

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS-UFGD  
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA-FACET  
MESTRADO EM QUÍMICA  
LABORATÓRIO DE CATÁLISE ORGÂNICA E BIOCATÁLISE-LACOB**

**JOSÉ MANUEL DA CRUZ TAVARES JUNIOR**

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE TIOÉTERES VIA REAÇÃO  
DE ACOPLAMENTO CRUZADO C-S EMPREGANDO UM  
CATALISADOR HETEROGÊNEO DE CÉRIO (III)**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA**

**DOURADOS/MS**

**2021**

**JOSÉ MANUEL DA CRUZ TAVARES JUNIOR**

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE TIOÉTERES VIA REAÇÃO  
DE ACOPLAMENTO CRUZADO C-S EMPREGANDO UM  
CATALISADOR HETEROGÊNEO DE CÉRIO (III)**

**ORIENTADOR: PROF. DR. NELSON LUÍS DE CAMPOS  
DOMINGUES**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Química da Universidade Federal  
da Grande Dourados como requisito parcial para  
obtenção do título de Mestre.**

**DOURADOS/MS**

**2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

T231s Tavares Junior, José Manuel Da Cruz

SÍNTESE DE DERIVADOS DE TIOÉTERES VIA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO  
CRUZADO C-S EMPREGANDO UM CATALISADOR HETEROGÊNEO DE CÉRIO (III)  
[recurso eletrônico] / José Manuel Da Cruz Tavares Junior. -- 2021.

Arquivo em formato pdf.

Orientador: Nelson Luís de Campos Domingues.

Dissertação (Mestrado em Química)-Universidade Federal da Grande Dourados, 2021.

Disponível no Repositório Institucional da UFGD em:

<https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio>

1. tioéter. 2. acoplamento cruzado. 3. cério. 4. dapsona. I. Domingues, Nelson Luís De Campos.  
II. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA / FACET**

**Termo de Aprovação**

Após a apresentação, arguição e apreciação pela banca examinadora foi emitido o parecer APROVADO, para a dissertação intitulada: **“Síntese de derivados de tioéteres via reação de acoplamento cruzado C-S empregando um catalisador heterogêneo de Cério (III)”**, de autoria de **José Manuel da Cruz Tavares Junior**, apresentada ao Programa de Mestrado em Química da Universidade Federal da Grande Dourados.

Prof. Dr. Nelson Luís de Campos Domingues (Orientador-UFGD)  
Presidente da Banca Examinadora

Profa. Dra. Sumbal Saba  
Membro Examinador (UFGD)

Prof. Dr. Alex Haroldo Jeller  
Membro Examinador (UEMS)

Dourados/MS, 28 de maio de 2021

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, por ter tido condições, das mais variadas formas, de chegar aonde cheguei e hoje estar em um ponto da minha vida em que um “José criança” jamais teria imaginado. Ele ficaria encantado com o que vivi, com os objetivos que alcancei e jamais fantasiaria que estas seriam suas próprias histórias.

Agradeço a minha vó Rita e aos meus pais Adriana e José, que apesar de não terem percepção do que se trata uma vida acadêmica, sempre procuraram me apoiar das mais diversas maneiras.

Agradeço aos meus irmãos, Bruno e Matheus, que de suas formas me apoiaram e espero ter a oportunidade de apoiá-los no futuro do mesmo modo. Também agradeço a minha prima e irmã de coração Raphaela, por toda torcida e apoio.

Agradeço aos familiares que sempre me apoiaram. Agradecimentos especiais para o pessoal da casa da Tia Laide e da Tia Mari.

Agradeço a minha namorada Nicole, por ter me amado e me aturado, nos meus melhores e piores dias desta jornada que foi este mestrado e espero ter você ao meu lado em inúmeras outras jornadas.

Agradeço aos momentos de companheirismo que meus amigos de universidade e laboratório me proporcionaram dentro e fora do campus universitário. Em especial para Marcos, Fausto e a dupla de Beas (Amaral e Fuzinato).

Agradeço ao meu grande amigo e orientador Professor Nelson, que me apoiou quando foi necessário apoiar, foi amigo quando precisou ser, foi orientador quando precisou ser e às vezes até cogitava ser pipoqueiro.

Agradeço a UFGD, que durante meus anos de graduação e pós-graduação me acolheu como estudante cedendo conhecimentos científicos e de vida de seus docentes e discentes.

Agradeço ao PPGQ-UFGD e a CAPES, pela estrutura do mestrado acadêmico e pela bolsa de estudo.

Agradeço a professora Sumbal e ao professor Alex, pelo aceite para serem membros da minha banca e avaliar minha dissertação.

E por último agradeço por ter vida e saúde para finalizar meu mestrado, nesses tempos sombrios que estão sendo a pandemia da COVID-19.

*“Não deixe o mar te engolir”*

*(Charlie Brown Jr.)*

*Dedico esta dissertação ao meu tio Nívio.  
Pois tenho certeza de onde ele estiver,  
estará orgulhoso da pessoa que me tornei.*

## RESUMO

As reações de acoplamento cruzado são consideradas uma poderosa estratégia para a formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo. Apesar da elegância das reações de acoplamento cruzado, devido à sua ampla aplicação de diferentes nucleófilos, como os de fonte calcogênicos, existem algumas dificuldades em sua realização. Em contrapartida a isto, as propriedades biológicas e medicinais dos compostos organocalcogênicos têm sido pesquisadas. Um dos grupos de organocalcogênicos que se destacam são os tioéteres, que podem ser formados a partir da reação de acoplamento cruzado C-S. O primeiro trabalho publicado sobre o acoplamento cruzado C-S foi descrito por Migita e colaboradores, utilizando um catalisador de paládio (0) para síntese de tioéteres. Em contraste, Nageswar e colaboradores relataram o primeiro trabalho para acoplamento cruzado C-S utilizando lantanídeos para a formação de tioéteres. Motivados pelo trabalho de Nageswar e coautores a respeito de acoplamento cruzado C-S utilizando lantanídeos, realizamos neste trabalho a reação de acoplamento cruzado para a formação de diversos derivados de tioéteres, utilizando o catalisador heterogêneo  $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$ ; um catalisador desenvolvido em nosso laboratório. Neste trabalho, os tioéteres foram sintetizados através de uma reação de acoplamento cruzado C-S, utilizando tiois e iodetos de arila, na presença do catalisador de cério (III). No desenvolvimento da síntese dos tioéteres foram determinados os parâmetros reacionais preferíveis para a obtenção do (4-nitrofenil)(fenil)sulfano, e após realizou-se a síntese de dezenove compostos derivados do tioéter padrão (com rendimentos de 15% a >99%), sendo todos purificados via cromatografia em coluna (quantidades apropriadas de hexano e acetato de etila) e devidamente caracterizados via FT-IR, RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$ . Posteriormente, verificou-se a possibilidade de reutilização do catalisador de cério em cinco ciclos reacionais, bem como foi realizada a síntese em grande escala de um precursor do fármaco Dapsona, sendo obtidos excelentes resultados para ambos estudos.

**Palavras-chave:** tioéter; acoplamento cruzado; cério; Dapsona.

## ABSTRACT

Cross-coupling reactions are considered a powerful strategy to form carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds. Despite the elegance of the cross-coupling reaction due to the wide application of different nucleophiles such as chalcogenides there are some drawbacks in its implementation. On the other hand, the biological and medicinal properties of organocalcogen compounds have been studied. One of the groups of organocalcogenic that stand out are the thioethers, which can be synthesized by C-S cross-coupling reaction. The first published report about C-S cross-coupling was described by Migita and co-authors using a palladium (0) catalyst for thioethers synthesis. In contrast, Nageswar and co-authors reported the first C-S cross coupling using lanthanides for the formation of thioethers. Motivated by the work of Nageswar and co-authors regarding C-S cross coupling using lanthanides, in this work we carried out the cross-coupling reaction for the formation of various thioethers derivatives using the heterogeneous catalyst  $[\text{Ce}(\text{L-Pro})_2]_2\text{Ox}$ , a catalyst developed in our laboratory. In this work, thioethers were synthesized through C-S cross-coupling reaction using thiols and aryl iodides, in the presence of the cerium (III) catalyst. In the development of thioethers synthesis, the preferred reaction parameters were determined for obtaining the (4-nitrophenyl)(phenyl)sulfane and after this, a set of nineteen compounds derived from the standard thioether was formed (yields from 15% to >99%), all of which were purified via column chromatography (appropriate quantities of hexane and ethyl acetate) and characterized via FT-IR,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR. Subsequently, the possibility of reusing the cerium catalyst in five reaction cycles was verified and a scale up synthesis of a precursor of the Dapsone drug was also carried out, excellent results were obtained for both studies.

**Keywords:** thioethers; cross coupling; cerium; Dapsone.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Tioéteres e outros compostos organossulfurados utilizados como fármacos. ....	18
<b>Figura 2:</b> Estrutura do catalisador $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$ . ....	19
<b>Figura 3:</b> Ciclo catalítico geral das reações de acoplamento cruzado. ....	21
<b>Figura 4:</b> Gráfico de medicamentos contendo enxofre liberados pelo FDA até dezembro de 2016. ....	28
<b>Figura 5:</b> Estrutura química do fármaco Vortioxetina. ....	28
<b>Figura 6:</b> Estrutura química do RN-18. ....	29
<b>Figura 7:</b> Estrutura química do fármaco Dapsona. ....	29
<b>Figura 8:</b> Estrutura química do fármaco Axitinibe. ....	30
<b>Figura 9:</b> Gráfico de energia para reações sem e com catalisadores. ....	30
<b>Figura 10:</b> Imagem de MEV para o catalisador $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$ em suporte de ouro. ....	37
<b>Figura 11:</b> Imagem de EDS para o catalisador $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$ em suporte de ouro. ....	37
<b>Figura 12:</b> Espectro de FT-IR obtido para o catalisador $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$ em pastilha de KBr. ....	38
<b>Figura 13:</b> Espectro de FT-IR obtido para o composto (4-nitrofenil)(fenil)sulfano em pastilha de KBr. ....	41
<b>Figura 14:</b> Espectro de RMN (300 MHz) de $^1H$ obtido para o composto (4-nitrofenil)(fenil)sulfano realizado em $CDCl_3$ . ....	42
<b>Figura 15:</b> Espectro de RMN (75 MHz) de $^{13}C$ obtido para o composto (4-nitrofenil)(fenil)sulfano realizado em $CDCl_3$ . ....	43
<b>Figura 16:</b> Rota sintética indicada para a obtenção do fármaco Dapsona. ....	50
<b>Figura 17:</b> Imagem de MEV para o catalisador $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$ após cinco ciclos reacionais em suporte de ouro. ....	52
<b>Figura 18:</b> Imagem de EDS para o catalisador $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$ após cinco ciclos reacionais em suporte de ouro. ....	52

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1:</b> Esquema geral das reações de acoplamento cruzado C-C.....	20
<b>Esquema 2:</b> Reação de acoplamento cruzado C-S de Migita e colaboradores.....	22
<b>Esquema 3:</b> Metodologia de acoplamento cruzado C-S desenvolvida por Santos e colaboradores.....	22
<b>Esquema 4:</b> Metodologia de acoplamento cruzado C-S desenvolvida por Panigrahi e colaboradores.....	23
<b>Esquema 5:</b> Metodologia de acoplamento cruzado C-S desenvolvida por Gómez-Benítez e colaboradores.....	24
<b>Esquema 6:</b> Metodologia de acoplamento cruzado C-S desenvolvida por Wang e colaboradores.....	24
<b>Esquema 7:</b> Reação de acoplamento cruzado C-C desenvolvida por Shenglof e colaboradores utilizando um sal de cério (III) como catalisador. ....	25
<b>Esquema 8:</b> Reação de acoplamento cruzado C-H intramolecular desenvolvida por Akondi e colaboradores utilizando Ce-MCM-41.....	26
<b>Esquema 9:</b> Reação de acoplamento cruzado C-N desenvolvida por Bhattacharjee e colaboradores utilizando um sal de lantânio como catalisador. ....	26
<b>Esquema 10:</b> Reação de acoplamento cruzado C-S desenvolvida por Nageswar e colaboradores utilizando óxido de lantânio (III) como catalisador heterogêneo. ....	27
<b>Esquema 11:</b> Reações de Kabachnik-Fields utilizando $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$ como catalisador heterogêneo.....	32
<b>Esquema 12:</b> Síntese <i>one-pot</i> de 2,3-dihidroquinazolin4(1 <i>H</i> )-onas utilizando $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$ como catalisador heterogêneo. ....	32
<b>Esquema 13:</b> Síntese do catalisador $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$ . ....	34
<b>Esquema 14:</b> Síntese geral dos tioéteres. ....	35
<b>Esquema 15:</b> Síntese do precursor da Dapsona (4-((4-nitrofenil)tio)anilina).....	36
<b>Esquema 16:</b> Estudo reacional de solvente e quantidade molar de catalisador. ....	39
<b>Esquema 17:</b> Estudo reacional da equivalência molar de tiol.....	40
<b>Esquema 18:</b> Metodologia estabelecida para a formação dos tioéteres. ....	44
<b>Esquema 19:</b> Mecanismo proposto para a síntese dos tioéteres via reação de acoplamento cruzado C-S. ....	48

**Esquema 20:** Síntese em maior escala para a formação do precursor do fármaco Dapsona (4-((4-nitrofenil)tio)anilina). ..... 49

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Estudo reacional de solvente e quantidade molar de catalisador. ....	39
<b>Tabela 2:</b> Estudo reacional da equivalência molar de tiol.....	40
<b>Tabela 3:</b> Biblioteca de compostos derivada de tioéter. ....	44
<b>Tabela 4:</b> Estudo de reutilização do $[\text{Ce}(\text{L-Pro})_2]_2\text{Oxa}$ . ....	51

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCD	Cromatografia de Camada Delgada
CMD	<i>Concerted Metalation-Deprotonation</i> ou Metalação-Deprotonação Concertada
d	Dupleto
DMA	Dimetilacetamida
DMEDA	1,2-Dimetiletilenodiamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dtbbpy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butil-2,2'-dipiridil
EDS	<i>Energy-Dispersive X-ray Spectroscopy</i> ou Espectroscopia por Energia Dispersiva
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FT-IR	<i>Fourier-transform infrared spectroscopy</i> ou Infravermelho por transformada de Fourier
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> ou Vírus da Imunodeficiência Humana
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
LACOB	Laboratório de Catálise Orgânica e Biocatálise
m	Multipleto
MCM-41	<i>Mobil Composition of Matter N°. 41</i>
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
N	Normal
PPGQ	Programa de Pós Graduação em Química
ppm	Parte por milhão
RMN	Espectroscopia por ressonância magnética nuclear
T. A.	Temperatura Ambiente
TBHP	<i>tert</i> -Butil hidroperóxido

THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TS	<i>Transition State</i> ou Estado de Transição
$\delta$	Deslocamento químico

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	17
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	20
2.1 Reações de Acoplamento Cruzado .....	20
2.2 Reações de Acoplamento Cruzado C-S .....	21
2.3 Reações de Acoplamento Cruzado com Lantanídeos .....	24
2.4 Compostos Organossulfurados .....	27
2.5 Catalisadores Heterogêneos .....	30
2.6 Utilização do catalisador $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$ .....	31
3. OBJETIVOS.....	33
3.1 Objetivo Geral.....	33
3.2 Objetivos Específicos .....	33
4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL .....	34
4.1. Síntese do catalisador $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$ .....	34
4.2 Síntese geral dos derivados de tioéteres .....	34
4.3 Síntese do precursor da Dapsona (4-((4-nitrofenil)tio)anilina) .....	35
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	37
5.1 Caracterização do catalisador $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$ .....	37
5.2 Padronização da síntese do (4-nitrofenil)(fenil)sulfano.....	38
5.3 Caracterização do composto (4-nitrofenil)(fenil)sulfano .....	41
5.4 Biblioteca de Compostos .....	44
5.5 Mecanismo proposto para a síntese dos tioéteres via reação de acoplamento cruzado C-S .....	47
5.6 Síntese do precursor da Dapsona (4-((4-nitrofenil)tio)anilina) em maior escala .....	49
5.7 Recuperação e Reutilização do catalisador heterogêneo $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$ .....	50
6. CONCLUSÃO .....	54
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
8. ANEXOS.....	63

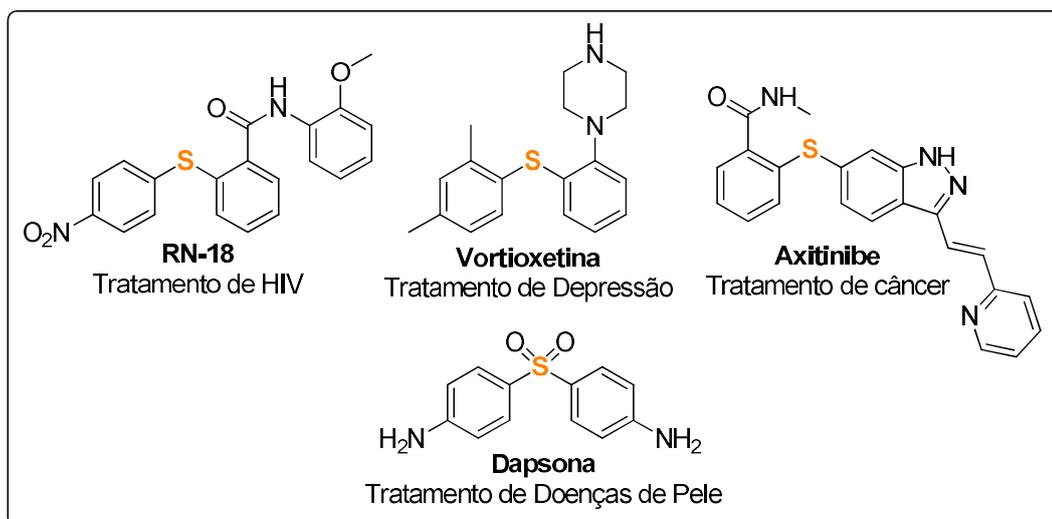
## 1. INTRODUÇÃO

As reações de acoplamento cruzado são consideradas uma poderosa estratégia para a formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo [1-3]. Este tipo de reação mudou drasticamente a forma como os químicos orgânicos sintetizam uma grande variedade de compostos orgânicos [4]. Para que uma reação de acoplamento cruzado aconteça, é necessário que se tenha um composto organometálico e um eletrófilo orgânico (compostos de haletos ou pseudo-haletos) na presença de um catalisador metálico [5-10], sendo em sua grande maioria à base de paládio. Em razão destes fatores, vários sistemas catalíticos eficientes foram desenvolvidos para as reações de acoplamento cruzado, buscando melhorias ao longo do tempo desde os seus primeiros relatos [11-19].

Apesar da possibilidade da ampla aplicação de diferentes nucleófilos nas reações de acoplamento cruzado, como os derivados de fenóis, tiois e selenois, existem certas dificuldades nessas reações, como por exemplo condições drásticas para os procedimentos e também o “envenenamento” dos catalisadores utilizados (principalmente para as espécies com nucleófilos de enxofre) [4].

Em contrapartida, nas últimas décadas as propriedades biológicas e medicinais dos compostos organocalcogênicos têm sido amplamente pesquisadas, e derivados destes compostos vêm apresentando propriedades interessantes, como por exemplo, antioxidantes, antimicrobianas, antitumorais, anti-inflamatórias e antivirais [20-24]. Uma das classes de compostos organocalcogênicos que se destaca atualmente é a classe dos tioéteres, os quais podem ser utilizados como blocos de construção das moléculas biológicas e terapêuticas [25-26]. Os compostos organossulfurados, como os tioéteres ou outros que possuem um precursor sendo um tioéter, estão presentes em fármacos em diversas áreas da saúde (**Figura 1**), como no tratamento de HIV [27-28], de depressão [29], de câncer [30-32], de doenças de pele (por exemplo, lepra) [33] e entre outras.

**Figura 1:** Tioéteres e outros compostos organossulfurados utilizados como fármacos.



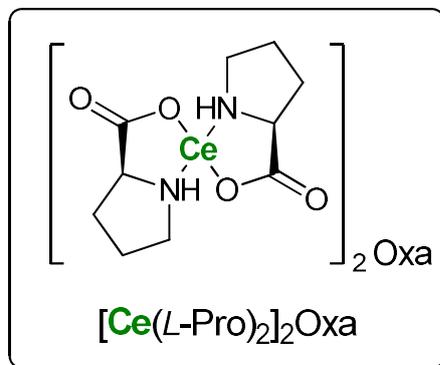
(Fonte: Compilação do Autor)

Uma das metodologias mais utilizadas para a síntese de tioéteres é a reação de acoplamento cruzado C-S, sendo o primeiro trabalho publicado sobre o acoplamento cruzado do tipo C-S descrito por Migita e colaboradores em 1978 [34-35]. Neste, os autores utilizaram  $[Pd(PPh_3)_4]$  como catalisador para a preparação de sulfetos de arila. O catalisador de paládio (0) utilizado neste trabalho é um catalisador eficiente e amplamente utilizado nas reações de acoplamento cruzado. No entanto, metais como paládio, irídio, ródio e rutênio são metais de transição caros e geralmente tóxicos [36]. Em contraste com os trabalhos que fazem menção dos catalisadores metálicos das séries 4d e 5d, Nageswar e colaboradores [37] relataram o primeiro trabalho para o acoplamento cruzado C-S utilizando lantanídeos. Nesse procedimento, os autores descreveram a síntese de tioéteres utilizando haletos de arila e tiois, e como catalisador heterogêneo, utilizaram o óxido de lantânio (III). Além de demonstrar a eficiência do catalisador, os autores comprovaram que era possível recuperar e reutilizar o catalisador em até quatro ciclos reacionais.

Desta forma, motivados pelo trabalho de Nageswar e coautores a respeito de acoplamento cruzado C-S utilizando lantanídeos, foi realizada neste trabalho a reação de acoplamento cruzado para a formação de diversos derivados de tioéteres, utilizando um catalisador de cério (III) econômico, fácil de manusear e reutilizável. Este catalisador trata-se do  $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$  (**Figura 2**), um catalisador heterogêneo desenvolvido em nosso laboratório, o qual já provou sua eficiência em diversos tipos de reação, como Kabachnik-Fields

[38], síntese de pirazóis [39], síntese *one-pot* de 2,3-dihidroquinazolin4(1*H*)-onas [40] e em síntese de vinilamidas [41].

**Figura 2:** Estrutura do catalisador  $[\text{Ce}(\text{L-Pro})_2]_2\text{Oxa}$ .



(Fonte: Silva e colaboradores [38])

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

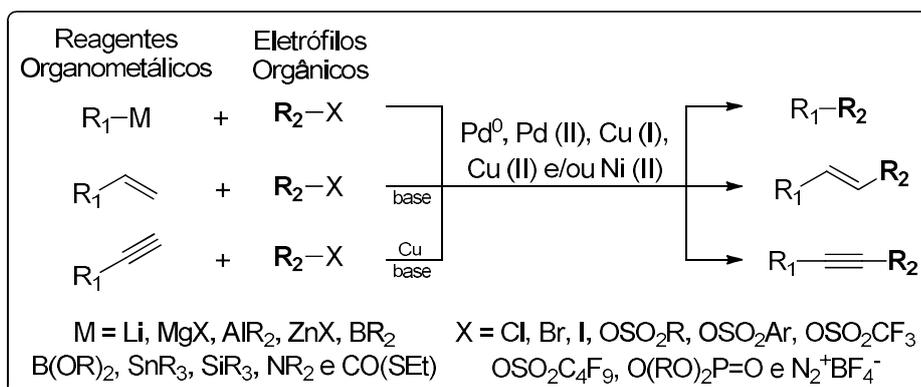
### 2.1 Reações de Acoplamento Cruzado

Sempre houve uma crescente necessidade por compostos orgânicos que possuam aplicabilidade. Exemplos incluem a busca de novos medicamentos que possam curar o câncer e outras doenças; a indústria eletrônica busca compostos que, em determinadas condições, possam emitir luz; e a indústria agrícola busca substâncias que protejam as sementes e lavouras contra as mais diversas doenças e pragas [42].

Neste contexto, em meados do século XX, umas das soluções encontradas para esta necessidade de se desenvolver novas metodologias para formação de ligações, as reações de acoplamento cruzado ascenderam na comunidade científica, metodologia esta que lança mão de catalisadores metálicos contendo níquel, cobre e principalmente paládio [11-19].

Dentre as reações de acoplamento cruzado, as que mais se destacam são: Heck, Negishi, Suzuki, Stille, Kumada, Sonogashira. Cada uma dessas reações possui suas particularidades, no que tange ao tipo de reagentes de partida e catalisador metálico utilizado, porém se assemelham na busca da formação da ligação C-C [42]. O **Esquema 1** apresenta de uma forma geral o que são as reações de acoplamento cruzado C-C.

**Esquema 1:** Esquema geral das reações de acoplamento cruzado C-C.

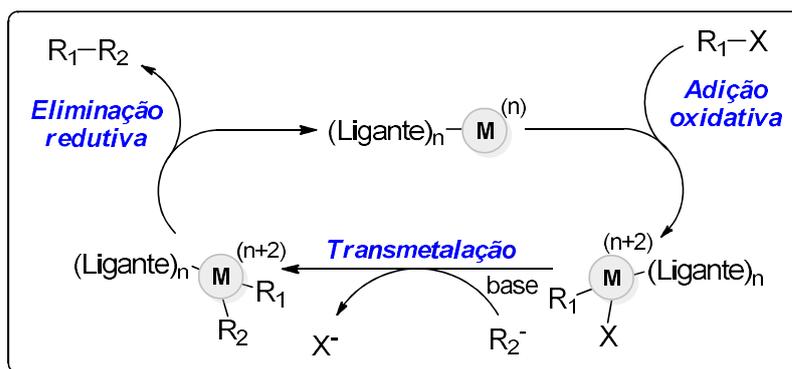


(Fonte: Brocksom e colaboradores [42])

As reações de acoplamento cruzado consistem em três etapas fundamentais, sendo a primeira delas, a adição oxidativa, na qual o eletrófilo é adicionado ao catalisador metálico, proporcionando a alteração do estado de oxidação do átomo metálico central; a segunda etapa trata-se da transmetalção, em que ocorre a troca de ligantes do catalisador, geralmente com o

auxílio de uma base, no qual um grupo de saída (haleto ou pseudo-haleto) é substituído do átomo central devido à adição do reagente organometálico; e a última etapa se trata da formação do produto de interesse, denominada de eliminação redutiva, na qual ocorre o acoplamento e posterior eliminação do produto pretendido, sendo o catalisador restituído ao seu número de oxidação original. Essas etapas descritas anteriormente são demonstradas na **Figura 3**.

**Figura 3:** Ciclo catalítico geral das reações de acoplamento cruzado.



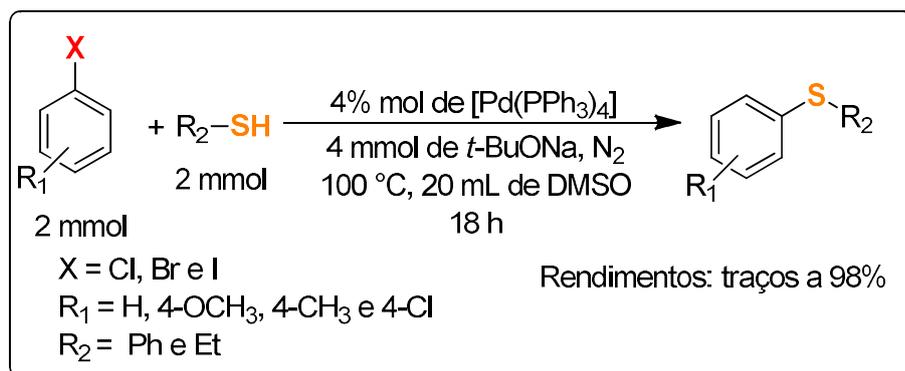
(Fonte: Compilação do Autor)

Para ratificar a grandeza da efetividade das reações de acoplamento cruzado para a ciência como um todo, foram laureados com o prêmio Nobel de Química em 2010, os cientistas Richard Frederick Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki pelas contribuições dos pesquisadores para o avanço da química com as reações de acoplamento cruzado [43].

## 2.2 Reações de Acoplamento Cruzado C-S

A primeira descrição de uma reação de acoplamento cruzado do tipo C-S foi reportada no ano de 1978 por Migita e colaboradores [34-35]. Os autores obtiveram uma série de tioéteres nas condições apresentadas no **Esquema 2**.

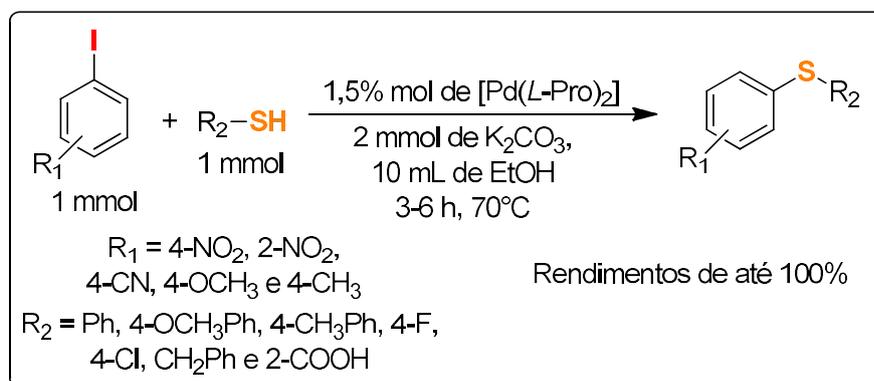
**Esquema 2:** Reação de acoplamento cruzado C-S de Migita e colaboradores.



(Fonte: Migita e colaboradores [35])

Após décadas de desenvolvimento das reações de acoplamento cruzado do tipo C-S e apesar de suas dificuldades [4], as mesmas foram metodologicamente aprimoradas. Recentes avanços na área de síntese orgânica permitiram o desenvolvimento e aplicação de diferentes catalisadores, aumentando a eficiência da reação e permitindo a reutilização do catalisador em demais ciclos reacionais. Neste sentido, Santos e colaboradores em 2017 publicaram um artigo, no qual é possível observar a presença de um catalisador heterogêneo de paládio [44]. A metodologia desenvolvida é apresentada no seguinte **Esquema 3**.

**Esquema 3:** Metodologia de acoplamento cruzado C-S desenvolvida por Santos e colaboradores.



(Fonte: Santos e colaboradores [44])

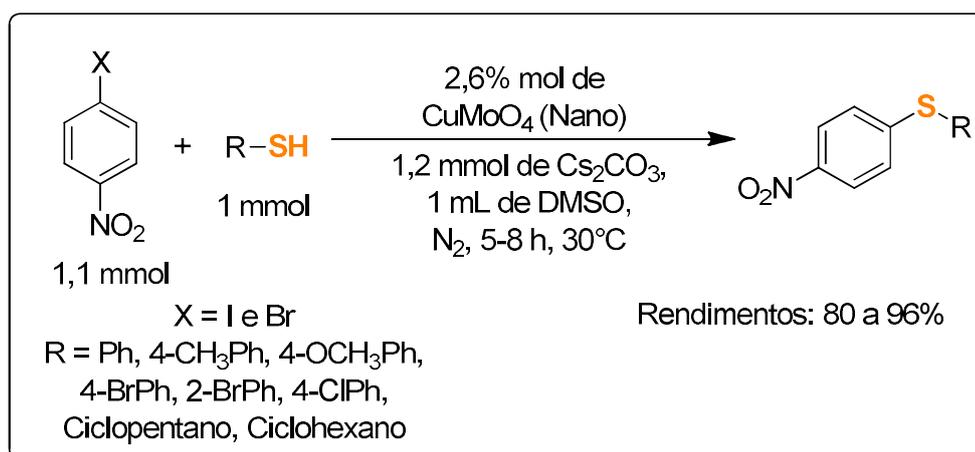
É importante destacar alguns pontos relevantes deste trabalho. O primeiro é a metodologia eficaz, sustentável e ambientalmente correta que foi desenvolvida; o segundo é de que se trata de um trabalho desenvolvido em nosso laboratório (LACOB); e por último, que durante o trabalho foi sintetizado o precursor do RN-18 (91% de rendimento) e o próprio

composto RN-18 (60% de rendimento). Além disso, o catalisador utilizado foi recuperado e pôde ser reutilizado sem perda de eficiência em até cinco ciclos reacionais.

Como pôde ser visto as reações de acoplamento cruzado C-S são uma ótima ferramenta para a síntese de tioéteres e em virtude disto há sempre novos estudos sobre desenvolvimento metodológico com as variadas individualidades.

Em recente estudo publicado por Panigrahi e colaboradores em 2019 <sup>[45]</sup>, os autores utilizaram nanopartículas de cobre (II) dopadas com molibdênio para a síntese de tioéteres. No estudo é interessante destacar que foram desenvolvidas três diferentes metodologias para a síntese de tioéteres, porém é apresentada somente uma delas no **Esquema 4**; e também se desenvolveu uma metodologia sintética que utiliza uma temperatura relativamente baixa, considerando a grande maioria dos trabalhos de acoplamento cruzado C-S.

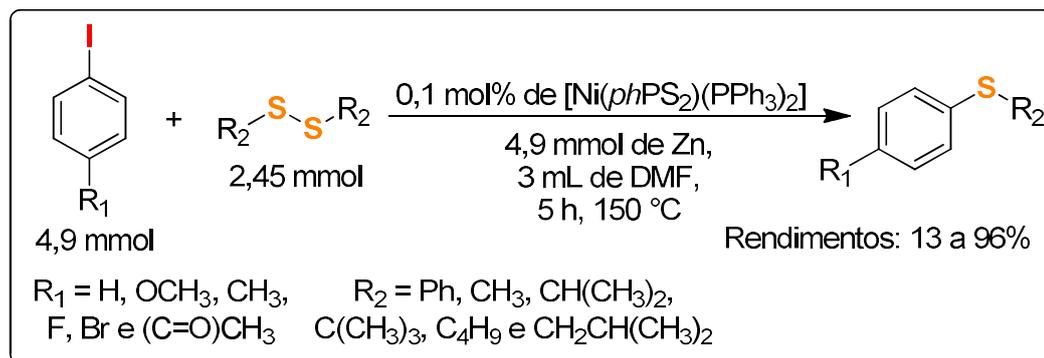
**Esquema 4:** Metodologia de acoplamento cruzado C-S desenvolvida por Panigrahi e colaboradores.



(Fonte: Panigrahi e colaboradores <sup>[45]</sup>)

Outro grande avanço relacionado ao desenvolvimento de novas metodologias para a reação de acoplamento cruzado C-S é a fonte de enxofre utilizada. O artigo publicado em 2018, por Gómez-Benítez e colaboradores, apresenta a síntese de uma série de complexos de níquel e avalia a capacidade catalítica dos complexos em uma reação de acoplamento cruzado C-S utilizando como fonte de enxofre dissulfetos orgânicos <sup>[7]</sup>. A metodologia empregada pelos autores para a síntese dos tioéteres é apresentada a seguir no **Esquema 5**.

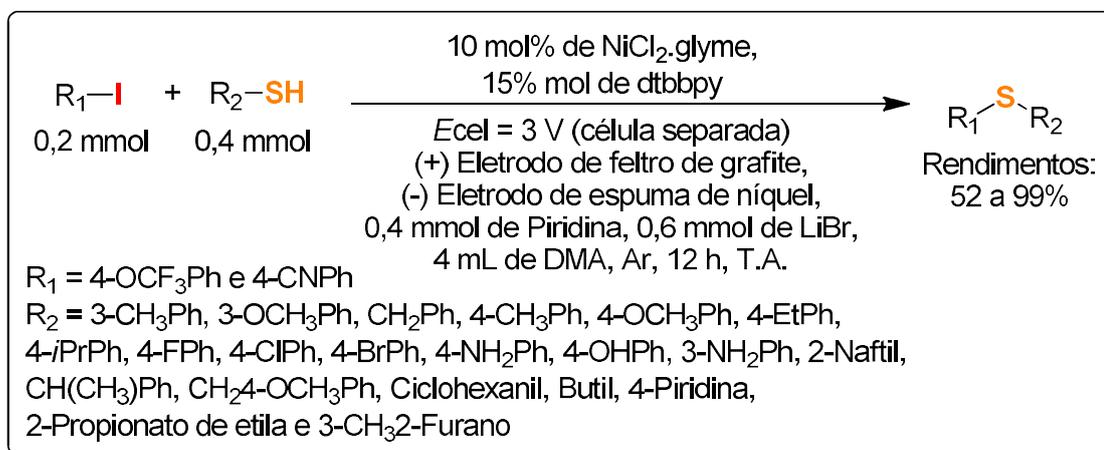
**Esquema 5:** Metodologia de acoplamento cruzado C-S desenvolvida por Gómez-Benítez e colaboradores.



(Fonte: Gómez-Benítez e colaboradores <sup>[7]</sup>)

Um procedimento que também se destaca nos últimos anos para as reações de acoplamento cruzado C-S é a utilização de metodologias eletroquímicas na síntese de diversos compostos. Tendo isto em vista, Wang e colaboradores em 2019 <sup>[46]</sup>, utilizaram um eletrodo grafite/níquel e um catalisador de níquel para promover diversos exemplares de tioéteres com bons rendimentos (**Esquema 6**).

**Esquema 6:** Metodologia de acoplamento cruzado C-S desenvolvida por Wang e colaboradores.



(Fonte: Wang e colaboradores <sup>[46]</sup>)

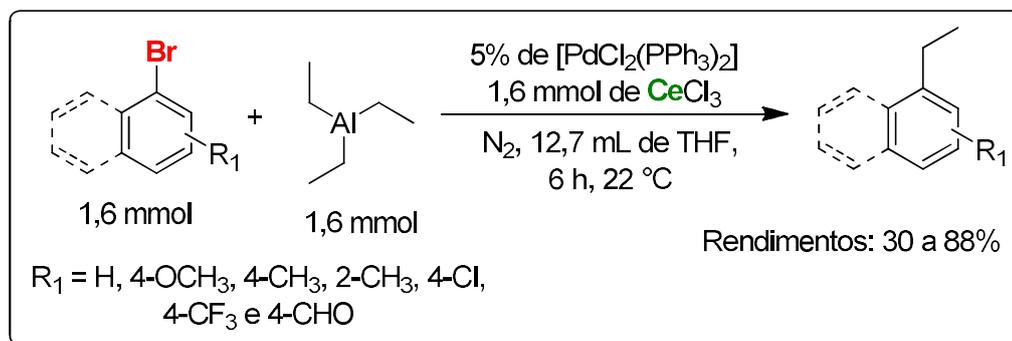
### 2.3 Reações de Acoplamento Cruzado com Lantanídeos

Os lantanídeos fazem parte da família das terras raras e ocupam posições únicas na tabela periódica, exibindo interessantes propriedades, como: magnéticas, ópticas e catalíticas; em razão dessas propriedades acabam se tornando elementos de importância crescente <sup>[47-48]</sup>.

A disponibilidade de lantanídeos a preços mais acessíveis facilita o seu uso e aplicações em química. Muito progresso foi alcançado recentemente na química de coordenação de lantanídeos e no uso de reagentes ou catalisadores à base de lantanídeos [48].

Como catalisadores de reações de acoplamento cruzado, os lantanídeos são pouco explorados, entretanto quando bem utilizados são deveras efetivos. O primeiro trabalho apresentado neste trabalho, envolvendo reações de acoplamento cruzado utilizando lantanídeos como catalisadores é o de Shenglof e colaboradores em 2003 [49], no qual os autores utilizaram-se de um sal de cério (III) como um catalisador auxiliar regioseletivo para a formação de ligações C-C (**Esquema 7**).

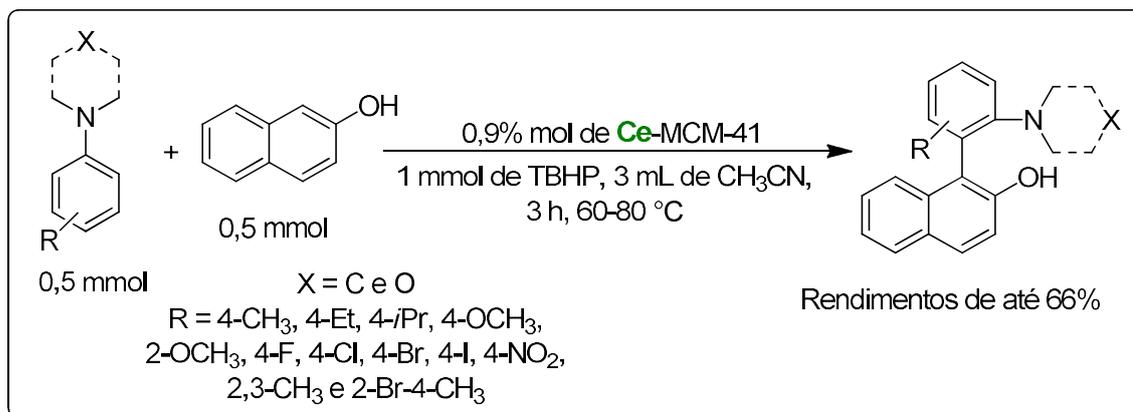
**Esquema 7:** Reação de acoplamento cruzado C-C desenvolvida por Shenglof e colaboradores utilizando um sal de cério (III) como catalisador.



(Fonte: Shenglof e colaboradores [49])

A fim de se obter uma nova metodologia para uma reação de acoplamento cruzado do tipo C-H intramolecular para a obtenção de biarilas assimétricas, Akondi e colaboradores em 2012 [50], incorporaram o lantanídeo cério à uma peneira molecular mesoporosa (MCM-41) para utilizar como catalisador. Os autores obtiveram bons resultados para as sínteses das biarilas não simétricas (**Esquema 8**).

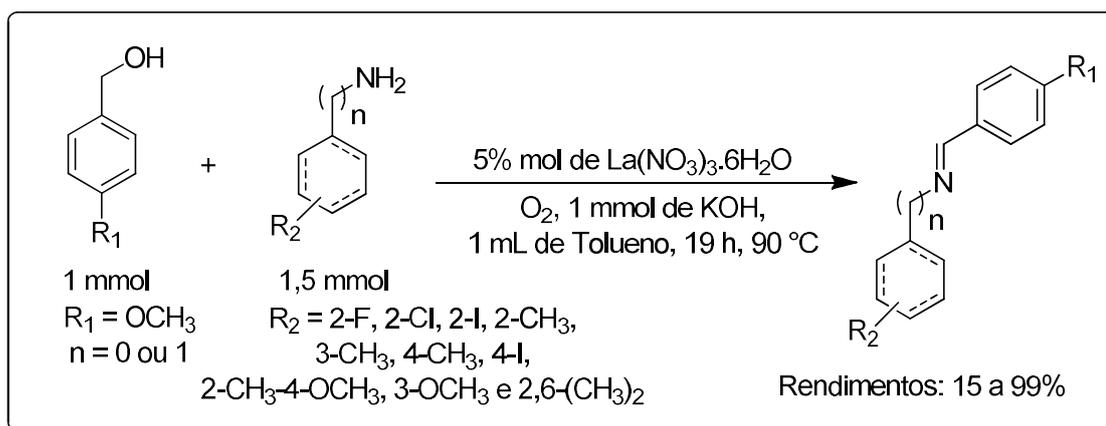
**Esquema 8:** Reação de acoplamento cruzado C-H intramolecular desenvolvida por Akondi e colaboradores utilizando Ce-MCM-41.



(Fonte: Akondi e colaboradores <sup>[50]</sup>)

Outro trabalho no qual foi desenvolvida uma metodologia de reação de acoplamento cruzado utilizando lantanídeos foi o de Bhattacharjee e colaboradores em 2016 <sup>[51]</sup>, no qual os autores reportaram a formação de ligações C-N através da adição de múltiplas aminas ao álcool benzílico, utilizando um sal de lantânio (**Esquema 9**). Entretanto, apesar de ser considerada uma reação de acoplamento cruzado pelos autores, os mesmos no trabalho afirmam que o mecanismo não está totalmente claro.

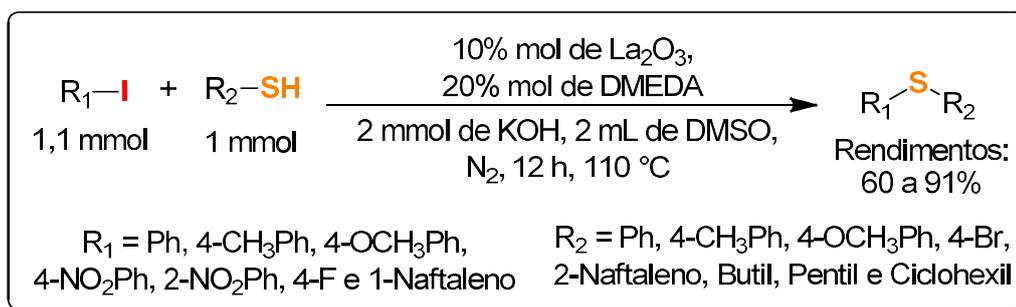
**Esquema 9:** Reação de acoplamento cruzado C-N desenvolvida por Bhattacharjee e colaboradores utilizando um sal de lantânio como catalisador.



(Fonte: Bhattacharjee e colaboradores <sup>[51]</sup>)

Nageswar e colaboradores em 2009 reportaram a primeira reação de acoplamento cruzado C-S utilizando lantanídeo como catalisador <sup>[37]</sup>. Para a formação dos tioéteres de interesse, foi escolhido pelos autores o óxido de lantânio (III) como catalisador heterogêneo, sendo possível este ser retirado do meio reacional ao final da reação e ser reutilizado em outro ciclo reacional (**Esquema 10**).

**Esquema 10:** Reação de acoplamento cruzado C-S desenvolvida por Nageswar e colaboradores utilizando óxido de lantânio (III) como catalisador heterogêneo.

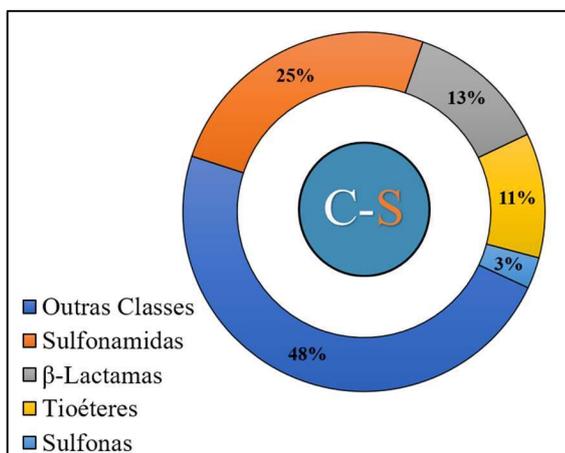


(Fonte: Nageswar e colaboradores <sup>[37]</sup>)

## 2.4 Compostos Organossulfurados

Dentre todos os compostos organossulfurados, a classe mais conhecida e utilizada mundialmente é a família das penicilinas, que possuem um anel  $\beta$ -lactâmico como principal característica. Porém, as  $\beta$ -lactamas, dentre os fármacos contendo o átomo de enxofre, representam somente 13% dos medicamentos liberados pelo FDA, de um total de duzentas e oitenta e cinco moléculas, sendo vencidas somente pelas classes das sulfonamidas com 25% e praticamente empatados com as classes dos tioéteres com 11% e as sulfonas que apresentam 3% deste total (**Figura 4**) <sup>[52]</sup>. Dentre os compostos que contém um átomo de enxofre, serão destacados quatro que possuem uma estrutura final ou uma estrutura precursora, que pode ser alcançada através da síntese de um tioéter proveniente de uma reação de acoplamento cruzado C-S.

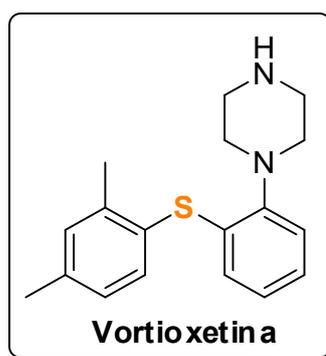
**Figura 4:** Gráfico de medicamentos contendo enxofre liberados pelo FDA até dezembro de 2016.



(Fonte: Scott & Njardarson [52])

O primeiro apresentado é pertencente aos grupos dos tioéteres e se trata da Vortioxetina (**Figura 5**). Este medicamento foi primeiramente sintetizado pelos laboratórios da empresa farmacêutica dinamarquesa Lundbeck em 2011, tendo a sua eficácia comprovada através de diversos testes biológicos para o tratamento de transtorno depressivo maior [29]. Sua primeira aprovação global foi obtida somente dois anos após sua descoberta, em 2013 [53], sendo este um fármaco descoberto recentemente.

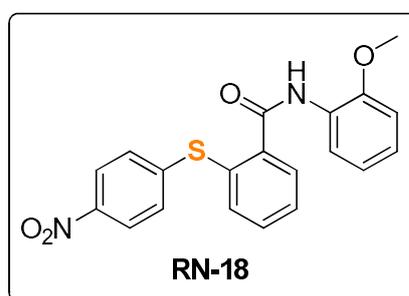
**Figura 5:** Estrutura química do fármaco Vortioxetina.



(Fonte: Compilação do Autor)

O segundo apresentado é o RN-18 (**Figura 6**), que também se trata de um tioéter. Este não se refere ainda como um fármaco propriamente dito, mas sim um potencial fármaco, pois ainda está em fase de estudos. Entretanto o composto mostrou-se como um potente inibidor do vírus do HIV em testes biológicos [27-28] e possui artigos que buscam melhorar sua rota sintética [44].

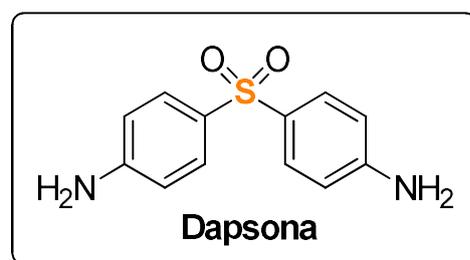
**Figura 6:** Estrutura química do RN-18.



(Fonte: Compilação do Autor)

O terceiro composto se trata do fármaco Dapsona (**Figura 7**), que pertence à classe das sulfonas, e que podem ser facilmente obtidos através da oxidação do enxofre dos tioéteres <sup>[33]</sup>. A mesma apresenta uma estrutura simétrica e relativamente simples, comparada aos outros compostos organossulfurados citados acima, e se trata do composto mais antigo citado neste trabalho, sendo sintetizada pela primeira vez em 1908 e testada biologicamente somente em 1937 <sup>[54]</sup>. A Dapsona é usada para o tratamento de doenças infecciosas (como a malária), doenças inflamatórias e também doenças de pele (como a lepra/hanseníase) <sup>[54]</sup>.

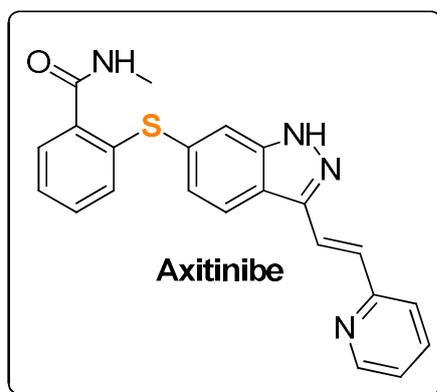
**Figura 7:** Estrutura química do fármaco Dapsona.



(Fonte: Compilação do Autor)

Por último, mas não menos importante apresento o fármaco Axitinibe (**Figura 8**), um fármaco desenvolvido pela indústria farmacêutica Pfizer e foi aprovado pelo FDA em janeiro de 2012 <sup>[30]</sup>. O mesmo se trata de um potente inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e atualmente têm sido o principal medicamento para o tratamento de carcinomas de células renais <sup>[31]</sup>. Um fato interessante de se ressaltar é que atualmente, existem duas rotas sintéticas de Axinitibe, que se utilizam de reações de acoplamento cruzado, desenvolvida pela Pfizer <sup>[32]</sup>.

**Figura 8:** Estrutura química do fármaco Axitinibe.

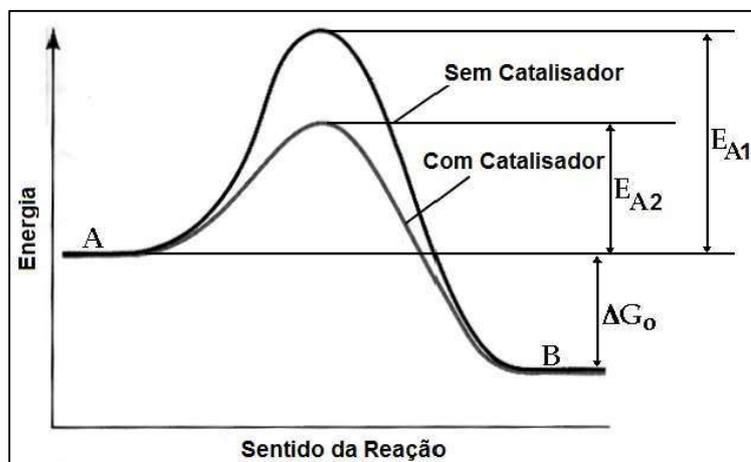


(Fonte: Compilação do Autor)

## 2.5 Catalisadores Heterogêneos

A utilização de catalisadores nas reações químicas tem como objetivo aumentar a velocidade de reação pela diminuição da energia de ativação (**Figura 9**), atuando diretamente no mecanismo reacional <sup>[55-56]</sup>. Em virtude disto, a catálise se trata de um campo importante da química, com cerca de 90% dos processos químicos envolvendo catalisadores em pelo menos uma de suas etapas, sendo que atualmente por razões ambientais, a catálise se faz mais importante do que antes, pois se constitui como uma das principais medidas adotadas pelas empresas para se obter processos mais sustentáveis e eficientes <sup>[57]</sup>.

**Figura 9:** Gráfico de energia para reações sem e com catalisadores.



(Fonte: Cordeiro e colaboradores <sup>[56]</sup>)

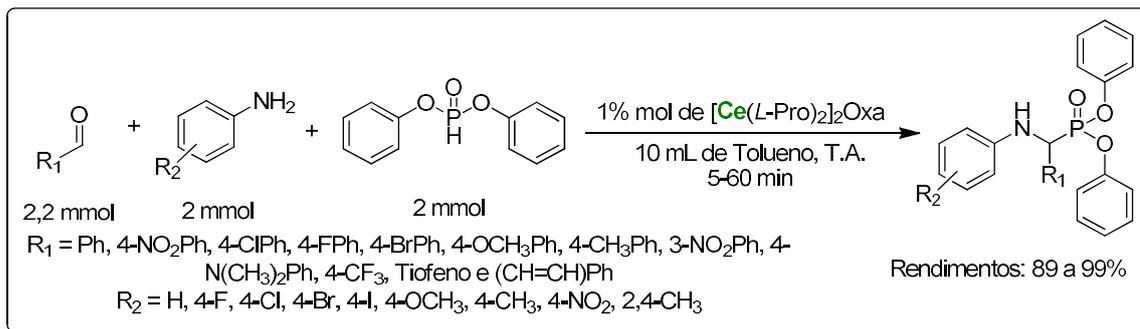
Um exemplo de catálise utilizado em processos industriais é a catálise heterogênea, na qual se utilizam de catalisadores que se encontra em uma fase distinta que os demais reagentes de partida [58], sendo estes catalisadores classificados como catalisadores heterogêneos. Como dito anteriormente, a catálise heterogênea com o auxílio dos catalisadores heterogêneos é bastante empregada pelas indústrias, em razão de que a maioria destes sólidos são resistentes a temperaturas elevadas, possibilitando uma gama de operações. Outra justificativa para se utilizar esse tipo de catalisador é que não se faz necessário o uso de etapas extras para separá-lo das fases, gerando então a possibilidade de reutilizá-lo com a massa recuperada do catalisador, sendo este motivo, uma grande vantagem comparada com a catálise homogênea [55].

A catálise heterogênea por se tratar de um tópico com diretrizes ambientais e sustentáveis, inúmeros grupos de pesquisas utilizam desta linha de pesquisa para o desenvolvimento de diversas metodologias sintéticas para a formação dos mais diversos compostos orgânicos. Sendo um destes grupos de pesquisas o LACOB, nosso grupo de pesquisa, que já se utilizou de catalisadores metálicos heterogêneos a base de cério [38-41], paládio [44], zinco [59-60] e cobalto [61] para a síntese de diversos compostos, obtendo bons resultados com estes catalisadores e sendo alguns destes reutilizados com eficiência nas sínteses propostas.

## 2.6 Utilização do catalisador [Ce(L-Pro)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>Oxa

A síntese e caracterização do catalisador heterogêneo [Ce(L-Pro)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>Oxa foi primeiramente descrita por Silva e colaboradores em 2016 [38] (**Esquema 11**). Neste trabalho, os autores utilizaram o catalisador para realizar reações de Kabachnik-Fields e foi possível observar a possibilidade de reutilização do catalisador, tendo em vista que este foi reutilizado em mais três ciclos reacionais obtendo-se bons rendimentos.

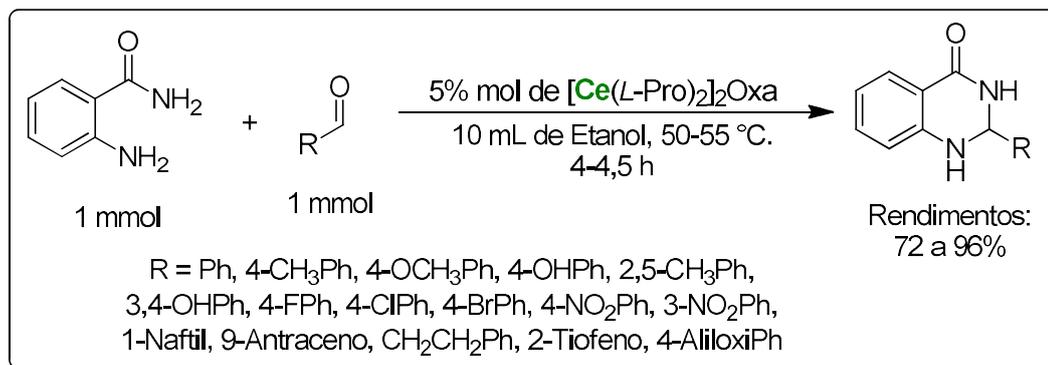
**Esquema 11:** Reações de Kabachnik-Fields utilizando  $[\text{Ce}(\text{L-Pro})_2]_2\text{Oxa}$  como catalisador heterogêneo.



(Fonte: Silva e colaboradores [38])

Após a primeira publicação utilizando o catalisador  $[\text{Ce}(\text{L-Pro})_2]_2\text{Oxa}$ , foram desenvolvidas outras metodologias sintéticas utilizando este mesmo catalisador, como por exemplo, síntese de pirazóis [39], síntese *one-pot* de 2,3-dihidroquinazolin4(1*H*)-onas (**Esquema 12**) [40] e síntese de vinilamidas [41], provando assim ser um catalisador versátil em vários tipos de reação, e também eficiente no quesito reutilização, pois na síntese de pirazóis e na síntese *one-pot* de 2,3-dihidroquinazolin4(1*H*)-onas, o catalisador obteve bons resultados para o processo de reutilização, em até três ciclos reacionais.

**Esquema 12:** Síntese *one-pot* de 2,3-dihidroquinazolin4(1*H*)-onas utilizando  $[\text{Ce}(\text{L-Pro})_2]_2\text{Oxa}$  como catalisador heterogêneo.



(Fonte: Katla e colaboradores [40])

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

◆ Desenvolver uma metodologia sintética econômica e eficaz para a obtenção dos derivados de tioéteres empregando um catalisador heterogêneo de cério (III).

#### 3.2 Objetivos Específicos

◆ Obter uma biblioteca de compostos derivados de tioéteres, utilizando diversos tiois e iodetos de arilas;

◆ Propor um mecanismo plausível para a formação de tioéteres via reação de acoplamento cruzado C-S;

◆ Sintetizar precursores de fármacos e pré-fármacos;

◆ Averiguar a metodologia sintética desenvolvida para uma síntese em grande escala, para uma possível aplicação industrial;

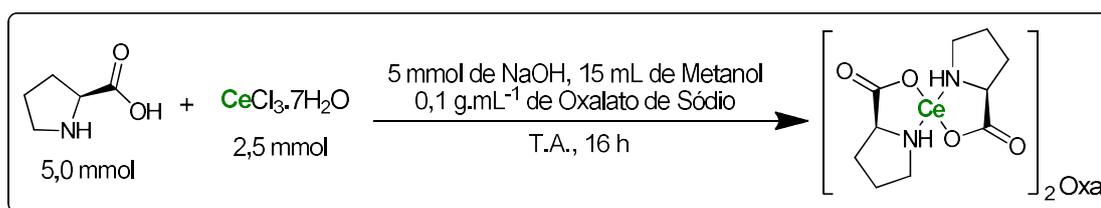
◆ Verificar a capacidade de recuperação e reutilização do  $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$  em demais ciclos reacionais.

## 4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### 4.1. Síntese do catalisador $[\text{Ce}(\text{L-Pro})_2]_2\text{Oxa}$

Para a síntese do catalisador  $[\text{Ce}(\text{L-Pro})_2]_2\text{Oxa}$  (**Esquema 13**), utilizou-se o procedimento descrito por Silva e colaboradores em 2016 <sup>[38]</sup>. Em um balão reacional foram adicionados 5,0 mmol de *L*-Prolina em 15 mL de metanol e 5,0 mmol de hidróxido de sódio dissolvido em 3 mL de água e a mistura reacional foi agitada por 10 minutos em temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados 2,5 mmol de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  dissolvidos em 1 mL de água, e esta mistura reacional foi agitada por um período de 16 horas em temperatura ambiente. Decorrido este tempo, foi adicionado  $0,1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$  de um agente precipitante, no caso oxalato de sódio. O sólido obtido, após a inserção do agente precipitante, foi filtrado à vácuo, lavado com metanol e seco à temperatura ambiente. Ao final obteve-se um rendimento de 92%.

**Esquema 13:** Síntese do catalisador  $[\text{Ce}(\text{L-Pro})_2]_2\text{Oxa}$ .

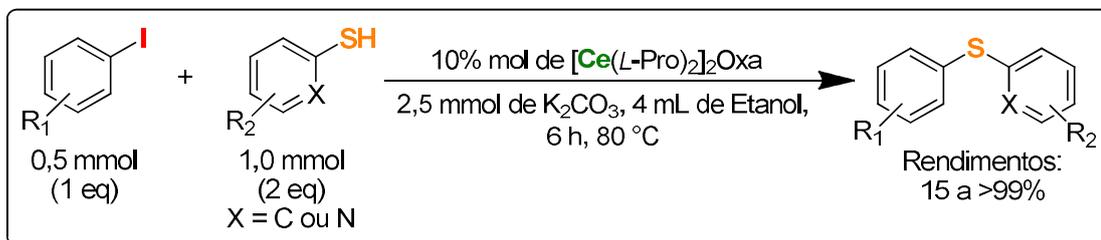


### 4.2 Síntese geral dos derivados de tioéteres

A síntese dos derivados de tioéteres (**Esquema 14**) foi realizada em um tubo reacional contendo 0,5 mmol de diversos iodetos de arila, 1,0 mmol de diversos tiois substituídos, 2,5 mmol de carbonato de potássio, 10 % mol de  $[\text{Ce}(\text{L-Pro})_2]_2\text{Oxa}$  e 4 mL de etanol. Esta mistura foi agitada por um período reacional de 6 horas em uma temperatura de  $80 \text{ }^\circ\text{C}$ . Utilizou-se da técnica de CCD, utilizando eluentes apropriados para cada tioéter e revelado sob sublimação de iodo para monitorar o progresso das reações. Ao final do tempo reacional, o catalisador foi filtrado e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com água destilada e clorofórmio (2 x 20 mL) e foi utilizado sulfato de sódio como agente secante. Em seguida, o solvente foi removido novamente sob pressão reduzida e o produto de interesse foi purificado utilizando cromatografia em coluna em sílica gel com quantidades apropriadas de

hexano e acetato de etila. Foram ao final obtido uma faixa de bons rendimentos de 15 a >99% para os tioéteres sintetizados.

**Esquema 14:** Síntese geral dos tioéteres.

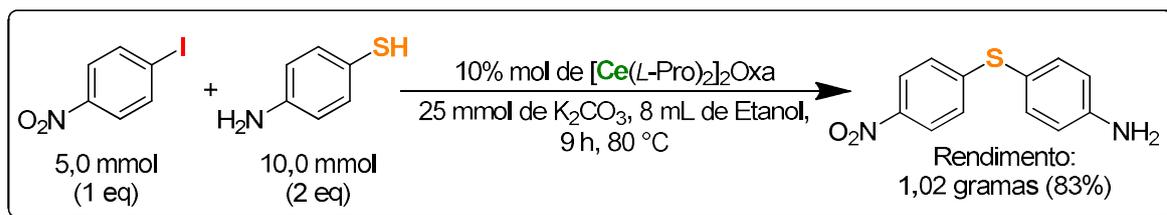


Entretanto, quando foram utilizados substituintes de ácidos carboxílicos (ácido 2-iodobenzoico e ácido tiosalicílico), outro processo para a finalização das reações foi conduzido. Assim, logo após a retirada do catalisador, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e foi adicionada água destilada gelada na mistura reacional, seguido de uma acidificação usando uma solução 5 N de ácido clorídrico, obtendo-se assim um precipitado. Este precipitado foi filtrado da solução aquosa e lavado múltiplas vezes com éter de petróleo. O precipitado foi recristalizado com etanol, obtendo o produto final de interesse.

### 4.3 Síntese do precursor da Dapsona (4-((4-nitrofenil)tio)anilina)

A síntese para o precursor da Dapsona (4-((4-nitrofenil)tio)anilina) (**Esquema 15**), foi realizada em grande escala, sendo realizada em um balão reacional adicionando-se 5,0 mmol de 1-iodo-4-nitrobenzeno e 10,0 mmol de 4-aminotiofenol em 8 mL de etanol, além de 25 mmol de carbonato de potássio na presença de 10% mol de  $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$ . A mistura reacional foi agitada por um período reacional de 9 horas em uma temperatura de 80 °C. Utilizou-se da técnica de CCD e eluente 7:3 (hexano:acetato de etila), revelado sob sublimação de iodo para monitorar o progresso da reação. Ao final do tempo reacional, o catalisador foi filtrado e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com água destilada e clorofórmio (2 x 20 mL) e foi utilizado sulfato de sódio como agente secante. Em seguida o solvente foi removido novamente e o produto de interesse foi purificado utilizando cromatografia em coluna em sílica gel com quantidades apropriadas de hexano e acetato de etila.

**Esquema 15:** Síntese do precursor da Dapsona (4-((4-nitrofenil)tio)anilina).

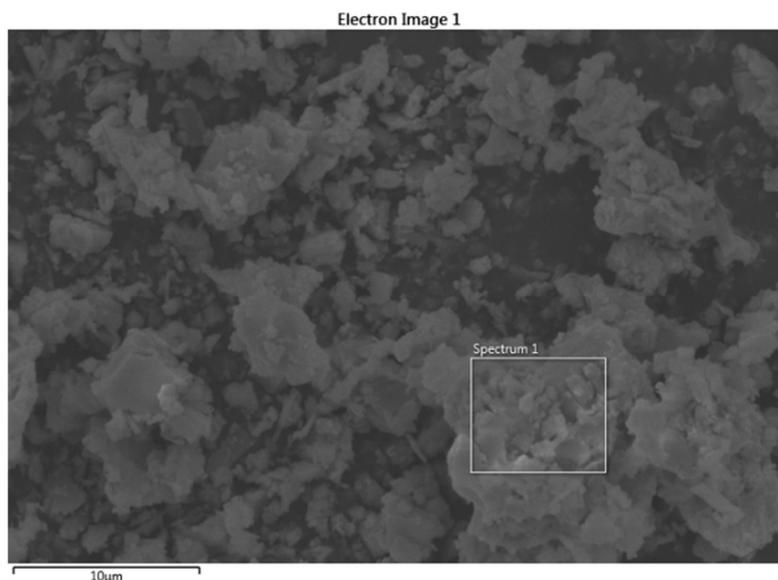


## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

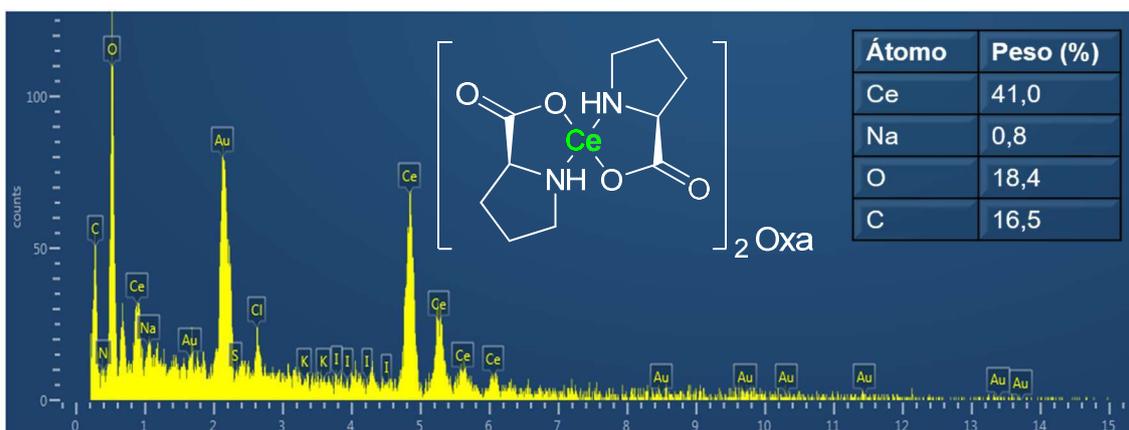
### 5.1 Caracterização do catalisador $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$

Após a síntese do catalisador de cério (III), denominado  $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$ , este foi submetido às análises de Microscopia Eletrônica de Varredura (**Figura 10**) e Espectroscopia de Energia Dispersiva (**Figura 11**), obtendo os resultados a seguir.

**Figura 10:** Imagem de MEV para o catalisador  $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$  em suporte de ouro.



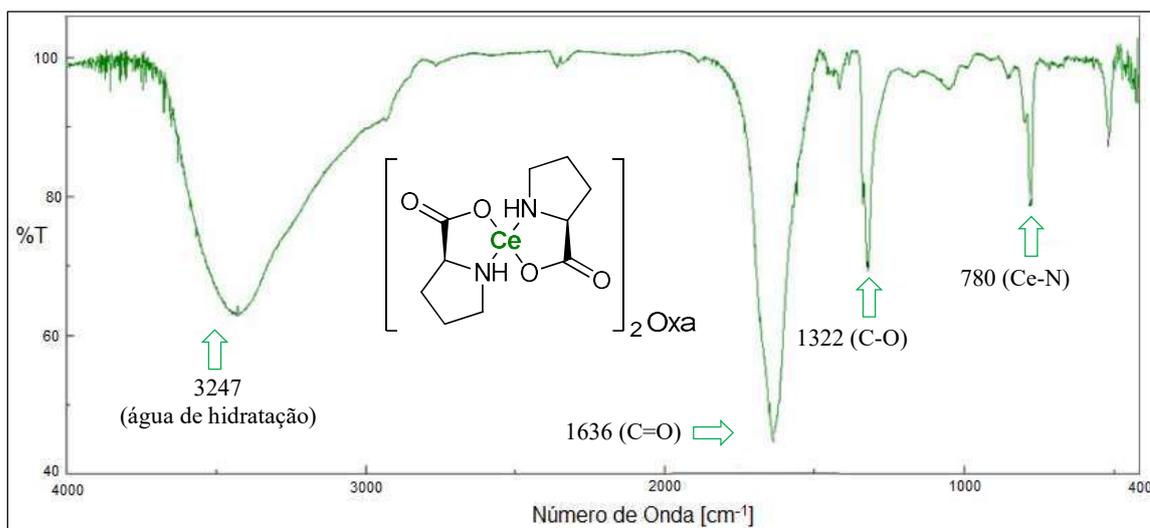
**Figura 11:** Imagem de EDS para o catalisador  $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$  em suporte de ouro.



Utilizando tais técnicas mencionadas acima, foi possível então ter o conhecimento da morfologia do catalisador via MEV, sendo um sólido amorfo e poroso (**Figura 10**), e também

conhecimento dos átomos presentes, (Cério, Sódio, Oxigênio, Carbono e Nitrogênio (em pequena presença)) via EDS (**Figura 11**), com suas devidas proporções na amostra analisada do catalisador. Após este resultado, o catalisador foi também submetido à uma análise de FT-IR, no qual se obteve o seguinte espectro (**Figura 12**).

**Figura 12:** Espectro de FT-IR obtido para o catalisador  $[\text{Ce}(\text{L-Pro})_2]_2\text{Oxa}$  em pastilha de KBr.



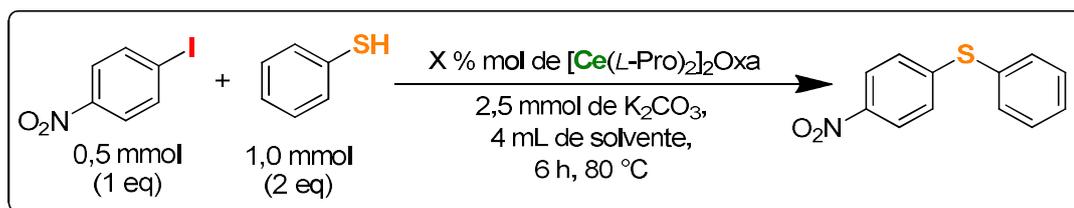
Analisando as informações contidas no espectro de infravermelho, pôde-se observar as seguintes bandas em ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3247 (referente as moléculas de água de hidratação do catalisador), 1636 (estiramento C=O), 1322 (estiramento C-O) e 780 (estiramento Ce-N).

Com esses resultados, foi possível determinar a estrutura do catalisador de interesse, e além disso, o espectro obtido de FT-IR e as imagens obtidas de MEV e EDV foram comparados com as análises de outros artigos <sup>[38-41]</sup>, estando em conformidade em todos os casos.

## 5.2 Padronização da síntese do (4-nitrofenil)(fenil)sulfano

Sintetizado e caracterizado o catalisador de cério, o mesmo foi aplicado na reação de acoplamento cruzado C-S. Inicialmente, foi feito um estudo de otimização das condições reacionais ideais para a reação de acoplamento cruzado C-S. Assim, primeiramente foi utilizada uma metodologia que se utilizam dos mesmos reagentes de partida do trabalho de Santos e colaboradores <sup>[44]</sup> (**Esquema 16**), variando somente os solventes e a quantidade molar do catalisador, obtendo-se os seguintes resultados (**Tabela 1**).

**Esquema 16:** Estudo reacional de solvente e quantidade molar de catalisador.



**Tabela 1:** Estudo reacional de solvente e quantidade molar de catalisador.

Entrada	Catalisador (X %mol)	Solvente	Rendimento (%)
1	-	Etanol	30
2	5	Etanol	80
3	7,5	Etanol	90
4	10	Etanol	>99
5	10	H <sub>2</sub> O	91
6	10	Tolueno	35

Inicialmente, observa-se com os experimentos realizados que as reações realizadas em solventes polares levaram aos melhores rendimentos, visto que os melhores rendimentos foram obtidos em etanol e água. Destaca-se, portanto, a **Entrada 1**, que foi realizada sem a presença do catalisador e alcançou-se um rendimento de 30%. Este resultado demonstra que há a formação do produto de interesse por outra rota sintética, no caso uma  $S_NAr$ , em virtude da presença de um eletrófilo com um grupo nitro em posição *-para*; que favorece este tipo de reação. Entretanto, o solvente etanol faz o papel inverso do eletrófilo, não favorecendo uma reação  $S_NAr$ , devido a solvatação do nucleófilo de enxofre, explicando assim o rendimento obtido.

Nas **Entrada 2, 3 e 4**; é possível observar a eficácia do catalisador, visto que com somente 5% mol do catalisador (**Entrada 2**) obteve-se um bom rendimento de 80%. Além disso, observa-se uma crescente exponencial quando adicionado uma maior quantidade de catalisador (**Entradas 3 e 4**), alcançando rendimentos de 90% e >99%, respectivamente.

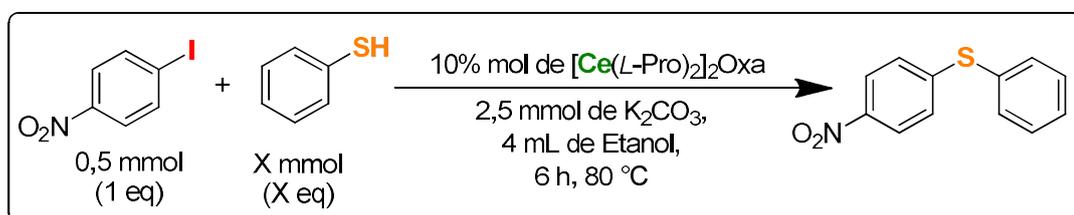
Após a obtenção dos resultados da reação para o solvente etanol, testou-se a reação em outros dois solventes, sendo eles água (**Entrada 5**) e tolueno (**Entrada 6**); e foram observados rendimentos de 91% e 35%, respectivamente, o que prova a hipótese de obtenção de melhores rendimentos para a reação em solventes polares. Contudo, quando se compara os resultados

obtidos em solventes polares nas **Entradas 4** (etanol) e **5** (água), é observável uma preferência ao etanol, sendo então a **Entrada 4**, escolhida como a melhor condição reacional para a obtenção do (4-nitrofenil)(fenil)sulfano.

Entretanto, em todas as reações realizadas, exceto para a **Entrada 1**, foi possível verificar a presença de um importante subproduto, no caso o 1,2-difenildissulfano (dissulfeto orgânico). O subproduto foi caracterizado por diferença de ponto de fusão obtendo uma faixa de 59-62 °C para o sólido formado e sendo reportado na literatura como 59-61 °C [62], sendo possível então afirmar que se trata do dissulfeto. Este subproduto é proveniente de uma reação paralela do tiol, interagindo com o catalisador em sua fase inicial, porém este dado mecanístico será explorado mais adiante neste trabalho.

Desta forma, a fim de estudar a equivalência molar de tiol, sendo assim possível observar se o efeito da formação do dissulfeto na reação é um fator preponderante para a formação dos tioéteres, foram realizados três experimentos com diferentes equivalências molares de tiol (**Esquema 17**), utilizando as condições da **Entrada 4** da **Tabela 1**. Os resultados podem ser observados na **Tabela 2**.

**Esquema 17:** Estudo reacional da equivalência molar de tiol.



**Tabela 2:** Estudo reacional da equivalência molar de tiol.

Entrada	Tiol (mmol)	Rendimento (%)
1	0,5 (1,0 eq)	40
2	0,75 (1,5 eq)	78
3	1,0 (2,0 eq)	>99

Considerando os resultados obtidos na **Tabela 2**, é possível observar que a equivalência molar de tiol se faz importante para a reação, pois quanto menor a equivalência molar de tiol na reação, e por consequência a quantidade de formação de dissulfeto, menor a quantidade de produto de interesse formada ao final da reação.

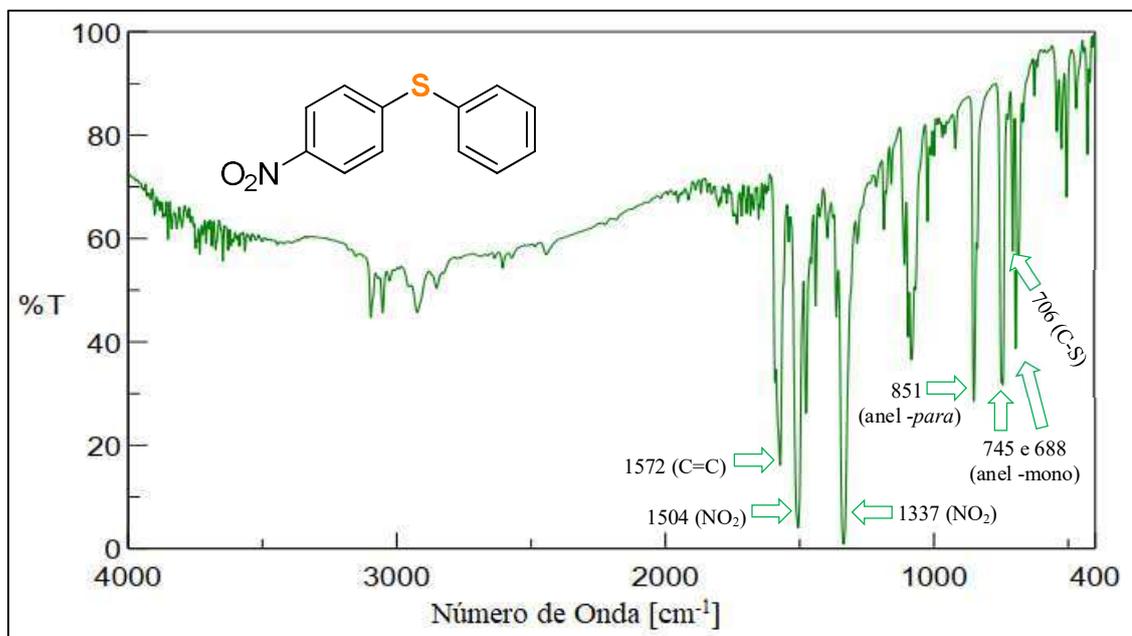
Também foram realizados experimentos para se observar a influência da equivalência molar de base para a síntese do tioéter padrão, entretanto foi observado que foi somente obtido o composto de interesse quando se utilizou no mínimo 2,5 mmol (5 equivalentes) de carbonato de potássio, sendo então necessários essa quantidade considerável de base para a formação do tioéter.

Assim, com todas as informações obtidas nas **Tabelas 1 e 2**, e com o estudo de equivalência molar de base, foi possível chegar à conclusão de que a melhor condição reacional para a formação dos tioéteres foi estabelecida como sendo: 10% mol de  $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$ , etanol como solvente, dois equivalentes de tiol e cinco equivalentes de base; fora os outros parâmetros já estabelecidos (tempo reacional e temperatura).

### 5.3 Caracterização do composto (4-nitrofenil)(fenil)sulfano

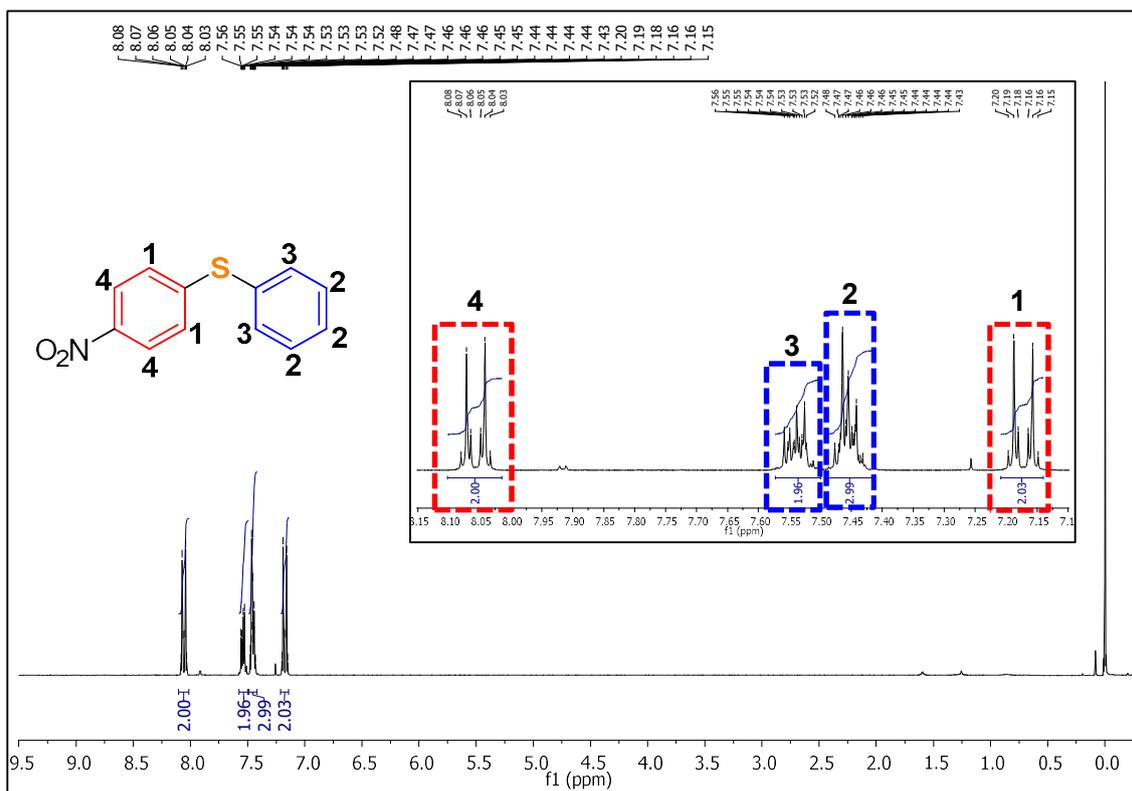
Sendo concretizado os melhores parâmetros reacionais para a síntese do tioéter padrão, buscou-se a confirmação da formação do produto de interesse por meio de três técnicas de caracterização: FT-IR e RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$ . O espectro obtido pela técnica de FT-IR está apresentado na **Figura 13**.

**Figura 13:** Espectro de FT-IR obtido para o composto (4-nitrofenil)(fenil)sulfano em pastilha de KBr.



Realizando a análise deste espectro de infravermelho, pôde-se observar as seguintes bandas em ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1572 (deformação axial C=C de anel aromático), 1504 (estiramento assimétrico do grupo  $-\text{NO}_2$ ), 1337 (estiramento simétrico do grupo  $-\text{NO}_2$ ), 851 (deformação angular de anel aromático *para*-substituído), 745 e 688 (deformação angular de anel aromático mono substituído), 706 (deformação axial C-S de tioéteres aromáticos). Sendo identificadas as bandas de interesse do composto analisado, partiu-se para uma técnica de caracterização mais robusta para a comprovação do tioéter, no caso a técnica de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Na **Figura 14** está apresentado o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido para o (4-nitrofenil)(fenil)sulfano.

**Figura 14:** Espectro de RMN (300 MHz) de  $^1\text{H}$  obtido para o composto (4-nitrofenil)(fenil)sulfano realizado em  $\text{CDCl}_3$ .

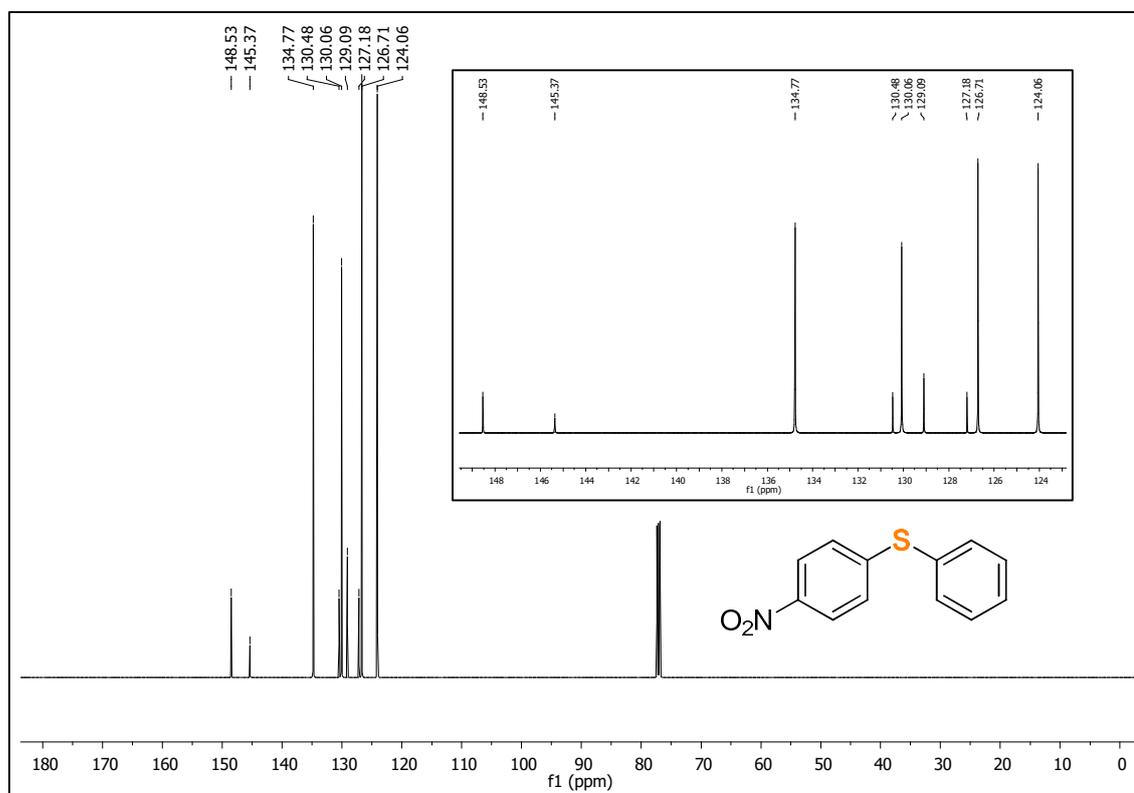


Através da análise do RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$ , pôde-se finalmente confirmar a formação do composto de interesse por meio dos seguintes deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de  $^1\text{H}$  em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), sendo: 7,15-7,20 (d,  $^3J= 9,10$  Hz, 2H) referente aos dois hidrogênios mais blindados do anel aromático destacado em coloração vermelha (1); 7,43-7,48 (m, 3H) referente aos três hidrogênios mais blindados do anel

aromático destacado em coloração azul (2); 7,52-7,56 (m, 2H) referentes aos dois hidrogênios mais desblindados do anel aromático destacado em coloração azul (3) e por fim; 8,03-8,08 (d,  $^3J=9,10$  Hz, 2H) referente aos dois hidrogênios mais desblindados do anel aromático destacado em coloração vermelha (4).

Para finalizar o processo de caracterização, foi realizada a análise de RMN de  $^{13}\text{C}$ , conforme **Figura 15**.

**Figura 15:** Espectro de RMN (75 MHz) de  $^{13}\text{C}$  obtido para o composto (4-nitrofenil)(fenil)sulfano realizado em  $\text{CDCl}_3$ .

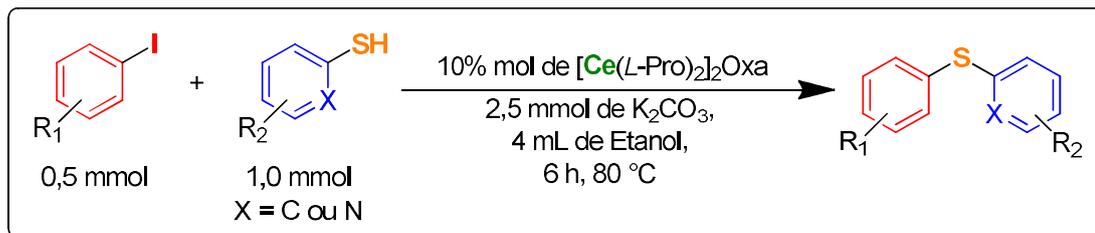


Conforme observado na **Figura 15**, nota-se a presença de sinais nos seguintes deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de  $^{13}\text{C}$  em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS): 124,0, 126,7, 127,5, 129,0, 130,0, 130,4, 134,7, 145,3, 148,5, sendo todos os picos de carbonos observados na região proveniente de carbonos aromáticos. Com as três técnicas realizadas e utilizando suas informações em conjunto, chegou-se à conclusão de que a estrutura imaginada para o tioéter se provou correta. Tendo esta confirmação, sucedeu-se com a metodologia desenvolvida para a formação de diversos tioéteres, sendo possível, produzir um conjunto destes compostos.

## 5.4 Biblioteca de Compostos

Com a confirmação do produto de interesse realizada, seguiu-se então para a formação de uma biblioteca de compostos derivada do tioéter padrão utilizando a metodologia estabelecida anteriormente e destacada no **Esquema 18**.

**Esquema 18:** Metodologia estabelecida para a formação dos tioéteres.



Com a metodologia apresentada acima, foi possível obter o tioéter padrão (**I**) já sintetizado anteriormente e mais dezoito derivados do tioéter padrão (**II a XIX**), sendo que suas estruturas e rendimentos podem ser observados na **Tabela 3** abaixo.

**Tabela 3:** Biblioteca de compostos derivada de tioéter.

 <b>I</b> = >99%	 <b>II</b> = 90%	 <b>III</b> = 97%	 <b>IV</b> = 71%
 <b>V</b> = 80%	 <b>VI</b> = >99%	 <b>VII</b> = 88%	 <b>VIII</b> = 89%
 <b>IX</b> = 96%	 <b>X</b> = 82%	 <b>XI</b> = 75%	 <b>XII</b> = 33%
 <b>XIII</b> = 31%	 <b>XIV</b> = 65%	 <b>XV</b> = >99%	 <b>XVI</b> = 86%
	 <b>XVII</b> = 36%	 <b>XVIII</b> = 55%	 <b>XIX</b> = 15%

Sintetizada a biblioteca de compostos, é possível discutir alguns aspectos, acerca de rendimentos em relação aos substituintes, e também alguns indícios do mecanismo da reação. Analisando como um todo, foi obtida uma série de dezenove compostos com uma faixa de rendimentos de 15% a >99%, que pode ser considerada uma boa faixa de rendimento, visto que se tratam dos mais diferentes substituintes. Visto este detalhe, analisou-se separadamente alguns compostos. Inicialmente, destacam-se os compostos **I** e **II**, que possuem somente uma diferenciação na posição do grupo nitro (-NO<sub>2</sub>) e, devido ao impedimento estérico que o nitro em posição *orto* proporciona, leva o tioéter **II** a um leve decréscimo de rendimento de >99% para 90%, ainda que o efeito retirador de elétron seja mais pronunciado na posição *orto*. Assim, pode-se sugerir que o efeito estérico é mais importante que o efeito eletrônico retirador de carga.

Os compostos sintetizados **III** a **IX**, se tratam de compostos que possuem substituintes doadores de elétrons no tiol, o que ocasiona em um aumento de rendimento, visto que a faixa de rendimentos para estes compostos variou entre 71-99%. Analisado os compostos **III**, **IV** e **V** que possuem o mesmo grupo substituinte (-OCH<sub>3</sub>), entretanto em posições diferentes, foi visto que para a posição *para* se obteve o maior rendimento (97%), e o composto **V** apresentou um leve decréscimo de rendimento (80%) decorrente, novamente, do impedimento estérico que o grupo metóxi apresenta por estar em posição *orto*. Já quando o grupo metóxi está na posição *meta*, um bom rendimento de 71% foi obtido, sendo o menor rendimento para o grupo metóxi. Tal fato pode ser explicado pela influência do grupo metóxi nessa devida posição que, apesar de ser um grupo doador de elétrons, acaba atuando como um desativante do anel, e assim, diminuindo a nucleofilicidade do enxofre <sup>[63]</sup>. Todavia, ainda com este efeito contrário, obteve-se um bom rendimento para esse derivado.

O trio de compostos **VI**, **VII** e **VIII** apresentam a mesma substituição entre si, porém, neste caso com uma ou duas substituições pelo grupo (-CH<sub>3</sub>). Analisando os dados, foi observada uma pequena variação de rendimentos, de 88% a >99%, sendo o composto **VI**, o de maior rendimento alcançado. Também foi observado o mesmo comportamento de decréscimo de rendimento quando o tiol apresenta uma substituição *orto*, tendo um rendimento de 88% para o composto **VII**. Foi constatado também que uma dissubstituição de grupos metilas, em posição *para*- e *orto*- (composto **VIII**), levou a um rendimento de 89%, não sendo observado uma influência tão grande da dissubstituição frente ao composto **VII**, que apresenta somente uma substituição em *orto*.

O último composto que apresenta uma substituição que possui um grupo doador de elétrons, se trata do composto **IX**, que se esperava um bom rendimento visto os resultados discutidos anteriormente, pois se trata de um grupamento doador de elétrons, no caso amina (-NH<sub>2</sub>), em posição *para*. Para este substituinte, alcançou-se um rendimento excelente de 96%, sendo este um composto de destaque visto que o mesmo pode ser um precursor do medicamento Dapsona [33]. Cabe nesse momento citar que há uma regioseletividade para o tipo de acoplamento cruzado, visto que o átomo de nitrogênio também poderia dar origem à reação de acoplamento C-N. Todavia, não foi observado o acoplamento cruzado C-N, sendo exclusivamente o acoplamento cruzado C-S obtido.

Os compostos sintetizados de **X** a **XIII**, possuem grupos substituintes retiradores de elétrons no anel proveniente do tiol. Os compostos **X** e **XI** possuem a mesma substituição, no caso o halogênio cloro, entretanto são isômeros de posição. Para estes foi observado o mesmo efeito proveniente do impedimento estérico do grupo na posição *orto*-, obtendo um rendimento de 82% para o cloro em posição *para* e 75% para o cloro em posição *orto*. Quando trocado este halogênio para flúor em posição *para*, foi observado um decréscimo acentuado no rendimento para o composto **XII**, e obteve-se somente 33% de rendimento. Este resultado é explicado pelo fato de que o flúor é mais eletronegativo do que o cloro, e por consequência mais retirador de elétrons por efeito indutivo, desativando assim o anel aromático e tornando-o menos nucleofílico. O composto **XIII** apresentou um rendimento de 31%, uma vez que se utilizou o grupamento nitro (-NO<sub>2</sub>) no tiol, sendo o mesmo um grupo fortemente desativante, tornando-se assim um nucleófilo ruim para este tipo de reação, visto o rendimento obtido.

Ainda utilizando-se do grupo nitro no anel do iodeto de arila, foram obtidos mais dois compostos **XIV** e **XV**. Foi observado um bom rendimento de 65% para o composto **XIV**, que apresenta um anel piridina ligado ao enxofre como nucleófilo, e para o composto **XV**, que se trata do precursor da molécula bioativa RN-18 [27-28], se alcançou um rendimento excelente, maior do que 99%. A fim de se estudar o efeito do grupo nitro presente no iodeto de arila, sintetizou-se um composto similar ao **XV**, todavia sem a presença de nenhum grupo no iodeto de arila (composto **XVI**), o qual apresentou um leve decréscimo de rendimento (86%).

A fim de estudar o efeito da influência do grupamento nitro no anel do iodeto de arila, foram sintetizados mais três compostos, **XVII**, **XVIII** e **XIX**, utilizando substituintes diferentes de nitro no iodeto de arila. Assim, foi observado que quando se utilizou o substituinte ácido

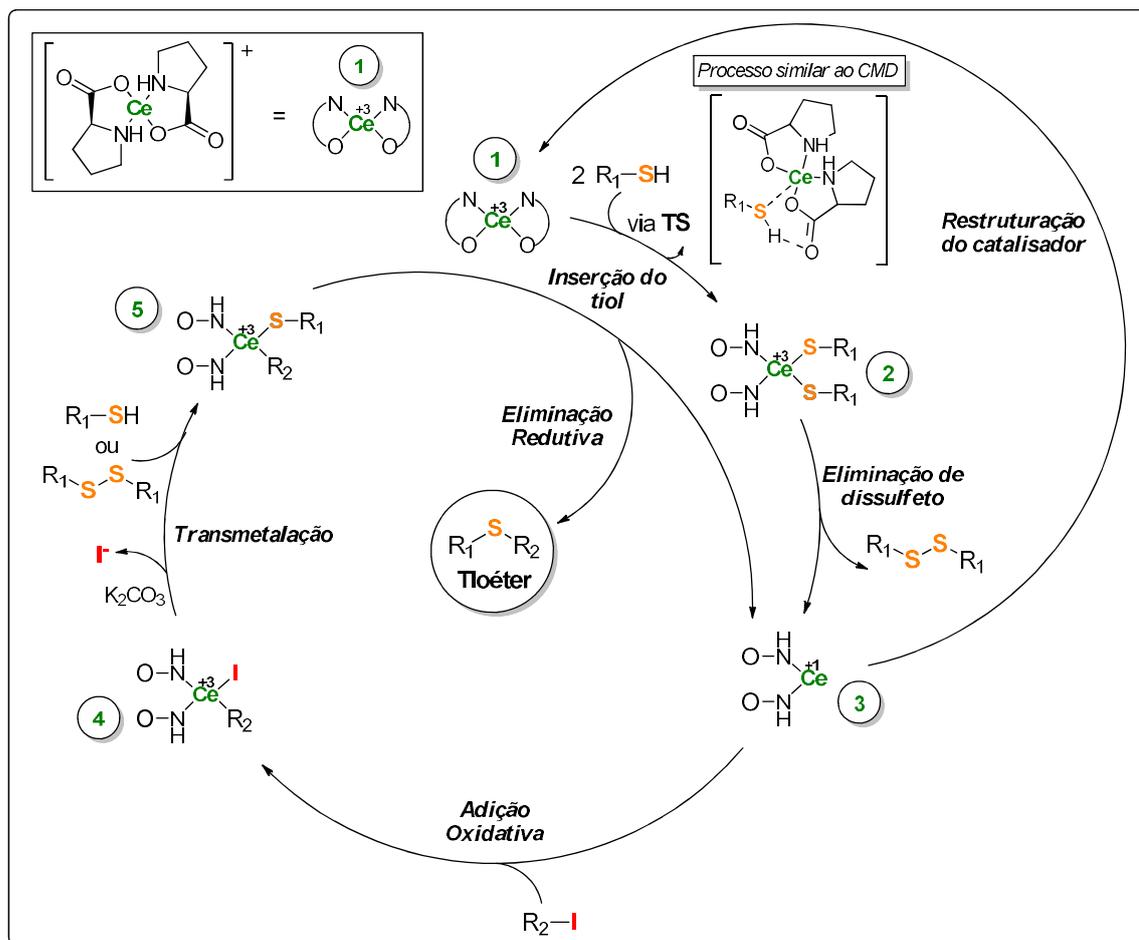
carboxílico em *orto*, para dois diferentes tiois, tiofenol e piridina-2-tiol, foram obtidos rendimentos de 36% e 55%, respectivamente. É possível concluir então que o grupo nitro não é um fator preponderante para a formação dos tioéteres, mas que induz diretamente a bons rendimentos, provavelmente por possibilitar a reação pelo mecanismo de S<sub>N</sub>Ar. Quando foi utilizado outro grupo retirador de elétrons no iodeto de arila, entretanto, menor efeito retirador do que o grupo nitro, no caso o grupamento ciano (-CN), foi observado um rendimento de apenas 15% para o composto **XIX**. Apesar do rendimento não tão satisfatório para o composto **XIX**, é possível observar novamente o comportamento de regioseletividade do [Ce(L-Pro)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>Oxa para a reação de acoplamento cruzado, já que foi somente obtido o tioéter de interesse na reação.

Com base nos dados apresentados na **Tabela 3**, pode-se concluir que grupos doadores de elétrons em posição *para* no tiol favorecem bons rendimentos e que quando os mesmos substituintes estão na posição *orto* ocorre um leve decréscimo devido ao impedimento estereo causado por este nucleófilo. Também é possível concluir que o grupo nitro no iodeto de arila favorece ótimos rendimentos, pois acredita-se que ocorra uma disputa de mecanismos entre uma reação de acoplamento cruzado C-S e S<sub>N</sub>Ar. Todavia, o catalisador de cério (III) mostrou-se eficiente e capaz de realizar as reações de acoplamento cruzado, mesmo sem a presença do grupamento nitro, como observado em alguns compostos sintetizados.

### **5.5 Mecanismo proposto para a síntese dos tioéteres via reação de acoplamento cruzado C-S**

Com os resultados obtidos nas **Tabelas 1 e 2**, para a padronização do tioéter padrão (4-nitrofenil)(fenil)sulfano e também com os dados obtidos com a biblioteca de compostos na **Tabela 3**, foi proposto um mecanismo reacional para a síntese dos tioéteres via reação de acoplamento cruzado C-S (**Esquema 19**).

**Esquema 19:** Mecanismo proposto para a síntese dos tioéteres via reação de acoplamento cruzado C-S.



No Esquema 19 está representado um mecanismo reacional plausível para a reação de acoplamento cruzado C-S catalisada por  $[\text{Ce}(\text{L-Pro})_2]_2\text{Oxa}$ .

Discutindo as etapas do mecanismo temos a estrutura **1**, sofrendo no início do ciclo reacional uma inserção de duas moléculas de tiol via TS, por um processo muito similar ao processo de CMD <sup>[44]</sup>. Sendo então alcançado o aduto **2**, no qual podemos observar a quebra da ligação Ce-O por um processo de abertura do ligante e então inserido os tiois ao centro metálico. Nesta etapa o número de oxidação do cério não é alterado.

Em seguida o aduto **2** sofre uma etapa de eliminação de dissulfeto atingindo o aduto **3**. Pode-se observar que nesta etapa é eliminado o subproduto observado nas reações, no caso dissulfeto orgânico do tiol utilizado, e além disso, nesta etapa o número de oxidação do cério é reduzido de (+3) para (+1). Após a formação do aduto **3**, podemos denotar que a reação de acoplamento C-S é devidamente iniciada. Sendo então, para esta metodologia é proposto um mecanismo que se necessita da formação do dissulfeto orgânico para que seja promovida a

diminuição do número de oxidação do metal de cério, ocorrendo de certa forma, uma ativação do catalisador, o que torna possível compreender a necessidade de um excesso de equivalência de tiol frente ao reagente limitante.

Após atingido o aduto **3** contendo o cério com estado de oxidação (+1), o mesmo sofre uma etapa de adição oxidativa, no qual é inserido ao centro metálico o iodeto orgânico, utilizado de fonte eletrofílica, obtendo o aduto **4**. É possível observar que por conta da inserção do iodeto orgânico, o catalisador acaba sofrendo uma oxidação do seu número de oxidação, de (+1) para (+3).

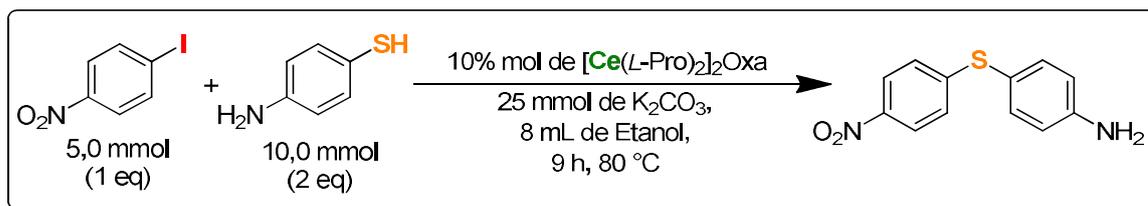
O aduto **4**, sofre a transmetalção, na qual com o auxílio de base ( $K_2CO_3$ ) em excesso, é substituído o ligante iodeto (I<sup>-</sup>) por uma molécula de sulfeto (RS<sup>-</sup>), que pode advir de uma molécula de tiol ou da quebra do dissulfeto orgânico formado anteriormente); obtendo o aduto **5**, que não sofre alteração no número de oxidação do átomo de cério.

Por fim com o aduto **5** gerado, o ciclo pode sofrer uma etapa final, sendo está uma etapa de eliminação redutiva, no qual é eliminado o tioéter de interesse e obtido novamente o aduto **3**, com o número de oxidação do cério sendo alterado de (+3) para (+1). Após a formação do produto de interesse, o aduto **3** pode ser reestruturado para a sua forma inicial do  $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$  ou seguir novamente para a formação de uma outra molécula de tioéter.

### 5.6 Síntese do precursor da Dapsona (4-((4-nitrofenil)tio)anilina) em maior escala

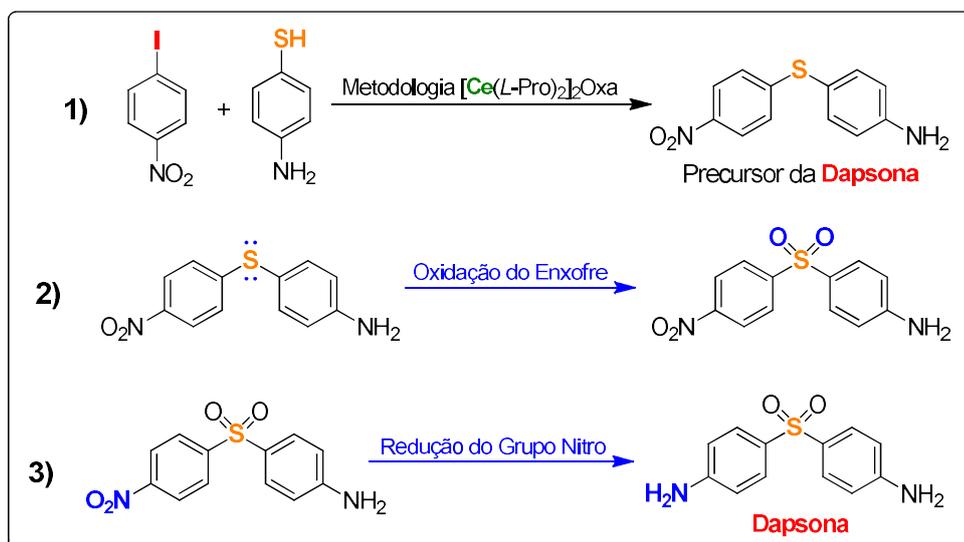
Intentando encontrar uma aplicação para a metodologia desenvolvida no trabalho, foi avaliada a aplicabilidade do estudo para a síntese em grande escala do composto 4-((4-nitrofenil)tio)anilina (composto **IX**), que se trata de um precursor do fármaco Dapsona [33]. Para isto, utilizou-se de dez vezes mais as quantidades molares de todos os reagentes de partida, todavia utilizando somente três horas reacionais acima do tempo reacional estipulado na metodologia padrão (**Esquema 20**).

**Esquema 20:** Síntese em maior escala para a formação do precursor do fármaco Dapsona (4-((4-nitrofenil)tio)anilina).



Utilizando-se desta metodologia para avaliar a síntese do precursor do fármaco Dapsona, era esperada a obtenção de 1,23 gramas do composto. Entretanto, foram obtidos 1,02 gramas, o que levou a um bom rendimento de 83%, ressaltando que foram adicionadas apenas três horas no tempo reacional. Com este resultado atingido, observa-se que há uma possibilidade de aplicação desta metodologia de síntese de tioéteres em uma escala industrial. Em específico para o caso do composto 4-((4-nitrofenil)tio)anilina (composto **IX**), seria de grande interesse esta metodologia para as indústrias farmacêuticas, já que para obter a Dapsona, seriam necessárias somente duas etapas de trocas de grupos funcionais para a síntese total da mesma, sendo elas a redução do grupo nitro e consequente oxidação do grupamento sulfeto para sulfona (Figura 16) [64].

**Figura 16:** Rota sintética indicada para a obtenção do fármaco Dapsona.



(Fonte: Tavares Junior e colaboradores [64])

### 5.7 Recuperação e Reutilização do catalisador heterogêneo [Ce(L-Pro)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>Oxa

Durante os experimentos realizados, foi observado que o catalisador [Ce(L-Pro)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>Oxa não se solubilizava no meio reacional, tornando-o assim um catalisador heterogêneo para esta reação. Desta forma, o catalisador pôde ser facilmente removido do meio reacional através de um processo de filtração simples. Com base nos dados da literatura para o catalisador, sabe-se que o mesmo se mostra eficiente para os processos de reutilização [38-41]. Assim, foi escolhida a síntese do **composto I** (Tabela 3), para testar a reusabilidade do catalisador.

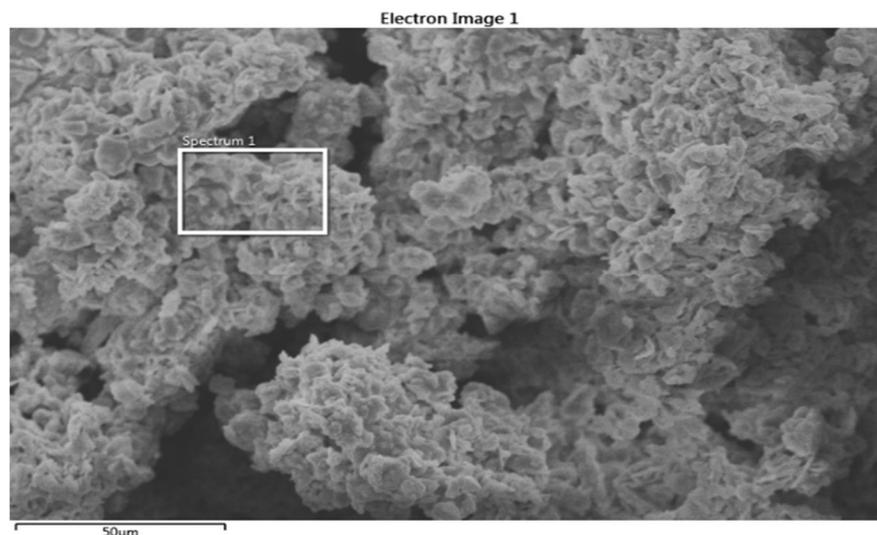
Foi tomado como parâmetro a possibilidade de realizar cinco ciclos reacionais para a síntese do (4-nitrofenil)(fenil)sulfano. Ao final de cada ciclo, o catalisador de cério (III) foi facilmente retirado do meio reacional através de um processo de filtração, em seguida preparado para a próxima reação. Finalizado todos os ciclos reacionais propostos, foram obtidos os seguintes resultados apresentados na **Tabela 4**.

**Tabela 4:** Estudo de reutilização do  $[\text{Ce}(\text{L-Pro})_2]_2\text{Oxa}$ .

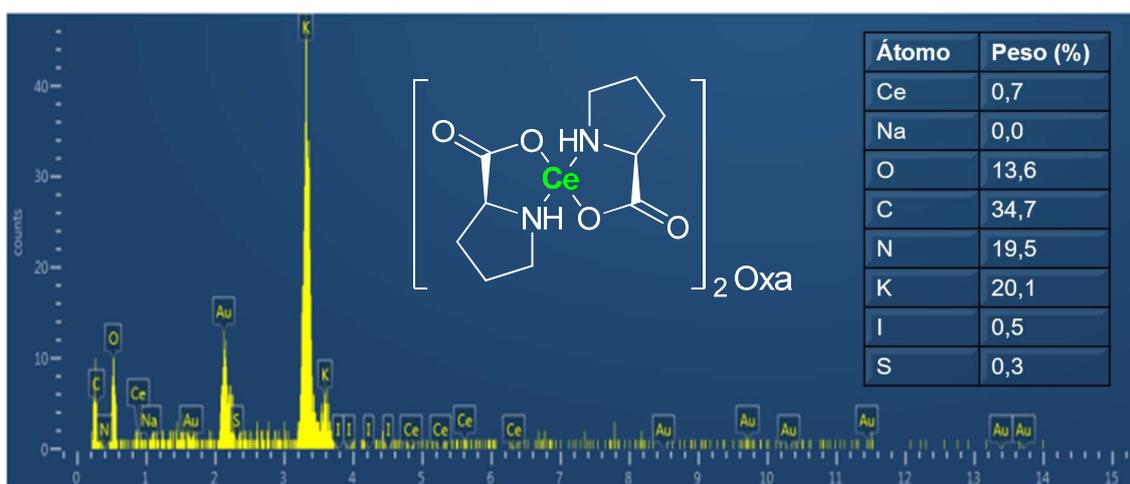
<b>Entrada</b>	<b>Rendimento (%)</b>	<b>Recuperação do Catalisador (% em massa)</b>
<b>1</b>	>99	158
<b>2</b>	90	148
<b>3</b>	86	145
<b>4</b>	81	138
<b>5</b>	76	124

*A priori* é possível destacar com os dados apresentados na **Tabela 4**, que o catalisador se mostrou deveras eficaz no quesito em que foi proposto, visto que para os rendimentos observados nas **Entrada 1** e **Entrada 5**, há a perda de aproximadamente um quarto (1/4) da eficácia do catalisador, sendo observado um decréscimo no rendimento, de >99%, no primeiro ciclo, para 76% no quinto ciclo. Entretanto, uma informação importante foi a massa recuperada de catalisador, na qual há um aumento da massa, o que gera a hipótese de que ocorre um acúmulo de material orgânico ou inorgânico dos reagentes de partidas utilizados nas reações. Para provar esta hipótese, foi realizado a análise do catalisador recuperado no quinto ciclo pelas técnicas de caracterização de MEV e EDS, para que as análises obtidas fossem comparadas com as do pré-catalisador no primeiro ciclo reacional (**Figuras 10 e 11**); e as imagens obtidas estão apresentadas nas **Figuras 17 e 18**.

**Figura 17:** Imagem de MEV para o catalisador  $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$  após cinco ciclos reacionais em suporte de ouro.



**Figura 18:** Imagem de EDS para o catalisador  $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$  após cinco ciclos reacionais em suporte de ouro.



Com base nas imagens obtidas é possível fazer uma comparação entre as imagens, e é visto que, realmente há um acúmulo dos elementos provenientes dos materiais de partida (Potássio (em abundância), Iodo e Enxofre), além de um decréscimo da presença dos elementos provenientes do pré-catalisador no primeiro ciclo reacional (Cério, Sódio, Oxigênio, Carbono e Nitrogênio). Este acúmulo de substâncias no catalisador, ocasiona o difícil acesso ao metal central de Cério, explicando assim a diminuição dos rendimentos conforme os ciclos são realizados. Com os resultados observados no tópico de reutilização do catalisador, o  $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$  apresentou resultados mais que satisfatórios indicando que pode sim ser um

catalisador a ser utilizado e reutilizado em demais ciclo reacionais para as reações de acoplamento cruzado C-S.

## 6. CONCLUSÃO

O trabalho desenvolvido nesta dissertação apresentou uma metodologia inédita de síntese de tioéteres através da reação de acoplamento cruzado C-S utilizando um catalisador heterogêneo de cério (III), o qual demonstrou-se deveras eficaz, além de ser economicamente viável. Agregado a este desenvolvimento sintético inédito, foi sintetizada uma biblioteca de dezenoves tioéteres, devidamente caracterizados; do qual três destes compostos eram até então inéditos na literatura (**Compostos V, XI e XVIII**).

Realizando-se os estudos de padronização do tioéter (4-nitrofenil)(fenil)sulfano e obtendo dados significativos com a biblioteca de compostos foi possível elaborar uma proposta de mecanismo plausível para a síntese dos tioéteres via reação de acoplamento cruzado C-S. Além disso, neste trabalho foi atingido o objetivo de sintetizar um precursor da Dapsona (**Composto IX**) e um precursor de uma molécula bioativa RN-18 (**Composto XV**), com excelentes rendimentos de 96% e >99%, respectivamente, em tempos reacionais não tão longo (6 horas).

Por fim, quando foi almejada uma possível aplicação industrial desta metodologia sintética, foram obtidos bons resultados para o catalisador  $[Ce(L-Pro)_2]_2Oxa$ , uma vez que o mesmo se demonstrou efetivo em cinco ciclos reacionais para a reutilização; e quando testado em maior escala para a produção do precursor da Dapsona, obteve-se um ótimo rendimento.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Azambuja, F. & Correia, C. R. D. O Desafio da Ativação das Ligações C-H em Síntese Orgânica. *Quím. Nova.* **34.** 1779-1790 (2011)
- [2] Murthy, S. N. Madhav, B., Reddy, V. P. & Nageswar, Y. V. A New, Efficient and Recyclable Lanthanum (III) Oxide Catalyzed C-N Cross-Coupling. *Adv. Synth. Catal.***352.** 3241-3245 (2010)
- [3] Martins, G. B. C., Santos, M. R., Rodrigues, M. V. R., Sucupira, R. R., Meneghetti, L., Monteiro, A. L. & Suarez, P. A. Z. Cellulose Oxidation and the Use of Carboxyl Cellulose Metal Complexes in Heterogeneous Catalytic Systems to Promote Suzuki-Miyaura Coupling and C-O Bond Formation Reaction. *J. Braz. Chem. Soc.* **28.** 2064-2072 (2017)
- [4] Beletskaya, I. P. & Ananikov, V. P. Transition-Metal-Catalyzed C-S, C-Se, and C-Te Bond Formation via Cross-Coupling and Atom-Economic Addition Reactions. *Chem. Rev.* **111.** 1596-1636 (2011)
- [5] Biajoli, A. F. P., Schwalm, C. S., Limberger, J., Claudino, T. S. & Monteiro, A. L. Recent Progress in the Use of Pd-Catalyzed C-C Cross-Coupling Reactions in the Synthesis of Pharmaceutical Compounds. *J. Braz. Chem. Soc.* **25.** 2186-2214 (2014)
- [6] Welin, E. R., Le, C., Arias-Rotondo, D. M., McCusker, J. K. & MacMillan, D. W. C. Photosensitized, Energy Transfer-mediated Organometallic Catalysis Through Electronically Excited Nickel(II). *Science.* **355.** 380-385 (2017)
- [7] Gómez-Benítez, V., Valdés, H., Hernández-Ortega, S., German-Acacio, J. M. & Morales-Morales, D. SPS-Ni(II) Pincer Compounds of the Type  $[\text{Ni}(\text{phPS}_2)(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-R})_3)]$  Synthesis, Characterization, Catalytic Evaluation in C-S Cross-Coupling Reactions. *Polyhedron.* **143.** 144-148 (2018)

- [8] Jones, K. D., Power, D. J., Bierer, D., Gericke, K. M. & Stewart, S. G. Nickel Phosphite/Phosphine-Catalyzed C–S Cross-Coupling of Aryl Chlorides and Thiols. *Org. Lett.* **20**. 208-211 (2018)
- [9] Rosario, A. R., Casola, K. K., Oliveira, C. E. S. & Zeni, G. Copper Oxide Nanoparticle-Catalyzed Chalcogenation of the Carbon-Hydrogen Bond in Thiazoles: Synthesis of 2-(Organochalcogen)thiazoles. *Adv. Synth. Catal.* **355**. 2960-2966 (2013)
- [10] Gao, C., Wu, G., Min, L., Liu, M., Gao, W., Ding, J., Chen, J., Huang, X. & Wu, H. Copper-Catalyzed Three Component Coupling Reaction of Azoles, Se Powder, and Aryl Iodides. *J. Org. Chem.* **82**. 250-255 (2017)
- [11] Miyaura, N. & Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **95**. 2457-2483 (1995)
- [12] He, J., Wasa, M., Chan, K. S. L., Shao, Q. & Yu, J. Palladium-Catalyzed Transformations of Alkyl C-H Bonds. *Chem. Rev.* **117**. 8754-8786 (2017)
- [13] Ruiz-Castillo, P. & Buchwald, S. L. Applications of Palladium-Catalyzed C–N Cross-Coupling Reactions. *Chem. Rev.* **116**. 12564-12649 (2016)
- [14] Shaw, M. H., Shurtleff, V. W., Terrett, J. A., Cuthbertson, J. D. & MacMillan, D. W. C. Native Functionality in Triple Catalytic Cross-Coupling:  $sp^3$  C–H bonds as Latent Nucleophiles. *Science*. **352**. 1304-1308 (2016)
- [15] Haas, D., Hammann, J. M., Greiner, R. & Knochel, P. Recent Developments in Negishi Cross-Coupling Reactions. *ACS Catal.* **6**. 1540-1552 (2016)
- [16] Johnston, C. P., Smith, R. T., Allmendinger, S. & MacMillan, D. W. C. Metallaphotoredox-catalysed  $sp^3$ - $sp^3$  Cross-Coupling of Carboxylic Acids with Alkyl Halides. *Nature*. **536**. 322-325 (2016)

- [17] Ma, W., Gandeepan, P. & Ackermann, L. Recent Advances in Positional-Selective Alkenylations: Removable Guidance for Twofold C-H Activation. *Org. Chem. Front.* **4**. 1435-1467 (2017)
- [18] Murugesan, S. & Kirchner, K. Non-Precious Metal Complexes with an Anionic PCP Pincer Architecture. *Dalton Trans.* **45**. 416-439 (2016)
- [19] Lee, C., Liu, Y. & Badsara, S. S. Transition-Metal-Catalyzed C-S Bond Coupling Reaction. *Chem. Asian. J.* **9**. 706-722 (2014)
- [20] Rafique, J., Saba, S., Rosário, A. R. & Braga, A. L. Regioselective, Solvent- and Metal-Free Chalcogenation of Imidazo[1,2-*a*]pyridines by Employing I<sub>2</sub>/DMSO as Catalytic Oxidation System. *Chem. Eur. J.* **22**. 11854-11862 (2016)
- [21] Kumar, S., Sharma, N., Maurya, I. K., Verma, A., Kumar, S., Bhasin, K. K. & Sharma, R. K. Insights into Selenylation of imidazo[1,2-*a*]pyridine: Synthesis, Structural and Antimicrobial Evaluation. *New J. Chem.* **41**. 2919-2926 (2017)
- [22] Cruz, E. H. G., Silvers, M. A., Jardim, G. A. M., Resende, J. M., Cavalcanti, B. C., Bomfim, I. S., Pessoa, C., Simone, C. A., Botteselle, G. V., Braga, A. L., Nair, D. K., Namboothiri, I. N. N., Boothman, D. A. & da Silva Júnior, E. N. Synthesis and Antitumor Activity of Selenium-Containing Quinone-Based Triazoles Possessing Two Redox Centres, and their Mechanistic Insights. *Eur. J. Med. Chem.* **122**. 1-16 (2016)
- [23] Borges, R., Andrade, F. C. D., Schwab, R. S., Sousa, F. S. S., Souza, M. N., Savegnago, L. & Schneider, P. H. Straightforward Synthesis and Antioxidant Studies of Chalcogenoaziridines. *Tetrahedron Lett.* **57**. 3501-3504 (2016)
- [24] Silva, V. D. G., Reis, A. S., Pinz, M., Fonseca, C. A. R., Duarte, L. F. B., Roehrs, J. A., Alves, D., Luchese, C. & Wilhelm, E. A. Further Analysis of Acute Antinociceptive and Anti-Inflammatory actions of 4-phenylselenyl-7-chloroquinoline in Mice. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **31**. 513-525 (2017)

- [25] Thankachan, A. P., Sindhu, K. S., Krishnan, K. K. & Anilkumar, G. A Novel and Efficient Zinc-catalyzed Thioetherification of Aryl Halides. *RSC Adv.* **5**. 32675-32678 (2015)
- [26] Schwab, R. S., Singh, D., Alberto, E. E., Piquini, P., Rodrigues, O. E. D. & Braga, A. L. C-S Cross-Coupling of Thiols with Aryl Iodides under Ligand-free Conditions using Nano Copper Oxide as a Recyclable Catalyst in Ionic Liquid. *Catal. Sci. Technol.* **1**. 569-573 (2011)
- [27] Zhou, M., Luo, H., Li, R. & Ding, Z. Exploring the Binding Mode of HIV-1 Vif Inhibitors by Blind Docking, Molecular Dynamics and MM/GBSA. *RSC Adv.* **3**. 22532-22543 (2013)
- [28] Mohammed, I., Kummetha, I. R., Singh, G., Sharova, N., Linchinci, G., Dang, J., Stevenson, M. & Rana, T. M. 1,2,3-Triazoles as Amide Bioisosteres: Discovery of a New Class of Potent HIV-1 Vif Antagonists. *J. Med. Chem.* **59**. 7677-7682 (2016)
- [29] Bang-Andersen, B., Ruhland, T., Jørgensen, M., Smith, G., Frederiksen, K., Jensen, K. G., Zhong, H., Nielsen, S. M., Hogg, S., Mørk, A. & Stensbøl, T. B. Discovery of 1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): A Novel Multimodal Compound for the Treatment of Major Depressive Disorder. *J. Med. Chem.* **54**. 3206-3221 (2011)
- [30] Zhai, I., Guo, L., Luo, Y., Ling, Y. & Sun, B. Effective Lab-Scale Preparation of Axitinib by Two CuI-Catalyzed Coupling Reactions. *Org. Process Res. Dev.* **19**. 849-857 (2015)
- [31] Mittal, K., Wood, L. S. & Rini, B. T. Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Biol. Ther.* **2**. 1-13 (2012)
- [32] Chekal, B. P., Guinness, S. M., Lillie, B. M., McLaughlin, R. W., Palmer, C. W., Post, R. J., Sieser, J. E., Singer, R. A., Sluggett, G. W., Vaidyanathan, R. & Withbore, G. J. Development of an Efficient Pd-Catalyzed Coupling Process for Axitinib. *Org. Process Res. Dev.* **18**. 266-274 (2013)
- [33] Wolf, R. & Orni-Wasserlauf, R. A Century of the Synthesis of Dapsone: Its Anti-Infective Capacity Now and Then. *Int. J. Dermatol.* **39**. 779-783 (2000)

- [34] Ghaderi, A. Advances in Transition-Metal Catalyzed Thioetherification Reactions of Aromatic Compounds. *Tetrahedron*. **72**. 4758-4782 (2016)
- [35] Kosugi, M., Shimizu, T. & Migita, T. Reactions of Aryl Halides with Thiolate Anions in the Presence of Catalytic Amounts of tetrakis(triphenylphosphine)palladium Preparation of Aryl Sulfides. *Chem. Lett.* **7**. 13-14 (1978)
- [36] Gandeepan, P., Müller, T., Zell, D., Cera, G., Warratz, S. & Ackermann, L. 3d Transition Metals for C–H Activation. *Chem. Rev.* **119**. 2192-2452 (2019)
- [37] Murthy, S. N., Madhav, B., Reddy, V. P. & Nageswar, Y. V. D. Lanthanum(III) Oxide as a Recyclable Catalyst for the Synthesis of Diaryl Sulfides and Diaryl Selenides. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**. 5902-5905 (2009)
- [38] Silva, C. D. G., Oliveira, A. R., Rocha, M. P. D., Katla, R., Botero, E. R., Silva, E. C. & Domingues, N. L. C. A New, Efficient and Recyclable [Ce(L-Pro)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>(Oxa) as a Heterogeneous Catalyst Used in Kabachnik-Fields Reaction. *RSC Adv.* **6**. 27213-27219 (2016)
- [39] Katla, R., Chowrasia, R., Manjari, P. S., Silva, C. D. G., Santos, B. F. & Domingues, N. L. C. [Ce(L-Pro)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>(Oxa) as a Heterogeneous Recyclable Catalyst: Synthesis of Pyrazoles under Mild Reaction Conditions. *New J. Chem.* **40**. 9471-9476 (2016)
- [40] Katla, R., Chowrasia, R., Silva, C. D. G., Oliveira, A. R., Santos, B. F. & Domingues, N. L. C. Recyclable [Ce(L-Pro)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>(Oxa) used as Heterogeneous Catalyst: One-Pot Synthesis of 2,3-Dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones in Ethanol. *Synthesis*. **49**. 5143-5148 (2017)
- [41] Tavares Junior, J. M. C., Silva, C. D. G., Santos, B. F., Silva, B. A. L., Oliveira, A. R., Kupfer, V. L., Rinaldi, A. W. & Domingues, N. L. C. A Novel and Efficient Methodology for the Synthesis of Vinylamide Derivatives Using [Ce(L-Pro)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>Ox as Heterogeneous Catalyst. *ChemistrySelect*. **3**. 6570-6574 (2018)

- [42] Brocksom, T. J., Alves, L. C., Wulf, G. D., Desiderá, A. D. & Oliveira, K. T. O Prêmio Nobel de Química em 2010: União Direta de Carbonos  $sp^2$  e  $sp$ . *Quím. Nova.* **32.** 233-239 (2010)
- [43] Seechurn, C. C. J., Kitching, M. O., Colacot, T. J. & Snieckus V. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angew. Chem. Int. Ed.* **51.** 5062-5085 (2012)
- [44] Santos, B. F., Silva, C. D. G., Silva, B. A. L., Katla, R., Oliveira, A. R., Kupfer, V. L., Rinaldi, A. W. & Domingues, N. L. C. C-S Cross-Coupling Reaction Using a Recyclable Palladium Proinate Catalyst under Mild and Green Conditions. *ChemistrySelect.* **2.** 9063-9068 (2017)
- [45] Panigrahi, R., Sahu, S. K., Behera, P. K., Panda, S. & Rout, L. CuMoO<sub>4</sub> Bimetallic Nanoparticles, An Efficient Catalyst for Room Temperature C-S Cross-coupling of Thiols and Haloarenes. *Chem. Eur. J.* **26.** 620-624 (2019)
- [46] Wang, Y., Deng, L., Wang, X., Wu, Z., Wangg, Y. & Pan, Y. Electrochemically Promoted Nickel-Catalyzed Carbon-Sulfur Bond Formation. *ACS Catal.* **9.** 1630-1634 (2019)
- [47] Carac, A. Biological and Biomedical Applications of the Lanthanides Compounds: a Mini Review. *Proc. Rom. Acad. Series B.* **19.** 69-74 (2017)
- [48] Kagan, H. B. Introduction: Frontiers in Lanthanide Chemistry. *Chem. Rev.* **102.** 1805-1806 (2002)
- [49] Shenglof, M., Gelman, D., Molander, G. A. & Blum, J. Lanthanide Assisted Cross-Coupling of Aryl Bromides with Triethylaluminum. *Tetrahedron Lett.* **44.** 8593-8595 (2003)
- [50] Akondi, A. M., Trivedi, R., Sreedhar, B., Kantam, M. L. & Bhargava, S. Cerium-Containing MCM-41 Catalyst for Selective Oxidative Arene Cross-Dehydrogenative Coupling Reactions. *Catal. Today.* **198.** 35-44 (2012)

- [51] Bhattacharjee, J., Sachdeva, M. & Panda, T. K. Lanthanides Mediated Oxidative Cross Coupling of Benzylalcohol and Various Amines to Form Corresponding Imines. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **642**. 937-940 (2016)
- [52] Scott, K. A. & Njardarson J. T. Analysis of US FDA-Approved Drugs Containing Sulfur Atoms. *Top. Curr. Chem. (Z)*. **376**. 1-34 (2018)
- [53] Gibb, A. & Deeks, E. D. Vortioxetine: First Global Approval. *Drugs*. **74**. 135-145 (2014)
- [54] Ferro, C. T. B., Santos, B. F., Silva, C. D. G., Brand, G., Silva, B. A. L & Domingues, N. L. C. Review of the Syntheses and Activities of Some Sulfur-Containing Drugs. *Curr. Org. Synth.* **17**. 192-210 (2020)
- [55] Cardoso, T. S., Santos, R. A., Costa, R. T. T., Aviz, E. O., Araújo, J. F., Silva, A. P., Freitas, M. C. C. & Correia, L. M. Uma Revisão da Utilização de Catalisadores Heterogêneos para a Produção de Biodiesel. *Brazi. Ap. Sci. Rev.* **4**. 240-276 (2020)
- [56] Cordeiro, M. A., Almeida, O., Rodrigues, E. M. S., Neto, A. M. J. C. & Machado, N. T. Produção de Etanol através da Hidrólise Enzimática do Caroco de Açaí (*Euterpe oleracea* Mart). *Rev. Bras. Energ. Renov.* **8**. 122-152 (2019)
- [57] Fechete, I., Wang, Y. & Védrine, J. C. The Past, Present and Future of Heterogeneous Catalysis. *Catal. Today*. **189**. 2-27 (2012)
- [58] Dias, F. R. F., Ferreira, V. F. & Cunha, A. C. Uma Visão Geral dos Diferentes Tipos de Catálise em Síntese Orgânica. *Rev. Virtual Quím.* **4**. 840-871 (2012)
- [59] Oliveira, A. R., Silva, C. D. G., Katla, R., Rocha, M. P. D., Albuquerque, T. B., Kupfer, V. L., Rinaldi, A. W. & Domingues, N. L. C. A New Procedure for Addition of Thiols to Imines using Zn[(L)-Proline]<sub>2</sub> as a Catalyst under Mild Conditions. *ChemistrySelect.* **2**. 4462-4465 (2017)

- [60] Darbem, M. P., Oliveira, A. R., Winck, C. R., Rinaldi, A. W. & Domingues, N. L. C. Hybrid Material from Zn[aminoacid]<sub>2</sub> applied in the Thio-Michael Synthesis. *Tetrahedron Lett.* **55**. 5179-5181 (2014)
- [61] Silva, C. D. G., Katla, R., Santos, B. F., Tavares Junior, J. M. C., Albuquerque, T. B., Kupfer, V. L., Rinaldi, A. W. & Domingues, N. L. C. Cobalt Used as a Novel and Reusable Catalyst: A New and One-Pot Synthesis of Isatin-Derived *N,S*-Acetals Using Substituted Isatins and Thiols. *Synthesis*. **51**. 4014-4022 (2019)
- [62] Leino, R. & Lönnqvist, J. A Very Simple Method for the Preparation of Symmetrical Dissulfides. *Tetrahedron Lett.* **45**. 8489-8491 (2004)
- [63] Sharma, G. S. D. & Eswaran, S. V. Substituent Effect of the Methoxy Group: A Matter of Give and Take. *Resonance*. **2**. 73-75 (1997)
- [64] Tavares Junior, J. M. C., Silva, C. D. G., Santos, B. F., Souza, N. S., Oliveira, A. R., Kupfer, V. L., Rinaldi, A. W. & Domingues, N. L. C. Cerium Catalyst Promoted C–S Cross-Coupling: Synthesis of Thioethers, Dapsone and RN-18 precursors. *Org. Biomol. Chem.* **17**. 10103-10108 (2019)

## 8. ANEXOS

Em anexo deixo um endereço eletrônico do artigo científico publicado em 2019 (em inglês), que o trabalho desenvolvido apresentado nesta dissertação me rendeu. Juntamente a este artigo, o material suplementar (em inglês) do mesmo artigo, que contém os espectros de todos os compostos sintetizados e outras imagens e espectros suplementares.

<<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2019/OB/C9OB02171J>>