UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos

Área Insumos Farmacêuticos

**Síntese e funcionalização de compostos organoenxofre:
sulfóxidos, sulfetos e *N*-sulfinil iminas**

Frederico Bernardes de Souza

São Paulo

2017

Frederico Bernardes de Souza

**Síntese e funcionalização de compostos organoenxofre:
sulfóxidos, sulfetos e *N*-sulfinil iminas**

Versão corrigida

Tese apresentada à Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de São
Paulo, para obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Orientador:
Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani

**São Paulo
2017**

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Souza, Frederico Bernardes de
S729s Síntese e funcionalização de compostos organo enxofre:
 sulfóxidos, sulfetos e *N*-sulfinil iminas / Frederico Bernardes
 de Souza. -- São Paulo, 2017.
 166p.

 Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
 Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia
 Orientador : Stefani, Hélio Alexandre

 1. Insumos farmacêuticos 2. Síntese : química orgânica
 I. T. II. Stefani, Hélio Alexandre, orientador.

615.19

CDD

Frederico Bernardes de Souza

**Síntese e funcionalização de compostos organoenxofre:
sulfóxidos, sulfetos e *N*-sulfinil iminas**

Tese apresentada à Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Hélio A. Stefani pela oportunidade, confiança e orientação, contribuindo veemente para meu crescimento profissional desde a época de iniciação científica.

A FAPESP pelo suporte financeiro (2013/20553-4) (2016/05260-9).

Aos meus pais e minha irmã, pelo eterno incentivo, amparo e carinho. Assim como aos meus familiares de Minas Gerais, sempre torcendo pelo meu sucesso.

Aos colegas do Laboratório de Síntese de Compostos Heterocíclicos: Stanley, Joel, Shamim, Luiz, Michael, Isadora, Mariana, Karine, Tatiane, assim como os que já passaram, todos de alguma forma contribuíram para meu desenvolvimento, profissional e pessoal, e sou muito grato pela convivência, foi um prazer.

Às amigas de graduação e pós-graduação, Dani e Nath, pela amizade e conselhos. Boa sorte para nós nessa empreitada.

Aos professores e funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas e do Instituto de Química.

A todos que infelizmente não foram citados aqui, mas que de alguma forma fizeram parte dessa minha história.

SOUZA, F.B. **Síntese e funcionalização de compostos organoenxofre: sulfóxidos, sulfetos e *N*-sulfinil iminas**. 2017. 93 f. Exame de Defesa [Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos – Área de Insumos Farmacêuticos – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017].

RESUMO

Neste trabalho promovemos a síntese de sulfóxidos vinílicos α -substituídos através da reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura. Também foi feita a síntese de sulfóxidos enínicos inéditos, pela adição do nucleófilo no carbono β -sulfóxido. Esses compostos eram passíveis de serem submetidos a reação de rearranjo de Pummerer aditivo e assim gerarem uma pequena biblioteca de compostos α -tioaldeídos.

Um desses aldeídos sintetizados foi empregado na reação de formação de uma imina propargílica, com consequente reação de CuAAC formando iminas triazólicas. Outras iminas arílicas foram sintetizadas, passando por uma etapa de redução, com intuito de se obter a amina livre, para que fosse feita a reação de ciclização com auxílio de um agente eletrofílico.

Outra classe de composto organoenxofre foi sintetizada, as *N*-sulfinil imina, que após a reação de acoplamento cruzado de Sonogashira, com consequente remoção de um grupo protetor e a formação do anel heterocíclico, foram obtidos compostos triazólicos *N*-sulfinil imínicos.

Palavras-chave: organoenxofre, sulfóxido, sulfinimina, click chemistry, heterocíclico.

SOUZA, F.B. **Synthesis and functionalization of organosulfur compounds: sulfoxides, sulfides and *N*-sulfinyl imines**. 2017. 93 f. Exame de Qualificação [Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos – Área de Insumos Farmacêuticos – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017].

ABSTRACT

In this work we promote the synthesis of α -substituted vinylic sulfoxides through the Suzuki-Miyaura cross coupling reaction. Also the synthesis of unpublished enynic sulfoxides was made, by the addition of the nucleophile in the β -sulfoxide carbon. These compounds were susceptible to additive Pummerer rearrangement reaction and thus generated a small library of compounds.

One of these aldehydes synthesized was used in the formation reaction of a propargyl imine, with consequent CuAAC reaction, forming triazol imines. Other aryl imines were synthesized, undergoing a reduction step, in order to obtain the free amine, so that the cyclization reaction was carried out with the aid of an electrophilic agent.

Another class of organosulfur compound was synthesized, the *N*-sulfinyl imine, which after the Sonogashira cross-coupling reaction, with consequent removal of a protecting group and formation of the heterocyclic ring, *N*-sulfinyl imine triazolic compounds were obtained.

Keywords: organosulfur, sulfoxide, sulfinimine, click chemistry, heterocycle.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACN	Acetonitrila
Bu	Butila
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl₃	Clorofórmio deuterado
CG	Cromatografia gasosa
CG-EM	Cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massa
CuAAC	Cicloadição azida-alquino catalisada por cobre
<i>d</i>	Dupleto
<i>dd</i>	Duplo dupleto
<i>ddd</i>	Triplo dupleto
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsufóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DIPEA	Diisopropiletilamina
dt	Duplo tripleto
EMAR	Espectrômetro de massa de alta resolução
Et	Etila
g	Gramas
h	Horas
Hz	Hertz
IV	Infravermelho

<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>m</i>	Multiplete
<i>m</i>	<i>Meta</i>
Me	Metila
Me₃Si	Trimetilsilil
mg	Miligrama
mL	Mililitro
min	Minutos
MW	Microondas
m.p.	Material de partida
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
<i>o</i>	<i>Orto</i>
<i>p</i>	<i>Para</i>
p.f.	Ponto de fusão
Ph	Fenila
pH	Potencial hidrogeniônico
PMDTA	1,1,4,7,7-Pentametildietilenotriamina
ppm	Partes por milhão
<i>q</i>	Quarteto
<i>quin</i>	Quinteto
R	Grupamento orgânico
RMN ¹H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13

s	Singleto
SiC	Carbeto de silício
SN₂	Substituição nucleofílica de segunda ordem
t	Tripleto
t.a.	Temperatura Ambiente
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	<i>N,N</i> -Tetrametiletilenodiamina
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta
δ	Deslocamento químico
°C	Graus Celsius
[α]_D	Rotação específica
σ	Sigma

SUMÁRIO

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Lista de Abreviaturas e Siglas	iv
1. INTRODUÇÃO	11
1.1 Organoenxofre	11
1.1.1 Sulfóxidos	13
1.1.2 Rearranjo de Pummerer	16
1.1.3 Iminas e <i>N</i> -sulfinil iminas	17
1.2 Reações de acoplamento cruzado	19
1.2.1 Reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura	20
1.2.2 Reação de acoplamento cruzado de Sonogashira	23
1.3 Compostos heterocíclicos	25
1.3.1 Triazóis	25
2. OBJETIVOS	28
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
4. CONCLUSÃO	76
5. PARTE EXPERIMENTAL	78
5.1 Materiais	78
5.2 Métodos	79
5.2.1 Síntese do mentil- <i>p</i> -toluenosulfinato	79
5.2.2 Síntese de sulfóxidos alquínílicos	80
5.2.3 Síntese de sulfóxidos enínicos	81
5.2.4 Síntese de 1-sulfinil alquenil tributilestananas	81

5.2.5 Síntese de 1-iodo-1-sulfinil alquenos	82
5.2.6 Reação do tipo Suzuki-Miyaura entre sais de ariltrifluoroboratos e (<i>E</i>)-1-(1-iodoalquenilsulfinil)-4-metilbenzeno.....	83
5.2.7 Rearranjo de Pummerer aditivo.....	83
5.2.8 Síntese <i>one-pot</i> da imina 1,2,3-triazol.....	84
5.7.9 Síntese e redução <i>one-pot</i> no micro-ondas da imina.....	85
5.7.10 Síntese dos derivados pirrolínicos.....	85
5.2.11 Síntese da sulfinimina <i>p</i> -halogenada.....	86
5.2.12 Reação de acoplamento cruzado de Sonogashira entre sulfinimina- <i>p</i> -halogenada e etiniltrimetilsilil.....	87
5.7.13 Reação de cicloadição azida-alquino catalisada por cobre.....	87
6. REFERÊNCIAS	89
APÊNDICE	93
i. Trabalhos publicados.....	88
ii. Outras atividades desenvolvidas no período.....	95
ANEXOS	99
Anexo 1. Dados espectrais.....	99
Anexo 2. Espectros selecionados.....	127

1. INTRODUÇÃO

1.1 Organoenxofre

Organoenxofre é a classe dos compostos orgânicos que contém o átomo de enxofre. Há tempos, é muito grande o interesse neste composto, com publicações relacionadas surgindo constantemente devido ao impacto da química dos tiocompostos, especialmente nas áreas de processos estereocontrolados, da química de heterocíclicos e, particularmente, na síntese assimétrica.¹

É notória a importância dessa classe de compostos se observarmos o quanto ela se faz presente no dia a dia. Presente em diversos produtos consumidos ao redor do mundo, a sacarina (**Figura 1**) foi sintetizada pela primeira vez pelo químico Constantin Fahlberg,² é um adoçante artificial com poder edulcorante 300 vezes maior que o dissacarídeo sacarose³ e utilizada de maneira ampla por ser uma alternativa barata de substituição do açúcar.

Figura 1. Sacarina.

Outro exemplo da abundância de compostos dessa classe são os aminoácidos cisteína e metionina (**Figura 2**), que além de exercerem seus papéis como componentes das proteínas dos seres vivos, apresentam outras aplicações. A cisteína é extensamente utilizada na reação com açúcares, metodologia conhecida como reação de Maillard, a fim de se obter aroma de

¹ Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5559.

² Remsen Ira, Fahlberg C. *Am. Chem. J.* **1880**, 1, 426.

³ Kroger M., Meister K., Kava R. *Compreh. Rev. Food Sci.* **2006**, 5, 35.

carne.⁴ Já a metionina é utilizada em forma de suplemento alimentar canino, o que ajuda na redução do pH da urina, com consequente diminuição das chances de pedras nos rins.⁵

Figura 2. Estrutura da cisteína e metionina.

Essencial para utilização e estudos posteriores que permitiram o avanço na área farmacêutica, o grupo de antibióticos penicilina também se encontra na classe de compostos organoenxofres. Ainda, encontramos na classe de organoenxofre moléculas que fazem mal a saúde. O gás de mostarda é considerado uma arma química, apresentando diversos efeitos tóxicos quando em contato com o corpo, podendo provocar a morte (**Figura 3**).

Figura 3. Estrutura da penicilina e gás de mostarda.

Gases ácidos, como o sulfeto de hidrogênio, se mostram um problema nos processos químicos industriais uma vez que além de já serem naturalmente tóxicos, ainda apresentam pequenas quantidades de outros compostos indesejáveis como hidrocarbonetos alquílicos (C₁-C₄), aromáticos (benzeno, tolueno e xileno), dissulfeto de carbono e amônia.⁶ Concomitantemente com os fatos indesejáveis, aumentam as pesquisas para que se conheça cada vez mais

⁴ Huang, T.; Ho, C.; Hui, Y. H.; Nip, W.; Rogers, R. *CRC Press M. Sci. and Applic.* **2007**, 71.

⁵ Wright, L.D.; Russo, H.F.; Skeggs, H.R. *Am. J. of Physiol.* **1947**, 1, 130.

⁶ Gargurevich; I.A. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, 44, 7706.

dessa classe de compostos e técnicas surgem para a atenuação do contato dessas moléculas com o ambiente.⁷

1.1.1 Sulfóxidos

Grupos funcionais sulfinílicos conectados a duas cadeias carbônicas são compostos pertencentes a classe dos organoenxofres conhecidos quimicamente como sulfóxidos (**Figura 4**). Os sulfóxidos apresentam uma estrutura molecular piramidal, os elementos enxofre e oxigênio, representados nessas funções orgânicas realizando uma dupla ligação e na qual os elétrons participantes não formam uma típica ligação π (o que implicaria numa conformação estrutural planar), uma vez que o oxigênio é capaz de promover uma doação de densidade eletrônica de um dos pares de elétrons não compartilhados para o orbital do enxofre.⁸ Sendo assim, o enxofre adquire uma conformação tetraédrica, como característica de hibridização sp^3 , sendo duas ligações de substituintes carbônicos, a curta ligação entre o oxigênio e o enxofre e uma ligação “fantasma” que corresponde ao par de elétrons do enxofre, gerando o composto tetracoordenado e quiral.⁹

Figura 4. Grupo funcional sulfóxido.

Diversas metodologias para a obtenção de sulfóxidos opticamente ativos são conhecidas e podem ser divididas em: resolução óptica; oxidação assimétrica química ou enzimática e síntese assimétrica. A primeira consiste na separação de dois enantiômeros, utilizando uma técnica, por exemplo, de

⁷ Gupta, A.K. *Prog. Energ. Combust.* **2016**, 54, 65.

⁸ Cunningham, T.P.; Cooper, D.L.; Gerratt, J.; Karadakov, P.B.; Raimondi, M. *J. Chem. Society, Faraday Transactions*, **1997**, 13, 2247.

⁹ Thomas, R.; Shoemaker, C. B.; Eriks, K. *Acta Cryst.*, **1966**, 21, 12.

resolução cinética biocatalítica.¹⁰ Outro método consiste na oxidação assimétrica de sulfetos a sulfóxidos, relatado independentemente por Kagan¹¹ e Modena¹² no ano de 1984 em que se utilizava um reagente de epoxidação de Sharpless modificado. Por fim, a síntese assimétrica é a abordagem mais amplamente utilizada e consiste em uma reação química ou em uma sequência reacional em que um ou mais elementos são originados com quiralidade, produzindo estereoisomeria em quantidades desiguais.

A síntese se Andersen (**Esquema 1**) é a principal metodologia para a obtenção de sulfóxidos enantiomericamente puros e consiste na utilização de um organometálico para a realização de uma substituição nucleofílica no átomo de enxofre de um sulfinato diastereomericamente puro, reação que ocorre com inversão total de configuração no composto.¹³

Esquema 1. Síntese de Andersen.

Tal importância do sulfóxido se mostra verdadeira ao notarmos sua existência natural. Exemplos de compostos que apresentam esse grupo funcional é a aliina (derivado do aminoácido cisteína, encontrado no alho),¹⁴ metionina sulfóxido (derivado do aminoácido metionina, relacionada ao envelhecimento)¹⁵ e a enzima DMSO redutase (reduz dimetilsulfóxido para dimetilsulfeto, sob condições anaeróbicas).¹⁶ Outros exemplos da utilização de compostos contendo o grupo sulfóxido, agora do ponto de vista sintético, são os

¹⁰ Burgess, K.; Henderson, I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3633.

¹¹ Pitchen, P.; Dunach, E.; Deshmukh, N. N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8188.

¹² Di Furia, F.; Modena, G.; Seraglia, R. *Synthesis*. **1984**, X, 325.

¹³ Andersen, K.K.; Gaffield, W.; Papanikolau, N. E.; Foley, J.W.; Perkins, R.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5637.

¹⁴ Römpf, H.; Falbe, J.; Regitz, M. *Römpf Lexikon Chemie*. **1992**, 9, 725.

¹⁵ Lee, B.C.; Dikiy, A.; Kim, H.Y.; Gladyshev, V.N., *BBA Gen. Subjects*. **2009**, 11, 1471.

¹⁶ Schultz, B.E.; Hille, R.; Holm, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 827.

fármacos esomeprazol e omeprazol (isômeros antiúlcera),¹⁷ modafinil (neurotrópico),¹⁸ e indutores quirais (**Figura 5**).¹⁹

Figura 5. Estrutura da aliina, esomeprazol e modafinil.

Além de sua utilização farmacológica, do ponto de vista sintético é de extrema importância a investigação da reatividade desse grupo funcional para o desenvolvimento de moléculas que contribuam em processos químicos, como é o caso da catálise assimétrica. Sulfóxidos quirais são historicamente utilizados como auxiliares quirais, no entanto, uma vasta área está ainda a ser explorada para a síntese desses compostos com o intuito de utilizá-los como ligantes para catálise assimétrica (**Figura 6**).²⁰

Figura 6. Ligante bis(sulfóxido) de Khier.

¹⁷ Castell, D.; Kasrilas, P.; Richter, J.; Vakil, N.; Johnson, D.; Zuckerman, S.; Skammer, W.; Levine, J. *The Amer. J. Gastroen.* **2002**, 3, 575.

¹⁸ Ferraro, L.; Antonelli, T.; Tanganelli, S.; O'Connor, W.T.; Perez, M.; Mendez-Franco, J.; Rambert, F.A.; Fuxe, K. *Neuropsychopharm.*, **1999**, 20, 346.

¹⁹ Gama, A.; Flores, L.Z.; Aguirre, G.; Parra-Hake, M.; Helberg, L.H.; Somanathan, R., *Arkivoc*, **2003**, X, 789.

²⁰ Trost, B. M.; Rao, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 5026.

1.1.2 Rearranjo de Pummerer

Dentre as diversas reações existentes frente a classe dos compostos organoenxofre, o rearranjo de Pummerer talvez seja uma das mais utilizadas e versáteis, uma vez que envolve o uso de carbocátions heteroatômicos estáveis. O uso deste tipo de intermediários reativos representa uma das ferramentas fundamentais para a síntese de moléculas complexas.²¹

O sulfóxido de alquila é o substrato clássico para a realização do rearranjo de Pummerer. O átomo de oxigênio, uma vez ativado, gera o íon tiônio após um processo de eliminação que é passível de sofrer ataque nucleofílico.²² Para que a reação aconteça, é condição *sine qua non* a presença de um hidrogênio na posição α -sulfóxido (**Esquema 2**).²³

Esquema 2. Rearranjo de Pummerer.

Quando o substrato a ser utilizado é um sulfóxido vinílico, o rearranjo de Pummerer é classificado como aditivo e ocorre quando, através do mecanismo de S_N2 , um nucleófilo tem a capacidade de deslocar o grupo de saída acilóxi do íon sulfônio vinílico (**Esquema 3**).²⁴

Esquema 3. Rearranjo de Pummerer aditivo.

²¹ Bur, S.K.; Padwa, A. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2401.

²² Pummerer, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, 42, 228.

²³ Brebion, F.; Delouvrie, B.; Najera, F.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Vaisermann, J. *Angew. Chem. Int. Ed* **2003**, 42, 5342.

²⁴ Haraguchi, K.; Matsui, H.; Takami, S.; Tanaka, H. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2616.

O rearranjo de Pummerer aditivo resulta na oxidação do átomo de carbono adjacente ao grupo sulfóxido enquanto o sulfóxido é reduzido a sulfeto. O uso de sulfóxidos insaturados para a síntese de compostos biologicamente importantes é bem estabelecido,²⁵ sendo de extrema importância investigar a reatividade deste tipo de compostos.

1.1.3 Iminas e *N*-Sulfinil iminas

As iminas (**Figura 7**) são compostos em que dois átomos de hidrogênio do NH₃ foram substituídos por um grupamento R ligado através de um único átomo de carbono, com a formação de uma dupla ligação. Nesse caso, ainda há um hidrogênio restante na molécula e o composto é classificado como aldimina, por ser semelhante a um aldeído. No entanto, há a possibilidade ao invés de ter a presença de um hidrogênio, esse ser um grupo alquílico ou arílico, sendo conhecido como cetimina ou também base de Schiff.²⁶ As iminas são importantes por serem utilizadas como intermediários fundamentais no preparo de compostos heterocíclicos nitrogenados, inclusive gerando moléculas que apresentam atividades biológicas, como na síntese de alcaloides.²⁷

Uma subclasse de iminas corresponde aos compostos conhecidos como sulfiniminas ou *N*-sulfinil iminas (**Figura 7**). Devido à presença do grupo retirador de elétrons *N*-sulfinil, esse tipo de imina apresenta uma importante reatividade estereoseletiva.²⁸ O interesse de pesquisadores nesse tipo de compostos vem aumentando uma vez que notaram a vasta área inexplorada que apresentava e o preparo, assim como as suas reações e aplicações tem sido material de estudo por diferentes grupos científicos.^{29,30,31}

²⁵ Procter, D.J.; Imbriglio, J.E.; Eberhart, A.J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5882.

²⁶ Mandler, M.; Truong, P.; Zavali, P.; Doyle, M. *Org. Lett.* **2014**, 16, 740.

²⁷ Stephen, F. M.; *Pure Appl Chem.* **2009**, 81, 195.

²⁸ Davis, F. A.; Zhou, P.; Chen, B.C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 13.

²⁹ Zhou, P.; Chen, B.-C.; Davis, F. A. *In Syntheses and Reactions of Sulfinimines. Advances in Sulfur Chemistry*; Rayner, C. M., Ed.; JAI: Greenwich, Connecticut, **2000**, 2, 249.

³⁰ Morton, D.; Stockman, Robert A. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 8869.

³¹ Davis, Franklin. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8993.

Figura 7. Estrutura geral da imina *N*-sulfinil imina.

Alguns desses estudos já mostraram resultados relevantes, como é o caso do desenvolvimento de uma nova metodologia para a síntese do fármaco Levetiracetam (**Figura 8**).³²

Figura 8. Levetiracetam.

Epilepsia é a designação de uma doença crônica neurológica em que o enfermo apresenta ocorrências de convulsões espontâneas e um dos medicamentos utilizados no tratamento é o Levetiracetam. A partir de uma versátil sulfinimina e após 6 etapas, o produto desejado foi obtido, sendo que a etapa chave da síntese consiste na adição-1,2 estereoseletiva de brometo de etil magnésio ao material de partida *N*-sulfinimina quirais.

Esse mesmo tipo de adição, tendo a possibilidade de variar com diversos nucleófilos, faz da sulfinimina um excelente intermediário de reação, sendo que a adição na maioria das vezes ocorre com alta diastereoseletividade e há a possibilidade de posterior remoção do grupo sulfinil da molécula.

Metodologias diferentes para a síntese das *N*-sulfiniminas estão sendo desenvolvidas e um crescente número de publicações nos comprova isso. Recentemente nos foi mostrado a possibilidade de síntese das sulfiniminas

³² Babu, K. C.; Reddy, R. B.; Mukkanti, K.; Suresh, K.; Madhusudhan, G.; Nigam, S. *J. Chem.*, **2013**, 2013, 1.

mediado pelo reagente borato de triisopropila, na condensação entre uma sulfinamida e um aldeído.³³

1.2 Reações de acoplamento cruzado

As reações de acoplamento cruzado tratam basicamente da formação de ligação carbono-carbono, com grande importância na área da química orgânica por possibilitar, a partir de substratos mais simples a síntese de compostos mais complexos. A reação de acoplamento cruzado ocorre entre uma espécie organometálica e um eletrófilo mediante a presença de um metal dos grupos 8-10.

O mecanismo geral de uma reação de acoplamento cruzado (**Esquema 4**) ocorre através de uma sequência de três etapas: a primeira consiste na adição oxidativa do metal de baixa valência (catalisador) a um eletrófilo (haletos orgânicos, por exemplo); a segunda etapa envolve o processo de transmetalção com o nucleófilo, fazendo com que as duas cadeias carbônicas fiquem no mesmo centro metálico; por fim, na terceira etapa, ocorre a eliminação redutiva, onde o catalisador é regenerado e há a formação do produto de acoplamento.

Esquema 4. Mecanismo geral de acoplamento cruzado.

³³ Visco, M.D.; Reeves, J.T.; Marsini, M.A.; Volchkov, I.; Busacca, C.A.; Mattson, A.E.; Senanayake, C.H. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1903.

Os catalisadores utilizados nas reações podem conter níquel, cobre, platina, ferro, no entanto, o predominante contém o metal de transição paládio. Um dos motivos que fazem o paládio ser na maioria das vezes o metal de escolha para o catalisador se diz respeito as condições mais brandas que são aplicadas nas reações utilizando paládio como catalisador, podendo promover a formação de ligações do tipo C-C, C-N e C-O.^{34,35,36}

O que diferencia basicamente as reações de acoplamento cruzado são os nucleófilos utilizados (**Figura 9**). Na reação de acoplamento cruzado de Negishi, o nucleófilo trata-se de um composto organozinco; no de Stille, uma organoestannana; no de Hiyama, um organosilício. As metodologias utilizadas e estudadas nesse trabalho foram as reações de acoplamento cruzado de Sonogashira e Suzuki-Miyaura, em que o nucleófilo da primeira consiste em um acetileno de cobre formado *in situ* e um reagente organoboro para a segunda.

Figura 9. Espécies nucleofílicas de organozinco, organoestannana e organosilício.

1.2.1 Reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura

Dentre as diversas reações de acoplamento cruzado, a de Suzuki-Miyaura ocorre entre compostos borônicos (espécies nucleofílicas) e haletos ou pseudo haletos orgânicos (espécies eletrofílicas), sendo catalisadas principalmente por paládio.

Os compostos borônicos utilizados como espécies nucleofílicas nesse tipo de reação são os ácidos borônicos, ésteres borônicos e sais de organotrifluoroboratos de potássio. É digno de nota mencionar que compostos

³⁴ Hartwig, J. F. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1417.

³⁵ Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 2046.

³⁶ Joyce, L. L.; Evindar, G.; Batey, R.A. *Chem. Commun.* **2004**, 4, 446.

organotrifluoroboratos são menos tóxicos que reagentes organoestanho,³⁷ e diferentemente dos compostos organozinco e organomagnésio, os compostos organotrifluoroboratos de potássio são facilmente sintetizados e purificados, possuem acentuada estabilidade oxidativa e térmica além dos subprodutos inorgânicos das reações de trifluoroboratos serem ambientalmente amigáveis e facilmente removidos por simples *work up*. E talvez o fator mais importante, os acoplamentos ocorrem com elevada régio- e estereoseletividade, sendo pouco afetados pelos efeitos estéricos.³⁸ Existem diversos meios para o preparo dos sais organotrifluoroboratos de potássio, os mais utilizados basicamente consistem na formação inicial de um reagente de Grignard ou um organolítio para a formação do ácido borônico após ataque nucleofílico na borana e então, após adição de fluoreto hidrogênio de potássio, utilizado como agente de fluoração, tem-se o sal organotrifluoroborato de potássio (**Esquema 5**).

Esquema 5. Formação do sal de organotrifluoroborato de potássio.

Os eletrófilos mais comumente utilizados no acoplamento de Suzuki são os haletos arílicos, sendo que a reatividade destes dependem do tamanho do átomo do haleto, quanto maior o átomo, maior a reatividade ($\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$).³⁹ Haletos vinílicos e pseudo haletos também estão sempre sendo utilizados como substrato para a reação, gerando produtos com bons rendimentos.⁴⁰ Menos utilizados, são os eletrófilos de hibridização sp^3 ,⁴¹ sais de aril diazônios e iodônios.⁴²

Como na maioria das reações de acoplamento, o catalisador de escolha para o meio é o metal de transição paládio. Uma vez que o paládio é um metal

³⁷ a). De Mora, S. J. Cambridge University Press: Cambridge, 1996; b) Boyer, I. J. *Toxicology* **1989**, 55, 253.

³⁸ Suzuki, A. *Chem. Commun.* **2005**, 4, 4759.

³⁹ Molander, G. A.; Petrillo, D. E.; Landzberg, N. R.; Rohanna, J. C.; Biolatto, B. *Synlett* **2005**, X, 1763.

⁴⁰ Molander, G. A.; Fumagalli, T. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5743.

⁴¹ Molander, G. A.; Elia, M. D. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9198.

⁴² Xia, M.; Chen, Z.-C. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 2457.

nobre, de difícil obtenção e conseqüentemente de alto valor comercial, é normal que haja cada vez mais pesquisa para que avanços nesse campo ocorram, como por exemplo, o desenvolvimento de catalisadores em metalogel,⁴³ podendo ser reciclado e gerando produtos com rendimentos ótimos, paládio suportado em mineral, como no caso da montmorillonita,⁴⁴ ou então em materiais que apresentam baixo custo, encontrados em abundância e ambientalmente amigáveis, como nos casos da sílica, celulose e quitosana.^{45, 46}

A catálise heterogênea em comparação a homogênea apresenta diversas vantagens como a possibilidade de recuperação e reciclagem do catalisador, aumento na estabilidade e maior facilidade de manuseio.

Também se faz necessária a presença de uma base, para que ocorra a ativação do composto de boro (**Esquema 6**).

Esquema 6. Mecanismo do acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura.

⁴³ Ye, Y.-X.; Liu, W.-L.; Ye, B.-H. *Catal. Commun.* **2017**, 89, 100

⁴⁴ Xu, Q.; Hao, W.; Cai, M. *Catal. Lett.* **2007**, 118, 98.

⁴⁵ Linninger, C.S. *J. Mol. Struct.* **2008**, 890, 192.

⁴⁶ Tong, J.; Li, Z.; Xia, C. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2005**, 231, 197.

1.2.2 Reação de acoplamento cruzado de Sonogashira

Um outro tipo de reação de acoplamento cruzado para formação de novas ligações carbono-carbono é a de Sonogashira, que tem como reagentes envolvidos o haleto arílico ou vinílico (espécie eletrofílica), um composto alquínico terminal (espécie que se tornará nucleofílica no ciclo catalítico), um catalisador (principalmente paládio) e a presença (ou não), de uma fonte de cobre (**Esquema 7**).⁴⁷ O grande alcance que essa reação apresenta se mostra verdadeiro quando utilizada para síntese de moléculas complexas,⁴⁸ atingindo o âmbito químico-farmacêutico,^{49,50} produtos naturais^{51,52} e nanomateriais.^{53,54,55}

Esquema 7. Mecanismo do acoplamento cruzado de Sonogashira.

A presença do co-catalisador de cobre foi introduzida no início das pesquisas dessa reação, por Sonogashira e Hagihara, que reportaram uma aceleração no tempo reacional, permitindo assim que a alquinição seja

⁴⁷ Lauri S.; Jaana T.; Peeter, B. *Organomet.*, **2011**, 30, 5656.

⁴⁸ Jeffrey S.; Anne-Catherine, B.; Shawn, C. *Org. Lett.*, **2014**, 16, 3892.

⁴⁹ King, A. O.; Yasuda, N. *Top. Organomet. Chem.* **2005**, 9, 646.

⁵⁰ King, A. O.; Yasuda, N. *Top. Organomet. Chem.* **2004**, 6, 205.

⁵¹ Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4442.

⁵² Giese, M. W.; Moser, W. H. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6222.

⁵³ Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46.

⁵⁴ Li, Y.; Zhang, J.; Wang, W.; Miao, Q.; She, X.; Pan, X. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3285.

⁵⁵ Zhang, W.; Brombosz, S. M.; Mendoza, J. L.; Moore, J. S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10198.

realizada a temperatura ambiente.⁵⁶ As desvantagens que podem ser observadas nessa adição do co-catalisador é que na formação do organometálico acetileno de cobre, este reage com uma outra molécula do alquínio terminal,⁵⁷ gerando o subproduto indesejado de homoacoplamento através da reação de acoplamento de Glaser,⁵⁸ além de estar sendo adicionado no meio reacional um outro reagente difícil de se recuperar e considerado prejudicial ambientalmente. Apesar de haver a possibilidade de a reação ser conduzida sem a presença de sal de cobre, ainda assim continua sendo uma metodologia longe dos padrões de química verde, uma vez que há a necessidade de altas concentrações de bases nitrogenadas. Vem sendo estudado e compreendido cada vez melhor a reação de acoplamento de Sonogashira sem a necessidade de utilização do co-catalisador de cobre,⁵⁹ evitando os fatos indesejados citados.

Outras possíveis variações dessa reação é a utilização de compostos arílicos ou vinílicos e haletos alquínílicos, reação conhecida como acoplamento de Sonogashira inverso. Apesar de incomum, há demonstrações de utilização de outros metais de transição na catálise da reação, como níquel,⁶⁰ rutênio,⁶¹ e ouro⁶² assim como a ausência de metal no meio reacional.^{63,64,65}

Há estudos que mostram que alguns catalisadores de paládio adquiridos comercialmente apresentam, ainda que em baixas quantidades, sais de cobre como impurezas. Isto posto, há possibilidade de que as reações sem cobre não sejam verdadeiramente “sem cobre” e de que esses traços do metal apresentem grande influência na reação.⁶⁶

⁵⁶ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467.

⁵⁷ Rafael C.; and Carmen N. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874.

⁵⁸ Glaser, C. *Annal. der Chem. Pharm.* **1870**, 154, 137.

⁵⁹ Mery, D.; Heuze, K.; Astruc, D., *Chem. Commun.* **2003**, 15, 1934.

⁶⁰ Beletskaya, I. P.; Latyshev, G. V.; Tsvetkov, A. V.; Lukashev, N. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5011.

⁶¹ Park, S.; Kim, M.; Hyun, D.; Chang, S. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1638.

⁶² Panda, B.; Sarkar, T. K. *Synthesis* **2013**, 45, 817.

⁶³ Appukkutan, P.; Dehaen, W.; van der Eycken, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, X, 4713.

⁶⁴ Borah, H. N.; Prajapati, D.; Boruah, R. C. *Synlett* **2005**, 2823.

⁶⁵ Leadbeater, N. E.; Marco, M.; Tominack, B. *J. Org. Lett.* **2003**, 5, 3919.

⁶⁶ Gil-Moltó, J.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1874.

1.3 Compostos heterocíclicos

Dá-se o nome de heterociclos as moléculas que pertencem a uma grande classe de compostos orgânicos que se caracterizam pelo fato de apresentar ao menos um elemento atômico diferente do carbono, o heteroátomo, e este é encontrado fazendo parte da cadeia cíclica, conhecida como anel.

A importância dos compostos heterocíclicos na química orgânica se faz notável ao mencionarmos exemplos de moléculas de origem natural e que apresentam fundamental importância aos organismos vivos, uma vez que fazem parte de processos biológicos indispensáveis. Talvez o mais básico e importante exemplo são as moléculas que tem a função nos seres vivos de transmitir as informações genéticas, o DNA, e identificamos derivados da purina e pirimidina como bases dos ácidos nucleicos.⁶⁷

Outra informação digna de nota são as aplicações que compostos heterocíclicos apresentam nas mais diferentes áreas da ciência, como fármacos, pesticidas, corantes, aromatizantes, cosméticos entre outros.

1.3.1 Triazóis

Inserido na classe dos compostos heterocíclicos, encontramos o anel de 5 membros com 3 átomos de nitrogênio, o triazol, que apesar de não ser encontrado naturalmente (sua obtenção é somente sintética), apresenta elevada importância devido as propriedades biológicas que muitas moléculas possuem.⁶⁸ Existem dois tipos de anéis triazólicos: 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol (**Figura 11**).

Figura 11. Estrutura do 1,2,3 e 1,2,4-triazol, respectivamente.

⁶⁷ Ozeki, K.; Sakabe, N.; Tanaka, J. *Acta Cryst.* **1969**, 25, 1038.

⁶⁸ Aline M.; Mathieu B.; Anne-Laure B.; Sarah El H.; Jean-Alain F. *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 1809.

A síntese do isômero 1,2,4-triazol pode ser realizada a partir de nitrilas e hidroxilamina,⁶⁹ utilizando isocianetos e tiosemicarbazonas⁷⁰ e a partir de abertura de outros anéis heterocíclicos, como oxazolina.⁷¹

Já a síntese do 1,2,3-triazol, isômero preparado neste trabalho, pode ser feita via azidas orgânicas com alquinos, em reações de cicloadição. A cicloadição 1,3-dipolar azida-alquino de Huisgen⁷² é a metodologia utilizada para obtenção de triazóis sem regioseletividade, ou seja, os produtos apresentarão substituintes tanto na posição 4, quanto na 5 (**Esquema 8**).

Esquema 8. Cicloadição de Huisgen.

Para obtenção do isômero substituído apenas na posição 4 e para uma enorme redução de tempo para formação do composto, é utilizado atualmente o procedimento em que se faz uso do catalisador de cobre, na reação conhecida como cicloadição azida-alquino catalisada por cobre e que entra no conceito de *click chemistry* (**Esquema 9**).

Esquema 9. Cicloadição azida-alquino catalisada por cobre.

⁶⁹ Xu, H.; Ma, S.; Xu, Y.; Bian, L.; Ding, T.; Fang, X.; Zhang, W.; Ren, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1789.

⁷⁰ Sarnpitak, P.; Krasavin, M. *Tetrahedron* **2013**, 69, 2289.

⁷¹ Brown, E.J.; Nunn, E.E.; Poly, J.B. *J. Chem. Soc.*, **1970**, 7, 1515.

⁷² Gotthard, H.; Huisgen, R.; Bayer, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4340.

Click chemistry é um conceito que foi criado por Sharpless e colaboradores e que se refere a reações que atendem alguns parâmetros como economia atômica (todos os átomos presentes nos materiais de partida farão parte do produto final), rendimentos altos, condições reacionais simples, que geram poucos ou nenhum subproduto.⁷³ A CuAAC é um tipo de reação que está incluída nesse conceito e a demanda para elaboração de novas metodologias e avanços nas já existentes é grande devido à utilização desse grupo funcional nas mais diversas áreas, entre elas o desenvolvimento de novas drogas,⁷⁴ biologia,⁷⁵ ciência dos materiais e macromoléculas.⁷⁶

Há ainda mais uma possibilidade, em que é sintetizado apenas o regioisômero 1,5-dissustituído, reação em que o catalisador agora usado é o de rutênio (**Esquema 10**).

Esquema 10. Cicloadição azida-alquino catalisada por rutênio.

⁷³ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.

⁷⁴ Peddibhotla, S.; Tepe, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12776.

⁷⁵ Martinez-Ariza, G.; Dietrich, J.; De Moliner, F.; Hulme, C. *Synlett* **2013**, 1801.

⁷⁶ Stefani, H. A.; Silva, N. C. S.; Vasconcelos, S. N. S.; Manarin, F.; Souza, F. B. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2809.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira etapa do projeto consistia na síntese do material de partida mentil-*p*-toluenosulfinato, um éster sulfonato quiral bastante utilizado na síntese assimétrica para introdução do grupo *p*-toluenosulfinil. Grupo funcional éster sulfonato consiste na típica ligação enxofre-oxigênio dos sulfóxidos, uma cadeia lateral carbônica R e a última ligação do enxofre com outro oxigênio, derivado de um alcóxido, como mostrado na **Figura 12**.

Figura 12. Estrutura de um éster sulfonato.

Apesar de durante o trabalho grande parte dos ésteres sulfonatos terem sido adquiridos comercialmente, devido ao elevado valor do produto juntamente com a importação, a síntese dos mesmos no laboratório se fazia essencial (**Esquema 11**).

Esquema 11. Síntese do éster de sulfonato.

Inicialmente há a adição vagarosa do sal de sódio de ácido *p*-toluenosulfínico numa solução de cloreto de tionila em benzeno. Após remoção do solvente, o excesso do cloreto de tionila é removido com adição e consequente remoção de benzeno. Uma solução de mentol em piridina previamente preparada é adicionada gota a gota no resíduo anterior agora

diluído com éter. Após o término, a purificação desse bruto reacional é via cristalização, gerando o produto desejado com um rendimento de 53%.

Com nosso mentil-*p*-toluenosulfinato em mãos, deu-se início a tentativa de síntese dos compostos sulfóxidos alquinílicos via reagente de Grignard recém preparado (**Esquema 12**).

Esquema 12. Formação do sulfóxido alquinílico **3** utilizando 1,2 equivalentes de reagente de Grignard alquinílico.

No entanto, diferente do esperado, observamos a formação de dois produtos, na proporção aproximada de 2:1 quando utilizado brometo de alquínil magnésio (**Esquema 13**).

Esquema 13. Formação dos sulfóxidos alquinílicos e alquenílicos **3** e **4** usando 1,2 equivalentes de reagente de Grignard alquinílico.

O produto majoritário, sulfóxido α -alquinílico **3a**, foi formado através de uma reação de substituição nucleofílica no enxofre eletrofílico com inversão da configuração (**Figura 13**).

Figura 13. Espectro de RMN de ^1H do sulfóxido alquinílico **3a**.

Devido a presença de conjugação da tripla ligação com o sulfóxido no produto **3a**, o carbono β do alquino apresenta caráter eletrofílico e sofre ataque nucleofílico pelo brometo de alquiletilnil magnésio, gerando o produto minoritário sulfóxido vinílico **4a**.

Figura 14. Espectro de RMN de ^1H do sulfóxido vinílico.

No espectro de RMN de ^1H do sulfóxido vinílico **4a** (**Figura 14**) é possível observar um singleto bem nítido na região de aproximadamente 6.2 ppm, referente ao hidrogênio α -sulfóxido. Os sinais aromáticos típicos de anéis *p*-substituídos na região entre 7,2 e 7,5 ppm, o singleto mais abundante do espectro referente aos 3 hidrogênios do toluil na região de 2,3 ppm e por fim, os sinais alquílicos referente às butilas. Paralelamente no espectro do sulfóxido alquinílico **3a** (**Figura 13**), não observamos a presença do singleto referente a dupla ligação, apenas os sinais aromáticos e alquílicos.

Quando foram utilizados acetilenos arílicos, somente o produto **3** foi obtido (**Tabela 1**, entradas **7-11**). Uma possível explicação para este fato pode ser o caráter eletrofílico mais fraco do carbono β -insaturado, uma vez que está ligado a um anel aromático que pode conjugar com essa tripla ligação, diminuindo sua eletrofilicidade. Em contrapartida, quando foram usados acetiletos alquílicos, o

produto apresentava o carbono β -sulfóxido ligado a um carbono sp^3 , não havendo então conjugação como descrito acima, tornando-se possível a adição do nucleófilo de carbono, levando à síntese dos derivados de sulfóxidos enínicos, (**Tabela 1**, entradas **1-6**).

Tabela 1. Adição de 1,2 equivalentes de reagente de Grignard alquinílico ao mentil *p*-toluenosulfinato.

Entrada	Alquino	Produto 3 ^a	Produto 4 ^a
1		 3a - 63%	 4a - 29%
2		 3b - 54%	 4b - 30%
3		 3c - 49%	 4c - 26%
4		 3d - 67%	 4d - 30%
5		 3e - 56%	 4e - 35%

Tabela 1 (continuação)

Entrada	Alquino	Produto 3 ^a	Produto 4 ^a
6		3f - 50%	4f - 29%
7		3g - 28%	-
8		3h - 68%	-
9		3i - 72%	-
10		3j - n.r.	-
11		3k - 63%	-

[a] Rendimento dos produtos isolados.

Os rendimentos dos sulfóxidos acetilênicos arílicos variaram de 28% a 72%. Anéis aromáticos substituídos com grupos doadores de elétrons, tais como MeO- e NH₂-, geraram os maiores rendimentos, 68% e 72%, respectivamente (**Tabela 1**, entradas **8** e **9**). Quando foi utilizado o anel aromático com átomos de flúor nas posições *orto* e *para*, a reação não aconteceu (**Tabela 1**, entrada **10**). O heterocíclico aromático tiofeno gerou o produto desejado com um rendimento moderado, 63% (**Tabela 1**, entrada **11**), e a utilização do fenilacetileno, 28% (**Tabela 1**, entrada **7**).

Foi possível a realização da síntese seletiva do produto **4** com rendimentos de moderados a bons (46% a 72%) quando utilizamos 2,2 equivalentes do brometo de alquiletilnil magnésio, como mostrado na **Tabela 2**. Tal acontecimento pode ser explicado pelo fato de inicialmente ocorrer a formação do produto de substituição nucleofílica seguido pelo ataque nucleofílico do segundo equivalente de acetileto no carbono β -insaturado, numa reação do tipo Michael.

Como esperado, as reações utilizando brometo de ariletilnila magnésio não geraram sulfóxidos enínicos, somente os produtos de substituição.

Tabela 2. Adição de 2,2 equivalentes de reagente de Grignard alquínílicos ao mentil *p*-toluenosulfinato.

Reaction scheme: $R-C\equiv C-MgBr$ (1) + Mentyl *p*-toluenesulfinate (2) $\xrightarrow[THF / Toluene, -20\text{ }^{\circ}C]{}$ Product (4).

Entrada	Alquino	Produto	Rend. (%) ^a
1			72
2			58
3			46

Tabela 2 (continuação)

Entrada	Alquino	Produto	Rend. (%) ^a
4		4d	69
5		4e	64
6		4f	51

[a] Rendimento dos produtos isolados.

Tendo os derivados de sulfóxidos alquínílicos **3**, vimos a oportunidade de estudar a reatividade dessa classe de compostos frente a reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura. Após duas etapas, tínhamos em mãos o sulfóxido vinílico α -halogenado **6a** (**Esquema 14**).

Esquema 14. Síntese do sulfóxido vinílico α -halogenado.

Foi realizada, então, a otimização das condições reacionais (**Tabela 3**) para o acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura. A reação padrão foi feita utilizando (S)-1-(1-iodohex-1-en-1-yl)-4-metilbenzeno **6a** (0,5 mmol), 4-metoxifeniltrifluoroborato de potássio **7a** (1,2 equiv.), catalisador de paládio, base e solvente.

Tabela 3. Triagem da reação de acoplamento Suzuki-Miyaura.

Entrada	"Pd" (mol%)	Base (eq.)	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
1	Pd(OAc) ₂ (10)	K ₂ CO ₃ (3)	4	68
2	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	K ₂ CO ₃ (3)	6	53
3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10)	K ₂ CO ₃ (3)	5	64
4	PdPEPPSI (10)	K ₂ CO ₃ (3)	15	42
5	Pd ₂ (dba) ₃ (10)	K ₂ CO ₃ (3)	8	49
6	PdCl ₂ (10)	K ₂ CO ₃ (3)	-	nr
7	Pd(OAc) ₂ (0,5)	K ₂ CO ₃ (3)	20	18
8	Pd(OAc) ₂ (1,0)	K ₂ CO ₃ (3)	20	24
9	Pd(OAc) ₂ (2,0)	K ₂ CO ₃ (3)	18	26
10	Pd(OAc) ₂ (5,0)	K ₂ CO ₃ (3)	6	54
11	Pd(OAc) ₂ (10)	Na ₂ CO ₃ (3)	10	31
12	Pd(OAc) ₂ (10)	NaHCO ₃ (3)	-	nr
13	Pd(OAc) ₂ (10)	PMDTA (3)	6	46
14	Pd(OAc) ₂ (10)	TMEDA (3)	6	33
15	Pd(OAc) ₂ (10)	TEA (3)	10	22
16	Pd(OAc) ₂ (10)	Cs ₂ CO ₃ (3)	4	76
17	Pd(OAc) ₂ (10)	Li ₂ CO ₃ (3)	15	17
18	Pd(OAc) ₂ (10)	Cs ₂ CO ₃ (1)	10	42
19	Pd(OAc) ₂ (10)	Cs ₂ CO ₃ (5)	4	74
20	Pd(OAc) ₂ (10)	Cs ₂ CO ₃ (3)	4	69 ^b
21	Pd(OAc) ₂ (10)	Cs ₂ CO ₃ (3)	4	57 ^c

Tabela 3 (continuação)

Entrada	“Pd” (mol%)	Base (eq.)	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
22	Pd(OAc) ₂ (10)	Cs ₂ CO ₃ (3)	6	52 ^d
23	Pd(OAc) ₂ (10)	Cs ₂ CO ₃ (3)	-	nr ^e

[a] Rendimento dos produtos isolados; [b] Etanol; [c] Tolueno; [d] THF. [e] H₂O.

O *screening* da reação foi iniciado variando os catalisadores de paládio e posteriormente, suas quantidades. Após o término dessa etapa, o mesmo ocorreu com as bases, utilizando-se tanto bases inorgânicas quanto orgânicas. Por fim, foram testados diferentes solventes.

Dentre os diversos catalisadores de paládio testados (**Tabela 3**, entradas **1-6**), o acetato de paládio mostrou-se o mais eficiente, uma vez que gerou o maior rendimento e o menor tempo de reação (**Tabela 3**, entrada **1**). Então, as quantidades utilizadas desse catalisador variaram entre 0,5 e 10 mol%, sendo esta última a que continuou a apresentar maior rendimento e o menor tempo reacional.

Após o término da otimização do catalisador, deu-se início a triagem das bases. Bases inorgânicas (carbonatos contendo metais alcalinos como contra íons) e bases orgânicas (bases nitrogenadas) foram testadas. O Cs₂CO₃ mostrou-se a base mais eficiente, evidenciando a importância desse reagente na reação, pois os rendimentos aumentaram de acordo com o aumento da basicidade. O carbonato que apresentava o lítio como contra íon foi o que gerou o menor rendimento, no maior tempo de reação, e a base NaHCO₃ sequer chegou a formar o produto de acoplamento. No entanto, há um limite nessa relação entre força da basicidade e formação do produto, uma vez, que ao se utilizar bases mais fortes que esses carbonatos, como NaOH, não foi notada a formação do produto.

Em suma, pode-se concluir que dentre o grupo que agrega as bases inorgânicas fracas, as que apresentam maior basicidade tem uma melhor efetividade na reação de acoplamento Suzuki-Miyaura. Atualmente, conhece-se e aceita-se que a base apresenta três funções no mecanismo reacional:³²

- atua na formação do complexo de paládio;
- na aceleração da etapa de eliminação redutiva;
- na formação do trialquil borato.

Essa última função é a que se encaixa na explicação no caso de serem utilizados sais de organotrifluoroboratos na reação de Suzuki-Miyaura em vez de ácidos borônicos, bases fracas são as melhores para sua condução, uma vez que, ao serem utilizados ácidos borônicos, bases mais fortes, como hidróxidos, são as que reagem melhor.

O último parâmetro a ser analisado para serem encontradas as melhores condições reacionais foram os solventes. Todos os que foram testados apresentaram rendimento de moderados a bons (52% a 76%), em tempos que variaram de 4 a 6 horas. A única exceção foi quando se utilizou água como solvente, condição na qual não foi notada a formação do produto.

Uma vez determinada as condições ideais para o acoplamento de Suzuki-Miyaura, foram utilizados diversos sais de ariltrifluoroboratos a fim de se explorar o alcance e limitação dessa reação, conforme indicado na **Tabela 4**.

Tabela 4. Acoplamento de Suzuki-Miyaura entre ariltrifluoroboratos de potássio e sulfóxido vinílico iodado.

Entrada	Ariltrifluoroborato	Produto	Tempo (h)	Rend.(%) ^a
1	 7a	 8a	4	76

Tabela 3 (continuação)

Entrada	Arltrifluoroborato	Produto	Tempo (h)	Rend.(%) ^a
2	7b	8b	4	81
3	7c	8c	5	72
4	7d	8d	10	56
5	7e	8e	6	69
6	7f	8f	12	36
7	7g	8g	8	42
8	7h	8h	5	75
9	7i	8i	6	64

Tabela 3 (continuação)

Entrada	Arltrifluoroborato	Produto	Tempo (h)	Rend.(%) ^a
10	7j	8j	5	61
11	7k	8k	8	51
12	7l	8l	8	47
13	7m	8m	6	66
14	7n	8n	5	70

[a] Rendimento dos produtos isolados.

Os resultados mostram que a reação de acoplamento Suzuki-Miyaura funcionou bem para uma variedade de sais de ariltrifluoroboratos. A reação parece ser sensível aos efeitos eletrônicos dos substituintes ligados ao anel aromático, uma vez que os que apresentavam grupos ou átomos retiradores de elétrons tiveram rendimentos menores. Por outro lado, substituintes com características doadoras de elétrons foram os substratos que originaram produtos com os maiores rendimentos.

Tais resultados dos rendimentos obtidos em relação aos ariltrifluoroboratos já eram esperados, uma vez que substituintes com características doadoras de elétrons deixam o composto com caráter mais

nucleofílico, o que é de extrema importância, já que essa propriedade reativa interfere na etapa de formação do complexo de paládio presente no passo de transmetalização.³³

Nem todos os compostos apresentaram rendimentos de acordo com o que seria esperado, uma vez que o sal de feniltrifluoroborato dissustituído nas posições *orto* com o grupo metóxi apresenta um caráter nucleofílico maior que o mesmo sal substituído na posição *para*, no entanto, esses grupos funcionais na posição *orto* do anel aromático originam um impedimento estérico relevante na reação, diferente do que ocorre quando há somente um substituinte na posição *para*.

Por fim, observamos que os sulfóxidos enínicos **4** poderiam ser utilizados como candidatos ao rearranjo de Pummerer, uma vez que apresentam o sulfóxido com hidrogênio na posição α . Como nossos compostos são sulfóxidos vinílicos, o rearranjo é classificado como rearranjo de Pummerer aditivo.

Para este propósito, submetemos os sulfóxidos enínicos **4** à reação com anidrido trifluoroacético (TFAA) e 2,6-lutidina, seguido pela adição de solução aquosa de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) para obtenção de α -tioaldeídos em altos rendimentos, como mostrado na **Tabela 5**.

Tabela 5. Produtos do rearranjo de Pummerer aditivo.

Entrada	Sulfóxido	Produto	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
1	4a	9a	3	92

Tabela 5 (continuação)

Entrada	Sulfóxido	Produto	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
2	4c	9c	3	86
3	4f	9f	4	79
4	4g	9d	4	89
5	4h	9e	4	82

[a] Rendimento dos produtos isolados.

Baseado na observação de resultados experimentais e na literatura, um mecanismo plausível foi proposto, como indicado na **Figura 15**.

Figura 15. Mecanismo proposto para o rearranjo de Pummerer aditivo.

Devido às características do grupo funcional sulfóxido, com a carga positiva no enxofre e a negativa no oxigênio, composto (**A**) é passível de ser ativado pelo anidrido trifluoroacético, gerando o composto (**B**). O trifluoroacetato ataca o carbono β no sulfóxido vinílico ativado para gerar o íon tîonio (**C**), o qual é neutralizado pelo segundo trifluoroacetato, formando 1,2-difluoroacetato (**D**). A última etapa consiste na hidrólise de um dos ésteres pela adição de solução aquosa de NaHCO_3 , que sofre migração 1,2 do enxofre (**E**) juntamente com a formação do grupo carbonila, gerando o produto α -tioaldeído (**F**).

Observando o espectro de RMN de ^1H do composto aldeído **9a** (**Figura 16**) podemos ver os sinais das butilas já conhecidos, assim como os hidrogênios do toluil na região dos sinais alquílicos. Podemos notar os sinais aromáticos p -substituídos e por fim, o singlete mais deslocado do espectro, na região acima de 9 ppm referente ao hidrogênio do aldeído.

Figura 16. Espectro de RMN de ^1H do α -tiosulfóxido.

Com a formação desse composto inédito com a função aldeído, vimos à oportunidade de desenvolver a síntese de iminas, com o intuito de funcionalização da molécula e promover essa reação utilizando uma amina propargílica, o que nos condicionaria a consequente realização de formação do anel triazólico, utilizando uma azida orgânica.

Assim foi iniciada então as tentativas de formação de imina, utilizando o composto α -tioaldeído com a amina propargílica. A reação foi conduzida utilizando como fonte de próton o catalisador ácido acético, sulfato de sódio como agente secante (uma vez que na formação de imina há eliminação de água e para movermos a seta de equilíbrio da reação para a formação do produto, é necessário a retirada dessa água) e diclorometano como solvente. Como esperado, a reação gerou o produto desejado em bom rendimento (91% após purificação). Este composto foi então utilizado como fonte de tripla ligação

carbono-carbono terminal para síntese de 1,2,3-triazóis via CuAAC. A reação foi conduzida utilizando fontes de cobre como mediador da reação, com a utilização ou não de ascorbato de sódio como reagente redutor do cobre e diclorometano/água como solvente. Novamente como esperado, a reação forneceu o produto desejado com bom rendimento (86%).

Analizando os parâmetros utilizados nas duas reações, vimos a possibilidade de formação do composto em apenas uma etapa (**Esquema 14**), realizando a reação *one-pot*. Promovendo a primeira mudança nas condições reacionais, iniciamos a tentativa de formação do produto triazólico em uma etapa removendo a água como parte do solvente utilizado anteriormente, uma vez que atrapalharia no primeiro passo da reação que é a formação da imina. A reação foi conduzida utilizando o composto α -tioaldeído como eletrófilo, amina propargílica como nucleófilo, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ como catalisador ácido de Brønsted-Lowry, CuSO_4 como fonte de cobre, ascorbato de sódio como aditivo, *p*-OMe fenilazida e diclorometano como solvente.

Esquema 14. Tentativa da síntese *one-pot* de 1,2,3-triazol

A reação foi acompanhada por CCD e CG-EM (**Figura 17**) e mostrou ser eficiente para a formação do composto triazólico após 10 h de reação, tendo todos os materiais de partida sendo consumidos.

Figura 17. Espectro de massa do composto **12a**.

O espectro de RMN de ^1H (**Figura 18**) confirma a formação do composto desejado.

Figura 18. Espectro de RMN de ^1H do composto **12a**.

Repetimos a reação com as mesmas condições utilizadas anteriormente, no entanto agora utilizando outras fontes de energias, como ultrassom e micro-ondas. A primeira mostrou ser mais eficiente em comparação a reação em batelada uma vez que todos os materiais de partida foram consumidos em 6 h, porém, quando conduzida utilizando como fonte de energia o micro-ondas, obtivemos os melhores resultados. A reação foi acompanhada a cada 15 min e após 2 h de reação, todos os materiais de partida haviam sido consumidos. Após *work-up*, extração, secagem e purificação do bruto reacional, o produto foi obtido com o mesmo rendimento, porém, com um grande aumento de eficiência.

Tabela 6. Otimização da reação multicomponente para síntese de 1,2,3-triazol.

Entrada	Ácido (mol%)	"Cu" (eq)	Aditivo	Rend. (%) ^a
1	H ₂ SO ₄ (5)	CuI (1)	-	75
2	HCl (5)	CuI (1)	-	71
3	HNO ₃ (5)	CuI (1)	-	64
4	H ₃ PO ₄ (5)	CuI (1)	-	68
5	CH ₃ CO ₂ H (5)	CuI (1)	-	72
6	-	CuI (1)	Na Asc. (1)	77
7	-	CuCl (1)	-	62
8	-	CuBr (1)	-	68
9	-	CuSO ₄ (1)	-	13
10	-	CuSO ₄ (1)	Na Asc. (1)	59
11	-	CuSO ₄ (1)	Na Asc. (2)	83
12	-	CuSO ₄ (1)	Na Asc. (3)	82
13	-	CuSO ₄ (0,5)	Na Asc. (2)	47
14	-	CuSO ₄ (2)	Na Asc. (2)	80
15	-	CuSO ₄ (1)	Na Asc. (2)	68 ^(b)
16	-	CuSO ₄ (1)	Na Asc. (2)	62 ^(c)
17	-	CuSO ₄ (1)	Na Asc. (2)	51 ^(d)

[a] Rendimento dos produtos isolados. (b) Metanol foi o solvente. (c) THF foi o solvente. (d) DCM foi o solvente.

Como mostrado na **Tabela 6**, diversos ácidos foram testados. Podemos observar pelos resultados que não há diferenças significativas nos rendimentos

em virtude do ácido escolhido (**Tabela 6**, entrada **3** mostrou o rendimento mais baixo a entrada **1**, o maior) e, como a fonte de cobre utilizada foi CuSO_4 , consequentemente foi adicionado ascorbato de sódio como agente redutor para cobre (I). Quando adicionado em maiores quantidades, também apresentou a função de catalisador ácido para a formação de imina e mostrou ser a melhor escolha. Após essa etapa, diferentes fontes de cobre foram testadas. Quando cobre (II) foi utilizado, a adição do agente redutor se fez indispensável pois, como podemos analisar na tabela, quando não adicionado, a reação apresentou baixa performance (**Tabela 6**, entrada **9**). A presença de 1 equivalente de CuSO_4 com 2 equivalentes de ascorbato de sódio demonstrou ser mais eficiente na condução da reação (**Tabela 6**, entrada **11**). Após otimização das condições reacionais para a reação multicomponente, exploramos a versatilidade do protocolo.

Tabela 7. Explorando o escopo da síntese *one-pot* de 1,2,3-triazóis utilizando diferentes azidas orgânicas.

Entrada	Azida orgânica	Produto	Rend. (%) ^a
1	11a	12a	83
2	11b	12b	57

Tabela 7 (continuação)

Entrada	Azida orgânica	Produto	Rend. (%) ^a
3	11c	12c	78
4	11d	12d	80
5	11e	12e	64
6	11f	12f	67
7	11g	12g	69
8	11h	12h	71
9	11i	12i	74
10	11j	12j	72
11	11k	12k	75

[a] Rendimento dos produtos isolados.

Uma análise da **Tabela 7** nos mostra que, em geral, todas as reações originaram bons rendimentos. Foram avaliadas as influências de diferentes grupos substituintes ligados ao anel aromático e, a reação mostrou ser sensível aos efeitos eletrônicos. Azidas arílicas contendo grupos retiradores de elétrons, como *m*-NO₂ (**Tabela 7**, entrada **2**), CF₃ (**Tabela 7**, entrada **5**) e *p*-haletos (**Tabela 7**, entradas **6,7** e **8**) geraram o anel triazólico desejado em rendimentos moderados. O grupo arílico contendo substituinte doador de elétrons como *p*-OMe (**Tabela 7**, entrada **1**) forneceu o composto com maior rendimento (83%). Substituintes neutros como fenil, (**Tabela 7**, entrada **4**), anel fenílico fundido com grupo heteroaromático como 1,3-tiazol (**Tabela 7**, entrada **3**), azida derivada do ácido salicílico (**Tabela 7**, entrada **9**) geraram os produtos com bons rendimentos. Por fim, a reação mostrou funcionar bem também para azidas alquílicas (**Tabela 7**, entrada **11**).

Com estes resultados, é notável a influência dos substituintes no anel aromático. Grupos doadores de elétrons aumenta a nucleofilicidade da azida, o que consequentemente pode explicar os maiores rendimentos. Com intuito de mostrar as possibilidades possíveis utilizando os anéis triazólicos sintetizados em reações subsequentes, algumas tentativas foram realizadas.

Primeiramente, nosso composto triazólico sintetizado utilizando *p*-iodo azida foi submetido na reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, com uso de sal organotrifluoroborato de potássio, base e catalisador de paládio (**Esquema 15**).

Esquema 15. Síntese do produto de acoplamento cruzado via reação de Suzuki-Miyaura.

A reação foi eficiente, o produto de acoplamento foi obtido com um bom rendimento de 81%. O composto 1,2,3-triazólico demonstrou a capacidade de poder ser útil para construção de moléculas mais complexas.

Após essa etapa, outra tentativa de reação foi promovida (**Esquema 16**), desproteção do composto derivado do ácido salicílico (**Tabela 7**, entrada **9**).

Esquema 16. Desproteção do grupo benzílico.

O propósito da formação desse produto desprotegido foi de aumentar a probabilidade de uma possível atividade biológica, uma vez que triazóis, como citado na Seção 1.3.1 apresentam diferentes atividades farmacológicas. A reação funcionou bem e o composto desprotegido foi obtido com rendimento de 74%. Por fim, foi utilizado o triazol substituído com uma cadeia alifática para transformar o grupo tosil em uma azida, sendo assim, numa reação seguinte, tentar a formação de um composto bis 1,2,3-triazólico (**Esquema 17**).

Esquema 17. Síntese da organoazida e formação do bis 1,2,3-triazol.

A reação para formação de azida foi realizada com sucesso e o produto foi obtido com bom rendimento após a purificação (87%). O produto foi então utilizado como material de partida para a formação do dímero triazólico, que não mostrou uma performance tão eficiente quanto a síntese do primeiro triazol, mas ainda assim com um rendimento mediano aceitável devido à complexidade da molécula final.

Ao analisarmos a biblioteca de derivados imínicos que havíamos produzido, notamos que o heteroátomo nitrogênio do grupo funcional imina está numa posição que favorece dependendo das condições empregadas num meio reacional a reagir com o carbono *sp* da tripla ligação interna conectada a butila presente na molécula, realizando uma ciclização eletrofílica 5-*endo-trig* e por fim, originando-nos um derivado pirrólico.

A ideia inicial era de promover a tentativa de ciclização eletrofílica com a própria imina (**Esquema 18**), mas para que isso fosse possível, seria necessária a síntese de uma imina que apresentasse um bom grupo de partida, para que no momento de ciclização quando o nitrogênio da imina que atuará como reagente nucleofílico formar a nova ligação com o carbono *sp*, a ligação nitrogênio-grupo de saída seja rompida e o composto heterocíclico seja formado.

Esquema 18. Ciclização eletrofílica utilizando imina.

Apesar do empenho nas investidas de formação do composto desejado, não foi obtido êxito. Uma segunda ideia seria a partir de um agente redutor, a formação de uma amina secundária via redução de imina. É conhecido que o reagente NaCNBH_4 é amplamente utilizado na síntese orgânica para redução de iminas, e seguindo esse protocolo a reação foi feita (**Esquema 19**).

Esquema 19. Redução da *t*-butilimina com NaCNBH_4 .

A reação foi acompanhada por CCD e CG, observando os cromatogramas, foi possível notar o consumo de todo material de partida e a formação de um composto mais polar, que depois comprovou-se realmente ser o produto desejado. Por razões comparativas, foi utilizada uma alternativa de agente redutor, empregando-se o uso de NaBH_4 (**Esquema 20**).

Esquema 20. Redução da *t*-butilimina com NaBH_4 .

Apesar de todo material de partida ter sido consumido, ficou nítido pelas técnicas cromatográficas o aparecimento considerável de produtos indesejáveis. Com o composto reduzido em mãos, foi efetuada a primeira tentativa de ciclização eletrofílica (**Esquema 21**) com intuito agora de obtenção de um derivado pirrolínico, utilizando I_2 como fonte de halogênio.

Esquema 21. Ciclização eletrofílica da *t*-butilamina.

Como esperado, a reação apresentou comportamento diferente daquele da reação empregando imina para ciclização, tendo o reagente limitante (amina) sido todo consumido. Após purificação do bruto reacional, foi preparada uma amostra para análise de RMN de ^{13}C .

Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **20a**.

O espectro de RMN de ^{13}C do composto (**Figura 19**) nos mostra os sinais referentes aos carbonos alquílicos das butilas, aos carbonos primários da *t*-butila

e o pico referente ao carbono da toluila, na região entre 20 e 40 ppm. Na região entre 125 e 135 ppm, temos os 4 sinais que condizem com os carbonos aromáticos. O motivo de escolha pelo espectro de ^{13}C para discussão desse composto foi pelo aparecimento de um pico mais deslocado referente ao carbono sp^2 formado, sendo que essa nova ligação nitrogênio-carbono deslocaria o pico, como de fato podemos observar na região próxima a 160 ppm, além de, não observarmos a presença dos sinais alquínicos próximo a 80 ppm, outro fato que nos demonstra a formação do produto desejado.

Com parcial sucesso obtido nos ensaios preliminares, o foco foi a partir de então otimizar a metodologia para que fosse encontrada as melhores condições para condução das reações.

O primeiro parâmetro avaliado foi a possibilidade de realização de formação de imina e consequente redução em uma mesma etapa (**Esquema 22**), uma vez que os reagentes utilizados em ambas reações mostravam ser compatíveis.

Esquema 22. Síntese e redução da *t*-butilimina *one-pot* em batelada.

Após 36 horas de reação conseguimos notar o consumo de todo material de partida, juntamente com o produto desejado já caracterizado. Com o intuito de diminuir o tempo de formação da amina, a reação foi promovida no micro-ondas (**Esquema 23**).

Esquema 23. Síntese e redução da *t*-butilimina *one-pot* no micro-ondas.

Felizmente obtivemos resultado positivo no experimento, o tempo reacional que na bancada foi de mais de 30 horas, com auxílio do micro-ondas foi de 2 horas. Ainda foi feita a tentativa de reação utilizando aparelho de ultrassom, no entanto, o de micro-ondas continuou sendo melhor. Apesar da reação ter funcionado bem, observamos que um montante indesejado de subproduto foi obtido, e a identificação desse composto nos levou a formação do anel de 5 membro, porém com a extrusão do grupo *t*-butilamina no produto final, sendo assim, optamos pela formação do anel 2-pirrolina a partir de aminas aromáticas.

A fim de encontrar as melhores condições reacionais para ciclização eletrofílica da amina sintetizada, iniciamos a triagem avaliando os reagentes utilizados na metodologia. Deu-se início com a avaliação dos solventes (**Tabela 8**).

Tabela 8. Otimização das condições reacionais da reação de ciclização eletrofílica.

Entrada	Eletrófilo	Base	Solvente	Rend. (%) ^a
1	NIS	NaHCO ₃	1,4- dioxano	78
2	NIS	NaHCO ₃	ACN	67
3	NIS	NaHCO ₃	DMF	64
4	NIS	NaHCO ₃	MeOH	59
5	NIS	NaHCO ₃	THF	71
6	NIS	Li ₂ CO ₃	1,4-dioxano	26
7	NIS	Na ₂ CO ₃	1,4- dioxano	72
8	NIS	K ₂ CO ₃	1,4- dioxano	77
9	NIS	Cs ₂ CO ₃	1,4- dioxano	79
10	NIS	PMDTA	1,4- dioxano	51
11	NIS	DIPEA	1,4- dioxano	48
12	NIS	Et ₃ N	1,4- dioxano	56
13	I ₂	NaHCO ₃	1,4- dioxano	77
14	NBS	NaHCO ₃	1,4- dioxano	63
15	Br ₂	NaHCO ₃	1,4- dioxano	69
16	ICl	NaHCO ₃	1,4- dioxano	28

[a] Rendimento dos produtos produto isolado.

Podemos observar que entre os solventes, o que gerou o produto com maior rendimento foi o 1,4-dioxano, tendo Cs₂CO₃ como base e NIS como eletrófilo (**Tabela 8**, entrada 9). Os solventes polares apróticos ACN (**Tabela 8**, entrada 2), DMF (**Tabela 8**, entrada 3) e THF (**Tabela 8**, entrada 5) geraram o

produto com rendimentos moderados, 67, 64 e 71%, respectivamente. Metanol (**Tabela 8**, entrada **4**) foi o solvente polar prótico analisado, porém foi o que apresentou o menor rendimento, 59%.

Entre as bases, quando utilizadas as inorgânicas, notamos que não houve uma mudança grande nos valores dos rendimentos (72% – 79%) exceto o Li_2CO_3 que gerou o produto com apenas 26% (**Tabela 8**, entrada **6**). Apesar de apresentarem $\text{p}K_b$ menores que os bicarbonatos, ou seja, serem bases mais fortes, não foram observados benefícios que justificassem seus usos na reação, uma vez que NaHCO_3 é um reagente mais acessível e gerou o composto desejado com um rendimento praticamente igual (**Tabela 8**, entradas **1** e **9**). Foram analisadas também 3 bases orgânicas (**Tabela 8**, entradas **10**, **11** e **12**), no entanto não foram eficientes como as inorgânicas, sendo que a Et_3N foi a que apresentou maior rendimento, 56% (**Tabela 8**, entrada **12**).

Por fim, avaliamos as fontes de eletrófilos, necessária para complexação do haleto no alquino terminal. Novamente observamos que a reação não é sensível a ponto de interferir no rendimento da reação quando utilizado o mesmo haleto proveniente de diferentes fontes, como nos casos do iodo e bromo. Quando oriundos do composto succinimida, apresentaram rendimento semelhante de que quando utilizados na forma elementar (**Tabela 8**, entradas **9**, **13**, **14** e **15**). Quando empregado uma fonte de cloro, a reação apresentou o menor rendimento de todas as avaliações, 28% (**Tabela 8**, entrada **16**).

Com os parâmetros reacionais definidos, iniciamos a síntese de uma série de compostos afim de formar uma pequena biblioteca de compostos derivados pirrolínicos, como mostrado na **Tabela 9**.

Tabela 9. Explorando a versatilidade da reação de ciclização eletrofílica com diferentes aminas.

Reaction scheme showing the conversion of a thioether-alkyne (19) to a 2-iodo-3-phenyl-4-(4-R-phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole (20) using NIS / NaHCO₃ in Dioxane.

Entrada	Amina	Produto	Rend.(%) ^a
1	10c	20a	81
2	10d	20b	69
3	10e	20c	72
4	10f	20d	70
5	10g	20e	65
6	10h	20f	61

Tabela 9 (continuação)

Entrada	Amina	Produto	Rend.(%) ^a
7	10i	20g	64
8	10j	20h	76
9	10k	20i	69
10	10k	20j	74

[a] Rendimento dos produtos isolados.

Interpretando a tabela, prontamente observamos a influência do efeito eletrônico na formação do composto. Quando utilizadas aminas que apresentam substituintes doadores de elétrons nas posições *orto* e *para*, os produtos foram obtidos com maiores rendimentos. Tal fato confirmou o que esperávamos, uma vez que esses substituintes, tendo a característica de disponibilizar elétrons via ressonância aumenta a nucleofilicidade da amina, facilitando o ataque no alquino complexado com o haleto. As *orto* e *para*-anisidinas geraram o anel heterocíclico com bons rendimentos, 81 e 76%, respectivamente (**Tabela 9**, entradas 1 e 7). Na posição *meta*, apesar de não haver esse aumento de nucleofilicidade devido a ressonância, observamos que o produto foi ainda obtido com bom rendimento, 69% (**Tabela 9**, entrada 9).

As aminas que apresentavam os substituintes retiradores de elétrons, atraindo os elétrons da conjugação e assim diminuindo a disponibilidade para a amina realizar o ataque nucleofílico, geraram os produtos com rendimentos menos satisfatórios. Ao se utilizar a amina com o grupo NO₂ na posição *para*, a

molécula foi obtida com rendimento de 61% (**Tabela 9**, entrada **6**), já o composto com CF_3 na mesma posição da anterior, o rendimento foi de 69% (**Tabela 9**, entrada **2**). Na reação em que foi utilizado amina com o cloro, na posição 4 (**Tabela 9**, entrada **5**), obtivemos também o rendimento menor. Apesar dos halogênios não exercerem efeito retirador de elétrons tão forte, tal fato é explicado devido a outra característica dessa classe que é a de doar a densidade eletrônica dos elétrons não ligantes.

Notamos que há uma limitação na formação do produto definida pelas características eletrônicas do material de partida, no entanto, não sendo essencial para a realização, o que faz dessa uma metodologia eficaz para a síntese de diferentes derivados da 2-pirrolina, podendo promover transformações futuras, se assim desejado. A fim de mostrar essa flexibilidade do composto, utilizamos a molécula **20a** como agente eletrofílico para procedimento da reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura (**Esquema 24**).

Esquema 24. Acoplamento de Suzuki-Miyaura utilizando alquínil- BF_3K .

Foram utilizadas as condições já estabelecidas e citadas acima para promoção da reação, dessa vez utilizando alquíniltrifluoroborato de potássio.

Finalizada essa etapa, baseado nas literaturas sobre a atual utilização de compostos sulfurados, vimos a oportunidade de trabalhar com uma classe de compostos ainda pouco explorada e que costuma apresentar muitas e

interessantes atividades biológicas, incluindo diversas patentes. Uma análise nos bancos de dados (Reaxys, Sci-Finder) nos mostra que essas moléculas quando não utilizadas diretamente como droga para estudo, são usadas como *building block* para a formação de compostos que apresentam alguma atividade biológica. Assim sendo, foi utilizado nosso material de partida mentil-*p*-toluenosulfinato como eletrófilo numa reação em que o LiHMDS atua como nucleófilo e em seguida, *in situ*, há a adição de um aldeído e a formação da sulfinimina (**Esquema 25**).

Esquema 25. Síntese da sulfinimina *p*-halogenada.

A reação, como esperado, funcionou muito bem e o produto foi obtido após purificação com rendimento de 85%. A ideia que motivou esse trabalho foi, com este composto em mãos, funcionalizá-lo via reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura e posteriormente promover a reação de CuAAC, tendo a formação do anel triazólico no composto junto a sulfinimina, molécula não descrita na literatura.

Assim sendo, nossa sulfinimina *p*-halogenada foi submetida a reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, utilizando como reagente de boro o sal etiniltrimetilsililtrifluoroborato de potássio e as condições já usadas anteriormente (**Esquema 26**).

Esquema 26. Síntese da sulfonimina-aryl-etiniltrimetilsilil via reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura.

Nessa primeira tentativa a reação não originou o produto de acoplamento desejado. Observamos que mesmo após a temperatura de 80° C ser atingida, sob agitação magnética, o material de partida sulfonimina não se mostrou solúvel em metanol, o que pode ser um dos motivos para o insucesso da reação. Tendo isso em mente, a primeira modificação a ser promovida foi a alteração do solvente para THF (**Esquema 27**).

Esquema 27. Nova tentativa de síntese da sulfonimina-aryl-etiniltrimetilsilil.

Diferentemente da primeira tentativa, dessa vez pudemos observar a solubilidade do material de partida. Acompanhando a reação por CCD e CG-EM, foi possível notar o consumo da sulfonimina e o aparecimento de uma nova mancha na CCD e um novo pico no cromatograma do CG-EM.

Analisando esse novo pico no espectro de massa, não foi possível encontrarmos o íon molecular, no entanto, realizando algumas fragmentações possíveis na molécula, ficamos mais animados com a possibilidade de formação do produto uma vez que eram compatíveis com o esperado. Após purificação e

envio de uma amostra para análise de RMN de ^1H , tivemos a confirmação da síntese do composto de acoplamento.

Antes de ser iniciado um *screening* para que fosse definida as melhores condições reacionais, foi feita a tentativa de reação de cicloadição azida-alquino catalisada por cobre, visando a formação do anel triazólico (**Esquema 28**). Num primeiro momento, não adotamos as condições de formação do triazol utilizado anteriormente por dois motivos:

- o primeiro é que devido ao ascorbato de sódio utilizado, esse no meio reacional poderia ser protonado formando ácido ascórbico e favorecer a quebra do grupo sulfinimina;
- reação de cicloadição para formação de triazóis e acoplamento cruzado de Sonogashira apresentam algumas vezes reagentes bem semelhantes (fonte de cobre, base) com a diferença que no acoplamento há a adição de um catalisador de paládio e, devido essa semelhança, caso a formação do triazol funcionasse, poderíamos tentar a formação do produto final em uma etapa, tendo uma reação multicomponente.

Esquema 28. Síntese da sulfinimina aril-*p*-triazólica.

A reação foi acompanhada por CCD e CG-EM e após 3 horas notamos o desaparecimento do material de partida. A análise do espectro de massa e de RMN de ^1H nos mostrou a formação do produto desejado. Após essa etapa, foi feita então a reação de acoplamento cruzado de Sonogashira, para

confirmarmos a formação da sulfinimina-*p*-ariltrimetilsilil, uma vez que só havíamos obtido esse produto via Suzuki (**Esquema 29**).

Esquema 29. Síntese da sulfinimina-aril-etiniltrimetilsilil via reação de acoplamento cruzado de Sonogashira.

A reação funcionou bem, após consumo de todo material de partida, *work-up*, extração e purificação, o produto foi obtido com rendimento de 76%. Com estes resultados em mãos, partimos então para tentativa de formação do produto triazólico *one-pot* (**Esquema 30**).

Esquema 30. Síntese multicomponente da sulfinimina-aril-*p*-triazol.

A reação foi acompanhada e após 48 horas o cromatograma apresentava os picos referentes a sulfinimina aril-*p*-halogenada, sulfinimina aril-*p*-etiniltrimetilsilil mas não o pico referente ao produto triazólico. Outras tentativas foram realizadas, variando a base orgânica, solvente, fonte de cobre e temperatura, mas não foi obtido êxito. Um fato que foi percebido é que se a temperatura for aumentada além de 80 °C há quebra da ligação N-S e formação do dímero de *p*-toluol sulfóxido.

Como a reação multicomponente não foi realizada com sucesso, voltamos a focar nosso trabalho na síntese por cada etapa. Como estamos visando o produto final e não o estudo da reação nessas moléculas, optamos por continuar a funcionalizar a sulfinimina via reação de acoplamento cruzado de Sonogashira, uma vez que o rendimento via Sonogashira é maior (76% contra 71%) além de evitarmos a etapa de síntese do reagente etiniltrimetilsililtrifluoroborato de potássio. Demos início ao *screening* visando encontrar os reagentes e suas respectivas quantidades que melhor conduziram a reação (**Tabela 10**).

Tabela 10. Otimização da reação de acoplamento cruzado de Sonogashira

Entrada	"Cu"	Catalisador	Base	Solvente	Rend. (%) ^a
1	CuI	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	DIPEA	DMF	71
2	CuI	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	DIPEA	ACN	42
3	CuI	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	DIPEA	THF	72
4	CuI	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	DIPEA	Tolueno	nr
5	CuI	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Et ₃ N	THF	76
6	CuI	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	PMDTA	THF	68
7	CuI	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Cs ₂ CO ₃	THF	49
8	CuCl	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Et ₃ N	THF	59
9	CuBr	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Et ₃ N	THF	64
10	CuCn	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Et ₃ N	THF	66
11	CuSO ₄	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Et ₃ N	THF	49 ^b
12	CuSO ₄	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Et ₃ N	THF	21
13	Cu(OAc) ₂	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Et ₃ N	THF	43 ^b

Tabela 10 (continuação)

Entrada	“Cu”	Catalisador	Base	Solvente	Rend. (%) ^a
14	Cu(OAc) ₂	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Et ₃ N	THF	16
15	CuI	Pd ₂ (dba) ₃	Et ₃ N	THF	70
16	CuI	Pd(dppf)Cl ₂ .CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	THF	48
17	CuI	Pd(OAc) ₂	Et ₃ N	THF	62
18	CuI	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₃ N	THF	81
19	CuI	PEPPSI™-IPr	Et ₃ N	THF	73
20	CuI	Pd(acac) ₂	Et ₃ N	THF	45
21	CuI	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₃ N	THF	68 ^c
22	CuI	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₃ N	THF	77 ^d
23	CuI	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₃ N	THF	82 ^e
24	CuI	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₃ N	THF	63 ^f
25	CuI	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₃ N	THF	81 ^g
26	CuI	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₃ N	THF	53 ^h
27	CuI	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₃ N	THF	66 ⁱ
28	CuI	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₃ N	THF	78 ^j

[a] Rendimento dos produtos isolados. [b] Adição de 20 mol% de ascorbato de sódio [c] Foi utilizado 5 mol% de CuI. [d] Foi utilizado 10 mol% de CuI. [e] Foi utilizado 15 mol% de CuI. [f] Foi utilizado 2 mol% de Pd(PPh₃)₄. [g] Foi utilizado 8 mol% de Pd(PPh₃)₄. [h] Foi utilizado 1 equiv. de Et₃N. [i] Foi utilizado 2 equiv. de Et₃N. [j] Foi utilizado 6 equiv. de Et₃N.

O início dos testes se deu com a variação dos solventes. Foi utilizado solvente apolar como o tolueno (**Tabela 10**, entrada **4**) e solventes polares apróticos (**Tabela 10**, entradas **1,2,3**), tendo o melhor rendimento quando utilizado THF (**Tabela 10**, entrada **3**). Nessa otimização não foi utilizado solventes polares próticos uma vez que o material de partida sulfinimina aril-*p*-halogenada não se mostrou solúvel nos mesmos. Partimos então para a variação no uso das bases, utilizando tanto bases orgânicas (**Tabela 10**, entradas **5,6**) quanto inorgânicas (**Tabela 10**, entrada **7**). A primeira testada foi Et₃N e já

apresentou um aumento no rendimento (**Tabela 10**, entrada **5**), por outro lado, as outras utilizadas não mostraram tal eficiência.

Outro reagente a ser avaliado foram as fontes de cobre. Foram testadas fontes de cobre no estado de oxidação (I) (**Tabela 10**, entradas **8,9 e 10**) e (II) (**Tabela 10**, entradas **11 e 13**), sendo que o CuI utilizado anteriormente continuou apresentando o maior rendimento (**Tabela 10**, entrada **5**). Um fato interessante digno de nota é a importância de no ciclo catalítico o cobre estar no estado de oxidação (I), uma vez que quando utilizado CuSO_4 e $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, que se encontram no estado de oxidação (II), apresentaram rendimentos baixos (**Tabela 10**, entradas **12 e 14**), no entanto, quando utilizada as mesmas fontes de cobre com a adição no meio reacional de ascorbato de sódio, um agente redutor, esses rendimentos aumentaram consideravelmente (**Tabela 10**, entradas **11 e 13**).

Quanto aos catalisadores, foram utilizados 7 diferentes fontes de paládio e o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ era o que continuava a apresentar o melhor rendimento e acreditávamos que seria até o final, até que ao ser testado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, obtivemos o produto com rendimento superior (**Tabela 10**, entrada **18**), o que nos fez adotarmos como reagente padrão para a reação. Por fim, os últimos parâmetros a serem analisados foram as quantidades desses reagentes que melhor conduziram a reação. Diferentes equivalências de CuI (**Tabela 10**, entradas **21, 22 e 23**), de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (**Tabela 10**, entradas **24 e 25**) e da base Et_3N (**Tabela 10**, entradas **26, 27 e 28**) foram analisadas, no entanto, as quantidades iniciais utilizadas mostraram que geram o produto de acoplamento com o melhor rendimento.

Uma vez que as condições para a reação de acoplamento cruzado de Sonogashira foram definidas, focamos nossa atenção para encontrar os melhores parâmetros para a CuAAC, e o primeiro a ser avaliado foi o catalisador de cobre.

Tabela 11. Otimização da cicloadição azida-alquino catalisada por cobre

Entrada	"Cu"	Aditivo	Solvente	Rend.(%) ^a
1	CuSO ₄	Na Asc	DMF	89
2	CuSO ₄	-	DMF	18
3	CuI	Na Asc	DMF	77
4	CuI	-	DMF	75
5	CuCl	-	DMF	63
6	CuBr	-	DMF	68
7	CuCN	-	DMF	71
8	Cu(OAc) ₂	Na Asc	DMF	54
9	CuSO ₄	Na Asc	ACN	81
10	CuSO ₄	Na Asc	THF	76
11	CuSO ₄	Na Asc	DCM	69

[a] Rendimento dos produtos isolados.

Como podemos ver na **Tabela 11**, foram utilizadas diferentes fontes de cobre nos estados de oxidação I e II. Na reação em que empregamos o uso de sulfato de cobre (II) concomitantemente com o agente redutor ascorbato de sódio, tivemos o rendimento maior entre todas, de 89% (**Tabela 11**, entrada 1). A necessidade da presença de ascorbato de sódio para obter o produto com rendimento satisfatório se mostrou clara uma vez que a mesma reação sem a adição deste gerou o produto com rendimento muito baixo, 18% (**Tabela 11**, entrada 2).

A eficácia e justificativa para tal fato se afirmou ao promovermos a reação com fontes de cobre no estado de oxidação I, mostrando que nesses casos não se faz necessário a adição do agente redutor uma vez que os rendimentos são praticamente iguais (**Tabela 11**, entradas **3** e **4**).

Foi dada sequência na otimização reacional avaliando agora os solventes. Foram utilizados ACN (**Tabela 11**, entrada **9**), THF (**Tabela 11**, entrada **10**), DCM (**Tabela 11**, entrada **11**), no entanto foi a DMF que conduziu a reação para obtenção do melhor rendimento.

Depois da determinação das condições ótimas para a desproteção do grupo trimetilsilil e para a cicloadição entre alquinos e orgazidas, partimos para exploração da generalidade do protocolo, como indicado na **Tabela 12**.

Tabela 12. Explorando o alcance da síntese de *N*-sulfinil iminas triazólicas

Entrada	Azida orgânica	Produto	Rend. (%) ^a
1	11j	26j	73

Tabela 12 (continuação)

Entrada	Azida orgânica	Produto	Rend. (%) ^a
2	11a	26a	93
3	11c	26c	88
4	11f	26f	84
5	11e	26e	71
6	11l	26l	82
7	11m	26m	79

Tabela 12 (continuação)

Entrada	Azida orgânica	Produto	Rend. (%) ^a
8			89
9			81
10			64
11			86

[a] Rendimento dos produtos isolados.

Analisando a **Tabela 12**, podemos concluir que todas as reações geraram os produtos desejados com rendimentos considerados de moderado a bom. Os menores rendimentos foram obtidos com substituintes retiradores de elétrons, como *p*-NO₂ (**Tabela 12**, entrada 10), e *p*-CF₃ (**Tabela 12**, entrada 5). Já as aril azidas com substituintes que apresentam características doadoras de elétrons, geraram os produtos triazólicos com maiores rendimentos, como *p*-OMe (**Tabela 12**, entrada 2) e o anel heterocíclico tiazólico (**Tabela 12**, entrada 3). Grupos considerados neutros, que não apresentam influência no anel aromático, geraram produtos com bons rendimentos, como fenila (**Tabela 12**, entrada 8) e naftila (**Tabela 12**, entrada 6). Por fim foi feita a síntese do anel triazólico no

composto *N*-sulfinil imina utilizando uma azida derivada do ácido salicílico (**Tabela 12**, entrada **7**).

4. CONCLUSÃO

Desenvolvemos uma metodologia branda para a síntese de sulfóxidos vinílicos com substituintes arílicos na posição α através da reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, utilizando sais de ariltrifluoroboratos de potássio e sulfóxidos vinílicos iodados. Esses sulfóxidos vinílicos com substituintes arílicos tiveram como material de partida o sulfóxido alquinílico, obtido a partir da reação do organometálico de Grignard alquinílico com o substrato mentil *p*-toluenosulfinato. A utilização de 1,2 equivalentes de acetiletos de Grignard alquílicos levou à mistura de sulfóxidos alquinílicos e enínicos, porém, foi possível a síntese seletiva deste último alterando a quantidade de nucleófilo (2,2 equivalentes) através da reação de adição do tipo Michael. Sulfóxidos enínicos foram convertidos em seus correspondentes α -tioaldeídos, com rendimentos altos, através do rearranjo de Pummerer aditivo.

Estes compostos, juntamente com amina propargílica e azidas orgânicas foram utilizadas para a síntese de compostos iminas 1,2,3-triazóis via reação multicomponente de formação de imina e metodologia cicloadição Azida-Alquino Catalisada por Cobre. Outras funcionalizações nos produtos finais foram promovidas com intuito de mostrar a funcionalidade dos compostos na síntese de moléculas mais complexas.

Os compostos inéditos sintetizados α -tioaldeídos também foram utilizados para a síntese e posterior redução de iminas aromáticas com intuito de promover uma ciclização eletrofílica na porção alquinílica do próprio composto, gerando derivados pirrolínicos com haleto vinílico, tendo assim uma maior possibilidade funcionalização da molécula.

A partir do organolítio LiHMDS, juntamente com mentil-*p*-toluenosulfinato e aldeído *para* substituído com haleto, foi sintetizado o composto *N*-sulfinil imina. Na etapa seguinte, a molécula foi funcionalizada via reação de acoplamento cruzado de Sonogashira utilizando etinil-TMS e posterior remoção deste grupo

protetor, possibilitando assim a reação de cicloadição já utilizada anteriormente no trabalho para formação do anel 1,2,3-triazólico substituído nas posições 1 e 4.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiais

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) foram obtidos a 300 MHz e registrados em solução de CDCl_3 . Os deslocamentos químicos são apresentados em ppm, tendo o tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os dados são apresentados da seguinte maneira: deslocamento químico (δ), multiplicidade, constante de acoplamento (J) em Hertz e intensidade integrada. Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN ^{13}C) foram obtidos a 75 MHz, registrados em solução de CDCl_3 .

As abreviações utilizadas para denotar a multiplicidade de um sinal em particular são: s (singleto), d (duplete), t (triplete), q (quarteto), quint (quinteto), sx (sexteto) e m (multiplete). A cromatografia em coluna foi realizada utilizando sílica gel (230-400 mesh) e também foi feita a cromatografia em coluna, utilizando-se colunador automático (fabricante Büchi, modelo C-660). Cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada utilizando sílica gel UV254, 0,20mm de espessura (fabricante Merck). Para a visualização, placas de CCD foram colocadas sob luz ultravioleta e reveladas posteriormente com iodo e solução de vanilina.

O solvente THF foi seco e purificado por destilação, utilizando sódio e benzofenona como substância indicadora. Outros solventes utilizados, como metanol, éter etílico e tolueno, foram purificados através do sistema de purificação de solventes (fabricante Pure Solv, modelo MDS5 Solvent System 24/40). Os reagentes eram de grau analítico ou o mais elevado grau comercialmente disponível e foram utilizados sem a necessidade de purificação adicional.

Reações sensíveis ao ar e a umidade foram realizadas em recipientes de vidro seco em estufa (fabricante Fanen, modelo Orion 520) equipados com septos de borracha rigidamente montados e sob uma atmosfera positiva de

nitrogênio. Temperaturas acima da temperatura ambiente foram mantidas através da utilização de banho em óleo com uma bobina de aquecimento elétrico ligado a um controlador (fabricante Fisatom, modelo 572A). Para a realização das reações também foi utilizado o equipamento estação de carrossel de 6 posições (fabricante Radleys, modelo Carousel 6 Plus). Após extração e purificação, os produtos foram secos no rotaevaporador (fabricante Büchi, modelo R-205) e posteriormente conectadas a bomba de vácuo (fabricante Edwards, modelo RV3) para melhor retirada de possível resquício de solventes.

5.2 Métodos

5.2.1 Síntese do mentil-*p*-toluenosulfinato

Em um balão de fundo redondo com duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado o sal de sulfinato de sódio (1,0 equiv.) em pequenas porções a uma solução de cloreto de tionila (3,2 equiv.) em benzeno a 0 °C. Deixou-se a temperatura subir até temperatura ambiente e o solvente foi removido sob pressão. O bruto foi diluído com Et₂O e resfriado a 0 °C. Foi adicionado gota a gota uma solução de mentol em piridina numa concentração de 6 M. A reação foi hidrolisada com água após 1 h, a fase orgânica foi lavada com HCl, solução salina e seca com MgSO₄. O resíduo foi diluído com acetona (200 mL), adicionou-se 3 gotas de HCl e foi deixado para cristalização a -5 °C.

5.2.2 Síntese de sulfóxidos alquínílicos

Em um balão de fundo redondo com duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, 1-alquino em excesso (2 equiv.) foi adicionado a uma solução previamente preparada de EtMgBr (1,2 equiv.) numa concentração de 2,17 M a temperatura de 0 °C. A reação foi aquecida sob refluxo pelo período de 1 hora. Em um sistema montado ao lado, num balão de fundo redondo com duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, contendo uma solução 0,3 M de mentil-*p*-toluenosulfonato em tolueno (1,0 equiv.), foi adicionado o alquinil Grignard, gota a gota, via cânula, a temperatura de -20 °C. A mistura reacional foi agitada a essa mesma temperatura, com acompanhamento por CCD até o desaparecimento do material de partida. A reação foi finalizada adicionando-se solução saturada de NH₄Cl, com posterior extração utilizando EtOAc. Na fase orgânica recolhida, foi feita nova lavagem, agora utilizando solução salina saturada. As fases foram separadas, a fase orgânica foi seca, com utilização de MgSO₄ e filtrada, e o solvente foi removido sob vácuo. A purificação foi realizada através de cromatografia em sílica gel (eluindo com as proporções adequadas de Hex: 75%, EtOAc: 25 %).

5.2.3 Síntese de sulfóxidos enínicos

Em um balão de fundo redondo com duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, 1-alquino em excesso (2,4 equiv.) foi adicionado a uma solução previamente preparada de EtMgBr (2,2 equiv.) numa concentração de 2,17 M a temperatura de 0 °C. A reação foi aquecida sob refluxo pelo período de 1 hora. Em um sistema montado ao lado num balão de fundo redondo com duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, contendo uma solução 0,3 M de mentil-*p*-toluenosulfinato em tolueno (1,0 equiv.), foi adicionado o alquinil Grignard, gota a gota, via cânula, a temperatura de -20 °C. A mistura reacional foi agitada a essa mesma temperatura, com acompanhamento por CCD até o desaparecimento do material de partida. A reação foi finalizada adicionando-se solução saturada de NH₄Cl e foi feita a extração utilizando EtOAc. As fases foram separadas, a fase orgânica foi seca com utilização de MgSO₄ e filtrada, e o solvente foi removido sob vácuo. A purificação foi realizada através de cromatografia em sílica gel (eluindo com as proporções adequadas de Hex: 75%, EtOAc: 25 %)

5.2.4 Síntese de 1-sulfinil alquênil tributilestananas

Em um balão de fundo redondo com duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, contendo uma solução 0,16 M de alquinil *p*-toluil sulfóxido em tolueno seco (1,0 equiv.), foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (0,02 equiv.). A mistura foi então

resfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, com posterior adição de uma solução 1 M de Bu_3SnH em tolueno (1,1 equiv.). Após finalizada a adição, a mistura foi retirada do resfriamento, atingindo a temperatura ambiente com acompanhamento da reação por CCD até total consumo do material de partida. A reação foi finalizada adicionando-se solução saturada de NH_4Cl e foi feita a extração utilizando EtOAc . As fases foram separadas, a orgânica foi seca com utilização de MgSO_4 e filtrada e o solvente removido sob vácuo. A purificação foi realizada através de cromatografia em sílica gel (eluindo com as proporções adequadas de Hex: 90%, EtOAc : 10 %) originando dois produtos regioisômeros (**5** e **5'**) nas respectivas proporções de 96 % e 4 %.

5.2.5 Síntese de 1-iodo-1-sulfinil alquenos

Em um balão de fundo redondo com duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, contendo uma solução 0,2 M de sulfinil vinil estanana em DCM (1,0 equiv.), em temperatura ambiente, foi lentamente adicionada uma solução 0,16M de I_2 em DCM (1,2 equiv.). A mistura reacional foi agitada na mesma temperatura inicial e acompanhada por CCD até o desaparecimento do material de partida. O *work up* da reação foi realizado utilizando uma solução 1,0 M de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ e diluído com EtOAc . As fases foram separadas e então a fase aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc . As fases orgânicas foram, então, unidas e lavadas com solução de NaCl saturada, secas com MgSO_4 , filtradas e o solvente removido sob vácuo. A purificação foi realizada através de cromatografia em sílica gel (eluindo com as proporções adequadas de Hex: 85%, EtOAc : 15 %).

5.2.6 Reação do tipo Suzuki-Miyaura entre sais de ariltrifluoroboratos e (E)-1-(1-iodoalquenilsulfinil)-4-metilbenzeno

Em um balão de fundo redondo com duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, contendo uma solução 0,16 M de sulfóxido vinílico iodado em metanol (1,0 equiv.), foi adicionado o catalisador Pd(OAc)_2 (0,1 equiv.) e o sal de ariltrifluoroborato de potássio (1,05 equiv.). Por fim foi adicionado a base Cs_2CO_3 (3,0 equiv.). Após a adição de todos os reagentes, a mistura reacional teve sua temperatura aumentada 70 °C, sendo acompanhada por CCD até consumo do material de partida. O *work up* da reação foi realizado utilizando uma solução saturada de NH_4Cl e foi feita a extração utilizando EtOAc . As fases foram separadas, a orgânica foi seca com utilização de MgSO_4 e filtrada, e o solvente foi removido sob vácuo. A purificação foi realizada através de cromatografia em sílica gel (eluindo com as proporções adequadas de Hex: 90%, EtOAc : 10 %).

5.2.7 Rearranjo de Pummerer aditivo

Em um balão de fundo redondo com duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, contendo uma solução de sulfóxido enínico 0,17 M e 2,6-lutidina (2,0 equiv.) em DCM, anidrido trifluoroacético (2,0 equiv.) foi adicionado gota a gota a 0 °C. Após consumo de todo o material de partida, observado por CCD, excesso de solução aquosa de NaHCO_3 (2,2 equiv.) foi adicionada ao meio reacional. A reação foi acompanhada por CCD, o *work up* foi realizado utilizando uma solução saturada de NH_4Cl , NaHCO_3 e NaCl . Foi feita a extração utilizando

EtOAc. As fases foram separadas, a orgânica foi seca com utilização de MgSO_4 e filtrada, e o solvente foi removido sob vácuo. A purificação foi realizada através de cromatografia em sílica gel (eluindo com as proporções adequadas de Hex: 95%, EtOAc: 5 %)

5.2.8 Síntese *one-pot* da imina 1,2,3-triazol

Em um vial SiC de 10 mL foi adicionado o α -tioaldeído (1 equiv.) em ACN (5 mL/mmol), organoazida (1,1 equiv.), sulfato de sódio (3,0 equiv.), ascorbato de sódio (2,0 equiv.) e sulfato de sobre (1,0 equiv.), selado com septo de silicone revestido com PTFE e fechado com uma tampa de encaixe feita de PEEK. Uma barra de agitação revestida com PTFE foi colocada dentro do vial para devida homogeneização. O tubo reacional foi inserido na cavidade do sistema de síntese do micro-ondas Anton Paar, ajustado para a temperatura de 80° C (temperatura monitorada por sensor interno de IR), potência de 100 W e uma pressão de 10 bar por 3 horas. Após completa a reação, o *work up* foi realizado utilizando uma solução saturada de NH_4Cl e foi feita a extração utilizando EtOAc. As fases foram separadas, a orgânica foi seca com utilização de MgSO_4 e filtrada, e o solvente foi removido sob vácuo. A purificação foi realizada através de cromatografia em sílica gel (eluindo com as proporções adequadas de Hex: 70%, EtOAc: 30 %)

5.7.9 Síntese e redução *one-pot* no micro-ondas da imina

Em um vial SiC de 10 mL foi adicionado o α -tioaldeído (1 equiv.) em ACN (2,5 mL/mmol), amina (1,5 equiv.), sulfato de sódio (3,0 equiv.), NaCNBH₄ (5,0 equiv.) e ácido acético (2,0 equiv.), selado com septo de silicone revestido com PTFE e fechado com uma tampa de encaixe feita de PEEK. Uma barra de agitação revestida com PTFE foi colocada dentro do vial para devida homogeneização. O tubo reacional foi inserido na cavidade do sistema de síntese do micro-ondas Anton Paar, ajustado para a temperatura de 100 °C (temperatura monitorada por sensor interno de IR), potência de 100 W e uma pressão de 10 bar por 2 horas. Após completa a reação, o *work up* foi realizado utilizando uma solução saturada de NaHCO₃ e foi feita a extração utilizando EtOAc. As fases foram separadas, a orgânica foi seca com utilização de MgSO₄ e filtrada, e o solvente foi removido sob vácuo. A purificação foi realizada através de cromatografia em sílica gel (eluindo com as proporções adequadas de Hex: 50%, EtOAc: 50 %)

5.7.10 Síntese dos derivados pirrolínicos

Em um balão de fundo redondo com duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, contendo uma solução de amina em 1,4-dioxano numa concentração de 2 M, foi adicionado NaHCO₃ (3 equiv.) e o eletrófilo (1,2 equiv.). Após

consumo de todo o material de partida, observado por CCD e CG, solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ foi adicionado ao meio reacional. O *work up* da reação foi realizado utilizando uma solução saturada de NaCl e foi feita a extração utilizando EtOAc . As fases foram separadas, a orgânica foi seca com utilização de MgSO_4 e filtrada, e o solvente foi removido sob vácuo. A purificação foi realizada através de cromatografia em sílica gel (eluindo com as proporções adequadas de Hex: 97%, EtOAc : 3 %)

5.7.11 Síntese da sulfinimina *p*-halogenada

Em um balão de fundo redondo com duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, contendo excesso de HMDS (1,4 equiv.) em THF (1 mmol/mL). A $78\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado $n\text{-BuLi}$ (1,3 equiv.) gota a gota. Após término da adição, a reação foi deixada aquecer até $0\text{ }^\circ\text{C}$ e agitada por 10 minutos. Num sistema montado ao lado com um balão de fundo redondo com duas bocas sob atmosfera de nitrogênio, contendo solução de mentil-*p*-toluenosulfonato (1,0 equiv.) em THF (4,7 mL/mmol) a temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$, foi feita via cânula a transferência do organometálico LiHMDS gerado, gota a gota. Após toda adição, a reação foi aquecida até temperatura ambiente e após 5 horas, quando CCD mostrava consumo de todo material de partida, o meio reacional foi novamente resfriado até $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e foi adicionado bromobenzaldeído (1,12 equiv.). A reação foi acompanhada por CG e CCD e após 2 horas todo material de partida havia sido consumido, foi feito o *work up* adicionando água e acetato de etila e a temperatura foi elevado a temperatura ambiente. A fase orgânica foi lavada com água e solução salina, seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. A purificação foi realizada através de cromatografia em sílica gel (eluindo com as proporções adequadas de Hex: 85%, EtOAc : 15 %)

5.7.12 Reação de acoplamento cruzado de Sonogashira entre sulfinimina-*p*-halogenada e etiniltrimetilsilil

Em um vial SiC de 10 mL foi adicionado solução de sulfinimina (1 equiv.) em THF (6 mL/mmol), o acetileno (1,2 equiv.), o catalisador de paládio (4 mol%), a fonte de cobre (12 mol%) e a base (4 equiv.), selado com septo de silicone revestido com PTFE e fechado com uma tampa de encaixe feita de PEEK. Uma barra de agitação revestida com PTFE foi colocada dentro do vial para devida homogeneização. O tubo reacional foi inserido na cavidade do sistema de síntese do micro-ondas Anton Paar, ajustado para a temperatura de 80 °C (temperatura monitorada por sensor interno de IR), potência de 100 W e uma pressão de 10 bar por 30 minutos. Após completa a reação, o *work up* foi realizado utilizando uma solução saturada de NH₄Cl e foi feita a extração utilizando EtOAc. As fases foram separadas, a orgânica foi seca com utilização de MgSO₄ e filtrada, e o solvente foi removido sob vácuo. A purificação foi realizada através de cromatografia em sílica gel (eluindo com as proporções adequadas de Hex: 85%, EtOAc: 15 %)

5.7.13 Reação de cicloadição Azida-Alquino Catalisada por Cobre

Em um vial SiC de 10 mL foi adicionado solução de sulfinimina (1 equiv.) em MeOH (4 mL/mmol), a organoazida (1 equiv.), TBAF (1,05 equiv.), a fonte de

cobre (0,1 equiv.), selado com septo de silicone revestido com PTFE e fechado com uma tampa de encaixe feita de PEEK (poliéter éter cetona). Uma barra de agitação revestida com PTFE (politetrafluoroetileno) foi colocada dentro do vial para devida homogeneização. O tubo reacional foi inserido na cavidade do sistema de síntese do micro-ondas Anton Paar, ajustado para a temperatura de 80 °C (temperatura monitorada por sensor interno de IR), potência de 100 W e uma pressão de 10 bar por 30 minutos. Após completa a reação, o *work up* da reação foi realizado utilizando uma solução saturada de NH_4Cl e foi feita a extração utilizando EtOAc. As fases foram separadas, a orgânica foi seca com utilização de MgSO_4 e filtrada, e o solvente foi removido sob vácuo. A purificação foi realizada através de cromatografia em sílica gel (eluindo com as proporções adequadas de Hex: 70%, EtOAc: 30 %)

6. REFERÊNCIAS

- ¹ Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5559.
- ² Ira, R.; Fahlberg C. *Am. Chem. J.* **1880**, 1, 426.
- ³ Kroger M., Meister K., Kava R. *Compreh. Rev. Food Sci.* **2006**, 5, 35.
- ⁴ Huang, T.; Ho, C.; Hui, Y. H.; Nip, W.; Rogers, R.. *CRC Press M. Sci. and Applic.* **2007**, 71.
- ⁵ Wright, L.D.; Russo, H.F.; Skeggs, H.R. *Am. J. of Physiol.* **1947**, 1, 130.
- ⁶ Gargurevich; I,A. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, 44, 7706.
- ⁷ Gupta, A.K. *Prog. Energ. Combust.* **2016**, 54, 65.
- ⁸ Cunningham, T.P.; Cooper, D.L.; Gerratt, J.; Karadakov, P.B.; Raimondi, M. *J. Chem. Society, Faraday Transactions*, **1997**, 13, 2247.
- ⁹ Thomas, R.; Shoemaker, C. B.; Eriks, K. *Acta Cryst.*, **1966**, 21, 12.
- ¹⁰ Burgess, K.; Henderson, I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3633.
- ¹¹ Pitchen, P.; Dunach, E.; Deshmukh, N. N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8188.
- ¹² Di Furia, F.; Modena, G.; Seraglia, R. *Synthesis*. **1984**, 325.
- ¹³ Andersen, K.K.; Gaffield, W.; Papanikolau, N. E.; Foley, J.W.; Perkins, R.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5637.
- ¹⁴ Römpf, H.; Falbe, J.; Regitz, M. *Römpf Lexikon Chemie*. **1992**, 9, 725.
- ¹⁵ Lee, B.C.; Dikiy, A.; Kim, H.Y.; Gladyshev, V.N., *BBA Gen. Subjects*. **2009**, 11, 1471.
- ¹⁶ Schultz, B.E.; Hille, R.; Holm, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 827.
- ¹⁷ Castell, D.; Kasrilas, P.; Richter, J.; Vakil, N.; Johnson, D.; Zuckerman, S.; Skammer, W.; Levine, J. *The Amer. J. Gastroen.* **2002**, 3, 575.
- ¹⁸ Ferraro, L.; Antonelli, T.; Tanganelli, S.; O'Connor, W.T.; Perez, M.; Mendez-Franco, J.; Rambert, F.A.; Fuxe, K. *Neuropsychopharm.*, **1999**, 20, 346.
- ¹⁹ Gama, A.; Flores, L.Z.; Aguirre, G.; Parra-Hake, M.; Helberg, L.H.; Somanathan, R., *Arkivoc*, **2003**, 789.
- ²⁰ Trost, B. M; Rao, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 5026.

- 21 Bur, S.K.; Padwa, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2401.
- 22 Pummerer, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 228.
- 23 Brebion, F.; Delouvrie, B.; Najera, F.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Vaisermann, J. *Angew. Chem. Int. Ed* **2003**, *42*, 5342.
- 24 Haraguchi, K.; Matsui, H.; Takami, S.; Tanaka, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2616.
- 25 Procter, D.J.; Imbriglio, J.E.; Eberhart, A.J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5882.
- 26 Mandler, M.; Truong, P.; Zavali, P.; Doyle, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 740.
- 27 Stephen, F. M.; *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*, 195.
- 28 Davis, F. A.; Zhou, P.; Chen, B.C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 13.
- 29 Zhou, P.; Chen, B.-C.; Davis, F. A. *In Syntheses and Reactions of Sulfinimines. Advances in Sulfur Chemistry*; Rayner, C. M., Ed.; JAI: Greenwich, Connecticut, **2000**, *2*, 249.
- 30 Morton, D.; Stockman, Robert A. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 8869.
- 31 Davis, Franklin. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8993.
- 32 Babu, K. C.; Reddy, R. B.; Mukkanti, K.; Suresh, K.; Madhusudhan, G.; Nigam, S. *J. Chem. Soc.*, **2013**, *2013*, 1.
- 33 Visco, M.D.; Reeves, J.T.; Marsini, M.A.; Volchkov, I.; Busacca, C.A.; Mattson, A.E.; Senanayake, C.H. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1903.
- 34 Hartwig, J. F. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1417.
- 35 Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2046.
- 36 Joyce, L. L.; Evindar, G.; Batey, R.A. *Chem. Commun.* **2004**, *4*, 446.
- 37 a). De Mora, S. J. Cambridge University Press: Cambridge, 1996; b) Boyer, I. J. *Toxicology* **1989**, *55*, 253.
- 38 Suzuki, A. *Chem. Commun.* **2005**, *4*, 4759.
- 39 Molander, G. A.; Petrillo, D. E.; Landzberg, N. R.; Rohanna, J. C.; Biolatto, B. *Synlett* **2005**, *X*, 1763.
- 40 Molander, G. A.; Fumagalli, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5743.
- 41 Molander, G. A.; Elia, M. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9198.
- 42 Xia, M.; Chen, Z.-C. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2457.

- 43 Ye, Y-X.; Liu, W-L.; Ye, B-H. *Catal. Commun.* **2017**, 89, 100
- 44 Xu, Q.; Hao, W.; Cai, M. *Catal. Lett.* **2007**, 118, 98.
- 45 Linninger, C.S. *J. Mol. Struct.* **2008**, 890, 192.
- 46 Tong, J.; Li, Z.; Xia, C. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2005**, 231, 197.
- 47 Lauri S.; Jaana T.; Peeter, B. *Organomet.*, **2011**, 30, 5656.
- 48 Jeffrey S.; Anne-Catherine, B.; Shawn, C. *Org. Lett.*, **2014**, 16, 3892.
- 49 King, A. O.; Yasuda, N. *Top. Organomet. Chem.* **2005**, 9, 646.
- 50 King, A. O.; Yasuda, N. *Top. Organomet. Chem.* **2004**, 6, 205.
- 51 Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4442.
- 52 Giese, M. W.; Moser, W. H. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6222.
- 53 Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46.
- 54 Li, Y.; Zhang, J.; Wang, W.; Miao, Q.; She, X.; Pan, X. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3285.
- 55 Zhang, W.; Brombosz, S. M.; Mendoza, J. L.; Moore, J. S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10198.
- 56 Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467.
- 57 Rafael C.; and Carmen N. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874.
- 58 Glaser, C. *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, 154, 137.
- 59 Mery, D.; Heuze, K.; Astruc, D., *Chem. Commun.* **2003**, 15, 1934.
- 60 Beletskaya, I. P.; Latyshev, G. V.; Tsvetkov, A. V.; Lukashev, N. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5011.
- 61 Park, S.; Kim, M.; Hyun, D.; Chang, S. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1638.
- 62 Panda, B.; Sarkar, T. K. *Synthesis* **2013**, 45, 817.
- 63 Appukkutan, P.; Dehaen, W.; van der Eycken, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, X, 4713.
- 64 Borah, H. N.; Prajapati, D.; Boruah, R. C. *Synlett* **2005**, X, 2823.
- 65 Leadbeater, N. E.; Marco, M.; Tominack, B. *J. Org. Lett.* **2003**, 5, 3919.

- ⁶⁶ Elangovan, A.; Wang, Y.-H.; Ho, T.-I. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1841.
- ⁶⁷ Gil-Moltó, J.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1874.
- ⁶⁸ Aline M.; Mathieu B.; Anne-Laure B.; Sarah El H.; Jean-Alain F. *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 1809.
- ⁶⁹ Xu, H.; Ma, S.; Xu, Y.; Bian, L.; Ding, T.; Fang, X.; Zhang, W.; Ren, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1789.
- ⁷⁰ Sarmpitak, P.; Krasavin, M. *Tetrahedron* **2013**, 69, 2289.
- ⁷¹ Brown, E.J.; Nunn, E.E.; Poly, J.B. *J. Chem. Soc.*, **1970**, 7, 1515.
- ⁷² Gotthard, H.; Huisgen, R.; Bayer, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4340.
- ⁷³ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.
- ⁷⁴ Peddibhotla, S.; Tepe, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12776.
- ⁷⁵ Martinez-Ariza, G.; Dietrich, J.; De Moliner, F.; Hulme, C. *Synlett* **2013**, X, 1801.
- ⁷⁶ Stefani, H. A.; Silva, N. C. S.; Vasconcelos, S. N. S.; Manarin, F.; Souza, F. B. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2809.

APÊNDICE

i. Trabalhos publicados

Mol Divers (2015) 19:773–785
DOI 10.1007/s11030-015-9619-x

CrossMark

FULL-LENGTH PAPER

Synthesis of enyne and aryl vinyl sulfoxides: functionalization via Pummerer rearrangement

Frederico B. Souza¹ · Anwar Shamim² · Luiz M. Z. Argomedo¹ · Daniel C. Pimenta³ · Hélio A. Stefani¹

Received: 10 March 2015 / Accepted: 7 July 2015 / Published online: 1 August 2015
© Springer International Publishing Switzerland 2015

Molecular Diversity

Tetrahedron Letters 57 (2016) 1592–1596

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Tetrahedron Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetlet

Microwave-assisted one-pot three-component synthesis of imine 1,2,3-triazoles

CrossMark

Frederico B. Souza^a, Daniel C. Pimenta^b, Hélio A. Stefani^{a,*}

^aDepartamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes, 580–Bl. 13 Sup., São Paulo, SP, Brazil
^bInstituto Butantã, São Paulo, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:
Received 11 February 2016
Revised 24 February 2016
Accepted 26 February 2016
Available online 2 March 2016

Keywords:
Microwave
MCR
 α -Thio aldehyde
Click chemistry
Triazole

ABSTRACT

A general and efficient methodology for the synthesis of novel triazoles has been developed based on a microwave-assisted multicomponent reaction involving α -thio aldehyde and propargylamine, with the formation of an imine that in situ reacts with organoazides by copper-catalyzed [3+2] azides–alkyne cycloaddition (CuAAC). The reaction results in a small library of imine 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Tetrahedron Letters

Synthesis and functionalization of *N*-sulfinyl imines: Sonogashira reaction and copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition

Frederico B. Souza^a, Stanley N.S. Vasconcelos^a, Joel S. Reis^a, Daniel C. Pimenta^b, Hlio Stefani^{a,*}

^aDepartamento de Farmcia, Faculdade de Cincias Farmacuticas, Universidade de So Paulo, So Paulo, SP, Brazil

^bInstituto Butant, So Paulo, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 31 December 2016

Revised 26 January 2017

Accepted 30 January 2017

Available online 3 February 2017

Keywords:

N-sulfinyl imines
Sonogashira reaction
Heterocycle
Cycloaddition
Triazole

ABSTRACT

A small library of novel molecules was generated using a rapid and efficient methodology for the synthesis of *N*-sulfinyl imine triazole compounds. The process involves a coupling step from the Sonogashira cross-coupling reaction and then, in a one-step reaction, deprotection of the trimethylsilyl group and triazole heterocyclic ring formation using a microwave reactor.

 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

ii. Outras atividades desenvolvidas no período

Monitoria em disciplina

Foi realizada a monitoria na disciplina obrigatório na grade curricular do curso de Ciências Farmacêuticas, na Universidade de São Paulo, ministrada pelo professor Dr. Hélio A. Stefani, no segundo semestre de 2014. Abaixo segue o relatório referente a monitoria.

Programa de Aperfeiçoamento de Ensino
Relatório do Estagiário	
INFORMAÇÕES:	
ALUNO: Frederico Bernardes de Souza	
Nº USP: 8720022	☐ MESTRADO ☒ DOUTORADO
UNIDADE: FCF-USP	
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: Fármaco e Medicamentos	
ORIENTADOR: Hélio Alexandre Stefani	
ESTÁGIO:	
SEMESTRE: 2 ANO: 2014	
DISCIPLINA: Compostos heterocíclicos	
(junto a qual foi desenvolvido o Estágio)	
DEPARTAMENTO: FCF	UNIDADE:
SUPERVISOR: Helio Alexandre Stefani	
1. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS: Auxílio nas aulas ministradas pelo professor Hélio A. Stefani, preparando listas de exercícios, ajudando a tirar dúvidas sobre a disciplina junto aos alunos com a monitoria semanal.	

2. AVALIAÇÃO SOBRE O DESENVOLVIMENTO DO PLANO:

Foi realizado com êxito o plano semestral que havia sido montado no início do curso, tendo as atividades programadas concluídas de forma satisfatória.

3. SUGESTÕES:

Possibilidade de uma maior interação entre o monitor e a aula, podendo não só preparar como corrigir algumas listas de exercícios, por exemplo, ou até mesmo ministrar alguma aula sob a supervisão do orientador.

Participação em congressos

Do dia 10 ao dia 14 de agosto de 2014 ocorreu o “248th ACS National Meeting & Exposition”, intitulado “Chemistry & Global Stewardship”, na cidade de São Francisco, EUA, onde foi apresentado o trabalho relacionado ao projeto, com o título: Synthesis and functionalization of vinyl sulfoxides halides.

Do dia 16 ao dia 19 de junho de 2015 ocorreu o “16th Tetrahedron Symposium”, intitulado “Challenges in Bioorganic & Organic Chemistry”, na cidade de Berlim, Alemanha, onde foi apresentado o trabalho relacionado ao projeto, com o título: Synthesis of enyne and vinyl sulfoxides followed by functionalization via Pummerer rearrangement and Suzuki cross-coupling reaction.

**Frederico Bernardes
Souza**

**University of Sao Paulo
Brazil**

Do dia 21 ao dia 25 de agosto de 2016 ocorreu o “252th ACS National Meeting & Exposition”, intitulado “Chemistry of the People, by the People, for the People” na cidade da Filadélfia, EUA, onde foi apresentado o trabalho relacionado ao projeto, com o título: Microwave assisted one-pot three-component synthesis of imine-1,2,3-triazole.

Membership Division
Department of Meetings & Expositions Services

American Chemical Society

1155 SIXTEENTH STREET, N.W.
WASHINGTON, D.C. 20036
Phone: 202-872-6280

THIS IS TO CERTIFY THAT

Frederico Bernardes De Souza

ATTENDED THE

252nd AMERICAN CHEMICAL SOCIETY NATIONAL MEETING
Philadelphia, PA, USA
August 21-25, 2016

AND PRESENTED THE FOLLOWING PAPER:

Title: *Microwave assisted one-pot three-component synthesis of imine-1,2,3-triazoles*

Number: Organic Chemistry

Session: 673

Type: Poster

Date: Wednesday, August 24th, 7:00pm – 9:00pm

252nd American Chemical Society National Meeting & Exposition
August 21 - 25, 2016 • Philadelphia, PA
www.acs.org/Philadelphia2016
@ACSPhiladelphia

**FREDERICO
BERNARDES DE SOUZA**
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
SÃO PAULO, BRAZIL

202689 32361

NON-MEMBER

ANEXOS

Anexo 1 Dados espectrais

(R,E)-1-((2-Butiloct-1-en-3-in-1-il)sulfinil)-4-metilbenzeno

(46% de rendimento). $[\alpha]^{20}_D = +147.2$ ($c = 1.36$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.69 – 1.64 (m, 2H), 1.07 – 1.02 (m, 3H), 0.93 (dt, $J = 11.2, 4.4$ Hz, 5H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 142.33, 139.99, 138.96, 126.37, 125.53, 124.91, 91.14, 89.72, 23.29, 12.62, 11.93, 10.05, 0.75. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{OS} + \text{H}^+$: 271.1151. Encontrado: 271.1168. IV (cm^{-1}): 2942, 2920, 2831, 2194, 1673, 1597, 1496, 1032, 962, 807.

R,E)-1-Metil-4-((2-propilhept-1-en-3-in-1-il)sulfinil)benzeno

(58% de rendimento). $[\alpha]^{20}_D = +157.5$ ($c = 2.25$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 2.27 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.43 – 1.27 (m, 4H), 0.73 (dt, $J = 20.9, 7.3$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 141.70, 140.59, 139.57, 135.28, 129.57, 123.61, 37.21, 30.12, 29.40, 21.65, 21.62, 21.05, 19.03. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{OS} + \text{H}^+$: 275.1464. Encontrado: 275.1463. IV (cm^{-1}): 2950, 2928, 2850, 2114, 1682, 1592, 1494, 1057, 961, 828.

(R,E)-1-((2,4-Diciclopropilbut-1-en-3-in-1-il)sulfinil)-4-metilbenzeno

(72% de rendimento). $[\alpha]^{20}_D = +137.2$ ($c = 1.83$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 2.37 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.58 – 1.34 (m, 6H), 1.22 (dq, $J = 14.4$, 7.2 Hz, 2H), 0.84 (dt, $J = 20.9$, 7.3 Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 141.99, 140.87, 139.86, 135.57, 129.85, 123.90, 101.57, 37.50, 30.41, 29.69, 21.94, 21.92, 21.35, 19.33, 13.73, 13.51. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{OS} + \text{H}^+$: 303.1777. Encontrado: 303.1772. IV (cm^{-1}): 2958, 2930, 2925, 2849, 2187, 1672, 1496, 1038, 964, 930.

(R,E)-1-Metil-4-((2-pentilnon-1-en-3-in-1-il)sulfinil)benzeno

(69% de rendimento). $[\alpha]^{20}_D = +148.6$ ($c = 0.30$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 2.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.56 – 1.34 (m, 8H), 1.23 (dd, $J = 17.0$, 9.8 Hz, 4H), 0.83 (dt, $J = 20.6$, 7.2 Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 141.21, 137.38, 136.10, 134.03, 129.92, 128.58, 93.48, 83.13, 36.78, 31.77, 30.19, 29.07, 28.94, 22.60, 22.41, 21.38, 17.42, 13.75. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{OS} + \text{H}^+$: 331.2090. Encontrado: 331.2078. IV (cm^{-1}): 2964, 2919, 2850, 2237, 1673, 1600, 1496, 1051, 962, 839.

(R,E)-1-((2-Hexildec-1-en-3-in-1-il)sulfinil)-4-metilbenzeno

(64% de rendimento). $[\alpha]^{20}_D = +155.8$ ($c = 2.31$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 2.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.56 – 1.35 (m, 6H), 1.25 – 1.15 (m, 10H), 0.79 (dt, $J = 11.4, 6.9$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 142.32, 141.20, 140.18, 135.90, 130.18, 124.22, 101.90, 97.29, 37.83, 35.52, 33.45, 30.73, 30.01, 22.26, 22.24, 21.67, 19.65, 14.05, 13.83. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{OS} + \text{H}^+$: 359.2403. Encontrado: 359.2412. IV (cm^{-1}): 2958, 2922, 2854, 2198, 1670, 1602, 1495, 1061, 966, 826.

(R,E)-1,1'-(4-(p-Toluisulfinil)but-3-en-1-ino-1,3-diil)diciclohex-1-eno

(51% de rendimento). $[\alpha]^{20}_D = +142.4$ ($c = 1.58$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.54 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.22 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.17 – 2.04 (m, 7H), 1.63 – 1.43 (m, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 151.21, 147.17, 142.17, 138.09, 135.80, 133.16, 131.84, 129.84, 124.92, 124.10, 37.61, 26.26, 22.49, 20.60, 13.75. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{OS} + \text{H}^+$: 351.1777. Encontrado: 351.1778. IV (cm^{-1}): 2971, 2960, 2841, 2247, 1652, 1589, 1032, 649, 818.

(*R,Z*)-(((4-((*p*-Toluisulfinil)metilano)pent-2-ino-1,5-diil)bis(oxi))bis(metilano))
dibenzeno

(56% de rendimento). $[\alpha]^{20}_D = -116.2$ ($c = 2.42$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.29 – 7.26 (m, 4H), 7.24 – 7.19 (m, 8H), 6.69 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.43 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.32 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 140.13, 136.52, 134.38, 133.44, 133.14, 128.87, 127.60, 125.78, 123.60, 123.37, 103.28, 102.10, 72.89, 70.88, 69.63, 55.68, 16.01. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 151.24, 136.43, 133.13, 131.90, 130.01, 127.83, 124.92, 124.59, 124.21, 121.67, 35.78, 22.61, 22.30, 21.33, 13.93. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{S} + \text{H}^+$: 431.1675. Encontrado: 431.1662. IV (cm^{-1}): 2957, 2926, 2850, 2192, 1670, 1499, 1121, 1058, 962, 814.

(*R,Z*)-4-((*p*-Toluisulfinil)metilano)pent-2-ino-1,5-diilbis(fenilsulfano)

(48% de rendimento). $[\alpha]^{20}_D = -164.1$ ($c = 1.14$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 4H), 7.21 (dd, $J = 7.3, 5.1$ Hz, 6H), 7.15 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.97 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 141.95, 140.25, 134.88, 133.45, 131.69, 129.38, 129.15, 125.45, 124.68, 86.43, 82.39, 33.66, 23.63, 21.47. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{OS}_3 + \text{H}^+$: 435.0906. Encontrado: 435.0907. IV (cm^{-1}): 2957, 2849, 2721, 2190, 1664, 1602, 961, 863, 732, 684, 580.

(S,Z)-1-Metoxi-4-(1-(p-toluiilsulfinil)hex-1-en-1-il)benzeno

8a

O composto foi preparado utilizando o procedimento geral para a reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura (76% de rendimento). $[\alpha]^{20}_D = -192.1$ ($c = 1.62$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.70 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.15 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.26 (dd, $J = 15.5, 7.5$ Hz, 5H), 0.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 156.24, 142.17, 138.09, 135.80, 131.84, 129.84, 128.73, 124.10, 117.29, 52.61, 32.93, 26.01, 22.28, 21.33, 13.75. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$: 328.1497. Encontrado: 328.1456. IV (cm^{-1}): 2961, 1602, 1498, 1462, 1450, 1263, 862, 849, 822.

(S,Z)-3-(1-(p-Toluiilsulfinil)hex-1-en-1-il)tiofeno

8b

(81% de rendimento). $[\alpha]^{20}_D = -116.1$ ($c = 1.52$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.13 (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H), 6.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.35 – 1.27 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 141.40, 139.22, 137.27, 195.99, 128.91, 125.43, 124.26, 119.37, 32.53, 27.24, 22.71, 20.73, 13.80. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{OS}_2 + \text{H}^+$: 304.0956. Encontrado: 304.0929. IV (cm^{-1}): 2957, 1492, 1483, 1271, 853, 821, 713.

(S,Z)-2-(1-(p-Toluisulfinil)hex-1-en-1-il)naftaleno

(72% de rendimento). $[\alpha]^{20}_D = -141.1$ ($c = 1.84$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 5H), 7.23 – 7.16 (m, 4H), 6.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.26 – 1.18 (m, 4H), 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 139.41, 135.59, 134.84, 133.48, 131.74, 130.85, 127.83, 126.83, 126.24, 125.63, 125.27, 124.32, 124.01, 123.29, 31.62, 26.35, 22.61, 21.45, 14.07. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{OS} + \text{H}^+$: 348.1548. Encontrado: 348.1576. IV (cm^{-1}): 3054, 2941, 1474, 1452, 1229, 851, 844, 785, 690.

(S,Z)-1-(4-(1-(p-Toluisulfinil)hex-1-en-1-il)fenil)etanona

(56% de rendimento). $[\alpha]^{20}_D = -104.7$ ($c = 1.02$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.25 – 7.18 (m, 3H), 6.01 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.29 – 1.23 (m, 4H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 180.77, 143.73, 139.86, 134.83, 132.18, 128.96, 123.95, 123.24, 122.03, 120.77, 36.64, 28.06, 25.23, 21.34, 20.37, 16.26. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$: 340.1497. Encontrado: 340.1424. IV (cm^{-1}): 2984, 2409, 1729, 1502, 1457, 1281, 834, 821, 729.

(S,Z)-1,3-Dimetoxi-2-(1-(p-toluiilsulfinil)hex-1-en-1-il)benzeno

8e

(69% de rendimento). $[\alpha]^{20}_D = -184.3$ ($c = 1.96$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 7.21 (dd, $J = 5.6, 5.2$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H), 6.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.67 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.29 – 1.24 (m, 4H), 0.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 158.85, 147.02, 136.73, 131.13, 126.90, 126.78, 108.04, 105.35, 62.46, 45.72, 39.88, 38.49, 32.65, 23.76. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S} + \text{H}^+$: 358.1603. Encontrado: 358.1599. IV (cm^{-1}): 2957, 2740, 1634, 1488, 1454, 1259, 851, 814, 710.

(S,Z)-1-(1-(p-Toluiilsulfinil)hex-1-en-1-il)-3,5-bis(trifluorometil)benzeno

8f

(36% de rendimento). $[\alpha]^{20}_D = -183.4$ ($c = 1.17$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (dt, $J = 6.3, 4.8$ Hz, 3H), 7.22 (dd, $J = 8.2, 3.2$ Hz, 4H), 6.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.11 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.25 – 1.20 (m, 4H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{OS} + \text{H}^+$: 434.1139. Encontrado: 434.1156. IV (cm^{-1}): 2978, 2219, 1745, 1499, 1433, 1225, 862, 808, 786.

(S,Z)-1-Nitro-3-(1-(p-toluisulfinil)hex-1-en-1-il)benzeno

(42% de rendimento). $[\alpha]^{20}_D = -186.4$ ($c = 1.39$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (dd, $J = 8.1, 4.1$ Hz, 3H), 7.23 – 7.19 (m, 3H), 6.85 – 6.73 (m, 2H), 6.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.10 (q, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.35 – 1.27 (m, 4H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S} + \text{H}^+$: 343.1242. Encontrado: 343.1244. IV (cm^{-1}): 2969, 2450, 1963, 1495, 1477, 1229, 841, 817, 684.

(S,Z)-Etil(4-(1-(p-toluisulfinil)hex-1-en-1-il)fenil)sulfano

(75% de rendimento). $[\alpha]^{20}_D = -127.5$ ($c = 0.97$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 – 8.00 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 3H), 7.23 (dd, $J = 7.6, 5.2$ Hz, 3H), 6.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.12 (dd, $J = 14.1, 6.8$ Hz, 2H), 1.30 – 1.21 (m, 4H), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 142.08, 136.10, 134.33, 133.60, 128.58, 128.23, 126.87, 124.45, 36.78, 22.60, 22.41, 22.03, 21.38, 14.03, 13.75. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{OS}_2 + \text{H}^+$: 358.1425. Encontrado: 358.1428. IV (cm^{-1}): 2976, 2234, 1789, 1509, 1472, 1282, 1016, 846, 837, 749.

(S,Z)-Benzil (4-(1-(p-toluisulfinil)hex-1-en-1-il)fenil)carbamato

(64% de rendimento). $[\alpha]^{20}_D = -118.2$ ($c = 1.39$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (t, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.19 (m, 4H), 6.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.88 (q, $J = 7.3$ Hz,

2H), 2.33 (s, 3H), 2.09 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.26 – 1.20 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 152.64, 142.11, 139.52, 137.23, 134.59, 133.30, 128.74, 127.36, 126.62, 126.47, 126.36, 125.53, 122.91, 122.06, 66.82, 39.04, 23.92, 23.83, 22.76, 15.18. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S} + \text{H}^+$: 447.1868. Encontrado: 447.1868. IV (cm^{-1}): 2951, 2460, 1719, 1514, 1479, 1254, 848, 802, 706.

(S,Z)-1-Bromo-4-(1-(p-toluiilsulfinil)hex-1-en-1-il)benzeno

(61% de rendimento). $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -139.1$ ($c = 1.60$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.19 (m, 8H), 6.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.45 – 1.32 (m, 4H), 0.85 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 143.67, 139.79, 134.00, 128.45, 121.77, 119.82, 119.38, 118.02, 36.36, 27.82, 24.79, 20.65, 16.13. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrOS} + \text{H}^+$: 376.0496. Encontrado: 376.0474. IV (cm^{-1}): 2969, 2503, 1820, 1512, 1447, 1248, 847, 831, 779.

(S,Z)-4-(1-(p-Toluiilsulfinil)hex-1-en-1-il) ácido benzóico

(51% de rendimento). $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -183.9$ ($c = 2.07$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (dd, $J = 11.6, 2.8$ Hz, 3H), 7.23 (dd, $J = 12.8, 8.1$ Hz, 3H), 5.77 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.11 (dd, $J = 12.8, 5.9$ Hz, 2H), 1.31 – 1.24 (m, 4H), 0.78 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 169.02, 143.31, 139.44, 133.64, 130.37, 128.10, 121.41, 119.46, 119.03, 117.66, 36.01, 27.47, 24.44, 20.30, 15.78. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S} + \text{H}^+$: 342.1290. Encontrado: 342.1281. IV (cm^{-1}): 2959, 2563, 1726, 1484, 1475, 1271, 819, 801, 781.

(S,Z)-4-(1-(p-Toluisulfinil)hex-1-en-1-il)benzonitrila

(47% de rendimento). $[\alpha]^{20}_D = -109.5$ ($c = 1.26$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (dd, $J = 8.2, 4.3$ Hz, 4H), 7.24 – 7.19 (m, 4H), 5.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (dd, $J = 13.3, 5.5$ Hz, 2H), 1.38 – 1.33 (m, 4H), 0.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 147.11, 138.40, 137.30, 134.11, 132.64, 128.47, 126.52, 124.12, 117.28, 110.22, 30.22, 23.92, 23.58, 20.65, 12.75. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NOS} + \text{H}^+$: 323.1344. Encontrado: 323.1357. IV (cm^{-1}): 2964, 2744, 2161, 1725, 1469, 1441, 1258, 819, 802.

(S,Z)-3-(1-(p-Toluisulfinil)hex-1-en-1-il)anilina

(66% de rendimento). $[\alpha]^{20}_D = -177.9$ ($c = 1.74$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (dd, $J = 8.1, 4.4$ Hz, 2H), 7.21 (dd, $J = 8.1, 4.3$ Hz, 2H), 6.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.11 (dd, $J = 7.4, 3.5$ Hz, 2H), 1.38 – 1.30 (m, 4H), 0.80 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 149.96, 138.32, 137.61, 132.79, 132.65, 129.80, 128.63, 127.24, 115.23, 114.05, 113.96, 35.23, 28.89, 21.44, 20.78, 12.78. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NOS} + \text{H}^+$: 313.1500. Encontrado: 313.1514. IV (cm^{-1}): 2963, 2650, 1787, 1504, 1468, 1279, 1142, 854, 816.

(S,Z)-1-Metoxi-3-(1-(p-toluisulfinil)hex-1-en-1-il)benzeno

(70% de rendimento). $[\alpha]^{20}_D = -146.2$ ($c = 1.62$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (dd, $J = 7.1, 5.5$ Hz, 4H), 7.24 – 7.19 (m, 4H), 5.68 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (dd, $J = 11.9, 5.5$ Hz, 2H), 1.38 – 1.33 (m, 4H), 0.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 169.33, 143.16, 134.41, 129.62, 126.46, 125.96, 125.00, 124.70, 120.48, 109.20, 102.39, 61.12, 29.01, 25.60, 22.22, 20.73, 12.45. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$: 328.1497. Encontrado: 328.1481. IV (cm^{-1}): 2947, 2650, 1706, 1484, 1474, 1258, 830, 824, 729.

2-Butil-2-(p-Toluiltio)oct-3-inal

(92% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 3H), 1.40 – 1.25 (m, 7H), 0.87 – 0.82 (m, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 189.43, 140.14, 137.08, 129.59, 126.01, 91.61, 74.61, 58.81, 32.90, 30.58, 27.50, 22.71, 21.84, 18.61, 13.90, 13.53. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{OS} + \text{H}^+$: 303.1777. Encontrado: 303.1768. IV (cm^{-1}): 2954, 2922, 2856, 2718, 2201, 1614, 1498, 807, 705.

2,4-Diciclopropil-2-(p-toluiltio)but-3-inal

(86% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.71 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.54 – 1.43 (m, 1H), 1.39 – 1.31 (m, 1H), 0.91 – 0.63 (m, 7H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 196.12, 134.00, 130.72, 129.23, 128.67, 83.04, 74.41, 20.74, 12.23, 11.27, 2.12. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{OS} + \text{H}^+$: 271.1151. Encontrado: 271.1168. IV (cm^{-1}): 2963, 2921, 2726, 2214, 1608, 1487, 824, 708.

5-(Benziloxi)-2-((benziloxi)metil)-2-(p-toluiltio)pent-3-ina

9d

(89% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.26 – 7.23 (m, 4H), 7.18 (dq, $J = 10.6, 4.3, 3.9$ Hz, 9H), 4.55 (s, 2H), 4.40 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 198.14, 150.34, 143.36, 131.25, 128.53, 120.37, 97.56, 90.48, 74.52, 66.69, 61.27, 35.95, 31.53, 31.00, 22.61. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{S} + \text{H}^+$: 431.1675. Encontrado: 431.1666. IV (cm^{-1}): 2959, 2721, 2190, 1603, 1119, 840, 724, 662.

5-(Feniltio)-2-((feniltio)metil)-2-(p-toluiltio)pent-3-inal

9e

(82% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.61 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.27 – 7.07 (m, 4H), 3.92 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 198.84, 137.43, 134.75, 130.55, 129.80, 128.13, 113.59, 111.02, 80.16, 56.13, 31.16, 22.25, 19.69. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{OS}_3 + \text{H}^+$: 435.0906. Encontrado: 435.0916. IV (cm^{-1}): 2953, 2921, 2720, 2196, 1604, 1492, 838, 741, 698, 664, 627.

2,4-di(Ciclohex-1-en-1-il)-2-(p-toluiltio)but-3-ina

9f

(79% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.74 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.40 – 2.19 (m, 8H), 1.76 (dt, $J = 19.8, 13.5$ Hz, 8H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 194.87, 134.35, 132.06, 130.52, 128.84, 127.00, 122.46, 118.60, 87.89, 86.28, 55.96, 22.96, 22.12, 21.23, 20.15, 18.97, 15.83. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{OS} + \text{H}^+$: 351.1777. Encontrado: 351.1756. IV (cm^{-1}): 2977, 2960, 2849, 2714, 2196, 1662, 1602, 1479, 804, 679.

(E)-N-(2-Butil-2-(p-toluiltio)oct-3-in-1-ilideno)-1-(1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina

12a

(83% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.84 (dd, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 5H), 6.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.72 – 2.57 (m, 2H), 2.58 – 2.40 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.58 – 1.20 (m, 8H), 0.83 (dt, $J = 12.1, 7.3$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.61, 145.82, 137.95, 135.99, 134.93, 133.83, 130.37, 129.56, 125.91, 121.72, 120.52, 114.54, 112.50, 106.83, 55.58, 39.36, 33.25, 30.59, 26.91, 26.75, 22.64, 20.75, 13.99. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{OS} + \text{H}^+$: 489,26881. Encontrado: 489,2511. IV (cm^{-1}): 2955, 2929, 2863, 1431, 1338, 1124, 1059, 973, 819, 774.

(E)-N-(2-Butil-2-(p-toluitio)oct-3-in-1-ilideno)-1-(1-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina

(57% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.88 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.78 – 2.70 (m, 2H), 2.61 – 2.54 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.67 – 1.33 (m, 8H), 0.92 (dt, $J = 15.7, 7.3$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 149.65, 147.62, 138.67, 138.32, 136.78, 130.36, 126.67, 126.32, 121.22, 113.30, 107.88, 39.98, 34.03, 31.40, 29.83, 27.76, 27.54, 23.45, 23.38, 21.42, 14.80. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$: 504,2433. Encontrado: 504,2449. IV (cm^{-1}): 2954, 2921, 2859, 1447, 1348, 1045, 858, 817, 769.

(E)-1-(1-(Benzo[d]thiazol-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-butil-2-(p-toluitio)oct-3-in-1-ilideno)metanamina

(78% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.73 – 2.61 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.31 (dt, $J = 24.0, 7.4$ Hz, 4H), 0.82 (dt, $J = 14.7, 7.3$ Hz, 7H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.48, 152.90, 146.28, 137.93, 136.05, 134.96, 134.87, 134.40, 133.98, 129.56, 125.89, 124.36, 120.88, 118.86, 113.58, 112.42, 106.97, 39.27, 33.22, 30.60, 26.94, 26.74, 22.64, 22.56, 20.78, 20.76, 14.00. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{S}_2 + \text{H}^+$: 516,2256. Encontrado: 516,2088. IV (cm^{-1}): 2955, 2929, 2854, 1491, 1454, 1428, 1048, 855, 810, 776.

(*E*)-*N*-(2-Butil-2-(*p*-toluilitio)oct-3-in-1-ilideno)-1-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanamina

(80% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 4.0$ Hz, 4H), 6.91 – 6.83 (m, 3H), 6.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.70 – 2.62 (m, 2H), 2.55 – 2.46 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.58 – 1.44 (m, 4H), 1.31 (dq, $J = 21.2$, 7.4 Hz, 4H), 0.83 (dt, $J = 12.1$, 7.3 Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 146.02, 137.94, 136.84, 135.94, 135.00, 133.89, 129.49, 128.43, 125.93, 120.40, 120.10, 112.54, 106.84, 39.33, 33.25, 30.59, 26.91, 26.74, 22.54, 20.68, 13.98. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{S} + \text{H}^+$: 459,2582. Encontrado: 459,2378. IV (cm^{-1}): 2959, 2929, 2858, 1506, 1428, 1346, 1249, 1048, 814, 762.

(*E*)-*N*-(2-Butil-2-(*p*-toluilitio)oct-3-in-1-ilideno)-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanamina

(64% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.79 – 2.70 (m, 2H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.66 – 1.51 (m, 4H), 1.39 (dq, $J = 22.6$, 7.4 Hz, 4H), 0.91 (dt, $J = 14.4$, 7.3 Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 146.50, 137.93, 136.00, 134.96, 134.09, 129.55, 126.83, 125.89, 121.72, 120.38, 119.99, 112.42, 106.98, 39.17, 33.22, 30.58, 26.93, 26.72, 22.62, 22.54, 20.63, 13.96. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{S} + \text{H}^+$: 527,24563. Encontrado: 527,2324. IV (cm^{-1}): 2962, 2933, 2877, 2862, 1622, 1491, 1451, 1428, 1329, 1175, 1138, 1074, 1022, 866, 814, 780.

(*E*)-*N*-(2-Butil-2-(*p*-toluilitio)oct-3-in-1-ilideno)-1-(1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanamina

(67% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.24 (m, 4H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H), 6.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 2.55 – 2.42 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.51 (dt, $J = 25.4, 7.8$ Hz, 4H), 1.37 – 1.23 (m, 4H), 0.88 – 0.77 (m, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 146.26, 137.92, 135.98, 135.30, 134.95, 134.21, 133.99, 129.64, 129.55, 125.90, 121.24, 120.34, 112.43, 106.90, 39.24, 33.22, 30.57, 26.90, 26.72, 22.63, 22.53, 20.72, 13.97. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{S} + \text{H}^+$: 493,2192. Encontrado: 493,1472. IV (cm^{-1}): 2959, 2929, 2873, 2858, 1503, 1447, 1424, 1346, 1249, 1220, 1346, 1097, 1048, 1026, 992, 858, 814, 776.

(*E*)-1-(1-(4-Bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-*N*-(2-butil-2-(*p*-toluilitio)oct-3-in-1-ilideno)metanamina

(69% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 9.5$ Hz, 3H), 6.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.77 – 2.67 (m, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.69 – 1.53 (m, 4H), 1.44 – 1.29 (m, 4H), 0.97 – 0.85 (m, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 146.28, 137.92, 135.97, 134.96, 134.00, 132.62, 129.55, 125.90, 122.05, 121.47, 120.28, 112.43, 106.90, 39.24, 33.22, 30.57, 28.99, 26.72, 22.63, 22.53, 20.73, 13.97. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{BrN}_4\text{S} + \text{H}^+$: 537,16876. Encontrado: 537,1363. IV (cm^{-1}): 2959, 2929, 2858, 1495, 1428, 1346, 1320, 1249, 1048, 989, 855, 817, 776.

(*E*)-*N*-(2-Butil-2-(*p*-toluilitio)oct-3-*in*-1-ilideno)-1-(1-(4-iodofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanamina

(71% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.71 – 2.57 (m, 2H), 2.56 – 2.43 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.51 (dt, $J = 25.0, 6.1$ Hz, 4H), 1.30 (dt, $J = 14.4, 7.3$ Hz, 4H), 0.83 (dt, $J = 12.7, 7.3$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 146.29, 138.58, 137.92, 135.97, 134.97, 134.00, 129.55, 125.90, 121.60, 120.19, 112.43, 106.91, 93.17, 39.23, 33.22, 30.57, 26.90, 26.71, 22.62, 22.53, 20.73, 13.96. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{IN}_4\text{S} + \text{H}^+$: 585,1548. Encontrado: 585,1547. IV (cm^{-1}): 2955, 2925, 2858, 1495, 1428, 1380, 1346, 1320, 1182, 1048, 989, 817.

(*E*)-Benzil 4-(4-(((2-butil-2-(*p*-toluilitio)oct-3-*in*-1-ilideno)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxibenzoato

(74% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.50 – 7.32 (m, 5H), 7.12 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 6.99 – 6.89 (m, 4H), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 2.77 – 2.65 (m, 2H), 2.64 – 2.52 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.63 – 1.52 (m, 4H), 1.38 (ddd, $J = 18.5, 14.9, 7.4$ Hz, 4H), 0.91 (dt, $J = 10.2, 7.3$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 169.13, 162.61, 146.33, 141.81, 137.88, 135.77, 135.28, 134.01, 131.63, 129.62, 128.77, 128.39, 125.95, 120.31, 112.58, 112.02, 110.56, 108.06, 106.94, 67.42, 39.21, 33.25, 30.57, 26.91, 26.73, 22.64, 22.54, 20.65, 13.98. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} + \text{H}^+$: 609,2899. Encontrado: 609,2809. IV (cm^{-1}): 2957, 2926, 2859, 1669, 1618, 1449, 1287, 1253, 1149, 1097, 1000, 812, 758.

(*E*)-*N*-(2-Butil-2-(*p*-toluilitio)oct-3-in-1-ilideno)-1-(1-(3-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanamina

(74% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.60 – 1.44 (m, 4H), 1.37 – 1.23 (m, 4H), 0.84 (dt, $J = 14.9, 7.3$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 148.82, 146.79, 137.85, 137.50, 135.95, 135.01, 134.12, 130.68, 129.53, 125.84, 125.49, 122.86, 120.39, 114.79, 112.47, 107.05, 39.15, 33.20, 30.58, 28.96, 26.93, 26.71, 22.63, 22.56, 20.59, 13.97. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$: 504,2433. Encontrado: 504,2439. IV (cm^{-1}): 2954, 2929, 2847, 1495, 1449, 1341, 1184, 1052, 857, 817, 770.

(*E*)-3-(4-(((2-Butil-2-(*p*-toluilitio)oct-3-in-1-ilideno)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil 4-metilbenzenosulfonato

(75% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.81 – 6.63 (m, 3H), 5.88 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.07 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.87 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.63 – 2.55 (m, 2H), 2.49 – 2.42 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.06 – 1.96 (m, 2H), 1.55 – 1.41 (m, 4H), 1.34 – 1.21 (m, 4H), 0.83 (dq, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 145.14, 137.79, 136.07, 134.68, 133.77, 132.65, 129.99, 129.52, 127.88, 125.52, 122.64, 112.21, 106.85, 66.59, 46.07, 39.28, 33.19, 30.56, 29.42, 29.07, 26.86, 23.64, 22.62, 21.65, 20.79, 13.96. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2 + \text{H}^+$: 595,27766. Encontrado: 595,2671. IV (cm^{-1}): 2957, 2929, 2872, 1657, 1493, 1460, 1432, 1361, 1177, 1123, 1013, 933, 735.

3,5-Dibutil-4-iodo-1-(4-metoxifenil)-3-(p-toluiltio)-2,3-diidro-1H-pirrol

(81% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.36 – 7.20 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 2.46 – 2.37 (m, 2H), 2.00 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.61 – 1.34 (m, 3H), 1.15 – 1.03 (m, 1H), 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 156.39, 152.70, 140.90, 139.86, 135.60, 129.87, 129.07, 123.92, 116.20, 63.41, 57.87, 54.70, 37.51, 30.41, 29.70, 21.94, 21.34, 19.33, 13.73, 13.51. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{I}\text{NOS} + \text{H}^+$: 536,1479. Encontrado: 536,1457. IV (cm^{-1}): 1895, 1783, 1632, 1273, 1236, 771, 768.

3,5-Dibutil-4-iodo-3-(p-toluiltio)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-diidro-1H-pirrol

(69% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 6.77 (t, $J = 10.5$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.04 – 1.92 (m, 2H), 1.60 – 1.53 (m, 2H), 1.47 – 1.33 (m, 4H), 1.16 – 1.04 (m, 4H), 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 151.08, 146.58, 139.88, 135.75, 129.97, 129.30, 124.00, 118.46, 115.15, 62.26, 61.81, 58.94, 37.56, 30.47, 29.77, 22.01, 21.39, 19.38, 13.81, 13.59. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para Chemical $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{INS} + \text{H}^+$: 574,1247. Encontrado: 574,1235. IV (cm^{-1}): 1873, 1797, 1604, 1349, 1254, 786, 755.

3,5-Dibutil-4-iodo-1-(4-iodofenil)-3-(p-toluiltio)-2,3-diidro-1H-pirrol

(72% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.37 – 7.19 (m, 4H), 6.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.00 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 2H), 1.51 – 1.32 (m, 4H), 1.18 – 1.02 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 153.94, 147.88, 141.18, 137.05, 131.27, 130.60, 125.30, 122.21, 119.76, 116.45, 103.06, 61.31, 61.20, 58.79, 38.86, 31.77, 31.07, 23.31, 22.69, 20.68, 15.11, 14.89. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{I}_2\text{NS} + \text{H}^+$: 632,0339. Encontrado: 632,0376. IV (cm^{-1}): 1866, 1796, 1685, 1264, 799, 784, 587.

1-(4-Bromofenil)-3,5-dibutil-4-iodo-3-(p-toluiltio)-2,3-diidro-1H-pirrol

(70% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (dd, $J = 8.1, 4.4$ Hz, 4H), 7.21 (dd, $J = 8.1, 4.3$ Hz, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.23 – 2.07 (m, 4H), 1.41 – 1.17 (m, 8H), 0.84 (dt, $J = 16.0, 7.2$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.61, 145.82, 133.83, 129.56, 125.91, 121.72, 120.52, 114.54, 112.50, 64.70, 62.43, 55.58, 39.36, 33.25, 30.59, 26.91, 26.74, 22.64, 22.54. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{BrINS} + \text{H}^+$: 584,0478. Encontrado: 584,0461. IV (cm^{-1}): 1867, 1774, 1624, 1230, 784, 765, 672.

3,5-Dibutil-1-(4-clorofenil)-4-iodo-3-(p-toluiltio)-2,3-diidro-1H-pirrol

(65% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.25 – 2.07 (m, 4H), 1.41 – 1.19 (m, 8H), 0.84 (dt, $J = 23.2, 7.2$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 149.64, 138.67, 131.50, 130.36, 126.67, 126.32, 123.68, 121.22, 39.97, 31.40, 27.76, 27.53, 23.45, 21.41, 14.79, 14.70. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClINS} + \text{H}^+$: 540,0983. Encontrado: 540,0981. IV (cm^{-1}): 1876, 1778, 1609, 1262, 816, 771, 769.

3,5-Dibutil-4-iodo-1-(3-nitrofenil)-3-(p-toluiltio)-2,3-diidro-1H-pirrol

(64% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 7.31 – 7.18 (m, 4H), 3.43 (s, 1H), 2.52 – 2.33 (m, 5H), 2.08 – 1.94 (m, 3H), 1.58 – 1.35 (m, 3H), 1.11 – 1.05 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 146.50, 137.93, 135.06, 134.09, 129.55, 126.82, 126.77, 125.88, 120.37, 119.99, 112.42, 106.96, 60.43, 59.64, 54.99, 33.22, 30.58, 22.62, 22.54, 20.63, 13.96. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{IN}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$: 551,1224. Encontrado: 551,1240. IV (cm^{-1}): 1872, 1762, 1630, 1532, 1236, 775, 766.

3,5-Dibutil-4-iodo-1-(2-metoxifenil)-3-(p-toluiltio)-2,3-diidro-1H-pirrol

(76% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3.39 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 – 2.07 (m, 4H), 1.39 – 1.11 (m, 8H), 0.84 (dt, $J = 16.8, 7.6$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.96, 146.29, 138.58, 137.92, 133.99, 129.55, 125.90, 121.60, 120.19, 112.43, 106.90, 61.16, 60.75, 57.58, 39.23, 30.56, 26.71, 22.62, 22.52, 20.73, 13.96. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{INOS} + \text{H}^+$: 536,1479. Encontrado: 536,1443. IV (cm^{-1}): 1865, 1767, 1627, 1256, 872, 771, 758.

3,5-Dibutil-4-iodo-1-(3-metoxifenil)-3-(p-toluiltio)-2,3-diidro-1H-pirrol

(69% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.28 (ddd, $J = 11.2, 7.3, 2.0$ Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.35 – 2.19 (m, 3H), 2.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.71 – 1.54 (m, 2H), 1.41 – 1.23 (m, 6H), 0.82 (dt, $J = 12.8, 6.4$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 161.29, 145.53, 136.18, 129.85, 129.71, 129.40, 128.92, 128.34, 121.10, 118.49, 115.06, 110.51, 61.12, 59.61, 55.44, 38.75, 31.17, 28.95, 26.91, 24.56, 21.85, 14.08. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{INOS} + \text{H}^+$: 536,1479. Encontrado: 536,1501. IV (cm^{-1}): 1854, 1779, 1639, 1268, 1216, 803, 789, 757.

3,5-Dibutil-4-iodo-1-fenil-3-(p-toluiltio)-2,3-diidro-1H-pirrol

(74% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3.39 – 3.34 (m, 1H), 2.51 – 2.27 (m, 5H), 2.00 (t, $J = 10.1$ Hz, 2H), 1.61 – 1.41 (m, 4H), 1.42 – 1.18 (m, 4H), 0.83 (dt, $J = 52.9, 6.8$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 160.43, 144.67, 135.32, 128.99, 128.85, 128.54, 128.07, 127.48, 120.24, 117.63, 114.20, 109.65, 60.26, 58.75, 54.58, 37.89, 30.31, 28.09, 26.05, 23.71, 20.99, 13.23. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{INS} + \text{H}^+$: 506,1373. Encontrado: 506,1387. IV (cm^{-1}): 1848, 1798, 1608, 1263, 843, 778, 759, 703.

(E)-4-Metil-N-(4-(1-(3-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzilideno)benzenosulfonamida

Rendimento de 73%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3-d) δ 8.73 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (s, 1H) 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.79 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H) 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3-d) δ 159.42, 145.83, 138.27, 136.48, 132.77, 132.57, 132.29, 131.94, 130.81, 129.88, 128.49, 128.15, 127.40, 125.32, 124.66, 119.65, 111.57, 52.13, 21.08. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} + \text{H}^+$: 431,1052. Encontrado: 431,1059.

(E)-N-(4-(1-(4-Metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzilideno)-4-metilbenzenosulfinamida

Rendimento de 93%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.58 d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H) 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H) 3.75 (s, 3H) 2.41 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.49, 145.81, 138.27, 136.41, 132.77, 132.57, 132.23, 131.94, 130.85, 129.88, 128.15, 127.40, 125.32, 124.76, 119.63, 52.13, 21.02. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$: 416,1307. Encontrado: 416,1311.

(E)-N-(4-(1-(Benzo[d]thiazol-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzilideno)-4-metilbenzenosulfinamida

Rendimento de 88%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H) 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) 2.43 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.38, 149.82, 146.69, 145.81, 138.29, 136.41, 134.39, 132.77, 132.47, 132.23, 131.84, 130.89, 129.88, 128.15, 127.40, 125.35, 124.76, 119.63, 52.17, 21.13. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}^+$: 443,0874. Encontrado: 443,0878.

(E)-N-(4-(1-(4-Clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzilideno)-4-metilbenzenosulfinamida

Rendimento de 84%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 157.29, 145.86, 138.42, 136.31, 132.83, 132.69, 132.28, 131.83, 130.92, 129.81, 128.29, 127.46, 125.43, 124.72, 119.59, 21.14. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{OS} + \text{H}^+$: 420,0811. Encontrado: 420,0806.

(E)-4-Metil-N-(4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzilideno)benzenosulfinamida

Rendimento de 71%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.42, 145.82, 138.29, 136.47, 132.71, 132.54, 132.29, 131.92, 130.84, 129.88, 128.17, 127.46, 125.37, 124.73, 119.67, 112.89, 21.05. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS} + \text{H}^+$: 454,1075. Encontrado: 454,1076.

(E)-4-Metil-N-(4-(1-(naftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzilideno)benzenosulfonamida

Rendimento de 82%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 157.29, 145.86, 141.37, 139.39, 138.42, 136.31, 132.83, 131.83, 130.92, 129.81, 128.29, 127.46, 125.43, 124.72, 119.59, 21.14. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS} + \text{H}^+$: 436,1357. Encontrado: 436,1362.

(E)-2-Hydroxy-4-(4-(4-(((*p*-toluilsulfinil)imino)metil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)ácido benzóico

Rendimento de 79%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.73 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 2.34 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 157.24, 146.98, 145.86, 140.28, 138.52, 136.35, 135.72, 132.83, 132.69, 132.26, 131.83, 130.99, 129.83, 128.29, 127.46, 125.48, 124.71, 119.59, 21.08. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} + \text{H}^+$: 446,1048. Encontrado: 446,1046.

(E)-4-Metil-N-(4-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzilideno)benzenosulfinamida

Rendimento de 89%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 2.48 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.51, 145.89, 138.26, 136.39, 132.79, 132.57, 131.91, 130.85, 129.86, 128.24, 127.35, 125.32, 124.77, 119.64, 20.91. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS} + \text{H}^+$: 386,1201. Encontrado: 386,1208.

(E)-N-(4-(1-(4-Bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzilideno)-4-metilbenzenosulfinamida

Rendimento de 81%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.57, 145.86, 138.27, 136.44, 132.79, 132.57, 132.43, 131.97, 130.80, 129.83, 128.24, 127.35, 125.32, 124.76, 119.60, 20.97. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{OS} + \text{H}^+$: 464,0306. Encontrado: 464,0309.

(E)-4-Metil-N-(4-(1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)benzilideno)benzenosulfinamida

Rendimento de 64%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.42, 145.81, 138.23, 136.42, 132.79, 132.57, 132.23, 131.91, 130.80, 129.86, 128.15, 127.40, 125.31, 124.74, 119.60, 21.05. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} + \text{H}^+$: 431,1052. Encontrado: 431,1057.

(E)-N-(4-(1-(4-Iodofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)benzilideno)-4-metilbenzenosulfinamida

Rendimento de 86%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.49, 145.80, 138.21, 136.39, 132.77, 132.57, 132.15, 131.91, 130.85, 129.81, 128.15, 127.40, 125.35, 124.76, 119.63, 21.11. EMAR (ESI-TOF) m/z calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{IN}_4\text{OS} + \text{H}^+$: 512,0167. Encontrado: 512,017.

Anexo 2 Espectros

(R,E)-1-((2-Butiloct-1-en-3-in-1-il)sulfinil)-4-metilbenzeno

(R,E)-1-Metil-4-((2-propilhept-1-en-3-in-1-il)sulfinil)benzeno

(R,E)-1-((2,4-Diciclopropilbut-1-en-3-in-1-il)sulfinil)-4-metilbenzeno

(R,E)-1-Metil-4-((2-pentilnon-1-en-3-in-1-il)sulfiniil)benzeno

(R,E)-1-((2-Hexildec-1-en-3-in-1-il)sulfinil)-4-metilbenzeno

(R,E)-1,1'-(4-(p-Toluisulfinil)but-3-en-1-ino-1,3-diil)diclohex-1-eno

(R,Z)-(((4-((p-Toluiilsulfinil)metilano)pent-2-ino-1,5-diil)bis(oxi))bis(metilano))dibenzeno

(R,Z)-4-((*p*-Toluisulfinil)metilano)pent-2-ino-1,5-diil)bis(fenilsulfeto)

(S,Z)-1-Metoxi-4-(1-(p-toluisulfinil)hex-1-en-1-il)benzeno

(S,Z)-3-(1-(p-Toluisulfinil)hex-1-en-1-il)tiofeno

(S,Z)-2-(1-(p-Tolylsulfinil)hex-1-en-1-yl)naftaleno

(S,Z)-1-(4-(1-(p-Tolylsulfinil)hex-1-en-1-yl)phenyl)etanona

(S,Z)-1,3-Dimethoxy-2-(1-(p-tolylsulfinil)hex-1-en-1-yl)benzene

(S,Z)-1-(1-(p-Tolylsulfinil)hex-1-en-1-yl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzene

(S,Z)-Etil(4-(1-(p-toluiisulfinil)hex-1-en-1-il)fenil)sulfeto

(S,Z)-1-Bromo-4-(1-(p-toluisulfinil)hex-1-en-1-yl)benzene

(S,Z)-4-(1-(p-Tolylsulfinil)hex-1-en-1-yl)benzonitrile

(S,Z)-3-(1-(p-Tolylsulfinil)hex-1-en-1-yl)anilina

(S,Z)-1-Metoxi-3-(1-(p-toluisulfinil)hex-1-en-1-il)benzeno

2-Butyl-2-(p-tolylthio)oct-3-inal

2,4-Diciclopropil-2-(p-toluitio)but-3-inal

5-(Feniltio)-2-((feniltio)metil)-2-(p-toluiltio)pent-3-inal

2,4-Di(ciclohex-1-en-1-il)-2-(p-toluitio)but-3-inal

(E)-N-(4-(1-(4-Metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida

(E)-N-(2-Butil-2-(p-toluitio)oct-3-in-1-ilideno)-1-(1-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina

(E)-N-(2-Butil-2-(p-toluitio)oct-3-in-1-ilideno)-1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina

(E)-N-(2-Butil-2-(p-toluitio)oct-3-in-1-ilideno)-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina

(E)-N-(2-Butil-2-(p-toluitio)oct-3-in-1-ilideno)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina

(E)-1-(1-(4-Bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-butil-2-(p-toluiltio)oct-3-in-1-ilideno)metanamina

(E)-N-(2-Butyl-2-(p-tolylthio)oct-3-yn-1-ylidene)-1-(4-iodophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanamina

(E)-3-(4-(((2-Butil-2-(p-toluiltio)oct-3-in-1-ilideno)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil 4-metilbenzenosulfonato

3,5-Dibutyl-4-iodo-1-(4-metoxifenil)-3-(p-toluiltio)-2,3-diidro-1H-pirrol

3,5-Dibutil-4-iodo-3-(p-toluiltio)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-diidro-1H-pirrol

3,5-Dibutyl-4-iodo-1-(4-iodofenil)-3-(p-toluiltio)-2,3-diidro-1H-pirrol

1-(4-Bromofenil)-3,5-dibutil-4-iodo-3-(p-toluitio)-2,3-diidro-1H-pirrol

3,5-Dibutyl-1-(4-clorofenil)-4-iodo-3-(p-tolultio)-2,3-diidro-1H-pirrol

3,5-Dibutyl-4-iodo-1-(4-nitrofenil)-3-(p-tolultio)-2,3-diidro-1H-pirrol

3,5-Dibutyl-4-iodo-1-(3-nitrofenil)-3-(p-toluitio)-2,3-diidro-1H-pirrol

3,5-Dibutyl-4-iodo-1-(3-nitrofenil)-3-(p-toluiltio)-2,3-diidro-1H-pirrol

3,5-Dibutyl-4-iodo-1-(3-metoxifenil)-3-(p-toluiltio)-2,3-diidro-1H-pirrol