



FURG

Dissertação de Mestrado

**HIDROTIOLAÇÃO DE DIALQUILAZODICARBOXILATOS: UMA NOVA
METODOLOGIA SINTÉTICA PARA A PREPARAÇÃO DE
SULFENILHIDRAZINAS-1,2-DICARBOXILATOS**

Maura Luise Bruckchem Peixoto

PPGQTA

Rio Grande, RS - Brasil

2020

**HIDROTIOLAÇÃO DE DIALQUILAZODICARBOXILATOS: UMA NOVA
METODOLOGIA SINTÉTICA PARA A PREPARAÇÃO DE SULFENILHIDRAZINAS-
1,2-DICARBOXILATOS**

por

MAURA LUISE BRUCKCHEM PEIXOTO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental da Universidade Federal do Rio Grande (RS), como requisito parcial para obtenção do título de MESTRE EM QUÍMICA TECNOLÓGICA E AMBIENTAL.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo de Godoi

Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Bencke

PPGQTA

Rio Grande, RS - Brasil

2020

Universidade Federal do Rio Grande
Escola de Química e Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Química
Tecnológica e Ambiental

A Comissão Examinadora abaixo assinada aprova a Dissertação de Mestrado

**HIDROTIOLAÇÃO DE DIALQUILAZODICARBOXILATOS: UMA NOVA
METODOLOGIA SINTÉTICA PARA A PREPARAÇÃO DE SULFENILHIDRAZINAS-
1,2-DICARBOXILATOS**

elaborada por

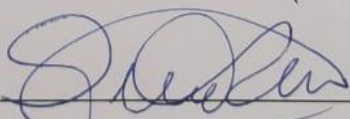
MAURA LUISE BRUCKCHEM PEIXOTO

Como requisito parcial para a obtenção do título de
Mestre em Química Tecnológica e Ambiental

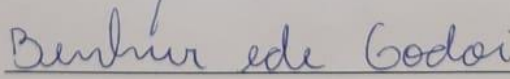
COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Marcelo de Godoi (FURG - RS)



Prof. Dr. Gilber Ricardo Rosa (FURG - RS)



Prof. Dr. Benhur de Godoi (UFFS – RS)

Santo Antônio da Patrulha, 22 de janeiro de 2020.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, que permitiu que tudo isso acontecesse. Não somente nesses anos como acadêmica, mas, ao longo de toda minha vida, é o maior mestre que poderia ter.

Ao meu esposo, João Augusto, por todo amor e compreensão a mim dedicados. Por ser meu apoio nos momentos difíceis e acreditar em mim – mesmo quando nem eu mesma acredito – me ajudando a alcançar todos os meus sonhos, que acabam se tornando os nossos.

Aos meus pais, Mauro e Rejane, por me ensinarem que os estudos são a maior e única riqueza que jamais poderei perder. Por todos os valores passados e por tudo o que sou.

À minha irmã e melhor amiga, Francieli, por todo apoio e incentivo dados. Por compreender os momentos que tive que me fazer ausente e vibrar a cada pequena conquista minha. As brincadeiras de “escolinha”, quando pequenas, são um dos motivos pelos quais sempre tive carinho pela sala de aula, seja como aluna ou como professora. À minha irmã Júlia, que sempre diz que sou um de seus orgulhos.

Aos meus cunhados, Paulo e Leonardo, irmãos do coração que se fazem sempre presentes, compreensivos e amigos em minha vida.

Aos meus sogros e “segundos” pais, João Batista e Marlisa, que torcem e comemoram comigo a cada batalha vencida. Pelo amor e carinho dedicados, me fazendo sentir como filha e parte da família.

Aos amigos e companheiros de Laboratório, Isadora, Márcia, Andrielli, Lucas, Calebe, Matheus e Guilherme, por todos os momentos de aprendizagem e descontração compartilhados. Por toda ajuda prestada durante o desenvolvimento desse e de outros projetos, afinal, não chegamos a lugar algum sozinhos. À Clarissa, amiga e parceira de trabalho de longa data, a qual não poderia deixar de agradecer pela aprendizagem em época de “IC” e incentivo sempre presentes em nossa relação.

Aos amigos, Jéssica, Cíntia, Samanta, Sofia, Jordana, Rafael, Edison, Márcio e minha afilhada Maitê, pelo carinho, amizade e compreensão. Por entenderem meus momentos de ausência e não desistirem de mim.

Ao meu “Táta”, Marcelo Godoi, por ter aberto as portas de seu Laboratório para mim, em 2014 e, desde lá, estar presente não somente como orientador, mas, como um grande amigo ao qual tenho profundo carinho, respeito e admiração.

À Universidade Federal do Rio Grande e ao Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental, pelo ensino gratuito e de qualidade, bem como, à CAPES e CNPq, pela bolsa de pós-graduação, de suma importância para a realização desse mestrado.

Por fim, agradeço a todos os professores que passaram por minha vida durante toda a minha trajetória acadêmica. Levo um pouco de cada um junto de mim.

A todos que direta, ou indiretamente, fizeram parte de minha formação, o meu muito obrigada!

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	6
LISTA DE TABELAS	7
LISTA DE ESQUEMAS	8
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	9
RESUMO.....	10
ABSTRACT	11
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 COMPOSTOS ORGÂNICOS DE ENXOFRE.....	15
2.2 REAÇÕES SEM SOLVENTES.....	18
2.3 METODOLOGIAS PARA FORMAÇÃO DE NOVAS LIGAÇÕES ENXOFRE-NITROGÊNIO.....	20
2.4 REAÇÕES DE HIDROTIOLAÇÃO.....	32
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	35
3.1 PREPARAÇÃO DE SULFENILHIDRAZINAS-1,2-DICARBOXILATOS A PARTIR DA HIDROTIOLAÇÃO DE AZOCOMPOSTOS.....	35
3.1.1 SÍNTESE DE DIVERSAS SULFENILHIDRAZINAS-1,2-DICARBOXILATOS.....	38
3.1.2 CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 70aa.....	43
3.2 PROPOSTA MECANÍSTICA.....	44
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
5. MATERIAIS E MÉTODOS	49
REFERÊNCIAS.....	55
ANEXOS.....	60

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Composto organoenxofre com reconhecida atividade antitumoral.....	12
Figura 2 – Objetivo geral do trabalho.....	13
Figura 3 – Aminoácidos naturais contendo enxofre.....	15
Figura 4 – Exemplos de medicamentos organossulfurados.....	16
Figura 5 – Estrutura geral de 1,2,4-tiadiazóis.....	16
Figura 6 – Estrutura geral da sulfonamida.....	17
Figura 7 – Estrutura geral de sulfonilhidrazina.....	17
Figura 8 – Estruturas de agentes anti-hipertensivos e diuréticos.....	18
Figura 9 – Intermediário sintético para síntese de análogos de <i>N,S</i> -acetais.....	18
Figura 10 – Espectro de RMN ^1H do composto 70aa em DMSO- d_6	42
Figura 11 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 70aa em DMSO- d_6	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Otimização das condições reacionais.....	36
Tabela 2 – Síntese de diversas sulfenilhidrazinas-1,2-dicarboxilatos.....	39

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Síntese de derivados de tiazolidina-2-ilidenoamina.....	19
Esquema 2 – Hidrotiulação de alcenos e alcinos.....	20
Esquema 3 – Síntese de β -hidróxioéter.....	20
Esquema 4 – Obtenção de sulfonilhidrazinas.....	21
Esquema 5 – Sulfonamidas em sistema tri-componentes com iodeto de arila.....	22
Esquema 6 – Síntese de sulfonamidas com ácidos arilborônicos.....	22
Esquema 7 – Proposta de ciclo catalítico para obtenção de sulfonamidas.....	23
Esquema 8 – Síntese de sulfonamidas com metabissulfito de potássio.....	23
Esquema 9 – Síntese de sulfonamidas com haletos como substratos.....	24
Esquema 10 – Síntese <i>N</i> -aminosulfonamidas com alquil ou ariletóxisilanos.....	25
Esquema 11 – Síntese <i>N</i> -aminosulfonamidas com tetrafluorborato de arildiazônio.....	25
Esquema 12 – Mecanismo para síntese de <i>N</i> -aminosulfonamidas com sal de arildiazônio.....	26
Esquema 13 – Hidrossulfonilação de azodicarboxilatos com ácidos sulfínicos.....	27
Esquema 14 – Mecanismo para hidrossulfonilação de azodicarboxilatos.....	27
Esquema 15 – Síntese de α -cloroalcanossulfonilhidrazinas-1,2-dicarboxilatos.....	28
Esquema 16 – Mecanismo para α -cloroalcanossulfonilhidrazinas-1,2-dicarboxilatos.....	29
Esquema 17 – Síntese de 5-amino-1,2,4-tiadiazóis.....	30
Esquema 18 – Mecanismo para síntese de 5-amino-1,2,4-tiadiazóis.....	30
Esquema 19 – Síntese de sulfenamidas.....	31
Esquema 20 – Ciclo catalítico iodo/manganês para síntese de sulfenamidas.....	32
Esquema 21 – Regioquímica da reação de hidrotiulação.....	33
Esquema 22 – Hidrotiulação de dialquilazodicarboxilatos catalisada por ródio.....	33
Esquema 23 – Síntese de sulfenilhidrazinas-1,2-dicarboxilatos.....	34
Esquema 24 – Reação teste para determinação da melhor condição reacional.....	35
Esquema 25 – Formação de dissulfetos de diorganoíla.....	38
Esquema 26 – (a) Formação de intermediário <i>zwitteriônico</i> no meio reacional; (b) conversão em tiazolidina-2-tiona.....	42
Esquema 27 – Experimentos de controle.....	45
Esquema 28 – Proposta mecanística para formação de dialquilazodicarboxilatos.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

δ , deslocamento químico

Bn, benzila

BHT, 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol

BTCEAD, Bis(2,2,2-tricloroetil)azodicarboxilato

CCD, cromatografia em camada delgada

DABCO, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano

(DABCO)•(SO₂)₂, Bis(dióxido de enxofre)-1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano

DABSO, Bis(dióxido de enxofre)-1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano

m-CPBA, Ácido metacloroperbenzoico

NR, não reagiu

Ph, fenila

RMN ¹³C, ressonância magnética de carbono

RMN ¹H, ressonância magnética nuclear de hidrogênio

TEMPO, 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxil

THF, Tetrahidrofurano

TFA, Ácido trifluoracético

Troc, 2,2,2-tricloroetoxicarbonil

UV, ultravioleta

X-phos, 2-Diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenil

RESUMO

Título: HIDROTIOLAÇÃO DE DIALQUILAZODICARBOXILATOS: UMA NOVA METODOLOGIA SINTÉTICA PARA A PREPARAÇÃO DE SULFENILHIDRAZINAS-1,2-DICARBOXILATOS

Autor: Maura Luise Bruckchem Peixoto

Orientador: Prof. Dr. Marcelo de Godoi

Compostos organoenxofre são conhecidas classes de compostos utilizados como blocos construtores úteis na preparação de moléculas biológica e/ou sinteticamente relevantes. Neste contexto, o estudo para o desenvolvimento de novas metodologias para a formação de novas ligações enxofre-nitrogênio tem atraído considerável atenção. Em particular, destacam-se as sulfenilhidrazinas-1,2-dicarboxilatos, uma vez que atuam como moléculas versáteis e bioativas no campo da química medicinal, bem como importantes intermediários sintéticos, o que os fazem um alvo interessante para o desenvolvimento de novos processos sintéticos para sua obtenção.

No presente trabalho, desenvolveu-se um novo método para a síntese de sulfenilhidrazinas-1,2-dicarboxilatos a partir da hidrotiulação de compostos dialquilazodicarboxilatos, em condições livres de solventes e catalisadores, em 5 minutos de reação.

Tal metodologia promoveu a reação de maneira satisfatória, mostrando-se eficiente para a síntese de 16 compostos de interesse com rendimentos de 36 a 99%. Além disso, a metodologia sintética aqui descrita se mostrou mais branda e ambientalmente adequada, dadas suas condições reacionais na ausência de qualquer solvente ou catalisador.

Palavras-Chave: sulfenilhidrazinas-1,2-dicarboxilatos, organoenxofre, hidrotiulação, reação sem solvente, química verde.

ABSTRACT

Title: DIALKYLAZODICARBOXYLATES HYDROTHIOLATION: A HIGHLY EFFICIENT METHODOLOGY FOR SULPHENYLHIDRAZYNES-1,2-DICARBOXYLATES SYNTHESIS

Author: Maura Luise Bruckchem Peixoto

Advisor: Prof. Dr. Marcelo de Godoi

Organosulfur compounds are organic substances which contains a sulfur atom directly bonded to two alkyl or aryl carbon atoms. These kinds of compounds play an important role in organic chemistry, acting as intermediates and/or building blocks in several transformations. In particular, sulphenylhydrazines and their derivatives have attracted considerable attention both from synthetic and medicinal chemists, because they are very useful synthetic precursors for a varitey of organic transformations, as well an important class of pharmaceutical molecules with a broad of biological activities. In view of the remarkable application of these organosulfur compounds, a straightforward methodology for their preparation was developed herein.

In this regard, a new green methodology was developed for the hydrothiolation of dialkylazodicarboxylates. This synthetic protocol employs neither toxic catalysts, nor solvents to promote the reaction efficiently, in very short reaction time.

Furthermore, the methodology proved to be very efficient for the preparation of sulphenylhydrazynes-1,2-dicarboxylates, furnishing the desired products in up to 99% yield. Thus, the synthetic approach described herein might be considere very smooth and an *eco-friendly* alternative for the preparation of sulphenylhydrazynes-1,2-dicarboxylates, since it took place in the absence of any solvent or catalyst.

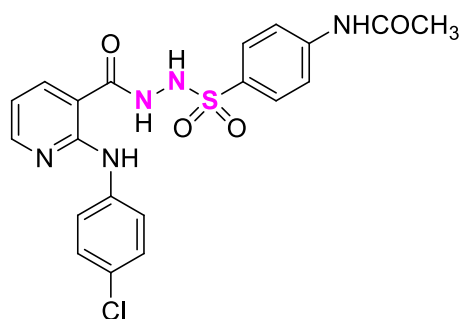
Key-word: sulphenylhydrazynes-1,2-dicarboxylates, organosulfur, hydrothiolation, solvente-free reaction, green chemistry.

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A química dos compostos organoenxofre tem crescido consideravelmente nos últimos anos devido à grande importância de seus derivados, tanto em aplicações sintéticas,¹ quanto biológicas,² uma vez que muitos desses compostos vêm sendo empregados na preparação de compostos biologicamente ativos.³ Em especial, o desenvolvimento de novas metodologias para a geração de novas ligações enxofre-nitrogênio tem recebido especial atenção e várias transformações têm sido relatadas.⁴

Nesse contexto, a funcionalização do enxofre das duplas ligações nitrogênio-nitrogênio tem despertado grande interesse em síntese orgânica,⁵ pois permite a preparação de moléculas alvo com aplicações sintéticas e biológicas únicas.⁶ Como, por exemplo, o composto apresentado na Figura 1, cujos estudos comprovaram amplas atividades contra células cancerígenas.^{6a}

Figura 1 – Composto organoenxofre com reconhecida atividade antitumoral.



Derivado de nicotil arilsulfonilhidrazida 2-anilino

De maneira similar, compostos como as sulfenilhidrazinas-1,2-dicarboxilato têm se mostrado compostos com propriedades versáteis, desempenhando papel importante como intermediários sintéticos, como na preparação de dissulfetos por meio da dimerização de tiois,⁷ bem como na ciclização de ácidos carboxílicos olefínicos.⁸

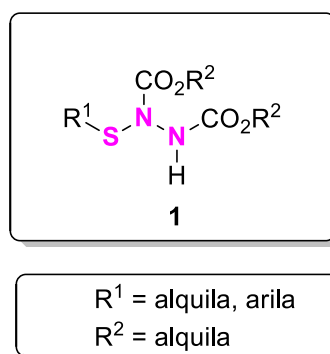
Por outro lado, é crescente a busca para minimizar a geração de resíduos oriundos de processos químicos em detrimento à preservação do meio ambiente, sendo essa tendência conhecida como Química Verde.⁹ O principal objetivo constitui-se em

buscar alternativas que visem minimizar e/ou evitar a geração de resíduos e utilização de produtos tóxicos durante os processos químicos.¹⁰

Desse modo, reações em condições livres de solventes têm se mostrado um protocolo atrativo, uma vez que agredem menos o meio ambiente, além de diminuir os riscos de acidentes relacionados à inflamabilidade e toxicidade dos sistemas reacionais, tornando a síntese mais economicamente viável e ambientalmente adequada.

Assim, visto a importância das sulfenilhidrazinas-1,2-dicarboxilatos, considerando alguns aspectos relevantes da Química Verde, planejou-se o desenvolvimento de uma nova metodologia para a síntese desses compostos, cuja estrutura geral é apresentada na Figura 2.

Figura 2 – Objetivo geral do trabalho.



1.2 Objetivos Específicos

- Estudar os diversos parâmetros e condições reacionais, incluindo catalisador, solvente, temperatura e tempo reacional;
- Sintetizar uma série de sulfenilhidrazinas-1,2-dicarboxilatos, após definidas as melhores condições reacionais;
- Caracterizar todos os compostos sintetizados por RMN ^1H , RMN ^{13}C e outras técnicas, quando necessário;
- Realizar experimentos de controle a fim de se propor um mecanismo reacional plausível;
- Publicar o trabalho em periódico reconhecido pela comunidade científica.

Com os objetivos devidamente traçados, o próximo capítulo irá abordar as principais metodologias desenvolvidas na literatura, como também alguns assuntos correlatos ao tema deste trabalho.

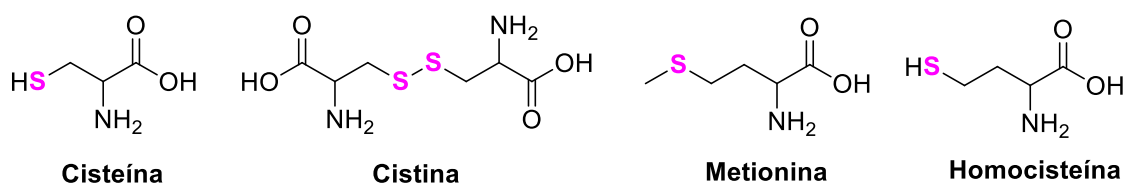
2. REVISÃO DA LITERATURA

Neste capítulo serão abordados alguns estudos referentes à síntese de compostos orgânicos de enxofre, com ênfase em reações de hidrotiolação, reações sem solventes e metodologias para formação de novas ligações enxofre-nitrogênio. Em virtude da grande abrangência da química dos compostos organoenxofre, somente serão citados trabalhos diretamente relacionados ao presente trabalho de mestrado.

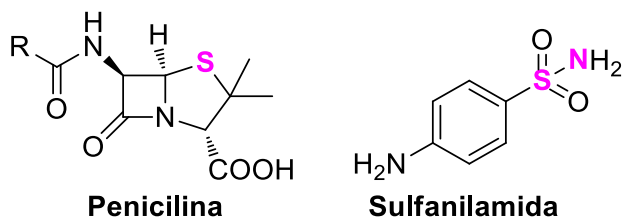
2.1 COMPOSTOS ORGÂNICOS DE ENXOFRE

Pertencente à família dos calcogênios, o enxofre só foi reconhecido como elemento químico em 1777 pelo químico francês Antoine Lavoisier.¹¹ Os compostos organoenxofre caracterizam-se pela presença da ligação carbono-enxofre, estando presentes em diversas substâncias encontradas na natureza, como nos aminoácidos, por exemplo. Dentre esses, podem-se citar a cisteína, a cistina, a metionina e a homocisteína (Figura 3).¹²

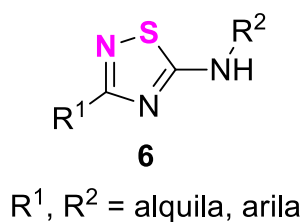
Figura 3 – Aminoácidos naturais contendo enxofre.



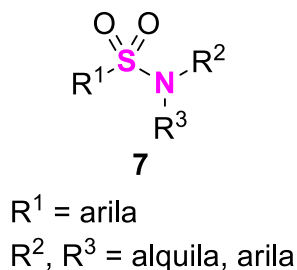
Além disso, alguns medicamentos e/ou fármacos também apresentam enxofre em suas respectivas estruturas, tais como a penicilina e os derivados de sulfanilamida, apresentados na Figura 4.¹³

Figura 4 – Medicamentos organossulfurados.

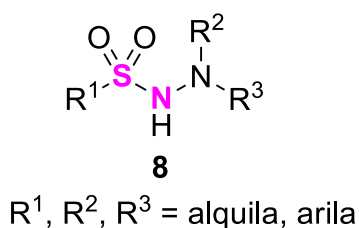
Em especial, ligações de enxofre-nitrogênio em compostos orgânicos são a principal razão para muitas de suas atividades biológicas, medicinais e funcionalização sintética.¹⁴ Como, por exemplo, a classe dos 1,2,4-tiadiazóis (Figura 5), que possui aplicação em diversas áreas farmacêuticas, devido sua atividade antimicrobiana,¹⁵ antirreumática,¹⁶ antibiótica,¹⁷ antiulcerativa,¹⁸ antibacteriana¹⁹ e antidiabética e anti-inflamatória.²⁰

Figura 5 – Estrutura geral de 1,2,4-tiadiazóis.

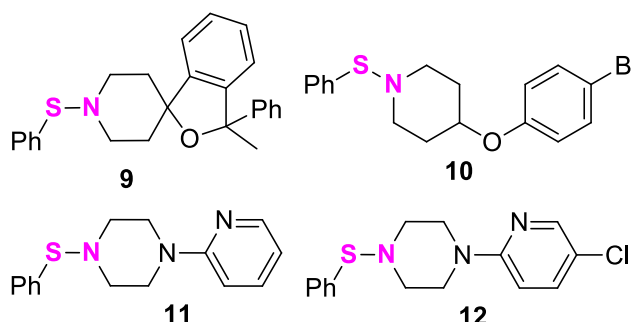
Outro exemplo seriam as sulfonamidas (Figura 6), que têm um enorme potencial como agentes farmacêuticos e agrícolas devido às suas características biológicas,²¹ servindo como intermediários chave para o desenvolvimento de inibidores não peptídicos da protease do HIV,²² para inibidores da matriz da metaloproteinase,²³ e inibidores da glicoproteína IIB/IIIA.²⁴

Figura 6 – Estrutura geral da sulfonamida.

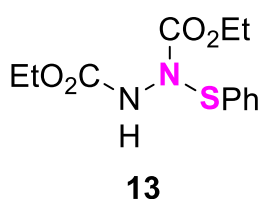
Os derivados de sulfonilhidrazinas, representados na Figura 7, também compreendem uma importante classe de compostos, por possuírem uma ampla gama de atividades, como atividade citostática,²⁵ antibacteriana,²⁶ anti-inflamatória e atividades analgésicas.²⁷ Além de servirem como importantes intermediários na síntese orgânica.²⁸

Figura 7 – Estrutura geral de sulfonilhidrazina.

Sulfenaminas também compreendem uma importante classe de compostos com aplicações industriais, agroquímicas ou farmacológicas.²⁹ Em especial, as que possuem estruturas de arilpiperazinas ou piperidinas apresentam grande atividade antihipertensiva ou diurética (Figura 8).²⁹

Figura 8 – Agentes anti-hipertensivos e diuréticos.

Do mesmo modo, sulfenilhidrazinas têm ganhado destaque nos últimos tempos, uma vez que se mostram intermediários sintéticos úteis para o desenvolvimento de compostos com aplicações biológicas, como para o preparo de análogos de *N,S*-acetais que possuem propriedades inibidoras da gliotoxina e da protease do HIV (Figura 9).³⁰

Figura 9 – Intermediário sintético para síntese de análogos de *N,S*-acetais.

2.2 REAÇÕES SEM SOLVENTE

Pode-se entender por sustentabilidade a utilização de recursos de maneira a não prejudicar as gerações futuras. Nesse sentido, a Química Verde mostra-se como uma alternativa promissora na síntese orgânica, uma vez que a mesma busca reduzir o impacto de produtos químicos tóxicos e nocivos no meio ambiente.³¹ Contudo, seguir todos os princípios que norteiam a Química Verde durante um processo de síntese pode ser quase impraticável, mesmo nos laboratórios mais modernos. No entanto, onde destacam-se o desenvolvimento de metodologias sustentáveis, reações sem solventes têm ganhado espaço.

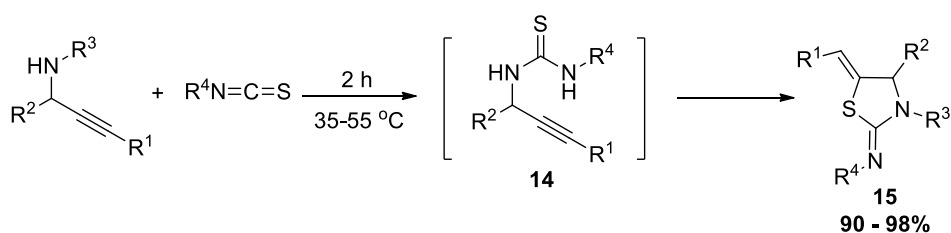
Protocolos sem solventes tornam a síntese mais simples e economicamente viável, além de reduzir riscos de explosão ligados à inflamabilidade e toxicidade do

sistema reacional.³² Nas últimas décadas, o número de publicações envolvendo protocolos sintéticos sem solventes cresceram exponencialmente, visando o desenvolvimento de metodologias mais ambientalmente adequadas. Muitas são as vantagens desses protocolos, tanto em escala industrial quanto na academia, uma vez que não se utiliza solventes tóxicos ou carcinogênicos, reduz o custo reacional, diminui o consumo de energia, empregando assim condições reacionais mais brandas e seguras.

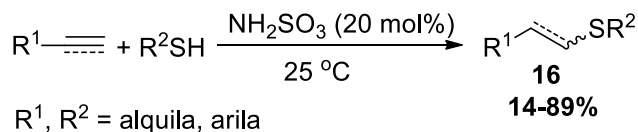
Procedimentos livres de solventes podem ser conduzidos misturando-se os reagentes puros ou, então, incorporando-os a catalisadores, de modo a reduzir a formação de subprodutos. De fato, evidencia-se na literatura o desenvolvimento de uma gama de metodologias que ocorrem em ausência de solventes, tornando a síntese menos poluente, simples, segura e econômica.³²

Nesse contexto, Dethe e colaboradores³³ reportaram a síntese de derivados de tiazolidina-2-ilidenoamina em uma metodologia livre de solventes e catalisadores. Os compostos de interesse foram obtidos em rendimentos de até 98%, a partir da reação entre propargilaminas e isotiocianatos, via geração do intermediário **14**, conforme o Esquema 1.

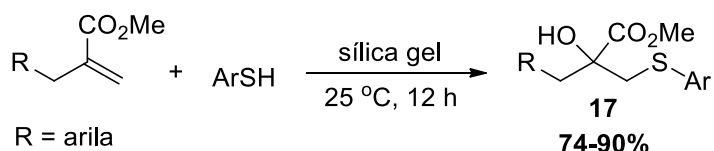
Esquema 1 – Síntese de derivados de tiazolidina-2-ilidenoamina.



Em 2017, Rosa e colaboradores desenvolveu um protocolo livre de solventes, utilizando ácido sulfâmico como catalisador em hidrotiilação de alcenos e alcinos.³⁴ Em geral, os produtos desejados foram sintetizados em rendimentos de até 89%, na presença de 20 mol% de Ácido Sulfâmico em apenas 1 h de reação (Esquema 2).

Esquema 2 – Hidrotiolacção de alcenos e alcinos.

Mais recentemente, Sharma e colaboradores³⁵ propuseram um procedimento para a síntese de β -hidróxioéter em condições livres de solventes, chegando a compostos organoenxofre em até 90% de rendimento (Esquema 3).

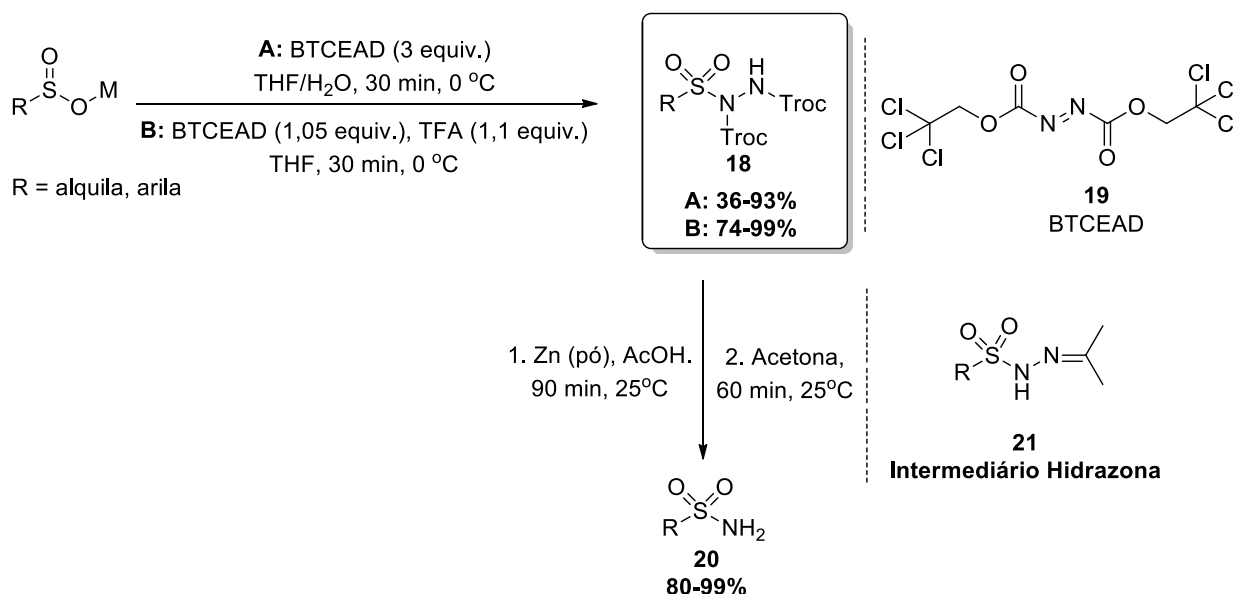
Esquema 3 – Síntese de β -hidróxioéter.

2.3 METODOLOGIAS PARA FORMAÇÃO DE NOVAS LIGAÇÕES ENXOFRE-NITROGÊNIO

Tendo em vista a grande relevância biológica e sintética de compostos contendo ligações enxofre-nitrogênio, inúmeros trabalhos vêm sendo desenvolvidos envolvendo essa linha de pesquisa.⁴

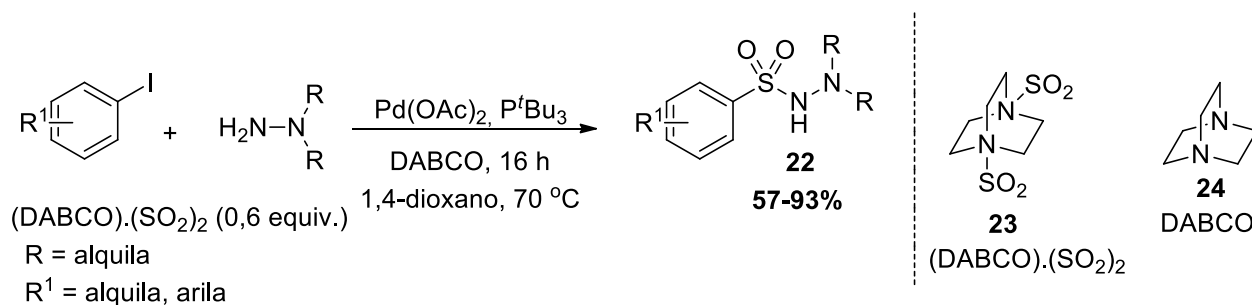
Nesse sentido, Berthelette e Chan obtiveram sulfonilhidrazinas (**18**) aromáticas e alifáticas através da reação entre ácidos sulfinicos alifáticos e aromáticos com BTCEAD (bis(2,2,2-tricloroetil)azodicarboxilato) (**19**), por meio de duas condições reacionais (**A** e **B**), conforme Esquema 4.³⁶

Esquema 4 – Obtenção de sulfonilhidrazinas.

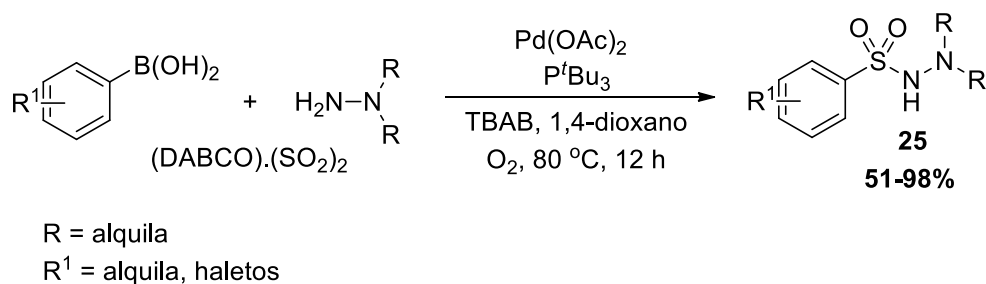


As sulfonilhidrazinas correspondentes foram obtidas com rendimentos de até 93% para a condição reacional **A** e, até 99% para a condição **B**. As mesmas foram empregadas, posteriormente, como intermediários-chave para a obtenção de uma variedade de sulfonamidas (**20**), através de sua redução em duas etapas. Para isso, foram tratadas com zinco em pó e ácido acético e, por meio da formação do intermediário hidrazona (**21**), em reação com acetona, obtiveram-se as sulfonamidas correspondentes em elevados rendimentos.

No que diz respeito à síntese de sulfonamidas, Willis e colaboradores³⁷ descreveram um processo de aminossulfonilação via acoplamento catalítico tri-componente com paládio, iodeto de arila e hidrazina. Segundo os autores, a chave para a reação ter sido bem sucedida, foi a utilização de (DABCO)•(SO₂)₂ (Bis(dióxido de enxofre)-1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano) (**23**) como uma conveniente fonte de enxofre (Esquema 5). Os produtos desejados foram obtidos em rendimentos de até 93%, em um sistema reacional contendo 1,4-dioxano como solvente e DABCO (**24**) como base.

Esquema 5 – Síntese de sulfonamidas em sistema tri-componentes com iodeto de arila.

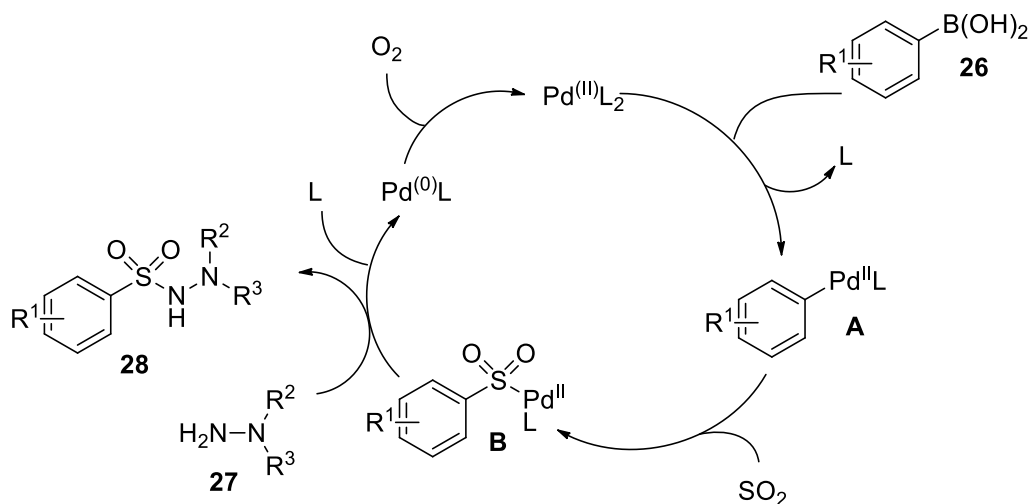
De maneira similar, em 2012, Wu e Ye³⁸ reportaram a formação de sulfonamidas por meio do acoplamento catalítico de paládio, ácidos arilborônicos, $(\text{DABCO}) \cdot (\text{SO}_2)_2$ e hidrazinas. Para a síntese dos compostos de interesse, os autores utilizaram um sistema a 80 °C, com 1,4-dioxano como solvente e brometo de tetrabutylamônio (TBAB) como aditivo, uma vez que estudos apontaram que a utilização de TBAB auxilia na estabilização das nanopartículas de Pd(0) formadas no meio reacional.³⁹ Com essa metodologia, alcançaram-se rendimentos de até 98% dos produtos desejados (Esquema 6).

Esquema 6 – Síntese de sulfonamidas em sistema tri-componentes com ácidos arilborônicos.

Os autores propuseram, ainda, um possível ciclo catalítico para a síntese dos compostos de interesse. Onde, a transmetalização do Pd(II) com o ácido arilborônico (**26**) gera o composto organometálico **A** no meio reacional. A subsequente coordenação e inserção do dióxido de enxofre resulta na formação do intermediário **B**. Então, ocorreria um ataque nucleofílico da hidrazina (**27**) para produzir o produto de acoplamento **28** e

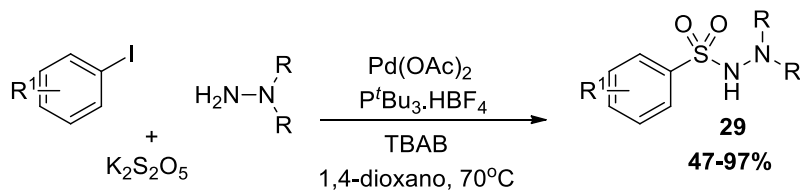
concomitante geração de Pd(0). Esse último seria oxidado a Pd(II) em presença de oxigênio, entrando novamente no ciclo catalítico (Esquema 7).

Esquema 7 – Proposta de ciclo catalítico para obtenção de sulfonamidas.



Mais recentemente, o mesmo grupo de pesquisa⁴⁰ também propôs uma rota sintética para aminosulfonilação por meio de acoplamento catalítico com paládio, haletos de arila, hidrazinas e metabisulfito de potássio como fonte de enxofre e agente redutor. Assim como em seu trabalho anterior, utilizou-se 1,4-dioxano com solvente, TBAB como aditivo em um sistema reacional a 80 °C, obtendo-se rendimentos de até 97% dos produtos de interesse (Esquema 8).

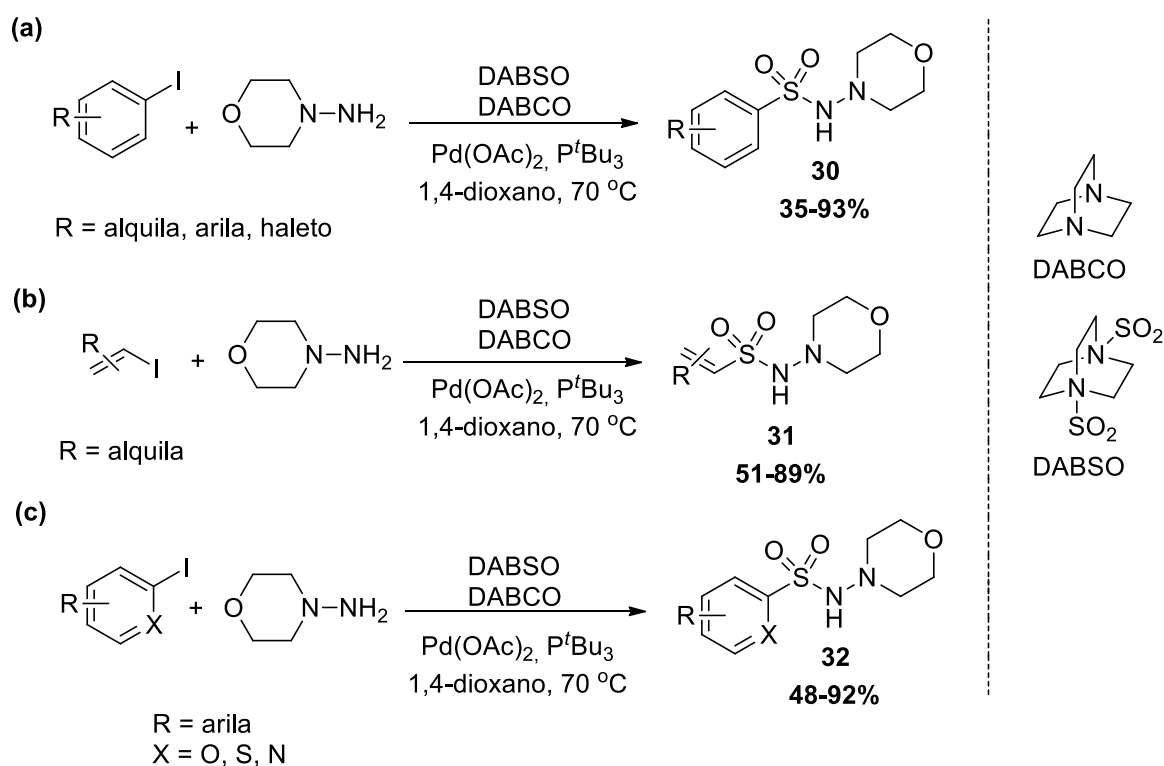
Esquema 8 – Síntese de sulfonamidas com metabisulfito de potássio.



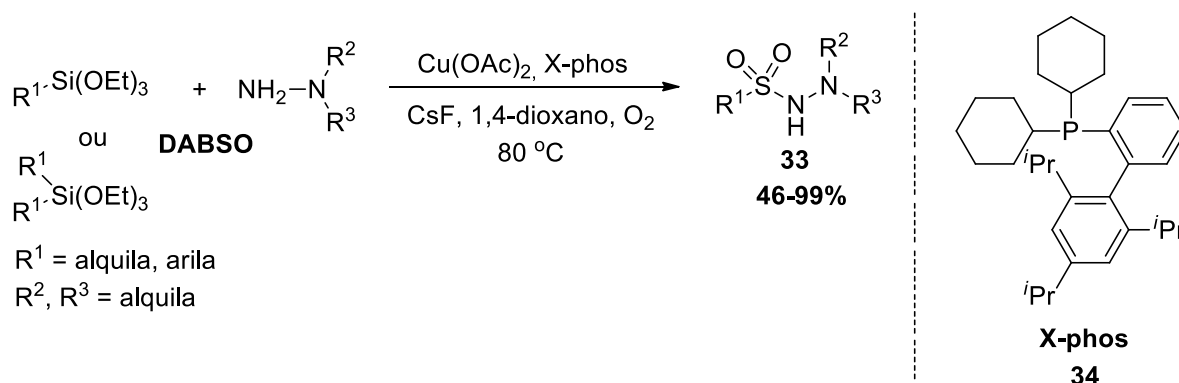
Similarmente ao seu trabalho proposto em 2010, ainda nas reações tri-componentes para a síntese de sulfonamidas, Willis e colaboradores⁴¹, em 2012, promoveram a síntese dos compostos de interesse utilizando hidrazinas, haletos de

arila (Esquema 9a), haletos vinílicos (Esquema 9b) ou haletos heteroarilas (Esquema 9c) e $(\text{DABCO}) \cdot (\text{SO}_2)_2$, o qual chamou de DABSO, em sistema catalítico com acetato de paládio, DABCO como base, utilizando 1,4-dioxano como solvente, a 70 °C durante 16 h. Alcançaram-se rendimentos de até 93% dos produtos desejados.

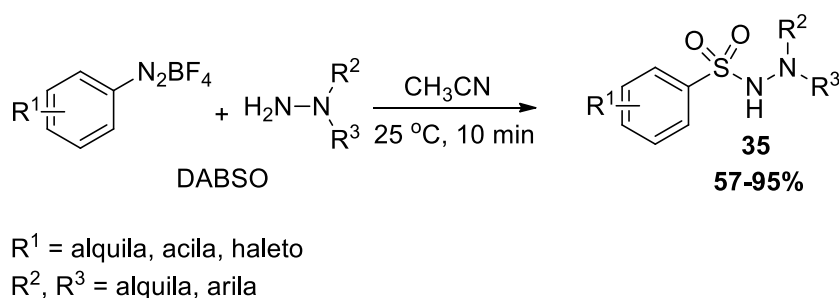
Esquema 9 – Síntese de sulfonamidas (a) com haleto de arila, (b) com haleto vinílico, (c) com haleto heteroarila.



Em 2014, Wang e colaboradores⁴² sintetizaram *N*-aminosulfonamidas a partir de uma reação tri-componente com trietóxilquilsilano ou trietóxiarilsilano com DABSO e hidrazinas catalisada por cobre. A reação foi conduzida utilizando-se 1,4-dioxano como solvente, fluoreto de cério como base, X-phos (**34**) atuou como ligante, em um sistema reacional a 80 °C, com meio oxidante obtido através de balão de gás oxigênio (Esquema 10). Obtiveram-se rendimentos de até 99% dos produtos desejados.

Esquema 10 – Síntese *N*-aminosulfonamidas com alquil ou ariletóxisilanos.

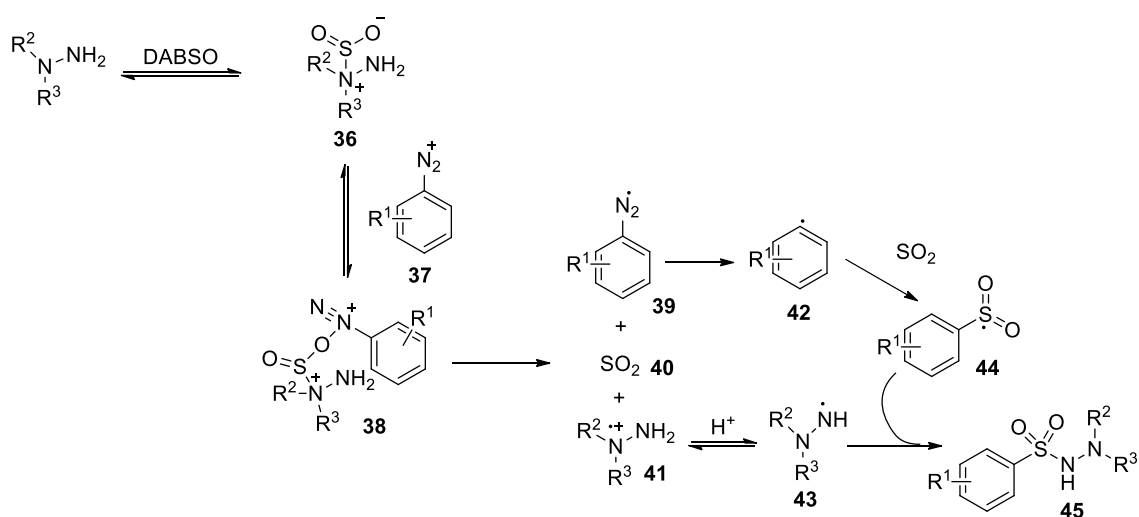
Em uma abordagem livre de metais, Wu e colaboradores⁴³ desenvolveram um sistema tri-componente para a reação de tetrafluorborato de arildiazônio, DABSO e hidrazinas. Para a síntese de *N*-aminosulfonamidas, utilizou-se acetonitrila como solvente, em temperatura ambiente, agitando-se a mistura reacional por apenas 10 minutos (Esquema 11). Assim, obteve-se até 95% de rendimento dos produtos esperados.

Esquema 11 – Síntese *N*-aminosulfonamidas com tetrafluorborato de arildiazônio.

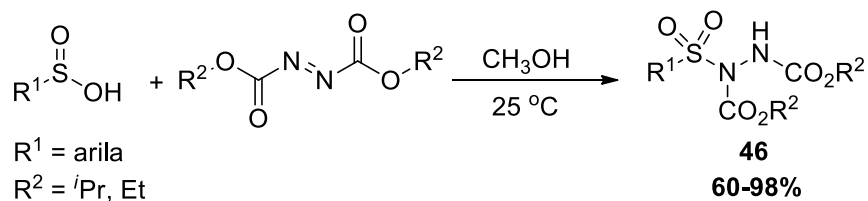
Experimentos de controle foram realizados a fim de estudar o mecanismo reacional envolvido na formação dos produtos de interesse. Assim, após realizarem-se uma série de testes, dentre os quais, com inibidores radiculares, evidenciou-se que o mecanismo da reação se procedia via radicalar. Conforme demonstrado no Esquema 12, primeiramente, a reação entre a hidrazina e DABSO leva à formação do complexo **36**. Em seguida, o complexo **38** é formado pela interação eletrostática entre o complexo

hidrazina-SO₂ (**36**) e o cátion arildiazônio (**37**). A clivagem homolítica da ligação nitrogênio-enxofre e a transferência de um elétron produz o radical arildiazônio (**39**), SO₂ e o intermediário cátion-radical (**41**). Então, o radical arildiazônio (**39**) libera um equivalente de nitrogênio, formando o radical arila (**42**). Esse radical reage com o dióxido de enxofre, levando à formação do intermediário radical (**44**), que interage com o radical hidrazínio (**43**) (gerado a partir da desprotonação do cátion-radical intermediário (**41**)) para produzir o produto desejado (**45**).

Esquema 12 – Mecanismo proposto para síntese de *N*-aminosulfonamidas com tetrafluorborato de arildiazônio.

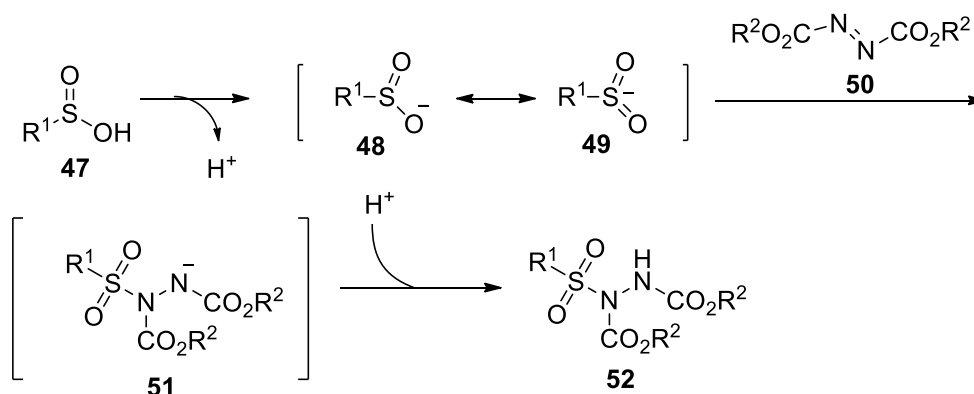


Para a síntese de derivados de sulfonilhidrazinas, Wang e colaboradores,⁴⁴ em 2015, reportaram um protocolo de hidrossulfonilação de azodicarboxilatos com ácidos sulfinicos em condições livres de metais. Para tal, as condições reacionais empregadas compreendiam a utilização de metanol como solvente, à temperatura ambiente em atmosfera aberta, de 12-24 h (Esquema 13), obtendo rendimentos de 60-98%.

Esquema 13 – Hidrossulfonilação de azodicarboxilatos com ácidos sulfínicos.

Realizando-se experimentos de controle, observou-se que o mecanismo reacional não envolvia um caminho radicalar, uma vez que se obtiveram os produtos de interesse em elevados rendimentos quando a reação foi conduzida em presença de inibidores radicalares.

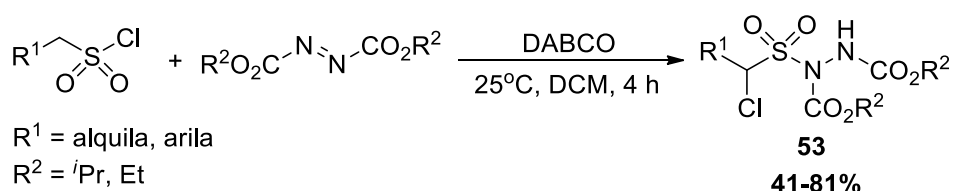
Desse modo, o mecanismo proposto indicou que o íon hidrogênio desempenhou um importante papel na formação do produto desejado. Conforme o Esquema 14, primeiramente, o ácido sulfínico (**47**) levou à formação do ânion sulfinil (**48**) em ressonância com o ânion sulfonil (**49**) pela perda de um próton H^+ no meio reacional. Posteriormente, a adição nucleofílica do ânion sulfonil ao azodicarboxilato (**50**) levou à formação do intermediário **51**. Por fim, a protonação desse intermediário levou à obtenção do produto desejado.

Esquema 14 – Mecanismo para hidrossulfonilação de azodicarboxilatos com ácidos sulfínicos.

Em 2016, Xu e Zhou estabeleceram uma metodologia para a síntese de α -cloroalcanossulfonilhidrazinas-1,2-dicarboxilatos a partir da reação entre azodicarboxilatos e sulfonil cloretos. O protocolo incluía a utilização de DABCO como

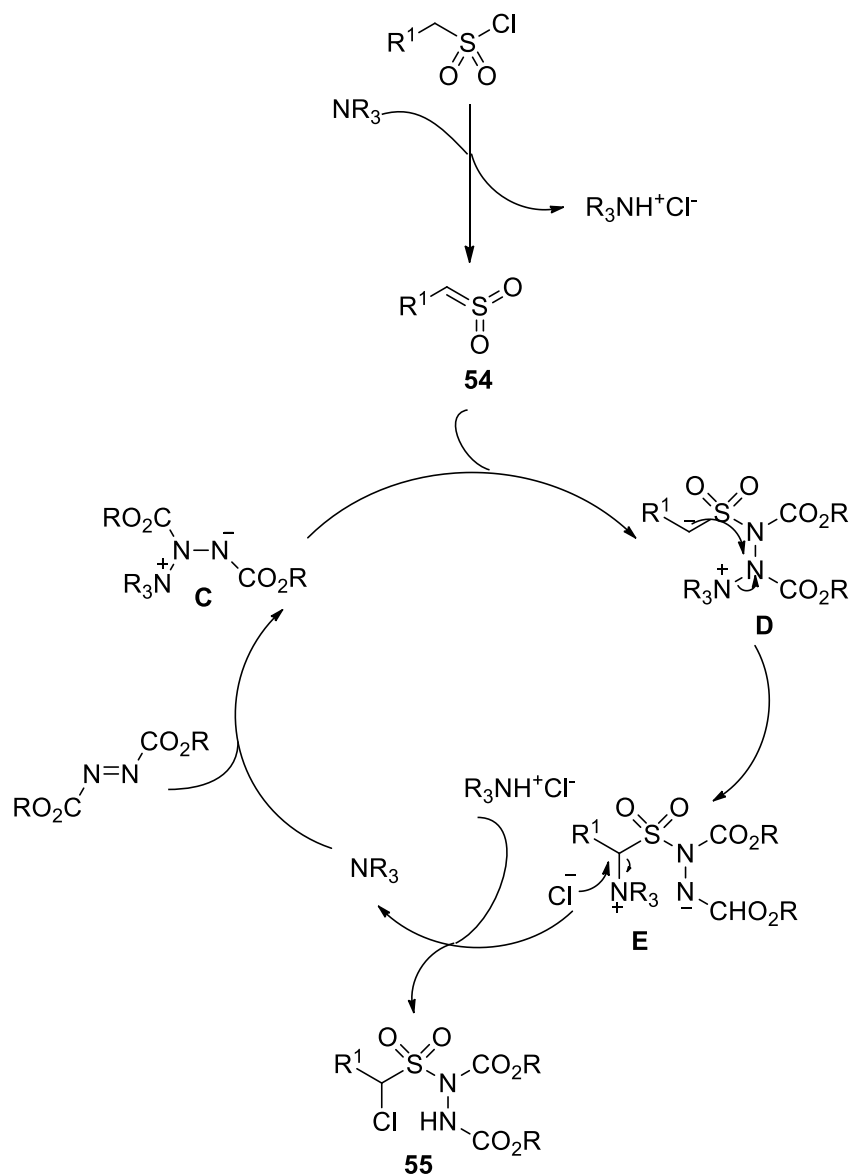
base, diclorometano (DCM) como solvente, à temperatura ambiente, durante 4 h (Esquema 15). Em geral, os produtos de interesse foram obtidos com rendimentos de 41-81%.

Esquema 15 – Síntese de α -cloroalcanossulfonilhidrazinas-1,2-dicarboxilatos.



Para essa reação, o DABCO exerce um importante papel, não somente como base, mas também, como nucleófilo na reação, formando sulfenos (**54**) a partir dos sulfonil cloretos. Os sulfenos formados atacam nucleofilicamente os azodicarboxilatos produzindo intermediários zwitteriônicos, **C** e **D**. Os intermediários **D** foram submetidos a substituição nucleofílica intramolecular para gerar novos intermediários zwitteriônicos **E**. Os cloridratos de amina terciárias protonam os ânions amida nas hidrazinas e os ânions cloreto deslocam o grupo trialkilamino da posição α do grupo alquenossulfonila para formar o produto desejado (**55**), ao mesmo tempo que libera a amina terciária para regeneração do ciclo catalítico (Esquema 16).

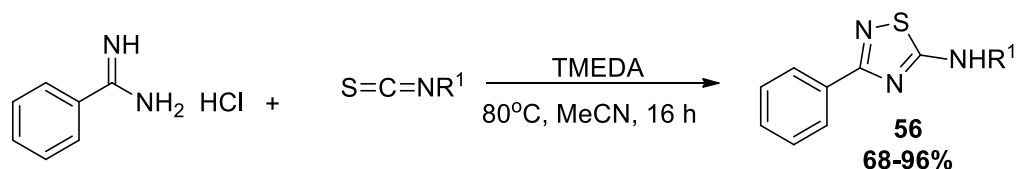
Esquema 16 – Mecanismo reacional para formação de α -cloroalcanossulfonilhidrazinas-1,2-dicarboxilatos.



Uma outra metodologia para a formação de novas ligações enxofre-nitrogênio envolveu a síntese de 5-amino-1,2,4-tiadiazóis (**56**).¹⁴ Neste contexto, Zhou e colaboradores reportaram um procedimento de preparação desses heterociclos contendo enxofre baseado na reação entre isotiocianatos e amidinas, em condições livres de metais e catalisadores. O protocolo utilizou tetrametiletenodiamina (TMEDA) como base, acetonitrila como solvente, em atmosfera aberta, durante 16 h a 80 °C,

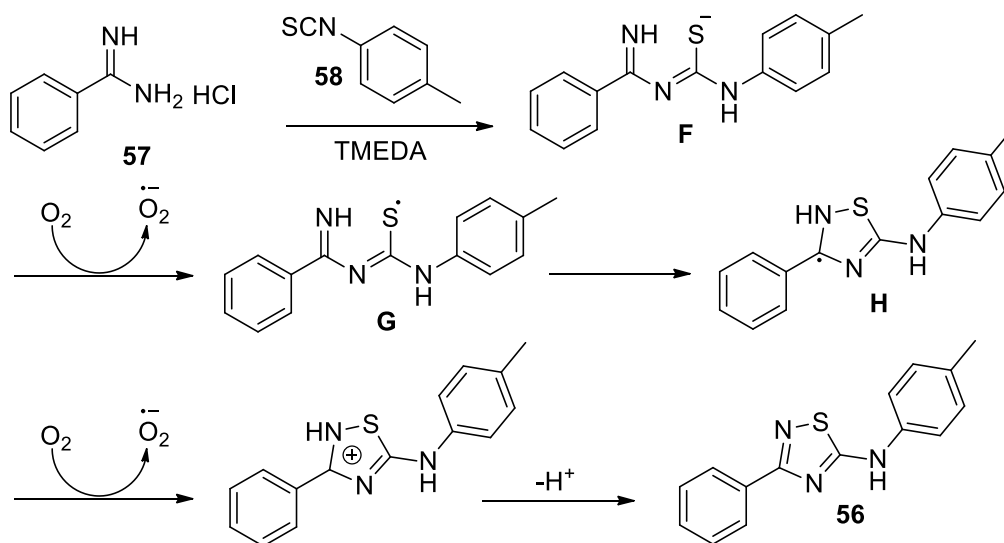
sendo que o emprego de tal metodologia possibilitou a obtenção dos produtos com rendimentos de 68-96% (Esquema 17).

Esquema 17 – Síntese de 5-amino-1,2,4-tiadiazóis.



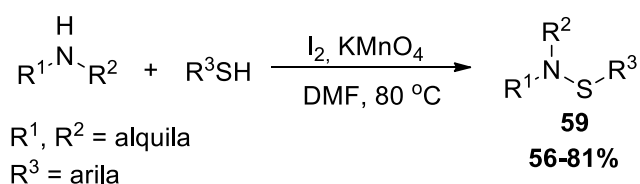
Experimentos de controle reacional foram realizados e evidenciaram que o mecanismo reacional ocorre via radicalar, mediada por O_2 . Conforme ilustrado no Esquema 18, primeiramente há a formação do intermediário **F** através da reação entre o cloridrato de benzamidina (**57**) com o isotiocianato (**58**) em presença de TMEDA. Então, o intermediário **F** é oxidado pelo O_2 para formar o radical de enxofre intermediário **G**. Enquanto isso, o intermediário **H** é formado através de uma ciclização intramolecular do intermediário **G**. Assim, **H** sofre uma desprotonação em presença de TMEDA ou O_2 , levando à formação do produto desejado (**56**).

Esquema 18 – Mecanismo reacional para síntese de 5-amino-1,2,4-tiadiazóis.



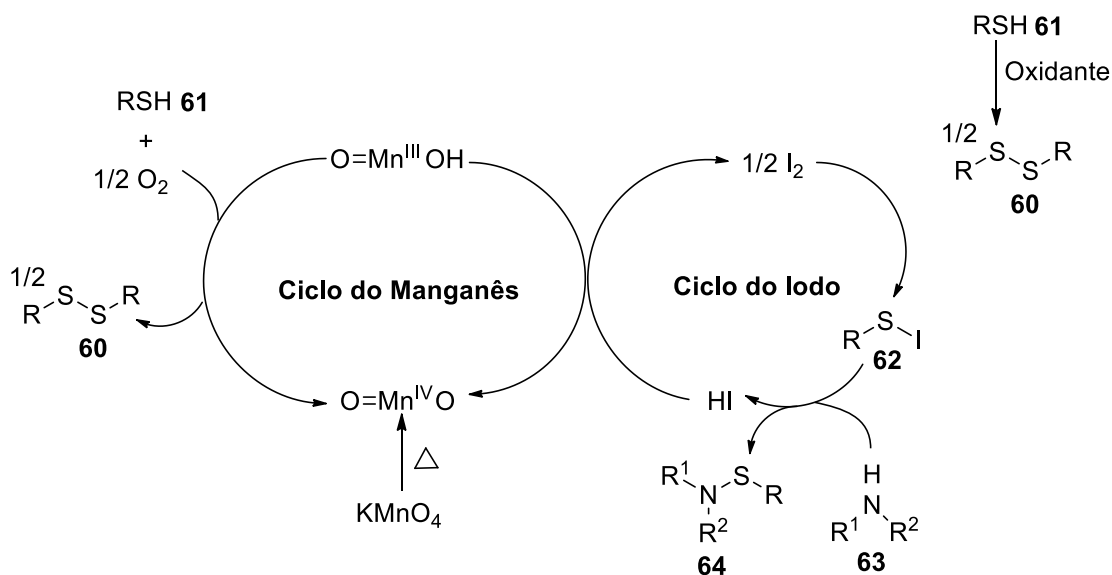
Mais recentemente, Qian e colaboradores⁴⁵ desenvolveram uma rota sintética para a obtenção de sulfenamidas (**59**) a partir de um sistema catalítico iodo/manganês, para a reação de aminas com tióis. A metodologia, com permanganato de potássio, dimetilformamida (DMF) como solvente, a 80 °C por 12 h, sob O₂ (Esquema 19), mostrou-se eficiente para a obtenção dos produtos com bons rendimentos, de 56-81%.

Esquema 19 – Síntese de sulfenamidas.



Após uma série de reações controle, observou-se que o dissulfeto formado (**60**) durante uma das etapas reacionais era um intermediário crucial, além do oxigênio ser um oxidante terminal chave para o desenvolvimento da reação. Adicionalmente, as reações de controle evidenciaram que a combinação do sistema iodo/manganês foi indispensável para alcançar a eficiência do ciclo catalítico, uma vez que somente o iodo como sistema oxidativo não foi suficiente para obtenção dos produtos desejados.

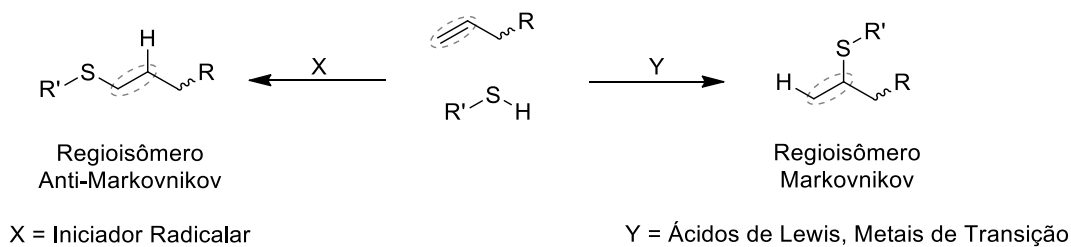
De acordo com o Esquema 20, o tiol (**61**) é oxidado a dissulfeto (**60**) pelo O₂ proveniente do meio reacional em atmosfera aberta. O dissulfeto, então, reage com I₂ levando à formação do intermediário (**62**) através da transferência de um elétron. Posteriormente, esse intermediário reage com a amina (**63**) formando o produto correspondente (**64**) e HI, via transferência de um elétron. Então, o HI é oxidado pelo MnO₂, levando à regeneração de I₂. O MnO₂ é gerado *in situ* por meio de aquecimento do KMnO₄, produzindo Mn(III) que é então oxidado por O₂, para formar MnO₂.

Esquema 20 – Ciclo catalítico iodo/manganês para síntese de sulfenamidas.

2.4 REAÇÕES DE HIDROTIOLAÇÃO

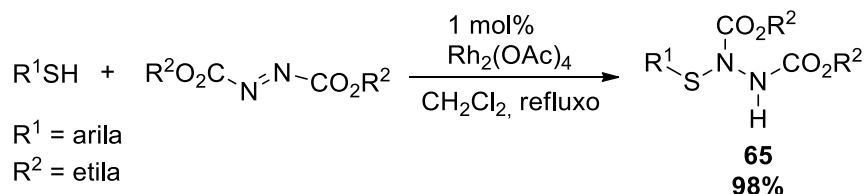
Desde os anos 1900, a hidrotiulação foi descrita por Posner⁴⁶ como um dos métodos mais eficientes para a obtenção de compostos organoenxofre, no qual um tiol é adicionado a um alceno ou alcino. Tal reação pode ser classificada como uma reação do tipo *click*,⁴⁷ uma vez que apresenta muitas das propriedades descritas por Sharpless e colaboradores,⁴⁸ dentre as quais destacam-se a obtenção de rendimentos quantitativos, necessidade de pouca quantidade de catalisadores, baixos tempos reacionais, reações sem solventes ou com solventes atóxicos, além de regioseletivas.

Dependendo do mecanismo pelo qual a reação se dá, pode-se ter determinada regioquímica no produto obtido: reações radiculares tendem a formar regioisômeros anti-Markovnikov, enquanto as catálises ácidas e metálicas levam a compostos segundo a regra de Markovnikov (Esquema 21).⁴⁹

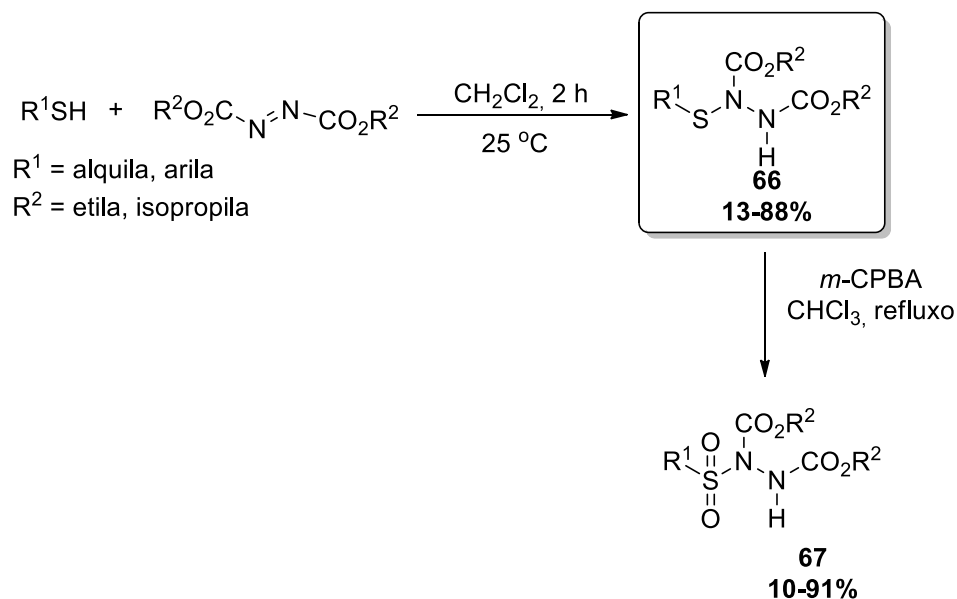
Esquema 21 – Regioquímica da reação de hidrotiolção.

Em especial, a formação de novas ligações enxofre-nitrogênio via hidrotiolção tem recebido considerável atenção na comunidade científica.

Por essa abordagem, Huang e colaboradores (2007)⁵⁰ prepararam sulfenilhidrazinas-1,2-dicarboxilatos (**65**) através da hidrotiolção de dialquilazodicarboxilatos catalisada por ródio (Esquema 22).

Esquema 22 – Hidrotiolção de dialquilazodicarboxilatos catalisada por ródio.

Mais recentemente, Xu e colaboradores⁵¹ reportaram um protocolo livre de catalisadores para a síntese do composto de interesse (**66**), conforme o Esquema 23. Nesse protocolo, realizou-se a hidrotiolção de azodicarboxilatos em presença de diclorometano, em temperatura ambiente, obtendo-se os produtos desejados em levados rendimentos. Posteriormente, os adutos obtidos foram oxidados com *m*-CPBA e triclorometano como solvente, sob refluxo, obtendo-se as sulfonilhidrazinas correspondentes (**67**) em rendimentos de até 91%.

Esquema 23 – Síntese de sulfenilhidrazinas-1,2-dicarboxilatos em protocolo livre de catalisadores.

Embora os protocolos anteriores apresentem avanços significativos nesse campo de pesquisa, eles ainda apresentam algumas desvantagens no que se refere aos longos tempos reacionais, empregos de catalisadores metálicos e/ou solventes tóxicos. Além disso, a grande maioria das metodologias para os processos de hidrotiolação empregam exclusivamente alcenos e/ou alcinos como substratos. Portanto, é altamente desejável o desenvolvimento de uma abordagem branda, mais economicamente viável ambientalmente adequada para a síntese de sulfenilhidrazinas-1,2-dicarboxilatos.

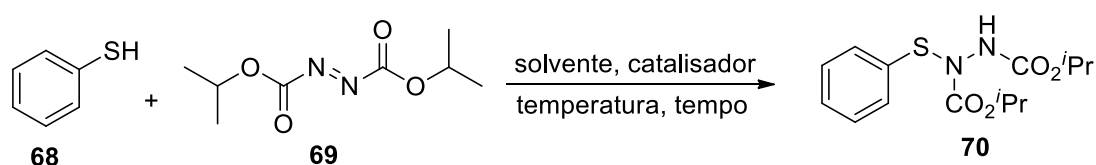
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente será discutida a síntese das sulfenilhidrazinas-1,2-dicarboxilatos a partir da hidrotiolação de azodicarboxilatos.

3.1 PREPARAÇÃO DE SULFENILHIDRAZINAS-1,2-DICARBOXILATOS A PARTIR DA HIDROTIOLAÇÃO DE AZOCOMPOSTOS

De acordo com nosso interesse prévio na síntese e aplicação de compostos contendo enxofre com importantes propriedades bioativas e em concordância com os objetivos traçados, propôs-se o desenvolvimento de uma nova metodologia para a preparação de sulfenilhidrazinas-1,2-dicarboxilatos, com uma ampla variedade estrutural. Nesse contexto, selecionou-se o benzenotiol (**68**) e o diisopropilazodicarboxilato (**69**) como substratos padrões para a investigação dos parâmetros reacionais (Esquema 24).

Esquema 24 – Reação teste para determinação da melhor condição reacional.



Assim, realizou-se um estudo sistemático visando encontrar a melhor condição reacional, variando diversos parâmetros tais como: quantidade de catalisador, tempo reacional e temperatura (Tabela 1).

Tabela 1 – Otimização das condições reacionais^a

Entrada	Solvente	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Catalisador (mol%)	Rendimento 70 (%) ^b	Rendimento 71 (%) ^b
1	H ₂ O	5	25	-	65	-
2	WEB	5	25	-	41	-
3	WEPAB	5	25	-	33	-
4	WERSA	5	25	-	59	-
5	-	5	25	-	78	-
6	-	8	25	-	72	-
7	-	2	25	-	52	-
8	-	5	0	-	55	-
9	-	5	50	-	55	42
10	-	5	100	-	59	38
11	-	5	25	nano-CuO (20)	78	-
12	-	5	25	nano-Fe ₃ O ₄ (20)	44	-
13	-	5	25	NH ₂ SO ₃ H (20)	61	-
14 ^c	-	5	25 ^d	-	59	-

^aBenzenotiol (0,5 mmol), diisopropilazodicarboxilato (0,6 mmol), catalisador, solvente. ^bRendimento isolado. ^cIrradiação por ultrassom. ^dA temperatura no ultrassom pode atingir até 65 °C.

Inicialmente, foi avaliado o efeito do solvente no sistema reacional (Entradas 1-4). Quando a reação foi realizada utilizando água como solvente, o produto desejado foi obtido em 65% de rendimento (Entrada 1). Em seguida, foram empregados alguns extratos aquosos de resíduos agroindustriais os quais são considerados solventes ambientalmente adequados. Dentre eles, o extrato aquoso da casca de banana, *WEB* (do inglês “*Water Extract of Banana peel ash*”), o extrato aquoso da casca de mamão

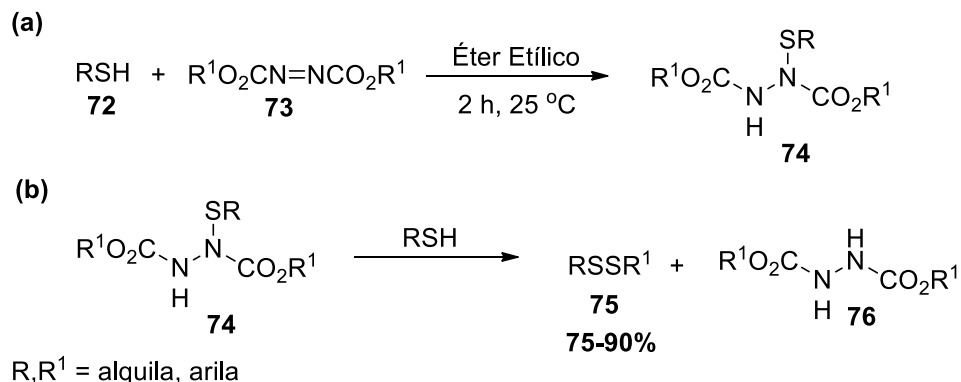
papaia, *WEPAB* (do inglês “*Water Extract of Papaya Bark*”) e o extrato aquoso da cinza da casca do arroz, *WERSA* (do inglês “*Water Extract of Rice Straw Ash*”). No entanto, não foi observado aumento no valor do rendimento do produto desejado (**70**) na presença de nenhum desses extratos aquosos (Entradas 2-4).

Por outro lado, quando a reação foi realizada na ausência de solvente, o produto esperado foi obtido em 78% de rendimento (Entrada 5). Consequentemente, os demais experimentos foram conduzidos em meio reacional livre de solventes.

Na sequência, a influência do tempo e da temperatura também foram investigadas detalhadamente (Entradas 6-10). Nenhuma mudança significativa no rendimento da reação foi observada quando o sistema reacional foi conduzido por 8 minutos (Entrada 6). Entretanto, um decréscimo substancial no rendimento foi observado diminuindo-se o tempo da reação de 5 minutos para 2 minutos (Entrada 7), onde observou-se, através de cromatografia em camada delgada, quantidade substancial de materiais de partida que não foram consumidos nesse período de tempo.

De maneira similar, a reação se mostrou bastante sensível a qualquer mudança na temperatura (Entradas 8-10). Além disso, a formação de uma quantidade significativa de dissulfeto de difenila (**71**) como subproduto foi obtida a temperaturas mais altas (Entradas 9 e 10). Isso pode ser explicado devido à alta capacidade dos azodicarboxilatos converterem mercaptanas em seus respectivos dissulfetos, conforme descrito na literatura.⁵²

De fato, de acordo com o protocolo descrito por Takahashi e Mukaiyama, tiois podem ser convertidos a dissulfetos através da reação com dialquilazodicarboxilatos em um processo em duas etapas (Esquema 25). Na primeira etapa, o tiol (**72**) é adicionado ao dialquilazodicarboxilato (**73**), formando a respectiva sulfenilhidrazina-1,2-dicarboxilato (**74**) (Esquema 25a). Em seguida, o referido produto formado reage com outro equivalente de tiol presente no meio reacional, clivando a ligação nitrogênio-enxofre de **74**, levando à formação de dissulfeto (**75**) e à respectiva dialquilhidrazina-1,2-dicarboxilato (**76**) (Esquema 25b).

Esquema 25 – Formação de dissulfeto de diorganoíla a partir de dialquilazodicarboxilato.

Posteriormente, foi avaliado a influência de catalisadores na reação (Entradas 11-13). Porém, nenhum aumento no rendimento da reação foi alcançado tanto com o emprego de catalisadores nanoparticulados, quanto em presença de ácido sulfâmico.

Finalmente, foi realizado um experimento adicional, empregando irradiação de Ultrassom (Entrada 14). Sabendo-se que esse sistema reacional pode atingir temperaturas de até 65 °C, e que a reação era sensível ao aumento de temperatura, essa foi monitorada durante o experimento. No entanto, a temperatura atingida ao término da reação foi de 32 °C, não evidenciando-se a formação de dissulfeto como subproduto. Nesse sentido, dado o menor rendimento obtido do produto esperado, a agitação convencional mostrou-se uma melhor opção quando comparada a esse tipo de fonte de energia.

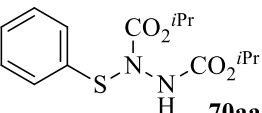
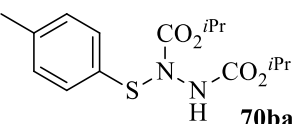
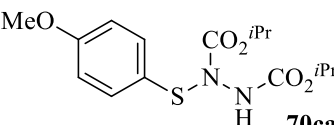
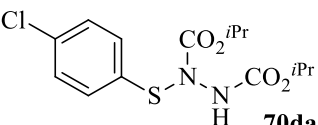
Assim, a melhor condição reacional foi encontrada realizando a reação a 25 °C, por 5 minutos na ausência de solvente e catalisador. Tal condição proporcionou a obtenção do produto desejado em 78% de rendimento.

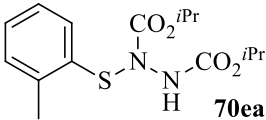
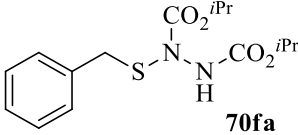
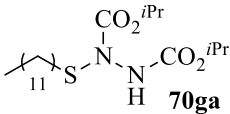
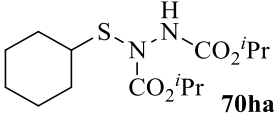
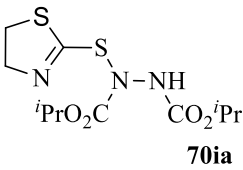
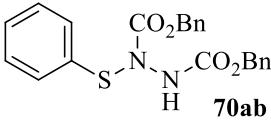
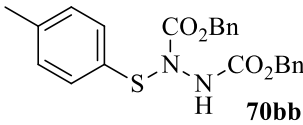
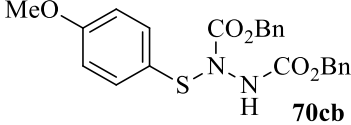
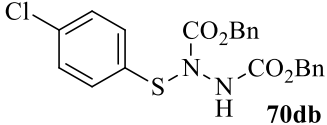
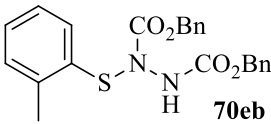
3.1.1 SÍNTESE DE DIVERSAS SULFENILHIDRAZINAS-1,2-DICARBOXILATOS

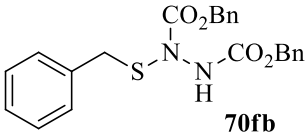
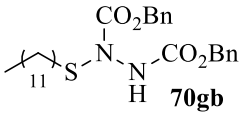
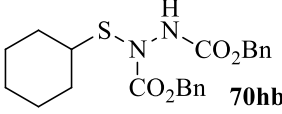
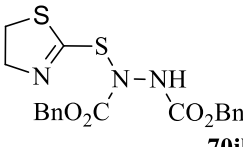
Após estabelecer a melhor condição reacional, esta foi aplicada para a avaliação do escopo e das limitações do presente método, variando-se os grupamentos R¹ tiois e R² azodicarboxilatos (Tabela 2).

Inicialmente, o diisopropilazodicarboxilato foi tratado com diferentes tiois aromáticos sob condições otimizadas (Entradas 1-5). Em termos de efeitos eletrônicos, os derivados de benzenotiol contendo grupos doadores de elétrons na posição *para* do anel aromático foram mais reativos que seus análogos retiradores, nas mesmas condições (Entradas 2-4). Em particular, quando foi utilizado o *p*-metilbenzenotiol, o produto correspondente **70ba** foi alcançado com 85% de rendimento (Entrada 2). No que diz respeito a efeitos estéricos, a reação também procedeu de maneira eficiente em presença de um tiol *orto*-substituído, levando à formação da respectiva sulfenilhidrazina em bom rendimento (Entrada 5).

Tabela 2 – Síntese de diversas sulfenilhidrazinas-1,2-dicarboxilatos^a

$\text{R}^1\text{SH} + \text{R}^2\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}=\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^2 \xrightarrow[25\text{ }^\circ\text{C, 5 min}]{\text{sem solvente}} \text{C}_6\text{H}_5-\text{S}-\text{N}(\text{CO}_2\text{R}^2)_2$ 70				
Entrada	R ¹	R ²	Produto	Rend (%) ^b
1	Ph	<i>i</i> -C ₃ H ₇	 70aa	78
2	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>i</i> -C ₃ H ₇	 70ba	85
3	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>i</i> -C ₃ H ₇	 70ca	76
4	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>i</i> -C ₃ H ₇	 70da	36

5	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	<i>i</i> -C ₃ H ₇		60
6	Bn	<i>i</i> -C ₃ H ₇		62
7	<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇		62
8	<i>n</i> -C ₆ H ₁₁	<i>i</i> -C ₃ H ₇		52
9	C ₃ H ₄ N ₂ S	<i>i</i> -C ₃ H ₇		0
10	Ph	Bn		78
11	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Bn		54
12	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Bn		99
13	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Bn		69
14	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	Bn		70

15	Bn	Bn	 70fb	42
16	<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅	Bn	 70gb	99
17	<i>n</i> -C ₆ H ₁₁	Bn	 70hb	76
18	C ₃ H ₄ N ₈	Bn	 70ib	0

^a Condições reacionais: tiol (0,5 mmol), dialquilazodicarboxilato (0,6 mmol), 5 minutos a 25 °C. ^b Rendimentos para produtos isolados.

Também foram empregados tiois alifáticos sob as mesmas condições reacionais (Entradas 6-8). A respeito disso, a benzilmercaptana provou ser uma fonte adequada de enxofre, fornecendo o respectivo produto **70fa** com um rendimento de 62% (Entrada 6). Da mesma forma, quando o 1-dodecanotiol foi tratado com diisopropilazodicarboxilato, o produto desejado **70ga** foi obtido com bom rendimento (Entrada 7). Bem como, quando se reagiu o *n*-ciclohexanotiol com diisopropilazodicarboxilato, o produto correspondente, **70ha**, foi obtido com considerável rendimento de 52% (Entrada 8).

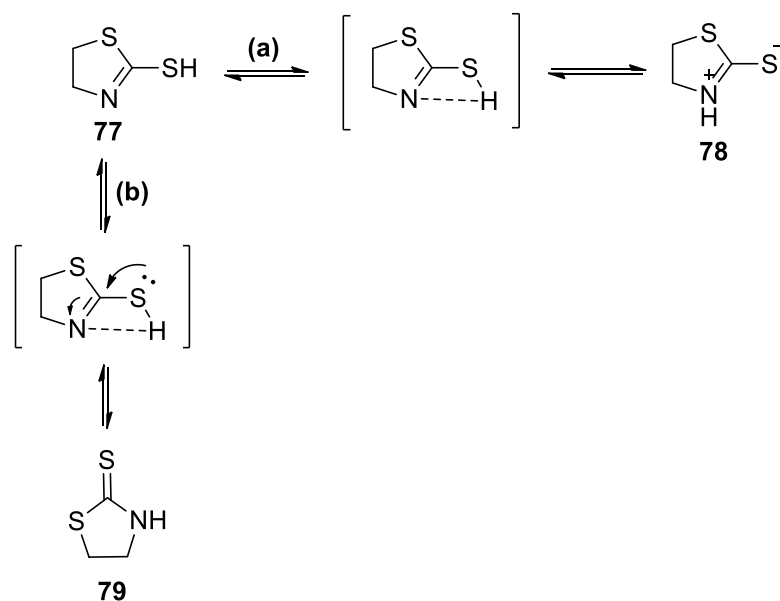
Em seguida, foi avaliado se a metodologia poderia tolerar a modificação do grupamento R² a partir do azodicarboxilato. Para este fim, reagiu-se o dibenzilazodicarboxilato com uma série de tiois (Entradas 10-18). De maneira geral, o dibenzilazodicarboxilato reage de modo eficiente com tiois aromáticos contendo substituintes doadores e retiradores de elétrons ligados à posição *para* do anel aromático, proporcionando a formação dos produtos correspondentes com rendimentos moderados a excelentes (Entradas 11-13). Por exemplo, quando o *p*-metoxibenzenotiol

foi empregado como fonte de enxofre, o produto **70cb** foi isolado com 99% de rendimento (Entrada 12).

Em termos de efeito estérico, a reação também se mostrou bastante tolerante a um substituinte metila na posição *orto* do anel aromático, proporcionando a respectiva sulfenilhidrazina **70eb** com um rendimento de 70% (Entrada 14). Além disso, o dibenzilazodicarboxilato também se mostrou um substrato apropriado na hidrotiolação com tiois alifáticos, proporcionando a formação dos produtos desejados **70fb**, **70gb** e **70hb**, em rendimentos de 42%, 99% e 76%, respectivamente (Entradas 15-17).

Na presença de 2-tiazolina-2-tiol (**77**) como substrato, não foram observados rendimentos satisfatórios, tanto para o diisopropilazodicarboxilato, quanto para o dibenzilazodicarboxilato (Entradas 9 e 18). Até o presente momento não se tem uma explicação plausível para essa observação. No entanto, acredita-se que possa haver a formação de um intermediário *zwitteriônico* (**78**) no meio reacional (Esquema 26a), que dificulta a formação do produto esperado, dando indícios de uma reação radicalar. Uma outra possibilidade seria a conversão do referido tiol em tiazolidina-2-tiona (**79**), conforme esquema abaixo (Esquema 26b).

Esquema 26 – (a) Formação de intermediário *zwitteriônico* no meio reacional; (b) conversão em tiazolidina-2-tiona.

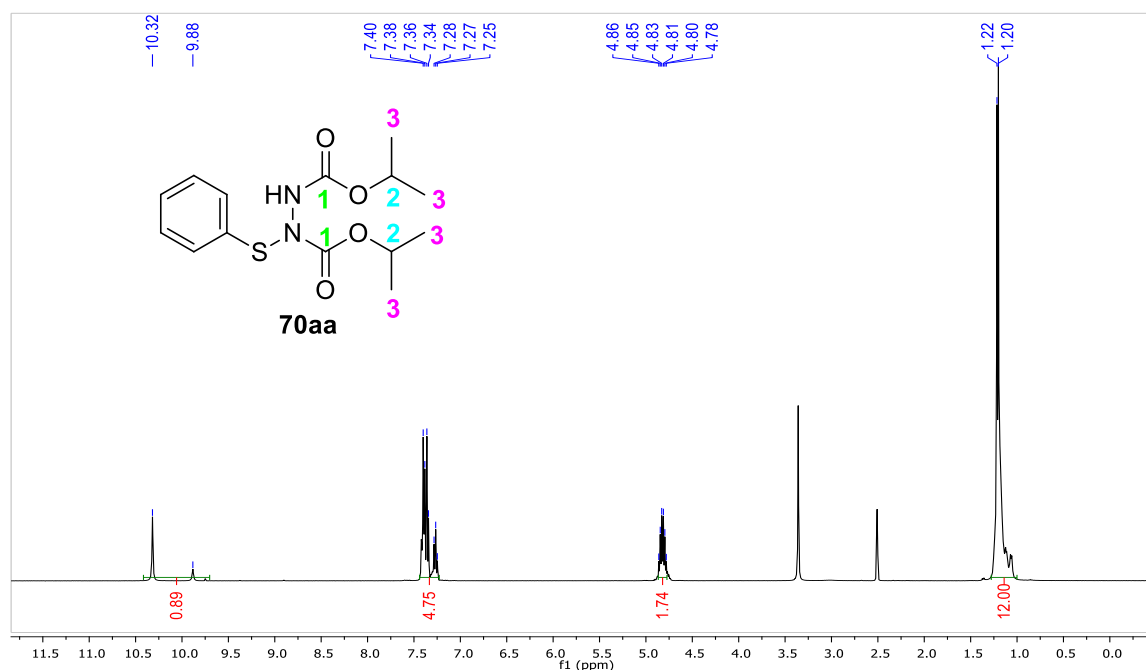


3.1.2 CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 70aa

Todas as sulfenilhidrazinas-1,2-dicarboxilatos foram identificadas por RMN ^1H e RMN ^{13}C , bem como, análise de massa de alta resolução para os compostos inéditos. A seguir, será discutida a atribuição dos sinais nos espectros de RMN para o composto **70aa**, como representante dessa classe de compostos.

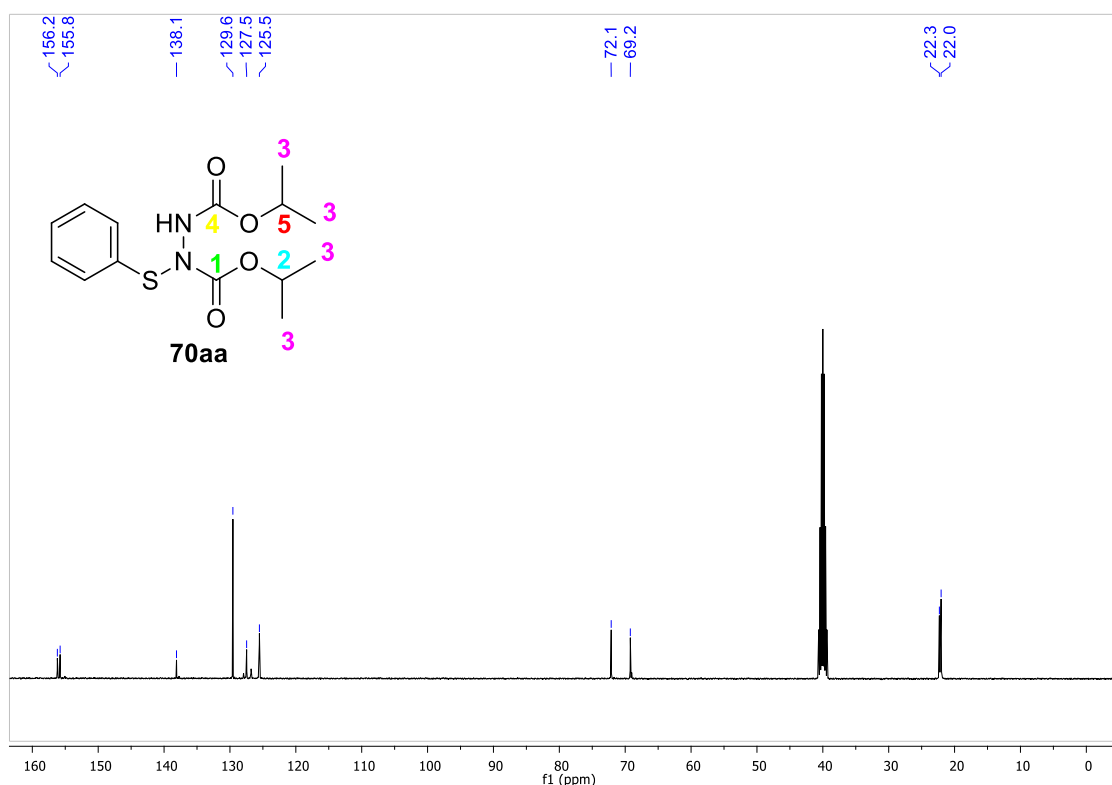
No espectro de RMN ^1H (Figura 10), observa-se na região entre 10,32-9,88 ppm um singleto largo com integral relativa a 1 hidrogênio, que foi atribuído ao hidrogênio do grupamento NH. Observa-se na região compreendida entre 7,40-7,25 ppm um multipeto com integral relativa a 5 hidrogênios, correspondente aos hidrogênios aromáticos da molécula. Entre 4,86-4,78 ppm visualiza-se um multipeto, com integral relativa a 2 hidrogênios, atribuído aos hidrogênios ligados ao carbono C-2 pertencentes aos grupamentos isoprila. Ainda, em 1,21 ppm encontra-se um dubleto com constante de acoplamento $J = 6,2$ Hz e integral relativa a 12 hidrogênios, referente aos hidrogênios dos grupamentos metila (C-3).

Figura 10 – Espectro de RMN ^1H do composto **70aa** em DMSO- d_6 (400 MHz).



No espectro de RMN ^{13}C , por sua vez, observam-se todos os sinais referentes aos carbonos do composto **70aa** (Figura 11). O sinal referente ao carbono insaturado ligado ao nitrogênio α ao enxofre (C-1) encontra-se em 155,8 ppm e, em 156,2 ppm, encontra-se o segundo carbono insaturado, C-4. Atribui-se o sinal de 138,1 ppm ao carbono ligado diretamente ao enxofre. Os sinais referentes aos demais carbonos dos anéis aromáticos encontram-se na região compreendida entre 129,6-125,5 ppm. No deslocamento químico de 72,1 e 69,2 ppm visualizam-se os sinais referentes aos carbonos C-5 e C-2, respectivamente. Por fim, em 22,3 e 22,0 ppm encontram-se os sinais relativos aos grupamentos metila (C-3).

Figura 11 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **70aa** em DMSO- d_6 (100 MHz).



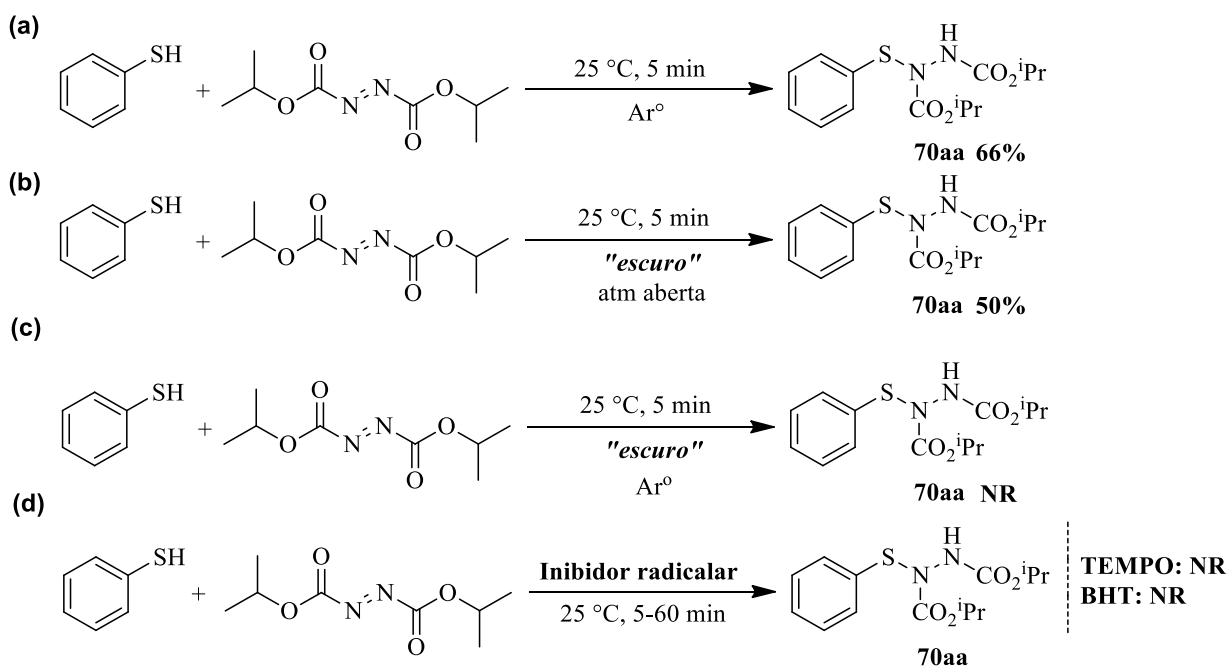
3.2 PROPOSTA MECANÍSTICA

De maneira a elucidar o mecanismo reacional, foram realizadas uma série de experimentos adicionais (Esquema 27). Inicialmente, observou-se uma diminuição no

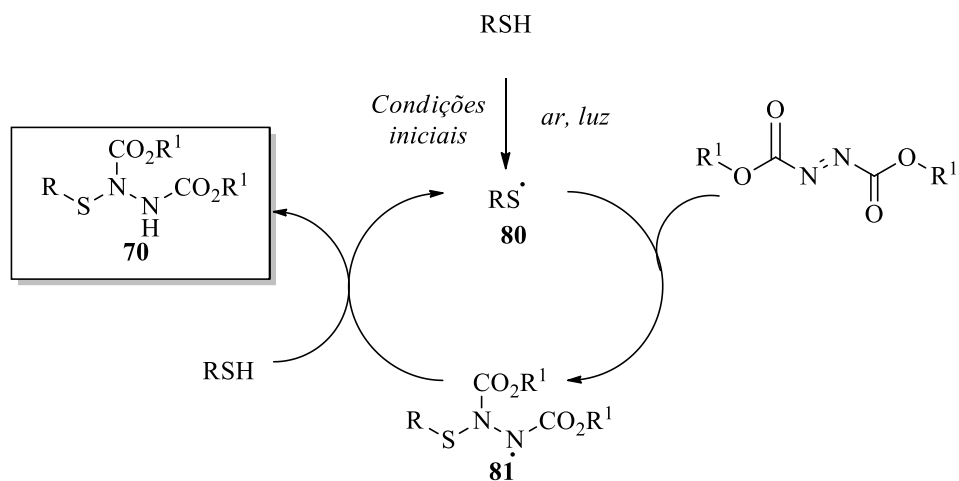
valor do rendimento do produto esperado quando a reação foi realizada em atmosfera inerte (Esquema 27a). Em seguida, o experimento em ausência de luz demonstrou um decréscimo significativo no rendimento do produto desejado (Esquema 27b). Ao realizar-se a reação em atmosfera inerte e em ausência de luz, evidenciou-se que o curso da reação depende da combinação de ar e luz uma vez que não foi constatada a formação do produto de interesse (Esquema 27c).

Além disso, realizaram-se outras experiências utilizando diferentes inibidores radiculares. No entanto, nenhuma formação de produto foi observada na presença de inibidores radiculares como o TEMPO (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxil) e o BHT (2,6-di-terc-butil-4-metilfenol), mesmo em tempo de reação prolongado (Esquema 27d). De acordo com esses experimentos realizados, constatou-se que a reação provavelmente ocorre através de um mecanismo radicalar.

Esquema 27 – Experimentos de controle.



Com base nos resultados observados e de acordo com os trabalhos previamente descritos na literatura,⁵³ uma proposta de mecanismo de reação plausível é apresentada a seguir (Esquema 28).

Esquema 28 – Proposta mecanística para formação de dialquilazodicarboxilatos.

Acredita-se que inicialmente um radical tiil **80** pode ser gerado no meio reacional em presença de luz e oxigênio do ar. Posteriormente, essa espécie seria convertida no intermediário **81** através da reação com dialquilazodicarboxilato. Finalmente, este novo radical gerado no meio reacional reagiria com outro equivalente de tiol para formar o produto correspondente e, regenerando, concomitantemente, o radical tiil, completando a reação.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, algumas conclusões e considerações relevantes podem ser inferidas.

O trabalho teve como foco principal o desenvolvimento de um novo método que permitisse a síntese de uma variedade de sulfenilhidrazinas-1,2-dicarboxilatos, a partir da reação de hidrotiulação de azodicarboxilatos de forma simples, rápida e ambientalmente adequada. Alguns princípios da Química Verde puderam ser observados nesse protocolo, já que a ausência de catalisadores metálicos e não-utilização de solvente no meio reacional tornou a síntese mais segura e menos poluente, prevenindo acidentes e valendo-se da economia atômica.

Nesse sentido, pode-se considerar que o projeto foi realizado com sucesso, pois, foi desenvolvida uma nova metodologia para preparação de sulfenilhidrazinas-1,2-dicarboxilatos na ausência de solvente e catalisador – o que, além de promover economia atômica, também a torna mais economicamente viável, com relação a outras metodologias propostas -, em curto tempo reacional, à temperatura ambiente e atmosfera aberta. Além disso, os experimentos de controle realizados também permitiram elucidar um mecanismo reacional plausível para a formação dos compostos de interesse.

De maneira geral, o protocolo sintético proposto se mostrou tolerante a tiois alquílicos e arílicos, contendo grupos doadores e retiradores de elétrons, proporcionando a obtenção dos compostos organossulfurados desejados em elevados rendimentos, além de ter-se sintetizado onze compostos inéditos, até então, na literatura, por meio da hidrotiulação de ligações dupla nitrogênio-nitrogênio. Acredita-se que a química aqui descrita representa uma nova tendência para a sulfenilação de ligações duplas.

Como perspectivas desse trabalho, poderiam ser realizadas reações de oxidação desses compostos, uma vez que, conforme relatado, há evidências de que sua forma oxidada pode possuir propriedades farmacológicas. Adicionalmente, variações no organocalcogênio de partida, utilizando-se Se e Te podem se mostrar

bastante atrativas no ponto de vista sintético, dada as características farmacológicas e/ou biológicas que derivados de organocalcogênios podem possuir.

Ainda, cabe ressaltar que os resultados aqui apresentados já foram redigidos na forma de artigo científico e submetido a *Environmental Chemistry Letters*, estando em fase de avaliação.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 MATERIAIS UTILIZADOS E EQUIPAMENTOS

Os solventes utilizados nas extrações das reações, cromatografia em coluna (CC) e cromatografia em camada delgada (CCD) foram de grau analítico P.A.

Para o procedimento de isolamento e purificação dos compostos por CC, foi utilizado como fase estacionária gel de sílica 0,063 - 0,2 *mesh* e gel de sílica 0,04 - 0,063 *mesh* para CC flash.

As frações e compostos obtidos foram analisados através de CCD, utilizando-se placas de alumínio recobertas por gel de sílica e indicador UV F-254, de marca Silicycle, com 250 μm de espessura. As substâncias separadas nas placas cromatográficas foram visualizadas utilizando revelação em câmara de iodo e revelação em câmara de luz ultravioleta.

Todos os solventes e reagentes empregados nas sínteses, purificações e caracterizações foram adquiridos de fontes comerciais (Aldrich, Merck, Fluka, Nuclear, Synth) e utilizados sem prévia purificação, com exceção de hexano, que foi previamente destilado.

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rotoevaporador Fisatom, modelo 804.
- Linha de vácuo equipada com bomba de alto-vácuo Edwards modelo RV5.

A reação promovida por ultrassom foi realizada utilizando um processador ultrassônico Cole Parmer, modelo 08895-31, com uma potência máxima de 70 W, operando com uma amplitude de 6% e frequência de 40 kHz. A temperatura da reação sob ultrassom foi monitorada usando um termômetro digital infravermelho Instrutherm, modelo DT 801 (Brasil), atingindo o valor de 32 °C durante o tempo reacional do experimento proposto.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C foram obtidos utilizando-se o espectrômetro de campo alto Bruker modelo Ascend, operando em 400 MHz e 100 MHz (Centro Integrado de Análises - FURG/Rio Grande). As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado ou dimetilsulfóxido empregando-se tetrametilsilano (TMS) como referência. Os deslocamentos químicos (δ) foram

registrados em valores adimensionais, a constante de acoplamento J em Hz foi calculada pelo *software* ACD/NMR Processor e a multiplicidade dos sinais foi indicada como s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, m = multipeto e sl = singleto largo.

As medições de ESI-Q-TOFMS foram realizadas com um espectrômetro de massa micrOTOF Q-II (Bruker Daltonics) equipado com uma bomba de seringa automática da KD Scientific para injeção de amostra. O espectrômetro de massa ESI-QTOF estava funcionando a 4,5 kV a uma temperatura de 180 °C, operando no modo de íons positivos. A fonte padrão de íons de eletropulverização (ESI) foi usada para gerar os íons. A amostra foi injetada usando um fluxo constante (3 μ L / min). O solvente foi uma mistura de acetonitrila/metanol. O instrumento ESI-Q-TOF MS foi calibrado na faixa 50 a 3000 m/z , usando um padrão de calibração interno (solução de mistura de ajuste de baixa concentração), fornecido pela Agilent Technologies.

5.2 PREPARAÇÃO DOS SOLVENTES DE EXTRATOS AGROINDUSTRIAIS⁵⁴

Para o preparo dos solventes de extratos aquosos da casca de banana (“WEB”), da casca de mamão papaia (“WEPAB”) e da cinza da casca do arroz (“WERSA”), foi seguido o seguinte procedimento experimental geral:

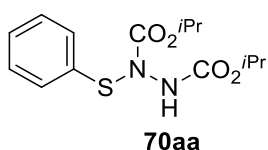
Em uma cápsula de porcelana, foram adicionados 20 gramas de casca do respectivo resíduo, sendo calcinado em mufla por 1 hora a 575 °C. Posteriormente, a cinza calcinada obtida foi misturada com água destilada (em uma proporção de 1 grama de cinza para 10 mL de água destilada) sob agitação magnética por 1 hora. Em seguida, a mistura reacional foi filtrada, através de filtração simples. O filtrado foi, então, utilizado como solvente, no volume de 1 mL, em experimentos durante a etapa de otimização das condições reacionais.

5.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DE SULFENILHIDRAZINAS-1,2-DICARBOXILATOS E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

A um tubo de ensaio munido de uma barra de agitação magnética adicionou-se tiol (0,5 mmol) e dialquilazodicarboxilato (0,6 mmol), respectivamente. Posteriormente,

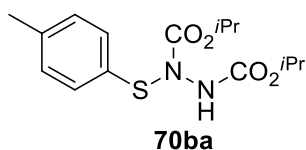
deixou-se o sistema à temperatura ambiente (com banho de água) e sob agitação magnética durante 5 minutos. Após o término da reação, adicionou-se água destilada (20 mL) e extraiu-se a mistura reacional com acetato de etila (3 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia com sílica *flash* ou sílica comum, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20), obtendo-se o produto desejado.

5.3.1 1-(feniltio)hidrazina-1,2-dicarboxilato de diisopropila⁵¹



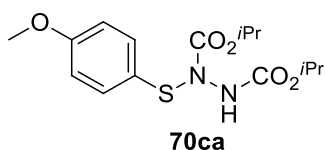
Rend.: 78%, sólido branco, P.F: 88-90 °C, RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 10,32-9,88 (sl, 1H); 7,40-7,25 (m, 5H); 4,86-4,78 (m, 2H); 1,21 (d, *J* = 6,2 Hz, 12H). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz): δ = 156,2; 155,8; 138,1; 129,6; 127,5; 125,5; 72,1; 69,2; 22,3; 22,0 ppm.

5.3.2 1-(*p*-toliltio)hidrazina-1,2-dicarboxilato de diisopropila⁵¹



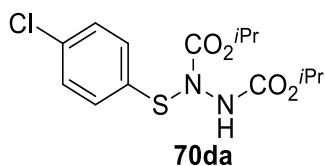
Rend.: 85%, sólido branco, P.F: 99-101 °C, RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,43-7,15 (m, 4H); 7,27 (sl, 1 H); 4,99-4,99 (m, 2H); 2,34 (s, 3H); 1,29-1,23 (m, 12H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 156,1; 154,9; 138,8; 133,0; 131,1; 129,6; 72,2; 69,8; 21,8; 21,7; 21,0 ppm.

5.3.3 1-((4-metoxifenil)tio)hidrazina-1,2-dicarboxilato de diisopropila



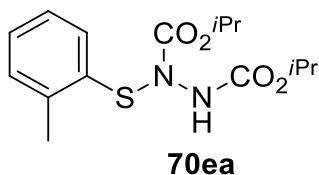
Rend.: 76%, óleo incolor, RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,60 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 4,99-4,93 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 1,31-1,26 (m, 12 H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 161,1; 156,1; 155,0; 134,7; 126,9; 114,5; 72,2; 70,0; 55,4; 21,9 ppm. HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd para C₁₅H₂₂N₂O₅SNa: 343,1322; encontrado: 343,13228.

5.3.4 1-((*p*-clorofenil)tio)hidrazina-1,2-dicarboxilato de diisopropila⁵¹



Rend.: 36%, sólido branco, P.F: 92-94 °C, RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,43 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,97 (s, 1H); 5,01-4,95 (m, 2H); 1,28 (d, *J* = 6,3 Hz, 12H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 156,1; 155,0; 129,3; 72,8; 70,3; 21,8 ppm.

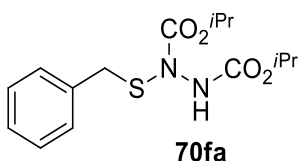
5.3.5 1-(o-toliltio)hidrazina-1,2-dicarboxilato de diisopropila⁵¹



Rend.: 60%, sólido branco, P.F: 101-102 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,28-7,18 (m, 4H); 5,00-4,94 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 1,28 (d, *J* = 6,3 Hz, 12H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 156,2; 155,0; 135,7; 130,4; 129,4; 127,5; 127,0; 126,5; 72,4;

70,0; 21,8; 21,7; 19,3 ppm.

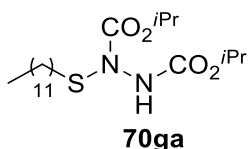
5.3.6 1-(benziltio)hidrazina-1,2-dicarboxilato de diisopropila



Rend.: 62%, óleo incolor, RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,34-7,28 (m, 5H); 6,73 (s, 1H); 4,99-4,95 (m, 2H); 4,24 (s, 2H); 1,26-1,21 (m, 12H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 156,1; 155,8; 131,0; 129,9; 129,1; 128,8; 127,6; 71,3; 69,0; 22,4; 21,9 ppm.

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd para C₁₅H₂₂N₂O₄SNa: 327,13730; encontrado: 327,13778.

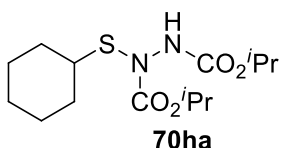
5.3.7 1-(dodeciltio)hidrazina-1,2-dicarboxilato de diisopropila



Rend.: 62%, óleo incolor, RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,30-7,15 (sl, 1H); 5,07-4,91 (m, 2H); 2,98 (s, 2H); 1,44-1,39 (m, 2H); 1,32-1,26 (m, 30H); 0,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 156,6; 155,5; 71,9; 70,5; 31,8; 29,5; 29,5; 29,4; 29,2; 29,2; 29,1; 28,7; 28,6; 27,6; 22,6; 21,9; 21,8; 21,7; 21,7; 14,0 ppm.

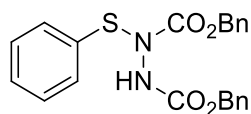
5.3.8 1-(ciclohexiltio)hidrazina-1,2-dicarboxilato de diisopropila



Rend.: 52%, óleo incolor, RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6,96 (sl, 1 H); 5,00-5,90 (m, 2H); 3,23 (sl, 1H); 1,96-1,64 (m, 6H); 1,39-1,31 (m, 4 H); 1,29-1,26 (m, 12H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ =

156,9; 155,4; 72,0; 69,9; 49,5; 30,7; 25,7; 25,5; 21,9; 21,8 ppm.

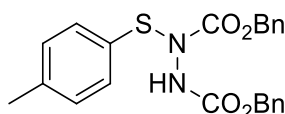
5.3.9 1-(feniltio)hidrazina-1,2-dicarboxilato de dibenzila



70ab

Rend.: 78%, sólido branco, P.F: 71-73 °C, RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,41-7,40 (sl, 1H); 7.30 (s, 15H); 5.20 (sl, 2H, CH_2 rotâmero); 5,12 (sl, 2H, CH_2 rotâmero). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 156,6; 155,2; 135,3; 135,1; 129,1; 128,6; 128,5; 128,3; 128,2; 127,9; 69,7; 67,8 ppm. HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$: 431,1036; encontrado: 431,1041.

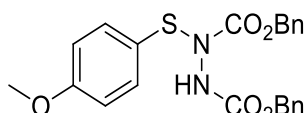
5.3.10 1-(p-toliltio)hidrazina-1,2-dicarboxilato de dibenzila



70bb

Rend.: 54%, sólido branco, P.F: 105-107 °C, RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,39-7,24 (m, 14H); 7,12 (s, 1H); 5,21 (sl, 2H, CH_2 rotâmero); 5,14 (sl, 2H, CH_2 rotâmero); 2,32 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 156,5; 155,1; 135,4; 135,2; 130,6; 129,9; 128,5; 128,3; 128,2; 128,0; 69,7; 67,8; 21,2 ppm. HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$: 445,1192; encontrado: 445,1197.

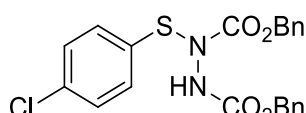
5.3.11 1-((4-metoxifenil)tio)hidrazina-1,2-dicarboxilato de dibenzila



70cb

Rend.: 99%, sólido branco, P.F: 99-101 °C, RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,52-7,23 (m, 14H); 6,78 (s, 1H); 5,16 (sl, 2H, CH_2 rotâmero); 5,11 (sl, 2H, CH_2 rotâmero); 3,73 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 161,2; 156,4; 155,1; 135,4; 135,3; 135,0; 128,5; 128,3; 128,0; 114,5; 69,5; 67,7; 55,3 ppm. HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$: 461,1142; encontrado: 461,1140.

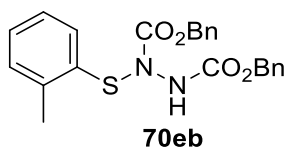
5.3.12 1-((4-clorofenil)tio)hidrazina-1,2-dicarboxilato de dibenzila



70db

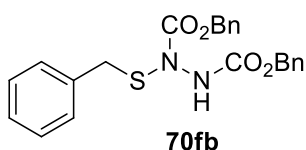
Rend.: 69%, óleo incolor, RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,20 (s, 14H); 7,03 (s, 1H); 5,08 (sl, 2H, CH_2 rotâmero); 5,01 (sl, 2H, CH_2 rotâmero). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 156,4; 155,2; 134,9; 130,2; 129,1; 128,5; 128,4; 128,4; 127,9; 69,8; 67,9 ppm. HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{SNa}$: 466,0677; encontrado: 465,0653.

5.3.13 1-(*o*-toliltio)hidrazina-1,2-dicarboxilato de dibenzila



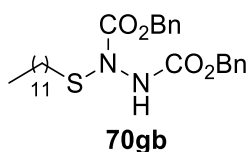
Rend.: 70%, sólido branco, P.F: 78-80 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,35-7,34 (sl, 1H); 7,27 (s, 11H); 7,12 (s, 3H); 5,16 (sl, 2H, CH₂ rotâmero); 5,10 (sl, 2H, CH₂, rotâmero). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 156,6; 155,2; 135,3; 135,1; 130,5; 128,4; 128,2; 127,9; 126,5; 69,6; 67,7 ppm. HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd para C₂₃H₂₂N₂O₄SNa: 445,1192; encontrado: 445,1191.

5.3.14 1-(benziltio)hidrazina-1,2-dicarboxilato de dibenzila



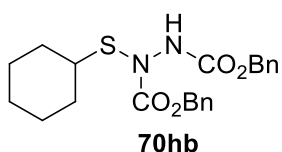
Rend.: 42%, sólido branco, P.F: = 115-117 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,30 (m, 16H); 5,13 (s, 4H); 4,21 (s, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 156,5; 155,4; 135,4; 135,3; 129,4; 128,8; 128,5; 128,4; 128,0; 127,7; 69,6; 67,8; 43,3 ppm.

5.3.15 1-(dodeciltio)hidrazina-1,2-dicarboxilato de dibenzila



Rend.: 99%, sólido branco, P.F: 50-52 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,33 (s, 10H); 5,18 (sl, 2H, CH₂ rotâmero); 5,15 (sl, 2H, CH₂ rotâmero); 1,26 (s, 22H); 0,88 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 156,9; 155,6; 135,4; 135,4; 128,5; 128,5; 128,4; 128,4; 128,3; 128,2; 128,0; 69,5; 67,9; 39,2; 29,6; 29,6; 29,3; 29,2; 22,7; 14,1 ppm.

5.3.16 1-(ciclohexiltio)hidrazina-1,2-dicarboxilato de dibenzila



Rend.: 76%, sólido branco, P.F: 96-98 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,31 (s, 14H); 5,17 (sl, 2H, CH₂ rotâmero); 5,14 (sl, 2H, CH₂ rotâmero); 2,22 (sl, 1H); 1,92-1,58 (m, 5H); 1,29-1,21 (m, 5H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 157,2; 155,4; 135,4; 135,3; 128,5; 128,4; 128,2; 128,1; 127,9; 69,4; 67,7; 49,5; 30,7; 25,5; 25,5 ppm.

REFERÊNCIAS

- ¹ (a) Godoi, M.; Leitemberger A.; Böhs, L. M. C.; Silveira, M. V.; Rafique, J.; D'Oca. M. G. M. *Environ Chem Lett.* **2019**, *17*, 1441. (b) Silveira, G. D.; Carvalho, L. M.; Montoya, N.; Domenech-Carbó, A. *J Electroanal Chem.* **2017**, *806*, 180.
- ² Li, Q.; Dong, T.; Liu, X.; Lei, X. *J Am Chem Soc.* **2013**, *135*, 4996.
- ³ (a) Perin, G.; Lenardão, E.; Jacob, J. R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277; (b) Zhang, X.; Wang, K. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 34439. (c) Liu, X.; Cui, H.; Yang, D.; Dai, S.; Zhang, G.; Wei, W.; Wang, H. *Cat. Lett.* **2016**, *146*, 1743; (d) Yang, Y.; Li, W.; Ying, B.; Liao, H.; Shen, C.; Zhang, P. *ChemCatChem.* **2016**, *8*, 2916; (e) Li, J.; Li, C.; Yang, S.; An, Y.; Wu, W.; Jiang, H. *J Org Chem.* **2016**, *81*, 7771; (f) Abbasi, M.; Nowrousi, N.; Latifi, H. *J. Organom Chem.* **2016**, *822*, 112; (g) Rahaman, R.; Devi, N.; Bhagavati, J. R.; Barman, P. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 18929.
- ⁴ (a) Terent'ev, A. O.; Ilovaisky, A. I.; Mullina, O. M. *Eur J Org Chem.* **2018**, 4648. (b) Yang, Z.; Cao, T.; Liu, S.; Li, A.; Liu, K.; Yang, T.; Zhou, C. *New J Chem.* **2019**, 43 6465.
- ⁵ Xu, N.; Zhang, Y.; Chen, W.; Li, P.; Wang, L. *Adv Synth Catal.* **2018**, *360*, 1199.
- ⁶ (a) Kamal, A.; Khan, M. N. A.; Reddy, K. S.; Rohini, K. *Bioorg Med Chem.* **2007**, *15*, 1004. (b) Taniguchi, T.; Idota, A.; Ishibashi, H. *Org Biomol Chem.* **2011**, *9*, 3151. (c) Li, X.; Xu, X.; Zhou, C. *Chem Commun.* **2012**, *48*, 12240. (d) Liu, B.; Li, J.; Song, F.; You, J. *Chem Eur J.* **2012**, *18*, 10830. (e) Li, X.; Xu, X.; Tang, Y. *Org Biomol Chem.* **2013**, *11*, 1739. (f) Li, X.; Xu, X.; Hu, P.; Xiao, X.; Zhou, C. *J Org Chem.* **2013**, *78*, 7343. (g) Marzouk, M. I.; Shaker, S. A.; Hafiz, A. A. A.; El-Baghdady, K. Z. *Biol Pharm Bull.* **2016**, *39*, 239. (h) Önkol, T.; Gökçe, M.; Orhan, I.; Kaynak F. *Org Commun.* **2013**, *6*, 55.
- ⁷ (a) Mukaiyama T.; Takahashi, K. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *56*, 5907. (b) Yoneda, F.; Suzuki, K.; Nitta, Y. *J Org Chem.* **1967**, *32*, 727; (c) Yoneda, F.; Suzuki, K.; Nitta, Y. *J Am Chem Soc.* **1966**, *88*, 2328.
- ⁸ An, R.; Liao, L.; Liu, X.; Song, S.; Zhao, X. *Org Chem Front.* **2018**, *5*, 3557.
- ⁹ (a) Tundo, P.; Anastas, P.; Black, D. S.; Breen, J.; Collins, T.; Memoli, S.; Miyamoto, J.; Polyakoff, M.; Tumas, W. *Pure Appl Chem.* **2000**, *72*, 1207; (b) Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim Nova* **2003**, *26*, 123.

-
- ¹⁰ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**.
- ¹¹ American Chemical Society International Historic Chemical Landmarks. Antoine-Laurent Lavoisier: The Chemical Revolution. <http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/lavoisier.html>. Acesso em 10 jan. 2020.
- ¹² Brosnan, J. T.; Brosnan, M. E. *J Nutr.* **2006**, *136*, 1636S.
- ¹³ Feng, M.; Tang, B.; Liang, S. H.; Jiang, X. *Curr. Top Med Chem.* **2016**, *16*, 1200.
- ¹⁴ Yang, Z.; Cao, T.; Liu, S.; Li, A.; Liu, K.; Yang, T.; Zhou, C. *New J Chem.* **2019**, *43*, 6465
- ¹⁵ (a) Farag, A. M.; Mayhoub, A. S.; Barakat, S. E.; Bayomi, As. H. *Bioorg Med Chem.* **2008**, *16*, 4569. (b) Bondock, S.; Fadaly, W.; Metwally, M. A. *Eur J Med Chem.* **2009**, *44*, 4813. (c) Huang, W.; Yang, G. *Bioorg Med Chem.* **2006**, *14*, 8280.
- ¹⁶ Chakrabarti, J. K.; Smith, C. V.; Williamson, W. R. N. EP Pat., EP19910455356 A1, **1991**.
- ¹⁷ Unangst, P. C.; Shrum, G. P.; Connor, D. T.; Dyer, R. D.; Schrier, D. J. *J Med Chem.* **1992**, *35*, 3691.
- ¹⁸ Kharimian, K.; Tam, T. F.; Leung-Toung, R. C. S. H.; Li, W. PCT Int. Appl., WO1999051584 A1, **1999**.
- ¹⁹ (a) Yamanaka, T.; Ohki, H.; Ohgaki, M.; Okuda, S.; Toda, A.; Kohji, K.; Inoue, S.; Misumi, K.; Itoh, K.; Satoh, K. U.S. Pat., US2005004094 A1, **2005**. (b) Ager, I. R.; Barnes, A. C.; Danswan, G. W.; Hairsine, P. W.; Kay, D. P.; Kennewell, P. D.; Matharu, S. S.; Miller, P.; Robson, P.; Rowlands, D. A.; Tully, W. R.; Westwood, R. *J Med Chem.* **1988**, *31*, 1098.
- ²⁰ (a) Johnstone, C.; Mckerrecher, D.; Pike, K. G.; Waring, M. J. PCT Int. Appl., WO2005121110 A1, **2005**. (b) Nunno, L. D.; Franchini, C.; Scilimati, A.; Sinicropi, M. S.; Tortorella, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 1571.
- ²¹ Hanson, R. P.; Probst, D. A.; Robinson, R. E.; Yau, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4761.
- ²² Ghosh, A. K.; Kincaid, J. F.; Cho, W.; Waiters, D. E.; Krishnan, K.; Hussain, K. A.; Koo, Y.; Cho, H.; Rudall, C.; Holland, L.; Buthod, J. *Bioorg Med Chem Lett.* **1998**, *8*, 687. b) Janakiraman, M. N.; Watenpaugh, K. D.; Tomich, P. K.; Chong, K.-T.; Turner,

- S. R.; Tommasi, R. A.; Thaisrivongs, S.; Strohbach, J. W. *Bioorg Med Chem Lett.* **1998**, *8*, 1237.
- ²³ (a) Pikul, S.; McDow Dunham, K. L.; Almstead, N. G.; De, B.; Natchus, M. G.; Anastasio, M. V.; McPhail, S. J.; Snider, C. E.; Taiwo, Y. O.; Rydel, T.; Dunaway, C. M.; Gu, F.; Mieling, G. E. *J Med Chem.* **1998**, *41*, 3568. (b) Tamura, T.; Watanabe, F.; Nakatani, T.; Yasui, K.; Fuji, M.; Komurasaki, T.; Tsuzuki, H.; Maekawa, R.; Yoshioka, T.; Kawada, K.; Sugita, K.; Ohtani, M. *J Med Chem.* **1998**, *41*, 640.
- ²⁴ Brashear, K. M.; Cook, J. J.; Bednar, B.; Bednar, R. A.; Gould, R. J.; Halczenko, W.; Holahan, M. A.; Lynch, R. J.; Hartman, G. D.; Hutchinson, J. H. *Bioorg Med Chem Lett.* **1997**, *7*, 2793.
- ²⁵ (a) Seow, H. A.; Penketh, P. G.; Shyam, K.; Rockwell, S.; Sartorelli, A. C. *Proc Natl Acad Sc. U. S. A.* **2005**, *102*, 9282. (b) Kamal, A.; Khan, M. N. A.; Reddy K. S.; Rohini, K. *Bioorg Med Chem.* **2007**, *15*, 1004. (c) Penketh, P. G.; Shyam, K.; Baumann, R. P.; Remack, J. S.; Brent T. P.; Sartorelli, A. C. *Cancer Chemother Pharmacol.*, **2004**, *53*, 279. (d) Baumann, R. P.; Seow, H. A.; Shyam, K.; Penteth, P. G.; Sartoelli, A. C. *Oncol Res.* **2005**, *15*, 313 (e) Powers, J. P.; Piper, D. E.; Li, Y.; Mayorga, V.; Anzola, J.; Chen, J. M. *J Med Chem.* **2006**, *49*, 1034. (f) Baumann, R. P.; Ishiguro, K. P.; Penteth, G.; Shyam, K.; Zhu, R.; Sartorelli, A. C. *Biochem Pharmacol.* **2011**, *81*, 1201.
- ²⁶ Al-Azzawi, A. M.; Razzak, M. S. A. *J Pharm Sci.* **2011**, *2*, 124.
- ²⁷ (a) Sondhi, S. M.; Dinodia, M.; Kumar, A. *Bioorg Med Chem.* **2006**, *14*, 4657. (b) Lgnat, A.; Zaharia, V.; Mogosan, C.; Palibroda, N.; Cristea, C. *Farmacia*, **2010**, *58*, 290.
- ²⁸ (a) Taniguchi, T.; Idota, A.; Ishibashi, H. *Org Biomol Chem.* **2011**, *9*, 3151. (b) Li, X.; Xu, X.; Zhou, C. *Chem Commun.* **2012**, *48*, 12240. (c) Liu, B.; Li, J.; Song, F.; You, J. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 10830. (d) Li, X.; Xu, X.; Tang, Y. *Org Biomol Chem.* **2013**, *11*, 1739. (e) Li, X.; Xu, X.; Hu, P.; Xiao, X.; Zhou, C. *J Org Chem.* **2013**, *78*, 7343.
- ²⁹ (a) Craine, L.; Raban, M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 689. (b) O'Driscoll, M.; Greenhalgh, K.; Young, A.; Turos, E.; Dickey, S.; Lim, D. V. *Bioorg Med Chem.* **2008**, *16*, 7832. (c) Guarino, V. R.; Karunaratne, V.; Stella, V. J. *Bioorg Med Chem Lett.* **2007**, *17*, 4910. (d) Klioze, S. S.; Allen, R. C.; Wilker, J. C.; Woodward, D. L. *J Med Chem.* **1980**, *23*, 677.
- ³⁰ Huang, H.; Hu, W. *Synlett*, **2007**, *8*, 1314.
- ³¹ Sheldon, R. A. *Chem Commun.* **2008**, 3352.

-
- ³² Moglie, Y.; González-Soria, M. J.; Martín-García, I.; Radivoy, G.; Alonso, F. *Green Chem.* **2016**, *18*, 4896.
- ³³ Ranjan, A.; Deore, A. S.; Yerande, S. G.; Dethe, H. D. *Eur. J Org Chem.* **2017**, 4130
- ³⁴ Rosa, C. H.; Peixoto, M. L. B.; Rosa, G. R.; Godoi, B.; Galetto, F. Z.; D'Oca, M. G. M.; Godoi, M. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3777.
- ³⁵ Badsara, S. S.; Singh, P.; Choudary, R.; Bai, R.; Sharma, M. C. *New J Chem.* **2019**, *43*, 11045.
- ³⁶ Chan, W. Y.; Berthelette, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4537.
- ³⁷ Nguyen, B.; Emmett, E. J.; Willis, M. C. *J Am Chem Soc.* **2010**, *132*, 16372.
- ³⁸ Ye, S.; Wu, J. *Chem Commun.* **2012**, *48*, 7753.
- ³⁹ (a) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667. (b) Carlstroem, A.-S.; Frejd, T. *Synthesis* **1989**, 414. (c) Gurtler, C.; Buchwald, S. L. *Chem Eur J.* **1999**, *5*, 3107. (d) Fredj, T.; Peters, D.; Schacher, F.; Tullberg, E. *Synthesis*, **2006**, *7*, 1183.
- ⁴⁰ Ye, S.; Wu, J. *Chem Commun.*, **2012**, *48*, 10037.
- ⁴¹ Emmett, J. E.; Richards-Taylor, C. S.; Nguyen, B.; Garcia-Rubia, A.; Hayter, B. R.; Willis, M. C. *Org Biomol Chem.* **2012**, *10*, 4007.
- ⁴² Wang, X.; Xue, L.; Wang, Z. *Organic Lett.* **2014**, *16*, 4056.
- ⁴³ Zheng, D.; Na, Y.; Li, Z.; Wu, J. *Angew Chem Int Ed.* **2014**, *53*, 2451.
- ⁴⁴ Wen, J.; Wei, W.; Yang, D.; Fan, Y.; Fu, L.; Wang, H. *Synthetic Commun.* **2015**, *45*, 1574.
- ⁴⁵ Liu, S.; Qi, Z.; Zhang, Z.; Qian, B. *Organic Lett.* **2019**, *21*, 7722.
- ⁴⁶ Posner, T. *Ber Dtsch Chem Ges.* **1905**, *38*, 646.
- ⁴⁷ Hoyle, C. E.; Bowman, C. N. *Angew Chem Int Ed.* **2010**, *49*, 1540.
- ⁴⁸ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew Chem.* **2001**, *113*, 2056.
- ⁴⁹ Kucinski, K.; Pawluc, P.; Hreczycho, G. *Adv Synth Catal.* **2015**, *357*, 3936.
- ⁵⁰ Huang, H.; Hu, W. *Synlett* **2007**, *8*, 1314.
- ⁵¹ Zhou, B.; Yang, X.; Xu, J. *Synthesis* **2017**, *49*, 1632.
- ⁵² Mukaiyama T, Takahashi K. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *56*, 5907.
- ⁵³ (a) Chun, S.; Chung, J.; Park, J. E.; Chung, Y. K. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 2476. (b) Ryu, I.; Tani, A.; Fukuyama, T.; Ravelli, D.; Montanaro, S.; Fagnoni, M. *Organic Lett.* **2013**, *15*, 2554. (c) Nakajima, K.; Zhang, Y.; Nishibayashi, Y. *Organic Lett.* **2019**, *21*, 4642.

-
- ⁵⁴ (a) Deka, D. C.; Talukdar, N. N. *Indian J Traditional Knowledge*, **2007**, 6, 72. (b) P. R. Boruah, A. A. Ali, M. Chetia, B. Saikia and D. Sarma, *Chem Commun.* **2015**, 51, 11489. (c) Sarma, M.; Dewan, A.; Mondal, M.; Thakur, A. J.; Bora, U. *RSC Adv.* **2016**, 6, 28981.

ANEXOS

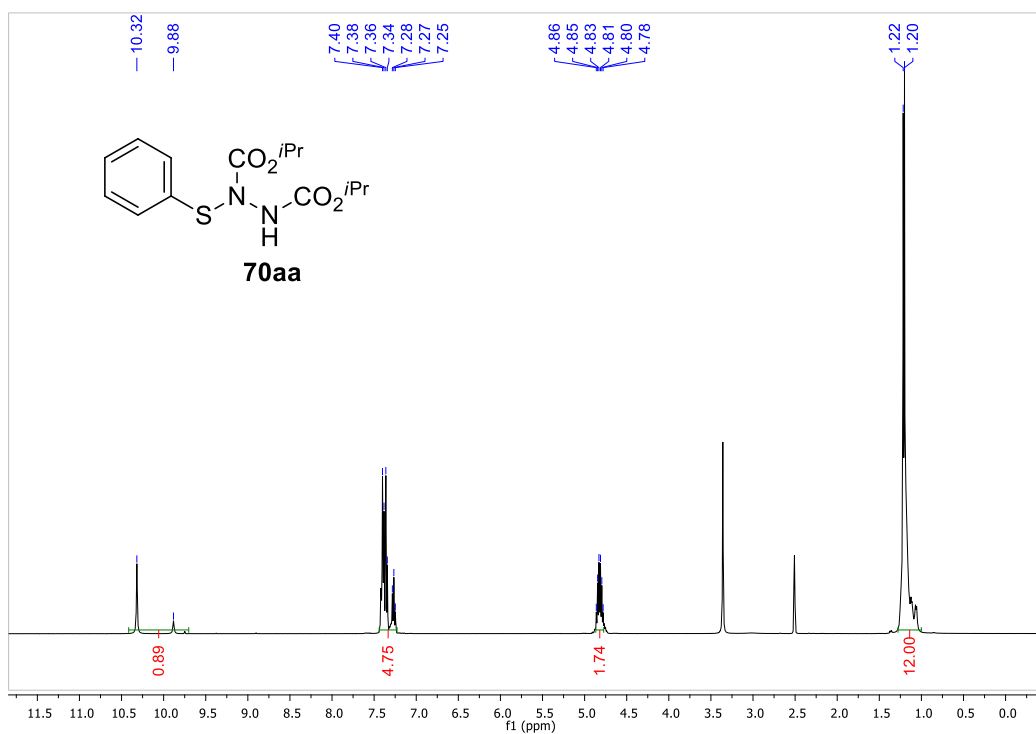


Figura A1. Espectro de ¹H RMN de **70aa** em DMSO-d₆ (400 MHz)

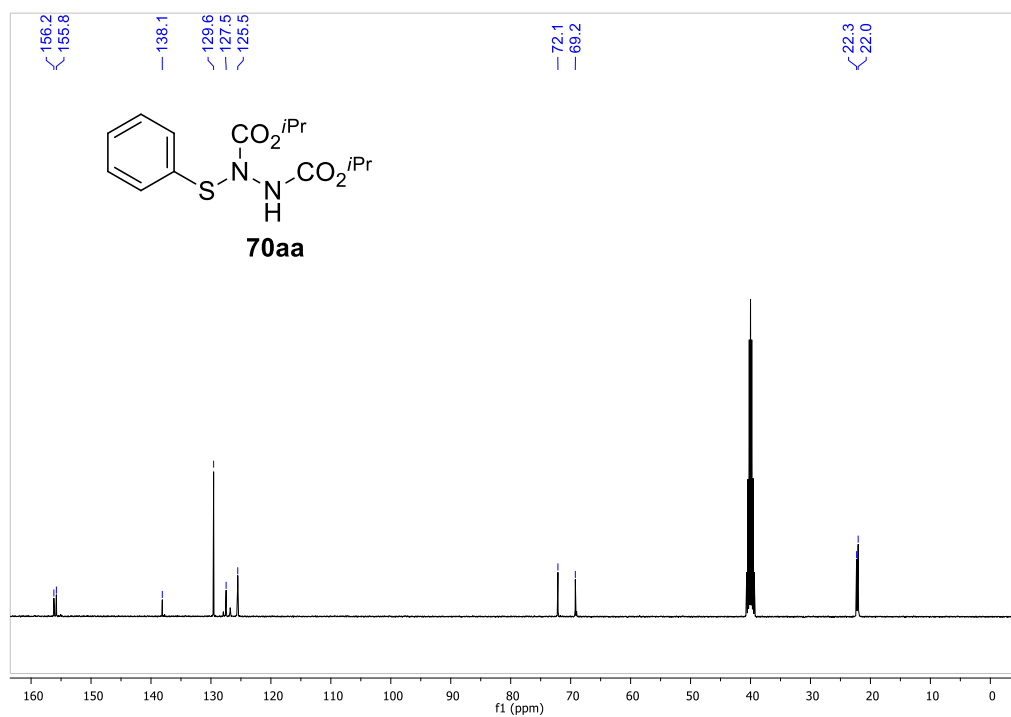


Figura A2. Espectro de ¹³C RMN de **70aa** em DMSO-d₆ (100 MHz)

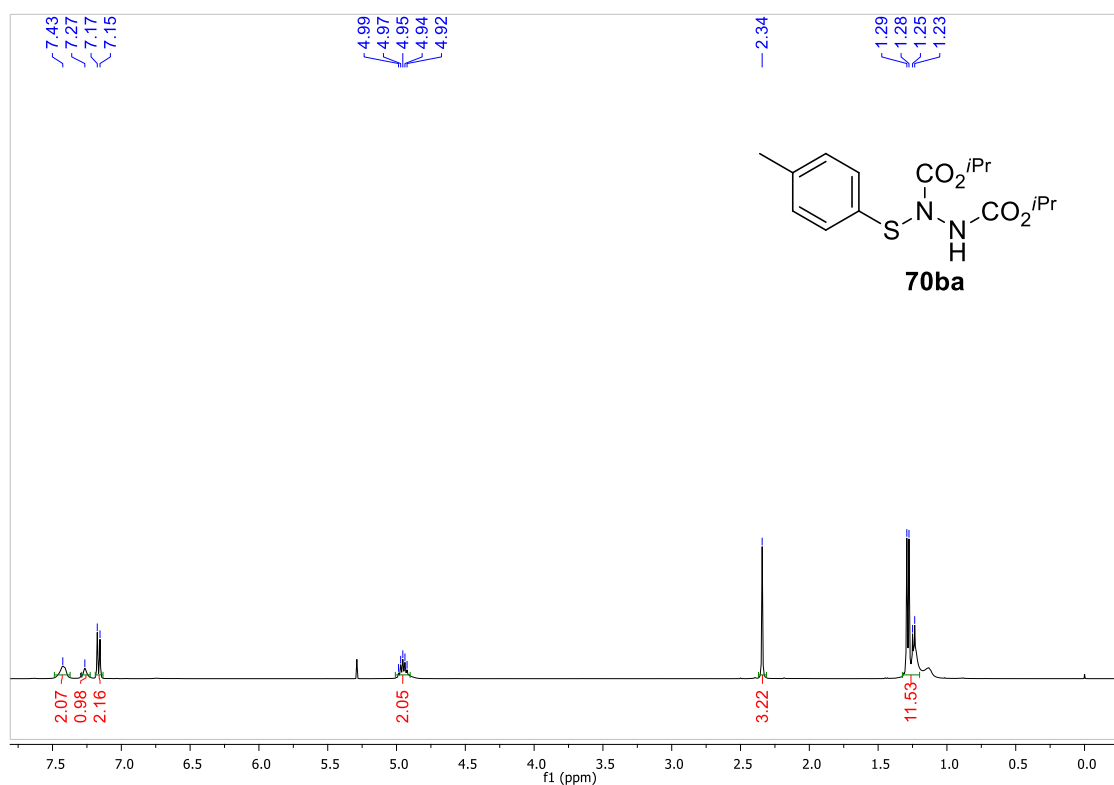


Figura A3. Espectro de ^1H RMN de **70ba** em CDCl_3 (400 MHz)

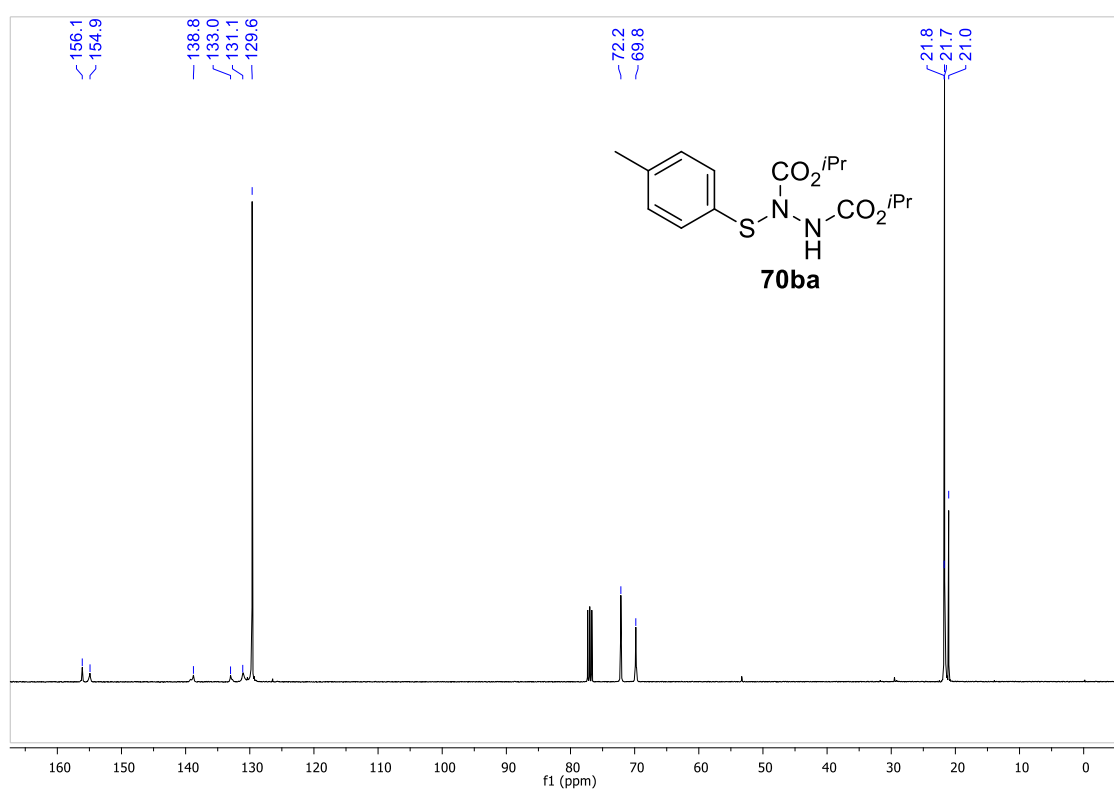


Figura A4. Espectro de ^{13}C RMN de **70ba** em CDCl_3 (100 MHz)

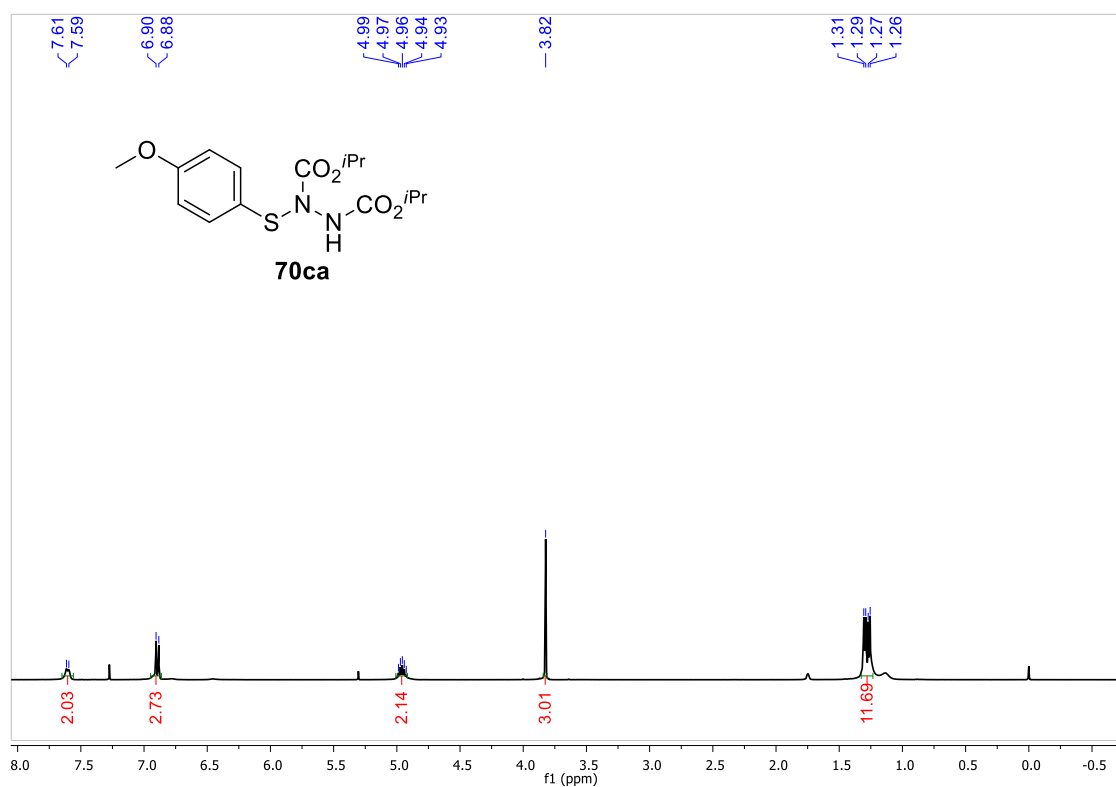


Figura A5. Espectro de ¹H RMN de **70ca** em CDCl₃ (400 MHz)

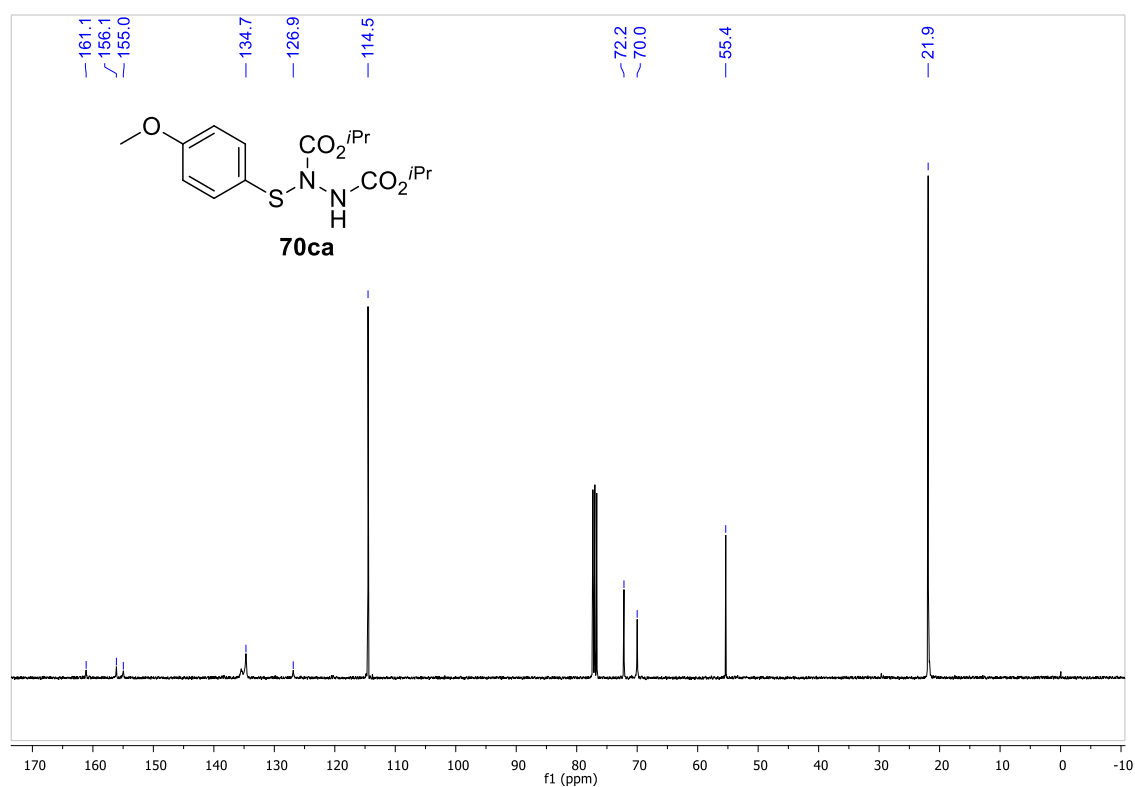


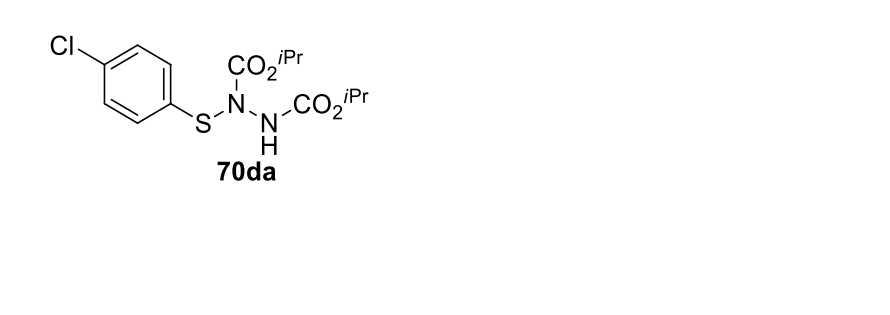
Figura A6. Espectro de ¹³C RMN de **70ca** em CDCl₃ (100 MHz)

Chemical structure of **70da** is shown above the spectrum:

CC(C)OC(=O)N(C(=O)OCC)Sc1ccc(Cl)cc1

The spectrum displays several peaks corresponding to the structure:

- Carbonyl carbons: ~156.1 and ~155.0 ppm
- Aromatic carbons: ~129.3 ppm
- CDCl₃ solvent triplet: ~72.8 and ~70.3 ppm
- Isopropyl methyls: ~21.8 ppm



Chemical structure of **70da** is shown above the spectrum:

CC(C)OC(=O)N(C(=O)OCC)Sc1ccc(Cl)cc1

The spectrum displays several peaks corresponding to the structure:

- Carbonyl carbons: ~156.1 and ~155.0 ppm
- Aromatic carbons: ~129.3 ppm
- CDCl₃ solvent triplet: ~72.8 and ~70.3 ppm
- Isopropyl methyls: ~21.8 ppm

Figura A8. Espectro de ^{13}C RMN de **70da** em CDCl_3 (100 MHz)

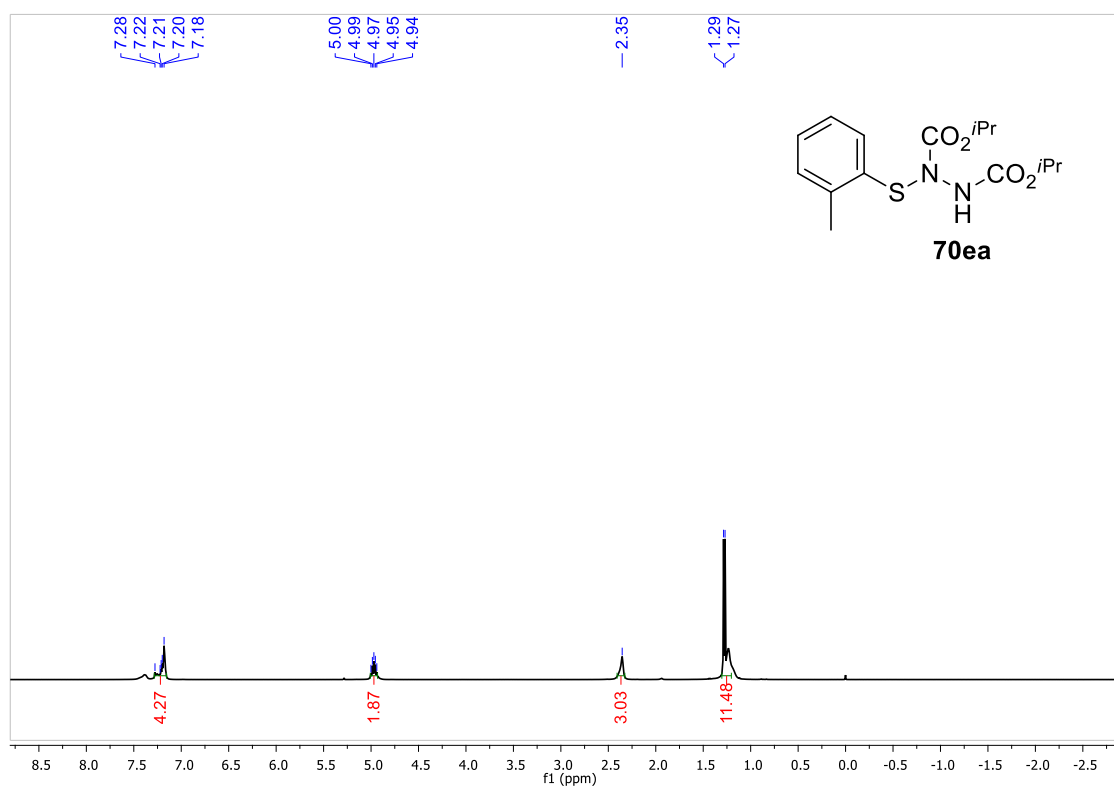


Figura A9. Espectro de ¹H RMN de **70ea** em CDCl₃ (400 MHz)

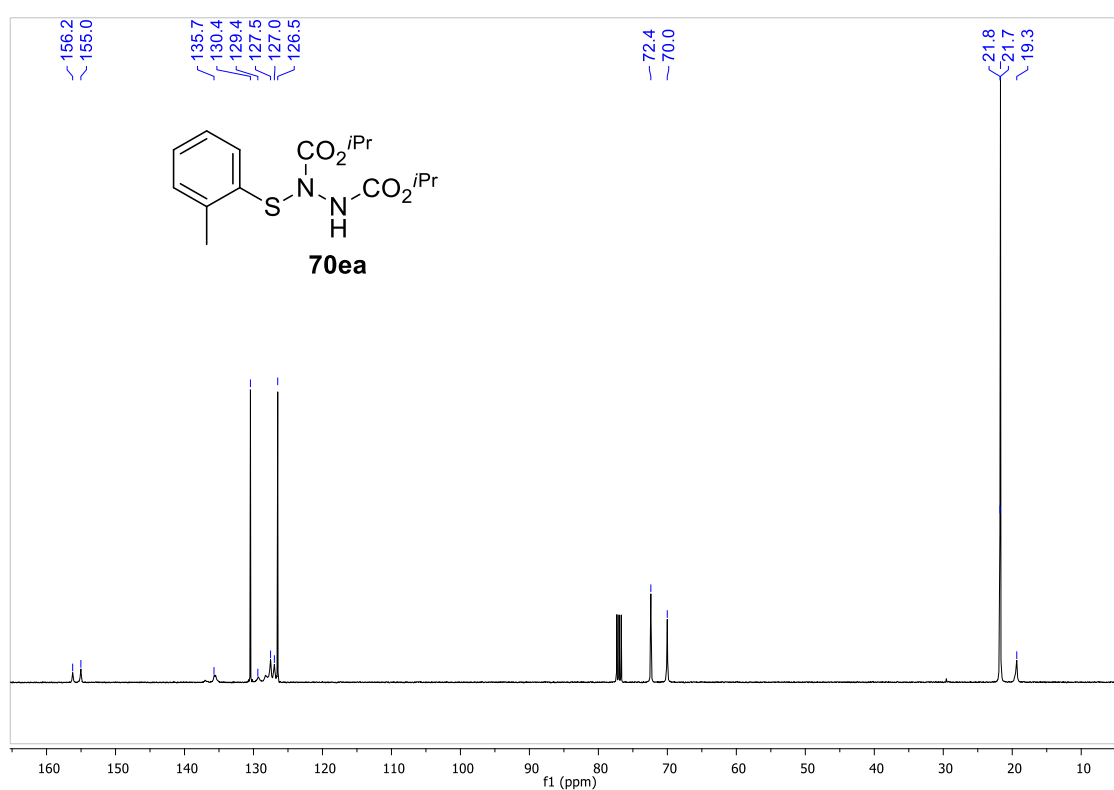


Figura A10. Espectro de ¹³C RMN de **70ea** em CDCl₃ (100 MHz)

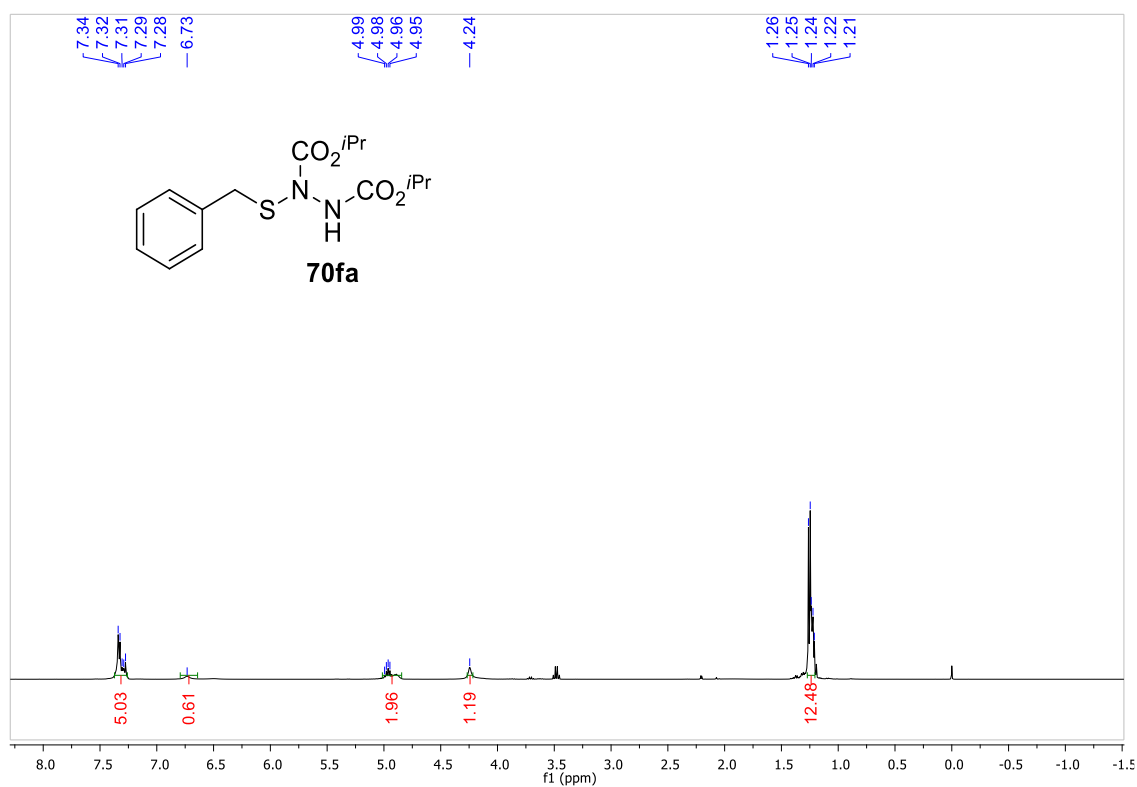


Figura A11. Espectro de ^1H RMN de **70fa** em CDCl_3 (400 MHz)

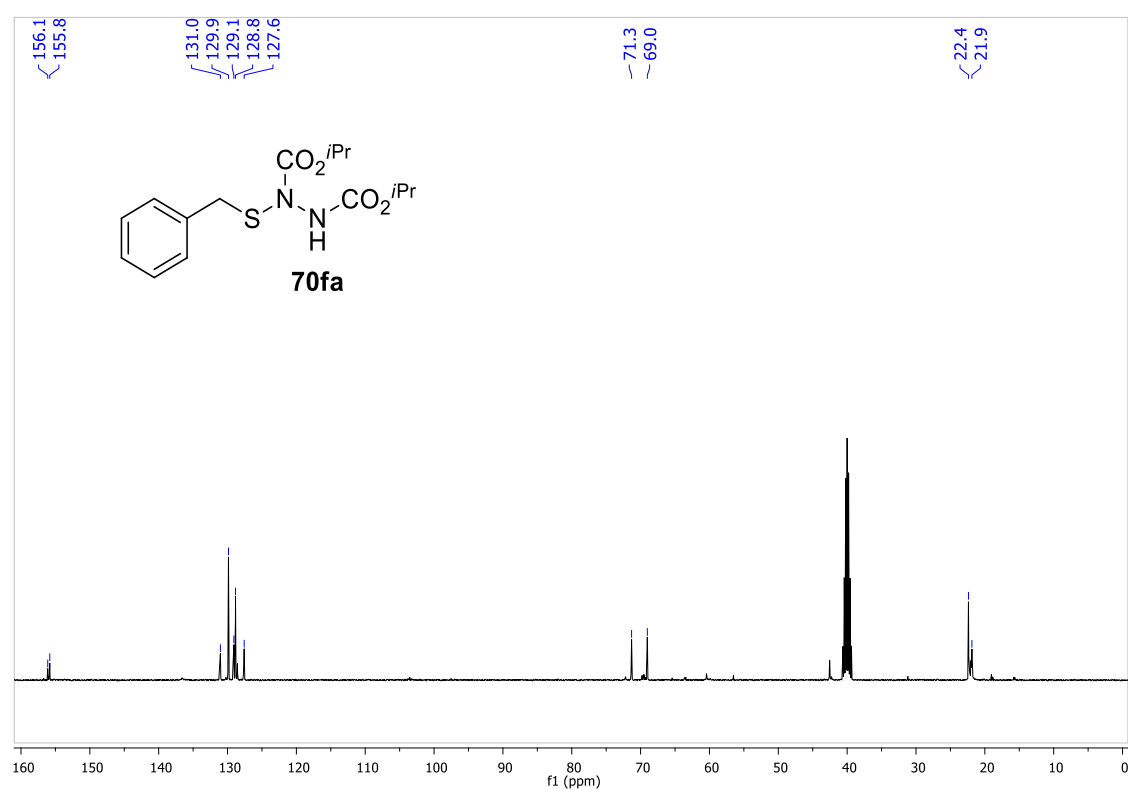
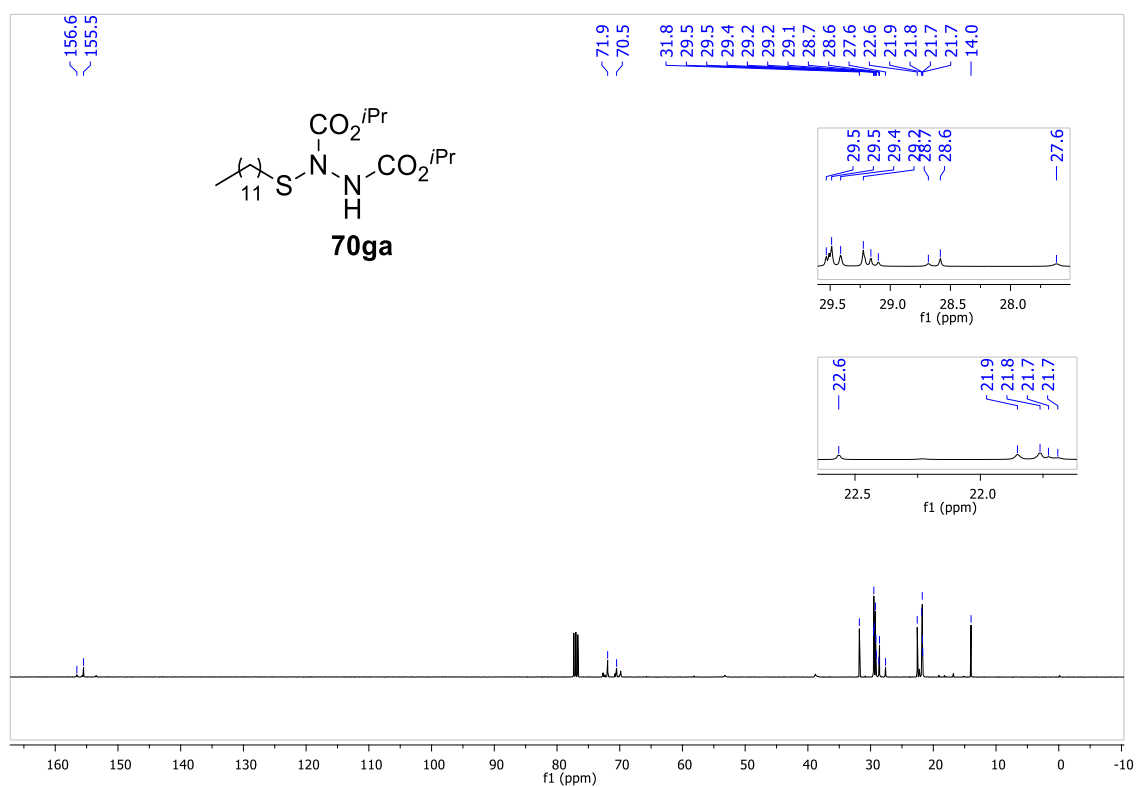
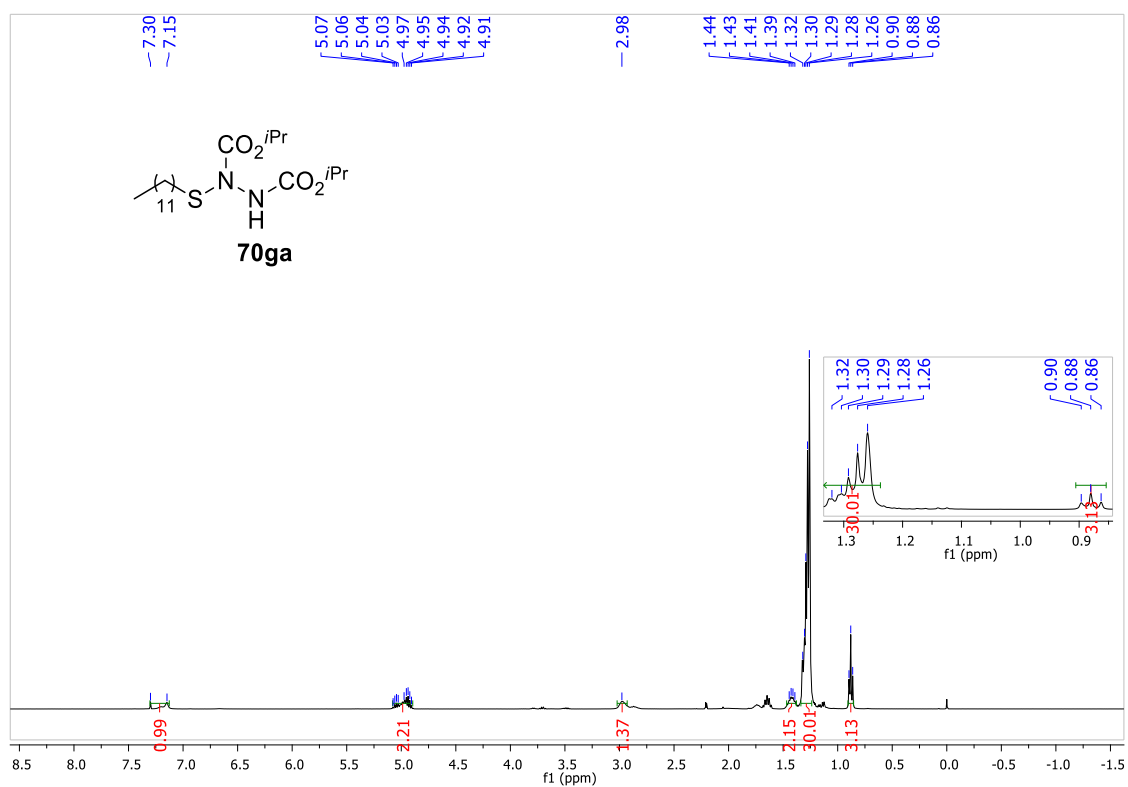


Figura A12. Espectro de ^{13}C RMN de **70fa** em DMSO-d_6 (100 MHz)



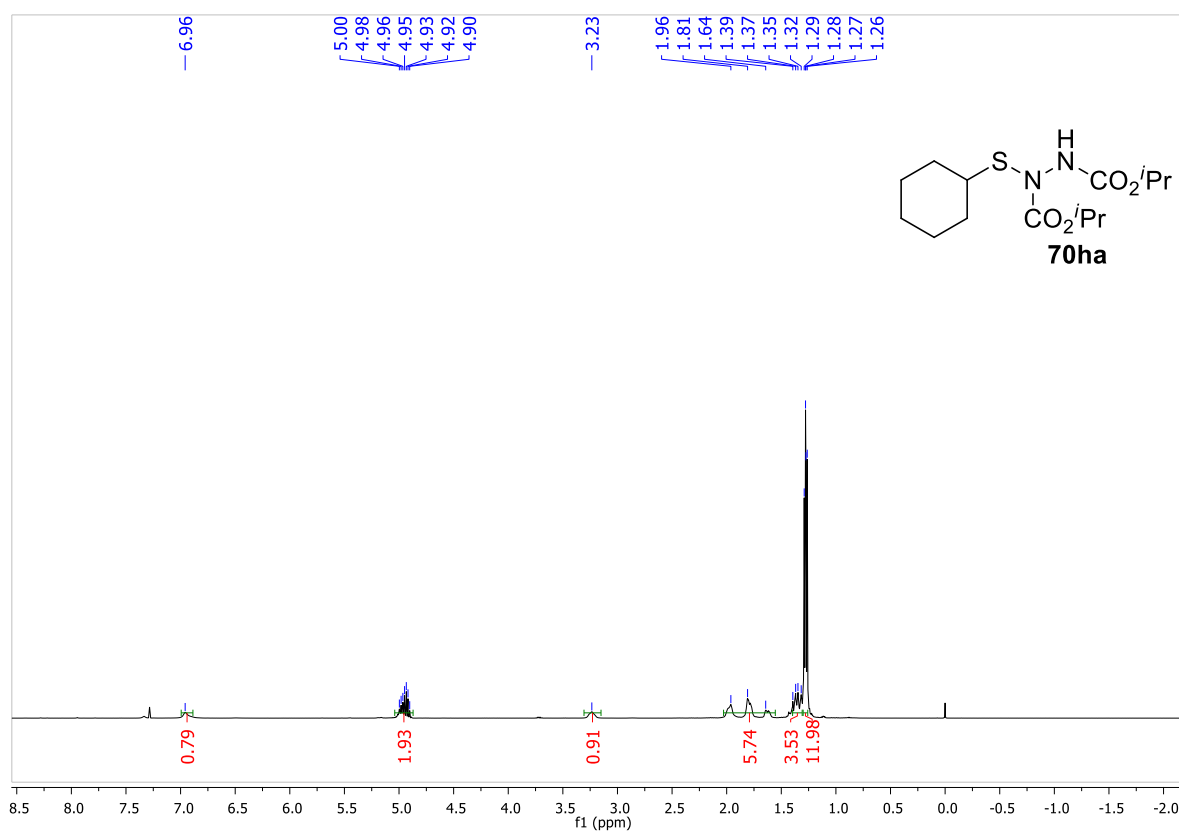


Figura A15. Espectro de ¹H RMN de **70ha** em CDCl₃ (400 MHz)

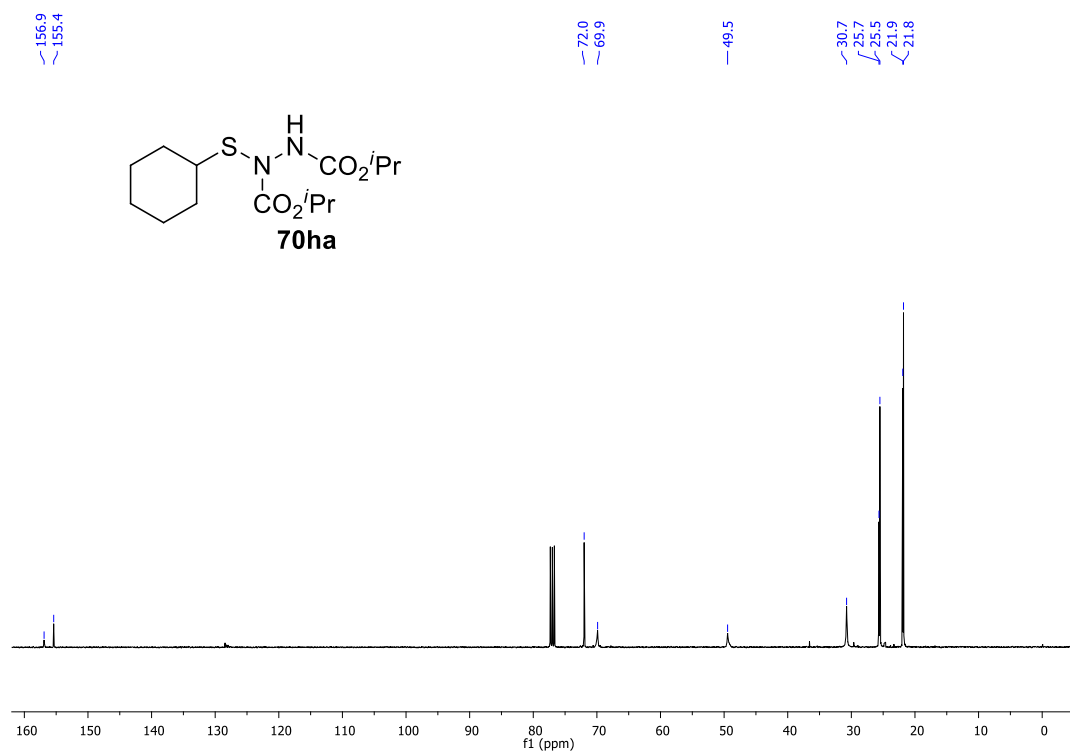


Figura A16. Espectro de ¹³C RMN de **70ha** em CDCl₃ (100 MHz)

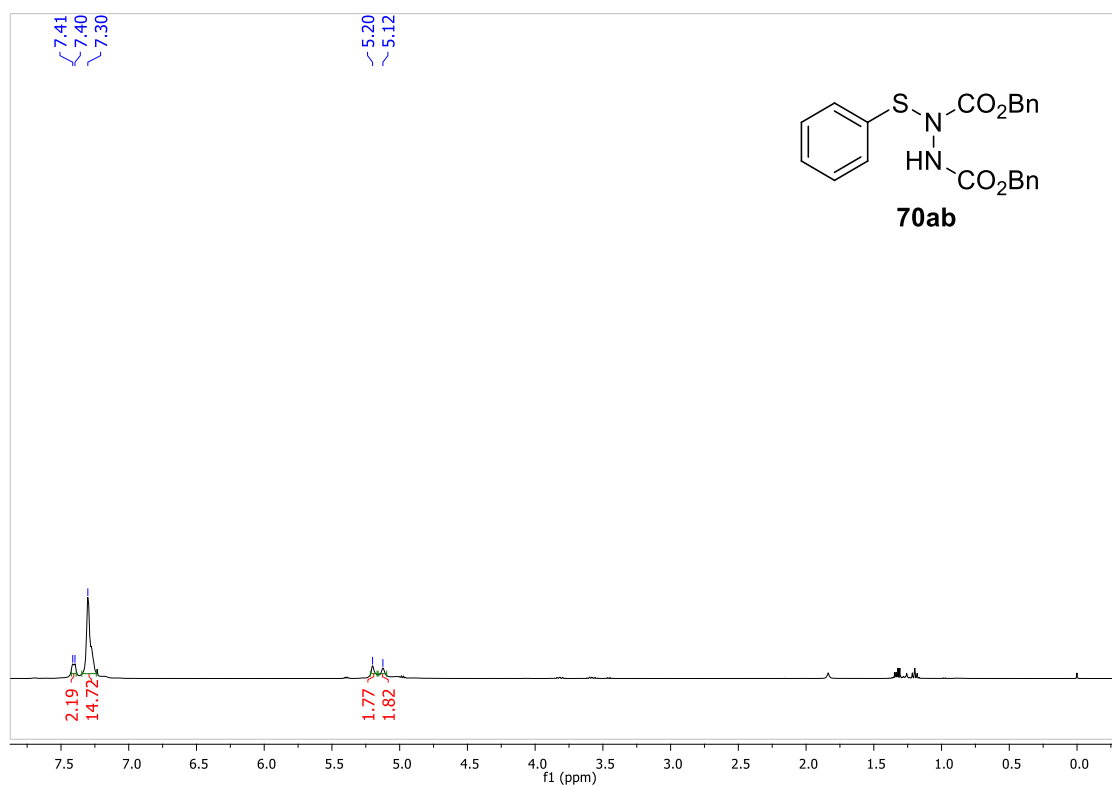


Figura A17. Espectro de ¹H RMN de **70ab** em CDCl₃ (400 MHz)

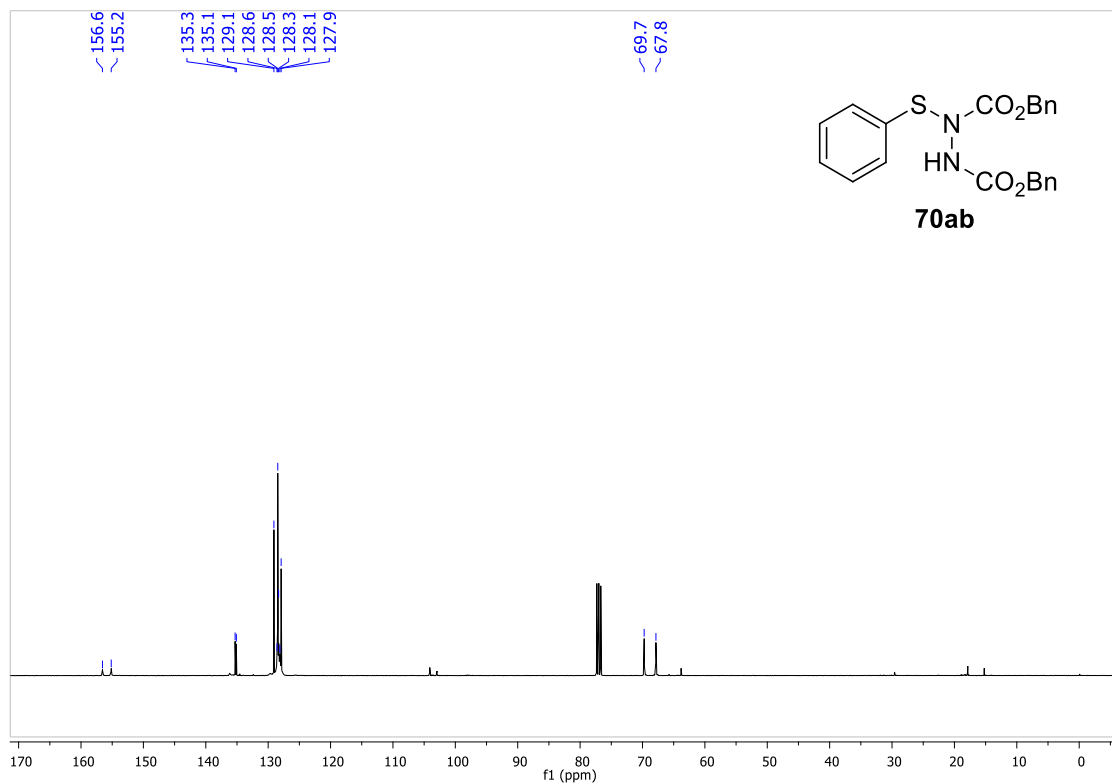


Figura A18. Espectro de ¹³C RMN de **70ab** em CDCl₃ (100 MHz)

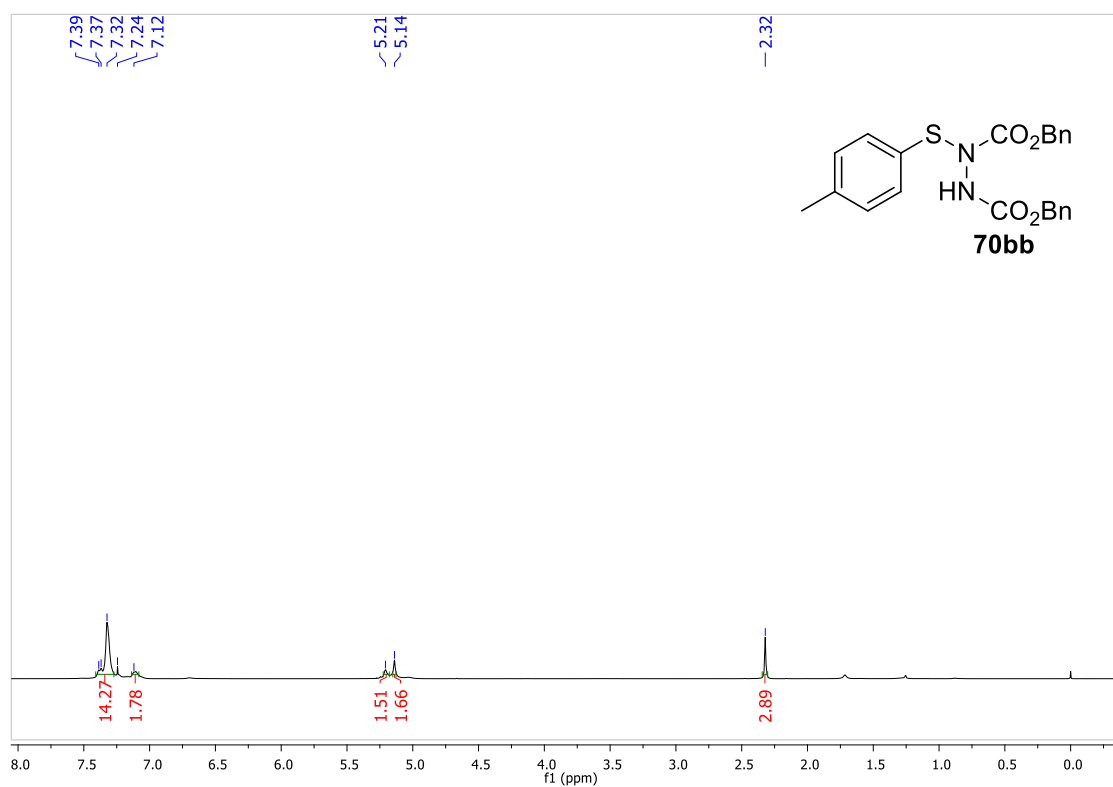


Figura A19. Espectro de ¹H RMN de **70bb** em CDCl₃ (400 MHz)

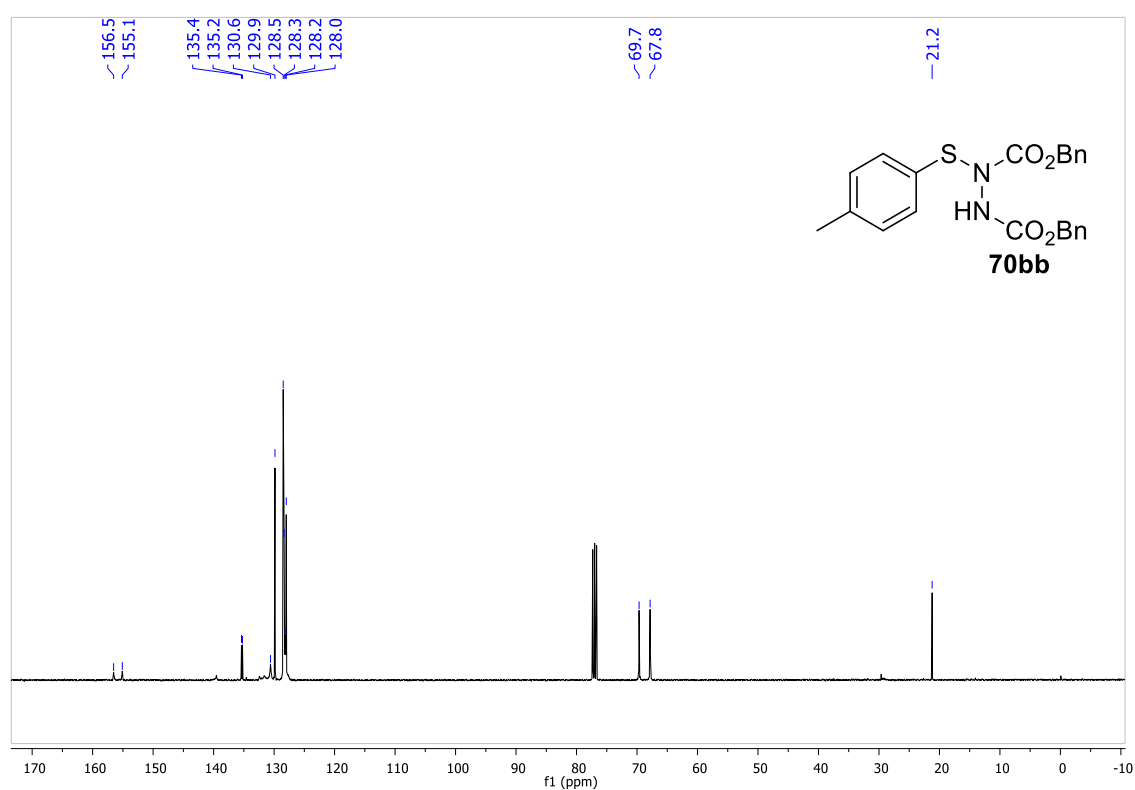


Figura A20. Espectro de ¹³C RMN de **3bb** em CDCl₃ (100 MHz)

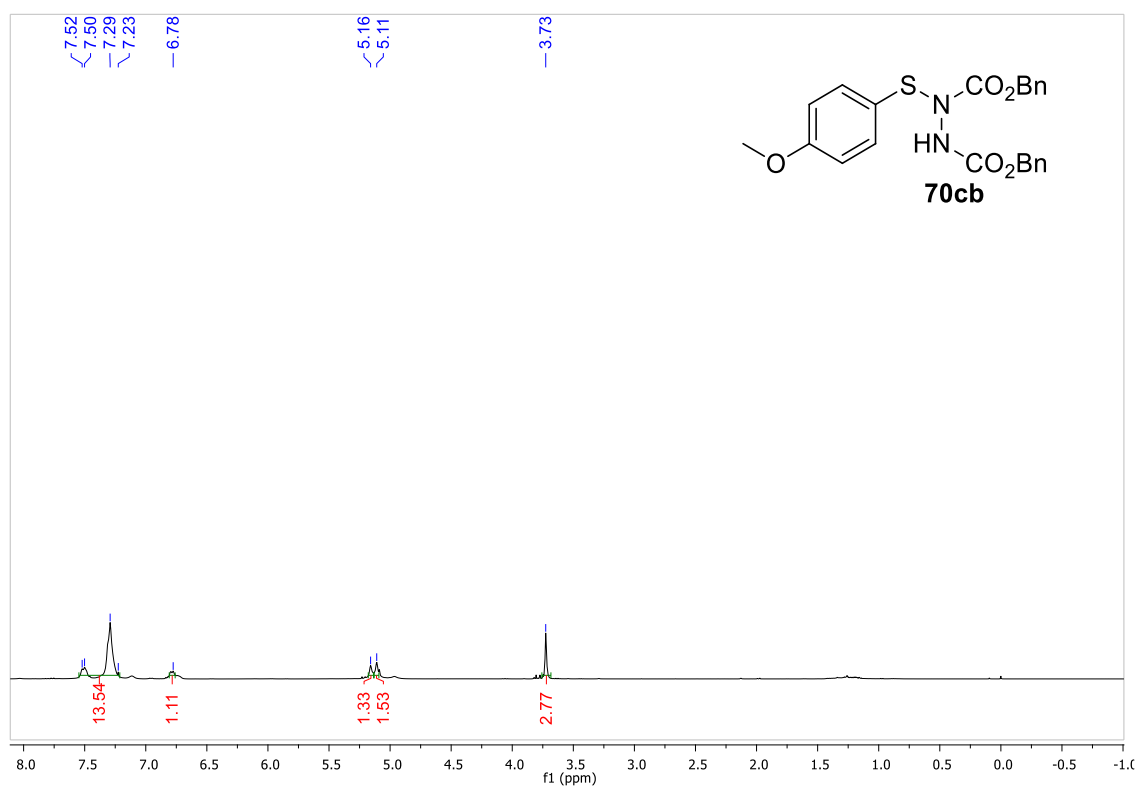


Figura A21. Espectro de ¹H RMN de **70cb** em CDCl₃ (400 MHz)

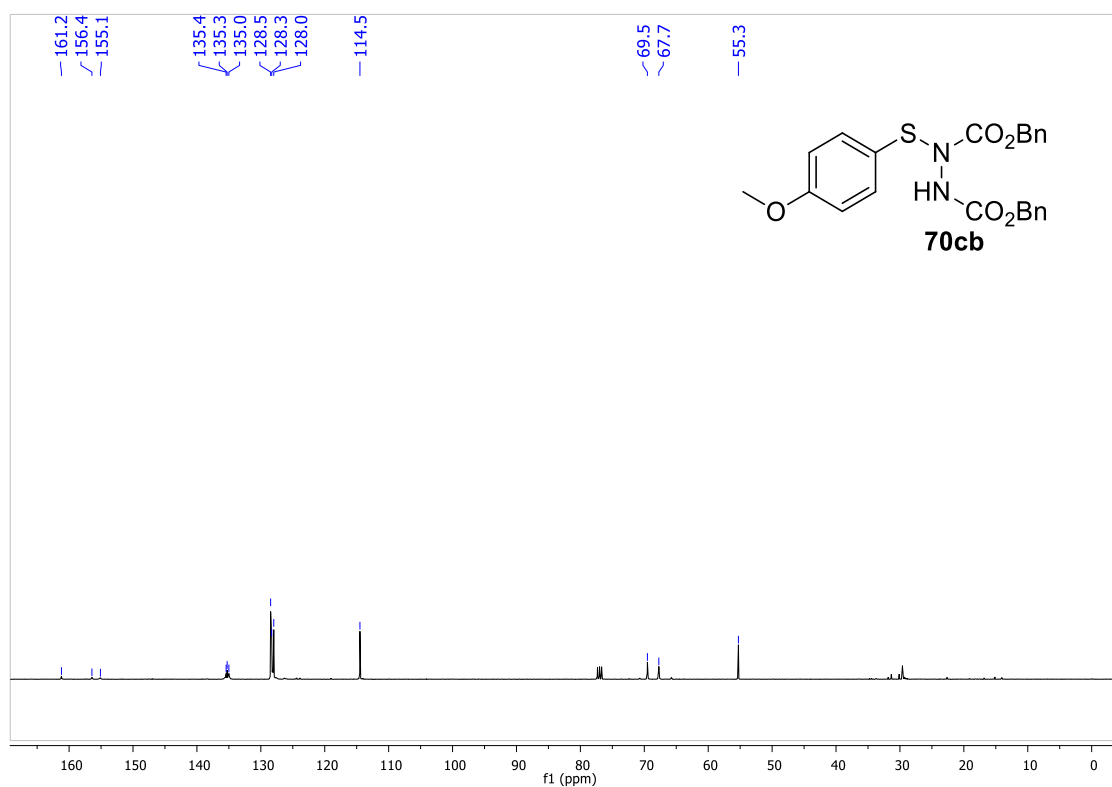


Figura A22 Espectro de ¹³C RMN de **70cb** em CDCl₃ (100 MHz)

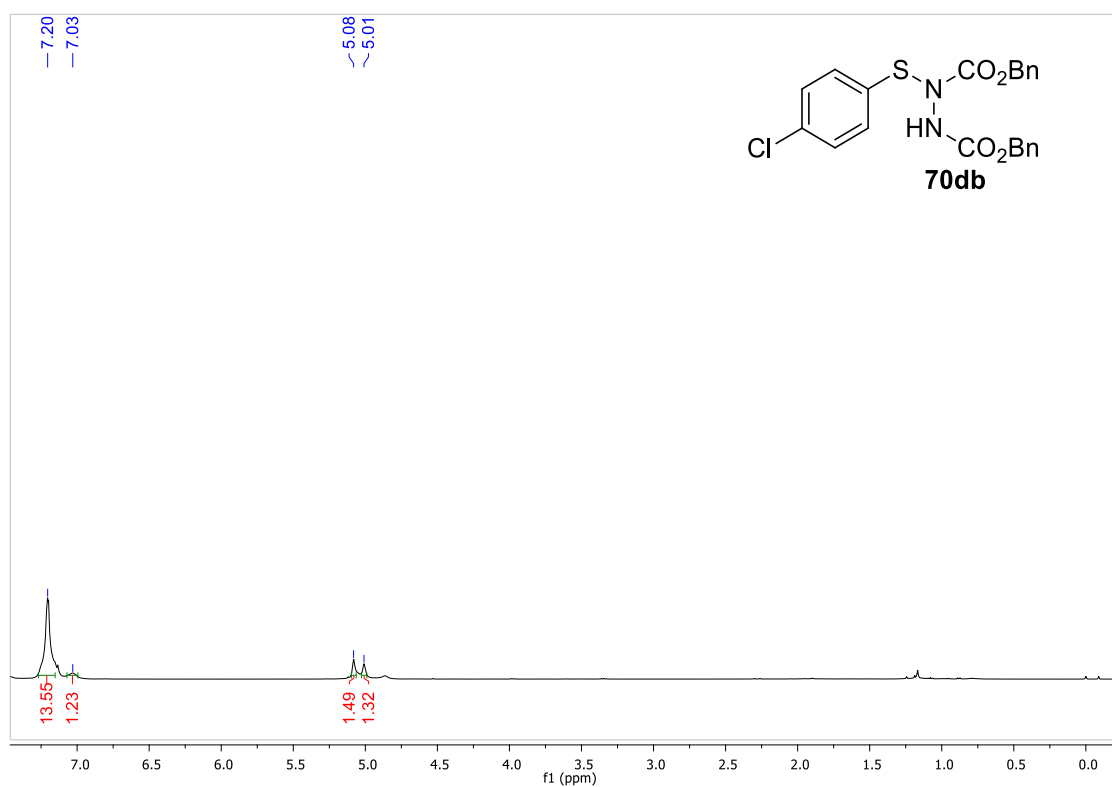


Figura A23. Espectro de ¹H RMN de **70db** em CDCl₃ (400 MHz)

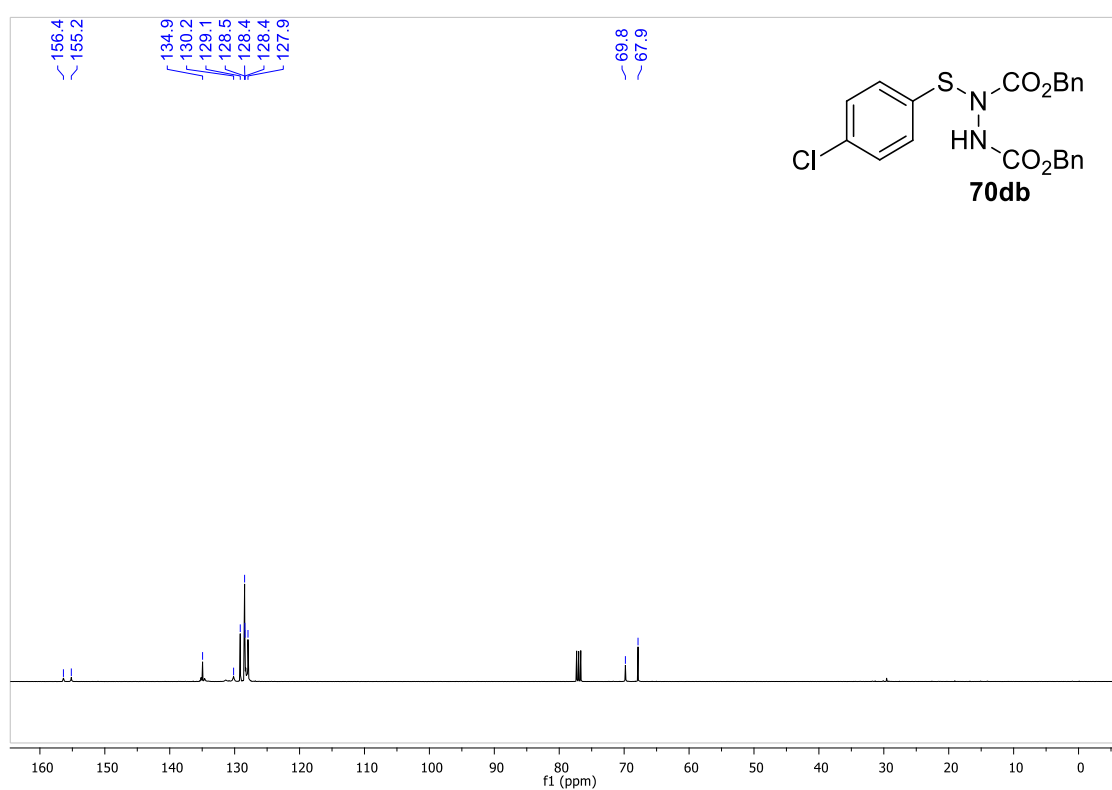


Figura A24. Espectro de ¹³C RMN de **70db** em CDCl₃ (100 MHz)

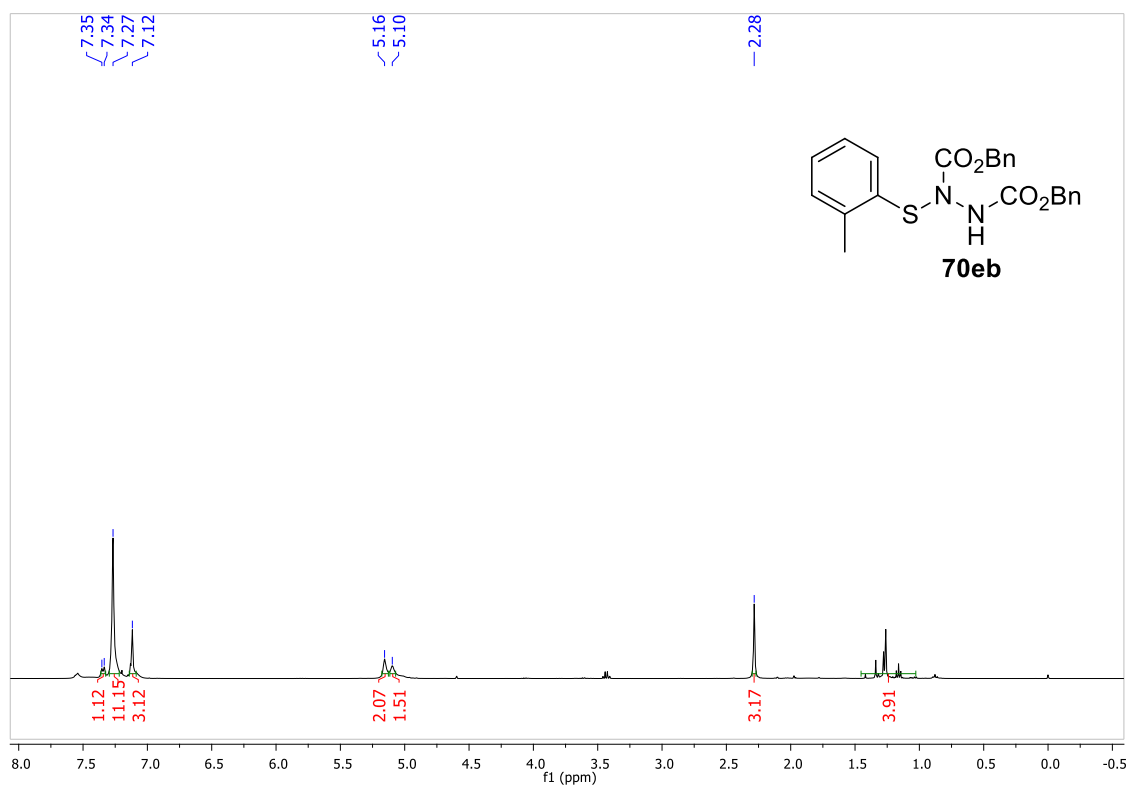


Figura A25. Espectro de ¹H RMN de **70eb** em CDCl₃ (400 MHz)

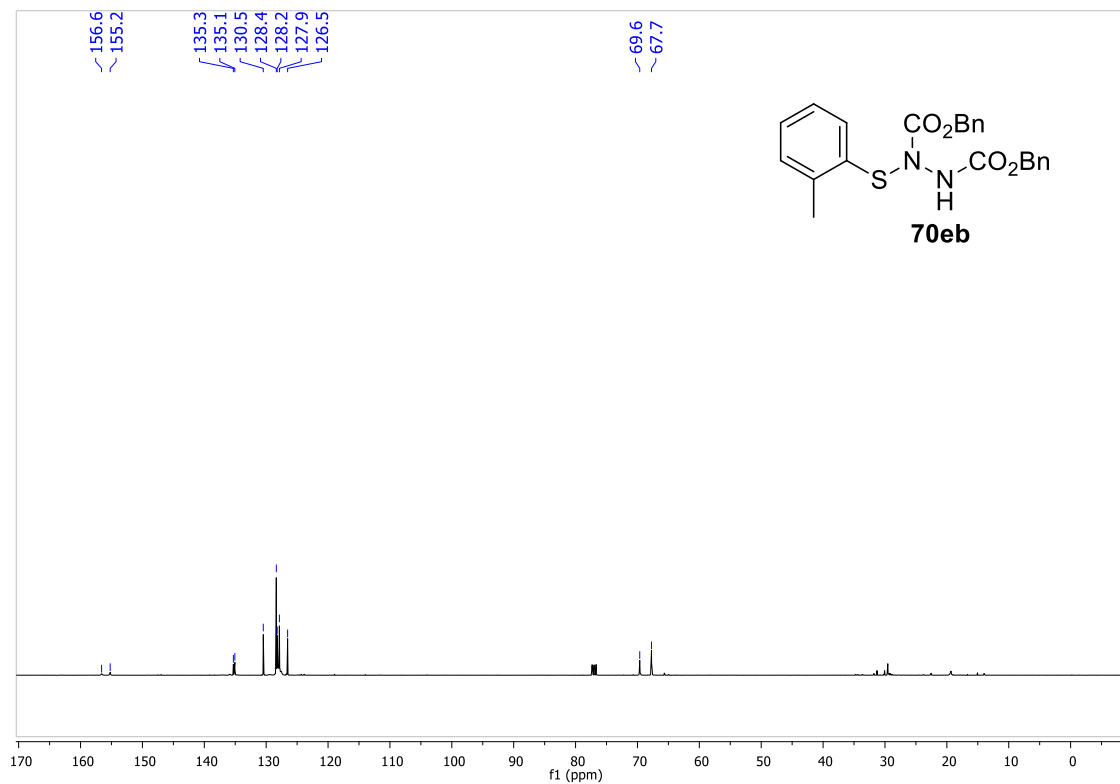


Figura A26. Espectro de ¹³C RMN de **70eb** em CDCl₃ (100 MHz)

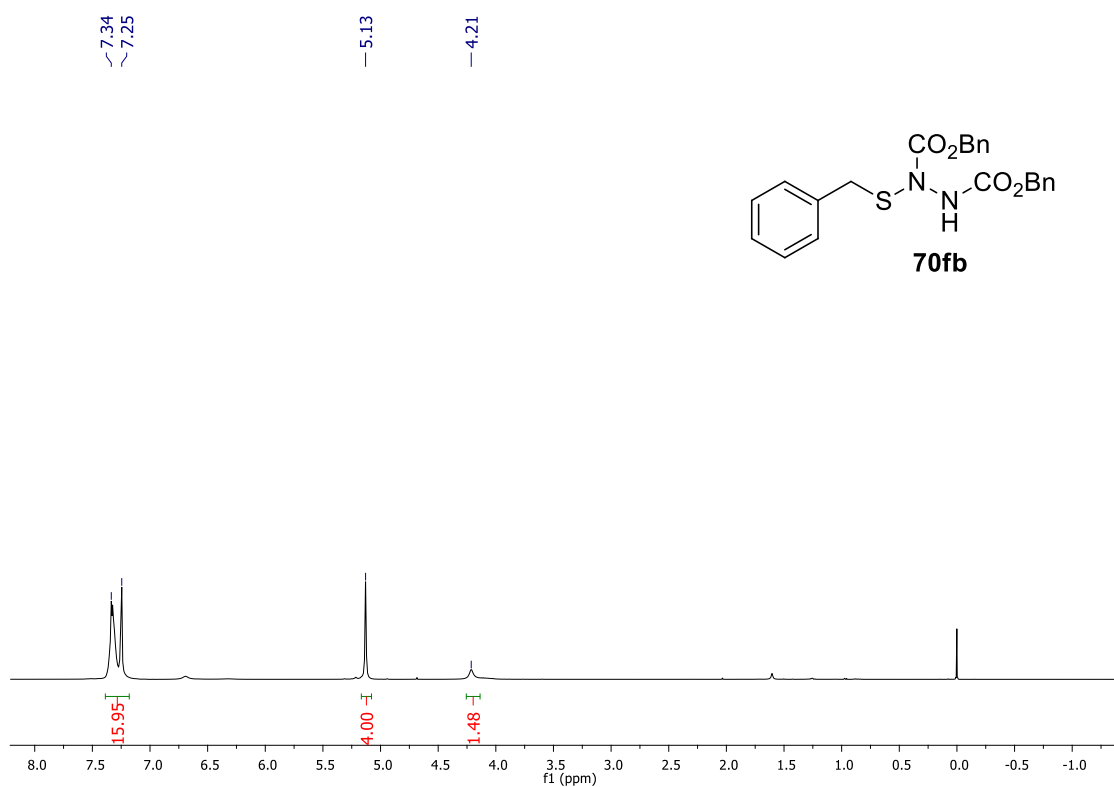


Figura A27. Espectro de ^1H RMN de **70fb** em CDCl_3 (400 MHz)

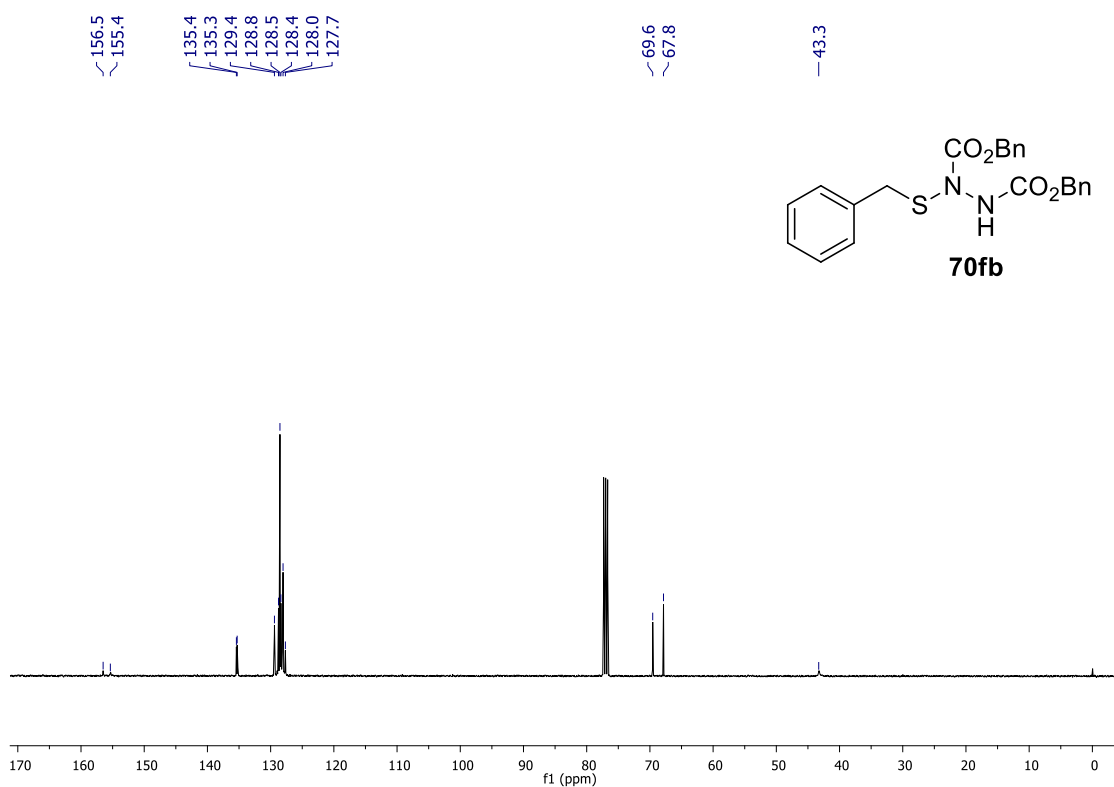


Figura A28. Espectro de ^{13}C RMN de **70fb** em CDCl_3 (100 MHz)

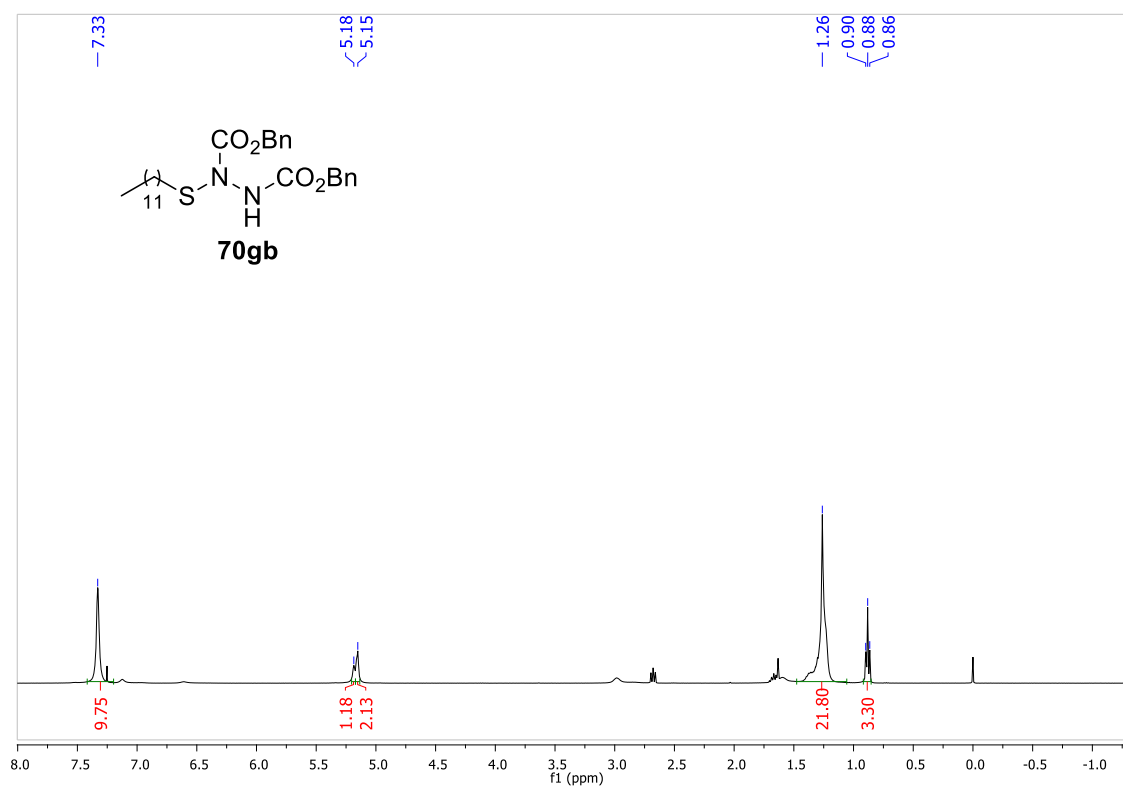


Figura A29. Espectro de ¹H RMN de **70gb** em CDCl₃ (400 MHz)

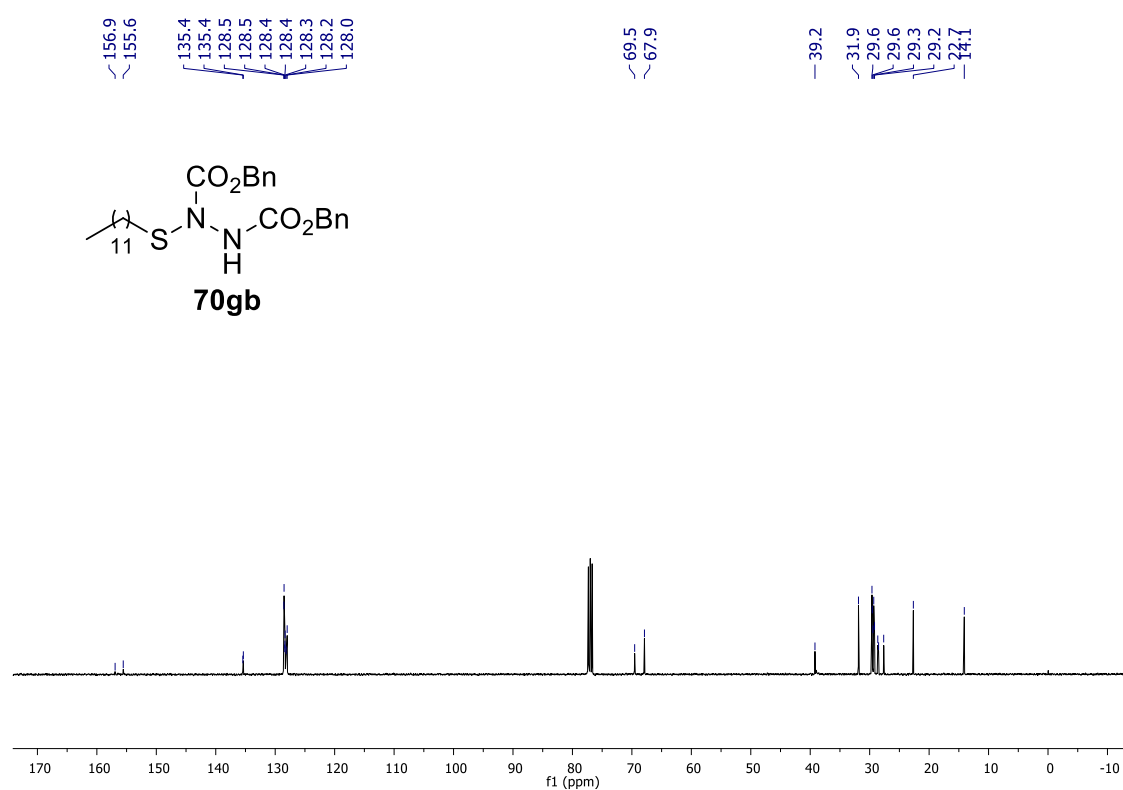


Figura A30. Espectro de ¹³C RMN de **70gb** em CDCl₃ (100 MHz)

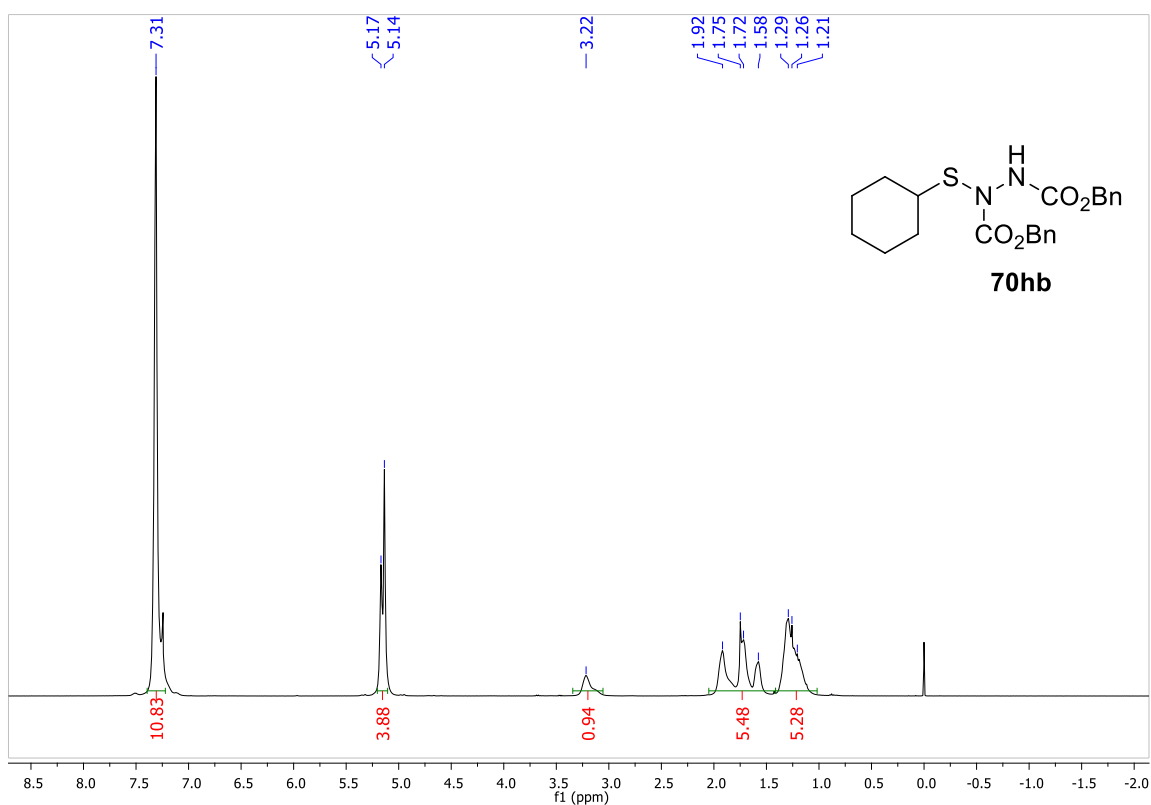


Figura A31. Espectro de ¹H RMN de **70hb** em CDCl₃ (400 MHz)

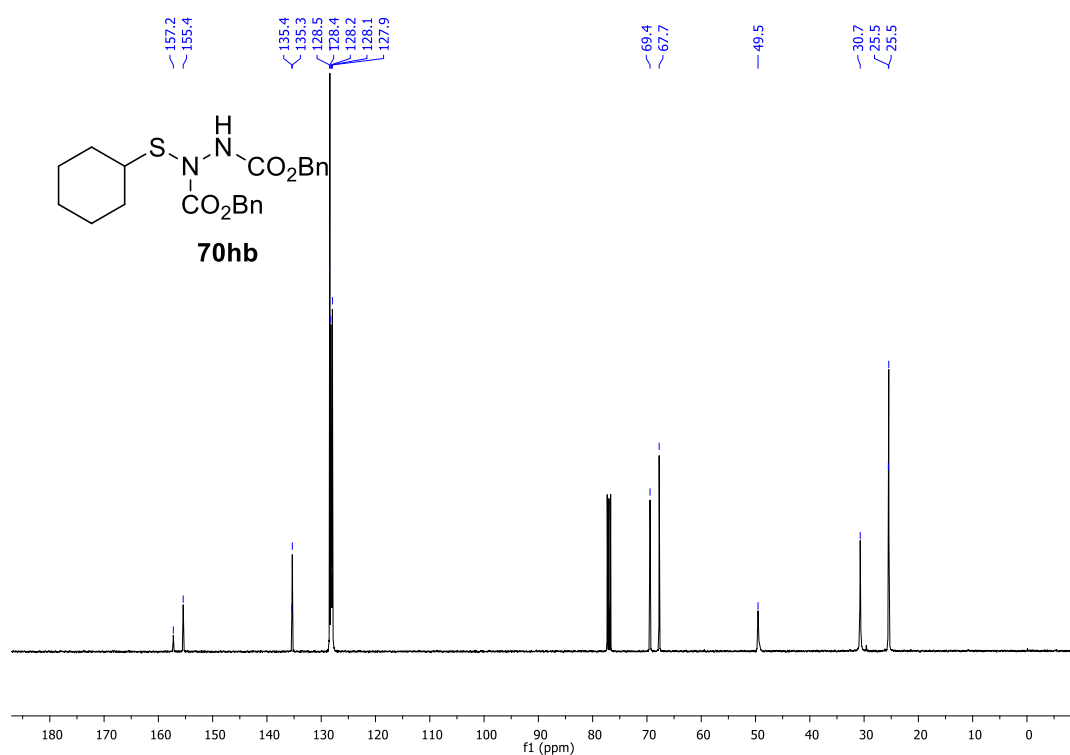


Figura A32. Espectro de ¹³C RMN de **70hb** em CDCl₃ (100 MHz)

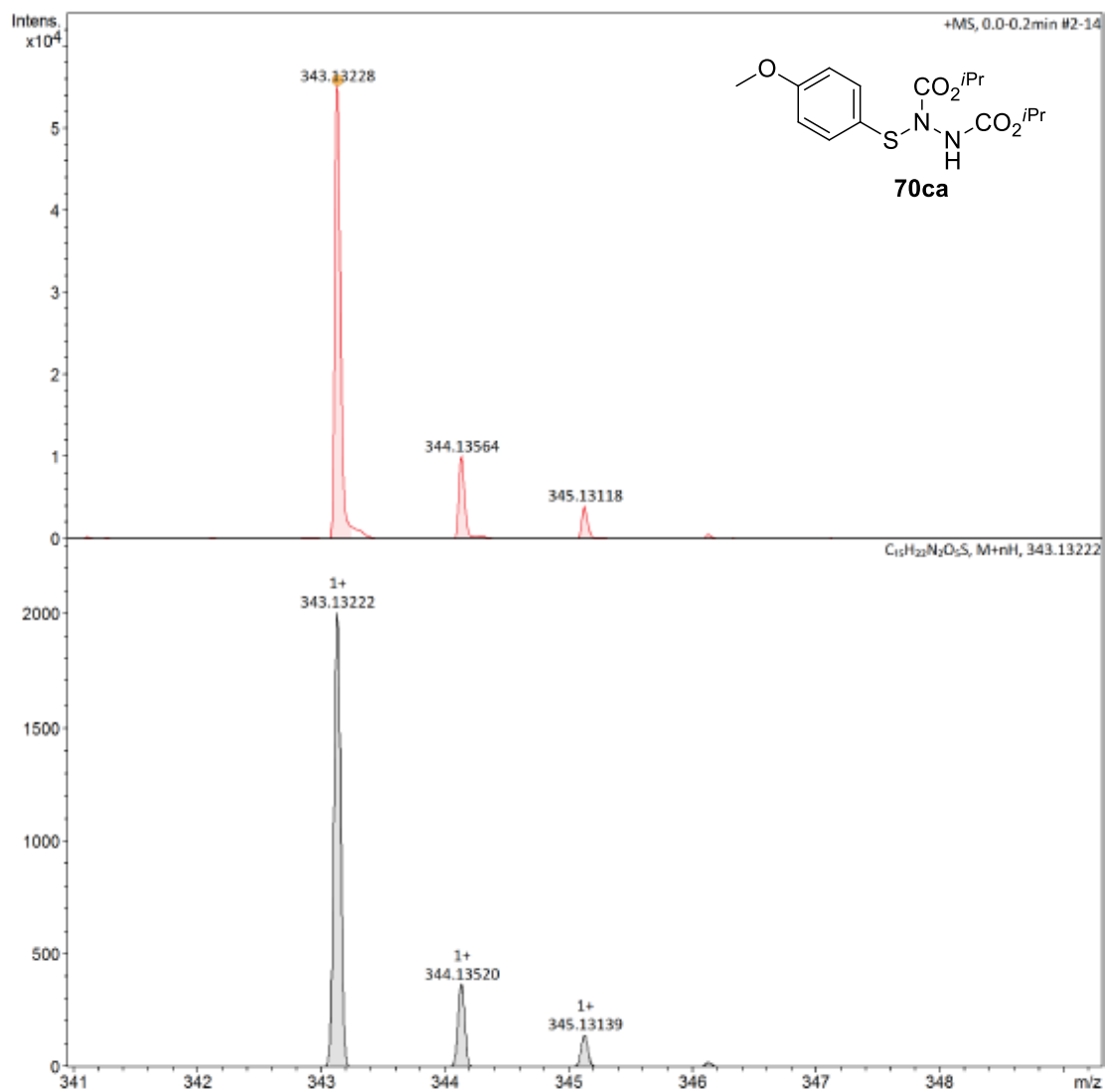


Figura A33. Espectro de HRMS (ESI) **70ca**

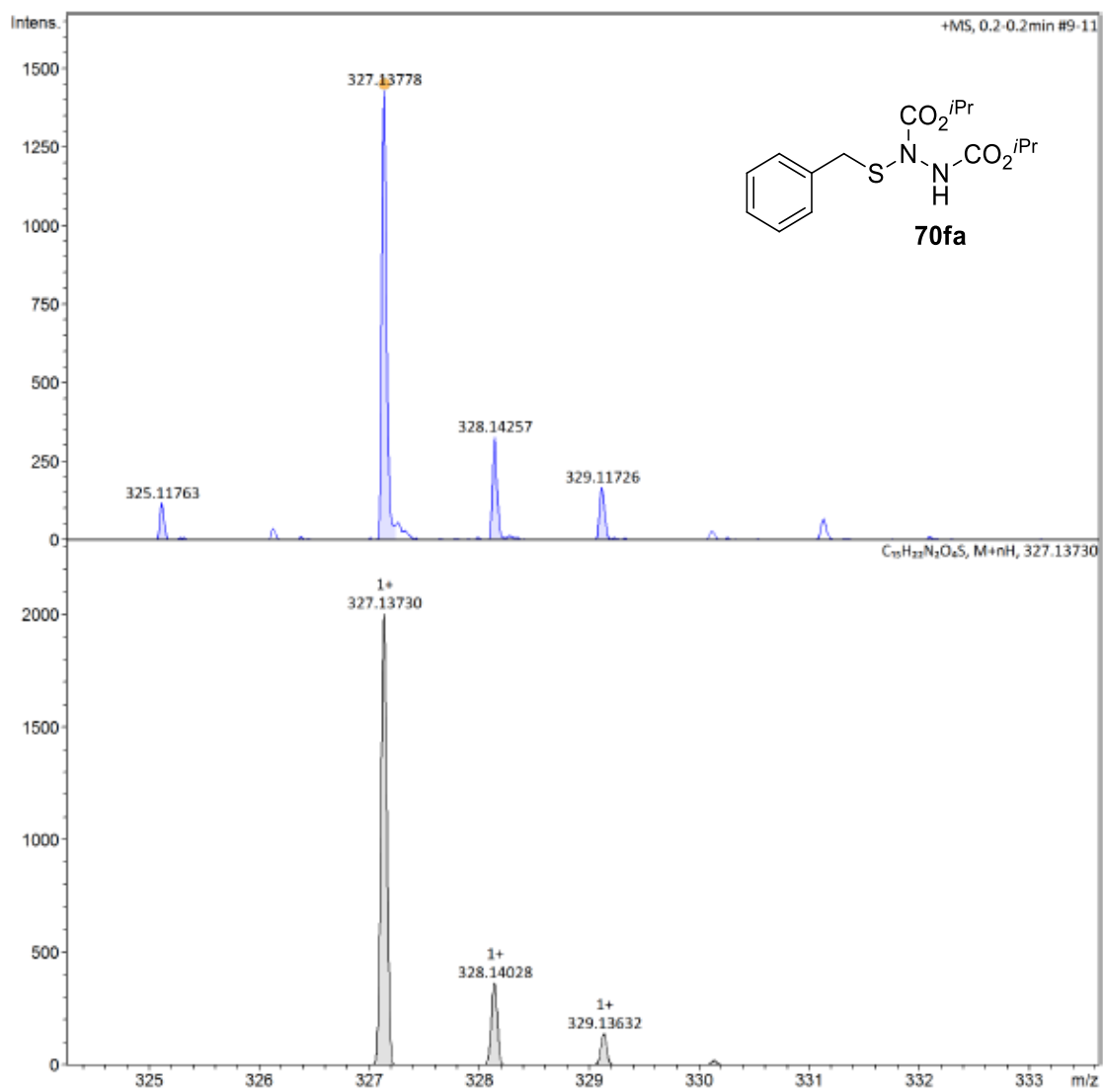


Figura A34. Espectro de HRMS (ESI) **70fa**

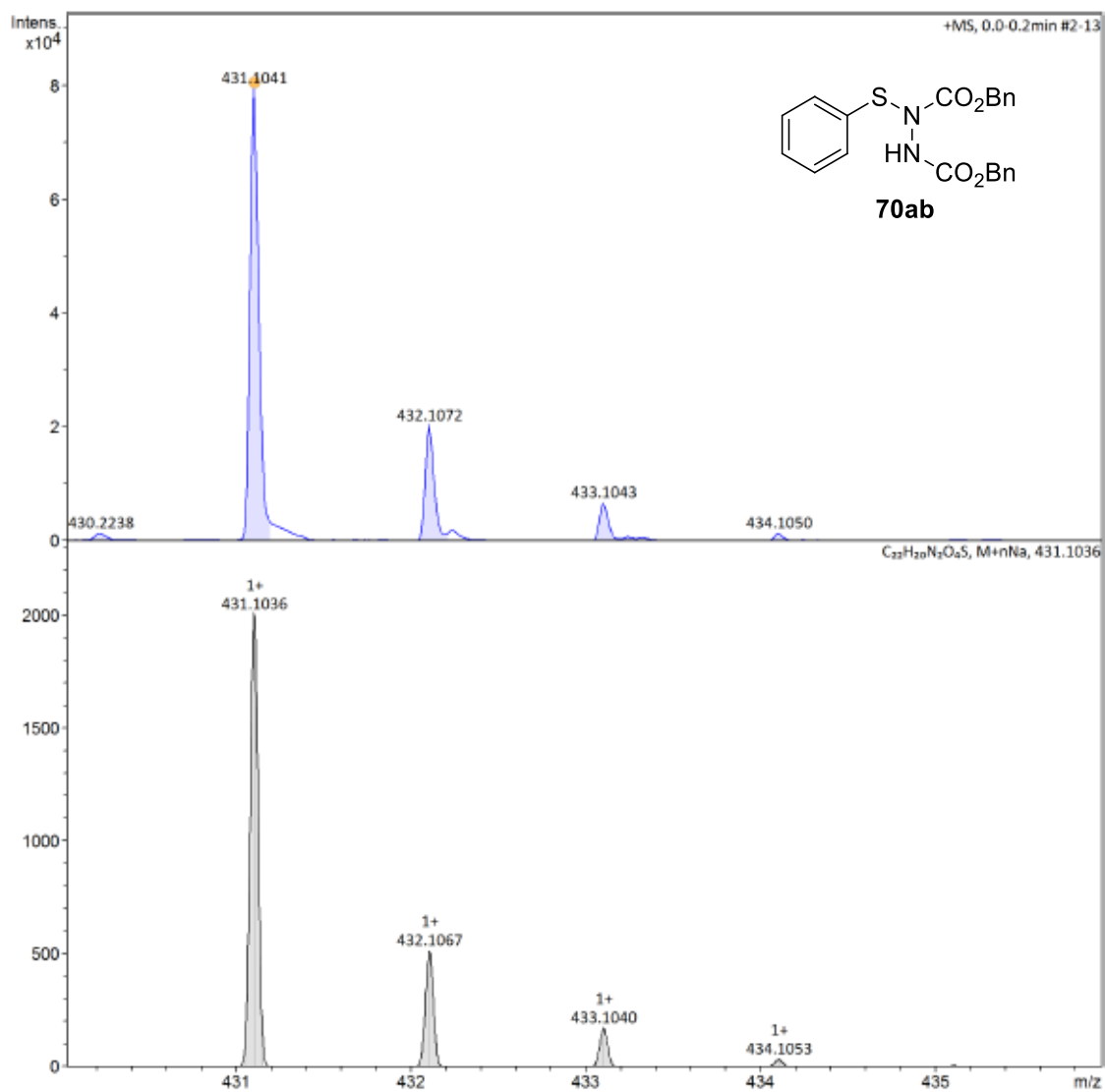


Figura A35. Espectro de HRMS (ESI) **70ab**

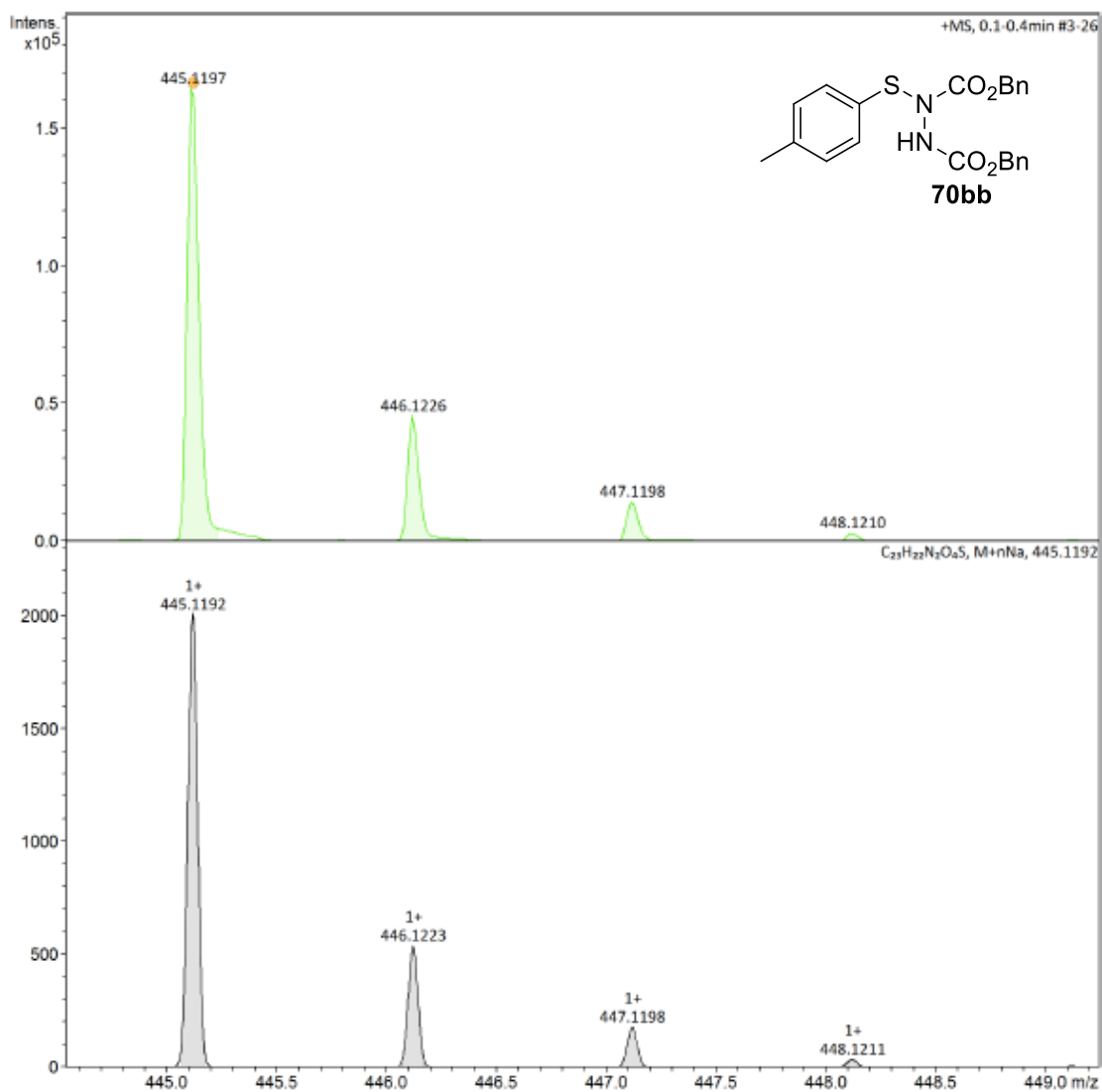


Figura A36. Espectro de HRMS (ESI) **70bb**

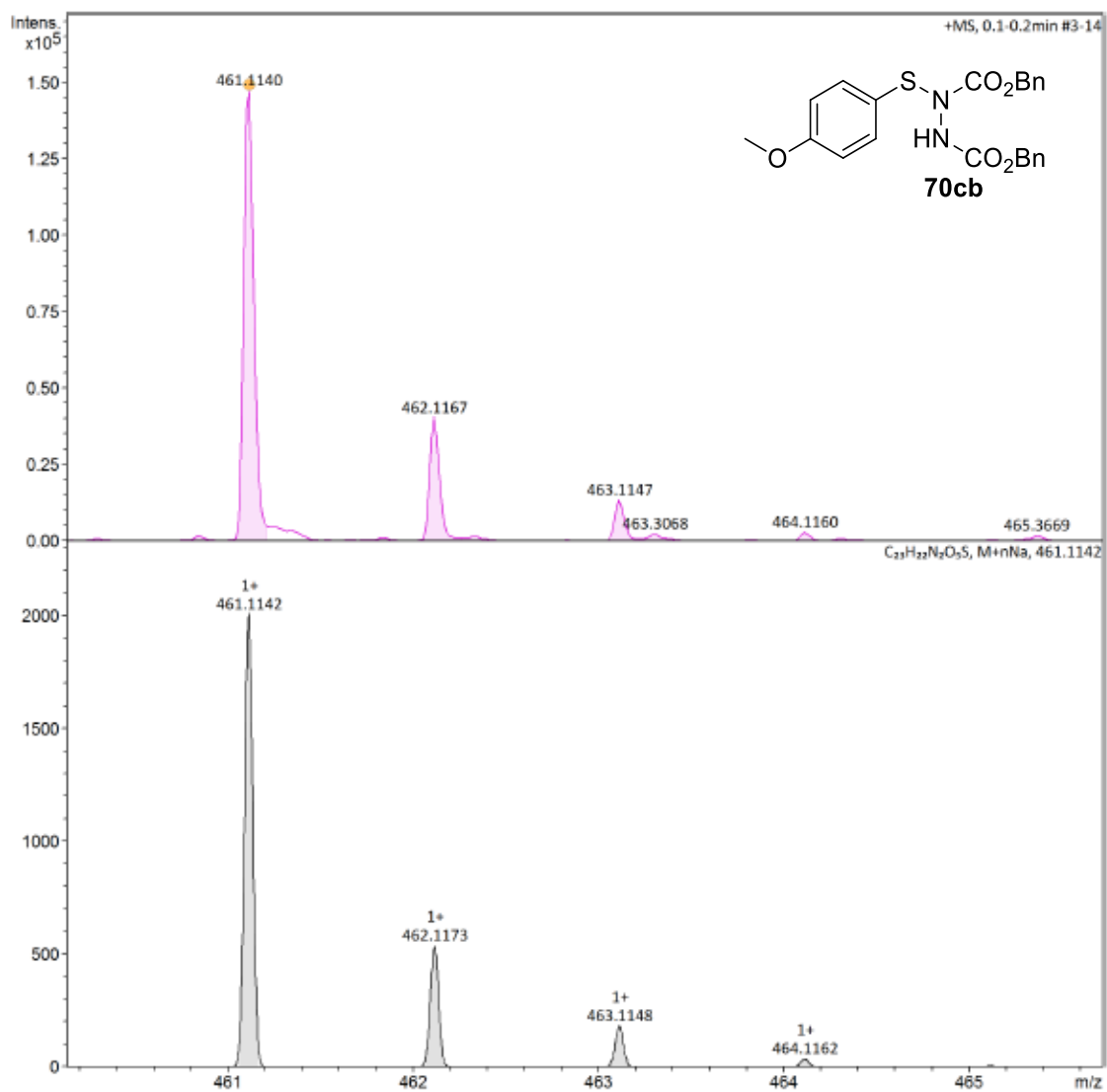


Figura A37. Espectro de HRMS (ESI) **70cb**

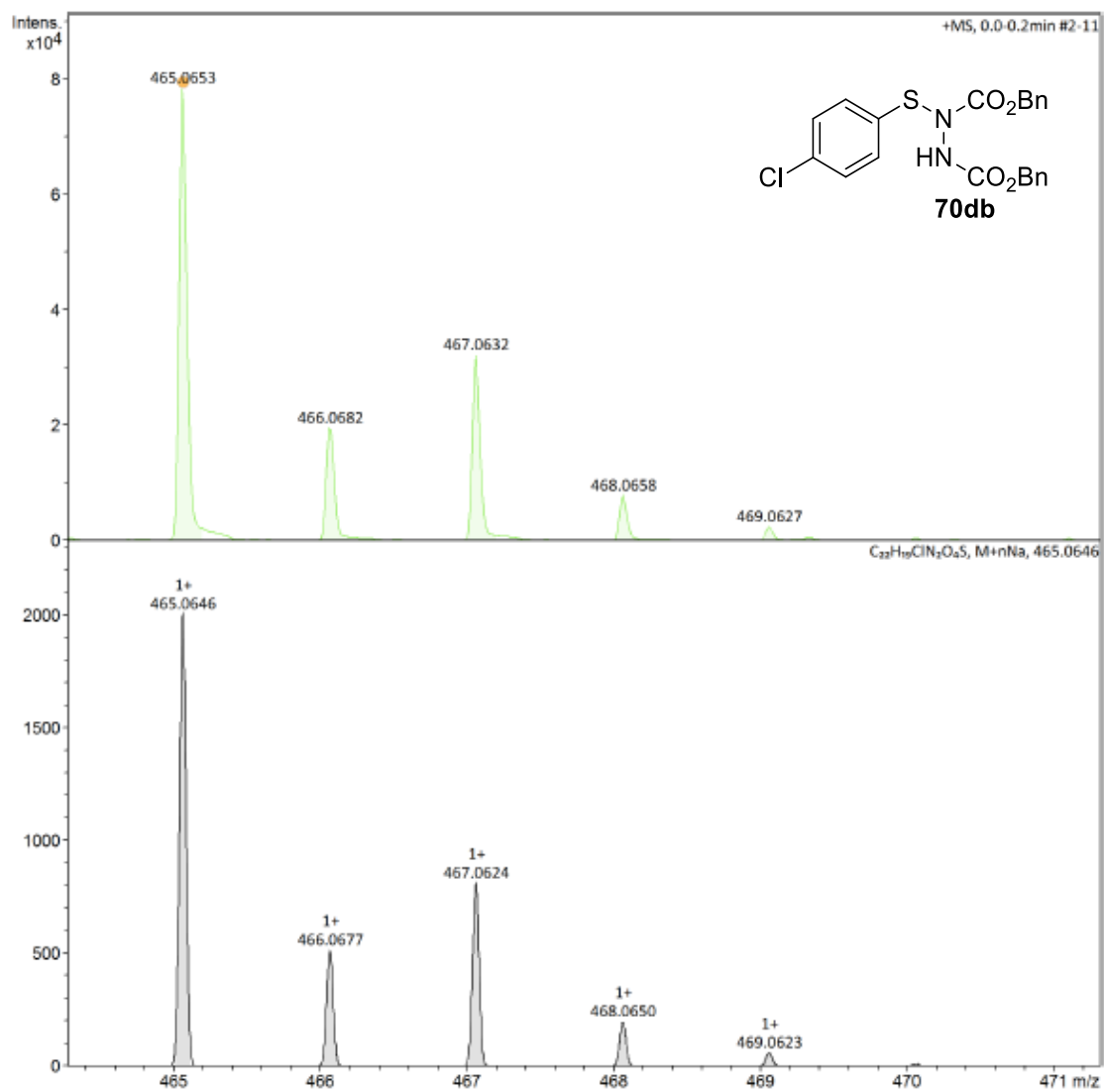


Figura A38. Espectro de HRMS (ESI) **70db**

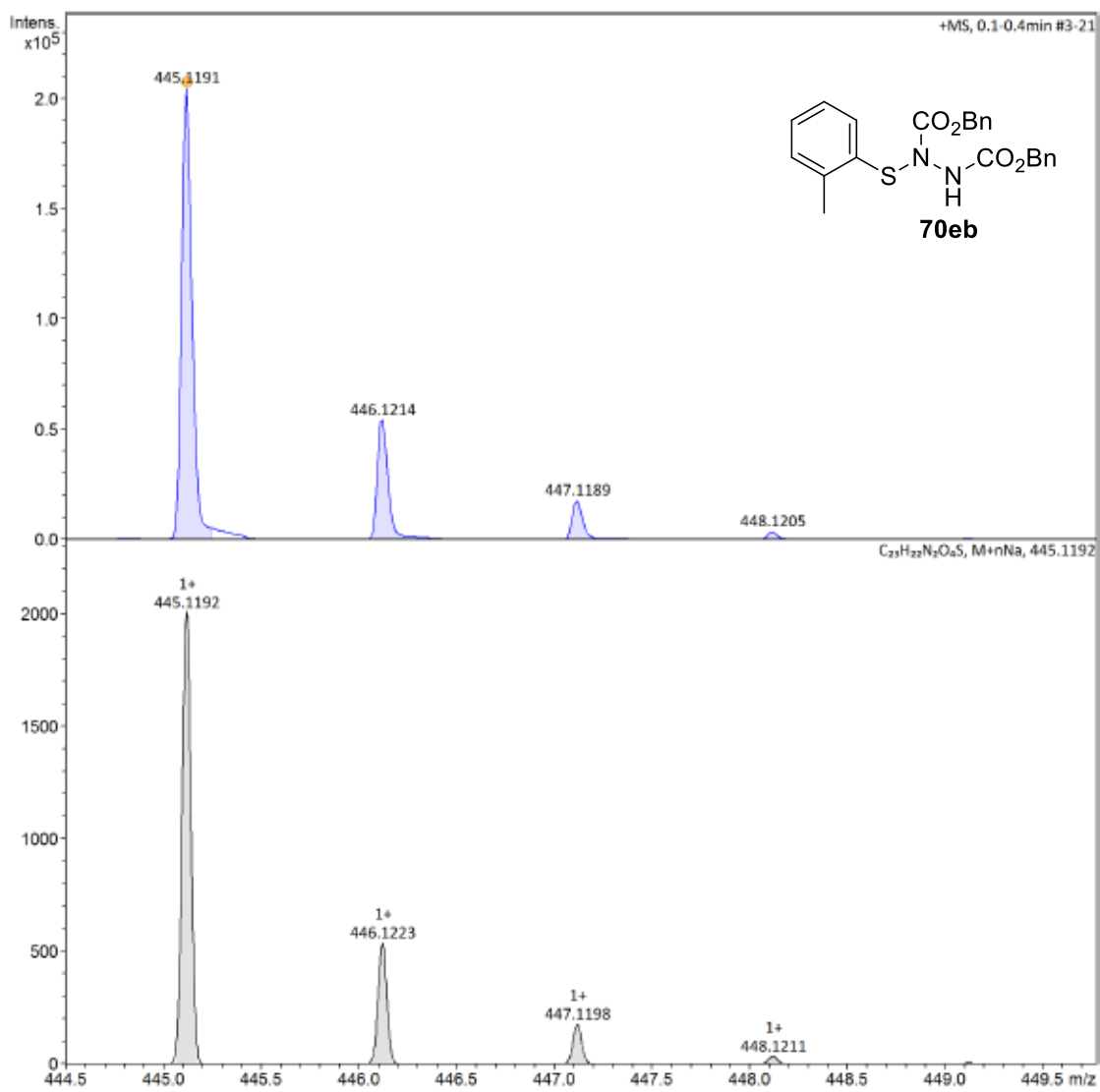


Figura A39. Espectro de HRMS (ESI) **70eb**