



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

**Síntese de Tioésteres α,β -Insaturados Via Cátions Vinílicos
Estabilizados por Enxofre**

José Louzinho Lopes

Orientador: Professor Dr. Diogo S. Lüdtkke

Porto Alegre, dezembro de 2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

José Louzinho Lopes

**Síntese de Tioésteres α,β -Insaturados Via Cátions Vinílicos
Estabilizados por Enxofre**

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Doutor em Química

Professor Dr. Diogo Seibert Lüdtke

Orientador

Porto Alegre, dezembro de 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Lopes, José Louzinho
Síntese de Tioésteres α,β -Insaturados Via Cátions
Vinílicos Estabilizados por Enxofre / José Louzinho
Lopes. -- 2023.
237 f.
Orientador: Diogo Seibert Lüdtke.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Instituto de Química, Programa de
Pós-Graduação em Química, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Tioésteres α,β -insaturados. 2. Cátion vinílico.
3. Rearranjo de Meyer-Schuster. I. Lüdtke, Diogo
Seibert, orient. II. Título.

A presente tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre (03/2019) e (11/2023), no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob a orientação do Professor Doutor Diogo Seibert Lüdtkke. A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

José Louzinho Lopes

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke

*Dedico este trabalho com profundo carinho à minha mãe,
Emília Pinto, e ao meu falecido saudoso pai, cujos ensinamentos,
conselhos e amor incondicional não só me guiaram,
mas também me inspiraram a perseguir incansavelmente
os meus sonhos.*

Muito Obrigado por tudo. Amo vocês!

Agradecimentos

Ao professor Diogo Ludtke, primeiramente, por me dar a oportunidade de fazer parte do seu grupo de pesquisa após conhecê-lo no congresso SBQsul, onde tive o privilégio de assistir à sua palestra. Essa experiência serviu como um impulso para o nosso primeiro contato. Hoje estou aqui prestes a me formar e sinto muito orgulho da formação que adquiri nos últimos 4 anos dedicados à intensa pesquisa. É uma verdadeira honra fazer parte do seu grupo de pesquisa e ter recebido orientações criteriosas e valiosos ensinamentos que levarei como referência em minha vida profissional e também social. Muito obrigado.

A Professora Angélica pelos seus valiosos ensinamentos transmitidos, contribuições no desenvolvimento da minha pesquisa. Muito obrigado.

Ao Professor Paulo pelas conversas e pela amizade que tive a oportunidade de vivenciar no laboratório.

Ao professor Francisco, pelos valiosos ensinamentos transmitidos na disciplina de RMN e também pela ajuda concedida na realização do estudo estereoquímico dos meus compostos pela RMN.

Aos membros da banca pelas correções e sugestões que foram de suma importância para enriquecimento desse trabalho.

Aos meus queridos colegas e amigos, Eric e Lucas, pelas valiosas sugestões e discussões durante a realização deste projeto. Em particular, gostaria de agradecer ao Eric pelo apoio constante nos momentos em que mais precisei. Muito obrigado!

Aos meus queridos colegas e amigos, Hamilton e Camila, pela amizade, companhia, sugestões, muito obrigado.

Aos meus queridos colegas do laboratório LAMOCA 306, Natalí, Eduam, Caren, Muso, Douglas, Pedro V., Pedrinho, Bianca, Vic, Marcelo, Nathalia, Manoela, Tarssis, Matias, Maurício e aos demais, obrigado pela amizade e por compartilharem experiências boas.

À minha amada família, especialmente meus filhos Válén, Káren e Diandra, mesmo que estejamos distantes, vocês sempre ocupam um lugar especial no meu coração. Amo vocês!

À minha amada mãe pelos conselhos e amor que me guiaram e motivaram a superar os desafios da vida.

Aos meus queridos amigos, gostaria de expressar todo o meu apreço à Joca Manuel pela amizade sincera e, especialmente, à Márcia Cardoso pelo companheirismo constante.

À UFRGS, Instituto de Química, Programa de Pós-Graduação em Química, LAMOCA, seu corpo docente, direção e administração.

À CAPES pela bolsa e auxílio financeiro concedido, muito obrigado.

Resumo

Nos últimos anos, a química de carbocátion vinílico estabilizado por heteroátomo tem se destacado na área de síntese orgânica. Em especial o intermediário cetenimínio tem recebido atenção especial devido à sua capacidade reativa frente a diversas espécies nucleofílicas, na qual permite obter produtos altamente funcionalizados. No entanto, pesquisas recentes mostraram que a formação do intermediário carbocátion vinílico / cetenotônio também ocorre com calcogenoacetilenos. Nesse contexto, este trabalho tem como objetivo desenvolver metodologias sintéticas que permitam explorar a reatividade dos tioalcinos e convertê-los em tioésteres α , β -insaturados através da geração de cátions vinílicos estabilizados por enxofre. Inicialmente, foram preparados 40 exemplos de tioalcinos propargílicos com rendimentos variando entre 21% e 90%. A partir dos tioalcinos propargílicos, utilizando 5 mol% de catalisador de Ag (I), 1,5 equivalente de N-iodosuccinimida (NIS) como espécie eletrofílica de iodo, em acetonitrila, à temperatura ambiente, alcançamos um total de 36 exemplos de tioésteres α -iodo, α,β -insaturados em rendimentos que variam de 35 % a 95 % e uma alta regio e químio-estereosseletividade. Nossa abordagem consiste em ativar tanto o sistema- π quanto NIS pela Ag(I) alquinofílico, levando eventualmente a um intermediário cátion/cetenotônio estabilizado por enxofre. Esse intermediário é capturado intramolecularmente para produzir um oxeteno, que então prontamente passa por decomposição para fornecer o tioéster α , β -insaturado através do rearranjo de Meyer-Schuster. É importante destacar a reatividade dos tioalcinos propargílicos não-simétricos, que em muitos casos proporcionaram produto com configuração Z, como revelado pela técnica Hsqmbc. A utilidade sintética dos tioésteres α -iodo- α,β -insaturados foi comprovada por meio de reações de acoplamento de Sonogashira e Suzuki, que proporcionaram os respectivos produtos com rendimentos de 74% a 85%. Contudo, os resultados obtidos representam um avanço significativo para a química dos compostos orgânicos contendo enxofre, uma vez que eles podem ser facilmente funcionalizados para obtenção de novos derivados organossulfurados.

Palavra chave: Tioésteres α,β -insaturados, Cátion vinílico, Rearranjo de Meyer-Schuster.

Abstract

In recent years, the chemistry of heteroatom-stabilized vinyl cations has come to the forefront in the field of organic synthesis. Particularly, the intermediate keteniminium has received special attention due to its reactivity towards various nucleophilic species, enabling the synthesis of highly functionalized products. However, recent research has shown that the formation of vinyl cation/ketenethionium intermediates also occurs with chalcogenalkynes. In this context, this work aims to develop synthetic methodologies that explore the reactivity of thioalkynes and convert them into α , β -unsaturated thioesters through the generation of sulfur-stabilized vinyl cations. Initially, 40 examples of propargylic thioalkynes were prepared with yields ranging from 21% to 90%. From these propargylic thioalkynes, using 5 mol% of Ag(I) catalyst, 1.5 equivalents of *N*-iodosuccinimide (NIS) as the electrophilic iodine source, in acetonitrile at room temperature, a total of 36 examples of α -iodo, α , β -unsaturated thioesters were obtained in yields ranging from 35% to 95%, with high chemo and regio-stereoselectivity. Our approach involves activating both the π -system and NIS through alkynophilic Ag(I), eventually leading to a sulfur-stabilized cation/ketenethionium intermediate. This intermediate is intramolecularly captured to produce an oxetene, which then promptly undergoes decomposition to provide the α , β -unsaturated thioester through the Meyer-Schuster type rearrangement. It is noteworthy to highlight the reactivity of asymmetric propargylic thioalkynes, which in many cases provided products with *Z* configuration, as revealed by the Hsqmbc technique. The synthetic utility of α -iodo- α , β -unsaturated thioesters was confirmed through Sonogashira and Suzuki coupling reactions, providing the respective products with yields of 74 % to 85 %. However, the obtained results represent a significant advancement in the chemistry of sulfur-containing organic compounds, as they can be easily functionalized to obtain new organosulfur derivatives.

Keywords: α , β -unsaturated thioesters, vinyl cation, Meyer-Schuster rearrangement.

Lista de Esquemas

Esquema 1. Ativação de inamidas com ácido trifílico.....	22
Esquema 2. Utilização de íons cetenimínio como intermediários de reação.....	22
Esquema 3. Síntese de amidas α -ariladas a partir de inamidas.....	23
Esquema 4. Síntese estereosseletiva de enamidas via pré-ativação de inamidas.....	23
Esquema 5. Reações clássicas para formação do carbocátion sp^2	26
Esquema 6. Primeiro cátion vinílico proposto por Jacobs e Searles.....	27
Esquema 7. Primeiro estudo cinético de reação de solvólise por Grob.....	28
Esquema 8. Visão geral dos carbocátions vinílicos.....	29
Esquema 9. Reação de inserção da ligação $C(sp^2)$ -H em cátion.....	31
Esquema 10. Reação de inserção da ligação $C(sp^3)$ -H em cátion vinílico por Nelson.....	33
Esquema 11. Reação de inserção da ligação $C(sp^2)$ -H em cátion vinílico por Nelson...34	
Esquema 12. Evidência experimental de formação decarbocátion vinílico a partir de alcino.....	36
Esquema 13. Problemas de regioseletividade em adição eletrofílica à alcinos não ativados.....	36
Esquema 14. Reação de alcinos com sulfóxidos catalisada por TfOH.....	38
Esquema 15. Reação de hidroboração em alcinos catalisada por $(B(C_6F_5)_3)$	39
Esquema 16. Reatividade dos alcinos ativados por heteroátomos.....	40
Esquema 17. Reação de síntese regioseletiva de enamidas com organozinco catalisada por TfOH.	42-43
Esquema 18. Reação dos tioalcinos com arenos catalisada por Au (I).....	45
Esquema 19. Reação de arilação de tioalcinos catalisado por Tf_2NH	46
Esquema 20. Reação de tioalcinos com compostos carbonílicos ativado por BF_3	51
Esquema 21. Mecanismo para reação de tioalcinos com compostos carbonílicos catalisada por BF_3	52
Esquema 22. Reação de tioalcinos com epóxido catalisado por $AgBF_4$	53
Esquema 23. Reação de tioalcinos com acilnitrilas catalisada por $Sc(OTf)_3$	54
Esquema 24. Tiocarbonilação de alcino com tiol catalisada por Pt (0).....	55
Esquema 25. Hidrotiocarbonilação regioseletiva de alcinos controlada por ligante, sob catálise de Pd (0).....	57

Esquema 26. Mecanismo para hidrotiocarbonilação de alcinos catalisado por Pd	58
Esquema 27. Hidrotiocarbonilação de alcinos com tióis catalisada por Molibdênio(Mo).	59
Esquema 28. Tiocarbonilação de triflatos de vinila com cloretos de sulfonila aromáticos catalisada por Ni (II).....	61
Esquema 29. Reação de tiocarbonilação e hidrotiocarbonilação catalisada por Pd.	63
Esquema 30. Reação de tioacilação de triflatos vinílicos com tioésteres catalisada por Ni (0).....	64
Esquema 31. Proposta do mecanismo de tioacilação de triflatos vinílicos catalisada por Ni.....	65
Esquema 32. Reação de tioacilação de triflatos vinílicos com tioformiatos de arila catalisada por Pd (0).....	66
Esquema 33. Reação de HWE para sintetizar tioésteres α,β -insaturados.....	67
Esquema 34. Reação de HWE para sintetizar tioésteres α,β insaturados.....	68
Esquema 35. Reação de ácido malônico tioéster com aldeído catalisada por trifluoroacetato de benzilamônio.....	70
Esquema 36. Mecanismo clássico de rearranjo de Meyer-Schuster.....	71
Esquema 37: Reação para síntese de tioésteres α,β -insaturados mediante RMS.....	72
Esquema 38. Reação para síntese de tio ésteres α -selanil- α,β -insaturados via cátion vinílico.....	73
Esquema 39. Reação de ciclização de tioésteres α,β -insaturados catalisada por aminotiourea.....	75
Esquema 40. Reação de borilação descarbonilativa catalisada por ródio (I).....	77
Esquema 41. Síntese de tioalcinos propargílicos usando <i>n</i> -BuLi com enxofre e haleto de alquila.....	81
Esquema 42. Ciclo catalítico para formação dos tioalcinos catalisada por CuI.....	82

Esquema 43. Síntese de tioalcinos propargílicos usando <i>n</i> -BuLi com enxofre e haleto de alquila.....	83
Esquema 44. Proposta do mecanismo reacional de reação de retro-Favorskii.....	83
Esquema 45. Síntese de tioalcinos propargílicos usando <i>n</i> -BuLi como base e cetonas como eletrófilos.....	84
Esquema 46. Síntese de tioalcinos propargílicos usando <i>n</i> -BuLi como base e aldeídos como eletrófilos.....	85
Esquema 47. Formação de produto lateral.....	88
Esquema 48. Escopo de síntese de tioésteres tetrassubstituídos α,β -insaturados.....	96
Esquema 49. Escopo de síntese de tioésteres trissubstituídos α,β -insaturados.....	97
Esquema 50. Variação do escopo de olefinas tetrassubstituídas não-simétricas.....	98
Esquema 51. Produtos tioésteres α - <i>iodo</i> , α,β -insaturados impuros.....	99
Esquema 52. Proposta de mecanismo reacional.....	103
Esquema 53. Efeito do grupo substituinte na seletividade.....	105
Esquema 54. Utilização de tioésteres α - <i>iodo</i> - α , β -insaturados em reações de acoplamento.....	106

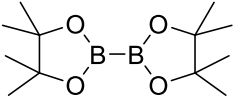

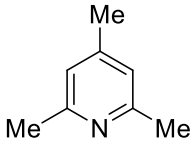
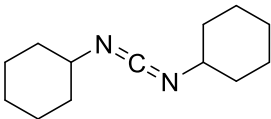
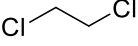
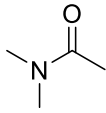
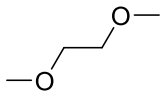
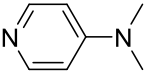
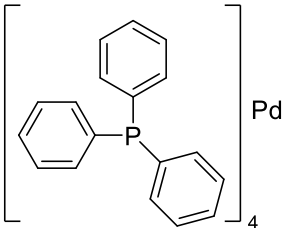
Lista de Figuras

Figura 1. Formação de íons cetenimínio a partir de amidas e inamidas.....	21
Figura 2. Estabilização de cátions vinílicos por átomos de N, Se e S.....	24
Figura 3. Diagrama de energia: Reação S_N1 via cátion tricoordenado (a) ou cátion vinílico (b).....	30
Figura 4. Perfil de reação para a formação de acetal N,O-ceteno a partir de inamida e TfOH.....	41
Figura 5. Representação da interação orbitalar entre átomo de S e grupo C=O em tioésteres α, β -insaturados.....	48
Figura 6. Diversas estratégias de síntese e aplicação dos tioésteres α, β -insaturados.....	49
Figura 7. Proposta mecanística de síntese de tioésteres α -selanil- α, β -insaturados	74
Figura 8. Estratégia sintética de tioésteres α, β -insaturados.....	78
Figura 9. Espectro de RMN de 1H do composto 329 em $CDCl_3$, 400 MHz	86
Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 329 em $CDCl_3$, 100 MHz.....	87
Figura 11. Espectro de RMN de 1H da mistura (produto 363 e impureza).....	91
Figura 12. Espectro de RMN 1H do composto 363 em $CDCl_3$, 400 MHz.....	94
Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C do produto 363 em $CDCl_3$, 100 MHz.....	95
Figura 14. Espectro de RMN de 1H do produto 391 em $CDCl_3$, 400 MHz.....	100
Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C do produto 391 em $CDCl_3$, 100 MHz.....	101
Figura 16. Espectro RMN 2D-HSQMBC do composto 391 ($CDCl_3$, 400 MHz).....	102
Figura 17. Correlação dos isômeros <i>Z</i> e <i>E</i> determinada por RMN 2D-HSQMBC ($CDCl_3$, 400 MHz).....	103

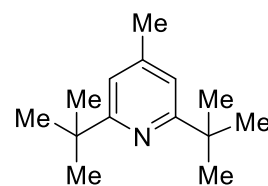
Lista de Tabelas

Tabela 1. Otimização das condições de reação usando espécies eletrofílicas de iodo.....	90
Tabela 2. Reação de otimização usando metais de transição.....	93

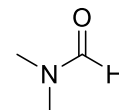
Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos

MeCN-	Acetonitrila	$\text{H}_3\text{C}\text{---}\equiv\text{N}$
(Bpin) ₂	Bispinacolato de diboro	
COD -	1,5-ciclooctadieno	
Colidina-	2,4,6-trimetilpiridina	
DCC	Deciclohexilcarbodiimida	
DCE-	Dicloroetano	
DMA	Dimetilacetamida	
DCM-	Diclorometano	CH_2Cl_2
DME-	Dimetoxietano	
DMAP	<i>N,N</i> -dimetil-4-aminopiridina	
Pd(PPh ₃) ₄ -	Tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0)	

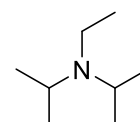
DTBMP- 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina



DMF- *N,N*-dimetilformamida



DIPEA *N,N*-di-isopropiletilamina



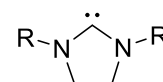
DMSO- Dimetilsulfóxido



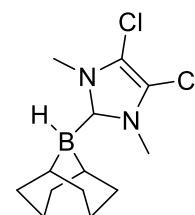
THF Tetrahidrofurano



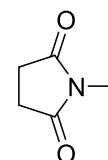
NHC- Carbeno *N*-heterocíclico



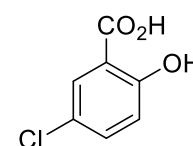
NHC-9-BBN(H)- Carbeno *N*-heterocíclico-9-borabicyclo-(3,3,1)-nonano



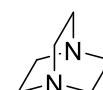
NIS- *N*-iodo-succinimida

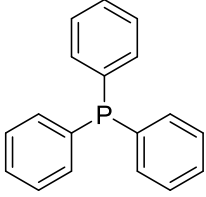
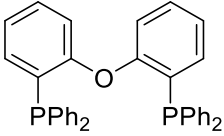
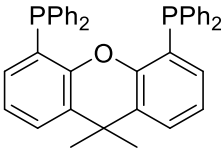
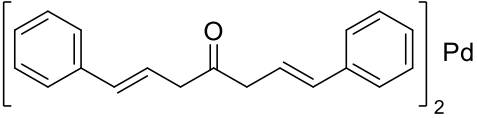
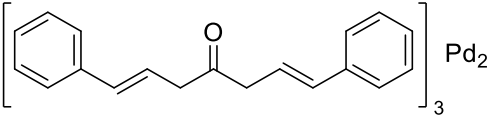
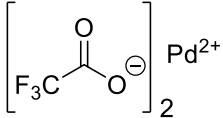
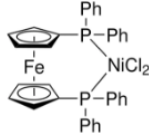
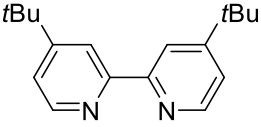
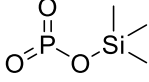


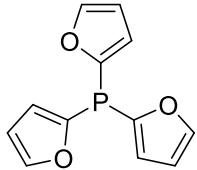
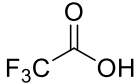
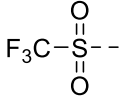
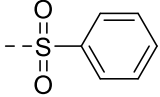
5-Cl-BSA Ácido 5-clorossalicílico



DABCO Diazobicyclo [2,2,2]octano



PPh ₃	Trifenilfosfônio	
DPEphos	Bis(2-difenilfosfinofenil) éter	
Xantphos	(9,9-Dimetil-9H - xanteno-4,5-diil) bis(difenilfosfano)	
Pd(dba) ₂ - paládio (0)	Bis(dibenzilidenoacetona)	
Pd ₂ (dba) ₃ - paládio (0)	Tris(dibenzilidenoacetona)	
Pd(TFA) ₂	Trifluoroacetato de paládio (II)	
Ni(dppf)Cl ₂ - ferroceno]	Dicloreto 1,1'-Bis(difenilfosfina) ferroceno]	
dtbbpy	4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridina	
PPSE-	Ácido polifosfórico trimetilsilil éster	

TFP	Tris(2-furil)fosfina	
TFA	Ácido trifluoroacético	
Tf	Trifluorometanossulfonila	
Ts	Tosila	
DFT-	Teoria da Densidade Funcional	
°C-	Graus Celsius	
t.a.-	Temperatura ambiente	
CCD-	Cromatografia em camada delgada	
IV	Infravermelho	
ppm-	Partes por milhão	
RMN	Ressonância Magnética Nuclear	
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons	
HSQMBC	Heteronuclear single quantum multiple bond correlation	
RMS-	Rearranjo de Meyer-Schuster	
NOESY-	Espectroscopia de Efeito Nuclear Overhauser	

Sumário

1	INTRODUÇÃO	21
2	REVISÃO DE LITERATURA	26
2.1	VISÃO GERAL DE CARBOCÁTIONS	26
2.2	CARBOCÁTION VINÍLICO	27
2.2.1	<i>Carbocátion vinílico formado a partir de substratos vinílicos</i>	<i>30</i>
2.2.2	<i>Carbocátion vinílico formado a partir de alcinos</i>	<i>35</i>
2.2.3	<i>Cátions vinílicos estabilizados por heteroátomos</i>	<i>40</i>
2.3	IMPORTÂNCIA DOS TIOÉSTERES A,B-INSATURADOS.....	47
2.4	MÉTODOS DE SÍNTESE DE TIOÉSTERES A,B-INSATURADOS.....	50
2.4.1	<i>Síntese de tioésteres α,β-insaturados a partir de alcinos ou alcenos</i>	<i>50</i>
2.4.2	<i>Síntese de tioésteres α,β-insaturados a partir de derivados de ácidos carboxílicos</i>	<i>66</i>
2.4.3	<i>Síntese de tioésteres α,β-insaturados - rearranjo de Meyer-Schuster</i>	<i>70</i>
2.5	APLICAÇÃO DOS TIOÉSTERES A,B-INSATURADOS	74
2.6	OBJETIVO GERAL	78
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	80
3.1	SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA.....	80
3.1.1	<i>Síntese de tioésteres α-iodo-α,β-insaturados</i>	<i>87</i>
3.1.1.1	Otimização da condição reacional.....	87
3.1.1.2	Análise da estereoquímica dos tioésteres vinílicos trissubstituídos	99
3.1.1.3	Proposta de mecanismo da reação	103
3.1.1.4	Aplicação de tioésteres α -iodo- α,β -insaturados em reações de acoplamento	105
3.2	CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES	107
4	PARTE EXPERIMENTAL	110
5	REFERÊNCIAS	227

Introdução

1 Introdução

A química de (hetero)cumulenos ocupa uma posição importante em síntese orgânica. A presença de duplas ligações acumuladas confere a esses sistemas características estruturais únicas, dotadas de elementos estereoquímicos e reatividade peculiares. Os cetenos são os mais conhecidos dentre os heterocumulenos e são extremamente úteis em reações de cicloadição [2+2] com alcenos, compostos carbonílicos e iminas. Por outro lado, os análogos nitrogenados dos cetenos, os sais de cetenimínio apresentam um padrão de reatividade complementar e sua química é bem menos desenvolvida do que a dos derivados oxigenados. Os dois principais métodos para a geração dos sais de cetenimínio são: (a) mediante a ativação de amidas com anidrido trifílico e (b) através da protonação de inamidas (Figura 1).¹

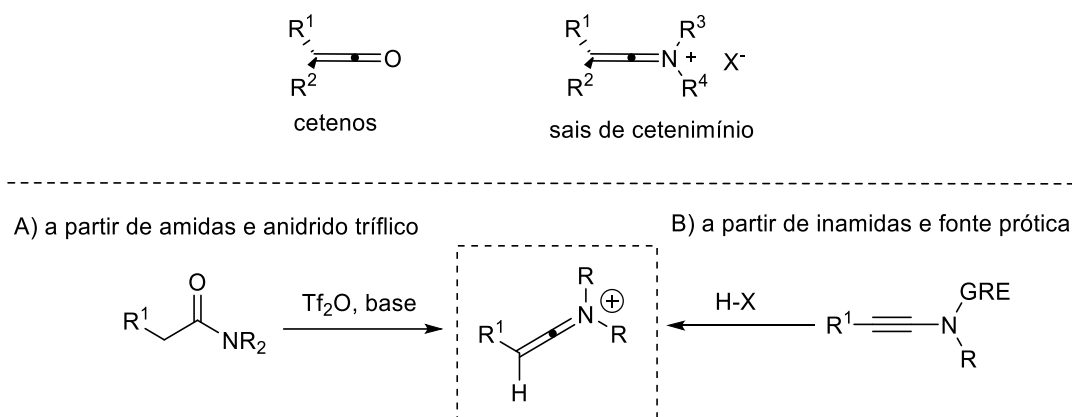
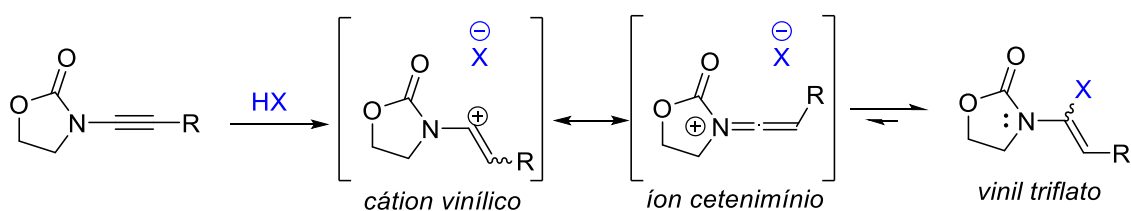


Figura 1. Formação de íons cetenimínio a partir de amidas e inamidas.

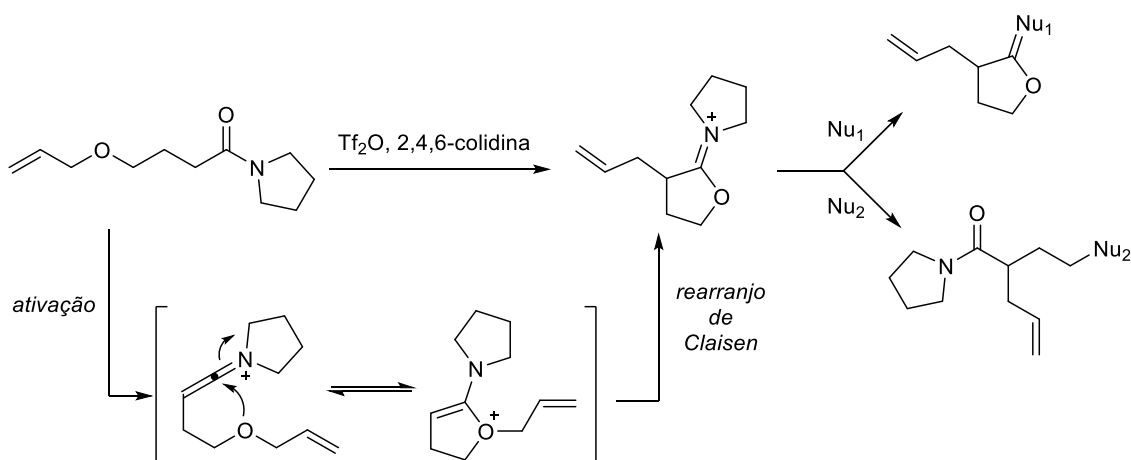
Os sais de cetenimínio são poderosos eletrófilos, sendo o carbono vizinho ao átomo de nitrogênio altamente eletrofílico. Essa grande eletrofilicidade pode ser melhor visualizada através das estruturas de ressonância dos sais de cetenimínio, a qual apresenta um cátion vinílico estabilizado pelo átomo de nitrogênio em um dos contribuintes de ressonância (Esquema 1).

¹ (a) Dekorver, K. A.; Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064. (b) Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840. (c) Evano, G.; Lecomte, M.; Thilmany, P.; Theunissen, C. *Synthesis* **2017**, *49*, 3183.



Esquema 1. Ativação de inamidas com ácido trifílico.

Os principais trabalhos envolvendo sais de cetenimínio estão focados na sua utilização em reações de cicloadição [2+2], em uma clara extensão à química bem estabelecida para cetenos. No entanto, trabalhos mais recentes,² indicam que essas espécies apresentam um potencial muito maior a ser explorado, especialmente em processos que envolvem reações sequenciais e formação de produtos altamente funcionalizados. Por exemplo, a ativação de uma amida com anidrido trifílico, seguida de trapeamento do íon cetenimínio gerado com um oxigênio residente na molécula, seguida de rearranjo de Claisen permitiu a obtenção de uma série de moléculas funcionalizadas de maneira seletiva (Esquema 2).³



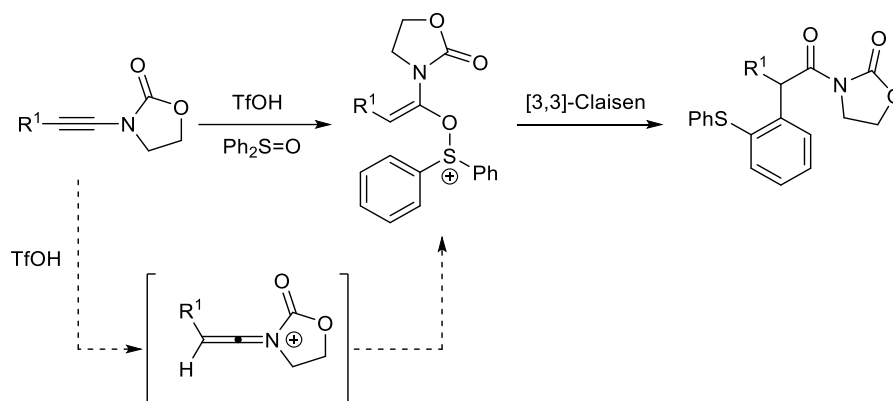
Esquema 2. Utilização de íons cetenimínio como intermediários de reação.

Adicionalmente, a ativação de inamidas também tem se mostrado eficiente para a geração de intermediários cetenimínio. Um exemplo recente envolve a protonação da inamida com ácido trifílico, seguida do ataque intermolecular do intermediário com um

² Para uma revisão sobre o assunto veja: Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide, N. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2224.

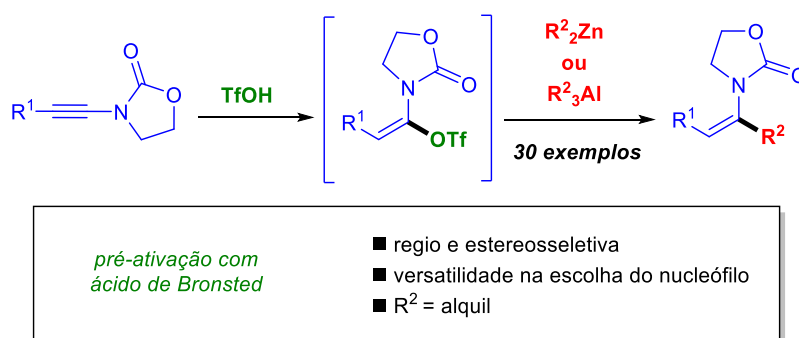
³ (a) Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1583. (b) Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide, N. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4742. (c) Peng, B.; O'Donovan, D. H.; Jurberg, I. D.; Maulide, N. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16292. (d) Valerio, V.; Petkova, D.; Madelaine, C.; Maulide, N. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2606. (e) Peng, B.; Geerdink, D.; Maulide, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14968.

sulfóxido, seguido de rearranjo de Claisen para a formação de amidas α -ariladas (Esquema 3).⁴ A estratégia resulta em produtos de difícil obtenção por outras metodologias e permite ainda o desenvolvimento de versões enantiosseletivas, utilizando sulfóxidos quirais.⁵



Esquema 3. Síntese de amidas α -ariladas a partir de inamidas.

Dentro desse contexto, nosso grupo de pesquisa tem realizados estudos sobre a utilização desse intermediário, tendo resultado recentemente no desenvolvimento de uma reação de ativação de inamidas, seguida de adição de reagentes dialquilzinco e trialquilalumínio, para a síntese estereosseletiva de enamidastrissubstituídas (Esquema 4).⁶



Esquema 4. Síntese estereosseletiva de enamidas via pré-ativação de inamidas.

⁴ Peng, B.; Huang, X.; Xie, L.-G.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8718.

⁵ (a) Kaldre, D.; Klose, I.; Maulide, N. *Science* **2018**, *361*, 664. (b) Kaldre, D.; Maryasin, B.; Kaiser, D.; Gajsek, O.; Gonzalez, L.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2212.

⁶Baldassari, L. L.; de la Torre, A.; Li, J.; Lüdtkke, D. S.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15723.

Baseando-se em estudos anteriores sobre ativação de inamidas em meio ácido, no qual é gerado um íon cetenimínio⁷ que está em ressonância com o respectivo cátion vinílico estabilizado pelo átomo de nitrogênio (Esquema 4), foi analisada a hipótese desse conceito de estabilização ser expandido a outros heteroátomos. Dessa forma, nosso grupo tem estudado a reação de ativação de calcogenoacetilenos, visando analisar o potencial que o átomo de calcogênio apresenta na estabilização de cátions vinílicos, e posterior estudos de sua reatividade (Figura 2).

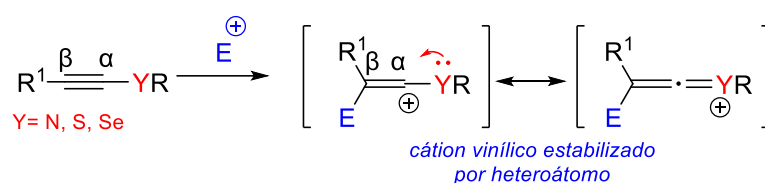


Figura 2. Estabilização de cátions vinílicos por átomos de N, Se e S.

Portanto, com base no sucesso obtido e nosso contínuo interesse em explorar a reatividade dos alcinos ativados por heteroátomos, o presente trabalho de doutorado está focado no desenvolvimento de metodologias sintéticas que possibilitem explorar essa reatividade e transformar tioalcinos em compostos carbonílicos α , β -insaturados via a geração de cátions vinílicos como intermediários-chave.

⁷ (a) Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide, N. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2224 – 2239. (b) Peng, B.; Geerdink, D.; Farès, C.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5462 - 5466.

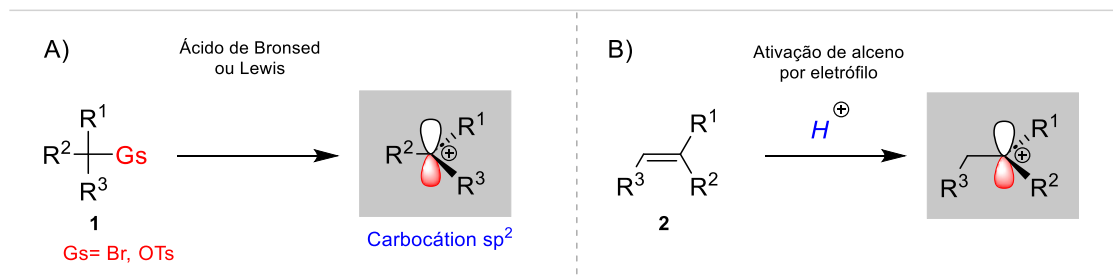
Revisão de Literatura

2 Revisão de Literatura

2.1 Visão geral de Carbocátions

Carbocátions são espécies intermediárias reativas que contém um átomo de carbono com carga positiva. Devido à sua deficiência eletrônica, eles são altamente eletrofílicos e podem reagir até mesmo com nucleófilos fracos. Em geral, os carbocátions podem ser classificados como clássicos ou não-clássicos. Os carbocátions clássicos têm o átomo de carbono catiônico ligado a três (tricoordenado) ou dois (dicoordenado) grupos, enquanto os não-clássicos (tetra-ou pentacoordenado) têm a carga distribuída por três centros unidos.⁸ Os carbocátions tricoordenados possuem um átomo de carbono catiônico com hibridização sp^2 e uma geometria trigonal planar. Essa subclasse de carbocátion tem sido reconhecida há várias décadas como um intermediário extremamente reativo e quimicamente estável, o que lhe confere uma posição importante no campo da síntese orgânica.⁹

Geralmente, os carbocátions do tipo sp^2 ou tricoordenados são formados por meio de duas estratégias: (a) reação de ionização de substratos contendo um grupo de saída (*Gs*) ou (b) mediante uma reação de adição eletrofílica (*AE*) à alcenos (Esquema 5).¹⁰



Esquema 5. Reações clássicas para formação do carbocátion sp^2 .

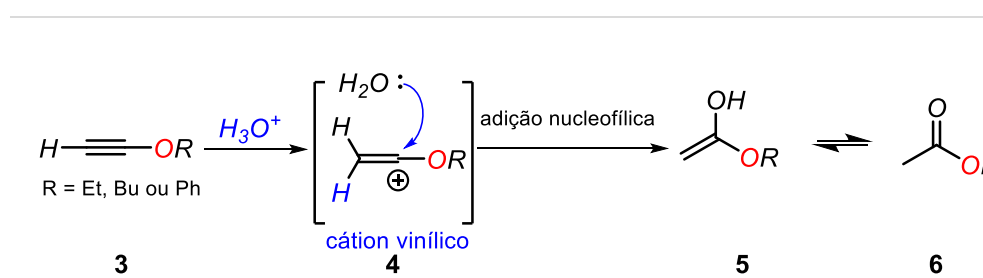
⁸ (a) Olah, G.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 808. (b) Olah, G. A. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 173.

⁹ (a) Wolff, B.; Oestreich, M. *Isr. J. Chem.* **2023**, *63*, e202300027. (b) Naredla, R. R.; Klumpp, D. A. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6905.

¹⁰ (a) Gassman, P. G.; Tidwell, T. T. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 279. (b) Creary, X. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1625. (c) Naredla, R. R.; Klumpp, D. A. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6905. (d) Akiyama, T.; Mori, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277. (e) Hu, X. S.; He, J. X.; Zhang, Y.; Zhou, J.; Yu, J. S. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 2227.

2.2 Carbocátion vinílico

Carbocátions vinílicos, diferentemente dos carbocátions tricoordenados, possuem um átomo de carbono catiônico dicoordenado de hibridização sp e geometria linear (Esquema 8).¹ Devido a sua natureza estrutural e eletrônica, por várias décadas foram consideradas como espécies de energia extremamente alta, pois acreditava-se que a presença de uma carga positiva em um carbono do tipo sp tornava essas espécies extremamente instáveis, por isso dificilmente poderiam ser gerados e reagir com um determinado nucleófilo.¹¹ Relatos iniciais que invocam sobre a sua existência como intermediários reativos surgiram em 1944 com os pesquisadores Jacobs e Searls. Eles descreveram a reação de solvólise que envolve alcóxialcinos terminal **3** e H_2O como reagentes para formação de ésteres, sob catálise de um ácido de Bronsted. Hipoteticamente, os autores propuseram um mecanismo reacional que passa inicialmente pela formação do intermediário cátion vinílico estabilizado por heteroátomo **4**, o qual pode ser posteriormente capturado via adição nucleofílica por um nucleófilo (H_2O), gerando o intermediário enol **5** que rapidamente sofre tautomerização ceto-enólica para formação do produto **6** (Esquema 6).¹²



Esquema 6. Primeiro cátion vinílico proposto por Jacobs e Searles.

Após a publicação desse trabalho, a química de carbocátion vinílico permaneceu adormecida por duas décadas e, além disso, era um tema bastante conflitante na comunidade científica. No entanto, sua compreensão e popularidade aumentaram significativamente com a confirmação da sua existência através de estudos cinéticos realizados inicialmente pelo pesquisador Grob em reações de solvólise,¹³ e mais tarde

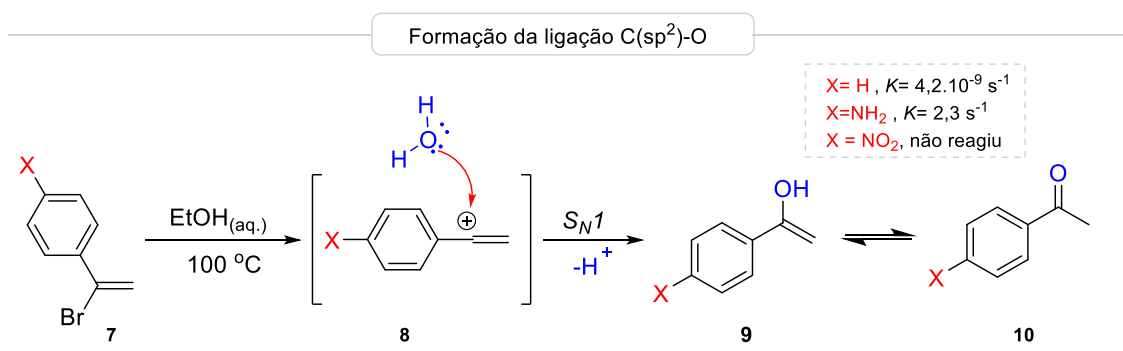
¹¹ (a) Hanack, M. *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 209-216. (b) Hanack, M. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 364-371.

¹² Jacobs, T. L.; Searles, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 686.

¹³ (a) Grob, C. A.; Cseh, G. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 194-203. (b) Grob, C. A.; Csapilla, J.; Cseh, G. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 1590-1602.

pelo Noyce em reações de hidratação de acetilenos,¹⁴ no qual mostram que os cátions vinílicos não são intermediários de energia extraordinariamente alta, mas que barreiras energéticas elevadas explicam a sua formação lenta e suas reações relativamente lentas se comparados aos carbocátions sp^2 .

Grob demonstrou que, ao aquecer o brometo vinílico **7** em uma solução de etanol e água ocorre uma quebra da ligação $C(sp^2)-Br$, gerando o intermediário carbocátion vinílico **8**. Esse intermediário é então capturado pela molécula de água através do mecanismo S_N1 . Como resultado dessa captura, forma-se o intermediário enol **9**, que rapidamente sofre tautomerização ceto-enólica para se tornar a cetona **10**. A análise da influência dos grupos substituintes revelou que grupos doadores, como NH_2 , favorecem a formação do intermediário carbocátion vinílico **8** estabilizado, resultando em reações mais rápidas ($K = 2,3 s^{-1}$), enquanto grupos fortemente retiradores de elétrons, como NO_2 , desestabilizam o intermediário e impedem a progressão da reação (Esquema 7).¹³



Esses estudos cinéticos realizados por Grob demonstraram que cátions vinílicos são formados como intermediários reativos durante as reações de solvólise de substratos vinílicos, os quais devem possuir um grupo de saída eficiente e um substituinte que tem o papel de estabilizar o intermediário formado durante a reação.^{15,16}

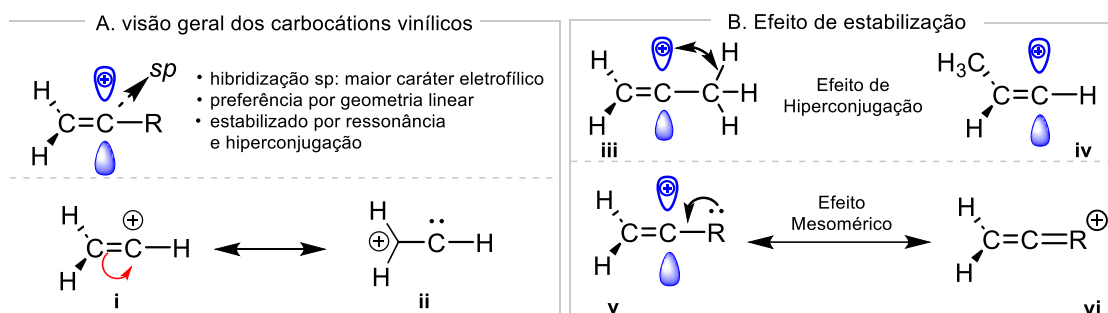
Devido a existência de uma ligação π , o carbocátion vinílico é caracterizado por uma alta polarização em direção ao centro do carbono catiônico, conforme representado no esquema 8 pelas estruturas de ressonância I e II. Essa forte tendência de polarização também é verificada quando o carbono catiônico está conectado a um grupo doador de

¹⁴ Noyce, D. S.; Matesich, M. A.; Melvyn, O. P.; Schiavelli, D.; Peterson, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2295.

¹⁵ (a) Hanack, M. *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 209. (b) Subramanian, L. R.; Hanack, M. *J. Chem. Educ.* **1975**, *52*, 80.

¹⁶ Kollmar, H.; Smith, H. O. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 635.

elétrons capaz de atribuir estabilidade ao cátion vinílico através do efeito de hiperconjugação ou efeito mesomérico. A hiperconjugação acontece quando o carbono catiônico está adjacente a um grupo metila, sendo mais pronunciada quando o grupo metila (em estrutura III) está ligado ao carbono catiônico, o que favorece um alinhamento correto entre o orbital π vazio do carbono catiônico e orbital σ da ligação Csp^3-H , resultando na estabilização do carbocátion vinílico. Quando o grupo metila não está ligado ao carbono catiônico, esse efeito é minimizado (na estrutura IV). O efeito mesomérico ocorre quando o carbono catiônico está ligado a um grupo doador ou receptor de elétrons. Normalmente, o grupo doador tende a estabilizar enquanto o receptor desestabiliza o carbocátion. Na estrutura V, observa-se um cenário onde há um carbocátion ligado a um grupo doador de elétrons. Nesse caso, o grupo doador desloca seus elétrons para o orbital vazio do carbono catiônico, proporcionando uma maior estabilidade para íon cetônio (VI) (Esquema 8).¹⁷



Esquema 8. Visão geral dos carbocátions vinílicos.

Na literatura existem diversas abordagens sobre a formação de carbocátions vinílicos, das quais destacam-se a reação heterolítica de substratos vinílicos e adição eletrofílica à alcinos e alenos.¹⁸ Essas reações têm mostrado que em comparação com os carbocátions tricoordenados (sp^2), os cátions vinílicos (sp) têm sido mais desafiadores de serem gerados. No entanto, sua natureza com um orbital s mais elevado torna-os altamente eletrofílicos. Um dos fatores que podem explicar a taxa de formação desses intermediários em condições reacionais semelhantes é a barreira energética envolvida no

¹⁷ (a) Hanack, M. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 364. (b) Siehl, H. U.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 909. (c) Zhang, W.; Stone, J. A.; Brook, M. A.; McGibbon, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5764. (d) Okuyama, T. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 12. (e) Winter, A. H.; Falvey, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 215-222.

¹⁸ Hanack, M.; Carnahan, E. J.; Krowczynski, A.; Schoberth, W.; Subramanian, L. R.; Subramanian, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 100. (b) Nefedov, V. D.; Sinotova, E. N.; Lebedev, V. P. *Russian Chem. Rev.* **1992**, *61*, 283.

sistema reacional. As barreiras energéticas estão relacionadas às energias de reorganização orbitalar, porém as re-hibridizações sp^2/sp exigem mais energia de reorganização do que as re-hibridizações sp^3/sp^2 , o que explica a formação e as reações mais lentas dos cátions vinílicos em comparação com carbocátions tricoordenados de estabilidade comparável (Figura 3).¹⁹

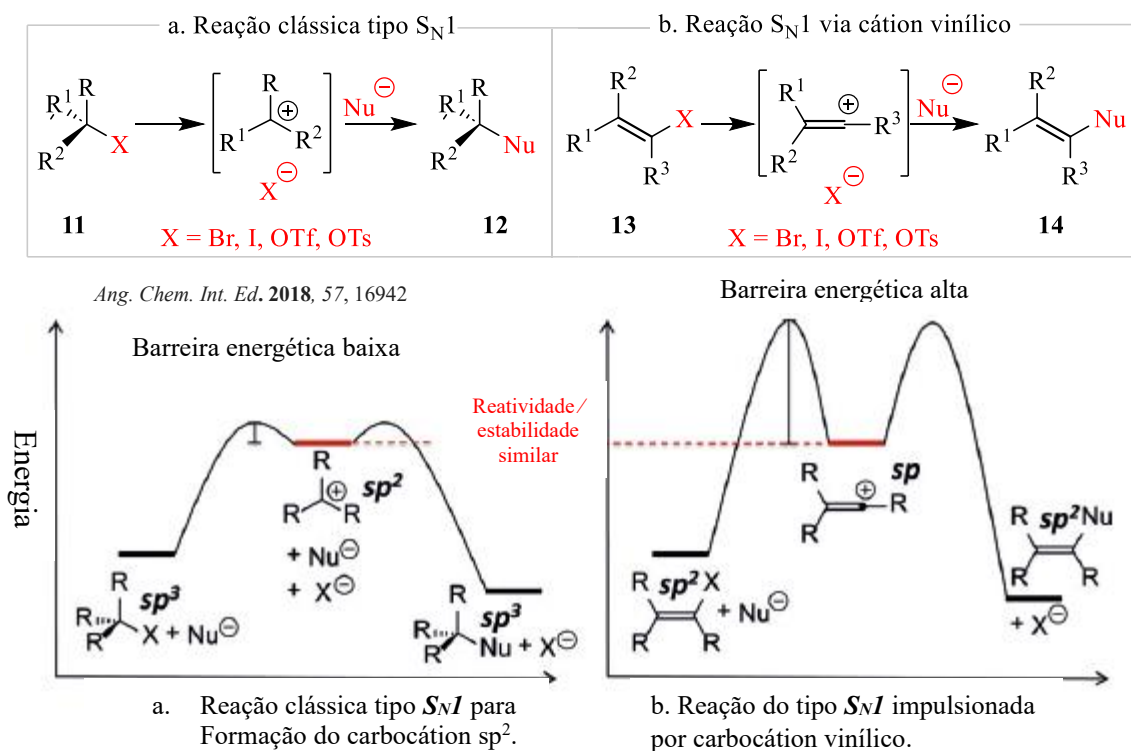


Figura 3. Diagrama de energia: Reação S_N1 via cátion tricoordenado (a) ou cátion vinílico (b).

Na próxima seção serão discutidas diferentes estratégias de síntese de carbocátions vinílicos e efeitos de estabilidade desses carbocátions.

2.2.1 Carbocátion vinílico formado a partir de substratos vinílicos

As investigações em curso sobre o mecanismo reacional que envolve a formação do intermediário carbocátion vinílico a partir de substratos vinílicos com grupos de saída, como o ânion trifluorometanosulfonato (triflato) ou o ânion nonafluorobutanosulfonato (nonaflato), e alcinos, trouxeram evidências sólidas de que cátions vinílicos são intermediários proeminentes com uma energia comparável aos carbocátions comuns

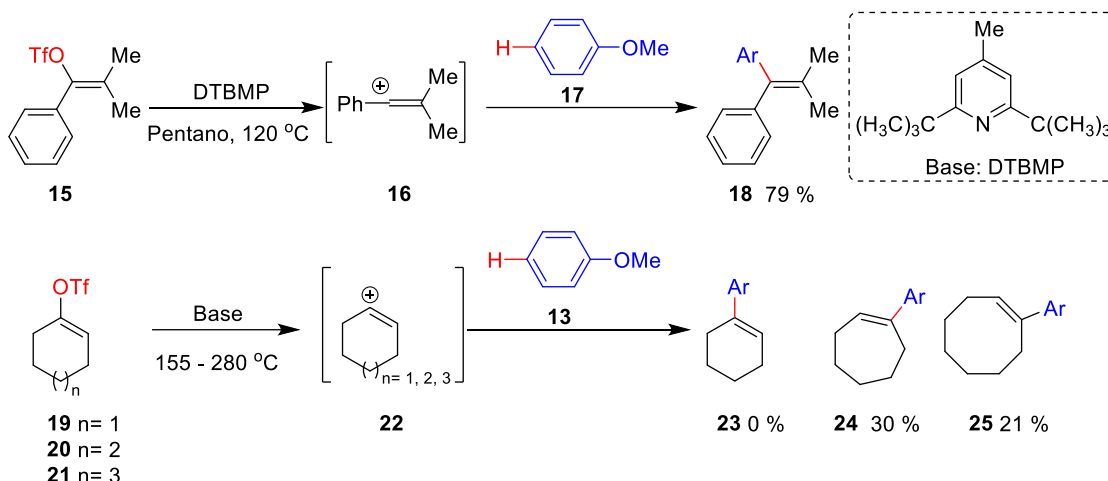
¹⁹ (a) Niggemann, M.; Gao, S. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 16942-16944. (b) Mayr, H.; Ofial, A. R. *Isr. J. Chem.* **2023**, e202300054.

(carbocátion sp^2).^{19,20} Essas evidências experimentais despertaram um grande interesse entre os químicos sintéticos. No entanto, várias estratégias interessantes foram desenvolvidas para aprimorar os métodos clássicos. Por exemplo, as pesquisas iniciais estavam focadas para formação da ligação C-O através da captura do intermediário cátion vinílico por um nucleófilo oxigenado.¹³ Portanto, havia poucos estudos voltados para a formação da ligação C-C usando os mesmos métodos.

Assim, o grupo de Stang e Anderson, animados com as evidências experimentais previamente relatadas, decidiram explorar a reação de substituição eletrofílica aromática de triflatos vinílicos, também conhecida como reação de Friedel Crafts, com o objetivo de formar uma ligação C-C. Para evitar qualquer produto lateral proveniente da interação entre intermediário cátion vinílico e base inorgânico, eles usaram uma base altamente impedida que não é nucleofílica, chamada 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (DTBMP), em temperaturas elevadas. Descobriram que tanto os triflatos vinílicos acíclicos **15** quanto os cíclicos com 7 ou 8 membros (**20** e **21**), exceto o triflato ciclohexeno **19**, alquilaram o anisol **17**, resultando na formação dos produtos correspondentes (**18**, **24** e **25**). No entanto, os substratos cíclicos exigiram temperaturas significativamente mais elevadas para reagir, onde o produto **24** (30 %) e **25** (21 %) foram formados a temperaturas de 170 e 155°C, respectivamente, ao passo que o produto **23** não foi formado mesmo aumentando a temperatura para 280°C. Os estudos cinéticos revelaram que as condições reacionais favorecem um mecanismo do tipo S_N1 que passa por intermediário carbocátion vinílico **16** quando substratos acíclicos são utilizados e, intermediário **22** quando são empregados substratos cíclicos (Esquema 9).²¹

²⁰ Hanack, M. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 333-341.

²¹ Stang, P. J.; Anderson, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1520.



Esquema 9. Reação de inserção da ligação C(sp²)-H em cátion vinílico.

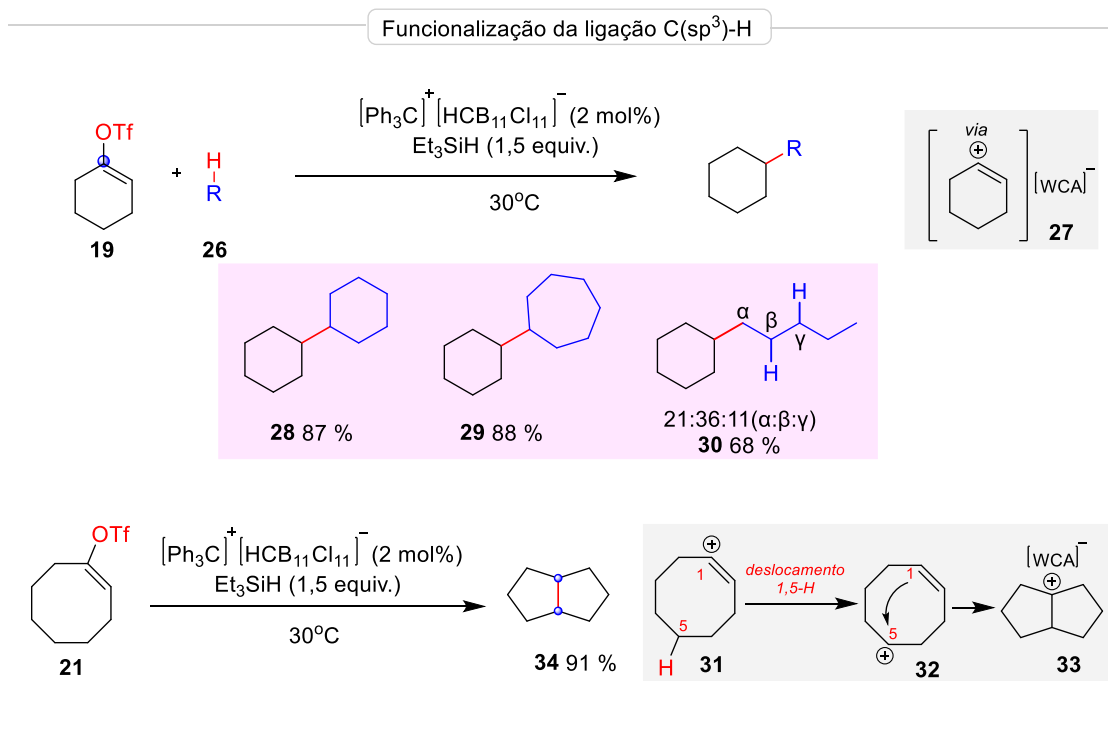
Mais recentemente, tem surgido um conjunto de relatos sobre a formação da ligação do tipo C(sp)-C(sp³) mediante a funcionalização da ligação (Csp²)-H e C(sp³)-H via cátion vinílico.²² Nelson e colaboradores têm realizado pesquisas inovadoras nesta área usando triflatos vinílicos²³ e boronatos vinílicos²⁴ como precursores do intermediário cátion vinílico. Em um dos estudos, eles desenvolveram uma análise cinética e mecanística de carbocátions vinílicos gerados por meio de uma catálise que envolve silônio-ânion fracamente coordenado. Eles descobriram que esses intermediários reativos passam por reações suaves de formação de ligações C-C, entre diferentes moléculas, incluindo a inserção em ligações do tipo C(sp³)-H não ativadas e reações redutivas de Friedel Crafts com arenos. Nessa abordagem, o triflato vinílico **19** e substrato alquílico **26** reagem na presença de uma pequena quantidade catalítica do par iônico [Ph₃C]⁺[HCB₁₁Cl₁₁]⁻ e uma quantidade equimolar de trietilsilano (Et₃SiH), resultando nos respectivos produtos (**28-30**) com bons rendimentos. É interessante notar que tanto nucleófilos alquílicos cíclicos foram bem tolerados nas condições reacionais estabelecidas, embora o n-pentano tenha levado a um produto **30** com baixa regioseletividade. De forma semelhante, o triflato de ciclooctenila **21** reagiu eficientemente sem a necessidade de otimizar novamente a reação, no entanto, em vez de

²² (a) Kennedy, S. H.; Klumpp, D. A. *Science*, **2018**, *361*, 331-332. (b) Liu, X. J.; Xu, Y.; Tang, C.; Qian, P. C.; Ye, L. W. *Sci. China Chem.* **2022**, *65*, 20.

²³ Bagdasarian, A. L.; Popov, S.; Wigman, B.; Wei, W.; Lee, W.; Nelson, H. M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7775.

²⁴ Wigman, B.; Lee, W.; Wei, W.; Houk, K. N.; Nelson, H. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *134*, e202113972.

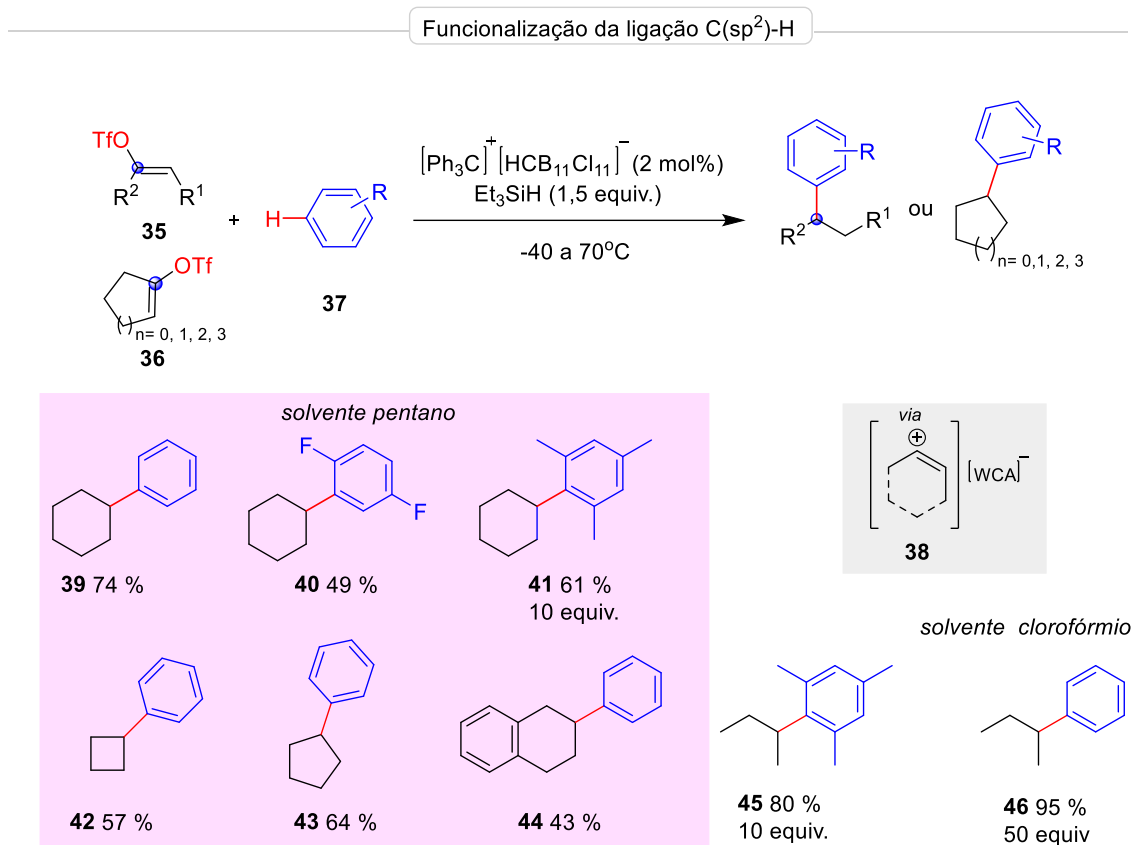
ocorrer uma reação intermolecular, observou-se uma contração do anel que levou à rápida inserção transanular de C-H, resultando na formação do bicyclo [3.3.0]octano **34** com um rendimento de 91% (Esquema 10). A metodologia também foi ampliada para reações de Friedel Crafts usando triflatos vinílicos em combinação com arenos (vide esquema 11).²⁵



Ao contrário dos triflatos vinílicos cíclicos com 7 ou 8 membros que são capazes de reagir a altas temperaturas, o triflato ciclohexeno não reage nas condições clássicas de Friedel Craft devido à sua baixa ionização em solventes não polares. No entanto, as pesquisas sobre a reatividade da arilação de Friedel Crafts com triflatos vinílicos realizadas por Nelson revelaram que a base silônio-carborano é altamente eficiente na promoção da ionização dos triflato vinílicos cíclicos em intermediário cátions vinílicos **38** usando solventes não polares e temperaturas relativamente baixas. Uma ampla gama de triflatos ciclo-hexeno, catalisados por silônio-ânion, incluindo substratos contendo 4 ou 5 membros (**42** e **43**), foram suavemente arilados através da reação redutiva de Friedel Crafts usando um excesso estequiométrico de nucleófilos aromáticos (4-10 equiv.), tanto com grupos retiradores de elétrons **40** quanto com grupos doadores de elétrons **41**,

²⁵ Popov, S.; Shao, B.; Bagdasarian, A. L.; Benton, T. R.; Zou, L.; Yang, Z.; Nelson, H. M. *Science*, **2018**, *361*, 381.

resultaram em produtos com rendimentos moderados a bons (49-74%). Triflatos aromáticos vinílicos também foram arilados redutivamente proporcionando o produto **44** com um rendimento de 43 %. Da mesma forma, os triflatos vinílicos acíclicos, como o 2-triflato-2-buteno forneceram o intermediário essencial **38** para a alquilação reductiva de Friedel Crafts, resultando na formação de 80 % do produto **45** quando foram usados 10 equiv. de mesitileno e 95 % do produto **45** quando foram empregados 50 equiv. de benzeno em clorofórmio (Esquema 11).



Esquema 11. Reação de inserção da ligação C(sp²)-H em cátion vinílico por Nelson.

A formação de intermediários catiônicos vinílicos não se limita apenas aos substratos vinílicos, mas também se estende a outros substratos, como os alcinos e alenos. Na próxima seção focaremos a nossa atenção para intermediários carbocátions vinílicos gerados a partir de alcinos.

2.2.2 Carbocátion vinílico formado a partir de alcinos

As reações de adição eletrofílica à alcinos têm sido objeto de estudo por diversos pesquisadores, como Modena,²⁶ Yamamoto,²⁷ Gaunt²⁸, ao longo dos últimos anos. Suas pesquisas sobre reações de hidratação, halogenação ou hidrohalogenação e alquilação/arilação²⁹ de alcinos indicam a formação de um intermediário semelhante, um cátion vinílico com energia termodinâmica e cinética favorável. Foram identificadas espécies eletrofílicas interessantes que são extensivamente aplicadas como reagentes ou catalisadores na transformação desses substratos em intermediário cátion vinílico.³⁰

Por exemplo, após estudos persistentes, Reddy e seus colaboradores elucidaram a estrutura cristalina do cátion vinílico gerado a partir da reação entre um silil-alcino **47** com o íon tritila (Ph_3C^+). Essa descoberta representa uma das primeiras evidências experimentais da estrutura desses importantes intermediários envolvidos em reações de alcinos.³¹ Em um estudo anterior realizado pelo mesmo grupo utilizando espectroscopia de RMN e cálculos computacionais, eles investigaram a estabilidade desses intermediários no solvente benzeno. Foi sugerido que o mecanismo reacional começa com a transferência do hidreto entre o silil-alcino **47** e o íon tritila, resultando na formação do primeiro intermediário silônio **48**. Em seguida, ocorre um ataque intramolecular do cátion silônio pelos elétrons π da tripla ligação, gerando o intermediário cátion vinílico (**49-51**). Os resultados das pesquisas computacionais apoiadas pelos raios-X, indicam que esses intermediários são estáveis em condições ambientais, e não formam complexo com o solvente benzeno, o que significa que podem existir em sua forma livre. Por outro lado,

²⁶ (a) Melloni, G.; Modena, G.; Tonellato, U. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 227. (b) Lucchini, V.; Modena, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6291.

²⁷ Jin, T.; Himuro, M.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5590.

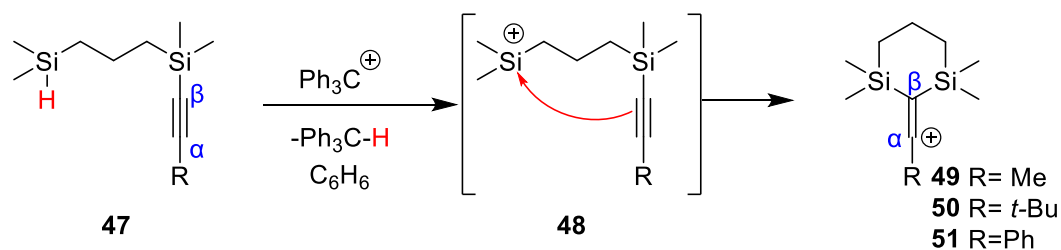
²⁸ (a) Suero, M. G.; Bayle, E. D.; Collins, B. S.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5332. (b) Zhang, F.; Das, S.; Walkinshaw, A. J.; Casitas, A.; Taylor, M.; Suero, M. G.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8851.

²⁹ (a) Peterson, P. E.; Duddey, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2865. (b) Biermann, U.; Koch, R.; Metzger, J. O. *Angew. Chemie Inter. Ed.* **2006**, *45*, 3076. (c) Zhang, F.; Das, S.; Walkinshaw, A. J.; Casitas, A.; Taylor, M.; Suero, M. G.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8851. (d) Nair, A. M.; Halder, I.; Sharma, R.; Volla, C. M. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1840-1845.

³⁰ (a) Schroeder, S.; Strauch, C.; Gaelings, N.; Niggemann, M. *Angew. Chemie Inter. Ed.* **2019**, *58*, 5119 (b) Corcoran, J. C.; Guo, R.; Xia, Y.; Wang, Y. M. *Chem. Commun.* **2020**, *58*, 11523 (c) Guo, R.; Qi, X.; Xiang, H.; Geaneotes, P.; Wang, R.; Liu, P.; Wang, Y. M. *Angew. Chemie Inter. Ed.* **2020**, *59*, 16651.

³¹ Müller, T.; Juhász, M.; Reed, C. A. *Angew. Chemie Inter. Ed.* **2004**, *43*, 1543.

a estabilidade do carbocátion em questão está relacionada ao efeito de hiperconjugação e ressonância. O efeito de hiperconjugação é devido a interação orbitalar entre a ligação σ (C-H) do grupo metila (R) e orbital π vazio do carbono catiônico. Este efeito também se dá entre orbital σ da ligação Si-C e o orbital π vazio do mesmo carbono catiônico. A estabilidade do carbocátion vinílico torna-se mais pronunciada quando R=Ph. Isso é devido ao efeito de ressonância que se dá através da deslocalização dos elétrons π do grupo arila para orbital π vazio do carbono catiônico, o que o torna cinética e termodinamicamente mais estável (Esquema 12).³² É notável uma alta polarização de C α em direção ao C β , o que confere uma alta regioseletividade para formação do intermediário carbocátion vinílico **49-51**. Além do efeito de polarização, a regioseletividade é governada também pela facilidade no ataque intramolecular do C β ao silício catiônico para formar um anel de 6 membros termodinamicamente mais estável.



Esquema 12. Evidência experimental de formação de carbocátion vinílico a partir de alcino.

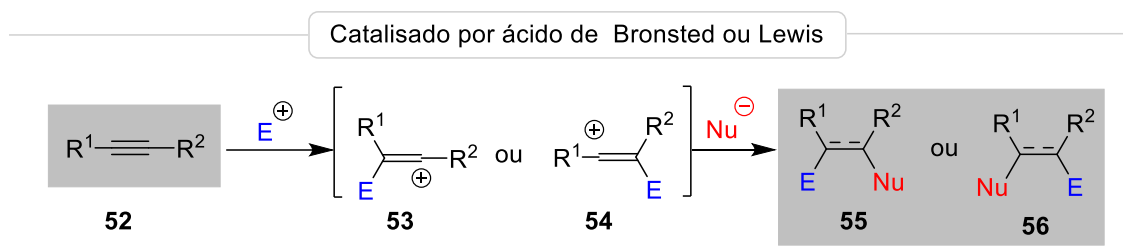
Trabalhos subsequentes que utilizaram alcinos não ativados com ácidos de Bronsted ou Lewis, incluindo metais de transição, confirmaram a formação do intermediário cátion vinílico. Um dos desafios abordados nesses estudos está relacionado à regioseletividade.³³ A tripla ligação possui elétrons π distribuídos formalmente ao longo da porção acetilênica, gerando cargas parciais opostas decorrentes da polarização eletrônica. Essa característica eletrônica nem sempre permite a adição eletrofílica ao carbono de maior densidade eletrônica, podendo ocorrer também ao carbono adjacente (Esquema 13).³⁴ Além disso, a baixa basicidade do alcino pode dificultar em parte a

³² Müller, T.; Meyer, R.; Lennartz, D.; Siehl, H. U. *Angew. Chemie Inter. Ed.* **2000**, *39*, 3074.

³³ Yamaoka, Y.; Yoshida, T.; Shinozaki, M.; Yamada, K. I.; Takasu, K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 957. (b) Fang, G.; Bi, X. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8124. (c) Kreuzahler, M.; Daniels, A.; Wölper, C.; Haberhauer, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1337.

³⁴ Alami, M.; Hamze, A.; Provot, O. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3437.

formação do cátion vinílico, que é um passo crucial para o progresso da reação. No entanto, para superar esse desafio é essencial utilizar ácidos de Bronsted ou Lewis termodinamicamente eficazes³⁵



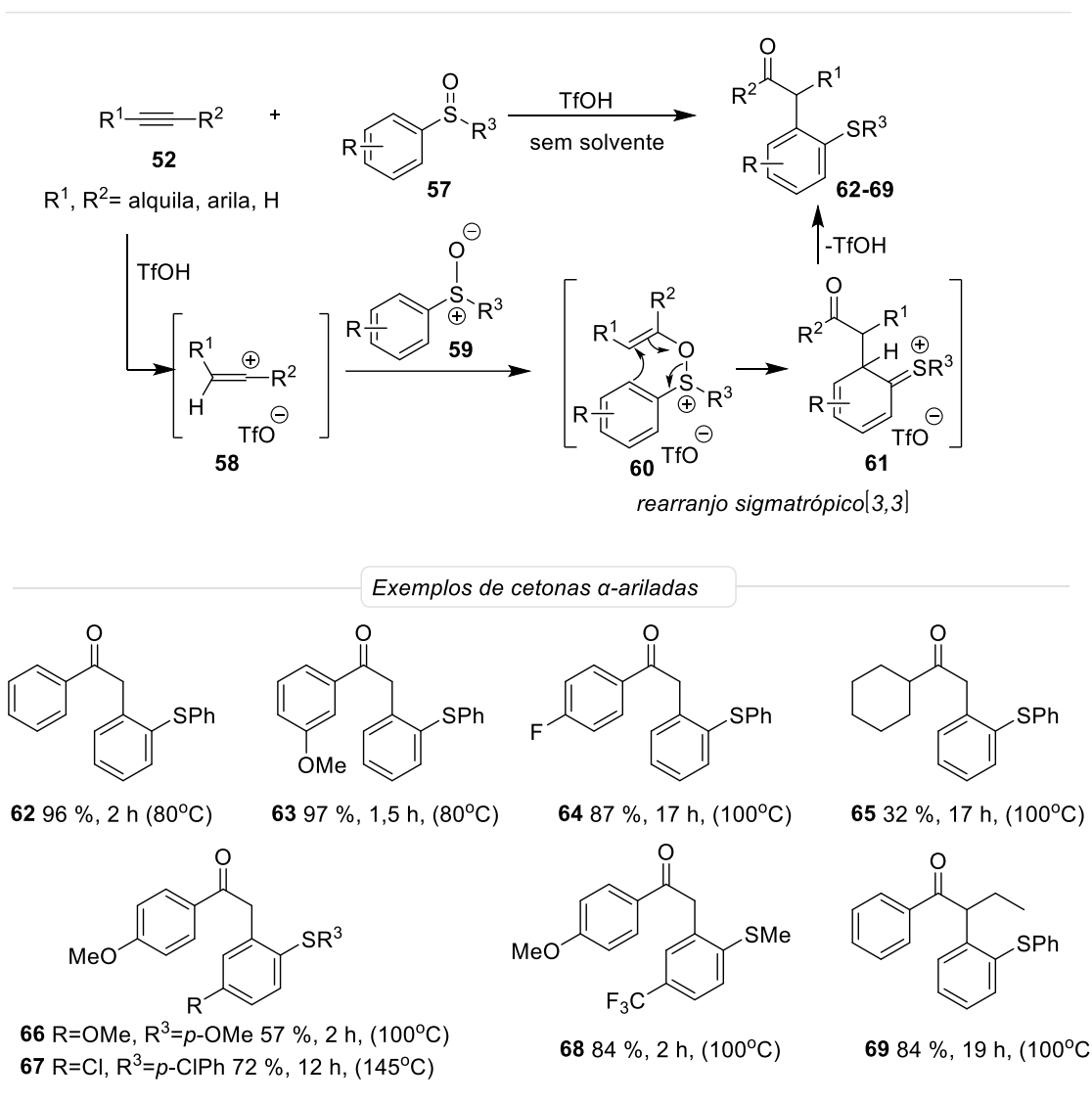
Esquema 13. Problemas de regioseletividade em adição eletrofílica à alcinos não ativados.

O grupo de pesquisa liderado pelo Professor Maulide publicou uma série de estudos nos quais investigaram a reação de hidratação de alcinos usando super ácidos de Bronsted como catalisadores.³⁶ Em um desses estudos, eles descreveram a síntese de cetonas α -ariladas a partir de alcinos não ativados com sulfóxidos como nucleófilos, catalisada por ácido trifluorometanossulfônico (TfOH) ou bis(trifluorometano) sulfonamida (Tf₂NH) sem o uso de um solvente. Vários tipos de alcinos, tanto internos (**69**) quanto terminais (**62-68**), contendo grupos substituintes eletronicamente ricos (**63**) e pobres (**64**), foram convertidos em cetonas α -ariladas com rendimentos variando entre moderados a excelentes (32-97 %) e uma alta regioseletividade. Experimentos controlados usando diferentes grupos substituintes eletrônicos indicaram que esta reação ocorre por meio da protonação seguida de rearranjo sigmatrópico [3,3]. Um estudo adicional baseado em teoria da densidade funcional (DFT) apoiou a hipótese de que a formação dos produtos está relacionada à formação do cátion vinílico estabilizado **58**. Portanto, os estudos teóricos mostram que a reação ocorre através da protonação, que é considerada a etapa limitante da reação, exigindo uma barreira energética mais alta. A etapa seguinte envolve o ataque do intermediário cátion vinílico pelo oxigênio do sulfóxido para produzir um intermediário **60** com uma ligação C-O completamente formada e um átomo de enxofre formalmente carregado positivamente. Na etapa final, o

³⁵ Akiyama, T.; Mori, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277-9306.

³⁶ (a) Kaiser, D.; Veiros, L. F.; Maulide, N. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4727. (b) Kaiser, D.; Veiros, L. F.; Maulide, N. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 64.

intermediário passa por um rearranjo sigmatrópico [3,3] seguido de uma rearomatização do intermediário **61**, com o triflato atuando como base e regenerando o ácido. É fundamental destacar que a reação global resulta na formação de intermediários termodinamicamente estáveis, com barreiras energéticas relativamente baixas (Esquema 14).

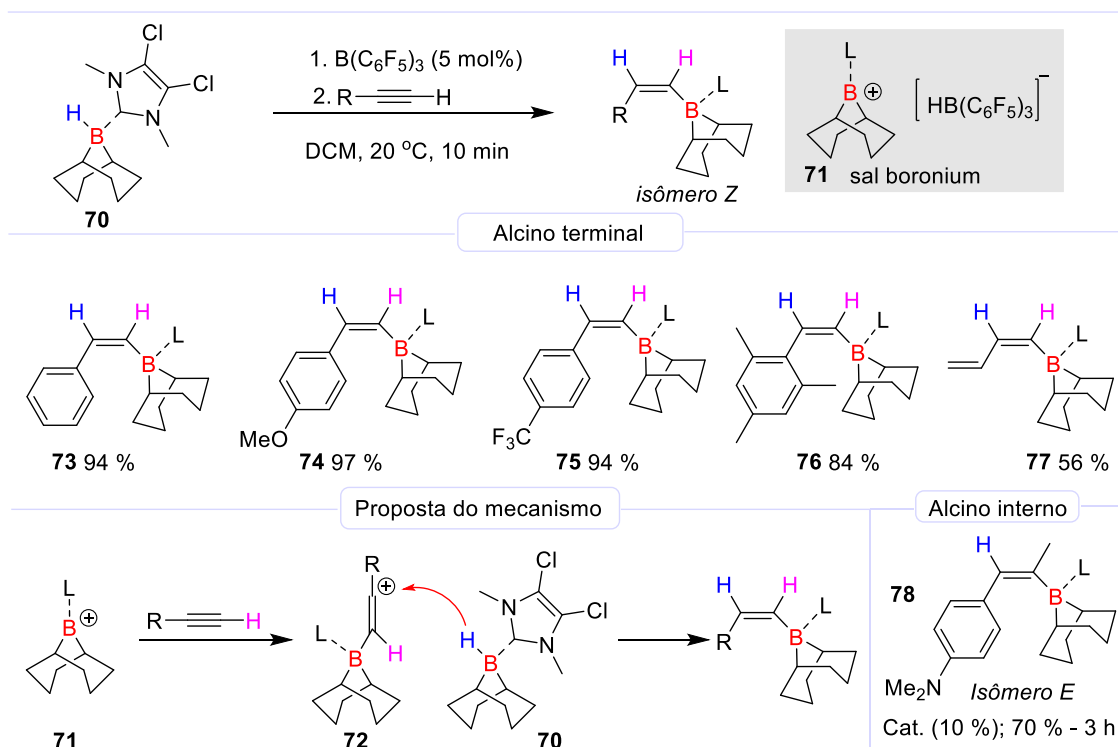


Esquema 14. Reação de alcinos com sulfóxidos catalisada por TfOH.

Em 2016, Ingleson e seus colaboradores relaram a síntese estereosseletiva de boranos vinílicos com configuração *Z*, usando um método de hidroboração tipo 1,2 em alcinos catalisada por ácido de Lewis de boro ($B(C_6F_5)_3$). Nessa abordagem, uma pequena quantidade do catalisador ($B(C_6F_5)_3$) é usada para ativar o reagente NHC-9-BBN(H) **70** e convertê-lo em um cátion boronium eletrofílico NHC-9-BBN **71**. A escolha do ligante

carbeno (NHC) alquilado no cátion boronium, juntamente com a presença de um ânion não nucleofílico, foi fundamental para manter a estabilidade do reagente de boro e evitar reações indesejadas, como a desidroboração. No geral, todos os fenilacetilenos expostos ao catalisador juntamente com o reagente NHC-9-BBN(H) **70** à temperatura ambiente em DCM foram convertidos exclusivamente em produtos vinílicos borilados com configuração *Z*, em rendimentos que variaram entre bons e excelentes (56-97%). Em nenhum caso foi observada a formação do isômero *E* ou qualquer produto resultante da diborilação ou hidroboração *trans* 1,1. Essa metodologia mostrou-se compatível tanto para fenilacetilenos contendo grupos com efeitos eletrônicos **74-75**, estéricos **76**, quanto para substrato enina **77**. A metodologia mostrou ser limitada para alcinos internos, resultando em uma conversão mínima na maioria dos alcinos testados nas condições reacionais estabelecidas. No entanto, os autores observaram que alcinos internos substituídos por grupos altamente doadores de elétrons, como o 4-(1-propinil)-*N,N*-dimetilanilina **78**, passaram eficientemente pela *trans*-hidroboração 1,2, resultando no isômero *E* com um rendimento de 70%, embora exigisse uma quantidade catalítica maior (10 mol%) e um tempo de reação mais longo. O mecanismo reacional proposto envolve uma *trans*-hidroboração 1,2 precedida pela ativação da tripla ligação do alcino pela espécie eletrofílica de boro **70** (cátion boronium). Essa ativação leva à formação do intermediário cátion vinílico **72**. Em seguida, ocorre a transferência de hidreto para o cátion a partir da face oposta, proporcionando exclusivamente o produto com configuração *Z* (Esquema 15).³⁷

³⁷ McGough, J. S.; Butler, S. M.; Cade, I. A.; Ingleson, M. J. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3384.



Esquema 15. Reação de hidroboração em alcinos catalisada por $(B(C_6F_5)_3)$.

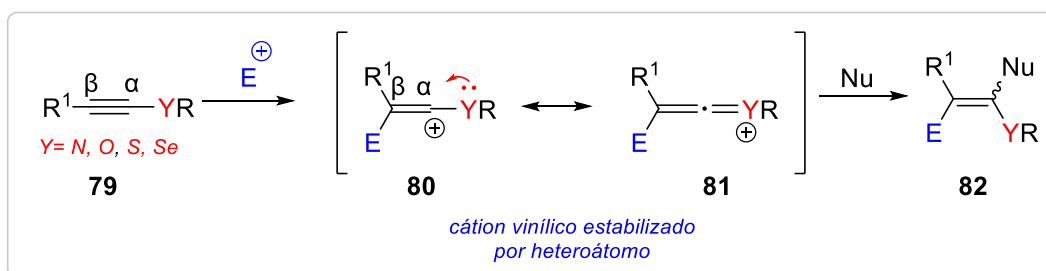
2.2.3 Cátions vinílicos estabilizados por heteroátomos

Entre as várias classes de alcinos, destacam-se aqueles que são ativados por heteroátomos ricos em elétrons, como nitrogênio (N), oxigênio (O), fósforo (P), enxofre (S) e selênio (Se). Esses alcinos geralmente são usados como blocos de construção sintético e fonte de compostos com potencial biológico.³⁸ Quando expostos a uma espécie eletrofílica, como ácidos de Bronsted, ácido de Lewis e até mesmo metais de transição, eles podem gerar cátions vinílicos como intermediários reacionais.³⁹ A estabilização desses intermediários está diretamente relacionada à natureza eletrônica do heteroátomo (Y) ao qual o alcino está ligado. É interessante observar que os heteroátomos N e O têm a capacidade de polarizar a ligação tripla e promover a estabilização do cátion vinílico. Isso ocorre através da doação de elétrons por meio do efeito de ressonância como é

³⁸ (a) Valenta, P.; Caroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14179. (b) Lingua, H.; Vibert, F.; Mouysset, D.; Siri, D.; Bertrand, M. P.; Feray, L. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3415. Puri, S.; Thirupathi, N.; Sridhar Reddy, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5246-5249. (d) Coelho, F. L.; Gil, E. S.; Gonçalves, P. F. B.; Campo, L. F.; Schneider, P. H. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8157.

³⁹ (a) Yamaoka, Y.; Yoshida, T.; Shinozaki, M.; Yamada, K. I.; Takasu, K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 957-964. (b) Fang, G.; Bi, X. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8124-8173. (c) Kreuzahler, M.; Daniels, A.; Wölper, C.; Haberhauer, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1337.

mostrado na transformação do intermediário cátion vinílico **80** em íon ceteno **81**. A presença dessa estabilização torna o cátion vinílico suscetível a ataques nucleofílicos, resultando na formação do produto desejado **82** (Esquema 16).⁴⁰ É crucial destacar que os alcinos ativados por heteroátomos exibem uma seletividade intrínseca devido à forte polarização eletrônica do heteroátomo em direção ao carbono β , o que resulta em um enriquecimento acentuado de elétrons nessa posição. Isso leva à formação de intermediários e produtos com uma regioseletividade significativa.



Esquema 16. Reatividade dos alcinos ativados por heteroátomos.

No entanto, em geral, os alcinos ativados por heteroátomos são mais reativos do que os alcinos simples não ativados e normalmente possuem uma menor barreira energética.⁴¹ Por exemplo, as pesquisas computacionais sobre o mecanismo de reação de inamidas com ácidos trifílicos mostraram que a etapa de protonação possui uma barreira energética de ativação significativamente inferior e é um processo altamente exergônico (-17,4 Kcal/mol), resultando na formação mais fácil de intermediários cetenimínio que, em seguida, são prontamente convertidos em seus respectivos produtos pela captura desses intermediários por um nucleófilo (Figura 4).⁴²

⁴⁰ (a) Lecomte, M.; Evano, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *128*, 4623. (b) Hu, L.; Gui, Q.; Chen, X.; Tan, Z.; Zhu, G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4861.

⁴¹ (a) Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide, N. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2224. (b) Peng, B.; Huang, X.; Xie, L. G.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8718.

⁴² (a) Tona, V.; Ruider, S. A.; Berger, M.; Shaaban, S.; Padmanaban, M.; Xie, L. G.; Maulide, N. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6032. (b) Pinto, A.; Kaiser, D.; Maryasin, B.; Di Mauro, G.; González, L.; Maulide, N. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 2515. (c) Kaldre, D.; Klose, I.; Maulide, N. *Science*, **2018**, *361*, 664.

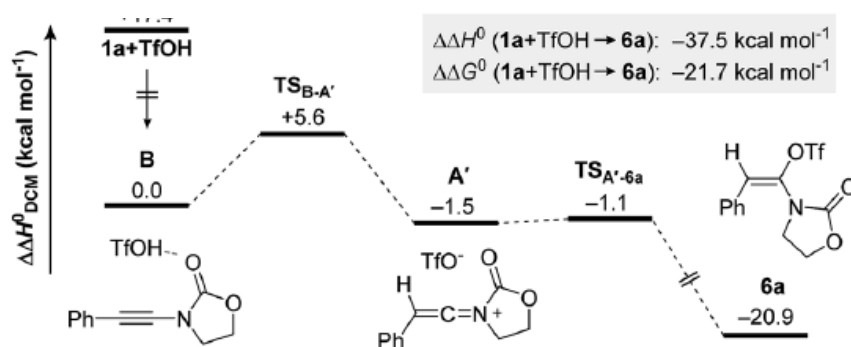
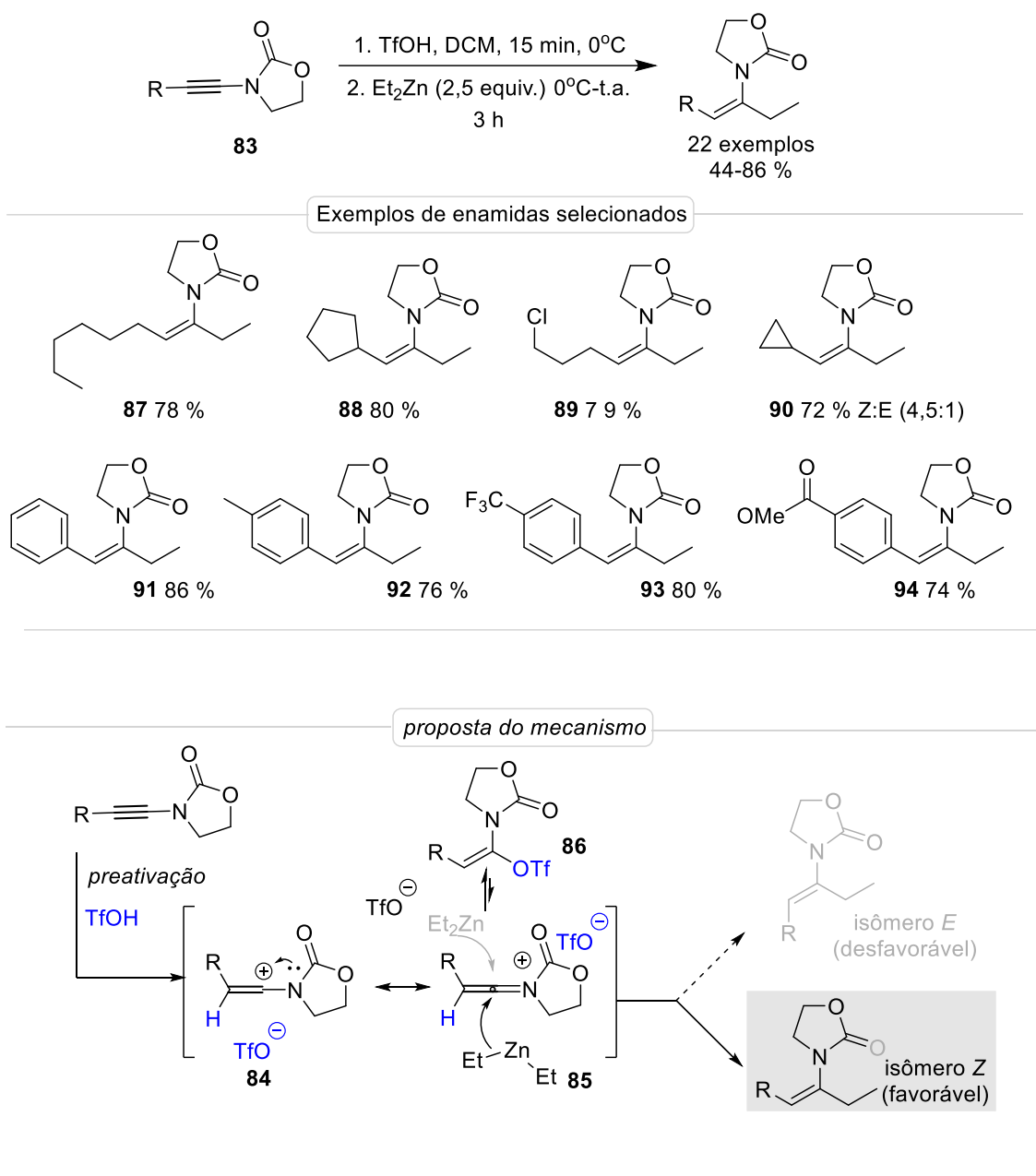


Figura 4. Perfil de reação para a formação de acetal N,O-ceteno a partir de inamida e TfOH.

Em uma colaboração entre o Professor Maulide e nosso grupo de pesquisa, descobrimos uma abordagem inovadora para lidar com reagentes organozinco (Et_2Zn) ou organoalumínio em um ambiente superácido, que inicialmente era considerado uma combinação incompatível. A estratégia envolve a funcionalização de inamidas **83** em enamidas α,β -disubstituídas **87-94**, por meio da pré-ativação da inamida com TfOH, seguida pela adição dos reagentes Et_2Zn ou R_3Al , que são instáveis em meio ácido. Esse protocolo nos permitiu sintetizar enamidas com alta regio- e estereosseletividade e bons rendimentos (72-86 %). Inamidas alquílicas contendo cadeias lineares (**87**), cíclicas (**88**) foram bem toleradas, incluindo as inamidas alquílicas (**89**) funcionalizadas por átomos de cloro, levando à formação preferencial do isômero *Z* com rendimentos de 72% a 80%. Exceto a inamida alquílica com anel de 3 membros que resultou em uma mistura *E:Z* (4,5:1) em 72 % de rendimento. As inamidas arílicas substituídas por grupos eletrônicos (**91-94**) foram convertidas nas correspondentes enamidas sem afetar a seletividade. O estudo mecanístico da reação usando espectroscopia de RMN com TfOH e inamida **83** revelou sinais estruturais atribuídos aos isômeros triflatos vinílicos *E:Z* na razão 1,5:1 (**86**). Com base nesses resultados, propusemos um mecanismo que começa com a pré-ativação da inamida pelo TfOH e leva à formação do intermediário catiônico vinílico **84** que está em ressonância com o íon cetenímínio **85**. Em seguida, os intermediários são rapidamente capturados pelo ânion triflato, transformando-se em triflatos vinílicos **86** estáveis que estão em um equilíbrio dinâmico desfavorável com o íon cetenímínio **85**. A alta estereosseletividade observada nas enamidas formadas, que é incompatível com os estereoisômeros dos triflatos vinílicos, sugere que se trata de um processo estereoconvergente controlado pelo íon cetenímínio, onde os triflatos vinílicos atuam

apenas como um reservatório do intermediário cetenimínio. Assim, a adição do reagente organozinco ocorre preferencialmente na face menos impedida, teoricamente mais reativa, resultando na formação da enamida *Z* como produto principal (Esquema 17).⁶



Esquema 17. Reação de síntese regioseletiva de enamidas usando reagentes organozinco promovida por TfOH.

Os alcinos ativados por enxofre conhecidos como tioalcinos, também são extremamente interessantes, pois têm a capacidade de gerar intermediários cátions vinílicos estabilizados por enxofre quando expostos a espécies eletrofílicas. Embora tenham sido considerados como substratos pouco reativos devido à capacidade limitada

do átomo de enxofre em deslocalizar o seu par de elétron por conta da fraca sobreposição entre orbitais 3p (S) e 2p (C), pesquisas recentes defendem a ideia de que eles possuem uma reatividade semelhante aos alcinos ativados por N e O.⁴³ No entanto, quando são expostos a metais de transição, o heteroátomo de enxofre pode interagir fortemente, resultando na formação indesejada de produtos e/ou complexos metálicos estáveis que impedem o prosseguimento da reação. Apesar dos problemas reportados relacionados com a quimio-regiosseletividade, esses tioalcinos têm sido utilizados com sucesso em diversas abordagens catalisadas por metais⁴⁴ ou ácidos⁴⁵, incluindo reações que envolvem rearranjo de Meyer-Schuster⁴⁶, arilação e aminação redox-neutra⁴⁷.

Shi e seus colaboradores investigaram especificamente a reação dos tioalcinos com arenos catalisada por Au (I). Eles observaram que a adição nucleofílica dos arenos **96** aos tioalcinos **95** resulta principalmente na formação do produto **97** ou **98** da hidroarilação com isômero *Z* como produto principal e também gera adutos de enxofre **99** resultantes da adição do toacetileto ao íon cetenotônio de ouro. É importante ressaltar que apenas os arenos eletronicamente ricos foram compatíveis com o método de hidroarilação. Interessantemente, os autores investigaram o uso de tioéteres alílicos **101** como nucleófilos na reação lateral, juntamente com os mesmos tioalcinos e o catalisador [(RuPhos)Au-(MeCN)]OTf em 1,2-DCE a 60 °C. Através dessa abordagem, eles conseguiram sintetizar uma ampla variedade de ditioacetais de cetenos com rendimentos moderados a bons, embora com baixa seletividade. O mecanismo envolve a ativação inicial da ligação tripla pelo Au (I) alquínofílico, seguido por um ataque dos elétrons π da ligação tripla ao Au⁺ alquínofílico para formar o intermediário cátion vinílico de Au (I) **102**, que está em ressonância com o íon cetenotônio de Au (I) **103**. Em seguida, ocorre uma adição nucleofílica regiosseletiva do alil tioéter ao íon cetenotônio de Au (I),

⁴³ Gray, V. J.; Wilden, J. D. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9695-9711.

⁴⁴ (a) Ding, S.; Song, L. J.; Wang, Y.; Zhang, X.; Chung, L. W.; Wu, Y. D.; Sun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5632. (b) Reddy, R. J.; Ball-Jones, M. P.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13310.

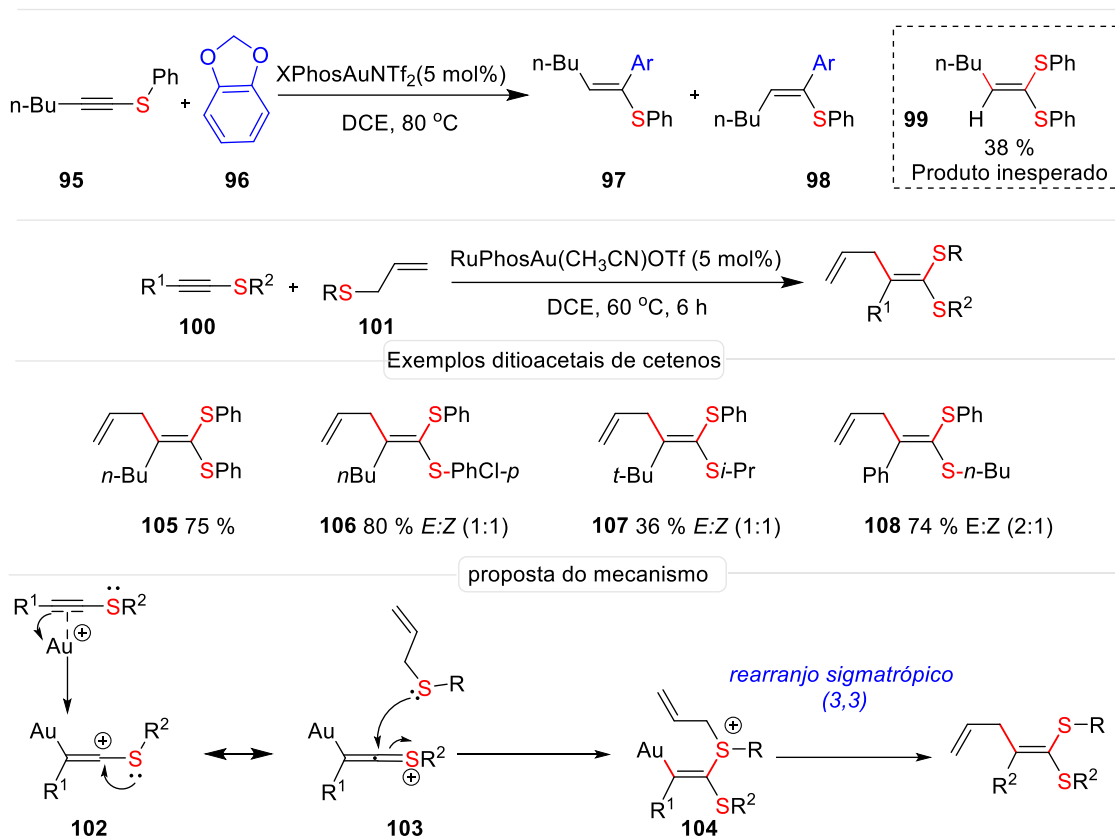
⁴⁵ (a) Di Mauro, G.; Drescher, M.; Tkaczyk, S.; Maulide, N. *Synlett*, 2020, *31*, 592. (b) Hu, L.; Gui, Q.; Chen, X.; Tan, Z.; Zhu, G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4861. Gray, V. J.; Wilden, J. D. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9695. Kaiser, D.; Klose, I.; Oost, R.; Neuhaus, J.; Maulide, N. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 8701

⁴⁶ Yoshimatsu, M.; Naito, M.; Kawahigashi, M.; Shimizu, H.; Kataoka, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4798.

⁴⁷ Kaldre, D.; Maryasin, B.; Kaiser, D.; Gajsek, O.; González, L.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2212.

(b) Feng, M.; Tinelli, R.; Meyrelles, R.; González, L.; Maryasin, B.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202212399.

formando assim o intermediário alilsulfônio **104**. A reação é concluída por meio de um rearranjo sigmatrópico [3,3] que permite a migração do grupo alila para o carbono conectado ao Au e a formação do produto correspondente (Esquema 18).⁴⁸



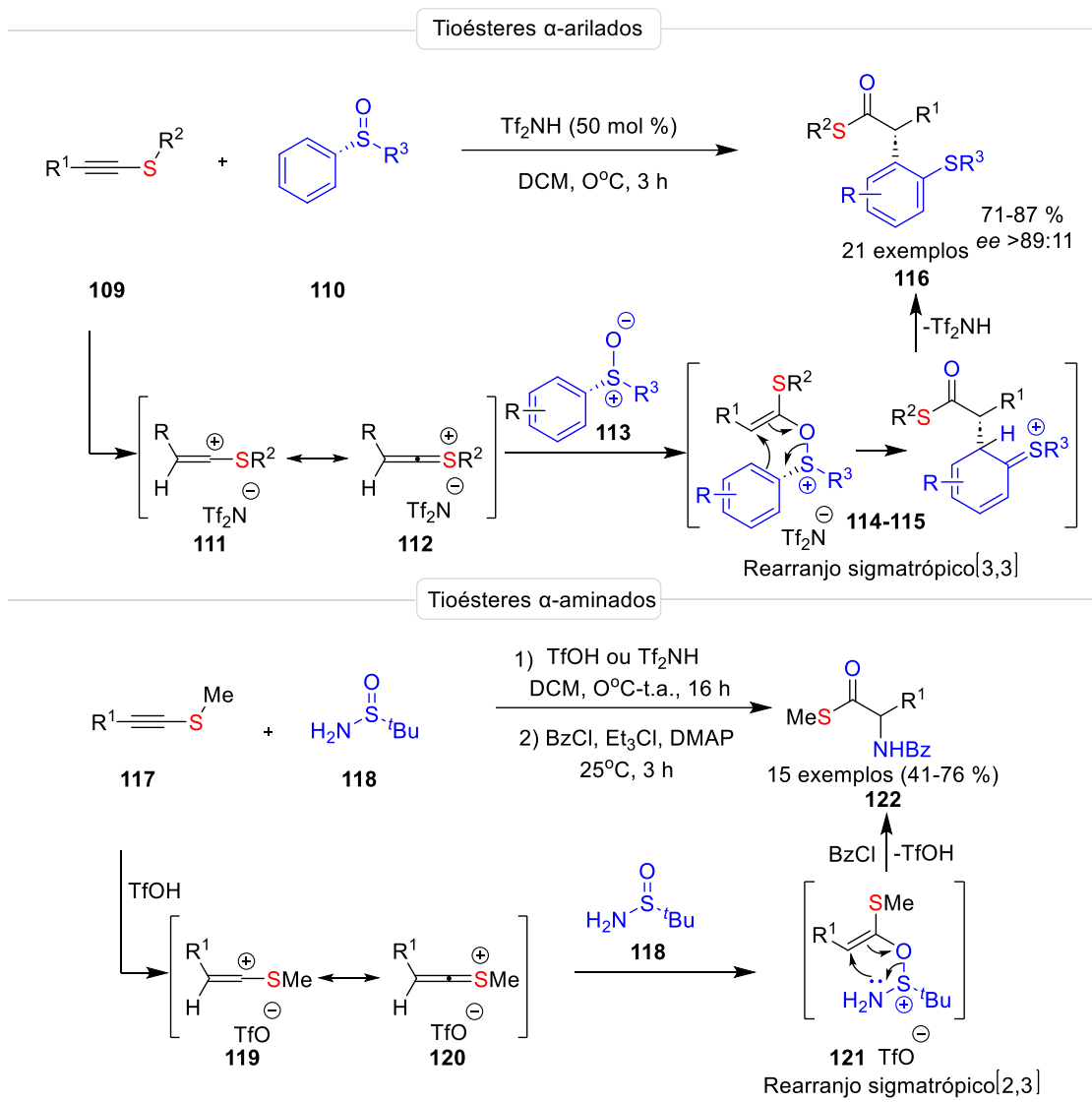
Esquema 18. Reação dos tioalcinos com arenos catalisada por Au (I)

Após essas descobertas valiosas, a química envolvendo o uso de cátions vinílicos estabilizados por enxofre têm proporcionado novas abordagens para transformação de tioalcinos em tioésteres, que são moléculas interessantes sob ponto de vista sintético e biológico.⁴⁹ Nos últimos cinco anos, vários cientistas têm focado a sua atenção em reações envolvendo esses substratos. Recentemente, foi reportado a reação de α -funcionalização de tioalcinos **109** com sulfóxidos quirais **110** e sulfonamidas **118** como nucleófilos catalisada por ácido TfOH ou Tf₂NH. Essa abordagem permitiu a produção de tioésteres α -arilados assimétricos **116** e α -aminados **122** com rendimentos excelentes. Estudos mecanísticos computacionais sugerem um mecanismo que passa por um intermediário

⁴⁸ Ye, X.; Wang, J.; Ding, S.; Hosseini, S.; Wojtas, L.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 10506.

⁴⁹ Xue, Y. N.; Feng, K.; Tian, J.; Zhang, J.; Chang, H. H.; Gao, W. C. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 2070.

cátion vinílico estabilizado por enxofre, seguido por rearranjo sigmatrópico do tipo [3,3] para sulfóxidos e [2,3] para sulfonamidas (Esquema 19).⁵⁰



Esquema 19. Reação de arilação e aminação de tioalcinos catalisada por Tf_2NH ou TfOH .

Essas descobertas deixam claro que a reatividade dos tioalcinos vai além das expectativas. Por isso, é muito importante conduzir estudos sobre a reatividade desses compostos organossulfurados. Essas pesquisas são essenciais para encontrar novas

⁵⁰ (a) Kaldre, D.; Maryasin, B.; Kaiser, D.; Gajsek, O.; González, L.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2212. (b) Feng, M.; Tinelli, R.; Meyrelles, R.; González, L.; Maryasin, B.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202212399.

abordagens que permitam transformar tioalcinos em compostos altamente funcionalizados, especialmente os tioésteres.

2.3 Importância dos tioésteres α,β -insaturados

Os tioésteres α,β -insaturados são compostos orgânicos derivados de ácidos carboxílico α, β -insaturados, que possuem um grupo vinílico (C=C) e grupo carbonila (C=O) ligado ao átomo de enxofre (S).⁵¹ Esses compostos desempenham um papel importante como intermediário em diversos processos bioquímicos, incluindo a biossíntese de aminoácidos, o metabolismo de ácidos graxos e a biossíntese de policetídeos. Entre os derivados de ácidos carboxílicos, os tioésteres são altamente reativos, ficando atrás apenas dos cloretos de acila e anidrido acético em alguns casos. Sua alta reatividade está diretamente relacionada ao caráter eletrônico do átomo de enxofre ligado ao grupo carbonila.⁵² No entanto, em comparação com o átomo de oxigênio (em ésteres) e nitrogênio (em amidas), o átomo de enxofre apresenta uma capacidade mais fraca de deslocalizar o seu par de elétron livre (n_s) para o grupo carbonila (σ^*_{C-O}). Isso ocorre devido à fraca sobreposição entre orbitais $n\sigma(S)-\sigma^*(C-O)$ ou os orbitais $\pi(S)-\pi^*(C-O)$. Por isso, os tioésteres α,β -insaturados apresentam um caráter eletrofílico mais pronunciado em ambos centros ativos (C=O e C β) (vide Figura 5), o que resulta em uma maior reatividade em comparação com os ésteres e amidas.⁵³ É por essa razão os tioésteres α, β -insaturados são preferidos como intermediários em processos bioquímicos.⁵⁴

⁵¹ McGrath, N. A.; Raines, R. T. *Acc. chem. Res.* **2011**, *44*, 752-761.

⁵² (a) Rittner, A.; Joppe, M.; Schmidt, J. J.; Mayer, L. M.; Reiners, S.; Heid, E.; Grininger, M. *Nat. Chem.* **2022**, *14*, 1000. (b) Hertweck, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4688.

⁵³ (a) Agouridas, V.; El Mahdi, O.; Diemer, V.; Cargoet, M.; Monbaliu, J. C. M.; Melnyk, O. *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, *119*, 7328. (b) Erben, M. F.; Boese, R.; Della Védova, C. O.; Oberhammer, H.; Willner, H. *J. org. Chem.* **2006**, *71*, 616. (b) Byeon, C. H.; Chen, C. Y.; Ellis, D. A.; Hart, D. J.; Li, J. *Synlett* **1998**, 596.

⁵⁴ (a) Ray, L.; Moore, B. S. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 150. (b) Franke J., Hertweck C. *Cel. Chem. Biol.*, **2016**, *23*, 1179.

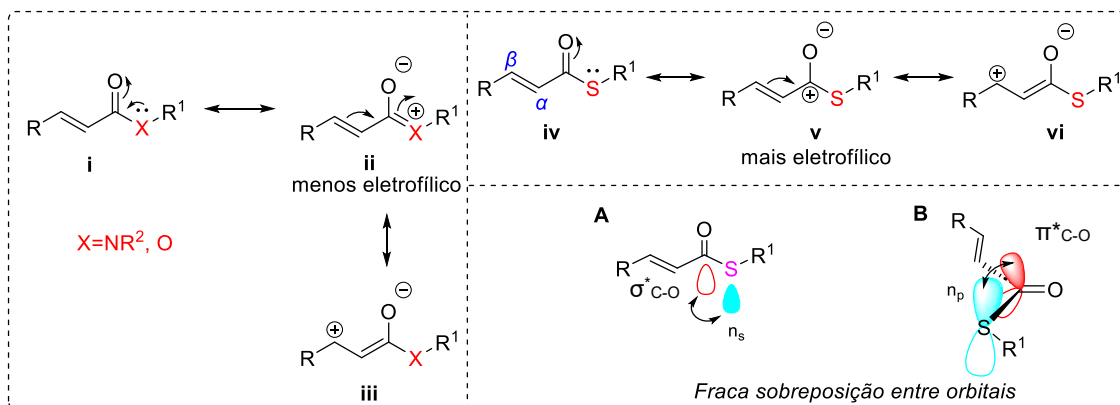


Figura 5. Representação da interação orbitalar entre átomo de S e grupo C=O em tioésteres α , β -insaturados.

Devido à grande importância dos tioésteres α,β -insaturados, ao longo do tempo, diversos métodos para sua preparação e aplicação foram desenvolvidos. A seguir, serão abordados os diversos métodos de síntese de tioésteres α,β -insaturados e sua utilização documentados na literatura (vide Figura 6).

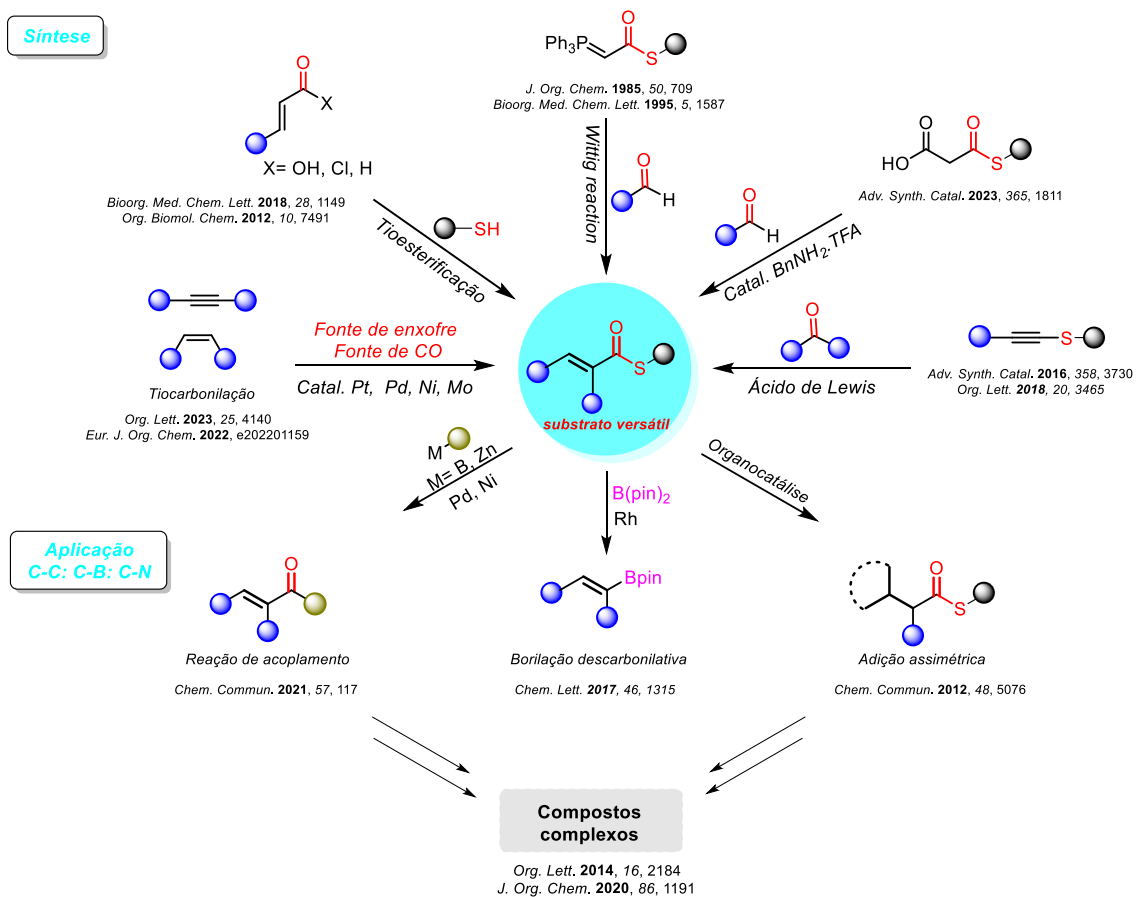


Figura 6. Diversas estratégias de síntese e aplicação dos tioésteres α,β -insaturados.

2.4 Métodos de Síntese de tioésteres α,β -insaturados

A síntese clássica, em geral envolve a condensação entre ácido carboxílico ou seus derivados ativados com tiois livres.⁵⁵ Com o progresso da síntese orgânica, atualmente os tioésteres são sintetizados a partir de uma diversidade de blocos de construção sintético, tais como alcenos ou alcinos, aldeídos entre outros.⁵⁶

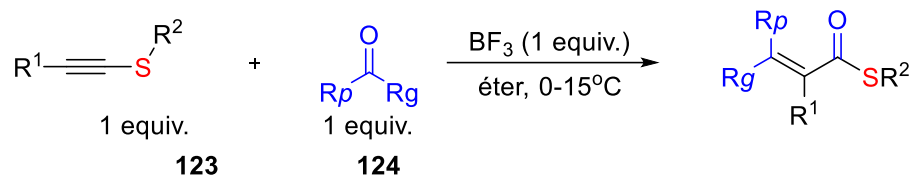
2.4.1 Síntese de tioésteres α,β -insaturados a partir de alcinos ou alcenos

Na literatura, são escassos os relatos sobre metodologias sintéticas que possibilitem o acesso à tioésteres α,β -insaturados a partir de tioalcinos. Dentre os métodos relatados, destaca-se o trabalho inicialmente descrito por Bos em 1963. Neste estudo, foram preparados tioésteres α,β -insaturados **126-131** pela reação de tioalcinos **123** com compostos carbonílicos **124**, utilizando trifluoreto de boro (BF_3) como um ácido de Lewis e éter como solvente. Essa abordagem baseia-se na ativação do composto carbonílico por BF_3 . Embora tenham sido observados alguns subprodutos, a estratégia demonstrou a capacidade de obter produtos com configuração *E* quando aldeídos são utilizados e uma mistura de produtos *E/Z* quando cetonas são empregadas. Foram obtidos um total de 17 exemplos com rendimentos moderados a bons (32-89%) (Esquema 20).⁵⁷

⁵⁵ (a) Schleppeknik, A. A.; Zienty, F. B. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1910. (b) Meshram, H. M.; Reddy, G. S.; Bindu, K. H.; Yadav, J. S. *Synlett* **1998**, 877.

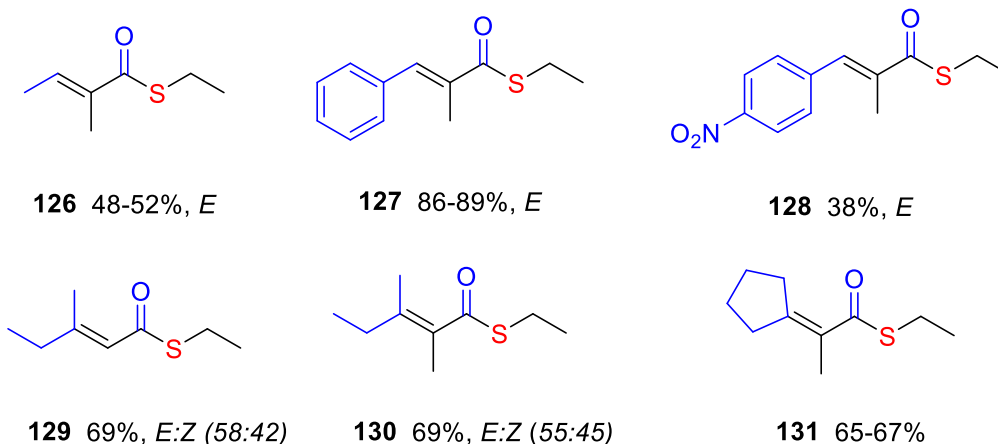
⁵⁶ (a) Tang, H.; Zhang, M.; Zhang, Y.; Luo, P.; Ravelli, D.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 5846. (b) Huo, Y. W.; Qi, X.; Wu, X. F. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4009-4013. (c) Zhao, B.; Fu, Y.; Shang, R. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9521. (d) Kawasaki, S.; Akagawa, K.; Kudo, K. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, 365, 1811.

⁵⁷ Bos, L. B., and J. F. Arens. "Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas." **1963**, *82*, 157.



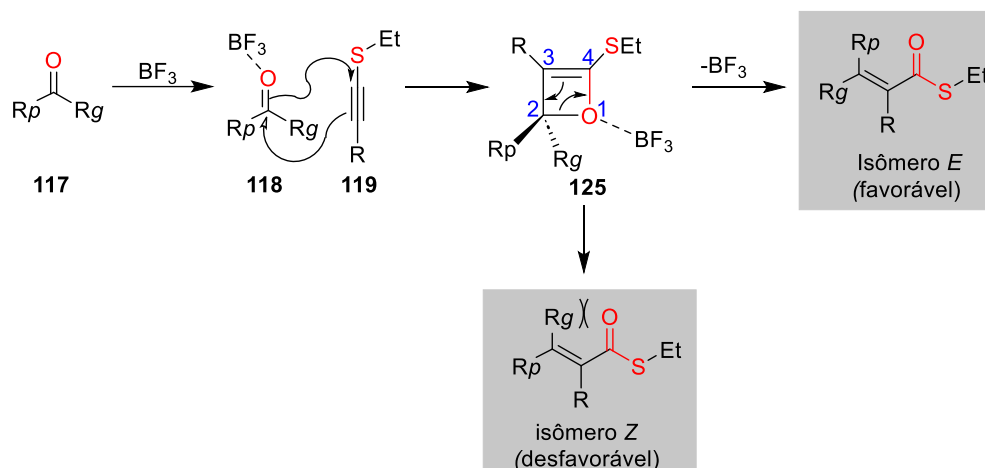
17 exemplos
32-89 %, *E:Z*

Tioésteres α -substituído- α,β -insaturados



Esquema 20. Reação de tioalcinos com compostos carbonílicos ativado por BF_3 .

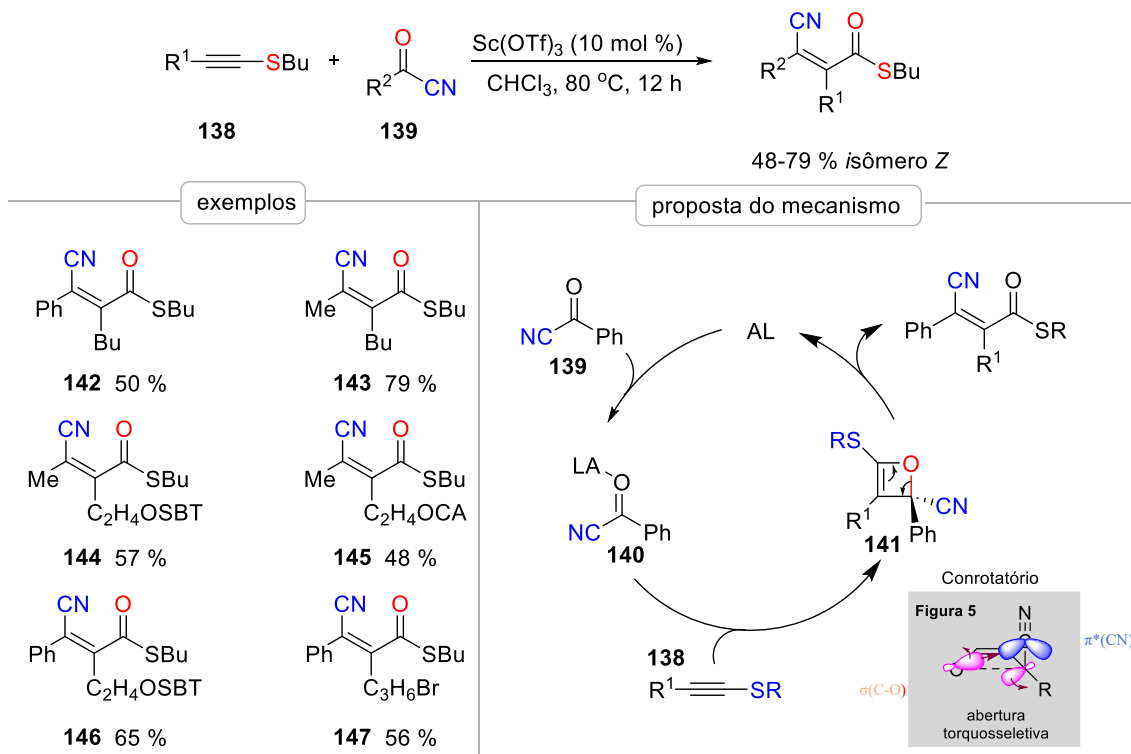
O esquema 21 representa a proposta do autor para um mecanismo reacional. Primeiramente, o BF_3 se complexa ao oxigênio do grupo carbonila ($\text{C}=\text{O}$) **124**, facilitando o ataque nucleofílico ao carbono eletrofílico desse grupo pelos elétrons π do tioalcino **123** e simultaneamente ocorre o ataque ao C_α do tioalcino pelos elétrons π do oxigênio via cicloadição [2,2]. Isso resulta na formação de um intermediário chamado oxeteno **125** que se complexa com o BF_3 . A seletividade desse processo é explicada pelo intermediário oxeteno. Os substituintes nos átomos de C_3 e C_4 estão no mesmo plano do anel de oxeteno, enquanto os substituintes no átomo de C_2 estão em um plano perpendicular a esse. O grupo BF_3 está fora desse plano e posicionado trans em relação ao grupo maior (R_g). Durante a formação do tioéster pela abertura do anel oxeteno, os grupos irão girar para minimizar as interações estéricas. Como o grupo R_g é mais volumoso que R_p , o grupo R_p (H , CH_3) irá preferencialmente se orientar na direção do BF_3 , que é a mesma direção do grupo tioéster. Enquanto isso, o grupo R_g maior se orientará na direção oposta ou trans ao BF_3 , assim favorecendo o isômero *E*. Isso é o que ocorre quando um aldeído é usado na formação do isômero *E* e uma mistura de isômeros *E:Z* é formada ao utilizar cetonas.



Esquema 21. Mecanismo para reação de tioalcinos com compostos carbonílicos catalisado por BF_3 .

Após décadas, Zhu e colaboradores desenvolveram um método inovador que utiliza tioalcino **132** e um epóxido **133** como reagentes principais, enquanto o AgBF_4 atua como catalisador. Através dessa estratégia, eles conseguiram sintetizar régio-estereosseletivamente, não apenas ésteres α,β -insaturados, mas também um tioéster α,β -insaturado **137** com configuração *E* e um bom rendimento (esquema 19).⁵⁸ Nesta abordagem é notável a importância do enxofre no controle da regioseletividade através da polarização de elétrons para o carbono nucleofílico. De acordo com os autores, o mecanismo reacional procede da seguinte maneira: Primeiro, o catalisador de AgBF_4 ativa o epóxido **133**, resultando na abertura do anel do epóxido e na formação do carbocátion **134**. Em seguida, o carbocátion se transforma em um aldeído complexado **135** através do deslocamento de um hidreto (H^-) do C1 para C2 (deslocamento 1,2 H). O aldeído gerado reage in situ com o tioalcino **132** por meio de uma cicloadição [2,2] assistida por cátion de prata (Ag^+), resultando na formação do intermediário oxeteno **136**. Esse intermediário sofre então uma rápida abertura do anel favorecendo a formação seletiva do tioéster α,β -insaturado **137** com configuração *E*, que é o isômero de menor interações estéricas e mais estável em comparação ao isômero *Z* (Esquema 22).

⁵⁸ Zhu, H.; Jin, W.; He, J.; Zhang, Y.; Zhu, G.; *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3730.

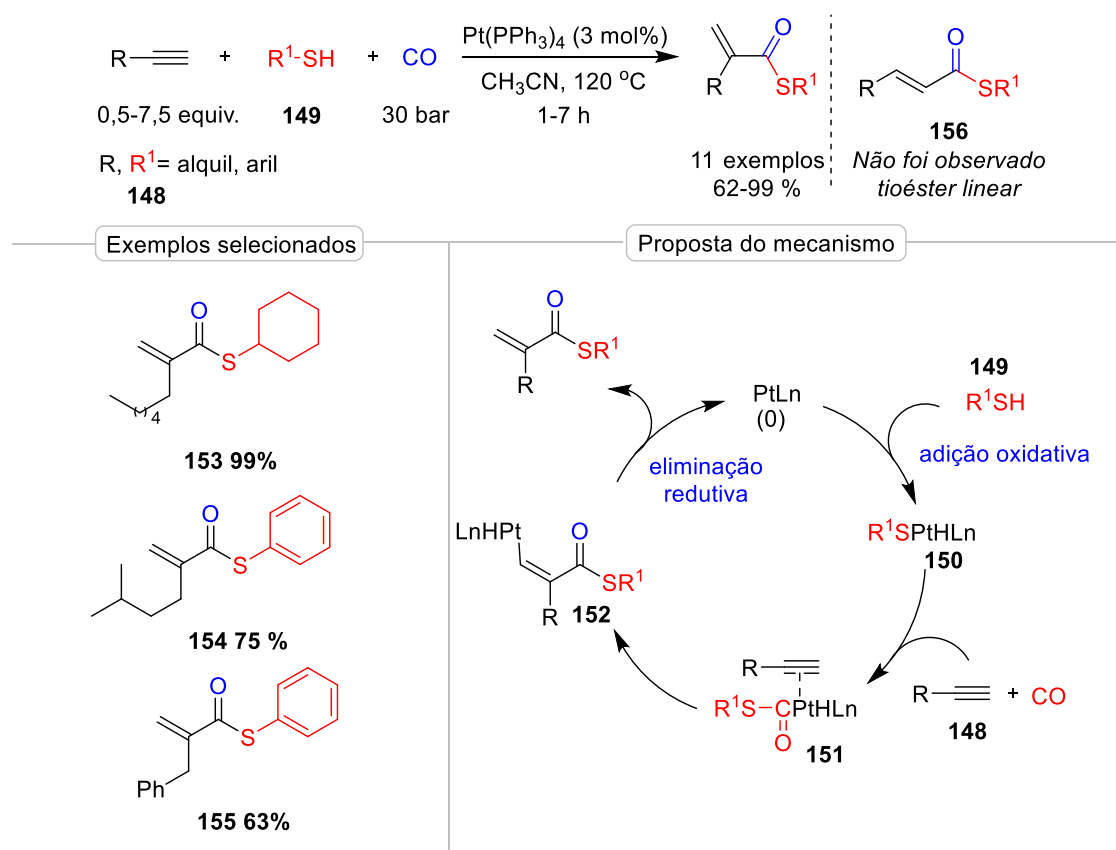


Esquema 23. Reação de tioalcinos com acilnitrilas catalisada por $Sc(OTf)_3$

O mecanismo geral plausível para olefinação de compostos carbonílicos catalisado por $Sc(OTf)_3$ é o seguinte: Inicialmente, o $Sc(OTf)_3$ complexa-se ao composto carbonílico **139** para ativar o grupo carbonila, aumentando assim sua eletrofilicidade. Em seguida, ocorre uma cicloadição regioosseletiva entre o tioalcino **138** eletronicamente enriquecido e o composto carbonílico **140** ativado pelo Sc. Isso forma o intermediário oxeteno **141**. E por fim, o intermediário oxeteno sofre uma isomerização através da abertura do anel para formar o produto de configuração Z. Durante a abertura do anel, ocorre um evento torquosseletivo conrotatório que faz com que o grupo nitrila se oriente preferencialmente para dentro do anel, favorecendo uma boa interação entre os orbitais antiligantes (π^*) da nitrila e sigma (σ) da ligação C-O, possibilitando uma boa estabilidade dos estados transitórios do oxeteno e conseqüente formação seletiva do isômero Z.

Alternativamente, os tioésteres α,β -insaturados podem ser obtidos por meio de reação de tiocarbonilação de alcinos. Esse processo envolve a utilização de uma fonte de enxofre em conjunto com uma fonte de grupo carbonila (C=O), na presença de metais de transição como catalisadores.

O grupo de pesquisa liderado por Sonoda divulgou uma série de publicações visando a obtenção de tioésteres α,β -insaturados por meio de reações de tiocarbonilação de alcinos catalisadas por Pd e Pt.⁶⁰ Dentre os trabalhos desenvolvidos pelo grupo, destaca-se o publicado em 1997, no qual foi descrito o método de tiocarbonilação de alcinos terminais alifáticos e aromáticos **148**, possibilitando a obtenção seletiva de tioésteres α, β -insaturados ramificados **153-155**. O processo utilizou um tiol **149**, monóxido de carbono (CO, 30 bar) e 3 mol% de Pt(PPh₃)₄. É relevante notar que essa transformação demanda grandes quantidades de alcino terminal, e na maioria dos casos, os tioésteres foram obtidos em bons rendimentos (62-99%) quando foi empregado um excesso de 7,5 equivalentes de alcino em relação ao tiol. Não foi observada a formação do regioisômero tioéster insaturado linear **156** (Esquema 24).



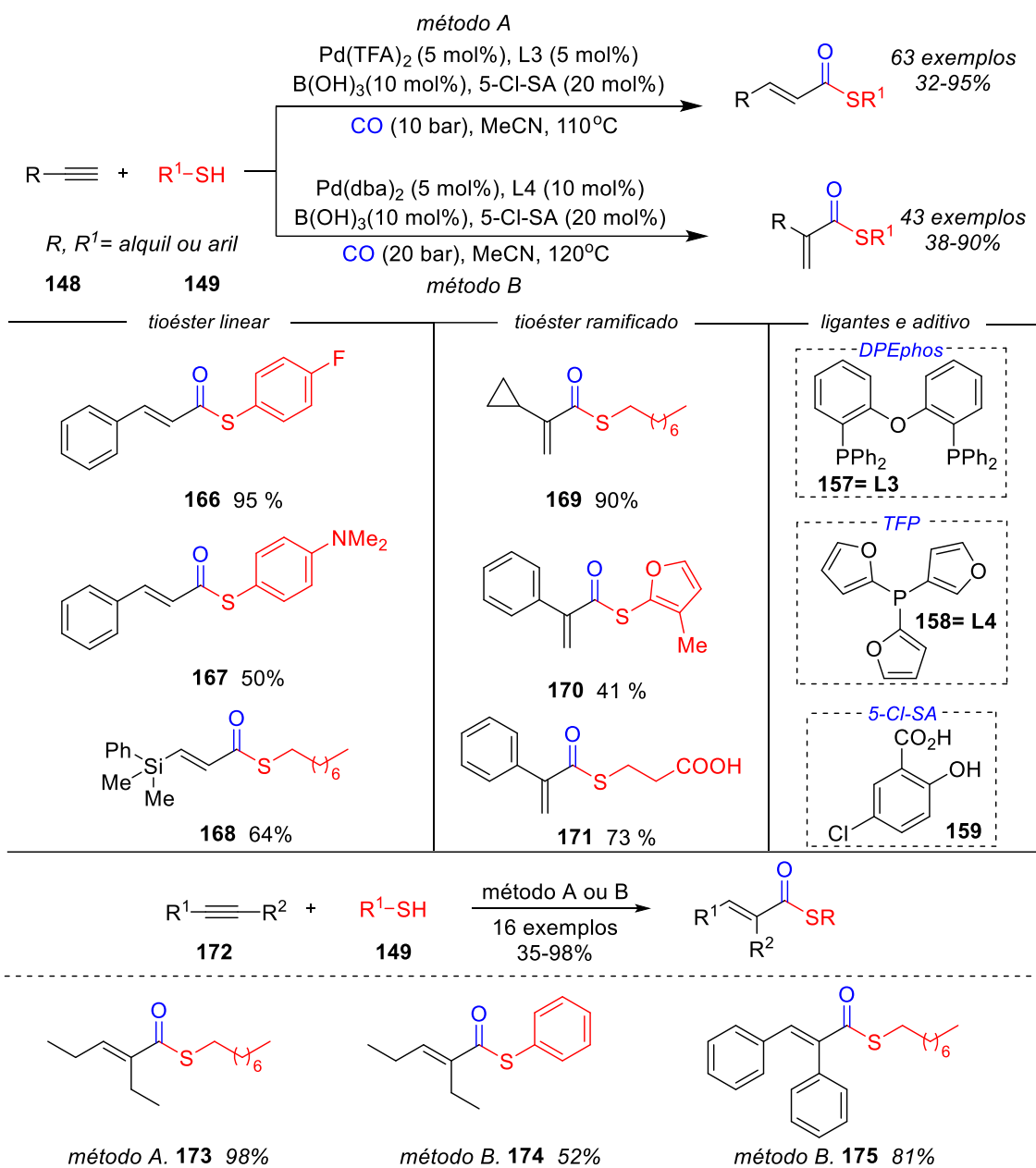
Esquema 24. Tiocarbonilação de alcino com tiol catalisada por Pt.

⁶⁰ (a) Kuniyasu, H.; Ogawa, A.; Miyazaki, S.; Ryu, I.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9796. (b) Ogawa, A.; Takeba, M.; Kawakami, J. I.; Ryu, I.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7564. (c) Ogawa, A.; Kawakami, J. I.; Mihara, M.; Ikeda, T.; Sonoda, N.; Hirao, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12380. (d) Kawakami, J. I.; Mihara, M.; Kamiya, I.; Takeba, M.; Ogawa, A.; Sonoda, N. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3521.

O possível mecanismo da reação está representado no Esquema 24. Inicialmente, ocorre a adição oxidativa do tiol **149** ao complexo de Pt (0), resultando na formação do complexo hidreto de platina **150**. Em seguida, ocorre a inserção do CO na ligação S-Pt do complexo **149**, seguida pela coordenação do alcino, formando o complexo **151**. Este complexo sofre uma transformação em complexo tioéster vinílico de platina **152** por meio da introdução regioseletiva do grupo tioéster na posição interna do alcino. Na última etapa, ocorre uma eliminação redutiva, resultando na formação do tioéster α,β -insaturado **152-155** e na regeneração do catalisador Pt (0).

Mais recentemente, Wu e colaboradores desenvolveram uma reação regioseletiva robusta de hidrotiocarbonilação de alcinos, controlada por ligantes e sob catálise de Pd(TFA)₂ ou bis(dibenzilidenoacetona)paládio [Pd(dba)₂], utilizando gás CO e tióis **149** como reagentes, para fornecer seletivamente tioésteres α,β -insaturados lineares **166-168** assim como ramificados **169-171**.⁶¹ Nesse protocolo, os autores destacam a importância da formação in situ do ácido 5-cloroborossilicólico (5-Cl-BSA) a partir do ácido bórico (B(OH)₃) e ácido 5-clorossilicólico (5-Cl-SA) **159**. Essa abordagem foi essencial para evitar a desativação do ligante sob extremas condições ácidas. Com esses ajustes cuidadosos, eles obtiveram seletivamente um amplo escopo de tioésteres α,β -insaturados lineares **166-168**, demonstrando uma boa tolerância dos grupos funcionais. Neste método, utilizaram o ligante bidentado bis(2-difenilfosfinofenil) éter (DPEphos) **157** em conjunto com catalisador Pd(TFA)₂. Por outro lado, ao substituir o ligante por tri(2-furil)fosfina (TFP) **158**, foi possível direcionar a seletividade para tioésteres α,β -insaturados ramificados **169-171**. Uma descoberta interessante foi que uma grande variedade de alcinos internos **172** responderam bem a esse protocolo sem a necessidade de reotimização da condição reacional (Esquema 25).

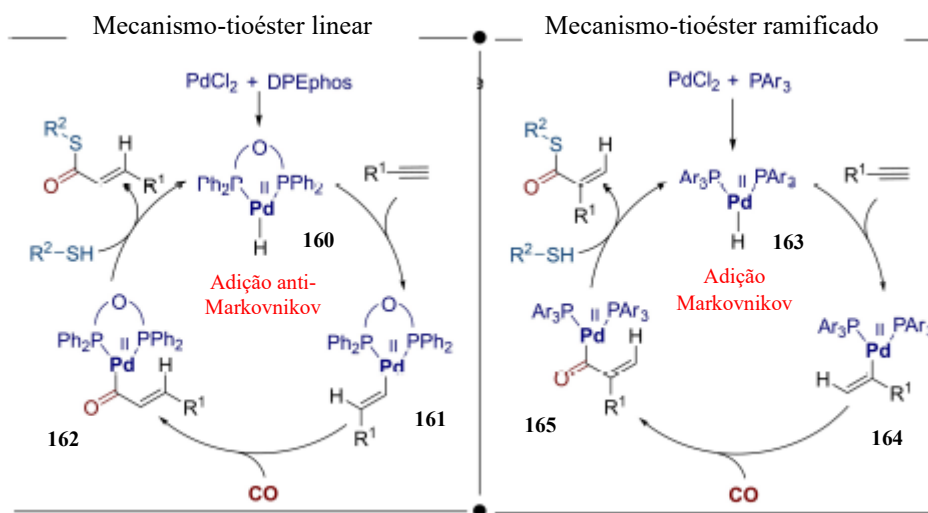
⁶¹ (a) Ai, H. J.; Lu, W.; Wu, X. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 17178. (b) Pal, A.; Mondal, P. P.; Niloofar, F.; Sahoo, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202201159.



Esquema 25. hidrotiocarbonilação regioseletiva de alcinos controlada por ligante, sob catálise de Pd.

O esquema abaixo (Esquema 26) ilustra o mecanismo regioseletivo plausível proposto pelo autor: Inicialmente ocorre a formação do complexo Pd-H **163** (para tioéster ramificado) e **160** (para tioéster linear) na presença de aditivos ácidos e ligantes correspondentes. Em seguida, o complexo de Pd-H entra no ciclo catalítico reagindo com o alcino. Na sequência, forma-se o intermediário complexo vinil de Pd (II) **164** por adição Markovnikov enquanto o intermediário **161** resulta da adição anti-Markovnikov. É importante ressaltar que é nessa etapa onde ocorre o controle regioseletivo. Quando se emprega o ligante monodentado **158** a adição é direcionada ao carbono interno do alcino,

enquanto o ligante bidentado **157**, teoricamente mais impedido, direciona a adição ao carbono terminal do alcino. Após a formação do intermediário complexo vinílico de Pd (II) **164** ou **161** ocorre a inserção do monóxido de carbono (CO) entre a ligação C-Pd, resultando na formação do intermediário complexo cetona α,β -insaturado linear **162** ou ramificado **165**. Finalmente, é formado o produto e regenerado o complexo de Pd-H por ataque nucleofílico do tiol livre.



Esquema 26. Mecanismo para hidrotiocarbonilação de alcinos catalisado por Pd.

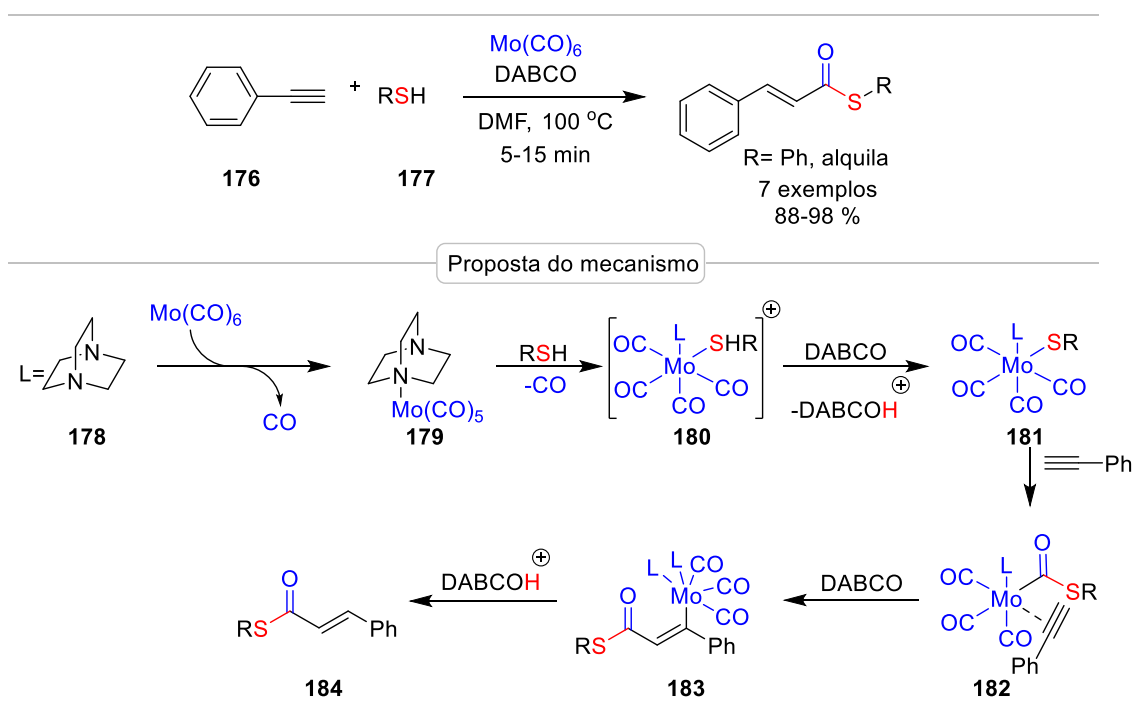
De maneira geral, a maioria das reações mencionadas anteriormente utiliza tióis e monóxido de carbono como reagentes. No entanto, isso ainda representa um desafio devido ao fato de que os tióis têm um cheiro desagradável e propriedades tóxicas, enquanto o gás CO é tóxico e difícil de ser manipulado em altas temperaturas. Por isso, o uso de fontes alternativas de enxofre e CO continua sendo algo muito interessante.

Em 2016, Pedrood e seus colaboradores ⁶² aplicaram a hidrotiocarbonilação para obter tioésteres α , β -insaturados **184** a partir de fenil acetileno **176** e tióis **177**. Eles utilizaram um sistema catalítico composto pelo complexo de hexacarbonila de molibdênio $\text{Mo}(\text{CO})_6$ e diazobiciclo [2,2,2]octano (DABCO) **178**. Nesse protocolo, o complexo $\text{Mo}(\text{CO})_6$ desempenha um papel duplo, agindo tanto como catalisador quanto como fonte do grupo carbonila. Essa estratégia parece ser mais atrativa, uma vez que a reação ocorre sem a necessidade de manipular o gás tóxico (CO) e, além disso, exige menos tempo reacional (5-15 min). Desse modo diferentes tióis, tanto alifáticos como

⁶² Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Riazi, A.; Pedrood, K. *J. Organ. Chem.* **2016**, 822, 67.

aromáticos foram exclusivamente transformados em tioésteres α,β -insaturados de configuração *E* com um excelente rendimento (88-98 %), utilizando dimetilformamida (DMF) como solvente, à 100°C. É importante ressaltar que os tiois alifáticos levaram à formação do produto em menos tempo comparativamente aos aromáticos.

O autor propõe um mecanismo reacional no qual ocorre a complexação do DABCO **178** com $\text{Mo}(\text{CO})_6$, formando o complexo **179**. Simultaneamente, o complexo sofre um ataque nucleofílico, resultando na liberação de um grupo CO e formação do intermediário **180**. Em seguida, o intermediário **180** é desprotonado pela base DABCO, formando o complexo neutro **181**. Na etapa subsequente, o fenil acetileno aproxima-se ao complexo por meio do metal Mo, promovendo a inserção do grupo CO entre a ligação Mo-S, e favorecendo a formação do intermediário complexo tioéster **182**. No entanto, o acetileno ataca o Mo a partir da sua posição interna e, logo em seguida, o grupo tioéster realiza um ataque à posição terminal do mesmo acetileno, favorecendo a formação seletiva do complexo tioéster α, β -insaturado **183**. A etapa final, ocorre a protonação pelo DABCOH^+ e, conseqüentemente, a formação do tioéster α,β -insaturado **184**. No esquema 27 estão apresentados os exemplos formados e a proposta do mecanismo.



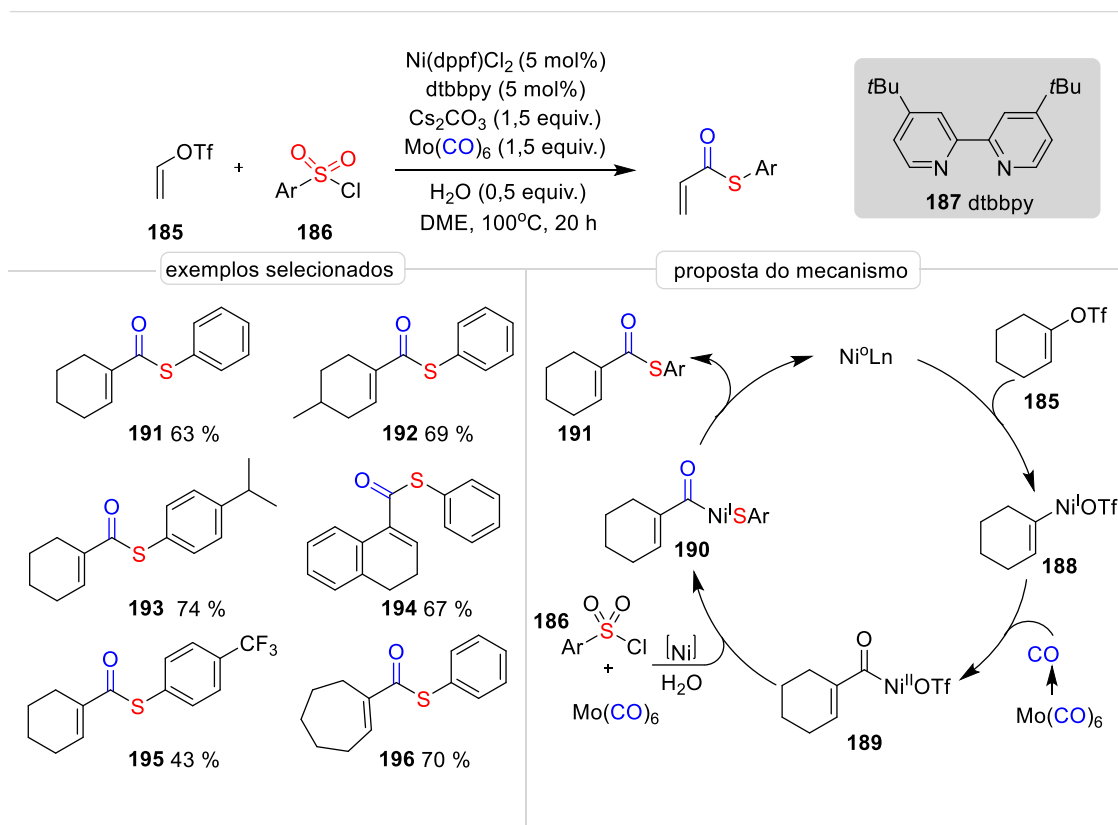
Esquema 27. Hidrothiocarbonilação de alcinos com tiois catalisada por Molibdênio (Mo).

Posteriormente, Wu e sua equipe conduziram uma pesquisa sobre a tiocarbonilação, explorando fontes alternativas de enxofre e hidrocarbonetos. Em vez de usar alcinos com tióis, eles optaram por reagir cloretos de arilsulfonila **186** com alcenos **185** na presença do catalisador dicloreto 1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno] de níquel (II) (Ni(dppf)Cl₂) e o ligante dtbbpy **187**, utilizando Mo(CO)₆ como fonte de CO e agente redutor, Cs₂CO₃ como base, em conjunto com H₂O em dimetoxietano (DME), a 100°C. Descobriu-se que o Mo(CO)₆ desempenha um papel importante na conversão do cloreto de arilsulfonila em dissulfeto, que é um dos intermediários nesse processo. Além disso, a presença da molécula de água foi essencial para a conversão dos intermediários dissulfetos em tióis, sugerindo ser um possível intermediário.⁶³ Foi interessante observar que os triflatos vinílicos cíclicos produziram tioésteres α,β -insaturados **191-196** com rendimentos moderados a bons, enquanto os alcenos lineares não reagiram nas condições experimentais estabelecidas. Além disso, nenhum produto foi formado quando o cloreto de propano-2-sulfonila foi usado nas condições reacionais do protocolo (Esquema 28).

O mecanismo plausível proposto pelos autores é o seguinte: Primeiramente, ocorre uma adição oxidativa de Ni(0) ao triflatos de vinila **185** para fornecer o complexo vinil-níquel **188**, seguido por uma coordenação e inserção de CO (liberado do Mo(CO)₆ promovido pela coordenação do solvente, que por si mesmo forma X-Mo(CO)_n (X = solvente; n = 4 ou 5)) para gerar o intermediário acil-níquel **189**. Ao mesmo tempo, o cloreto de arilsulfonila é reduzido pelo Mo(CO)₆ na presença de H₂O, a espécie de enxofre resultante sofre um ataque nucleofílico com o complexo acil-níquel **189** para formar o intermediário **190**. Em seguida, uma eliminação redutiva a partir do intermediário **190** proporciona o tioéster α,β -insaturado **191** e regenera as espécies Ni(0) para o próximo ciclo catalítico (Esquema 28).⁶⁴

⁶³ Qi, X.; Bao, Z. P.; Wu, X. F. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 885-889.

⁶⁴ Huo, Y. W.; Qi, X.; Wu, X. F. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4009.



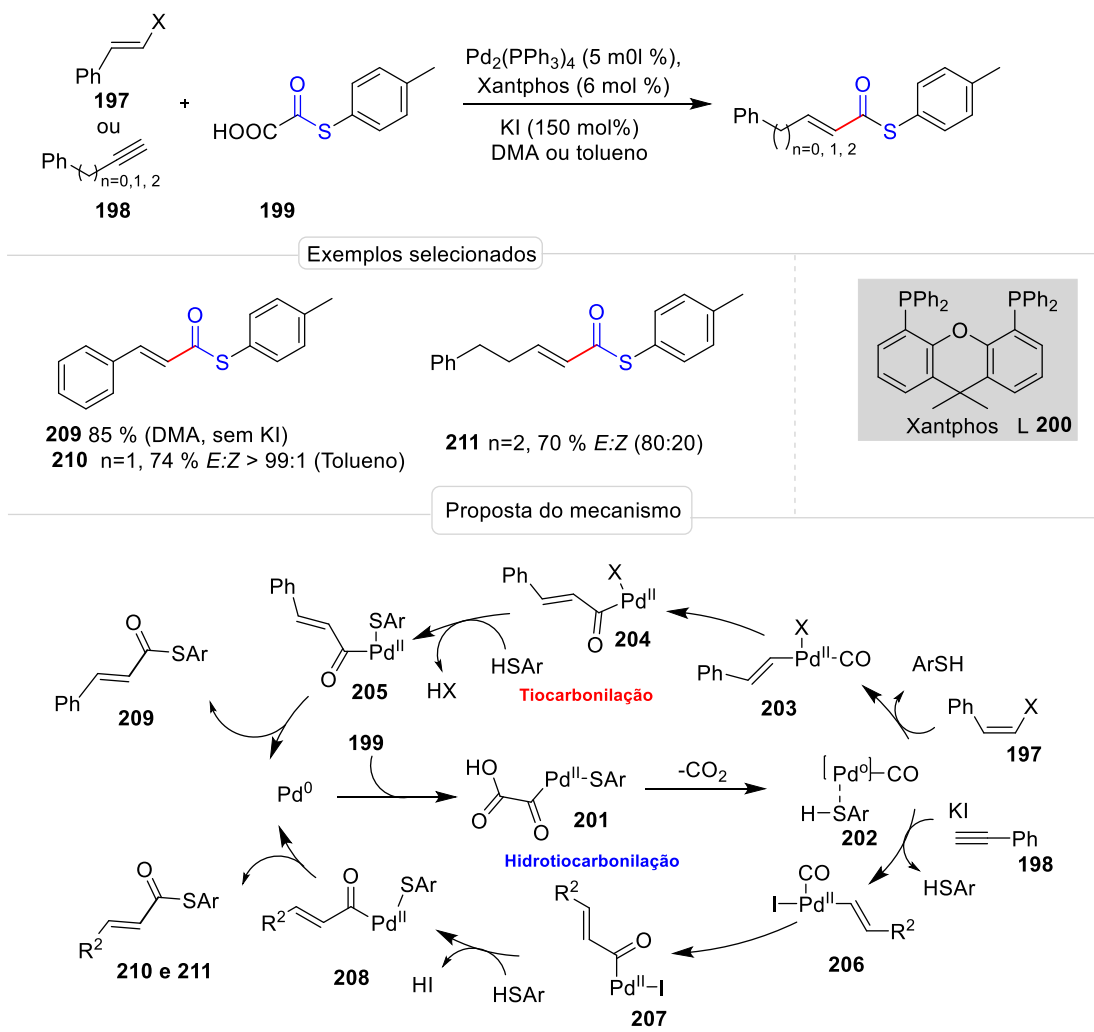
Esquema 28. Tiocarbonilação de triflatos de vinila com Mo(CO)_6 e cloretos de sulfonila aromáticos catalisada por Ni (II).

A utilização de reagentes tioésteres simples como fonte do grupo tioéster na reação de tiocarbonilação oferece uma ótima alternativa ao uso de tiol e monóxido de carbono. Essa estratégia permite a síntese de tioésteres α,β -insaturados por meio da transferência fácil do sinton tioéster para o grupo vinílico, na presença de metais de transição.

Em 2019, Shang e colaboradores⁶⁵ descobriram um novo método para a síntese de tioésteres α,β -insaturados utilizando o ácido oxálico monotioéster (AOM) **199** como fonte do grupo tioéster por meio de acoplamento decarboxilativo catalisado por $\text{Pd(PPh}_3)_4$ em combinação com Xantphos **200**. A combinação $\text{Pd(PPh}_3)_4$ /xantphos demonstrou uma eficiente atividade catalítica, tanto para a tiocarbonilação descarboxilativa de haletos alquênica **197** sem a necessidade de usar aditivos ou bases como também para hidrotiocarbonilação descarboxilativa de alcinos **198** na presença de NaI como aditivo. O NaI provavelmente atua como ânion coordenativo no catalisador de paládio para ditar a reatividade e seletividade desejada. Por meio dessa estratégia, halogeneto de alquênica

⁶⁵ Zhao, B., Fu, Y., & Shang, R. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9521.

197 reagiu suavemente para produzir 85 % do tioéster α,β -insaturado **209** em solvente DMA e à temperatura ambiente. Fenilacetileno **198** ($n=0$) produziu 74 % de 3-fenilpropenotioato **210** com seletividade *E*, enquanto uma mistura de isômeros *E/Z* (80:20) **211** foi obtida em 70 % de rendimento quando um alcino terminal alifático foi testado em tolueno. O mecanismo reacional plausível proposto pelo autor é o seguinte: Inicialmente, ocorre a adição oxidativa do Pd(0) à ligação C-S **199** para formação do intermediário complexo de Pd (II) **201** que logo na sequência sofre uma descarboxilação redutiva para formação do intermediário complexo de Pd (0) **202**. Quando é usado haleto alquenila **197**, ocorre inserção oxidativa do Pd (0) à ligação C-X e remoção do tiofenol, resultando na formação do intermediário **203**. Este intermediário sofre uma migração e inserção do grupo carbonila à ligação C-Pd resultando na formação do intermediário complexo de Pd (II) **204** que logo na sequência reage com tiofenol para formar o intermediário complexo de Pd (II) **205**. Por fim, o intermediário **205** sofre uma eliminação redutiva resultando na formação do produto **209** e regeneração do Pd (0). Quando é empregado alcino terminal **198** na presença de KI, a etapa de adição oxidativa é acompanhada pela hidratação que resulta na formação do intermediário complexo de Pd (II) **206** a partir do intermediário complexo de Pd (0) **202**. As etapas subsequentes que resultam na formação do produto **210** e **211** são iguais às etapas de tiocarbonilação acima descritas (Esquema 29).

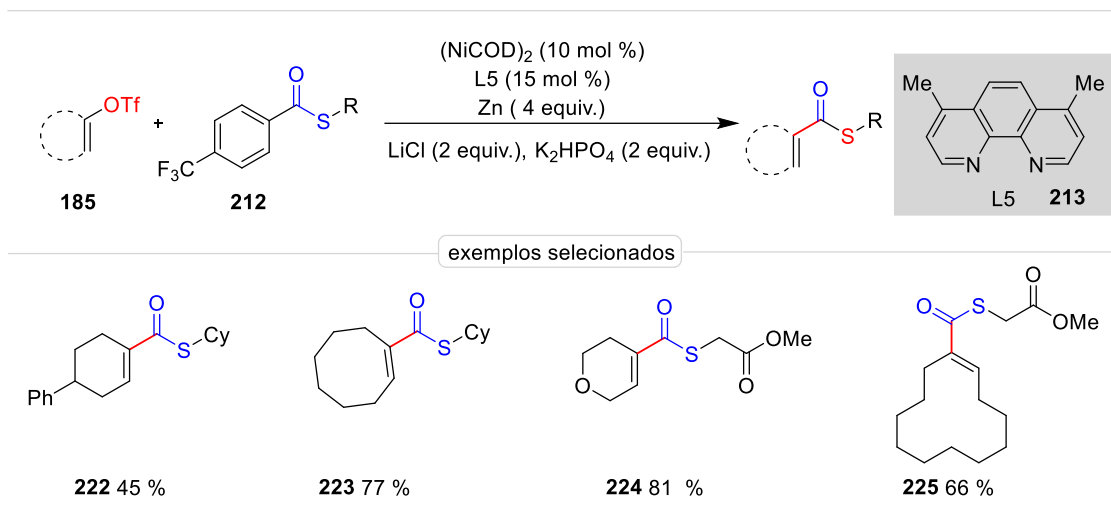


Esquema 29. Reação de tiocarbonilação e hidrotiocarbonilação de triflatos vinílicos com ácido oxálico monotioéster catalisada por Pd.

Na sequência, Xie e seus colaboradores⁶⁶ relataram a ocorrência de uma reação de tioacilação, na qual a quebra da ligação C-C do tioéster é catalisada por Ni, resultando na síntese de tioésteres α,β -insaturados **222-225** por meio da transferência do grupo tioéster do reagente tioéster de arila **212** para o eletrófilo triflato vinílico **185**. Para garantir o sucesso dessa reação, eles empregaram 10 % em mol de Ni(COD)₂, 15 % em mol de 4,7-dimetil-1,10-fenantrolina **213** (**L5**) como ligante, 4 equivalentes de Zn em pó como agente redutor, além de LiCl como aditivo e K₂PO₄ como base. Vale ressaltar que o uso do LiCl é importante para aumentar a solubilidade e estabilidade das espécies vinílicas contendo zinco **214** geradas in situ. Sob as condições estabelecidas, observou-se que os

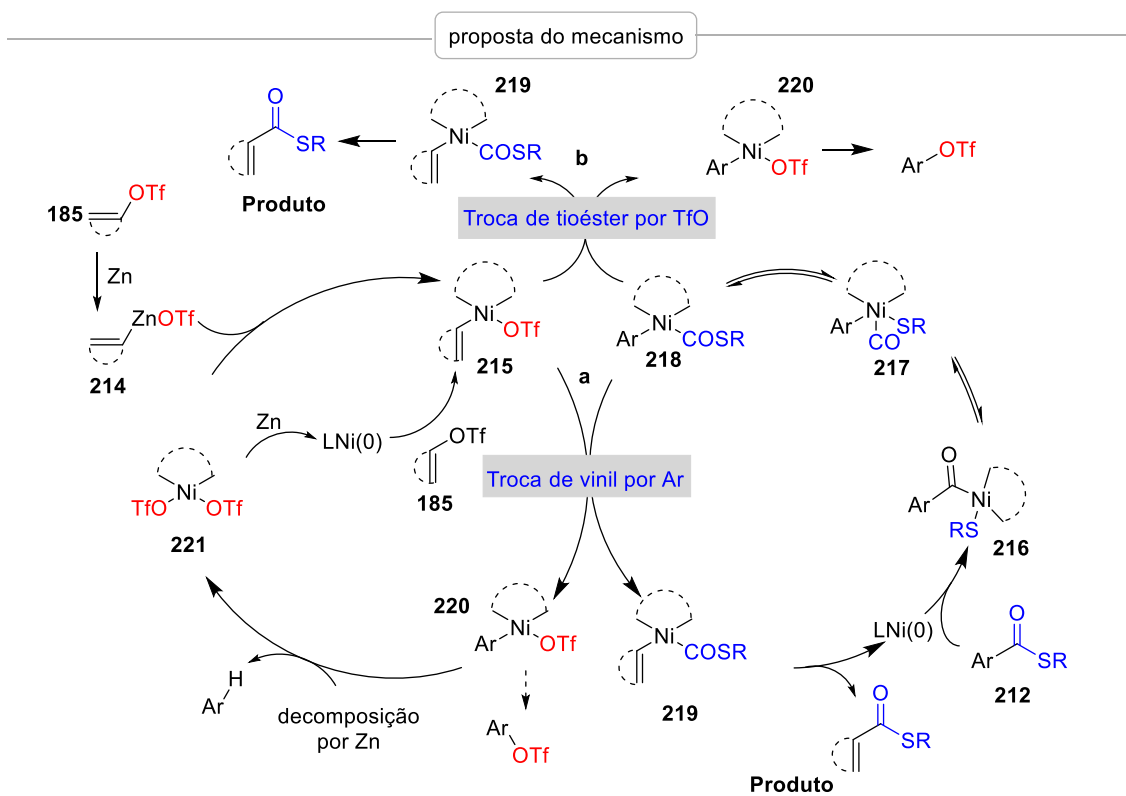
⁶⁶ Wu, X.; Li, J.; Xia, S.; Zhu, C.; Xie, J. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 10003.

triflatos vinílicos cíclicos com anéis contendo 6 (**222**) a 8 (**224**) e 12 (**225**) membros puderam participar com sucesso da transferência do grupo tioéster do reagente tioéster de arila **212** para formar novos derivados de tioésteres α,β -insaturados com rendimentos moderados a bons (Esquema 30).



Esquema 30. Reação de tioacilação de triflatos vinílicos com tioésteres catalisada por Ni (0).

O mecanismo desse protocolo é baseado em dois ciclos catalíticos: Inicialmente, ocorre uma inserção oxidativa simultânea em que o Ni (0) é inserido nos triflatos de vinila **185** e nos tioésteres de arila **212**, resultando na formação dos respectivos intermediários complexos de níquel (II) **215** e **216**. Nessa etapa, a ligação C-S do tioéster de arila é quebrada, seguida pela descarboxilação do intermediário **216** para formar o intermediário complexo **217**. Logo em seguida, ocorre a migração e inserção do grupo carbonila à ligação Ni-S do complexo **217**, resultando na formação do intermediário **218**. A etapa chave desse processo envolve a troca do grupo arila por vinílico (**caminho a**) ou do tioéster por triflato (**caminho b**) entre as duas espécies ativas intermediárias de níquel (**215** e **218**), resultando em novas espécies de níquel (**219** e **220**). Presume-se que o intermediário complexo de Ni (II) **219** seja mais propenso a sofrer uma eliminação redutiva, levando à formação do produto alvo, enquanto o intermediário complexo de Ni (II) **220** se decompõe para formar uma espécie adicional de níquel **221** e addutos na presença de zinco em pó. Além da adição oxidativa direta com Ni (0), também é possível a formação do intermediário de Ni (II) **215** através da transmetalção da espécie triflato vinílico de Zn **214** com espécie de Ni (II) **221** (Esquema 31).

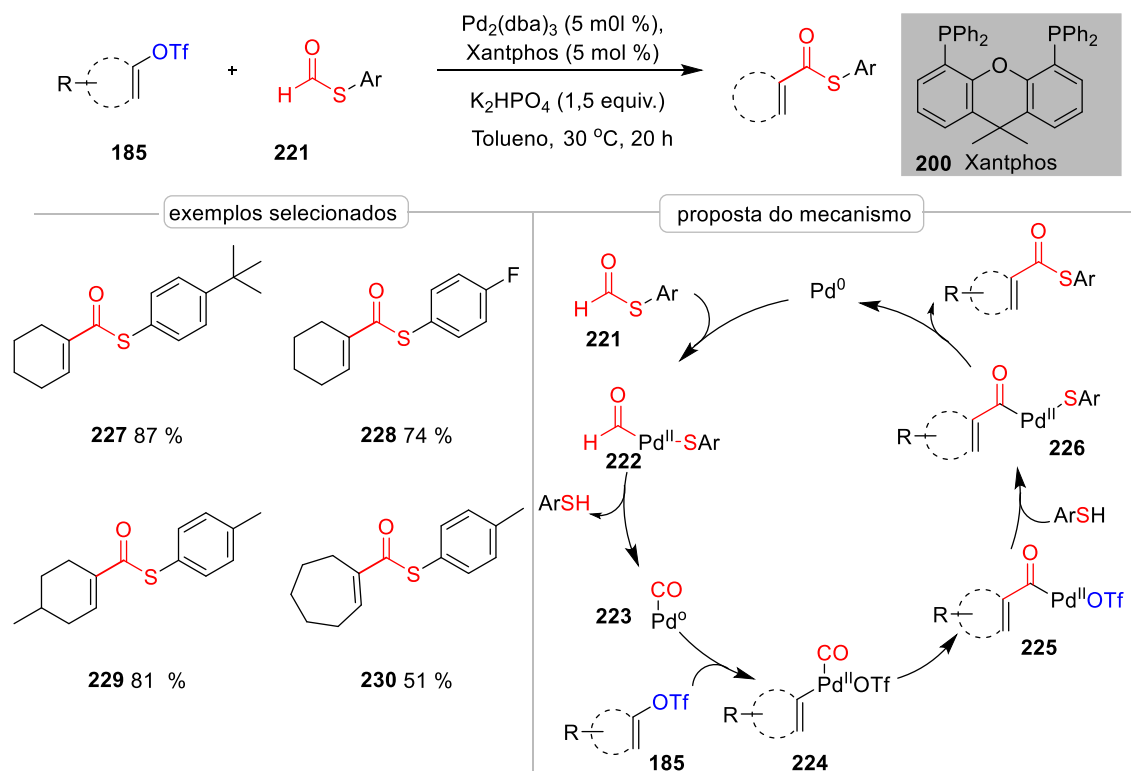


Esquema 31. Proposta do mecanismo de tioacilação de triflatos vinílicos catalisada por Ni.

Mais recentemente, Wu e seus colaboradores⁶⁷ desenvolveram um método de tiocarbonilação catalisada por paládio para sintetizar tioésteres α,β -insaturados a partir de triflatos de vinila usando tioformatos de arila **221** como fonte de tioéster. Essa abordagem envolve a transferência do grupo tioéster para a parte vinílica. Usando uma condição catalítica com Pd₂(dba)₃ e o ligante xantphos **200** em tolueno, à 30°C, diversos tioésteres α,β -insaturados foram sintetizados com bons rendimentos e apresentaram boa tolerância a grupos funcionais. Esse método oferece uma ótima alternativa para obter tioésteres α,β -insaturados a partir de seus substratos análogos sob condições suaves e com economia de átomos. O autor propõe um mecanismo reacional plausível que consiste inicialmente na adição oxidativa do paládio (0) à ligação C-S dos tioformatos S-arila **221**, que resulta na formação do intermediário de Pd (II) **222**, seguido da descarboxilação para gerar aril tióis e o complexo (CO)Pd(0) **223**. Em seguida, o intermediário **223** sofre uma adição

⁶⁷ Shen, Z.; Huo, Y. W.; Qi, X.; Wu, X. F. *Org. Lett.* **2023**, 25, 4140.

oxidativa aos triflatos de vinila para formar a espécie vinilpaládio(II) **224**. A coordenação e inserção do CO levam à formação do intermediário **225**, um acilpaládio. Em seguida, ocorre um ataque nucleofílico dos aril tíois ao intermediário **225**, resultando na formação do complexo **226**. Finalmente, ocorre uma redução seletiva para obter o produto desejado e regenerar o Pd(0) para o próximo ciclo catalítico (Esquema 32).

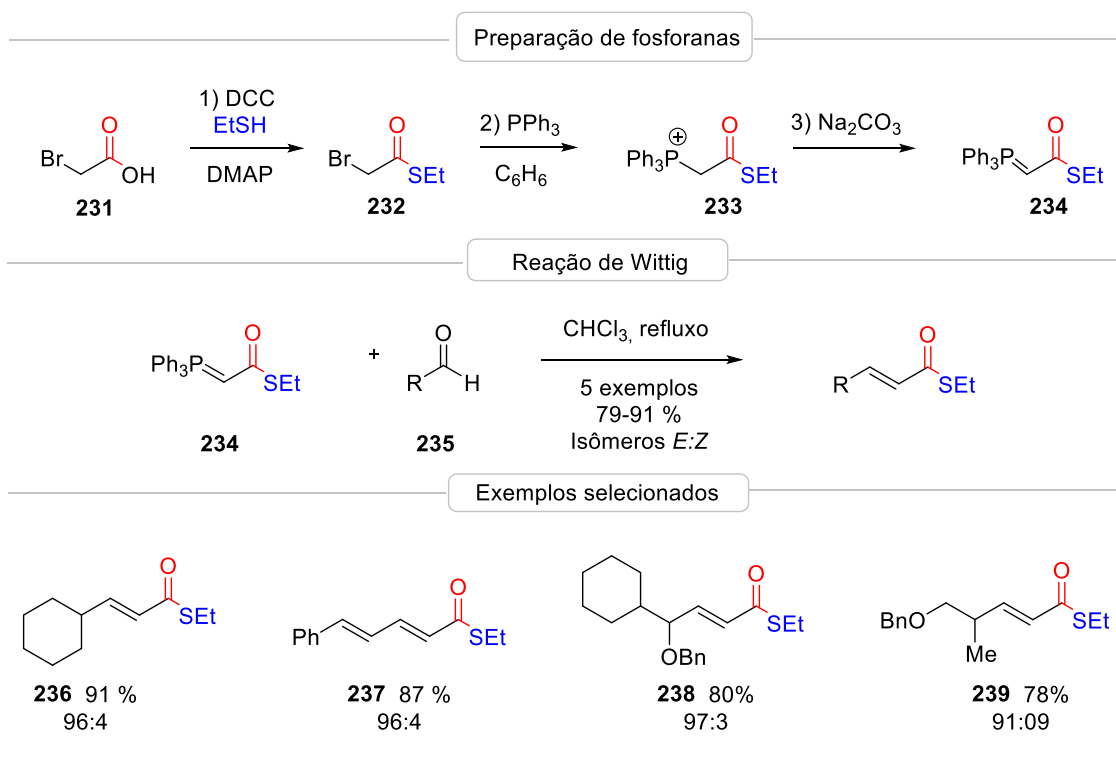


Esquema 32. Reação de tioacilação de triflatos vinílicos com tioformatos de arila catalisada por Pd (0).

2.4.2 Síntese de tioésteres α,β -insaturados a partir de derivados de ácidos carboxílicos

Uma outra estratégia sintética mencionada na literatura envolve a preparação de um intermediário ilídeo de fósforo pré-formado por tioéster, que consiste em um grupo tioéster ligado ao grupo de fósforo, também conhecido por fosforana **234**. Portanto, as fosforanas são reagentes eficazes em reações de olefinação de compostos carbonílicos por meio do processo de cicloadição [2,2]. Em relação ao processo de cicloadição, em 1985, Keck e seus colaboradores aplicaram o método da olefinação de Wittig para obter tioésteres α,β -insaturados **236-239**. Eles utilizaram o reagente fosforana **234** e o aldeído

235 em um sistema de refluxo com CHCl_3 . A obtenção da fosforana **234** exigiu três etapas reacionais. Primeiro, os reagentes etanotiol, deciclohexilcarbodiimida (DCC) e uma espécie catalítica chamada *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (DMAP) foram adicionados ao ácido **231** para gerar o bromotioéster **232**. Em seguida, o bromotioéster reagiu com trifenilfosfônio (PPh_3), resultando na formação do intermediário fosfônio **233**. Por fim, adicionou-se Na_2CO_3 para desprotonar $\text{H}\alpha$ e gerar a fosforana **234**. Após ser isolada, a fosforana foi submetida a diferentes aldeídos em um sistema de refluxo do solvente CHCl_3 para formar tioésteres α,β -insaturados (*E:Z*) **236-239**, sendo o isômero *E* o produto principal, com rendimento variando entre 78% e 91%. O DMAP desempenha um papel catalítico na reação de esterificação entre o ácido **231** e tiol para formação do bromotioéster **232**. Além disso, ele pode controlar a estereosseletividade convertendo o isômero *Z* em *E* no processo de formação do tioéster α,β -insaturados **236-239** (Esquema 33).⁶⁸

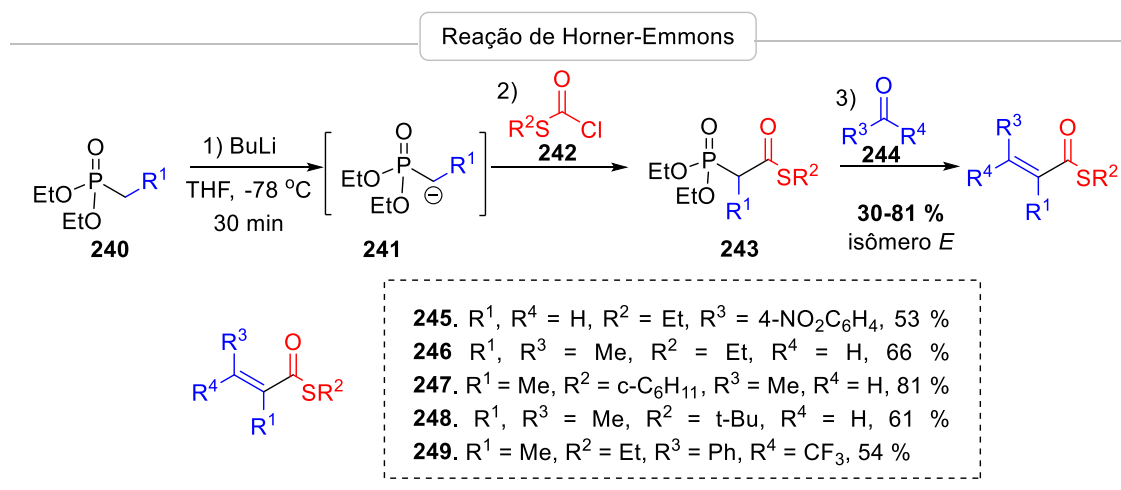


Esquema 33. Reação de Wittig para sintetizar tioésteres α,β -insaturados.

Em um estudo adicional relatado em 1990 por Schaumann e colaboradores, eles aplicaram o método “one pot” usando a reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) para formar tioésteres α,β -insaturados α -substituídos. Inicialmente, o método envolve

⁶⁸ Keck, G. E.; Boden, E. P.; Mabury, S. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 709

tratar o fosfonato **240** com *n*-butilítio para gerar uma espécie reativa conhecida como carbânion fosfonato **241**, que é capaz de reagir com o cloreto de tioéster **242** e formar o intermediário **243**. Em seguida, ocorre a adição *in situ* do composto carbonílico **244** para formar exclusivamente tioésteres α,β -insaturados **245-249** com configuração *E*. O método foi capaz de tolerar variações no fosfonato e principalmente os compostos substituídos por grupos alquílicos (S-alquílicos), sendo mais eficiente para aldeídos **245-248** e trifluoracetofenona **249**. No entanto, ao isolar o intermediário **243** e tratá-lo posteriormente com composto carbonílico **244**, também foram obtidos tioésteres α,β -insaturados com configuração *E*, entretanto, com um rendimento ligeiramente mais baixo. Embora esse método tenha fornecido produtos com rendimentos moderados a bons e alto controle estereosseletivo, as condições reacionais drásticas e a quantidade de resíduos gerados durante a reação ainda são um problema tanto para a reação de Horner-Emmons quanto para a reação de Wittig (Esquema 34).⁶⁹



Esquema 34. Reação de HWE para sintetizar tioésteres α,β -insaturados.

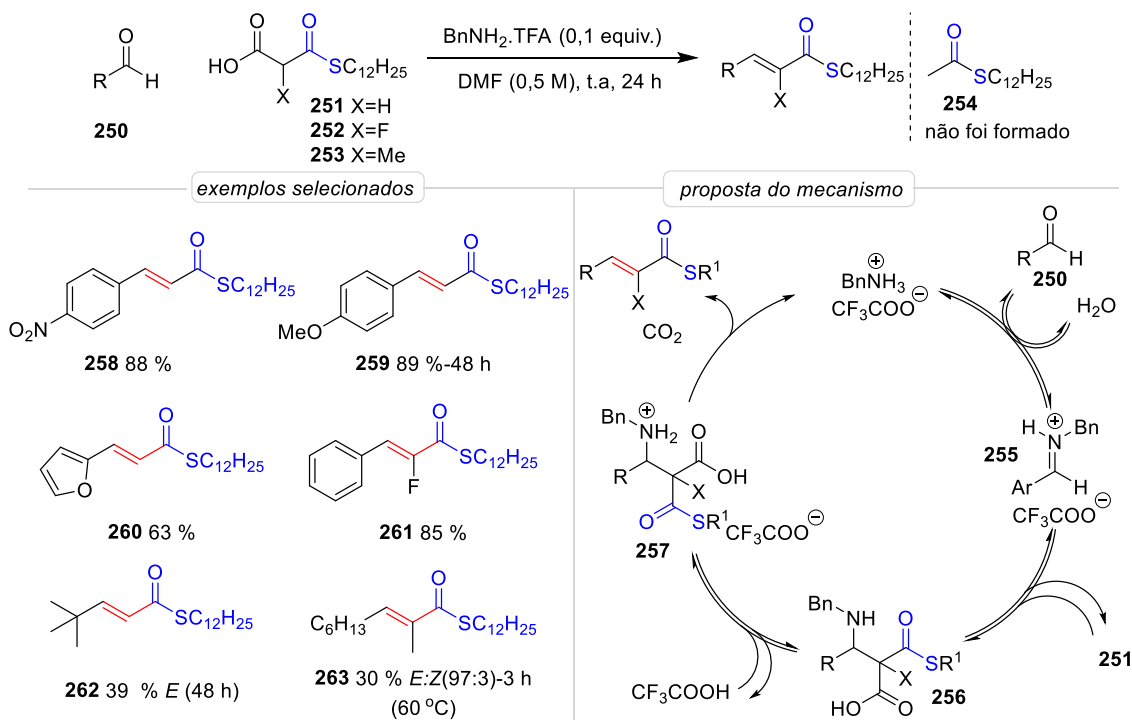
A reação de Wittig/HWE apesar de apresentar um bom controle da geometria dos produtos, requerem quantidades estequiométricas de ativador ou reagente, levando a uma baixa economia atômica.

Portanto, mais recentemente, Kudo e colaboradores⁷⁰ desenvolveram uma síntese estereosseletiva de tioésteres- α,β -insaturados **258-263** por meio de uma condensação

⁶⁹ Schaumann, E.; Mergardt, B.; Fittkau, S. *Synthesis*, **1990**, *1*, 47.

⁷⁰ Kawasaki, S.; Akagawa, K.; Kudo, K. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 1811.

descarboxilativa de ácido malônico tioéster **251** com aldeídos **250**, catalisada por trifluoroacetato de benzilamônio em DMF. Considerando a acidez do ácido malônico tioéster **251**, que é comparável ou até mesmo maior do que a de outros ácidos carboxílicos, é inevitável a desprotonação do ácido malônico pela base conjugada de um ácido fraco, levando à protodescarboxilação. Por isso, o uso de uma base fraca (CF_3COO^-) de ácido forte (CF_3COOH) foi crucial para o sucesso da reação e a supressão da reação lateral que leva à formação do produto indesejado **254**. Assim, diversos derivados de benzaldeídos tanto substituídos por grupos retiradores de elétrons quanto substituídos por grupos doadores de elétrons reagiram com o ácido malônico **251**, resultando exclusivamente na formação de respectivos tioésteres α,β -insaturados **258** e **259** com configuração *E*, em rendimentos bons. De forma similar, o substrato furfuraldeído proporcionou tioéster- α,β -insaturado **260** com configuração *E* em 63% de rendimento. Nas mesmas condições do protocolo o substrato ácido malônico α -fluorado **252** também foi compatível ao método, porém fornecendo tioéster α -fluoro- α,β -insaturado **261** com configuração *Z* em 85 % de rendimento. As tentativas de uso de aldeídos alifáticos resultaram em produtos (**262** e **263**) correspondentes em rendimentos moderados a bons, com uma alta regioseletividade para ligação C=C. Cabe ressaltar que, a reação do ácido malônico α -metilado com o hexilaldeído resultou em tioéster α -metil- α,β -insaturado **263** com configuração *E*, porém com rendimento significativamente baixo. O mecanismo de reação plausível é o seguinte: Inicialmente, o catalisador trifluoroacetato de benzilamônio reage com o aldeído **250**, resultando na formação do íon imínio **255** e H_2O . Em seguida, o íon imínio passa por uma reação do tipo Mannich com o ácido malônico **251** para formar um intermediário de ácido β -amino **256**, que então se converte no intermediário **257** mediante protonação e, finalmente, é transformada em tioéster α,β -insaturado por meio de uma descarboxilação-desaminação concertada (Esquema 35).



Esquema 35. Reação de ácido malônico tioéster com aldeído catalisado por trifluoroacetato de benzilamônio.

2.4.3 Síntese de tioésteres α,β -insaturados - rearranjo de Meyer-Schuster

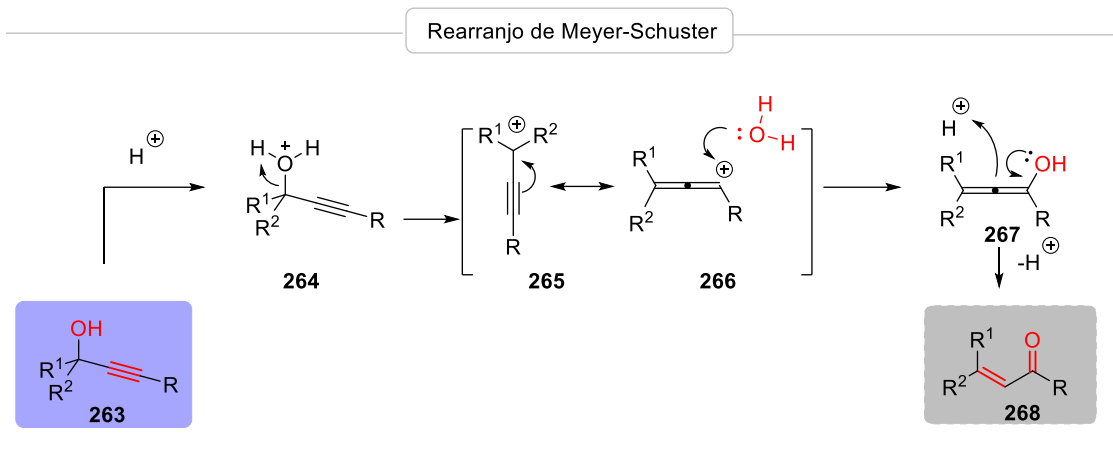
A reação de Meyer-Schuster (RMS) é uma opção bastante interessante, do ponto de vista da economia de átomos. Ela se destaca por facilitar a formação de compostos carbonílicos α,β -insaturados, mediante um rearranjo simples dos alcinos propargílicos, catalisado por um ácido de Bronsted ou Lewis.^{71,72}

Em 1922, os pesquisadores Meyer e Schuster realizaram um avanço significativo ao sintetizar cetonas α,β -insaturadas **268** a partir dos alcinos propargílicos **263**, utilizando ácido sulfúrico concentrado como catalisador. O processo começa com a protonação do composto **263**, seguida de desidratação do intermediário **264** para formar o carbocátion **265** que está em ressonância com intermediário aleno catiônico **266**. Em seguida, ocorre adição da molécula de H_2O ao intermediário catiônico aleno **266**, resultando na formação do intermediário alenol **267**. Esse intermediário possui um enriquecimento eletrônico e

⁷¹ (a) Trost, B. *Science* **1991**, *254*, 1471. (b) Smissman, E. E.; Johnsen, R. H.; Carlson, A. W.; Aycock, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3395.

⁷² Meyer, K. H.; Schuster, K. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, **1922**, *55*, 819.

pode capturar um próton para gerar o composto carbonílico α,β -insaturados **268** (Esquema 36).^{64,73}



Esquema 36. Mecanismo clássico de rearranjo de Meyer-Schuster.

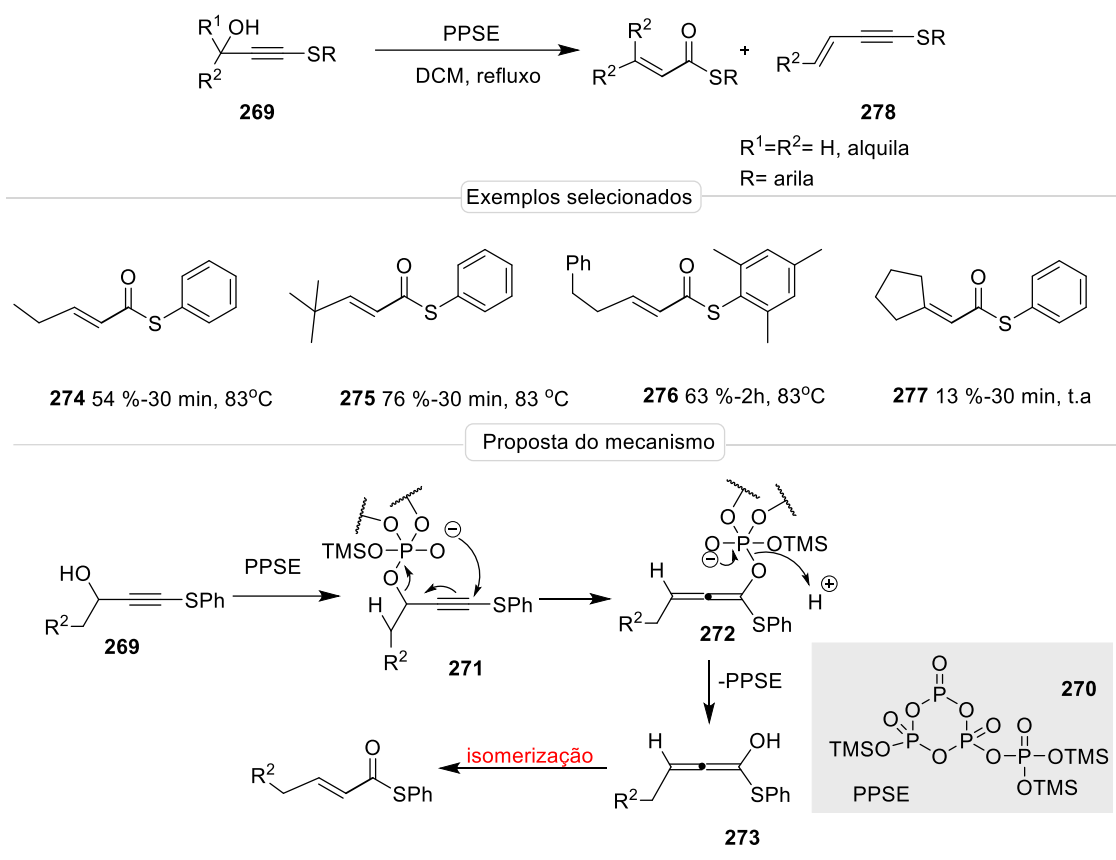
Os álcoois propargílicos têm sido amplamente explorados para acessar compostos carbonílicos α,β -insaturados, como cetonas, amidas e ésteres, usando catálise metálica ou sem metal.⁷⁴ No entanto, vários metais como Au e Ag, foram identificados para catalisar a transformação de álcoois propargílicos em compostos carbonílicos α,β -insaturados.⁷⁵ Até o momento, a reatividade dos álcoois propargílicos ativados por heteroátomos, em especial os tioalcinos propargílicos permanece pouco explorado, apesar da sua maior reatividade em comparação com álcoois propargílicos não ativados. Portanto, apenas alguns artigos foram publicados abordando o uso desses substratos em rearranjo de Meyer-Schuster. O primeiro trabalho foi reportado em 1995 por Yoshimatsu e colaboradores,⁴⁶ onde tioalcinos propargílicos **269** foram transformados em tioésteres α,β -insaturados **274-277** na presença do ácido polifosfórico trimetilsilil éster (PPSE). No entanto, os rendimentos obtidos foram moderados a bons, porém a reação desejada de rearranjo sempre foi acompanhada por uma eliminação indesejada que resultou no produto enina **278**. O mecanismo plausível é mostrado no esquema 37. Na etapa inicial o tioalcino propargílico **269** ataca o átomo de fósforo do PPSE pelo átomo de oxigênio do grupo hidroxila para formar o intermediário fosforano pentavalente **271**. O intermediário **271** (quando R1 = H), formado a partir de um álcool secundário, passa por um rearranjo

⁷³ (a) Puri, S. *ChemistrySelect*, **2020**, 5, 9866. (b) Justaud, F.; Hachem, A.; Grée, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**,4, 514.

⁷⁴ Roy, D.; Tharra, P.; Baire, B. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 1015.

⁷⁵ Justaud, F.; Hachem, A.; Grée, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**,4, 514-542.

de Meyer—Schuster via o intermediário **272** em vez da desidratação. O fosfato resultante **272** é hidrolisado para formar um intermediário alenol **273**. O alenol **273** isomeriza facilmente para o tioéster α,β -insaturado (Esquema 37).

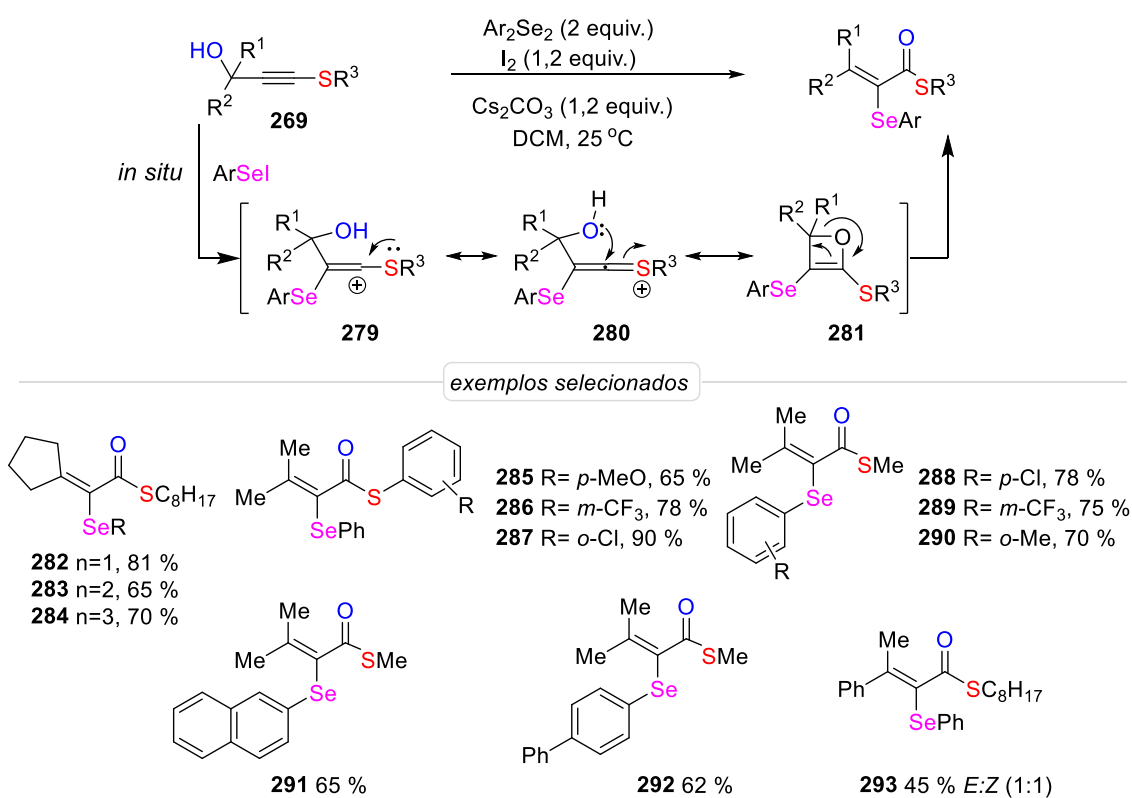


Esquema 37. Reação para síntese de tioésteres α,β -insaturados mediante RMS.

Mais recentemente, Diogo e seus colaboradores⁷⁶ reportaram a síntese de tioésteres α,β -insaturados α -substituídos por selênio a partir de tioalcinos propargílicos, utilizando disselenetos, iodo molecular como ativador e Cs₂CO₃ como base em DCM, à temperatura ambiente. A estratégia adotada foi a formação de uma espécie eletrofílica de selênio (ArSeI) in situ por meio da reação entre disseleneto e iodo molecular. Foram obtidos um amplo escopo de tioésteres α -selanil- α,β -insaturados **282-293** com rendimentos de moderados a excelentes. Tioalcinos propargílicos alquílicos, incluindo substratos cíclicos contendo 5 (**282**), 6 (**283**) e 7 (**284**) membros, foram suavemente

⁷⁶ Baldassari, L. L.; Mantovani, A. C.; Jardim, M.; Maryasin, B.; Lütke, D. S. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 117.

convertidos em respectivos produtos sem a formação do subproduto enina. Tioalcinos contendo grupos eletrônicos no anel aromático, como metoxila **285**, trifluoreto de metila **286** e cloro **287** também foram bem aceitos nas condições otimizadas. Da mesma forma, disselenetos diarila substituídos tanto por grupos retiradores de elétrons **288** e **289** quanto doadores de elétrons **290**, incluindo aqueles contendo grupo naftaleno **291** e bifenil **292** também apresentaram boa reatividade. A metodologia foi extensiva para tioalcinos propargílicos não simétricos que foram transformados em tioésteres α,β -insaturados assimétricos **293** em rendimento moderado a bom, embora com uma seletividade extremamente baixa *E:Z* (1:1) (Esquema 38).



Esquema 38: Reação para síntese de tioésteres α -selanil- α,β -insaturados via cátion vinílico

O estudo mecanístico computacional sugeriu um mecanismo termodinamicamente exergônico: A primeira etapa da reação é caracterizada por um ataque do tipo S_N2 , onde o alcino (A) eletronicamente enriquecido realiza um ataque à espécie eletrofílica de iodeto de fenilselênio (B) para a formação de um intermediário ceteno oxetênio C. A próxima etapa é a ciclização de B para gerar o intermediário oxeteno C. O anel de oxeteno se abre via quebra da ligação C–O, formando o intermediário D. Finalmente, D é desprotonado pela base, produzindo o produto final (Figura 7).

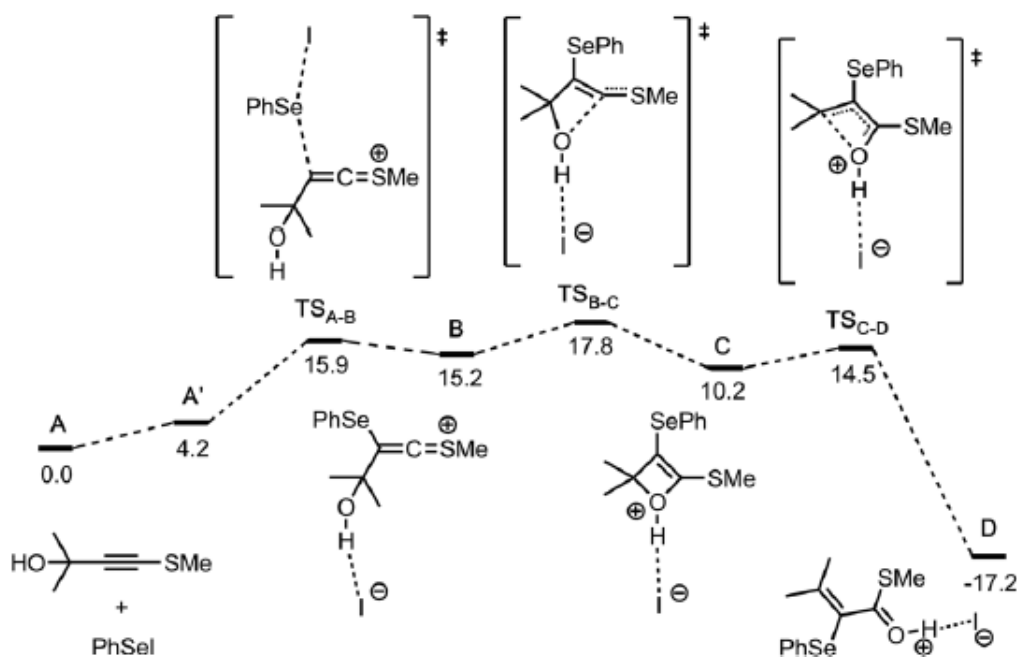


Figura 7. Proposta mecanística de síntese de tioésteres α -selanil- α,β -insaturados (figura extraída do *Chem. Commun.* **2021**, 57, 117).

2.5 Aplicação dos tioésteres α,β -insaturados

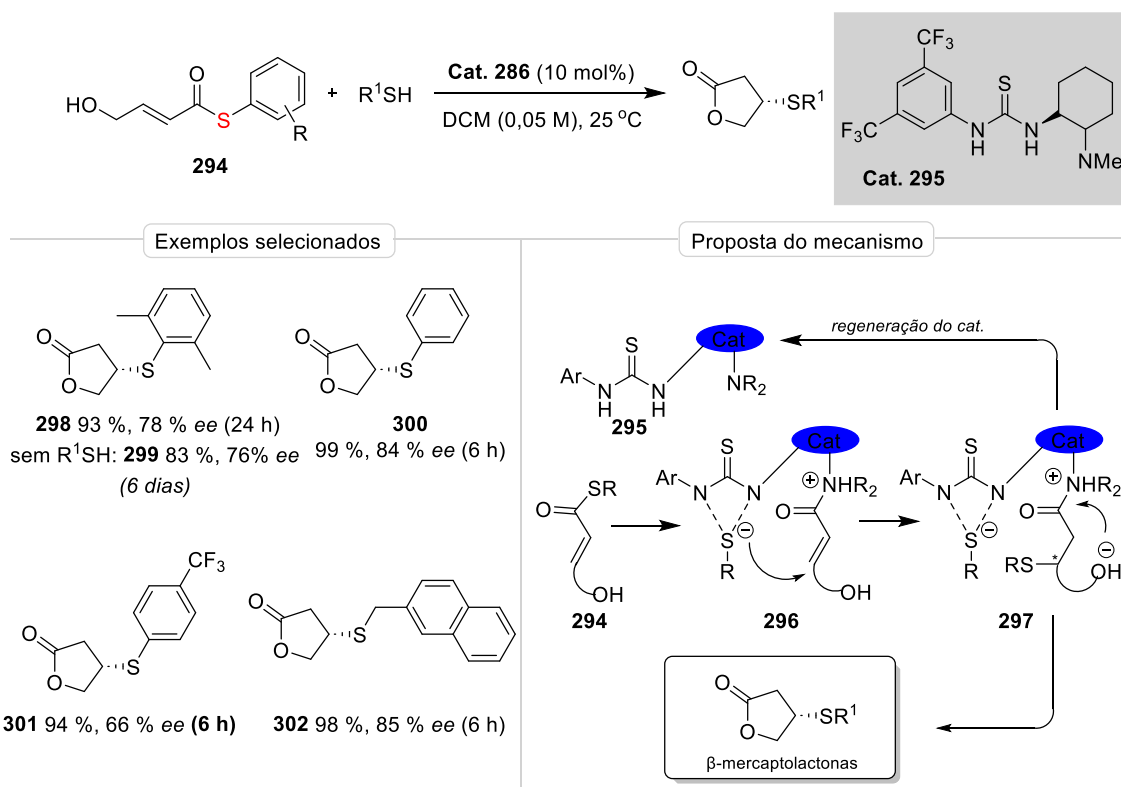
Devido à sobreposição orbitalar menor dos orbitais C(2p) e S(3p), o caráter eletrofílico do C β é maior do que a dos seus análogos oxoésteres e amidas, tornando os tioésteres α,β -insaturados substratos eminentes na natureza e no laboratório. Os tioésteres α,β -insaturados também são reagentes de acilação eficientes que podem ser utilizados na construção de derivados carboxílicos, incluindo cetonas, aldeídos, ésteres e amidas. Na última década, muitos avanços importantes foram feitos nas reações assimétricas organocatalíticas e catalisadas por metais envolvendo substratos de tioésteres α,β -insaturados.⁷⁷

Em 2014, Matsubara e seus colaboradores⁷⁸ reportaram reação de tioésteres α,β -insaturados catalisada covalentemente. Nesta abordagem foi utilizado aminotiourea

⁷⁷ (a) Wang, X.; Ji, Z.; Liu, J.; Wang, B.; Jin, H.; Zhang, L. *Acta Chim. Sinica*, **2023**, 81, 64. (b) Shi, Y.; Chen, L.; Gao, Q.; Li, J.; Guo, Y.; Fan, B. *Org. Lett.* **2023**, 25, 6495. (c) Miyaji, R.; Asano, K.; Matsubara, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 119. (d) Haruhiko, F.; Kenkichi, N.; Makoto, S. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2588. (e) Okamura, T.; Asano, K.; Matsubara, S. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5076.

⁷⁸ Fukata, Y.; Okamura, T.; Asano, K.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2184.

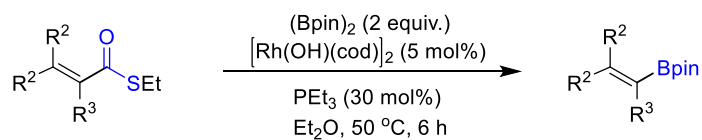
bifuncional **295** como catalisador para realizar uma síntese assimétrica de β -mercaptolactonas **298-302** por meio da isomerização de tioésteres α,β -insaturados ω -hidroxi **294**. Foram sintetizados uma variedade de β -mercaptolactonas quirais **298-302** em rendimentos bons a excelentes. O mecanismo da reação envolve, inicialmente, a reação de adição-eliminação entre o catalisador **295** e o tioéster **294**, gerando um intermediário iônico **296** composto por um cátion acil e um ânion tioálcool. Em seguida, o ânion tioálcool interage seletivamente com a tioureia no catalisador, promovendo uma reação de adição de Michael seletiva de enxofre ao carbono β do cátion acil para formar o intermediário **297** com um centro estereogênico. Finalmente, o intermediário **297** sofre ciclização para formar o produto **298-302**, liberando o catalisador **295**. Em condições sem adição de um tiol externo, o tempo de reação é mais longo. No entanto, ao adicionar tiol, a taxa de reação aumenta significativamente, resultando na formação de β -mercaptolactonas com o grupo tiol na posição β substituído pelo tiol externo (Esquema 39).



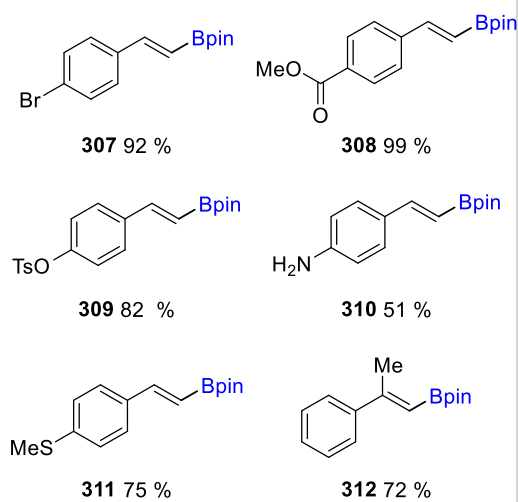
Esquema 39. Reação de ciclização de tioésteres α,β -insaturados catalisada por aminotioureia.

Em 2017, Hosoya e colaboradores⁷⁹ descreveram o método de descarboxilação borilativa de tioésteres α,β -insaturados catalisado por ródio (Rh). A reação possibilitou alcançar ésteres alquêniborônicos **307-312** a partir de tioésteres α,β -insaturados **303** devido à utilização de um sistema catalítico composto por Rh, base (OH) e um ligante de fosfina tri-alquil não impedida estericamente, como PEt_3 . A reação ocorre em condições brandas, com ampla tolerância a grupos funcionais, proporcionando fácil acesso a uma gama de ésteres alquêniborônicos. Tioésteres α,β -insaturados contendo grupo fortemente retirador de elétron **307-309**, como aqueles contendo doador de elétron **310** no anel aromático, foram facilmente transformados nos correspondentes alquêniboratos em rendimentos moderados a excelentes. Tioésteres α,β -insaturados contendo um grupo sensível a metais de transição, como o grupo tiometoxila **311**, também participaram desta reação mostrando uma alta quimiosseletividade. Igualmente, tioésteres α,β -insaturados trissubstituídos **312** também foram compatíveis a metodologia estabelecida. O mecanismo reacional proposto pelos autores é o seguinte: inicialmente, ocorre a transmetalção entre uma espécie de ródio(I) e diborano $(\text{Bpin})_2$ para formar o borilródio(I) **304** que então gera **305** pela adição oxidativa do tioéster **303**. A subsequente inserção reversa do grupo carbonila em **305** gera a espécie arilródio(III) **306**, liberando monóxido de carbono. Por fim, o intermediário **306** sofre uma eliminação redutiva regenerando a espécie de ródio(I) para o próximo ciclo catalítico (Esquema 40).

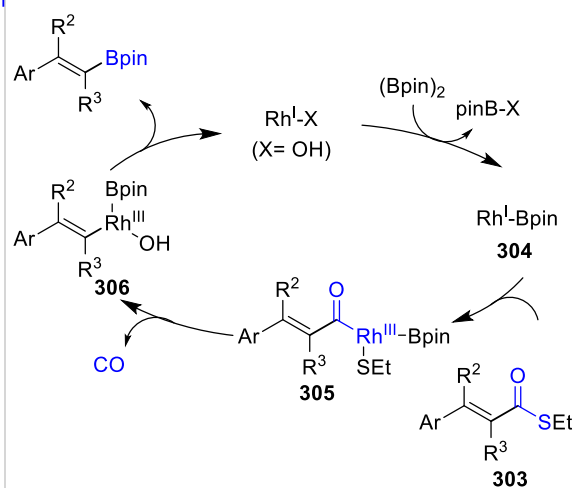
⁷⁹ (a) Niwa, T.; Ochiai, H.; Isoda, M.; Hosoya, T. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1315. (b) Ochiai, H.; Uetake, Y.; Niwa, T.; Hosoya, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *129*, 2522.



exemplos selecionados



proposta do mecanismo



Esquema 40. Reação de borilação descarbonilativa catalisada por ródio (I).

2.6 Objetivo geral

Estudo da obtenção de tioésteres α,β -insaturados a partir de tioalcinos, mediante a formação de cátions vinílicos estabilizados por enxofre.

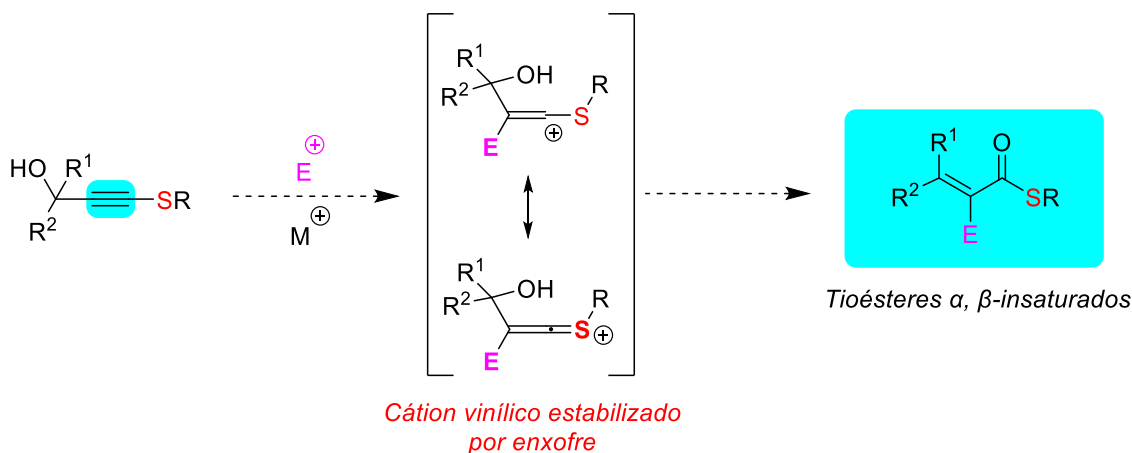


Figura 8. Estratégia sintética de tioésteres, β -insaturados α -substituídos.

A fim de alcançar o objetivo geral, consideramos os seguintes objetivos específicos:

- Sintetizar os tioalcinos destinados a serem utilizados como materiais de partida;
- Otimizar as espécies eletrofílicas de halogênios ou ácidos de Lewis que podem ativar os tioalcinos e gerar o intermediário cátion vinílico estabilizado por enxofre.

Uma vez otimizada a metodologia, expandir o escopo da reação para uma variedade de substratos e avaliar a quimio - régio- e estereosseletividade da reação.

Resultados e Discussão

3 Resultados e Discussão

3.1 Síntese dos materiais de partida

Dentre as metodologias relatadas na literatura, foram selecionadas as seguintes para síntese de tioalcinos propargílicos utilizados como materiais de partida neste estudo:

(1) **Método A:** reação de alcinos propargílicos terminais com dissulfetos catalisada por iodeto de cobre (I) (CuI).⁸⁰

(2) **Método B:** reação de alcinos propargílicos terminais com enxofre e haletos de alquila, empregando *n*-BuLi como base.⁸¹

(3) **Método C e D:** reação de retro-Favorskii, seguida de reações de tioalcinos terminais com cetonas e aldeídos, utilizando *n*-BuLi como base.⁸²

Vale ressaltar que alguns dos materiais de partida sintetizados neste trabalho já foram reportados pelo nosso grupo de pesquisa.

Para a preparação dos primeiros materiais de partida, utilizou-se a reação de alcino propargílico terminal **313** com dissulfetos de diarila **314**, empregando o CuI (I) como catalisador e carbonato de potássio (K₂CO₃) como aditivo, em DMSO. Este método mostrou-se menos eficiente, resultando na síntese de apenas 9 exemplos (**315-323**) com rendimentos variando de 21 a 83 % (Esquema 41). Além disso, foi observada a formação de um subproduto resultante da adição eletrofílica do tiol ao alcino, apresentando uma polaridade no sentido do deslocamento dos produtos na fase estacionária da Cromatografia de camada delgada (CCD). Essa característica dificulta a purificação por meio de cromatografia em coluna. Em alguns exemplos, foi necessário utilizar 25 mol % de CuI a fim de forçar o caminho reacional que leva à formação do produto de interesse. Adicionalmente, foram realizadas algumas variações nas condições da reação, como o aumento da temperatura e ambientação do sistema reacional com oxigênio. No entanto, em nenhum dos casos foi possível observar a supressão do subproduto. Infelizmente,

⁸⁰ (a) Peng, B.; Geerdink, D.; Farés, C.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5462.

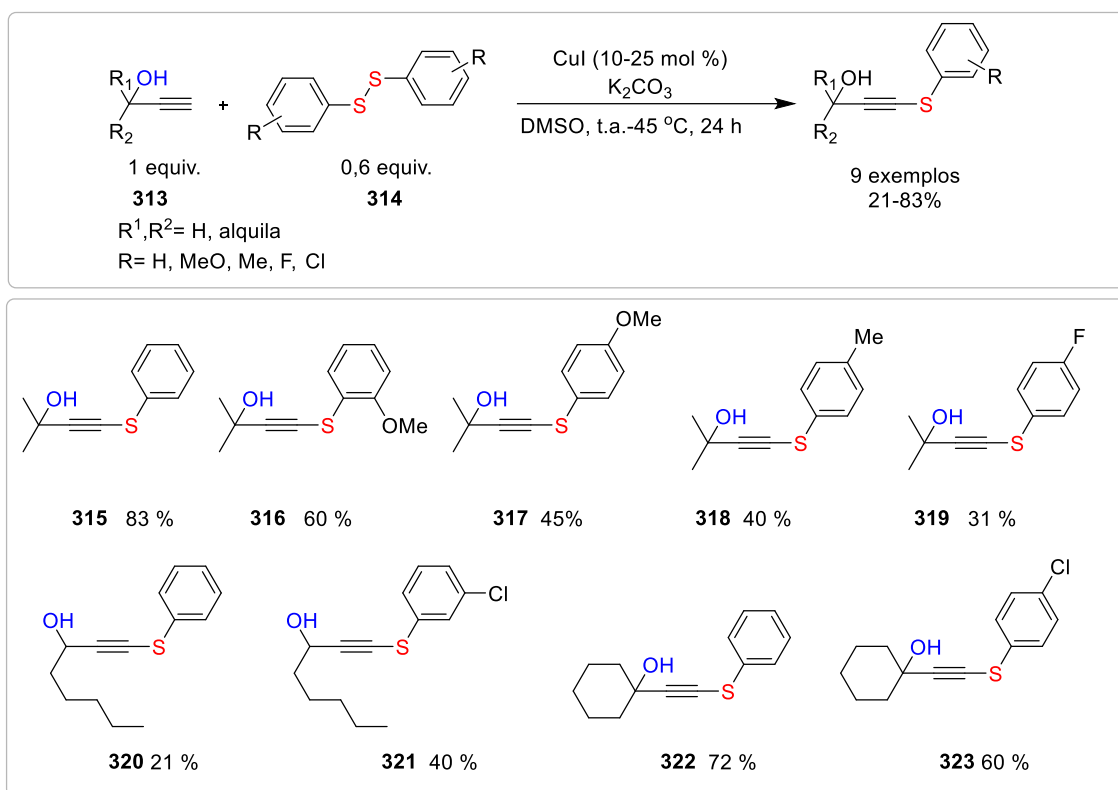
(b) Lopes, E. F.; Dalberto, B.; Perin, G.; Alves, D.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13760.

⁸¹ Baldassari, L. L. **2020**. Tese (Doutorado em Química)-Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

⁸² (a) Yoshimatsu, M.; Yamamoto, T.; Sawa, A.; Kato, T.; Tanabe, G.; Muraoka, O. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2952-2955.

(b) Chem, S.; Yuan, F.; Zhao, H.; Li, B. *Res. Chem. Intermediat.* **2013**, *39*, 2391.

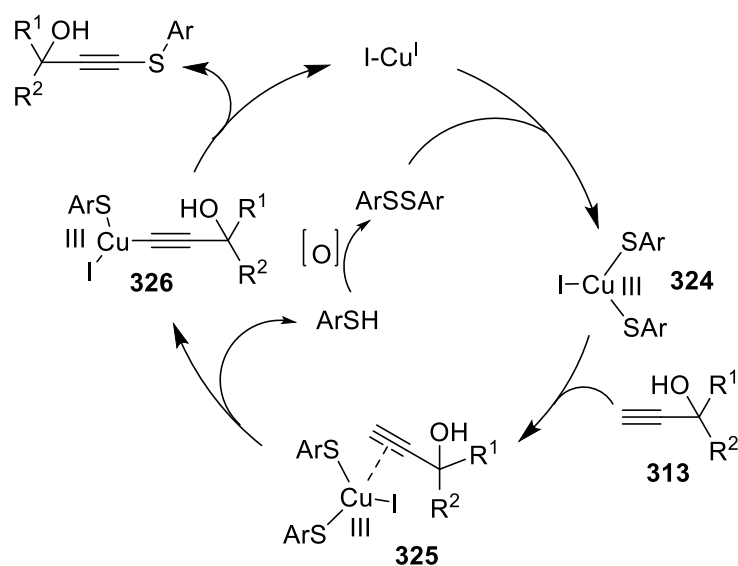
quando a reação foi conduzida em ambiente inerte, o alcino terminal não foi consumido, evidenciando a importância do oxigênio atmosférico na etapa de oxidação do tiol gerado no meio reacional.



Esquema 41. Síntese de tioalcinos propargílicos usando alcinos terminais e dissulfetos de diarila, catalisada por CuI.

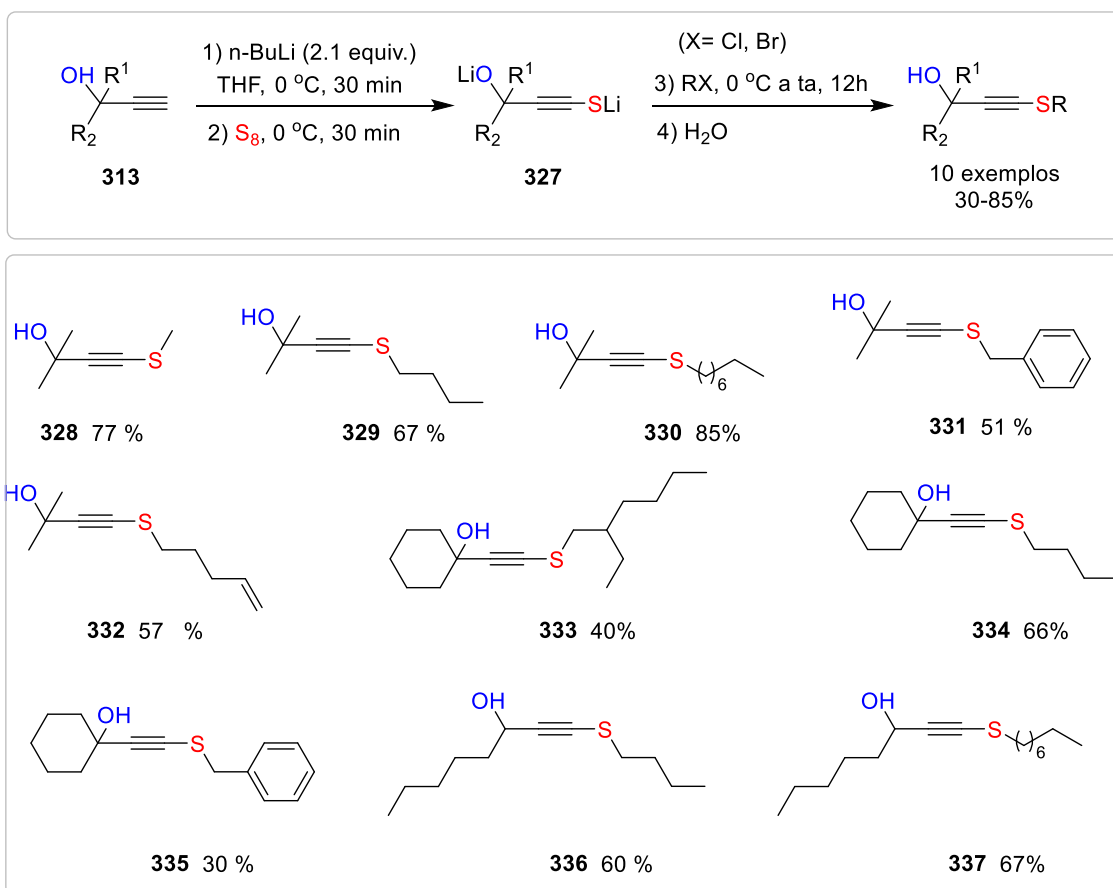
O mecanismo reacional plausível que explica a formação dos tioalcinos está representado no esquema 42:

Inicialmente, ocorre a inserção oxidativa do catalisador de Cu (I) na ligação S-S para formar o intermediário de Cu (III) **324**. Em seguida, o Cu (III) do intermediário **314** coordena-se à tripla ligação do alcino terminal **313**, resultando na formação do intermediário complexo **325**. A etapa subsequente é a formação do intermediário **326** e o tiol. Devido à presença do oxigênio atmosférico, o tiol sofre uma oxidação resultando na regeneração do dissulfeto, que é utilizado para o próximo ciclo catalítico. Por fim, o intermediário **326** sofre uma eliminação redutiva que leva à formação do tioalcino propargílico **315** e regeneração do CuI (Esquema 42).



Esquema 42. Ciclo catalítico para formação dos tioalcinos catalisada por CuI.

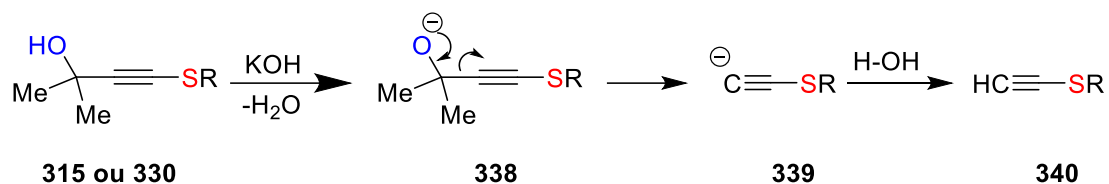
Foram utilizados os mesmos álcoois propargílicos terminais mencionados acima para preparar outros materiais de partida, empregando *n*-BuLi como base, uma fonte de ciclooctasulfona (S₈) e um haleto de alquila como eletrófilo. Esse protocolo envolve 3 etapas reacionais. Na primeira etapa, foram adicionados 2.1 equivalentes de *n*-BuLi, quantidade suficiente para desprotonar tanto o hidrogênio acetilênico quanto o hidrogênio do grupo hidroxila. A adição da solução de *n*-BuLi resultou em uma mistura viscosa, indicando a formação do acetileto de lítio. Em seguida, o enxofre elementar foi adicionado à mistura reacional, promovendo a inserção do enxofre nesse composto e formando o intermediário tioacetileto de lítio **327**. Por fim, uma espécie eletrofílica de haleto de alquila foi adicionada, resultando na formação do tioalcino propargílico por meio de uma substituição nucleofílica do tipo S_N2. Dessa forma, utilizando essa metodologia foram sintetizados um total de 10 tioalcinos (**328-337**) com rendimentos moderados a bons, destacando-se o tioalcino **332** que contém uma porção vinílica na cadeia, não sofreu reação lateral resultante da adição do tioacetileto (Esquema 43).



Esquema 43. Síntese de tioalcinos propargílicos usando $n\text{-BuLi}$ com enxofre e haleto de alquila.

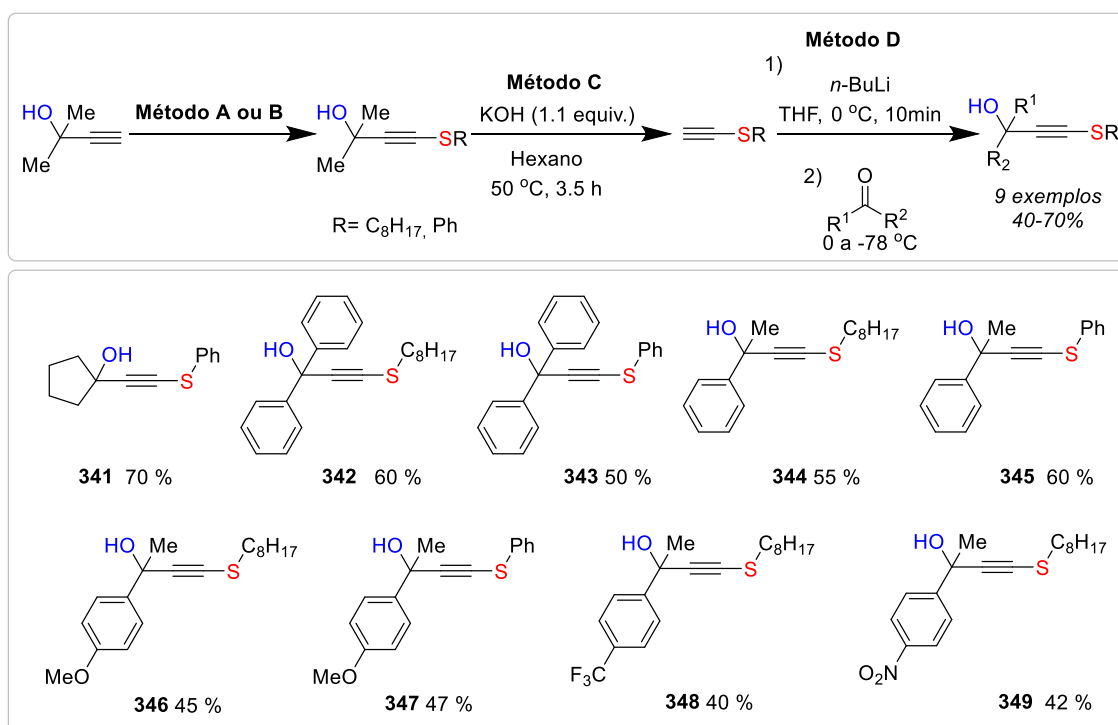
Ampliamos a diversidade estrutural dos materiais de partida ao utilizar reação de cetonas ou aldeídos com tioalcino terminal obtido através de reação de retro-Favorskii de tioalcino propargílico. Para isso, selecionamos os tioalcinos propargílicos **315** e **330** previamente preparados, conforme mostrado no esquema 42 e 43. Os tioalcinos **315** e **330** foram tratados com 1.1 equivalente de KOH a 50°C , em hexano. Nessas condições reacionais, obtivemos os respectivos tioalcinos terminais **340** em rendimentos bons (30-85%). A reação ocorre por meio da desprotonação do hidrogênio do grupo hidroxila do tioalcino (**315** ou **330**) pelo KOH , seguida por uma clivagem da ligação $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-C}_{\text{sp}}$ para formar o tioalcino terminal correspondente **340** após a hidrólise do tioacetileto **339** (Esquema 44).

Proposta do mecanismo



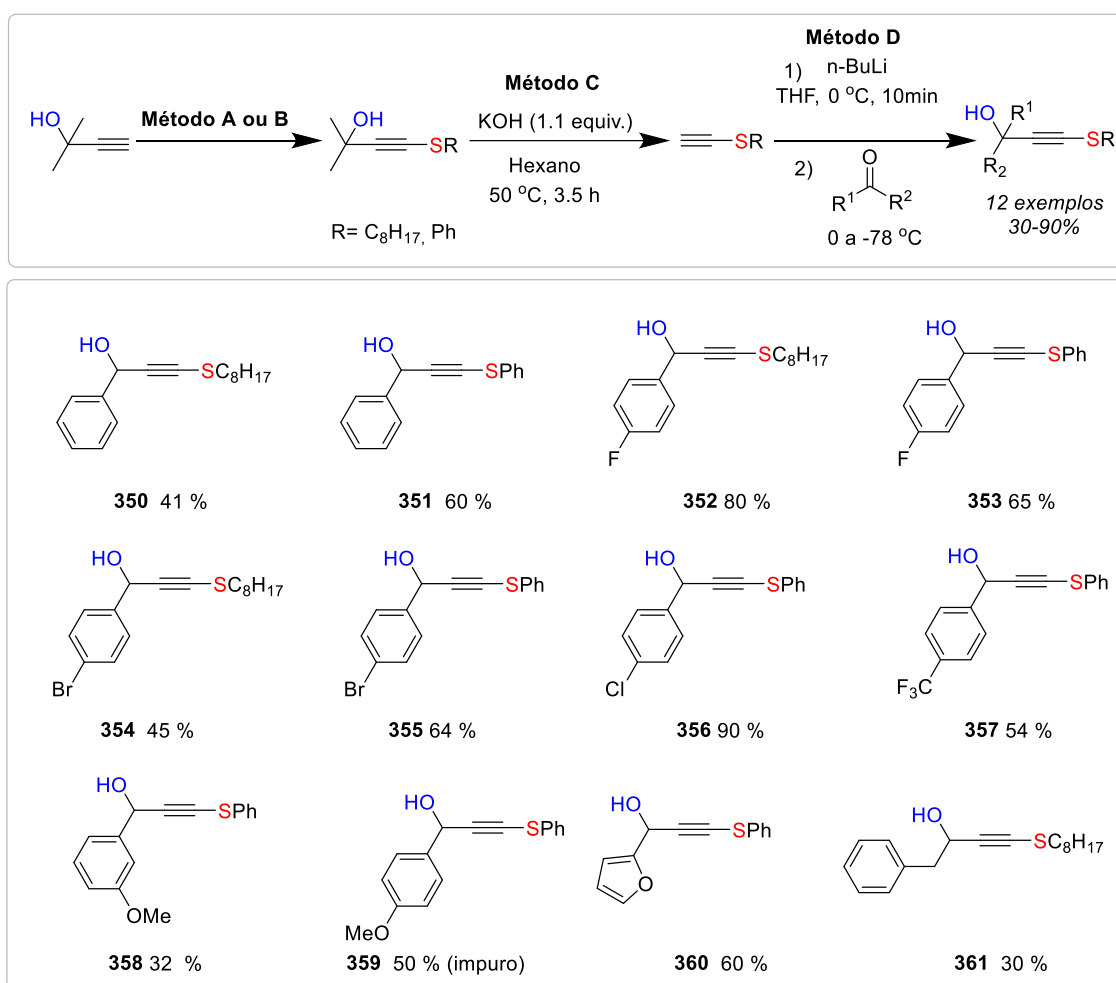
Esquema 44. Proposta do mecanismo reacional de reação de retro-Favorskii.

Após a obtenção dos tioalcinos terminais devidamente purificados, esses foram tratados com 1.1 equivalente de *n*-BuLi em THF para produzir o tioacetileto de lítio. Em seguida, várias espécies eletrofílicas de cetonas e aldeídos foram adicionadas à mistura reacional, resultando em um total de 21 materiais de partida (esquema 45 e 46). Alguns exemplos sintetizados neste trabalho já foram reportados pelo nosso grupo de pesquisa.²⁴ Nesse trabalho vale destacar os substratos derivados da ciclopentanona (**341**), benzofenona (**342** e **343**), acetofenona (**344** e **345**), tanto substituídos por grupos fortemente doadores de elétrons (**346** e **347**; OMe), quanto substituídos por grupos fortemente retiradores de elétrons (**348** e **349**; CF₃ e NO₂) que proporcionaram tioalcinos propargílicos em rendimentos moderados a bons (40-70%) (Esquema 45).



Esquema 45. Síntese de tioalcinos propargílicos usando *n*-BuLi como base e cetonas como eletrófilos.

Da mesma forma, derivados de benzaldeído (**350** e **351**), tanto substituídos por grupos retiradores de elétrons (**352** a **357**; F, Cl, Br, CF₃), quanto substituídos por grupos doadores de elétrons (**358** e **359**; OMe), também resultaram na formação dos tioalcinos de interesse em rendimentos moderados a excelentes (30-90%). O furfuraldeído e fenilacetaldeído levaram à formação de produto **360** e **361** em rendimento de 60 e 30%, respectivamente (Esquema 46).



Esquema 46. Síntese de tioalcinos propargílicos usando *n*-BuLi como base e aldeídos como eletrófilos.

As estruturas de todos os compostos foram comprovadas por ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C. Como exemplo representativo, foi selecionado o tioalcino **329** ilustrado no esquema 43, enquanto os espectros dos demais compostos encontram-se na parte experimental. No espectro de RMN de ¹H do composto **329** é possível distinguir os seguintes sinais: O hidrogênio metilênico **Ha** é observado como um tripleto (*J* = 7,3 Hz)

em 2,70 ppm, o hidrogênio **Hb** em 1,71 ppm, os hidrogênios metílicos **He e He'** em 1,53 ppm e **Hc** em 1,44 ppm, que são observados como um quinteto, simpleto e sexteto, respectivamente. Em 0,94 ppm, é observado um tripleto ($J = 7,3\text{Hz}$) referente aos hidrogênios metílicos **Hd**. O sinal do hidrogênio **Hf** pertencente ao grupo hidroxila (OH) observa-se em 2,30 ppm. Portanto, este espectro de RMN de ^1H confirma a estrutura do composto **329** (Figura 9).

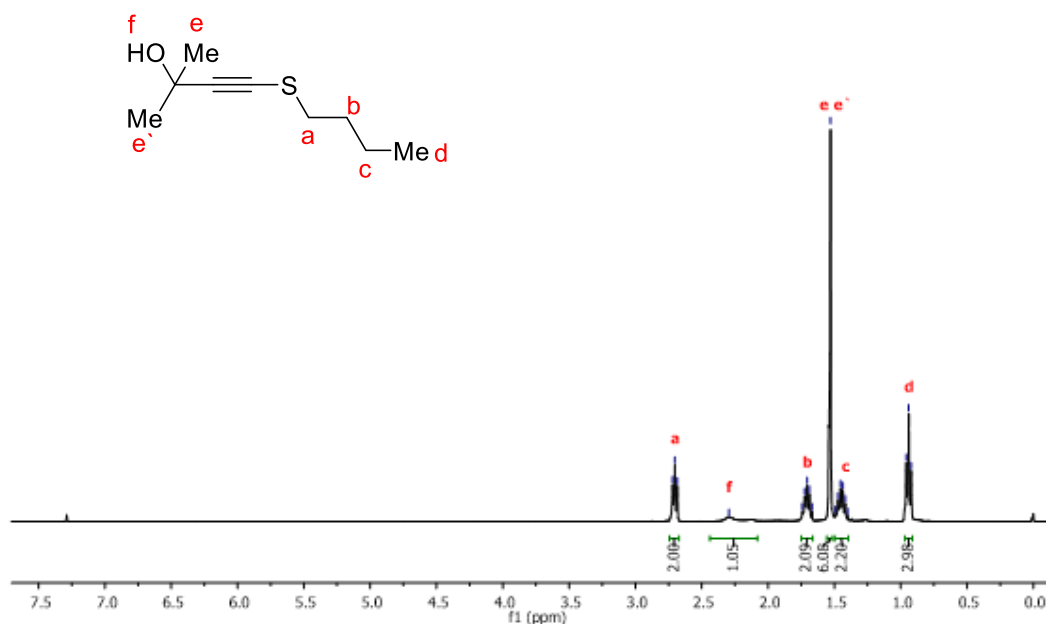


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H do composto **329** em CDCl_3 , 400 MHz.

Através do espectro de RMN de ^{13}C foram identificados os seguintes sinais de carbono: o carbono (C1) do acetileno conectado ao enxofre apresenta deslocamento químico de 98,1 ppm, o carbono (C2) adjacente em 72,7 ppm e o carbono conectado ao grupo hidroxila (C3) é observado em 66,0 ppm. Os sinais observados na região 35,2 a 13,7 ppm correspondem aos demais carbonos (C4-C8) da molécula (Figura 10).

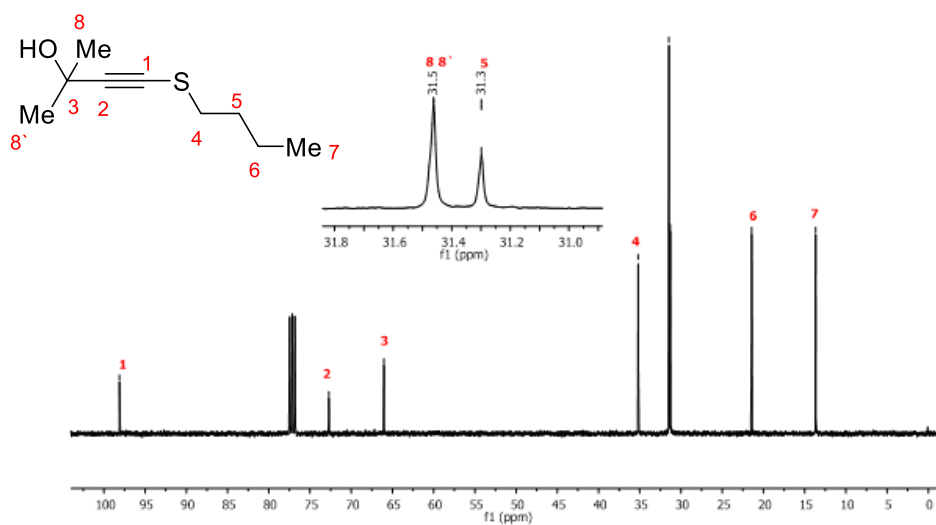
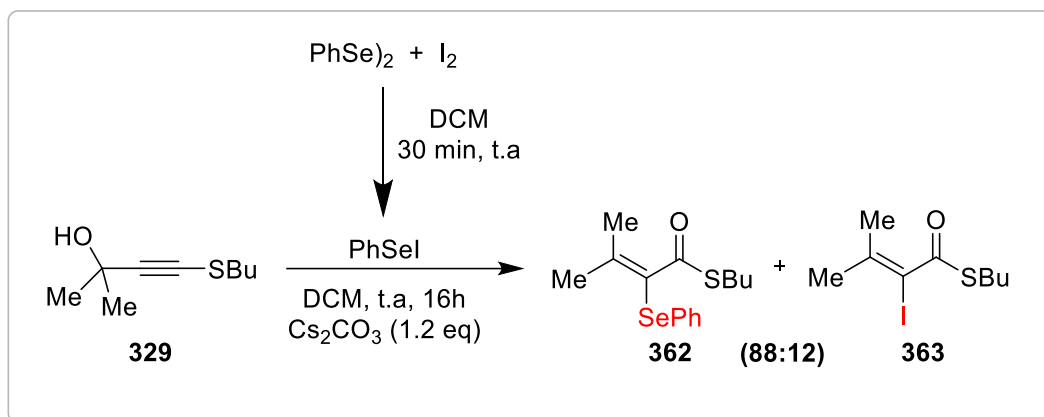


Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **329** em CDCl_3 , 100 MHz.

3.1.1 Síntese de tioésteres α -iodo- α,β -insaturados

3.1.1.1 Otimização da condição reacional

O nosso grupo de pesquisa tem se dedicado ao estudo da reatividade do intermediário cátion vinílico estabilizado por heteroátomos, que é gerado a partir de um alcino eletronicamente enriquecido. Durante a otimização do trabalho de doutorado de Baldassari,⁸¹ que consiste na transformação de tioalcinos propargílicos **329** em tioésteres α -selanil- α,β -insaturados **362**, utilizando uma espécie eletrofílica de selênio gerada in situ na presença do iodo molecular, foi observado que, além do produto desejado **362**, também se formou um subproduto tioéster vinílico α -iodado **363**, devido à presença residual do iodo molecular na reação (Esquema 47).



Esquema 47. Formação de produto lateral.

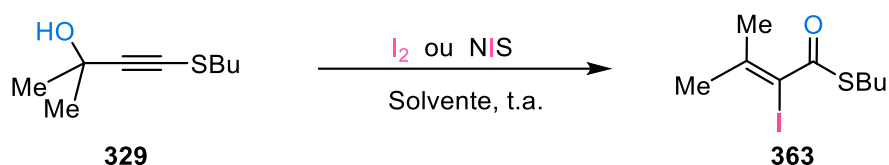
Dada a grande importância dos haletos vinílicos, em especial aqueles que contém uma porção tioéster, os quais são amplamente utilizados em reações de acoplamento, decidimos investigar uma abordagem alternativa para a reação, utilizando uma fonte de iodo como espécie eletrofílica em vez de selênio.

Iniciamos a pesquisa sobre a condição reacional desejada utilizando o tioalcino propargílico **329** e 1.2 equivalentes de iodo molecular (I_2) como espécie eletrofílica, na presença de Cs_2CO_3 como base e diclorometano (DCM) como solvente, à temperatura ambiente (tabela 1, entrada 1). A reação foi monitorada pela cromatografia de camada delgada (CCD). Infelizmente, após 16h de reação, essa combinação gerou uma mistura inseparável do tioéster **363** como principal produto juntamente com um composto não identificado. O espectro de RMN de ^1H da mistura inseparável encontra-se ilustrado na figura 11. No intuito de eliminar a impureza, foram avaliados outros parâmetros reacionais, tais como tempo, o solvente e o tipo de base. O tempo de reação foi reduzido de 16 h para 3h (entrada 2), e posteriormente para 1h (entrada 3), no entanto a impureza persistiu. Em seguida, realizamos uma triagem de solventes (entradas 4-9). Apesar de ter-se observado o produto de rearranjo desejado em todas as condições estudadas, foi constatado que em todos os casos houve um consumo mínimo do material de partida e o produto desejado sempre esteve contaminado com a impureza mencionada acima. Continuando a busca pela melhor condição reacional, a base Cs_2CO_3 foi substituída por uma base mais forte (KH, entrada 10) e, posteriormente, por uma base mais fraca (K_3PO_4 , entrada 11), mantendo-se o solvente DCM. Nessas condições, o produto de interesse foi formado sempre com a impureza. O produto puro foi isolado quando o tolueno foi usado como solvente, e para isso testamos o uso de uma base mais suave, K_2CO_3 (entrada 12 e

13). Embora a impureza tenha sido eliminada, infelizmente, observou-se um conjunto de subprodutos complexos.

O iodo molecular mostrou-se não ser a fonte eletrofílica de iodo mais adequada. Fontes de iodo mais eletrofílica seria uma alternativa para minimizar as reações laterais.⁸³ Assim, concentramos nossa atenção em uma condição de reação usando *N*-iodosuccinimida (NIS). As reações promovidas pelo NIS tanto em PhMe (entrada 14) quanto em DCM (entrada 15), com 2 equivalentes de K₂CO₃ ou na ausência de base (entrada 16), foram mais rápidas e muito mais limpas, com o consumo total do material de partida. Infelizmente, a análise do produto bruto por RMN de ¹H, usando o mesitileno como padrão interno, indicou a formação do produto **363** e a mesma impureza conforme ilustrado o espectro na figura 11. Decidimos trocar o solvente menos polar (DCM) por mais polar (MeCN), após 24 h, não deu rendimento ao produto, sendo coletado todo substrato (entrada 17).

⁸³ (a) Breugst, M.; Von der Heiden, D. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 9187. (b) Bulfield, D.; Huber, S. M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 14434.

Tabela 1. Otimização das condições de reação usando espécies eletrofílicas de iodo.

Entranda	Fonte de iodo (equiv.)	Base (equiv.)	Solvente	Tempo	Rend. ^b 16c (%)
1	I ₂ (1.2)	Cs ₂ CO ₃ (1)	DCM	16 h	60
2	I ₂ (1.2)	Cs ₂ CO ₃ (1)	DCM	3 h	44
3	I ₂ (1.2)	Cs ₂ CO ₃ (1)	DCM	1 h	49
4	I ₂ (1.2)	Cs ₂ CO ₃ (1)	PhMe	16 h	34
5	I ₂ (1.2)	Cs ₂ CO ₃ (1)	THF	16 h	20
6	I ₂ (1.2)	Cs ₂ CO ₃ (1)	DCE	16 h	45
7	I ₂ (1.2)	Cs ₂ CO ₃ (1)	MeCN	16 h	38
8	I ₂ (1.2)	Cs ₂ CO ₃ (1)	DMF	16 h	17
9	I ₂ (1.2)	Cs ₂ CO ₃ (1)	EtOH	16 h	15
10	I ₂ (1.2)	KH (1)	DCM	16 h	15
11	I ₂ (1.2)	K ₃ PO ₄ (1)	DCM	16 h	20
12	I ₂ (1.2)	K ₂ CO ₃ (1)	PhMe	16 h	44 ^c
13	I ₂ (1.2)	K ₂ CO ₃ (2)	PhMe	16 h	54 ^c
14	NIS(1.5)	K ₂ CO ₃ (2)	PhMe	6 h	73
15	NIS(1.5)	K ₂ CO ₃ (2)	DCM	2 h	75
16	NIS(1.5)	-	DCM	2 h	84
17	NIS(1.5)	-	MeCN	24 h	nr

^a condições reacionais: MP **329** (0.25 mmol), fonte de iodo (1-1.5 equiv.), base (1 equiv.), solvente (1 mL), ^brendimento determinado por RMN de ¹H usando mesitileno como padrão interno (1 equiv.), ^crendimento isolado. ^dAg₂O (2.5 mol %). ^eNIS (1.2 equiv.). nr: não reagiu.

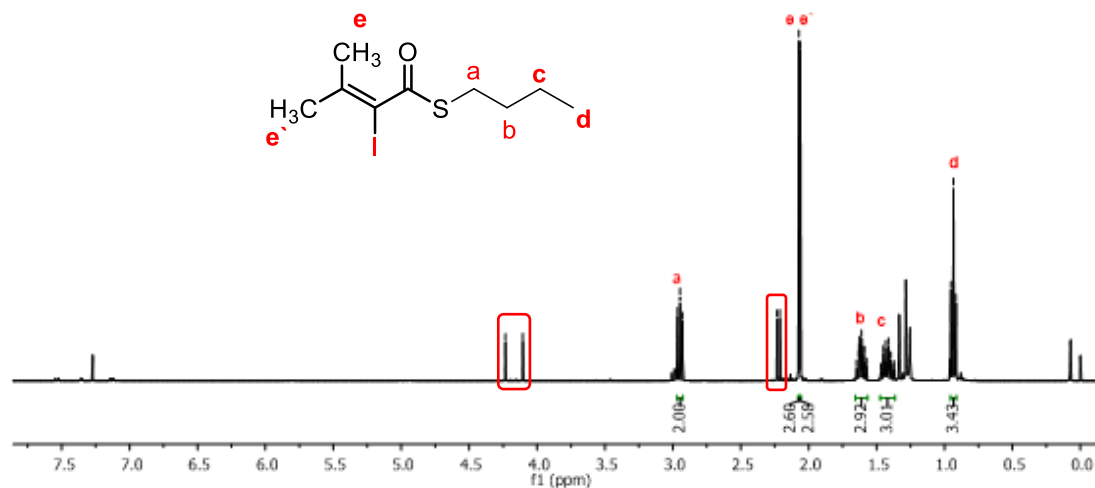
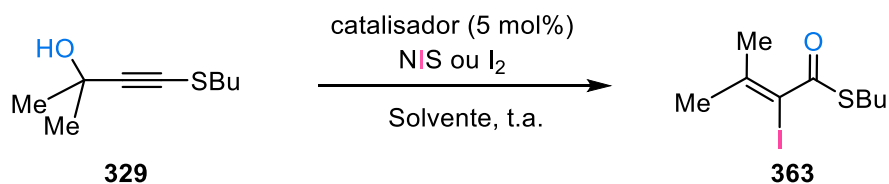


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H da mistura (produto **363** e impureza).

Com base nessas tentativas mal-sucedidas de obter uma reação mais limpa, raciocinamos que o uso de metais de transição como catalisadores poderia resultar em um processo mais eficiente. É amplamente reconhecido que a prata (I) possui forte interação com o sistema π , especialmente alcinos.⁸⁴ Portanto, decidimos avaliar a atividade catalítica de sais de prata para melhorar o resultado da reação. Para alcançar esse objetivo, realizamos a reação do tioalcino **329** com 1.5 equivalente de NIS, na presença de apenas 5 mol % do AgSbF_6 e utilizando o solvente DCM, à temperatura ambiente. Após 15 min, o material de partida foi completamente consumido, porém foram obtidos apenas 40 % do produto desejado com a presença de impurezas (tabela 2, entrada 1). Em seguida, substituímos o AgSbF_6 por AgNO_3 (5 mol %) utilizando o mesmo solvente (entrada 2). Isso resultou na conversão completa do substrato **329** em 10 min, fornecendo 90 % de rendimento para o produto **363**. Felizmente, a análise de RMN de ^1H da mistura bruta mostrou uma diminuição significativa no sinal da impureza, sugerindo que a utilização do catalisador de prata favorece a reação que leva à formação do produto desejado. Além

⁸⁴ (a) Weibel, J. -M., Blanc, A., Pale, P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3149-3173. (b) Fang, G., Bi, X. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8124-8173.

disso, o acompanhamento da reação por cromatografia em camada delgada revelou que a reação aparentemente ocorreu de forma limpa. Encorajados com esses resultados, testamos o AgNO_3 usando solvente PhMe (entrada 3) e solvente binário (PhMe:DCM, 10:1) (entrada 4). Devido à baixa solubilidade do NIS em PhMe, houve uma redução significativa no rendimento do produto. Quando utilizamos o catalisador Ag_2O em solvente DCM, observou-se uma diminuição no rendimento para 70% (entrada 5). Por esse motivo, optamos por conduzir a reação utilizando solventes mais polares. Assim, misturou-se 5 mol % de AgNO_3 com MeCN à temperatura ambiente. Para a nossa satisfação, o produto desejado foi formado em 96% de rendimento, com sinal de impureza praticamente suprimido (entrada 6). Em seguida, mudou-se o catalisador para Ag_2O e o produto **363** foi isolado com sucesso em 95% de rendimento sem que qualquer sinal de impureza fosse observado (entrada 7). Esses resultados reforçam a constatação de que o MeCN é o solvente mais adequado para essa reação. Uma diminuição da quantidade catalítica de Ag_2O para 2,5 mmol % não alterou o rendimento da reação, porém o espectro apresentou um baixo sinal da impureza (entrada 8, 93 %). Da mesma forma, uma diminuição na quantidade de NIS de 1,5 para 1,2 equivalente, resultou em uma diminuição no rendimento, em um tempo de reação mais longo (entrada 9, 76 %). Quando um solvente binário polar (MeCN:H₂O, 10:1) foi usado, a reação se tornou muito rápida (5 minutos), e obteve um rendimento excelente de 92%, porém um subproduto menor foi observado novamente (entrada 10). Quando o iodo molecular foi testado observou-se uma conversão mínima do MP, resultando em apenas 21 % do produto contaminado com impureza (entrada 11). Assim, com base na pesquisa acima, a entrada 7 (tabela 2) foi selecionada como nossa condição de reação ótima e, portanto, foi aplicada a uma ampla gama de substratos para avaliar a robustez do sistema reacional. O espectro de RMN de ¹H do produto **363** puro está representado na figura 12.

Tabela 2. Reação de otimização usando metais de transição.

Entrada	Catal.	Fonte de Iodo (equiv.)	Solvente	Tempo	Rend. ^b (%)
1	AgSbF ₆	NIS (1.5)	DCM	15 min	40
2	AgNO ₃	NIS (1.5)	DCM	15 min	90
3	AgNO ₃	NIS (1.5)	PhMe	1 h	56
4	AgNO ₃	NIS (1.5)	PhMe:DCM (10:1)	15 min	45
5	Ag ₂ O	NIS (1.5)	DCM	15min	70
6	AgNO ₃	NIS (1.5)	MeCN	10 min	96
7	Ag ₂ O	NIS (1.5)	MeCN	10 min	95 ^c
8	Ag ₂ O	NIS (1.5)	MeCN	10 min	93 ^d
9	Ag ₂ O	NIS (1.2)	MeCN	1 h	76 ^e
10	Ag ₂ O	NIS (1.5)	MeCN: H ₂ O (10:1)	5 min	92
11	Ag ₂ O	I ₂ (1.5)	MeCN	10 min	21

^a condições reacionais: MP **329** (0.25 mmol), fonte de iodo (1-1.5 equiv.), catalisador (5 mol%), base (1 equiv.), solvente (1 mL), ^brendimento determinado por RMN de ¹H usando mesitileno como padrão interno (1 equiv.), ^crendimento isolado. ^dAg₂O (2.5 mol %). ^eNIS (1.2 equiv). nr: não reagiu.

A estrutura do composto **363** foi elucidada pela técnica de RMN de ¹H, ¹³C, FT-IR e HRMS. Na figura 12, é possível observar o espectro de RMN de ¹H. Nesse espectro, identifica-se o sinal do hidrogênio metileno **Ha** (CH₂) mais desblindado, o qual está conectado ao átomo de enxofre e apresenta-se em 2,95 ppm como um tripleto (*J* = 7,4 Hz). Os sinais referentes aos dois hidrogênios metílicos **Hee'** (CH₃) aparecem como simpleto em 2,07 e 2,06ppm. Já os hidrogênios do grupo metileno (**Hb e Hc**) e metílico

Hd apresentam-se como quinteto em 1,61 ppm, sexteto em 1,42 ppm e triplete ($J = 7,3\text{Hz}$) em 0,93 ppm, respectivamente.

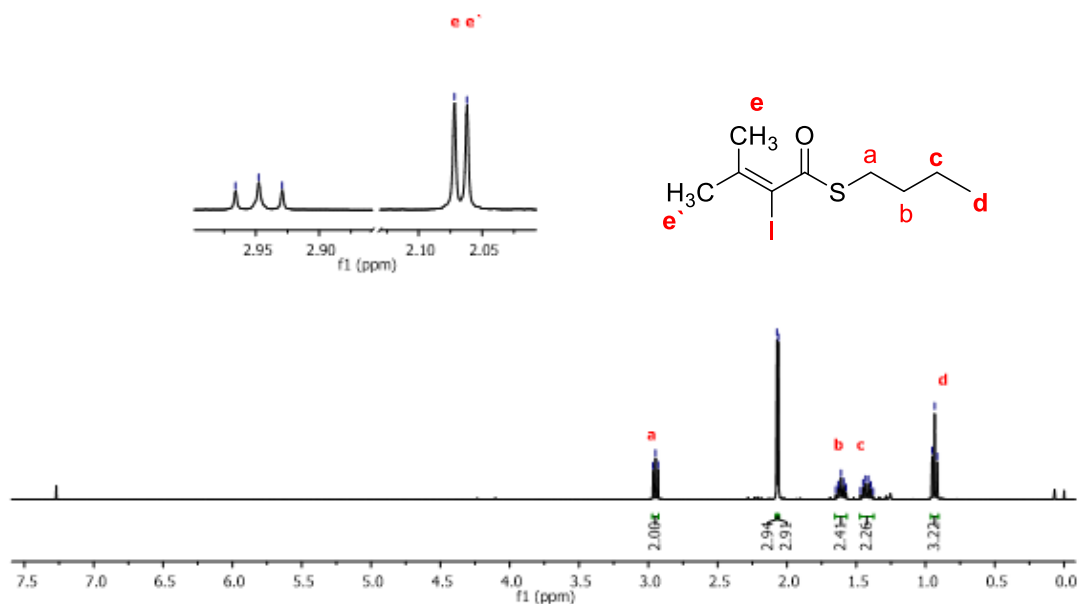


Figura 12. Espectro de RMN ^1H do composto 363 em CDCl_3 , 400 MHz.

O espectro de RMN de ^{13}C ilustrado na figura 13, revela informações importantes sobre a estrutura molecular. O sinal referente ao carbono da carbonila (C1=O) é observado em 193,2 ppm, sendo distinguível devido ao seu deslocamento químico mais desblindado. Essa desblindagem ocorre devido ao efeito eletrônico do átomo de enxofre presente, que tende a tornar o grupo carbonila mais eletropositivo. Além disso, podemos observar outros sinais significativos no espectro. Os sinais dos carbonos vinílicos possuem deslocamentos químicos em 147,3 (C2) e 91,6 ppm (C3), apresentando características distintas. Enquanto isso, os demais carbonos da molécula exibem sinais em regiões menos desblindadas na faixa entre 31,4 e 13,7 ppm. Essa análise do espectro de RMN de ^{13}C fornece informação valiosa para identificação da molécula em questão.

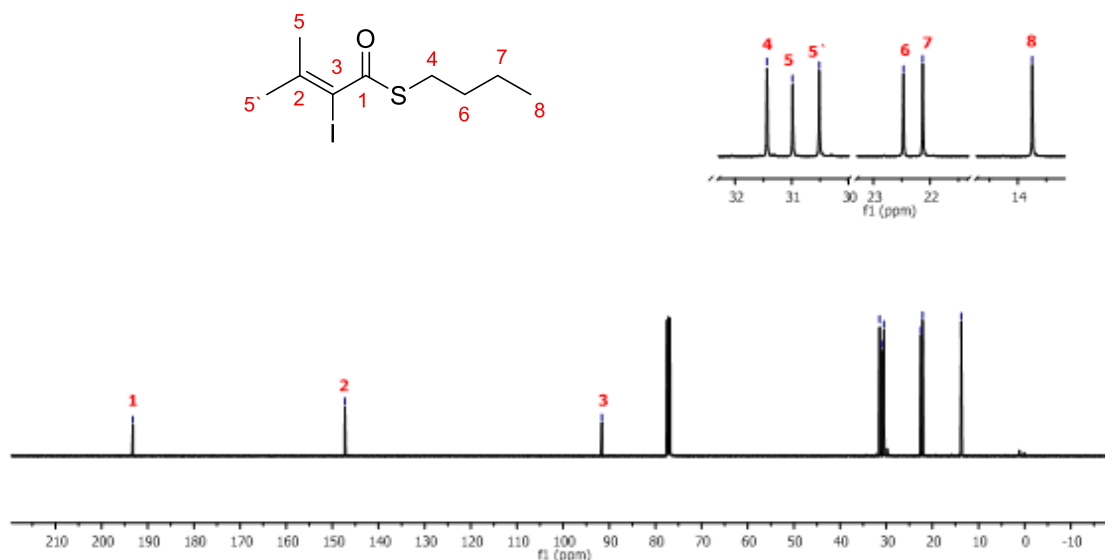
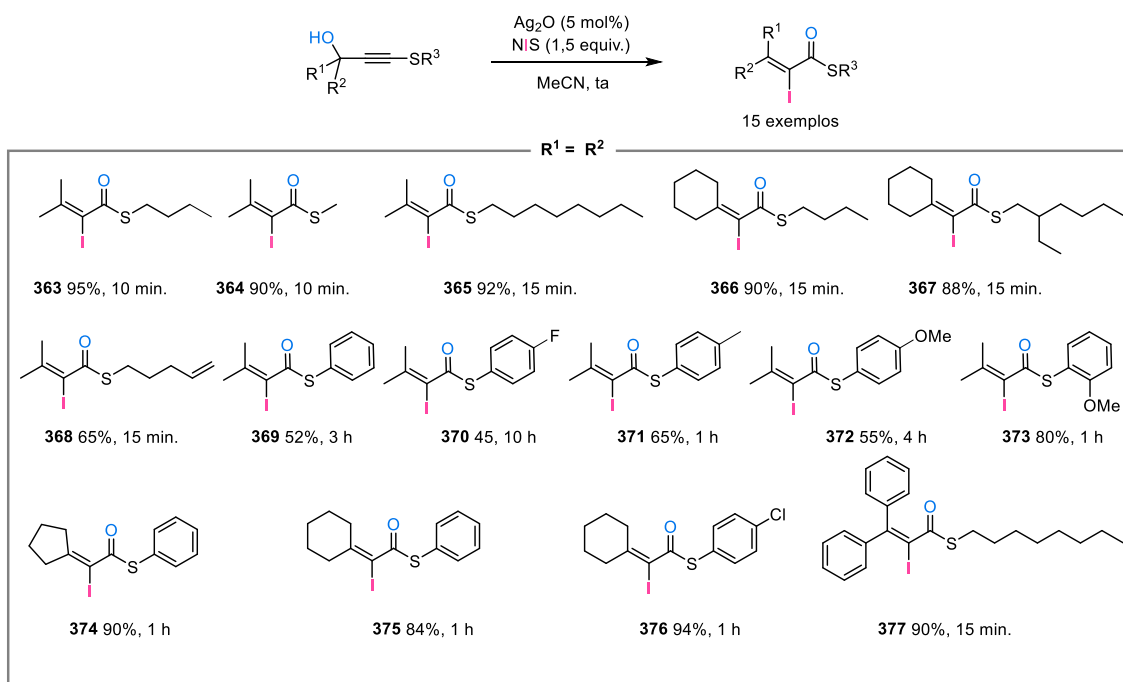


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C do produto **363** em CDCl_3 , 100 MHz.

Com a melhor condição de reação definida para a síntese de tioéster **363**, optou-se por verificar a robustez da reação, realizando a variação de escopo.

A viabilidade dos substratos análogos foi avaliada e descobrimos que cadeias de carbono alifáticas, mais curtas (**363** e **364**) ou mais longas (**365**) no átomo de enxofre, foram bem toleradas nas condições de reação, gerando produtos correspondentes de forma limpa e tempos de reação muito curtos (10-15 min) com rendimentos excelentes (90-95%). Os tioalcinos propargílicos cíclicos também foram empregados usando este protocolo e proporcionaram os produtos **366** e **367** com apenas uma pequena diminuição no rendimento (88-90%), demonstrando que o aumento do impedimento estérico na porção propargílica é bem tolerado nas condições de reação. Além disso, a presença de uma ligação dupla terminal foi bem tolerada e o substrato reagiu quimiosseletivamente, para formar o tioéster **368** com bom rendimento (65 %), sem nenhuma reação lateral no alceno. Os aril-tioalcinos também levaram à formação do produto, no entanto, exigiram tempos reacionais mais prolongado (de 1 h a 10 h) para atingir a conversão completa. O produto **369** foi formado com um rendimento de 52 %. Também foram avaliados outros substituintes em ambas as extremidades do alcino. Tioalcionos tanto substituídos por grupos retiradores de elétrons **370** quanto substituídos por grupos doadores de elétrons

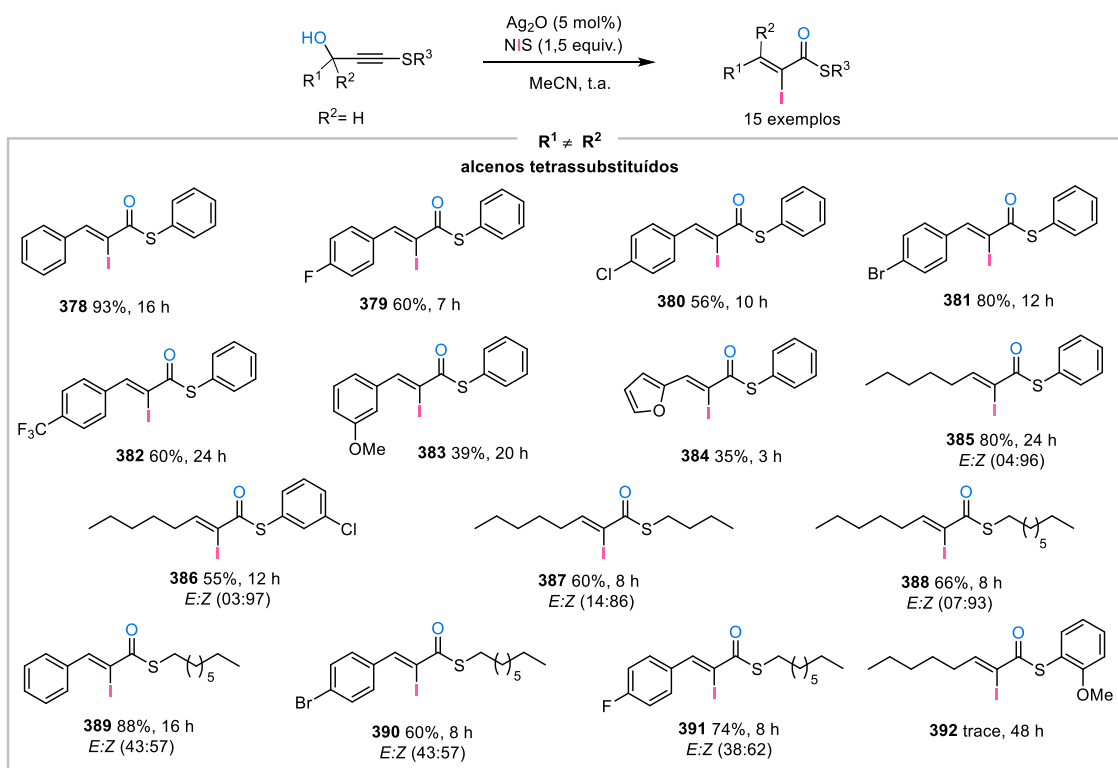
371 e 372 na posição para da porção aromática foram bem tolerados, resultando na formação de respectivos tioésteres- α,β -insaturados em rendimentos moderados a bons. Quando um grupo metoxila fortemente doador de elétrons está presente na posição orto da porção aromática, o tioéster **373** se torna instável e se decompõe facilmente à temperatura ambiente. Ao utilizar substratos contendo anéis de 5 ou 6 membros na posição propargílica, foi possível isolar os produtos **374-376** com altos rendimentos. O substrato contendo anéis aromáticos na posição propargílica e grupo *n*-octila ligado ao enxofre foi convertido com sucesso no produto **377**, apresentando um rendimento excepcionalmente alto de 90% em apenas 15 minutos de reação. É importante ressaltar que a reatividade dos álcoois terciários, nos quais o átomo de enxofre está ligado ao grupo aromático é relativamente menor. Essa diferença se deve provavelmente à ressonância do par de elétrons do enxofre com o grupo aromático e a ligação tripla (Esquema 48).



Esquema 48: Escopo de síntese de tioésteres tetrassubstituídos α,β -insaturados.

Normalmente, o maior desafio do rearranjo de tipo Meyer-Schuster é controlar a estereoquímica da ligação dupla, quando dois grupos R diferentes estão presentes na posição propargílica do tioalcino. Realizamos experimentos utilizando uma ampla gama de tioalcinos propargílicos secundários, cada um com um padrão de substituição diferente, sob as mesmas condições de reação otimizada. Em geral, observamos que os substratos secundários exigiram um tempo de reação mais longo para serem completamente convertidos nos produtos correspondentes. No entanto, para nossa

satisfação, ocorreu uma reação altamente estereosseletiva na maioria dos casos estudados, e o tioéster α -iodo, α,β -insaturado de configuração *Z* foi isolado como produto majoritário (Esquema 49).

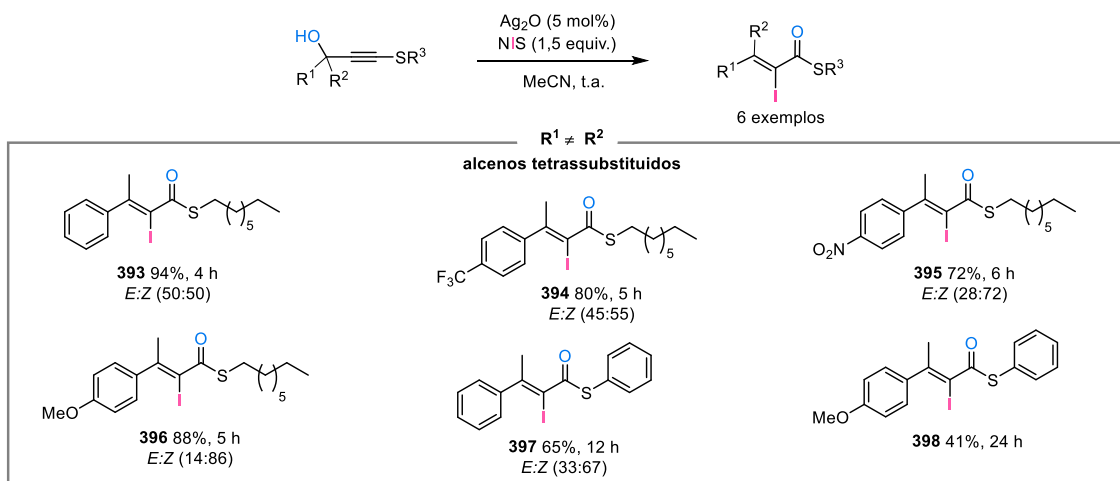


Esquema 49. Escopo de síntese de tioésteres trissubstituídos α,β -insaturados.

O substrato contendo um grupo aromático nas duas extremidades do tioalcino, levou 16h para ser completamente convertido em seu produto correspondente de 93 % de rendimento (**378**). Os substratos contendo grupos retiradores de elétrons como F, Cl, Br e CF₃ (**379-382**) foram bem tolerados, resultando em uma ligeira diminuição nos rendimentos dos produtos correspondentes (**56-60%**), sem afetar a seletividade. O substrato contendo grupo metoxila fortemente doador de elétrons, proporcionou um produto **383** com rendimento reduzido para 40%, no entanto, a seletividade foi mantida (*isômero Z*). O mesmo foi observado para substrato composto por anel heteroaromático rico em elétrons na posição do álcool propargílico, o qual resultou em um produto **384** de configuração *Z* com um rendimento baixo (**35%**). Ao utilizarmos substratos contendo grupos alquílicos na posição do álcool propargílico, observamos a formação de produtos (**385-388**) com rendimento satisfatório (55%-80 %). No entanto, o isômero *Z* ainda prevaleceu como o produto majoritário. Quando foram utilizados álcoois propargílicos secundários contendo o grupo alquilico conectado ao enxofre, obtivemos uma mistura

inseparável de isômeros com baixa seletividade. Por exemplo o produto **389** foi isolado com baixa seletividade, porém com um bom rendimento (*E:Z* (43:57), 88 %). Também observamos produtos de baixa seletividade ao utilizar substratos contendo grupos retiradores de elétrons, como Br (**390**, *E:Z* (43:57), 60 %) e F (**391**, *E:Z* (38:62), 80 %). Infelizmente, o substrato contendo o grupo metoxila (OMe) na posição *orto* do anel aromático resultou em quantidades mínimas do produto **392**, representando uma limitação em nosso método (Esquema 49).

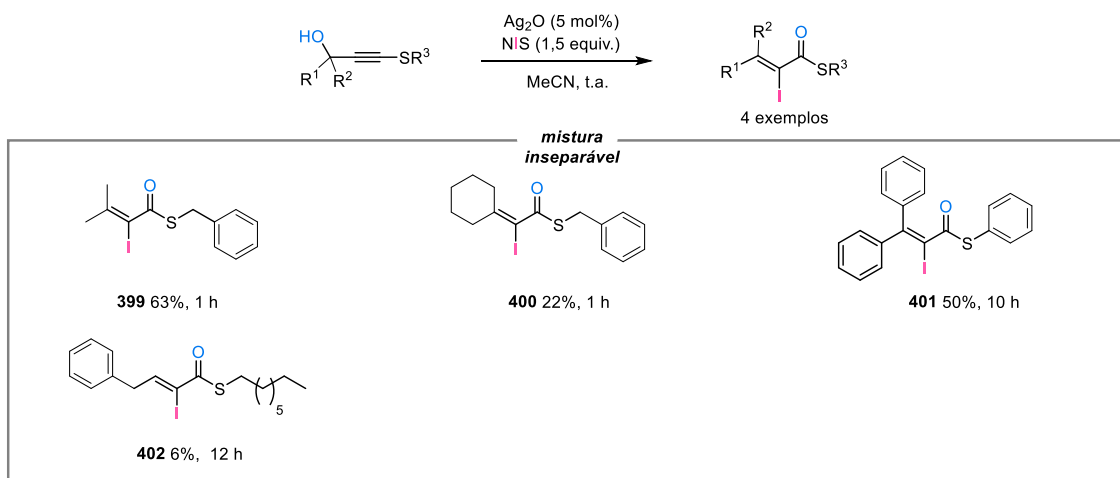
Em seguida, o nosso objetivo foi a síntese de tioésteres insaturados tetrassubstituídos não-simétricos. O substrato composto por R¹= Me, R²= Ph e um grupo *n*-octila ligado ao enxofre, foi transformado no produto correspondente **393** com excelente rendimento (94%). Infelizmente, o produto foi isolado como uma mistura equimolar inseparável de *isômeros E:Z*. Grupos fortemente retiradores de elétrons, como CF₃ e NO₂, também foram tolerados, gerando os produtos **394** e **395** com rendimentos muito bons (80 e 72%), embora com baixa seletividade. Observou-se uma seletividade maior quando um grupo doador de elétron estava presente, e o produto **396** foi obtido em uma proporção *E:Z* de 14:86 e rendimento de 88%. Notavelmente, quanto maior o caráter doador do grupo, maior é a seletividade da reação, como pode ser visto comparando os produtos **396** (*E:Z*, 14:86, rendimento de 88%) com **393** (*E:Z* (50:50) rendimento de 94%), e produto **397** (*E:Z* (33:67) rendimento de 65%) com **398** (*Z*, rendimento de 41%) (Esquema 50).



Esquema 50. Variação do escopo de olefinas tetrassubstituídas não-simétricas.

O esquema abaixo (Esquema 51) ilustra exemplos que não conseguimos isolar de maneira pura, evidenciando a presença de uma mistura de produtos. Mesmo após

tentativas de separação por cromatografia em coluna e lavagem com uma mistura de solventes, não foi possível isolar esses produtos do subproduto.



Esquema 51. Produtos tioésteres α -iodo, α,β -insaturados impuros.

3.1.1.2 Análise da estereoquímica dos tioésteres vinílicos trissubstituídos

A estereoquímica dos compostos vinílicos é geralmente determinada por meio do experimento NOESY (*Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*), que revela a interação espacial dos hidrogênios da molécula em curtas distâncias. Inicialmente, utilizamos o experimento NOESY para tentar determinar a estereoquímica dos nossos compostos. No entanto, devido à maior distância espacial entre o hidrogênio vinílico H β e o hidrogênio do grupo metileno (SCH₂), não foi possível obter correlações adequadas. Quando o experimento NOESY não é capaz de distinguir a estereoquímica desses compostos devido à problemas de distância espacial ou restrições na rotação da molécula, recorreremos à experimentos 2D complementares. Um desses experimentos relatados na literatura é o experimento HSQMBC (*heteronuclear single quantum multiple bond correlation*) que permite medir os valores de constante de acoplamento a 3 ligações (³J_{CH}) entre H β (C=C) e C (C=O).⁸⁵

⁸⁵ Williamson, R. T.; Márquez, B. L.; Gerwick, W. H.; Kövér, K. E. *Magn. Reson. Chem.*, **2000**, 38, 265-273. (b)

Márquez, B. L.; Gerwick, W. H.; Williamson, R.T. *Magn. Reson. Chem.*, **2001**, 39, 499-530.

Desse modo, os isômeros *E:Z* das olefinas trissubstituídas (**378-392**) foram determinados utilizando o método HSQMBC. Entre os produtos não-simétricos obtidos, o produto **391** foi selecionado como um exemplo padrão, enquanto os espectros dos demais produtos podem ser encontrados na parte experimental.

A análise por RMN de ^1H e ^{13}C dos nossos tioésteres trissubstituídos revelou a presença de sinais duplicados em alguns casos, indicando uma mistura de dois isômeros distintos, os quais foram diferenciados por deslocamento químico. Além disso, esses isômeros apresentaram fatores de retenção próximos na cromatografia em camada delgada (CCD), dificultando sua separação por meio da cromatografia em coluna.

Através de RMN de ^1H , foram identificados os seguintes sinais: um simpleto em 8,15 e outro em 7,31 ppm, na proporção de 38:62, correspondendo aos hidrogênios vinílicos do composto. Na faixa entre 7,81-6,97 ppm foram observados sinais referentes aos hidrogênios da porção aromática. Destaca-se também os hidrogênios do grupo metileno (CH_2S) próximos ao átomo de enxofre, os quais aparecem como um tripleto em 3,00 ppm e em 2,92 ppm. Os demais sinais remanescentes pertencem aos outros hidrogênios presentes no composto (Figura 14).

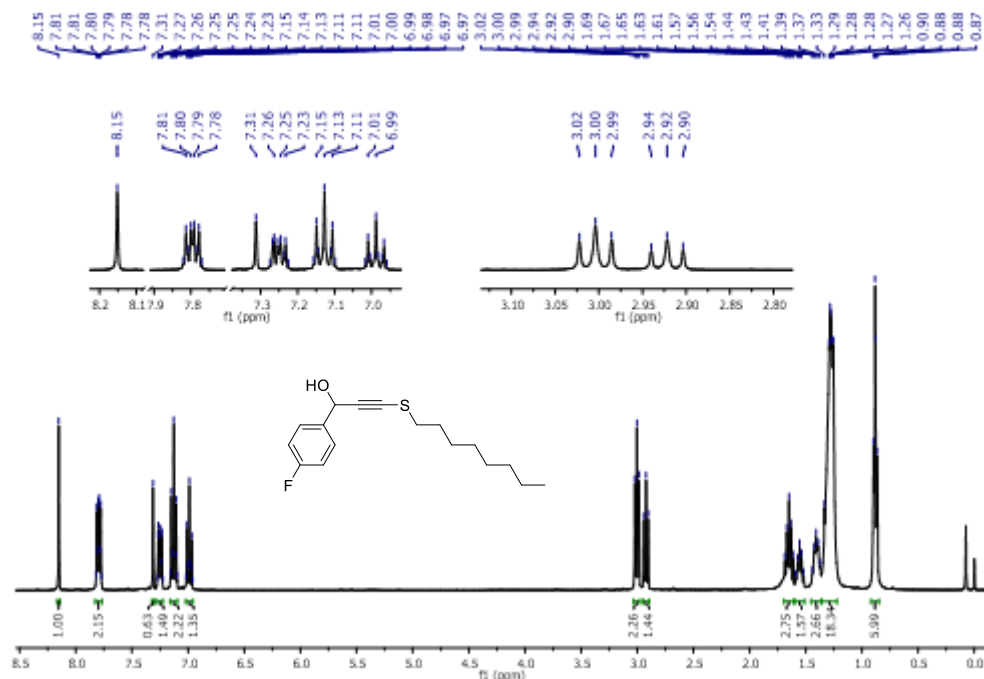


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H do produto **391** em CDCl_3 , 400 MHz.

A análise do produto **391** por RMN de ^{13}C revelou a existência de dois sinais altamente desblindados de carbono carbonílico ($\text{C}=\text{O}$), em 193,5 e 189,7 ppm. Curiosamente, o sinal do carbono carbonílico com menor intensidade encontra-se em um deslocamento químico relativamente maior (193,5 ppm), em contraste com o observado em espectro de RMN ^1H . No entanto, esse fenômeno não foi observado com todos carbonos. O sinal do carbono metileno (CH_2S), conectado ao átomo de enxofre, apareceu em 31,9 ppm. Os demais sinais do carbono presente na molécula foram observados na faixa entre 31,7-14,2 ppm (Figura 15).

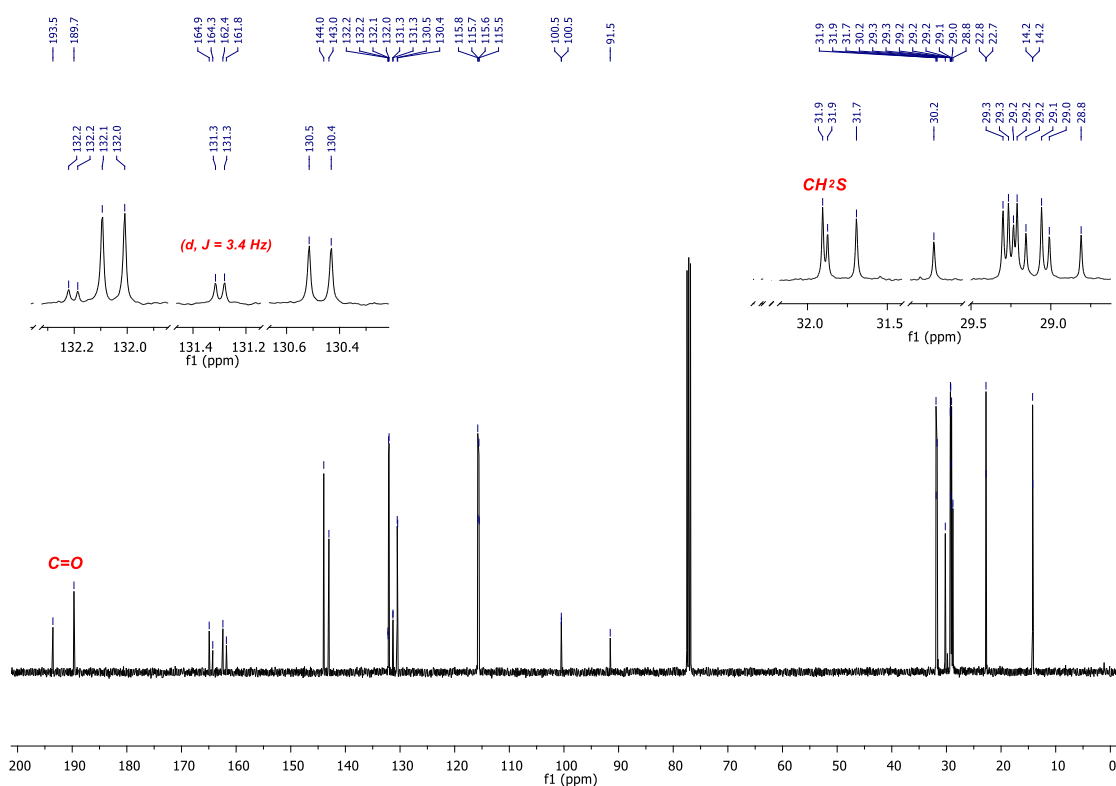


Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **391** em CDCl_3 , 100 MHz.

O experimento HSQMBC nos permitiu distinguir a estereoquímica dos compostos ao correlacionar o hidrogênio vinílico (H_β) com carbono da carbonila ($\text{C}=\text{O}$) ($^3J_{\text{C-H}}$). Para ilustrar, na figura 16 está mostrado o espectro 2D HSQMBC. A análise permitiu identificar duas correlações essenciais entre H_β e $\text{C}1$ ($\text{C}=\text{O}$) de forma inequívoca. Observamos uma correlação heteronuclear de longo alcance ($^3J_{\text{C-H}}$) de H_β em 8,15 ppm com $\text{C}1$ ($\text{C}=\text{O}$) em 189,7 ppm, bem como uma correlação de H_β em 7,31 ppm com $\text{C}1$ ($\text{C}=\text{O}$) em 193,5 ppm. Essas correlações 2D foram ampliadas e extraídas separadamente

para uma dimensão 1D, a fim de calcular a constante de acoplamento. À esquerda da figura 17, ilustramos o sub-espectro 2D ampliado, e à direita, apresentamos o sub-espectro em 1D no qual as constantes de acoplamento foram medidas a partir da diferença entre o valor de frequência de sinal fase-antifase. Geralmente, seguindo a constante de acoplamento de Karplus,⁸⁶ o isômero *E* deve exibir uma constante de acoplamento mais alta do que o isômero *Z*. Nossos resultados estão em pleno acordo com o espectro do produto **391**, mostrando que o principal produto formado é o isômero *Z* que possui uma constante de acoplamento menor ($^3J_{C-H} = 6,76$ Hz), enquanto o produto secundário é o isômero *E* que apresenta uma constante de acoplamento maior ($^3J_{C-H} = 11,76$ Hz).

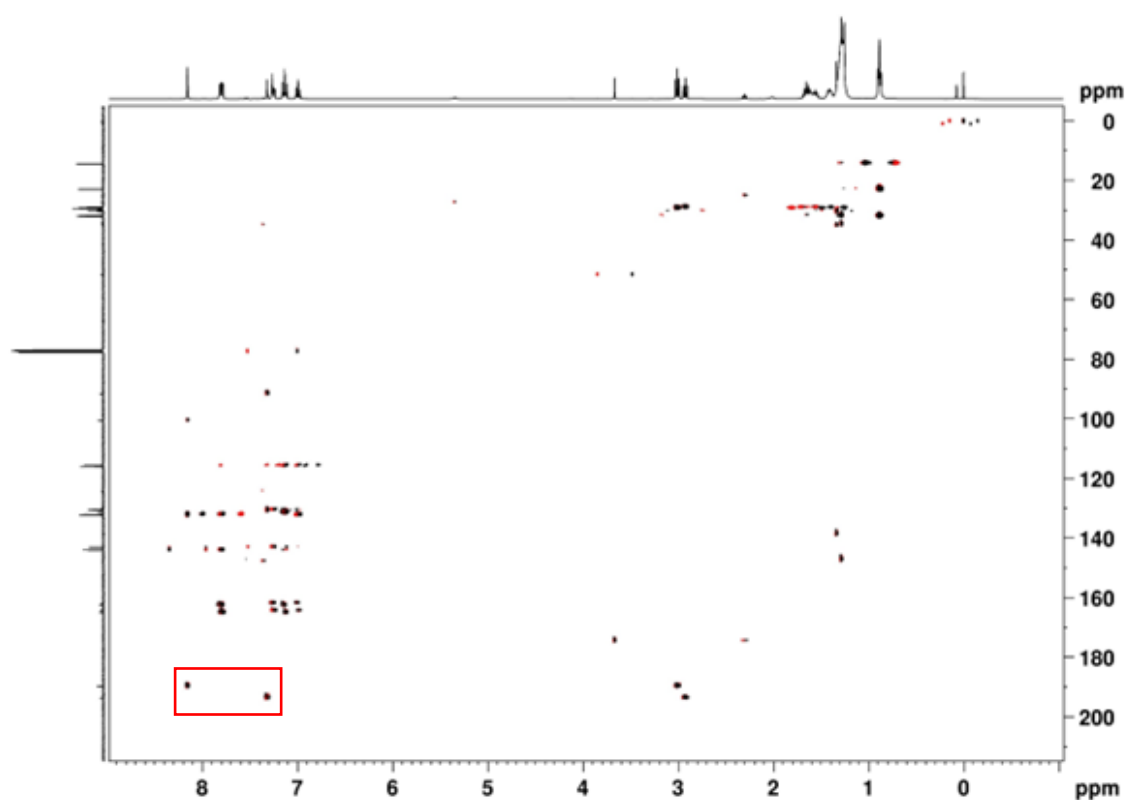


Figura 16. Espectro RMN 2D-HSQMBC do composto **391** (CDCl₃, 400 MHz).

⁸⁶ Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870-2871.

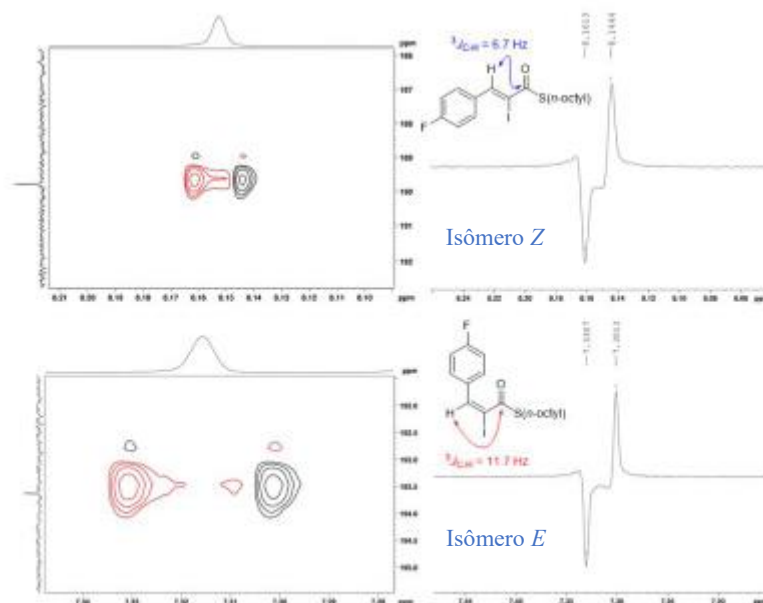
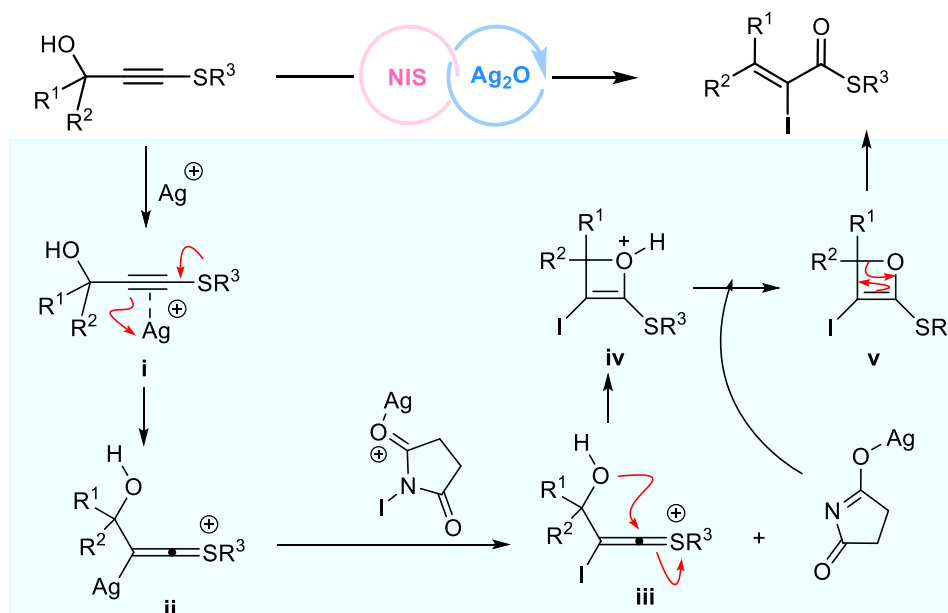


Figura 17. Correlação dos isômeros *Z* e *E* determinada por RMN 2D-HSQMBC (CDCl_3 , 400 MHz).

3.1.1.3 Proposta de mecanismo da reação

Com base nos resultados obtidos neste trabalho e em nossas pesquisas anteriores, propõe-se que o passo chave da reação ocorra devido à formação de um cátion vinílico estabilizado por enxofre.⁸ O mecanismo de reação mais plausível está representado no esquema 52.



Esquema 52. Proposta de mecanismo reacional.

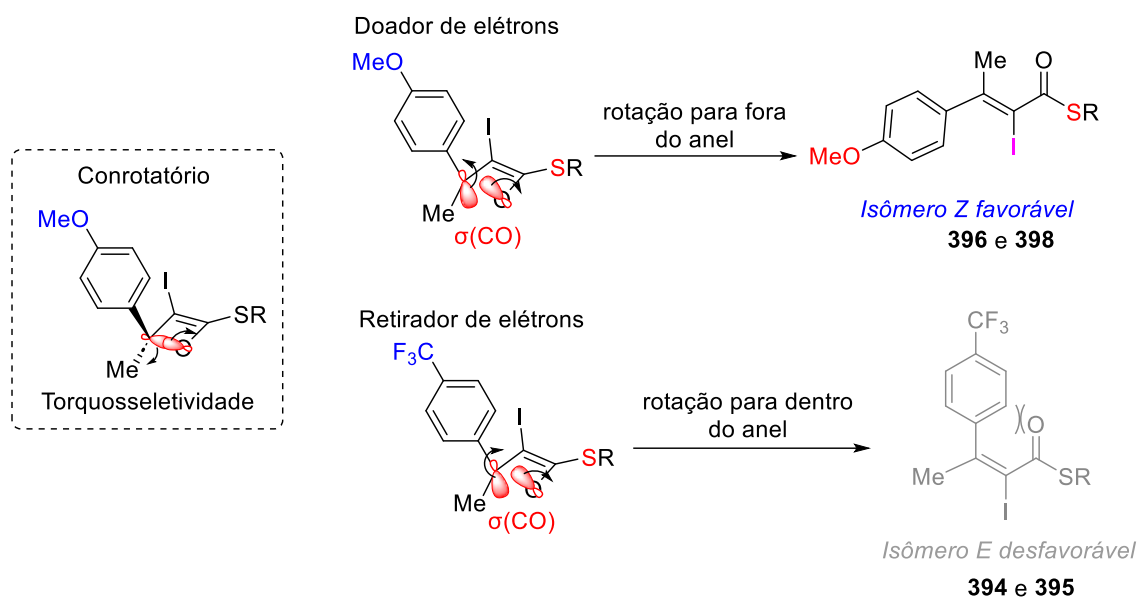
Inicialmente, ocorre a complexação entre o cátion prata alquínico e a ligação π do alcinos (i), resultando na formação do intermediário cetenotônio (ii). Na segunda etapa, o intermediário cetenotônio (ii) reage prontamente com o *N*-iodosuccinimida ativado por prata, resultando no intermediário cetenotônio iodado (iii). Em seguida, ocorre um ataque nucleofílico do grupo hidroxila ao carbocátion e, formando o intermediário oxeteno iv. Este, por sua vez, sofre desprotonação pelo succinato (formando v) e posteriormente, ocorre abertura conrotatório do anel pela clivagem da ligação C-O, resultando no produto final de tioéster.

A diferença na estereoquímica dos produtos obtidos quando $R^2 > R^1$ sugere que o controle da geometria dos produtos é influenciado tanto pelo efeito estérico quanto pelo eletrônico. Trata-se de uma reação de abertura do anel do oxeteno por meio de um evento conrotatório. Durante essa abertura, ocorre a formação preferencial de um dos isômeros, *E* ou *Z*. Considerando o efeito estérico, quando o grupo R^2 é maior que o grupo R^1 , o grupo R^2 se orienta para minimizar as interações estéricas intensas. No entanto, o isômero *Z* é formado preferencialmente devido à maior estabilidade dos intermediários envolvidos no processo. O pesquisador Houk e colaboradores⁸⁷ estudaram os efeitos eletrônicos dos substituintes na abertura do anel ciclo-buteno e realizaram simulações teóricas para explicar a seletividade entre os isômeros vinílicos *E:Z*. Além disso, Shishido e Yamanaka⁸⁸ de forma isolada confirmaram o mesmo efeito estereoeletrônico na olefinação estereosseletiva das cetonas para obter olefinas tetrassubstituídas. Eles observaram que grupos doadores de elétrons ao se afastarem do anel oxeteno causam uma boa interação ou sobreposição orbitalar, resultando em uma interação mais estável em comparação com a rotação para dentro do anel. Ao mesmo tempo, os grupos retiradores apresentam uma boa sobreposição orbitalar ao girar para dentro do anel. Fazendo uma comparação, nossos resultados confirmam os dados existentes na literatura. Isso ocorre porque os produtos que possuem grupos fortemente doadores de elétrons como MeO (396, *E:Z*(14:86) e 398 (*Z*)) na posição para ao anel aumentaram a seletividade para o isômero *Z*, que é mais estável e se tornou o produto principal. Por outro lado, grupos

⁸⁷ Kirmse, W.; Rondan, N. G.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7989.

⁸⁸ (a) Shindo, M.; Sato, Y.; Shishido, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5443. (b) Mantani, T.; Shiomi, K.; Konno, T.; Ishihara, T.; Yamanaka, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3442.

fortemente retiradores como CF₃ (**394**, E:Z (45:55) e NO₂ (**395**, E:Z (28:72) reduziram a seletividade para o isômero Z. Importa referir que, a extensão da preferência de rotação do grupo depende da capacidade eletrônica do substituinte (Esquema 53).

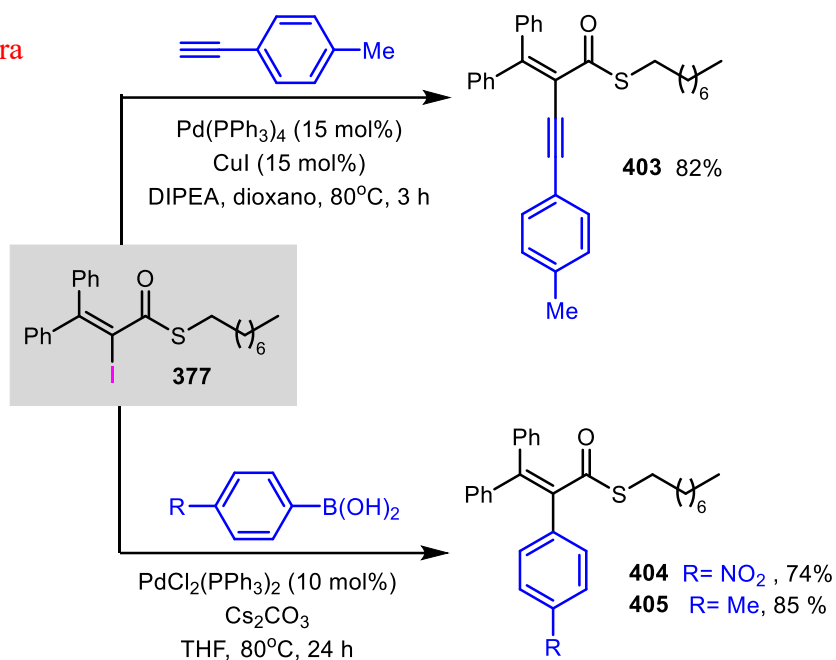


Esquema 53. Efeito do grupo substituinte na seletividade.

3.1.1.4 Aplicação de tioésteres α -iodo- α,β -insaturados em reações de acoplamento

Haleto de vinila carbonílicos são sub-unidades de alta versatilidade na síntese orgânica. Em particular, os tioésteres α -halo- α,β -insaturados possuem três posições ativas para funcionalização através de adição conjugada, reação de acoplamento de Fukuyama, reação de acoplamento de Sonogashira e Suzuki. Portanto, neste trabalho demonstramos o potencial sintético de tioéster vinílico iodado em reações de acoplamento. O composto **377** foi utilizado para acessar uma olefina altamente substituída através da reação de acoplamento de Sonogashira e Suzuki. Em primeiro lugar, o composto **377** foi convertido em 82 % do produto **403** durante 3 h por reação de acoplamento de Sonogashira, utilizando 1,5 equiv. *p*-toluilacetileno, 15 mol % Pd(PPh₃)₄ como catalisador, na presença de CuI e DIPEA em dioxano, à 80 °C. O produto **404** (74 %, 24 h) foi obtido a partir da reação de acoplamento de Suzuki entre o composto **377** e o ácido *p*-nitrofenil borônico catalisado por PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mol %) na presença de 2 equivalentes Cs₂CO₃ em THF, a 80 °C. Nas mesmas condições de reação de acoplamento de Suzuki, foi possível sintetizar o produto **405** em 85% de rendimento, utilizando o tioéster **377** e o ácido *p*-metilfenil borônico (Esquema 54).

Reação de Sonogashira



Esquema 54. Utilização de tioésteres α -iodo- α,β -insaturados em reações de acoplamento.

3.2 Considerações finais e conclusões

No âmbito deste trabalho, nosso objetivo foi investigar a rota de síntese de tioésters α,β -insaturados partindo da premissa formação de cátions vinílicos estabilizados por enxofre. Para atingir esse objetivo, preparamos um conjunto de 40 tioalcinos propargílicos, com diferentes padrões de substituição, incluindo compostos até então não descritos na literatura.

A partir desses tioalcinos, fomos capazes de sintetizar um total de 36 tioésters α -iodo- α,β -insaturados inéditos com excelente rendimento e alta quimio-e regio-estereosseletividade, utilizando *N*-iodossuccinimida como espécie eletrofílica e Ag_2O como catalisador. Nosso protocolo demonstrou-se altamente eficiente, permitindo a tolerância de grupos funcionais, grupos substituintes com efeito estérico e eletrônico. Os substratos não-simétricos resultaram na formação de dois isômeros, *E* e *Z*. De maneira notável, os tioalcinos propargílicos secundários, em sua maioria, proporcionaram o isômero *Z* como principal produto. Esses resultados corroboram com um estudo anterior conduzido por grupo de Reddy, onde os alcóxialcinos propargílicos secundários também levaram à formação majoritária do isômero *Z* através do rearranjo Meyer-Schuster.⁴

E mais recentemente o nosso grupo de pesquisa relatou a síntese de *tioésteres* α -selanil- α,β -insaturados a partir de tioalcinos propargílicos e uma espécie eletrofílica de selênio. Estudos computacionais revelaram um mecanismo reacional que passa por um intermediário cátion vinílico estabilizado por enxofre. Considerando também os efeitos termodinâmicos e cinéticos envolvidos na reação deste trabalho, lançamos a hipótese de que o mecanismo de reação se inicia com a ativação do tioalcino pelo catalisador de prata (I) alquinofílico, levando ao intermediário chave cátion vinílico estabilizado por enxofre / cetenotônio, que é iodado e depois sofre prontamente decomposição para formar o produto final.⁸ A alta estereosseletividade da nossa reação é atribuída ao efeito estérico e eletrônico. Portanto, a forte orientação do grupo arila (altamente enriquecido por elétrons) para dentro do anel durante a abertura torquosseletiva do intermediário oxeteno, é determinante para formação majoritária do isômero *Z*.

Os tioésteres sintetizados foram submetidos com sucesso às reações de acoplamento de Sonogashira e Suzuki, proporcionando produtos mais complexos com bons rendimentos.

A relevância dessa metodologia estende-se além da síntese de tioésteres α -iodo- α , β -insaturados, abrangendo não apenas os campos da química de calcogênios, como também da síntese orgânica como um todo. Contudo, além de proporcionar olefinas densamente substituídas, nossa abordagem também oferece compostos com considerável potencial de reatividade sintética.

Em suma, esta pesquisa representa um notável avanço na síntese orgânica, particularmente na área de química de organossulfurados. Por meio de obtenção de novos tioésteres mediante o rearranjo de Meyer-Schuster e do entendimento do mecanismo reacional, contribuímos significativamente para ampliação das ferramentas disponíveis aos químicos sintéticos e para aprofundamento do conhecimento em química de cátions vinílicos estabilizados por heteroátomos.

Parte Experimental

4 Parte Experimental

Solventes e reagentes

Os reagentes foram adquiridos comercialmente, enquanto os solventes foram submetidos a métodos clássicos de secagem. Para monitorar as reações, recorreu-se à análise cromatográfica em camada delgada (CCD) Merck, utilizando placas de sílica gel 60 F254 com uma espessura de 0,2 mm e detecção UV. A revelação ocorreu em uma câmara equipada com luz ultravioleta, bem como por meio de uma cuba de iodo e uma solução de vanilina contendo ácido sulfúrico em etanol. As separações cromatográficas em coluna foram executadas com sílica (230-400 mesh) como fase estacionária, empregando solventes adequados ou misturas de solventes como eluentes.

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A aquisição dos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foi realizada por meio de um espectrômetro Bruker, operando em frequências de 400 MHz para RMN de ^1H , e 100 MHz para RMN de ^{13}C , respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) foram apresentados em partes por milhão (ppm), referenciados ao tetrametilsilano (TMS) com $\delta = 0,00$ ppm, utilizado como padrão interno nos espectros de RMN de ^1H . No caso dos espectros de RMN de ^{13}C , o sinal central do clorofórmio deuterado (CDCl_3) foi adotado como referência, com $\delta = 77,00$ ppm. As informações adicionais, como a multiplicidade (s = singleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, q = quarteto, qt = quinteto, m = multiplete e sl = singleto largo), o número de hidrogênios deduzidos pela integral relativa e as constantes de acoplamento (J), expressas em Hertz (Hz), foram inseridas entre parênteses.

Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros de infravermelho puro foram registrados utilizando um espectrômetro FF-IV Perkin-Elmer Spectrum 100. Os números de onda ($= 1/\lambda$) estão relatados em cm^{-1} .

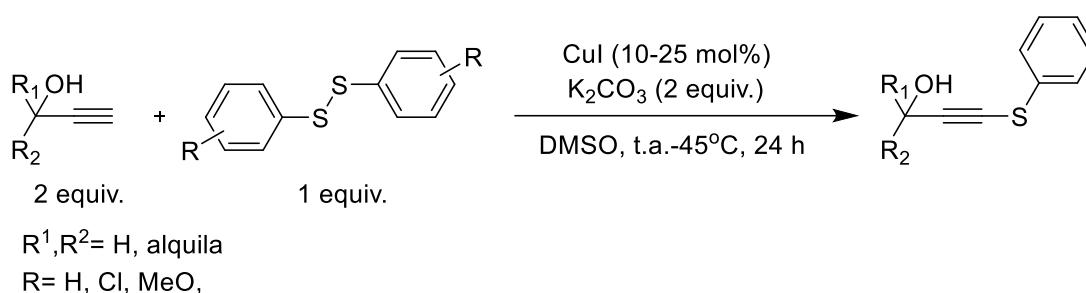
Espectrometria de Massas de Alta Resolução

As análises de espectrometria de massas de alta resolução foram realizadas em um espectrômetro Bruker Daltonics (Billerica, MA, USA), modelo micrOTOF-Q II, empregando uma fonte de ionização por electrospray em modo positivo. As amostras foram solubilizadas em metanol (grau HPLC), contendo 0,1% de ácido fórmico e

injetadas diretamente na fonte de ionização a partir de uma microsseringa (500 μL) conectada a uma bomba de seringa, com um fluxo de 0,5 $\mu\text{L}/\text{min}$. A aquisição e processamento dos dados foi realizada no software Compass 1.3 (Bruker Daltonics, Billerica, MA, USA).

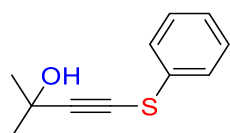
Procedimento experimental para a síntese de materiais de partida

Método A: é baseado no uso de dissulfetos e alcinos terminais, por meio de catálise de cobre.⁸⁰



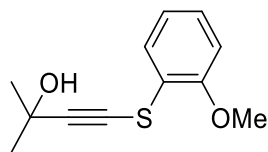
Procedimento: Em um balão aberto de 50 mL foram adicionados dissulfeto (5 mmol), alcino (5,0 mmol), 20 ml de DMSO não seco, K₂CO₃ (10 mmol) e CuI (0,25 mmol). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. Após esse período, a mistura reacional foi tratada com NH₄Cl (solução saturada) e acetato de etila. Os produtos brutos foram purificados por cromatografia em coluna flash sobre sílica usando gradiente de hexano e acetato de etila (90:10 hexano/acetato de etila).

2-metil-4-(feniltio)but-3-in-2-ol (315)



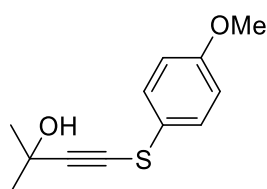
Seguindo o método A, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (1 equiv., 0,5 mL, 5 mmol), 1,2-difenildissulfano (0,5 equiv., 2,5 mmol, 0,55 g) e iodeto de cobre (0,25 mmol, 0,047 g). A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **315** em rendimento de 83% (0,365 g) como um óleo amarelo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40 - 7,37 (m, 2H); 7,35 - 7,27 (m, 2H); 7,23 - 7,16 (m, 1H); 2,62 (s, 1H); 1,60 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 132,5; 129,1; 126,4; 125,9; 103,3; 68,7; 66,0; 31,2. **IV (puro)** ν_{max} : 3340; 2980; 1583; 1478; 1440; 1362; 1218; 1158; 1023; 979; 925; 808; 735; 686.

4-((2-metoxifenil)tio)-2-metilbut-3-in-2-ol (316)



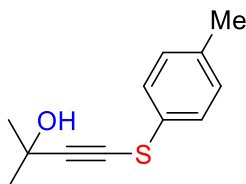
Seguindo o método A, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,5 mL, 5 mmol), 1,2-bis(2-metoxifenil)dissulfano (2,5 mmol, 0,696 g) e iodeto de cobre (47 mg, 0,25 mmol). A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **316** em rendimento de 60% (0,67 g) como um óleo alaranjado. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H); 7,19 (ddd, *J* = 8,1, 7,5, 1,6 Hz, 1H); 7,01 (td, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H); 6,83 (dd, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H); 3,87 (s, 3H); 2,21 (s, 1H); 1,63 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 155,1; 127,2; 126,1; 121,6; 121,2; 110,3; 103,8; 68,6; 66,1; 55,8; 31,3. **IV (puro)** v_{max}: 3371; 2979; 1477; 1241; 1153; 1062; 1021; 926; 745.

4-((4-metoxifenil)tio)-2-metilbut-3-in-2-ol (317)



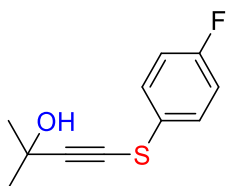
Seguindo o método A, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,5 mL, 5 mmol), 1,2-bis(4-metoxifenil)dissulfano (0,696 g, 2,5 mmol) e iodeto de cobre (47 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (de hexano para 10% AcOEt) forneceu o composto **317** em 45% de rendimento (0,5 g) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 6,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,31 (s, 1H); 1,58 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 158,9; 128,7; 122,7; 115,0; 101,6; 70,3; 66,0; 55,4; 31,3. **IV (puro)** v_{max}: 3365, 2979, 1592, 1482, 1289, 1242, 1172, 1028, 925, 821, 622. **HRMS (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₂H₁₄NaSO₂) apresenta *m/z* 245,0612, encontrada: *m/z* 245,0611.

2-metil-4-(*p*-toliltio)but-3-ino-2-ol (318)



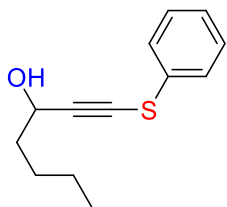
Seguindo o método A, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,2 mL, 2 mmol), 1,2-bis(4-metilfenil)dissulfano (0,247 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (0,047 g, 0,25 mmol). A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **318** em rendimento 40% (0,17 g) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 2,72 (s, 1H); 2,30 (s, 3H); 1,56 (s, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)**: δ 136,9; 130,1; 129,0; 124,5; 107,6; 66,0; 62,4; 31,2; 20,9.

4-((4-fluorofenil)tio)-2-metilbut-3-ino-2-ol (319)



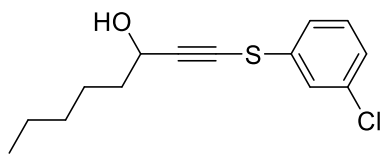
Seguindo o método A, a reação foi realizada com 2- metilbut-3-ino-2-ol (0,2 mL, 2 mmol), 1,2-bis(4- fluorofenil)dissulfano (255 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (0,047g, 0,25 mmol). A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **319** em rendimento **31%** (0,13 g) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,09 – 7,01 (m, 2H), 2,32 (s, 1H), 1,60 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 161,7 (d, *J* = 246,4 Hz); 128,1 (d, *J* = 8,1 Hz); 127,5 (d, *J* = 3,3 Hz); 116,4 (d, *J* = 22,4 Hz); 102,9; 69,1; 66,1; 31,2. **RMN ¹⁹F** (376 MHz, CDCl₃): δ -115,4.

1-(feniltio)oct-1-in-3-ol (320)



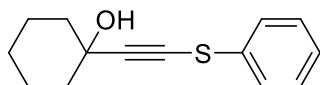
Seguindo o método A, a reação foi realizada com oct-1-in-3-ol (0,44 mL, 3 mmol), 1,2-difenildissulfano (1,5 mmol, 0,327 g) e iodeto de cobre (0,6 mmol, 0,114 g). A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **320** em rendimento de 21% (0,146 g) como óleo amarelo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44-7,39 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 4,59 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 2H), 1,50 (sext, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,37 - 1,28 (m, 4H), 0,90 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 132,6; 129,3; 126,7; 126,3; 100,2; 71,7; 63,5; 37,8; 31,5; 25,0; 22,7; 14,1.

1-((3-clorofenil)tio)oct-1-ino-3-ol (321)



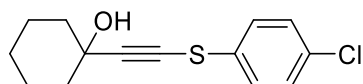
Seguindo o método A, a reação foi realizada com oct-1-ino-3-ol (0,29 mL, 2 mmol), 1,2-bis(3-clorofenil) dissulfano (1,0 mmol, 0,29 g) e iodeto de cobre (0,4 mmol, 0,076 g). A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% de AcOEt) forneceu o composto **321** em rendimento de 40 % (0,280 g) como óleo amarelo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 7,21 – 7,17 (m, 1H), 4,61 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,35 (s, 1H), 1,84 – 1,76 (m, 2H), 1,50 (sext, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,37 – 1,30 (m, 4H), 0,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 135,3; 134,8; 130,3; 126,8; 125,8; 124,2; 101,4; 70,5; 63,5; 37,7; 31,5; 25,0; 22,7; 14,1.

1-((feniltio)etnil)cicloexan-1-ol (322)



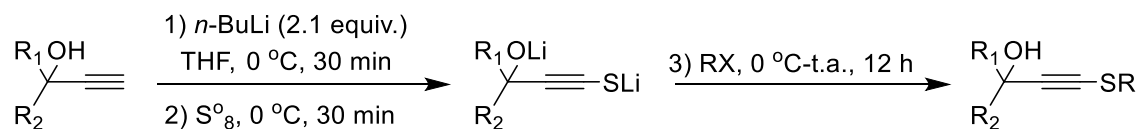
Seguindo o método A, a reação foi realizada com 1-etinilcicloexan-1-ol (0,125 mL, 1,25 mmol), 1,2-difenildissulfano (0,625 mmol, 0,138 g) e iodeto de cobre (0,25 mmol, 0,060 g). A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **322** em rendimento de 72% (0,2090 g) como sólido amarelo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,36 (s, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,78 - 1,51 (m, 7H), 1,35 - 1,21 (m, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 132,9, 129,3, 126,5, 126,0, 102,7, 70,6, 69,8, 39,9, 25,2, 23,4.

1-(((4-clorofenil)tio)etnil)cicloexan-1-ol (323).



Seguindo o método A, a reação foi realizada com 1-etinilcicloexan-1-ol (0,125 mL, 1,25 mmol), 1,2-bis(4-clorofenil)dissulfano (0,138 g, 0,625 mmol) e iodeto de cobre (0,060 g, 0,25 mmol). A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **323** em rendimento de 60% (0,2 g) como um sólido amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34 - 7,28 (m 4H); 2,34 (s 1H); 2,0 - 1,97 (m 2H); 1,78 - 1,54 (m 8H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 132,4; 131,4; 129,3; 127,2; 103,1; 70,0; 69,7; 39,8; 25,0; 23,2.

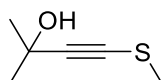
Método B: é baseado no uso de alcinos terminais, *n*-BuLi, enxofre e haletos de alquila.⁸¹



Procedimento: Em um balão de fundo redondo seco com chama, sob atmosfera de argônio, foram adicionados 8 mL de THF e alcino terminal (2 mmol). A solução foi resfriada a 0 °C e *n*-BuLi (2,1 equiv,) foi adicionado lentamente. A reação foi mantida sob agitação por 30 minutos a 0 °C. Em seguida, pó de enxofre (2,2 mmol) foi adicionado e a solução continuou a ser agitada por 30 minutos a 0 °C. Então, o eletrófilo (1,2 equiv.) foi adicionado a 0 °C e a reação continuou a ser agitada por 12 horas à temperatura

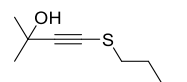
ambiente. Após esse período, a etapa de purificação foi realizada usando NH₄Cl (solução saturada) e acetato de etila. Os produtos brutos foram purificados por cromatografia em coluna flash sobre sílica, utilizando gradiente de hexano e acetato de etila (90:10 hexano / acetato de etila).

2-metil-4-(metiltio)but-3-in-2-ol (328)



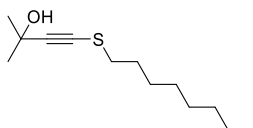
Seguindo o método B, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (1,95 mL, 20 mmol), enxofre (21 mmol, 0,67 g) e iodometano (1,37 mL, 22 mmol). A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **328** em rendimento de 77% (2,0 g) como um óleo marrom. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2,67 (s, 1H); 2,31 (s, 3H); 1,46 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 96,9; 73,7; 65,7; 31,2; 19,0. **IV (puro) v_{max}**: 3346; 2980; 2929; 1362; 1219; 1158; 976; 925; 806.

4-(butiltio)-2-metilbut-3-in-2-ol (329)



Seguindo o método B, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,2 mL, 2 mmol), enxofre (2,1 mmol, 0,067 g) e 1-bromobutano (0,216 mL, 2,2 mmol). A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **329** em rendimento de 67% (0,23 g) como um óleo marrom. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2,70 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,30 (s, 1H); 1,71 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,53 (s, 6H); 1,45 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,94 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 98,1; 72,7; 66,0; 35,2; 31,5; 31,3; 21,4; 13,7. **IV (puro) v_{max}**: 3344; 2959; 2930; 2872; 1459; 1361; 1221; 1159; 978; 807; 739.

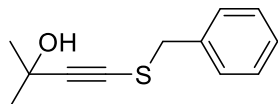
2-metil-4-(octiltio)but-3-in-2-ol (330)



Seguindo o método B, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,2 mL, 2 mmol), enxofre (0,067 g, 2,1 mmol) e 1-bromooctano (0,38 mL, 2,2 mmol). A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **330** com rendimento de 85% (0,388 g) como óleo marrom. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2,69 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,94 (s, 1H); 1,72 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,53 (s, 6H); 1,44 – 1,37 (m, 2H); 1,33 – 1,21 (m, 8H); 0,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 97,9; 72,7; 66,0; 35,4; 31,8; 31,4; 29,13; 29,06;

28,2; 22,6; 14,1. **IV (puro)** ν_{max} : 3344; 2924; 2854; 1458; 1362; 1221; 1160; 978; 927; 807; 722.

4-(benziltio)-2-metilbut-3-in-2-ol (331)



Seguindo o método B, a reação foi realizada com 2- metilbut-3-in-2-ol (0,2 mL, 2 mmol), enxofre (0,067 g, 2,1 mmol) e brometo de benzila (0,26 mL, 2,2 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (de hexano para 10% AcOEt)

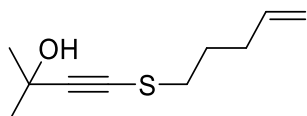
forneceu o composto **331** em **51 %** de rendimento (0,189 g) como um sólido vermelho.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,36 – 7,23 (m, 5H); 3,88 (s, 2H); 2,10 (s, 1H); 1,45 (s, 6H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 136,5; 129,1; 128,4; 127,7; 99,9; 72,1; 65,8; 39,8;

31,2. **IV (puro)** ν_{max} : 3241, 2876, 1543, 1361, 1218, 1163, 1145, 976, 934, 763, 694.

HRMS (ESI+): massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NaSO}$) apresenta m/z 229,0663, encontrada: m/z 229,0662.

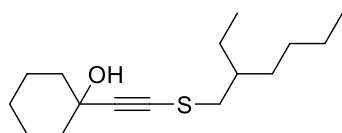
2-metil-4-(pent-4-en-1-il)tio)but-3-in-2-ol (332)



Seguindo o método B, a reação foi realizada com 2- metilbut-3-in-2-ol (0,3 mL, 3 mmol), enxofre (3 mmol, 0,096 g) e 5-bromopent-1-ino (0,414 mL, 3,5 mmol). A purificação

por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **332** com rendimento de **66 %** (0,368 g) como óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 5,87 – 5,71 (m, 1H); 5,03 (dd, $J = 19,5, 13,7$ Hz, 2H); 2,70 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,19 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,83 (quint, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,53 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 137,3; 115,6; 98,1; 72,3; 65,9; 34,5; 32,0; 31,3; 28,1.

1-(((2-etil-heptil)tio)etnil)ciclo-hexan-1-ol (333)

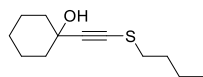


Seguindo o método B, a reação foi realizada com 1- etnilciclo-hexan-1-ol (0,65 mL, 5 mmol), enxofre (5 mmol, 0,16 g) e 3-(bromometil)heptano (0,6 mL, 5,5

mmol). A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **333** com rendimento de 40% (0,7 g) como óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2,72 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H); 1,99 (s, 1H); 1,90 (m, 2H); 1,74 – 1,21 (m, 17H); 0,96 – 0,84 (m, 6H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 96,2; 75,3; 69,5; 40,2; 39,9; 39,1; 31,9; 28,7; 25,1; 25,0; 23,3; 22,9; 14,1; 10,7. **HRMS (ESI-TOF)**

$[M+H]^+$ massa exata calculado para $C_{16}H_{28}OS$ apresenta m/z 268,1900, encontrado m/z : 268,1900.

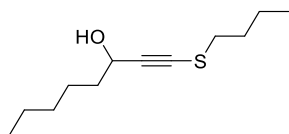
1-((butiltio)etnil)ciclo-hexan-1-ol (334)



Seguindo o método B, a reação foi realizada com 1-etnilciclo-hexan-1-ol (0,65 mL, 5 mmol), enxofre (5 mmol, 0,16 g) e 1-bromobutano (0,6 mL, 5,5 mmol). A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **334** com rendimento de 66% (0,7 g) como óleo marrom. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,71 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,07 (s, 1H); 1,96 – 1,86 (m, 2H); 1,77 – 1,64 (m, 4H); 1,61 – 1,51 (m, 5H); 1,44 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,35 – 1,20 (m, 1H); 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

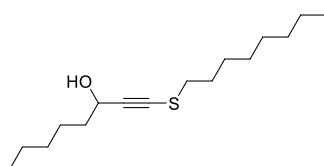
RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 97,0; 74,5; 69,5; 39,9; 35,2; 31,2; 25,1; 23,3; 21,3; 13,5. **IV (puro)** ν_{max} : 3347; 2930; 2856; 1447; 1339; 1257; 1155; 1057; 1033; 961; 903; 781.

1-(butiltio)oct-1-in-3-ol (336)



Seguindo o método B, a reação foi realizada com oct-1-in-3-ol (0,44 mL, 3 mmol), enxofre (3 mmol, 0,096 g) e 1-bromobutano (0,38 mL, 3,5 mmol). A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **336** com rendimento de 60% (0,41 g) como óleo marrom. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,46 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H); 2,71 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,87 (s, 1H); 1,70 (m, 4H); 1,44 (dt, $J = 7,3$ Hz, 4H); 1,32 (quint, $J = 7,9$ Hz, 4H); 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 94,9; 75,6; 63,5; 37,9; 35,3; 31,6; 31,4; 25,0; 22,7; 21,5; 14,1; 13,7.

1-(octiltio)oct-1-in-3-ol (337)



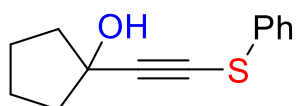
Seguindo o método B, a reação foi realizada com oct-1-in-3-ol (0,44 mL, 3 mmol), enxofre (3 mmol, 0,096 g) e 1-bromooctano (0,573 mL, 3,5 mmol). A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **337** com rendimento de 67% (0,680 g) como óleo marrom. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,46 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H); 2,69 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,88 (s, 1H); 1,79 – 1,66 (m, 4H); 1,51 – 1,23 (m, 16H); 0,92 – 0,86 (m, 6H). **RMN**

de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 94,9; 75,6; 63,5; 37,9; 35,6; 31,9; 31,6; 29,4; 29,3; 29,2; 28,4; 25,0; 22,8; 22,7; 14,2; 14,1.

Método C: Em um balão reacional de duas bocas de 25 ml munido com condensador de refluxo foram adicionados o tioalcino (0,46 g, 2 mmol, 1 equiv.), KOH (124 mg, 2,2 mmol, 1,1 equiv.) e 6 mL do hexano (PA). Sob sistema de refluxo, a mistura reacional foi aquecida até 50°C e agitada vigorosamente por 4 h até o consumo total do tioalcino. Após esse período a mistura reacional foi rapidamente adicionada em uma coluna cromatográfica preenchida com sílica flash como fase estacionária. O produto formado foi isolado usando apenas o eluente hexano.⁸¹

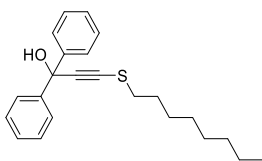
Método D: Em um balão reacional de duas bocas seco com chama, sob atmosfera de argônio, foi adicionado o tioalcino terminal. Com o balão imerso em banho de gelo foi adicionado THF seco e sob agitação vigorosa foi adicionado lentamente a solução de *n*-BuLi (1,2 equiv.). Após 10 min foi adicionado lentamente uma solução de composto carbonílico em THF. A mistura reacional foi agitada até o consumo total do composto carbonílico. A reação foi monitorada pela cromatografia de camada fina. Após o consumo do substrato foi adicionada H_2O e em seguida o produto foi isolado por coluna cromatográfica, utilizando sílica flash como fase estacionária e gradiente de hexano e acetato de etila como eluente.⁸¹

1-((feniltio)etil)ciclopentan-1-ol (341).



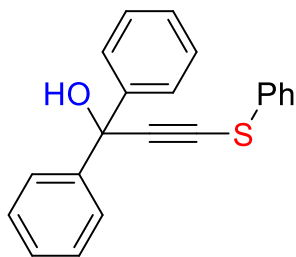
Em uma solução de etinil fenil sulfano (0,340 g, 2,5 mmol) em THF (3,00 mL) foi adicionado 2,5 M *n*-BuLi (1,2 mL, 3 mmol) a 0 °C sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min. Após esse período, foi adicionada gota a gota uma solução de furfural (0,177g, 2,1 mmol) em THF (2 mL) à mistura de reação, à 0°C. A mistura foi agitada por 10 min e depois interrompida com 5 mL H_2O . A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **341** com rendimento de 70% (0,270 g) como óleo amarelo. **Rendimento:** 70% (0,301g). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,33 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,21 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 2,36 (s, 1H); 2,14 – 1,97 (m, 4H); 1,92 – 1,71 (m, 4H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 132,9; 129,3; 126,6; 126,1; 102,8; 75,5; 69,7; 42,7; 23,7.

3-(octiltio)-1,1-difenilprop-2-in-1-ol (342)



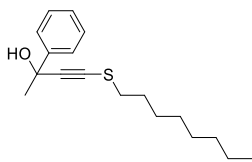
Em uma solução de etinil octil sulfano (0,235 g, 1,38 mmol) em THF (2,00 mL), à 0°C, foi adicionado 2,5 M *n*-BuLi (0,7 mL, 1,7 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min. Após esse período, foi adicionada gota a gota uma solução de benzofenona (0,219 g, 1,2 mmol) em THF (1 mL) à mistura, à 0 °C. A mistura resultante foi agitada por 10 min e depois interrompida com 5 mL H₂O. A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **342** em rendimento de 60% (0,21 g) como um óleo amarelo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 - 7,55 (m, 4H); 7,35 - 7,28 (m, 4H); 7,27 - 7,22 (m, 2H); 2,80 (s, 1H); 2,74 (t, *J*=7,2 Hz, 2H); 1,72 (quint, *J*=7,3 Hz, 2H); 1,39 (quint, *J*=7,0 Hz, 2H); 1,28 (m, 8H); 0,88 (t, *J*=6,9 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 145,1; 128,3; 127,8; 126,1; 96,1; 78,7; 75,4; 35,7; 31,9; 29,6; 29,3; 29,2; 28,4; 22,8; 14,24.

1-difenil-3-(feniltio)prop-2-in-1-ol (343)



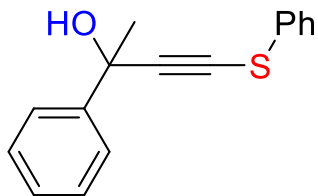
Em uma solução de etinil fenil sulfano (0,268 g, 2,0 mmol) em THF (3,00 mL), à 0 °C, foi adicionado 2,5 M *n*-BuLi (0,90 mL, 2,2 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min. Após esse período, foi adicionada gota a gota uma solução de benzofenona (0,310 g, 1,7 mmol) em THF (2 mL), à 0°C. A mistura foi agitada por 10 min e depois interrompida com 5 mL H₂O. A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **343** em rendimento de 50% (0,284 g) como um óleo amarelo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67-7,58 (m, 4H); 7,40-7,32 (m, 6H); 7,31 - 7,26 (m, 4H); 7,23 - 7,18 (m, 1H); 2,89 (s, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 144,7; 132,6; 129,4; 128,5; 128,0; 126,8; 126,5; 126,2; 101,2; 75,6; 75,0.

4-(octiltio)-2-fenilbut-3-in-2-ol (344)



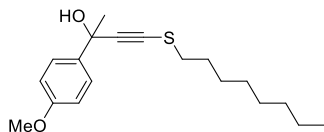
Em uma solução de etinil octil sulfano (0,2700 g, 1,6 mmol) em THF (2,00 mL), à 0 °C, foi adicionado 2,5 M *n*-BuLi (0,8 mL, 1,96 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min. Após esse período, foi adicionada gota a gota uma solução de acetofenona (0,1680 g, 1,4 mmol) em THF (1,5 mL), à 0 °C. A mistura foi agitada por 10 min e depois interrompida com 5 mL H₂O. A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **344** em rendimento de 55% (0,159 g) como um óleo amarelo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 – 7,62 (m, 2H); 7,38-7,33 (m, 2H); 7,32-7,26 (m, 1H); 2,73 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,46 (s, 1H); 1,77 (s, 3H); 1,78-1,69 (m, 2H); 1,40 (quint, *J* = 7,0 Hz, 2H); 1,34-1,25 (m, 8H); 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 145,7; 128,4; 127,8; 125,1; 96,8; 75,9; 70,9; 35,6; 33,4; 31,9; 29,4; 29,3; 29,2; 28,4; 22,8; 14,2. **IV (puro)** v_{max}: 2924; 2853; 1447; 1164; 1089; 1027; 900; 762; 697.

2-fenil-4-(feniltio)but-3-in-2-ol (345).



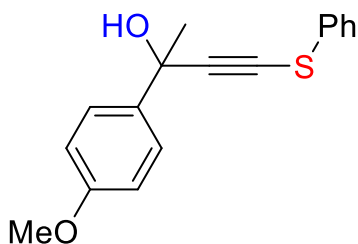
Em uma solução de etinil fenil sulfano (0,4 g, 2,98 mmol) em THF (3,00 mL), a 0°C, foi adicionado 2,5 M *n*-BuLi (1,4 mL, 3,6 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min. Após esse período, foi adicionada gota a gota uma solução de acetofenona (0,312 g, 2,6 mmol) em THF (2 mL), à 0°C. A mistura foi agitada por 10 min e depois foi adicionada 5 mL H₂O. A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **345** em rendimento de 60% (0,39 g) como óleo amarelo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,43 – 7,26 (m, 7H); 7,20 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 2,73 (s, 1H); 1,85 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 145,2; 132,6; 129,4; 128,5; 128,0; 126,7; 126,3; 125,0; 102,1; 72,0; 71,0; 33,3.

2-(4-metoxifenil)-4-(octiltio)but-3-in-2-ol (346)



Em uma solução de etinil octil sulfano (0,3600 g, 2,1 mmol) em THF (3,00 mL), a 0 °C, foi adicionado 2,5 M *n*-BuLi (1,1 mL, 2,52 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min. Após esse período, foi adicionada gota a gota uma solução de *p*-metoxiacetofenona (0,2410 g, 1,6 mmol) em THF (2 mL), à 0 °C. A mistura foi agitada por 10 min e depois foi adicionada 5 mL H₂O. A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **346** em rendimento de 45% (0,2100 g) como um óleo amarelo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 – 7,52 (m, 2H); 6,89 – 6,83 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,58 (s, 1H); 1,80 – 1,68 (m, 5H); 1,46 – 1,36 (m, 2H); 1,34-1,25 (m, 8H); 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 159,1; 137,9; 126,3; 113,6; 97,0; 75,6; 70,42; 55,3; 35,6; 33,2; 31,9; 29,4; 29,2(2); 28,3; 22,7; 14,2.

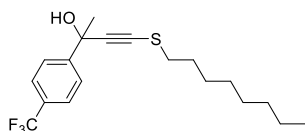
2-(4-metoxifenil)-4-(feniltio)but-3-in-2-ol (347).



Em uma solução de etinil fenil sulfano (0,2700 g, 1,6 mmol) em THF, a 0 °C, foi adicionado 2,5 M *n*-BuLi (0,8 mL, 1,96 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min. Após esse período, foi adicionada gota a gota uma solução de *p*-metoxiacetofenona (0,1680 g, 1,4 mmol) em THF (1,5 mL), à 0 °C. A mistura foi agitada por 10 min e depois foi adicionada 5 ml de H₂O. A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **347** em rendimento de 47% (0,2100) como óleo amarelo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,42 – 7,26 (m, 6H); 7,19 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 2,76 (s, 1H); 1,84 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 145,0; 132,4; 129,2; 128,3; 127,8; 126,5; 126,1; 124,9; 101,9; 71,9; 70,8; 33,1.

4-(octiltio)-2-(4-(trifluormetil)fenil)but-3-in-2-ol (348)

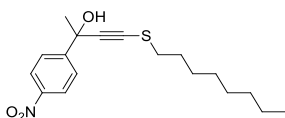
Em uma solução de etinil octil sulfano (0,3800 g, 2,0 mmol) em THF (3,00 mL), a 0 °C, foi adicionado 2,5 M *n*-BuLi (0,9 mL, 2,2 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min. Após esse período, foi adicionada gota a gota uma solução de *p*-trifluoracetofenona (0,3050 g, 1,6 mmol) em THF (2 mL), a 0 °C.



A mistura foi agitada por 10 min e depois foi adicionada 5 mL H₂O. A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **348** em rendimento de 40% (0,2290) como óleo amarelo.

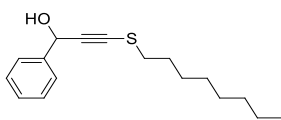
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 2,73 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,58 (s, 1H); 1,77 (s, 3H); 1,78-1,68 (m, 2H); 1,44-1,36 (m, 2H); 1,33-1,22 (m, 8H); 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 149,6 (q, *J* = 1,0 Hz); 130,5; 130,0 (q, *J* = 32,4 Hz); 129,5; 128,3; 125,4 (q, *J* = 3,8 Hz); 124,2 (q, *J* = 271 Hz); 96,1; 76,9; 70,5; 35,6; 33,6; 31,9; 29,5; 29,3; 29,2; 28,3; 22,8; 14,2.

2-(4-nitrofenil)-4-(octiltio)but-3-in-2-ol (349)



Em uma solução de etinil octil sulfano (0,3800 g, 2,23 mmol) em THF (3,00 mL), a 0 °C, foi adicionado 2,5 M *n*-BuLi (1,0 mL, 2,6 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min. Após esse período, foi adicionada gota a gota uma solução de *p*-nitroacetofenona (0,2810 g, 1,86 mmol) em THF (2 mL), à 0 °C. A mistura foi agitada por 10 min e depois foi adicionada água. A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **349** em rendimento de 42% (0,163 g) como um óleo amarelo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 – 8,18 (m, 2H); 7,84 – 7,79 (m, 2H); 2,74 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,78 (s, 3H); 1,72 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,46 – 1,36 (m, 2H); 1,34 – 1,22 (m, 8H); 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 152,7; 147,4; 126,2; 123,7; 95,5; 77,5; 70,4; 35,6; 33,6; 31,9; 29,4; 29,2(2); 28,30; 22,7; 14,2.

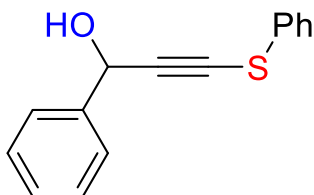
3-(octiltio)-1-fenilprop-2-in-1-ol (350)



Em uma solução de etinil octil sulfano (0,6 g, 3,5 mmol) em THF (4,00 mL), a 0 °C, foi adicionado 2,5 M *n*-BuLi (1,7 mL, 4,2 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min. Após esse período, foi adicionada gota a gota uma solução de benzaldeído (0,2971 g, 2,8 mmol) em THF (2 mL), à 0 °C. A mistura foi agitada por 10 min e depois foi adicionada 5 mL H₂O. A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **350** em rendimento de 41% (0,3170 g) como um óleo verde. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ

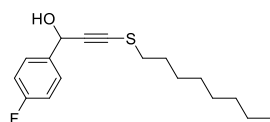
7,55-7,49 (m, 2H); 7,40 – 7,35 (m, 2H); 7,35 – 7,30 (m, 1H); 5,56 (s, 1H); 2,73 (t, $J=7,3$ Hz, 2H); 2,29 (s, 1H); 1,72 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,39 (sext, $J = 6,3$ Hz, 2H); 1,34 – 1,21 (m, 8H); 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 140,7; 128,7; 128,5; 126,7; 93,3; 78,1; 65,6; 35,6; 31,9; 29,4; 29,3; 29,2; 28,4; 22,8; 14,2.

1-fenil-3-(feniltio)prop-2-in-1-ol (**351**).



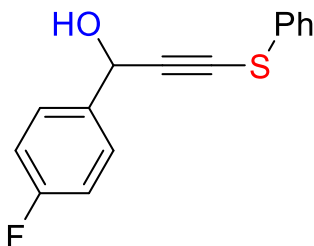
Em uma solução de etinil fenil sulfano (0,214 g, 1,6 mmol) em THF (2 mL), a 0 °C, foi adicionado 2,5 M *n*-BuLi (0,8 mL, 1,92 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min. Após esse período, foi adicionada gota a gota uma solução de benzaldeído (0,149 g, 1,4 mmol) em THF (2 mL), à 0 °C. A mistura foi agitada por 10 min e depois foi adicionada 5 mL H_2O . A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **351** em rendimento de 60% (0,2020 g) como óleo amarelo. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H); 7,42 – 7,25 (m, 7H); 7,19 (m, 1H); 5,63 (s, 1H); 2,85 (s, 1H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 140,2; 132,3; 129,4; 128,8; 128,6; 126,8; 126,7; 126,5; 98,5; 74,0; 65,5.

1-(4-fluorofenil)-3-(octiltio)prop-2-in-1-ol (**352**)



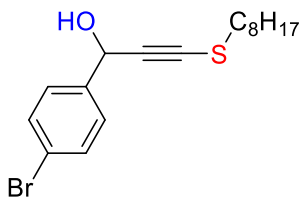
Em uma solução de etinil octil sulfano (0,3800 g, 2,0 mmol) em THF (3,00 mL), a 0 °C, foi adicionado 2,5 M *n*-BuLi (0,9 mL, 2,2 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min. Após esse período, foi adicionada gota a gota uma solução de *p*-fluorbenzaldeído (0,1922 g, 1,66 mmol) em THF (2 mL), à 0 °C. A mistura foi agitada por 10 min e depois foi adicionada 5 ml H_2O . A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **352** em rendimento de 80% (0,341 g) como um óleo amarelo. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz, 2H); 7,08 – 7,00 (m, 2H); 5,52 (s, 1H); 2,72 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,61 (s, 1H); 1,76 – 1,66 (m, 2H); 1,44 – 1,34 (m, 2H); 1,33 – 1,22 (m, 8H); 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 162,7 (d, $J = 246,8$ Hz); 136,5 (d, $J = 3,1$ Hz); 128,5 (d, $J = 8,3$ Hz); 115,5 (d, $J = 21,6$ Hz); 93,1; 78,3; 64,7; 35,6; 31,9; 29,4; 29,2 (2C); 28,3; 22,7; 14,2.

1-(4-fluorophenyl)-3-(phenylthio)prop-2-yn-1-ol (353)



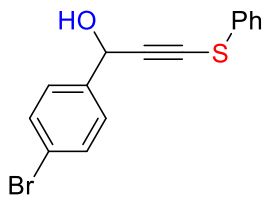
Em uma solução de etinil fenil sulfano (0,2010 g, 1,5 mmol) em THF (2,00 mL), a 0 °C, foi adicionado 2,5 M *n*-BuLi (0,72 mL, 1,8 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min. Após esse período, foi adicionada gota a gota uma solução de *p*-fluorbenzaldeído (0,1687 g, 1,2 mmol) em THF (2 mL). A mistura foi agitada à 0 °C por 10 min e depois foi adicionada 5 mL H₂O. A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **353** em rendimento de 65% (0,2010g) como óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 – 7,51 (m, 2H); 7,43 – 7,38 (m, 2H); 7,36 – 7,30 (m, 2H); 7,26 – 7,20 (m, 1H); 7,10 – 7,04 (m, 2H); 5,66 (s, 1H); 2,47 (s, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 162,9 (d, *J* = 247,1 Hz); 136,1 (d, *J* = 3,2 Hz); 132,2 ; 129,5; 128,6 (d, *J* = 8,4 Hz); 127,0; 126,6; 115,7 (d, *J* = 21,7 Hz); 98,1; 74,6; 65,0.

1-(4-bromofenil)-3-(octiltio)prop-2-in-1-ol (354)



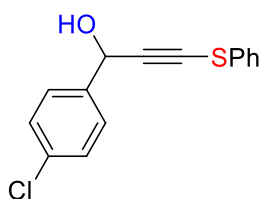
Em uma solução de etinil octil sulfano (0,2540 g, 1,5 mmol) em THF (2,00 mL), a 0 °C, foi adicionado 2,5 M *n*-BuLi (0,7 mL, 1,8 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min. Após esse período, foi adicionada gota a gota uma solução de *p*-bromobenzaldeído (0,2220 g, 1,2 mmol) em THF (2 mL). A mistura foi agitada à 0 °C por 10 min e depois foi adicionada água. A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **354** em rendimento de 45% (0,1917g) como óleo amarelo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,51 (s, 1H), 2,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,44 (s, 1H), 1,71 (quint, 7,3 Hz, 2H), 1,45 – 1,35 (m, 2H), 1,34 – 1,20 (m, 8H), 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 139,7; 131,8; 128,4; 122,4; 35,6; 31,9; 29,4; 29,3; 29,2; 28,4; 22,8; 14,2

1-(4-bromofenil)-3-(feniltio)prop-2-ino-1-ol (355).



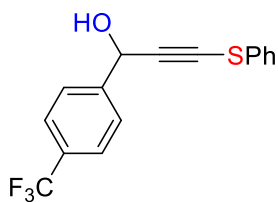
Em uma solução de etinil fenil sulfano (0,2240 g, 1,67 mmol) em THF (2,00 mL), a 0 °C, foi adicionado 2,5 M *n*-BuLi (0,8 mL, 2 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min. Após esse período, foi adicionada gota a gota uma solução de *p*-bromobenzaldeído (0,2471 g, 1,34 mmol) em THF (2 mL). A mistura foi agitada à 0 °C por 10 min e depois foi adicionada H₂O. A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto 65 em rendimento de 64% (0,2737g) como óleo amarelo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 – 7,50 (m, 2H), 7,46 – 7,38 (m, 4H), 7,38-7,25 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 2,52 (s, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 139,3; 132,1; 131,9; 129,5; 128,4; 127,0; 126,7; 122,6; 97,8; 74,8; 65,0.

1-(4-clorofenil)-3-(feniltio)prop-2-ino-1-ol (356).



Em uma solução de etinil fenil sulfano (0,2010 g, 1,5 mmol) em THF (2,00 mL), a 0 °C, foi adicionado 2,5 M *n*-BuLi (0,72 mL, 1,8 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min. Após esse período, foi adicionada gota a gota uma solução de *p*-clorobenzaldeído (0,1687 g, 1,2 mmol) em THF (2 mL). A mistura foi agitada à -30°C por 10 min e depois foi adicionada 5 mL H₂O. A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto 356 em rendimento de 90% (0,250) como óleo amarelo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,42 – 7,28 (m, 6H); 7,26 – 7,20 (m, 1H); 5,64 (s, 1H); 2,63 (s, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 138,7; 134,4; 132,1; 129,5; 128,9; 128,1; 127,0; 126,6; 97,8; 74,7; 64,9.

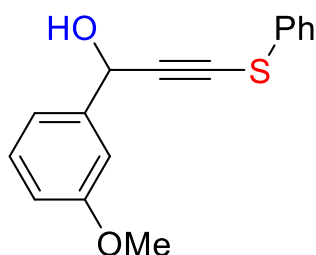
3-(feniltio)-1-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-ino-1-ol (357).



Em uma solução de etinil fenil sulfano (0,2800 g, 2,0 mmol) em THF (2 mL), a 0 °C, foi adicionado 2,5 M *n*-BuLi (0,9 mL, 2,2 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min. Após esse período, foi adicionada gota a gota uma solução de *p*-trifluorobenzaldeído (0,2785 g, 1,6 mmol) em THF (2 mL). A mistura foi agitada à 0 °C por 10 min e depois foi adicionada água. A purificação por cromatografia em

coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **357** em rendimento de 54% (0,266) como óleo amarelo. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67-7,57 (m, 4H); 7,38 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H); 5,71 (s, 1H); 2,91 (s, 1H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 143,9 (q, $J = 1,0$ Hz); 131,9; 131,1; 130,7 (q, $J = 32,3$ Hz); 130,2; 129,5; 127,1; 127,0; 126,7; 125,7 (q, $J = 3,7$ Hz); 124,1 (q, $J = 272,8$ Hz); 97,52 (d, $J = 3,0$ Hz); 75,2; 64,8.

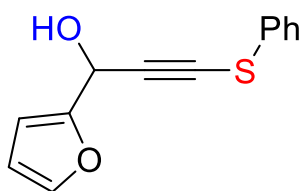
1-(3-metoxifenil)-3-(feniltio)prop-2-in-1-ol (358).



Em uma solução de etinil fenil sulfano (0,2260 g, 1,7 mmol) em THF (2,00 mL), a 0 °C, foi adicionado 2,5 M *n*-BuLi (0,8 mL, 2 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min. Após esse período, foi adicionada gota a gota uma solução de *m*-metoxibenzaldeído (0,1687 g, 1,2 mmol) em THF (2 mL).

A mistura foi agitada à 0 °C por 10 min e depois foi adicionada água. A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **358** em rendimento de 32% (0,1030) como óleo amarelo. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 – 7,37 (m, 2H); 7,34 – 7,25 (m, 3H); 7,25 – 7,17 (m, 1H); 7,15 – 7,08 (m, 2H); 6,87 (ddd, $J = 8,3, 2,4, 0,7$ Hz, 1H); 5,63 (s, 1H); 3,79 (s, 1H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 159,9; 141,8; 132,3; 129,9; 129,4; 126,8; 126,5; 119,0; 114,4; 112,0; 98,4; 74,0; 65,5; 55,4.

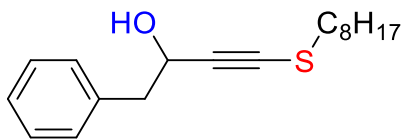
1-(furan-2-il)-3-(feniltio)prop-2-in-1-ol (360).



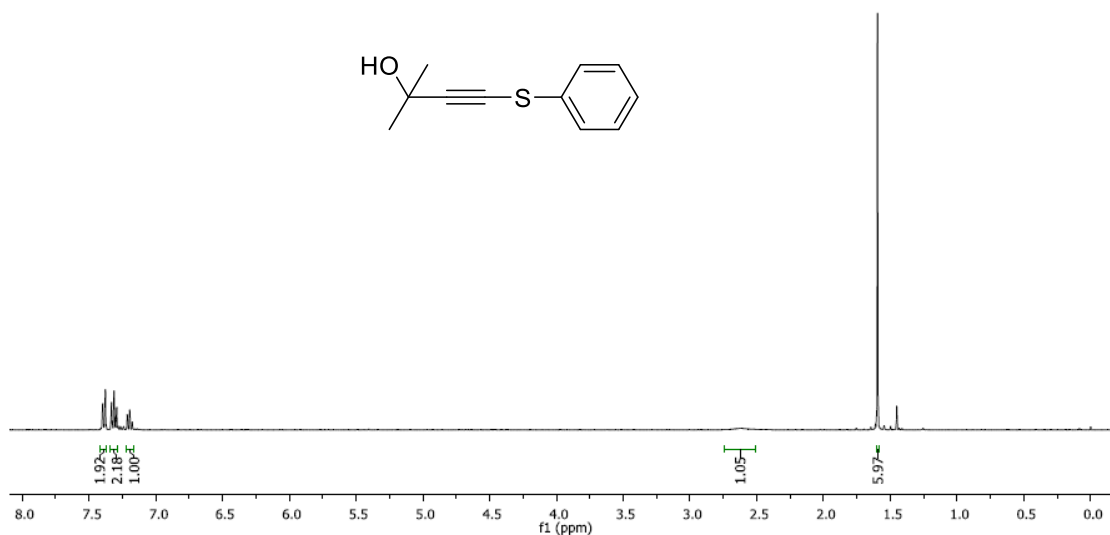
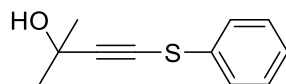
Em uma solução de etinil fenil sulfano (0,4020 g, 3,0 mmol) em THF (3 mL), a 0 °C, foi adicionado 2,5 M *n*-BuLi (1,4 mL, 3,6 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min. Após esse período, foi adicionada gota a gota uma solução de furfural (0,3380 g, 2,4 mmol) em THF (2 mL). A mistura foi agitada à 0 °C por 10 min e depois foi adicionada 5 mL H_2O . A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o composto **360** em 60% (0,3310g) de rendimento como óleo amarelo. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 – 7,39 (m, 3H); 7,37 – 7,29 (m, 2H); 7,27 – 7,19 (m, 1H); 6,45 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H); 6,35 (dd, $J = 3,2, 1,8$

Hz, 1H); 5,67 (s, 1H); 2,83 (s, 1H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 152,4; 143,2; 132,0; 129,4; 126,9; 126,6; 110,6; 108,1; 95,8; 73,7; 59,1.

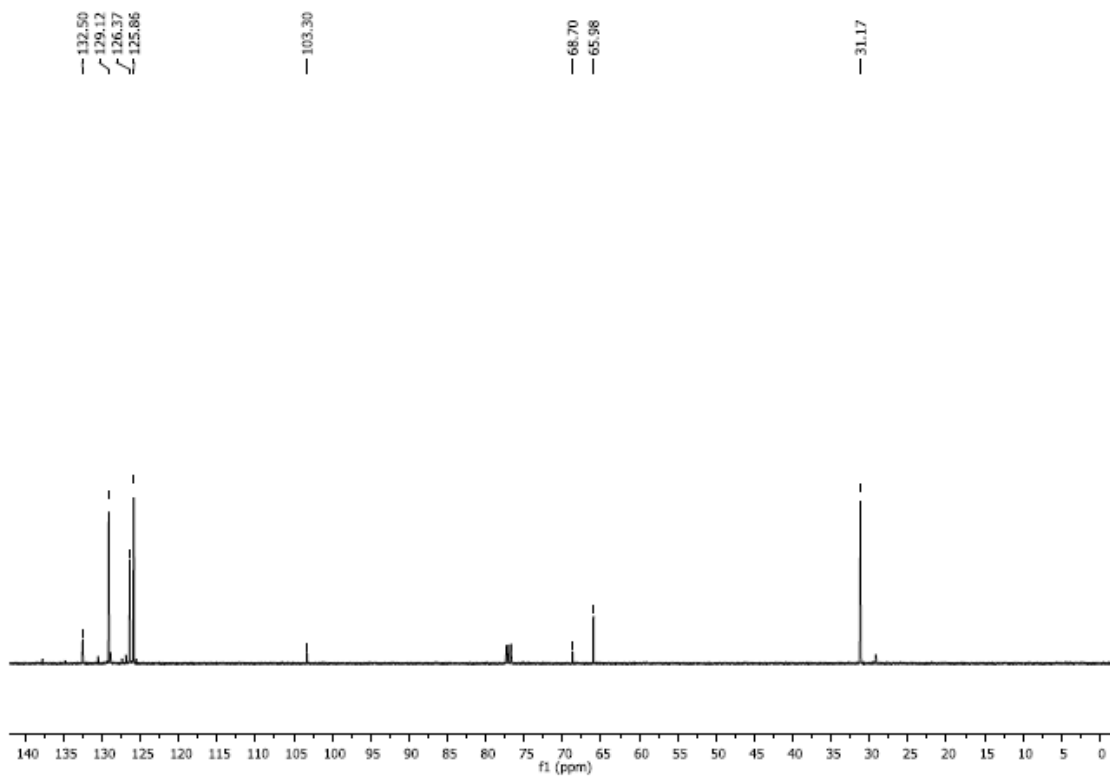
4-(octiltio)-1-fenilbut-3-in-2-ol (**361**)



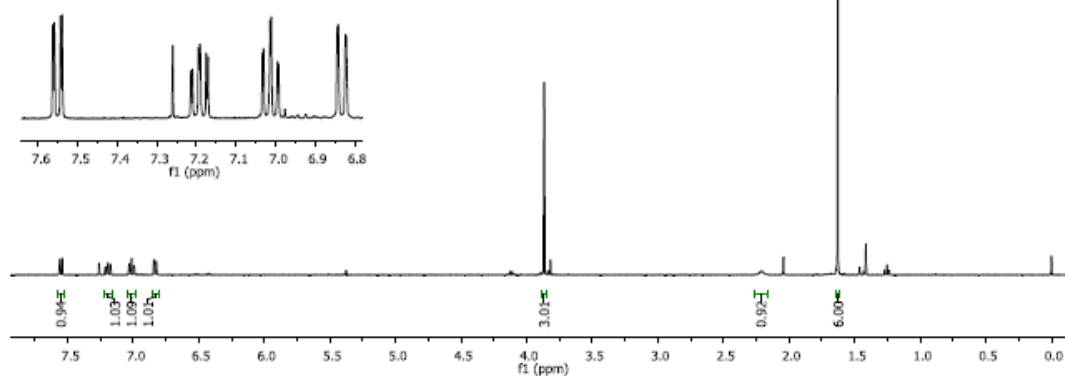
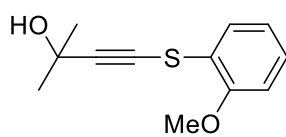
Em uma solução de etinil octil sulfano (0,3910 g, 2,3 mmol) em THF (3,00 mL), a 0 °C, foi adicionado 2,5 M *n*-BuLi (1,1 mL, 2,76 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min. Após esse período, foi adicionada gota a gota uma solução de fenilacetaldéido (0,2200 g, 1,84 mmol) em THF (2 mL). A mistura foi agitada à 0 °C por 10 min e depois foi adicionada água. A purificação por cromatografia em coluna flash (de hexano para 10% AcOEt) proporcionou o produto **361** em rendimento de 30% (0,160 g) como óleo amarelo. **Rendimento RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 – 7,20 (m, 5H); 4,70-4,63 (m, 1H); 3,00 (dd, $J = 6,3, 3,2$ Hz, 2H); 2,66 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,01 (s, 1H); 1,66 (quint, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,45 – 1,20 (m, 10H); 0,89 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 136,6; 129,9; 128,5; 126,7; 93,9; 76,8; 64,1; 44,1; 35,6; 31,9; 29,4; 29,3; 29,2; 28,4; 22,8; 14,2.



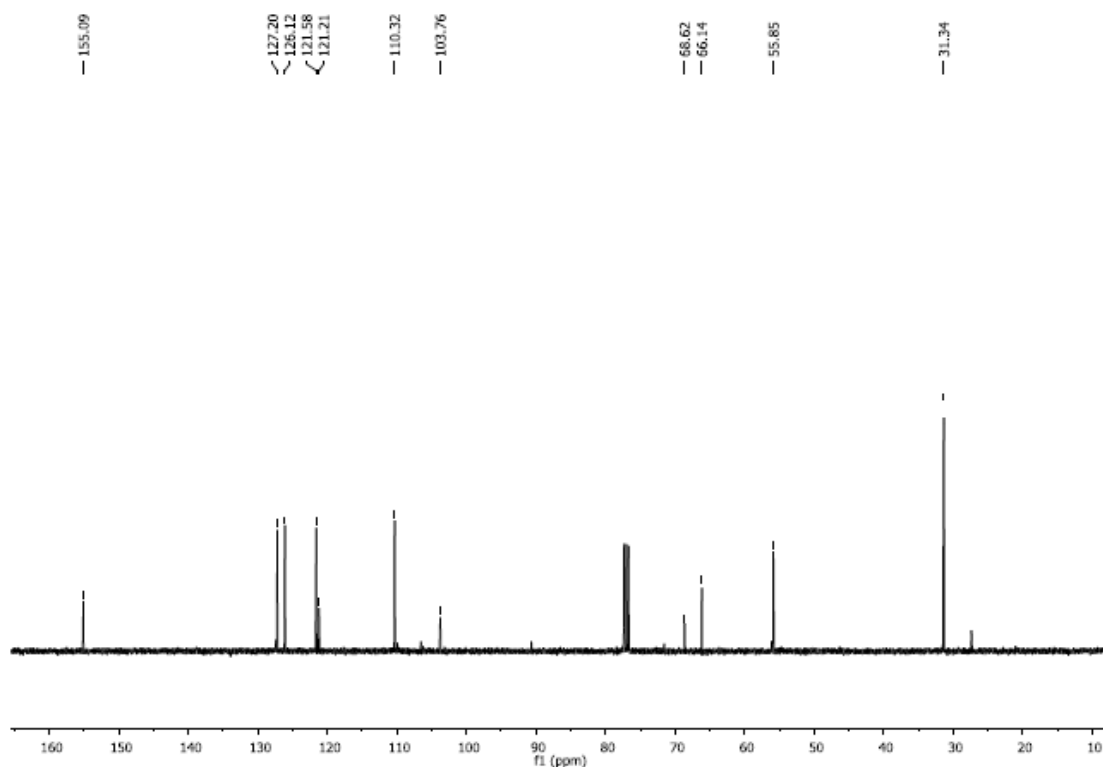
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **315**.



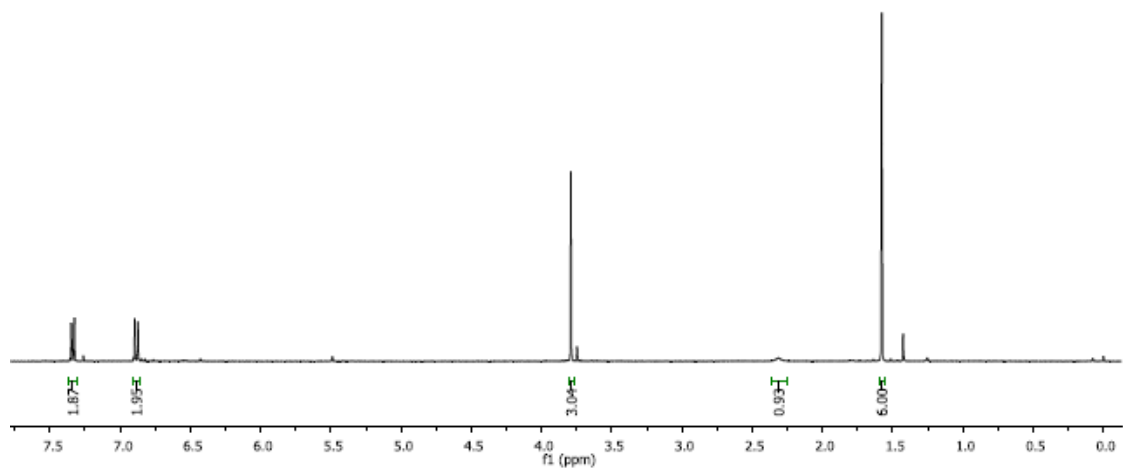
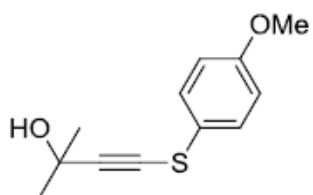
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **315**.



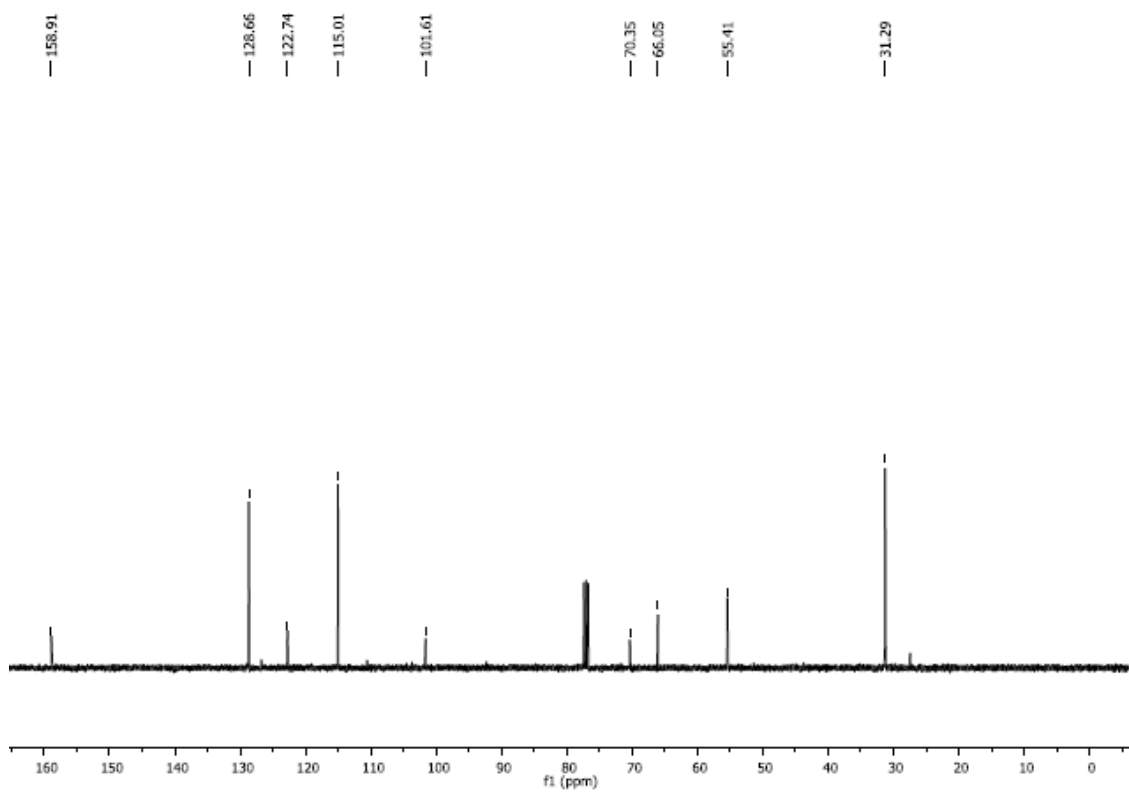
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **316**.



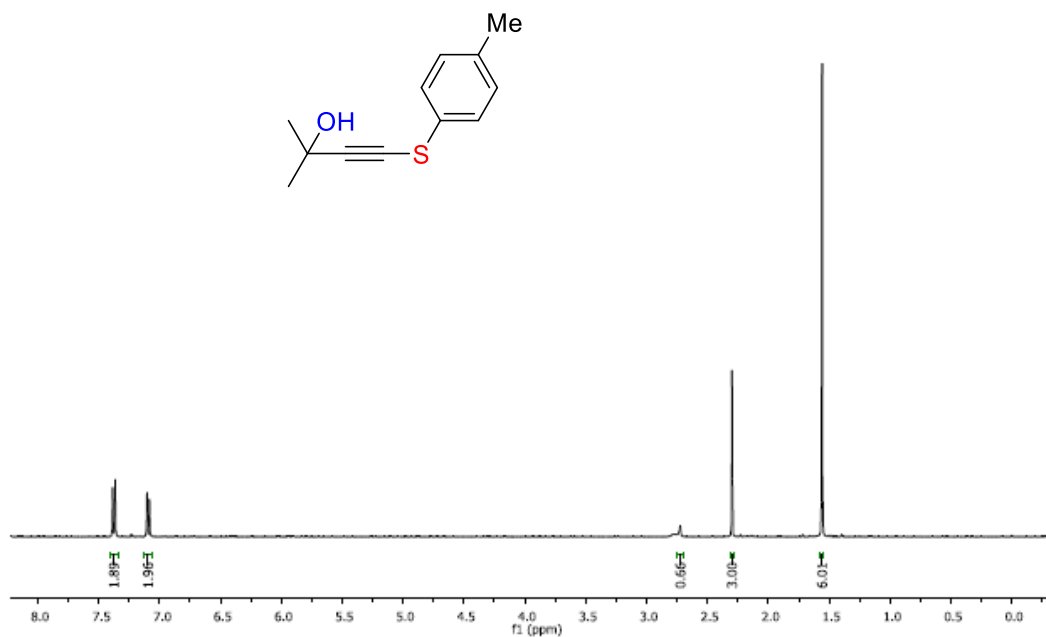
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **316**.



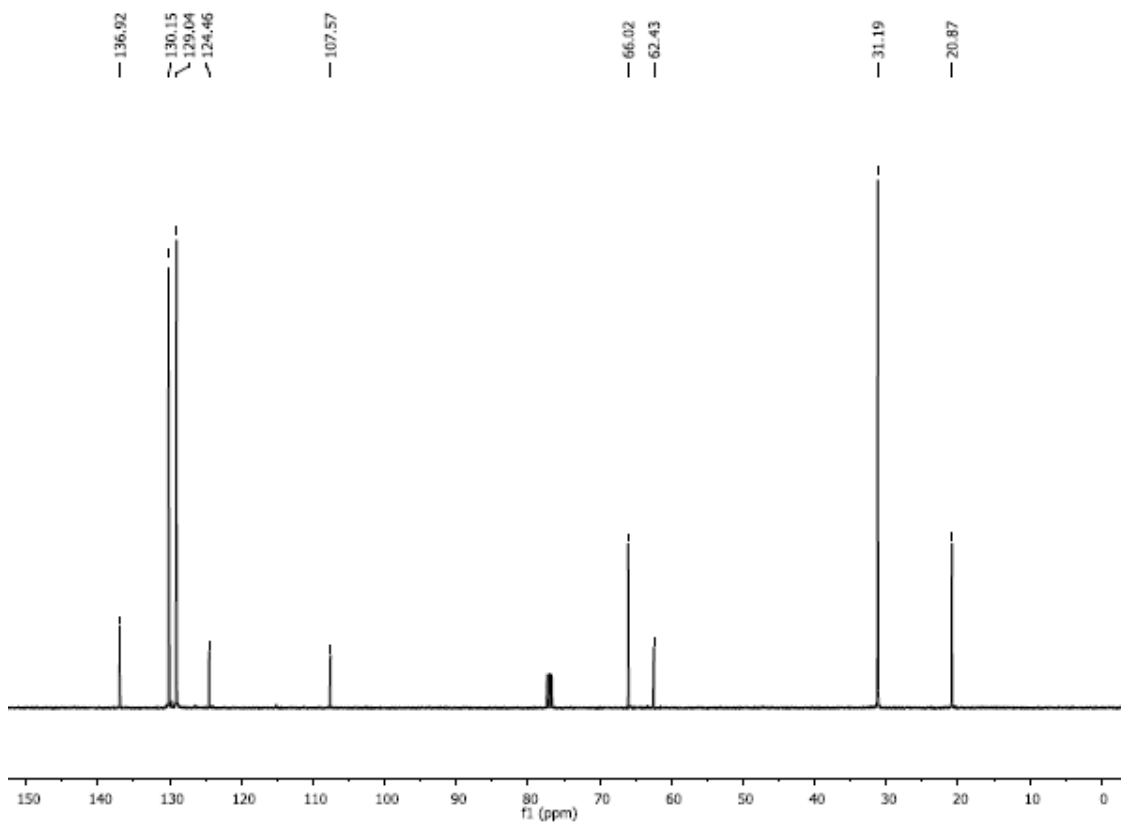
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **317**.



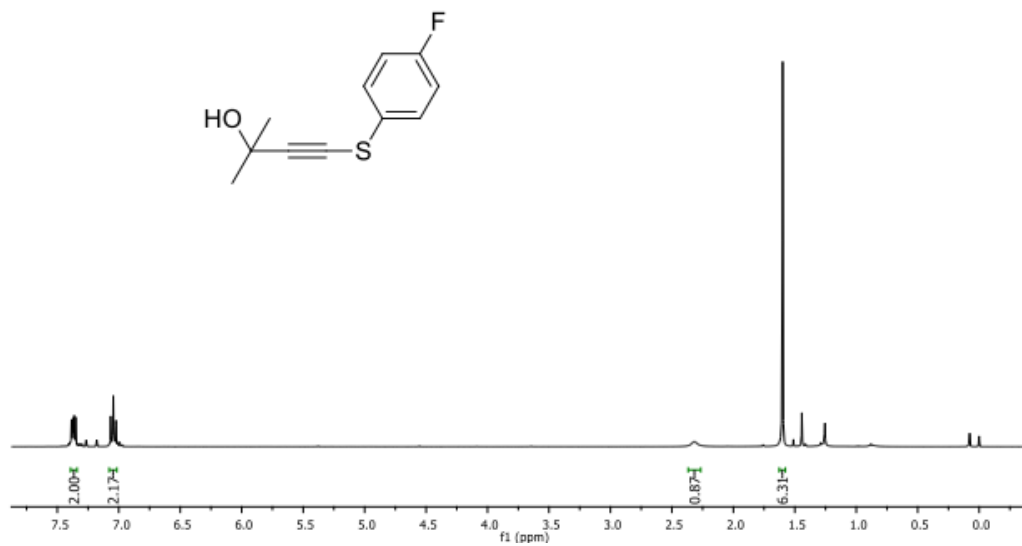
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **317**.



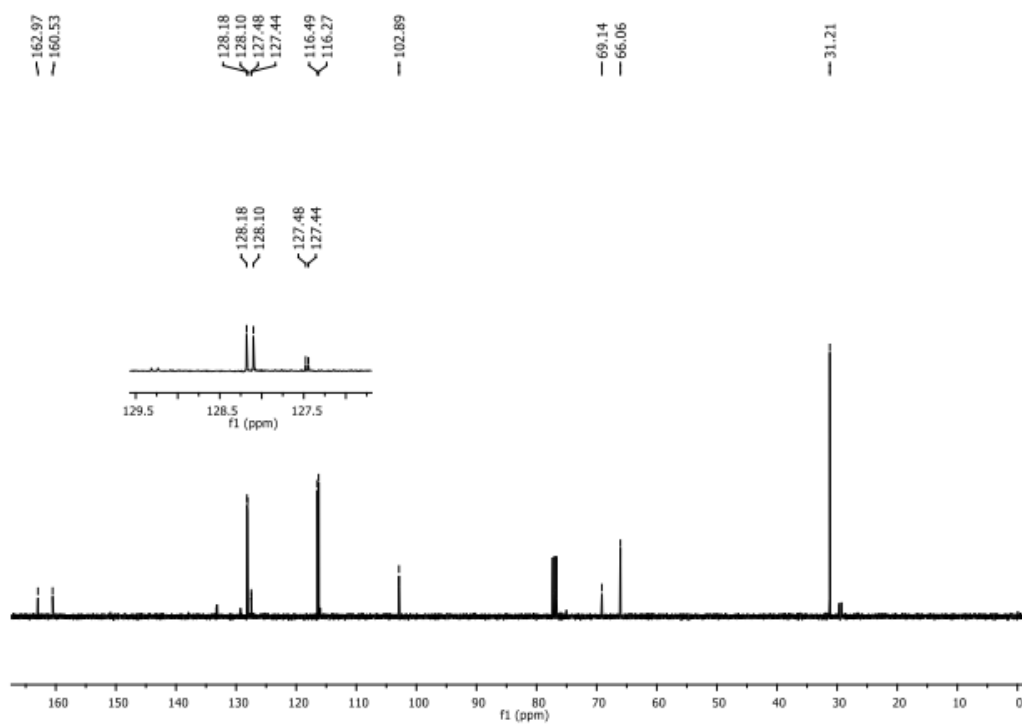
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **318**.



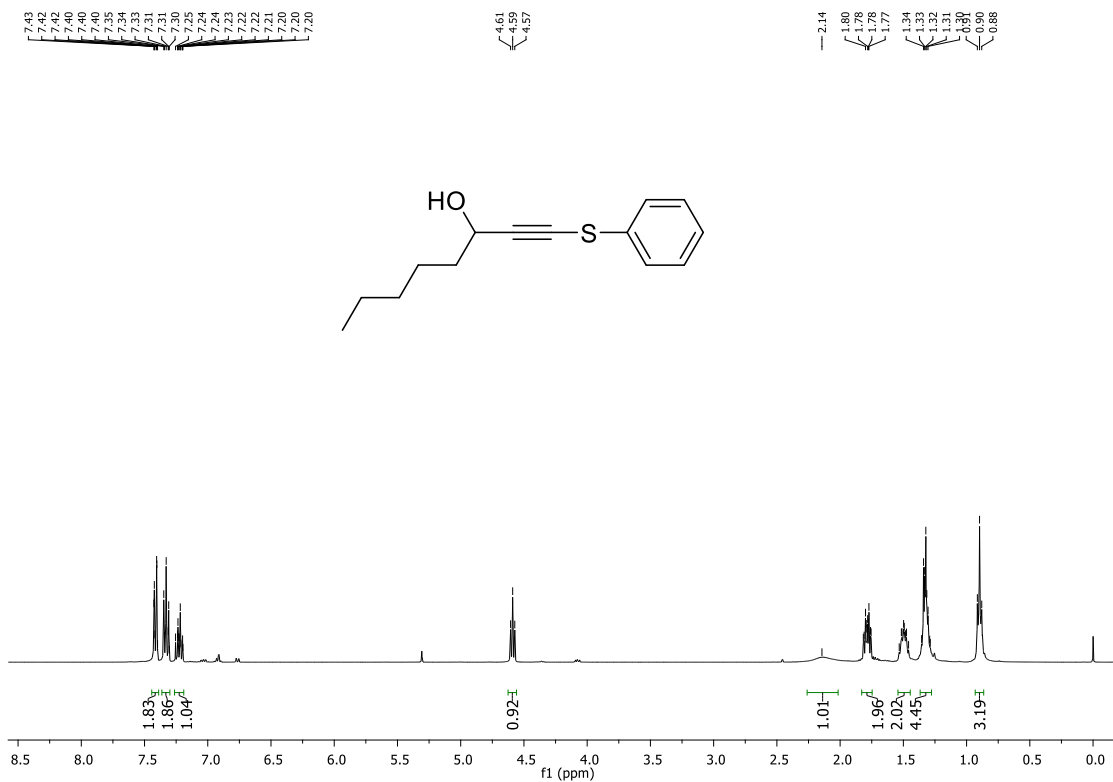
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **318**.



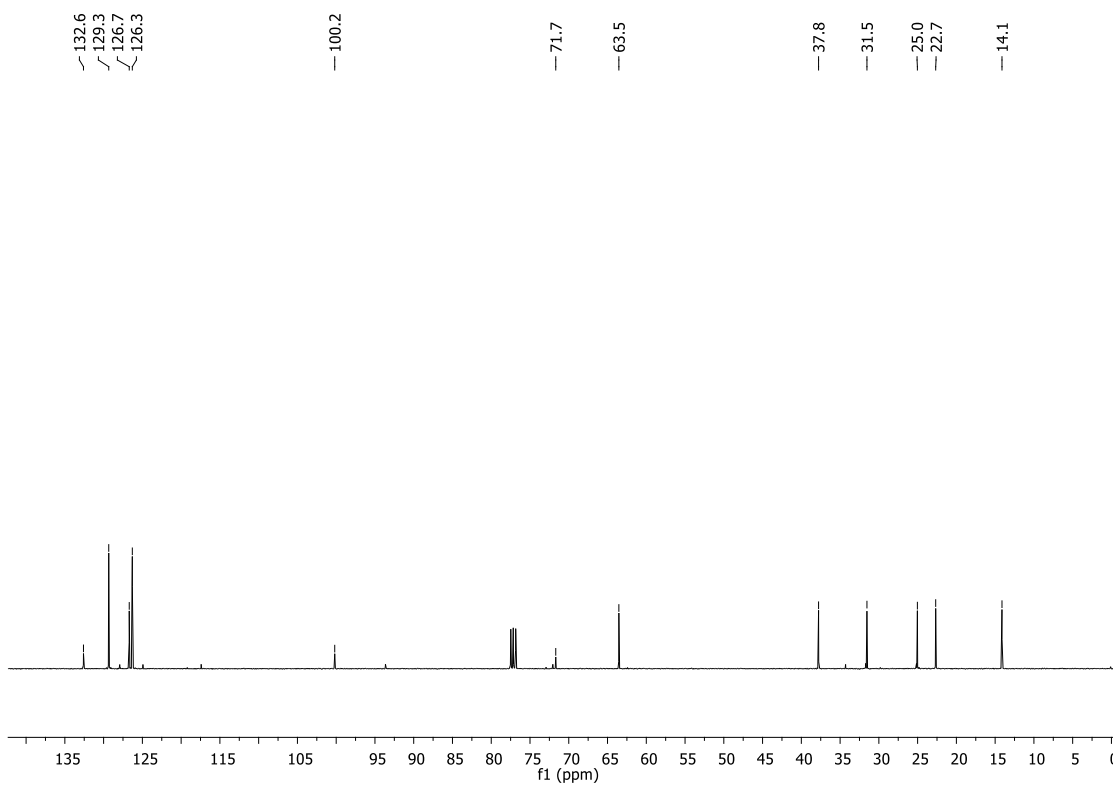
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **319**.



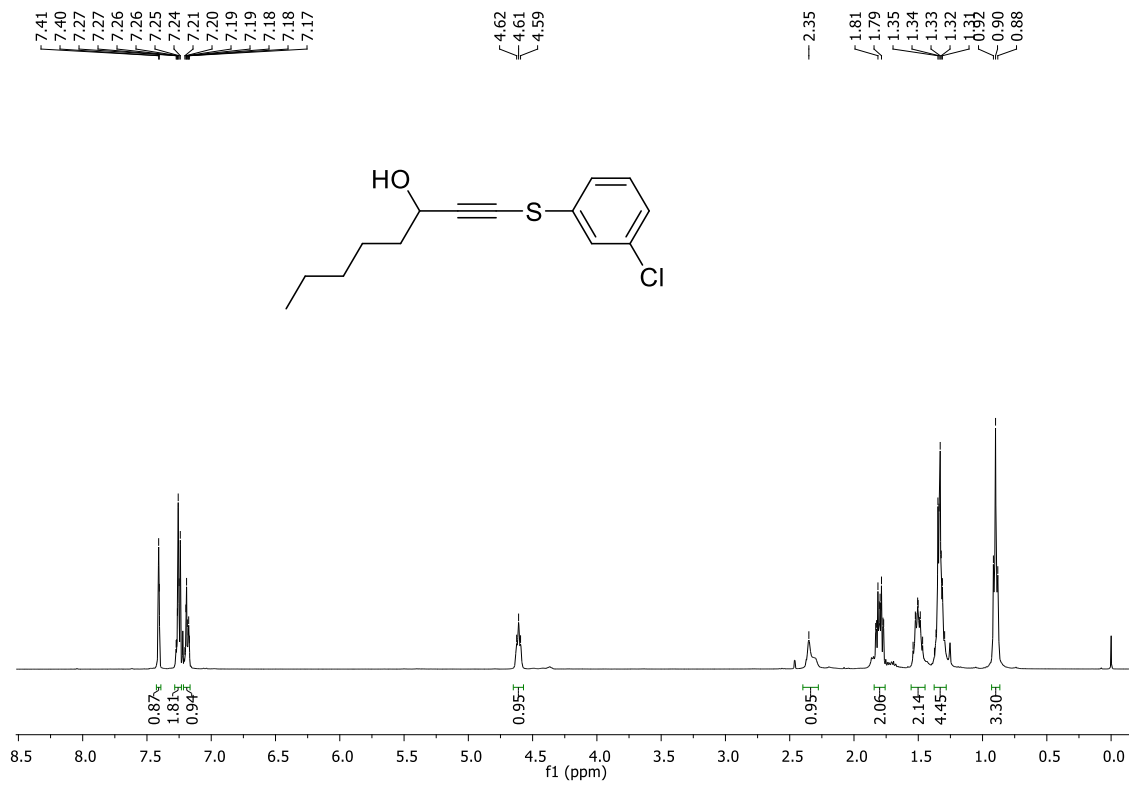
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **319**.



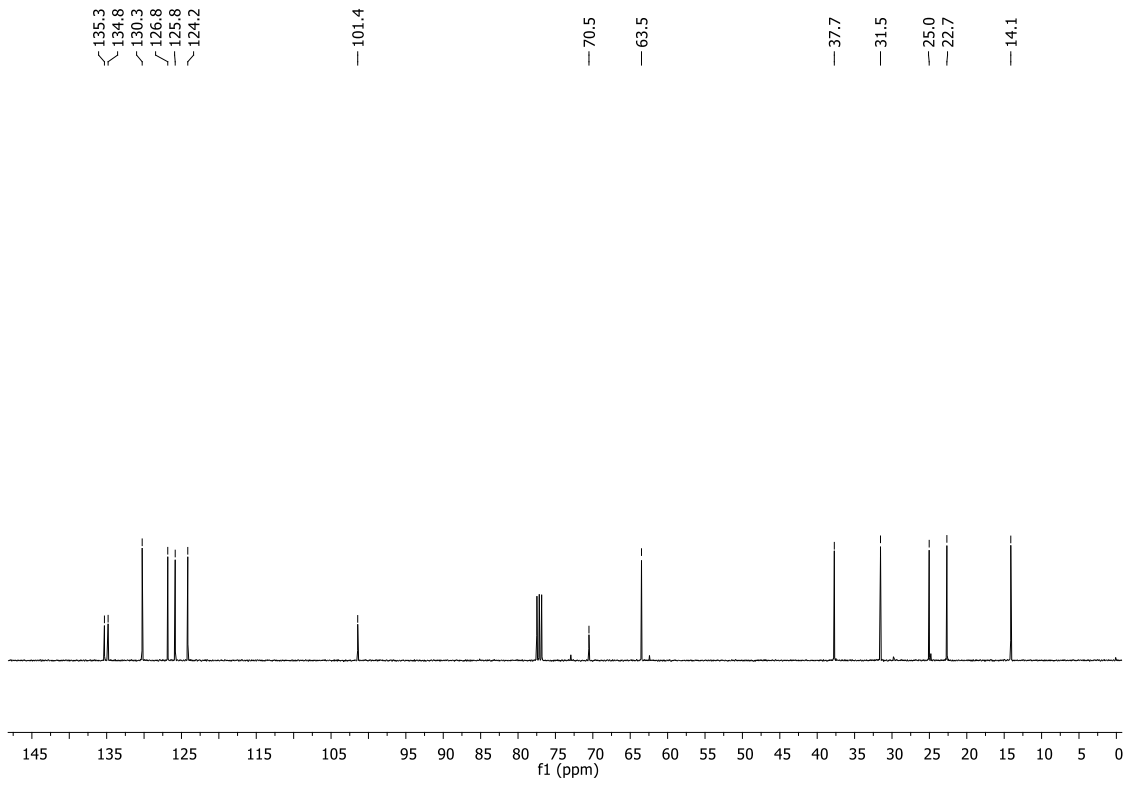
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **320**.



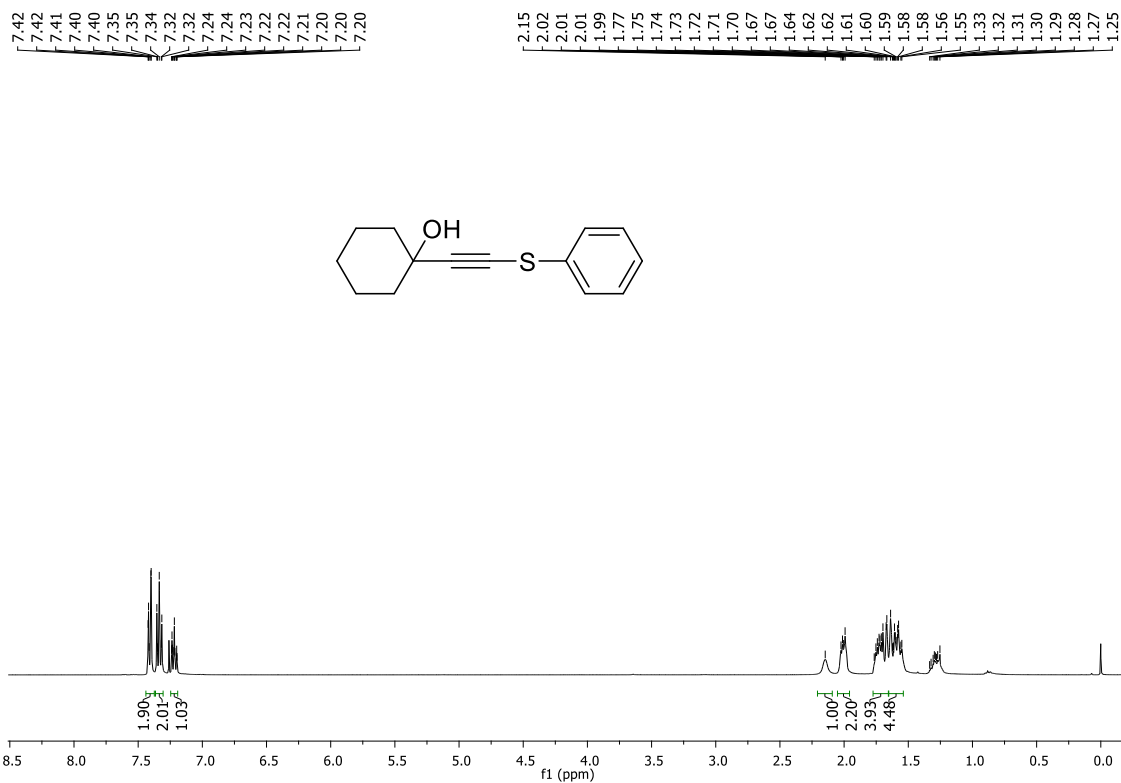
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **320**.



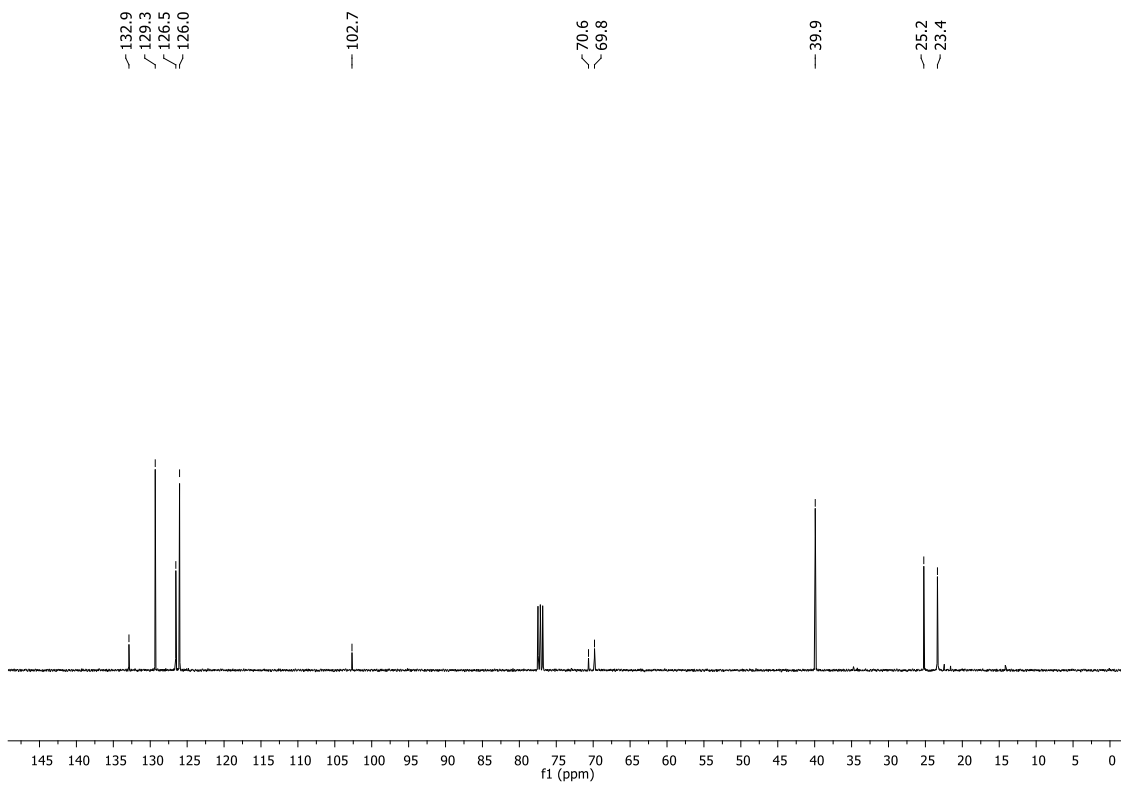
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **321**.



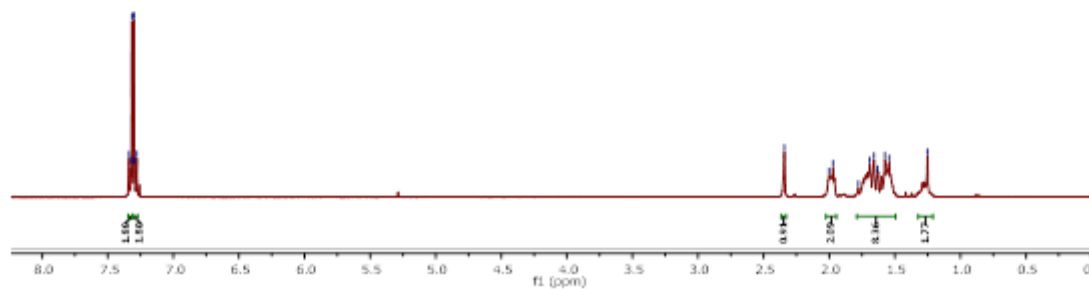
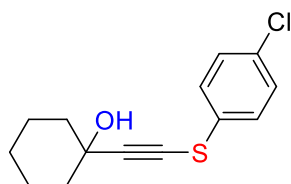
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **321**.



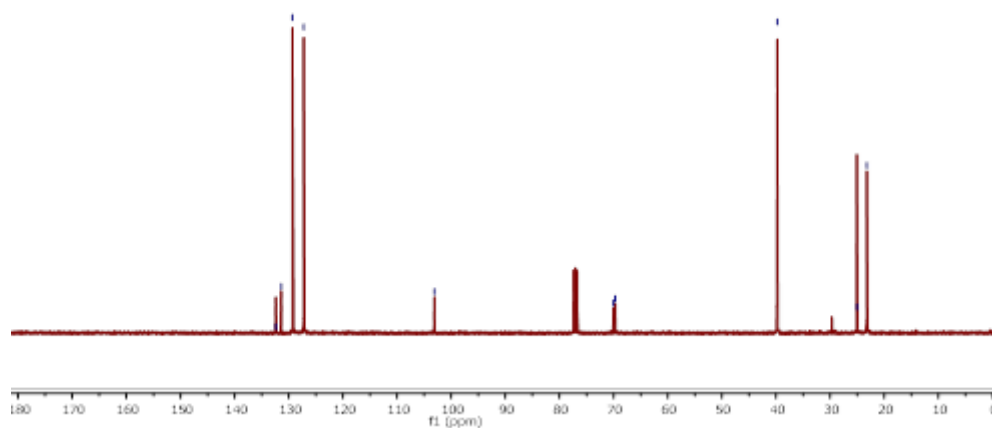
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **322**.



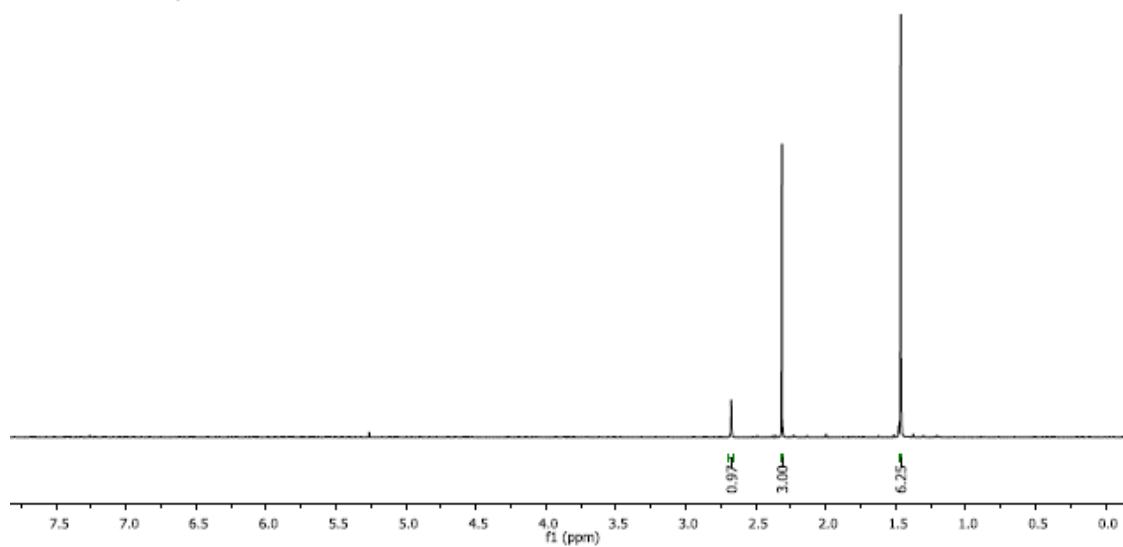
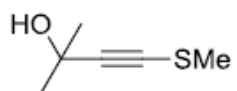
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **322**.



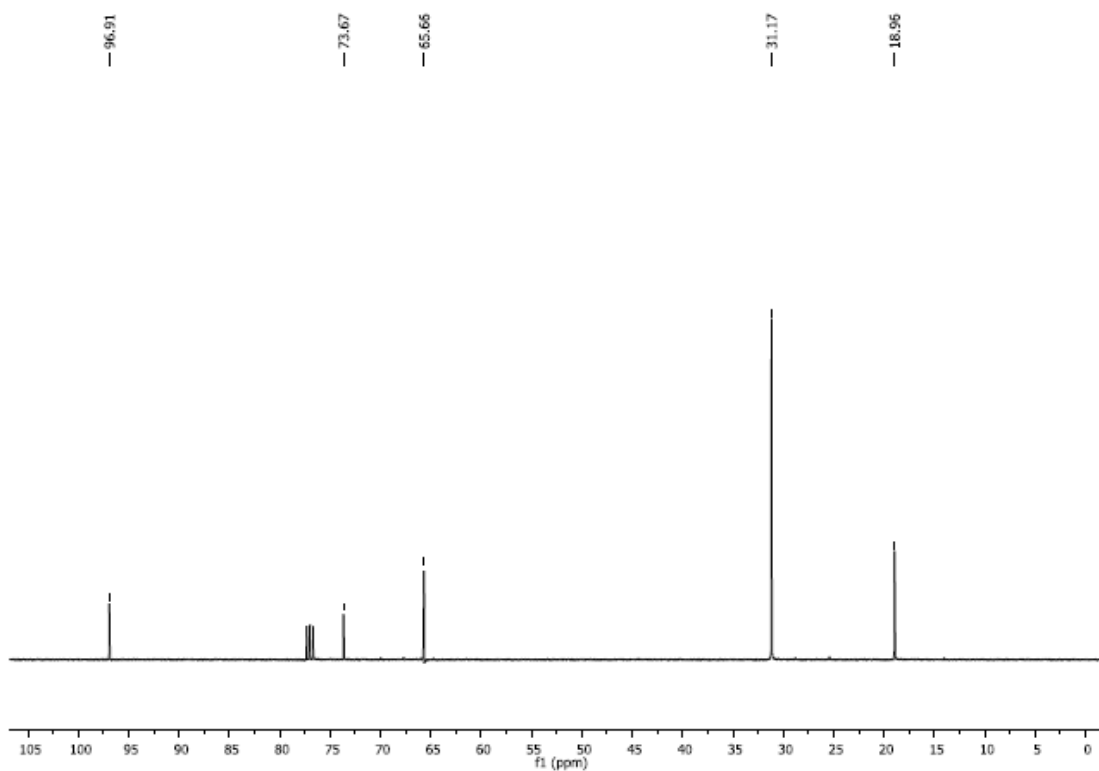
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **323**.



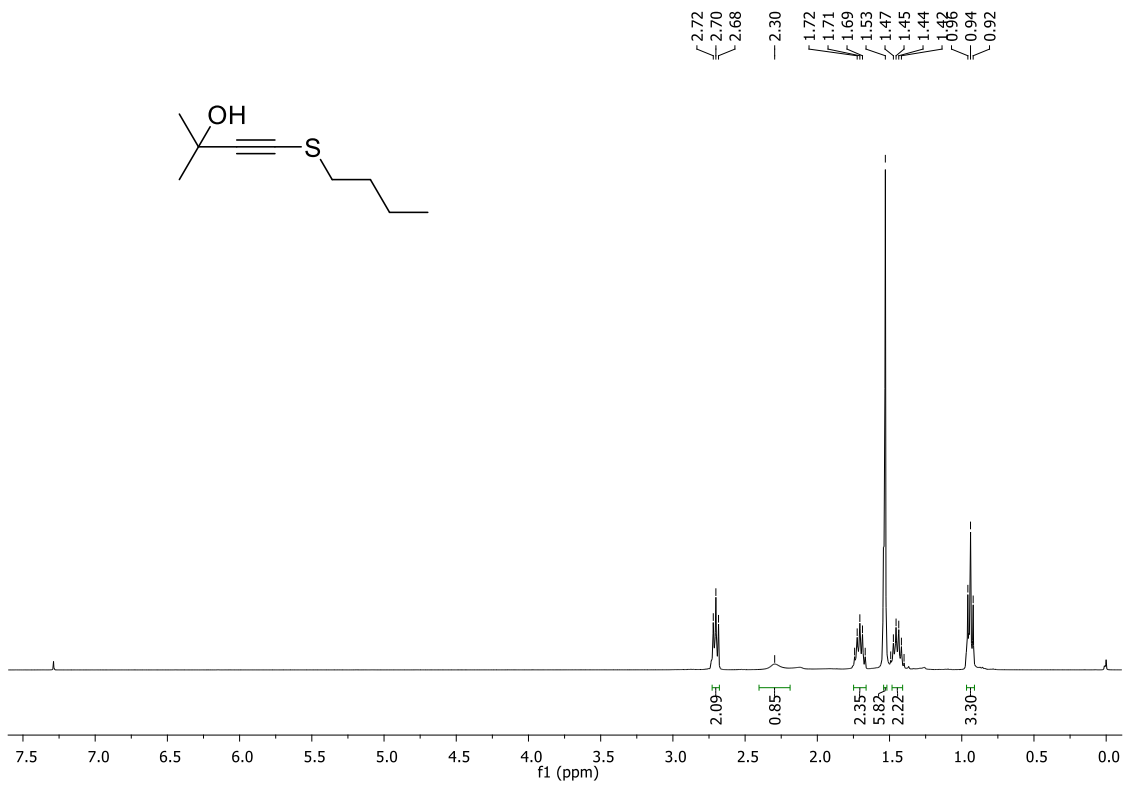
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **323**.



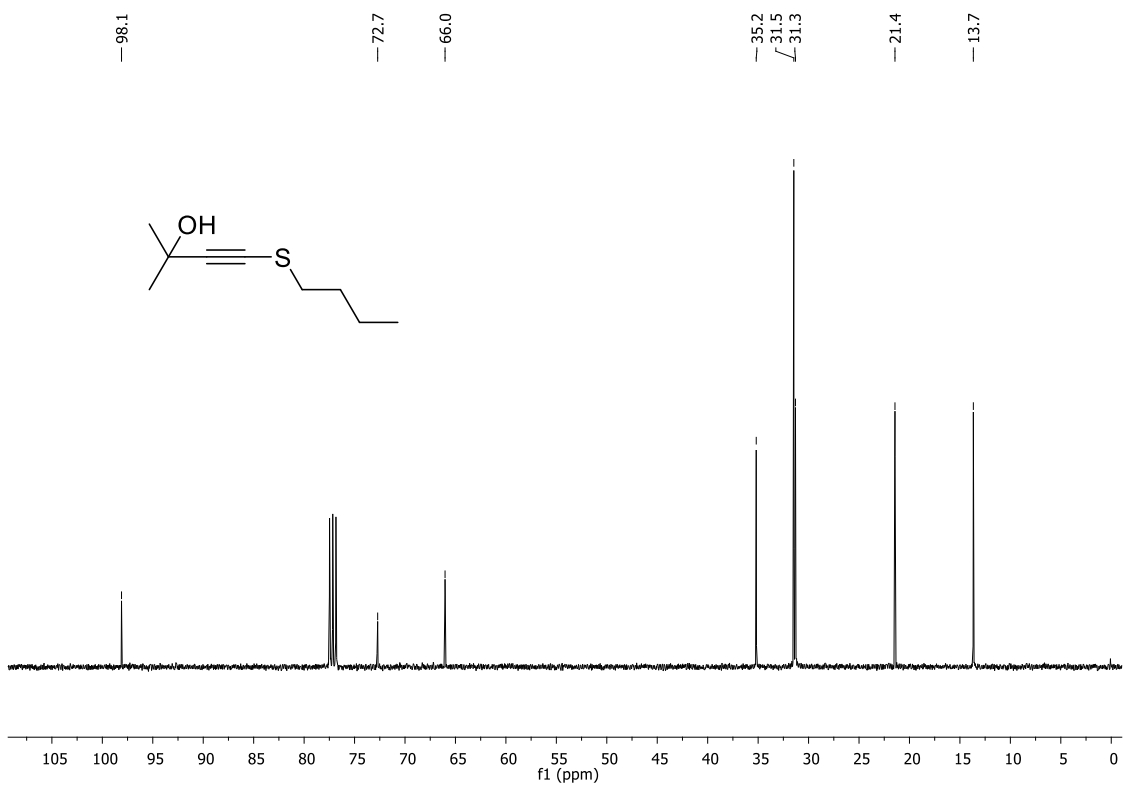
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **323**.



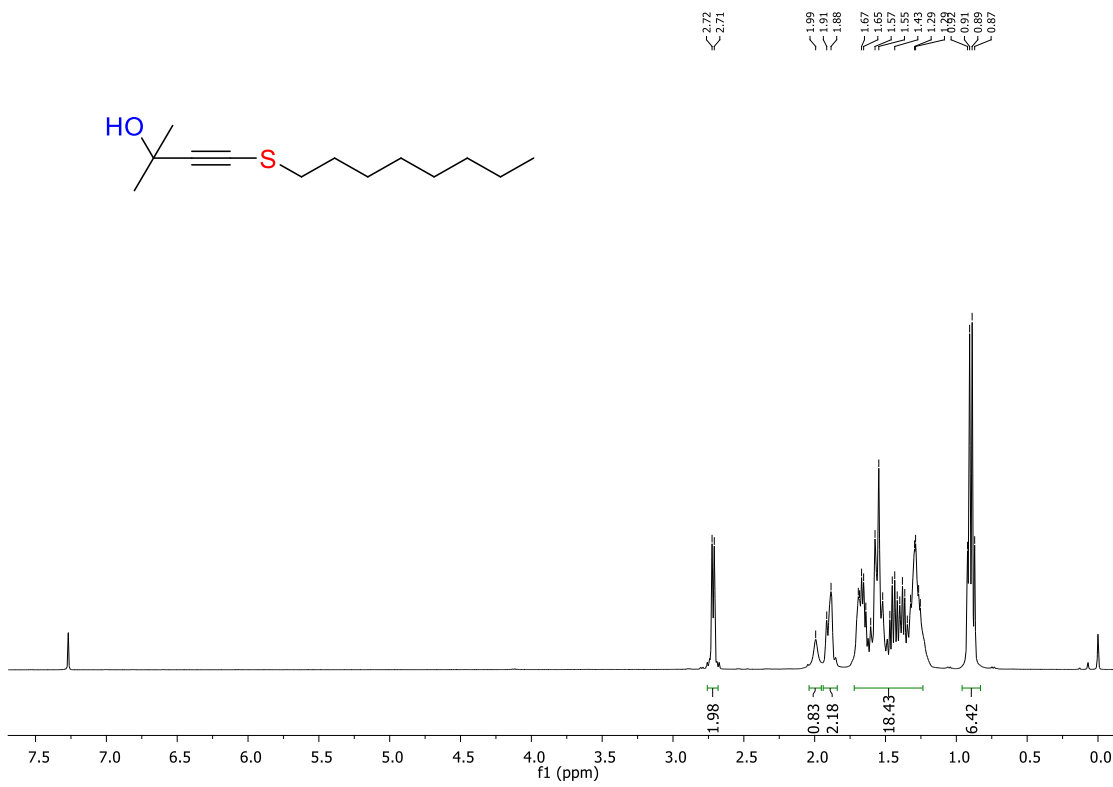
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **328**.



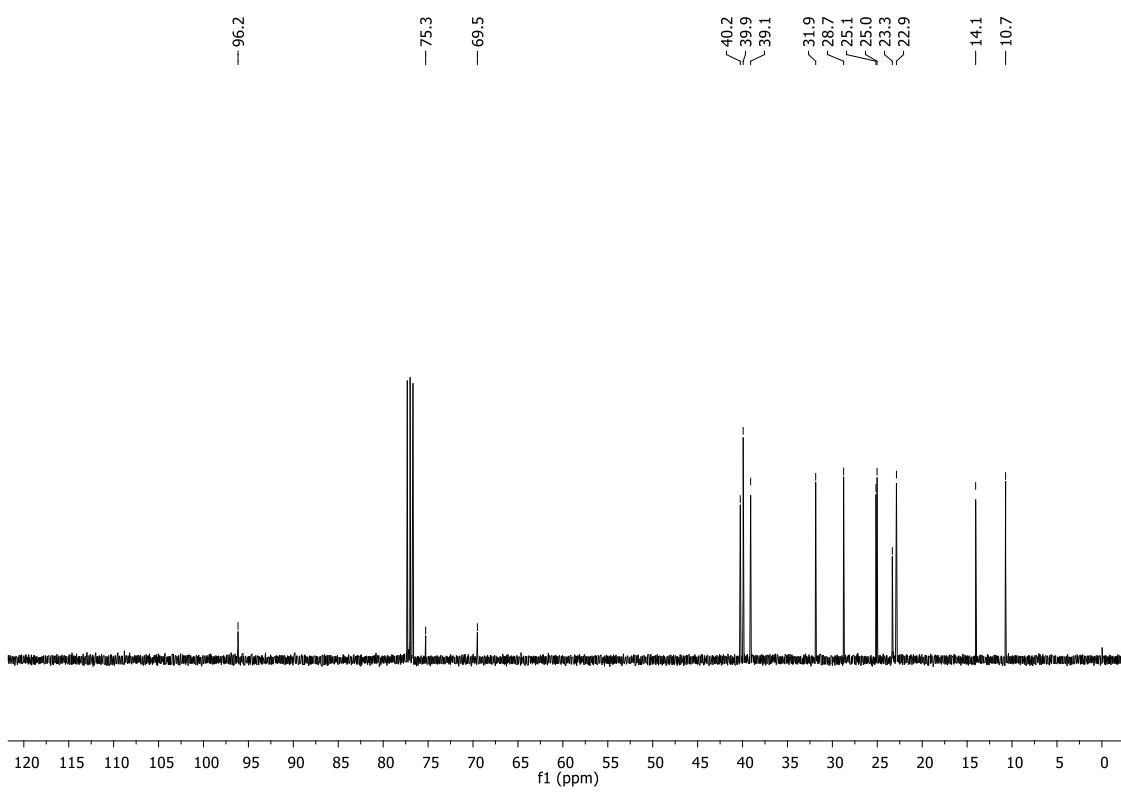
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **329**.



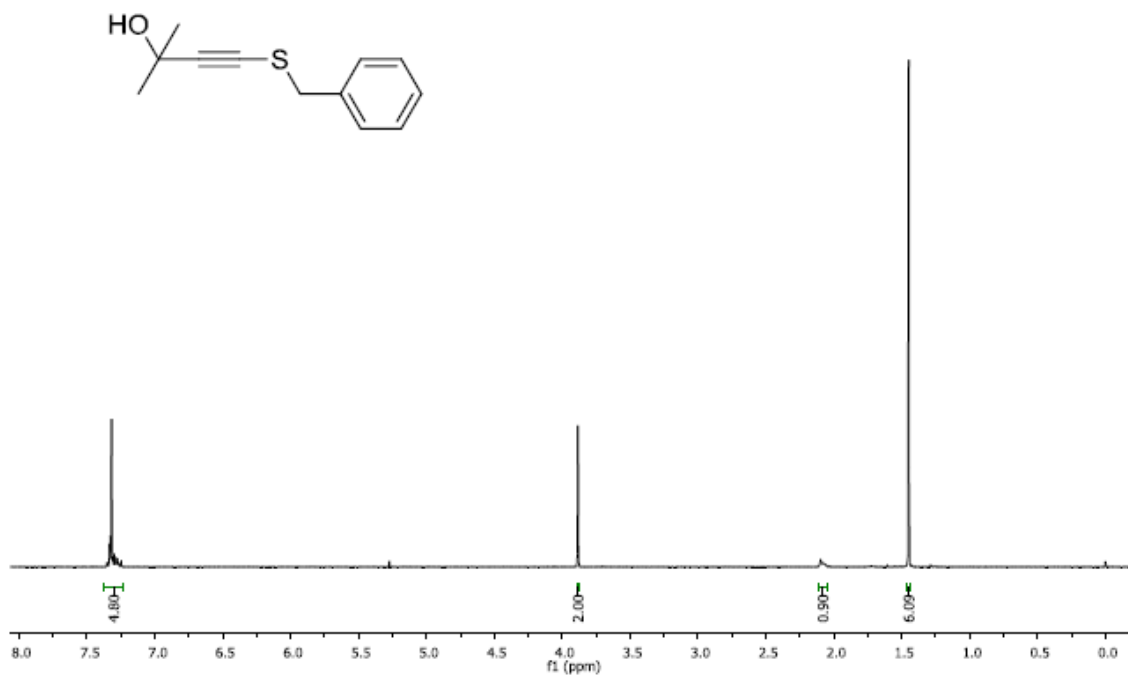
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **329**.



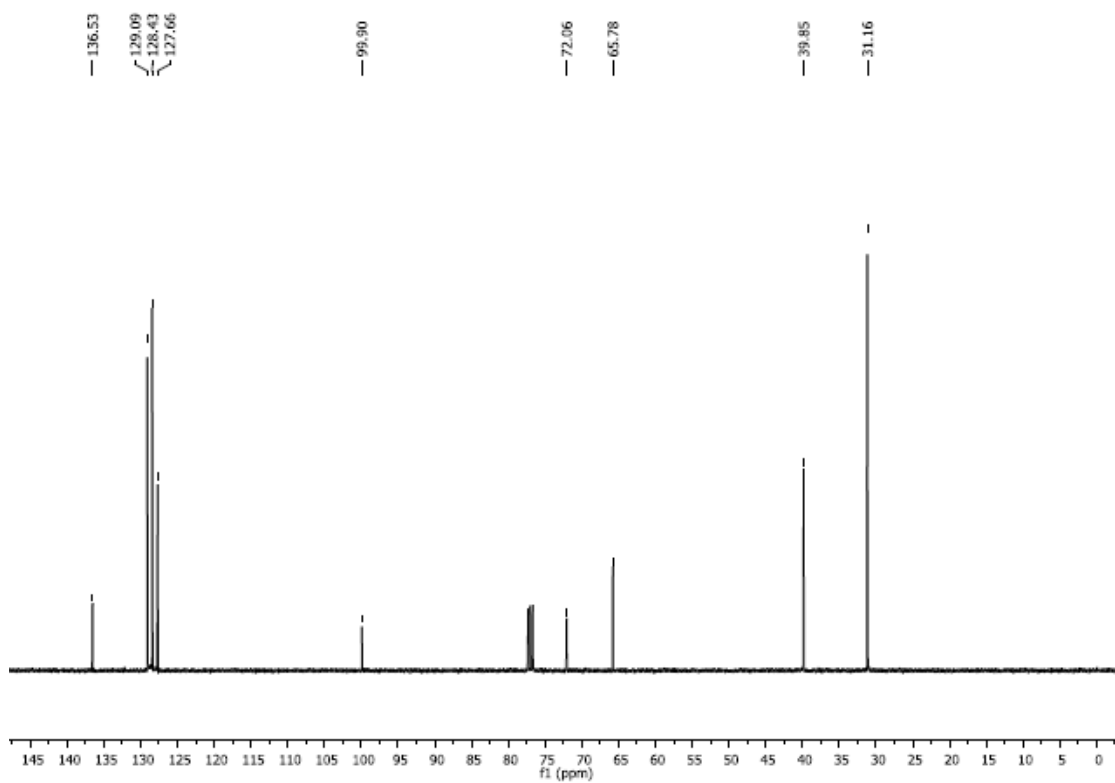
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **330**.



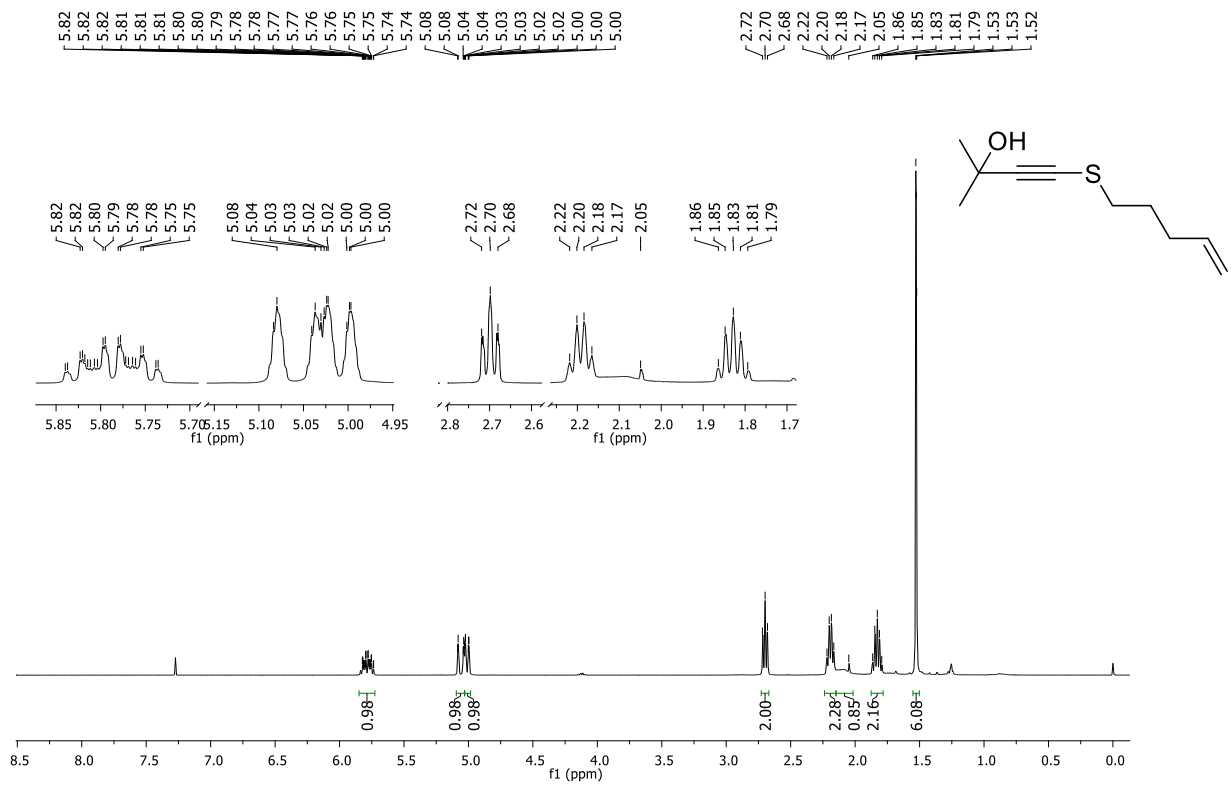
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **330**.



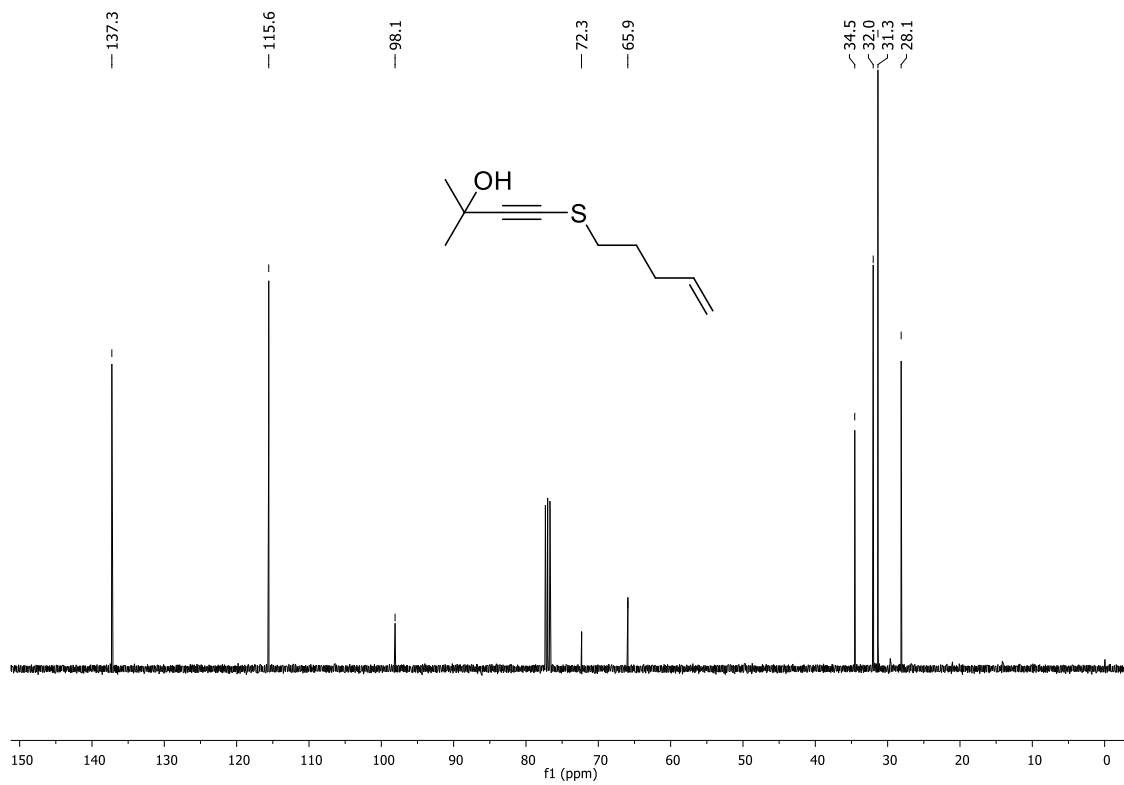
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **331**.



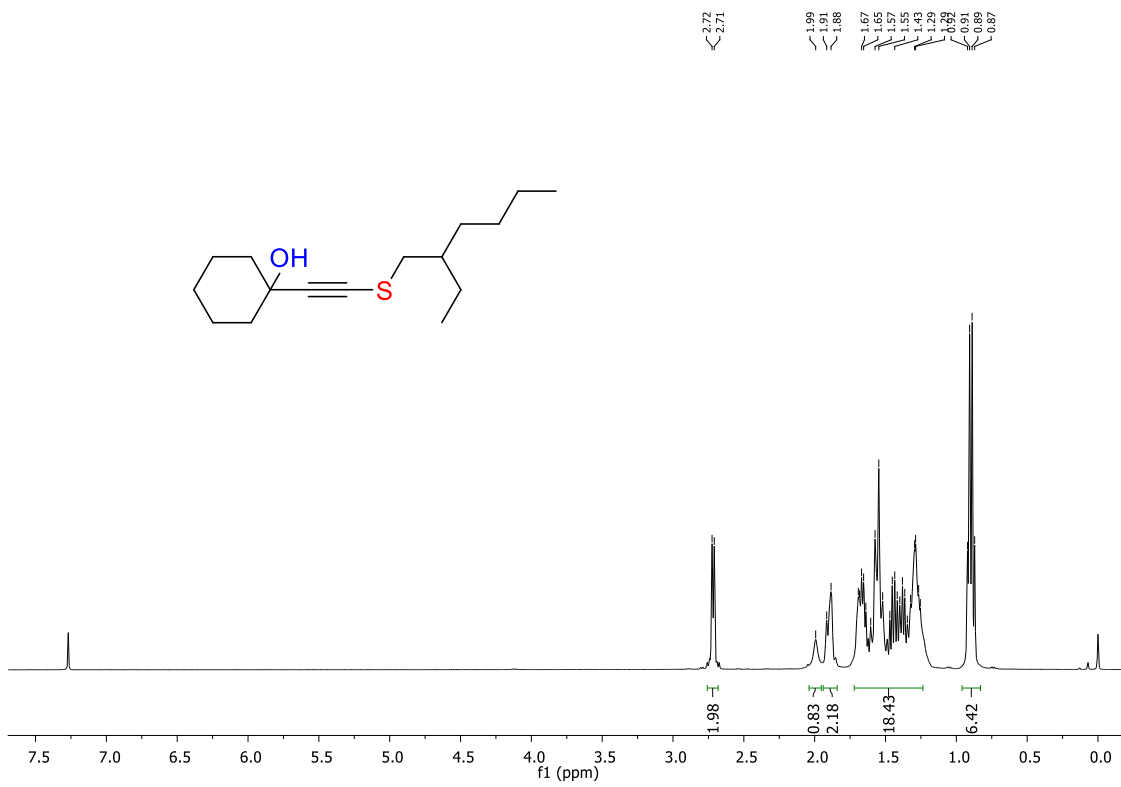
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **331**.



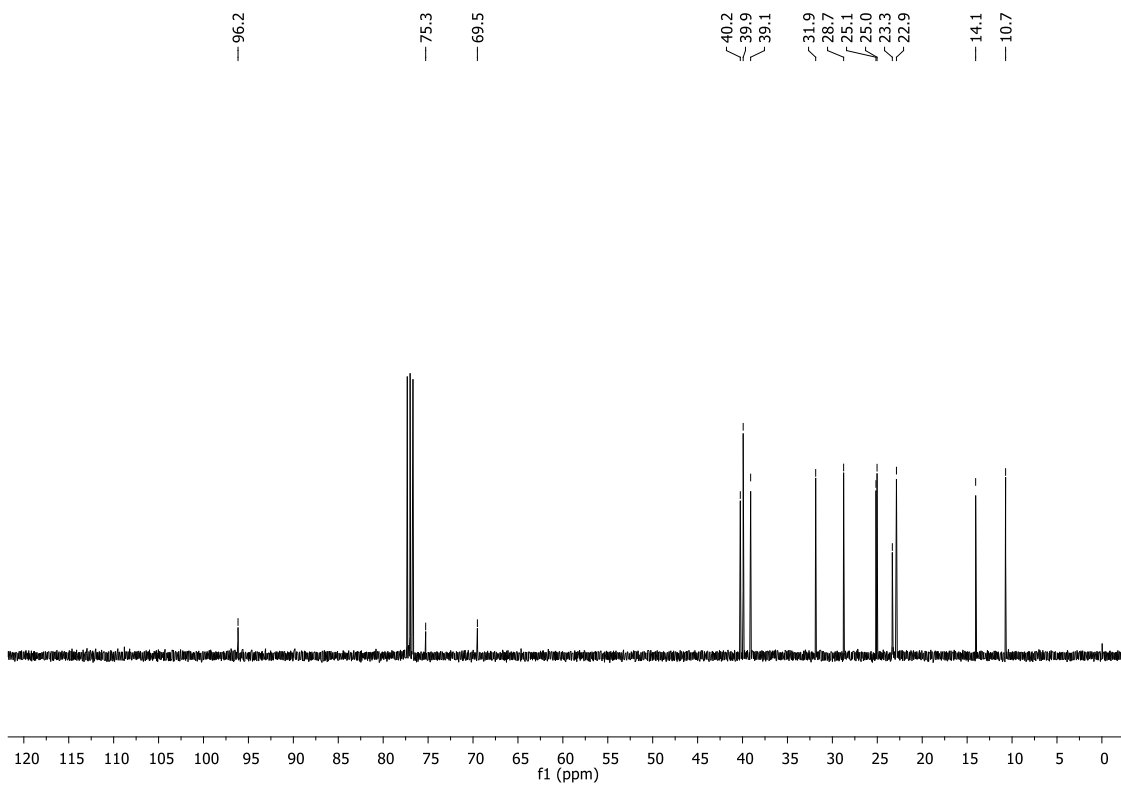
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **332**.



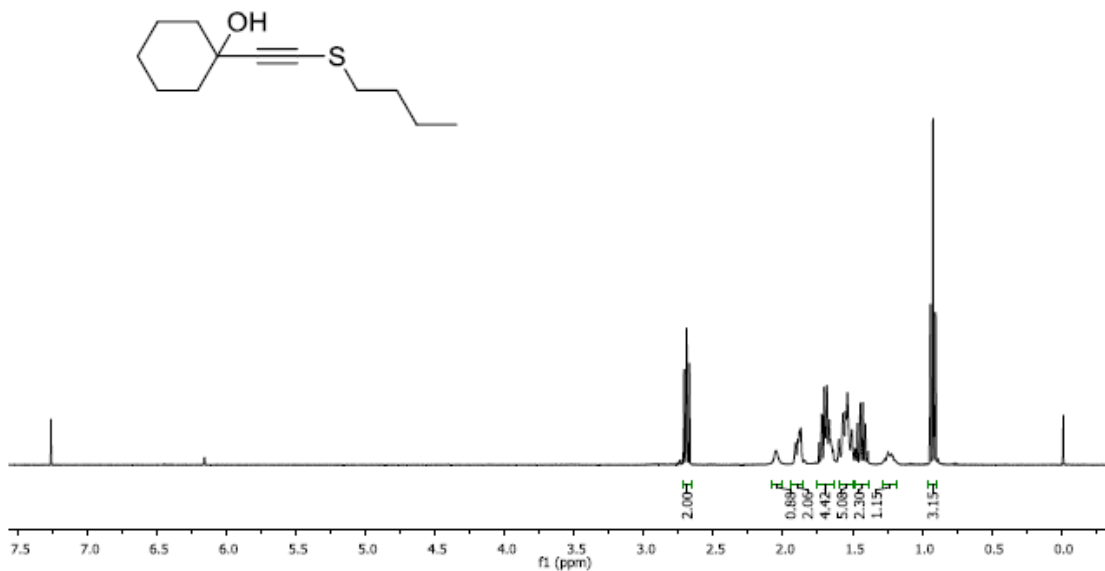
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **332**.



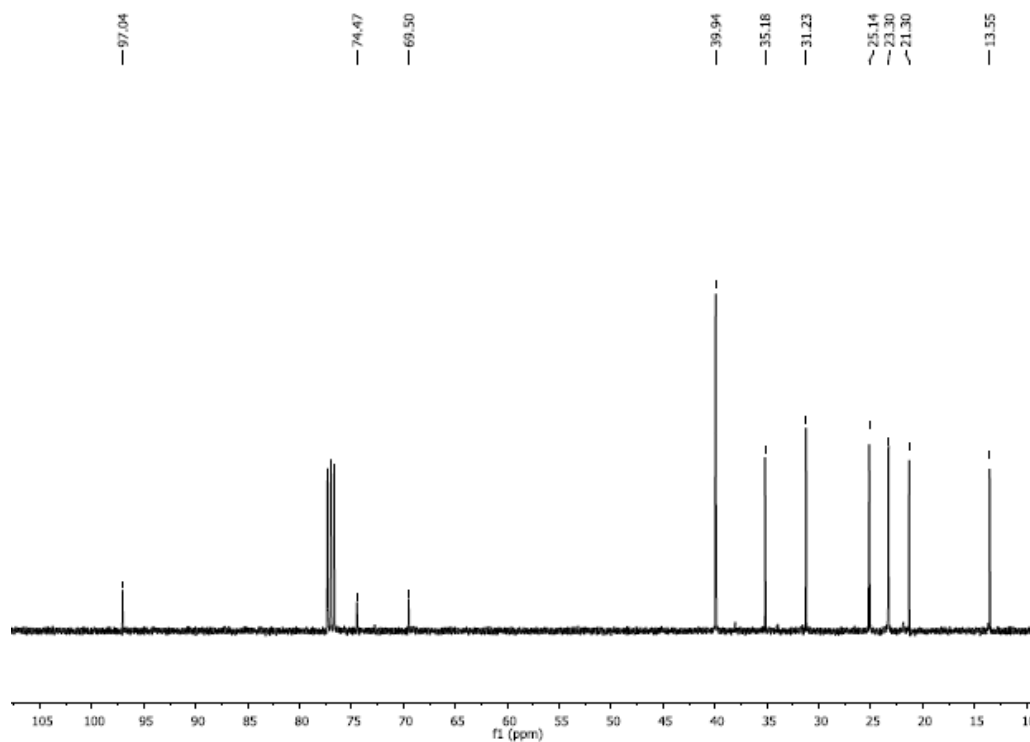
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **333**.



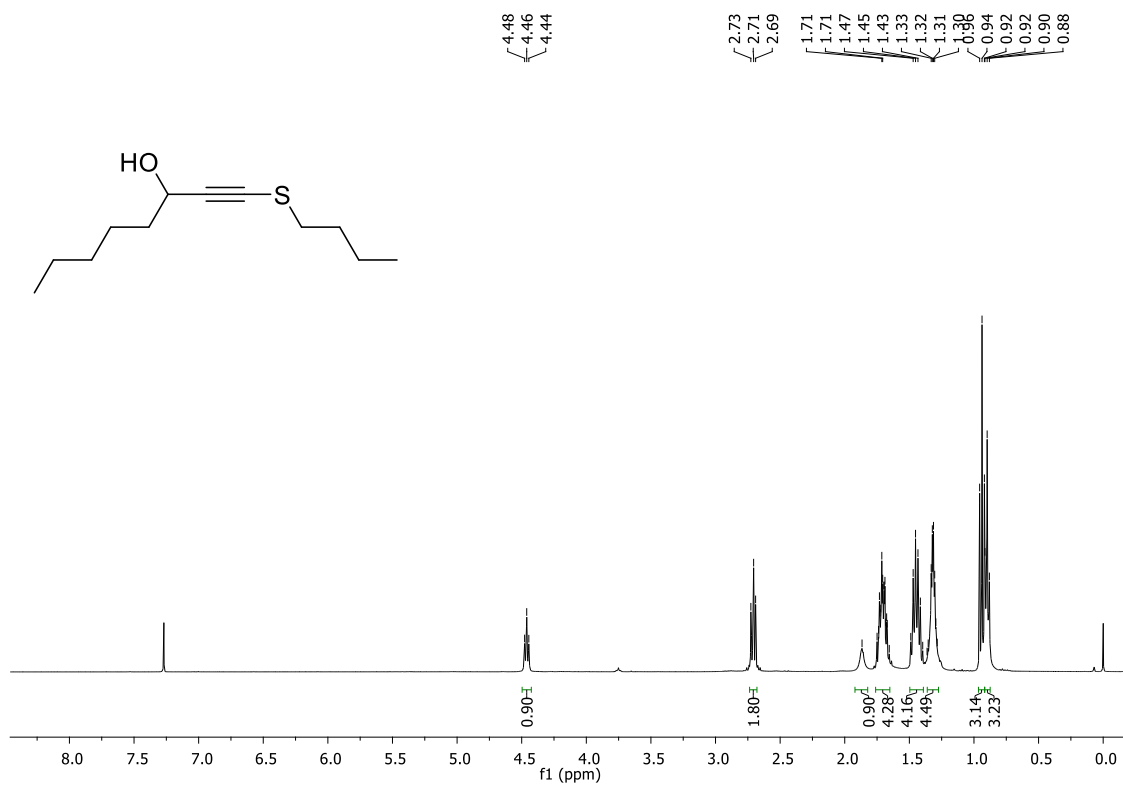
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **333**.



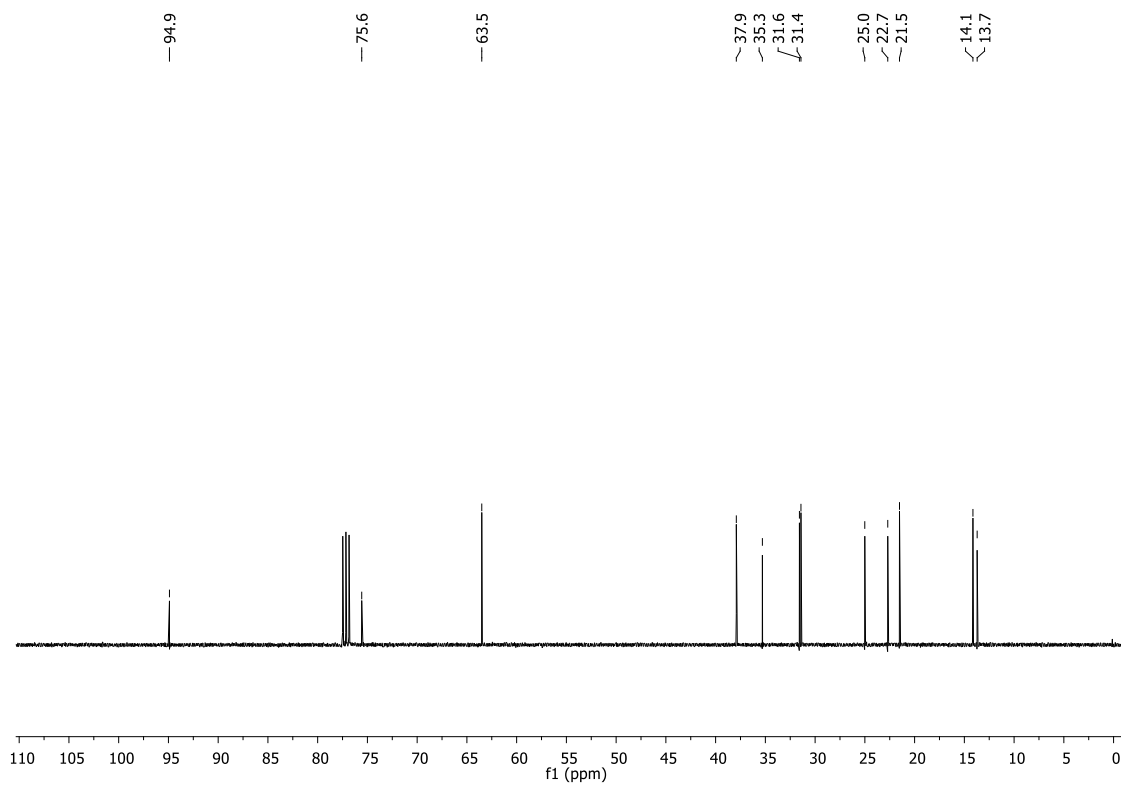
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **334**.



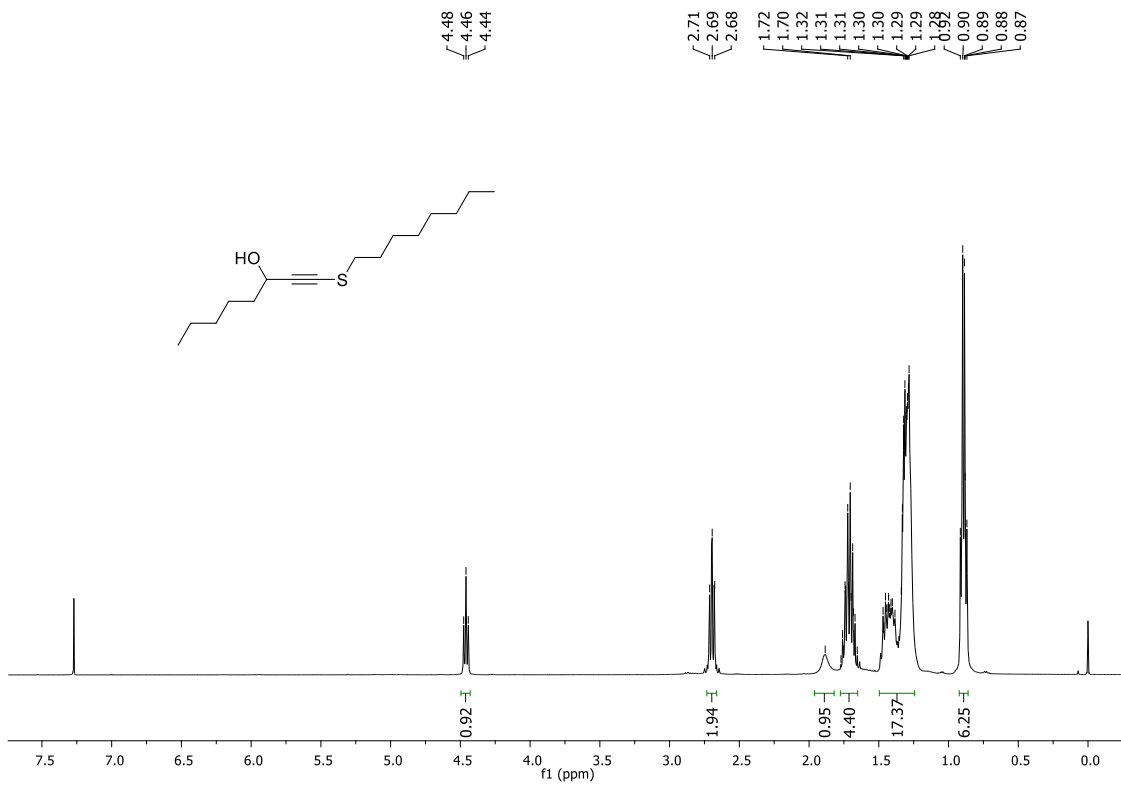
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **334**.



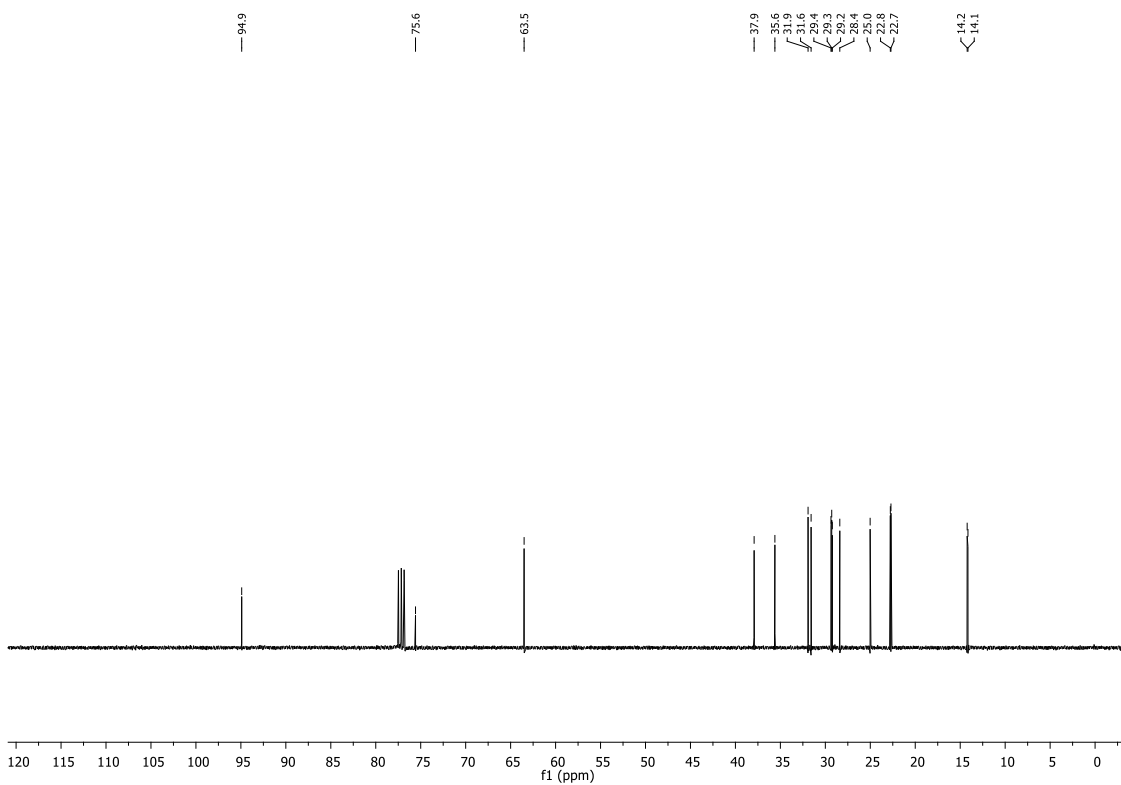
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **336**.



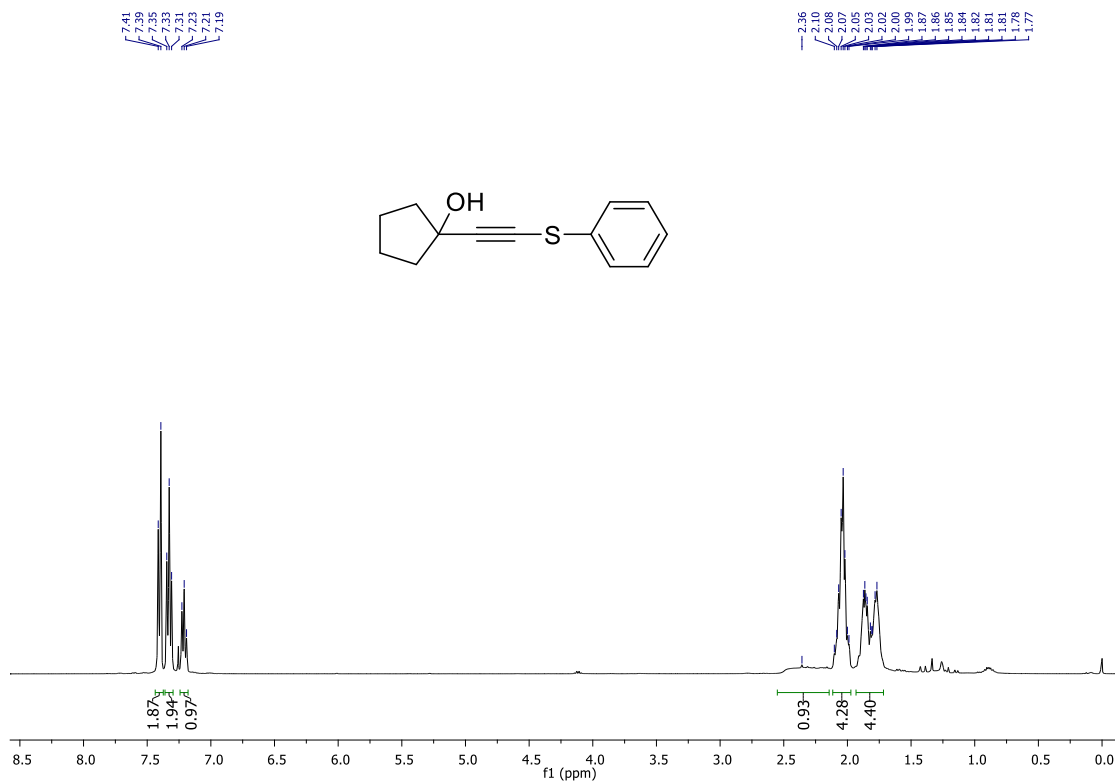
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **336**.



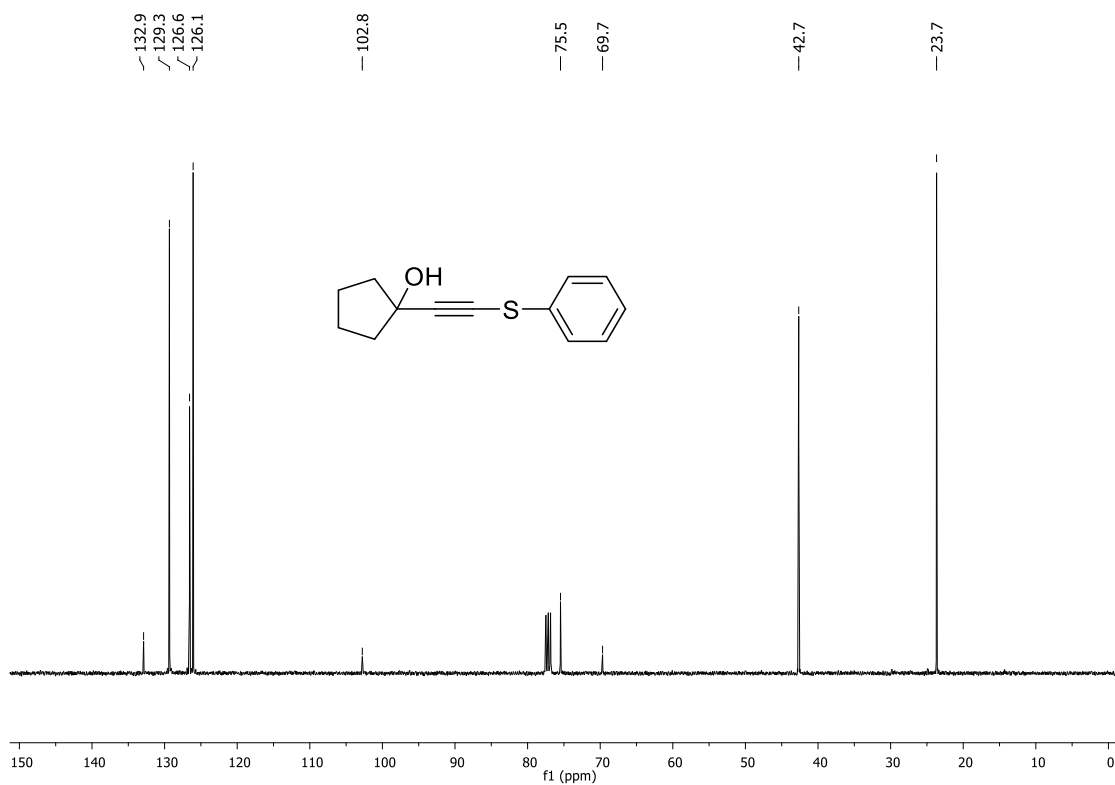
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **337**.



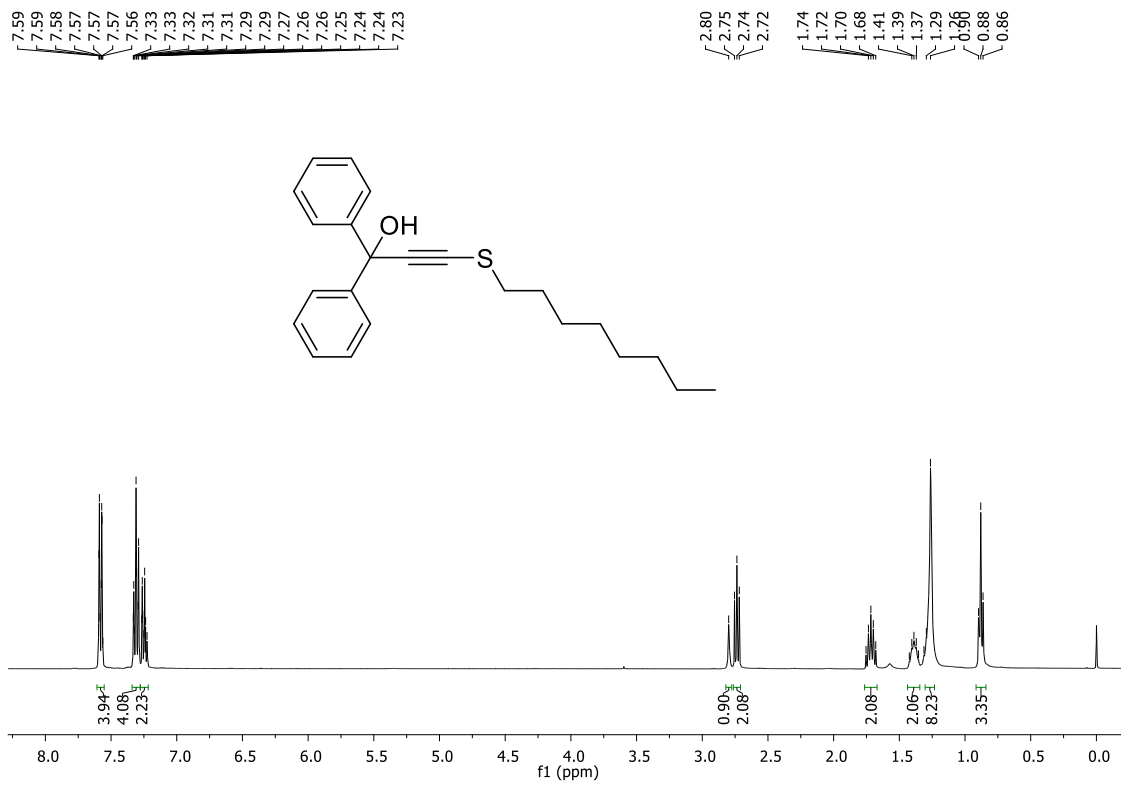
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **337**.



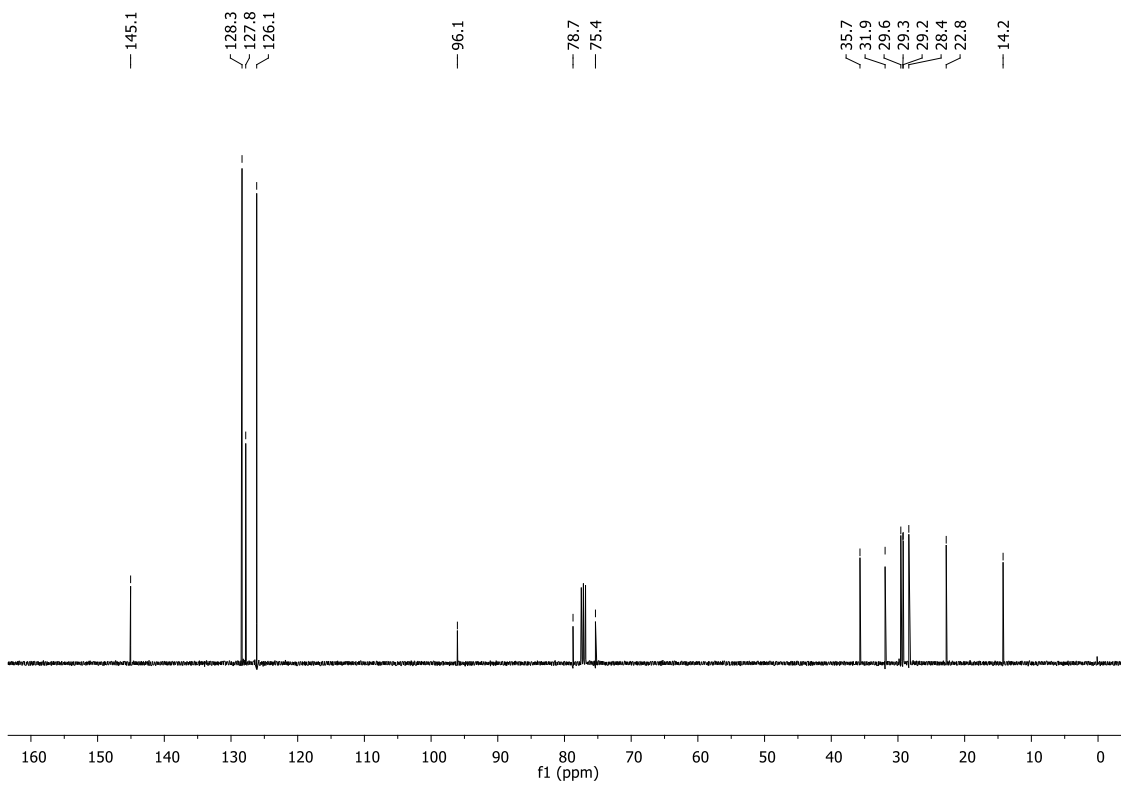
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **341**.



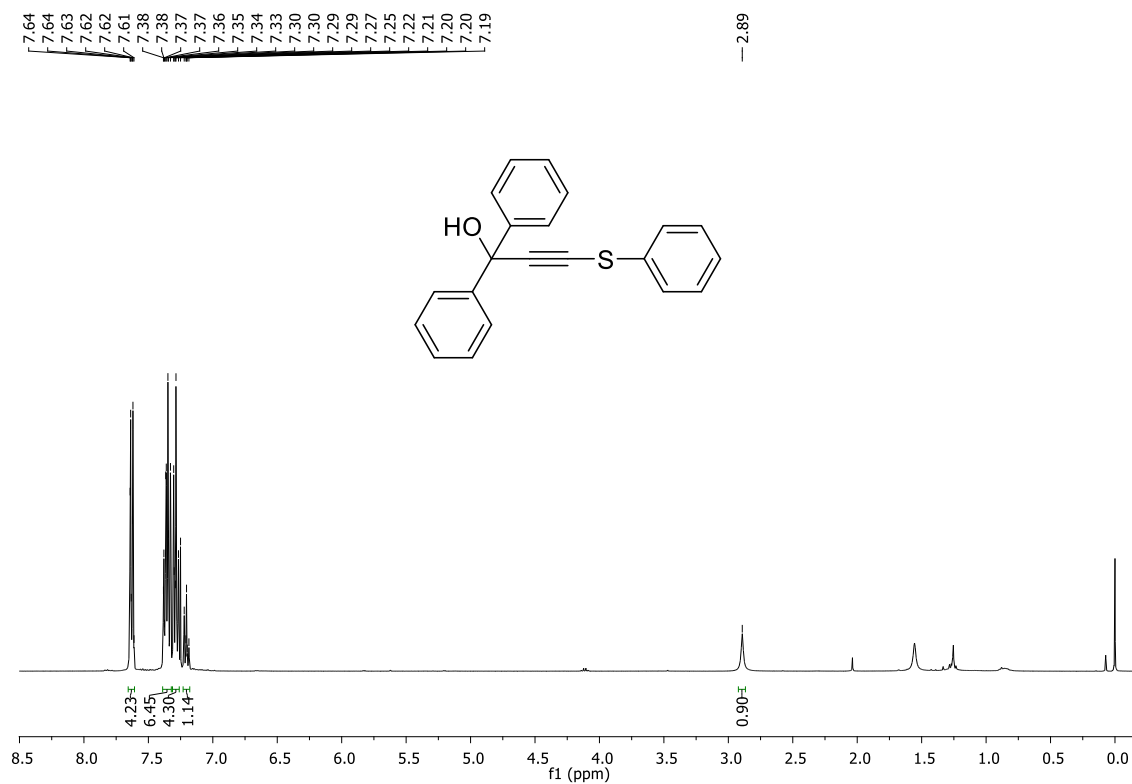
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **341**.



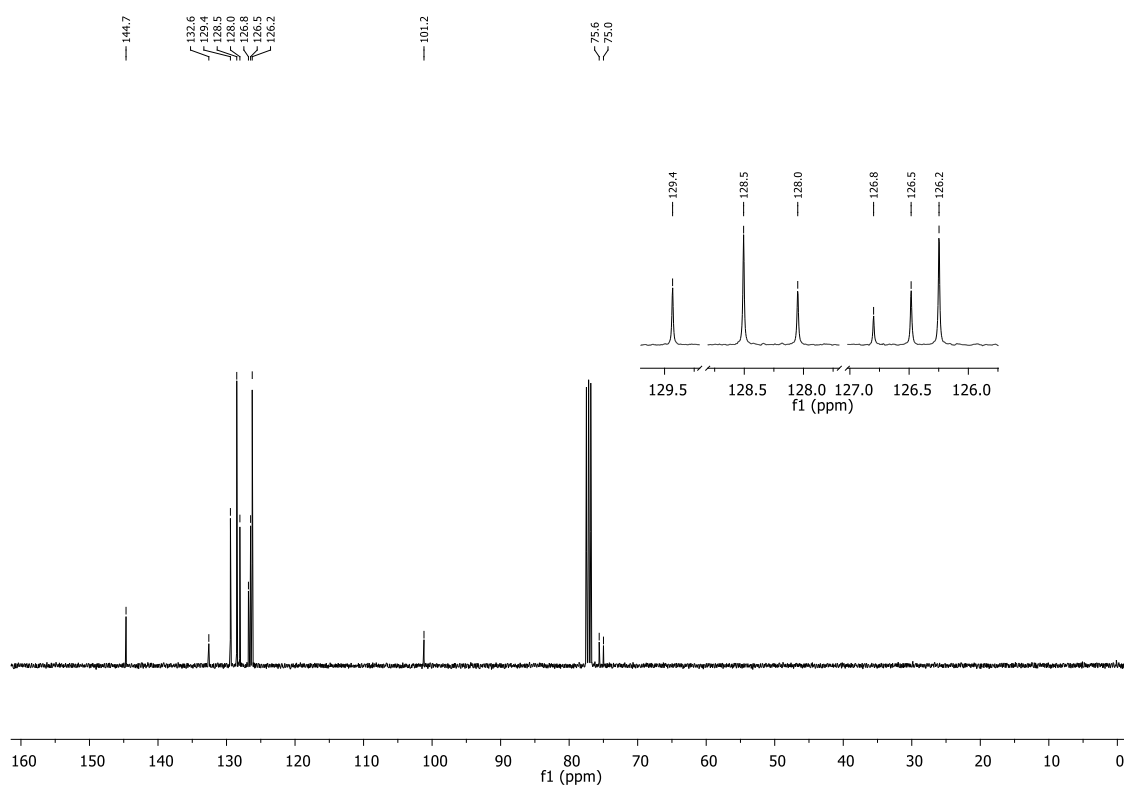
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **342**.



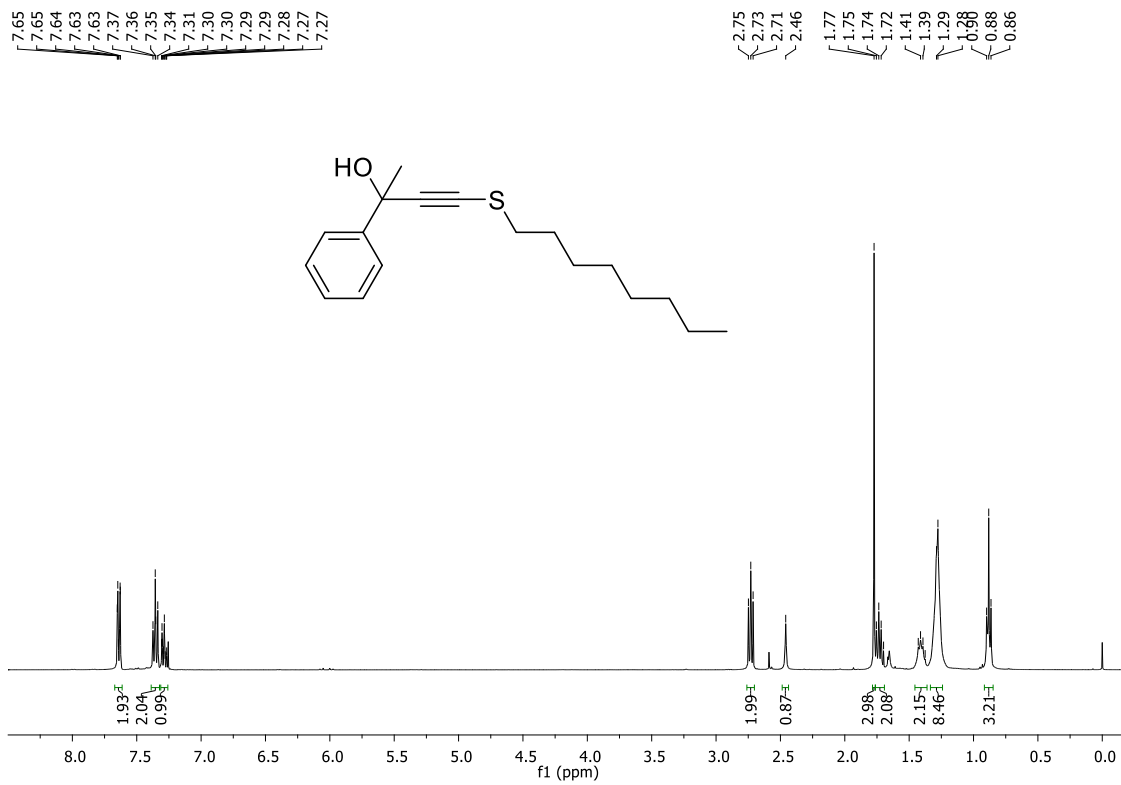
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) do composto **342**.



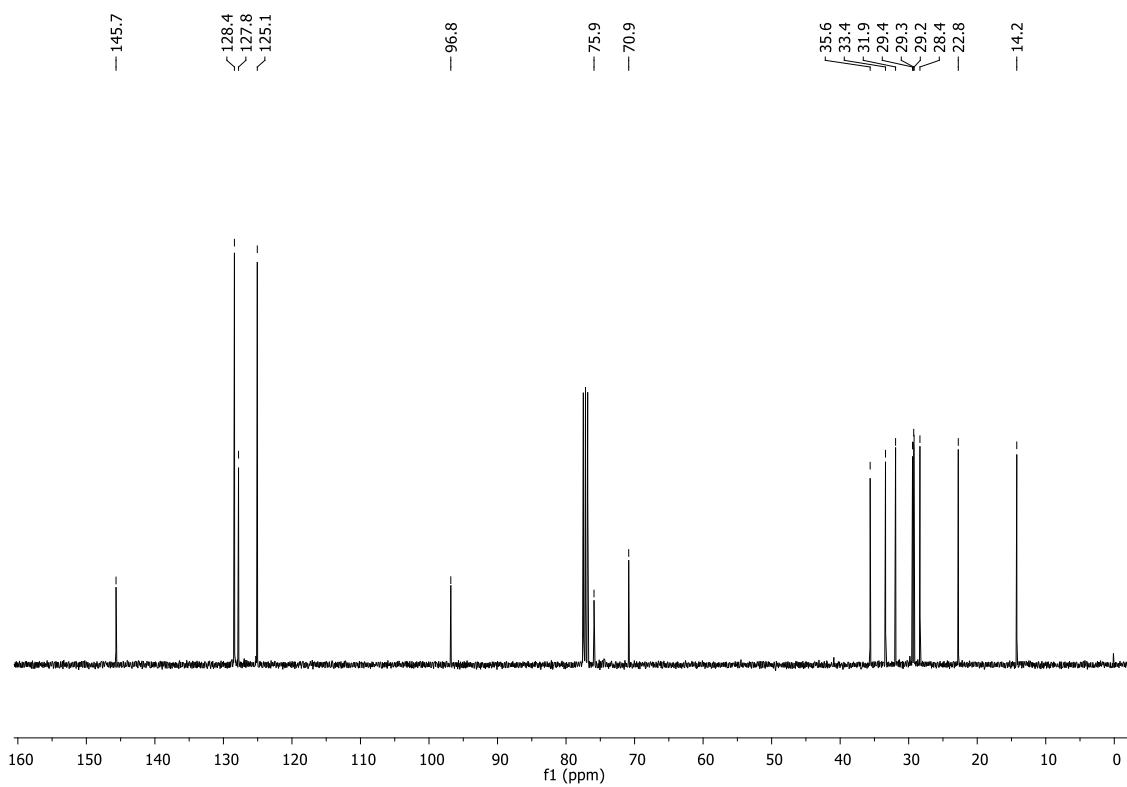
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **343**.



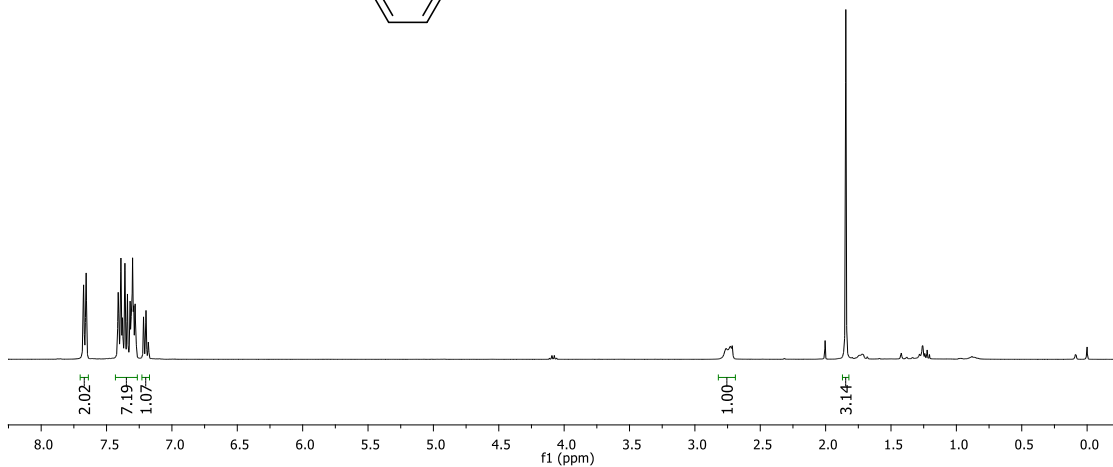
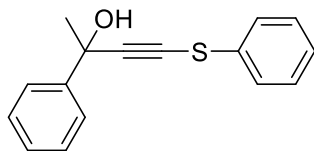
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **343**.



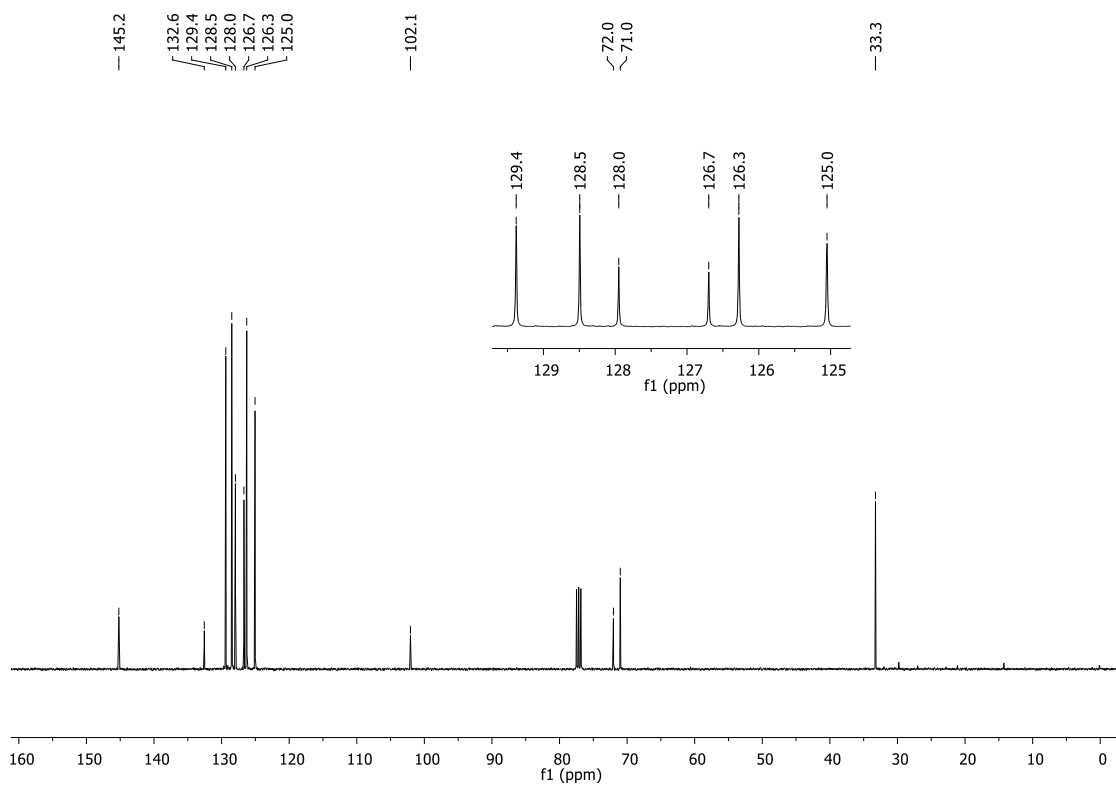
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **344**.



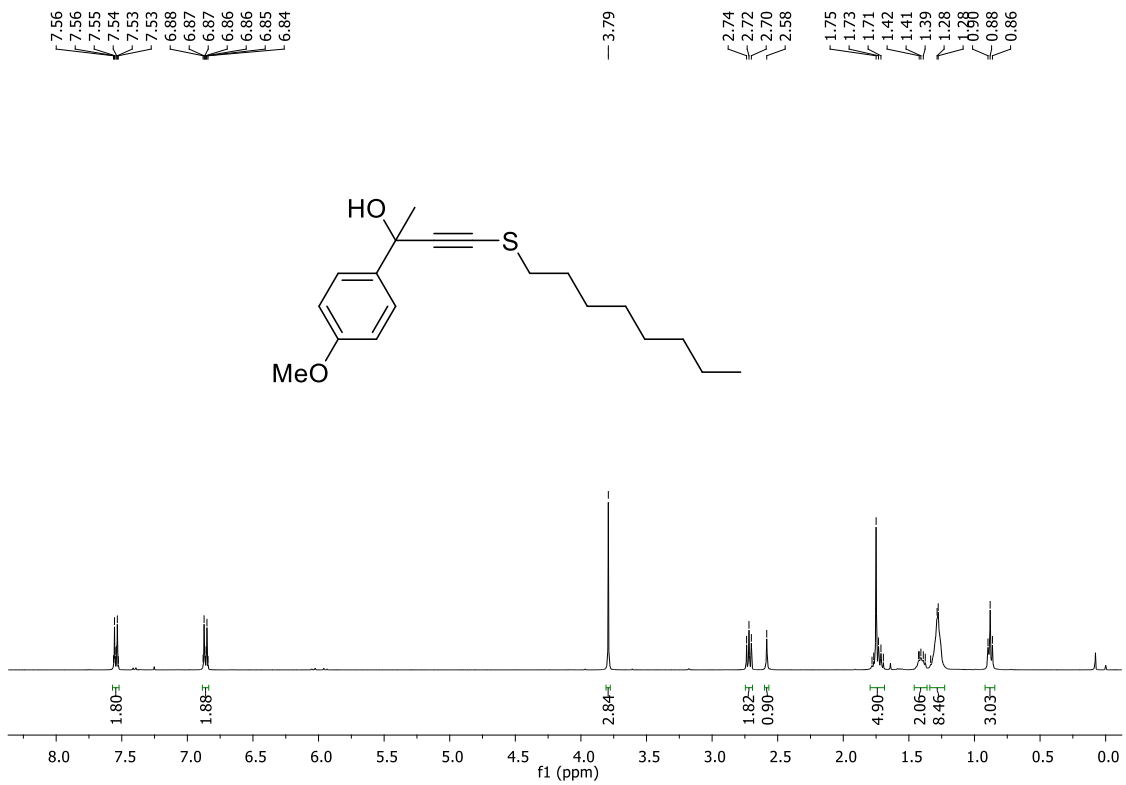
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **344**.



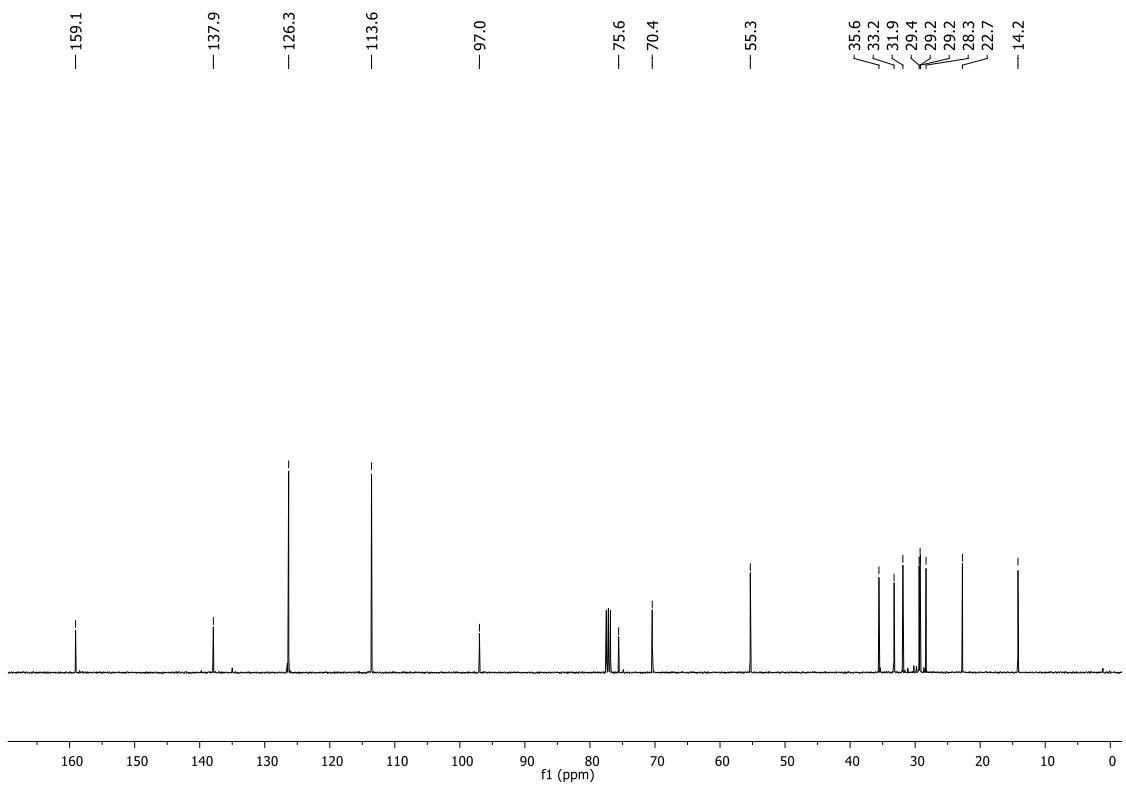
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **345**.



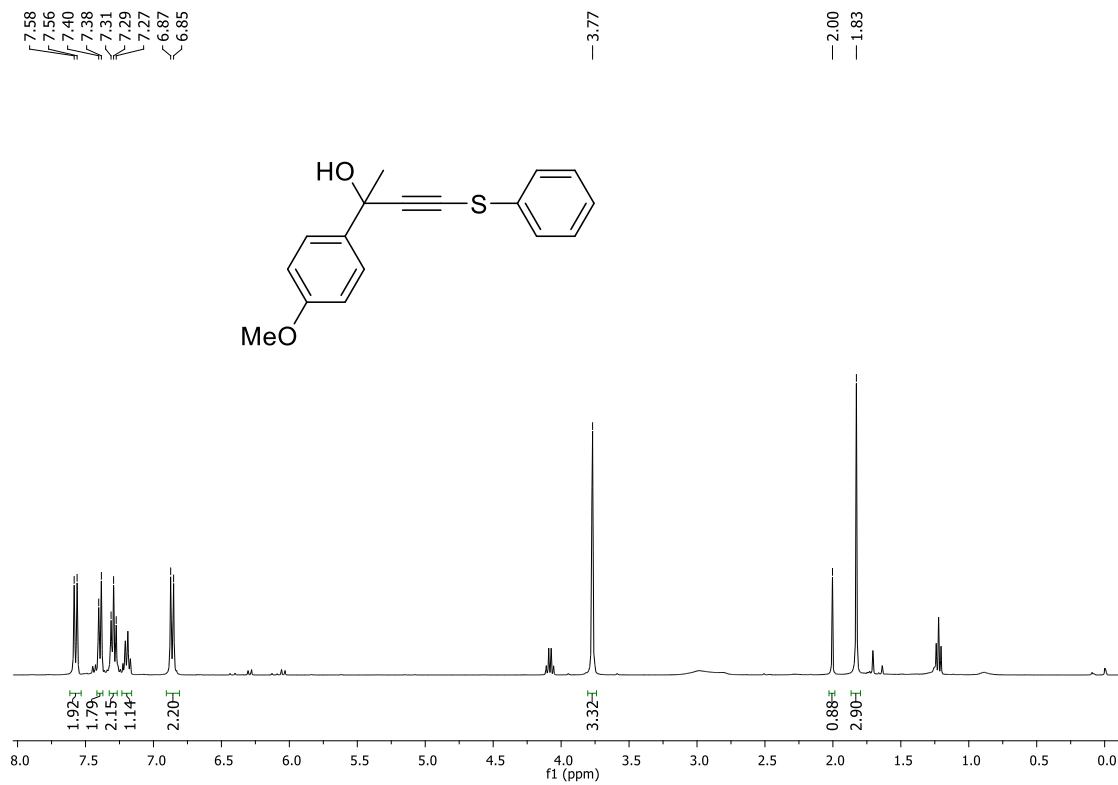
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **345**.



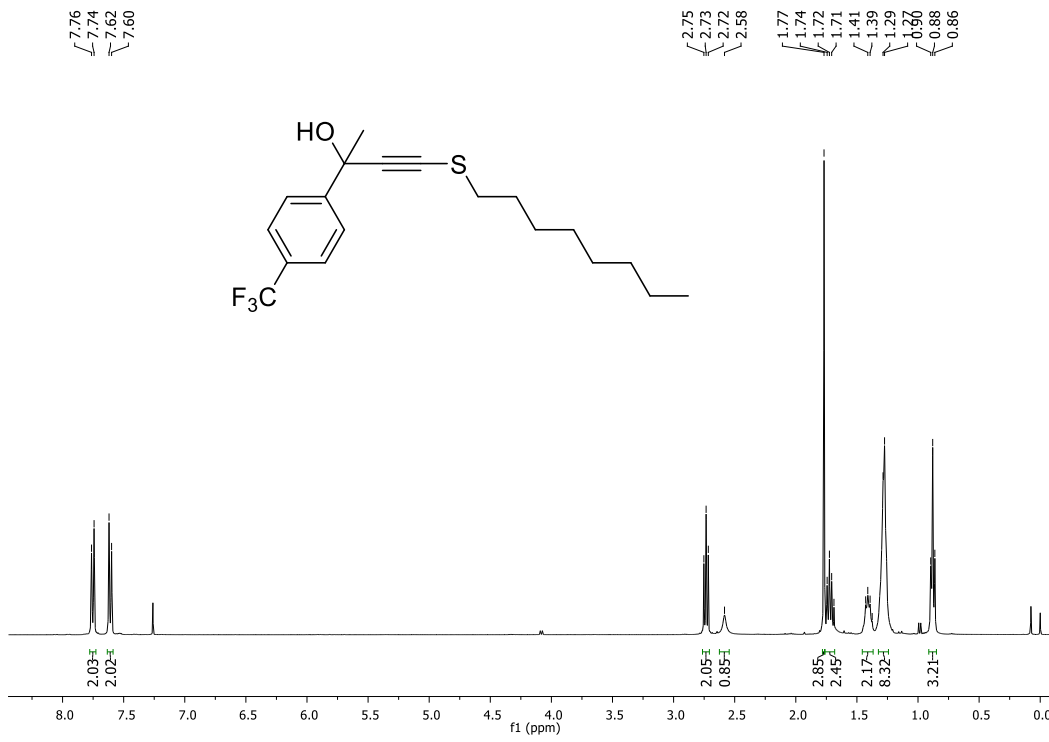
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **346**.



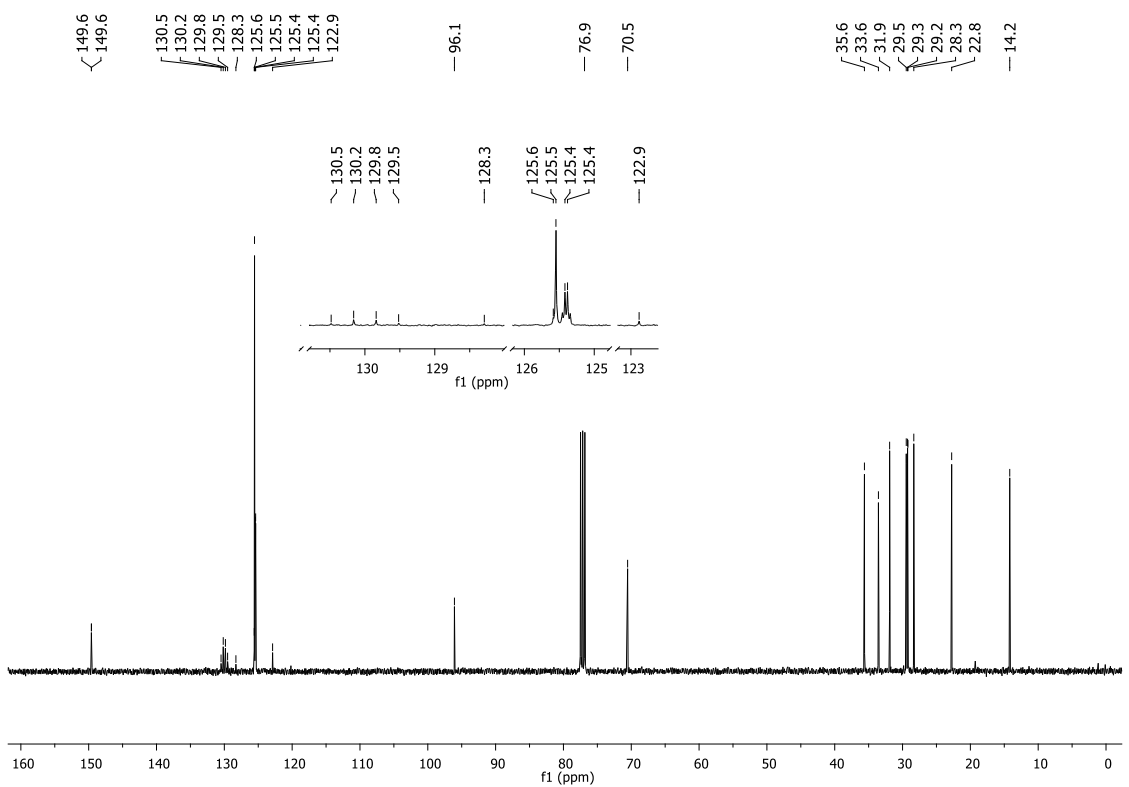
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **346**.



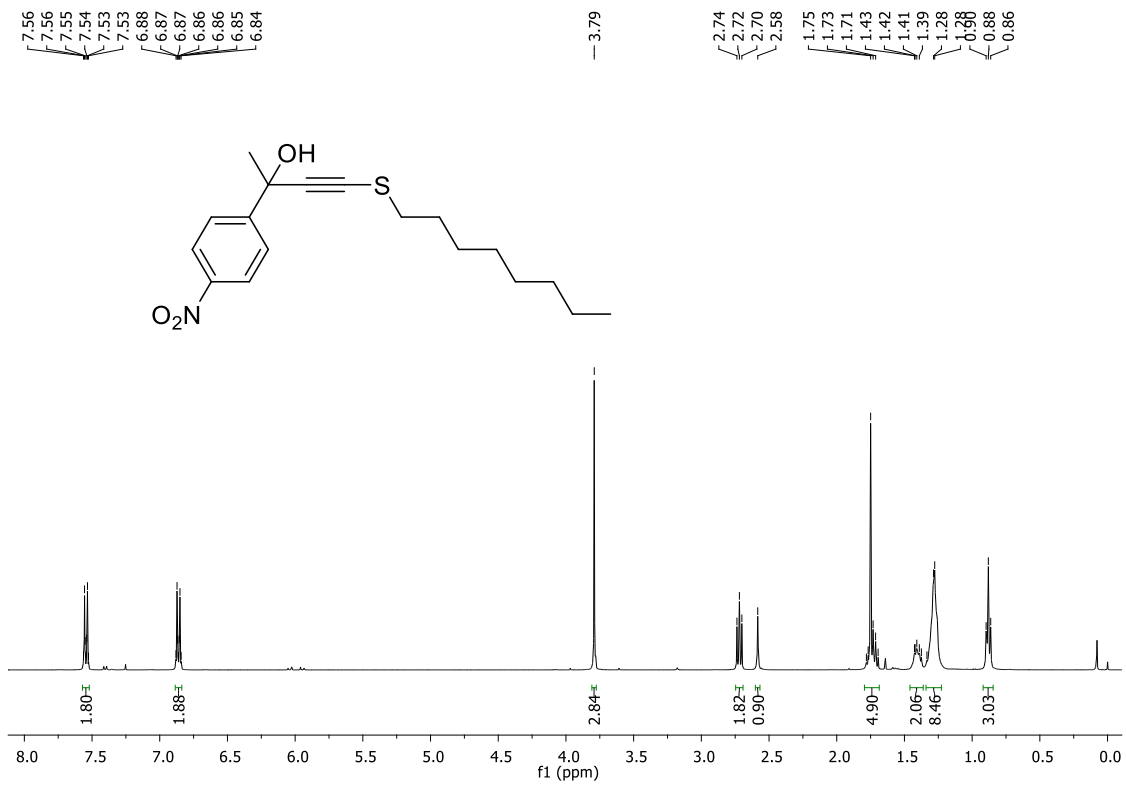
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **347**.



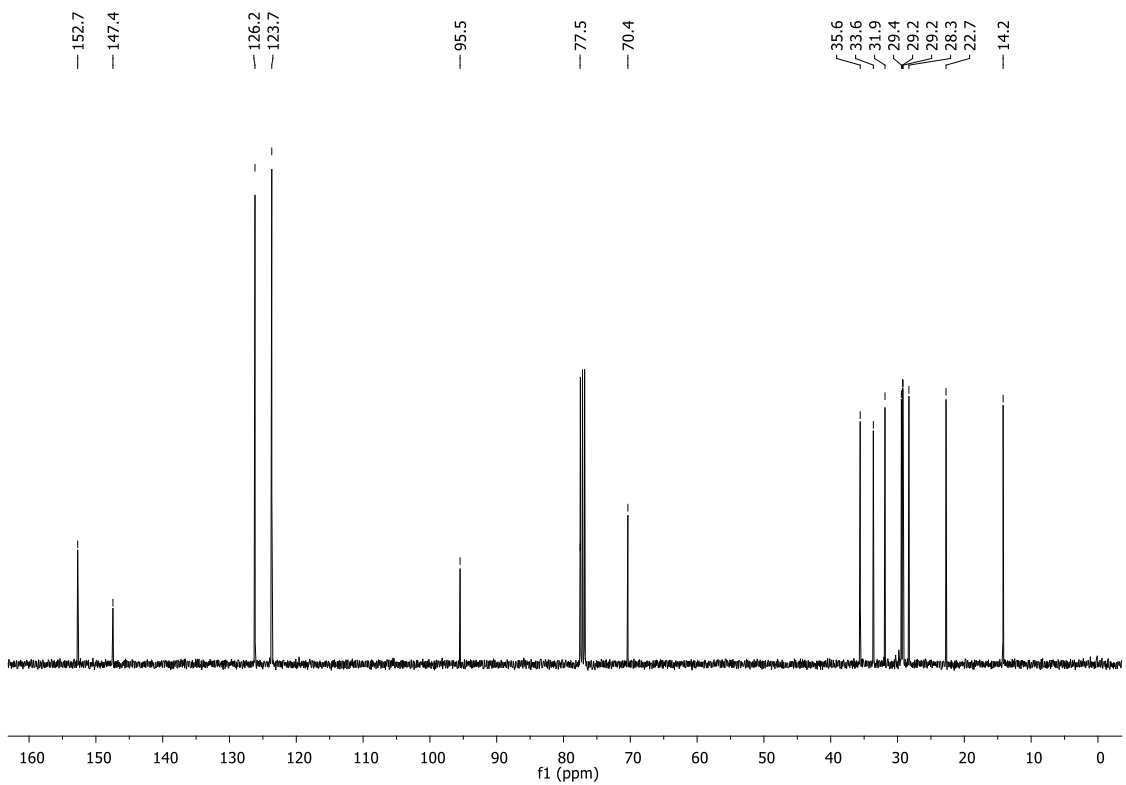
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **348**.



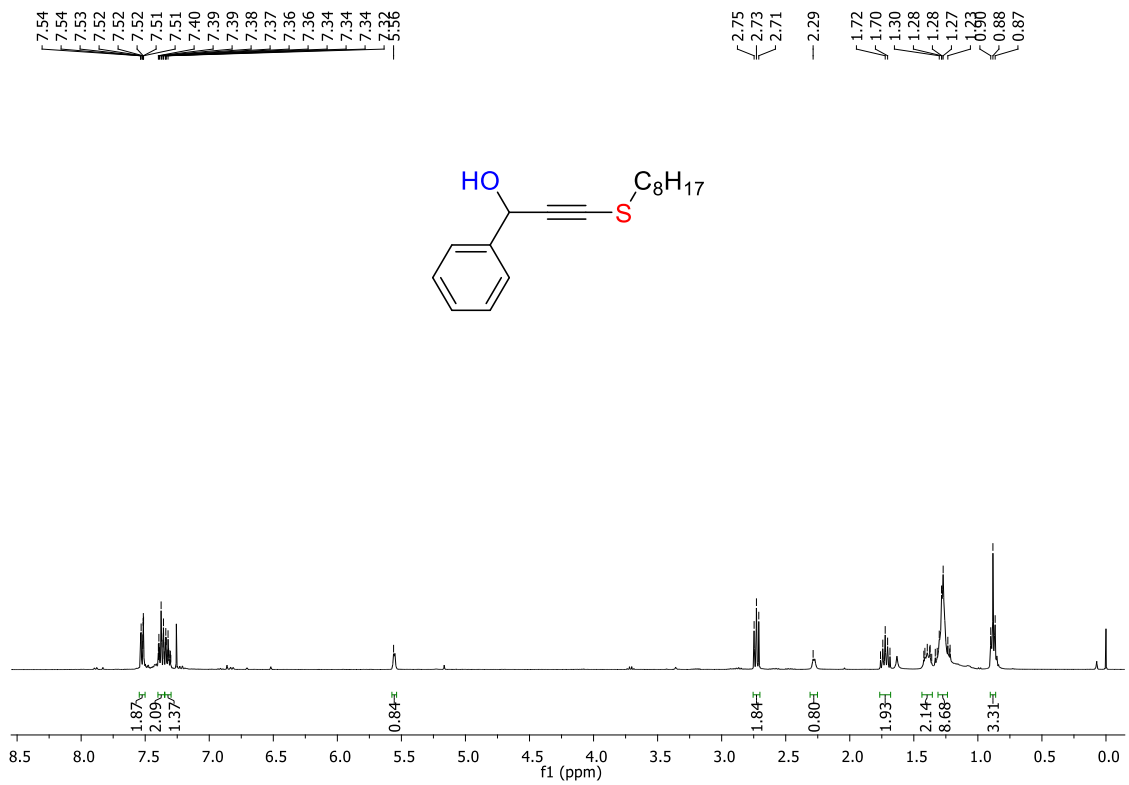
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **348**.



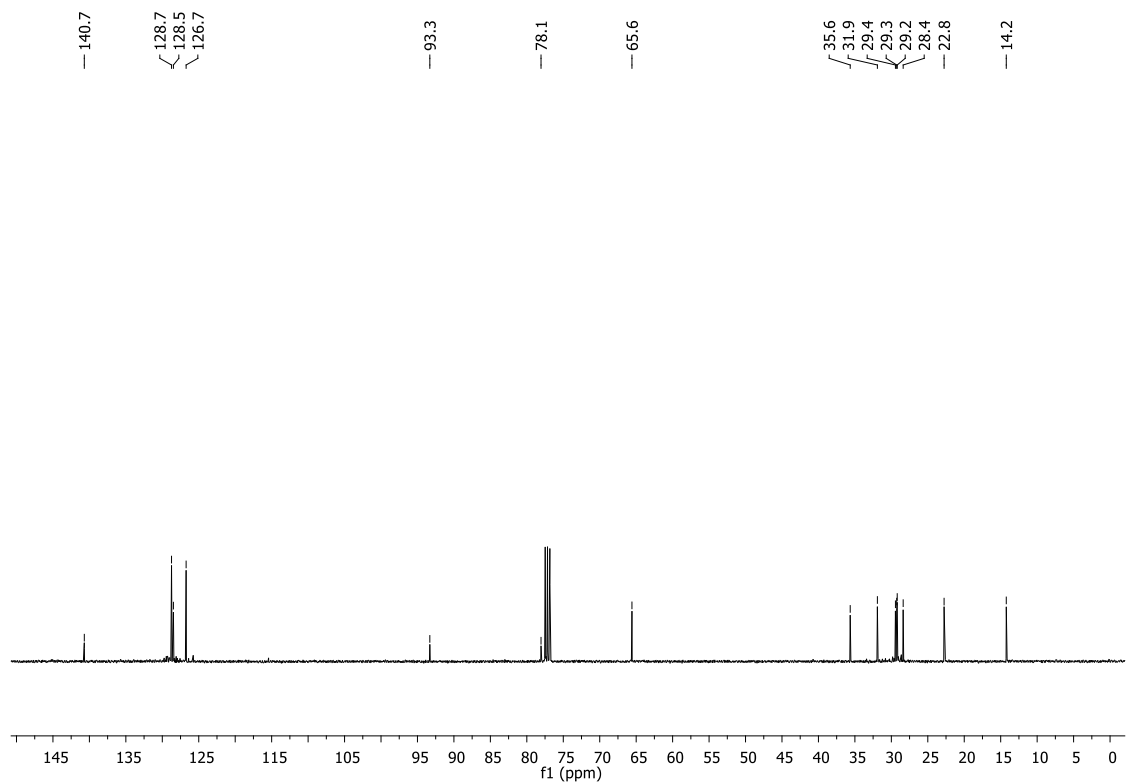
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **349**.



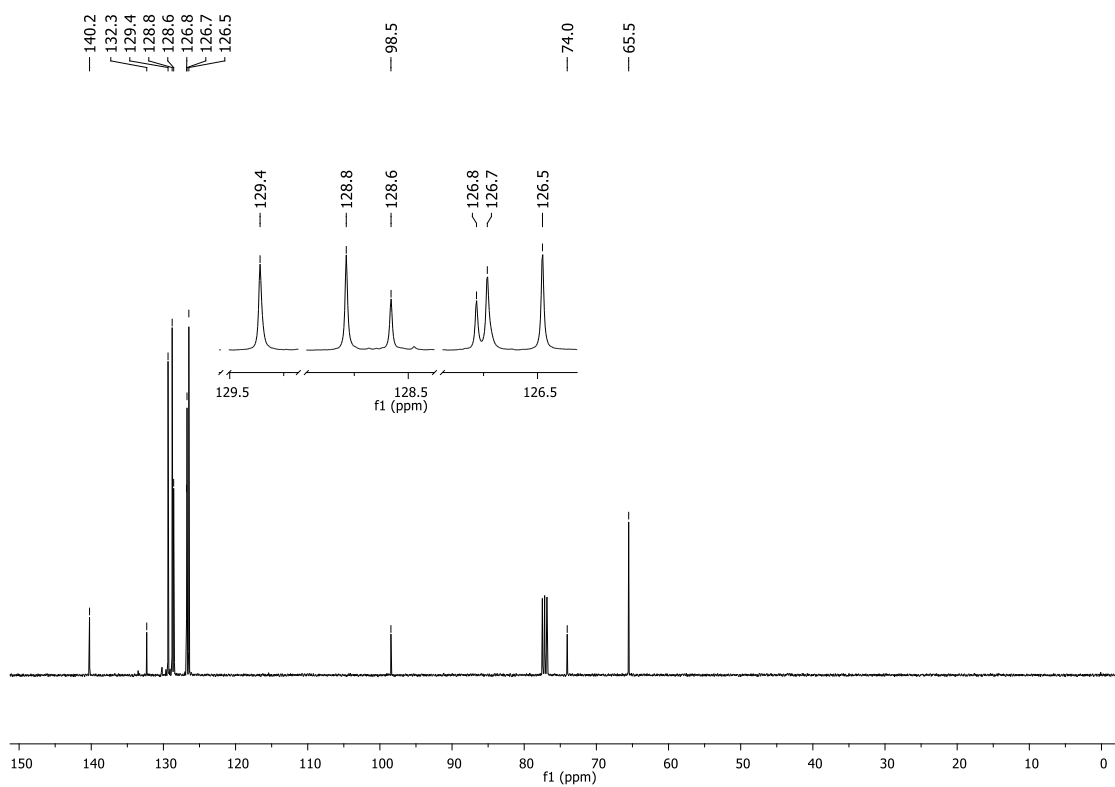
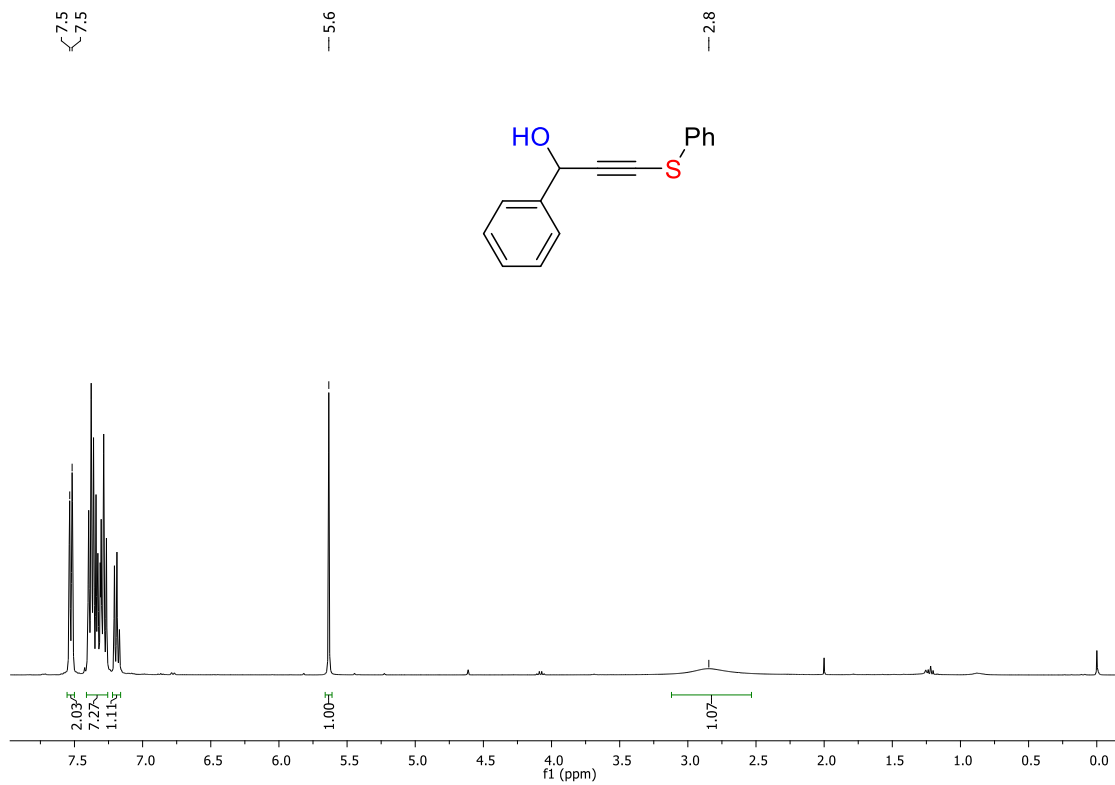
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **349**.

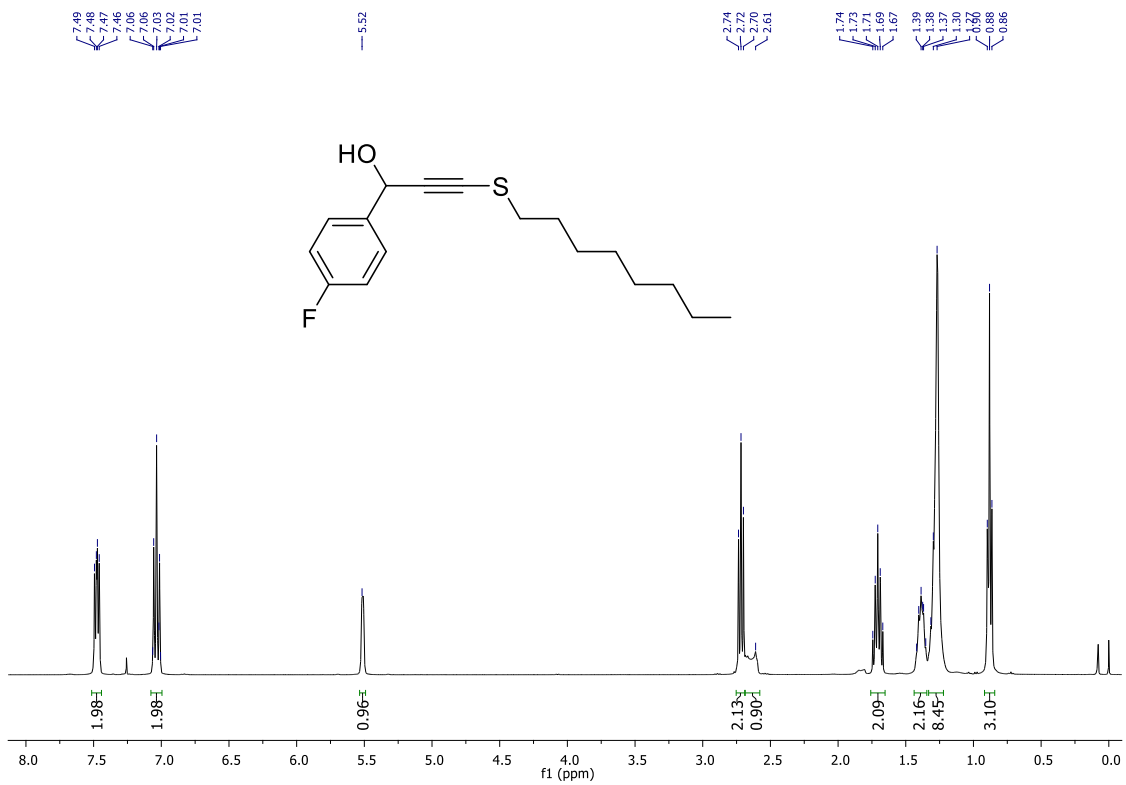


Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **350**.

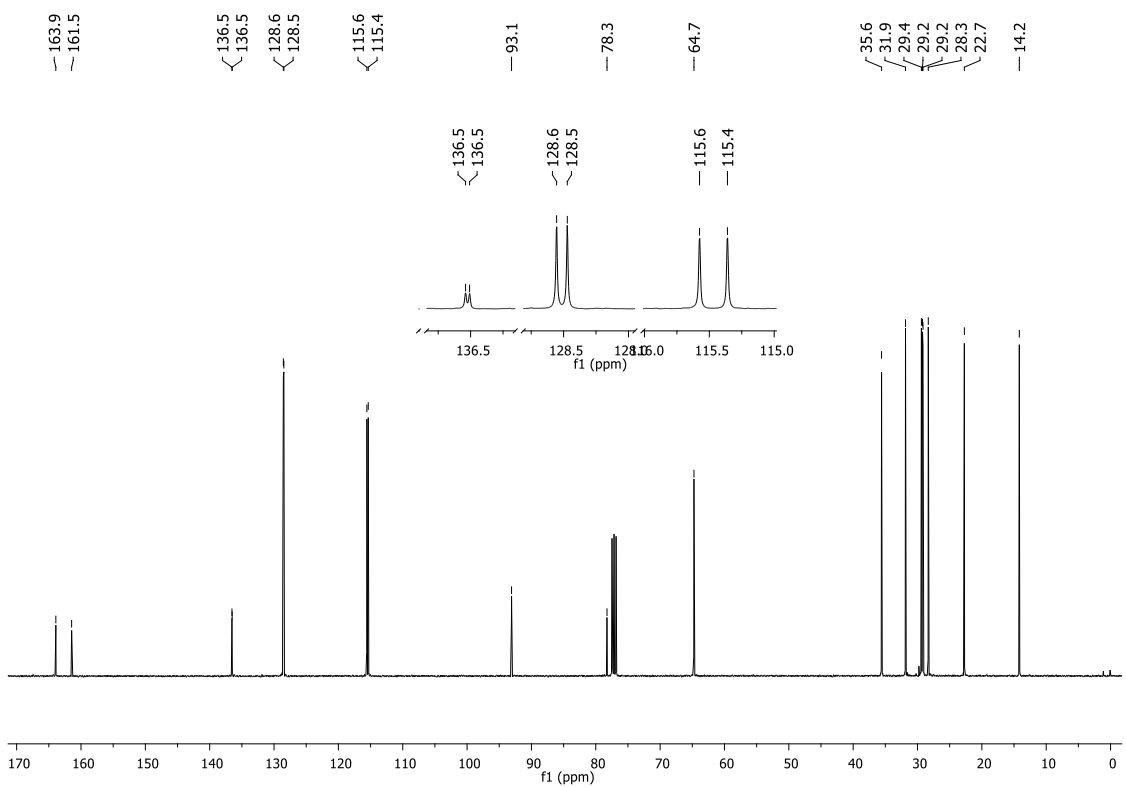


Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **350**.

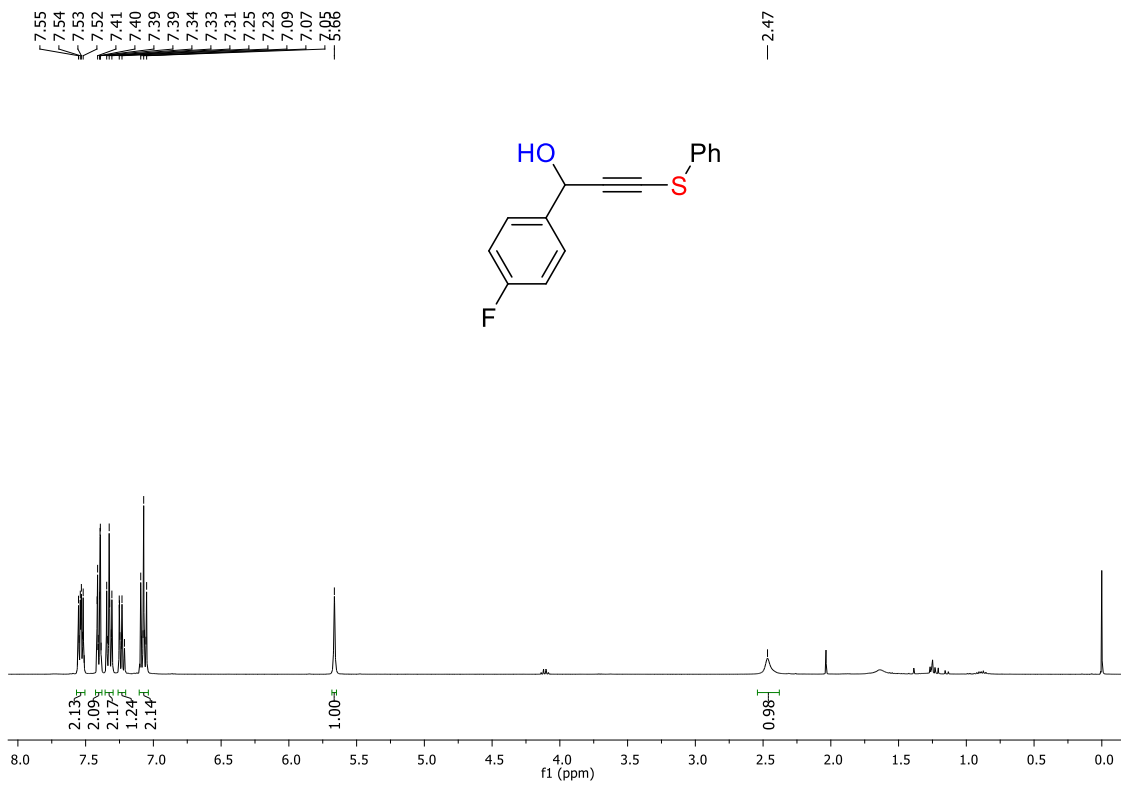




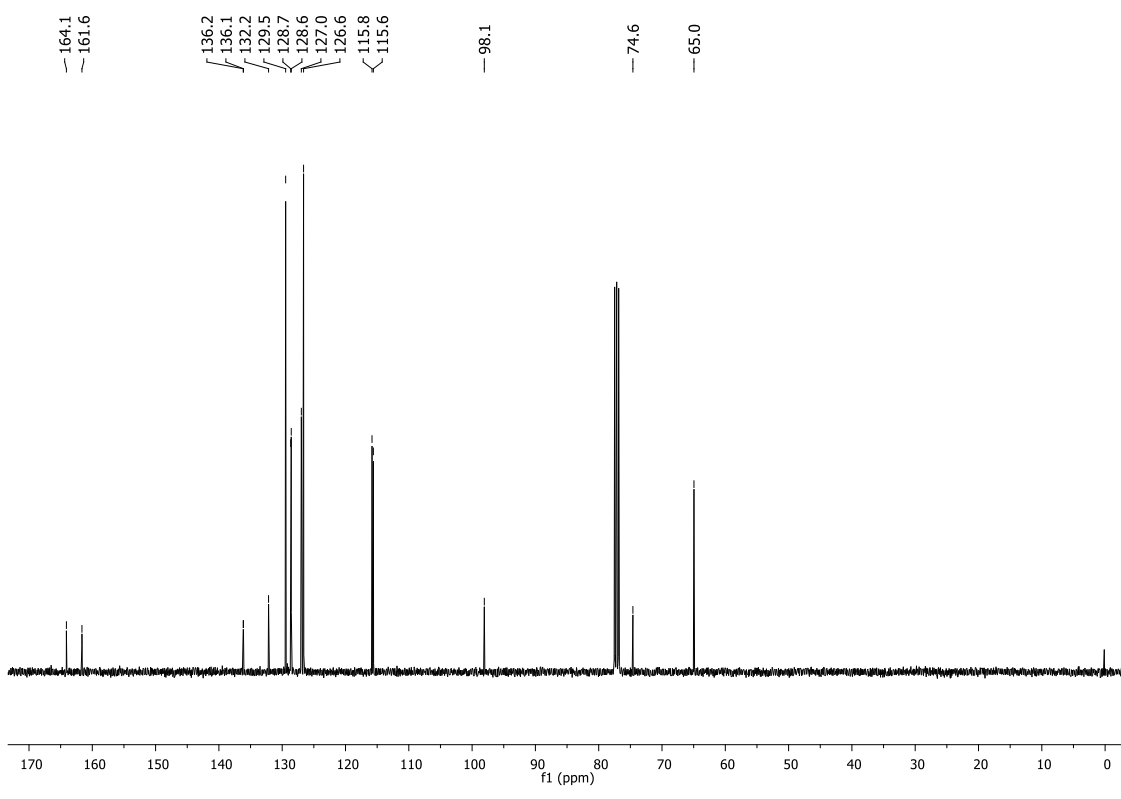
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **352**.



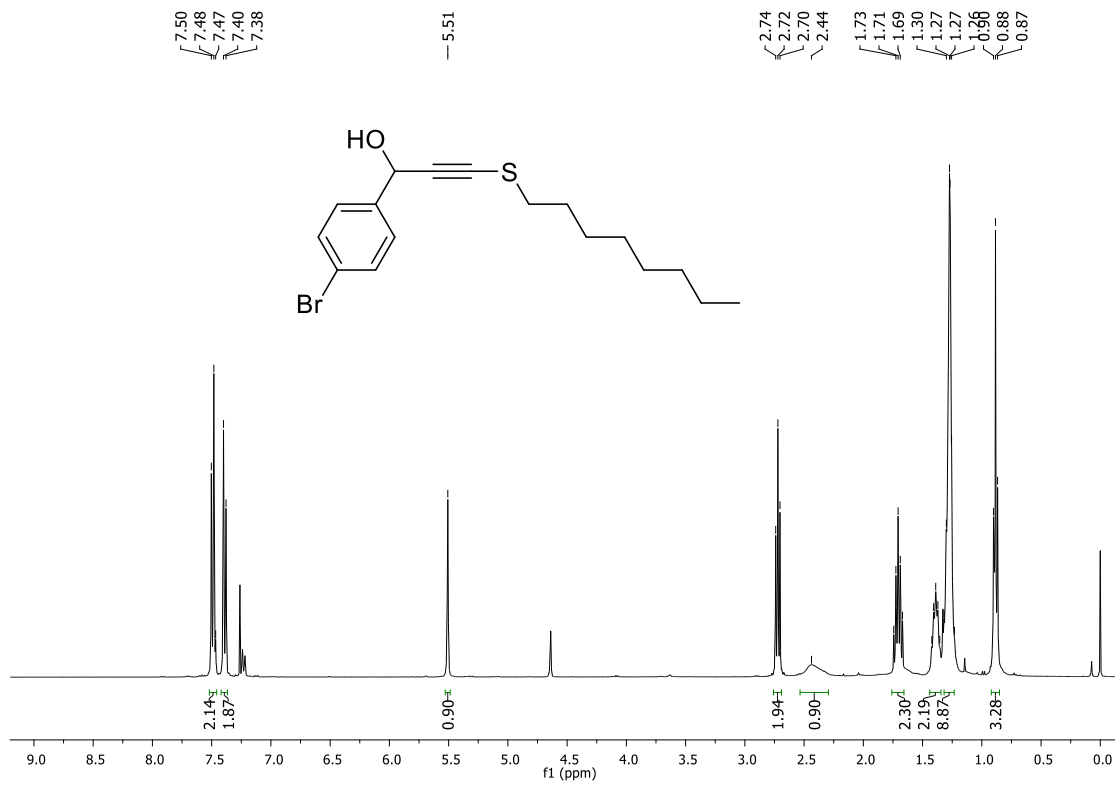
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **352**.



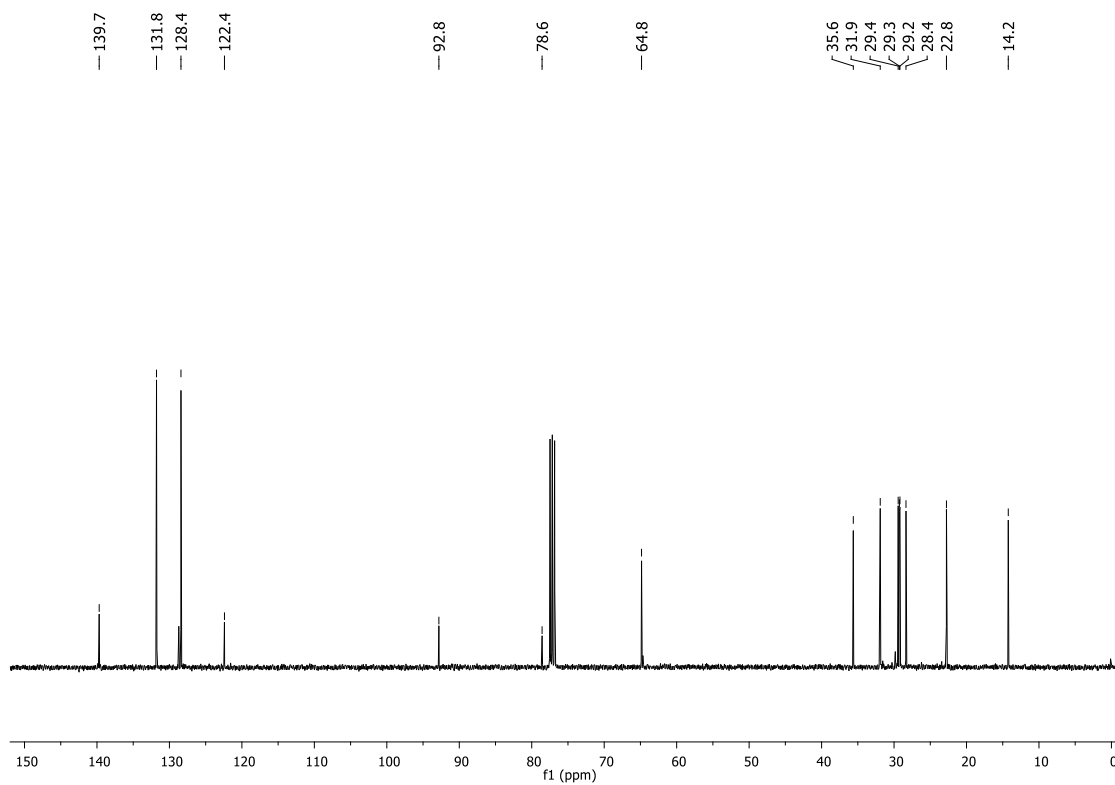
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **353**.



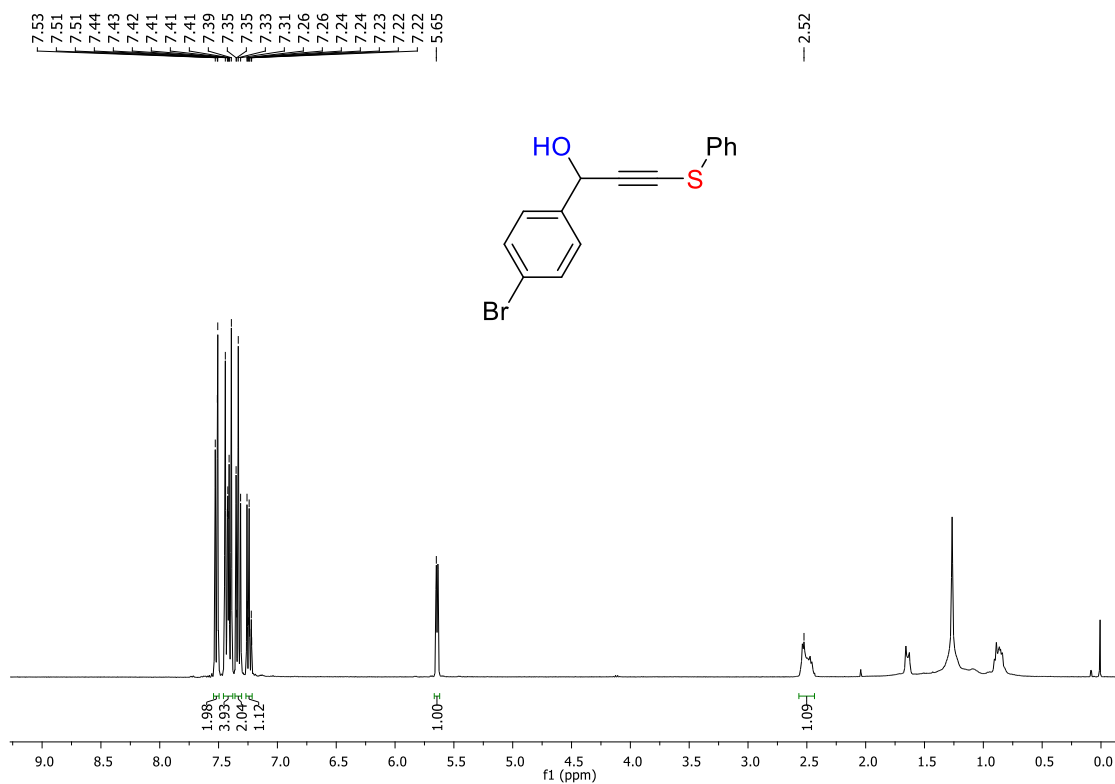
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **353**.



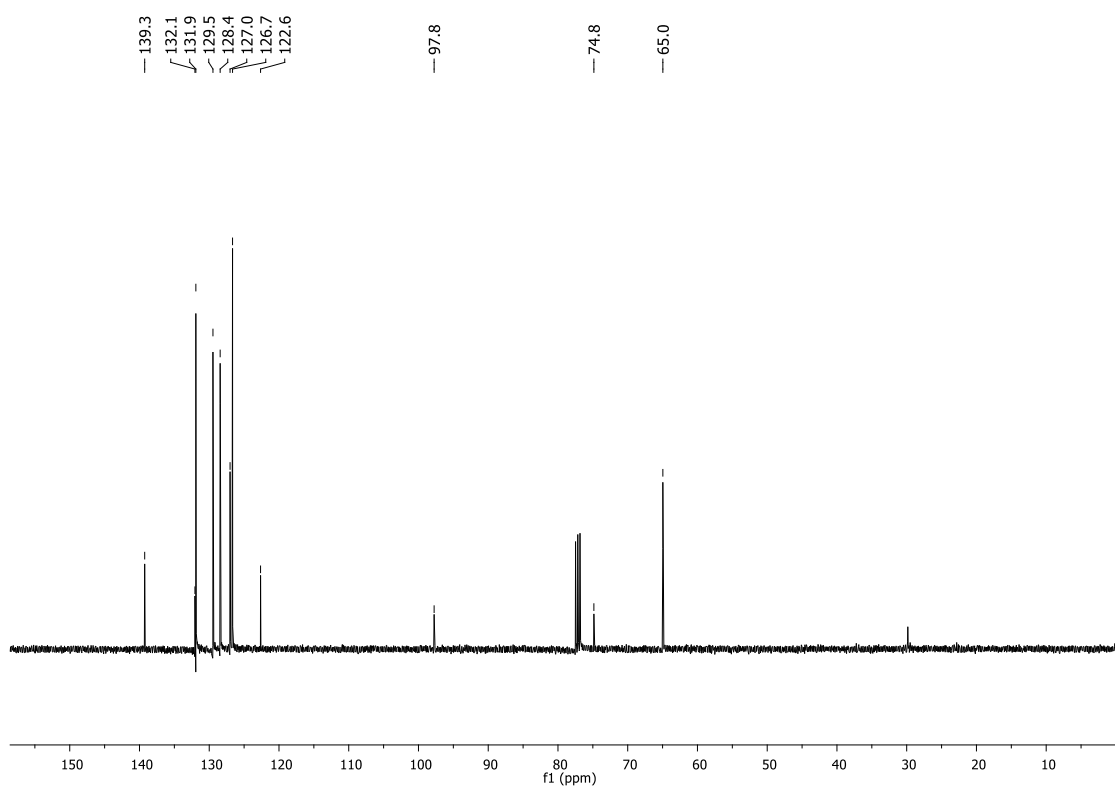
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **354**.



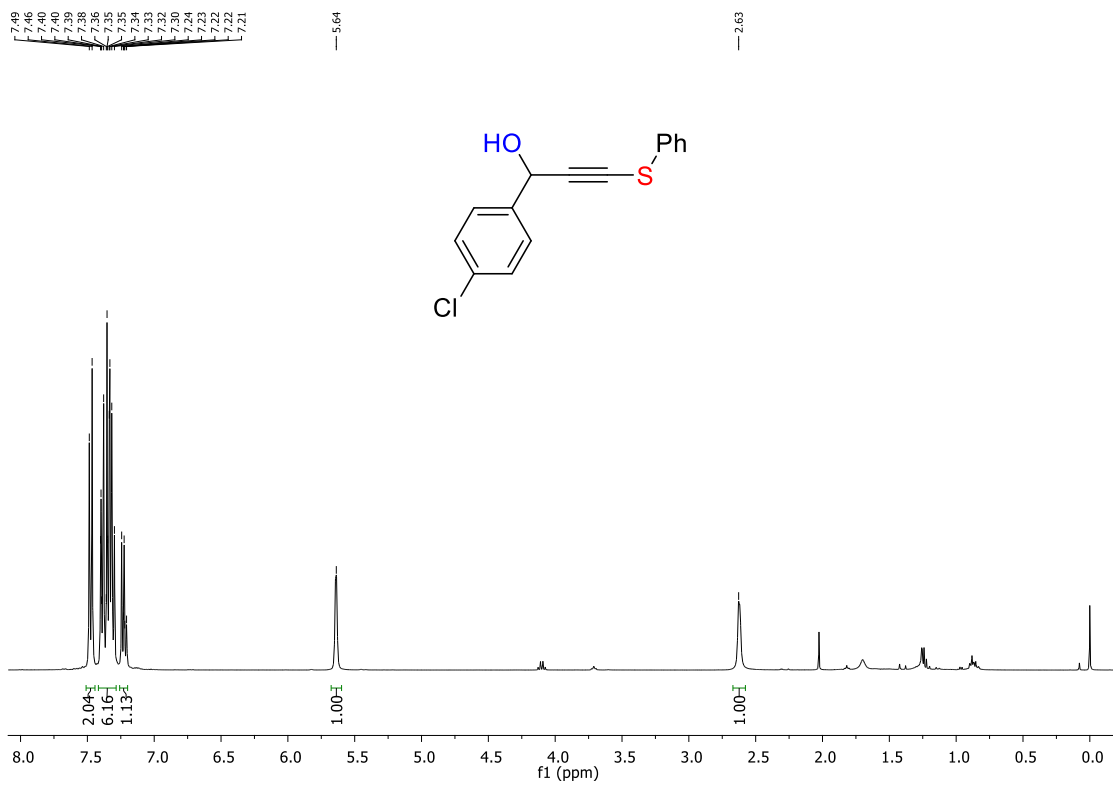
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **354**.



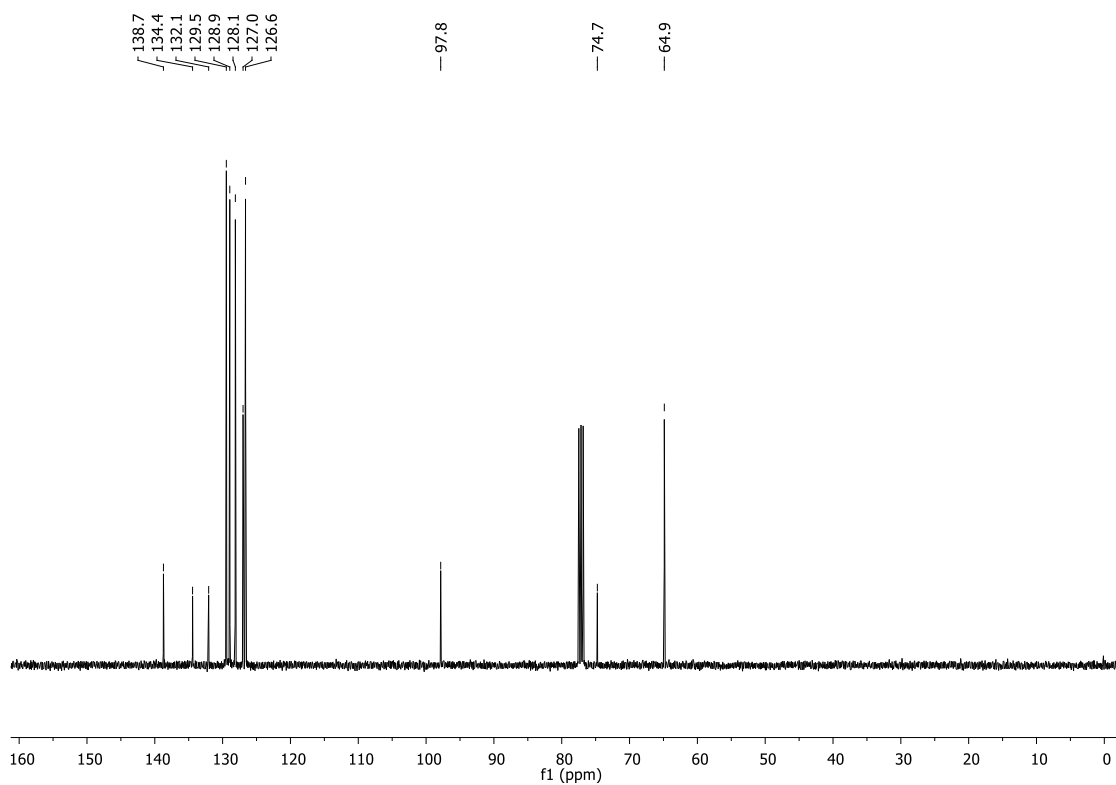
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **355**.



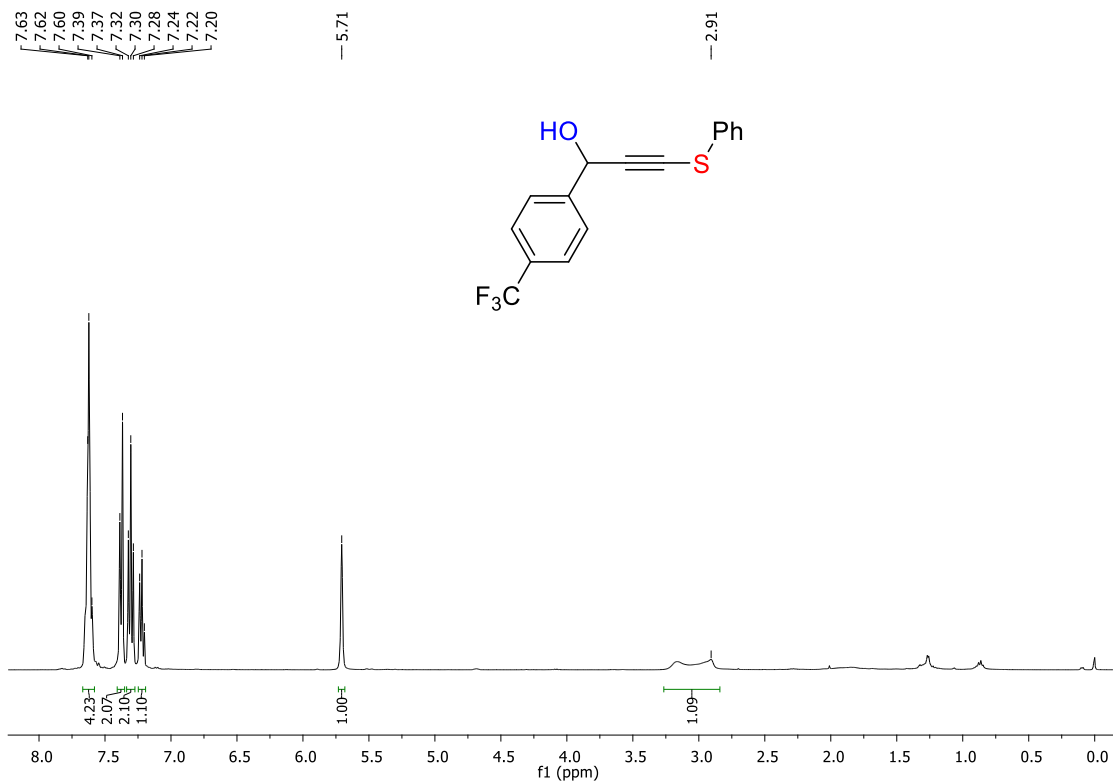
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **355**.



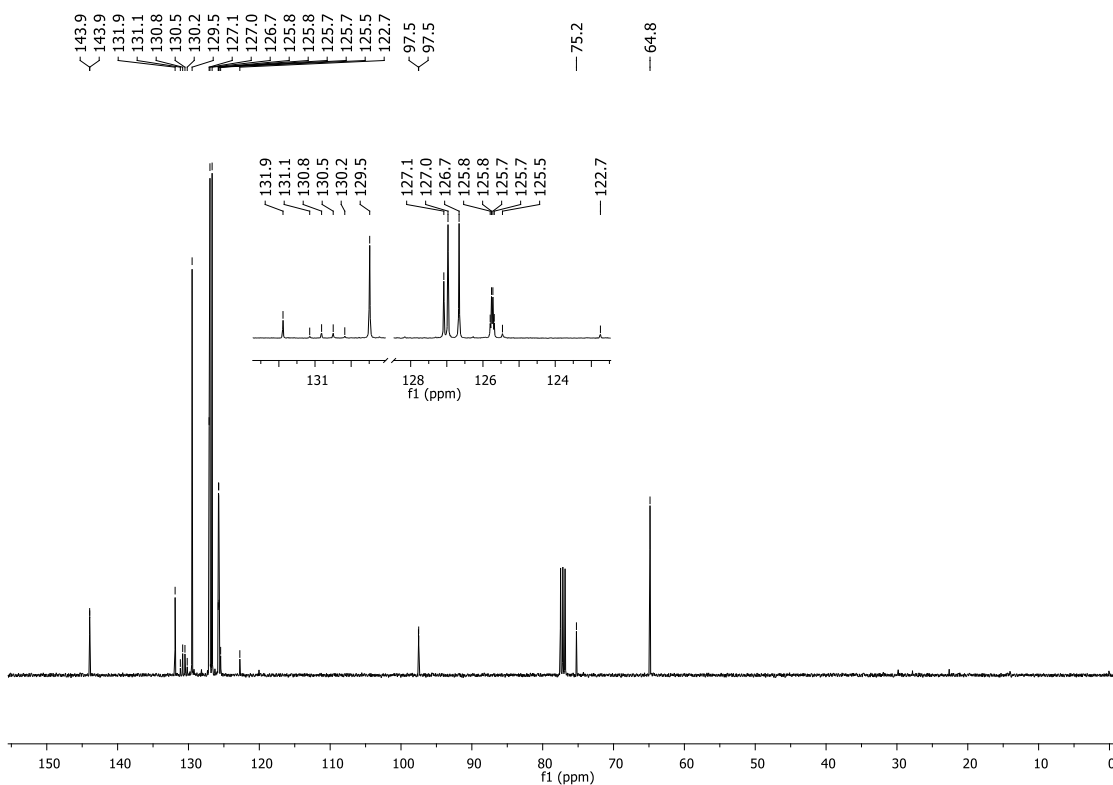
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **356**.



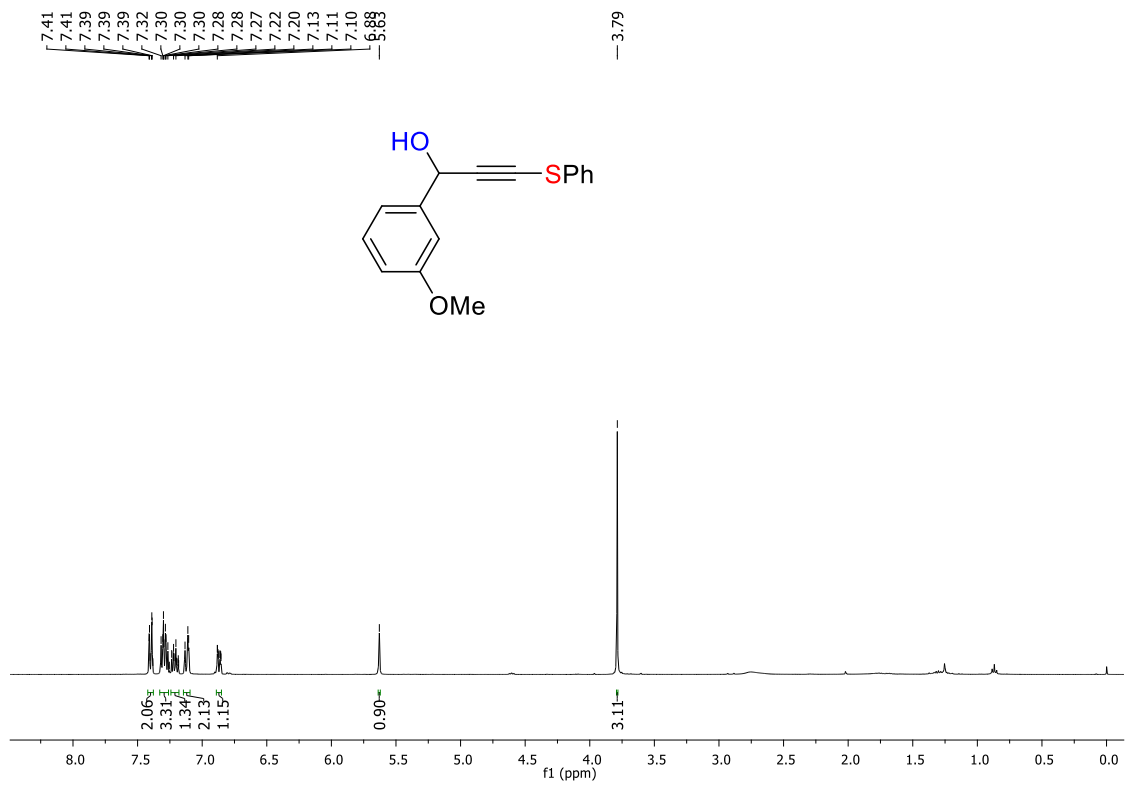
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **356**.



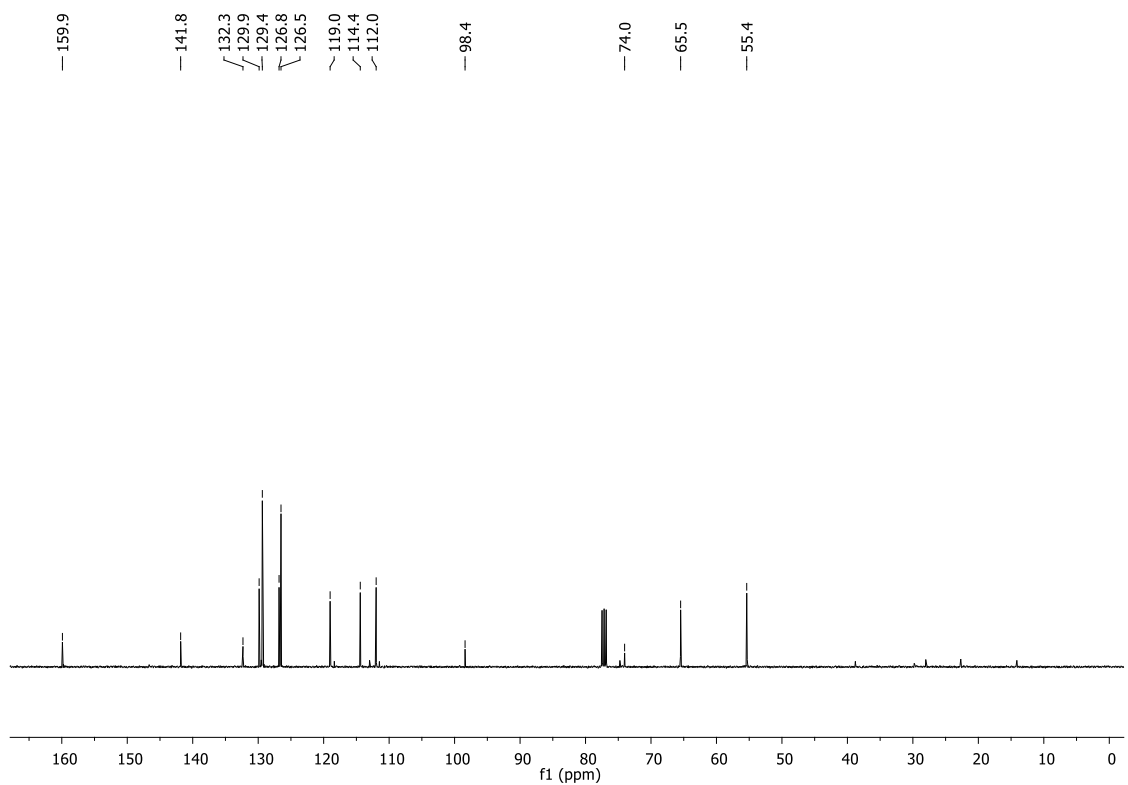
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **357**.



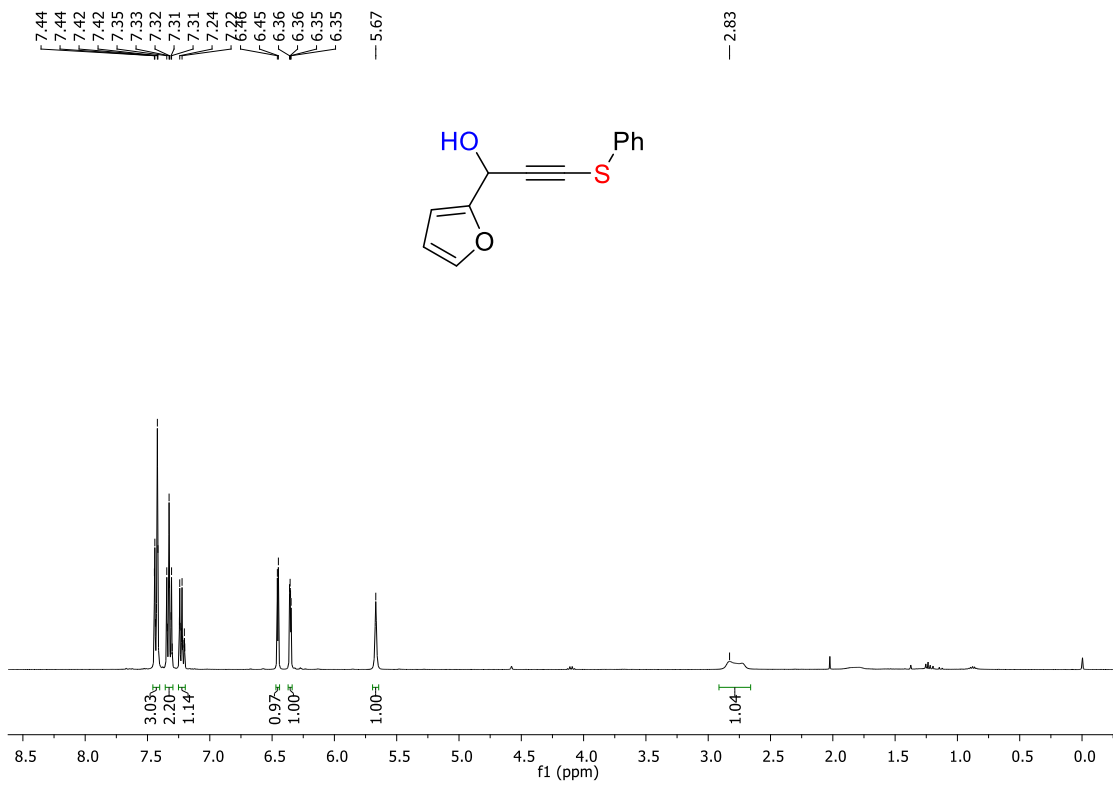
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **357**.



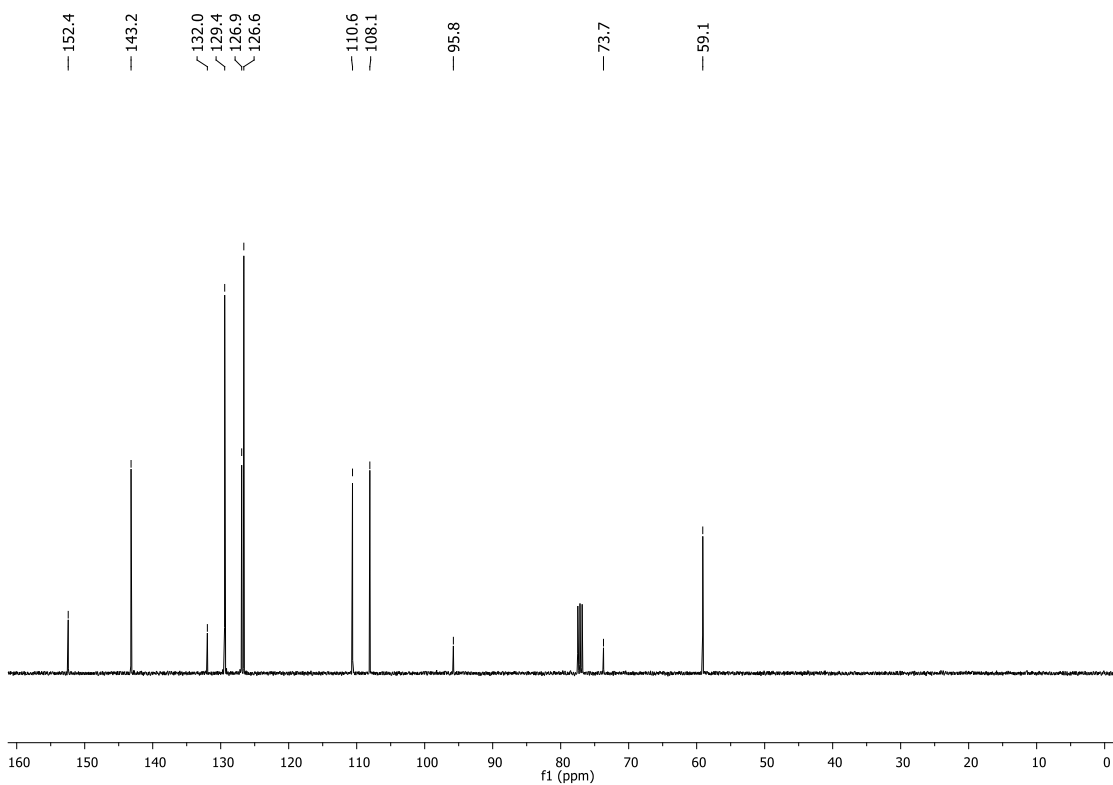
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **358**.



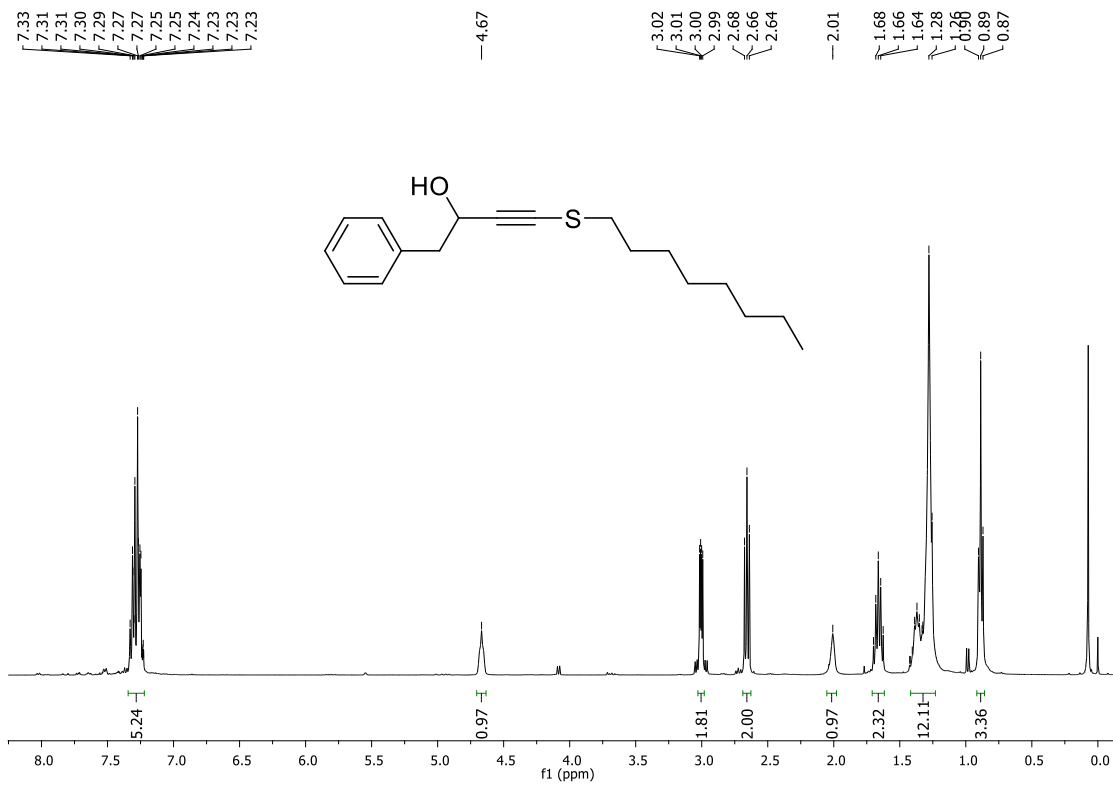
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **358**.



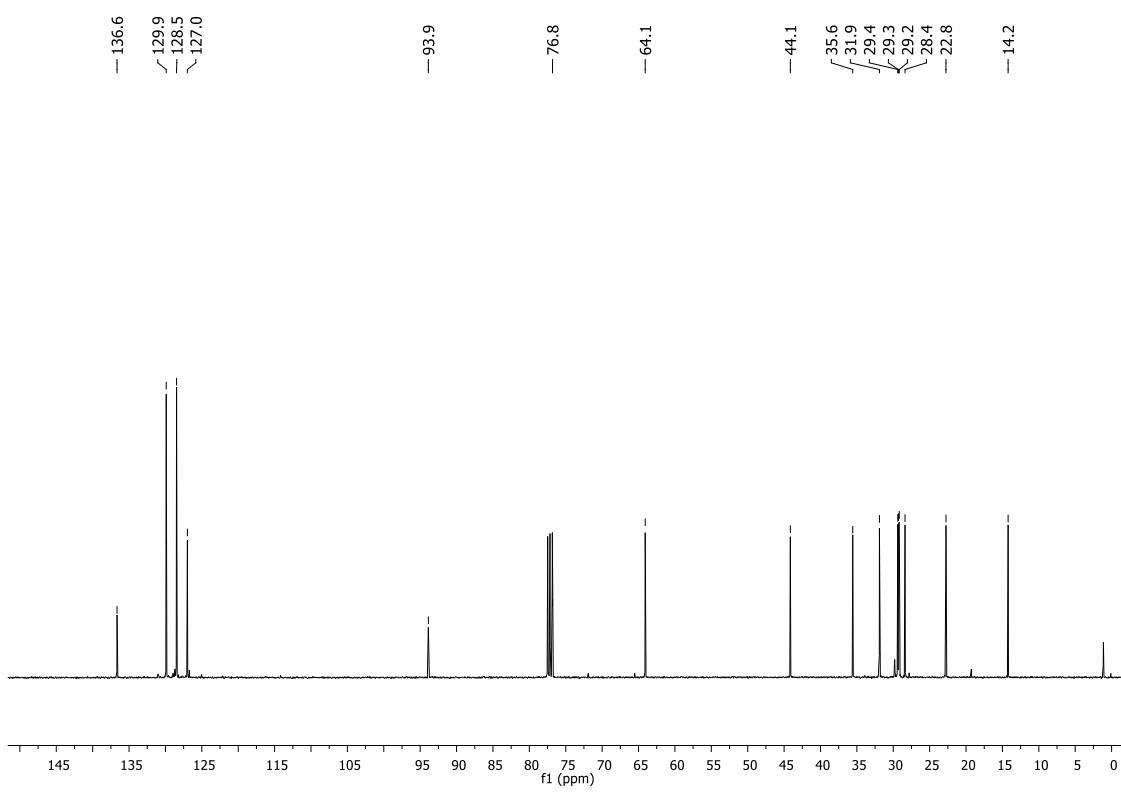
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **360**.



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **360**.

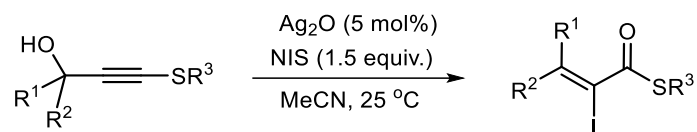


Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **361**.



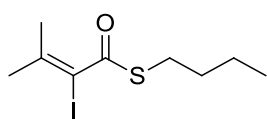
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **361**.

Procedimento experimental para a síntese de tioésteres α,β -insaturados



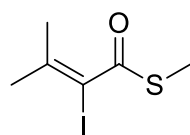
Em um tubo de Schlenk previamente seco por chama e sob ambiente de argônio foram adicionados tioalcino (0,25 mmol), Ag_2O (5 mol %, 0,0029g), *N*-iodo-succinimida (1,5 equiv., 0,375 mmol, 0,0844g), e MeCN seco (1 mL). O tubo contendo a mistura reacional foi protegido utilizando papel alumínio. A reação foi agitada à temperatura ambiente até que o substrato fosse completamente consumido. O progresso da reação foi acompanhado por Cromatografia de Camada delgada (CCD). Após o consumo total do tioalcino, o solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash, utilizando um gradiente de hexano e acetato de etila como eluente (98:2 hexano / acetato de etila).

S-butil 2-iodo-3-metilbut-2-enotioato (363)



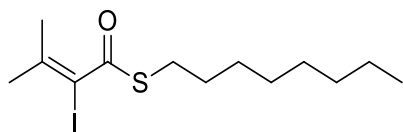
Óleo amarelo. **Rendimento:** 95% (0,071 g). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,07 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 1,61 (quint, $J = 7,3$, 2H); 1,42 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,93 (t, $J = 7,3$, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 193,1; 147,1; 91,4; 31,3; 30,8; 30,4; 22,3; 22,0; 13,6. **IV (puro)** (ν_{max} , cm^{-1}): 2961, 2929, 2865, 1660, 1436, 1240, 1124, 1030, 857, 787. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_9\text{H}_{16}\text{IOS}$) apresenta m/z 298,9967, encontrada: m/z 298,9955.

S-metil 2-iodo-3-metilbut-2-enotioato (364)



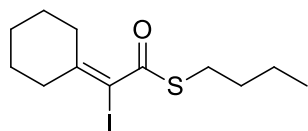
Óleo amarelo. **Rendimento:** 38% (0,0246g). Este produto é volátil e, apesar da conversão completa, o rendimento isolado é reduzido devido à perda de massa durante a remoção do solvente. Rendimento determinado por RMN de ^1H usando mesitileno como padrão interno: 90 %. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2,39 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 2,08 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) : δ 193,4; 148,0; 91,3; 31,1; 22,5; 13,6. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{IOS}$ apresenta m/z 256,9497, encontrada: m/z 256,9492.

S-octil 2-iodo-3-metilbut-2-enotioato (365)



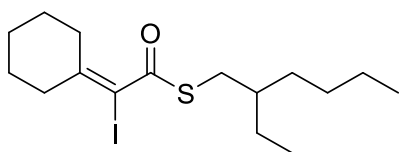
Óleo amarelo. **Rendimento:** 92% (0,0844 g). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 2,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 2,07 (s, 6H); 1,62 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,44 – 1,35 (m, 2H); 1,35 – 1,24 (m, 8H); 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **NMR ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 193,0; 147,1; 91,5; 31,7; 30,8; 30,7; 29,2; 29,1; 29,0; 28,8; 22,6; 22,3; 14,1. **IV (puro)** (ν_{\max} , cm⁻¹): 2961, 2923, 2859, 1667, 1584, 1444, 1252, 1119, 1116, 972, 787, 736. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para [M+H]⁺ C₁₃H₂₄IOS apresenta *m/z* 355,0593, encontrada *m/z*: 355,0591.

S-butil 2-ciclohexilideno-2-iodoetanoato (366)



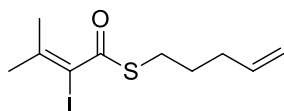
Óleo amarelo. **Rendimento:** 90% (0,0502 g). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 2,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,48 – 2,40 (m, 4H); 1,68 – 1,52 (m, 8H); 1,42 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 193,2; 152,1; 87,7; 40,0; 33,1; 31,3; 29,9; 28,0; 27,4; 25,8; 22,0; 13,6. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para [M+H]⁺ C₁₂H₂₀IOS apresenta *m/z* 339,0280, encontrada *m/z*: 339,0279.

S-(2-etilhexil) 2-ciclohexilideno-2-iodoetanoato (367)



Óleo amarelo. **Rendimento:** 88% (0,093g). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 3,00 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H); 2,51 – 2,38 (m, 4H); 1,68 – 1,61 (m, 2H); 1,60 – 1,52 (m, 5H); 1,44 – 1,23 (m, 9H); 0,92 – 0,88 (m, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 193,2; 151,8; 87,6; 39,8; 39,2; 33,9; 33,0; 32,4; 28,8; 27,9; 27,4; 25,8 (2C); 22,9; 14,0; 10,9. **IV (puro)** (ν_{\max} , cm⁻¹): 2960, 2923, 2852, 1660, 1609, 1450, 1119, 1112, 1054, 978, 768, 723. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para [M+H]⁺ C₁₇H₂₈IOS apresenta *m/z* 395,0906, encontrado *m/z* 395,0913.

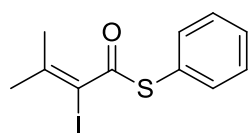
S-pent-4-en-1-il 2-iodo-3-metilbut-2-enotioato (368)



Óleo amarelo. **Rendimento:** 65% (0,051g). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,78 (ddt, *J* = 16,9, 10,1, 6,7 Hz, 1H); 5,03 (dd, *J* = 16,9, 1,7 Hz, 1H); 4,99 (dd, *J* = 10,1, 1,7 Hz, 1H);

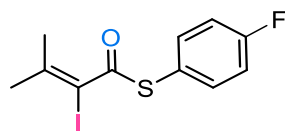
2,93 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H); 2,15 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H); 2,06 (s, 3H); 2,05 (s, 3H); 1,71 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 192,8; 147,3; 137,3; 115,5; 91,4; 32,7; 30,9; 30,0; 28,4; 22,3. **IV (puro)** (ν_{max} , cm^{-1}): 2955, 2916, 2846, 1660, 1603, 1463, 1138, 1080, 800, 723. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{IOS}$ apresenta m/z 309,9888, encontrada m/z : 309,9872.

S-phenil 2-iodo-3-metilbut-2-enotioato (369)



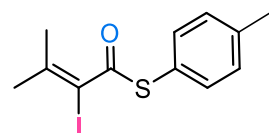
Óleo amarelo. **Rendimento:** 52 % (0,048 g). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 – 7,41 (m, 5H); 2,14 (s, 3H); 2,10 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 190,9; 148,9; 134,6; 129,6; 129,3; 128,6; 90,6; 31,1; 22,8. **IV (puro)** (ν_{max} , cm^{-1}): 3063, 2923, 2846, 1673, 1577, 1444, 1125, 1016, 856, 787, 742, 678. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{IOS}$ apresenta m/z 318,9654, encontrada m/z : 318,9651.

S-(4-fluorofenil)-2-iodo-3-metilbut-2-enotioato (370)



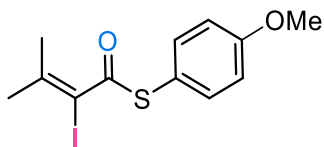
Óleo amarelo. **Rendimento:** 45% (0,038 g). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 190,8 (d, $J = 1,3$ Hz), 163,5 (d, $J = 250,4$ Hz), 149,5, 136,7 (d, $J = 8,6$ Hz), 123,9 (d, $J = 3,5$ Hz), 116,6 (d, $J = 22,1$ Hz), 90,4, 31,3, 22,9. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3) δ -110,74. **IV (puro)** ν_{max} , cm^{-1} : 3063, 2923, 2846, 1673, 1577, 1444, 1125, 1016, 856, 787, 742, 678. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FIOS}$ apresenta m/z 336,9559, encontrado m/z 336,9562.

S-(p-tolil) 2-iodo-3-metilbut-2-enotioato (371)



Óleo amarelo. **Rendimento:** 65% (0,054 g). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 191,3, 148,7, 139,9, 134,5, 130,1, 124,9, 90,6, 31,0, 22,7, 21,3. IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3063, 2923, 2846, 1673, 1577, 1444, 1125, 1016, 856, 787, 742, 678. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : massa exata calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{IOS}_{33}$ apresenta m/z 2.9810, encontrado m/z 332.9812.

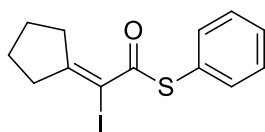
S-(4-metoxifenil)-2-iodo-3-metilbut-2-enotioato (372)



Óleo amarelo. **Rendimento:** 55% (0,048 g) **RMN ¹H** (400

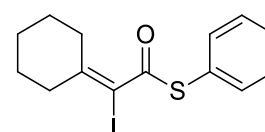
MHz, CDCl₃) δ 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 191,9; 160,8; 148,6; 136,2; 132,7; 114,9; 90,6; 55,3; 31,1; 22,7.

S-fenil 2-ciclopentilidene-2-iodoetanotioato (374)



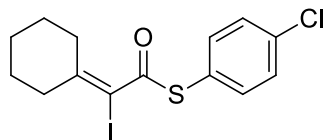
Óleo amarelo. **Rendimento:** 90% (0,102 g). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 – 7,41 (m, 5H); 2,82 – 2,76 (m, 2H); 2,54 – 2,48 (m, 2H); 1,89 (quint, *J* = 6,9 Hz, 2H); 1,72 (quint, *J* = 7,0 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 188,2; 170,2; 134,6; 130,6; 129,4; 129,1; 88,3; 45,1; 37,3; 28,5; 24,8. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para [M+H]⁺ C₁₃H₁₄IOS apresenta *m/z* 344,9810, encontrada *m/z*: 344,9803.

S-fenil 2-ciclohexilideno-2-iodoetanotioato (375)



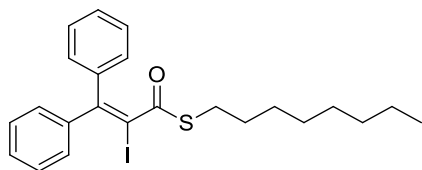
Óleo amarelo. **Rendimento:** 84% (0,075 g). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 – 7,40 (m, 5H); 2,56 – 2,53 (m, 2H); 2,46 – 2,43 (m, 2H); 1,66 – 1,63 (m, 2H); 1,60 – 1,57 (m, 4H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 190,9; 153,3; 134,4; 129,6; 129,2; 127,9; 86,7; 39,9; 33,3; 28,0; 27,4; 25,7. **IV (puro)** (*v*_{max}, cm⁻¹): 3063, 2929, 2852, 1667, 1615, 1437, 1227, 1112, 1049, 978, 742, 692. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para [M+H]⁺ C₁₄H₁₆IOS apresenta *m/z* 358,9967, encontrada *m/z*: 358,9964.

S-(4-clorofenil) 2-ciclohexilideno-2-iodoetanotioato (376)



Óleo amarelo. **Rendimento:** 94% (0,0675 g). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 – 7,37 (m, 4H); 2,55 – 2,52 (m, 2H); 2,47 – 2,43 (m, 2H); 1,68 – 1,63 (m, 2H); 1,60 – 1,57 (m, 4H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 190,7; 154,3; 136,0; 129,8; 129,6; 126,8; 86,8; 40,4; 33,8; 28,3; 27,8; 26,0. **IV (puro)** (*v*_{max}, cm⁻¹): 3056, 2929, 2916, 2857, 1756, 1660, 1571, 1469, 1387, 1214, 1049, 819, 767. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para [M+H]⁺ C₁₄H₁₅ClIOS apresenta *m/z* 392,9571, encontrada *m/z*: found 392,9564.

S-octil 2-iodo-3,3-difenilprop-2-enotioato (377)

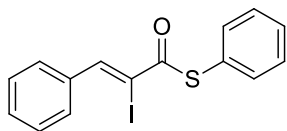


Óleo amarelo. **Rendimento:** 90% (0,108 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 – 7,34 (m, 3H); 7,29 – 7,22 (m, 5H); 7,20 – 7,17 (m, 2H); 2,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,39 (quint, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,32 – 1,14 (m, 10H), 0,88 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 193,9; 153,6; 143,5; 139,4; 129,5; 129,0; 128,6; 128,5; 128,2; 128,0; 94,7; 31,7; 30,2; 29,0 (2C); 28,8; 28,5; 22,6; 14,1. **IV (puro)** (ν_{\max} , cm⁻¹): 3063, 2954, 2916, 2846, 1736, 1654, 1577, 1437, 1233, 1169, 1080, 927, 749, 697. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para [M+H]⁺ C₂₃H₂₈IOS apresenta *m/z* 479,0906, encontrada *m/z*: 479,0914.

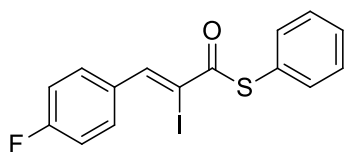
(Z)-S-fenil 2-iodo-3-fenilprop-2-enotioato (378)



Sólido amarelo. **Rendimento:** 93 % (0,0857 g). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 6,7, 2,9 Hz, 2H); 7,49 (dd, *J* = 6,8, 3,1 Hz, 2H); 7,47 – 7,43 (m, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 187,5; 146,0; 144,7; 134,9; 134,8; 134,3; 130,4; 129,7; 129,2; 128,3; 99,0. **IV (puro)** (ν_{\max} , cm⁻¹): 3056, 2955, 2913, 2841, 1648, 1584, 1437, 1271, 1175, 1067, 1016, 831, 742, 685. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para [M+H]⁺ C₁₅H₁₁IOS apresenta *m/z* 366,9654, encontrada *m/z*: 366,9663.

(Z)-S-fenil 3-(4-fluorofenil)-2-iodoprop-2-enotioato (379)

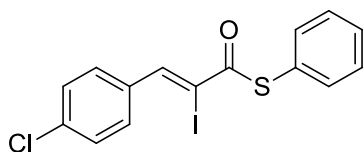


Sólido amarelo. **Rendimento:** 60 % yield (0,065 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1H); 7,89 – 7,81 (m, 2H); 7,53 – 7,42 (m, 5H); 7,20 – 7,11 (m, 2H). **RMN**

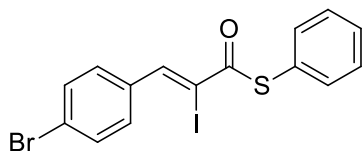
¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 187,6; 163,7 (d, *J* = 250,0 Hz); 144,8; 134,9; 132,1 (d, *J* = 8,6 Hz); 131,0 (d, *J* = 3,4 Hz); 129,8; 129,3; 128,2; 115,6 (d, *J* = 20,0 Hz), 98,8 (d, *J* = 1,7 Hz). **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃): -111,81. **IV (puro)** (ν_{\max} , cm⁻¹): 3056, 2980, 2929, 2852, 1667, 1596, 1500, 1233, 1157, 1068, 870, 831, 780, 736. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para [M+H]⁺ C₁₅H₁₀FIOS apresenta *m/z* 384,9559, encontrada *m/z*: 384,9563.

(Z)-S-fenil 3-(4-clorofenil)-2-iodoprop-2-enotioato (380)



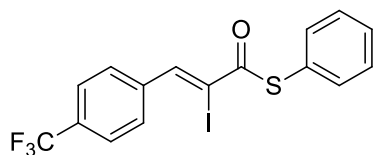
Sólido amarelo. **Rendimento:** 56% (0,0565 g). **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (s, 1H); 7,80 – 7,73 (m, 2H); 7,50 – 7,40 (m, 7H). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 187,6; 144,6; 136,4; 134,8; 133,4; 131,0; 129,9; 129,4; 128,7; 128,1; 99,8. **IV (puro)** (ν_{max} , cm^{-1}): 3056, 2980, 2910, 2852, 1667, 1577, 1476, 1271, 1068, 1004, 883, 812, 742, 678. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClIOS}$ apresenta m/z 400,9264, encontrada m/z : 400,9266.

(Z)-S-fenil 3-(4-bromofenil)-2-iodoprop-2-enotioato (381)



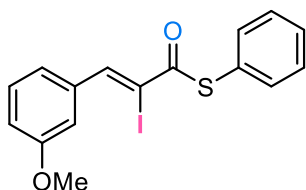
Sólido amarelo. **Rendimento:** 80 % (0,089g). **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H); 7,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,51 – 7,42 (m, 5H). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 187,6; 144,7; 134,8; 133,8; 131,7; 131,2; 129,9; 129,3; 128,1; 124,8; 99,9. **IV (puro)** (ν_{max} , cm^{-1}): 3050, 2923, 2840, 1667, 1571, 1469, 1398, 1265, 1061, 1010, 876, 845, 812, 742, 678. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrIOS}$ apresenta m/z 444,8759, encontrada m/z : 444,8742.

(Z)-S-fenil 2-iodo-3-(4-(trifluorometil) fenil) prop-2-enotioato (382)



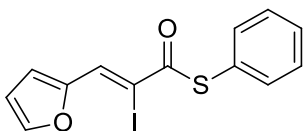
Sólido branco. **Rendimento:** 60 % (0,065 g). **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (s, 1H); 7,85 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,52 – 7,44 (m, 5H). **NMR** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 187,7; 144,2; 138,8 (q, $J = 1,2$ Hz); 134,8; 131,7 (q, $J = 32,7$ Hz); 130,0; 129,7; 129,4; 127,9; 125,4 (q, $J = 3,8$ Hz); 123,8 (q, $J = 275,0$ Hz); 101,9. ^{19}F **NMR** (376 MHz, CDCl_3): - 62,87. **IV (puro)** (ν_{max} , cm^{-1}): 3075, 2916, 2845, 1667, 1596, 1475, 1322, 1175, 1119, 1068, 883, 831, 742. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{IOS}$ apresenta m/z 434,9527, encontrada m/z : 434,9519.

(Z) - S-fenil (Z)-2-iodo-3-(3-metoxifenil)prop-2-enotioato (383)



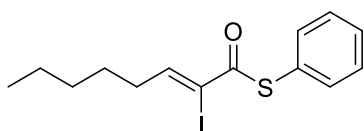
Sólido marrom, ponto de fusão: 71 °C. Rendimento: 39% (0,037g). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 7H), 7,37 - 7,32 (m, 2H), 3,86 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 187,7, 159,3, 145,9, 136,2, 134,9, 129,8, 129,5, 129,3, 122,6, 116,5, 114,3, 99,2, 55,4. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para [M+H]⁺ C₁₆H₁₃IO₂S apresenta *m/z* 396,9759, encontrado *m/z* 396,9766.

(Z)-S-fenil 3-(furan-2-il)-2-iodoprop-2-enotioato (384)



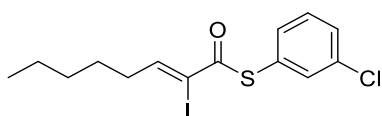
Sólido amarelo. **Rendimento:** 35% (0,036 g). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H); 7,68 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H); 7,64 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H); 7,50 – 7,41 (m, 5H); 6,62 (dd, *J* = 3,6, 1,6 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 186,9; 150,5; 145,8; 134,9; 133,7; 129,7; 129,3; 128,5; 117,6; 112,4; 92,9. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para [M+Na]⁺ C₁₃H₉IO₂S apresenta *m/z* 356,9446, encontrada *m/z*: 354,9446.

(Z)-S-fenil 2-iodooct-2-enotioato (385)



Óleo amarelo. **Rendimento:** 80 % (0,0763 g). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 – 7,40 (m, 5H); 7,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H); 2,41 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,57 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,39 – 1,35 (m, 4H); 0,93 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 186,1; 151,9; 134,9; 129,7; 129,2; 128,1; 103,7; 37,2; 31,4; 27,2; 22,4; 13,9. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para [M+H]⁺ C₁₄H₁₈IOS apresenta *m/z* 361,0123, encontrada *m/z*: 361,0142.

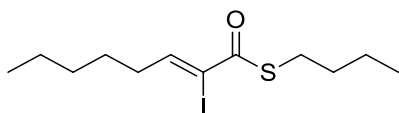
(Z)-S-(3-clorofenil) 2-iodooct-2-enotioato (386)



Óleo amarelo. **Rendimento:** 55% (0,053 g). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 – 7,46 (m, 1H); 7,45 – 7,27 (m, 4H); 2,44 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,62 – 1,55 (m, 2H), 1,44 – 1,35 (m, 4H), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 185,3; 152,4; 134,7; 134,6; 133,0; 130,2; 129,9; 129,8; 103,1; 37,2; 31,4; 27,2; 22,4; 13,9.

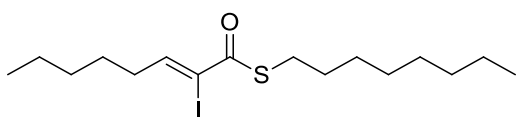
HRMS (ESI-TOF): massa exata calculada para $[M+Na]^+$ $C_{14}H_{17}ClIOS$ apresenta m/z 394,9733, encontrada m/z : 394,9719.

(Z)-S-butil 2-iodooct-2-enetioato (387)



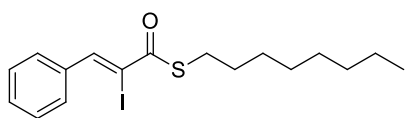
Óleo amarelo. **Rendimento:** 66% (0,051g). **RMN** 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H); 2,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,36 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,65 – 1,49 (m, 4H); 1,47 – 1,30 (m, 6H); 0,96 – 0,91 (m, 6H). **RMN** ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 188,2; 150,6; 104,9; 37,1; 31,4; 31,3; 30,6; 27,2; 22,4; 22,0; 13,9; 13,6. **IV (puro)** (ν_{max} , cm^{-1}): 2955, 2929, 2852, 1660, 1610, 1456, 1265, 1080, 806, 723, 647. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para $[M+Na]^+$ $C_{12}H_{21}IOS$ apresenta m/z 341,0436, encontrada m/z : 341,0431.

(Z)-S-octil 2-iodooct-2-enethioate (388)



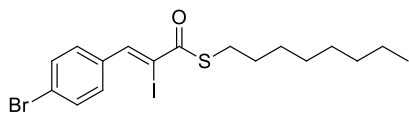
Óleo amarelo. **Rendimento:** 66% (0,065 g). **RMN** 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,09 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H); 2,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,29 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,54 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,46 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,30 – 1,26 (m, 4H); 1,24 – 1,16 (m, 10H); 0,85 – 0,80 (m, 6H). **RMN** ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 188,2; 150,6; 104,9; 37,1; 31,8; 31,4; 31,0; 29,2; 29,1 (2C); 28,9; 27,2; 22,6; 22,4; 14,1; 13,9. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para $[M+H]^+$ $C_{16}H_{30}IOS$ apresenta m/z 397,1062, encontrada m/z : 397,1043.

(Z)-S-octyl 2-iodo-3-phenylprop-2-enethioate (389)



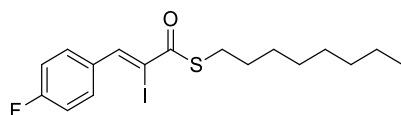
Óleo amarelo. **Rendimento:** 88% (0,0882 g) mistura de isômeros, $E:Z$ (36:62). **RMN** 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H); 7,79 – 7,74 (m, 2H); 7,45 – 7,40 (m, 3H); 7,36 (s, 0,6H); 7,32 – 7,24 (m, 3H); 3,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 1,2H); 1,65 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,55 (quint, $J = 7,3$ Hz, 1,2H); 1,45 – 1,37 (m, 2H); 1,43 – 1,20 (m, 14H); 0,90 – 0,86 (m, 4,8H). **RMN** ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 193,5; 189,6; 145,1; 144,1; 135,8; 135,2; 130,1; 129,6; 128,9; 128,4; 128,3; 128,2; 100,5; 91,5; 31,8; 31,7; 31,5; 31,4; 30,1; 29,9; 29,2; 29,11; 29,06; 28,9; 28,8; 28,6; 22,6 (2C); 14,1 (2C). **IV (puro)** (ν_{max} , cm^{-1}): 3063, 2954, 2916, 2846, 1648, 1589, 1444, 1258, 1067, 1016, 774, 692. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para $[M+H]^+$ $C_{17}H_{23}IOS$ apresenta m/z 403,0593, encontrada m/z : 403,0599.

(Z)-S-octil 3-(4-bromofenil)-2-iodoprop-2-enetioato (390)



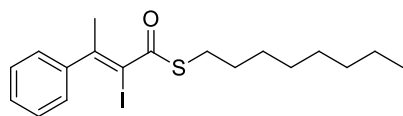
Óleo amarelo. **Rendimento:** 81% (0,0847 g) mistura de isômeros, *E:Z* (46:54). Isômero majoritário: **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,03 (s, 1H); 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 2,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,57 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,36-1,29 (m, 2H); 1,27-1,16 (m, 8H); 0,81 (t, *J* = 6,7 Hz, 4H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 189,5; 143,7; 134,0; 131,6; 131,1; 124,5; 101,3; 31,7; 31,6; 29,1 (2C); 29,0; 28,9; 22,6; 14,1. **IV (puro)** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2954, 2916, 2840, 1654, 1577, 1482, 1398, 1265, 1074, 1004, 889, 806, 768. **HRMS (ESI-TOF):** massa exata calculada para [M+H]⁺ C₁₇H₂₂BrIOS apresenta *m/z* 480,9698, encontrada *m/z*: 480,9660.

(Z)-S-octil 3-(4-fluorofenil)-2-iodoprop-2-enetioato (391)



Óleo amarelo. **Rendimento:** 74% (0,078 g) Mistura de isômeros, *E:Z* (36:62). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,15 (s, 1H); 7,85 – 7,75 (m, 2H); 7,31 (s, 0,6H); 7,28 – 7,22 (m, 1,2H); 7,17 – 7,09 (m, 2H); 7,03 – 6,96 (m, 1,2H); 3,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 1,2H); 1,65 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,56 (quint, *J* = 7,3 Hz, 1,2H); 1,41 (quint, *J* = 7,0 Hz, 2H); 1,36 – 1,22 (m, 14H); 0,91 – 0,85 (m, 4,8H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 193,3; 189,5; 163,5 (d, *J* = 250,0 Hz); 163,4 (d, *J* = 250,0 Hz); 143,8; 142,9; 132,0 (d, *J* = 3,0 Hz); 131,9 (d, *J* = 8,5 Hz); 131,1 (d, *J* = 3,4 Hz); 130,3 (d, *J* = 8,0 Hz); 115,5 (d, *J* = 20,0 Hz); 115,4 (d, *J* = 200 Hz); 100,33; 100,31; 91,4; 91,3; 31,8; 31,7; 31,5; 30,0; 29,14; 29,11; 29,07; 29,0; 28,9; 28,8; 22,6; 22,5; 14,07; 14,05. **RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃):** -108,87. **IV (puro)** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2954, 2923, 2846, 1730, 1660, 1596, 1507, 1456, 1227, 1157, 1080, 882, 826, 780, 742. **HRMS (ESI-TOF):** massa exata calculada para [M+H]⁺ C₁₇H₂₂FIOS apresenta *m/z* 421,0498, encontrada *m/z*: 421,0484.

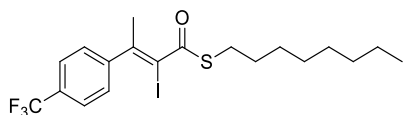
(Z)-S-octil 2-iodo-3-fenilbut-2-enetioato (393)



Óleo amarelo. **Rendimento:** 94% (0,0978 g) mistura de isômeros, *E:Z* (50:50). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 – 7,37 (m, 2H); 7,36 – 7,26 (m, 4H);

7,24 – 7,17 (m, 4H); 3,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,70 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,41 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 1,66 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,40 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,37 – 1,10 (m, 20H); 0,91 – 0,84 (m, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 193,45; 193,41; 150,1; 149,3; 145,1; 139,8; 128,4; 128,3; 128,1; 127,9; 127,7; 126,9; 94,9; 92,1; 31,7 (2C); 30,6; 30,4; 30,1; 29,2; 29,1; 29,0 (2C); 28,9; 28,83; 28,81; 28,4; 23,4; 22,6 (2C); 14,1 (2C). **IV (puro)** ν_{\max} , cm⁻¹: 3056, 2923, 2852, 1673, 1590, 1476, 1437, 1106, 1023, 965, 761, 742, 692. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para [M+Na]⁺ C₁₈H₂₆IOS apresenta *m/z* 417,0749, encontrada *m/z* 417,0752.

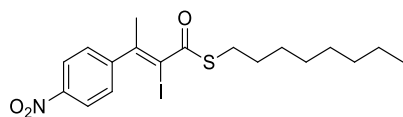
(Z)-S-octil 2-iodo-3-(4-(trifluorometil) fenil) but-2-enetioato (394)



Óleo amarelo. **Rendimento:** 80% (0,057 g) mistura de isômeros, *E:Z* (45:55). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,56 (d, *J* = 8,1

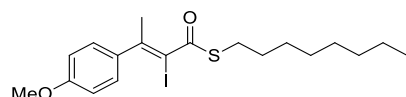
Hz, 2H); 7,35 – 7,30 (m, 4H); 3,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,72 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,41 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 1,67 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,41 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,37 – 1,10 (m, 20H), 0,91 – 0,84 (m, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 193,2; 193,1; 148,6; 148,5; 147,7; 143,4; 130,2 (q, *J* = 30,0 Hz); 130,1 (q, *J* = 30,0 Hz); 128,1; 127,5; 125,6 (q, *J* = 4,0 Hz); 125,2 (q, *J* = 4,0 Hz); 123,9 (q, *J* = 270 Hz); 121,2 (q, *J* = 270 Hz), 96,4; 92,9; 31,8; 31,7; 30,6; 30,3; 30,1; 29,2; 29,1; 29,05; 29,01; 28,9; 28,84; 28,82; 28,4; 23,2; 22,6; 22,5; 14,08; 14,05. **RMN ¹⁹F** (376 MHz, CDCl₃): - 62,69. **IV (puro)** ν_{\max} , cm⁻¹: 2954, 2923, 2859, 1660, 1609, 1405, 1322, 1163, 1125, 1061, 1022, 838, 774, 736, 608. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para [M+H]⁺ C₁₉H₂₄F₃IOS apresenta *m/z* 485,0623, encontrada *m/z* 485,0613.

(Z)-S-octil 2-iodo-3-(4-nitrofenil) but-2-enetioato (395)



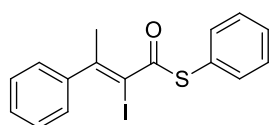
Óleo amarelo. **Rendimento:** 72% (0,053 g). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8,17 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,39 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 2,73 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,42 (s, 3H); 2,00 – 1,82 (m, 2H); 1,48 – 1,09 (m, 10H); 0,87 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 192,9; 147,4; 147,0; 146,5; 128,6; 123,5; 97,6; 31,7; 30,3; 29,0; 28,9; 28,8; 28,5; 23,1; 22,6; 14,1. **IV (puro)** ν_{max} , cm^{-1} : 3094, 2916, 2846, 1654, 1584, 1507, 1469, 1335, 1106, 1009, 857, 755, 704, 614. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{INO}_3\text{S}$ apresenta m/z 462,0600, encontrada m/z : 462,0593.

(Z)-S-octil 2-iodo-3-(4-metoxifenil) but-2-enetioato (396)



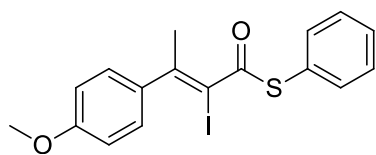
Óleo amarelo. **Rendimento:** 88% (0,094 g). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,20 – 7,14 (m, 2H); 6,95 – 6,90 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 2,33 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,81 (s, 3H); 1,42 (quint, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,30 – 1,10 (m, 10H); 0,87 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 196,7; 160,4; 157,2; 130,1; 129,0; 114,2; 98,5; 55,3; 34,7; 31,7; 29,4; 28,9 (2C); 28,7; 28,5; 22,5; 14,0. **IV (puro)** ν_{max} , cm^{-1} : 2954, 2923, 2846, 1680, 1603, 1500, 1290, 1253, 1176, 1030, 825, 704. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{IO}_2\text{S}$ apresenta m/z 447,0855, encontrada m/z : 447,0871.

(Z)-S-fenil 2-iodo-3-fenilbut-2-enetioato (397)



Sólido amarelo. **Rendimento:** 65% (0,0626 g) mistura de isômeros, $E:Z$ (33:67). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 – 7,51 (m, 2H); 7,49 – 7,44 (m, 3H); 7,42 – 7,25 (m, 7H); 7,20 – 7,15 (m, 2H); 7,12 – 7,09 (m, 1H); 2,45 (s, 1,5H); 2,37 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 191,6; 191,5; 151,3; 151,2; 145,0; 139,7; 134,7; 134,4; 129,8; 129,5; 129,3; 129,1; 128,6; 128,5; 128,3; 128,1; 128,0; 127,9; 127,3; 126,8; 93,6; 91,0; 30,2; 23,7. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{IOS}$ apresenta m/z 380,9805, encontrada m/z : 380,9804.

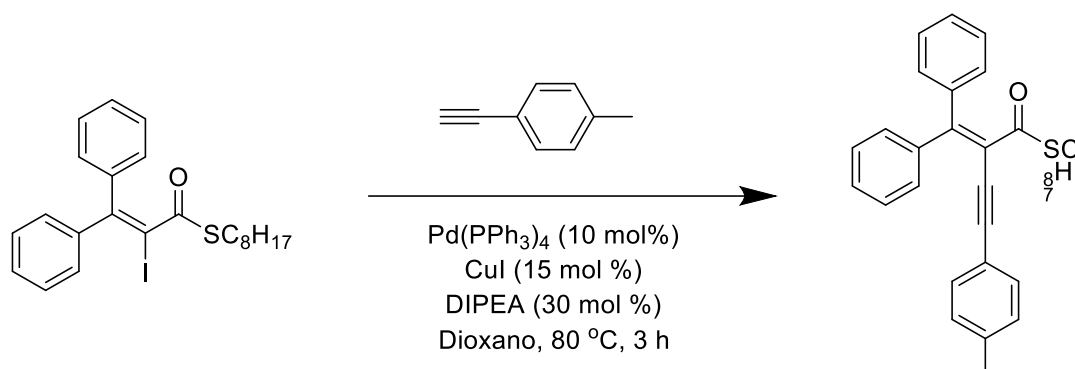
(Z)-S-fenil 2-iodo-3-(4-metoxifenil)but-2-enioato (398)



Sólido amarelo. **Rendimento:** 41% (0,0416 g). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,17 – 7,10 (m, 7H), 6,73 – 6,68 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 2,66 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 197,8; 159,5; 147,7; 133,3; 132,5; 132,3; 130,7; 128,6; 127,9; 113,2; 95,3; 55,1; 29,3. **IV (puro)** ν_{max} , cm^{-1} : 3056, 2929, 2833, 1692, 1596, 1495, 1297, 1253, 1169, 1023, 825, 742, 678. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{IO}_2\text{S}$ apresenta m/z 410,9910, encontrada m/z : 410,9925.

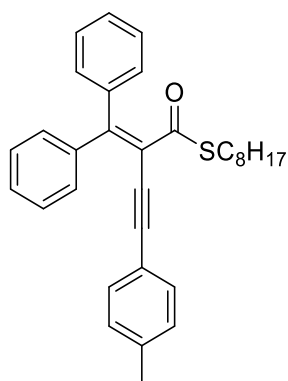
Procedimentos de reações de acoplamento

Reação de acoplamento de Sonogoshira



Procedimento: Em um tubo selado previamente seco por chama e sob ambiente de argônio foram adicionados o *p*-tolilacetileno (0,0465 g, 0,4 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0084 g, 0,012 mmol), CuI (0,0033 g, 0,017 mmol), DIPEA (0,0517 g, 0,4 mmol), tioéster (0,050 g, 0,1 mmol) e 1 ml de dioxano seco. O tubo selado foi imerso em um banho de óleo a 80 °C e agitado vigorosamente por 3h. Após esse período, a reação foi interrompida com 5 mL de água e a fase orgânica foi extraída com 3x10 mL de EtOAc. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash, utilizando um gradiente de hexano e acetato de etila como eluente (98:2 hexano/acetato de etila).

Tioato de S-octil 2-(difenilmetileno)-4-(p-tolil)but-3-ino-2-ol (403)

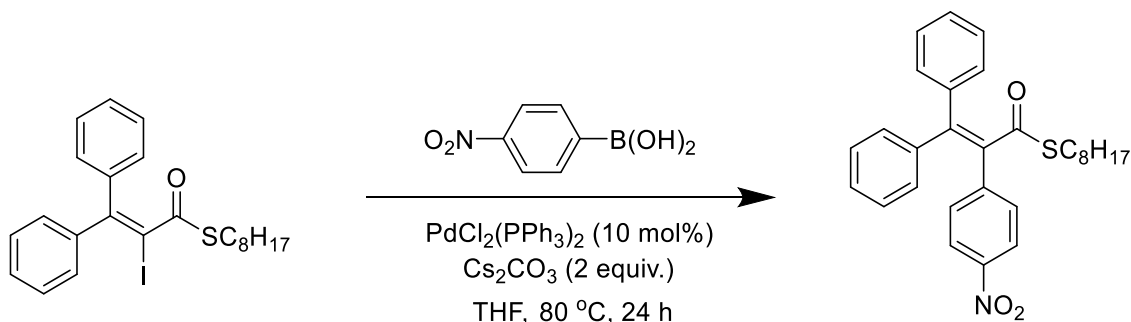


Sólido amarelo, ponto de fusão: 95 °C. **Rendimento:** 83% (0,0367 g).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 – 7,47 (m, 2H), 7,38 – 7,18 (m, 10H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,52 - 1,47 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 10H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 192,2; 153,6; 140,4; 140,3; 138,8; 131,2; 130,5; 129,8; 129,0 (2C); 128,5; 128,3; 127,9; 127,7; 121,0; 119,8; 96,2;

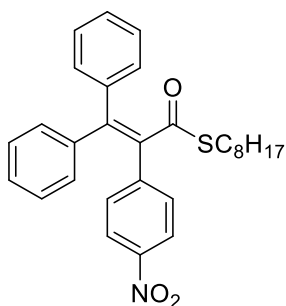
86,9; 31,8; 29,7; 29,1 (2C); 28,8; 22,6; 21,5; 14,1. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para [M+Na]⁺ C₃₂H₃₅OS apresenta *m/z* 467,2409, encontrado *m/z* 467,2383.

Reação de acoplamento de Suzuki



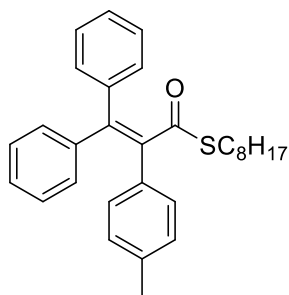
Procedimento: Em um tubo selado previamente seco por chama e sob ambiente de argônio foram adicionados o ácido *p*-nitrofenil borônico (0,071 g, 0,42 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,0182 g, 0,026 mmol), Cs₂CO₃ (0,0847 g, 0,26 mmol), tioéster (0,0622 g, 0,13 mmol) e THF seco (2 mL). O tubo selado foi imerso em um banho de óleo a 80 °C e agitado por 24h. Após esse período, a reação foi interrompida com 5 mL de água e a fase orgânica foi extraída com 3x10 mL de EtOAc. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash, utilizando um grandiente de hexano e acetato de etila como eluente (96:4 hexano/acetato de etila).

S-octil 2-(4-nitrofenil)-3,3-difenilprop-2-enetioato (404)

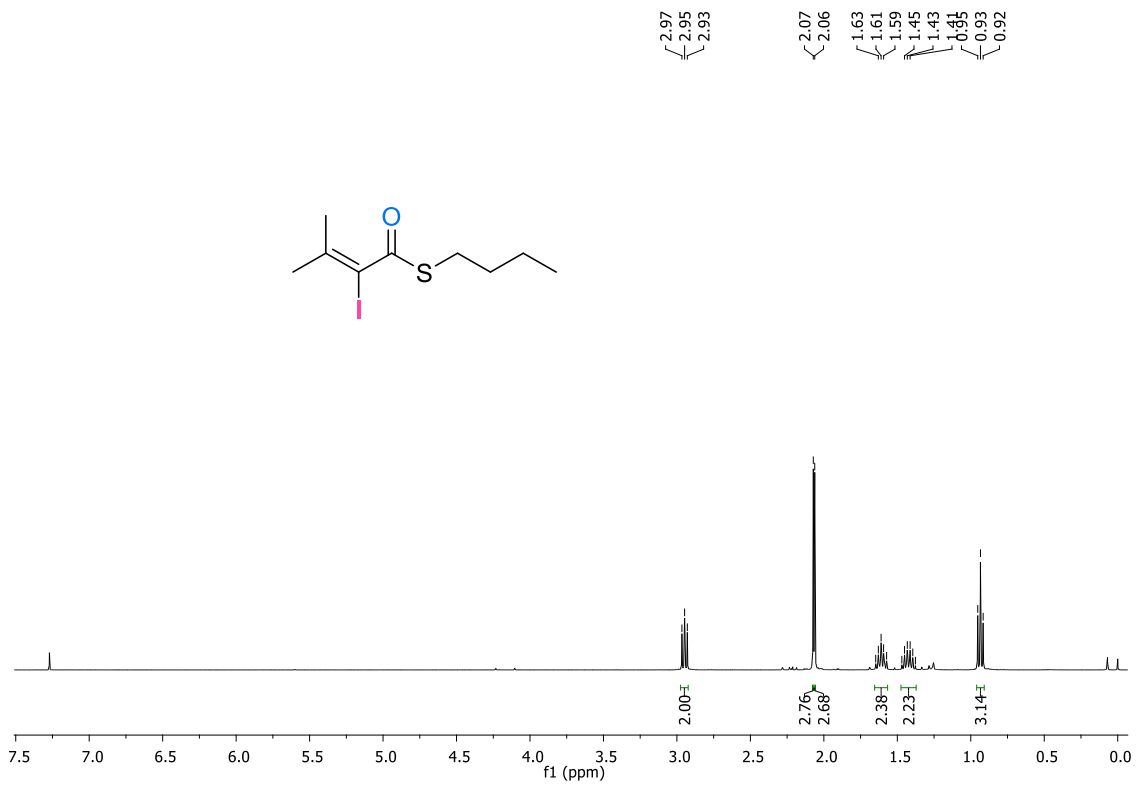


Sólido amarelo. **Rendimento:** 74 % (0,039 g). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 – 8,01 (m, 2H); 7,36 – 7,27 (m, 7H); 7,24 – 7,12 (m, 3H); 7,01 – 6,95 (m, 2H); 2,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,46 – 1,37 (m, 2H); 1,30 – 1,25 (m, 10H); 0,89 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 196,3; 147,9; 146,7; 144,9; 140,1; 139,8; 138,0; 131,1; 130,9; 130,0; 128,9; 128,5; 128,2 (2C); 123,5; 31,8; 29,8; 29,1; 29,0 (2C); 28,6; 22,6; 14,1. **HRMS** (ESI-TOF): massa exata calculada para [M+H]⁺ C₂₉H₃₂NO₃S apresenta *m/z* 474,2103, encontrada *m/z* 474,2098.

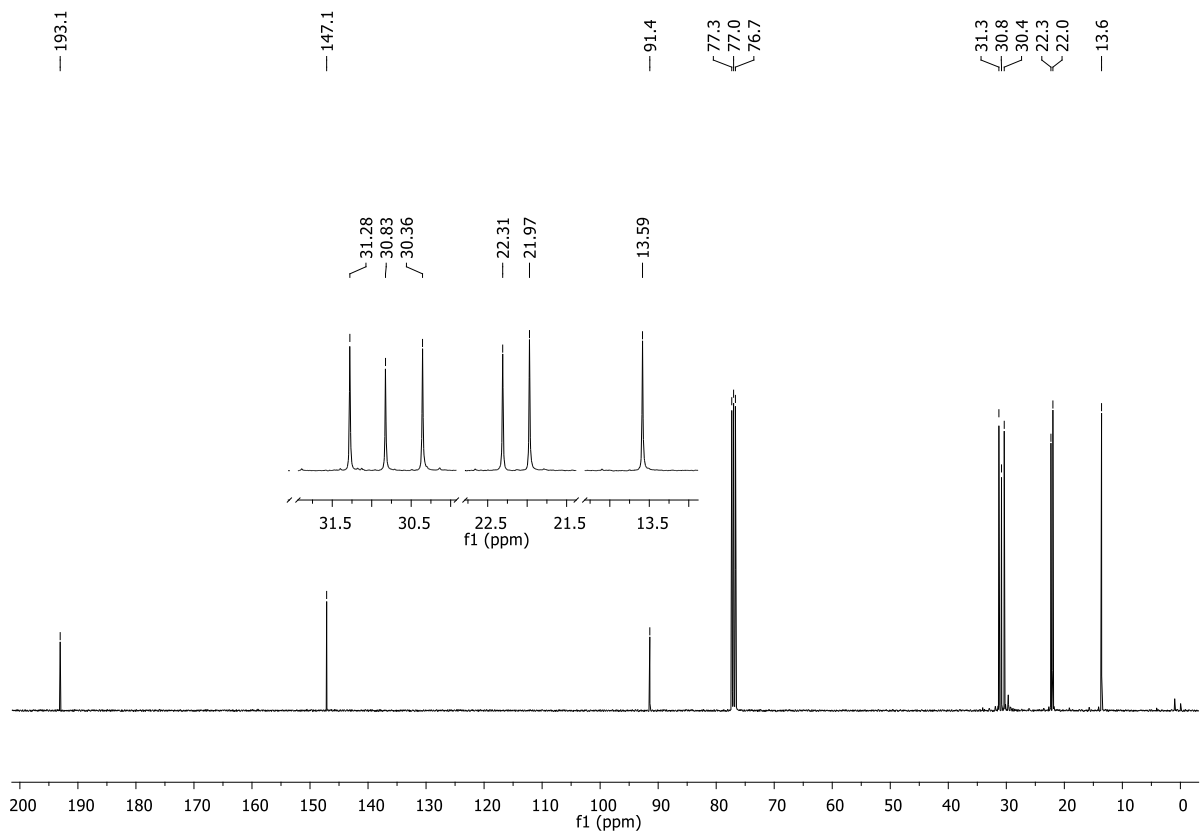
S-octyl 3,3-diphenyl-2-(p-tolyl)prop-2-enoate (405)



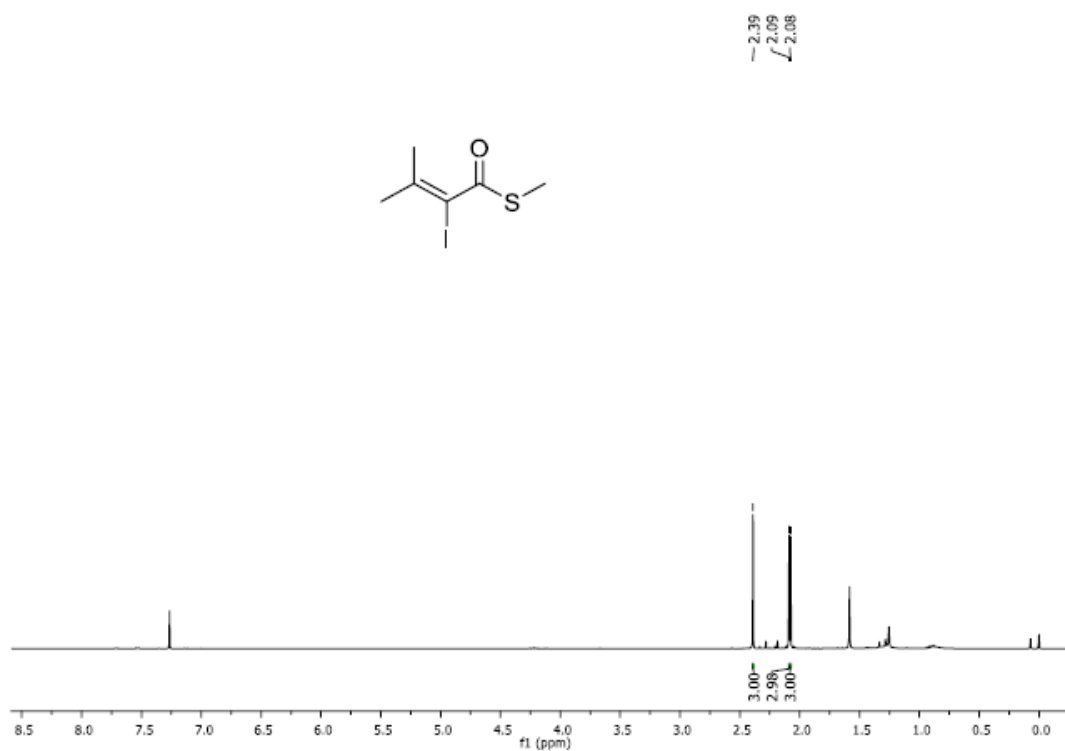
Sólido amarelo. **Rendimento:** 85 % (0,042 g). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 – 7,27 (m, 6H), 7,14 – 7,11 (m, 2H), 7,08 – 7,03 (m, 2H), 7,01-6,95 (m, 4H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,45-1,37 (m, 2H), 1,26-1,20 (m, 8H), 0,88 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 197,5; 144,5; 142,1; 141,1; 140,2; 137,6; 134,8; 131,1; 130,3; 130,1; 129,1; 128,2; 128,1; 127,9; 127,6; 31,9; 29,8; 29,3; 29,2; 28,8; 22,8; 21,4; 14,3.



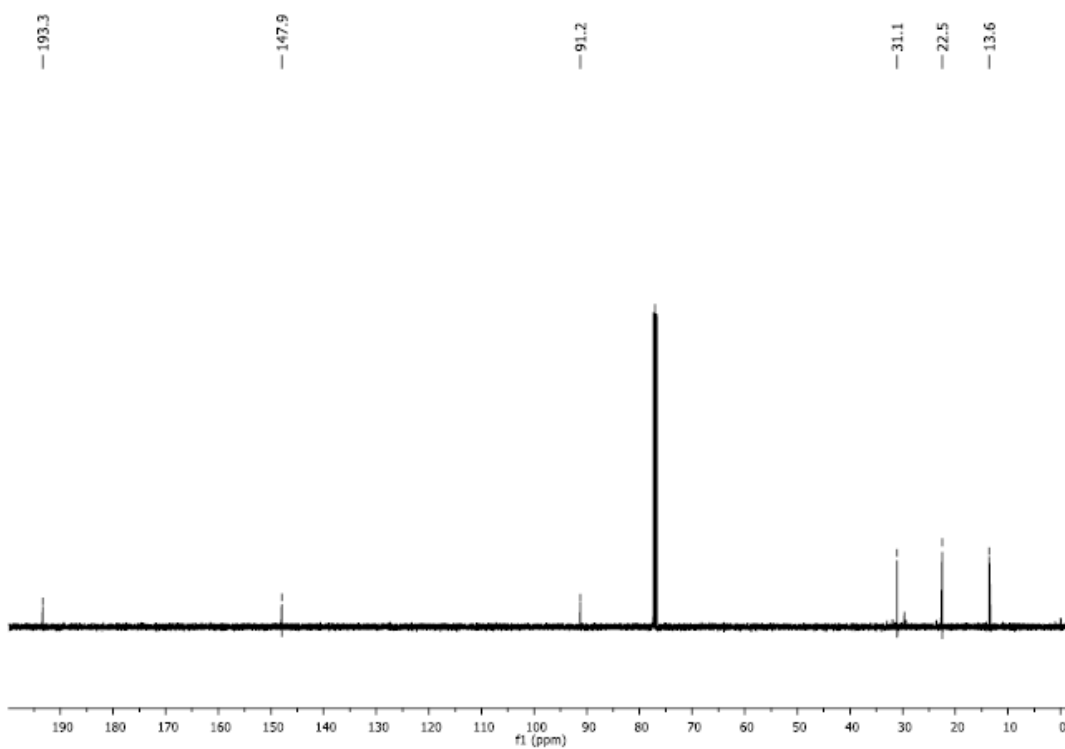
Espectro de RMN ¹H do produto **363** em CDCl₃, 400 MHz



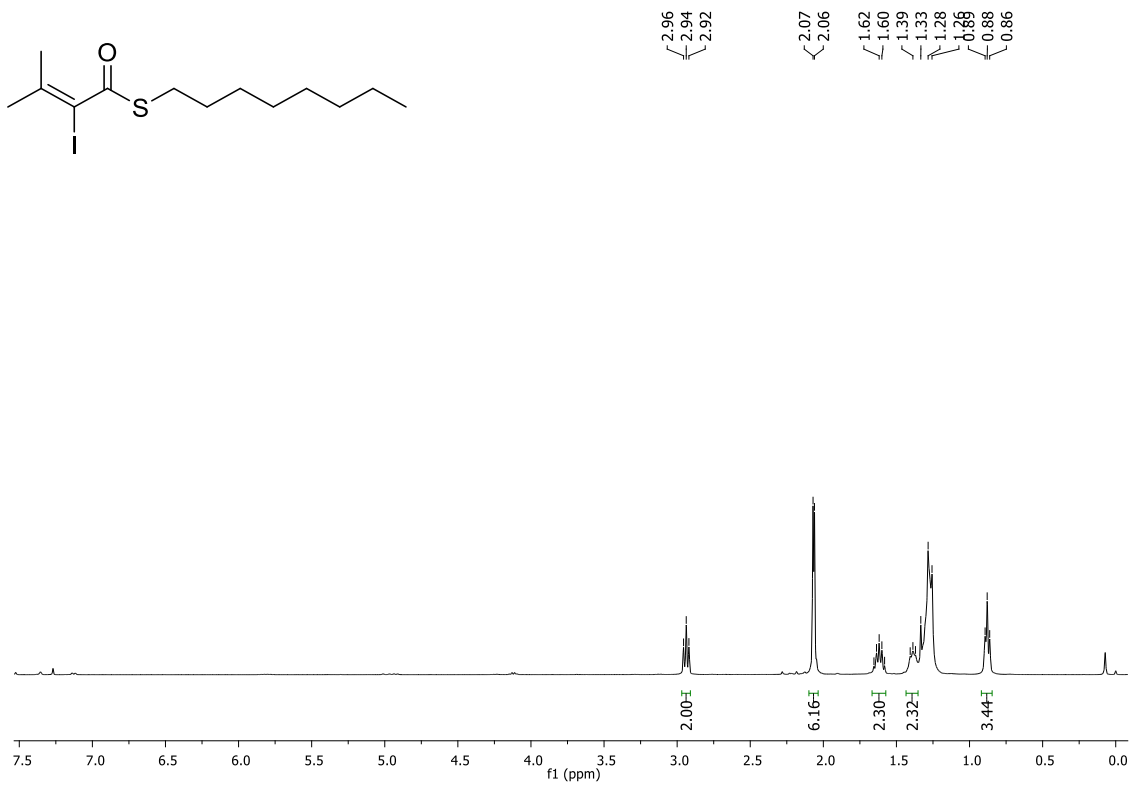
Espectro de RMN ¹³C do produto **363** em CDCl₃, 100 MHz



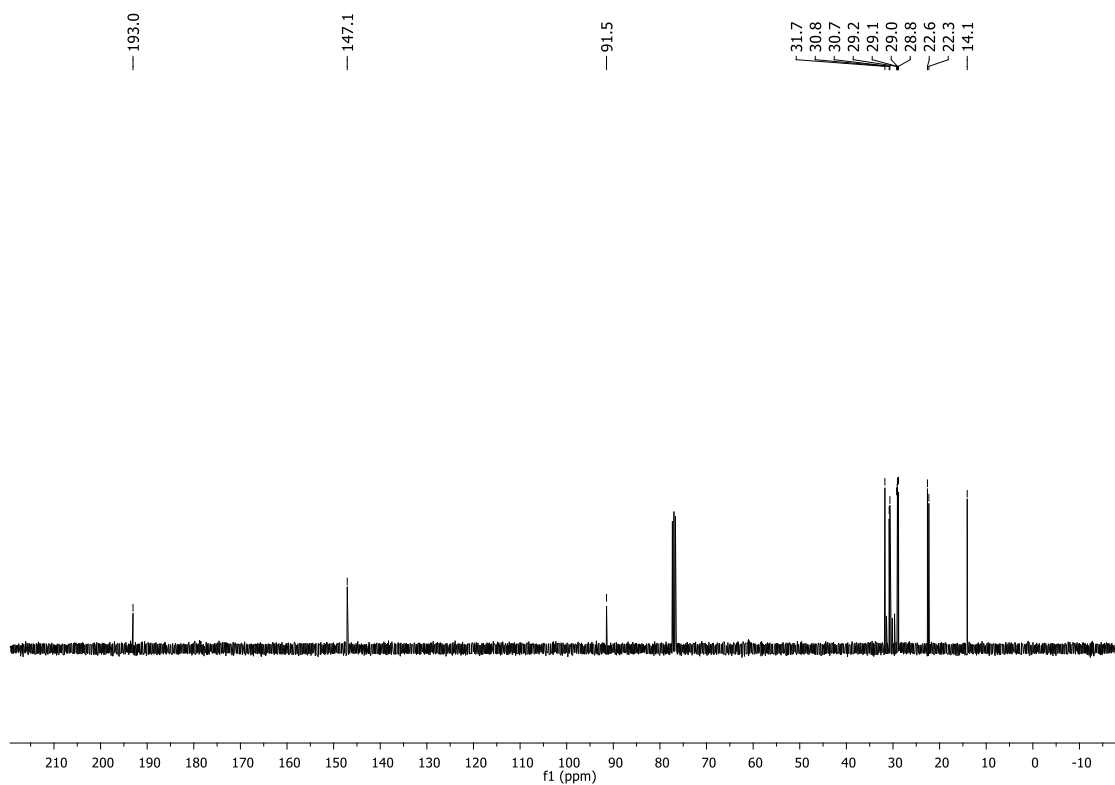
Espectro de RMN ¹H do produto **364** em CDCl₃, 400 MHz



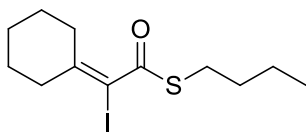
Espectro de RMN ¹³C do produto **364** em CDCl₃, 100 MHz



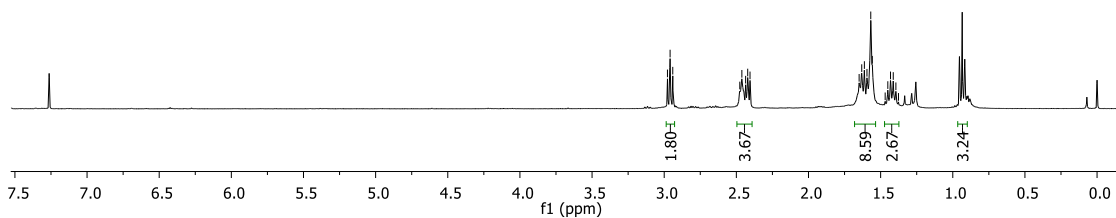
Espectro de RMN ^1H do produto **365** em CDCl_3 , 400 MHz



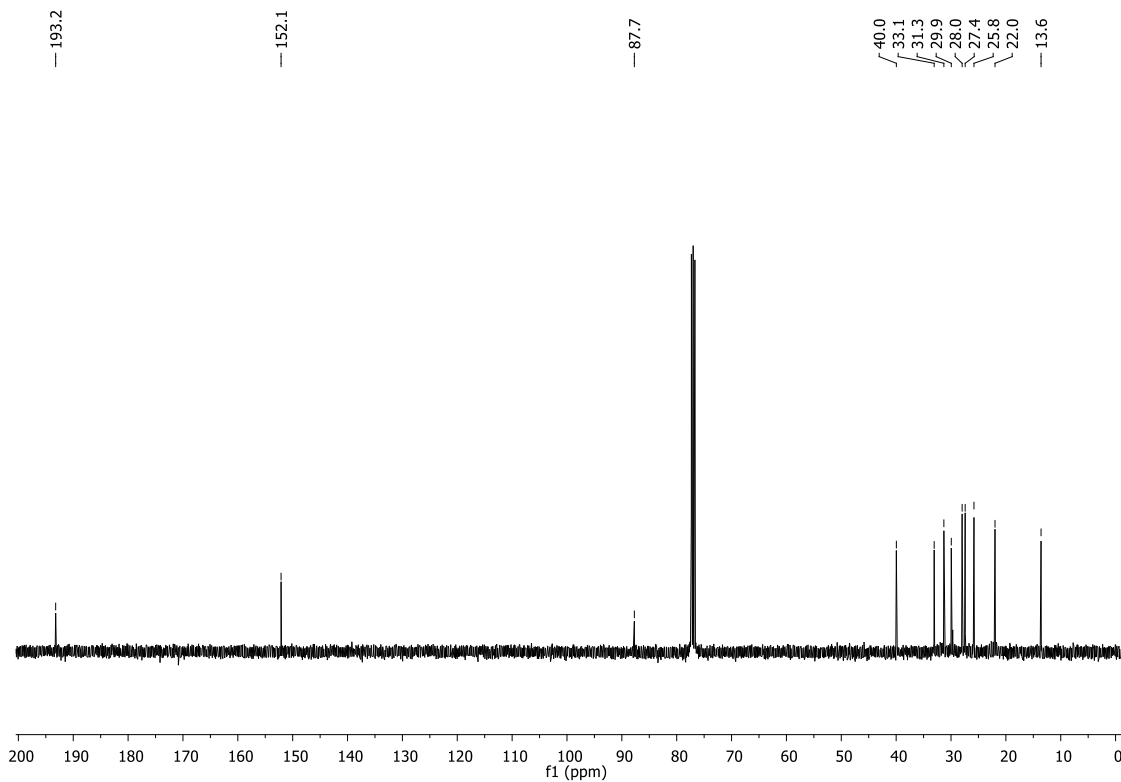
Espectro de RMN ^{13}C do produto **365** em CDCl_3 , 100 MHz



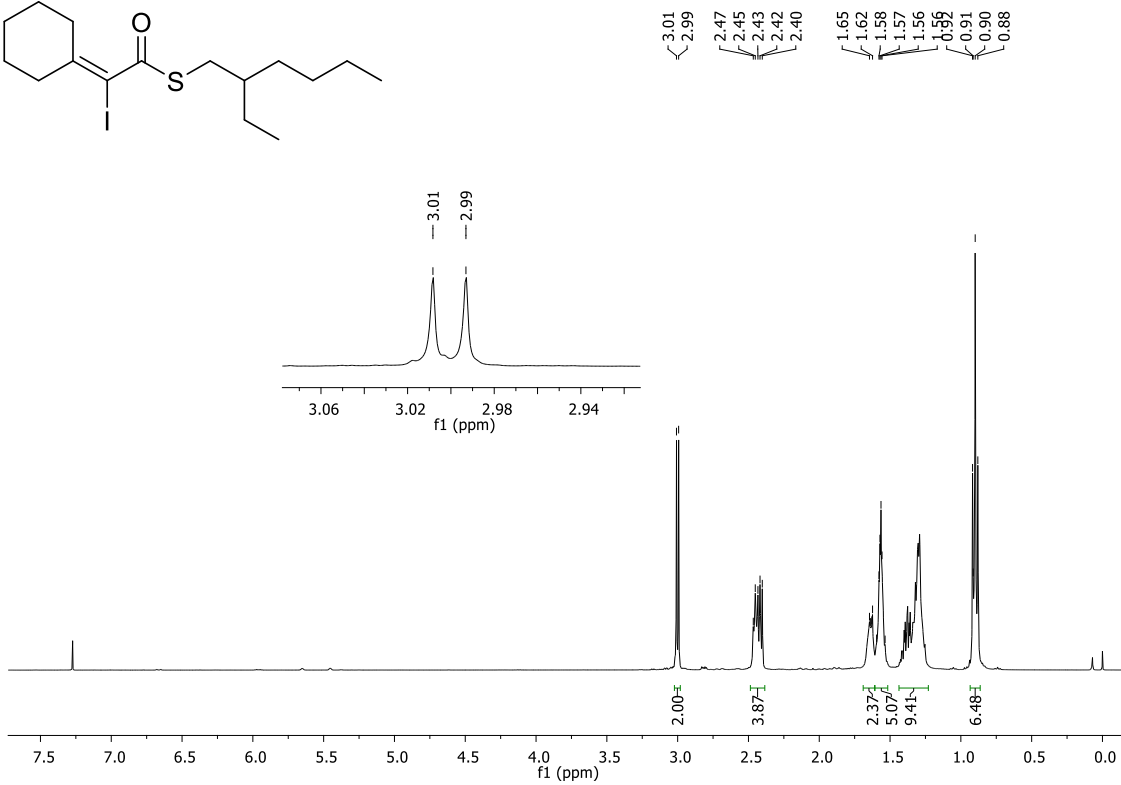
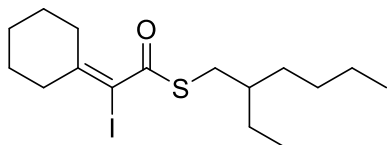
2.98
2.96
2.94
2.48
2.46
2.44
2.42
2.41
1.65
1.63
1.61
1.59
1.57
1.56
1.47
1.45
1.43
1.41
1.39
1.38



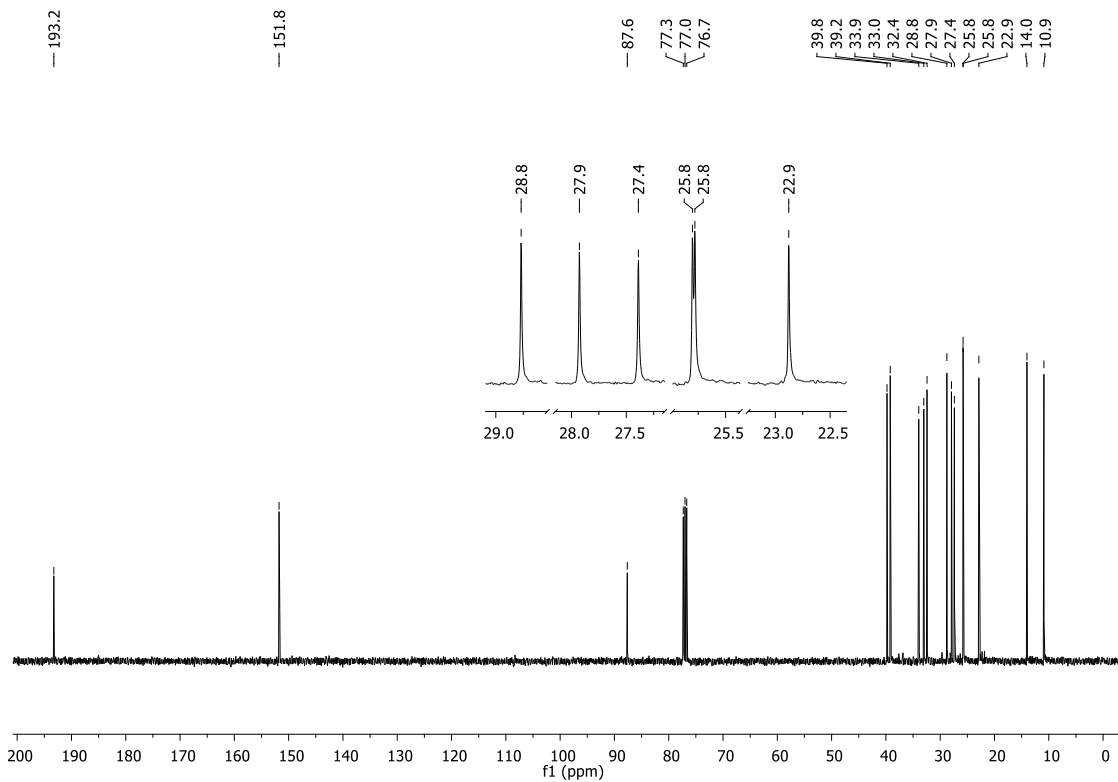
Espectro de RMN ^1H do produto **366** em CDCl_3 , 400 MHz



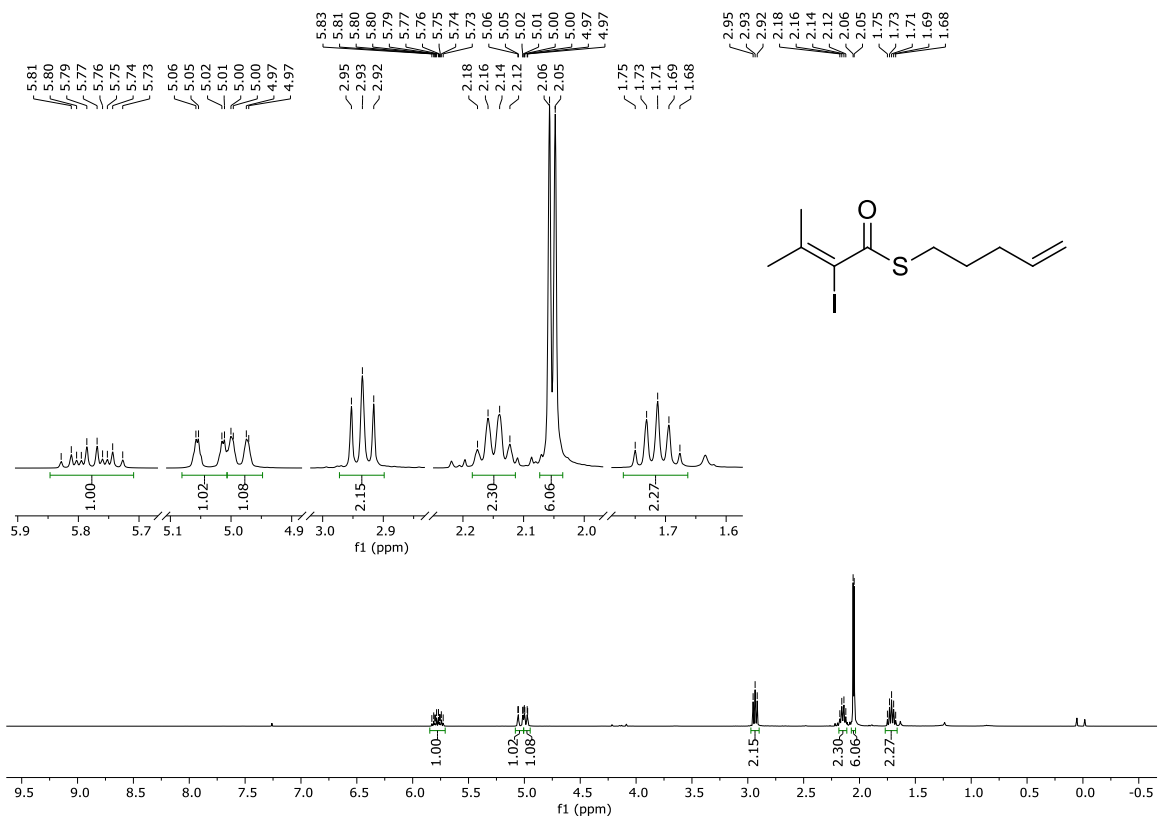
Espectro de RMN ^{13}C do produto **366** em CDCl_3 , 100 MHz



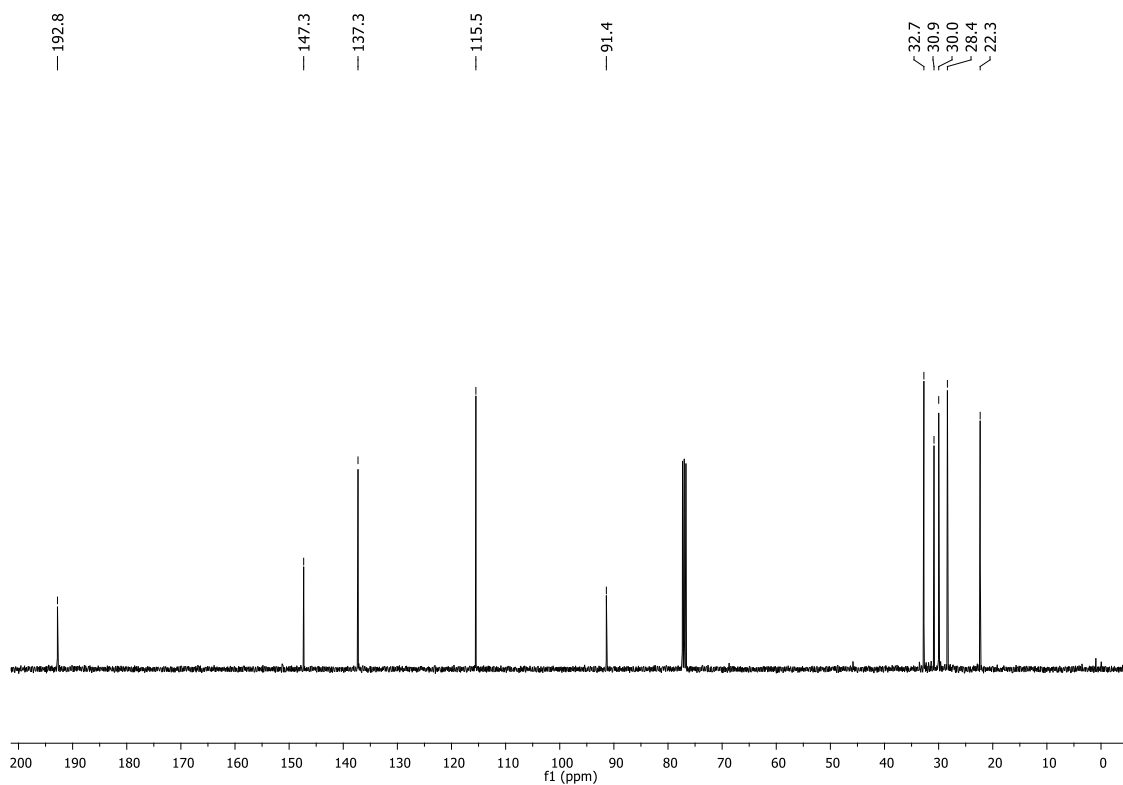
Espectro de RMN ^1H do produto **367** em CDCl_3 , 400 MHz



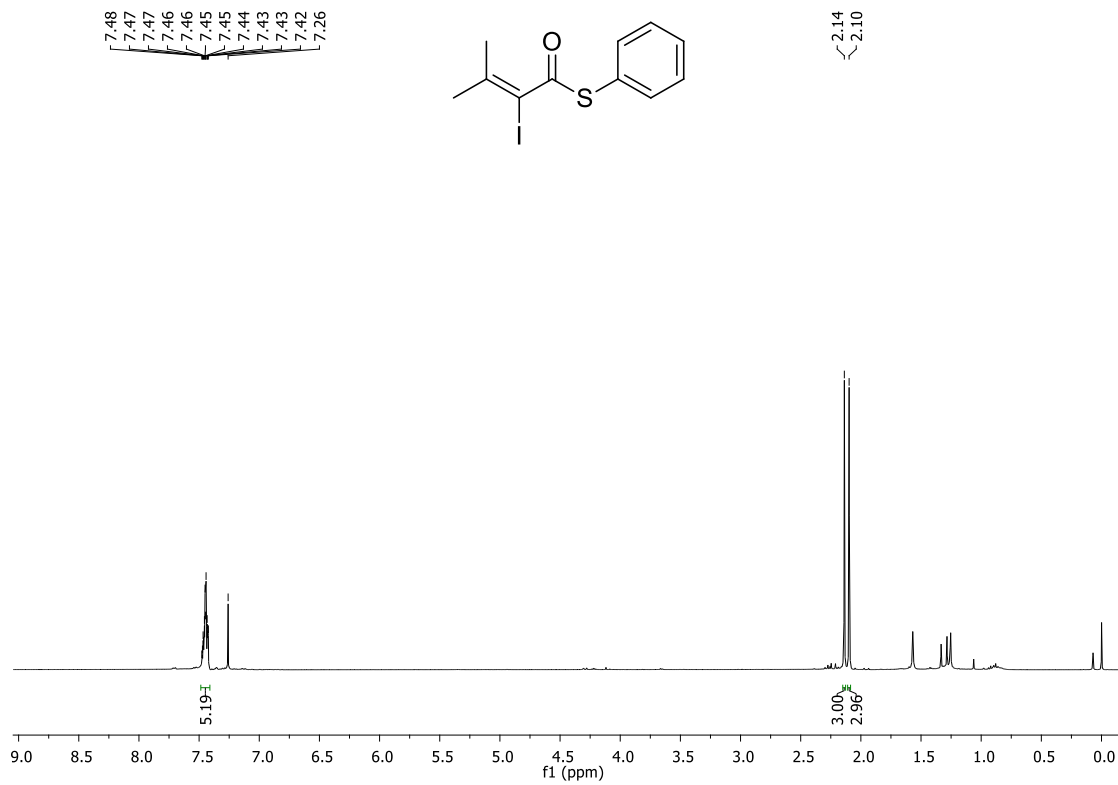
Espectro de RMN ^{13}C do produto **367** em CDCl_3 , 100 MHz



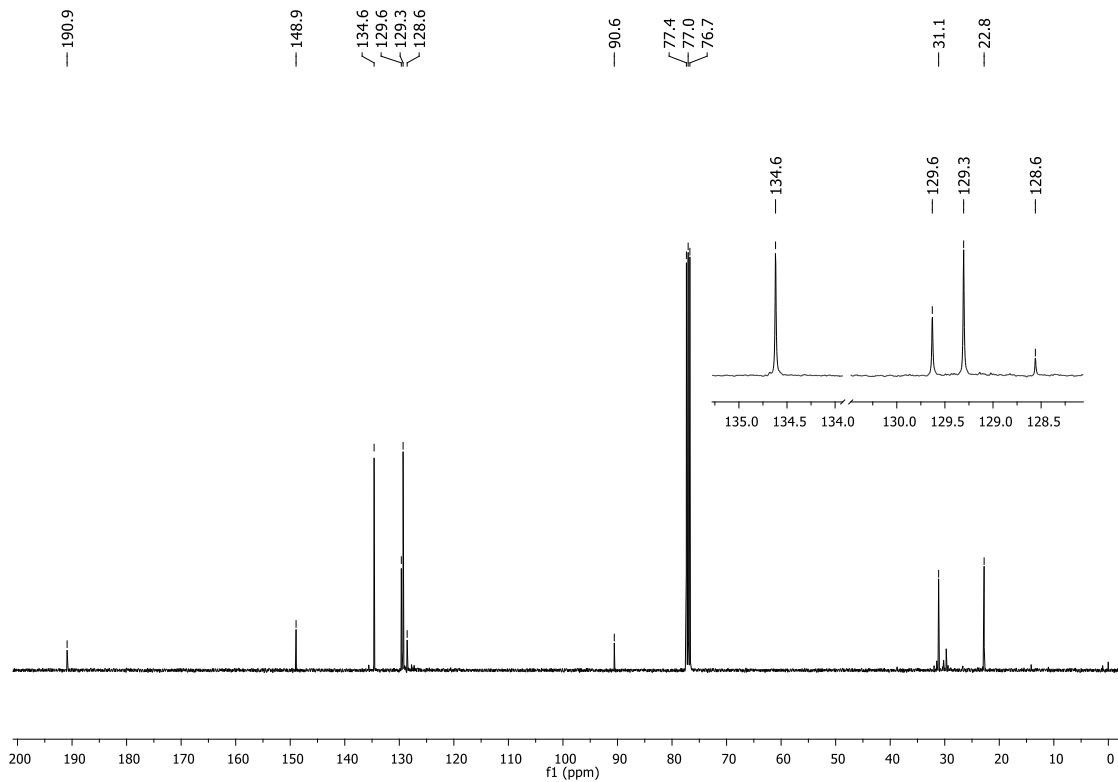
Espectro de RMN ^1H do produto 368 em CDCl_3 , 400 MHz



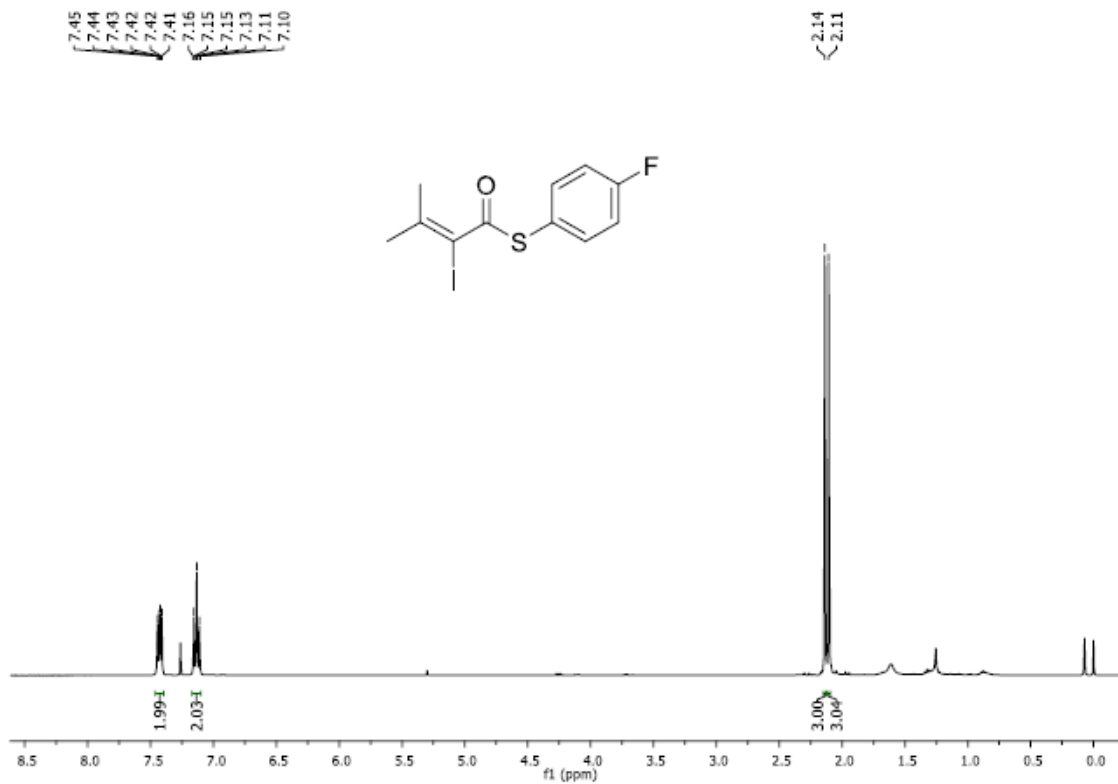
Espectro de RMN ^{13}C do produto 368 em CDCl_3 , 100 MHz



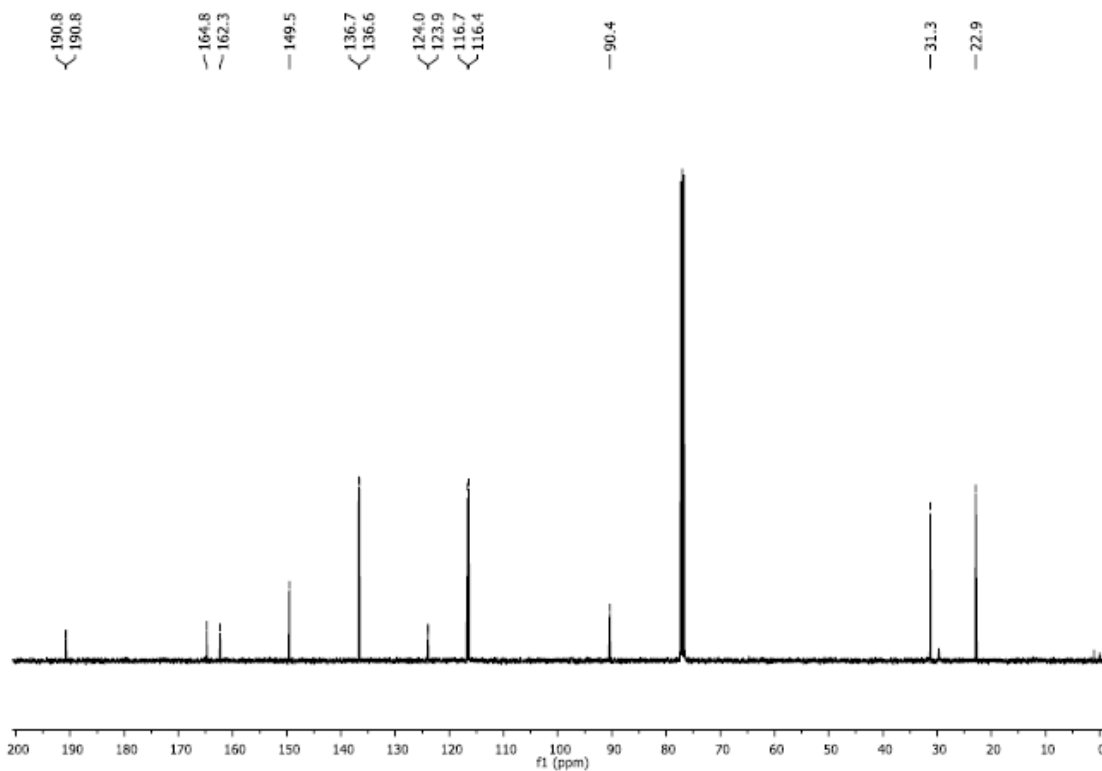
Espectro de RMN ^1H do produto **369** em CDCl_3 , 400 MHz



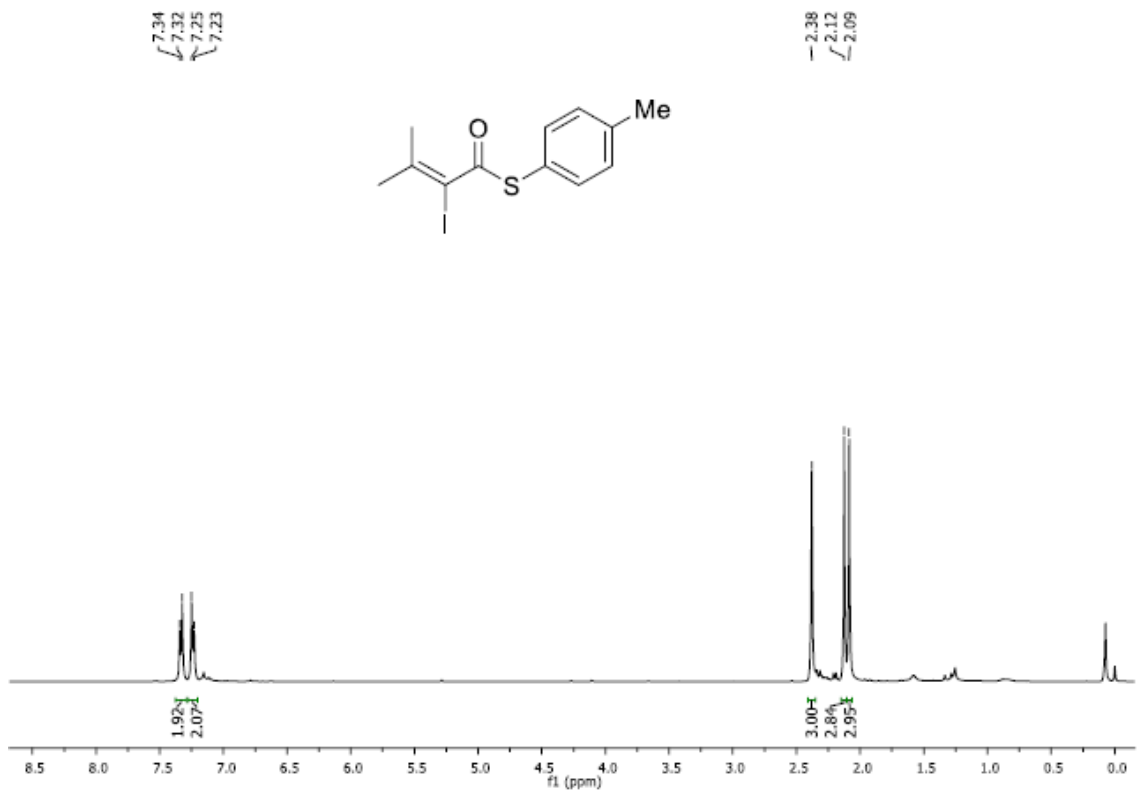
Espectro de RMN ^{13}C do produto **369** em CDCl_3 , 100 MHz



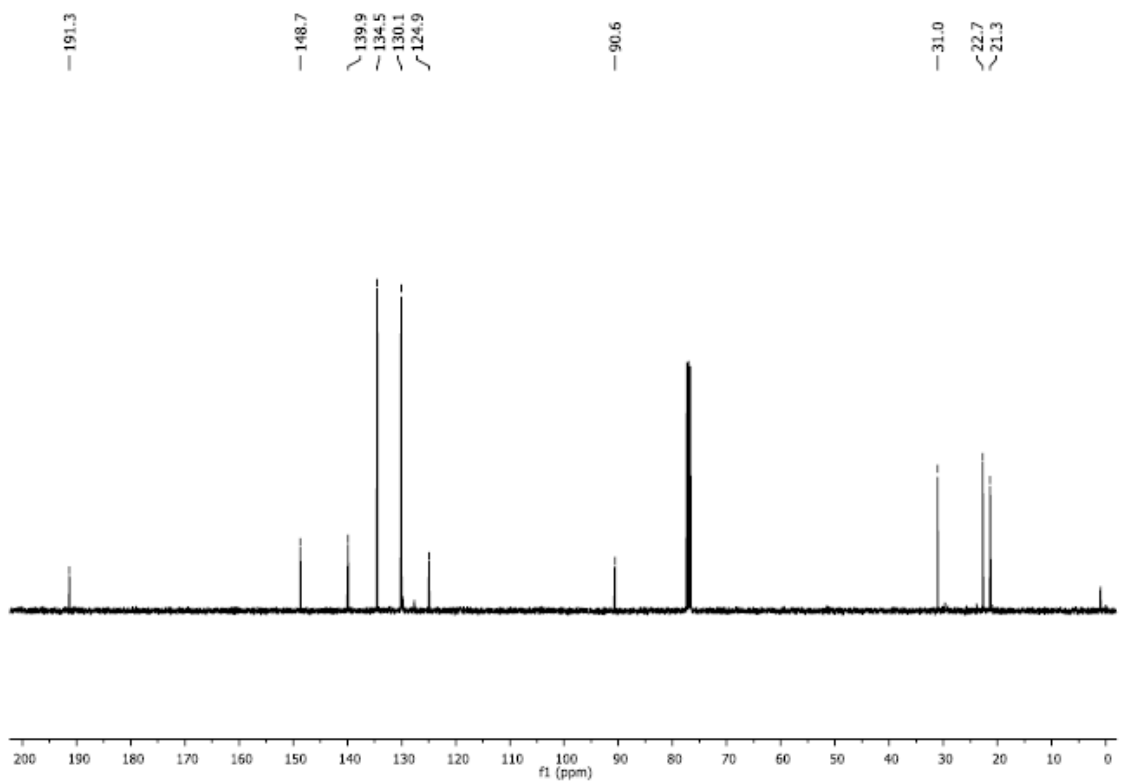
Espectro de RMN ^1H do produto **370** em CDCl_3 , 400 MHz



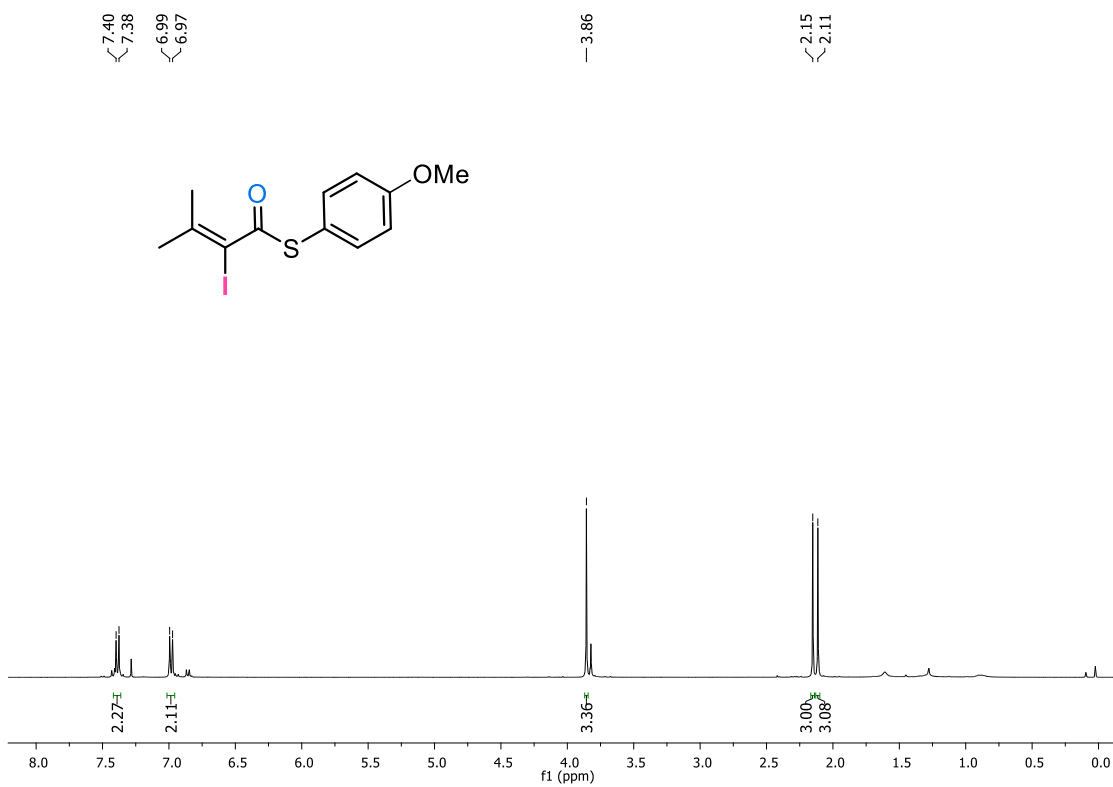
Espectro de RMN ^{13}C do produto **370** em CDCl_3 , 100 MHz



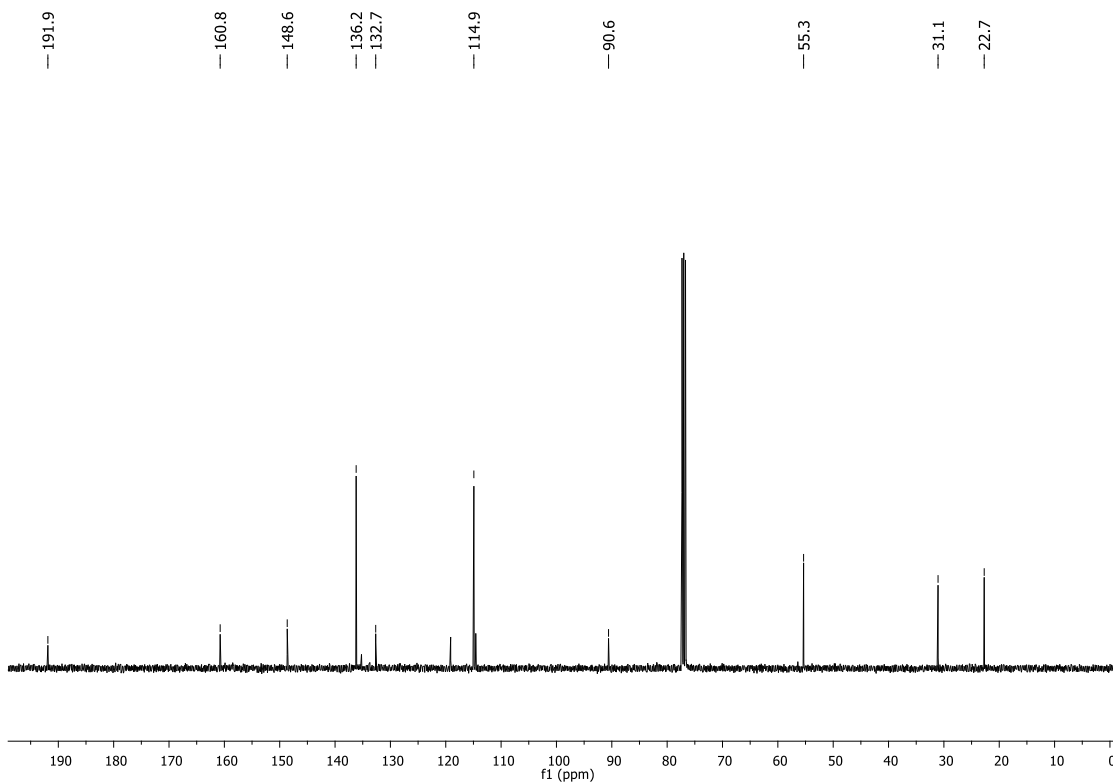
Espectro de RMN ^1H do produto **371** em CDCl_3 , 400 MHz



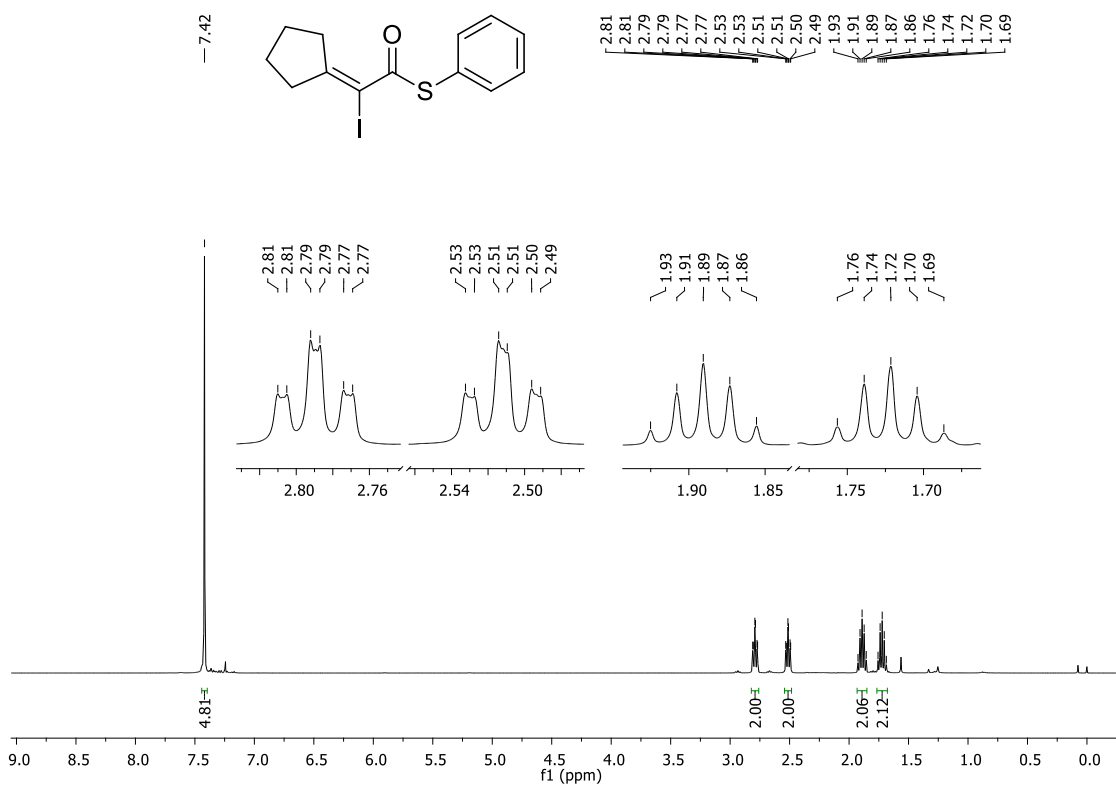
Espectro de RMN ^{13}C do produto **371** em CDCl_3 , 100 MHz



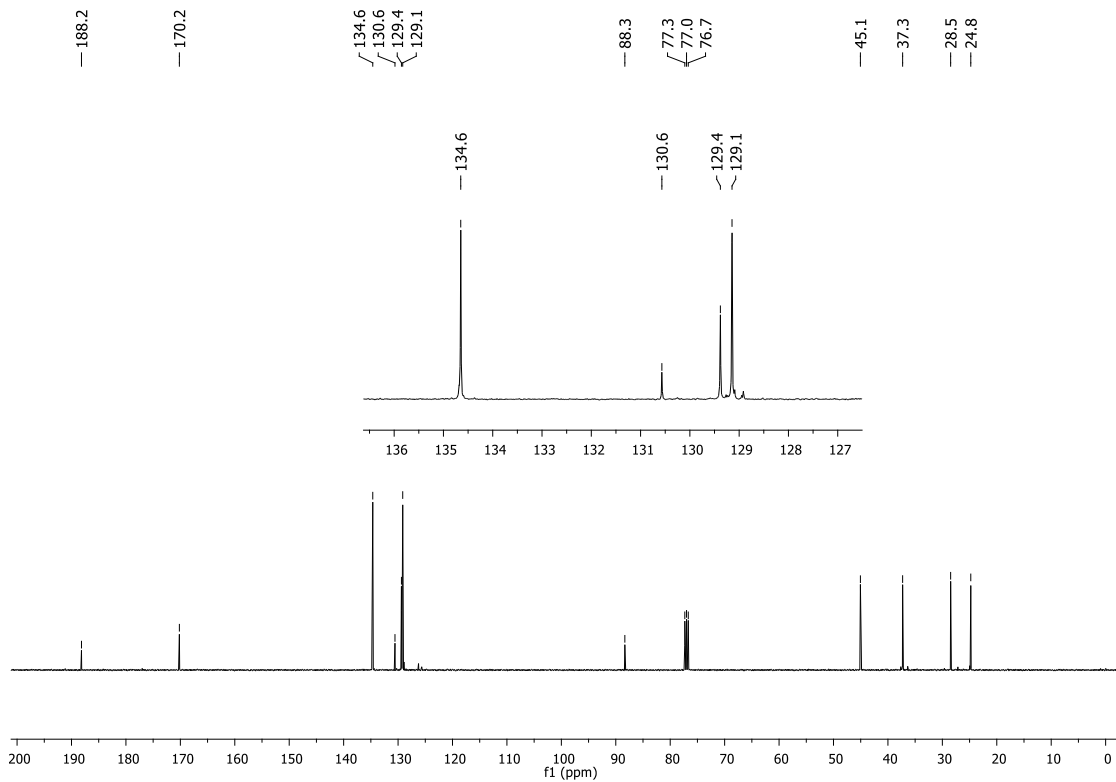
Espectro de RMN ^1H do produto **372** em CDCl_3 , 400 MHz



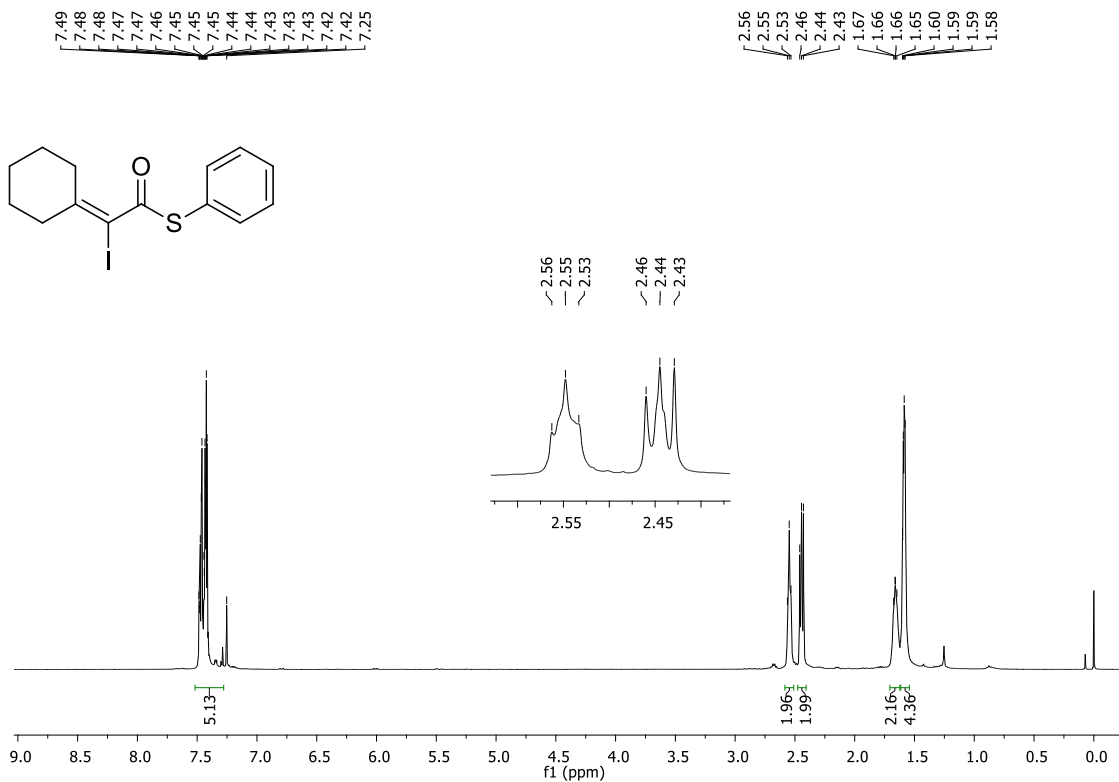
Espectro de RMN ^{13}C do produto **372** em CDCl_3 , 100 MHz



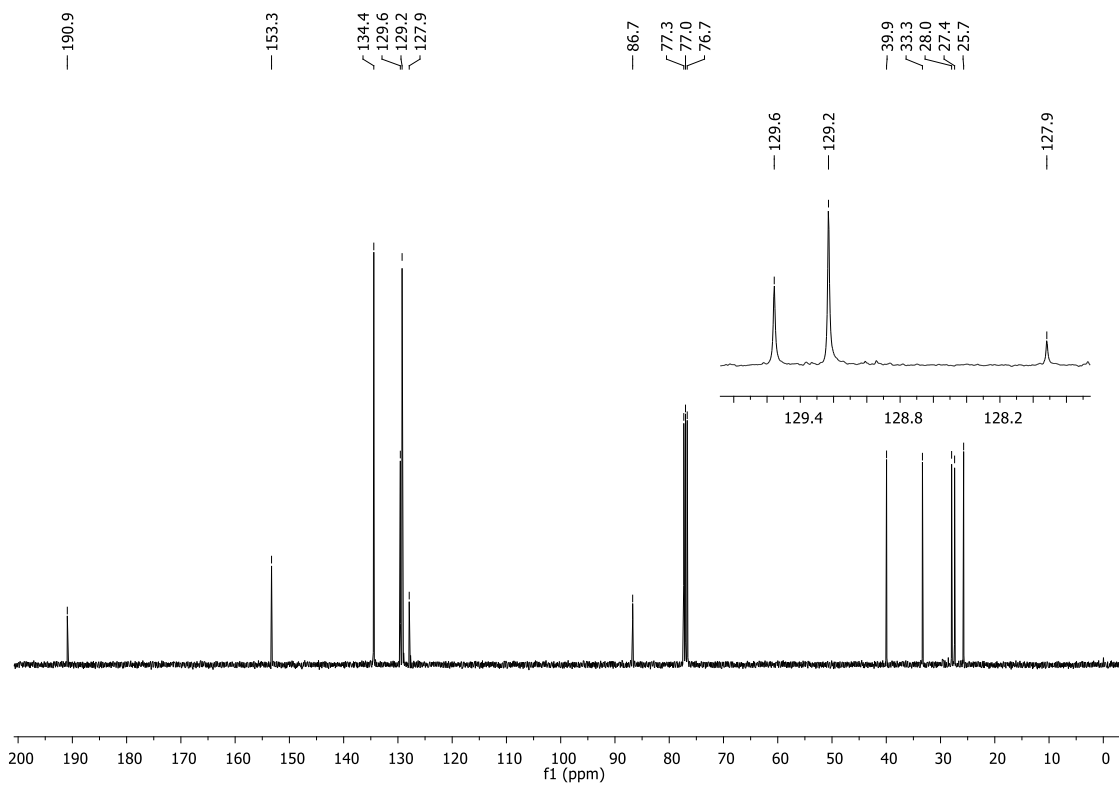
Espectro de RMN ^1H do produto **374** em CDCl_3 , 400 MHz



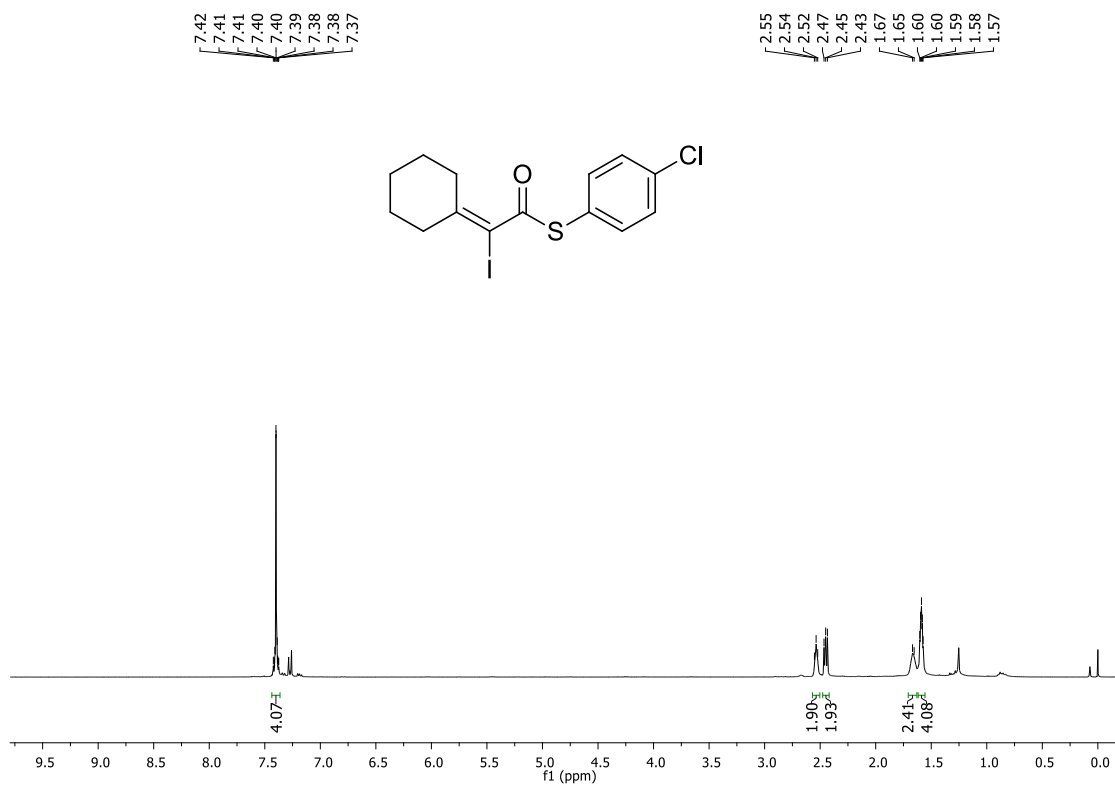
Espectro de RMN ^{13}C do produto **374** em CDCl_3 , 100 MHz



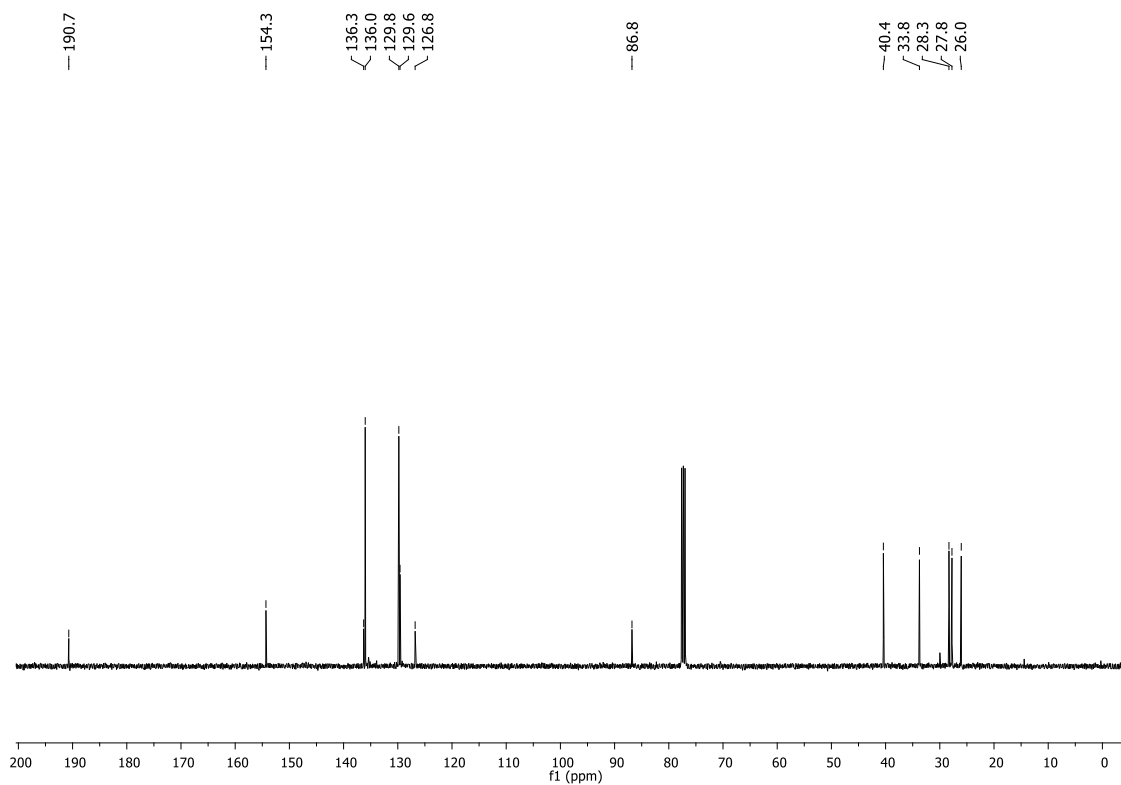
Espectro de RMN ¹H do produto **375** em CDCl₃, 400 MHz



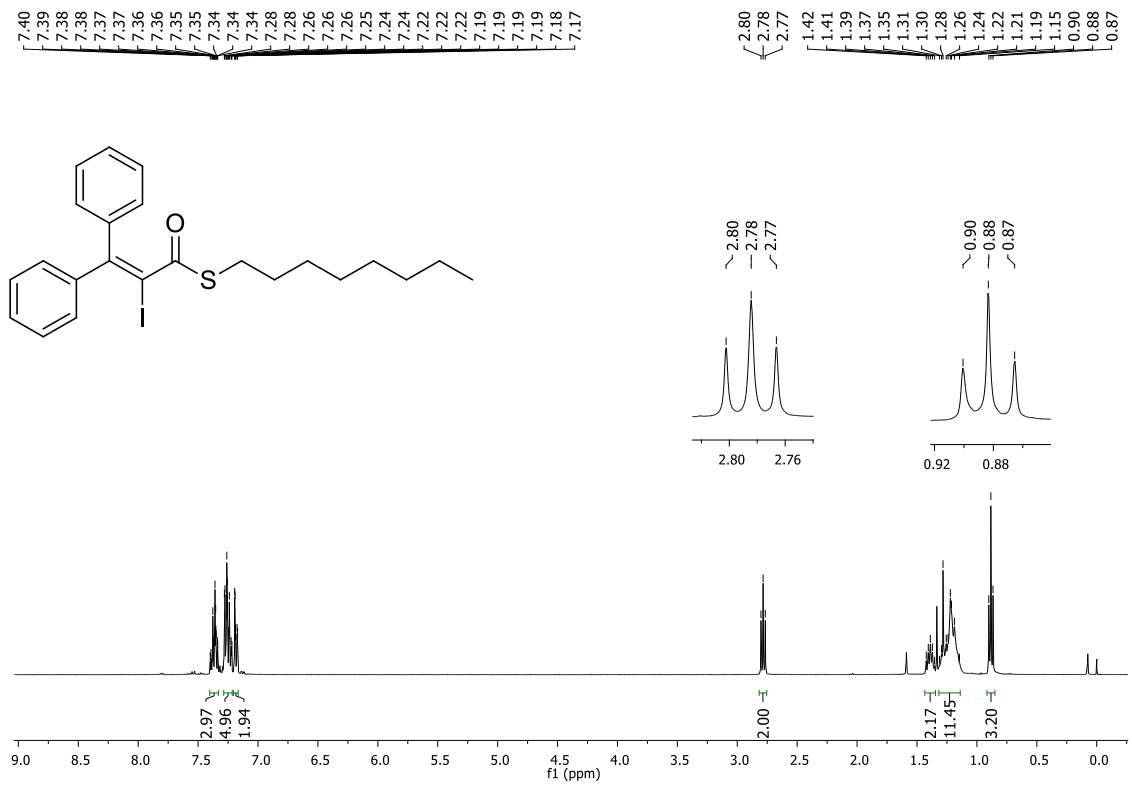
Espectro de RMN ¹³C do produto **375** em CDCl₃, 100 MHz



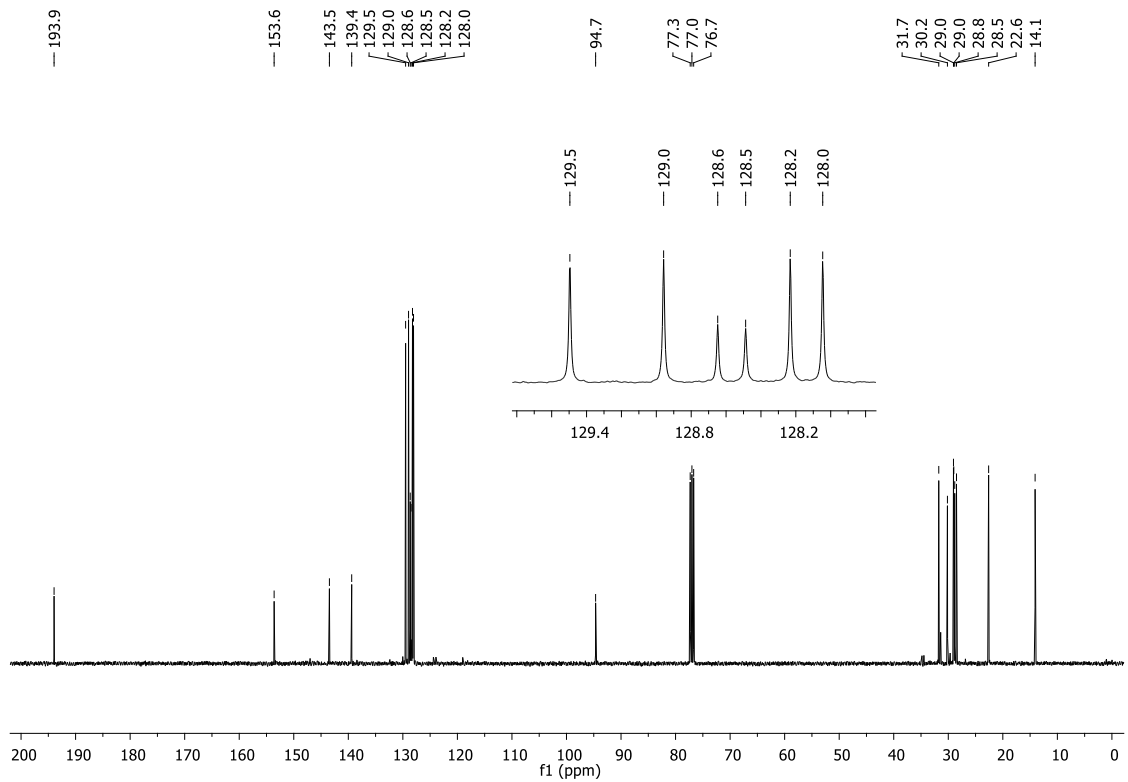
Espectro de RMN ^1H do produto **376** em CDCl_3 , 400 MHz



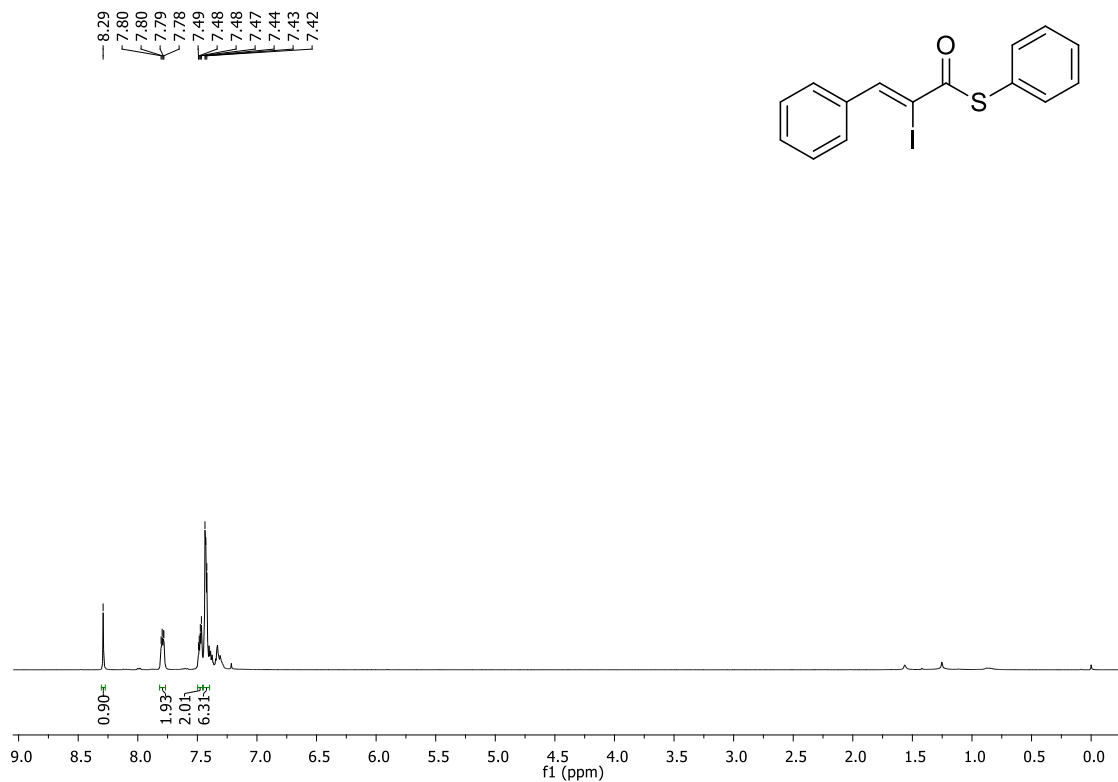
Espectro de RMN ^{13}C do produto **376** em CDCl_3 , 100 MHz



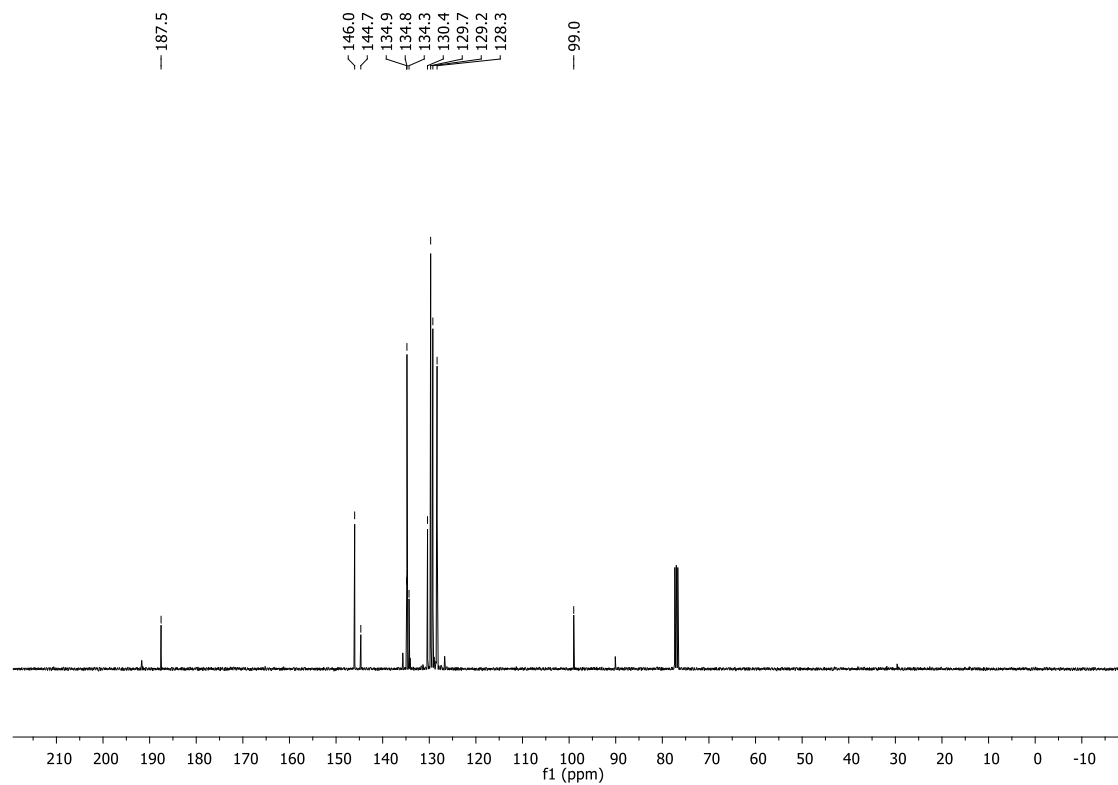
Espectro de RMN ^1H do produto 377 em CDCl_3 , 400 MHz



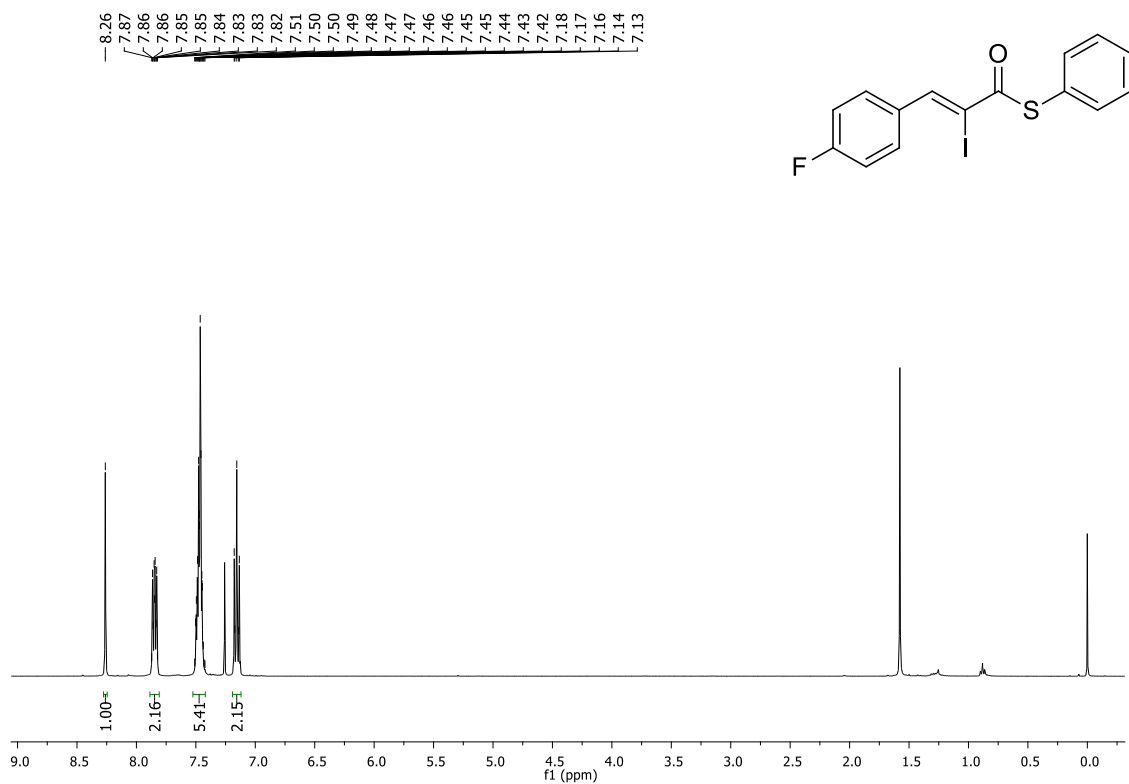
Espectro de RMN ^{13}C do produto 377 em CDCl_3 , 100 MHz



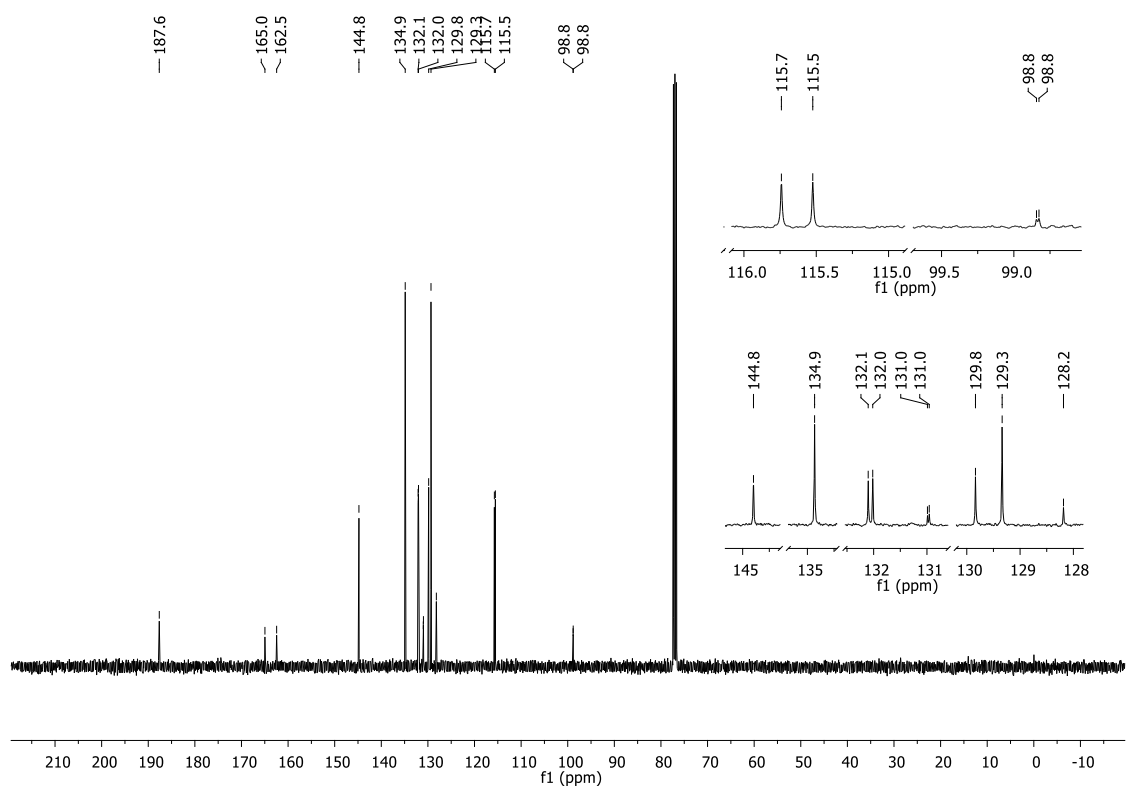
Espectro de RMN ^1H do produto **378** em CDCl_3 , 400 MHz



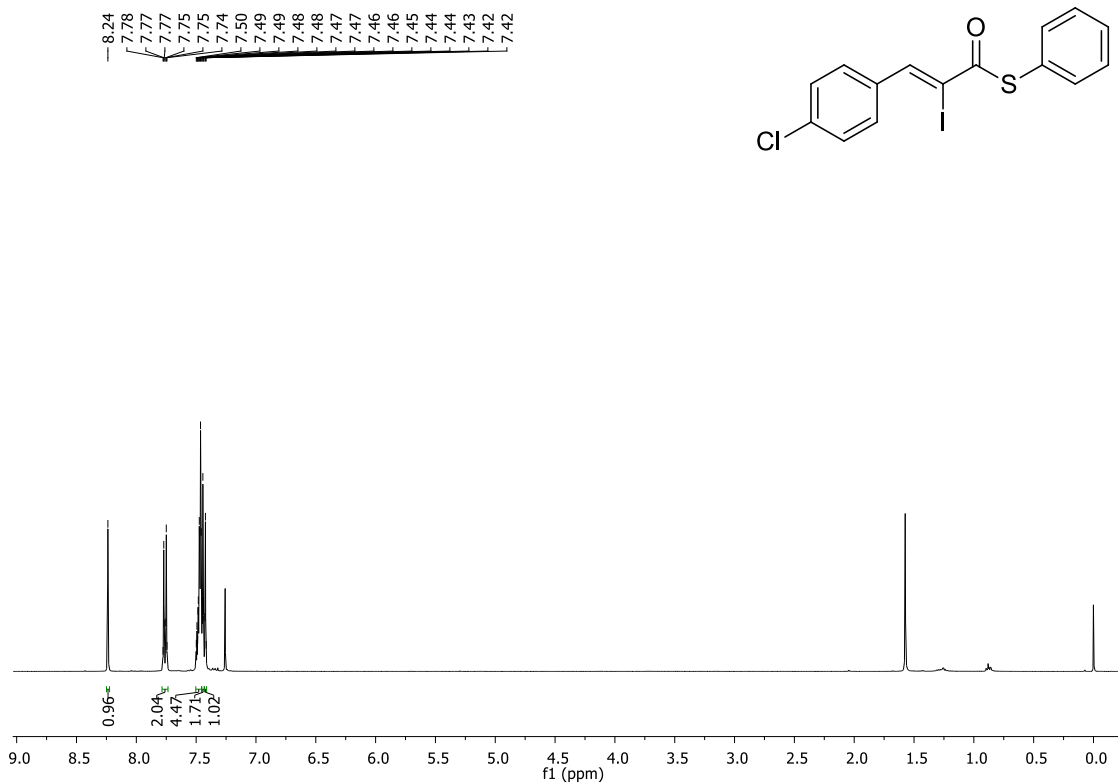
Espectro de RMN ^{13}C do produto **378** em CDCl_3 , 100 MHz



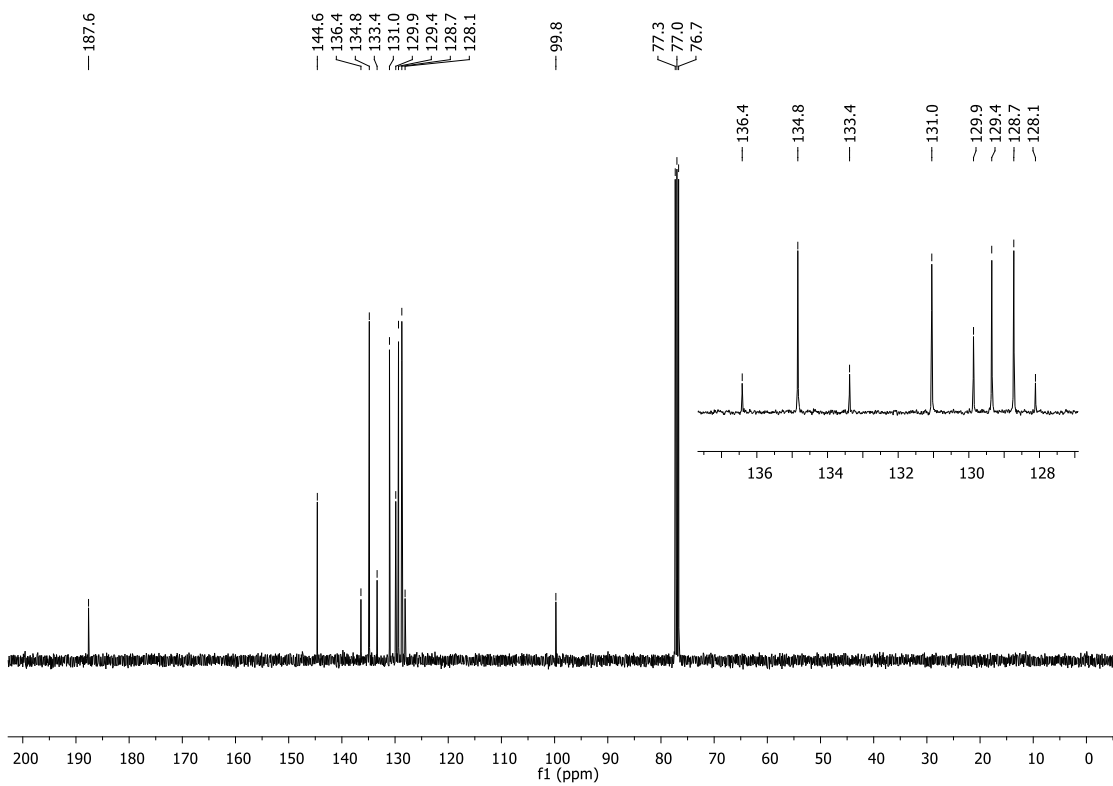
Espectro de RMN ^1H do produto **379** em CDCl_3 , 400 MHz



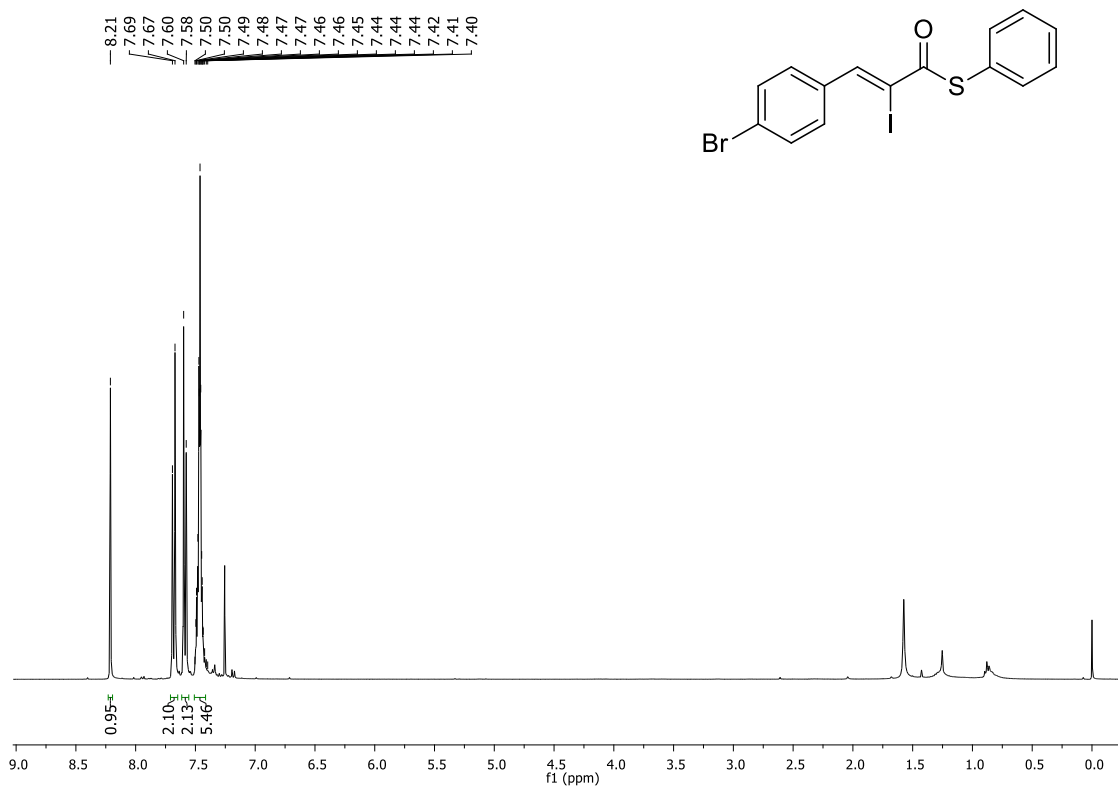
Espectro de RMN ^{13}C do produto **379** em CDCl_3 , 100 MHz



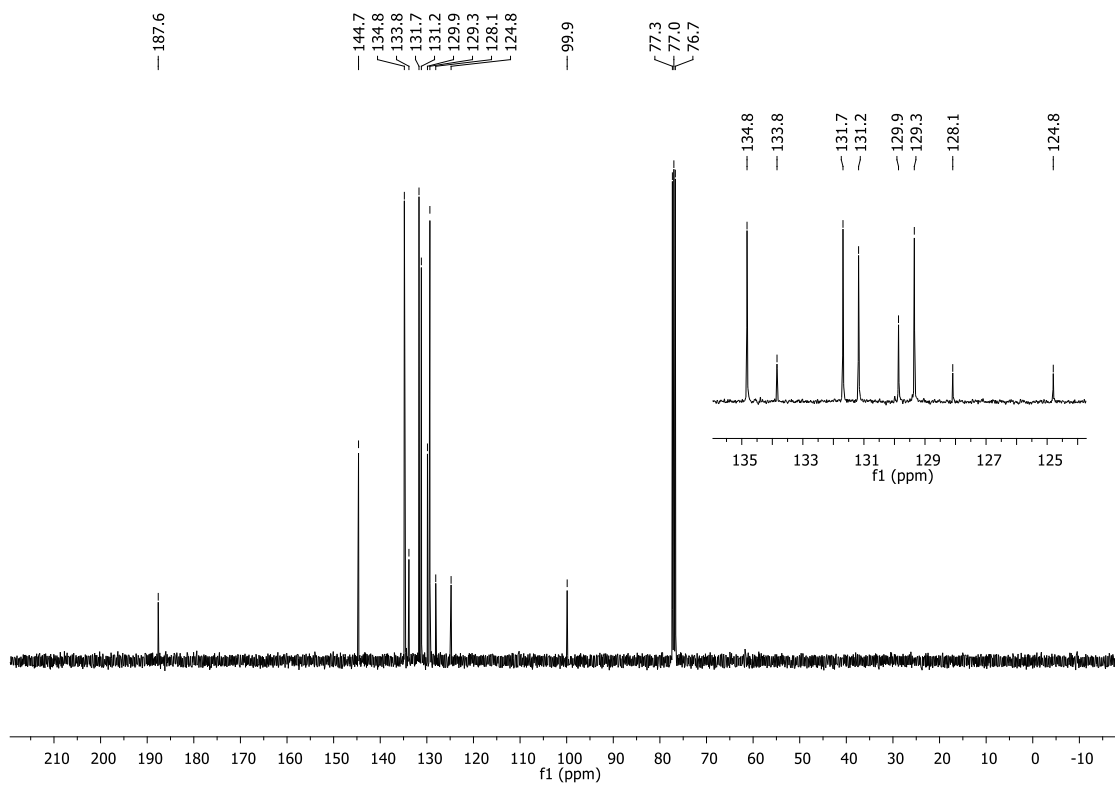
Espectro de RMN ^1H do produto **380** em CDCl_3 , 400 MHz



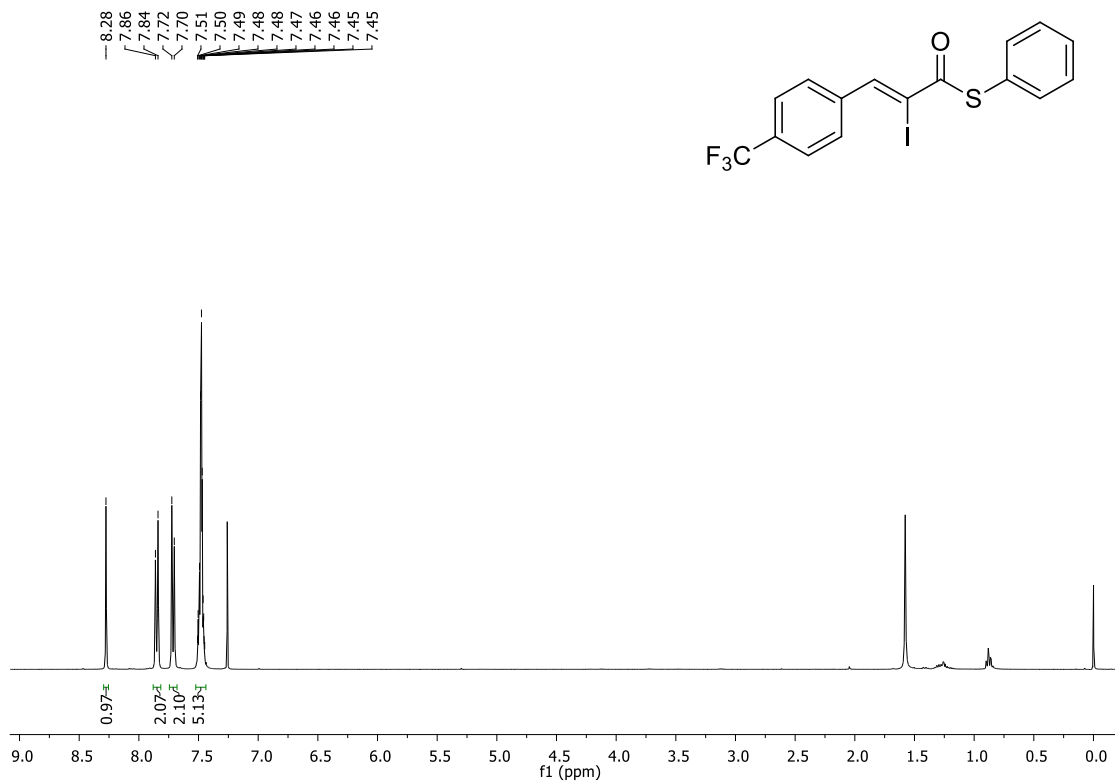
Espectro de RMN ^{13}C do produto **380** em CDCl_3 , 100 MHz



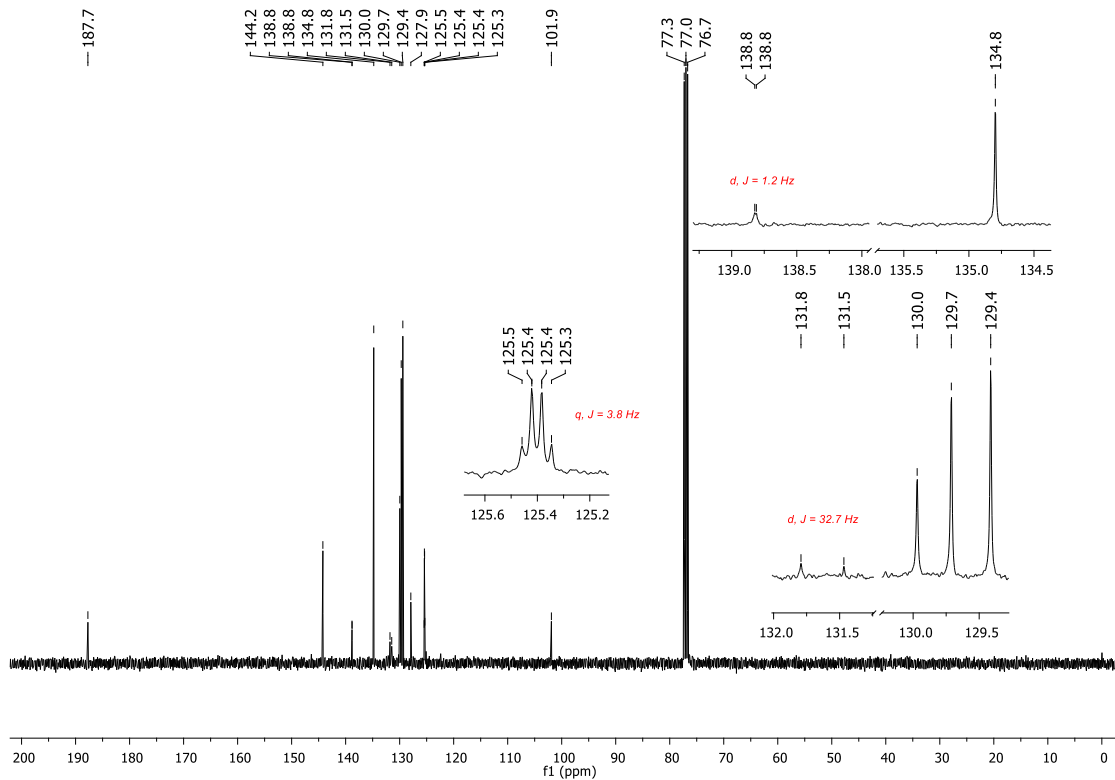
Espectro de RMN ^1H do produto **381** em CDCl_3 , 400 MHz



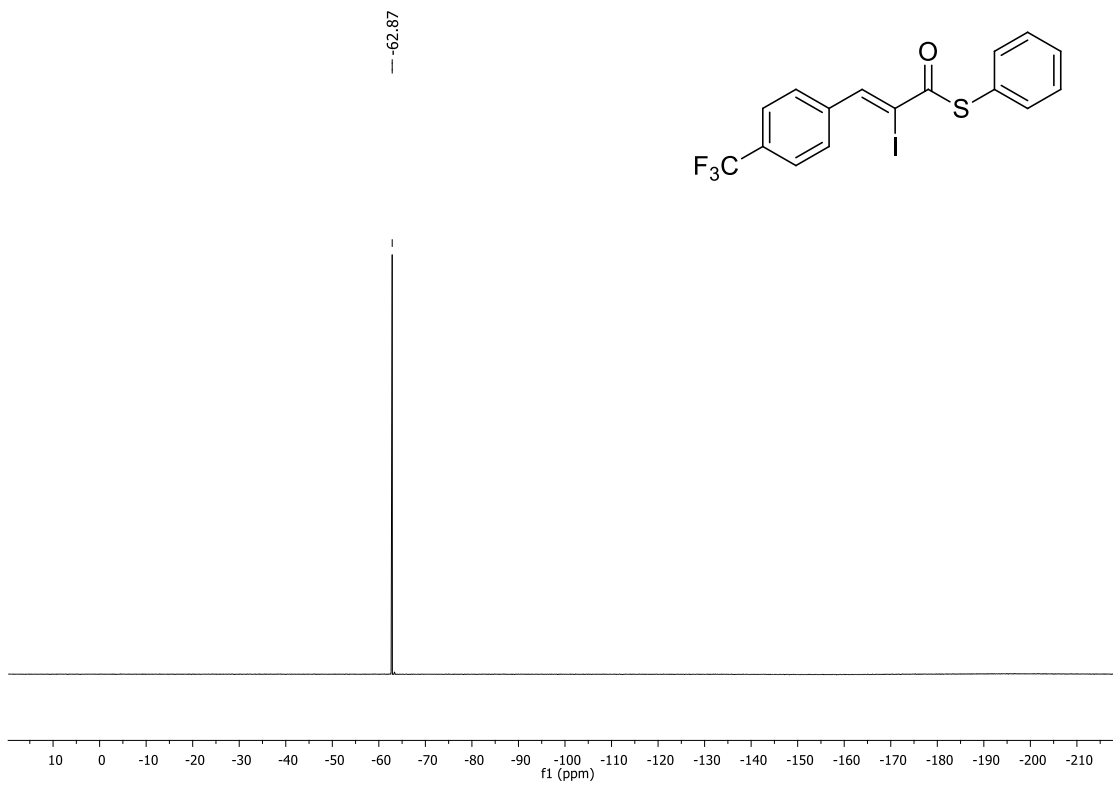
Espectro de RMN ^{13}C do produto **381** em CDCl_3 , 100 MHz



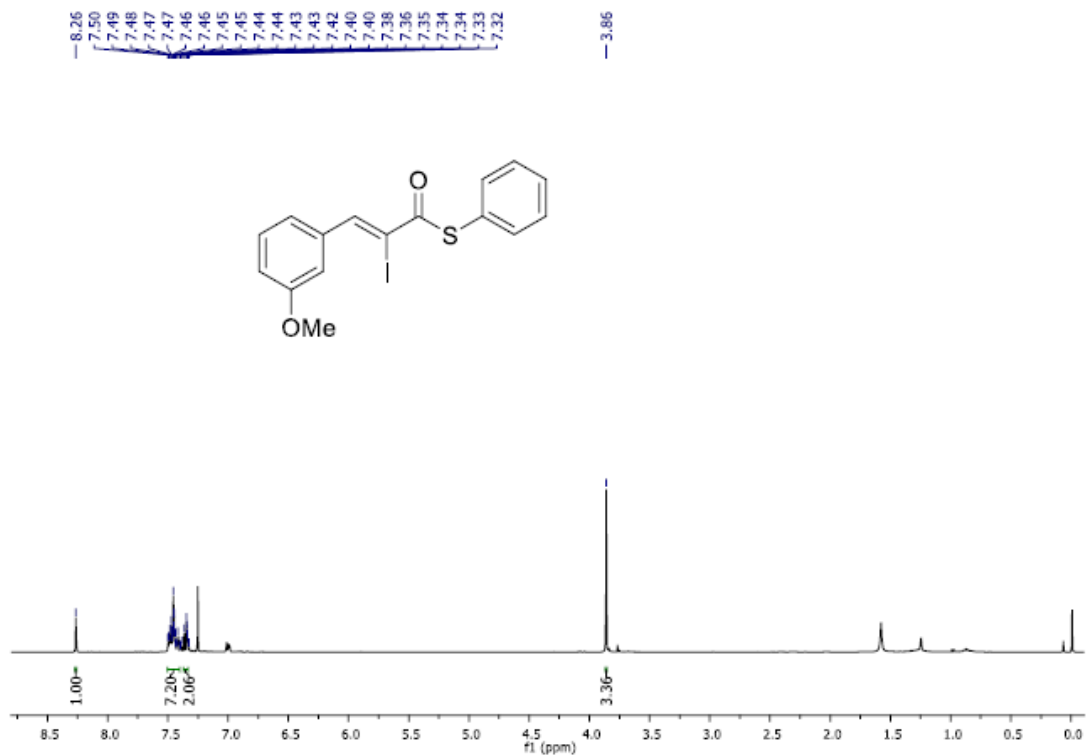
Espectro de RMN ^1H do produto **382** em CDCl_3 , 400 MHz



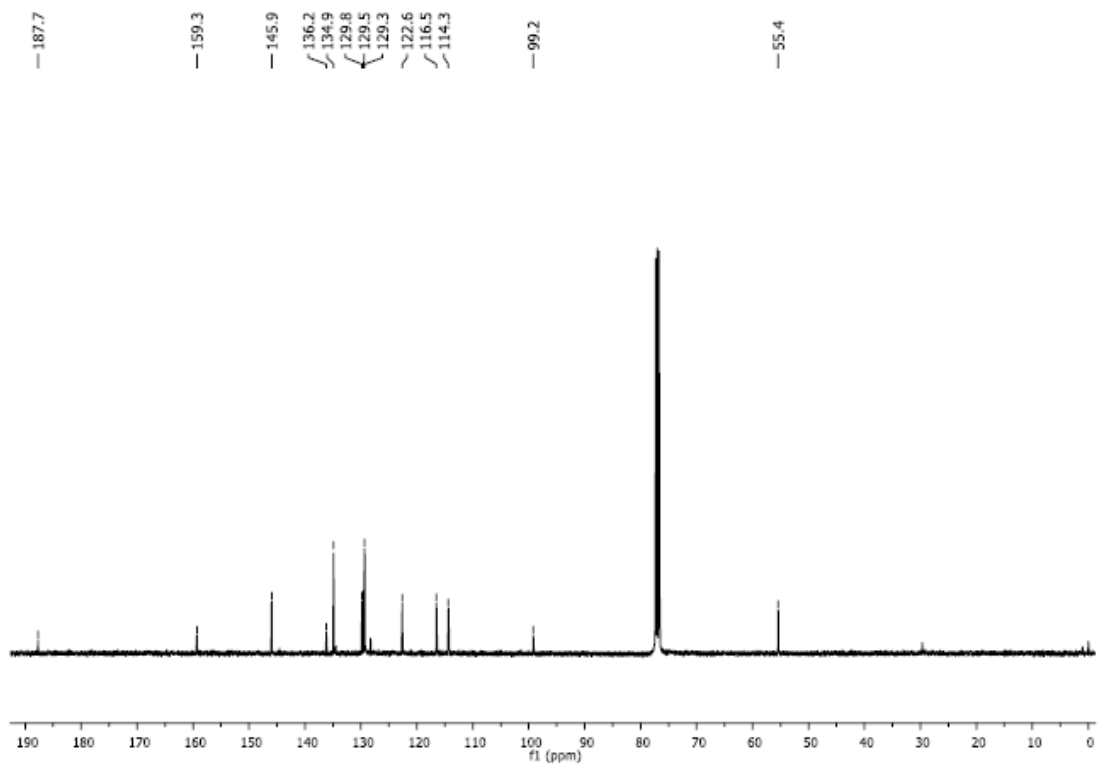
Espectro de RMN ^{13}C do produto **382** em CDCl_3 , 100 MHz



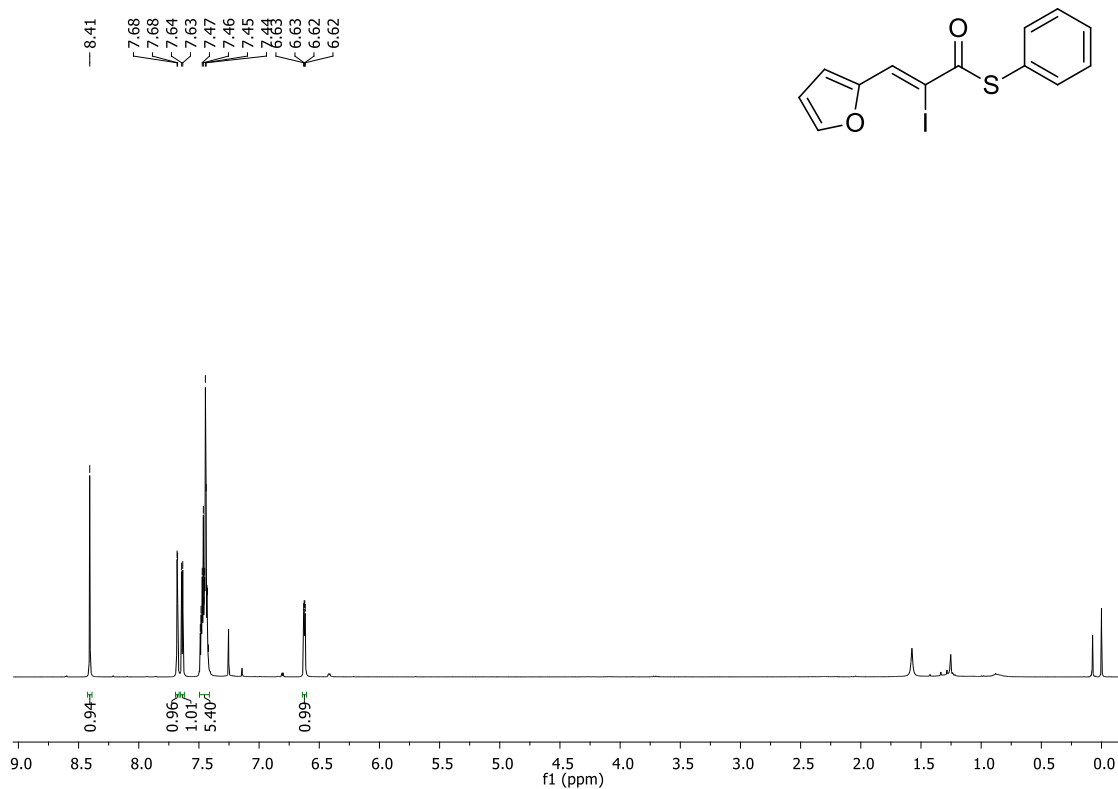
Espectro de RMN ^{19}F do composto **382** (CDCl_3 , 376 MHz)



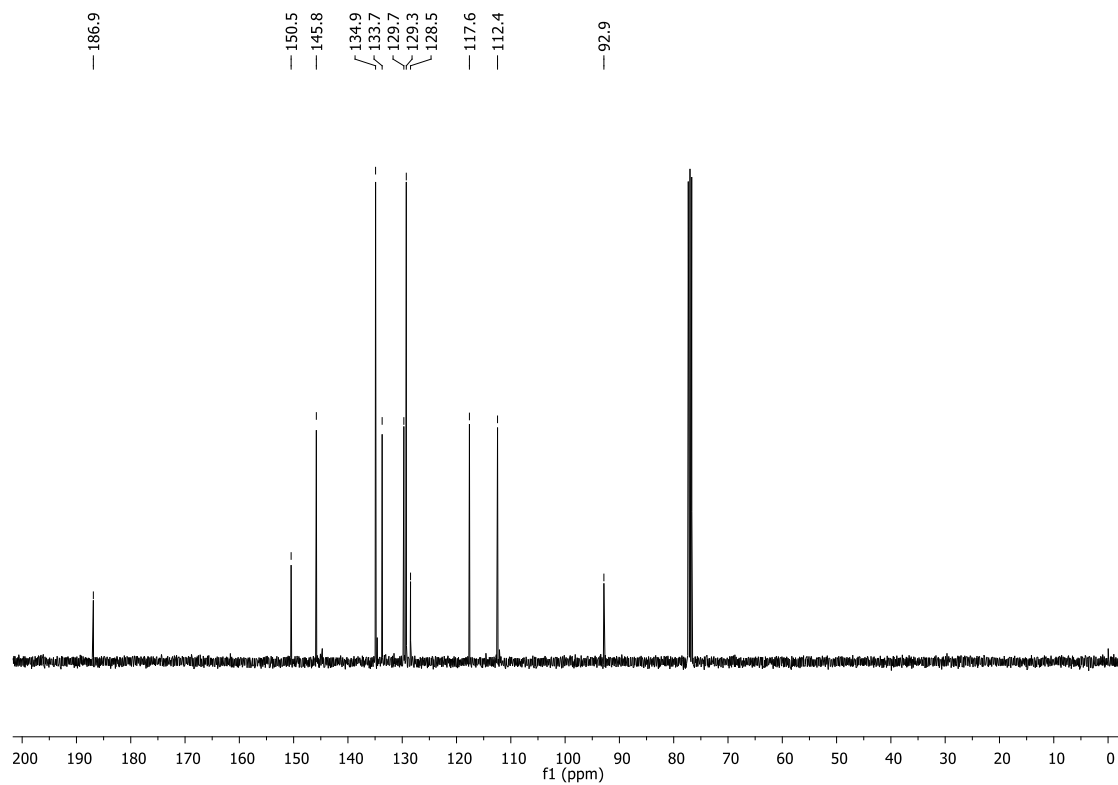
Espectro de RMN ^1H do produto **383** em CDCl_3 , 400 MHz



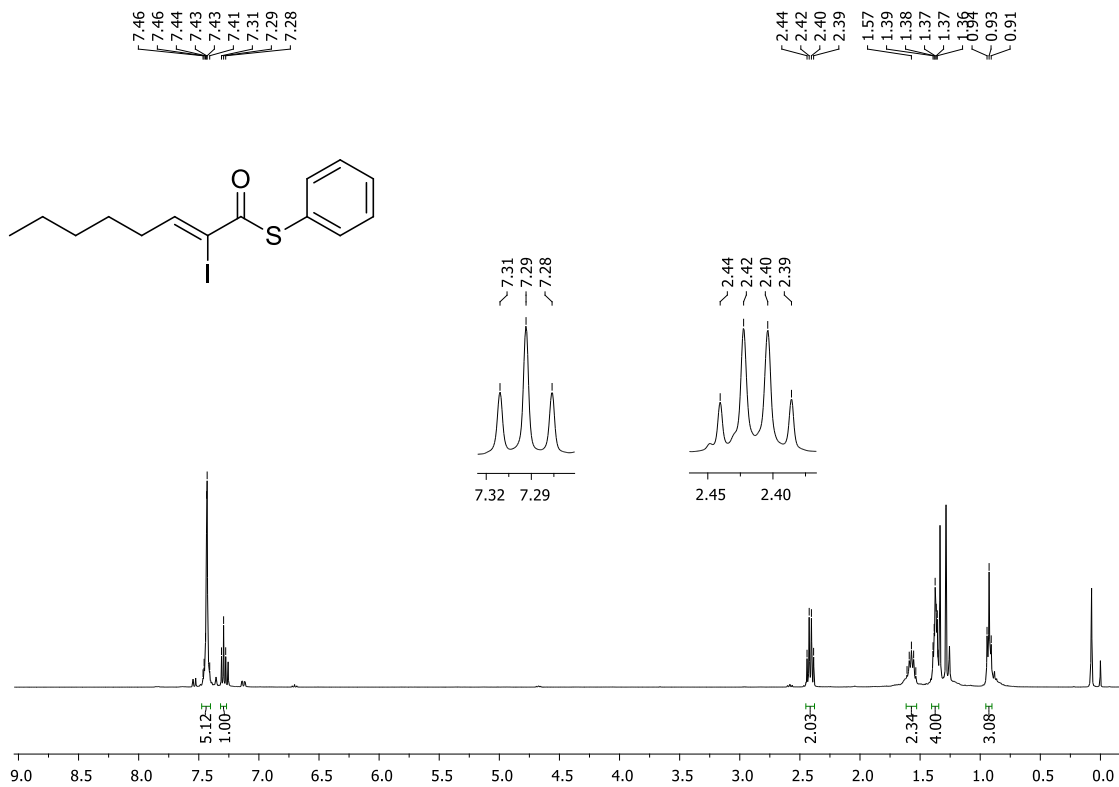
Espectro de RMN ^{13}C do produto **383** em CDCl_3 , 100 MHz



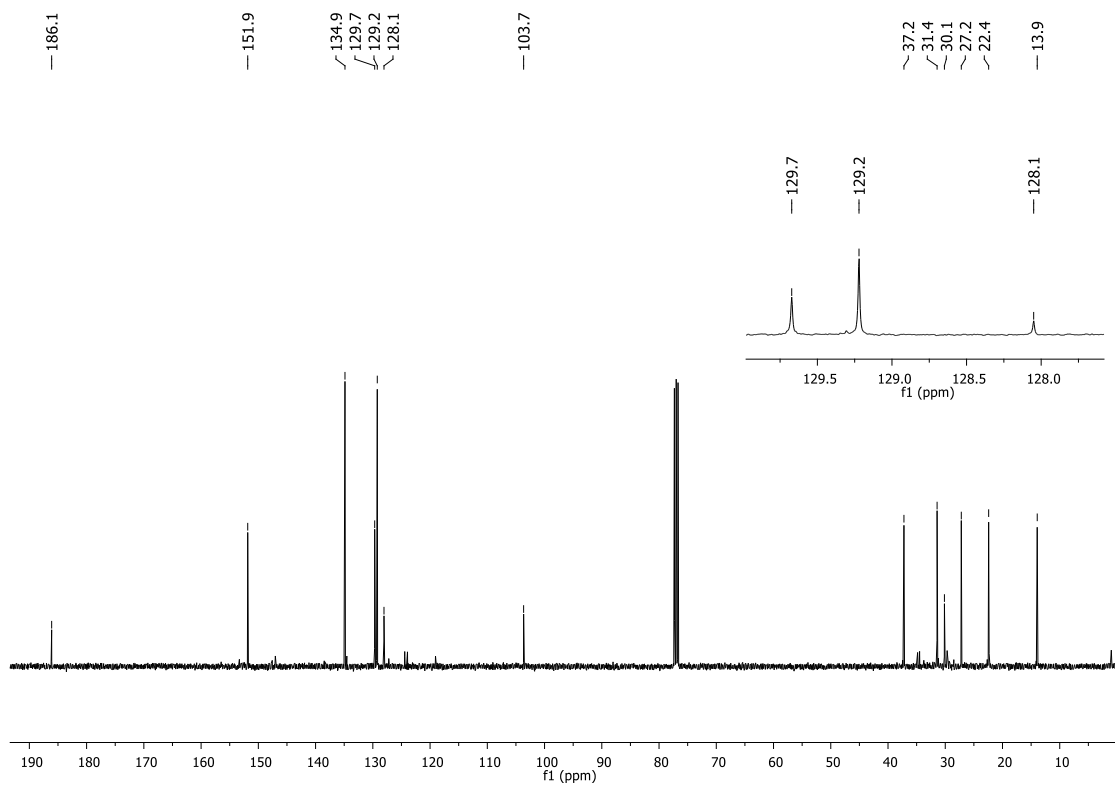
Espectro de RMN ^1H do produto **384** em CDCl_3 , 400 MHz



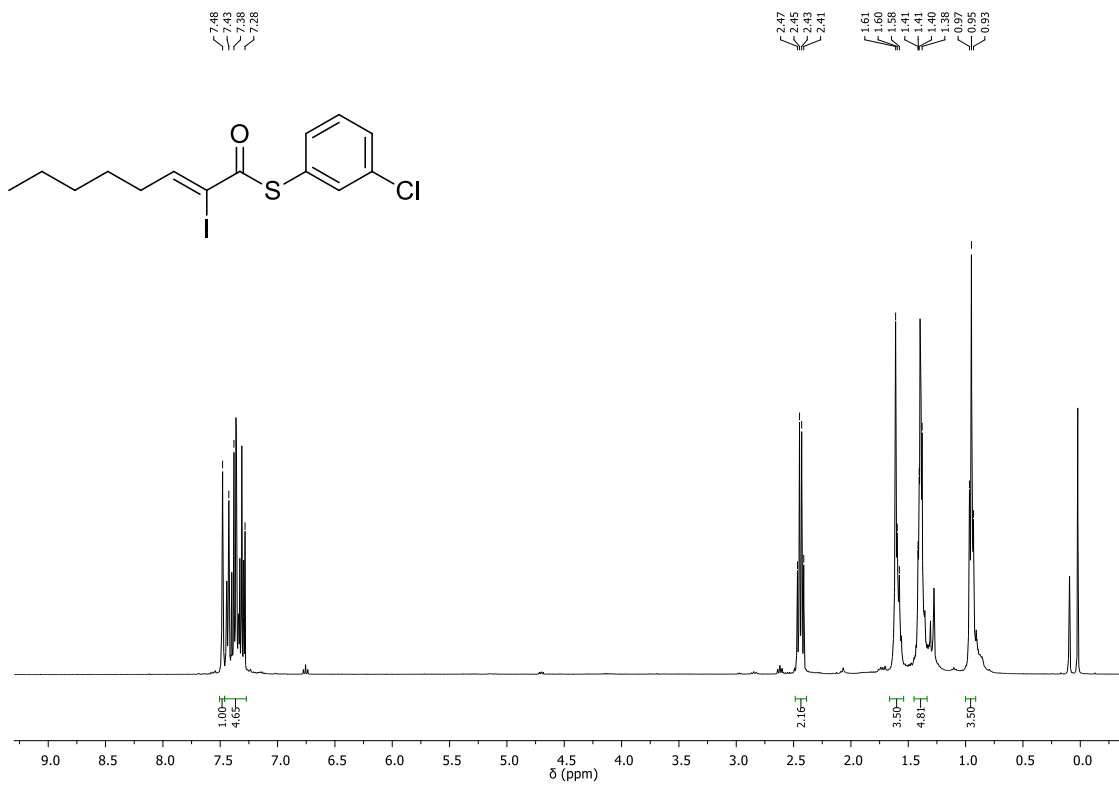
Espectro de RMN ^{13}C do produto **384** em CDCl_3 , 100 MHz



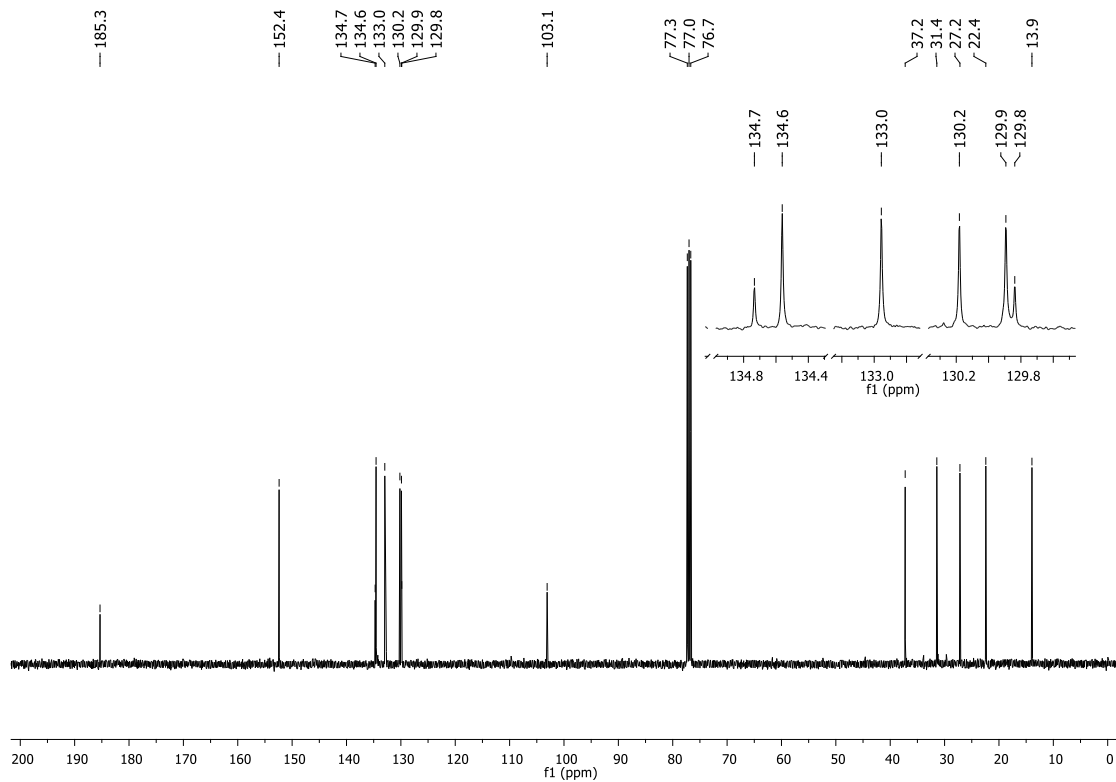
Espectro de RMN ^1H do produto 385 em CDCl_3 , 400 MHz



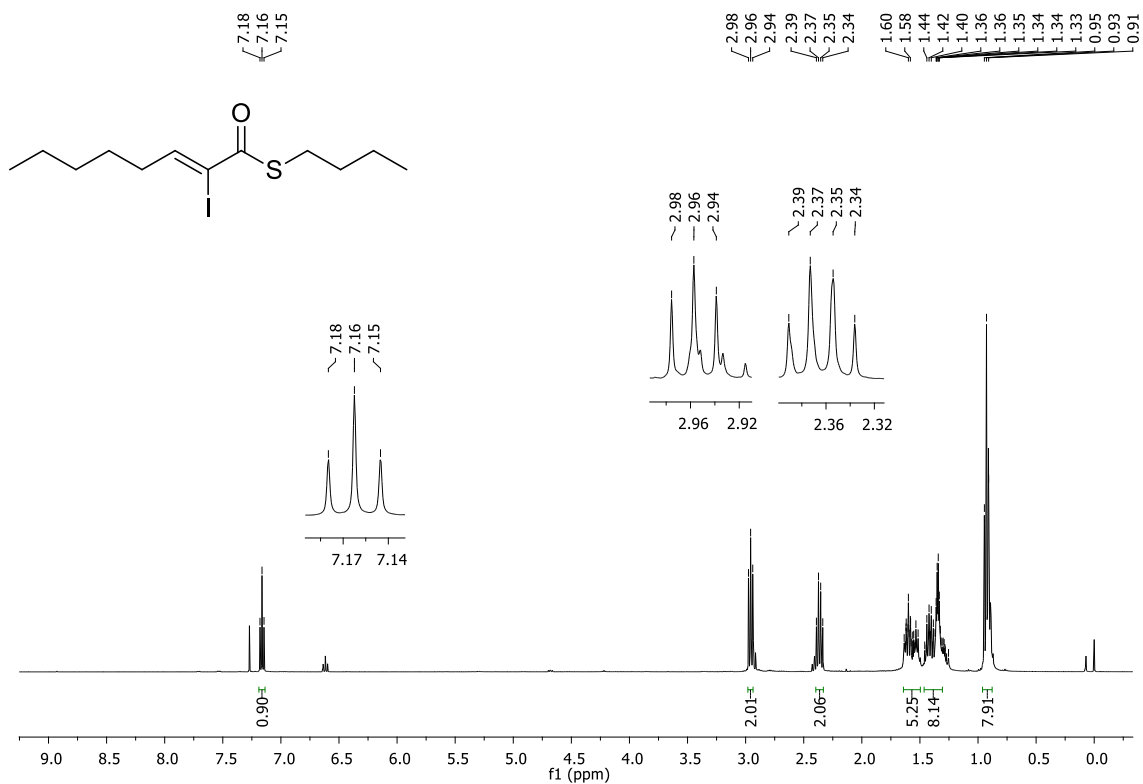
Espectro de RMN ^{13}C do produto 385 em CDCl_3 , 100 MHz



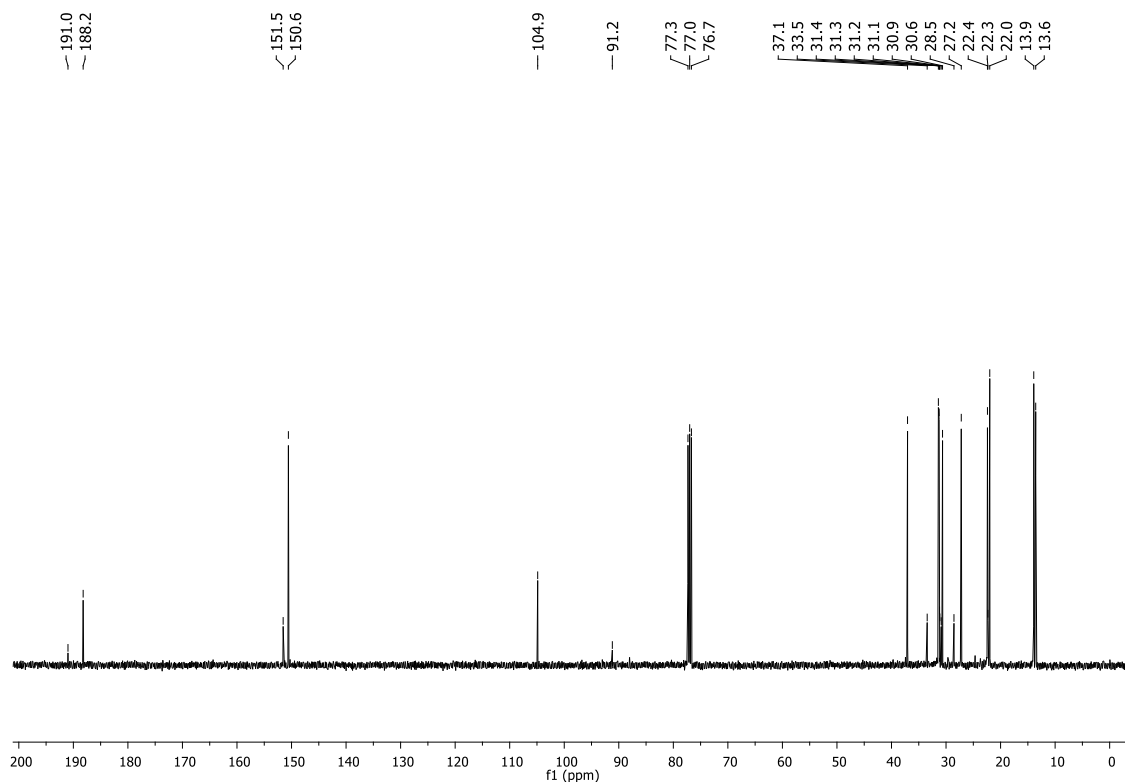
Espectro de RMN ^1H do produto **386** em CDCl_3 , 400 MHz



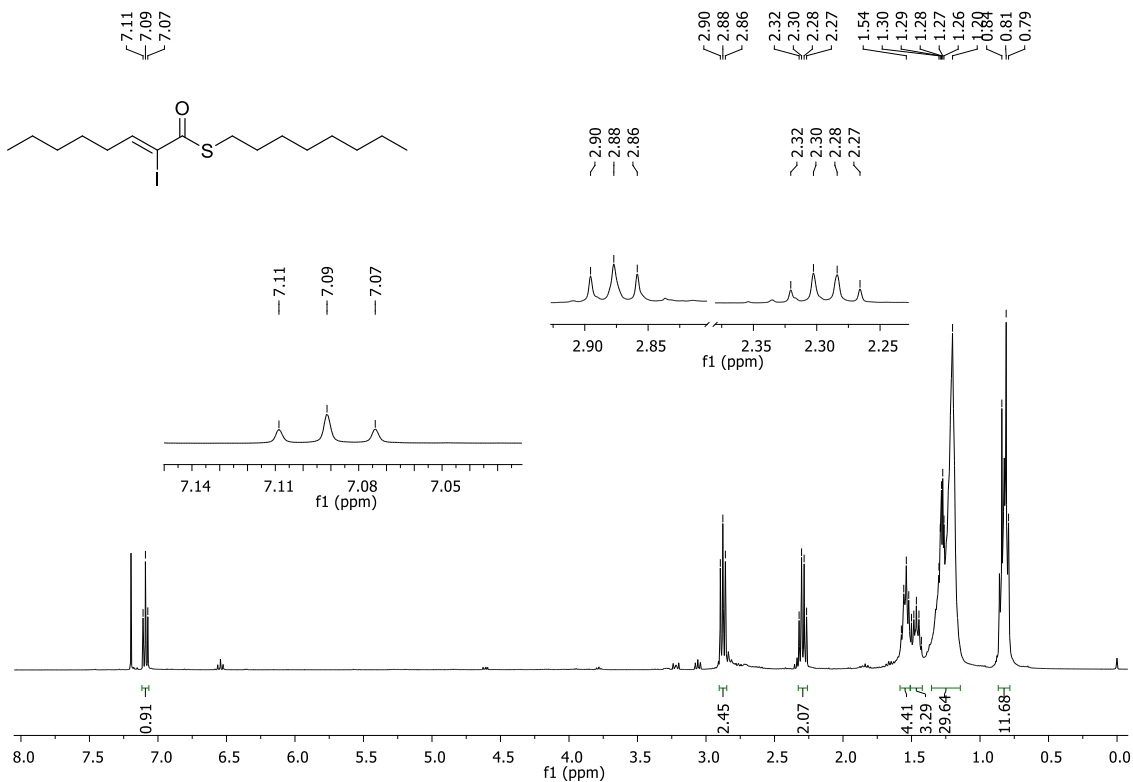
Espectro de RMN ^{13}C do produto **386** em CDCl_3 , 100 MHz



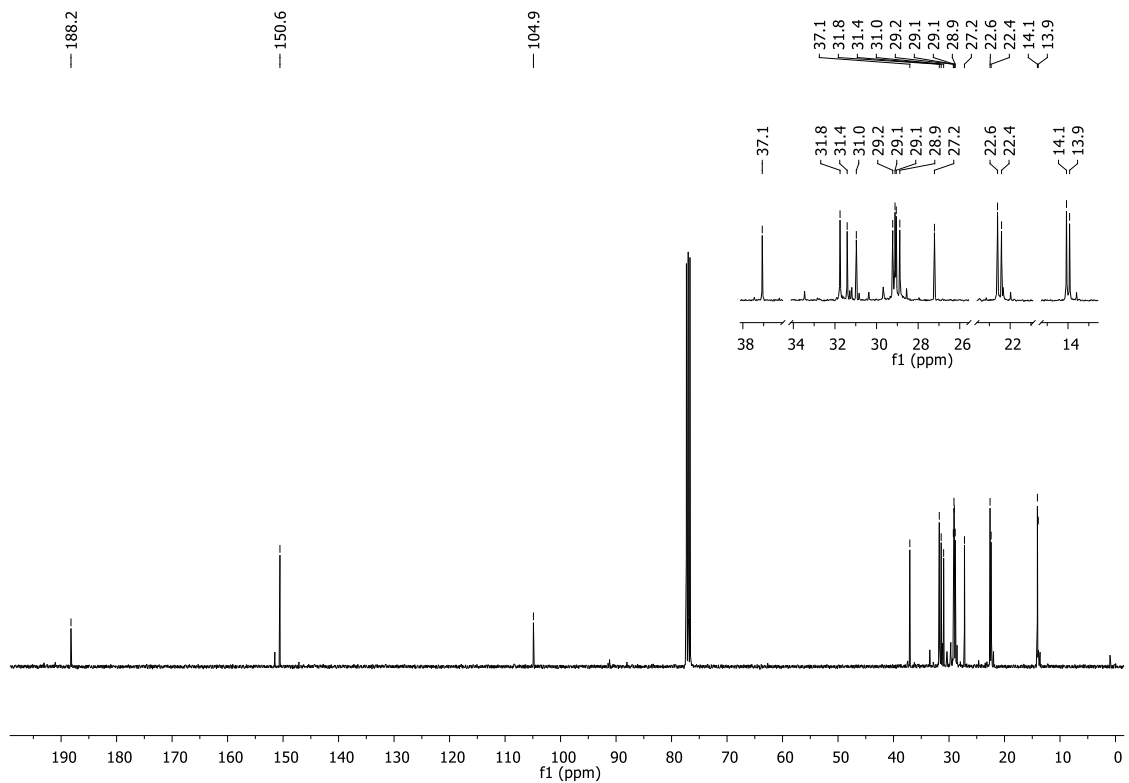
Espectro de RMN ¹H do produto **387** (*Z/E* mistura de isômeros) em CDCl₃, 400 MHz



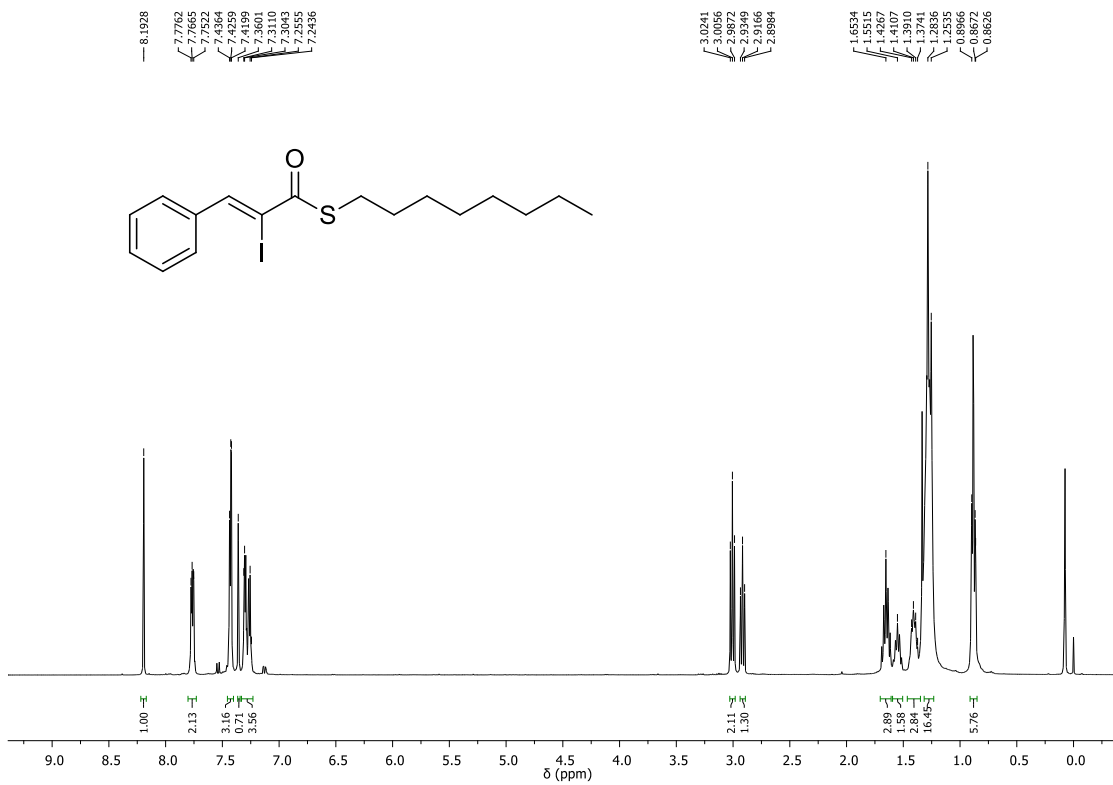
Espectro de RMN ¹³C do produto **387** (*Z/E* mistura de isômeros) em CDCl₃, 100 MHz



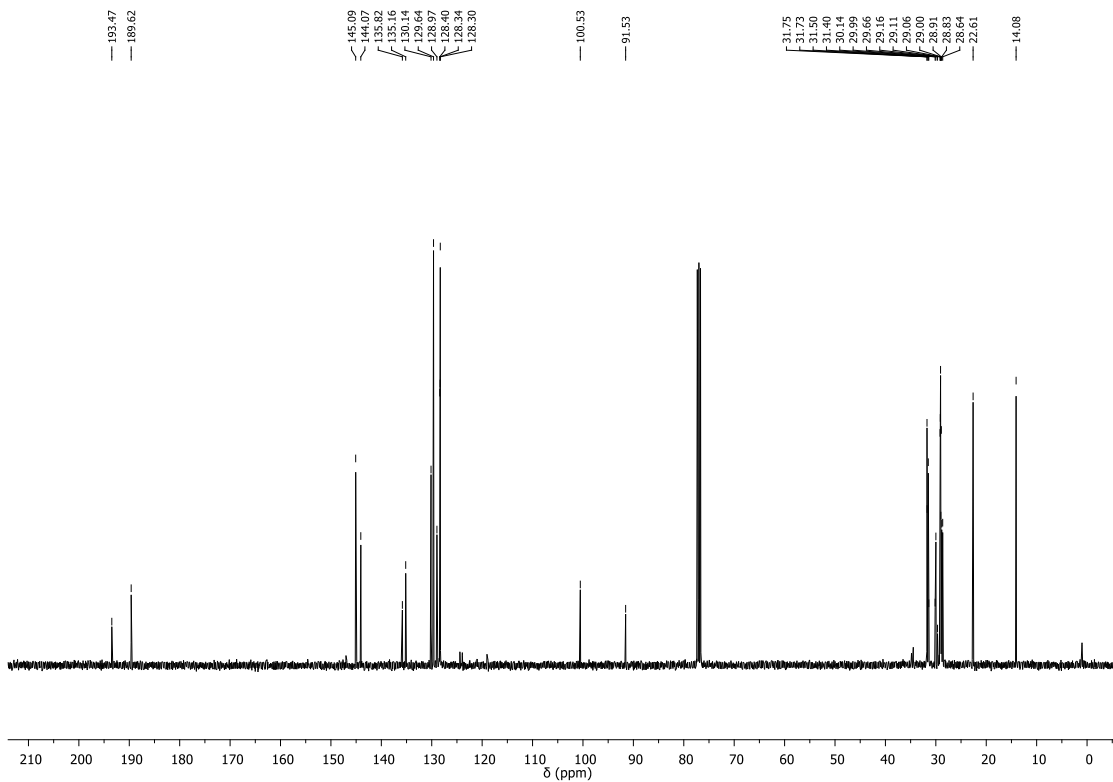
Espectro de RMN ¹H do produto 388 em CDCl₃, 400 MHz



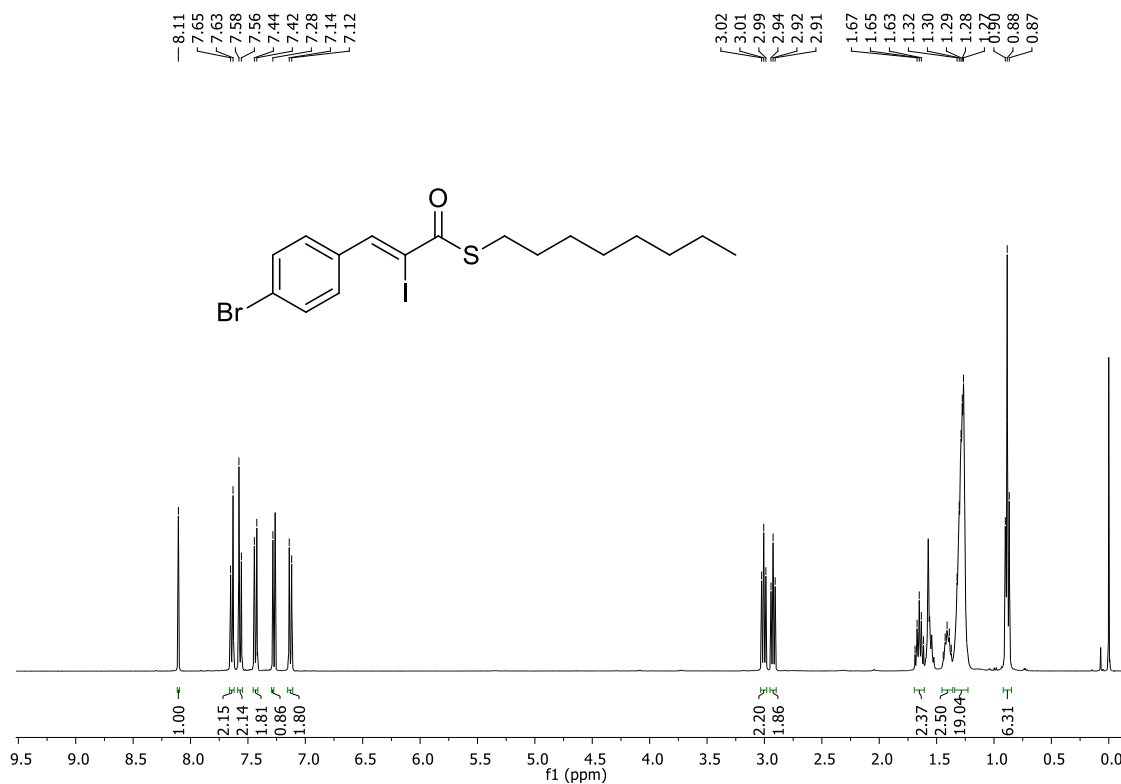
Espectro de RMN ¹³C do produto 388 em CDCl₃, 100 MHz



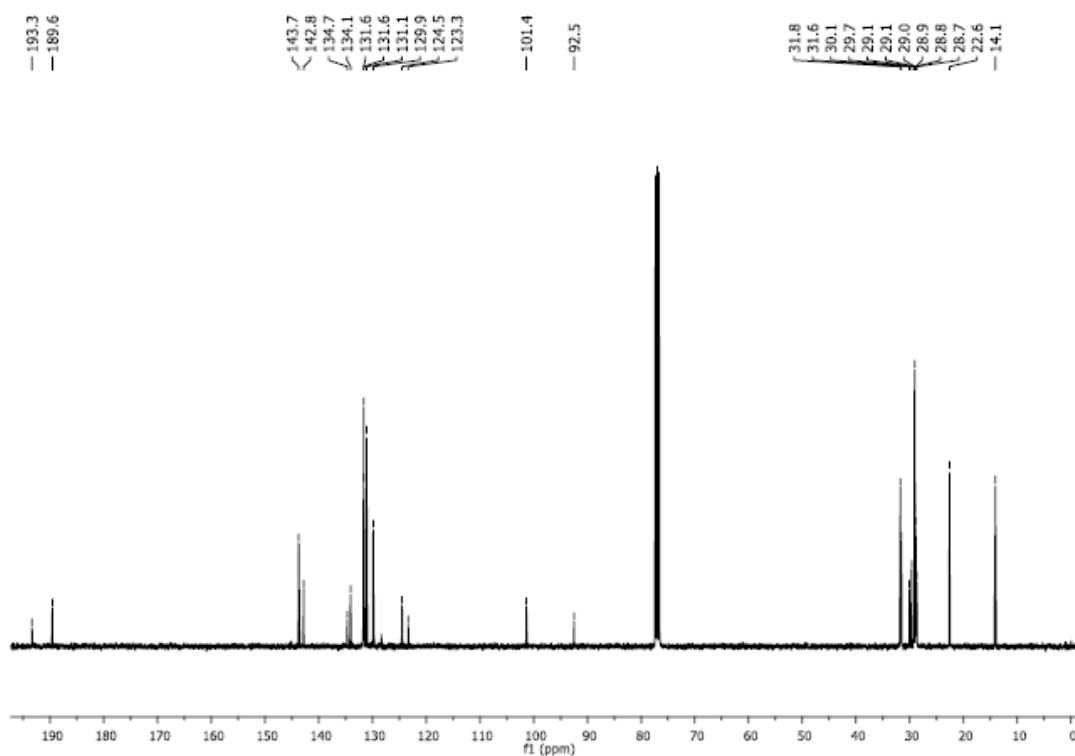
Espectro de RMN ¹H do produto **389** (*Z/E* mistura de isômeros) em CDCl₃, 400 MHz



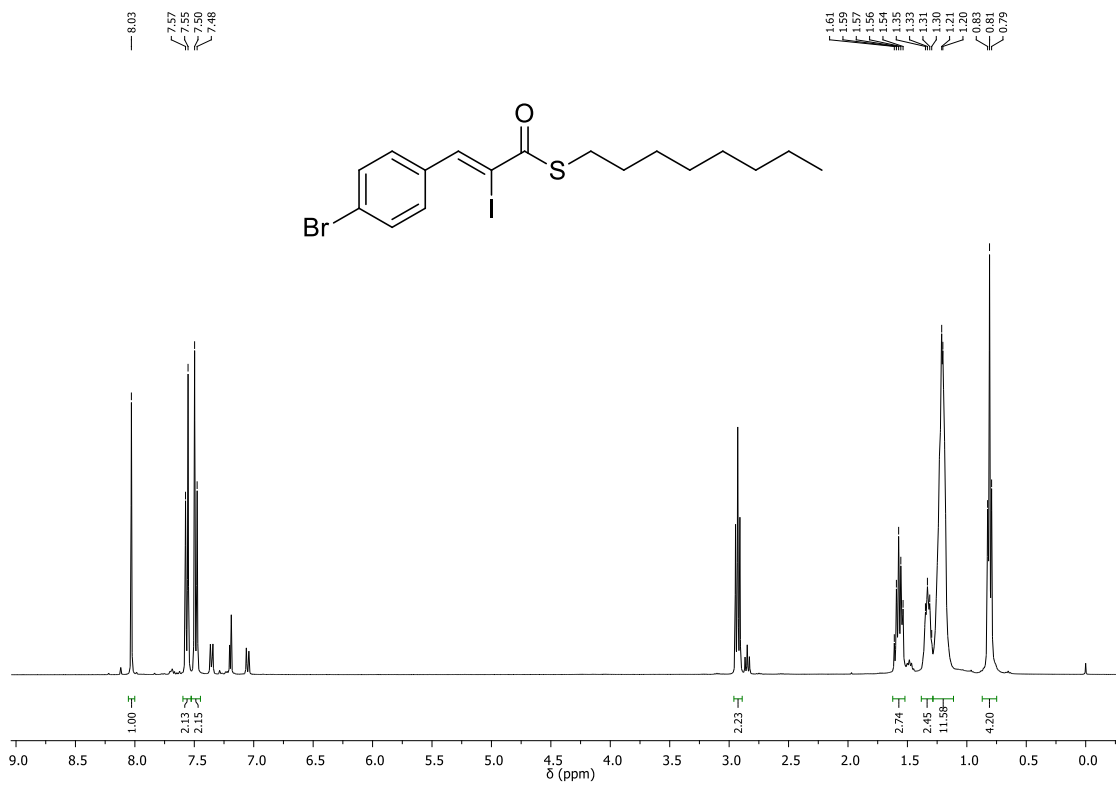
Espectro de RMN ¹³C do produto **389** (*Z/E* mistura de isômeros) em CDCl₃, 100 MHz



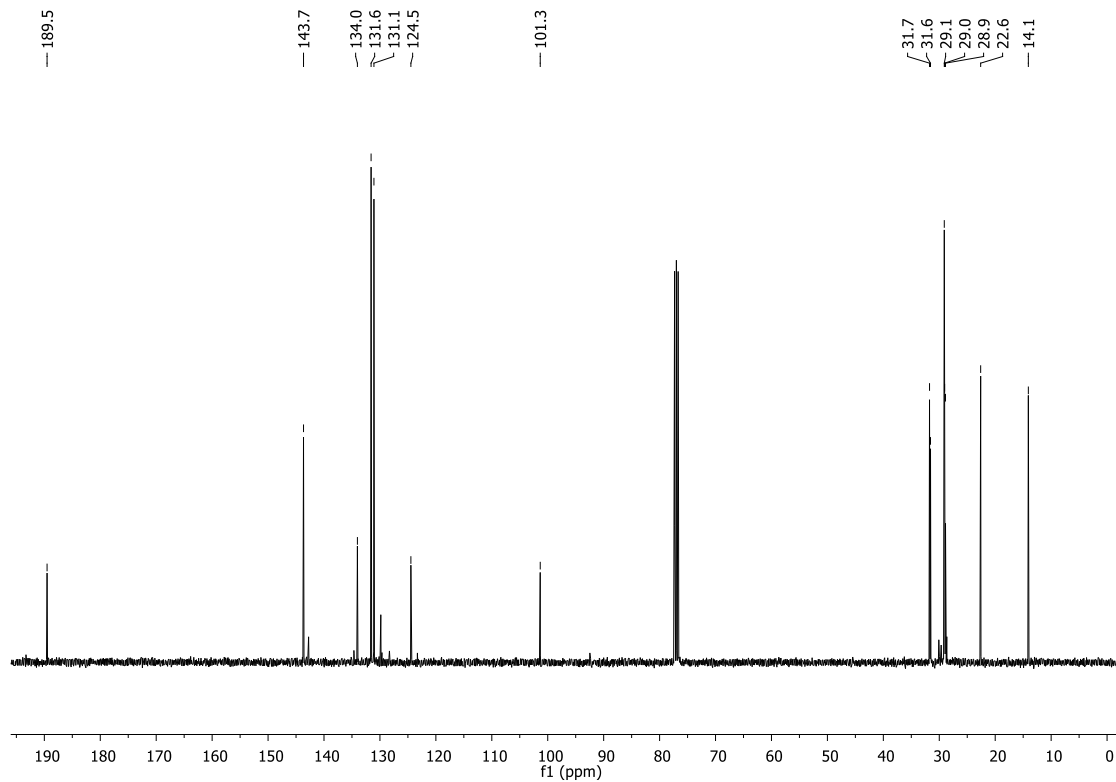
Espectro de RMN ¹H do produto **390** (mistura de isômeros *Z/E*) em CDCl₃, 400 MHz



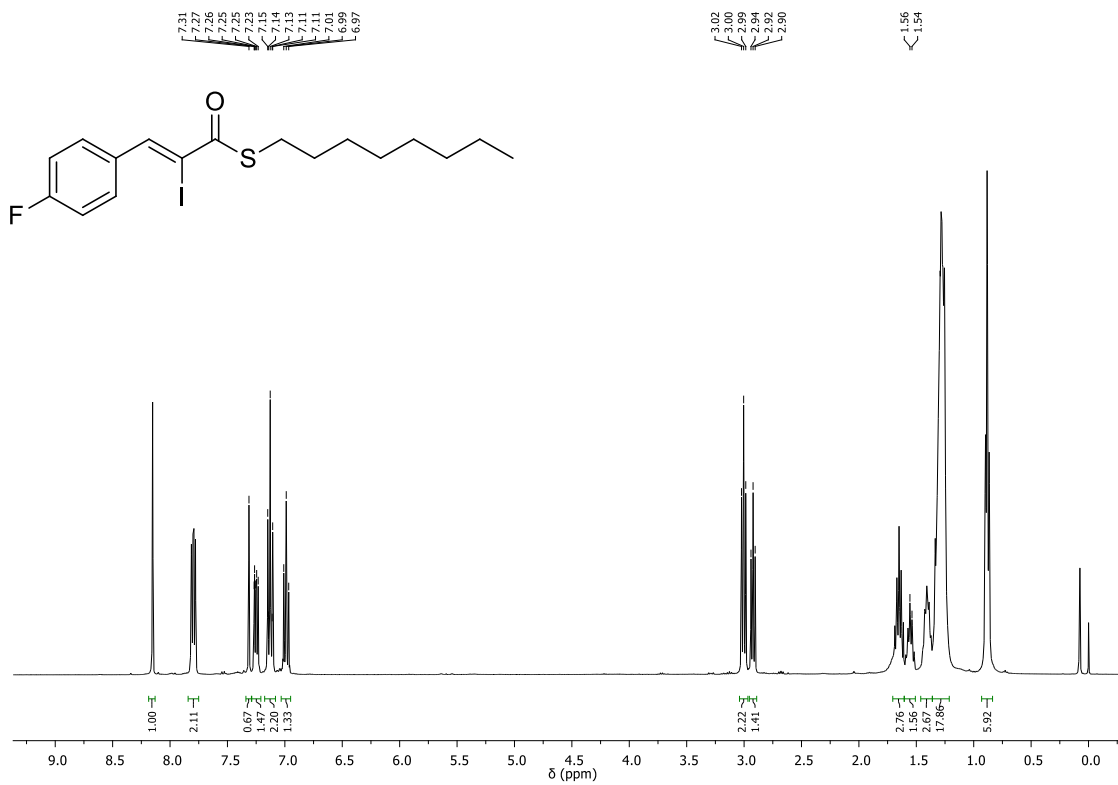
Espectro de RMN ¹³C do produto **390** (mistura de isômeros *Z/E*) em CDCl₃, 400 MHz



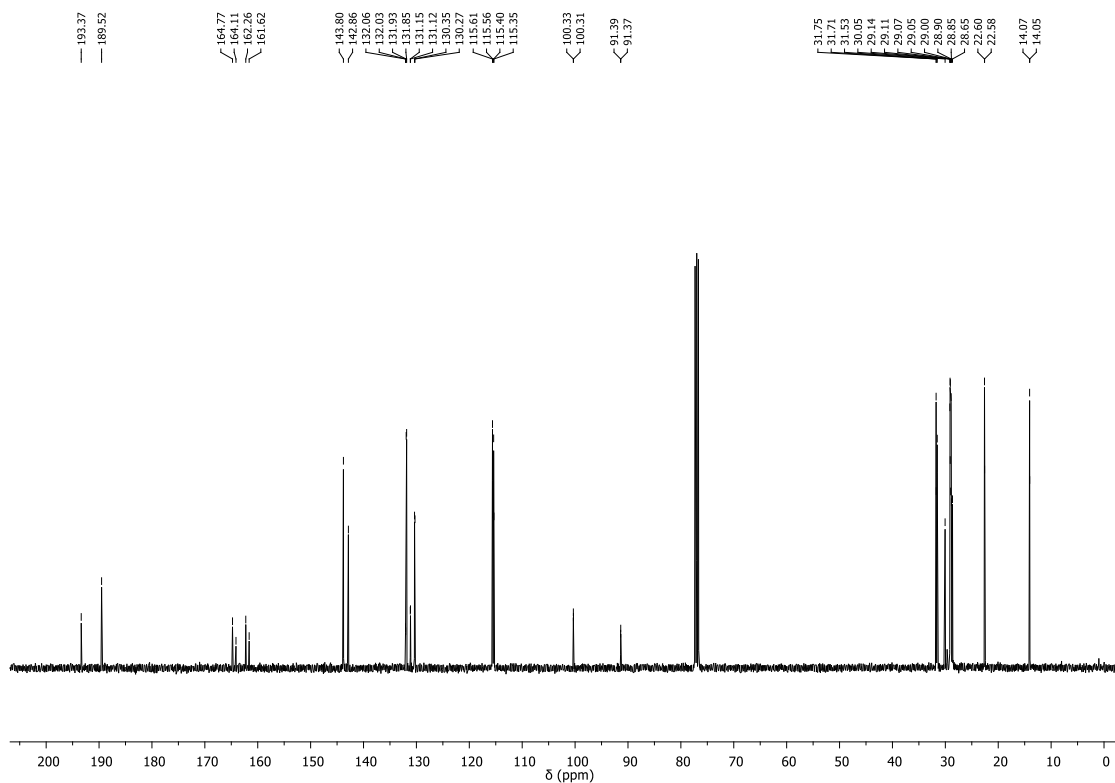
Espectro de RMN ^1H do produto **390** (isômero *Z* majoritário) em CDCl_3 , 400 MHz



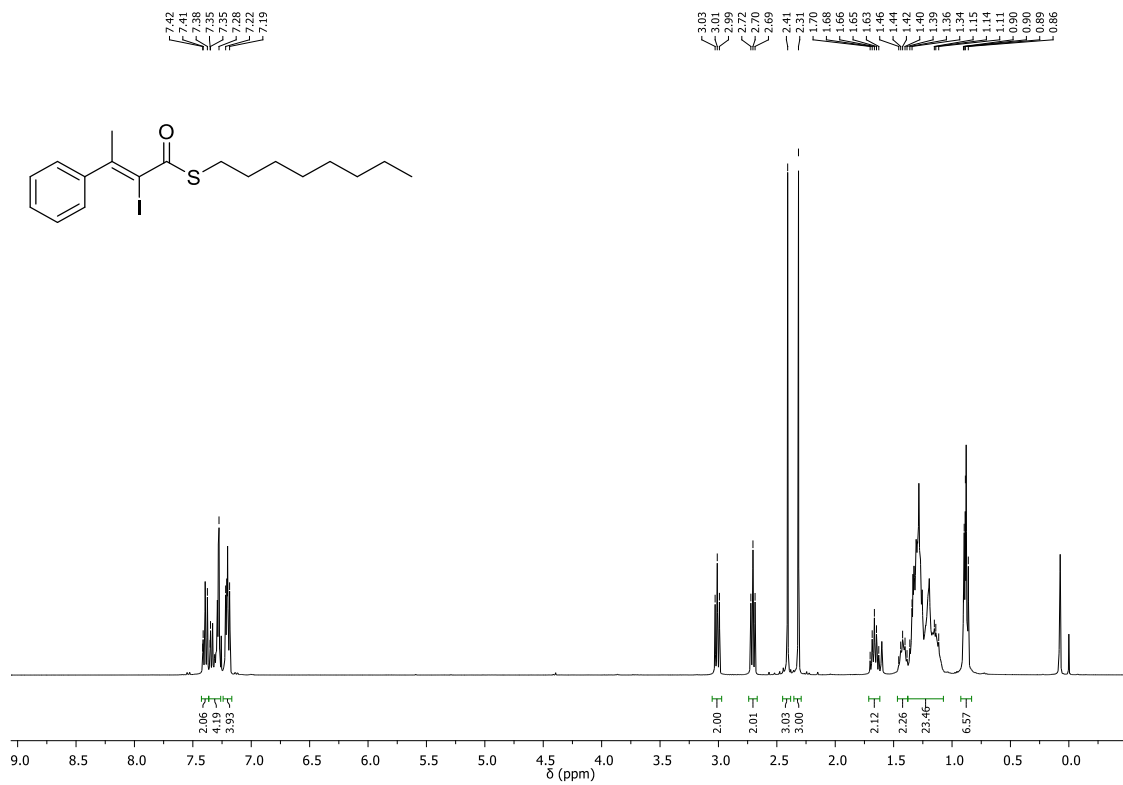
Espectro de RMN ^{13}C do produto **390** (*Z* isômero majoritário) em CDCl_3 , 100 MHz



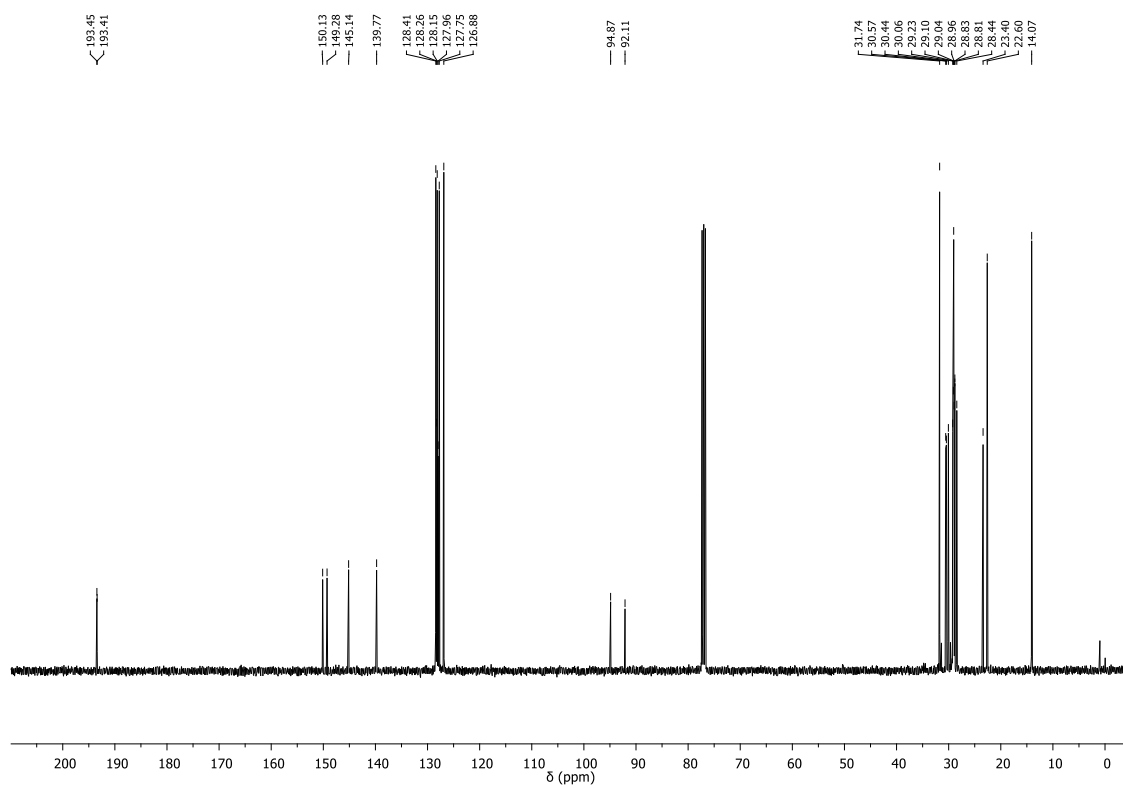
Espectro de RMN ¹H do produto **391** (mistura de isômeros *Z/E*) em CDCl₃, 400 MHz



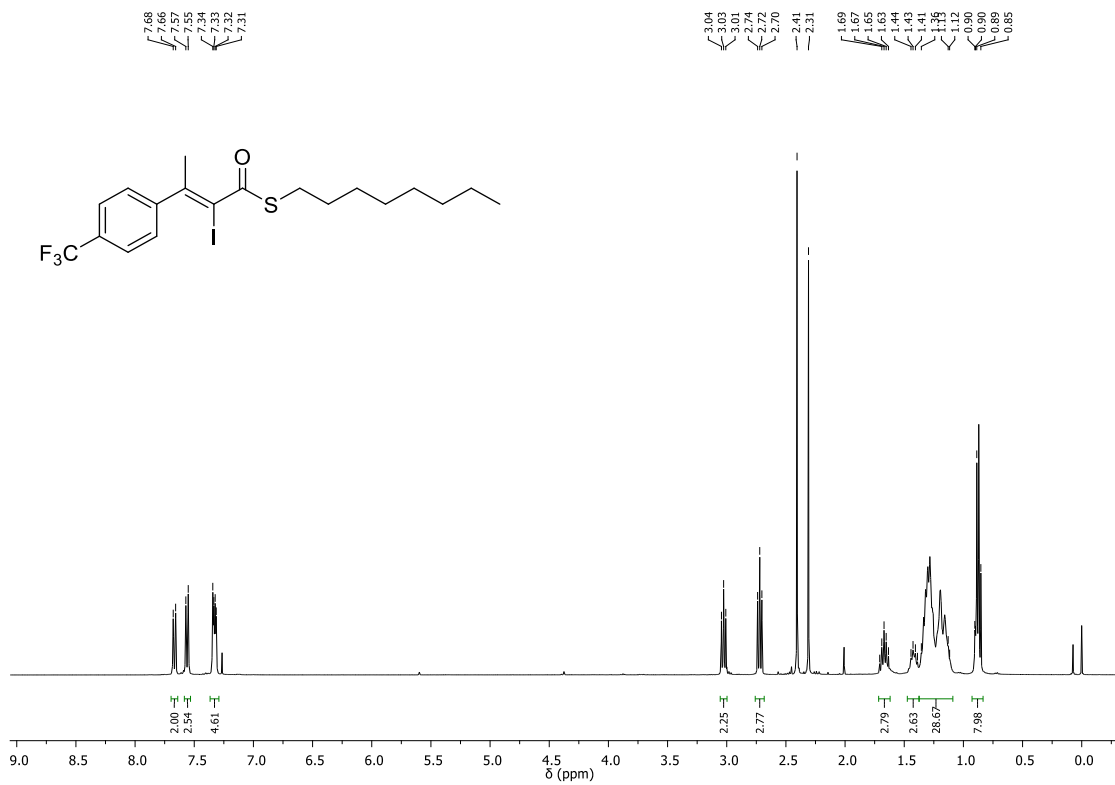
Espectro de RMN ¹³C do produto **391** (mistura de isômeros *Z/E*) em CDCl₃, 400 MHz



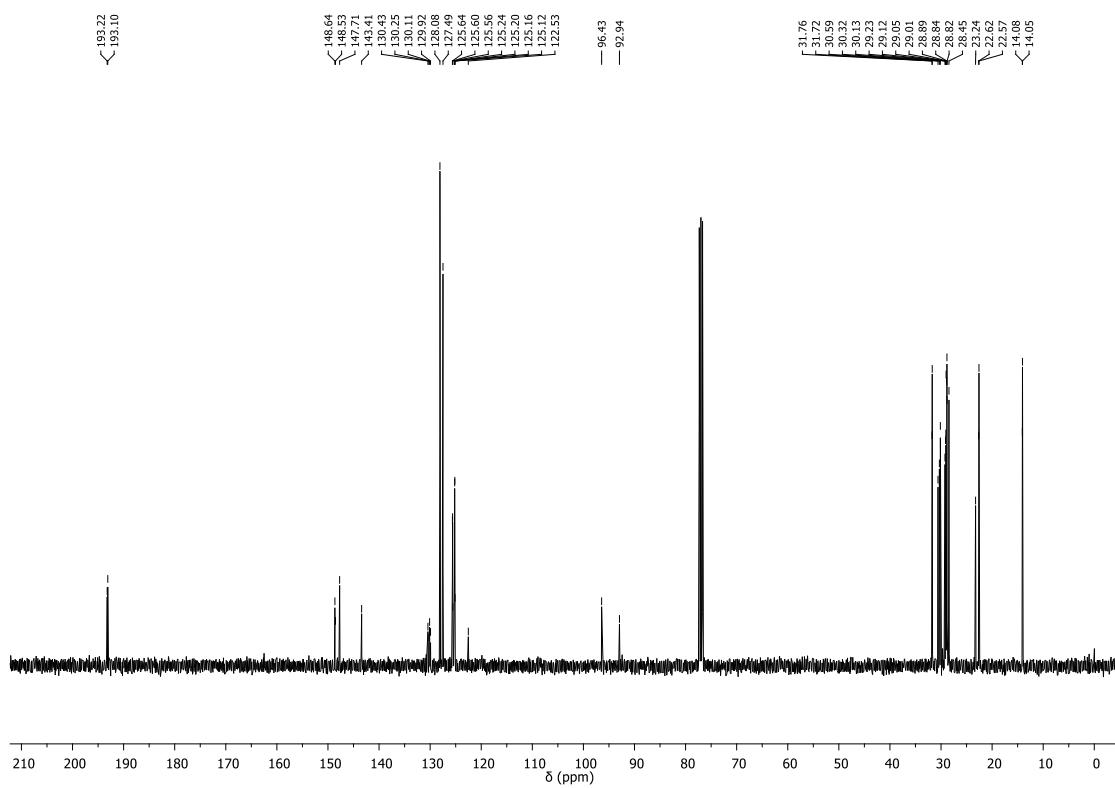
Espectro de RMN ¹H do produto **393** (mistura de isômeros *Z/E*) em CDCl₃, 400 MHz



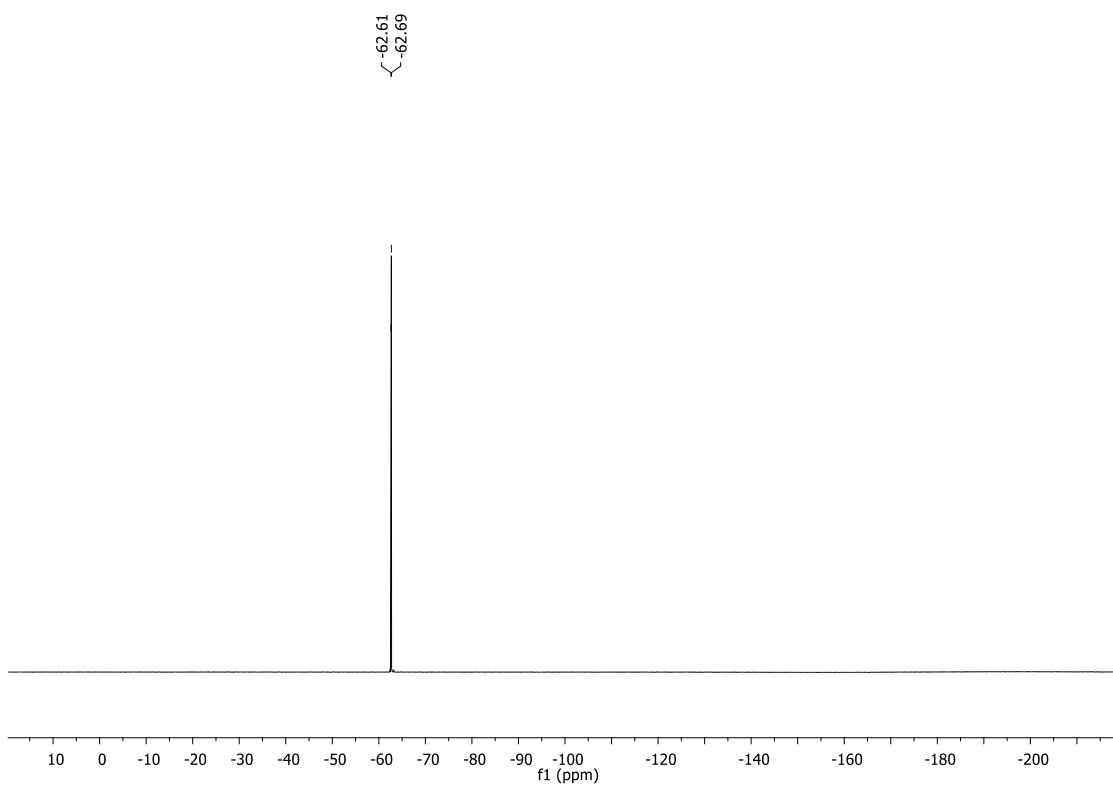
Espectro de RMN ¹³C do produto **393** (mistura de isômeros *Z/E*) em CDCl₃, 400 MHz



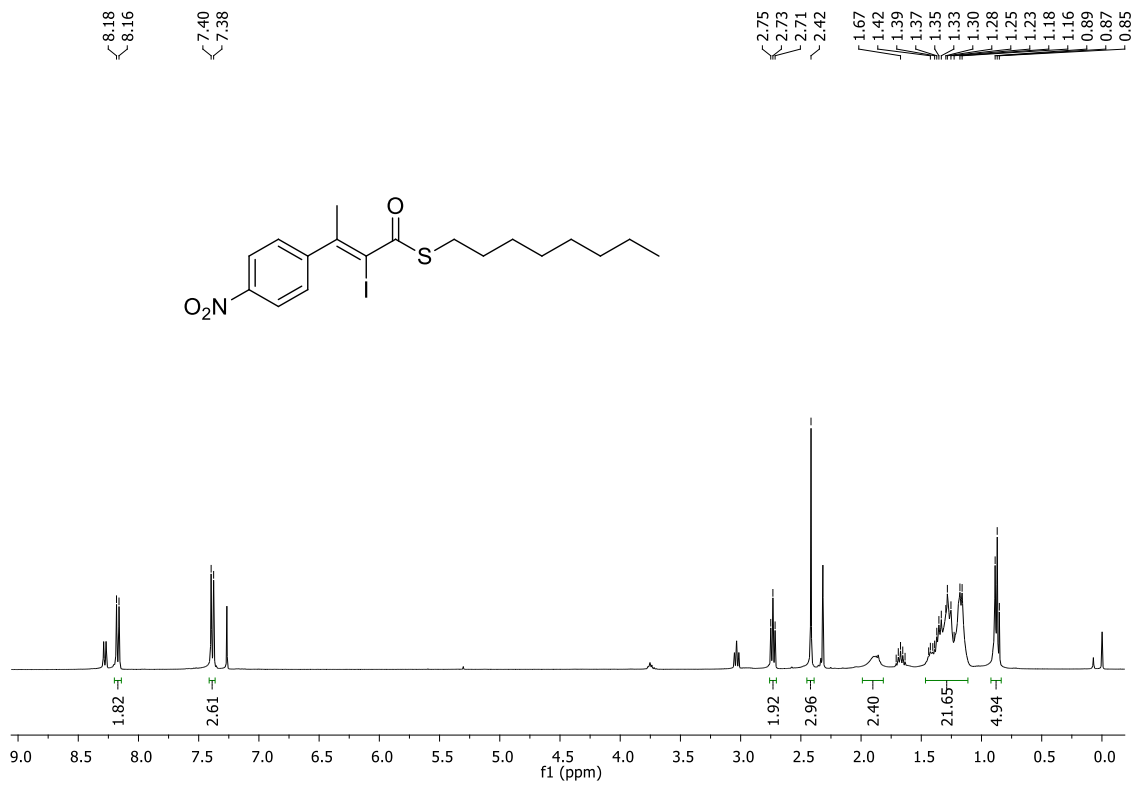
Espectro de RMN ¹H do produto **394** (mistura de isômeros *Z/E*) em CDCl₃, 400 MHz



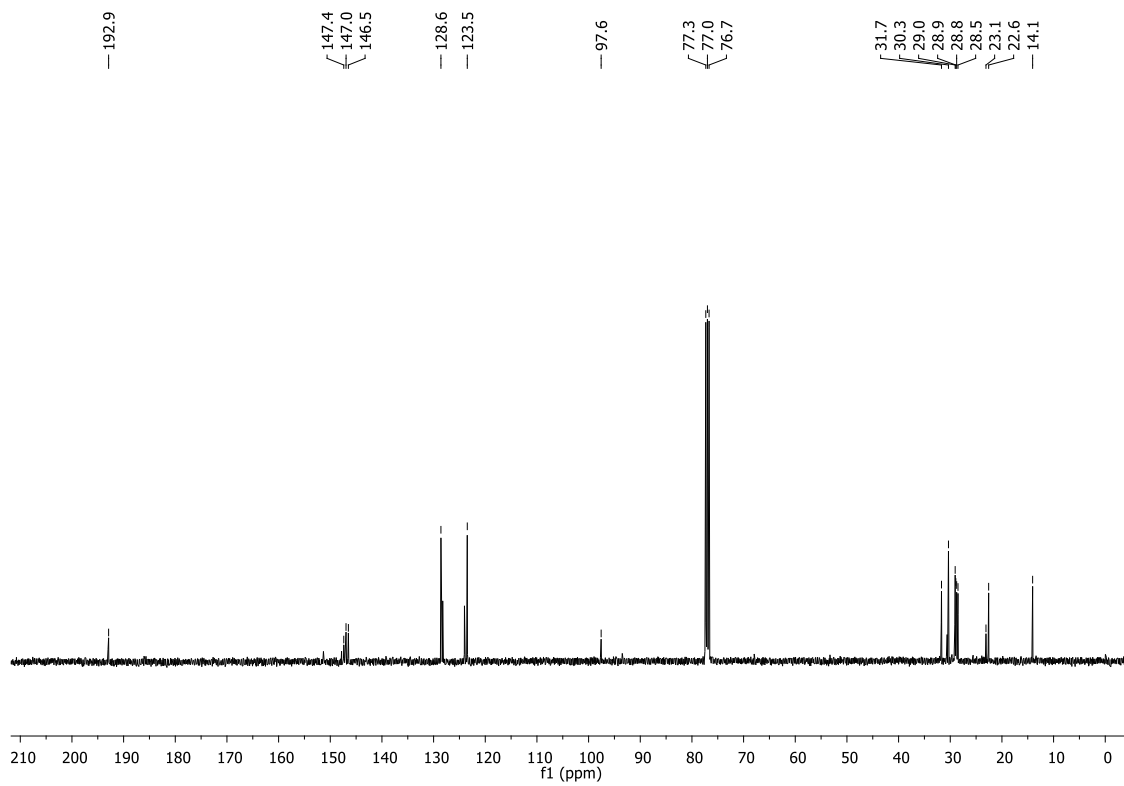
Espectro de RMN ¹³C do produto **394** (mistura de isômeros *Z/E*) em CDCl₃, 400 MHz



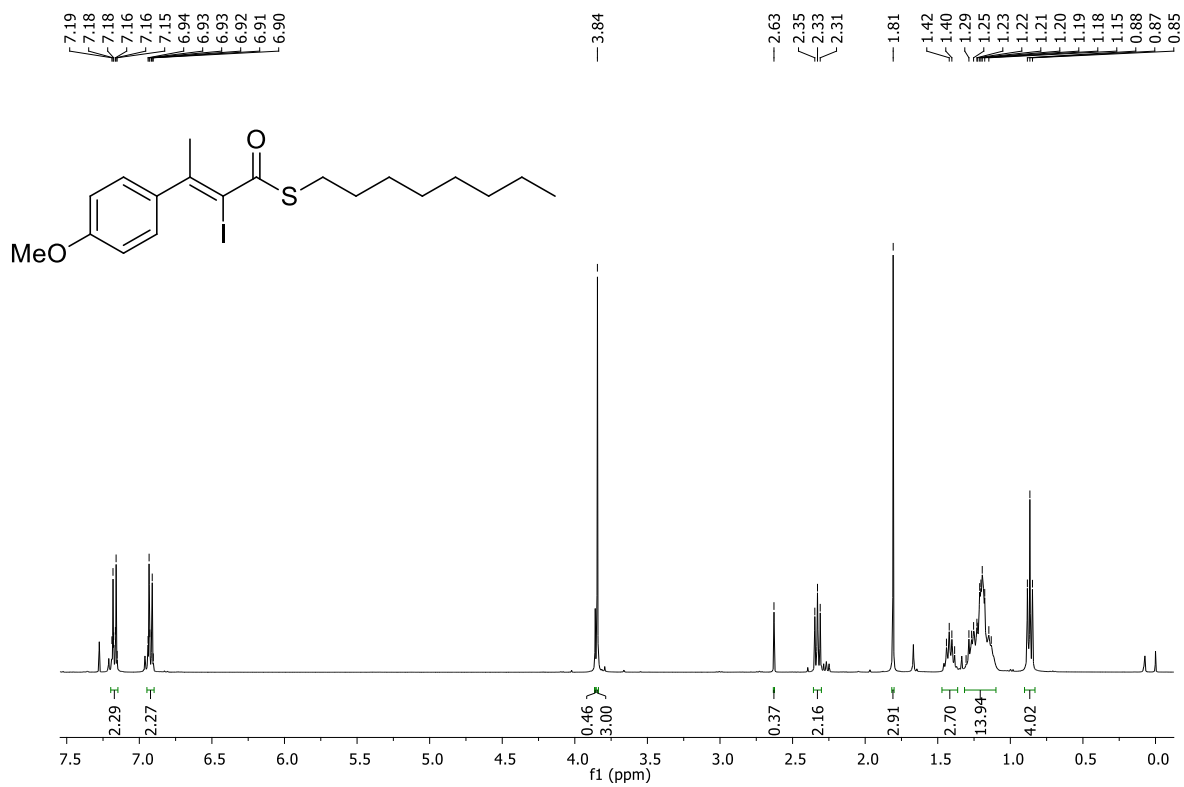
Espectro de RMN ^{19}F do composto **394** (CDCl_3 , 376 MHz)



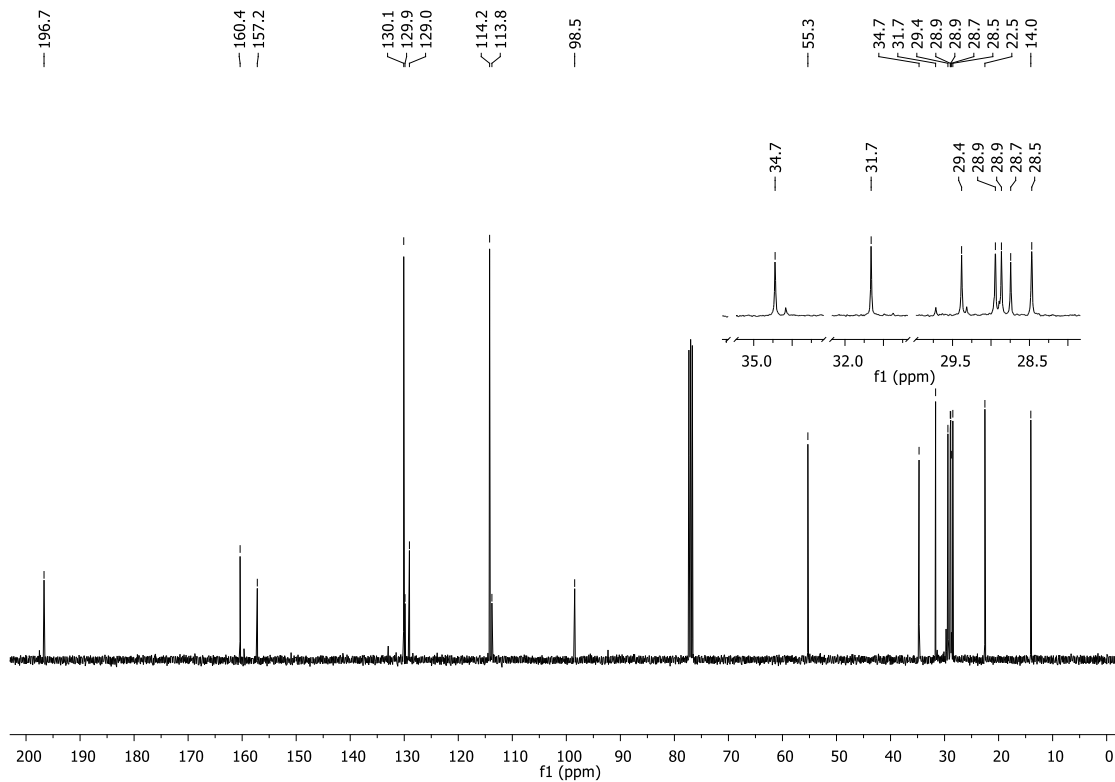
Espectro de RMN ^1H do produto **395** (mistura de isômeros *Z/E*) em CDCl₃, 400 MHz



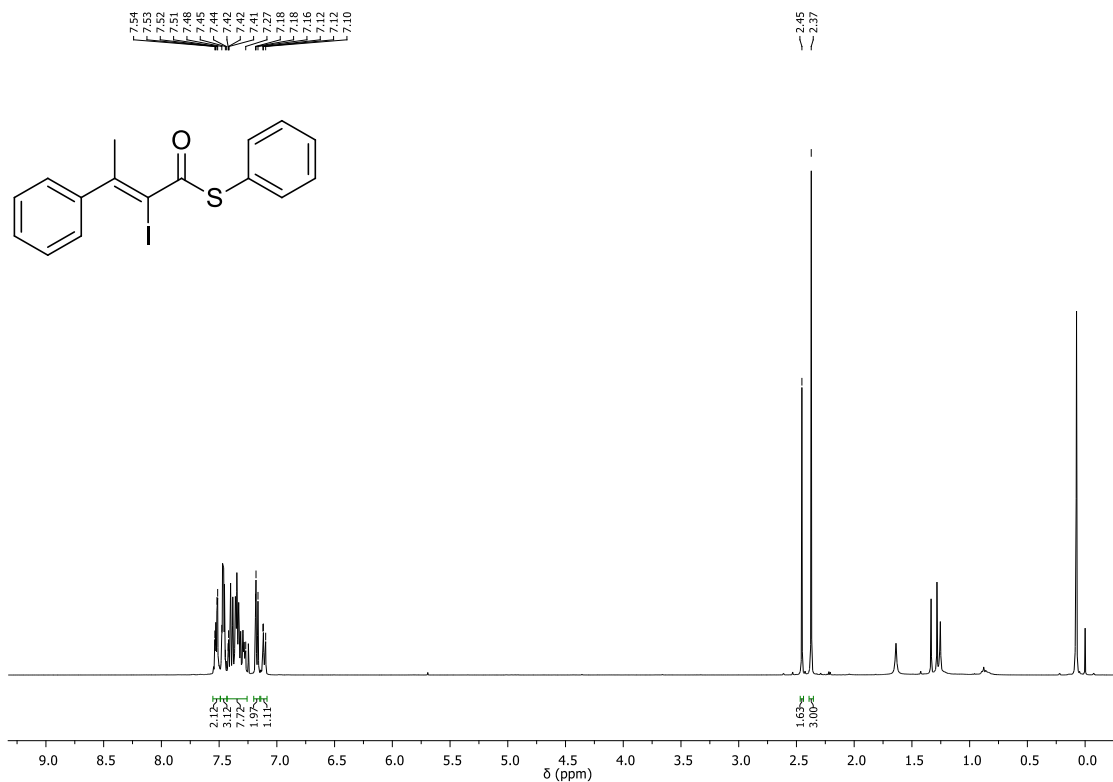
Espectro de RMN ^{13}C do produto **395** (mistura de isômeros *Z/E*) em CDCl₃, 400 MHz



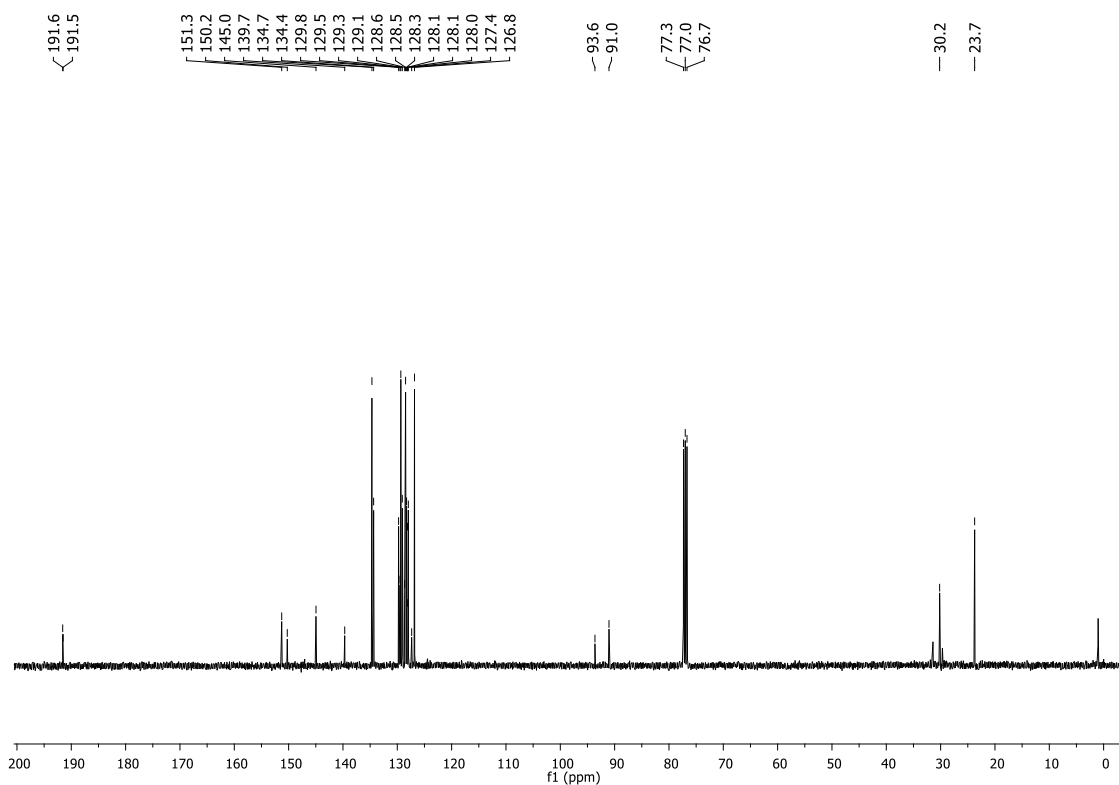
Espectro de RMN ¹H do produto **396** (mistura de isômeros *Z/E*) em CDCl₃, 400 MHz



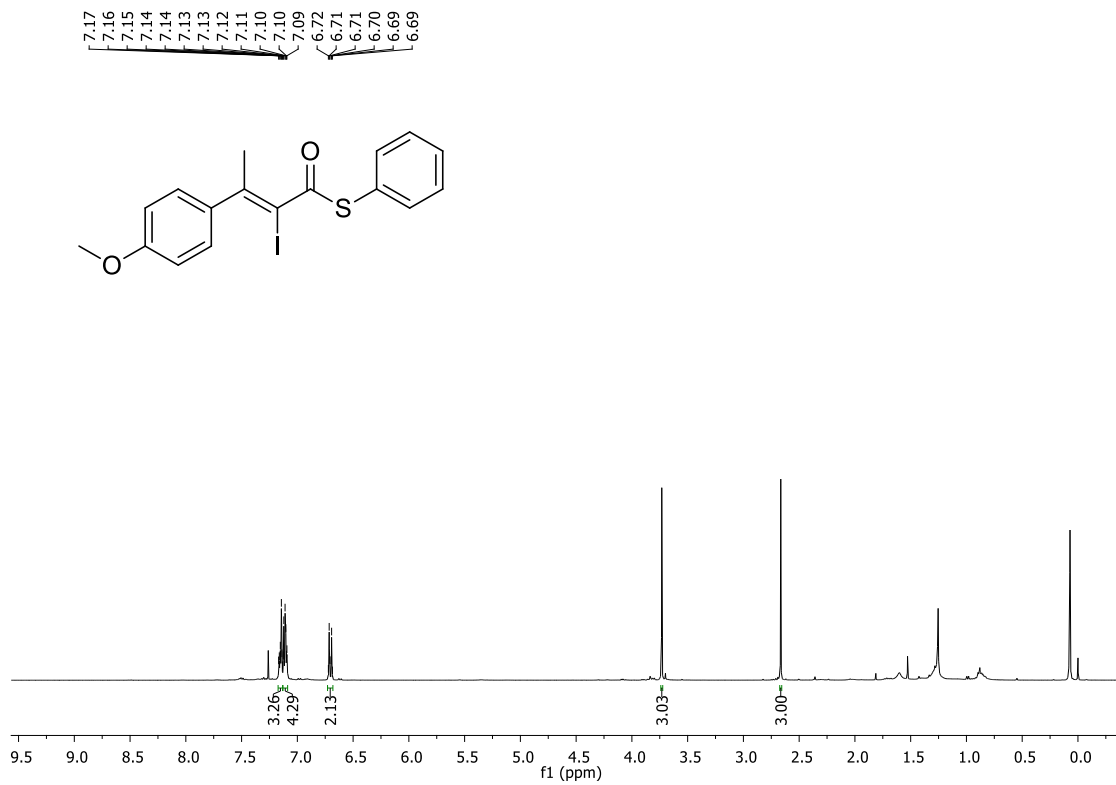
Espectro de RMN ¹³C do produto **396** (mistura de isômeros *Z/E*) em CDCl₃, 400 MHz



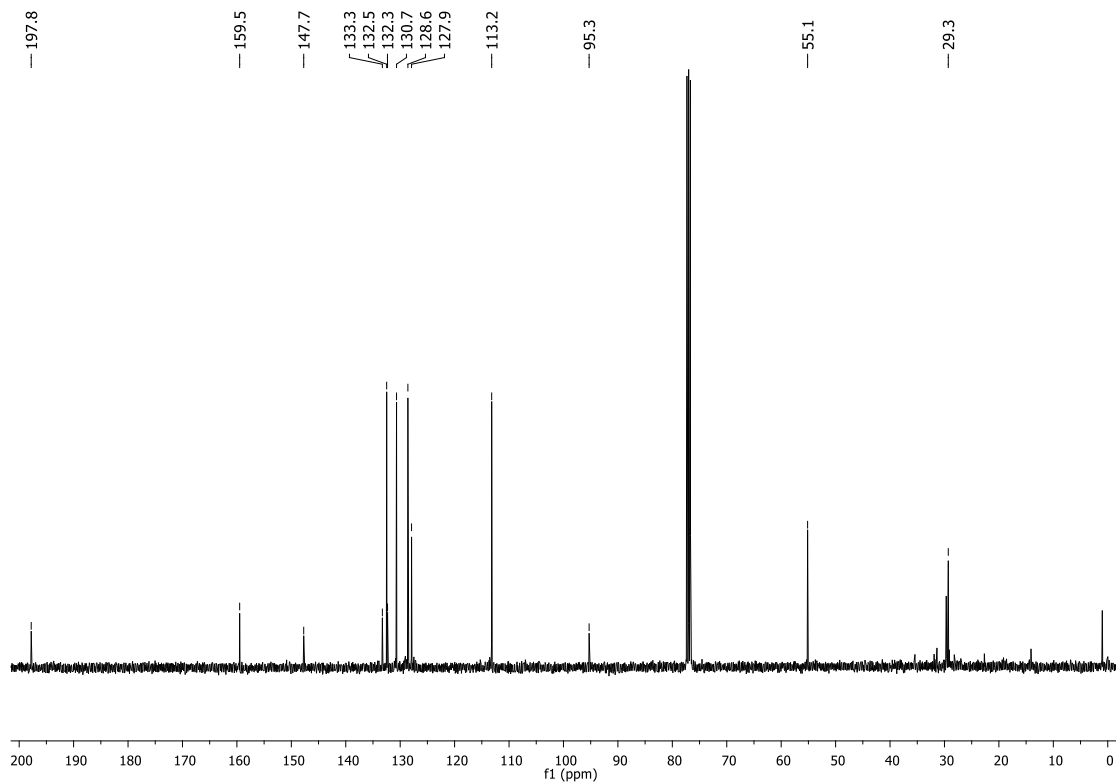
Espectro de RMN ¹H do produto **397** (mistura de isômeros *Z/E*) em CDCl₃, 400 MHz



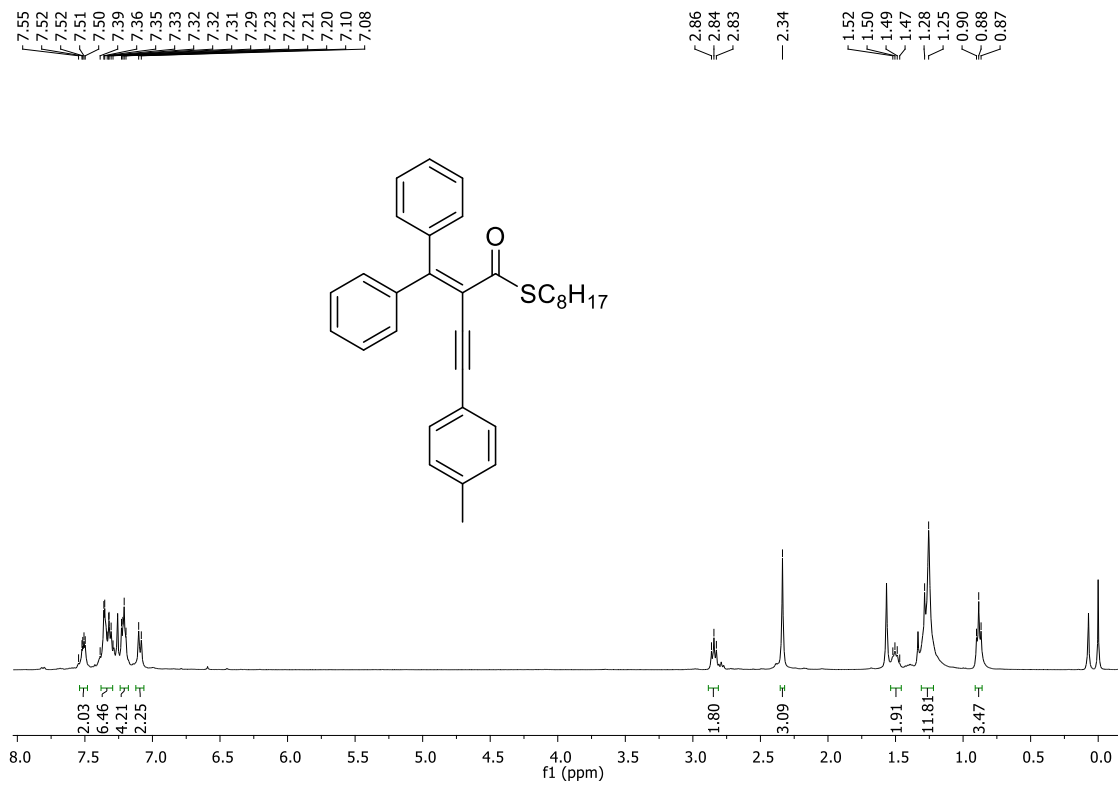
Espectro de RMN ¹³C do produto **397** (mistura de isômeros *Z/E*) em CDCl₃, 400 MHz



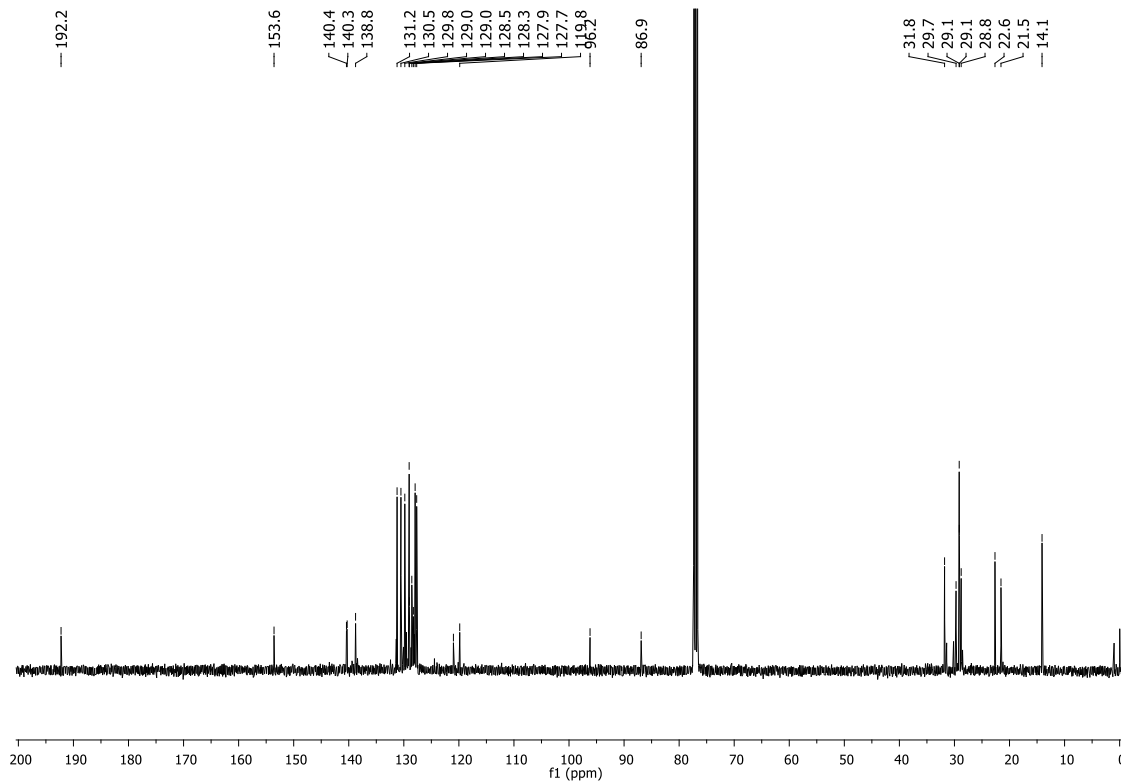
Espectro de RMN ^1H do produto **398** em CDCl_3 , 400 MHz



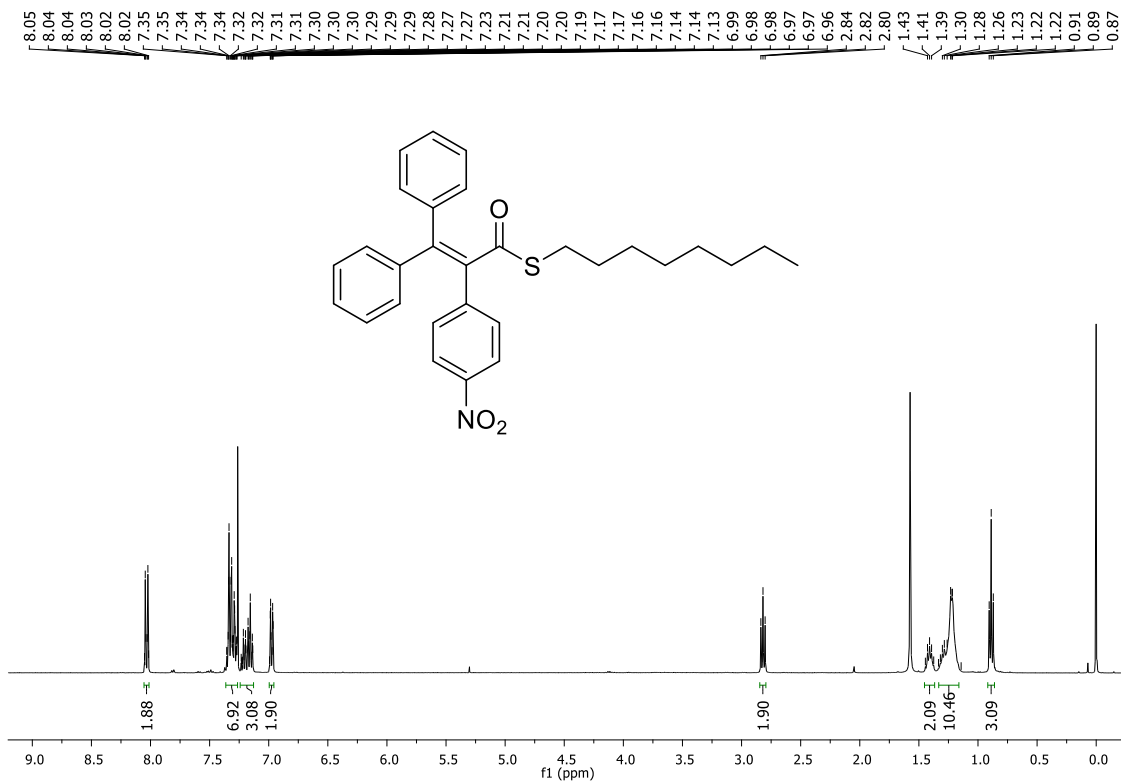
Espectro de RMN ^{13}C do produto **398** em CDCl_3 , 100 MHz



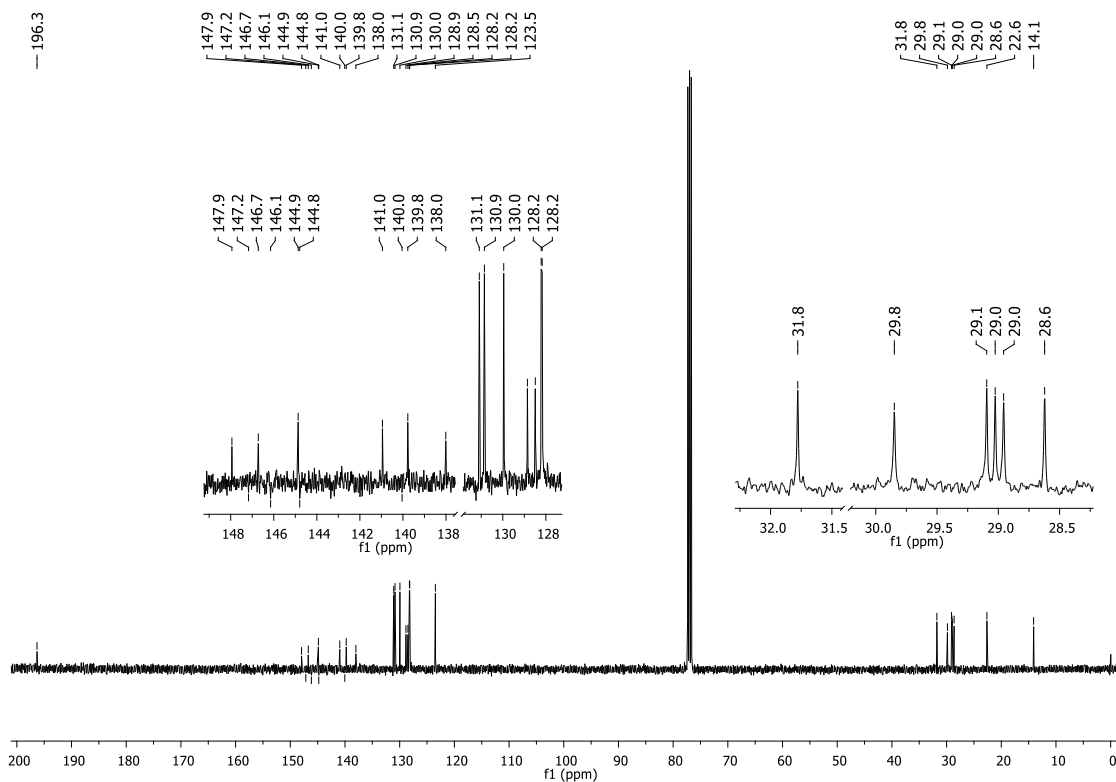
Espectro de RMN ¹H do produto **403** em CDCl₃, 400 MHz



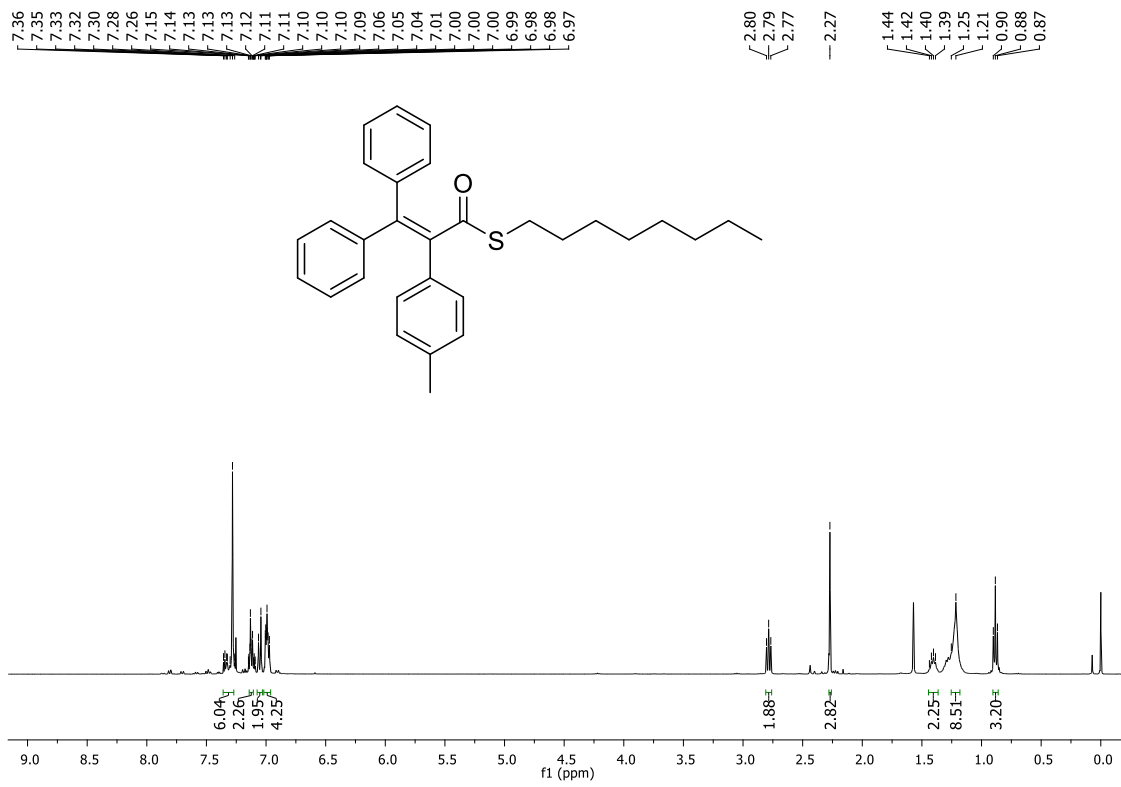
Espectro de RMN ¹³C do produto **403** em CDCl₃, 100 MHz



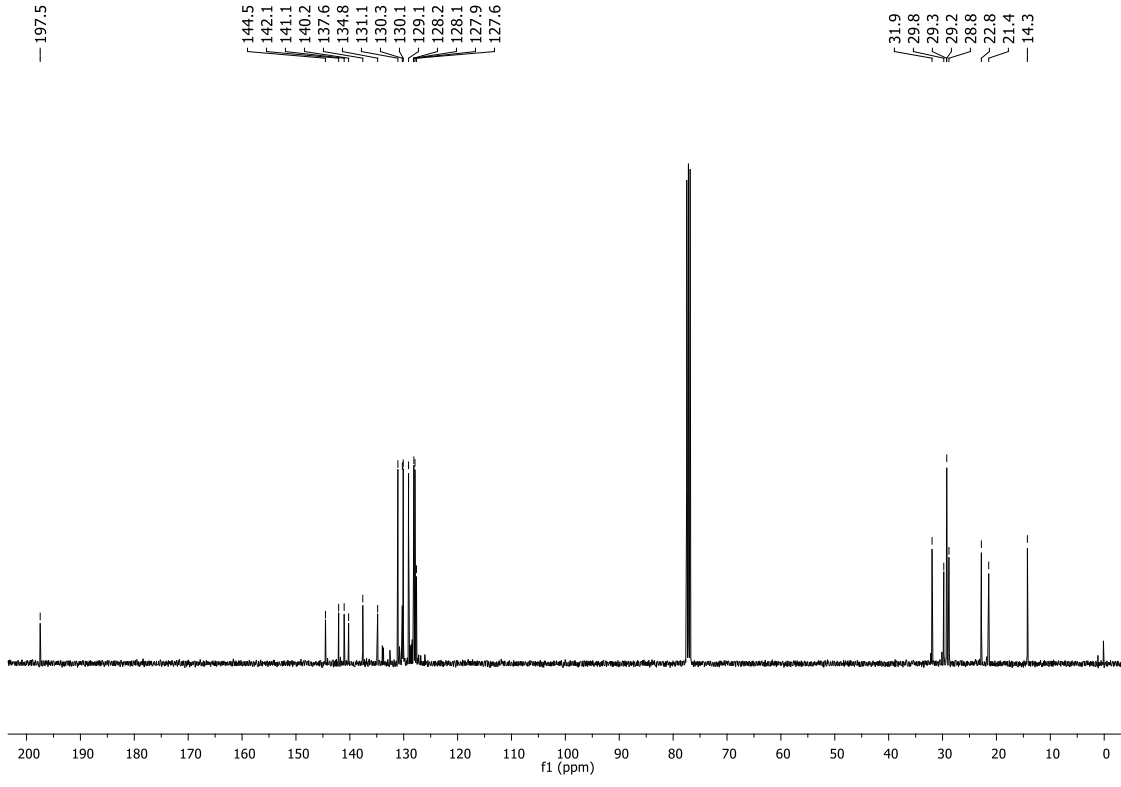
Espectro de RMN ^1H do produto 404 em CDCl_3 , 400 MHz



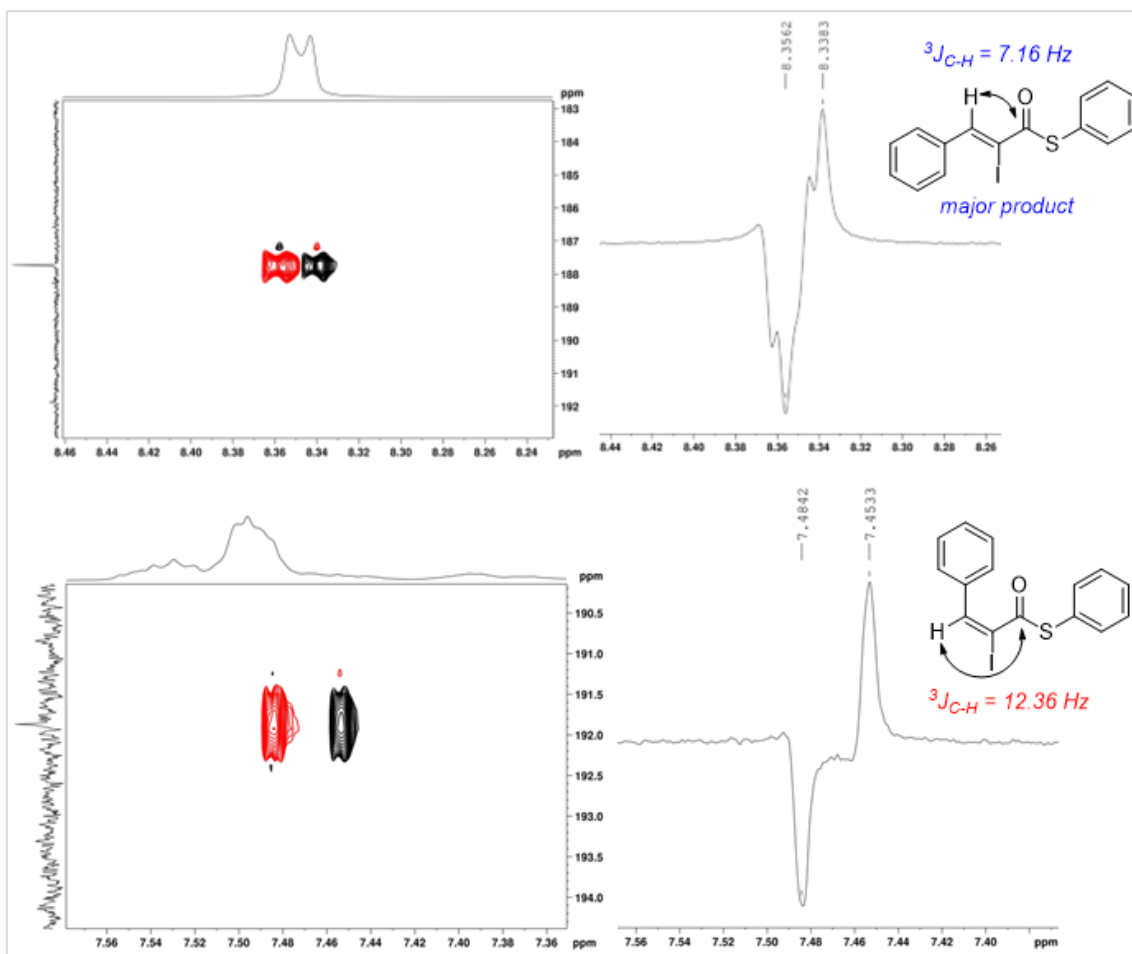
Espectro de RMN ^{13}C do produto 404 em CDCl_3 , 100 MHz



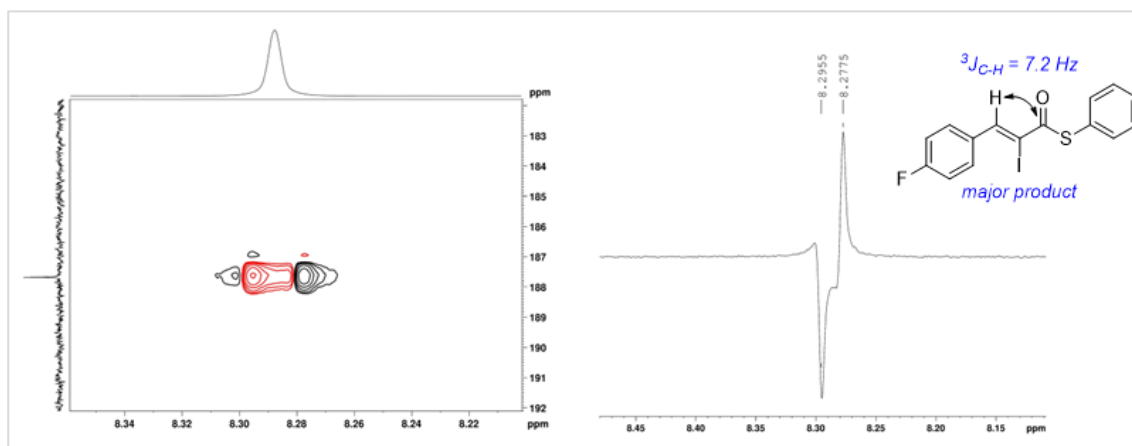
Espectro de RMN ¹H do produto 405 em CDCl₃, 400 MHz



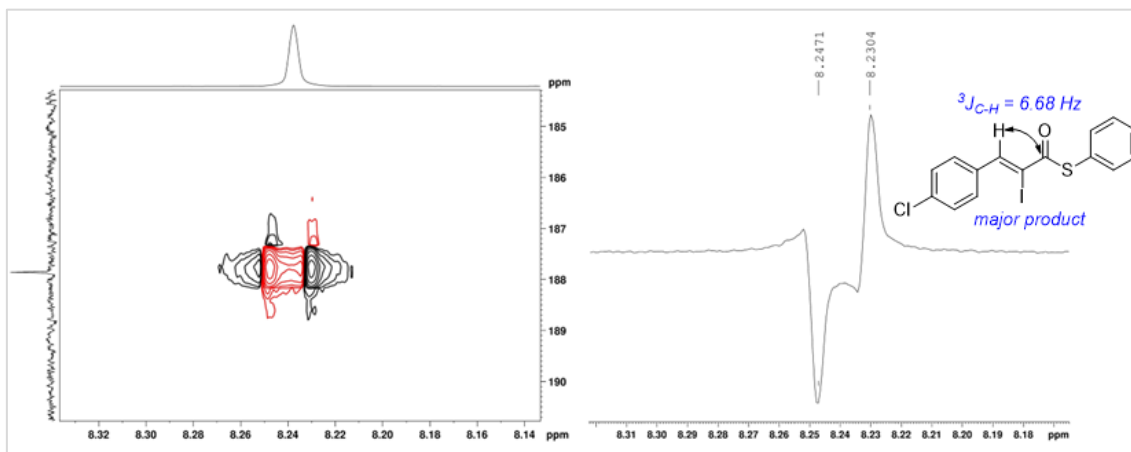
Espectro de RMN ¹³C do produto 405 em CDCl₃, 100 MHz



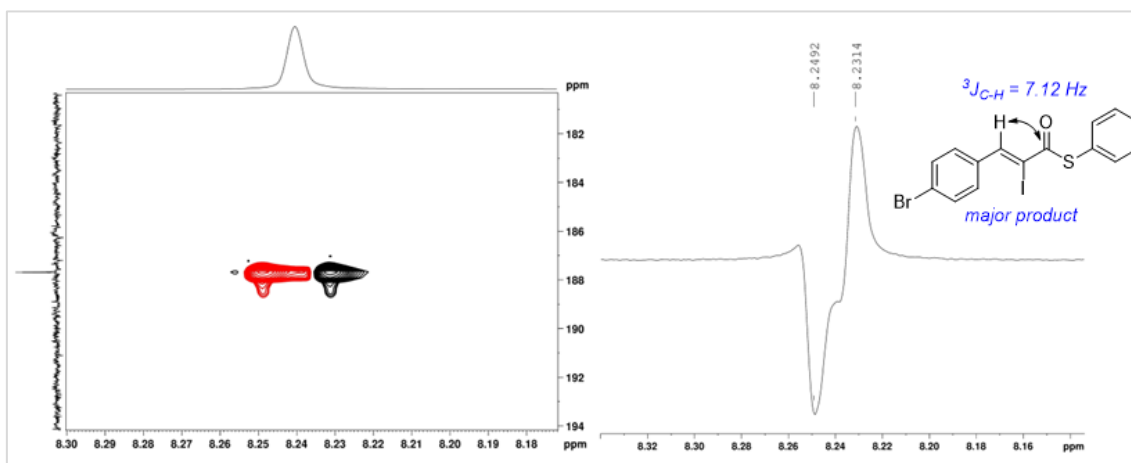
Espectro de HSQC 2D-RMN do produto **378** em CDCl_3 , 400 MHz



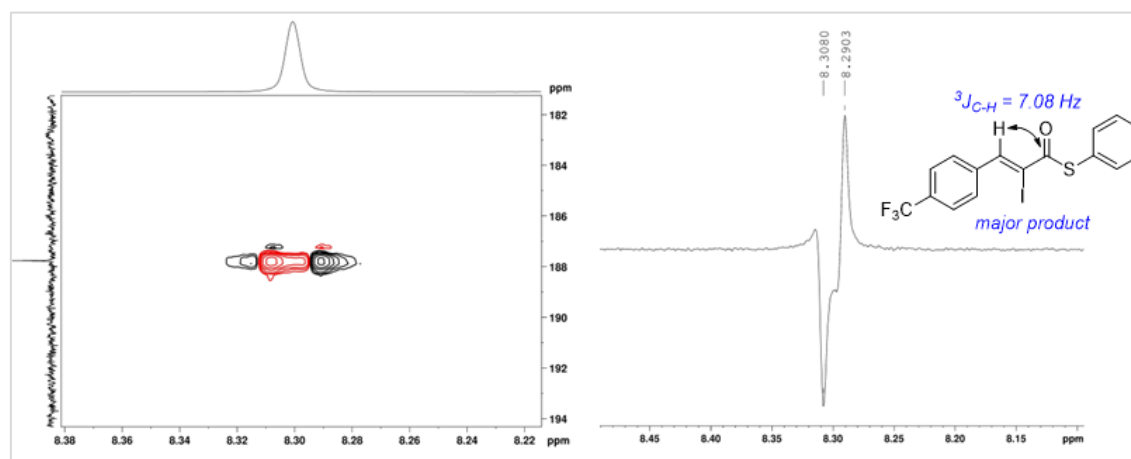
Espectro de HSQC 2D-RMN do produto **379** em CDCl_3 , 400 MHz



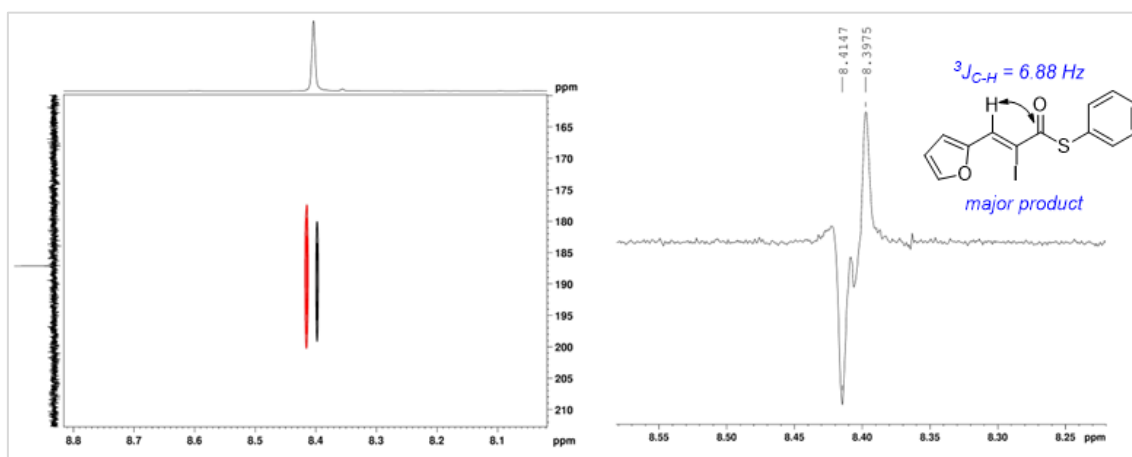
Espectro de HSQC 2D-RMN do produto **380** em CDCl_3 , 400 MHz



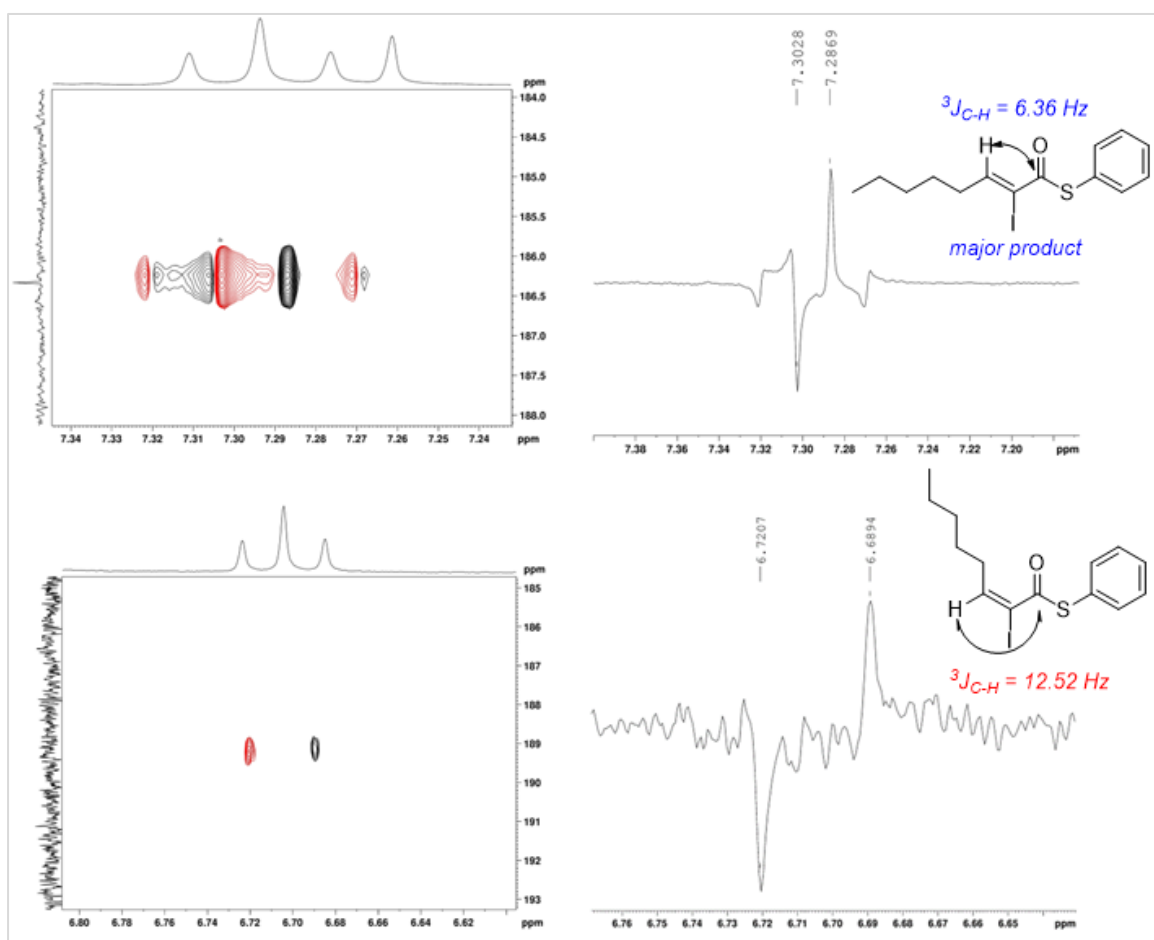
Espectro de HSQC 2D-RMN do produto **380** em CDCl_3 , 400 MHz



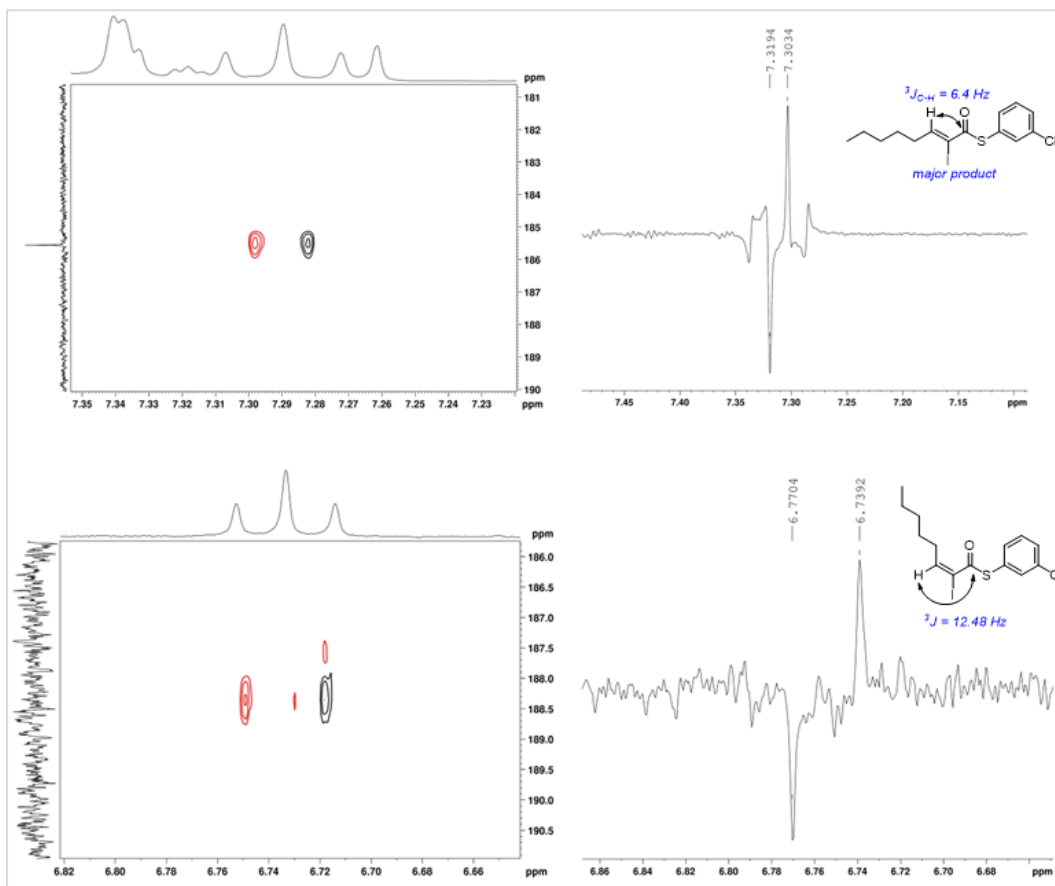
Espectro de HSQC 2D-RMN do produto **382** em CDCl_3 , 400 MHz



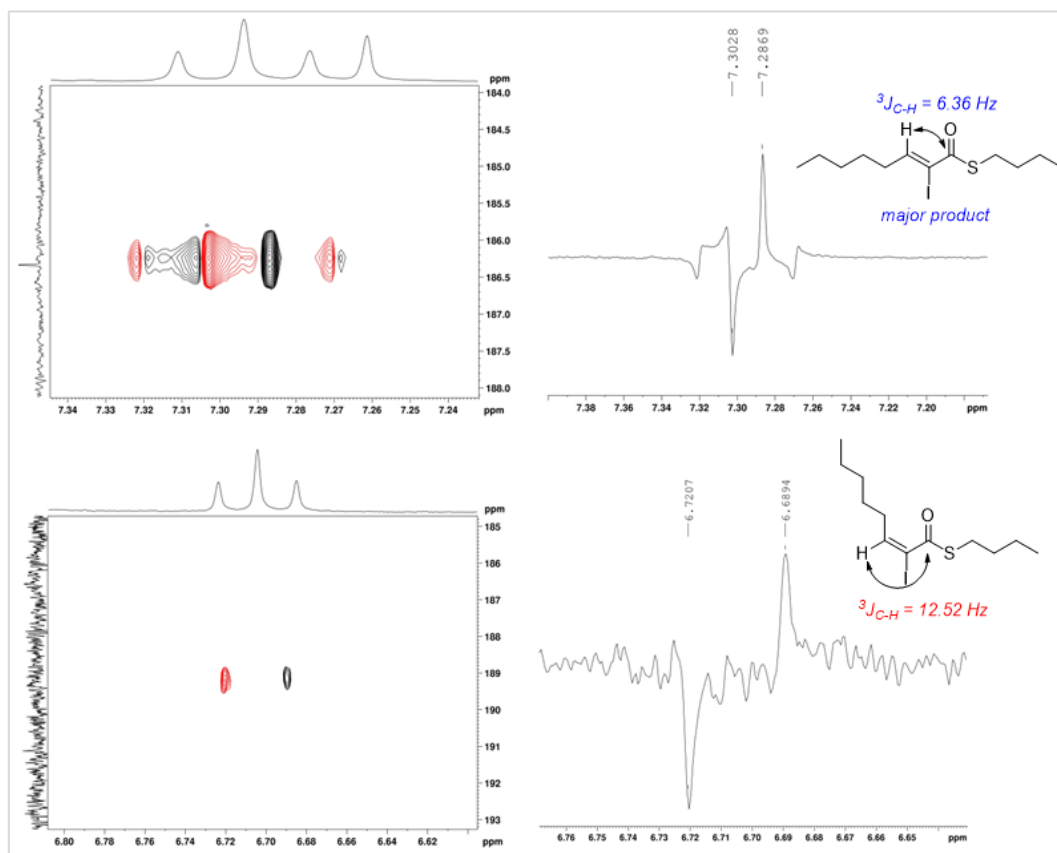
Espectro de HSQC 2D-RMN do produto **384** em CDCl_3 , 400 MHz



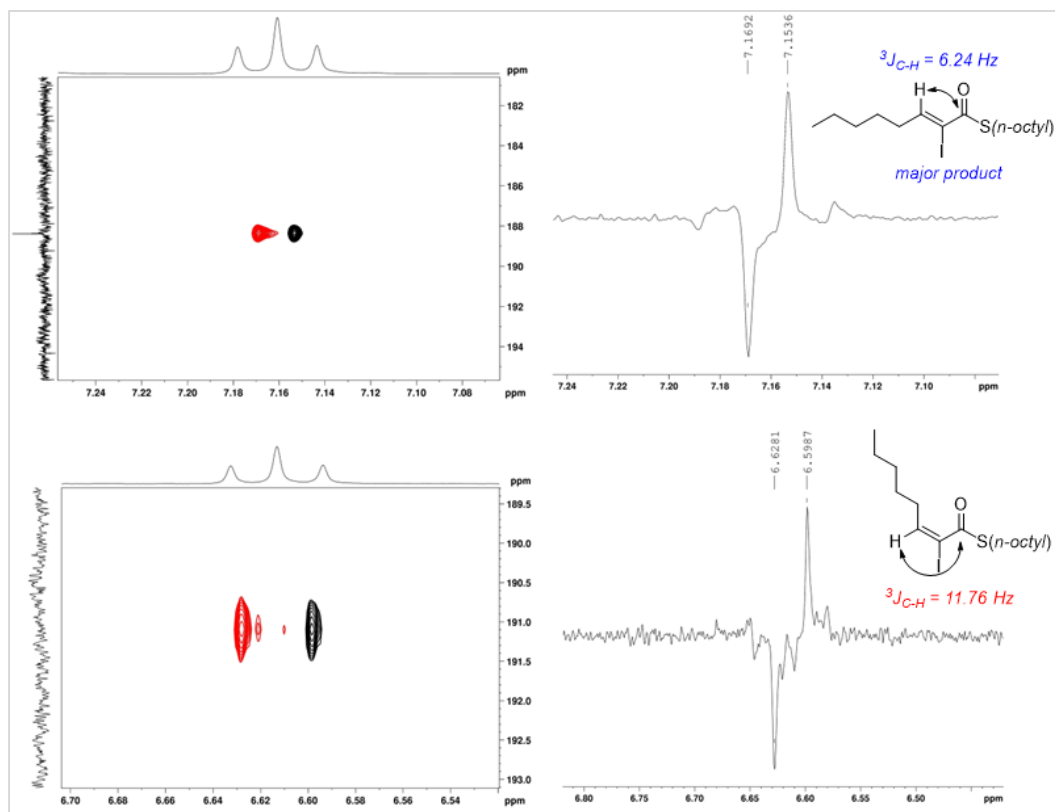
Espectro de HSQC 2D-RMN do produto **385** em CDCl_3 , 400 MHz



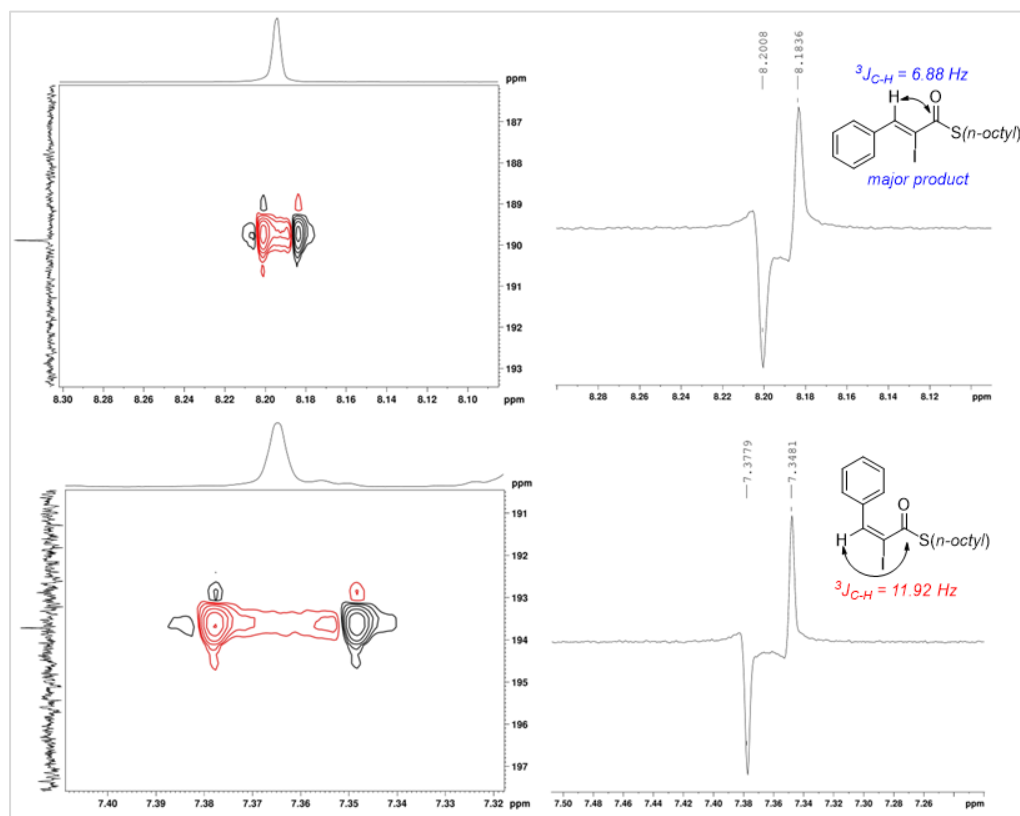
Espectro de HSQMBC 2D-RMN do produto **386** em CDCl_3 , 400 MHz



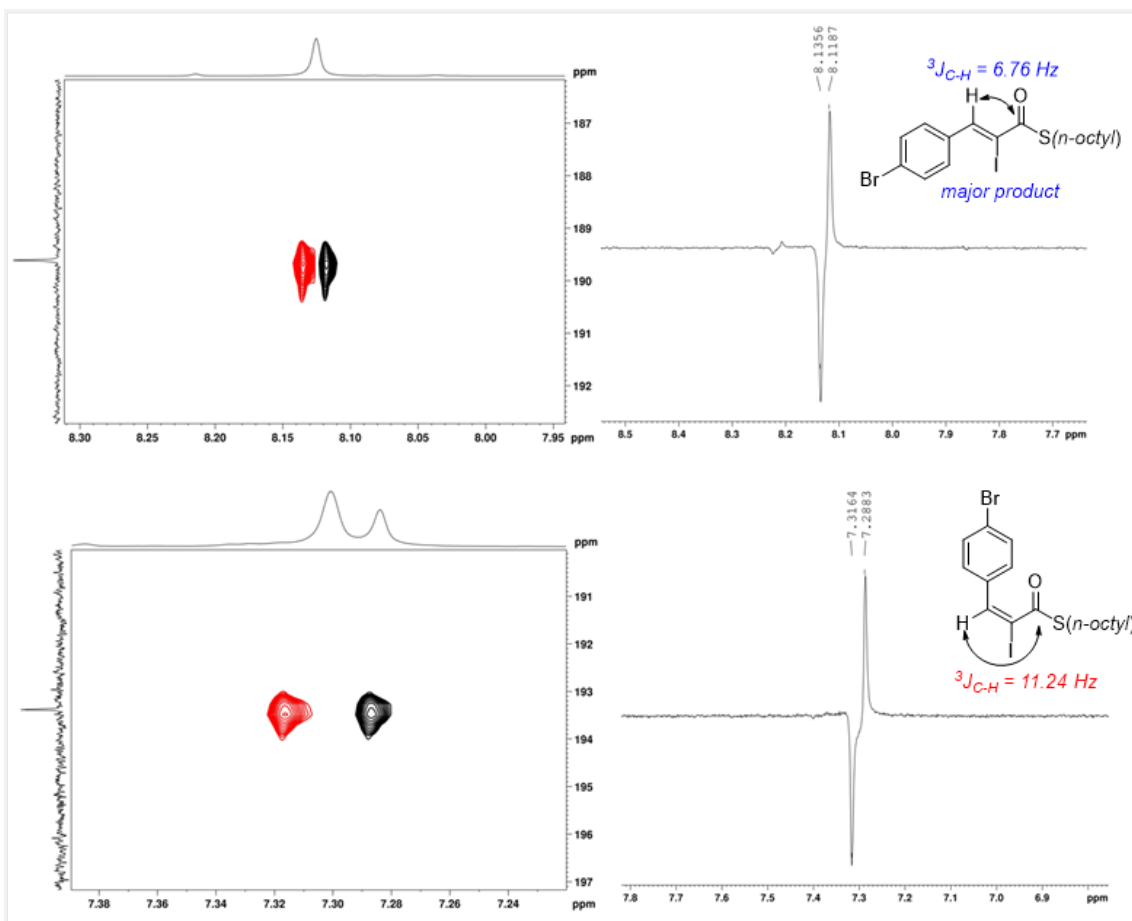
Espectro de HSQMBC 2D-RMN do produto **387** em CDCl_3 , 400 MHz



Espectro de HSQC 2D-RMN do produto **388** em CDCl_3 , 400 MHz



Espectro de HSQC 2D-RMN do produto **389** em CDCl_3 , 400 MHz



Espectro de HSQC 2D-RMN do produto **390** em $CDCl_3$, 400 MHz

Referências

5 Referências

1. (a) DeKorver, K. A.; Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. Ynamides: a modern functional group for the new millennium. *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 5064-5106. (b) Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. Ynamides: versatile tools in organic synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840-2859. (c) Evano, G.; Lecomte, M.; Thilmany, P.; Theunissen, C. Keteniminium ions: unique and versatile reactive intermediates for chemical synthesis. *Synthesis* **2017**, *49*, 3183-3214.
2. Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide, N. Revisiting keteniminium salts: More than the nitrogen analogs of ketenes. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2224-2239.
3. (a) Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide, N. Unexpected electrophilic rearrangements of amides: a stereoselective entry to challenging substituted lactones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1583-1586. (b) Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide, N. Steering reaction pathways: from benzyl Claisen rearrangements to powerful ionic shifts. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4742-4745. (c) Peng, B.; O'Donovan, D. H.; Jurberg, I. D.; Maulide, N. Dual Nucleophilic/Electrophilic Capture of In Situ Generated Iminium Ethers: Towards the Synthesis of Functionalized Amide Building Blocks. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16292-16296. (d) Valerio, V.; Petkova, D.; Madelaine, C.; Maulide, N. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2606-2610. (e) Peng, B.; Geerdink, D.; Maulide, N. Direct Room-Temperature Lactonisation of Alcohols and Ethers onto Amides: An "Amide Strategy" for Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14968-2610.
4. Peng, B.; Huang, X.; Xie, L.-G.; Maulide, N. A Brønsted acid catalyzed redox arylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8718-8721.
5. (a) Kaldre, D.; Klose, I.; Maulide, N. Stereodivergent synthesis of 1, 4-dicarbonyls by traceless charge-accelerated sulfonium rearrangement. *Science* **2018**, *361*, 664-667. (b) Kaldre, D.; Maryasin, B.; Kaiser, D.; Gajsek, O.; Gonzalez, L.; Maulide, N. An Asymmetric Redox Arylation: Chirality Transfer from Sulfur to Carbon through a Sulfonium [3, 3]-Sigmatropic Rearrangement. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2212-2215.

6. Baldassari, L. L.; de la Torre, A.; Li, J.; Lüdtkke, D. S.; Maulide, N. Ynamide Preactivation Allows a Regio- and Stereoselective Synthesis of α , β -Disubstituted Enamides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15723-15727.
7. (a) Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide, N. Revisiting keteniminium salts: More than the nitrogen analogs of ketenes. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2224 – 2239. (b) Peng, B.; Geerdink, D.; Farès, C.; Maulide, N. Chemoselective Intermolecular α -Arylation of Amides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5462 - 5466.
8. (a) Olah, G. A. Stable carbocations. General concept and structure of carbocations based on differentiation of trivalent (classical) carbenium ions from three-center bound penta- or tetracoordinated (nonclassical) carbonium ions. Role of carbocations in electrophilic reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 808-820. (b) Olah, G. A. Carbocations and electrophilic reactions. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 173-212.
9. (a) Wolff, B.; Oestreich, M. The Two Faces of Carbenium Ions: Intermolecular Trapping of Prochiral Carbocations with Stereocontrol. *Isr. J. Chem.* **2023**, *63*, e202300027. (b) Naredla, R. R.; Klumpp, D. A. Contemporary carbocation chemistry: applications in organic synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6905-6948.
10. (a) Gassman, P. G.; Tidwell, T. T. Electron-deficient carbocations. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 279-285. (b) Creary, X. Electronegatively substituted carbocations. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1625-1678. (c) Naredla, R. R.; Klumpp, D. A. Contemporary carbocation chemistry: applications in organic synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6905-6948. (d) Akiyama, T.; Mori, K. Stronger Brønsted acids: recent progress. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277-9306. (e) Hu, X. S.; He, J. X.; Zhang, Y.; Zhou, J.; Yu, J. S. Highly Stereoselective Positional Isomerization of Styrenes via Acid-Catalyzed Carbocation Mechanism. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 2227—2233
11. (a) Hanack, M. Vinyl cations in solvolysis reactions *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 209-216. (b) Hanack, M. Stabilized vinyl cations. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 364-371.
12. Jacobs, T. L.; Searles, S. Acetylenic Ethers. IV.1 Hydration. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 686–689.
13. (a) Grob, C. A.; Cseh, G. Die Solvolyse von α -Bromstyrolen Substitution am ungesättigten trigonalen Kohlenstoffatom. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 194–203.

- (b) Grob, C. A.; Csapilla, J.; Cseh, G. Die solvolytische Decarboxylierung von β -ungesättigten β -Halogensäuren Fragmentierungsreaktionen, 9. Mitteilung. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 1590–1602.
14. Noyce, D. S.; Matesich, M. A.; Melvyn, O. P.; Schiavelli, D.; Peterson, P. E. Concerning the Acid-Catalyzed hydration of acetylenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2295-2296.
15. (a) Hanack, M. Vinyl cations in solvolysis reactions. *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 209-216. (b) Subramanian, L. R.; Hanack, M. Generation of vinyl cations by solvolysis reactions. *J. Chem. Educ.* **1975**, *52*, 80.
16. Kollmar, H.; Smith, H. O. MO Calculations on the Insertion Reactions of Vinyl Cations. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*(7), 635-637.
17. (a) Hanack, M. Stabilized vinyl cations. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 364-371. (b) Siehl, H. U.; Mayr, H. Stable vinyl cations. Direct spectroscopic observation of vinyl-substituted vinyl cations. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 909-910. (c) Zhang, W.; Stone, J. A.; Brook, M. A.; McGibbon, G. A. Stabilization of vinyl cations by β -silicon: a quantitative mass spectrometric study. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5764-5771. (d) Okuyama, T. Solvolysis of vinyl iodonium salts. New insights into vinyl cation intermediates. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 12-18. (e) Winter, A. H.; Falvey, D. E. Vinyl cations substituted with β π -donors have triplet ground states. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 215-222.
18. (a) Hanack, M.; Carnahan, E. J.; Krowczynski, A.; Schoberth, W.; Subramanian, L. R.; Subramanian, K. Vinyl cations. 30. Preparation and solvolysis of 1-cyclobutenyl nonaflates. Generation of stabilized vinyl cation species. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 100-108. (b) Nefedov, V. D.; Sinotova, E. N.; Lebedev, V. P. Vinyl cations. *Russian Chem. Rev.* **1992**, *61*, 283.
19. (a) Niggemann, M.; Gao, S. Are Vinyl Cations Finally Coming of Age? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 16942-16944. (b) Mayr, H.; Ofial, A. R. When Does Hammond's Postulate Predict Stabilities of Carbocations? *Isr. J. Chem.* **2023**, e202300054.
20. Hanack, M. Mechanistic and preparative aspects of vinyl cation chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 333-341.
21. Stang, P. J.; Anderson, A. G. Preparation and chemistry of vinyl triflates. 16. Mechanism of alkylation of aromatic substrates. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1520-1525.

22. (a) Kennedy, S. H.; Klumpp, D. A. Hydrocarbon synthesis with vinyl cations. *Science*, **2018**, *361*, 331-332. (b) Liu, X. J.; Xu, Y.; Tang, C.; Qian, P. C.; Ye, L. W. Unactivated C (sp³)-H functionalization via vinyl cations. *Sci. China Chem.* **2022**, *65*, 20-30.
23. (a) Bagdasarian, A. L.; Popov, S.; Wigman, B.; Wei, W.; Lee, W.; Nelson, H. M. Urea-Catalyzed Vinyl Carbocation Formation Enables Mild Functionalization of Unactivated C–H Bonds. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7775-7779. (b) Wigman, B.; Popov, S.; Bagdasarian, A. L.; Shao, B.; Benton, T. R.; Williams, C. G.; Nelson, H. M. Vinyl carbocations generated under basic conditions and their intramolecular C–H insertion reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9140.
24. Wigman, B.; Lee, W.; Wei, W.; Houk, K. N.; Nelson, H. M. Electrochemical Fluorination of Vinyl Boronates through Donor-Stabilized Vinyl Carbocation Intermediates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *134*, e202113972.
25. Popov, S.; Shao, B.; Bagdasarian, A. L.; Benton, T. R.; Zou, L.; Yang, Z.; Nelson, H. M. Teaching an old carbocation new trick: Intermolecular C–H insertion reactions of vinyl cations. *Science*, **2018**, *361*, 381-387.
26. (a) Melloni, G.; Modena, G.; Tonellato, U. Relative reactivities of carbon-carbon double and triple bonds toward electrophiles. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 227-233. (b) Lucchini, V.; Modena, G. Kinetics of acid-catalyzed hydration of acetylene. Evidence for the presence in the solution phase of unsubstituted vinyl cation. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6291-6296.
27. Jin, T.; Himuro, M.; Yamamoto, Y. Brønsted Acid-Catalyzed Cascade Cycloisomerization of Enynes via Acetylene Cations and sp³-Hybridized C–H Bond Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5590-5591.
28. (a) Suero, M. G.; Bayle, E. D.; Collins, B. S.; Gaunt, M. J. Copper-catalyzed electrophilic carbofunctionalization of alkynes to highly functionalized tetrasubstituted alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5332-5335. (b) Zhang, F.; Das, S.; Walkinshaw, A. J.; Casitas, A.; Taylor, M.; Suero, M. G.; Gaunt, M. J. Cu-catalyzed cascades to carbocycles: union of diaryliodonium salts with alkenes or alkynes exploiting remote carbocations. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8851-8854.
29. (a) Peterson, P. E.; Duddey, J. E. Possible Vinyl Cation Intermediates, a 1, 4-Chlorine Shift, and a Trimerization in the Reaction of Trifluoroacetic Acid with Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2865-2866. (b) Biermann, U.; Koch, R.; Metzger, J. O. Intramolecular Concerted Insertion of Vinyl Cations into C-H

- Bonds: Hydroalkylating Cyclization of Alkynes with Alkyl Chloroformates To Give Cyclopentanes. *Angew. Chemie Inter. Ed.* **2006**, *45*, 3076-3079. (c) Zhang, F.; Das, S.; Walkinshaw, A. J.; Casitas, A.; Taylor, M.; Suero, M. G.; Gaunt, M. J. Cu-catalyzed cascades to carbocycles: union of diaryliodonium salts with alkenes or alkynes exploiting remote carbocations. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8851-8854. (d) Nair, A. M.; Halder, I.; Sharma, R.; Volla, C. M. Water Mediated Rearrangement of Alkynyl Cyclohexadienones: Access to meta-Alkenylated Phenols. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1840-1845.
30. (a) Schroeder, S.; Strauch, C.; Gaelings, N.; Niggemann, M. Vinyl triflimides—A case of assisted vinyl cation formation. *Angew. Chemie Inter. Ed.* **2019**, *58*, 5119-5123. (b) Corcoran, J. C.; Guo, R.; Xia, Y.; Wang, Y. M. Vinyl cation-mediated intramolecular hydroarylation of alkynes using pyridinium reagents. *Chem. Commun.* **2020**, *58*, 11523-11526. (c) Guo, R.; Qi, X.; Xiang, H.; Geaneotes, P.; Wang, R.; Liu, P.; Wang, Y. M. Stereodivergent alkyne hydrofluorination using protic tetrafluoroborates as tunable reagents. *Angew. Chemie Inter. Ed.* **2020**, *59*, 16651-16660.
31. Müller, T.; Juhasz, M.; Reed, C. A. The X-ray structure of a vinyl cation. *Angew. Chemie Inter. Ed.* **2004**, *43*, 1543-1546.
32. Müller, T.; Meyer, R.; Lennartz, D.; Siehl, H. U. Unusually stable vinyl cations. *Angew. Chemie Inter. Ed.* **2000**, *39*, 3074-3077.
33. (a) Yamaoka, Y.; Yoshida, T.; Shinozaki, M.; Yamada, K. I.; Takasu, K. Development of a Brønsted acid-promoted Arene–Ynamide Cyclization toward the total syntheses of Marinoquinolines A and C and aplidiopsamine A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 957-964 (b) Fang, G.; Bi, X. Silver-catalysed reactions of alkynes: recent advances *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8124-8173. (c) Kreuzahler, M.; Daniels, A.; Wölper, C.; Haberhauer, G. 1, 3-Chlorine Shift to a vinyl cation: a combined experimental and theoretical investigation of the E-selective gold (I)-catalyzed dimerization of chloroacetylenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1337-1348.
34. Alami, M.; Hamze, A.; Provot, O. Hydrostannation of alkynes *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3437-3466.
35. Akiyama, T.; Mori, K. Stronger Brønsted acids: recent progress. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277-9306.

36. (a) Kaiser, D.; Veiros, L. F.; Maulide, N. Brønsted Acid-Mediated Hydrative Arylation of Unactivated Alkynes. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4727-4732. (b) Kaiser, D.; Veiros, L. F.; Maulide, N. Redox-Neutral Arylations of Vinyl Cation Intermediates. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 64-77.
37. McGough, J. S.; Butler, S. M.; Cade, I. A.; Ingleson, M. J. Highly selective catalytic trans-hydroboration of alkynes mediated by borenium cations and $B(C_6F_5)_3$. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3384-3389.
38. (a) Valenta, P.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. Stereoselective synthesis of β -hydroxy enamines, aminocyclopropanes, and 1, 3-amino alcohols via asymmetric. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14179-14190. (b) Lingua, H.; Vibert, F.; Mouysset, D.; Siri, D.; Bertrand, M. P.; Feray, L. Iron (II)/copper (I)-mediated stereoselective carbozincation of ynamides. One-pot synthesis of α -allyl-tetrasubstituted-enamides. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3415-3422. (c) Puri, S.; Thirupathi, N.; Sridhar Reddy, M. Iodo Meyer-Schuster Rearrangement of 3-Alkoxy-2-yn-1-ols for β -Mono (Exclusively Z-Selective)-/Disubstituted α -Iodo- α , β -Unsaturated Esters. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5246-5249. (d) Coelho, F. L.; Gil, E. S.; Gonçalves, P. F. B.; Campo, L. F.; Schneider, P. H. Intramolecular Hydroamination of Selenoalkynes to 2-Selenylindoles in the Absence of Catalyst. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 81578162.
39. (a) Yamaoka, Y.; Yoshida, T.; Shinozaki, M.; Yamada, K. I.; Takasu, K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 957-964. (b) Fang, G.; Bi, X. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8124-8173. (c) Kreuzahler, M.; Daniels, A.; Wölper, C.; Haberhauer, G. 1, 3-Chlorine Shift to a vinyl cation: a combined experimental and theoretical investigation of the E-selective gold (I)-catalyzed dimerization of chloroacetylenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1337-1348.
40. (a) Lecomte, M.; Evano, G. Harnessing the electrophilicity of keteniminium ions: a simple and straightforward entry to tetrahydropyridines and piperidines from ynamides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *128*, 4623-4627. (b) Hu, L.; Gui, Q.; Chen, X.; Tan, Z.; Zhu, G. HOTf-Catalyzed, solvent-free oxyarylation of ynol ethers and thioethers. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4861-4868.
41. (a) Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide, N. Revisiting keteniminium salts: More than the nitrogen analogs of ketenes. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2224-2239. (b) Peng, B.; Huang, X.; Xie, L. G.; Maulide, N. A Brønsted acid catalyzed redox arylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8718-8721.

42. (a) Tona, V.; Ruider, S. A.; Berger, M.; Shaaban, S.; Padmanaban, M.; Xie, L. G.; Maulide, N. Divergent ynamide reactivity in the presence of azides—an experimental and computational study. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6032-6040. (b) Pinto, A.; Kaiser, D.; Maryasin, B.; Di Mauro, G.; González, L.; Maulide, N. Hydrative aminooxylation of ynamides: one reaction, two mechanisms. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 2515-2519. (c) Kaldre, D.; Klose, I.; Maulide, N. Stereodivergent synthesis of 1, 4-dicarbonyls by traceless charge-accelerated sulfonium rearrangement. *Science*, **2018**, *361*, 664-667.
43. Gray, V. J.; Wilden, J. D. The chemistry of ynol and thioynol ethers. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9695-9711.
44. (a) Ding, S.; Song, L. J.; Wang, Y.; Zhang, X.; Chung, L. W.; Wu, Y. D.; Sun, J. Highly Regio- and Stereoselective Hydrosilylation of Internal Thioalkynes under Mild Conditions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5632-5635. (b) Reddy, R. J.; Ball-Jones, M. P.; Davies, P. W. Alkynyl Thioethers in Gold-Catalyzed Annulations To Form Oxazoles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13310-13313.
45. (a) Di Mauro, G.; Drescher, M.; Tkaczyk, S.; Maulide, N. Aminooxylation of Thioalkynes through Radical-Polar Crossover. *Synlett*, **2020**, *31*, 592. (b) Hu, L.; Gui, Q.; Chen, X.; Tan, Z.; Zhu, G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4861. Gray, V. J.; Wilden, J. D. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9695. (c) Kaiser, D.; Klose, I.; Oost, R.; Neuhaus, J.; Maulide, N. Bond-forming and-breaking reactions at sulfur (IV): sulfoxides, sulfonium salts, sulfur ylides, and sulfinates salts. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 8701-8780.
46. Yoshimatsu, M.; Naito, M.; Kawahigashi, M.; Shimizu, H.; Kataoka, T. Meyer-Schuster Rearrangement of γ -Sulfur-Substituted Propargyl Alcohols: A Convenient Synthesis of α - β -Unsaturated Thioesters. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4798-4802.
47. Kaldre, D.; Maryasin, B.; Kaiser, D.; Gajsek, O.; González, L.; Maulide, N. An Asymmetric Redox Arylation: Chirality Transfer from Sulfur to Carbon through a Sulfonium [3, 3]-Sigmatropic Rearrangement. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2212-2215. (b) Feng, M.; Tinelli, R.; Meyrelles, R.; González, L.; Maryasin, B.; Maulide, N. Direct Synthesis of α -Amino Acid Derivatives by Hydrative Amination of Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202212399. 2215.

48. Ye, X.; Wang, J.; Ding, S.; Hosseyni, S.; Wojtas, L.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. Investigations on Gold-Catalyzed Thioalkyne Activation Toward Facile Synthesis of Ketene Dithioacetals. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 10506-10510.
49. Xue, Y. N.; Feng, K.; Tian, J.; Zhang, J.; Chang, H. H.; Gao, W. C. Construction of alkynyl and acyl disulfides directly through thiol-modification with N-alkynylthio phthalimides under acid catalysis. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 2070-2074.
50. (a) Kaldre, D.; Maryasin, B.; Kaiser, D.; Gajsek, O.; González, L.; Maulide, N. An Asymmetric Redox Arylation: Chirality Transfer from Sulfur to Carbon through a Sulfonium [3, 3]-Sigmatropic Rearrangement. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2212-2215. (b) Feng, M.; Tinelli, R.; Meyrelles, R.; González, L.; Maryasin, B.; Maulide, N. Direct Synthesis of α -Amino Acid Derivatives by Hydrative Amination of Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202212399. 2215
51. McGrath, N. A.; Raines, R. T. Chemoselectivity in chemical biology: acyl transfer reactions with sulfur and selenium. *Acc. chem. Res.* **2011**, *44*, 752-761.
52. (a) Rittner, A.; Joppe, M.; Schmidt, J. J.; Mayer, L. M.; Reiners, S.; Heid, E.; Grininger, M. Chemoenzymatic synthesis of fluorinated polyketides. *Nat. Chem.* **2022**, *14*, 1000-1006. (b) Hertweck, C. The biosynthetic logic of polyketide diversity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4688-4716.
53. (a) Agouridas, V.; El Mahdi, O.; Diemer, V.; Cargoet, M.; Monbaliu, J. C. M.; Melnyk, O. Native chemical ligation and extended methods: mechanisms, catalysis, scope, and limitations. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *119*, 7328-7443. (b) Erben, M. F.; Boese, R.; Della Védova, C. O.; Oberhammer, H.; Willner, H. Toward an intimate understanding of the structural properties and conformational preference of oxoesters and thioesters: gas and crystal structure and conformational analysis of dimethyl monothiocarbonate, CH₃OC(O)SCH₃. *J. org. Chem.* **2006**, *71*, 616-622. (c) Byeon, C. H.; Chen, C. Y.; Ellis, D. A.; Hart, D. J.; Li, J. Diels-Alder Reactions of α , β -Unsaturated Thioesters and α , β -Unsaturated Selenoesters. *Synlett* **1998**, 596-598.
54. (a) Ray, L.; Moore, B. S. Recent advances in the biosynthesis of unusual polyketide synthase substrates. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 150-161. (b) Franke J.; Hertweck C. Biomimetic thioesters as probes for enzymatic assembly lines: synthesis, applications, and challenges. *Cel. Chem. Biol.* **2016**, *23*, 1179-1192.

55. (a) Schleppe, A. A.; Zienty, F. B. Thioesters. Reaction of Thiols with Acrylyl and Crotonyl Chlorides *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1910-1915. (b) Meshram, H. M.; Reddy, G. S.; Bindu, K. H.; Yadav, J. S. Zinc promoted convenient and general synthesis of thiol esters *Synlett* **1998**, 877-878.
56. (a) Tang, H.; Zhang, M.; Zhang, Y.; Luo, P.; Ravelli, D.; Wu, J. Direct synthesis of thioesters from feedstock chemicals and elemental sulfur. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 5846-5854. (b) Huo, Y. W.; Qi, X.; Wu, X. F. Nickel-Catalyzed Carbonylative Synthesis of α , β -Unsaturated Thioesters from Vinyl Triflates and Arylsulfonyl Chlorides. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4009-4013. (c) Zhao, B.; Fu, Y.; Shang, R. Oxalic acid monothioester for palladium-catalyzed decarboxylative thiocarbonylation and hydrothiocarbonylation. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9521-9526. (d) Kawasaki, S.; Akagawa, K.; Kudo, K. Synthesis of (E)- α , β -Unsaturated Thioesters from Malonic Acid Half Thioesters and Aldehydes. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 1811-1816.
57. ¹ Bos, L. B., and J. F. Arens. Chemistry of acetylenic ethers 63: The synthesis of α , β -unsaturated thioesters from carbonyl compounds, acetylenic thioethers, and boron trifluoride. " *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas.* **1963**, *82*, 157-171.
58. Zhu, H.; Jin, W.; He, J.; Zhang, Y.; Zhu, G. Synthesis of (E)- α , β -Unsaturated Carbonyls via Silver-Catalyzed Tandem Epoxide Rearrangement/Intermolecular Carbonyl-Heteroalkyne Metathesis *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3730-3735
59. Liu, B.; Wang, Y.; Chen, Y.; Wu, Q.; Zhao, J.; Sun, J. Stereoselective synthesis of fully-substituted acrylonitriles via formal acylcyanation of electron-rich Alkynes. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3465-3468.
60. (a) Kuniyasu, H.; Ogawa, A.; Miyazaki, S.; Ryu, I.; Kambe, N.; Sonoda, N. Palladium-catalyzed addition and carbonylative addition of diaryl disulfides and diselenides to terminal acetylenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9796-9803. (b) Ogawa, A.; Takeba, M.; Kawakami, J. I.; Ryu, I.; Kambe, N.; Sonoda, N. The first example of transition-metal-catalyzed thioformylation of acetylenes with aromatic thiols and carbon monoxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7564-7565. (c) Ogawa, A.; Kawakami, J. I.; Mihara, M.; Ikeda, T.; Sonoda, N.; Hirao, T. Highly regioselective hydrothiocarbonylation of acetylenes with carbon monoxide and thiols catalyzed by Pt(PPh₃)₄. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12380. (d) Kawakami, J. I.; Mihara, M.; Kamiya, I.; Takeba, M.; Ogawa, A.; Sonoda, N.

- Platinum-catalyzed highly selective thiocarbonylation of acetylenes with thiols and carbon monoxide. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3521-3526.
61. Ai, H. J.; Lu, W.; Wu, X. F. Ligand-Controlled Regiodivergent Thiocarbonylation of Alkynes toward Linear and Branched α , β -Unsaturated Thioesters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 17178-17184.
 62. Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Riazi, A.; Pedrood, K. Regioselective hydrocarbonylation of phenylacetylene to α , β -unsaturated esters and thioesters with $\text{Fe}(\text{CO})_5$ and $\text{Mo}(\text{CO})_6$. *J. Organ. Chem.* **2016**, *822*, 67-73.
 63. Qi, X.; Bao, Z. P.; Wu, X. F. Palladium-catalyzed carbonylative transformation of aryl iodides and sulfonyl chlorides: convenient access to thioesters. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 885-889.
 64. Huo, Y. W.; Qi, X.; Wu, X. F. Nickel-Catalyzed Carbonylative Synthesis of α , β -Unsaturated Thioesters from Vinyl Triflates and Arylsulfonyl Chlorides. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 40094013.
 65. Zhao, B.; Fu, Y.; Shang, R. Oxalic acid monothioester for palladium-catalyzed decarboxylative thiocarbonylation and hydrothiocarbonylation. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9521-9526.
 66. Wu, X.; Li, J.; Xia, S.; Zhu, C.; Xie, J. Nickel-catalyzed Thioester Transfer Reaction with sp^2 -Hybridized Electrophiles. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 10003-10017.
 67. Shen, Z.; Huo, Y. W.; Qi, X.; Wu, X. F. Palladium-Catalyzed Thiocarbonylative Synthesis of α , β -Unsaturated Thioesters Using S-Aryl Thioformates as the Thioester Sources. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 4140-4144.
 68. Keck, G. E.; Boden, E. P.; Mabury, S. A. A useful Wittig reagent for the stereoselective synthesis of trans- α,β -unsaturated thiol esters. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 709-710.
 69. Schaumann, E.; Mergardt, B.; Fittkau, S. Synthesis of α , β -Unsaturated Thiocarboxylic Acid S-Esters via Horner Emmons Olefination. *Synthesis*, **1990**, *1*, 47-51.
 70. Thioesters from Malonic Acid Half Thioesters and Aldehydes. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 1811-1816.
 71. Trost, B. *The atom economy--a search for synthetic efficiency.* *Science* **1991**, *254*, 1471-1477. (b) Smissman, E. E.; Johnsen, R. H.; Carlson, A.

- W.; Aycock, B. F. The acid-catalyzed rearrangement of phenylethynylcarbinols. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3395-3400.
72. Meyer, K. H.; Schuster, K. Umlagerung tertiärer Äthynyl-carbinole in ungesättigte Ketone. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, **1922**, *55*, 819-823.
73. (a) Puri, S. Oxygen as a Heteroatom in Propargylic Alcohols: Reactivity, Selectivity, and Applications. *ChemistrySelect*, **2020**, *5*, 9866-9877. (b) Justaud, F.; Hachem, A.; Grée, R. Recent Developments in the Meyer-Schuster Rearrangement. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *4*, 514-542.
74. Roy, D.; Tharra, P.; Baire, B. Intercepted Meyer–Schuster rearrangements in organic synthesis. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*(6), 1015-1032.
75. Justaud, F.; Hachem, A.; Grée, R. Recent Developments in the Meyer-Schuster Rearrangement. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *4*, 514-542.
76. Baldassari, L. L.; Mantovani, A. C.; Jardim, M.; Maryasin, B.; Lüdtkke, D. S. Meyer–Schuster-type rearrangement for the synthesis of α -selanyl- α , β -unsaturated thioesters. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 117-120.
77. (a) Wang, X.; Ji, Z.; Liu, J.; Wang, B.; Jin, H.; Zhang, L. Advances in Organocatalytic Asymmetric Reactions Involving Thioesters. *Acta Chim. Sinica*, **2023**, *81*, 64-83. (b) Shi, Y.; Chen, L.; Gao, Q.; Li, J.; Guo, Y.; Fan, B. Application of Oxazaborolidine Catalysts (CBS) on Enantioselective 1, 4-Addition of Diarylphosphine Oxides to α , β -Unsaturated Thioesters. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 6495-6500. (c) Miyaji, R.; Asano, K.; Matsubara, S. Asymmetric chroman synthesis via an intramolecular oxy-Michael addition by bifunctional organocatalysts. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 119-122. (d) Haruhiko, F.; Kenkichi, N.; Makoto, S. Stereoselective Synthesis of 2, 6-Cis-Substituted Tetrahydropyrans: Brønsted Acid-Catalyzed Intramolecular Oxa-Conjugate Cyclization of α , β -Unsaturated Ester Surrogates. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2588–2607. (e) Okamura, T.; Asano, K.; Matsubara, S. Organocatalytic asymmetric oxy-Michael addition to a γ -hydroxy- α , β -unsaturated thioester via hemiacetal intermediates. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5076-5078.
78. Fukata, Y.; Okamura, T.; Asano, K.; Matsubara, S. Asymmetric Isomerization of ω -Hydroxy- α , β -unsaturated Thioesters into β -Mercaptolactones by a Bifunctional Amino thiourea Catalyst. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2184-2187.

79. (a) Niwa, T.; Ochiai, H.; Isoda, M.; Hosoya, T. Facile transformation of α , β -unsaturated carboxylic acids to alkenylboronic esters via rhodium-catalyzed decarbonylative borylation of α , β -unsaturated thioesters. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1315-1318. (b) Ochiai, H.; Uetake, Y.; Niwa, T.; Hosoya, T. Rhodium-Catalyzed Decarbonylative Borylation of Aromatic Thioesters for Facile Diversification of Aromatic Carboxylic Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *129*, 2522-2526.
80. (a) Peng, B.; Geerdink, D.; Farés, C.; Maulide, N. Chemoselective Intermolecular α -Arylation of Amides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5462. (b) Lopes, E. F.; Dalberto, B.; Perin, G.; Alves, D.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J. Synthesis of Terminal Ethynyl Aryl Selenides and Sulfides Based on the Retro-Favorskii Reaction of Hydroxypropargyl Precursors. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13760.
81. Baldassari, L.L. **2020**. *Síntese de Enamidas, Selenoésteres e Tioésteres α , β -insaturados via Cátions Vinílicos Estabilizados por Heteroátomos*. Tese (Doutorado em Química)-Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2020.
82. (a) Yoshimatsu, M.; Yamamoto, T.; Sawa, A.; Kato, T.; Tanabe, G.; Muraoka, O. α -Sulfanyl and α -Selenyl Propadienyl Cations: Regioselective Generations and Cycloadditions with Thioamides and Selenides Controlled by MeNO₂-H₂O System. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2952-2955. (b) Chem, S.: Yuan, F.; Zhao, H.; Li, B. Efficient solvent-free synthesis of tertiary propargylic alcohols from arylacetylenes and ketones promoted by tert-BuOK. *Res. Chem. Intermediat.* **2013**, *39*, 2391.
83. (a) Breugst, M.; Von der Heiden, D. Mechanisms in iodine catalysis. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 9187-9199. (b) Bulfield, D.; Huber, S. M. Halogen bonding in organic synthesis and organocatalysis. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 14434-14450.
84. (a) Weibel, J. -M.; Blanc, A.; Pale, P. Ag-mediated reactions: Coupling and heterocyclization reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *108*, 3149. (b) Fang, G.; Bi, X. Silver- Catalysed reactions of alkynes: recent advances. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8124.
85. Williamson, R. T.; Márquez, B. L.; Gerwick, W. H.; Kövér, K. E. One-and two-dimensional gradient-selected HSQMBC NMR experiments for the efficient analysis of long-range heteronuclear coupling constants. *Magn. Reson.*

- Chem.*, **2000**, *38*, 265-273. (b) Marquez, B. L.; Gerwick, W. H.; Williamson, R.T. Survey of NMR experiments for the determination of nJ (C, H) heteronuclear coupling constants in small molecules. *Magn. Reson. Chem.*, **2001**, *39*, 499-530.
86. Karplus, M. Vicinal proton coupling in nuclear magnetic resonance. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870-2871.
87. Kirmse, W.; Rondan, N. G.; Houk, K. N. Stereoselective substituent effects on conrotatory electrocyclic reactions of cyclobutenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7989-7991.
88. (a) Shindo, M.; Sato, Y.; Shishido, K. Stereoelectronic effect on stereoselective olefination of ketones providing tetrasubstituted olefins via ynolates. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5443-5445. (b) Mantani, T.; Shiomi, K.; Konno, T.; Ishihara, T.; Yamanaka, H. A Convenient Preparation of 3, 3, 3-Trifluoro-1-propynylamines and Their Lewis Acid Catalyzed Reaction with Carbonyl Compounds Leading to (Z)- α -(Trifluoromethyl)- α , β -unsaturated Amides. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3442-3448.