

## Artigo

**Síntese de Sulfetos e Selenetos Derivados do Óleo de Mamona**

Jacob, R. G.;\* Mesquita, K. D.; Borges, E. L.; Libero, F. M.; Wruch, L.;  
Alves, D.; Lenardão, E. J.; Perin, G.\*

Rev. Virtual Quim., 2014, 6 (1), 60-72. Data de publicação na Web: 21 de abril de 2013

<http://www.uff.br/rvq>

**Synthesis of Organosulfur and Organoselenium Derivatives from Castor Oil**

**Abstract:** Aiming to meet some principles of Green Chemistry, this article describes the synthesis of new organochalcogenium compounds derived from a renewable source. For this purpose, methyl (Z)-12-[(p-toluenesulfonyl)oxy]methyl-9-octadecenoate was initially prepared in two steps from castor bean oil. It was used in the synthesis of (Z)-12-organylchalcogenoctadec-9-enoates by nucleophilic substitution with chalcogenolate ions. This is an efficient synthetic route for the synthesis of various new, semi-synthetic sulfides and selenides in good yields.

**Keywords:** Ricinoleic acid; green chemistry; organoselenium and organosulfur compounds; castor beam oil.

**Resumo**

Este artigo descreve a síntese de novos compostos organocalcogênios derivados de fonte renovável, atendendo alguns dos princípios da Química Verde. Para isto, utilizando o óleo de mamona como material de partida, foi preparado inicialmente o (Z)-12-[(p-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila, intermediário chave para a síntese dos (Z)-12-organoilclogenoctadec-9-enoatos de alquila via substituição nucleofílica com íons calcogenolatos (tiolatos ou selenolatos). Esta rota sintética se mostrou eficiente para a síntese de vários sulfetos e selenetos inéditos com bons rendimentos.

**Palavras-chave:** Ácido ricinoléico; química verde; selenetos; sulfetos; óleo de mamona.

\* Universidade Federal de Pelotas, LASOL – CCQFA, Caixa Postal 354, CEP 96010-900, Pelotas-RS, Brasil.

✉ [raquel.jacob@ufpel.edu.br](mailto:raquel.jacob@ufpel.edu.br) ; [gelson\\_perin@ufpel.edu.br](mailto:gelson_perin@ufpel.edu.br)

DOI: [10.5935/1984-6835.20140006](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20140006)

## Síntese de Sulfetos e Selenetos Derivados do Óleo de Mamona

Raquel G. Jacob,\* Katiúcia Daiane Mesquita, Elton L. Borges, Francieli M. Libero, Lidiane Wruch, Diego Alves, Eder João Lenardão, Gelson Perin\*

Universidade Federal de Pelotas, LASOL – CCQFA, Caixa Postal 354, CEP 96010-900, Pelotas-RS, Brasil.

\* [raquel.jacob@ufpel.edu.br](mailto:raquel.jacob@ufpel.edu.br); [gelson\\_perin@ufpel.edu.br](mailto:gelson_perin@ufpel.edu.br)

*Recebido em 31 de janeiro de 2013. Aceito para publicação em 22 de março de 2013*

### 1. Introdução

### 2. Experimental

**2.1.** Procedimento para a síntese do (Z)-12-[(p-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila

**2.2.** Procedimento experimental para a síntese dos sulfetos **3a-g**

**2.3.** Procedimento experimental para a síntese dos selenetos **5a-c**

### 3. Resultados e Discussão

**3.1.** Síntese dos Sulfetos

**3.2.** Síntese dos Selenetos

### 4. Conclusões

## 1. Introdução

O uso de matéria-prima de fonte renovável em substituição àquela derivada de petróleo e outras fontes esgotáveis tem recebido especial atenção nos últimos anos.<sup>1a</sup> Entretanto, nem sempre é uma tarefa fácil encontrar substratos que combinem alta disponibilidade com versatilidade sintética, fatores importantes quando se deseja promover um novo processo industrial baseado na biomassa. Os óleos e graxas de origem vegetal ou animal são bastante úteis na sua forma natural, sendo empregados, por exemplo, como margarina, manteiga, banha, plastificante, material para higiene,

lubrificantes, etc. Além disto, os ésteres graxos derivados destes óleos e graxas e seus ácidos graxos precursores são utilizados como matéria-prima na indústria química, farmacêutica e de alimentos.<sup>1</sup> Nos últimos anos, aumentou o número de estudos sobre a aplicação de diversos óleos provenientes de matérias-primas renováveis em síntese orgânica, com o intuito de gerar produtos menos tóxicos visando a prospecção de novas moléculas bioativas.

Entre os óleos de interesse para a indústria química está o óleo de rícino, obtido da semente da *Ricinus communis* (mamona),<sup>2</sup> constituído aproximadamente de 90% de ácido ricinoleico. Em função da hidroxila presente em C-12 este ácido apresenta

algumas propriedades químicas peculiares, tornando-o matéria-prima atraente em processos de preparação de vários compostos de interesse para a química fina.<sup>3</sup> Além disto, várias transformações envolvendo o óleo de mamona foram descritas na literatura, principalmente envolvendo reações de transesterificação. Uma delas, descrita recentemente pelo nosso grupo, envolve a transesterificação com metanol ou etanol utilizando irradiação de micro-ondas, em condições básicas  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KOH}$  (50%), sendo o sistema reutilizado por vários ciclos.<sup>4</sup> Em 2009, foi publicado um estudo para aumentar a seletividade durante a transesterificação de ácidos graxos na geração de biodiesel, utilizando como catalisador  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{C}$  (ácido sulfúrico suportado em carbono grafite) e aquecimento com micro-ondas para diminuir o tempo de reação.<sup>5</sup> Os resultados obtidos mostraram um grande aumento no rendimento e menores tempos de reação em relação ao método convencional. D'Oca e col. desenvolveram uma nova metodologia para a produção de ésteres etílicos de ácidos graxos (FAEEs) a partir do óleo de mamona em meio ácido.<sup>6</sup> Este processo em duas etapas apresenta vantagens quando comparado com a transesterificação catalisada por base, tornando-se mais viável economicamente e gerando benefícios de redução de efluentes.

Transformações envolvendo o grupo hidroxila do ácido ricinoleico, obtido do óleo de mamona, também foram descritas. Chen e col. apresentaram um método para transformar o óleo de mamona em ácidos linoleicos conjugados por meio da eliminação do grupo hidroxila.<sup>7</sup> Um método para a modificação dos grupos hidroxila e éster do óleo de mamona, visando a obtenção de um diacrilato da *N*-(2-hidroxi-etil)ricinoleilamida, foi descrito por Palanisamy e col.<sup>8</sup> onde o produto foi obtido com 63% de rendimento. Recentemente, nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia para a síntese de tioésteres a partir da reação do ácido 12-hidroxi-octadec-9-enoico com tióis na presença de dicitlo-hexilcarbodiimida (DCC) em meio livre de solvente.<sup>9</sup> O método permite a preparação seletiva de tioésteres a

partir de tióis aromáticos e alifáticos em bons rendimentos, 65-76%. Borsotti e col.<sup>10</sup> promoveram a síntese da 1,2-di-[(*R*)-12-hidroxi-octadec-9-enoico] glicero-3-fosfocolina, e realizaram estudos para determinar agentes de proteção para o grupo hidroxila, especificamente no carbono 12, envolvendo enzimas. O ataque ao grupo hidroxila ocorreu na reação do ácido ricinoleico com a glicero-fosfocolina.

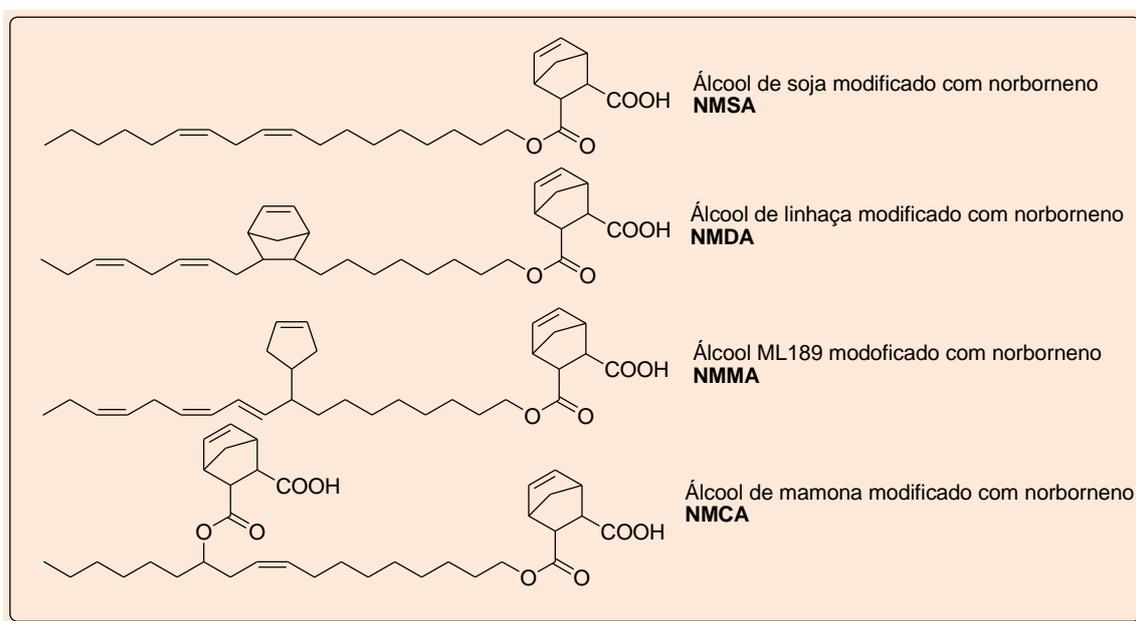
Além das modificações químicas, também foi mostrado que o ácido ricinoleico possui atividade antinociceptiva<sup>11</sup> e estudos envolvendo sua toxicologia e farmacologia continuam despertando a atenção de pesquisadores pelo mundo.<sup>12</sup> Nesta mesma linha de pesquisa, dentre inúmeras classes de compostos contendo heteroátomos que vêm sendo sintetizados, a incorporação de átomos de enxofre e selênio em moléculas orgânicas de ocorrência natural permite a preparação de compostos de grande interesse,<sup>13</sup> surgindo como importante alternativa para testes bioquímicos e/ou farmacológicos.<sup>14</sup> Aliado a isso, os compostos de enxofre apresentam grande importância como intermediários sintéticos em química orgânica, bem como compostos orgânicos de selênio, que têm atraído considerável atenção devido a sua utilidade em um grande número de reações, incluindo a formação de novas ligações carbono-carbono.<sup>15, 16</sup>

Nosso grupo de pesquisa tem se dedicado ao desenvolvimento de métodos alternativos mais limpos para a obtenção de compostos organocalcogênicos de interesse na química orgânica sintética, bem como na preparação e identificação de compostos organocalcogênicos inéditos na literatura.<sup>17</sup> Algumas destas metodologias foram aplicadas à modificação química de óleos essenciais e vegetais com intuito de agregar valor a estes óleos.<sup>18</sup> Nesta linha de atuação, foi descrita em 2007 uma metodologia verde para a síntese de tio-organoilcitrionelal. Partindo do óleo essencial de capim-limão, que contém entre 80 e 85% do aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado citral, e de diversos tióis, realizou-se a reação de adição de Michael, na presença de  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  e em meio livre de

solvente a temperatura ambiente ou utilizando micro-ondas.<sup>18a,b</sup> Os respectivos 3-tiocitronelal foram obtidos em bons rendimentos e mostraram excelente atividade contra *Staphilococcus*, superior ao citral de partida e ao citronelal não substituído com enxofre.

Em 2009, foi descrita uma metodologia seletiva para síntese de 2-fenilseleno aldeídos e cetonas, que foram obtidos em bons rendimentos usando  $KF/Al_2O_3$  e PEG-400.<sup>19</sup> O sistema catalítico pode ser reutilizado por quatro vezes, sem tratamento

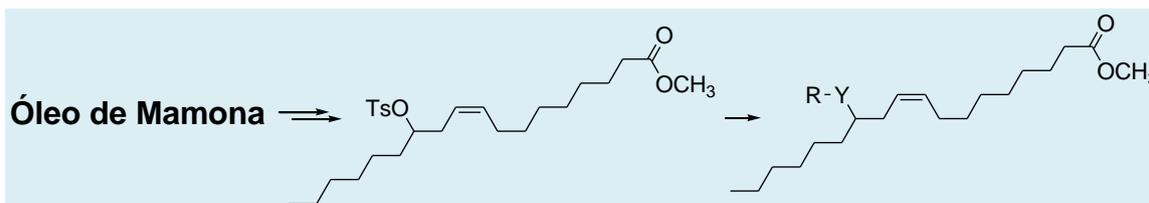
prévio e alguns dos produtos obtidos neste estudo demonstraram atividade como agentes bactericidas.<sup>20</sup> Recentemente, muitos estudos mostraram que moléculas graxas funcionalizadas (Figura 1) geram respostas frente às atividades biológicas e, além disso, são úteis em uma vasta gama de aplicações tecnológicas.<sup>21</sup> O ácido ricinoleico, por ser de fonte renovável e apresentar propriedades químicas peculiares, torna-se matéria-prima atraente para a síntese de muitos compostos.



**Figura 1.** Moléculas graxas funcionalizadas

Matsuyama e col.<sup>22</sup> relataram pela primeira vez a síntese do (*E*)-12-feniltio-9-octadecenoato de metila para obter a lactona derivada do ácido ricinelaídico. Entretanto, neste estudo foi realizada a síntese de apenas um único tio-derivado do ácido ricinelaídico. Desta forma, ampliando nossos estudos no

desenvolvimento de metodologias que utilizam matéria-prima de fonte renovável para a síntese de novos compostos contendo calcogênios em sua estrutura, apresentamos neste artigo os resultados obtidos na síntese de novos sulfetos e selenetos derivados do óleo de mamona (Esquema 1).



**Esquema 1.** Esquema geral da síntese dos (Z)-12-organoilcalcogeno-9-octadecenoato de metila (Y = S, Se)

## 2. Experimental

Os solventes hexanos (mistura de isômeros) e acetato de etila (AcOEt) foram purificados por destilação fracionada. O tetra-hidrofurano (THF) foi seco através de refluxo sob peneira molecular de 4 Å. O metanol foi seco através de aquecimento sob refluxo, com Mg<sup>0</sup> ativado (0,10 mmol; 2,5 g) e iodo (0,0010 mmol; 0,25 g), destilado e armazenado sob peneira molecular de 4 Å.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando-se gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, uma mistura de hexanos/acetato de etila (2%). As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV<sub>254</sub> (0,20 mm).

Os espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operaram na frequência de 200 e 400 MHz para o núcleo <sup>1</sup>H a temperatura de 20 °C. Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos por inserção direta, a partir de um espectrômetro de massas por impacto eletrônico Shimadzu – modelo QP 2010-Plus. Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um espectrômetro de massas de alta resolução de íon ciclotron com transformada de Fourier Bruker Daltonics 4,7 T (BioApex II).

### 2.1. Procedimento para a síntese do (Z)-12-[(p-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila

A síntese do material de partida foi

realizada em duas etapas. Na primeira,<sup>4</sup> em um balão de 250 mL equipado com condensador de refluxo colocou-se o catalisador básico Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/KOH 50% (5,0 g), o óleo de mamona (50,0 g) e metanol (14 mL), com relação molar álcool/óleo de mamona = 6:1. Os reagentes foram adicionados à temperatura ambiente sob agitação e, em seguida, foram submetidos a aquecimento de 60 °C. A reação foi acompanhada por CCD. Após 1 h, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e o catalisador foi separado por filtração simples. Então, transferiu-se o filtrado para um funil de separação e deixou-se em repouso por 12 h para separação do glicerol por gravidade. O metanol foi removido da fase superior por destilação e, em seguida, o éster foi lavado com água destilada (2 x 50 mL) para remover resíduos de metanol e glicerol. O ricinoleato de metila foi obtido como um óleo amarelo com rendimento de 85%.

A segunda etapa<sup>22</sup> foi realizada em um balão de 50 mL, ao qual se adicionou o ricinoleato de metila (10,0 mmol; 3,12 g) e, em seguida, a piridina (5 mL), utilizada como base e solvente. Logo após, foi adicionado cloreto de tosila (10,0 mmol; 1,90 g). A mistura foi submetida à agitação magnética durante 40 h à temperatura ambiente. O produto foi extraído com acetato de etila (3 x 25 mL) e a fase orgânica foi lavada com ácido clorídrico 1 N (50 mL) e água destilada (2 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio. As fases foram separadas por filtração simples e, a seguir, o solvente foi evaporado. Após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel, o produto foi obtido como óleo amarelo claro com rendimento de 72%.

## 2.2. Procedimento experimental para a síntese dos sulfetos 3a-g

Em um balão de 25 mL de duas bocas, munido com condensador de refluxo, agitação magnética e atmosfera de N<sub>2</sub>, foi adicionada uma solução de tiol (2,0 mmol) em THF (4 mL). Em seguida, o balão de reação foi resfriado a 0 °C e, à ele, foi adicionado uma suspensão de NaH (2,0 mmol; 0,048 g) em THF (4 mL). A mistura foi agitada por 30 min. e, em seguida, foi adicionado o (Z)-12-[(p-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila (1,0 mmol; 0,47 g, obtido em 2.1) em THF (2 mL). A mistura de reação foi agitada com aquecimento, sob refluxo, por um período de 3,5-4 h (veja Tabela 2). Em seguida, o THF foi removido por destilação e os produtos foram purificados por coluna cromatográfica de sílica gel.

2.2.1. (Z)-12-Tiofenil-9-octadecenoato de metila **3a**:<sup>22</sup> Rendimento: 0,351 g (87%); óleo amarelo claro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 7,36-7,41 (m, 2H); 7,23-7,28 (m, 3H); 5,42-5,48 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 3,12 (quint., J = 6,3 Hz, 1H); 2,26-2,33 (m, 4H); 1,94-1,97 (m, 2H); 1,26-1,63 (m, 20H); 0,87 (t, J = 6,0 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 179,9; 135,6; 132,0; 131,9; 128,7; 126,5; 126,2; 68,9; 49,0; 34,0; 33,8; 32,1; 31,7; 29,5; 29,2; 29,1; 29,0; 28,9; 27,4; 26,8; 24,6; 22,6, 14,1. EM: m/z (int. rel.) 404 (1,6), 294 (1,7), 207 (100,0), 109 (9,3), 55 (60,7). HRMS (ESI): m/z calculado para C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>S [M + Na]<sup>+</sup>: 427,2647; encontrado: 427,2649.

2.2.2. (Z)-12-(4-Cloro-tiofenil)-9-octadecenoato de metila **3b**: Rendimento: 0,329 g (75%); óleo amarelo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 7,21-7,34 (m, 4H); 5,34-5,53 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 3,08 (quint., J = 6,5 Hz, 1H); 2,26-2,34 (m, 4H); 1,93-1,97 (m, 2H); 1,27-1,68 (m, 20H); 0,88 (t, J = 6,7 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 174,2; 134,1; 133,2; 132,6; 132,1; 128,8; 125,9; 51,3; 49,4; 34,0; 33,7; 32,0; 31,6; 29,4; 29,1 (4C); 27,4; 26,7; 24,9; 22,5; 14,0. EM: m/z (int. rel.) 438 (2,8), 294 (2,0), 241 (96,7), 55 (100,0).

2.2.3. (Z)-12-(2-Cloro-tiofenil)-9-octadecenoato de metila **3c**: Rendimento: 0,342 g (78%); óleo amarelo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 7,36-7,39 (m, 2H); 7,10-7,19 (m, 2H); 5,40-5,49 (m, 2H), 3,66 (s, 3H); 3,28 (quint., J = 6,3 Hz, 1H); 2,24-2,38 (m, 4H); 1,94-1,99 (m, 2H); 1,23-1,70 (m, 20H); 0,87 (t, J = 6,7 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 174,2; 135,3; 132,4; 131,4; 129,8; 127,1; 126,9; 125,7; 73,4; 51,4; 47,4; 34,0; 33,5; 31,9; 31,7; 29,4; 29,2; 29,1 (2C); 29,0; 27,4; 26,7; 24,9; 22,6; 14,0. EM: m/z (int. rel.) 438 (1,9), 294 (4,9), 241 (55,9), 55 (100,0). HRMS (ESI): m/z calculado para C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>ClO<sub>2</sub>S [M + Na]<sup>+</sup>: 461,2257; encontrado: 461,2245.

2.2.4. (Z)-12-(4-Metóxi-tiofenil)-9-octadecenoato de metila **3d**: Rendimento: 0,304 g (70%); óleo amarelo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 5,42-5,47 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,66 (s, 3H); 2,91 (quint., J = 5,8 Hz, 1H); 2,17-2,33 (m, 4H); 1,90-2,03 (m, 2H); 1,26-1,64 (m, 20H); 0,88 (t, J = 6,7 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 174,1; 159,2; 135,5; 131,7; 126,4; 125,1; 114,2; 55,1; 51,3; 50,3; 34,0; 33,6; 32,0; 31,7; 29,4; 29,1; 29,0 (2C); 27,4; 26,7; 24,8; 22,5; 14,0. EM: m/z (int. rel.) 434 (14,7), 237 (100,0), 55 (56,5).

2.2.5. (Z)-12-(4-Cloro-tiobenzil)-9-octadecenoato de metila **3e**: Rendimento: 0,249 g (55%); óleo amarelo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 7,25-7-26 (m, 4H); 5,29-5,51 (m, 2H); 3,68 (s, 2H); 3,66 (s, 3H); 2,51 (quint., J = 6,5 Hz, 1H); 2,26-2,33 (m, 4H); 1,94-2,04 (m, 2H); 1,22-1,64 (m, 20H); 0,87 (t, J = 6,7 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 174,1; 137,4; 132,5; 131,8; 130,1; 128,5; 126,3; 51,3; 45,3; 34,6; 34,1; 34,0; 32,5; 31,7; 29,5; 29,1 (2C); 29,0 (2C); 27,4; 26,6; 24,9; 22,5; 14,0. EM: m/z (int. rel.) 452 (1,2), 327 (23,7), 255 (14,4), 125 (100,0), 55 (11,8).

2.2.6. (Z)-12-(Tiododecano)-9-octadecenoato de metila **3f**: Rendimento: 0,124 g (25%); óleo incolor. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 5,41-5,47 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,62 (quint., J = 6,4 Hz, 1H); 2,50 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,23-2,33 (m, 4H); 2,01-2,04 (m, 2H); 1,25-1,57 (m, 40H); 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 174,1;

131,6; 126,8; 51,3; 45,9; 34,4; 34,1; 32,8; 31,9; 31,8; 30,6; 29,9; 29,6 (3C); 29,5 (2C); 29,3; 29,2 (2C); 29,1 (3C); 29,0; 27,5; 26,8; 24,9; 22,6; 22,5; 14,0 (2C). EM:  $m/z$  (int. rel.) 496 (1,5), 367 (8,5), 277 (10,8), 97 (54,6), 71 (70,3), 57 (100,0).

2.2.7. (Z)-12-(2-Tiobenzotiazol)-9-octadecenoato de metila **3g**: Rendimento: 0,207 g (45%); óleo incolor. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,72-7,87 (m, 2H); 7,25-7,42 (m, 2H); 5,43-5,54 (m, 2H); 3,97 (quint.,  $J = 6,4$  Hz; 1H); 3,65 (s, 3H); 2,55-2,60 (m, 2H); 2,28 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 2,03-2,04 (m, 2H); 1,27-1,85 (m, 20H); 0,87 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 174,1; 167,0; 153,1; 135,1; 132,9; 125,9; 125,3; 124,1; 121,4; 120,8; 51,3; 49,8; 34,0; 33,9; 32,5; 31,6; 29,4; 29,1 (2C); 29,0 (2C); 27,5; 26,8; 24,9; 22,5; 14,0. EM:  $m/z$  (int. rel.) 461 (5,1), 168 (100,0), 55 (63,6).

### 2.3. Procedimento Experimental para a síntese dos selenetos 5a-c

Em um balão de 25 mL, munido de agitação magnética e sob atmosfera de  $\text{N}_2$ , adicionou-se PEG-400 (3 mL), disseleneto de diarila (1 mmol) e  $\text{NaBH}_4$  (1,3 mmol; 0,049 g). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 40 min. Após, acrescentou-se o (Z)-12-[(*p*-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila (1,0 mmol; 0,47 g) e aqueceu-se a reação a 60 °C com banho de óleo por 2,5-4,5 h (veja Tabela 3). Após esse tempo, o meio de reação foi resfriado à temperatura ambiente e o produto foi extraído com uma mistura de hexanos:acetato de etila = 99:1 (3x 5mL). Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e os selenetos foram purificados por coluna cromatográfica de sílica gel.

2.3.1. (Z)-12-Selenofenil-9-octadecenoato de metila **5a**: Rendimento: 0,384 g (85%); óleo amarelo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  7,51-7,56 (m, 2H); 7,23-7,28 (m, 3H); 5,29-5,48 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 3,19 (quint.,  $J = 6,3$  Hz, 1H); 2,26-2,42 (m, 4H); 1,94-2,04 (m, 2H); 1,25-1,70 (m, 20H); 0,87 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 174,2; 134,8; 131,8; 129,6; 128,8; 127,2; 126,9; 51,3; 46,1; 34,7; 34,0; 33,0; 31,7; 29,4; 29,1 (4C); 27,6; 27,4; 24,9; 22,6; 14,0. EM:  $m/z$  (int. rel.) 452 (4,9), 295 (3,7), 97 (50,6), 55 (100,0).

2.3.2. (Z)-12-(4-Cloro-selenofenil)-9-octadecenoato de metila **5b**: Rendimento: 0,379 g (78%); óleo amarelo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  7,46 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,22 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 5,39-5,52 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 3,16 (quint.,  $J = 6,4$  Hz, 1H); 2,26-2,40 (m, 4H); 1,93-1,96 (m, 2H); 1,25-1,65 (m, 20H); 0,87 (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 174,2; 136,2; 133,6; 132,0; 129,0; 127,7; 126,7; 51,3; 46,6; 34,7; 34,0; 32,9; 31,7; 29,4; 29,1 (3C); 29,0; 27,6; 27,4; 24,9; 22,5; 14,0. EM:  $m/z$  (int. rel.) 486 (2,5), 263 (28,2), 97 (55,1), 55 (100,0).

2.3.3. (Z)-12-(4-Metóxi-selenofenil)-9-octadecenoato de metila **5c**: Rendimento: 0,337 g (70%); óleo amarelo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,48 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 6,80 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 5,42-5,45 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,66 (s, 3H); 3,03 (quint.,  $J = 6,2$  Hz, 1H); 2,28-2,35 (m, 4H); 1,92-1,96 (m, 2H); 1,25-1,65 (m, 20H); 0,87 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 174,2; 159,5; 137,5; 131,6; 127,2; 119,2; 114,5; 55,2; 51,4; 46,5; 34,7; 34,1; 33,0; 31,7; 29,5; 29,1 (4C); 27,7; 27,5; 24,9; 22,6; 14,0. EM:  $m/z$  (int. rel.) 482 (13,3), 263 (32,0), 97 (64,1), 55 (100,0).

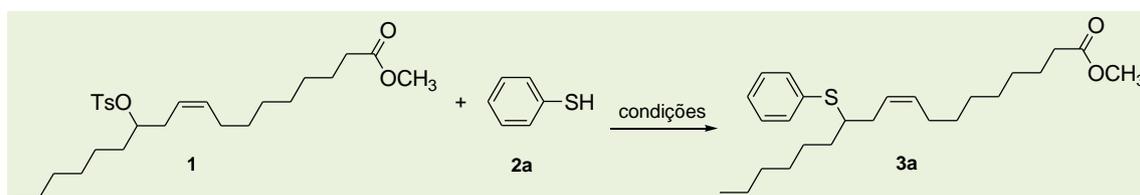
## 3. Resultados e Discussão

### 3.1. Síntese de Sulfetos

Visando encontrar as melhores condições para a obtenção dos sulfetos, através da reação de substituição nucleofílica, foi realizada a reação entre o (Z)-12-[(*p*-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila **1** e o tiofenol **2** (Esquema 2). Variou-se a base ( $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{NaH}$ ,  $\text{Na}/\text{CH}_3\text{OH}$ ), o solvente (PEG-400, glicerol,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , THF) e a proporção entre os reagentes para a obtenção do (Z)-12-tiofenil-9-octadecenoato

de metila **3a**, conforme mostrado na Tabela 1. Inicialmente, foi utilizada a metodologia descrita por Matsuyama e col.<sup>22</sup> onde, partindo-se de 1,0 mmol do tosilato **1**, 1,0 mmol de tiofenol **2** na presença de metóxido de sódio como base (Tabela 1, Linha 1) e metanol como solvente, foi possível obter o produto com 48% de rendimento, após 3 h com aquecimento sob refluxo e atmosfera de N<sub>2</sub>. Com o objetivo de melhorar o rendimento e tornar a metodologia mais segura, excluindo o metanol do procedimento devido à sua alta toxicidade, estudou-se esta reação usando como base hidreto de sódio (NaH) em THF. Foi possível observar a dependência entre a formação do produto e a quantidade de tiofenol usado (Tabela 1, Linhas 2 a 5), obtendo-se um aumento considerável de rendimento (87%) quando foi utilizado 0,5 mmol de excesso (Tabela 1, Linha 4). Maiores quantidades de tiofenol e base não resultaram em aumento

significativo no rendimento do produto isolado (Tabela 1, Linha 5). Tentativas de utilizar KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> como base e PEG-400 ou glicerol como solventes não levaram a resultados satisfatórios, observando-se a formação preferencial do dissulfeto de difenila oriundo da oxidação do tiofenol de partida (Tabela 1, Linhas 6 e 7). Possivelmente, nestas condições reacionais, que a base KF e os solventes próticos, como PEG e glicerol, possam estar desativando o ânion tiolato formado e favorecendo a reação de oxidação a dissulfeto em detrimento da substituição do tosilato **1**. Desta forma, a melhor condição de reação foi aquela em que o (Z)-12-tiofenil-9-octadecenoato de metila **3a** foi obtido com 87% de rendimento, a partir da reação 1,0 mmol de **1**, com 1,5 mmol de tiofenol **2a**, na presença de 1,5 mmol de NaH como base e THF como solvente com aquecimento sob refluxo e em atmosfera inerte por 3,5 h.



**Esquema 2.** Síntese do (Z)-12-tiofenil-9-octadecenoato de metila **3a**

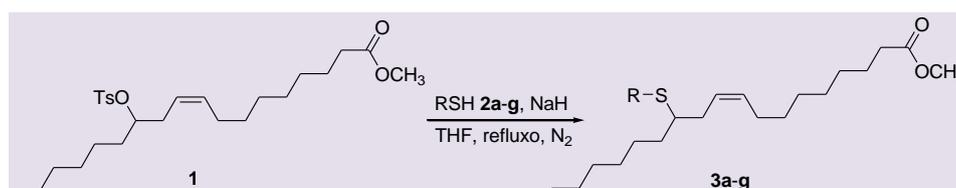
**Tabela 1.** Estudo da reação entre o (Z)-12-[(p-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila **1** e tiofenol **2a**<sup>a</sup>

Linha	Tiofenol <b>2a</b> (mmol)	Base (mmol)	Solvente	Temperatura	Tempo (h)	Rend. <sup>b</sup> (%)
1	1,0	Na <sup>0</sup> (1,0)/MeOH	MeOH	Refluxo	3	48
2	1,0	NaH (1,0)	THF	Refluxo	3,5	25
3	1,2	NaH (1,2)	THF	Refluxo	3,5	50
4	1,5	NaH (1,5)	THF	Refluxo	3,5	87
5	2,0	NaH (2,0)	THF	Refluxo	3,5	89
6	1,0	KF/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 50% (1,0)	PEG-400	60 °C	24	10
7	1,0	KF/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 50% (1,0)	Glicerol	90 °C	24	-

<sup>a</sup> Todas as reações foram realizadas com 1,0 mmol do material de partida **1** e sob atmosfera de N<sub>2</sub>. <sup>b</sup> Rendimento dos produtos isolados por coluna cromatográfica.

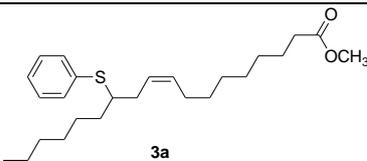
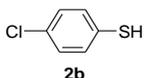
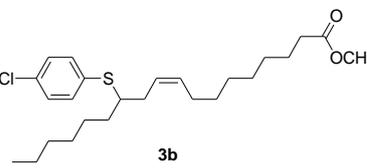
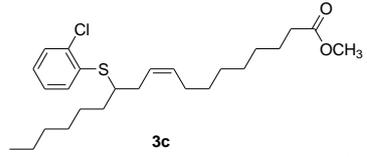
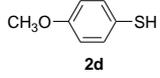
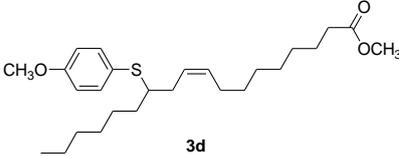
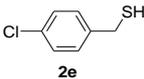
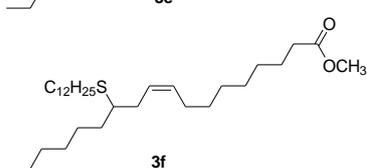
Após a determinação das melhores condições de reação, o procedimento foi estendido para outros tióis **2b-g** usando o (Z)-12-[(*p*-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila **1** (Esquema 3). Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 2. No que diz respeito à estabilidade dos compostos sintetizados, os sulfetos mostraram-se estáveis, podendo ser purificados por coluna

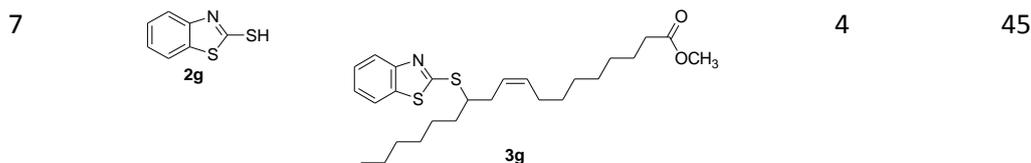
cromatográfica de sílica gel e, se conservados ao abrigo da luz e umidade e a temperaturas inferiores a 20 °C, podem ser armazenados por longos períodos, sem resultar em decomposição. Após serem isolados, os sulfetos graxos foram devidamente identificados por análises de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e espectrometria de massas.



**Esquema 3.** Síntese dos Sulfetos

**Tabela 2.** Síntese de sulfetos a partir do (Z)-12-[(*p*-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila **1**

Linha	RSH <b>2</b>	Produto <b>3</b>	Tempo (h)	Rend. <sup>a</sup> (%)
1	 <b>2a</b>	 <b>3a</b>	3,5	87
2	 <b>2b</b>	 <b>3b</b>	3,5	75
3	 <b>2c</b>	 <b>3c</b>	3,5	78
4	 <b>2d</b>	 <b>3d</b>	3,5	70
5	 <b>2e</b>	 <b>3e</b>	4	55
6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{SH}$ <b>2f</b>	 <b>3f</b>	4	25



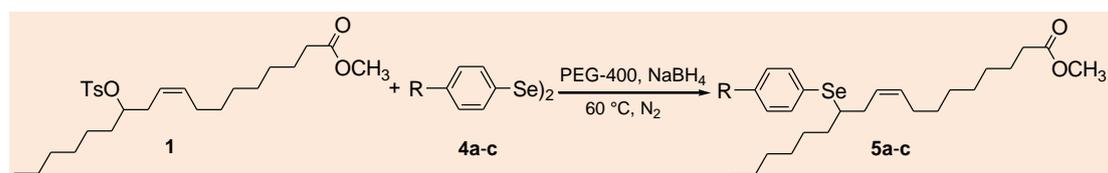
<sup>a</sup> Rendimento dos produtos isolados por cromatografia em coluna (hexanos/AcOEt).

Estes resultados estão coerentes com os obtidos por Matsuyama e col.<sup>22</sup> na síntese do (Z)-12-tiofenil-9-octadecenoato de metila **3a** e a metodologia desenvolvida por nós, mostrou-se eficiente para a síntese de vários sulfetos inéditos, de forma geral, a partir de tióis alifáticos, aromáticos e funcionalizados. Os produtos **3a-g** foram obtidos com bons rendimentos, com exceção no caso do tiol alifático dodecanotiol **2f**, onde se observou um rendimento baixo, de apenas 25%. Este resultado pode ser decorrente da baixa estabilização do íon tiolato, provavelmente pela dificuldade do grupo alquila em auxiliar na acomodação da carga negativa gerada (Tabela 2, Linha 6).

### 3.2. Síntese de Selenetos

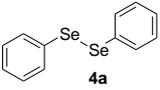
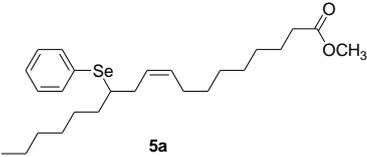
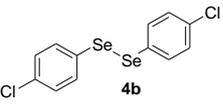
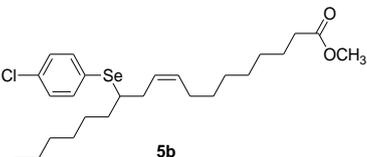
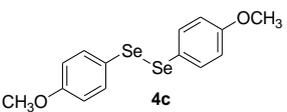
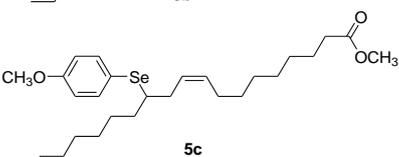
Recentemente, o nosso grupo descreveu um novo método para a geração *in situ* de ânions de organocalcogênios usando o sistema (RY)<sub>2</sub>/NaBH<sub>4</sub>/PEG-400 (Y = S, Se, Te) onde o PEG pode ser reutilizado em novos ciclos de reação.<sup>23, 24</sup> Nestes trabalhos, as espécies nucleofílicas foram adicionadas a alquinos para preparar calcogenetos

vinílicos<sup>23</sup> e *bis*-calcogenoalquenos.<sup>24</sup> Baseados nestes resultados, buscou-se estudar este sistema reacional utilizando como material de partida o (Z)-12-[(*p*-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila **1** (1 mmol) e o disseleneto de difenila **4a** (1,0 mmol), visando a reação de substituição nucleofílica para obtenção do seleneto **5a** (Esquema 4). Inicialmente, foi realizada a redução da ligação Se-Se usando o agente redutor NaBH<sub>4</sub>, juntamente com o solvente PEG-400, que não é volátil, não apresenta toxicidade, é solúvel em água e ainda possui a vantagem de ser reciclável. Esta metodologia simples e limpa se mostrou eficiente para a síntese do seleneto graxo **5a**, com rendimento de 85% (Tabela 3, Linha 1). Variações nas proporções dos materiais de partida não levaram a diferenças significativas no rendimento. Desta forma, a metodologia foi estendida aos outros disselenetos de diarila **4b-c** e observou-se a formação dos produtos em bons rendimentos (Tabela 3, Linhas 2 e 3). A exemplo dos análogos de enxofre **3**, os selenetos são estáveis e foram facilmente purificados por cromatografia em coluna e caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e espectrometria de massas.



Esquema 4. Síntese dos Selenetos

**Tabela 3.** Síntese de selenetos a partir do (Z)-12-[(p-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila **1**

Linha	(RSe) <sub>2</sub> <b>4</b>	Produto <b>5</b>	Tempo (h)	Rend. <sup>a</sup> (%)
1			2,5	85
2			4,0	78
3			4,5	70

<sup>a</sup> O rendimento dos produtos foi determinado após purificação por cromatografia em coluna (hexanos/ AcOEt)

#### 4. Conclusões

Com base nos resultados obtidos, pode-se observar que novos compostos semi-sintéticos contendo calcogênios foram preparados satisfatoriamente a partir do óleo presente nas amêndoas da mamona, matéria-prima abundante e obtida de fonte renovável. As rotas sintéticas estudadas e desenvolvidas, que englobam desde a extração do óleo de mamona até a síntese de organocalcogênios, contemplam alguns dos princípios da Química Verde, sendo um deles o uso do solvente PEG-400 que não é tóxico e não é volátil, além de temperaturas brandas e a possibilidade da recuperação dos solventes utilizados nas reações. Os produtos foram obtidos de maneira simples, com bons rendimentos. Diversos compostos derivados do ricinoleato de metila apresentam atividades biológicas, como por exemplo, o ácido ricinoleico que possui atividade antinociceptiva. Sendo assim, estes sulfetos e selenetos graxos obtidos serão avaliados em testes de atividade biológica, como atividade antinociceptiva e antifúngica.

#### Agradecimentos

Os autores agradecem a FAPERGS, CNPq (PRONEX 10/0005-1, PRONEM 11/2026-4 e PqG 11/0719-3), CAPES e FINEP pelo financiamento.

#### Referências Bibliográficas

- (a) Otera, J. *Esterification: Methods, Reactions, and Applications*; Wiley: Weinheim, 2004; [CrossRef] (b) Biswas, A.; Adhvaryu, A.; Gordon, S. H.; Erhan, S. Z.; Willett, J. L. Synthesis of Diethylamine-Functionalized Soybean Oil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2005**, *53*, 9485. [CrossRef]
- Ogunniyi, D. S. Castor oil: A vital industrial raw material. *Bioresource Technology* **2006**, *97*, 1086. [CrossRef]
- (a) Conceição, M. M.; Candeia, R. A.; Dantas, H. J.; Soledade, L. E. B.; Fernandes, V. J.; Souza, A. G. Rheological Behavior of Castor Oil Biodiesel. *Energy & Fuels* **2005**, *19*, 2185. [CrossRef] (b) Baynes, R. E.; Riviere, J. E. Mixture additives inhibit the dermal permeation of the fatty acid, ricinoleic acid. *Toxicology Letters* **2004**, *147*, 15. [CrossRef]

- <sup>4</sup> Perin, G.; Álvaro G.; Westphal, E.; Viana, L. H.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; D'Oca, M. G. M. Transesterification of castor oil assisted by microwave irradiation. *Fuel* **2008**, *87*, 2838. [CrossRef]
- <sup>5</sup> Yuan, H.; Yang, B. L.; Zhu, G. L. Synthesis of Biodiesel Using Microwave Absorption Catalysts. *Energy & Fuels* **2009**, *23*, 548. [CrossRef]
- <sup>6</sup> D'Oca, M. G. M.; Haertel, P. L.; Moraes, D. C.; Callegaro, F. J. P.; Kurz, M. H. S.; Primel, E. G.; Clementin, R. M.; Morón-Villarreyes, J. A. M. Base/acid-catalyzed FAEE production from hydroxylated vegetable oils. *Fuel* **2011**, *90*, 912. [CrossRef]
- <sup>7</sup> Yang, L.; Huang, Y.; Wang, H. Q.; Chen, Z.-Y. Production of conjugated linoleic acids through KOH-catalyzed dehydration of ricinoleic acid. *Chemistry and Physics of Lipids* **2002**, *119*, 23. [CrossRef]
- <sup>8</sup> Palanisamy, A.; Rao, B. S. Photo-DSC and dynamic mechanical studies on UV curable compositions containing diacrylate of ricinoleic acid amide derived from castor oil. *Progress in Organic Coatings* **2007**, *60*, 161. [CrossRef]
- <sup>9</sup> Lara, R. G.; Rodrigues, D. C.; Mendes, S. R.; Panatieri, R. B.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Perin, G. Synthesis of Thiol Esters by the Reaction of Ricinoleic Acid with Thiols Under Solvent-Free Conditions. *Synthetic Communications* **2011**, *41*, 2974. [CrossRef]
- <sup>10</sup> Borsotti, G.; Guglielmetti, G.; Spera, S.; Battistel, E. Synthesis of phosphatidylcholines containing ricinoleic acid. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10219. [CrossRef]
- <sup>11</sup> Vieira, C.; Evangelista, S.; Cirillo, R.; Terracciano, R.; Lippi, A.; Maggi, C. A.; Manzini, S. Antinociceptive activity of ricinoleic acid, a capsaicin-like compound devoid of pungent properties. *European Journal of Pharmacology* **2000**, *407*, 109. [CrossRef]
- <sup>12</sup> Burdock, G. A.; Carabin, I. G.; Griffiths, J. C. Toxicology and pharmacology of sodium ricinoleate. *Food and Chemical Toxicology* **2006**, *44*, 1689. [CrossRef]
- <sup>13</sup> (a) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry. Em Topics in Current Chemistry*; Vol. 208; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000; [CrossRef] (b) Devillanova, F. Em *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium*; 1a. ed.; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2006; [CrossRef] (c) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. Synthesis of Vinyl Selenides. *Chemical Reviews* **2009**, *109*, 1277; [CrossRef] (d) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. Green Chemistry with Selenium Reagents: Development of Efficient Catalytic Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 8409; [CrossRef] (e) Zeni, G.; Lütke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. Vinylic Tellurides: From Preparation to Their Applicability in Organic Synthesis. *Chemical Reviews* **2006**, *106*, 1032. [CrossRef]
- <sup>14</sup> (a) Parnham, M. J.; Graf, E. Pharmacology of synthetic organic selenium compounds. *Progress in Drug Research* **1991**, *36*, 9; [PubMed] (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. *Chemical Reviews* **2004**, *104*, 6255; [CrossRef] (c) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. Catalytic application of selenium and tellurium compounds as glutathione peroxidase enzyme mimetics. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2010**, *21*, 2032; [CrossRef] (d) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. Diphenyl diselenide a janus-faced molecule. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2010**, *21*, 2055. [CrossRef]
- <sup>15</sup> (a) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. Stereoselective Synthesis of Enynes by Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Divinylic Chalcogenides with Alkynes. *Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 662; [CrossRef] (b) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. Palladium-Catalyzed Coupling of sp<sup>2</sup>-Hybridized Tellurides. *Accounts of Chemical Research* **2003**, *36*, 731. [CrossRef]
- <sup>16</sup> (a) Tang, R.-Y.; Zhong, P.; Lin, Q.-L. One-Pot Synthesis of Sulfides by Reaction of Disulfides with Alkyl Halides in the Presence of Sodium Dithionite. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2007**, *182*, 167; [CrossRef] (b) Beletskaya, I.; Moberg, C.

- Element-Element Additions to Unsaturated Carbon-Carbon Bonds Catalyzed by Transition Metal Complexes. *Chemical Reviews* **2006**, *106*, 2320. [CrossRef]
- <sup>17</sup> (a) Perin, G.; Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; Azambuja, F.; Santos, G. F. F.; Lenardão, E. J. Addition of chalcogenolate anions to terminal alkynes using microwave and solvent-free conditions: easy access to bis-organochalcogen alkenes. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 935; [CrossRef] (b) Lenardão, E. J.; Dutra, L. G.; Saraiva, M. T.; Jacob, R. G.; Perin, G. Solvent-free conjugated addition of thiols to citral using KF/alumina: preparation of 3-thioorganylcitronellals, potential antimicrobial agents. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 8011; [CrossRef] (c) Perin, G.; Jacob, R. G.; Azambuja, F.; Botteselle, G. V.; Siqueira, G. M.; Freitag, R. A.; Lenardão, E. J. The first synthesis of  $\beta$ -phenylchalcogeno- $\alpha,\beta$ -unsaturated esters via hydrochalcogenation of acetylenes using microwave and solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 1679; [CrossRef] (d) Perin, G.; Jacob, R. G.; Botteselle, G. V.; Kublik, E. L.; Lenardão, E. J.; Cella, R.; Santos, P. C. S. Clean and atom-economic synthesis of  $\alpha$ -phenylselenoacrylonitriles and  $\alpha$ -phenylseleno- $\alpha,\beta$ -unsaturated esters by knoevenagel reaction under solvent-free conditions. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2005**, *16*, 857; [CrossRef] (e) Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Mendes, S. R.; Azambuja, F.; Jacob, R. G.; Santos, P. C. S.; Perin, G. Synthesis of  $\beta$ -phenylchalcogeno- $\alpha,\beta$ -unsaturated esters, ketones and nitriles using microwave and solvent-free conditions. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2007**, *18*, 943. [CrossRef]
- <sup>18</sup> (a) Lenardão, E. L.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Leite, F. P. L. Solvent-free conjugated addition of thiols to citral using KF/alumina: preparation of 3-thioorganylcitronellals, potential antimicrobial agents. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 6763; [CrossRef] (b) Lenardão, E. L.; Trecha, D. O.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G. Green Michael addition of thiols to electron deficient alkenes using KF/alumina and recyclable solvent or solvent-free conditions. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2009**, *20*, 93. [CrossRef]
- <sup>19</sup> Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and PEG-400 as a recyclable medium for the selective  $\alpha$ -selenation of aldehydes and ketones. Preparation of potential antimicrobial agents. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 6761. [CrossRef]
- <sup>20</sup> Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Savegnago, L.; Perin, G.; Motta, A. S.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. Further analysis of the antimicrobial activity of  $\alpha$ -phenylseleno citronellal and  $\alpha$ -phenylseleno citronellol. *Food Control* **2012**, *23*, 95. [CrossRef]
- <sup>21</sup> (a) Domb, A. J.; Nudelman, R. J. Biodegradable polymers derived from natural fatty acids. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **1995**, *33*, 717; [CrossRef] (b) Teomim, D.; Domb, A. J. Fatty acid terminated polyanhydrides. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **1999**, *37*, 3337; [CrossRef] (c) McKinney, M. K.; Cravatt, B. F. Structure-Based Design of a FAAH Variant That Discriminates between the N-Acyl Ethanolamine and Taurine Families of Signaling Lipids. *Biochemistry* **2006**, *45*, 9016. [CrossRef]
- <sup>22</sup> Matsuyama, H.; Nakamura, T.; Kamigata, N. Intramolecular cyclization of ( $\omega$ -carboxyalkyl)sulfonium salts. A novel synthesis of macrocyclic lactones. *Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54*, 5218. [CrossRef]
- <sup>23</sup> Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Sachini, M.; Lara, R. G.; Jacob, R. G.; Perin, G. *ARKIVOC* **2009**, *xi*, 221. [Link]
- <sup>24</sup> Perin, G.; Borges, E. L.; Alves, D. Highly stereoselective method to prepare bis-phenylchalcogen alkenes via addition of chalcogenolate to phenylseleno alkynes. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 2066. [CrossRef]