Universidade de São Paulo

Instituto de Química

***Reações de sulfanilação pela catálise por
transferência de fase de algumas 2-
sulfinilciclanonas, racêmicas e opticamente
ativas, empregando catalisador não quirálico e
alguns quirálicos.***

Mauro Alves Bueno

Tese de Doutorado

Profa. Dra. Blanka Wladislaw

Orientadora

São Paulo

2005

DEDALUS - Acervo - CQ

30100010499

Ficha Catalográfica

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

Bueno, Mauro Alves

B928r Reações de sulfanilação pela catálise por transferência de fase de algumas 2-sulfinilciclanonas, racêmicas e opticamente ativas, empregando catalisador não quirático e alguns quiráticos. / Mauro Alves Bueno. -- São Paulo, 2005.
136p.

Tese (doutorado) – Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Wladislaw, Blanka

1. Catálise por transferência de fase : Físico-química : Orgânica
2. Reações : Química orgânica I. T. II Wladislaw, Blanka, orientador.

547.1395 CDD

**“Reações de sulfanilação pela catálise por
transferência de fase de algumas 2-
sulfinilciclanonas, racêmicas e opticamente
ativas, empregando catalisador não
quirálico e alguns quirálicos”**

MAURO ALVES BUENO

Tese de Doutorado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Química – Área: Química Orgânica.

Aprovado(a) por:

Profa. Dra. BLANKA WLADISLAW
IQ – USP
(Orientadora e Presidente)

Prof. Dr. HANS VIERTLER
IQ – USP

Profa. Dra. HELENA MARIA CARVALHO FERRAZ
IQ – USP

Prof. Dr. ROBERTO RITTNER NETO
IQ – UNICAMP

Prof. Dr. IVAN PÉRSIO DE ARRUDA CAMPOS
UNIVERSIDADE PAULISTA

SÃO PAULO
19 DE JANEIRO 2005

*“Caminante, son tus huellas
el camino y nada más;
Caminante, no hay camino,
se hace camino al andar.*

*Al andar se hace el camino,
y al volver la vista atrás
se ve la senda que nunca
se ha de volver a pisar.*

*Caminante no hay camino
sino estelas en la mar.”
Antonio Machado*

À minha família.

B I B L I O T E C A
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

À Giuliana e Franco.

À Profa. Dra. Blanka Wladislaw o meu profundo reconhecimento e gratidão pela orientação, apoio e participação dispensados durante todas as etapas da execução deste trabalho.

*À Profa. Dra. Lílíana Marçorati
o meu sincero agradecimento pelo
apoio e participação constantes.*

Agradecimentos

À prof^a Isabel C. Calegão pela amizade e orientação no início da execução dos trabalhos envolvidos nesta tese.

Aos professores Cláudio di Vitta e Francisco Carlos Biaggio, pela amizade e por todo apoio e colaboração no laboratório.

Ao professor Júlio Zuckerman- Schpector pelas análises de Raios-X.

Ao Leonardo Siqueira por ter realizado os cálculos *ab initio*.

Aos funcionários, Nilza, Sandra, Laerte e Suzana pela ajuda técnica e amizade.

A todos os meus amigos e colegas do Instituto de Química da USP que me acompanharam e ajudaram durante todos estes anos de pesquisa.

À CAPES e ao CNPq pelas bolsas concedidas.

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

Resumo	I
Abstract	II
Capítulo I - A catálise por transferência de fase	1
I.1 - Esquema geral	1
I.2 - Classificação dos sistemas de catálise por transferência de fase	2
I.3 - A Catálise por transferência de fase líquido-líquido (CTF-LL)	3
I.4 - A Catálise por transferência de fase sólido-líquido (CTF-SL)	9
I.5 - Catalisadores empregados nas reações de CTF	12
I.6 - Efeito da estrutura do cátion de amônio quaternário	14
I.7 - Efeito do ânion associado ao catalisador	15
I.8 - Algumas aplicações da catálise por transferência de fase	16
I.9 - Catálise por transferência de fase assimétrica	20
I.9.1 - Catalisadores assimétricos empregados em CTF assimétrica	21
I.9.2 - Decomposição do catalisador	24
I.9.3 - Reações em CTF assimétrica	25
Capítulo II – Apresentação e discussão dos resultados	32
II.1 - Introdução	32
II.2 - Objetivos	36
II.3 - Obtenção das 2-sulfinilciclanonas	36
II.4 - Reações de sulfanilação das 2-metilsulfinil ciclanonas em condições de CTF empregando TEBAC como catalisador	40
II.5 - Reações de sulfanilação das 2-metilsulfinil ciclanonas em condições de catálise por transferência de fase assimétrica	50
II.6 - Reações de sulfanilação das 2-metilsulfinil ciclanonas opticamente ativas	59
II.7 - Reação de condensação aldólica entre a 2-metilsulfinilcicloexanona sulfanilada opticamente ativa e acetato de etila	69
II.8 - Conclusões	73
Capítulo III - Parte Experimental	75
III.1 - Instrumentação	75
III.2 - Obtenções	76
III.2.1 - Obtenção da 2-metilsulfanilciclopentanona (31)	76

III.2.2 - Obtenção da 2-metilsulfinilciclopentanona (26).....	77
III.2.3 - Obtenção da 2- <i>p</i> -tolilsulfanilciclopentanona (32)	78
III.2.4 - Obtenção da 2- <i>p</i> -tolilsulfinilciclopentanona (27).....	79
III.2.5 - Obtenção da 2-metilsulfanil-1-indanona (36)	80
III.2.6 - Obtenção da 2-metilsulfinil-1-indanona (28).....	81
III.2.7 - Obtenção da 2-clorocicloexanona (33).....	83
III.2.8 - Obtenção da 2-metilsulfanilcicloexanona (34).....	84
III.2.9 - Obtenção da 2-metilsulfinilcicloexanona (29).....	86
III.2.10 - Preparação do sulfinato quiral: 1,2:5,6-DI-O-isopropilideno- α -D-glucofuranosil-metilssulfinato (51)	87
III.2.11 - Obtenção da ciclopentilidenofenilimina (56).....	90
III.2.12 - Obtenção da ciclohexilidenofenilimina (57).....	91
III.2.13 - Obtenção da 2-metilsulfinilciclopentanona opticamente ativa (58). 91	
III.2.14 - Obtenção da 2-metilsulfinilcicloexanona opticamente ativa (59)....	93
III.2.15 - Obtenção do <i>p</i> -toluenotiosulfonato de <i>p</i> -tolila (45)	94
III.3 - Procedimento geral para as reações de sulfanilação em catálise por transferência de fase	96
III.4 - Reações de sulfanilação da 2-metilsulfinilciclopentanona em condições de catálise por transferência de fase.....	96
III.4.1 - Utilizando TEBAC como catalisador.....	96
III.4.2 - Utilizando QUIBEC como catalisador.....	97
III.4.3 - Em ausência de catalisador	98
III.4.4 - Construção da curva analítica.....	98
III.4.5 - Construção da curva cinética.....	99
III.5 - Reações de sulfanilação da 2- <i>p</i> -tolilsulfinilciclopentanona em condições de catálise por transferência de fase.....	100
III.5.1 - Utilizando TEBAC como catalisador.....	100
III.5.2 - Utilizando QUIBEC como catalisador.....	101
III.6 - Reações de sulfanilação da 2-metilsulfinil-1-indanona em condições de catálise por transferência de fase.....	101
III.6.1 - Utilizando TEBAC como catalisador.....	101
III.6.2 - Utilizando QUIBEC como catalisador.....	103

III.6.3 - Em ausência de catalisador	104
III.7 - Reações de sulfanilação da 2-metilsulfinilcicloexanona em condições de catálise por transferência de fase.....	104
III.7.1 - Utilizando TEBAC como catalisador.....	104
III.7.2 - Utilizando QUIBEC como catalisador.....	106
III.7.3 - Utilizando cloreto de <i>N</i> -antracenilcinchonidínio como catalisador..	106
III.7.4 - Utilizando brometo de <i>O</i> -benzil- <i>N</i> -antracenilcinchonidínio como catalisador.....	107
III.7.5 - Em ausência de catalisador	108
III.7.6 - Empregando <i>p</i> -toluenotiosulfonato de <i>p</i> -tolila como reagente sulfanilante	108
III.8 - Reação de sulfanilação da 2-metilsulfinilciclopentanona opticamente ativa em condições de catálise por transferência de fase empregando TEBAC como catalisador	110
III.9 - Reações de sulfanilação da 2-metilsulfinilcicloexanona opticamente ativa em condições de catálise por transferência de fase	111
III.9.1 - Utilizando TEBAC como catalisador.....	111
III.9.2 - Utilizando QUIBEC como catalisador.....	112
III.10 - Reação de sulfanilação da 2-metilsulfinilciclopentanona em fase homogênea	113
III.11 - Reação de sulfanilação da 2-metilsulfinilcicloexanona em fase homogênea	114
III.12 - Reações de condensação aldólica e hidrólise da 2-metilsulfinil-2-metilsulfinilcicloexanona opticamente ativa.....	115
III.12.1 - 1-[(etoxicarbonil)metil]-2-metiltio-2-metilsulfinilcicloexanol.....	115
III.12.2 - (-)-(<i>R</i>)-2-[(etoxicarbonil)metil]-2-hidroxícicloexanona (67).....	117
Referencias Bibliográficas.....	119
Apêndice	127

Resumo

A presente tese trata das reações de sulfanilação de algumas 2-sulfinilciclanonas racêmicas pelo método de catálise por transferência de fase (CTF), seja usando cloreto de benziltriethylamônio (TEBAC) seja usando catalisador quirálico.

As reações de sulfanilação pelo método de CTF empregando TEBAC, forneceram produtos sulfanilados em altos rendimentos (75-93%), enquanto que as reações empregando a mesma metodologia, utilizando catalisadores quirálicos, conduziram não só a altos rendimentos, mas também a um aumento no excesso diastereomérico.

Foram determinadas as configurações relativas da 2-metilsulfinil-2-metilsulfinilciclopentanona e 2-*p*-tolilsulfinil-2-metilsulfinilcicloexanona pela análise de difração de Raios-X como sendo 2*S***SS**.

A parte final da Tese contém reações de sulfanilação da 2-metilsulfinilciclopentanona e 2-metilsulfinilcicloexanona opticamente ativas. É digno de nota que estas, ao contrário da 2-*p*-tolilsulfinil ciclanonas, descritas na literatura, conduziram a produtos sulfanilados estáveis.

Finalmente, a tese mostra um exemplo de condensação aldólica assimétrica partindo da 2-metilsulfinil-2-metilsulfinilcicloexanona opticamente ativa. Com base no conhecimento da configuração deste último composto, foi possível esclarecer o mecanismo da indução assimétrica.

Abstract

This thesis presents the sulfanylation reactions of some racemic 2-methylsulfinyl cyclanones, by phase transfer catalysis (PTC) method, employing as catalysts either benzyltriethylammonium chloride (BTAC) or some optically active catalysts.

The sulfanylation reactions, employing BTAC furnished the sulfanylated products in high yields (75-93%) while the reactions performed by the same methodology, using chiral catalysts, led to higher yields and also to an increase in the diastereomeric excess.

The relative configuration of 2-methylsulfonyl-2-methylsulfinylcyclopentanone and of 2-*p*-tolylsulfonyl-2-methylsulfinylcyclohexanone, as determined by X-Ray diffraction analysis, showed to be 2*S**2*S**.

The final part of this thesis reports the sulfanylation reactions of the optically active 2-methylsulfinylcyclopentanone and 2-methylsulfinylcyclohexanone, which, in contrast to the *p*-tolyl derivatives, described in the literature, were stable derivatives.

Finally, on the basis of the relative configuration of the optically active 2-methylsulfonyl-2-methylsulfinylcyclohexanone, it became possible to propose the stereochemical course of the asymmetric aldol reaction of this compound with an ester enolate.

Capítulo I - A catálise por transferência de fase

A catálise por transferência de fase (CTF) ocorre quando a velocidade de reação entre espécies químicas presentes em diferentes fases (líquidos imiscíveis, CTF-LL, ou sólidos e líquidos, CTF-SL) é aumentada pelo emprego de um “catalisador de transferência de fase” que promove a passagem de uma dessas espécies através da interfase para outra fase, onde ocorre a reação.

A CTF pode ser empregada nos mais diversos tipos de reações como, por exemplo, reações de carbânions, oxidações, reduções, etc. Assim, devido à sua simplicidade operacional, que nos permite utilizar condições reacionais mais brandas e evitar processos tecnicamente mais complexos, que utilizam solventes anidros e bases de difícil manuseio ou pirofóricas (p.e. amidetos, hidretos, alcóxidos, etc.), a catálise por transferência de fase tem se tornado uma ferramenta muito útil na síntese orgânica.

I.1 - Esquema geral

O Esquema 1 apresenta uma reação de catálise por transferência de fase em que ocorre a formação de um carbânion. A base (M^+B^-) permanece na fase inorgânica e o composto possuindo hidrogênio

ácido (RH) é desprotonado na região interfacial, gerando o carbânion (a). O carbânion forma um par iônico lipofílico com o catalisador (Q^+R^-) e é transferido para a fase orgânica (b), onde reage com o eletrófilo ($R'-X$), formando o produto $R-R'$ (c). O novo par iônico formado (Q^+X^-) retorna para a interfase e o ciclo catalítico se repete (d). Se o ânion (X^-), liberado pelo eletrófilo, for capaz de atuar como base, apenas uma quantidade catalítica de base é necessária (e).

Esquema 1

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

I.2 - Classificação dos sistemas de catálise por transferência de fase

As reações em catálise por transferência de fase podem ser classificadas em duas classes principais: CTF solúvel e CTF insolúvel. Em cada classe, dependendo das fases envolvidas, as reações são classificadas

em CTF líquido-líquido (CTF-LL), sólido-líquido (CTF-SL) e gás-líquido (CTF-GL)^{1,2}. Na CTF insolúvel o catalisador é imobilizado em um suporte sólido. Outras variantes da CTF incluem a CTF inversa³ e CTF reversa⁴.

Entretanto, nesta revisão serão abordados apenas os principais aspectos da CTF-LL e CTF-SL.

I.3 - A Catálise por transferência de fase líquido-líquido (CTF-LL)

A CTF teve seu início em uma pequena nota de Jarrousse⁵, em que foi mencionada a possibilidade de formação de um sal quaternário de amônio (cloreto de benziltriethylamônio) na reação de alquilação da fenilacetoneitrila (**1**) e ciclohexanol (**2**) com cloreto de benzila em presença de solução concentrada de hidróxido de sódio e trietilamina (Esquema 2).

Esquema 2

¹ Tundo, P.; Selva, M. *Chemtec* **1995**, 25, 31.

² Naik, S. D.; Doraiswamy, L. K. *AIChE J.* **1998**, 44, 612.

³ Mathias, L. J.; Vaidya, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1093.

⁴ Halpern, M.; Zahalka, H. A.; Sasson, Y.; Rabinovitz, M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5088.

⁵ Jarrousse, J. *Compt. Rend.* **1951**, 232, 1424.

A partir deste trabalho, Makosza e col.⁶⁻⁹ publicaram uma série de artigos envolvendo o emprego de quantidades catalíticas de cloreto de benziltriethylamônio (TEBAC), nas reações de alquilação da fenilacetoneitrila e seus derivados²⁻⁴ (tabela 1).

Tabela 1: Algumas reações efetuadas em CTF por Makosza.

Substrato	Reagente Alquilante	Produto	Rendimento (%)	Ref.
	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		85	2
	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$		90	3
	CH_2Cl_2		69	4
	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$		47	4
			93	4
	CH_2Cl_2		67	5

⁶ Makosza, M.; Serafinowa, B. *Roczn. Chem.* **1965**, 39, 1799, C.A. **1966**, 64, 17475.

⁷ Makosza, M.; Serafinowa, B. *Roczn. Chem.* **1965**, 39, 1223, C.A. **1966**, 64, 12595.

⁸ Makosza, M.; Serafinowa, B. *Roczn. Chem.* **1966**, 40, 1647, C.A. **1967**, 66, 94792.

⁹ Makosza, M.; Serafinowa, B. *Roczn. Chem.* **1966**, 40, 1839, C.A. **1967**, 66, 115435.

² Naik, S. D.; Doraiswamy, L. K. *AIChE J.* **1998**, 44, 612.

³ Mathias, L. J.; Vaidya, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1093.

⁴ Halpern, M.; Zahalka, H. A.; Sasson, Y.; Rabinovitz, M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5088.

A primeira proposta mecanística para estas reações foi sugerida por Makosza¹⁰, nas reações de formação de halocarbenos e envolvia a transferência de íons hidróxido da fase aquosa para a fase orgânica, promovida pelo catalisador (Esquema 3).

Esquema 3

A expressão “catalise por transferência de fase” foi empregada pela primeira vez em 1971 em um trabalho de Starks¹¹. O mecanismo proposto neste trabalho para a reação de substituição nucleofílica alifática, nas reações de cianação de haletos de alquila, está exemplificado no Esquema 4.

Esquema 4

⁴ Halpern, M.; Zahalka, H. A.; Sasson, Y.; Rabinovitz, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5088.

⁵ Jarrousse, J. *Compt. Rend.* **1951**, *232*, 1424.

¹⁰ Makosza, M.; Wawrzyniewicz, M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *53*, 4659.

¹¹ Starks, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 195.

É digno de nota que o mecanismo por ele proposto é praticamente idêntico ao mecanismo proposto anteriormente por Makosza.

Paralelamente ao desenvolvimento do processo catalítico para as reações de ânions inorgânicos, carbânions e halocarbenos, Brandstrom¹² introduziu a metodologia de extração do par iônico, utilizando quantidades equimolares de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio, como ilustrado no Esquema 5.

Esquema 5

Apesar de o método extrativo de Brändström se mostrar eficiente em muitos casos, o emprego de grandes quantidades de catalisador torna esta metodologia menos prática do que o método catalítico.

Posteriormente, analisando as reações de carbânions e halocarbenos, gerados na presença de solução de hidróxido de sódio e catalisadores de transferência de fase, Makosza apontou algumas dúvidas sobre a transferência de íons hidroxila em extensão suficiente para que as reações de CTF prosseguissem¹³. De acordo com o autor, uma reação em CTF depende basicamente do seguinte equilíbrio:

¹² Brandstrom, A. *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1769.

¹³ Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **1975**, *49*, 439.

Este equilíbrio é governado pela energia livre de hidratação dos ânions participantes. Como a energia livre de hidratação está relacionada diretamente com a densidade de carga, na sequência SO_4^{2-} , F^- , OH^- , CN^- , Br^- , SCN^- , ClO_4^- o equilíbrio se desloca para a direita da equação. Assim, para a extração do íon hidroxila, o equilíbrio se desloca para a esquerda. Além disso, nas reações de halocarbenos, a formação de grandes quantidades de íons haleto deveria resultar em auto-inibição. Adicionalmente, a presença de água e íons hidroxila na fase orgânica deveria resultar em uma hidrólise substancial do halocarbênio intermediário, o que não é observado. Baseado nestas observações, Makosza abandonou o mecanismo por ele inicialmente proposto e formulou um novo mecanismo. De acordo com este, conhecido atualmente como “mecanismo interfacial de Makosza”, a etapa crucial, que é a desprotonação dos substratos ácidos para a formação de carbânions, ocorre na região de contato entre a fase orgânica e a aquosa. Entretanto, os carbânions, gerados desta forma, não podem migrar para a fase orgânica na forma de sal de sódio nem para a fase aquosa devido ao forte efeito “salting out” promovido pela solução concentrada de hidróxido de sódio, permanecendo, então, na interfase líquido-líquido. O catalisador (sal de amônio quaternário), dissolvido na fase orgânica, realiza a troca iônica com o carbânion presente na interfase, formando um par iônico lipofílico que pode migrar para a fase orgânica, onde ocorrem as reações posteriores (alquilação, dissociação em diclorocarbênio,

etc.). O mecanismo interfacial de Makosza encontra-se ilustrado no Esquema 6.

Esquema 6

Em 1995, Liotta¹⁴ sugeriu uma modificação do mecanismo interfacial originalmente proposto por Makosza. De acordo com esta nova proposta, na primeira etapa, ocorre a reação interfacial do íon hidróxido aquoso com o sal de amônio quaternário, resultando na formação do hidróxido de amônio quaternário. Na etapa seguinte, o substrato orgânico é desprotonado na interfase, com formação do carbânion correspondente, que é transportado para a fase orgânica na forma de par iônico com o sal de amônio quaternário. Finalmente, o carbânion reage com o eletrófilo na fase orgânica, conduzindo ao produto e o sal de amônio quaternário retorna à interfase, com a repetição do ciclo catalítico (Esquema 7).

¹⁴ Starks, C. M.; Liotta, C. M.; Halpern, M. "Phase Transfer Catalysis – Fundamentals, Applications and Industrial Perspectives", N.Y., Chapman & Hall, 1994.

Esquema 7

Cabe ressaltar que, diferentemente do mecanismo interfacial de Makosza, no mecanismo proposto por Starks, o catalisador está envolvido diretamente na formação do carbânion, ocorrendo primeiramente a formação do hidróxido de amônio quaternário, que atua como base na formação do carbânion.

I.4 - A Catálise por transferência de fase sólido-líquido (CTF-SL)

Embora a CTF-LL possa ser utilizada em um grande número de reações orgânicas, seu emprego pode apresentar algumas desvantagens. A recuperação e reutilização do catalisador nem sempre é praticada. Adicionalmente, a CTF-LL é desvantajosa em sistemas onde a presença de água pode conduzir a reações secundárias como, por exemplo, a hidrólise dos reagentes. Nestes casos, o emprego da catálise por

transferência de fase sólido-líquido (CTF-SL) se torna mais vantajosa, não só devido à supressão de reação indesejadas, mas também devido ao aumento da velocidade de reação^{15,16}. A CTF-SL tem sido utilizada com sucesso em muitas transformações orgânicas¹⁷ e diversos trabalhos enfatizam as vantagens do emprego da CTF-SL¹⁸⁻²⁰.

A CTF-SL envolve a reação entre um reagente aniônico em uma fase sólida com um reagente localizado em uma fase orgânica²¹.

O mecanismo, geralmente aceito para as reações em CTF-SL, assemelha-se ao mecanismo interfacial de Makosza anteriormente mencionado. Ou seja, para o caso em que se utilizam bases sólidas, primeiro ocorre a desprotonação do substrato orgânico na interfase, gerando o carbânion. Em seguida, o carbânion se associa com o catalisador formando o par iônico lipofílico que é transportado para a fase orgânica onde ocorre a reação.

Entretanto, foi observado que traços de água desempenham um papel fundamental nas reações em CTF-SL^{22,23}. Algumas reações efetuadas em CTF-SL, na presença de reagentes anidros, ocorrem muito lentamente ou até mesmo nem se completam²⁴. Verificou-se também, em alguns experimentos, que após a adição de quantidades definidas de água,

¹⁵ Yadav, G. D.; Jadhav Y. B. *Langmuir* **2002**, *18*, 5995.

¹⁶ Dehmlow, E. V. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *2*, 91.

¹⁷ Montanari, F.; Landini, D.; Rola, F. *Top. Curr. Chem.* **1982**, *101*, 147.

¹⁸ Liotta, C. L.; Harris, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2250.

¹⁹ Liotta, C. L.; Harris, H. P.; McDermott, M.; Gonzales, T.; Smith, K. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *28*, 2417.

²⁰ Esikova, I. A.; Yufit, S. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1991**, *4*, 149, 336.

²¹ Wong, K. H.; Wai, A. P. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, *3*, 317.

²² Starks, C. M.; Owens, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3613.

²³ Dermeik, S.; Sasson, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 879.

²⁴ Zahalka, H. A.; Sasson, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, *23*, 1853.

a reação prossegue em maior velocidade¹⁴. A partir destes experimentos, concluiu-se que a água adicionada recobre a fase sólida formando uma interfase, que foi denominada de “fase ômega”²⁵. Esta nova fase desempenha uma função muito semelhante à região interfacial dos sistemas de CTF-LL²⁶ (Esquema 8).

Esquema 8

Em 1996, Bessodes e Boukarim²⁷ empregaram a metodologia de CTF-SL nas reações de monobenzilação de dióis simétricos, com rendimentos de 82 a 92%, sem que ocorresse a formação de produto dialquilado indesejado. As reações foram efetuadas em THF empregando hidróxido de sódio pulverizado e éter 15-coroa-5 como catalisador (Esquema 9).

¹⁴ Starks, C. M.; Liotta, C. M.; Halpern, M. “Phase Transfer Catalysis – Fundamentals, Applications and Industrial Perspectives”, N.Y., Chapman & Hall, 1994.

²⁵ Liotta, C. L.; Burg, E. M.; Ray, C. C.; Black, E. D.; Fair, B. E. *Am. Chem. Soc., Symp. Ser.* **1987**, 326, 15.

²⁶ Liotta, C. L.; Berkner, J.; Wright, J.; Fair, B. *Am. Chem. Soc., Symp. Ser.* **1996**, 659, 29.

²⁷ Bessodes, M.; Boukarim, C. *Synlett* **1996**, 11, 1119.

Esquema 9 **I.5 - Catalisadores empregados nas reações de CTF**

Os catalisadores utilizados nas reações de CTF são sais de ônio (sais de amônio e fosfônio), poliéteres macrocíclicos (éteres coroa), criptandos (éteres aza-macrobicíclicos) ou, ainda, poliéteres de cadeia aberta (polietilenoglicóis)¹⁴.

Os sais quaternários de ônio (usualmente chamados de quats) são os mais empregados como catalisadores de transferência de fase. Um sal quaternário de amônio pode também ser gerado *in situ*, em casos em que são empregadas aminas terciárias como catalisadores de CTF²⁸.

Macrociclos e macrobiciclos polidentados como éteres coroa e criptandos são amplamente empregados como catalisadores de CTF, especialmente em sistemas sólido-líquido. Entretanto, apesar de sua alta atividade como catalisadores de CTF, o emprego destes macrociclos se torna limitado devido ao seu alto custo.

¹⁴ Starks, C. M.; Liotta, C. M.; Halpern, M. "Phase Transfer Catalysis – Fundamentals, Applications and Industrial Perspectives", N.Y., Chapman & Hall, 1994.

²⁸ Hwu, D. H.; Hwang, C.; Shih, Y. P.; Yeh, M. Y.; Chao, C. L. *Ind. Eng. Chem. Res.* 1992, 31, 177.

Poliéteres de cadeia aberta, como os polietilenoglicóis (PEGs), são também muito utilizados em reações de CTF²⁹. Embora os PEGs sejam menos eficientes do que os sais de ônio e éteres coroa, os PEGs são estáveis, não tóxicos, biodegradáveis e de baixo custo.

Catalisadores baseados em aminas opticamente ativas, tais como efedrina, chinchonina ou outros alcalóides derivados da chinchona, são também amplamente empregados³⁰.

Existem também, na literatura, vários outros catalisadores que têm aplicações específicas em certos tipos de reações como, por exemplo, sob condições extremamente básicas e temperaturas elevadas³¹, ou na síntese de monômeros e polímeros³²⁻³⁴.

Na figura 1 são mostrados alguns compostos empregados como catalisadores de transferência de fase³⁵.

Figura 1: Estrutura de alguns compostos utilizados como catalisadores de CTF

²⁹ Totten, G. E.; Clinton, N. A. *J. Macromol. Sci. Ver., Macromol. Chem.* **1988**, C28, 293.

³⁰ Bhattacharya, A.; Dolling, U. H.; Grabowski, E. J.J.; Karady, S.; Ryan, K. M.; Weinstock, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 476.

³¹ Lavelle, P. *Spec. Chem.* **1986**, 6, 16, 18, 20 (C.A. 105:208179).

³² Brunelle, D. J. *Am. Chem. Soc., Symp. Ser.* **1987**, 326, 38.

³³ Idoux, J. P.; Gupton, J. T. *Am. Chem. Soc., Symp. Ser.* **1987**, 326, 38.

³⁴ Balakrishnan, T.; Jayachandran, J. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 2, 2081.

³⁵ Comasseto, J. V.; Lang, E. S. *Quim. Nova* **1988**, 11, 238.

I.6 - Efeito da estrutura do cátion de amônio quaternário

Em geral, os catalisadores de transferência de fase devem possuir uma estrutura orgânica que lhes permita estar eficientemente distribuídos entre a fase orgânica e a fase aquosa (ou na interfase líquido-líquido) e entre a fase orgânica e a fase ômega (no caso de sistemas sólido-líquido).

Sais de tetrametilamônio, tetraetilamônio e tetrapropilamônio são catalisadores pouco eficientes no transporte de ânions pequenos para a fase orgânica, pois são bastante hidrofílicos e tendem a permanecer na fase aquosa. Porém, se o ânion for suficientemente lipofílico, estes sais podem apresentar alguma atividade. As mesmas considerações são válidas para os sais de alquiltrimetilamônio, que possuem uma cadeia alquílica grande e tendem a formar micelas ao invés de transferirem o ânion para a fase orgânica. Já os sais de amônio que possuem todas as cadeias alquílicas longas, contendo doze átomos de carbono ou mais, apresentam pouca atividade catalítica, pois tendem a permanecer na fase orgânica devido à sua alta lipofilicidade.

Os sais de tetrabutilamônio são muito empregados, pois apresentam atividade catalítica satisfatória, são relativamente baratos e podem ser facilmente eliminados durante o *work up* por extração com água. Os catalisadores com esta estrutura mais empregados são o brometo de tetrabutilamônio e o hidrogenossulfato de tetrabutilamônio. Este último é muito útil nas reações efetuadas em meio básico, pois o ânion

hidrogenossulfato, em presença de base, dá origem ao ânion sulfato que, por ser muito hidrofílico, torna o cátion tetrabutilamônio bastante livre para o transporte de carbânions para a fase orgânica. Outros sais de amônio muito utilizados em reações de CTF são o cloreto de benziltriethylamônio (TEBAC ou BTEAC), Aliquat 336[®] (cloreto de metiltriocetilamônio) e o Adogen 464[®] (cloreto de metiltrialquilamônio C₈₋₁₀).

I.7 - Efeito do ânion associado ao catalisador

O transporte de um determinado ânion, de uma fase (aquosa ou sólida) para a fase orgânica, depende do seu grau de hidratação. Ânions com grande densidade de carga são fortemente hidratados, o que diminui sua associação com o cátion do catalisador e dificulta seu transporte para a fase orgânica. Este comportamento pode ser observado na tabela 2, que fornece dados de partição entre as duas fases.

Tabela 2: Distribuição de alguns sais de tetra fenilfosfônio entre água e clorofórmio ($\alpha = [X]_{org}/[X]_{aq}$).

Ânion X ⁻	$\alpha, (C_6H_5)_4P^+X^-$
MnO ₄ ⁻	> 200
I ⁻	54
Br ⁻	3,4
Cl ⁻	0,18
S ²⁻	< 0,002
SO ₄ ⁻	< 0,001

O transporte do nucleófilo para a fase orgânica, que ocorre na interfase, depende do equilíbrio indicado na equação 1.

A formação do par iônico catalisador-nucleófilo (Q^+Nu^-) será mais favorecido quanto mais solvatado for o ânion X^- inicialmente associado ao catalisador. Portanto, ânions, com elevada densidade de carga, encontram-se fortemente solvatados, deixando o cátion do catalisador mais livre para transportar o nucleófilo até a fase orgânica. Entretanto, se o ânion possuir uma baixa densidade de carga, a associação deste com o catalisador dificulta a formação do par iônico catalisador-nucleófilo. Portanto, os melhores catalisadores de CTF são aqueles cujo contra-íon é mais fortemente solvatado, pois favorecem a formação do par iônico Q^+Nu^- . Além disso, a presença de ânions lipofílicos em reações de CTF deve ser evitada, pois estes podem se associar irreversivelmente com o catalisador, tornando-o inativo.

I.8 - Algumas aplicações da catálise por transferência de fase

Além das reações de alquilação e substituição nucleofílica anteriormente mencionadas, a CTF pode ser utilizada em um grande número

de reações, tais como oxidações, reduções, eliminações, etc¹⁴. Ibarra e col.³⁶ efetuaram reações de adição de Michael de enolatos derivados de *N*-[bis(metiltio)metileno]glicinatos a ésteres e cetonas α - β -insaturados utilizando hidróxido de sódio como base e acetonitrila como solvente em presença de cloreto de benziltriethylamônio (TEBAC) como catalisador de transferência de fase. Os autores destacaram a alta diastereosseletividade da reação nas condições empregadas (Esquema 10).

Esquema 10

Cabe mencionar que a CTF não é uma metodologia aplicável apenas a simples reações “clássicas”, mas também pode ser empregada em reações mais elaboradas. Charette e Giroux³⁷ efetuaram a reação de acoplamento cruzado do tipo Suzuki em condições de CTF. A reação foi efetuada a 90°C, utilizando benzeno/H₂O ou DMF/H₂O como solventes e um complexo de paládio (gerado *in situ* a partir de Pd(OAc)₂ e PPh₃), além de carbonato de potássio como base e cloreto de

¹⁴ Starks, C. M.; Liotta, C. M.; Halpern, M. “Phase Transfer Catalysis – Fundamentals, Applications and Industrial Perspectives”, N.Y., Chapman & Hall, 1994.

³⁶ Ibarra, A. C.; Csaky, A. G.; Maroto, M.; Quiroga, M. L. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 6700.

³⁷ Charette, A. B.; Giroux, A. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 8718.

tetrabutliamônio como catalisador, obtendo cerca de 95% do produto desejado (Esquema 11).

Esquema 11

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

Devido às muitas vantagens da CTF na síntese orgânica, em relação aos métodos convencionais³⁸ como, por exemplo, a simplicidade operacional, condições reacionais normalmente brandas, eliminação de solventes, etc., ela é amplamente empregada na indústria^{39,40}. Alguns exemplos destas aplicações encontram-se ilustrados na tabela 3.

Tabela 3: Exemplos de algumas aplicações industriais da CTF².

Aplicação	Reação	Ref.
Síntese assimétrica utilizando catalisadores derivados da cinchonidina.		
Síntese de α -aminoácidos quirais.	Alquilação de iminas, derivados da glicina e derivados da base de Schiff.	41
Reações de polimerização.		
	Síntese de policarbonatos, poliéster, polissulfonatos e poliéteres.	42
Reações de polimerização.		
	Polimerização da acrilonitrila utilizando peroxomonossulfato de potássio como iniciador.	43

³⁸ Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1399.

³⁹ Freedman, H. H. *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 857.

⁴⁰ Reuben, B.; Sjöberg, K. *Chemtec.* **1981**, 11, 315.

² Naik, S. D.; Doraiswamy, L. K. *AIChE J.* **1998**, 44, 612.

⁴¹ O'Donnell, M. J. *Catalytic Asymmetric Synthesis* In: I. Ojima (Ed.), VHC Publishers, NY, **1993**, p. 389.

⁴² a) Tagle, L. H.; Diaz, F. R.; Fuenzalida, R. J. M. S. *Pure Appl. Chem.* **1994**, A31, 283. b) Leung, L. M.; Chan, W. H.; Leung, S. K.; Fung, S. M. J. M. S. *Pure Appl. Chem.* **1994**, A31, 495.

⁴³ Balakrishnan, T.; Arivalagan, K. *J. Poly. Sci., Part A: Poly. Chem.* **1994**, 32, 1909.

Tabela 3: Exemplos de algumas aplicações industriais da CTF (continuação).

Produção de agroquímicos.		
Síntese de um antídoto para herbicidas.	<i>N</i> -alquilação da hexametilenotetraamina com clorometilcetonas.	44
Síntese de herbicidas e inseticidas.	O-alquilação e o-fosforilação de piridinas.	45
Síntese de feromônios de insetos	Reações de Wittig com aldeídos alifáticos e alcenil álcoois com NaOH 50% ou K ₂ CO ₃ .	46
Indústria de perfumes e fragrâncias.		
Aumento e intensificação de aromas de perfumes.	Alquilação da acetofenona com cloreto de alila.	47
Obtenção de compostos com atividade biológica.		
Síntese de carboxamidas e peptídeos.	Reação de um ácido ou éster carboxílico com uma amina utilizando KOH/K ₂ CO ₃ e um reagente de acoplamento.	48
Síntese de intermediários na química dos ácidos nucleicos.	Síntese regioseletiva de <i>p</i> -toluenossulfonil derivados de carboidratos e nucleotídeos.	49
Síntese de derivados da benzofenona com amplo espectro de atividade biológica.	Reação de <i>o</i> -cloronitrobenzenos com azida de sódio.	50
Síntese de aminopirróis, intermediários sintéticos biologicamente ativos.	<i>N</i> -alquilação de 3-aminopirróis <i>N</i> -substituídos.	51
Síntese de fármacos.		
Síntese de vários fármacos, como a diclonina, fenoperidina, oxaladina, etc.	Alquilação da fenilacetona nitrila.	52
Síntese do cloranfenicol.	Condensação aldólica em presença de NaOH e catalisador de transferência de fase.	53
Outras aplicações.		
Síntese de alitribromofenol, um polímero retardador de chama.	Eterificação do tribromofenol com brometo de alila.	54
Síntese de dialquil sulfetos (aditivos para lubrificantes e estabilizantes de emulsões fotográficas).	Reação de sulfeto de sódio com cloreto de benzila.	55
Síntese de β-lactamas.	Reação de aminoácidos com cloreto de metilsulfonila.	48

⁴⁴ Smith, L. R. U.S. Patent 4,962,212, **1990**; C.A. 114:143116a.⁴⁵ Cutie, Z. G.; Halpern, M. U.S. Patent 5,120,846, **1992**, C.A. 117:90510c.⁴⁶ Deng, Y. N.; Li, H. D.; Xu, H. S. *Chin. Sci. Bull.* **1989**, 34, 203, C.A. 114:23571y.⁴⁷ Sprecker, M. A.; Hanna, M. R. Brit. U.K. Patent GBB2139222, **1982**, C.A. 102:P220567e⁴⁸ Watanabe, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1981**, 3, 285.⁴⁹ Grouiller, A.; Essadiq, H.; Najib, B.; Molier, P. *Synthesis* **1987**, 12, 1121.⁵⁰ Ayyangar, N. R.; Kumar S. M.; Srinivasan K. V. *Synthesis* **1987**, 7, 616.⁵¹ Almerico, A. M.; Cirrincione, G.; Aiellio, E.; Dattolo, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 1631.⁵² Lindblom, L.; Elander, M. *Pharmaceutical Tech.* **1980**, 4, 59.⁵³ Koch, M.; Magni, A. U.S. Patent 4,501,919, **1985**, C.A. 102:204296k.⁵⁴ Wang, M. L.; Yang, H. M. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1990**, 29, 522.⁵⁵ Pradhan, N. C.; Sharma, M. M. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1992**, 31, 1610.⁴⁸ Watanabe, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1981**, 3, 443.

I.9 - Catálise por transferência de fase assimétrica

Três estratégias são comuns na síntese de um composto opticamente ativo⁵⁶, quais sejam:

- a) Transformação de precursores quirais, em geral substâncias naturais como α -aminoácidos, α -hidroxiácidos, etc.
- b) Separação de racemados através de resolução clássica, cristalização direta ou resolução cinética utilizando enzimas.
- c) Síntese assimétrica não catalítica ou catalisada por enzimas, complexos quirais ou substâncias quirais de menor peso molecular e com características específicas.

As reações catalíticas assimétricas são especialmente atrativas porque apenas uma pequena quantidade do reagente assimétrico é utilizada.

Neste campo, a CTF assimétrica apresenta muitas vantagens porque, normalmente, envolve procedimentos reacionais simples, reagentes e solventes baratos e a possibilidade de ser efetuada em grande escala.

⁵⁶ Giordano, C.; Castaldi, G.; Cavicchioli, S.; Villa, M. *Tetrahedron*, **1989**, 45, 4243.

I.9.1 - Catalisadores assimétricos empregados em CTF assimétrica

Os alcalóides derivados da chinchona ou da quinina proporcionam uma estrutura ideal para o desenvolvimento de novos catalisadores de transferência de fase.

Os catalisadores pseudo-enantioméricos **3** e **4** são preparados por quaternização (com haletos benzílicos) da cinchonína (**1**, R=H) e quinidina (**1**, R=OMe) ou cinchonidina (**2**, R=H) e quinina (**2**, R=OMe).

Geralmente, os catalisadores do tipo **3** fornecem, numa reação, um enantiômero como produto majoritário, enquanto que os catalisadores **4** fornecem o outro enantiômero.

Os quaternários de amônio **3** e **4** ($G=R'=H$, $R=CF_3$) foram descritos pela primeira vez pelo chamado “grupo da Merck”⁵⁷, enquanto que os catalisadores de “segunda geração” (**3** ou **4**, $G=R=R'=H$) foram desenvolvidos e empregados por O'Donnell e col.⁵⁸

Mais tarde, foram desenvolvidos, independentemente pelos grupos de Corey⁵⁹ e Lygo⁶⁰, os catalisadores de “terceira geração” (**5** e **6**), os quais continham um grupo 9-metilantracênica ligado ao nitrogênio.

Éteres coroa quirais (fig. 2) também podem ser utilizados nas reações de CTF assimétricas. O primeiro emprego bem sucedido dessa classe de catalisadores foi descrito por Cram e Sogah⁶¹, em 1981, e têm sido utilizados principalmente em reações de adição de Michael.

⁵⁷ Dolling, U. H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446.

⁵⁸ O'Donnell, M. J.; Wu, S. D.; Huffman, J. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4507.

⁵⁹ Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.

⁶⁰ Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595.

⁶¹ Cram, D. J.; Sogah, G. D. Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, *13*, 625.

Figura 2

Os éteres coroa geralmente são mais resistentes à decomposição do que os quaternários de amônio, o que permite sua reutilização. Entretanto, éteres coroa assimétricos são muito mais caros do que os quaternários de amônio derivados de alcalóides, o que acaba limitando seu emprego em grande escala.

Os compostos **7** e **8** também podem ser empregados como catalisadores em reações de transferência de fase. Estes são obtidos a partir de fontes simples. Assim, o composto **7** é obtido a partir do TADDOL, enquanto que **8** é obtido a partir de uma combinação de efedrina e BINAP.

I.9.2 - Decomposição do catalisador

O emprego de um meio reacional básico em reações de CTF, condição necessária para a formação de carbânions, pode resultar em decomposição dos sais de β -hidroxiamônio⁶². O Esquema 12 ilustra a decomposição dos haletos de *N*-benzincinchonínio nas condições básicas usualmente empregadas para alquilações em CTF como, por exemplo, utilizando NaOH 50% em tolueno, à temperatura ambiente⁶³. Nestas condições, pode haver a formação da oxirana **10**, por decomposição do alcóxido **9**. Além disso, a *O*-alkilação de **9** resulta na formação do catalisador **11**, que sofre eliminação de Hoffmann conduzindo ao enol éter **12**. A *N*-alkilação dos compostos **10** e **12**, devido à presença de um haleto de alquila no meio reacional, pode conduzir à formação dos catalisadores **13** e **14**. Cabe ressaltar que os compostos **13** e **14**, apesar de serem quirais, não são bons catalisadores de CTF assimétrica, pois conduzem à formação de produtos racêmicos⁶³.

⁶² Dehmlow, E. V.; Singh, P.; Heider, J. J. *Chem. Res. Synop.* **1981**, 9, 292.

⁶³ Huges, D. L.; Dolling, U. H.; Ryan, K. M.; Schoenewaldt, E. F.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4745.

Esquema 12

I.9.3 - Reações em CTF assimétrica

Um dos melhores resultados de alquilação assimétrica em CTF foi descrito por Dolling e col.⁵⁷ na reação de alquilação da 6,7-dicloro-5-metoxi-2-fenilindanona (**15**) (Esquema 13).

Esquema 13

⁵⁷ Dolling, U. H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 466.

Para explicar o excesso enantiomérico no produto obtido **16**, os autores propuseram um modelo de associação entre o enolato da indanona **15** e o catalisador quiral. Segundo este modelo, a interação entre o oxigênio do enolato e a hidroxila do catalisador, estabilizado por interações do tipo π entre os anéis aromáticos do catalisador e da indanona, teria uma das faces do enolato bloqueada ao ataque do reagente alquilante (figura 3).

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

Figura 3: Estrutura do par iônico entre o enolato da indanona e o cátion do catalisador.

A alquilação assimétrica em CTF da imina **17**, empregando vários alquilantes e utilizando o catalisador de “terceira geração” **18**, foi descrita pelo grupo de Corey⁵⁹ (Esquema 14). Os autores sugerem um novo modelo para explicar a origem do excesso enantiomérico. De acordo com este modelo, o nitrogênio positivo do catalisador ocuparia o centro de um tetraedro com três faces estericamente bloqueadas, de tal forma que a reação com o enolato do glicinato **17** ocorresse preferencialmente na única face disponível (figura 4). Consequentemente, o ataque do reagente alquilante ocorreria preferencialmente a uma das faces do enolato associado ao catalisador, resultando em um produto alquilado enantiomericamente enriquecido.

⁵⁹ Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.

Esquema 14

Figura 4: Modelo proposto por Corey e col. para a associação do catalisador com o substrato.

Em dois artigos recentes^{64,65}, Corey e col. apresentaram o modelo acima descrito para a interação catalisador/aceptor em reações de

⁶⁴ Zhang, F. Y.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1097.

⁶⁵ Corey, E. J.; Zang, F. Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4257.

adição de Michael às chalconas **20** e **21**, reações estas catalisadas por sais de amônio quirais (Esquema 15).

Esquema 15

O modelo mecanístico coerente com a estereoquímica dos produtos obtidos, nas reações mostradas no Esquema 15, está ilustrado na figura 5.

Figura 5. Pares-iônicos catalisador / **20** e **21**.

A CTF assimétrica pode ser empregada em um grande número de reações como, por exemplo, reações de adição à carbonila do tipo 1,2, adições de Michael, epoxidações etc. A tabela 4 ilustra algumas destas aplicações.

Tabela 4: Alguns exemplos de aplicações da CTF assimétrica^a.

Reação	Ref.
<p>Epoxidação.</p> <p>95% (de 89%, ee 94-98%)</p>	60
<p>Alquilação.</p> <p>62-85% (ee 94-98%)</p>	66
<p>Reações de adição 1,2.</p> <p>62% (ee 62%)</p>	67
<p>Adição de Michael.</p> <p>82% (ee 90%)</p>	68
<p>Reação de Horner-Wadsworth-Emmons.</p> <p>69% (ee 57%)</p>	69

^aOs catalisadores empregados nestas reações são apresentados na figura 6.

⁶⁰ Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8595.

⁶⁶ Corey, E. J.; Bo, Y. X.; Busch-Petersen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13000.

⁶⁷ Shioiri, T.; Bohsako, A.; Ando, A. *Heterocycles* **1996**, 42, 93.

⁶⁸ Bakó, P.; Kiss, T.; Tóke, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7259.

⁶⁹ Arai, S.; Hamaguchi, S.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2997.

Tabela 4: Alguns exemplos de aplicações da CTF assimétrica. (continuação)

Reação	Ref.
<p>Condensação de Darzens.</p> <p>73% (ee 69%)</p>	70
<p>Redução.</p> <p>95% (ee 69%)</p>	71

^aOs catalisadores empregados nestas reações são apresentados na figura 6.

Figura 6

⁷⁰ Arai, S.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2145.

⁷¹ Drew, M. D.; Lawrence, N. J.; Watson, W.; Bowles, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5857.

Capítulo II – Apresentação e discussão dos resultados

II.1 - Introdução

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

As reações de sulfanilação de 2-sulfinilacetofenonas *para* substituídas, empregando a catálise por transferência de fase, foram descritas pela primeira vez pelo grupo da Prof.^a B. Wladislaw⁷². Foi observado que o método em fase homogênea, utilizando NaH em DMSO, forneceu melhores resultados. Entretanto, a metodologia em CTF se mostrou bastante conveniente devido à sua maior simplicidade operacional (Esquema 16, tabela 5).

Tabela 5: Sulfanilação de alguns β-cetossulfóxidos empregando MeSO₂SMe.
Rendimento (%)

Produto sulfanilado	Y	Rendimento (%)	
		A	B
23a	H	84	67
23b	Cl	90	45
23c	Me	58	45
23d	MeO	45	65

A) NaH/DMSO. B) K₂CO₃/benzeno:diclorometano/TEBAC.

Quando a reação de sulfanilação foi efetuada em condições de CTF na presença de um catalisador quiral (QUIBEC), o produto obtido

⁷² Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Biaggio, F. C. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6132.

apresentou um excesso diastereomérico de 60%. Entretanto, não foi observado nenhum excesso enantiomérico no produto sulfanilado obtido⁷³ (Esquema 17, tabela 6).

Esquema 17

Tabela 6: Reações em CTF das acetofenonas **22a** e **22c** empregando QUIBEC.

Cetossulfóxido 22	Y	Rendimento	e.d. (%)
a	H	55	60
c	CH ₃	47	60

Para explicar a origem do excesso diastereomérico, foi proposto que, além das interações do tipo π - π sugeridas anteriormente por Dolling e col.⁵⁷, a associação entre o catalisador quiral e o enolato do cetossulfóxido ocorresse através da formação de uma ponte de hidrogênio entre a hidroxila e o oxigênio do enolato do qual participaria, numa troca prototrópica, o oxigênio sulfinílico.

Como resultado desta série de interações, uma das faces do enolato do cetossulfóxido estaria bloqueada pelo catalisador, impedindo a aproximação do reagente sulfanilante. As interações propostas para o enolato do cetossulfóxido de configuração *SR* e encontram-se ilustradas na Figura 7.

⁷³ Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Biaggio, F. C.; Bjorklund, M. B.; Vargas, R. R.; Zuckerman-Schpector, J. *Tetrahedron* **1999**, 55, 12013.

⁵⁷ Dolling, U. H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 446.

Figura 7: Par iônico entre o catalisador (QUIBEC) e o enolato do cetossulfóxido **22a** de configuração S_R . A: interação com o anel *N*-benzílico. B: interação com núcleo quinolínico.

De acordo com o resultado de análise de Raios-X do produto sulfanilado majoritário, que se mostrou $C_R S_R$, e através de modelos de associação entre o enolato e o catalisador quirático, concluiu-se que, para o enolato de configuração S_R , o catalisador bloquearia a face *Re* do enolato, e o ataque eletrofílico ocorreria na face *Si*, resultando no produto de configuração $C_R S_R$ (Figura 7A). A ausência de excesso enantiomérico nos produtos sulfanilados indicou que ambas as faces dos enolatos enantioméricos eram atacadas pelo reagente.

Concluiu-se portanto que o excesso diastereomérico era resultado do impedimento estérico causado pelo grupo metilsulfonila, do enolato, associado ao catalisador quiral. A configuração dos derivados sulfanilados **42** (Esquema 17, pg. 32) encontram-se ilustradas na tabela 7.

Tabela 7: Aspectos estereoquímicos da reação de **22a,c** com MeSO_2Sme em CTF empregando QUIBEC.

Grupo do catalisador que interage com o anel aromático.	Face do enolato bloqueada pelo catalisador.	Configuração de 23a,c .	Configuração de 23a,c .
Anel benzílico	<i>Re</i>	S_R	$S_R C_R$
	<i>Re</i>	S_S	$S_S C_R$
Anel quinolínico	<i>Si</i>	S_R	$S_R C_S$
	<i>Si</i>	S_S	$S_S C_S$

Em um trabalho posterior⁷⁴, investigou-se a influência do grupo sulfinila na diastereosseletividade das reações de sulfanilação de β -cetossulfóxidos derivados da acetofenona (Esquema 18, tabela 8).

Esquema 18

Tabela 8: Sulfanilação dos β -cetossulfóxidos **24a-e** empregando MeSO₂SMe.

		Produto sulfanilado 25a-e			
		Método A		Método B	
Cetossulfóxido 24	R	Rendimento (%)	e. d. (%)	Rendimento (%)	e. d. (%)
a	Me	84	--	57	--
b	Et	60	--	66	--
c	ⁱ Pr	63	--	38	20
d	^t Bu	54	80	73	100
e	C ₆ H ₅	66	20	28	33

A) NaH/DMSO.

B) K₂CO₃/benzeno:diclorometano/TEBAC.

Os resultados, ilustrados na tabela acima, indicam claramente que a presença de um grupo sulfinila mais volumoso conduz à formação do produto sulfanilado em maior excesso diastereomérico. A causa deste aumento na diastereosseletividade da reação era, portanto, de origem estérica.

⁷⁴ Wladislaw, B.; Bjorklund, M. B.; Marzorati, L.; Zukerman-Schpector, J. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2000**, 157, 139.

II.2 - Objetivos

O presente trabalho trata das reações de sulfanilação de algumas 2-sulfinilciclanonas (2-metilsulfinilclopentanona (26), 2-p-tolilsulfinilclopentanona (27), 2-metilsulfinil-1-indanona (28) e 2-metilsulfinilciclohexanona (29).

Cabe mencionar que a escolha destes substratos (26-29) se deve ao fato de o produto sulfanilado não possuir hidrogênios ácidos na posição α , evitando, desta forma, a epimerização do cetossulfóxido sulfanilado, conforme foi observado nas reações de sulfanilação da 2-metilsulfinilacetofenona opticamente ativa⁷³.

II.3 - Obtenção das 2-sulfinilciclanonas

Os compostos **26**, **27** e **29** foram obtidos pela reação de tiolação da 2-clorociclanona⁷⁵ (a) e posterior oxidação ao cetossulfóxido correspondente⁷⁶ (b) (Esquema 19).

⁷³ Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Biaggio, F. C.; Bjorklund, M. B.; Vargas, R. R.; Zuckerman-Schpector, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12013.

⁷⁵ Gassman, P.; G., Bergen, T. J.; Gilbert, B. P.; Cue, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5495.

⁷⁶ Trost, B. M.; Saltzmann, T. N.; Hiroi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4887.

Esquema 19

A tiolação da 2-clorociclopentanona (**30**), com metilmercapteto de sódio em metanol, conduziu à 2-metilsulfanilciclopentanona (**31**) em 91% de rendimento. A oxidação de **31** empregando metaperiodato de sódio em metanol conduziu ao cetossulfóxido **26** em 72% de rendimento (Esquema 20).

Esquema 20

A tiolação do composto **30** com *p*-tolilmercapteto de sódio em metanol conduziu à 2-*p*-tolilsulfanilciclopentanona (**32**) em 77% de rendimento. A oxidação do composto **32**, empregando metaperiodato de sódio em metanol, não se mostrou conveniente, pois a reação foi muito lenta e conduziu à formação de produtos secundários de difícil purificação. Este problema foi contornado quando se efetuou a oxidação do cetossulfeto **32** ao cetossulfóxido empregando a metodologia descrita por Mikolajczyk e

Drabowicz⁷⁷, utilizando dióxido de selênio e peróxido de hidrogênio em metanol. O emprego desta metodologia permitiu obter o cetossulfóxido **27** em 81% de rendimento (Esquema 21).

Esquema 21

A 2-clorociclohexanona (**33**), necessária para a síntese da 2-metilsulfinilciclohexanona (**29**), foi obtida, utilizando a metodologia descrita por Newman e col.⁷⁸, em 41% de rendimento. Em seguida, empregando a mesma seqüência de reações descritas para a 2-metilsulfinilciclohexanona (**27**), obteve-se o cetossulfóxido **29** em 70% de rendimento (Esquema 22).

Esquema 22

Inicialmente, a obtenção da 2-metilsulfinil-1-indanona (**28**), foi planejada de acordo com a seqüência de reações indicadas no Esquema

⁷⁷ Mikolajczyk, M.; Drabowicz, J. *Synthesis* **1978**, *10*, 758.

⁷⁸ Newman, M. S.; Farbman, M. D.; Hipsher, H. *Org. Synth.* **1945**, *25*, 22.

23, isto é, a partir da tiolação da 2-bromo-1-indanona (**35**) e oxidação do sulfeto **36** ao cetossulfóxido correspondente.

Esquema 23

Entretanto, a tiolação do composto **35** com metilmetcapteto de sódio conduziu ao produto sulfanilado **36** em rendimento de apenas 36%.

Diante disso, efetuou-se a reação de sulfanilação da 1-indanona (**37**) de acordo com a metodologia descrita por Scholz⁷⁹ (para a síntese da 2-metilsulfaniltetralona), que consiste no emprego de LDA como base e metanotiosulfonato de metila como reagente sulfanilante em THF a -10°C . Este procedimento se mostrou superior ao da tiolação efetuada anteriormente, pois o composto sulfanilado **36** foi obtido em rendimento bastante superior, isto é, 76%. A oxidação da 2-metilsulfanil-1-indanona (**36**) utilizando dióxido de selênio e peróxido de hidrogênio em metanol⁷⁷ conduziu ao cetossulfóxido **28** em rendimento de 78% (Esquema 24).

Esquema 24

⁷⁹ Scholz, D. *Synthesis* **1983**, *11*, 944.

⁷⁷ Mikolajczyk, M.; Drabowicz, J. *Synthesis* **1978**, *10*, 758.

II.4 - Reações de sulfanilação das 2-metilsulfinil ciclanonas em condições de CTF empregando TEBAC como catalisador

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

Antes de iniciar as investigações de sulfanilação em CTF assimétrica, foi realizado o estudo em CTF utilizando TEBAC como catalisador, utilizando as mesmas condições descritas na literatura⁷³, ou seja, empregando-se carbonato de potássio como base e metanotiosulfonato de metila em benzeno/diclorometano (1:1).

A sulfanilação da 2-metilsulfinilciclopentanona (**26**), efetuada nestas condições, foi acompanhada por CCD verificando-se que, após quatro horas, já havia se completado (Esquema 25).

Esquema 25

Após purificação em placas preparativas, a 2-metilsulfanil-2-metilsulfinilciclopentanona (**38**) foi obtida em 82% de rendimento.

Para verificar se esta reação era realmente catalítica, efetuou-se um experimento empregando-se as mesmas condições reacionais, porém, na ausência de catalisador. Após quatro horas de reação, o produto sulfanilado **38** foi obtido em rendimento de apenas 39%. O espectro de RMN de 1H , indicou tratar-se de um único diastereoisômero.

⁷³ Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Biaggio, F. C.; Bjorklund, M. B.; Vargas, R. R.; Zuckerman-Schpector, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12013.

A fim de verificar as diferenças entre as velocidades das reações de sulfanilação na ausência de catalisador e na presença de TEBAC, foi construída uma curva analítica que permitiria determinar o rendimento destas reações. Para a obtenção da curva analítica, foram preparadas cinco amostras contendo 100,0 mg (0,52 mmols) do composto **38** e, a cada uma destas amostras, adicionaram-se, respectivamente, 10, 20, 30, 40 e 50 μL (0,05; 0,11; 1,16; 0,21; 0,26 mmols respectivamente) de éter dibenzílico como padrão. Obteve-se, para cada amostra, a razão entre as áreas dos sinais de RMN de ^1H dos prótons metílicos do grupo metilsulfanila (2,14 ppm) do composto **38** e do sinal de RMN de ^1H dos prótons metilênicos do éter dibenzílico, utilizado como padrão (4,56 ppm). Estas razões constituíram a ordenada de um gráfico em que a abcissa era constituída pela razão entre o número de mols de **38** e o número de mols do padrão em cada uma das amostras analisadas (figura 8).

Figura 8: Curva da relação das áreas dos sinais de RMN de ^1H versus a razão entre o número de mols de **38** e éter dibenzílico.

A partir da curva analítica acima, construiu-se a curva cinética, para os dois casos ou seja, utilizando TEBAC e na ausência de catalisador (branco). Para cada uma dessas situações, foram realizados

cinco experimentos variando o tempo de reação. A partir da porcentagem de conversão do cetossulfóxido **26** ao seu derivado sulfanilado **38**, obtido em cada experimento, construiu-se a curva cinética correspondente (figura 9).

Figura 9: Curva cinética para a sulfanilação de **38**.

Pode-se observar na figura 9 que a reação é catalítica, uma vez que na ausência de catalisador ela se torna muito mais lenta. Verifica-se, ainda, que na presença de catalisador a reação apresenta um comportamento típico de reações em catálise por transferência de fase sólido-líquido, onde a velocidade da reação diminui sensivelmente após certo período de tempo⁸⁰.

A reação de sulfanilação do composto **26** foi efetuada em fase homogênea, empregando LDA como base em THF anidro, com a finalidade de comparar com os resultados obtidos pela catálise por transferência de fase.

⁸⁰ Halpern, M. E., ed. *Phase Transfer Catalysis: Mechanisms and Synthesis*, American Chemical Society Symposium Series, 1995.

O emprego desta metodologia conduziu ao composto sulfanilado **38** em 84% de rendimento e excesso diastereomérico de 100% (Esquema 26).

Esquema 26

Se bem que a metodologia em fase homogênea também conduzisse à formação do composto sulfanilado em bom rendimento, cumpre ressaltar que o emprego da catálise por transferência de fase é mais vantajosa devido a sua maior simplicidade operacional.

É digno de nota que a sulfanilação do composto **26** conduziu à formação de apenas um diastereoisômero, independentemente da metodologia empregada, conforme observado nos espectros de RMN de ^1H .

Em seguida, efetuou-se a reação de sulfanilação da 2-*p*-tolilsulfinilclopentanona (**27**). Entretanto, ao invés do composto sulfanilado desejado, obteve-se o 2-metilsulfanil-2-ciclopentenona (**39**) em 60% de rendimento (Esquema 27).

Esquema 27

Sem dúvida, a formação do composto **39** ocorre pela rápida eliminação do grupo toilsulfinila no decorrer da reação de sulfanilação (Esquema 28).

Esquema 28

Dando continuidade aos estudos de sulfanilação, efetuou-se a reação da 2-metilsulfinil-1-indanona (**28**) empregando a mesma metodologia utilizada para a 2-metilsulfinilciclopentanona, ou seja, com carbonato de potássio, metanotiosulfonato de metila e TEBAC como catalisador. Após purificação em placas preparativas, o composto **41** foi obtido em 85% de rendimento (Esquema 29).

Esquema 29

A análise do espectro de RMN de ^1H do produto sulfanilado **41** indicou um excesso diastereomérico de 70% (pg. 102) cumpre mencionar que, quando a reação foi efetuada na ausência de catalisador, não ocorreu a formação do produto sulfanilado.

A reação de sulfanilação da 2-metilsulfinilcicloexanona (**29**), empregando as mesmas condições utilizadas anteriormente, forneceu o produto sulfanilado **42**, em rendimento de 93%. Verificou-se, pela análise do espectro de RMN de ^1H , que o emprego de TEBAC conduziu à formação do produto sulfanilado em excesso diastereomérico de apenas 20% (Esquema 30).

Esquema 30

Cabe ressaltar que na reação de sulfanilação do composto **29** em ausência de catalisador, não houve a formação do produto sulfanilado.

Julgou-se necessário, para fins de comparação, efetuar a sulfanilação do composto **29** em fase homogênea, empregando LDA como base em THF anidro. O emprego desta metodologia conduziu à formação do produto sulfanilado **42** em apenas 47% de rendimento e excesso diastereomérico de 50% (Esquema 31).

Os resultados das reações de sulfanilação investigadas encontram-se listadas na tabela 9.

Tabela 9: Sulfanilação de cetossulfóxidos empregando MeSO₂SMe como sulfanilante.

Produto sulfanilado	Metodologia empregada. ^a	Rendimento (%)	e.d. (%)
38	A	82	100
	B	39	100
	C	84	100
41	A	86	70
	B	--	--
42	A	93	20
	B	--	--
	C	47	50

^a A) K₂CO₃, TEAC, Benzeno-CH₂Cl₂ (1:1), t.a., B) K₂CO₃, Benzeno-CH₂Cl₂ (1:1), t.a., C) LDA, THF, -78 °C.

Pode-se observar, nos resultados da tabela 9, uma grande diferença na diastereosseletividade da reação para os três compostos estudados.

Cabe lembrar que o enolato do cetossulfóxido possui duas faces. Se ambas as faces fossem igualmente disponíveis para o ataque do reagente sulfanilante, não haveria excesso diastereomérico mas, se uma das faces fosse impedida, seria observado um excesso diastereomérico no produto sulfanilado.

Desta forma, o ataque à face *Si* do enolato do cetossulfóxido de configuração S_R conduziria ao diastereoisômero de configuração $C_R S_R$ e no caso do cetossulfóxido S_S , ao diastereoisômero $C_R S_S$. Entretanto, o ataque à face *Re* do enolato do cetossulfóxido de configuração S_R levaria ao diastereoisômero de configuração $C_S S_R$ e no caso do sulfóxido S_S , ao diastereoisômero $C_S S_S$ (Figura 10).

Figura 10

A difração de Raios-X da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinilciclopentanona (**38**) indicou tratar-se do diastereoisômero de configuração $C_S S_S$ (fig. 11). Isto implica em que, no enolato do sulfóxido S_R ,

a face *Re* é impedida, conduzindo ao diastereoisômero $C_R S_R$ e, para o enolato do sulfóxido S_S , há impedimento na face *Si*, resultando no diastereoisômero $C_S S_S$.

Figura 11: Visão ZORTEP da α -metilsulfanil- α -metilsulfinilciclopentanona **38**.

A alta diastereosseletividade observada na reação da 2-metilsulfinilciclopentanona, em que há formação de um só diastereoisômero, tanto em presença de TEBAC quanto na ausência de catalisador, deve ser de origem estérica.

Portanto, na configuração do enolato, que resulta no diastereoisômero obtido, os oxigênios sulfinílico e do enolato devem ser aproximadamente *sin*-periplanares. Esta conformação seria, provavelmente, resultado da interação dos oxigênios com o respectivo contra-íon, formando um intermediário que possui uma das faces mais impedida devido à influência do grupo alquila (neste caso, metila) ligado ao enxofre.

A figura 12 ilustra a conformação preferencial do enolato resultado desta série de interações.

Figura 12: Conformação preferencial do enolato do composto 26.

De fato, esta conformação (*sin* periplanar) foi comprovada de acordo com os resultados de cálculo *ab initio*. O cálculo, para o enolato da ciclopentanona, contendo lítio como contra-íon, foi efetuado empregando o método HF/6-31G do Gaussian. A estrutura otimizada encontra-se ilustrada na figura 13.

Figura 13

Cabe ressaltar que, embora o cálculo tenha sido realizado apenas para o enolato associado ao lítio, os resultados experimentais indicam que a conformação do enolato, contendo quaternário de amônio (TEBAC) como contra-íon, deve ser aproximadamente a mesma.

O mesmo raciocínio pode ser aplicado ao caso da 2-metilsulfanil-1-indanona (**28**). Entretanto, a formação de dois diastereoisômeros, embora em alto excesso, pode ser explicado devido à maior planaridade do enolato, diminuindo, desta forma, o impedimento à aproximação do eletrófilo (reagente sulfanilante).

No caso da 2-metilsulfinilciclohexanona (**29**), o baixo excesso diastereomérico deve-se sem dúvida, à maior mobilidade do anel da ciclohexanona, que pode impedir a aproximação do sulfanilante por uma ou outra face, de acordo com a conformação do enolato. A figura 14 ilustra as conformações do enolato da ciclohexanona obtidas por cálculo *ab initio*.

Figura 14

II.5 - Reações de sulfanilação das 2-metilsulfinil ciclanonas em condições de catálise por transferência de fase assimétrica

Concluídas as investigações das reações de sulfanilação em presença de TEBAC, iniciaram-se os estudos de sulfanilação por catálise por

transferência de fase assimétrica da 2-metilsulfanilciclopentanona (**26**), empregando cloreto de *N*-benzilquinínio (QUIBEC) como catalisador (Esquema 32).

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

Esquema 32

O produto sulfanilado **38**, foi obtido, após purificação em placas preparativas, em rendimento de 78%. Como era esperado, o produto **38** foi obtido em excesso diastereomérico de 100%.

Julgou-se de interesse verificar se havia algum excesso enantiomérico no produto sulfanilado; entretanto, a medida de ângulo de rotação óptico (α_D) indicou que não ocorreu a formação do produto sulfanilado em excesso enantiomérico.

Para confirmar que não havia a ocorrência de resolução cinética durante a reação, esta foi repetida, porém, empregando-se meio equivalente de sulfanilante, o que é justificado pois, caso se tratasse de resolução cinética, um dos enantiômeros deveria reagir mais rápido e seria observado um excesso enantiomérico tanto no produto sulfanilado quanto no reagente recuperado⁸¹. Mais uma vez, não foi observado nenhum excesso enantiomérico nos produtos obtidos.

⁸¹ Annunziata, R.; Cinquini, M.; Colona, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980**, 11, 2422.

Em seguida, efetuou-se a sulfanilação da 2-metilsulfinil-1-indanona (**28**) empregando carbonato de potássio, metanotiosulfonato de metila e QUIBEC como catalisador. O composto sulfanilado, purificado em placas preparativas, foi obtido em 86% de rendimento e excesso diastereomérico de 84%, determinado pela análise do espectro de RMN de ^1H (Esquema 33).

Esquema 33

O diastereoisômero majoritário, isolado em placas preparativas, não apresentou atividade óptica, evidenciando, portanto, que não havia excesso enantiomérico no produto sulfanilado. O mesmo ocorreu quando a reação foi efetuada com o emprego de meio equivalente de metanotiosulfonato de metila.

Em seguida, efetuou-se a sulfanilação da 2-metilsulfinilcicloexanona (**29**) empregando QUIBEC como catalisador. O produto sulfanilado **42** foi obtido em rendimento de 74% e excesso diastereomérico de 70% (Esquema 34).

Esquema 34

O diastereoisômero majoritário do produto sulfanilado **42** foi isolado em placas preparativas em rendimento de 56%.

Cabe ressaltar que as medidas de ângulo de rotação óptica do produto sulfanilado majoritário não indicaram a ocorrência de excesso enantiomérico.

Julgou-se de interesse realizar a reação de sulfanilação empregando o cloreto de *N*-antracenilcinchonidínio (**43**) como catalisador.

A escolha deste catalisador se justifica pela presença do grupo 9-metilantracenila ligado ao nitrogênio do catalisador, o que poderia conduzir a uma melhor associação com o enolato do cetossulfóxido, resultando, desta forma, em maior excesso diastereomérico no produto sulfanilado.

A reação de sulfanilação do composto **29**, empregando o catalisador **43**, forneceu o produto sulfanilado **42** em rendimento de 89% e excesso diastereomérico de 70%. Apesar deste catalisador levar à formação do produto sulfanilado em rendimento superior ao da reação efetuada com QUIBEC, observou-se que os excessos diastereomérico destas duas reações eram idênticos.

Conforme mencionado anteriormente (pg. 32), no trabalho de sulfanilação da 2-metilsulfinilacetofenona, foi sugerido que a associação entre o substrato e o catalisador ocorreria através da formação de uma ponte de hidrogênio entre a hidroxila do catalisador e oxigênio do enolato, sendo que o oxigênio sulfinílico participaria desta associação numa troca prototrópica. Portanto, julgou-se necessário efetuar a reação de sulfanilação da 2-metilsulfinilcicloexanona (**29**) utilizando um catalisador quirálico que não possuisse o grupo hidroxila em sua estrutura, para verificar a importância deste na diastereosseletividade da reação. Assim, efetuou-se a sulfanilação do composto **29**, empregando o brometo de O-benzil-N-antracenilchinchonidínio (**44**) como catalisador.

A sulfanilação do composto **29**, utilizando o catalisador **44**, conduziu à formação do produto sulfanilado **42** em rendimento de 65%, cuja análise do espectro de RMN de ^1H indicou um excesso diastereomérico de apenas 30% (Esquema 35).

Esquema 35

A comparação do valor do excesso diastereomérico desta reação com os valores daquelas, nas quais se empregou um catalisador que possuía um grupo hidroxila, indica claramente a importância deste grupo na estereosseletividade das reações de sulfanilação estudadas.

Este fato confirmou as expectativas de que a interação entre o substrato e o catalisador ocorresse através da formação de ponte de hidrogênio entre a hidroxila do catalisador e oxigênio do enolato.

Julgou-se necessário conhecer a configuração absoluta do diastereoisômero majoritário do produto sulfanilado **42**. Entretanto, não foi possível obter o produto sulfanilado majoritário em forma cristalina.

Diante disso, efetuou-se a reação de sulfanilação da 2-metilsulfinilcicloexanona utilizando *p*-toluenotiosulfonato de *p*-tolila, pois esperava-se que o produto obtido cristalizaria mais facilmente, devido à presença do grupo *p*-tolilsulfanila.

O *p*-toluenotiosulfonato de *p*-tolila (**45**) foi obtido empregando a metodologia descrita por Chemla⁸² (Esquema 36).

Esquema 36

⁸² Chemla, F. *Synlett* 1998, 8, 894.

Os resultados das reações de sulfanilação da 2-metilsulfinilcicloexanona (**29**), utilizando *p*-toluenotiosulfonato de *p*-tolila (**45**), estão listados na tabela 10 (Esquema 37).

Tabela 10: Reações de sulfanilação da 2-metilsulfinilcicloexanona (**29**) utilizando *p*-toluenotiosulfonato de *p*-tolila.

Catalisador	Rendimento (%)	e.d. (%)
QUIBEC	84	74
TEBAC	78	40

Os resultados da tabela 10 indicam que a reação é mais seletiva na presença de QUIBEC. Observou-se, ainda, que não havia excesso enantiomérico no produto sulfanilado na reação em presença de QUIBEC.

A análise de difração de Raios-X do produto majoritário **46** indicou que, semelhantemente ao caso da 2-metilsulfinilciclopentanona e da 2-metilsulfinilacetofenona majoritária, se tratava do diastereoisômero de configuração $C_R S_R / C_S S_S$ (Figura 14).

Figura 14: Visão Zortep do composto sulfanilado **46** de configuração $C_R S_R / C_S S_S$.

Na tabela 11 encontram-se resumidos os resultados obtidos nas reações de sulfanilação em condições de catálise por transferência de fase assimétrica.

Tabela 11: Sulfanilação de cetossulfóxidos empregando K_2CO_3 , $MeSO_2SMe$ em benzeno-diclorometano (1:1) como solvente.

Produto sulfanilado	Catalisador empregado.	η (%)	e.d. (%)
38	QUIBEC	80	100
42	QUIBEC	93	70
	Cloreto de <i>N</i> -antacenilcinchonínio	89	70
	Brometo de <i>O</i> -benzil- <i>N</i> -antracenilcinchonínio	65	30
46	QUIBEC	63	74
41	QUIBEC	85	80

Os resultados das reações de sulfanilação, em presença de catalisador de transferência de fase assimétrico, mostram um sensível aumento na diastereosseletividade da reação, quando comparados com os resultados obtidos pelo emprego de um catalisador não quiral (Tabela 9, pg. 46).

A causa do maior excesso diastereomérico na reação com catalisador quirático, em relação ao TEBAC, é, sem dúvida, proveniente da associação entre enolato do cetossulfóxido e o catalisador, conforme mencionado anteriormente (pg. 33). Ou seja, ocorre a formação de ponte de hidrogênio entre a hidroxila do catalisador, o oxigênio do enolato e o oxigênio sulfoxídico.

Esta série de interações resulta no mesmo tipo de par-iônico sugerido na pg. 49; entretanto, as interações no catalisador assimétrico devem ser mais efetivas, resultando em maior excesso diastereomérico no produto sulfanilado. Este fato foi confirmado na reação em que o catalisador assimétrico não possuía o grupo hidroxila, pois o produto obtido apresentou menor excesso diastereomérico.

A fig. 15 ilustra as interações entre o par iônico do catalisador quiral (QUIBEC) e o enolato da 2-metilsulfinilcicloexanona.

Figura 15: Par iônico entre o catalisador (QUIBEC) e o enolato do cetossulfóxido **29** de configuração S_R .

II.6 - Reações de sulfanilação das 2-metilsulfinil ciclanonas opticamente ativas

II.6.1 - Obtenção de β -cetossulfóxidos opticamente ativos

O emprego de β -cetossulfóxidos opticamente ativos como substratos quirais iniciou-se a partir de um trabalho de Solladié em 1981⁸³, e, atualmente, esta classe de compostos é amplamente utilizada em síntese orgânica⁸⁴⁻⁸⁶.

Embora existam várias metodologias descritas na literatura para a síntese de β -cetossulfóxidos opticamente ativos¹⁰⁰⁻¹⁰², como por exemplo, oxidação assimétrica ou resolução óptica, a principal metodologia empregada na obtenção de cetossulfóxidos opticamente ativos foi desenvolvida por Andersen⁸⁷ e consiste na reação do *p*-tolilsulfinato de mentila opticamente ativo (**47**) com um reagente de Grignard (Esquema 38).

Esquema 38

⁸³ Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185.

⁸⁴ Drabowicz, J.; Kielbasinski, P.; Mikolajczyk, M. *Synthesis of Sulfoxides in The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*, Ed. Rappoport, P. Z., Stirling, C. J. M. John Willey & sons Ltd. **1988**, 233.

⁸⁵ Fernández, I.; Khair, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651.

⁸⁶ Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladié, G. *Arkivoc* **2003**, 7, 328.

⁸⁷ Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 93.

A preparação do sulfinato **47** foi descrita pela primeira vez em 1925 por Phillips⁸⁸ e envolve a reação entre cloreto de *p*-tolilsulfinila e (-)-mentol em presença de piridina. Os sulfinatos diastereoméricos são obtidos em sua forma opticamente pura através de sucessivas recristalizações. Posteriormente, outros autores^{83,89-91} observaram que a adição de HCl, à mistura diastereomérica do sulfinato **47**, conduzia ao diastereoisômero (-)-(S)-**47**, sendo este obtido, após recristalização, em rendimento de até 90% (Esquema 39).

Esquema 39

A metodologia de Andersen foi empregada por Carreño e col.⁹² na obtenção da 2-*p*-tolilsulfinilcicloexanona opticamente ativa (**48**), através da reação da cicloexanona com (S)-*p*-tolilsulfinato de mentila (**47**), sendo obtida em rendimento de 70 % (Esquema 40).

⁸⁸ Phillips, H. J. *Chem. Soc.* **1925**, 127, 2552.

⁸³ Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185.

⁸⁹ Herbrandson, H. F.; Dickerson, R. T. Jr.; Weinstein, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2576.

⁹⁰ Herbrandson, H. F.; Dickerson, R. T. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4102.

⁹¹ Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, 36, 227.

⁹² Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Rubio, A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4861.

Esquema 40

Os autores verificaram, entretanto, que ocorria uma racemização parcial do enxofre sulfoxídico do cetossulfóxido obtido e o diastereoisômero majoritário de configuração S_S foi purificado por recristalização, obtendo-se uma pureza óptica maior que 95%, enquanto que o diastereoisômero de configuração S_R não podia ser recristalizado. Para explicar esta epimerização, os autores sugeriram que a sulfinilação direta no carbono daria origem ao cetossulfóxido de configuração S_S enquanto que a sulfinilação no oxigênio do enolato, seguida por sulfinilação no carbono do sulfinato vinílico resultante, conduziria ao cetossulfóxido de configuração S_R .

Posteriormente, Carreño e col.⁹³ aplicaram este método para a síntese de *p*-tolilsulfinilciclanonas de 5 a 7 membros. Entretanto, para minimizar a auto-condensação, os autores efetuaram a sulfinilação das *N*-feniliminas correspondentes, que após hidrólise em meio ácido, forneceram os respectivos β -cetossulfóxidos opticamente ativos, em bons rendimentos (Esquema 41).

⁹³ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Pedregal, C.; Rubio, A. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 1335.

Esquema 41

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

Entretanto, o emprego do *p*-tolilsulfonato de mentila (**47**), limita a síntese de cetossulfóxidos opticamente ativos aos derivados *p*-tolilsulfonílicos. Por outro lado, a síntese de sulfóxidos quirais em alta pureza óptica, a partir de alquil sulfonatos de mentila, é bastante limitada devido ao fato destes sulfonatos não poderem ser obtidos em sua forma opticamente pura. Por exemplo, a preparação do metilsulfonato de mentila conduz à formação de uma mistura dos sulfonatos diastereoméricos, que não podem ser separados⁹⁴⁻⁹⁷.

Este problema foi contornado por Andersen e col.⁹⁸ ao empregarem (-)-colesterol como álcool quiral ao invés do (-)-mentol. Assim, os diastereoisômeros (-)-(*S*) e (+)-(*R*) metilsulfonato de colesterila (**49** e **50**) foram obtidos em sua forma diastereomericamente pura após recristalização

⁹⁴ Mislow, K.; Green, M. M.; Laur, P.; Melillo, J. P.; Simons, T.; Ternay, A. L. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1958.

⁹⁵ Andersen, K. K. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1953.

⁹⁶ Andersen, K. K.; Gaffield, W.; Papanikolaou, N. E.; Foley, J. W.; Perkins, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637.

⁹⁷ Ridley, D. D.; Small, M. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 505.

⁹⁸ Andersen, K. K.; Bujniki, B.; Drabowicz, J.; Mikolajczyk, M.; O'Brien, J. B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4070.

fracionada, porém, em rendimentos extremamente baixos (3,5 e 0,7% respectivamente).

Entretanto, Fernández e col.⁹⁹ desenvolveram uma nova metodologia que possibilita a síntese de vários cetossulfóxidos opticamente ativos. Este importante método permite a síntese de ambos isômeros S_S e S_R em sua forma opticamente pura, através da síntese de um sulfinato opticamente puro (**51**), derivado da diacetoni-D-glucose (denominada “metodologia DAG”).

A obtenção do sulfinato quiral **51** consiste na reação entre a diacetoni-D-glucose (**52**) e um cloreto de sulfinila (**53**), em presença de uma base. A configuração do enxofre sulfinílico depende das condições reacionais utilizadas. O emprego de piridina em THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ permite a obtenção do diastereoisômero de configuração S_R , enquanto que o

⁹⁹ Fernández, I.; Khiar, N.; Llera, J. M.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6789.

diastereoisômero de configuração S_S pode ser obtido pelo emprego de etildiisopropil amina em tolueno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Esquema 42).

Posteriormente, Ouazzani et. al.¹⁰⁰ utilizaram a metodologia DAG na condensação do enolato da cetona **54** com o sulfinato (S)-**51**. Os autores verificaram que ocorria a racemização do enxofre sulfinílico, resultando em uma baixa pureza óptica do cetossulfóxido **55** (Esquema 43).

¹⁰⁰ Ouazzani, H. E.; Khiar, N.; Frenández, I.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 287.

Para contornar este problema, os autores empregaram a *N,N*-dimetil hidrazona da cetona **54** na condensação com o sulfinato **51**. Após a hidrólise da hidrazona resultante, o cetossulfóxido **55** foi obtido sem perda da pureza óptica (Esquema 44).

Esquema 44

II.6.2 - Obtenção da 2-metilsulfinilciclopentanona e da 2-metilsulfinilciclohexanona opticamente ativas

Após revisão da literatura, verificou-se que a “metodologia DAG” nunca havia sido empregada para obtenção de sulfinilciclanonas opticamente ativas. Entretanto, ao contrário do método de Andersen, esta metodologia foi aplicada com sucesso no caso de metilsulfinil derivados. Em vista disso julgou-se que este método também poderia ser aplicado na obtenção de metilsulfinilciclanonas opticamente ativas.

Inicialmente, empregando a metodologia descrita por Fernández e col.⁹⁹, obtiveram-se os sulfinatos quirais (S)-**51** e (R)-**51** em rendimentos de 87 e 85% respectivamente. Em seguida, prepararam-se as respectivas feniliminas da ciclopentanona (**56**) e da ciclohexanona (**57**), de acordo com a metodologia descrita por Taguchi e col.¹⁰¹. Após purificação, os compostos **56** e **57** foram obtidos em rendimentos de 65 e 70% respectivamente (Esquema 45).

Esquema 45

A reação de sulfinilação da imina **56**, empregando o sulfinilante quiral (S)-**51**, foi efetuada de acordo com a metodologia descrita por Carreño e col.⁹³. Após purificação em coluna cromatográfica, a 2-metilsulfinilciclopentanona opticamente ativa (**58**) foi obtida em 65% de rendimento (Esquema 46).

Esquema 46

⁹⁹ Fernández, I.; Khair, N.; Llera, J. M.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6789.

¹⁰¹ Taguchi K.; Westheimer F. H., *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1570.

⁹³ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Pedregal, C.; Rubio, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1335.

A 2-metilsulfinilcicloexanona (**59**) foi obtida empregando-se a mesma seqüência de reações utilizadas para a preparação da 2-metilsulfinilciclopentanona **58**, isto é, a partir da reação da cicloexilidenofenilimina (**57**) com o sulfinilante quiral (*R*)-**51**. Após purificação em coluna cromatográfica, o cetossulfóxido **59** foi obtido em 75% de rendimento (Esquema 47).

Esquema 47

A reação de sulfanilação da 2-metilsulfinilciclopentanona (**58**) foi efetuada em benzeno/diclorometano (1:1) como solvente, carbonato de potássio como base, metanotiosulfonato de metila como sulfanilante e TEBAC como catalisador (Esquema 48).

Esquema 48

O composto sulfanilado **60** foi obtido, após purificação, em rendimento de 75% e excesso diastereomérico de 100%.

A sulfanilação da 2-metilsulfinilcicloexanona (**59**) foi efetuada em benzeno/diclorometano (1:1) como solvente empregando carbonato de

potássio como base, metanotiosulfonato de metila como sulfanilante e TEBAC como catalisador (Esquema 49).

Esquema 49

Após purificação em placas preparativas, o produto sulfanilado **61** foi obtido em rendimento de 75% e excesso diastereomérico de apenas 20%.

Entretanto, quando a reação foi efetuada na presença de QUIBEC, o produto sulfanilado **61** foi obtido, após purificação, em rendimento de 85% e excesso diastereomérico de 70% (Esquema 50).

Esquema 50

É digno de nota que o diastereoisômero majoritário foi obtido em 56% de rendimento após purificação em placas preparativas.

É interessante observar que os resultados das reações efetuadas com os cetossulfóxidos opticamente ativos, são idênticos àqueles obtidos para os cetossulfóxidos racêmicos (Tabela 9, pg. 46).

Cabe ressaltar que a comparação dos espectros de RMN de ^1H dos compostos **31** e **60** permite atribuir a este último a configuração $\text{C}_\text{S}\text{S}_\text{S}$. Por analogia com o resultado da reação de sulfanilação de **46**, é possível considerar que a configuração do cetossulfóxido majoritário **61** deva ser $\text{C}_\text{R}\text{S}_\text{R}$.

II.7 - Reação de condensação aldólica entre a 2-metilsulfinilcicloexanona sulfanilada opticamente ativa e acetato de etila

Em um trabalho publicado em 1998, Ruano e col.¹⁰² relatam a síntese da (*R*) e (*S*)-2-etoxicarbonilmetil-2hidroxicicloexanonas (**65**), através da reação de sulfanilação da 2-*p*-tolilsulfinilcicloexanona (**48**) seguida da condensação aldólica com enolato do acetato de etila e posterior hidrólise do grupo tiocetal S-óxido, empregando *N*-bromosuccinamida (Esquema 51).

¹⁰² Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro M. C.; Alcudia, A.; Fernández, I. *Tetrahedron: Asym.* **1998**, *9*, 3445.

Esquema 51

i) LHMDs, HMPA, RSSO₂R, -78 °C, ii) LiCH₂CO₂Et, -78 °C iii) NBS

Os autores mencionam que, devido à instabilidade do cetossulfóxido sulfanilado **62**, à temperatura ambiente, este não podia ser isolado e a reação de condensação aldólica era realizada *in situ*. Após a separação dos diastereoisômeros, foi efetuada a reação de hidrólise que conduziu ao produto **65**. Entretanto, devido à impossibilidade de isolar e determinar a configuração absoluta dos diastereoisômeros do produto sulfanilado (**62**), os autores não podiam determinar o curso estereoquímico da reação.

Entretanto, diferentemente da 2-*p*-tolilsulfinilcicloexanona (**48**), os produtos sulfanilados, tanto racêmico quanto opticamente ativo, da 2-metilsulfinilcicloexanona são estáveis à temperatura ambiente. Diante disso, julgou-se de interesse realizar a reação de condensação aldólica da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinilciloexanona (**61**) de configuração C_RS_R com o

enolato do acetato de etila, pois isto permitiria um melhor entendimento do mecanismo desta reação.

A reação de condensação aldólica do composto (-)-**61** com acetato de etila foi efetuada empregando-se o mesmo método descrito por Ruano e col.¹⁰², isto é, fazendo-se reagir a 2-metilsulfanil-2-metilsulfinilciclohexanona opticamente ativa (**61**) com o enolato do acetato de etila (gerado a partir do acetato de etila e LDA). Após purificação em placas preparativas, obteve-se o composto **66** em 84% de rendimento (Esquema 52).

Esquema 52

Em seguida, efetuou-se a reação de hidrólise do composto **66** empregando uma solução de NBS em acetona/água (Esquema 53). Após purificação em placas preparativas, a etoxicarbonilmetil-2-hidroxíciclohexanona (**67**) foi obtida em 85% de rendimento e excesso enantiomérico de 60%, avaliada por CG quiral (vide cromatograma pg. 128).

Esquema 53

¹⁰² Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro M. C.; Alcudia, A.; Fernández, I. *Tetrahedron: Asym.* **1998**, *9*, 3445.

A comparação do valor do ângulo de rotação óptica do composto **67** ($[\alpha]_D^{25}=+25$; $c=1$, CHCl_3) com os valores dos compostos correspondentes descritos no trabalho da literatura ($[\alpha]_D^{25}=+28$; $c=1$, CHCl_3)¹⁰² indicou que se tratava do composto de configuração S. Isto permite concluir que o centro assimétrico do intermediário majoritário **66**, formado na reação de condensação aldólica, é S.

Pode-se concluir, portanto, que o ataque do enolato ocorre na face menos impedida da carbonila (*Re*), sendo o ataque equatorial (face *Si*) dificultado devido ao impedimento estérico causado pelo grupo metilsulfanila (Esquema 54).

Esquema 54

¹⁰² Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Alcudia, A.; Fernández, I. *Tetrahedron: Asym.* **1998**, *9*, 3445.

II.8 - Conclusões

A sulfanilação da 2-metilsulfinilciclopentanona ocorre com a formação do produto sulfanilado em 100% de diastereosseletividade facial, tanto na ausência quanto na presença de catalisadores de transferência de fase como em fase homogênea, fato este proveniente da orientação *sin* periplanar das ligações C-O e S-O do enolato e decorrente disso, o impedimento estérico ao ataque do sulfanilante a uma das faces do enolato.

A baixa diastereosseletividade da 2-metilsulfinilciclohexanona, em transferência de fase usando TEBAc, justificada pelo aumento da mobilidade dos carbonos do anel, é aumentada, empregando catalisadores quirálicos. São fornecidas provas de que este aumento do excesso diastereomérico é causado pela presença do grupo hidroxila que, através da ponte de hidrogênio entre os oxigênios carbonílico e sulfinílico, é responsável pela orientação *sin* periplanar das ligações C-O e S-O.

A sulfanilação da 2-metilsulfinilciclopentanona e ciclohexanona fornece produtos estáveis somente com metilsulfinil derivados, mas não com tolilsulfinil derivados.

A análise de difração de Raios-X permitiu determinar a configuração absoluta dos produtos sulfanilados da 2-sulfinilciclopentanona e ciclohexanona.

Foi possível obter a 2-metilsulfinilciclopentanona e ciclohexanona opticamente ativas pelo emprego do método DAG em bons rendimentos.

O estudo da reação de condensação aldólica da 2-metilsulfinilciclohexanona sulfanilada, opticamente ativa, de conhecida configuração, permitiu sugerir o mecanismo da indução assimétrica da referida reação.

Capítulo III - Parte Experimental

III.1 - Instrumentação

a) Cromatógrafo gás HP 6890 Sseries, com coluna HP-1 (goma de metilsiloxana, 10 m x 0.53 mm x 0.88 μm), detector de ionização de chama e Nitrogênio como gás de arraste.

b) Cromatógrafo gás HP Shimadzu GC-17A, com coluna Varian Alpha DexTM (fused capillary column, 30 m x 0.25 mm x 0.25 μm), detector de ionização de chama e Hidrogênio como gás de arraste.

c) Espectrômetro de ressonância magnética nuclear Varian Inova Unity, operando em frequência de 300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C . Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos utilizando CDCl_3 como solvente. Os deslocamentos químicos são dados em ppm a partir do TMS e as constantes de acoplamento em Hertz.

d) Equipamento para análise elementar Elemental Analyzer 2400 CHN Perkin-Elmer.

e) Polarímetro Jasco DIP-370.

As purificações dos reagentes e solventes foram efetuadas de acordo com os procedimentos padrões¹⁰³.

¹⁰³ Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals* 4^a Ed., Butterworth-Heinemann, 1997.

III.2 - Obtenções

III.2.1 - Obtenção da 2-metilsulfanilciclopentanona (31)⁷⁵

Em um balão monotubulado de 300 mL equipado com agitação magnética, tubo secante de cloreto de cálcio e banho de gelo, adicionaram-se 125 mL de metanol absoluto e 3,22 g (0,140 mol) de sódio metálico. Resfriou-se o banho a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicionaram-se 12,0 mL (10,8 g, 0,225 mol) de metanotiol. Após 15 minutos, adicionaram-se gota a gota 16,6 g (0,140 mol) de 2-clorociclopentanona dissolvidas em 30 mL de metanol absoluto. Agitou-se a mistura reacional durante uma noite, permitindo que o banho atingisse a temperatura ambiente. Após o término da reação, adicionaram-se 200 mL de solução saturada de cloreto de sódio e extraiu-se o produto formado com éter. A solução etérea foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada. Obteve-se um óleo ligeiramente amarelado que após destilação sob pressão reduzida forneceu 16,5 g (91% de rendimento) da 2-metilsulfanilciclopentanona. P.e. $72-73\text{ }^{\circ}\text{C}/6\text{ mmHg}$ (lit⁷⁵ $71-72/6\text{ mmHg}$).

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm):

1,83-2,15 (m, 6H)

(a) 2,15 (s, 3H)

(b) 3,07 (dd, 1H, $J_1=7,3$; $J_2=4,5$)

⁷⁵ Gassnam, P. G.; Van Bergen, T. J.; Gilbert, B. P.; Cue, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5495.

III.2.2 - Obtenção da 2-metilsulfinilciclopentanona (26)

Adicionaram-se em um balão de 125 mL equipado com agitação magnética, 2,12g (16,3 mmol) de 2-metilsulfanilciclopentanona dissolvidas em 20 mL de metanol. Resfriou-se a mistura em banho de gelo e adicionaram-se gota a gota, 3,48g (16,3 mmol) de periodato de sódio dissolvidos em 20mL de água. Ao término da adição, retirou-se o banho mantendo a agitação. A reação foi acompanhada por CCD (clorofórmio) e após 5 horas observou-se que todo material de partida havia sido consumido. Terminada a reação, filtrou-se o produto bruto lavando várias vezes o precipitado com metanol. Após concentrar o filtrado sob vácuo, adicionou-se diclorometano ao óleo obtido, secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se a solução e evaporou-se o solvente. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica usando acetato de etila como eluente fornecendo 1,7g (72%) de um óleo incolor. O espectro de RMN de ^1H mostrou a presença de dois diastereoisômeros em 47% de excesso diastereomérico. O excesso diastereomérico foi obtido a partir da integração dos sinais de RMN de ^1H em 2,71 e 2,80 ppm referentes aos hidrogênios do grupo metilsulfnila.

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm)*:

1,92-2,68 (m, 6H)

(a) 2,71 (s, 3H)

(a') 2,80 (s, 3H)

(b) 3,09 (t, $J=7,8$; 1H)

(b') 3,35 (t, $J=8,1$; 1H)

*Espectro obtido a partir da mistura diastereomérica.

Lit.¹⁰⁴ (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1,98-2,69 (m, 6H), 2,73 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,06 (dd, 1H, $J=6,6\text{Hz}$, $J=8,4\text{Hz}$), 3,34 (t, 1H, $J=7,5$).

III.2.3 - Obtenção da 2-*p*-tolilsulfanilciclopentanona (32)⁷⁵

Em um balão monotubulado de 300 mL equipado com agitação magnética, tubo secante de cloreto de cálcio e banho de gelo, adicionaram-se 180 mL de metanol absoluto e 484 mg (21,0 mmol) de sódio metálico. Resfriou-se o banho a 0 °C e adicionaram-se 2,61 g (21,0 mmol) de *p*-tiocresol. Após 15 minutos, adicionaram-se gota a gota 3,0 g (21,0 mmol) de 2-clorociclopentanona dissolvida em 20 mL de metanol absoluto. Agitou-se a mistura reacional durante 2,5 horas permitindo que o banho atingisse a temperatura ambiente. Após o término da reação, evaporou-se o solvente, adicionaram-se 20 mL de solução saturada de cloreto de amônio e extraiu-se o produto formado com três porções de 30 mL de diclorometano. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica (*n*-hexano:acetona, 3:1) fornecendo 3,4 g (77%) de um óleo ligeiramente amarelado.

¹⁰⁴ Vargas, R. R.; Bechara, E. J. H.; Marzorati, L.; Wladislaw, B. *Tetrahedron: Asym.* **1999**, *10*, 3319.

⁷⁵ Gassnam, P. G.; Van Bergen, T. J.; Gilbert, B. P.; Cue, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5495.

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm):

1,67-2,48 (m, 6H)

(a) 2,32 (s, 3H)

(b) 3,49 (t, 1H, $J=6,6\text{Hz}$)

(c) 7,36 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$)

(d) 7,10 (d, 2H, $J=7,8\text{Hz}$)

III.2.4 - Obtenção da 2-*p*-tolilsulfinilciclopentanona (27)

Em um balão monotubulado de 125 mL equipado com agitador magnético e banho de gelo, contendo 1,50 g (7,27 mmol) de 2-*p*-toluilsulfanil ciclopentanona dissolvidos em 20 mL de metanol absoluto, foram adicionados gota a gota uma solução de 10 mL de metanol contendo 247 mg (7,27 mmol, 0,75 mL) de H_2O_2 e 806 mg (7,27 mmol) de dióxido de selênio. Completada a adição, o banho de gelo foi retirado e a mistura agitada por 20 minutos. Terminada a reação, a mistura foi saturada com 20 mL de solução saturada de cloreto de sódio e extraída com três porções de diclorometano. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente. O sulfóxido foi purificado em coluna cromatográfica “flash” utilizando *n*-hexano:acetona (3:1) como eluente. Rendendo 1,3 g (81%) de um sólido incolor de ponto de fusão 81-87 °C. O excesso diastereomérico, de 61%, foi obtido a partir da integração dos sinais de RMN de ^1H em 3,27 e 3,76 ppm referentes ao hidrogênio α sulfnílico.

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm):

1,72-2,85 (m, 6H)

(a) 2,41 (s, 3H)

(b) 3,27 (t, 1H, $J=8,4\text{Hz}$)

(b') 3,76 (dd, 1H, $J_1=8,8\text{Hz}$, $J_2=5,4\text{Hz}$)

(c) 7,32 (d, 2H, $J=8,1\text{Hz}$)

(d) 7,48 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$)

Lit.⁹³ (200 MHz) 1,65-2,63 (m, 6 H), 2,42 (s, 3 H), 3,27 (t, 1H, $J=8,6\text{Hz}$), 7,33 e 7,50 (4H).

III.2.5 - Obtenção da 2-metilsulfanil-1-indanona⁷⁹ (36)

Em um balão monotubulado de 200 mL adaptado com agitador magnético e atmosfera inerte de Argônio, contendo 100 mL de THF anidro foram adicionados 1,84 g (18,2 mmol, 2,5 mL) de diisopropilamina a 0°C , em seguida, adicionaram-se sob agitação vigorosa, 1,12 g (17,4 mmol) de butil lítio, agitando-se durante 15 minutos. Após ter resfriado a mistura a -20°C , adicionaram-se 2,00 g (15,1 mmol) de 1-indanona e agitou-se a mistura durante 15 minutos. Após este tempo, adicionaram-se 1,91 g (15,1 mmol) de metanotiosulfonato de metila. Agitou-se a mistura reacional por mais duas horas. Ao término da reação, adicionaram-se 20 mL de HCl 2M e

⁹³ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Pedregal, C.; Rubio, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 1335.

⁷⁹ Scholz, D. *Synthesis* **1983**, 11, 944.

extraiu-se a fase orgânica com três porções de 30 mL de diclorometano, reuniram-se as fases orgânicas e lavou-se com 25 mL de solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto sulfanilado em coluna cromatográfica (*n*-hexano:diclorometano, 1:1) obtendo-se 2,22 g de um sólido incolor (η = 76%) que foi caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C . P.f. 75°C.

RMN de ^1H (CCl_4), δ (ppm):

- (a) 2,25 (s, 3H)
 (b) 2,82 (dd, 1H, $J_1=17,8$ Hz, $J_2=2,1$ Hz)
 (c) 3,38 (dd, 1H, $J_1=7,8$ Hz, $J_2=2,1$ Hz)
 (b') 3,53 (dd, 1H, $J_1=17,4$ Hz, $J_2=7,8$ Hz)
 (d, e) 7,32-7,36 (m, 2H)
 (f) 7,52 (ddd, 1H, $J_1=7,8$ Hz, $J_2=7,6$ Hz, $J_3=1,2$ Hz)
 (g) 7,71 (d, 1 H, $J_1=7,8$ Hz)

Lit.¹⁰⁵: RMN de ^1H (CCl_4 , 60 MHz); 2,16 (s, 3H), 2,33-3,77 (m, 3H), 7,10, 7,77 (m, 4H).

III.2.6 - Obtenção da 2-metilsulfinil-1-indanona⁷⁷ (28)

¹⁰⁵ Maycock, A. L.; Berchtold, G. A. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2532.

⁷⁷ Mikołajczyk, M.; Drabowicz, J. *Synthesis* **1978**, 10, 758.

Em um balão monotubulado de 50 mL equipado com agitador magnético e banho de gelo, contendo 1,0 g (5,6 mmol) de 2-metilsulfanil-1-indanona dissolvidos em 15 mL de metanol absoluto, foi adicionado gota a gota uma solução de 191 mg (5,61 mmol, 0,6 mL) de H_2O_2 e 623 mg (5,61 mmol) de dióxido de selênio em 6 mL de metanol. Completada a adição, o banho de gelo foi retirado e a mistura agitada por 15 minutos. Terminada a reação, adicionaram-se 20 mL de solução saturada de cloreto de sódio e extraiu-se a mistura com três porções de diclorometano. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente. Após purificação em coluna cromatográfica “flash”, utilizando clorofórmio como eluente, foram obtidos 785 mg de um sólido incolor que foi caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C . O espectro de RMN de ^1H indicou se tratar do cetossulfóxido desejado em 40% de excesso diastereomérico ($\eta=78\%$). O excesso diastereomérico foi obtido a partir da integração dos sinais de RMN de ^1H em 2,59 e 2,88 ppm referentes aos hidrogênios do grupo metilsulfnila. P.f.: 136-140 °C.

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm)

(a) 2,59 (s, 3H)

(a') 2,88 (s, 3H)

(b,c) 3,44-4,07 (m, 3H)

(d-g) 7,40-7,79 (m, 2H)

RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) * : Diast. Majoritário Diast. Minoritário

(1) 198,2	(1) 198,8
(2) 67,9	(2) 63,39
(3) 26,2	(3) 27,0
(4) 152,8	(4) 153,1
(5) 128,0	(5) 128,7
(6) 135,8	(6) 135,7
(7) 124,4	(7) 124,4
(8) 126,6	(8) 126,4
(9) 136,0	(9) 136,8
(10) 38,8	(10) 33,9

*Espectro obtido a partir da mistura diastereomérica.

Análise elementar:

Calculado para: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$: C: 61,83% H: 5,19%

Obtido: C: 61,61% H: 4,98%

III.2.7 - Obtenção da 2-clorocicloexanona (33)⁷⁸

Em um balão tritubulado de 1 L equipado com agitação magnética e banho de água, contendo 150 g (1,53 mmol) de cicloexanona em 500 mL de água, borbulhou-se cloro por aproximadamente 45 minutos, mantendo a temperatura da mistura reacional entre 30 e 50 °C. A saída de gás foi conectada a um frasco lavador contendo água. Terminada a reação, separou-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa com três porções de 150 mL de diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas

⁷⁸ Newman, M. S.; Farbman, M. D.; Hipsher, H. *Org. Synth.* **1945**, *25*, 22.

com 100 mL de água, 100 mL de solução saturada de cloreto de sódio e seca com sulfato de magnésio anidro. Filtrou-se a solução, removeu-se o solvente orgânico em rotaevaporador e destilou-se o produto formado obtendo 83 g (η = 41%) da 2-clorocicloexanona, que foi caracterizada por RMN de ^1H e ^{13}C . Pe. 75-80 °C/7mmHg (lit.⁷⁸ 90-91 °C/14-15 mmHg).

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm)

1,68-2,45 (m, 7H)

(a) 2,74-2,83, (m, 1H)

(b) 4,39 (ddd, 1H, $J_1=8,7$ Hz, $J_2=5,1$ Hz, $J_3=1,2$ Hz)

RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) :

(a) 22,8

(d) 39,3

(b) 27,0

(e) 62,8

(c) 37,4

(f) 203,3

III.2.8 - Obtenção da 2-metilsulfanilcicloexanona (34)⁷⁵

Em um balão monotubulado de 50 mL equipado com agitação magnética, tubo secante de cloreto de cálcio e banho de gelo, adicionaram-se 20 mL de metanol absoluto e 394 mg (17,1 mmol) de sódio metálico. Resfriou-se o banho a -20 °C e adicionaram-se 1,4 mL (1,24 g, 25,7 mmol) de metanotiol. Após 15 minutos, adicionaram-se gota a gota 2,0

⁷⁸ Newman, M. S.; Farbman, M. D.; Hipsher, H. *Org. Synth.* **1945**, 25, 22.

⁷⁵ Gassnam, P. G.; Van Bergen, T. J.; Gilbert, B. P.; Cue, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5495.

g (17,1 mmol) de 2-clorocicloexanona dissolvidas em 3 mL de metanol absoluto. Agitou-se a mistura reacional durante uma noite, permitindo que o banho atingisse a temperatura ambiente. Após o término da reação, adicionaram-se 15 mL de solução saturada de cloreto de sódio e extraiu-se o produto formado com três porções de 15 mL de diclorometano. Secou-se a solução orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente em rotaevaporador. Obtiveram-se 2,42 g de um óleo incolor cuja análise por CG indicou a presença de apenas um composto. O espectro de RMN de ^1H indicou se tratar do composto sulfanilado ($\eta=98\%$).

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm)

1,71-2,24 (m, 7H)

(a) 2,05 (s, 3H)

(b) 2,97 (ddd, 1H, $J_1=14,4\text{Hz}$, $J_2=11,1\text{Hz}$, $J_3=5,7\text{Hz}$)

(c) 3,23 (t, 1H, $J=3,6\text{ Hz}$)

Lit.⁷⁶ (CCl_4 , δ ppm): 1,2-3,0 (m, 7H), 2,0 (s, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,1 (t, 1H, $J=5\text{Hz}$).

⁷⁶ Trost, B. M.; Saltzmann, T. N.; Hiroi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4887.

III.2.9 - Obtenção da 2-metilsulfinilcicloexanona⁷⁶ (29)

Adicionaram-se em um balão de 300 mL equipado com agitação magnética, 2,0 g (14 mmol) de 2-metiltiocicloexanona dissolvidas em 60 mL de metanol absoluto. Resfriou-se a mistura em banho de gelo e adicionaram-se gota a gota, 2,9 g (14 mmol) de periodato de sódio dissolvidos em 20 mL de água. Ao término da adição, retirou-se o banho mantendo a agitação durante uma noite. Terminada a reação, filtrou-se o produto bruto lavando várias vezes o precipitado com metanol. Após concentrar o filtrado sob vácuo, acionou-se diclorometano ao óleo obtido, secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se a solução e evaporou-se o solvente. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica usando *n*-hexano/acetato de etila (3:2) como eluente fornecendo 1,7 g (70%) de um óleo incolor que foi caracterizado por RMN de ¹H. O excesso diastereomérico, de 24%, foi obtido a partir da integração dos sinais de RMN de ¹H em 2,68 e 2,57 ppm referentes aos hidrogênios do grupo metilsulfnila.

RMN de ¹H (CDCl₃), δ (ppm)*:

1,71-2,68 (m, 6H)

(a) 2,68 (s, 3H)

(a') 2,57 (s, 3H)

(b') 3,36 (t, 1 H, *J*=6,0Hz)

(b) 3,42 (dd, 1 H, *J*₁=9,0Hz, *J*₂=5,7Hz)

*Espectro obtido a partir da mistura diastereomérica.

Lit.¹⁰⁵ (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1,73-2,259 (m, 6H), 2,42-2,25 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,38 (t, 1H, $J=6,0\text{Hz}$), 3,45 (dd, 1H, $J_1=5,7\text{Hz}$, $J_2=9,3\text{Hz}$),

III.2.10 - Preparação do sulfinato quiral: 1,2:5,6-DI-O-isopropilideno- α -D-glucofuranosil-metilssulfinato (51)

III.2.10.1 - Obtenção do cloreto de metilsulfinila¹⁰⁶

Em um balão monotubulado de 25 mL adaptado com funil de adição com equalizador e agitador magnético e banho de gelo seco e tetracloreto de carbono, contendo 2,50 g (26,5 mmol, 2,4 mL) de dimetildissulfeto previamente destilado e 3,2 g de ácido acético glacial (3,1 mmol, 3,0 mL), foram adicionados sob agitação vigorosa, 10,7 g (79,6 mmol, 6,4 mL) de cloreto de sulfurila por um período de 30 minutos. Terminada a adição do cloreto de sulfurila, o banho foi mantido por um durante 3 horas. Retirou-se o banho, deixando a mistura atingir a temperatura ambiente por um período de 2 horas. Após este tempo, a mistura foi aquecida a 35°C durante uma hora. O cloreto de metilsulfinila puro foi obtido por destilação à pressão reduzida, rendendo 3,5 g ($\eta=65\%$). P.e.: 49-50 °C/15 mmHg (Lit.¹⁰⁶ 47-48 °C/15 mmHg).

¹⁰⁵ Vargas, R. R.; Bechara, E. J. H.; Marzorati, L.; Wladislaw, B. *Tetrahedron: Asym.* **1999**, *10*, 3319.

¹⁰⁶ Herrmann, R.; Youn, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1493.

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm)

3,38 (s, 3H). Lit.¹⁰⁷ 3,33 (s, 3H).

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

III.2.10.2 - Obtenção do 1,2:5,6-DI-O-isopropilideno- α -D-glucofuranosil-(+)-(R)-metilssulfinato⁹⁹

Em um balão de monotubulado 125 mL provido de agitação magnética e atmosfera inerte de Argônio contendo uma solução do álcool quiral (DAG) 3,0 g (12 mmol) e piridina (1,1 g, 14 mmol, 1.10 mL) em 60 mL de THF anidro a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, foram adicionados gota a gota sob vigorosa agitação, 1,4 g (14 mmol) de cloreto de metilsulfinila dissolvidos em 5 mL de THF. Terminada a adição, a agitação foi mantida por 3 horas. Após este tempo, adicionou-se ao produto bruto 20 mL de água e 30 mL de diclorometano. Separou-se a fase orgânica e lavou-se com uma solução de HCl 5% (10 mL), bicarbonato de sódio 2% (10 mL) e solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se a solução e evaporou-se o solvente. O composto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando *i*-propanol/*n*-hexano (1:15) como eluente fornecendo 3.2 g de um óleo incolor ($\eta=85\%$). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +16$ ($c=4,0$, acetona); Lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +17$ ($c=4,4$, acetona).

¹⁰⁷ Douglass, I. B.; Noton, R. V. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 210.

⁹⁹ Fernandez, I.; Khair, N.; Llera, J. M.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1982**, *57*, 6789.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.30, 1.33, 1.42, 1.50 (4 s, 12H), 2.70 (s, 3H), 3.97-4.03 (m, 1H), 4.08-4.18 (m, 3H), 4.72-4.77 (m, 2H), 5.92 (d, 1H, $J=3.3$ Hz). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz): 112.4, 109.4, 105.3, 83.8, 82.97, 80.7, 72.3, 67.6, 44.8, 26.8, 26.7, 26.2, 25.3.

Lit⁹⁹: RMN de ^1H (CDCl_3 , 80 MHz): δ 1.31, 1.33, 1.42, 1.50 (4 s, 12H), 2.70 (s, 3H), 4.03-4.18 (m, 4H), 4.73-4.80 (m, 2H), 5.91 (d, 1H, $J=3.5$ Hz). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz): 112.50, 108.96, 105.49, 84.09, 82.94, 80.95, 72.46, 67.73, 44.95, 26.83 (2C), 26.27, 25.33.

III.2.10.3 - Obtenção do 1,2:5,6-DI-O-isopropilideno- α -D-glucofuranosil-(-)-(S)-metilssulfinato

A obtenção do (-)-(S)-**51** foi efetuada empregando a mesma metodologia e quantidades de reagentes utilizadas no item **IV.3.11.2**. Entretanto, empregou-se tolueno como solvente e diisopropiletilamina como base. O sulfinato puro foi obtido após recristalização de *n*-hexano, rendendo 3,2 g de um sólido branco ($\eta=87\%$). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -60$ ($c=3,0$, acetona); Lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -60$ ($c=2,7$, acetona).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.31, 1.34, 1.43, 1.51 (4 s, 12H), 2.71 (s, 3H), 3.99-4.02 (m, 1H), 4.08-4.28 (m, 4H), 4.62 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 4.78 (d,

⁹⁹ Fernandez, I.; Khier, N.; Llera, J. M.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1982**, 57, 6789.

^1H , $J=2.1$ Hz). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz): 112.2, 109.4, 104.8, 83.63, 80.1, 78.0, 72.2, 66.6, 44.2, 26.6, 26.5, 26.0, 25.0.

Lit⁹⁹: RMN de ^1H (CDCl_3 , 80 MHz): δ 1.32, 1.34, 1.43, 1.52 (4 s, 12H), 2.70 (s, 3H), 4.00-4.40 (m, 4H), 4.62 (d, 1H, $J=3.5$ Hz), 4.78 (d, 1H, $J=1.8$ Hz). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz): 112.45, 109.29, 105.17, 83.98, 80.51, 78.33, 72.46, 67.03, 44.47, 26.77 (2C), 26.31, 25.29.

III.2.11 - Obtenção da ciclopentilidenofenilimina¹⁰¹ (56)

Em um balão monotubulado de 300 mL adaptado com agitação magnética e tubo secante de cloreto de cálcio foram adicionados 40 mL de éter anidro, 11,0 g (0,13 mol) de ciclopentanona, 13,9 g (0,15 mol) de anilina, aproximadamente 40 g de peneira molecular (4Å) previamente ativada e agitou-se a mistura vigorosamente por 8 horas. Após este tempo, filtrou-se a mistura, evaporou-se o solvente e destilou-se o produto à pressão reduzida obtendo-se 13,5 g ($\eta=65\%$) de um óleo ligeiramente amarelado. P.e. 122-123 °C/ 7 mmHg (lit.¹⁰⁸ 122 °C/ 7 mmHg).

⁹⁹ Fernandez, I.; Khair, N.; Llera, J. M.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1982**, *57*, 6789.

¹⁰¹ Taguchi K.; Westheimer, F. H. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1570.

¹⁰⁸ Bain, W. C.; Ritchie, P. D.; Wright, A. E. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1454.

III.2.12 - Obtenção da ciclohexilidenofenilimina¹⁰¹ (57)

Em um balão monotubulado de 300 mL adaptado com agitação magnética e tubo secante de cloreto de cálcio foram adicionados 40 mL de éter anidro, 11,2 g (0,11 mol) de cicloexanona, 13,0 g (0,13 mol) de anilina, aproximadamente 40 g de peneira molecular (4Å) previamente ativada e agitou-se a mistura vigorosamente por 8 horas. Após este tempo, filtrou-se a mistura, evaporou-se o solvente e destilou-se o produto à pressão reduzida obtendo-se 13,3 g (η =70%) de um óleo incolor. P.e. 85-87°C/0.4 mmHg (lit¹⁰¹. 85-86°C/0.4 mmHg).

III.2.13 - Obtenção da 2-metilsulfinilciclopentanona opticamente ativa (58)⁹³

Em um balão monotubulado de 125 mL adaptado com agitação magnética e atmosfera inerte de Argônio e banho de gelo, contendo 60 mL de THF anidro, foram adicionados 1,21 g (12,0 mmol, 1,6 mL) de diisopropilamina e 770 mg (12,0 mmol) de *n*-butil lítio (solução em hexano). Após 10 minutos, resfriou-se o banho à -78°C e adicionaram-se 2,16 g (13,6 mmol) de solução da ciclohexilidenofenilimina em 10 mL de THF anidro e manteve-se a agitação durante 30 minutos, retirou-se o banho mantendo a agitação por mais 1h à temperatura ambiente. Após este tempo, resfriou-se a mistura a -78°C e adicionaram-se, via cânula, 1,68 g (8,13 mmol) do

⁹³ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Pedregal, C.; Rubio, A. J. *Org. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1989**, 7, 1335.

sulfinilante quiral dissolvidos em 10 mL de THF anidro. Completada a adição, manteve-se a agitação por 15 minutos e adicionaram-se 40 mL de solução saturada de cloreto de amônio e 40 mL de solução de ácido sulfúrico 5% e extraiu-se com éter etílico (2 vezes de 50 mL) e com clorofórmio (3 vezes de 50 mL) descartando-se a fase etérea pois esta continha praticamente o açúcar quiral. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O composto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando acetato de etila/*n*-hexano (2:1) como eluente, obtendo-se 497 mg de um óleo incolor que após análise de RMN de ^1H , mostrou-se tratar do cetossulfóxido ($\eta=65\%$). O espectro de RMN de ^1H mostrou a presença de dois diastereoisômeros em 40% de excesso diastereomérico. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +175,2$ ($c=1,0$; CHCl_3), (lit.¹⁰⁵ -100, $c=0,9$; CHCl_3).

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm)*:

1,92-2,68 (m, 6H)

(a) 2,71 (s, 3H)

(a') 2,80 (s, 3H)

(b) 3,09 (t, $J=7,8$; 1H)

(b') 3,35 (t, $J=8,1$; 1H)

*Espectro obtido a partir da mistura diastereomérica.

Lit.¹⁰⁵ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1,98-2,69 (m, 6H), 2,73 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,06 (dd, 1H, $J=6,6\text{Hz}$, $J=8,4\text{Hz}$), 3,34 (t, 1H, $J=7,5$).

¹⁰⁵ Vargas, R. R.; Bechara, E. J. H.; Marzorati, L.; Wladislaw, B. *Tetrahedron: Asym.* **1999**, *10*, 3319.

III.2.14 - Obtenção da 2-metilsulfinilciclohexanona opticamente ativa (59)⁹³

Em um balão monotubulado de 125 mL adaptado com agitação magnética e atmosfera inerte de Argônio e banho de gelo, contendo 60 mL de THF anidro, foram adicionados 1,89 g (18,6 mmol, 2,6 mL) de diisopropilamina e 1,20 g (18,6 mmol, 2,6 mL) de *n*-butil lítio (solução em hexano). Após 10 minutos, resfriou-se o banho à -78°C e adicionaram-se 3,66 g (21,1 mmol) de solução da ciclohexilidenofenilimina em 20 mL de THF anidro e manteve-se a agitação durante 30 minutos, retirou-se o banho de gelo seco/acetona mantendo a agitação por mais 1h à temperatura ambiente. Após este tempo, resfriou-se a mistura a -78°C e adicionaram-se, via cânula, 2,62 g (8,13 mmol) do sulfinilante quiral dissolvidos em 20 mL de THF anidro. Completada a adição, manteve-se a agitação por 15 minutos e adicionaram-se 50 mL de solução saturada de cloreto de amônio e 50 mL de solução de ácido sulfúrico 5% e extraiu-se com éter etílico (2 vezes de 50 mL) e com clorofórmio (3 vezes de 50 mL) descartando-se a fase etérea pois esta continha praticamente o açúcar quiral. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O composto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando acetato de etila e metanol (20:1) como eluente, obtendo-se 973 mg de um óleo incolor que após análise de RMN de ¹H, mostrou-se tratar do cetossulfóxido (η =75%). O espectro de RMN de ¹H mostrou a presença de dois diastereoisômeros em

⁹³ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Pedregal, C.; Rubio, A. *J. Org. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 7, 1335.

40% de excesso diastereomérico. $[\alpha]_D^{25} = -25,2$ ($c=1,0$, CHCl_3), (lit.¹⁰⁵ $+5,5$, $c=1,0$, CHCl_3).

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm)*:

1,71-2,68 (m, 6H)

(a) 2,68 (s, 3H)

(a') 2,57 (s, 3H)

(b) 3,42 (dd, 1 H, $J_1=9,0\text{Hz}$, $J_2=5,7\text{Hz}$)

(b') 3,36 (t, 1 H, $J=6,0\text{Hz}$)

*Espectro obtido a partir da mistura diastereomérica.

Lit.¹⁰⁵ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1,73-2,259 (m, 6H), 2,42-2,25 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,38 (t, 1H, $J=6,0\text{Hz}$), 3,45 (dd, 1H, $J_1=5,7\text{Hz}$, $J_2=9,3\text{Hz}$),

Análise elementar:

Calculado para: $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$: C: 52,47% H: 7,55%

Obtido: C: 52,11% H: 7,47%

III.2.15 - Obtenção do *p*-toluenotiosulfonato de *p*-tolila⁸² (45)

Em um balão monotubulado de 25 mL adaptado com manta de aquecimento com agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados 120 mL de acetato de etila anidro, 2,0 g (32,0 mmol) de zinco

¹⁰⁵ Vargas, R. R.; Bechara, E. J. H.; Marzorati, L.; Wladislaw, B. *Tetrahedron: Asym.* **1999**, *10*, 3319.

⁸² Chemla, F. *Synlett* **1998**, *8*, 894.

em pó, quatro gotas de 1,2-dibromoetano e seis gotas de trimetilclorosilana. A mistura foi aquecida ao refluxo até que o zinco se tornasse brilhante. Resfriou-se a mistura em banho de água e adicionaram-se 3,81 g (20,0 mmol) de cloreto de *p*-toluenossulfonila em uma porção, em seguida, adicionaram-se lentamente, por meio de um funil de adição com equalizador, 1,57 g (20,0 mmol) de cloreto de acetila. Terminada a adição, manteve-se a agitação por 1,5 h. Após este tempo, Lavou-se a fase orgânica com 40 mL de solução de HCl 1M e 40 mL de solução saturada de cloreto de sódio, secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Após purificação em coluna cromatográfica utilizado *n*-hexano/acetato de etila (9:1) como eluente obtiveram-se 2,25 g (η =81%) de um sólido incolor. P.f. 75-76°C (lit.¹⁰⁹ 74-75°C).

RMN de ¹H (CDCl₃), δ (ppm)

Lit¹⁸: (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.38 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 7.16 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.23 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.41 (d, 2H, $J=8$ Hz).

¹⁰⁹ Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7037.

III.3 - Procedimento geral para as reações de sulfanilação em catálise por transferência de fase

Em um balão monotubulado de 25 ml, adaptado com agitação mecânica, adicionou-se o cetossulfóxido, carbonato de potássio, catalisador e metanotiosulfonato de metila em benzeno:diclorometano (1:1) e agitou-se vigorosamente a mistura reacional. Após o término da reação, diluiu-se a mistura reacional com diclorometano, filtrou-se o sólido, evaporou-se o solvente e purificou-se o produto sulfanilado em placas preparativas.

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

III.4 - Reações de sulfanilação da 2-metilsulfinilciclopentanona em condições de catálise por transferência de fase

III.4.1 - Utilizando TEBAC como catalisador

Seguindo o procedimento geral, empregaram-se as seguintes quantidades de reagentes: 2-metilsulfinilciclopentanona (150 mg, 1,03 mmol) dissolvidos em 5,0 ml de diclorometano:benzeno, metanotiosulfonato de metila (129 mg, 1,06 mmol), carbonato de potássio (237 mg, 2,05 mmol) e TEBAC (59,2 mg, 0,26 mmol). Agitou-se a mistura reacional por 3,5 horas à temperatura ambiente. Após purificação em placas preparativas, empregando *n*-hexano:acetona (7:3) como eluente, obtiveram-

se 161 mg ($\eta=82\%$) de um sólido incolor cujo espectro de RMN de ^1H mostrou a presença de apenas um diastereoisômero. P.f. 81-82 °C.

RMN de ^1H (CCl_4), δ (ppm):

1,80-3,00 (m, 6 H)

(a) 2,16 (s, 3 H)

(b) 2,66 (s, 3 H)

RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm):

(1) 206,7 (5) 70,3

(2) 37,3 (6) 32,8

(3) 18,3 (7) 12,1

(4) 25,7

Análise elementar:

Calculado para: $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}_2$: C: 43,99% H: 6,29%

Obtido: C: 43,93% H: 6,26%

III.4.2 - Utilizando QUIBEC como catalisador

Seguindo o procedimento geral e empregando-se as mesmas quantidades de reagentes do item III.4.1 mas, empregando QUIBEC como catalisador (92,5 mg, 0,260 mmol), agitou-se a mistura reacional por 3,5 horas à temperatura ambiente. Obtiveram-se, após purificação em placas preparativas, empregando *n*-hexano:acetona (7:3) como eluente, 153,5 mg ($\eta=78\%$) de um sólido incolor de P.f.= 81-82 °C.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do produto sulfanilado se mostraram idênticos aos descritos no item III.4.1 (pg. 97).

III.4.3 - Em ausência de catalisador (branco)

Seguindo o procedimento geral e empregando-se as mesmas quantidades de reagentes do item III.4.1 mas, na ausência de catalisador, agitou-se a mistura reacional por 3,5 horas à temperatura ambiente. Obtiveram-se, após purificação em placas preparativas, empregando *n*-hexano:acetona (7:3) como eluente, 76,8 mg (η =39%) de um sólido incolor de P.f.= 81-82 °C.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do produto sulfanilado se mostraram idênticos aos descritos no item III.4.1 (pg. 97).

III.4.4 - Construção da curva analítica

Prepararam-se cinco amostras contendo 100,0 mg (0,520 mmol) de 2-metilsulfanil-2-metilsulfiniciclopentanona **5** em 0.5 mL de clorofórmio deuterado. A cada uma dessas amostras adicionaram-se, 10, 20, 30, 40 e 50 μL (0,53; 1,05; 1,58; 2,10; 2,63 mmols respectivamente) de éter dibenzílico como padrão.

A partir dos espectro de RMN de ^1H dessas amostras, foram obtidas as razões das áreas integradas do sinal correspondente ao grupo metilsulfanila do composto **5** ($\delta = 2,16$ ppm) e do sinal correspondente aos hidrogênios metilênicos do éter dibenzílico ($\delta = 4,55$ ppm). Com estes dados, e a razão entre o número de mols do cetossulfóxido sulfanilado **5** e o número de mols do padrão, construiu-se a curva.

III.4.5 - Construção da curva cinética

Efetuando-se o procedimento experimental da reação de sulfanilação utilizando-se QUIBEC como catalisador e as mesmas quantidades de reagentes do item II.4.1, foram feitos 4 experimentos diferindo nos tempos de reação a saber: 30, 60, 150 e 240 minutos. Após cada um desses intervalos de reação, filtrou-se o produto bruto obtido, evaporou-se o solvente e, adicionaram-se 10 μL (0,53 mmol) de éter dibenzílico obtendo-se em seguida, o espectro de RMN de ^1H .

A partir da razão entre as áreas do composto sulfanilado **5** e do padrão obtidos em cada um dos 5 experimentos, construiu-se a curva cinética na qual as porcentagens de conversão foram obtidas por interpolação na curva analítica.

III.5 - Reações de sulfanilação da 2-*p*-tolilsulfinilciclopentanona em condições de catálise por transferência de fase

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

III.5.1 - Utilizando TEBAC como catalisador

Seguindo o procedimento geral, empregaram-se as seguintes quantidades de reagentes: 2-*p*-tolilsulfinilciclopentanona (81,7 mg, 0,367 mmol) dissolvidos em 6,0 ml de diclorometano:benzeno (1:1), metanotiosulfonato de metila (46,4 mg, 0,367 mmol), TEBAC (8,4 mg, 0,037 mmol) e carbonato de potássio (101,6 mg, 0,735 mmol). Agitou-se a mistura reacional por 2,5 horas à temperatura ambiente. Após purificação em placas preparativas utilizando *n*-hexano:diclorometano (1:1), obtiveram-se 35,3 mg (η =60%) de um líquido amarelado.

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm):

(a) 2,51-2,54 (m, 2 H)

(b) 2,67-2,71 (m, 2 H)

(c) 2,35 (s, 3 H)

(d) 7,05 (t, 1H, $J=3,3\text{Hz}$)

Lit. 13 (60 MHz) δ = 2,05-2,83 (m, 4 H); 2,25 (s, 3 H); 6,93 (t, 1H, $J=2,5\text{Hz}$).

III.5.2 - Utilizando QUIBEC como catalisador

Seguindo o procedimento geral, empregaram-se as seguintes quantidades de reagentes: 2-*p*-toluilsulfinilcilopentanona (100,6 mg, 0,453 mmol) dissolvidos em 6,0 ml de diclorometano:benzeno (1:1), metanotiosulfonato de metila (57,1 mg, 0,453 mmol), QUIBEC (92,5 mg, 0,260 mmol) e carbonato de potássio (125,1 mg, 0,905 mmol). Agitou-se a mistura reacional por 2,5 horas à temperatura ambiente. Após purificação em placas preparativas utilizando *n*-hexano:diclorometano (1:1), obtiveram-se 29,0 mg (η =60%) de um líquido amarelado.

O espectro de RMN de ^1H do produto obtido se mostrou idêntico do item III.5.1 (pg. 100).

III.6 - Reações de sulfanilação da 2-metilsulfinil-1-indanona em condições de catálise por transferência de fase

III.6.1 - Utilizando TEBAC como catalisador

Seguindo o procedimento geral, empregaram-se as seguintes quantidades de reagentes: 2-metilsulfinil-1-indanona (100,0 mg, 0,515 mmol) dissolvidos em 5,0 ml de diclorometano:benzeno,

metanotiosulfonato de metila (65,0 mg, 0,515 mmol), TEBAC como catalisador 11,7 mg (0,052 mmol) e carbonato de potássio (142,4 mg, 1,030 mmol). Agitou-se a mistura reacional por 3,5 horas à temperatura ambiente. Obtiveram-se, após purificação em placas preparativas utilizado clorofórmio como eluente, 105,2 mg (η =85%) de um sólido incolor que foi caracterizado por RMN de ^1H . O excesso diastereomérico, de 70%, foi obtido a partir da integração dos sinais de RMN de ^1H referentes aos hidrogênios do grupo metilsulfanil, de cada um dos diastereoisômeros, em 2,42 e 2,33 ppm. P.f.= 94-98 °C.

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm): Diastereoisômeo majoritário.

- (a) 2,33 (s, 3 H)
- (b) 2,82 (s, 3 H)
- (c) 3,02 (d, 1 H, $J=17,4$ Hz)
- (c') 4,11 (d, 1 H, $J=17,4$ Hz)
- (e-g) 7,44- 7,49 (m, 4H)

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm): Diastereoisômeo minoritário.

- (a) 2,42 (s, 3 H)
- (b) 2,56 (s, 3 H)
- (c) 3,21 (d, 1 H, $J=18,6$ Hz)
- (c') 3,97 (d, 1 H, $J=18,6$ Hz)
- (e-g) 7,44- 7,49 (m, 4H)

RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm):	Diast. Majoritário	Diast. Minoritário
(1) 196,1	(1) 197,1
	(2) 70,0	(2) 71,3
	(3) 32,0	(3) 33,8
	(4) 150,3	(4) 150,7
	(5) 128,1	(5) 128,2
	(6) 135,5	(6) 135,9
	(7) 126,2	(7) 125,2
	(8) 125,0	(8) 124,8
	(9) 134,1	(9) 134,0
	(10) 33,6	(10) 34,7
	(11) 12,2	(11) 12,1

Análise elementar:

Calculado para: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}_2$: C: 54,97% H: 5,03%

Obtido: C: 54,71% H: 5,03%

III.6.2 - Utilizando QUIBEC como catalisador

Seguindo o procedimento geral, e, empregando-se as mesmas quantidades de reagentes do item III.6.1 mas, utilizando QUIBEC (46,0 mg, 0,103 mmol) como catalisador. Agitou-se a mistura reacional por 3 horas à temperatura ambiente. Após purificação em placas preparativas utilizando clorofórmio como eluente, obtiveram-se 107,0 mg (η =86%) de um sólido incolor que foi caracterizado por RMN de ^1H e análise elementar. O

excesso diastereomérico, de 84%, foi obtido a partir da integração dos sinais de RMN de ^1H referentes aos hidrogênios do grupo metilsulfanil, de cada um dos diastereoisômeros, em 2,42 e 2,33 ppm. P.f.= 94-98 °C. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do produto sulfanilado se mostraram idênticos aos descritos no item III.6.1 (pg. 102).

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

III.6.3 - Em ausência de catalisador (branco)

Seguindo o procedimento geral, e, empregando-se as mesmas quantidades de reagentes do item III.6.1 mas, na ausência de catalisador. Agitou-se a mistura reacional por 3 horas à temperatura ambiente. Verificou-se, por RMN de ^1H do produto bruto, que não houve a formação do composto sulfanilado.

III.7 - Reações de sulfanilação da 2-metilsulfinilcicloexanona em condições de catálise por transferência de fase

III.7.1 - Utilizando TEBAC como catalisador

Seguindo o procedimento geral, empregaram-se as seguintes quantidades de reagentes: 2-metilsulfinilcicloexanona (200,0 mg,

1,248 mmol) dissolvidos em 5,0 ml de diclorometano:benzeno, metanotiosulfonato de metila (157,5 mg, 1,248 mmol), TEBAC (28,4 mg, 0,125 mmol) e carbonato de potássio (345,0 mg, 2,496 mmol). Agitou-se a mistura reacional por 6 horas à temperatura ambiente. Após purificação em placas preparativas utilizado clorofórmio como eluente, obtiveram-se 240,0 mg (η =93%) de um sólido incolor que foi caracterizado por RMN de ^1H . O excesso diastereomérico, de 20%, foi obtido a partir da integração dos sinais de RMN de ^1H referentes aos hidrogênios do grupo metilsulfanil, de cada um dos diastereoisômeros, em 2,09 e 2,01 ppm. P.f.= 75-76 °C.

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm)*

1,68-2,89 (m, 8 H)

(a) 2,01 (s, 3 H)

(b) 2,56 (s, 3 H)

* Diastereoisômero majoritário

RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm)*

(1) 201,7

(5) 24,8

(2) 72,7

(6) 38,2

(3) 25,7

(7) 11,9

(4) 20,5

(8) 30,8

* Diastereoisômero majoritário. Os sinais 3 e 5 podem estar invertidos.

Análise elementar:

Calculado para: $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2$: C: 46,57% H: 6,84%

Obtido: C: 46,33% H: 6,62%

III.7.2 - Utilizando QUIBEC como catalisador

Seguindo o procedimento geral, empregaram-se as seguintes quantidades de reagentes: 2-metilsulfinilcicloexanona (100,0 mg, 0,624 mmol) dissolvidos em 5,0 ml de diclorometano:benzeno, metanotiosulfonato de metila (78,8 mg, 0,624 mmol), QUIBEC (56,3 mg, 0,125 mmol) e carbonato de potássio (173,0 mg, 1,248 mmol). Agitou-se a mistura reacional por 6 horas à temperatura ambiente. Após purificação em placas preparativas utilizado clorofórmio como eluente, obtiveram-se 119,7 mg (η =93%) de um sólido incolor que foi caracterizado por RMN de ^1H e análise elementar. O excesso diastereomérico, de 70%, foi obtido a partir da integração dos sinais de RMN de ^1H referentes aos hidrogênios do grupo metilsulfanil, de cada um dos diastereoisômeros, em 2,09 e 2,01 ppm. P.f.= 75-76 °C. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do produto sulfanilado se mostraram idênticos aos descritos no item III.7.1 (pg. 105).

III.7.3 - Utilizando cloreto de *N*-antracenilcinchonidínio como catalisador

Seguindo o procedimento geral, e, empregando-se as mesmas quantidades de reagentes do item III.7.2 mas, utilizando cloreto de *N*-antracenilquinínio (53,0 mg, 0,097 mmol) como catalisador. Agitou-se a mistura reacional por 3 horas à temperatura ambiente. Após purificação em

placas preparativas utilizado *n*-hexano:acetato de etila (3:2) como eluente, obtiveram-se 115,1 mg (η =89%) de um sólido incolor que foi caracterizado por RMN de ^1H . O excesso diastereomérico, de 70%, foi obtido a partir da integração dos sinais de RMN de ^1H referentes aos hidrogênios do grupo metilsulfanil, de cada um dos diastereoisômeros, em 2,09 e 2,01 ppm. P.f.= 75-76 °C. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do produto sulfanilado se mostraram idênticos aos descritos no item III.7.1 (pg. 105).

III.7.4 - Utilizando brometo de *O*-benzil-*N*-antracenilcinchonidínio como catalisador

Seguindo o procedimento geral, empregaram-se as seguintes quantidades de reagentes: 2-metilsulfinilcicloexanona (118,0 mg, 0,736 mmol) dissolvidos em 5,0 ml de diclorometano:benzeno, metanotiosulfonato de metila (93,3 mg, 0,736 mmol), brometo de *O*-benzil-*N*-antracenilquinínio (96,9 mg, 0,147 mmol) e carbonato de potássio (204,4 mg, 1,479 mmol). Agitou-se a mistura reacional por 3 horas à temperatura ambiente. Após purificação em placas preparativas utilizado *n*-hexano:acetato de etila (1:1) como eluente, obtiveram-se 99,1 mg (η =65%) de um sólido incolor que foi caracterizado por RMN de ^1H . O excesso diastereomérico, de 30%, foi obtido a partir da integração dos sinais de RMN de ^1H referentes aos hidrogênios do grupo metilsulfanil, de cada um dos diastereoisômeros, em 2,09 e 2,01 ppm. P.f.= 75-76 °C. Os espectros de

RMN de ^1H e ^{13}C do produto sulfanilado se mostraram idênticos aos descritos no item III.7.1 (pg. 105).

III.7.5 - Em ausência de catalisador (branco)

Seguindo o procedimento geral e empregando-se as mesmas quantidades de reagentes do item III.7.2 mas, na ausência de catalisador. Agitou-se a mistura reacional por 3 horas à temperatura ambiente. Verificou-se, por RMN de ^1H do produto bruto, que não houve a formação do composto sulfanilado.

III.7.6 - Empregando *p*-toluenotiosulfonato de *p*-tolila como reagente sulfanilante

III.7.6.1 - Utilizando TEBAC como catalisador

Seguindo o procedimento geral, empregaram-se as seguintes quantidades de reagentes: 2-metilsulfinilcicloexanona (100,0 mg, 0,624 mmol) dissolvidos em 4 ml de diclorometano:benzeno, *p*-toluenotiosulfonato de *p*-tolila (173,7 mg, 0,624 mmol), TEBAC (14,0 mg, 0,016 mmol) e carbonato de potássio (172,2 mg, 1,248 mmol). Agitou-se a mistura reacional por 3 h à temperatura ambiente. Após purificação em TLC utilizado *n*-

hexano/acetato de etila (3:2) como eluente, obtiveram-se 137,1 mg (η =78%) de um sólido incolor que foi caracterizado por RMN de ^1H e análise elemental. O excesso diastereomérico, de 40%, foi obtido a partir da integração dos sinais de RMN de ^1H referentes aos hidrogênios da metila do grupo tolila, de cada um dos diastereoisômeros, em 2,34 e 2,31 ppm. P.f. 93-94 °C (diastereoisômero majoritário).

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm)*

- (a) 1,67-2,85 (m, 8 H)
- (b) 2,32 (s, 3H)
- (c) 2,69 (s, 3H)
- (d) 7,11 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz)
- (e) 7,30 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz)

* Diastereoisômero majoritário.

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm)*

(1) 200,8	(7) 140,5
(2) 76,5	(8) 135,9
(3) 25,9	(9) 129,8
(4) 20,7	(10) 123,7
(5) 25,2	(11) 21,1
(6) 39,2	(12) 31,0

* Diastereoisômero majoritário.

Análise elemental:

Calculado para: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_2$: C: 59.54% H: 6,42%

Obtido: C: 59,48% H: 6,32%

III.7.6.2 - Utilizando QUIBEC como catalisador

Seguindo o procedimento geral, empregaram-se as seguintes quantidades de reagentes: 2-metilsulfinilcicloexanona (152,7 mg, 0,953 mmol) dissolvidos em 4 ml de diclorometano:benzeno, *p*-toluenotiosulfonato de *p*-tolila (265,2 mg, 0,953 mmol), QUIBEC (86,0 mg, 0,191 mmol) e carbonato de potássio (263,4 mg, 1,906 mmol). Agitou-se a mistura reacional por 11 h à temperatura ambiente. Após purificação em TLC utilizado *n*-hexano/acetato de etila (3:2) como eluente, obtiveram-se 166,0 mg (η =84%) de um sólido incolor que foi caracterizado por RMN de ^1H e análise elementar. O excesso diastereomérico, de 74%, foi obtido a partir da integração dos sinais de RMN de ^1H referentes aos hidrogênios da metila do grupo tolila, de cada um dos diastereoisômeros, em 2,34 e 2,31 ppm. P.f. 93-94 °C (diastereoisômero majoritário). Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do produto sulfanilado se mostraram idênticos aos descritos no item III.7.6.1 (pg. 109).

III.8 - Reação de sulfanilação da 2-metilsulfinilciclopentanona opticamente ativa em condições de catálise por transferência de fase empregando TEBAC como catalisador

Seguindo o procedimento geral, empregaram-se as seguintes quantidades de reagentes: 2-metilsulfinilciclopentanona opticamente ativa (208,0 mg, 1,423 mmol) dissolvidos em 10 ml de

diclorometano:benzeno, metanotiosulfonato de metila (179,5 mg, 1,426 mmol), TEBAC (32,2 mg, 0,142 mmol) e carbonato de potássio (394,2 mg, 2,852 mmol). Agitou-se a mistura reacional por 4 horas à temperatura ambiente. Após purificação, obtiveram-se 205,7 mg (η =75%) de um sólido incolor, cujo espectro de RMN de ^1H mostrou a presença de apenas um diastereoisômero. P.f. 81-82 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -142,6$ ($c=1$, CHCl_3). Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do produto sulfanilado se mostraram idênticos aos descritos no item III.4.1 (pg. 97).

Análise elementar:

Calculado para: $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}_2$: C: 43,99% H: 6,29%

Obtido: C: 43,93% H: 6,26%

III.9 - Reações de sulfanilação da 2-metilsulfinilcicloexanona opticamente ativa em condições de catálise por transferência de fase**III.9.1 - Utilizando TEBAC como catalisador**

Seguindo o procedimento geral, empregaram-se as seguintes quantidades de reagentes: 2-metilsulfinilcicloexanona (115,2 mg, 0,719 mmol) dissolvidos em 4,0 ml de diclorometano:benzeno, metanotiosulfonato de metila (90,7 mg, 0,719 mmol), TEBAC (16,3 mg, 0,072 mmol) e carbonato de potássio (198,7 mg, 1,438 mmol). Agitou-se a

mistura reacional por 3 horas à temperatura ambiente. Após purificação em placas preparativas utilizado clorofórmio/*n*-hexano (1:3) como eluente, obtiveram-se 110,5 mg (η =75%) de um sólido incolor que foi caracterizado por RMN de ^1H . O excesso diastereomérico, de 20%, foi obtido a partir da integração dos sinais de RMN de ^1H referentes aos hidrogênios do grupo metilsulfanil, de cada um dos diastereoisômeros, em 2,09 e 2,01 ppm. P.f.= 75-76 °C. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do produto sulfanilado se mostraram idênticos aos descritos no item III.7.1 (pg. 105).

Análise elementar:

Calculado para: $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2$: C: 46,57% H: 6,84%

Obtido: C: 46,33% H: 6,62%

III.9.2 - Utilizando QUIBEC como catalisador

Seguindo o procedimento geral, empregaram-se as seguintes quantidades de reagentes: 2-metilsulfinilciclohexanona (114,4 mg, 0,714 mmol) dissolvidos em 4 ml de diclorometano:benzeno, metanotiosulfonato de metila (90,0 mg, 0,714 mmol), QUIBEC (64,4 mg, 0,143 mmol) e carbonato de potássio (197,3 mg, 1,424 mmol). Agitou-se a mistura reacional por 3.5 h à temperatura ambiente. Após purificação em placas preparativas utilizado clorofórmio/*n*-hexano (1:3) como eluente, obtiveram-se 120,0 mg (η =82%) de um sólido incolor que foi caracterizado por RMN de ^1H e análise elementar. O excesso diastereomérico, de 20%, foi

obtido a partir da integração dos sinais de RMN de ^1H referentes aos hidrogênios do grupo metilsulfanil, de cada um dos diastereoisômeros, em 2,09 e 2,01 ppm. O diastereoisômero majoritário foi separado em placas preparativas empregando clorofórmio/*n*-hexano (4:1) como eluente. Obtiveram-se 82,0 mg (η =56%) de um sólido incolor de p.f. 75-76 °C e $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ =+210,0 (c =1, CHCl_3). Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do produto sulfanilado se mostraram idênticos aos descritos no item III.7.1 (pg. 105).

III.10 - Reação de sulfanilação da 2-metilsulfinilciclopentanona em fase homogênea

Em um balão monotubulado de 25 mL adaptado com agitação magnética e atmosfera inerte de Argônio e banho de gelo, contendo 5 mL de THF anidro, foram adicionados 229 mg (2,26 mmol, 0,32 mL) de diisopropilamina e 131 mg (2,05 mmol, 1,02 mL) de *n*-butil lítio (solução 2M em hexano). Após 10 minutos, resfriou-se o banho à -78°C e adicionaram-se 300 mg (2,05 mmol) de solução da 2-metilsulfinilciclopentanona em 5 mL de THF anidro e manteve-se a agitação durante 30 minutos. Após este tempo, adicionaram-se, 259,3 mg (2,05 mmol) de metanotiosulfonato de metila dissolvidos em 5 mL de THF anidro. Completada a adição, manteve-se a agitação por 2 horas. Após este tempo, adicionaram-se 10 mL de solução saturada de cloreto de amônio, extraiu-se com clorofórmio (3 porções de 15 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O composto foi purificado em placas preparativas

utilizando *n*-hexano/acetato de etila (3:2) como eluente, obtendo-se 331,4 mg (η =84%) de um sólido incolor que foi caracterizado de RMN de ^1H . O espectro de RMN de ^1H mostrou a presença de apenas um diastereoisômero. P.f. 81-82 °C. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do produto sulfanilado se mostraram idênticos aos descritos no item III.4.1 (pg.97).

III.11 - Reação de sulfanilação da 2-metilsulfinilcicloexanona em fase homogênea

Em um balão monotubulado de 25 mL adaptado com agitação magnética e atmosfera inerte de Argônio e banho de gelo, contendo 10 mL de THF anidro, foram adicionados 122,7 mg (1,21 mmol, 0,16 mL) de diisopropilamina e 74,1 mg (1,16 mmol, 0,58 mL) de *n*-butil lítio (solução 2M em hexano). Após 10 minutos, resfriou-se o banho à -78°C e adicionaram-se 176,7 mg (1,10 mmol) de solução da 2-metilsulfinilcicloexanona em 3 mL de THF anidro e manteve-se a agitação durante 30 minutos. Após este tempo, adicionaram-se, 139,1 mg (1,10 mmol) de metanotiosulfonato de metila dissolvidos em 5 mL de THF anidro. Completada a adição, manteve-se a agitação por 5 horas. Após este tempo, adicionaram-se 10 mL de solução saturada de cloreto de amônio, extraiu-se com clorofórmio (3 porções de 15 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O composto foi purificado em placas preparativas

utilizando *n*-hexano/acetato de etila (3:2) como eluente, obtendo-se 158,6 mg (η =47%) de um sólido incolor que foi caracterizado de RMN de ^{13}C e ^1H .

O excesso diastereomérico, de 50%, foi obtido a partir da integração dos sinais de RMN de ^1H referentes aos hidrogênios do grupo metilsulfanil, de cada um dos diastereoisômeros, em 2,09 e 2,01 ppm. O produto sulfanilado não foi isolado e o espectro de RMN de ^1H se mostrou idêntico aos obtidos anteriormente (item III.7.1, pg 105).

III.12 - Reações de condensação aldólica e hidrólise da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinilcicloexanona opticamente ativa

III.12.1 - 1-[(etoxicarbonil)metil]-2-metiltio-2-metilsulfinilcicloexanol

Empregando a metodologia descrita na literatura¹⁰², em um balão monotubulado de 25 mL adaptado com agitador magnético, atmosfera inerte de Argônio e banho de gelo, contendo 6 mL de THF anidro, foram adicionados 147,6 mg (1,458 mmol, 204 μL) de diisopropilamina e em seguida, 93,5 mg (1,458 mmol, 711 μL) de *n*-butil lítio. Após 5 minutos, resfriou-se o banho à -78°C e adicionaram-se 128,5 mg (1,458 mmol, 142 μL) de acetato de etila anidro, mantendo-se a agitação por um período de 40 minutos. Em seguida, adicionaram-se 86,0 mg (0,417 mmol) de 2-

¹⁰² Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro M. C.; Alcudia, A.; Fernández. I. *Tetrahedron: Asym.* **1998**, 9, 3445.

metilsulfanil-2-metilsulfinilcicloexanona opticamente ativa dissolvidos em 2 mL de THF anidro. Após cinco minutos, adicionaram-se 10 mL de solução saturada de cloreto de amônio, extraiu-se a produto com três porções de 20 mL de clorofórmio, secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Após purificação em placas preparativas, utilizado *n*-hexano/acetato de etila (4:1) como eluente, foram obtidos 102,0 mg (η =84%) de um óleo incolor.

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm)

(a) 1,28 (t, 3H, $J=7,2$ Hz)

(b) 1,42-2,46 (m, 8H)

(c) 2,27 (s, 3H)

(d) 2,90 (s, 3H)

(e) 2,94 (d, 1H, $J=15,6$ Hz)

(e') 2,77 (dd, 1H, $J_1=15,6$ Hz, $J_2=1,5$ Hz)

(f) 4,18 (q, 2H, $J=7,2$ Hz)

(g) 4,21 (s, 1H)

RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm)

(1) 75,7

(7) 39,0

(2) 75,6

(8) 172,3

(3) 35,3

(9) 61,1

*(4) 21,4

(10) 13,8

*(5) 22,3

(11) 12,4

(6) 26,4

(12) 35,9

* Os sinais 4 e 5 podem estar invertidos.

Análise elementar:

Calculado para: $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}_2$: C: 48,95% H: 7,53%

Obtido: C: 49,31% H: 7,85%

III.12.2 - (-)-(R)-2-[(etoxicarbonil)metil]-2-hidroxicicloexanona (67)

Seguindo a metodologia descrita na literatura¹⁰², foram adicionados lentamente 50,0 mg (0,169 mmol) de 1-[(etoxicarbonil)metil]-2-metil-2-metilsulfinilcicloexanol dissolvidos em 1 mL de acetona, em um balão monotubulado de 25 mL adaptado com agitação magnética e banho de gelo, contendo 272,0 mg (1,528 mmol) de NBS dissolvidos em 3 mL de solução de acetona/água (9:1). Após 5 minutos, a mistura foi transferida para um funil de extração contendo 10 mL de *n*-hexano, 10 mL de clorofórmio e 10 mL de solução saturada de sulfito de sódio. A fase orgânica foi lavada com 10 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e 10 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e seca com sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado e o produto purificado em placas preparativas utilizando *n*-hexano/acetato de etila/acetona (4:1:0,1) como eluente. Obtiveram-se 28 mg (η =85%) de um óleo incolor, $[\alpha]_D^{25} = -25$ ($c=1$, CHCl_3), [lit¹⁰². $[\alpha]_D^{25} = -28$ ($c=1$, CHCl_3)].

RMN de ¹H (CDCl₃), δ (ppm)

- (a) 1,25 (t, 3H, $J=7,2$ Hz)
- (b) 1,61-2,82 (m, 8H)
- (c) 2,54 (d, 1H, $J=15,6$ Hz)
- (c') 2,95 (d, 1H, $J=15,6$ Hz)
- (d) 4,13 (q, 1H, $J=7,2$ Hz)
- (d') 4,14 (q, 1H, $J=7,2$ Hz)
- (e) 4,62 (s, 1H)

¹⁰² Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro M. C.; Alcudia, A.; Fernández, I. *Tetrahedron: Asym.* **1998**, *9*, 3445.

RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm)

(1) 211,7

(2) 77,4

(3) 41,4

(4) 21,7

(5) 28,3

(6) 37,8

(7) 41,5

(8) 171,5

(9) 60,8

(10) 13,9

* Os sinais 3 e 7 podem estar invertidos.

Lit.¹⁰²: RMN de ^1H (CDCl_3): 1,24 (t, 3H, $J=7,1$ Hz), 2,8-1,5 (m, 8H), 2,93 e 2,47 (2H, sistema AB, $J_{\text{AB}}=16$ Hz), 4,23 (q, 2H, $J=7,1$ Hz), 5,58 (s, 1H).

¹⁰² Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro M. C.; Alcudia, A.; Fernández, I. *Tetrahedron: Asym.* **1998**, *9*, 3445.

Referencias Bibliográficas

1. Tundo, P.; Selva, M. *Chemtec* **1995**, 25, 31.
2. Naik, S. D.; Doraiswamy, L. K. *AIChE J.* **1998**, 44, 612.
3. Mathias, L. J.; Vaidya, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1093.
4. Halpern, M.; Zahalka, H. A.; Sasson, Y.; Rabinovitz, M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5088.
5. Jarrousse, J. *Compt. Rend.* **1951**, 232, 1424.
6. Makosza, M.; Serafinowa, B. *Roczn. Chem.* **1965**, 39, 1799, C.A. **1966**, 64, 17475.
7. Makosza, M.; Serafinowa, B. *Roczn. Chem.* **1965**, 39, 1223, C.A. **1966**, 64, 12595.
8. Makosza, M.; Serafinowa, B. *Roczn. Chem.* **1966**, 40, 1647, C.A. **1967**, 66, 94792.
9. Makosza, M.; Serafinowa, B. *Roczn. Chem.* **1966**, 40, 1839, C.A. **1967**, 66, 115435.
10. Makosza, M.; Wawrzyniewicz, M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 53, 4659.
11. Starks, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 195.
12. Brandstrom, A. *Pure Appl. Chem.* **1982**, 54, 1769.
13. Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **1975**, 49, 439.
14. Starks, C. M.; Liotta, C. M.; Halpern, M. "Phase Transfer Catalysis – Fundamentals, Applications and Industrial Perspectives", N.Y., Chapman & Hall, **1994**.

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

15. Yadav, G. D.; Jadhav Y. B. *Langmuir* **2002**, 18, 5995.
16. Dehmlow, E. V. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2, 91.
17. Montanari, F.; Landini, D.; Rola, F. *Top. Curr. Chem.* **1982**, 101, 147.
18. Liotta, C. L.; Harris, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2250.
19. Liotta, C. L.; Harris, H. P.; McDermott, M.; Gonzales, T.; Smith, K. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 28, 2417.
20. Esikova, I. A.; Yufit, S. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1991**, 4, 149, 336.
21. Wong, K. H.; Wai, A. P. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.2* **1983**, 3, 317.
22. Starks, C. M.; Owens, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3613.
23. Dermeik, S.; Sasson, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 879.
24. Zahalka, H. A.; Sasson, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 23, 1853.
25. Liotta, C. L.; Burg, E. M.; Ray, C. C.; Black, E. D.; Fair, B. E. *Am. Chem. Soc., Symp. Ser.* **1987**, 326, 15.
26. Liotta, C. L.; Berkner, J.; Wright, J.; Fair, B. *Am. Chem. Soc., Symp. Ser.* **1996**, 659, 29.
27. Bessodes, M.; Boukarim, C. *Synlett* **1996**, 11, 1119.
28. Hwu, D. H.; Hwang, C.; Shih, Y. P.; Yeh, M. Y.; Chao, C. L. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1992**, 31, 177.
29. Totten, G. E.; Clinton, N. A. *J. Macromol. Sci. Ver., Macromol. Chem.* **1988**, C28, 293.
30. Bhattacharya, A.; Dolling, U. H.; Grabowski, E. J.J.; Karady, S.; Ryan, K. M.; Weinstock, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 476.

31. Lavelle, P. *Spec. Chem.* **1986**, 6, 16, 18, 20 (C.A. 105:208179).
32. Brunelle, D. J. *Am. Chem. Soc., Symp. Ser.* **1987**, 326, 38.
33. Idoux, J. P.; Gupton, J. T. *Am. Chem. Soc., Symp. Ser.* **1987**, 326, 38.
34. Balakrishnan, T.; Jayachandran, J. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 2, 2081.
35. Comasseto, J. V.; Lang, E. S. *Quím. Nova* **1988**, 11, 238.
36. Ibarra, A. C.; Csaky, A. G.; Maroto, M.; Quiroga, M. L. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6700.
37. Charette, A. B.; Giroux, A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8718.
38. Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1399.
39. Freedman, H. H. *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 857.
40. Reuben, B.; Sjoberg, K. *Chemtec.* **1981**, 11, 315.
41. O'Donnell, M. J. *Catalytic Asymmetric Synthesis* In: I. Ojima (Ed.), VHC Publishers, NY, **1993**, p. 389.
42. a) Tagle, L. H.; Diaz, F. R.; Fuenzalida, R. J. M. S. *Pure Appl. Chem.* **1994**, A31, 283. b) Leung, L. M.; Chan, W. H.; Leung, S. K.; Fung, S. M. *J. M. S. Pure Appl. Chem.* **1994**, A31, 495.
43. Balakrishnan, T.; Arivalagan, K. *J. Poly. Sci., Part A: Poly. Chem.* **1994**, 32, 1909.
44. Smith, L. R. U.S. Patent 4,962,212, **1990**; C.A. 114:143116a.
45. Cutie, Z. G.; Halpern, M. U.S. Patent 5,120,846, **1992**, C.A. 117:90510c.
46. Deng, Y. N.; Li, H. D.; Xu, H. S. *Chin. Sci. Bull.* **1989**, 34, 203, C.A. 114:23571y.

47. Sprecker, M. A.; Hanna, M. R. Brit. U.K. Patent GBB2139222, **1982**, C.A. 102:P220567e
48. Watanabe, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1981**, 3, 285.
49. Grouiller, A.; Essadiq, H.; Najib, B.; Moliere, P. *Synthesis* **1987**, 12, 1121.
50. Ayyangar, N. R.; Kumar S. M.; Srinivasan K. V. *Synthesis* **1987**, 7, 616.
51. Almerico, A. M.; Cirrincione, G.; Aiellio, E.; Dattolo, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 1631.
52. Lindblom, L.; Elander, M. *Pharmaceutical Tech.* **1980**, 4, 59.
53. Koch, M.; Magni, A. U.S. Patent 4,501,919, **1985**, C.A. 102:204296k.
54. Wang, M. L.; Yang, H. M. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1990**, 29, 522.
55. Pradhan, N. C.; Sharma, M. M. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1992**, 31, 1610.
56. Giordano, C.; Castaldi, G.; Cavicchioli, S.; Villa, M. *Tetrahedron*, **1989**, 45, 4243.
57. Dolling, U. H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 446.
58. O'Donnell, M. J.; Wu, S. D.; Huffman, J. C. *Tetrahedron* **1994**, 50, 4507.
59. Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12414.
60. Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8595.
61. Cram, D. J.; Sogah, G. D. Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 13, 625.
62. Dehmlow, E. V.; Singh, P.; Heider, J. *J. Chem. Res., Synop.* **1981**, 9, 292.

63. Huges, D. L.; Dolling, U. H.; Ryan, K. M.; Schoenewaldt, E. F.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4745.
64. Zhang, F. Y.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1097.
65. Corey, E. J.; Zang, F. Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4257.
66. Corey, E. J.; Bo, Y. X.; Busch-Petersen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13000.
67. Shioiri, T.; Bohsako, A.; Ando, A. *Hetreocycles* **1996**, 42, 93.
68. Bakó, P.; Kiss, T.; Tóke, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7259.
69. Arai, S.; Hamaguchi, S.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2997.
70. Arai, S.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2145.
71. Drew, M. D.; Lawrence, N. J.; Watson, W.; Bowles, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5857.
72. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Biaggio, F. C. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6132.
73. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Biaggio, F. C.; Bjorklund, M. B.; Vargas, R. R.; Zuckerman-Schpector, J. *Tetrahedron* **1999**, 55, 12013.
74. Wladislaw, B.; Bjorklund, M. B.; Marzorati, L.; Zukerman-Schpector, J. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2000**, 157, 139.
75. Gassman, P.; G., Bergen, T. J.; Gilbert, B. P.; Cue, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5495.
76. Trost, B. M.; Saltzmann, T. N.; Hiroi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4887.
77. Mikolajczyk, M.; Drabowicz, J. *Synthesis* **1978**, 10, 758.
78. Newman, M. S.; Farbman, M. D.; Hipsher, H. *Org. Synth.* **1945**, 25, 22.

79. Scholz, D. *Synthesis* **1983**, 11, 944.
80. Halpern, M. E., ed. *Phase Transfer Catalysis: Mechanisms and Synthesis*, American Chemical Society Symposium Series, **1995**.
81. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Colona, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980**, 11, 2422.
82. Chemla, F. *Synlett* **1998**, 8, 894.
83. Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185.
84. Drabowicz, J.; Kielbasinski, P.; Mikolajczyk, M. *Synthesis of Sulfoxides in The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*, Ed. Rappoport, P. Z., Stirling, C. J. M. John Wiley & sons Ltd. **1988**, 233.
85. Fernández, I.; Khiar, N. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651.
86. Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladié, G. *Arkivoc* **2003**, 7, 328.
87. Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 93.
88. Phillips, H. *J. Chem. Soc.* **1925**, 127, 2552.
89. Herbrandson, H. F.; Dickerson, R. T. Jr.; Weinstein, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2576.
90. Herbrandson, H. F.; Dickerson, R. T. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4102.
91. Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, 36, 227.
92. Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Rubio, A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4861.
93. Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Pedregal, C.; Rubio, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1335.

94. Mislow, K.; Green, M. M.; Laur, P.; Melillo, J. P.; Simons, T.; Ternay, A. L. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1958.
95. Andersen, K. K. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1953.
96. Andersen, K. K.; Gaffield, W.; Papanikolaou, N. E.; Foley, J. W.; Perkins, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5637.
97. Ridley, D. D.; Small, M. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 505.
98. Andersen, K. K.; Bujniki, B.; Drabowicz, J.; Mikolajczyk, M.; O'Brien, J. B. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4070.
99. Fernández, I.; Khier, N.; Llera, J. M.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6789.
100. Ouazzani, H. E.; Khier, N.; Fernández, I.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 287.
101. Taguchi K.; Westheimer F. H., *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1570.
102. Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro M. C.; Alcudia, A.; Fernández, I. *Tetrahedron: Asym.* **1998**, 9, 3445.
103. Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Maturana, R. A.; Fischer, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9462.
104. Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals* 4^a Ed., Butterworth-Heinemann, **1997**.
105. Vargas, R. R.; Bechara, E. J. H.; Marzorati, L.; Wladislaw, B. *Tetrahedron: Asym.* **1999**, 10, 3319.
106. Maycock, A. L.; Berchtold, G. A. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2532.
107. Herrmann, R.; Youn, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1493.
108. Douglass, I. B.; Noton, R. V. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 210.

109. Bain, W. C.; Ritchie, P. D.; Wright, A. E. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1454.
110. Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7037.

Apêndice

Neste apêndice são apresentados os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de alguns compostos selecionados e o cromatograma obtido na avaliação do excesso enantiomérico na reação de condensação aldólica (pg. 71).

CLASS-GC10 Ver.=2.00 SYS=1 Ch=1 REPORT.NO=3 DATA=RACAM05.D01 05/02/19 15:22:36

Sample : alfa-hidroxi-ciclo
ID : coluna alfa
Dilution Factor: 1
Type : Unknown
Detector : FID
Operator : Leandro

*** Chromatogram *** Filename:RACAM05.C01

mV

***Peak Report ***

PKNO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC	NAME
	30.256	15474	3662			43.8728	
	30.367	19796	3965	V		56.1272	
		35270	7627				
				100.0000			

*** Method *** File=TESTE.MET

*** Calibration Result ***

** ID Table **

IDNO	NAME	TIME	CONC	RF1	RF2
------	------	------	------	-----	-----

CLASS-GC10 Ver.=2.00 SYS=1 Ch=1 REPORT.NO=5 DATA=AMOS02.D01 05/02/19 17:11:26

Sample : alfa-hidroxi-ciclo
ID : coluna alfa
Dilution Factor: 1
Type : Unknown
Detector : FID
Operator : Leandro

*** Chromatogram *** Filename:AMOS02.C01

*** Peak Report ***

PKNO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC	NAME
	66.570	2807	274			19.7088	
	66.980	11437	1046	V		80.2912	
		14244	1320				

*** Method *** File=TESTE.MET

*** Calibration Result ***

** ID Table **

IDNO	NAME	TIME	CONC	RF1	RF2
------	------	------	------	-----	-----