Universidade de São Paulo
Instituto de Química

Estudos da Decomposição Térmica
de Alguns Sulfoxidos α -
Funcionalizados

Eduardo Kunio Chinone Yoshikawa

Dissertação de Mestrado

Orientador: **Profa.Dra. Liliana Marzorati**

SÃO PAULO
2000

**"Estudos da Decomposição Térmica de Alguns Sulfóxidos α -
Funcionalizados"**

EDUARDO KUNIO CHINONE YOSHIKAWA

**Dissertação de Mestrado submetida ao Instituto de
Química da Universidade de São Paulo como parte dos
requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em
Ciências - Área: Química Orgânica.**

Aprovado por:

**Profa. Dra. LILIANA MARZORATI
IQ - USP
(Orientadora e Presidente)**

**Prof. Dr. JONAS GRUBER
IQ - USP**

**Profa. Dra. URSULA BROCKSOM
UFSCar**

**SÃO PAULO
30 DE JUNHO DE 2000.**

Em memória de Tetsu Chinone.

*À minha tia, Rosalina Chinone, e
aos meus pais pelo carinho e apoio
em todos os momentos da minha
vida.*

Índice

<u>Introdução</u>	1
<u>1 - Revisão Bibliográfica</u>	2
1.1 - <u>A Reação de Pummerer</u>	2
1.2 - <u>O Mecanismo da Reação de Pummerer:</u>	13
1.2.a - A Formação do Sal de Sulfoxônio:	14
1.2.b - A Formação da Ilida:	15
1.2.c - Clivagem da Ligação S-O e Migração do Grupo Acetóxi:	20
a) Transferência Intermolecular do Grupo Acetóxi:	21
b) Transferência do Grupo Acetóxi por Rearranjo Intramolecular:	25
1.2.d - Consequências não Estereoquímicas da Clivagem da Ligação S-O:	33
1.2.e - Regiosseletividade:	36
1.3 - <u>Aplicações Sintéticas da Reação de Pummerer:</u>	47
1.3.a - Utilizando Reações de Pummerer Intermoleculares:	47
1.3.b - Utilizando Reações de Pummerer Intramoleculares:	49
1.3.b.1 - Formação de Carbociclos:	50
1.3.b.2 - Formação de Heterociclos:	55
1.4 - <u>Decomposição Térmica de Sulfóxidos:</u>	61

2 - <u>Apresentação de Resultados e Discussão:</u>	71
2.1 - <u>Objetivos:</u>	71
2.2 - <u>Termólise de Alguns Sulfóxidos α-Funcionalizados:</u>	71
2.3 - <u>Preparação dos Substratos (1)-(4):</u>	100
2.4 - <u>Preparação de Compostos Autênticos:</u>	103
2.5 - <u>Conclusões:</u>	105
3.0 - <u>Parte Experimental:</u>	106
3.1 - <u>Instrumentos:</u>	106
3.2 - <u>Preparação do Fenilacetato de etila:</u>	107
3.3 - <u>Preparação do Ácido α-Metilsulfanilacético:</u>	108
3.4 - <u>Preparação do α-Clorotioacetato de metila:</u>	109
3.5- <u>Preparação do α-Bromofenilacetato de etila:</u>	110
3.6 - <u>Preparação da Metilsulfanilmetil fenilsulfona:</u>	111
3.7 - <u>Preparação do α-Metilsulfaniltioacetato de Metila:</u>	112
Metodologia (A):	112
1ª Etapa: <u>Preparação do Cloreto de α-Metilsulfanilacetila.</u>	112
2ª Etapa: <u>Reação de Tioesterificação do Cloreto</u>	
<u>de α-Metilsulfanilacetila:</u>	112
Metodologia (B) - <u>Tiulação do α-Clorotioacetato de metila</u>	
<u>por Catálise de Transferência de Fase.</u>	113

3.8 - <u>Preparação do α-Metilsulfanilacetato de etila:</u>	114
Metodologia (A): <u>Reação de Esterificação do</u> <u>Ácido Metilsulfanilacético:</u>	114
Metodologia (B): <u>Reação de Tiolação do α-Cloroacetato de etila,</u> <u>em Meio Homogêneo.</u>	115
Metodologia (C): <u>Reação de Tiolação do α-Cloroacetato de Etila</u> <u>por Catálise de Transferência de Fases.</u>	115
3.9 - <u>Preparação do α-Fenil-α-Metilsulfanilacetato de etila:</u>	116
Metodologia (A): <u>Reação de Tiolação do α-Bromofenilacetato de etila,</u> <u>em Meio Homogêneo.</u>	116
Metodologia (B): <u>Reação de Tiolação do α-Bromofenilacetato de etila,</u> <u>por Catálise de Transferência de Fases.</u>	117
3.10 - <u>Preparação da Metilsulfinilmetil fenil sulfona (1):</u>	118
3.11 - <u>Preparação da Metilsulfiniltioacetato de metila (2):</u>	119
3.12 - <u>Preparação do Metilsulfinilacetato de etila:</u>	120
3.13 - <u>Preparação do α-Fenil metilsulfinilacetato de etila:</u>	121
3.14 - <u>Preparação de Autênticos:</u>	122
3.14.a - <u>Preparação do Cloreto de Metanossulfenila:</u>	122
3.14.b - <u>Preparação do Cloreto de Benzenossulfenila:</u>	122
3.14.c - <u>Preparação do Metil Fenil Dissulfeto:</u>	123
3.14.d - <u>Preparação do Benzenotiosulfonato de S-fenila:</u>	124
3.14.e - <u>Preparação da Metilsulfonylmetil Fenil Sulfona:</u>	124

3.14.f - Preparação do Ditiooxalato de metila:	125
3.14.g - Preparação do <i>bis</i>-(Metilsulfanil)tioacetato de Metila:	126
1ª Etapa: Preparação do α-Cloro Metilsulfaniltioacetato de Metila:	126
2ª Etapa: <u>Tiolação do α-Cloro Metilsulfaniltioacetato de Metila</u> <u>por Catálise de Transferência de Fase:</u>	127
3.14.h - Preparação do Carbetoxitioacetato de S-metila:	128
1ª Etapa: Preparação do Oxalato de Potássio.	128
2ª Etapa: Preparação do Cloreto de Etil Oxalila.	128
3ª Etapa: Tioesterificação do Cloreto de Etil Oxalila.	128
3.14.i - Preparação do <i>bis</i>-(Metilsulfanil)acetato de Etila:	129
1ª Etapa: Preparação do α-Cloro Metilsulfanilacetato de Etila:	129
2ª Etapa: Tiolação do α-Cloro Metilsulfanilacetato de Etila:	130
3.14.j - Preparação do Mandelato de Etila:	131
3.14.k - Preparação do Fenilglioxilato de etila (ou Benzoilformiato de etila):	132
3.14.l - Preparação do <i>bis</i>-(Metilsulfanil) fenilacetato de etila:	133
3.15 - Termólise em Sistema Aberto:	134
3.16 - Termólise em Ampola Selada:	135

Agradeço

à Profa. Dra. Liliana Marzorati pela orientação, amizade, apoio e dedicação durante a execução desta dissertação.

ao Prof. Dr. Claudio di Vitta pelo entusiasmo e valioso auxílio no laboratório.

à Profa. Dra. Blanka Wladislaw por ceder seu laboratório para a realização dos experimentos deste mestrado.

ao Prof.Dr. Paulo R. Olivato por permitir o uso do cromatógrafo.

à Patricia B. di Vitta pelas preciosas análises de RMN de ^1H , e pela minuciosa revisão final desta dissertação.

à Regina Ma. A. Neves, Neusa Ma. Medaglia e Adriana K. Cardoso pela amizade e por terem estado sempre presentes nos bons e maus momentos.

aos professores e funcionários, pós-graduandos e estagiários deste Instituto que, direta ou indiretamente contribuíram para a execução deste trabalho.

à CAPES pela bolsa de estudo concedida.

Resumo

A decomposição térmica dos compostos sulfoxídicos (1)-(4) foi efetuada a ca. 140°C, até conversão total do material de partida. A mistura de produtos resultante, em cada caso, foi analisada por cromatografia gasosa / espectrometria de massas. Foram preparadas amostras autênticas dos compostos assim identificados e, no caso dos sulfóxidos (2)-(4), a composição do produto de termólise foi determinada através de análises por cromatografia gasosa e RMN de ¹H, utilizando-se o método do padrão interno. Os resultados obtidos estão sumarizados abaixo:

Sulfóxido	Produtos de Decomposição rendimento (%)						
$\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{S(O)CH}_3$ (1)	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{SCH}_3$ (1%)	PhSSMe (16%)	$\text{PhSSO}_2\text{CH}_3$ (0,3%)	$\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ (27%)	$\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ (26%)	PhSSPh (11%)	PhSSO_2Ph (9%)
$\text{CH}_3\text{S(O)CH}_2\text{C(O)SCH}_3$ (2)	$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{C(O)SCH}_3$ (31%)		$\text{CH}_3\text{S(O)CC(O)SCH}_3$ (30%)		$(\text{CH}_3\text{S})_2\text{CHC(O)SCH}_3$ (10%)		
$\text{CH}_3\text{S(O)CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (3)	$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (14%)		$\text{CH}_3\text{S(O)CCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (14%)		$(\text{CH}_3\text{S})_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (31%)		
$\text{CH}_3\text{S(O)CH(Ph)CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (4)	$\text{PhCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (9%)	$\text{PhCH(OH)CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (8%)		$\text{PhCOCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (61%)	$(\text{CH}_3\text{S})_2\text{CPhCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (26%)		

Para três dos substratos estudados, os produtos finais poderiam originar-se de hemitiocetais intermediários, formados por um rearranjo de Pummerer. Este mecanismo de decomposição parece ser geral para sulfóxidos β-carbônicos. No entanto, o substrato (1) decompõe-se termicamente por mecanismo radicalar.

Abstracts

The thermal decomposition of sulfoxides **(1)**–**(4)** was performed at ca. 140°C, until complete consumption of the starting materials. In each case, the product mixture was analyzed by GC / MS. Authentic samples of identified components were prepared, and in the case of sulfoxides **(2)**–**(4)**, the crude product composition was determined by gas chromatography and ¹H NMR analyses (internal standard method). Results are as follows:

Sulfoxide	Decomposition Products						
	yield (%)						
PhSO₂CH₂S(O)CH₃ (1)	CH ₃ SO ₂ SCH ₃ (1%)	PhSSMe (16%)	PhSSO ₂ CH ₃ (0,3%)	PhSO ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃ (27%)	PhSO ₂ CH ₂ SCH ₃ (26%)	PhSSPh (11%)	PhSSO ₂ Ph (9%)
CH₃S(O)CH₂C(O)SCH₃ (2)	CH ₃ SCH ₂ C(O)SCH ₃ (31%)		CH ₃ S(O)CC(O)SCH ₃ (30%)		(CH ₃ S) ₂ CHC(O)SCH ₃ (10%)		
CH₃S(O)CH₂CO₂C₂H₅ (3)	CH ₃ SCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅ (14%)		CH ₃ S(O)CCO ₂ C ₂ H ₅ (14%)		(CH ₃ S) ₂ CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅ (31%)		
CH₃S(O)CH(Ph)CO₂C₂H₅ (4)	PhCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅ (9%)	PhCH(OH)CO ₂ C ₂ H ₅ (8%)	PhCOCO ₂ C ₂ H ₅ (61%)		(CH ₃ S) ₂ CPhCO ₂ C ₂ H ₅ (26%)		

For three cases, final products could originate from intermediate hemithioacetals, generated via a thermal Pummerer rearrangement. This decomposition mechanism seems to be general for the thermolysis of β-carbonyl sulfoxides. However, sulfoxide **(1)** decomposes under heating *via* a radical mechanism.

Introdução

A primeira parte desta dissertação consiste em uma revisão bibliográfica sobre os aspectos históricos, os estudos mecanísticos, as aplicações sintéticas da reação de Pummerer e, em particular, sobre a decomposição térmica de sulfoxídeos. A seguir, são apresentados e discutidos os resultados por nós obtidos na termólise de quatro substratos, quais sejam: a metilsulfinilmetilfenilsulfona **(1)**, o metilsulfiniltioacetato de metila **(2)**, o metilsulfinil acetato de etila **(3)** e o metilsulfinil fenilacetato de etila **(4)**, cuja decomposição, sob aquecimento, ocorre através de um rearranjo de Pummerer térmico.

Figura 1 - Compostos sulfoxídicos estudados neste trabalho.

A terceira e última parte deste trabalho descreve, em detalhes, a experimentação por nós realizada e também a caracterização de substratos e produtos.

1 - Revisão Bibliográfica

1.1 - A Reação de Pummerer:

A ocorrência de rearranjos em compostos sulfoxídicos na presença de ácidos foi relatada, pela primeira vez, por Smythe¹, em 1909. O autor estudou a reação do dibenzilsulfóxido (5) com cloreto de hidrogênio em solventes orgânicos anidros (solução saturada) ou com ácido clorídrico aquoso. Esta reação resultou em uma mistura de produtos identificados como: benzaldeído (6), cloreto de benzila (7), benzilmercaptana (8), dibenzildissulfeto (9), dibenzilsulfeto (10), dibenzildisulfóxido (11) e o benzilmercaptal do benzaldeído (12) (Esquema 01).

Os rendimentos percentuais de cada composto para as experiências realizadas em vários solventes são os apresentados na Tabela 01.

¹ J.A.Smythe, *J.Chem.Soc.*, **1909**, 95, 349

Tabela 01 - Rendimentos percentuais dos produtos orgânicos da reação de dibenzilsulfóxido (**5**) com HCl.

	6	7	8	9	10	11	12
Álcool diluído	2,0	36	-	15	16	31	-
Ácido Acético dil.	1,0	43	-	15	9,1	32	-
Ácido Acético Glacial	13	33	-	46	1,5	6,5	-
Ácido Acético Glacial + Anidrido Acético	19	25	traços	49	0,5	-	6,0
Sem Solvente	14	30	-	35	9,0	12	-
Água (quente)	21	30	traços	34	26	8,5	-
Éter (com traços de água)	18	18	traços	35	21	7,3	-
Éter seco	28	10	traços	39	22	-	-
Clorofórmio (frio)	28	7,3	-	38	26	0,4	-
Clorofórmio (quente)	29	6,1	-	35	29	-	-
Benzeno	27	5,4	-	39	29	-	-
Tetracloroeto de Carbono (quente)	30	1,2	1,2	36	27	-	3,1

Smythe¹ atribuiu a formação do sulfeto (**10**) a uma reação de óxido-redução entre o dibenzilsulfóxido (**5**) e o HCl. Por outro lado, o Cl₂ formado nesta reação poderia promover reações radiculares de dimerização, conduzindo à formação do dissulfeto (**9**) e do dissulfóxido (**11**). No entanto, o autor chamou a atenção para o fato de nenhum destes tipos de reação justificar a formação de benzaldeído (**6**), da mercaptana (**8**) e de seu produto de condensação (**12**)

Na tentativa de explicar a origem dos produtos (**6**), (**8**) e (**12**), Smythe¹ propôs que o dibenzilsulfóxido (**5**), em solução, existisse sob a forma de um equilíbrio dinâmico de dois “*tautômeros*”, um contendo o oxigênio sulfoxídico (**5**) e outro, um α -hidroxissulfeto (**5a**). Estes “*tautômeros*” estariam envolvidos em uma série de reações, levando aos produtos observados (Esquema 02).

¹ J.A.Smythe, *J.Chem.Soc.*, **1909**, 95, 349

Paralelamente ao trabalho de Smythe¹, Pummerer² verificou que ao aquecer o ácido fenilsulfinilacético (**13**), em mistura com solução diluída de ácido clorídrico, havia a formação de tiofenol (**14**), e ácido glioxílico (**15**). (Esquema 03)

No entanto, quando o autor fez reagir o ácido fenilsulfinilacético (**13**), finamente pulverizado, com cloreto de hidrogênio, ocorreu a formação do ácido α -cloro-fenilsulfanilacético (**16**). Este produto, bastante higroscópico, sofreu decomposição sob ação da água, gerando tiofenol (**14**) e ácido glioxílico (**15**). (Esquema 04)

¹ J.A.Smythe, *J.Chem.Soc.*, **1909**, 95, 349

² R.Pummerer, *Ber.*, **1909**, 42; 2282

Para explicar a formação do sulfeto α -clorado (16), Pummerer² propôs um mecanismo de reação em que, inicialmente, se formaria um cloridrato do sulfóxido de partida e que se transformaria no produto da reação através do intermediário hipotético (17) (Esquema 05).

No mesmo trabalho, o autor refutou a aproximação mecanística de Smythe¹. De acordo com Pummerer², a isomeria dinâmica proposta por aquele autor (vide página 04, esquema 02) seria improvável, uma vez que o processo de conversão de um átomo de enxofre tetravalente para bivalente não deveria ser reversível.

² R. Pummerer, *Ber.*, **1909**, 42, 2282

¹ J.A. Smythe, *J.Chem.Soc.*, **1909**, 95, 349

Ainda em 1909, Fromm e Erfurt³ deram uma importante contribuição para o esclarecimento da controvérsia sobre a existência de um “*equilíbrio tautomérico*” no dibenzilsulfóxido. Assim, aqueles autores prepararam o α -hidróxi dibenzilsulfeto (**5a**), através da reação de benzaldeído com benzilmercaptana (Esquema 06) e verificaram que tal composto possuía ponto de fusão bastante inferior ao do dibenzilsulfóxido (**5**). A esta diferença de constante física, acrescia-se outra evidência, relativa à estabilidade dos dois compostos. Enquanto o α -hidróxi-sulfeto era facilmente decomposto por leve aquecimento de sua solução benzênica, (Esquema 07), o dibenzilsulfóxido era estável sob tais condições.

Desta forma, Fromm e Erfurt³ concluíram que a proposta de Smythe¹ não encontrava respaldo nos dados experimentais por eles obtidos.

Em 1910, Pummerer⁴ deu prosseguimento aos estudos sobre o comportamento de compostos sulfoxídicos em presença de ácidos.

Para verificar a generalidade da reação, Pummerer reagiu uma série de compostos sulfoxídicos, de estrutura semelhante à do substrato (**13**), com soluções de ácido. O primeiro

³ E.Fromm e F.Erfurt, *Ber.*, **1909**, 42, 3808

¹ J.A.Smythe, *J.Chem.Soc.*, **1909**, 95, 349

⁴ R.Pummerer, *Ber.*, **1909**, 43, 1401

teste foi realizado com o ácido α -fenilsulfinilpropiónico (**18**) e o autor obteve tiofenol (**14**) e ácido pirúvico (**19**) (Esquema 08).

Ao aquecer o benzil fenil sulfóxido (**20**) com solução aquosa de ácido sulfúrico, o mesmo autor obteve tiofenol (**14**) e benzaldeído (**6**) (Esquema 09).

E, finalmente, ao aquecer o α -fenilsulfinilacetato de etila (**21**) com anidrido acético, o produto formado foi o α -acetóxi-fenilsulfanilacetato de etila (**22**) que, ao ser hidrolizado, decompõe-se em ácido glioílico (**15**) e tiofenol (**14**) (Esquema 10).

Em 1955, Bordwell e Pitt⁵, visando desenvolver uma nova metodologia que permitisse obter sulfetos α -monoclorados, reagiram uma série de sulfetos com cloreto de sulfurila e obtiveram os respectivos α -cloro sulfetos em rendimentos satisfatórios, na maioria dos casos estudados (Esquema 11).

Alternativamente, os autores obtiveram os α -cloro sulfetos desejados, fazendo reagir os respectivos sulfóxidos com cloreto de tionila (Esquema 12).

⁵ F.G.Bordwell e B.M.Pitt, *J.Am.Chem.Soc.*, 1955, 77, 572

De acordo com os autores⁵, tanto no caso de compostos sulfanílicos (esquema 11) como no caso dos compostos sulfinílicos (esquema 12), a reação de cloração ocorreria via formação de um mesmo intermediário catiônico, sob a forma de um sal de clorossulfônio **(23)** que, por sua vez, sofreria abstração de próton, promovida pelo contra-íon, gerando o intermediário **(24)** que se rearranjiaria ao α -clorosulfeto **(25)**. (Esquema 13, exemplificado para o fenil metil sulfeto ou fenil metil sulfóxido).

O trabalho de Bordwell e Pitt⁵ é historicamente importante para a formulação de um mecanismo para a reação de Pummerer já que, a partir de seus resultados, os autores propuseram um mecanismo geral para a reação de sulfóxidos com eletrófilos. Assim, para o caso da reação do fenilsulfinilacetato de etila **(21)** com anidrido acético, reação esta anteriormente estudada por Pummerer⁴, os autores propuseram o seguinte mecanismo de reação:

⁵ F.G.Bordwell e B.M.Pitt, *J.Am.Chem.Soc.*, **1955**, 77, 572

⁴ R.Pummerer, *Ber.*, **1910**, 43, 1401

Horner e Kaiser⁶, em 1959, ao reagirem uma série de compostos sulfoxídicos com anidrido acético, verificaram a formação dos respectivos α -acetóxi-sulfetos: (tabela 02)

⁶ L.Horner e P.Kaiser, *Justus Liebigs Ann.Chem.*, **1959**, 626, 19

Tabela 02 - Resultados para a reação de Pummerer entre vários sulfóxidos e anidrido acético, sob diferentes condições experimentais.

Entrada	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{S}-\text{C}-\text{R}^2 \\ \\ \text{H}_2 \end{array}$		Solvente	Temp./tempo	Produto	Rendimento
	R ¹	R ²				
(a)	Me	Me	CHCl ₃	25°C/ 3dias	MeSCH(OAc)Me	80
(b)	Me	Me	PhH	80°C/ 6h	MeSCH(OAc)Me	85
(c)	Et	Et	CHCl ₃	25°C/ 3dias	EtSCH(OAc)Et	93
(d)	Et	Et	PhH	80°C/ 4h	EtSCH(OAc)Et	69
(e)	i-Pr	i-Pr	CHCl ₃	25°C/ 4dias	i-PrSCH(OAc)i-Pr	56
(f)	i-Pr	i-Pr	PhH	80°C/ 4h	i-PrSCH(OAc)i-Pr	89
(g)	n-Bu	n-Bu	CHCl ₃	25°C/ 4dias	n-BuSCH=CHet	68
(h)	n-Bu	n-Bu	PhH	80°C/ 8h	n-BuSCH=CHet	96
(i)	-(CH ₂) ₄ -		CHCl ₃	25°C/ 3dias		85
(j)	-(CH ₂) ₄ -		PhH	80°C/ 3h		84
(k)	Ph	Me	PhH	80°C/ 6h	-	-
(l)	Ph	Me	-	120°C/ 8h	PhSCH(OAc)Me	92
(m)	Ph	Ph	PhH	80°C/ 8h	-	-
(n)	Ph	Ph	-	140°C/ 2h	PhSCOMe PhSCH(OAc)Ph PhCH(SPh) ₂	12 22 traços
(o)	PhCH ₂	Ph	-	140°C/ 2h	PhCHO PhCH ₂ SCOMe	42 46

É interessante notar que o fenil etil sulfóxido (**entrada l**), o benzil fenil sulfóxido (**entrada n**) e o dibenzil sulfóxido (**entrada o**) reagiram apenas na ausência de solvente e a temperatura mais elevada. Nos dois últimos casos observou-se a formação de tiolésteres que foi atribuída, pelos autores, a uma reação intramolecular consecutiva à produção do α-acetóxi-sulfeto. (Esquema 15)

Após estes trabalhos seminais, a reação de Pummerer foi estendida a vários substratos sulfoxídicos e utilizando inúmeros eletrófilos⁷. O próximo desafio, historicamente, era esclarecer o mecanismo geral pelo qual ocorre tal reação, sobre o que passaremos a discorrer a seguir.

⁷ O. Lucchi, *Org. Reactions*, **1991**, 40, 157

1.2 - O Mecanismo da Reação de Pummerer:

A reação de Pummerer pode ser definida como sendo uma reação de óxido-redução interna de compostos sulfoxídicos, que possuem H_α , promovida por um eletrófilo e na qual o átomo de enxofre sulfoxídico é reduzido e o átomo de carbono α -sulfoxídico é oxidado. Dentre os vários eletrófilos empregados podem ser citados ácidos minerais⁸, anidridos de ácidos carboxílicos⁹, cloreto de tionila⁵, cloretos de acila¹⁰, etc.

O mecanismo atualmente aceito para a reação de Pummerer¹¹, exemplificado para a reação com o eletrófilo anidrido acético, pode ser esquematizado da seguinte forma (Esquema 16):

⁸ Y. Tamura, H.D. Choi, H. Shindo, J. Uenishi e H. Ishibashi, **Tetrahedron Lett.**, **1981**, 22, 81

⁹ S. Iriuchijama, T. Sakakibara e G. Tsuchihashi, **Agric. Biol. Chem.**, **1976**, 40, 1369

⁵ F.G. Bordwell e B.M. Pitt, **J. Am. Chem. Soc.**, **1955**, 77, 572

¹⁰ T.D. Harris e V. Boekelheide, **J. Org. Chem.**, **1976**, 41, 2770

¹¹ S. Oae,

Conforme será discutido no decorrer desta seção, a etapa determinante da reação depende tanto da estrutura do composto sulfoxídico como também da natureza do eletrófilo. Visando maior objetividade e concisão, nos restringiremos à discussão mecanística da reação de Pummerer de substratos sulfoxídicos estruturalmente diferentes, mas frente a um único tipo de eletrófilo: os anidridos de ácidos carboxílicos.

1.2.a - A Formação do Sal de Sulfoxônio:

Iwanami e col.¹² obtiveram uma boa correlação de Hammett, a partir das reações do dimetilsulfóxido com uma série de anidridos benzóicos *p*-substituídos, cujo valor de ρ foi de -1,40. Por outro lado, estudos de efeito isotópico com os mesmos eletrófilos e usando DMSO- d_6 resultaram em um valor de 1,21 para a relação k_H/k_D . O valor negativo de ρ indicou que a velocidade da reação é menor na presença de um substituinte eletronegativo em posição *para*-, o que indica a formação de um intermediário elétron-deficiente no estado de transição. O pequeno valor da relação k_H/k_D indicou que o processo de desprotonação do sal de sulfoxônio, para formação da ilida, é uma etapa rápida. Desta feita, os autores concluíram que, para este caso, a etapa determinante da reação é a formação do sal de sulfoxônio.

A comprovação da formação do sal de sulfoxônio (26) deve-se a Sharma e Swern¹³. A caracterização do sal de sulfoxônio (27), formado pela reação entre o dimetilsulfóxido e anidrido trifluoracético em

¹² S. Iwanami, S. Arita e K. Takahashi, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi*, **1968**, 26, 375; *C.A.*, **1968**, 69, 35641

¹³ A.K. Sharma e K. Swern, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 16, 1503

diclorometano, a -60°C , não foi realizada de forma direta, devido à instabilidade térmica deste sal que, à temperatura ambiente, sofre rearranjo de Pummerer formando o α -trifluoracetóxi sulfeto **(28)**. A sua identificação foi feita por espectrometria de ressonância magnética nuclear de ^1H do derivado S,S-dimetil-N-(*p*-nitrofenil)iminosulfurana **(29)**, produto da reação entre o sal de sulfoxônio e *p*-nitroanilina (Esquema 18).

1.2.b - A Formação da Ilida:

A ilida de enxofre **(30)**, formada pela desprotonação do sal **(26)**, não pôde ser isolada nas condições da reação de Pummerer. No entanto, sua formação foi evidenciada através de estudos de efeito isotópico, conforme será descrito a seguir.

Kise e Oae¹⁴ estudaram a reação entre aril metil sulfóxidos *p*-substituídos **(31)** e anidrido acético, que resultou na formação de aril mercaptanas *p*-substituídas **(32)**, ácido acético e formaldeído,

¹⁴ M.Kise e S.Oae, *Bull.Chem.Soc.Jpn.*, 1970, **43**; 1426

provenientes da hidrólise do α -acetóxi metil aril sulfeto (**33**), formado intermediariamente (Esquema 20).

Os resultados obtidos pelos autores, a partir dos estudos cinéticos e de efeito isotópico da reação citada, estão sumarizados na Tabela 03.

Tabela 03 - Dados cinéticos e de efeito isotópico da reação de Pummerer de aril metil sulfóxidos com anidrido acético.

R	R'	$k_H(\text{seg}^{-1})$	$k_D(\text{seg}^{-1})$	k_H/k_D
CH ₃	CH ₃	$2,07 \times 10^{-4} (\pm 0,10)$	-	-
H	CH ₃	$1,09 \times 10^{-4} (\pm 0,22)$	-	2,9
H	CD ₃	-	$3,67 \times 10^{-5} (\pm 0,42)$	
Cl	CH ₃	$4,00 \times 10^{-5} (\pm 0,08)$	-	-
NO ₂	CH ₃	$6,12 \times 10^{-6} (\pm 0,24)$	-	2,8
NO ₂	CD ₃	-	$2,15 \times 10^{-6} (\pm 0,11)$	

O valor de ρ , obtido a partir da correlação linear de Hammett para os diferentes substratos, foi de -1,6. Este resultado indicou que havia formação de carga parcial positiva próximo ao grupo arila, ou seja no átomo de enxofre, no estado de transição da etapa de acilação dos aril metil sulfóxidos.

O valor médio da relação k_H/k_D , determinado para dois substratos, foi de aproximadamente 3,0, revelando que a desprotonação

do carbono α , ou seja a formação da ilida, é a etapa determinante da velocidade da reação. Os autores atribuíram a magnitude relativamente baixa do efeito isotópico observado ao fato de a formação do sal de sufoxônio também requerer uma substancial energia de ativação, como indicado pelo valor de ρ obtido na correlação de Hammett.

Posteriormente, Wilson e Strong¹⁵ acompanharam, por RMN de ^1H , a reação de dibenzilsulfóxido (**5**) com anidrido acético em clorofórmio deuterado e sob aquecimento. Os autores observaram a formação inicial do α -acetoxibenzil benzilsulfeto (**33**) e ácido acético. No entanto, em tempos de reação mais prolongados, observaram a formação de produtos adicionais, quais sejam: dibenzil sulfeto (**10**), dibenzil dissulfeto (**9**), benzilmercaptopal do benzaldeído (**12**) e benzaldeído (**6**) (Esquema 21).

Os resultados experimentais, relativos a várias experiências, realizadas pelos autores, estão sumarizados na tabela 04:

¹⁵ G.E.Wilson Jr. e C.J.Strong, *J.Org.Chem.*, **1972**, 37, 2376

Tabela 04 - Reações de Pummerer de dibenzil sulfóxidos com anidrido acético:

entrada	(PhCH ₂) ₂ S=O	(CH ₃ CO) ₂ O	Catalisador	t(h)	(PhCH ₂) ₂ S=O	(33)	(10)	(9)	(12)
a	8% em CDCl ₃	1,5 eqv	-	20	100	-	-	-	-
				500	18	52	10	20	-
				1000	-	38	15	30	17
b	20% em CDCl ₃	0,6eqv	0,4 equiv. CH ₃ CO ₂ H	20	16	39	13	26	6
				40	-	-	33	66	-
c	20% em CCl ₄	1,8 eqv	traços de <i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₃ H	20	-	-	33	66	-
d	16% em CDCl ₃	1,2 eqv	1,5 equiv. piridina	20	34	66	-	-	-
				200	5	66	-	-	-
e	20% em CDCl ₃	-	0,7 equiv. PhCH ₂ SH	2000	66	-	33	-	-

De acordo com os autores, a formação dos produtos acima citados, poderia ser explicada pelo mecanismo abaixo:

Assim, o desproporcionamento do α -acetóxi sulfeto (33) seria um processo reversível catalisado por ácido, formando produtos termodinamicamente mais estáveis, o tioacetal (12) e benzaldeído (6). À medida que a reação de Pummerer prossegue, haveria um aumento da concentração de ácido acético, fazendo com que ocorresse a formação dos outros produtos, em detrimento do α -acetóxi-sulfeto (33). De fato,

como se pode observar na tabela 04, a adição de ácido ao meio reacional favorece a decomposição de **(33)** (entradas b e c). Entretanto, esta decomposição é evitada quando a reação de Pummerer é realizado na presença de piridina (entrada d).

É interessante notar que a adição de benzilmercaptana (entrada e) conduziu à formação exclusiva de dibenzilsulfeto **(10)**. Para explicar a formação deste produto, Wilson e Strong¹⁵ propuseram a formação de um novo sal de sulfônio, pela ação da mercaptana sobre o sal de acetóxi-sulfônio original e a partir do qual poderiam formar-se os compostos **(9)** e **(10)** (Esquema 22). A mercaptana atuaria sobre o sal de tiosulfônio, atacando nucleofílicamente o átomo de enxofre, produzindo o dissulfeto **(9)** e liberando o sulfeto **(10)** como grupo de partida.

No mesmo artigo, Wilson e Strong questionaram a formação de uma ílida intermediária nas reações de Pummerer. Segundo estes autores, o α -sulfanilcarbocátion poderia ser formado por 3 possíveis processos, como ilustrado a seguir:

¹⁵ G.E.Wilson Jr. e C.J.Strong, *J.Org.Chem.*, **1972**, 37, 2376

A partir da comparação das velocidades da reação de Pummerer do α,α -d₂-dibenzil sulfóxido, e do sulfóxido análogo não deuterado (5), os autores obtiveram uma relação k_H/k_D de aproximadamente 9. De acordo com Wilson e Strong¹⁵, a possibilidade da reação ocorrer via mecanismo E1cB foi descartada, pois nestes casos o valor da relação k_H/k_D deveria ser aproximadamente 1, uma vez que, em processos deste tipo, o que influencia na velocidade da reação é a força da base ou a facilidade de saída do grupo de partida e não a acidez do próton a ser removido. As outras possibilidades mecanísticas deveriam apresentar uma relação $k_H/k_D > 1$, com a magnitude variando em função da simetria do estado de transição. Desta forma, os autores concluíram que a desprotonação do carbono α deve ocorrer por mecanismo de eliminação do tipo E2H, ou E₂S (este último, com formação de uma sulfurana como intermediário ou, via um estado de transição tipo sulfurana) e sem a formação intermediária da ilida.

Pelos estudos até aqui apresentados, embora exista controvérsia sobre a formação intermediária de uma ilida, parece ser consensual o envolvimento do intermediário α -sulfanilcarbocátion (vide esquema 16), que sofreria ataque posterior do nucleófilo, levando a um produto α -funcionalizado. A seguir, passaremos a apresentar a investigação realizada por vários autores sobre a clivagem da ligação S-OAc, que é a etapa geradora deste intermediário.

1.2.c - Clivagem da Ligação S-O e Migração do Grupo Acetóxi:

A transferência do grupo acetóxi para o carbono em posição α pode ocorrer de duas formas: inter- e intramolecularmente, dependendo da estrutura do sulfóxido, do eletrófilo e do solvente usado:

¹⁵ G.E.Wilson Jr. e C.J.Strong, *J.Org.Chem.*, **1972**, 37, 2376

Tanto no processo intermolecular como no intramolecular, ocorre quebra da ligação S-O, da ilida, formando o α -sulfanilcarbocátion, tendo o íon acetato, como contra-íon. A peculiaridade destes dois processos é o maior ou menor grau de dissociação entre o α -sulfanilcarbocátion e o íon acetato. No processo intermolecular, após a quebra da ligação S-OAc, o par iônico dissocia-se completamente e, posteriormente, o íon acetato atua como nucleófilo, atacando o carbocátion. Por outro lado, no processo intramolecular, duas possibilidades podem ser aventadas: uma migração concertada ou a formação de um par-iônico íntimo.

a) Transferência Intermolecular do Grupo Acetóxi:

Em um primeiro trabalho sobre o mecanismo da reação de Pummerer, Oae e col.¹⁶ relataram estudos sobre a reação de dimetil sulfóxido com anidrido acético, sendo este último isotopicamente marcado com oxigênio-18. Baseados no mecanismo proposto por Bordwell e Pitt⁵, Oae e col. sugeriram três possibilidades para a distribuição de ^{18}O no produto formado (Esquema 25):

¹⁶ S.Oae, T.Kitao, S.Kawamura e Y.Kitaoka, *Tetrahedron*, **1963**, 19, 817

⁵ F.G.Bordwell e B.M.Pitt, *J.Am.Chem.Soc.*, **1955**, 77, 572

Os resultados obtidos a partir da reação entre dimetilsulfóxido com anidrido acético isotopicamente marcado com ${}^{18}\text{O}$, nos três átomos de oxigênio, estão relatados na Tabela 5:

Tabela 5 - Dados da análise de oxigênio-18 para o α -acetoximetil metil sulfeto.

Composto	Átomo%
$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$	0,75
$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{O}_2\text{CCH}_3$	0,69
CH_3SOCH_3	0,20

De acordo com os resultados obtidos, os autores excluíram a possibilidade da migração do grupo acetóxi ocorrer tanto por rearranjo cíclico intramolecular como também por via radicalar, pois em ambos os casos a % de ${}^{18}\text{O}$ seria de 0,48%. Por outro lado, o rearranjo intermolecular por ataque nucleofílico resultaria em uma concentração de ${}^{18}\text{O}$ de 0,61%, que é aproximadamente a concentração obtida.

Em 1967 e 1969, Johnson e Phillips^{17,18} estudaram as reações de sais de alcóxissulfônio com metóxido de sódio em metanol e também com acetato de sódio em metanol (Esquema 26).

¹⁷ C.R.Johnson e W.G.Phillips, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 1026

¹⁸ C.R.Johnson e W.G.Phillips, *J.Am.Chem.Soc.*, **1969**, 91, 682

Cabe ressaltar que ambas as reações apresentadas são análogas às de sulfóxidos com anidrido acético e que algumas das observações contidas nos artigos de Johnson e Phillips^{17,18} trouxeram contribuições para a compreensão do mecanismo operante em reações de Pummerer. Assim, no que tange à migração do grupo ligado ao átomo de enxofre no sal de sulfônio para o carbono α , os autores observaram que um sistema constituído por diferentes sais de arilsulfônio, sendo um deles marcado com ^{14}C , ao ser tratado com uma base não nucleofílica, produzia uma mistura de hemitioacetais, ambos isotopicamente marcados (Esquema 27).

A partir dos resultados deste último experimento, os autores concluíram que a migração de grupos ligados ao átomo de enxofre de sais de sulfônio deve ocorrer intermolecularmente, permitindo a dispersão da marcação isotópica.

¹⁷ C.R.Johnson e W.G.Phillips, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 1026

¹⁸ C.R.Johnson e W.G.Phillips, *J.Am.Chem.Soc.*, **1969**, 91, 682

Hiraki e col.¹⁹, ao reagirem o dimetilsulfóxido com anidrido trifluoracético em acetonitrila, com fenol ou tiofenol, obtiveram, respectivamente, *p*-metilsulfanilmetilfenol (**35**) e metilsulfanilmetil fenil sulfeto (**36**) (Esquema 28).

De acordo com os autores¹⁹, a alquilação do fenol em posição *para*- e do átomo de enxofre do tiofenol ocorreria pelo mecanismo envolvendo a formação do sal de sulfoxônio intermediário (**34**) conforme está ilustrado abaixo:

¹⁹ Y.Hiraki, M.Kamiya, R.Tanikaga, N.Ono e A.Kaji, **Bull.Chem.Soc.Jpn.**, 1977, 50, 447

¹⁹ Y.Hiraki, M.Kamiya, R.Tanikaga, N.Ono e A.Kaji, **Bull.Chem.Soc.Jpn.**, 1977, 50, 447

Neste caso, devido ao grande efeito elétron-atraente do grupo trifluoracetóxi, a ligação S-O seria muito polarizada, fazendo com que o a formação do carbocátion **(37)** ocorresse facilmente. Com a quebra da ligação S-O, o íon trifluoracetato gerado dissociar-se-ia completamente do sulfanilcarbocátion **(37)**, que poderia ser então capturado por nucleófilos mais eficientes do que o íon trifluoracetato, presentes no meio reacional. Assim sendo, a partir da reação entre o carbocátion **(37)** e fenol, ocorreria a formação do produto da reação de substituição eletrofílica aromática **(35)** e, com tiofenol o produto esperado pela reação do intermediário catiônico com o nucleófilo de enxofre **(36)**. O isolamento destes produtos foi considerado uma evidência para a formação de α -sulfanilcarbocátion **(37)** a partir de sais de acetoxissulfônio.

b) Transferência do Grupo Acetóxi por Rearranjo Intramolecular:

Em algumas reações do tipo Pummerer, utilizando sulfóxidos opticamente ativos, foi observada transferência de quiralidade do átomo

de enxofre para o carbono α . Este fenômeno foi frequentemente interpretado como evidência para a transferência intramolecular do grupo migrante.

O primeiro estudo envolvendo indução assimétrica nas condições da reação de Pummerer foi realizado por Stridsberg e Allenmark²⁰, que ao reagirem o ácido *o*-benzilsulfinilbenzóico (**38**) opticamente ativo com anidrido acético, obtiveram a 2-fenil-3,1-benzoxatiana-4 (**39**), com atividade óptica, embora o grau de estereosseletividade não tivesse sido determinado (Esquema 30).

O mecanismo proposto pelos autores para a formação do produto (**39**) pode ser ilustrado da seguinte forma:

²⁰ B. Stridsberg e S. Allenmark, *Acta.Chem.Scand.*, 1974, 28(B), 591

De acordo com Stridsberg e Allenmark²⁰, a indução assimétrica seria uma consequência da diferença de reatividade dos prótons diastereotópicos do átomo de carbono da porção benzílica. Desta forma, na formação da ilida (**40**) o próton mais ácido do sal de sulfoxônio (**41**) seria removido. A abertura da ilida conduziria a um par-iônico íntimo (**42**) com rotação restrita, em função do caráter parcial de dupla da ligação C-S.

Oae e col.²¹, com interesse em verificar se a indução assimétrica, via rearranjo de Pummerer, ocorreria em compostos sulfoxídicos opticamente ativos, de cadeia aberta, reagiram uma série de metil *p*-tolil sulfóxidos α -substituídos quirais (**43**) (**a-d**) com anidrido acético e verificaram que os respectivos α -acetóxi sulfetos possuíam atividade óptica (Esquema 32).

²⁰ B.Stridsberg e S.Allenmark, *Acta.Chem.Scand.*, **1974**, 28(B), 591

²¹ T.Numata, O.Itoh, T.Yoshimura e S.Oae, *Bull.Chem.Soc.Japan*, **1983**, 56, 257.

Os resultados da reação de Pummerer para uma série de compostos sulfoxídicos α -substituídos estão sumarizados na tabela a seguir:

Tabela 06 - Resultados da reação de sulfóxidos α -substituídos com anidrido acético.

Produto (44)	T(°C)	t(h)	η (%)	$[\alpha]_D$ (°)	e.e. (%)
(a)	60	3,5	81	+26,8	29
(b)	120	4	51	-18,8	29
(c)	110	4	26	-24,5	29
(d)	110	1	88	-0,5	0,5

De acordo com os autores²¹, o processo de indução assimétrica, via rearranjo de Pummerer em sulfóxidos opticamente ativos (43 a-d), formando os respectivos α -acetóxi sulfetos (44 a-d), pode ser ilustrado da seguinte maneira:

²¹ T.Numata, O.Itoh, T.Yoshimura e S.Oae, **Bull.Chem.Soc.Japan**, **1983**, 56, 257.

Nesta proposição mecanística, após a formação da ilida (45), haveria uma quebra da ligação S-O com rápida recombinação do íon acetato com o carbono- α . Os autores reuniram estes dois passos em uma única representação (46) que não deve ser entendida como o estado de transição de um mecanismo concertado, mas sim como a formação de um par-iônico íntimo.

Segundo Oae e col.²¹, a indução assimétrica não poderia ser causada por uma remoção estereosseletiva de próton ligado ao carbono α , no sal de acetoxissulfônio (47), conforme foi sugerido por Stridsberg e Allenmark²⁰, mas sim pela estabilidade relativa de duas conformações da ilida gerada [(45) e (45')] - Esquema 34]. Esta hipótese foi confirmada a partir da análise cristalográfica de raios-X do produto da reação de Pummerer da N,N-dimetil-p-tolilsulfinilacetamida ($\text{R} = \text{CONMe}_2$) (43b) com anidrido acético. Assim, a análise cristalográfica de raios-X da N,N-dimetil- α -acetóxi-p-tolilsulfanilacetamida (44b), mostrou que este produto

²¹ T. Numata, O. Itoh, T. Yoshimura e S. Oae, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, 56, 257

²⁰ B. Stridsberg e S. Allenmark, *Acta. Chem. Scand.*, **1974**, 28(B), 591

possuía configuração R. Este resultado experimental forneceu indícios de que **(45)** predomina no equilíbrio conformacional da ilida intermediária.

A baixa indução assimétrica, nas reações dos sulfóxidos citados inicialmente **(43a-d)**, dever-se-ia à formação de ácido acético, quando da formação da ilida. De acordo com os autores, o ácido acético provocaria a dissociação do par-íonico íntimo, tornando o processo pouco estereoespecífico. Este fato foi comprovado quando os metil *p*-tolil sulfóxidos α -substituídos **(43b-d)** foram feitos reagir com anidrido acético na presença de DCC, usado como capturador de ácido acético. Nestes experimentos, os autores verificaram que houve aumento do grau de indução assimétrica nos produtos obtidos.

Outro dado experimental que evidencia a influência exercida pelo ácido acético gerado “*in situ*” refere-se à reação do sulfóxido **(43b)**, isotopicamente marcado com ^{18}O , com anidrido acético na presença de quatro equivalentes de DCC. Ao realizarem a análise de concentração de ^{18}O , os autores verificaram que o α -acetóxi sulfeto **(44b)** havia incorporado cerca de 17% de oxigênio-18 a mais do que na reação realizada na ausência de DCC.

Com o objetivo de melhor investigar a etapa de migração do grupo acetoxila para o carbono α , Oae e col.^{21, 22} fizeram reagir cianometil *p*-clorofenil sulfóxido (**43e**) isotopicamente marcado (^{18}O) com grande excesso de anidrido acético, até 50% de conversão. Após a separação cromatográfica do sulfóxido recuperado e do produto de reação, este último foi derivatizado com fenilhidrazina, obtendo-se os seguintes resultados:

A análise dos resultados de determinação do conteúdo de ^{18}O demonstrou que o sulfóxido recuperado retivera 96% da marcação isotópica original. Por outro lado, o produto da reação de Pummerer havia incorporado 85% de ^{18}O , proveniente do oxigênio sulfoxídico. Este último fato foi considerado uma forte evidência para uma migração intramolecular, com pouca evidência para uma migração intramolecular, com pouca participação de íons acetato presentes no meio reacional. Outro fato de grande relevância foi a distribuição não uniforme do isótopo nos grupo alcoxila e carbonila, o que demonstrou que a migração deve ocorrer via um par-íonico íntimo direcionado.

Adicionalmente, Oae e col. relataram que ao reagirem d_2 -cianometil *p*-tolil sulfóxido (**43a**) com anidrido acético, contendo uma pequena quantidade de ácido acético, a 120°C e por curto tempo de reação, o sulfóxido residual havia perdido completamente a marcação isotópica. Ao compararem a velocidade de reação deste composto sulfoxídico (**53a**) com o análogo, sem marcação isotópica, obtiveram a

²¹ T.Numata, O.Itoh, T.Yoshimura e S.Oae, *Bull.Chem.Soc.Jpn.*, **1983**, 56, 257

²² T.Numata e S.Oae, *Tetrahedron Letter*, **1977**, 15, 1337

relação k_H/k_D de 1,01. Estes resultados foram interpretados como demonstrativos de que a desprotonação do sal de aciloxissulfônio (**45**) ocorre em uma etapa rápida e reversível e que o passo determinante da velocidade da reação é a clivagem da ligação S-OAc na ídida intermediariamente formada.

No mesmo trabalho, foi determinada a cinética para a reação de uma série de cianometil aril sulfóxidos com anidrido acético. Os dados cinéticos estão relatados na tabela a seguir:

Tabela 07 - Dados cinéticos obtidos a partir da reação de uma série de arilsulfinilacetonitrilas *p*-substituídas (**43a, e - h**) com anidrido acético contendo ácido acético (6,92M), à 120°C.

X	$10^4 k \text{ (s}^{-1}\text{)}$	ρ
H (43a)	$9,13 \pm 0,24$	$-0,70 \pm 0,04$
Cl (43e)	$5,08 \pm 0,18$	
NO ₂ (43f)	$2,20 \pm 0,06$	
CH ₃ (43g)	$8,18 \pm 0,11$	
CH ₃ O (43h)	$11,9 \pm 0,3$	

Analisando os dados acima apresentados, os autores²¹ verificaram que a velocidade da reação é sensivelmente reduzida com o aumento do efeito elétron-atraente dos substituintes em posição *para*. O valor de ρ , obtido a partir da correlação linear de Hammett, foi de -0,7. Tal valor condiz com o fato da etapa determinante da reação ser a da clivagem da ligação S-OAc. Além disso, a magnitude pequena do valor de ρ indica que, à medida que ocorre a clivagem da ligação S-OAc, há formação de carga positiva no enxofre e que esta carga é estabilizada pela transferência de elétrons do carbono α , desprotonado. Como consequência desta estabilização, há pouca influência da natureza do substituinte arílico sobre a energia livre de ativação. Cabe ressaltar que o valor de ρ não poderia ser referente à etapa de acilação, uma vez que em casos onde a etapa de acilação é a determinante da velocidade da

reação, ou naqueles em que ela requer substancial energia de ativação, a magnitude do valor de ρ é maior, conforme foi relatado anteriormente¹².

1.2.d - Consequências não Estereoquímicas da Clivagem da Ligação S-O:

Em 1990, Wladislaw e col.²³ relataram um estudo comparativo da reação de Pummerer de dois sulfóxidos α -funcionalizados racêmicos com anidrido acético e/ou anidrido trifluoroacético. Assim, ao fazerem reagir metilsufinil acetato de etila (**2**) e metilsulfinitioacetato de etila (**48**) com anidrido acético, os autores observaram uma marcante diferença de reatividade. Enquanto o composto (**2**) conduziu ao α -acetóxi derivado (**49**), em 58% de rendimento, o composto (**48**) foi recuperado inalterado e, sob aquecimento da mistura reacional, sofreu decomposição (Esquema 36).

Por tratar-se de sulfóxidos α -substituídos por grupos elétrôn-
atraentes, os autores consideraram que a clivagem da ligação S-OAc na
ilida de acetoxissulfônio, conduzindo ao α -sulfanilcarbocátion, é o passo
determinante do mecanismo de reação. Assim, esta clivagem conduziria,

¹² S. Iwanami, S. Arita e K. Takahashi, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi*, **1968**, 26, 375

²³ B. Wladislaw, L. Marzorati e J. Gruber, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1990**, 47, 21

no caso do α -sulfiniltioéster, a um carbocátion menos estabilizado do que no caso do α -sulfiniléster, justificando-se assim a sua menor reatividade.

Experiências em que se utilizou uma mistura de anidrido trifluoracético/anidrido acético reforçaram esta argumentação. Assim, quando os compostos **(2)** e **(48)** foram feitos reagir com este eletrófilo misto, observou-se que enquanto o α -sulfiniléster conduzia exclusivamente ao α -acetóxi sulfeto **(49)**, para o α -sulfiniltioéster **(48)** houve a formação de uma mistura do α -acetóxi sulfeto **(50)** e do α -trifluoracetóxi derivado **(51)** (Esquema 37).

A diminuição de seletividade observada no caso do α -sulfiniltioéster **(48)** foi racionalizada em termos da estabilidade do α -sulfanilcarbocátion formado pela clivagem da ligação S-OAc na ídida intermediária. Assim, embora o uso de anidrido trifluoracético, que pode prover um melhor grupo de partida, possa promover a reação no caso do α -sulfiniltioéster, o α -sulfanilcarbocátion formado é pouco seletivo frente aos nucleófilos presentes no meio.

O mecanismo proposto por Wladislaw e col.²³ para a reação em que se utilizou uma mistura de anidridos é o que se segue:

²³ B.Wladislaw, L.Marzorati e J.Gruher, **Phosphorus, Sulfur and Silicon**, 1990, 47, 21

A análise dos deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para os carbonos carbonílicos e metilênicos nos compostos **(2)** e **(48)** confirmou que o grupo metilsulfanilcarboxílico é mais eletronegativo do que o grupo metilcarboxílico, o que é condizente com a diferença de estabilidade observada para os α -sulfanilcarbocátions gerados a partir de tais compostos (Tabela 08).

Tabela 08 - Deslocamentos químicos de R.M.N. de ^{13}C para os compostos **(2)** e **(48)**. (δ , CDCl_3)

Composto	C=O	CH_2
(2)	165,7	57,5
(48)	191,7	65,1

Cabe ressaltar que o trabalho acima descrito, embora não traga contribuição para esclarecer se a migração do grupo acetóxi ocorre inter ou intramolecularmente, é de interesse para a generalização: *nas reações de Pummerer de sulfóxidos α -funcionalizados por grupos elétron-atraentes, a etapa de clivagem S-OAc determina a reatividade do substrato sulfoxídico e a sua seletividade frente a diferentes nucleófilos.*

1.2.e - Regiosseletividade:

De acordo com os relatos apresentados anteriormente, o mesmo átomo de carbono que é desprotonado formando a ilida, subsequentemente passa a ser o carbono eletrofílico, via formação de um α -sulfanilcarbocátion. Desta feita, uma vez que a formação da ilida precede a do íon de carbônio e, considerando que a formação da ilida depende da acidez relativa dos prótons ligados a carbonos α -sulfoxídicos, pode-se deduzir que, em compostos sulfoxídicos que possuírem dois carbonos α , a migração do oxigênio sulfoxídico ocorrerá regiosseletivamente no sentido do carbono α que possuir átomos de hidrogênio mais ácidos. A regiosseletividade da reação de Pummerer é um aspecto importante na sua aplicação à Química Orgânica Sintética. A seguir, serão apresentados relatos que evidenciam a regiosseletividade da reação de Pummerer.

Johnson e Phillips¹⁸, a partir da reação entre tetrafluorborato de isopropilmetilmetóxi sulfônio (52) e acetato de sódio, em DMSO, obtiveram α -metoximetil isopropil sulfeto (53) e α -acetoximetil isopropil sulfeto (54):

O mecanismo proposto para reação pode ser esquematizado da seguinte forma:

De acordo com os autores, a migração do grupo acetóxi, na reação de sais de sulfoxônio com acetato, ocorre do átomo de enxofre para o carbono em posição α menos substituído, pelo fato de a formação da ilida depender da facilidade com que o próton α é removido e não da estabilidade do α -sulfanil carbocátion formado, posteriormente, pela quebra da ligação S-O.

Analogamente, quando os mesmos autores fizeram reagir isopropilmetilsulfóxido, n-propilmetilsulfóxido ou n-butilmetilsulfóxido com

¹⁸ C.R.Johnson e W.G.Phillips, *J.Am.Chem.Soc.*, **1969**, 91, 682

anidrido acético, a formação exclusiva de acetoximetil sulfetos foi observada, o que levou os autores a concluir que, tanto para sais de metóxi ou acetóxi sulfônio, como para dialquil sulfóxidos, a migração do grupo acetóxi ocorre regiosseletivamente para o carbono menos substituído.

Posteriormente, Wolfe e Kazmaier²⁴ reagiram o tetrafluorborato de benzilmetilmetóxi sulfônio (**55**), preparado a partir de benzil metil sulfóxido e tetrafluorborato de trimetiloxônio, com metóxido de sódio e obtiveram α -metoxibenzil metil sulfeto (**56**):

Baseados nos resultados relatados por Johnson e Phillips¹⁸, Wolfe e Kazmaier²⁴ sugeriram que a formação do produto (**56**) ocorreu via formação de uma ílida intermediária e que a regiosseletividade observada era devida ao fato do grupo fenila exercer um efeito elétron-atraente sobre o C _{α} da porção benzílica, acarretando um aumento de acidez dos prótons ligados a este carbono. Com base na regiosseletividade observada, os autores concluíram que o mecanismo da reação envolve necessariamente a formação de uma ílida intermediária.

Com interesse em examinar a regiosseletividade na reação de Pummerer, em que o reagente de partida fosse um sulfóxido e não um sal de sulfônio, Wolfe e Kazmaier²⁴ reagiram benzil metil sulfóxido (**57**) com uma série de anidridos carboxílicos e obtiveram uma mistura quase equimolar de α -carboxibenzil metil sulfeto (**58**) e α -carboximetil benzil sulfeto (**59**):

²⁴ S.Wolfe e P.M.Kazmaier, *Can.J.Chem.*, **1979**, 57, 2388

Segundo os autores²⁴, estes resultados permitem propor o mecanismo através do qual ocorre o rearranjo de Pummerer na reação estudada. Assim, as possibilidades mecanísticas teóricas poderiam ser as representadas no diagrama abaixo:

Figura 02 - Espectro mecanístico para o rearranjo de Pummerer.

O espectro mecanístico representado na figura acima pode ser interpretado da seguinte forma:

¹⁸ C.R.Johnson e W.G.Phillips, *J.Org.Chem.*, **1967**, 32, 1026

²⁴ S.Wolfe e P.M.Kazmaier, *Can.J.Chem.*, **1979**, 57, 2388

- Caso a quebra da ligação C $_{\alpha}$ -H preceda a quebra da ligação S-X, a reação ocorrerá via uma ílida de sulfônio.
- Caso a quebra da ligação S-X preceda a quebra da ligação C $_{\alpha}$ -H, formar-se-á um di-cátion.
- Entre os extremos mecanísticos anteriores, o mecanismo seria do tipo E2, com a quebra simultânea das ligações S-X e C $_{\alpha}$ -H.

Em um mecanismo via ílida, a regioquímica seria comandada pela acidez relativa dos hidrogênios α -sulfoxídicos com formação predominante do regioisômero **(58)**. No caso da formação de um di-cátion, que colapsaria a um α -sulfanil carbocátion por desprotonação, a regioquímica seria comandada pela estabilidade relativa dos dois α -sulfanil carbocátion, a favor, portanto, da formação do produto **(58)**.

Com base nestas considerações e nos seus resultados experimentais, Wolfe e Kazmaier²⁴ concluíram que a reação deve ocorrer via um mecanismo E2.

A interpretação mecanística dos autores baseou-se não apenas na baixa regiosseletividade observada, mas também em dados de efeito isotópico para reação com substratos análogos deuterados e não deuterados, como sumarizado na tabela 09.

²⁴ S.Wolfe e P.M.Kazmaier, **Can.J.Chem.**, **1979**, 57, 2388

Tabela 09 - Estudo do efeito de isotópico de benzil metil sulfóxidos na reação com anidrido trifluoracético.

	Substrato	Proporção dos Produtos	
		% (58)	% (59)
(a)	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{S}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$	53	47
(b)	$\begin{array}{c} \text{D} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{S}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \quad (\text{RS/SR}) \end{array}$	40	60
(c)	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{S}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{D} \quad (\text{RR/SS}) \end{array}$	40	60
(d)	$\begin{array}{c} \text{D} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{S}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{D} \end{array}$	18	82
(e)	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{S}-\text{CD}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$	82	18
(f)	$\begin{array}{c} \text{D} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{S}-\text{CD}_3 \\ \\ \text{D} \end{array}$	~50	~50

A partir da relação entre os produtos **(58)**/**(59)** da reação (a) e de seus análogos na (e), obteve-se o valor 4,0 para a relação $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$. Este resultado indicou que, na etapa determinante da velocidade desta reação de Pummerer, ocorre desprotonação, o que seria coerente com um mecanismo do tipo E_2 , mas também com a formação de uma ílida intermediária. Cabe no entanto lembrar que a falta de regioseletividade nesta reação é um argumento que contraria esta última hipótese.

Outros dados que levaram os autores a propor um mecanismo do tipo E_2 para esta reação derivaram-se do estudo da correlação de Hammett para a reação de aril metil sulfóxidos com anidrido trifluoracético.

O valor de ρ para esta correlação foi de aproximadamente +1,0. Tal resultado indicou que há desenvolvimento de carga negativa no estado de transição, mas muito inferior ao que se esperaria no caso de formação de ílida. Para o caso de um mecanismo E_2 , esperar-se-iam

valores variando de positivos, de pequena magnitude, a negativos, em função da extensão relativa da quebra das ligações C-H e S-O. Com base no valor de ρ obtido, Wolfe e Kazmaier²⁴ propuseram que a reação deva ocorrer via um mecanismo E₂, com algum caráter carbaniónico no estado de transição, e com um excelente grupo de partida.

No que tange a sulfóxidos em que o carbono α -sulfoxídicos é substituído por um segundo grupo fortemente elétron-atraente, é digno de nota o trabalho de Mikolajczyk e col.²⁵, que fizeram reagir uma série de α -fosforil sulfóxidos (**60**) com anidridos de ácidos carboxílicos. Os autores obtiveram, quantitativamente, α -acetóxi- α -fosforilmetil metil (aril)sulfetos (**61**). (Esquema 44)

A alta regioseletividade observada para a reação de α -fosforilmetil metil sulfóxidos (**60a**) e (**60c**) pode ser atribuída à ativação do grupo metileno vizinho a dois grupos elétron-atraentes, o que torna a remoção de próton do carbono metilênico favorecida no passo de formação da ilida intermediária. Cabe lembrar que embora nestes casos este não seja o passo determinante da reação (*vide* pg. 32), ele é determinante da regioseletividade da reação.

²⁴ S. Wolfe e P.M. Kazmaier, **Can. J. Chem.**, **1979**, 57, 2388

²⁵ M. Mikolajczyk, A. Zatorski, S. Grzejszczak, B. Costisella e W. Midura, **J. Org. Chem.**, **1978**, 43, 2518

Fatores estéricos também parecem ter influência sobre a regioseletividade da reação de Pummerer. Para ilustrar este fato, citaremos o trabalho de Jones e col.²⁶ que fizeram reagir 6 β - e 6 α -metilsulfinil-5- α -colestanos (**62**) e (**63**) com anidrido acético, observando, para um e outro composto, a formação de produtos predominantes provenientes de dois regioisômeros (Esquema 45).

Assim, o produto predominante na reação do sulfóxido esteroídico 6- β (**62**) corresponderia a uma oxidação do carbono mais substituído, enquanto que no caso do sulfóxido esteroídico 6- α (**63**), esta oxidação teria ocorrido no carbono menos substituído.

Para explicar a formação dos produtos (**64**) e (**65**), os autores propuseram a formação de duas diferentes ílidas:

²⁶ D.N.Jones, E.Helmy e R.D.Whitehouse, *J.Chem.Soc., Perkin I*, 1972, 1329

O mecanismo proposto pelos autores para a reação do 6- β -metilsulfinil-5- α -colestano é o que se segue: (Esquema 51)

Neste caso, a formação da ilida (66) é mais favorecida pois resulta no alívio da tensão estérica provocada pela interação sin-axial entre os grupos acetóxi sulfônio, a metila ligado ao C-10 e os átomos de hidrogênio ligados aos C-4 e C-8, enquanto que na ilida (67) tais interações são mantidas.

Alternativamente, para a reação do 6- α -metilsulfinil-5- α -colestano (**63**), os autores propuseram o mecanismo que se segue:

Neste caso, a formação de (**67**) é favorecida pelo fato do seu precursor, o sulfóxido (**63**), não possuir as interações sin-axiais citadas, como no caso de seu estereoisômero, o sulfóxido (**62**). Sendo assim, formar-se-á prioritariamente a ilida em que a carga negativa está localizada sobre o carbono menos substituído, resultando na formação do produto (**65**) em maior rendimento.

Finalmente, os autores concluem que os resultados obtidos não excluem a possibilidade de a reação ocorrer através de um

mecanismo E₂ mas com um avançado caráter carboniônico no estado de transição.

Até o presente momento, foram apresentados vários relatos, em que sutis variações na estrutura dos compostos sulfoxídicos provocam alterações no mecanismo e na regiosseletividade da reação de Pummerer, ou seja:

- a - Em dialquil sulfóxidos, tais como dimetil sulfóxido, a complexação do anidrido acético com o grupo sulfinila, formando um sal de acetóxi sulfônio, constitui a etapa determinante da reação.
- b - substituindo um dos grupos metila por arila, ou seja em alquil aril sulfóxidos, a etapa lenta da reação passa a ser a formação da ilida gerada pela desprotonação do carbono da posição α , promovida pelo íon acetato, contra-íon do sal de acetóxi sulfônio. Cabe ressaltar que, nestes casos, a complexação com anidrido acético também requer substancial energia de ativação.
- c - Quando há um grupo elétron-atraente ligado ao carbono em posição α ao grupo sulfinila, as etapas de formação do sal de acetóxi sulfônio e da ilida, passam a ser etapas rápidas e reversíveis, e a formação do par iônico, α -sulfanilcarbocátion/ íon acetato, passa a ser a etapa determinante da reação. Por outro lado, quanto maior o efeito elétron-atraente do substituinte ligado ao carbono eletrofílico, maior o grau de intimidade do par iônico. Este fato é de grande importância pois, como consequência do baixo grau de dissociação do par iônico, observa-se a transferência de quiralidade do átomo de enxofre para o carbono da posição α nas reações de Pummerer de sulfóxidos quirais.
- d - Quanto à regiosseletividade das reações de Pummerer, a acidez relativa dos hidrogênios ligados a carbonos α -sulfoxídicos, além de fatores estéricos, parecem determinar qual destes carbonos sofrerá substituição.

1.3 - Aplicações Sintéticas da Reação de Pummerer:

A título ilustrativo da utilidade sintética da reação de Pummerer, citaremos alguns exemplos em que tal reação foi aplicada à síntese de produtos naturais ou de fármacos.

1.3.a - Utilizando Reações de Pummerer Intermoleculares:

Em 1989, Ishibashi e col.²⁷ prepararam o alcalóide alucinógeno natural macromerina (**68**), a partir do veratrol (**69**) e da 2-(metilsulfanil)-N,N-metilacetamida (**70**). Inicialmente, a funcionalização do veratrol foi conseguida através de uma alquilação de Friedel-Crafts em que o α -sulfanilcarbocátion (**71**), intermediário reativo, foi gerado “*in situ*” sob condição de Pummerer (Esquema 48).

O tratamento do sulfeto (**72**) com metaperiodato de sódio conduziu ao sulfóxido correspondente que, submetido a uma nova reação de Pummerer, produziu uma fenilglioxamida (**73**), cuja redução com hidreto de lítio-alumínio resultou no alcalóide desejado (Esquema 49).

²⁷ H. Ishibashi, Y. Miki, Y. Ikeda, A. Kiriyaama e M. Ikeda, **Chem. Pharm. Bull.**, **1989**, 37(12), 3396

Metodologia análoga, mas utilizando uma olefina como nucleófilo externo, foi empregada por Tamura e col.²⁸ para a preparação da pellitorina (74), inseticida natural presente no *Anacyclus pyrethrum*. Neste caso, os autores reagiram a N-isobutil α -metilsulfinilacetamida (75) com 1-octeno, em anidrido trifluoroacético e na presença de ácido trifluoroacético, formando uma mistura de isômeros (E) e (Z) do aduto (76), com 65% de rendimento. Após oxidação do produto (76) com metaperiodato de sódio, seguida de dessulfurização do sulfóxido resultante (77), em refluxo de tolueno, obtiveram a *pellitorina* (74) com 64% de rendimento (Esquema 50).

²⁸ Y. Tamura, H. Maeda, H. D. Choi, H. Ishibashi, *Synthesis*, **1982**, 56

1.3.b - Utilizando Reações de Pummerer Intramoleculares:

Vários autores têm demonstrado que núcleos aromáticos e olefinas podem capturar intramolecularmente o α -sulfanilcarbocátion, gerado na reação de Pummerer, formando sistemas de anéis policíclicos. Variações desta metodologia têm sido empregadas para a preparação de heterocíclicos. A seguir serão apresentados alguns exemplos de preparação de alguns carbociclos e heterociclos, empregando este tipo de reação.

1.3.b.1 - Formação de Carbociclos:

Em 1989, Ishibashi e col.²⁹ utilizaram a reação de Pummerer para sintetizar 1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzoazepin-2-onas (**78**) a partir de α -metilsulfanilacetamidas (**79a-c**). Algumas transformações de grupo funcional permitiram também obter heterocíclicos estruturalmente relacionados (Esquema 51).

Os resultados experimentais, relativos ao passo sintético que emprega a reação de Pummerer, estão sumarizados na tabela 10:

Tabela 10 - Resultados experimentais da síntese de uma série de benzazepinas.

entrada	R'	R''	em ATFA	em TsOH	$\eta(\%)_{(3)}$	$\eta(\%)_{(4)}$	$\eta(\%)_{(5)}$
(a)	OMe	Me	54	61	32	40	35
(b)	OMe	Ph	52	-	52	69	-
(c)	H	Me	mistura complexa	62	-	-	-

O mesmo princípio sintético foi aplicado à síntese da ($\pm$)-cavizepina (**80**) por Ishibashi e col.³⁰, em 1994. Este alcalóide está presente na sua forma homoquiral na *Corydalis claviculata* (L.)DC. e, em função da presença de uma unidade 1-aril-3-benzoazepínica, pode apresentar atividade farmacológica.

A construção do anel B da ($\pm$)-clavizepina foi efetuada pela ciclização intramolecular da α -metilsulfinilacetamida precursora, sintetizada como se segue (Esquema 52). Cabe ressaltar que a síntese desta substância precursora envolve várias etapas em que são empregados intermediários sintéticos contendo o átomo de enxofre, que se constituem em reagentes, ou produtos, de reação como: substituição eletrofílica aromática (passo 1), sulfenilação (passo 4), oxidação (passo 5) e rearranjo de Pummerer (passo 6).

²⁹ H. Ishibashi, S. Harada, M. Okada, M. Somekawa, M. Kido e M. Ikeda, **Chem. Pharm. Bull.**, **1989**, 37, 939

³⁰ H. Ishibashi, K. Takagaki, N. Imada e M. Ikeda, **Tetrahedron**, **1994**, 50, 10215

Uma vez obtida a α -metilsulfonilacetamida N-funcionalizada **(81)**, foram desenvolvidas algumas etapas, dentre as quais a primeira

utiliza o princípio de ciclização via reação de Pummerer. Esta etapa conduziu a uma mistura diastereomérica (8:1) do produto ciclizado **(82)** que, após separação por recristalização, foi utilizado nas etapas subsequentes:

Magnus e col.³¹ aplicaram a mesma metodologia para converterem a amida tetracíclica **(83)** à amida pentacíclica **(82)**, que é o

³¹ T. Gallagher, P. Magnus e C. Huffman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 4750

esqueleto básico de uma série de alcalóides do tipo aspidosperma. Os autores propuseram duas possíveis rotas para a conversão de **(83)** para **(84)**. Em ambas as rotas a formação do anel E da ($\pm$)-aspidospermidina **(84)** foi conseguida via reação de Pummerer intramolecular. Na primeira rota, a amida exocíclica **(85)**, foi utilizada na forma de uma mistura de epímeros em C₁₁ (1:3) que, dessulfurizados com Ni de Raney produziram **(86)** em rendimento moderado. Finalmente, a ($\pm$)-aspidospermidina **(84)** foi obtida pela redução da amida precursora (Esquema 54).

Na segunda rota alternativa, a formação de **(84)** foi conseguida a partir da amida endocíclica **(87)**, através de passos sintéticos análogos aos da rota anterior:

1.3.b.2 - Formação de Heterociclos:

A formação de compostos heterocíclicos, por ataque de um heteroátomo ao carbocátion intermediário gerado na reação de Pummerer, é uma estratégia sintética utilizada com frequência. A seguir serão apresentados alguns exemplos.

O anel lactônico é uma estrutura comum em uma série de produtos naturais e a sua síntese estereosseletiva tem despertado grande interesse. Neste contexto Kumamoto e col.³² relataram a síntese *trans* diastereosseletiva de 3-alkil-4-fenilsulfanil-4-butenolidas (**88**) pelo rearranjo de Pummerer de ácidos 4-fenilsulfinilbutanóico (**89a-d**) com anidrido acético, na presença do ácido p-toluenosulfônico:

³² H. Su, Y. Hiwatari, M. Soenosawa, K. Sasuga, K. Shirai e T. Kumamoto, *Bull.Chem.Soc.Jpn.*, **1993**, 66, 2603

Os ácidos 4-fenilsulfinilbutanóicos (**89a-d**), utilizados como reagentes de partida, foram preparados pela adição de Michael do enolato de lítio do acetato de etila à mistura isomérica (E+Z) dos 3-alkuil-4-fenilsulfinil-1-alcenos correspondentes (Esquema 57).

Quando tais substratos foram submetidos à reação de Pummerer, foram obtidos os seguintes resultados (Tabela 11):

Tabela 11 - Preparação da 4-fenilsulfanil-4-butanolida (**88**).

R	η (%)	Produtos	
		Principal : (trans)	Secundário (cis)
Me	43	87	: 13
Et	64	87	: 13
<i>i</i> -Pr	68	98	: 2
Ph	100	100	: 0

As butenolidas (**88**), obtidas da reação, foram tratadas isoladamente com anidrido acético, sob refluxo de tolueno e em presença de ácido *p*-toluenossulfônico. Ambos os isômeros conduziram a uma mistura isomérica na proporção *trans*:*cis* igual a 93:7, o que demonstrou que o produto *trans* é o termodinamicamente mais estável e que, portanto, durante a reação ocorreu equilíbrio no sentido da formação predominante do isômero *trans*.

As butenolidas avenaciolida (**90**) e isoavenaciolida (**91**) também foram sintetizadas por rota sintética envolvendo o rearranjo de Pummerer. Tais compostos são metabólitos secundários, isolados do caldo de fermentação das espécies *Aspergillus* e *Penicillium* e exibem pronunciada atividade biológica. A avenaciolida, mais especificamente, inibe a germinação de esporos de fungos e possui atividade antibacteriológica. Burke e col.³³ mostraram que a partir da reação de Pummerer do sulfóxido (**92**) com anidrido trifluoracético, em diclorometano seco, é possível obter lactonas/éteres bicíclicas 4- β e 4- α que, após serem isoladas por cromatografia de coluna de sílica-gel e submetidas a mais algumas etapas reacionais, conduziram aos precursores da avenaciolida (**90**) e da isoavenaciolida (**91**) (Esquema 58).

³³ S.D.Burke, K.W.Jung e R.E.Perri, **Tetrahedron Lett.**, **1994**, 35, 5841

Outros heterocíclicos de importância biológica são os alcaloides pumiloxinas, que são um grupo de decaidroquinolinas isolados de rãs neotropicais e que possuem potentes atividades farmacológicas. Kuethe e Padwa³⁴, a partir da reação de Pummerer de imidossulfóxidos (93) com anidrido acético, em presença de ácido p-toluenossulfônico, obtiveram uma mistura de 5-acetóxi-piridona (94) e uma pequena quantidade de 5-etilsulfanil-piridona (95). Ambos os compostos foram independentemente convertidos à piridona (96), que foi converdida à ene-

³⁴ J.T.Kuethe e A.Padwa, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1505

lactama (**97**) por redução seletiva. A partir da hidrogenação catalítica de (**97**) com PtO_2 obtiveram o produto (**98**) com elevado grau de diastereosseletividade, que após algumas etapas reacional formou o precursor (**99**) da ($\pm$)-pumiloxina C. (Esquema 59)

Esta aplicação da reação de Pummerer, à formação de um heterociclo, constitui um exemplo de ciclização sequencial induzida por tal reação, já que o intermediário inicialmente formado pela reação de **(93)** com anidrido acético deve ser uma espécie dipolar **(100)**. Esta espécie participa de uma cicloadição dipolar com a dupla ligação presente na molécula, com formação da piridona **(94)** (Esquema 60).

1.4 - Decomposição Térmica de Sulfóxidos:

A termólise de sulfóxidos alquílicos, que possuem em sua estrutura um hidrogênio β , é metodologia sintética para a preparação de alcenos. Kingsbury e Cram³⁵ demonstraram que este tipo de decomposição ocorre por eliminação E_i e envolve um intermediário cíclico formado através de ligação de hidrogênio entre o átomo de H- β e o oxigênio sulfoxídico. (Esquema 61)

Além da eliminação de ácido sulfênico, sulfóxidos alquílicos podem sofrer outro tipo de decomposição, conduzindo a compostos carbonílicos. Neste sentido foi observado que o aquecimento do di-*n*-butil sulfóxido (**101**) a 180°C, conduziu prioritariamente ao 1-buteno mas também a *n*-butiraldeído e outros subprodutos em menor proporção³⁶.

Os autores deste trabalho³⁶ propuseram que a formação dos produtos de decomposição seriam formados através de um **rearranjo de Pummerer térmico**, com a formação intermediária de um hemitioacetel, precursor do composto aldeídico (Esquema 63).

³⁵ C.A.Kingsbury e D.J.Cram, **J.Am.Chem.Soc.**, **1960**, 82, 1810

No que tange a sulfóxidos que não possuem H-β, a maior parte dos relatos de literatura se referem a aril benzil sulfóxidos. Em um trabalho de grande importância, Miller et al.³⁷ relataram que (-)-(S)-*p*-tolil benzil sulfóxido, quando aquecido a 135°C em benzeno, sofre, em período de 4,5h, completa racemização acompanhada de 40% de decomposição. Três produtos principais de decomposição foram observados, quais sejam o *p*-tolil *p*-toluenotiol sulfonato (**102**), benzil *p*-tolil sulfeto e benzaldeído (Esquema 64).

Ao discutirem o mecanismo de racemização do sulfóxido empregado, os autores aventaram duas possibilidades:

- (i) a clivagem homolítica da ligação S-CH₂Ph e recombinação dos radicais formados (Esquema 65).

³⁶ D.G.Barnard-Smith e J.F.Ford, **Chem.Commun.**, **1965**, 120

³⁷ E.G. Miller, D.R. Rayner, H.T. Thomas e K. Mislow, **J. Am. Chem. Soc.**, **1968**, 60, 4861

- (ii) Formação intermediária de um éster sulfênico que regeneraria o sulfóxido original sob forma racêmica. (Esquema 66).

O mecanismo (i) foi considerado improvável com base em experimentos em que um dos diastereoisômeros do (+)-benzil- α -d *p*-tolil sulfóxido foi submetido a termólise, resultando na racemização dos dois centros assimétricos com a mesma velocidade. Este fato experimental seria incompatível com a formação de um sulfenato intermediário.

Cabe ressaltar que a formação do produto de decomposição tiolsulfonato também era compatível com o mecanismo do tipo radicalar já que sua formação poderia provir do acoplamento de dois radicais *p*-tolil sulfinila. (Esquema 67)

Para explicar a formação de benzaldeído os autores também atribuem à ocorrência de um **rearranjo de Pummerer térmico**, como anteriormente proposto por Barnard-Smith e Ford³⁶ para a decomposição térmica do di-*n*-butil sulfóxido. Por outro lado, o benzil *p*-tolil sulfeto formado adviria da

³⁶ D.G.Barnard-Smith e J.F.Ford, *Chem.Comm.*, 1965, 120

redução do sulfóxido original pela tolilmercaptana formada intermediariamente (Esquema 68).

Embora a formação do intermediário sulfenato tenha sido descartada na decomposição térmica do benzil *p*-tolil sulfóxido, a fotólise deste mesmo sulfóxido, em baixa conversão (20%), conduziu ao benzil *p*-toluenossulfenato (**103**). Como produtos de fotólise secundária e terciária, em níveis de conversão mais altos, foram obtidos benzaldeído, álcool benzílico, *p*-tolilmercaptana e *p*-tolildissulfeto³⁸. (Esquema 69)

No mesmo artigo, Grio e Jenks³⁸ propuseram que o passo inicial para formação do éster sulfênico (**103**) seria uma clivagem homolítica, com formação de um par de radicais em estado singlete. Uma nova clivagem radicalar, promovida por luz sobre o éster sulfênico formado, seria o estágio precursor da formação dos produtos observados em altas taxas de conversão. (Esquema 70)

³⁸ Y. Grio e W.S. Jenks, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 5480

Em nossa revisão bibliográfica não encontramos qualquer relato sobre a decomposição térmica de sulfóxidos funcionalizados como por exemplo β -ceto sulfóxidos, até o ano de 1993. Naquele ano, Wladislaw e col.³⁹ observaram que o aquecimento de fenacil metil sulfóxidos *p*-substituídos (**104**), à 85°C, produzia α -cetotioésteres metílicos (**105**) e β -ceto sulfetos (**106**), em quantidades equimolares (Esquema 71).

Os autores atribuíram a formação do tioéster (**105**) à oxidação de um hemitioacetal (**107**), formado intermediariamente, com concomitante redução do β -ceto sulfóxido ao sulfeto correspondente (**106**) (Esquema 72). É importante acrescentar que Wladislaw e col.³⁹ atribuíram a ocorrência do rearranjo de Pummerer (**104**) $\rightarrow$ (**107**) a uma transferência de próton intermolecular, entre duas moléculas do sulfóxido de partida. O sal de sulfônio formado pela protonação do oxigênio sulfoxídico resultaria,

³⁹ B.Wladislaw, L.Marzorati e F.C.Biaggio, *J.Org.Chem.*, **1993**, 58, 6132

após os passos mecanísticos convencionais, no produto de Pummerer (107).

Cabe ressaltar que a proposição mecanística de Wladilaw e col.³⁹ concorda com a de Barnard-Smith e Ford³⁶ e Miller et al.³⁷, para a decomposição térmica do di-*n*-butil sulfóxido e do *p*-tolil benzil sulfóxido respectivamente.

Embora não se trate de reação promovida por aquecimento, é importante, neste ponto, citar o trabalho de Yamakawa e col.⁴⁰, que observaram o rearranjo de um β -ceto sulfóxido ao sulfenato correspondente. Assim, na tentativa de oxidar o β -ceto sulfeto (108) ao sulfóxido correspondente, os autores obtiveram uma mistura equimolar do sulfenato (109) e do sulfinato (110) (Esquema 73).

³⁶ D.G.Barnard-Smith e J.F.Ford, **Chem.Comm.**, **1965**, 120

³⁷ E.G.Miller, D.R.Rayner, H.T.Thomas e K.Mislow, **J.Am.Chem.Soc.**, **1968**, 60, 4861

⁴⁰ T.Sato, S.Motohashi, N.Tokutake e K.Yamakawa, **Bull.Chem.Soc.Jpn.**, **1992**, 65, 2966

Este resultado foi considerado surpreendente já que, sob condições de temperatura branda, o equilíbrio sulfóxido-sulfenato favorece o composto sulfoxídico. No entanto, a formação de uma enona, termodinamicamente estável, poderia ser a força motriz do rearranjo observado.

Em 1999, Morita e col⁴¹. demonstraram que o aquecimento de fenacil sulfóxidos contendo em sua estrutura um grupo 5-(1-fenil)tetrazolila (**111**), em presença de 2,3-dimetil butadieno-1,3, conduz à formação de um ceto sulfóxido alílico cíclico (**112**), com liberação do tetrazol fenil substituído. (Esquema 74)

A formação do sulfóxido (**112**) foi atribuída à captura de uma sulfina intermediária pelo dieno empregado, através de uma reação de Diels-Alder. A formação da sulfina (**113**), responsável pelo principal diastereoisômero do produto de adição (*trans*), ocorreria pelo mecanismo ilustrado no esquema a seguir:

⁴¹ H.Morita, M.Takeda, T.Yoshimura, T.Fujii, S.Ono, e C.Shimasaki, *J.Org.Chem.*, **1999**, 64, 6730

A abstração do próton α -metilênico do sulfóxido de partida seria efetuada pelo nitrogênio básico do anel heterocíclico com subsequente eliminação intramolecular.

Os mesmos autores, em artigo anterior⁴² haviam relatado a pirólise de 2-benzotiazolil etoxicarbonilmetil sulfóxido (114), em presença de 2,3-dimetil butadieno-1,3, a 150°C, em presença de trietilamina. (Esquema 76)

A formação inesperada do 2-(etoxicarbonil)-2H-tiapiirano (115) foi atribuída a um **rearranjo de Pummerer térmico** do dihidrotiapiirano-S-óxido (116), formado inicialmente pela reação de Diels-Alder com a sulfina intermediária (Esquema 76). Embora os autores não

⁴² H.Morita, M.Takeda, T.Yoshimura, T.Fujii, S.Ono, e C.Shimasaki, *J.Org.Chem.*, **1997**, 62, 9018

detalhem o mecanismo deste rearranjo, ele é, provavelmente, análogo ao proposto por Wladislaw e col.³⁹.

Em 1994, de Groot e col.⁴³ apresentaram uma elegante aplicação sintética do **rearranjo de Pummerer térmico**. Assim o produto natural ($\pm$)-confertifolina (2) foi sintetizada através da sequência de reações abaixo esquematizada, em que o último passo consiste no ataque intramolecular de um dos oxigênios do hidrato do composto (**117a**) ao carbocátion formado através de um rearranjo de Pummerer da porção sulfoxídica (Esquema 78).

³⁹ B.Wladislaw, L.Marzorati e F.C.Biaggio, *J.Org.Chem.*, **1993**, 58, 6132

⁴³ B.J.M.Jansen, C.T.Bouwman e A.de Groot, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2977

Como procuramos ressaltar em nossa revisão bibliográfica, a reação de Pummerer, descoberta a quase um século, apresenta desafios mecanísticos interessantes e é , em nossos dias, largamente utilizada em síntese orgânica.

A seguir, passaremos a apresentar nossos resultados no estudo do rearranjo térmico de alguns sulfóxidos funcionalizados e que se constitui em um tipo particular e pouco investigado da reação de Pummerer.

2 - Apresentação de Resultados e Discussão:

2.1 - Objetivos:

O primeiro relato de rearranjo de Pummerer sem adição de reagente eletrofílico se deve a Wladislaw e col.³⁹. No entanto, aquele estudo restringia-se à decomposição térmica de β -ceto sulfóxidos. A extensão do estudo desta reação a outros sulfóxidos funcionalizados permitiria concluir sobre a sua generalidade, além de fornecer um maior número de elementos para a formulação de seu mecanismo. Assim, decidimos investigar a termólise de 4 novos substratos, quais sejam: a metilsulfinilmetil fenil sulfona **(1)**, o metilsulfinil tioacetato de metila **(2)**, o metilsulfinil acetato de etila **(3)** e o metilsulfinil fenilacetato de etila **(4)**:

2.2 - Termólise de Alguns Sulfóxidos α -Funcionalizados*

Inicialmente submetemos a metilsulfinilmetil fenil sulfona **(1)** a aquecimento a 100°C, sem solvente e em atmosfera inerte (N_2). A análise do produto bruto, realizada por cromatografia em camada delgada e por cromatografia gás-líquido revelou que o produto de termólise era constituído de 7 componentes principais. A proximidade dos valores de r_f das várias substâncias nas, misturas de solvente utilizadas, demonstrou que sua separação e isolamento por coluna cromatográfica em sílica era

³⁹ B.Wladislaw, L.M.Marzorati e F.C.Biaggio, *J.Org.Chem.*, **1993**, 58, 6132

* Para a preparação dos compostos em estudo, vide item 2.3.

inviável. Assim sendo, decidimos determinar a natureza dos produtos formados através da análise do espectro de massas (CG/EM) de cada um dos referidos componentes, diretamente no produto bruto de reação, obtendo-se os seguintes resultados:

Tabela 12 - Espectros de massas do produto bruto da termólise da metilsulfinilmetil fenil sulfona (**1**).

Componente	Principais Fragmentos (70eV, m/z(%))	%Cromatográfica (GL) ^a
1	126 (21,5); 81(100); 79 (39,1); 65(13,8); 64 (31,5); 63(55,3)	1,1
2	156(100); 141 (6,3); 109 (12,3); 97(5,4); 69(7,4); 65(8,2);	15,6
3	188(38,6); 125(57,3); 110(11,4); 109(100); 97(7,6); 79(7,9); 69(21,8); 65(58,2); 51(12,2)	0,3
4	235(24,4); 189(10,2); 143(9,3); 142(7,1); 141(100); 125(36,4); 124(16,4); 109(4,3); 97(7,1); 77(49); 51(41)	26,7
5	202(2,6); 125(2,2); 91(6,2); 77(5,4); 61(100); 51(11,1)	26,3
6	218(100); 185(14,3); 154(15,6); 109(96,6); 69(24,7); 65(53,5); 51(19,1); 50(11,1)	10,9
7	250(60,7); 141(32,1); 125(100); 109(56,2); 97(18,6); 77(98,9); 69(20,2); 65(49,3); 51(63,7); 50(28,7)	8,6

^a Coluna megabore padrão, TI: 80°C, Tf: 200°C, 15°C/min

A interpretação dos espectros de massas obtidos sugeriu as seguintes estruturas moleculares para as diversas substâncias analisadas:

Tabela 13 - Possíveis estruturas dos produtos de termólise da metilsulfinilmetil fenil sulfona (**1**).

Componente	1	2	3	4	5	6	7
Fórmula estrutural	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{O}=\text{S}=\text{O} \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{Ph} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{O}=\text{S}=\text{O} \\ \\ \text{Ph} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{O}=\text{S}=\text{O} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{O}=\text{S}=\text{O} \\ \\ \text{Ph} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{O}=\text{S}=\text{O} \\ \\ \text{Ph} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Ph} \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{Ph} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Ph} \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{O}=\text{S}=\text{O} \\ \\ \text{Ph} \end{array}$

À primeira vista, pode causar estranheza a proposição de uma estrutura para o **componente 4** que possui massa molar 234,

quando o observado no espectro de massas deste componente foi um íon-molecular de $m/z = 235$. No entanto, espectros de massas registrados para compostos comerciais, no mesmo aparelho, apresentaram a mesma anomalia.

Para confirmar as atribuições por nós propostas, preparamos os compostos autênticos que corresponderiam aos **componentes 2, 4, 5 e 7** (vide item 2.3). Os compostos correspondentes ao **componentes 1 e 6** eram substâncias disponíveis em nosso laboratório. Efetivamente, a comparação dos espectros de massas dos autênticos com os dos componentes do produto bruto da termólise confirmou as estruturas por nós propostas para os **componentes 1, 2, 5, 6 e 7**.

Quanto ao **componente 3**, o composto autêntico correspondente não foi preparado, já que a proporção cromatográfica de tal componente era muito pouco significativa (0,3%).

No que tange à comparação dos espectros de massas do **componente 4** e do composto autêntico, embora houvesse concordância no padrão geral de fragmentação, foram observadas as seguintes diferenças:

- (i) - variação nas abundâncias;
- (ii) - o espectro de massas do composto autêntico apresentava um fragmento de $m/z = 107$, ausente no espectro de massa do **componente 4**.

O fato de os espectros de massas acima mencionados terem sido registrados em aparelhos diferentes pode justificar as diferenças observadas. Assim sendo, mantivemos a atribuição estrutural inicialmente proposta para o **componente 4**.

A seguir, apresentamos as prováveis rotas de fragmentação para os espectros de massas dos demais componentes. Cabe ressaltar que algumas destas proposições encontram respaldo na literatura.

Esquema 79 - Fragmentações de espectro de massas do metanotiolsulfonato de metila⁴⁴ (**componente 1**).

Esquema 80 - Fragmentação no espectro de massas do etil fenil dissulfeto (**componente 2**).

⁴⁴ a) E. Block, M.D. Bentley, F.A. Davis, I.B. Douglass e J.A. Lacadie, *J.Org.Chem.*, **1975**, 40, 2770

b) F. Freeman e M.C. Keindl, *Org.Mass.Spec.*, **1992**, 27, 609

Esquema 81 - Fragmentação no espectro de massas do benzenotiol sulfonato de S-Metila (**componente 3**).

Esquema 82 - Fragmentações no espectro de massas da metilsulfanilmetil fenil sulfona (**componente 5**).

Quanto ao mecanismo da reação de decomposição térmica do substrato **(1)**, uma primeira hipótese era a de que, à semelhança de β -ceto sulfóxidos **(104)**³⁹, este substrato sofresse um **rearranjo de Pummerer térmico**, não catalisado (Esquema 85).

Alguns fatos experimentais nos levaram a descartar esta possibilidade. Assim, embora o produto de redução da última etapa mecanística correspondesse ao **componente 5**, não foi observada a formação do correspondente produto de oxidação **(118a)**. Além disto, a formação da dissulfona (**componente 4**) não era compatível com um **rearranjo de Pummerer térmico**.

Um mecanismo possível para explicar a formação dos produtos por nós observados teria **natureza radicalar**. O primeiro passo

³⁹ B.Wladislaw, L.Marzorati e F.C.Biaggio, *J.Org.Chem.*, **1993**, 58, 6132

poderia ser o rearranjo da sulfinil sulfona (**1**) a um sulfonilsulfenato (**119**) que, por sua vez poderia sofrer as seguintes clivagens homolíticas:

A recombinação destes radicais produziria os componentes observados em maior proporção, quais sejam a metilsulfonilmetil fenil sulfona (ca. 27%) e a metilsulfanilmetil fenil sulfona (ca. 26%) (Esquema 87).

Coerentemente, o **componente 1** resultaria do acoplamento de 2 radicais (**121**) (Esquema 88).

Para justificar a formação dos outros componentes, é preciso considerar o equilíbrio sulfona-sulfinato e os possíveis produtos de clivagem homolítica desta segunda espécie (Esquema 89).

A recombinação dos radicais (123) e (124) conduziria a formação do benzenotiol-sulfonato de S-metila (128), cuja decomposição radicalar justificaria a presença dos outros componentes observados (Esquema 90).

O segundo composto por nós estudado foi o metilsulfinitioacetato de metila (2). Este composto, ao ser aquecido em banho de óleo, mantido a 140°C, em presença de oxigênio atmosférico, produziu uma mistura de 3 componentes (análise por cromatografia gás-líquido). Como no caso do composto (1) a proximidade dos valores de *r_f* impossibilitou uma completa separação em coluna de sílica. No entanto, foram obtidas frações enriquecidas que permitiram a proposição de estruturas tentativas com base na espectroscopia de RMN de ¹H. Através da espectrometria de massas (CG/EM) do produto bruto da termólise foi também possível obter evidências para tal proposição estrutural.

Tabela 14 - Estruturas e dados espectrométricos e cromatográficos para os componentes da mistura bruta de termólise do composto (2).

Componente	Estrutura	Principais Fragmentos (70eV, m/z(%))	%Cromatográfica (GL) ^A
1		150 (9); 122 (35); 94 (18); 75 (100)	41,6
2		136 (45); 108 (13); 90 (14); 75 (6); 61 (100)	41,9
3		182 (2); 154 (2); 107 (100); 92 (5); 75 (2); 59 (7)	16,5

^a Coluna megabore padrão, Ti: 80°C, Tf: 200°C, 15°C/min

De fato, uma vez preparados os compostos autênticos (*vide* 2.3), as estruturas propostas foram confirmadas. As porcentagens obtidas na análise cromatográfica poderiam não corresponder à verdadeira composição ponderal em função de diferentes fatores de resposta na detecção cromatográfica. Sendo assim, decidimos efetuar uma quantificação mais precisa. Para tanto, optamos por 2 métodos, quais sejam:

- (i) quantificação cromatográfica (cromatografia gás-líquido), utilizando padrão interno, ou
- (ii) espectroscopia de RMN de ¹H, utilizando padrão interno.

No que tange ao **método (i)** escolhemos, inicialmente, um padrão interno cujo sinal na cromatografia gasosa não coincidissem com qualquer dos picos referentes aos produtos de termólise. A benzofenona foi a substância por nós escolhida como padrão interno por apresentar esta característica. A seguir, para cada composto autêntico foram preparadas soluções-padrão em que se variava a relação n° de mols do componente/ n° de mols do padrão-interno. O cromatograma de cada uma destas soluções foi registrado objetivando obter a relação área do componente/ área do padrão interno. A partir destes dados foram construídas curvas-padrão, cujas equações lineares são as seguintes:

Componente	Equação da Reta
	$y = A_{\text{am.}}/A_{\text{padrão}}$ e $x = n_{\text{am.}}/n_{\text{padrão}}$
1	$y = 0,24x$, $r = 0,9978$
2	$y = 0,36x$, $r = 0,9949$
3	$y = 0,32x$, $r = 0,9877$

Em seguida, adicionou-se uma quantidade definida de benzofenona ao produto bruto de termólise, dissolvido em diclorometano, registrando-se, então, o cromatograma da mistura. Cabe ressaltar que a quantidade de padrão-interno adicionado foi escolhida de tal forma a se obter uma relação de áreas interpolável na curva-padrão determinada experimentalmente. Nossa preocupação em efetuarmos a quantificação na faixa de linearidade da curva-padrão se deve ao fato de resultados de quantificação nesta condição serem mais precisos.

No que se refere ao **método (ii)** a benzofenona também era um padrão-interno adequado, já que nenhum dos componentes do produto bruto de termólise apresentaria sinais de prótons aromáticos. Após evaporação do solvente do extrato do produto bruto de termólise, adicionou-se uma quantidade definida de benzofenona registrando-se os espectros de RMN de ^1H , em clorofórmio deuterado. As quantificações utilizando-se o espectro de RMN de ^1H do produto bruto de termólise basearam-se na determinação da área relativa entre os sinais de cada componente e o do padrão, normalizando-se para o número de prótons correspondente a cada sinal.

Apresentamos a seguir os espectros de RMN de ^1H utilizados na quantificação pelo **método (ii)**. Os números que assinalam os vários sinais correspondem aos números atribuídos a cada componente. A letra **P** identifica as absorções dos prótons do padrão interno.

Figura 4 - Espectro de RMN de ^1H do produto bruto de termólise do composto (2).

Figura 5 - Espectro de RMN de ^1H do produto bruto de termólise do composto (2). Intervalo: $\delta = 2,10 - 2,50\text{ppm}$. Os números referem-se ao componente identificado.

Figura 6 - Espectro de RMN de ^1H do produto bruto de termólise do composto **(2)**. Intervalo: $\delta = 2,50 - 4,45\text{ppm}$.

Figura 7 - Espectro de RMN de ^1H do produto bruto de termólise do composto **(2)**. Intervalo: $\delta = 5,40 - 9,70\text{ppm}$.

Utilizando-se os dois métodos de quantificação acima descritos, foi possível determinar o n° de mols de cada componente presente no produto bruto de termólise. Uma vez conhecido o n° inicial de mols de sulfóxido foi possível efetuar a conversão do n° de mols de cada componente para 100 mols de sulfóxido termolizado, obtendo-se os seguintes resultados:

Tabela 15 - Número de mols de cada componente/ 100 mols de sulfóxido termolizado.

Método \ Componente	1	2	3
RMN de ^1H	29	24	7
Cromatografia gasosa	25	17	8

A comparação dos resultados pelos dois métodos mostra forte discrepância para quantificação do **componente 2**. De fato, o pico cromatográfico para este composto apresentava-se bastante alargado e assimétrico, o que pode ter causado imprecisão no registro de sua área. É provável que a utilização de outra coluna cromatográfica conduzisse a resultados mais coerentes. No caso da quantificação por RMN de ^1H , o erro na integração dos sinais é de 10% sendo este, portanto, o erro inerente ao método.

O mecanismo por nós proposto para a formação dos produtos quantificados é o que se segue:

1ª Etapa: Rearranjo de Pummerer térmico. **2ª Etapa: Reação de óxido-redução.**

Pelo mecanismo acima proposto, na 1ª etapa é formado um hemitioacetal **(130)** que, embora estável à temperatura ambiente, pode ser decomposto ao tioglixilato de metila **(131)** e à metilmercaptana, sob aquecimento⁴⁷. De fato, além dos 3 componentes já citados, o espectro de RMN de ¹H mostrou a presença de próton aldeídico a 9,25 ppm. Tal composto estava presente na mistura em apenas 1,3 mol por 100 mols de sulfóxido empregado na termólise. É preciso considerar, no entanto, que parte do composto aldeídico formado poderia ter se transformado no tioacetal (**componente 3**) (Esquema 91).

⁴⁷ E.E.Reid, "Organic Chemistry of Bivalent Sulphur", 320, **1960**, III; Chemical Publishing Co., Inc., New York.

A formação do sulfeto (**componente 2**) e do ditiooxalato de metila (**componente 1**) resultaria de uma reação de óxido-redução (2ª Etapa). Tal reação de óxido-redução seria devida à reconhecida capacidade de sulfóxidos na oxidação de álcoois e haletos⁴⁸.

É importante considerar que a formação do composto **(131)** poderia também advir de um mecanismo de clivagem radicalar do sulfenato correspondente ao composto **(2)**, análogo ao proposto na literatura para a fotólise de ésteres sulfênicos³⁸ (Esquema 92).

Por outro lado, assim como proposto por Miller et al.³⁷ o metilsulfaniltioacetato de metila (**componente 2**) poderia originar-se de um processo de óxido-redução entre a mercaptana gerada a partir da

⁴⁸ W.W.Epstein e F.W.Sweat, **Chem.Rev.**, **1967**, **67**, 247

³⁸ Y. Grio e W.S. Jenks, **J.Org.Chem.**, **1995**, 60, 5480

³⁷ E.G.Miller, D.R.Rayner, H.T.Thomas e K.Mislow, **J.Am.Chem.Soc.**, **1968**, **60**, 4861

decomposição do hemitioacetil (130) e o sulfóxido de partida (2) (Esquema 93).

No entanto, a nosso ver, o mecanismo via decomposição radicalar, por clivagem α ³⁷, não justificaria a formação do ditiooxalato de metila (**componente 1**). Além disso, não foi observada a formação de metanotioisulfonato de metila, ou de tiosuccinato de dimetila, como seria esperado pela dimerização dos radicais (121) e (132) respectivamente (Esquema 94).

O balanço material da termólise do composto (2) (tabela 15) mostrou considerável perda de massa (ca. 40% ou 40 mol de sulfóxido inicial), embora esta experiência fosse conduzida em sistema munido de condensador resfriado com uma mistura de gelo seco e etanol (dedo frio).

Para esclarecer esta questão, efetuamos uma termólise do composto (2) em ampola fechada evacuada, mantida a 140°C. Os resultados obtidos quantificando os componentes por RMN de ¹H são os que se seguem (tabela 16).

³⁷ E.G.Miller, D.R.Rayner, H.T.Thomas e K.Mislow, *J.Am.Chem.Soc.*, **1968**, 60, 4861

Tabela 16 - Número de mols de cada componente/ 100 mols de sulfóxido (2) termolizado.

Componente Método	1	2	3
RMN de ^1H	30	31	10

Como se pode constatar, continuamos observando perda de massa que, até aquele momento, permanecia inexplicável já que o espectro de RMN de ^1H , tanto do produto da termólise em ambiente aberto como em ampola selada, não mostrava novos sinais significativos, além dos já identificados.

A termólise do sulfiniléster (3), nas mesmas condições empregadas para o substrato (2), conduziu a uma mistura de três componentes que, após análise por espectrometria de massas do produto bruto de termólise e comparação com compostos autênticos por nós preparados, demonstraram tratar-se de: carboxitioformiato de metila (**componente 1**), metilsulfanilacetato de etila (**componente 2**) e bis-(metilsulfanil)acetato de etila (**componente 3**).

Tabela 17 - Estruturas e dados espectrométricos e cromatográficos para os componentes da mistura bruta de termólise do composto (3).

Componente	Estrutura	Principais Fragmentos (70eV, m/z(%))	%Cromatográfica (GL) ^a
1	$\text{H}_3\text{C}-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	150(15); 148(6); 104(5); 103(6); 77(60); 75(100) 61(11); 57(19)	36,4
2	$\text{H}_3\text{C}-\text{S}-\underset{\text{H}_2}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	134(24); 88(24); 70 (5); 63(5); 62(5); 61(100)	12,4
3	$\text{CH}_3\text{S}-\underset{\text{SCH}_3}{\overset{\text{H}}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	180(40); 133(14); 109(10)108(5); 107(100); 88(5); 77 (11); 61(14)	51,2

^a Coluna megabore padrão, Ti: 80°C, Tf: 200°C, 15°C/min

A quantificação dos três compostos obtidos em mistura foi efetuada por cromatografia gasosa, utilizando-se como padrão interno a benzofenona. As equações das retas-padrão para os compostos autênticos estão sumarizadas como se segue:

Componente	Equação da Reta
	$y = A_{am.}/A_{padrão}$ e $x = n_{am.}/n_{padrão}$
1	$y = 0,16x$, $r = 0,9996$
2	$y = 0,38x$, $r = 0,9977$
3	$y = 0,39x$, $r = 0,9933$

Para determinação quantitativa por RMN de ^1H , utilizou-se benzofenona como padrão interno e os espectros utilizados estão ilustrados a seguir:

Figura 8 - Espectro de RMN de ^1H do produto bruto de termólise do composto (3).

Figura 9 - Espectro de RMN de ^1H do produto bruto de termólise do composto **(3)**. Intervalo: $\delta = 1,00\text{-}2,60$ ppm.

Figura 10 - Espectro de RMN de ^1H do produto bruto de termólise do composto **(3)**. Intervalo: $\delta = 2,38\text{-}4,50$ ppm.

Figura 11 - Espectro de RMN de ^1H do produto bruto de termólise do composto **(3)**. Intervalo: $\delta = 4,50 - 10,0$ ppm.

Os resultados de quantificação pelos dois métodos utilizados estão sumarizados na tabela que se segue:

Tabela 18 - Número de mols de cada componente/ 100 mols de sulfóxido termolizado.

Método \ Componente	Componente		
	1	2	3
RMN de ^1H	18	8	12
Cromatografia gasosa	25	4	15

Como se pode observar, os dados quantitativos obtidos pelos dois métodos são bastante discrepantes. Novamente, devido à inadequação da coluna cromatográfica disponível no nosso laboratório, foram observados picos alargados e assimétricos tanto para o

componente 1 como para o **componente 2**, o que torna os resultados obtidos pelo método de RMN de ^1H mais confiáveis.

Quanto ao mecanismo da reação termolítica do substrato **(3)**, os produtos observados são compatíveis com um **rearranjo de Pummerer térmico**, seguido de óxido-redução entre o sulfóxido de partida e o hemitioacetal **(133)** (Esquema 95).

Assim como no caso do substrato **(2)**, observou-se no espectro de RMN de ^1H do produto bruto uma absorção a 9,4 ppm que pode ser atribuída a proton aldeídico, possivelmente devido à formação de glicilato de etila e que foi quantificado em 2 mols por 100 mols de sulfóxido inicial.

Analogamente ao observado para o substrato **(2)** havia neste caso uma significativa perda de massa. Os resultados obtidos para a quantificação por RMN de ^1H dos componentes do produto bruto de uma termólise efetuada em ampola selada são os que se seguem:

Tabela 19 - Número de mols de cada componente/ 100 mols de sulfóxido (3) termolizado.

Método \ Componente	1	2	3
RMN de ^1H	14	14	31

Comparando-se os resultados para as termólises em ambiente aberto e em ampola selada, observa-se que o teor de sulfeto foi consideravelmente maior em sistema fechado. Para interpretar este fato, é preciso lembrar que, após efetuada a termólise em sistema aberto, o produto bruto era dissolvido em diclorometano e a este extrato era adicionado o solvente de lavagem de todo o sistema empregado. A rotoevaporação, sob vácuo, do solvente do extrato orgânico pode ter provocado perda do sulfeto, razoavelmente volátil (p.e. = 70°C/ 25mmHg). Observa-se também que o teor de tioacetel é muito superior quando se trabalha em sistema fechado, o que pode ser atribuído à perda de metilmercaptana (p.e. = 5°C).

É digno de nota que mesmo para a termólise em ampola selada, foi observada uma significativa perda de massa, aproximadamente da mesma ordem daquela observada para o substrato (2). Porém, comparando-se os espectros de ressonância para as termólises em sistema aberto e em ampola selada foi possível observar o aparecimento de um sinal centrado em 4,30 ppm (quarteto) e um considerável aumento da complexidade dos sinais atribuíveis a prótons metílicos.

Uma primeira hipótese para o aparecimento deste novo componente seria a oxidação do composto aldeídico com posterior descarboxilação conduzindo a formiato de etila. No entanto, a ausência de sinal atribuível ao próton metílico deste composto a 8,0 ppm invalidou esta hipótese.

Uma segunda possibilidade seria a hidrólise da porção tioéster do **componente 1** conduzindo ao monoéster do ácido oxálico. A

simulação do espectro de RMN de ^1H revelou um sinal atribuível ao próton ácido em 5,7 ppm, um sinal atribuível aos prótons metilênicos em 4,3 ppm e aos prótons metínicos em 1,2 ppm. Cabe ressaltar que nesta simulação o próton ácido apresentava intensidade excepcionalmente baixa. Ao analisarmos o espectro de RMN de ^1H do produto bruto da termólise em ampola selada, verificou-se a existência de um singlete de baixa intensidade em 5,3 ppm. Este conjunto de evidências, embora preliminar, nos levou a considerar esta segunda hipótese como provável para justificar a perda de massa observada. Cabe salientar que a quantificação deste possível componente resultou em 37 mols por 100 mols de sulfoxido de partida.

As considerações acima nos remeteram à perda de massa observada para o substrato **(2)** em que, como dito anteriormente, formava-se o ditiooxalato de metila. Este composto é passível de hidrólise, resultando em ácido oxálico que sublima à temperatura de 100°C . Desta forma, a perda de massa poderia ser atribuída a tal evento.

Um fato bastante interessante resulta da comparação dos resultados apresentados nas tabelas 16 e 18. Assim, enquanto para o sulfiniltioéster **(2)** predominam os produtos de óxido-redução, para o sulfiniléster **(3)**, predomina o tioacetal. Esta diferente reatividade pode ser devida a um maior poder oxidante do tioéster sulfoxídico **(2)** com relação ao seu éster análogo **(3)**.

No quarto substrato por nós estudado, o carbono α -sulfoxídico é terciário. Assim sendo, caso ocorresse o rearranjo de Pummerer, haveria a formação de um hemitioacetal derivado do fenilglioxilato de etila. Este composto, não oxidável, poderia eventualmente ser isolado e/ou quantificado. Neste sentido, este novo substrato não apresentaria os problemas de perda de massa verificados para os substratos **(2)** e **(3)** já que, neste caso, não se formaria qualquer tioéster passível de hidrólise. Cabe também ressaltar que a escolha de um substituinte aromático, em lugar de um substituinte alifático, se deveu ao fato de um tal substrato não sofrer, por aquecimento, eliminação de ácido sulfênico, o que conduziria a um éster α,β -insaturado.

A termólise do metilsulfinil fenilacetato de etila (**4**) foi realizada por aquecimento em banho de óleo, mantida a 120°C e em presença de oxigênio atmosférico. A mistura reacional bruta continha 4 componentes que foram identificados através de espectrometria de massas (CG/EM) e espectroscopia de RMN de ^1H e comparação com compostos autênticos por nós preparados.

Tabela 20 - Estruturas e dados espectrométricos e cromatográficos para os componentes da mistura bruta de termólise do composto (**4**).

Componente	Fórmula	Principais Fragmentos (70eV, m/z(%))	Cromatografia (GL) ^a
1	$\text{PhCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	164(18); 92(11); 91(100); 65(12)	17,0
2	$\text{PhCH(OH)CO}_2\text{Et}$	180(4); 108(7); 107(100); 105(7); 79(59); 77(35)	5,2
3	$\text{PhC(O)CO}_2\text{Et}$	178(1); 106(7); 105(100); 77(43)	58,7
4	$(\text{CH}_3\text{S})_2\text{C(Ph)CO}_2\text{Et}$	256(1); 209(100); 183(17); 181(16); 137(8); 135(8); 121(45)	18,9

^a Coluna megabore padrão, Ti: 80°C, Tf: 200°C, 15°C/min

A quantificação por cromatografia gasosa foi efetuada para os **componentes 2, 3 e 4**, usando-se o ditiooxalato de dimetila como padrão interno, obtendo-se as seguintes equações de reta para as curvas-padrão:

Componente	Equação da Reta $y = A_{\text{am.}}/A_{\text{padrão}}$ e $x = n_{\text{am.}}/n_{\text{padrão}}$
2	$y = 3,1x$, $r = 0,9852$
3	$y = 3,1x$, $r = 0,9941$
4	$y = 3,4x$, $r = 0,9933$

Para a quantificação por RMN de ^1H utilizou-se o ditiooxalato de dimetila como padrão interno, sendo os espectros por nós registrados, aqueles que estão reproduzidos nas figuras a seguir:

Figura 12 - Espectro de RMN de ^1H do produto bruto de termólise do composto (4).

Figura 13 - Espectro de RMN de ^1H do produto bruto de termólise do composto (4). Intervalo: $\delta = 1,00 - 3,70$ ppm.

Figura 14 - Espectro de RMN de ^1H do produto bruto de termólise do composto (4). Intervalo: $\delta = 3,50 - 8,10$ ppm.

A comparação dos valores obtidos pelos dois métodos, descritos acima, revelou que neste caso houve uma melhor concordância, o que se deveu à adequação da coluna cromatográfica para esta análise.

Tabela 21 - Número de mols de cada componente/ 100 mols de sulfóxido termolizado.

Método \ Componente	1	2	3	4
RMN de $^1\text{H}^*$	9	8	61	26
Cromatografia gasosa	N.D.	6	59	19

* o erro estimado é de 10%

No caso deste substrato não houve perda de massa durante a termólise ou operações subsequentes, o que permitiu a quantificação de todos os compostos dela resultantes.

Quanto ao mecanismo operante nesta decomposição térmica ele é, a nosso ver, análogo ao proposto por Wladislaw e col.³⁹ para a termólise de um substrato terciário, o β -ceto sulfóxido α -sulfenilado (**134**), em que foram obtidos como produtos principais feniltiogloxilato de metila (**135**) e *tris*-(metilsulfanil)acetofenona (**136**) (Esquema 96).

A termólise do substrato (**4**) parece ocorrer através de um **rearranjo de Pummerer térmico** já que não foram observados os produtos esperados pela dimerização dos radicais gerados por clivagem α (Esquema 97).

³⁹ B.Wladislaw, L.Marzorati e F.C.Biaggio, *J.Org.Chem.*, **1993**, 58, 6132

A formação de mandelato de etila e fenilacetato de etila foi bastante inusitada. Uma possível explicação seria a ocorrência de uma reação de dessulfenilação do produto do rearranjo de Pummerer **(137)** e do tioacetal, promovida pela mercaptana presente no meio. Este ataque nucleofílico ao átomo de enxofre foi observado em sulfetos por Nakamura e col.⁴⁹ (Esquema 98).

⁴⁹ M.Oki, W.Funakoshi e A.Nakamura, *Bull.Chem.Soc.Jpn*, 1971, 44, 828

2.3 - Preparação dos Substratos (1)-(4):

Na preparação do metilsulfinilmetil fenil sulfona (**1**) empregou-se metodologia otimizada em trabalho anterior de nosso laboratório⁵⁰. Esta rota de preparação se iniciou por uma reação de Pummerer do dimetilsulfóxido com anidrido acético, sendo produzido o α -acetoxi-metil metil sulfeto. Este composto, não isolado, foi feito reagir *in situ* com benzenosulfinato de sódio, conduzindo à metilsulfanilmetil fenil sulfona em 76% de rendimento. A oxidação deste sulfeto com metaperiodato de sódio em solução metanólica aquosa produziu a sulfinil sulfona (**1**) em 57% de rendimento (Esquema 99).

⁵⁰ R.Amicci, Dissertação de Mestrado, 1992, 141.

O tioéster (**2**) foi preparado utilizando duas rotas alternativas:

- (i) a partir do cloreto de α -metilsulfanilacetila ou
- (ii) a partir do α -clorotioacetato de metila:

Cabe ressaltar que a rota (i) conduziu ao metilsulfaniltioacetato de metila em rendimento comparável ao da rota (ii). O sulfeto preparado pelas duas rotas foi oxidado com ácido peracético, gerado *in situ*, e o sulfiniltioéster (**2**) foi obtido em 92% de rendimento.

É digno de nota que uma tentativa de tiolação do α -clorotioacetato de metila, em fase homogênea, não rendeu o metilsulfaniltioacetato de metila, precursor do substrato (**2**), conforme era desejado, mas sim o metilsulfanilacetato de metila. Cabe lembrar que o metanotiolato de sódio, empregado na tiolação em meio homogêneo, é preparado pela reação de metilmercaptana com uma solução metanólica de metóxido de sódio. Assim sendo, os dois nucleófilos, de oxigênio e de enxofre, estão em equilíbrio no meio reacional, podendo ocorrer uma reação de substituição acílica sobre o grupo tioéster. Este fato evidencia a superioridade da catálise de transferência de fase sobre a metodologia clássica, neste caso.

Quanto à preparação do substrato **(3)** empregamos três rotas sintéticas, quais sejam:

- (i) a partir do ácido metilsulfanilacético;
- (ii) a partir do cloroacetato de etila, por tiolação em meio homogêneo;
- (iii) a partir do cloroacetato de etila, por tiolação em condição de catálise de transferência de fase:

Embora o metilsulfanilacetato de etila, precursor do substrato **(3)**, fosse obtido em rendimento comparável pelas três rotas utilizadas, a rota **(i)** é a mais conveniente em função do baixo custo do ácido cloroacético, quando comparado ao cloroacetato de etila.

O substrato **(4)** foi preparado em quatro etapas a partir do fenil acetato de etila. A primeira etapa consistia em uma bromação benzílica na qual se utilizou N-bromossuccinimida. A seguir o éster α -bromado foi submetido à tiolação em meio homogêneo ou sob catálise de transferência de fase e o sulfeto, assim obtido, foi oxidado com ácido peracético, gerado *in situ*. A tiolação em meio homogêneo apresentou rendimento ligeiramente superior, sendo que o rendimento global da preparação do substrato **(4)** variou de 33 a 43% em função do método de tiolação empregado (Esquema 102).

2.4. - Preparação de Compostos Autênticos:

Os compostos α -dicarbonílicos, quais sejam o ditiooxalato de metila (**componente 1** da termólise do substrato **(2)**) e o carbetóxi tioformiato de metila (**componente 1** da termólise do substrato **(3)**) foram preparados a partir de derivados do ácido oxálico. (Esquema 103)

Os mercaptais (**componentes 3** da termólise dos substratos **(2)** e **(3)**) derivados do glioxilato de etila e do tioglioxilato de metila, respectivamente, foram preparados a partir dos substratos **(2)** e **(3)** através de duas etapas preparativas, quais sejam:

(i) reação de Pummerer com cloreto de tionila e

- (ii) tiolação por C.T.F. do sulfeto α -clorado, obtido na etapa anterior.
(Esquema 104)

Quanto ao mercaptal derivado do fenilglioxilato de etila (**componente 4** da termólise do substrato **(4)**), este composto autêntico foi preparado por sulfenilação em meio homogêneo do α -fenil-metilsulfanilacetato de etila. Este sulfeto foi preparado como anteriormente relatado (*vide* pag. 103). (Esquema 105)

O fenilglioxilato de etila (**componente 3** da termólise do substrato **(4)**) foi preparado a partir da oxidação do mandelato de etila (**componente 2** da termólise do substrato **(4)**), utilizando-se N-bromosuccinimida. (Esquema 106)

Finalmente, o **componente 7** da termólise do substrato **(1)** foi preparado pela reação do ácido benzenossulfínico com cloreto de benzenossulfenila. (Esquema 107)

2.5 - Conclusões:

Nosso trabalho demonstrou que o **rearranjo de Pummerer térmico** ocorre na termólise de substratos β-carbônicos, tais como sulfinilésteres e sulfiniltioésteres, complementando o estudo da decomposição térmica de β-ceto sulfóxidos³⁹.

Por outro lado, demonstramos que a decomposição térmica de um sulfóxido substituído em posição α por outro tipo de grupo elétron-atraente, no caso o grupo sulfonila, decompõe-se termicamente por mecanismo radicalar.

³⁹ B.Wladislaw, L.Marzorati e F.C.Biaggio, *J.Org.Chem.*, **1993**, 58, 6132

3.0 - Parte Experimental:

Neste capítulo estão descritos os procedimentos para a preparação dos substratos (1)-(4) e dos compostos autênticos, mencionados no capítulo anterior. Os reagentes utilizados eram de diversas procedências e os solventes receberam tratamento conforme descrito na literatura⁵¹.

3.1 - Instrumentos:

Os espectros de RMN de ¹H foram registrados em aparelhos Bruker, modelos AC-200 ou DPX-300 e Varian Gemini-300.

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo Hewlett Packard modelo 5890, equipado com coluna cromatográfica metilsiliconada (10m x 0,53mm x 2,65µm), detector de ionização de chama e nitrogênio como gás de arraste. As temperaturas do injetor e do detector foram mantidas a 250°C e a 270°C, respectivamente. Todas as análises cromatográficas deste trabalho foram efetuadas com: temperatura inicial de 80°C, temperatura final de 200°C e gradiente de temperatura de 15°C/minuto, iniciado após uma isoterma de 4 minutos.

O aparelho utilizado para análise elementar foi um analisador Perkin Elmer modelo 2400 CHN.

Os espectros de massa foram obtidos utilizando os espectrômetros: Finnigan modelo ITD-800 e INCOS-50 e Hewlett Packard, modelo HP58901.

As determinações de ponto de fusão foram feitas em um aparelho de micro-fusão do tipo Thomas Hoover Kofler, equipado de microscópico Dynamic Optics AHT, ou em um aparelho Eletrothermal modelo IA9100.

As separações e purificações por cromatografia em coluna foram realizadas em sílica gel (70-230 mesh) (Aldrich).

⁵¹ a) I.Vogel, "*Practical Organic Chemistry*", 3ª Ed., 1968

b) D.D.Perrin e W.L.F.Armarego, "*Purification of Laboratory Chemicals*", 1997, 4ª Ed., Butterworth-Heinemann, Oxford

3.2 - Preparação do Fenilacetato de etila:

Em um balão de 300 mL, monotubulado, munido de condensador de refluxo com tubo secante, foram adicionados 40,0 g (0,294 mol) de ácido fenilacético seco, 100 mL de etanol e 5,0 mL de ácido sulfúrico concentrado. Após 14 horas de refluxo e agitação magnética, em banho de silicone a 100°C, a mistura reacional foi concentrada por evaporação rotativa com trompa de água e o resíduo foi diluído em diclorometano. A mistura resultante foi lavada inicialmente com solução aquosa de NaHCO₃ 5% e quatro vezes com água. A fase orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada e o filtrado foi concentrado por evaporação rotativa com trompa de água. O resíduo foi submetido a uma destilação à pressão reduzida, obtendo 39,6 g (0,241 mmol; η =80%) de um líquido incolor que destilou a 103-105°C/ 10,0 mmHg. (Lit.⁵²: 83,5-84,0°C/ 4 mmHg)

RMN de ¹H:

Próton	(a)	(b)	(c)	(d)
δ , CDCl ₃ /TMS	7,17-7,32 (5H, m)	3,56 (2H, s)	4,10 (2H, q, J = 7Hz)	1,20 (3H, t, J = 7Hz)

⁵² Y.Ykawa, Y.Tsuno e M.Sawada, *Bull.Chem.Soc.Jpn.*, 1966, 39, 2274

3.3 - Preparação do Ácido α -Metilsulfanilacético:

Em um balão tritubulado de 1000 mL de capacidade, mergulhado em banho de gelo e sal e munido de duas rolhas esmerilhadas, condensador do tipo dedo-frio, com tubo secante, foram introduzidos 125 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio 35%, 125,0 g de gelo moído e 17 mL (13,9 g; 0,290 mols) de metilmercaptana. Após 10 minutos, sob agitação magnética, lentamente, por meio de um funil de adição com equalizador, uma mistura previamente resfriada de 24,0 g (0,254 mol) de ácido α -cloroacético e 100 mL de solução aquosa de NaOH 18%. Terminada a transferência de todo o conteúdo do funil de adição, a mistura resultante ficou sob agitação magnética, com o balão reacional mergulhado em banho de gelo e sal, por uma hora e, por 6 horas, em banho de água a 50°C. Em seguida, a mistura resultante foi transferida para um erlenmeyer de 1000 mL, mergulhado em banho de gelo e sal e equipado de agitação magnética, ao qual adicionou-se, sob gotejamento, ácido clorídrico até que a solução atingisse pH 1. A solução resultante foi extraída cinco vezes com diclorometano em um funil de extração e a fase orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e concentrada por evaporação rotativa com trompa de água, rendendo 21,3 g de um óleo de coloração amarelada, que foi submetido a destilação à pressão reduzida, rendendo 15,7 g (0,148 mmols, 60%) de um óleo incolor que destilou a 148-150°C/ 42 mmHg. (Lit.⁵³: 130-131°C/ 27 mmHg)

RMN de ^1H :

Prótons	(a)	(b)	(c)
δ , CDCl_3 / TMS	2,25 (3H, s)	3,24 (2H, s)	11,36 (1H, s)

⁵³ Beilstein, 3(2),604 (a referência original não estava disponível na biblioteca)

3.4 - Preparação do α -Clorotioacetato de metila:

Em um balão tritubulado de 125 mL de capacidade, mergulhado em banho de gelo seco e acetona e equipado com duas rolhas esmerilhadas e condensador do tipo dedo-frio, com tubo secante, foram introduzidos 21 mL (29,8 g; 0,264 mol) de cloreto de α -cloroacetila e 80 mL de diclorometano seco. Em seguida, foram transferidas, por meio de uma proveta de 100 mL, previamente resfriada em banho de gelo seco e acetona, 25 mL (20,5g; 0,426 mol) de metilmercaptana. Após a adição, a mistura resultante foi mantida sob agitação magnética e mergulhada em banho de gelo e sal por 40 minutos e o banho utilizado foi substituído por outro (gelo e água), deixando-se a mistura atingir naturalmente a temperatura ambiente. Nesta condição, a mistura foi agitada por 8 horas adicionais. Terminado este período, o solvente foi removido por destilação, obtendo-se 32,4 g de um óleo viscoso de coloração acastanhada, que foi submetido a destilação sob pressão reduzida, obtendo-se 28,1 g (0,225 mol, η = 85%) de um líquido incolor de p.e. 38-40°C/ 20 mmHg. (Lit.⁵⁴: 94-96 °C)

R.M.N. de ^1H :

Próton	(a)	(b)
δ , CDCl_3/TMS	4,21 (2H, s)	2,20 (3H, s)

⁵⁴ R.Hershfield e G.L.Schmir, *J.Am.Chem.Soc.*, **1973**, 95, 3994

3.5- Preparação do α -Bromofenilacetato de etila:

Em um balão monotubulado de 500 mL, colocado sobre manta de aquecimento com agitação magnética e equipado de condensador de refluxo, com um tubo secante, foram introduzidos 32,8 g (0,200 mol) de fenilacetato de etila, 35,0g (0,197 mol) de N-bromo succinimida, 0,20 g (0,82 mmol) de peróxido de benzoíla e 300 mL de tetracloreto de carbono. Após 8 horas de reação, a mistura resultante foi filtrada e o filtrado foi concentrado por evaporação rotativa com trompa de água, obtendo-se 34,3 g de um produto de coloração alaranjada que, após destilação à pressão reduzida, rendeu 34,0 g (0,140 mols; η = 72%) de um líquido incolor de p.e. 134-137°C/ 15 mmHg (Lit.⁵⁵: 132-135°C/ 15 mmHg).

R.M.N. de ^1H :

Próton	(a)	(b)	(c)	(d)
δ , CDCl_3/TMS	7,35-7,57 (5H, m)	5,34 (1H, s)	4,24 (2H, q, J = 6Hz)	1,28 (3H, t, J = 7Hz)

Espectrometria de Massas:

Principais Fragmentos 70eV (m/z (%))	244 (M+1, 2); 242 (M-1, 2); 169 (61); 165 (1); 163 (100); 77 (6)
---	---

⁵⁵ N.F.Claro Jr., Tese de Doutorado, 1997, 115

3.6 - Preparação da Metilsulfanilmetil fenilsulfona:

Em um balão tritubulado de 50 mL de capacidade, equipado de rolha esmerilhada, septo de borracha e condensador de refluxo com tubo secante, foram introduzidos 0,90 mL (0,990 g; 12,7 mmol) de DMSO seco e 1,6 mL (1,73 g; 16,9 mmol) de anidrido acético. O balão foi mergulhado em banho de silicone, previamente aquecido a 80°C e, após 24 horas de agitação magnética, a mistura resultante foi resfriada à temperatura ambiente e a ela foram adicionados 10 mL de ácido acético, 1,1 g de acetato de sódio e 3,3 g (20 mmol) de benzenossulfonato de sódio secos. Após 38 horas de aquecimento a 100°C, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e transferida para um erlenmeyer contendo 100 mL de água destilada, formando uma suspensão que foi filtrada. O filtrado foi extraído três vezes com diclorometano e a fase orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada em evaporador rotativo, obtendo-se 2,9 g de um sólido de coloração amarelada que, após ter sido recristalizado de etanol, rendeu 2,0 g (9,9 mmol; η = 76%) de um sólido branco de ponto de fusão 86-88°C (Lit.:⁵⁰ 86,5-87,5°C)

R.M.N. de ^1H :

Prótons	(a)	(b)	(c)
(δ , CDCl_3/TMS)	7,55-7,98 (5H,m)	3,92 (2H, s)	2,32 (3H,s)

⁵⁰ R.Amicci; Dissertação de Mestrado, 1992, 141

Espectro de Massas:

Principais Fragmentos 70eV (m/z, (%))	202 (3,9); 125 (1,1); 91 (7,8); 77 (13,7); 61(100); 51 (22,6)
--	--

3.7 - Preparação do α -Metilsulfaniltioacetato de Metila:

O sulfaniltioéster foi preparado de acordo com as duas metodologias alternativas descritas a seguir:

Metodologia (A):**1ª Etapa: Preparação do Cloreto de α -Metilsulfanilacetila.**

A um balão tritubulado de 50 mL de capacidade, mergulhado em banho de água, equipado de duas rolhas esmerilhadas, condensador de refluxo com tubo secante e contendo 8,0 g (75 mmol) de ácido metilsulfanilacético, foram lentamente gotejados, sob agitação magnética constante, por funil de adição equalizado, 11 mL (17,9 g, 0,150 mols) de cloreto de tionila. A mistura resultante ficou sob agitação, em banho-maria, até cessar a evolução de cloreto de hidrogênio. O excesso de cloreto de tionila foi removido, após adição de 80 mL de benzeno anidro, por evaporação rotativa com trompa de água, rendendo 8,9 g de um óleo de coloração acastanhada que foi utilizado sem purificação na etapa posterior.

2ª Etapa: Reação de Tioesterificação do Cloreto de α -Metilsulfanilacetila:

Partindo de 5,5 mL (4,51 g; 93,8 mmols) de metilmercaptana, 8,9 g (71 mmols) de cloreto de metilsulfanilacetila e 20 mL de diclorometano anidro e seguindo o procedimento 3.4, foram obtidos 7,1 g de um óleo de coloração violácea que, após destilação a

pressão reduzida, rendeu 7,0 g (51 mmol; η = 72%) de um óleo incolor que destilou a 93-94°C/ 9 mmHg (Lit.⁵⁶: 85-86°C/ 10 mmHg).

Metodologia (B) - Tiolação do α -Clorotioacetato de metila por Catálise de Transferência de Fase.

Em um balão tritubulado de 50 mL de capacidade, mergulhado em banho de gelo seco e etanol, equipado de condensador do tipo dedo-frio e contendo uma mistura de 1,5 g (12 mmol) de α -clorotioacetato de metila, 10mL de diclorometano, 3,3 g (24 mmol) de carbonato de potássio e 0,41 g (1,2 mmol) de hidrogenossulfato de tetrabutylamônio, foram transferidos por uma proveta, previamente resfriada em gelo seco e etanol, 1,0 mL (0,82 g; 17 mmols) de metilmercaptana. Após 30 minutos sob agitação magnética, com o sistema reacional mergulhado em banho de gelo seco e etanol, retirou-se o banho e aguardou-se até a temperatura atingir 0°C. Em seguida, mergulhando-se o sistema reacional em banho de gelo e água, mantendo-se agitação constante nesta temperatura por 3 horas. A mistura resultante foi filtrada e o filtrado transferido para um funil de extração, onde foi diluído com 50 mL de diclorometano e lavado quatro vezes com água destilada. A fase orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada por evaporação rotativa com trompa de água, resultando em 1,2 g de um óleo amarelado que, após destilação à pressão reduzida, rendeu 1,0 g (7 mmol; η = 58%) de um líquido incolor, que destilou a 93-94°C/ 9,0 mmHg(Lit.⁵⁶: 85-86°C/ 10 mmHg).

⁵⁶ S.I.Radchenko, K.S.Mengaleva; **Zh.Org.Khim.**; **1980**; 16(4); 720.
[C.A.; 93; 113710v]

RMN de ^1H :

Próton	(a)	(b)	(c)
δ , CDCl_3/TMS	2,20 (3H,s)	3,40 (2H, s)	2,34 (3H,s)

Espectrometria de Massas:

Principais Fragmentos 70eV (m/z, (%))	136 (45); 108 (12); 90 (14) 75 (6); 63 (5); 61 (100)
--	---

3.8 - Preparação do α -Metilsulfanilacetato de etila:

O sulfaniléster foi preparado utilizando três metodologias alternativas:

Metodologia (A): Reação de Esterificação do Ácido α -Metilsulfanilacético:

Partindo-se de 10,0 g (94,2 mmols) de ácido metilsulfanilacético, 55 mL de etanol absoluto e 1,0 mL (1,84 g; 18,8 mmols) de ácido sulfúrico concentrado e seguindo-se o procedimento descrito para a preparação do fenilacetato de etila, em 3.2, foram obtidos 10,0 g de um óleo de coloração acastanhada que, após destilação à pressão reduzida rendeu 9,1 g (68 mmols; η = 72%) de uma substância incolor que destilou a 69-71°C/ 20 mmHg.(Lit.⁵⁷: 70-72°C/ 25 mmHg)

⁵⁷ Beilstein, 3, 256a

Metodologia (B): Reação de Tiolação do α -Cloroacetato de etila, em Meio Homogêneo.

A um balão tritubulado de 300 mL de capacidade, mergulhado em banho e água e equipado de condensador de refluxo do tipo dedo-frio, munido de tubo secante e contendo 100 mL de etanol absoluto, foram adicionados 7,6 g (0,33 mol) de sódio metálico. Assim que todo o sódio se dissolveu, o banho de água foi substituído por banho de gelo e sal e adicionaram-se, por uma proveta de 150 mL, previamente resfriada em banho de gelo seco e acetona, 23 mL (18,9 g, 0,393 mol) de metilmercaptana. Após 20 minutos sob agitação magnética constante, com o sistema reacional mergulhado em banho de gelo e sal, gotejaram-se, lentamente, por um funil de adição equalizado, 55,1 g (0,330 mol) de α -bromoacetato de etila. Em seguida, removeu-se o banho de gelo e sal e a mistura resultante ficou sob agitação magnética por 2 horas à temperatura ambiente. A solução resultante foi filtrada e o filtrado foi concentrado por destilação simples à pressão ambiente. O resíduo foi diluído com 100 mL de diclorometano e a mistura foi lavada 3 vezes com água destilada. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada por evaporação rotativa com trompa de água, rendendo 52,0 g de um óleo amarelado que, após destilação à pressão reduzida, rendeu 38,0 g (0,279 mol; 85%) de um óleo incolor que destilou a 76-77°C/ 30 mmHg (Lit.⁵⁷: 70-72°C/ 25 mmHg).

Metodologia (C): Reação de Tiolação do α -Cloroacetato de Etila por Catálise de Transferência de Fases.

Partindo de 2,0 g (12 mmol) de α -bromoacetato de etila, 15 mL de diclorometano, 3,4 g (25 mmol) de K₂CO₃, 0,7 g (2 mmol) de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio e 1,3 mL (22 mmol) de metilmercaptana e seguindo o procedimento 3.7, metodologia (B), foram obtidos 1,7 g de um óleo acastanhado que, após destilação a pressão

⁵⁷ Beilstein, 3, 256a

reduzida, rendeu 1,3 g (9,7 mmol, η = 81%) de um óleo incolor, que destilou a 75-76°C/ 30 mmHg (Lit.⁵⁷: 70-72°C/ 25 mmHg).

R.M.N. de ^1H :

Próton	(a)	(b)	(c)	(d)
δ , CDCl_3/TMS	2,22 (s, 3H)	3,19 (s, 2H)	4,20 (q, 2H, J = 7Hz)	1,29 (t, 3H, J = 7Hz)

Espectro de Massas:

Principais Fragmentos 70eV (m/z, (%))	134 (63); 61 (100); 134 (63); 88 (37); 60 (8); 89 (5); 59 (3)
--	--

3.9 - Preparação do α -Fenil- α -Metilsulfanilacetato de etila:

O α -fenil- α -metilsulfanilacetato de etila foi preparado por duas metodologias:

Metodologia (A): Reação de Tiolação do α -Bromofenilacetato de etila, em Meio Homogêneo.

Partindo de 10,0 g (41,1 mmol) de α -bromofenilacetato de etila, 0,94 g (41 mmol) de sódio metálico, 4,0 mL (3,28g; 68,2 mmols) de metilmercaptana e 25 mL de etanol e seguindo o procedimento 3.8, metodologia (B), foram obtidos 8,4 g de um óleo de coloração amarelada que, após destilação à pressão reduzida, rendeu 6,78 g (32,2

⁵⁷ Beilstein, 3, 256a

mmol, $\eta = 78\%$) de um óleo incolor que destilou a 158-160°C/ 1,5 mmHg. (Lit.⁵⁸: 100-110°C/ 0,06 mmHg)

Metodologia (B): Reação de Tiolação do α -Bromofenilacetato de etila, por Catálise de Transferência de Fases.

Partindo de 2,0 g (8,2 mmol) de α -bromofenilacetato de etila, 1,0 mL (17 mmol) de metilmercaptana, 2,3 g (16 mmol) de K_2CO_3 , 0,6 g (2 mmol) de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio e 7,0 mL de diclorometano e seguindo o procedimento 3.7, metodologia (B), foram obtidos 1,8 g de um óleo amarelado que, após destilação à pressão reduzida, rendeu 1,3 g (6,2 mmol, $\eta = 76\%$) de um óleo incolor, que destilou a 137-143°C/ 1,0 mmHg (Lit.⁵⁸: 100-110°C/ 0,06 mmHg).

R.M.N. de 1H :

Próton	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
δ , $CDCl_3/TMS$	2,10 (s,3H)	4,49 (s,1H)	7,31-7,47 (m, 5H)	4,10-4,23 (m, 2H)	1,25 (t, 3H, J = 7Hz)

Espectrometria de Massas:

Principais Fragmentos 70eV (m/z, (%))	210 (8), 137 (100), 77 (5), 165 (1), 122 (3), 90 (5)
--	---

⁵⁸ Y. Tamura, H.D. Choi, H. Shindo e H. Ishibashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1982**, 30(3), 915

3.10 - Preparação da Metilsulfinilmetil fenil sulfona (1):

Em um balão tritubulado de 200 mL de capacidade, mergulhado em banho de gelo e água, equipado de condensador de refluxo e contendo uma mistura de 5,7 g (28 mmol) de metilsulfanilmetil fenil sulfona e 80 mL de metanol, foi lentamente gotejada uma solução de 0,64 g (30 mmol) de metaperiodato de sódio em 5 mL de água. Em seguida, o banho de gelo e água foi removido e, após 8 horas sob agitação magnética à temperatura ambiente, obteve-se uma suspensão que foi filtrada e o filtrado foi concentrado por evaporação rotativa com trompa de água, obtendo-se 5,2 g de um sólido incolor que, após ter sido recristalizado de etanol, rendeu 3,8 g (17 mmol, $\eta = 57\%$) de um sólido cristalino de ponto de fusão 102-104°C (Lit.⁵⁰: 98-100°C).

RMN de ^1H :

Próton	(a)	(b)	(c)
δ , CDCl_3/TMS	7,59-8,02 (5H, m)	4,57 (2H, s)	3,30 (3H, s)

Espectrometria de Massas:

Principais Fragmentos 70eV (m/z, (%))	219 (M+1, 7,2); 141 (4,0); 125 (15,9); 97 (13,0); 91 (19,0); 77 (47,4); 65 (10,6); 61 (100); 51 (38,1)
--	---

⁵⁰ R.Amici, *Dissertação de Mestrado*, 1992, 144

3.11 - Preparação da Metilsulfaniltioacetato de metila (2):

Em um balão monotubulado, mergulhado em banho de gelo e água e equipado de condensador de refluxo e contendo uma mistura de 730 mg (5,36 mmol) de metilsulfaniltioacetato de metila e 30 mL de ácido acético, foram gotejados 0,56 mL (0,20 g [0,62 g de solução 32% de H₂O₂]; 5,9 mmol) de solução 32% de água oxigenada. A mistura reacional ficou sob agitação magnética, com o balão reacional mergulhado em banho de gelo e água, por 20 minutos e à temperatura ambiente por 1,5 horas. Em seguida, a solução foi diluída com 100 mL de diclorometano e transferida para um erlenmeyer, ao qual foram adicionados 5 mL de água e agitada magneticamente, com resfriamento em banho de gelo e água. Foram então adicionadas pequenas porções de NaHCO₃ sólido até que a solução apresentasse pH 8. A solução resultante foi transferida para um funil de extração, onde a fase aquosa foi extraída três vezes com diclorometano. A fase orgânica reunida foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o filtrado foi concentrado por evaporação rotativa com trompa de água, rendendo 750 mg (4,93 mmol, η = 92%) de um óleo viscoso.

RMN de ¹H⁵⁹:

Próton	(a)	(b)	(b)	(c)
δ , CDCl ₃ / TMS	2,75 (3H,s)	3,89 (1H, d, J = 13Hz)	3,97 (1H, d, J = 13Hz)	2,43 (3H,s)

⁵⁹ O espectro de R.M.N. de ¹H está de acordo com o descrito por J.Gruber, trabalho não publicado.

Espectrometria de Massas:

Principais Fragmentos 70eV (m/z, (%))	152 (17); 135 (58); 110 (10); 105 (79) 95 (22); 90 (22); 89 (41); 63 (100); 61 (71)
--	---

3.12 - Preparação do Metilsulfinilacetato de etila:

Partindo-se de 5,0 g (37 mmol) de metilsulfanilacetato de etila, 4,0 mL (1,4 g [ou 4,4 g de solução 32 de H₂O₂]; 41 mmol) de solução aquosa 32% de peróxido de hidrogênio e 22 mL de ácido acético e, seguindo-se o procedimento descrito no item 3.11, foram obtidos 5,1 g (34 mmol, η = 92%) de um óleo viscoso.

R.M.N. de ¹H⁶⁰:

Próton	(a)	(b)	(b)
δ , CDCl ₃ /TMS	2,76 (3H, s)	3,68 (1H, d, J = 14Hz)	3,76 (1H, d, J = 14Hz)

Próton	(c)	(d)
δ , CDCl ₃ /TMS	4,26 (2H, q, J = 7Hz)	1,32 (3H, t, J = 7Hz)

Espectrometria de Massas:

Principais Fragmentos 70eV (m/z, (%))	150 (23); 88 (100); 63 (71); 105 (68); (71); 77 (27); 87 (8)
--	--

⁶⁰ Os espectros relatados estão de acordo com o descrito na literatura:
R.R.Vargas, E.J.H.Bechara, L.Marzorati e B.Wladislaw, **T. Asymmetry.**, **1999**, 10,
3219

3.13 - Preparação do α -Fenil metilsulfinilacetato de etila:

Partindo-se de 5,0 g (24 mmols) de α -fenil metilsulfinilacetato de etila, 2,5 mL (0,88 g [ou 2,7 g de solução aquosa 32% de H_2O_2]; 26 mmol) de solução aquosa 32% de peróxido de hidrogênio e 22 mL de ácido acético e, seguindo-se a metodologia descrita no item 3.11, foram obtidos 5,1 g (23 mmol, $\eta = 95\%$) de um sólido amorfo.

Análise Elementar:

Elemento	%Teórica	%Experimental
C	58,38	58,33
H	6,24	6,02

R.M.N. de ^1H :

Diastereoisômero A:

Próton	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
δ , CDCl_3/TMS	2,59 (3H, s)	4,56 (1H, s)	4,20-4,38 (2H, m)	1,31 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$)	7,41-7,48 (5H, m)

Diastereoisômero B:

Próton	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
δ , CDCl_3/TMS	2,35 (3H, s)	4,64 (1H, s)	4,20-4,38 (2H, m)	1,30 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$)	7,41-7,48 (5H, m)

3.14 - Preparação de Autênticos:**3.14.a - Preparação do Cloreto de Metanossulfenila:**

Em um balão de 100 mL tritubulado, mergulhado em banho de gelo e água e equipado de condensador de refluxo munido de tubo secante e contendo uma mistura de 8,0 g (85 mmol) de dimetildissulfeto e 25 mL de tetracloreto anidro, foram gotejados, lentamente, 11,5 g (85.2 mol) de cloreto de sulfurila. Retirou-se o banho e após a mistura ter atingido a temperatura ambiente, agitou-se magneticamente, por 30 minutos. A mistura reacional foi então submetida a destilação sob pressão reduzida, rendendo 4,8 g (58 mmol, $\eta = 68\%$) de um líquido incolor que destilou a $26\text{-}27^\circ\text{C}/52\text{ mmHg}$ (Lit.⁶¹: $27\text{-}28^\circ\text{C}/60\text{ mmHg}$) e que foi armazenado em ampola selada.

3.14.b - Preparação do Cloreto de Benzenossulfenila:

Em um balão de 300 mL tritubulado, mergulhado em banho de gelo e sal, equipado de condensador de refluxo munido de tubo secante e contendo 150 mL de tetracloreto de carbono anidro, saturado de cloro, foram gotejados, lentamente, uma solução de 6,0 g (54 mmol) de tiofenol em 50 mL de tetracloreto de carbono. O banho de gelo e sal foi removido e, após 30 minutos sob agitação magnética à temperatura ambiente, a mistura resultante foi submetida a destilação sob pressão reduzida, rendendo 4,7 g (32 mmol, $\eta = 59\%$) de um líquido incolor que

⁶¹ H.Brintzinger, K.Pfannstiel, H.Koddebusch e K.E.Kling, *Ber.*, **1950**, 83, 87

destilou a 84°C/ 15 mmHg (Lit.⁶²: 84-86°C/ 16 mmHg) e que foi armazenado em uma ampola selada.

3.14.c - Preparação do Metil Fenil Dissulfeto:

A um balão de 100 mL tritubulado, mergulhado em banho de gelo e sal, equipado de septo de borracha, condensador do tipo dedo-frio, munido de tubo secante e contendo uma mistura de 2,5 g (30 mmol) de cloreto de metanossulfenila e 100 mL de tetracloreto de carbono anidro, foram adicionados, por uma seringa, 3 mL de piridina anidra e, por um funil de adição equalizado, uma solução de 3,4 mL (3,6 g; 33 mmol) de tiofenol em 50 mL de tetracloreto de carbono anidro. Após 1 horas sob agitação magnética, em banho de gelo, a mistura resultante foi transferida para um funil de extração, onde foi diluída com 60 mL de diclorometano e lavada uma vez com solução aquosa 5% de bicarbonato de sódio. A fase orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o filtrado foi concentrado por evaporação rotativa com trompa de água, rendendo 6,0 g de um óleo que, após destilação à pressão reduzida, rendeu 4,3 g (27 mmol, η = 90%) de um líquido incolor que destilou a 71°C/ 2 mmHg (Lit.⁶³: 71-72°C/ 2-3 mmHg).

R.M.N de ¹H:

Próton	(a)	(b)
δ , CDCl ₃ /TMS	2,43 (3H, s)	7,18-7,55 (5H,m)

⁶² H.Lecher e F.Holschneider; **Ber.**; **1924**, 57; 755

⁶³ S.Oae, T.Takata e Y.H.Kim, **Bull. Chem. Soc. Jpn.**; **1982**, 55, 2484

Espectrometria de Massas:

Principais Fragmentos 70eV (m/z, (%))	156 (100); 141 (63); 110 (18); 109 (38); 77(18); 69 (12); 65 (20); 50 (11)
--	--

3.14.d - Preparação do Benzenotolsulfonato de S-fenila:

A um balão tritubulado de 200 mL, mergulhado em banho de gelo e sal, equipado de condensador de refluxo munido de tubo secante e contendo uma mistura de 2,8 g (20 mmol) de ácido benzenossulfínico e 60 mL de éter anidro, foi gotejada, lentamente, uma solução de 2,8 g (19 mmol) de cloreto de benzenossulfenila em 20 mL de tetracloreto de carbono anidro. Após 15 minutos sob agitação magnética, retirou-se o banho e quando se atingiu a temperatura ambiente, a solução reacional foi transferida para um funil de extração sendo lavada com solução aquosa 1% de hidróxido de amônio. A fase orgânica resultante foi secada sob cloreto de cálcio, filtrada e o filtrado foi concentrado por evaporação rotativa com trompa de água, rendendo 3,8 g de um sólido amarelo que, após recristalização de etanol, rendeu 1,3 g (5,2 mmol, η = 27%) de um sólido cristalino de ponto de fusão 44,5-45,3°C (Lit.⁶¹: 44-45°C).

Espectrometria de Massas:

Principais Fragmentos 70eV (m/z, (%))	250 (44,6); 141 (35); 125 (100); 109 (52); 77 (91)
--	--

3.14.e - Preparação da Metilsulfonilmetil Fenil Sulfona:

Em um balão de 10 mL bitubulado, mergulhado em banho de gelo e água, equipado de condensador de refluxo munido de tubo secante e contendo 0,5 g (2,5 mmol) de metilsulfanilmetil fenil sulfona e 2 mL de ácido acético, gotejou-se, lentamente, 0,60 mL (0,21 g [ou 0,66 g

⁶¹ H.Brintzinger, K.Pfannstiel, H.Koddebusch e K.E.Kling, **Ber.**,**1950**, 83, 87

de solução aquosa 32% de H_2O_2]; 6,3 mmol) de solução aquosa 32% de peróxido de hidrogênio. O banho de gelo foi removido, o agitador magnético foi substituído por uma manta de aquecimento com agitação magnética e a mistura resultante foi aquecida a refluxo por 3 horas. Em seguida, o sistema reacional foi resfriado à temperatura ambiente e a solução resultante foi transferida para um erlenmeyer de 50 mL, resfriada em banho de gelo e água e diluída com uma mistura de 20 mL de diclorometano e 2 mL de água. A esta solução foram adicionadas pequenas porções de NaHCO_3 , até atingir pH 9. A mistura resultante foi transferida para um funil de extração e a fase orgânica separada foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o filtrado foi concentrado por evaporação rotativa com trompa de água, rendendo 0,6 g de um sólido branco que, após recristalização de etanol a quente, rendeu 0,4 g (1,7 mmols; $\eta = 67\%$) de um sólido cristalino branco de ponto de fusão 148-150°C (Lit.⁶⁴: 140-143°C)

Espectrometria de Massas:

Principais Fragmentos 70eV (m/z, (%))	234 (1); 143 (2); 142 (3); 141 (42); 125 (5); 109 (1); 97 (4); 77 (100); 51 (21)
--	---

3.14.f - Preparação do Ditiooxalato de metila:

Em um balão tritubulado de 50 mL de capacidade, mergulhado em banho de gelo seco e etanol, equipado de condensador do tipo dedo-frio, munido de tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro e contendo uma mistura de 2,0 mL (2,9 g; 23 mmol) de cloreto de oxalila e 15 mL de diclorometano, foram transferidos, por uma proveta previamente resfriada em banho de gelo seco e etanol, 3,4 mL (2,8 g; 58 mmol) de metilmercaptana. Após 20 minutos sob agitação magnética, o banho de gelo seco e acetona foi substituído pelo de gelo e água deixando-se voltar, lentamente, à temperatura ambiente. Concluído o

⁶⁴ K.A.Kurkin, R.F.Langler e N.A.Morrison, *Can.J.Chem.*, **1988**, 66, 3070

período de 1 hora de reação, a solução reacional foi diluída com 40 mL de diclorometano e transferida para um funil de extração onde foi lavada duas vezes com água. A fase orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o filtrado foi concentrado por evaporação rotativa com trompa de água, rendendo 2,8 g de um sólido amarelo que, após ter sido recristalizado de éter de petróleo, rendeu 1,8 g de um sólido cristalino levemente amarelado, de ponto de fusão 81-83°C. (Lit.⁶⁵: 82,5-83,5°C)

R.M.N. de ¹H:

Próton	(a)
δ, CDCl ₃ / TMS	2,40 (6H, s)

Espectrometria de Massas:

Principais Fragmentos 70eV (m/z, (%))	150 (6); 75 (100); 122 (25); 94 (15); 77 (4); 76 (3); 60 (3)
--	---

3.14.g - Preparação do *bis*-(Metilsulfanil)tioacetato de Metila:

1ª Etapa: Preparação do α-Cloro Metilsulfaniltioacetato de Metila:

Em um balão bitubulado de 25 mL de capacidade, mergulhado em banho de água, equipado de condensador de refluxo, munido de tubo secante e contendo uma solução de 518 mg (3,40 mmols) de metilsulfaniltioacetato de metila em 5 mL de diclorometano anidro, foram gotejados, sobre refluxo e agitação magnética, 0,3 mL (0,5 g; 4 mmol) de cloreto de tionila. Após 2 horas de reação, o sistema reacional foi resfriado a temperatura ambiente e a mistura reacional foi concentrada por evaporação rotativa com trompa de água. O óleo resultante foi

⁶⁵ H.O.Jones e H.S.Tasker, *J.Chem.Soc.*; **1909**, 95, 1904

extraído duas vezes com benzeno anidro, rendendo 512 mg de um óleo de coloração amarelada, que foi utilizado na etapa posterior.

2ª Etapa: Tiulação do α -Cloro Metilsulfaniltioacetato de Metila por Catálise de Transferência de Fase:

Partindo de 512 mg (3,00 mmol) de α -cloro metilsulfaniltioacetato de metila, 830 mg (6,01 mmol) de carbonato de potássio, 153 mg (0,451 mmol) de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio, 2 mL de diclorometano e 0,3 mL (0,2 g; 5 mmol) de metilmercaptana e, seguindo o procedimento 3.7, metodologia (B), foram obtidos 509 mg de um óleo de coloração amarelada que foi lavado três vezes com hexano.

R.M.N. de ^1H ⁶⁶:

Prótons	(a)	(b)	(c)
δ , CDCl_3 / TMS	2,19 (6H, s)	4,45 (1H, s)	2,36 (3H, s)

Espectrometria de Massas:

Principais Fragmentos 70eV (m/z, (%))	182 (2); 107 (100); 109 (8); 59 (7); 108 (5); 63 (5); 88 (5); 92 (5); 60 (4)
--	---

⁶⁶ Os espectros de RMN de ^1H e de massas concordam com os da literatura: K.Griesbaum, P.M.Scaria e T.Döhling; *J.Org.Chem.*; 51; 1302 (1986)

3.14.h - Preparação do Carbetoxitioacetato de S-metila:**1ª Etapa: Preparação do Oxalato de Potássio.**

Em um balão tritubulado de 200mL de capacidade, mergulhado em banho de água, equipado de rolha esmerilhada e condensador de refluxo e contendo uma solução de 35 mL (0,26 mol) de oxalato de etila em 50mL de etanol, foram gotejados, lentamente, 100 mL de uma solução alcoólica contendo 14,0 g (0,249 mol) de hidróxido de potássio. Após 20 minutos sob agitação magnética, a mistura reacional foi concentrada por evaporação rotativa com trompa de água, rendendo 31,2 g de um sólido branco que foi recristalizado de etanol, rendendo 24 g de um sólido cristalino branco e que foi secado, por uma noite, em dessecador contendo uma cápsula de porcelana com pentóxido de fósforo.

2ª Etapa: Preparação do Cloreto de Etil Oxalila.

Em um balão tritubulado de 50 mL de capacidade, mergulhado em banho de gelo e água, equipado de duas rolhas esmerilhadas e condensador de refluxo munido de tubo secante e contendo 19,5 g (0,125 mol) de oxalato de potássio, foram gotejados, lentamente, 9,1 mL (14,8 g; 0,124 mol) de cloreto de tionila. A mistura resultante ficou sob agitação magnética à temperatura ambiente por 8 horas e, em seguida, foi destilada à pressão ambiente, rendendo 5,3 g (39 mmol) de um líquido incolor que destilou a 138°C. (Lit.⁶⁷: 140°C)

3ª Etapa: Tioesterificação do Cloreto de Etil Oxalila.

A um balão tritubulado de 125 mL de capacidade, mergulhado em banho de gelo seco e etanol, equipado de duas rolhas esmerilhadas e condensador do tipo dedo-frio, munido de tubo secante e contendo 5,3 g (39 mmol) de cloreto de etiloxalila e 20 mL de diclorometano anidro, foram transferidos, por uma proveta de 10 mL de capacidade previamente resfriada em gelo seco e etanol, 5,0 mL (4,1 g; 85 mmol) de metilmercaptana. Após 3 horas sob agitação

⁶⁷ L.Henry, **Ber.**, **1831**, 04, 598

magnética, o banho de gelo seco e etanol foi removido deixando-se atingir a temperatura ambiente. Nesta condição a mistura reacional ficou sob agitação constante por 8 horas. Em seguida, o solvente foi evaporado por destilação simples à pressão ambiente e o resíduo foi destilado à pressão reduzida, rendendo 4,8 g (33 mmols, η = 84%) de um líquido incolor que destilou a 88-92°C/ 10 mmHg (Lit.⁶⁸: 96-102°C/ 30mmHg).

R.M.N. de ^1H :

Prótons	(a)	(b)	(c)
δ , CDCl_3/TMS	2,42 (3H, s)	4,38 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$)	1,40 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$)

Espectrometria de Massas:

Principais Fragmentos 70eV (m/z, (%))	148 (5); 77 (5); 76 (9); 75 (100) 61 (8) 57 (20)
--	---

3.14.i - Preparação do *bis*-(Metilsulfanil)acetato de Etila:

1ª Etapa: Preparação do α -Cloro Metilsulfanilacetato de Etila:

Partindo de 2,0 g (13 mmol) de metilsulfinilacetato de etila, 1,1 mL (1,8 g; 15 mmol) de cloreto de tionila e 10 mL de diclorometano, e seguindo o procedimento 3.14.g (1ª etapa), foram obtidos 1,9 g de um líquido de coloração violácea que, após destilação à pressão reduzida em forno de destilação horizontal, a 15 mmHg, rendeu 1,3 g de um líquido incolor.

⁶⁸ P. Stäglich, K. Thimm e J. Voss, **Liebigs Ann.Chem.**, **1974**, 4, 671

2ª Etapa: Tiolação do α -Cloro Metilsulfanilacetato de Etila:

Partindo de 0,94 g (5,6 mmol) de α -cloro metilsulfanilacetato de etila, 0,5 mL (0,4 g; 8 mmol) de metilmercaptana, 0,14 g (6,1 mmol) de sódio metálico e 5 mL de etanol e seguindo o procedimento 3.8, metodologia (B), foram obtidos 1,05 g de um líquido de coloração amarelada que, após destilação a pressão reduzida em forno de destilação horizontal, a 5 mmHg, rendeu 0,96 g (5,3 mmol, $\eta = 95\%$) de um óleo incolor.

R.M.N. de ^1H ⁶⁹:

Prótons	(a)	(b)	(c)	(d)
δ , CDCl_3/TMS	2,19 (6H, s)	4,26 (1H, s)	4,23 (2H, q, J = 7Hz)	1,31 (3H, t, J = 7Hz)

Espectrometria de Massas:

Principais Fragmentos 70eV (m/z, (%))	180 (20); 107 (100); 77 (13); 133 (12); 61 (12); 109 (9)
--	---

⁶⁹ O espectro de RMN de ^1H descrito está de acordo com a da literatura: M.Amat, A.Linares e J.Boch, *J.Org.Chem.*, **1990**, 55, 6299

3.14.j - Preparação do Mandelato de Etila⁷⁰:

Partindo de 5,0 g (33 mmol) de ácido mandélico, 20 mL de etanol e 0,81 mL (1,5 g; 0,015 mol) de ácido sulfúrico, e seguindo o procedimento 3.8, metodologia (A), foram obtidos 4,5 g de um líquido incolor que, após destilação a pressão reduzida, rendeu 4,30 g (23,9 mmol, $\eta = 72\%$) de um óleo incolor que destilou a 43°C/ 60 mmHg (Lit⁷¹.: 253-255°C).

R.M.N. de ¹H:

Próton	(a)	(b)	(c)
δ , CDCl ₃ /TMS	7,33-7,44 (5H,m)	3,54 (1H, d, J = 5Hz)	5,15 (1H, d, J = 5Hz)

Próton	(d)	(e)
δ , CDCl ₃ /TMS	4,18 (1H, q, J = 7Hz)	1,20-1,25 (3H,m)

Espectrometria de Massas:

Principais Fragmentos 70eV (m/z, (%))	180 (4); 107 (100); 79 (59); 77 (35); 51 (9); 108 (7); 78 (6)
--	--

⁷⁰ E.Fischer e A.Speier, *Ber.*, **1985**, 28(II), 3252

⁷¹ *Beilstein*, 10, 202

3.14.k - Preparação do Fenilglioxilato de etila (ou Benzoilformiato de etila):

A um balão monotubulado, equipado de condensador de refluxo munido de tubo secante, foram adicionados 3,0 g (17 mmol) de mandelato de etila, 2,9 g (17 mmol) de N-bromo succinimida e 30 mL de tetracloreto de carbono anidro. Após 3 horas de refluxo e sob agitação magnética, o sistema reacional foi resfriado à temperatura ambiente e a mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado por destilação simples à pressão ambiente. O resíduo foi submetido a destilação à pressão reduzida, rendendo 2,6 g (14 mmols, η = 88%) de um substrato incolor, que destilou a 136°C/ 3,0 mmHg (Lit.⁷²: 101,5-102,0°C/ 3,5 mmHg).

R.M.N. de ¹H:

Prótons	(a)	(b)	(c)
δ , CDCl ₃ / TMS	7,52-8,00 (5H,m)	4,46 (2H, q, J = 7Hz)	1,47 (3H, t, J = 7Hz)

Espectrometria de Massas:

Principais Fragmentos 70eV (m/z, (%))	178 (0,2); 150 (1,6); 106 (7,4); 105 (100); 77 (45,4); 51 (14,8)
--	---

⁷² P.F.Kruse Jr., N.Geurkink e K.L.Grist, *J.Am.Chem.Soc.*; **1954**, 76(22), 5796

3.14.I - Preparação do *bis*-(Metilsulfanil) fenilacetato de etila:

Em um balão bitubulado de 25 mL, equipado de rolha esmerilhada, septo de borracha e condensador de refluxo munido de tubo secante e contendo uma mistura de 1,5 g (7,1 mmol) de α -fenil metilsulfanilacetato de etila e 5 mL de DMSO anidro, foram adicionados 0,31 g (7,8 mmol) de hidreto de sódio, previamente lavado com benzeno anidro. A mistura resultante ficou com agitação magnética por 45 minutos, após o que foram transferidos, por meio de uma seringa, 0,77 mL (0,95 g; 7,5 mmol) de metanotiol sulfonato de metila. Após 2,5 horas de reação, a mistura reacional foi diluída com 50 mL de diclorometano e transferida para um funil de extração, onde foi lavada três vezes com água. A fase orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o filtrado foi concentrado por evaporação rotativa com trompa de água. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna “flash” de sílica (hexano/acetona 5:1), rendendo 1,5 g (5,8 mmol, η = 80%) de um óleo viscoso.

Análise Elementar:

Elemento	%Teórica	%Experimental
C	56,21	56,21
H	6,30	6,22

R.M.N. de ^1H :

Próton	(a)	(b)	(c)	(d)
δ , CDCl_3/TMS	1,98 (6H, s)	7,28-7,55 (3H, m); 7,52-7,55 (2H, m)	4,25 (2H, q, J = 7Hz)	1,25 (3H, t, J = 7Hz)

Espectrometria de Massas:

Principais Fragmentos 70eV (m/z, (%))	256 (1); 209 (100); 121 (42); 77 (17) 183 (15); 105 (15); 181 (14); 210 (12)
--	---

3.15 - Termólise em Sistema Aberto:

A um balão monotubulado de 5 mL de capacidade, equipado com condensador do tipo dedo-frio munido de tubo secante, foram adicionados 0,5 g (2 mmol) de metilsulfinilmetil fenil sulfona (**1**). O balão foi aquecido, sob agitação magnética constante, por 45 minutos, usando-se banho de óleo de silicone mantido a 140°C. Decorrido este tempo, o balão foi retirado do banho, sendo adicionados 5 mL de diclorometano, acrescidos de outros 5 mL utilizados para lavagem do condensador. Após evaporação rotativa com trompa de água do solvente, sob pressão reduzida, foram obtidos 0,38 g de uma mistura oleosa, de coloração acastanhada. Os resultados obtidos a partir da cromatografia gasosa e por CG/EM estão relatados na tabela 12, página 72.

As pirólises dos substratos (**2**), (**3**) e (**4**) foram conduzidas de forma análoga, sendo que nestes casos foi adicionada, após a evaporação do solvente, uma quantidade definida de benzofenona, utilizada como padrão interno para análise. A seguir serão relatadas as massas de sulfóxido e de padrão interno utilizadas:

Sulfóxido	M _{sulfóxido} (g)	Nº de mmol do Sulfóxido	M _{padrão} (g)	Nº de mmol do padrão
(2)	0,1498	0,9841	0,0137	0,0750
(3)	0,1471	0,9795	0,0167	0,0917
(4)	0,1490	0,6585	0,0470	0,2579

Em cada caso, antes das pirólises aqui descritas, foram efetuadas pirólises não quantitativas com o objetivo de se registrar o espectro de CG/EM do produto bruto.

3.16 - Termólise em Ampola Selada:

A uma ampola foram adicionados 0,0087 g (0,057mmol) de metilsulfinilacetato de etila (**2**). Em seguida, a ampola foi evacuada e selada em maçarico de butano/ ar comprimido. A ampola foi mantida em estufa (140°C) por 45 minutos e, decorrido este tempo, resfriada e quebrada. O conteúdo foi dissolvido em CDCl_3 e ao extrato adicionaram-se 0,0058 g (0,032 mmol) de benzofenona. A seguir, registrou-se o espectro de RMN de ^1H .

A pirólise para o substrato (**3**) foi conduzida analogamente, utilizando-se:

Massa do sulfóxido = 0,0094g (0,062 mmol) e

Massa do padrão (benzofenona) = 0,0050g (0,027mmol)

Relação de Referências Bibliográficas

- ¹ J.A.Smythe, **J.Chem.Soc.**, **1909**, 95, 349
- ² R.Pummerer, **Ber.**, **1909**, 42, 2282
- ³ E.Fromm e F.Erfurt, **Ber.**, **1909**, 42; 3808
- ⁴ R.Pummerer, **Ber.**, **1910**, 43, 1401
- ⁵ F.G.Bordwell e B.M.Pitt, **J.Am.Chem.Soc.**, **1955**, 77, 572
- ⁶ L.Horner e P.Kaiser, **Justus Liebigs Ann.Chem.**, **1959**, 626, 19
- ⁷ O.Lucchi, **Org. Reactions**, **1991**, 40, 157
- ⁸ Y.Tamura, H.D.Choi, H.Shindo, J.Uenishi e H.Ishibashi, **Tetrahedron Lett.**, **1981**, 22, 81
- ⁹ S.Iriuchijama, T.Sakakibara e G.Tsuchihashi, **Agric.Biol.Chem.**, **1976**, 40, 1369
- ¹⁰ T.D.Harris e V.Boekelheide, **J.Org.Chem.**, **1976**, 41; 2770
- ¹¹ S.Lane, S.J.Quick e R.J.Taylor, **J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1**, **1984**, 2549
- ¹² S.Iwanami, S.Arita e K.Takahashi, **Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi**, **1968**, 26, 375;
C.A., **1968**, 69, 35641
- ¹³ A.K.Sharma e K.Swern, **Tetrahedron Lett.**, **1974**, 16, 1503
- ¹⁴ M.Kise e S.Oae, **Bull.Chem.Soc.Jpn.**, **1970**, 43; 1426
- ¹⁵ G.E.Wilson Jr. e C.J.Strong, **J.Org.Chem.**, **1972**, 37, 2376
- ¹⁶ S.Oae, T.Kitao, S.Kawamura e Y.Kitaoaka, **Tetrahedron**, **1963**, 19, 817
- ¹⁷ C.R.Johnson e W.G.Phillips, **J. Org. Chem.**, **1967**, 32, 1026
- ¹⁸ C.R.Johnson e W.G.Phillips, **J.Am.Chem.Soc.**, **1969**, 91, 682
- ¹⁹ Y.Hiraki, M.Kamiya, R.Tanikaga, N.Ono e A.Kaji, **Bull.Chem.Soc.Jpn.**, **1977**, 50, 447
- ²⁰ B.Stridsberg e S.Allenmark, **Acta.Chem.Scand.**, **1974**, 28(B), 591
- ²¹ T.Numata, O.Itoh, T.Yoshimura e S.Oae, **Bull.Chem.Soc.Japan**, **1983**, 56, 257.
- ²² T.Numata e S.Oae, **Tetrahedron Letter**, **1977**, 15, 1337
- ²³ B.Wladislaw, L.Marzorati e J.Gruber, **Phosphorus, Sulfur and Silicon**, **1990**, 47, 21
- ²⁴ S.Wolfe e P.M.Kazmaier, **Can.J.Chem.**, **1979**, 57, 2388
- ²⁵ M.Mikolajczyk, A.Zatorski, S.Grzejszczak, B.Costisella e W.Midura, **J.Org.Chem.**, **1978**, 43, 2518
- ²⁶ D.N.Jones, E.Helmy e R.D.Whitehouse, **J.Chem.Soc., Perkin I**, **1972**, 1329

- ²⁷ H.Ishibashi, Y.Miki, Y.Ikeda, A.Kiriyama e M.Ikeda, **Chem.Pharm.Bull.**, **1989**, 37(12), 3396
- ²⁸ Y.Tamura, H.Maeda, H.D.Choi, H.Ishibashi, **Synthesis**, **1982**, 56
- ²⁹ H.Ishibashi, S.Harada, M.Okada, M.Somekawa, M.Kido e M.Ikeda, **Chem.Pharm.Bull.**, **1989**, 37, 939
- ³⁰ H.Ishibashi, K.Takagaki, N.Imada e M.Ikeda, **Tetrahedron**, **1994**, 50, 10215
- ³¹ T.Gallagher, P.Magnus e C.Huffman, **J.Am.Chem.Soc.**, **1983**, 105, 4750
- ³² H.Su, Y.Hiwatari, M.Soenosawa, K.Sasuga, K.Shirai e T.Kumamoto, **Bull.Chem.Soc.Jpn.**, **1993**, 66, 2603
- ³³ S.D.Burke, K.W.Jung e R.E.Perri, **Tetrahedron Lett.**, **1994**, 35, 5841
- ³⁴ J.T.Kuethe e A.Padwa, **Tetrahedron Lett.**, **1997**, 38, 1505
- ³⁵ C.A.Kingsbury e D.J.Cram, **J.Am.Chem.Soc.**, **1960**, 82, 1810
- ³⁶ D.G.Barnard-Smith e J.F.Ford, **Chem.Comm.**, **1965**, 120
- ³⁷ E.G.Miller, D.R.Rayner, H.T.Thomas e K.Mislow, **J.Am.Chem.Soc.**, **1968**, 60, 4861
- ³⁸ Y.Grio e W.S.Jenks, **J. Org. Chem.**, **1995**, 60, 5480
- ³⁹ B.Wladislaw, L.Marzorati e F.C.Biaggio, **J.Org.Chem.**, **1993**, 58, 6132
- ⁴⁰ T.Satoh, S.Motohashi, N.Tokutake e K.Yamakawa, **Bull.Chem.Soc.Jpn.**, **1992**, 65, 2966
- ⁴¹ H.Morita, M.Takeda, T.Yoshimura, T.Fujii, S.Ono, e C.Shimasaki, **J.Org.Chem.**, **1999**, 64, 6730
- ⁴² H.Morita, M.Takeda, T.Yoshimura, T.Fujii, S.Ono, e C.Shimasaki, **J.Org.Chem.**, **1997**, 62, 9018
- ⁴³ B.J.M.Jansen, C.T.Bouwman e A.de Groot, **Tetrahedron Lett.**, **1994**, 35, 2977
- ⁴⁴ a) E.Block, M.D.Bentley, F.A.Davis, I.B.Douglass e J.A.Lacadie, **J.Org.Chem.**, **1975**, 40, 2770
- b) F.Freeman e M.C.Keindl, **Org.Mass.Spec.**, **1992**, 27, 609
- ⁴⁵ S.Kozuka, H.Takahashi e S.Oae, **Bull.Chem.Soc.Jpn.**, **1970**, 43, 129
- ⁴⁶ F.Freeman e C.N.Angeletakis, **Org.Mass.Spec.**, **1982**, 17(3), 114
- ⁴⁷ E.E.Reid, "*Organic Chemistry of Bivalent Sulphur*", 320, **1960**, III; Chemical Publishing Co., Inc., New York.
- ⁴⁸ W.W.Epstein e F.W.Sweat, **Chem.Rev.**, **1967**, 67, 247
- ⁴⁹ M.Oki, W.Funakoshi e A.Nakamura, **Bull.Chem.Soc.Jpn**, **1971**, 44, 828
- ⁵⁰ R.Amicci, Dissertação de Mestrado, **1992**, 141.
- ⁵¹ a) I.Vogel, "*Practical Organic Chemistry*", 3ª Ed., **1968**
- b) D.D.Perrin e W.L.F.Armarego, "*Purification of Laboratory Chemicals*", **1997**, 4ª Ed., Butterworth-Heinemann, Oxford

- ⁵² Y.Ykawa, Y.Tsuno e M.Sawada, **Bull.Chem.Soc.Jpn.**, **1966**, 39, 2274
- ⁵³ **Beilstein**, 3(2), 604 (a referência original não estava disponível na biblioteca)
- ⁵⁴ R.Hershfield e G.L.Schmir, **J.Am.Chem.Soc.**, **1973**, 95, 3994
- ⁵⁵ N.F.Claro Jr., Tese de Doutorado, **1997**, 115
- ⁵⁰ R.Amicci; Dissertação de Mestrado, **1992**, 141
- ⁵⁶ S.I.Radchenko, K.S.Mengaleva; **Zh.Org.Khim.**; **1980**; 16(4); 720.
[**C.A.**; 93; 113710v]
- ⁵⁷ **Beilstein**, 3, 256a
- ⁵⁷ **Beilstein**, 3, 256a
- ⁵⁷ **Beilstein**, 3, 256a
- ⁵⁸ Y.Tamura, H.D.Choi, H.Shindo e H.Ishibashi, **Chem. Pharm. Bull.**, **1982**, 30(3), 915
- ⁵⁹ O espectro de R.M.N. de ¹H está de acordo com o descrito por J.Gruber, trabalho não publicado.
- ⁶⁰ Os espectros relatados estão de acordo com o descrito na literatura:
R.R.Vargas, E.J.H.Bechara, L.Marzorati e B.Wladislaw, **T. Asymmetry.**, **1999**, 10, 3219
- ⁶¹ H.Brintzinger, K.Pfannstiel, H.Koddebusch e K.E.Kling, **Ber.**; **1950**, 83, 87
- ⁶² H.Lecher e F.Holschneider; **Ber.**; **1924**, 57; 755
- ⁶³ S.Oae, T.Takata e Y.H.Kim, **Bull. Chem. Soc. Jpn.**; **1982**, 55, 2484
- ⁶⁴ K.A.Kurkin, R.F.Langler e N.A.Morrison, **Can.J.Chem.**, **1988**, 66, 3070
- ⁶⁵ H.O.Jones e H.S.Tasker, **J.Chem.Soc.**; **1909**, 95, 1904
- ⁶⁶ Os espectros de RMN de ¹H e de massas concordam com os da literatura:
K.Griesbaum, P.M.Scaria e T.Döhling; **J.Org.Chem.**; 51; 1302 (1986)
- ⁶⁷ L.Henry, **Ber.**, **1831**, 04, 598
- ⁶⁸ P.Stäglich, K.Thimm e J.Voss, **Liebigs Ann.Chem.**, **1974**, 4, 671
- ⁶⁹ O espectro de RMN de ¹H descrito está de acordo com a da literatura:
M.Amat, A.Linares e J.Boch, **J.Org.Chem.**, **1990**, 55, 6299
- ⁷⁰ E.Fischer e A.Speier, **Ber.**, **1985**, 28(II), 3252
- ⁷¹ **Beilstein**, 10, 202
- ⁷² P.F.Kruse Jr., N.Geurkink e K.L.Grist, **J.Am.Chem.Soc.**; **1954**, 76(22), 5796