UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

**"REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DE COMPOSTOS
 α -SULFONIL CARBOXÍLICOS."**

NELSON FERREIRA CLARO JÚNIOR

***Profa. Dra. BLANKA WLADISLAW
ORIENTADORA***

**SÃO PAULO
1997**

“Reações de Sulfenilação de Compostos α -Sulfonil Carboxílicos”

NELSON FERREIRA CLARO JÚNIOR

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

Aprovado por:

Profa. Dra. BLANKA WLADISLAW
(Orientadora e Presidente)

Prof. Dr. HANS VIERTLER
IQ - USP

Profa. Dra. MARIA EUNICE RIBEIRO MARCONDES
IQ - USP

Prof. Dr. PETER BAKUZIS
UnB

Profa. Dra. URSULA BROCKSOM
UFSCar

SÃO PAULO
28 DE OUTUBRO DE 1997

Ao meu pai, Nelson F. Claro, à minha mãe,
Izete de A. F. Claro, e à minha irmã,
Karla Cristina F. Claro.

À minha esposa, Roseli Matsuguma

À Profa. Dra. Blanka Wladislaw minha
gratidão pela orientação segura e pelo
apoio e incentivo dispensados durante
toda a execução desta tese

Agradecimentos

À Profa. Dra. Liliana Marzorati, que esteve presente em todas as etapas desta tese, contribuindo não apenas com sua imensa sabedoria mas também com seu carinho e amizade.

Ao Prof. Dr. Cláudio Di Vitta que, além de um grande amigo, é um pesquisador competente, dedicado e muito criativo, a quem devo muito de minha formação científica e que, para mim, sempre será um modelo a ser seguido.

Ao Prof. Dr. Nelson C. F. Bonetto, diretor da Escola Superior de Química das Faculdades "Oswaldo Cruz", por ter acreditado em meu trabalho e pelo constante incentivo à execução desta tese.

À Patrícia Busko Di Vitta, pela grande amizade que nos une a anos.

Aos pós-graduandos e estagiários de nosso laboratório, de quem terei muita saudades. Espero poder encontrar em minha vida colegas de trabalho como estes, bem humorados, dedicados e solidários, que muito me ajudaram na parte experimental desta tese.

Ao Sr. Laerte Vilela da Silva, à Sra. Nilza Gomes Xavier, à Sra. Sandra Gomes de Oliveira e à Sra. Suzana Cirino do Rosário pela inestimável ajuda técnica e pelos agradáveis momentos de alegria e descontração.

Aos técnicos da Central Analítica do IQ-USP, pela dedicação e competência demonstradas na execução dos inúmeros espectros e análises elementares desta tese.

Às bibliotecárias e funcionários da Biblioteca do Conjunto das Químicas - USP, pela competência, presteza e profissionalismo.

A todos os colegas do bloco 5 superior, da nova ou velha geração, pelos momentos de agradável convívio.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelas bolsas de estudo concedidas.

ÍNDICE

	página
INTRODUÇÃO	01
1. REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DOS ÁCIDOS α-FENILSULFONIL CARBOXÍLICOS EM MEIO HOMOGÊNEO	02
1.1. Dados da literatura sobre as reações de sulfenilação de ácidos carboxílicos e seus derivados e de sulfonas	02
1.1.1. Ácidos carboxílicos e seus derivados	02
1.1.2. Sulfonas	10
1.1.3. Considerações finais	12
1.2. Apresentação e discussão de nossos resultados	13
2. REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DOS ÉSTERES α-FENILSULFONIL CARBOXÍLICOS EM CONDIÇÕES DE CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE	24
2.1. Algumas considerações sobre a Catálise de Transferência de Fase (CTF)	24
2.1.1. Introdução	24
2.1.1.1. Efeito do ânion associado ao catalisador	25
2.1.1.2. Efeito da estrutura do cátion de amônio quaternário	26
2.1.1.3. Efeito do solvente	27
2.1.2. Aplicações da CTF na reação de carbânions	27
2.1.2.1. Mecanismo extrativo de Starks	28
2.1.2.2. Mecanismo interfacial de Makosza	29
2.1.2.3. Mecanismo interfacial modificado de Starks	29

2.1.3. Mecanismo das reações efetuadas em CTF sólido-líquido (CTF-SL)	30
2.2. Dados da literatura sobre as reações de alquilação de carbânions em CTF	32
2.2.1. Reações de alquilação de carbânions gerados por hidróxidos alcalinos em CTF	32
2.2.1.1. Hidrocarbonetos ativados	32
2.2.1.2. Nitrilas ativadas	36
2.2.1.3. Iminas ativadas	45
2.2.1.4. Compostos carboxílicos ativados	49
2.2.1.5. Compostos carbonílicos	56
2.2.1.6. Compostos de enxofre, selênio e fósforo	70
2.2.2. Reações de alquilação de carbânions gerados por carbonatos alcalinos em CTF	82
2.3. Apresentação e discussão de nossos resultados	91
2.3.1. Sulfenilação dos ésteres dos ácidos α -fenilsulfonil alquilacéticos	91
2.3.2. Sulfenilação dos ésteres dos ácidos α -fenilsulfonil arilacéticos	96
2.3.3. Sulfenilação da α -fenilsulfonil- γ -butirolactona	100
3. PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS α-SULFONIL CARBOXÍLICOS	106
3.1. Preparação dos ésteres α -fenilsulfonil alquil e arilacéticos e da α -fenilsulfonil- γ -butirolactona	106
3.2. Preparação dos ácidos α -fenilsulfonil carboxílicos	108
4. PARTE EXPERIMENTAL	110
4.1. Instrumentos	110
4.2. Solventes e reagentes	110

4.3. Obtenção dos α -fenilsulfonil alquilacetatos de etila (248a-e)	111
4.3.1. Procedimentos gerais	111
4.3.1.1. Através da reação entre os α -bromo ésteres correspondentes e benzenossulfinato de sódio	111
4.3.1.2. Através da alquilação do α -fenilsulfonil acetato de etila (248a)	111
4.3.2. α -Fenilsulfonil acetato de etila (248a)	112
4.3.3. α -Fenilsulfonil propanoato de etila (248b)	112
4.3.4. α -Fenilsulfonil butanoato de etila (248c)	112
4.3.5. α -Fenilsulfonil β -metilbutanoato de etila (248d)	113
4.3.6. α -Fenilsulfonil octanoato de etila (248e)	113
4.3.6.1. Obtenção do α -bromo octanoato de etila (264e)	113
4.3.6.2. Obtenção do α -fenilsulfonil octanoato de etila (248e)	114
4.4. Obtenção dos α -fenilsulfonil arilacetatos de etila (250a-e)	114
4.4.1. Procedimentos gerais	114
4.4.1.1. Esterificação dos ácidos arilacéticos (265a-d)	114
4.4.1.2. Bromação dos arilacetatos de etila (266a-d)	115
4.4.2. α -Fenilsulfonil fenilacetato de etila (250a)	115
4.4.2.1. Obtenção do fenilacetato de etila (266a)	115
4.4.2.2. Obtenção do α -bromo fenilacetato de etila (267a)	115
4.4.2.3. Obtenção do α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (250a)	116
4.4.3. α -Fenilsulfonil <i>p</i> -metoxifenilacetato de etila (250b)	116
4.4.3.1. Obtenção do <i>p</i> -metoxifenilacetato de etila (266b)	116
4.4.3.2. Obtenção do α -bromo <i>p</i> -metoxifenilacetato de etila (267b)	116
4.4.3.3. Obtenção do α -fenilsulfonil <i>p</i> -metoxifenilacetato de etila (250b)	117
4.4.4. α -Fenilsulfonil <i>p</i> -clorofenilacetato de etila (250c)	117
4.4.4.1. Obtenção do <i>p</i> -clorofenilacetato de etila (266c)	117
4.4.4.2. Obtenção do α -bromo <i>p</i> -clorofenilacetato de etila (267c)	118

4.4.4.3. Obtenção do α -fenilsulfonil <i>p</i> -clorofenilacetato de etila (250c)	118
4.4.5. α -Fenilsulfonil <i>p</i> -nitrofenilacetato de etila (250d)	119
4.4.5.1. Obtenção do <i>p</i> -nitrofenilacetato de etila (266d)	119
4.4.5.2. Obtenção do α -bromo <i>p</i> -nitrofenilacetato de etila (267d)	119
4.4.5.3. Obtenção do α -fenilsulfonil <i>p</i> -nitrofenilacetato de etila (250d)	120
4.4.6. α -Fenilsulfonil <i>p</i> -tolilacetato de etila (250e)	120
4.4.6.1. Obtenção do α -bromo <i>p</i> -tolilacetato de etila (267e)	120
4.4.6.2. Obtenção do α -fenilsulfonil <i>p</i> -tolilacetato de etila (250e)	121
4.5. α -Fenilsulfonil- γ -butirolactona (254)	121
4.6. Ácido α -fenilsulfonil acético	122
4.6.1. Obtenção do ácido α -fenilsulfenil acético (270)	122
4.6.2. Obtenção do ácido α -fenilsulfonil acético (55a)	122
4.7. Obtenção dos ácidos α -fenilsulfonil carboxílicos por hidrólise dos respectivos ésteres etílicos. Procedimento Geral	123
4.7.1. Ácido α -fenilsulfonil propanóico (55b)	123
4.7.2. Ácido α -fenilsulfonil butanóico (55c)	124
4.7.3. Ácido α -fenilsulfonil β -metilbutanóico (55d)	124
4.7.4. Ácido α -fenilsulfonil octanóico (55e)	125
4.7.5. Ácido α -fenilsulfonil <i>p</i> -metoxifenilacético (55g)	125
4.8. Ácido α -fenilsulfonil fenilacético (55f)	126
4.8.1. Obtenção do benzil fenilsulfeto (271)	126
4.8.2. Obtenção da benzil fenilsulfona (252)	126
4.8.3. Obtenção do ácido α -fenilsulfonil fenilacético (55f)	127
4.9. Ácido α -fenilsulfonil α -fenilpropanóico (69)	128
4.9.1. Obtenção do α -fenilsulfonil α -fenilpropanoato de etila (268)	128
4.9.2. Obtenção do ácido α -fenilsulfonil α -fenilpropanóico (69)	129
4.10. Obtenção dos agentes sulfenilantes	129

4.10.1. Metanotiosulfonato de metila	129
4.10.2. <i>N</i> -metilsulfenil-ftalimida	130
4.11. Reações de sulfenilação dos ácidos α -fenilsulfonil carboxílicos	131
4.11.1. Procedimentos gerais	131
4.11.1.1. Em meio homogêneo, utilizando-se NaH/DMSO como base	131
4.11.1.2. Em meio homogêneo, utilizando-se <i>n</i> -BuLi/DMSO como base	131
4.11.1.3. Em condições de transferência de fase	132
4.11.2. Sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil acético (55a)	132
4.11.2.1. Em meio homogêneo, utilizando-se metanotiosulfonato de metila como agente sulfenilante	132
4.11.2.1.1. À temperatura ambiente	132
4.11.2.2. À cerca de 60 °C	133
4.11.2.2. Em meio homogêneo, utilizando-se <i>N</i> -metilsulfenil-ftalimida como agente sulfenilante	133
4.11.2.3. Em meio homogêneo, utilizando-se dimetildissulfeto como agente sulfenilante	133
4.11.2.4. Em transferência de fase	134
4.11.3. Sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil propanóico (55b)	134
4.11.3.1. Em meio homogêneo	134
4.11.3.2. Em transferência de fase	135
4.11.4. Sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil butanóico (55c) em meio homogêneo	135
4.11.4.1. Utilizando-se NaH/DMSO como base	135
4.11.4.2. Utilizando-se <i>n</i> -BuLi/DMSO como base	135
4.11.5. Sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil β -metilbutanóico (55d) em meio homogêneo	136
4.11.5.1. Utilizando-se NaH/DMSO como base	136

4.11.5.2. Utilizando-se <i>n</i> -BuLi/DMSO como base	136
4.11.6. Sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil octanóico (55e) em meio homogêneo	136
4.11.6.1. Utilizando-se NaH/DMSO como base	136
4.11.6.2. Utilizando-se <i>n</i> -BuLi/DMSO como base	137
4.11.7. Sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil fenilacético (55f) em meio homogêneo	138
4.11.7.1. Utilizando-se 210% em mol de NaH/DMSO	138
4.11.7.2. Utilizando-se 110% em mol de NaH/DMSO	138
4.11.8. Sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil <i>p</i> -metoxifenilacético (55g) em meio homogêneo	139
4.11.9. Sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil α -fenilpropanóico (69) em meio homogêneo	139
4.11.9.1. Utilizando-se dimetildissulfeto como agente sulfenilante	139
4.11.9.2. Utilizando-se metanotiosulfonato de metila como agente sulfenilante	139
4.11.9.3. Utilizando-se <i>N</i> -metilsulfenil-ftalimida como agente sulfenilante	140
4.12. Sulfenilação da α -metil benzilfenilsulfona (70)	140
4.12.1.1. Obtenção da α -metil benzilfenilsulfona (70)	140
4.12.1.2. Tentativa de sulfenilação da α -metil benzilfenilsulfona (70)	140
4.13. Reações de sulfenilação dos ésteres α -sulfonil carboxílicos	141
4.13.1. Procedimentos gerais	141
4.13.1.1. Em meio homogêneo	141
4.13.1.2. Em condições de transferência de fase	141
4.13.2. Sulfenilação do α -fenilsulfonil acetato de etila (248a)	142
4.13.2.1. Utilizando-se benzeno como solvente	142
4.13.2.2. Utilizando-se diclorometano como solvente	142
4.13.3. Sulfenilação do α -fenilsulfonil propanoato de etila (248b)	143

4.13.3.1. Utilizando-se benzeno como solvente	143
4.13.3.2. Utilizando-se diclorometano como solvente	143
4.13.3.3. Na ausência de catalisador	143
4.13.3.4. Em meio homogêneo	144
4.13.4. Sulfenilação do α -fenilsulfonil butanoato de etila (248c)	144
4.13.5. Sulfenilação do α -fenilsulfonil β -metilbutanoato de etila (248d)	145
4.13.6. Sulfenilação do α -fenilsulfonil octanoato de etila (248e)	145
4.13.7. Sulfenilação do α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (250a)	146
4.13.7.1. Utilizando-se benzeno como solvente	146
4.13.7.2. Utilizando-se diclorometano como solvente	146
4.13.7.3. Na ausência de catalisador	146
4.13.7.4. Em meio homogêneo	147
4.13.8. Sulfenilação do α -fenilsulfonil <i>p</i> -metoxifenilacetato de etila (250b)	147
4.13.9. Sulfenilação do α -fenilsulfonil <i>p</i> -clorofenilacetato de etila (250c)	148
4.13.10. Sulfenilação do α -fenilsulfonil <i>p</i> -nitrofenilacetato de etila (250d)	148
4.13.11. Sulfenilação do α -fenilsulfonil <i>p</i> -tolilacetato de etila (250e)	149
4.14. Hidrólise alcalina dos ésteres α -sulfonil carboxílicos α -sulfenilados.	
Procedimento geral	149
4.14.1. Hidrólise do α -metilsulfenil α -fenilsulfonil acetato de etila (249a)	150
4.14.2. Hidrólise do α -metilsulfenil α -fenilsulfonil propanoato de etila (249b)	150
4.14.3. Hidrólise do α -metilsulfenil α -fenilsulfonil butanoato de etila (249c)	150
4.14.4. Hidrólise do α -metilsulfenil α -fenilsulfonil β -metilbutanoato de etila (249d)	151

4.14.5. Hidrólise do α -metilsulfenil α -fenilsulfonil octanoato de etila (249e)	151
4.15. Tentativas de hidrólise do α -metilsulfenil α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (251a)	152
4.15.1. Em meio alcalino	152
4.15.1.1. Utilizando-se excesso de hidróxido de potássio, sob refluxo	152
4.15.1.2. Utilizando-se excesso de hidróxido de potássio, à temperatura ambiente	152
4.15.1.3. Utilizando-se quantidade estequiométrica de hidróxido de potássio, à temperatura ambiente	152
4.15.1.4. Utilizando-se quantidade estequiométrica de hidróxido de potássio, sob refluxo	153
4.15.2. Em meio ácido	153
4.15.2.1. Utilizando-se solução saturada de $\text{HCl}_{(g)}$ seco	153
4.15.2.2. Utilizando-se solução aquosa de ácido sulfúrico	154
4.16. Decomposição térmica do α -metilsulfenil α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (251a)	154
4.16.1. Determinação da temperatura de decomposição	154
4.16.2. Obtenção do fenilglioxilato de etila (253)	155
4.17. Reações de sulfenilação da α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (254)	156
4.17.1. Em condições de transferência de fase	156
4.17.2. Na ausência de catalisador	156
4.17.3. Em meio homogêneo	156
4.18. Reações de alquilação da α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (254)	157
4.18.1. Utilizando-se iodeto de metila como agente alquilante	157
4.18.1.1. Em condições de catálise de transferência de fase	157
4.18.1.2. Em meio homogêneo	157
4.18.2. Utilizando-se brometo de etila como agente alquilante	158

4.18.2.1. Em CTF, utilizando-se benzeno e à temperatura ambiente	158
4.18.2.2. Em CTF, utilizando-se acetonitrila sob refluxo	158
4.19. Tentativas de conversão da α -metilsulfenil α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (255) na α -ceto- γ -butirolactona (257)	159
4.19.1. Aquecimento à 150 °C	159
4.19.2. Refluxo em metil isobutilcetona (MIBK)	159
4.19.3. Refluxo em xilol	159
4.19.4. Refluxo em $\text{HCl}_{(\text{aq.})}$ /metanol	160
4.19.5. Refluxo em $\text{H}_2\text{SO}_{4(\text{aq.})}$ /metanol	160
4.20. α -Metilsulfinil α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (261)	161
4.21. Tentativas de conversão da α -metilsulfinil α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (261) na 2-fenilsulfonil- γ -2-butenolactona (262)	162
4.21.1. Aquecimento à 120 °C	162
4.21.2. Refluxo em tolueno	162
4.21.3. Refluxo em clorofórmio	162
4.21.4. Refluxo em diclorometano	162
RESUMO	163
ABSTRACT	166
BIBLIOGRAFIA	168
ESPECTROS	180
CURRICULUM VITAE	188

INTRODUÇÃO

As reações de sulfenilação têm sido objeto de estudos no nosso grupo desde longa data. Em 1979, foi elaborado pela primeira vez um método de obtenção de sulfóxidos α -sulfenilados¹, importantes "synthons" de compostos carbonílicos, através da sulfenilação direta de sulfóxidos.

Posteriormente, outras reações de sulfenilação foram investigadas, tendo sempre em vista a obtenção de intermediários sulfurados para síntese orgânica. Assim, as sulfonas benzílicas α -sulfeniladas, obtidas pela sulfenilação direta das sulfonas, se mostraram intermediárias na síntese de aldeídos², 1-deutério-benzaldeídos^{3,4}, cetonas^{5,6} e vinil-sulfetos⁷. É digno de nota que, nestes trabalhos, quase todas as reações de sulfenilação foram efetuadas em meio homogêneo, porém em condições reacionais diferentes daquelas descritas na literatura para a sulfenilação de compostos carboxílicos.

Recentemente, foram iniciados em nosso laboratório os estudos de sulfenilação de sulfóxidos e sulfonas funcionalizadas não apenas em fase homogênea como também em transferência de fase. A bem sucedida sulfenilação de β -cetossulfóxidos⁸ prosseguiu com a investigação de sulfonas funcionalizadas.

A presente tese apresenta os estudos de sulfenilação de ácidos α -sulfonil carboxílicos, em continuação aos estudos preliminares efetuados em nosso laboratório⁹, assim como de ésteres α -sulfonil carboxílicos e de uma α -sulfonil lactona, tendo em vista a síntese de possíveis intermediários de α -ceto ácidos, α -ceto ésteres e α -ceto lactona.

O Capítulo 1 trata das reações de sulfenilação de ácidos α -fenilsulfonil carboxílicos em meio homogêneo. Inicialmente, é apresentada uma revisão bibliográfica sobre as reações de sulfenilação de compostos carboxílicos e de sulfonas, para posteriormente serem apresentados e discutidos os resultados por nós obtidos.

O Capítulo 2 trata das reações de sulfenilação dos ésteres α -fenilsulfonil carboxílicos em condições de transferência de fase. Neste capítulo são inicialmente discutidos os principais aspectos relacionados à catálise de transferência de fase, incluindo-se os mecanismos, seguidos de uma revisão bibliográfica das reações em CTF de carbânions com agentes alquilantes. Finalmente, são apresentados e discutidos os resultados por nós obtidos na sulfenilação dos ésteres α -fenilsulfonil carboxílicos, contendo em alfa uma cadeia alifática ou aromática, e da α -sulfonil lactona.

No Capítulo 3 são apresentados os métodos empregados na preparação dos ácidos e ésteres α -sulfonil carboxílicos, bem como da α -fenilsulfonil- γ -butirolactona, compostos de partida nas reações de sulfenilação.

O Capítulo 4 contém a parte experimental, a qual inclui os dados físicos e espectroscópicos de todos os compostos sintetizados.

1. REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DOS ÁCIDOS α -FENILSULFONIL CARBOXÍLICOS EM MEIO HOMOGÊNEO.

1.1. Dados da literatura sobre as reações de sulfenilação de ácidos carboxílicos e seus derivados e de sulfonas.

A pesquisa bibliográfica por nós efetuada indicou que nada consta na literatura sobre a sulfenilação de ácidos α -sulfonil carboxílicos. Entretanto, pareceu-nos de interesse, para fins comparativos, apresentar os dados da literatura sobre as reações de sulfenilação de ácidos carboxílicos e seus derivados e de sulfonas.

1.1.1. Ácidos carboxílicos e seus derivados.

O primeiro trabalho envolvendo a sulfenilação de derivados de ácidos carboxílicos foi publicado em 1926 por Brooker e Smiles¹⁰, que efetuaram a reação dos ésteres (1a) e (1b) com os tiosulfonatos (2) utilizando quantidade estequiométrica de etóxido de sódio/etanol. Os autores observaram que no caso do fenilacetato de etila (1a), que possui hidrogênios metilênicos menos ácidos, a reação conduzia ao produto dissulfenilado, enquanto que no caso do malonato de dietila (1b), que apresenta hidrogênios mais ácidos, ocorria a monossulfenilação (equação 1).

a: Z = C₆H₅, Ar = 2,5-Cl₂C₆H₃, R = R¹ = SAr

b: Z = CO₂C₂H₅, Ar = 4-ClC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, R = SAr, R¹ = H

Os estudos de sulfenilação dos ésteres foram retomados por Mukaiyama e col.¹¹ em 1972. Os autores efetuaram a reação dos ésteres malônico e acetilacético (3) com a *N,N*-dietilbenzeno sulfenamida (4) e obtiveram os produtos monossulfenilados (5). Os mesmos substratos (3), submetidos à reação com *N*-fenilsulfenilsuccinimida (6) e excesso de trietilamina como base, renderam os produtos dissulfenilados (7) (esquema 1).

ESQUEMA 1

O mecanismo proposto pelos autores para a sulfenilação dos ésteres (3) empregando-se *N,N*-dietilbenzeno sulfenamida (4) sugere que a etapa inicial é a ativação da ligação N-S pela protonação do átomo de nitrogênio. Além disso, o produto monossulfenilado (5) seria convertido rapidamente no sal (8), o que explicaria a ausência de produto dissulfenilado, já que o sal (8) não participaria da ativação da sulfenamida (4) (esquema 2).

ESQUEMA 2

Em 1973, Schlessinger e col.¹² descreveram a sulfenilação do diéster (9) com o tiosulfonato (10) em presença de LDA/THF como base, que conduziu ao produto sulfenilado (11) em bom rendimento (equação 2).

Porém, os estudos mais extensos foram realizados por Trost¹³ entre 1972 e 1976, os quais investigaram a sulfenilação de uma série de compostos carbonílicos e carboxílicos, utilizando LDA/THF como base e dissulfetos como agentes sulfenilantes. Devemos destacar a sulfenilação dos ácidos carboxílicos (12) (equação 3), ésteres (13) (equação 4) e lactonas (14) (equação 5), que conduziram aos correspondentes produtos monossulfenilados em bons rendimentos.

Recentemente, em 1996, Baldwin e col.^{14,15} investigaram a reação dos ésteres (15), derivados do ácido aspártico, com os tiossulfonatos (16) utilizando o bis(trimetilsilil) amideto de lítio (17) como base, que conduziu aos produtos monossulfenilados (18) (equação 6).

Encontram-se também na literatura trabalhos referentes à sulfenilação de amidas e lactamas. Em 1977, Gassman e Balchunis¹⁶ efetuaram as reações das amidas alifáticas (19) com dimetildissulfeto (20) na presença de LDA/THF, que conduziram aos produtos monossulfenilados (21) em bons rendimentos. As mesmas reações efetuadas na presença de amideto de sódio conduziram a uma mistura de produtos monossulfenilados (21) e dissulfenilados (22) (esquema 3).

ESQUEMA 3

Em 1985, Beak e col.¹⁷ utilizaram *sec*-butillítio em *N, N, N', N'* - tetrametilenodiamina (TMEDA) na reação da amida (23) com difenildissulfeto (24), que conduziu ao produto monossulfenilado (25) (equação 7).

A sulfenilação das lactamas (26) foi inicialmente estudada por Zoretic e Soja¹⁸, que empregaram o difenildissulfeto (24) como sulfenilante na presença de LDA/THF. Os autores observaram que, na presença de quantidade equimolar de base, ocorreu a formação dos produtos dissulfenilados (27), enquanto que o uso de excesso de base conduziu aos produtos monossulfenilados (28) (esquema 4). Estes dados experimentais foram explicados pelo fato de que a desprotonação da lactama α -sulfenilada (28) pelo carbânion (29) ocorre mais rapidamente que a sulfenilação deste último. Desta forma, a lactama α -sulfenilada (28) sofre nova sulfenilação, conduzindo ao produto dissulfenilado (27). Entretanto, se for empregado excesso de base, tanto a lactama (26) como a lactama α -sulfenilada (28) seriam desprotonadas, conduzindo ao produto monossulfenilado (28) em maior quantidade (esquema 5)

ESQUEMA 4

ESQUEMA 5

Em 1979, Groot e Jansen¹⁹ efetuaram a sulfenilação dos β -cetoésteres (30) com o cloreto de benzenossulfenila (31) na presença de NaH/THF, que conduziu aos produtos monossulfenilados (32) em bons rendimentos (equação 8).

A utilização de uma base mais fraca na desprotonação de β -cetoésteres foi relatada por Ogura e col.²⁰ em 1982, os quais efetuaram a reação dos 2-acetilcanoatos de etila (33) com o metanotiosulfonato de metila (34), na presença de etóxido de sódio/etanol. Os β -cetoésteres α -sulfenilados (35) formados reagem com a base em excesso, conduzindo aos ésteres α -sulfenilados (36) em bons rendimentos (esquema 6).

ESQUEMA 6

$\text{R} = n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2, n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$

$$\begin{array}{c} \text{R} \quad \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{R}^1 \quad \text{Z} \end{array} + \text{C}_6\text{H}_5\text{SSC}_6\text{H}_5 \xrightarrow[150-160^\circ\text{C}]{\text{NaI / HMPA}} \begin{array}{c} \text{R} \quad \text{SC}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{R}^1 \quad \text{Z} \end{array} + \text{C}_6\text{H}_5\text{SC}_2\text{H}_5 + \text{CO}_{2(\text{g})} \quad (\text{eq. 9})$$
[illegible]
$$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3\text{SO}_2 \end{array} \begin{array}{c} \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array} + \text{CH}_3\text{SSO}_2\text{CH}_3 \xrightarrow[100^\circ\text{C}]{\text{DABCO}} \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3\text{SO}_2 \end{array} \begin{array}{c} \text{SCH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \quad (\text{eq. 10})$$

39 **34** **40**
68%

Neste mesmo artigo, os autores descreveram também a obtenção dos ésteres dissulfenilados (41) pela reação dos monoésteres do ácido malônico (42) com o tiossulfonato (34) em presença de NaH/DMSO (equação 11). O mecanismo proposto pelos autores para esta reação depende da estrutura do substrato. Assim, no caso dos monoésteres com grupos substituintes H (42a) e CH₃ (42b) em *alfa*, a descarboxilação ocorre somente após a sulfenilação do diânion (43), enquanto que no caso dos monoésteres com grupo fenila (42c) em *alfa* há descarboxilação inicial, seguida por sulfenilação (esquema 8).

ESQUEMA 8

1.1.2. Sulfonas.

Gibson²³ em 1931 efetuou pela primeira vez a sulfenilação de uma sulfona, verificando que a reação da dissulfona (44) com o tiosulfonato (45) na presença de etóxido de sódio/etanol conduziu ao correspondente produto monossulfenilado (46) (equação 12).

Este resultado foi confirmado cerca de vinte anos depois em dois artigos independentes, de Backer²⁴ em 1952 e de Leandri e Tundo²⁵ em 1954, nos quais as reações da dissulfona (44) com os dissulfetos (47) e o tiosulfonato (34) na presença de etóxido de sódio/etanol conduziram aos correspondentes produtos monossulfenilados (48) e (49) (esquema 9).

ESQUEMA 9

Entretanto, bases mais fortes, tais como metilítio ou *n*-butilítio em THF, também foram empregadas na sulfenilação de algumas monossulfonas²⁶⁻²⁸ (equações 13,14 e 15).

O uso de NaH/DMSO como base nas reações de sulfenilação de sulfonas foi desenvolvido em nosso laboratório na década de oitenta. Assim, Wladislaw e col.² investigaram em 1985 as reações das benzilfenilsulfonas *para*-substituídas (50) com dimetildissulfeto na presença de NaH/DMSO, que conduziram aos correspondentes produtos monossulfenilados (51) em bons rendimentos (equação 16).

Posteriormente em 1990, os mesmos autores⁶ obtiveram resultados semelhantes com as correspondentes sulfonas *meta*-substituídas (52) (equação 17). Entretanto, as benzilfenilsulfonas *orto*-substituídas mostraram-se inertes nestas condições. Somente no caso da *orto*-ciano benzilfenilsulfona (53) os autores conseguiram obter o produto monossulfenilado (54) empregando o metanotiosulfonato de metila como agente sulfenilante (equação 18). Os autores atribuíram esta falta de reatividade à fatores estéricos.

1.1.3. Considerações finais.

Os artigos de literatura por nós apresentados tratam de uma variedade de substratos carboxílicos e de sulfonas que divergem no carácter ácido do átomo de carbono a ser sulfenilado. Este nos parece ser um fator importante na escolha da base. Assim, nos trabalhos iniciais de sulfenilação de substratos polifuncionais foram empregadas bases fracas, tais como etóxidos e aminas. Os compostos monofuncionais somente começaram a ser sulfenilados na década de 1970 pelo emprego de bases fortes, tais como alquilítios e amidetos em THF. São trabalhos de Trost e de outros pesquisadores que o seguiram. Entretanto, o uso de NaH em DMSO, que é uma base mais fraca que aquelas utilizadas por Trost, foi introduzido em nosso laboratório na sulfenilação de sulfonas ativadas.

Quanto aos agentes sulfenilantes, foram empregados diversos dissulfetos, tiosulfonatos, cloretos de alquil- e aril-sulfenila, *N*-alquil e *N*-arilsulfenil imidas e sulfenamidas. Deve-se destacar a ordem de reatividade destes sulfenilantes, que é diretamente proporcional ao grau de polarização do átomo de enxofre:

Assim, a escolha do sulfenilante mais apropriado também está relacionada com a acidez do átomo de carbono do substrato.

1.2. Apresentação e discussão de nossos resultados.

A revisão bibliográfica apresentada indica que existe somente um único trabalho, efetuado por Trost e Tamaru²⁹, que trata da sulfenilação dos ácidos carboxílicos (equação 3, página 4). Pode-se notar que o ácido α -sulfenil carboxílico obtido mostrou-se estável, não sofrendo descarboxilação. Entretanto, quando Bordwell e col.³⁰ efetuaram a halogenação dos ácidos α -sulfonil carboxílicos (55a) e (56) empregando *N*-halosuccinimidas, obtiveram os produtos halogenados descarboxilados, isto é, as α -halossulfonas (esquema 10). Os autores observaram que a halogenação ocorria somente no caso dos ácidos α -sulfonil carboxílicos que apresentavam um ou dois hidrogênios em alfa ao grupo carboxila, ou seja, os compostos (55a) e (56), sendo que o ácido α,α -dissubstituído (57) mostrou-se inerte nestas condições.

ESQUEMA 10

R= ciclopropil

Com base nestes resultados os autores concluíram que a descarboxilação ocorre após a halogenação, e propuseram o seguinte mecanismo para esta reação (esquema 11).

ESQUEMA 11

Devemos mencionar que os autores não obtiveram sucesso na reação do ácido α -sulfonil carboxílico (55a) com diversos agentes sulfenilantes, nas mesmas condições experimentais. Entretanto, Wladislaw e col.⁹ efetuaram a sulfenilação dos ácidos α -sulfonil carboxílicos (55a), (55b) e (55f) em condições reacionais diferentes, isto é, em presença de NaH/DMSO e empregando-se dimetildissulfeto, e obtiveram as α -metilsulfenil sulfonas (59a), (59b) e (59f). No caso do ácido α -sulfonil carboxílico α,α -dissubstituído (60), o reagente manteve-se inerte (tabela 1).

Ácido α -sulfonil carboxílico	Productos	Rendimiento cromatográfico (%)
PhSO ₂ CH ₂ CO ₂ H (55a)	PhSO ₂ CH ₂ SMe (59a)	60
PhSO ₂ CH(Me)CO ₂ H (55b)	PhSO ₂ CH(Me)SMe (59b)	65
PhSO ₂ CHPhCO ₂ H (55f)	PhSO ₂ CH(Ph)SMe (59f)	64
PhSO ₂ CMe ₂ CO ₂ H (60)	Ácido de partida (60)	-----

No caso dos ácidos alifáticos (55a) e (55b), a deuteração forneceu os ácidos α -deuterados (61a) e (61b), respectivamente (equação 19).

O acompanhamento da evolução de $\text{CO}_2(\text{g})$ mostrou que a descarboxilação ocorre somente durante a neutralização da mistura reacional. Com base nestes dados, foram sugeridos os seguintes passos para a reação de sulfenilação dos compostos (55a) e (55b): inicialmente, os ácidos α -sulfonil carboxílicos (55a) e (55b), na presença de excesso de base, forneceram os diânions vicinais (62) correspondentes, os quais reagem com o agente sulfenilante originando os α -sulfenil carboxilatos (63). Após adição de água e neutralização do meio, há formação dos ácidos α -sulfonil carboxílicos sulfenilados, que são instáveis e sofrem decomposição, conduzindo às sulfonas α -sulfeniladas (59a) e (59b) (esquema 12).

ESQUEMA 12

O mecanismo acima apresentado explica a falta de reatividade do ácido α,α -disubstituído (60), já que o mesmo não pode formar o diânion vicinal (62) e, portanto, não reage com o agente sulfenilante.

Convém ressaltar que Trost e Tamaru²⁹ propuseram em 1977 que as reações de sulfenilação dos ácidos carboxílicos em presença de bases fortes, tais como LDA ou *n*-BuLi em THF/HMPA, ocorrem através da formação intermediária de diânions, em analogia às reações de alquilação estudadas por Creger³¹. É interessante destacar que no caso dos ácidos α -sulfonil carboxílicos, o aumento de acidez dos hidrogênios em *alfa* permite o uso de uma base mais fraca, como o NaH/DMSO, e que a presença conjunta dos grupos sulfenila e sulfonila no ácido carboxílico faz com que a descarboxilação ocorra mesmo à temperatura ambiente.

No caso do ácido α -fenilsulfonil fenilacético (55f), a experiência de deuteração conduziu à benzilfenilsulfona dideuterada (64) (equação 20). Portanto, diferentemente do observado no caso dos ácidos α -sulfonil carboxílicos alifáticos (55a) e (55b), a descarboxilação ocorreu mesmo na ausência de agente sulfenilante, o que foi confirmado pelo acompanhamento da evolução de $\text{CO}_2(\text{g})$.

Estes resultados permitiram concluir que os passos reacionais na sulfenilação do ácido α -sulfonil carboxílico (55f) seriam a descarboxilação inicial do sal de ácido (65), seguida da sulfenilação do carbânion (66) (esquema 13).

ESQUEMA 13

Concluiu-se, portanto, que na reação de sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil fenilacético (55f) ocorre uma descarboxilação sulfenilativa, enquanto que no caso dos ácidos α -fenilsulfonil acético (55a) e propanóico (55b) trata-se de uma sulfenilação descarboxilativa.

Era de interesse verificar se as reações acima descritas teriam importância sintética, especialmente no caso da sulfenilação dos ácidos α -sulfonil carboxílicos substituídos em *alfa* por diversos grupos alquila, que conduziriam às sulfonas α -sulfeniladas de cadeia alifática, obtidas através da sulfenilação direta das sulfonas em condições reacionais mais drásticas²⁷. Em vista disso, era objetivo do nosso trabalho efetuar o isolamento e caracterização dos produtos obtidos, otimizar as condições experimentais escolhendo o sulfenilante mais apropriado e finalmente investigar um maior número de compostos.

Inicialmente, procedemos à sulfenilação descarboxilativa do ácido α -fenilsulfonil acético (55a). Várias experiências foram realizadas com o objetivo de se determinar as melhores condições reacionais, tais como agente sulfenilante, temperatura e tempo de reação. Em todas as experiências a base utilizada foi NaH/DMSO (210% em mol), sendo que a formação do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil metano (59a) foi acompanhada por cromatografia gasosa (equação 21). O primeiro agente sulfenilante a ser utilizado foi o metanotiosulfonato de metila (MeSSO_2Me), que se mostrou pouco eficiente na sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil acético (55a) tanto à temperatura ambiente como a cerca de 60°C .

(tabela 2, experiências 1 e 2). Este fato nos surpreendeu, pois o referido sulfenilante é normalmente muito eficiente em reações com carbânions, devido à elevada polarização da ligação S-SO₂. Outro tipo de agente sulfenilante bastante eficiente são as *N*-alquilsulfenil ou *N*-arilsulfenil-ftalimidas, que apresentam a ligação S-N ainda mais polarizada. Entretanto, a reação do ácido α-fenilsulfonyl acético (55a) com a *N*-metilsulfenil-ftalimida conduziu ao ácido de partida e à ftalimida não substituída (tabela 2, experiência 3). Este resultado indicava que o agente sulfenilante sofria decomposição antes que o diânion vicinal fosse formado. Pareceu-nos que o sal sódico do ácido α-sulfonyl carboxílico (55a), formado imediatamente após a adição de base, poderia promover esta decomposição. De fato, quando agitamos uma solução aquosa de acetato de sódio com uma solução da *N*-metilsulfenil-ftalimida em diclorometano, obtivemos como produto a ftalimida não substituída, identificada por cromatografia gasosa. Finalmente, investigamos a sulfenilação do ácido α-fenilsulfonyl acético (55a) empregando dimetildissulfeto em ligeiro excesso (20% em mol), o qual se mostrou mais eficiente que os demais sulfenilantes estudados, tanto pelo menor tempo de reação (5 minutos) como também pelo maior rendimento do produto α-sulfenilado (tabela 2, experiência 4). O acompanhamento cromatográfico desta reação revelou ainda que, ao se prolongar o tempo de reação, o produto sulfenilado (59a) sofria dessulfenilação. Devemos mencionar que semelhante reação foi observada na sulfenilação de sulfonyl cetonas³², e interpretada como ocorrendo através do ataque do íon mercapteto ao enxofre do intermediário (67) (esquema 14). Verificou-se ainda que com um excesso ainda maior de dimetildissulfeto (50% em mol) não ocorreu alteração significativa no rendimento do produto isolado.

Tabela 2: Experimentos de sulfenilação do ácido α-fenilsulfonyl acético (55a) utilizando-se NaH/DMSO como base e diversos agentes sulfenilantes.

Experiência	Sulfenilante	Temperatura	Tempo	Rend. isolado de 59a (%)
1	MeSSO ₂ Me (200% mol)	T.A.	3 horas	19
2	MeSSO ₂ Me (200% mol)	57°C	3 horas	23
3	<i>N</i> -metilsulfenil-ftalimida (120% mol)	T.A.	30 minutos	Ácido de partida + Ftalimida(*)
4	MeSSMe (120% mol)	T.A.	5 minutos	60

(*) Composição determinada por cromatografia gasosa

ESQUEMA 14

Uma vez determinado o agente sulfenilante mais apropriado para a reação do ácido α -fenilsulfonyl acético (55a), efetuamos a sulfenilação dos ácidos α -sulfonyl carboxílicos (55b), (55c), (55d) e (55e), contendo em *alfa* um grupo alquila, nas mesmas condições experimentais (equação 22). O tempo reacional foi determinado por cromatografia gasosa, e as sulfonas α -sulfeniladas (59b), (59c) e (59e) correspondentes foram isoladas e caracterizadas (tabela 3).

R = H(a), CH₃(b), C₂H₅(c), *i*-C₃H₇(d), *n*-C₆H₁₃(e)

Tabela 3: Sulfenilação dos ácidos α -sulfonyl carboxílicos (55a), (55b), (55c), (55d) e (55e) na presença de NaH/DMSO e MeSSMe.

Ácido α -sulfonyl carboxílico	R	Tempo de reação	Sulfona α -sulfenilada	Rendimento isolado da sulfona α -sulfenilada (%)
(55a)	H	5 minutos	(59a)	60
(55b)	CH ₃	5 minutos	(59b)	56
(55c)	CH ₂ -CH ₃	6 horas	(59c)	46
(55d)	CH(CH ₃) ₂	8 horas	----	Reagente de partida recuperado
(55e)	(-CH ₂) ₅ -CH ₃	4 horas 1 hora	(59e)	37(*) 51(**)

(*) Determinado por cromatografia gasosa;

(**) *n*-BuLi / DMSO (250% mol), MeSSMe (150%mol)

O baixo rendimento obtido na sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil octanóico (55e) (tabela 3) poderia ser atribuído a dois fatores: 1) baixa acidez do próton metínico, o que dificultaria a formação do diânion pelo uso de NaH / DMSO como base; 2) impedimento estérico à aproximação do sulfenilante. Entretanto, o espectro de ressonância magnética protônica do produto obtido na reação do ácido (55e) com NaH/DMSO seguida da adição de água deuterada (equação 23) mostrou o total desaparecimento do próton metínico em alfa, o que elimina o fator acidez como o responsável pelo baixo rendimento da sulfona sulfenilada (59e). Portanto, pode-se sugerir que quanto mais volumosa a cadeia carbônica em alfa, maior o impedimento estérico à aproximação do sulfenilante e, conseqüentemente, menor o rendimento da reação.

Com a finalidade de otimizar o rendimento da reação de sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil octanóico (55e), substituiu-se o NaH pelo *n*-BuLi, que é uma das bases utilizadas nas reações de diânions de ácidos carboxílicos de cadeias longas (vide página 15), pois o contra-íon Li^+ permite uma melhor solvatação do par iônico e, conseqüentemente, uma melhor eficiência do diânion como nucleófilo³¹. Entretanto, em vez de empregar como solvente a mistura THF/HMPA, este último de difícil remoção, o que dificulta o isolamento dos produtos da reação³³, optamos em utilizar o sistema *n*-BuLi/DMSO. Deve-se mencionar que, neste caso, a base realmente presente no meio é o sal de lítio do carbânion dimesílico (68), formado pela desprotonação do DMSO pelo *n*-BuLi (equação 24).

Realmente, a reação do ácido α -sulfonil octanóico (55e) com excesso de *n*-BuLi / DMSO, seguida da adição de sulfenilante, conduziu à sulfona α -sulfenilada correspondente (59e) em melhor rendimento (tabela 3).

Diante deste resultado satisfatório, achamos de interesse repetir os experimentos de sulfenilação dos ácidos α -fenilsulfonil-butanóico (55c) e α -fenilsulfonil- β -metil-butanóico (55d) empregando-se *n*-BuLi/DMSO como base, com o objetivo de se obter as sulfonas α -sulfeniladas correspondentes em melhores rendimentos (equação 25). Entretanto, o acompanhamento cromatográfico da reação do ácido α -fenilsulfonil-butanóico (55c) com *n*-BuLi/DMSO e MeSSMe à temperatura ambiente mostrou a formação de apenas 51% da sulfona α -sulfenilada (59c), sendo que 26% do ácido de partida permaneceu inalterado. É digno de nota que não se observou mudança significativa nesta proporção após 1 hora de reação. Considerando os rendimentos da sulfona α -sulfenilada (59c) obtida quando do

emprego de NaH e de *n*-BuLi (tabela 4), notamos que não houve alteração significativa no rendimento da reação, mas sim uma considerável redução no tempo reacional. Desta forma, o uso de *n*-BuLi neste caso apenas tornou a reação mais rápida, sendo que o rendimento do produto (59c) permaneceu o mesmo.

Finalmente, no caso do ácido α -fenilsulfonyl- β -metil-butanóico (55d), a cromatografia gasosa e a RMN de ^1H mostraram que não houve reação pelo emprego de *n*-BuLi/DMSO (tabela 4). Assim, a mudança de base não teve qualquer influência sobre a reação de sulfenilação do ácido α -fenilsulfonyl- β -metil-butanóico (55d), o que nos permite supor que a ausência de reatividade é inerente à estrutura deste composto.

R = C₂H₅(c), *i*-C₃H₇(d), *n*-C₆H₁₃(e)

Tabela 4: Comparação entre a sulfenilação dos ácidos α -sulfonyl carboxílicos (55c), (55d) e (55e) pelo emprego de diferentes bases e MeSSMe.

Ácido α -sulfonyl carboxílico	R	NaH/DMSO		<i>n</i> -BuLi/DMSO	
		Tempo (h)	Rendimento (%)	Tempo (h)	Rendimento (%)
(55e)	(-CH ₂) ₅ -CH ₃	4	37(*)	1	51(**)
(55c)	CH ₂ -CH ₃	6	46(**)	1	51(*)
(55d)	CH(CH ₃) ₂	8	0(*)	6	0(*)

(*) Por cromatografia gasosa;

(**) Isolado.

Concluindo, os resultados obtidos na sulfenilação dos ácidos α -sulfonyl carboxílicos de cadeia alifática mostram que há uma diminuição da reatividade com o aumento do tamanho da cadeia alquílica e do grau de ramificação do carbono em *beta*, evidenciada pelo aumento do tempo de reação e pela diminuição do rendimento. Estes fatos podem ser interpretados em termos do impedimento estérico no diânion vicinal à aproximação do sulfenilante.

Passou-se em seguida ao estudo de sulfenilação do ácido α -fenilsulfonyl ferilacético (55f). Era necessário estabelecer as condições experimentais mais adequadas para este composto. Com esta finalidade, resolveu-se empregar inicialmente as mesmas condições utilizadas na sulfenilação dos ácidos α -sulfonyl carboxílicos contendo em *alfa* grupos alquila, ou seja, NaH/DMSO (210% em mol) como base e dimetildissulfeto (120% em mol) como agente sulfenilante. A sulfona α -sulfenilada correspondente (59f) foi obtida em 60% de rendimento. Entretanto,

aumentando-se o excesso do agente sulfenilante (50% em mol), ocorreu um aumento no rendimento do produto isolado (72%). É digno de nota que empregando-se um excesso ainda maior de dimetildissulfeto não se observou alteração significativa no rendimento da reação.

Conforme discutido anteriormente (página 16, esquema 13), a sulfenilação do ácido α -fenilsulfonyl fenilacético (55f) ocorre após a descarboxilação do sal de ácido carboxílico, e não através de diânion. Desta forma, pareceu-nos que neste caso bastaria o uso de quantidade estequiométrica de NaH para ocorrer a sulfenilação. Realmente, a reação deste ácido com NaH/DMSO (110% em mol) e MeSSMe (150% em mol) forneceu a sulfona α -sulfenilada (59f) com rendimento semelhante (70%) ao obtido utilizando-se excesso de base.

Uma vez otimizadas as condições para a sulfenilação do ácido α -fenilsulfonyl fenilacético (55f), achou-se de interesse investigar nas mesmas condições a sulfenilação de outros ácidos α -sulfonyl carboxílicos, um contendo em *alfa* um grupo arila, o ácido α -fenilsulfonyl *p*-metoxifenilacético (55g) e outro contendo além do grupo fenila um grupo alifático em *alfa*, o ácido α -fenilsulfonyl α -fenilpropanóico (69) (equação 26). Os resultados obtidos encontram-se na tabela 5.

R=H, R¹= C₆H₅ (55f), *p*-CH₃OC₆H₄ (55g)

R=CH₃, R¹= C₆H₅ (69)

Tabela 5: Sulfenilação dos ácidos α -sulfonyl carboxílicos (55f), (55g) e (69) em meio homogêneo.

Ácido α -sulfonyl carboxílico	R	R ¹	Tempo de reação (horas)	Sulfona α -sulfenilada	Rendimento isolado (%)
(55f)	C ₆ H ₅	H	1	(59f)	70
(55g)	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	H	3	(59g)	55
(69)	C ₆ H ₅	CH ₃	3	----	(*)

(*) Obteve-se como produto C₆H₅SO₂CH(CH₃)C₆H₅ (70)

O ácido α -fenilsulfonyl *p*-metoxifenilacético (55g) conduziu à sulfona α -sulfenilada (59g) com tempo de reação maior e rendimento ligeiramente menor que o derivado não substituído (55f). Entretanto, o ácido α -fenilsulfonyl α -fenilpropanóico (69) forneceu como único produto de reação a sulfona não

sulfenilada (70). Estes resultados demonstram que em ambos os casos houve descarboxilação com formação de carbânion, mas que no caso do composto (69) ocorreu protonação ao invés de sulfenilação. É digno de nota que a sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil α -fenilpropanóico (69) também não ocorreu quando foram empregados agentes sulfenilantes mais poderosos que o dimetildissulfeto, tais como o metanotiosulfonato de metila e a *N*-metilsulfenil ftalimida (tabela 6).

Tabela 6: Tentativas de reação do ácido α -fenilsulfonil α -fenilpropanóico (69) com NaH/DMSO e diversos agentes sulfenilantes.

Experimento	Sulfenilante utilizado	Tempo (h)	Produto obtido
1	MeSSMe (1,2 eq.)	3	PhSO ₂ CHMePh (70)
2	MeSSO ₂ Me (1,5 eq.)	4	PhSO ₂ CHMePh (70)
3	<i>N</i> -metilsulfenil-ftalimida (1,5 eq.)	2	PhSO ₂ CHMePh (70)

Diante destes fatos a explicação mais plausível para a falta de reatividade do carbânion resultante do ácido α -fenilsulfonil α -fenilpropanóico (69) frente a agentes sulfenilantes bastante volumosos é o impedimento estérico. Este fato foi confirmado quando a α -metil benzilfenilsulfona (70) mostrou-se inalterada quando tratada com NaH/DMSO e dimetildissulfeto (esquema 15).

ESQUEMA 15

Deve-se destacar porém a grande facilidade de descarboxilação, já à temperatura ambiente, do sal sódico do ácido α -fenilsulfonil α -fenilpropanóico (69) em DMSO, em contraste com a descarboxilação do mesmo composto em dioxano/água (4:3) observada por Corey e Lowry³⁴, que ocorre somente à 65°C.

Uma explicação para esta divergência é que em meio polar prótico (como a mistura dioxano/água), a carga negativa encontra-se dispersa devido à solvatação do carboxilato, dificultando a descarboxilação, o que não ocorre no nosso caso, onde o solvente é o DMSO. É de interesse destacar também a grande facilidade de descarboxilação do sal sódico do ácido α -fenilsulfonil *p*-metoxifenilacético (55g), apesar da ação desestabilizante do grupo metóxi na posição *para* do anel.

2. REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DOS ÉSTERES α -FENILSULFONIL CARBOXÍLICOS EM CONDIÇÕES DE CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE.

2.1. Algumas considerações sobre a Catálise de Transferência de Fase (CTF)³⁵⁻³⁷.

2.1.1. Introdução.

O método da catálise de transferência de fase (CTF) aplica-se a reações de compostos que se encontram em fases imiscíveis. Os catalisadores de transferência de fase usualmente empregados são sais de amônio quaternário, sais de fosônio ou éteres corôa. A CTF pode ser dividida em três categorias distintas, dependendo do estado físico das fases envolvidas: líquido-líquido (CTF-LL), sólido-líquido (CTF-SL) e gás-líquido (CTF-GL). Em todos os casos, a função do catalisador é de transportar espécies de uma fase à outra, de maneira a permitir o contacto entre os reagentes.

Esta metodologia foi desenvolvida em meados da década de 1960 independentemente por Charles M. Starks, Mieczyslaw Makosza e Arne Brändström, os quais utilizaram termos diferentes para se referirem à mesma técnica, como "*phase-transfer catalysis*" (Starks), "*two-phase catalytic method*" (Makosza) e "*ion par extraction*" (Brändström).

As reações de substituição nucleofílica bimolecular foram as primeiras a serem realizadas em CTF e, por isso, as mais amplamente estudadas. A equação 27 indica a reação do substrato R-X, dissolvido na fase orgânica, com o nucleófilo Nu⁻, que se encontra na fase aquosa, empregando-se como catalisador o sal de amônio quaternário Q⁺X⁻:

O mecanismo aceito para esta reação envolve três etapas:

1. Formação do par iônico Q⁺Nu⁻ na fase aquosa pela reação do catalisador Q⁺X⁻ com o nucleófilo Nu⁻;
2. Transferência do par iônico Q⁺Nu⁻ da fase aquosa para a fase orgânica;
3. Reação do substrato R-X com o nucleófilo Nu⁻ na fase orgânica, com a formação do produto R-Nu e a regeneração do catalisador Q⁺X⁻, que retorna à fase aquosa (figura 1).

Figura 1: Representação esquemática de uma reação de SN_2 entre o substrato $R-X$ e o nucleófilo Nu^- em CTF.

A eficiência desta reação depende basicamente dos três equilíbrios mostrados na figura 1, ou seja, da formação do par iônico Q^+Nu^- , de sua extração da fase aquosa para a fase orgânica e da transferência do catalisador Q^+X^- da fase orgânica para a fase aquosa. Estes equilíbrios dependem, por sua vez, de vários fatores, tais como a natureza dos ânions envolvidos no processo, a estrutura do cátion de amônio responsável pela transferência e a polaridade da fase orgânica. Estes fatores serão discutidos sucintamente a seguir.

2.1.1.1. Efeito do ânion associado ao catalisador.

O transporte de um determinado ânion da fase aquosa para a fase orgânica depende do seu grau de hidratação. Ânions com grande densidade de carga (quociente carga/volume elevado) são fortemente hidratados, o que diminui sua associação com o cátion Q^+ e dificulta o seu transporte para a fase orgânica. Esta tendência pode ser visualizada na tabela 7 abaixo:

Tabela 7: Distribuição de alguns sais de tetrafenilfosfônio entre água e clorofórmio.

$$\alpha = \frac{[X^-]_{org.}}{[X^-]_{aq.}}$$

Ânion X^-	α , $(C_6H_5)_4P^+X^-$
Cl^-	0,18
Br^-	3,4
I^-	54
MnO_4^-	>200
SO_4^{2-}	< 0,001
S^{2-}	< 0,002

A equação 28 abaixo indicada representa a complexação do nucleófilo Nu^- pelo cátion de amônio quaternário Q^+ , que ocorre na fase aquosa:

A formação do par iônico Q^+Nu^- será mais favorecida quanto mais solvatado for o ânion X^- inicialmente associado ao catalisador. Assim, os ânions com elevada densidade de carga, como o F^- e Cl^- , encontram-se fortemente solvatados, deixando o cátion Q^+ livre para transportar o ânion Nu^- até a fase orgânica. O mesmo não ocorre quando X^- corresponde a um ânion com baixa densidade de carga, como o I^- ou MnO_4^- , que se associam fortemente ao catalisador, dificultando a formação do par iônico Q^+Nu^- . Em consequência disto, conclui-se: 1) os melhores catalisadores de transferência de fase são os fluoretos, cloretos ou brometos de amônio quaternário, pois estes haletos fortemente solvatados são facilmente trocados pelo ânion Nu^- ; 2) a presença de íons lipofílicos em reações de CTF, tais como iodeto, mercapteto e tosilato, deve ser evitada pois os mesmos são pouco solvatados e se associam irreversivelmente ao catalisador tornando-o inativo (processo conhecido como envenenamento).

2.1.1.2. Efeito da estrutura do cátion de amônio quaternário.

Conforme exemplificado na figura 1 (página 25), o sucesso de uma reação em CTF depende da eficiência no transporte do ânion Nu^- pelo cátion do catalisador Q^+ na forma do par iônico Q^+Nu^- da fase aquosa para a fase orgânica. Assim, o cátion Q^+ do catalisador deve possuir uma estrutura orgânica que lhe permita estar eficientemente distribuído entre a fase aquosa e a fase orgânica.

Em geral, os sais de tetrametilamônio $(CH_3)_4N^+X^-$, tetraetilamônio $(C_2H_5)_4N^+X^-$ e tetrapropilamônio $(n-C_3H_7)_4N^+Y^-$ são catalisadores de transferência de fase pouco eficientes no transporte de ânions pequenos para a fase orgânica pois são bastante hidrofílicos e tendem a permanecer na fase aquosa. Entretanto, se o ânion a ser transportado for suficientemente grande e, portanto, lipofílico, os referidos sais podem apresentar alguma atividade. As mesmas considerações são válidas para os sais de alquiltrimetilamônio $R(CH_3)_3N^+X^-$ que possuem uma cadeia alquílica longa e tendem a formar micelas ao invés de se transferirem para a fase orgânica. Já os sais de amônio $R_4N^+X^-$ que apresentam cadeias alquílicas longas, contendo doze carbonos ou mais, apresentam ação extrativa limitada à ânions monovalentes pois, devido à sua elevada lipofilicidade, tendem a permanecer na fase orgânica.

Os catalisadores de amônio mais freqüentemente utilizados são os sais de tetrabutilamônio $(n-C_4H_9)_4N^+X^-$, pois os mesmos apresentam atividade catalítica satisfatória, são relativamente baratos e disponíveis comercialmente em alto grau de pureza. Além disso, podem ser facilmente eliminados do extrato orgânico após a reação por extração com água. Os catalisadores com esta estrutura mais empregados em reações de CTF são o brometo de tetrabutilamônio (TBAB, $X = Br$) e o hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (TBAHS, $X = HSO_4$). Este último é muito eficiente em reações efetuadas em meio básico pois o ânion hidrogenossulfato, na presença de base, dá origem ao ânion sulfato, que é muito hidrofílico e, portanto, torna o cátion tetrabutilamônio bastante livre para o transporte de carbânions para a fase orgânica. Outros sais de amônio bastante úteis como catalisadores são o cloreto de benziltriethylamônio (Tebac ou BTEAC), $(C_2H_5)_3(CH_2C_6H_5)N^+Cl^-$, o Aliquat 336 e o Adogen 464, estes dois últimos com estrutura $(CH_3)R_3N^+Cl^-$, onde R é uma cadeia alquílica contendo de oito a dez carbonos.

A tabela 8 ilustra a facilidade de extração do ânion orgânico picrato da fase aquosa para a fase orgânica em função da estrutura e, portanto, lipofilicidade do cátion de amônio quaternário.

Tabela 8: Constantes de extração envolvendo o transporte do ânion picrato por cátions de amônio quaternário da fase aquosa para a fase orgânica.

$$E = \frac{[NR_4\text{pic}]_{\text{org}}}{[NR_4^+]_{\text{aq.}} [\text{pic}^-]_{\text{aq.}}}$$

Solvente	Cátion				
	$N(\text{CH}_3)_4$	$N(\text{C}_2\text{H}_5)_4$	$N(n\text{-C}_3\text{H}_7)_4$	$N(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4$	$N(n\text{-C}_5\text{H}_{11})_4$
CH_2Cl_2	1.5	220	$2,9 \times 10^4$	$4,8 \times 10^6$	$2,45 \times 10^8$
CHCl_3	0,22	21	$4,4 \times 10^3$	$8,1 \times 10^5$	—

2.1.1.3. Efeito do solvente.

O transporte do par iônico $Q^+\text{Nu}^-$ para a fase orgânica depende também da natureza do solvente orgânico. Um solvente adequado para CTF deve ser imiscível em água, caso contrário ânions fortemente solvatados, de baixa reatividade, poderiam estar presentes na fase orgânica. Deve também ser aprótico, a fim de evitar a ligação de hidrogênio com o par iônico. Os solventes normalmente utilizados em CTF são os apolares apróticos, tais como benzeno, tolueno, clorofórmio e diclorometano ou polares apróticos, tal como a acetonitrila.

2.1.2. Aplicações da CTF na reação de carbânions.

As reações envolvendo a formação de carbânions em CTF-LL podem ser conduzidas experimentalmente de duas maneiras diferentes. No primeiro método, denominado catalítico, o catalisador de transferência de fase é empregado em proporção menor que a estequiométrica, normalmente dez por cento em mol da quantidade do substrato. Como a quantidade de catalisador é menor que a de substrato, é importante que o cátion de amônio quaternário, após transportar o carbânion para a fase orgânica e permitir a reação com o eletrófilo, volte para a interface a fim de propiciar a extração de um novo carbânion. Um procedimento diferente consiste na utilização de quantidade estequiométrica de catalisador, normalmente o TBAHS, que transporta o carbânion formado quantitativamente para a fase orgânica, a qual pode ser separada da fase aquosa e submetida à reação com o agente eletrofílico. O mais importante é notar que no método extrativo o uso de quantidade equimolar de catalisador torna o procedimento menos atrativo economicamente que o catalítico.

As bases inicialmente utilizadas para a desprotonação de substratos orgânicos foram os hidróxidos alcalinos, que podem ser empregados na sua forma sólida ou em soluções aquosas concentradas ou diluídas. Mais recentemente, os carbonatos alcalinos também foram utilizados, especialmente no caso de substratos sensíveis ao íon hidroxila.

A maneira pela qual ocorre a abstração do hidrogênio é ainda motivo de vários estudos na literatura. Dentre as propostas mecanísticas mais importantes, devemos destacar três: o mecanismo extrativo proposto por C.M. Starks, o mecanismo interfacial proposto por M. Makosza e o mecanismo interfacial modificado proposto por C.M. Starks. Os principais aspectos de cada um destes mecanismos serão discutidos para a reação do substrato R-H com o alquilante R¹-Y, efetuada na presença do sal de amônio quaternário Q⁺Y⁻ e de solução aquosa de NaOH (equação 29).

2.1.2.1. Mecanismo extrativo de Starks.

A primeira proposição mecanística relativa à formação de carbânions em CTF foi formulada independentemente por Makosza e col.³⁸ em 1969 e por Starcks³⁹ em 1971. Segundo este mecanismo, o sal de amônio quaternário Q⁺Y⁻ encontra-se em equilíbrio na fase aquosa com o hidróxido correspondente. O par iônico Q⁺HO⁻ é transferido para a fase orgânica através da interface, e reage com o substrato orgânico R-H originando o correspondente carbânion. O novo par iônico Q⁺R⁻ interage com o agente eletrofílico R¹-Y na fase orgânica, conduzindo ao produto R¹-R e regenerando o catalisador Q⁺Y⁻, que retorna à fase aquosa e inicia novamente o processo (figura 2).

Figura 2: CTF-LL em meio básico: Mecanismo extrativo de Starks

O principal aspecto deste mecanismo é a formação do hidróxido de amônio quaternário (Q⁺HO⁻). Entretanto, para os solventes e catalisadores normalmente empregados nas reações de CTF-LL, a transferência do par iônico Q⁺HO⁻ da fase aquosa para a fase orgânica é energeticamente pouco favorável, sendo que a quantidade de Q⁺HO⁻ na fase orgânica corresponde a uma fração muito pequena da concentração inicial do catalisador. Apenas em casos especiais, onde o cátion do catalisador é muito lipofílico e o ânion altamente hidrofílico, a extração do ânion HO⁻ torna-se significativa. Desta forma, o mecanismo extrativo de Starks é considerado inválido para a maioria dos casos.

2.1.2.2. Mecanismo interfacial de Makosza.

De acordo com o mecanismo interfacial proposto por Makosza⁴⁰ em 1974, a molécula do substrato R-H que se encontra próxima à interface é desprotonada pelo íon HO^- , gerando o par iônico Na^+R^- . Este par iônico Na^+R^- , insolúvel tanto na fase orgânica como na fase aquosa, permanece na interface até que o cátion Q^+ do catalisador conduza o ânion R^- para a fase orgânica, na forma do novo par iônico Q^+R^- . Simultaneamente, o ânion Y^- originalmente associado ao cátion Q^+ , migra para a fase aquosa. Finalmente, o par iônico Q^+R^- reage com o agente alquilante $\text{R}^1\text{-Y}$, conduzindo ao produto R-R^1 e regenerando o catalisador Q^+Y^- , que volta a participar de um novo ciclo (figura 3).

Figura 3: CTF-LL em meio básico: Mecanismo interfacial de Makosza.

É importante destacar a diferença entre os mecanismos propostos por Makosza e Starks. De acordo com o mecanismo interfacial, a desprotonação do substrato orgânico ocorre na interface, sendo este processo não assistido pelo catalisador de transferência de fase. No caso do mecanismo extrativo, o catalisador desempenha um papel fundamental no transporte do íon hidróxido para a fase orgânica, onde ocorre a desprotonação do substrato orgânico.

2.1.2.3. Mecanismo interfacial modificado de Starks.

Em 1994, Starcks³⁶ propôs uma modificação do mecanismo interfacial originalmente proposto por Makosza. Segundo esta nova proposição, na primeira etapa ocorre a reação interfacial do íon HO^- aquoso com o sal de amônio quaternário, resultando na formação do hidróxido de amônio quaternário Q^+HO^- . Na etapa seguinte, o substrato R-H é desprotonado na interface pelo par iônico Q^+HO^- , com a formação do correspondente carbânion, que é transportado para a fase orgânica na forma do par iônico Q^+R^- . Na etapa final, o carbânion reage com o eletrófilo na fase orgânica, conduzindo ao produto R-R^1 e ao catalisador Q^+Y^- , que retorna à interface e inicia um novo processo (figura 4)

Figura 4: CTF-LL em meio básico: Mecanismo interfacial modificado de Starks.

Deve-se destacar que tanto nesta proposição mecanística como no mecanismo extrativo, o catalisador de transferência de fase está envolvido na formação do carbânion, o que os diferencia do mecanismo interfacial de Makosza.

2.1.3. Mecanismo das reações efetuadas em CTF sólido-líquido (CTF-SL).

As reações em CTF-SL nas quais o substrato orgânico é desprotonado por hidróxidos ou carbonatos sólidos ocorrem de maneira semelhante ao mecanismo interfacial de Makosza anteriormente apresentado. Consideremos a reação do substrato R-H com o alquilante R¹-Y, efetuada na presença de Na₂CO₃ sólido e Q⁺Y⁻ como catalisador (equação 30).

Inicialmente, haveria a desprotonação interfacial do substrato R-H, gerando o par iônico Na⁺R⁻, que permaneceria na interface. O catalisador Q⁺Y⁻, dissolvido na fase orgânica, se aproximaria da interface e complexaria com o carbânion formado, gerando o novo par iônico Q⁺R⁻, que seria transportado para a fase orgânica e reagiria com o alquilante R¹-Y, conduzindo ao produto R-R¹ e regenerando o catalisador Q⁺Y⁻.

Entretanto, há evidências de que a existência de traços de água no meio reacional desempenha um papel importante nas reações de CTF-SL. Há exemplos na literatura de reações efetuadas em CTF-SL que, na presença de reagentes cuidadosamente secados, ocorrem muito lentamente ou até mesmo não se completam, ao passo que com a adição de quantidades pequenas de água, ocorrem em maior velocidade. Outros experimentos mostraram que, após a adição de quantidades pequenas de água ao meio reacional, quase todo o catalisador desaparecia da fase orgânica. Imaginou-se, então, que a água adicionada ao sistema recobriria a substância sólida formando uma película aquosa, denominada *fase ômega*, na qual se encontrariam o catalisador e parte da substância sólida

dissociada. Assim, o passo inicial de desprotonação ocorreria na fase ômega e não na interface (figura 5).

Figura 5: CTF-SL em meio básico: Mecanismo de reação e a fase ômega.

A quantidade ideal de água que deve estar presente nas reações de CTF-SL depende da temperatura de reação, solvente, da natureza e concentração dos reagentes e catalisadores utilizados, mas usualmente corresponde à dez por cento em massa da quantidade de base utilizada.

2.2. Dados da literatura sobre as reações de alquilação de carbânions em CTF.

Existe na literatura um grande número de trabalhos referentes à alquilação de carbânions gerados por hidróxidos ou, em menor extensão, carbonatos alcalinos em CTF. Apesar de nossos estudos envolverem reações nas quais empregamos como base o carbonato de potássio, achou-se de interesse apresentar também os dados da literatura sobre as reações de diversos substratos com hidróxidos alcalinos, para fins comparativos.

2.2.1. Reações de alquilação de carbânions gerados por hidróxidos alcalinos em CTF.

2.2.1.1. Hidrocarbonetos ativados.

Os primeiros trabalhos nos quais hidrocarbonetos ativados foram alquilados em CTF datam do final da década de sessenta, quando Makosza⁴¹ descreveu a reação do indeno (71) com vários haletos de alquila em um sistema bifásico líquido-líquido, empregando NaOH aquoso e concentrado como base e cloreto de benziltriethylamônio (Tebac) como catalisador (esquema 16).

ESQUEMA 16

Segundo o autor, os indenos monoalquilados (72a) são formados pela isomerização dos correspondentes 1-alkil indenos obtidos inicialmente.

Na mesma época, Makosza⁴² relatou também a alquilação do fluoreno (73) utilizando os mesmos reagentes empregados na alquilação do indeno. Entretanto, a reação somente ocorreu à temperaturas elevadas e na presença de dimetilsulfóxido (DMSO) como co-solvente, conduzindo aos produtos di-alquilados em bons rendimentos (esquema 17).

ESQUEMA 17

Em 1966, Makosza⁴⁰ estudou a reação do ciclopentadieno (74) com diversos agentes alquilantes, empregando NaOH aquoso e Tebac. A reação ocorreu rapidamente, mas conduziu a uma mistura de vários produtos, de difícil separação. Posteriormente, Menchikov e col.⁴³ relataram em 1985 a obtenção dos espiro-compostos (75) através da reação entre o ciclopentadieno (74) e os di-haletos (76), utilizando KOH sólido e Tebac (equação 31).

Em 1990, Venier e Casserly⁴⁴ relataram a alquilação do ciclopentadieno (74) empregando KOH aquoso e concentrado, brometo de *t*-butila como agente alquilante e Adogen 464 como catalisador, observando a formação de uma mistura de produtos di- e tri-alquilados (esquema 18).

ESQUEMA 18

Os autores se mostraram surpresos com o fato de que a esperada eliminação do haleto terciário na presença de base não tinha sido observada. Esta ausência de eliminação foi posteriormente explicada por Dehmlow e Bollmann⁴⁵, os quais admitiram que a etapa inicial da reação envolvia um mecanismo de transferência de elétron, o que explicaria a ausência de eliminação (esquema 19).

ESQUEMA 19

Esta proposição encontrou respaldo quando a adição de sais de viologênio (77), um agente de transferência de elétrons, provocou aumento da velocidade e do rendimento da reação (esquema 20).

ESQUEMA 20

Acetilenos aromáticos também foram alquilados em CTF. Lissel⁴⁶ descreveu em 1985 a alquilação dos aril acetilenos (78) com iodetos de alquila empregando KOH sólido e na presença do éter coroa 18-crown-6, obtendo os correspondentes alcinos alquilados (79) em bons rendimentos (equação 32).

78

R¹=R²=R³= H ; R⁴= CH₃

R¹=R²=R³=R⁴= CH₃

R¹=R²=R³= H ; R⁴= C₂H₅

R¹=R²=R³= H ; R⁴= *n*-C₈H₁₇

79

(63-74%)

O carbânion gerado pela desprotonação de alcinos aromáticos também se mostrou reativo frente a outros eletrófilos, como mostra o artigo de Makosza e Fedorynski⁴⁷ de 1975, no qual os autores efetuaram a sulfenilação do fenilacetileno (80) empregando tiocianatos orgânicos (equação 33). Nestes últimos, existe uma carga parcial positiva distribuída entre o átomo de carbono do grupo CN, o átomo de enxofre e o átomo de carbono *alfa*. Entretanto, o ataque nucleofílico do carbânion ocorre preferencialmente no átomo de enxofre, o que foi explicado de duas maneiras: 1) maior capacidade deste em estabilizar cargas negativas, pelo uso dos orbitais 3d desocupados; 2) pela teoria de ácidos e bases duros ou moles, o carbânion (uma base relativamente mole) tende a se associar ao ácido mais mole, ou seja, o átomo de enxofre.

80

R= CH₃, C₂H₅, *n*-C₅H₁₁

Em 1973, Makosza e col.⁴⁸ relataram a alquilação do 1,2-difenil-etano (81) em CTF líquido-líquido, empregando NaOH aquoso e concentrado na presença de Tebac, obtendo os correspondentes produtos mono e di-alquilados em bons rendimentos (esquema 21).

ESQUEMA 21

Neste mesmo artigo, os autores relataram que as dibenzilas mono-alquiladas (82), submetidas às mesmas condições de reação, conduziram às dibenzilas α,α -dialquiladas (83) (equação 34).

X= Cl, Br

a R= C₂H₅, R¹= CH₂C₆H₅ (78%)

b R= CH₂-CH=CH₂, R¹= CH₂C₆H₅ (56%)

c R= CH₃, C₂H₅, CH₂C₆H₅; R¹= (CH₂)₂CO₂*i*-C₃H₇ (68-93%)

No caso dos compostos (83c), foram isolados os ácidos carboxílicos provenientes da hidrólise dos ésteres isopropílicos correspondentes.

2.2.1.2. Nitrilas ativadas.

Em 1965, Makosza e Serafinowa⁴⁹ publicaram o primeiro artigo sobre a alquilação de nitrilas em CTF. Os autores efetuaram a reação da fenilacetnitrila com haletos de etila e estudaram vários fatores que influenciavam esta reação, tais como a concentração da base (NaOH ou KOH), tipo de solvente, estrutura e quantidade do sal de amônio utilizado como catalisador e o halogênio (F, Cl, Br ou I) do agente alquilante. Os melhores resultados foram obtidos utilizando cloreto de etila, NaOH aquoso e concentrado e Tebac (equação 35).

Este estudo deu início à vários outros artigos publicados entre 1965 e 1969 pelo mesmo grupo, envolvendo a alquilação da fenilacetoneitrila e seus derivados utilizando a mesma base e o mesmo catalisador. Dentre estes artigos, podemos destacar:

1. Alquilação da fenilacetoneitrila com vários agentes alquilantes⁵⁰ (equação 36).

X= Br, R= CH₃, *n*-C₃H₇, *i*-C₃H₇, *n*-C₄H₉, *i*-C₄H₉, *s*-C₄H₉,
n-C₅H₁₁, *i*-C₅H₁₁, *n*-C₆H₁₃, *n*-C₇H₁₅,

X= Cl, R= C₂H₅, C₆H₅CHCH₃, (C₆H₅)₂CH, C₆H₅(CH₂)₂, (C₂H₅)₂N(CH₂)₂,
H₃CCH=CH-CHCH₃

2. Alquilação da 2-fenil-butanoneitrila (84)⁵¹ (equação 37), da difenilacetoneitrila (85)⁵² (equação 38) e de várias α-fenil-alquilnitrilas (86)⁵³ (equação 39).

R= C₂H₅, *n*-C₃H₇, *i*-C₃H₇, *n*-C₄H₉, *i*-C₄H₉, *n*-C₅H₁₁, *i*-C₅H₁₁,
n-C₆H₁₃, *n*-C₇H₁₅, (C₂H₅)₂N(CH₂)₂, CH₂=CH-CH₂, C₆H₅CH₂, (C₆H₅)₂CH

X= Br, R= C₂H₅, *n*-C₄H₉, *n*-C₅H₁₁, *n*-C₆H₁₃, CH₂=CH-CH₂

X= Cl, R= CH₃, C₆H₅CH₂, C₆H₅CHCH₃, (C₆H₅)₂CH, (C₂H₅)₂N(CH₂)₂

R = CH₃, C₂H₅, *n*-C₃H₇, *i*-C₃H₇, *n*-C₄H₉, *i*-C₄H₉, *s*-C₄H₉,
n-C₅H₁₁, *i*-C₅H₁₁, *n*-C₆H₁₃

3. Alquilação da fenilacetnitrila⁵⁴ (esquema 22) e das fenilacetnitrilas alfa substituídas (87)⁵⁵ (equação 40) com diversos di-haletos orgânicos.

ESQUEMA 22

R = C₂H₅, n = 1, 4 (47%), 5 (49%)

R = C₆H₅, n = 1,2,3,4,5 (71-93%)

4. Alquilação da α -fenilpropanonitrila (88) e da difenilacetoneitrila (85) com α -halo éteres⁵⁶ (esquema 23).

ESQUEMA 23

5. Alquilação das alfa- ou gama amino fenilacetoneitrilas (89)⁵⁷ (equação 41).

$n = 0$, $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$, $i\text{-C}_3\text{H}_7$, $n\text{-C}_4\text{H}_9$, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$
 $n = 2$, $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$, $i\text{-C}_5\text{H}_{11}$, $n\text{-C}_4\text{H}_9$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3$

6. Alquilação das α -fenil alquilnitrilas (90) com α -halo ésteres⁵⁸ (equação 42). Os produtos alquilados foram posteriormente submetidos à hidrólise dando origem à derivados do ácido aril succínico.

$\text{R} = \text{CH}_3$, C_2H_5 , $n\text{-C}_3\text{H}_7$, $n\text{-C}_4\text{H}_9$,
 $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$, C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$
 $\text{R}' = i\text{-C}_3\text{H}_7$, $t\text{-C}_4\text{H}_9$,
 $\text{X} = \text{Cl}$, Br

7. Estudo da reação da fenilacetoneitrila com α -halo ésteres⁵⁹, onde os autores observaram que a extensão da mono- ou di-alquilação ocorria em função do tipo de alquilante e das condições reacionais, tais como temperatura, tempo de reação e quantidade de alquilante (equação 43).

Além de fenilacetoneitrilas, várias outras nitrilas ativadas também foram alquiladas. Em 1969, Makosza⁶⁰ descreveu a alquilação da *N*-benzoil-1,2-diidroisoquinaldonitrila (91) com vários alquilantes (equação 44). Convém ressaltar que a mesma reação foi efetuada posteriormente por Ezquerria e Alvarez-Builla⁶¹ em 1988 usando como solvente diclorometano ou acetonitrila.

Makosza e col.⁶² efetuaram em 1975 a alquilação das α -1-naftil alquilacetoneitrilas (92) (equação 45).

Alguns anos mais tarde, Sauer e col.⁶³ efetuaram a reação da 3,5-dimetoxifenilacetnitrila com a sulfona (93) na presença de KOH concentrado e Tebac como catalisador, em uma rota sintética visando a obtenção do estrógeno 7- α -metilestratrieno (equação 46).

Tiocianatos orgânicos também se mostraram reativos frente ao carbânion da 2-fenil-propanonitrila (equação 47) e da fenilacetnitrila (equação 48), como mostra o artigo publicado em 1974 por Makosza e Fedorynski⁶⁴. Este trabalho pode ser considerado o primeiro a efetuar a sulfenilação de compostos orgânicos em CTF.

Em 1977, Makosza e Biatecka⁶⁵ publicaram um importante estudo envolvendo a alquilação da fenilacetnitrila utilizando NaOH aquoso e concentrado, porém na ausência de catalisador (equação 49).

A formação do produto alquilado nestas condições foi um fato importante para confirmar a proposição mecanística de alquilação interfacial. Até então, acreditava-se que a desprotonação do substrato ocorria na fase orgânica, onde existiria o par iônico Q⁺HO⁻.

Além do Tebac, outros catalisadores de transferência de fase também foram empregados na alquilação de nitrilas. Em 1974, Makosza e Ludwikow⁶⁶ publicaram

um artigo no qual a acetonitrila (equação 50) e a difenilacetona (equação 51) foram alquiladas utilizando-se como catalisador o éter coroa 18-crown-6. Os rendimentos observados se mostraram menores que os obtidos quando as mesmas reações foram efetuadas empregando-se Tebac.

Solaro e col.⁶⁷ realizaram em 1980 um estudo cinético envolvendo a alquilação da fenilacetona utilizando NaOH aquoso e concentrado, brometo de tetrabutilamônio (TBAB) e brometo de etila. Os autores observaram que a velocidade da reação era influenciada por vários efeitos, tais como velocidade de agitação, temperatura e concentração dos componentes da mistura reacional, e concluíram que os dados obtidos eram consistentes com o mecanismo interfacial. Em 1983, Kimura e col.⁶⁸ investigaram o uso de copolímeros de estireno e etilenoglicol na alquilação de algumas nitrilas aromáticas. No caso da alquilação da fenilacetona com NaOH aquoso e concentrado, brometo de *n*-butila e o copolímero (94), o rendimento observado foi ligeiramente superior àquele obtido pelo uso de Tebac (74%), com a vantagem adicional de o catalisador poder ser recuperado por filtração e reutilizado sem perda significativa de sua atividade (equação 52).

No mesmo ano Balakrishnan e Ford⁶⁹ relataram a reação da fenilacetona com haletos de *n*-butila, na presença de NaOH concentrado e utilizando como catalisador sais de benziltrimetilamônio suportados em poliestireno. Segundo os autores, as atividades destes catalisadores se mostraram semelhantes à do Tebac.

Os carbânions de fenilacetona alfa substituídas também atuam como nucleófilos em reações de substituição nucleofílica aromática. Em 1969, Makosza⁷⁰ relatou a reação das fenilacetona alfa substituídas (95) com *para*-cloro-

nitrobenzeno, utilizando NaOH aquoso e concentrado como base e Tebac como catalisador (equação 53). De acordo com o autor, esta substituição ocorre apenas em pequena extensão na ausência de Tebac.

É digno de nota que somente as fenilacetônitrilas alfa substituídas sofrem nitroarilação em bons rendimentos pois, segundo o autor, a existência de um segundo próton ácido levaria à formação da espécie (96), que neutralizaria o catalisador e interromperia a reação (esquema 24).

ESQUEMA 24

Entre 1971 e 1979, vários compostos aromáticos foram submetidos à reação com os carbânions derivados da fenilacetônitrila. Dentre estes compostos, devemos destacar:

1. *O*-, *m*- e *p*-cloro-nitrobenzenos, estudados por Makosza e col.⁷¹ (equação 54).

2. Nitrobenzofenonas substituídas (97), também investigadas por Makosza e Ludwikow⁷² (equação 55).

R = alquil

X = Cl, Br, OCH₃, CH₃, H

3. Cloro-nitro-piridinas, estudadas por Jawdosiuk e col.⁷³ (esquema 25).

ESQUEMA 25

4. *N*-óxido piridinas *para*-substituídas, também estudadas por Jawdosiuk⁷⁴ (equação 56).

2.2.1.3. Iminas ativadas.

A alquilação de iminas em CTF foi inicialmente estudada por O'Donnell e col.⁷⁵ em 1978. Os autores efetuaram a reação dos α -imino-ésteres (98) com diversos agentes alquilantes, utilizando o método extrativo de Brändström, e obtiveram os α -imino-ésteres alquilados (99), os quais conduziram aos α -aminoácidos correspondentes (100) após hidrólise (esquema 26). Os autores destacaram as vantagens do método da CTF sobre o método clássico, no qual são empregados LDA/THF como base e HMPA como co-solvente, chamando a atenção para a simplicidade de procedimento, mais baixo custo do processo e ausência de produtos secundários, o que facilita o isolamento dos produtos.

ESQUEMA 26

No mesmo ano, O'Donnell e Eckrich⁷⁶ descreveram também a alquilação das α -imino-nitrilas (101). Neste caso, não foi empregado o método da alquilação extrativa, mas sim o método desenvolvido por Makosza, no qual se utiliza NaOH aquoso e concentrado e quantidade catalítica de Tebac. As α -imino-nitrilas alquiladas foram posteriormente submetidas à hidrólise, rendendo os correspondentes α -aminoácidos (esquema 27).

ESQUEMA 27

Em 1979, Malkhasyan e col.⁷⁷ publicaram um trabalho sobre a alquilação da benzil-imina (102) em CTF. A hidrólise do produto alquilado (103) forneceu o 1-amino-1,2-difenil-etano (104) (esquema 28).

ESQUEMA 28

Os estudos envolvendo a alquilação de α -imino-ésteres visando a obtenção de α -amino-ácidos prosseguiram na década de 80. Em 1982, Lex e col.⁷⁸ descreveram a alquilação da base de Schiff (105) com o nitróxido (106), empregando o método de alquilação extrativa (esquema 29).

ESQUEMA 29

A imina alquilada (107) se mostrou instável, conduzindo ao composto (108) espontaneamente, o qual foi utilizado no estudo de peptídeos e proteínas.

Em 1989, O'Donnell e Rusterholz⁷⁹ empregaram o método da CTF na alquilação do α -imino-éster (102) com o acetato de metil-imidazolila (109) em um dos passos reacionais visando a síntese da α -metil-histidina (esquema 30).

ESQUEMA 30

Em 1992, Genêt e col.⁸⁰ descreveram a condensação do carbânion do imino-fosfonato (110) gerado em CTF sólido-líquido com haletos de alquila e aceptores de Michael. Os produtos (111) e (112) foram hidrolisados e deram origem aos ácidos α -aminofosfônicos (esquema 31).

ESQUEMA 31

$\text{R} = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{-CH=CH}_2, \text{CH}_2\text{-C(Br)=CH}_2,$
 $\text{CH}_2\text{-C(=CH}_2\text{)-CH}_2\text{Cl}, \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=CH-CH}_2,$
 $\text{HC}\equiv\text{C-CH}_2$

$\text{Z} = \text{CO}_2\text{CH}_3, \text{CN}$

2.2.1.4. Compostos carboxílicos ativados.

Em 1985, Canicio e col.⁸¹ publicaram um artigo envolvendo a alquilação do ácido fenilacético e alguns de seus derivados, utilizando KOH sólido e Tebac (equação 57). A mesma reação efetuada com os ácidos 6-metoxinaftalenoacético e *p*-(*i*-butil)fenilacético conduziu ao Naproxen (113) e Ibuprofen (114) respectivamente, duas importantes drogas de ação antiinflamatória (figura 6).

113

114

Figura 6: Estruturas químicas do Naproxen (113) e do Ibuprofen (114).

Segundo o autor, esta reação ocorre em três etapas: a) esterificação do ácido de partida pela reação com o agente alquilante; b) alquilação do carbono alfa do éster; c) hidrólise do grupo éster pela base remanescente.

A alquilação dos ésteres malônicos e seus derivados em CTF foi muito estudada na literatura. Em 1972, Brändström e Junggren⁸² publicaram um estudo envolvendo a alquilação do malonato de dietila utilizando-se NaOH aquoso e diluído como base e quantidade estequiométrica de hidrogenossulfato de tetrabutylamônio (TBAHS) como catalisador. Exceto no caso onde o alquilante era o iodeto de metila, que conduziu ao produto dialquilado, apenas a monoalquilação foi observada (esquema 32). O emprego do método extrativo minimizou a hidrólise do éster pois o carbanion formado é transportado quantitativamente da interface até a fase orgânica, onde ocorre a alquilação.

ESQUEMA 32

Estudo semelhante foi efetuado por Singh⁸³ em 1985, que utilizou NaOH aquoso e concentrado e Tebac em quantidade estequiométrica na alquilação extrativa do malonato de dietila (equação 58). Apesar do uso de base concentrada, o autor não observou hidrólise significativa do produto, e atribuiu o fato ao impedimento estérico no dialquilmalonato.

X= I, R= CH₃

X= Br, R= CH₂-CH=CH₂, HC≡C-CH₂

X= Cl, R= H₂C=C(CH₃)CH₂, (CH₃)₂C=CH-CH₂,
C₆H₅CH₂, H₂C=CCl-CH₂, ClCH=CH-CH₂

Em 1973, Jonczyk e col.⁸⁴ efetuaram a alquilação do malonato de di-*t*-butila em CTF empregando o método desenvolvido por Makosza, ou seja, NaOH aquoso e concentrado em presença de quantidade catalítica de Tebac. Neste caso, a di-alquilação foi observada em quase todos os casos (esquema 33). Deve-se mencionar que, no caso de ésteres *t*-butilicos, foi possível o uso de base concentrada pois o impedimento estérico em torno da carboxila dificulta a hidrólise do substrato.

ESQUEMA 33

Em 1981, Stamm e Keese⁸⁵ estudaram a alquilação do monotiomalonato de dietila (115) utilizando o método da alquilação extrativa, que conduziu ao produto dialquilado (116) (equação 59).

Alguns anos depois, Baldwin e col.⁸⁶ efetuaram a alquilação do malonato de di-*t*-butila com 1,2-dibromo-alcanos, em presença de Tebac e NaOH concentrado, obtendo os derivados ciclopropílicos (117) em bons rendimentos (equação 60).

Entretanto, Bram e col.⁸⁷ descreveram em 1987 a alquilação do acetamidomalonato de dietila (118) utilizando KOH sólido e Aliquat 336, obtendo os correspondentes produtos alquilados em bons rendimentos (equação 61).

X = SO₄, R = CH₃

X = Br, R = CH₂-CH=CH₂, C₆H₅CH₂,
p-FC₆H₄CH₂, HC≡CH-CH₂

Outros ésteres ativados foram também submetidos à alquilação. Em 1969, Brändström e Junggren⁸⁸ estudaram a alquilação do cianoacetato de metila empregando o método da alquilação extrativa, no qual o carbânion do éster isolado na forma do sal de amônio (119) foi posteriormente tratado com vários alquilantes, conduzindo aos produtos monoalquilados (120) (esquema 34).

ESQUEMA 34

Estudo semelhante foi realizado por Neidlein e Kikelj⁸⁹ em 1989, no qual os dicianoacetatos (121), tratados com NaOH diluído em presença de Tebac, renderam os correspondentes sais de amônio (122), os quais foram isolados e tratados posteriormente com iodeto de metila em CHCl₃ (esquema 35).

ESQUEMA 35

Em 1975, o isocianoacetato de *t*-butila (123) foi alquilado por Schöllkopf e col.⁹⁰ através do método de Makosza, rendendo o correspondente produto monoalquilado (equação 62).

No mesmo ano, Singh e Danishefsky⁹¹ descreveram a obtenção de derivados de ciclopropano pela reação do malonato de dietila (equação 63) e de nitrilas ativadas (equação 64) com 1,2-dibromo-etano, empregando NaOH aquoso e concentrado em presença de Tebac.

Em 1975⁹² e, posteriormente, em 1977⁹³, Boudeville e Des Abbayes relataram a reação dos ésteres (124) e da lactona (125) com diversos alquilantes, empregando NaOH aquoso e concentrado e na presença de brometo de cetiltrimetilamônio como catalisador (esquema 36). Entretanto, os rendimentos

obtidos foram menores que aqueles observados na alquilação dos mesmos substratos em meio homogêneo, utilizando-se NaH/DMF como base. De acordo com os autores, o efeito -I do cromo no complexo π anel aromático-Cr(CO)₃ torna os hidrogênios metilênicos mais ácidos, o que explica a ausência de hidrólise do éster metílico.

ESQUEMA 36

No caso das amidas e lactamas, a hidrólise básica ocorre mais lentamente que a alquilação do carbono *alfa*. Desta forma, o uso de base concentrada não compromete a reação de alquilação. Em 1971, Makosza e Fedorynski⁹⁴ descreveram a alquilação das lactamas (126) com diversos agentes alquilantes (equação 65). A existência de um segundo hidrogênio ácido permitiu a di-alquilação da lactama (127) (esquema 37).

ESQUEMA 37

Deve-se finalmente mencionar o trabalho relatado por Beck e Girth⁹⁵ em 1976, o qual envolve a alquilação do complexo platínico (128), utilizando o método de alquilação extrativa de Brändström (esquema 38). A hidrólise dos produtos alquilados conduziu a complexos platínicos de α -aminoésteres.

ESQUEMA 38

2.2.1.5. Compostos carbonílicos.

Em 1971, Jonczyk e col.^{96,97} descreveram a alquilação da fenilacetona utilizando o método de Makosza, ou seja, NaOH aquoso e concentrado e Tebac em quantidade catalítica. Na maioria dos casos, somente a monoalquilação foi observada. A formação de produtos di-alquilados ocorreu apenas com o uso de alquilantes mais reativos, tais como haletos de benzila e alila (esquema 39). Os autores relataram também que, na ausência de catalisador, a reação ocorria apenas em pequena extensão.

ESQUEMA 39

X= Cl, Br

R= CH₃, C₂H₅, *n*-C₃H₇, *n*-C₄H₉, *n*-C₅H₁₁, *n*-C₆H₁₃,
i-C₃H₇, *i*-C₅H₁₁, CH₂-CH=C(CH₃)₂, CH₂-CH=CH₂,
 C₆H₅CH₂, (C₂H₅)₂N(CH₂)₂, (CH₂)₂CO₂*i*-C₃H₇

R¹= C₆H₅CH₂, CH₂-CH=CH₂

Além do Tebac, vários outros catalisadores foram empregados na alquilação da fenilacetona com NaOH aquoso e concentrado. Dentre os trabalhos efetuados, devemos destacar:

1. Emprego do éter coroa dibenzo-18-crown-6 na reação da fenilacetona com brometo de butila, descrita por Landini e col.⁹⁸ em 1975, que conduziu ao produto monoalquilado em rendimento ligeiramente inferior ao observado utilizando-se Tebac como catalisador (equação 66);

2. Uso de diversas aminas primárias, secundárias e terciárias, estudadas por Reeves e Hilbrich⁹⁹ em 1976 (equação 67). Os autores sugeriram que as aminas são inicialmente alquiladas e que os correspondentes sais de amônio atuam como catalisadores de transferência de fase. No caso de aminas

estericamente impedidas, tais como a cicloexilamina e a *t*-butilamina, ou de aminas pouco básicas, como a anilina, o rendimento obtido na reação da fenilacetona com brometo de etila se mostrou muito próximo do branco, fato este indicativo de que não houve formação do sal de amônio quaternário (tabela 9)

Tabela 9: Rendimentos obtidos na reação da fenilacetona com brometo de etila empregando-se várias aminas como catalisadores (equação 67).

Amina	Rendimento (%)
---	9
tributilamina	100
dipropilamina	98
<i>n</i> -hexilamina	99
cicloexilamina	27
<i>t</i> -butilamina	9
Anilina	10

- Emprego de sais de fosfônio (129) suportados em uma matriz de poliestireno (figura 7), descrito por Molinari e col.¹⁰⁰ em 1979. Os autores concluíram que a atividade catalítica destes sais são comparáveis à dos melhores catalisadores solúveis, tal como o Tebac (equação 68).

Figura 7: Sais de fosfônio (129a) e (129b), suportados em uma matriz de poliestireno e utilizados como catalisadores de transferência de fase.

4. Uso de politioéteres sulfóxidos macrocíclicos (130) (figura 8), segundo trabalho publicado por Fujihara e col.¹⁰¹ em 1986. Este catalisadores, análogos aos éteres coroa, se mostraram muito eficientes na etilação da fenilacetona, conduzindo aos produtos monoalquilados em bons rendimentos (equação 69).

Figura 8: Estruturas químicas dos politioéteres sulfóxidos macrocíclicos (130a-c) utilizados como catalisadores de transferência de fase.

Além destas alquilações pelo método catalítico, ou seja, uso de NaOH aquoso e concentrado e Tebac em quantidades catalíticas, a fenilacetona também foi alquilada através do método extrativo, como mostram os artigos de Brändström e Junggren¹⁰² de 1972 (esquema 40) e de Fry e Bujanauskas¹⁰³ de 1978 (equação 70).

ESQUEMA 40

Em 1986, Xie e col.¹⁰⁴ publicaram uma patente envolvendo a alquilação das cetonas (131) em CTF (equação 71). Os compostos alquilados (132) apresentam propriedades fungicidas e reguladoras do crescimento de plantas. A alquilação da cetona (131a) foi investigada dois anos mais tarde por Liao e Guo¹⁰⁵, que estudaram a atividade catalítica do polietilenoglicol (PEG) nesta reação (equação 72).

Y = N (a), CH (b)

R = *t*-C₄H₉, aril

X = Cl, Br

R¹ = alquil, alquenil e aril

X = Cl, Br

R = alquil, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$

Poucos trabalhos são encontrados na literatura relativos à alquilação de cetonas metílicas. A alquilação da acetona com cloreto de prenila (133) foi descrita em uma patente por Itakura e Ito¹⁰⁶ em 1973, que utilizaram cloreto de benziltrimetilamônio como catalisador, e por Kise e col.¹⁰⁷ em 1977, que utilizaram brometo de tetrabutilamônio. Em ambos os casos, foram obtidos os produtos de monoalquilação (esquema 41).

ESQUEMA 41

Entretanto, Yamashita e col.¹⁰⁸ obtiveram uma mistura de produtos mono- e di-alquilados na reação da acetona com cloreto de benzila (esquema 42).

ESQUEMA 42

Entre 1990-91, Goldberg e col. estudaram a alquilação do 3-acetil-tiofeno (134)¹⁰⁹ (equação 73) e do 2-acetil-pirrol (135)¹¹⁰ (esquema 43) utilizando KOH sólido e 18-crown-6 como catalisador. Trabalho semelhante foi descrito por Abele e col.¹¹¹ na alquilação do 2-acetil-furano (136a) e 2-acetil-tiofeno (136b) (equação 74).

134

R = CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, n-C₄H₉

ESQUEMA 43

135

R = CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇

R¹ = CH₃, C₂H₅

Y= O (a), S (b)

X= I, R= CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇

X= Br, R= C₆H₅CH₂

Em 1980, Andreev e col.¹¹² relataram a alquilação da acetofenona com cloreto de prenila (133) pelo emprego do método catalítico de Makosza, que conduziu ao produto monoalquilado (137), utilizado em perfumaria. No ano seguinte, Shustrova e col.¹¹³ realizaram um estudo semelhante utilizando como alquilante o brometo de propargila (138) (esquema 44).

ESQUEMA 44

Em 1983, Lantzsch e Elbe¹¹⁴ publicaram uma patente relatando a alquilação das cetonas (139), utilizando KOH sólido e brometo de tetrabutilamônio (equação 75). Os produtos obtidos mostraram-se intermediários importantes para a síntese de pesticidas.

R¹, R²= alquil

X= Cl, Br

R= alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroaril

A alquilação de cetonas cíclicas também foi objeto de estudos. Em 1971, Jonczyk e col.¹¹⁵ descreveram a alquilação da acenaftenona (140) utilizando NaOH aquoso e concentrado em presença de Tebac (equação 76).

X= Halogênio

R= CH₃, C₂H₅, *n*-C₃H₇, *n*-C₄H₉,
n-C₅H₁₁, CH₂-CH=CH₂, C₆H₅CH₂

Em 1974, Andreev e col.¹¹⁶ efetuaram a alquilação da ciclohexanona e ciclopentanona com o cloreto de prenila (133). Segundo os autores, não há efeito significativo do catalisador no rendimento da reação (equação 77). Em alguns casos, inclusive, o uso de catalisador levou à formação de produtos secundários de difícil identificação, provavelmente devido à poli-alquilações e condensações aldólicas. De acordo com os autores, esta falta de atividade do catalisador mostra que não só a desprotonação como também a alquilação é interfacial.

n= 1: 11% (KOH); 19% (NaOH+Tebac)

n= 2: 58-61% (KOH); 45-46% (NaOH+Tebac)

Em 1975, Jonczyk e Pytlewski¹¹⁷ obtiveram compostos mono e di-substituídos na alquilação da 2-tetralona (141) (equação 78).

Para R= C₆H₅CH₂, CH₂-CH=CH₂, R'= R

Para R= CH(CH₃)₂, R'= H

Os éteres coroa também foram utilizados como catalisadores na alquilação de cetonas cíclicas. Em 1978, Hoshino e col.¹¹⁸ efetuaram a alquilação da cetona (142) em um dos passos para a síntese da (±)-mesembrina (143) (esquema 45).

ESQUEMA 45

A metilação exaustiva da ciclohexanona e da α -tetralona foi descrita por Lissel e col.¹¹⁹ em 1987 (esquema 46).

ESQUEMA 46

Com relação aos aldeídos, encontram-se na literatura poucos trabalhos envolvendo sua alquilação em CTF. Em 1973, Dietl e Brannock¹²⁰ efetuaram a alquilação do metil-propanal utilizando NaOH aquoso e concentrado e cloreto ou iodeto de tetrabutilamônio (equação 79). O mesmo substrato foi alquilado em 1981 por Shustrova e col.¹¹³ em condições semelhantes (equação 80).

X = Cl, Br

R = CH₃, CH₂-CH=CH₂, C₆H₅CH₂,
CH₂-CH=C(CH₃)₂

A mesma base e catalisador foram utilizados por Buschmann e Zeeh¹²¹ em 1979 na alquilação dos aldeídos (144) (equação 81) e por Kanehira e Fujita¹²² em 1986 na alquilação dos aldeídos (145) (equação 82).

X = Cl, Br

R¹ = CH₃, R² = CH₃, *p*-t-C₄H₉C₆H₄CH₂, *n*-C₃H₇

R¹ = C₆H₅, R² = C₆H₅

Ar = *p*-F-C₆H₄, *m*-F-C₆H₄, H, *p*-t-C₄H₉C₆H₄, *p*-Cl-C₆H₄

X = Cl, Br; R¹ = alquil; R = H, CH₃

As reações discutidas acima se referem somente à C-alquilação de compostos carbonílicos. Entretanto, há na literatura vários exemplos de compostos carbonílicos que geram enolatos onde há competição entre C- e O-alquilação.

A regioseletividade é governada por vários fatores, tais como: estrutura do substrato, solvente, concentração de base, agente alquilante e natureza do catalisador de transferência de fase utilizado. Serão apresentados a seguir alguns trabalhos onde a relação entre a C- e a O-alkilação nos ânions ambidentes é bem conhecida.

Em 1969, Brändström e Juggren¹²³ efetuaram a alquilação da acetilacetona em vários tipos de solvente (esquema 47). Os autores observaram que a C-alkilação predominava quando solventes de baixa polaridade eram utilizados, enquanto que a O-alkilação era a reação principal no caso de solventes mais polares (tabela 10).

ESQUEMA 47

R = *i*-C₃H₇

Tabela 10: Influência da polaridade do solvente na regioseletividade da alquilação da acetilacetona (esquema 47).

Solvente	ε	C-alkilação (146 + 147 , %)	O-alkilação (148 , %)	C/O
Acetonitrila	37,5	48	52	0,92
Clorofórmio	4,8	51	49	1,04
Tolueno(*)	2,4	69	5	13,8

(*) Há 26% de reagente inalterado

De acordo com os autores, esta diferença de seletividade ocorre porque solventes apróticos de alta polaridade, como a acetonitrila, tendem a solvatar o oxigênio do enolato, diminuindo sua interação com o cátion e facilitando a O-alkilação. Pelo mesmo motivo, a C-alkilação é favorecida por solventes apróticos de baixa polaridade, como o clorofórmio e o tolueno.

Em 1981, Halpern e col.¹²⁴ estudaram a alquilação da deoxibenzoina (**149**) em CTF (equação 83). Os autores observaram que o uso de NaOH concentrado favorecia a O-alkilação, enquanto que o de NaOH diluído favorecia a C-alkilação (tabela 11).

Tabela 11: Influência da concentração de base na regioseletividade da alquilação da deoxibenzoina (149) (equação 83).

NaOH	O- / C-alquilação (<u>151</u> / <u>150</u>)	NaOH	O- / C-alquilação (<u>151</u> / <u>150</u>)
sólido	1,46	30%	1,15
50%	1,37	25%	1,10
40%	1,22	20%	1,10

Esta seletividade foi explicada da seguinte forma: o átomo de oxigênio do enolato compete com os íons Na^+ e HO^- na solvatação pela água. Quanto mais concentrada for a base, menor a quantidade de água disponível para solvatar o oxigênio do enolato que, por estar menos hidratado, interage mais facilmente com o alquilante. No caso de se utilizar bases mais diluídas, maior a quantidade de água disponível e, portanto, maior o grau de hidratação do oxigênio do enolato, o que dificulta sua interação com o alquilante, favorecendo desta forma a C-alquilação.

No ano seguinte, Halpern e col.¹²⁵ publicaram um trabalho no qual a regioseletividade na alquilação da deoxibenzoina (149) era observada em função da estrutura do catalisador de amônio utilizado (equação 84). Os autores notaram que, no caso de sais de amônio com pelo menos uma cadeia curta, a C-alquilação era favorecida, enquanto que o uso de sais de amônio com todas as cadeias longas favoreciam a O-alquilação (tabela 12). A explicação dada para este fato foi que cátions pequenos encontram-se fortemente associados ao oxigênio do enolato, o que dificulta a aproximação do alquilante e favorece a C-alquilação. Entretanto, no caso de cátions maiores, sua associação com o oxigênio do enolato é fraca e a aproximação ao oxigênio é menos impedida, o que favorece a O-alquilação.

Tabela 12: Influência da estrutura do catalisador na regiosseletividade da alquilação da deoxibenzoina (149) (equação 84).

Quat	Cadeias	O-alquilação / C-alquilação (151 / 150)
(CH ₃) ₄ N	1 1 1 1	0,82
(CH ₃) ₃ N(C ₁₆ H ₃₃)	1 1 1 16	0,99
(CH ₃)N(C ₄ H ₉) ₃	1 4 4 4	1,35
(CH ₃)N(C ₈ H ₁₇) ₃	1 8 8 8	1,29
(C ₄ H ₉)N(C ₂ H ₅) ₃	4 2 2 2	1,79
(C ₂ H ₅)N(C ₄ H ₉) ₃	2 4 4 4	1,82
(C ₄ H ₉) ₄ N	4 4 4 4	1,88
(C ₃ H ₇) ₄ N	3 3 3 3	1,95

A alquilação de ânions ambidentes também se mostrou sensível à adição de éteres coroa, principalmente quando eram utilizados solventes de baixa polaridade. Em 1973, Kurts e col.¹²⁶ observaram que a adição do dibenzo-18-crown-6 (152a) e do peridrodibenzo-18-crown-6 (152b) (figura 9) favoreciam a O-alquilação do acetoacetato de etila (equação 85, tabela 13). Novamente, a adição de éteres coroa, excelentes complexantes de metais, diminui a interação entre o oxigênio do enolato e o metal, o que favorece a O-alquilação.

Figura 9: Fórmulas estruturais do dibenzo-18-crown-6 (152a) e do peridrodibenzo-18-crown-6 (152b).

Tabela 13: Influência da adição dos ésteres coroa (152) na regioseletividade da alquilação do acetoacetato de etila (equação 85).

Solvente	Éter coroa	C-alquilação, %	O-alquilação, %
Benzeno	----	100	0
Benzeno	152b	50	48
Éter dietílico	----	97	3
Éter dietílico	152b	54	41
Dimetoxietano	----	88,5	9
Dimetoxietano	152a	46,5	52

A estrutura do agente alquilante também influencia na regioseletividade. Assim, o aumento do volume estérico do alquilante dificulta a aproximação ao átomo de carbono do enolato, o que favorece a O-alquilação. Para alquilantes de pequeno tamanho, a C-alquilação é favorecida. Esta tendência foi observada na alquilação do benzoilmalonato de dimetila (153), relatada por Brändström e Junggren¹²⁷ em 1969 (esquema 48, tabela 14).

ESQUEMA 48

Tabela 14: Influência da estrutura do iodeto de alquila na regioseletividade da alquilação do benzoilmalonato de dimetila (153) (esquema 48).

R	C-alquilação, %	O-alquilação, %
CH ₃	100	0
C ₂ H ₅	54	46
<i>n</i> -C ₄ H ₉	47	53
<i>i</i> -C ₃ H ₇	14	86

2.1.1.6. Compostos de enxofre, selênio e fósforo.

Dentro da classe dos compostos de enxofre, foram investigados sulfetos, sulfóxidos e sulfonas ativadas. Em 1972, Makosza e col.¹²⁸ empregaram o método catalítico na reação da fenilsulfenilacetonitrila (154) com diversos alquilantes, a qual conduziu aos sulfetos monoalquilados (155) ou dialquilados (156) e (157), dependendo da quantidade de alquilante utilizada (esquema 49). Entretanto, no caso do substrato oxigenado análogo, tal como a fenoxiacetonitrila, a alquilação não ocorreu nem em condições catalíticas nem na presença de amideto de sódio. Esta diferença de reatividade foi atribuída pelos autores à estabilização adicional do carbânion da fenilsulfenilacetonitrila (154) pelos orbitais 3d do átomo de enxofre.

ESQUEMA 49

Além da fenilsulfenilacetonitrila (154), outros cianossulfetos também foram alquilados em CTF. Apresentaremos a seguir alguns exemplos mais significativos:

1. Alquilação das sulfenilnitrilas (158) por Kitahara e Mori¹²⁹ em 1984, os quais utilizaram $NaOH$ aquoso e concentrado na presença de brometo de tetrabutilamônio. Os produtos monoalquilados (159) são precursores na síntese do sesquiterpeno (-)-Diidrogermacreno D (160) (esquema 50).

ESQUEMA 50

2. Alquilação intramolecular do cianossulfeto (161) promovida por NaOH aquoso e concentrado na presença de Tebac, descrita por Wróbel e Hejchman¹³⁰ em 1987, que conduziu ao 2-ciano-tetraidrotiofeno (162) em bom rendimento (equação 86).

A alquilação de β -cetossulfetos também foi investigada. Assim, Jonczyk e col.¹³¹ estudaram em 1977 a alquilação dos β -cetossulfetos (163) em CTF, empregando o método catalítico de Makosza e diversos agentes alquilantes. No caso do brometo de alila e do 1,2-dibromoetano, foram obtidos os correspondentes produtos dialquilados (esquema 51).

ESQUEMA 51

A alquilação de sulfóxidos foi estudada por Clement¹³² em 1980, o qual empregou o método extrativo na reação do β-cetossulfóxido (164) com diversos agentes alquilantes (equação 87). O autor obteve o produtos de C-alquilação e/ou O-alquilação, dependendo do volume estérico do alquilante utilizado (tabela 15).

Tabela 15: Influência da estrutura do iodeto de alquila na regioseletividade da alquilação do β-cetossulfóxido (164) (equação 87).

R	C-alquilação, %	O-alquilação, %
CH ₃	100	0
C ₂ H ₅	78	22
<i>i</i> -C ₃ H ₇	0	100

A alquilação de sulfonas ativadas em CTF foi extensivamente investigada. Os trabalhos iniciais devem-se a Jonczyk e col.^{133,134} os quais, entre 1975 e 1978, estudaram a reação das α-halossulfonas (165) com diversos agentes alquilantes, que conduziu às sulfonas monoalquiladas (166) (equação 88) e aos cicloalcanos (167) (equação 89).

Y= H, Z= I, R¹= H, R= C₂H₅, *n*-C₄H₉, CH₂C₆H₅ (71-89%)

Y= H, Z= I, R¹= CH₃, R= C₂H₅, CH₂-CH=CH₂, *n*-C₆H₁₃, CH₂C₆H₅ (55-85%)

Y= H, Z= Br, R¹= CH₃, R= C₂H₅, *n*-C₄H₉ (67-68%)

Y= H, Z= Cl, R¹= CH₃, R= CH₂C₆H₅ (60%)

Y=Z= Cl, R¹= H, R= C₂H₅, CH₂C₆H₅ (72-84%)

Y=Z= Br, R¹= H, R= CH₂C₆H₅ (75%)

Z= I, R¹= CH₃, n= 2 (68%)

Z= I, R¹= H, n= 2 (54%)

Z= I, R¹= H, n= 4 (37%)

Z= Br, R¹= CH₃, n=2 (73%)

Posteriormente, Ogura e col.¹³⁵ descreveram em 1981 a alquilação da sulfona α-sulfenilada (168) utilizando NaOH aquoso e concentrado em presença de cloreto de trioctilmetilamônio e ligeiro excesso de alquilante, que conduziu aos produtos monoalquilados (169), intermediários na síntese de ésteres (esquema 52).

ESQUEMA 52

R= *n*-C₁₂H₂₅, CH₂C₆H₅

Na mesma época, El-Khawaga e col.¹³⁶ descreveram a reação da nitrossulfona (170) com vários alquilantes, empregando NaOH aquoso e concentrado em presença de Tebac, que conduziu aos compostos monoalquilados (171) (equação 90).

X= I, R= CH₃, C₂H₅

X= Br, R= *n*-C₄H₉, *n*-C₆H₁₃,
CH₂C₆H₅, *p*-NO₂C₆H₄CH₂

A alquilação da dissulfona (172) foi estudada por Rao e Nagarajan¹³⁷ em 1986. Os autores efetuaram a reação da dissulfona (172) com brometo de *n*-hexila em presença de vários catalisadores de transferência de fase comerciais, e observaram que o melhor resultado era obtido quando se utilizava excesso (200% mol) de brometo de tetrabutilamônio. Estas condições foram, então, empregadas na reação com outros alquilantes, que conduziu a produtos mono- e dialquilados (esquema 53).

ESQUEMA 53

Em 1977, Ono e col.¹³⁸ efetuaram a alquilação da cianossulfona (173) empregando iodeto de etila, NaOH aquoso e concentrado em presença de Tebac, que conduziu a uma mistura do produto monoalquilado (174) e do produto dialquilado (175) (equação 91). Segundo os autores, a alquilação do mesmo substrato em meio homogêneo utilizando-se 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) como base mostrou ser de vantagem sobre o método de transferência de fase, pois conduziu ao produto monoalquilado em rendimento quantitativo.

As α -sulfonil cetonas e ésteres também se mostraram reativas frente a agentes alquilantes. Em 1971, Samuelsson e Lamm¹³⁹ empregaram o método extrativo de Brändström na reação da α -sulfonil cetona (176) com diversos agentes alquilantes, que conduziu aos correspondentes produtos monoalquilados (177) em bons rendimentos (equação 92). Convém ressaltar que Koutek e col.¹⁴⁰ empregaram as mesmas condições na reação das α -sulfonil cetonas (178) com α -cloro cetonas, que conduziu aos produtos monoalquilados (179), intermediários na síntese de γ -dicetonas (esquema 54). Segundo os autores, a alquilação das α -sulfonil cetonas (178) em CTF apresentou melhores resultados do que em meio homogêneo, utilizando NaH/DMSO.

R¹ = C₆H₅, R² = CH₃

R¹ = *p*-CH₃OC₆H₄, R² = C₆H₅

R¹ = H₃C-(CH₂)₅, R² = C₆H₅

R¹ = CH₂C₆H₅, R² = C₆H₅

X = I, R = CH₃, C₂H₅

X = Cl, R = CH₂C₆H₅, CH₂CO₂C₂H₅

177
(67-87%)

ESQUEMA 54

Os α-sulfonil ésteres foram alquilados tanto pelo método extrativo como pelo método catalítico. Em 1978, Lamm e Ankner¹⁴¹ investigaram a alquilação do α-fenilsulfonilacetato de etila (180) empregando NaOH aquoso e diluído em presença de TBAHS. Segundo os autores, os respectivos ésteres mono ou di-alquilados foram obtidos em rendimentos quase quantitativos (equação 93).

R = CH₃, R¹ = H

R = R¹ = CH₃

R = CH₂C₆H₅, R¹ = H

Posteriormente, em 1985, Takahashi e col.¹⁴² descreveram a alquilação do fenilsulfonilacetato de etila (180) com 1,2-dibromoetano, empregando NaOH aquoso e concentrado em presença de Tebac, que conduziu ao produto alquilado e hidrolisado (181) (equação 94).

Em 1991, Ratajczak e Polanski¹⁴³ efetuaram a alquilação dos α-arilsulfonil ésteres (182) utilizando o método catalítico de Makosza e diversos alquilantes. A hidrólise dos produtos alquilados (183) conduziu aos correspondentes ácidos 2-arilsulfonil carboxílicos (184), que se mostraram de 10 a 440 vezes mais doces que o açúcar, constituindo desta forma uma nova classe de adoçantes artificiais (esquema 55).

ESQUEMA 55

Encontram-se também na literatura trabalhos relativos à alquilação em CTF de sulfonas β,γ-insaturadas, como as benzílicas e as alílicas. Em 1979, Golinski e Jonczyk¹⁴⁴ relataram a alquilação das sulfonas e sulfonamidas benzílicas (185), utilizando NaOH aquoso e concentrado em presença de brometo de tetrabutilamônio e HMPA como co-solvente (equação 95). Estas mesmas

condições reacionais foram empregadas por Jonczyk e Pytlewski em 1983¹⁴⁵ e, posteriormente, em 1996¹⁴⁶, na alquilação das sulfonas alílicas (186), que conduziu aos produtos alquilados (187) em bons rendimentos (equação 96).

Em 1984, Lombaert e Ghosez¹⁴⁷ descreveram a alquilação da sulfona alílica (188) através de uma catálise sólido-líquido utilizando KOH e Aliquat 336. Os produtos alquilados (189), sem purificação, foram submetidos à hidrólise ácida, conduzindo aos β-sulfonil ésteres (190) (esquema 56).

ESQUEMA 56

Finalmente, encontram-se na literatura vários trabalhos relativos à alquilação de isocianossulfonas. Em 1975, Leusen e col.¹⁴⁸ estudaram a reação do isocianeto de (*p*-tolilsulfonyl)metila (191) com vários agentes alquilantes, empregando-se NaOH aquoso e concentrado em presença de iodeto de tetrabutilamônio (equação 97). Segundo os autores, o método é muito eficiente para haletos primários, mas conduz a baixos rendimentos no caso de haletos secundários, como o cloreto de *i*-propila (40%).

$\text{X} = \text{I}, \text{R} = \text{C}_2\text{H}_5, n\text{-C}_3\text{H}_7, n\text{-C}_4\text{H}_9$
 $\text{X} = \text{Br}, \text{R} = \text{C}_2\text{H}_5, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
 $\text{X} = \text{Cl}, \text{R} = \text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$

Alem deste artigo, são encontrados na literatura outros trabalhos referentes à alquilação da isocianossulfona (191), dentre os quais destacamos:

1. Alquilação da isocianossulfona (191) com haletos de *n*-octadecila, descrita por Rao e col.¹⁴⁹ em 1983, que constitui um dos passos na síntese do 1-triacontanol (192) (esquema 57);

ESQUEMA 57

2. Alquilação da isocianossulfona (191) com iodetos de cadeia longa, descrita por Reddy e col.¹⁵⁰ e Yadagiri e Yadav¹⁵¹ em 1983, uma das etapas na rota sintética visando a obtenção de feromônios (equação 98).

Ar= *p*-CH₃C₆H₄
 n= 7,8,9

As alquilações de compostos de selênio e fósforo também são descritas na literatura. Em 1977, Masuyama e col.¹⁵² relataram a reação da α -fenilselanilacetonitrila (193) com diversos agentes alquilantes, utilizando NaOH aquoso em presença de iodeto de tetrabutilamônio. Os correspondentes produtos alquilados (194) e (195) foram obtidos em bons rendimentos, sendo os mesmos intermediários na síntese de vinilnitrilas (esquema 58).

ESQUEMA 58

Com relação à alquilação dos compostos de fósforo em CTF, os ésteres fosfônicos e seus derivados foram os mais investigados. Em 1975, D'Incan e Seyden-Penne¹⁵³ descreveram a reação dos derivados fosfônicos (196) com vários agentes alquilantes, empregando NaOH aquoso e diluído em presença de brometo de tetrabutilamônio (equação 99). Segundo os autores, o baixo rendimento do fosforil éster alquilado pode ser devido à hidrólise do composto. As mesmas condições reacionais foram empregadas por Ellingsen e Undheim¹⁵⁴ em 1979 na alquilação do éster fosfônico (197), que rendeu os correspondentes produtos alquilados em bons rendimentos (equação 100). Segundo os autores, o substrato (197) se manteve inerte frente a alquilantes onde o halogênio encontra-se ligado à um carbono secundário.

Z = CO₂C₂H₅, R = CH₃ (30%)
 Z = CN, R = CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇,
 CH₂-CH=CH₂ (70-80%)

X = I, R = CH₃, C₂H₅
 X = Br, R = CH₂C₆H₅

Em 1975, Blanchard e col.¹⁵⁵ investigaram a alquilação da fosfonamida (198), empregando NaOH aquoso e concentrado em presença de Tebac ou TBAHS (equação 101).

R= H, CH₃

R₁= C₂H₅, *i*-C₃H₇, *n*-C₄H₉, CH₂Cl, CH₂C₆H₅,
CH₂CN, CH₂-CH=CH₂

X= halogênio

Finalmente, Yaounnac e col.¹⁵⁶ descreveram em 1980 a metilação do fosforiltetrazol (199), utilizando o método catalítico de Makosza (equação 102). Esta reação faz parte da síntese que visa a obtenção de derivados do 5-(fosfonometil)-1(H)-tetrazol (200) (figura 10), um agente antiviral bastante eficiente como inibidor da multiplicação do vírus Herpes Simplex type II. O objetivo dos autores era de estudar a utilização destes derivados em substituição ao ácido fosfonoacético, bastante eficaz contra o vírus da Herpes, mas que apresenta inúmeros efeitos colaterais.

R= *t*-C₄H₉, CH₂C₆H₅

Figura 10: Estrutura química do 5-(fosfonometil)-1-(H)-tetrazol (200).

2.2.2. Reações de alquilação de carbânions gerados por carbonatos alcalinos em CTF.

Em 1978, Makosza e col.¹⁵⁷ investigaram a alquilação de diversos compostos ativados em CTF sólido-líquido utilizando pela primeira vez carbonatos como base. Assim, o malonato de dietila, quando submetido à reação com alguns haletos de alquila na presença de K_2CO_3 sólido e TBAB ou 18-crown-6 como catalisadores, conduziu aos produtos monoalquilados (201) (equação 103). Entretanto, a reação do cianoacetato de metila com cloreto de benzila na presença de Na_2CO_3 sólido e Tebac forneceu o produto dialquilado (202) (equação 104). O 9-carbetoxifluoreno (203) (equação 105) e a fenilacetone nitrila (equação 106) foram alquilados na presença de K_2CO_3 sólido e 18-crown-6, conduzindo aos correspondentes produtos monossustituídos (204) e (205).

X= Br, R= *n*-C₄H₉ (93%)

X= Cl, R= CH₂-CH=CH₂ (94%)

Em 1985, Serrano e col.¹⁵⁸ descreveram a reação da dietilsulfanilacetonitrila (206) utilizando K₂CO₃ sólido, TBAHS e cloreto de benzila, que conduziu ao produto monoalquilado (207) em bom rendimento (equação 107).

Em 1989, Díez-Barra e col.¹⁵⁹ publicaram um estudo sobre a reação da malonitrila com brometo de benzila em condições reacionais diferentes. Utilizando K₂CO₃ sólido, os autores obtiveram 96% de conversão do reagente, com a formação de 79% da malonitrila monoalquilada (208) e 21% da malonitrila dialquilada (209). Entretanto, o uso de KOH sólido levou à uma menor conversão do reagente (46%) e menor seletividade na formação dos produtos, ou seja, 55% da malonitrila monoalquilada (208) e 45% da malonitrila dialquilada (209) (esquema 59).

ESQUEMA 59

Neste mesmo ano, Choudhary e Baumstark¹⁶⁰ investigaram a reação de várias 1,3-dicetonas (210) empregando K₂CO₃ sólido, brometo de tetrabutilamônio e diversos haletos de alquila, obtendo os produtos monoalquilados (211) à frio e di-alquilados (212) à quente, em bons rendimentos (esquema 60).

ESQUEMA 60

211: R¹= CH₃, R²= CH₃, C₆H₅, R³= CH₃, *n*-C₄H₉ (93-95%)

212: R¹= CH₃, R²= CH₃, R³=CH₃, R⁴= CH₃, *n*-C₄H₉ (89-91%)

R¹=CH₃, R²= CH₃, R³R⁴= -(CH₂)₄- (74%)

R¹= C₆H₅, R²=C₆H₅, R³=R⁴= CH₃ (96%)

R¹= C₆H₅, R²= CH₃, R³= CH₃, R⁴= CH₃, *n*-C₄H₉ (88-91%)

Há na literatura vários trabalhos relativos à alquilação de ésteres ativados em CTF sólido-líquido utilizando carbonatos como base. Em 1979, Jawdosiuk e col.¹⁶¹ relataram a reação do cianoacetato de etila com o 9-clorofluoreno (213) utilizando K₂CO₃ sólido e Tebac, que conduziu ao correspondente produto monoalquilado (214) (equação 108).

Dois anos depois, Lissel¹⁶² descreveu a alquilação do ditianoacetato de etila (215) utilizando K₂CO₃ sólido e Aliquat 336, que conduziu aos ésteres alquilados (216) (equação 109).

R= C₂H₅, *n*-C₄H₉, CH₂C₆H₅, CH₂-CH=CH₂

Em 1984, O'Donnel e col.¹⁶³ investigaram a reação dos α-iminoésteres (217) com diversos alquilantes na presença de K₂CO₃ sólido e TBAB. Os produtos monoalquilados (218) foram submetidos à hidrólise, que conduziu aos α-aminoácidos (219) em bons rendimentos (esquema 61). Outros precursores de α-aminoácidos também foram obtidos por Jiang e col.¹⁶⁴ em 1988 pela alquilação do α-iminoéster (220) utilizando K₂CO₃ sólido e Tebac (equação 110).

ESQUEMA 61

R¹= H, R²= C₂H₅, R³= C₆H₅, R⁴= C₆H₅,

R⁵= *n*-C₄H₉, *p*-NO₂C₆H₄CH₂, CH₂-C≡CH (68-80%)

R¹= H, R²= C₂H₅, R³= H, R⁴= *p*-ClC₆H₄,

R⁵= *n*-C₄H₉, *p*-ClC₆H₄CH₂, CH₂-CH=CH₂ (69-78%)

R¹= CH₃, R²= CH₃, R³= H, R⁴= *p*-ClC₆H₄CH₂, R⁵= *p*-ClC₆H₄CH₂ (71%)

R¹= CH₃, R²= C₂H₅, R³= H, R⁴= *p*-ClC₆H₄CH₂, R⁵= *n*-C₄H₉ (75%)

R¹=H, R²=C₂H₅, R³= C₆H₅CH₂OCH₂, *p*-CH₃OC₆H₄CH₂,

CH₂-CH=CH₂, C₆H₅CH₂, *i*-C₃H₇ (60-97%)

R¹= R²= CH₃, R³= C₆H₅CH₂OCH₂, *p*-CH₃OC₆H₄CH₂, 3,4-(CH₃)₂C₆H₃CH₂,

3,4-(CH₃O)₂C₆H₃CH₂, C₆H₅CH₂, CH₂-CH=CH₂ (85-92%)

No mesmo ano, Gelmi e col.¹⁶⁵ efetuaram a reação da oxazolinona (221) com diversos agentes alquilantes na presença de Na₂CO₃ aquoso e TBAB, obtendo os produtos alquilados (222) correspondentes (equação 111).

$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, C_2H_5 , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2\text{CCH}_2$,
 PhCOCH_2 (57-80%), $i\text{-C}_3\text{H}_7$, 2,4-(NO_2) C_6H_3 (17-31%)
 $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2\text{CCH}_2$ (40-49%), CH_3 (19%)

Em 1987, Gogte e col.¹⁶⁶ descreveram a alquilação dos α -nitroésteres (223) com derivados p -substituídos do brometo de benzila, empregando KHCO_3 e Tebac, e obtiveram os produtos alquilados (224) em bons rendimentos (equação 112).

$\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$
 $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$
 $\text{Z} = \text{H}$, Cl , CH_3O

Em 1993, Du e Ruan¹⁶⁷ efetuaram a reação do β -cetoéster (225) com brometo de n -pentila, utilizando K_2CO_3 sólido e TBAB, que conduziu ao produto (226) em bom rendimento (equação 113).

Além do trabalho pioneiro de Makosza e col. mencionado na página 82, são encontrados na literatura outros artigos envolvendo a alquilação de ésteres malônicos e seus derivados em CTF sólido-líquido onde são utilizados carbonatos como base. Em 1980, Kolodziejczyk e Arendt¹⁶⁸ investigaram a reação do malonato (227) com alguns agentes alquilantes utilizando K_2CO_3 sólido e 18-crown-6 ou hidróxido de tetrabutilamônio. Os correspondentes produtos alquilados (228), sem purificação, foram submetidos à hidrólise básica ou ácida seguida por descarboxilação, que conduziu aos compostos (229) e (230) respectivamente (esquema 62).

ESQUEMA 62

Dois anos depois, Chan e Huang¹⁶⁹ estudaram a reação do isopropilideno malonato (231) com diversos agentes alquilantes utilizando K₂CO₃ sólido e Tebac, que conduziu aos produtos dialquilados (232) em bons rendimentos (equação 114). Segundo os autores, este método é de vantagem sobre a reação efetuada com etóxido de sódio em DMF, que conduz aos mesmos produtos mas com maior tempo de reação e menor rendimento. Os autores destacaram também que a alquilação em CTF líquido-líquido empregando NaOH aquoso e diluído em presença de Tebac provoca a clivagem da cadeia, com formação do monoéster metílico do ácido α,α -dimetilmalônico.

R= H, Z=R¹= CH₃, C₂H₅, *n*-C₄H₉, CH₂C₆H₅, *p*-NO₂C₆H₄CH₂,
PhCOCH₂, C₂H₅O₂CCH₂
R= CH₂C₆H₅, Z= R, R¹= CH₃, *p*-NO₂C₆H₄CH₂
R= 2-furfuril, Z=R, R¹= CH₃, *p*-NO₂C₆H₄CH₂

Ainda em 1982, Angeletti e col.¹⁷⁰ publicaram uma patente sobre a alquilação do malonato de dietila com brometo de butila em CTF gás-líquido, empregando K_2CO_3 sólido e brometo de tetrabutílfosônio. Após otimização das condições de pressão e vazão, os autores conseguiram 74,8% de conversão do reagente e a formação de 69,5% do produto monoalquilado (233) e 30,5% do produto di-alquilado (234) (equação 115).

Em 1985, Kirschleger e Queignec¹⁷¹ efetuaram a alquilação dos malonatos, acetoacetatos, cianoacetatos e fosforilacetatos (235) utilizando K_2CO_3 sólido na ausência de catalisador e pequenas quantidades de iodeto de sódio, obtendo os correspondentes produtos monossustituídos (236) em bons rendimentos (equação 116).

Z = CH_3CO , W = $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, R = CH_3 , $i\text{-C}_3\text{H}_7$, $n\text{-C}_4\text{H}_9$, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$,
 $\text{CH}_2\text{-CH=CHCH}_3$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$

Z = $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2\text{C}$, W = $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, R = CH_3 , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{-CH=CHCH}_3$

Z = CN, W = $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, R = $\text{CH}_2\text{-CH=CHCH}_3$

Z=W = CH_3CO , R = $\text{CH}_2\text{-CH=CHCH}_3$

Z = $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{PO}$, W = $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, R = $\text{CH}_2\text{-CH=CHCH}_3$, $\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$

Em 1987, Heiszman e col.¹⁷² efetuaram a reação dos malonatos e cianoacetatos (237) com 1,2-dibromoetano, empregando K_2CO_3 sólido e um sal de amônio quaternário, que conduziu aos derivados ciclopropílicos (238), importantes intermediários para a indústria farmacêutica (esquema 63). Segundo os autores, a presença de quantidade catalítica de água (5-10% mol) mostrou-se necessária para o sucesso da reação, já que em meio totalmente anidro os reagentes permaneceram inalterados. Entretanto, o uso de grande quantidade de água provocou uma queda acentuada no rendimento da reação. Além disso, os autores ressaltam a vantagem do uso do carbonato, já que a mesma reação efetuada em CTF líquido-líquido utilizando NaOH aquoso e concentrado em presença de Tebac conduziu aos produtos hidrolisados e descarboxilados (239) (esquema 63).

ESQUEMA 63

Em 1987, Xu e col.¹⁷³ descreveram a reação do α -fenilsulfinilacetato de metila (240) com vários agentes alquilantes, utilizando K_2CO_3 sólido e um sal de amônio quaternário, que conduziu aos cinamatos substituídos de configuração *E* (241) (equação 117). Os mesmos compostos foram obtidos por Liu e col.¹⁷⁴ um ano mais tarde através da reação do α -fenilsulfinilacetato de metila (240) com diversos agentes alquilantes na presença de K_2CO_3 sólido, Aliquat 336 e quantidades catalíticas de KI (equação 118).

Em 1986, Makosza e Tyrala¹⁷⁵ estudaram a reação da sulfona benzílica (242) com diversos alquilantes utilizando K_2CO_3 sólido e 18-crown-6, que conduziu às sulfonas monoalquiladas (243) ou di-alquiladas (244), dependendo da quantidade de alquilante (esquema 64).

ESQUEMA 64

Em 1989, Zhang e col.¹⁷⁶ investigaram a reação do *p*-tolilsulfonilacetato de etila (245) com diversos agentes alquilantes, utilizando K_2CO_3 sólido, Tebac e acetonitrila como solvente, obtendo os correspondentes produtos monoalquilados (246) em bons rendimentos (equação 119). É digno de nota que Wang e Jiang¹⁷⁷ também obtiveram produtos monoalquilados na alquilação do fenilsulfonilacetato de etila (245) em condições reacionais diferentes, isto é, na ausência de solvente e sob aquecimento por irradiação de microondas (equação 120).

R = C_2H_5 , $n\text{-C}_4H_9$, $CH_2CH_2C_6H_5$, $p\text{-ClC}_6H_4CH_2$,
 $CH_2\text{-CH=CH}_2$, 2-naftilmetil, $CH_2\text{-C}\equiv\text{CH}$,

(61-81%)

(76-86%)

R = $n\text{-C}_4H_9$, $n\text{-C}_8H_{17}$, $CH_2C_6H_5$,
 $p\text{-ClC}_6H_4CH_2$, $\beta\text{-naftilmetil}$

2.3. Apresentação e discussão de nossos resultados.

2.3.1. Sulfenilação dos ésteres dos ácidos α -fenilsulfonyl alquilacéticos.

Apesar dos resultados satisfatórios obtidos na sulfenilação dos ácidos α -sulfonyl carboxílicos em meio homogêneo, era de interesse verificar se a sulfenilação dos referidos ácidos também poderia ser efetuada em condições de transferência de fase (CTF). Este método evitaria o emprego de DMSO anidro e de NaH, simplificando assim o procedimento da reação pois tornaria desnecessário o uso de aparelhagem isenta de umidade e o fluxo de nitrogênio seco. Com este objetivo, submeteu-se o ácido α -fenilsulfonyl acético (**55a**) à reação com metanotiosulfonato de metila seguindo o método empregado por Zhang e col.¹⁷⁶ na alquilação do α -tolilsulfonylacetato de etila, isto é, utilizando como base K_2CO_3 (200% em mol) e cloreto de benziltriethylamônio (BTEAC) como catalisador (página 90, equação 119). Entretanto, a sulfenilação do ácido α -fenilsulfonyl acético conduziu à uma mistura dos produtos monossulfenilado (**59a**) e dissulfenilado (**247**) ao lado do ácido de partida (**55a**) inalterado, os quais foram identificados por cromatografia gasosa e espectrometria de massas (esquema 65).

ESQUEMA 65

É digno de nota que o dimetildissulfeto, apesar de ser freqüentemente utilizado nas reações em meio homogêneo, não pode ser empregado em CTF pois, após o ataque nucleofílico do carbânion, haveria formação do ânion mercapteto extremamente lipofílico, o qual poderia se associar ao catalisador de transferência de fase inativando-o (Capítulo 2.1.1.1., página 25). Convém mencionar também que o método desenvolvido por Canicio e col.⁸¹ na alquilação do ácido fenilacético empregando NaOH sólido (página 49, equação 57) não poderia ser utilizado em uma sulfenilação já que o metanotiosulfonato de metila sofre decomposição em meio de hidróxido.

Com a finalidade de se obter o derivado monossulfenilado como único produto de reação, submeteu-se o ácido α -fenilsulfonyl propanóico (**55b**) à reação com metanotiosulfonato de metila nas mesmas condições. Entretanto, este se mostrou pouco reativo, pois a cromatografia gasosa após 4 horas de reação indicou a presença de apenas 14% do produto sulfenilado (**59b**), ao lado do ácido de partida (**55b**) inalterado (esquema 66).

ESQUEMA 66

Diante destes resultados, achou-se mais conveniente contornar as dificuldades encontradas na sulfenilação dos ácidos α -sulfonil carboxílicos (55a) e (55b) efetuando a sulfenilação dos ésteres correspondentes em CTF e submetendo posteriormente os produtos α -sulfenilados à hidrólise. Nestas reações de sulfenilação, resolveu-se seguir o método descrito para a alquilação de ésteres α -sulfonil carboxílicos¹⁷⁶ (página 90, equação 119).

De fato, a reação dos ésteres α -sulfonil carboxílicos (248a-e) com metanotiosulfonato de metila na presença de K_2CO_3 como base, benzeno como solvente e quantidade catalítica de BTEAC conduziu aos derivados α -sulfenilados correspondentes (249a-e) em bons rendimentos (equação 121, tabela 16). É digno de nota que a sulfenilação dos ésteres α -fenilsulfonil acetato de etila (248a) e α -fenilsulfonil propanoato de etila (248b), nas mesmas condições reacionais, empregando-se como solvente diclorometano conduziu aos produtos α -sulfenilados correspondentes em rendimentos semelhantes àqueles obtidos empregando-se benzeno como solvente, mas com maior tempo de reação.

Pode-se notar uma diminuição de reatividade com o aumento da cadeia alquílica e com a introdução de ramificações no carbono beta, evidenciada pelo maior tempo de reação e menor rendimento do produto sulfenilado. Esta diminuição de reatividade poderia ser atribuída ao impedimento estérico, em analogia à mesma tendência apresentada na sulfenilação dos ácidos α -sulfonil carboxílicos correspondentes em meio homogêneo (Capítulo 1.2., página 18).

R = H(a), CH_3 (b), C_2H_5 (c), $i\text{-C}_3\text{H}_7$ (d), $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$ (e)

Tabela 16: Resultados obtidos na sulfenilação dos ésteres α -sulfonil carboxílicos de cadeia alifática (248a-e).

Éster de partida	R	Tempo (h)		Rendimento isolado (%)	
		em C ₆ H ₆	em CH ₂ Cl ₂	em C ₆ H ₆	em CH ₂ Cl ₂
248a	H	1	2	75	75
248b	CH ₃	1	2	96	92
248c	C ₂ H ₅	4	---	70	---
248d	<i>i</i> -C ₃ H ₇	6	---	39	---
248e	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	4	---	86	---

Foi obtida prova de que a sulfenilação dos ésteres α -sulfonil carboxílicos de cadeia alifática ocorre pela transferência dos respectivos carbânions da interface para a fase orgânica, promovida pelo sal de amônio quaternário, quando a reação do α -fenilsulfonil propanoato de etila (248b) com o metanotiosulfonato de metila na presença de K₂CO₃ em benzeno mas na ausência de BTEAC conduziu à apenas 6% (proporção cromatográfica) do éster α -sulfenilado (249b).

A superioridade do método de CTF na sulfenilação dos ésteres α -sulfonil carboxílicos de cadeia alifática em relação ao homogêneo convencional foi demonstrada quando a reação do α -fenilsulfonil propanoato de etila (248b) com o metanotiosulfonato de metila em meio de NaH/DMSO conduziu ao éster sulfenilado (249b) em apenas 55% de rendimento.

A hidrólise dos ésteres α -sulfenilados (249a-e) foi efetuada nas mesmas condições reacionais empregadas por Ashley e Shriner¹⁷⁸ na hidrólise do α -fenilsulfonil butanoato de etila (248c), ou seja, excesso de KOH em etanol ao refluxo (equação 122). Os resultados obtidos encontram-se na tabela 17 abaixo.

R= H(a), CH₃(b), C₂H₅(c), *i*-C₃H₇(d), *n*-C₆H₁₃(e)

Tabela 17: Resultados obtidos na hidrólise alcalina dos ésteres α -sulfenilados (249a-e).

Éster α -sulfenilado	R	Tempo	Rendimento isolado (%)
249a	H	4 horas	89
249b	CH ₃	15 minutos	97
249c	C ₂ H ₅	2 horas	68
249d	<i>i</i> -C ₃ H ₇	2 horas	41
249e	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	1 hora	58

Os baixos rendimentos obtidos na hidrólise dos ésteres α -sulfenilados (249d) e (249e), contendo em *alfa* os grupos *i*-C₃H₇ e *n*-C₆H₁₂, respectivamente, foram atribuídos à dessulfenilação dos mesmos com formação dos correspondentes ésteres não sulfenilados (248d) e (248e), identificados cromatograficamente (esquema 67). O ataque preferencial do íon hidróxido ao átomo de enxofre pode ser atribuído ao impedimento estérico existente em torno do carbono carboxílico.

ESQUEMA 67

R = *i*-C₃H₇ (**249d**), *n*-C₆H₁₃ (**249e**)

Em vista destes resultados, pode-se concluir que as sulfonas α -sulfeniladas (59a-e), dificilmente preparadas pela sulfenilação direta das sulfonas correspondentes (páginas 10-11, equações 13-15) podem ser obtidas por dois métodos bastante distintos: 1º) Sulfenilação descarboxilativa dos ácidos α -sulfonil carboxílicos (55a-e) em meio homogêneo, descrita no Capítulo 1.2. (Rota A); 2º) Sulfenilação dos ésteres α -sulfonil carboxílicos (248a-e) em CTF, seguida de hidrólise descarboxilativa (Rota B) (esquema 68).

ESQUEMA 68

R= H(a), CH₃(b), C₂H₅(c), *i*-C₃H₇(d), *n*-C₆H₁₃(e)

A tabela 18 mostra os rendimentos totais e os tempos de reação na obtenção das sulfonas α -sulfeniladas (59a-e) através dos procedimentos A e B.

Tabela 18: Comparação de rendimentos e tempos de reação na obtenção das sulfonas α -sulfeniladas (59a-e) através das Rotas A e B.

PhSO ₂ CH(R)CO ₂ Et	Meio Homogêneo (Rota A)		CTF (Rota B)	
R	Rend. (%)	Tempo	Rend. (%)	Tempo
H	60(*)	5 min(*)	67	5 h
CH ₃	29	4h05min	93	1h15min
C ₂ H ₅	40	6h10min	48	6h
<i>i</i> -C ₃ H ₇	0	13h	16	8h
<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	47	2h	50	5h

(*) Considerando-se apenas a etapa de sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil acético (55a).

Sob o ponto de vista mecanístico, ambos os métodos são interessantes. Enquanto o método A envolve a sulfenilação descarboxilativa de ácidos α -sulfonil carboxílicos, ainda não descrita na literatura, o método B tem como passo inicial a reação de sulfenilação em transferência de fase dos ésteres α -sulfonil carboxílicos, a qual também é uma reação nova. Sob o ponto de vista prático, o método B não só leva vantagem sobre o método A quanto ao tempo de reação e rendimentos totais, mas também devido à sua simplicidade de execução e ao emprego de reagentes mais baratos.

2.3.2. Sulfenilação dos ésteres dos ácidos α -fenilsulfonil arilacéticos.

Achou-se de interesse completar os estudos de sulfenilação em transferência de fase dos ésteres de cadeia alifática com os ésteres etílicos dos ácidos α -fenilsulfonil arilacéticos. Posteriormente, os produtos α -sulfenilados deveriam ser submetidos à hidrólise alcalina, o que conduziria às sulfonas benzílicas α -sulfeniladas. Conforme já foi mencionado anteriormente (página 90, equações 119 e 120), o método de transferência de fase foi empregado apenas nas reações de alquilação dos α -arilsulfonilacetatos de etila. A sulfenilação dos ésteres derivados do ácido α -fenilsulfonil fenilacético foi efetuada nas mesmas condições descritas anteriormente para a sulfenilação dos ésteres de cadeia alifática, ou seja, empregando-se metanotiosulfonato de metila como sulfenilante, K_2CO_3 como base, benzeno como solvente e BTEAC como catalisador (equação 123). Os resultados obtidos encontram-se na tabela 19. É digno de nota que a substituição do benzeno por diclorometano na sulfenilação do α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (250a) rendeu o éster α -sulfenilado correspondente (251a) em menor rendimento e com maior tempo de reação.

Y = H(a), OCH_3 (b), Cl(c), NO_2 (d), CH_3 (e)

Tabela 19: Sulfenilação dos ésteres α -sulfonil carboxílicos de cadeia aromática (250a-e)

Éster de partida	Y	Rendimento isolado (%)
250a	H	86(*)
250b	OCH ₃	56
250c	Cl	72
250d	NO ₂	75
250e	CH ₃	43

(*) Em CH₂Cl₂: 79% (6 horas)

A participação do catalisador na reação foi confirmada quando a reação do α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (250a) com metanotiosulfonato de metila, na presença de K₂CO₃ em benzeno mas na ausência de BTEAC, conduziu ao éster α -sulfenilado (251a) em apenas 20% de rendimento (determinado por RMN de ¹H).

A vantagem do método de CTF sobre o em meio homogêneo na sulfenilação dos ésteres dos ácidos α -fenilsulfonil arilacéticos foi demonstrada quando a reação do α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (250a) com metanotiosulfonato de metila em meio homogêneo, utilizando-se como base NaH/DMSO, rendeu apenas 64% do produto sulfenilado (251a), ao passo que a reação em CTF forneceu 86% do produto sulfenilado.

Tendo em mãos os ésteres arilacéticos α -sulfenilados, iniciaram-se os estudos objetivando a hidrólise dos mesmos. Para esta finalidade, escolheu-se o α -metilsulfenil α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (251a), e as experiências iniciais foram efetuadas em meio alcalino. Entretanto, os experimentos nos quais foi utilizado excesso de KOH observou-se, além da hidrólise, também a dessulfenilação do substrato (Tabela 20, experiências 1 e 2). Por outro lado, utilizando-se quantidade estequiométrica de base, a reação conduzia ao reagente inalterado quando efetuada à temperatura ambiente ou à uma mistura de produtos, tais como a benzilfenilsulfona (252), o α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (250a) e o reagente de partida (251a), quando efetuada à quente (Tabela 20, experiências 3 e 4). Devido a estes resultados insatisfatórios, passou-se ao estudo da hidrólise ácida do éster (251a). Entretanto, o tratamento do mesmo sulfonil éster α -sulfenilado (251a) com HCl anidro em CH₂Cl₂ ou com H₂SO₄ aquoso, à temperatura ambiente, também não conduziu ao produto hidrolisado mas sim a uma mistura do éster α -sulfenilado de partida (251a) e do α -ceto fenilacetato de etila (253) (Tabela 20, experiências 5 e 6). A formação deste último produto indica que, mesmo à temperatura ambiente, ocorreu a conversão do grupo RSO₂-C-SR no grupo C=O. É digno de nota que são encontradas na literatura a decomposição em meio ácido das sulfonas α -sulfeniladas nas cetonas correspondentes somente sob refluxo prolongado¹⁷⁹.

As experiências realizadas demonstram claramente que a hidrólise do éster contendo um anel aromático no carbono alfa exige condições mais drásticas de reação, as quais não são possíveis pois conduzem a reações secundárias indesejadas, tais como a dessulfenilação em meio alcalino ou a decomposição em meio ácido.

Tabela 20: Tentativas de hidrólise do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (251a).

Experiência	Condições reacionais	Produtos obtidos
1	KOH (200% em mol) / EtOH refluxo, 1 hora	PhSO ₂ CH ₂ Ph (252)
2	KOH (200% em mol) / EtOH t.a., 1 hora	PhSO ₂ CH ₂ Ph (252)
3	KOH (100% em mol) / EtOH t.a., 4 horas	PhSO ₂ C(Ph)(SCH ₃)CO ₂ C ₂ H ₅ (251a)
4(*)	KOH (100% em mol) / EtOH refluxo, 2 horas	PhSO ₂ CH ₂ Ph (252) (64%) PhSO ₂ CHPhCO ₂ C ₂ H ₅ (250a) (13%) PhSO ₂ C(Ph)(SCH ₃)CO ₂ C ₂ H ₅ (251a) (23%)
5(*)	HCl _(a) seco / CH ₂ Cl ₂ t.a., 3 dias	PhCOCO ₂ C ₂ H ₅ (253) (74%) PhSO ₂ C(Ph)(SCH ₃)CO ₂ C ₂ H ₅ (251a) (26%)
6(*)	H ₂ SO ₄ (aq.) t.a. / 18 horas	PhCOCO ₂ C ₂ H ₅ (253) (83%) PhSO ₂ C(Ph)(SCH ₃)CO ₂ C ₂ H ₅ (251a) (17%)

(*) Composição determinada por RMN de ¹H.

Achou-se também de interesse investigar a decomposição térmica do α -metilsulfenil α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (251a) que, em analogia à decomposição do α -metilsulfenil α -fenilsulfonil propanoato de etila estudada recentemente em nosso laboratório¹⁸⁰, deveria conduzir ao α -ceto éster correspondente. É digno de nota que a decomposição térmica de compostos contendo o sistema RSO₂-C-SR em C=O foi desenvolvida em nosso laboratório³ e envolve um rearranjo sulfona-sulfonato (Esquema 69). A decomposição térmica tem vantagem sobre a decomposição ácida descrita na literatura¹⁷⁹ no caso de compostos contendo grupos sensíveis à ácidos e é portanto de valor no caso de nossos compostos, os quais contêm o grupo éster. Escolhemos para este estudo o α -metilsulfenil α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (251a). Inicialmente, determinou-

ESQUEMA 69

99

2.3.3. Sulfenilação da α -fenilsulfonil- γ -butirolactona.

A sulfenilação da α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (254) em condições de transferência de fase foi efetuada nas mesmas condições empregadas na sulfenilação dos sulfonil ésteres alifáticos e aromáticos, ou seja, utilizando K_2CO_3 como base, metanotiosulfonato de metila como sulfenilante, benzeno como solvente e BTEAC como catalisador. A α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (255) foi obtida com rendimento de 78% (equação 125).

Entretanto, a mesma reação efetuada na ausência do catalisador (prova em branco) conduziu à sulfonil lactona α -sulfenilada (255) em 77% de rendimento. Este resultado diverge da sulfenilação dos ésteres α -sulfonil carboxílicos alifáticos e aromáticos, os quais, na ausência de catalisador, forneceram os produtos sulfenilados em rendimentos muito mais baixos (6% e 20%, respectivamente. Capítulo 2.3.1., página 93 e Capítulo 2.3.2., página 97). Esta diferença de reatividade entre a α -sulfonil lactona (254) e os α -sulfonil ésteres indica que, no caso da lactona, a reação ocorre sem o auxílio do catalisador. Parece-nos que este fato pode ser atribuído à maior reatividade do carbânion gerado intermediariamente, devido à efeitos de tensão anelar pela mudança de hibridação do carbono em *alfa*, o que não ocorre no caso dos ésteres de cadeia aberta. Desta forma, a sulfenilação do carbânion da sulfonil lactona (254) ocorreria na interface, não sendo necessário seu transporte para a fase orgânica.

A reação da α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (254) com metanotiosulfonato de metila em meio homogêneo, utilizando-se $NaH/DMSO$ como base, conduziu à sulfonil lactona α -sulfenilada (255) em 70% de rendimento, ligeiramente inferior ao rendimento obtido utilizando-se o método de transferência de fase.

Diante destes resultados satisfatórios na sulfenilação da α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (254), achamos de interesse estudar a reação da mesma lactona com outros eletrófilos. Desta forma, efetuamos a reação da sulfonil lactona (254) com dois alquilantes diferentes, o iodeto de metila e o brometo de etila, utilizando as mesmas condições empregadas na sulfenilação, ou seja, K_2CO_3 como base, benzeno como solvente e BTEAC como catalisador (equação 126). A reação da α -sulfonil lactona (254) com brometo de etila forneceu 64% do produto α -alquilado (256b), enquanto que com iodeto de metila rendeu o reagente inalterado. Entretanto, o produto α -etil substituído foi obtido em maior rendimento (72%) quando foi empregado o método de Makosza e col.¹⁵⁷, no qual os autores utilizaram acetonitrila como solvente e efetuaram a reação à quente (Tabela 21).

R = CH₃(a), C₂H₅(b)

Tabela 21: Reação da α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (254) com iodeto de metila e brometo de etila, em CTF.

R-X	Produto α -alquilado	Tempo de reação (horas)	Rendimento (%)
CH ₃ -I	256a	6	0
CH ₃ -CH ₂ -Br	256b	4	64(*)
		4	72(**)

(*) Determinado por RMN de ¹H

(**) Em acetonitrila à 50°C; rendimento isolado.

A falta de reatividade da α -sulfonil lactona frente ao iodeto de metila pode ser explicada em termos do contra-íon iodeto que, por ser muito lipofílico, associa-se fortemente ao catalisador, inativando-o (Capítulo 2.1.1.1., página 25). Como era de se esperar, a reação da α -sulfonil lactona (254) com iodeto de metila em meio homogêneo, utilizando-se como base NaH/DMSO, forneceu como produto a α -sulfonil lactona α -metil substituída (256a) em 80% de rendimento (equação 127).

A reação da α -sulfonil lactona (254) com brometo de etila, utilizando-se K₂CO₃ como base, acetonitrila como solvente e na ausência de catalisador, conduziu ao produto alquilado em apenas 52%. A diferença de reatividade em relação à sulfenilação pode ser atribuída à menor reatividade do eletrófilo do carbono em relação ao de enxofre.

Em seguida, iniciaram-se os estudos de decomposição da α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (255), com a finalidade de se obter a α -ceto- γ -butirolactona (257) (equação 128). Esta reação se constituiria em um método

simples de preparação deste composto, de interesse biológico, cuja síntese descrita na literatura¹⁸³ é mais complexa, pois envolve a obtenção do ácido 4-hidróxi-2-oxobutírico à partir da reação entre a *d,l*-homoserina e cloridrato de piridoxila, com posterior desidratação intramolecular, conduzindo à α -ceto lactona (257) em baixo rendimento (30-35%).

A decomposição térmica da α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (255) foi estudada em várias condições. Inicialmente, a sulfonil lactona α -sulfenilada (255) sólida foi aquecida à várias temperaturas, partindo-se de sua temperatura de fusão, sendo os produtos resultantes analisados por RMN de ^1H . À temperaturas inferiores a 150°C , nenhuma modificação foi observada, ao passo que acima de 150°C ocorreu carbonização da amostra (Tabela 22, experiência 1). A fim de se evitar a carbonização do substrato, a sulfonil lactona α -sulfenilada (255) foi dissolvida em metil-isobutilcetona (MIBK, p.e.= $117\text{--}118^\circ\text{C}$) e em xilol (p.e.= $125\text{--}138^\circ\text{C}$), e as respectivas soluções submetidas ao refluxo. Entretanto, nos dois casos obteve-se a lactona (255) inalterada (Tabela 22, experiências 2 e 3). Em vista disso, resolveu-se tentar a hidrólise deste composto em meio ácido¹⁷⁹. Entretanto, o tratamento da lactona (255) com $\text{HCl}_{(\text{aq.})}$ / metanol manteve o substrato inalterado, enquanto que o aquecimento com $\text{H}_2\text{SO}_4(\text{conc.})$ / metanol levou à parcial carbonização (Tabela 22, experiências 4 e 5).

Tabela 22: Tentativas de conversão da α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (255) à α -ceto- γ -butirolactona (257).

Experiência	Condições	Produto
1	Aquecimento à 150°C	Produtos de carbonização
2	Refluxo em MIBK	Reagente inalterado
3	Refluxo em Xilol	Reagente inalterado
4	Refluxo em $\text{HCl}_{(\text{aq.})}$ / Metanol	Reagente inalterado
5	Refluxo em H_2SO_4 (conc.) / Metanol	Reagente (53%) + Produtos de carbonização (25%) (*)

(*) Proporção cromatográfica

A falta de reatividade da α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (255) pode ser explicada em termos mecanísticos. Wladislaw e col.³ sugeriram que o sulfinato intermediário (258) formado na decomposição térmica de sulfonas α -sulfeniladas (259) (página 99, Esquema 69) poderia se formar de duas maneiras: através de um mecanismo iônico, rota A, ou através de um rearranjo intramolecular, rota B (Esquema 70).

ESQUEMA 70

Os resultados mais recentes¹⁸⁴ de decomposição térmica dos α -sulfonil tioésteres α -sulfenilados mostraram que o derivado α -benzil substituído (260b) é mais reativo que o α -metil substituído (260a), o que vai ao encontro do mecanismo iônico (Figura 11).

R = CH₃(a), CH₂C₆H₅(b)

Figura 11: Tioésteres α -sulfenilados contendo em alfa um grupo metil (260a) ou um grupo benzil (260b).

No nosso caso, a estabilidade da α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (255) frente à decomposição térmica também concorda com o mecanismo iônico pois a formação do carbocátion levaria a um aumento da tensão anelar provocada pela mudança de hibridação do carbono.

Pareceu-nos também de interesse tentar a oxidação da α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (255) ao sulfóxido correspondente (261) pois este, quando submetido ao aquecimento, conduziria à 2-butenolida (262), em analogia à mesma decomposição térmica observada por outras α -sulfinil lactonas¹⁸⁵⁻¹⁹⁰ (Esquema 71). É digno de nota que as 2-butenolidas são encontradas na natureza¹⁹¹ e constituem intermediários chave na síntese de vários produtos naturais, atuando como aceptores de Michael em reações de adição e dienófilos em reações de Diels-Alder^{190,192,193}.

ESQUEMA 71

O oxidação da α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (255) foi efetuada na presença de $H_2O_2/HOAc$ à temperatura ambiente, e conduziu à α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (261) em 42% de rendimento (Equação 129). O baixo rendimento obtido deve-se, provavelmente, à decomposição durante a purificação do produto. É digno de nota que vários autores que sintetizaram outras α -sulfinil lactonas relatam também não tê-las purificado¹⁸⁵⁻¹⁹⁰.

Entretanto, as experiências visando a eliminação do grupo metilsulfenila e que foram efetuadas em condições reacionais análogas à mesma reação efetuada para outras α -sulfinil-lactonas¹⁸⁵⁻¹⁹⁰ não conduziram ao resultado desejado. Inicialmente, a α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (261) foi aquecida em um banho à 120°C, e forneceu como produto uma mistura de vários compostos (Tabela 22, experiência 1). A ausência de um próton olefínico¹⁹⁰ na ressonância magnética nuclear de 1H do produto bruto indicou que nenhum dos componentes desta mistura correspondia à lactona α,β -insaturada (262). O mesmo resultado foi obtido quando a sulfinil lactona (261) foi submetida ao refluxo em tolueno (p.e.= 111°C) ou em clorofórmio (p.e.= 61°C) (Tabela 22, experiências 2 e 3). Por outro lado, quando o refluxo foi realizado em diclorometano (p.e.= 40°C), a sulfinil lactona (261) permaneceu inalterada (Tabela 22, experiência 4).

Tabela 22: Experiências visando a obtenção da α -fenilsulfonyl- γ -2-butenolactona (262) à partir da decomposição térmica da α -metilsulfonyl- α -fenilsulfonyl- γ -butirolactona (261).

Experiência	Condições	Produto
1	Aquecimento à 120°C	Mistura de produtos não identificados
2	Refluxo em tolueno	Mistura de produtos não identificados
3	Refluxo em clorofórmio	Mistura de produtos não identificados
4	Refluxo em diclorometano	Reagente inalterado

3. PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS α -SULFONIL CARBOXÍLICOS.

3.1. Preparação dos ésteres α -fenilsulfonil alquil e arilacéticos e da α -fenilsulfonil- γ -butirolactona.

Os ésteres alifáticos α -fenilsulfonil acetato de etila (248a), α -fenilsulfonil propanoato de etila (248b) e α -fenilsulfonil octanoato de etila (248e) foram obtidos pela reação entre o benzenossulfonato de sódio (263) e os α -bromo ésteres (264) correspondentes¹⁷⁸ (equação 130).

R= H (a), CH₃ (b), (CH₂)₅CH₃ (e)

Os ésteres α -fenilsulfonil butanóico (248c) e α -fenilsulfonil- β -metil-butanóico (248d) foram obtidos por alquilação do α -fenilsulfonil acetato de etila (248a), segundo o método desenvolvido em nosso laboratório¹⁹⁴ (equação 131).

R= C₂H₅ (c), *i*-C₃H₇ (d)

Os ésteres α -fenilsulfonil arilacéticos (250a-d) foram obtidos à partir dos ácidos arilacéticos (265a-d) por uma rota envolvendo três passos: esterificação dos ácidos (265a-d)¹⁹⁵, bromação dos ésteres (266a-d)¹⁹⁶ e, finalmente, reação dos ésteres *alfa* bromados (267a-d) com benzenossulfonato de sódio (263)¹⁷⁸ (esquema 72). No caso do α -fenilsulfonil-*p*-tolilacetato de etila (250e), o α -bromo-*p*-tolilacetato de etila (267e) foi obtido pela reação do ácido *p*-tolilacético (265e) com Br₂(l) na presença de fósforo vermelho, seguida da adição de etanol¹⁹⁷ (esquema 73).

ESQUEMA 72

Y = H(a), OCH₃(b), Cl(c), NO₂(d)

ESQUEMA 73

O α -fenilsulfonil- α -fenilpropanoato de etila (268) foi obtido por alquilação do α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (250a), segundo método desenvolvido em nosso laboratório¹⁹⁴ (equação 132).

A α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (254) foi obtida em analogia aos ésteres correspondentes pela reação da α -bromo- γ -butirolactona (269) com benzenossulfonato de sódio (263)¹⁷⁸ (equação 133).

Todos os α -sulfonil ésteres contendo em alfa uma cadeia alifática já foram descritos na literatura, com exceção do α -fenilsulfonil octanoato de etila (248e). Entretanto, os α -sulfonil ésteres contendo em alfa um grupo arila, assim como a α -sulfonil lactona (254), são compostos novos, com exceção do α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (250a), que já é descrito na literatura.

3.2. Preparação dos ácidos α -fenilsulfonil carboxílicos.

O ácido fenilsulfonil acético (55a) foi preparado pela oxidação do ácido fenilsulfenil acético (270), obtido pela reação entre tiofenolato de sódio e α -cloro acetato de sódio^{198,199} (esquema 74).

ESQUEMA 74

O ácido α -fenilsulfonil fenilacético (55f) foi obtido pela carbonatação da benzilfenil sulfona (252), a qual foi obtida pela reação entre tiofenolato de sódio e cloreto de benzila, seguida de oxidação com ácido peracético²⁰⁰ (esquema 75).

ESQUEMA 75

Os demais ácidos α -sulfonil carboxílicos (55b-e), (55g) e (69) foram obtidos pela hidrólise alcalina dos respectivos ésteres¹⁷⁸ (equação 134).

$\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R} = \text{CH}_3$ (b), C_2H_5 (c), *i*- C_3H_7 (d), *n*- C_6H_{13} (e), *p*- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (g);
 $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ (69)

Todos os ácidos α -sulfonil carboxílicos obtidos já foram descritos na literatura, com exceção do α -fenilsulfonil octanóico (55e) e do α -fenilsulfonil-*p*-metoxifenilacético (55g), que são compostos inéditos.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Instrumentos.

Os espectros de RMN de ^1H foram obtidos empregando-se os espectrômetros Varian T-60 (60 MHz), Brüker AC-80 (80 MHz) e AC-200 (200 MHz), utilizando-se tetrametilssilano como referência interna. Os valores de deslocamentos químicos são referidos em unidades (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As áreas dos picos foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades descritas da seguinte forma: s (singleto); d (dubleto); t (triplete); q (quarteto); quint (quinteto); m (multiplete); sl (sinal largo); dd (duplo dubleto), dq (duplo quarteto).

Os espectros de absorção no infravermelho foram obtidos empregando-se os espectrômetros Perkin Elmer 1750 FT e Nicolet 510 FT-IR.

As análises cromatográficas foram realizadas em cromatógrafo Hewlett-Packard modelo 5890A, equipado com coluna Megabore HP-1 (0,53 mm x 5,0 m), detector de ionização de chama e nitrogênio como gás de arraste.

As análises elementares foram efetuadas em um analisador elementar Perkin Elmer 2400 CHN.

Os espectros de massas foram obtidos utilizando-se os espectrômetros Finnigan ITD-800, INCOS-50 e HP-58901.

Os pontos de fusão foram determinados utilizando-se um aparelho de micro fusão do tipo Thomas Hoover Kofler, dotado de microscópio Dynamic Optics AHT, ou através de um aparelho Electrothermal IA 9100, da Electrothermal Engineering Ltda.

Nas cromatografias em camada delgada (TLC) foram utilizadas placas de vidro (2,5 x 7,5 cm) analíticas, preparadas com gel de sílica 60PF254, comercializada pela Merck-Darmstadt. As substâncias submetidas à cromatografia TLC foram visualizadas através de lâmpada ultravioleta Mineralight e Blackray UVGL-58 (254 e 366 nm) e por exposição a vapores de iodo em câmaras pequenas.

Nas cromatografias de adsorção em coluna foram utilizadas gel de sílica de tamanho de partícula 60 Å (70-230 mesh) comercializada pela Aldrich Chemical Company.

4.2. Solventes e reagentes.

Os reagentes comerciais líquidos foram purificados por destilação e seus pontos de ebulição coincidiram com os apresentados na literatura²⁰¹. Os reagentes comerciais sólidos e os solventes foram utilizados sem nenhuma purificação prévia.

Para a obtenção de solventes anidros, foram empregados os procedimentos convencionais descritos na literatura²⁰².

4.3. Obtenção dos α -fenilsulfonil alquilacetatos de etila (248a-e).

4.3.1. Procedimentos gerais.

4.3.1.1. Através da reação entre os α -bromo ésteres correspondentes e benzenossulfonato de sódio¹⁷⁸.

Em um balão monotubulado de 500 mL, equipado com uma manta com agitação magnética e um condensador de refluxo (em cujo topo adaptou-se um tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro), foram adicionados o α -bromo-alkil ou arilacetato de etila, o benzenossulfonato de sódio (263) e etanol em quantidade suficiente para permitir a homogeneização do meio. Sob agitação constante, a solução foi aquecida ao refluxo 12 horas, permanecendo em repouso durante a noite. O excesso de álcool foi, então, destilado por meio de um evaporador rotativo, observando-se separação de uma camada oleosa após a adição de água ao resíduo desta destilação. O óleo foi dissolvido em diclorometano e a solução aquosa extraída com três porções deste solvente. Os extratos orgânicos reunidos foram lavados com água e secados sobre sulfato de sódio anidro.

4.3.1.2. Através da alquilação do α -fenilsulfonil acetato de etila (248a)¹⁹⁴.

Em um balão tritubulado de 300 mL, equipado com septo de borracha, rolha esmerilhada e dedo frio (em cujo topo adaptou-se um tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro), foram adicionados 1,1 g (22,9 mmol) de NaH a 50% em óleo mineral, o qual foi lavado três vezes com porções de 10 mL de *n*-hexano anidro. Juntou-se, então, 20 mL de DMSO anidro e, em seguida, foram gotejados via seringa e agulha uma solução contendo 5,0 g (21,9 mmol) do α -fenilsulfonil acetato de etila (248a) dissolvidos em 30 mL de DMSO anidro. Terminada a evolução de hidrogênio, adicionou-se o agente alquilante dissolvido em 20 mL de DMSO anidro, mantendo-se a mistura reacional sob agitação magnética. Terminada a reação, a mistura reacional foi vertida sobre 100 mL de água e extraída quatro vezes com porções de 35 mL de diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram lavados três vezes com água destilada, para a remoção do DMSO residual, e secados sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração do secante, o solvente foi removido por meio de um evaporador rotativo, obteve-se um óleo levemente amarelado que, em repouso, cristalizou. O produto bruto foi, então, purificado por recristalização.

4.3.2. α -Fenilsulfonil acetato de etila (248a).

Seguindo-se o procedimento geral 4.3.1.1. (página 111), fizeram-se reagir 42,0 g (0,25 mol) do α -bromoacetato de etila (264a), 49,2 g (0,30 mol) de benzenossulfonato de sódio (263) e 200 mL de etanol absoluto. Obteve-se como produto bruto um sólido branco que, após recristalização de etanol/água, rendeu 57,3 g (η = 82%) de um sólido branco cristalino, p.f. = 41-43°C (Lit.¹⁷⁸: p.f. = 42-43°C), o qual mostrou se tratar do α -fenilsulfonil acetato de etila (248a).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,07 (3H, t, $J=7$, CH_3);
3,97-4,08 (2H, q, $J=7$, CO_2CH_2);
4,07 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-CO}_2$);
7,45-7,89 (5H, m, C_6H_5);

4.3.3. α -Fenilsulfonil propanoato de etila (248b).

Seguindo-se o procedimento geral 4.3.1.1. (página 111), fizeram-se reagir 34,4 g (0,19 mol) do α -bromopropanoato de etila (264b), 30,0 g (0,18 mol) de benzenossulfonato de sódio (263) e 120 mL de etanol absoluto. Obteve-se como produto bruto um óleo viscoso de coloração castanho-claro, o qual foi destilado à pressão reduzida (p.e. = 162°C a 1 mmHg; Lit.¹⁴¹: p.e. = 132°C a 0,2 mmHg), rendendo 38,0 g (η = 86%) de um líquido incolor, o qual mostrou se tratar do α -fenilsulfonil propanoato de etila (248b).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CCl_4/TMS): 1,11 (3H, t, $J=7$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$);
1,56 (3H, d, $J=7$, CH-CH_3);
(Espectro 05, página 182) 4,02-4,15 (3H, m, CH e CO_2CH_2);
7,54-7,93 (5H, m, C_6H_5)

4.3.4. α -Fenilsulfonil butanoato de etila (248c).

Seguindo-se o procedimento geral 4.3.1.2. (página 111), fizeram-se reagir o α -fenilsulfonil acetato de etila (248a) com 6,8 g (61,9 mmol) de brometo de etila durante uma hora, à temperatura ambiente. O produto bruto foi recristalizado de acetato de etila/hexano, fornecendo 4,2 g (η = 75%) de um sólido branco cristalino, p.f. = 61-63°C (Lit.¹⁷⁸: p.f. = 63-64°C), o qual mostrou se tratar do α -fenilsulfonil butanoato de etila (248c).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 0,98 (3H, t, $J=7$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
1,17 (3H, t, $J=7$, CHCH_2CH_3);
1,85-2,19 (2H, m, CH-CH_2);
3,83-3,90 (1H, dd, CH);
4,06-4,18 (2H, q, $J=7$, CO_2CH_2);
7,27-7,90 (5H, m, C_6H_5);

4.3.5. α -Fenilsulfonil β -metilbutanoato de etila (248d).

Seguindo-se o procedimento geral 4.3.1.2. (página 111), fizeram-se reagir o α -fenilsulfonil acetato de etila (248a) com 13,5 g (109,8 mmol) de brometo de isopropila durante quatro horas, à cerca de 60°C. O produto bruto foi recrystalizado de etanol/água, fornecendo 2,5 g (η = 42%) de um sólido branco cristalino, p.f.= 58-60°C (Lit.²⁰³: p.f.= 59,5-60,5°C), o qual mostrou se tratar do α -fenilsulfonil β -metilbutanoato de etila (248d).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 0,99 e 1,23 (6H, dd, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);
1,06 (3H, t, $J=7$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
2,48-2,52 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);
3,76 (1H, d, $J=7$, CHCO_2);
3,90-4,00 (2H, m, CO_2CH_2);
7,49-7,91 (5H, m, C_6H_5);

4.3.6. α -Fenilsulfonil octanoato de etila (248e).

4.3.6.1. Obtenção do α -bromooctanoato de etila (264e).

Em um balão monotubulado de 200 mL, equipado com condensador de refluxo (em cujo topo adaptou-se um tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro), adicionaram-se 10 g (44,8 mmol) do ácido α -bromooctanóico, 21,0 g ou 27 mL (0,46 mol) de etanol absoluto e 1,2 g de ácido sulfúrico concentrado. A mistura reacional foi então aquecida até o refluxo por meio de uma manta elétrica e mantida sob agitação magnética constante durante 12 horas. Após o repouso da solução durante a noite, o excesso de etanol foi evaporado por meio de um evaporador rotativo. Adicionou-se ao resíduo da evaporação água destilada gelada e extraiu-se a fase aquosa com 3 porções de diclorometano. Os extratos orgânicos reunidos foram lavados duas vezes com água destilada gelada e secados sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração do secante, o solvente foi removido novamente por meio de um evaporador rotativo. Obtiveram-se 10,8 g (η =96%) do α -bromooctanoato de etila (264e)²⁰⁴ com pureza cromatográfica de 98%.

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 0,89 (3H, t, $J=7$, $(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$);
1,20-1,34 (11H, m, $-(\text{CH}_2)_4-$ e $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{-CH}_3$);
1,98-2,05 (2H, sl, $\text{CH}_2\text{-CH}$);
4,13-4,28 (3H, m, CH e $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

4.3.6.2. Obtenção do α -fenilsulfonil octanoato de etila (248e).

Seguindo-se o procedimento geral 4.3.1.1. (página 111), fizeram-se reagir 8,0 g (31,9 mmol) do α -bromooctanoato de etila (264e), 7,8 g (47,5 mmol) de benzenossulfonato de sódio (263) e 80 mL de etanol absoluto. Obteve-se como produto bruto um líquido levemente alaranjado que, após purificação por destilação à pressão reduzida (p.e.= 174°C a 0,6 mmHg), rendeu 7,8 g (η = 78%) de um líquido incolor, o qual mostrou se tratar do α -fenilsulfonil octanoato de etila (248e).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 0,86 (3H, t, $J=7$, $(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$);
1,15 (3H, t, $J=7$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
1,25-1,29 (8H, m, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$);
1,98-2,00 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}$);
3,86-3,94 (1H, dd, CH);
4,10 (2H, q, $J=7$, CO_2CH_2);
7,56-7,89 (5H, m, C_6H_5)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{SO}_4$: C= 61,51%; H= 7,74%

Encontrado: C= 61,71%; H= 7,78%

4.4. Obtenção dos α -fenilsulfonil arilacetatos de etila (250a-e).

4.4.1. Procedimentos gerais.

4.4.1.1. Esterificação dos ácidos arilacéticos (265a-d)¹⁹⁵.

Em um balão monotubulado de 500 mL, equipado com condensador de refluxo (em cujo topo adaptou-se um tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro), adicionaram-se o ácido arilacético (265a-d), excesso de álcool etílico absoluto e ácido sulfúrico concentrado (10 g para cada 0,5 mol do ácido orgânico). A mistura reacional foi então aquecida até o refluxo por meio de uma manta elétrica e mantida sob agitação magnética constante durante 8 horas. Após o repouso da solução durante a noite, o excesso de etanol foi evaporado por meio de um evaporador rotativo. Adicionou-se ao resíduo da evaporação água destilada e extraiu-se a fase aquosa com três porções de diclorometano. Os extratos orgânicos reunidos foram lavados duas vezes com água destilada e secados sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração do secante, o solvente foi removido por meio de um evaporador rotativo.

4.4.1.2. Bromação dos arilacetatos de etila (266a-d)¹⁹⁶.

Em um balão monotubulado de 300 mL, equipado com condensador de refluxo (em cujo topo adaptou-se um tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro), adicionaram-se o arilacetato de etila (266a-d), *N*-bromo-succinimida (110% em mol), peróxido de benzoila (0,4% em mol) e tetracloreto de carbono em quantidade suficiente para homogeneizar o meio. A solução resultante foi mantida sob refluxo e agitação magnética por 6 horas. Após este período, a mistura reacional foi deixada em repouso durante a noite a fim de que a succinimida ainda dissolvida precipitasse. A mistura foi então filtrada e o filtrado concentrado por meio de um evaporador rotativo. O líquido viscoso obtido foi submetido à destilação à pressão reduzida, fornecendo o α -bromo arilacetato de etila (267a-d) puro.

4.4.2. α -Fenilsulfonil fenilacetato de etila (250a).

4.4.2.1. Obtenção do fenilacetato de etila (266a).

Seguindo-se o procedimento geral 4.4.1.1. (página 114), fizeram-se reagir 10,0 g (73,4 mmol) do ácido fenilacético (265a) com 130 mL (2,2 mol) de etanol absoluto e 1,5 g de ácido sulfúrico concentrado. Obteve-se como produto um líquido levemente alaranjado que, purificado por destilação à pressão reduzida (p.e.= 94-96 °C a 8 mmHg; Lit.²⁰⁵: p.e.= 83,5-84,0 °C a 4 mmHg), rendeu 9,8 g (η =81%) de um líquido incolor, o qual mostrou se tratar do fenilacetato de etila (266a).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,20 (3H, t, $J=7$, CH_3);
3,56 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-CO}_2$);
4,10 (2H, q, $J=7$, CO_2CH_2);
7,17-7,32 (5H, m, C_6H_5)

4.4.2.2. Obtenção do α -bromo fenilacetato de etila (267a).

Seguindo-se o procedimento geral 4.4.1.2. (página 115), fizeram-se reagir 10,0 g (60,9 mmol) do fenilacetato de etila (266a) com 11,9 g (67,0 mmol) de NBS, 0,06 g de peróxido de benzoila e 100 mL de tetracloreto de carbono. Obteve-se como produto um líquido levemente alaranjado que, purificado por destilação à pressão reduzida (p.e.= 132-135 °C a 15 mmHg; Lit.²⁰⁶: p.e.= 88,5-93,0 °C a 0,9 mmHg), rendeu 11,2 g (η =76%) de um líquido incolor, o qual mostrou se tratar do α -bromo fenilacetato de etila (267a).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,37 (3H, t, $J=7$, CH_3);
4,25-4,46 (2H, m, CH_2);
5,44 (1H, s, CH);
7,35-7,67 (5H, m, C_6H_5)

4.4.2.3. Obtenção do α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (250a).

Seguindo-se o procedimento 4.3.1.1. (página 111), fizeram-se reagir 10,0 g (41,1 mmol) do α -bromo fenilacetato de etila (267a) com 6,8 g (41,1 mmol) de benzenossulfonato de sódio (263) em 100 mL de etanol a 95%. Obteve-se como produto um sólido levemente alaranjado que, após recristalização de etanol/água, rendeu 9,0 g (η = 72%) de um sólido branco cristalino, pf.= 100,3-101,1 °C (Lit.¹⁴¹: p.f.= 100-101 °C), o qual mostrou se tratar do α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (250a).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,16 (3H, t, J=7, CH_3);
4,05-4,22 (2H, m, CH_2);
(Espectro 07, página 183) 5,00 (1H, s, CH);
7,16-7,55 (10H, m, C_6H_5)

4.4.3. α -Fenilsulfonil *p*-metoxifenilacetato de etila (250b).

4.4.3.1. Obtenção do *p*-metoxifenilacetato de etila (266b).

Seguindo-se o procedimento geral 4.4.1.1. (página 114), fizeram-se reagir 10,0 g (60,2 mmol) do ácido *p*-metoxifenilacético (265b) com 105 mL (1,8 mol) de etanol absoluto e 1,2 g de ácido sulfúrico concentrado. Obteve-se como produto um líquido levemente alaranjado que, purificado por destilação à pressão reduzida (p.e.= 140-142 °C a 7,5 mmHg; Lit.²⁰⁷: p.e.= 153-154 °C a 17 mmHg), rendeu 10,6 g (η =91%) de um líquido incolor, o qual mostrou se tratar do *p*-metoxifenilacetato de etila (266b).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,19 (3H, t, J=7, CH_3);
3,50 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-CO}_2$);
3,69 (3H, s, CH_3O);
4,09 (2H, q, J=7, CO_2CH_2);
6,78-6,84 e 7,13-7,17 (4H, dd, $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$)

4.4.3.2. Obtenção do α -bromo *p*-metoxifenilacetato de etila (267b).

Seguindo-se o procedimento geral 4.4.1.2. (página 115), fizeram-se reagir 10,0 g (51,5 mmol) do *p*-metoxifenilacetato de etila (266b) com 10,1 g (56,6 mmol) de NBS, 0,06 g de peróxido de benzoila e 100 mL de tetracloreto de carbono. Obteve-se como produto 10,1 g (η =72%) de um líquido levemente alaranjado, com pureza cromatográfica de 80%, o qual mostrou se tratar do α -bromo *p*-metoxifenilacetato de etila (267b)²⁰⁸ e que foi utilizado sem qualquer purificação.

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,23 (3H, t, J=7, CH_3);
3,72 (3H, s, CH_3O);
4,16 (2H, q, J=7, CH_2);
5,36 (1H, s, CH);
6,82-6,87 e 7,45-7,50 (4H, dd, $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$)

4.4.3.3. Obtenção do α -fenilsulfonil *p*-metoxifenilacetato de etila (250b).

Seguindo-se o procedimento 4.3.1.1. (página 111), fizeram-se reagir 10,0 g (36,6 mmol) do α -bromo *p*-metoxifenilacetato de etila (267b) com 6,0 g (36,6 mmol) de benzenossulfonato de sódio (263) em 100 mL de etanol a 95%. Obteve-se como produto um sólido levemente alaranjado que, após recristalização de etanol/água, rendeu 7,5 g (η = 61%) de um sólido branco cristalino, pf.= 80,2-81,2 °C, o qual mostrou se tratar do α -fenilsulfonil *p*-metoxifenilacetato de etila (250b).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,22 (3H, t, $J=7$, CH_3);
3,80 (3H, s, OCH_3);
4,16-4,26 (2H, m, CH_2);
5,05 (1H, s, CH);
6,79-7,65 (9H, m, C_6H_5 e $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{SO}_5$: C= 61,06%; H= 5,43%

Encontrado: C= 60,88%; H= 5,48%

4.4.4. α -Fenilsulfonil *p*-clorofenilacetato de etila (250c).

4.4.4.1. Obtenção do *p*-clorofenilacetato de etila (266c).

Seguindo-se o procedimento geral 4.4.1.1. (página 114), fizeram-se reagir 10,0 g (58,6 mmol) do ácido *p*-clorofenilacético (265c) com 105 mL (1,8 mol) de etanol absoluto e 1,2 g de ácido sulfúrico concentrado. Obteve-se como produto um líquido levemente alaranjado que, purificado por destilação à pressão reduzida (p.e.= 118-120 °C a 5,5 mmHg; Lit.²⁰⁵: p.e.= 110-111 °C a 4 mmHg), rendeu 10,1 g (η =87%) de um líquido incolor, o qual mostrou se tratar do *p*-clorofenilacetato de etila (266c).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,25 (3H, t, $J=7$, CH_3);
3,58 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-CO}_2$);
4,15 (2H, q, $J=7$, CO_2CH_2);
7,19-7,32 (4H, dd, $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$)

4.4.4.2. Obtenção do α -bromo *p*-clorofenilacetato de etila (267c).

Seguindo-se o procedimento geral 4.4.1.2. (página 115), fizeram-se reagir 10,0 g (50,3 mmol) do *p*-clorofenilacetato de etila (266c) com 9,9 g (55,4 mmol) de NBS, 0,06 g de peróxido de benzoila e 100 mL de tetracloreto de carbono. Obteve-se como produto um líquido levemente alaranjado que, purificado por destilação à pressão reduzida (p.e.= 112-130 °C a 1 mmHg; Lit.²⁰⁹: p.e.= 107-113 °C a 0,5 mmHg), rendeu 12,0 g (η =86%) de um líquido incolor, o qual mostrou se tratar do α -bromo *p*-clorofenilacetato de etila (267c).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,26 (3H, t, $J=7$, CH_3);
4,15-4,36 (2H, m, CH_2);
5,31 (1H, s, CH);
7,28-7,63 (4H, m, $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$)

4.4.4.3. Obtenção do α -fenilsulfonil *p*-clorofenilacetato de etila (250c).

Seguindo-se o procedimento 4.3.1.1. (página 111), fizeram-se reagir 10,0 g (36,0 mmol) do α -bromo *p*-clorofenilacetato de etila (267c) com 5,9 g (36,0 mmol) de benzenossulfonato de sódio (263) em 100 mL de etanol a 95%. Obteve-se como produto um sólido levemente alaranjado que, após recristalização de etanol/água, rendeu 8,1 g (η = 66%) de um sólido branco cristalino, pf.= 87,6-88,9 °C, o qual mostrou se tratar do α -fenilsulfonil *p*-clorofenilacetato de etila (250c).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,22 (3H, t, $J=7$, CH_3);
4,09-4,32 (2H, m, CH_2);
5,07 (1H, s, CH);
7,25-7,68 (9H, m, C_6H_5 e $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClSO}_4$: C= 56,72%; H= 4,46%
Encontrado: C= 56,82%; H= 4,61%

4.4.5. α -Fenilsulfonil *p*-nitrofenilacetato de etila (250d).

4.4.5.1. Obtenção do *p*-nitrofenilacetato de etila (266d).

Seguindo-se o procedimento geral 4.4.1.1. (página 114), fizeram-se reagir 10,0 g (55,2 mmol) do ácido *p*-nitrofenilacético (265d) com 98 mL (1,7 mol) de etanol absoluto e 1,1 g de ácido sulfúrico concentrado. Obteve-se como produto um sólido levemente alaranjado que, recristalizado de etanol/água, rendeu 10,2 g (η =88%) de um sólido cristalino levemente amarelado, p.f.= 63-64,9 °C (Lit.²⁰⁷: p.f.= 63 °C), o qual mostrou se tratar do *p*-nitrofenilacetato de etila (266d).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,27 (3H, t, $J=7$, CH_3);
3,74 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-CO}_2$);
4,18 (2H, q, $J=7$, CO_2CH_2);
7,45-7,49 e 8,17-8,21 (4H, dd, $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$)

4.4.5.2. Obtenção do α -bromo *p*-nitrofenilacetato de etila (267d).

Seguindo-se o procedimento geral 4.4.1.2. (página 115), fizeram-se reagir 10,0 g (47,8 mmol) do *p*-nitrofenilacetato de etila (266d) com 9,4 g (52,6 mmol) de NBS, 0,05 g de peróxido de benzoila e 100 mL de tetracloreto de carbono. Obteve-se como produto 13,3 g (η =97%) de um líquido alaranjado, com pureza cromatográfica de 81%, o qual mostrou se tratar do α -bromo *p*-nitrofenilacetato de etila (267d)²¹⁰ e que foi utilizado sem qualquer purificação.

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,27 (3H, t, $J=7$, CH_3);
4,14-4,45 (2H, m, CH_2);
5,45 (1H, s, CH);
7,73-8,27 (4H, m, $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$)

4.4.5.3. Obtenção do α -fenilsulfonil *p*-nitrofenilacetato de etila (250d).

Seguindo-se o procedimento 4.3.1.1. (página 111), fizeram-se reagir 10,0 g (34,7 mmol) do α -bromo *p*-nitrofenilacetato de etila (267d) com 5,7 g (34,7 mmol) de benzenossulfonato de sódio (263) em 100 mL de etanol a 95%. Obteve-se como produto um sólido levemente alaranjado que, após recristalização de diclorometano/hexano, rendeu 8,6 g (η = 71%) de um sólido branco cristalino, pf. = 128,5-129,8 °C, o qual mostrou se tratar do α -fenilsulfonil *p*-nitrofenilacetato de etila (250d).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,23 (3H, t, $J=7$, CH_3);
4,14-4,30 (2H, m, CH_2);
5,20 (1H, s, CH);
7,46-8,20 (9H, m, C_6H_5 e $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{SO}_6\text{N}$: C = 55,01%; H = 4,33%

Encontrado: C = 55,11%; H = 4,45%

4.4.6. α -Fenilsulfonil *p*-tolilacetato de etila (250e).

4.4.6.1. Obtenção do α -bromo *p*-tolilacetato de etila (267e)¹⁹⁷.

Em um balão tritubulado de 250 mL, equipado com dedo frio (em cujo topo adaptou-se um tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro), agitador mecânico e funil de adição com equalizador, adicionaram-se 15,0 g (0,1 mol) do ácido *p*-tolilacético (265e) e 0,8 g de fósforo vermelho. A mistura foi aquecida a cerca de 65°C por meio de uma manta elétrica, e 32 g (0,2 moles) de bromo seco foram lentamente adicionados durante 6 horas através do funil de adição, sendo que a mistura foi mantida sob agitação por mais 5 horas à aproximadamente 60°C. Após resfriamento da mistura reacional, adicionaram-se lentamente 23,0 g (0,5 mol) de etanol absoluto, sob agitação constante, e o sistema foi aquecido a 70°C por 2 horas. Terminada a reação, a mistura reacional foi vertida sobre água gelada e extraída com três porções de diclorometano. Os extratos orgânicos reunidos foram lavados sucessivamente com solução aquosa de bicarbonato de sódio a 10%, água, solução aquosa de bissulfito de sódio e, finalmente, água e secados sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração do secante e evaporação do solvente, obtiveram-se 14,0 g (η = 54%) de líquido alaranjado com pureza cromatográfica de 82%, o qual mostrou se tratar do α -bromo-*p*-tolilacetato de etila (267e)²¹¹ e que foi utilizado sem nenhuma purificação.

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,36 (3H, m, CH_3);
2,43 (3H, s, $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$);
4,18-4,39 (2H, m, CH_2);
5,43 (1H, s, CH);
7,23-7,27 e 7,55-7,60 (4H, dd, $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)

4.4.6.2. Obtenção do α -fenilsulfonil *p*-tolilacetato de etila (250e).

Seguindo-se o procedimento 4.3.1.1. (página 111), fizeram-se reagir 10,0 g (38,9 mmol) do α -bromo *p*-tolilacetato de etila (267e) com 6,4 g (38,9 mmol) de benzenossulfonato de sódio (263) em 100 mL de etanol a 95%. Obteve-se como produto um sólido levemente alaranjado que, após recristalização de etanol/água, rendeu 8,5 g (η = 69%) de um sólido branco cristalino, pf. = 104,5-106,5 °C, o qual mostrou se tratar do α -fenilsulfonil *p*-tolilacetato de etila (250e).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,21 (3H, t, $J=7$, CH_3);
2,33 (3H, s, $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$);
4,12-4,22 (2H, m, CH_2);
5,07 (1H, s, CH);
7,08-7,65 (9H, m, C_6H_5 e $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{SO}_4$: C = 64,13%; H = 5,70%

Encontrado: C = 63,74%; H = 5,61%

4.5. α -Fenilsulfonil- γ -butirolactona (254).

Seguindo-se o procedimento geral 4.3.1.1. (página 111), fizeram-se reagir 10,0 g (60,6 mmol) da α -bromo- γ -butirolactona (269), 10,0 g (60,9 mmol) de benzenossulfonato de sódio (263) e 80 mL de etanol absoluto. Obteve-se como produto bruto um sólido levemente alaranjado que, após recristalização de etanol/água, rendeu 10,6 g (η = 77%) de um sólido branco, p.f. = 116,7-118,0 °C, o qual mostrou se tratar da α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (254).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 2,61-2,82 e 2,93-3,08 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}$);
4,00-4,08 (1H, dd, CH);
(Espectro 10, página 185) 4,31-4,54 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-O}$);
7,56-7,96 (5H, m, C_6H_5)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{SO}_4$: C = 53,09%; H = 4,45%

Encontrado: C = 53,11%; H = 4,54%

4.6. Ácido α -fenilsulfonil acético (55a)²¹².

4.6.1. Obtenção do ácido α -fenilsulfenil acético (270).

Em um balão tritubulado de 1 litro, equipado com condensador de refluxo, agitador mecânico e funil de adição com equalizador, adicionaram-se 44,0 g (0,40 mol) de tiofenol, 16,0 g (0,40 mol) de hidróxido de sódio e 200 mL de etanol a 95%. A solução foi mantida sob agitação até total desaparecimento das pastilhas de hidróxido de sódio. Por meio do funil de adição com equalizador, adicionou-se ao balão, sob forte agitação, uma solução contendo 37,8 g (0,40 mol) de ácido cloroacético, 44,0 g (0,42 mol) de carbonato de sódio e 420 mL de água. A mistura reacional foi mantida sob vigorosa agitação por 3 horas à temperatura ambiente e mais 30 minutos em banho de água fervente. O sistema foi, então, resfriado por meio de um banho de gelo e água e, após acidificação com ácido clorídrico à 80%, obteve-se um óleo denso levemente amarelado, o qual foi separado da fase aquosa através de um funil de separação. Após repouso em geladeira por uma noite, o óleo rendeu um sólido branco amorfo que, recristalizado de clorofórmio/hexano, deu origem a 50,8 g (η =76%) de um sólido branco cristalino, p.f.= 63-64,5 °C (Lit.²¹²: p.f.= 61-62 °C), o qual mostrou se tratar do ácido α -fenilsulfenil acético (270).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 3,61 (2H, s, CH_2); 7,18-7,40 (5H, m, C_6H_4); 11,55 (1H, s, CO_2H)

IV (cm^{-1} , KBr): 1708 (ν C=O); 1428 e 2698 (ν S-CH₂)

4.6.2. Obtenção do ácido α -fenilsulfonil acético (55a).

Em um balão monotubulado de 300 mL, equipado com condensador de refluxo, dissolveram-se 25,0 g (0,15 mol) do ácido α -fenilsulfenil acético (270) em 80 mL de ácido acético glacial. Sob agitação magnética, adicionaram-se lentamente três porções de 25 mL (0,73 mol) de peróxido de hidrogênio a 30% ao longo de duas horas. Depois deste período, a solução foi aquecida por meio de banho de água fervente durante 15 minutos e deixada em repouso, à temperatura ambiente, por uma noite. No dia seguinte, evaporou-se o ácido acético sob pressão reduzida, à temperatura ambiente, obtendo-se um sólido branco amorfo, o qual foi coletado através de funil de Büchner e lavado com 300 mL de água gelada. O produto foi secado em dessecador à vácuo contendo hidróxido de sódio, rendendo 17,9 g (η = 60%) do ácido α -fenilsulfonil acético (55a), p.f.= 112-114 °C (Lit.²¹²: p.f.= 111,5-112,5 °C).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 4,16 (2H, s, CH_2); 7,56-8,00 (5H, m, C_6H_4); 10,10 (1H, s, CO_2H)

IV (cm^{-1} , KBr): 1730 (ν C=O); 1153 e 1329 (ν SO₂)

4.7. Obtenção dos ácidos α -fenilsulfonil carboxílicos por hidrólise alcalina dos respectivos ésteres etílicos.

Procedimento Geral¹⁷⁸.

Em um balão monotubulado, equipado com condensador de refluxo e manta elétrica com agitação magnética, adicionaram-se o éster α -sulfonil carboxílico, o hidróxido de potássio (200% em mol) e etanol a 95% em quantidade suficiente para permitir a homogeneização do meio. A mistura foi então aquecida ao refluxo e mantida sob agitação magnética por um período que depende do α -sulfonil éster. Cessada a reação, evaporou-se o excesso de etanol por meio de um evaporador rotativo e esfriou-se o resíduo do balão por meio de banho de gelo e água. Adicionaram-se, então, água gelada e algumas gotas de ácido clorídrico a 50%, até que a solução apresentasse pH aproximadamente igual a 2. A suspensão formada foi extraída com quatro porções de éter etílico ou diclorometano. Os extratos orgânicos reunidos foram secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e o solvente evaporado por meio de um evaporador rotativo.

4.7.1. Ácido α -fenilsulfonil propanóico (55b).

Seguindo-se o procedimento geral 4.7. (página 123), fizeram-se reagir 18,0 g (74,3 mmol) do α -fenilsulfonil propanoato de etila (248b) com uma solução contendo 9,0 g (0,16 mol) de hidróxido de potássio dissolvidos em 60 mL de etanol a 95%. Após quatro horas de aquecimento ao refluxo, obteve-se como produto 16,0 g (η = 100%) de um óleo extremamente viscoso e incolor, com pureza cromatográfica de 97%, o qual mostrou se tratar do ácido α -fenilsulfonil propanóico (55b) e que foi utilizado sem qualquer purificação. Este óleo foi mantido sob refrigeração por uma semana, mas não rendeu um sólido branco conforme relata Schjanberg²¹³.

RMN de ^1H (80 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,52 (3H, d, $J=7$, CH_3);
4,17 (1H, q, $J=7$, CH);
(Espectro 01, página 180) 7,41-7,96 (5H, m, C_6H_5);
9,33 (1H, s, CO_2H)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{SO}_4$: C = 50,46%; H = 4,70%
Encontrado: C = 50,11%; H = 4,94%

4.7.2. Ácido α -fenilsulfonil butanóico (55c).

Seguindo-se o procedimento geral 4.7. (página 123), fizeram-se reagir 4,0 g (15,6 mmol) do α -fenilsulfonil butanoato de etila (248c) com uma solução contendo 1,8 g (31,2 mmol) de hidróxido de potássio dissolvidos em 60 mL de etanol a 95%. Após dez minutos de aquecimento ao refluxo, obteve-se como produto um óleo levemente amarelado que, após resfriamento, rendeu 3,1 g (η = 87%) de um sólido branco, p.f. = 121-123 °C (Lit.¹⁷⁸: p.f. = 123-124 °C), o qual mostrou se tratar do ácido α -fenilsulfonil butanóico (55c) e que foi utilizado sem maior purificação.

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,02 (3H, t, $J=7$, CH_3);
1,84-2,19 (2H, m, CH_2);
3,87-3,95 (1H, dd, CH);
7,51-7,93 (5H, m, C_6H_5);
7,14 (1H, sl, CO_2H)

4.7.3. Ácido α -fenilsulfonil β -metilbutanóico (55d).

Seguindo-se o procedimento geral 4.7. (página 123), fizeram-se reagir 2,0 g (7,4 mmol) do α -fenilsulfonil β -metilbutanoato de etila (248d) com uma solução contendo 0,9 g (14,8 mmol) de hidróxido de potássio dissolvidos em 40 mL de etanol a 95%. Após cinco horas de aquecimento ao refluxo, obteve-se como produto um óleo levemente amarelado que, após resfriamento, rendeu 1,2 g (η = 70%) de um sólido branco, p.f. = 109-111 °C (Lit.²⁰³: p.f. = 110,5-111,5 °C), o qual mostrou se tratar do ácido α -fenilsulfonil β -metilbutanóico (55d) e que foi utilizado sem maior purificação.

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,01-1,28 (6H, dd, CH_3);
2,38-2,56 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);
3,80 (1H, d, $J=8$, CHCO_2H);
7,50-7,93 (5H, m, C_6H_5);
7,14 (1H, sl, CO_2H)

4.7.4. Ácido α -fenilsulfonil octanóico (55e).

Seguindo-se o procedimento geral 4.7. (página 123), fizeram-se reagir 2,0 g (6,40 mmol) do α -fenilsulfonil octanoato de etila (248e) com uma solução contendo 0,72 g (12,8 mmol) de hidróxido de potássio dissolvidos em 20 mL de etanol a 95%. Após uma hora de aquecimento ao refluxo, obteve-se como produto um sólido levemente alaranjado, o qual foi recristalizado de tetracloreto de carbono/hexano rendendo 1,70 g (η = 93%) de um sólido branco amorfo, p.f. = 88-89°C, o qual mostrou se tratar do ácido α -fenilsulfonil octanóico (55e).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 0,86 (3H, t, J=7, CH_3);
1,25-1,32 (8H, m, $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_4$);
1,94-2,03 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}$);
3,90-3,97 (1H, dd, CH);
7,54-7,92 (5H, m, C_6H_5);
8,68 (1H, s, CO_2H)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{SO}_4$: C = 59,13%; H = 7,09%
Encontrado: C = 59,09%; H = 6,97%

4.7.5. Ácido α -fenilsulfonil *p*-metoxifenilacético (55g).

Seguindo-se o procedimento geral 4.7. (página 123), fizeram-se reagir 3,0 g (9,0 mmol) do α -fenilsulfonil *p*-metoxifenilacetato de etila (250b) com uma solução contendo 1,1 g (18,9 mmol) de hidróxido de potássio dissolvidos em 20 mL de etanol a 95%. Após doze horas de agitação à temperatura ambiente, obteve-se como produto um sólido branco levemente alaranjado que, após recristalização de clorofórmio/hexano, forneceu 1,70g (η = 62%) de um sólido branco, p.f. = 159,3-160,7 °C (com decomposição), o qual mostrou se tratar do ácido α -fenilsulfonil-*p*-metoxifenilacético (55g).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , acetona- d_6/TMS): 3,79 (3H, s, OCH_3);
5,10 (1H, s, CH);
6,75-7,31 (4H, dd, C_6H_4);
7,44-7,69 (5H, m, C_6H_5);

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{SO}_5$: C = 58,81%; H = 4,60%
Encontrado: C = 58,34%; H = 4,55%

4.8. Ácido α -fenilsulfonil fenilacético (55f).

4.8.1. Obtenção do benzil fenilsulfeto (271)²¹⁴.

Em um balão tritubulado de 500 mL, equipado com agitador mecânico, funil de adição com equalizador e condensador de refluxo (em cujo topo adaptou-se um tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro), adicionaram-se 9,5 g (75 mmol) de cloreto de benzila e 75 mL de etanol absoluto, sendo o sistema aquecido à 60°C por meio de uma manta elétrica. Sob vigorosa agitação, adicionou-se lentamente uma solução de tiofenolato de sódio preparada à partir de 100 mL de etanol absoluto, 1,79 g (78 mmol) de sódio metálico e 8,48 g ou 7,9 mL (77 mmol) de tiofenol. Após 1 hora de reação, evaporou-se o excesso de etanol por meio de um evaporador rotativo e verteu-se a mistura reacional sobre 300 mL de água gelada. Extraíu-se a solução aquosa com três porções de 50 mL de diclorometano, e os extratos orgânicos reunidos foram secados sobre sulfato de sódio anidro. Evaporado o solvente, obteve-se um óleo que, após resfriado, deu origem a um sólido levemente alaranjado. A recristalização do produto bruto de etanol/água rendeu 11,2 g (η =75%) do benzil fenilsulfeto (271), p.f.= 38-39°C (Lit.²¹⁴ : p.f. = 40-41°C).

RMN de ^1H (60 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 4,0 (2H, s, CH_2);
6,9-7,3 (10H, m, C_6H_5)

4.8.2. Obtenção da benzil fenilsulfona (252)²¹⁴.

Em um balão monotubulado de 500 mL, equipado com condensador de refluxo, adicionaram-se 20 g (99,8 mmol) do benzil fenilsulfeto (271), 120 mL de ácido acético glacial e 35 mL (0,53 mol) de peróxido de hidrogênio a 50%. A mistura foi então homogeneizada por meio de agitação magnética por 1 hora à temperatura ambiente, e aquecida ao refluxo através de manta elétrica por mais 1 hora. Após resfriamento, verteu-se a solução sobre 500 mL de água gelada, ocorrendo formação de um sólido branco. Após uma noite em repouso na geladeira, o sólido branco foi coletado através de funil de Büchner e lavado com 200 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, 200 mL de água gelada e 100 mL de etanol a 95% gelado, respectivamente. Obtiveram-se 22,8 g (η = 98%) da benzil fenilsulfona (252), p.f. = 144-146°C (Lit.²¹⁴ : p.f.= 144-145 °C).

RMN de ^1H (60 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 4,2 (2H, s, CH_2);
6,9-7,7 (10H, m, C_6H_5)

4.8.3. Obtenção do ácido α -fenilsulfonil fenilacético (55f)²⁰⁰.

Em um balão tritubulado de 1 litro, equipado com agitador mecânico, dispositivo para entrada de gás nitrogênio e condensador de refluxo (em cujo topo adaptou-se um tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro), adicionaram-se 23,2 g (0,1 mol) da benzil fenilsulfona (252) e 200 mL de éter etílico anidro. O sistema foi resfriado por meio de banho de gelo e água e, sob agitação intensa e atmosfera de nitrogênio seco, adicionaram-se lentamente à suspensão formada 100 mL de solução 1,0 molar (0,1 mol) de *n*-BuLi em hexano por meio de seringa e agulha. Após adição de todo *n*-BuLi, a mistura reacional foi mantida sob vigorosa agitação mecânica por duas horas à temperatura do banho de gelo e água e por mais duas horas à temperatura ambiente. A carbonatação da mistura reacional, de coloração amarelada, foi realizada adicionando-se à mesma gelo seco pulverizado por meio de um liquidificador, até que o volume do balão fosse totalmente preenchido. Deixou-se a mistura em repouso por uma noite, à temperatura ambiente. No dia seguinte, o éter foi removido por meio de corrente de ar gerada por uma trompa d'água, sem qualquer aquecimento. Removido todo o solvente, adicionaram-se à pasta branca formada 400 mL de água gelada, limpando-se bem as paredes do balão, e a solução filtrada por meio de funil de Büchner. O resíduo da filtração foi recristalizado de etanol/água rendendo 4,6 g (20%) da benzil fenilsulfona (252) de partida. O extrato aquoso foi acidificado com ácido clorídrico a 50% gelado, ocorrendo formação de um sólido branco. Esta suspensão foi mantida em repouso na geladeira por 4 horas, sendo o sólido coletado por meio de filtração em funil de Büchner. O sólido branco foi dissolvido em 100 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, a solução filtrada e o filtrado aquoso novamente acidificado por meio de ácido clorídrico a 50% gelado. A suspensão formada foi mantida em repouso por uma noite. No dia seguinte, o sólido branco foi coletado por meio de funil de Büchner e lavado com aproximadamente 300 mL de água destilada gelada. Após vários dias de secagem em dessecador à vácuo contendo hidróxido de sódio em pastilhas, obtiveram-se 17,7 g (η = 64%) do ácido α -fenilsulfonil fenilacético (55f), o qual foi acondicionado em frasco vedado e mantido sob refrigeração.

RMN de ^1H (60 MHz, δ , DMSO- d_6 /TMS): 5,30 (1H, s, CH);
7,30-7,90 (10H, m, C_6H_5)

(Espectro 03, página 181)

IV (cm^{-1} , KBr): 1752 (ν $\text{C}=\text{O}$); 1159 e 1306 (ν SO_2)

4.9. Ácido α -fenilsulfonil α -fenilpropanóico (69).

4.9.1. Obtenção do α -fenilsulfonil α -fenilpropanoato de etila (268)¹⁹⁴.

Em um balão tritubulado de 100 mL, equipado com septo de borracha, dedofrio refrigerado por CO₂(s)/etanol (em cujo topo adaptou-se tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro) e adaptador para entrada de gás, adicionaram-se 0,87 g (34,4 mmol) de NaH a 95% e 5 mL de DMSO anidro, mantendo-se a suspensão sob atmosfera de nitrogênio seco. Sob agitação magnética e com o auxílio de seringa e agulha, adicionaram-se ao balão 7,0 g (23,0 mmol) do α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (250a) dissolvidos em 12 mL de DMSO anidro, ocorrendo pronto desprendimento de gás. Cessada a evolução de gás (aproximadamente 45 minutos), adicionaram-se lentamente à mistura reacional uma solução contendo 9,8 g (69,0 mmol) de iodeto de metila dissolvidos em 5 mL de DMSO anidro, também através de seringa e agulha. A solução foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente por mais quatro horas. Terminada a reação, a mistura reacional foi vertida sobre 100 mL de solução aquosa saturada de cloreto de amônio e a solução aquosa extraída com quatro porções de 30 mL de diclorometano. Os extratos orgânicos reunidos foram lavados com solução de tiosulfato de sódio (duas porções de 20 mL), água destilada (2 porções de 30 mL), secados sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado por meio de um evaporador rotativo. Obtiveram-se 6,9 g (η = 94%) de um líquido bastante viscoso e levemente amarelado, com pureza cromatográfica de 98,5%, o qual mostrou se tratar do α -fenilsulfonil α -fenilpropanoato de etila (268).

RMN de ¹H (200 MHz, δ , CDCl₃/TMS): 1,26 (3H, t, J=7, CH₂CH₃);
2,11 (3H, s, CCH₃);
4,24 (2H, dq, CH₂);
7,21-7,48 (10H, m, C₆H₅)

Análise Elementar

Calculado para C₁₇H₁₈SO₄: C= 64,13%; H= 5,70%

Encontrado: C= 64,28%; H= 5,55%

4.9.2. Obtenção do ácido α -fenilsulfonil α -fenilpropanóico (69).

Seguindo-se o procedimento geral 4.7. (página 123), fizeram-se reagir 3,2 g (10,0 mmol) do α -fenilsulfonil α -fenilpropanoato de etila (268) com uma solução contendo 1,2 g (21,4 mmol) de hidróxido de potássio dissolvidos em 20 mL de etanol a 95%. Após três horas de agitação em um banho aquecido à 40°C, obteve-se como produto um sólido branco que, após lavagem com éter dietílico gelado, forneceu 1,40g (η = 48%) de um sólido branco, p.f.= 115,0-116,4 °C (com decomposição), o qual mostrou se tratar do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico (69)³⁴.

RMN de ^1H (200 MHz, δ , DMSO- d_6 /TMS): 2,27 (3H, s, CH_3);
7,29-7,72 (10H, m, C_6H_5);
8,13 (1H, s, CO_2H)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{SO}_4$: C= 62,05%; H= 4,86%

Encontrado: C= 61,97%; H= 5,02%

4.10. Obtenção dos agentes sulfenilantes.

4.10.1. Metanotiosulfonato de metila²¹⁵.

Em um balão tetratubulado de 1 litro, equipado com condensador de refluxo, funil de adição com equalizador, agitador mecânico e termômetro, foram dissolvidos 56,0 g (0,60 mol) de dimetildissulfeto em 180 mL de ácido acético glacial. Sob vigorosa agitação, adicionaram-se gota a gota 136 g (1,2 mol) de peróxido de hidrogênio à 30% através do funil de adição com equalizador, de modo que a temperatura interna não ultrapassasse os 70°C. Terminada a adição do peróxido de hidrogênio, manteve-se a mistura reacional sob agitação por mais 1 hora a temperatura ambiente e 30 minutos em banho de água fervente. A solução homogênea foi, então, resfriada e o excesso de ácido acético removido por meio de um evaporador rotativo. Após adição de 50 mL de água gelada ao resíduo do balão, obteve-se um óleo alaranjado. Este óleo foi separado da fase aquosa, dissolvido em diclorometano e a fase orgânica neutralizada com solução saturada de bicarbonato de sódio. Separou-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa com três porções de 30 mL de diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio anidro e o diclorometano removido por meio de um evaporador rotativo. Obteve-se como resíduo um óleo amarelado que, purificado por destilação à pressão reduzida (p.e.= 84-85 °C a 5 mmHg; Lit.²¹⁵: p.e.= 69-71 °C a 04 mmHg), rendeu 45 g (η = 59%) de um líquido incolor, o qual mostrou se tratar do metanotiosulfonato de metila e que foi armazenado em frasco âmbar contendo peneiras moleculares ativadas.

RMN de ^1H (60 MHz, δ , CCl_4 /TMS): 2,6 (3H, s, SCH_3);
3,3 (3H, s, SO_2CH_3)

4.10.2. *N*-metilsulfenil-ftalimida²¹⁶.

Em um balão tritubulado de 500 mL, equipado com condensador de refluxo (em cujo topo adaptou-se um tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro), termômetro e dispositivo para borbulhamento de gás, dissolveram-se 13,2 g (0,14 mol) de dimetildissulfeto em 120 mL de *n*-hexano anidro, sendo a solução homogeneizada por meio de agitação magnética e resfriada à -10 °C por meio de um banho de gelo seco e etanol. Através do dispositivo para entrada de gás, borbulhou-se gás cloro seco sobre a solução até a absorção de 10 g (0,14 mol) do mesmo. Esta solução alaranjada de cloreto de metilsulfenila foi adicionada lentamente, por meio de um funil de adição com equalizador, sobre outra solução contendo 29,5 g (0,20 mol) de ftalimida seca, 27 g (0,26 mol) de trietilamina seca e 100 mL de DMF anidro, contidos em um balão tritubulado de 1 litro, equipado com condensador de refluxo (em cujo topo adaptou-se um tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro), funil de adição com equalizador e agitador mecânico. Após completada a adição, a mistura resultante foi agitada por mais uma hora à temperatura ambiente. Terminada a reação, o conteúdo do balão foi vertido sobre 1,5 litros de água à temperatura de 12°C. A suspensão resultante foi filtrada em funil de Büchner, e o sólido obtido secado em dessecador à vácuo contendo hidróxido de potássio em pastilhas e ácido sulfúrico concentrado. Obtiveram-se desta maneira 45,8 g de um sólido acastanhado e amorfo. A purificação deste produto bruto foi efetuada por meio de cromatografia em coluna, utilizando-se como eluente uma mistura de benzeno:acetona 8:1 (v/v), sendo que à partir de 2,0 g do sólido impuro obtiveram-se 1,4 g (η = 62%) de um sólido levemente acastanhado, p.f. = 178-181 °C (Lit.²¹⁶: p.f. = 176-179 °C), o qual mostrou se tratar da *N*-metilsulfenil-ftalimida.

RMN de ¹H (60 MHz, δ , CDCl₃/TMS): 2,6 (3H, s, SCH₃);
7,9 (5H, s, C₆H₄)

4.11. Reações de sulfenilação dos ácidos α -fenilsulfonil carboxílicos.

4.11.1. Procedimentos gerais.

4.11.1.1. Em meio homogêneo, utilizando-se NaH/DMSO como base.

Em um balão tritubulado de 50 mL, equipado com septo de borracha, adaptador para entrada de gás e tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro, adicionaram-se NaH a 95% em óleo mineral (210% em mol) e 4 mL de DMSO anidro, mantendo-se a suspensão sob atmosfera de nitrogênio seco. Sob agitação magnética e com o auxílio de seringa e agulha, adicionou-se ao balão o ácido α -fenilsulfonil carboxílico dissolvido em 5 mL de DMSO anidro. Cessada a evolução de gás, adicionou-se lentamente à mistura reacional uma solução contendo o agente sulfenilante dissolvido em 2 mL de DMSO anidro, também através de seringa e agulha. A solução foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente por um tempo que variou de 5 minutos a 6 horas, dependendo do ácido α -fenilsulfonil carboxílico. Terminada a reação, a mistura reacional foi vertida sobre 50 mL de solução saturada de cloreto de amônio e acidificada com ácido clorídrico 1 molar, até pH aproximadamente igual a 2. Esta solução foi então extraída com quatro porções de 15 mL de diclorometano e os extratos orgânicos secados sobre sulfato de sódio anidro. O solvente orgânico foi removido através de um evaporador rotativo, e o resíduo do balão purificado por recristalização ou cromatografia em coluna.

4.11.1.2. Em meio homogêneo, utilizando-se *n*-BuLi/DMSO como base.

Em um balão tritubulado de 50 mL, equipado com septo de borracha, tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro e adaptador para entrada de gás, adicionou-se uma solução 1,48 molar de *n*-BuLi em hexano (250% em mol) e 3 mL de DMSO anidro, mantendo-se a mistura sob atmosfera de argônio seco e sob agitação magnética. Cessado o desprendimento de gás (cerca de 30 minutos), adicionou-se ao balão o ácido α -fenilsulfonil carboxílico dissolvido em DMSO anidro, por meio de seringa e agulha, mantendo-se a mistura reacional sob agitação magnética à temperatura ambiente por mais 1 hora. Após este tempo, adicionou-se ao conteúdo do balão uma solução contendo dimetildissulfeto (150% em mol) dissolvido em 2 mL de DMSO anidro, também através de seringa e agulha. A solução foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente por um tempo que variou de 1 a 6 horas, dependendo do ácido α -fenilsulfonil carboxílico. Terminada a reação, a mistura reacional foi vertida sobre 50 mL de solução saturada de cloreto de amônio e acidificada com ácido clorídrico 1 molar, até pH aproximadamente igual a 2. Esta solução foi então extraída com quatro porções de 15 mL de diclorometano, os extratos orgânicos secados sobre sulfato de sódio anidro e o solvente orgânico removido através de um evaporador rotativo.

4.11.1.3. Em condições de transferência de fase (CTF).

Em um balão monotubulado de 50 mL, equipado com tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro, adicionaram-se o ácido α -sulfonil carboxílico, carbonato de potássio finamente pulverizado (210% em mol), cloreto de benziltriethylamônio (BTEAC, 10% em mol) e benzeno absoluto em quantidade suficiente para permitir a homogeneização do meio. A suspensão formada foi mantida sob agitação magnética por 1 hora, sendo então adicionados ao balão o metanotiosulfonato de metila (120% em mol) dissolvido em 4 mL de benzeno absoluto. A agitação foi conduzida à temperatura ambiente por um período que variou de 4 a 8 horas. Terminada a reação, verteu-se a mistura reacional em 50 mL de água destilada, separou-se a fase benzênica e extraiu-se a fase aquosa com três porções de 20 mL de diclorometano. As fases orgânicas reunidas foram secadas sobre sulfato de magnésio anidro e os solventes evaporados através de um evaporador rotativo. O produto obtido foi, então, purificado por cromatografia em coluna ou recristalização.

4.11.2. Sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil acético (55a).

4.11.2.1. Em meio homogêneo, utilizando-se metanotiosulfonato de metila como agente sulfenilante.

4.11.2.1.1. À temperatura ambiente.

Seguindo-se o procedimento geral 4.11.1.1. (página 131), fizeram-se reagir o 2,06 g (10,3 mmol) do ácido α -fenilsulfonil acético (55a) com 0,55 g (21,6 mmol) de NaH a 95% e 2,60 g (20,6 mmol, 200% em mol) de metanotiosulfonato de metila à temperatura ambiente, sendo o curso da reação acompanhado por cromatografia gasosa. Após três horas de reação, a mistura reacional foi vertida sobre 30 mL de solução saturada de cloreto de amônio e a solução aquosa acidificada com ácido clorídrico a 50% até pH aproximadamente igual a 2, ocorrendo formação de um sólido branco finamente dividido. Após uma noite de repouso na geladeira, o conteúdo do balão foi filtrado por meio de um funil de Büchner e o sólido obtido lavado com etanol gelado. Obtiveram-se 0,40g (η = 19%) de um sólido branco, p.f. = 85-87 °C (Lit.²¹⁷: p.f. = 86,5-87,5 °C), o qual mostrou se tratar do metilsulfenil fenilsulfonilmetano (59a).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 2,32 (3H, s, SCH_3);
3,92 (2H, s, CH_2);
7,54-7,99 (5H, m, C_6H_5)

E.M. (%; e/Z): 202 (4%; $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{S}_2\text{O}_2^+$); 77 (13%; C_6H_5^+); 61 (100%, $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}^+$)

4.11.2.2.2. À cerca de 60 °C.

Repetiu-se o procedimento 4.11.2.1.1. acima descrito, com a diferença de que o conteúdo do balão foi aquecido à cerca de 60°C por meio de uma manta elétrica. Obteve-se como produto um óleo viscoso que, após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de benzeno/acetato de etila na proporção de 4:1 (v/v), rendeu 0,48 g (η =23%) de um sólido branco, que foi identificado por ponto de fusão e RMN de ^1H como sendo o metilsulfenil fenilsulfonilmetano (59a).

4.11.2.2. Em meio homogêneo, utilizando-se *N*-metilsulfenil-ftalimida como agente sulfenilante.

Seguindo-se o procedimento geral 4.11.1.1 (página 131), fizeram-se-se reagir o 2,06 g (10,3 mmol) do ácido α -fenilsulfonil acético (55a) com 0,55 g (21,6 mmol) de NaH à 95% e 2,40 g (12,4 mmol, 120% em mol) de *N*-metilsulfenil-ftalimida à temperatura ambiente, sendo o curso da reação acompanhado por cromatografia gasosa. Após trinta minutos de reação, a mistura reacional foi vertida sobre 50 mL de solução saturada de cloreto de amônio e a solução aquosa acidificada com ácido clorídrico a 50% até pH aproximadamente igual a 2. O sólido branco formado foi filtrado em funil de Büchner e, analisado por cromatografia gasosa, mostrou se tratar de uma mistura da ftalimida não-substituída e do ácido (55a) de partida. O filtrado foi extraído com três porções de 20 mL de diclorometano, as fases orgânicas reunidas secadas sobre sulfato de magnésio anidro, e o extrato orgânico concentrado através de um evaporador rotativo. A análise deste extrato por cromatografia gasosa também mostrou se tratar de uma mistura da ftalimida não-substituída e do ácido (55a) de partida.

4.11.2.3. Em meio homogêneo, utilizando-se dimetildissulfeto como agente sulfenilante.

Seguindo-se o procedimento geral 4.11.1.1. (página 131), fizeram-se reagir 1,20 g (6,0 mmol) do ácido α -fenilsulfonil acético (55a) com 0,32 g (12,6 mmol) de NaH a 95% e 0,68 g (7,22 mmol, 120% em mol) de dimetildissulfeto. Após 5 minutos de reação, a mistura reacional foi vertida sobre 50 mL de solução saturada de cloreto de amônio e a solução aquosa acidificada com ácido clorídrico a 50% até pH aproximadamente igual a 2, ocorrendo precipitação de um sólido. O conteúdo do balão foi resfriado por meio de um banho de gelo e água, filtrado por meio de um funil de Büchner e o sólido obtido lavado com etanol gelado. Obtiveram-se 0,73 g (η = 60%) de um sólido branco, o qual foi identificado por ponto de fusão e RMN de ^1H como sendo o metilsulfenil fenilsulfonilmetano (59a).

4.11.2.4. Em transferência de fase.

Seguindo-se o procedimento geral 4.11.1.3. (página 132), fizeram-se reagir 0,5 g (2,5 mmol) do ácido α -fenilsulfonil acético (55a), 0,57 g (2,5 mmol, 100% em mol) de BTEAC, 0,73 g (5,25 mmol) de carbonato de potássio anidro e 0,38 g (3,0 mmol) de metanotiosulfonato de metila. Após 8 horas de reação, obteve-se como produto um óleo viscoso e levemente alaranjado. A análise por cromatografia gasosa do produto bruto mostrou que o mesmo se tratava de uma mistura de três compostos: o ácido de partida (55a), o metilsulfenil fenilsulfonilmetano (59a) e o bis(metilsulfenil) fenilsulfonilmetano (247), na proporção de 30%, 36% e 34% respectivamente. O ácido de partida (55a) e o metilsulfenil fenilsulfonilmetano (59a) foram identificados por co-injeção dos produtos autênticos, enquanto que o bis(metilsulfenil) fenilsulfonilmetano (247) foi identificado por espectrometria de massas.

Bis(metilsulfenil) fenilsulfonilmetano (247). E.M. (%; e/Z):
248 (2%, $C_9H_{12}S_3O_2^+$); 107(100%; $C_3H_7S_2^+$); 77(11%; $C_6H_5^+$)

4.11.3. Sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil propanóico (55b).

4.11.3.1. Em meio homogêneo.

Seguindo-se o procedimento geral 4.11.1.1. (página 131), fizeram-se reagir 1,00 g (4,7 mmol) do ácido α -fenilsulfonil propanóico (55b) com 0,25 g (9,9 mmol) de NaH a 95% e 0,53 g (5,6 mmol) de dimetildissulfeto. Após 5 minutos de reação, obteve-se como produto bruto um óleo levemente alaranjado que, purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se benzeno como eluente, rendeu 0,56 g (η = 56%) de um líquido incolor, o qual mostrou se tratar do 1-metilsulfenil-1-fenilsulfoniletano (59b).

RMN de 1H (200 MHz, δ , $CDCl_3/TMS$): 1,57 (3H, d, $J=7$, $CHCH_3$);
2,30 (3H, s, SCH_3);
(Espectro 02, página 180) 3,94 (1H, q, $J=7$, CH);
7,56-8,01 (5H, m, C_6H_5)

Análise Elementar

Calculado para $C_9H_{12}S_2O_2$: C= 49,97%; H= 5,59%
Encontrado: C= 49,77%; H= 5,48%

4.11.3.2. Em transferência de fase.

Seguindo-se o procedimento geral 4.11.1.3. (página 132), fizeram-se reagir 0,5 g (2,3 mmol) do ácido α -fenilsulfonil propanóico (55b), 0,53 g (2,3 mmol, 100% em mol) de BTEAC, 0,67 g (4,83 mmol) de carbonato de potássio anidro e 0,35 g (2,8 mmol) de metanotiosulfonato de metila. Após 4 horas de reação, obteve-se como produto um óleo levemente alaranjado. A análise por cromatografia gasosa deste óleo mostrou que se tratava de uma mistura do ácido de partida (55b) e do 1-metilsulfenil 1-fenilsulfoniletano (59b) na proporção de 74% e 14%, respectivamente.

4.11.4. Sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil butanóico (55c) em meio homogêneo.

4.11.4.1. Utilizando-se NaH/DMSO como base.

Seguindo-se o procedimento geral 4.11.1.1. (página 131), fizeram-se reagir 0,50 g (2,2 mmol) do ácido α -fenilsulfonil butanóico (55c) com 0,22 g (4,6 mmol) de NaH a 50%, o qual foi lavado com três porções de 10 mL de *n*-hexano seco, e 0,25 g (2,7 mmol) de dimetildissulfeto. Após 6 horas de reação, obteve-se como produto bruto um óleo levemente alaranjado que, purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se benzeno como eluente, rendeu 0,23 g (η = 46%) de um líquido incolor, o qual mostrou se tratar do 1-metilsulfenil-1-fenilsulfonilpropano (59c).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,11 (3H, t, $J=7$, CH_2CH_3);
1,42-1,65 (1H, m, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$);
2,17-2,36 (1H, m, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$);
2,21 (3H, s, SCH_3);
3,62 (1H, dd, CH);
7,52-7,99 (5H, m, C_6H_5)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{S}_2\text{O}_2$: C= 52,14%; H= 6,13%

Encontrado: C= 52,32%; H= 6,11%

4.11.4.2. Utilizando-se *n*-BuLi/DMSO como base.

Seguindo-se o procedimento geral 4.11.1.2. (página 131), fizeram-se reagir 0,20 g (0,88 mmol) do ácido α -fenilsulfonilbutanóico (55c), dissolvido em 2 mL de DMSO, com 1,5 mL de solução 1,48 molar (1,48 mmol) de *n*-BuLi em hexano e 0,12 g (1,32 mmol) de dimetildissulfeto. A mistura reacional foi deixada sob agitação magnética constante, à temperatura ambiente. Após uma hora de reação, a proporção entre reagentes e produtos não mais se alterou, mantendo-se em 51% do 1-metilsulfenil-1-fenilsulfonil-propano (59c) e 26% do ácido de partida (55c) inalterado.

4.11.5. Sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil β -metilbutanóico (55d) em meio homogêneo.

4.11.5.1. Utilizando-se NaH/DMSO como base.

Seguindo-se o procedimento geral 4.11.1.1. (página 131), fizeram-se reagir 0,30 g (1,24 mmol) do ácido α -fenilsulfonil β -metilbutanóico (55d) com 0,14 g (5,80 mmol) de NaH a 50%, o qual foi lavado com três porções de 10 mL de *n*-hexano seco, e 0,14 g (1,48 mmol) de dimetildissulfeto. A cada 2 horas de reação uma pequena alíquota era retirada e vertida sobre 10 mL de solução saturada de cloreto de amônio. Cada uma das soluções aquosas era, então, extraída com apenas uma porção de diclorometano, e o extrato orgânico submetido à cromatografia gasosa. O acompanhamento da reação por cromatografia gasosa não mostrou a formação de nenhum produto novo em 8 horas de reação. Após *work-up* da reação, obteve-se como produto um sólido amarelado que, analisado por RMN de ^1H , mostrou se tratar do ácido α -fenilsulfonil β -metilbutanóico (55d) de partida.

4.11.5.2. Utilizando-se *n*-BuLi/DMSO como base.

Seguindo-se o procedimento geral 4.11.1.2. (página 131), fizeram-se reagir 0,07 g (0,30 mmol) do ácido α -fenilsulfonil- β -metilbutanóico (55d), dissolvido em 2 mL de DMSO, com 0,51 mL de solução 1,48 molar (0,75 mmol) de *n*-BuLi em hexano e 0,04 g (0,45 mmol) de dimetildissulfeto. A mistura reacional foi deixada sob agitação magnética constante, à temperatura ambiente. Após 1, 3, 4 e 6 horas de reação, uma pequena alíquota era retirada e vertida sobre 10 mL de solução saturada de cloreto de amônio. Cada uma das soluções aquosas era, então, extraída com apenas uma porção de diclorometano, e o extrato orgânico submetido à cromatografia gasosa. Em todas as amostras, observou-se apenas o ácido de partida (55d) inalterado.

4.11.6. Sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil octanóico (55e) em meio homogêneo.

4.11.6.1. Utilizando-se NaH/DMSO como base.

Seguindo-se o procedimento geral 4.11.1.1. (página 131), fizeram-se reagir 0,30 g (1,05 mmol) do ácido α -fenilsulfonil octanóico (55e) com 0,06 g (2,21 mmol) de NaH a 95% e 0,12 g (1,27 mmol) de dimetildissulfeto. Após 4 horas de reação, obteve-se como produto bruto um óleo levemente alaranjado que, analisado por RMN de ^1H , mostrou tratar-se de uma mistura do 1-metilsulfenil-1-fenilsulfonil-heptano (59e) e do ácido (55e) de partida. A cromatografia gasosa indicou que a proporção entre o produto sulfenilado e o ácido de partida era de 37% e 59%, respectivamente.

Experimento de Deuteração: Em um balão tritubulado de 50 mL, equipado com septo de borracha, tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro e adaptador para entrada de gás, adicionaram-se 0,07 g (2,90 mmol, 210% em mol) de NaH a 95% em 4 mL de DMSO anidro, mantendo-se a suspensão sob atmosfera de nitrogênio seco. Sob agitação magnética e com o auxílio de seringa e agulha, adicionaram-se ao balão 0,39 g (1,37 mmol) do ácido α -fenilsulfoniloctanóico (55e) dissolvidos em 6 mL de DMSO anidro, ocorrendo pronto desprendimento de gás. Após 2 horas, adicionaram-se à mistura reacional 15 mL de D₂O, também através de seringa e agulha. A solução foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente por mais 30 minutos. Terminada a reação, a mistura reacional foi vertida sobre 150 mL de água gelada e a solução aquosa acidificada com ácido clorídrico a 50% gelado, sendo extraída com três porções de éter etílico. Os extratos orgânicos reunidos foram secados sobre sulfato de magnésio anidro, a solução seca filtrada e o solvente evaporado por meio de um evaporador rotativo. Obteve-se como resíduo um óleo que, submetido à RMN de ¹H, mostrou tratar-se do ácido- α -deutério- α -fenilsulfoniloctanóico, devido ao desaparecimento do sinal relativo ao próton metínico entre 3,90-3,97 ppm (página 125).

4.11.6.2. Utilizando-se *n*-BuLi/DMSO como base.

Seguindo-se o procedimento geral 4.11.1.2. (página 131), fizeram-se reagir 0,35 g (1,05 mmol) do ácido α -fenilsulfoniloctanóico (55e), dissolvido em 6 mL de DMSO, com 1,8 mL de solução 1,48 molar (2,63 mmol) de *n*-BuLi em hexano e 0,15 g (1,59 mmol) de dimetildissulfeto. Após 1 hora de reação, obteve-se como produto um óleo extremamente viscoso. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetona na proporção de 4,8:0,2 (v/v), obteve-se 0,18 g (η =51%) de um sólido branco, p.f. = 56-57,3°C, o qual mostrou se tratar do 1-metilsulfenil-1-fenilsulfonil-heptano (59e).

RMN de ¹H (200 MHz, δ , CDCl₃/TMS): 0,87 (3H, t, J=7, CH₃(CH₂)₅);
1,26-1,64 (9H, m, CH₃(CH₂)₄CH_aH_b);
2,13-2,22 (1H, m, CH₂(CH₂)₄CH_aH_b);
2,19 (3H, s, SCH₃);
3,65 (1H, dd, CH);
7,52-7,97 (5H, m, C₆H₅)

Análise Elementar

Calculado para C₁₄H₂₂S₂O₂: C= 58,70%; H= 7,74%
Encontrado: C= 58,49%; H= 7,56%

4.11.7. Sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil fenilacético (55f) em meio homogêneo.

4.11.7.1. Utilizando-se 210% em mol de NaH/DMSO.

Seguindo-se o procedimento geral 4.11.1.1. (página 131), fizeram-se reagir 1,00 g (3,62 mmol) do ácido α -fenilsulfonil fenilacético (55f) com 0,23 g (9,11 mmol) de NaH a 95% e 0,41 g (4,34 mmol, 20% em mol de excesso) de dimetildissulfeto. Após 1 hora de reação, a mistura reacional foi vertida sobre 150 mL de água gelada e a solução aquosa acidificada com ácido clorídrico a 50% gelado até pH aproximadamente igual a 2, ocorrendo formação de um sólido levemente alaranjado. A suspensão foi então filtrada por meio de funil de Büchner, e o sólido obtido recristalizado de tetracloreto de carbono / *n*-hexano, rendendo 0,60 g (η =60%) de um sólido branco, p.f.= 122-124°C (com decomposição) (Lit.2: p.f.= 129-130°C, com decomposição), o qual mostrou se tratar da α -metilsulfenil-benzilfenilsulfona (59f).

Seguindo-se o procedimento acima descrito e utilizando-se 0,52 g (5,52 mmol, 50% em mol de excesso) de dimetildissulfeto, obtiveram-se 0,72 g (η =72%) da α -metilsulfenil-benzilfenilsulfona (59f). Empregando-se 0,68 g (7,22 mmol, 100% em mol de excesso) de dimetildissulfeto, obtiveram-se 0,73 g (η =73%) da α -metilsulfenil-benzilfenilsulfona (59f).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 2.48 (3H, s, SCH_3);
4,85 (1H, s, CH);
(Espectro 04, página 181) 7,05-7,59 (10H, m, C_6H_5)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{S}_2\text{O}_2$: C= 60,40%; H= 5,07%
Encontrado: C= 60,67%; H= 5,04%

4.11.7.2. Utilizando-se 110% em mol de NaH/DMSO.

Seguindo-se o procedimento geral 4.11.1.1. (página 131), fizeram-se reagir 1,00 g (3,62 mmol) do ácido α -fenilsulfonil fenilacético (55f) com 0,10 g (3,96 mmol) de NaH a 95% e 0,52 g (4,34 mmol, 50% em mol de excesso) de dimetildissulfeto. Após 1 hora de reação, a mistura reacional foi vertida sobre 150 mL de água gelada e a solução aquosa acidificada com ácido clorídrico a 50% gelado até pH aproximadamente igual a 2, ocorrendo formação de um sólido levemente alaranjado. A suspensão foi então filtrada por meio de funil de Büchner, e o sólido obtido recristalizado de tetracloreto de carbono/hexano, rendendo 0,70 g (η =70%) da α -metilsulfenil-benzilfenilsulfona (59f).

4.11.8. Sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil *p*-metoxifenilacético (55g) em meio homogêneo.

Seguindo-se o procedimento geral 4.11.1.1. (página 131), fizeram-se reagir 1,00 g (3,26 mmol) do ácido α -fenilsulfonil *p*-metoxifenilacético (55g) com 0,09 g (3,56 mmol) de NaH a 95% e 0,46 g (4,89 mmol, 50% em mol de excesso) de dimetildissulfeto. Após 3 horas de reação, a mistura reacional foi vertida sobre 150 mL de água gelada e a solução aquosa acidificada com ácido clorídrico a 50% gelado até pH aproximadamente igual a 2, ocorrendo formação de um sólido levemente amarelado. A suspensão foi então filtrada por meio de funil de Büchner, e o sólido obtido recristalizado de clorofórmio/hexano, rendendo 0,55 g (η =55%) de um sólido branco, p.f.= 133,2-135,3 °C (Lit.²: p.f.= 135 °C, com decomposição), o qual mostrou se tratar da α -metilsulfenil-*p*-metoxibenzil fenilsulfona (59g).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 2,47 (3H, s, SCH_3);
3,78 (3H, s, OCH_3);
4,79 (1H, s, CH);
6,70-7,02 (4H, m, *p*- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$);
7,40-7,64 (5H, m, C_6H_5)

4.11.9. Sulfenilação do ácido α -fenilsulfonil α -fenilpropanóico (69) em meio homogêneo.

4.11.9.1. Utilizando-se dimetildissulfeto como agente sulfenilante.

Seguindo-se o procedimento geral 4.11.1.1. (página 131), fizeram-se reagir 0,50 g (1,72 mmol) do ácido α -fenilsulfonil α -fenilpropanóico (69) com 0,05 g (1,98 mmol) de NaH a 95% e 0,24 g (2,58 mmol, 50% em mol de excesso) de dimetildissulfeto. Após 3 horas de reação, a mistura reacional foi vertida sobre 150 mL de água gelada e a solução aquosa acidificada com ácido clorídrico a 50% gelado até pH aproximadamente igual a 2, ocorrendo formação de um sólido levemente amarelado. A suspensão foi então filtrada por meio de funil de Büchner, e o sólido obtido purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetona 4:1 (v/v). Obteve-se 0,33 g (η =78%) de um sólido branco que, analisado por RMN de ^1H , mostrou tratar-se da α -metil-benzilfenilsulfona (70).

4.11.9.2. Utilizando-se metanotiosulfonato de metila como agente sulfenilante.

Repetiu-se o procedimento 4.11.9.1. acima descrito, substituindo-se o dimetildissulfeto por 0,33 g (2,62 mmol) de metanotiosulfonato de metila e deixando-se a reação sob agitação por 4 horas após a adição do sulfenilante. Obteve-se como produto 0,30 g (η =72%) da α -metil-benzilfenilsulfona (70).

4.11.9.3. Utilizando-se *N*-metilsulfenil-ftalimida como agente sulfenilante.

Repetiu-se o procedimento 4.11.9.1. acima descrito, substituindo-se o dimetildissulfeto por 0,40 g (2,07 mmol) de *N*-metilsulfenil-ftalimida e deixando-se a reação sob agitação por 2 horas após a adição do sulfenilante. Obteve-se como produto 0,26 g (η = 61%) da α -metil benzilfenilsulfona (70).

4.12. Sulfenilação da α -metil benzilfenilsulfona (70).

4.12.1.1. Obtenção da α -metil benzilfenilsulfona (70).

Em um balão tritubulado de 100 mL, equipado com septo de borracha, tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro e adaptador para entrada de gás, adicionaram-se 0,13 g (5,15 mmol) de NaH a 95% em 2 mL de DMSO anidro, mantendo-se a suspensão sob atmosfera de nitrogênio seco. Sob agitação magnética e com o auxílio de seringa e agulha, adicionaram-se ao balão 1,0 g (3,44 mmol) do ácido α -fenilsulfonil α -fenilpropanóico (69) dissolvidos em 5 mL de DMSO anidro, ocorrendo pronto desprendimento de gás. Após 2 horas, adicionaram-se lentamente à mistura reacional aproximadamente 20 mL de solução aquosa saturada de cloreto de amônio, ocorrendo formação de um sólido branco levemente amarelado que, após filtração e recristalização de éter / hexano, rendeu 0,71 g (η = 83%) de um sólido branco, p.f. = 112-113°C (Lit.²¹⁸: p.f. = 113°C), o qual mostrou se tratar da α -metil benzilfenilsulfona (70).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,76 (3H, d, $J=7$, CH_3);
4,23 (1H, q, $J=7$, CH);
7,09-7,59 (10H, m, C_6H_5)

4.12.1.2. Tentativa de sulfenilação da α -metil benzilfenilsulfona (70).

Seguindo-se o procedimento geral 4.11.1.1. (página 131), fizeram-se reagir 0,47 g (1,91 mmol) da α -metil benzilfenilsulfona (70) com 0,06 g (2,38 mmol) de NaH a 95% e 0,27 g (2,87 mmol, 50% em mol de excesso) de dimetildissulfeto. Após 3 horas de reação, a mistura reacional foi vertida sobre 150 mL de água gelada e a solução aquosa acidificada com ácido clorídrico a 50% gelado até pH aproximadamente igual a 2, ocorrendo formação de 0,40 g de um sólido levemente amarelado, o qual foi filtrado por meio de funil de Büchner. O sólido obtido, analisado por RMN de ^1H , mostrou se tratar da α -metil benzilfenilsulfona (70) de partida.

4.13. Reações de sulfenilação dos ésteres α -sulfonil carboxílicos.

4.13.1. Procedimentos gerais.

4.13.1.1. Em meio homogêneo.

Em um balão tritubulado de 50 mL, equipado com septo de borracha, adaptador para entrada de gás e tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro, adicionaram-se NaH a 50% em óleo mineral (110% em mol), o qual foi lavado com três porções de 10 mL de *n*-hexano seco sobre sódio, e 4 mL de DMSO anidro, mantendo-se a suspensão sob atmosfera de nitrogênio seco. Sob agitação magnética e com o auxílio de seringa e agulha, adicionou-se ao balão éster α -fenilsulfonil carboxílico dissolvido em 4 mL de DMSO anidro. Cessada a evolução de gás, adicionou-se lentamente à mistura reacional uma solução contendo o metanotiosulfonato de metila (120% em mol) dissolvido em 2 mL de DMSO anidro, também através de seringa e agulha. A solução foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente. Terminada a reação, a mistura reacional foi vertida sobre 50 mL de solução saturada de cloreto de amônio, a solução aquosa acidificada por meio de uma solução 1,0 molar de ácido clorídrico até pH aproximadamente igual a 4 e extraída com quatro porções de 20 mL de diclorometano. Os extratos orgânicos reunidos foram lavados com três porções de 20 mL de água destilada, secados sobre sulfato de sódio anidro e o solvente removido por meio de um evaporador rotativo.

4.13.1.2. Em condições de transferência de fase.

Em um balão monotubulado de 50 mL, equipado com tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro, adicionaram-se o éster α -sulfonil carboxílico, carbonato de potássio finamente pulverizado (210% em mol), cloreto de benziltriethylamônio (BTEAC, 10% em mol) e benzeno absoluto em quantidade suficiente para permitir a homogeneização do meio. A suspensão formada foi mantida sob agitação magnética por 1 hora, sendo então adicionados ao balão o metanotiosulfonato de metila (120% em mol) dissolvido em 4 mL de benzeno absoluto. A agitação foi conduzida à temperatura ambiente por um período que variou de 1 a 6 horas. Terminada a reação, filtrou-se a mistura reacional e lavou-se o sólido retido no papel de filtro com 20 mL de diclorometano. Os extratos orgânicos reunidos foram lavados com duas porções de solução aquosa de cloreto de amônio, secados sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado através de um evaporador rotativo. O produto obtido foi, então, purificado por cromatografia em coluna ou recristalização.

4.13.2. Sulfenilação do α -fenilsulfonil acetato de etila (248a).

4.13.2.1. Utilizando-se benzeno como solvente.

Seguindo-se o procedimento geral 4.13.1.2. (página 141), fizeram-se reagir 0,5 g (2,19 mmol) do α -fenilsulfonil acetato de etila (248a), 0,05 g (0,22 mmol) de BTEAC, 0,64 g (4,60 mmol) de carbonato de potássio anidro e 0,33 g (2,62 mmol) de metanotiosulfonato de metila. Após 1 hora de reação, obteve-se como produto um óleo incolor que, resfriado por meio de um banho de gelo e água, cristalizou. O produto bruto foi então recristalizado de etanol/água, rendendo 0,45 g (η = 75%) de um sólido branco, p.f. = 80,7-82,2 °C, o qual mostrou se tratar do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil acetato de etila (249a).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,19-1,26 (3H, t, $J=7$, CH_2CH_3);
2,37 (3H, s, SCH_3);
4,13-4,23 (2H, m, CH_2CH_3);
4,53 (1H, s, CH);
7,56-7,98 (5H, m, C_6H_5)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{S}_2\text{O}_4$: C = 48,16%; H = 5,14%

Encontrado: C = 48,09%; H = 5,10%

4.13.2.2. Utilizando-se diclorometano como solvente.

Repetiu-se o procedimento 4.13.2.1. acima descrito, substituindo-se o benzeno absoluto pela mesma quantidade de diclorometano. Após 2 horas de reação, obteve-se 0,45 g (η = 75%) do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil acetato de etila (249a), o qual foi identificado por ponto de fusão e RMN de ^1H .

4.13.3. Sulfenilação do α -fenilsulfonil propanoato de etila (248b).

4.13.3.1. Utilizando-se benzeno como solvente.

Seguindo-se o procedimento geral 4.13.1.2. (página 141), fizeram-se reagir 0,5 g (2,1 mmol) do α -fenilsulfonil propanoato de etila (248b), 0,05 g (0,22 mmol) de BTEAC, 0,61 g (4,41 mmol) de carbonato de potássio anidro e 0,31 g (2,5 mmol) de metanotiosulfonato de metila. Após 1 hora de reação, obteve-se como produto um óleo levemente alaranjado que, purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetona na proporção de 4:1, rendeu 0,58 g (η = 96%) de um líquido incolor, o qual mostrou se tratar do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil propanoato de etila (249b).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,19-1,27 (3H, t, $J=7$, CH_2CH_3);
1,84 (3H, s, CCH_3);
(Espectro 06, página 182) 2,30 (3H, s, SCH_3);
4,13-4,26 (2H, m, CH_2CH_3);
7,51-7,99 (5H, m, C_6H_5)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{S}_2\text{O}_4$: C = 49,98%; H = 5,59%
Encontrado: C = 50,28%; H = 5,51%

4.13.3.2. Utilizando-se diclorometano como solvente.

Repetiu-se o procedimento 4.13.3.1. acima descrito, substituindo-se o benzeno absoluto pela mesma quantidade de diclorometano. Após 2 horas de reação, obteve-se 0,56 g (η = 92%) do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil propanoato de etila (249b), o qual foi identificado por ponto de fusão e RMN de ^1H .

4.13.3.3. Na ausência de catalisador.

Repetiu-se o procedimento 4.13.3.1. acima descrito, com a diferença de que nenhum catalisador foi adicionado à mistura reacional. Após 1 hora de reação, obteve-se como produto um óleo que, submetido à cromatografia gasosa, mostrou se tratar de uma mistura do éster α -sulfenilado (249b) e do éster de partida (248b), na proporção de 6% e 94%, respectivamente. A identificação dos compostos foi feita por co-injeção da amostra com os padrões puros.

4.13.3.4. Em meio homogêneo.

Seguindo-se o procedimento geral 4.13.1.1. (página 141), fizeram-se reagir 1,00 g (4,13 mmol) do α -fenilsulfonil propanoato de etila (248b), 0,22 g (4,6 mmol) de NaH à 50% e 0,62 g (4,9 mmol) de metanotiosulfonato de metila. Após 6 horas de reação, obteve-se um óleo levemente amarelado que, purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de benzeno/clorofórmio na proporção de 3:1, rendeu 0,70 g (η =55%) de um líquido incolor, o qual foi identificado por RMN de ^1H como sendo o α -metilsulfenil α -fenilsulfonil propanoato de etila (249b).

4.13.4. Sulfenilação do α -fenilsulfonil butanoato de etila (248c).

Seguindo-se o procedimento geral 4.13.1.2. (página 141), fizeram-se reagir 0,50 g (1,95 mmol) do α -fenilsulfonil butanoato de etila (248c), 0,05 g (0,22 mmol) de BTEAC, 0,57 g (4,01 mmol) de carbonato de potássio anidro e 0,37 g (2,93 mmol) de metanotiosulfonato de metila. Após 4 horas de reação, obteve-se como produto um óleo levemente alaranjado que, purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de benzeno/acetato de etila na proporção de 8:1, rendeu 0,41 g (η = 70%) de um líquido incolor, o qual mostrou se tratar do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil butanoato de etila (249c).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,06 (3H, t, $J=7$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
1,20 (3H, t, $J=7$, CCH_2CH_3);
2,01-2,19 e 2,46-2,70 (2H, m, CCH_2CH_3);
2,27 (3H, s, SCH_3);
4,16 (2H, q, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
7,50-7,94 (5H, m, C_6H_5)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{S}_2\text{O}_4$: C= 51,63%; H= 6,00%
Encontrado: C= 51,42%; H= 5,72%

4.13.5. Sulfenilação do α -fenilsulfonil β -metilbutanoato de etila (248d).

Seguindo-se o procedimento geral 4.13.1.2 (página 141), fizeram-se reagir 0,50 g (1,85 mmol) do α -fenilsulfonil β -metilbutanoato de etila (248d), 0,04 g (0,18 mmol) de BTEAC, 0,54 g (3,89 mmol) de carbonato de potássio anidro e 0,28 g (2,22 mmol) de metanotiosulfonato de metila. Após 6 horas de reação, obteve-se como produto um óleo incolor que, purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de tolueno/acetato de etila na proporção de 4:1, rendeu 0,23 g (η = 39%) de um líquido incolor, o qual mostrou se tratar do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil β -metilbutanoato de etila (249d).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,08-1,23 (6H, dd, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);
1,21-1,30 (3H, m, CH_2CH_3);
2,33-2,52 (1H, m, CH);
2,38 (3H, s, SCH_3);
4,18-4,30 (2H, m, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
7,47-7,97 (5H, m, C_6H_5)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{S}_2\text{O}_4$: C = 53,14%; H = 6,37%

Encontrado: C = 53,04%; H = 6,16%

4.13.6. Sulfenilação do α -fenilsulfonil octanoato de etila (248e).

Seguindo-se o procedimento geral 4.13.1.2. (página 141), fizeram-se reagir 1,00 g (3,2 mmol) do α -fenilsulfonil octanoato de etila (248e), 0,07 g (0,31 mmol) de BTEAC, 0,93 g (6,72 mmol) de carbonato de potássio anidro e 0,48 g (3,80 mmol) de metanotiosulfonato de metila. Após 4 horas de reação, obteve-se como produto um óleo extremamente viscoso que, após várias lavagens com hexano à aproximadamente -20°C , rendeu 0,98 g (η = 86%) de um líquido incolor, o qual mostrou se tratar do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil octanoato de etila (249e).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 0,88 (3H, t, $J=7$, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$);
1,20 (3H, t, $J=7$, CH_2CH_3);
1,26-1,58 (8H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$);
1,96-2,10 (1H, m, CCH_aCH_b);
2,27 (3H, s, SCH_3);
2,43-2,57 (1H, m, CCH_aCH_b);
4,15 (2H, q, $J=7$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
7,50-7,93 (5H, m, C_6H_5)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{S}_2\text{O}_4$: C = 56,95%; H = 7,31%

Encontrado: C = 57,20%; H = 7,02%

4.13.7. Sulfenilação do α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (250a).

4.13.7.1. Utilizando-se benzeno como solvente.

Seguindo-se o procedimento geral 4.13.1.2. (página 141), fizeram-se reagir 1,00 g (3,29 mmol) do α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (250a), 0,07 g (0,33 mmol) de BTEAC, 0,95 g (6,91 mmol) de carbonato de potássio anidro e 0,50 g (3,95 mmol) de metanotiosulfonato de metila. Após 4 horas de reação, obteve-se como produto um sólido levemente alaranjado que, após recristalização de etanol/água, rendeu 0,99 g (η =86%) de um sólido cristalino branco, p.f.= 113,7-114,7 °C, o qual mostrou se tratar do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (251a).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,31 (3H, t, $J=7$, CH_2CH_3);
2,46 (3H, s, SCH_3);
(Espectro 08, página 183) 4,38 (2H, q, $J=7$, CH_2CH_3);
7,21-7,54 (10H, m, C_6H_5)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{S}_2\text{O}_4$: C= 58,26%; H= 5,18%
Encontrado: C= 58,34%; H= 5,02%

4.13.7.2. Utilizando-se diclorometano como solvente.

Repetiu-se o procedimento 4.13.7.1. acima descrito, substituindo-se o benzeno absoluto pela mesma quantidade de diclorometano. Após 6 horas de reação, obteve-se 0,91 g (η = 79%) do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (251a), o qual foi identificado por ponto de fusão e RMN de ^1H .

4.13.7.3. Na ausência de catalisador.

Repetiu-se o procedimento 4.13.7.1. acima descrito, com a diferença de que nenhum catalisador foi adicionado à mistura reacional. Após 4 horas de reação, obteve-se como produto um sólido que, submetido à RMN de ^1H , mostrou se tratar de uma mistura do éster α -sulfenilado (251a) e do éster de partida (250a), na proporção de 20% e 80%, respectivamente. A quantificação foi efetuada tomando-se por base as integrações relativas ao sinal dos prótons SCH_3 do produto sulfenilado (251a) (2,44 ppm) (página 146) e do próton CH do éster de partida (250a) (5,16 ppm) (página 116).

4.13.7.4. Em meio homogêneo.

Seguindo-se o procedimento geral 4.13.1.1. (página 141), fizeram-se reagir 1,00 g (3,29 mmol) do α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (250a), 0,17 g (3,54 mmol) de NaH à 50% e 0,50 g (3,96 mmol) de metanotiosulfonato de metila. Após 2 horas de reação, obteve-se um óleo levemente amarelado, o qual foi lavado com uma solução gelada de etanol a 70%, a fim de se remover o metanotiosulfonato de metila residual. Os traços de etanol foram eliminados por meio de um evaporador rotativo acoplado à uma bomba de vácuo, resultando em um sólido branco. A análise por RMN de ^1H deste sólido mostrou que o mesmo se tratava de uma mistura de 64% do éster α -sulfenilado (251a) e 36% do éster de partida (250a). Resultado semelhante foi obtido após 4 horas de reação (67% do éster α -sulfenilado (251a) e 33% do éster de partida (250a)). A quantificação foi efetuada tomando-se por base as integrações relativas ao sinal dos prótons SCH_3 do produto sulfenilado (251a) (2,45 ppm) (página 146) e do próton CH do éster de partida (250a) (5,11 ppm) (página 116).

4.13.8. Sulfenilação do α -fenilsulfonil *p*-metoxifenilacetato de etila (250b).

Seguindo-se o procedimento geral 4.13.1.2. (página 141), fizeram-se reagir 1,00 g (2,99 mmol) do α -fenilsulfonil *p*-metoxifenilacetato de etila (250b), 0,07 g (0,30 mmol) de BTEAC, 0,87 g (6,28 mmol) de carbonato de potássio anidro e 0,45 g (3,59 mmol) de metanotiosulfonato de metila. Após 4 horas de reação, obteve-se como produto um sólido levemente alaranjado que, após recristalização de etanol/água, rendeu 0,64 g (η =56%) de um sólido cristalino branco, p.f.= 89,4-91,2 °C. o qual mostrou se tratar do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil-*p*-metoxifenilacetato de etila (251b).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,33 (3H, t, $J=7$, CH_2CH_3);
2,45 (3H, s, SCH_3);
3,81 (3H, s, OCH_3);
4,30-4,45 (2H, m, CH_2CH_3);
6,72-6,80 e 7,10-7,56 (9H, m, *p*- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$
e C_6H_5)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{S}_2\text{O}_5$: C= 56,82%; H= 5,30%
Encontrado: C= 56,70%; H= 5,30%

4.13.9. Sulfenilação do α -fenilsulfonil *p*-clorofenilacetato de etila (250c).

Seguindo-se o procedimento geral 4.13.1.2. (página 141), fizeram-se reagir 1,00 g (2,95 mmol) do α -fenilsulfonil *p*-clorofenilacetato de etila (250c), 0,07 g (0,30 mmol) de BTEAC, 0,86 g (6,20 mmol) de carbonato de potássio anidro e 0,45 g (3,54 mmol) de metanotiosulfonato de metila. Após 4 horas de reação, obteve-se como produto um sólido levemente alaranjado que, após recristalização de etanol/água, rendeu 0,82 g (η =72%) de um sólido cristalino branco, p.f.= 100,0-101,2 °C, o qual mostrou se tratar do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil-*p*-clorofenilacetato de etila (251c).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,33 (3H, t, $J=7$, CH_2CH_3);
2,42 (3H, s, SCH_3);
4,38 (2H, q, $J=7$, CH_2CH_3);
7,20-7,56 (9H, m, *p*-ClC₆H₄ e C₆H₅)

Análise Elementar

Calculado para C₁₇H₁₇S₂O₄Cl: C= 53,05%; H= 4,45%

Encontrado: C= 52,87%; H= 4,58%

4.13.10. Sulfenilação do α -fenilsulfonil *p*-nitrofenilacetato de etila (250d).

Seguindo-se o procedimento geral 4.13.1.2. (página 141), fizeram-se reagir 1,00 g (2,86 mmol) do α -fenilsulfonil *p*-nitrofenilacetato de etila (250d), 0,06 g (0,29 mmol) de BTEAC, 0,83 g (6,01 mmol) de carbonato de potássio anidro e 0,43 g (3,43 mmol) de metanotiosulfonato de metila. Após 4 horas de reação, obteve-se como produto um sólido levemente alaranjado que, após recristalização de etanol/água, rendeu 0,85 g (η =75%) de um sólido cristalino branco, p.f.= 159,2-160,5 °C, o qual mostrou se tratar do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil-*p*-nitrofenilacetato de etila (251d).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,31 (3H, t, $J=7$, CH_2CH_3);
2,36 (3H, s, SCH_3);
4,36 (2H, q, $J=7$, CH_2CH_3);
7,33-7,63 e 8,06-8,13 (9H, m, *p*-NO₂C₆H₄ e C₆H₅)

Análise Elementar

Calculado para C₁₇H₁₇S₂O₆N: C= 51,63%; H= 4,33%

Encontrado: C= 51,53%; H= 4,14%

4.13.11. Sulfenilação do α -fenilsulfonil *p*-tolilacetato de etila (250e).

Seguindo-se o procedimento geral 4.13.1.2. (página 141), fizeram-se reagir 1,00 g (3,14 mmol) do α -fenilsulfonil *p*-tolilacetato de etila (250e), 0,07 g (0,31 mmol) de BTEAC, 0,91 g (6,60 mmol) de carbonato de potássio anidro e 0,48 g (3,77 mmol) de metanotiosulfonato de metila. Após 4 horas de reação, obteve-se como produto um sólido levemente alaranjado que, após recristalização de etanol/água, rendeu 0,60 g (η =53%) de um sólido cristalino branco, p.f.= 104,5-106,5 °C, o qual mostrou se tratar do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil-*p*-tolilacetato de etila (251e).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,33 (3H, t, $J=7$, CH_2CH_3);
2,43 (3H, s, SCH_3);
3,80 (3H, s, $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$);
4,37 (2H, q, $J=7$, CH_2CH_3);
6,72-6,77 e 7,11-7,15 (4H, dd, $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)
7,26-7,51 (5H, m, C_6H_5)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{S}_2\text{O}_4$: C= 59,31%; H= 5,53%

Encontrado: C= 59,13%; H= 5,57%

4.14. Hidrólise alcalina dos ésteres α -sulfonil carboxílicos α -sulfenilados.

Procedimento geral¹⁷⁸.

Em um balão monotubulado de 25 mL, equipado com condensador de refluxo e manta elétrica com agitação magnética, adicionaram-se o α -metilsulfenil α -fenilsulfonil alquilacetato de etila (249a-e), hidróxido de potássio (200% em mol) e etanol a 95% em quantidade suficiente para permitir a homogeneização do meio. A mistura foi mantida sob agitação refluxo por um período que variou entre 15 minutos e 4 horas. Cessada a reação, evaporou-se o etanol por meio de um evaporador rotativo e esfriou-se o resíduo do balão por meio de banho de gelo e água. Adicionaram-se, então, algumas gotas de HCl a 50%, até que a solução atingisse pH aproximadamente igual a 2. A suspensão formada foi então extraída com quatro porções de diclorometano. Os extratos orgânicos reunidos foram secados sobre MgSO_4 anidro, filtrados e o solvente evaporado por meio de um evaporador rotativo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel ou por recristalização.

4.14.1. Hidrólise do α -metilsulfenil α -fenilsulfonil acetato de etila (249a).

Seguindo-se o procedimento geral 4.14. (página 149), fizeram-se reagir 0,4 g (1,46 mmol) do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil acetato de etila (249a), 0,25 g (4,45 mmol) de hidróxido de potássio e 15 mL de etanol a 95%. A mistura foi aquecida ao refluxo por 4 horas. Após evaporação dos extratos orgânicos, obtiveram-se 0,26 g (η = 89%) de um sólido branco, p.f. = 86-88 °C, o qual foi identificado por RMN de ^1H (página 132) como sendo o metilsulfenil fenilsulfonilmetano (59a) esperado.

4.14.2. Hidrólise do α -metilsulfenil α -fenilsulfonil propanoato de etila (249b).

Seguindo-se o procedimento geral 4.14. (página 149), fizeram-se reagir 0,5 g (1,70 mmol) do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil propanoato de etila (249b), 0,19 g (3,40 mmol) de hidróxido de potássio e 10 mL de etanol a 95%. A mistura foi aquecida ao refluxo por 15 minutos. Após evaporação dos extratos orgânicos, obtiveram-se 0,37 g (η = 97%) de um líquido levemente alaranjado com pureza cromatográfica de 99%, o qual foi identificado por RMN de ^1H (página 134) como sendo o 1-metilsulfenil-1-fenilsulfoniletano (59b) esperado.

4.14.3. Hidrólise do α -metilsulfenil α -fenilsulfonil butanoato de etila (249c).

Seguindo-se o procedimento geral 4.14. (página 149), fizeram-se reagir 0,5 g (1,65 mmol) do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil butanoato de etila (249c), 0,18 g (3,30 mmol) de hidróxido de potássio e 15 mL de etanol a 95%. A mistura foi aquecida ao refluxo por 2 horas. Após evaporação dos extratos orgânicos, obteve-se um óleo levemente alaranjado. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetona na proporção de 4:1 rendeu 0,26 g (η = 68%) de um líquido incolor, o qual foi identificado por RMN de ^1H (página 135) como sendo o 1-metilsulfenil-1-fenilsulfonilpropano (59c) esperado.

4.14.4. Hidrólise do α -metilsulfenil α -fenilsulfonil β -metilbutanoato de etila (249d).

Seguindo-se o procedimento geral 4.14. (página 149), fizeram-se reagir 0,3 g (0,95 mmol) do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil β -metilbutanoato de etila (249d), 0,16 g (2,90 mmol) de hidróxido de potássio e 10 mL de etanol a 95%. A mistura foi aquecida ao refluxo por 2 horas. Após evaporação dos extratos orgânicos, obteve-se um óleo levemente alaranjado, o qual cristalizou em etanol a 95%. O produto bruto foi recristalizado de etanol/água, rendendo 0,15 g (η = 41%) de um sólido branco, p.f. = 102,3-104 °C, o qual mostrou se tratar do 1-metilsulfenil-1-fenilsulfonil-2-metil-propano (59d).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 0,93-1,24 (6H, dd, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);
1,99 (3H, s, SCH_3);
2,60-2,65 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);
3,57-3,58 (1H, d, $J=3$, CHSCH_3);
7,56-8,00 (5H, m, C_6H_5)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{S}_2\text{O}_2$: C = 54,07%; H = 6,60%

Encontrado: C = 54,21%; H = 6,57%

4.14.5. Hidrólise do α -metilsulfenil α -fenilsulfonil octanoato de etila (249e).

Seguindo-se o procedimento geral 4.14. (página 149), fizeram-se reagir 0,5 g (1,39 mmol) do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil octanoato de etila (249e), 0,16 g (2,85 mmol) de hidróxido de potássio e 20 mL de etanol a 95%. A mistura foi aquecida ao refluxo por 1 hora. Após evaporação dos extratos orgânicos, obteve-se um óleo levemente alaranjado. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetona na proporção de 24:1 rendeu 0,23 g (η = 58%) de um sólido branco, p.f. = 55,5-57,5 °C, o qual foi identificado RMN de ^1H (página 137) como sendo o 1-metilsulfenil-1-fenilsulfonilheptano (59e) esperado.

4.15. Tentativas de hidrólise do α -metilsulfenil α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (251a).

4.15.1. Em meio alcalino.

4.15.1.1. Utilizando-se excesso de hidróxido de potássio, sob refluxo.

Seguindo-se o procedimento geral 4.14. (página 149), fizeram-se reagir 0,3 g (0,86 mmol) do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (251a), 0,10 g (1,78 mmol, 210% em mol) de hidróxido de potássio e 10 mL de etanol a 95%. A mistura foi aquecida ao refluxo por 30 minutos. Após evaporação dos extratos orgânicos, obteve-se um sólido levemente amarelado o qual, recristalizado de etanol/água, rendeu um sólido branco, p.f.= 146-148 °C. O espectro de RMN de ^1H (página 126) do produto puro mostrou que o mesmo se tratava da benzil fenilsulfona (252).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 4,33 (2H, s, CH_2);
7,07-7,66 (10H, m, C_6H_5)

4.15.1.2. Utilizando-se excesso de hidróxido de potássio, à temperatura ambiente.

Repetiu-se o procedimento 4.15.1.1. acima descrito, com a diferença de que a reação foi conduzida à temperatura ambiente por 1 hora. Obteve-se novamente a benzil fenilsulfona (252).

4.15.1.3. Utilizando-se quantidade estequiométrica de hidróxido de potássio, à temperatura ambiente.

Seguindo-se o procedimento geral 4.14. (página 149), fizeram-se reagir 0,5 g (1,43 mmol) do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (251a), 0,08 g (1,43 mmol, 100% em mol) de hidróxido de potássio e 10 mL de etanol a 95%. A mistura foi homogeneizada por meio de agitação magnética à temperatura ambiente por 4 horas. A análise do produto bruto por RMN de ^1H mostrou que o mesmo se tratava do sulfonil éster α -sulfenilado (251a) de partida.

4.15.1.4. Utilizando-se quantidade estequiométrica de hidróxido de potássio, sob refluxo.

Repetiu-se o procedimento 4.15.1.3. (página 152), com a diferença de que a reação foi conduzida ao refluxo por 2 horas. A análise do produto bruto por RMN de ^1H mostrou que o mesmo se tratava de uma mistura de três compostos: o sulfonil éster α -sulfenilado de partida (251a) (23%), o sulfonil éster dessulfenilado (250a) (13%) e a benzil fenilsulfona (252) (64%). A quantificação foi efetuada tomando-se por base as integrações relativas ao sinal dos prótons SCH_3 do éster α -sulfenilado (251a) (2,44 ppm) (página 146), dos prótons CH_3 do éster dessulfenilado (250a) (1,15 ppm) (página 116) e dos prótons CH_2 da benzil fenilsulfona (252) (4,30 ppm) (página 126).

4.15.2. Em meio ácido.

4.15.2.1. Utilizando-se solução saturada de HCl(g) seco²¹⁹.

Em um balão tritubulado de 50 mL, equipado com dispositivo para entrada de gás, condensador de refluxo (em cujo topo adaptou-se tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro) e rolha esmerilhada, adicionaram-se 0,25 g (0,71 mmol) do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil-fenilacetato de etila (251a) e 10 mL de diclorometano anidro. Após total dissolução do sólido, o conteúdo da mistura reacional foi resfriado por meio de banho de gelo e água e saturado com ácido clorídrico, borbulhando-se o gás anidro na solução durante 2 horas. O conteúdo do balão foi então transferido para um balão monotubulado de 25 mL, o qual foi vedado por meio de rolha esmerilhada e mantido em repouso à temperatura ambiente por 3 dias. Após este período, a mistura reacional foi vertida sobre 30 mL de água destilada gelada contida em um funil de separação, e a mistura bifásica agitada vigorosamente. A fase orgânica foi então recolhida, secada sobre sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado por meio de um evaporador rotativo. Obteve-se como produto um líquido levemente amarelado. A análise do produto bruto por RMN de ^1H mostrou que o mesmo se tratava de uma mistura de dois compostos: o sulfonil éster α -sulfenilado de partida (251a) (26%) e o α -ceto éster (253) (74%). A análise por cromatografia gasosa do produto bruto confirmou a identificação do α -ceto éster (253) por co-injeção da amostra com o padrão puro. A quantificação foi efetuada tomando-se por base as integrações relativas ao sinal dos prótons SCH_3 do éster α -sulfenilado (251a) (2,46 ppm) (página 146) e dos prótons CH_2 correspondentes ao éster α -sulfenilado (251a) e ao α -ceto éster (253) (4,39 ppm)²²⁰, que apresentam o mesmo deslocamento químico.

4.15.2.2. Utilizando-se solução aquosa de ácido sulfúrico²²¹.

Em um balão monotubulado de 25 mL foram adicionados 0,25 g (0,71 mmol) do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil-fenilacetato de etila (251a) e uma solução contendo 0,26 mL de H₂SO₄ concentrado em 2,0 mL de água. A mistura reacional foi homogeneizada por meio de agitação magnética à temperatura ambiente durante 6 horas, sendo mantida em repouso à temperatura ambiente durante a noite. Após este período, adicionaram-se ao conteúdo do balão 20 mL de água destilada gelada, e a fase aquosa foi extraída com três porções de diclorometano. Os extratos orgânicos reunidos foram secados sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido por meio de um evaporador rotativo. Obteve-se como produto um líquido amarelado. A análise do produto bruto por RMN de ¹H mostrou que o mesmo se tratava de uma mistura de dois compostos: o sulfonil éster α -sulfenilado de partida (251a) (17%) e o α -ceto éster (253) (83%). A análise por cromatografia gasosa do produto bruto confirmou a identificação do α -ceto éster (253) por co-injeção da amostra com o padrão puro. A quantificação foi efetuada tomando-se por base as integrações relativas ao sinal dos prótons SCH₃ do éster α -sulfenilado (251a) (2,45 ppm) (página 146) e dos prótons CH₂ correspondentes ao éster α -sulfenilado (251a) e ao α -ceto éster (253) (4,28-4,46 ppm)²²⁰, que apresentam deslocamento químico muito próximos para serem distinguidos.

4.16. Decomposição térmica do α -metilsulfenil α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (251a).

4.16.1. Determinação da temperatura de decomposição.

Em um tubo de vidro para RMN de ¹H adicionaram-se 0,10 g do α -metilsulfenil α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (251a). O tubo foi então mergulhado em um banho de silicone aquecido à 126 °C, ocorrendo a fusão do reagente sólido. A temperatura do banho foi elevada gradualmente a 130 °C, e sistema mantido a esta temperatura por 5 minutos. O tubo de vidro foi então resfriado por meio de uma corrente d'água até a temperatura ambiente, e o produto contido em seu interior dissolvido em clorofórmio deuterado. A análise do produto bruto por RMN de ¹H mostrou que o mesmo se tratava do éster α -sulfenilado de partida (251a) inalterado. Após remoção do clorofórmio deuterado por meio de um evaporador rotativo, o tubo foi novamente mergulhado no banho de silicone e o mesmo procedimento efetuado para as temperaturas de 140 °C e 150 °C. O espectro de RMN de ¹H do produto obtido após aquecimento a 150 °C mostrou uma grande diminuição na intensidade do sinal relativo aos prótons SCH₃ em 2,46 ppm (página 146) evidenciando a decomposição térmica do éster α -sulfenilado (251a).

4.16.2. Obtenção do fenilglioxilato de etila (253).

Em um balão monotubulado de 5 mL adicionaram-se 0,50 g (1,43 mmol) do α -metilsulfenil α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (251a). O balão foi então acoplado à uma aparelhagem de micro-destilação, e a pressão do sistema reduzida a 7 mmHg por meio de uma bomba de vácuo. O balão de recolhimento foi mergulhado em um banho de gelo seco/acetona e o balão contendo o reagente sólido mergulhado em um banho de silicone aquecido a 150 °C. Após fusão do sólido, a mistura reacional foi adquirindo coloração acastanhada, ocorrendo a evaporação de um líquido. Após 30 minutos, o conteúdo do balão de destilação foi reduzido a um óleo viscoso e negro aderido à parede do balão. O líquido levemente amarelado recolhido foi dissolvido em 7 mL de diclorometano e a solução secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após evaporação do solvente por meio de um evaporador rotativo, obteve-se como produto um óleo incolor que, purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetona na proporção de 95:5, rendeu 0,24 g (η = 93%) de um líquido incolor, identificado por RMN de ^1H como sendo o fenilglioxilato de etila (253)²²⁰.

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,41 (3H, t, $J=7$, CH_2CH_3);
4,45 (2H, q, $J=7$, CH_2CH_3);
(Espectro 09, página 184) 7,46-8,02 (5H, m, C_6H_5)

4.17. Reações de sulfenilação da α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (254).

4.17.1. Em condições de catálise de transferência de fase.

Seguindo-se o procedimento geral 4.13.1.2. (página 141), fizeram-se reagir 1,0 g (4,42 mmol) a α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (254), 0,10 g (0,44 mol) de BTEAC, 1,28 g (9,28 mmol) de carbonato de potássio anidro e 0,67 g (3,0 mmol) de metanotiosulfonato de metila. Após 1 hora de reação, obteve-se como produto um sólido branco levemente amarelado que, após recristalização de etanol / água, rendeu 0,93 g (η = 78%) da α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (255), p.f.= 105,8-106,7 °C.

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 2,06 (3H, s, SCH_3);
2,26-2,38 (1H, m, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{O}$);
(Espectro 11, página 185) 3,15-3,31 (1H, m, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{O}$);
4,32-4,51 (2H, m, CH_2O);
7,55-8,06 (5H, m, C_6H_5)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{S}_2\text{O}_4$: C= 48,51%; H= 4,44%

Encontrado: C= 48,49%; H= 4,36%

4.17.2. Na ausência de catalisador.

Repetiu-se o procedimento 4.17.1. acima descrito, com a diferença de que a reação foi conduzida na ausência de catalisador. Obtiveram-se 0,92 g (η =77%) da α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (255), a qual foi identificada por ponto de fusão e ressonância magnética protônica.

4.17.3. Em meio homogêneo.

Seguindo-se o procedimento 4.13.1.1 (página 141), fizeram-se reagir 0,50 g (1,84 mmol) da α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (254), 0,09g (2,25 mmol, 120% em mol) de NaH a 60% e 0,30g (2,38 mmol) de metanotiosulfonato de metila. Após uma hora de reação, obteve-se como produto um sólido alaranjado que, recristalizado de etanol / água, rendeu 0,35 g (η = 70%) de um sólido branco, o qual mostrou se tratar da α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (255).

4.18. Reações de alquilação da α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (254).

4.18.1. Utilizando-se iodeto de metila como agente alquilante.

4.18.1.1. Em condições de catálise de transferência de fase.

Seguindo-se o procedimento geral 4.13.1.2. (página 141), fizeram-se reagir 1,0 g (4,42 mmol) da α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (254), 1,28 g (9,26 mmol) de carbonato de potássio finamente pulverizado, 0,10 g (0,44 mmol) de cloreto de benziltriethylamônio e 3,13 g (22,1 mmol, 500% em mol) de iodeto de metila, em um balão equipado com dedo frio (em cujo topo adaptou-se um tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro). O produto bruto obtido, submetido à análise por ressonância magnética protônica, mostrou se tratar da α -sulfonil lactona (254) inalterada.

4.18.1.2. Em meio homogêneo.

Seguindo-se o procedimento geral 4.13.1.1. (página 141), fizeram-se reagir 0,50 g (1,84 mmol) da α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (254), 0,09 g (2,25 mmol, 120% em mol) de NaH a 60% e 1,31 g (9,22 mmol, 500% em mol) de iodeto de metila. Após duas horas de reação, obteve-se como produto bruto um óleo viscoso que, após resfriamento em geladeira por uma noite, rendeu um sólido alaranjado. A recristalização do produto bruto de etanol / água rendeu 0,35 g (η =80%) de um sólido branco cristalino, p.f.= 125,0-126,0 °C, o qual mostrou se tratar da α -metil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (256a).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 1,50 (3H, s, CH_3);
2,34-2,50 (1H, m, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{O}$);
(Espectro 13, página 187) 3,20-3,33 (1H, m, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{O}$);
4,31-4,55 (2H, m, CH_2O);
7,55-7,90 (5H, m, C_6H_5)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{SO}_4$: C= 55,00%; H= 5,04%

Encontrado: C= 55,15%; H= 5,21%

4.18.2. Utilizando-se brometo de etila como agente alquilante.

4.18.2.1. Em CTF, utilizando-se benzeno e à temperatura ambiente.

Seguindo-se o procedimento geral 4.13.1.2. (página 141), fizeram-se reagir 0,5 g (2,21 mmol) da α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (254), 0,05 g (0,22 mmol) de cloreto de benziltriethylamônio, 0,64 g (4,63 mmol) de carbonato de potássio e 1,20 g (11 mmol, 500% em mol) de brometo de etila. Após 4 horas de reação, obteve-se como produto um sólido alaranjado que, submetido à análise por ressonância magnética protônica, mostrou se tratar de uma mistura formada por 64% da α -etil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (256b) e 36% da α -sulfonil lactona (254) de partida. A quantificação foi efetuada tomando-se por base as integrações relativas ao sinal dos prótons CH_3 do produto α -alquilado (256b) (0,91 ppm) e do próton metínico da α -sulfonil lactona (254) de partida (4,11-4,18 ppm) (página 121).

4.18.2.2. Em CTF, utilizando-se acetonitrila sob refluxo¹⁵⁷.

Repetiu-se o procedimento 4.18.2.1. acima descrito, substituindo-se o benzeno por acetonitrila e conduzindo a reação em banho de óleo à 50°C. Obteve-se como produto um sólido alaranjado que, após recristalização de etanol / água, rendeu 0,40 g (η = 72%) de um sólido branco e cristalino, p.f. = 93-94 °C, o qual mostrou se tratar da α -etil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (256b).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 0,93 (3H, t, $J=7$, CH_3);
1,74-2,00 (2H, m, CH_2CH_3);
(Espectro 14, página 187) 2,50-2,66 (1H, m, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{O}$);
3,09-3,22 (1H, m, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{O}$);
4,31-4,57 (2H, m, CH_2O);
7,55-7,91 (5H, m, C_6H_5)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{SO}_4$: C= 56,69%; H= 5,55%

Encontrado: C= 56,48%; H= 5,51%

4.18.2.3. Em CTF, utilizando-se acetonitrila sob refluxo e na ausência de catalisador.

Repetiu-se o procedimento 4.18.2.2. (página 158), com a diferença de que a reação foi conduzida na ausência de catalisador. O produto bruto obtido foi submetido à análise por ressonância magnética protônica, e mostrou-se tratar de uma mistura formada por 52% da α -etil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (256b) e 48% da α -sulfonil lactona (254) de partida. A quantificação foi efetuada tomando-se por base as integrações relativas ao sinal dos prótons CH_3 do produto α -alquilado (256b) (0,91 ppm) (página 158) e do próton metínico da α -sulfonil lactona (254) de partida (4,13–4,20 ppm) (página 121).

4.19. Tentativas de conversão da α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (255) na α -ceto- γ -butirolactona (257).

4.19.1. Aquecimento à 150°C.

A um balão monotubulado de 10 mL adicionaram-se 0,3 g da α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (255). Em seguida, o sistema foi mergulhado em um banho de silicone previamente aquecido à 150°C, e o líquido fundido homogeneizado por meio de agitação magnética. Após 30 minutos, o balão foi retirado do banho e resfriado à temperatura ambiente. O sólido negro obtido foi lavado com três porções de *n*-hexano gelado e filtrado em funil de Büchner. Obtiveram-se 0,23 g de um produto insolúvel em clorofórmio, acetona e acetato de etila, o qual foi submetido à espectrometria no I.V. e à ressonância magnética protônica em DMSO. A análise dos espectros obtidos não permitiu a identificação dos produtos presentes nesta mistura.

4.19.2. Refluxo em metil-isobutilcetona (MIBK).

A um balão monotubulado de 25 mL, equipado com condensador de refluxo, adicionaram-se 0,3 g da α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (255) e 10 mL de metil-isobutilcetona (MIBK), p.e. = 117–118°C. A mistura reacional foi aquecida ao refluxo e mantida sob agitação magnética durante 12 horas. Após este período, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e submetida à análise por cromatografia gasosa e cromatografia em camada delgada, que revelou a presença da α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (255) inalterada.

4.19.3. Refluxo em xilol.

Repetiu-se o procedimento 4.19.2. acima descrito substituindo-se a metil-isobutilcetona por xilol, p.e. = 137–144°C. Obteve-se novamente a α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (255) inalterada.

4.19.4. Refluxo em HCl(aq.)/metanol¹⁷⁹.

Em um balão monotubulado de 25 mL, equipado com condensador de refluxo, dissolveram-se 0,3 g da α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (255) em 7 mL de metanol absoluto. Adicionaram-se ao conteúdo do balão 2 mL de ácido clorídrico aquoso concentrado, e a mistura reacional foi aquecida ao refluxo e mantida sob agitação magnética durante 3 horas. Após este período, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e vertida sobre 25 mL de água destilada gelada. A fase aquosa foi extraída com três porções de 10 mL de diclorometano, os extratos orgânicos reunidos secados sobre sulfato de magnésio anidro e a solução filtrada. A análise por cromatografia gasosa do extrato orgânico mostrou que o mesmo se tratava da lactona sulfenilada (255) inalterada.

4.19.5. Refluxo em H₂SO₄(aq.)/metanol¹⁷⁹.

Repetiu-se o procedimento 4.19.4 acima descrito, substituindo-se o ácido clorídrico aquoso e concentrado por 2 mL de ácido sulfúrico concentrado. Após 3 horas de refluxo, obteve-se como produto uma mistura formada por 53% da lactona (255) de partida e 47% de outros compostos não identificados.

4.20. α -Metilsulfinil α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (261).

Em um balão monotubulado de 50 mL acoplado a um tubo secante vazio, adicionaram-se 0,5 g (1,84 mmol) da α -metilsulfinil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (255), 2 mL de ácido acético glacial e diclorometano em quantidade suficiente para a solubilização do sólido. A solução foi então resfriada por meio de banho de gelo e água e 0,31 g (2,73 mmol, 150% em mol) de peróxido de hidrogênio à 30% foram adicionados. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 1 hora em banho de gelo e água e por mais 12 horas à temperatura ambiente, permanecendo em repouso durante a noite. Após este período, evaporou-se os solventes à temperatura ambiente por meio de uma bomba de vácuo, obtendo-se como produto um óleo incolor bastante viscoso. Este óleo foi dissolvido em 15 mL de diclorometano, e a solução orgânica lavada com duas porções de solução saturada de bicarbonato de sódio e uma porção de água gelada, respectivamente. O extrato orgânico foi secado sobre sulfato de magnésio, filtrado e o solvente evaporado à temperatura ambiente por meio de um evaporador rotativo. Obtiveram-se 0,50 g de um líquido incolor que, após cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de hexano (3):acetona (2), rendeu 0,22 g (η = 42%) de um sólido branco, p.f. = 84,5-87 °C, o qual mostrou se tratar da α -metilsulfinil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (261).

RMN de ^1H (200 MHz, δ , CDCl_3/TMS): 2,87 (3H, s, SOCH_3);
3,05-3,33 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$);
(Espectro 12, página 186) 4,20-4,48 (2H, m, CH_2O);
7,60-8,02 (5H, m, C_6H_5)

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{S}_2\text{O}_5$: C= 45,84%; H= 4,20%

Encontrado: C= 45,87%; H= 3,86%

IV (KBr, cm^{-1}): 1774 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1329 e 1150 (ν_{SO_2}); 1075 (ν_{SO}).

4.21. Tentativas de conversão da α -metilsulfinil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (261) na 2-fenilsulfonil- γ -2-butenolactona (262).

4.21.1. Aquecimento à 120°C^{186, 189}.

Em um balão monotubulado de 25 mL, equipado com um condensador de refluxo, foram adicionados 0,20 g da α -metilsulfinil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (261). O balão foi então aquecido por meio de um banho de óleo à 120 °C durante 2 horas. Após este período, o produto bruto desta reação, que adquiriu coloração castanho-escura, foi dissolvido em diclorometano e submetido à análise por cromatografia gasosa capilar, que revelou a existência de vários compostos. O espectro de ressonância magnética protônica desta mistura apresenta vários sinais, mas nenhum deles entre 6,0 e 7,0 ppm, que seria o deslocamento químico esperado para o próton olefínico da α -sulfonil- γ -butirolactona α,β -insaturada (262), baseando-se nos dados espectroscópicos de outras 2-butenolidas¹⁹⁰.

4.21.2. Refluxo em tolueno^{185, 187}.

Em um balão monotubulado de 25 mL, equipado com condensador de refluxo, foram dissolvidos 0,20 g da α -metilsulfinil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (261) em 8 mL de clorofórmio, e a mistura aquecida ao refluxo por 2 horas. A análise do produto obtido por cromatografia gasosa mostrou que o mesmo se tratava de uma mistura de vários compostos, e nenhum sinal entre 6,0 e 7,0 ppm foi observado na ressonância magnética protônica do produto bruto.

4.21.3. Refluxo em clorofórmio.

Repetiu-se o procedimento 4.21.2. acima descrito, substituindo-se o tolueno por clorofórmio. Novamente, obteve-se como produto bruto uma mistura de vários compostos, e a análise por RMN protônica não indicou nenhum próton olefínico entre 6,0 e 7,0 ppm.

4.21.4. Refluxo em diclorometano.

Repetiu-se o procedimento 4.21.2. descrito acima, substituindo-se o tolueno por diclorometano. A análise do produto bruto obtido após 2 horas de refluxo por cromatografia em camada delgada utilizando-se como eluente uma mistura de hexano / acetona (4:2) mostrou que o mesmo se tratava da α -metilsulfinil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (261) inalterada.

RESUMO

A presente tese contém as reações de sulfenilação ainda não descritas na literatura de compostos α -sulfonil carboxílicos, tais como ácidos, ésteres e γ -butirolactona. Dois métodos distintos são elaborados: 1) em meio homogêneo, no caso dos ácidos α -sulfonil carboxílicos; 2) em catálise de transferência de fase, na sulfenilação dos ésteres α -sulfonil carboxílicos e da γ -butirolactona.

A apresentação e discussão dos resultados é precedida por duas revisões bibliográficas. A primeira trata das reações de sulfenilação em meio homogêneo de compostos carboxílicos e de sulfonas. A segunda apresenta as reações em catálise de transferência de fase, destacando as condições experimentais e os aspectos mecanísticos das reações. Devido ao fato de serem escassos na literatura os exemplos de reações de carbânions com agentes sulfenilantes em CTF, foram por nós apresentadas as reações de alquilação.

As reações de sulfenilação dos ácidos α -sulfonil carboxílicos em meio homogêneo, empregando NaH/DMSO e dimetildissulfeto, conduziram às sulfonas α -sulfeniladas, com desprendimento de $\text{CO}_{2(g)}$. O estudo mecanístico destas reações indicou dois caminhos diferentes, dependendo da estrutura dos ácidos α -sulfonil carboxílicos estudados. No caso dos ácidos α -sulfonil carboxílicos α -alquil substituídos, ocorre inicialmente a formação do diânion, que em seguida é sulfenilado e finalmente, no *work-up*, descarboxilado e protonado.

No caso dos ácidos α -sulfonil carboxílicos α -aril substituídos, a descarboxilação ocorre logo após a adição de base, com a formação de carbânion, o qual ataca o agente sulfenilante.

A sulfenilação pelo método de transferência de fase, utilizando-se K_2CO_3 /benzeno como base, BTEAC como catalisador e metanotiosulfonato de metila como agente sulfenilante, não se mostrou satisfatória no caso dos ácidos α -sulfonil carboxílicos, mas sim no caso dos ésteres correspondentes. Os ésteres α -sulfonil carboxílicos, tanto α -alquil como α -aril substituídos, renderam os produtos sulfenilados em bons rendimentos. Entretanto, o passo reacional seguinte, hidrólise alcalina, com a finalidade de se obter as sulfonas α -sulfeniladas, somente foi bem sucedida no caso dos ésteres sulfenilados α -alquil substituídos, sendo que no caso dos ésteres sulfenilados α -aril substituídos foram obtidos produtos secundários.

É apresentada uma comparação entre os rendimentos e os tempos de reação destes dois métodos distintos, ou seja, sulfenilação em meio homogêneo dos ácidos α -sulfonil carboxílicos e sulfenilação em transferência de fase dos ésteres α -sulfonil carboxílicos correspondentes, seguida de hidrólise, e mostrada a vantagem deste último na obtenção das sulfonas α -sulfeniladas.

Foi observado que tanto na sulfenilação dos ácidos α -sulfonil carboxílicos em meio homogêneo como também na dos correspondentes ésteres em CTF a reação é influenciada pelos fatores estéricos.

Além do interesse sintético na obtenção de sulfonas alifáticas α -sulfeniladas, é também apresentada a importância dos ésteres α -sulfonil carboxílicos alifáticos e aromáticos como precursores de α -ceto ésteres, compostos de interesse biológico, sendo esta conversão efetuada através da decomposição térmica.

No estudo de sulfenilação da α -sulfonil γ -butirolactona foi verificado que, ao contrário dos ésteres α -sulfonil carboxílicos, a reação pelo emprego de K_2CO_3 ocorre sem o auxílio do catalisador, sendo o rendimento do produto sulfenilado semelhante ao da reação em meio homogêneo pelo emprego de $NaH/DMSO$. Este fato, indicativo de que a reação de sulfenilação da α -sulfonil γ -butirolactona ocorre na interface, foi explicado em termos da maior reatividade do carbânion correspondente.

As tentativas de decomposição térmica e em meio ácido da α -sulfonil γ -butirolactona α -sulfenilada não conduziram à α -ceto lactona desejada, de interesse biológico, e a falta de reatividade é interpretada em termos mecanísticos.

O estudo acima apresentado mostrou que as reações de sulfenilação de compostos carboxílicos ativados pelo grupo sulfonila ocorrem através de carbânions formados de duas maneiras diferentes: 1) ataque de base sobre o carbono ativado, seja em meio homogêneo ou em CTF; 2) descarboxilação do sal sódico do ácido carboxílico, que ocorre em meio homogêneo.

No decorrer do presente estudo foram sintetizados vinte e cinco compostos ainda não descritos na literatura, entre eles: cinco ésteres α -sulfonil carboxílicos, dois ácidos α -sulfonil carboxílicos, uma α -sulfonil lactona, cinco sulfonas α -sulfeniladas, uma α -sulfonil lactona α -sulfenilada e onze ésteres α -sulfonil carboxílicos α -sulfenilados.

ABSTRACT

This thesis presents new sulfenylation reactions of some α -sulfonyl carboxylic compounds, such as carboxylic acids, esters and γ -butyrolactone. Two different methods have been developed: 1) in the homogeneous media for the α -sulfonyl carboxylic acids and 2) in phase transfer catalysis for the corresponding esters and γ -butyrolactone.

The literature data on the sulfenylation reactions in homogeneous media for carboxylic compounds and sulfones are presented. As there are few examples in the literature for the sulfenylation reactions in PTC, the data for the alkylation reactions were collected.

The reactions of α -sulfonyl carboxylic acids with NaH/DMSO and methyl disulfide let to the corresponding α -sulfenylated sulfones with evolution of $\text{CO}_{2(g)}$. The mechanistic studies showed that this reaction may occur through two different routes, A and B, in dependence on the substrate structure.

Route A

Route B

A new procedure of sulfenylation by phase transfer method was elaborated in the case of α -sulfonyl carboxylic esters, employing K_2CO_3 /benzene as base and methyl methanethiolsulfonate as sulfenylating agent to give the corresponding α -sulfenylated products. The latter, only in the case of the α -alkylsubstituted derivatives, afforded by alkaline hydrolysis α -sulfenylated sulfones.

The comparison on the efficiency of these two different methods for obtention of α -sulfenylated sulfones showed that the phase transfer procedure, followed by hydrolysis, is more advantageous.

α -Sulfenylated sulfonyl esters, α -alkyl as well as α -aryl substituted, showed to be also intermediates, through thermal decomposition, of the corresponding α -keto esters, of biological interest.

The sulfenylation studies of α -sulfonyl- γ -butyrolactone, contrary to the sulfenylation of α -sulfonyl esters, showed that the reaction may occur also in the absence of the catalyst. This difference in reactivity, which is indicative of an interfacial reaction, has been attributed to the increased reactivity of the α -sulfonyl- γ -butyrolactone carbanion.

The attempts of thermal or acid decomposition of the α -sulfenylated α -sulfonyl- γ -butyrolactone to yield the corresponding α -keto derivative failed.

Resuming, the sulfenylation reactions of the carboxylic compounds, activated by the α -sulfonyl group, may occur through carbanions, which are originated either by attack of base on the α -carbon atom or from decarboxylation of the carboxylates.

In the course of the present study twenty five new compounds were prepared, including five α -sulfonyl carboxylic esters, two α -sulfonyl carboxylic acids, one α -sulfonyl lactone, five α -sulfenylated sulfones, one α -sulfenylated α -sulfonyl lactone and eleven α -sulfenylated α -sulfonyl carboxylic esters.

BIBLIOGRAFIA

1. Wladislaw, B.; Marzorati, L. *An. Acad. Brasil. Ciênc.* **1979**, 51, 245.
2. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Uchôa, R.B.; Viertler, H. *Synthesis* **1985**, 553.
3. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Uchôa, R.B. *Synthesis* **1986**, 964.
4. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Ebeling, G. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1992**, 70, 25.
5. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Uchôa, R.B. *Phosphorus and Sulfur* **1987**, 32, 87.
6. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Ebeling, G. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1990**, 48, 163.
7. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Zaim, M.H. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1994**, 92, 11.
8. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Biaggio, F.C. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6132.
9. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Di Vitta, C. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1993**, 74, 403.
10. Brooker, L. G. S.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1926**, 1723.
11. Kumamoto, T.; Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 866.
12. Cregge, R. J.; Herrmann, J. L.; Schlessinger, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2603.
13. Trost, B. M. *Chem. Rev.* **1978**, 78, 363.
14. Shibata, N.; Baldwin, J. E.; Jacobs, A.; Wood, M. *Synlett* **1996**, 519.
15. Shibata, N.; Baldwin, J. E.; Jacobs, A.; Wood, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 12839.
16. Gassman, P. G.; Balchunis, R. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3236.
17. Beak, P.; Hunter, J. E.; Jun, Y. M.; Wallin, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5403.
18. Zoretic, P. A.; Soja, P. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3587.

19. Groot, A.; Jansen, B. J. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1979**, 98, 487.
20. Ogura, K.; Sanada, K.; Takahashi, K.; Hirodata, I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 4035.
21. Asaoka, M.; Miyake, K.; Takei, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, 51, 3008.
22. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Donnici, C.L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 3167.
23. Gibson, D. T. *J. Chem. Soc.* **1931**, 2637.
24. Backer, H. J. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1952**, 71, 409.
25. Leandri, G.; Tundo, A. *Ann. Chim. (Rome)* **1954**, 44, 518; *Chem. Abstr.* **1955**, 49, 15785.
26. Oppolzer, W.; Roberts, D. A.; Bird, T. G. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2017.
27. Ranasinghe, M. G.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 779.
28. Ashwell, M.; Jackson, R. F. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 835.
29. Trost, B.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3101.
30. Bordwell, F. G.; Wolfinger, M. D.; O'Dwyer, J. B. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2516.
31. Creger, P. L. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* **1977**, 12, 278.
32. Grossert, J. S.; Dubey, P. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1183.
33. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Perna, F. resultados não publicados.
34. Corey, E. J.; Lowry, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 803.
35. Dehmlow, E.V.; Dehmlow, S.S. "*Phase Transfer Catalysis - Third, Revised and Enlarged Edition*", Weinheim; New York; Basel; Cambridge; Tokyo: VHC, **1993**. ISBN 1-56081-206-0.
36. Starks, C. M.; Liotta, C. L.; Halpern, M. "*Phase-Transfer Catalysis - Fundamentals, Applications and Industrial Perspectives*", New York: Chapman & Hall, **1994**. ISBN 0-412-04071-9.
37. Makosza, M.; Fedoryński, M. *Polish J. Chem.* **1996**, 70, 1093.
38. Makosza, M.; Wawrzyniewicz, M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4659.

39. Starks, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 195.
40. Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **1975**, 43, 439.
41. Makosza, M. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 4621.
42. Makosza, M. *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chem.* **1967**, 15, 165; *Chem. Abstr.* **1967**, 67, 64085.
43. Menchikov, L. G.; Dyachenko, A. I.; Nefedov, O.M. *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1985**, 34, 949; *Chem. Abstr.* **1985**, 103, 160138.
44. Venier, C. G.; Casserly, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2808.
45. Dehmlow, E. V.; Bollmann, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 5773.
46. Lissel, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 1843.
47. Makosza, M.; Fedorynski, M. *Rocz. Chem.* **1975**, 49, 1779; *Chem. Abstr.* **1976**, 84, 58814.
48. Makosza, M.; Jonczyk, A.; Serafinowa, B.; Mroczek, Z. *Rocz. Chem.* **1973**, 47, 44; *Chem. Abstr.* **1973**, 79, 18305.
49. Makosza, M.; Serafin, B. *Rocz. Chem.* **1965**, 39, 1223; *Chem. Abstr.* **1966**, 64, 12595.
50. Makosza, M.; Serafin, B. *Rocz. Chem.* **1965**, 39, 1401; *Chem. Abstr.* **1966**, 64, 17474.
51. Makosza, M.; Serafin, B. *Rocz. Chem.* **1965**, 39, 1595; *Chem. Abstr.* **1966**, 64, 17475.
52. Makosza, M.; Serafin, B. *Rocz. Chem.* **1965**, 39, 1799; *Chem. Abstr.* **1966**, 64, 17475.
53. Makosza, M.; Serafin, B. *Rocz. Chem.* **1965**, 39, 1805; *Chem. Abstr.* **1966**, 64, 17475.
54. Makosza, M.; Serafin, B. *Rocz. Chem.* **1966**, 40, 1647; *Chem. Abstr.* **1967**, 66, 94792.
55. Makosza, M.; Serafin, B. *Rocz. Chem.* **1966**, 40, 1839; *Chem. Abstr.* **1967**, 66, 115435.
56. Makosza, M.; Serafin, B.; Jawdosiuk, M. *Rocz. Chem.* **1967**, 41, 1037; *Chem. Abstr.* **1968**, 68, 39313.

57. Makosza, M.; Serafin, B.; Boleslawska, T. *Rocz. Chem.* **1968**, 42, 817; *Chem. Abstr.* **1968**, 69, 106174.
58. Makosza, M. *Rocz. Chem.* **1969**, 43, 79; *Chem. Abstr.* **1969**, 70, 114776.
59. Makosza, M. *Rocz. Chem.* **1969**, 43, 333; *Chem. Abstr.* **1969**, 70, 114789.
60. Makosza, M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 677.
61. Ezquerro, J.; Alvarez-Builla, J. *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, 25, 917.
62. Makosza, M.; Ludwikow, M.; Urnias, A. *Rocz. Chem.* **1975**, 49, 297; *Chem. Abstr.* **1975**, 83, 78936.
63. Sauer, G.; Eder, U.; Haffer, G.; Neef, G.; Wiechert, R.; Rosenberg, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 459.
64. Makosza, M.; Fedorynski, M. *Synthesis* **1974**, 274.
65. Makosza, M.; Biatecka, E. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 183.
66. Makosza, M.; Ludwikow, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 665.
67. Solaro, R.; D'Antone, S.; Chiellini, E. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4179.
68. Kimura, Y.; Kirszensztejn, P.; Regen, S. L. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 385.
69. Balakrishnan, T.; Ford, W. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1029.
70. Makosza, M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 673.
71. Makosza, M.; Jagusztyn-Grochowska, J.M. *Rocz. Chem.* **1976**, 50, 1859; *Chem. Abstr.* **1977**, 86, 171053.
72. Makosza, M.; Ludwikow, M. *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim.* **1971**, 19, 231; *Chem. Abstr.* **1971**, 75, 48646.
73. Jawdosiuk, M.; Makosza, M.; Malinowska, E.; Wilczynski, W. *Pol. J. Chem.* **1978**, 52, 2189; *Chem Abstr.* **1979**, 90, 121368.
74. Jawdosiuk, M.; Makosza, M.; Malinowska, E.; Wilczynski, W. *Pol. J. Chem.* **1979**, 53, 617; *Chem. Abstr.* **1979**, 91, 157560.
75. O'Donnell, M.; Boniece, J.; Earp, S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2641.
76. O'Donnell, M.; Eckrich, T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4625.

77. Malkhasyan, A. T.; Nazaryan, E. M.; Mirakyan, S. M.; Martirosyan, G. T.; *Arm. Khim. Zh.* **1979**, 32, 952; *Chem. Abstr.* **1980**, 93, 132318.
78. Lex, L.; Hideg, K.; Hankovsky, H. O. *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 1448.
79. O'Donnell, M.J.; Rusterholz, D. B. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 1157.
80. Genet, J.; Uziel, J.; Port, M.; Touzin, A.; Roland, S.; Thorimbert, S.; Tanier, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 77.
81. Canicio, J. A.; Ginebreda, A.; Canela, R. *An. Quim., Ser. C* **1985**, 81, 181.
82. Brändström, A.; Junggren, U. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 473.
83. Singh, R. K. *Synthesis*, **1985**, 54.
84. Jonczyk, A.; Ludwikow, M.; Makosza, M. *Rocz. Chem.* **1973**, 47, 89; *Chem. Abstr.* **1973**, 79, 4959.
85. Stamm, E.; Keese, R. *Synthesis* **1981**, 231.
86. Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Rawlings, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 481.
87. Bram, G.; Galons, H.; Farnoux, C. C.; Miocque, M. *Pharmazie* **1987**, 42, 199; *Chem. Abstr.* **1988**, 108, 112906.
88. Brändström, A.; Junggren, U. *Acta Chem. Scand.* **1969**, 23, 2203.
89. Neidlein, R.; Kikelj, D. *Synthesis* **1989**, 612.
90. Schöllkopf, U.; Hoppe, D.; Jentsch, R. *Chem. Ber.* **1975**, 108, 1580.
91. Singh, R. K.; Danishefsky, S. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2969.
92. Boudeville, M. A.; Des Abbayes, H. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2727.
93. Boudeville, M. A.; Des Abbayes, H. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 4104.
94. Makosza, M.; Fedorynski, M. *Rocz. Chem.* **1971**, 45, 1861; *Chem. Abstr.* **1972**, 76, 113013.
95. Beck, W.; Girnth, M. *Chem. Ber.* **1976**, 109, 965.
96. Jonczyk, A.; Serafin, B.; Makosza, M. *Rocz. Chem.* **1971**, 45, 1027; *Chem. Abstr.* **1971**, 75, 109997.

97. Jonczyk, A.; Serafin, B.; Makosza, M. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1351.
98. Landini, D.; Maia, A.; Montanari, F.; Pirisi, F. M. *Gazz. Chim. Ital.* **1975**, 105, 863.
99. Reeves, W. P.; Hilbrich, R. G. *Tetrahedron* **1976**, 32, 2235.
100. Molinari, H.; Montanari, F.; Quici, S.; Tundo, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3920.
101. Fujihara, H.; Imaoka, K.; Furukawa, N., Oae, S. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1986**, 465.
102. Brändström, A.; Junggren, U. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 473.
103. Fry, A. J.; Bujanauskas, J. P.; *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3157.
104. Xie, W.; Pei, Y.; Li, R. *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu CN*, 85, 107, 778; *Chem Abstr.* **1988**, 109, 129021.
105. Liao, L.; Guo, Q. *Xiamen Daxue Xuebao, Ziran Kexueban* **1988**, 27, 590; *Chem. Abstr.* **1989**, 110, 212710.
106. Itakura, J.; Ito, J. *Jap. Kokai* **1973**, 73, 00515; *Chem Abstr.* **1973**, 78, 71443.
107. Kise, H.; Kaneko, Y.; Sato, T.; Seno, M. *Yukagaku* **1977**, 26, 474; *Chem. Abstr.* **1977**, 87, 133818.
108. Yamashita, M.; Miki, A.; Suemitsu, R. *Sci. Eng. Rev. Doshisha Univ.* **1981**, 22, 160; *Chem. Abstr.* **1982**, 97, 23259.
109. Goldberg, Y.; Abele, E.; Shymanska, M. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2741.
110. Goldberg, Y.; Abele, E.; Shymanska, M. *Synth. Commun.* **1991**, 21, 557.
111. Abele, E. M.; Gol'dberg, Y. S.; Popelis, Y. Y.; Shimanskaya, M. V. *J. Org. Chem. USSR* **1990**, 26, 1545.
112. Andreev, V. M.; Bibicheva, A. I.; Radionova, I. E. *Maslo-Zhir. Prom-st* **1980**, 27; *Chem. Abstr.* **1980**, 93, 7795.
113. Shustrova, T. A.; Auvinen, E. M.; Vasileva, E. V.; Favorskaya, I. A. *J. Org. Chem. USSR* **1981**, 17, 277.
114. Lantzsch, R.; Elbe, L. *Ger. Offen.* **1983**, 3210725; *Chem. Abstr.* **1984**, 100, 34148.

115. Jonczyk, A.; Serafin, B.; Skulimowska, E. *Rocz. Chem.* **1971**, 45, 1259; *Chem. Abstr.* **1972**, 76, 45992.
116. Andreev, V. M.; Bibicheva, A. I.; Zhuravleva, M. I. *J. Org. Chem. USSR* **1974**, 10, 1479.
117. Jonczyk, A.; Pytlewski, T. *Rocz. Chem.* **1975**, 49, 1425; *Chem. Abstr.* **1976**, 84, 89864.
118. Hoshino, O.; Sawaki, S.; Shimamura, N.; Onodera, A.; Umezawa, B. *Heterocycles* **1978**, 10, 61.
119. Lissel, M.; Neumann, B.; Schmidt, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 263.
120. Dietl, H. K.; Brannock, K. C. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1273.
121. Buschmann, E.; Zeeh, B. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1585.
122. Kanehira, K.; Fujita, Y. *Jap. Kokai* **1986**, 86, 01634; *Chem. Abstr.* **1986**, 104, 206909.
123. Brändström, A.; Junggren, U. *Acta Chem. Scand.* **1969**, 23, 3585.
124. Halpern, M.; Sasson, Y.; Willner, I.; Rabinovitz, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 1719.
125. Halpern, M.; Sasson, Y.; Rabinovitz, M. *Tetrahedron* **1982**, 38, 3183.
126. Kurts, A. L.; Dem'yanov, P. I.; Beletskaya, I. P.; Reutov, O. A. *J. Org. Chem. USSR* **1973**, 9, 1341.
127. Brändström, A.; Junggren, U. *Acta Chem. Scand.* **1969**, 23, 2536.
128. Makosza, M.; Bialecka, E.; Ludwikow, M. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2391.
129. Kitahara, T.; Mori, K. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3281.
130. Wrobel, J. T.; Hejchman, E. *Synthesis* **1987**, 452.
131. Jonczyk, A.; Ludwikow, M.; Makosza, M. *Rocz. Chem.* **1977**, 51, 175; *Chem. Abstr.* **1987**, 87, 134289.
132. Clement, B. *Chemik. Zeit.* **1980**, 104, 368.
133. Jonczyk, A.; Banko, K.; Makosza, M. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 266.
134. Jonczyk, A.; Pytlewski, I. *Synthesis* **1978**, 883.

135. Ogura, K.; Watanabe, J. -I.; Iida, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 4499.
136. El-Khawaga, A. M.; Ismail, M. T.; Addal-Wahab, A. -M. A.; *Gazz. Chim. Ital.* **1982**, 112, 235.
137. Rao, Y. K.; Nagarajan, M. *Ind. J. Chem., Sect. B* **1986**, 25, 1031.
138. Ono, N.; Tamura, R.; Tanikaga, R.; Kaji, A. *Synthesis* **1977**, 690.
139. Samuelsson, B.; Lamm, B. *Acta Chem. Scand.* **1971**, 25, 1555.
140. Koutek, B.; Pavlickova, L.; Soucek, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1974**, 39, 192.
141. Lamm, B.; Ankner, K. *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1978**, 32, 193.
142. Takahashi, M.; Suzuki, H.; Kata, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 765.
143. Ratajczak, A.; Polanski, J. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1991**, 59, 259.
144. Golinski, J.; Jonczyk, A.; Makosza, M. *Synthesis* **1979**, 461.
145. Jonczyk, A.; Radwan-Pytlewski, T. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 910.
146. Jonczyk, A.; Radwan-Pytlewski, T. *Gazz. Chim. Ital.* **1996**, 126, 111.
147. de Lombaert, S.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 3475.
148. van Leusen, A. M.; Bouma, R. J.; Possel, O. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3487.
149. Rao, A. V. R.; Yadav, J. S.; Annapurna, G. S. *Synth. Commun.* **1983**, 13, 331.
150. Reddy, P. S.; Sahasrabudhe, A. B.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.* **1983**, 13, 379.
151. Yadagiri, P.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.* **1983**, 13, 1067.
152. Masuyama, Y.; Ueno, Y.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1977**, 835.
153. D'Incan, E.; Seyden-Penne, J. *Synthesis* **1975**, 516.
154. Ellingsen, P.; Unheim, K. *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1979**, 33, 528.
155. Blanchard, J.; Collignon, N.; Savignac, P.; Normant, H. *Synthesis* **1975**, 655.
156. Yaounnac, J. J.; Sturz, B.; Kraus, J. L.; Chastel, C.; Colin, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 2689.

157. Fedorynski, M.; Wojciechowski, K.; Matacz, Z.; Makosza, M. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4682.
158. Gonzales-Serrano, J.; Sanchez-Alonso, F.; Rorres-Cebada, T. *Ann. Quim. Ser. C* **1985**, 81, 128; *Chem. Abstr.* **1986**, 105, 133474.
159. Diaz-Barra, E.; de la Hoz, A.; Moreno, A.; Sanchez-Verdu, P. *Synthesis* **1989**, 391.
160. Choudhary, A.; Baumstark, L. *Synthesis* **1989**, 688.
161. Jawdosiuk, M.; Jonczyk, A.; Kwast, A.; Makosza, M.; Kmietek-Skarzynska, I.; Wojciechowski, K. *Pol. J. Chem.* **1979**, 53, 191; *Chem. Abstr.* **1979**, 91, 39181.
162. Lissel, M. *Synth. Commun.* **1981**, 11, 343.
163. O'Donnell, M. J.; Wojciechowski, K.; Ghosez, L.; Navarro, M.; Sainte, F.; Antoine, J. -P. *Synthesis* **1984**, 313.
164. Jiang, Y.; Zhou, C.; Wu, S.; Chen, D.; Ma, Y.; Liu, G. *Tetrahedron* **1988**, 44, 5343.
165. Gelmi, M. L.; Pocar, D.; Rossi, L. M. *Synthesis* **1984**, 763.
166. Gogte, V. N.; Natu, A. A.; Pore, V. S. *Synth. Commun.* **1987**, 17, 1421.
167. Du, R.; Ruan, X.; *Jinan Daxue Xuebao, Ziran Kexue Yu Yixueban* **1993**, 14, 45; *Chem. Abstr.* **1994**, 121, 133561.
168. Kolodziejczyk, A. M.; Arendt, A. *Pol. J. Chem.* **1980**, 54, 1327; *Chem. Abstr.* **1981**, 94, 66020.
169. Chan, C. -C.; Huang, X. *Synthesis* **1982**, 452.
170. Angeletti, E.; Tundo, P.; Venturello, P. *Ger. Offen.* DE 3,334,876; *Chem. Abstr.* **1984**, 101, 191158.
171. Kirschleger, B.; Queignec, R. *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris, Ser. II* **1985**, 301, 143.
172. Heiszman, J.; Bitter, I.; Harsanyi, K.; Toke, L. *Synthesis* **1987**, 738.
173. Xu, C.; Liu, G.; Zhang, Z. *Synth. Commun.* **1987**, 17, 1839.
174. Liu, G.; Zhang, Z.; Xu, C. *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao* **1988**, 9, 1293; *Chem. Abstr.* **1989**, 111, 38971.

175. Makosza, M.; Tyrala, A. *Synth. Commun.* **1986**, 16, 419.
176. Zhang, Z.; Liu, G. -J.; Wang, Y. -I.; Wang, Y. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 1167.
177. Wang, Y.; Jiang, Y. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 2287.
178. Ashley, W. C.; Shriner, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 4410.
179. Ogura, K.; Suzuki, M.; Watanabe, J.; Yamashita, M.; Iida, H.; Tsuchihashi, G. *Chem. Lett.* **1982**, 813.
180. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Donnici, C. L. resultados não publicados
181. Huxtable, R. J. *"Biochemistry of sulfur"*, New York: Plenum Press, **1986**. ISBN 0-306-42348-0.
182. Cooper, A. J. L.; Ginos, J. Z.; Meister, A. *Chem. Rev.* **1983**, 83, 321.
183. Lane, R. S.; Dekker, E. E. *Biochemistry* **1969**, 8, 2958.
184. Donnici, C. L. *"Caminhos sintéticos para obtenção de ésteres e tioésteres α -metilsulfonil α -metiltio substituídos, precursores dos derivados α -ceto carboxílicos correspondentes."* Tese de doutoramento, Instituto de Química-USP, **1993**.
185. Iwai, K.; Kawai, M.; Kosugi, H.; Uda, H. *Chem. Lett.* **1974**, 385.
186. Grieco, P. A.; Reap, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1097.
187. Iwai, K.; Kosugi, H.; Uda, H. *Chem. Lett.* **1974**, 1237.
188. Watanabe, M.; Shirai, K.; Kumamoto, T. *Chem. Lett.* **1975**, 855.
189. Trost, B. M.; Salzmann, T. N.; Hiroi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4887.
190. Iwai, K.; Kosugi, H.; Uda, H.; Kawai, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 242.
191. Nagao, Y.; Dai, W. -M.; Ochiai, M.; Shiro, M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5211.
192. Rao, Y. S. *Chem. Rev.* **1976**, 76, 625.
193. Watanabe, M.; Tsukazaki, M.; Hamada, Y.; Iwao, M.; Furukawa, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 2948.

194. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Russo, V. F. T.; Zaim, M. H.; Di Vitta, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 8367.
195. Vogel, A. I. "*Vogel's textbook of practical organic chemistry - 5th ed*", New York: Longman, **1989**, p. 699. ISBN 0-582-46236-3.
196. Bergmann, E. D.; Ikan, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3135.
197. Arya, S. K.; Chang, K.; Martin, C. F. *J. Pharm. Sci.* **1967**, 56, 1520.
198. Mirskova, A. N.; Kryukova, Y. I.; Levkovskaya, G. G.; Guseva, S. A.; Voronkov, M. G. *J. Org. Chem. USSR* **1984**, 20, 545.
199. Crockford, H. D.; Douglas, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 1472.
200. Lehto, E. A.; Shirley, D. A. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 989.
201. "*The 1994-1995 Aldrich Catalog/Handbook of fine Chemicals.*", Milwaukee: Aldrich Chemical, **1994**.
202. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "*Purification of Laboratory Chemicals - 3rd. ed.*", Oxford: Pergamon Press, **1988**. ISBN 0-08-034715-0.
203. Chodroff, S.; Whitmore, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1073.
204. Bernhard, K.; Lincke, H. *Helv. Chim. Acta.* **1946**, 29, 1457.
205. Yukawa, Y.; Tsuno, Y.; Sawada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, 39, 2274.
206. Giumanini, A. G. *Chimica e Industria* **1967**, 49, 1340.
207. Fauvarque, J. F.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1979**, 177, 273.
208. Tremper, A. W.; Wu, J. S.; Wasserman, H. H.; Hlasta, D. J. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2999.
209. Epstein, J. W.; Brabander, H. J.; Fanshawe, W. J.; Hofmann, C. M.; McKenzie, T. C.; Safir, S. R.; Osterberg, A. C.; Cosulich, D. B.; Lovell, F. M. *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 481.
210. Kato, E.; Oya, M.; Iso, T.; Iwao, J. -I. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 486.
211. Laurent, E.; Marquet, B.; Tardivel, R. *Tetrahedron* **1991**, 47, 3969.
212. Traynelis, V. J.; Love, R. F. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2728.
213. Schjanberg, E. *Ber.* **1943**, 3, 287.

214. Russel, G. A.; Pecoraro, J. M. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 989.
215. Smith, D. J.; Maggio, E. T.; Kenyon, G. L. *Biochemistry* **1975**, 14, 766.
216. Nosco, D. L.; Elder, R. C.; Deutsch, E. *Inorg. Chem.* **1980**, 19, 2545.
217. Ogura, K.; Yahata, N.; Watanabe, J. I.; Takahashi, K.; Iida, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 3543.
218. Charreau, P.; Julia, M.; Verpeaux, J. N. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 379, 201.
219. Sheehan, J. C.; Henery-Logan, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3089.
220. Akiyama, Y.; Takebayashi, S.; Kawasaki, T.; Sakamoto, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 1800.
221. Sheehan, J. C.; Laubach, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4752.

Espectro 01: RMN de ^1H do ácido α -fenilsulfonil propanóico (55b).

Espectro 02: RMN de ^1H do 1-metilsulfenil-1-fenilsulfonietano (59b).

Espectro 03: RMN de ^1H do ácido α -fenilsulfonil fenilacético (55f).

Espectro 04: RMN de ^1H da α -metilsulfenil benzilfenilsulfona (59f).

Espectro 05: RMN de ^1H do α -fenilsulfonil propanoato de etila (248b).

Espectro 06: RMN de ^1H do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil propanoato de etila (249b).

Espectro 07: RMN de ^1H do α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (250a).

Espectro 08: RMN de ^1H do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (251a).

Espectro 09: RMN de ^1H do fenilgloxilato de etila (253).

CS(=O)(=O)C1CCC(=O)O1

10.52
 5.53
 11.35
 3.33
 12.63
 6.56
 6.61
 12.81
 9.5

185

Espectro 12: RMN de ^1H da α -metilsulfinil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (261).

Espectro 13: RMN de ^1H da α -metil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (256a).

Espectro 14: RMN de ^1H da α -etil- α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (256b).