**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA**

Programa de Pós-Graduação em Química

JOSÉ EDUARDO PANDINI CARDOSO FILHO

**Estudos de diastereosseletividade facial em
reações de Diels-Alder de sulfinil
benzoquinonas e em adições nucleofílicas a
sulfinil cicloexanonas sulfaniladas**

São Paulo

Data do Depósito na SPG:
01/10/2008

JOSÉ EDUARDO PANDINI CARDOSO FILHO

**Estudos de diastereosseletividade facial em
reações de Diels-Alder de sulfinil
benzoquinonas e em adições nucleofílicas a
sulfinil cicloexanonas sulfaniladas**

*Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutor em Química (Química Orgânica)*

Orientador: Prof. Dr. Claudio Di Vitta

São Paulo
2008

José Eduardo Pandini Cardoso Filho

Estudos de diastereosseletividade facial em reações de Diels-Alder de sulfinil benzoquinonas e em adições nucleofílicas a sulfinil cicloexanonas sulfaniladas

*Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutor em Química (Química Orgânica)*

Aprovado em: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

*Com muito amor dedico este trabalho aos meus
pais e meu irmão por estarem presentes em
todos os momentos da minha vida*

*A minha esposa Bianca, pelo apoio, dedicação e amor
Obrigado por estar ao meu lado*

*Com imensa gratidão ao meu orientador,
amigo e grande mestre Prof. Claudio, que
acreditou no meu trabalho nestes 8 anos*

*Ao Prof. Dr. Paulo Roberto Olivato, por ter permitido
que se efetuassem e descrevessem,
nesta tese, medidas no infra-vermelho e cálculos
teóricos, empregando seus equipamentos e, também,
pelas valiosas interpretações dos resultados obtidos.*

*Ao Alessandro, pelos cálculos teóricos
realizados, bem como pela grande ajuda
na elaboração da presente Tese.
Obrigado, pela gentileza.*

Ao CNPq pela bolsa concedida

AGRADECIMENTOS

A Prof. Liliana Marzorati pelo auxílio e discussões importantes ao desenvolvimento do projeto.

Aos amigos de laboratório de ontem e hoje: Mauro, Andréa, Giovana, Eduardo, Marquinhos, Fabíola, Tatiana, Gabriele, Amauri, Andreas e Derisvaldo, os quais estiveram presente ao longo de todos estes anos. Obrigado pela dedicação e ajuda.

Aos amigos do bloco 5: Nelson, Adriana, Emilene, Elisângela, Mario Lee, Roberto, Alessandro, Ricardo Curilazo, Ricardo de Pauli, Ricardo Schultz, Elaine, Luís Rogério.

A Patrícia Di Vitta pelo auxílio nas correções de relatórios e trabalhos.

Ao Prof. Leandro pelas análises por cromatografia a gás.

Ao Nelson pelas análises realizadas de I.V.

Aos funcionários da central analítica pelos bons serviços necessários a conclusão do trabalho.

Aos funcionários Milton, Cibele, Emiliano e Marcelo, da secretaria de pós-graduação.

A Nilza, Sandra e Laerte, pelo apoio e pelo trabalho dedicado apresentado durante todos estes anos.

Aos funcionários da biblioteca do conjunto das químicas.

Aos Profs. Hans, Vera, Jonas, Blanka e Paulo Olivato.

À minha família e demais amigos.

Ao CNPq pela bolsa concedida e pelo apoio financeiro ao desenvolvimento do trabalho.

RESUMO

Cardoso Filho, J. E. P. **Estudos de diastereosseletividade facial em reações de Diels-Alder de sulfinil benzoquinonas e em adições nucleofílicas a sulfinil cicloexanonas sulfaniladas.** 2008. 176p. Tese Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Calculando-se na bem conhecida capacidade que os sulfóxidos apresentam em induzir a quiralidade em uma vasta gama de reações, foram preparadas as ($\pm$)-2-p-tolilsulfinil-3,6-dimetil- e a (*S*)-2-p-tolilsulfinil-3-metil-1,4-benzoquinonas e estudadas as suas reações de Diels-Alder com alguns 1,3-dienos. Bons resultados de quimio- e regioseletividade foram obtidos no caso da primeira quinona com o *trans*-piperileno e com o 1-vinil-cicloexeno, mas a eliminação espontânea de ácido sulfênico gerou produtos que não puderam ser utilizados posteriormente. O grupo sulfinila, no caso da segunda quinona preparada, não se mostrou capaz de induzir diastereosseletividade facial nas reações com ciclopenta- e cicloexadieno.

Também foram estudados os modos de adição do enolato de lítio do acetato de etila às carbonilas das 2-metilsulfinil-2-sulfanil-cicloexanonas. Pelo emprego de espectroscopia de absorção no I. V., ficou evidenciado que a 2-metilsulfinil-2-metilsulfanil-cicloexanona existe como mistura de confôrmeros, sendo o mais abundante aquele para o qual se atribuiu, baseado em cálculos teóricos, que o grupo SOCH_3 esteja preferencialmente na posição equatorial e o grupo SCH_3 , na posição axial. Assim sendo, os excessos enantioméricos observados puderam ser explicados pela proposição de que o ataque do enolato ocorreu de modo axial sobre as carbonilas dos confôrmeros existentes em solução.

Palavras-chave: benzoquinona, sulfóxido, seletividade facial, Diels-Alder, cicloexanona.

ABSTRACT

Cardoso Filho, J. E. P. **Studies on facial diastereoselectivity in Diels-Alder reactions of sulfinyl benzoquinones and in nucleophilic additions to sulfanylated sulfinylcyclohexanones.** 2008. 176p. PhD Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Based on the well known ability of the sulfinyl group in controlling the chirality of a broad spectrum of reactions, the new ($\pm$)-2-p-tolylsulfinyl-3,6-dimethyl- and (*S*)-2-p-tolylsulfinyl-3-methyl-1,4-benzoquinones were prepared and their Diels-Alder reactions with some 1,3-dienes investigated. Good chemo- and regioselectivities were observed for the reactions of ($\pm$)-2-p-tolylsulfinyl-3,6-dimethylbenzoquinone with both *trans*-piperilene and 1-vinylcyclohexene. However, spontaneous elimination of sulfenic acid precluded the use of the obtained cycloadducts in further transformations. The sulfinyl group, in the case of (*S*)-2-p-tolylsulfinyl-3-methyl-1,4-benzoquinone, failed to control diastereoselectivity in Diels-Alder reaction with cyclopentadiene and cyclohexadiene.

Studies concerning the addition of ethyl acetate lithium enolate to the carbonyl groups of 2-methylsulfinyl-2-sulfanyl-cyclohexanones were also undertaken. In the case of 2-methylsulfinyl-2-methylsulfanylcyclohexanone, a mixture of conformers was evidenced by I. R. spectroscopy. On the basis of theoretical considerations, it could be advanced that, in the most abundant conformer, the SOCH₃ and SCH₃ groups lie, respectively, in equatorial and axial arrangements. Therefore, the observed enantiomeric excess can be explained considering that the enolate performs an axial attack to the carbonyl groups of the ketone conformers.

Keywords: benzoquinone, sulfoxide, facial selectivity, Diels-Alder, cyclohexanone.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAN: nitrato de amônio e cério

CCD: cromatografia em camada delgada

equiv.: equivalentes

h: horas

I.V.: infravermelho

¹H-RMN: ressonância magnética nuclear de hidrogênio

¹³C-RMN: ressonância magnética nuclear de carbono

NBS: N-bromossuccinimida

P. E.: ponto de ebulição

P. F.: ponto de fusão

Rend.: rendimento

THF: tetraidrofurano

TMS: tetrametilsilano

CTF: catálise por transferência de fase

HMPA: hexametilfosforamida

δ: deslocamento químico

J: constante de acoplamento

s: singlete

d: dubleto

dd: duplo dubleto

q: quarteto

m: multiplete

h: hepteto

SUMÁRIO

Introdução.....	15
------------------------	-----------

Capítulo 1 - Uso de sulfóxidos enantiomericamente puros como indutores quirais

1.1- Redução de β -cetossulfóxidos.....	16
1.2- Adições nucleofílicas em β -cetossulfóxidos.....	21
1.3- Adições nucleofílicas em sulfóxidos α,β -insaturados.....	23
1.4- Reações de alquilação de sulfóxidos.....	31
1.5- Adições de ânions estabilizados por sulfóxidos em compostos carbonílicos	37
1.6- Reações de Diels-Alder envolvendo dienófilos sulfinilados.....	44

Capítulo 2 - Reações de Diels-Alder entre sulfinil-benzoquinonas e dienos

2.1.- Objetivos.....	49
2.2.- Resultados e Discussão.....	68
2.3.- Conclusão.....	92

Capítulo 3 - Estudo da adição de enolatos de lítio às carbonilas de 2-metilsulfinil-2-alquilsulfanil-cicloalcanonas

3.1.- Objetivos.....	93
3.2- Resultados e Discussão.....	99

Capítulo 4 - Parte Experimental

Materiais e Métodos.....	118
4.1- Preparação do sal de Fremy.....	119
4.2- Preparação da 2,6-dimetil-1,4-benzoquinona (73)... ..	120
4.3- Preparação da 2,6-dimetil-3-p-tolilsulfanil-1,4-hidroquinona (104).....	121
4.4- Preparação da 2,6-dimetil-3-p-tolilsulfinil-1,4-hidroquinona (105).....	122
4.5- Preparação da 2,6-dimetil-3-p-tolilsulfinil-1,4-benzoquinona (75).....	123

4.6- Preparação do brometo de vinil-magnésio.....	124
4.7- Preparação do 1-vinil-cicloexanol (106).....	125
4.8- Preparação do 1-vinil-cicloexeno (107).....	126
4.9- Procedimento para as reações de Diels-Alder.....	127
4.9.1- Sem uso de catalisador.....	127
4.9.2- Com o uso de ZnBr_2 como catalisador.....	127
4.9.3- Com o uso de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalisador.....	128
4.10- Reação entre a quinona 75 e o piperileno.....	129
4.11- Reação entre a quinona 75 e o 1-vinil-cicloexeno (107).....	130
4.12- Preparação do diacetato de iodosobenzeno.....	131
4.13- Preparação do 6,6-dimetil-pentafulveno (110).....	132
4.14- Preparação do 6,6'-difenil-pentafulveno (118).....	133
4.15- Reação entre a quinona 71 e o dimetil-fulveno (110).....	134
4.16- Reação entre a quinona 111 e o dimetil-fulveno (110).....	135
4.17- Preparação do 2-metilsulfanil-1,4-dimetóxi-benzeno (116).....	136
4.18- Preparação do 2-metilsulfinil-1,4-dimetóxi-benzeno (117).....	137
4.19- Preparação da 2-metilsulfinil-1,4-benzoquinona (114).....	138
4.20- Reação entre a quinona 114 e o dimetil-fulveno (110).....	139
4.21- Preparação do 2-bromo-3-metilfenol (119).....	140
4.22- Preparação da 2-bromo-3-metil-1,4-benzoquinona (101).....	141
4.23- Preparação da 2-bromo-3-metil-1,4-hidroquinona (120).....	142
4.24- Preparação do 2-bromo-3-metil-1,4-dimetóxi-benzeno (121).....	143
4.25- Preparação do (<i>S</i>)-2-p-tolilsulfinil-3-metil-1,4-dimetóxi-benzeno (122).....	144
4.26- Preparação da (<i>S</i>)-2-p-tolilsulfinil-3-metil-1,4-benzoquinona (83).....	146
4.27- Reação da 2-bromo-3-metil-1,4-benzoquinona com ciclopentadieno.....	147
4.28- Reação de substituição do bromo do aduto 2-metil-3-bromo-1,4-benzoquinona-ciclopentadieno por metanotiolato de sódio.. ($\text{R} = \text{CH}_3$).....	148
4.29- Reação de substituição do bromo do aduto 2-metil-3-bromo-1,4-benzoquinona-ciclopentadieno por tiofenolato de sódio ($\text{R} = \text{Ph}$).....	149
4.30- Preparação da 2-metilsulfanil-3-metil-1,4-benzoquinona (90) ($\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$)...150	
4.31- Preparação da 2-fenilsulfanil-3-metil-1,4-benzoquinona(90) ($\text{R} = \text{Ph}$; $\text{R}' = \text{CH}_3$) 151	
4.32- Reação entre a quinona 83 ($\text{R} = \text{p-Tol}$) e o cicloexadieno.....	152
4.33- Reação de Diels-Alder da toluoquinona (85) e o ciclopentadieno.....	153
4.34- Preparação do epóxido do aduto toluoquinona-ciclopentadieno.....	154

4.35- Preparação do aduto 2-metil-3-(1-fenil-5-mercaptotetrazol)-1,4-benzoquinona-ciclopentadieno (92) (R= CH ₃).....	155
4.36- Tentativa de pirólise do aduto 2-metil-3-(1-fenil-5-mercaptotetrazol)-1,4-benzoquinona-ciclopentadieno (92) (R= CH ₃).....	156
4.37- Preparação do cloreto de metilsulfinila.....	157
4.38-Preparação do 1,2:5,6-DI-O-isopropilideno- α -D-glucofuranosil-(-)-(S)-metilsulfinato.....	158
4.39- Preparação da cicloexilidenofenilimina (126).....	159
4.40- Preparação da 2-metilsulfinilcicloexanona (127).....	160
4.41- Preparação da 2-metilsulfinil-2-metilsulfanilcicloexanona (128) (R= CH ₃)...	161
4.42-Preparação do 1-[(etoxicarbonil)metil]-2-metiltio-2-metilsulfinilcicloexanol (129).....	163
4.43- Preparação da (-)-(R)-2-[(etoxicarbonil)metil]-2-hidroxícicloexanona (130)..	164
4.44- Preparação do p-toluenotiosulfonato de p-tolila.....	165
4.45- Preparação da 2-metilsulfinil-2-p-tolilsulfanilcicloexanona (128) (R= p-Tol)	166
4.46- Adição do enolato de lítio do acetato de etila ao cetossulfóxido sulfanilado (128) (R= p-Tol), seguido de hidrólise.....	168
4.47- Preparação do di-isopropil-dissulfeto.....	169
4.48- Preparação do isopropiltiosulfonato de isopropila.....	170
4.49- Preparação da 2-metilsulfinil-2-isopropilsulfanilcicloexanona (128) (R= i-Pr)	171
4.50- Adição do enolato de lítio do acetato de etila ao cetossulfóxido sulfanilado (128) (R= i-Pr), seguido de hidrólise.....	172

Referências Bibliográficas.....	173
--	------------

Espectros Seleccionados

Súmula Curricular

Introdução

A presente tese faz parte de uma linha de pesquisa de nosso grupo que visa estudar a indução de quiralidade em faces ou átomos ligados grupo sulfinila. Em particular, desejamos conhecer:

- I) a influência do grupo sulfinila em reações de Diels-Alder entre metilbenzoquinonas sulfiniladas e dienos
- II) o papel do grupo sulfinila em adições de nucleófilos às carbonilas de 2-sulfinilcicloalcanonas sulfaniladas

Os trabalhos para atingirmos o objetivo I foram calcados em alguns conhecimentos prévios de reatividade de sulfinilbenzoquinonas com dienos cíclicos, na presença ou não de catalisadores. No caso do objetivo II, complementamos, nesta tese, alguns trabalhos anteriores de nosso grupo.

Esta tese está dividida em quatro capítulos. No primeiro, apresentamos uma revisão bibliográfica sobre a indução de diastereosseletividade em faces ou grupos ligados a um sulfóxido. No segundo capítulo, lidando-se com o objetivo I, discutimos aplicações da reação de Diels-Alder de certas metilbenzoquinonas sulfiniladas para a síntese de precursores de produtos naturais. O terceiro capítulo abrange nossos estudos de adição de enolatos de lítio às metilsulfinil-cicloexanonas sulfaniladas, culminando em uma proposição mecanística para explicar a diastereosseletividade observada. Por fim, no capítulo quatro, encontram-se nossos resultados experimentais. Alguns espectros selecionados de RMN encontram-se na parte de Anexos a esta tese.

CAPÍTULO 1 - Uso de sulfóxidos enantiomericamente puros como indutores quirais

1.1- Redução de β -cetossulfóxidos

β -Cetossulfóxidos acíclicos racêmicos foram obtidos pelo procedimento descrito por Corey,¹ utilizando a reação entre α -sulfinil ânions e ésteres de ácidos carboxílicos. Este método foi aplicado pela primeira vez, por Kunieda e col.,² para obtenção da (*R*)- α -(*p*-tolilsulfinil)acetofenona (**1**), a partir de benzoato de etila e (+)-(*R*)-metil-*p*-tolil sulfóxido (**2**), preparado pelo método de Andersen,³ mostrado no Esquema 1.

Esquema 1

α -Sulfinil cicloalcanonas, enantiomericamente puras, foram preparadas facilmente pelo método de Andersen, utilizando-se, como nucleófilos, os enolatos de cicloalcanonas⁴ ou de enolatos derivados de *N*-fenilcicloalcanoiminas⁵ (Esquema 2). Em ambos os casos, formou-se uma mistura de cetossulfóxidos diastereoméricos [(2*S*, *SR*) / (2*R*, *SR*) 75/25].

¹ a) Corey, E. J.; Chaykowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 866. b) Corey, E. J.; Chaykowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1345.

² Kunieda, N.; Nokami, J.; Kinoshita, M. *Chem. Lett.* **1974**, 369.

³ a) Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* 1962, 93. b) Andersen, K. K.; Gaffield, W.; Papanikolau, N. E.; Foley, J. W.; Perkins, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5637.

⁴ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Rubio, A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4861.

⁵ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Pedreal, C.; Rubio, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1335.

Esquema 2

(a) i) $i\text{-Pr}_2\text{NMgBr}$ ii) $p\text{-TolSO}_2\text{Mentila}$

(b) i) LDA ii) $p\text{-TolSO}_2\text{Mentila}$ iii) H_3O^+

Annunziata e Cinquini⁶ foram os primeiros a investigar a redução de β -cetossulfóxidos, utilizando boridreto de sódio e hidreto de lítio e alumínio. Posteriormente, tais reduções foram estudadas por Soladié,⁷ com a utilização de outros agentes redutores. Os melhores resultados foram conseguidos pelo emprego de DIBAL, que produziu, principalmente, os hidróxi-sulfóxidos de configuração (CS,SR) ,⁷ em elevado excesso diastereomérico (86 % a >95 %). A configuração absoluta oposta, no carbono estereogênico (carbono da hidroxila), foi obtida pela utilização do sistema $\text{ZnCl}_2/\text{DIBAL}$, como mostra o Esquema 3.

⁶ Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 1687.

⁷ a) Soladié, G.; Greck, C.; Demailly, G.; Soladié-Cavallo, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5047. b) Soladié, G.; Greck, C.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 435.

Esquema 3

A redução de uma mistura de epímeros da 2-p-tolilsulfinil-cicloexanona, por DIBAL, seguida da reação de Pummerer dos resultantes hidróxi-sulfóxidos [(1*S*,2*S*,*SR*)/(1*S*,2*R*,*SR*); 75/25] rendeu, após hidrólise básica do (*S*)-2-p-toliltio-2-cicloexeniltrifluoracetato obtido, o (*S*)-p-toliltio-2-cicloexenol (**3**).⁸ Após dessulfurização deste último composto, por lítio-naftaleno, foi obtido o (*S*)-2-cicloexenol (**4**), enantiomericamente puro⁹ (Esquema 4).

⁸ Bueno, A. B.; Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Peña, B.; Rubio, A.; Hoyos, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 251.

⁹ Bueno, A. B.; Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Hamdouchi, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1237.

Esquema 4

As estereosseletividades observadas, nestes casos, podem ser explicadas pelo caráter eletrofílico do átomo de alumínio, o qual é capaz de formar uma ligação com o oxigênio do sulfóxido. Em tais adutos, ocorreu a transferência intramolecular de hidreto

quando este se encontrava em um dos estados de transição **5** ou **6**,¹⁰ numa conformação em cadeira (mais estável), gerando os 1S carbinóis **7** e **8** (Esquema 5).

Esquema 5

A alta estereosseletividade nas reduções de β-δ-dicetossulfóxidos ($ed > 95\%$), formando os correspondentes δ-ceto β-hidróxi-sulfóxidos, reforçou este modelo mecanístico.¹¹

¹⁰ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Martín, A. M.; Pedregal, C.; Rodríguez, J. H.; Rubio, A.; Sánchez, J.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2120.

¹¹ Solladié, G.; Ghiatou, N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1605.

1.2- Adições nucleofílicas em β -cetossulfóxidos

Carreño e Ruano¹² descreveram a alquilação dos β -cetossulfóxidos acíclicos **9**, por AlMe_3 , em presença de ácidos de Lewis, a qual levou à formação dos metil carbinóis terciários **10** e **11**, em bons rendimentos e em elevado excesso diastereomérico, segundo mostra o Esquema 6. O controle estereosseletivo desta reação foi explicado pela utilização do mesmo modelo que já havia sido descrito¹⁰ anteriormente para as reduções com DIBAL.

Esquema 6

R= a) Ph b) Et c) i-Pr d) t-Bu

10a/11a 87:13

10b/11b 87:13

10c/11c 87:13

10d/11d 95:5

rend.= 89-96%

Em 1996, Ruano e col.¹³ adicionaram ânions de lítio, gerados das reações entre LDA e ésteres alifáticos de ácidos carboxílicos, sobre a mistura diastereomérica (75:25) da 2-p-tolilsulfinil-cicloexanona (**12**), o que resultou na formação dos hidróxi-sulfinil ésteres **13** e **14**, como mostra o Esquema 7, em alto excesso diastereomérico e em bons rendimentos.

¹² Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Maestro, M. C.; González, M. P. *Tetrahedron* **1993**, 49, 11009.

¹³ Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Araya-Maturana, R.; Fischer, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9462.

¹⁰ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Martín, A. M.; Pedregal, C.; Rodríguez, J. H.; Rubio, A.; Sánchez, J.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2120.

Esquema 7

A formação quase que exclusiva dos produtos **13**, em relação aos **14**, foi explicada, pelos autores,¹³ com base na estabilidade do quelato **I** formado pela complexação do lítio com os oxigênios do grupo carbonila, sulfinila e carboxila do enolato, quando a aproximação do enolato se deu em posição equatorial. Segundo Ruano e col., o quelato **II** não se formaria devido à dificuldade de aproximação do enolato em posição axial, devido à interação com os hidrogênios em *sin* nos carbonos C-3 e C-5.

Esquema 8

¹³ Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Araya-Maturana, R.; Fischer, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9462.

1.3- Adições nucleofílicas em sulfóxidos α,β -insaturados

Em 1982, Posner e col.¹⁴ reagiram a 2-p-tolilsulfinil-ciclopentenona (**15**), disponível comercialmente na sua forma *S*, enantiomericamente pura, e observaram que as adições conjugadas de diferentes reagentes organometálicos a este composto procederam com diastereosseletividades diferentes, dependendo do reagente e das condições reacionais empregadas (Esquema 9). Os melhores excessos foram obtidos utilizando-se reagentes de Grignard, em presença de ZnBr_2 . Porém, quando (*S*)-**15** foi complexada com ZnBr_2 , antes da adição de iodeto de metilmagnésio, ocorreu a formação do produto **16**. Após a dessulfurização deste último, pelo emprego de amálgama de Al/Hg , a 3-metilciclopentanona *R*-(**17**) foi obtida, em 87 % de excesso enantiomérico (Esquema 9). A diastereosseletividade observada, neste último caso, foi explicada pela formação do quelato **A**, a partir de (*S*)-**15** e ZnBr_2 , ao qual o organometálico se aproximou pela face *re*, a menos impedida, da enona (Esquema 9). Na ausência do catalisador ácido de Lewis (ZnBr_2), a sulfinilenona (*S*)-**15** assumiu a conformação *s-cis* (**B**; na qual o oxigênio sulfinílico está no mesmo plano da ligação dupla C-C). Desta forma, a aproximação do nucleófilo pela face *si* da enona foi a favorecida. Nestas mesmas condições, uma sequência reacional similar levou à formação de 3-metilciclopentanona *S*-(**17**), em 76 % de excesso enantiomérico.

¹⁴ Posner, G. H.; Mallamo, J. P.; Hulce, M.; Frye, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4180.

Esquema 9

Partindo de (S)-15, várias outras ciclopentanonas β -substituídas, com atividade biológica, foram sintetizadas por Posner, pela adição conjugada de diferentes nucleófilos a este sulfóxido.

Posner¹⁵ também preparou o éter metílico do esteróide 11-oxoequilenina (*S,S*)-**18**, em poucas etapas, pela adição estereoespecífica de brometo de (6-metóxi-2-naftil) magnésio a (*S*)-**15**, seguida da reação do enolato, intermediariamente formado, com iodeto de metila. Após dessulfurização do sulfóxido obtido, pelo emprego de dimetilcuprato de lítio, o novo enolato **19** foi alquilado, de maneira regio- e estereoespecífica, pelo uso de bromoacetato de metila, o que rendeu o esteróide (*S,S*)-**18**, opticamente puro (Esquema 10).

Esquema 10

Posner¹⁶ deu continuidade aos trabalhos de obtenção de outras ciclopentanonas 3-substituídas, enantiomericamente puras, intermediárias na síntese de esteróides, ainda pela

¹⁵ Posner, G. H.; Mallamo, J. P.; Miura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2886.

¹⁶ Posner, G. H.; Hulce, M.; Mllamo, J. P.; Drexler, S. A.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5246.

adição conjugada de brometo de vinil-magnésio à cetona (*S*)-**15**, em presença de ZnBr_2 . A adição de organometálicos funcionalizados, como por exemplo o silil-acetato de metila α -litiado **20**, à cetona (*R*)-**15**, ocorreu em alta diastereosseletividade (Esquema 11). O aduto resultante desta adição foi dessililado e teve o grupo sulfóxido reduzido ao respectivo sulfeto. Por fim, a alquilação no carbono α -carbonílico do enolato e posterior dessulfurização reductiva do sulfeto deu origem ao jasmonato de metila natural (**21**),¹⁷ um feromônio de atração sexual de insetos.

Esquema 11

¹⁷ Posner, G. H.; Asirvatham, E. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2591.

Também as sulfinilbutenolidas (*S*)-**22** foram utilizadas, por Posner,¹⁸ como aceptoras de Michael, na síntese de 4-butenolidas-3-substituídas, opticamente puras. A adição de um reagente de Grignard benzílico a (*S*)-**22**, promovida por Zn^{2+} , conduziu, após dessulfurização e acilação do enolato resultante, à (-)-podorizona (**23**), um agente antineoplásico da família das podofilotoxinas (Esquema 12).

Esquema 12

Em 1986, Posner e Switzer¹⁹ realizaram as sínteses totais dos hormônios esteroidais estrona e estradiol, pelas adições altamente diastereosseletivas de enolatos ao sulfóxido α,β -insaturado (*S*)-**15** (Esquema 13).

¹⁸ Posner, G. H.; Kogan, T. P.; Haines, S. R.; Frye, L. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2627.

¹⁹ Posner, G. H.; Switzer, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1239.

Esquema 13

a) (i) m-CPBA (ii) TiCl_3 (iii) ZnNH_4Cl (81%, três etapas) (iv) $\text{t-BuO}^-\text{K}^+$, t-BuOH (85%)
 b) (i) NaH , CH_3I (ii) $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{Br}$ (71%); c) (i) O_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ (68%)
 (ii) TiCl_3 , Zn/Ag (37%); d) $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, Et_3SiH (90%); e) NaBH_4 .

A configuração do C-14, no esteróide natural, resultou da elevada indução assimétrica na reação entre o enolato α,α -dissubstituído **24** e (*S*)-**15**. Tal diastereosseletividade decorreu da reação entre o β -cetossulfóxido quelado ao ZnBr_2 e o enolato dissubstituído, estericamente impedido. O aduto de Michael **25** foi convertido na β -cetossulfona **26**, por oxidação e desalogenação redutiva, apresentando pureza diastereomérica superior a 95 %. Após a metilação de **26**, quebra redutiva da ligação C-S e alquilação do produto com brometo de 3,3-dimetilalila, foi obtido o composto **27**; este último foi ozonolísado e condensado, intramolecularmente, gerando a cetona **28**. Adição de hidrogênio à ligação dupla do anel cicloexênico de **28** originou o éter metílico da estrona (**29**), cuja carbonila foi reduzida, resultando em **30**, um derivado do estradiol.

Outras adições de Michael de compostos assimétricos foram efetuadas sobre sulfinil buteno- e pentenolidas, porém com diastereosseletividades faciais variáveis (27 a 96 %). A aplicação sintética destas reações foi exemplificada pela preparação dos mono-ésteres 3-substituídos tais como o composto **31**, um precursor versátil para a síntese de diferentes outros compostos com atividade biológica²⁰ (Esquema 14).

²⁰ Posner, H.; Weitzber, M.; Hamill, T. G.; Asirvatham, E.; Cun-Heng, H.; Clardy, J. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2919.

Esquema 14

O composto **31** foi obtido, em poucas etapas, a partir do aduto resultante da adição do sulfanil éster protegido e litiado **32**, sobre a sulfinil pentenolida (S)-**33**.

1.4- Reações de alquilação de sulfóxidos

A primeira alquilação estereosseletiva, bem sucedida, de um α -sulfinil carbânion foi realizada por Marquet e col.,²¹ na síntese total da biotina **34**. Embora os autores tivessem partido do sulfóxido simétrico **35**, a metodologia por eles desenvolvida permitiu obter, estereosseletivamente, o produto adequado, com a configuração *trans* do grupo $(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{t-Bu}$ em relação ao oxigênio sulfinílico (Esquema 15).

Esquema 15

²¹ Lavielle, S.; Bory, S.; Moreau, B.; Luche, M.; Marquet, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1558.

A mesma seletividade *trans* foi também conseguida por Cox e col.²² durante a alquilação e sililação do ânion derivado do sulfóxido **36**. O uso de HCLA, uma base quirai, permitiu a obtenção do sulfóxido alquilado ou sililado **37**, nas suas formas opticamente ativas, em excessos enantioméricos superiores a 69 % (Esquema 16).

Esquema 16

Alta diastereosseletividade foi conseguida, por Bravo e col.,²³ na alquilação de α -sulfinil carbânions com α -bromoacrilato de lítio. O uso do amideto de lítio da tetrametilpiperidida (LTMP), uma base estericamente impedida, foi crucial. Neste caso, os correspondentes sulfinil ácidos **38** (Esquema 17), em relações diastereoméricas superiores a 95:5, foram obtidos. Estes últimos compostos foram transformados nas α -metileno-butirolactonas quirais **39**, após as três seguintes etapas: redução do sulfóxido, metilação do sulfeto gerado (formando um sal de sulfônio **40**) e, finalmente, uma reação intramolecular estereosseletiva de ciclização, com eliminação do metil-p-tolilsulfeto (Esquema 17).

²² Cox, P. J.; Persad, A.; Simpkins, N. S. *Synlett* **1992**, 195.

²³ Bravo, P.; Resnati, G.; Viani, F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2913.

Esquema 17

R	Base	rel. diast. [(<i>R,S</i>):(<i>R,R</i>)]- 38	rend. (%)
Me	LDA	82:18	88
	LTMP	95:5	81
n-Pr	LDA	79:21	82
	LTMP	84:16	72

A alquilação de diânions derivados de β -hidróxi-sulfóxidos foi realizada por Ohta e col.,²⁴ e apresentou elevada indução 1,2-assimétrica. O tratamento do 2-hidróxi-etil fenil sulfóxido (**41**) (Esquema 18) com 2,2 equivalentes de LDA, seguido da adição de um agente alquilante, levou à formação dos dois possíveis diastereoisômeros **42** (em excessos diastereoméricos consideravelmente bons), os quais foram depois separados por cromatografia.

²⁴ Ohta, H.; Matsumoto, S.; Sugai, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2895.

Esquema 18

RX	rend.(%)	rel. <i>sin:anti</i>
CH ₃ I	85	7:1
CH ₃ OSO ₂ CF ₃	95	6,9:1
CH ₂ =CHCH ₂ Br	78	6,9:1
PhCH ₂ Br	85	6,6:1
C ₈ H ₁₇ I	64	1:1,7

Contudo, quando os β-hidróxi-sulfóxidos-β-substituídos **43** e **44** foram utilizados por Sato,²⁵ como substratos de partida, observou-se que a alta indução 1,2-assimétrica e a estereoquímica da alquilação foram controladas pelo grupo hidroxila, apresentando excessos diastereoméricos superiores aqueles obtidos no caso anterior, como mostra o Esquema 19.

Esquema 19

β -hidróxi-sulfóxido	R^2X	Produto	
		rend.(%)	rel. <i>treo:eritro</i>
43a : $\text{R}^1 = \text{CH}_3$	CH_3I	45a : 87	16:1
43b : $\text{R}^1 = i\text{-C}_7\text{H}_{15}$	$n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{I}$	45b : 58	4:1
44a : $\text{R}^1 = \text{CH}_3$	CH_3I	46a : 76	11:1
44a : $\text{R}^1 = \text{CH}_3$	$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{PO}$	46a : 50	10:1
44b : $\text{R}^1 = i\text{-C}_7\text{H}_{15}$	$n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{I}$	46b : 75	20:1

Cabe mencionar que o composto *anti*-**42** foi isolado e transformado no epóxido enantiopuro (*S*)-**47**, pela sequência de reações apresentadas no Esquema 20. De uma forma semelhante, partindo do *treo*-**45b**, Sato e col.²⁵ obtiveram a (+)-disparlura (**48**), em excesso enantiomérico de 55 % (Esquema 20).

²⁵ Sato, T.; Ito, T.; Fujisawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5677.

²⁵ Sato, T.; Ito, T.; Fujisawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5677.

Esquema 20

1.5- Adições de ânions estabilizados por sulfóxidos em compostos carbonílicos

A reação de α -sulfinil carbânions com aldeídos e cetonas, para gerar β -hidróxi-alquil sulfóxidos, é conhecida por apresentar alta diastereosseletividade no carbono α -sulfinílico, porém baixa seletividade facial no ataque ao substrato carbonílico.

Em 1971, Durst e col.²⁶ foram os primeiros a publicar a condensação de α -sulfinil carbânions com compostos carbonílicos. Desta forma, o ânion derivado do (+)-(*S*)-benzil metil sulfóxido (**49**) reagiu com a acetona, produzindo uma mistura diastereomérica dos β -hidróxi-sulfóxidos (SS,CR)- e (SS,CS)-**50**, na proporção de 15:1, conforme o Esquema 21.

Esquema 21

Quando os ânions derivados de metil sulfóxidos reagiram com aldeídos ou cetonas assimétricas, novos centros quirais foram gerados nos átomos dos carbonos β . As diastereosseletividades observadas foram um pouco mais baixas, mas aumentaram pelo uso de sulfóxidos substituídos apropriados e pela adição de sais de zinco ou magnésio. No Esquema 22, foi compilada uma série de resultados²⁷⁻³⁰ nos quais os isômeros *R*, de metil aril sulfóxidos, foram adicionados a diversos aldeídos e cetonas, levando à formação prioritária dos compostos de configuração CR,SR.

²⁶ Durst, T.; Viau, R.; Van den Elzen, R.; Nguyen, C. H. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1971**, 1334.

²⁷ Demailly, G.; Greck, C.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 25, 4113.

²⁸ Bran, M.; Hild, W. *Chem. Ber.* **1984**, 117, 413.

²⁹ Bravo, P.; Frigerio, M.; Resnati, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4216.

³⁰ Sakuraba, H.; Ushiki, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5349.

Esquema 22

Ar	R ¹	R ²	Base	rend.(%)		ref.
				(R,R + R,S)	ed (%)	
p-Tol	Ph	H	LDA	95	0	27
p-Tol	Ph	H	LDA+ZnBr ₂	35	60	27
p-Tol	Ph	H	LDA+ZnCl ₂		80	28
2-piridil	Ph	H	LDA+MgBr ₂	88	60	27
p-Tol	CF ₃	Ph	LDA	~ 100	50	29
1-Naph ^a	Ph	Me	Et ₂ NLi	96-98	100	30
1-Naph ^a	Ph	Et	Et ₂ NLi	96-98	100	30
1-Naph ^a	Ph	Pr	Et ₂ NLi	96-98	100	30
1-Naph ^a	Ph	Bu	Et ₂ NLi	96-98	100	30
1-Naph ^a	Ph	<i>i</i> -Pr	Et ₂ NLi	96-98	44	30
1-Naph ^a	Ph	<i>t</i> -Bu	Et ₂ NLi	96-98	50	30
1-Naph ^a	Ph	<i>n</i> -Hex	Et ₂ NLi	96-98	60	30
1-Naph ^a	Et	Me	Et ₂ NLi	96-98	6	30

^a configuração do sulfóxido de partida (S); configuração do diastereoisômero principal (S,S)

No caso das reações de aldeídos ou cetonas assimétricas com sulfóxidos contendo um grupo α -metilênico, dois novos centros estereogênicos são formados nos carbonos α e β , simultaneamente (Esquema 23). Porém, somente quando sulfóxidos terc-butílicos foram utilizados, e não os p-tolil sulfóxidos, que são os normalmente empregados, houve diastereosseletividade na adição. Pela tabela do Esquema 23, pode-se perceber que o controle estérico desta reação foi total no carbono α e moderado no carbono β .³¹⁻³³

³¹ Farnum, D. G.; Veysoglu, T.; Carde, A. M.; Duhl-Emswiler, B.; Pancoast, T. A.; Reitz, T. J. Carde, R. T. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4009.

³² Pyne, S. G.; Boche, G. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2663.

³³ Casey, M.; Mukherjee, I.; Trabsa, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 127.

Esquema 23

R ¹	R ²	R ³	Base	rend. total (%)	rel. <i>anti/sin</i>	ref.
Ph	Et	H	LDA	85	2,0	32
Ph	Et	H	LDA(Zn ²⁺)	85	4,0	32
Ph	Ph	H	LDA	81	1,7	32
Ph	Ph	H	LDA(Zn ²⁺)	98	5,3	32
Ph	i-Pr	H	LDA	90	4,0	32,33
Ph	i-Pr	H	LDA(Zn ²⁺)	72	10,0	32
Ph	Ph	Me	LDA	90	3,0	33
n-Pr	Ph	H	LDA	85	1,2	33
n-Pr	i-Pr	H	LDA	81	5,0	33
i-Pr	i-Pr	H	LDA	76	8,0	33
i-Pr	Ph	Me	LDA	98	5,0	33
Ph	Ph	Me	LHMDS	83	5,0	33
(CH ₂) ₄ CHMe ₂	C ₁₀ H ₂₁	H	BuLi	75	1,5	31

Em 1986, Williams e col.³⁴ verificaram que a estereosseletividade na reação entre diânions de δ -hidróxi-sulfóxidos e aldeídos depende da configuração relativa do carbinol e do enxofre do grupo sulfinila. Desta forma, a relação diastereomérica observada nos produtos, após a desprotonação do sulfóxido **51** com LDA, a -78°C , e seguida da adição de benzaldeído, foi de 91:9 (**52a**:**52b**), enquanto que a utilização do diastereoisômero com a configuração oposta no sulfóxido de partida (**53**) levou à formação de uma mistura de 4 diastereoisômeros, na proporção de 67:17:13:3 (Esquema 24).

³⁴ Williams, D. R.; Phillips, J. G.; White, F. H.; Huffman, J. C. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3003.

Esquema 24

Os autores³⁴ explicaram estes resultados propondo uma coordenação interna do cátion de lítio. Tal coordenação foi indiretamente confirmada pela performance da mesma reação com um composto desoxigenado, análogo de **51**, a qual apresentou uma estereosseletividade muito baixa. Além disso, quando os 1-metil-2-(alquilsulfinil)-1*H*-imidazóis **54** e **55** (Esquema 25), foram tratados com LDA, seguidos da adição de benzaldeído, obtiveram-se os correspondentes adutos em relação diastereomérica de 5:1, o que evidenciou a grande habilidade do grupo imidazol em se coordenar com o Li⁺.

³⁴ Williams, D. R.; Phillips, J. G.; White, F. H.; Huffman, J. C. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3003.

Esquema 25

Em 1990, Sakuraba e Ushiki³⁵ relataram que o uso (*S*)-metil-1-naftilsulfóxido (**56**), em vez de derivados sulfinilados terc-butil ou fenil substituídos, permitiu a formação exclusiva de carbinóis terciários, de configuração *S* no carbono β , na adição a fenil-alkil cetonas (Esquema 26). A alta indução assimétrica observada foi explicada, pelos autores, pela aproximação favorecida do α -sulfinil ânion pela face *re* do composto carbonílico, formando o estado de transição cíclico, mostrado no Esquema 26, o qual é altamente estabilizado por uma interação π - π , de transferência de carga, entre os anéis aromáticos. O aumento no volume do substituinte R causou diminuição da diastereosseletividade.

³⁵ Sakuraba, H.; Ushiki, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5349.

Esquema 26

Um aumento significativo na diastereosseletividade da adição de ânions de sulfóxidos a carbonilas foi observado com a introdução de um grupo éster volumoso (terc-bufílico), no carbono α de um sulfóxido. Desta forma, a condensação aldólica do acetato de terc-butil-2-(*R*)-*p*-tolilsulfinila (**57**)³⁶ com aldeídos³⁷ ou cetonas, na presença de brometo de terc-butilmagnésio, ocorreu com diastereosseletividade entre 20 e 95 % e gerou produtos em bons rendimentos (74-90 %). Ademais, quando foram utilizados aldeídos contendo cadeia alifática longa, foi possível sintetizar, de maneira assimétrica, as lactonas do tipo **58**,³⁸ que são feromônios de insetos (Esquema 27). O aduto **59**, gerado da condensação aldólica de **57** com dodecanal, foi dessulfurizado e sua hidroxila foi protegida. Este último foi posteriormente desprotegido e transformado no éster **60**, o qual, em seguida, foi ciclizado, conduzindo à δ -lactona natural (*R*)-**58** (80 % de *ee*).

³⁶ Mioskowski, C.; Solladié, G. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1977**, 162.

³⁷ Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, 36, 227.

³⁸ Solladié, G.; Matloubi-Mohadam, F. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 91.

Esquema 27

a) $t\text{-BuMgBr}$, THF, -78°C (100%); b) (i) Al/Hg (80%), (ii) DHP, PPTS (100%), (iii) LiAlH_4 ;
 c) (i) TsCl , Piridina, (ii) MgI_2 , (iii) $\text{LiCH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$; d) $p\text{-TsOH}$

1.6- Reações de Diels-Alder envolvendo dienófilos sulfinilados

Em 2000, Ruano e col.³⁹ estudaram as reações de Diels-Alder entre vinil-p-tolilsulfiliminas cíclicas (**61**) e o ciclopentadieno. Estas reações foram efetuadas tanto sob condições térmicas (temperatura ambiente) como na presença de catalisadores ácidos de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e ZnBr_2), variando-se também a temperatura, nestes últimos casos. Observou-se a formação exclusiva do aduto **62**, com total seletividade *endo* e π -facial, independentemente das condições empregadas (Esquema 28).

Esquema 28

catalisador	T(°C)	tempo(h)	rend.(%)
—	t.a.	24	84
ZnBr_2	t.a.	2	98
ZnBr_2	-20	6	98
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	-20	3	97

Ainda em 2000, Ruano e col.⁴⁰ reagiram a (Z)-3-p-tolilsulfinilacrilonitrila (**63**) com dois dienos acíclicos: o 1,3-pentadieno (**64**) e o 1-metóxi-1,3-butadieno (**65**) (Esquema 29), tanto sob condições térmicas (temperatura ambiente) como na presença de ZnBr_2 .

³⁹ Ruano, J. L. G.; Gamboa, A. E.; Gutiérrez, L. G.; Castro, A. M. M.; Ramos, J. H. R.; Yuste, F. *Organic Lett.* **2000**, 2, 733.

⁴⁰ Ruano, J. L. G.; Alemparte, C.; Castro, A. M. M.; Adams, H.; Ramos, J. H. R. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7938.

Com ambos os dienos, tanto sob as condições térmicas como catalíticas, foram obtidas misturas diastereoméricas, formadas pelos adutos **66** e **67**, sendo cada um deles composto por dois adutos do tipo *endo* e um do tipo *exo*. Porém, cabe mencionar que o grupo sulfinila foi capaz de dessimetrizar as faces do dienófilo, de modo que um destes adutos foi obtido em grande excesso (a relação dos produtos obtidos está apresentada na tabela do Esquema 29).

Esquema 29

dieno	catalisador	pressão	tempo(d)	produto	<i>endo</i> -A ^a	<i>exo</i> -A ^a	<i>endo</i> -B ^a
64	—	4 kbar	4	66	70	5	traços
64	ZnBr ₂	4 kbar	3	66	57	4	13
65	—	1 kbar	3	67	70	12	16
65	—	4 kbar	10	67	70	9	traços
65	ZnBr ₂	4 kbar	3	67	63	13	13

^a rendimento de produto isolado (%)

Em um outro trabalho mais recente, Ruano e col.⁴¹ trataram as (Z)-3-p-tolilsulfinilacrilonitrilas substituídas (**68**) com o ciclopentadieno, na presença ou não de catalisadores ácidos de Lewis. Novamente, foram observados elevados excessos diastereoméricos (determinados por ¹H-RMN da mistura bruta) entre adutos **69** e **70** obtidos, demonstrando, mais uma vez, que a utilização de um grupo sulfinila pode levar à formação preferencial de um produto, conforme apresentado no Esquema 30.

⁴¹ Ruano, J. L. G.; Gamboa, A. E.; Castro, A. M. M.; López-Solera, M. I.; Ramos, J. H. R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3324.

Esquema 30

dienófilo	cat. (2 equiv)	solvente	T (°C)	t (h)	endo- 69 /exo- 69 / endo- 70 /exo- 70	rend. (%)
68a		CH ₂ Cl ₂	50	72	48/52/0/0	89
68b		CH ₂ Cl ₂	50	1	>90/<10/0/0	78
68c		CH ₂ Cl ₂	50	120		
68d		CH ₂ Cl ₂	50	20	45/55/0/0	91
68a	ZnBr ₂	CH ₂ Cl ₂	20	70	45/55/0/0	82
68b	ZnBr ₂	CH ₂ Cl ₂	20	1	>90/<10/0/0	75
68c	ZnBr ₂	CH ₂ Cl ₂	20	120		
68d	ZnBr ₂	CH ₂ Cl ₂	20	20	58/42/0/0	81
68a		MeOH	50	48	42/48/6/4	71
68a		MeOH-H ₂ O 1:1	50	36	36/45/13/6	72

Neste item, mencionamos apenas três exemplos do uso de sulfinil dienófilos em reações de Diels-Alder. Outros exemplos de cicloadições [4+2] entre diversas benzo- e naftoquinonas sulfiniladas e dienos cíclicos ou acíclicos podem ser encontradas em revisão recentemente efetuada.⁴²

⁴² Cardoso F^o, J. E. P. *Dissertação de Mestrado* **2003**, Instituto de Química, Universidade de São Paulo.

Neste ponto desejamos ressaltar os estudos efetuados por Ruano e Carreño⁴³ sobre o modo como o grupo sulfinila controla a seletividade facial, em reações de Diels-Alder envolvendo a (*S*)-2-p-tolilsulfinil-1,4-benzoquinona (**71**) e o ciclopentadieno (Esquema 31).

Esquema 31

Estes autores observaram que, em condições térmicas (na ausência de catalisador), a cicloadição ocorreu pela face inferior da quinona, devido à dessimetrização facial causada pelo par de elétrons não compartilhado do átomo de enxofre. Com o uso de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, houve a inversão da seletividade facial mas, com a mesma quimiosseletividade observada no caso anterior. Já com o emprego de ZnBr_2 , como ácido de Lewis, os autores relataram a formação de uma mistura de três adutos: dois deles provenientes da aproximação do dieno pela dupla ligação C-C não sulfinilada, por ambas as faces da quinona, e um terceiro resultante do ataque na dupla ligação sulfinilada, exclusivamente pela face inferior da quinona.

⁴³ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Toledo, M. A.; Urbano, A.; Remor, C. Z.; Stefani, V.; Fischer, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 503.

Com os exemplos apresentados neste capítulo esperamos ter deixado claro que o grupo sulfinila pode atuar como indutor de quiralidade em uma variada gama de reações. A forma de atuação deste grupo está intimamente relacionada às diferenças estéricas e eletrônicas entre os substituintes do átomo de enxofre. Além disso, a presença de íons metálicos no meio reacional pode provocar alterações significativas nos resultados das reações envolvendo sulfóxidos, devido à possibilidade de complexação com o átomo de oxigênio do grupo sulfinila, formando, inclusive, espécies de conformações rígidas. Assim, pode-se dizer que o uso do grupo sulfinila é uma ferramenta de grande utilidade na síntese assimétrica.

Capítulo 2 - Reações de Diels-Alder entre sulfinil-benzoquinonas e dienos

2.1- Objetivos

Nos anos 70, Dickinson e col.,⁴⁴ efetuaram a síntese total do anel esteroídico do éter metílico da (±)-estrona (**72**), por um processo de Diels-Alder envolvendo a 2,6-dimetil-1,4-benzoquinona (**73**) e o vinil-diidronaftaleno **74**, em presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, que atuou como catalisador (Esquema 32).

Esquema 32

Em vista do resultado apresentado acima, pensamos em preparar a (±)- 2,6-dimetil-3-p-tolilsulfinil-1,4-benzoquinona (**75**) e estudar a sua Diels-Alder com o 1-vinil-

⁴⁴ Dickinson, R. A.; Kubela, R.; MacAlpine, G. A.; Stojanac, Z.; Valenta, Z. *Can. J. Chem.* **1972**, 50, 2377.

⁴⁵ Stojanac, Z.; Dickinson, R. A.; Stojanac, N.; Wosnow, R. J.; Valenta, Z. *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 616.

cicloexeno,⁴⁵ a fim de serem determinadas as estruturas dos produtos formados, sob a influência ou não de ácidos de Lewis (ZnBr_2 e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$).

Uma análise dos possíveis modos de ataque do dieno **74** sobre a quinona **75** (mostrada apenas a configuração (SS), na conformação *s-cis*), está apresentada no Esquema 33, para condições térmicas, mostrando-se apenas os modos de aproximação *endo*.

Esquema 33

Segundo o modelo de reatividade de sulfinil quinonas apresentado por Carreño e col.,⁴³ espera-se que, em condições térmicas, o ataque ocorra sobre a dupla $\text{C}_5\text{-C}_6$, não sulfinilada. Dentre os possíveis modos de ataque a tal dupla C-C, espera-se, devido à

⁴³ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Toledo, M. A.; Urbano, A.; Remor, C. Z.; Stefani, V.; Fischer, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 503.

dessimetização da nuvem eletrônica, que os modos B1 e B2 sejam preferenciais aos modos A1 e A2. Dentre os primeiros, acreditamos que o modo B1 seja favorecido devido ao efeito doador de elétrons, tanto do grupo alquila ligado ao C-1 do dieno, como da metila no C-6 da quinona.⁴⁶ No entanto, este ataque sobre a quinona (com o grupo sulfinila de configuração *S*) resultaria no enantiômero do precursor do produto natural em questão; de fato, esta foi a regioquímica obtida na síntese do produto natural mencionado no Esquema 31. Os modos de aproximação C e D não são favorecidos em quinonas contendo os grupos CH₃ e *p*-TolSO ligados à mesma dupla da quinona,^{47,48} conforme foi recentemente verificado em trabalhos de nosso grupo.

Para os casos de reação do dieno com a quinona **75** (mostrada apenas a configuração (*SS*) na conformação *s-trans*), sob catálise com um ácido de Lewis quelante, como o ZnBr₂, o Esquema 34 reúne as possibilidades de aproximação *endo* do dieno **74**, sobre a dupla C₂-C₃, apenas.

Esquema 34

⁴⁶ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry* **1990**, Part A, 3^a edição, p. 631.

⁴⁷ Sousa, A. L. F. *Tese de Doutorado* **2004**, Instituto de Química, Universidade de São Paulo.

⁴⁸ Sousa, A. L. F.; Cardoso F^o, J. E. P.; Di Vitta, C.; Marzorati, L.; Wladislaw, B. *Tetrahedron*, no prelo.

Por este Esquema, admite-se que os modos de aproximação D sejam favorecidos por razões estéricas.⁴³ Dentre as possibilidades D1 e D2, esta última seria favorecida pela presença do grupo sulfinila,⁴⁹ mas o grupo CH₃, ligado à quinona, deveria favorecer o modo de aproximação D1 (conforme Esquema 34).

Este último modo de aproximação levaria à formação de um precursor do produto natural com a configuração correta dos centros estereogênicos que se formariam na reação de Diels-Alder, para a obtenção do precursor do produto natural desejado.

O emprego de ácidos de Lewis não quelantes (por exemplo: BF₃.OEt₂) deveriam favorecer o ataque sobre a dupla C₂-C₃, mas, usados em excesso, favoreceriam o posicionamento *s-cis* do grupo sulfinila em relação ao anel da quinona (conforme está mostrado no Esquema 33). Este posicionamento seria devido à associação do ácido com os oxigênios da carbonila e do grupo sulfinila. Este posicionamento seria resultante da repulsão eletrostática entre os oxigênios da carbonila e do grupo sulfinila, complexados nos ácidos de Lewis. Desta forma, os ataques do tipo C (Esquema 33) seriam beneficiados por razões estéricas. Assim, nestes casos, os controles regioquímicos do grupo CH₃ e p-TolSO poderiam novamente se manifestar, obtendo-se, caso o efeito do grupo CH₃ seja mais forte, um produto de regioquímica adequada, pelo modo de ataque C1, como precursor do produto natural. No entanto, o produto obtido, seria enantiomérico ao desejado, no caso de emprego da quinona (SS)-sulfinilada. Se o grupo p-TolSO operar de modo sinérgico ao grupo CH₃, esta será a condição de escolha para a síntese do precursor do produto natural, empregando-se uma quinona (SR)-sulfinilada. Aliás, quando Carreño e col.⁴³ efetuaram a reação entre a 2-p-tolilsulfinil-1,4-benzoquinona (**71**) e o 1,3-

⁴³ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Toledo, M. A.; Urbano, A.; Remor, C. Z.; Stefani, V.; Fischer, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 503.

⁴⁹ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Remor, C. Z.; Urbano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4279.

pentadieno, o produto formado, sob catálise ácida, apresentou estereoquímica coerente com o modelo de ataque C1 do dieno sobre a quinona, mostrado no Esquema 35.

Esquema 35

Assim, espera-se que a (*S*)-2,6-dimetil-3-*p*-tolilsulfinil-1,4-benzoquinona (**75**), enantiomericamente pura, gere apenas um diastereoisômero na Diels-Alder com o dieno **74** e que este produto possa, depois, ser dessulfurizado para conduzir ao precursor enantiopuro (**76**) do produto natural desejado (**72**) (Esquema 36).

Esquema 36

Ainda no que tange os estudos de seletividade facial em reações de Diels-Alder, notamos que a década de 70 foi um período de intenso interesse no desenvolvimento de metodologias sintéticas para a construção de uma grande variedade de sistemas policiclopentanoídeos, visto que tais esqueletos encontram-se em uma vasta gama de produtos naturais de plantas, fungos e seres marinhos.⁵⁰ Muitos destes produtos naturais apresentam a exótica simetria do tipo *cis-anti-cis* na junção de anéis, a qual pode ser apreciada no hirsuteno (**77**) e no capneleno (**78**), representados na Figura 1. Tais compostos já foram sintetizados por diversos métodos,⁵⁰ em suas formas racêmicas.

Figura 1

Desejamos aqui destacar a “metátese olefínica fototérmica”, que foi desenvolvida por Mehta e col.,^{51,52} e que consiste na ciclorreversão térmica [2+2] das dionas substituídas **79**, como mostra o Esquema 37.

⁵⁰ Mehta, G. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 671.

⁵¹ Mehta, G.; Reddy, V. *J. Chem. Soc.* **1981**, 756.

⁵² Mehta, G.; Reddy, D. S.; Murty, A. N. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1983**, 824.

Esquema 37

Os compostos do tipo **80** (Esquema 37) foram utilizados como intermediários na síntese de vários produtos naturais racêmicos, como, por exemplo, o hirsuteno (**77**),⁵¹ o capneleno (**78**),⁵² além do fragmento carbocíclico **81** da icarugamicina,⁵³ como mostra o Esquema 38.

⁵³ Mehta, G.; Reddy, D. S.; Murty, A. N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28 (13), 1467.

Esquema 38

É digno de nota que, com o mencionado método da metátese olefínica foto-térmica, o esqueleto poliquinânico **80**, de configuração *cis-sin-cis*, foi formado em poucas etapas, de maneira simples e eficaz, partindo-se de uma benzoquinona e de um dieno cíclico, reagentes facilmente acessíveis. A isomerização à configuração *cis-anti-cis*, encontrada nos produtos naturais, não constituiu um problema, visto que esta última forma era termodinamicamente mais estável.

Uma análise do processo supracitado nos permitiu imaginar que a obtenção do fragmento da icarugamicina, em forma enantiomericamente enriquecida, seria possível, desde que se pudesse obter composto com a estrutura **80**, em forma enantiomericamente pura. Isto certamente poderia ser conseguido se fosse preparado o aduto precursor do composto-gaiola **79**, também na forma enantiopura. Este aduto, no entanto, é o resultado formal da reação de Diels-Alder entre uma benzoquinona e um dieno cíclico, reagentes simétricos, o que impossibilita a obtenção de apenas um de seus enantiômeros. Uma forma

de se suplantar este inconveniente seria a introdução de um auxiliar quiral em um dos reagentes envolvidos na cicloadição.

Assim, utilizando o método desenvolvido por Mehta e com introdução de um auxiliar quiral na quinona, como por exemplo um sulfóxido de configuração pré-estabelecida, imaginamos que seria possível construir sistemas poliquinônicos do tipo **80**, enantiomericamente enriquecidos, tendo em mente a capacidade do grupo sulfinila em controlar a seletividade facial nas Diels-Alder, conforme exposto na introdução desta tese.

Desta forma, nos propusemos a preparar o precursor enantiopuro **82** do fragmento **81** da icarugamicina, pela rota sintética apresentada no Esquema 39.

Esquema 39

Após a obtenção do aduto precursor de **82**, este poderia ser submetido à dessulfurização e à fotociclicação. A remoção do enxofre, em sistemas enônicos, encontra precedentes no uso de níquel de Raney⁵⁴ ou de hidreto de tributilestano/AIBN.⁵⁵

⁵⁴ Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 25, 2317.

⁵⁵ Brimble, M. A.; Ireland, E. J. *Chem Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 3109.

Cabe mencionar que trabalhos anteriores do nosso grupo⁴² demonstraram que duas das três possíveis metilbenzoquinonas sulfiniladas (Esquema 39), sofreram eliminação pirolítica de ácido sulfênico, após a reação de cicloadição com cicloexadieno, o que resultou na formação de uma ligação dupla C-C na junção dos anéis, impossibilitando a fotociclicização de tais compostos (Esquema 40).

Esquema 40

Com isto, imaginamos que nos restaria preparar a metilbenzoquinona **83** (Esquema 41), na qual os dois substituintes SOR e CH₃ encontram-se em posições “*orto*”, um em relação ao outro, a fim de evitarmos tal eliminação. A reação de **83** com o 1,3-cicloexadieno levaria à formação do aduto **84**, enantiomericamente enriquecido (Esquema 41), potencial precursor do esqueleto poliquinânico **82**.

⁴² Cardoso F^o, J. E. P. *Dissertação de Mestrado* **2003**, Instituto de Química, Universidade de São Paulo.

Esquema 41

Na busca de sínteses já descritas para as quinonas **83**, deparamo-nos com um possível precursor destas, a 2-metiltio-3-metilbenzoquinona, a qual, por oxidação no enxofre, poderia nos render a 2-metilsulfinil-3-metilbenzoquinona racêmica, o que nos permitiria avaliar a quimiosseletividade e a seletividade π -facial, em suas reações de Diels-Alder com o ciclopentadieno.

A síntese da 2-metiltio-3-metilbenzoquinona foi descrita por Karrer e Dutta⁵⁶ ao tratarem a toluoquinona (**85**) com tiosulfato de sódio, do mesmo modo que havia feito Alcalay⁵⁷ no passado. Porém, após tratarem o produto tiosulfatado da forma que está mostrada no Esquema 42, estes autores disseram ter obtido, em vez de apenas um produto, como descreveu Alcalay, uma mistura do 2-metil-5-(metiltio)-1,4-benzenodiol (**86**) e do 2-metil-3-(metiltio)-1,4-benzenodiol (**87**), que foram depois separados por cristalização (Esquema 42).

⁵⁶ Karrer, P.; Dutta, P. C. *Helv. Chim. Acta* **1948**, 31, 2080.

⁵⁷ Alcalay, W. *Helv. Chim. Acta* **1947**, 30, 578.

Esquema 42

Ao produto minoritário, Karrer e Dutta,⁵⁶ inequivocamente, atribuíram a estrutura **86** pela comparação de suas características físicas com aquelas do produto obtido por uma via independente, a partir da 5-metil-2-(metiltio)anilina.

Porém, a estrutura **87** foi atribuída, por Karrer e Dutta, ao produto majoritário, porque estes autores acreditaram tê-lo transformado no 2,8-dimetil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)croman-6-ol (δ -tocoferol ou 8-metiltocol; **88**: $R=R''=R'''=H$; $R'=CH_3$), pela condensação com o fitol, seguida de dessulfurização. A identidade do produto de condensação foi concluída, unicamente, com base no fato de não ter ocorrido abaixamento do ponto de fusão de mistura com **88** ($R=R''=R'''=H$; $R'=CH_3$) autêntico, embora os autores tivessem mencionado que havia uma pequena diferença entre os pontos de fusão dos dois materiais.

⁵⁶ Karrer, P.; Dutta, P. C. *Helv. Chim. Acta* **1948**, 31, 2080.

Posteriormente McHale e col.⁵⁸ mostraram que a última conclusão mencionada de Karrer e Dutta⁵⁶ estava equivocada. Na realidade, o produto de condensação tratava-se do 2,7-dimetil-2-(4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-ol (7-metiltocol; **88**: R= CH₃; R'=R''=R'''= H) impurificado com o 2,5-dimetil-2-(4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-ol (5-metiltocol; **88**: R=R'=R''= H; R''= CH₃).

Além disto, também foi posteriormente demonstrado por Georgian e Skaletzky,⁵⁹ que o produto majoritário, obtido por Karrer e Dutta,⁵⁶ era o 2-mercapto-6-metil-1,4-benzenodiol (**89**) e não o composto de estrutura **87**, como haviam acreditado estes últimos autores.

Esta última demonstração estrutural foi efetuada com base em um estudo dos espectros de absorção no ultravioleta dos adutos de Diels-Alder entre o butadieno e as 1,4-benzoquinonas obtidas por oxidação dos produtos isolados por Karrer e Dutta⁵⁶ com o butadieno. Os autores de tal estudo descartaram a possibilidade de ter se formado **87**, pois nenhum dos adutos de Diels-Alder, das respectivas 1,4-benzoquinonas, apresentava o comprimento de onda correspondente ao máximo de absorção coerente com a presença simultânea dos grupos -SCH₃ e -CH₃, ligados no sistema enediônico. Desta forma, a estrutura **87**, proposta por Karrer e Dutta, foi descartada, por Georgian e Skaletzky, em favor de **89**.

⁵⁸ McHale, D.; Mamlis, P.; Marcinkiewicz, S.; Green, J. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3358.

⁵⁹ Georgian, V.; Skaletzky, L. L. *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 51.

Com a exegese apresentada, pretende-se, apenas, destacar que, até o momento, não foram ainda empregados os derivados sulfurados **87** na síntese dos metiltocóis **88** ou de quaisquer outros compostos, pelo fato de ainda serem inéditos na literatura.

Nas nossas tentativas iniciais de introduzir um grupo metila em posição vizinha ao sulfinila, devemos relatar que, recentemente, fracassamos ao tentar a síntese da 2-metil-3-p-tolilsulfanil-1,4-benzoquinona (**90**: R= p-Tol; R'= CH₃), com vistas à síntese de produtos naturais poliquinônicos⁶⁰ (Esquema 43). A falha ocorreu na etapa de metilação da 2-p-tolilsulfinil-1,4-benzoquinona (**71**) com o dimetilzinco, embora deva-se mencionar que, quando outros autores⁶¹ utilizaram o dietilzinco, a reação foi bem sucedida.

Esquema 43

Uma outra forma, já descrita por Gates Jr. e outros,⁶² para a introdução de um grupo sulfurado em um sistema enodiônico, é a reação de nucleófilos de enxofre com epóxidos de adutos de Diels-Alder de 1,4-benzoquinonas (e.g. **91**), conforme mostrado no Esquema 44.

⁶⁰ Di Vitta, C. Resultados não publicados.

⁶¹ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Toledo, M. A.; Urbano, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 52, 9759.

⁶² Wilgus III, H. S.; Frauenglass, E.; Nawn, G. H.; Chiesa, P. P.; Gates Jr., J. W.; Evans, F. J. *Can. J. Chem.* **1966**, 44, 603.

Esquema 44

Os epóxidos **91**, facilmente preparados pela reação dos adutos de Diels-Alder de 1,4-benzoquinonas-cicloalcadienos com peridrol em meio alcalino, sofrem abertura e eliminação de íon hidróxido, quando tratados com 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol, na presença de quantidades catalíticas de trietilamina. Embora tenham sido preparados, por tal via, alguns adutos **92**, não foram ainda descritas as suas reações de retro Diels-Alder, que poderiam render as correspondentes 1,4-benzoquinonas **90** R'=alquil; R=(1-fenil-1H-tetrazol-5-il).

Em outro trabalho⁶³ de Gates Jr. e colaboradores, estes autores relataram que o 2-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)tio]-1,4-benzenodiol (**93**: R=(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)), ao ser tratado com iodometano, para efetuar a metilação dos oxigênios fenólicos, sofreu um rearranjo (Esquema 45) semelhante ao de Smiles,⁶⁴ isto é, uma substituição nucleofílica aromática intramolecular.

⁶³ Chapman, D. D.; Jones, E. T.; Wilgus III, H. S.; Nelander, D. H.; Gates Jr, J. W. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1520.

Esquema 45

Como resultado de tal rearranjo, ocorreu a metilação, tanto no enxofre como no oxigênio distal a este, com a transferência simultânea do grupo heterocíclico para o oxigênio proximal ao enxofre. Merece destaque que foi também conseguida a remoção seletiva do grupo heterocíclico ligado ao oxigênio de **94**, pelo tratamento deste com hidróxido de sódio, o que conduziu ao 4-metóxi-2-(metiltio)fenol (**95**).

Com base nos relatos acima, imaginamos um modo de obtenção de precursores das quinonas **83**, racêmicas, a partir de **97**, estes últimos preparáveis pela rota do Esquema 46 abaixo.

Esquema 46

⁶⁴ Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Part VIII in Chem. Rev.* **1951**, 49, 273.

Pela oxidação do aromático **97** com nitrato de amônio e cério⁶⁵ (CAN), acreditamos que seja possível obter a quinona **90** desejada, como precursora de **83** (R= CH₃) (Esquema 47).

Esquema 47

Caso não se tenha sucesso na proposição acima de obtenção das quinonas **90**, uma outra forma, aparentemente óbvia, de se introduzirem grupos alquiltio em uma posição específica de uma molécula de 1,4-benzoquinona, seria a ativação de tal posição pela presença nela de um bom nucleófilo, tal como um halogênio, o qual poderia ser substituído por um nucleófilo, como um tiolato. No entanto, também já se testou esta abordagem metodológica, há alguns anos atrás, e constatou-se ser ela inadequada para a obtenção de 2,3-bis(metiltio)-1,4-benzoquinona (**98**) a partir da 2,3-dicloro-1,4-benzoquinona (**99**), pois não se conseguiu impedir o ataque nucleofílico do tiolato em outras posições do anel quinoídico, obtendo-se, após a oxidação, uma mistura inseparável de 1,4-benzoquinonas polialquiltio substituídas⁶⁶ (Esquema 48).

⁶⁵ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Urbano, A. *Synthesis* **1992**, 651.

⁶⁶ Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Di Vitta, C. *Synthesis* **1983**, 46.

Esquema 48

Porém, protegendo-se a dupla C-C não substituída de **99**, pela reação de Diels-Alder com ciclopentadieno, conseguimos introduzir apenas dois grupos sulfurados no aduto obtido e, posteriormente, removemos o ciclopentadieno pela pirólise do aduto sulfurado **100**, obtendo-se as quinonas **98**⁶⁶ (Esquema 49).

Esquema 49

⁶⁶ Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Di Vitta, C. *Synthesis* **1983**, 46.

Com base no exposto acima, imaginamos que poderíamos obter adutos análogos a **98** pela reação da 2-bromo-3-metil-1,4-benzoquinona (**101**)⁶⁷ com ciclopentadieno, seguida da substituição do átomo de bromo por um grupo alquiltio e por pirólise do aduto sulfurado resultante.

Uma vez obtida a quinona **101**, esta poderia ser tratada de modo análogo ao descrito no Esquema 49 para a quinona **99**, gerando o aduto bromado **102**, o qual em seguida teria o átomo de bromo substituído por um tiolato de sódio, rendendo o aduto sulfurado **103**. Por fim, a pirólise deste último levaria à obtenção das quinonas **90** (Esquema 50).

Esquema 50

⁶⁷ Inoue, S.; Saito, K.; Kato, K.; Nozaki, S.; Sato, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1974**, 2097.

2.2- Resultados e Discussão

Iniciamos nosso trabalho preparando a 2,6-dimetil-3-p-tolilsulfinil-1,4-benzoquinona (**75**) racêmica, a partir do 2,6-dimetilfenol comercial, pela sequência reacional mostrada no Esquema 51.

Esquema 51

A oxidação do 2,6-dimetilfenol, utilizando sal de Fremy,⁶⁸ gerou a desejada 2,6-dimetil-1,4-benzoquinona (**73**). Segundo Zimmer,⁶⁹ o radical nitrosossulfonato retira o átomo de hidrogênio ligado ao oxigênio da hidroxila do composto aromático, formando um radical no oxigênio, o qual é estabilizado por ressonância. Em seguida, um segundo radical nitrosossulfonato se liga a este radical, na sua posição *para*. Por fim, a perda do grupo N(SO₃)₂, resultou na formação da ligação dupla C-O no anel aromático, originando **73**.

⁶⁸ Teuber, H. J.; Raw, W. *Ber.* **1953**, 86, 1036.

⁶⁹ Zimmer, H.; Lankin, D. C.; Horgan, S. W. *Chemical Reviews* **1971**, 71 (2), 229.

A introdução do grupo p-tolilsulfanila na benzoquinona **73** ocorreu por adição nucleofílica, tipo Michael, de mercaptana⁷⁰ (p-tiocresol), em etanol, rendendo a hidroquinona sulfanilada **104**.

Oxidamos, a seguir, o enxofre de **104**, utilizando água oxigenada e dióxido de selênio,⁷¹ gerando seu respectivo sulfóxido **105**. Este método nos permitiu a obtenção do sulfóxido **105**, livre da correspondente sulfona. De acordo com Drabowicz e Mikolajczyk,⁷¹ a ação do peróxido de hidrogênio sobre o dióxido de selênio leva à formação de ácido perselênico, que é o verdadeiro agente oxidante, e que age como eletrófilo na oxidação do enxofre.

Por fim, a oxidação da hidroquinona sulfanilada **105**, com nitrato de amônio e cério (CAN),⁷² produziu a ($\pm$)-2,6-dimetil-3-p-tolilsulfinil-1,4-benzoquinona (**75**).

Após termos concluído a preparação da benzoquinona **75**, procedemos à síntese do 1-vinil-cicloexeno, que foi obtido da seguinte maneira: o primeiro passo foi a geração do brometo de vinil-magnésio, pela reação entre brometo de vinila e magnésio metálico, sendo necessário, conforme sugerido por Seyferth,⁷³ adicionar uma pequena quantidade de iodeto de metila para iniciar o processo. De fato, não houve início da reação até que se tivesse adicionado o iodeto de metila recomendado. A cicloexanona foi adicionada sobre o reagente de Grignard,⁷⁴ tão logo este foi gerado, chegando-se ao 1-vinil-cicloexanol (**106**), como mostra o Esquema 52.

⁷⁰ Snell, J. M.; Weissberger, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 450.

⁷¹ Drabowicz, J.; Mikolajczyk, M. *Synthesis* **1978**, 758.

⁷² Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Toledo, M. A.; Urbano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8(6), 913.

⁷³ Seyferth, D. *Organic Synthesis* **1963**, Coll. Vol. 4, 258.

⁷⁴ Symmes, C.; Quin, L. D. *J. Org. Chem.* **1979**, 44 (7), 1048.

Esquema 52

Em seguida, tratou-se o 1-vinil-cicloexanol com bissulfato de potássio, sob aquecimento.⁷⁵ A protonação da hidroxila do álcool pelo bissulfato, com posterior saída de água, gerou um cátion alílico. A remoção do próton ligado a este último, seria promovida pelo ânion sulfato, única base presente no meio, haja vista que a temperatura empregada, de 150° C, impedia a permanência de água no meio reacional. Desta forma obteve-se o 1-vinil-cicloexeno (**107**), conforme ilustra o Esquema 53.

Esquema 53

Demos, então, início aos estudos das reações de Diels-Alder entre a quinona **75** e o *trans*-piperileno, disponível comercialmente. Primeiramente utilizamos o *trans*-piperileno, sob condições térmicas (temperatura ambiente). Porém, desta maneira, não observamos qualquer reação. Decidimos, então, empregar condições mais energéticas. Misturamos a sulfinil-benzoquinona e o dieno, em diclorometano, em tubo selado e submetemos a

mistura a aquecimento de 100° C, em estufa. O progresso da reação foi acompanhado diariamente, observando-se se ocorria variação na coloração da solução. Ao final de 5 dias, interrompemos o aquecimento e a análise, por cromatografia em camada delgada (CCD), revelou que o substrato continuava inalterado.

Após estas infrutíferas tentativas em se obterem os adutos de Diels-Alder, sob condições térmicas, passamos a utilizar o brometo de zinco, como catalisador.

Submetemos a ($\pm$)-2,6-dimetil-3-p-tolilsulfinil-1,4-benzoquinona (**75**) à ação do *trans*-piperileno na presença de ZnBr₂, inicialmente a -20° C, aumentando-se depois a temperatura até 0° C. A análise por ¹H-RMN, revelou que ocorreu a cicloadição conforme era esperado; formou-se um aduto de Diels-Alder, resultante do ataque do dieno sobre a ligação dupla C-C sulfinilada, o que indicou que a complexação do brometo de zinco com a quinona havia ocorrido.

A análise por ¹H-RMN do produto de reação mostrou apenas a formação de um aduto resultante da cicloadição, seguida de eliminação pirolítica de ácido p-toluenossulfênico.

A eliminação de ácido sulfênico nos fez constatar que a Diels-Alder se deu com total quimiosseletividade, na dupla ligação do grupo sulfinila da quinona; a regiosseletividade foi determinada com base na observação e integração de três sinais em campo baixo (6,06, 6,22 e 6,74 ppm), correspondentes aos hidrogênios olefínicos de **C**; caso tivesse ocorrido a formação do aduto com a regioquímica oposta (**D**), seria possível observar quatro sinais na mesma região. Além disso, notamos a existência de dois singletes (1,23 e 2,33 ppm) que correspondem às metilas, ligadas à junção dos anéis e ao anel advindo do piperileno, respectivamente. Apenas um singlete seria observável caso tivesse sido formado o isômero **D**. Neste aduto, um dublete, de *J*~ 6-7 Hz, correspondente à metila do piperileno

⁷⁵ Robins, P. A.; Walker, J. *J. Org. Chem.* **1952**, 642.

seria notado. Também foi observado um outro sinal, este sim na forma de dublete, mas de $J=1,5$ Hz, em 2,03 ppm, que corresponde à metila da enodiona de **C**. (Esquema 54)

Cabe mencionar que a formação do isômero **C** atesta a aproximação *endo* dos reagentes, pois a eliminação de ácido toluenossulfênico não teria ocorrido no aduto resultante da aproximação *exo*, pois neste último, o hidrogênio e o grupo p-TolSO estariam em posições opostas o que impediria a eliminação *sin* do p-TolSOH.⁷⁶

Esquema 54

Este modelo de aproximação está de acordo com aquele descrito por Carreño⁴³ para o piperileno e também com nossas expectativas de regioseletividade para o processo. Assim, pode-se entender que há sinergismo entre o grupo CH₃ e o p-TolSO na orientação do dieno, durante o processo de cicloadição.

Dando continuidade aos estudos de Diels-Alder, colocamos em contato a quinona **75** e o 1-vinil-cicloexeno (**107**). Assim como no caso do *trans*-piperileno, não houve reação em condições térmicas (temp. ambiente). Em seguida, aquecemos a mistura a 100° C, em tubo selado, condições já utilizadas para o *trans*-piperileno.

⁷⁶ Whitam, G. H. *Organosulfur Chemistry*, Oxford University Press, **1995**, p. 36.

⁴³ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Toledo, M. A.; Urbano, A.; Remor, C. Z.; Stefani, V.; Fischer, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 503.

O andamento da reação foi acompanhado diariamente, observando-se se ocorria variação na coloração da solução. Ao final de 5 dias, a análise por CCD, revelou o consumo total do substrato. Porém, a análise por ressonância de hidrogênio, da mistura reacional, mostrou que a benzoquinona havia sido reduzida à sua respectiva hidroquinona **105**, como mostra o Esquema 55.

Esquema 55

Como a benzoquinona **75**, não se mostrou reativa na ausência de catalisadores, mesmo sob elevadas temperaturas, empregamos novamente condições catalíticas. Utilizamos, então, ZnBr₂/-20° C e, levou à formação de apenas um estereoisômero, com total quimiosseletividade (a cicloadição ocorreu na dupla ligação C-C sulfinilada), porém com regioquímica contrária daquela observada na reação com o piperileno.

Da mesma forma como no caso do *trans*-piperileno, a análise por ¹H-RMN, revelou a presença de três e não de dois sinais em campo baixo (5,34, 5,50 e 6,53 ppm), o que nos indicou que ocorreu a formação exclusiva do aduto **E** (Esquema 56).

Esquema 56

Este resultado divergente do anterior pode ser explicado pela maior dificuldade de aproximação do dieno pelo modo D1, no qual haveria interação entre o anel cicloexênico e os átomos de bromo do catalisador. (Esquema 57)

Esquema 57

No modo de aproximação D2, as interações estéricas envolvendo o dieno e o catalisador seriam menores.

Dando seguimento ao estudo da quimio- e regioseletividade, tentamos realizar a Diels-Alder de **75** com **107**, porém empregando outro catalisador ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$). Neste caso

não se formou qualquer produto de cicloadição, mas ocorreu a redução da benzoquinona, isto é, formou-se a respectiva hidroquinona **105**, da mesma forma como havia ocorrido na reação sob condição térmica (mostrado Esquema 55).

Visando contornar o problema da redução, decidimos, utilizar um agente oxidante, durante a reação de Diels-Alder, de maneira análoga àquela descrita por Ruano e Alemparte,⁷⁷ quando tentaram obter um aduto de Diels-Alder, pela reação entre o ciclopentadieno e uma benzoquinona instável, a 2-p-tolilsulfinil-3-ciano-1,4-benzoquinona (**108**). Os autores utilizaram um oxidante (diacetato de iodosobenzeno), para oxidar a 2-p-tolilsulfinil-3-ciano-1,4-hidroquinona (**109**), precursora de **108**, *in situ*, na presença de ciclopentadieno, como mostra o Esquema 58.

Esquema 58

⁷⁷ Ruano, J. L. G.; Alemparte, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1405.

Desta forma, Ruano e Alemparte conseguiram obter o aduto de Diels-Alder desejado. Assim, para se tentar evitar o problema da redução, decidimos utilizar o mesmo oxidante, que poderia oxidar a hidroquinona *in situ*, tornando-a novamente disponível para a cicloadição.

Repetimos a reação de Diels-Alder, utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, na presença de acetato de iodosobenzeno, a -20°C , durante 24 horas. A análise por ^1H -RMN, da mistura reacional, revelou que, mesmo na presença do oxidante, a benzoquinona fôra reduzida. Surpreendentemente, o acetato de iodosobenzeno também foi consumido, transformando-se em iodobenzeno.

Devido aos problemas de eliminação pirolítica de ácido sulfênico nas reações de Diels-Alder entre a $(\pm)$ -2,6-dimetil-3-p-tolilsulfinil-1,4-benzoquinona (**75**) e o *trans*-piperileno e 1-vinil-cicloexeno (**107**), decidimos investir esforços em outros estudos de Diels-Alder.

Um trabalho recente de Mehta e col.⁷⁸ mostrou a preparação de uma cucumina racêmica, obtida pela reação de Diels-Alder, entre a 1,4-benzoquinona e um dieno tetraclorado; após várias transformações, o aduto originado da quinona com o dieno clorado, produziu a cucumina, que apresenta, em seu anel central, uma carbonila, como mostra o Esquema 59.

⁷⁸ Mehta, G.; Umarye, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1991.

Esquema 59

A construção de sistemas triquinânicos enantiopuros, análogos aos das cucuminas, nos pareceram ser rapidamente acessíveis pela aplicação da sequência mostrada no Esquema 60.

Esquema 60

Na literatura constam trabalhos⁷⁹ que descrevem os adutos de Diels-Alder entre a 1,4-benzoquinona e diversos pentafulvenos 6,6'-dissubstituídos. No entanto, a inexistência de estudos de quimio- e diastereosseletividade facial nas cicloadições entre benzoquinonas e fulvenos nos levaram a tentar, primeiramente, a reação entre 6,6'-dissubstituídos-pentafulvenos e a (*S*)-2-p-tolilsulfinil-1,4-benzoquinona (**71**), disponível em nosso laboratório.

Inicialmente, preparamos o 6,6'-dimetil-fulveno (**110**), através da condensação do ciclopentadieno com acetona, em presença de sódio/etanol, seguida de eliminação de água,⁸⁰ como mostra o Esquema 61.

Esquema 61

Após a síntese de **110**, utilizamos este dieno na reação de Diels-Alder com a benzoquinona **71**, sob condições térmicas (temp. ambiente). A análise por ¹H-RMN, do produto isolado, revelou que a cicloadição ocorreu, porém houve a eliminação pirolítica de ácido sulfênico, pois foram observados apenas um singlete, em campo alto (1,50 ppm), integrando 6 hidrogênios, referentes às metilas do dieno. (Esquema 62).

⁷⁹ Griesbeck, A. G. *J. Prakt. Chem.* **1992**, 334, 558.

⁸⁰ Buttrus, N. H.; Cornforth, S. J.; Hitchcock, P. B.; Kumar, A.; Stuart, A. S. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. I* **1987**, 855.

Esquema 62

Apesar de a eliminação levar à formação de um aduto de Diels-Alder plano, e assim, impossibilitar a rota mostrada no Esquema 60, é importante ressaltar que, quando Carreño⁶⁵ submeteu a mesma benzoquinona **71**, à Diels-Alder com o ciclopentadieno, foi obtido um cicloaduto, no qual a Diels-Alder ocorreu com quimiosseletividade oposta, isto é, o ataque do dieno se deu na dupla ligação não sulfinilada, como mostra o Esquema 63.

Esquema 63

Contrariando nossas expectativas, obtivemos um resultado inédito em reações de Diels-Alder entre sulfinil-benzoquinonas e dienos cíclicos, pois a cicloadição ocorreu na dupla sulfinilada, mas resultando em um produto de eliminação.

⁶⁵ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Urbano, A. *Synthesis* **1992**, 651.

Para verificar se tal eliminação foi um fato isolado, decidimos empregar outras benzoquinonas na cicloadição com **110**. O uso da ($\pm$)-2,6-dimetil-3-p-tolilsulfinil-1,4-benzoquinona (**75**), na reação com o dieno **110**, sob condições térmicas (temp. ambiente), não levou à formação de qualquer produto, mesmo após 7 dias. Este resultado deve-se, provavelmente, ao fato deste substrato possuir dois grupos metila além de um grupo sulfinila, o que o torna impedido estericamente, necessitando assim de catálise para se tentar obter algum produto.

Uma outra benzoquinona, a (*S*)-2-p-tolilsulfinil-5-metil-1,4-benzoquinona (**111**),⁷² também preparada anteriormente por nós, foi reagida com **110**, em condições térmicas (temp. ambiente). Obtivemos, novamente, um aduto que resultou da cicloadição com posterior eliminação de ácido sulfênico (Esquema 64), da mesma forma que ocorreu com a quinona **71**.

Esquema 64

Com a benzoquinona **75** resolvemos utilizar ZnBr_2 ou $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, catalisadores que complexam com os oxigênios do sulfóxido e da quinona,⁶⁵ numa tentativa de ativação para este substrato. A complexação de cada um dos catalisadores, em solução de diclorometano com a quinona, promoveu mudança na coloração desta última, de vermelho escuro para alaranjado, indicando que o catalisador e a quinona complexaram. Quando o dieno foi

⁷² Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Urbano, A.; Toledo, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8 (6), 913.

adicionado, a coloração vermelha inicial da mistura reacional foi restituída, o que nos pareceu indicar que houve descomplexação. Mesmo assim, adicionamos a quantidade necessária do dieno, a -20°C , e acompanhamos a reação por CCD, durante 24 horas, mas não observamos nenhuma evolução da mesma. A análise por ^1H -RMN confirmou as observações extraídas da CCD, pois o substrato estava inalterado.

Cabe ressaltar que, na reação de Diels-Alder de **71** com **110**, em presença de ZnBr_2 , também ocorreu descomplexação, o que nos impossibilitou de utilizar catalisadores (ácidos de Lewis) com estes dienos.

Para se tentar evitar os problemas de eliminação, observados com a quinona **71**, imaginamos utilizar uma outra benzoquinona que não possua hidrogênio em *alfa* ao grupo sulfinila. Decidimos empregar uma quinona disponível em nosso laboratório, a (*S*)-2-*p*-tolilsulfinil-3-cloro-5-metil-1,4-benzoquinona (**112**).⁴² Porém, a reação desta quinona com dimetil-fulveno, na ausência de catalisador, não levou à formação de qualquer produto. Com a utilização de ZnBr_2 ocorreu a redução da benzoquinona à sua respectiva hidroquinona **113** (Esquema 65). Observamos precedentes para este tipo de redução⁴² no passado, quando tentamos a reação de Diels-Alder desta quinona, que possui grupos atraentes de elétrons e o cicloexadieno.

Esquema 65

⁶⁵ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Urbano, A. *Synthesis* **1992**, 651.

⁴² Cardoso F^o, J. E. P. *Dissertação de Mestrado* **2003**, Instituto de Química, Universidade de São Paulo.

Uma forma de se minimizarem eliminações pirolíticas de ácido sulfênico, seria a introdução de um grupo metilsulfinil no lugar do p-tolilsulfinil, visto que este último parece eliminar mais facilmente.⁸¹ Decidimos, então, sintetizar a ($\pm$)-2-metilsulfinil-1,4-benzoquinona (**114**), um composto inédito na literatura, que foi preparado pela rota mostrada no Esquema 66.

Esquema 66

Iniciamos a preparação de **114**, de forma análoga à sulfanilação, descrita por Smith⁸² para uma cetona bromada. O 1,4-dimetóxi-benzeno (**115**), foi tratado com n-butil-lítio, gerando um carbânion, na posição *orto* em relação ao grupo metoxila. Em seguida, foi adicionado o dimetil-dissulfeto que, após sofrer ataque nucleofílico do carbânion aromático, rendeu o 2-metilsulfanil-1,4-dimetóxi-benzeno (**116**).

O átomo de enxofre do aromático **116** foi oxidado por dióxido de selênio, em água oxigenada (gerando o ácido perselênico, que é o oxidante), de maneira análoga à oxidação

⁸¹ Wladislaw, B.; Bueno, M. A.; Marzorati, L.; Di Vitta, C.; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 9296.

⁸² Smith, A. B.; Branca, S. J.; Pilla, N. N.; Guaciara, M. A. *J. Org. Chem.* **1982**, 47 (10), 1855.

de um sulfeto ligado a um anel aromático,⁷¹ chegando-se ao 2-metilsulfinil-1,4-dimetóxi-benzeno (**117**).

Por fim, a oxidação do aromático **117**, com CAN, semelhante à oxidação do 2-p-tolilsulfinil-1,4-dimetóxi-benzeno, descrita por Carreño,⁶⁵ levou à formação da benzoquinona sulfinilada **114**.

Com a benzoquinona **114** em mãos, submetemos esta à ação do 6,6'-dimetil-fulveno. Tardaram 6 dias até o total desaparecimento do reagente (CCD) mas, da mesma forma como com o grupo p-tolilsulfinil, ocorreu eliminação.

Na tentativa de utilização de um catalisador (ZnBr_2), nos deparamos, novamente, com o provável problema da descomplexação, o que resultou em recuperação do material de partida inalterado.

Independentemente do grupo sulfinila ligado à quinona, sofremos os problemas de eliminação. Visando inverter a quimiosseletividade, imaginamos a possibilidade de síntese de um fulveno, cujos grupos das posições 6,6' fossem volumosos, impedindo ou dificultando a reação de Diels-Alder na dupla do grupo sulfinila, direcionando a reação para a outra dupla. Então, optamos por obter o 6,6'-difênil-pentafulveno (**118**), que foi preparado a partir do ciclopentadieno e da benzofenona, em reação de catálise por transferência de fase (CTF).⁸³ Utilizamos hidróxido de potássio e éter coroa 18-6, o qual envolve o íon K^+ em sua estrutura, tornando a base (OH^-) mais disponível para retirada do hidrogênio do ciclopentadieno, que em seguida forma o ânion aromático responsável pela condensação com a benzofenona (Esquema 67).

⁷¹ Drabowicz, J.; Mikolajczyk, M. *Synthesis* **1978**, 758.

⁶⁵ Carreño, M. C.; Ruano, J. G. L.; Urbano, A. *Synthesis* **1992**, 651.

⁸³ Alper, H.; Laycock, D. *Synthesis* **1980**, 799.

Esquema 67

Após a síntese do dieno **118**, submetemos este à presença das benzoquinonas **71** e **114**, sob condições térmicas, mas ambas mostraram-se inertes frente ao novo dieno. Ao tentarmos catálise com ácidos de Lewis (ZnBr_2 e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), observamos, mais uma vez, a descomplexação.

A parte de nossos estudos, que envolve a obtenção do precursor enantiopuro **82** do fragmento **81** da icarugamicina (Esquema 39), foi iniciada pela tentativa de obtenção da quinona **90** ($\text{R} = (1\text{-fenil-1-H-tetrazol-5-il})$; $\text{R}' = \text{CH}_3$). Preparamos o aduto de Diels-Alder a partir da toluoquinona (**85**) e ciclopentadieno. Este aduto, em seguida, foi tratado com peridrol, em meio alcalino, e isolamos o epóxido **91** ($\text{R} = \text{CH}_3$). Este epóxido reagiu, conforme estava descrito na literatura, com 5-mercaptopotetrazol e gerou o aduto **92** ($\text{R} = \text{CH}_3$). Porém, ao tentarmos pirolisar este aduto, ocorreu completa degradação do mesmo, obtendo-se, invariavelmente, material carbonizado (Esquema 68).

Esquema 68

Com a impossibilidade de obtermos a quinona 2-(5-tetrazoliltio)-3-metilsustituída, iniciamos a rota alternativa para a obtenção das quinonas **83**, mostrada no Esquema 50 (pág. 67).

Efetuada-se as transformações descritas no Esquema 69 obtivemos a quinona **101** em 42% de rendimento.

Esquema 69

A reação do m-cresol com excesso de ácido sulfúrico fumegante, resultou da introdução de dois grupos sulfônicos na posição *para* em relação ao grupo hidroxila e na posição *orto* menos impedida em relação ao mesmo grupo no anel aromático. Em seguida, a adição de um equivalente de Br₂ levou à bromação preferencial na posição *orto* mais impedida em relação ao grupo hidroxila. Por fim, a hidrólise dos grupos sulfônicos gerou o 2-bromo-3-metilfenol (**119**).⁸⁴ A oxidação do sistema aromático de **119**, foi realizada por Inoue e colaboradores,⁶⁷ em três etapas: 1) formação de uma hidrazona na posição *para* de **118**, utilizando p-N₂⁺C₆H₄SO₃⁻; 2) hidrogenólise ácida com SnCl₂-HCl, gerando a respectiva amina; 3) oxidação com FeCl₃, do 2-bromo-3-metil-4-aminofenol, resultando

⁸⁴ Eliel, E. L.; Rivard, D. E.; Burgsthaler, A. W. *J. Org. Chem.* **1953**, 18 (12), 1679.

⁶⁷ Inoue, S.; Saito, K.; Kato, K.; Nozaki, S.; Sato, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1974**, 2097.

em **101**. Efetuamos a oxidação de **119** utilizando sal de Fremy,⁶⁹ o que nos forneceu a quinona **101**, em uma etapa.

A quinona **101** foi submetida à reação com ciclopentadieno, o que resultou na formação do aduto **102**, com total quimiosseletividade (a cicloadição ocorreu apenas na dupla ligação C-C não substituída da quinona). Em seguida, a reação do aduto **102**, com nucleófilos de enxofre, foi realizada de maneira análoga àquela utilizada por Wladislaw e col.,⁶⁶ para a substituição de dois átomos de cloro, no aduto ciclopentadieno-2,3-dicloro-1,4-benzoquinona, e rendeu os adutos **103** (R= CH₃ e R= Ph), os quais, após pirólise à vácuo, de forma semelhante àquela descrita por Ferreira,⁸⁵ gerou as benzoquinonas inéditas **90** (R'= CH₃ e R= CH₃ e Ph), com padrão 2,3 de substituição (conforme a sequência reacional apresentada no Esquema 50).

No entanto, embora tenhamos obtido as quinonas sulfaniladas **90**, o processo de pirolítico implicou em perdas consideráveis de produto, devido à carbonização, principalmente no caso de **103** (R= Ph). Assim, a partir da quinona **101**, imaginamos uma outra forma de obtenção das sulfinilquinonas **83**, mostrada no Esquema 70.

⁶⁹ Zimmer, H.; Lankin, D. C.; Horgan, S. W. *Chemical Reviews* **1971**, 71 (2), 229.

⁶⁶ Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Di Vitta, C. *Synthesis* **1983**, 46.

⁸⁵ Ferreira, V. F.; Park, A.; Schmitz, F. J.; Valeriete, F. A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1349.

Esquema 70

A benzoquinona **101** foi reduzida de maneira semelhante àquela relatada por Urbano,⁸⁶ com ditionito de sódio em éter, resultando na hidroquinona **120**, a qual foi usada sem qualquer purificação, devido à rápida oxidação que sofre pelo ar.

Após a redução, efetuou-se a metilação das hidroxilas de **120**, utilizando uma suspensão de carbonato de potássio em acetona e sulfato de metila como agente alquilante, sob refluxo.⁸⁶ Após purificação do produto por coluna cromatográfica, a análise deste, por ¹H-RMN, revelou dois singletes, em 3,79 e 3,85 ppm, referentes as metoxilas do aromático dimetoxilado **121**.

Procedeu-se à sulfinilação de **121** utilizando-se, como agente sulfinilante, o (-)-p-toluenossulfinato de mentila. Esta sulfinilação foi efetuada de maneira análoga àquela descrita para a obtenção de uma outra benzoquinona, a (S)-2-p-tolilsulfinil-5-metil-1,4-

⁸⁶ Urbano, A. *Tesis Doctoral*. Universidad Autónoma de Madrid, **1991**.

benzoquinona,⁷² e rendeu um óleo, purificado por cromatografia em coluna e identificado, por ¹H-RMN, como sendo o aromático **122** (Esquema 70).

O espectro de ¹H-RMN deste composto apresentou os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático em 6,74 e 6,90 ppm, nas formas de dubletes de $J = 9$ Hz, valor característico do acoplamento *orto* entre hidrogênios de sistemas aromáticos.

Por fim, a oxidação de **122**, com CAN,⁷² levou à quinona **83** desejada (Esquema 70). O espectro de ¹H-RMN desta benzoquinona exibiu, para os hidrogênios quinoídicos, sinais em 6,70 e 6,80 ppm, ambos na forma de dubletes ($J = 9,9$ Hz). O sinal da metila ligada ao anel da quinona (2,40 ppm) mostrou-se na forma de um singlete, da mesma forma que a metila do grupo *p*-tolila (2,50 ppm), enquanto que, os hidrogênios aromáticos do sistema *p*-tolila apresentaram deslocamentos em 7,31 e 7,63 ppm, ambos também como dubletes ($J = 8,7$ Hz).

Voltando aos estudos de quimio- e diastereosseletividade facial, nas reações de Diels-Alder entre benzoquinonas e dienos cíclicos, efetuamos, primeiramente, a cicloadição entre a (*S*)-2-*p*-tolilsulfinil-3-metil-1,4-benzoquinona (**83**) e o ciclopentadieno.

É importante salientarmos que benzoquinonas sulfiniladas, também substituídas na posição *orto*, como por exemplo a (*S*)-2-*p*-tolilsulfinil-3-etil-1,4-benzoquinona (**123a**) e a (*S*)-2-*p*-tolilsulfinil-3-cloro-1,4-benzoquinona (**123b**), ao reagirem com o ciclopentadieno levaram à formação de adutos em total quimiosseletividade e boa seletividade facial,⁸⁷ como mostra o Esquema 71 e a Tabela 1.

⁷² Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Toledo, M. A.; Urbano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8(6), 913.

⁸⁷ Carreño, M. C.; Ruano, J. G. L.; Toledo, M. A.; Urbano, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 52, 9759.

Esquema 71

Tabela 1: Reação de Diels-Alder de **123a** e **123b** com ciclopentadieno (4-5 equiv) a -20°C

Entrada	Substrato	Cat. (eq)	Tempo	Rend. (%)	Adutos	Relação	ed
1	123a	-----	1 h	90	124a : 125a	50:50	0
2	123a	ZnBr ₂	5 min	87	124a : 125a	70:30	40
3	123b	-----	1 h	85	124b : 125b	50:50	0
4	123b	ZnBr ₂	5 min	90	124b : 125b	80:20	60

Efetuamos a reação de Diels-Alder entre a p-tolilsulfinilquinona **83** e o cicloexadieno, inicialmente sob condições térmicas (temp. ambiente). Ao final de 1 hora, a análise da mistura reacional, por ^1H -RMN, mostrou um par de singletes, referentes aos sinais dos grupos metila ligados aos anéis aromáticos (p-Tol), em 2,39 ppm e 2,40 ppm. Um outro par, de singletes, também foi observado na mesma região, referentes aos grupos metila ligados ao sistema enodiônico da benzoquinona, em 2,35 ppm e 2,36 ppm. A integração destes sinais mostrou que obtivemos uma mistura equimolar dos adutos **84a** e **84b**, os quais não puderam ser separados por cromatografia em coluna nem por cromatografia líquida de alta eficiência. Pode-se imaginar que tais adutos foram originados mediante as aproximações *endo* do dieno, nas duas faces do substrato (não houve seletividade facial); porém, a cicloadição apresentou total quimiosseletividade, pois a cicloadição se deu apenas na dupla ligação C-C não substituída da benzoquinona, como mostra o Esquema 72.

Esquema 72

Em seguida submetemos a quinona **83** à Diels-Alder, mas desta vez, em condições catalíticas ($\text{ZnBr}_2/-20^\circ \text{C}$); a evolução da mistura reacional foi acompanhada por CCD e, após 10 minutos, não havia mais material de partida. A análise do espectro de ^1H -RMN, do produto bruto, mostrou, novamente, a formação de quantidades equimolares dos adutos **84a** e **84b**, da mesma forma como no caso sem o uso do catalisador.

Imaginamos, então, substituir o brometo de zinco por um outro catalisador, o $\text{Eu}(\text{fod})_3$, muito utilizado em cicloadições entre sulfinil-benzoquinonas e dienos.⁴³ Assim, submetemos **83** à presença de 1,3-cicloexadieno, à baixa temperatura (-20°C). Após 30 minutos, sob agitação, a análise por CCD, da mistura reacional, revelou o consumo total da quinona. Em seguida, efetuamos a análise, por ^1H -RMN, do produto bruto e não observamos a formação de qualquer aduto de Diels-Alder. Pelo fato deste produto apresentar-se na forma de um sólido branco, acreditamos que a benzoquinona **83**, tenha sido reduzida à sua respectiva hidroquinona.

Desta forma, empregamos outro dieno, o ciclopentadieno, sob condições térmicas (temp. ambiente) e catalíticas, mas em ambos os casos obtivemos novamente, uma mistura de adutos, provenientes da cicloadição na dupla ligação C-C não sulfinilada (total

⁴³ Carreño, M. C; Garcia Ruano, J. L.; Toledo, M. A.; Urbano, A.; Remor, C. Z.; Stefani, V. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 503.

quimiosseletividade), porém sem qualquer seletividade facial, semelhante ao ocorrido com o cicloexadieno, mostrado no Esquema 72.

Diferentemente do que foi observado por Carreño, quando efetuou a reação de **123a** com ciclopentadieno (Esquema 71), neste caso a quinona **83** não se mostrou capaz de produzir seletividade facial.

2.3- Conclusão

As novas quinonas **75** e **83** (R= p-Tol), ao serem usadas em reações de Diels-Alder com diferentes dienos, apresentaram diferentes reatividades. A quinona **75**, por conter grupos CH₃ ligados a ambas duplas ligações C-C, mostrou-se pouco reativa, necessitando de catálise para formar produtos de cicloadição. Nestas condições, notaram-se regiosseletividades diferentes para cada dieno empregado, mas com total diastereosseletividade facial. Porém, os produtos de cicloadição se mostraram instáveis e ocorreu a eliminação de ácido p-toluenossulfênico. A quinona **83** (R= p-Tol) foi reativa com o ciclopentadieno e cicloexadieno na dupla C-C não substituída, mas apresentou baixa diastereosseletividade facial.

Os nossos estudos envolvendo quinonas sulfiniladas e fulvenos apresentaram resultados inéditos de quimiosseletividade, embora ainda com decomposição dos adutos formados. A diastereosseletividade facial destas cicloadições ainda não foi investigada.

CAPÍTULO 3 - Estudo da adição de enolatos de lítio à carbonila de 2-metilsulfinil-2-sulfanil-cicloexanonas

3.1- Objetivos

Embora o grupo sulfinila tenha sido utilizado como auxiliar quiral em reações de condensação aldólica, os vários exemplos são confinados à presença deste grupo nas espécies nucleofílicas.⁸⁸ No entanto, conforme foi mencionado no Capítulo 1, Ruano e col.¹³ estudaram as adições dos enolatos de lítio à 2-p-tolilsulfinil-cicloexanona. O modelo proposto pelos autores para explicar a estereoquímica do álcool obtido estava baseado na formação de uma espécie quelada com o lítio, envolvendo os oxigênios do grupo carbonila, da sulfinila e do enolato (Figura 2).

Figura 2

A formação de tal quelato seria propiciada pela aproximação equatorial do enolato à carbonila das cicloexanonas. Porém, quando foram estudadas as condensações dos mesmos

⁸⁸ Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, 36, 227.; Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185.; Solladié, G. *Chimia* **1984**, 38, 233.; Corey, E. J.; Weigel, L. O.; Chamberlin, A. R.; Cho, H.; Rua, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6613.; Solladié, G.; Matloubi-Moghadan, F. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 91.

¹³ Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Araya-Maturana, R.; Fischer, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9462.

enolatos com as 2-sulfanil-2-p-tolilsulfinil-cicloexanonas,⁸⁹ os autores não apresentaram qualquer proposta mecanística para explicar a formação dos produtos.

Trabalhos recentes de nosso laboratório⁸¹ divulgaram a sulfanilação, em condições de CTF, da 2-metilsulfinil-cicloexanona (Esquema 73). Os respectivos produtos da sulfanilação da 2-metilsulfinil-cicloexanona, se mostraram bastante estáveis, tanto que tiveram suas estruturas definidas por raios X, como sendo CS*,SS* para o carbono α -carbonílico e o enxofre sulfoxídico, para o produto majoritário.

Esquema 73

Assim, decidimos levar a cabo um estudo, inserido em nossa linha de pesquisa que trata de conhecer as influências de sulfóxidos na reatividade de insaturações vizinhas a eles, visando determinar o curso estereoquímico do ataque de enolatos à carbonila dos compostos α -sulfanil- α -metilsulfinilados acima. Estes estudos lançarão luz aos iniciados por Ruano e col.,⁸⁹ no sentido que permitirão, pelo conhecimento prévio da estereoquímica dos reagentes, estabelecer o modo de ataque dos enolatos sobre as carbonilas das ciclanonas α -sulfanil- α -sulfiniladas.

⁸⁹ Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Alcudia, A; Fernandez, I. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 3445.

⁸¹ Wladislaw, B.; Bueno, M. A.; Marzorati, L.; Di Vitta, C.; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 9296.

Pretendemos desenvolver nossos trabalhos pela obtenção das cetonas cíclicas com uma configuração única no enxofre sulfoxídico. Isto nos parece possível pela sulfinilação de cetonas empregando-se (*S*)-DAG como sulfinilante quiral,⁵ como mostra o Esquema 74.

Esquema 74

A seguir, serão efetuadas as sulfanilações da sulfinilcetona obtida, que deverão conduzir aos compostos de configuração absoluta *CS,SS* (Esquema 75).

Esquema 75

⁵ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Pedregal, C.; Rubio, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1989**, 1335.

Com estes compostos em mão, estudaremos as adições do enolatos de lítio do acetato de etila sobre as respectivas carbonilas. Os produtos serão hidrolisados à ciclohexanona correspondente, conforme o Esquema 76 e os cetó-álcoois obtidos deverão ter as estereoquímicas *R* ou *S*, de seus carbonos carbinólicos determinadas.

Esquema 76

Após a análise dos resultados de pureza enantiomérica dos cetó-álcoois, e com a determinação da estereoquímica *R* ou *S* para os mesmos, será possível determinar se o ataque do enolato ocorreu em posição equatorial ou axial nas α -sulfanil- α -sulfinilciclohexanonas e, assim, propor um modelo que explique a diastereosseletividade obtida.

Para sulfinilar a ciclohexanona, empregaremos o (*S*)-DAG, que prepararemos pela rota abaixo⁹⁰ (Esquema 77).

⁹⁰ Llera, J. M.; Fernández, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7299.

Esquema 77

O modo de introdução do grupo sulfinila, na cicloexanona, será efetuado pelo método descrito por Carreño e colaboradores,⁵ via a imina representada no Esquema 78.

Esquema 78

⁵ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Pedregal, C.; Rubio, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1989**, 1335.

Em seguida serão efetuadas as sulfanilações em condições de catálise por transferência de fase⁸¹ (CTF), como mostra o Esquema 79.

Esquema 79

Os compostos sulfanilados serão tratados com o enolato de lítio do acetato de etila, gerado pela reação deste último com LDA.⁸⁹ Os álcoois obtidos serão trabalhados de modo a serem isolados e caracterizados, para determinação de suas estruturas, o mesmo podendo se aplicar aos seus produtos de hidrólise Esquema 80.

Esquema 80

⁸¹ Wladislaw, B.; Bueno, M. A.; Marzorati, L.; Di Vitta, C.; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 9296.

⁸⁹ Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Alcudia, A; Fernandez, I. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 3445.

3.2- Resultados e Discussão

Iniciamos os estudos de adições nucleofílicas às 2-metilsulfinil-2-sulfanil-cicloexanonas preparando a imina da cicloexanona (**126**), pela da reação entre a cicloexanona e a anilina, na presença de peneira molecular (4 Å) como agente desidratante⁵ (Esquema 81). A imina obtida foi purificada por destilação à pressão reduzida.

Esquema 81

Após a obtenção da imina, procedemos à metilsulfinilação da mesma, pelo método descrito por Carreño e col.,⁵ a partir do tratamento desta com LDA em THF anidro. Ao carbânion gerado, adicionou-se o (*S*)-DAG, o que levou à formação da correspondente imina sulfinilada, que não foi isolada. A hidrólise ácida da imina sulfinilada rendeu os cetossulfóxidos enantiomericamente puros **127**, como misturas de epímeros no carbono (Esquema 82). A pureza enantiomérica dos sulfóxidos **127** foi provada pelo uso do reagente quiral de deslocamento (*R*)-(-)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -feniletilamina.

⁵ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Pedregal, C.; Rubio, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1989**, 1335.

Esquema 82

Os cetossulfóxidos **127**, em mistura de epímeros, foram, inicialmente, metilsulfanilados empregando-se carbonato de potássio anidro como base, QUIBEC (um catalisador quiral) e metanotiolsulfonato de metila como sulfanilante,⁸¹ como podemos ver no Esquema 83. Formou-se uma mistura diastereomérica dos cetossulfóxidos sulfanilados **128** (R= CH₃), que estava enriquecida em 60 %, do isômero CS,SS, o qual foi isolado por cromatografia em coluna.

Esquema 83

⁸¹ Wladislaw, B.; Bueno, M. A.; Marzorati, L.; Di Vitta, C.; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 9296.

A estereoquímica *S* no carbono foi estabelecida em analogia ao modelo de sulfanilação em condições de CTF estabelecido por Wladislaw e col.⁸¹

Após a preparação do cetossulfóxido sulfanilado enantiopuro **128** (R= CH₃) (CS,SS), demos início aos estudos de adição do enolato do acetato de etila à carbonila deste composto. Pela reação entre LDA e acetato de etila, geramos o ânion deste último, que em seguida foi adicionado sobre o cetossulfóxido **128** (R= CH₃) (CS,SS), a baixa temperatura, em THF.⁸⁹ A análise do espectro de ¹H-RMN do produto bruto obtido revelou a presença de dois sinais, em 2,22 e 2,27 ppm, ambos na forma de singletes, referentes a hidrogênios de grupos metilsulfanila. Além disso, também notou-se a presença de outros dois sinais, em forma de singletes, em 2,78 e 2,91 ppm, referentes a grupos metilsulfinila, o que indicou a formação de uma mistura de dois produtos sulfanilados diastereoisoméricos **129** (R= CH₃), mostrados no Esquema 84 abaixo.

Esquema 84

A mistura dos álcoois diastereoméricos inseparáveis **129** foi tratada com NBS, em acetona/água,⁸⁹ gerando o ceto-álcool **130**, como mostra o Esquema 85, o qual foi analisado por C.G., empregando-se coluna com fase estacionária quiral. Por esta técnica,

⁸¹ Wladislaw, B.; Bueno, M. A.; Marzorati, L.; Di Vitta, C.; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 9296.

⁸⁹ Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Alcudia, A; Fernandez, I. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 3445.

verificamos que o produto se tratava de uma mistura com a relação de 20:80 entre os enantiômeros ($ee=60\%$).

Esquema 85

Tendo em vista que a análise polarimétrica deste produto de reação apresentou sinal negativo, concluímos que o enantiômero majoritário apresenta a configuração absoluta *R*, haja vista que o mesmo sinal foi relatado por Ruano e col.⁸⁹ para o álcool **130** de configuração *R*, obtido a partir da reação da 2-*p*-tolilsulfinil-2-*p*-tolilsulfanil-cicloexanona com o ânion do acetato de etila. Além disso, recentemente Kobayashi também relatou um sinal negativo para o $[\alpha]_D$ do ácido 2-(1-hidróxi-2-oxocicloexil) acético, que foi obtido por uma rota envolvendo uma resolução enzimática.⁹¹

Dando continuidade às adições nucleofílicas, decidimos reagir o ânion do acetato de etila com uma cetona de configuração absoluta conhecida, a (CS,SS)-2-metilsulfinil-2-*p*-tolilsulfanil-cicloexanona (**128**) (R = *p*-Tol).⁸¹ Sem conseguirmos realizar qualquer separação dos álcoois **129** (R = *p*-Tol), submetemos o produto bruto à hidrólise com NBS,

⁸⁹ Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Alcudia, A.; Fernandez, I. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 3445.

⁹¹ Vamos, M.; Kobayashi, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3938.

⁸¹ Wladislaw, B.; Bueno, M. A.; Marzorati, L.; Di Vitta, C.; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 9296.

em acetona/água,⁸⁹ como mostra o Esquema 86, o que resultou na formação de uma mistura enantiomérica dos ceto-álcoois **130**.

Esquema 86

A rotação óptica da mistura dos alcoóis **130** apresentou sinal negativo, da mesma forma como ocorreu na adição do enolato de lítio do acetato de etila, seguida de hidrólise, da cetona contendo os substituintes p-TolSO e p-TolS, no C-2, realizada por Ruano.⁸⁹ Já o excesso enantiomérico de 30 % foi determinado por cromatografia a gás, com fase estacionária quiral, pela integração das áreas dos sinais observados de cada um dos enantiômeros e, comparados com os tempos de retenção, de uma mistura racêmica do álcool **130**.

Uma outra cetona sulfanilada, a 2-metilsulfinil-2-isopropilsulfanil-cicloexanona (**128**) (R = i-Pr), que foi preparada de maneira análoga a **128** (R = CH₃) (Esquema 83), também foi utilizada em nossos estudos. Porém, no caso desta cetona, não foi possível separar os dois diastereoisômeros sulfanilados CS,SS e CR,SS, epiméricos no carbono C-2. Desta forma, adicionamos, sobre a mistura de epímeros, o enolato de lítio do acetato de etila, e obtivemos uma mistura diastereomérica de álcoois **129** (R = i-Pr), os quais também não

⁸⁹ Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Alcudia, A; Fernandez, I. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 3445.

puderam ser separados. Submetemos esta mistura à hidrólise com NBS, em acetona/água⁸⁹ (Esquema 87), obtendo-se o álcool **130**.

Esquema 87

O produto da hidrólise acima representada também apresentou um sinal de rotação óptica de mesmo sentido daqueles observados para as cetonas sulfaniladas **128** (R= CH₃; p-Tol), o que nos indicou que o enantiômero majoritário também apresentava a configuração *R*.

Para tentarmos avaliar a influência do lítio no processo em pauta, efetuamos, ainda, a adição do enolato de lítio do acetato de etila sobre a sulfanil-cetona **128** (R= CH₃), utilizando hexametilfosforamida (HMPA) como co-solvente, a qual deve atuar complexando o lítio,¹³ reduzindo, desta forma, a possibilidade de participação do lítio na formação de espécies complexadas com os oxigênios dos substrato.

Após a hidrólise com NBS, do produto de adição à carbonila, do enolato de lítio do acetato de etila, a análise por cromatografia gasosa, em fase estacionária quiral, revelou um excesso enantiomérico de 43 % para o álcool **130**, o qual apresentou rotação óptica no mesmo sentido daqueles observados para os produtos das outras reações com cetonas sulfaniladas (**128** R= CH₃; i-Pr; p-Tol).

¹³ Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Araya-Maturama, R.; Fischer, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9462.

É importante ressaltar que pretendíamos empregar, nestes estudos, outros nucleófilos, visando obter mais exemplos, para tentar estabelecer um modelo adequado de ataque do enolato à carbonila das cicloexanonas. Mas, as tentativas de substituição do ânion do acetato de etila por outros nucleófilos como: n-butil-lítio, brometo de etilmagnésio e organo-cério, não resultaram na formação de qualquer produto, o que restringiu nossos estudos à utilização apenas do enolato de lítio advindo do acetato de etila.

O uso de bases fortes, como n-butil-lítio e brometo de etilmagnésio, deve ter levado à formação de um enolato da cicloexanona, mediante a remoção do hidrogênio α -carbonílico, o que justificaria a falta de reação no carbono carbonílico.

Cabe aqui mencionar que está relatada a dificuldade de adição de reagentes do tipo organolítio e organomagnésio à carbonila da 5,8-dimethoxy-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one, devido à enolização supra mencionada. Este inconveniente foi superado por Imamoto e col.,⁹² que empregaram dicloreto de etinilcério e, desta forma obtiveram o álcool terciário desejado para dar continuidade à síntese das daunorubicina e adriamicina. Porém, o dicloreto de butilcério foi por nós preparado e adicionado sobre a cetona **128** (R= CH₃), mas não obtivemos qualquer produto de adição, mas aparentemente ocorreu a dessulfurização da cetona.

Para tentarmos explicar os resultados estereoquímicos obtidos até este momento, decidimos analisá-los sob a óptica do modelo proposto por Ruano e col., quando estes autores estudaram as adições de enolatos de lítio de ésteres de ácidos carboxílicos sobre a 2-p-tolilsulfinil-cicloexanona.¹³ Conforme está mostrado no Esquema 7 (Capítulo 1), ao reagirem a cetona **12** com os ânions dos acetatos de alquila, Ruano e col. obtiveram os produtos **13** e **14**, dos quais os adutos **13** foram isolados em forma pura, por cristalização.

⁹² Imamoto, T.; Sugiura, Y.; Takiyama, N. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4233.

¹³ Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Araya-Maturama, R.; Fischer, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9462.

O aduto **14** também foi isolado, em um caso ($R = H$; $R' = t\text{-Bu}$), por separação cromatográfica.

A atribuição configuracional dos adutos **13** e **14** foi efetuada, por Ruano e col., da seguinte forma, assumindo que a configuração do enxofre permaneceu inalterada no processo de adição à carbonila:

- 1) a posição equatorial do grupo sulfinila mostrou-se preferencial nos dois diastereoisômeros e foi deduzida com base na orientação axial dos hidrogênios nos C-2 de ambos os isômeros, que apresentaram $^3J_{\text{vic}} \sim 12,5$ e $3,8$ Hz com os hidrogênios dos C-3.
- 2) o grupo hidroxila, nos isômeros majoritários (**13**), apresentou sinal em $\sim 4,25$ ppm, na forma de um dublete, devido ao acoplamento a longa distância com o hidrogênio axial do C-6 ($J_{\text{OH},6} \sim 1,4$ Hz). Estes dados indicaram um arranjo planar em W e sugeriram a existência de uma ligação de hidrogênio intramolecular, forte, entre o grupo hidroxila e o grupo sulfinila,¹³ como mostra a Figura 3.

Figura 3

Todos estes dados indicaram aos autores que os adutos majoritários **13** apresentavam a configuração *S* no carbono carbinólico (C-1) e que o grupo sulfinila estava em uma posição equatorial. Desta forma, os autores deduziram que o ataque do enolato havia ocorrido por

¹³ Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Araya-Maturama, R.; Fischer, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9462.

uma aproximação equatorial à carbonila, conforme está delineado no Esquema 8 (Capítulo 1); daí foi atribuída a configuração (1*S*,2*S*,*S**R*) aos diastereoisômeros **13**. O ataque equatorial, segundo Ruano e col., foi favorecido, em relação ao axial, devido ao papel desempenhado pelo Li^+ , que age como aglutinador para a formação de quelatos (Esquema 8; Capítulo 1). Ainda, segundo Ruano e col., a aproximação do enolato, em posição equatorial, levando à formação de **I**, seria favorecida por razões estéricas, em relação à aproximação axial, que levaria a **II**, devido à inexistência de interações entre o enolato e os hidrogênios axiais nos carbonos C-3 e C-5.

Usando-se o mesmo tipo de modelo de aproximação do enolato para tentarmos explicar o resultado por nós obtido, nos deparamos com duas possibilidades de ataque do ânion do acetato de etila sobre a carbonila da cetona **128** ($\text{R} = \text{CH}_3$), as quais estão apresentadas no Esquema 88.

Esquema 88

Conforme pode ser observado no Esquema acima, o ataque axial levaria à formação do quelato **III**, enquanto que o ataque equatorial produziria o quelato **IV**. Uma análise superficial das interações 1,3-diaxiais em **III** e **IV** nos levaria à conclusão preliminar de que a formação de **III** deveria ser desfavorecida devido à sua maior energia, em relação a **IV**, pois em **III** notam-se interações entre os grupos $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ e CH_3 , que estão em

posições axiais nos carbonos C-1 e no átomo de enxofre. Já em **IV**, nas mesmas posições axiais, encontram-se átomos de oxigênio. No entanto, o modo de ataque preferencial, pelo modelo acima, conduziria a um álcool de configuração *S* no carbono C-1, resultado este contrário ao por nós obtido.

Para tentarmos explicar os excessos enantioméricos por nós obtidos, mais abundantes no isômero *R*, decidimos levar em consideração a existência do equilíbrio conformacional, envolvendo o anel da sulfinil-cicloexanona sulfanilada **128** ($R = \text{CH}_3$), mostrado na Figura 4.

Figura 4

Supondo-se, então, a existência das espécies **V** e **VI** em equilíbrio, o ataque do nucleófilo de modo axial à carbonila do confôrmero **V** levaria a um produto que, após hidrólise, renderia um álcool enantiomérico daquele obtido pelo ataque axial sobre a carbonila do outro confôrmero (**VI**). De modo análogo, os ataques equatoriais a ambos confôrmeros levariam a resultados correlatos. A análise destes ataques competitivos poderia, a nosso ver, justificar tantos as variações de excessos enantioméricos por nós obtidos, quanto a configuração do álcool majoritário obtido.

Cabe aqui mencionar que tentamos eliminar os efeitos deste equilíbrio conformacional sobre o curso stereoquímico da adição do enolato, pelo emprego de uma cetona contendo

um grupo capaz de “congelar” a conformação do anel cicloexânico. Assim, imaginamos introduzir, neste último, um grupo terc-butila no C-4, já que este substituinte permanece, preferencialmente, em posição equatorial (energia conformacional⁹³ para C(CH₃)₃ = 4,7-4,9 kcal/mol). Para tanto, seguimos a mesma rota reacional utilizada para as sínteses das outras cetonas cíclicas, como mostra o Esquema 89.

Esquema 89

A síntese da imina da terc-butilcicloexanona ocorreu conforme esperado, de maneira semelhante àquela observada com a cicloexanona. Porém, a sulfinilação desta última gerou uma mistura de quatro diastereoisômeros, que não puderam ser separados, o que impossibilitou darmos sequência aos estudos utilizando esta cetona.

Em vista da impossibilidade de se trabalhar com apenas um conformero na adição do enolato, decidimos tentar estabelecer a estabilidade relativa dos conformeros **V** e **VI** (Figura 4), o que se refletiria no excesso enantiomérico do produto de adição. Uma forma

⁹³ Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds* **1994**, 696.

de avaliar tal diferença de estabilidade seria a comparação dos valores de energias conformacionais⁹³ para os grupos SCH₃ e SOCH₃, cujos valores tabelados são de 1,04 e 1,20 kcal/mol, respectivamente. O maior valor de energia conformacional para o grupo SOCH₃ sugere que este estaria preferencialmente, em relação ao SCH₃, na posição equatorial. No entanto a proximidade dos valores sugere que os confôrmeros **V** e **VI** estejam presentes, no equilíbrio, em concentrações quase iguais, o que não está de acordo com os excessos enantioméricos por nós obtidos.

Para analisar a possível existência do equilíbrio mostrado na Figura 4, decidimos investigar o espectro de absorção no infra-vermelho da cetona **128** (R= CH₃). De fato, o uso desta técnica, associada a cálculos *ab-initio*, permitiu a Olivato e col.⁹⁴ determinarem as conformações preferenciais de certas β-fenilsulfinilacetofenonas. Desta forma, foram registrados os espectros de absorção no I.V. da cetona **128** (R= CH₃), em solventes de diferentes polaridades, tais como o n-hexano, tetracloreto de carbono, clorofórmio, diclorometano e acetonitrila. Após a deconvolução das bandas de absorção na região de estiramento de carbonilas (Figura 5), ficou evidente a existência de duas absorções, cujos parâmetros estão mostrados na Tabela 2, abaixo.

⁹³ Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds* **1994**, 696.

⁹⁴ Olivato, P. R.; Mondino, M. G.; Yreijo, M. H.; Wladislaw, B.; Bjorklund, M. B.; Marzorati, L.; Distefano, G.; Dal Colle, M.; Bombieri, G.; Del Pra, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 109.

Figura 5

Bandas de estiramento da carbonila de **128** ($R = \text{CH}_3$); em (a) n-hexano; (b) tetracloreto de carbono; (c) clorofórmio; (d) diclorometano; (e) acetonitrila.

Tabela 2 - Freqüências^a (ν_{CO}) e intensidades relativas^b (P) no I.V. das bandas correspondentes ao estiramento da carbonila de **128** (R=CH₃) em diferentes solventes

n-hexano		CCl ₄		CHCl ₃		CH ₂ Cl ₂		CH ₃ CN	
ν_{CO}	P	ν_{CO}	P	ν_{CO}	P	ν_{CO}	P	ν_{CO}	P
1713	81	1710	85	1706	84	1705	80	1705	77
1697	19	1689	15	1682	16	1679	20	1679	23

^a-em cm⁻¹; ^b-em porcentagem de absorbância.

A existência de mais de uma banda sugere a presença de espécies isoméricas, em mistura, nas soluções analisadas. Para determinação das possíveis conformações das espécies responsáveis por tais absorções, cálculos teóricos, efetuados em colaboração com o grupo do Prof. P. R. Olivato, permitiram a concepção de quatro confôrmeros, todos com o anel da cicloexanona na forma de cadeira. Na Figura 6 estão mostrados os esqueletos calculados para tais confôrmeros (**VII-X**).

Figura 6

Na Figura acima estão inseridos, também, os valores das energias relativas estimadas para cada confôrmero, em fase gasosa. É digno de nota que apenas a estrutura **X** apresenta o grupo sulfinila em posição axial e o metilsulfanila em equatorial, enquanto que o reverso é observado em todas as outras estruturas (**VII-IX**).

A existência de um equilíbrio conformacional envolvendo as espécies **VII-X**, poderia, em nossa opinião, explicar os resultados de diastereosseletividade observados nas adições de enolato do acetato de etila às carbonilas das cetonas **128** ($R = \text{CH}_3$; i-Pr; p-Tol), para as quais obtiveram-se os álcoois **130**, em excessos enantioméricos decrescentes (60, 36 e 30 %).

Em nossa opinião, os resultados estereoquímicos que obtivemos podem ser explicados pelo ataque axial do nucleófilo aos confôrmeros **VII-X** ($R = \text{CH}_3$), ou a seus correspondentes derivados p-tolil ou isopropil substituídos. Desta forma, os confôrmeros **VII-IX**, após sofrerem ataque do enolato na face *re*, levariam, por hidrólise, ao álcool **130** de configuração *R* no C-1, enquanto que o confôrmero **X** renderia o álcool **130** de configuração *S*, no mesmo carbono, caso o ataque ocorresse, axialmente, pela face *si* (Figura 7).

Figura 7

Os excessos enantioméricos obtidos a partir de **130** ($R = \text{CH}_3$, *i*-Pr e *p*-Tol) seriam um reflexo das concentrações relativas de **VII-IX** e **X** no equilíbrio, já que o aumento no volume do substituinte ligado ao enxofre divalente ($\text{CH}_3 < \text{i-Pr} < \text{p-Tol}$) deve deslocar o equilíbrio para a forma **X**, o que favorece a formação do álcool **130** de configuração *S*. Esta argumentação encontra respaldo nas energias conformacionais⁹³ dos grupos C_6H_5 , *i*-Pr e CH_3 , que apresentam valores de 2,8, 2,2 e 1,7 kcal/mol, respectivamente, indicando a maior tendência de um grupo SC_6H_5 (e, presumivelmente, também, um grupo *p*-TolS) em permanecer na posição equatorial, quando comparado ao grupo *i*-PrS e CH_3S .

Porém, as considerações acima ainda encontram obstáculo em explicar as diastereosseletividades observadas nas adições às cetonas **128** ($R = \text{CH}_3$; *i*-Pr; *p*-Tol) quando se calculam as porcentagens relativas dos confôrmeros **VII-X** no equilíbrio, em

função de suas energias relativas, em fase gasosa (Figura 6). Tais cálculos indicam a existência de **VII** - em 61 %, **VIII** - em 3 %, **IX** - em 34 % e **X** - em 2 %. A baixa concentração de **X** não justificaria os valores de *ee* obtidos, a menos que este confômero reagisse muito mais rapidamente com o enolato, pela aproximação deste pela face *si* da carbonila. Para testar esta hipótese, calcularam-se, teoricamente, as energias dos estados de transição para os ataques (equatoriais) de enolatos sobre as faces *re* e *si* dos confômeros **VII** e **X**, apenas. Os cálculos indicaram que as aproximações pela face *si* de **VII** ou *re* de **X** eram inconvergentes, o que reforça a nossa proposta de que os ataques axiais sejam os únicos passíveis de ocorrerem. No entanto, a presença do cátion Li^+ , levado em consideração nestes cálculos, permitiu concluir que o confômero **VII**, ao ser atacado axialmente pela face *re*, forma uma espécie complexada com o Li^+ , que evolui para um estado de transição quelado, muito semelhante a **III** (Esquema 88), cuja estabilidade havíamos criticado anteriormente. Além disto, um valor de $\sim 5,5$ kcal/mol foi estimado para a barreira energética entre o complexo supra citado e o estado de transição quelado com o Li^+ . Por outro lado, no caso de **X**, um complexo de lítio, muito menos estável, seria seguido por um estado de transição não quelado, de energia maior ainda, com uma barreira energética separando-os por ~ 8 kcal/mol. Tais valores tornam inviável que um confômero tão pouco abundante (em fase gasosa) como **X**, e que tenha que superar barreiras maiores do que **VII** para gerar o produto de adição, seja o responsável por 20 % do produto de adição do enolato sobre **128** ($\text{R} = \text{CH}_3$).

Desta forma, somos obrigados a acreditar que o equilíbrio conformacional, em solução, apresente uma composição diferente daquela calculada para a fase gasosa, com maior abundância relativa do confômero **X**. Esta suposição encontra respaldo nas intensidades relativas das bandas de absorção do grupo carbonila de **128** ($\text{R} = \text{CH}_3$), mostradas na Tabela 2, na qual se observam duas bandas com intensidades relativas de 4:1.

⁹³ Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds* **1994**, 696.

Uma vez que, por cálculo, não se conseguiu correlacionar as bandas aos confôrmeros não se pode descartar a possibilidade de que a menos intensa corresponda ao confôrmero **X**, em solução. Esta atribuição poderia justificar o excesso enantiomérico observado pela adição do enolato sobre as cetonas **128** (R= CH₃; i-Pr; p-Tol).

Uma vez que aceitemos a proposição mecanística de que o ataque de enolatos à carbonila de α -sulfinilciclanonas α -sulfaniladas ocorre de modo axial, também poderemos explicar os resultados obtidos por Ruano e col.⁸⁹ (Esquema 90) ao tratarem compostos semelhantes aos nossos, com o enolato do acetato de etila.

Esquema 90

Reagentes: (i) LiCH₂CO₂Et; (ii) NBS

Como pode ser visto no Esquema 90, os autores, em função de desconhecerem a estereoquímica do carbono C-2, ao qual estão ligados os dois átomos de enxofre, não estabeleceram o curso estereoquímico relativo do processo de adição. Porém, uma vez que se assumia que a estereoquímica deste carbono seja *S*,⁸¹ os resultados obtidos pelos supra

⁸⁹ Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Alcudia, A; Fernandez, I. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 3445.

⁸¹ Wladislaw, B.; Bueno, M. A.; Marzorati, L.; Di Vitta, C.; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 9296.

citados autores são explicáveis pelo modo de ataque axial, nos compostos sulfanilados **131** ($R = \text{CH}_3$; *i*-Pr; *p*-Tol), nos quais os grupos sulfanila estariam em posição axial e os grupos *p*-TolSO em equatorial. Tais ataques levariam à formação preferencial dos diastereoisômeros **133** ($R = \text{CH}_3$ e *p*-Tol), os quais, por hidrólise produziriam os álcoois **130** de configuração *R*. O resultado obtido por Ruano e col., para o caso da reação do enolato com a cetona **131** ($R = i\text{-Pr}$), poderia ser também explicado se assumirmos que, para este composto, o conformero análogo a **X** seja o mais abundante, em solução.

CAPÍTULO 4 - Parte Experimental

MATERIAIS E MÉTODOS

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio foram registrados em 2 espectrômetros diferentes: 1-Varian, modelo DPX-300 (300 MHz), 2-Varian, modelo Gemini (200 MHz), em ambos utilizando-se, como solvente, CDCl_3 e TMS, como referência interna. Os de carbono foram registrados a 75 MHz, no espectrômetro Varian DPX-300.

Os espectros de absorção no I.V. foram registrados em um espectrômetro BOMEM, modelo MB-100; as amostras foram analisadas na forma de soluções, em concentração de aproximadamente $2 \times 10^{-2} \text{M}$.

As medidas de rotação óptica foram executadas em polarímetro digital JASCO, modelo DIP-370.

As análises elementares foram realizadas em um aparelho Perkin-Elmer, modelo 2400 CHN.

As determinações de ponto de fusão foram efetuadas em um microscópio dotado de bloco de Kofler Optics AHT ou num aparelho Electrothermal, modelo 9100.

As determinações de excesso enantiomérico foram realizadas em um cromatógrafo a gás Shimadzu GC-17A, com coluna Varian Alpha DexTM (fused capillary column, 30 m x 0,25 mm x 0,25 μm), dotado de detector de ionização de chama, e tendo-se hidrogênio como gás de arraste.

Solventes e reagentes foram tratados de acordo com a literatura.⁹⁵

⁹⁵ Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Butterworth-Heinemann, 4ª ed., 1996.

4.1- Preparação do sal de Fremy⁹⁶

Em um erlenmeyer de 600 mL foram dissolvidos 8,60 g (125 mmol) de nitrito de sódio em 25,0 mL de água, e adicionados 50,0 g de gelo picado, mantendo-se o erlenmeyer em um banho de gelo. Sobre esta solução foram adicionados 13,0 g (125 mmol) de bissulfito de sódio suspensos em 25,0 mL de água, sob agitação. Ao final da adição do bissulfito, foram acrescentados, a esta mistura, 5,00 mL de ácido acético glacial, tornando-se a solução amarela. Após espera por cerca de 3 minutos, foram adicionados 6,80 mL de solução de hidróxido de amônio (30 %). Sobre esta solução, foram então adicionados, sob agitação, 3,20 g (23,0 mmol) de permanganato de potássio suspensos em 100 mL de água, e após cerca de 5 minutos ocorreu a precipitação de um sólido marrom (dióxido de manganês), que foi filtrado em um funil de Büchner, mantido imerso em um banho de gelo. Ao filtrado coletado, adicionou-se o mesmo volume de uma solução aquosa saturada de cloreto de potássio. A mistura foi deixada em geladeira para cristalização do sal. Após 2 h, os cristais alaranjados formados foram filtrados e utilizados sem purificação nem secagem.

Nota: O processo de purificação deste sal leva à decomposição, não sendo possível deixá-lo secando por muito tempo. Massa úmida obtida: ~10 g.

⁹⁶ Cram, D. J.; Reeves, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3094.

4.2- Preparação da 2,6-dimetil-1,4-benzoquinona (**73**)⁶⁸

Em um béquer de 100 mL foram dissolvidos 2,00 g (16,4 mmol) de 2,6-dimetilfenol em 40,0 mL de metanol; esta mistura foi adicionada sobre o sal de Fremy preparado no item 4.1, juntamente com 1,32 g de acetato de sódio, em 480 mL de água, mantendo-se a mistura sob agitação à temperatura ambiente por 1 h. Ao final, a mistura reacional foi extraída com diclorometano e secada com sulfato de sódio; o solvente foi evaporado no evaporador rotativo. Obtiveram-se 2,10 g (15,2 mmol) de um sólido cristalino amarelo.

Rend. = 93 %

P. F. = 67-69° C (Lit.⁶⁸ 70-71° C)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,06 (6 H, d, *J*= 1,2 Hz), 6,55 (2 H, q, *J*= 1,2 Hz).

⁶⁸ Teuber, H. J.; Raw, W. *Ber.* **1953**, 86, 1036.

4.3- Preparação da 2,6-dimetil-3-p-tolilsulfanil-1,4-hidroquinona (**104**)

Em um balão de 100 mL, equipado com um funil de adição carregado com 2,10 g (15,2 mmol) de p-tiocresol dissolvidos em 30,0 mL de etanol a 95 %, mantido à temperatura ambiente (banho de água), sob agitação magnética, foram dissolvidos 2,10 g (15,2 mmol) da quinona **73** em 30,0 mL de etanol a 95 %. Adicionou-se a solução de p-tiocresol de uma só vez, deixando-se a mistura sob agitação por 0,5 h. Ao final, o solvente foi evaporado, e o produto foi cristalizado de clorofórmio/heptano. Obtiveram-se 2,98 g (11,5 mmol) de um sólido cristalino incolor.

Rend. = 75 %

P. F. = 102-104° C (Lit.⁹⁷ 96-98° C)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,27 (6 H, s, Me), 2,32 (3 H, s, Me), 4,32 (1 H, OH), 6,43 (1 H, s), 6,77 (1 H, OH), 6,91 (2 H, d, *J*= 8,4 Hz), 7,02 (2 H, d, *J*= 8,1 Hz).

⁹⁷ Brown, E. R.; Finley, K. T.; Reeves, R. L. *J. Org. Chem.* **1971**, 36 (19), 2849.

4.4- Preparação da 2,6-dimetil-3-p-tolilsulfinil-1,4-hidroquinona (**105**)

Em um balão de 100 mL, foram dissolvidos 2,98 g (11,5 mmol) da hidroquinona **104** em 23,0 mL de metanol. A esta solução, à temperatura ambiente (banho de água), foi lentamente adicionada uma solução de quantidades equimolares de água oxigenada 30% (1,20 mL; 11,5 mmol) e dióxido de selênio (1,27 g; 11,5 mmol), em 6,00 mL de água, deixando-se a mistura sob agitação por 0,5 h. Ao final, foram adicionados 115 mL de solução saturada de cloreto de sódio. Em seguida, a mistura foi extraída com diclorometano e secada com sulfato de magnésio; o solvente foi evaporado no evaporador rotativo. Obtiveram-se 2,83 g (10,4 mmol) de um sólido cristalino, levemente rosado.

Rend. = 90 %

P. F. = 163-165° C

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,20 (3 H, s, Me), 2,22 (3 H, s, Me), 2,38 (3 H, s, Me), 4,63 (1 H, OH), 6,57 (1 H, s), 7,27 (2 H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,56 (2 H, d, $J = 8,1$ Hz), 10,49 (1 H, OH).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 12,6; 16,9; 21,8; 119,2; 119,6; 122,1; 126,2; 130,1; 130,7; 140,5; 142,7; 145,4; 154,3.

Análise Elementar - Calculado : C = 65,2 %; H = 5,8 % $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{SO}_3$

Encontrado: C = 64,9 %; H = 5,8 %

4.5- Preparação da 2,6-dimetil-3-p-tolilsulfinil-1,4-benzoquinona (**75**)

Em um balão de 200 mL foram dissolvidos 2,80 g (10,4 mmol) da hidroquinona **105** em 52,0 mL de acetonitrila. Foram então adicionados, à temperatura ambiente, 20,2 g (36,8 mmol) de nitrato de amônio-cério (CAN), dissolvidos em 52,0 mL de água, de só uma vez. A mistura tornou-se imediatamente vermelha escura; prosseguiu-se com a agitação por mais 1 h. Ao final deste período, a mistura foi concentrada no evaporador rotativo e o produto foi extraído com diclorometano; o extrato foi secado com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado. Obtiveram-se 2,50 g (9,30 mmol) de um sólido avermelhado.

Rend. = 90 %

P. F. = 93-96° C

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,04 (3 H, d, Me, J = 1,8 Hz), 2,39 (3 H, s, Me), 2,49 (3 H, s, Me), 6,54 (1 H, q, J = 1,5 Hz), 7,30 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,63 (2 H, d, J = 8,1 Hz).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 9,6; 16,5; 21,7; 125,2; 130,4; 133,2; 14,0; 141,9; 146,1; 147,0; 147,2; 184,8; 187,1.

Análise Elementar - Calculado : C = 65,7 %; H = 5,1 % $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{SO}_3$

Encontrado: C = 65,2 %; H = 5,0 %

4.6- Preparação do brometo de vinil-magnésio⁷³

Em um balão de três bocas de 500 mL, equipado com um dedo frio (resfriado a -78° C) e mantido sob atmosfera de nitrogênio, foram colocados 6,30 g (263 mmol) de magnésio metálico (em raspas, recém lavado com éter etílico e seco a 100°C), 25,0 mL de THF seco, 2,00 mL de brometo de vinila (32,0 mmol) e 0,300 mL de iodeto de metila para iniciar a reação. Logo em seguida foram adicionados, lentamente, 20,0 mL (306 mmol) de brometo de vinila, dissolvidos em 60,0 mL de THF seco; a reação iniciou-se com grande liberação de calor, e ocorreu total consumo do metal. Ao final da adição e término da reação, a mistura foi refluxada em banho de óleo por 1 h.

⁷³ Seyferth, D. *Organic Synthesis* **1963**, Coll. Vol. 4, 258.

4.7- Preparação do 1-vinil-cicloexanol (**106**)⁷⁴

Sobre a solução preparada no item 4.6, foram adicionados 12,7 g (130 mmol) de cicloexanona, dissolvidos em 110 mL de THF seco, sob atmosfera de nitrogênio, durante um período de 1,5 h. Ao final da adição, a mistura foi refluxada por uma hora; após este período o balão reacional foi resfriado com banho de gelo e a mistura foi hidrolisada com 130 mL de solução saturada de cloreto de amônio; a fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com diclorometano. Juntaram-se os extratos orgânicos e secaram-se os mesmos com sulfato de magnésio; o solvente foi evaporado no evaporador rotativo. Após destilação à pressão reduzida (20 mmHg – 75° C), obtiveram-se 10,4 g (83,2 mmol) de um óleo amarelo claro.

Rend. = 64 %

P. E. = 75° C/ 20 mmHg (Lit.⁷⁴ 66-68° C/ 14 mmHg)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,20-1,80 (10 H, m), 5,02 (1 H, d, *J*= 10,5 Hz), 5,24, (1 H, d, *J*= 17,4 Hz), 5,97 (1 H, dd, *J*₁= 10,8 Hz, *J*₂= 17,4 Hz).

⁷⁴ Symmes, C.; Quin, L. D. *J. Org. Chem.* **1979**, 44 (7), 1048.

4.8- Preparação do 1-vinil-cicloexeno (**107**)⁷⁵ **107**

Em um balão de 50,0 mL, foram colocados 9,00 g (77,6 mmol) de 1-vinil-cicloexanol (**106**) e 0,750 g (5,46 mmol) de bissulfato de potássio; esta mistura foi mergulhada em banho de óleo a 150° C, mantendo-se a mistura sob refluxo e atmosfera de nitrogênio durante 6 h. Ao final deste período, a mistura foi secada com carbonato de potássio e, então, destilada de 0,150 g de bissulfato de potássio. Obtiveram-se 4,59 g (48,8 mmol) de um líquido viscoso incolor.

Rend. = 63 %

P. E. = 130-132° C (Lit.⁷⁵ 143-144° C)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,55-1,75 (4 H, m), 2,00-2,20 (4 H, m), 4,88 (1 H, d, *J*= 10,5 Hz), 5,06, (1 H, d, *J*= 17,7 Hz), 5,75 (1 H, s), 6,34 (1 H, dd, *J*₁= 10,8 Hz, *J*₂= 17,7 Hz).

⁷⁵ Robins, P. A.; Walker, J. *J. Org. Chem.* **1952**, 642.

4.9- Procedimento para as reações de Diels-Alder⁴³

4.9.1- Sem uso de catalisador

A quinona foi dissolvida em diclorometano (10 mL/mmol), sob atmosfera de nitrogênio, à temperatura indicada para cada caso e, sob agitação magnética. A esta solução foi adicionado o dieno (em quantidade equimolar à da quinona). Ao final de um certo tempo (análise por CCD), o solvente foi evaporado.

4.9.2- Com o uso de ZnBr_2 , como catalisador

Em um balão foi flambado o ZnBr_2 . Após resfriamento, o sólido foi suspenso em diclorometano e tratado com uma solução da quinona (10 mL/mmol, contendo metade do número de mmol de ZnBr_2) em diclorometano, sob atmosfera de nitrogênio e sob agitação magnética, por 1 h. À temperatura indicada para cada caso, foi adicionado o dieno (em quantidade equimolar à da quinona). Ao final da reação (análise por CCD), adicionou-se água à mistura e extraiu-se com diclorometano; a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio e o solvente evaporado.

⁴³ Carreño, M. C; Garcia Ruano, J. L.; Toledo, M. A.; Urbano, A.; Remor, C. Z.; Stefani, V. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 503.

4.9.3- Com o uso de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, como catalisador

A quinona foi dissolvida em diclorometano (10 mL/mmol), sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética. Adicionaram-se, sobre esta solução, 5 vezes o número de equivalentes do catalisador, mantendo-se a agitação por 1 h. À temperatura indicada para cada caso, foi adicionado o dieno (em quantidade equimolar à da quinona). Ao final da reação (análise por CCD), adicionou-se água a mistura e extraiu-se com diclorometano; a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio e o solvente evaporado.

4.10- Reação entre a quinona **75** e o piperileno

Seguiu-se o procedimento do item 4.9.2, a partir da quinona **75** (0,25 g; 0,90 mmol), a -20° C. Após separação por cromatografia *flash* (hexano/acetato de etila 6:1) e purificação em placas preparativas (como eluente benzeno), das frações que continham o produto, na forma de mistura com ácido sulfênico, foram obtidos 0,080 g (0,40 mmol) do aduto resultante da eliminação pirolítica de ácido p-toluenossulfênico, como um óleo amarelo claro.

Rend. = 44 %

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,23 (s, 3H), 2,03 (d, 3H, *J*= 1,5 Hz), 2,33 (s, 3H), 2,46 - 2,68 (m, 2H), 6,05 (dd, 1H, *J*₁= 9,6 Hz, *J*₂= 3 Hz), 6,22 (m, 1H), 6,74 (q, 1H, *J*= 1,5 Hz).

¹³C -RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 16,17; 21,54; 25,59; 32,05; 45,60; 128,79; 130,81; 132,49; 141,55; 144,81; 144,98; 187,15; 202,08.

Análise Elementar - Calculado : C = 73,9 %; H = 7,2 % C₁₃H₁₄O₂ · 1/2 H₂O

Encontrado: C = 74,1 %; H = 7,2 %

4.11- Reação entre a quinona **75** e o 1-vinil-cicloexeno (**107**)

Seguiu-se o procedimento do item 4.9.2, a partir da quinona **75** (0,20 g; 0,72 mmol), a -20° C. Após separação por cromatografia *flash* (hexano/acetato de etila 6:1), e purificação em placas preparativas (como eluente benzeno), das frações que continham o produto na forma de mistura com ácido sulfênico, foram obtidos 0,042 g (0,17 mmol) do aduto resultante da eliminação pirolítica de ácido p-toluenossulfênico, como um óleo amarelo claro.

Rend. = 24 %

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,20-2,70 (m, 14H), 3,36 (s, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 6,53 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 16,52; 22,65; 23,64; 26,11; 29,67; 30,66; 33,52; 49,13; 59,99; 119,00; 128,30; 128,59; 128,86; 132,89; 136,60; 147,00.

4.12- Preparação do diacetato de iodosobenzeno⁹⁸

Em um béquer de 50 mL, equipado com agitação magnética, foram colocados 5,1 g (25 mmol) de iodobenzeno. O béquer foi imerso em um banho de água e mantido a 30° C. Foram, então, adicionados 7,2 g (6,0 mL; 55 mmol) de ácido peracético a 40 %, durante um período de 0,5 h. Ao final da adição, a agitação foi mantida por mais 0,5 h, formando uma solução amarela. O béquer foi introduzido em banho de gelo, por 1 h e os cristais de diacetato de iodosobenzeno foram filtrados em Büchner e lavados com 3 porções de 20 mL de água gelada. Após secagem em dessecador, com cloreto de cálcio, por uma noite, obtiveram-se 5,2 g (18 mmol) de um sólido branco.

Rend. = 88 %

P. F. = 157-158° C (Lit.⁹⁸ 158-159° C)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,02 (s, 6H), 7,48-7,65 (m, 3H), 8,10 (m, 2H).

⁹⁸ Sharefkin, J. G.; Saltzman, H. *Org. Synthesis* **1973**, Coll. Vol. 5, 660.

4.13- Preparação do 6,6-dimetil-pentafulveno (**110**)⁸⁰

Em um balão de 200 mL, foram adicionados 2,76 g (120 mmol) de sódio em 60,0 mL de etanol e a mistura foi esfriada a 0° C. Foram lentamente adicionados, via um funil de adição, 7,42 g (112 mmol) de ciclopentadieno recém craqueado, dissolvidos em 10,0 mL de acetona. Após 1 h de reação, a mistura foi diluída com 90,0 mL de H₂O, extraída com 3 porções de 30,0 mL de éter; o extrato orgânico foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio, secado com sulfato de magnésio e concentrado. Após destilação à pressão reduzida, obtiveram-se 6,30 g (60,0 mmol) de um líquido amarelo escuro.

Rend. = 54 %

P. E. = 39-40° C/6 mmHg (Lit.⁸⁰ 46-48° C/10 mmHg).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,20 (s, 6H), 6,51 (m, 4H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 23,05; 120,50; 130,60; 142,42; 150,08.

⁸⁰ Buttrus, N. H.; Cornforth, S. J.; Hitchcock, P. B.; Kumar, A.; Stuart, A. S. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. I* **1987**, 855.

4.14- Preparação do 6,6'- difenil-pentafulveno (**118**)⁸³

Em um balão de 100 mL, equipado com um funil de adição contendo 1,50 g (23,0 mmol) de ciclopentadieno recém craqueado, mantido sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados 1,90 g (33,0 mmol) de KOH triturado e 1,00 g (4,00 mmol) de éter coroa 18-6, em 60,0 mL de THF. O conteúdo do funil foi adicionado ao balão, de uma só vez; a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 1 h. Após este período, 3,64 g (20,0 mmol) de benzofenona, dissolvidos em 15,0 mL de THF, foram adicionados ao balão, e a mistura foi agitada por mais 2 h. Ao final da reação, adicionaram-se 20,0 mL de H₂O, extraiu-se com 3 porções de 20,0 mL de éter; o extrato orgânico foi lavado com solução saturada de HCl a 5 %, secado com sulfato de sódio e concentrado. Após recristalização de n-hexano e separação por cromatografia *flash* (hexano/acetato de etila 50:1), obtiveram-se 2,38 g (10,4 mmol) de um sólido alaranjado.

Rend. = 52 %

P. F. = 79-80° C (Lit.⁸³ 81-82° C)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,30 (d, 2H, J= 6,6 Hz), 6,60 (d, 2H, J= 6,6 Hz), 7,35 (m, 10H).

⁸³ Alper, H.; Laycock, D. *Synthesis* **1980**, 799.

4.15- Reação entre a quinona **71** e o dimetil-fulveno (**110**)

Seguiu-se o procedimento do item 4.9.1, a partir da quinona **202** (0,30 g; 1,2 mmol), à temperatura ambiente. Após separação por cromatografia *flash* (hexano/acetato de etila 9:1), e purificação em placas preparativas (como eluente benzeno), das frações que continham o produto em mistura com ácido sulfênico, foram obtidos 0,015 g (0,070 mmol) do aduto resultante da eliminação pirolítica de ácido p-toluenossulfênico, como um óleo amarelo claro.

Rend. = 6 %

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,50 (s, 6H), 4,58 (m, 2H), 6,57 (s, 2H), 6,96 (m, 2H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 18,56; 48,44; 102,30; 135,62; 142,32; 159,19; 162,20; 183,80.

Análise Elementar - Calculado : C = 76,0 %; H = 5,9 % $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$

Encontrado: C = 76,6 %; H = 6,0 %

4.16- Reação entre a quinona **111** e o dimetil-fulveno (**110**)

Seguiu-se o procedimento do item 4.9.1, a partir da quinona **111** (0,15 g; 0,60 mmol), à temperatura ambiente. Após separação por cromatografia *flash* (hexano/acetato de etila 20:1), e purificação em placas preparativas (como eluente benzeno), das frações que continham o produto em mistura com ácido sulfênico, foram obtidos 0,028 g (0,12 mmol) do aduto resultante da eliminação pirolítica de ácido p-toluenossulfênico, como um óleo amarelo claro.

Rend. = 20 %

$[\alpha]_D^{25} +50$ ($c = 1$, CH_2Cl_2)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,49 (s, 6H), 2,02 (d, 3H, $J = 1,5$ Hz), 4,57 (m, 2H), 6,38 (q, 1 H, $J = 1,5$ Hz), 6,95 (m, 2H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 15,72; 18,58; 48,40; 48,50; 101,98; 133,21; 142,33; 142,36; 144,98; 159,17; 159,25; 162,18; 183,61.

Análise Elementar - Calculado : C = 79,6 %; H = 6,2 %

Encontrado: C = 78,5 %; H = 6,4 %

4.17- Preparação do 2-metilsulfanil-1,4-dimetóxiбенzeno (**116**)

Em um balão de 100 mL, flambado, à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio, foram diluídos 10,0 mL (20,0 mmol) de n-butil-lítio 2,00 M, em 20,0 mL de THF seco. Através de cânula, foram adicionados 1,38 g (10,0 mmol) de 1,4-dimetóxiбенzeno (**115**), dissolvidos em 20,0 mL de THF seco, permanecendo a mistura sob agitação durante 1 h. Após esse período, a mistura foi adicionada, através de cânula, sobre uma solução de 6,58 g (70,0 mmol) de dimetil-dissulfeto, dissolvidos em 15,0 mL de THF seco, à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio. Após a adição do sulfanilante, a mistura permaneceu sob agitação por 2 h. Ao final da reação (CCD), a mistura reacional foi tratada com água e os produtos foram extraídos com diclorometano. Após secagem com sulfato de magnésio, o solvente foi eliminado no evaporador rotativo. Por separação por cromatografia *flash* (hexano/acetato de etila 5:1), obtiveram-se 1,80 g (9,80 mmol) de um óleo incolor.

Rend. = 98 %

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,42 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,63 (dd, 1H, $J_1=8,7$ Hz, $J_2=3$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 6,76 (d, 1H, $J=8,4$ Hz).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 14,62; 55,72; 56,34; 109,26; 110,86; 112,94; 128,33; 150,57; 154,15.

4.18- Preparação do 2-metilsulfinil-1,4-dimetóxiбенzeno (**117**)

Em um balão de 50,0 mL, foram dissolvidos 1,50 g (8,20 mmol) de **116** em 20,0 mL de metanol, à temperatura ambiente (banho de água); sobre esta solução foi lentamente adicionada uma solução de quantidades equimolares de água oxigenada 30 % (0,840 mL; 8,20 mmol) e dióxido de selênio (0,920 g; 8,20 mmol), em 5,00 mL de água, deixando-se a mistura sob agitação por 0,5 h. Ao final, foram adicionados 40,0 mL de solução saturada de cloreto de sódio; em seguida a mistura foi extraída com diclorometano, secada com sulfato de magnésio e concentrada no evaporador rotativo. Após separação por cromatografia *flash* (hexano/acetato de etila 1:1), obtiveram-se 1,23 g (6,15 mmol) de um óleo incolor.

Rend. = 75 %

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,78 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 6,86 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,97 (dd, 1H, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 3$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J = 3$ Hz).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 41,10; 55,90; 56,05; 108,72; 111,98; 117,82; 133,69; 148,55; 154,62.

4.19- Preparação da 2-metilsulfinil-1,4-benzoquinona (**114**) **114**

Em um balão de 300 mL foram dissolvidos 1,17 g (5,85 mmol) de **117**, em 73,0 mL de acetonitrila, sob agitação magnética, à temperatura ambiente. A este balão foram adicionados, de uma só vez, 9,62 g (17,6 mmol) de CAN, dissolvidos em 73,0 mL de água destilada. A mistura reacional tornou-se imediatamente vermelha e assim deixou-se por mais 1 h. O solvente foi evaporado e o produto foi extraído com diclorometano; o extrato foi secado com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado. Obtiveram-se 0,560 g (3,30 mmol) de um sólido alaranjado.

Rend. = 56 %

P.F.= 89-91° C

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,90 (s, 3H), 6,90 (m, 2H), 7,33 (m, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 40,82; 133,99; 136,48; 137,77; 155,58; 184,08; 184,37.

Análise Elementar - Calculado : C = 49,4 %; H = 3,6 %

Encontrado: C = 48,9 %; H = 3,8 %

4.20- Reação entre a quinona **114** e o dimetil-fulveno (**110**)

Seguiu-se o procedimento do item 4.9.1, a partir da quinona **114** (0,030 g; 0,18 mmol), à temperatura ambiente. Após 6 dias de reação, obtiveram-se 0,074 g de um produto, cujo espectro de ^1H -RMN apresentou sinais idênticos ao aduto obtido no item 3.15.

4.21- Preparação do 2-bromo-3-metilfenol (**119**)⁸⁴ **119**

Em um balão de 4 bocas, equipado com termômetro, condensador para refluxo, funil de adição com equalizador e agitador mecânico, foram adicionados 60,4 g (560 mmol) de m-cresol. O balão foi, então, imerso em banho de gelo e, lentamente, foram adicionados 273 mL de ácido sulfúrico fumegante (20 %), sob agitação vigorosa, sem deixar que a temperatura ultrapassasse 70° C. A reação foi então mantida em banho de óleo aquecido durante 48 h, conservando-se a temperatura interna entre 50-55° C. Depois desse período, foram adicionadas, 3 porções de 9,60 mL de Br₂ (560 mmol) ao longo de 3 dias. No final, foram lentamente adicionados 338 mL de água destilada, ainda com o balão imerso em banho e gelo. A solução resultante foi gotejada em um balão de três bocas, pelo qual era introduzido vapor superaquecido (160-170° C). O vapor de saída foi condensado, resultando uma mistura heterogênea, da qual decantou um óleo. Esta mistura foi extraída com éter etílico. O extrato foi secado com sulfato de sódio e o solvente foi evaporado. A mistura foi destilada em coluna de fracionamento tipo Vigreux, de 25 cm de comprimento, a 4 mmHg, rendendo 12,0 g de uma fração que destilou de 70 a 75° C, com teor médio de 89 % de 2-bromo-3-metilfenol.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,40 (s, 3H), 5,59 (s, 1H), 6,83 (m, 2H), 7,10 (t, 1H, *J*= 7,5 Hz).

⁸⁴ Eliel, E. L.; Rivard, D. E.; Burgsthaler, A. W. *J. Org. Chem.* **1953**, 18 (12), 1679.

4.22- Preparação da 2-bromo-3-metil-1,4-benzoquinona (**101**) **101**

Em um erlenmeyer de 1000 mL, foram dissolvidos 4,00 g (21,4 mmol) de **119** em 56,0 mL de metanol, e esta mistura foi adicionada sobre dois equivalentes do sal de Fremy, preparado no item 3.1 (~20,0 g) e 4,00 mL de solução 1M de acetato de sódio e 660 mL de água, mantendo-se a mistura sob agitação à temperatura ambiente por 1 h. Ao final, a mistura reacional foi extraída com diclorometano e secada com sulfato de sódio; o solvente foi evaporado no evaporador rotativo. Após lixiviação do produto obtido com n-hexano a quente e concentração do lixiviado a vácuo, obtiveram-se 1,80 g (9,00 mmol) de um sólido cristalino amarelo.

Rend. = 42 %

P. F. = 59-61° C (Lit.⁶⁷ 65,4-65,7° C)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,25 (s, 3H), 6,82 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 6,94 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz).

⁶⁷ Inoue, S.; Saito, K.; Kato, K.; Nozaki, S.; Sato, K. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1974**, 2097.

4.23- Preparação da 2-bromo-3-metil-1,4-hidroquinona (**120**) **120**

Uma solução de 1,44 g (7,15 mmol) de **101**, em 75,0 mL de éter etílico, foi tratada 2 vezes, sob agitação em funil de separação, com uma solução de 7,85 g (45,0 mmol) de ditionito de sódio em 75,0 mL de água. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de magnésio e depois concentrada. Obtiveram-se 1,42 g (7,00 mmol) de um sólido levemente amarelado, como produto bruto, que escurece rapidamente pelo contato com o ar.

Rend. = 98 %

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,34 (s, 3H), 4,60 (s, 1H), 6,68 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,77 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz) 6,51 (d, 2H, $J =$ Hz).

4.24- Preparação do 2-bromo-3-metil-1,4-dimetóxiбенzeno (**121**)⁹⁹

Em um balão de 300 mL, acoplado a um condensador de bolas, foram colocados 1,60 g (7,92 mmol) de **120**, dissolvidos em 20,0 mL de acetona, uma suspensão de 14,7 g (106 mmol) de carbonato de potássio, em 180 mL de acetona e 3,36 mL (35,2 mmol) de sulfato de dimetila. A mistura foi aquecida a refluxo com manta, acompanhando-se a evolução da reação por CCD (hexano/acetato de etila 6:1). Ao final de 16 h observou-se que a reação havia terminado. Após resfriamento da mistura, hidrolizou-se o excesso de sulfato de dimetila com 25,0 mL de solução de hidróxido de amônio a 25 % e neutralizou-se o meio com ácido clorídrico, até pH quase neutro; extraiu-se o produto com diclorometano, secou-se o extrato com sulfato de sódio e o solvente foi evaporado no evaporador rotativo. Após recristalização de etanol/água, obtiveram-se 0,450 g (1,95 mmol) de um sólido incolor.

Rend. = 25 %

P. F. = 100-102° C (Lit.⁹⁹ 100-102° C)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,34 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,72 (d, 1H, *J*= 9 Hz), 6,76 (d, 1H, *J*= 9 Hz).

⁹⁹ Selander, H.; Nilsson, J. L. G. *Acta Chemica Scandinavica* **1972**, 26, 2433.

4.25- Preparação do (S)-2-p-tolilsulfinil-3-metil-1,4-dimetóxiбенzeno (**122**)

Em um balão de 50 mL, flambado, mantido sob agitação magnética a -20°C e sob atmosfera de nitrogênio, foram diluídos 1,0 mL (2,0 mmol) de n-butil-lítio 2,0 M, em 5,0 mL de THF seco. Através de cânula, adicionou-se uma solução de 0,40 g (1,8 mmol) de **121** dissolvidos em 7,0 mL de THF seco, permanecendo a mistura sob agitação durante 1 h, a -20°C . Após esse período, a mistura foi adicionada, através de cânula, sobre uma solução de 0,67 g (2,2 mmol) de (-)-p-toluenossulfinato de mentila, dissolvidos em 5,0 mL de THF seco, à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio. Após a adição do sulfinilante, a mistura permaneceu sob agitação por 4 h. A mistura reacional foi hidrolisada com solução saturada de cloreto de amônio, extraída com diclorometano, secada com sulfato de magnésio e o solvente foi eliminado no evaporador rotativo. Após separação por cromatografia *flash* (hexano/acetato de etila 4,5:1), obtiveram-se 0,17 g (0,67 mmol) de um óleo incolor. Espectros em anexo.

Rend. = 37 %

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -115$ ($c = 1,8$, CH_2Cl_2)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,36 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,77 (s, 3H) 6,74 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,90 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,21 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,43 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 11,28; 21,25; 56,28; 56,57; 110,09; 114,52; 124,26; 129,24; 130,22; 132,06; 139,54; 141,52; 152,36; 152,74.

Análise Elementar - Calculado : C = 64,2 %; H = 6,4 % $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{SO}_3 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$

Encontrado: C = 63,2 %; H = 6,1 %

4.26- Preparação da (S)-2-p-tolilsulfinil-3-metil-1,4-benzoquinona (**83**) (R= p-Tol) **83**

R= p-Tol

Em um balão de 50 mL, foram dissolvidos 0,15 g (0,57 mmol) de **122** em 5,0 mL de acetonitrila, sob agitação magnética à temperatura ambiente. A este balão foram adicionados, de uma só vez, 1,1 g (2,0 mmol) de CAN, dissolvidos em 5,0 mL de água destilada. A mistura reacional tornou-se imediatamente vermelha e assim deixou-se por mais 1 h. O solvente foi evaporado e o produto foi extraído com diclorometano; o extrato foi secado com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado. Obtiveram-se 0,090 g (0,36 mmol) de um sólido alaranjado. Espectros em anexo.

Rend. = 63 %

 $[\alpha]_D^{25} +898$ ($c = 0,5$, CH_2Cl_2)

P. F. = 107-109° C

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,40 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 6,51 (d, 2H, $J = \text{Hz}$), 6,70 (d, 1H, $J = 9,9 \text{ Hz}$), 6,80 (d, 1H, $J = 9,9 \text{ Hz}$), 7,31 (d, 2H, $J = 8,7 \text{ Hz}$), 7,63 (d, 2H, $J = 8,7 \text{ Hz}$).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 9,20; 21,33; 124,82; 130,08; 136,04; 136,78; 139,16; 141,71; 146,01; 146,83; 184,30; 185,91.

Análise Elementar - Calculado : C = 62,4 %; H = 4,9 % $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{SO}_3 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$

Encontrado: C = 62,9 %; H = 4,7 %

4.27- Reação de Diels-Alder da 2-bromo-3-metil-1,4-benzoquinona com ciclopentadieno

Em um balão de 50 mL, foi dissolvido 1,0 g (5,0 mmol) de 2-metil-3-bromo-1,4-benzoquinona (**101**), em 20 mL de diclorometano, sob agitação e atmosfera de nitrogênio, em banho de gelo e sal (aproximadamente a -5°C). A esta solução, foram adicionados, 1,0 mL (10 mmol) de ciclopentadieno (recém craqueado). A reação foi acompanhada por CCD, usando-se como eluente hexano/acetato de etila 9:1. Após o término da reação, o diclorometano e o ciclopentadieno restantes foram evaporados, e o sólido foi recristalizado de heptano. Obtiveram-se 0,57 g (2,2 mmol) de um sólido levemente amarelado. Espectros em anexo.

Rend. = 43 %

P. F. = $108-110^{\circ}\text{C}$

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,42 (d, 1H), 1,60 (d, 1H), 2,15 (s, 3H), 3,29 (dd, 1H, $J_1=3,9\text{ Hz}$; $J_2=8,7\text{ Hz}$), 3,38 (dd, 1H, $J_1=3,9\text{ Hz}$; $J_2=8,7\text{ Hz}$), 3,55 (m, 2H), 6,05 (s, 2H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 18,14; 48,05; 48,50; 48,84; 48,99; 49,24; 135,32; 135,38; 143,26; 152,32; 190,64; 195,21.

Análise Elementar - Calculado : C = 53,9 %; H = 4,2 %

Encontrado: C = 54,2 %; H = 4,2 %

4.28- Reação de substituição do átomo de bromo do aduto 2-metil-3-bromo-1,4-benzoquinona-ciclopentadieno por metanotiolato de sódio ($R = CH_3$)

103

$R = CH_3$

Em um balão de 10 mL, foram dissolvidos 0,30 g (1,1 mmol) do aduto bromado **102** em 2,5 mL de metanol. Em outro balão, foram dissolvidos 0,25 g de sódio metálico em 6,0 mL de metanol. A esta solução foram adicionados 1,3 mL de uma solução de metanotiol a 10 %; a solução resultante, foi adicionada, gota a gota à solução do aduto, acompanhando-se o pH da mistura para que o meio não se tornasse básico. Quando isto ocorreu foi adicionado excesso de solução saturada de cloreto de amônio. A mistura foi extraída com diclorometano, o extrato secado com sulfato de magnésio, filtrado e concentrado. Obtiveram-se 0,24 g (0,99 mmol) de um sólido alaranjado. Espectros em anexo.

Rend. = 88 %

P. F. = 75-76° C

1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42 (d, 1H), 1,54 (d, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 6,05 (m, 2H).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 13,59; 16,03; 36,77; 42,77; 40,85; 59,74; 77,45; 96,40; 82,99; 87,02; 91,00; 110,21; 112,77.

Análise Elementar - Calculado : C = 66,6 %; H = 6,1 %

Encontrado: C = 66,4 %; H = 6,0 %

4.29- Reação de substituição do átomo de bromo do aduto 2-metil-3-bromo-1,4-benzoquinona-ciclopentadieno por tiofenolato de sódio (R= Ph)

103

R= Ph

Em um balão de 50 mL, foram dissolvidos 0,20 g (0,80 mmol) do aduto bromado **102** em 12 mL de diclorometano. Em um bécker, foram dissolvidos, 0,10 g de tiofenolato de sódio (0,80 mmol), 5,3 mg de hidrogeno sulfato de tetrabutyl-amônio em 12 mL de água. Adicionou-se o conteúdo do bécker sobre o do balão e, manteve-se a mistura sob agitação por 5 h. Após este período, separou-se a fase orgânica que foi lavada com água e secada sob sulfato de magnésio. Filtrou-se o secante e evaporou-se o solvente. Após recristalização de heptano, obtiveram-se 0,10 g (0,28 mmol) de um sólido amarelado. Espectros em anexo.

Rend. = 35 %

P. F. = 82-83° C

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 1,42 (d, 1H), 1,52 (d, 1H), 2,05 (s, 3H), 3,23 (dd, 1H, $J_1=3,6$ Hz; $J_2=9$ Hz), 3,30 (dd, 1H, $J_1=3,6$ Hz; $J_2=9$ Hz), 3,45 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 6,06 (m, 2H), 7,30 (m, 5H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 15,69; 48,00; 48,16; 48,54; 48,77; 49,48; 127,72; 129,09; 131,32; 133,03; 135,38; 135,99; 150,47; 150,76; 193,73; 196,30.

Análise Elementar - Calculado : C = 72,9 %; H = 5,4 %

Encontrado: C = 72,8 %; H = 5,3 %

4.30- Preparação da 2-metilsulfanil-3-metil-1,4-benzoquinona (**90**) ($R = R' = \text{CH}_3$) **90** $R = R' = \text{CH}_3$

O aduto **103** ($R = \text{CH}_3$) 0,060 g (0,25 mmol) foi colocado em balão de 5,0 mL e este foi acoplado a 3 bulbos do Kugelhor, pré-aquecido a 200° C. A vidraria foi então conectada a uma bomba de vácuo ficando somente o último bulbo para fora do forno (0,10 mmHg). O produto de pirólise foi coletado no último bulbo. Este produto foi re-submetido ao processo de pirólise. Por fim, o material foi purificado por cromatografia *flash* (hexano/acetato de etila 12:1). Obtiveram-se 0,034 g (0,20 mmol) de um óleo avermelhado. Espectros em anexo.

Rend. = 80 %

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 2,19 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 6,74 (d, 2H, $J = 1,2$ Hz)

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 14,09; 17,22; 136,31; 137,15; 142,75; 145,02; 183,03; 184,03.

Análise Elementar - Calculado : C = 57,1 %; H = 4,8 %

Encontrado: C = 56,8 %; H = 4,8 %

4.31- Preparação da 2-fenilsulfanil-3-metil-1,4-benzoquinona (**90**) (R= Ph; R'= CH₃) **90**R= Ph; R'= CH₃

Seguiu-se o procedimento do item 4.30, a partir de 0,10 g (0,28 mmol) do aduto **103** (R= Ph). Obtiveram-se 0,015 g (0,070 mmol) de um óleo avermelhado. Espectros em anexo.

Rend. = 25 %

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 2,21 (s, 3H), 6,78 (s, 2H), 7,29 (m, 5H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 15,08; 127,44; 129,17; 130,70; 133,56; 136,52; 137,10;

142,98; 146,96; 182,34; 185,18.

Análise Elementar - Calculado : C = 67,8 %; H = 4,4 %

Encontrado: C = 67,6 %; H = 4,4%

4.32- Reação entre a quinona **83** (R= p-Tol) e o cicloexadieno

Seguiu-se o procedimento do item 4.9.1, a partir da quinona **83** (R= p-Tol) (0,060 g; 0,24 mmol), à temperatura ambiente. Após separação por cromatografia *flash* (hexano/acetato de etila 2:1), obtiveram-se 0,047 g (0,16 mmol) de uma mistura inseparável de diastereoisômeros, cujo espectro de ^1H -RMN apresentou sinais dos adutos resultantes da cicloadição por ambas as faces da benzoquinona. Espectro em anexo.

Rend. = 65 %

4.33- Reação de Diels-Alder da toluoquinona (**85**) e o ciclopentadieno¹⁰⁰

Em um balão de 50 mL, foi dissolvido 0,50 g (4,1 mmol) de toluoquinona (**85**), em 18 mL de diclorometano, sob agitação e atmosfera de nitrogênio, à temperatura ambiente. A esta solução, foi adicionado, 1,0 mL (0,80 g; 12 mmol) de ciclopentadieno (recém craqueado). A reação foi mantida sob agitação por dois dias, até o consumo total da quinona (acompanhada por CCD, usando-se como eluente hexano/acetato de etila 6:1). Após o término da reação, o solvente foi evaporado. Obtiveram-se 0,77 g (4,0 mmol) de um sólido marron claro.

Rend. = 99 %

P. F. = 59° C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (1 H, da, *J*= 9 Hz); 1,53 (1 H, da, *J*= 9 Hz); 1,92 (3 H, d, *J*= 1,5 Hz); 3,22 (2 H, m); 3,53 (2 H, s); 6,04 (2 H, m); 6,48 (1 H, q, *J*= 1,5 Hz).

¹⁰⁰ Gates Jr., J. W.; O'Brien, D. F. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2593.

434- Preparação do epóxido do aduto toluoquinona-ciclopentadieno⁶² **91**R= CH₃

O aduto toluoquinona-ciclopentadieno (0,30 g; 1,6 mmol) foi dissolvido em 4,0 mL de acetona e, mantido sob agitação e, em banho de gelo e água, foi adicionada uma solução a 20 % de carbonato de sódio (0,060 g em 0,30 mL de água). Em seguida, adicionaram-se 0,60 mL de H₂O₂ a 30 %. Formou-se um sólido branco em aproximadamente 10 minutos. Adicionaram-se 15 mL de água e, o epóxido precipitou. A mistura foi filtrada em funil de Büchner e, obtiveram-se 0,27 g (1,3 mmol) de um sólido branco.

Rend. = 83 %

P. F. = 143° C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (1 H, d, *J*= 8,7 Hz); 1,47 (3 H, s); 1,51 (1 H, d, *J*= 8,4 Hz); 3,30 (2 H, s); 3,37 (1 H, s); 3,45 (2 H, t, *J*= 2,7 Hz); 6,05 (2 H, s).

⁶² Wilgus III, H. S.; Frauenglass, E.; Nawn, G. H.; Chiesa, P. P.; Gates Jr., J. W.; Evans, F. J. *Can. J. Chem.* **1966**, 44, 603.

4.35- Preparação do aduto 2-metil-3-(1-fenil-5-mercaptopentotetrazol)-1,4-benzoquinona-ciclopentadieno (**92**) ($R = CH_3$)⁶²

Em um balão de 50 mL, equipado com um condensador para refluxo, dissolveram-se 0,20 g (0,98 mmol) do epóxido **91** em etanol 28 mL. Em seguida adicionaram-se 0,17 g (0,98 mmol) de HPMT dissolvidos em 6,0 mL de etanol e, depois 16 μ L de trietilamina. O sistema foi mantido sob refluxo e agitação por 2 h. Ao final deste período, o solvente foi evaporado e o produto cristalizado de etanol. Obtiveram-se 0,14 g (0,40 mmol) de um sólido amarelo.

Rend. = 40 %

P. F. = 145-147° C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (1 H, d, $J = 8,7$ Hz); 1,55 (1 H, d, $J = 9$ Hz); 2,20 (3 H, s); 3,35 (2 H, m); 3,45 (1 H, s); 3,54 (1 H, s); 6,00-6,20 (2 H, m); 7,30-7,70 (5 H, m).

⁶² Wilgus III, H. S.; Frauenglass, E.; Nawn, G. H.; Chiesa, P. P.; Gates Jr., J. W.; Evans, F. J. *Can. J. Chem.* **1966**, 44, 603.

4.36- Tentativa de pirólise do aduto 2-metil-3-(1-fenil-5-mercaptopotetrazol)-1,4-benzoquinona-ciclopentadieno (**92**) ($R = CH_3$)

O aduto **92** ($R = CH_3$) 0,060 g (0,18 mmol) foi colocado em balão de 5,0 mL e este foi acoplado a 3 bulbos do Kugelhor, pré-aquecido a 200° C. A vidraria foi então conectada a uma bomba de vácuo ficando somente o último bulbo para fora do forno (0,10 mmHg). O produto de pirólise foi coletado no último bulbo e, após a destilação, obtivemos apenas um material carbonizado.

4.37- Preparação do cloreto de metilsulfinila¹⁰¹

Em um balão de 125 mL, mantido a -20° C, foram dissolvidos 10,0 g (106 mmol) de dimetil-dissulfeto em 12,8 g de ácido acético glacial (213 mmol). Por um funil de adição, adicionaram-se, sob agitação vigorosa, 42,8 g (319 mmol) de cloreto de sulfurila, durante um período de 0,5 h. Terminada a adição, o banho frio foi mantido por 3 h adicionais e em seguida retirado. A mistura permaneceu à temperatura ambiente, sob agitação, por 2 h. Ao final desse período, a mistura foi aquecida a 35° C, durante 1 h. Após destilação a vácuo, obtiveram-se 11,3 g (115 mmol) de um líquido levemente amarelado.

Rend. = 54 %

P. E. = 43-44° C/15 mmHg (Lit.¹⁰¹ 47-48° C/15 mmHg)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,38 (s, 3H).

¹⁰¹ Herrmann, R., Youn, J. H. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 1493.

4.38- Preparação do 1,2:5,6-DI-O-isopropilideno- α -D-glucofuranosil-(-)-(S)-metilsulfinato⁹⁰

Em um balão tritubulado de 300 mL, equipado com um agitador mecânico e um funil de adição, mantido a -78°C , foram dissolvidos 9,00 g (34,5 mmol) de diacetona-D-glicose, e 5,43 g (41,6 mmol) de diisopropiletilamina, em 180 mL de tolueno seco. Foram adicionados, lentamente, sob agitação vigorosa, 4,14 g (41,6 mmol) de cloreto de metilsulfonila, dissolvidos em 15,0 mL do mesmo solvente. Ao final da adição a mistura foi agitada por 3 h. Ao final desse período, adicionaram-se, à mistura, 60,0 mL de água destilada e 90,0 mL de diclorometano; separou-se a fase orgânica, que foi lavada com 30,0 mL de solução de HCl a 5 % e, em seguida com 30,0 mL de solução de bicarbonato de sódio a 2 % e, por fim, com solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio e após concentração à vácuo, obtiveram-se 10,6 g (33,1 mmol) de sólido branco.

Rend. = 96 %

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -67$ ($c = 3$, acetona); Lit.⁹⁰ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -60$ ($c = 2,7$, acetona)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,31, 1,34, 1,43, 1,45 (4 s, 12H), 2,70 (s, 3H), 3,99-4,02 (m, 1H), 4,08-4,28 (m, 3H), 4,62 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 4,78 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz).

⁹⁰ Llera, J. M.; Fernández, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7299.

4.39- Preparação da cicloexilidenofenilimina (**126**)⁵ **126**

Em um balão de 300 mL, adaptado para agitação magnética, foram adicionados 80,0 mL de éter anidro, 22,4 g (220 mmol) de ciclohexanona, 26,0 g (260 mmol) de anilina, 80,0 g de peneira molecular (4Å), previamente ativada. Agitou-se a mistura por 8 h. Após este período, filtrou-se a mistura a vácuo e evaporou-se o solvente. Após destilação à pressão reduzida, obtiveram-se 25,7 g (143 mmol) de um óleo incolor.

Rend. = 65 %

P. E. = 119-121° C/5 mmHg (Lit.¹⁰² 85-87° C/0,4 mmHg)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,50-2,50 (m, 10 H), 6,75 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,30 (m, 2H).

⁵ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Pedregal, C.; Rubio, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1989**, 1335.

¹⁰² Taguchi, K.; Westheimer, F. H. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1570.

4.40- Preparação da 2-metilsulfinilcicloexanona (**127**)⁵ **127**

Em um balão de 125 mL, adaptado para agitação magnética e mantido sob atmosfera de argônio e banho de gelo, contendo 60,0 mL de THF anidro, foram adicionados 1,89 g (18,6 mmol) de diisopropilamina e 1,20 g (18,6 mmol) n-butil-lítio. Após 0,25 h, resfriou-se o banho a -78°C e adicionaram-se 3,66 g (21,1 mmol) de solução de cicloexilidenofenilimina (**126**), em 20,0 mL de THF e manteve-se a agitação durante 0,5 h. Em seguida retirou-se o banho, mantendo a agitação por 1 h adicional à temperatura ambiente. Após este período, resfriou-se a mistura à -78°C e adicionaram-se, via cânula, 2,62 g (8,13 mmol) de (S)-DAG, dissolvidos em 10,0 mL de THF anidro. Completada a adição, manteve-se a agitação por 0,25 h e adicionaram-se 40,0 mL de solução saturada de cloreto de amônio e 40,0 mL de solução de ácido sulfúrico 5 %. Extraíu-se a mistura com éter etílico (2 X 50,0 mL) e em seguida com clorofórmio (3 X 50,0 mL), descartando-se a fase etérea, pois esta continha somente o açúcar. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio, filtrou-se o secante e evaporou-se o solvente. Após separação por cromatografia *flash* (metanol/acetato de etila 1:20), obtiveram-se 0,700 g (4,39 mmol) de um óleo incolor, cujo espectro de ^1H -RMN mostrou tratar-se do cetossulfóxido **127**, na forma de uma mistura diastereomérica.

Rend. = 54 %

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,70-2,56 (m, 8H), 2,58 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,45 (m, 1H).

⁵ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Pedregal, C.; Rubio, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1989**, 1335.

4.41- Preparação da 2-metilsulfinil-2-metilsulfanil-cicloexanona (**128**) (R= CH₃)⁸¹ **128**R= CH₃

Em um balão de 25 mL, mantido sob agitação magnética, adicionaram-se 0,10 g (0,63 mmol) de **127**, dissolvidos em 4,0 mL de uma mistura de diclorometano:benzeno (1:1), 0,080 g (0,63 mmol) de metanotiosulfonato de metila, 0,17 g (1,2 mmol) de carbonato de potássio e 0,060 g (0,13 mmol) de QUIBEC. Agitou-se vigorosamente a mistura reacional por 4 h. Após este período, diluiu-se a mistura em diclorometano, filtrou-se o sólido, evaporou-se o solvente e o produto foi purificado por cromatografia *flash* (hexano/acetato de etila 3:1). Obtiveram-se 0,060 g (0,31 mmol) de um sólido incolor, referente ao diastereoisômero majoritário (CS,SS) e 0,020 g (0,10 mmol) de um óleo incolor, que corresponde ao diastereoisômero minoritário (CR,SS). Espectros em anexo.

Diastereoisômero majoritário

Rend. = 49 %

P.F. = 74-75° C

[α]_D²⁵ -316 (c = 1, CHCl₃)¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,70-2,90 (m, 8H), 2,01 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).¹³C-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 12,22; 20,78; 25,04; 25,95; 31,00; 38,44; 72,94; 201,98.

⁸¹ Wladislaw, B.; Bueno, M. A.; Marzorati, L.; Di Vitta, C.; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 9296.

Diastereoisômero minoritário

Rend. = 14 %

$[\alpha]_D^{25} +20$ ($c = 1$, CDCl_3)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,74-2,98 (m, 8H), 2,09 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

^{13}C -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 11,87; 21,22; 25,57; 30,71; 34,26; 40,18; 74,87; 204,58.

4.42- Preparação do 1-[(etoxicarbonil)metil]-2-metiltio-2-metilsulfinilcicloexanol (**129**)(R= CH₃) **129**R= CH₃

Empregando-se a metodologia descrita por Ruano e col,⁸⁹ em um balão de 25 mL, mantido sob agitação magnética, atmosfera de argônio e banho de gelo, contendo 13 mL de THF seco, foram adicionados 0,30 g (3,0 mmol) de diisopropilamina e, em seguida, 1,5 mL (3,0 mmol) de n-butil-lítio. Após 5 minutos, resfriou-se o banho a -78° C e adicionaram-se 0,26 g (3,0 mmol) de acetato de etila anidro, mantendo-se a agitação por 0,5 h. Em seguida adicionaram-se 0,18 g (0,85 mmol) de **128**, dissolvidos em 4,0 mL de THF seco. Após 0,25 h, adicionaram-se 20 mL de solução saturada de cloreto de amônio, extraiu-se com clorofórmio (3 X 40 mL), secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se o secante e evaporou-se o solvente. Após purificação por cromatografia *flash* (hexano/acetato de etila 4:1), obtiveram-se 0,18 g (0,65 mmol) de um óleo incolor, correspondente a mistura diastereomérica dos álcoois **129**.

Rend. = 77 %

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) - **referente ao diastereoisômero majoritário** - δ 1,28 (t, 3H, J= 7,2 Hz), 1,42-2,46 (m, 8H), 2,27 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,94 (d, 1H, J= 15,6 Hz), 2,77 (m, 1H), 4,18 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 4,25 (s, 1H).

⁸⁹ Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Alcudia, A; Fernandez, I. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 3445.

4.43- Preparação da (-)-(R)-2-[(etoxicarbonil)metil]-2-hidroxiciclohexanona (**130**)⁸⁹

Em um balão de 25 mL, contendo 0,27 g (1,5 mmol) de NBS, dissolvidos em 3,0 mL de solução acetona/água (9:1), foram adicionados 0,050 g (0,17 mmol) de **129** (R= CH₃), dissolvidos em 1,0 mL de acetona. Após 5 minutos, a mistura foi transferida para um funil de extração contendo 10 mL de n-hexano, 10 mL de clorofórmio e 10 mL de solução saturada de sulfito de sódio. A fase orgânica foi, em seguida, lavada com 10 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio e secada sob sulfato de magnésio. Após purificação por cromatografia *flash* (hexano/acetato de etila/acetona 4:1:0,1), obtiveram-se 0,010 g (0,040 mmol) de um óleo incolor.

Rend. = 24 %

$[\alpha]_D^{25}$ -11 ($c = 0,75$, CHCl₃) Lit.⁸⁹ -28 ($c = 1$, CHCl₃)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,52-2,78 (m, 8H), 2,54 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 2,95 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 4,13 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,14 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,62 (s, 1H).

Relação Enantiomérica (C.G./ coluna quiral): 80/20 *ee* = 60 %

⁸⁹ Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Alcudia, A; Fernandez, I. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 3445.

4.44- Preparação do p-toluenotiosulfonato de p-tolila¹⁰³

Em um balão de 200 mL, mantido sob agitação magnética, em banho de gelo a 0° C, foram dissolvidos 2,32 g (9,43 mmol) de toli-dissulfeto, em 10,0 mL de CH₂Cl₂. Foram adicionados 6,52 g (18,9 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzóico, dissolvidos em 40,0 mL de CH₂Cl₂ e a mistura permaneceu sob agitação, à temperatura ambiente, por 5 h. Ao final deste período, o ácido *m*-clorobenzóico foi filtrado, a fase orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio a 5 % e secada com sulfato de sódio. Após purificação por cromatografia *flash* (hexano/ acetato de etila 20:1), obtiveram-se 1,15 g (4,15 mmol) de um sólido branco.

Rend. = 44 %

P.F. = 75-76° C (Lit.¹⁰⁴ 74-75° C)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,37 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 7,13 (d, 2H, *J*= 8 Hz), 7,19-7,24 (m, 4H), 7,46 (d, 2H, *J*= 8 Hz).

¹⁰³ Farnig, L. P. O.; Kice, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1143.

¹⁰⁴ Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szweczyk, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7037.

4.45- Preparação da 2-metilsulfinil-2-p-tolilsulfanil-cicloexanona (**128**) (R= p-Tol)⁸¹ **128**

R= p-Tol

Seguiu-se o procedimento do item 4.41, a partir de 0,15 g (0,96 mmol) de **127**, dissolvidos em 5,0 mL de uma mistura de diclorometano:benzeno (1:1), 0,27 g (0,96 mmol) de p-toliltiosulfonato de p-tolila, 0,26 g (1,9 mmol) de carbonato de potássio e 0,086 g (0,19 mmol) de QUIBEC. Obtiveram-se 0,14 g (0,48 mmol) de um óleo incolor, referente ao diastereoisômero majoritário (CS,SS) e, 0,026 g (0,090 mmol) de um sólido incolor que corresponde ao diastereoisômero minoritário (CR, SS). Espectros em anexo.

Diastereoisômero majoritário

Rend. = 50 %

 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -197$ ($c = 1$, CH_2Cl_2)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,70-2,90 (m, 8H), 2,33 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 7,12 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,31 (d, 2H, $J = 8$ Hz).

⁸¹ Wladislaw, B.; Bueno, M. A.; Marzorati, L.; Di Vitta, C.; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 9296.

Diastereoisômero minoritário

Rend. = 10 %

P.F. = 74-75° C

$[\alpha]_D^{25} -103$ ($c = 0,3$, CDCl_3)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,80-3,00 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 7,15 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,42 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz).

^{13}C -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 21,26; 21,51; 25,49; 33,38; 34,89; 42,29; 76,88; 124,13; 129,79; 137,26; 140,66; 203,23.

4.46- Adição do enolato de lítio do acetato de etila ao cetossulfóxido sulfanilado (**128**) (R= p-Tol), seguido de hidrólise⁸⁹

130

Em um balão de 25 mL, mantido sob agitação magnética, atmosfera de argônio e banho de gelo, contendo 7,0 mL de THF seco, foram adicionados 0,15 g (1,4 mmol) de diisopropilamina e, em seguida, 0,72 mL (1,4 mmol) de n-butil-lítio. Após 5 minutos, resfriou-se o banho a -78° C e adicionaram-se 0,13 g (1,4 mmol) de acetato de etila anidro, mantendo-se a agitação por 0,5 h. Em seguida, adicionaram-se 0,11 g (0,40 mmol) de (**128**) (R= p-Tol), dissolvidos em 3,0 mL de THF seco. Após 0,25 h, adicionaram-se 10 mL de solução saturada de cloreto de amônio, extraiu-se com clorofórmio (3 X 15 mL) e evaporou-se o solvente. O resíduo foi dissolvido em 2,0 mL de acetona e adicionado sobre uma solução de 0,62 g (3,5 mmol) de NBS, dissolvidos em 8,0 mL de solução acetona/água (9:1) e mantido a temperatura ambiente. Após 0,25 h, a mistura foi transferida para um funil de extração contendo 15 mL de n-hexano, 15 mL de clorofórmio e 15 mL de solução saturada de sulfito de sódio. A fase orgânica foi, em seguida, lavada com 15 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, 15 mL de solução saturada de cloreto de sódio e secada com sulfato de magnésio. Obtiveram-se 0,11 g de um óleo incolor, que foi identificado por ¹H-RMN sem purificação.

$[\alpha]_D^{25} -1,5$ (c = 10, CDCl₃)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) idêntico ao obtido no item 4.43.

Relação Enantiomérica (C.G./ coluna quiral): 65/35 ee= 30 %

⁸⁹ Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Alcudia, A; Fernandez, I. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 3445.

4.47- Preparação do di-isopropil-dissulfeto¹⁰⁵

Em um balão de 200 mL, mantido sob agitação magnética e à temperatura ambiente, foram dissolvidos 3,04 g (40,0 mmol) de 2-propanotiol em 40,0 mL de CH₂Cl₂ e, em seguida, foram colocados 40,0 mL de solução de bicarbonato de potássio a 10 %. Foram também adicionados, através de um funil de adição, 3,20 g (20,0 mmol) de bromo, dissolvidos em 20,0 mL de CH₂Cl₂, sob forte agitação. Durante a adição, a coloração do bromo desapareceu rapidamente, ficando a mistura reacional incolor. Ao final de 0,75 h, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com 40,0 mL de CH₂Cl₂, secada com sulfato de magnésio e o solvente evaporado a vácuo. Obtiveram-se 2,15 g (14,4 mmol) de um óleo amarelado.

Rend. = 72 %

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (d, 2H, *J*= 6,9 Hz), 2,97 (h, 12H, *J*= 6,9 Hz).

¹⁰⁵ Drabowicz, J.; Mikolajczyk, M. *Synthesis* **1980**, 32.

4.48- Preparação do isopropiltiosulfonato de isopropila¹⁰³

Em um balão de 200 mL, mantido sob agitação magnética e em banho de gelo a 0° C, foram dissolvidos 2,15 g (14,3 mmol) de di-isopropil-dissulfeto em 15,0 mL de CHCl₃. Foram adicionados 9,88 g (28,6 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzóico, dissolvidos em 100 mL de CHCl₃ e a mistura permaneceu sob agitação, à temperatura ambiente, por 5 h. Ao final deste período, o ácido *m*-clorobenzóico foi filtrado, a fase orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio a 5 % e secada com sulfato de sódio. Após purificação por cromatografia *flash* (hexano/ acetato de etila 15:1), obtiveram-se 1,07 g (5,86 mmol) de um óleo amarelado.

Rend. = 41 %

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (d, 6H, *J*= 6,9 Hz), 1,47 (d, 6H, *J*= 6,9 Hz), 3,36 (h, 1H, *J*= 6,9 Hz), 3,68 (h, 1H, *J*= 6,9 Hz).

¹⁰³ Farng, L. P. O.; Kice, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1143.

4.49- Preparação da 2-metilsulfinil-2-isopropilsulfanil-cicloexanona **128** (R= i-Pr) **128**

R= i-Pr

Seguiu-se o procedimento do item 4.41, empregando-se 0,10 g (0,63 mmol) de **127**, dissolvidos em 4,0 mL de uma mistura de diclorometano:benzeno (1:1), 0,12 g (0,63 mmol) de isopropiltiosulfonato de isopropila, 0,17 g (1,2 mmol) de carbonato de potássio e 0,060 g (0,13 mmol) de QUIBEC. Após purificação por cromatografia *flash* (éter etílico), obtiveram-se 0,054 g (0,23 mmol) de um óleo incolor, correspondente à mistura diastereomérica dos produtos (CSSS) e (CRSS) do composto **128** (R= i-Pr). Espectro em anexo.

Rend. = 37 %

4.50- Adição do enolato de lítio do acetato de etila ao cetossulfóxido sulfanilado (**128**) (R= i-Pr), seguido de hidrólise⁸⁹

130

Em um balão de 25 mL, mantido sob agitação magnética, atmosfera de argônio e banho de gelo, contendo 5 mL de THF seco, foram adicionados 0,08 g (0,78 mmol) de diisopropilamina e, em seguida, 0,39 mL (0,78 mmol) de n-butil-lítio. Após 5 minutos, resfriou-se o banho a -78° C e adicionaram-se 0,07 g (0,78 mmol) de acetato de etila anidro, mantendo-se a agitação por 0,5 h. Em seguida, adicionaram-se 0,05 g (0,22 mmol) de (**128**) (R= i-Pr), dissolvidos em 2 mL de THF seco. Após 10 minutos, adicionaram-se 5 mL de solução saturada de cloreto de amônio, extraiu-se com clorofórmio (3 X 10 mL) e evaporou-se o solvente. O resíduo foi dissolvido em 1 mL de acetona e adicionado sobre uma solução de 0,35 g (1,98 mmol) de NBS, dissolvidos em 3 mL de solução acetona/água (9:1) e mantido à temperatura ambiente. Após 10 minutos, a mistura foi transferida para um funil de extração contendo 10 mL de n-hexano, 10 mL de clorofórmio e 10 mL de solução saturada de sulfito de sódio. A fase orgânica foi, em seguida, lavada com 10 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio e secada com sulfato de magnésio. Obtiveram-se 0,026 g de um óleo incolor, que foi identificado por ¹H-RMN sem purificação.

$$[\alpha]_D^{25} = -5 \ (c = 2, \text{CDCl}_3)$$

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) idêntico ao obtido no item 4.43.

Relação Enantiomérica (C.G./ coluna quiral): 68/32 ee= 36 %

⁸⁹ Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Alcudia, A; Fernandez, I. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 3445.

Referências Bibliográficas

- 1) a) Corey, E. J.; Chaykowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 866. b) Corey, E. J.; Chaykowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1345.
- 2) Kunieda, N.; Nokami, J.; Kinoshita, M. *Chem. Lett.* **1974**, 369.
- 3) a) Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* 1962, 93. b) Andersen, K. K.; Gaffield, W.; Papanikolau, N. E.; Foley, J. W.; Perkins, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5637.
- 4) Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Rubio, A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4861.
- 5) Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Pedreal, C.; Rubio, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1335.
- 6) Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 1687.
- 7) a) Soladié, G.; Greck, C.; Demailly, G.; Soladié-Cavallo, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5047. b) Soladié, G.; Greck, C.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 435.
- 8) Bueno, A. B.; Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Peña, B.; Rubio, A.; Hoyos, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 251.
- 9) Bueno, A. B.; Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Hamdouchi, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1237.
- 10) Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Martín, A. M.; Pedregal, C.; Rodríguez, J. H.; Rubio, A.; Sánchez, J.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2120.
- 11) Solladié, G.; Ghiatou, N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1605.
- 12) Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Maestro, M. C.; González, M. P. *Tetrahedron* **1993**, 49, 11009.
- 13) Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Araya-Maturana, R.; Fischer, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9462.
- 14) Posner, G. H.; Mallamo, J. P.; Hulce, M.; Frye, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4180.
- 15) Posner, G. H.; Mallamo, J. P.; Miura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2886.
- 16) Posner, G. H.; Hulce, M.; Mllamo, J. P.; Drexler, S. A.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5246.
- 17) Posner, G. H.; Asirvatham, E. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2591.
- 18) Posner, G. H.; Kogan, T. P.; Haines, S. R.; Frye, L. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2627.
- 19) Posner, G. H.; Switzer, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1239.
- 20) Posner, H.; Weitzber, M.; Hamill, T. G.; Asirvatham, E.; Cun-Heng, H.; Clardy, J. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2919.
- 21) Lavielle, S.; Bory, S.; Moreau, B.; Luche, M.; Marquet, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1558.
- 22) Cox, P. J.; Persad, A.; Simpkins, N. S. *Synlett* **1992**, 195.
- 23) Bravo, P.; Resnati, G.; Viani, F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2913.
- 24) Ohta, H.; Matsumoto, S.; Sugai, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2895.
- 25) Sato, T.; Ito, T.; Fujisawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5677.
- 26) Durst, T.; Viau, R.; Van den Elzen, R.; Nguyen, C. H. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1971**, 1334.

- 27) Demailly, G.; Greck, C.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 25, 4113.
- 28) Bran, M.; Hild, W. *Chem. Ber.* **1984**, 117, 413.
- 29) Bravo, P.; Frigerio, M.; Resnati, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4216.
- 30) Sakuraba, H.; Ushiki, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5349.
- 31) Farnum, D. G.; Veysoglu, T.; Carde, A. M.; Duhl-Emswiler, B.; Pancoast, T. A.; Reitz, T. J. Carde, R. T. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4009.
- 32) Pyne, S. G.; Boche, G. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2663.
- 33) Casey, M.; Mukherjee, I.; Trabsa, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 127.
- 34) Williams, D. R.; Phillips, J. G.; White, F. H.; Huffman, J. C. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3003.
- 35) Sakuraba, H.; Ushiki, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5349.
- 36) Mioskowski, C.; Solladié, G. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1977**, 162.
- 37) Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, 36, 227.
- 38) Solladié, G.; Matloubi-Mohadam, F. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 91.
- 39) Ruano, J. L. G.; Gamboa, A. E.; Gutiérrez, L. G.; Castro, A. M. M.; Ramos, J. H. R.; Yuste, F. *Organic Lett.* **2000**, 2, 733.
- 40) Ruano, J. L. G.; Alemparte, C.; Castro, A. M. M.; Adams, H.; Ramos, J. H. R. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7938.
- 41) Ruano, J. L. G.; Gamboa, A. E.; Castro, A. M. M.; López-Solera, M. I.; Ramos, J. H. R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3324.
- 42) Cardoso F^o, J. E. P. *Dissertação de Mestrado* **2003**, Instituto de Química, Universidade de São Paulo.
- 43) Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Toledo, M. A.; Urbano, A. ; Remor, C. Z.; Stefani, V.; Fischer, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 503.
- 44) Dickinson, R. A.; Kubela, R.; MacAlpine, G. A.; Stojanac, Z.; Valenta, Z. *Can. J. Chem.* **1972**, 50, 2377.
- 45) Stojanac, Z.; Dickinson, R. A.; Stojanac, N.; Wosnow, R. J.; Valenta, Z. *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 616.
- 46) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry* **1990**, Part A, 3a edição, p. 631.
- 47) Sousa, A. L. F. *Tese de Doutorado* **2004**, Instituto de Química, Universidade de São Paulo.
- 48) Sousa, A. L. F.; Cardoso Fo, J. E. P.; Di Vitta, C.; Marzorati, L.; Wladislaw, B. *Tetrahedron*, no prelo.
- 49) Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Remor, C. Z.; Urbano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4279.
- 50) Mehta, G. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 671.
- 51) Mehta, G.; Reddy, V. *J. Chem. Soc.* **1981**, 756.
- 52) Mehta, G.; Reddy, D. S.; Murty, A. N. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1983**, 824.
- 53) Mehta, G.; Reddy, D. S.; Murty, A. N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28 (13), 1467.

- 54) Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 25, 2317.
- 55) Brimble, M. A.; Ireland, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 3109.
- 56) Karrer, P.; Dutta, P. C. *Helv. Chim. Acta* **1948**, 31, 2080.
- 57) Alcalay, W. *Helv. Chim. Acta* **1947**, 30, 578.
- 58) McHale, D.; Mamlis, P.; Marcinkiewicz, S.; Green, J. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3358.
- 59) Georgian, V.; Skaletzky, L. L. *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 51.
- 60) Di Vitta, C. Resultados não publicados.
- 61) Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Toledo, M. A.; Urbano, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 52, 9759.
- 62) Wilgus III, H. S.; Frauenglass, E.; Nawn, G. H.; Chiesa, P. P.; Gates Jr., J. W.; Evans, F. J. *Can. J. Chem.* **1966**, 44, 603.
- 63) Chapman, D. D.; Jones, E. T.; Wilgus III, H. S.; Nelander, D. H.; Gates Jr, J. W. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1520.
- 64) Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Part VIII in Chem. Rev.* **1951**, 49, 273.
- 65) Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Urbano, A. *Synthesis* **1992**, 651.
- 66) Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Di Vitta, C. *Synthesis* **1983**, 46.
- 67) Inoue, S.; Saito, K.; Kato, K.; Nozaki, S.; Sato, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1974**, 2097.
- 68) Teuber, H. J.; Raw, W. *Ber.* **1953**, 86, 1036.
- 69) Zimmer, H.; Lankin, D. C.; Horgan, S. W. *Chemical Reviews* **1971**, 71 (2), 229.
- 70) Snell, J. M.; Weissberger, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 450.
- 71) Drabowicz, J.; Mikolajczyk, M. *Synthesis* **1978**, 758.
- 72) Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Toledo, M. A.; Urbano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8(6), 913.
- 73) Seyferth, D. *Organic Synthesis* **1963**, Coll. Vol. 4, 258.
- 74) Symmes, C.; Quin, L. D. *J. Org. Chem.* **1979**, 44 (7), 1048.
- 75) Robins, P. A.; Walker, J. *J. Org. Chem.* **1952**, 642.
- 76) Whitam, G. H. *Organosulfur Chemistry*, Oxford University Press, **1995**, p. 36.
- 77) Ruano, J. L. G.; Alemparte, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1405.
- 78) Mehta, G.; Umarye, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1991.
- 79) Griesbeck, A. G. *J. Prakt. Chem.* **1992**, 334, 558.
- 80) Buttrus, N. H.; Cornforth, S. J.; Hitchcock, P. B.; Kumar, A.; Stuart, A. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 855.
- 81) Wladislaw, B.; Bueno, M. A.; Marzorati, L.; Di Vitta, C.; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 9296.
- 82) Smith, A. B.; Branca, S. J.; Pilla, N. N.; Guaciaro, M. A. *J. Org. Chem.* **1982**, 47 (10), 1855.
- 83) Alper, H.; Laycock, D. *Synthesis* **1980**, 799.
- 84) Eliel, E. L.; Rivard, D. E.; Burgsthaler, A. W. *J. Org. Chem.* **1953**, 18 (12), 1679.
- 85) Ferreira, V. F.; Park, A.; Schmitz, F. J.; Valeriote, F. A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1349.

- 86) Urbano, A. *Tesis Doctoral*. Universidad Autónoma de Madrid, **1991**.
- 87) Carreño, M. C.; Ruano, J. G. L.; Toledo, M. A.; Urbano, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 52, 9759.
- 88) Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, 36, 227.; Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185.; Solladié, G. *Chimia* **1984**, 38, 233.; Corey, E. J.; Weigel, L. O.; Chamberlin, A. R.; Cho, H.; Rua, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6613.; Solladié, G.; Matloubi-Moghadan, F. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 91.
- 89) Ruano, J. L. G.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Alcudia, A.; Fernandez, I. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 3445.
- 90) Llera, J. M.; Fernández, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7299.
- 91) Vamos, M.; Kobayashi, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3938.
- 92) Imamoto, T.; Sugiura, Y.; Takiyama, N. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4233.
- 93) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds* **1994**, 696.
- 94) Olivato, P. R.; Mondino, M. G.; Yreijo, M. H.; Wladislaw, B.; Bjorklund, M. B.; Marzorati, L.; Distefano, G.; Dal Colle, M.; Bombieri, G.; Del Pra, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 109.
- 95) Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Butterworth-Heinemann, 4^a ed., **1996**.
- 96) Cram, D. J.; Reeves, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3094.
- 97) Brown, E. R.; Finley, K. T.; Reeves, R. L. *J. Org. Chem.* **1971**, 36 (19), 2849.
- 98) Sharefkin, J. G.; Saltzman, H. *Org. Synthesis* **1973**, Coll. Vol. 5, 660.
- 99) Selander, H.; Nilsson, J. L. G. *Acta Chemica Scandinavica* **1972**, 26, 2433.
- 100) Gates Jr., J. W.; O'Brien, D. F. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2593.
- 101) Herrmann, R.; Youn, J. H. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 1493.
- 102) Taguchi, K.; Westheimer, F. H. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1570.
- 103) Farnig, L. P. O.; Kice, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1143.
- 104) Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7037.
- 105) Drabowicz, J.; Mikolajczyk, M. *Synthesis* **1980**, 32.

SÚMULA CURRICULAR

DADOS PESSOAIS

Nome: José Eduardo Pandini Cardoso Filho

Local e data de nascimento: Santos - 18/10/1978

EDUCAÇÃO

Colégio Objetivo, Santos, 1995.

Universidade Católica de Santos, Santos, 2000. Farmácia.

Faculdades Oswaldo Cruz, São Paulo, 2002. Habilitação em Farmácia Industrial.

Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003. Mestrado em Química Orgânica.

PUBLICAÇÕES

Artigos

Cardoso F^o, J. E. P.; Santos, V. G; Vinhado, R. B.; Almirates, N. S. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* **2007**, 43 (1), 105.

Sousa, A. L. F.; Cardoso F^o, J. E. P.; Di Vitta, C.; Marzorati, L.; Wladislaw, B. *Tetrahedron*, no prelo.

Comunicação em Congressos

1. Cardoso Filho, J. E. P.; Di Vitta, C.; Marzorati, L.; Wladislaw, B.; Richthofen, A. A. V. "*Reações em CTF do epóxido do aduto toluoquinona-ciclopentadieno com nucleófilos de enxofre*", Livro de resumos, QO-122, 31^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia, SP, 2008.

2. Cardoso Filho, J. E. P.; Di Vitta, C.; Marzorati, L.; Wladislaw, B.; Richthofen, A. A. V.; Zukerman-Schpector, J. "*Uso de CTF em reações de abertura de epóxidos de adutos alquilbenzoquinonas-ciclopentadieno*", Livro de resumos, QO-123, 31^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia, SP, 2008.

3. Cardoso Filho, J. E. P.; Di Vitta, C.; Marzorati, L.; Wladislaw, B. *"Estudo da reação de Diels-Alder entre a nova 2-(SS)-p-tolilsulfinil-3-metil-1,4-benzoquinona e ciclohexadieno visando a síntese de um precursor enantiopuro da icarugamicina"*, Livro de resumos, p.58, QO-54, 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia, SP, 2007.
4. Cardoso Filho, J. E. P.; Di Vitta, C.; Santos, A. P.; Marzorati, L.; Wladislaw, B. *"Reações de substituição nucleofílica no aduto cloranil-ciclopentadieno"*, Livro de resumos, p.58, QO-55, 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia, SP, 2007.
5. Cardoso Filho, J. E. P.; Di Vitta, C.; Strano, G.; Richthofen, A. A. V.; Marzorati, L.; Wladislaw, B. *"Síntese de 2-metil-3-metilsulfanil-1,4-benzoquinona"*, Livro de resumos, p.30, QO-13, 29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia, SP, 2006.
6. Cardoso Filho, J. E. P.; Di Vitta, C.; Bueno, M. A.; Marzorati, L.; Wladislaw, B. *"Condensação aldólica de enolatos de lítio com α -metilsulfinilciclanonas sulfaniladas enantiomericamente puras: apresentação de um modelo"*, Livro de resumos, p.47, QO-14, 29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia, SP, 2006.
7. Cardoso Filho, J. E. P.; Di Vitta, C.; Mariano, F.; Marzorati, L. *"Estudo de quimio- e diastereosseletividade π -facial em reações de Diels-Alder de metilbenzoquinonas sulfiniladas com 1,3-ciclo-hexadieno"*, Livro de resumos, QO-59, XXVI Congresso Latinoamericano de Química / 27ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Salvador, BA, 2004.
8. Cardoso Filho, J. E. P.; Di Vitta, C.; Mariano, F.; Bianco, T. S.; Souza, A. L. F.; Marzorati, L. *"Estudo de quimio- e diastereosseletividade em Diels-Alder de metil e dimetil sulfinilbenzoquinonas com ciclopentadieno"*, Livro de resumos, QO-159, XXVI Congresso Latinoamericano de Química / 27ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Salvador, BA, 2004.