UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

CAMINHOS SINTÉTICOS PARA OBTENÇÃO DE ÉSTERES E
TIOÉSTERES α -METILSULFONIL- α -METILTIO- SUBSTITUÍDOS,
PRECURSORES DOS DERIVADOS α -CETO-CARBOXÍLICOS
CORRESPONDENTES

CLAUDIO LUIS DONNICI
Tese de Doutorado

Profa.Dra. Blanka Wladislaw
Orientadora

São Paulo

-1993-

CAMINHOS SINTÉTICOS PARA OBTENÇÃO DE ÉSTERES E TIOÉSTERES-
ALFA-METILSULFONIL-ALFA-METILTIO-SUBSTITUÍDOS, PRECURSORES
DOS DERIVADOS ALFA-CETO-CARBOXÍLICOS CORRESPONDENTES

CLAUDIO LUIS DONNICI

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

Aprovada por:

Profª. Dra. Blanka Wladislaw
IQ-USP
(Orientadora e Presidenta)

Profª. Dra. Helena Maria Carvalho Ferraz
IQ-USP

Prof. Dr. João Pedro Simon Farah
IQ-USP

Prof. Dr. Timothy John Brocksom
Centro de Ciências e Tecnologia - UFSCar

Prof. Dr. José Ricardo Romero
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras-RP-USP

SÃO PAULO, SP
02 DE ABRIL DE 1993

DEDICO ESTA TESE :

- AOS MEUS PAIS , GIUSEPPE E NEUCY, A QUEM EU DEVO A MAIOR PARTE DO QUE EU SOU E DO QUE EU CONSEGUI;
- À MINHA IRMÃ ,CARLA, POR TER ME ENSINADO A DIVIDIR E A OLHAR O MUNDO COM OUTROS OLHOS, OLHOS PUROS;
- À MINHA TIA HILDA, POR TODO O APOIO E AMOR;
- AOS MEUS AVÓS, ANANIAS E MARIA LAURA ("IN MEMORIAN"), POR TODO O AMOR E APOIO ESPIRITUAIS;
- AO MEU TIO SEBASTIÃO ("IN MEMORIAN"),PELA FORÇA E EXEMPLO DE ETERNA EVOLUÇÃO;
- À MINHA ETERNA AMIGA E MESTRA, LILIANA, COM QUEM TIVE A ALEGRIA DE CONVIVER METADE DA MINHA VIDA, ATÉ AGORA , E A HONRA DE APRENDER UM POUCO COM A SUA COMPETÊNCIA E MAGNANIMIDADE;
- AOS MEUS QUERIDOS "SOBRINHOS" , BRUNNO E RENATO.

AGRADEÇO, PARTICULARMENTE, À PROFa. Dra. BLANKA WLADISLAW
PELA OPORTUNIDADE DESTES TRABALHOS, PELO AFETO E PELO EXEMPLO
DE DEDICAÇÃO À PESQUISA

AGRADECIMENTOS

- A Deus e à Alquimia da Vida, que fazem da Vida, ALQUIMIA!
- À Rita, por ter sido meu Catalisador Alquímico;
- À Dalva, por ser a mulher mais especial e mais linda que já conheci;

- Ao Grupo Socorrista Ma. de Magdala e seus membros em geral ,pelo terno e eterno apoio e incentivo;
- À Elaine, Inês , Katty e Nádia pela amizade, pela doçura , alegria e fraterna feminilidade;
- À Suzete, pelas conversas, risos e hospitalidade "Moura";
- Ao Francisco Henrique, ao João Guilherme e ao Flávio ,pelo afeto e amizade de irmãos;
- À Emy e ao Armando ,pelo carinho e apoio "maternais";
- À Regina Fraga, Solange, Sílvio, Rúbia, Claudinha, Anna, Márcia, Ângela, Rosaly, Guiomar, Anette, Valquíria, e Alice , pela alegria do convívio que me deu esperança de um mundo melhor;

- Ao Marcos, pela amizade enorme, apoio constante, confiabilidade e lealdade intrínsecas e por ser a pessoa doce e maravilhosa que é;
- À Carmencita, pela amizade que ultrapassa o tempo e o espaço;
- À Bruna, pelo afeto pueril dos seus olhos azuis prestes a desabrocharem em algo maior e transcendente;
- À Angélica, pela amizade sincera, revisão deste texto e pelas "brigas";
- À Rosana , pela sua doce amizade e exemplo de força e maturidade;
- À Mirta, pelo afeto, papo e "rabujice gringa";
- À Alice pelo olhar doce e marejado de emoção pura e afeto;
- À Solange Kazumi, pelo carinho e ciúme constantes;
- Ao Zaim, Biagio e Nelson , pelos exemplos de dedicação e dignidade;
- À Regina Neves e à Leonora , pela "translumbrante" amizade;
- Ao Pedro e ao Reinaldo, pelos exemplos de seriedade e competência;
- Ao Prof. Claudio di Vitta, pela colaboração direta ou indireta;
- À Sandra Gomes, à Nilza e ao Laerte ,pela amizade , colaboração e alegria no convívio diário destes anos;

- Aos colegas em geral, pois cada um de nós ensina, aprende, troca, e deve algo para as pessoas ao nosso redor;
- À FAPESP e à CAPES pelas bolsas e auxílios concedidos;
- Ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo , que forneceu as condições necessárias para a execução deste trabalho , aos membros de seu Corpo Docente que colaboraram para a minha formação e aos seus funcionários em geral que permitem, direta ou indiretamente, o funcionamento da Instituição;
- Aos funcionários da Central Analítica deste Instituto , pela colaboração técnica e em especial ao Roque, à Luzia, Célia e Márcio;
- Aos funcionários da Secretaria de Pós-Graduação , especialmente à Rose e à Cibele pela amizade fraternal e apoio constantes;
- Aos funcionários da Biblioteca, especialmente à Moema e à Janice pela alegria e colaboração constantes;
- À Nancy e à Alice, pela colaboração fraterna e constante;
- Ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, pelo acolhimento caloroso, apoio e incentivo imprescindíveis ao término deste trabalho;
- Particularmente agradeço às Profas. Marília, Marisa, Dorila, Elisabete, Heloísa , Ynara e Ma. Amélia, e aos Profs. José Rego, Vito, Nelson, Délio, José Dias, Filgueiras, Luiz Gonzaga, Fernando , Tanus e Gerson;
- À Nilva pela ajuda e amizade fraternais;
- À Elde, Sérgia, Célia, Tânia, Flávia, Lucienir e Márcia e ao Antonio Flávio, pela amizade;
- Aos funcionários do ICEx em geral e particularmente ao Márcio , Rogério , à Lucy e à Marta, pelo afeto;
- À minha família adotiva mineira: Márcio Flávio, D. Zeni e Evandro, que me recepcionaram com carinho e me ensinaram muito sobre a fraternidade ;
- Aos meus queridos Montanari's , Malu e Carlos, pelo carinho irmanal;
- Ao João, Bete, Samila, Bel e todos os novos amigos do "Nosso Lar";
- A todos os meus amigos que não citei em particular mas, que o meu coração não esquece;

" A tarefa da Ciência não pode ser apenas a de multiplicar vossas comodidades. Não estranguleis, não sufoqueis a luz de vosso espírito ,única alegria e centelha da vida, até o ponto de tornar a Ciência, que nasce do vosso intelecto, uma fábrica de comodidades . Esta é prostituição do espírito , é vergonhosa venda de vós mesmos à matéria. A ciência pela ciência não tem valor, vale apenas como meio de ascensão na vida... tem um pecado original: dirigir-se apenas à conquista do bem-estar. A verdadeira Ciência deve ter como finalidade tornar melhores os homens... eis a nova estrada que precisa ser palmilhada . Essa é a a minha Ciência!"

(Pietro Ubaldi)

"Com tudo o que fiz na vida, cheguei à conclusão de que a viagem que realizei para dentro de mim não é a viagem mais importante , é a única viagem...Deve-se começar por si mesmo mas, não se pode acabar em si mesmo."

(Yeats)

"Conhece-te a ti mesmo. Quem conhece a si mesmo não tem medo , não alimenta raiva, não perde tempo em revides aos ofensores, não costuma mentir, não faz coleção de preocupações passageiras , não acaricia o ódio, não se enerva por simples notícias e não fala mal da vida alheia...para tudo e todos tem o mesmo estado de espírito , tem o mesmo Amor."

(Sócrates)

SUMÁRIO

Este trabalho apresenta :

- 1) Duas revisões bibliográficas , sendo uma sobre a síntese de α -ceto-tioésteres e -ésteres e a outra sobre a decomposição de sulfóxidos e sulfonas sulfeniladas ;
- 2) Investigações prévias indicando a viabilidade da decomposição térmica e a estabilidade relativa dos derivados bissulfenilados de tioésteres de diferentes estados de oxidação Ia-e, obtidos a partir do α -ceto-tioéster;

- 3) O estudo de síntese de precursores de α -ceto-tioésteres II e α -ceto-ésteres III, a saber: α - metilsulfonyl- α - metiltio - tioésteres IVa-c, -éster V e α, α - dimetiltio - ésteres VIa-c;

II $\text{Y} = \text{S}$

III $\text{Y} = \text{O}$

IVa $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Me}$

IVb $\text{R}_1 = \text{Me}, \text{R}_2 = \text{Et}$

IVc $\text{R}_1 = \text{PhCH}_2, \text{R}_2 = \text{Et}$

$\text{R}_1 = \text{Me}, \text{R}_2 = \text{Et}$

V

VIa $\text{R}_1 = \text{H}$

VIb $\text{R}_1 = \text{Me}$

VIc $\text{R}_1 = \text{Ph}$

- 4) Decomposição térmica de α -metilsulfonyl- α -metiltio-tioésteres IVa, b e c e -éster V sintetizados , aos α -ceto-tioésteres e ésteres correspondentes , pelo emprego do método elaborado anteriormente por Wladislaw e col. e sugestão do mecanismo da mesma.

A síntese de α - metilsulfonyl - α - metiltio - tiopropionato de etila (IVb), foi efetuada a partir do ácido α -cloro propiônico através de quatro passos reacionais , a saber : sulfenilação por substituição, oxidação à sulfona , tioesterificação e sulfenilação pelo emprego de $\text{NaH}/\text{MeSO}_2\text{SMe}$ em DMSO.

A obtenção do α - benzil - α - metilsulfonil - α - metiltio - tioacetato de etila (IVc) foi efetuada a partir de ácido α -cloro acético , através de reações de sulfenilação por substituição , oxidação à sulfona , tioesterificação , alquilação com brometo de benzila e NaH em DMSO e, finalmente, a sulfenilação que só foi possível com o emprego de N-metiltioftalimida.

A síntese de α -metilsulfonil- α -metiltio-propionato de etila (V) foi efetuada a partir do α -metilsulfonil malonato VIIa pelo emprego do método de descarboxilação sulfenilativa usando 1,4 - diazabícclo [2,2,2] octano (DABCO) em tolueno sob refluxo e MeSO_2SMe . Os compostos VIIa, b e c foram preparados a partir dos malonatos de dietila alquil - substituídos, seguido de sulfenilação e oxidação à sulfona.

É de interesse a inédita reação de α - metilsulfonil - fenilmalonato de dietila (VIIb), com DABCO em benzeno sob refluxo e MeSO_2SMe , que conduziu à dessulfonilação sulfenilativa fornecendo o α - metiltio - fenilmalonato de dietila.

É apresentada uma discussão mecanística tanto sobre descarboxilação , como sobre dessulfonilação sulfenilativas.

A síntese de α,α -dimetiltio-ésteres VIIa-c foi efetuada pela reação de sulfenilação com descarboxilação dos mono-ácidos malônicos correspondentes. O acompanhamento da descarboxilação e experimentos de deuteração permitiram esclarecer a sequência dos passos reacionais nestas novas reações.

Cabe ressaltar que são compostos ainda não descritos na literatura os precursores IVa, IVb, IVc, V e VIIb , e 11 intermediários envolvidos nas reações efetuadas.

Os resultados apresentados neste trabalho, além de importância sintética, trazem uma contribuição para a Química de Compostos Orgânicos de Enxofre.

SUMMARY

This work presents:

- 1) Two literature reviews, one about the synthesis of α -keto thioesters and esters and the other on the decomposition of sulfenylated sulfoxides and sulfones;
- 2) Previous investigations indicating the viability of thermal decomposition and the relative stability of the dithioderivatives of different oxidation states Ia-e, which were obtained from the α -keto thioester;

- 3) The study of synthesis of α -keto thioesters II and esters III precursors, which are the following: α -methylsulfonyl- α -methylthio - thioesters IVa-c and -ester V, and α, α - dimethylthio esters VIa-c;

- 4) Thermal decomposition of the synthesized α - methylsulfonyl- α -methylthio- thioesters IVa,b e c and ester V , to the corresponding α -keto thioesters and α -keto ester , through the method developed by Wladislaw et al., with the suggestion of the mechanism.

α -Methylsulfonyl- α -methylthio ethyl thiopropionate (IVb) was synthesized from α -chloro-propionic acid in four steps:

sulfenylative substitution, oxidation to sulfone, thioesterification and sulfenylation using NaH/MeSO₂SMe in DMSO.

α-Benzyl-α-methylsulfonyl-α-methylthio ethyl thioacetate (IVc) was obtained from α-chloro acetic acid through the following steps: sulfenylative substitution, oxidation to sulfone, thioesterification, alkylation with benzylbromide and NaH in DMSO, and finally, the sulfenylation which was successful only with the use of N-methylthiophtalimide.

α-Methylsulfonyl-α-methylthio ethyl propionate (V) was synthesized through the sulfenylative decarboxylation of α-methylsulfonyl diethyl malonate VIIa employing DABCO (1,4-diazabicyclo [2.2.2.]octane), in refluxing toluene, and MeSO₂SMe. The compounds VIIa, b e c were obtained by the alkylation of malonates, followed by sulfenylation and oxidation to sulfones.

VIIa R=Me

VIIb R=Ph

VIIc R=PhCH₂

An interesting and novel reaction, the sulfenylative desulfonylation, was observed when α-methylsulfonyl phenyldiethyl malonate (VIIb) was treated with DABCO, in refluxing benzene and MeSO₂SMe, which led to the α-methylthio diethyl malonate.

A mechanistic discussion about the sulfenylative decarboxylation and sulfenylative desulfonylation is presented.

α,α-dimethylthio esters VIIa-c were synthesized by sulfenylation and decarboxylation of the corresponding malonic half-esters. The sequence of the steps of this new reaction could be determined by deuteration experiments and by following the evolution of CO₂.

The precursors IV, IVb, IVc, V e VIIb and 11 intermediates were unknown compounds.

This work, besides the synthetical importance, presents some contribution to the Organosulfur Chemistry.

ÍNDICE

	Página
INTRODUÇÃO	01
CAPÍTULO I - REVISÕES BIBLIOGRÁFICAS	02
I.1. OBTENÇÃO DE ALFA-CETO-ÉSTERES E ALFA-CETO-TIOÉSTERES	02
I.1.1. Introdução	02
I.1.2. Vias sintéticas para obtenção de alfa- ceto-ésteres	03
I.1.3. Vias sintéticas para obtenção de alfa- ceto-tioésteres	07
I.2. DECOMPOSIÇÃO DE SULFÓXIDOS E SULFONAS SULFENILADAS	10
CAPÍTULO II - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	14
II.1. CAMINHOS SINTÉTICOS PARA A OBTENÇÃO DE PRECURSORES DE ALFA-CETO-TIOÉSTERES	14
II.1.1. Introdução	14
II.1.2. Estudos de oxidação de α,α -dimetiltio- α - alquil (e aril) tioacetatos de alquila	15
II.1.3. Síntese de precursores de α -ceto-tioésteres a partir de α -sulfonil-tioésteres	19
II.2. CAMINHOS SINTÉTICOS PARA A OBTENÇÃO DE PRECURSORES DE ALFA-CETO-ÉSTERES	27
II.2.1. Introdução	27
II.2.2. Sulfenilação Descarboxilativa e Descarboxila- ção Sulfenilativa de mono-ácidos de malonatos de etila	28
II.2.3. Descarboxilação Sulfenilativa de α -sulfonil malonatos	35

II.3. CONCLUSÕES	44
 CAPÍTULO III - PARTE EXPERIMENTAL	 45
III.1. PURIFICAÇÃO DE SOLVENTES E REAGENTES	45
III.2. INSTRUMENTOS UTILIZADOS PARA ANÁLISE	45
III.3. EXPERIÊNCIAS REALIZADAS	46
III.3.1. Experiências de obtenção e oxidação de α,α - dimetiltio - feniltioacetato de metila (59)	46
III.3.1.1. Síntese do α,α -dimetiltio-feniltioacetato de metila (60)	46
III.3.1.1.1. Preparação do ácido fenilglioxílico	46
III.3.1.1.2. Preparação do diclorometil-metiléter (122)	47
III.3.1.1.3. Preparação do cloreto do ácido fenil glioxílico (123)	47
III.3.1.1.4. Obtenção do α,α -dimetiltio- α -feniltio- acetato de metila (59)	48
III.3.1.2. Experiências de oxidação de α,α - dimetil tio - feniltioacetato de metila (59)	48
III.3.1.2.1. Com NaIO_4	48
III.3.1.2.2. Com $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HOAc}$	49
III.3.1.2.3. Com MCPBA (ác.meta-cloroperbenzóico)	49
III.3.1.2.4. Com $\text{SeO}_2/\text{H}_2\text{O}_2$ (com 1 equiv.)	50
III.3.1.2.5. Com $\text{SeO}_2/\text{H}_2\text{O}_2$ (com excesso)	50
III.3.2. Experiências de obtenção e oxidação de α,α - dimetiltio - tiopropionato de metila (60)	51
III.3.2.1. Síntese do α,α -dimetiltio-feniltioacetato de metila (60)	51
III.3.2.1.1. Preparação do cloreto do ácido pirúvico (124)	51
III.3.2.1.2. Obtenção de α,α -dimetiltio-tiopropionato de metila (60)	51
III.3.2.2. Experiências de oxidação de α,α - dimetil tio - tiopropionato de metila (60)	52
III.3.2.2.1. Com $\text{SeO}_2/\text{H}_2\text{O}_2$ (com excesso)	52
III.3.2.2.2. Com $\text{SeO}_2/\text{H}_2\text{O}_2$ (com 1 equiv.)	52
III.3.2.2.3. Com MCPBA (ác.meta-cloroperbenzóico)	53
III.3.2.2.4. Com $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HOAc}$ (1:1)	53

III.3.3. Estudos para obtenção e decomposição térmica de α -metilsulfonil- α -metiltio-tiopropionato de metila (<u>60b</u>)	54
III.3.3.1. Obtenção de α -metilsulfonil- α -metiltio-tiopropionato de metila (<u>60b</u>)	54
III.3.3.2. Decomposição Térmica de α -metilsulfonil- α -metiltio-tiopropionato de metila (<u>60b</u>)	55
A. PROCEDIMENTOS GERAIS para a preparação de α -metilsulfonil tioésteres	56
A.1. Preparação de ácidos α -metiltio carboxílicos	56
A.2. Preparação de cloretos de ácidos α -metiltio	56
A.3. Preparação dos α -metiltio - tiocarboxilatos de etila	56
III.3.4. Estudos da Síntese de α -metilsulfonil-tiopropionato de etila (<u>65</u>) a partir do ácido α -cloropropiônico (<u>125</u>)	57
III.3.4.1. Tentativa de Síntese de α -metilsulfonil-tiopropionato de etila (<u>65</u>) a partir do α -metiltio tiopropionato de etila (<u>64</u>)	57
III.3.4.1.1. Preparação do ácido α -metiltio-propiónico(<u>66</u>)	57
III.3.4.1.2. Preparação do cloreto do ácido α -metiltio-propiónico (<u>126</u>)	57
III.3.4.1.3. Obtenção do α -metiltio-tiopropionato de etila (<u>64</u>)	57
III.3.4.2. Experiências de oxidação do α -metiltio-tiopropionato de etila (<u>64</u>)	58
III.3.4.2.1. Com $H_2O_2/HOAc$ (excesso, à quente)	58
III.3.4.2.2. Com SeO_2/H_2O_2 (em excesso)	58
III.3.4.2.2. Com V_2O_5/H_2O_2	59
III.3.4.3. Síntese de α -metilsulfonil-tiopropionato de etila (<u>65</u>) a partir do ácido α -metilsulfonil propiónico (<u>67</u>)	59
III.3.4.3.1. Preparação do ácido α -metilsulfonil propiónico (<u>67</u>)	59
III.3.4.3.2. Preparação do cloreto do ácido α -metilsulfonil-propiónico	60

III.3.4.3.3. Obtenção do α -metilsulfonil-tiopropionato de etila (<u>65</u>)	60
III.3.5. Estudos da Sulfenilação de α -metilsulfonil-tiopropionato de etila (<u>65</u>)	60
III.3.5.1. Com MeSSMe (dimetildissulfeto)	60
III.3.5.2. Com MeSO ₂ SMe (metanotiol-sulfonato de metila)	61
III.3.6. Decomposição Térmica de α -metilsulfonil- α -metiltio-tiopropionato de etila (<u>63a</u>)	61
III.3.7. Síntese de α -metilsulfonil - tioacetato de etila (<u>69</u>)	62
III.3.7.1. Preparação do ácido metiltio acético (<u>127</u>)	62
III.3.7.2. Preparação do ácido metilsulfonil acético (<u>129</u>)	62
III.3.7.3. Preparação do cloreto do ácido metilsulfonil acético (<u>130</u>)	62
III.3.7.4. Obtenção do metilsulfonil-tioacetato de etila (<u>69</u>)	62
III.3.8. Experiências para alquilação do metilsulfonil tioacetato de etila (<u>69</u>) com brometo de benzila	63
III.3.8.1. Em DMSO (em fase homogênea)	63
III.3.8.2 Por Catálise de Transferência de Fase	64
III.3.9. Experiências para sulfenilação do metilsulfonil do α -benzil- α -metilsulfonil-tioacetato de etila (<u>70</u>)	65
III.3.9.1. Em DMSO (em fase homogênea)	65
III.3.9.2. Por Catálise de Transferência de Fase	66
III.3.10. Experiências para monossulfenilação de metilsulfonil-tioacetato de etila (<u>69</u>) com MeSO ₂ SMe(1:1) e THF ou DMSO	67
III.3.11. Experiências de sulfenilação de metilsulfonil-tioacetato de etila (<u>69</u>) com cloreto de metilsulfenila (<u>131</u>)	68
III.3.11.1. Preparação do cloreto de metilsulfenila (<u>131</u>)	68
III.3.11.2. Sulfenilação de metilsulfonil-tioacetato de etila (<u>69</u>) com MeSCl (<u>131</u>)	68

III.3.12.	Experiências para monossulfenilação de metilsulfonil-tioacetato de etila (<u>69</u>) com N-metiltioftalimida (<u>73</u>)	69
III.3.12.1.	Preparação de N-metiltioftalimida	69
III.3.12.2.	Sulfenilação com trietilamina e diclorometano	69
III.3.12.3.	Sulfenilação com NaH (hidreto de sódio) e em THF	70
III.3.12.4.	Sulfenilação com NaH (hidreto de sódio) e em DMSO	71
III.3.13.	Experiências de alquilação , com brometo de benzila, de metilsulfonil - tioacetato de etila (<u>72</u>)	71
III.3.14.	Experiências de sulfenilação, com N-metiltioftalimida (<u>73</u>), do α -benzil- α -metilsulfonil-tioacetato de etila (<u>70</u>)	72
III.3.15.	Decomposição Térmica de α -benzil- α -metilsulfonil- α -metiltio-tioacetato de etila (<u>63b</u>)	72
III.3.16.	Síntese de precursores de alfa-ceto-ésteres a partir de mono-ácidos de malonatos de etila	73
III.3.16.1.	Obtenção e Sulfenilação Descarboxilativa do mono-ácido do malonato de etila (<u>81</u>)	73
III.3.16.1.1.	Obtenção do mono-ácido do malonato de etila (<u>81</u>)	73
III.3.16.1.2.	Experiências de Sulfenilação Descarboxilativa de mono-ácido do malonato de etila (<u>81</u>)	74
III.3.16.1.3.	Preparação de bismetiltio-acetato de etila (<u>82</u>) autêntico	75
III.3.16.2.	Obtenção e Sulfenilação Descarboxilativa do mono-ácido do metilmalonato de etila (<u>81</u>)	76
III.3.16.2.1.	Preparação do mono-ácido do metilmalonato de etila (<u>84</u>)	76

III.3.16.2.2. Experiências de Sulfenilação Descarboxilativa de mono-ácido do metilmalonato de etila (<u>84</u>)	77
III.3.16.3. Obtenção e Descarboxilação Sulfenilativa do mono-ácido do fenilmalonato de etila (<u>84</u>)	77
III.3.16.3.1. Obtenção do mono-ácido do fenilmalonato de etila (<u>90</u>)	77
III.3.16.2. Experiências de Descarboxilação Sulfenilativa de mono-ácido do fenil- malonato de etila (<u>90</u>)	78
III.3.16.3. Preparação de bismetiltio fenilacetato de etila (<u>91</u>) autêntico	79
III.3.16.4. Experiências de Descarboxilação e Deuteração de mono-ácidos de malonato de etila (<u>81</u>) e (<u>90</u>)	80
III.3.16.4.1. Com o mono-ácido do malonato de etila (<u>81</u>)	80
III.3.16.4.2. Com o mono-ácido do fenilmalonato de etila (<u>90</u>)	80
III.3.16.5. Experiências de Obtenção e Descarboxilação Sulfenilativa do mono-ácido do dimetil- malonato de etila (<u>93</u>)	81
III.3.16.5.1. Preparação do mono-ácido do dimetil- malonato de etila (<u>93</u>)	81
III.3.16.5.2. Experiências de Descarboxilação Sulfenilativa do mono-ácido do dimetil- malonato de etila (<u>93</u>)	82
III.3.16.6. Experiências de Descarboxilação Sulfenilativa do mono-ácido do metiltio- metilmalonato de etila (<u>95</u>)	82
III.3.16.6.1. Obtenção do metiltio-metilmalonato de dietila (<u>95</u>)	82
III.3.16.6.2. Tentativa de obtenção do mono-ácido do metiltio-metilmalonato de etila (<u>94</u>)	83
III.3.16.7. Experiências de Descarboxilação Sulfenilativa do mono-ácido do metil- sulfonil-metilmalonato de etila (<u>97</u>)	83

III.3.16.7.1. Obtenção do metilsulfonil-metilmalonato de dietila (<u>99</u>)	83
III.3.16.7.2. Tentativa de obtenção do mono-ácido do metilsulfonil-metilmalonato de etila (<u>97</u>)	84
III.3.17. Síntese de precursores de α -ceto-ésteres a partir de α -sulfonil malonatos de dietila	84
III.3.17.1. Experiências de Descarbetoxilação Sulfenilativa de metilsulfonil-metilmalonato de dietila (<u>99</u>) com DABCO	84
III.3.17.2. Decomposição Térmica de α -metilsulfonil- α -metiltio-propionato de etila (<u>98</u>)	85
III.3.17.3. Experiências para Obtenção e Dessulfonilação do metilsulfonil-fenilmalonato de dietila (<u>108</u>) com DABCO	86
III.3.17.3.1. Preparação de metilsulfonil-fenilmalonato de dietila (<u>108</u>)	86
III.3.17.3.2. Experiências de Dessulfonilação Sulfenilativa de metilsulfonil-fenilmalonato de dietila (<u>108</u>)	87
III.3.17.3.3. Experiência de Dessulfonilação de metilsulfonil-fenilmalonato de dietila (<u>108</u>)	88
III.3.17.4. Experiências para Obtenção , Dessulfonilação e Descarbetoxilação do metilsulfonil-fenilmalonato de dietila (<u>112</u>) com DABCO	88
III.3.17.4.1. Preparação de metilsulfonil-benzilmalonato de dietila (<u>112</u>)	88
III.3.17.4.2. Experiências de Descarbetoxilação e Dessulfonilação de metilsulfonil-benzilmalonato de dietila (<u>112</u>)	89
III.3.17.4.3. Preparação do α -benzil- α -metilsulfonil acetato de etila (<u>113</u>)	90
ESPECTRO No.1 - RMN de ^1H de alfa,alfa'-dimetiltio tiopropionato de metila (<u>60</u>)	91

ESPECTRO No.2 - RMN de ^1H do alfa-metilsulfonil- alfa-metiltio tiopropionato de etila (<u>63a</u>)	92
ESPECTRO No.3 - a)IV do 2-oxo-tiopropionato de etila (<u>75</u>) b)RMN de ^1H do 2-oxo-tiopropionato de etila (<u>75</u>)	93
ESPECTRO No.4 - RMN de ^1H do metilsulfonil malonato de dietila (<u>99</u>)	94
ESPECTRO No.5 - RMN de ^{13}C do metilsulfonil malonato de dietila (<u>99</u>)	95
ESPECTRO No.6 - RMN de ^1H do alfa-metilsulfonil- alfa-metiltio-propionato de etila (<u>98</u>)	96
ESPECTRO No.7 - RMN de ^{13}C do alfa-metilsulfonil alfa-metiltio-propionato de etila (<u>98</u>)	97
ESPECTRO No.8 - RMN de ^1H do metilsulfonil - fenilmalonato de dietila (<u>108</u>)	98
ESPECTRO No.9 - RMN de ^{13}C do metilsulfonil - fenilmalonato de dietila (<u>108</u>)	99
ESPECTRO No.10 - RMN de ^1H do metilsulfonil - benzilmalonato de dietila (<u>112</u>)	100
ESPECTRO No.11 - RMN de ^{13}C do metilsulfonil - benzilmalonato de dietila (<u>112</u>)	101
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	102

INTRODUÇÃO

Esta Tese é uma continuação da linha de pesquisa sobre a decomposição térmica de sulfonas sulfeniladas aos compostos carbonílicos do grupo liderado pela Profa. Dra. B. Wladislaw. O presente trabalho utilizou este método para a obtenção de α -ceto-tioésteres e α -ceto-ésteres 1 a partir dos correspondentes derivados α -metilsulfonil- α -metiltio-substituídos 2.

Mostrou-se de interesse apresentar no Capítulo I uma revisão bibliográfica dos métodos da literatura sobre a obtenção de α -ceto-tioésteres e α -ceto-ésteres e uma outra revisão sobre métodos de decomposição de sulfóxidos e sulfonas sulfeniladas aos compostos carbonílicos.

Cabe ressaltar que a bibliografia referente a alguns métodos específicos empregados na síntese de precursores é citada no Capítulo II, junto com a discussão dos resultados.

A revisão bibliográfica de reações de sulfenilação, amplamente empregadas no presente trabalho, já foi efetuada em uma Tese anterior do grupo da Profa. B. Wladislaw¹.

No Capítulo II são apresentados e discutidos os resultados por nós obtidos, dividindo-os em três sub-capítulos:

- 1) Caminhos sintéticos para a obtenção de precursores de α -ceto-tioésteres
- 2) Caminhos sintéticos para a obtenção de precursores de α -ceto-ésteres
- 3) Conclusões

A Parte Experimental é apresentada no Capítulo III.

CAPÍTULO I REVISÕES BIBLIOGRÁFICAS

I.1. OBTENÇÃO DE ALFA-CETO-ÉSTERES E ALFA-CETO-TIOÉSTERES

I.1.1. Introdução

Diversos ácidos carboxílicos α -ceto (ou 2-oxo-) substituídos, seus ésteres e tio-ésteres correspondentes 3 são importantes intermediários bioquímicos, indicadores patológicos, ou quimioterápicos para uremia e desordens acumulativas de nitrogênio ^{2,3}.

Em vista destas várias aplicações, desde a obtenção do ácido píruvico (4) por Berzelius, em 1835 ⁴, (Esquema 1), muitos métodos sintéticos têm sido descritos para a obtenção de α -ceto-ácidos ³.

ESQUEMA 1

A revisão bibliográfica feita por Cooper e col. ³ descreve os principais métodos para preparação de α -ceto-ácidos até 1982. Tendo-se verificado que a literatura posterior não acrescenta algo de novo referente à obtenção destes, limitamo-nos a relatar os métodos de obtenção de α -ceto-ésteres e α -ceto-tioésteres, de interesse mais direto com o nosso trabalho.

I.1.2. Vias sintéticas para obtenção de alfa-ceto-ésteres

Wright⁵, em 1955, descreveu a obtenção de α -ceto-ésteres 5 em bons rendimentos (Esquema 2) pela reação de α -ceto-acetais 6 com N-bromosuccinimida.

ESQUEMA 2

Corey e Schaeffer⁶ estudaram, em 1959, a oxidação de cetonas α - bromossustituídas 7, com dióxido de selênio e álcoois, que conduzia aos α - ceto - ésteres correspondentes 8 em bons rendimentos (Esquema 3).

ESQUEMA 3

Corey e Seebach^{7,8}, em 1965, relataram o clássico estudo sobre a reatividade dos carbânions 9, gerados pela reação de ditianos de aldeídos com butil-lítio em THF. Os autores fizeram reagir estes carbânions com diversos eletrófilos dos quais destacamos o dióxido de carbono e o clorocarbonato de etila que conduziam respectivamente aos ácidos e ésteres carboxílicos α - ditiano - substituídos 10, os precursores dos correspondentes derivados carboxílicos α -cetossustituídos 11. Estes últimos foram obtidos, em bons rendimentos, pela hidrólise com o uso de N-bromo ou N-clorosuccinimida (NBS/NCS) em presença de nitrato de prata⁹ (Esquema 4).

ESQUEMA 4

Posteriormente, Schlessinger e col.¹⁰ descreveram a obtenção do α - ceto - éster 12 pela hidrólise com NBS do dimetilmercaptopal 13 , obtido a partir do α - metiltio acrilato de metila 14, pela sequência de reações descrita no Esquema 5 a seguir.

ESQUEMA 5

Em 1977, Neef e Eder¹¹ relataram a obtenção de α -ceto-ésteres 15 pela reação do carbanion de dimetóxi acetato de metila (16) com diversos compostos carbonílicos, e posteriores desidratação, hidrólise do grupo acetal e hidrogenação (Esquema 6).

ESQUEMA 6

Cabe ressaltar que, no mesmo ano de 1977, Groebel e Seebach¹² mostraram a obtenção do éster cetossustituído na posição gama- 17 a partir da hidrólise do derivado alquiltioalquilsulfinil correspondente 18 com HgCl_2 (Esquema 7).

ESQUEMA 7

Poisel¹³ investigou, em 1978, a obtenção de α -ceto-ésteres 19 (e α -ceto-ácidos 20) a partir do tratamento de α -acetamido-ésteres 21 com hipoclorito de terc-butila (Esquema 8).

ESQUEMA 8

Posteriormente, em 1990, Zong-xing e col.¹⁴ estudaram a fragmentação ozonolítica de ésteres α -acetilacéticos substituídos 22 a α -ceto-ésteres 23, como descrito no Esquema 9 a seguir.

ESQUEMA 9

I.1.3. Vias sintéticas para obtenção de alfa-ceto-tioésteres

Em relação aos α -ceto-tioésteres 24 cabe ressaltar que apesar de serem moléculas de razoável simplicidade, a sua preparação foi pouco relatada. O estudo da reatividade de α -ceto-tioésteres e seu possível uso como intermediário sintético são também desconhecidos.

R : Me, PhCH₂-, -(CH₂)_nCO₂R

R' : Me, Et

Russell e Ochrymowycz¹⁵, em 1969, descreveram a preparação do α -ceto-tioéster 25 pela hidrólise (com NaHCO₃ e I₂) do α -ceto-ortotioéster 26 correspondente (Esquema 10).

ESQUEMA 10

O mesmo composto 25 foi obtido por Furukawa e col.¹⁶, a partir da reação do ceto-sulfóxido 27 com o sistema oxidante DMSO/I₂ (Esquema 11), em 1977.

ESQUEMA 11

Lapkin e col.¹⁷, no mesmo ano, obtiveram diversos α - benzoil- tioésteres (Esquema 12) substituídos 28 pela reação de brometos de fenil magnésio 29 com ésteres tio-oxálicos 30. Analogamente o mesmo autor obteve α -ceto-ésteres¹⁸.

ESQUEMA 12

Ogura e col.¹⁹ descreveram, em 1978, a obtenção de α -ceto - tioésteres 31 pela reação do carbânion formado de metil - metiltio - metilsulfóxido (32) com NaH e nitrilas 33 e posterior reação do enamino-sulfóxido formado 34 com $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ em CH_2Cl_2 (Esquema 13). α - ceto - ésteres 35 também podem ser obtidos por este método (Esquema 13).

ESQUEMA 13

Mais recentemente, em 1991, Fortes e col.²⁰ observaram que cetonas α - feniltiossubstituídas 36 podem ser facilmente di-halogenadas, com SO_2Cl_2 e piridina em CCl_4 (Esquema 14). Estes derivados di-halogenados 37 podem ser transformados seja em α - ceto - ésteres 38 por solvólise em MeOH, ou em α - ceto - tioésteres 39 pelo tratamento com solução de NaHCO_3 em acetona/água (1,5:1,0 vol/vol) (Esquema 14).

ESQUEMA 14

Este último método apresentado é simples e geral. No entanto, nota-se que as outras rotas sintéticas para preparação de α - ceto - ésteres e tioésteres são geralmente complexas, e apesar de apresentarem rendimentos globais razoáveis necessita-se da preparação de todos os reagentes intermediários empregados.

I.2. DECOMPOSIÇÃO DE SULFÓXIDOS E SULFONAS SULFENILADAS

A decomposição de sulfóxidos e sulfonas sulfeniladas pode ser comparada à decomposição de mercaptais (Esquemas 4 e 5, p.3 e 4) com a diferença de que nos primeiros um dos grupos alquiltio está em grau de oxidação superior, o que resulta num aumento de acidez do átomo de carbono alfa- além do grupo sulfinila (RSO), sendo melhor grupo de partida, facilitar a hidrólise.

De fato, Ogura e Tsuchihashi²¹ descobriram , em 1971, que esta hidrólise pode ser feita em meio ácido e sem a necessidade da presença de reagentes adicionais. No trabalho em questão, os autores relataram um método novo e geral para a obtenção de aldeídos 40 a partir do metil metiltiometilsulfóxido 41 (Esquema 15). Posteriormente, os mesmos autores estudaram outras aplicações sintéticas do composto 41 entre as quais destacamos a síntese de α -hidróxi-aldeídos 42 a partir da acetilação de 41, redução e hidrólise ao aldeído²² (Esquema 15).

ESQUEMA 15

Posteriormente, em 1982, Ogura e col.²³ ampliaram estes estudos para sulfonas sulfeniladas 43, as quais foram decompostas aos compostos carbonílicos correspondentes pelo tratamento com HCl em metanol a refluxo (Esquema 16). Em 1984, os mesmos autores verificaram que sulfonas sulfeniladas 44 sofrem decomposição fotoquímica²⁴ (Esquema 16).

ESQUEMA 16

Paralelamente, Wladislaw e col.²⁵ sintetizaram diversos aldeídos aromáticos para-substituídos 45, em excelentes rendimentos pela hidrólise ácida de α -metiltio benzil fenil sulfonas²⁵ 46 obtidas pelas reações de sulfenilação por eles investigadas (Esquema 17). Observaram também que os mesmos compostos 45 podem sofrer decomposição via oxidação anódica em MeCN/H₂O²⁵. Posteriormente, estes autores²⁶ relataram que esta decomposição também pode ser efetuada via pirólise em cerca de 130 - 170 C°. Wladislaw e col.²⁶ empregando este último método obtiveram benzaldeídos deuterados, em bons rendimentos (Esquema 17). Posteriormente, Wladislaw e col. realizaram²⁷⁻²⁸ estudos análogos com benzilfenilsulfonas orto - e meta - substituídas.

ESQUEMA 17

Além disto, Wladislaw e col.²⁹ ampliaram o método para a obtenção de cetonas²⁹ 48 partindo-se das sulfonas sulfeniladas alquiladas 49 (Esquema 18).

Y: H, Me, OMe, Cl, NO₂, CN

R: Me, MeSCH₂, Bz...

49

Em relação ao mecanismo destas decomposições, foi sugerido que o mecanismo da decomposição de sulfóxidos³⁰⁻³² deve ocorrer através de um equilíbrio entre sulfóxido 50 e sulfenato 51 (Esquema 19).

No caso das sulfonas, foi relatado por Arcus, Balfe e Kenyon³³ que ésteres sulfínicos 52 sofrem rearranjo irreversível (A) às sulfonas correspondentes 53 através de íons solvatados (Esquema 20). Entretanto, outros pesquisadores sugerem a possível ocorrência de rearranjo (B) intramolecular³⁴⁻³⁶ (Esquema 20).

Ogura e col.²⁴, ressaltam a hipótese do mecanismo iônico na decomposição fotoquímica de sulfonas sulfeniladas (Esquema 19). Estes autores provaram esta clivagem heterolítica da ligação C-SO₂ com formação de carbocátion 54 quando utilizaram etanol como solvente e obtiveram o α - alquiltioéter 55 (Esquema 21).

ESQUEMA 21

Wladislaw e col.³⁷ investigaram o mecanismo da termólise de sulfonas sulfeniladas, efetuando-a em solventes de diferentes polaridades e observaram que não há efeito de polaridade do solvente. Apesar destes resultados sugerirem mecanismo via rearranjo intramolecular (A) e deporem contra o mecanismo iônico (B) - Esquema 22 - os autores deixam a questão em aberto.

ESQUEMA 22

CAPÍTULO II

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

II.1. CAMINHOS SINTÉTICOS PARA A OBTENÇÃO DE PRECURSORES DE ALFA-CETO-TIOÉSTERES

II.1.1. Introdução

As revisões bibliográficas apresentadas mostraram que :

- 1) acham-se descritos relativamente poucos métodos de obtenção de α -ceto-tioésteres;
- 2) haveria possibilidade de obtenção destes compostos através da decomposição térmica de derivados de oxidação de α,α - dimetiltio tioésteres 56.

Antes de iniciar a investigação da síntese destes compostos, precursores de α -ceto-tioésteres , achamos de interesse efetuar um estudo-modelo: a preparação e o estudo da oxidação dos tioésteres α,α - dialquiltio - substituídos, isto permitiria verificar a viabilidade da posterior decomposição térmica e a estabilidade relativa dos diferentes estados de oxidação de 56.

II.1.2. Estudos de oxidação de α,α - dimetiltio - α - alquil (e aril) tioacetatos de alquila

A maneira mais prática de se introduzir dois grupos alquiltio na posição alfa- seria a partir dos ácidos α - ceto carboxílicos correspondentes , os quais seriam transformados nos cloretos de ácido e em seguida nos α,α - dialquiltio - tioésteres correspondentes (Esquema 23).

Assim , partindo-se dos ácidos fenilglioxílico (57) e pirúvico (58) prepararam-se os mercaptais-tioésteres correspondentes 59 e 60 (Esquema 23).

ESQUEMA 23

Se bem que a oxidação de tiocetais já foi relatada por Ogura e col.³⁸ (Esquema 24) ,para o caso do formaldeído (61) era de interesse verificar qual a influência do grupo tiocarbetóxi e dos grupos arila , ou alquila , sobre a oxidação.

ESQUEMA 24

O primeiro derivado por nós estudado foi o α,α - dimetiltio - α - fenil - tioacetato de metila 59 (Esquema 25).

Empregando-se alguns reagentes oxidantes e condições experimentais (Tabela 1) conseguiu-se obter o mono-sulfóxido 59a, o qual mostrou-se instável, transformando-se já a temperatura ambiente no α -ceto-tioéster 59b. Como mostra a Tabela 1: o uso de periodato de sódio (NaIO_4) mostrou não ser adequado pois, ocorre hidrólise parcial do grupo tiocarbetóxi e decomposição do oxidante observando-se formação de I_2 e MeSO_2SMe . Ao se utilizar água oxigenada em ácido acético glacial ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{HOAc}$) eram necessárias 18 horas de reação e obtinha-se diretamente o α -ceto-tioéster 59b. De fato, o isolamento do monossulfóxido 59a só foi possível através do uso de ácido meta-cloroperbenzóico (MCPBA) ou água oxigenada com dióxido de selênio ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{SeO}_2$) à baixa temperatura. Mas, após algumas horas à temperatura ambiente, ou alguns dias na geladeira, obtinha-se novamente o α -ceto-tioéster 59b (Esquema 25).

ESQUEMA 25

TABELA 1 - Oxidação de $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{SMe})_2\text{COSMe}$ (59) com vários oxidantes

OXIDANTE	TEMPO	TEMP. (°C)	PRODUTO (η %)
NaIO_4 (1:1) ³⁸	1 - 6 h	5 - 25	<u>59</u> + <u>59a</u> + <u>59b</u> ^{a, b}
$\text{H}_2\text{O}_2/\text{HOAc}$ (1:1) ³⁸	3 - 18 h	0 - 25	<u>59b</u> (76%) ^a
MCPBA (1:1) ³⁸	3 h	0	<u>59a</u> (81%) ^c
MCPBA (2:1)	3 h	0	<u>59a</u> (81%) ^c
$\text{H}_2\text{O}_2/\text{SeO}_2$ (1:1) ³⁹	10 min.	10	<u>59a</u> (86%) ^c
$\text{H}_2\text{O}_2/\text{SeO}_2$ (5:1) ⁴⁰	1 h	10	<u>59b</u> (80%)

^a presença de reagente de partida com $t < 3\text{h}$ (15 - 40%)

^b presença de MeSO_2SMe e I_2 e produtos secundários

^c transforma-se diretamente no α -ceto-tioéster 59b

No estudo de oxidação do derivado alifático correspondente, o α,α - dimetiltio - α -tiopropionato de metila (60) (Tabela 2), o monossulfóxido 60a mostrou-se estável , à temperatura ambiente , e foi isolado , em alto rendimento , com a utilização de $H_2O_2/HOAc$. O emprego de SeO_2/H_2O_2 ou de MCPBA (1:1 mol/mol) não se mostraram eficientes. Contudo, obteve-se o dissulfóxido 60c , em bom rendimento, com a utilização de SeO_2/H_2O_2 (5:1 mol/mol) . É digno de nota , que a introdução direta de agrupamento >C(SOMe)_2 a partir do mercaptal tem a vantagem sobre o procedimento descrito por Ogura³⁸ que o fazia em duas etapas.

TABELA 2 - Estudos da oxidação de $MeC(SMe)_2COSMe$ 60 com diversos oxidantes

OXIDANTES	TEMPO	TEMP. (°C)	PRODUTOS (η %)
⁴⁰ $SeO_2(1,2:1)/H_2O_2(5:1)$	1 h	0	$MeC(SOMe)_2COSMe$ <u>60c</u> (71%)
³⁹ $SeO_2/H_2O_2(1:1)$	20 min	10	^a $MeC(SOMe)SMeCOSMe$ <u>60a</u>
	1 h	40	
³⁸ MCPBA (1:1)	3 h	0	^a $MeC(SOMe)SMeCOSMe$ <u>60a</u>
	5 h	0	
³⁸ $H_2O_2(1,3:1)/HOAc$	6 h	25	$MeC(SOMe)SMeCOSMe$ <u>60a</u> (83%)

^a impurificado com produto de partida

Com o monossulfóxido 60a em mãos pode-se obter a sulfona correspondente 60b , em bom rendimento , por oxidação com $KMnO_4$ (Esquema 26).

ESQUEMA 26

A decomposição térmica da sulfona-tioéster 60b ocorreu somente à temperatura de 150 °C , donde se obteve o tiopiruvato de metila 62, em 55% de rendimento (Esquema 27).

ESQUEMA 27

Devemos destacar assim a grande estabilidade do derivado alifático 60a em contraste com a extrema instabilidade do derivado aromático 59a . Este fato parece indicar que, no nosso caso , a decomposição térmica talvez ocorra por mecanismo iônico (Esquema 20, p. 12) e que portanto a estabilidade do carbocátion intermediário seria responsável pela diferença na facilidade da decomposição térmica nos 2 tioésteres 59a e 60a , que se diferem somente no grupo substituinte. É porém, difícil a comparação com as sulfonas sulfeniladas já estudadas (Esquemas 17,18; p.11,12) que diferem em mais de um grupo substituinte.

II.1.3. Síntese de precursores de α -ceto-tioésteres a partir de α - sulfonyl - tioésteres

Devido ao sucesso obtido na decomposição térmica do α - metilsulfonyl- α -metiltio- tiopropionato de metila (60b) (Esquemas 26,27; p.18) decidiu-se investigar um caminho sintético para a síntese de alguns outros derivados alifáticos correspondentes 63.

63

Inicialmente, procedeu-se à síntese de α - metilsulfonyl - α - metiltio - tiopropionato de etila (63a) (Esquema 28). Primeiro preparou-se o α -metiltio-tiopropionato de etila (64) conforme método descrito por Wladislaw e col.⁴¹ (Esquema 26). Contudo, a obtenção da sulfona 65, pela oxidação direta do sulfeto-tioéster 64, não foi possível por nenhum dos métodos de oxidação por nós estudados: SeO_2 (1,2:1 mol/mol) / H_2O_2 (5:1)⁴⁰, H_2O_2 (3:1)/HOAc⁴² e $\text{V}_2\text{O}_5/\text{H}_2\text{O}_2$ (2:1)/tBuOH⁴³. Apesar da oxidação com H_2O_2 (3:1)/HOAc⁴² a temperatura ambiente ser um método eficiente para a formação de sulfóxido (Tabela 2,p.17), o aquecimento prolongado em presença de H_2O_2 ⁴² hidrolizava o grupo tioéster⁴⁴. Nos casos dos outros oxidantes estudados obtinha-se produtos de hidrólise ou a oxidação não era completa. Observou-se aqui também a instabilidade do grupo tioéster frente a oxidantes.

Em vista disto, decidiu-se modificar a rota sintética efetuando-se a oxidação do grupo alfa- metiltio antes da introdução do grupo tioéster. Realmente, a reação do ácido α - metiltio - propiônico 66 com H_2O_2 /HOAc⁴² (Esquema 28) conduziu ao sulfonyl-derivado correspondente 67, que pode ser transformado no tioéster correspondente 65 e que por sua vez pode ter a sua sulfenilação investigada (Esquema 28). Convém ressaltar que, apesar da sulfenilação de sulfonas ser objeto de estudos desde longa data⁴⁵⁻⁴⁶, ainda não havia sido investigada a sulfenilação em presença de grupo tioéster.

Inicialmente, empregou-se o dimetildissulfeto (MeSSMe) como sulfenilante, NaH como base e DMSO como solvente como descrito por Wladislaw e col.²⁵ (Esquemas 17,18;p.11,12). No entanto, a análise espectroscópica do produto bruto da reação indicou a formação (Esquema 28) de α - metilsulfonil - α - tiopropionato de metila (68). Isto deve ocorrer devido à transtioesterificação do α - metilsulfonil - α - metiltio - tioéster 63a, intermediariamente formado, seguida por dessulfenilação. A utilização de MeSO₂SMe - um sulfenilante mais poderoso - em condições similares (DMSO anidro e NaH) ocorreu em excelente rendimento (95%) gerando finalmente a sulfona sulfenilada 63a pura, em rendimento global de 46%.

ESQUEMA 28

Para a síntese do α - benzil - α - metiltio - α - metilsulfonil - tioacetato de etila (63b), não tendo-se em mãos o ácido α -halossustituído correspondente (Esquema 28) decidiu-se pela reação de alquilação do α -sulfonil-tioacetato de etila (69), com o haleto de alquila correspondente, e posterior sulfenilação (Esquema 29).

Obteve-se o α -sulfonil-tioéster 69 através dos três passos reacionais descritos no Esquema 29 em rendimentos de respectivamente 78, 89 e 74% (rendimento global 51%) e com este composto em mãos pode-se estudar a sua alquilação.

ESQUEMA 29

Esta alquilação foi efetuada, empregando-se o método descrito por Wladislaw e col.⁴⁷ para alquilação de sulfóxidos correspondentes, obtendo-se o produto alquilado desejado, o α - benzil - α - metilsulfonil - tioacetato de etila (70), em bom rendimento (Esquema 30). Tentativas de otimização desta reação com o uso de THF como solvente levou a baixo rendimento (35%) do produto alquilado 70.

ESQUEMA 30

A alquilação por catálise de transferência de fase conforme o método descrito por Ogura e col.²⁴ mostrou-se ineficiente pelo baixo rendimento (28%) com 24 horas de reação e pelo fato de que com tempo de reação maior que 30 horas ocorreu hidrólise.

Pode-se então estudar a sulfenilação do α - benzil- α - metilsulfonil - tioacetato de etila (70). Como já tínhamos verificado que o uso de MeSSMe como sulfenilante acarreta transtioesterificação (Esquema 28) partiu-se diretamente para MeSO₂SMe (metanotiosulfonato de metila) em DMSO (dimetilssulfóxido) anidro, método descrito por Wladislaw e col.²⁷ (p.11).

Contudo, a sulfenilação do derivado benzílico 70 com MeSO₂SMe, à temperatura ambiente, não se mostrou eficiente mesmo após 6 horas de reação, recuperando-se os reagentes inalterados. A 50 °C não ocorreu sulfenilação mas, decomposição, provavelmente pela formação do carbânion do dimetilsulfóxido (CH₃SOCH₂-) que deve ter acarretado reações secundárias.

Finalmente tentou-se a sulfenilação pelo método de catálise de transferência de fase (benzeno; NaOH aquoso 50%; cat: n-C₈H₁₇)₃NMe⁺Cl⁻), também estudado por Wladislaw e col.²⁷ No entanto, a sulfenilação não ocorreu mesmo com 12 horas de reação e após 24 horas ocorria hidrólise do grupo tioéster.

Estes últimos resultados nos mostraram que a sulfenilação dos derivados alquilados α - metilsulfonil - tiopropionato de etila (65) e α - benzil - α - metilsulfonil tioacetato de etila (70) é sensível à mudança de grupo alquila substituinte. Assim, decidiu-se investigar qual seria a reatividade do derivado não-alkilado 69 e também inverter o processo até agora empregado, isto é, primeiro efetuar a monossulfenilação do derivado não-substituído 69 para depois alkilá-lo. Quando, porém submeteu-se o metilsulfonil - tioacetato de etila (69) à reação com NaH e MeSO₂SMe, em proporções estequiométricas, em DMSO obteve-se uma mistura com predominância do derivado bissulfenilado 71 (ca. 60%, por CG) (Esquema 31).

ESQUEMA 31

Não se obteve êxito mudando-se as condições experimentais, tais como temperatura, tempo de reação e ordem de adição de reagentes pois, o produto bissulfenilado 71 era sempre o produto predominante nas misturas que não eram passíveis de separação.

Como já foi notado (p.19,21 e 22) a sulfenilação de α - sulfonil - tioésteres mostrou-se bastante sensível à mudança de grupo substituinte. As diferenças de reatividade entre o derivado não - substituído, substituído por grupo metila e por grupo benzila acham-se indicadas no Esquema 32.

ESQUEMA 32

Estes resultados parecem indicar que a diferença de reatividade deve ser devida à maior acidez cinética do composto não substituído 69 e ao grande impedimento estérico do derivado benzil-substituído 70 (Esquema 32).

O impedimento estérico parece ser um fator de importância nas sulfenilações, fato este que pode ser justificado pelo grande tamanho do grupo -SMe. Devemos mencionar que tal fator foi também proposto²⁸ como responsável pelas diferenças de reatividade no caso de sulfenilações de sulfonas benzílicas orto- e meta- substituídas.

Em vista do fato de que a sulfenilação de α - alquil - α - sulfonil - tioésteres, pelo emprego de MeSO_2SMe , não se mostrou um método geral (Esquema 32) partimos para outros sulfenilantes.

Inicialmente, investigou-se a sulfenilação do metilsulfonil - tioacetato de etila (69) com o uso de MeSCl (cloreto de metilsulfenila) e NaH como base, em THF ⁴⁸. Contudo, a reação conduziu a diversos produtos, que foram identificados por espectrometria de massas (Esquema 33) sendo que nenhum deles era o monossulfenilado desejado.

ESQUEMA 33

Decidiu-se então experimentar o uso de N-metiltioftalimida (73). Grossert e Dubey⁴⁹ relataram que as N-alquiltio (e ariltio) ftalimidas (73) são sulfenilantes seletivos para mono- e bissulfenilações dependendo da relação estequiométrica entre a tio-ftalimida 73 e o substrato a ser sulfenilado.

73
R=Me, Et, Ph

Quando se submeteu metilsulfonil - tioacetato de etila (69) a reação com o N-metiltioftalimida (73) utilizando-se trietilamina como base (2:1) e diclorometano como solvente⁴⁹ (Esquema 34), mesmo após 40 horas de reação ainda restava produto de partida ($\approx 30\%$, indicado por cromatografia gasosa). Quando porém, a fim de se otimizar a reação, decidiu-se utilizar NaH em THF anidro (Esquema 34) em 6 h, a reação era completa ($\approx 90\%$ /CG), obtendo-se após separação cromatográfica o produto monossulfenilado desejado 72 puro em 60% de rendimento. Entretanto, a reação tornou-se praticamente quantitativa (98%), com 86% do produto isolado, utilizando-se NaH e com DMSO como solvente (Esquema 34).

ESQUEMA 34

Com o substrato 72 em mãos pode-se investigar a sua alquilação utilizando, inicialmente, como alquilante o brometo de benzila e NaH/DMSO (1,0:1,2:1,2 mol/mol) à temperatura ambiente. Conseguiu-se então obter o α -benzil- α -metilsulfonil-tioacetato de etila 63b (Esquema 35). Contudo, o composto 63b mostrou-se instável decompondo-se no α -ceto-tioéster correspondente 74.

ESQUEMA 35

Devido ao sucesso desta última rota sintética onde se constatou que, de fato, a N-metiltio-ftalimida (73) é sulfenilante poderoso e seletivo decidiu-se utilizar este reagente para a sulfenilação de α -benzil- α -metilsulfonil-tioacetato de etila (70). Realmente, obteve-se o sulfenilado 63b utilizando-se N-metiltioftalimida 73 e NaH em DMSO anidro (Esquema 36). Entretanto, o mesmo mostrou-se instável e se decompôs completamente a 80 °C ao α -ceto-tioéster correspondente 74 que pode ser obtido em 51% de rendimento (Esquema 36).

ESQUEMA 36

Era de interesse verificar a estabilidade do outro sulfonil-tioéster por nós preparado, o α -metilsulfonil- α -metiltio-tiopropionato de etila (63a). Verificamos que este se decompõe à temperatura bem mais elevada, 160 °C, conduzindo ao α -ceto-tioéster 75 em bom rendimento (Esquema 37).

ESQUEMA 37

A maior facilidade da decomposição térmica do derivado benzílico 63b em relação ao derivado 63a reafirma a hipótese de mecanismo iônico (p. 17) pois, no primeiro derivado o carbocátion formado seria mais estabilizado por assistência anquimérica do grupo fenila⁵⁰.

II.2. CAMINHOS SINTÉTICOS PARA A OBTENÇÃO DE PRECURSORES DE ALFA-CETO-ÉSTERES

II.2.1. Introdução

Os caminhos sintéticos por nós desenvolvidos para obtenção de precursores de α -ceto-tioésteres não são viáveis para o caso de precursores de α -ceto-ésteres pois, estudos anteriores do nosso laboratório⁵¹ indicaram que tanto a alquilação como a sulfenilação do α -sulfonil-éster 76 conduz preferencialmente aos derivados dissustituídos (Esquema 38).

ESQUEMA 38

Em consequência destes fatos tornou-se necessária a escolha de uma rota sintética alternativa, em que se partisse de outros compostos, para a obtenção de precursores de α -ceto-ésteres.

Estes precursores poderiam ser os ésteres α,α -bisalquiltio-substituídos que, como já mencionado^{7,8} (p.3,4; Esquemas 4 e 5), quando hidrolisados conduzem aos α -ceto-ésteres.

II.2.2. Sulfenilação Descarboxilativa e Descarboxilação Sulfenilativa de mono-ácidos de malonatos de etila

Os resultados recentes do nosso laboratório⁵² demonstraram que os ácidos α -sulfonil carboxílicos 77 quando tratados com 2 equivalentes de NaH/DMSO e um equivalente de reagente sulfenilante, à temperatura ambiente, sofrem sulfenilação descarboxilativa conduzindo a sulfonas α -alquiltiossubstituídas 78 (Esquema 39).

ESQUEMA 39

Pareceu de interesse investigar a aplicabilidade deste método para os mono-ácidos de malonato de etila 79, pois achamos que o grupo carbetóxi nestes compostos teria um efeito elétron-atraente semelhante ao grupo sulfonila nos ácidos α -sulfonil carboxílicos 77 e que empregando-se 2 equivalentes de sulfenilante iríamos obter os derivados bissulfenilados 80, precursores de α -ceto-ésteres^{7,8} (Esquema 40).

ESQUEMA 40

Cabe-nos dizer que a obtenção de mono-ácidos de malonatos é facilmente efetuada pela seletiva mono-hidrólise dos diésteres correspondentes⁵³⁻⁵⁶.

Decidiu-se preliminarmente estudar a reação de sulfenilação com o mono-ácido de malonato de etila⁵³ (81) (Esquema 41) empregando-se, NaH e MeSO₂SMe na proporção de 2:2:1 mol/mol em DMSO. Verificou-se que à temperatura ambiente obteve-se seletivamente o derivado bissulfenilado 82. Quando, no decorrer da reação seguiu-se a evolução de CO₂, através do seu recolhimento em solução aquosa de Ba(OH)₂, observou-se que a descarboxilação ocorria somente após a adição de sulfenilantes tais como MeSSMe, MeSO₂SMe ou N-metiltioftalimida. Estes dados sugerem que na presença de 2 equivalentes de NaH há formação do diânion 81a que é em seguida sulfenilado. A presença do grupo metiltio deve favorecer a descarboxilação⁵⁷ conduzindo à formação do sulfenil-carbânion 81b que seria então bissulfenilado. O experimento de deuteração, realizado, adicionando-se D₂O logo após a formação do diânion 81a, na ausência de sulfenilante, conduziu ao derivado deuterado não descarboxilado 83 (Esquema 41), o que confirma a nossa proposta.

ESQUEMA 41

58-64%

Tendo sido bem sucedidos na obtenção do derivado bissulfenilado 82 , precursor do α -aldo-éster correspondente achou-se de interesse investigar a ampliação deste método para os derivados de mono-ácidos alquilados que conduziriam aos correspondentes precursores de α -ceto-ésteres.

Assim, partiu-se para o estudo do mono-ácido do metilmalonato de etila (84)⁵⁴ que pelo tratamento com 2 equivalentes de NaH e sulfenilante (MeSO_2SMe) em DMSO conduziu ao derivado bissulfenilado 85 , ainda não descrito na literatura, em 64% de rendimento (Esquema 42). Como no caso do derivado não-substituído a observação da evolução de CO_2 (com $\text{Ba}(\text{OH})_2$) revelou que a descarboxilação só ocorria após a adição de sulfenilante (Esquema 42).

ESQUEMA 42

Pode-se concluir que neste caso do derivado metílico 84 igualmente ao não-substituído 81 , ocorre formação inicial de diânion, seguida por sulfenilação descarboxilativa e finalmente bissulfenilação do carbânion intermediariamente formado pela descarboxilação (Esquema 41).

Cabe ressaltar que Trost e col.⁵⁸⁻⁶¹ estudaram a sulfenilação de diânions de ácidos carboxílicos 86 pelo emprego de base mais forte ,LDA , e MeSSMe em solvente pouco ionizante ,THF-HMPA , porém, obtiveram somente os derivados monossulfenilados 87, sem ocorrência de descarboxilação (Esquema 43).

ESQUEMA 43

ESQUEMA 45

Estes dados experimentais sugerem que a presença do grupo fenila no derivado 90 favorece a descarboxilação direta do carboxilato 90a impedindo a formação do diânion, que se forma no caso dos mono-ácidos de malonatos alifáticos, obtendo-se o carbânion 90b que é então sulfenilado, desprotonado e finalmente bissulfenilado.

Pode-se concluir que, contrariamente ao derivados não-substituído 81 e metílico 84 onde ocorre sulfenilação descarboxilativa e posterior sulfenilação (Esquemas 41 e 42; p. 29 e 30), no caso do derivado fenílico 90 ocorre descarboxilação sulfenilativa seguida de sulfenilação (Esquema 45).

Devemos ressaltar que tanto o 2.º passo da reação de sulfenilação de mono-ácidos alifáticos 81 e 84 (p. 29 e 30), como o 1.º passo da reação correspondente do mono-ácido contendo grupo fenila 90 (Esquema 45) são reações de carbânions, formados "in situ" pela descarboxilação, com reagentes sulfenilantes. Desde que carbânions provenientes de descarboxilação são em geral diretamente protonados, este fato torna os nossos resultados inéditos.

Era de interesse verificar se o derivado bisalquilado sofreria descarboxilação seguida de sulfenilação. Quando porém, submetemos o 2,2 - dimetil - malonato etila (93)⁵⁶ á reação com 1 equivalente de NaH e MeSO₂SMe/DMSO verificamos que a descarboxilação ocorreu somente a temperatura de 80 °C sem sulfenilação adicional, mas com protonação (Esquema 46).

ESQUEMA 46

A protonação preferencial pode ser explicada por uma baixa dissociação do par iônico formado, hipótese já aventada por Corey⁶³ para explicar a retenção de configuração no caso da descarboxilação de ácidos α-sulfonil carboxílicos quirais.

Pareceu também de interesse investigar se a descarboxilação sulfenilativa poderia ocorrer com um derivado já sulfenilado, o mono-ácido do metiltio-metilmalonato de etila (94). Porém, a tentativa de obtenção deste composto através da mono-hidrólise do metiltio-metilmalonato de dietila (95) falhou pois, levava preferencialmente ao derivado descarboxilado 96 (Esquema 47).

ESQUEMA 47

Pareceu ser ainda de interesse tentar a descarboxilação sulfenilativa de mono-ácido do α -metilsulfonil metilmalonato de etila (97) pois, ela conduziria ao α - metiltio - α - metilsulfonil metilmalonato de etila (98) que é precursor do α -ceto-éster correspondente através de decomposição térmica.

Contudo, ao se tentar a obtenção do mono-ácido do α -metilsulfonil metilmalonato de etila (97) através da mono-hidrólise do diéster correspondente 99 obteve-se diretamente , mesmo à baixa temperatura , o α -metilsulfonil propionato de etila (100) (Esquema 48) . Conclue-se então que uma rota sintética direta para a obtenção de ésteres α - sulfonil - α - alquiltiossubstituídos de nosso interesse por este método não se mostrou possível. (Esquema 48) .

ESQUEMA 48

II.2.3. Descarbetoxilação Sulfenilativa de α -sulfonil malonatos

Uma outra rota sintética para obtenção de α - alquilsulfonil - α - alquiltio ésteres 101 , precursores de α -ceto-ésteres através de decomposição térmica, que nos parecia viável seria pela reação de descarbetoxilação sulfenilativa de α -sulfonil malonatos de dietila 102 (Esquema 49). Cabe-nos ressaltar que no caso deste método eliminaríamos a possibilidade da formação de diânion e a sulfenilação ocorreria a partir do carbânion formado pela descarbetoxilação.

ESQUEMA 49

Apesar da descarbonilação de malonatos ser conhecida desde longa data, havendo algumas revisões bibliográficas de interesse ⁶⁴⁻⁶⁷, cabe-nos ressaltar que estas reações, sendo geralmente efetuadas em meio prótico, conduzem à protonação direta do carbânion que se formaria intermediariamente. A trapação do carbânion por outros eletrófilos foi porém, investigada por Takei e col.^{68, 69} que efetuaram a descarbetoxilação sulfenilativa⁶⁸ e descarbetoxilação alquilativa⁶⁹ de diésteres geminais , β -ceto-ésteres e α -ciano-ésteres 103 em HMPT na presença de sais inorgânicos e alta temperatura obtendo-se os derivados sulfenilados 104 e alquilados 105 correspondentes (Esquema 50).

ESQUEMA 50

A inspeção da literatura indicou, porém um outro método de descarbetoxilação ,em meio aprótico, de malonatos de dietila 106, descrito por Miles e Huang⁷⁰, que emprega 1,4 - diazabicciclo [2,2,2] octano (DABCO) em xileno, a refluxo (Esquema 51).

ESQUEMA 51

Pode-se notar que os dois métodos descritos não tratavam da descarbetoxilação de α -sulfonil malonatos.

O método relatado por Miles e Huang⁷⁰, que emprega DABCO, apesar de não ter sido efetuado na presença de sulfenilantes ,nos pareceu mais simples já que utiliza xileno ; enquanto que o método descrito por Takei e col.⁶⁶⁻⁶⁷ usava HMPT , solvente de alta toxidez e díficeis manuseio e eliminação.

Assim sendo, decidiu-se estudar a descarboxilação com DABCO de α -sulfonil malonatos que foram preparados a partir da sulfenilação²⁷, com NaH/DMSO, dos alquil-malonatos de dietila correspondentes e posterior oxidação com água oxigenada e ácido acético glacial⁴².

Seguindo o método de Miles e Huang⁷⁰ para o metil - metilsulfonil-malonato de dietila (99) verificou-se que a descarboxilação já ocorreu completamente em 8 horas de reação com o uso de 5 equivalentes de DABCO e a 110 °C ,temperatura de refluxo de benzeno . A adição posterior de MeSO₂SMe (1,1:1 mol/mol) à temperatura ambiente conduzia ao composto sulfenilado 98, ainda não descrito na literatura que foi isolado , em 69% de rendimento , identificado pelas técnicas espectroscópicas usuais e análise elementar (Esquema 52). Pode-se portanto concluir que esta a descarboxilação dos sulfonil-malonatos ocorre em condições mais brandas do que a dos malonatos (Esquema 51).

ESQUEMA 52

Era de interesse, semelhantemente aos α -alquilsulfonil - α - alquiltio - tioésteres , estudar a decomposição térmica dos ésteres análogos.

Quando o α - metilsulfonil - α - metiltio - propionato de etila (98) foi submetido ao aquecimento à temperatura de 160 °C, obteve-se o piruvato de etila (107) em 68% de rendimento (Esquema 53). É digno de nota que, a temperatura de decomposição térmica do éster α -alquilsulfonil- α -alquiltio-substituído 98 é comparável à temperatura de decomposição térmica dos tioésteres análogos (Esquemas 27 e 37, p.18 e 26).

ESQUEMA 53

Entretanto, obteve-se resultado inesperado quando submeteu-se o o α -metilsulfonil fenilmalonato de dietila 108 à reação com DABCO, pois esta ocorreu já a temperatura de refluxo de benzeno (80°C) sendo que após 10 horas de reação não havia mais reagente de partida. Após a adição de MeSO_2SMe (1:1 mol/mol) à temperatura ambiente e depois de 8 horas observou-se a quantitativa formação de um produto que não era o produto descarboxilado sulfenilado 109 esperado mas, metiltio fenilmalonato de dietila 110. A acidulação da mistura reacional, logo após a descarboxilação, ao invés da adição de sulfenilante (Esquema 54), gerou o fenil malonato de dietila 111.

ESQUEMA 54

No caso do α -metilsulfonil benzilmalonato de dietila 112, verificou-se, na ausência de sulfenilante, que ocorreu dessulfonilação parcial com a formação de dois produtos: o derivado mono-descarboxilado 113 e o derivado dessulfonilado 114, o benzil malonato de dietila (Esquema 55).

ESQUEMA 55

Apesar destes últimos resultados terem mostrado que a descarbetoxilação com DABCO não é um método geral devido à mudança de regiosseletividade conforme o substituinte, cabe ressaltar as inéditas descarbetoxilação e dessulfonilação sulfenilativas seletivas observadas com a mudança de substituinte.

Estes fatos experimentais nos levam a fazer algumas considerações mecanísticas. Para a reação de descarbetoxilação de malonatos 115 pelo emprego de DABCO, Miles e Huang⁷⁰ sugeriram duas possibilidades mecanísticas (Esquemas 56a e 56b):

- 1) ataque da base nitrogenada ao carbono carbonílico do éster seguida por clivagem da ligação carbono- α - grupo carbetóxi (Esquema 56a);
- 2) ataque da base nitrogenada ao carbono do grupo alcóxi do éster seguida por clivagem da ligação oxigênio - carbono alcóxílico (Esquema 56b).

Em ambos os casos haveria formação intermediária de enolato 116 que sofreria posterior protonação.

Parece-nos razoável sugerir que tais mecanismos seriam viáveis também no nosso caso e que o enolato formado sofreria ataque do reagente sulfenilante com formação do sulfenil-éster 117 (Esquemas 56a e 56b).

A maior reatividade da descarbetoxilação de α -sulfonil malonatos, por nós mencionada (p.37), em relação aos α -alquilmalonatos pode ser explicada pelo aumento do caráter eletrofílico do grupo carbetóxi, devido à presença do grupo sulfonila elétron-atraente.

ESQUEMA 56a

CLIVAGEM C^α-CO₂R

ESQUEMA 56b

CLIVAGEM O-R₁

No que tange à competição entre a descarbetoxilação e dessulfonilação, isto é, a possibilidade de ataque nucleofílico entre dois centros eletrofílicos, nota-se claramente a predominância de fator estérico. O aumento do volume do substituinte do carbono alfa- leva preferencialmente à dessulfonilação em detrimento da descarbetoxilação. Assim, pode-se sugerir que o impedimento estérico causado pelo grupo fenila, no derivado 108, torna o grupo metilsulfonila o centro preferencial de ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio da DABCO e, portanto, ocorre dessulfonilação. Já no caso do derivado metílico 99 o ataque do nucleófilo seria preferencialmente no grupo carbetóxi e, portanto, ocorre a descarbetoxilação. Finalmente, o derivado benzílico 112 seria um caso intermediário.

Parece razoável sugerir que a diferença de regiosseletividade, quanto ao ataque nucleofílico, seja resultante de diferentes graus de impedimento estérico ao redor dos dois centros eletrofílicos, CO_2Et e SO_2Me . Um tal impedimento estérico deverá variar de acordo com a conformação preferencial no caso de cada substituinte em posição alfa-.

Em relação à dessulfonilação cabe-nos dizer que semelhantemente à descarbetoxilação, ela poderia ocorrer por dois caminhos mecanísticos distintos. Não se pode deixar de mencionar a recente monografia sobre sulfonas⁷¹ na qual, ao tratar de reações de substituição de sulfonas, são apresentadas duas possibilidades mecanísticas (Esquema 57) que podem ser correlacionadas ao nosso caso: o ataque do nucleófilo ao carbono alfa- ao grupo sulfonila (Caminho A), ou ao átomo de enxofre do grupo sulfonila (Caminho B)

ESQUEMA 57

CAMINHO A

CAMINHO B

Foi sugerido⁷¹ que o ataque nucleofílico sobre o átomo de enxofre do grupo sulfonila somente ocorre em moléculas altamente impedidas estericamente .

Poucos exemplos existem na literatura sobre ambas as possibilidades cabendo ressaltar que não se encontrou exemplo algum de ataque de nucleófilo nitrogenado , seja sobre o átomo de enxofre ou carbono alfa-. Entretanto, dois relatos significativos devem ser mencionados : o de Vilsmaier e Becker⁷² e o de Chou e Chang⁷³ em que outros nucleófilos, respectivamente nucleófilos sulfurados e MeLi foram utilizados.

A reação da sulfona mono-cíclica 118 , sem impedimento estérico, com nucleófilos sulfurados de acordo com Vilsmaier e Becker⁷² ocorreria pelo ataque nucleofílico no carbono alfa- ao grupo sulfonila (Esquema 58).

ESQUEMA 58

Entretanto, no caso da sulfona norbornênica estericamente impedida 119 ,que Chou e Chang⁷³ submeteram à reação, com MeLi, provou-se que a reação ocorre pelo ataque ao enxofre do grupo sulfonila , seguida de clivagem do anel e formação do carbânion mais estabilizado 120 (Esquema 59).

ESQUEMA 59

Assim sendo, a dessulfonilação poderia ocorrer pelo ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio da DABCO seja sobre o átomo de enxofre do grupo sulfonila , ou sobre o carbono alfa- do grupo metila .

Portanto, pode-se sugerir duas rotas mecanísticas de dessulfonilação similar às propostas para a descarbetoxilação (Esquema 56) , a saber : ataque nucleofílico sobre o carbono metílico da sulfona (Caminho A, Esquema 60a) , ou o ataque sobre enxofre do grupo sulfonila (Caminho B, Esquema 60b).

ESQUEMA 60a

CAMINHO A

ESQUEMA 60b

CAMINHO B

II.3. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos , além de terem uma importância sintética para obtenção de precursores de α -ceto-tioésteres e α -ceto-ésteres ,também trazem interessantes estudos de reatividade que contribuem para a melhor compreensão da Química de Compostos de Enxofre.

Os dois principais assuntos sobre reatividade deste trabalho são : decomposição térmica de α -sulfonil-tioésteres- e -ésteres- α -sulfenilados e sulfenilação.

As experiências de oxidação (p.14-18) e de decomposição térmica (p.18 e 26) permitem concluir que os α -sulfonil-tioésteres aromáticos sofrem decomposição já a temperatura ambiente , ao contrário dos alifáticos correspondentes que necessitam de aquecimento para tal decomposição. É de interesse efetuar um estudo análogo com os α -sulfonil-ésteres que possuem o carbocátion correspondente ao carbono alfa- menos desestabilizado que os tioésteres correspondentes e portanto, deveriam sofrer decomposição ainda mais facilmente.

As reações de sulfenilação das sulfonas funcionalizadas investigadas também apresentam aspectos interessantes. A reatividade de α -sulfonil-tioésteres frente a sulfenilantes é sujeita a impedimento estérico. Assim, no caso de grupos volumosos sulfenilantes mais poderosos são necessários. Sulfonil malonatos, quando aquecidos com DABCO e com posterior adição de sulfenilante, apresentam duas possíveis reações competitivas: descarboxilação sulfenilativa e dessulfonilação sulfenilativa. O impedimento estérico e a conformação preferencial devem ter um papel importante. A análise estrutural por Raio-X destes compostos poderá trazer algum esclarecimento deste problema.

Finalmente, as reações de sulfenilação de mono-ácidos de éster malônico , conduzindo preferencialmente aos derivados bissulfenilados , apresentam um aspecto novo de sulfenilação descarboxilativa, ou descarboxilação sulfenilativa , dependendo do grupo substituinte no carbono alfa- ser alifático ou aromático.

CAPÍTULO III

PARTE EXPERIMENTAL

III.1. PURIFICAÇÃO DE SOLVENTES E REAGENTES

Os solventes utilizados foram purificados por métodos descritos na literatura.

Todos os reagentes utilizados, com exceção dos que tem sua preparação descrita eram produtos comerciais, ou já disponíveis no laboratório, e foram purificados quando necessário.

Todos os compostos preparados foram purificados e analisados pelas técnicas espectroscópicas usuais (RMN de ^1H , IV e espectrometria de massas) e quando inéditos foram submetidos à análise elementar, como no caso dos 18 compostos a seguir: 59, 60, 60a, 60b, 63a, 64, 65, 69, 70, 72, 74, 75, 85, 98, 99, 108, 112 e 113.

III.2. INSTRUMENTOS UTILIZADOS PARA ANÁLISE

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

O registro de espectros de RMN de ^1H foram usualmente efetuados no aparelho Varian T - 60 MHz.

O registro de espectros de RMN de ^{13}C , ^1H , IV, CG/MS e as análises elementares foram efetuados pelo Núcleo de Instrumentos do IQ - USP, utilizando os seguintes aparelhos:

- RMN de ^1H e ^{13}C : Bruker AC - 80 e AC - 200
- I.V. : Perkin - Elmer FT -238-A
- CG/MS : ITD - 800 Finnigan - MAT e INCOS - 50 Finnigan - MAT (ambos acoplados a CG 5890)
HP 5988 A (acoplado a CG 5890)
- Análise elementar : Perkin Elmer 240 - B

III.3. EXPERIÊNCIAS REALIZADAS

III.3.1. Experiências de obtenção e oxidação de α,α - dimetiltio - feniltioacetato de metila (59)

III.3.1.1. Síntese do α,α -dimetiltio-feniltioacetato de metila (59)

III.3.1.1.1. Preparação do ácido fenilglioxílico⁷⁴ (57)

Em um balão de 2 l, equipado com agitador mecânico, colocaram-se 100 g (0,66 mol) do ácido mandélico (121) e 135 ml de H_2O . A agitação foi iniciada e uma solução, fria, de 31 g de NaOH (0,75 mol) em 135 ml de H_2O foi adicionada. Em seguida adicionaram-se 270 g de gelo picado e alguns minutos depois 74 g de $KMnO_4$ (0,48 mol), em porções, por meia hora. A mistura foi agitada por 1 1/2 hora, sob baixa temperatura (banho de gelo). Após este tempo adicionou-se 60 ml de EtOH para destruir possíveis restos de permanganato. Cessou-se a agitação e deixou-se, por 1 h, para coagulação do MnO_2 formado.

Então a mistura foi filtrada sob sucção e as massas de MnO_2 foram lavadas com duas porções de 200 ml de H_2O e novamente submetidas a filtração. O filtrado total foi evaporado até cerca de 200 ml, obtendo-se uma solução amarela, à qual adicionaram-se 80 ml de H_2SO_4 lentamente (e com resfriamento). O líquido se turvou e ácido benzóico precipitou-se (ca. 10 g), sendo retirado por filtração. A mistura reacional foi extraída com éter (4 x 100 ml), secada com $MgSO_4$ e evaporada. Obteve-se um óleo amarelo que cristalizou e foi recristalizado com CS_2 , obtendo-se 44 g (rend. 43%) de cristais levemente amarelados com P.F. = 58 - 60°C (Lit.⁷⁴ = 59 - 61°C).

IV (KBr, cm^{-1}): 3100 - 3000 (ν_{O-H}); 1740, 1690 ($\nu_{C=O}$)

1H -RMN - δ (CCl_4 /TMS): 9,30(S,1H); 8,5-8,1(m,2H); 7,8-7,4(m,3H)

III.3.1.1.2. Preparação do diclorometil-metiléter⁷⁵ (122)

Em um balão de 1 l - equipado com um agitador mecânico, condensador de refluxo e funil de adição com equalizador (conectados a tubos secantes com CaCl_2), 208 g (1,0 mol) de PCl_5 foram agitados com 63 ml de POCl_3 . Adicionaram-se sob agitação, 66 g (68 ml, 1,1 mol) de formiato de metila comercial seco. Durante a adição a mistura reacional foi resfriada com banho de gelo para manter a temperatura de 10-20°C. A adição durou cerca de 2 h e quando se completou a solução foi agitada a 30°C até que todo o PCl_5 se dissolvesse (1 h). Então removeu-se o agitador e o condensador de refluxo foi substituído por um destilador. O produto obtido foi destilado sob baixa pressão (trompa d'água). Este destilado foi submetido à duas novas destilações, fracionadas com coluna Vigreux (40 cm), coletando-se a fração de 80°C - 95°C. A seguir efetuaram-se mais quatro destilações fracionadas com coluna de fracionamento (30 cm) com enchimento de bolinhas de vidro donde obtiveram-se 80 g (61%) de um líquido incolor com P.E. = 80 - 83°C (Lit.⁷⁵ = 82 - 86°C).

IV (filme, cm^{-1}): 1200-1000 ($\nu_{\text{C-O-C}}$); 830 ($\nu_{\text{C-Cl}}$)

$^1\text{H-RMN}$ - (ppm/TMS): 7,30(s,1H); 3,63(s,3H)

III.3.1.1.3. Preparação do cloreto do ácido fenil glioxílico (123)

6,4 g (5,6 mmol) de diclorometil-metiléter (122) foram adicionadas, gota a gota, sobre 8,2 g (5,5 mmol) de ácido fenilglioxílico (57) em um balão de 3 bocas munido de agitação mecânica e condensador de refluxo (adaptados a tubos secantes com CaCl_2). Notou-se evolução rápida de HCl. Após a adição, a mistura reacional foi aquecida a 50°C por 30 minutos, submetida a baixa pressão/trompa d'água (para retirada de HCl e metilformiato formados) e então destilada sob pressão reduzida com coluna Vigreux de 10 cm. Obtiveram-se 6,0 g de um óleo amarelo com P.E. = 90 - 92°C/5 Torr (Lit.^{75a} = 80°C/3 Torr).

IV (filme, cm^{-1}): 1780-1730 ($\nu_{\text{C=O}}$)

$^1\text{H-RMN}$ - δ (CCl_4/TMS): 8,1-7,9(m,2H); 7,8-7,4(m,3H)

III.3.1.1.4. Obtenção de α,α' -dimetiltio- α -fenil-tioacetato de metila (59)

À uma solução (com gelo e sal), de 1 g (6 mmol), sob agitação e resfriamento, de cloreto de fenil glioxoila (123) e 1 ml de MeSH (24 mmol). Foram adicionados, gota a gota, 0,81 g (6 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Deixou-se reagir por 4 h à temperatura ambiente e verteu-se a mistura reacional sobre 3 ml de solução aquosa de NaHCO_3 0,1 M. Extraiu-se com éter, lavou-se 2 vezes com solução saturada de NaCl, secou-se o extrato com MgSO_4 e evaporou-se o solvente. Obtiveram-se 1,5 g (97%) de um líquido incolor cromatograficamente puro.

IV (filme, cm^{-1}): 1669 ($\nu_{\text{C=O}}$)

$^1\text{H-RMN} - \delta$ (CCl_4/TMS): 7,8-7,4(m, 2H); 7,3-7,0(m, 3H); 2,21(s, 3H);
1,87(s, 6H)

E.M.: m/e 258 (M^+ , $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{OS}_3$); 211 ($\phi\text{C}(\text{SMe})_2\text{CO}^+$, 10%);
183 ($\phi\text{C}(\text{SMe})_2$, base); 164 ($\phi\text{C}(\text{SMe})\text{CO}^+$, 3%);
121 (ϕCS^+ , 89%); 77 (C_6H_5^+ , 17%)

Análise Elementar Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{OS}_3$ %C:51,16 %H:5,43
Encontrada %C:51,32 %H:5,48

III.3.1.2. Experiências de oxidação de α,α' -dimetiltio-feniltioacetato de metila (59)

III.3.1.2.1. Com NaIO_4 ³⁸

A 8,1 ml (4,3 mmol) de solução 0,5 M de NaIO_4 adicionou-se 1,0 g (3,9 mmol) de α,α' -dimetiltio-tiofenil acetato de metila (59), dissolvidos em 15 ml de MeCN. A mistura foi agitada a TA por 6 h e então o NaIO_3 precipitado foi removido por filtração. O filtrado foi extraído com CHCl_3 , secado com MgSO_4 e o solvente removido com evaporação sob vácuo e a frio. Obtiveram-se 0,98 g de um óleo marrom-avermelhado. Mesmo com tempo reacional de até 12h os resultados foram similares

IV (filme, cm^{-1}): 1730, 1680 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1310, 1150 (ν_{SO_2})

$^1\text{H-RMN} - \delta$ (CCl_4/TMS): 8,1-7,7(m); 7,6-7,2(m); 3,19(s);
2,64(s); 2,27(s)

IV (filme, cm^{-1}): 1730, 1680 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1310, 1150 (ν_{SO_2})
 $^1\text{H-RMN} - \delta$ (CCl_4/TMS): 8,1-7,7(m); 7,6-7,2(m); 3,19(s);
2,64(s); 2,27(s)

38

III.3.1.2.2. Com $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HOAc}$

À uma solução de α,α -dimetiltio- α -fenil-tioacetato de metila (1,0 g; 3,9 mmol) em 25 ml de ácido acético glacial sob banho de gelo/água. Adicionaram-se 0,60 g de H_2O_2 30% (5 mmol) dissolvido em 5 ml de HOAc glacial. A mistura reacional foi deixada reagindo por 24 h e então vertida sobre 40 ml de solução 10% de NaHCO_3 . Extraiu-se com éter (3 x 50 ml), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e secada com MgSO_4 . Após evaporação de solvente, a frio e sob vácuo, obtiveram-se 0,93 g de um óleo amarelo. Com tempos de reação de até 12 h, tratamento usual e destilação em aparelho de destilação horizontal (Kreghelrofen) obteve-se 0,53 g (76%) de óleo amarelado.

IV (filme, cm^{-1}): 1730, 1680 ($\nu_{\text{C=O}}$)

$^1\text{H-RMN} - \delta$ (CCl_4/TMS): 7,8-7,0 (m, 5H); 2,37(s, 3H)

III.3.1.2.3. Com MCPBA (ácido meta-cloroperbenzóico)³⁸

1ª Experiência (com 1 equivalente)

MCPBA (80% ativo: 0,85 g, 4,2 mmol) foi adicionado lentamente à uma solução do tiocetal 59 em 8 ml de CH_2Cl_2 (1 g, 3,9 mmol) e a mistura resultante foi agitada por 3 h com resfriamento de gelo e água. Após a adição de H_2O (1 ml) e neutralização com Na_2CO_3 , a massa insolúvel foi retirada por filtração e lavada com CH_2Cl_2 . O extrato orgânico foi secado com MgSO_4 anidro. Evaporação, sob vácuo e a frio, gerou um óleo amarelo ($m = 0,96$ g).

IV (filme, cm^{-1}): 1669 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1056 ($\nu_{\text{S=O}}$)

$^1\text{H-RMN} - \delta$ (CCl_4/TMS): 7,6-7,0(m, 5H); 2,29(ds, 3H); 2,08(ds, 3H);
1,89(ds, 3H)

2ª Experiência (com 2 equivalentes)

Com 2 equivalentes de MCPBA e o mesmo procedimento da preparação anterior os resultados foram similares.

IV (filme, cm^{-1}): 1674 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1061 ($\nu_{\text{S=O}}$)

^1H -RMN - δ (CCl_4/TMS): 8,1-7,7(m); 7,6-7,0(m); 2,9-2,2(m);
superposto a 2,27(s)

III.3.1.2.4. Com $\text{SeO}_2/\text{H}_2\text{O}_2$ (com 1 equivalente)³⁹

Em um balão, contendo 10 ml de MeOH e 1,0 g (3,9 mmol) do tiocetal-tioéster 59, mantido sob temperatura de ca. 10°C com gelo e água, adicionou-se sob agitação uma solução de quantidade equimolares de H_2O_2 (sol. 30%, 0,60 g; 3,9 mmol) e SeO_2 (0,44 g, 3,9 mmol) em 3 ml de H_2O . Cerca de 8 minutos depois (acompanhamento por C.C.D. em benzeno/éter 2:3) a reação se completou. Adicionaram-se então 50 ml de H_2O e após saturação da fase aquosa com NaCl esta foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 40 ml). O extrato orgânico foi então secado com MgSO_4 anidro e o solvente evaporado (a vácuo e a frio). Obtiveram-se 0,91 g (86%) de óleo amarelo puro.

IV (filme, cm^{-1}): 1669 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1056 ($\nu_{\text{S=O}}$)

^1H -RMN - δ (CCl_4/TMS): 7,6-7,0(m, 5H); 2,29(ds, 3H); 2,08(ds, 3H);
1,89(ds, 3H)

III.3.1.2.5. Com $\text{SeO}_2/\text{H}_2\text{O}_2$ (com excesso de oxidante)⁴⁰

A um balão de três bocas contendo MeOH (11 ml), 1 g (3,9 mmol) do tioacetal 59 e SeO_2 (0,46 g, 4,2 mmol) sob resfriamento com H_2O /gelo em torno de 10°C - foi adicionado H_2O_2 (sol. 30%, 2,3 ml, 22 mmol) lentamente, sob agitação magnética. Após 45 minutos, adicionou-se 40 ml de H_2O à mistura reacional e extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (3 x 40 ml). O extrato orgânico foi lavado com H_2O (15 ml) e secado sobre MgSO_4 anidro. Após evaporação do solvente (sob vácuo e a frio), obteve-se um óleo amarelo ($m = 0,89$ g) que após destilação fracionada em aparelho de destilação horizontal (Kughehrofen) gerou 0,56g (80%) de óleo amarelo.

IV (filme, cm^{-1}): 1730,1680 ($\nu_{\text{C=O}}$)

III.3.2. Experiências de obtenção e de oxidação de
 α,α' -dimetiltio-tiopropanoato de metila (60)

III.3.2.1. Síntese de α,α' -dimetiltio-tiopropanoato de metila (60)

III.3.2.1.1. Preparação de cloreto do ácido pirúvico (124)

Seguindo-se o procedimento descrito no item III.3.1.1.3. submeteu-se à reação 39 g (34 mmol) de diclorometil-metiléter 122 com 30 g (34 mmol) de ácido pirúvico (58) . Obtiveram-se após destilação 33g (89%) de um óleo amarelo com PE = 53-55 °C /125 Torr (lit⁷⁶ PE = 53 °C/126 Torr).

IV (filme, cm^{-1}): 1782 ($\nu_{\text{C=O}}$)

RMN de ^1H - δ (CCl_4/TMS) : 2,49 (s,3H)

III.3.2.1.2. Obtenção de α,α' -dimetiltio-tiopropanoato de metila (60)

A 13 g (121 mmol) do cloreto de ácido 124 contidos em um balão de 3 tubuluras de 50 ml munido de funil de adição com equalizador e condensador de refluxo ("dedo-frio" com gelo seco e acetona) - sob banho de gelo seco e acetona e agitação magnética adicionaram-se 24 ml de MeSH (490 mmol) e em seguida adicionaram-se e, gota a gota, 16 ml (121 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Deixou-se reagindo por 4 h a T.A. e verteu-se a mistura reacional sobre 50 ml de solução 0,1 M de NaHCO_3 . Extraíu-se com CH_2Cl_2 , lavou-se duas vezes com solução saturada de NaCl, secou-se o extrato orgânico com MgSO_4 e evaporou-se o solvente. Após destilação fracionada do resíduo obtiveram-se 12 g (59%) de um óleo amarelo com PE = 102-104°C/2 Torr.

IV (filme, cm^{-1}): 1665 ($\nu_{\text{C=O}}$)

^1H -RMN - δ (CCl_4/TMS): 2,30(s,3H); 2,12(s,6H); 1,75(s,3H)

^{13}C -RMN - δ (CDCl_3/TMS): 197,87; 65,22; 24,50; 12,75; 12,11

Análise Elementar Calc.para $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{OS}_3$ - %C: 36,70 %H: 6,16
Encontrado - %C: 36,67 %H: 6,35

III.3.2.2. Experiências de oxidação de α,α -dimetiltio-tiopropanoat de metila (60)

III.3.2.2.1. Com $\text{SeO}_2/\text{H}_2\text{O}_2$ (excesso)⁴⁰

A um erlenmeyer com 1,0 g (5,1 mmol) do tiocetal 60 e 0,60 g (5,5 mmol) de SeO_2 em 10 ml de metanol adicionaram-se lentamente 3,0 ml de solução 30% de H_2O_2 (29 mmol) mantendo-se agitação magnética e resfriamento externo com água. Após 1 h adicionou-se água (80 ml) e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 40 ml). O extrato orgânico foi lavado com H_2O (15 ml) e secado sobre MgSO_4 anidro. A evaporação do solvente gerou um sólido branco com PF = 111-114°C.

IV (filme, cm^{-1}): 1654 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1066 ($\nu_{\text{S=O}}$)

^1H -RMN - δ (CCl_4/TMS): 2,66(ds,3H); 2,4-2,2(m,6H); 1,63(d,3H)

III.3.2.2.2. Com $\text{SeO}_2/\text{H}_2\text{O}$ (1:1)³⁹

Em um balão, contendo 10 ml de MeOH e 1,0 g (5,1 mmol) do tiocetal-tioéster 60, mantido sob temperatura de ca. 10°C com gelo e água, adicionou-se sob agitação uma solução de quantidade equimolares de H_2O_2 (sol. 30%, 0,80 g; 5,2 mmol) e 0,58 g SeO_2 (5,1 mmol) em 3 ml de H_2O . Cerca de 20 minutos depois, adicionaram-se 50 ml de H_2O . Após saturação da fase aquosa com NaCl esta foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 40 ml), o extrato orgânico foi secado com MgSO_4 anidro e o solvente evaporado (a vácuo e a frio). Obtiveram-se 0,90 g de um óleo amarelado.

IV (filme, cm^{-1}): 1670 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1058 ($\nu_{\text{S=O}}$)

^1H -RMN - δ (CCl_4/TMS): 0,9-2,0(m); 2,5-3,3(m) superposto a 2,92(s); 3,6-4,2(m)

III.3.2.2.3. Com MCPBA (ácido meta-cloroperbenzóico)³⁸

1,1 g de MCPBA (80% ativo; 5,4 mmol) foram adicionados lentamente à uma solução de 1 g (5,1 mmol) do tiocetal 60 em 8 ml de CH_2Cl_2 e a mistura resultante foi agitada por 3 h com resfriamento de gelo e água. Após a adição de H_2O (1 ml) e neutralização com Na_2CO_3 , a massa insolúvel foi retirada por filtração e lavada com CH_2Cl_2 . O extrato orgânico foi secado com MgSO_4 anidro. Evaporação, sob vácuo e a frio, rendeu um óleo amarelo (0,98 g).

IV (filme, cm^{-1}): 1670 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1058 ($\nu_{\text{S=O}}$)

$^1\text{H-RMN}$ - $\delta(\text{CCl}_4/\text{TMS})$: 0,9-2,0(m); 2,5-3,3(m)superpostoa
2,92(s); 3,6-4,2(m)

III.3.2.2.4. Com $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HOAc}$ (1:1)³⁸

À solução de 1,0 g (5,1 mmol) de 60 em 25 ml de HOAc glacial, contida em um balão de 3 bocas munido de funil de adição com equalizador, adicionaram-se 0,80 g de H_2O_2 30% (6,5 mmol) dissolvidos em 6 ml de HOAc. A mistura reacional foi agitada por 6 h e vertida em 40 ml de solução aquosa saturada de NaCl e extraída com éter (3 x 50 ml). A fase orgânica foi lavada com solução 10% de NaHCO_3 , novamente com solução de NaCl e secada sobre MgSO_4 anidro. Obteve-se 0,89 g (83%) de um óleo amarelo.

IV (filme, cm^{-1}): 1668 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1060 ($\nu_{\text{S=O}}$)

$^1\text{H-RMN}$ - $\delta(\text{CCl}_4/\text{TMS})$: 2,55-(d,3H); 2,32(s,3H); 2,18(s,3H); 1,79(d,3H)

Análise Elementar Calc. para $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}_3$ -	%C: 33,94	%H: 5,70
Encontrado -	%C: 33,97	%H: 5,91

III.3.3. Estudos para obtenção e decomposição térmica de
 α -metilsulfonil- α -metiltio-tiopropanoato de metila (60b)

III.3.3.1. Obtenção de α -metilsulfonil- α -metiltio-tiopropanoato
de metila (60b)

À uma solução contendo o sulfóxido 60a obtido como descrito em III.3.2.2.4. (1,0 g; 4,9 mmol) em acetona (25 ml) e H₂O (1,5 ml) adicionou-se 0,80 g (5,0 mmol) de KMnO₄ em várias porções e a suspensão resultante foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 22 h (tempos menores mostraram-se não eficientes). Após eliminação de MnO₂ formado por filtração o filtrado foi evaporado sob vácuo e secado sobre MgSO₄ anidro. Obteve-se 0,97 g de um óleo amarelado, que foi purificado por cromatografia em camada delgada (placa preprativa de Al₂O₃ com acetato de etila como eluente) dando 0,86 g (79%) da sulfona (VI). Repetindo-se esta experiência várias vezes foi possível destilar esta sulfona obtendo-se também um óleo amarelo com PE = 150-152°C (3 Torr).

IV (filme, cm⁻¹): 1665 ($\nu_{C=O}$); 1310, 1140(ν_{SO_2})

¹H-RMN - δ (CCl₄/TMS): 3,14(s,3H); 2,38(s,3H); 2,33(s,3H); 1,90(s,3H)

¹³C-RMN - δ (CDCl₃/TMS): 195,3; 77,64; 37,46; 17,30; 13,66; 12,29

Análise Elementar Calc. para C ₆ H ₁₂ O ₃ S ₃ -	%C: 33,21	%H: 5,26
Encontrado -	%C: 33,43	%H: 5,48

III.3.3.2. Decomposição Térmica de α -metilsulfonil- α -metiltio- tiopropanoato de metila (60b)

Utilizou-se óleo de silicone em cuba cilíndrica de vidro (10 cm de diâmetro x 10 cm de altura) com fonte de aquecimento dada por resistência elétrica e agitação magnética constante e eficiente. A temperatura do banho era monitorada por termômetro comum (0-250°C) colocado sempre muito próximo ao frasco com a amostra a ser estudada. Os compostos a serem termolizados eram colocados dentro de tubo de RMN comum (até 0,3 g) ou em um balão de fundo redondo de 1 boca e com condensador de refluxo (acima de 0,3 g).

Com o aparato descrito acima submetia-se a substância a ser termolizada a aquecimento em intervalos de temperatura de 20°C desde 50 °C até 190 °C. A cada faixa de temperatura esperava-se 30 minutos para homogeneização da mesma, retirava-se o tubo do banho e resfriava-se em erlenmeyer com hexano (para retirada de restos de óleo de silicone e congelamento da decomposição térmica), adicionava-se 1 ml de CDCl_3/TMS e registrava-se o espectro de RMN de ^1H em condições já estabelecidas. Evaporava-se o solvente e continuava-se o experimento. Em uma segunda vez, realizava-se o experimento com intervalos de temperatura de 5 °C para a maior precisão na determinação da temperatura de termólise.

Determinada a temperatura de termólise fazia-se o experimento, com maior quantidade da substância, em balão e submetia-se o produto à destilação fracionada ou separação cromatográfica.

A temperatura da decomposição térmica do composto 60b foi determinada como 150 °C. A decomposição térmica de 3,0 g deste mesmo composto a 150 °C forneceu, após destilação fracionada 0,75 g (55%) de óleo alaranjado com $\text{PE}=40^\circ\text{C}/10$ Torr.

IV (filme, cm^{-1}): 1717 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1674 (ν_{COSMe})

^1H -RMN - δ (CCl_4/TMS): 2,39 (s, 3H) ; 2,27 (s, 3H)

E.M. - m/e 118 (M^+ , 3%); 90 (MeCOSMe^+ , 20%); 75 (MeCOS^+ , 10%)
60 (COS^+ , 6%); 43 (MeCO^+ , base)

PROCEDIMENTOS GERAIS

A. Procedimentos Gerais para a preparação de α -metilsulfonil tioésteres

A.1. Preparação de ácidos α - metiltio carboxílicos ⁷⁶

A um balão de 1 litro de 3 bocas - dotado de agitação magnética, condensador do tipo "dedo-frio" (com gelo seco/acetona) e funil de adição com equalizador - resfriado com banho de gelo e sal e contendo a quantidade necessária de solução aquosa a 18% de NaOH adicionava-se a metil mercaptana recém-liquefeita. Após meia hora adicionava-se, gota a gota, o ácido α - halosubstituído pré - dissolvido na mesma solução alcalina. A mistura reacional foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por 3 h.. Então acidificou-se a mistura reacional com H_2SO_4 (até cerca de pH=1), extraiu-se o produto com CH_2Cl_2 , secou-se com $MgSO_4$ anidro, evaporou-se o solvente e destilou-se o ácido α - metiltio carboxílico desejado.

A.2. Preparação dos cloretos de ácidos α - metiltio - carboxílicos ⁴¹

Adicionou-se lentamente, sob agitação magnética, cloreto de tionila sobre o ácido α - metiltio - carboxílico contido em balão de 3 bocas munido de condensador de refluxo , funil de adição equalizado e tubo secante . Aqueceu-se o balão , com banho de água , a cerca de 40°C por 4 horas e removeu-se o excesso de cloreto de tionila por roto-evaporação após a adição de 100 ml de benzeno anidro. O produto bruto obtido era empregado diretamente na preparação seguinte.

A.3. Preparação dos α - metiltio - tiocarboxilatos de etila ⁴¹

Ao cloreto de ácido bruto recém-obtido colocado em um balão de 3 bocas - dotado de condensador tipo "dedo-frio" (com gelo seco/acetona) , funil de adição equalizado e tubo secante - resfriado com gelo e sal , adicionava-se metil mercaptana recém - condensada . Após a adição, aquecia-se o balão a cerca de 40 °C por 3 horas , vertia-se a mistura reacional em água, extraia-se com CH_2Cl_2 , lavava-se com solução aquosa a 5% de $NaHCO_3$ e água. Após secagem do extrato orgânico com $MgSO_4$ anidro, evaporava-se o solvente e destilava-se o produto bruto.

III.3.4. Estudos da Síntese de α -metilsulfonil-tiopropionato de etila (65) a partir do ácido α -cloro propiônico (125)

III.3.4.1. Preparação do α -metiltio tiopropionato de etila (64)

III.3.4.1.1. Preparação do ácido α - metiltio-propiónico (66)

Seguindo-se o procedimento geral do item A.1. fez-se reagir 30 g (276 mmol) do ácido α -cloro propanóico 125 dissolvido em 125 ml de solução aquosa 18% de NaOH com 18 ml (280 mmol) de metil mercaptana dissolvidos em 250 ml da mesma solução alcalina. Obtiveram-se 24 g de líquido incolor com PE = 112-114°C / 20 Torr (lit⁷⁷ PE = 105-106 °C/8 Torr)

IV(filme, cm⁻¹) : 3300 (ν_{OH}) , 1670 (ν_{CO})

¹H-RMN - δ (CCl₄/TMS): 11,85(s, 1H); 3,61(q, 1H); 2,18(s, 3H)
1,53(d, 3H)

III.3.4.1.2. Preparação do cloreto do ácido α -metiltio-propiónico (126)

Conforme descrito no procedimento A.2 fez-se reagir 24,5 g (204 mmol) do ácido 2-metiltio-propiónico (66) com 31 ml (418 mmol) de cloreto de tionila sendo que o produto bruto (28 g) foi usado na preparação seguinte.

III.3.4.1.3. Obtenção do α -metiltio-tiopropionato de etila (64)

Segundo o procedimento descrito no item A.3 fez-se reagir os 28 g do produto bruto obtido anteriormente (203 mmol) com 23 ml (360 mmol) de etil mercaptana. Obtiveram-se 24 g (73%) de líquido incolor com PE = 82-84 °C/8 Torr

IV(filme, cm⁻¹) : 1660 (ν_{CO})

¹H-RMN - δ (CCl₄/TMS): 3,43(q, 1H); 2,82(q, 2H); 2,09(s, 3H)
1,44(d, 3H); 1,28(t, 3H)

Análise Elementar Calc. para C₆H₁₂OS₂ %C: 43,90 %H: 7,32
Encontrado %C: 43,69 %H: 7,56

III.3.4.2. Experiências de oxidação do α -metiltio-tiopropionato de etila (64)

III.3.4.2.1. Com $H_2O_2/HOAc$ ⁴² (excesso de oxidante, a quente)

À uma solução de 2,0 g (12 mmol) do sulfenil-tioéster 64 e 10 ml de ácido acético glacial, adicionaram-se 3,6 g (40 mmol) de peridrol 30%. A mistura reacional foi refluxada por 45 minutos e emtão submetida à evaporação em roto-evaporador. O resíduo foi vertido em 10 ml de solução aquosa 5% de $NaHCO_3$, a camada orgânica foi extraída com CH_2Cl_2 , lavada com solução aquosa saturada de NaCl e secada com $MgSO_4$. A evaporação do solvente forneceu um óleo amarelo (0,8 g) com os dados espectroscópicos a seguir.

IV(filme, cm^{-1}) : 1670 (ν_{CO}); 1052 ($\nu_{S=O}$)

1H -RMN - $\delta(CCl_4/TMS)$: 4,4-3,9(m); 3,5-2,4(m); 1,9-0,9(m)

Repetindo-se a mesma experiência variando-se o tempo de até 4h ; obteve-se óleo laranja (0,5 g).

IV(filme, cm^{-1}) : 3300 (ν_{OH}); 1720-1680 (ν_{CO});
1049 ($\nu_{S=O}$); 1314, 1016 ($\nu_{SO_2}^2$)

1H -RMN - $\delta(CCl_4/TMS)$: 4,07(q); 2,94(s) superposto a
3,2-2,4(m); 1,8-0,9(m)

III.3.4.2.2. Com SeO_2/H_2O ⁴⁰ (com excesso de oxidante)

Em um balão de 2 bocas, dotado de agitação magnética e funil de adição com equalizador e mantido a temperatura de 10°C (com gelo e água), contendo 10 ml de metanol e 1,0 g (6,11 mmol) do sulfenil-tioéster 64 adicionou-se uma mistura de 0,75 g (6,7 mmol) de SeO_2 e 3,6 ml de água oxigenada 30% (34 mmol). 20 minutos depois, adicionaram-se 10 ml de H_2O , saturou-se a fase aquosa com NaCl e extraiu-se com CH_2Cl_2 (3x40 ml). O extrato orgânico foi secado com $MgSO_4$ anidro e o solvente evaporado. Obteve-se 0,4 g de óleo amarelo escuro. A 40°C obteve-se resultados similares.

IV(filme, cm^{-1}) : 3300 (ν_{OH}); 1720-1680 (ν_{CO});
1314, 1017 (ν_{SO_2})

1H -RMN - $\delta(CCl_4/TMS)$: 4,2-3,6(m); 2,94(s) superposto a
3,3-2,6(m); 2,0-1,0(m)

III.3.4.2.3. Com V_2O_5/H_2O ⁴³

V_2O_5 (20 mg) foi dissolvido em 6,8 ml de oxidante de Milas (solução de H_2O_2 em terc-butanol) e esta solução, após diluição com 11 ml de terc-butanol foi adicionada lentamente (30 min) sobre 1,0 g (6,2 mmol) do sulfenil-tioéster 64, em 30 ml de terc-butanol contido em um balão de 3 bocas dotado de agitação magnética, funil de adição equalizado e tubo secante. A agitação foi continuada com aquecimento a 40°C por 30 min. Removeu-se o solvente em roto-evaporador, dissolveu-se o resíduo em $CHCl_3$ (80 ml), lavou-se a fase orgânica com H_2O (4x20 ml), secou-se com Na_2SO_4 anidro e evaporou-se o solvente, obtendo-se um óleo (0,5 g)

IV(filme, cm^{-1}) : 1670 (ν_{CO}); 1052 ($\nu_{S=O}$)

1H -RMN - $\delta(CCl_4/TMS)$: 4,4-3,9(m); 3,5-2,4(m); 1,9-0,9(m)

Repetindo-se a mesma experiência variando-se o tempo de até 4h ; obteve-se óleo laranja (0,5 g).

IV(filme, cm^{-1}) : 3300 (ν_{OH}); 1720-1650 (ν_{CO_2});
1314, 1016 (ν_{SO_2})

1H -RMN - $\delta(CCl_4/TMS)$: 4,4-3,6(m); 2,7-3,1(m); 2,5(d); 1,9-0,9(m)

III.3.4.3. Síntese de α -metilsulfonil-tiopropionato de etila (65)
a partir do ácido α -metilsulfonil propiônico (67)

III.3.4.3.1. Preparação do ácido α -metilsulfonil-propiônico (67)

Seguindo-se o procedimento descrito no item III.3.4.2.1. fez-se reagir 17,0 g (142 mmol) do ácido α -metiltio acético (66) com 45 ml de solução 30% de H_2O_2 (400 mmol) em 150 ml de ácido acético glacial. Obtiveram-se, após recristalização com acetona/ hexano, 18,5 g (89%) de sólido cristalino branco com PF= 80-83°C.

IV(past.KBr): 3400 (ν_{OH}); 1713 (ν_{CO}); 1351, 1139 (ν_{SO_2})

1H -RMN - $\delta(CCl_4/TMS)$: 11,80(s, 1H); 4,09(q, 1H);
3,13(s, 3H); 1,59(d, 3H)

III.3.4.3.2. Preparação do cloreto de ácido α -metilsulfonil-propiónico

Conforme o procedimento geral descrito no item A.2. fez-se reagir 17,5 g (115 mmol) do sulfonil-ácido (67) com 15 ml de cloreto de tionila (22 g; 180 mmol) . Obteve-se um líquido amarronzado que foi usado diretamente na preparação seguinte .

III.3.4.3.3. Obtenção do α -metilsulfonil-tiopropionato de etila (65)

Seguindo-se o procedimento A.3. fez-se reagir 11 ml de etil mercaptana (170 mmol) com o cloreto de ácido bruto preparado. Obtiveram-se 16 g (74%) de um líquido amarelo com PE=123-125⁰C/0,3 Torr.

IV(past.KBr): 1673(ν_{CO});1308,1139(ν_{SO_2})

¹H-RMN - δ (CCl₄/TMS): 4,05(q,1H);2,6-3,2 (q,2H,J=7Hz)
superp. a 2,94 (s,3H);
1,62(d,3H);1,31(t,3H)

Análise Elementar Calc. Para C₆H₁₂O₃S₂ %C: 36,75 %H: 6,12
Encontrado %C: 36,59 %H: 6,13

III.3.5. Estudos da Sulfenilação de α -metilsulfonil-tiopropionato de etila (65)

III.3.5.1. Com MeSSMe (dimetildissulfeto)

A um balão de 3 bocas (100 ml) dotado de septo e tubo secante com CaCl₂, colocou-se 0,20 g (6,0 mmol) de NaH 70% em óleo mineral (e lavou-se com hexano anidro (3x15 ml)) e adicionou-se, por seringa,1,0 g (5,1 mmol) do α -metilsulfonil-tiopropionato de etila 65 em 15 ml DMSO anidro (recém-secado e destilado). Verificou-se rápida evolução de H₂, e após 60 minutos adicionou-se 0,60 g (6,5 mmol) de dimetildissulfeto e deixou-se reagindo por 1 hora (a solução se torna límpida aos 30 min.). Verteu-se a mistura reacional sobre solução aquosa 5% de NH₄Cl (100 ml) e extraiu-se com CH₂Cl₂ (4x50 ml). A fase orgânica foi lavada com água (4x50 ml) e secados com MgSO₄. Após evaporação do solvente obtiveram-se 0,92g (89%). de óleo amarelo.

IV(filme, cm^{-1}): 1674 (ν_{CO}); 1308, 1139 (ν_{SO_2})

^1H -RMN - $\delta(\text{CCl}_4/\text{TMS})$: 4,21(q, 1H); 2,98(s, 3H)
2,38(s, 3H); 1,63(d, 3H)

E.M.- m/e : 182 (M^+ , $\text{MeCHSO}_2\text{MeCOSMe}$)

III.3.5.2. Com MeSO_2SMe (metanotiol sulfonato de metila)

Seguindo-se o procedimento anterior mas, com o uso de MeSO_2SMe (0,65 g , 5,1 mmol) obtiveram-se 1,1 g (89%) de um óleo alaranjado cromatograficamente puro.

IV(filme, cm^{-1}): 1664 (ν_{CO}); 1310, 1139 (ν_{SO_2})

^1H -RMN - $\delta(\text{CCl}_4/\text{TMS})$: 3,08(s, 3H); superp. a 2,89(q, 2H)
2,31(s, 3H); 1,82(s, 3H); 1,26(t, 3H)

Análise Elementar Calc. para $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}_3$	%C: 34,70	%H: 5,79
Encontrado	%C: 34,74	%H: 5,85

III.3.6. Decomposição Térmica de α -metilsulfonil- α -metiltio-
tiopropionato de etila (63a)

Conforme o procedimento geral para decomposição térmica descrito no item III.3.3.2 observou-se que a temperatura de decomposição térmica de 63a é de 160 °C. De 3,0 g da sulfona - tioéster sulfenilada 63a obtiveram-se 1,2 g (75%) do tiopiruvato de etila com PE = 62-64 °C/10 Torr.

IV(filme, cm^{-1}): 1723, 1672 (ν_{CO})

^1H -RMN - $\delta(\text{CCl}_4/\text{TMS})$: 2,81(q, 2H); 2,32(s, 3H); 1,26(t, 3H)

Análise Elementar Calc.p/ $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$	%C: 45,45	%H: 6,06
Encontrado	%C: 45,32	%H: 6,15

E.M.: m/e 132 (M^+ , 2%); 104 (MeCOSEt^+ , base); 89 (COSEt^+ , 15%)
72 (COSCH_2^+ , 3%); 60 (COS^+ , 10%); 43 (MeCO , 85%)

III.3.7. Síntese de α - metilsulfonil - tioacetato de etila (69)

III.3.7.1. Preparação de ácido metiltio acético (127)

Conforme o procedimento geral descrito no item A.1 fez-se reagir 21 g (220 mmol) de ácido cloroacético (128) dissolvidos em 100 ml de solução aquosa 18% de NaOH com 14 ml (240 mmol) de metil mercaptana dissolvida em 200 ml daquela mesma solução alcalina. Após destilação obtiveram-se 18 g (78%) de um líquido incolor com PE = 90 - 92 °C / 5 Torr (lit⁷⁷ PE = 82-83 °C / 3 Torr).

¹H-RMN - δ (CDCl₃/TMS): 11,79 (s, 1H); 3,23 (s, 2H); 2,24 (s, 3H)

III.3.7.2. Preparação do ácido metilsulfonil-acético (129)

Partindo-se de 18,0 g (170 mmol) do sulfenil-ácido (127), 29 ml de solução 50% de H₂O₂ (420 mmol) e 170 ml de ácido acético glacial e seguindo-se o procedimento de oxidação descrito no item III.3.4.2.1., obteve-se um sólido amarelado que foi recristalizado de acetato de etila/tetracloroeto de carbono. Obtiveram-se 19 g (85%) de sólido cristalino incolor com PF = 111-113°C (lit⁷⁸ = 115°C)

IV(filme, cm⁻¹): 3400 (ν_{OH}); 1636 (ν_{CO_2}); 1307, 1125 (ν_{SO_2})

¹H-RMN - δ (CCl₄/TMS): 11,80 (s, 1H); 4,27 (s, 2H); 3,20 (s, 3H)

III.3.7.3. Preparação do cloreto do ácido metilsulfonil-acético (130)

Seguindo-se o procedimento geral descrito no item A.2. submeteu-se à reação 13 g (120 mmol) de ácido metilsulfonil acético e 20 ml (250 mmol) de cloreto de tionila utilizando-se o produto bruto obtido diretamente na preparação seguinte.

III.3.7.4. Obtenção do metilsulfonil - tioacetato de etila (69)

Submetendo-se o produto bruto da reação anterior à reação com 15 ml (200 mmol) de etil mercaptana conforme descrito no procedimento geral A.3. obteve-se um sólido amarelado que após recristalização com hexano/clorofórmio forneceu 12 g (68%) de agulhas brancas com PF = 67-70 °C.

IV(filme, cm⁻¹): 1668 (ν_{CO}); 1310, 1140 (ν_{SO_2})

¹H-RMN - δ (CCl₄/TMS): 4,10 (s, 2H); 3,03 (s, 3H) superposto a 2,92 (q, 2H); 1,23 (t, 3H)

^{13}C - RMN - δ (CDCl_3/TMS): 188,84; 65,21; 41,83,24,55; 13,96

Análise Elementar Calc.p/ $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$	%C:32,95	%H:5,53
Encontrado	%C:32,89	%H:5,70

III.3.8. Experiências para alquilação do metilsulfonil-
tioacetato de etila (69) com brometo de benzila

III.3.8.1. Em DMSO (em fase homogênea) ⁴⁸

Seguindo-se o procedimento análogo ao descrito para sulfenilação III.3.4.4.1. para esta alquilação fez-se reagir 1,0 g (5,4 mmol) de metilsulfonil - tioacetato de etila com 0,28 g de NaH 60% em óleo mineral (6,6 mmol) em 10 ml de DMSO anidro e 1,08 g (6,0 mmol) de brometo de benzila em 5 ml de DMSO anidro. Obteve-se um sólido que após recristalização de acetato de etila/hexano gerou 0,91 g (64%) de sólido branco cristalino com PF = 77 - 80°C.

IV(filme, cm^{-1}): 1663(ν_{CO}); 1314,1130(ν_{SO_2})

^1H -RMN - δ (CCl_4/TMS): 7,32-7,21(m,3H); 7,29-7,16(m,2H)
4,13-4,08(dd,1H,J=3Hz); 3,41-3,35
(m,2H); 3,02 (s,3H) superposto a
2,88(q,2H,J=7Hz); 1,16(t,3H,J=8Hz)

^{13}C - RMN - δ (CDCl_3/TMS): 193,01; 134,97; 128,98; 128,85;
127,45; 76,91; 38,62; 33,91;
24,54; 13,96

Análise Elementar Calc.p/ $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}_2$	%C:52,79	%H:5,86
Encontrado	%C:52,52	%H:5,87

Utilizando-se THF como solvente com procedimento análogo a este e separação cromatográfica com coluna de sílica com benzeno como eluente obteve-se 0,32 g (35%) do produto desejado com características físicas e espectroscópicas idênticas.

III.3.8.2. Por Catálise de Transferência de Fase ²⁴

À uma solução de 0,50 g (1,8 mmol) do metilsulfonil - tioacetato de etila (69) em 10 ml de tolueno contida em balão de 2 bocas de 50 ml com agitação mecânica adicionou-se 5 ml de solução aquosa 50% de NaOH; 0,04 g de Aliquat (cloreto de tricapril-metil amônio) e agitou-se fortemente. À esta mistura gotejou-se lentamente uma solução de 0,46 g (2,5 mmol) de brometo de benzila. Após 6 h de reação adicionaram-se 6 ml de H₂O, separaram-se as fases, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3x20 ml) e benzeno (2x10 ml), lavou-se a fase orgânica com solução aquosa de NH₄Cl 10%, secou-se-a sobre MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente. Dissolveu-se o resíduo em acetona e após separação cromatográfica com coluna de sílica com benzeno como eluente obteve-se 0,59 g do material de partida com PF = 68 - 78 °C

IV(filme, cm⁻¹): 1660(ν_{CO}); 1309, 1140(ν_{SO_2})

¹H-RMN - δ (CCl₄/TMS): 4,3-4,0(m); 3,6-3,3(m); 3,2-2,7(m)
superp. a 3,03(s); 1,4-1,0(dt)

Com 12 h de reação e separação cromatográfica em coluna de sílica com benzeno como eluente obteve-se 0,14 g (22%) de sólido branco com PF = 77-80 °C

IV(filme, cm⁻¹): 1666(ν_{CO}); 1310, 1141(ν_{SO_2})

¹H-RMN - δ (CCl₄/TMS): 7,32-7,21(m, 3H); 7,29-7,16(m, 2H)
4,13-4,08(dd, 1H, J=3Hz); 3,41-3,35
(m, 2H); 3,02 (s, 3H) superposto a
2,88(q, 2H, J=7Hz); 1,16(t, 3H, J=8Hz)

Após 30 horas de reação obteve-se 0,39g de óleo amarelo

IV(filme, cm⁻¹): 3400(ν_{OH}); 1680(ν_{CO}); 1311, 1140(ν_{SO_2})

¹H-RMN - δ (CCl₄/TMS): 11,76(s); 7,4-7,1(m); 4,2-4,0(m)
3,4-3,0(m); 1,1-1,0 (m)

III.3.9. Experiências para sulfenilação do α -benzil - α -
 α - metilsulfonil - tioacetato de etila (70)

III.3.9.1. Em DMSO (em fase homogênea)²⁷

Seguindo-se o procedimento para sulfenilação descrito em III.3.4.4.1., fez-se reagir 0,55 g (2,0 mmol) da sulfona benzílica 70, com 0,11g (2,5 mmol) de NaH 60% em óleo mineral em 10 ml de DMSO anidro e 0,26 g (2,0 mmol) de MeSO_2SMe . Obteve-se 0,67 g de óleo amarelo. Tempo de reação: 2 - 8 h a 25 °C

IV(filme, cm^{-1}): 1666(ν_{CO}); 1309, 1135(ν_{SO_2})

$^1\text{H-RMN} - \delta(\text{CCl}_4/\text{TMS})$: 7,32-7,21(m, 3H); 7,29-7,16(m, 2H)
4,13-4,08(dd, 1H, $J=3\text{Hz}$); 3,41-3,35
(m, 2H); 3,02 (s, 3H) superposto a
2,88(q, 2H, $J=7\text{Hz}$); 1,16(t, 3H, $J=8\text{Hz}$)

Com idêntico procedimento mas, a 50 °C (3 horas) obteve-se um óleo escuro e viscoso.

$^1\text{H-RMN} - \delta(\text{CCl}_4/\text{TMS})$: 7,3-6,9(m); 4,6-3,8(m) superp.a
4,38(s); 3,6-3,1(m); 3,0-2,0(m)
1,4-0,9(m)

III.3.9.2. Por Catálise de Transferência de Fase ²⁷

À uma solução de 0,30 g (1,1 mmol) da sulfona-tioéster 70, dissolvidos em 5 ml de benzeno, contida em um balão de 3 bocas dotado de agitação magnética e funil de adição equalizado, adicionaram-se 4 ml de solução aquosa 50% de NaOH e 0,01 g de cloreto de dicetil dimetil amônio (2HT-75) agitando-se fortemente. À esta mistura gotejou-se uma solução de 0,28 g (2,2 mmol) de MeSO_2SMe em 2 ml de benzeno. Após 3 h de reação, adicionaram-se 5 ml de H_2O , separaram-se as fases, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano/benzeno (3:1 vol/vol), lavou-se o extrato orgânico com solução aquosa saturada de NH_4Cl , secou-se sobre MgSO_4 anidro e evaporou-se o solvente. Obteve-se 0,36 g de óleo amarelo. Resultados semelhantes foram obtidos com até 12 horas de reação.

IV(filme, cm^{-1}): 1668(ν_{CO}); 1311, 1135(ν_{SO_2})

^1H -RMN - $\delta(\text{CCl}_4/\text{TMS})$: 7,3-7,1(m, 5H); 4,1-4,0(dd, 1H, $J=3\text{Hz}$);
3,41-3,35(m, 2H); 3,02 (s, 3H) superp.
a 2,88(q, 2H, $J=7\text{Hz}$); 1,16(t, 3H, $J=8\text{Hz}$)

Com 24 horas de reação, os dados espectroscópicos foram os seguintes:

IV(filme, cm^{-1}): 3400(ν_{OH}); 1680(ν_{CO}); 1311, 1140(ν_{SO_2})

^1H -RMN - $\delta(\text{CCl}_4/\text{TMS})$: 11,76(s); 7,4-7,1(m); 4,2-4,0(m)
3,4-3,0(m); 1,1-1,0 (m)

III.3.10. Experiências para monossulfenilação de metilsulfonil-
tioacetato de etila (69) com MeSO₂SMe (1:1) e THF ou DMSO

Num balão de 50 ml de 2 bocas, provido de tubo de CaCl₂, septo de borracha e agitação magnética, colocaram-se 0,10 g (2,3 mmol) de NaH (60% em óleo mineral) lavado com hexano anidro (3 x 15 ml) e adicionaram-se 0,50 g (1,8 mmol) de 69 em 10 ml de THF anidro. Agitou-se por 30 minutos, adicionaram-se 0,23 g (1,8 mmol) de MeSO₂SMe e agitou-se por mais 2 horas. Verteu-se a mistura reacional em 10 ml da solução aquosa (10%) de NH₄Cl e extraiu-se com CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). A fase orgânica foi submetida a secagem com MgSO₄ anidro e após evaporação do solvente obtiveram-se 0,79 g de um óleo amarelo.

¹H NMR - δ(CDCl₃/TMS): 4,76(s); 4,22(s); 3,2-3,6(m)

superp. a 3,10(s); 2,37(s); 1,25(t)

Foram feitos vários outros experimentos mudando-se a temperatura do meio reacional (-78 , -40 , -20 e 0 °C) e mesmo o solvente para DMSO anidro . No entanto, os resultados eram sempre similares. À baixa temperatura os reagentes não eram alterados ou obtinha-se preferencialmente o derivado bissulfenilado.

III.3.11. Experiências de sulfenilação de metilsulfonil-tioacetato de etila (69) com cloreto de metilsulfenila

III.3.11.1. Preparação de MeSCl (cloreto de metilsulfenila)⁷⁹ (131)

Em 11,5 g (122 mmol) de MeSSMe passou-se uma corrente de cloro (gerado "in situ" pela reação de 13 g de KMnO_4 e 50 ml de HCl conc. em aparelhagem adequada para captação e secagem⁸⁰) mantendo-se a temperatura da reação em torno de -20°C (gelo picado/sal grosso) até aumento de massa de 12 g. O produto foi então destilado a 50 Torr (usando-se água gelada no condensador), recolhendo-se 6,5 g de MeSCl (33%) de PE= $30-32^\circ\text{C}/55\text{Torr}$ (lit.⁷⁹ = $27 - 28^\circ\text{C} / 53\text{Torr}$).

III.3.11.2. Sulfenilação de metilsulfeniltioacetato de etila (69) com MeSCl (131)⁴⁸

À uma suspensão de 0,12 g (3,0 mmol) de NaH 60% em óleo mineral (lavado 3 vezes com 10ml de benzeno absoluto) em 3 ml de THF anidro adicionaram-se 0,40 g (2,2 mmol) de $\text{MeSO}_2\text{CH}_2\text{COSEt}$ 69 em 10 ml de THF anidro. Após 30 minutos de agitação resfriou-se a mistura reacional a -20°C (banho de gelo seco/ CCl_4) e após mais 30 minutos adicionou-se, lentamente 0,18 g (2,2 mmol) de MeSCl 131 em 2 ml de THF. Após 6 h de agitação, sob baixa temperatura, voltou-se a T.A. e verteu-se a mistura reacional sobre solução aquosa 5% de NH_4Cl (25 ml). Extraiu-se com CH_2Cl_2 (4 x 25 ml), secou-se com Na_2SO_4 anidro, evaporou-se o solvente e obteve-se 0,46 g de um óleo amarelo.

$^1\text{H-RMN} - \delta(\text{CCl}_4/\text{TMS})$: 4,22(s); 3,3-2,9(m); 2,42(s); 1,31(t)

EM: m/e 140 (M^+ ; $\text{MeSCHCClCO}_2\text{H}$)

m/e 164 (M^+ ; $\text{MeSOCH}_2\text{COSEt}$)

m/e 196 (M^+ ; $\text{MeS}_2\text{CHCOSEt}$)

m/e 182 (M^+ ; $\text{MeSO}_2\text{CH}_2\text{COSEt}$)

III.3.12. Experiências para monossulfenilação de metilsulfonil
tioacetato de etila (69) com N-metiltioftalimida (73)

III.3.12.1. Preparação de N - metiltioftalimida (73)⁸¹

13 g (0,15 mol) de MeSSMe foram dissolvidos em 120 ml de hexano anidro a -10°C (banho de gelo picado e sal) e borbulhou-se Cl_2 gasoso (gerado "in situ"⁸⁰) através da solução, que inicialmente de clara, passou à laranja. Continuou-se o borbulhamento até a absorção de 11 g de Cl_2 (0,15 mol). Esta solução de MeSCl foi adicionada, lentamente, por um funil de adição, sobre uma solução de 29 g (0,20 mol) de ftalimida 73 e 33 g (0,24 mol) de Et_3N em 100 ml de DMF anidra contidas em um balão de 500 ml, dotado de agitação mecânica (rapidamente se formou uma massa de cristais amarelados).

Após a adição se completar a mistura foi agitada por 1 h e então adicionou-se 1,5 l de água gelada ($\approx 12^{\circ}\text{C}$). A suspensão resultante foi filtrada, secada e após três recristalizações com tolueno obtiveram-se 21 g (49%) de cristais brancos com PF= $176-178^{\circ}\text{C}$ (lit.⁸¹: PF= $176-179^{\circ}\text{C}$).

$^1\text{H-RMN} - \delta(\text{CD}_3)_2\text{CO/TMS}$: 7,89(s,5H); 2,95(s,3H)

III.3.12.2 Sulfenilação com trietilamina e em diclorometano⁴⁹

À uma solução de 0,40 g (2,2 mmol) de 69 e 0,44 g de Et_3N (4,4 mmol) em 40 ml de CH_2Cl_2 seco contida em um balão de três bocas, dotado de tubo secante com CaCl_2 , septo de borracha e agitação magnética, adicionaram-se 0,42 g (2,2 mmol) de N-metiltio-ftalimida 73. Após 40 h de agitação (acompanhamento por CG), evaporou-se o solvente concentrando-se a solução a qual se refriou, e retirou-se a ftalimida precipitada por filtração. O extrato orgânico em CH_2Cl_2 foi lavado com H_2O e secado com Na_2SO_4 . Após evaporação do solvente obtiveram-se 0,49 g de óleo amarelo.

$^1\text{H-RMN} - \delta(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$: 4,48(s); 4,14(s); 3,16(s);
3,01(q); 2,47(s); 1,30(t)

III.3.12.3 Sulfenilação com NaH (hidreto de sódio) e em THF

À uma solução de 0,60 g (3,8 mmol) da sulfona-tioéster 69 e 0,20 g (4,2 mmol) de NaH (60% em óleo mineral), lavado com hexano anidro (3 x 10 ml), em 15 ml de THF anidro, contida em um balão de 50 ml de 3 bocas munido de septo de borracha, tubo de CaCl_2 e agitação magnética submetida à agitação por 30 minutos, adicionaram-se 0,66 g (3,8 mmol) de N-metiltio-ftalimida 73 em 20 ml de THF anidro. Após 6 h (com acompanhamento por cromatografia gasosa) a reação se completou e então verteu-se-a sobre solução aquosa 5% de NH_4Cl (20 ml); extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 25 ml) e secou-se com MgSO_4 . Evaporou-se a maior parte do solvente, separou-se a ftalimida por filtração, evaporou-se o resto do solvente obtendo-se 0,62 g de óleo amarelo.

Após separação cromatográfica em coluna de sílica com hexano /acetato de etila (3:2 vol/vol) como eluente obtiveram-se 0,45 g de sólido branco (60%) com PF= 44-46°C.

IV (pasta KBr, cm^{-1}): 1666(ν_{COSR}); 1311-1141(ν_{SO_2})

^1H -RMN - $\delta(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$: 4,47(s,1H); 3,16(s,3H); 3,01(q,2H,J=7Hz)
2,48(s,3H); 1,27(t,3H,J=7Hz)

E.M.: m/e 228 (m+; $\text{MeSO}_2\text{CH}(\text{SMe})\text{COSEt}$, 2%)

m/e 166 ($\text{MeSO}_2\text{C}(\text{SMe})\text{CO}^+$, 2%; 149 ($\text{CH}(\text{SMe})\text{COSEt}^+$, 22%)

m/e 121 ($\text{CH}(\text{SMe})\text{SEt}^+$, base); 93 ($\text{CH}_2(\text{SMe})\text{S}^+$, 35%)

m/e 78 (MeSO_2^+ , 5%); 47 (MeS^+ , 14%)

Análise Elementar Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{S}_2$	%C : 31,60	%H: 5,26
Encontrado	%C : 31,60	%H: 5,40

III.3.12.4. Sulfenilação com NaH e em DMSO

Repetindo-se o procedimento anterior porém, utilizando-se 10 ml de DMSO anidro verificou-se que após 2 horas a reação já havia se completado (acompanhamento por CG). Verteu-se a mistura reacional em água (10 ml), extraiu-se com diclorometano (2x10 ml), lavou-se o extrato orgânico com água (3x15 ml), secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente. Obteve-se (0,70g; 94%) um sólido amarelado, que após recristalização com acetona/hexano forneceu sólido branco cristalino com PF = 44-46 °C (0,64 g, 86%)

IV (pasta KBr, cm^{-1}): 1666(ν_{COSR}); 1311-1141(ν_{SO_2})

$^1\text{H-RMN}$ - $\delta(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$: 4,47(s, 1H); 3,16(s, 3H); 3,01(q, 2H, J=7Hz)
2,48(s, 3H); 1,27(t, 3H, J=7Hz)

E.M.: m/e 228 (m+; $\text{MeSO}_2\text{CH}(\text{SMe})\text{COSEt}$, 2%)

m/e 166 ($\text{MeSO}_2\text{C}(\text{SMe})\text{CO}^+$, 2%; 149 ($\text{CH}(\text{SMe})\text{COSEt}^+$, 22%)

m/e 121 ($\text{CH}(\text{SMe})\text{SEt}^+$, base); 93 ($\text{CH}_2(\text{SMe})\text{S}^+$, 35%)

m/e 78 (MeSO_2^+ , 5%); 47 (MeS^+ , 14%)

III.3.13. Experiências de alquilação, com brometo de benzila, de metilsulfonil - metiltio - tioacetato de etila (72)⁴⁷

Seguindo-se o procedimento análogo ao descrito na experiência III.3.8.1, fez-se reagir 0,11 g (2,8 mmol) de NaH 60% em óleo mineral, 0,50 g (2,2 mmol) de metilsulfonil-metiltio-tioacetato de etila em 10 ml de DMSO anidro e 0,40 g (2,3 mmol) de brometo de benzila. Obteve-se 0,66 g de óleo amarelo.

IV (filme, cm^{-1}): 1675(ν_{COSR}); 1309, 1139(ν_{SO_2})

$^1\text{H-RMN}$ - $\delta(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$: 7,08(s, 5H); 3,51 e 3,42(ds, 2H);
2,90(s, 3H); superposto a 3,11
(q, 2H); 2,38(s, 3H); 1,22(t, 3H)

Este produto obtido mostrou-se instável e após aquecimento por alguns minutos a 80 °C ele escureceu fortemente e obtiveram-se os seguintes dados espectrocópicos:

III.3.14. Experiências de sulfenilação , com N-metiltioftalimida (73), do α -benzil- α -metilsulfonil-tioacetato de etila (70)

Seguindo-se o procedimento descrito na Experiência III.3.12.3 fez-se reagir 0,45 g (1,7 mmol) do sulfonil-tioéster benzilado 70 com 0,098 (2,1 mmol) de NaH 60% em óleo mineral e 0,42 g (1,8 mmol) de N-metiltioftalimida (XXVI) em 10 ml de DMSO anidro. Obtiveram-se, após o tratamento usual, 0,52 g (53%) de óleo amarelo.

E.M.: m/e 318 (m+; $\text{MeSO}_2\text{C}(\text{SMe})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{COSEt}$)

^1H - RMN - $\delta(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$: 7,08(s, 5H); 3,51 e 3,42(ds, 2H);
2,90(s, 3H); superposto a 3,11
(q, 2H); 2,38(s, 3H); 1,22(t, 3H)

Este produto também mostrou-se instável.

III.3.15. Decomposição térmica de α - benzil - α - metilsulfonil - α - metiltio - tioacetato de etila (63b)

Seguindo-se o procedimento de decomposição térmica descrito no item III.3.3.2 submeteu-se a sulfona sulfenilada 63b a aquecimento e verificou-se que a temperatura de termólise é de cerca de 80°C.

Partindo-se de 0,7 g obteve-se 0,23 g (51%) do α -ceto-tioéster correspondente.

IV (filme, cm^{-1}): 1720(ν_{CO}); 1676(ν_{COSR})

^1H - RMN - $\delta(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$: 7,08(s, 5H); 3,48(s, 2H);
3,02(q, 2H); 1,23(t, 3H)

E.M.: m/e 208(M^+ ; 1,5%); 180(PhCOSEt^+ ; 100%); 156($\text{PhCH}_2\text{SEt}^+$; 23%)
91(PhCH_2^+ ; 45%); 89(COSEt ; 12%)

Análise Elementar Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$	%C: 63,46	%H: 5,77
Encontrado	%C: 63,29	%H: 5,63

III.3.16. Síntese de precursores de alfa-ceto-ésteres a partir de mono-ácidos de malonatos de etila

III.3.16.1. Obtenção e Sulfenilação Descarboxilativa do mono-ácido do malonato de etila (81)

III.3.16.1.1. Obtenção do mono-ácido do malonato de etila (81)⁵³

Um balão de 3 bocas (500 ml) - dotado de agitação mecânica, funil de adição com equalizador e condensador de refluxo com tubo secante com CaCl_2 - foi carregado com 20 g (125 mmol) de malonato de dietila e 80 ml de EtOH. Sob agitação, adicionou-se por 1 hora, 7,0 g de KOH 85% (125 mmol) em 80 ml de EtOH à temperatura ambiente. Finda a adição, continuou-se a agitação por 2 h e depois de algumas horas em repouso, aqueceu-se a refluxo por 1 hora, esfriou-se e filtrou-se. O sal branco cristalino obtido foi lavado com um pouco de éter gelado e secado. Após a secagem, esta massa sólida (12,3 g) foi transferida para um balão de 50 ml - dotado de agitação magnética e sob resfriamento com gelo (5°C) - dissolvida em 7 ml de H_2O e lentamente acidulada, gota a gota, com 6 ml de HCl concentrado. Filtrou-se o KCl precipitado com éter (10 ml), extraiu-se a fase aquosa com éter (3x10 ml) e secou-se com MgSO_4 anidro. Após evaporação do solvente e destilação obtiveram-se 8,9 g (69%) de líquido incolor cromatograficamente puro (99,8%)

^1H - RMN - $\delta(\text{CCl}_4/\text{TMS})$: 12,9(s, 1H); 4,20(q, 2H, $J=7\text{Hz}$);
3,46(s, 6H); 1,27(t, 3H, $J=7\text{Hz}$);

IV (filme, cm^{-1}): 3300(ν_{OH}), 1720, 1705 (ν_{CO})

III.3.16.1.2. Experiências de Sulfenilação Descarboxilativa de mono-ácido de malonato de etila (81)

Com NaH, MeSO₂SMe (2:1 mol/mol) á temperatura ambiente

A um balão de 25 ml de 3 bocas - dotado de septo de borracha, borbulhador para entrada de nitrogênio gasoso, agitação magnética e sistema de absorção e detecção de dióxido de carbono (saída esmerilhada de vidro conectada por mangueira de látex a uma segunda saída de vidro, carregada com sílica indicadora de umidade e CaCl₂ anidro, conectada a uma seringa hipodérmica mergulhada em 20 ml de solução aquosa de Ba(OH)₂ 0,1 M em um balão de 2 bocas com tubo secante com CaCl₂ - contendo 0,16 g (3,2 mmol) de NaH , recém-lavado com hexano anidro (3x5 ml) adicionaram-se 0,20 g (1,52 mmol) de mono-ácido (81) em 5 ml de DMSO anidro , através de seringa hipodérmica . Após 1 hora de agitação adicionou-se o sulfenilante (3,05 mmol:0,28 g de MeSSMe/0,38 g de MeSO₂SMe/0,58 g de metiltioftalimida). Imediatamente, observou-se que há desprendimento de gás e precipitação de BaCO₃ no sistema de detecção de CO₂, mesmo a temperatura ambiente, .Após 1 hora de agitação adicionou-se H₂O (3 ml) , extraiu-se a fase orgânica com CH₂Cl₂ (3x5 ml), lavou-se com H₂O (3x10 ml) , secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente. Então, efetuou-se a separação cromatográfica com coluna de SiO₂ e hexano/acetona (9:1 vol/vol) como eluente e obtiveram-se 0,14 g (58%); 0,15 g (64%) e 0,15 g (64%) , respectivamente a cada sulfenilante usado, de óleo amarelado.

IV(filme,cm⁻): 1731 ($\nu_{\text{CO}_2\text{Et}}$)

¹H - RMN - δ (CCl₄/TMS): 4,56(s,1H); 4,16(q,2H,J=7Hz)
2,35(s,6H); 1,32(t,3H,J=7Hz)

E.M.-m/e 180 (M⁺; 18,21%);133 (MeSCHCO₂Et⁺; 36,27%)
107 (MeS)₂CH⁺; 100%), 61 (CO₂Me; 3,66%)

Análise Elementar Calculada para C ₆ H ₁₂ O ₂ S ₂	%C:40,00	%H:6,66
Encontrada	%C:39,82	%H:6,45

III.3.16.1.3. Preparação de bismetiltio acetato de etila (82) autêntico

Esterificação do ácido dicloroacético⁸²

Uma mistura de 5,0 g (39 mmol) de ácido dicloroacético (recém-destilado PE = 192 °C) 10 ml de etanol absoluto e cerca de 1,0 g de HCl anidro (gerado por gotejamento de HCl 36% comercial sobre H₂SO₄ concentrado) contida em balão de 2 bocas de 50 ml dotado de agitação magnética e condensador de refluxo foi aquecida sob refluxo por 5 horas, vertida em gelo, lavada com solução aquosa 10% de NaHCO₃, extraída com éter (3x20 ml), a fase orgânica lavada com H₂O (2x5 ml) e secada com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente e destilação fracionada obtiveram-se 2,5 g (41%) de líquido incolor com PE = 154 - 156 °C (lit PE = 156 °C)

¹H - RMN - δ (CCl₄/TMS): 5,69(s,1H); 4,26(q,2H,J=7Hz)
1,22(t,3H,J=7Hz)

Obtenção do bismetiltio acetato de etila autêntico⁸³

Uma solução de metilmercapteto de sódio, formada pela reação de 0,77 g (33 mmol) de sódio metálico em 15 ml de metanol absoluto com 2,1 ml (34 mmol) de metil mercaptana foi adicionada, gota a gota, sobre uma solução de 2,5 g (16 mmol) de dicloro acetato de etila e 6 ml de metanol absoluto contida em um balão de 50 ml de 3 bocas dotado de agitação magnética, funil de adição e submetido a resfriamento com gelo picado. Após 4 horas de agitação, a mistura reacional foi vertida em 10 ml de H₂O, extraída com éter (3x10 ml), a fase orgânica secada com MgSO₄ anidro e o solvente evaporado. Após destilação obtiveram-se 1,2 g (42%) de líquido incolor com PE = 115 - 118 °C / 12 Torr (lit⁸³ PE = 115 - 117 °C/12 Torr).

IV(filme, cm⁻¹): 1731 (ν co)

¹H - RMN - δ (CCl₄/TMS): 4,56(s,1H); 4,16(q,2H,J=7Hz)
2,35(s,6H); 1,32(t,3H,J=7Hz)

III.3.16.2. Obtenção e Sulfenilação Descarboxilativa do mono-ácido do metilmalonato de etila (84)

III.3.16.2.1. Preparação do mono-ácido do metilmalonato de etila (84)
Alquilação do malonato de dietila com MeI/EtO⁻Na⁺ ⁸⁴

À uma solução de etóxido de sódio , preparada a partir de 1,35 g (58 mmol) de sódio metálico em 30 ml. de etanol absoluto , contida em um balão de 3 bocas dotado de condensador de refluxo , agitação mecânica e funil de adição adicionaram-se 9,0 g (56 mmol) de malonato de dietila lentamente. Em seguida, adicionaram-se 7,9 g (52 ml; 56 mmol) de iodeto de metila e aqueceu-se a 40 °C por 2 horas. Evaporou-se o solvente, colocou-se 50 ml de diclorometano, lavou-se com H₂O (2x20 ml), secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente. O produto bruto foi destilado e obtiveram-se 8,8 g (89%) de líquido incolor com PE = 98°C/25 Torr , puro.

¹H - RMN - δ(CCl₄/TMS): 4,13(q,4H,J=7Hz); 3,27(q,1H,J=8Hz)
1,37(d,3H,J=8Hz); 1,23(t,6H,J=7Hz)

Obtenção do mono-ácido do metilmalonato de etila (84) ⁵⁴

Seguindo-se o procedimento descrito na Experiência III.3.15.1.1. fez-se reagir 7,4 g de metilmalonato de dietila (43 mmol), em 10 ml de etanol absoluto, com 2,6 g (45 mmol) de KOH em 20 ml de etanol. Após o tratamento usual já descrito obtiveram-se 5,5 g (90%) de óleo amarelado cromatograficamente puro.

IV(filme, cm⁻¹): 3100-2900 (ν_{OH}); 1739 (ν_{C=O}); 1710 (ν_{CO₂H})

¹H - RMN - δ(CCl₄/TMS): 10,79(s,1H); 4,30 (q,2H,J=7Hz);
3,36(q,1H,J=8Hz); 1,41(d,3H,J=8Hz);
1,23(t,3H,J=7Hz)

III.3.16.2.2. Experiências de Sulfenilação Descarboxilativa de mono-ácido de metilmalonato de etila (84)

Conforme o procedimento III.3.15.1.2 fez-se reagir 1,2 g (8,2 mmol) de (84) com 0,80 g (16,6 mmol) de NaH 50% e 2,1 g (16,4 mmol) de MeSO_2SMe . Após o tratamento usual e destilação em aparelho horizontal obteve-se 0,88 g (55%) de líquido amarelo cromatograficamente puro. Observou-se que a descarboxilação e a liberação de CO_2 só ocorre após a adição de sulfenilante.

IV(filme, cm^{-1}): 1726 ($\nu_{\text{CO}_2\text{Et}}$)

^1H - RMN - $\delta(\text{CCl}_4/\text{TMS})$: 4,18(q, 2H, $J=7\text{Hz}$); 2,18(s, 6H)
2,35(s, 3H); 1,66(t, 3H)
1,31(t, 3H, $J=7\text{Hz}$)

E.M. - m/e : 194 (M^+ , 21%); 147 ($\text{MeC(SMe)CO}_2\text{Et}^+$, 57%);
121 (MeC(SMe)_2^+ , 67%); 101 ($\text{EtO}_2\text{CHMe}^+$, 43%);
73 (CO_2Et^+ , 85%), 59 (MeC=S^+ , 100%)

Análise Elementar Calculada para $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2$	%C:43,29	%H:7,22
Encontrada	%C:42,90	%H:7,03

III.3.16.3. Obtenção e Descarboxilação Sulfenilativa do mono-ácido do fenilmalonato de etila (84)

III.3.16.3.1. Obtenção do mono-ácido do fenilmalonato de etila (90)⁵⁵

Uma mistura de 6,2 g (26 mmol) de α -fenil malonato de dietila e 1,5 g (26 mmol) de KOH em 40 ml de EtOH/ H_2O 50% contida em um balão de 250 ml. foi deixada sob agitação magnética a temperatura ambiente até a neutralização (ca. 1,5 h). A mistura reacional foi então extraída com CH_2Cl_2 (3x30 ml), acidificada (até pH=1) com H_2SO_4 diluído, lavada com solução saturada de NaCl, secada com MgSO_4 e submetida à evaporação. O óleo formado solidificou-se quando colocado na geladeira e após recristalização com CH_2Cl_2 e hexano gerou 4,0 g (72%) de cristais incolores com PF=77-78 °C (Lit PF= 76-77 °C)

IV (past. KBr, cm^{-1}): 1744 ($\nu_{\text{CO}_2\text{H}}$) ; 1719 , 1665 ($\nu_{\text{CO}_2\text{R}}$)

^1H - RMN - δ (CDCl_3/TMS): 9,44 (s,1H); 7,30(s,5H); 4,60 (s,1H); 4,21(q, 2H, $J=7\text{Hz}$); 1,28 (t,3H, $J=7\text{Hz}$)

III.3.16.3.2. Experiências de Descarboxilação Sulfenilativa de mono-ácido de fenilmalonato de etila (90)

Seguindo-se o procedimento descrito na experiência III.15.1.2. fez-se reagir 0,200 g (4,0 mmol) de NaH 80% em óleo mineral (previamente lavado com benzeno absoluto, 3x5 ml), com 0,42 g (2,0 mmol) de mono-ácido (90) em 3 ml de DMSO anidro. Imediatamente, observou-se evolução de gás muito intensa e o sistema de detecção de CO_2 indicou a precipitação de BaCO_3 . Após 2 horas de agitação magnética, adicionou-se 0,50 g (4,0 mmol) de MeSO_2SMe . Depois de 1 hora (e acompanhamento por CG, com alíquotas previamente tratadas com H_2O e extraídas com CH_2Cl_2) verificou-se a presença de somente um produto que foi purificado por cromatografia em coluna de SiO_2 com hexano/acetato de etila (9:1 vol/vol) como eluente. Obteve-se 0,30 g (58%) de óleo amarelo cromatograficamente puro.

IV (filme, cm^{-1}): 1724 (ν_{CO})

^1H - RMN - δ (CCl_4/TMS): 7,6-7,2(m,5H); 4,21(q,2H, $J=7\text{ Hz}$)
1,96(s,6H); 1,21(t,3H, $J=7\text{ Hz}$)

^{13}C - RMN - δ (CDCl_3/TMS): 169,72 ; 128,14; 127,84 ; 127,64
127,46 ; 69,84; 62,11
13,81 ; 13,18

E.M.-m/e: 256(M^+ , 1%); 209($\text{PhCSMeCO}_2\text{Et}^+$, 100%); 183(PhC(SMe)_2^+ , 6,1%); 137(PhCHSMe^+ , 8,9%); 121(PhC=S^+ , 46,4%); 105 (PhCHMe^+ , 14,5%); 89(PhC^+ , 1,2%); 77(Ph^+ , 7,4%)

Análise Elementar Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}_2$	%C:56,25	%H:6,25
Encontrado	%C:56,41	%H:6,39

Com 0,80 g (4,0 mmol) de N - metiltio ftalimida como sulfenilante obteve-se 0,34 g (68% de rendimento).

A temperatura de 50 °C a reação completa-se em meia hora.

III.3.16.3.3. Preparação de bismetiltio fenilacetato de etila (91)
autêntico⁸⁵

À uma solução de 3,0 g (17 mmol) de benzoil formato de etila (recém-destilado PE = 104 °C/1 Torr) e 1,4 ml (34 mmol) de metil mercaptana, contida em um balão de 25 ml de 3 bocas - dotado de agitação magnética, septo de borracha e condensador tipo "dedo - frio" (com gelo seco/acetona) - mantida sob resfriamento com gelo e sal adicionaram-se, através de seringa hipodérmica, 2,1 ml de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, gota a gota. Deixou-se atingir a temperatura ambiente, agitou-se por 4 horas e verteu-se a mistura reacional em 5 ml de solução aquosa saturada de NaCl. Extraíu-se com éter (3x10 ml), lavou-se o extrato orgânico com solução aquosa de NaHCO_3 0,1 M (2x5 ml) e 5 ml de H_2O . Secou-se o extrato orgânico com MgSO_4 anidro e evaporou-se o solvente. Após destilação fracionada obtiveram-se 2,9 g (67%) de óleo amarelo com PE = 138 - 140 °C/0,6 Torr.

IV (filme, cm^{-1}): 1722 ($\nu_{\text{CO}_2\text{R}}$)

^1H - RMN - δ (CCl_4/TMS): 7,6-7,2(m, 5H); 4,21(q, 2H, J=7 Hz)
1,96(s, 6H); 1,21(t, 3H, J=7 Hz)

^{13}C - RMN - δ (CDCl_3/TMS): 169,72 ; 128,14; 127,84 ; 127,64
127,46 ; 69,84; 62,11
13,81 ; 13,18

E.M.-m/e: 256(M^+ , 1%); 209($\text{PhCSMeCO}_2\text{Et}^+$, 100%); 183(PhC(SMe)_2^+ ,
6,1%); 137(PhCHSMe^+ , 8,9%); 121(PhC=S^+ , 46,4%); 105
(PhCHMe^+ , 14,5%); 89(PhC^+ , 1,2%); 77(Ph^+ , 7,4%)

III.3.16.4. Experiências de Descarboxilação e Deuteração de mono-ácidos de malonato de etila (81) e (90)

III.3.16.4.1. Com o mono-ácido do malonato de etila (81)

Seguindo-se o procedimento descrito na experiência III.3.15.1.2. submeteu-se à reação 0,15 g (1,1 mmol) de 81 com 0,12 g (2,2 mmol) de NaH 50%. Após 2 h de agitação, adicionou-se 0,2 ml de água deuterada. Depois de 1 h, acidulou-se com HCl diluído, extraiu-se com diclorometano (3x10 ml), lavou-se com H₂O (3x20 ml), secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente. Obteve-se 0,10g (67%) de líquido incolor cromatograficamente puro.

¹H - RMN - δ(CCl₄/TMS): 10,8(s,1H); 4,23(q,2H,J = 7 Hz)
3,41(s,1H); 1,28(t,3H,J = 7 Hz)

E.M.-m/e 133(M⁺; 54,52%); 116(EtO₂CCHDCO⁺; 100%)
105(EtO₂CCHOEt⁺; 1,3%); 89(CHDCO₂Et⁺; 36,0%)
61(CHDCO₂H; 26,8%)

III.3.15.4.2. Com o mono-ácido do fenilmalonato de etila (90)

Conforme o procedimento III.3.15.1.2. fez-se reagir 0,10 g (0,48 mmol) do mono-ácido 90 com 0,056 g (1,0 mmol) de NaH 50% em óleo mineral e 2 ml de água deuterada. Obteve-se 0,05 g (77%) de óleo amarelo cromatograficamente puro.

IV (filme, cm⁻¹) : 3100-3000(ν_{CO}); 1708 (ν_{CO})

¹H - RMN - δ(CCl₄/TMS): 11,7(s,1H); 7,10(s,5H); 3,47(s,1H)

E.M.-m/e 137(M⁺; 24,60%); 119(PhCDCO⁺; 1,4%)
92(PhCDH⁺; 100%); 77(Ph⁺; 2,66%)

III.3.16.5. Experiências de Obtenção e Descarboxilação Sulfenilativa do mono-ácido do dimetilmalonato de etila (93)

III.3.16.5.1. Preparação do mono-ácido do dimetilmalonato de etila (93)

Preparação de dimetilmalonato de dietila⁸⁶

À uma solução de etóxido de sódio (1,7 g/75 mmol de Na^o em 25 ml de EtOH absoluto) contida em um balão de 200 ml de 3 tubuluras dotado de agitação mecânica, funil de adição com equalizador e "dedo-frio" (com mistura refrigerante de gelo seco/acetona) adicionaram-se 12 g (75 mmol) de malonato de dietila . Em seguida adicionaram-se 12,5 g (8,3 ml) de MeI (89 mmol) e deixou-se sob agitação e aquecimento a 40 °C, por 2 horas. Depois adicionou-se mais solução de etóxido de sódio (1,7 g/75 mmol de Na^o em 25 ml de EtOH absoluto) e mais 12,5 g (8,3 ml) de MeI (89 mmol). Após aquecimento a 40 °C por mais 2 horas (o meio já estava neutro) adicionou-se H₂O (20 ml), extraiu-se com éter (3x40 ml), secou-se, evaporou-se o solvente e destilou-se sob baixa pressão. Obtiveram-se 10,5 g (82%) de um líquido incolor com PE=118-120°C/30 Torr (Lit PE=193-195 °C / 760 Torr)

¹H - RMN - δ (CCl₄/TMS): 4,11(q,4H,J=7Hz); 1,37(s,6H)
1,22(t,6H,J=7Hz)

Obtenção do mono-ácido do dimetilmalonato de etila (93)⁵⁶

Uma mistura de 2,8 g (14,9 mmol) de dimetil malonato de dietila e 0,89 g (15,9 mmol) de KOH em 30 ml de EtOH, contida em um balão de 1 boca de 100 ml dotado de condensador de refluxo, foi submetida a aquecimento a cerca de 90 °C, por 6 horas. Após resfriamento , filtrou-se a mistura, concentrou-se-a por roto-evaporação e adicionaram-se 10 ml de éter. Coletou-se o precipitado gelatinoso , dissolveu-se-o em 1 ml de H₂O, acidulou-se com HCl diluído e extaiu-se com éter. Após secagem com MgSO₄ anidro e separação cromatográfica por coluna de SiO₂, com benzeno/acetato de etila (9:1 vol/vol) como eluente, obtiveram-se 2,0 g (54%) de um líquido incolor.

^1H - RMN - $\delta(\text{CCl}_4/\text{TMS})$: 12,9 (s, 1H); 4,20 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$);
1,46 (s, 6H); 1,27 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$);

IV (filme, cm^{-1}): 1720 (ν_{CO})

III.3.16.5.2. Experiências de Descarboxilação Sulfenilativa do mono-ácido do dimetilmalonato de etila (93)

Conforme o procedimento III.15.1.2. fez-se reagir 0,20 g (1,25 mmol) do mono-ácido 93 com 0,080 g de NaH 50% (1,5 mmol) e 0,28 g (1,5 mmol) de metiltio-ftalimida⁷³. Mesmo após 3 horas de reação, à temperatura de 55°C , não havia alteração do produto de partida (CG/MS). Após adição de H_2O , acidulação com HCl diluído, extração com $3 \times 10\text{ ml}$ de CH_2Cl_2 e éter (1:1 vol/vol) e lavagem com 10 ml de H_2O , secou-se a fase orgânica com MgSO_4 anidro e evaporou-se o solvente. Após coluna cromatográfica em SiO_2 , com hexano/acetato de etila (7:3 vol/vol) como eluente, obteve-se 0,14 g de um óleo incolor cromatograficamente puro.

^1H - RMN - $\delta(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$: 4,15 (q, 2H); 3,21 (q, 1H)
1,32 (d, 6H); 1,21 (t, 3H)

III.3.16.6. Experiências de Descarboxilação Sulfenilativa do mono-ácido do metiltio - metilmalonato de etila (95)

III.3.16.6.1. Obtenção do metiltio-metilmalonato de dietila (132)

Seguindo-se o procedimento para sulfenilação descrito na experiência III.3.5.1. fez-se reagir 1,8 g (44 mmol) de NaH 60% em óleo mineral com uma solução de 6,0 g (35 mmol) de metil malonato de dietila, preparado como no ítem III.3.15.2.1 em 50 ml de DMSO anidro (recém-secado e destilado). Após 1 hora de agitação, adicionaram-se 4,4 g (35 mmol) de MeSO_2SMe . A mistura foi agitada por 4 horas e então vertida em 50 ml de solução aquosa saturada de NaCl. Após o tratamento usual descrito, evaporação do solvente e destilação à pressão reduzida, obtiveram-se 6,1 g (79%) de líquido incolor com $\text{PE} = 85 - 86^\circ\text{C} / 0,6\text{ Torr}$ ($\text{Lit}^{87}\text{PE} = 90^\circ\text{C} / 0,7\text{ Torr}$) cromatograficamente puro.

^1H - RMN - $\delta(\text{CCl}_4/\text{TMS})$: 4,19 (q, 4H, $J=8\text{Hz}$); 2,16 (s, 3H);
1,64 (s, 3H); 1,33 (t, 6H, $J=8\text{Hz}$)

III.3.16.6.2. Tentativa de obtenção do mono-ácido do metiltio - metilmalonato de etila (94)

Adicionou-se , gota a gota, uma solução de 0,27 g (4,6 mmol) de KOH em 5 ml de EtOH sobre uma mistura de 1,0 g (4,5 mmol) de metil-metiltio malonato de dietila 132 contida em um balão dotado de agitação magnética, funil de adição equalizado e tubo secante. Após 4 horas (acompanhamento por CG) ,adição de água (5 ml), extração com diclorometano (3x5 ml) , acidulação (lenta e sob resfriamento) com H₂SO₄ diluído , secagem com MgSO₄ anidro e evaporação do solvente obtiveram-se 0,62 g de óleo amarelo. Resultados idênticos foram obtidos sem a acidulação.

¹H - RMN - δ (CDCl₃/TMS): 11,13(s,1H);4,22(q,2H);2,17(s,3H)
1,67(s,3H) ; 1,27 (t,3H)

IV (filme,cm⁻¹): 1729 (ν_{co})

III.3.16.7. Experiências de Descarboxilação Sulfenilativa do mono-ácido do metilsulfonil - metilmalonato de etila (97)

III.3.16.7.1.Obtenção do metilsulfonil-metilmalonato de dietila (99)

Uma mistura de 4,7 g (21 mmol) de metiltio-metil malonato de dietila (132) - preparado como no item III.16.6.1. - e 3,6 ml de H₂O₂ 50% (53 mmol) foi submetida à reação como descrito na experiência III.3.4.2.1 . Obtiveram-se 4,5 g (85%) do produto desejado sob a forma de óleo incolor , cromatograficamente puro.

IV (filme,cm⁻¹): 1741 ($\nu_{\text{co}_2\text{R}}$); 1323,1109 (ν_{so_2})

¹H - RMN - δ (CCl₄/TMS): 4,33(q,4H,J=7Hz); 3,30(s,3H)
1,90(s,3H); 1,35(t,6H,J=7 Hz)

¹³C - RMN - δ (CDCl₃/TMS): 164,49 ; 75,52; 62,86;
39,56 ; 14,10; 13,36

Análise Elementar Calc. para C ₉ H ₁₆ O ₆ S	%C:42,86	%H:6,39
Encontrado	%C:42,61	%H:6,53

III.3.16.7.2. Tentativa de obtenção do mono-ácido do metilsulfonil-metilmalonato de etila (97)

Seguindo-se o procedimento descrito na experiência III.15.6.2. fez-se reagir 1,13 g (4,5 mmol) do sulfonil-malonato (94) com 0,27 g (4,6 mmol) de KOH em 6 ml de EtOH. Obteve-se 0,71 g (89%) de líquido incolor com dados espectroscópicos idênticos ao da literatura⁸⁸.

^1H - RMN - δ (CCl_4/TMS): 4,31(q, 2H, J=7Hz); 3,80(q, 1H, J=8Hz)
3,04(s, 3H); 1,63(d, 3H, J=8Hz);
1,21(t, 3H, J=7Hz)

III.3.17. Síntese de precursores de α -ceto-ésteres a partir de α -sulfonil malonatos de dietila

III.3.17.1. Experiências de Descarboxilação Sulfenilativa de metilsulfonil - metilmalonato de dietila (99) com DABCO

Um balão de 1 boca de 50 ml, conectado a um condensador de refluxo, contendo 3,40 g (13,5 mmol) de metil-metilsulfonil malonato de dietila (99), preparado como descrito no item III.3.15.7.1., e 7,60 g (67,9 mmol) de DABCO e 20 ml de tolueno anidro foi submetido a aquecimento em temperatura de refluxo do tolueno (110 °C), por 8 horas (acompanhamento por CG). Resfriou-se a mistura até temperatura ambiente e com agitação magnética, adicionaram-se 1,80g (14,3 mmol) de MeSO_2SMe . Deixou-se sob agitação por 6 horas e depois em repouso na geladeira durante a noite. Filtrou-se e evaporou-se o solvente. Após coluna cromatográfica de SiO_2 , com hexano/acetato de etila (7:3 v/v) como eluente, obtiveram-se 1,60 g (54% - rendimento médio para 3 reações) de um óleo levemente amarelado cromatograficamente puro.

IV (filme, cm^{-1}) : 1738 (ν_{CO}) ; 1320, 1013 (ν_{SO_2})

^1H - RMN - δ (CDCl_3/TMS): 4,37(q, 2H, J=7Hz); 3,33(s, 3H); 2,38(s, 3H)
1,92(s, 3H); 1,39(t, 3H, J=7Hz)

^{13}C - RMN - δ (CDCl_3/TMS) : 165,93 ; 72,64 ; 62,91 ; 36,81 ;
15,27 ; 13,51 ; 12,95

Análise Elementar Calculada para $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}_2$ - %C:37,18 %H:6,20
Encontrada %C:37,21 %H:6,18

E.M.- m/e: 226(M^+ , 1%); 147($\text{MeCSMeCO}_2\text{Et}^+$, 43%); 119(MeCSMeOEt^+ , 4%)
102($\text{MeCHCO}_2\text{Et}^+$, 43%); 91(CH_2SOEt^+ , 11%); 73(CO_2Et^+ , 100%)
59(MeCS^+ , 76%); 43(C_3H_7^+ , 23%)

Com a utilização de 15,2 g de DABCO (10:1 mol/mol DABCO : sulfonil malonato) e igual procedimento obtiveram-se 1,83 g (69%) de produto idêntico.

III.3.17.2. Decomposição Térmica de α - metilsulfonil - α - metiltio - propionato de etila (98)

Conforme o procedimento para decomposição térmica descrito na experiência III.3.3.2 observou-se que a decomposição térmica ocorre sob temperatura de cerca de 160 °C em no máximo dez minutos, com forte escurecimento e borbulhamento. Após resfriamento, submeteu-se a mistura reacional à destilação horizontal em aparelhagem Kughehofen, donde obteve-se 0,35 g (57%) de etilpiruvato (107) puro a partir de 1,24 g do α - metiltio - α - metilsulfonil propionato de etila (98).

IV (filme, cm^{-1}) : 1743 (ν_{CO})

^1H - RMN - δ (CDCl_3/TMS): 4,32(q, 2H, J = 10Hz); 2,51(s, 3H)
1,37(t, 3H, J = 10Hz)

^{13}C - RMN - δ (CDCl_3/TMS): 191,81; 168,39; 62,11; 26,15; 13,49

E.M.-m/e: 116(M^+ , 100%), 101($\text{MeCOCO}_2\text{CH}_2^+$, 14%); 88($\text{MeCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3^+$, 12%)
87(MeCOCO_2^+ , 28%); 73($\text{MeCO}_2\text{CH}_2^+$; 59(MeCO_2^+ , 2%)

III.3.17.3. Experiências para Obtenção e Dessulfonilação
Sulfenilativa de metilsulfonil - fenilmalonato
de dietila (108) com DABCO

III.3.17.3.1. Preparação de metilsulfonil - fenilmalonato de
dietila (108)

Preparação do metiltio - fenilmalonato de dietila (133)

Seguindo-se o procedimento III.3.5.1., fez-se reagir 10 g (42 mmol) de fenil malonato de dietila, em 100 ml de DMSO anidro, com 2,3 g de NaH 60% em óleo mineral (55 mmol) e 5,9 g (46 mmol) de MeSO_2SMe . Após destilação sob pressão reduzida, obtiveram-se 6,8 g (59%) de um líquido incolor com PE = 136-138°C/1 Torr (Lit⁸⁹ PE = 130-132°C/1 Torr).

IV (filme, cm^{-1}) : 1727 ($\nu_{\text{C=O}}$)

^1H - RMN - δ (CDCl_3/TMS): 7,8-7,2 (m, 5H); 4,26 (q, 4H, $J=7\text{Hz}$);
1,98 (s, 3H); 1,23 (t, 6H, $J=7\text{Hz}$)

^{13}C - RMN - δ (CDCl_3/TMS): 167,35; 134,49; 127,97; 127,69;
127,56; 64,89; 61,56; 13,66; 13,26

E.M. - m/e : 282 (M^+ , 15,7%); 235 ($\text{PhC}(\text{CO}_2\text{Et})_2^+$, 54,0%); 209
($\text{PhCSMeCO}_2\text{Et}^+$, 100%); 181 (PhCSMeOEt^+ , 23,9%); 164
(PhCSMeCO^+ , 3,9%); 136 (PhCHSMe^+ , 21,3%);
105 ($\text{PhCH}_2\text{CH}_2^+$, 38,1%); 89 (PhC^+ , 8,8%)

Obtenção do metilsulfonil - fenilmalonato de dietila (108)

Conforme o procedimento III.3.4.2.1., fez-se reagir 6,2 g (21,8 mmol) do sulfeto fenil-malônico 133 em 60 ml de HOAc glacial com 6,4 ml de H_2O_2 30% (54,5 mmol) e obteve-se como produto bruto um sólido amarelado. Após recristalização com CHCl_3 /hexano obtiveram-se 5,0 g de sólido cristalino incolor (73%) com PF = 87 - 88 °C.

IV (past.KBr, cm^{-1}): 1741 (ν_{CO}); 1317, 1138 (ν_{CO})

^1H - RMN - δ (CDCl_3/TMS): 7,7-7,4 (m, 5H); 4,33 (q, 4H, $J = 7$ Hz)
3,12 (s, 3H); 1,39 (t, 6H, $J = 7$ Hz)

^{13}C - RMN - δ (CDCl_3/TMS): 164,05; 129,87; 129,78; 128,71; 128,46
84,95; 63,41; 40,63; 13,75

E.M. - m/e: 314 (M^+ ; 2,4%); 235 ($\text{Ph}(\text{CO}_2\text{Et})_2^+$; 100%); 207 ($\text{PhCCO}_2\text{EtCO}^+$; 9,8%)
161 (PhCO_2Et^+ ; 52,95%); 133 (PhCOEt^+ ; 24,8%)
105 ($\text{PhCH}_2\text{CH}_2^+$; 93,3%); 77 (Ph^+ ; 11,4%)

Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}$ - %C:53,50 %H:5,73
Encontrada %C:53,37 %H:5,77

III.3.17.3.2. Experiências de Dessulfonilação Sulfenilativa de metilsulfonil - fenilmalonato de dietila (108)

Seguindo-se o procedimento descrito no item III.3.16.1. fez-se reagir 0,5 g (1,6 mmol) de 108 e 0,90 g (8,0 mmol) de DABCO em 3 ml de tolueno absoluto. Após 8 horas de refluxo adicionou-se, sob temperatura ambiente, 0,21 g (1,6 mmol) de MeSO_2SMe e deixou-se agitando por mais 8 horas (acompanhamento por CG). Após o tratamento usual descrito, a separação cromatográfica em coluna de SiO_2 com hexano/acetato de etila (8:2 v/v) rendeu 0,39 g (87%) de um óleo incolor.

^1H - RMN - δ (CDCl_3/TMS): 7,8-7,2 (m, 5H); 4,26 (q, 4H, $J=7\text{Hz}$);
1,98 (s, 3H); 1,23 (t, 6H, $J=7\text{Hz}$)

E.M. - m/e : 282 (M^+ ; 15,7%); 235 ($\text{PhC}(\text{CO}_2\text{Et})_2^+$; 54,0%); 209
($\text{PhCSMeCO}_2\text{Et}^+$; 100%); 181 (PhCSMeOEt^+ ; 23,9%); 164
(PhCSMeCO^+ ; 3,9%); 136 (PhCHSMe^+ ; 21,3%);
105 ($\text{PhCH}_2\text{CH}_2^+$; 38,1%); 89 (PhC^+ ; 8,8%)

III.3.17.3.3. Experiência de Dessulfonilação de metilsulfonil -
fenilmalonato de dietila (108)

Seguindo-se idêntico procedimento ao anterior sem adição do sulfenilante mas, adicionando-se 5 ml de água obteve-se 0,30 g (79%) de um líquido incolor.

RMN de ^1H - δ (CDCl_3/TMS): 7,39 (s,5H); 4,61 (s,1H);
4,24(q,4H,J=7Hz); 1,32 (t,6H,J=7Hz)

III.3.17.4. Experiências de Obtenção, Dessulfonilação e Descarbe-
toxilação de metilsulfonil - benzilmalonato de
dietila (112) com DABCO

III.3.17.4.1. Preparação de metilsulfonil-benzilmalonato
de dietila (134)

Preparação do metiltio-benzilmalonato de dietila (134)

Conforme descrito no item III.3.5.1. fez-se reagir 0,94g de NaH 80% em óleo mineral (30 mmol) em 50 ml de DMSO anidro com 6,0 g (24 mmol) de benzil malonato de dietila e depois com 3,3 g (26 mmol) de MeSO_2SMe . A destilação fracionada gerou 6,1 g (86%) de um líquido cromatograficamente puro com PE = 166 - 168 °C/ 0,45 Torr (lit.⁸⁹: PE=166-168 °C / 0,45 Torr).

IV (filme, cm^{-1}) : 1730 (ν_{CO})

^1H - RMN - δ (CDCl_3/TMS): 7,22(s,5H); 4,18(q,4H,J=7Hz); 3,38(s,2H)
2,13(s,3H); 1,21(t,6H,J=7Hz)

^{13}C - RMN - δ (CDCl_3/TMS) : 168,08; 134,90; 130,30; 128,01; 127,25;
62,06; 61,97; 39,02; 13,98; 13,34

Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$ -	%C:60,91	%H:6,76
Encontrada	%C:61,09	%H:6,85

E.M.- m/e: 296(M^+ , 2,3%); 267($\text{PhCH}_2\text{SMe}(\text{CO}_2\text{Et})\text{CO}_2^+$, 1,0%);
 249($\text{PhCH}_2\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2^+$, 100%); 223($\text{PhCH}_2\text{CSMe}(\text{CO}_2\text{Et})^+$, 4,6%);
 203($\text{PhCH}_2\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})\text{CO}_2\text{CH}_2^+$, 13,1%); 177($\text{PhCH}_2\text{CCO}_2\text{Et}^+$, 2,6%);
 103($\text{PhCH}=\text{CH}^+$, 10,1%)

Obtenção de metilsulfonil-benzilmalonato de dietila (112)

Conforme descrito no item III.3.4.2.1. fez-se reagir 4,1 g (14 mmol) de benzil-metiltio malonato de dietila (134) em 30 ml de HOAc glacial com 2,6 ml de H_2O_2 50% (37 mmol). Obteve-se um óleo viscoso que solidificou na geladeira e que foi recristalizado com hexano/clorofórmio. Obtiveram-se 3,2 g (72%) de cristais levemente amarelados com PF = 55,5 - 56,5 °C.

IV (filme, cm^{-1}): 1727 (ν_{CO}); 1310, 1146 (ν_{SO_2})

^1H - RMN - δ (CDCl_3/TMS): 7,4-7,2(m, 5H); 4,3-4,0(m, 4H); 3,74(s, 2H);
 3,19(s, 3H); 1,16(t, 6H)

^{13}C - RMN - δ (CDCl_3/TMS): 164,02; 133,64; 130,63; 127,94; 127,33
 81,00; 62,78; 40,27; 33,49; 13,36

E.M.-m/e: 328(M^+ , 3,8%); 249($\text{PhCH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2^+$, 52,5%);
 203($\text{PhCH}=\text{CCO}_2\text{EtCO}^+$, 100%); 158($\text{PhCH}=\text{CCOCO}^+$, 13,6%);
 133(PhCOCO^+ , 49,8%); 103($\text{PhCH}=\text{C}^+$, 31,9%)

Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{S}$ -	%C: 54,88	%H: 6,10
Encontrada	%C: 54,97	%H: 6,13

III.3.17.4.2. Experiências de Dessulfonilação e Descarboxilação de metilsulfonil - benzilmalonato de dietila (112)

Conforme descrito no item III.3.16.1. fez-se reagir 0,5g (1,5 mmol) de benzil-metilsulfonil malonato de dietila e 0,95g (7,5 mmol) de DABCO em 3 ml de tolueno anidro (a 110 °C) ou 3 ml de benzeno anidro (a 80 °C) por 6 h e 8 h respectivamente. Em ambos os casos observou-se a formação de dois produtos que foram identificados por espectrometria de massas e cromatografia gasosa.

114

E.M.- m/e: 250 (M^+ , 39,8%); 205 ($\text{PhCH}_2\text{CHCO}_2\text{EtCO}^+$, 5,4%);
 52% 176 ($\text{PhCH}_2\text{CHCO}_2\text{Et}^+$, 31,7%); 131 ($\text{PhCH}_2\text{CHCO}^+$, 100%);
 103 ($(\text{CH}(\text{OEt})_2^+$, 28,9%); 91 (PhCH_2^+ , 15,6%); 77 (Ph^+ , 8,9%)

113

E.M.- m/e: 256 (M^+ , 2,2%); 211 ($\text{PhCH}_2\text{CHSO}_2\text{MeCO}^+$, 6,0%);
 48% 177 ($\text{PhCH}_2\text{CHCO}_2\text{Et}^+$, 47,6%); 147 ($\text{PhCH}_2\text{CHMeCO}^+$, 27,8%);
 131 ($\text{PhCH}_2\text{CHCO}^+$, 100%); 91 (PhCH_2^+ , 25,8%);
 103 (PhC=CH^+ , 35,0%); 77 (Ph^+ , 27,1%)

III.3.17.4.3. Preparação de α -benzil- α -metilsulfonil-acetato de etila autêntico (113)⁹⁰

Evaporou-se à 40°C e baixa pressão, na presença de benzeno absoluto, o metanol de 0,15 g de Triton-B (hidróxido de trimetil benzil amônio) 40% em metanol em um balão de 5 ml de 1 boca dotado de agitação magnética. Em seguida, adicionou-se 0,10 g (0,30 mmol) da sulfona-malônica (112) em 1 ml de DMSO anidro e adaptou-se um tubo secante com CaCl_2 . Após 30 minutos, verteu-se a mistura reacional em 1 ml de água, extraiu-se com CH_2Cl_2 (3x2 ml) e lavou-se com água (3x5 ml). Após secagem da fase orgânica com MgSO_4 anidro, evaporação do solvente e separação cromatográfica em placa preparativa de sílica, com benzeno/acetato de etila (9:1 vol/vol) obteve-se 0,06 g (74%) de óleo amarelo, cromatograficamente puro.

^1H - RMN - δ (CDCl_3/TMS): 7,5-7,0 (m, 5H); 4,15 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$); 3,64 (d, 1H);
 3,12 (s, 3H); 2,86 (d, 2H); 1,16 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$)

Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}_2$ -	%C: 56,25	%H: 6,30
Encontrada	%C: 56,26	%H: 6,28

ESPECTRO nº1 : RMN DE ^1H DE ALFA,ALFA' - DIMETILTIO
 TIOPROPIONATO DE METILA (60)

ESPECTRO 3.a) IV do 2-oxo-tiopropanoato de etila (75)

ESPECTRO 3.b) RMN de ^1H do 2-oxo-tiopropanoato de etila (75)

(75)

ESPECTRO nº4: RMN DE ^1H DO METILSULFONIL -
METILMALONATO DE DIETILA (99)

ESPECTRO nº 5: RMN DE ^{13}C DO METILSULFONIL -
METILMALONATO DE DIETILA (99)

ESPECTRO nº6: RMN DE ^1H DO ALFA-METILSULFONIL-
ALFA-METILTIO-PROPIONATO DE
ETILA (98)

ESPECTRO nº 7: RMN DE ^{13}C DO ALFA-METILSULFONIL
ALFA-METILTIO-PROPIONATO
DE ETILA (98)

ESPECTRO nº8: RMN DE ^1H DO METILSULFONIL -
FENILMALONATO DE DIETILA (108)

ESPECTRO nº10: RMN DE ¹H DO METILSULFONIL-
BENZILMALONATO DE DIETILA (112)

ESPECTRO nº11: RMN DE ^{13}C DO METILSULFONIL-
BENZILMALONATO DE DIETILA (112)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. G.Ebeling, Síntese e Reatividade de α -metiltio sulfonas benzílicas orto- e meta-substituídas , p. 1 - 56 , Tese de Doutorado - Instituto de Química da Universidade de São Paulo , São Paulo (1991) -
2. L.Young e G.A.Maw , The metabolism of sulphur compounds Buttler and Tanner Ltd , London (1958)
3. A.J.L. Cooper, J.Z.Ginos e A.Meister, Chem.Rev., 83, 321 (1983)
4. J.J. Berzelius , Ann.Phys. , 36 , 1 (1835)
5. J.B.Wright , J.Am.Chem.Soc. , 77 , 4883 (1955)
6. J.P.Schaeffer e E.J.Corey, J.Org.Chem., 24, 1825 (1959)
7. E.J.Corey e D.Seebach, Angew.Chem.Internat.Ed., 4, 1075 (1965)
8. E.J.Corey e D.Seebach, Angew.Chem.Internat.Ed., 4, 1077 (1965)
9. E.J.Corey e B.W.Erickson, J.Org.Chem., 36, 3553 (1971)
10. R.J.Creege, J.L.Herrmann e R.L.Schlessinger, Tetrahedron Lett., 2603 (1973).
11. G.Neef e U.Eder , Tetrahedron Lett. , 2825 (1977)
12. B.Grobel e D.Seebach , Synthesis , 357 (1977)
13. H.Poisel, Chem.Ber., 111, 3136 (1978)
14. Zong Xi Si , X.Jiao e B.Hu , Synthesis , 509 (1990)
15. G.A.Russell e L.A.Ochrymowycz , J.Org.Chem. , 34 , 3618 (1969)
16. N.Furukawa, T.Akasaka, T.Aida e S.Oae , J.Chem.Soc.Perkin Trans I , 373 (1977)
17. I.I.Lapkin, A.S.Rodygin, M.M.Rybakova, L.M.Bykova e M.I. Belonovich , J.Org.Chem.of the URSS , 13 , 915 (1977)
18. I.I.Lapkin e N.A.Karananov , em Chem. Abstr., 57:11010h (1959)
19. K.Ogura, N.Katoh, I.Yoshimura e G.Tsuchihashi, Tetrahedron Lett. , 375 (1978)
20. C.C.Fortes, C.R.O.Souto e E.A.Okino , Synth. Commun., 21 , 2045 (1991)
21. K.Ogura e G.Tsuchihashi , Tetrahedron Lett., 3151 (1971)
22. K.Ogura e G.Tsuchihashi , Tetrahedron Lett., 2681 (1972)
23. K.Ogura, M.Suzuki, J.Watanabe, M.Yamashita, H.Iida e G. Tsuchihashi , Chem.Lett. , 813 (1982)

24. K.Ogura, K.Ohtsuki , M.Nakamura, N.Yahata, K.Takahashi e H. Ida , Tetrahedron Lett. , 26 , 2455 (1985)
25. B.Wladislaw, L.Marzorati, R.B.Uchôa e H.Viertler, Synthesis , 553 (1985)
26. B.Wladislaw, L.Marzorati e R.B.Uchôa , Synthesis , 964 (1986)
27. B.Wladislaw, L.Marzorati e R.B.Uchôa , Phosphorus and Sulfur , 32 , 87 (1987)
28. B.Wladislaw, L.Marzorati e G.Ebeling , Phosphorus Sulfur Silicon Rel. Elem , 48 , 163 (1990)
29. B.Wladislaw, L.Marzorati e G.Ebeling , Phosphorus Sulfur Silicon.Rel.Elem. , 70 , 25 (1992).
30. E.G.Miller, D.R.Rayner,K.Miflow, J.Am.Chem.Soc., 88 ,3139 (1966)
31. P.Bichart, F.W.Carson, J.Jacobus, E.G.Miller e K.Miflow, J.Am.Chem.Soc., 90 ,4869 (1968)
32. T.J.Maririch, C.K.Harrington, J.Am.Chem.Soc., 94 , (1972)
33. C.L.Arcus, M.P.Balfe e J.Kenyon , J Chem Soc. , 485 (1938)
34. A.H.Wragg, J.S.Mcfadyen e T.S.Stevens, J Chem Soc., 3603 (1958)
35. D.Darwish e R.Mclaren , Tetrahedron Lett , 1231 (1962)
36. D.Darwish e E.A.Preston , Tetrahedron Lett , 113 (1964)
37. R.B. Uchôa - Um novo método de obtenção de compostos carbonílicos aromáticos. Aplicação para a síntese de benzaldeídos deuterados - Tese de Doutorado , Instituto de Química da USP (1986)
38. K.Ogura , M.Suzuki, G.Tsuchihashi, Bull.Chem.Soc.Jpn.,52 , 2013 (1979) ; 53 , 1414 (1980)
39. J.Drabowicz e M.Mikolajczyk , Synthesis , 758 (1978)
40. J.Drabowicz , P.Lyzwa e M.Mikolajczyk , Phosphorus and Sulfur , 17 , 169 (1983)
41. B.Wladislaw, H.Viertler e E.Demant, J.Chem.Soc (B), 565 (1971)
42. A.L Ternay , I.Ens, J.Hermann e S.Evans, J.Org.Chem ,34 , 940 (1969)
43. F.E.Hardy , P.R.H.Speakman e P.Robson , J.Chem.Soc.Serie (C), 2334 (1969)
44. E.Felder, L.Fumagalli e D.Pitre , Helv.Chim.Acta ,46,752 (1963)
45. D.T.Gibson , J.Chem.Soc. , 2637 (1931)

46. H.J.Backer, Recl.Trav.Chim.Pays-Bas, 71 , 409 (1952)
47. B.Wladislaw, L.Marzorati e J.Gruber, Synth.Comm., 20 , 2937 (1990)
48. H.Brintzinger, K.Piffanstiel, H.Koddahisch e K.E.Kling , Chem. Ber. , 83 , 87 (1950)
49. J.S.Grossert e P.K.Dubey , J.Chem.Soc.Chem.Comm., 1183 (1982)
50. J.March, Advanced Organic Chemistry ,2nd. Edition, McGraw-Hill Book Company , USA (1977) , p.290-294
51. B.Wladislaw, L.Marzorati e W.F.Russo , resultados ainda não publicados
52. B.Wladislaw, L.Marzorati e C.Vitta, 15th. International Symposium of Organic Chemistry of Sulfur , Caen, França (1992)
53. R.E. Strube , Org. Synth Collect.Index , 4 ,417 (1963)
54. A.Y.Berlin, Zhim.Priklad.Khim , 25 , 565 (1952) em Chem.Abs. 47:3241f
55. E.J.Corey , J.Am.Chem.Soc. , 74 , 5897 (1952)
56. A.Robertson, e W.F.Sandrock , J.Chem.Soc. , 1617 (1933)
57. S.Oae, K.Uneyama e W.Tagaki , Tetrahedron , 24 , 5271 (1968); 25 , 5283 (1969)
58. B.M.Trost, Chem.Rev. , 363 (1978)
59. B.M.Trost e J.Tamaru, J.Am.Chem.Soc. , 97, 3528 (1975)
60. B.M.Trost e J.Tamaru, J.Am.Chem.Soc. , 99, 3101 (1977)
61. B.M.Trost e T.N.Salzmann , J.Org.Chem., 40 , 148 (1975)
62. H.Uda , J.Chem.Soc.Perkin Trans I , 214 (1978)
63. E.J.Corey e T.H. Lowry, Tetrahedron Lett., 803 (1965)
64. B.R.Brown , Quart.Rev. , 5 , 131 (1951)
65. A.J. Kirkby , Org. Reaction Mech. , 12 (1976); 33 (1984)
66. W. J. Spillane , Org. Reaction Mech. , 29 (1985)
67. A. P. Krapcho , Synthesis , 805 ; 893 (1982)
68. M. Asaoka , K. Miyake e H. Takei, Chem. Lett. , 1149 (1975)
69. M. Asaoka , K. Miyake e H. Takei, Bull.Chem.Soc.Jpn, 51 3008 (1978)
70. B.S.Huang, E.J.Parish e D.H.Miles , J.Org.Chem, 39 , 2674 (1974)
71. K.Tanaka e A.Kaji, The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides , Editores: S.Patai , Z.Rappoport e C.J.M.Stirling , John Wiley e Sons Ltd (1988) , Cap. 15

72. E. Vilsmaier e G. Becker, Synthesis , 55 (1975)
73. T.S.Chou e L.J.Chang, J.Org.Chem. , 50 , 4998 (1985)
74. C.H.Hurd e R.W.McNamee , Org. Synth , 16 , 89 (1936)
75. H.Gross, A.Rieche, E.Hoft e E.Beyer, Org. Synth Collect.Ind. , 5 , 365 (1973)
- 75a.H.C.Ottenheijm e J.H.M.Mah , Synthesis , 163 (1975)
76. A.Mooradian, C.J.Cavalito , A.J.Bergman, E.H.Lawson e C.M.Suter J.Am.Chem.Soc., 71 , 3372 (1949)
77. E.Reid , Organic Chemistry of Bivalent Sulfur , vol. 2
78. G.A.Russell e J.M.Pecoraro , J.Org.Chem , 44 , 3990 (1979)
79. H.Brintzinger e M.Langheck,Chem. Ber. , 86 , 557 (1953)
80. E. Giebrscht - PEQ - Projeto de Ensino em Química , p. 136 Editora Moderna , São Paulo , Brasil (1982)
81. D.L.Nosco,R.C. Elder e E. Deutsch , Inorg. Chem ,19,2545 (1980)
82. A.I.Vogel, A Textbook of Pratical Organic Chemistry , Longman , London , 4th. Edition (1972)
83. H.Bohme e H.D.Huang, Arch. Pharm., 282 , 9 (1944)
84. A.C.Hope, H.C.Holmes e H.O.House , Org.Reactions , 9 , 107
85. G.E.Wilson, M.G.Huang e W.W.Schloman , J.Org.Chem., 33 , 2133 (1968)
86. L.T.Thorne , J.Chem.Soc. , 39 , 543 (1881)
87. J.H.Lahrschegne, J.S.Malherbe, C.J.Meyer e D.F.Schneider J.Chem.Soc.Perkin Trans I , 955 (1978)
88. E.Gipstein,C.G.Wilson e H.S.Sachdev,J.Org.Chem., 45, 1486(1980)
89. K.Ogura, H.Itoh , T.Morita, K.Samada e H.Iida , Bull.Chem. Soc.Jpn. , 55 , 216 (1982)
90. E.J.Cram e T.A.Wingrove, J.Am.Chem.Soc., 84 , 1497 (1962)

*"os homens embora devam morrer,
não nascem para morrer mas,
para começar!"*

(Hanna Arendt)

*Para ser grande,
sê inteiro, nada teu
exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa.
Põe quanto és no mínimo que fazes.
Assim em cada lago
a Lua toda brilha
porque alta vive!*

(Fernando Pessoa)