UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

**“Reações de α -Sulfonil Carbânions: Alquilação e
Sulfenilação de Alguns α -Sulfonil Tioésteres.
Descarboxilação Alquilativa dos Ácidos
 α -Fenilsulfonil- α -fenilpropanóicos
Racêmico e Opticamente Ativo.”**

Regina Maria de Almeida Neves
Tese de Doutorado

Profa. Dra. Blanka Wladislaw
Orientadora

São Paulo
2000

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

N514r Neves, Regina Maria de Almeida
Reações de α -sulfonil carbânions : alquilação e sulfenilação
de alguns α -sulfonil tioésteres. Descarboxilação alquilativa dos
ácidos α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóicos racêmico e opticamente
ativo / Regina Maria de Almeida Neves. -- São Paulo, 2000.
223p.

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

1. Enxofre : Composto : Química orgânica 2. Tioésteres :
Química orgânica 3. Ácido carboxílico : Química orgânica I.
T. II. Wladislaw, Blanka, orientador.

547.06 CDD

“Reações de α -Sulfonil Carbânions: Alquilação e Sulfenilação de Alguns α -Sulfonil Tioésteres. Descarboxilação Alquilativa dos Ácidos α -Fenilsulfonil- α -fenilpropanóicos Racêmico e Opticamente Ativo”.

REGINA MARIA DE ALMEIDA NEVES

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 Presidente)

Prof. Dr. HANS VIERTLER
IQ - USP

Prof. Dr. PAULO JOSÉ SAMENHO MORAN
IQ - UNICAMP

Prof. Dr. JOSÉ RICARDO ROMERO
FFCLRP - USP

Prof. Dr. IVAN PÉRSIO DE ARRUDA CAMPOS
UNIP

SÃO PAULO
27 DE OUTUBRO DE 2000.

*À toda a minha família pelo apoio e incentivo
que me proporcionaram.*

*À Profa. Dra. Blanka Wladislaw a minha
gratidão e reconhecimento pela orientação, pelo
interesse e participação constantes, pela amizade e
por todas as horas de discussão dispensadas.*

À Profa. Dra. Lílíana Marzorati, os meus sinceros agradecimentos pelo apoio, participação constante, dedicação e colaboração em todas as etapas da execução desta Tese.

Agradecimentos:

Ao Prof. Claudio Di Vitta, pela amizade e por todo apoio e colaboração no laboratório.

Ao Prof. Jonas Gruber, pelo estágio inicial na Química Orgânica e pela revisão desta Tese.

Ao Fernando Perna, pela convivência, amizade, troca de informações e revisão desta Tese.

Ao Prof. João Valdir Comasseto pelo empréstimo constante de reagentes e pelo uso do laboratório.

Aos Profs. Paulo Roberto Olivato e Helena Ferraz pela amizade, auxílio e empréstimo de reagentes e materiais.

Aos demais professores da Química Orgânica e do Instituto, pelo intercâmbio de reagentes e aparelhos.

Ao Prof. Paulo J. S. Moran, pelos cálculos semi-empíricos efetuados.

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

Ao laboratório do Prof. Pio Colepicolo Neto, pelo uso dos computadores, pela convivência e momentos agradáveis desfrutados no final desta tese, principalmente com: Patrícia, Antonieta, Karina, Jacqueline e Leonardo.

À Rute Almeida Santos pela amizade, dedicação e companheirismo em todos os momentos.

À Patrícia Lopes pela amizade, pela convivência e pela grande ajuda na impressão desta Tese.

Ao Ivan P. de A. Campos e à Daisy de B. Rezende pela amizade e sugestões ao longo de todos estes anos.

Aos amigos Eduardo Kunio, Adriana Karla, Patrícia Di Vitta, José Luiz Fejfar, Marcelo Yreijo, Nelson Claro, Fábio Navarro, Sascha Röpke, Reinaldo Vargas, Francisco Biággio, André Chieffi e Fernanda Bazito, pela participação constante e pelos agradáveis momentos.

Aos funcionários, Nilza, Sandra, Laerte e Suzana, pela grande ajuda técnica, pela amizade e por todos os anos de convivência.

Aos técnicos da Central analítica, pela dedicação e presteza na execução de inúmeras análises.

Aos funcionários da biblioteca do conjunto das Químicas pelo profissionalismo e competência com que desenvolvem as suas respectivas funções.

Aos demais colegas do Bloco 5, professores, pós-graduandos, estagiários e funcionários deste instituto que de alguma maneira contribuíram na execução desta Tese.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	01
RESUMO.....	02
ABSTRACT.....	06

CAPÍTULO 1:

REAÇÕES DE α -SULFONIL CARBÂNIONS COM ELETRÓFILOS

1.1 Dados da Literatura Sobre As Reações de α-Sulfonil Carbânions Com Eletrófilos.....	10
1.1.1. Introdução.....	10
1.1.2. Revisão Bibliográfica.....	13
1.2. Reações de α-Sulfonil Tioésteres com Eletrófilos de Carbono e Enxofre.....	74
1.2.1. Introdução.....	74
1.2.2. Apresentação dos Resultados e Discussão.....	76
1.2.2.1. Reações de Alquilação de α -Sulfonil Tioésteres.....	76
1.2.2.2. Reações de Sulfenilação de α -Sulfonil Tioésteres.....	87

CAPÍTULO 2:
REAÇÕES DE DESCARBOXILAÇÃO DE ÁCIDOS α -SULFONIL
CARBOXÍLICOS NA PRESENÇA DE ELETRÓFILOS.

2.1. Revisão Bibliográfica.....	94
2.2. Reação de Descarboxilação Alquilativa dos Ácidos α -Fenilsulfonil- α -fenilpropanóicos racêmico e opticamente ativo.....	116
2.2.1. Apresentação dos Resultados e Discussão.....	116

CAPÍTULO 3:
PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Instrumentação.....	133
3.2. Tratamento de Solventes.....	134
3.3. Reagentes.....	136
3.3.1. Purificação.....	136
3.3.2. Titulação de <i>n</i> -Butil Lítio.....	137
3.3.3. Obtenção de brometo de <i>p</i> -metilbenzila.....	138
3.4. Obtenção dos α -Sulfonil Tioésteres.....	139
3.4.1. Preparação de α -metilsulfoniltioacetato de etila.....	139
3.4.1.1. Obtenção do ácido α -metiltioacético.....	139
3.4.1.2. Obtenção do ácido α -metilsulfonilacético.....	140
3.4.1.3. Obtenção do cloreto do ácido α -metilsulfonilacético.....	141
3.4.1.4. Obtenção do α -metilsulfoniltioacetato de etila.....	142
3.4.2. Preparação de α -fenilsulfoniltioacetato de metila.....	143
3.4.2.1. Obtenção do α -bromotioacetato de metila.....	143
3.4.2.2. Obtenção do α -fenilsulfoniltioacetato de metila.....	144

3.4.3. Preparação de α-fenilsulfonil tioésteres.....	145
3.4.3.1. Procedimentos Gerais:.....	145
3.4.3.1.1. Procedimentos gerais para a preparação de α -bromotioésteres.....	145
3.4.3.1.2. Procedimento geral para preparação de α -fenilsulfonil tioésteres.....	146
3.4.3.2. Preparação de α -fenilsulfoniltiopropanoato de metila.....	146
3.4.3.2.1. Preparação de α -bromo tiopropanoato de metila.....	146
3.4.3.2.2. Preparação de α -fenilsulfoniltiopropanoato de metila.....	147
3.4.3.3. Preparação de α -fenilsulfoniltiobutanoato de metila.....	148
3.4.3.3.1. Obtenção de α -bromo tiobutanoato de metila.....	148
3.4.3.3.2. Obtenção de α -fenilsulfoniltiobutanoato de metila.....	149
3.4.3.4. Preparação de α -fenil- α -fenilsulfoniltioacetato de metila.....	150
3.4.3.4.1. Obtenção de α -bromo- α -feniltioacetato de metila.....	150
3.4.3.4.2. Obtenção de α -fenil- α -fenilsulfoniltioacetato de metila.....	151
3.5. Preparação do ácido α-fenilsulfenil-α-fenilpropanóico.....	152
3.5.1. Preparação do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico racêmico.....	152
3.5.1.1. Obtenção de α -bromofenilacetato de etila.....	152
3.5.1.2. Obtenção de α -fenilsulfenilfenilacetato de etila.....	153
3.5.1.2.1. Empregando o método de catálise de transferência de fase.....	153
3.5.1.2.2. Empregando o método em fase homogênea.....	154
3.5.1.3. Obtenção de α -fenilsulfenil- α -fenilpropanoato de etila.....	155
3.5.1.4. Obtenção do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico racêmico.....	156
3.5.1.4.1. Através da reação de hidrólise do α -fenilsulfenil- α -fenilpropanoato de etila.....	156
3.5.1.4.2. Através da reação de sulfenilação do ácido α -fenilpropanóico.....	157
3.5.2. Preparação do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico opticamente ativo via resolução do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico racêmico.....	158

3.6. Preparação do ácido α-fenilsulfonil-α-fenilpropanóico racêmico e opticamente ativo.....	159
3.6.1. Preparação do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico racêmico via reação de hidrólise do α -fenilsulfonil- α -fenilpropanoato de etila.....	159
3.6.1.1. Obtenção do α -fenilsulfonilfenilacetato de etila.....	159
3.6.1.2. Obtenção do α -fenilsulfonil- α -fenilpropanoato de etila.....	160
3.6.1.3. Obtenção do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico via hidrólise alcalina do α -fenilsulfonil- α -fenilpropanoato de etila.....	161
3.6.2. Preparação do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico racêmico via reação de oxidação do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico.....	162
3.6.2.1. Tentativa de oxidação do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico empregando HOAc / H ₂ O ₂	162
3.6.2.2. Tentativa de oxidação do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico empregando hidrogenopersulfato de potássio (Oxone).....	164
3.6.2.3. Tentativa de oxidação do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico empregando SeO ₂ / H ₂ O ₂	165
3.6.2.4. Tentativa de oxidação do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico empregando cloreto de rutênio.....	168
3.6.3. Preparação do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico opticamente ativo via reação de oxidação do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico empregando SeO ₂ / H ₂ O ₂	168
3.7. Reações de alquilação de α-sulfonil tioésteres.....	169
3.7.1. Reações de alquilação do α-metilsulfoniltioacetato de etila.....	169
3.7.1.1. Procedimento geral para a alquilação do α -metilsulfoniltioacetato de etila em fase homogênea empregando NaH / DMSO como base.....	169
3.7.1.1.1. Tentativa de alquilação pelo emprego de iodeto de metila.....	170
3.7.1.1.2. Tentativa de alquilação pelo emprego brometo de alila.....	171

3.7.1.1.3. Alquilação pelo emprego de brometo de benzila.....	172
3.7.2. Reações de alquilação do α-fenilsulfoniltioacetato de metila.....	174
3.7.2.1A. Procedimento geral para alquilação do α -fenilsulfoniltioacetato de metila em fase homogênea empregando-se NaH / DMSO como base.....	174
3.7.2.1B. Procedimento geral para alquilação do α -fenilsulfoniltioacetato de metila em condições de transferência de fase pelo emprego do método catalítico, utilizando K ₂ CO ₃ como base.....	175
3.7.2.2. Alquilação pelo emprego de iodeto de metila.....	176
3.7.2.2.1. Empregando o método em fase homogênea.....	176
3.7.2.2.2. Empregando o método em condições de transferência de fase.....	177
3.7.2.2.3. Empregando o método em condições de transferência de fase na ausência de catalisador.....	178
3.7.2.3. Alquilação pelo emprego de iodeto de etila.....	179
3.7.2.3.1. Empregando o método em fase homogênea.....	179
3.7.2.3.2. Empregando o método em condições de transferência de fase.....	180
3.7.2.4. Alquilação pelo emprego de brometo de alila.....	181
3.7.2.4.1. Empregando o método em fase homogênea.....	181
3.7.2.5. Alquilação pelo emprego de brometo de benzila.....	182
3.7.2.5.1. Empregando o método em fase homogênea.....	182
3.7.2.5.2. Empregando o método em condições de transferência de fase.....	183
3.7.2.6. Alquilação pelo emprego de brometo de <i>p</i> -metilbenzila.....	184
3.7.2.6.1. Empregando o método em fase homogênea.....	184
3.7.2.6.2. Empregando o método em condições de transferência de fase.....	185
3.8. Reações de sulfenilação de α-fenilsulfonil tioésteres.....	186
3.8.1A. Procedimento geral para sulfenilação de α -fenilsulfonil tioésteres em condições de transferência de fase pelo emprego do método catalítico, utilizando K ₂ CO ₃ como base.....	186

3.8.1B. Procedimento geral para sulfenilação de α -fenilsulfonil tioésteres em fase homogênea empregando NaH/DMSO como base e metanotiosulfonato de metila como agente sulfenilante.....	186
3.8.2. Sulfenilação de α -fenilsulfoniltiopropanoato de metila.....	187
3.8.2.1. Empregando o método em condições de transferência de fase.....	187
3.8.2.2. Empregando o método em condições de transferência de fase na ausência de catalisador.....	188
3.8.2.3. Empregando o método em fase homogênea.....	188
3.8.3. Sulfenilação de α -fenilsulfoniltiobutanoato de metila em condições de transferência de fase.....	189
3.8.4. Sulfenilação de α -fenil- α -fenilsulfoniltioacetato de metila em condições de transferência de fase.....	190
3.8.5. Sulfenilação de α -fenilsulfoniltioacetato de metila.....	191
3.8.5.1. Empregando o método em condições de transferência de fase.....	191
3.8.5.2. Empregando o método em condições de transferência de fase na ausência de catalisador.....	192
3.8.5.3. Empregando o método em fase homogênea.....	192
3.9. Reação de descarboxilação alquilativa dos ácidos α-fenilsulfonil-α-fenilpropanóicos racêmico e opticamente ativo.....	193
3.9.1. Reação de descarboxilação alquilativa do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico racêmico.....	193
3.9.2. Reação de descarboxilação alquilativa do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico opticamente ativo.....	194
3.9.2.1. Com expulsão de CO ₂ , adicionando iodeto de etila após 1 hora de geração do carbânion.....	194
3.9.2.2. Sem expulsão inicial de CO ₂ e com o iodeto de etila presente desde o início da reação.....	195

3.9.2.3. Com leve fluxo de nitrogênio e com adição de iodeto de etila após 15 minutos de reação.....	196
3.10. Experiências de descarboxilação seguida de protonação do ácido α-fenilsulfonil-α-fenilpropanóico opticamente ativo.....	198
3.10.1. Com expulsão de CO ₂	198
3.10.2. Sem expulsão de CO ₂ e com tempo de geração do carbânion de 1h.....	199
3.10.3. Sem expulsão de CO ₂ e com tempo de geração do carbânion de 30 minutos.....	199
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	200
5. ESPECTROS.....	213
6. CURRICULUM VITAE.....	222

INTRODUÇÃO:

As reações envolvendo α -sulfonil carbânions com eletrófilos de carbono e enxofre têm sido objeto de estudo do grupo da Profa. Blanka Wladislaw desde 1985.

A presente tese faz parte desta linha de pesquisa, apresentando estudos das reações de carbânions de sulfonas funcionalizadas, tais como α -sulfonil tioésteres e ácidos α -sulfonil carboxílicos, com reagentes eletrofilicos.

O capítulo 1 é constituído por duas partes, sendo na primeira apresentada uma introdução bibliográfica incluindo os trabalhos mais relevantes da literatura sobre as reações de α -sulfonil carbânions com reagentes eletrofilicos e na segunda, um estudo comparativo das reações de alquilação e sulfenilação de α -sulfonil tioésteres em condições de transferência de fase e em fase homogênea. Nestas reações, são gerados os α -sulfonil carbânions pela desprotonação em *alfa* promovida por uma base sendo estes submetidos, posteriormente, a reação com eletrófilos de carbono e enxofre.

O capítulo 2 é constituído também por duas partes, sendo na primeira delas apresentados os estudos mais importantes da literatura referentes às reações de descarboxilação de ácidos α -sulfonil carboxílicos em presença de eletrófilos e na segunda, os estudos sobre a reação de descarboxilação alquilativa dos ácidos α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico racêmico e opticamente ativo. Nestas reações, a base é empregada para a geração do carboxilato, fornecendo o contra-íon, e o carbânion formado após descarboxilação reage, posteriormente, com eletrófilos de carbono.

O capítulo 3 apresenta a parte experimental, a qual inclui os dados físicos e espectroscópicos de todos os compostos sintetizados.

RESUMO

A presente tese trata de α -sulfonil carbânions, trazendo uma contribuição para a compreensão da sua estabilidade conformacional e reatividade frente a reagentes eletrofílicos.

As reações investigadas foram as alquilações e sulfenilações de α -sulfonil tioésteres e as descarboxilações alquilativas dos ácidos α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóicos racêmico e opticamente ativo.

A apresentação e discussão dos resultados das reações de alquilação e sulfenilação é precedida por uma revisão bibliográfica que apresenta os trabalhos mais relevantes da literatura sobre as reações de α -sulfonil carbânions com diversos eletrófilos, envolvendo reações tais como: halogenação, alquilação, acilação, condensação e sulfenilação.

Os estudos das reações de alquilação, por nós efetuados com dois diferentes α -sulfonil tioésteres, empregando o método em fase homogênea, indicaram que, no caso dos haletos de metila, etila e alila, foram obtidas misturas dos produtos mono- e di- alquilados, enquanto que no caso do brometo de benzila houve formação exclusiva de produtos monoalquilados.

R = C₆H₅ ou CH₃

R₁ = CH₃ ou C₂H₅

R₂X = CH₃I; C₆H₅CH₂Br; CH₂=CHCH₂Br.

Entretanto, a alquilação pelo emprego do método de catálise de transferência de fase (CTF), efetuada com o α -fenilsulfonil tioacetato de metila, conduziu exclusivamente aos produtos monoalquilados correspondentes, independentemente do reagente alquilante empregado.

Estes resultados mostraram a superioridade do método em transferência de fase sobre o em fase homogênea.

Os estudos das reações de sulfenilação, efetuados com o α -fenilsulfonil tioacetato de metila e os seus derivados α -alquilsubstituídos, empregando o método CTF, conduziram exclusivamente aos produtos monossulfenilados.

Neste caso, o método em transferência de fase também se mostrou superior ao em fase homogênea, sendo os produtos monossulfenilados obtidos em maior rendimento.

É sugerido um mecanismo para as reações de alquilação e sulfenilação de α -sulfonil tioésteres em CTF, empregando sistema sólido / líquido, o qual explica a ausência, nestas condições reacionais, dos produtos dialquilado e dissulfenilado.

A apresentação e discussão dos resultados das reações de descarboxilação alquilativas dos ácidos α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóicos racêmico e opticamente ativo é precedida por uma introdução que apresenta os estudos mais relevantes da literatura sobre as reações de descarboxilação de ácidos α -sulfonil carboxílicos na presença de eletrófilos, tais como hidrogênio, halogênio, carbono e enxofre. São de especial interesse os estudos envolvendo o curso estereoquímico da reação de descarboxilação protonativa de ácidos α -sulfonil carboxílicos opticamente ativos em meio alcalino, demonstrando a grande estabilidade do α -sulfonil carbânion, que retém a sua configuração original, sendo esta mantida mesmo após a protonação.

Estas investigações se relacionam com os nossos estudos de descarboxilação alquilativa dos ácidos α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóicos racêmico e opticamente ativo, efetuados em continuação aos estudos anteriores de descarboxilações alquilativas dos ácidos α -fenilsulfonil- α -fenil carboxílicos realizados no nosso laboratório.

Os nossos resultados mostraram que é possível obter a sulfona tetrassubstituída pela reação do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico com iodeto de etila na presença de NaH / DMSO, desde que se expulse o CO₂ formado na reação

É apresentada a síntese do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico opticamente ativo, o qual foi obtido por vários passos reacionais, através da resolução do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico e a sua posterior oxidação. A configuração de ambos os compostos foi determinada pela análise de raios X, mostrando ser o isômero S. As sínteses destes ácidos foram efetuadas por dois métodos distintos, constituídos de 3 e 5 passos reacionais.

Entretanto, não foi possível obter a sulfona tetrassubstituída opticamente ativa pela reação do ácido α -fenilsulfonyl- α -fenilpropanóico opticamente ativo com iodeto de etila nas mesmas condições empregadas no caso do composto racêmico correspondente.

Foi obtido um esclarecimento do processo da descarboxilação de ácidos α -sulfonyl carboxílicos a partir de cálculos semi-empíricos que mostraram a existência de duas etapas intermediárias na descarboxilação dos respectivos carboxilatos, ou seja, uma em que o CO_2 se liga ao carbânion (I) e outra, de mais baixa energia, em que ele se liga ao oxigênio sulfonílico (II).

Foram fornecidas provas, através de experiências comparativas de alquilação e protonação, que para que o α -sulfonyl carbânion mantenha a sua configuração, é necessário que o eletrófilo reaja com o carbânion antes da expulsão total de CO_2 , isto é, na fase em que ele se encontra ligado ao oxigênio sulfonílico (II). Este é o caso da descarboxilação protonativa, que mostrou ocorrer com retenção da configuração na experiência por nós realizada. A racemização que ocorre no caso da descarboxilação alquilativa foi atribuída à pequena janela de reação, que impede a aproximação do reagente alquilante.

Foi por nós sugerido que a ligação do CO_2 ao oxigênio sulfonílico seria responsável pela barreira rotacional que mantém a assimetria do α -sulfonyl carbânion, tornando-o conformacionalmente estável.

No decorrer do presente estudo foram sintetizados 11 compostos ainda não descritos na literatura, entre eles: três α -bromo tioésteres, cinco α -sulfonyl tioésteres, quatro α -sulfonyl tioésteres α -sulfenilados e uma sulfona tetrassubstituída.

ABSTRACT

This thesis gives a contribution to the chemistry of α -sulfonyl carbanions, such as the comprehension of its conformational stability and reactivity towards electrophilic reagents.

The investigated reactions were alkylation and sulfenylation of α -sulfonyl thioesters and the decarboxylative alkylation of racemic and optically active α -phenylsulfonyl- α -phenylpropanoic acids.

The presentation of the results and the discussion of the alkylation and sulfenylation reactions are preceded by a bibliographic revision describing the most important reports in the literature concerning the reactions of α -sulfonyl carbanions with different electrophiles, such as: protonation, halogenation, alkylation, acylation, condensation and sulfenylation.

Our studies of the alkylation reaction, carried out with two different α -sulfonyl thioesters, employing homogeneous media, indicated that in the case of methyl, ethyl and allyl halides, mixtures of mono- and dialkylated products were obtained. However, in the case of benzyl bromide, the corresponding monoalkylated compound was obtained as the only reaction product.

R = C₆H₅ ou CH₃

R₁ = CH₃ ou C₂H₅

R₂X = CH₃I; C₆H₅CH₂Br; CH₂=CHCH₂Br.

On the other hand, the alkylation of methyl α -phenylsulfonyl thioacetate by PTC method afforded, exclusively, the corresponding monoalkylated products. These results show the superiority of the PTC method over the homogeneous one.

The sulfenylation reactions carried out with methyl α -phenylsulfonyl thioacetate and their α -alkylsubstituted derivatives employing PTC conditions, afforded only monosulfonylated α -sulfonyl thioesters as the only reaction products. Also in this case, the PTC method showed to be superior to give the monosulfonylated products in higher yields.

A mechanism for the alkylation and sulfenylation reactions in solid / liquid PTC system, which explains the absence of the dialkylated and disulfonylated products is suggested.

The presentation and discussion of the results for the alkylative decarboxylation reactions of racemic and optically active α -phenylsulfonyl- α -phenylpropanoic acids is preceded by a bibliographic introduction reporting the most important works in the literature concerning the decarboxylation of α -sulfonyl carboxylic acids in the presence of electrophiles such as hydrogen, halogens and sulfur.

Specially important are the studies on the stereochemical course of the base-catalyzed protonative decarboxylation of optically active α -sulfonyl carboxylic acids, showing the high stability of the α -sulfonyl carbanion, which retains its original configuration even after protonation.

There is a link between these investigations and our studies of the alkylative decarboxylation of racemic and optically active α -phenylsulfonyl- α -phenylpropanoic acids, which are undertaken in continuation to our investigations on the alkylative decarboxylation of α -phenylsulfonyl- α -phenyl carboxylic acids.

Our results showed that it is possible to obtain the tetrasubstituted sulfone from the reaction of α -phenylsulfonyl- α -phenylpropanoic acid with ethyl iodide, in the presence of NaH / DMSO as base, provided that the CO₂, which is formed during the reaction, is expelled.

The synthesis of the optically active α -phenylsulfonyl- α -phenylpropanoic acid containing several reaction steps is presented, through the resolution of the α -phenylsulfonyl- α -phenylpropanoic acid, followed by its oxidation. The configurations of both acids were determined through X-rays analyses, and showed to be S.

However, it was not possible to obtain the optically active tetrasubstituted sulfone from the reaction of optically active α -phenylsulfonyl- α -phenylpropanoic acid with ethyl iodide in the experimental conditions employed for the corresponding racemic acid.

The insight for the decarboxylation process of the α -sulfonyl carboxylic acids was obtained from semi-empiric calculations that showed the existence of two intermediate steps in the decarboxylation of the corresponding carboxylates, one of which with CO_2 bonded to the carbanion and another one, of lower energy, in which the CO_2 is linked to the sulfonyl oxygen.

Proofs were provided, through the comparative experiments of alkylation and protonation for the optically active α -sulfonyl acid, that for retention of configuration of the α -sulfonyl carbanion it is necessary that the reaction of the carbanion with the electrophile takes place before the total expulsion of CO_2 , i.e., when it is linked to SO_2 .

It was suggested that the CO_2 –OSO linkage could be responsible for the rotational barrier, which maintains the symmetry of the α -sulfonyl carbanion, which becomes conformationally stable.

Finally, eleven new compounds were prepared in the course of the present study such as: three α -bromo thioesters, five α -sulfonyl thioesters, four α -sulfenylated α -sulfonyl thioesters and one α -tetrasubstituted sulfone.

1- REAÇÕES DE α -SULFONIL CARBÂNIONS COM ELETRÓFILOS.

1.1- DADOS DA LITERATURA SOBRE AS REAÇÕES DE α -SULFONIL CARBÂNIONS COM ELETRÓFILOS.

1.1.1- INTRODUÇÃO:

O efeito ativante do grupo sulfonila sobre o carbono vizinho é conhecido desde o início do século, quando Fromm e Wittmann¹, em 1908, estudaram a reação da benzil *p*-nitrofenil sulfona (1) com iodeto de metila na presença de hidróxido de sódio alcóolico, obtendo como produto a sulfona dimetilada correspondente 2 (esquema 1).

Esquema 1

Estes estudos foram retomados no final da década de 30 por Shriner e Greenlee², em que os autores mostraram a influência do grupo nitro em sulfonas benzílicas mono- e di- nitrossubstituídas na acidez de prótons metilênicos nas reações de halogenação, alquilação e condensação. Os autores isolaram o sal de potássio 3 da 2,4-dinitrobenzil *p*-tolil sulfona que, após tratamento com bromo, forneceu o produto monobromado correspondente 4 e, com iodeto de metila, o produto monometilado 5. No entanto, não foi observada a formação de produto dialquilado a partir da reação do derivado monometilado 5 com iodeto de metila

¹ Fromm, E.; Wittmann, J., *Ber. Chem. Ges.*, **1908**, 41 (II), 2270.

² Shriner, R. L.; Greenlee, S. O., *J. Org. Chem.*, **1939**, 4, 242.

na presença de etóxido de sódio. Por outro lado, o tratamento da solução alcóolica do sal de potássio **3** com iodo resultou no dímero **6** (esquema 2).

Esquema 2

No caso dos respectivos sais sódicos **7**, gerados a partir das reações entre *o* e *p*-nitrobenzil *p*-tolil sulfonas com etóxido de sódio, ocorreu apenas reação com bromo, conduzindo ao produto bromado correspondente **8** (esquema 3). Entretanto, tanto as sulfonas mono- como as di-nitrossubstituídas mostraram-se inertes nas reações de condensação com oxalato de etila e benzaldeído.

Esquema 3

Até a década de 50, muitas reações envolvendo α -sulfonil carbânions foram conduzidas com os correspondentes compostos magnesianos, ou seja, os reagentes de Grignard derivados de sulfonas³⁻¹⁷.

³ Kohler, E. P.; Tishler, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 57, 217.

⁴ Kohler, E. P.; Potter, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 57, 1316.

⁵ Kohler, E. P.; Potter, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, 58, 2166.

⁶ Ziegler, W. M.; Connor, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, 62, 2596.

⁷ Gilman, H.; Webb, F. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 4062.

⁸ Field, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 3919.

⁹ Field, L.; McFarland, J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 5582.

¹⁰ Truce, W. E.; Buser, K. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 3577.

¹¹ Potter, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 5472.

¹² Field, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 92.

¹³ Field, L.; Lawson, J. E. McFarland, J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 4389.

¹⁴ Baliah, V.; Shanmuganathan, Sp., *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 1233.

¹⁵ Field, L.; Holsten, J. R. Clark, R. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 2572.

¹⁶ Field, L.; Boyd, E. T., *J. Org. Chem. Soc.*, **1961**, 26, 1787.

¹⁷ McFarland, J. W.; Buchanan, D. N., *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 2003.

A partir de 1970, α -sulfonil carbânions foram extensivamente utilizados em síntese orgânica na formação da ligação C-C, com subsequente dessulfonação ou eliminação, conduzindo à formação de dupla ligação^{18,19}. Vários exemplos de preparação de sulfonas e a sua utilidade sintética podem ser encontradas em uma ampla revisão bibliográfica efetuada por Oae e Uchida²⁰ em 1988.

Neste capítulo serão apresentados os trabalhos mais significativos da literatura referentes às reações de halogenação, alquilação, acilação, condensação e sulfenilação de α -sulfonil carbânions a fim de mostrar tanto a sua reatividade quanto a sua versatilidade sintética.

1.1.2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA:

Inicialmente, os α -sulfonil carbânions foram gerados pelo tratamento de alquil ou aril sulfonas com reagentes de Grignard ou reagentes de alquil-lítio. Assim, por exemplo, as reações de alquil aril sulfonas com o brometo de etil magnésio forneceram os correspondentes derivados α -halomagnesianos⁶⁻¹³ que, subsequentemente, foram halogenados, alquilados, acilados ou condensados. O esquema 4 ilustra a reação entre metil fenil sulfona (9a) e metil *p*-tolil sulfona (9b) com brometo de etilmagnésio, fornecendo o derivado magnesiano correspondente 10 que, após reação com alguns tipos de eletrófilos, conduzia aos correspondentes produtos 11.

⁶ Ziegler, W. M.; Connor, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, 62, 2596.

⁷ Gilman, H.; Webb, F. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 4062.

⁸ Field, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 3919.

⁹ Field, L.; McFarland, J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 5582.

¹⁰ Truce, W. E.; Buser, K. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 3577.

¹¹ Potter, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 5472.

¹² Field, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 92.

¹³ Field, L.; Lawson, J. E. McFarland, J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 4389.

¹⁸ Magnus, P. D., *Tetrahedron*, **1977**, 33, 2019.

¹⁹ Bielman, J. F.; Ducep, J. B., *Org. React.*, **1982**, 27, 1.

²⁰ Oae, S.; Uchida, Y., em Patai, S., *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*, **1988**, cap. 12, pag. 583-664, John Wiley & Sons Ltd., Essex.

Esquema 4

R = H (a); *p*-CH₃ (b).

$\text{E}^+ = \text{Br}_2$; CH₃CHO; C₆H₅CHO; [(CH₃)₂CH]₂CO; (CH₃)₂CO.

Posteriormente, outras bases foram também utilizadas na geração de α -sulfonil carbânions a partir de sulfonas, tais como: diisopropilamideto de lítio (LDA) e outros amidetos de sódio, potássio e lítio, hidreto de sódio, hidróxido de sódio, alcóxidos de potássio e *n*-butil lítio, geralmente empregadas em tetraidrofurano (THF) anidro como solvente. A seguir, serão citados alguns exemplos do emprego dessas bases na geração de α -sulfonil carbânions.

Existem na literatura estudos sobre a reação entre α -sulfonil carbânions com uma série de haletos de alquila, alcenila e alcinila^{21,22}. Por exemplo o α -sulfonil carbânion, gerado a partir do sulfonilacetal 12 a baixa temperatura (-75 °C) pelo tratamento com *n*-BuLi em THF anidro, foi posteriormente tratado com iodeto de *n*-butila, conduzindo ao produto monoalquilado 13 em bom rendimento²¹. Esse método foi aplicado na síntese de olefinas trissubstituídas quando o aldeído correspondente, gerado pela desproteção do grupo acetal por aquecimento com ácido acético aquoso, foi tratado com base a fim de se obter o produto α,β -insaturado 14. Os resultados obtidos indicaram tratar-se de uma mistura dos isômeros (*E*) e (*Z*) na proporção de 67 : 33 (esquema 5A). No entanto, quando a reação foi

²¹ Kondo, K.; Tunemoto, D., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, (12), 1007.

²² Janssen, C. G. M.; van Lier, P. M.; Buck, H. M.; Godefroi, E. F., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44 (23), 4199.

efetuada empregando-se nas mesmas condições o acetal 15, obteve-se exclusivamente o isômero (*E*) 14a (esquema 5B).

Esquema 5

Existem também na literatura estudos envolvendo a polialogenação de carbânions de sulfonas com tetraaleto de alquila^{23,24}. Assim, Inomata e col.²³ mostraram que a etil *p*-tolil sulfona (17) reage com quantidade equimolar de *n*-BuLi a - 78 °C em THF, gerando o respectivo carbânion que, após tratamento com excesso de tetracloreto de carbono, fornece a sulfona diclorada 18 correspondente (esquema 6). Por outro lado, Daweyko e Regis²⁵, ao utilizarem o sistema NaOH / DMF (*N,N*-dimetilformamida) em reações de halogenação de uma série de sulfonas empregando tetracloreto de carbono como agente clorante, obtiveram como produto apenas as sulfonas monocloradas correspondentes em rendimentos que variaram de 68 – 96 %.

²³ Kotake, H.; Inomata, K.; Kinoshita, H.; Sakamoto, Y.; Kaneto, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1980**, 53, 3027.

²⁴ Kattenberg, J.; Waard, E. R.; Huisman, H. O., *Tetrahedron*, **1973**, 29, 4149.

²⁵ Regis, R. R.; Daweyko, A. M., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 2539.

Os autores empregaram este sistema também em reações de alquilação, obtendo, em todos os casos, produtos monoalquilados em rendimentos entre 59 – 100 % .

Esquema 6

Em outros estudos, envolvendo a reação com epóxidos a partir da formação de α -sulfonil carbânion com $n\text{-BuLi}$, foram obtidas γ -hidroxissulfonas^{26,27,28}. Assim, Kondo e col.²⁷ sintetizaram vários δ -lactóis, importantes precursores de δ -lactonas, pelo tratamento de sulfonil acetais **19** com epóxidos terminais, obtendo, após redução eliminativa do grupo benzenossulfonila, um equilíbrio entre δ -hidroxialdeído ($\text{R} = \text{H}$) **20b** e α -hidróxi δ -lactóis **20a** sob a forma de uma mistura dos isômeros *cis* e *trans* na proporção de 2:1 (esquema 7).

²⁶ Janssen, C. G. M.; van Lier, P. M.; Schipper, P.; Simons, L. H. J. G.; Godefroi, E. F., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 3159.

²⁷ Kondo, K.; Saito, E.; Tunemoto, D., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, (27), 2275.

²⁸ Torii, S.; Uneyama, K.; Kawahara, I., *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1978**, 51, 949.

Esquema 7

Eisch e col.²⁹ verificaram que fenilsulfonilmetileno dilitiado (21), gerado a partir de metilfenilsulfona e 2 eq. de $n\text{-BuLi}$ em THF, reage rapidamente com uma série de substratos orgânicos bifuncionalizados, tais como os dialetos, haloepóxidos, compostos halocarbonílicos, halonitrilas, compostos dicarbonílicos e carbonílicos α,β -insaturados, fornecendo derivados correspondentes em bons rendimentos. Por exemplo, a reação entre o composto dilitiado 21 com haloepóxidos, produziu os 3-(fenilsulfonil)cicloalcanóis correspondentes em rendimentos que variaram entre 64 – 84 %. Entretanto, quando os autores efetuaram a reação entre a metilfenilsulfona dilitiada 21 e w-cloro-w-fenilacetofenona obtiveram, após eliminação do grupo benzenossulfonato, a cetona α,β -insaturada correspondente 22, de configuração (*E*) (esquema 8).

²⁹ Eisch, J. J.; Dua, S. K.; Behrooz, M., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3674.

Esquema 8

O estudo efetuado por Gaoni³⁰ empregando o sistema n -BuLi / THF mostra a conversão de γ,δ -epoxissulfonas (misturas diastereoméricas) **23** e **25** em ciclopilsulfonas **24** e biciclobutanos **26** respectivamente (esquema 9).

Esquema 9

(a): $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = R_3 = \text{H}$.
 (b): $R_1 = R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$.
 Ar = C_6H_5 ; $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$

³⁰ Gaoni, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, (6), 503.

Aril 3-cloropropil sulfonas **27** foram convertidas em aril ciclopropil sulfonas **28** após tratamento com *t*-BuOK em *t*-butanol³¹ ou amideto de sódio em 1,2-dimetoxietano³². No entanto, Bird e Stirling³³, ao reinvestigarem a reação de ciclização de aril 3-cloropropil sulfonas, empregando o sistema *t*-BuOK / *t*-butanol, concluíram, através do valor obtido em experiências de deuteração ($k_H/k_D = 0,5$), que o mecanismo de substituição nucleofílica intramolecular ocorria via um carbânion intermediário **A**, e não pelo processo concertado **B**, em que o efeito isotópico deveria ser mais pronunciado, ou seja, da ordem de 4 (esquema 10).

Esquema 10

³¹ Zimmerman, H. E.; Thyagarajan, B. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 2505.

³² Truce, W. E.; Lindy, L. B., *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 1463.

³³ Bird, R.; Stirling, C. J. M., *J. Chem. Soc.*, **1968**, (B), 111.

As ciclopropilsulfonas podem também ser obtidas pela ciclização de γ -*p*-tosiloxissulfonas **29** em meio homogêneo, empregando LDA como base^{34,35} (esquema 11), ou pela utilização do método por catálise de transferência de fase (CTF) pelo tratamento de fenilsulfonilacetonitrila (**32a**) ou fenilsulfonilacetato de etila (**32b**) com 1,2-dibromo etano, empregando solução de hidróxido de sódio como base e cloreto de benziltriethylamônio (TEBAC) como catalisador³⁶ (esquema 12). No entanto, Chang e Pinnick³⁴ sintetizaram uma série de derivados de ciclopropanos como, por exemplo, o 1-ciclopropil-2-hexanol (**31**), mediante a reação entre o carbânion derivado da ciclopropil fenil sulfona e agentes alquilantes ou compostos carbonílicos seguida pela reação de dessulfonação, como mostrado no esquema 11.

Esquema 11

³⁴ Chang, Y. H.; Pinnick, H. W., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43 (2), 373.

³⁵ Bird, R.; Griffiths, G.; Stirling, C. J. M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1982**, (2), 579.

³⁶ Takahashi, M.; Suzuki, H.; Kata, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, 58, 765.

Esquema 12

O tratamento de α -sulfonyl carbânions com (iodometil) trimetilsilano forneceram trimetilsilil sulfonas^{37,38,39}. Assim, Kocienski⁴⁰ estudou a reação de alquilação de β -trimetilsilil sulfonas, conduzindo aos produtos mono- e di-alquilados **34** e **36**, com subsequente eliminação promovida por fluoreto, gerando 1-deceno (**35**) e o homodieno **37**, respectivamente (esquema 13). Por outro lado, o uso de iodometil tributilestanano em vez de iodometil trimetilsilano produziu derivados de tributilestanila⁴¹. Esses compostos têm sido muito empregados na obtenção de olefinas terminais³⁷⁻⁴¹.

³⁷ Kocienski, P. J., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 2037.

³⁸ Kocienski, P. J.; Todd, M. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1983**, 1777.

³⁹ Kocienski, P. J.; Todd, M. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1983**, 1783.

⁴⁰ Kocienski, P. J., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, (28), 2649.

⁴¹ Pearlman, B. A.; Putt, S. R.; Fleming, J. A., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3622.

Esquema 13

Existe na literatura uma série de trabalhos envolvendo a reação de alquilação de alil alquil ou alil aril sulfonas com haletos de alquila⁴²⁻⁴⁷. Pode-se citar como exemplo o trabalho de Jonczyk e Radwan-Pytlewski⁴⁶, no qual a geração de alilsulfonil carbânions foi efetuada em condições de transferência de fase, empregando solução de hidróxido de sódio 50 % como base e brometo de tetrabutilamônio (TEBAB) como catalisador. Estes reagiram posteriormente com haletos de alquila ou alcenos, fornecendo os respectivos produtos 39 e 40 (esquema 14).

⁴² Savoia, D.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, (1), 123.

⁴³ Kocienski, P., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, (5), 441.

⁴⁴ Ueno, Y.; Aoki, S.; Okawara, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 683.

⁴⁵ Taber, D. F.; Saleh, S. A., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 4817.

⁴⁶ Jonczyk, A.; Radwan-Pytlewski, T., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 910.

⁴⁷ Ogura, K.; Iihama, T.; Iida, H., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25 (25), 2671.

Esquema 14

$\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}_2 = \text{H}$.

$\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}_2 = \text{CH}_3$.

$\text{R}_1 = \text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{H}$.

$\text{R}_3 = \text{C}_2\text{H}_5$; C_4H_9 ; $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$; $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$.

$\text{X} = \text{Cl}$ ou Br . $\text{Y} = \text{CN}$; $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$.

TEBAB: brometo de benzil trietilamônio.

Deve ser também mencionado como pertencente à série de sulfonas alílicas o trabalho de Ogura e col.⁴⁷, no qual foi efetuada a reação de alquilação de 3-metiltio-2-propenil *p*-tolil sulfona (41) com haletos de alquila em fase homogênea (FH), empregando o sistema NaH / DMF, ou por catálise de transferência de fase (CTF), empregando hidróxido de potássio como base e cloreto de trioctilmetilamônio (TOMAC) como catalisador, fornecendo os produtos mono- ou di- alquilados 42 e 43, respectivamente. Os produtos alquilados foram posteriormente convertidos em aldeídos α,β -insaturados β -monossubstituídos 44 ou β,β -dissubstituídos 45 através da hidrólise promovida por TiCl_4 , seguida pela remoção de ácido *p*-toluenossulfínico (esquema 15).

⁴⁷ Ogura, K.; Iihama, T.; Iida, H., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25 (25), 2671.

Esquema 15

CTF: KOH / TOMAC / Tolueno ou DMF.

TOMAC: cloreto de metil trioctilamônio.

FH: NaH / DMF.

 $\text{R} = n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}; n\text{-C}_4\text{H}_9; \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$. $\text{R}_1 = n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}; n\text{-C}_4\text{H}_9; \text{CH}_3$. $\text{X} = \text{Br} \text{ ou } \text{I}$.

Existe uma série de trabalhos envolvendo a formação de α -sulfonil carbânions na síntese da vitamina A e seus derivados⁴⁸⁻⁵⁸.

⁴⁸ Julia, M.; Arnould, D., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**, (2), 746.

⁴⁹ Manchand, P. S.; Rosenberg, M.; Saucy, G.; Wehrli, P. A.; Wong, H.; Chambers, L.; Ferro, M. P.; Jackson, W., *Helv. Chim. Acta.*, **1976**, 59 (43-44), 387.

⁵⁰ Fischli, A.; Mayer, H.; Simon, W.; Stoller, H. J., *Helv. Chim. Acta.*, **1976**, 59 (45), 397.

⁵¹ Olson, G. L.; Cheung, H. C.; Morgan, K. D.; Neukom, C.; Saucy, G., *J. Org. Chem.*, **1976**, 41 (20), 3287.

⁵² Chabardes, P.; Decor, J. P.; Varagnat, J., *Tetrahedron*, **1977**, 33, 799.

⁵³ Welch, S. C.; Gruber, J. M., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47 (3), 385.

⁵⁴ a) Mandai, T.; Yamaguchi, H.; Nishikawa, K.; Kawanda, M.; Otera, J., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 761.

b) Mandai, T.; Yamaguchi, H.; Nishikawa, K.; Kawanda, M.; Otera, J., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 763.

⁵⁵ Mandai, T.; Iuchi, Y.; Suzuki, K.; Kawanda, M.; Otera, J., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23 (45), 4721.

⁵⁶ Grieco, P. A.; Maski, Y., *J. Org. Chem.*, **1974**, 39 (14), 2135.

⁵⁷ Fischli, A. Mayer, H., *Helv. Chim. Acta.*, **1975**, 58 (175), 1584.

⁵⁸ Kocienski, P.; Todd, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 1078.

Como exemplo, pode ser apresentada a síntese da Vitamina A (50) elaborada por Julia e Arnoud⁴⁸, seguindo os passos reacionais indicados abaixo (esquema 16).

Esquema 16

Paquette e col.⁵⁹ mostraram que o carbânion 52, gerado a partir da vinilsulfona cíclica 51 e NaH / DMF , pode ser regioespecificamente alquilado no átomo de carbono α ativado pelo grupo fenilsulfonila, produzindo, após dessulfonação com amálgama de sódio, uma mistura com predominância do estereoisômero α,β -insaturado 54a ao lado do β,γ -insaturado 54b (esquema 17, tabela 1).

⁴⁸ Julia, M.; Arnould, D., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**, (2), 746.

⁵⁹ Kinney, W. A.; Crouse, G. D.; Paquette, L. A., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4986.

Esquema 17 **Tabela 1:** γ -Alquilação regioespecífica da vinilsulfona 51

RX	53 (%)	54	
		Rendimento (%)	Proporção 54a: 54b
CH ₃ I	83	89	59:41
CH ₂ =CHCH ₂ Br	77	98	69:31
(CH ₃) ₃ CHCH ₂ Br	91	100	66:34
C ₆ H ₅ CH ₂ Br	81	100	68:32

Os carbânions **55** e **57**, gerados a partir das δ -cetovinil sulfonas correspondentes, podem ser alquilados, conduzindo a uma mistura dos produtos de alquilação em *alfa* **56a** e **58a** e em *gama* **56b** e **58b**, respectivamente^{60,61}. Lansbury e Erwin⁶⁰ verificaram que, no caso da alquilação com iodeto de metila, foram obtidos os produtos γ / α (**58b:58a**) na proporção de 72:28 e (**56b:56a**) na proporção 88:12, enquanto que na alquilação com brometo de etila a relação dos produtos γ / α (**58b:58a**) foi de 27:73 e (**56b:56a**) de 57:43, respectivamente (esquema 18, tabela 2).

Esquema 18

⁶⁰ Lansbury, P. T.; Erwin, R. W., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, (30), 2675.

⁶¹ Trost, B. M.; Schmuff, N. R.; Miller, M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102 (18), 5979.

Tabela 2: Proporção dos produtos de alquilação $\gamma:\alpha$ provenientes dos carbânions **55** e **57**, determinada por RMN ^1H .

	55	57
RX	Proporção 56b : 56a	Proporção 58b : 58a
CH_3I	88:12 (THF – HMPA)	72:28 (THF – HMPA)
$\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$	57:43 (DMF)	27:73 (DMF)
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	68:32 (DMF)	55:45 (DMF)

É bem conhecido o equilíbrio existente entre as sulfonas alílicas e as sulfonas α,β -insaturadas⁶²⁻⁶⁷. Foi verificado que sulfonas alílicas **59** isomerizam em sulfonas α,β -insaturadas **60** após tratamento com quantidades catalíticas de *t*-butóxido de potássio em THF anidro. Assim, sulfonas α,β -insaturadas alquiladas podem ser convertidas nas olefinas correspondentes **61** após dessulfonação promovida por amálgamas de sódio⁶⁸ ou de alumínio^{42,69}. Uma vez que o tratamento de sulfonas alílicas **60** com potássio-grafite fornece os 2-alcenos **61**, a alquilação das mesmas com subsequente dessulfonação é um processo usual na síntese de olefinas. O esquema 19 representa esta série de reações tomando, como exemplo, a alquilação pelo emprego de brometo de benzila.

⁴² Savoia, D.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, (1), 123.

⁶² Böseken, J.; Van Zuydewijn, E. R.; *Proc. Acad. Sci. (Amsterdam)*, **1937**, 40, 23; *Chem. Abstr.*, **1937**, 31, 4953.

⁶³ Raper, A. H.; Rothstein, E., *J. Chem. Soc.*, **1963**, 1027.

⁶⁴ Backer, H. J.; De Jong, G. J., *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1948**, 67, 884.

⁶⁵ Fehnel, E. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 1569.

⁶⁶ O'Connor, D. E.; Lyness, W. I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3044.

⁶⁷ O'Connor, D. E.; Lyness, W. I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 86, 3840.

⁶⁸ Pascali, V.; Umani-Ronchi, A., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1973**, 351.

⁶⁹ Biellmann, J. F.; Ducep, J. B., *Tetrahedron*, **1971**, 27, 5861.

Esquema 19

Kocienski⁴³ apresentou uma nova síntese de álcoois alílicos 65 através da reação de alquilação de sulfonas alílicas 62 via a formação intermediária de epoxissulfonas 64 (esquema 20).

Esquema 20

$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3 = \text{H ou CH}_3$.

$\text{R}_4 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$.

$\text{Ar} = p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$

⁴³ Kocienski, P., *Tetrahedron Lett.*, 1979, (5), 441.

Um outro estudo interessante de formação de diânions de α -cetossulfonil compostos foi efetuado por Hauser e Harris⁷⁰, mostrando que tanto os hidrogênios α quanto os α' da dibenzilsulfona podem ser ionizáveis na presença de 2 equivalentes de amideto de sódio em amônia líquida. A substituição de um grupo α -metileno por um grupo estabilizador atraente de elétrons resulta no α -sulfonil carbânion. Assim, β -cetossulfonas podem ser convertidas em α -mono- e α,γ - ou α,α' - diânions⁷¹⁻⁷⁵. Como exemplo, o tratamento de fenilsulfonilacetona⁷¹ **66** ou metilfenacilsulfona⁷² **67** com amideto de potássio em amônia líquida fornecem os correspondentes sais dipotássicos **68** e **69** (esquema 21). Posteriormente, estes diânions foram alquilados ou acilados no grupo metilênico terminal⁷¹⁻⁷⁵.

Esquema 21

⁷⁰ Hauser, C. R.; Harris, T. M., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 1154.

⁷¹ O'Sullivan, W. I.; Tavares, D. F.; Hauser, C. R., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 3453.

⁷² Miles, M. L.; Hauser, C. R.; Harris, J. *Org. Chem.*, **1964**, 29, 2329.

⁷³ Grossert, J. S.; Hoyle, J.; Hooper, D. L., *Tetrahedron*, **1984**, 40 (7), 1135.

⁷⁴ Carrol, N. M.; O'Sullivan, W. I., *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 2830.

⁷⁵ Cooke, F.; Magnus, P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 519.

Hendrickson e Palumbo⁷⁶ prepararam derivados alquilados da ciclopentenona a partir da reação de metiltriflato **70** com quantidades variadas de *n*-BuLi. Assim, o α,α,α' -triânion **75**, resultante da reação do composto **70** com 3 equivalentes de *n*-BuLi em THF a -50 °C, reagiu com excesso de iodeto de metila, fornecendo o produto alquilado **71b** em 95 % de rendimento. No entanto, o precursor da diidrojasmona **71a** foi preparado através da reação de metilação do α,α' -diânion **76**, gerado a partir da reação entre o composto **70** e 2 equivalentes de *n*-BuLi em THF a -50 °C, seguido pela formação de um novo α,α' -diânion **77** e posterior reação de alquilação com 1-iodopentano em 70 % de rendimento. A formação do α,α' -diânion das sulfonas **71** com 2 equivalentes de *n*-BuLi em THF a -78 °C, seguida pela adição lenta de acroleína fornece os álcoois **72** os quais foram, posteriormente, oxidados e ciclizados espontaneamente em cetossulfonas cíclicas **73** via enona intermediária **73'**. A ciclopentenona **74** foi finalmente obtida a partir da reação de Ramberg-Bäcklund do composto **73** com excesso de carbonato de potássio em THF, sob refluxo (esquema 22).

⁷⁶ Hendrickson, J. B.; Palumbo, P. S., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2110.

Esquema 22

Trost e Verhoeven⁷⁷ verificaram que acetatos alílicos, e igualmente, acetato de geranila ou acetato de nerila reagem com o sal sódico do dimetilmalonato de metila e fenilsulfonil acetato de metila na presença de TETRAKIS - (paládio (0) trifenilfosfina), produzindo a olefina correspondente com retenção da geometria (esquema 23). Os autores aplicaram este método na reação de ciclização intramolecular, obtendo lactonas e macroilidas de anéis médios^{78,79}.

⁷⁷ Trost, B. M.; Verhoeven, T. R., *J. Org. Chem.*, **1976**, *41* (19), 3215.

⁷⁸ Trost, B. M.; Verhoeven, T. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3867.

⁷⁹ Trost, B. M.; Verhoeven, T. R., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, (26), 2275.

Esquema 23

Ogura e col.⁸⁰, após tratamento da metil-metiltio metilsulfona (**81**) com brometos de alquila e 2-alcenila em condições de transferência de fase empregando como base solução aquosa 50 % de hidróxido de sódio, tolueno como solvente e TOMAC como catalisador, obtiveram alquil **82** e alcenil **84** e **86** derivados (esquema 24 A e B). A oxidação com peróxido de hidrogênio e ácido acético dos compostos **82**, **84** e **86** nas respectivas sulfinil sulfonas forneceram, após refluxo com metanol e ácido clorídrico, os correspondentes ésteres derivados **83**, **85** e **87**. Entretanto, os autores verificaram que, no caso da reação de alquilação da sulfona **81** com brometo de 2-alcenila empregando uma mistura de carbonato de potássio e iodeto de potássio em HMPA, a formação exclusiva de 1-alcen-3-il derivado **87** (Esquema 24 B).

⁸⁰ Ogura, K.; Watanabe, J.; Iida, H., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 21(45), 4499.

Esquema 24

A

R = n -C₁₂H₂₅; C₆H₅CH₂.

TOMAC: cloreto de metil trioctilamônio.

B

R = n -C₄H₉; n -C₆H₁₃; n -C₁₀H₂₁; C₆H₅CH₂.

TOMAC: cloreto de metil trioctilamônio.

Por outro lado, a partir da dialquilação do composto **81** seguida de hidrólise, foram obtidas cetonas cíclicas e acíclicas⁸¹. De maneira semelhante, a metil metiltio *p*-tolil sulfona (**88**) foi também empregada na preparação de ésteres e cetonas⁸² (esquema 25).

Esquema 25

Trost e col.⁸³ sintetizaram vários ésteres através da reação de dessulfonação de fenilsulfonilacetatos de metila previamente alquilados, mediante o controle do pH da reação pela adição de hidrogenofosfato de sódio.

⁸¹ Ogura, K.; Suzuki, M.; Watanabe, J.; Yamashita, M.; Iida, H.; Tsuchihashi, G., *Chem. Lett.*, **1982**, 813.

⁸² Ogura, K.; Yahata, N.; Hashizume, K.; Tsuyama, K.; Takahashi, K.; Iida, H., *Chem. Lett.*, **1983**, 767.

⁸³ Trost, B. M.; Arndt, H. C.; Strege, P. E.; Verhoeven, T. R., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, (39), 3477.

Tanaka e col.⁸⁴ sintetizaram vários aldeídos e cetonas **94** a partir da reação dos carbânions **91a** e **91b**, gerados pelo tratamento das sulfonas **90a** e **90b** com 1,1 equivalentes de LDA em THF-HMPA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ com uma série de haletos de alquila, conduzindo aos respectivos produtos em rendimentos que variaram de 31 – 71 % (esquema 26). Em alguns casos, os autores efetuaram a reação de alquilação a partir do diânion, gerado pelo tratamento da sulfona **90a** com 2,2 equivalentes de LDA em THF-HMPA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, obtendo as respectivas cetonas em bons rendimentos (52 – 72 %).

Esquema 26

R = H (a); CH₃ (b).

R₁ = CH₃(CH₂)_n; X = I e/ou Br

n = 2, 3, 6, 7, 8, 9.

Wade e col.⁸⁵ verificaram que o fenilsulfonilnitrometano (**95**) é alquilado no carbono por haletos benzílicos e iodetos de alquila primários, fornecendo como produtos as α -nitrossulfonas secundárias **97** em rendimentos que variaram entre 54 – 75 %. Os autores obtiveram nitrilas **99**, a partir da hidrólise das α -nitrossulfonas **97** com solução aquosa a 20 % de cloreto de titânio (III), via oxima intermediária **98**, as quais foram convertidas nos respectivos ácidos carboxílicos

⁸⁴ Tanaka, K.; Matsui, S.; Kaji, A, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, 53, 3619.

⁸⁵ Wade, P. A.; Hinney, H. R.; Amin, N. V.; Vail, P. D.; Morrow, S. D.; Hardinger, S. A.; Saft, M. S., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 765.

100 mediante hidrólise. As nitrossulfonas **97** foram convertidas também em ácidos carboxílicos através da oxidação com permanganato de potássio em meio alcalino (esquema 27).

Esquema 27

$\text{R} = \text{CH}_3$ (a); $n\text{-C}_4\text{H}_9$ (b); $n\text{-C}_7\text{H}_{15}$ (c); $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ (d); $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (e);

$\text{X} = \text{Br}$ ou I .

$\text{M} = \text{Na}$ (a); Li (b).

As α -nitrossulfonas **97** podem ser obtidas também a partir da correspondente *C*-alquilação de acetatos alílicos, como por exemplo, o acetato de 3-fenil-2-propenila (esquema 28), na presença de Tetrakis- (paládio (0) trifenilfosfina) em ótimos rendimentos (84 – 90 %).

Esquema 28

Outro método empregado na obtenção de α -nitrossulfonas secundárias foi elaborado em 1982 por El-Khawaga *et al*⁸⁶. Os autores descreveram a reação da nitrossulfona **95** com uma série de haletos de alquila em condições de transferência de fase, empregando como base solução aquosa 50 % de NaOH e como catalisador TEBAC, conduzindo aos produtos monoalquilados **97** em rendimentos entre 54 – 75 % (esquema 29).

Esquema 29

R = CH₃; *n*-C₄H₉; *n*-C₆H₁₃; C₆H₅CH₂; *p*-NO₂C₆H₄;

X = Br ou I.

TEBAC: cloreto de benzil trietilamônio.

α -Sulfonil carbânions forneceram as correspondentes β -cetossulfonas através da reação com cloretos de ácidos^{3,4,14,71,93,94} e ésteres^{12,76,87-94}, sendo necessários 2 equivalentes de base para que a reação se completasse. Outro procedimento envolveu o tratamento de α,α -dilítio derivados das alquil aril sulfonas com 1 equivalente de agente acilante⁸⁹⁻⁹³. Por exemplo, Kondo e Tunemoto⁹⁰ descreveram uma rota conveniente de obtenção de γ -cetoaldeídos (R=H) e

³Kohler, E. P.; Tishler, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 57, 217.

⁴Kohler, E. P.; Potter, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 57, 1316.

¹²Field, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 92.

¹⁴Baliah, V.; Shanmuganathan, Sp., *J. Org. Chem. Soc.*, **1958**, 23, 1233.

⁷¹O'Sullivan, W. I.; Tavares, D. F.; Hauser, C. R., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 3453.

⁷⁶Hendrickson, J. B.; Palumbo, P. S., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2110.

⁸⁶El-Khawaga, A M.; Ismail, M. T.; Abdel-Wahab, A.M., *Gazz. Chim. Ital.*, **1982**, 112, 235.

⁸⁷Stetter, H.; Hesse, R., *Monatsh. Chem.*, **1967**, 98, 755; *Chem Abstr.*, **1967**, 67, 73559.

⁸⁸House, H. O.; Larson, J. K., *J. Org. Chem.*, **1968**, 33 (1), 61.

⁸⁹Kaiser, E. M.; Solter, L. E.; Schawarz, R. A.; Beard, R. D.; Hauser, C. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 4237.

⁹⁰Kondo, K.; Tunemoto, D., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, (17), 1397.

⁹¹Yoshida, T.; Saito, S., *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1982**, 55, 3047.

⁹²Ogura, K.; Yahata, N.; Takahashi, K.; Iida, H., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24 (51), 5761.

⁹³Lythgoe, B.; Waterhouse, I., *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1*, **1979**, 2429.

⁹⁴Bartlett, P. A.; Green III, F. R.; Rose, E. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 4852.

1,4-dicetonas ($R = CH_3$) a partir da reação de acilação do ânion derivado do sulfonil acetal **101** com ésteres, seguida pela dessulfonação redutiva com amálgama de alumínio e posterior hidrólise do acetal, gerando os γ -cetoaldeídos **102** correspondentes em rendimentos quantitativos (esquema 30). Os aldeídos obtidos **102** foram ciclizados com solução aquosa (1 %) de hidróxido de sódio, fornecendo os derivados da ciclopentenona **103**. Os autores demonstraram também a eficiência deste método quando reagiram o sulfonil acetal **101** com o éster funcionalizado **104**, obtendo, após dessulfonação redutiva e hidrólise, a ciclopentenona funcionalizada **105**, precursora de prostaglandinas⁹⁵ (esquema 31).

Esquema 30

⁹⁵ Caton, M. P. L.; Coffee, E. C. J.; Watkins, G. L.; *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 733

Esquema 31

Yoshida e Saito⁹¹ utilizaram a mesma metodologia na síntese de (Z)-13-eicosen-10-ona **107a** e (Z)-12-nonadecen-9-ona **107b**, dois importantes feromônios da mariposa do pêssigo japonês (*Carposia niponensis* Walshingham), partindo de 1-*p*-tolilsulfonilnonano **106a** e 1-*p*-tolilsulfoniloctano **106b** via quatro passos reacionais, respectivamente (esquema 32).

⁹¹Yoshida, T.; Saito, S., *Bull.. Chem. Soc. Jpn*, **1982**, 55, 3047.

Esquema 32

R = C₈H₁₇ (a); C₇H₁₅ (b).

Ph₃P⁺—C₇H₁₅Br[−]: brometo de heptiltrifenilfosfônio

Como outro exemplo sintético da aplicação de β -cetossulfonas, obtidas pela reação de condensação de sulfonas alílicas com aldeídos e posterior oxidação, podem ser citados dois trabalhos independentes de Lythgoe e Waterhouse⁹³ (esquema 33) e o de Bartlett *et al*⁹⁴ em que foram obtidos compostos acetilênicos. O esquema 33 apresenta a obtenção de um composto acetilênico 108 sintetizado por Lythgoe e Waterhouse⁹³ através da reação de Horner -Wittig e posterior redução com amálgama de sódio.

⁹³ Lythgoe, B.; Waterhouse, I., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 2429.

⁹⁴ Bartlett, P. A; Green III, F. R.; Rose, E. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 4852.

Esquema 33

Ogura e col.⁹², reagiram a metil metiltio-*p*-tolil sulfona (**88**) com uma série de ésteres na presença de excesso de NaH / THF, obtendo os derivados acilados **109** que, após redução com NaBH₄, foram convertidos nos respectivos álcoois **110**, os quais pelo tratamento com uma base, forneceram os correspondentes aldeídos **111** e sulfona de partida **88** (esquema 34).

⁹² Ogura, K.; Yahata, N.; Takahashi, K.; Iida, H., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24 (51), 5761.

Esquema 34

$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$; $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; $m\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; $n\text{-C}_{11}\text{H}_{23}$.
 $\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$; C_6H_5 .

Truce e Knospe⁹⁶ mostraram que os sulfonil ésteres do tipo $\text{CH}_3\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ 112 na presença de etóxido de sódio sofrem reação de condensação intramolecular, produzindo diferentes compostos cíclicos em função do tamanho da cadeia carbônica do reagente (esquema 35).

Esquema 35

⁹⁶ Truce, W. E.; Knospe, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 5063.

Os autores obtiveram também cetossulfonas cíclicas pelo tratamento da ω -cianossulfona $\text{CH}_3\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ com etóxido de sódio⁹⁷ (esquema 36).

Esquema 36

Na reação de α -sulfonil carbânions com lactonas foram obtidas as correspondentes hidróxi- ω -cetossulfonas^{88,93,98-101}. Por exemplo, Umani-Ronchi e col.^{101a} relataram a reação da α,α -dilitioalquil fenilsulfona **115** com várias lactonas em THF a baixa temperatura, conduzindo às ω -hidróxi- β -cetossulfonas **116**, as quais, após oxidação e posterior dessulfonação com amálgama de alumínio, forneceram as 1,4-dicetonas correspondentes **118**.

⁸⁸ House, H. O.; Larson, J. K., *J. Org. Chem.*, **1968**, 33 (1), 61.

⁹³ Lythgoe, B.; Waterhouse, I., *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1*, **1979**, 2429.

⁹⁷ Truce, W. E.; Bannister, W. W.; Knospe, R. H., *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 2821.

⁹⁸ Dolby, L. J.; Esfandiari, S.; Elliger, C. A.; Marshall, K. S., *J. Org. Chem.*, **1971**, 36 (9), 1277.

⁹⁹ House H. O.; Melillo, D. G.; Sauter, F. J., *J. Org. Chem.*, **1973**, 38 (4), 741.

¹⁰⁰ House H. O.; Haack, J. L.; McDaniel, W. C.; VanDerveer, D., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1643.

^{101a} Cavicchioli, S.; Savoi, D.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 1246.

Este método foi aplicado na síntese de *cis*-jasmona **119a** e diidrojasmona **119b** pelo tratamento de γ -valerolactona com *cis*-3-hexen-1-il fenilsulfona **114a** e *n*-hexil fenilsulfona^{101b} **114b**, respectivamente (esquema 37).

Esquema 37

R = *cis*-CH₃CH₂CH=CHCH₂ (a); *n*-C₅H₁₁ (b)

α -Sulfonil cetonas e ésteres também se mostraram reativos frente a agentes alquilantes. Assim, a alquilação do α -fenilsulfonil acetato de etila (**120**) foi efetuada em fase homogênea por Ashley e Shriner¹⁰², empregando iodeto de etila como agente alquilante na presença de etóxido de sódio, conduzindo ao produto monoetilado (**121**) em 88 % de rendimento (esquema 38).

Esquema 38

^{101b} Mussato, M. C.; Savoia, D.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 4002.

¹⁰² Ashley, W. C.; Shriner, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, 54, 4410.

Levkovskaya et al.¹⁰³ estudaram também as reações de alquilação de α -arilsulfonil ésteres **122** em fase homogênea com alguns haletos de alquila empregando o sistema NaOH / DMSO ou DMF, obtendo os produtos monoalquilados correspondentes **123** em bons rendimentos (esquema 39).

Esquema 39

Y = CH₃; Cl.

R = CH₃; C₂H₅; C₆H₅CH₂;

X = Cl, Br ou I.

House e Larson⁸⁸ ao efetuarem a reação de alquilação de sulfonil cetonas **124** em meio homogêneo empregando NaH / DMSO como base e iodeto de metila como alquilante, obtiveram misturas de produtos mono- e di- metilados **125** e **126**, respectivamente, além de parte do reagente de partida recuperado **124** (esquema 40).

Esquema 40

R = C₆H₅; CH₃(CH₂)₄.

⁸⁸House, H. O.; Larson, J. K., *J. Org. Chem.*, **1968**, 33 (1), 61.

¹⁰³Levkovskaya, G. G.; Guseva, S. A. Kryukova, Y. I.; Mirskova, A. N.; Voronkov, M. G., *Zh. Org. Khim*, **1984**, 20 (7), 1439.

Existem na literatura outros trabalhos envolvendo as reações de alquilação de sulfonil carbânions por catálise de transferência de fase.

Em 1986, Rao e Nagarajan¹⁰⁴ estudaram a reação da dissulfona 127 com brometo de *n*-hexila na presença de vários catalisadores de transferência de fase comerciais, sendo obtido o melhor resultado quando se utilizou excesso de brometo de tetrabutilamônio (200 % mol). Estas condições foram empregadas, posteriormente, na reação com outros agentes alquilantes, conduzindo aos produtos mono- e di- alquilados em ótimos rendimentos (esquema 41).

Esquema 41

¹⁰⁴ Rao, Y. K.; Nagarajan, M., *Ind. J. Chem., Sect. B.*, **1986**, 25, 1031.

Em 1977, Ono e col¹⁰⁵, ao estudarem a alquilação da cianossulfona **128** em meio homogêneo, empregando 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU) como base e iodeto de etila como agente alquilante, obtiveram o produto monoalquilado em 92 % de rendimento. Os autores mostraram a vantagem deste método frente ao método convencional empregando NaH / DMF (C) e frente ao efetuado por catálise de transferência de fase empregando solução 50 % de NaOH e TEBAC (B), em que foram obtidas misturas de produtos mono- e di- alquilados (esquema 42).

Esquema 42

¹⁰⁵ Ono, N.; Tamura, R.; Tanikaga, R.; Kaji, A., *Synthesis*, **1977**, 690.

α -Sulfonil cetonas e ésteres também foram alquiladas em condições de transferência de fase. Assim, em 1971, Samuelsson e Lamm¹⁰⁶ empregaram o método de extração do par iônico de Brändström¹⁰⁷ na reação de alquilação das α -sulfonil cetonas **129** com uma série de agentes alquilantes, conduzindo aos produtos monoalquilados **130** correspondentes em bons rendimentos (67 – 87 %) (esquema 43).

Esquema 43

$\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}_2 = \text{CH}_3$.

$\text{R}_1 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$.

$\text{R}_1 = \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_5$; $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$.

$\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$; $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$.

$\text{X} = \text{I}$; $\text{R} = \text{CH}_3$; C_2H_5 .

$\text{X} = \text{Cl}$; $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$; $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$.

TBAH: hidrogenossulfato de tetrabutilamônio.

Koutek e col¹⁰⁸ empregaram o mesmo método extrativo de Brändström na reação entre α -sulfonil cetonas **131** e α -clorocetonas, conduzindo aos produtos monoalquilados **132** que, após redução com zinco, forneceram as 1,4-dicetonas correspondentes **133**, que são importantes intermediários de compostos cíclicos e heterocíclicos, especialmente ciclopentenonas e derivados do furano (esquema 44).

¹⁰⁶ Samuelsson, B.; Lamm, B., *Acta Chem. Scand.*, **1971**, 25, 1555.

¹⁰⁷ Brändström, A., *Kem. Tidskr.*, **1970**, 82, 32.

¹⁰⁸ Koutek, B.; Pavlickova, L.; Soucek, M., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1974**, 39, 192.

Segundo os autores, os resultados obtidos na alquilação das α -sulfonil cetonas em CTF se mostraram superiores aos obtidos em fase homogênea empregando NaH / DMSO.

Esquema 44

TBAH: hidrogenossulfato de tetrabutilamônio.

Os α -sulfonil ésteres foram alquilados tanto pelo método extrativo como pelo método catalítico. Em 1978, Lamm e Ankner¹⁰⁹, ao estudarem a reação de alquilação do α -fenilsulfonilacetato de etila (134) empregando NaOH aquoso como base e TBAH como catalisador, obtiveram produtos mono- ou di- alquilados 135 e 136, respectivamente, em rendimentos quantitativos. Os produtos obtidos foram reduzidos eletroquimicamente, fornecendo os ésteres correspondentes 137 (esquema 45).

¹⁰⁹ Lamm, B.; Ankner, K., *Acta Chem. Scand. B*, **1978**, 32, 193.

Esquema 45

TBAH: hidrogenossulfato de tetrabutylamônio.

Takahashi e col.¹¹⁰ efetuaram a reação de alquilação do fenilsulfonil acetato de etila (**134**) com 1,2-dibromoetano empregando solução aquosa concentrada de NaOH em presença de TEBAC, obtendo o ácido 1-fenilsulfonilciclopropanóico (**138**) em 67 % de rendimento, o qual foi empregado como precursor na obtenção de vários compostos como por exemplo, a sulfonil lactona **139** (esquema 46).

Esquema 46

¹¹⁰ Takahashi, M.; Suzuki, H.; Kata, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, 58, 765.

Em 1986, Makosza e Tyralla¹¹¹ investigaram a reação das sulfonas nitrobenzílicas **140** e **141** com diversos alquilantes em CTF, por dois métodos: **A** empregando sistema sólido / líquido na presença de K_2CO_3 e 18-crown-6 ou por **B** empregando sistema líquido / líquido na presença de solução aquosa concentrada de NaOH e TEBAB, conduzindo às sulfonas mono- ou di- alquiladas dependendo da quantidade de alquilante e do método empregado (esquema 47, tabela 3)

Esquema 47

TEBAB: brometo de benzil trietilamônio.

¹¹¹ Makosza, M.; Tyralla, A., *Synth. Commun.*, **1986**, 16 (4), 419.

Tabela 3: Reações de alquilação de sulfonas nitrobenzílicas 140 ou 141 em CTF, empregando os métodos A ou B, com diversos agentes alquilantes

Alquilante	Método	Prod.	Y	Rend. (%)
CH ₃ I	A	142a	CHCH ₃	75
H ₂ C=CHCH ₂ Br	A	142b	CHCH ₂ CH=CH ₂	85
H ₂ C=CHCH ₂ Br	B	142c	C(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	90
C ₆ H ₅ CH ₂ Cl	A	142d	CHCH ₂ C ₆ H ₅	67
C ₆ H ₅ CH ₂ Cl	B	142f	C(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂	76
C ₆ H ₅ CH ₂ Br	A	143a	C(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂	85
CH ₃ I	A	143b	CHCH ₃	95

Em 1989 Zhang e col¹¹² investigaram a reação de alquilação do *p*-tolilsulfonilacetato de etila (144) com uma série de agentes alquilantes, em sistema sólido / líquido, utilizando K₂CO₃ como base, TEBAC como catalisador e acetonitrila como solvente, obtendo os produtos monoalquilados correspondentes 145 em bons rendimentos (61 – 81 %) (esquema 48).

Esquema 48

TEBAC: cloreto de benziltriethylamônio.

¹¹² Zhang, Z.; Liu, G. -J.; Wang, Y. -I.; Wang, Y., *Synth. Commun.*, **1989**, *19* (7-8), 1167.

Posteriormente, em 1992, Wang e Jiang¹¹³ efetuaram a reação de alquilação do fenilsulfonilacetato de etila (**134**) utilizando K_2CO_3 como base e TEBAC como catalisador na ausência de solvente e sob aquecimento promovido por irradiação de microondas obtendo, em todos os casos, produtos monoalquilados **135** em bons rendimentos (76 – 86 %) (esquema 49).

Esquema 49

R = *n*-C₈H₁₇; *n*-C₄H₉; *p*-ClC₆H₄CH₂; C₆H₅CH₂; β -naftilmetil.

TEBAC: cloreto de benzil trietilamônio.

Em 1991, Ratajczak e Polanski¹¹⁴ efetuaram a reação de alquilação dos arilsulfonil ésteres **136**, utilizando o método catalítico de Makosza¹¹⁵ com uma série de agentes alquilantes, conduzindo aos produtos alquilados **137** e **138** os quais foram submetidos, posteriormente, à reação de hidrólise, fornecendo os correspondentes ácidos 2-arilsulfonil carboxílicos **139** e **140** que se mostraram de 10 a 440 vezes mais doces que o açúcar, constituindo, portanto, uma nova classe de adoçantes artificiais (esquema 50).

¹¹³ Wang, Y. -I.; Jiang, Y., *Synth. Commun.*, **1992**, 22 (15), 2287.

¹¹⁴ Ratajczak, A.; Polanski, J., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1991**, 59, 259.

¹¹⁵ Makosza, M.; Fedorynski, M., *Advances in Catalysis*, **1987**, 35, 375 AcademicPress, Inc.

Esquema 50

Encontram-se também na literatura trabalhos referentes à alquilação em condições de transferência de fase de sulfonas benzílicas e α,β -insaturadas, como as alílicas. Assim, Golinski *et al.*¹¹⁶, estudaram a reação de alquilação de sulfonas e sulfonamidas benzílicas **141** empregando NaOH aquoso e concentrado na presença de TEBAB como catalisador e HMPA como co-solvente, fornecendo os produtos alquilados **142** em rendimentos entre 56 e 90 % (esquema 51).

¹¹⁶ Golinski, J.; Jonczyk, A.; Makosza, M., *Synthesis*, 1979, 461.

Esquema 51

(56–90%)

R = H; Z = *p*-CH₃C₆H₄; (C₂H₅)₂N; —N— O;

R = CH₃; Z = *p*-CH₃C₆H₄;

R = C₆H₅; Z = CH₃;

R = F; Cl; Z = —N— O

X = Cl; R₁ = C₆H₅CH₂;

X = Br; R₁ = CH₃; C₂H₅; *n*-C₄H₉; *n*-C₃H₇; CH₂-CH=CH₂.

TBAB: brometo de tetrabutilamônio.

Posteriormente, as condições reacionais empregadas acima foram utilizadas na alquilação de sulfonas alílicas **143**, conduzindo aos produtos alquilados **144** em bons rendimentos (61 – 91 %) ^{117,118} (esquema 52).

Esquema 52

(61–91 %)

R₁ = C₆H₅; R₂ = H; R₃ = R₄ = CH₃;

R₁ = C₆H₅; R₂ = R₃ = R₄ = CH₃;

R₁ = C₆H₅; R₂ = CH₃; R₃ = R₄ = H;

R₁ = CH₃; R₂ = H; R₃ = R₄ = CH₃

R₅ = C₂H₅; *n*-C₄H₉; *i*-C₃H₇; CH-CH₂=CH₂; CH₂-CH=C(CH₃)₂;

CH-C(CH₃)=CH₂; C₆H₅CH₂; CH₂-CH=CH-C₆H₅; CH₂-C(Cl)=CH₂.

X = Cl; Br.

TBAB: brometo de tetrabutilamônio.

¹¹⁷ Jonczyk, A.; Radwan-Pytlewski, T., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 910.

¹¹⁸ Jonczyk, A.; Radwan-Pytlewski, T., *Gazz. Chim. Ital.*, **1996**, *126*, 111.

Em 1984, Lombaert e Ghosez¹¹⁹ efetuaram a alquilação da sulfona alílica **145** em CTF empregando o sistema sólido / líquido, utilizando KOH e Aliquat 336[®] como catalisador. Os produtos monoalquilados **146** brutos foram submetidos à hidrólise ácida, conduzindo aos β -sulfonil ésteres **147** que, posteriormente, foram reduzidos com amálgama de sódio, fornecendo os ésteres **148** correspondentes (esquema 53).

Esquema 53

Aliquat 336[®]: cloreto de tricaprilmetilamônio

¹¹⁹ de Lombaert, S.; Ghosez, L., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25 (32), 3475.

Finalmente, encontram-se descritos na literatura alguns trabalhos referentes à alquilação por CTF de isocianossulfonas¹²⁰⁻¹²⁴. A reação de alquilação da isocianossulfona **149** com iodetos de cadeia longa descrita em 1983 por Reddy *et al*¹²² e por Yadagiri *et al*¹²³ é uma das etapas da síntese de feromônios. Como exemplo, Yadagiri *et al*¹²³ apresentam a síntese do feromônio (*Z*)-7-nonadecen-11-ona **152** a partir da reação de alquilação da isocianossulfona alquilada **150** com iodeto de (*Z*)-3-decenila **151**, empregando o sistema NaH / DMSO-éter, seguida por hidrólise (esquema 54).

Esquema 54

TBAB: brometo de tetrabutilamônio.

¹²⁰van Leusen, A. M.; Bouma, R. J.; Possel, O., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, (40), 3487.

¹²¹ Rao, A. V. R.; Yadav, J. S.; Annapurna, G. S., *Synth. Commun.*, **1983**, 13 (4), 331.

¹²² Reddy, P. S.; Sahasrabudhe, A. B.; Yadav, J. S., *Synth. Commun.*, **1983**, 13 (5), 379.

¹²³ Yadagiri, P.; Yadav, J. S.; Annapurna, G. S., *Synth. Commun.*, **1983**, 13 (13), 1067.

Um importante trabalho da literatura referente ao estudo de polialquilação da metil fenil sulfona (**153**) em condições homogêneas foi relatado por Pine e col¹²⁴ em 1990. Neste estudo, os autores observaram, em todos os casos, a formação de produtos mono- **155** e di- **156** alquilados e, em um caso, produto trialquilado **157d**, quando foram empregadas quantidades equivalentes de base e reagente alquilante (esquema 55, tabela 4). Entretanto, o produto trialquilado **157** foi obtido, em todos os casos, quando se empregaram 2 ou mais equivalentes de base.

Esquema 55

Tabela 4: Misturas de produtos obtidas na alquilação da metil fenil sulfona (**153**), empregando quantidades equivalentes de base e de agente alquilante.

RX	Mistura de Produtos Obtidos (%)			
	155	156	157	153
a CH ₃ CH ₂ CH ₂ Br	71	19	0	11
b CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Br	66	19	0	16
c CH ₂ =CHCH ₂ CH ₂ Br	63	18	0	20
d CH ₂ =CHCH ₂ Br	40	25	2,5	33
e C ₆ H ₅ CH ₂ Br	36	43	0	21

¹²⁴ Pine, S. H.; Shen, G.; Bautista, J.; Sutton Jr., C.; Yamada, W.; Apodaca, L., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55 (7), 2234.

Com base na acidez estudada em experiências de deuteração, os autores sugeriram um equilíbrio entre o sulfonil carbânion inicialmente formado **154**, que é mais estabilizado, e o produto de monoalquilação **155**, gerando o carbânion do produto monoalquilado **158**, e recuperando a sulfona de partida **153**. A observação da formação de quantidades razoáveis de produtos dialquilados **156** deve-se ao deslocamento do equilíbrio para a direita, promovido pelo consumo do carbânion **158** pelo alquilante presente (esquema 56). Na tabela acima, pode ser observado um aumento do produto de dialquilação com o aumento da reatividade do reagente alquilante.

Esquema 56

Em 1992, Tanaka e Suzuki¹²⁵ apresentaram um método de obtenção em um passo de derivados da ciclopropil sulfona **161** via alquilação da metil fenil sulfona (**153**) com epóxidos **159** e, subsequente reação de ciclização em bons rendimentos. A reação entre a litiometil fenil sulfona **154**, gerada pela reação da metil fenil sulfona (**153**) com *n*-BuLi, e 1,2-epoxioctano em THF, conduziu ao sal correspondente que, após isolamento, forneceu o 1-fenilsulfonilnonan-3-ol (**160**) em 94 % de rendimento (esquema 57).

¹²⁵ Tanaka, K.; Suzuki, H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1992**, 2071.

Esquema 57

R = CH₃; C₂H₅; *n*-C₄H₉; C₆H₅; CH₃(CH₂)_n.
 n = 4, 5, 7, 11.

Condições:

- i:** *n*-BuLi (1,1 eq.) / THF, -78 °C / 0,5 h / 1,2-epoxioctano (1,1 eq.), -78 °C - t.a. / H₂O
ii: *n*-BuLi (1,1 eq.) / THF, -78 °C / 0,5 h; (b) epóxido **159** (1,1 eq.), -78 °C - t.a.;
 (c) C₆H₅SO₂Cl (1,0 eq.), -78 °C - 0 °C; (d) *n*-BuLi (1,1 eq.), -78 °C - t.a..

Recentemente, em 1998, Padwa et al¹²⁶. demonstraram uma rápida rota de obtenção de ciclopentenonas funcionalizadas **164** via reação de alquilação intramolecular de compostos 1,3-dicarbonílicos **162** com 2,3-dibromo-1-(fenilsulfonil)-1-propeno (DBP) **163** (esquema 58).

¹²⁶ Padwa, A.; Muller, C. L.; Rodriguez, A.; Watterson, S. H., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 9651.

Esquema 58

Existem também na literatura estudos envolvendo a reação de sulfenilação de α -sulfonil carbânions. Assim, em 1931 Gibson¹²⁷ efetuou pela primeira vez a reação de sulfenilação da dissulfona 165, empregando como base etóxido de sódio / etanol e como agente sulfenilante feniltiosulfonato de fenila, obtendo o produto monossulfenilado 166 em 75 % de rendimento (esquema 59).

¹²⁷ Gibson, D. T., *J. Chem. Soc.*, **1931**, 2637.

Esquema 59

O estudo de Gibson foi retomado, após cerca de vinte anos, em dois trabalhos independentes, de Backer¹²⁸ em 1952 e Leandri e Tundo¹²⁹ em 1954, onde a dissulfona 165, na presença de etóxido de sódio / etanol, reagiu com metanotiosulfonato de metila ou com uma série de dissulfetos, conduzindo, em todos os casos, aos produtos monossulfenilados 167 e 168 correspondentes em bons rendimentos (esquema 60).

Esquema 60

¹²⁸ Backer, H. J., *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1952**, 71, 409.

¹²⁹ Leandri, G.; Tundo, A., *Ann. Chim. (Rome)*, **1954**, 44, 518; *Chem. Abstr.* **1955**, 49, 15785

Entretanto, bases mais fortes como, metil-lítio ou n-butilítio em THF foram também utilizadas na reação de sulfenilação das monossulfonas cíclicas **169**, **170** e **171**, conduzindo aos produtos monossulfenilados **172**, **173** e **174**, respectivamente¹³⁰⁻¹³² (esquema 61).

Esquema 61

¹³⁰Oppolzer, W.; Roberts, D. A.; Bird, T. G., *Helv. Chim. Acta*, **1979**, 62, 2017.

¹³¹Ranasinghe, M. G.; Fuchs, P. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 779.

¹³²Ashwell, M.; Jackson, R. F. W., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1989**, 835.

O uso de NaH / DMSO como base nas reações de sulfenilação foi desenvolvido no nosso laboratório na década de 80. Assim, em 1985, Wladislaw e col¹³³. estudaram as reações de sulfenilação de benzilsulfonas *para* substituídas **175** com dimetildissulfeto na presença de excesso de NaH / DMSO, obtendo produtos monossulfenilados **176** em bons rendimentos (esquema 62).

Esquema 62

Os autores efetuaram esta reação também em condições de transferência de fase (CTF), utilizando como base solução 50 % de hidróxido de sódio, como catalisador Herquat 2HT75[®], como agente sulfenilante metanotiosulfonato de metila e como solvente benzeno, conduzindo aos produtos dissulfenilados¹³⁴ **177** (esquema 63).

Esquema 63

Herquat 2HT75[®] : mistura de cloreto de dialquil- 75 % C₁₈; 25 % C₁₆ dimetilamônio

¹³³ Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Uchôa, R. B.; Viertler, H., *Synthesis*, **1985**, (5), 553.

¹³⁴ Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Ebeling, G., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1990**, 48, 553.

Wladislaw e col¹³⁴. ampliaram o estudo das reações de sulfenilação para benzilsulfonas *meta* e *orto* substituídas em fase homogênea, nas mesmas condições reacionais utilizadas anteriormente. No caso das benzilsulfonas *meta* substituídas **178**, foram obtidos produtos monossulfenilados **179** em rendimentos semelhantes aos obtidos anteriormente para as sulfonas *para* substituídas (54 – 73 %) (esquema 64). Entretanto, quando esta reação foi efetuada em CTF, nas mesmas condições descritas acima, foram obtidos, em todos os casos, produtos dissulfenilados **180** (45 – 90 %).

Esquema 64

Y = OCH₃ (a); CN (b); NO₂ (c).

Herquat 2HT75[®]: mistura de cloreto de dialquil- 75 % C₁₈; 25 % C₁₆ dimetilamônio

No entanto, as benzilsulfonas *orto* substituídas **181**, mostraram-se inertes à reação de sulfenilação em fase homogênea. Neste caso, a falta de reatividade foi atribuída a fatores estéricos. Por outro lado, quando a reação foi efetuada em CTF, foram obtidos produtos monossulfenilados **182** em bons rendimentos (65 – 82 %) (esquema 65). No caso da *orto*-ciano benzilsulfona, os autores obtiveram 71 % do produto monossulfenilado **182c** quando reagiram a *o*-ciano benzilsulfona **181c** em fase homogênea com quantidade estequiométrica de

¹³⁴ Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Ebeling, G., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1990**, 48, 553.

metanotiosulfonato de metila e excesso de NaH, e 50 % do produto dissulfenilado **183c** quando a reação foi efetuada em CTF (esquema 66).

Esquema 65 **Esquema 66**

Os estudos efetuados por Wladislaw e col¹³⁵ sobre a reação de sulfenilação de benzilsulfonas *para*, *orto* e *meta* substituídas foram por eles aplicados na síntese de aldeídos e cetonas. Como exemplo, os aldeídos **183** foram obtidos em bons rendimentos mediante decomposição térmica ou hidrólise das sulfonas sulfeniladas **176** correspondentes com ácido clorídrico/ metanol (85 – 95 %) ou pela eletrólise sob potencial constante em acetonitrila aquosa contendo perclorato de sódio (67 – 86 %) (esquema 67).

¹³⁵ Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Uchôa, R. B., *Synthesis*, **1986**, (11), 964.

Esquema 67

Y = H; CH₃; OCH₃; Cl; NO₂.

Os autores efetuaram a reação de alquilação das benzilsulfonas *para* substituídas 176 que, após decomposição térmica, produziram as cetonas 185 correspondentes, quase sempre em altos rendimentos¹³⁶ (65 – 90 %) (esquema 68).

Esquema 68

Y = H; CH₃; OCH₃; Cl; NO₂.

RX = CH₃I; C₂H₅I; C₆H₅CH₂Br; CH₃SCH₂Cl; C₂H₅O₂CCH₂Br;
(C₂H₅O)₂CHCH₂Br

¹³⁶ Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Uchôa, R. B., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1987**, 32, 87.

Wladislaw e col.^{135,137} sintetizaram também alguns 1-deuteriobenzaldeídos. Inicialmente, foram obtidas as benzilsulfonas deuteradas **186**, pelo tratamento das benzilsulfonas sulfeniladas com água deuterada na presença de NaH / DMSO que, posteriormente, foram pirolizadas, conduzindo aos aldeídos **187** correspondentes em rendimentos que variaram entre 46 – 88 % (esquema 69).

Esquema 69

Além de sulfonas benzílicas, Wladislaw e col.¹³⁸ iniciaram o estudo da reação de sulfenilação, em condições de transferência de fase, de sulfonil carbânions provenientes de sulfonas funcionalizadas. Os autores efetuaram a reação de sulfenilação de uma série de α -fenilsulfonil ésteres alquil e aril substituídos **135** em CTF, empregando o sistema sólido / líquido¹³⁸, em que foram obtidos os produtos sulfenilados **188** correspondentes quase sempre em bons rendimentos. Assim, foram utilizados como base carbonato de potássio, como agente sulfenilante metanotiosulfonato de metila, como catalisador TEBAC e como solvente, diclorometano ou benzeno (esquema 70 , tabela 5).

¹³⁵ Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Uchôa, R. B., *Synthesis*, **1986**, (11), 964.

¹³⁷ Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Ebeling, G., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1992**, 70, 25.

¹³⁸ Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Claro Jr., N. F.; Di Vitta, C., *Synthesis*, **1997**, (4), 420.

¹³⁹ Fedorynski, M.; Wojciechowski, K.; Matacz, Z.; Makosza, M., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 4682.

No entanto, quando a reação dos α -fenilsulfonil ésteres **135b** e **135f** foi efetuada na ausência de catalisador, foram obtidos os produtos em apenas 6 e 20 % de rendimento respectivamente. Entretanto, os resultados obtidos mostraram que houve superioridade do método de CTF na sulfenilação dos α -fenilsulfonil ésteres **135b** e **135f** frente ao método convencional em condições homogêneas, empregando NaH / DMSO e metanotiosulfonato de metila, em que foram obtidos os produtos sulfenilados correspondentes em rendimentos inferiores (55 % e 64 %).

Esquema 70

Tabela 5 : Sulfenilação de uma série de α -fenilsulfonil ésteres 135 em CTF.

R	Tempo (h) em:		Produto Isolado (Rend. %)	
	C ₆ H ₆	CH ₂ Cl ₂	C ₆ H ₆	CH ₂ Cl ₂
(a) H	1	2	75	75
(b) CH ₃	1	2	96	92
(c) C ₂ H ₅	4	—	70	—
(d) <i>i</i> -C ₃ H ₇	6	—	39	—
(e) <i>n</i> -C ₆ H ₁₃	4	—	86	—
(f) C ₆ H ₅	4	6	86	79
(g) C ₆ H ₄ OCH ₃ (<i>p</i>)	4	—	56	—
(h) C ₆ H ₄ OCl(<i>p</i>)	4	—	72	—
(i) C ₆ H ₄ NO ₂ (<i>p</i>)	4	—	75	—
(j) C ₆ H ₄ CH ₃ (<i>p</i>)	4	—	43	—

Os α -fenilsulfonil ésteres sulfenilados foram aplicados, após decomposição térmica, na formação de α -ceto ésteres. Como exemplo, a decomposição do α -metilsulfenil- α -fenilsulfonil fenilacetato de etila (188f), efetuada a 150 °C, forneceu o fenilglioxilato de etila (189) em 93 % de rendimento¹³⁸ (esquema 71).

¹³⁸ Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Claro Jr., N. F.; Di Vitta, C., *Synthesis*, 1997, (4), 420.

Esquema 71

Posteriormente, os autores efetuaram a reação de sulfenilação da α -fenilsulfonil- γ -butirolactona (190) em CTF utilizando as mesmas condições empregadas na sulfenilação de α -fenilsulfonil ésteres, obtendo a lactona monossulfenilada 191 em 78 % de rendimento¹⁴⁰. No entanto, a mesma reação, efetuada na ausência de catalisador, conduziu à sulfonil lactona em 77 % de rendimento. Este resultado sugeriu que a reação de sulfenilação do carbânion da sulfonil lactona ocorreria na interface, não necessitando do seu transporte para a fase orgânica. Esta reação foi efetuada também em fase homogênea convencional, rendendo o produto em 70 % (esquema 72).

Esquema 72

¹⁴⁰Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Donnici, C. L.; Biaggio, F. C.; Neves, R. M. A.; Claro Jr., N. F., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1997**, 123, 197.

A sulfenilação de cetossulfonas foi estudada pela primeira vez por Grossert e Dubey¹⁴¹, em 1982. Os autores reagiram β -cetossulfonas **192** com um ou dois equivalentes de *N*-alquiltioftalimidas, na presença de trietilamina, obtendo os correspondentes produtos mono- **193** e di- **194** sulfenilados, respectivamente, em cerca de 90 % de rendimentos (esquema 73).

Esquema 73

¹⁴¹ Grossert, J. S.; Dubey, P. K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 1183.

1.2 REAÇÕES DE α -SULFONIL TIOÉSTERES COM ELETRÓFILOS DE CARBONO E ENXOFRE:

1.2.1 INTRODUÇÃO:

Uma vez que as reações de alquilação e de sulfenilação de α -sulfonil ésteres, tanto em fase homogênea como em condições de transferência de fase, já foram descritas na literatura e estudadas no nosso laboratório (vide páginas 45 – 51 e 69 – 72) era de interesse investigar as mesmas reações ainda inéditas, com os α -sulfonil tioésteres.

As reações de alquilação e sulfenilação de **α -sulfinil tioésteres** 195 foram estudadas anteriormente no nosso laboratório, conduzindo aos correspondentes produtos alquilados^{142a,b} 196 e 197 (esquema 74) e sulfenilados¹⁴⁰ 198 e 199 (esquema 75) em bons rendimentos.

¹⁴⁰Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Donnici, C. L.; Biaggio, F. C.; Neves, R. M. A.; Claro Jr., N. F., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1997**, 123, 197.

^{142(a)}Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Gruber, J., *Synth. Commun.*, **1990**, 20 (18), 2937; ^(b)Gruber, J., “ α -Sulfinil Tioésteres: Síntese, Reações de Pummerer e de Eliminação: Tioésteres α,β -Insaturados como Dienófilos”, **1991**, Tese de Doutorado, Instituto de Química – USP .

Esquema 74

Esquema 75

Diante destas reações bem sucedidas, o estudo das reações de alquilação e de sulfenilação de α -sulfonil tioésteres parecia-nos bastante promissor.

1.2.2 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS E DISCUSSÃO:

1.2.2.1 Reações de Alquilação de α -Sulfonil Tioésteres:

Inicialmente, sintetizou-se o α -metilsulfonil tioacetato de etila (**200**), de acordo com o procedimento desenvolvido anteriormente no nosso laboratório¹⁴³ (esquema 76).

Esquema 76

¹⁴³ Donnici, C. L., "Caminhos Sintéticos para a Obtenção de Ésteres e Tioésteres α -Metilsulfonil- α -metiltio Substituídos, Precursores dos Derivados α -Ceto Carboxílicos Correspondentes", 1993, Tese de Doutorado, Instituto de Química – USP.

As reações de alquilação do α -metilsulfonil tioacetato de etila (**200**) foram efetuadas inicialmente em fase homogênea, seguindo o método desenvolvido pelo grupo de Wladislaw¹³³, que consistiu no emprego de NaH / DMSO como base e em presença de alguns agentes alquilantes, tais como, iodeto de metila e brometos de alila e benzila (esquema 77).

Esquema 77

¹³³ Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Uchôa, R. B.; Viertler, H., *Synthesis*, **1985**, (5), 553.

As reações efetuadas com iodeto de metila e brometo de alila, conduziram a misturas dos produtos mono- **201** e di- **202** alquilados, mesmo pelo emprego de quantidades estequiométricas de reagentes. No entanto, utilizando-se brometo de benzila como alquilante, obteve-se, como único produto de reação, o composto monoalquilado **201c**, ao lado de uma pequena quantidade do reagente de partida **200**. Parece-nos provável que a ausência do produto dialquilado **202c**, neste caso, deva-se ao impedimento estérico para a entrada de um segundo grupo benzila (tabela 6).

Tabela 6: Experiências de alquilação do α -metilsulfonil tioacetato de etila (**200**), empregando NaH / DMSO como base^a e diferentes agentes alquilantes^b.

Alquilante	Produtos Obtidos ^d :		Reagente Recuperado (200) (%)
	CH ₃ SO ₂ CHRCOSC ₂ H ₅	CH ₃ SO ₂ CR ₂ COSC ₂ H ₅	
	(201) (%)	(202) (%)	
CH ₃ I	73,0	24,0	3,0
CH ₂ =CHCH ₂ Br	58,0	31,0	11,0
C ₆ H ₅ CH ₂ Br ^c	89,0	—	8,0

^atempo de geração do carbânion: 1 h / t.a.; ^btempo de reação com alquilante: 4 h / t.a., ^c2h / t.a;

^dpureza cromatográfica.

No entanto, não foi possível separar a mistura dos produtos mono- e di- alquilados por cromatografia de coluna. A comprovação da existência desta mistura foi feita através da espectroscopia de massas acoplada à cromatografia gasosa (CG / EM).

Com o objetivo de obter produtos de alquilação sólidos e, portanto, mais facilmente purificáveis, resolveu-se substituir o grupo metilsulfonila por fenilsulfonila. Com esta finalidade, sintetizou-se o α -fenilsulfoniltioacetato de metila (**205**) a partir da reação direta entre bromotioacetato de metila (**204**), preparado pela reação entre brometo de bromoacetila (**203**) e metanotiol¹⁴⁴, com benzenossulfonato de sódio¹⁰² (esquema 78).

Esquema 78

A reação de alquilação do α -fenilsulfoniltioacetato de metila (**205**) foi efetuada em fase homogênea (esquema 79), seguindo as mesmas condições experimentais utilizadas para os α -metilsulfonil tioésteres **200** (esquema 77, página 77).

Esquema 79

R = CH₃ (a); C₂H₅ (b); C₆H₅CH₂ (c); *p*-CH₃C₆H₄CH₂ (d); CH₂=CHCH₂ (e).
X = Br ou I.

¹⁰² Ashley, W. C.; Shriner, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, 54, 4410.

¹⁴⁴ Liu, H.-J.; Rose, P. A.; Sasaki, D. J.; *Can. J. Chem.*, **1991**, 69, 934.

Os resultados obtidos mostraram que, também no caso de α -fenilsulfoniltioacetato de metila (205), houve a formação de misturas dos produtos mono- 206 e di- 207 alquilados, exceto quando se empregou o brometo de benzila, em que foi obtido exclusivamente o produto monoalquilado 206c (tabela 7).

Tabela 7: Alquilação do α -fenilsulfoniltioacetato de metila (205) em fase homogênea, empregando NaH/DMSO^c

ALQUILANTE	R	Produtos Obtidos Rendimento ^a (%)	
		$C_6H_5SO_2CHRCOSCH_3$ (206)	$C_6H_5SO_2CR_2COSCH_3$ (207)
CH ₃ I	a	80	17
C ₂ H ₅ I	b	70 ^b	
		82	14
C ₆ H ₅ CH ₂ Br	c	61 ^b	
		96	—
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ Br	d	39 ^b	
		71	12
CH ₂ =CHCH ₂ Br	e	48 ^b	
		76	19

Rendimento^a (%) cromatográfica (sem padronização interna); ^bisolado; ^cCondições reacionais: tempo de geração do carbânion: 1 h / t.a.; tempo de reação com alquilante: 4 h / t.a.

A presença do produto dialquilado **207** formado na reação de alquilação de α -sulfonil tioésteres **205**, empregando o método em fase homogênea, pode ser explicada através da ocorrência de um equilíbrio, semelhante ao sugerido na literatura para a polialquilação de sulfonas¹²⁴ (vide páginas 59 – 60). Assim, a reação entre o carbânion formado **I** com haleto de alquila conduzindo ao produto monoalquilado **206**, é lenta devido à estabilização promovida pelos grupos $C_6H_5SO_2$ e COSR. Em consequência, o produto monoalquilado **206** não se forma totalmente, podendo, o carbânion **I** não consumido, agir como base, retirando o próton do produto monoalquilado **206**, gerando um segundo carbânion **II**, que na presença do agente alquilante, conduz ao produto dialquilado **207** (esquema 80).

Esquema 80

¹²⁴ Pine, S. H.; Shen, G.; Bautista, J.; Sutton Jr., C.; Yamada, W.; Apodaca, L., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55 (7), 2234.

Estes resultados discordam dos relatados na literatura para alquilação de α -sulfonil ésteres, em que foram obtidos exclusivamente produtos monoalquilados^{102,103} (vide páginas 45 – 46). Parece-nos que esta diferença de reatividade pode ser realmente devida ao fato de que no caso dos ésteres o carbânion em *alfa* é menos estabilizado que nos tioésteres, não estando, portanto, disponível para agir como base. Por outro lado, os resultados obtidos da alquilação de α -sulfonil tioésteres concordam com os de α -sulfonil cetonas em que foram obtidas também misturas de produtos mono- e di- alquilados, além de uma certa quantidade de reagente de partida recuperado⁸⁸ (vide página 46).

Cabe-nos destacar que a ausência do produto dialquilado **207c** na reação com brometo de benzila pode ser atribuída, além ao fator estérico mencionado anteriormente (vide página 77), à sua maior reatividade, resultando em uma reação rápida com o carbânion **I** e conduzindo exclusivamente ao produto monoalquilado **206c** (Esquema 81).

Esquema 81

⁸⁸House, H. O.; Larson, J. K., *J. Org. Chem.*, **1968**, 33 (1), 61.

¹⁰²Ashley, W. C.; Shriner, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, 54, 4410.

¹⁰³Levkovskaya, G. G.; Guseva, S. A. Kryukova, Y. I.; Mirskova, A. N.; Voronkov, M. G., *Zh. Org. Khim.*, **1984**, 20 (7), 1439.

A reação de alquilação do α -fenilsulfoniltioacetato de metila (205) foi efetuada também em condições de transferência de fase, pelo emprego do método utilizado anteriormente no nosso laboratório para reações de sulfenilação de α -sulfonil ésteres (vide páginas 69 – 70) ou seja, utilizando sistema sólido / líquido em presença de K_2CO_3 como base, TEBAC, como catalisador, CH_2Cl_2 como solvente e haletos de alquila como agentes alquilantes¹⁴⁵ (Esquema 82).

Esquema 82

R = CH₃ (a); C₂H₅ (b); C₆H₅CH₂ (c); *p*-CH₃C₆H₄CH₂ (e).
 x = Br ou I.

Este método apresenta vantagens sobre o procedimento em fase homogênea devido aos seguintes fatores: maior facilidade de execução; não requerer tratamento especial de solventes; uso de bases mais fracas (NaOH ou K_2CO_3) em vez de NaH ou alquil-lítio.

A tabela 8 ilustra os resultados obtidos na reação de alquilação do α -fenilsulfoniltioacetato de metila (205) em condições de transferência de fase.

¹⁴⁵Makosza, M., *Pure & Appl. Chem.*, **1975**, 43, 439.

Tabela 8: Reação de Alquilação de α -fenilsulfoniltioacetato de metila (205) em condições de transferência de fase utilizando sistema sólido / líquido¹⁴⁵ em presença de carbonato de potássio como base.

Exp.	R	Tempo (h)	Produtos Obtidos $C_6H_5SO_2CHRCOSCH_3$ (206)		
			Cromatog ^a (%)	Isolado (%)	205 (recuperado)
1	CH ₃	4	76,0	—	23,0
2 ^b	(a)	10	98,5	98,5	—
	Branco ^c	4	19,0	—	78
1		4	75,0	—	24,0
2 ^b	C ₂ H ₅ I	10	86,0	61,0	10,0
3 ^c	(b)	10	86,0	—	10,0
1	C ₆ H ₅ CH ₂	4	92,0	79,0	4,0
	(c)				
1	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	4	51,0	—	24,0
2 ^d	(d)	10	83,0	38	10,0

^asem padronização interna; ^badição de mais 1 eq. de RX e mais 0,1 eq. de TEBAC; ^cde início 2 eq. de RX e após 4h, mais 0,1 eq. de TEBAC; ^dapós 4h, mais 0,1 eq. de TEBAC; ^ereação efetuada na ausência de TEBAC.

¹⁴⁵Makosza, M., *Pure & Appl. Chem.*, 1975, 43, 439.

Os resultados obtidos na alquilação de α -fenilsulfoniltioacetato de metila (**205**) em condições de transferência de fase mostraram que no caso dos iodetos de metila e de etila foram obtidos exclusivamente produtos monoalquilados **206**. Estes resultados indicam claramente a superioridade do método em transferência de fase sobre o em fase homogênea, em que, para estes alquilantes, foram obtidas misturas dos produtos mono- **206** e di- **207** alquilados. No entanto, quando a reação foi efetuada empregando iodeto de metila como agente alquilante, na ausência de catalisador (TEBAC), houve formação de apenas 19,0 % do produto monoalquilado **206a** e foram recuperados cerca de 78,0 % de reagente de partida **205**.

As diferenças entre os dois métodos, F.H. e CTF, podem ser constatadas na tabela 9.

Tabela 9: Comparação entre os métodos em F.H. e CTF nas reações de alquilação do α -fenilsulfoniltioacetato de metila (205) ($\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{CH}_2\text{COSCH}_3$).

R	Método	Produtos obtidos (% cromatográfica) ^a	
		$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{CHRCOSCH}_3$ (206)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{CR}_2\text{COSCH}_3$ (207)
CH ₃ (a)	FH	80,0	17,0
	CTF	98,5	—
	Branco ^c	19,0	78,0 ^b
C ₂ H ₅ (b)	FH	82,0	14,0
	CTF	86,0	10,0 ^b
C ₆ H ₅ CH ₂ (c)	FH	96,0	—
	CTF	92,0	—
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ (d)	FH	71,0	12,0
	CTF	83,0	10,0 ^b

^asem padronização interna; ^breagente de partida recuperado; reação efetuada na ausência de TEBAC.

1.2.2.2. Reações de Sulfenilação de α -Sulfonil Tioésteres:

O estudo das reações de sulfenilação de α -sulfonil tioésteres em condições homogêneas já havia sido iniciado no nosso laboratório. Assim, Wladislaw e Donnici¹⁴³, ao efetuarem a reação de sulfenilação do α -metilsulfonil tioacetato de etila (**200**) em fase homogênea empregando quantidades estequiométricas de NaH / DMSO como base e metanotiosulfonato de metila como agente sulfenilante obtiveram o produto dissulfenilado **209a** em 60 % de rendimento (esquema 83).

No entanto, os autores obtiveram o produto monossulfenilado **208a** ao empregarem *N*-metiltioftalimida como agente sulfenilante. Por outro lado, o metanotiosulfonato de metila se mostrou satisfatório como sulfenilante no caso do metilsulfonil tiopropionato de etila, conduzindo ao produto monossulfenilado **208b** (esquema 83). Estes α -sulfonil tioésteres sulfenilados mostraram-se intermediários úteis na obtenção de β -ceto tioésteres **210**, por decomposição térmica.

¹⁴³Donnici, C. L., “Caminhos Sintéticos para a Obtenção de Ésteres e Tioésteres α -Metilsulfonil- α -metiltio Substituídos, Precursores dos Derivados α -Ceto Carboxílicos Correspondentes”, 1993, Tese de Doutorado, Instituto de Química – USP.

Esquema 83

Os estudos de reações de sulfenilação de α -fenilsulfonil tioésteres foram efetuados, empregando o método de catálise de transferência de fase, nas mesmas condições utilizadas para a reação de alquilação (vide esquema 82, página 83).

Para esta finalidade, houve a necessidade de sintetizar alguns α -fenilsulfonil tioésteres **206 (a,b,f)**, seguindo a rota apresentada no esquema.84, exceto no caso do α -fenilsulfonil tioacetato de metila **205**, o qual foi preparado de acordo com o procedimento descrito anteriormente (vide esquema 78, página 79).

Esquema 84

R = CH₃ (a); C₂H₅ (b); C₆H₅ (f).

As reações de sulfenilação dos α -fenilsulfonil tioésteres **205** e **206** (a,b,f), foram efetuadas, em analogia às reações de alquilação, empregando como base K₂CO₃, como solvente CH₂Cl₂, como catalisador TEBAC e como agente sulfenilante metanotiosulfonato de metila, conduzindo, em todos os casos, aos correspondentes produtos monossulfenilados **213** (esquema 85).

Esquema 85

R = CH₃ (a); C₂H₅ (b); C₆H₅ (f); H (g).

A título de comparação, efetuaram-se também algumas experiências de sulfenilação empregando o método em fase homogênea. Utilizou-se como base NaH em DMSO e como agente sulfenilante metanotiosulfonato de metila, obtendo o produto monossulfenilado **213g** em baixo rendimento (esquema 86).

Esquema 86

A tabela 10 ilustra os resultados obtidos em condições de transferência de fase, na presença e na ausência (branco) de catalisador, e em fase homogênea, analisando-se os produtos brutos de reação pela cromatografia gasosa e isolando os produtos monossulfenilados.

Tabela 10: Experiências de Sulfenilação de α -Sulfonil Tioésteres (205 e 206 a,b,f) em CTF e em FH, realizada a temperatura ambiente, empregando metanotiosulfonato de metila como agente sulfenilante.

R	Métodos	$C_6H_5SO_2CR(SMe)COSCH_3$ (213) (%)		Reagente Recuperado (%)
		Isolado	Cromatog ^a	(205 ou 206)
CH ₃ (a)	CTF	81,0	92,0	—
	Branco	—	65,5	27,5
	FH	—	83,0	11,0
C ₂ H ₅ (b)	CTF	91,0	92,0	—
C ₆ H ₅ (f)	CTF	82	—	—
	CTF	60,0 ^b	80,0	—
H (g)	Branco	—	65,0	—
	FH	—	40,0	40,0

FH: fase homogênea; CTF: catálise de transferência de fase; Branco: reação realizada na ausência de catalisador; ^a(%) cromatográfica (sem padronização interna); ^b reação efetuada a 40 °C.

A tabela 10 mostra que na sulfenilação dos α -fenilsulfonil tioésteres α -alquilsubstituídos 206 em condições de transferência de fase os produtos monossulfenilados 213 foram isolados em bons rendimentos. No entanto, na reação de sulfenilação do α -fenilsulfonil tioacetato de metila (205), foi obtido o melhor resultado mediante aquecimento a 40 °C, sendo que o produto monossulfenilado 213g foi isolado em apenas 40 % de rendimento. Por outro lado, pôde-se verificar que, quando a reação foi efetuada na ausência de catalisador (branco), houve a formação dos produtos monossulfenilados em rendimento ligeiramente inferior ao obtido quando o catalisador estava presente. Este resultado discorda do obtido anteriormente no nosso laboratório na reação de sulfenilação de α -sulfonil ésteres na ausência de catalisador, em que os compostos monossulfenilados foram obtidos em baixos

rendimentos¹³⁸. Este fato pode ser atribuído a uma maior acidez dos α -sulfonil tioésteres em relação aos correspondentes α -sulfonil ésteres.

O mecanismo proposto na literatura¹⁴⁵ para as reações em condições de transferência de fase em sistema sólido / líquido envolvendo carbânions pode ser aplicado para as reações de alquilação e sulfenilação de α -sulfonil tioésteres por nós estudados (esquema 87).

Esquema 87

^{138(a)}Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Claro Jr., N. F.; Di Vitta, C., *Synthesis*, **1997**, (4), 420; ^(b)Claro Jr., N. F., "Reações de Sulfenilação de Compostos α -Sulfonil Carboxílicos", **1997**, Tese de Doutorado, Instituto de Química – USP.

¹⁴⁵ Makosza, M., *Pure & Appl. Chem.*, **1975**, 43, 439.

Este mecanismo indica que a desprotonação do substrato ocorre na região interfacial, sendo geradas quantidades catalíticas de carbânion que em seguida se associa ao catalisador formando o par iônico, o qual é transferido para a região orgânica onde, ao encontro do agente alquilante, ocorre a reação de alquilação.

Este mecanismo explica a ausência do produto dialquilado em condições de transferência de fase e a sua presença nas reações efetuadas em fase homogênea. Em fase homogênea, o emprego de uma base mais forte como o NaH gera quantitativamente o carbânion, favorecendo a ocorrência de equilíbrios como as apresentadas no esquema 80 (vide página 81).

Uma outra explicação para a obtenção de produtos monoalquilados no caso da reação dos iodetos de metila e etila em transferência de fase pode ser atribuída ao possível "envenenamento" do catalisador promovido pelo íon iodeto produzido no andamento da reação, que inativa o catalisador, dificultando, assim, a alquilação posterior dos produtos monoalquilados inicialmente formados.

2- REAÇÕES DE DESCARBOXILAÇÃO DE ÁCIDOS α -SULFONIL CARBOXÍLICOS NA PRESENÇA DE ELETRÓFILOS.

2.1- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA:

Existe na literatura um vasto relato sobre as reações de descarboxilação de ácidos carboxílicos ativados por grupos atraentes de elétrons, que são de grande importância sintética¹⁴⁶. Os estudos envolvendo a reação de ácidos carboxílicos e seus derivados foram amplamente relatados na tese de Doutorado de Fernando Perna¹⁴⁷.

A presente revisão tem como objetivo apresentar os estudos mais relevantes da literatura sobre a reação de descarboxilação de ácidos α -fenilsulfonil carboxílicos na presença de eletrófilos.

Existem na literatura dois estudos paralelos efetuados por Cram¹⁴⁸⁻¹⁵² e Corey¹⁵³⁻¹⁵⁶ sobre as reações de descarboxilação protonativas em meio alcalino de ácidos α -sulfonil carboxílicos, envolvendo a estabilidade configuracional do α -sulfonil carbânion intermediário. No entanto, há controvérsia entre os dois autores, Cram e Corey, quanto à configuração do α -sulfonil carbânion que, de acordo com o primeiro deles, deveria apresentar-se como piramidal e, pelo segundo, como planar.

¹⁴⁶ Petragnani, N.; Yonashiro, M., *Synthesis*, **1982**, (7), 521.

¹⁴⁷ Fernando Perna, “*Estudo da Reatividade de Alguns Ácidos α -Sulfonilcarboxílicos com Eletrófilos de Carbono*”, **1999**, Tese de Doutorado, Instituto de Química – USP.

¹⁴⁸ Cram, D. J.; Nielsen, W. D.; Rickborn, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 6415.

¹⁴⁹ Cram, D. J.; Scott, D.; Nielsen, W. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 3696.

¹⁵⁰ Cram, D. J.; Wingrove, A.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 1496.

¹⁵¹ Cram, D. J.; Wingrove, A.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 1100.

¹⁵² Cram, D. J.; Whitney, T.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 89, 4651.

¹⁵³ Corey, E. J.; Kaiser, E. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 490.

¹⁵⁴ Corey, E. J.; König, H.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 515.

¹⁵⁵ Corey, E. J.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, (12), 793.

¹⁵⁶ Corey, E. J.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, (13), 803.

A figura 1 apresenta estas duas proposições, indicando que, enquanto a racemização da forma piramidal ocorreria através da rotação (A1→A2) seguida por inversão piramidal (A2→A3), a racemização da forma planar seria causada pela rotação em torno da ligação $C_{\alpha} - S^{20}$ (B1→B2→B3)

Figura 1

Piramidal (sp^3)

Planar (sp^2)

²⁰Oae, S.; Uchida, Y., em Patai, S., *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*, 1988, cap. 12, págs. 583-664, John Wiley & Sons Ltd., Essex.

Um dos procedimentos mais usuais para o estudo da estabilidade estérica do carbânion no carbono quiral é a comparação das velocidades da troca hidrogênio / deutério catalisadas por base (k_{troca}) com a velocidade da racemização ($k_{\text{racem.}}$). Quando $k_{\text{troca}} / k_{\text{racem.}} \gg 1$, a reação procede com retenção da configuração, ao passo que quando $k_{\text{troca}} / k_{\text{racem.}} = 1,0$ ocorre racemização.

Cram e col.¹⁵¹, estudaram a reação de descarboxilação seguida de protonação catalisada por base do ácido α -fenilsulfonil- α -metiloctanóico opticamente ativo (**205**) em diferentes bases e solventes. Os autores observaram, através da troca hidrogênio / deutério, que em todos os solventes a velocidade da troca foi superior à velocidade da racemização, conduzindo à sulfona correspondente com retenção da configuração (esquema 88; tabela 11).

Assim, os autores provaram que o α -sulfonil carbânion formado na reação de descarboxilação retém a sua configuração original, sendo esta mantida mesmo após a formação da sulfona.

Esquema 88

¹⁵¹Cram, D. J.; Wingrove, A.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 1100.

Tabela 11: Descarboxilação seguida de protonação do ácido α -fenilsulfonil- α -metiloctanóico opticamente ativo (214) em diferentes solventes.

Solvente	Tempo (h)	Base	Produto Rendimento (%)	Retenção da Configuração (%)
(CH ₃) ₃ COH	166	(CH ₃) ₃ COK	72	97
(CH ₃) ₃ COH	1104	(CH ₃) ₃ COK	99	98
HOCH ₂ CH ₂ OH	103	HOCH ₂ CH ₂ OK	45	98
CH ₃ OH	171	CH ₃ OK	86	98
H ₂ O	437	HOK	10	98
(CH ₃) ₂ SO	148	CH ₃ OK	83	98
(CH ₃) ₂ SO	133	(CH ₃) ₄ NOH	84	98

No entanto, estudos efetuados por Cram e col.¹⁴⁹ com 2-octilfenilsulfona opticamente ativa **215** na presença de diferentes bases e solventes, mostraram que em todos os casos houve retenção da configuração, porém, a relação entre as velocidades da troca H / D variava de acordo com o tipo de solvente e do caráter da base empregada. Assim, quando foram utilizados *t*-butóxido de potássio em *t*-butanol em diferentes concentrações, a relação entre as velocidades da troca H / D variou entre 73 – 1980 ao passo que, quando metóxido de potássio em DMSO foi empregado, esta relação caiu para a ordem de 10. Cram e col. consideraram o efeito da “solvatação assimétrica” como um dos fatores essenciais para a retenção da configuração. O termo “solvatação assimétrica” empregado pelos autores, refere-se à contribuição da solvatação para o aumento da energia do estado de transição para racemização da espécie assimétrica. Assim, os autores verificaram que em sistemas como *t*-butóxido de potássio em *t*-butanol, além da assimetria intrínseca do α -sulfonil carbânion, existe também uma contribuição devida à

¹⁴⁹Cram, D. J.; Scott, D.; Nielsen, W. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 3696.

solvatação seletiva mediante pontes de hidrogênio que mantém o contra-íon (K^+) associado ao carbânion e ao álcool correspondente, favorecendo a ocorrência da protonação nesta mesma face (esquema 89A). Entretanto, em solventes apróticos como DMSO, esta contribuição é inexistente, ocorrendo a solvatação global que mantém o contra-íon totalmente dissociado do carbânion, favorecendo, portanto, a ocorrência da racemização (esquema 89B).

Esquema 89

A: Troca H / D em *t*-butóxido de potássio / *t*-butanol

B: Troca H / D em metóxido de potássio / DMSO

Como mencionado anteriormente, de acordo com Cram e col.¹⁵¹, a configuração do α -sulfonil carbânion seria piramidal, sendo a repulsão eletrostática existente entre os dois oxigênios do grupo sulfonila e o par de elétrons do ânion o fator que contribuiria para a estabilidade configuracional intrínseca do α -sulfonil carbânion (figura 2).

¹⁵¹Cram, D. J.; Wingrove, A.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 1100.

Figura 2:

É de interesse mencionar que Cram e col.¹⁵¹, ao investigarem as velocidades da troca H / D catalisadas por base em sulfóxidos e fosfinóxidos, verificaram que tanto em *t*-butanol quanto em DMSO houve racemização, sendo que este resultado difere do obtido no caso de sulfonas opticamente ativas (vide página 99). Este fato reforça as atribuições referidas à estabilidade intrínseca atribuídas ao α -sulfonil carbânion.

Na mesma época, Corey e col.¹⁵³⁻¹⁵⁶ iniciaram também os estudos da reação de descarboxilação seguida de protonação de ácidos α -fenilsulfonil carboxílicos. Os autores¹⁵⁴ efetuaram a descarboxilação catalisada por base, em presença de etanol / água, do ácido α -fenilsulfonil- α -metiloctanóico opticamente ativo (**214**), obtendo a sulfona correspondente **215** com 97 % de retenção da configuração (esquema 88).

¹⁵¹ Cram, D. J.; Wingrove, A.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 1100.

¹⁵³ Corey, E. J.; Kaiser, E. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 490.

¹⁵⁴ Corey, E. J.; König, H.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 515.

¹⁵⁵ Corey, E. J.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, (12), 793.

¹⁵⁶ Corey, E. J.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, (13), 803.

Por outro lado, quando foi empregado o ácido cíclico opticamente ativo **216**, nas mesmas condições reacionais, foi obtida a sulfona correspondente **217** racêmica (esquema 90).

Esquema 90

Com base nestes resultados, Corey e col. concluíram que o carbânion intermediário do α -sulfonil ácido **214**, resultante da descarboxilação, deveria ter configuração planar, pois, se fosse piramidal (já que o composto cíclico deve ser também piramidal), haveria uma barreira de inversão aproximadamente do mesmo grau de estereoespecificidade na descarboxilação destes ácidos.

Convém ressaltar que alguns anos mais tarde Cram e col.¹⁵² refutaram esta prova, mostrando que, dependendo das condições experimentais empregadas, havia inversão e até uma pequena retenção da configuração do mesmo ácido cíclico **216** estudado por Corey e col.¹⁵⁴, e, portanto, a falta de racemização seria causada pela barreira à rotação em volta da ligação C_{α} – S.

¹⁵²Cram, D. J.; Whitney, T. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *89*, 4651.

¹⁵⁴Corey, E. J.; König, H.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 515.

Em um outro trabalho, Corey e col.¹⁵⁶ forneceram mais um exemplo de descarboxilação seguida de protonação ao investigarem o ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico opticamente ativo (**218b**), o qual, quando aquecido em presença de hidróxido de sódio aquoso, forneceu a α -feniletil fenil sulfona (**219b**) com 97 % de retenção da configuração (esquema 91).

Esquema 91

Corey e col.¹⁵⁶ forneceram uma outra prova da configuração planar do α -sulfonil carbânion quando estudaram a reação de troca H / D em ácidos α -fenilsulfonil carboxílicos, contendo grupos *n*-hexila **214** e fenila **218b**, tendo obtido valores da $k_{\text{troca}} / k_{\text{rac.}}$ de 41 e 44, respectivamente. Considerando que a configuração do carbânion intermediário gerado na descarboxilação do sulfonil ácido contendo anel benzênico deve ser planar, o fato dos valores obtidos na troca H / D serem próximos levou os autores a concluírem que a configuração do α -sulfonil carbânion contendo o grupo *n*-hexila também é planar, pois, se fosse piramidal, estes valores deveriam ser bem diferentes.

Entretanto, além das investigações sobre o esclarecimento da configuração do α -sulfonil carbânion, Corey e col.¹⁵⁵ empreenderam estudos que visavam ao esclarecimento das causas da retenção da configuração do referido carbânion.

¹⁵⁵Corey, E. J.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, (12), 793.

¹⁵⁶Corey, E. J.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, (13), 803.

Com base em estudos anteriores da troca H / D efetuados com sulfonas opticamente ativas, os autores sugeriram duas possibilidades para a formação do α -sulfonil carbânion: desprotonação em *syn* ou em *anti* aos oxigênios do grupo sulfonila (esquema 92).

Esquema 92

A decisão entre *syn* e *anti* veio dos estudos de Corey e col.¹⁵⁵ da clivagem retro-aldólica catalisada por base, da hidroxissulfona cíclica opticamente ativa **220**, a qual, em meio prótico, forneceu a sulfona correspondente **221**. Os autores provaram, a partir da configuração conhecida da hidroxissulfona **220** e da reação entre o sulfinato **222**, formado no processo de retro-clivagem, e brometo de benzila, fornecendo a 1-feniletil benzil sulfona (**223**), que a geração do carbânion procedeu com a saída do próton em *syn* aos oxigênios sulfonílicos (esquema 93).

¹⁵⁵Corey, E. J.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, (12), 793.

Esquema 93

Entretanto, de acordo com Corey e col. a causa da formação preferencial do α -sulfonil carbânion e a sua protonação, na qual o hidrogênio entra e é removido em *syn* aos oxigênios sulfonílicos em torno da ligação $\text{C}_\alpha - \text{S}$, permanece ainda desconhecida.

Os autores aventam a possibilidade de que a estereoespecificidade do α -sulfonil carbânion e a protonação em *syn* ao grupo sulfonila, decorresse da formação de ponte de hidrogênio entre o solvente prótico e os oxigênios do grupo sulfonila, fato que aumentaria a barreira rotacional do α -sulfonil carbânion (esquema 94).

Esquema 94

Corey e col.¹⁵⁶ concluíram, portanto, que no caso da descarboxilação de ácidos α -sulfonil carboxílicos opticamente ativos, a ligação do próton ao carbanion ocorre em *syn*, e não em *anti* em relação aos oxigênios sulfonílicos (esquema 95).

Esquema 95

¹⁵⁶Corey, E. J.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, 1965, (13), 803.

Existe na literatura um trabalho da autoria de Bordwell e col.¹⁵³ referente à halogenação descarboxilativa de ácidos α -sulfonil carboxílicos em presença de reagentes halogenantes. Os autores, ao investigarem a halogenação dos ácidos α -fenilsulfonil- α -ciclopropil carboxílicos **228** e **229** empregando *N*-halosuccinimidas, obtiveram as α -halossulfonas correspondentes. Entretanto, ao efetuarem a mesma reação com o ácido α,α -dissubstituído **230**, ou seja, contendo em *alfa* um grupo fenila e outro metila, verificaram que este permanecia inerte nestas condições reacionais (esquema 96). Esta falta de reatividade foi explicada pelo fato que a halogenação ocorreria somente em ácidos α -sulfonil carboxílicos que contivessem um ou dois hidrogênios enolizáveis em *alfa* ao grupo carboxila; no caso do ácido α,α -dissubstituído **230**, estes hidrogênios seriam inexistentes.

Esquema 96

¹⁵³Bordwell, F. G.; Wolfinger, M. D.; O'Dwyer, J. B., *J. Org. Chem.*, **1974**, 39 (17), 2516.

Os autores sugeriram um mecanismo envolvendo a enolização como passo determinante da velocidade, seguida por uma rápida halogenação e subsequente descarboxilação (esquema 97).

Esquema 97

Cabe mencionar que Bordwell e col. não conseguiram a descarboxilação sulfenilativa ao tentarem efetuar a sulfenilação do ácido fenilsulfonilacético (228) com vários agentes sulfenilantes, nas mesmas condições experimentais.

Entretanto, Wladislaw e col.¹⁵⁸, ao estudarem a reação de sulfenilação dos ácidos α -fenilsulfonil fenilacético (232a) e α -fenilsulfonil-*p*-metoxifenilacético (232b) em condições homogêneas, empregando NaH / DMSO como base e dimetildissulfeto como agente sulfenilante, obtiveram as sulfonas sulfeniladas correspondentes 233, em rendimentos de 70 e 55 %, respectivamente (Esquema 98).

¹⁵⁸Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Di Vitta, C.; Claro Jr., N. F., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 2000, **161**, 1.

Esquema 98

No entanto, quando os autores tentaram efetuar a reação de descarboxilação sulfenilativa do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico (**218a**) que contém em *alfa* tanto um grupo fenila quanto um grupo alquila, com vários agentes sulfenilantes, tais como dimetildissulfeto, metanotiosulfonato de metila e *N*-metilsulfenil ftalimida, não ocorreu a descarboxilação sulfenilativa, obtendo-se como único produto de reação, a sulfona correspondente **219a** (esquema 99). A explicação dos autores para esta falta de reatividade do carbânion formado a partir do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico (**218a**) frente a agentes sulfenilantes, seria o impedimento estérico gerado por grupos substituintes bastante volumosos.

Esquema 99

Os autores confirmaram este fato quando a α -metilbenzil fenilsulfona **219a** permaneceu inerte ao ser tratada com NaH / DMSO e dimetildissulfeto (Esquema 100).

Esquema 100

Com o objetivo de se obter um esclarecimento sobre a seqüência de passos na reação de descarboxilação sulfenilativa, os autores efetuaram algumas experiências de deuteração na presença de base, mas na ausência de agente sulfenilante. Assim, o tratamento do ácido α -fenilsulfonilfenilacético (**232a**) em DMSO com 2 equivalentes de NaH seguido pela adição de D_2O , conduziu à sulfona dideuterada correspondente **235**. Entretanto, surpreendentemente, o mesmo resultado foi obtido quando foi empregado 1 equivalente de NaH ou quando D_2O foi adicionada à solução do sal sódico **234** do mesmo ácido em DMSO (Esquema 101).

Esquema 101

Os autores propuseram dois mecanismos alternativos **A** e **B** que explicam a reação do ácido α -fenilsulfonil fenilacético (**232a**) com 2 equivalentes de NaH, conduzindo, em ambos os casos, à formação da sulfona dideuterada **235** via diânion geminal. Um terceiro caminho **C** foi proposto para explicar a formação do mesmo produto **235** quando foi empregado apenas 1 equivalente de NaH (Esquema 102).

Esquema 102

A formação da sulfona dideuterada **235**, acompanhada por RMN- ^1H , quando o carboxilato de sódio foi dissolvido em DMSO e tratado com D_2O , é uma forte indicação que o mecanismo **B** esteja operando quando se empregam 2 eq. de NaH.

Com base nestes resultados, os autores sugeriram que a descarboxilação ocorreria no estágio inicial, fornecendo, na presença de 1 eq. de NaH, o α -sulfonil carbânion **236** o qual sofre, posteriormente, a reação de sulfenilação (esquema 103). No entanto, não foi obtido o produto dissulfenilado **237**, quando se efetuou a reação na presença de 2 eq. de NaH e excesso de agente sulfenilante. Os autores atribuíram este fato ao impedimento estérico para a entrada de um segundo grupo sulfenila.

Esquema 103

Em continuidade aos estudos de reações de ácidos α -sulfonil carboxílicos com eletrófilos de enxofre, Wladislaw e Perna¹⁴⁷ investigaram a reação do ácido α -fenilsulfonilfenilacético (**232a**) com eletrófilos de carbono. Entretanto, os autores verificaram que, quando o ácido α -fenilsulfonil fenilacético (**232a**) foi submetido à reação com NaH em DMSO seguida pela adição de brometo de benzila como agente alquilante, não ocorreu descarboxilação alquilativa, mas descarboxilação protonativa com formação da benzilfenil sulfona (**239**) como único produto de reação (esquema 104).

Esquema 104

No entanto, os autores verificaram a ocorrência da descarboxilação alquilativa quando a reação era efetuada sob corrente de gás inerte (nitrogênio ou argônio), fornecendo os produtos alquilados correspondentes **238** em rendimentos que variaram entre 13 – 59 % (esquema 105).

¹⁴⁷ Fernando Perna, “Estudo da Reatividade de Alguns Ácidos α -Sulfonilcarboxílicos com Eletrófilos de Carbono”, 1999, Tese de Doutorado, Instituto de Química – USP.

Esquema 100

RX = CH₃I (a); C₂H₅I (b); C₆H₅CH₂Br (c).

Visando à confirmação deste fato, os autores efetuaram uma experiência fazendo reagir a benzil fenil sulfona (239) com excesso de NaH / DMSO e de brometo de benzila, sob atmosfera de CO₂ seco, não obtendo o produto alquilado correspondente 230c. Os autores concluíram que a falta de reatividade na alquilação do ácido α -fenilsulfonilfenilacético (232a) deve-se ao fato que, na ausência de gás de arraste, o CO₂ produzido durante a reação de descarboxilação, mantém-se associado ao carbânion, dificultando, assim, a aproximação do agente alquilante (figura 3).

Figura 3

Wladislaw e Perna¹⁴⁷ estudaram também a reação de alquilação na presença de excesso de agente alquilante. Assim, empregando 2 equivalentes de iodeto de metila, obtiveram a sulfona dimetilada **240**. No entanto, ao utilizarem 2 equivalentes de brometo de benzila, obtiveram somente o produto monobenzilado **238c** (esquema 106). Os autores atribuíram este fato ao impedimento estérico, pois a introdução de um primeiro grupo benzila, bastante volumoso, impediria a entrada de um segundo grupo benzila.

Esquema 106

¹⁴⁷ Fernando Perna, "Estudo da Reatividade de Alguns Ácidos α -Sulfonilcarboxílicos com Eletrófilos de Carbono", 1999, Tese de Doutorado, Instituto de Química – USP.

2.2. REAÇÃO DE DESCARBOXILAÇÃO DOS ÁCIDOS α -FENILSULFONIL- α -FENILPROPANÓICOS RACÊMICO (218a) E OPTICAMENTE ATIVO (218b).

2.2.1- APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS E DISCUSSÃO:

O objetivo do nosso trabalho era dar continuidade aos estudos das reações de descarboxilação alquilativas, previamente estudadas pelo nosso grupo¹⁴⁷, e relacioná-los às investigações de Cram¹⁴⁸⁻¹⁵² e Corey¹⁵³⁻¹⁵⁶ sobre o curso estereoquímico das reações de descarboxilação seguidas de protonação.

O fato de Wladislaw e Perna¹⁴⁷ terem obtido a sulfona dimetilada **240** a partir do ácido α -fenilsulfonilfenilacético (**232a**) (esquema 106, página 115) nos incentivou a investigar se a reação de descarboxilação alquilativa do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico (**218a**) com iodeto de etila conduziria à sulfona quaternária contendo C $_{\alpha}$ assimétrico.

O esquema 107 indica a obtenção do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico (**218a**) e a sua reação com iodeto de etila em presença de NaH / DMSO conduzindo a 2-fenilbutil-2-fenilsulfona (2-fenil-2-fenilsulfonil-butano) (**243a**).

¹⁴⁷ Fernando Perna, “Estudo da Reatividade de Alguns Ácidos α -Sulfonilcarboxílicos com Eletrófilos de Carbono”, 1999, Tese de Doutorado, Instituto de Química – USP.

¹⁴⁸ Cram, D. J.; Nielsen, W. D.; Rickborn, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 6415.

¹⁴⁹ Cram, D. J.; Scott, D.; Nielsen, W. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 3696.

¹⁵⁰ Cram, D. J.; Wingrove, A.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 1496.

¹⁵¹ Cram, D. J.; Wingrove, A.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 1100.

¹⁵² Cram, D. J.; Whitney, T.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 89, 4651.

¹⁵³ Corey, E. J.; Kaiser, E. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 490.

¹⁵⁴ Corey, E. J.; König, H.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 515.

¹⁵⁵ Corey, E. J.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, (12), 793.

¹⁵⁶ Corey, E. J.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, (13), 803.

Esquema 107

A existência de um carbono assimétrico no α -sulfonyl ácido **218a** e na sulfona **243a**, aliada à ausência de um hidrogênio em α e, devido à grande estabilidade do α -sulfonyl carbânion, motivou-nos a investigar a estereoquímica desta reação, ou seja, verificar se no caso do ácido α -fenilsulfonyl- α -fenilpropanóico opticamente ativo (**218b**), em analogia à reação de descarboxilação seguida de protonação deste composto¹⁵⁶ (esquema 91, página 102) ocorreria também a descarboxilação alquilativa com retenção da configuração. É importante mencionar que, apesar de dimetilsulfóxido ser geralmente considerado um solvente racemizante, o fato de Cram e col.¹⁵¹ terem obtido retenção da configuração usando este solvente (tabela 11, pág. 97) nos incentivou a utilizar a mesma metodologia empregada anteriormente no nosso laboratório^{147, 158} nas reações de alquilação e de sulfenilação de compostos racêmicos, ou seja, empregando NaH em DMSO.

¹⁴⁷ Fernando Perna, “Estudo da Reatividade de Alguns Ácidos α -Sulfonylcarboxílicos com Eletrófilos de Carbono”, 1999, Tese de Doutorado, Instituto de Química – USP.

¹⁵¹ Cram, D. J.; Wingrove, A. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 1100.

¹⁵⁶ Corey, E. J.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, (13), 803.

¹⁵⁸ Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Di Vitta, C.; Claro Jr., N. F., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2000**, 161, 1.

O ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico opticamente ativo (**218b**) não pôde ser obtido pela resolução do composto correspondente racêmico **218a**, pois o emprego de base opticamente ativa e aquecimento resultariam na sua descarboxilação. Em vista disto, deveria ser sintetizado o derivado sulfenilado correspondente, este ser resolvido em enantiômeros e um deles, posteriormente, oxidado ao respectivo sulfonil derivado. O esquema 108 indica os dois métodos A e B por nós empregados para a obtenção do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico (**247a**), a sua resolução no correspondente ácido opticamente ativo **247b** e a posterior oxidação deste composto.

Esquema 108

TBAH: Hidrogenossulfato de tetrabutilamônio.

Deve-se mencionar que o método **B** mostrou-se mais vantajoso que o método **A** pelo fato de consistir em um único passo reacional e também pela possibilidade de obtenção de α -sulfenil ácido correspondente **247a** em maior escala.

Uma vez obtido o ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico racêmico (**247a**), efetuou-se a sua resolução empregando (*R*)-(+)- α -metilbenzil amina, de acordo com o procedimento descrito na literatura¹⁵⁹. Submeteu-se o sal diastereomérico formado a sucessivas recristalizações até um valor constante do ângulo de rotação óptica, obtendo-se, após acidulação, o ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico opticamente ativo (**247b**) com $[\alpha]_D = + 160$ ($c = 1,62$; etanol), (Lit.¹⁵⁸ $[\alpha]_D = + 162$).

A configuração deste composto, não descrita na literatura, foi determinada através da análise de raios-X* do cristal deste ácido, mostrando ser (**S**) (figura 4).

*Efetuada por Zuckerman-Schpector, J., Departamento de Química – Universidade Federal de São Carlos.

¹⁵⁹ Bonner, W. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 1034.

Figura 4: Diagrama de raios-X* do ácido (*S*)-(+)- α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico (**247b**)

Dadas as pequenas quantidades disponíveis do ácido α -sulfenil carboxílico **247b**, achou-se conveniente investigar primeiro a oxidação do composto racêmico **247a** ao α -sulfonil ácido correspondente **218b** (vide Esquema 108, pág. 118).

*Efetuada por Zuckerman-Schpector, J., Departamento de Química – Universidade Federal de São Carlos.

Vários métodos de oxidação foram testados, mantendo-se a reação sempre à temperatura ambiente para evitar a descarboxilação do produto formado (tabela 12).

Tabela 12: Experiências de oxidação do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico racêmico (247a) ao α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico (218a).

Experiências	Métodos de Oxidação	Tempo	Produtos Obtidos
1	RuCl ₃ .H ₂ O / H ₅ IO ₆ / CH ₃ CN / CCl ₄ / H ₂ O H ₂ O ₂ 30 % / HOAc – t.a.	1 h.	Mistura não identificada.
2	H ₂ O ₂ 30 % / HOAc (10 °C – t.a.)	4 h	218a (prod. principal); 247a; 248a e produtos de descarboxilação.
3		23 h.	idem
4	Oxone [®] (2KHSO ₅ .2K ₂ SO ₄ .KHSO ₄) / H ₂ O / CH ₃ OH / 0 °C – t.a.	4 h	218a (prod. principal); 247a; 248a e produtos de descarboxilação.
5		15 h	idem
6	SeO ₂ / H ₂ O ₂ 30 % / CH ₃ OH (10 °C – t.a.)	20 h	218a (prod. principal); 248a
7	SeO ₂ / H ₂ O ₂ 60 % / CH ₃ OH (10 °C – t.a.)	12 h	218a

Empregando-se como oxidante o cloreto de rutênio¹⁶⁰ na presença de ácido periódico, obteve-se, após uma hora de reação, uma mistura não identificada de produtos. Em uma outra tentativa, empregando-se uma mistura de ácido acético glacial e solução de peróxido de hidrogênio¹⁶¹ 30 % e, variando as quantidades e a ordem de adição de reagentes, obtiveram-se, em todos os casos, misturas de sulfonyl e sulfinil ácidos correspondentes, ao lado do reagente de partida e, em alguns casos, produtos provenientes da descarboxilação destes compostos. Tentou-se também efetuar a oxidação empregando hidrogenopersulfato de potássio^{162,163} (Oxone[®]), obtendo-se o sulfonyl ácido correspondente como produto principal, ao lado de uma mistura de sulfinil ácido, reagente de partida e produtos provenientes da descarboxilação e decomposição destes compostos.

Entretanto, o melhor resultado foi obtido quando se seguiu o método descrito na literatura por Drabowicz e col.¹⁶⁴ para a oxidação de sulfetos a sulfonas, no qual se empregou solução de peróxido de hidrogênio 30 % e dióxido de selênio, obtendo-se, como produto principal, o ácido α -fenilsulfonyl- α -fenilpropanóico (**218a**) ao lado de cerca de 10 % do sulfinil ácido correspondente **248a** (esquema 109). No entanto, quando a reação foi efetuada nas mesmas condições empregadas anteriormente, mas com o emprego de solução de peróxido de hidrogênio 60 %, foi obtido o ácido α -fenilsulfonyl- α -fenilpropanóico (**218a**) como único produto da reação.

Esquema 109

¹⁶⁰ Rodríguez, C. M.; Ode, J. M.; Palazón, J. M.; Martín, V. S., *Tetrahedron*, **1992**, 48 (17), 3571.

¹⁶¹ Ogura, K.; Suzuki, M.; Tsuchihashi, G., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, 53, 1414.

¹⁶² Trost, B. M.; Curran, D., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22 (14), 1287.

¹⁶³ Curi, D.; Pardini, V. L.; Viertler, H., *Química Nova*, **1999**, 22 (1), 85.

¹⁶⁴ Drabowicz, J.; Lyzwa, P.; Mikolajczyk, M., *Phosphorus and Sulfur*, **1983**, 17, 169.

Uma vez obtido o ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico racêmico (**218a**), procedeu-se à sua descarboxilação alquilativa empregando NaH / DMSO como base, na presença de um fluxo constante de nitrogênio, e adicionando-se, após a formação do carbânion, iodeto de etila (esquema 110). Obteve-se, após 4 horas de reação, a 45 °C, uma mistura eqüimolar de sulfonas alquilada **243a** e protonada, **219a**, identificadas pela análise de RMN- ^1H . A separação dos produtos foi efetuada por placa preparativa e, posteriormente, por recristalização, obtendo-se a sulfona alquilada **243a** em cerca de 16 %, a qual foi identificada por RMN - ^1H e por análise elementar.

Esquema 110

Várias tentativas efetuadas com a finalidade de otimizar o rendimento da sulfona alquilada **243a**, variando-se a proporção de base, alquilante e temperatura, falharam. Assim sendo, iniciou-se a mesma seqüência de reações com o α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico opticamente ativo (**218b**), seguindo os procedimentos empregados no caso do composto racêmico correspondente **247a** (vide esquemas 109 e 110).

A oxidação do ácido α -fenilsulfonyl- α -fenilpropanóico opticamente ativo (247b), empregando-se uma mistura de dióxido de selênio / metanol / peróxido de hidrogênio 60 %, conduziu ao ácido α -fenilsulfonyl- α -fenilpropanóico opticamente ativo (218b) com ângulo de rotação óptica, $[\alpha]_D = + 41$, (Lit.¹⁵⁶ $[\alpha]_D = - 36,8$). Como esperado, este composto, através da análise de raios-X*, mostrou possuir configuração (*S*) (figura 5).

Figura 5: Diagrama de raios-X* do ácido (*S*)-(+)- α -fenilsulfonyl- α -fenilpropanóico (218b)

¹⁵⁶Corey, E. J.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, (13), 803.

*Efetuada por Zuckerman-Schpector, J., Departamento de Química – Universidade Federal de São Carlos.

A reação de descarboxilação alquilativa do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico opticamente ativo (**218b**), empregando-se as mesmas condições utilizadas para o composto racêmico **218a**, porém, efetuada à temperatura ambiente, (vide Esquema 110), levou também à formação uma mistura de sulfonas alquilada e protonada na mesma proporção obtida na reação do correspondente ácido racêmico. Após purificação, empregando-se as mesmas técnicas utilizadas anteriormente, obteve-se a sulfona alquilada **243** em aproximadamente 16 % de rendimento. No entanto, inesperadamente, o valor do ângulo de rotação óptica da mesma, mostrou-se igual a zero, indicando a ocorrência de racemização.

Este resultado, à primeira vista, pareceu-nos estranho dada a estabilidade configuracional do α -sulfonil carbânion (vide introdução deste capítulo, págs. 94-115) e, especialmente, em vista dos resultados da descarboxilação seguida de protonação de ácidos α -sulfonil carboxílicos efetuada por Cram e col.¹⁵¹, em que houve retenção da configuração mesmo com o emprego de DMSO como solvente (vide tabela 11, pág. 97). Pareceu-nos, portanto, de interesse investigar as possíveis causas desta racemização.

Em primeiro lugar, era necessário verificar se nas nossas condições experimentais a descarboxilação seguida de protonação ocorreria com retenção da configuração.

¹⁵¹ Cram, D. J.; Wingrove, A.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 1100.

Para averiguar este fato, efetuou-se a reação de descarboxilação seguida de protonação com o ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico opticamente ativo (**218b**), empregando-se NaH / DMSO, sob fluxo constante de nitrogênio. Após 1 h de formação do carbânion, adicionou-se solução aquosa de cloreto de amônio, obtendo-se a sulfona protonada correspondente, a qual foi identificada pela análise por RMN- ^1H . No entanto, a sulfona obtida não mostrou atividade óptica. Entretanto, em uma outra experiência, quando se efetuou a reação do mesmo ácido nas mesmas condições reacionais, porém, sem expulsar o CO_2 , verificou-se, após adição de solução aquosa de cloreto de amônio, a formação da sulfona (protonada) **219b** como único produto da reação, a qual, ao contrário da anteriormente obtida, mostrou atividade óptica. No entanto, o valor de $[\alpha]_{\text{D}} = +28$ (65 % de retenção da configuração) mostrou-se inferior ao da literatura¹⁵⁶ ($[\alpha]_{\text{D}} = +94$), fato este que pode ser atribuído a uma racemização parcial. Em uma terceira experiência, em que o tempo de geração do carbânion foi de apenas 30 minutos, também sem expulsão de CO_2 , o ângulo de rotação óptica obtido de $[\alpha]_{\text{D}} = +38$ (71 % de retenção da configuração), apesar de ligeiramente superior ao anterior, ainda se mostrou inferior ao da literatura.

Estes resultados permitem concluir que nas nossas reações de descarboxilação seguidas de protonação, na presença de DMSO há ocorrência da retenção da configuração, apesar de parcial.

Em vista disto, resolveu-se retomar as experiências de descarboxilação alquilativa com o α -sulfonil ácido opticamente ativo **218b**. Dado o fato da não ocorrência desta reação sem expulsão do CO_2 , efetuou-se uma experiência em que o reagente alquilante estava presente desde o início da reação, submetendo-se a mistura reacional a um leve fluxo de nitrogênio. Entretanto, houve a formação de apenas 2 % da sulfona alquilada **243**, ao lado da sulfona (protonada) **219** e do éster etílico do ácido de partida **245** (esquema 111).

¹⁵⁶Corey, E. J.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, (13), 803.

Esquema 111

Em uma outra experiência, gerou-se o carbânion por 15 minutos sob leve fluxo de nitrogênio, adicionando-se em seguida excesso de reagente alquilante. Após 15 minutos de reação, observou-se, pela cromatografia gasosa, a presença das sulfonas **219** e alquilada **243** na mesma proporção (~ 43 % de cada) além do éster etílico do ácido de partida **245** (~ 9 %), produtos estes, identificados por espectroscopia de massas. No entanto, a sulfona alquilada **243** isolada não apresentou atividade óptica.

Foi possível obter um esclarecimento do processo descarboxilativo de ácidos α -sulfonyl carboxílicos recorrendo aos cálculos semi-empíricos^{**}, os quais foram efetuados utilizando o programa AM1 do Hyperchem versão 4, para os seguintes carboxilatos.

^{**} Moran, Paulo S., Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas.

As figuras 6, 7 e 8 indicam os níveis energéticos dos intermediários da descarboxilação destes carboxilatos. As etapas possíveis da descarboxilação do carboxilato (**I**) estão ilustradas na figura. 9 (**I**, **Ia**, **Ib** e **Ic**)

Pode-se observar que, inicialmente, o CO_2 não se desliga totalmente da molécula, mas que na primeira etapa há uma interação com o carbono do carbânion **Ib**, na segunda, com um dos oxigênios da sulfona **Ic** e que somente na terceira etapa o CO_2 se afasta completamente, deixando o carbânion livre **Ia**. No entanto, há diferenças entre os níveis energéticos destes ânions. Pode-se ver facilmente que a ordem de **estabilidade relativa** dos três carbânions **Ia**, **Ila** e **IIla** em relação aos respectivos carboxilatos **I**, **II** e **III** é a seguinte:

Esta ordem de facilidade de formação não pode ser proveniente do efeito eletrônico, o qual deveria conduzir à relação inversa (**IIa** > **Ia**), podendo ser atribuída mais provavelmente ao alívio da tensão estérica, provocada pela presença de quatro grupos substituintes no carbono do carboxilato **I** (Figura 6). Por outro lado, a associação do CO_2 ao oxigênio do grupo sulfonila, é igualmente favorável para os ânions provenientes de **I** e **II**.

Figura 6: Níveis energéticos intermediários referentes à descarboxilação do carboxilato I do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico (218).

Figura 7: Níveis energéticos intermediários referentes à descarboxilação do carboxilato II do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico (232a)

Figura 8: Níveis energéticos intermediários referentes à descarboxilação do carboxilato III do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico (232a)

Figura 9

Figura 9: Etapas intermediárias da descarboxilação do ácido α -fenilsulfonyl- α -fenilpropanóico (218b), indicando os intermediários cujos níveis energéticos constam da figura 6.

^{**} Moran, Paulo S., Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas.

Pode-se verificar que, no caso das figuras 6 e 7, existem dois níveis energéticos de mais baixa energia entre os carboxilatos **I** e **II** e os carbânions **Ia** e **IIa**, sendo que, em um deles, o CO₂ encontra-se parcialmente associado aos carbânions **Ib** e **IIb** e no outro, mais estabilizado, associado a um dos oxigênios sulfonílicos **Ic** e **IIc**. Este fato explica os nossos resultados experimentais que mostraram a necessidade de se expulsar o CO₂ para a ocorrência da alquilação.

No entanto, pode-se verificar que, no caso do carboxilato **III**, os níveis energéticos intermediários **IIIb** e **IIIc** parecem não sofrer estabilização significativa com relação ao carboxilato de partida **III**, pela presença do CO₂ associado.

Parece-nos razoável sugerir que a ligação de CO₂ ao grupo SO₂ deve aumentar a barreira energética da racemização, seja pela rotação, seja pela inversão piramidal do carbânion (vide figura 1, página 95). Em consequência disto, ocorreria retenção da configuração em presença de CO₂. Entretanto, a expulsão do CO₂ diminui esta barreira energética, resultando em racemização. Portanto, a ligação do CO₂ ao grupo SO₂ parece-nos ser de grande importância para a retenção da configuração de α -sulfonil carbânion. No caso da protonação, a ligação do hidrogênio ao carbânion pode ocorrer enquanto o CO₂ acha-se ligado ao grupo SO₂ e, portanto, a protonação pode resultar em retenção da configuração. A retenção parcial da configuração, por nós observada no caso da descarboxilação seguida de protonação, pode ser atribuída ao fato de que, nas nossas condições experimentais, o próton não pode estar presente desde o início da reação. Outro fator a ser levado em consideração é, que no isolamento dos produtos de reação, a adição de cloreto de amônio aquoso, não só protona o carbânion gerado como também afasta o CO₂ eliminando a sua associação com o oxigênio sulfonílico, o que poderia ocasionar em uma racemização parcial. Entretanto, no caso da alquilação, o grupo alquila não pode se ligar ao carbânion enquanto o CO₂ estiver associado ao grupo sulfonila devido à pequena janela de reação, mas somente após expulsão de CO₂, o que resulta em racemização.

Parece-nos que a causa da racemização total no caso da alquilação e parcial no caso da protonação, reside no fato de que, nas nossas condições experimentais em meio aprótico, nem o haleto de alquila e nem o próton podem estar presentes desde o início na mistura reacional.

A ligação do CO_2 ao oxigênio sulfonílico parece ter um efeito semelhante ao da solvatação assimétrica observado nas experiências efetuadas por Cram e col.¹⁵¹ (vide tabela 11, página 97), na descarboxilação de ácidos α -sulfonil carboxílicos opticamente ativos, na presença de DMSO / CH_3OK , onde ocorreu retenção da configuração.

¹⁵¹Cram, D. J.; Wingrove, A.S., *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1100.

3- PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Instrumentação:

Os espectros de ressonância foram obtidos pelo emprego dos espectrômetros Varian Inovon-300 (300 MHz), Bruker AC-80 (80 MHz) e Bruker AC-200 (200 MHz), DPX-300 (300 MHz) e DRX-500 (500MHz). Os espectros foram registrados utilizando tetracloreto de carbono, clorofórmio ou dimetilsulfóxido deuterados como solventes e tetrametilsilano (TMS) como padrão interno.

As análises cromatográficas foram feitas utilizando um cromatógrafo a gás Hewlett-Packard 5890, munido de coluna megabore apolar HP-1 (goma de metilsilicone) de 10 m x 0,53 mm x 2,56 μ m (espessura do filme), detector de ionização de chama e nitrogênio como gás de arraste.

As análises elementares foram efetuadas em um aparelho Perkin-Elmer 2400-CHN.

Os espectros de massas foram obtidos utilizando um espectrômetro de massas Finigan ITD-800 acoplado a um cromatógrafo a gás Varian 3300/3400 e um espectrômetro de massas Hewlett-Packard 5988A acoplado a um cromatógrafo a gás Hewlett-Packard 5890.

Os espectros de infra-vermelho foram obtidos empregando um espectrômetro de infra-vermelho com transformada de Fourier Perkin-Elmer modelo 1750. Os espectros foram registrados em pastilha de KBr ou filme.

Os pontos de fusão foram determinados utilizando um microscópio dotado de bloco de Kofler Dynamic Optics AHT e um aparelho Electrothermal 9100.

As massas foram determinadas pelo emprego de balanças Marte AS 5500, Micronal B2000 e Owa Labor (semi-analítica).

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

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

As medidas de ângulo de rotação óptica foram efetuadas no Polarímetro JASCO DIP 370.

Os dados de difração de raios X foram coletados no difratômetro CAD 4 Mach 3, com técnica de varredura $\theta / 2\theta$ a 293 K.

3.2. Tratamento de Solventes:

Os pontos de fusão e ebulição indicados entre parêntese referem-se aos valores encontrados experimentalmente, que estão de acordo com o apresentado na literatura^{165–168}.

3.2.1. Clorofórmio¹⁶⁶: (PE = 58 – 60 °C) foi lavado com água destilada até esta apresentar-se neutra, sendo a seguir seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e destilado.

¹⁶⁵ “The 1994 –1995 Aldrich ® Catalog Handbook of Fine Chemicals”, Milwaukee: Aldrich Chemical, 1994.

¹⁶⁶ Morita, T.; Assumpção, R. M. V., *Manual de Soluções, Reagentes e Solventes – Padronização, Preparação e Purificação*, 1972, 2ª edição, Editora Edgard Blücher Ltda. ¹⁶⁷Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F., “Purification of Laboratory Chemicals” 1997, 4rd. Ed., Oxford: Bath Press. ¹⁶⁸ “The Merck Index – Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals”, 1989, 11th Ed., Merck & CO., Inc.

3.2.2- Dimetilsulfóxido (DMSO): (PE = 84 – 6 °C / 12 mmHg) foi seco por um dia sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e mantidos sobre hidreto de cálcio por uma semana. Em seguida, foram filtrados e destilados sobre uma pequena quantidade de hidreto de sódio, sendo recolhidos sobre peneiras moleculares ativadas e mantidos sob atmosfera inerte de nitrogênio.

3.2.3- Tetraidrofurano¹⁶⁶ (THF): foi agitado com hidróxido de potássio até a separação de uma fase aquosa, correspondendo a uma solução concentrada de hidróxido de potássio que foi separada da fase orgânica. A seguir, o THF foi refluxado por 1 hora sobre hidróxido de potássio (1 KOH : 7 THF m/v) e destilado (PE = 66 °C). Adicionaram-se fios de sódio e alguns cristais de benzofenona, refluxando-se até o surgimento de uma forte coloração azul, indicadora da ausência de água. Alternativamente, a fração recolhida após o refluxo sobre hidróxido de potássio foi mantida por uma noite sobre hidreto de cálcio, refluxada por 4 horas e destilada, sendo recolhida sobre hidreto de sódio; a análise do espectro de infravermelho demonstrou que o THF apresentava-se totalmente seco. Em qualquer dos casos, o solvente foi destilado imediatamente antes de ser usado.

Os demais solventes foram tratados de modo usual pelos técnicos do laboratório. Para a obtenção de solventes anidros, foram empregados os procedimentos convencionais descritos na literatura^{166, 167}.

¹⁶⁶Morita, T.; Assumpção, R. M. V., *Manual de Soluções, Reagentes e Solventes – Padronização, Preparação e Purificação*, 1972, 2ª edição, Editora Edgard Blücher Ltda.

¹⁶⁷Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals* 1997, 4rd. Ed., Oxford: Bath Press.

3.3. Reagentes:

3.3.1. Purificação

3.3.1.1. Iodeto de metila: o reagente comercial foi empregado diretamente, sobre peneiras moleculares ativadas, sem prévia purificação.

3.3.1.2. Brometo de alila¹⁶⁷: (PE = 68 – 70 °C) foi seco sobre sulfato de magnésio anidro, filtrado e destilado.

3.3.1.3. Iodeto de etila: (PE = 73 °C) foi seco sobre cloreto de cálcio anidro, filtrado e, posteriormente, foi submetido à destilação fracionada.

3.3.1.4. Brometo de benzila: foi inicialmente seco sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, adicionou-se benzeno absoluto, destilou-se o azeótropo água / benzeno (PE = 80 °C) e, posteriormente, o brometo de benzila puro (PE = 122 – 144 °C/80 mmHg).

3.3.1.5. Cloreto de tionila: (PF = 75,5 – 76,5 °C) o reagente comercial foi destilado a pressão ambiente.

¹⁶⁵ “The 1994 –1995 Aldrich ® Catalog Handbook of Fine Chemicals”, Milwaukee: Aldrich Chemical, 1994.

¹⁶⁶ Morita, T.; Assumpção, R. M. V., *Manual de Soluções, Reagentes e Solventes – Padronização, Preparação e Purificação*, 1972, 2ª edição, Editora Edgard Blücher Ltda.

¹⁶⁷ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F., “*Purification of Laboratory Chemicals*” 1997, 4rd. Ed., Oxford: Bath Press.

¹⁶⁸ “The Merck Index – Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals”, 1989, 11th Ed., Merck & CO., Inc.

3.3.2. Titulação de *n*-Butil-lítio¹⁶⁹:

Um balão tritubulado de 25 ml contendo alguns cristais de 1,10-fenantrolina foi selado por meio de septos, imerso em um banho de gelo e então fez-se atmosfera inerte (nitrogênio ou argônio). Por meio de uma seringa graduada adicionaram-se 4,0 ml de tolueno absoluto e 1,0 ml da solução de *n*-butil-lítio em hexano a ser titulada, obtendo-se uma solução vermelho-ferrugem. Através de uma seringa graduada adicionou-se isopropanol absoluto até o desaparecimento da coloração vermelha, obtendo-se uma solução límpida e muito levemente amarelada; o desaparecimento da coloração ocorre prontamente após a adição de 1,0 equivalente do titulante. Esta primeira titulação deve ser desprezada devido à existência de traços de água no solvente ou na fenantrolina. Sem desmontar a aparelhagem, injetou-se novamente 1,0 ml de *n*-butil-lítio e titulou-se com o isopropanol, obtendo-se então o valor da concentração do *n*-butil-lítio. Alternativamente, o isopropanol foi substituído por etanol absoluto, obtendo-se neste caso uma suspensão levemente amarelada que não interferiu no resultado da titulação.

¹⁶⁹Watson, S. C.; Easthan, J. F., *J. Organomet. Chem.*, **1967**, 9, 165.

3.3.3. Obtenção de brometo de *p*-metilbenzila^{169a}:

A um balão de 50 mL pesaram-se 8,80 g (51,0 mmol) de ácido bromídrico 47 % e 2,58 g de ácido sulfúrico concentrado, sob agitação. A seguir, adicionaram-se lentamente 5,00 g (41,0 mmol) de álcool *p*-metil benzílico e 2,46 g de ácido sulfúrico concentrado, agitando-se por 40 minutos a temperatura ambiente. Deixou-se decantar, separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa de bicarbonato de sódio 5 %, com solução saturada de sulfato de sódio e foram secos sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração e rotoevaporação do solvente obtiveram-se 5,09 g de um óleo acastanhado que se cristalizou sob a forma de agulhas. O produto foi destilado a pressão reduzida, obtendo-se 4,03 g (54,0 %) de brometo de *p*-metilbenzila, PE = 100 – 102 °C / 9 mmHg (lit.¹⁷⁰: 218 – 220 °C / 70 mmHg).

RMN ¹H (δ, CDCl₃ / TMS):

δa = 2,34 (s, 3H);

δb = 4,48 (s, 2H);

δc = 7,09 – 7,28 (m, 4H);

^{169a} adaptado de Vogel, A. I., “*Análise Orgânica Qualitativa, Vol. 1*”, 1978, tradução da 3ª edição, Ao Livro Técnico S. A. - Indústria e Comércio, Rio de Janeiro.

¹⁷⁰ “*Handbook of Chemistry and Physics*”, CRC Press, 1989 – 1990

3.4. Obtenção dos α -sulfonil tioésteres.

3.4.1 Preparação de α -metilsulfoniltioacetato de etila (200)

(esquema 76 pág.76).

3.4.1.1. Obtenção do ácido metiltioacético¹⁷¹.

A um balão tritubulado de 1000 mL, resfriado por meio de banho de gelo e sal, equipado com condensador tipo “dedo frio” (com banho de gelo seco / acetona), funil de adição equalizado, agitação magnética e tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro, adicionaram-se 14,0 mL (240 mmol) de metanotiol recém liqüefeito, dissolvidos em 200 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 18 %. Após 30 minutos, adicionaram-se, gota a gota, 21,0 g (220 mmol) de ácido cloroacético dissolvidos em 100 mL da mesma solução alcalina e agitou-se a mistura reacional por 3 horas a 60 °C. Após este período, verteu-se a mistura reacional em água, acidulou-se com ácido sulfúrico (até pH ~ 1) e extraiu-se com quatro porções de 25 mL de diclorometano. Secou-se o produto sobre sulfato de magnésio anidro por uma noite e após este período, evaporou-se o solvente e destilou-se o produto a pressão reduzida. Obtiveram-se 18,0 g (78 %) de um líquido incolor que, pela RMN-¹H, mostrou se tratar do ácido metiltioacético, PE = 90 – 92 °C / 5 mmHg (lit.¹⁷² : 82 – 83 °C / 3 mmHg).

¹⁷¹ Mooradian, A.; Cavallito, C. J.; Bergman, A. J.; Lawson, E. J.; Suter, C. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 3372.

¹⁷² Reid, E., “*Organic Chemistry of Bivalent Sulfur*”, Vol. 2.

RMN ^1H (δ , CDCl_3 / TMS):

$\delta\text{a} = 2,24$ (s, 3H);

$\delta\text{b} = 3,23$ (s, 2H);

$\delta\text{c} = 11,79$ (s, 1H);

3.4.1.2. Obtenção do ácido metilsulfonilacético¹⁴³.

A um balão de 500 mL, equipado com uma manta com agitação magnética e um condensador de refluxo munido de um tubo secante, contendo 18,0 g (170 mmol) de ácido metiltioacético dissolvidos em 170 mL de ácido acético glacial, adicionaram-se, gota a gota, 29,0 mL (420 mmol) de solução de peróxido de hidrogênio (peridrol) 35 %. Refluxou-se a mistura reacional por 45 minutos e, após este período, evaporou-se o excesso de ácido acético por meio de aquecimento em “banho maria”. Adicionaram-se ao resíduo 10 mL de uma solução aquosa de bicarbonato de sódio 5 % e extraiu-se com quatro porções de 25 mL de diclorometano. Lavou-se a camada orgânica com uma solução saturada de cloreto de sódio e, posteriormente, com duas porções de 25 mL de água. Secou-se sobre sulfato de magnésio anidro por uma noite e, após este período, evaporou-se o solvente. Obtiveram-se, após recristalização de acetato de etila / hexano, 19,0 g (85 %) do ácido metilsulfonilacético sob a forma de um sólido cristalino incolor com PF = 112 – 114 °C (lit.¹⁷³ : 115 °C).

¹⁴³ Donnici, C. L., “Caminhos Sintéticos para a Obtenção de Ésteres e Tioésteres α -Metilsulfonil- α -metiltio Substituídos, Precursores dos Derivados α -Ceto Carboxílicos Correspondentes”, 1993, Tese de doutoramento, Instituto de Química – USP.

¹⁷³ Russel, G. A.; Pecoraro, J. M., *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 3990.

RMN ^1H (δ , CCl_4 / TMS):

$\delta\text{a} = 3,20$ (s, 3H);

$\delta\text{b} = 4,27$ (s, 2H);

$\delta\text{c} = 11,80$ (s, 1H);

3.4.1.3. Obtenção do cloreto do ácido metilsulfonilacético¹⁷⁴.

A um balão tritubulado de 100 mL, equipado com condensador de refluxo, funil de adição equalizado, agitação magnética e tubo secante, contendo 13,0 g (120 mmol) de ácido metilsulfonilacético, adicionaram-se lentamente 20,0 mL (250 mmol) de cloreto de tionila e aqueceu-se a mistura reacional, sobre banho de água, a 40 °C por 1 hora. A seguir, removeu-se o excesso de cloreto de tionila adicionando-se benzeno anidro e destilando-se o azeótropo (cloreto de tionila / benzeno). Empregou-se diretamente o produto bruto na preparação seguinte.

¹⁷⁴ Wladislaw, B.; Viertler H.; Demant, E. B., *J. Chem Soc. (B)*, 1971, 565.

3.4.1.4. Obtenção de α -metilsulfoniltioacetato de etila (200)¹⁴³.

A um balão tritubulado de 50 mL, , resfriado por meio de banho de gelo e sal, equipado com condensador tipo “dedo frio” (com banho de gelo seco / acetona), funil de adição equalizado, agitação magnética e tubo secante, contendo 15,0 mL (200 mmol) de etanotiol, adicionaram-se o cloreto do ácido metilsulfonilacético preparado acima e aqueceu-se a mistura a 40 °C por 3 horas. A seguir, verteu-se a mistura reacional em água, extraiu-se com três porções de 25 mL de diclorometano, lavou-se a camada orgânica com duas porções de 20 mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio 5 %, seguida por duas porções de 25 mL de água e, posteriormente, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Após rotoevaporação do solvente, obteve-se um sólido amarelo o qual, foi recristalizado de clorofórmio / hexano, fornecendo 12,0 g (68,0 %) de um sólido branco sob forma de agulhas, PF = 67 – 70 °C, que pela análise por RMN-¹H, mostrou se tratar do α -metilsulfoniltioacetato de etila (200).

RMN -¹H (δ , CCl₄ / TMS):

δ_a = 1,23 (t, 3H);

δ_b = 2,92 (q, 2H); superposto a

δ_c = 3,03 (s, 3H);

δ_d = 4,10 (s, 2H);

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

¹⁴³ Donnici, C. L., “Caminhos Sintéticos para a Obtenção de Ésteres e Tioésteres α -Metilsulfonil- α -metiltio Substituídos, Precursores dos Derivados α -Ceto Carboxílicos Correspondentes”, 1993, Tese de doutoramento, Instituto de Química – USP.

3.4.2. Preparação de α -fenilsulfoniltioacetato de metila (205).

(esquema 78, pág. 79).

3.4.2.1. Obtenção de α -bromotioacetato de metila¹⁴⁴ (204).

A um balão tritubulado de 50 mL, resfriado por meio de banho de gelo e sal, equipado com condensador do tipo “dedo frio” (contendo gelo seco / etanol) e tubo secante, dissolveram-se 10,0 mL (115 mmol) de brometo de bromoacetila em 200 mL de diclorometano. A seguir, adicionaram-se, gota a gota, 6,40 mL (115 mmol) de metanotiol dissolvidos em, aproximadamente, 50 mL de diclorometano, agitou-se a mistura reacional, a temperatura ambiente, por 10 horas e deixou-se em repouso por uma noite. Lavou-se a mistura com duas porções de 25 mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio 5 % e, posteriormente, com três porções de 25 mL de água. Após secagem com sulfato de magnésio anidro, evaporou-se o solvente e destilou-se o produto resultante a pressão reduzida. Obtiveram-se 11,68 g (60 %) de α -bromotioacetato de metila (204) com PE = 52 – 54 °C / 3 mmHg.

RMN -¹H (δ , CDCl₃ / TMS):

δ_a = 2,38 (s, 3H);

δ_b = 4,06 (s, 2H);

IV (filme, cm⁻¹) : 1669 (ν_{CO})

¹⁴⁴ Liu, H.-J.; Rose, P. A.; Sasaki, D. J.; *Can. J. Chem.*, **1991**, 69, 934.

3.4.2.2. Obtenção de α -fenilsulfoniltioacetato de metila¹⁰² (205).

A um balão monotubulado de 250 mL, contendo 12,6 g (76,8 mmol) de benzenossulfonato de sódio dissolvidos em cerca de 100 mL de dimetilsulfóxido (DMSO), adicionaram-se 10,0 g (59,2 mol) de α -bromotioacetato de metila (204) e agitou-se a mistura a temperatura ambiente por 5 horas. Após esse período, verteu-se a mistura reacional em 50 mL de solução saturada de cloreto de sódio, extraiu-se com três porções de 30 mL de diclorometano e, posteriormente, lavou-se a camada orgânica com três porções de 30 mL de água. Secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente. Obtiveram-se 11,68 g (85 %) de α -fenilsulfoniltioacetato de metila (205) sob a forma de um sólido branco cristalino com PF = 32,7–33,8 °C.

RMN ^1H (δ , CDCl_3 / TMS): $\delta_a = 2,32$ (s, 3H); $\delta_b = 4,31$ (s, 2H); $\delta_c = 7,55 - 7,94$ (m, 5H);**(Espectro 1, página 213)** **IV (KBr, cm^{-1}) :** 1685 (ν_{CO}) ; 1311, 1146 (ν_{SO_2}).**EM : m/z (%) :** 230 (2, M^+); 183 (40, $\text{M} - \text{SCH}_3$) ; 141 (100, $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$);77 (85, $-\text{C}_6\text{H}_5$).**Análise Elementar:**

Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}_2$:	%C = 46,94; %H = 4,38
Obtido :	%C = 46,95; %H = 4,20

¹⁰² Ashley, W. C.; Shriner, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, 54, 4410.

3.4.3. Preparação de α -fenilsulfonil tioésteres (206)

(esquema 84, pág. 89).

3.4.3.1. Procedimentos Gerais:

3.4.3.1.1. Procedimento geral para a preparação de α -bromo tioésteres¹⁷⁴ (212).

A um balão tritubulado de 100 mL, dotado de condensador de refluxo, tubo de secante e funil de adição equalizado contendo o α -bromo ácido, adicionaram-se, gota a gota, cloreto de tionila e, posteriormente, aqueceu-se a mistura reacional, sobre banho de água, a 40 °C durante 4 horas. Em seguida, adicionaram-se cerca de 100 mL de benzeno absoluto e destilou-se o azeótropo SOCl_2 / benzeno. Ao balão contendo o cloreto de ácido, munido de condensador tipo "dedo frio" (com gelo seco /acetona), tubo secante e funil de adição equalizado, adicionaram-se metanotiol recém condensado e aqueceu-se a mistura a 40 °C por 3 horas. Após esse período, verteu-se a mistura reacional em água, extraiu-se com três porções de diclorometano, lavou-se com duas porções de solução de bicarbonato de sódio 5% e, posteriormente, com três porções de água. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro, evaporou-se o solvente e destilou-se o produto resultante a pressão reduzida.

¹⁷⁴ Wladislaw, B.; Viertler H.; Demant, E. B., *J. Chem Soc. (B)*, **1971**, 565.

3.4.3.1.2. Procedimento geral para a preparação de α -fenilsulfonyl tioésteres¹⁰² (206).

A um balão monotubulado de 500 mL, contendo benzenossulfonato de sódio dissolvido em dimetilsulfóxido (DMSO), adicionou-se o α -bromo tioéster (212) e agitou-se a mistura durante 5 horas. Após este período, verteu-se a mistura reacional em solução saturada de cloreto de sódio, extraiu-se com três porções de diclorometano e, posteriormente, lavou-se a camada orgânica com três porções de água. Secou-se com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente.

3.4.3.2. Preparação de α -fenilsulfonyl tiopropanoato de metila (206a).

3.4.3.2.1. Preparação de α -bromo tiopropanoato de metila (212a).

Seguindo-se o procedimento geral descrito no item 3.4.3.1.1. (página 145), fizeram-se reagir 30,0 g (196 mmol) do ácido α -bromopropanóico, 28,7 mL (392 mmol) de cloreto de tionila e 12,0 mL (215 mmols) de metanotiol recém condensado. Obtiveram-se, após destilação a pressão reduzida, 26,73 g (74 %) de um líquido incolor com PE = 43 – 45 °C / 1,7 mmHg, o qual foi identificado por RMN-¹H como sendo o α -bromo tiopropanoato de metila (212a).

Análise Elementar:

Calculado para C ₄ H ₇ BrOS:	%C = 26,24; %H = 3,85
Obtido:	%C = 26,16; %H = 3,66.

¹⁰²Ashley, W. C.; Shriner, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, 54, 4410.

3.4.3.2.2. Preparação de α -fenilsulfoniltiopropionato de metila (206a).

Seguindo-se o procedimento geral descrito no item 3.4.3.1.2. (página 146), fizeram-se reagir 18,82 g (115 mmol) de benzenossulfonato de sódio e 15,0 g (81,9 mmol) de α -bromo tiopropionato de metila (**212a**). Após lavagem com hexano gelado, obtiveram-se 17,21 g (86 %) de um sólido amarelo, PF = 31,0 – 33,5 °C, o qual foi identificado por RMN- ^1H como sendo o α -fenilsulfoniltiopropionato de metila (**206a**).

RMN - ^1H (δ , CDCl_3 / TMS):

$\delta\text{a} = 1,60$ (d, 3H, J = 7,1 Hz);

$\delta\text{b} = 2,30$ (s, 3H);

$\delta\text{c} = 4,18$ (q, 1H, J = 7,1 Hz);

$\delta\text{d} = 7,53 - 7,89$ (m, 5H);

(Espectro 2, página 213)

Análise Elementar:

Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}_2$:	%C = 49,16; %H = 4,95
Obtido :	%C = 49,09; %H = 4,91

3.4.3.3. Preparação de α -fenilsulfoniltiobutanoato de metila (206b).

3.4.3.3.1. Obtenção de α -bromo tiobutanoato de metila (212b).

Seguindo-se o procedimento geral descrito no item 3.4.3.1.1. (página 145), fizeram-se reagir 30,0g (180 mmol) de ácido α -bromo butanóico, 16,8 mL (234 mmol) de cloreto de tionila e 11,0 mL (197 mmol) de metanotiol recém condensado. Obtiveram-se, após destilação a pressão reduzida, 26,8 g (76 %) de um líquido incolor, PE = 58 – 60 °C / 2,70 mmHg, o qual foi identificado por RMN-¹H como sendo o α -bromo tiobutanoato de metila (212b).

Análise Elementar:

Calculado para C₅H₉BrOS:	%C = 30,47; %H = 4,60
Obtido :	%C = 30,59; %H = 4,37

3.4.3.3.2. Obtenção de α -fenilsulfoniltiobutanoato de metila (206b).

Seguindo-se o procedimento geral descrito no item 3.4.3.1.2. (página 146), fizeram-se reagir 13,0 g (81,7 mmols) de benzenossulfonato de sódio e 11,5 g (58,3 mmol) α -bromo tiobutanoato de metila (212b). Após lavagem com hexano gelado, obtiveram-se 10,84 g (72 %) de um sólido branco, PF = 61– 62 °C, o qual foi identificado por RMN- ^1H como sendo o α -fenilsulfoniltiobutanoato de metila (206b).

RMN - ^1H (δ , CDCl_3 / TMS):

$\delta_a = 0,98$ (t, 3H; $J = 7,4$ Hz);

$\delta_{b,c} = 1,92 - 2,12$ (m, 2H);

$\delta_d = 2,32$ (s, 3H);

$\delta_e = 3,99$ (dd, 1H; $J_{b,e} = 4,4$ Hz; $J_{c,e} = 10,4$ Hz);

$\delta_f = 7,51 - 7,87$ (m, 5H);

(Espectro 3, página 214).

Análise Elementar:

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}_2$:	%C = 51,14; %H = 5,46
Obtido:	%C = 51,10; %H = 5,37

3.4.3.4. Preparação de α -fenil- α -fenilsulfoniltioacetato de metila (206f).

3.4.3.4.1. Obtenção de α -bromo- α -feniltioacetato de metila (212f).

Seguindo-se o procedimento geral descrito no item 3.4.3.1.1. (página 145), fizeram-se reagir 20,0 g (93 mmol) de ácido α -bromo- α -fenilacético, 13,4 mL (186 mmol) de cloreto de tionila e 5,7 mL (102 mmol) de metanotiol recém condensado. Obtiveram-se, após destilação a pressão reduzida, 16,66 g (73 %) de um líquido incolor com PE = 134 – 140 °C / 3,25 mmHg, o qual foi identificado por RMN- ^1H como sendo o α -bromo- α -feniltioacetato de metila (212f).

RMN - ^1H (δ , CDCl_3 / TMS):

$\delta\text{a} = 2,34$ (s, 3H);

$\delta\text{b} = 5,50$ (s, 1H);

$\delta\text{c} = 7,34 - 7,54$ (m, 5H);

Análise Elementar:

Calculado para $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrOS}$:	%C = 44,10; %H = 3,70
Obtido:	%C = 44,39; %H = 3,86

3.4.3.4.2. Obtenção de α -fenil- α -fenilsulfoniltioacetato de metila (206f).

Seguindo-se o procedimento geral descrito no item 3.4.3.1.2. (página 146), fizeram-se reagir 3,73 g (22,7 mmol) de benzenossulfonato de sódio e 3,98 g (16,2 mmol) de α -bromo- α -feniltioacetato de metila (212f). Obtiveram-se, após recristalização de hexano / acetona, 3,71 g (71 %) de um sólido branco cristalino, PF = 139 – 139,5 °C, o qual foi identificado por RMN- ^1H como sendo o α -fenil- α -fenilsulfoniltioacetato de metila (206f).

RMN - ^1H (δ , CDCl_3 / TMS):

$\delta\text{a} = 2,32$ (s, 3H);

$\delta\text{b} = 5,23$ (s, 1H);

$\delta\text{c} = 7,30 - 7,62$ (m, 10H).

(Espectro 4, página 214)

Análise Elementar:

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}_2$:	%C = 58,80; %H = 4,60
Obtido:	%C = 58,71; %H = 4,54

3.5. Preparação do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico (247).

3.5.1. Preparação do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico racêmico (247a).

Método A: (esquema 108, pág. 118)

3.5.1.1. Obtenção de α -bromo fenilacetato de etila^{138b} (241).

A um balão monotubulado de 1000 mL, equipado com condensador de refluxo e tubo secante, adicionaram-se 30,0 g (183 mmol) de fenilacetato de etila, 35,8 g (201 mmol) de *N*-bromo-succinimida, 0,18 g de peróxido de benzoíla (0,4 % em mol) e 300 mL de tetracloreto de carbono. Agitou-se a mistura reacional por 6 horas e, posteriormente, deixou-se em repouso durante a noite a fim de que toda a succinimida dissolvida precipitasse. Após este período, filtrou-se a mistura e concentrou-se o filtrado por meio de evaporador rotativo. Obteve-se como produto um líquido levemente alaranjado que, após destilação a pressão reduzida, PE = 115 – 117 °C / 2 mmHg (lit.¹⁷⁵: 88,5 – 93,0 °C / 0.9 mmHg), rendeu 32,89 g (74 %) de um líquido incolor, que pela RMN-¹H, mostrou se tratar do α -bromo- α -fenilacetato de etila (241).

^{138(b)} Claro Jr., N. F., “*Reações de Sulfenilação de Compostos α -Sulfonil Carboxílicos*”, 1997, Tese de Doutorado, Instituto de Química – USP.

¹⁷⁵ Giumanini, A. G., *Chimica e Industria*, 1967, 49, 1340.

RMN ^1H (δ , CDCl_3 / TMS):

$\delta\text{a} = 1,37(\text{t}, 3\text{H});$

$\delta\text{b} = 4,25 - 4,46 (\text{m}, 2\text{H});$

$\delta\text{c} = 5,44(\text{s}, 1\text{H});$

$\delta\text{d} = 7,35 - 7,67 (\text{m}, 5\text{H});$

3.5.1.2. Obtenção de α -fenilsulfenilfenilacetato de etila (244):

3.5.1.2.1. Empregando o método em condições de transferência de fase (CTF):

A um balão monotubulado de 200 mL, contendo 5,00 g (20,6 mmol) de α -bromo fenilacetato de etila (241) dissolvidos em 50 mL de diclorometano, adicionaram-se 5,68 g (41,2 mmol) de carbonato de potássio pulverizado, 0,699 g (2,06 mmol) de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (TEBAH), 2,10 mL (20,6 mmol) de tiofenol e agitou-se a mistura por uma noite. Após este período, a mistura reacional foi vertida em água, extraída com três porções de 25 mL de diclorometano e, posteriormente, lavada com duas porções de 25 mL de água. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro e evaporação do solvente, obtiveram-se 5,10 g (91 %) de um líquido com 95 % de pureza cromatográfica o qual, foi identificado por RMN- ^1H como sendo o α -fenilsulfenilfenilacetato de etila (244).

RMN ^1H (δ , CDCl_3 / TMS):

$\delta\text{a} = 1,20 (\text{t}, 3\text{H});$

$\delta\text{b} = 4,00 - 4,20 (\text{m}, 2\text{H});$

$\delta\text{c} = 4,90 (\text{s}, 1\text{H});$

$\delta\text{d} = 7,20 - 7,55 (\text{m}, 10\text{H});$

3.5.1.2.2. Empregando o método em fase homogênea (FH)¹⁵⁹:

A um balão monotubulado de 200 mL, contendo 30,58 g (126 mmol) de α -bromo fenilacetato de etila (241) dissolvidos em 65 mL de clorofórmio, adicionaram-se o fenilmercapteto de sódio, preparado pela adição de uma solução contendo 3,33 g (140 mmol) de sódio metálico dissolvidos em 110 mL de etanol, e 14,14 mL (140 mmol) de tiofenol. Refluxou-se por 90 minutos e, após este período, filtrou-se a mistura e concentrou-se o filtrado por meio de evaporador rotativo. O sólido obtido foi extraído com três porções de 40 mL de éter de petróleo e, posteriormente, lavado com duas porções de 25 mL de hidróxido de sódio e duas porções de 25 mL de água. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro e evaporação do solvente, obtiveram-se 29,53 g (86 %) de um líquido com 96 % de pureza cromatográfica, o qual foi identificado por RMN-¹H como sendo o α -fenilsulfenilfenilacetato de etila (244).

¹⁵⁹ Bonner, W. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 1034.

3.5.1.3. Obtenção de α -fenilsulfenil- α -fenilpropanoato de etila (245):

A um balão tritubulado de 125 mL, equipado com condensador tipo “dedo frio” (com gelo seco / acetona), contendo 5,12 g (18,8 mmol) de α -fenilsulfenilfenilacetato de etila (244) dissolvidos em 40 mL de diclorometano, adicionaram-se 2,11 g (37,6 mmol) de hidróxido de sódio pulverizado, 3,52 mL (56,5 mmol) de iodeto de metila e agitou-se a mistura por uma noite. Após este período, a mistura reacional foi vertida em água e extraída com três porções de 20 mL de diclorometano. Em seguida, o extrato orgânico obtido foi lavado com duas porções de 20 mL de água e secado sobre sulfato de magnésio anidro. Após evaporação do solvente, obtiveram-se 4,87 g (90,5 %) de um líquido com 90 % de pureza cromatográfica, o qual, pela RMN- ^1H , mostrou se tratar do α -fenilsulfenil- α -fenilpropanoato de etila (245).

RMN- ^1H (δ , CDCl_3 / TMS):

$\delta\text{a} = 1,20$ (t, 3H);

$\delta\text{b} = 1,80$ (s, 3H);

$\delta\text{c} = 4,10 - 4,25$ (m, 2H);

$\delta\text{d} = 7,20 - 7,55$ (m, 10H);

3.5.1.4. Obtenção do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico racêmico (247a):

3.5.1.4.1. Através da reação de hidrólise do α -fenilsulfenil- α -fenilpropanoato de etila (242).

A um balão monotubulado de 500 mL, contendo 25,0 g (87,4 mmol) de α -fenilsulfenil- α -fenilpropanoato de etila (245), adicionaram-se 250 mL de uma solução hidróxido de potássio 15 %, e aqueceu-se em “banho maria” por 12 horas. Após este período, a mistura foi extraída com duas porções de 25 mL de éter de petróleo, sendo esta fração desprezada. Em seguida, a mistura reacional foi acidulada com ácido clorídrico concentrado (até pH $\sim$ 1), extraída com quatro porções de 25 mL de diclorometano, lavada com duas porções de 25 mL de água e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após evaporação do solvente em evaporador rotativo, obtiveram-se 17,98 g (80 %) do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico (247a) com PF = 103,5 – 104 °C (lit.¹⁵⁹: 104,5 – 105 °C).

RMN ^1H (δ , CDCl_3 / TMS):

$\delta_a = 1,81$ (s, 3H);

$\delta_b = 7,22$ 7,54 (m, 10H);

(Espectro 5, página 215)

¹⁵⁹Bonner, W. A ., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 1034.

3.5.1.4.2. Através da reação de sulfenilação do ácido α -fenilpropanóico^{142b} (246).

Método B: (esquema 108 B, pág. 118).

A um tritubulado, resfriado por meio de banho de gelo seco e tetracloreto de carbono ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$), introduziram-se, sob corrente de nitrogênio, 30,0 g (200 mmol) de ácido α -fenilpropanóico (246) dissolvidos em 250 mL de THF seco. A seguir, adicionaram-se lentamente 250 mL (400 mmol) de solução de *n*-butil-lítio 1,60 M em hexano e agitou-se a mistura até a temperatura do banho atingir $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$). Posteriormente, resfriou-se o banho, novamente, a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionaram-se 43,60 g (200 mmol) de difenildissulfeto e agitou-se a mistura por 4 horas. Após este período, a mistura reacional foi acidulada com solução de ácido clorídrico (1:1) gelado (até pH ~ 1) e, em seguida, o THF e o hexano foram rotoevaporados. A solução aquosa contendo o produto bruto foi extraída com quatro porções de 40 mL de diclorometano e, o extrato orgânico obtido, lavado com duas porções de 100 mL de água e, em seguida, secado sobre sulfato de magnésio anidro por uma noite. Obtiveram-se 46,3 g de um sólido amarelado que, após recristalização de éter de petróleo / benzeno, rendeu 41,25 g (80 %) do ácido α -fenilsulfenil- α -propanóico (247a).

^{142b} Gruber, J., “ α -Sulfinil Tioésteres: Síntese, reações de Pummerer e de Eliminação: tioésteres α,β -Insaturados como Dienófilos”, 1991, Tese de Doutorado, Instituto de Química – USP.

3.5.2. Preparação do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico opticamente ativo (247b) via resolução do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico racêmico (247a)¹⁵⁹.

Em um erlenmeyer de 250 mL, dissolveram-se 25,8 g de ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico racêmico (247a) em 35 mL de etanol. A seguir, gotejou-se uma solução contendo 12,1 g de (R)-(+)- α -metilbenzil amina dissolvidas em 35 mL de etanol e aqueceu-se a mistura à ebulição. Posteriormente, adicionaram-se 70 mL de água quente, resfriou-se a mistura a 0 °C e filtrou-se o sal diastereomérico obtido em funil de Büchner. Após 8 recristalizações, empregando uma proporção de 4,2 mL de etanol por grama de sal e um terço do volume de água, obtiveram-se 4,2 g do sal diastereomérico com PF = 155 °C; $[\alpha]_D = 201$ (c = 0,621, etanol), (lit.¹⁵⁹: 154 – 155 °C; $[\alpha]_D = 196,2$). Acidulou-se o sal opticamente ativo obtido com ácido clorídrico (1:3) até pH = 1, extraiu-se com três porções de 20 mL de éter etílico, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e rotoevaporou-se o solvente. Após recristalização de éter de petróleo / benzeno, obtiveram-se 2,10 g do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico opticamente ativo (247b) com PF = 87,5 – 88,5 °C; $[\alpha]_D = 165^\circ$ (c 1,92, etanol), (lit.¹⁵⁹ = 88 °C; $[\alpha]_D = 162$). A resolução do ácido racêmico foi monitorada por medidas do ângulo de rotação óptica e por análises de RMN-¹H, concomitantemente.

Espectros 6 e 6a, páginas 216 e 217 (sal diastereomérico).

¹⁵⁹Bonner, W. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 1034.

3.6. Preparação dos ácidos α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóicos racêmico (218a) e opticamente ativo (218b):

3.6.1. Preparação do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico racêmico (218a) via reação de hidrólise do α -fenilsulfonil- α -fenilpropanoato etila. (esquema 107, página. 117)

3.6.1.1. Obtenção do α -fenilsulfonilfenilacetato de etila¹⁰² (242)

A um balão monotubulado de 250 mL, equipado com uma manta de agitação magnética e um condensador de refluxo contendo um tubo secante de com cloreto de cálcio anidro, adicionaram-se 10,0 g (41,1 mmol) de bromoacetato de etila (241) dissolvidos em 100 mL de etanol a 95 % e 7,4 g (45,3 mmol) de benzenossulfonato de sódio. A mistura foi refluxada por 12 horas, permanecendo em repouso durante a noite. Destilou-se o excesso de álcool por meio de um evaporador rotativo e extraiu-se o óleo obtido com três porções de 25 mL de diclorometano. Os extratos orgânicos reunidos foram lavados com duas porções de 25 mL de água e secados sobre sulfato de magnésio anidro. Obtiveram-se, após recristalização de etanol / água, 9,3 g (74 %) de um sólido branco cristalino, PF = 101– 101,5 °C (lit.¹⁰⁹: 100 – 101 °C), o qual, pela análise por RMN-¹H, mostrou se tratar do α -fenilsulfonilfenilacetato de etila (242).

¹⁰² Ashley, W. C.; Shriner, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, 54, 4410.

¹⁰⁹ Lamm, B.; Ankner, K., *Acta Chem. Scand. B*, **1978**, 32, 193.

RMN-¹H (δ, CDCl₃ / TMS):

δa = 1,16 (t, 3H);

δb = 4,05 – 4,20 (m, 2H);

δc = 5,05 (s, 1H);

δd = 7,16 – 7,55 (m, 10H);

3.6.1.2. Obtenção do α-fenilsulfonil-α-fenilpropanoato etila¹⁷⁶.

A um balão tritubulado de 100 ml, equipado com condensador tipo "dedo frio" (com banho de gelo seco / acetona), contendo um tubo secante com cloreto de cálcio anidro, septos de borracha e adaptador para entrada de gás, adicionaram-se 0,59 g (19,7 mmol) de NaH 80 %, previamente lavado com hexano absoluto, e 3,0 mL de DMSO anidro. A seguir, adicionaram-se, através de uma seringa, uma solução contendo 5,0 g do α-fenilsulfonilfenilacetato de etila (**242**) dissolvidos em 10 mL de DMSO anidro. Após 45 minutos de geração do carbânion, adicionaram-se lentamente 2,0 mL (32,9 mmol) de iodeto de metila e agitou-se por mais 4 horas. Terminada a reação, a mistura foi vertida sobre solução saturada de cloreto de amônio e extraída com três porções de 25 mL de diclorometano. Os extratos orgânicos foram lavados com duas porções de 20 mL de solução aquosa de tiosulfato de sódio, com duas porções de 25 mL de água destilada e, posteriormente, secados sobre sulfato de magnésio anidro. Obtiveram-se 4,9 g (94 %) de um óleo amarelo com pureza cromatográfica de 98 %, o qual, pela RMN-¹H, mostrou se tratar do α-fenilsulfonil-α-fenilpropanoato de etila.

¹⁷⁶ Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Russo, V. F. T.; Zaim, M. H.; Di Vitta, C., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 8367.

RMN ^1H (δ , CDCl_3 / TMS):

$\delta\text{a} = 1,26$ (t, 3H);

$\delta\text{b} = 2,11$ (s, 3H);

$\delta\text{c} = 1,26$ (dq, 2H);

$\delta\text{d} = 7,21 - 7,48$ (m, 10H);

3.6.1.3. Obtenção do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico (218a) via hidrólise alcalina do α -fenilsulfonil- α -fenilpropanoato de etila¹⁰².

A um balão monotubulado, fizeram-se reagir 4,0 g (12,6 mmol) de α -fenilsulfonil- α -fenilpropanoato de etila, a temperatura ambiente, com uma solução contendo 1,55 g (27,7 mmols) de hidróxido de potássio dissolvidos em 25 mL de etanol 95 %. Após 12 horas de agitação, obteve-se como produto um sólido branco, que após lavagem com éter etílico gelado, forneceu 1,62 g (44 %) de um sólido branco, PF = 169 – 181 °C (lit¹⁰².: 115 – 116,4 °C com decomposição), que mostrou se tratar do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico (218a).

RMN ^1H (δ , CDCl_3 / TMS):

$\delta\text{a} = 2,20$ (s, 3H);

$\delta\text{b} = 7,27 - 7,54$ (m, 10H);

¹⁰²Ashley, W. C.; Shriner, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, 54, 4410

3.6.2. Preparação do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico racêmico (218a) via reação de oxidação do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico (247a).

3.6.2.1. Tentativa de oxidação do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico racêmico (247a) empregando HOAc/H₂O₂.

1ª Experiência:

A um balão monotubulado de 50 mL, resfriado por meio de banho de gelo, contendo 0,50 g (1,94 mmol) de ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico (247a) dissolvidos em 1,0 mL de ácido acético glacial, adicionou-se, gota a gota, uma mistura contendo 0,59 mL (5,81 mmol) de solução de peridrol 30 % dissolvidos em 1,0 mL de ácido acético glacial e agitou-se por 8 horas. Após este período, adicionaram-se 20 mL de água gelada ao sólido branco obtido, filtrou-se em funil de Büchner e lavou-se, novamente, com três porções de 15 mL de água gelada. Obtiveram-se, após dois dias de secagem a vácuo na presença de pentóxido de fósforo, 0,38 g (68 %) de um sólido branco cuja análise de RMN-¹H indicou a presença de uma mistura contendo o ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico (218a) ao lado dos ácidos α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico (248) e α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico (247a) correspondentes e de produtos provenientes da decomposição destes compostos.

¹⁶¹Ogura, K.; Suzuki, M.; Tsuchihashi, G., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, 53, 1414.

2ª Experiência:

Seguindo-se o procedimento descrito acima e empregando-se 0,5 g (1,94 mmol) de ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico (**247a**) dissolvidos em 1,0 mL de ácido acético glacial e uma mistura contendo 0,8 mL (7,75 mmol) de peridrol 30 % dissolvidos em 1,0 mL de ácido acético glacial, obtiveram-se após 20 horas de reação, 0,40 g (71 %) de um sólido branco cuja análise pela RMN- ^1H , indicou a presença de uma mistura contendo os mesmos produtos obtidos na experiência 1.

3ª Experiência:

A um balão monotubulado de 100 mL, resfriado por meio de banho de gelo, contendo 0,5 g (1,94 mmol) de ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico (**247a**) dissolvidos em 1,0 mL de ácido acético glacial, adicionaram-se uma mistura contendo 0,8 mL (7,75 mmol) de solução de peridrol 30 % dissolvidos em 1,0 mL de ácido acético glacial. Agitou-se a mistura reacional por 1 h, adicionou-se uma segunda porção da mistura contendo 0,8 mL (7,75 mmol) de solução de peridrol 30 % dissolvidos em 1,0 mL de ácido acético glacial e agitou-se por mais 23 h a temperatura ambiente. Após este período, obtiveram-se 0,38 g (68 %) de um sólido branco o qual foi lavado com água destilada, filtrado em funil de Büchner e, posteriormente, secado a vácuo na presença de pentóxido de fósforo durante dois dias. A análise pela RMN- ^1H , indicou a presença da mesma mistura observada na experiência 1.

3.6.2.2. Tentativa de oxidação do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico racêmico (227a) empregando hidrogenopersulfato de potássio^{162,163} (Oxone[®]).

Em um erlenmeyer de 125 mL, resfriado por meio de banho de gelo, dissolveram-se 0,20 g (0,775 mmol) de ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico (247a), em 40 mL de metanol. A seguir, adicionou-se uma solução contendo 0,71 g (2,33 mmol) de oxone[®] dissolvidos em 40 mL de água e agitou-se a mistura reacional por 4 h a temperatura ambiente. Após este período, verteu-se o produto obtido em água, extraiu-se com três porções de 15 mL de clorofórmio, lavou-se o extrato orgânico com duas porções de 15 mL de água e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Após rotoevaporação do solvente, obtiveram-se 0,20 g de um sólido branco o qual foi lavado com água destilada e filtrado em funil de Büchner. A análise por RMN-¹H indicou a presença de uma mistura contendo o ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico (218) como produto principal ao lado dos ácidos α -fenilsulfinil- α -fenilpropanóico (248) e α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico (247a) correspondentes e de produtos provenientes da decomposição destes compostos.

¹⁶²Trost, B. M.; Curran, D., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22 (14), 1287.

¹⁶³Curi, D.; Pardini, V. L.; Viertler, H., *Química Nova*, **1999**, 22 (1), 85.

3.6.2.3. Tentativa de oxidação do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico racêmico (247a) empregando $\text{SeO}_2/\text{H}_2\text{O}_2$.

1ª Experiência:

Em erlenmeyer de 125 mL, resfriado por meio de banho de gelo, adicionaram-se 0,20 g (0,775 mmols) de ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico (247a), 0,17 g (1,55 mmol) de dióxido de selênio e 3,0 mL de metanol. Em seguida, gotejou-se, 1,0 mL (9,30 mmol) de solução de peridrol 30 % e agitou-se a mistura por 30 minutos, sobre resfriamento em banho de gelo e, posteriormente, por 6 horas a temperatura ambiente. Após este período, adicionaram-se 20 mL de água gelada ao sólido branco obtido, filtrou-se em funil de Büchner e lavou-se, novamente, com três porções de 15 mL de água gelada. Obtiveram-se, após dois dias de secagem a vácuo na presença de pentóxido de fósforo, 0,21 g de um sólido branco cuja análise de RMN- ^1H revelou a presença de uma mistura contendo o ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico (218a) como produto principal ao lado dos ácidos α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico (247a) e α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico (248) (ver esquema 109, página 122).

¹⁶⁴Drabowicz, J.; Lyzwa, P.; Mikołajczyk, M., *Phosphorus and Sulfur*, **1983**, 17, 169.

2ª Experiência:

Em erlenmeyer de 125 mL, resfriado por meio de banho de gelo, adicionaram-se 1,00 g (3,88 mmols) de ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico (247a), 0,56 g (5,04 mmol) de dióxido de selênio e 12 mL de metanol. Em seguida, gotejou-se, 7,0 mL de solução de peridrol 30 % e agitou-se a mistura por 30 minutos, sobre resfriamento em banho de gelo e, posteriormente, por 30 horas a temperatura ambiente. Após este período, adicionaram-se 50 mL de água gelada ao sólido branco obtido, filtrou-se em funil de Büchner e lavou-se, novamente, com quatro porções de 15 mL de água gelada. O sólido obtido foi recristalizado* de metanol / éter etílico / água e secado a vácuo na presença de pentóxido de fósforo durante dois dias. Obtiveram-se 0,97 g (86 %) de um sólido branco cuja análise de RMN-1H demonstrou tratar-se do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico (218a) ao lado de uma pequena quantidade de ácido α -fenilsulfinil- α -fenilpropanóico (248).

* (o mesmo resultado foi obtido quando o produto seco foi analisado sem prévia recristalização).

3ª Experiência:

Pesou-se um erlenmeyer de 125 mL, resfriado por meio de banho de gelo, 0,50 g (1,94 mmol) de ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico (**247a**), 0,27 g (2,42 mmol) de dióxido de selênio e adicionaram-se 6,0 mL de metanol. Em seguida, gotejou-se 0,65 mL de solução de peridrol 60 % e agitou-se a mistura por 30 minutos, sobre resfriamento em banho de gelo e, posteriormente, por 12 horas a temperatura ambiente. Após este período, adicionaram-se 25 mL de água gelada ao sólido branco obtido, filtrou-se em funil de Büchner e lavou-se, novamente, com quatro porções de 15 mL de água gelada e, posteriormente, com três porções de 10 mL de benzeno absoluto. Obtiveram-se, após dois dias de secagem a vácuo na presença de pentóxido de fósforo, 0,46 g (82 %) de um sólido branco cuja análise elementar e de RMN- ^1H indicaram a presença exclusiva do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico (**218a**), PF = 168 –179 °C (com decomposição).

RMN – ^1H (δ , CDCl_3 / TMS):

$\delta\text{a} = 2,20$ (s, 3H);

$\delta\text{b} = 7,27 - 7,54$ (m, 10H);

Análise Elementar:

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$:	%C = 62,05; %H = 4,86
Obtido:	%C = 62,07; %H = 4,82

3.6.2.4. Tentativa de oxidação do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico racêmico (247a) empregando cloreto de rutênio.

A um balão monotubulado de 50 mL, adicionaram-se 0,20 g (0,775 mmols) do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico (247a), 0,37 g (1,63 mmol) de ácido periódico dissolvidos em uma solução contendo 0,26 mL de tetracloreto de carbono, 0,26 mL de acetonitrila e 0,39 mL de água e agitou-se por 30 minutos. Após este período, introduziram-se 0,0032 g (0,016 mmol) de cloreto de rutênio, agitou-se a mistura reacional por mais 30 minutos e, finalmente, adicionaram-se 5 mL de éter etílico. O extrato orgânico foi secado sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente rotoevaporado e o sólido obtido, lavado com três porções de 10 mL de éter etílico. Observou-se pela RMN- ^1H , a presença de uma mistura não identificada de produtos.

3.6.3. Preparação do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico opticamente ativo (218b) via reação de oxidação do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico (247b) empregando SeO_2 / H_2O_2 .

Seguindo o procedimento descrito no item 3.6.2.3. (página 167), experiência 3, e partindo-se de 1,00 g (3,88 mmol) de ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico opticamente ativo (247b), 0,56 g (5,04 mmol) de dióxido de selênio dissolvidos em 12 mL de metanol e 1,30 mL de solução de peridrol 60 %, obtiveram-se 0,95 g (84 %) do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico opticamente ativo (218b) sob a forma de um sólido branco, PF = 163 – 175 $^{\circ}\text{C}$ (com decomposição), $[\alpha]_{\text{D}} = +41$ (c = 1,5, metanol); (lit¹⁵⁶ $\therefore [\alpha]_{\text{D}} = -36,8$).

¹⁵⁶Corey, E. J.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, (13), 803.

¹⁶⁰Rodríguez, C. M.; Ode, J. M.; Palazón, J. M.; Martín, V. S., *Tetrahedron*, **1992**, 48 (17), 3571.

3.7. Reações de alquilação de α -sulfonil tioésteres.

3.7.1. Reações de alquilação do α -metilsulfoniltioacetato de etila (200).

(esquema 77, página 77)

3.7.1.1. Procedimento geral para a alquilação do α -metilsulfoniltioacetato de etila (200) em fase homogênea empregando NaH / DMSO como base.

A um balão tritubulado de 50 mL, equipado com agitação magnética e tubo secante, contendo hidreto de sódio (50 % em óleo mineral), previamente lavado com duas porções de 10 mL de benzeno absoluto, em 2,0 mL de dimetilsulfóxido (DMSO), adicionou-se, via seringa, uma solução contendo 0,5 g (2,75 mmols) de α -metilsulfoniltioacetato de etila (200) dissolvidos em 5,0 mL de DMSO. Agitou-se a mistura durante uma hora e, após a formação do carbânion, introduziu-se, gota a gota, via seringa, o agente alquilante dissolvido em 3,0 mL de DMSO. Após quatro horas, verteu-se a mistura reacional em 20 mL solução saturada de cloreto de amônio, extraiu-se com três porções de 15 mL de diclorometano, lavou-se com três porções de 20 mL de água destilada*, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e, posteriormente, evaporou-se o solvente.

*quando foram empregados os iodetos de metila e etila, lavou-se também com duas porções de solução aquosa de tiosulfato de sódio.

3.7.1.1.1. Tentativa de alquilação pelo emprego de iodeto de metila.

1ª Experiência: Proporção de substrato : base : alquilante – (1:1,25:1,25)

Seguindo-se o procedimento geral descrito no item 3.7.1.1. (página 169), utilizando condensador do tipo “dedo frio” (contendo gelo seco / acetona), e empregando-se 0,16 g (3,43 mmol) de hidreto de sódio e 0,21 mL (3,43 mmol) de iodeto de metila, obtiveram-se 0,50 g de um óleo amarelo. A espectroscopia de massas acoplada à cromatografia gasosa confirmou a presença de uma mistura de produtos monoalquilado **201a** e dialquilado **202a**.

2ª Experiência: Proporção de substrato : base : alquilante – (1:1:1)

Seguindo-se o procedimento geral descrito no item 3.7.1.1. (página 169), utilizando condensador do tipo “dedo frio” (contendo gelo seco / acetona), e empregando-se 0,13 g (2,75 mmol) de hidreto de sódio e 0,17 mL (2,75 mmol) de iodeto de metila, obtiveram-se 0,53 g de um óleo amarelo. A espectroscopia de massas acoplada à cromatografia gasosa confirmou a presença de uma mistura de produtos monoalquilado **201a** e dialquilado **202a** além de uma certa quantidade de reagente de partida **200**.

EM (monoalquilado): m/z (%)	196 (1, M^+); 135 (81, $M - SC_2H_5$);
	117 (35, $M - SO_2CH_3$);
	63 (100, $O=S-CH_3$);
	45 (24, $H_3C-CH-OH$).

EM (dialquilado): m/z (%) 210 (1, M^+); 149 (9, $M - SC_2H_5$);
 131 (11, $M - SO_2CH_3$);
 121 (12, $(CH_3)_2C-SO_2CH_3$);
 89 (12, $-[O=C-SC_2H_5]$);
 59 (100, $(H_3C)_2C-OH$).

EM (reagente de partida): m/z (%) 182 (1, M^+); 121 (100, $M - SC_2H_5$);
 103 (35, $M - SO_2CH_3$);
 79 (97, $CH_2-SC_2H_5$).

3.7.1.1.2. Tentativa de alquilação pelo emprego de brometo de alila.

Condições: Proporção de substrato : base : alquilante – (1:1:1)

Seguindo-se o procedimento geral descrito no item 3.7.1.1. (página 169) e empregando-se 0,13 g (2,75 mmol) de hidreto de sódio e 0,24 mL (2,75 mmol) de brometo de alila, obtiveram-se 0,60 g de um óleo amarelo. A espectroscopia de massas acoplada à cromatografia gasosa confirmou a presença de uma mistura de produtos monoalquilado **201b** e dialquilado **202b** além de uma certa quantidade de reagente de partida **200**.

EM (monoalquilado): m/z (%) 222 (1, M^+); 193 (1, $M - C_2H_5$);
 161 (3, $M - SC_2H_5$); 143 (29, $M - SO_2CH_3$);
 133 (1, $CH_2=CH-CH_2-CH-SO_2CH_3$);
 81 (100); 79 (10, SO_2CH_3);
 41 (59, $CH_2-CH=CH_2$).

EM (dialquilado): m/z (%)	233 (14, M - C ₂ H ₅); 183 (17, M - SO ₂ CH ₃); 121 (63); 79 (100, SO ₂ CH ₃); 41 (55, CH ₂ -CH=CH ₂).
EM (reagente de partida): m/z (%)	182 (1, [M+1] ⁺); 121 (100, M - SC ₂ H ₅); 105 (35, M - SO ₂ CH ₃); 79 (97, SO ₂ CH ₃).

3.7.1.1.3. Alquilação pelo emprego de brometo de benzila.

Condições: Proporção de substrato : base : alquilante – (1:1:1)

Seguindo-se o procedimento geral descrito no item 3.7.1.1. (página 169) e empregando-se 0,13 g (2,75 mmol) de hidreto de sódio e 0,33 mL (2,75 mmol) de brometo de benzila, obtiveram-se 0,72 g de um sólido amarelo cuja análise por espectroscopia de massas acoplada à cromatografia gasosa confirmou a presença do produto monoalquilado **201c** ao lado de uma pequena quantidade de reagente de partida **200**. Após recristalização de clorofórmio / hexano, obtiveram-se 0,49 (66 %) de α -metilsulfonil- α -benziltioacetato de etila (**201c**).

EM (monoalquilado): m/z (%) 273 (1, M^+); 211 (5, $M - SC_2H_5$);
193 (22, $M - SO_2CH_3$).

EM (reagente de partida): m/z (%) 182 (1, M^+); 121 (100, $M - SCH_3$);
105 (35, $M - SO_2CH_3$);
75 (97, SO_2CH_3).

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

RMN 1H (δ , CCl_4 / TMS):

$\delta_a = 1,16$ (t, 3H, $J = 8$ Hz);

$\delta_c = 3,02$ (s, 3H) superposto a $\delta_b = 2,88$

(q, 2H, $J = 7$ Hz);

$\delta_d = 3,35 - 3,41$ (m, 2H);

$\delta_e = 4,08 - 4,13$ (dd, 1H, $J = 3$ Hz);

$\delta_f = 7,16 - 7,32$ (m, 5H);

3.7.2. Reações de alquilação do α -fenilsulfoniltioacetato de metila (205).

3.7.2.1A. Procedimento geral para a alquilação do α -fenilsulfoniltioacetato de metila (205) em fase homogênea empregando-se NaH / DMSO como base. (esquema 79, página 79).

A um balão tritubulado de 50 mL, equipado com agitação magnética e tubo secante, contendo hidreto de sódio (50 % em óleo mineral), previamente lavado com duas porções de benzeno absoluto, em 2,0 mL de DMSO, adicionou-se, via seringa, uma solução do α -fenilsulfoniltioacetato de metila (205) em 6,0 mL de DMSO. Agitou-se a mistura por uma hora e, após a formação do carbânion, introduziu-se, gota a gota, via seringa, uma solução contendo o agente alquilante dissolvido em 2,0 mL DMSO. Após quatro horas, verteu-se a mistura reacional em solução saturada de cloreto de amônio, extraiu-se com três porções de diclorometano, lavou-se com duas porções de água*, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e, posteriormente, destilou-se o solvente.

*quando foram empregados os iodetos de metila e etila, lavou-se também com duas porções de solução aquosa de tiosulfato de sódio.

3.7.2.1B. Procedimento geral para a alquilação do α -fenilsulfoniltioacetato de metila (205) em condições de transferência de fase pelo emprego do método catalítico, empregando K_2CO_3 como base.

(esquema 82, página 83).

A um balão monotubulado de 50 mL, equipado com agitação magnética, contendo 0,30 g (1,30 mmol) de α -fenilsulfoniltioacetato de metila (205), 0,36 g (2,60 mmol) de carbonato de potássio pulverizado e 0,0300g (0,130 mmol) de cloreto de tetrabutilamônio (TEBAC), adicionaram-se 8,0 mL de diclorometano, (1,30 mmol) de agente alquilante e agitou-se a mistura, a temperatura ambiente, por 4 horas. Após esse período, verteu-se a mistura reacional em solução saturada de cloreto de amônio, extraiu-se com três porções de diclorometano. Em seguida, lavou-se a camada orgânica com duas porções de água, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro por uma noite e, posteriormente, destilou-se o solvente.

*quando foram empregados os iodetos de metila e etila, lavou-se também com duas porções de solução aquosa de tiosulfato de sódio.

3.7.2.2. Alquilação pelo emprego de iodeto de metila.

3.7.2.2.1. Empregando o método em fase homogênea.

Seguindo-se o procedimento geral para a alquilação descrito no item 3.7.2.1A. (página 174), utilizando condensador do tipo “dedo frio” (contendo gelo seco / acetona), e empregando-se 0,50 g (2,17 mmol) de α -fenilsulfoniltioacetato de metila (**205**), 0,10 g (2,17 mmol) de hidreto de sódio e 0,14 mL (2,17 mmol) de iodeto de metila, obtiveram-se 0,55 g de um óleo amarelo cuja análise por cromatografia gasosa revelou a presença de uma mistura dos produtos monoalquilado **206a** (80 %) e dialquilado **207a** (17 %). Na tentativa de isolar o produto monoalquilado **206a**, foram efetuadas várias colunas cromatográficas empregando diferentes misturas de solventes tais como, acetona, acetato de etila, benzeno, clorofórmio, hexano. No entanto, conseguiu-se isolar somente 0,04 g do composto dialquilado **207a**, PF = 81,5 – 82,1 °C.

RMN - ^1H - δ (CDCl_3 / TMS):

$\delta_a = 1,69$ (s, 6H);

$\delta_b = 2,28$ (s, 3H);

$\delta_c = 7,50 - 7,85$ (m, 5H).

Análise Elementar:

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}_2$:	%C = 51,14; %H = 5,46
Obtido:	%C = 51,17; %H = 5,44

3.7.2.2.2. Empregando o método em condições de transferência de fase.

1ª Experiência:

Seguindo-se o procedimento geral para a alquilação descrito no item 3.7.2.1B. (página 175), utilizando condensador do tipo “dedo frio” (contendo gelo seco / acetona), e empregando-se 0,08 mL (1,30 mmol) de iodeto de metila, obtiveram-se 0,28 g de um óleo amarelo cuja análise cromatográfica revelou a presença de uma mistura contendo o composto monoalquilado **206a** (76 %) e o reagente de partida **200** (23 %). Agitou-se por mais uma hora e a proporção dos produtos foi mantida.

2ª Experiência:

Seguindo-se o procedimento descrito acima, adicionando-se, após 4 horas de reação, mais uma porção de alquilante (0,08 mL, 1,30 mmol) e catalisador (0,0300 g, 0,130 mmol) e agitando-se a mistura reacional por mais 6 horas, obtiveram-se 0,30g (94 %) de um óleo amarelo que, submetido à cromatografia gasosa, demonstrou tratar-se, exclusivamente, do α -fenilsulfoniltiopropanoato de metila (**206a**) com 98,5 % de pureza.

RMN - ^1H - δ (CDCl_3 / TMS):

$\delta_a = 1,60$ (d, 3H, $J = 7,1$ Hz);

$\delta_b = 2,30$ (s, 3H);

$\delta_c = 4,18$ (q, 1H, $J = 7,1$ Hz);

$\delta_d = 7,53 - 7,88$ (m, 5H);

(Espectro 2, página 214)

Análise Elementar:

Calculado para $C_{10}H_{12}O_3S_2$:	%C = 49,16; %H = 4,95
Obtido:	%C = 48,88; %H = 4,86

3.7.2.2.3. Empregando o método em condições de transferência de fase na ausência de catalisador.

Repetiu-se o procedimento 3.7.2.2.2. descrito na 1ª Experiência, com a diferença que a reação foi efetuada sem adição de catalisador (TEBAC). Após 5 horas de reação, obteve-se um óleo amarelo que, submetido à cromatografia gasosa, mostrou se tratar de uma mistura do composto monoalquilado **206a** e do reagente de partida **205**, na proporção de 19 % e 81 %, respectivamente.

3.7.2.3. Alquilação pelo emprego de iodeto de etila.

3.7.2.3.1. Empregando o método em fase homogênea.

Seguindo-se o procedimento geral para a alquilação descrito no item 3.7.2.1A. (página 174), utilizando condensador do tipo “dedo frio” (contendo gelo seco / acetona), e empregando-se, 0,50 g (2,15 mmol) de α -fenilsulfoniltioacetato de metila (**205**), 0,10 g (2,17 mmol) de hidreto de sódio e 0,17 mL (2,17 mmol) de iodeto de etila, obtiveram-se 0,54 g de um óleo amarelo cuja análise por cromatografia gasosa revelou a presença de uma mistura dos produtos monoalquilado **206a** (82 %) e dialquilado **207a** (14 %). Após purificação por cromatografia de coluna empregando uma mistura de Hexano / Benzeno / Acetato de etila (7:2:1), obtiveram-se 0,38 g (70 %) de um sólido branco cristalino, PF = 61,2 – 62,4 °C, que pela RMN-¹H, mostrou tratar-se do α -fenilsulfoniltiobutanoato de metila (**206b**).

RMN - ¹H- δ (CDCl₃ / TMS):

δ_a = 0,98 (t, 3H; J = 7,4 Hz);

δ_{bc} = 1,92 – 2,12 (m, 2H);

δ_d = 2,32 (s, 3H);

δ_e = 3,99 (dd, 1H; J_{be} = 4,4 Hz;

J_{ce} = 10,4 Hz);

δ_f = 7,51 – 7,87 (m, 5H).

(Espectro 3, página 214).

Análise Elementar:

Calculado para C₁₁H₁₄O₃S₂:	%C = 51,14 ; %H = 5,46
Obtido:	%C = 51,10; %H = 5,37

3.7.2.3.2. Empregando o método em condições de transferência de fase.

1ª Experiência:

Seguindo-se o procedimento geral para a alquilação descrito no item 3.7.2.1B. (página 175), utilizando condensador do tipo “dedo frio” (contendo gelo seco / acetona), e empregando-se 0,10 mL (1,30 mmol) de iodeto de etila, obtiveram-se 0,31g de um óleo amarelo cuja análise cromatográfica revelou a presença de uma mistura contendo o composto monoalquilado **206b** (25%) e o reagente de partida **205** (75 %).

2ª Experiência:

Seguindo-se o procedimento descrito acima e adicionando-se mais uma porção de alquilante (0,10 mL, 1,30 mmol) e catalisador (0,0300 g, 0,130 mmol) e agitando-se a mistura reacional por mais 6 horas, obtiveram-se 0,30g de um óleo amarelo cuja cromatografia gasosa indicou a presença do produto monoalquilado **206b** (86 %) e do reagente de partida **205** (10 %). Após purificação por cromatografia de coluna de sílica gel empregando uma mistura de Hexano / Benzeno / Acetato de etila (7:2:1), obtiveram-se 0,21g (61 %) de α -fenilsulfoniltiobutanoato de metila (**206b**), PF = 61,2 – 62,6 °C.

3ª Experiência:

Seguindo-se o procedimento geral para a alquilação descrito no item 3.7.2.1B. (página 175) e empregando-se de início 0,20 mL (2,60 mmol) de iodeto de etila, adicionaram-se, após 4 horas de reação, mais 0,030 g (0,130 mmol) de catalisador e agitaram-se por mais 6 horas a temperatura ambiente. Obtiveram-se 0,29 g de um óleo amarelo cuja análise cromatográfica revelou a presença do composto monoalquilado **206b** (86 %) e do reagente de partida **205** (10 %).

3.7.2.4. Alquilação pelo emprego brometo de alila.

3.7.2.4.1. Empregando o método em fase homogênea.

Seguindo-se o procedimento geral para a alquilação descrito no item 3.7.2.1A. (página 174) e empregando-se 1,00 g (4,35 mmol) de α -fenilsulfoniltioacetato de metila (**205**), 0,20 g (4,35 mmol) de hidreto de sódio e 0,38 mL (4,35 mmol) de brometo de alila, obtiveram-se 1,07 g (91,0 %) de um óleo amarelo. O produto bruto foi lavado com hexano a frio, obtendo-se cristais amarelados que, posteriormente, foram recristalizados de uma mistura de acetato de etila / hexano. Obtiveram 0,56 g (48 %) de α -alil- α -fenilsulfoniltioacetato de metila (**206e**), sob a forma de um sólido cristalino com PF = 83,7 – 84,6 °C.

RMN - ^1H - δ (CDCl_3 / TMS):

$\delta_a = 2,30$ (s, 3H);

$\delta_b = 2,71 - 2,81$ (m, 2H);

$\delta_c = 4,13$ (dd, 1H) ($J_{b^1c} = 10$ Hz; $J_{b^2c} = 4,8$ Hz);

$\delta_d = 5,10$ (d, 1H) ($J_{fd} = 9,2$ Hz);

$\delta_e = 5,12$ (dd, 1H) ($J_{ef} = 18,7$ Hz; $J_{ed} = 1,0$ Hz);

$\delta_f = 5,54 - 5,74$ (m, 1H);

$\delta_g = 7,53 - 7,88$ (m, 5H).

(Espectro 7, página 218).

Análise Elementar:

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}_2$:	%C = 53,33; %H = 5,22
Obtido :	%C = 53,34; %H = 5,25

3.7.2.5. Alquilação pelo emprego brometo de benzila.

3.7.2.5.1. Empregando o método em fase homogênea.

Seguindo-se o procedimento geral para a alquilação descrito no item 3.7.2.1A. (página 174) e empregando-se 1,00 g (4,35 mmol) de α -fenilsulfoniltioacetato de metila (**205**), 0,20 g (4,35 mmol) de hidreto de sódio e 0,52 mL (4,35 mmol) de brometo de benzila, obtiveram-se 1,31 g de um óleo amarelo, que após recristalização de clorofórmio / hexano, rendeu 0,86 g (62 %) de α -benzil- α -fenilsulfoniltioacetato de metila (**206c**), sob a forma de um sólido branco cristalino, PF = 81,4 – 82,7°C.

RMN - ^1H - δ (CDCl_3 / TMS):

$\delta_a = 2,18(\text{s}, 3\text{H})$;

$\delta_c = 3,26(\text{dd}, 1\text{H})$ ($J_{cd} = 13,4\text{ Hz}$; $J_{cb} = 11,4\text{ Hz}$);

$\delta_d = 3,42(\text{dd}, 1\text{H})$ ($J_{dc} = 13,4\text{ Hz}$; $J_{db} = 3,6\text{ Hz}$);

$\delta_b = 4,31(\text{dd}, 1\text{H})$ ($J_{bc} = 11,4\text{ Hz}$; $J_{bd} = 3,6\text{ Hz}$);

$\delta_e = 7,08 - 7,22(\text{m}, 5\text{H})$;

$\delta_f = 7,55 - 7,92(\text{m}, 5\text{H})$.

Análise Elementar:

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}_2$:	%C = 59,98; %H = 5,03
Obtido :	%C = 60,20; %H = 4,86

3.7.2.5.2. Empregando o método em condições de transferência de fase.

Seguindo-se o procedimento geral para a alquilação descrito no item 3.7.2.1B. (página 175) e empregando-se 0,16 mL (1,30 mmol) de brometo de benzila, obtiveram-se 0,38 g (91 %) de um óleo amarelo. Após purificação por coluna cromatográfica empregando-se como solvente uma mistura de hexano / acetato de etila (4:1), obtiveram-se 0,30 g (72 %) de α -benzil- α -fenilsulfonilthioacetato de metila (**206c**), PF = 81,6 – 82,9 °C.

3.7.2.6. Alquilação pelo emprego brometo de *p*-metilbenzila.

3.7.2.6.1. Empregando o método em fase homogênea.

Seguindo-se o procedimento geral para a alquilação descrito no item 3.7.2.1A. (página 174) e empregando-se 0,50 g (2,17 mmol) de α -fenilsulfoniltioacetato de metila (**205**), 0,10 g (2,17 mmol) de hidreto de sódio e 0,40 g (2,17 mmol) de brometo de *p*-metilbenzila, obtiveram-se 0,69 g (95 %) de um sólido amarelado. Após recristalização de hexano / acetato de etila, obtiveram-se 0,28 g (39 %) de um sólido branco cristalino cuja análise por RMN- ^1H , mostrou tratar-se do α -*p*-metilbenzil- α -fenilsulfoniltioacetato de metila (**206d**), PF = 107 – 108,5 °C.

RMN - ^1H - δ (CDCl_3 / TMS):

$\delta\text{a} = 2,18(\text{s}, 3\text{H})$;

$\delta\text{b} = 2,28 (\text{s}, 3\text{H})$;

$\delta\text{c} = 3,21 (\text{dd}, 1\text{H}, J_{\text{cd}} = 13,5 \text{ Hz}; J_{\text{ce}} = 11,2 \text{ Hz})$;

$\delta\text{d} = 3,37 (\text{dd}, 1\text{H}, J_{\text{cd}} = 13,5 \text{ Hz}; J_{\text{de}} = 3,6\text{Hz})$;

$\delta\text{e} = 4,29 (\text{dd}, 1\text{H}, J_{\text{ce}} = 11,2 \text{ Hz}; J_{\text{de}} = 3,6\text{Hz})$;

$\delta\text{f} = 6,97 - 7,05 (\text{m}, 4\text{Hz})$;

$\delta\text{g} = 7,57 - 7,91 (\text{m}, 5\text{H})$.

(Espectro 8, página 218).

Análise Elementar:

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}_2$:	%C = 61,05; %H = 5,42
Obtido :	%C = 60,85; %H = 5,17

3.7.2.6.2. Empregando o método em condições de transferência de fase.

1ª Experiência:

Seguindo-se o procedimento geral para a alquilação descrito no item 3.7.2.1B. (página 175) e empregando-se 0,24g (1,30 mmol) de brometo de *p*-metilbenzila, obtiveram-se 0,36 g (83 %) de um sólido amarelado cuja análise cromatográfica revelou a presença de uma mistura contendo o composto monoalquilado **206d** (24 %), o reagente de partida **205** (51 %) e brometo de *p*-metilbenzila (21 %).

2ª Experiência:

Seguindo-se o procedimento descrito acima, adicionando-se, após 4 horas de reação, mais 0,0300g (0,130 mmol) de TEBAC e agitando-se a mistura reacional por mais 6 horas, obtiveram-se 0,30g (89 %) de um sólido cuja cromatografia gasosa indicou a presença do produto monoalquilado **206d** (83 %) e do reagente de partida **205** (10 %). Após recristalização de acetato de etila / hexano, foram obtidas 0,37 g (51 %) de α -*p*-metilbenzil- α -fenilsulfoniltioacetato de metila (**206d**), PF = 107,6 – 108,3 °C.

3.8. Reações de sulfenilação de α -fenilsulfonil tioésteres 205 e 206.

3.8.1A. Procedimento geral para sulfenilação de α -fenilsulfonil tioésteres 205 e 206 em condições de transferência de fase pelo emprego do método catalítico empregando K_2CO_3 como base.

(esquema 85, página 89)

A um balão monotubulado de 50 mL, equipado com agitação magnética, contendo o α -sulfonil tioéster, carbonato de potássio pulverizado e cloreto de tetrabutylamônio (TEBAC), adicionaram-se 6,0 mL de diclorometano e, em seguida, metanotiosulfonato de metila. Agitou-se a reação por 5 horas e, após esse período, verteu-se a mistura reacional em solução saturada de cloreto de amônio, extraiu-se a fase orgânica com três porções de diclorometano, lavou-se com duas porções de água, secou-se com sulfato de magnésio anidro e, posteriormente, destilou-se o solvente.

3.8.1B. Procedimento geral para sulfenilação de α -fenilsulfonil tioésteres 205 e 206 em fase homogênea empregando NaH / DMSO como base e metanotiosulfonato de metila como agente sulfenilante.

(esquema 86, página 90)

A um balão tritubulado, de 50 mL, equipado com agitação magnética, septos de borracha e adaptador para entrada de gás, contendo hidreto de sódio (80 % em óleo mineral), previamente lavado com benzeno absoluto, em 2,0 mL de dimetilsulfóxido (DMSO), adicionou-se, via seringa, uma solução contendo o α -sulfonil tioéster em 6,0 mL de DMSO. Agitou-se a mistura por uma hora e, após a formação do carbânion, introduziu-se, gota a gota, uma solução contendo metanotiosulfonato de metila dissolvido em 2,0 mL de DMSO. Após quatro horas,

verteu-se a mistura reacional em solução saturada de cloreto de amônio, extraiu-se com três porções de diclorometano, lavou-se com duas porções de água, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e, posteriormente, destilou-se o solvente.

3.8.2. Sulfenilação de α -fenilsulfoniltiopropanoato de metila (206a).

3.8.2.1. Empregando o método em condições de transferência de fase.

Seguindo-se o procedimento geral para sulfenilação descrito no item 3.8.1A. (página 186) e empregando-se 0,50 g (2,05 mmol) de α -fenilsulfoniltiopropanoato de metila (206a), 0,56 g (4,10 mmol) de carbonato de potássio, 0,047 g (0,205 mmol) de TEBAC e 0,26 g (2,05 mmol) de metanotiosulfonato de metila, obtiveram-se, após lavagem com hexano, 0,51 g (81 %) de um óleo amarelado que, pela RMN- ^1H , mostrou tratar-se do α -metiltio α -fenilsulfoniltiopropanoato de metila (213a).

RMN - ^1H - δ (CDCl_3 / TMS):

$\delta\text{a} = 1,95$ (s, 3H);

$\delta\text{b} = 2,41$ (s, 6H);

$\delta\text{c} = 7,54 - 7,99$ (m, 5 H).

(Espectro 9, página 219)

Análise Elementar:

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}_3$:	%C = 45,49; %H = 4,86
Obtido:	%C = 45,17; %H = 4,93

3.8.2.2. Empregando o método em condições de transferência de fase na ausência de catalisador.

Repetiu-se o procedimento 3.8.2.1. acima descrito, com a diferença que a reação foi efetuada sem adição de catalisador (TEBAC). Após 5 horas de reação, obteve-se um óleo amarelo que, submetido à cromatografia gasosa, mostrou se tratar de uma mistura do composto monossulfenilado **213a** e do reagente de partida **206a**, na proporção de 65 % e 35 %, respectivamente.

3.8.2.3. Empregando o método em fase homogênea.

Seguindo-se o procedimento geral para a sulfenilação descrito no item 3.8.2B. (página 186) e empregando-se 0,50 g (2,05 mmol) de α -fenilsulfoniltiopropionato de metila (**206a**), 0,056 g (2,05 mmol) de hidreto de sódio e 0,26 g (2,05 mmol) de metanotiosulfonato de metila, verificou-se, pela cromatografia gasosa, após 5 horas de reação, a presença do produto monossulfenilado **213a** (83 %) ao lado do reagente de partida **206a** (11 %).

3.8.3. Sulfenilação de α -fenilsulfoniltiobutanoato de metila (206b) em condições de transferência de fase.

Seguindo-se o procedimento geral para sulfenilação descrito no item 3.8.1A. (página 186) e empregando-se 0,50g (1,94 mmol) de α -fenilsulfoniltiobutanoato de metila (206b), 0,53 g (3,88 mmol) de carbonato de potássio, 0,044 g (0,194 mmol) de TEBAC e 0,24 g (1,94 mmol) de metanotiosulfonato de metila, obtiveram-se, após lavagem com hexano, 0,54 g (91 %) de um sólido branco, PF = 57 – 58 °C, que, pela análise por RMN-¹H, mostrou tratar-se do α -metiltio- α -fenilsulfoniltiobutanoato de metila (213b).

RMN - ¹H- δ (CDCl₃ / TMS):

$\delta_a = 1,05$ (t, 3H);

$\delta_b = 2,07 - 2,22$ (m, 1H);

$\delta_c = 2,42 - 2,57$ (m, 1H);

$\delta_d = 2,29$ (s, 3H);

$\delta_e = 2,37$ (s, 3H);

$\delta_f = 7,49 - 7,94$ (m, 5H).

(Espectro 10, página 219).

Análise Elementar:

Calculado para C ₁₂ H ₁₆ O ₃ S ₃ :	%C = 47,34; %H = 5,30
Obtido:	%C = 47,10; %H = 5.36

3.8.4. Sulfenilação de α -fenil- α -fenilsulfoniltioacetato de metila (206f) em condições de transferência de fase.

Seguindo-se o procedimento geral para sulfenilação descrito no item 3.8.1A. (página 186) e empregando-se 0,50 g (1,63 mmol) de α -fenil α -fenilsulfoniltioacetato de metila, 0,45 g (3,27 mmol) de carbonato de potássio, 0,037 g (0,163 mmol) de TEBAC e 0,21 g (1,63 mmol) de metanotiosulfonato de metila, obtiveram-se, após recristalização de hexano / acetona, 0,47 g (82 %) de um sólido branco, PF = 140,0 – 142,5 °C, que, pela RMN- ^1H , mostrou tratar-se do α -metiltio- α -fenil- α -fenilsulfoniltioacetato de metila (213f).

RMN - ^1H - δ (CDCl_3 / TMS):

$\delta_a = 2,38$ (s, 1H);

$\delta_b = 2,60$ (s, 1H);

$\delta_c = 7,19 - 7,61$ (m, 10H).

(Espectro 11, página 220)

Análise Elementar:

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}_3$:	%C = 54,52; %H = 4,58
Obtido:	%C = 54,41; %H = 4,46

3.8.5. Sulfenilação de α -fenilsulfoniltioacetato de metila (205).

3.8.5.1. Empregando o método em condições de transferência de fase.

1ª Experiência:

Seguindo-se o procedimento geral para sulfenilação descrito no item 3.8.1A. (página 186) e empregando-se 0,50 g (2,17 mmol) de α -fenilsulfoniltioacetato de metila (205), 0,60 g (4,35 mmol) de carbonato de potássio, 0,050 g (0,217 mmol) de TEBAC e 0,28 g (2,17 mmol) de metanotiosulfonato de metila, verificou-se, pela cromatografia gasosa, a presença do produto monossulfenilado **213g** (35 %) e do reagente de partida **205** (4 %).

2ª Experiência:

Repetiu-se a experiência acima a 40 °C, por 6 horas, verificando-se, pela cromatografia gasosa, o composto monossulfenilado **213g** em 80 % de pureza cromatográfica. Após coluna cromatográfica de éter etílico / hexano (com gradiente), obtiveram-se 0,36 g (60 %) do α -metiltio- α -fenilsulfoniltioacetato de metila (**213g**), sob a forma de um sólido branco, PF = 60 – 62 °C.

RMN - ^1H - δ (CDCl_3 / TMS):

$\delta_a = 2,36$ (s, 6H);

$\delta_b = 4,65$ (s, 1H);

$\delta_c = 7,54 - 7,99$ (m, 5H).

(Espectro 12, página 220).

Análise Elementar:

Calculado para C₁₀H₁₂O₃S₃:	%C = 43,45; %H = 4,37
Obtido:	%C = 43,51; %H = 3,98

3.8.5.2. Empregando o método em condições de transferência de fase na ausência de catalisador.

Repetiu-se o procedimento 3.8.5.1. acima descrito, com a diferença que a reação foi efetuada sem adição de catalisador (TEBAC). Após 5 horas de reação, obteve-se um óleo amarelo que, submetido à cromatografia gasosa, mostrou se tratar de uma mistura do composto monossulfenilado **213g** e do reagente de partida **205**, na proporção de 64 % e 36 %, respectivamente.

3.8.5.3. Empregando o método em fase homogênea.

Seguindo-se o procedimento geral para sulfenilação descrito no item 3.8.1B. (página 186) e empregando-se 0,50 g (2,17 mmol) de α -fenilsulfoniltioacetato de metila (**205**), 0,065 g (2,17 mmol) de hidreto de sódio e 0,27 g (2,17 mmol) de metanotiosulfonato de metila, verificou-se, pela cromatografia gasosa, após 5 horas de reação, a presença do produto monossulfenilado **213g** (40 %) e do reagente de partida **205** (39 %).

3.9. Reação de descarboxilação alquilativa dos ácidos α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóicos racêmico (218a) e opticamente ativo (218b).

3.9.1. Reação de descarboxilação alquilativa do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico racêmico (218a).

(esquema 110, página 123).

A um balão bitubulado de 10 mL, equipado com agitação magnética, septos de borracha, condensador tipo “dedo frio” (com gelo seco / acetona), contendo 0,0607 g (1,52 mmol) de NaH (60 % em óleo mineral) previamente lavado com benzeno absoluto, adicionou-se, sob atmosfera constante de nitrogênio, uma solução contendo 0,40 g (1,38 mmol) de ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico (**218a**) dissolvidos em 2,0 mL de DMSO anidro. Agitou-se a mistura por 1 hora e, após formação do carbânion, introduziu-se 0,17 mL (2,07 mmol) de iodeto de etila e agitou-se a mistura por 4 horas a 45 °C. A seguir, verteu-se a mistura reacional em 10 mL de solução aquosa de cloreto de amônio, extraiu-se com três porções de 10 mL de diclorometano, lavou-se com duas porções de 10 mL de água e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Após purificação por placa preparativa empregando uma mistura hexano / acetona (8:2) e, posteriormente, por recristalização de clorofórmio / hexano, obtiveram-se 0,06 g (16 %) de 2-butilfenil-2-fenilsulfona (**243**), sob a forma de um sólido branco cristalino, PF = 83,5 – 85,5 °C.

RMN - ^1H - δ (CDCl_3 / TMS):

$\delta_a = 0,81$ (t, 3 H);

$\delta_b = 1,72$ (s, 3H);

$\delta_c = 2,17 - 2,24$ (m, 1H);

$\delta_d = 2,59 - 2,66$ (m, 1H);

$\delta_e = 7,24 - 7,52$ (m, 10 H).

(Espectro 13, página 221).

Análise Elementar:

Calculada para: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$:	% C = 70,04 %; H = 6,61
Obtida:	% C = 70,03 %; H = 6,69

3.9.2. Reação de descarboxilação alquilativa do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico opticamente ativo (218b).

3.9.2.1. Com expulsão de CO_2 , adicionando iodeto de etila após 1 hora de geração do carbânion.

Seguindo-se o procedimento descrito acima 3.9.1. e partindo-se de 0,0552 g (1,38 mmol) de NaH (60 % em óleo mineral), 0,40 g (1,38 mmol) de ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico opticamente ativo (**218b**), $[\alpha]_D = + 41$ ($c = 1,5$ metanol), dissolvidos em 2,0 mL de DMSO e 0,20 mL (2,48 mmol) de iodeto de etila, sendo a reação efetuada à temperatura ambiente, obtiveram-se, 0,065 g (17 %) de 2-fenilbutil-2-fenilsulfona (**243**), sob a forma de um sólido branco cristalino, PF = 85,0 - 86,0 °C; $[\alpha]_D = 0$ ($c = 8$; metanol).

3.9.2.2. Sem expulsão inicial de CO₂ e com o iodeto de etila presente desde o início da reação.

(esquema 111, página 127).

A um balão bitubulado de 10 mL , equipado com agitação magnética, septos de borracha, condensador tipo “dedo frio” (com gelo seco / acetona), inicialmente, na ausência de corrente de nitrogênio, contendo 0,0124 g (0,517 mmol) de NaH (60 % em óleo mineral) previamente lavado com benzeno absoluto, introduziu-se uma solução contendo 0,15 g (0,517 mmol) de ácido α -fenilsulfonyl- α -fenilpropanóico opticamente ativo (**218b**), $[\alpha]_D = + 41$ (c = 1,5 metanol), dissolvidos em 1,0 mL de DMSO anidro e 0,05 mL (0,621 mmol) de iodeto de etila. Agitou-se durante 20 minutos e, em seguida, submeteu-se a mistura a um leve fluxo de nitrogênio por mais 15 minutos. Após este período, retirou-se uma alíquota que, ao ser analisada por cromatografia gasosa, mostrou a presença de uma mistura da sulfona **219** (56 %), da sulfona alquilada **243** (~ 2 %) e do éster etílico correspondente **245**. A mistura reacional foi agitada por mais 1 hora, sendo que a proporção dos produtos foi mantida.

3.10.3. Com leve fluxo de nitrogênio e com adição de iodeto de etila após 15 minutos de reação.

A um balão bitubulado de 10 mL , equipado com agitação magnética, septos de borracha, condensador tipo “dedo frio” (com gelo seco / acetona), inicialmente, sob leve fluxo de nitrogênio, contendo 0,0124 g (0,517 mmol) de NaH (60 % em óleo mineral) previamente lavado com benzeno absoluto, adicionou-se uma solução contendo 0,15 g (0,517 mmol) de ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico opticamente ativo (**218b**), $[\alpha]_D = + 41$ ($c = 1,5$ metanol), dissolvidos em 1,0 mL de DMSO anidro e agitou-se por 15 minutos. Após este período, introduziu-se 0,08 mL (1,03 mmol) de iodeto de etila e agitou-se a mistura por mais 15 minutos . Em seguida, retirou-se uma alíquota que, ao ser analisada por cromatografia gasosa, revelou a presença de uma mistura equimolar da sulfona **219** e da sulfona alquilada **243** (~ 43 % de cada) além do éster etílico correspondente **245**. A presença desta mistura foi comprovada quando o produto bruto foi submetido à análise por espectroscopia de massas acoplada a cromatografia gasosa. Posteriormente, verteu-se a mistura reacional em 10 mL de solução aquosa de cloreto de amônio, extraiu-se com três porções de 10 mL de diclorometano, lavou-se com duas porções de 10 mL de água e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Após purificação por placa preparativa empregando uma mistura hexano / acetona (8:2) e, posteriormente, por recristalização de clorofórmio / hexano, obtiveram-se 0,0137 g (10 %) de 2-butilfenil-2-fenilsulfona (**243**), $[\alpha]_D = 0$ ($c = 1,37$ metanol).

(219)

EM: m/z (%)

246 (0,25, M⁺);

105 (100, M – SO₂C₆H₅);

77 (26, C₆H₅)

(243)

274 (0,01, M⁺);

133 (92, M – SO₂C₆H₅);

91 (100, C₇H₇⁺);

77 (22, C₆H₅)

(245)

318 (0,23, M⁺);

245 (1,5, M – CO₂C₂H₅);

177 (100, M – SO₂C₆H₅);

91 (3, C₇H₇⁺);

77 (41, C₆H₅).

3.10. Experiência de descarboxilação seguida de protonação do ácido α -fenilsulfoni- α -fenilpropanóico opticamente ativo (218b).

3.10.1. Com expulsão de CO₂.

A um balão bitubulado de 10 mL, equipado com agitação magnética, septos de borracha, contendo 0,0281 g (0,703 mmol) de NaH (60 % em óleo mineral), adicionou-se, sob atmosfera constante de nitrogênio, uma solução contendo 0,24 g (0,827 mmol) de ácido α -fenilsulfoni- α -fenilpropanóico opticamente ativo (218b), $[\alpha]_D = +41$ ($c = 1,5$ metanol), dissolvidos em 2,0 mL de DMSO anidro. Agitou-se a mistura por 1 hora e, após formação do carbânion, adicionou-se 3,0 mL de solução saturada de cloreto de amônio. Extraíu-se com duas porções de 10 mL de diclorometano, lavou-se com duas porções de 10 mL de água e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Após rotoevaporação do solvente, obtiveram-se 0,19 g (94 %) de um sólido branco, que, submetido a análise por RMN-¹H, mostrou se tratar da α -metilbenzil fenilsulfona (219), $[\alpha]_D = 0$ ($c = 1,5$; metanol).

RMN - ¹H- δ (CDCl₃ / TMS):

$\delta_a = 1,75$ (d, 3H);

$\delta_b = 4,20$ (q, 1H);

$\delta_c = 7,24 - 7,52$ (m, 10 H).

3.10.2. Sem expulsão de CO₂ e com tempo de geração do carbânion de 1 h.

Seguindo-se o procedimento acima 3.10.1., e efetuando a reação na ausência de corrente de nitrogênio, obtiveram-se, após 1 hora de reação, 0,18 g (89 %) de α -metilbenzil fenilsulfona (**219**), $[\alpha]_D = -28$ (c = 1,5; metanol); (lit.¹⁵⁶: $[\alpha]_D = +94$).

3.10.3. Sem expulsão de CO₂ e com tempo de geração do carbânion de 30 minutos.

Seguindo-se o procedimento descrito acima 3.10.2. e gerando-se o carbânion por 30 min, obtiveram-se, 0,13 g (66 %) de α -metilbenzil fenilsulfona (**219**), $[\alpha]_D = -38$ (c = 1,5; metanol); (lit.¹⁵⁶: $[\alpha]_D = +94$).

Análise Elementar:

Calculada para: C₁₄H₁₄O₂S:	% C = 68,30 %; H = 5,70
Obtida:	% C = 68,30 %; H = 5,80

¹⁵⁶Corey, E. J.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, (13), 803.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fromm, E.; Wittmann, J., *Ber. Chem. Ges.*, **1908**, 41 (II), 2270.
2. Shriner, R. L.; Greenlee, S. O., *J. Org. Chem.*, **1939**, 4, 242.
3. Kohler, E. P.; Tishler, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 57, 217.
4. Kohler, E. P.; Potter, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 57, 1316.
5. Kohler, E. P.; Potter, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, 58, 2166.
6. Ziegler, W. M.; Connor, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, 62, 2596.
7. Gilman, H.; Webb, F. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 4062.
8. Field, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 3919.
9. Field, L.; McFarland, J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 5582.
10. Truce, W. E.; Buser, K. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 3577.
11. Potter, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 5472.
12. Field, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 92.
13. Field, L.; Lawson, J. E. McFarland, J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 4389.
14. Baliah, V.; Shanmuganathan, Sp., *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 1233.
15. Field, L.; Holsten, J. R. Clark, R. D., *J. Am. Chem.*, **1959**, 81, 2572.
16. Field, L.; Boyd, E. T., *J. Org. Chem. Soc.*, **1961**, 26, 1787.
17. McFarland, J. W.; Buchanan, D. N., *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 2003.
18. Magnus, P. D., *Tetrahedron*, **1977**, 33, 2019.
19. Bielman, J. F.; Ducep, J. B., *Org. React.*, **1982**, 27, 1.

20. Oae, S.; Uchida, Y., em Patai, S., *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*, 1988, cap. 12, págs. 583-664, John Wiley & Sons Ltd., Essex.
21. Kondo, K.; Tunemoto, D., *Tetrahedron Lett.*, 1975, (12), 1007.
22. Janssen, C. G. M.; van Lier, P. M.; Buck, H. M.; Godefroi, E. F., *J. Org. Chem.*, 1979, 44 (23), 4199.
23. Kotake, H.; Inomata, K.; Kinoshita, H.; Sakamoto, Y.; Kaneto, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 1980, 53, 3027.
24. Kattenberg, J.; Waard, E. R.; Huisman, H. O., *Tetrahedron*, 1973, 29, 4149.
25. Regis, R. R.; Daweyko, A. M., *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 2539.
26. Janssen, C. G. M.; van Lier, P. M.; Schipper, P.; Simons, L. H. J. G.; Godefroi, E. F., *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 3159.
27. Kondo, K.; Saito, E.; Tunemoto, D., *Tetrahedron Lett.*, 1975, (27), 2275.
28. Torii, S.; Uneyama, K.; Kawahara, I., *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 1978, 51 (3), 949.
29. Eisch, J. J.; Dua, S. K.; Behrooz, M., *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 3674.
30. Gaoni, Y., *Tetrahedron Lett.*, 1976, (6), 503.
31. Zimmerman, H. E.; Thyagarajan, B. S., *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 2505.
32. Truce, W. E.; Lindy, L. B., *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 1463.
33. Bird, R.; Stirling, C. J. M., *J. Chem. Soc.*, 1968, (B), 111.
34. Chang, Y. H.; Pinnick, H. W., *J. Org. Chem.*, 1978, 43 (2), 373.
35. Bird, R.; Griffiths, G.; Stirling, C. J. M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1982, (2), 579.

36. Takahashi, M.; Suzuki, H.; Kata, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, 58, 765.
37. Kocienski, P. J., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 2037.
38. Kocienski, P. J.; Todd, M. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1983**, 1777.
39. Kocienski, P. J.; Todd, M. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1983**, 1783.
40. Kocienski, P. J., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, (28), 2649.
41. Pearlman, B. A.; Putt, S. R.; Fleming, J. A., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3622.
42. Savoia, D.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, (1), 123.
43. Kocienski, P., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, (5), 441.
44. Ueno, Y.; Aoki, S.; Okawara, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, **1980**, 683.
45. Taber, D. F.; Saleh, S. A., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 4817.
46. Jonczyk, A.; Radwan-Pytlewski, T., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 910.
47. Ogura, K.; Iihama, T.; Takahashi, K.; Iida, H., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25 (25), 2671.
48. Julia, M.; Arnould, D., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**, (2), 746.
49. Manchand, P. S.; Rosenberg, M.; Saucy, G.; Wehrli, P. A.; Wong, H.; Chambers, L.; Ferro, M. P.; Jackson, W., *Helv. Chim. Acta.*, **1976**, 59 (2), 387.

50. Fischli, A.; Mayer, H.; Simon, W.; Stoller, H. J., *Helv. Chim. Acta.*, **1976**, 59 (45), 397.
51. Olson, G. L.; Cheung, H. C.; Morgan, K. D.; Neukom, C.; Saucy, G., *J. Org. Chem.*, **1976**, 41 (20), 3287.
52. Chabardes, P.; Decor, J. P.; Varagnat, J., *Tetrahedron*, **1977**, 33 (3), 799.
53. Welch, S. C.; Gruber, J. M., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 385.
54. ^(a)Mandai, T.; Yamaguchi, H.; Nishikawa, K.; Kawanda, M., Otera, J., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 761; ^(b)Mandai, T.; Yamaguchi, H.; Nishikawa, K.; Kawanda, M., Otera, J., *Tetrahedron Lett* **1981**, 22, 763.
55. Mandai, T.; Iuchi, Y.; Suzuki, K.; Kawanda, M., Otera, J., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23 (45), 4721.
56. Grieco, P. A.; Maski, Y., *J. Org. Chem.*, **1974**, 39 (14), 2135.
57. Fischli, A. Mayer, H., *Helv. Chim. Acta.*, **1975**, 58 (175), 1584.
58. Kocienski, P.; Todd, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 1078.
59. Kinney, W. A.; Crouse, G. D.; Paquette, L. A., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4986.
60. Lansbury, P. T.; Erwin, R. W., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, (30), 2675.
61. Trost, B. M.; Schmuff, N. R.; Miller, M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5979.

62. Böeseken, J.; Van Zuydewijn, E. R.; *Proc. Acad. Sci. (Amsterdam)*, **1937**, 40, 23; *Chem. Abstr.*, **1937**, 31, 4953.
63. Raper, A. H.; Rothstein, E., *J. Chem. Soc.*, **1963**, 1027.
64. Backer, H. J.; De Jong, G. J., *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1948**, 67, 884.
65. Fehnel, E. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 1569.
66. O'Connor, D. E.; Lyness, W. I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3044.
67. O'Connor, D. E.; Lyness, W. I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 86, 3840.
68. Pascali, V.; Umani-Ronchi, A., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1973**, 351.
69. Biellmann, J. F.; Ducep, J. B., *Tetrahedron*, **1971**, 27, 5861.
70. Hauser, C. R.; Harris, T. M., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 1154.
71. O'Sullivan, W. I.; Tavares, D. F.; Hauser, C. R., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 3453.
72. Miles, M. L.; Hauser, C. R., *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 2329.
73. Grossert, J. S.; Hoyle, J.; Hooper, D. L., *Tetrahedron*, **1984**, 40 (7), 1135.
74. Carrol, N. M.; O'Sullivan, W. I., *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 2830.
75. Cooke, F.; Magnus, P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 519.
76. Hendrickson, J. B.; Palumbo, P. S., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2110.
77. Trost, B. M.; Verhoeven, T. R., *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 3215.
78. Trost, B. M.; Verhoeven, T. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 3867.
79. Trost, B. M.; Verhoeven, T. R., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, (26), 2275.
80. Ogura, K.; Watanabe, J.; Iida, H., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22 (45), 4499.

81. Ogura, K.; Suzuki, M.; Watanabe, J.; Yamashita, M.; Iida, H.; Tsuchihashi, G., *Chem. Lett.*, **1982**, 813.
82. Ogura, K.; Yahata, N.; Hashizume, K.; Takahashi, K.; Tsuyama, K.; Takahashi, K.; Iida, H., *Chem. Lett.*, **1983**, 767.
83. Trost, B. M.; Arndt, H. C.; Strege, P. E.; Verhoeven, T. R., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, (39), 3477.
84. Tanaka, K.; Matsui, S.; Kaji, A, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, 53, 3619.
85. Wade, P. A; Hinney, H. R.; Amin, N. V.; Vail, P. D.; Morrow, S. D.; Hardinger, S. A.; Saft, M. S., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 765.
86. El-Khawaga, A M.; Ismail, M. T.; Abdel-Wahab, A.M., *Gazz. Chim. Ital.*, **1982**, 112, 235.
87. Stetter, H.; Hesse, R., *Monatsh. Chem.*, **1967**, 98, 755; *Chem Abstr.*; **1967**, 67, 73559.
88. House, H. O.; Larson, J. K., *J. Org. Chem.*, **1968**, 33 (1), 61.
89. Kaiser, E. M.; Solter, L. E.; Schawarz, R. A.; Beard, R. D.; Hauser, C. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 4237.
90. Kondo, K.; Tunemoto, D., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, (17), 1397.
91. Yoshida, T.; Saito, S., *Bul. Chem. Soc. Jpn*, **1982**, 55, 3047.
92. Ogura, K.; Yahata, N.; Takahashi, K.; Iida, H., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24 (51), 5761.
93. Lythgoe, B.; Waterhouse, I., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1979**, 2429.

94. Bartlett, P. A.; Green III, F. R.; Rose, E. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 4852.
95. Caton, M. P. L.; Coffee, E. C. J.; Watkins, G. L.; *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 733.
96. Truce, W. E.; Knospe, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 5063.
97. Truce, W. E.; Bannister, W. W.; Knospe, R. H., *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 2821.
98. Dolby, L. J.; Esfandiari, S.; Elliger, C. A.; Marshall, K. S., *J. Org. Chem.*, **1971**, 36 (9), 1277.
99. House H. O.; Melillo, D. G.; Sauter, F. J., *J. Org. Chem.*, **1973**, 38 (4), 741.
100. House H. O.; Haack, J. L.; McDaniel, W. C.; VanDerveer, D., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1643.
- 101.^(a)Cavicchioli, S.; Savoia, D.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 1246; ^(b)Mussatto, M. C.; Savoia, D.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 4002.
102. Ashley, W. C.; Shriner, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, 54, 4410.
103. Levkovskaya, G. G.; Guseva, S. A. Kryukova, Y. I.; Mirskova, A. N.; Voronkov, M. G., *Zh. Org. Khim*, **1984**, 20 (7), 1439.
104. Rao, Y. K.; Nagarajan, M., *Ind. J. Chem., Sect. B.*, **1986**, 25, 1031.
105. Ono, N.; Tamura, R.; Tanikaga, R.; Kaji, A., *Synthesis*, **1977**, 690.

- 106.Samuelsson, B.; Lamm, B., *Acta Chem. Scand.*, **1971**,25, 1555.
- 107.Brändström, A., *Kem. Tidskr.*, **1970**, 82, 32 .
- 108.Koutek, B.; Pavlickova, L.; Soucek, M., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1974**,39, 192.
- 109.Lamm, B.; Ankner, K., *Acta Chem. Scand. B*, **1978**, 32, 193.
- 110.Takahashi, M.; Suzuki, H.; Kata, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, 58, 765.
- 111.Makosza, M.; Tyrala, A., *Synth. Commun.*, **1986**, 16 (4), 419.
- 112.Zhang, Z.; Liu, G. -J.; Wang, Y. -I.; Wang, Y., *Synth. Commun.*, **1989**, 19 (7-8) , 1167.
- 113.Wang, Y. -I.; Jiang, Y., *Synth. Commun.*, **1992**, 22 (15) , 2287.
- 114.Ratajczak, A.; Polanski, J., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1991**, 59 , 259.
- 115.Makosza, M.; Fedorynski, M., *Advances in Catalysis*, **1987**,35, 375
AcademicPress, Inc.
- 116.Golinski, J.; Jonczyk, A.; Makosza, M., *Synthesis*, **1979**, 461.
- 117.Jonczyk, A.; Radwan-Pytlewski, T., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 910.
- 118.Jonczyk, A.; Radwan-Pytlewski, T., *Gazz. Chim. Ital.*, **1996**, 126, 111.
- 119.de Lombaert, S.; Ghosez, L., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25 (32), 3475.
- 120.van Leusen, A. M.; Bouma, R. J.; Possel, O., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, (40),
3487.
- 121.Rao, A. V. R.; Yadav, J. S.; Annapurna, G. S., *Synth. Commun.*, **1983**, 13 (4),
331.

- 122.Reddy, P. S.; Sahasrabudhe, A. B.; Yadav, J. S., *Synth. Commun.*, **1983**, 13 (5), 379.
- 123.Yadagiri, P.; Yadav, J. S.; Annapurna, G. S., *Synth. Commun.*, **1983**, 13 (13), 1067.
- 124.Pine, S. H.; Shen, G.; Bautista, J.; Sutton Jr., C.; Yamada, W.; Apodaca, L., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55 (7), 2234.
- 125.Tanaka, K.; Suzuki, H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1992**, 2071.
- 126.Padwa, A.; Muller, C. L.;Rodriguez, A.; Watterson, S. H., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 9651.
- 127.Gibson, D. T., *J. Chem. Soc.*, **1931**, 2637.
- 128.Backer, H. J., *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1952**, 71, 409.
- 129.Leandri, G.; Tundo, A., *Ann. Chim. (Rome)*, **1954**, 44, 518; *Chem. Abstr.* **1955**, 49, 15785.
- 130.Oppolzer, W.; Roberts, D. A.; Bird, T. G., *Helv. Chim. Acta*, **1979**, 62 (6), 2017.
- 131.Ranasinghe, M. G.; Fuchs, P. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 779.
- 132.Ashwell, M.; Jackson, R. F. W., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1989**, 835.
- 133.Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Uchôa, R. B.; Viertler, H., *Synthesis*, **1985**, (5), 553.
- 134.Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Ebeling, G., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1990**, 48, 163.
- 135.Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Uchôa, R. B., *Synthesis*, **1986**, (11), 964.

136. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Uchôa, R. B., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1987**, 32, 87.
137. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Ebeling, G., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1992**, 70, 25.
138. ^(a)Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Claro Jr., N. F.; Di Vitta, C., *Synthesis*, **1997**, (4), 420; ^(b)Claro Jr., N. F., “*Reações de Sulfenilação de Compostos α -Sulfonil Carboxílicos*”, **1997**, Tese de Doutorado, Instituto de Química – USP.
139. Fedorynski, M.; Wojciechowski, K.; Matacz, Z.; Makosza, M., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 4682.
140. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Donnici, C. L.; Biaggio, F. C.; Neves, R. M. A.; Claro Jr., N. F., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1997**, 123, 197.
141. Grossert, J. S.; Dubey, P. K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 1183.
142. ^(a)Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Gruber, J., *Synth. Commun.*, **1990**, 20 (18), 2937; ^(b)Gruber, J., “ *α -Sulfinil Tioésteres: Síntese, Reações de Pummerer e de Eliminação: Tioésteres α,β -Insaturados como Dienófilos*”, **1991**, Tese de Doutorado, Instituto de Química – USP.
143. Donnici, C. L., “*Caminhos Sintéticos para a Obtenção de Ésteres e Tioésteres α -Metilsulfonil α -Metiltio Substituídos, Precursores dos Derivados α -Ceto Carboxílicos Correspondentes*”, **1993**, Tese de Doutorado, Instituto de Química – USP.

- 144.Liu, H.-J.; Rose, P. A.; Sasaki, D. J.; *Can. J. Chem.*, **1991**, 69, 934.
- 145.Makosza, M., *Pure Appl. Chem.*, **1975**, 43, 439.
- 146.Petragnani, N.; Yonashiro, M., *Synthesis*, **1982**, (7), 521.
- 147.Fernando Perna, “*Estudo da Reatividade de Alguns Ácidos α -Sulfonilcarboxílicos com Eletrófilos de Carbono*”, **1999**, Tese de Doutorado, Instituto de Química – USP.
- 148.Cram, D. J.; Nielsen, W. D.; Rickborn, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 6415.
- 149.Cram, D. J.; Scott, D.; Nielsen, W. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 3696.
- 150.Cram, D. J.; Wingrove, A.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 1496.
- 151.Cram, D. J.; Wingrove, A.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 1100.
- 152.Cram, D. J.; Whitney, T.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 4651.
- 153.Corey, E. J.; Kaiser, E. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 490.
- 154.Corey, E. J.; König, H.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1962**, (12), 515.
- 155.Corey, E. J.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, (13), 793.
- 156.Corey, E. J.; Lowry, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, (13), 803.
- 157.Bordwell, F. G.; Wolfinger, M. D.; O'Dwyer, J. B., *J. Org. Chem.*, **1974**, 39 (17), 2516.
- 158.Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Di Vitta, C.; Claro Jr., N. F., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2000**, 161, 1.
- 159.Bonner, W. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 1034.

160. Rodríguez, C. M.; Ode, J. M.; Palazón, J. M.; Martín, V. S., *Tetrahedron*, **1992**, 48 (17), 3571.
161. Ogura, K.; Suzuki, M.; Tsuchihashi, G., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, *53*, 1414.
162. Trost, B. M.; Curran, D., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22 (14), 1287.
163. Curi, D.; Pardini, V. L.; Viertler, H., *Química Nova*, **1999**, 22 (1), 85.
164. Drabowicz, J.; Lyzwa, P.; Mikolajczyk, M., *Phosphorus and Sulfur*, **1983**, 17, 169.
165. "The 1994 –1995 Aldrich® Catalog Handbook of Fine Chemicals", Milwaukee: Aldrich Chemical, **1994**.
166. Morita, T.; Assumpção, R. M. V., "Manual de Soluções, Reagentes e Solventes – Padronização, Preparação e Purificação", **1972**, 2ª edição, Editora Edgard Blücher Ltda.
167. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F., "Purification of Laboratory Chemicals", **1997**, 4rd. Ed., Oxford: Bath Press.
168. "The Merck Index – Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals", **1989**, 11th Ed., Merck & CO., Inc.
169. adaptado de Vogel, A. I., "Análise Orgânica Qualitativa, Vol. 1", **1978**, tradução da 3ª edição, Ao Livro Técnico S. A. - Indústria e Comércio, Rio de Janeiro.
170. "Handbook of Chemistry and Physics", CRC Press, **1989 – 1990**.

171. Mooradian, A.; Cavallito, C. J.; Bergman, A. J.; Lawson, E. J.; Suter, C. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 3372.
172. Reid, E., "*Organic Chemistry of Bivalent Sulfur*", Vol. 2.
173. Russel, G. A.; Pecoraro, J. M., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 3990.
174. Wladislaw, B.; Viertler H.; Demant, E. B., *J. Chem Soc. (B)*, **1971**, 565.
175. Giumanini, A. G., *Chimica e Industria*, **1967**, 49, 1340.
176. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Russo, V. F. T.; Zaim, M. H.; Di Vitta, C., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 8367.

5. ESPECTROS:

ESPECTRO 1. α -fenilsulfoniltioacetato de metila (205).

ESPECTRO 2. α -fenilsulfoniltiopropionato de metila (206a).

ESPECTRO 3. α -fenilsulfoniltiobutanoato de metila (206b).

ESPECTRO 4. α -fenil- α -fenilsulfoniltioacetato de metila (206f).

ESPECTRO 5. Ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico (247).

ESPECTRO 6. Resolução do ácido α -fenilsulfonil- α -fenilpropanóico com (+)-1-feniletilamina (sal diastereomérico).

ESPECTRO 6a. Resolução do ácido α -fenilsulfenil- α -fenilpropanóico. **A)** primeira recrystallização; **B)** quarta recrystallização; **C)** sexta recrystallização; **D)** oitava recrystallização.

ESPECTRO 9. α -metiltio- α -fenilsulfoniltiopropoato de metila (213a).

ESPECTRO 10. α -metiltio- α -fenilsulfoniltiobutanoato de metila (213b).

ESPECTRO 11. α -metiltio- α -fenil- α -fenilsulfoniltioacetato de metila (213f).

ESPECTRO 12. α -metiltio- α -fenilsulfoniltioacetato de metila (213g).

ESPECTRO 13. 2-butilfenil-2-fenilsulfona.