UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

SULFENILAÇÃO DE β -CETO SULFÓXIDOS PELO EMPREGO DO
MÉTODO DE FASE HOMOGÊNEA E DE CATÁLISE DE
TRANSFERÊNCIA DE FASE. **I**NFLUÊNCIA DO IMPEDIMENTO
ESTÉRICO NA ESTEREOSSELETIVIDADE.

Marcelo B.Bjorklund

Tese de Doutorado

Orientadora : Prof^a.Dr^a.Blanka Wladislaw

SÃO PAULO

18/06/2001

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

Bjorklund, Marcelo Bizarro
B626s Sulfenilação de β -ceto sulfóxidos pelo emprego do método
de fase homogênea e de catálise de transferência de fase. Influência
do impedimento estérico na estereosseletividade / Marcelo
Bizarro Bjorklund. -- São Paulo, 2001.
176p.

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

I. Reação : Química orgânica 2. Catalise de transferência de
fase : Química orgânica I. T. II. Wladislaw. Blanka, orientador.

547.2 CDD

“Sulfenilação de β -Ceto Sulfóxidos em Fase Homogênea e em Catálise de Transferência de Fase. Influência do Impedimento Estérico na Estereosseletividade”

MARCELO BIZARRO BJORKLUND

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

Aprovado por:

Profa. Dra. BLANKA WLADISLAW
IQ - USP
(Orientadora e Presidente)

Prof. Dr. PAULO ROBERTO OLIVATO
IQ - USP

Profa. Dra. DAISY DE BRITO REZENDE
IQ – USP

Profa. Dra. URSULA BROCKSOM
UFSCar

Prof. Dr. JOSÉ AUGUSTO ROSÁRIO RODRIGUES
IQ - UNICAMP

SÃO PAULO
18 DE JUNHO 2001.

Aos meus Pais Paulo e Júlia, e ao meu irmão
Leandro por acreditarem em mim, me apoiando
e me incentivando em todos os momentos.

Sou eternamente grato à Deus pelo amor que
tenho à eles, e ao que eles têm por mim.

À minha esposa Valéria que com sua
compreensão e carinho transformou meus
sonhos em realidade.

À Professora Blanka Wladislaw que com sua incansável dedicação e exigência tornou realidade o meu trabalho, e me estimulou a ter os mesmos cuidados como profissional.

Ao conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) que tornou possível a realização deste trabalho.

A todos os meus colegas e técnicos do Instituto de Química da USP que me acompanharam e ajudaram durante todos estes anos de pesquisa, sendo muitos os bons momentos que passamos, e os quais estarão sempre presentes em minha memória.

Aos Professores Paulo R.Olivato, João V.Comasseto, Omar Seoud e Hans Viertler por cederem alguns reagentes e solventes, sem os quais ficaria inviável o desenvolvimento de meu trabalho.

Aos Professores Liliana Marzorati, Cláudio Di Vitta e Francisco Biaggio pela inestimável contribuição dada durante minha pesquisa, auxiliando-me na compreensão de muitos resultados.

Aos meus sogros Sidney e Marina por se colocarem sempre disponíveis a auxiliar e garantir que meu trabalho se concretizasse, cedendo muito carinho e alegria.

ÍNDICE GERAL

RESUMO	I
--------------	---

ABSTRACT	IV
----------------	----

1 CAPÍTULO 1.....	1
1.1 β -CETO SULFÓXIDOS.....	1
1.1.1 OBTENÇÃO DE β -CETO SULFÓXIDOS	1
1.1.2 REAÇÕES DE β -CETO SULFÓXIDOS	12
1.1.2.1 Reações de carbânions com eletrófilos.....	12
1.1.2.2 Reações envolvendo ciclo-adição (Diels-Alder)	22
1.1.2.3 Reduções de β -ceto sulfóxidos	26
1.2 α -SULFINIL-ÉSTERES	47
1.2.1 OBTENÇÃO DE α -SULFINIL-ÉSTERES	47
1.2.2 REAÇÕES DE α -SULFINIL ÉSTERES	50
2 CAPÍTULO 2	62
2.1 REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DE β -CETO SULFÓXIDOS.....	62
2.1.1 Introdução	62
2.1.2 Apresentação e discussão dos resultados.....	65
2.1.2.1 Obtenção de β -ceto sulfóxidos	65
2.1.2.2 Reações de sulfenilação de β -ceto sulfóxidos em Fase Homogênea e em Catálise de Transferência de Fase empregando TEBAC 67	
2.1.2.3 Reações de Sulfenilação de β -ceto sulfóxidos em Catálise de Transferência de Fase com emprego de catalisador quirático (QUIBEC)	91
1.1 CONCLUSÕES FINAIS	107
3 CAPÍTULO 3	112
3.1 PARTE EXPERIMENTAL.....	112
3.1.1 Instrumentos utilizados para análise.....	112
3.1.2 Tratamento de Reagentes e Solventes	113
3.1.2.1 Acetofenona	113
3.1.2.2 Dimetilsulfóxido (DMSO).....	113
3.1.2.3 Benzeno absoluto	113
3.1.2.4 diclorometano.....	113
3.1.2.5 Dimetildissulfeto	113
3.1.2.6 Difenildissulfeto.....	113
3.1.2.7 N-bromosuccinimida (NBS).....	113
3.1.2.8 Dimetoxietano (DME).....	113
3.1.2.9 Preparação do Metanotiosulfonato de Metila (MESO ₂ SME) (253).....	114

3.1.3	Procedimentos Gerais.....	115
3.1.3.1	Métodos Gerais para obtenção de β -ceto sulfóxidos	115
3.1.3.1.1	Preparação de α -bromoacetofenonas (254) através da bromação de acetofenonas	115
3.1.3.1.1.1	Empregando-se ácido acético glacial como solvente ¹⁴⁵	115
3.1.3.1.1.2	Empregando-se éter etílico absoluto como solvente	115
3.1.3.1.2	Preparação de β -cetotioéteres (255) através da tiolação de α -bromoacetofenonas (254)	115
3.1.3.1.2.1	Empregando-se mercapto de sódio	115
3.1.3.1.2.2	Empregando-se Aliquat 336 como catalisador	116
3.1.3.1.3	Preparação de β -ceto sulfóxidos (256) a partir da oxidação de β -cetotioéteres (255).....	116
3.1.3.1.3.1	Empregando-se peridrol 30% como agente oxidante	116
3.1.3.1.3.2	Empregando-se metaperiodato de sódio como agente oxidante	116
3.1.3.2	Métodos Gerais de Reações de Sulfenilação de β -ceto sulfóxidos.....	117
3.1.3.2.1	Empregando-se o método de Fase Homogênea ^a	117
3.1.3.2.2	Empregando-se o método de catálise de transferência de fase (sólido/líquido) ^{137b}	117
3.1.3.2.2.1	Com catalisador não-quirálico (TEBAC)	117
3.1.3.2.2.2	Com catalisador quirálico (QUIBEC)	117
3.1.3.3	Método geral de alquilação de β -ceto sulfóxidos	118
3.1.3.3.1	Reação de captura de enolato através do emprego do método extrativo íon-par	118
3.1.3.3.2	Reação de alquilação através do método de catálise de transferência de fase	118
3.1.4	Preparação de β -ceto sulfóxidos.....	118
3.1.4.1	α -metilsulfinil acetofenona (251A,256A)	118
3.1.4.1.1	Obtenção da α -bromoacetofenona (254a)	118
3.1.4.1.2	Obtenção da α -metiltio acetofenona (255a)	119
3.1.4.1.3	Obtenção da α -metilsulfinil acetofenona (251a,256a).....	119
3.1.4.2	α -metilsulfinil p-metil-acetofenona (251B,256B)	119
3.1.4.2.1	Obtenção da α -bromo p-metil-acetofenona (254 b)	119
3.1.4.2.2	Obtenção da α -metiltio p-metil-acetofenona (255b)	119
3.1.4.2.3	Obtenção da α -metilsulfinil p-metil-acetofenona (251b,256b).....	119
3.1.4.3	α -etilsulfinil acetofenona (256c).....	120
3.1.4.3.1	Obtenção da α -etiltio acetofenona (255c)	120
3.1.4.3.2	Obtenção da α -etilsulfinil acetofenona (256c)	120
3.1.4.4	α -isopropilsulfinil acetofenona (256D).....	120
3.1.4.4.1	obtenção da α -isopropiltio acetofenona (255d)	120
3.1.4.4.2	obtenção da α -isopropilsulfinil acetofenona (256d)	121
3.1.4.5	α -terc-butilsulfinil acetofenona (256E).....	121
3.1.4.5.1	obtenção da α -terc-butiltio acetofenona (255e).....	121
3.1.4.5.2	obtenção da α -terc-butilsulfinil acetofenona (256e).....	122
3.1.4.6	α -benzilsulfinil acetofenona (256F).....	123
3.1.4.6.1	Obtenção da α -benziltio acetofenona (255f)	123
3.1.4.6.2	Obtenção da α -benzilsulfinil acetofenona (256f)	123
3.1.4.7	α -fenilsulfinil acetofenona (256G)	124

3.1.4.7.1	Obtenção da α -feniltio acetofenona (255g)	124
3.1.4.7.2	obtenção da α -fenilsulfinil acetofenona (256g)	124
3.1.4.8	α -fenilsulfinil p-metil-acetofenona (256H)	125
3.1.4.8.1	Obtenção da α -feniltio p-metil-acetofenona (255h)	125
3.1.4.8.2	obtenção da α -fenilsulfinil p-metil-acetofenona (256h)	125
3.1.4.9	α -fenilsulfinil p-metoxi-acetofenona (256i)	126
3.1.4.9.1	obtenção da α -bromo-p-metoxi-acetofenona (254i)	126
3.1.4.9.2	obtenção da α -feniltio-p-metoxi-acetofenona (255i)	126
3.1.4.9.3	Obtenção da α -fenilsulfinil p-metoxi-acetofenona (256i)	127
3.1.4.10	α -(p-metoxi-fenilsulfinil) acetofenona (256j)	127
3.1.4.10.1	obtenção da α -(p-metoxi-feniltio) acetofenona (255j)	127
3.1.4.10.2	obtenção da α -(p-metoxi-fenilsulfinil) acetofenona (256j)	128
3.1.4.11	A-fenilsulfinil acetona (256K)	128
3.1.4.11.1	Obtenção da α -feniltio acetona (255 k)	128
3.1.4.11.2	Obtenção da α -fenilsulfinil acetona (256 k)	129
3.1.4.12	α -fenilsulfinil p-ciano-acetofenona (256L)	129
3.1.4.12.1	Obtenção da α -fenilsulfinato de metila (257)	129
3.1.4.12.2	Obtenção da α -fenilsulfinil p-ciano-acetofenona (256 L) empregando-se a α -fenilsulfinato de metila (257)	130
3.1.5	Reações de sulfenilação dos β -ceto sulfóxidos	131
3.1.5.1	Através do Método de Fase Homogênea	131
3.1.5.1.1	Sulfenilação da α -etilsulfinil acetofenona (256c) em fase homogênea	131
3.1.5.1.2	Sulfenilação da α -iso-propilsulfinil acetofenona (256d) em fase homogênea	131
3.1.5.1.3	Sulfenilação da α -terc-butilsulfinil acetofenona (256e) em fase homogênea	132
3.1.5.1.4	Sulfenilação da α -benzilsulfinil acetofenona (256 f) em fase homogênea	132
3.1.5.1.5	Sulfenilação da α -fenilsulfinil acetofenona (256 g) em fase homogênea	133
3.1.5.1.6	Sulfenilação da α -fenilsulfinil p-metil-acetofenona (256h) em fase homogênea	134
3.1.5.1.7	Sulfenilação da α -fenilsulfinil p-metoxi-acetofenona (256i) em fase homogênea	134
3.1.5.1.8	Sulfenilação da α -(p-metoxi-fenilsulfinil) acetofenona (256j) em fase homogênea	135
3.1.5.2	através do método de catálise de transferência de fase com TEBAC	135
3.1.5.2.1	sulfenilação da α -etilsulfinil acetofenona (256c) em C.T.F. com TEBAC	135
3.1.5.2.2	sulfenilação da α -iso-propilsulfinil acetofenona (256d) em C.T.F. com TEBAC	136
3.1.5.2.3	sulfenilação da α -terc-butilsulfinil acetofenona (256 e) em C.T.F. com TEBAC	136
3.1.5.2.3.1	Sem o emprego do catalisador (BRANCO)	137
3.1.5.2.4	sulfenilação da α -benzilsulfinil acetofenona (256 f) em C.T.F. com TEBAC	137
3.1.5.2.5	sulfenilação da α -fenilsulfinil acetofenona (256g) em C.T.F. com TEBAC	138
3.1.5.2.6	sulfenilação da α -fenilsulfinil p-metil-acetofenona (256h) em C.T.F. com TEBAC	138
3.1.5.2.7	sulfenilação da α -fenilsulfinil p-metoxi-acetofenona (256i) em C.T.F. com TEBAC	138
3.1.5.2.8	Sulfenilação da α -(p-metoxi-fenilsulfinil) acetofenona (256j) em C.T.F. com TEBAC	139
3.1.5.3	através do método de catálise de transferência de fase empregando-se QUIBEC como catalisador quirálico	140
3.1.5.3.1	Sulfenilação da α -metilsulfinil acetofenona (251a) em C.T.F. com QUIBEC	140
3.1.5.3.1.1	Empregando-se carbonato de potássio sob diferentes condições	140

3.1.5.3.1.2	Empregando-se diferentes proporções de base	140
3.1.5.3.1.3	Empregando-se diferentes tempos reacionais	140
3.1.5.3.1.4	Empregando-se diferentes misturas de solventes	141
3.1.5.3.1.5	Empregando-se condições extremamente anidras	141
3.1.5.3.2	Sulfenilação da α -metilsulfinil p-metil-acetofenona (252b) em C.T.F. com QUIBEC	142
3.1.5.3.2.1	testes realizados com adição de água ao carbonato de potássio anidro	142
3.1.5.3.3	Sulfenilação da α -etilsulfinil acetofenona (256c) em C.T.F. com QUIBEC	142
3.1.5.3.4	Sulfenilação da α -iso-propilsulfinil acetofenona (256d) em C.T.F. com QUIBEC	142
3.1.5.3.5	Sulfenilação da α -fenilsulfinil acetofenona (256g) em C.T.F. com QUIBEC	143
3.1.5.3.5.1	Em benzeno absoluto como solvente e 105% em mol de carbonato de potássio	143
3.1.5.3.6	Sulfenilação da α -fenilsulfinil p-metil-acetofenona (256h) em C.T.F. com QUIBEC	144
3.1.5.3.6.1	Em benzeno absoluto e 100% em mol de base	144
3.1.5.3.6.2	Em benzeno absoluto e 150% em mol de base	144
3.1.5.3.6.3	Em benzeno/diclorometano (1:1) e 200% em mol de base	144
3.1.5.3.7	Sulfenilação da α -fenilsulfinil p-metoxi-acetofenona (256i) em C.T.F. com QUIBEC	145
3.1.5.3.7.1	Empregando-se 200% em mol de base e benzeno/diclorometano (1:1) como solvente	145
3.1.5.3.8	Sulfenilação da α -(p-metoxi-fenilsulfinil) acetofenona (256j) em C.T.F. com QUIBEC	145
3.1.5.3.8.1	Empregando-se 200% em mol de base e benzeno/diclorometano (1:1) como solvente	145
3.1.5.3.9	Sulfenilação da α -fenilsulfinil acetona (256 k) em C.T.F. com QUIBEC	146
3.1.5.3.9.1	Com 100% em mol de base	146
3.1.5.3.9.2	Com 200% em mol de base	146
3.1.5.3.10	Sulfenilação da α -fenilsulfinil p-ciano-acetofenona (256L) em C.T.F. com QUIBEC	147
3.1.6	Reações de alquilação dos β -ceto sulfóxidos	147
3.1.6.1	Obtenção da α' -metil- α -metilsulfinil acetofenona (271A) a partir do β -ceto sulfóxido (251A)	147
3.1.6.1.1	Através do método de C.T.F. usando QUIBEC	147
3.1.6.1.1.1	Empregando-se iodeto de metila, KOH/K ₂ CO ₃ (1:1) como base	147
3.1.6.1.1.2	Empregando-se MeI, K ₂ CO ₃ como base	148
3.1.6.1.1.3	Empregando-se MeI, K ₂ CO ₃ como base, e TRITON X-100 como co-catalisador	148
3.1.6.1.1.4	Em sistema bifásico (NaOH=8%) empregando-se MeI	149
3.1.6.1.2	Através do emprego de iodeto de metila como agente alquilante (<i>Método extrativo do íon-par</i>) ¹³⁸	149
3.1.6.2	Obtenção do iso-propil enol-éter metílico (260A) a partir do β -ceto sulfóxido (251A)	149
3.1.6.2.1	Através do emprego de iodeto de iso-propila como agente alquilante (<i>Método extrativo do íon-par</i>) ¹³⁸	149
3.1.6.3	Obtenção da α' -benzil- α -metilsulfinil p-metil-acetofenona (269B) e do benzil enol-éter metílico (270B) a partir do β -ceto sulfóxido (252B)	150
3.1.6.3.1	Empregando-se brometo de benzila como agente alquilante, e tolueno como solvente (<i>pelo método de C.T.F. usando QUIBEC</i>)	150
3.1.6.4	Obtenção do iso-propil enol-éter terc-butílico (260E) a partir do β -ceto sulfóxido (256E)	151
3.1.6.4.1	Através do emprego de iodeto de iso-propila como agente alquilante (<i>Método extrativo do íon-par</i>) ¹³⁸	151
3.1.6.5	Obtenção do iso-propil enol-éter fenílico (260g) a partir do β -ceto sulfóxido (256G)	152
3.1.6.5.1	através do emprego de iodeto de iso-propila como agente alquilante (<i>Método extrativo do íon-par</i>) ¹³⁸	152
3.1.7	Procedimento utilizado no programa HyperChem	153
3.1.7.1	Cálculo da energia relativa dos enolatos Z e E	153

ÍNDICE

3.1.7.2	Estudo de otimização da geometria do enolato	154
3.2	RAIO-X DO ENOL-ÉTER TERC-BUTÍLICO (260E)	156
4	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	171

Índice – Tabelas

TABELA 1 – REAÇÃO DE ALQUILAÇÃO DO β -CETO SULFÓXIDO (50) PELO MÉTODO DE CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE COM DIVERSOS AGENTES ALQUILANTES	19
TABELA 2 – PRODUTOS OBTIDOS NA SÍNTESE DE ÉSTERES α,β -INSATURADOS (221)	56
TABELA 3 – REAÇÕES DE OBTENÇÃO DOS β -CETO SULFÓXIDOS (256) ALQUIL- E ARIL-SULFINÍLICOS	66
TABELA 4 – REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DOS β -CETO SULFÓXIDOS ALQUIL-SULFINÍLICOS (256) COM METANOTIOSSULFONATO DE METILA PELO EMPREGO DO MÉTODO DE FASE HOMOGÊNEA ^A	67
TABELA 5 – REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DOS β -CETO SULFÓXIDOS ALQUIL-SULFINÍLICOS (256) PELO EMPREGO DO MÉTODO DE CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE (TEBAC) ^A	69
TABELA 6 – CÁLCULO DA ENERGIA RELATIVA EM FUNÇÃO DO ÂNGULO DE TORSÃO	77
TABELA 7 – ESTUDO DE OTIMIZAÇÃO DA ENERGIA RELATIVA EM FUNÇÃO DO ÂNGULO DE TORSÃO INICIAL	78
TABELA 8 – CÁLCULO DA ENERGIA RELATIVA EM FUNÇÃO DO ÂNGULO DE TORSÃO	83
TABELA 9 – ESTUDO DE OTIMIZAÇÃO DA ENERGIA RELATIVA EM FUNÇÃO DO ÂNGULO DE TORSÃO INICIAL	84
TABELA 10 – REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DOS β -CETO SULFÓXIDOS (256) PELO EMPREGO DO MÉTODO DE FASE HOMOGÊNEA E DE CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE (TEBAC)	90
TABELA 11 – REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DOS β -CETO SULFÓXIDOS ARIL-SULFINÍLICOS (251) PELO EMPREGO DO MÉTODO DE CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE COM QUIBEC	92
TABELA 12 – REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DA ω -METILSULFINIL ACETOFENONA (251A) EMPREGANDO DIVERSOS TIPOS DE CARBONATO DE POTÁSSIO ^A	94
TABELA 13 – REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DA ω -METILSULFINIL ACETOFENONA (251A) EMPREGANDO DIFERENTES SOLVENTES ^A	95
TABELA 14 – REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DA ω -METILSULFINIL P-METIL-ACETOFENONA (251B) ATRAVÉS DA ADIÇÃO DE ÁGUA AO CARBONATO DE POTÁSSIO ^A	97
TABELA 15 – REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DA ω -METILSULFINIL ACETOFENONA (251A) EMPREGANDO DIVERSOS TEMPOS REACIONAIS ^A	98
TABELA 16 – REAÇÕES DE ALQUILAÇÃO DO β -CETO SULFÓXIDO (251A) EM C.T.F. COM QUIBEC EMPREGANDO IODETO DE METILA COMO AGENTE ALQUILANTE	100
TABELA 17 – REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO COM QUIBEC DOS β -CETO SULFÓXIDOS (256)	102
TABELA 18 – REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DOS β -CETO SULFÓXIDOS ARIL-SULFINÍLICOS (256 G-L) EM CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE COM QUIBEC ^A	103
TABELA 19 – ASPECTO ESTEREOQUÍMICO DA REAÇÃO DO ENOLATO Z DO β -CETO SULFÓXIDO METIL-SULFINÍLICO COM O CATALISADOR QUIBEC	105

Índice – Figuras

FIGURA 1	10
FIGURA 2	23
FIGURA 3	27
FIGURA 4	29
FIGURA 5	32
FIGURA 6	33
FIGURA 7	60
FIGURA 8	72
FIGURA 9 – RAIO-X DO I-PROPIL ENOL-ÉTER TERC-BUTÍLICO (260E)	73
FIGURA 10 - MODELO TRIDIMENSIONAL COMPUTACIONAL DO I-PROPIL ENOL-ÉTER TERC-BUTÍLICO (260E) (SULFÓXIDO R)	73
FIGURA 11 - MODELO TRIDIMENSIONAL COMPUTACIONAL DO ENOLATO TERC-BUTÍLICO (259E) (SULFÓXIDO R) CORRESPONDENTE AO ENOL-ÉTER (260E)	74
FIGURA 12 - DIAGRAMA DE ENERGIA RELATIVA DO ENOLATO TERC-BUTÍLICO (259E) OBTIDO PELO PROGRAMA HYPERCHEM	75
FIGURA 13 – COMPARAÇÃO DAS ENERGIAS RELATIVAS DOS ENOLATOS Z E E OBTIDOS PELO PROGRAMA HYPERCHEM	76
FIGURA 14 - DIAGRAMA DE ENERGIA DO ENOLATO Z TERC-BUTÍLICO (259E) APÓS OTIMIZAÇÃO	77
FIGURA 15 – MODELO CONFORMACIONAL DO ENOLATO Z TERC-BUTÍLICO (259E) (SULFÓXIDO S)	79
FIGURA 16 - MODELO CONFORMACIONAL DO ENOLATO Z TERC-BUTÍLICO (259E) (SULFÓXIDO S)	80
FIGURA 17 – MODELO ESTRUTURAL DOS DOIS CONFÔRMEROS DO ENOLATO Z (SULFÓXIDO S) OBTIDOS APÓS OTIMIZAÇÃO PELO HYPERCHEM, COM ÂNGULOS TORSIONAIS DE -115,57° E +46,61°	81
FIGURA 18 – DIAGRAMA DE ENERGIA DO ENOLATO (E) TERC-BUTÍLICO APÓS OTIMIZAÇÃO	82
FIGURA 19 - MODELO CONFORMACIONAL DO ENOLATO E TERC-BUTÍLICO (259E) (SULFÓXIDO S)	85
FIGURA 20 - MODELO CONFORMACIONAL DAS CONFORMAÇÕES DO ENOLATO E TERC-BUTÍLICO (259E) (SULFÓXIDO S)	86
FIGURA 21 - MODELO CONFORMACIONAL DAS CONFORMAÇÕES DO ENOLATO E TERC-BUTÍLICO (259E) (SULFÓXIDO S)	87
FIGURA 22 - DIAGRAMA DE ENERGIA RELATIVA DOS ENOLATOS Z E E	88
FIGURA 23 – MODELO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE O ENOLATO DA INDANONA (261A) E O CATALISADOR (263)	92
FIGURA 24	93
FIGURA 25	98
FIGURA 26	99
FIGURA 27	103
FIGURA 28 – MODELOS DE ASSOCIAÇÃO ENTRE ENOLATO SULFINÍLICO DO β -CETO SULFÓXIDO (S_R) (259A)	105

RESUMO

A presente tese trata das reações de sulfenilação de uma série de β -ceto sulfóxidos, em continuidade aos estudos preliminares realizados anteriormente no nosso laboratório pelo grupo de B.Wladislaw.

A apresentação e discussão dos resultados das reações de sulfenilação dos β -ceto sulfóxidos é precedida por uma revisão bibliográfica versando sobre β -ceto sulfóxidos e α -sulfinil ésteres, sua obtenção e reatividade.

As investigações das reações de sulfenilação dos β -ceto sulfóxidos foram realizadas utilizando-se o método de Fase Homogênea e de Catálise de Transferência de Fase, empregando inicialmente o catalisador não-quirálico (TEBAC) e, posteriormente, o catalisador quirálico cloreto de benzilquinínio (QUIBEC). Todos os três métodos levaram à formação dos compostos monossulfenilados.

O Esquema abaixo indica as reações em Fase Homogênea e em Catálise de Transferência de Fase empregando TEBAC.

catalisador : TEBAC (cloreto de trietilbenzilamônio)
c)

Y = H, CH₃, OCH₃, CN;

R = CH₂C₆H₅, C₂H₅, i-C₃H₇, t-C₄H₉, C₆H₅, p-OCH₃-C₆H₄

É digno de nota que no caso do β -ceto sulfóxido terc-butílico (Y=H, R=t-C₄H₉), o composto sulfenilado correspondente mostrou um alto excesso diastereomérico tanto pelo emprego do método de Fase Homogênea como de Catálise de Transferência de Fase com catalisador não-quirálico (TEBAC).

Foi possível compreender esta estereosseletividade através da determinação da configuração do enolato intermediário.

Foi considerado como modelo do enolato o enol éter i-propílico (I) correspondente ao β -ceto sulfóxido t-butílico por nós sintetizado, e cuja configuração se mostrou Z através da análise de RMN¹H, NOE e Análise de Raio-X (I).

Devido ao fato do enolato e o enol-éter assumirem a mesma configuração durante o estado de transição, concluiu-se que a configuração do enolato intermediário seria também Z. O modelo espacial relacionado a este tipo de configuração, mostrou que o grupo t-butila ligado à sulfinila assumiria uma conformação tal que impedisse totalmente a aproximação do eletrófilo à uma das faces do enolato intermediário. Concluiu-se portanto que a estereosseletividade encontrada nas reações de sulfenilação do β-ceto sulfóxido terc-butilico era resultante da seletividade diastereofacial provocada pelo impedimento estérico do grupo t-butila no ataque do enolato intermediário ao eletrófilo de enxofre. É apresentado um modelo tridimensional do enolato que permite visualizar tal efeito.

No caso de reações de sulfenilação em C.T.F. empregando catalisador quirático (QUIBEC), verificou-se que tanto o rendimento (55%) como o excesso diastereomérico (4:1), obtidos nos estudos preliminares não se mostraram reprodutíveis.

Foi desenvolvida uma intensa experimentação com a finalidade de estabelecer as condições experimentais tanto para otimização dos rendimentos como para a ocorrência do excesso diastereomérico.

Foi verificado que os rendimentos de produtos sulfenilados dependem do tipo de carbonato de potássio empregado como base, tempo da reação, tipo de agitação e porcentagem de água presente na mistura reacional.

Entretanto o excesso diastereomérico não depende destes fatores.

Foram sugeridas duas possíveis causas da ausência do excesso diastereomérico.

- 1) Epimerização do produto monossulfenilado contendo um excesso diastereomérico.
- 2) Ausência de uma interação mais efetiva do tipo "par-íntimo" entre o enolato do β-ceto sulfóxido e o catalisador quirático.

A possibilidade de epimerização do produto sulfenilado devido ao aumento de acidez no próton metínico, seja pela base ou pela ação do catalisador, foi eliminada através de experiências de alquilação e testes com emprego do catalisador.

Foi considerada como condição essencial para ocorrência do excesso diastereomérico a formação do "par-íntimo" entre o enolato do β -ceto sulfóxido e o catalisador quirálico, sugerindo a sua formação através de ponte de hidrogênio da qual participam OH do catalisador, oxigênio enólico e oxigênio sulfinílico.

Uma evidência para esta estrutura vem do fato que a condição essencial para a estereosseletividade mostrou ser a ausência completa de água no meio reacional.

Portanto, dois processos paralelos, mas antagônicos, causados pelo catalisador quirálico, são evidenciados, um em que ele age como transportador do enolato da interface para a fase orgânica através da atração eletrostática entre as cargas contrárias, outro através da formação do "par-íntimo". Presumiu-se que a falta de diastereosseletividade no caso destes compostos seria provocada pelo impedimento estérico dos grupos ligados à sulfinila, os quais dificultariam o contato com o catalisador e consequentemente a seletividade da reação.

Finalmente são apresentados os resultados do estudo paralelo de B.Wladislaw e col. com β -ceto sulfóxido opticamente ativo, os quais permitiram elucidar a causa do excesso diastereomérico.

ABSTRACT

This thesis presents the sulfenylation reactions of a serie of β -keto sulfoxides in continuation to the preliminary studies of B.Wladislaw and al.

The presentation and discussion of the results is preceded by a literature revision of the oxo-sulfoxides, such as β -keto sulfoxides and α -sulfinyl esters, mainly the preparation methods and the most important reactivities.

The sulfenylation reactions of β -keto sulfoxides were performed by two procedures : the homogeneous one and by C.T.F. In the second case initially the non quiralic catalyst (TEBAC) and later, the chiralic one (QUIBEC) were employed.

Scheme below indicates the reactions in the homogeneous phase and by P.T.C. procedure using TEBAC.

It is noteworthy that in the case of the *t*-butylsulfinyl derivative ($\text{Y}=\text{H}$, $\text{R}=t\text{-C}_4\text{H}_9$) the corresponding sulfenylated derivative showed a large diastereomeric excess in the homogeneous phase as well as by P.T.C. in the presence of TEBAC.

It was possible to understand the reason of this stereoselectivity by determination of the configuration of the intermediate enolate in the sulfenylation of the β -keto *t*-butyl sulfoxide. It was considered as a model of the enolate the corresponding *i*-propyl enol ether (I), which showed to be of *Z* configuration by ^1H NMR, NOE and X-Ray analysis.

(I) *Z* configuration

The spacial model related to the Z configuration of the enolate indicated that the t-butyl group inhibits the approximation of the sulfenylating agent to one of the face of nolate. Therefore, it was concluded that the stereoselectivity in the sulfenylation reaction of the β -keto t-butyl sulfoxide is caused by diastereofacial selectivity due to steric hindrance of the t-butyl group to the attack of the intermediate enolate toward sulfur electrophile.

In the case of the sulfenylation reactions by P.T.C. procedure, employing chiral catalyst (QUIBEC), neither yields (55%) or diastereomeric excess (4:1), obtained in preliminary studies could be reproduced.

An intensive experimentation was developed in order to establish the experimental conditions for occurrence of diastereomeric excess.

It was verified that the yields of the sulfenylated products depend on the type of potassium carbonate which was employed as base, reaction time, solvent, type of stirring and percent of water in the reaction mixtures.

However, the diastereomeric excess showed to not be depend on these factors.

Two possible reasons for the absence of the diastereomeric excess were suggested :

- 1) epimerization of the sulfenylated product.
- 2) Absence of a more effective interaction of the type "tight ion pair" between enolate and chiral catalyst.

The possibility of occurrence of epimerization in the sulfenylated product by action of base, due to increase acidity of the methynic proton or by action of catalyst was eliminated by alkylation experiments and several tests employing chiral catalyst.

It was considered essencial for occurrence of diastereomeric excess the formation of a "tight ion pair" between the enolate and chiral catalyst. It was suggested that its formation occurs through a hydrogen bonding involving OH of catalyst, enolic oxygen and sulfinyl oxygen.

A strong indication of such bonding is the fact that for the occurrence of stereoselectivity strictly anhydrous condition found to be necessary.

It seems reasonable to suggest that two parallel processes, induced by a chiral catalyst, may occur : one in which it acts as transportation of the enolate from the interface to the organic phase

through an electrostatic attraction between two contrary charges, another through formation of a "tight ion pair". While the first process has an influence on the sulfonylation rate and, therefore, on the yield of the sulfonylated product, the other is responsible for the diastereomeric excess.

However, when the experimental conditions established for the diastereoselectivity in the methylsulfinyl acetophenone was applied to a large series of keto sulfoxides containing alkyl and aryl sulfinyl groups the corresponding sulfonylated products did not show diastereomeric excess. This fact was attributed to the lack of association with the chiral catalyst due to steric hindrance.

INTRODUÇÃO

1 CAPÍTULO 1

1.1 β -CETO SULFÓXIDOS

1.1.1 OBTENÇÃO DE β -CETO SULFÓXIDOS

Os β -ceto sulfóxidos têm uma larga aplicação em síntese orgânica, especialmente quando opticamente ativos, sendo empregados como auxiliares quirálicos, e por isso, um grande número de exemplos de sua preparação consta na literatura química.

Os primeiros relatos sobre a obtenção de β -ceto sulfóxidos datam de 1963-1964 e são de autoria de Russel e col.¹ e Corey e col.², os quais efetuaram a reação do carbânion dimsila (2), derivado da reação de DMSO com hidreto de sódio com vários ésteres alifáticos e aromáticos (1). Os rendimentos de β -ceto sulfóxidos (3) assim obtidos foram superiores a 70%. (Esquema 1)

ESQUEMA 1

R = ϕ , Et, anisil, α -naftil, α -furil, ciclohexil, n-pentil, n-heptadecil

Russel e col.³ relataram em 1969 a reação entre o carbânion dimsila (2) e o ftalato de etila (4) na obtenção do β -ceto sulfóxido (5) (Esquema 2), empregado pelos mesmos autores na síntese do hidrato de ninhidrina (58).

ESQUEMA 2

Posteriormente, ésteres foram substituídos por outros acilantes, tais como aldeídos alifáticos ou acetato de lítio. Assim, Kuwajima e Fukuda⁴ em 1973 descreveram as reações entre o carbânion de α -cloro sulfóxido (6) com vários aldeídos alifáticos em presença de metilítio (MeLi). Os sais de lítio (7)

inicialmente formados em presença de quantidade adicional de MeLi conduziram aos derivados di-litiados (8), os quais por decomposição forneceram β -ceto sulfóxidos correspondentes (9). (Esquema 3)

ESQUEMA 3

Posteriormente, Bravo e col.⁵ descreveram a síntese de alguns β -ceto sulfóxidos fluorados (11) pela reação dos sulfóxidos metalados (10) tanto com acetatos de lítio fluorados (Método A) como ésteres acéticos fluorados (Método B). (Esquema 4)

ESQUEMA 4

É digno de nota que em ambos os casos os β -ceto sulfóxidos foram obtidos em bons rendimentos.

Em 1974, Ogura e col.⁶ descreveram a síntese de β -ceto sulfóxidos α -sulfenilados (14) através da reação de condensação entre ésteres (12) e o derivado monossulfenilado do dimetil sulfóxido (13). (Esquema 5)

ESQUEMA 5

Os β-ceto sulfóxidos opticamente ativos também tinham sido obtidos por este método pela primeira vez por Kunieda e col.⁷, e posteriormente Annunziata e col.⁸, os quais prepararam a (R)-α-(p-tolilsulfinil)acetofenona (17) partindo do benzoato de etila e o carbânion do (R)-metil p-tolilsulfóxido (16), sendo este sintetizado pelo método de Andersen⁹, isto é, partindo de p-tolilsulfinato de mentila (15) opticamente ativo e haleto de metilmagnésio. (Esquema 6)

ESQUEMA 6

Cabe salientar que este método tem sido usado por muitos anos na obtenção de β-ceto sulfóxidos acíclicos enantiomericamente puros.

Entretanto, as sulfinil ciclohexanonas enantiomericamente puras foram sintetizadas diretamente pela síntese de Andersen⁹, partindo de enolatos das ciclohexanonas como nucleófilo e fazendo reagir com (S)-p-tolilsulfinato de mentila (15). São os trabalhos de Ruano e Carreño¹⁰ iniciados em 1987, que relataram a síntese da α-sulfinil-ciclohexanona quiral (19) através da reação entre a ciclohexanona (18) com (S)-p-tolilsulfinato de mentila (15), sendo obtida em cerca de 70% de uma mistura de diastereoisômeros (19 a,b). (Esquema 7)

Entretanto, em 1987, Ruano e Carreño¹⁰ verificaram que neste processo ocorre uma epimerização no enxofre conduzindo a uma mistura de diastereoisômeros (75:25). Os autores concluíram que o caráter nucleofílico ambidente do enolato era responsável por esta racemização parcial e sugeriram que enquanto a sulfinilação direta do enolato no carbono daria o (S)- β -ceto sulfóxido (19a), a sulfinilação no oxigênio seguida por sulfinilação no carbono do resultante sulfinato vinílico daria o enantiômero (R) (19b). A determinação da configuração no carbono quirático formado dos β -ceto sulfóxidos (19) obtidos foi estabelecida a partir da estereoquímica dos hidróxi-sulfóxidos (135 a,b) obtidos em suas reduções, as quais também foram investigadas pelos autores¹⁰. A estereoquímica destes hidróxi-sulfóxidos (135 a,b) foi obtida através da análise de RMN¹H dos mesmos.

O estereoisômero obtido em maior proporção (S)-(19a) podia ser purificado através de cristalização obtendo-se uma pureza óptica maior que 95%, sendo que o outro estereoisômero(R)-(19b) não podia ser cristalizado.

Dois anos depois, em 1989¹¹, Carreño e Garcia Ruano sugeriram que o uso de bases que se derivam de metais capazes de fornecer mais forte associação do oxigênio enólico evita a sulfinilação no oxigênio. Este efeito pôde ser verificado na reação entre o enolato de magnésio da ciclohexanona (18) e (S)-p-tolilsulfinato de mentila (15) conduzindo ao epímero enantiomericamente puro (19) (C_S, S_R) (e.e.>97%). Este método estende-se a anéis de 5 e 7 membros¹¹. Entretanto para minimizar a auto-condensação, produto principal obtido com a ciclopentanona, os autores efetuaram a sulfinilação com o derivado N-fenil-imina (20) sendo os β -iminosulfóxidos (21) obtidos após o tratamento da mistura reacional, e hidrolisados aos ceto-sulfóxidos correspondentes sem afetar a sua pureza óptica. (Esquema 8)

ESQUEMA 8

Convém ressaltar que tanto o método de condensação do carbânion sulfinílico com ésteres^{1,2} como o método de Andersen⁹ limitam a síntese de ceto sulfóxidos aos derivados arilsulfinílicos. Entretanto, recentemente Fernández e col.¹² relataram a síntese de β -ceto sulfóxidos opticamente ativos por uma nova metodologia que também possibilita a obtenção de derivados arilsulfinílicos, denominada metodologia DAG (diacetone D-glucose) (**22**).¹³ Este importante método possibilita a síntese de ambos isômeros (**24**) **S** e **R** em sua forma opticamente pura, através da síntese do intermediário alcano- ou areno-sulfinato opticamente puro. A configuração do intermediário de sulfinato envolvido está ligado ao tipo de base empregado na reação, no qual a piridina conduz ao isômero (**R**) do sulfinato (**23**), e a diisopropil-etil-amina ($i\text{Pr}_2\text{NEt}$) ao (**S**) sulfinato (**23**). (Esquema 9)

Fernández e col.¹² ao empregarem a metodologia DAG na condensação entre o intermediário sulfinato opticamente puro (23) e o correspondente enolato da cetona (25), verificaram epimerização do enxofre sulfinílico (26). (Esquema 10)

Este problema pôde ser contornado com o uso de α -lítio-N,N-dimetilhidrazona na condensação com o intermediário sulfinato quirático (23). A reação ocorre com completa inversão no enxofre sulfinílico, sendo que, após hidrólise da hidrazona (28), o β -ceto sulfóxido resultante (26) é obtido sem perda de pureza óptica. (Esquema 11)

ESQUEMA 11

Em 1983, Ogura e col.¹⁴ descreveram a preparação do β -ceto sulfóxido (30) através da reação de condensação entre o (S)-formaldeído ditioacetal S-óxido (29) e um éster, benzoato de etila ou acetato de etila, empregando hidreto de sódio como base (2 equiv.); seguido por acidificação com ácido acético, levando à formação do produto α -ceto sulfóxido α' -sulfenilado (30) como uma mistura diastereomérica em uma razão termodinamicamente controlada de 65:35 ou 53:47 respectivamente. (Esquema 12)

ESQUEMA 12

Em 1984, Tanikaga e col.¹⁵ descreveram a síntese de β -ceto sulfóxidos α,β -insaturados (33) através da reação de Knoevenagel, a qual envolve a reação entre β -ceto sulfóxido (9), aldeído (31) e piperidina (32). Os produtos de condensação são obtidos estereosseletivamente, sendo que, a estereoquímica da reação é controlada por fatores estéricos dos dois grupos ligados à carbonila e à sulfonila. (Esquema 13)

ESQUEMA 13

 $\text{R}_1 = \text{n-Bu, i-Pr, Ph}$
 $\text{R}_2 = \text{Ph, Me}$
 $\text{Ar} = \text{p-Cl-C}_6\text{H}_4, \text{Ph}$

Em 1985, Hulce e Posner¹⁶ descreveram a preparação da ciclopentenona p-tolil sulfóxido (36) através da dibromação da correspondente cicloalcenona, dehidrobromação que conduziria a α-bromo cicloalcenona (34), cetalização, litição, e por último a reação com o (S)-mentil-p-toluenosulfonato (15), com completa inversão no enxofre e uma pureza enantiomérica de mais de 98%^{9,17,18}. (Esquema 14)

ESQUEMA 14

Em 1986, Schneider e col.¹⁹ reportaram a obtenção de β-ceto sulfóxidos quirais (39) a partir da reação entre sulfinil ésteres opticamente ativos (15) com o diânion do acetoacetato de metila (37). (Esquema 15)

ESQUEMA 15

Em 1991, Trost e col.²⁰ relataram a síntese de β-ceto sulfóxidos quirais (42) através da sulfoxidação assimétrica de β-ceto sulfetos(40), promovida pela oxidação de dioxirana do tipo (41) gerada in situ com peroxomonossulfato de potássio, na presença de quantidades catalíticas de “bovine serum albumine”.(Esquema 16)

ESQUEMA 16

R	R ₁	n	tempo	Rendimento		e.e. %	config.Absoluta
				sulfóxido	sulfona		
Ph	Me	1	40	100	-	6	S
p-Tol	Me	1	30	100	-	72	S
Ph	i-Pr	1	10	84	-	35	S
p-Tol	i-Pr	1	10	94	-	82	S
p-Tol	t-Bu	1	30	83	-	79	S
p-Tol	Ph	1	20	59	10	9	S
p-Tol	Me	3	140	63	-	84	S

Os resultados coletados acima demonstram que a reação tem a mesma enantiosseletividade, sendo que todos os β-ceto sulfóxidos formados (42) têm a mesma configuração (S) no sulfóxido, ou seja, que o curso stereoquímico da reação é o mesmo para todos estes compostos. Outra observação

importante feita pelos autores é que a enantiosseletividade da reação era maior em todos os casos em que o grupo metila encontrava-se na posição para- do anel fenílico dos β -ceto sulfetos(40).

Em 1995, Blase e Le²¹ descreveram a síntese de β -ceto- δ -dioxolano-sulfóxidos (44) enantiomericamente puro através da reação do carbânion de lítio do (R)-(+)-metil-p-tolil-sulfóxido (16a) com o imidazol (43) preparado "in situ" pela reação entre 1,3-dioxolano-2-metil-2-ácido acético com derivados 1,1'-carbonil-diimidazol²².(Esquema 17)

O β -ceto- δ -dioxolone-sulfóxido (44) foi posteriormente utilizado pelos autores na síntese de adutos aldol α -não-substituídos (148a,b), com altos excessos enantioméricos, através da redução estereosseletiva com DIBAL e DIBAL/ ZnCl_2 (vide Esquema 62,pág.42).

No ano de 2000, Kiyosei e col.²³ relataram a síntese de α -sulfinil enona, ou seja, do β -ceto sulfóxido (49), o qual seria utilizado na síntese do intermediário principal (111) do antibiótico fredericamicina A (45) usado como anti-tumoral (Figura 1).

fredericamicina A **45**

FIGURA 1

Kiyosei e col.²³ sintetizaram o β -ceto sulfóxido (49) através das seguintes etapas reacionais : alquilação da ciclohexanona (18) em presença de LHMS, dissulfenilação (47) , seguido de oxidação com m-CPBA que levaria à obtenção do feniltiociclohexenona (48), a qual, após a adição de mais um equivalente de m-CPBA conduziria à formação do β -ceto sulfóxido esperado (49).(Esquema 18)

ESQUEMA 18

m-CPBA : ácido meta-cloroperbenzóico

1.1.2 REAÇÕES DE β -CETO SULFÓXIDOS**1.1.2.1 Reações de carbânions com eletrófilos**

O grupo sulfinila tem recebido uma atenção na síntese orgânica em virtude de sua habilidade para estabilizar carbânions ²⁴⁻²⁶ e como precursor de alcenos ²⁷⁻³¹

O primeiro relato que se encontra na literatura sobre as alquilações de β -ceto sulfóxidos é o de Gassman e Richmond ²⁶ de 1966. Os autores efetuaram a mono- (51) e di-alquilação (52) de β -ceto sulfóxidos tendo desenvolvido assim uma eficiente rota sintética para a obtenção de uma variedade de cetonas (53,54). Nesta reação foi empregado como base o hidreto de sódio em dimetil sulfóxido, que se mostrou suficientemente forte para abstrair o próton do grupo metilênico do β -ceto sulfóxido (50). (Esquema 19)

Russel e col.³ relataram também, em 1969, a síntese do hidrato de ninhidrina (58) a partir do β -ceto sulfóxido (5), o qual, na presença de base, sofre ciclização intramolecular levando à formação do derivado (55), o qual, submetido à reação de Pummerer, forneceu o intermediário (56). Este produto, após duas etapas consecutivas permitiu a obtenção do hidrato de ninhidrina (58). (Esquema 20)

ESQUEMA 20

Em 1969, Russel e Ochrymowicz³² observaram que os carbânions de β -ceto sulfóxidos (**50**), formados pelo emprego de hidreto de sódio em tetrahidrofurano, reagem facilmente com aceptores de Michael, tais como ésteres, cetonas e nitrilas α,β -insaturadas, dando exclusivamente os produtos de adição 1,4 (**59**). Estes autores relataram a conversão de um dos produtos desta adição em δ -ceto ésteres saturados (**60**) e insaturados (**61**). (Esquema **21**)

ESQUEMA 21

Em 1974, Ogura e col.⁶ descreveram a transformação de β -ceto sulfóxidos α -sulfenilados (**14**) em α -hidróxialdeídos (**62**)³³ e derivados de éster (**65**).³⁴ O α -hidróxialdeído (**63**) podia ser obtido através da redução do correspondente β -ceto sulfóxido α -sulfenilado (**62**) com NaBH_4 em MeOH .³³ O derivado de éster (**65**) foi obtido através da reação de eliminação do β -hidróxissulfóxido intermediário (**62**), seguido da hidrólise com HCl em EtOH .³⁴ (Esquema **22**)

ESQUEMA 22

Em 1974, Kunieda e col.³⁵ ao reagirem o β-ceto sulfóxido opticamente ativo (**17**) com um reagente de Grignard obtiveram o intermediário conhecido como o "novo reagente de Grignard (**17a**)", o qual após duas etapas sucessivas permitiu a obtenção de β-hidróxi sulfóxidos (**66**) contendo o carbono β quiral, resultante da indução assimétrica do grupo sulfinila. (Esquema 23)

ESQUEMA 23

Grieco e Pogonowski^{29,36} relataram em 1974, a alquilação específica no carbono γ do diânion do β-ceto sulfóxido (**67**) sendo obtido o β-ceto sulfóxido alquilado (**68**). (Esquema 24)

ESQUEMA 24

Novamente em 1974, Grieco e col.²⁹ efetuaram a alquilação do diânion (69a) derivado do β-ceto sulfóxido (69), gerado após adição sucessiva de hidreto de sódio e n-butil lítio em tetrahydrofurano. A alquilação ocorreu exclusivamente no carbono-γ. Os autores empregaram esta reação ao desenvolverem um novo procedimento geral para a síntese de vinil cetonas (71) através da eliminação do ácido fenilsulfênico do composto monoalquilado (70). (Esquema 25)

ESQUEMA 25

Em 1974, I, Kuwajima e col.³⁷ novamente relataram reações envolvendo o diânion da fenilsulfinil acetona (67) com vários eletrófilos, as quais conduziram aos hidróxi- (72) e alquil-ceto sulfóxido (68) (Esquema 26 e Esquema 27).

ESQUEMA 26

ESQUEMA 27

72 RCOR' : (Ph)₂CO, n-C₅H₁₁CHO, PhCH₂CH₂CHO, CH₂=CHCOCH₃, CH₃CH=CHCO₂CH₃, 86-91%

68 R-Hal : n-C₆H₁₃Br, PhCH₂Br, CH₂=CHCH₂Br, 64-79%

A introdução regioespecífica de grupos alquílicos no átomo vizinho à carbonila, e a facilidade em remover o grupo sulfinila dos β -ceto sulfóxidos tornam o método interessante para a síntese de compostos carbonílicos. (via eliminação do ácido sulfênico - Esquema 25, via dessulfurização com amálgama - Esquema 52, pág.35)

Kuwajima e col.³⁷ observaram que as reações entre o diânion (67a) e ésteres α,β -insaturados (73) tinham orientação dirigida para adição 1,4 conduzindo ao produto (74), enquanto que as reações com cetonas α,β -insaturadas (75) para a adição 1,2 com a formação do produto (76). (Esquema 28)

ESQUEMA 28

Bravo e col.⁵ descrevem algumas reações envolvendo o β -ceto sulfóxido fluorado (11), tais como C-metilação (77), S-deoxigenação (78) e redução da carbonila (79) (Esquema 29).

ESQUEMA 29

Barlett ³⁸, em 1976, relatou a reação de alquilação de vários α -sulfinil carbânions derivados de β -ceto sulfóxidos (50). Os produtos mono-alquilados obtidos (80), após eliminação do ácido metil sulfênico, forneceram ésteres γ -ceto α,β -insaturados (81), e após redução com borohidreto de sódio através do intermediário (80), ésteres γ -hidróxi α,β -insaturados (83) e butenólídeos (85). (Esquema 30)

ESQUEMA 30

Em 1979, Tamura e col.³⁹ descreveram algumas reações de alquilação com vários eletrófilos envolvendo o diânion dos β-ceto sulfóxidos (50a) gerado após tratamento de β-ceto sulfóxidos (50) com hidreto de sódio, e n-butil lítio em tetrahidrofurano a -78° C. Os autores observaram que a reação ocorreu exclusivamente no carbânion metílico do β-ceto sulfóxido (50) fornecendo os correspondentes derivados após reação com haletos de alquila, compostos carbonílicos, base de Schiff, éster, e compostos carbonílicos α,β-insaturados (86). (Esquema 31)

ESQUEMA 31

$\text{R} = \text{CH}_3, \text{Ph}$; Eletrófilo = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$ ($\text{R} = \text{CH}_3$ (43%); Ph (95%))
 $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CO}$ (95%)
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ (71%)
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{NC}_6\text{H}_5$ (75%)
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOC}_2\text{H}_5$ (52%)
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}=\text{CHC}_6\text{H}_5$ (75%)

Em 1980, Clement⁴⁰ descreveu a reação de alquilação do β-ceto sulfóxido (50) pelo emprego de método de transferência de fase. O autor após tratar a metilsulfinil acetofenona (50) com vários haletos de alquila, em diclorometano, solução aquosa de hidróxido de sódio e quantidades equimolares de tetrabutilamônio hidrogenossulfato (Bu_4NHSO_4), obteve na maioria dos casos, produtos mono-alquilados correspondentes (51a,b). (Esquema 32)

ESQUEMA 32

O emprego de tais agentes alquilantes como iodeto de metila, etila e benzila conduziu à formação dos produtos monoalquilados no carbono (51a), enquanto que o emprego do iodeto de i-propila conduziu exclusivamente ao produto monoalquilado no oxigênio levando à formação do correspondente enol-éter (51b). (Tabela 1)

TABELA 1 – REAÇÃO DE ALQUILAÇÃO DO β -CETO SULFÓXIDO (50) PELO MÉTODO DE CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE COM DIVERSOS AGENTES ALQUILANTES

R	Alquilação no C	Alquilação no O
	(51a)	(51b)
Me	72	0
Et	70	20
Bz	76	0
i-Pr	0	75

A vantagem deste método de alquilação em fase heterogênea sobre a mesma reação em Fase Homogênea efetuada anteriormente por Gassman e Richmond²⁶ (pág.12), consiste na sua maior simplicidade e condições reacionais mais brandas.

Em 1980, Boger e Mullican⁴¹ relataram a anelação regioseletiva de fenóis anelados formados através da reação de adição do carbânion do β -ceto sulfóxido (19) ao receptor de Michael (87). O produto obtido (88) pela adição 1,4, foi submetido a uma condensação aldólica intramolecular, conduzindo ao derivado bicíclico (89), o qual foi convertido ao fenol (90) por eliminação do ácido fenil sulfênico. (Esquema 33)

ESQUEMA 33

Em 1981, Posner e col.⁴² descreveram algumas reações de adição de iodeto de metilmagnésio ao β -ceto sulfóxido insaturado quirático (91), com indução assimétrica proveniente do grupo sulfinila. A reação com amálgama de alumínio elimina o grupo sulfinila do produtos obtido da reação com o organometálico levando à formação da β -alquil-ciclopentanona (92) em 79% de rendimento, a >98% de pureza óptica. (Esquema 34)

ESQUEMA 34

Em 1985, Messenger e Kunnick⁴³ reportaram a reação de β -ceto sulfóxidos (93) com isocianato de fenila em presença de hidreto de sódio em tetrahidrofurano, levando à formação dos derivados amídicos (94). (Esquema 35)

ESQUEMA 35

Schneider e col.¹⁹ relataram em 1986 a reação de condensação aldólica entre o β -ceto sulfóxido (39) e aldeído (31), a qual conduziu à formação do α -hidróxi ceto sulfóxido (95) com boa seletividade (Esquema 36). Este α -hidróxi ceto sulfóxido (95) seria empregado pelos mesmos autores na obtenção de β -hidróxi-cetonas quirais em boa seletividade através da redução com amálgama de alumínio (vide Esquema 52, pág.35).

ESQUEMA 36

Em 1992, Ruano e col.⁴⁴ relataram a reação de hidrocianação de alguns β -ceto sulfóxidos quirais (S_R) (96) empregando Et_2AlCN como agente de hidrocianação, conduzindo aos correspondentes α -sulfinil cianohidrinás (97 a,b) em altos rendimentos (85-96%) e excesso diastereomérico >95%. (Esquema 37)

ESQUEMA 37

$\text{R}_1 = \text{Me, n-Pr, i-Pr, t-Bu, Ph}$

$\text{R}_2 = \text{H, Me}$

rendimento : 85-96%

d.e. : >96%

Os produtos resultantes da reação de hidrocianação dos β -ceto sulfóxidos quirais (97a), após sofrerem hidrólise controlada com solução etérea saturada com HCl (g) e dessulfurização com Niquel-Raney, conduziram à formação de carboxamidas α -alquil, α' -hidróxi opticamente puras (99a). (Esquema 38)

ESQUEMA 38

$\text{R}_1 = \text{Me, n-Pr, i-Pr, t-Bu, Ph}$

$\text{R}_2 = \text{H, Me}$

1.1.2.2 Reações envolvendo ciclo-adição (Diels-Alder)

Em 1996, M.Carmen Carreño e col.⁴⁵ relataram a influência do grupo sulfinila na estereosseletividade das reações de Diels-Alder da (S)-2-(p-tolilsulfinil)-1,4-benzoquinona (100). (Esquema 39)

A reação térmica de Diels-Alder entre o ciclopentadieno e a sulfinilbenzoquinona (100) opticamente ativa pode conduzir teoricamente à formação de oito diastereoisômeros. Entretanto, somente os adutos resultantes da aproximação do tipo *endo* à ligação C₅-C₆ se formaram (101 a) e (101 b) (Figura 2), provenientes do ataque do ciclopentadieno às duas faces diastereotópicas do sulfóxido quiral (100).

FIGURA 2

A configuração dos produtos formados (101a) e (101b) pôde ser comprovada tanto pela análise de RMN¹H dos diastereoisômeros puros (isolados após coluna cromatográfica flash), pela análise de Raio-X do composto (101b) sólido, como também através da reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno com um análogo, o 2-(p-toliltio)-1,4-benzoquinona (105), o qual foi posteriormente oxidado com m-CPBA, levando à formação dos correspondentes sulfóxidos racêmicos (101a)-(±) e (101b)-(±) (Esquema 40). A análise dos espectros de RMN¹H dos adutos obtidos mostraram-se idênticos aos obtidos pelo sulfóxido enantiomericamente puro (101a) e (101b). Além disso, a configuração *endo* destes compostos pode ser estabelecida através da irradiação do aduto (101b), o qual conduziu à formação do composto (107). Este tipo de reação de ciclização só é possível para os adutos *endo*. (Esquema 40)

ESQUEMA 40

M. Carmen Carreño e col.⁴⁵ observaram que, tanto a reatividade quanto a seletividade da reação de Diels-Alder para o sulfóxido quiral (100) dependem de vários fatores tais como, temperatura da

reação, polaridade do solvente, tempo de reação, tipo de dienófilo, e tipo de ácido de Lewis caso esteja presente na reação. Os vários testes indicaram que a estereosseletividade aumenta (em favor ao aduto (101a)) e a reatividade diminui (para tempo de reação maiores) quando a temperatura da reação é diminuída. A polaridade dos solventes também tem um efeito significativo tanto na reatividade quanto na diastereosseletividade da reação, visto que, observou-se um aumento no tempo reacional em função do aumento de polaridade do solvente.

Em resumo, as reações térmicas de Diels-Alder da sulfinilbenzoquinona (100) com ciclopentadieno conduziram aos adutos (101a:101b) em cerca de 76-95% de rendimento, sendo que o excesso diastereomérico variava de 0-72%. Já as reações com ciclohexadieno conduziram aos adutos (102a:102b) (vide pág.22, Esquema 39) em cerca de 91-96% de rendimento, sendo que o excesso diastereomérico variava de 56-78%.

Recentemente, Kiyosei e col.²³ empregaram o β -ceto sulfóxido (49) na síntese do intermediário principal (111) do antibiótico fredecaramicina A (45) usado como anti-tumoral. O β -ceto sulfóxido (49) era submetido a uma eficiente reação de cicloadição [4+2] com um anidrido homoftálico, onde além do grupo sulfinila promover a reação de cicloadição, promoveria também a eliminação *in situ* devido às condições básicas da reação que permitem formar compostos peri-hidróxi aromáticos (109) em um único passo.

Após a reação de cicloadição [4+2] deste anidrido homoftálico (108) com o β -ceto sulfóxido (49) em presença de NaH, os autores obtiveram os produtos peri-hidróxi aromáticos (109) em 58% e 40% ($n=2$ e 1 respectivamente). A metilação e a hidrólise destes peri-hidróxi aromáticos (109) conduziram ao intermediário chave (111) na síntese assimétrica total da fredecaramicina A (45). (Esquema 41)

ESQUEMA 41

O mecanismo de cicloadição [4+2] na reação entre o anidrido homoftálico e o β -ceto sulfóxido (49) (tipo Diels-Alder) envolve eliminação-*syn* seguidos de descarboxilação⁴⁶ ou vice-versa para conduzir

ao produto final. Foi observado que a reação era acelerada em presença de uma base, reação característica na literatura como sendo do tipo pericíclica oxi-ânion acelerada⁴⁷⁻⁴⁸. (Esquema 42)

ESQUEMA 42

1.1.2.3 Reduções de β -ceto sulfóxidos

Annunziata e col.⁸ relataram em 1979, indução assimétrica nas reações de redução de β -ceto sulfóxidos opticamente ativos (39) com hidretos metálicos, sendo que, a eficiência da indução assimétrica da reação de redução podia ser estabelecida após a oxidação dos β -hidróxissulfóxidos quirálicos (112) obtidos, conduzindo à formação das correspondentes β -hidróxissulfonas quirálicas (113) (Esquema 43).

Cabe ressaltar que os valores de pureza enantiomérica dos produtos resultantes (113) expressam a eficiência da indução assimétrica da reação.

Em 1982, Solladié e col.⁴⁹ ao investigarem a reação de redução do β -ceto sulfóxido (39) observaram um aumento do excesso diastereomérico de 80/20 para >95/5 entre os diastereoisômeros (112a:112b) **RS/RR** quando o agente redutor era adicionado ao β -ceto sulfóxido ao invés da adição inversa. Verificaram também que a adição de 1 equivalente de cloreto de zinco ao β -ceto sulfóxido (39), além de inverter a estereoquímica do produto (<5/95), mostrava um excesso diastereomérico muito maior do que nas reações com LiAlH_4 como base (20/80). (Esquema 44)

A natureza da estereoquímica das reações de redução podia ser compreendida em termos das diferentes conformações do β -ceto sulfóxidos⁴⁹. Na conformação esperada (**A**), os oxigênios da carbonila e do sulfóxido encontram-se em direções opostas devido às interações dipolares, fazendo com que o ataque do hidreto ocorra preferencialmente a uma das faces da carbonila no qual o par de elétrons do sulfóxido está localizado. Este tipo de conformação durante o ataque do hidreto ao β -ceto sulfóxido conduz à formação do diastereoisômero **RS** (112a). Na presença de Li^+ ou Zn^{2+} , o β -ceto sulfóxido assume a conformação de quelação (**B**), e portanto, o ataque do hidreto à face da carbonila onde o par de elétrons do sulfóxido está localizado leva à formação do diastereoisômero **RR** (112b). (Figura 3)

FIGURA 3

Uma das aplicações deste método consiste na preparação de epóxidos opticamente ativos (114), importantes "síntons" quirais. O β -hidróxi sulfóxido obtido (112) é reduzido ao correspondente β -hidróxi sulfeto com 1 equivalente de LiAlH_4 à temperatura ambiente. (rendimento de 80%). O produto bruto é tratado com 1 equivalente de fluorborato de trimetiloxônio e com uma solução de carbonato de sódio, formando o correspondente epóxido (114) em 80% de rendimento.⁴⁹ (Esquema 45)

Em 1985, Solladié e col.⁵⁰ complementaram o estudo iniciado em 1982 (vide Esquema 44) ampliando a série de β -ceto sulfóxidos (39), no qual verificaram a formação de β -hidróxi sulfóxidos (112) com excesso diastereomérico após redução destes β -ceto sulfóxidos (39) com LiAlH_4 e DIBAL. (Esquema 46)

ESQUEMA 46

$\text{R} = \text{Et, Ph, i-Pr, t-Bu, n-C}_9\text{H}_{19}, \text{PhCH=CH-}, \text{MeCH=CH-}, \text{PhC}\equiv\text{C-}$

Rend. 80-93%

RR/SR (LiAlH_4) = 75/25 a 91/9

RR/SR (DIBAL) = 18/82 a 0/100

Outro estudo importante desenvolvido também em 1985 pelo grupo de Solladié referia-se ao produto (118) gerado da cis-hidroxilação da dupla ligação de β -hidróxi sulfóxidos alílicos (117), os quais eram facilmente obtidos a partir da reação entre ésteres alílicos (115) e metil p-tolilsulfóxidos (16), e posterior redução com DIBAL ou DIBAL/ ZnCl_2 ⁵¹ (Esquema 47).

ESQUEMA 47

R = Me, n-C₅H₁₁, Ph

Rend. = 74-90%, d.e. = 72/28 - >95/5

O método de hidratação do β-hidróxi sulfóxido alílico (**117**) empregava quantidades catalíticas de tetróxido de ósmio (OsO₄) na presença de 2 equivalentes de N-óxido de trietilamina. A reação era quantitativa, sendo que, em todos os casos, o diastereoisômero predominante (**118**) apresentava configuração eritro-treo⁵¹. (Figura 4)

FIGURA 4

Solladié e col.⁵¹ verificaram que a presença de grupos substituintes de cadeia longa, como por exemplo o n-pentila, aumenta significativamente o excesso diastereomérico. Este efeito é mais pronunciado no caso dos β-hidróxi sulfóxidos (**117**) (R,R), indicando que as configurações do sulfóxido e do centro hidroxílico influenciavam no controle da indução assimétrica.

Solladié⁵¹ relatava também que a formação do produto eritro (118) como produto principal estaria de acordo com os resultados encontrados na literatura, e as interpretações relativas à configuração do produto formado e à diastereosseletividade da reação seriam obtidas com base nas ligações dos álcoois alílicos conforme modelo de Kishi.^{52,53} (Esquema 48). De acordo com o modelo de Kishi, a dupla ligação estaria eclipsada ao hidrogênio do centro quiral, ou seja, que ambos hidrogênios da dupla ligação e do centro quiral hidroxílico estariam no mesmo plano, e portanto, o ataque do tetróxido de ósmio ocorreria pelo lado oposto ao grupo hidroxílico do β -hidróxi sulfóxido (117) ^{52,53}.(Esquema 48)

Entretanto, a orientação axial do grupo alila da estrutura cíclica do intermediário torna maior a proximidade da dupla ligação com o par de elétrons do sulfóxido, que por sua vez, aumenta a interação com o agente oxidante que se aproxima, e consequentemente, diminui a estereosseletividade para o β -hidróxi sulfóxido alílico (117a)(R,S).(Esquema 48)

Esta metodologia pôde auxiliar os autores na síntese assimétrica do açúcar não-natural L-Lyxitol (129)⁵⁴. A chave de toda a síntese estaria na formação de três centros assimétricos de configurações absolutas bem definidas. O primeiro centro quiral pôde ser obtido com o emprego do método de redução assimétrica do β -ceto sulfóxido alílico (125) via DIBAL e cloreto de zinco^{49,51}, permitindo obter o produto (126) em um rendimento de 92% e uma seletividade de 90% de excesso diastereomérico. Os outros dois centros quirais foram gerados através da hidroxilação da dupla ligação do β -hidróxi sulfóxido alílico (126).

obtido anteriormente, no qual o emprego de 1 equivalente de trietilamina N-óxido e quantidade catalítica de OsO_4 , levou à formação de um diastereoisômero do sulfóxido triol (127) em 70% de rendimento químico, e uma seletividade de mais de 90% de excesso diastereomérico⁵⁴. O sulfóxido triol (127), após tratamento com anidrido acético sob refluxo, sofreu um rearranjo de Pummerer com um excelente rendimento químico. O produto (128) foi finalmente reduzido com DIBAL formando o L-Lyxitol (129)⁵⁴. (Esquema 49)

Em 1983, Ogura e col.¹⁴ ao investigarem a redução com borohidreto de sódio de uma mistura diastereoisomérica do β -ceto sulfóxido α' -sulfenilado (30), observaram uma alta estereosseletividade na formação dos produtos resultantes da redução (130 a,b). (Esquema 50)

ESQUEMA 50

R = Tol , Me

solvente : $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5:2) , $\text{MeOH}-\text{NH}_3$ conc. (9:1) , MeOH

Para o β -ceto sulfóxido α' -sulfenilado (**30**) que apresentava uma razão diastereomérica de 65:35, dos quatro possíveis estereoisômeros a serem formados na reação de redução com borohidreto de sódio (Figura 5) e metanol-diclorometano (5:2) como solvente, apenas dois estereoisômeros foram formados em uma razão diastereomérica de 68:32 (**130a**:**130b**). Entretanto, quando os autores empregaram uma mistura de metanol-amônia concentrada aquosa (9:1 v/v) na reação de redução do mesmo composto (**30**), o estereoisômero (**130a**) foi obtido com uma alta estereosseletividade de 98%.

R = Tol , Me

FIGURA 5

A alta estereosseletividade na formação do produto (**130a**) pode ser explicada em termos do equilíbrio existente entre os dois diastereoisômeros existentes na mistura diastereoisomérica inicial, ou seja, epimerização na posição 2 do β -ceto sulfóxido α' -sulfenilado (**30**). (Figura 6)

FIGURA 6

Em vista destes resultados, Ogura e col.¹⁴ investigaram a generalidade deste tipo de indução assimétrica 1,3, efetuando a redução com borohidreto de sódio (1 equiv.) de vários β -ceto sulfóxidos (132 **A,B**) com diversos tamanhos dos grupos α -substituintes (Y = Me, Et, i-Pr, Ph) (Esquema 51).

ESQUEMA 51

A oxidação com MCPBA dos correspondentes sulfetos (131) conduziu à formação de uma mistura diastereoisomérica do produto resultante (132) em 35:65 quando $Y=Me$, $\sim 1:1$ para $Y=Et$, $\sim 3:2$ para $Y=i-Pr$ e $7:3$ para $Y=Ph$. O rendimento da redução com borohidreto de sódio para estes β -ceto sulfóxidos obtidos (132) (A e B) variava de 72-100%, e a seletividade aumentava em função do tipo de solvente utilizado (maior seletividade para solvente mais básicos como $MeOH-CH_2Cl_2-Et_3N$), e em função do tamanho do grupo substituinte Y na molécula, onde a maior seletividade foi encontrada no caso do β -ceto sulfóxido ($Y=Ph$) com 82:18:0:0 (a:b:c:d) quando o solvente empregado foi uma mistura de $MeOH-CH_2Cl_2-Et_3N$ (1:1:1).

Em 1986, Schneider e col.¹⁹ descreveram a reação de dessulfurização do β -ceto sulfóxido hidroxilado quirático (95) na obtenção de β -hidróxi-cetonas quirais (134). (Esquema 52)

A dessulfurização do β -ceto sulfóxido (95) realizada pelos autores¹⁹ ocorreu com o emprego de amálgama de alumínio e o produto resultante apresentava boa seletividade. O rendimento apresentado de 40-67% corresponde ao rendimento total obtido desde a síntese do α -hidróxi ceto sulfóxido (95) a partir do β -ceto sulfóxido (39) (vide Esquema 36, pág.20) obtida pelos mesmos autores.

Ruano e Carreño¹⁰ relataram em 1987, a redução de α -sulfinil-ciclohexanona quiral (19 a,b) através do emprego de DIBAL e DIBAL/ $ZnCl_2$ conduzindo ao hidróxi-sulfóxido quiral (135 a,b). (Esquema 53)

O ceto sulfóxido cíclico quiral (19) foi obtido pelos autores como uma mistura de dois diastereoisômeros em uma razão de 75:25 (19a:19b)¹⁰. A redução do composto puro (19a) pelo emprego de DIBAL conduziria ao isômero *trans* do (135a) hidróxi-sulfóxido enantiomericamente puro em 86% de rendimento. Entretanto, com o emprego de DIBAL/ZnCl₂ conduziu a uma mistura de *trans*-(135a) e *cis*-(135a) (10:90) em 99% de rendimento. A redução do composto (19b) pelo emprego de DIBAL conduziria ao isômero *cis*-(135b) em 99% de rendimento, e pelo emprego de DIBAL/ZnCl₂ uma mistura *trans*-(135b) e *cis*-(135b) (86:14) em 97% de rendimento. (Esquema 54)

ESQUEMA 54

Em 1990, Ruano e Carreño⁵⁵ relataram que o controle estereosseletivo da reação de redução (Esquema 54) está mais relacionado com a configuração do enxofre (indução 1-3), do que com o centro quiral do carbono em α (indução 1-2). Este fato demonstrou que as interações eletrônicas poderiam ser mais importantes do que as de efeito estérico, sugeridos por Solladié⁵¹ (Figura 3, pág. 27) para justificar a estereoquímica dos β -hidróxissulfóxidos obtidos (112 a,b) (vide Esquema 44 e Esquema 45, págs. 26 e 27 respectivamente)

Os modelos de Solladié⁵¹ (Figura 3, pág. 27) sugeriam um controle estérico relacionado a aproximação do hidreto, sendo as conformações do substrato diferentes ao empregar tanto o DIBAL como DIBAL/ZnCl₂. Entretanto, o emprego de outros agentes redutores de tamanhos similares, como NaBH₄ e LiAlH₄, mostraram resultados diferentes e de estereoquímica oposta, questionando portanto, a validade dos modelos sugeridos por Solladié.

Os estudos realizados pelo grupo de Ruano^{10,55} nas reações de redução de β -ceto sulfóxidos cíclicos rígidos (19), levaram a sugerir um modelo no qual o controle da estereoquímica estaria

relacionado principalmente às interações eletrônicas entre substrato e reagente, ou seja, às interações envolvidas nos estados de transição de energias relativas diferentes, causadas pelos diferentes modos de aproximações do hidreto. (Esquema 55)

ESQUEMA 55

O método de DIBAL/ ZnCl_2 sugere um controle estereoquímico relacionado tanto a efeitos estéricos do estado de transição na forma "cadeira" do β -ceto sulfóxido quelado (39-A, Esquema 56), quanto às interações eletrônicas existentes entre o par de elétrons do enxofre e o hidreto, sendo que este efeito é tanto maior quanto maior a carga negativa do hidreto. Substratos com menor caráter de basicidade no oxigênio carbonílico exibem espécies queladas de menor estabilidade, e consequentemente de menor estereosseletividade. (Esquema 56)

ESQUEMA 56

Em 1995, Ruano e col.⁵⁶ efetuaram a síntese de vinil-sulfóxidos (**138**) através da eliminação em meio básico de alguns β -hidróxi- γ - γ -dialcoxi sulfóxidos não substituídos e α -metilados (**137**), obtidos através da redução estereosseletiva com DIBAL e DIBAL/ ZnCl_2 dos correspondentes β -ceto sulfóxidos. (**136**) (Esquema 57)

ESQUEMA 57

Ruano e col.⁵⁶ verificaram através das reações com os β -ceto sulfóxidos α -metilados (137 a,b), que as reações de eliminação em meio básico eram diastereosseletivas. A aplicação da mesma estratégia nas reações de redução de β -ceto sulfóxidos α -metilados (137 a,b), e separação em coluna cromatográfica do correspondente derivado O-sililado, seguido de dessililação e mesilação o qual conduziu ao sulfóxido O-mesilado (139 a,b), permitiram aos autores verificar a diastereosseletividade da reação na formação dos isômeros enantiomericamente puros (**E**) ou (**Z**) correspondente aos vinil-sulfóxidos α -metilados (138 a,b). (Esquema 58)

ESQUEMA 58

Bueno e col.⁵⁷, em 1991, relataram a reação de metilação de alguns β -ceto sulfóxidos rígidos (19) com o emprego de Me_3Al e $\text{Me}_3\text{Al}/\text{ZnCl}_2$ levando à formação de metilcarbinóis terciários (140 a,b) com alta estereosseletividade. (Esquema 59)

ESQUEMA 59

Redutor = AlMe_3 , $\text{AlMe}_3/\text{ZnCl}_2$

n = 1,2
 rend. = 88-98%
 d.e. = 60->97%
 (R):(S) = 80:20 - 100:0

A adição de ZnCl_2 na redução do ceto sulfóxido cíclico (19) realizada por Bueno e col.⁵⁷ (Esquema 59) não resultou na inversão da seletividade como havia sido observado anteriormente por Solladié⁴⁹ na redução do ceto sulfóxido (39) empregando DIBAL e DIBAL/ ZnCl_2 (Esquema 44, pág.26). Entretanto, a presença de Zn^{2+} aumentou tanto a relação entre os dois diastereoisômeros (126 a,b) **RR:SR** obtidos da redução, quanto o excesso diastereomérico, visto que a razão aumentou de 80:20 para 100:0, e o excesso diastereomérico de 60% para >97% no caso do emprego do ceto sulfóxido (19) ($n=2$).

O modelo que explicaria a estereosseletividade da reação segue aquele proposto por Carreño e col.⁵⁵ (Esquema 55 e Esquema 56, págs.36 e 37 respectivamente), sendo este uma extensão do modelo de Solladié⁴⁹⁻⁵¹ para as reações de redução de β -ceto sulfóxidos com o emprego de DIBAL e DIBAL/ ZnCl_2 (Esquema 44 e Esquema 45, págs. 26 e 27).

Em 1992, Carreño e col.⁵⁸ relataram uma alta estereosseletividade para o álcool terciário (141a) opticamente ativo obtido pela metilação com AlMe_3 sob condições da reação de Pummerer. Os autores puderam verificar uma seletividade menor nas reações de metilação para os β -ceto sulfóxidos acíclicos (17 a-d) com o emprego de AlMe_3 e ZnBr_2 .

Em 1994, Solladié e Almaro⁵⁹ descreveram a obtenção de *syn* e *anti* 1,2-diols (145b,147a) funcionalizados opticamente puros através da redução estereosseletiva de β -ceto- δ -alcoxi-sulfóxidos (143 a,b)^{51,60,61}, obtidos a partir de α -hidróxiésteres quirais (142).

A redução mostrou-se completamente estereo-controlada pelo grupo sulfóxido, e os produtos resultantes da reação, [S(R),2(S),3(S)]-anti3 (144a) e [S(S),2(R),3(S)]-syn5 (144b), apresentaram rendimento entre 90-94% com excessos diastereoméricos acima de 95%.(Esquema 61)

ESQUEMA 61

Blase e Le²¹ descreveram em 1995, a síntese de adutos aldólicos α -não-substituídos (148 a,b) com altos excessos enantioméricos através do principal passo reacional, a redução estereosseletiva do β -ceto- δ -dioxolano-sulfóxido enantiomericamente puro (44).

A redução estereosseletiva do β -ceto- δ -dioxolone-sulfóxido (44) foi realizada de acordo com o procedimento descrito por Solladié⁵¹, sendo que os produtos obtidos (148 a,b) na redução apresentavam excelente estereosseletividade (acima de 98%).(Esquema 62)

ESQUEMA 62

Posteriormente, os β-hidróxi-δ-dioxolano-sulfóxidos (148) foram submetidos à alquilação na posição alfa-, seguido pelo tratamento com níquel de Raney para remover o auxiliar quiral de enxofre. A desproteção do grupo cetel usando PPTS em acetona/H₂O conduziu ao aduto aldólico (151) em rendimentos quase quantitativos e com uma enantiosseletividade de >98%. (Esquema 63)

ESQUEMA 63

R-X = Et-I, Bu-Br, Dec-I, PhCH₂-Br

PPTS (pyridinium p-toluenesulfonate)

Em 1995, Solladié e col.⁶² reportaram a síntese total da (-)-(2E,4R,5S,11R)-cladospolide A (161), sendo que os passos principais eram as reações de redução estereosseletiva do β -ceto sulfóxido (152) empregando DIBAL/ ZnBr_2 e do β -ceto sulfóxido (159) com DIBAL, com ocorrência da indução assimétrica através do grupo sulfóxido quiral. (Esquema 64)

Cabe ressaltar que o *intermediário (A)* (157)⁶³ utilizado no acoplamento com o sal de fosfônio (154) também foi obtido através da redução estereosseletiva do β -ceto sulfóxido (155), seguido por alguns passos reacionais.

No mesmo ano, Solladié e col.⁶⁴ sintetizaram um fragmento lactônico (169) análogo à (+)-compactina e (+)-mevinolina (170), ambas com importante atividade biológica como inibidores da

coenzima A 3-hidróxi-3-metilglutaryl-reductase (HMGR), sendo esta uma das mais importantes enzimas envolvidas na biossíntese do colesterol nas células. A regulação desta enzima é fundamental no controle do nível de colesterol no sangue.⁶⁵ (Esquema 65)

Os passos principais desta síntese eram as duas reduções estereosseletivas, do β - δ -diceto sulfóxido (163), obtido pela reação do triânion do 3,5-dioxohexanoato de metila (162) com (-)-(S)-p-toluenossulfinato de mentila (15), e a redução do β - δ -diceto-hidróxi sulfóxido (164), onde o grupo quirático sulfinila promoveria indução assimétrica nestas reações de redução, os quais conduziria ao intermediário (166) utilizado na síntese do fragmento (169), análogo à (+)-compactina e (+)-mevinolina (170). (Esquema 66)

ESQUEMA 66

A acetonida (**166**) após alguns passos reacionais levaria à formação do fragmento lactônico (**169**) análogo opticamente puro (Esquema 67).

ESQUEMA 67

Ainda no mesmo ano, Solladié e col.⁶⁶ relataram a síntese enantiosseletiva da (-)-(1R,3R,5S)-endo-1,3-dimetil-2,9-dioxabicyclo-[3,3,1]-nonane (173) a partir da acetonida intermediária (167b) obtida anteriormente pelo autor⁶⁴. (Esquema 68)

No ano seguinte, em 1996, Solladié e col.⁶⁷ relataram a síntese enantiosseletiva da (-)-(5S,7R)-Tarchonanthuslactone (177) empregando a acetonida (167b) descrita anteriormente pelo autor na síntese do fragmento lactônico (169), análogo à (+)-compactina e da (+)-mevinolina (170)⁶⁴ (Esquema 69).

ESQUEMA 69

1.2 α -SULFINIL-ÉSTERES1.2.1 OBTENÇÃO DE α -SULFINIL-ÉSTERES

Os métodos mais empregados para a obtenção de α -sulfinil ésteres são os seguintes:

- 1º) Descrito por Becker e col.¹, em 1963, que consiste na reação do dimsil-lítio (2) em THF com o cloroformato de etila, ou carbonato de dietila sendo o α -sulfinil éster (178a) obtido em em 80% de rendimento.(Esquema 70)

ESQUEMA 70

Esta metodologia também foi utilizada em 1974 por Kunieda e col.³⁵ na obtenção do α -sulfinil-éster racêmico (178b) e opticamente ativo (179) através das reações entre o dimetil-sódio do sulfóxido racêmico (16) com carbonato de dietila, e dimetil-lítio do α -sulfinil-éster opticamente ativo (16) com cloroformato de fenila respectivamente.(Esquema 71)

ESQUEMA 71

- 2º) Envolve a oxidação do α -sulfenil éster (182) com peróxido de hidrogênio, conforme estudo relatado em 1962 por Leonard e Johnson ⁶⁸, sendo que o α -sulfenil-éster (182) pôde ser obtido tanto pela sulfenilação do correspondente éster (181) com o dissulfeto ⁶⁹ como pelo ataque do mercapteto ao α -bromo-éster (180) ³⁰ (Esquema 72)

ESQUEMA 72

3º) O terceiro método empregado pelo grupo de Solladié^{70,71} é uma adaptação do método de Andersen e consiste na reação entre o sulfinato éster (**15**) e um reagente de Grignard, método este originalmente proposto por Andersen e col.⁹, metodologia esta que permite também obter ésteres sulfinílicos (**183**) opticamente ativos quando é empregado um sulfinato éster (**16**) resolvido (Esquema 73).

ESQUEMA 73

$\text{R} = \text{H}$, 90%
 $\text{R} = \text{Me}$, 90%
 $\text{R} = \text{Et}$, 45%

4º) Os ésteres sulfinílicos podem ser obtidos através da carbonatação do carbânion do sulfóxido, conforme estudos realizados por Solladié e col.⁷² os quais, em 1983, relataram a síntese de β -sulfinil-ésteres (**185 a,b**) diastereoméricos através da carbonatação do carbânion correspondente ao sulfóxido quiral (**184**), seguido da metalação com CH_3I e HMPA. (Esquema 74) (table I)

ESQUEMA 74

$\text{R} = \text{Me}, \text{CH}_2\text{OMe}$; (SR/RR) = 25/75 - 80/20

Os rendimentos obtidos para os produtos resultantes da reação de carbonatação do α -sulfinil-éster opticamente ativo (185) variavam de 66-90%, sendo que o tempo reacional variava entre ½ - 15 minutos de reação. Além disso, o produto resultante encontrava-se numa mistura diastereoisomérica (185a:185b) (**SR/RR**) que variava entre 25/75 a 80/20.

Solladié e col.⁷² verificaram que a razão diastereomérica mudava completamente em função do tipo de processo da reação, ou seja, controle cinético ou termodinâmico. O excesso de HMPA na reação diminuía a seletividade da reação em virtude da menor concentração de cátions de lítio livres na solução.

Em 1976, Nishihata e Nishio⁷³ relataram a síntese do sulfinil-éster (187) através da carbonatação do carbânion do benzil-metilssulfóxido (16), seguido da metilação do correspondente sulfinil ácido (186) com diazometano. (Esquema 75)

ESQUEMA 75

1.2.2 REAÇÕES DE α -SULFINIL ÉSTERES

Os α -sulfinil ésteres quando submetidos a aquecimento conduzem à formação de ésteres insaturados. Este tipo de reação é por inúmeras vezes relatado em diversas reações dos α -sulfinil ésteres. Em 1969, Russel e col.³², descreveram a reação de obtenção de ésteres- α,β -insaturados (trans) através do aquecimento de sulfinil-ésteres α -substituídos, no qual o ácido sulfênico correspondente (RSOH) é eliminado. Assim por exemplo, após aquecer a 140° C por 1 hora o sulfinil éster (188) em solução de DMSO, o etil-éster do ácido 2-pentenóico (189) é formado em 80% de rendimento. (Esquema 76)

Este método mostra que, usando o sulfinil-éster (178a) como "sínton", haletos de alquila ($\text{R}_1\text{CH}_2\text{X}$) podem ser convertidos em ésteres α,β -insaturados (191). (Esquema 77)

Em 1966, Gassman e Richmond²⁶ relataram a reação de alquilação do α -sulfinil éster (178a) empregando hidreto de sódio em dimetilssulfóxido e alguns agentes alquilantes, sendo obtido derivados monoalquilados (192) na posição α em rendimentos que variavam de 60-82%. (Esquema 78)

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

$\text{R}_1 = \text{H}, \text{n-Pr}, \text{n-Bu}, \text{Bn}, \text{Et}, \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$

rend. = 60-82%

Em 1974, Trost e Kunz ⁷⁴ sintetizaram a 3-oxo-4-pentenoato (198) pela reação de alquilação do diânion (194) do acetoacetato de metila (193) com halometilfenilssulfeto (195) ^{75,76}, seguido da oxidação com metaperiodato de sódio e eliminação do grupo sulfinila com aquecimento. O produto (198) foi obtido entre 60-76% de rendimento. (Esquema 79)

ESQUEMA 79

O acryloylacetato de metila (198) é empregado como agente anelante na síntese de terpenos e alcalóides. O método original de preparação requer eliminação catalisada por ácido com um rendimento total de 7-12%⁷⁴.

Trost e col.⁷⁷ investigaram em 1975, reações de alquilação de alguns α -sulfinil éteres (199) seguidas de eliminação do grupo sulfinila através do ácido fenilsulfênico (PhSOH), conduzindo aos ésteres olefínicos (201 a,b). A seletividade da reação mostrou-se controlada por interações estéricas e principalmente por interações eletrônicas do tipo dipólo-dipólo. (Esquema 80)

ESQUEMA 80

PhCH₂Br, p-CN-C₆H₄CH₂Br, brometo de geranil, iodeto de iso-propila

(A) / (B) : 0-100 a 100-0 ; rendimento : 40-84%

No caso do α -sulfinil éster cíclico (202), a eliminação do grupo sulfinila se dá preferencialmente com a formação da dupla ligação endocíclica, devido à tais fatores como, estabilidade da dupla ligação, efeitos de dipólo-dipólo, estérico e acidez do próton. (Esquema 81)

ESQUEMA 81

Em virtude do efeito atraente dos grupos *sulfinila* e *carbonila* dos α -sulfinil ésteres, que provocam uma grande acidez dos prótons metilênicos localizados na posição α , a **derivatização** nesta posição geralmente é realizada através de reações com eletrófilos, sendo encontradas na literatura reações de **alquilação, halogenação e de adição** de sulfinil ésteres.

A bromação dos sulfinil-ésteres (178a), relatada por Iriuchijima e col.⁷⁸ em 1970, foi efetuada através da adição de solução de bromo em CCl_4 à solução de sulfinil-ésteres (178a) em THF, conduzindo aos α -bromo-sulfinil-ésteres (204). (Esquema 82)

ESQUEMA 82

Os correspondentes cloretos (205) podiam ser obtidos pela reação de sulfinil-ésteres (178a) com cloreto de sulfurila em CH_2Cl_2 , conforme descrito por Durst e Tin⁷⁹ em 1970. (Esquema 83)

ESQUEMA 83

Outro tipo de derivatização na posição α dos α -sulfinil ésteres foi investigada por Rynbrandt⁸⁰ em 1971, assim como por Pummerer^{81,82} em 1910, os quais observaram que os sulfinil-ésteres (178a) eram rapidamente convertidos aos correspondentes α -halo- α' -alquiltio-ésteres (206) com o emprego de HCl seco em CHCl_3 à temperatura ambiente. A hidrólise destes haletos de ésteres (206) conduziu à formação de α -ceto-ésteres (207) (Esquema 84). Este tipo de reação também é conhecido como **Rearranjo de Pummerer**.

ESQUEMA 84

Em 1975, Trost e col.⁸³ descreveram a reação de alquilação dos α -sulfinil carbânions de α -sulfinil ésteres (178a), os quais foram gerados pelo emprego de hidreto de sódio em dimetil sulfóxido, ou diisopropil amideto de lítio em tetrahydrofurano. Os produtos mono-alquilados obtidos (192) foram posteriormente transformados em ésteres α,β -insaturados (191), após eliminação dos respectivos ácidos alquil sulfênicos (RSOH). (Esquema 85)

ESQUEMA 85

Em 1978, Trost e col.⁸⁴ descreveram a alquilação alílica do α -sulfinil-éster (178b) através do ataque do respectivo enolato ao complexo de π -alil-paládio (208), sendo obtido somente o sulfinil éster insaturado (209a). (Esquema 86)

ESQUEMA 86

Produtos gerados pela alquilação alílica de ânions estabilizados de sulfóxidos (178b), após eliminação térmica do ácido sulfênico, conduzem à formação direta de dienos (213) em bons rendimentos⁸⁵. Estas seqüências constituem uma nova rota de síntese de dienos a partir de olefinas (210). (Esquema 87)

ESQUEMA 87

As reações de adição dos α -sulfinil ésteres constituem uma das principais reações encontradas na literatura, sendo que, os produtos gerados de tais reações conduziram à formação de ésteres insaturados, β -hidróxi ácidos, e lactonas como descritos a seguir.

Bergmann e col.⁸⁶ relataram em 1969, a reação de adição de Michael do sulfinil-éster (**178a**) com o acrilato de etila (**191**), que conduziu à formação do aduto (**214**). (Esquema **88**)

ESQUEMA 88

R = Me ; R₁ = H (80%)

Em 1974, Kunieda e col.³⁵ descreveram a reação entre o α -sulfinil-éster racêmico (**178b**) com um reagente de Grignard conduzindo ao composto (**215**) que foi denominado "novo" reagente de Grignard. Este reagiu com compostos carbonílicos (**31**), levando à formação dos intermediários (**216**), os quais, após dessulfurização com níquel de Raney forneceram os β -hidróxi-ésteres (**217**). (Esquema **89**)

ESQUEMA 89

J.Nokami e col.⁸⁷ reportaram em 1975, a síntese de ésteres α,β -insaturados (221) empregando α -sulfinil-ésteres (218), reagente de Grignard, e um composto carbonílico (31). A reação do produto de adição resultante (220) com cloreto de sulfurila levaria à formação do éster α,β -insaturado (221) através da eliminação *cis* do grupo sulfinila como ácido sulfênico (RSOH).⁸⁸ (Esquema 90, Tabela 2)

ESQUEMA 90

TABELA 2 – PRODUTOS OBTIDOS NA SÍNTESE DE ÉSTERES α,β -INSATURADOS (221)

<u>Aldeídos e cetonas</u>	produto de condensação (%)	produto vinílico (%)	
<u>31</u>	<u>220</u>	<u>221</u>	
	84		82
	90		85
	74		79
	83		90
	89		95
	82		74
			74

Em 1977, Mioskowski e Solladié⁸⁹ descreveram a síntese assimétrica de β -hidróxi-ácidos e β -hidróxi-ésteres (224) através da condensação do enolato quirático correspondente ao α -sulfinil-éster (183) com aldeídos ou cetonas (31). (Esquema 91)

ESQUEMA 91

As reações de condensação de α -sulfinil ésteres (183) com aldeídos ou cetonas (31) conduziram ao aduto (222) em torno de 80% de rendimento. Após redução com amálgama e trans-esterificação, os

β -hidróxi-ésteres resultantes (224) foram obtidos com um excesso enantiomérico que variava entre 20-95%, sendo que o β -hidróxi-éster obtido (224) com menor excesso enantiomérico foi obtido ao empregar a cetona com substituintes $R_1=Ph$, e $R_2=CF_3$, e com maior e.e. com a cetona $R_1=Me$ e $R_2=ciclohexil$. Os β -hidróxi-ésteres (224) apresentavam em geral configuração absoluta (S), exceto ao empregar a cetona (31) $R_1=Ph$, $R_2=CF_3$, e o aldeído (31) $R_1=H$, $R_2=n-C_7H_{15}$ que levaram à formação dos correspondentes β -hidróxi-ácidos (224) com configuração absoluta (R).

Tanikaga e col.¹⁵ relataram em 1984 a síntese de α -sulfinil ésteres α,β -insaturados (226) bem como de β -ceto sulfóxidos α,β -insaturados (33) (vide Esquema 12, pág.7) através da reação de Knoevenagel entre o α -sulfinil éster (225), aldeído (31) e piperidina (32) (Esquema 92).

Em 1980, Corey e col.⁹⁰ empregaram o sulfinil-éster quirálico (179) na reação de adição ao intermediário (227) na síntese da Maytansine (229), uma classe rara de produtos naturais com extraordinária atividade anti-tumoral.

Ao eliminar o grupo sulfinila através de clivagem redutiva com amálgama de alumínio do produto gerado da reação de adição entre o produto (227) e o sulfinil éster (179), Corey obteve o intermediário (228) em 80% de rendimento com uma relação de 93:7 (86% excesso diastereomérico) dos epímeros em C-3.(Esquema 93)

ESQUEMA 93

Em 1981, Posner e col.⁴² descreveram algumas reações de adição de reagentes organometálicos à sulfinil-ésteres insaturados quirálicos (230), com indução assimétrica proveniente do grupo sulfinila. A remoção do grupo sulfinila dos produtos obtidos das reações com organometálicos conduzia à formação de ácidos β -alquilcarboxílicos (232) com 59-65% de pureza óptica (Esquema 94).

ESQUEMA 94

$(R)\text{-}(+)$; $R = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$, $R' = \text{CH}_3$; 65% e.e.
 $(S)\text{-}(-)$; $R = \text{CH}_3$, $R' = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$; 59% e.e.

O sulfinil éster ((+)-(R)-t-butil-p-tolilsulfinil acetato (183)) é um importante "sínthon quiral" para as reações de condensação aldólica empregando como base o reagente de Grignard. Os rendimentos químico e óptico do produto gerado (223) obtido por Solladié mostraram-se altos para alguns compostos carbonílicos (31)⁷⁰. O modelo proposto para explicar a configuração absoluta do estereoisômero predominante, envolve uma estrutura cíclica do enolato intermediário (183a) formado, no qual os oxigênios do éster e do sulfóxido encontram-se quelados ao magnésio. Sendo assim, a estereosseletividade da reação está relacionada às interações existentes entre os substituintes carbonílicos (31), o grupo aromático do sulfinil éster (183) e o par de elétrons do enxofre do sulfinil éster (183) como pode ser observado no intermediário (233). (Esquema 95)

Em 1982, Solladié e col.⁷¹ investigaram a reatividade de alguns α -sulfinil-ésteres opticamente ativos (**234**) derivados do (+)-(R)-tert-butil-(p-tolilsulfinil)-acetato (**183**). (Figura 7)

FIGURA 7

Solladié e col.⁷¹ ao empregarem o método de alquilação do t-butil (p-tolilsulfinil) acetato (183) utilizaram como agentes alquilantes o iodeto de metila (CH_3I), fosfato de metila ($(\text{MeO})_3\text{PO}$), tosilato de metila (TsOMe), brometo de benzila (PhCH_2Br), iodeto de etila ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$). As bases empregadas eram : butil-lítio (BuLi), dietilamideto de lítio (Et_2NLi), brometo de t-butilmagnésio (t-BuMgBr), brometo de diisopropilamideto de magnésio ($(\text{i-Pr})_2\text{NMgBr}$), e t-butil lítio (t-BuLi). O solvente geralmente empregado era o tetrahidrofurano, e a temperatura da reação era geralmente realizada de -40°C a 25°C . Os rendimentos variavam de 0-89%, sendo que o excesso diastereomérico variava de 50:50 até 47:53, ou seja, as reações de alquilação não eram estereosseletivas.

Neste trabalho, Solladié e col.⁷¹ puderam observar que as reações de condensação aldólica dos α -sulfinil-ésteres alquilados (234) eram limitadas por interações estéricas.⁷¹ (Esquema 96)

Solladié e Matloubi⁹¹ aplicaram esta metodologia na síntese de lactonas de cinco (239) e seis membros (241). (Esquema 97)

Em 1982, Yoshida e Saito⁹² relataram a reação entre o α -sulfinil acetato de metila (**242**) e uma cetona alifática α,β -insaturada (**75**) em presença de tributilfosfina em dimetil sulfóxido, conduzindo ao aduto (**243**), o qual, quando submetido à redução com borohidreto de sódio, seguida por lactonização e eliminação do ácido fenil sulfênico (PhSOH), forneceu a δ -lactona α,β -insaturada (**245**). (Esquema 98)

É de interesse mencionar que a reação não ocorre quando, em vez de tributilfosfina, emprega-se outras bases como o metóxido de sódio em metanol, ou diisopropilamina em dimetil sulfóxido.

2 CAPÍTULO 2

2.1 Reações de Sulfenilação de β -ceto sulfóxidos

2.1.1 Introdução

As reações de sulfenilação têm sido objeto de estudos do grupo liderado por B.Wladislaw desde longa data. Os estudos iniciais de sulfenilação de metil fenil sulfonas⁹³ e posteriormente funcionalizadas⁹⁴⁻¹⁰³ foram seguidos por reações de sulfenilação de sulfóxidos simples⁹⁴ e funcionalizados.^{99,104}

Assim, em 1979 Wladislaw e Marzorati⁹⁴ pela primeira vez efetuaram um estudo de sulfenilação do metil fenil sulfóxido (246) empregando como base hidreto de sódio (NaH) ou n-butil lítio (n-BuLi), e como sulfenilante alguns dissulfetos tais como dimetildissulfeto, dietildissulfeto e difenildissulfeto. Este trabalho constituiu-se numa primeira tentativa de elaborar um método direto de obtenção de α -alquiltio-sulfóxidos (247) intermediários úteis para síntese de compostos carbonílicos.⁹⁴ É digno de nota que os métodos até aquela época utilizados para obtenção de α -alquiltio-sulfóxidos (247) consistiam de duas etapas : obtenção de α -cloro-sulfóxido seguido por tiolação¹⁰⁵⁻¹⁰⁸, ou obtenção de mercaptais seguida por oxidação seletiva. Em vista disso, o método de sulfenilação direta de sulfóxidos (246) em uma fase mostrou-se bastante atraente. Entretanto, os resultados obtidos nem sempre eram satisfatórios, conduzindo seja aos produtos de condensação e decomposição ou de dissulfenilação. Os autores⁹⁴ verificaram que o emprego de n-BuLi como base e de dietildissulfeto como agente sulfenilante forneciam melhores resultados, conduzindo aos produtos monossulfenilados (247) em rendimentos de ca.50%.(Esquema 99)

ESQUEMA 99

R = Me, Et, Ph

Prosseguindo com os estudos de sulfenilação, Wladislaw e col.¹⁰⁰ iniciaram os estudos com os sulfóxidos funcionalizados. Os resultados obtidos anteriormente por Mikolajczyk e col. na alquilação¹⁰¹, reações de Horney-Wittig¹⁰² e cloração¹⁰³ dos α -fosforil-sulfóxidos (248) indicaram alta reatividade dos correspondentes carbânions com os eletrófilos e permitiram prever que a sulfenilação seria bem sucedida. De fato, quando alguns α -fosforil-sulfóxidos (248) foram tratados com n-BuLi / THF após adição de S-metil metanotiosulfonato forneceram derivados α -sulfenilados (249) em 50-75% de rendimento.(Esquema 100)

ESQUEMA 100

Esta reação foi também efetuada com α-fosforil-sulfóxidos (248) opticamente ativos conduzindo aos derivados α-sulfenilados (249) que possuíam dois centros estereogênicos ¹⁰⁹. Estes compostos mostraram-se de interesse, pois, em presença de base, reagiram com aldeídos fornecendo ceteno ditioacetal (250) mono S-óxidos opticamente ativos, novos aceptores de Michael e dienófilos. (Esquema 101)

ESQUEMA 101

Outros sulfóxidos funcionalizados investigados por B.Wladislaw e col.¹⁰⁴ foram as α-sulfenil cetonas. Assim, foi realizado em 1993, um estudo inicial de reações de sulfenilação de β-ceto sulfóxidos metil-sulfenilados (251) empregando tanto o método de Fase Homogênea quanto o de Catálise de Transferência de Fase, os quais conduziram ao composto monossulfenilado correspondente (252). As reações de sulfenilação realizadas através do método em Fase Homogênea empregaram como base o hidreto de sódio em DMSO e metanotiosulfonato de metila (253) como agente sulfenilante. As reações em Catálise de Transferência de Fase empregaram como base o carbonato de potássio, como catalisador o TEBAC (cloreto de trietilbenzilamônio), benzeno/CH₂Cl₂ como solvente e metanotiosulfonato de metila (253) como agente sulfenilante. (Esquema 102)

ESQUEMA 102

2.1.2 Apresentação e discussão dos resultados**2.1.2.1 Obtenção de β -ceto sulfóxidos**

Em vista dos resultados iniciais obtidos por B.Wladislaw e col.¹⁰⁴ no estudo das reações de sulfenilação dos β -ceto sulfóxidos metil-sulfinílicos (252), achamos de interesse ampliar estas investigações para uma série maior de β -ceto sulfóxidos alquil- e aril-sulfinílicos.

Os β -ceto sulfóxidos alquil- e aril-sulfinílicos (256) que seriam empregados no estudo de reações de sulfenilação foram em geral obtidos pela seguinte sequência de reações : bromação da acetofenona correspondente levando à acetofenona monobromada (254), tiolação com mercaptana formando o ceto tioéter (255), seguida por oxidação levando à formação do β -ceto sulfóxido alquilsulfinílico (256 a-f) e arilsulfinílico (256 g-l) (Esquema 103, Tabela 3).

ESQUEMA 103

ⁱ : Br₂, AcOH

Br₂, Et₂O/AlCl₃ (R = p-OCH₃-C₆H₄, R₁ = C₆H₅);

ⁱⁱ : R₁S⁻Na⁺, EtOH; ⁱⁱⁱ : R₁SH, Aliquat 336, K₂CO₃, tolueno;

^{iv} : H₂O₂ 30%, AcOH; ^v : NaIO₄, H₂O / MeOH

Aliquat 336 : CH₃N⁺R₃ Cl⁻, onde R = C₈ - C₁₀

TABELA 3 – REAÇÕES DE OBTENÇÃO DOS β-CETO SULFÓXIDOS (256) ALQUIL- E ARIL-SULFINÍLICOS

	$\text{RCOCH}_2\text{S(O)R}_1$		$\text{RCOCH}_2\text{SR}_1^a$	$\text{RCOCH}_2\text{S(O)R}_1$
	R	R ₁	Rendim. (%)	Rendim. (%)
251a=256a	C ₆ H ₅	Me	75 (255a) ⁱ	71 ⁱⁱⁱ
251b=256b	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	Me	41 (255b) ⁱ	78 ⁱⁱⁱ
256c	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	66 (255c) ⁱ	87 ^{iv}
256d	C ₆ H ₅	i-C ₃ H ₇	70 (255d) ⁱ	81 ^{iv}
256e	C ₆ H ₅	t-C ₄ H ₉	90 (255e) ⁱ	81 ^{iv}
256f	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	55 (255f) ⁱⁱ	84 ⁱⁱⁱ
256g	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	62 (255g) ⁱⁱ	92 ^{iv}
256h	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	73 (255h) ⁱⁱ	50 ^{iv}
256i	p-OCH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	86 (255i) ⁱ	71 ⁱⁱⁱ
256j	C ₆ H ₅	p-OCH ₃ -C ₆ H ₄	73 (255j) ⁱ	48 ⁱⁱⁱ
256k	CH ₃	C ₆ H ₅	83 (255k) ^{i,b}	70 ⁱⁱⁱ

a : produtos mono-bromados empregados nas reações de tiolação foram por nós obtidos em 55%, 76% e 56% de rendimento para R = C₆H₅, p-CH₃-C₆H₄, e p-OCH₃-C₆H₄ respectivamente com o emprego de Br₂, AcOH; b : reação de tiolação a partir do cloro-acetato de metila

i : R₁S⁻ Na⁺, EtOH; ii : R₁SH, Aliquat 336, K₂CO₃, tolueno; iii : H₂O₂ 30%, AcOH; iv : NaIO₄, MeOH/H₂O

Somente a α-fenilsulfinil p-ciano-acetofenona (256L) não pôde ser obtida através do método que emprega a tiolação do composto bromado correspondente, seguido da oxidação do produto formado, visto que havia decomposição do produto na reação de oxidação. Entretanto, ele pôde ser obtido através da condensação entre o enolato da p-ciano-acetofenona com um éster sulfinílico. Este método envolvia duas etapas reacionais, a obtenção da ω-fenilsulfonato de metila (257) através da reação entre difenildissulfeto, metanol absoluto e N-bromosuccinimida, e posteriormente a reação do sulfonato (257) obtido com o carbânion da acetofenona correspondente, método este descrito por Coates na obtenção de β-ceto sulfóxidos. ¹¹⁰ (Esquema 104)

ESQUEMA 104

2.1.2.2 Reações de sulfenilação de β -ceto sulfóxidos em Fase Homogênea e em Catálise de Transferência de Fase empregando TEBAC

Tendo em mãos os β -ceto sulfóxidos, passamos a investigar as suas reações de sulfenilação em Fase Homogênea e em transferência de fase empregando TEBAC. Os β -ceto sulfóxidos alquil-sulfinílicos investigados foram os seguintes: ω -benzilsulfinil acetofenona (256f), ω -etilsulfinil acetofenona (256c), ω -i-propilsulfinil acetofenona (256d) e t-butilsulfinil acetofenona (256e).

O Esquema 105 e Tabela 4 apresentam os resultados de reações de sulfenilação por nós obtidos através do **método de Fase Homogênea**, empregando como base o hidreto de sódio, como agente sulfenilante o metanotiosulfonato de metila (253) e como solvente o dimetilssulfóxido anidro. Os rendimentos dos produtos monossulfenilados eram cerca de 60%, sendo ligeiramente mais baixos do que os obtidos pelo grupo de B.Wladislaw para os compostos metil-sulfinílicos¹⁰⁴ (vide Esquema 102, pág.64)

TABELA 4 – REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DOS β -CETO SULFÓXIDOS ALQUIL-SULFINÍLICOS (256) COM METANOTIOSSULFONATO DE METILA PELO EMPREGO DO MÉTODO DE FASE HOMOGÊNEA^a

$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{SOR}_1$		$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}(\text{SMe})\text{SOR}_1$ (258)		
(256)	R_1	Rend.(%)	Relação diast. ^b	e.d. ^b
c	Et	60	1,1:1	4,7%
d	i-Pr	63	1,4:1	16,6%
e	t-Bu	54	4,8:1	65,5%
f	Bz	60	1:1	0

a : NaH (1 eq.), MeSO₂SMe (1 eq.), DMSO

b : determinado por RMN¹H.

A análise dos espectros de RMN¹H dos produtos monossulfenilados obtidos pelo emprego do método de Fase Homogênea indicaram que havia no caso do β -ceto sulfóxido terc-butílico monossulfenilado (258c) uma relação diastereomérica de 4,8:1 (65,5% d.e.), enquanto que os demais derivados monossulfenilados dos β -ceto sulfóxidos (258 c,d,f) apresentavam uma relação diastereomérica de 1:1 (0% d.e.), ou seja, a reação não era diastereosseletiva.

É digno de nota que o produto monossulfenilado resultante do β -ceto sulfóxido i-propil-sulfinílico (258d), após ter sido guardado em freezer durante 1 ano, passou a apresentar uma relação

diastereomérica de 5,6:1 (69,6% d.e.), mostrando também a existência de um sólido no meio do produto oleoso anteriormente obtido. Repetindo a análise de RMN¹H deste produto após a homogeneização verificamos que a relação diastereomérica se manteve, o que nos levou a presumir que devido ao equilíbrio ceto-enólico do produto monossulfenilado, o diastereoisômero mais estável seria enriquecido. (Esquema 106)

ESQUEMA 106

Através deste mecanismo ceto-enólico e presumindo-se que a conformação assumida deste β -ceto sulfóxido sulfenilado (258d) é a mesma que a sugerida por Olivato e col.¹¹¹ para o β -ceto sulfóxido terc-butilico (256e), ou seja, que os grupos S=O e C=O assumiriam uma conformação *gauche*, distantes um do outro devido à repulsão eletrônica (vide Figura 10, pág.73), podemos deduzir que a configuração do β -ceto sulfóxido sulfenilado (258d) mais estável enriquecido seria $C_S S_R$ no caso do sulfóxido R , e $C_R S_S$ no caso do sulfóxido S (Esquema 106).

Em seguida passamos a investigar a sulfenilação dos mesmos compostos (258 c,d,e,f) pelo emprego do método de **Catálise de Transferência de Fase**, método este empregado pelo grupo de Wladislaw na sulfenilação dos β -ceto sulfóxidos metil-sulfinílicos¹⁰⁴ (251) (vide Esquema 102, pág.64), o qual utilizava como base o carbonato de potássio (2 equival.), como catalisador de transferência de fase o

cloreto de trietilbenzilamônio (TEBAC), como agente sulfenilante o metanotiosulfonato de metila (253), e como solvente uma mistura de benzeno/diclorometano (1:1).

Esta metodologia apresenta diversas vantagens sobre a em Fase Homogênea ^{112a,b} tais como : a) possibilidade do emprego de bases mais fracas tais como hidróxido de sódio ou potássio aquoso, e carbonato de potássio sólido ao invés de bases fortes como hidreto de sódio, amideto de sódio, t-butóxido de potássio ou diisopropil amideto de lítio; b) substituição de solventes higroscópicos tais como DMSO ou THF por solventes não higroscópicos tais como benzeno e diclorometano, e sendo o substrato líquido, podendo-se até suprimir o solvente; c) maior simplicidade operacional no procedimento da reação; d) os catalisadores empregados podem ser reciclados; e) maior velocidade da reação; f) maior seletividade e pureza dos produtos.

O Esquema 107 e a Tabela 5 indicam os rendimentos e a relação diastereomérica por nós obtidos nas reações de sulfenilação dos β-ceto sulfóxidos (256) pelo emprego do método de transferência de fase.

TABELA 5 – REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DOS β-CETO SULFÓXIDOS ALQUIL-SULFINÍLICOS (256) PELO EMPREGO DO MÉTODO DE CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE (TEBAC) ^a

C₆H₅COCH₂SOR₁		C₆H₅COCH(SMe)SOR₁ (258)		
(256)	R₁	Rend.(%)	Relação diast.^b	e.d.^b
c	Et	66	1,0:1	0
d	i-Pr	38	1,3:1	15,0%
e	t-Bu	73	um diastereoisômero	100,0%
F	Bz	34	1,0:1	0

a : K₂CO₃ (1 eq.), TEBAC (0,1 eq.), MeSO₂SMe (1 eq.), benzeno/diclorometano (1:1)

b : determinado por RMN¹H.

O mecanismo proposto na literatura ¹¹³ para as reações em condições de transferência de fase em sistema sólido-líquido envolvendo carbânions pode ser aplicado para as reações de sulfenilação dos β-ceto sulfóxidos (256) por nós investigados.(Esquema 108)

ESQUEMA 108

Este mecanismo indica que a desprotonação do substrato ocorre na região interfacial onde seriam geradas quantidades catalíticas de carbânion, o qual se associa ao catalisador formando o par iônico. Este por sua vez seria transferido à região orgânica onde se daria o ataque ao agente sulfenilante.

A análise dos espectros de RMN¹H dos produtos sulfenilados, obtidos pelo método de Catálise de Transferência de Fase (vide Tabela 5), revelou um surpreendente resultado no caso do β-ceto sulfóxido terc-butilico monossulfenilado (258e). Notou-se a existência de apenas um único sinal singlete existente referente ao próton metínico do composto monossulfenilado (258e), indicando haver apenas um diastereoisômero dentre os dois diastereoisômeros que teoricamente se formariam.

É digno de nota que o teste em branco da reação de sulfenilação da β-ceto sulfóxido terc-butilico (256e), isto é, nas mesmas condições experimentais sem emprego de catalisador, conduziu à formação do produto monossulfenilado (258e) em 47% de rendimento e uma seletividade de 4:1 entre os diastereoisômeros.

Presumimos que esta diastereosseletividade observada no caso do β-ceto sulfóxido terc-butilico monossulfenilado (258c) só poderia ser proveniente do efeito estérico do grupo t-butila.

Pareceu-nos razoável sugerir após observarmos modelos moleculares que o enolato intermediário, formado em meio básico a partir do β-ceto sulfóxido (256e), sofreria o ataque do sulfenilante preferencialmente pela face menos impedida, fato este que seria responsável pela diastereosseletividade. (Esquema 109)

ESQUEMA 109

Presumimos que a configuração e conformação do t-butilsulfinil enolato intermediário seria de importância para a elucidação do excesso diastereomérico observado no produto monossulfenilado correspondente. As provas para geometria de α-sulfinil enolatos foram obtidas capturando-os na forma de enol-éteres e analisando a sua configuração. A obtenção do enol-éter correspondente ao β-ceto sulfóxido terc-butilico (260e) foi possível empregando o método de Clement ¹¹⁴, que consiste na alquilação do β-ceto sulfóxido metil-sulfinílico (256a) pelo procedimento extrativo de íon-par, sendo que, no caso do iodeto de i-propila, a alquilação ocorre exclusivamente no oxigênio conduzindo ao alquil enolato (260a). (Esquema 110)

ESQUEMA 110

Ao reproduzirmos esta reação obtivemos o enol-éter (260a) em 58% de rendimento, o qual mostrou pela ressonância protônica a existência de somente um sinal de hidrogênio olefínico, e portanto, demonstrando a existência de somente um estereoisômero. Pudemos também confirmar a configuração Z deste enol-éter (260a), sugerida anteriormente pelo autor, através de um experimento de NOE o qual indicou que não havia nenhuma intensificação de NOE no próton olefínico ao irradiar qualquer um dos prótons i-propílicos, e que entretanto havia intensificação de NOE nos prótons aromáticos ao irradiar o hidrogênio olefínico e vice-versa (Figura 8). Pareceu-nos razoável que a configuração do enolato envolvido na reação de sulfenilação dos β-ceto sulfóxidos (259) seria a mesma que a observada para o enol-éter correspondente (260), ou seja, o enolato apresentaria a geometria Z.

i-propil enol-éter metílico
configuração Z

FIGURA 8

Em seguida passamos a investigar a configuração do *enol-éter do β -ceto sulfóxido terc-butílico* (260e) pelo emprego do mesmo método¹¹⁴. Quando o β -ceto sulfóxido terc-butílico (256e) foi submetido à reação com iodeto de i-propila, o i-propil enol-éter (260e) correspondente, obtido após purificação em 51% de rendimento, mostrou no espectro de RMN¹H a existência de somente um próton olefínico, indicando assim a existência de somente um estereoisômero (Esquema 111)

ESQUEMA 111

O experimento NOE demonstrou que tratava-se do i-propil enol-éter terc-butílico (260e) de configuração Z já que a intensificação de NOE foi observada para prótons aromáticos irradiando-se prótons olefínicos e vice-versa. Finalmente, foi possível comprovar a configuração Z do enol éter terc-butílico (260e) através de análise de Raio-X (Figura 9).

FIGURA 9 – RAIO-X DO I-PROPILO ENOL-ÉTER TERC-BUTÍLICO (260E)

Com base nestes resultados conseguimos obter um modelo tridimensional computacional do i-propil enol-éter terc-butílico (260e) (sulfóxido R), ilustrado na [Figura 10](#), o qual nos auxiliou a interpretar a diastereosseletividade encontrada nas reações de sulfenilação do β-ceto sulfóxido terc-butílico (256e).

FIGURA 10 - MODELO TRIDIMENSIONAL COMPUTACIONAL DO I-PROPILO ENOL-ÉTER TERC-BUTÍLICO (260E) (SULFÓXIDO R)

A Figura 10 do i-propil enol-éter terc-butílico (260e) mostra claramente que S=O e C-O(i-Pr) são *gauche*, conformação esta sugerida como preferencial também para o β -ceto sulfóxido terc-butílico (256e) com base em estudos espectroscópicos, Raio-X e cálculos *ab-initio* realizados por Olivato e col.¹¹¹, sendo que esta conformação observada no β -ceto sulfóxido (256e) foi atribuída a uma interação intramolecular forte entre o oxigênio carbonílico e o enxofre sulfinílico. Presume-se que no caso do enol-éter (260e) este tipo de interação seria maior em virtude da maior densidade eletrônica no oxigênio enólico. Cabe ressaltar que a geometria Z dos enol-éteres dos β -ceto sulfóxidos por nós investigados é proveniente deste tipo de interação.

A Figura 11 ilustra o modelo do enolato terc-butílico (259e) (sulfóxido R) correspondente ao enol-éter (260e) sob diferentes perspectivas, podendo-se observar a seletividade diastereofacial para o ataque do reagente eletrofílico.

FIGURA 11 - MODELO TRIDIMENSIONAL COMPUTACIONAL DO ENOLATO TERC-BUTÍLICO (259e) (SULFÓXIDO R) CORRESPONDENTE AO ENOL-ÉTER (260e)

Podemos portanto concluir que a diastereosseletividade encontrada no caso do β -ceto sulfóxido terc-butílico (256e) nas reações de sulfenilação em Fase Homogênea e em Catálise de Transferência de Fase é provocada pelo ataque preferencial do eletrófilo de enxofre à face Re desimpedida do enolato, já que a outra estaria impedida pelo grupo t-butila.

Empregando-se o programa HyperChem, pudemos calcular as estabilidades relativas das conformações Z e E do enolato do β -ceto sulfóxido terc-butílico (259e) (Figura 12). No diagrama de energia apresentado podemos ver claramente que a simulação reflete, de modo empírico, a barreira energética em torno da rotação da ligação entre o carbono metínico e o enxofre sulfinílico do enolato,

além da diferença de estabilidade entre as duas conformações rotacionais do mesmo, na qual a conformação de geometria Z seria mais estável que a de geometria E. Cabe mencionar que o programa não considera a interação intramolecular forte entre o oxigênio carbonílico e o enxofre sulfinílico verificada no enolato de geometria Z e que estabiliza tal isômero.

FIGURA 12 - DIAGRAMA DE ENERGIA RELATIVA DO ENOLATO TERC-BUTÍLICO (259E) OBTIDO PELO PROGRAMA HYPERCHEM

A Figura 13 mostra a comparação das energias relativas dos enolatos Z e E com magnitudes diferentes, no qual podemos visualizar que o comportamento parece ser semelhante quanto à energia relativa obtida de tais confôrmeros em função da rotação da ligação em torno da ligação entre o carbono metínico e o enxofre sulfinílico. No caso do enolato E, o ângulo 0° apresenta um pico energético visto que o oxigênio sulfinílico e o anel fenílico encontram-se muito próximos conforme pode-se visualizar na estrutura apresentada da Figura 12.

FIGURA 13 – COMPARAÇÃO DAS ENERGIAS RELATIVAS DOS ENOLATOS Z E E OBTIDOS PELO PROGRAMA HYPERCHEM

Entretanto, em virtude da diferença de energia entre os enolatos terc-butílicos **Z** e **E** (259e) indicado pelo programa HyperChem ser de valores incomensuráveis e incomparáveis (vide Figura 12), foi realizado um **estudo de otimização** no qual o programa realizaria a otimização da geometria, ou seja, da energia relativa, em função do ângulo de torção fornecido. Ao fornecer ao programa o ângulo de torção inicial entre os átomos O(30)-S(10)-C(9)-C(7), este realiza uma sequência de cálculos afim de se obter uma conformação com uma energia relativa menor.

No caso do enolato **Z**, o diagrama de energia da Figura 14 indica que há dois ângulos preferenciais obtidos após o estudo de otimização, ou seja, para cada ângulo de torção inicial fornecido era obtido dois valores distintos correspondentes à geometria otimizada de menor energia, $-115,57^\circ$ e $+46,61^\circ$, mostrando que o enolato Z poderia assumir dois estados conformacionais diferentes. (Figura 14)

FIGURA 14 - DIAGRAMA DE ENERGIA DO ENOLATO Z TERC-BUTÍLICO (259E) APÓS OTIMIZAÇÃO

A Tabela 6 expressa os valores de energia relativa observados na Figura 14, sendo obtido pelo programa HyperChem em função do ângulo de torção em torno da ligação do carbono metínico e o sulfóxido.

TABELA 6 – CÁLCULO DA ENERGIA RELATIVA EM FUNÇÃO DO ÂNGULO DE TORSÃO
ENOLATO Z TERC-BUTÍLICO (259E), SULFÓXIDO S

Ângulo de torção (graus)		Energia *	Gradiente
O(30)-S(10)-C(9)-C(7)	C(11)-S(10)-C(9)-C(7)		
-150	90	62,81	28,03
-120	120	62,37	27,95
-90	150	63,07	27,86
-60	180	63,55	27,81
-30	-150	63,87	27,75
0	-180	64,32	27,71
30	-90	63,55	27,63
60	-60	89,57	30,95
90	-30	398,09	116,08
120	0	161,92	43,12
150	30	398,14	116,1
180	60	89,58	31,22

* : energia em kcal/mol

CAPÍTULO 2.1 – REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DE β -CETO SULFÓXIDOS

A Tabela 7 indica o estudo de otimização da energia em função do ângulo de torção inicial fornecido ao programa HyperChem para cálculo. (*Algorithm: Polak-Ribiere; RMS Gradiente of 0,1 kcal/(A mol); In vacuo; screen refresh period : 1 cycle*)

TABELA 7 – ESTUDO DE OTIMIZAÇÃO DA ENERGIA RELATIVA EM FUNÇÃO DO ÂNGULO DE TORSÃO INICIAL
ENOLATO Z TERC-BUTÍLICO (259E), SULFÓXIDO S

Ângulo de torção inicial fornecido ao programa (graus)	Ângulo de torção otimizado obtido (graus)					
O(30)-S(10)-C(9)-C(7)	O(30)-S(10)-C(9)-C(7)	C(11)-S(10)-C(9)-C(7)	Energia *	Gradiente	ciclos	pontos
-150	-119,56	102,06	19,9	0,09	120	266
-120,25	-115,57	106,23	19,89	0,09	110	236
-90	-120,25	101,49	19,89	0,09	229	495
-60	-123,65	97,94	19,97	0,09	257	562
-30	-11,59	-151,69	22,26	0,09	73	164
0	44,42	-96,01	20,9	0,09	173	383
30	46,28	-94,13	20,89	0,09	49	107
60	46,61	-93,84	20,9	0,09	143	316
90	45,16	-95,34	20,89	0,09	215	478
120	48,14	-92,68	20,93	0,09	412	892
150	-116,49	105,53	19,9	0,08	212	468
180	-120,36	101,77	19,9	0,09	160	352

* : energia em kcal/mol

Em seguida, ao aplicarmos os ângulos rotacionais de menor energia ($-115,57^\circ$ e $+46,61^\circ$), obtivemos um modelo tridimensional no qual podemos ver claramente através da Figura 15 que o conformero (sulfóxido S) com ângulo torsional em torno da ligação entre o carbono metínico e o sulfóxido, com valor de $-115,57^\circ$, apresenta a face Re desimpedida, o que nos leva a concluir que este isômero conformacional conduziria ao produto monossulfenilado **C_SS_R**.

Ataque do agente
sulfenilante à face Re
menos impedida

Formação do produto
monossulfenilado
configuração **C_S,S_R**.

sulfóxido S
enolato Z

face Re do enolato
desimpedida

O(30)-S(10)-C(9)-C(7) otim. = $-115,57^\circ$
C(11)-S(10)-C(9)-C(7) otim. = $+106,23^\circ$

sulfóxido S
enolato Z

face Si do enolato
impedida

O(30)-S(10)-C(9)-C(7) otim. = $-115,57^\circ$
C(11)-S(10)-C(9)-C(7) otim. = $+106,23^\circ$

FIGURA 15 – MODELO CONFORMACIONAL DO ENOLATO Z TERC-BUTÍLICO (259E) (SULFÓXIDO S)
CORRESPONDENTE AO ÂNGULO TORSIONAL OTIMIZADO **$-115,57^\circ$**

Através da Figura 16 podemos ver claramente que o outro conformêro (sulfóxido S) com ângulo torsional em torno da ligação entre O(30)-S(10)-C(9)-C(7), com valor de $+46,61^\circ$, apresenta a face Si do enolato desimpedida, o que nos leva a concluir que este isômero conformacional conduziria ao produto monossulfenilado **C_R,S_R**.

FIGURA 16 - MODELO CONFORMACIONAL DO ENOLATO Z TERC-BUTÍLICO (259E) (SULFÓXIDO S)
CORRESPONDENTE AO ÂNGULO TORSIONAL OTIMIZADO $+46,61^\circ$

Ao analisarmos mais atentamente estes dois modelos conformacionais obtidos após otimização pelo HyperChem com ângulos torsionais de $-115,57^\circ$ (vide Figura 15) e $+46,61^\circ$ (vide Figura 16) em torno da ligação entre O(30)-S(10)-C(9)-C(7) (Figura 17), pudemos presumir que a *conformação preferencial que realmente se forma deveria ser a conformação com ângulo de $-115,57^\circ$* , pois os oxigênios enólico e sulfínico encontrariam-se mais afastados, e portanto este confôrmere apresentaria uma energia relativa ainda menor.(Figura 17)

FIGURA 17 – MODELO ESTRUTURAL DOS DOIS CONFÔRMEROS DO ENOLATO Z (SULFÓXIDO S) OBTIDOS APÓS OTIMIZAÇÃO PELO HYPERCHEM, COM ÂNGULOS TORSIONAIS DE $-115,57^\circ$ E $+46,61^\circ$

O produto obtido da reação deste conformero preferencial (O(30)-S(10)-C(9)-C(7) otim. = $-115,57^\circ$, vide Figura 17) com o agente sulfenilante conduziria ao produto monossulfenilado com configuração C_S, S_R . Este conformero rotacional do enolato **Z** obtido através da otimização pelo HyperChem apresenta a mesma conformação observada no Raio-X do enol-éter terc-butilíco (260e) (vide Figura 10, pág.73), no

qual observa-se geometria **Z** no enol-éter, sendo que os dois oxigênios encontram-se bastante afastados e em posição *gauche*¹¹¹.

A análise do outro enolato, o enolato **E** terc-butílico (259e), indica que há três tipos de conformação de menor energia, sendo o primeiro estado conformacional com ângulo torsional entre -30° a -90° , o segundo entre -120° a $+150^\circ$ e o terceiro entre $+120^\circ$ e 0° .

FIGURA 18 – DIAGRAMA DE ENERGIA DO ENOLATO (E) TERC-BUTÍLICO APÓS OTIMIZAÇÃO

A Tabela 8 indica os valores de energia relativa obtido pelo programa HyperChem em função do ângulo de torção em torno da ligação entre o oxigênio sulfinílico, o enxofre, o carbono metínico e o carbono enólico.

TABELA 8 - CÁLCULO DA ENERGIA RELATIVA EM FUNÇÃO DO ÂNGULO DE TORSÃO
ENOLATO E TERC-BUTÍLICO (259E), SULFÓXIDO S

Ângulo de torção (graus)			
O(17)-S(2)-C(1)-C(19)	C(3)-S(2)-C(1)-C(19)	Energia *	Gradiente
-150	90	259,26	79,83
-120	120	387,29	140
-90	150	250,95	76,57
-60	180	190,34	56,29
-30	-150	439,92	94,97
0	-180	1417,55	725,7
30	-90	448,77	92,66
60	-60	748,39	110,4
90	-30	3292,64	540,51
120	0	2076,77	563,73
150	30	3291,97	541,33
180	60	734,63	119,22

* : energia em kcal/mol

A Tabela 9 indica o estudo de otimização da energia em função do ângulo de torção inicial fornecido ao programa HyperChem para cálculo. (*Algorithm: Polak-Ribiere; RMS Gradiente of 0,1 kcal/(Å mol); In vacuo; screen refresh period : 1 cycle*)

TABELA 9 - ESTUDO DE OTIMIZAÇÃO DA ENERGIA RELATIVA EM FUNÇÃO DO ÂNGULO DE TORSÃO INICIAL ENOLATO E TERC-BUTÍLICO (259E), SULFÓXIDO S

Ângulo de torsão inicial fornecido ao programa (graus)	Ângulo de torsão otimizado obtido (graus)					
	O(17)-S(2)-C(1)-C(19)	C(3)-S(2)-C(1)-C(19)	Energia *	Gradiente	ciclos	pontos
-150	-126,08	98,54	29,39	0,08	146	315
-120	-127,89	97,07	29,37	0,08	156	345
-90	-80,24	141,71	28,98	0,09	98	208
-60	-76,29	146,04	28,98	0,08	200	431
-30	-73,91	148,03	28,98	0,09	231	506
0	59,17	-90,49	29,79	0,09	242	538
30	52,98	-97,04	29,81	0,09	232	505
60	52,77	-96,59	29,81	0,09	190	421
90	57,28	-92,64	29,79	0,09	216	474
120	63,67	-86,74	29,93	0,09	377	822
150	-128,54	96,29	29,37	0,08	262	551
180	-127,97	96,9	29,36	0,08	187	414

* : energia em kcal/mol

Obtido os ângulos rotacionais de menor energia (-76,29°, 52,77°, -127,97°) após estudo de otimização (vide Tabela 9), obtivemos modelos tridimensionais nos quais podemos ver claramente através da Figura 19 que o confôrmero (sulfóxido S) com ângulo torsional em torno da ligação entre o carbono metínico e o sulfóxido, com valor de -76,29°, apresenta ambas faces desimpedidas conduzindo a formação dos produtos monossulfenilados $C_S.S_R$ e $C_R.S_R$.

FIGURA 19 - MODELO CONFORMACIONAL DO ENOLATO E TERC-BUTÍLICO (259E) (SULFÓXIDO S)
CORRESPONDENTE AO ÂNGULO TORSIONAL OTIMIZADO $-76,29^\circ$

A análise dos outros dois conformêros nos revela que os dois diastereoisômeros do produto monossulfenilado podem se formar. Na Figura 20 podemos observar que o conformêro obtido do estudo de otimização com ângulo torsional otimizado $+52,77^\circ$ apresenta a face Si desimpedida, conduzindo ao produto monossulfenilado C_R,S_R .

FIGURA 20 - MODELO CONFORMACIONAL DAS CONFORMAÇÕES DO ENOLATO E TERC-BUTÍLICO (259E) (SULFÓXIDO S)
CORRESPONDENTE AO ÂNGULO TORSIONAL OTIMIZADO **+52,77°**

Na Figura 21 podemos ver que o outro confôrmero rotacional obtido pela otimização do programa HyperChem, com valor de -127,97° do ângulo torsional, apresenta a face Si impedida, e portanto conduziria ao outro isômero **C_S/S_R** após o ataque do agente sulfenilante em função da outra face estar desimpedida.

FIGURA 21 – MODELO CONFORMACIONAL DAS CONFORMAÇÕES DO ENOLATO E TERC-BUTÍLICO (259E) (SULFÓXIDO S)
CORRESPONDENTE AO ÂNGULO TORSIONAL OTIMIZADO $-127,97^\circ$

A Figura 22 ilustra claramente a diferença de energia relativa dos enolatos **Z** e **E** após otimização da geometria em função do ângulo torsional inicial fornecido para o cálculo. Os valores deste gráfico provêm dos valores expressos nas tabelas anteriores, Tabela 7 (pág.78) para o enolato Z, e Tabela 9 (pág.84) para o enolato E.

FIGURA 22 – DIAGRAMA DE ENERGIA RELATIVA DOS ENOLATOS **Z** E **E**

Em resumo, da análise dos conformeros rotacionais obtidos do estudo de otimização através do programa HyperChem, concluímos que o enolato de geometria **Z** apresenta uma seletividade maior, visto que dos dois possíveis conformeros obtidos deste enolato, apenas um deles apresenta os dois oxigênios enólico e sulfinílico bastante afastados, e conseqüentemente apresentaria menor energia (vide Figura 17, pág.81). Este conformero derivado do sulfóxido de configuração absoluta **S** conduziria ao diastereoisômero monossulfenilado **C_S,S_R** (258e) após reação com agente sulfenilante. Já o enolato de geometria **E** parece não apresentar a mesma seletividade, visto que os três conformeros rotacionais obtidos após otimização pelo programa HyperChem conduziriam aos diastereoisômeros do produto monossulfenilado (258e) **C_S,S_R** e **C_R,S_R** no caso do sulfóxido apresentar configuração absoluta **S**.

Sendo assim, podemos concluir que a sulfenilação do β -ceto sulfóxido *terc-butílico racêmico* (256e) conduziria preferencialmente ao par enantiomérico **C_S,S_R** e **C_R,S_S** quando envolve como intermediário da reação o enolato de geometria **Z**, o que explica a alta diastereosseletividade observada experimentalmente. Caso a reação fôsse governada pelo enolato de geometria **E**, talvez não fôsse observado excesso diastereomérico na reação de sulfenilação do produto (256e) pois seria obtido a mistura racêmica dos quatro diastereoisômeros possíveis. Ficou evidente que a influência do grupo *terc*-butila era mais pronunciada no enolato de geometria **Z** do que no outro, pois bloquearia totalmente uma das faces do enolato.

É importante destacar que a alta diastereosseletividade encontrada no caso do β -ceto sulfóxido *terc*-butílico (256e) nas reações de sulfenilação em Fase Homogênea (65,5% e.d, vide Tabela 4, pág.67) e em Catálise de Transferência de Fase (100,0% e.d., vide Tabela 5, pág.69) é provocada pelo ataque preferencial do eletrófilo de enxofre à face desimpedida do enolato de geometria **Z**, face **Re** no caso do sulfóxido de configuração absoluta **S**, e **Si** no caso do outro enantiômero, os quais conduziriam aos enantiômeros **C_S,S_R** e **C_R,S_S** respectivamente correspondentes ao produto monossulfenilado (258e).

O Esquema 112 ilustra o mecanismo reacional, por nós sugerido, envolvido na sulfenilação do enolato (259e) de configuração **Z** do enantiômero **S** do β -ceto sulfóxido *terc*-butílico (256e). Neste caso o ataque do eletrófilo se dá a face **Re** do enolato, conduzindo ao diastereoisômero do produto monossulfenilado (258e) de configuração **C_S,S_R**. Consequentemente, o ataque do eletrófilo ao outro enantiômero **R** conduziria ao diastereoisômero **C_R,S_S**.

ESQUEMA 112

Após elucidarmos o aspecto estereoquímico envolvido na reação de sulfenilação do β -ceto sulfóxido terc-butílico (256e), demos continuidade ao estudo da reatividade dos β -ceto sulfóxidos alquil-sulfínílicos (256 a-f), iniciamos as investigações das reações de sulfenilação dos β -ceto sulfóxidos aril-sulfínílicos (256 g-l) em **Fase Homogênea e em Catálise de Transferência de Fase** empregando as mesmas condições reacionais. Os β -ceto sulfóxidos aril-sulfínílicos investigados foram : ω -fenilsulfíníil acetofenona (256g), ω -fenilsulfíníil p-metil-acetofenona (256h), ω -fenilsulfíníil p-metoxi-acetofenona (256i), e ω -(p-metoxi-fenilsulfíníil) acetofenona (256j). Todos eles conduziram aos compostos monossulfenilados correspondentes (258) em rendimentos que variavam entre 37% a 60% pelo método de Fase Homogênea, e de 28% a 43% em Catálise de Transferência de Fase com TEBAC. (Esquema 113, Tabela 10)

ESQUEMA 113

A Tabela 10 expressa os rendimentos obtidos nas reações de sulfenilação dos β -ceto sulfóxidos aril-sulfínílicos pelo emprego dos métodos de Fase Homogênea e de Catálise de Transferência de Fase, empregando-se TEBAC como catalisador.

TABELA 10 – REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DOS β -CETO SULFÓXIDOS (256) PELO EMPREGO DO MÉTODO DE FASE HOMOGÊNEA E DE CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE (TEBAC)

$R-C_6H_4COCH_2SOC_6H_4-R_1$			$R-C_6H_4COCH(SMe)SOC_6H_4-R_1$						
(256)	R	R1	(258)	Método Fase Homogênea ^a			Método C.T.F. ^b		
				Rend. (%)	Relação diast. ^c	e.d. ^c	Rend. (%)	Relação diast. ^c	e.d. ^c
g	H	H	g	60	1,0:1,4	16,6%	28	2,9:1,0	48,7%
h	Me	H	h	37	1,8:1,0	28,6%	28	1,3:1,0	13,0%
i	OMe	H	i	57	1,3:1,0	13,0%	43	1,5:1,0	20,0%
j	H	OMe	j	59	1,1:1,0	4,7%	40	1,5:1,0	20,0%

a : NaH (1 eq.), $MeSO_2SMe$ (1 eq.), DMSO

b : K_2CO_3 (1 eq.), TEBAC (0,1 eq.), $MeSO_2SMe$ (1 eq.), benzeno/diclorometano (1:1)

c : determinado por RMN¹H.

É digno de nota que, ao contrário do β -ceto sulfóxido terc-butilico (256e) que conduziu ao composto monossulfenilado correspondente (258e) em excelente excesso diastereomérico tanto em Fase Homogênea como em Catálise de Transferência de Fase com TEBAC (vide Tabela 5 pág.69, e Tabela 10 pág.89 respectivamente), os *β -ceto sulfóxidos aril-sulfinílicos investigados* (256 g-j) não apresentaram sensível diastereosseletividade nas reações de sulfenilação.

2.1.2.3 Reações de Sulfenilação de β -ceto sulfóxidos em Catálise de Transferência de Fase com emprego de catalisador quirálico (QUIBEC).

Nos últimos 20 anos, houve uma concentração de esforços na investigação da aplicabilidade da Catálise de Transferência de Fase às reações estereosseletivas.

Um dos melhores resultados em CTF assimétrica encontrada na literatura é o relatado por Dolling e col.¹¹⁵ na alquilação da 6,7-dicloro-5-metóxi,2-fenil-1-indanona (**261**) com cloreto de metila, utilizando como catalisador quirálico o brometo de N-[(p-trifluormetil)benzil]cinchonínio (**263**). (Esquema 114)

A alta estereosseletividade por eles obtida foi atribuída à formação de um par iônico íntimo entre o catalisador (**263**) e o enolato da indanona (**261a**). A planaridade do enolato e os resultados dos estudos de modelos moleculares e difração de Raio-X da estrutura do catalisador, sugeriram que este par iônico íntimo poderia formar-se pela interação de 3 pontos (Figura 23). Assim, dois dos pontos de interação estariam relacionados às interações π - π entre as nuvens eletrônicas dos anéis aromáticos, e o terceiro, à ligação de hidrogênio da hidróxila do catalisador com o oxigênio do enolato. A associação entre o enolato e o catalisador bloquearia uma das faces do enolato para a aproximação do eletrófilo, explicando os altos valores de excesso enantiomérico (Figura 23).

FIGURA 23 – MODELO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE O ENOLATO DA INDANONA (261A) E O CATALISADOR (263)

Em virtude do excelente resultado obtido por Dolling e col.¹¹⁵ na alquilação da indanona (261) (Esquema 114), Wladislaw e col. iniciaram estudos voltados às aplicações da Catálise de Transferência de Fase com emprego de catalisador quirático nas reações de sulfenilação de diversos sulfóxidos funcionalizados, entre eles os β -ceto sulfóxidos aril-sulfinílicos (251 a-d), utilizando como catalisador quirático o cloreto de benzilquinínio (QUIBEC) (264) (0,1 eq.), como base o carbonato de potássio comercial (2 equiv.), como agente sulfenilante o metanotiosulfonato de metila (253) (1 equiv.) em benzeno/diclorometano (1:1) como solvente e duas horas de reação.¹¹⁶ (Tabela 11)

TABELA 11 – REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DOS β -CETO SULFÓXIDOS ARIL-SULFINÍLICOS (251) PELO EMPREGO DO MÉTODO DE CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE COM QUIBEC

Y-C ₆ H ₄ COCH ₂ SOMe		Y-C ₆ H ₄ COCH(SMe)SOMe			
(251)	Y	(252)	Rend.(%)	Relação diast. ^b	e.d. ^b
a	H	a	55	4:1	60%
b	CH ₃	b	47	4:1	60%
c	Cl	c	38	1:1	0
d	OCH ₃	d	38	1:1	0

a : K₂CO₃ (2 eq), QUIBEC (0,1 eq), MeSO₂SMe (1 eq), benzeno/diclorometano (1:1), 2 horas de reação e agitação magnética.

b : determinado por RMN¹H.

Em todos os casos foram obtidos compostos monossulfenilados (252 a-d), porém os rendimentos de 38-55 % eram ligeiramente mais baixos do que os obtidos pelo emprego de um catalisador não-quirático, o TEBAC, onde os rendimentos variavam de 45-67%¹⁰⁴ (vide Esquema 102, pág.64). Entretanto, o resultado interessante destas experiências realizadas com QUIBEC foi que em dois casos, o da ω -metilsulfinil acetofenona (251a) e o da ω -metilsulfinil-p-metil-acetofenona (251b), foram observados através do espectro de RMN¹H uma relação diastereoisomérica de 4:1 entre os sinais dos prótons metínicos diastereoméricos dos produtos monossulfenilados correspondentes (252 a,b). Este excesso diastereoisomérico era difícil de ser interpretado, uma vez que não era conhecida a natureza do agregado formado entre o β -ceto sulfóxido (251) e o catalisador quirático (QUIBEC) (266) (Figura 24).

QUIBEC = cloreto de benzilquinínio

FIGURA 24

Pareceu-nos que poderíamos dar uma contribuição à compreensão destas reações, investigando as reações de sulfenilação em C.T.F. com QUIBEC de uma série maior de β -ceto sulfóxidos.

Entretanto, antes de iniciarmos tal investigação, achamos necessário repetir a reações de sulfenilação dos β -ceto sulfóxidos metil-sulfinílicos (251a,251b) (Tabela 11) efetuadas anteriormente pelo grupo de B.Wladislaw¹¹⁶, afim de verificarmos sua reprodutibilidade. Entretanto, para nossa surpresa, não foi possível reproduzir os resultados anteriormente obtidos apesar do emprego das mesmas condições experimentais, ou seja, K_2CO_3 (2 equiv.) (Obs.: Origem desconhecida), QUIBEC (0,1 equiv.), metanotiosulfonato de metila (1 equiv.) benzeno/diclorometano (1:1) e 2 h de reação. Ao repetirmos a reação de sulfenilação para a ω -metilsulfinil acetofenona (251a) observamos que o rendimento do produto monossulfenilado foi muito menor, cerca de 13% (Tabela 12), e o espectro de RMN^1H não apresentava excesso diastereomérico.

Em vista disso, pareceu-nos importante antes de prosseguirmos com a sulfenilação de outros β -ceto sulfóxidos, estabelecer as condições experimentais tanto para otimização de rendimentos como para a ocorrência do excesso diastereomérico. Isso resultou numa intensa investigação na qual variamos as condições experimentais como por exemplo o tipo de carbonato de potássio, as proporções do mesmo, o tempo reacional, o tipo de agitação como também o solvente.

É importante salientar que na época em que os resultados foram obtidos com estereosseletividade de 4:1 pelo grupo de B.Wladislaw¹¹⁶, desconhecia-se a origem do carbonato de potássio, visto que este era utilizado pelos pesquisadores do grupo em um frasco rotulado sem mencionar o fabricante.

A Tabela 12 indica os rendimentos dos produtos monossulfenilados em testes por nós efetuados com a ω -metilsulfinil acetofenona (251a), variando-se o tipo de carbonato de potássio em diversos tempos reacionais, e empregando-se as mesmas condições reacionais descritas anteriormente no trabalho do grupo de Wladislaw para os β -ceto sulfóxidos metil-sulfinílicos (251)¹¹⁶ (vide Tabela 11, pág.92). Foram empregados alguns tipos de carbonato de potássio os quais mostraram-se bem diferentes quanto ao aspecto físico, ou seja, de granulometria diferentes embora não mencionado por alguns fabricantes. O carbonato de potássio da ALDRICH apresentava granulometria conhecida e boa homogeneidade, sendo então empregado de duas maneiras : seco não-macerado e seco macerado.

Estes testes em função do tipo de carbonato de potássio mostraram que os melhores rendimentos foram obtidos com o emprego de carbonato de potássio ALDRICH não-macerado (1 equiv.) e 2 horas de reação, e carbonato de potássio ALDRICH macerado (1 equiv. do mesmo) e 1 hora de reação, os quais conduziram a um rendimento de 81% e 82% respectivamente. Entretanto, é importante frisar que nenhuma destas reações conduziu a um excesso diastereomérico.

TABELA 12 – REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DA ω -METILSULFINIL ACETOFENONA (251a) EMPREGANDO DIVERSOS TIPOS DE CARBONATO DE POTÁSSIO ^A

Tipo de carbonato		Equivalentes de base	Tempo reacional (h)	Rend. (%)	Relação diast. ^e	e.d. ^e
Não definido *		1	1	30 ^c	1:1	0
		1	2	60 ^b	1,29:1	12,6%
		2	2	13 ^c	1:1	0
ALDRICH	<i>Seco não macerado ^d</i>	1	1	21 ^b	1:1	0
		1	1	56 ^c	1,05:1	2,4%
		1	2	81 ^c	1,1:1	4,7%
	<i>Seco macerado ^d</i>	1/2	1	35 ^c	1:1	0
		1	1	82 ^c	1,4:1	16,6%
		1	2	72 ^c	1,18:1	8,3%

a : K₂CO₃ (1 eq), QUIBEC (0,1 eq), MeSO₂SMe (1 eq), benzeno absoluto;

b : agitação mecânica; c : agitação magnética; d : carbonato de potássio seco (260° C/30min).

e : determinado por RMN¹H.

* : Proveniente de Fabricantes diferentes.

Foram também realizados alguns testes usando diferentes solventes e misturas de solventes em diferentes proporções empregando a ω -metilsulfinil acetofenona (251a), destacando-se que o tempo reacional nestes testes foi de 2 horas, e que o melhor resultado foi obtido ao empregar como solvente o benzeno absoluto e K₂CO₃ seco não macerado, conduzindo ao produto monossulfenilado em 81% de rendimento (Tabela 13).

TABELA 13 – REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DA (1)-METILSULFINIL ACETOFENONA (251A) EMPREGANDO DIFERENTES SOLVENTES ^a

Solvente ou mistura de solvente	Tipo de K ₂ CO ₃ ^b		Rend. (%)	Relação diast. ^d	e.d. ^d (%)
Benzeno abs.	Não definido *		60 ^c	1,29:1	12,6%
	ALDRICH	Seco não macerado	81	1,1:1	4,7%
		Seco macerado	72	1,18:1	8,3%
Benzeno/diclorometano (1:1)	Não definido *		43	1:1	0
	ALDRICH	Seco não macerado	44	1,14:1	6,5%
		Seco macerado	57	1:1	0
Benzeno/diclorometano (4:6)	ALDRICH	Seco não macerado	18	1:1	0
Benzeno/diclorometano (6:4)	ALDRICH	Seco não macerado	52	1:1	0
Tolueno	ALDRICH	Seco não macerado	17	1:1	0

a : K₂CO₃ (1 eq.), QUIBEC (0,1 eq.), MeSO₂SMe (1 eq.), solvente, 2 horas, agitação magnética;

b: carbonato seco a 260 oC/30min; c : agitação mecânica.

d : determinado por RMN¹H.

* : Proveniente de Fabricantes diferentes.

Além destes testes, uma série de experimentos foram realizados baseando-se no relato de Sasson e Bilman¹¹⁷, que, ao investigarem as reações de alquilação da pyrrolidina-2-ona (265) em transferência catalítica de fase em presença de K₂CO₃, verificaram que em sistema sólido-líquido, quantidades pequenas de água podiam exercer um efeito crítico na velocidade da reação. Assim a velocidade atingiria o máximo com cerca de 16% de água presente, mas que diminuiria com quantidades maiores de água. (Esquema 115)

ESQUEMA 115

TBAB : brometo de tetrabutilamônio

Estes experimentos de adição de água ao carbonato de potássio por nós realizados foram idealizados em função de alguns trabalhos encontrados na literatura¹¹⁸⁻¹²¹, os quais relataram significativa influência na velocidade da reação do processo catalítico em função de adição de pequenas quantidades de água. Por exemplo, Zahalka e Sasson¹¹⁸ relataram em 1984 que em condições anídras o sal

qualternário (catalisador) não trocava os íons haleto de 1-haloocetanos pelo íon cianeto, e que traços de água eram necessários para que a substituição ocorresse. Deremik e Sasson¹²⁰ relataram em 1985 que a substituição do cloreto proveniente do 1-cloroocetano pelo íon fluoreto catalisado por Aliquat 336 não prosseguia em ausência de água, sendo que havia 100% de conversão quando a relação água/KF era de 1:4. Liotta e col.¹²¹ relataram em 1987 a influência da quantidade de água na velocidade da reação do brometo de benzila e cloreto de benzila (266) com cianeto de potássio, em presença e ausência de 18-crown-6 como catalisador em tolueno. (Esquema 116)

Os autores verificaram que a adição de traços de água causava um aumento dramático na velocidade da reação até atingir um máximo¹²¹. Acima deste máximo, a quantidade de água adicionada causava uma diminuição na velocidade da reação. Verificaram ainda que, na ausência de crown éter, não havia reação durante o mesmo período investigado na presença do mesmo. Ficou evidente para Liotta e col.¹²¹ que a excelente atividade catalítica observada nas reações de haletos de benzila (266) com o íon cianeto era obtida a concentrações muito baixas de água, e que, o catalisador estaria presente em uma concentração muito pequena (< 3%) na fase orgânica, estando principalmente localizado na superfície do sal. A quantidade inicial de água adicionada ao sistema estaria cobrindo a superfície do sal, e esta camada de sal aquoso extrairia o crown éter da fase orgânica. Esta nova região do sistema da reação, conhecida como a **fase ômega**, parecia estar participando do processo catalítico da reação. Outros experimentos mostraram que o crown éter podia ser encontrado em 75% nesta superfície da fase ômega, e que a concentração do mesmo na fase orgânica permanecia baixa e relativamente constante, visto que a fase ômega atuaria como uma “esponja” e absorveria o crown éter adicionado em excesso. O Esquema 117 ilustra o mecanismo proposto para explicar as observações experimentais proveniente da fase ômega formada.

Cabe ressaltar que diversos trabalhos encontrados na literatura mostram que as reações de CTF-sl (sólido/líquido) não são sensíveis à quantidade de água adicionada na reação ¹²², enquanto outros trabalhos sugerem que quantidades pequenas de água aumentam substancialmente a velocidade da reação em comparação com as condições anidras, e que a velocidade atinge um máximo com o aumento da quantidade de água adicionada ^{118,121}.

O emprego deste procedimento de adição de água ao meio reacional em nossos estudos das reações de sulfenilação da ω -metilsulfinil p-metil-acetofenona (251b) em C.T.F. e QUIBEC, mostrou que os rendimentos dos produtos monossulfenilados (252b) obtidos atingiam o máximo (85%) quando a proporção de água no carbonato de potássio era de aproximadamente 2% (vide Tabela 14, Figura 25). Foram empregados nestes testes benzeno absoluto, K_2CO_3 não-macerado (1 eq.), QUIBEC (0,1 eq.), $MeSO_2SMe$ (1 eq.), 1 hora de reação sob agitação magnética. Entretanto, em todos os casos, não foi observado qualquer excesso diastereomérico.

TABELA 14 – REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DA ω -METILSULFINIL P-METIL-ACETOFENONA (251b) ATRAVÉS DA ADIÇÃO DE ÁGUA AO CARBONATO DE POTÁSSIO ^a

#	Proporção água/ K_2CO_3	K_2CO_3 (equiv.)	Tipo de K_2CO_3	Rend. (%)	Relação diast. ^d	e.d. ^d (%)
1	Zero	1	Não definido ^b	35	1:1	0
2	Zero	1	Seco não-macerado	56	1:1	0
3	Zero	1 ^b	Seco não-macerado	15	1:1	0
4	Zero	1	Seco macerado	78	1:1	0
5	0,3	1	Seco não-macerado	43	1:1	0
6	1,3	1	Seco não-macerado	44	1:1	0
7	1,5	1	Seco não-macerado	56	1:1	0
8	1,75	1	Seco não-macerado	71	1:1	0
9	2,0	1	Seco não-macerado	72	1:1	0
10	2,0	1	Seco macerado	85	1:1	0
11	2,4	1	Seco não-macerado	85	1:1	0
12	2,4	1 ^c	Seco não-macerado	87	1:1	0
13	2,7	1	Seco não-macerado	26	1:1	0

a : benzeno absoluto, K_2CO_3 ALDRICH (1 equiv.), QUIBEC (0,1 equiv.), $MeSO_2SMe$ (1 equiv.), 1 hora, agitação magnética;

b : QUIBEC seco; c : K_2CO_3 (frasco utilizado pelo grupo de B.Wladislaw104)

d : determinado por RMN¹H.

FIGURA 25

Como podemos ver na Tabela 14, as reações efetuadas sem a adição de água (linha #1 a #4) conduziram a resultados bastante discordantes, visto que os rendimentos obtidos variaram de 15-78%. Entretanto, estes resultados mostram claramente que a escolha do tipo de carbonato de potássio empregado se reflete drasticamente no rendimento da reação, visto que o segundo menor rendimento foi obtido ao empregar K_2CO_3 comercial (#1) e o maior com K_2CO_3 anidro macerado (#4).

O resultado obtido na linha #2, ou seja 56% de rendimento com K_2CO_3 seco não-macerado, mostrou ser levemente maior que o resultado obtido anteriormente pelo grupo de B.Wladislaw¹⁰⁴, 47% (252b) com K_2CO_3 comercial (Tabela 11, pág.94), porém não foi observado o excesso diastereomérico esperado de 4:1. Entretanto, ao utilizarmos as mesmas condições reacionais empregando-se QUIBEC seco (60° C/3-4 horas) ao invés de QUIBEC comercial (linha #3), observamos uma queda apreciável do rendimento para 15%. Supomos que esta queda no rendimento poderia estar relacionada com alguma perda na atividade catalítica do catalisador, visto que o mesmo havia sido submetido a uma temperatura de 60° C durante 3-4 horas.

Foram também realizados alguns testes de reação de sulfenilação da ω -metilsulfinil acetofenona (251a) em diferentes tempos reacionais. A Tabela 15 resume as condições experimentais empregadas, as quais conduziram à formação do produto monossulfenilado (252a) em rendimentos que variavam de 48% a 82% mas com excesso diastereomérico de 1:1.

TABELA 15 - REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DA ω -METILSULFINIL ACETOFENONA (251A) EMPREGANDO DIVERSOS TEMPOS REACIONAIS^a

Tempo reacional (h)	Rend. (%)	Relação diastereomérica ^b	e.d. ^b (%)
¼	48	1,07:1	3,4%
½	57	1,19:1	8,7%
1	82	1,4:1	16,6%
2	72	1,18:1	8,3%

a : K_2CO_3 seco macerado (1 equiv.), QUIBEC (0,1 equiv.), $MeSO_2SMe$ (1 equiv.), benzeno abs, agitação mecânica

b : determinado por RMN¹H.

As experiências realizadas demonstram que enquanto o rendimento do β -ceto sulfóxido sulfenilado depende do tipo de carbonato, da proporção de água adicionada, do tipo do solvente e do tempo reacional, o excesso diastereomérico não depende destes fatores.

Achamos que a ausência do excesso diastereomérico no produto monossulfenilado (252a,b) poderia ser proveniente da epimerização causada pela base devido ao aumento da acidez do próton metínico do β -ceto sulfóxido monossulfenilado (252 a,b). Em vista disso, julgamos de interesse verificar no caso de alquilação do β -ceto sulfóxido (251a), a qual tornaria o próton no produto alquilado menos ácido, se não haveria este tipo de epimerização. (Figura 26)

FIGURA 26

O primeiros testes de reação de alquilação em C.T.F. com QUIBEC foram por nós realizados empregando-se a α -metilsulfinil p-metil-acetofenona (251b), K_2CO_3 (ALDRICH), e brometo de benzila (266) como agente alquilante em tolueno, no qual observamos a formação de dois produtos, os quais após serem isolados em coluna cromatográfica nos revelou que se tratavam tanto do produto monoalquilado no carbono como no oxigênio, os quais renderam cerca de 46% e 23% respectivamente. O produto monoalquilado no carbono (269b) não apresentava excesso diastereomérico, e o enol éter (270b), produto resultante da alquilação no oxigênio, indicava no espectro de RMN^1H a existência de somente um diastereoisômero visto que havia somente um sinal referente ao próton olefínico. Visto que este sinal referente ao próton olefínico (5,94 ppm) teria um valor próximo ao sinal do próton olefínico observado no enol éter metilsulfinílico (260a) (5,96 ppm), no qual presumimos que o enol éter (270b) apresentaria também a configuração Z (Esquema 118).

ESQUEMA 118

Em seguida foram realizadas algumas outras reações de alquilação empregando-se a ω -metilsulfinil acetofenona (251a) e iodeto de metila como agente alquilante pelo emprego do método de Catálise de Transferência de Fase com QUIBEC e que conduziram ao compostos monoalquilados no

carbono (271a), reações estas ainda não descritas na literatura, as quais encontram-se resumidas na Tabela 16 (Esquema 119).

TABELA 16 – REAÇÕES DE ALQUILAÇÃO DO β -CETO SULFÓXIDO (251A) EM C.T.F. COM QUIBEC EMPREGANDO IODETO DE METILA COMO AGENTE ALQUILANTE

Base empregada (equiv.)	Equiv. de base	Rend. (%)	Relação diast. ^b	e.d. ^b (%)
K ₂ CO ₃ /KOH	1,0+1,0	Decomposição catalisador	1:1	0
K ₂ CO ₃	1,1	25	1:1	0
K ₂ CO ₃ /TRITON-X 100 (0,1 eq.)	1,1	58	1:1	0
NaOH 8%	2,0	31	1:1	0

a : benzeno/diclorometano (1:1), iodeto de metila (1,1 eq.), QUIBEC (0,1 eq.) e base (ilustrada na tabela). K₂CO₃ utilizado ALDRICH.

b : determinado por RMN¹H.

A Tabela 16 indica que as reações da ω -metilsulfinil acetofenona (251a) com iodeto de metila ocorreu em maior rendimento (58%) ao se utilizar K₂CO₃ como base e TRITON-X 100 como co-catalisador. As outras duas reações usando K₂CO₃ (ALDRICH) ou NaOH 8% forneceram produtos alquilados (271a) em rendimentos mais baixos. Entretanto, nenhum produto alquilado mostrou um excesso diastereomérico significativo.

Este resultado exclui a possibilidade de epimerização ser causada pela base devido ao aumento de acidez no próton metínico do produto da reação de sulfenilação, visto que na reação de alquilação ele torna-se menos ácido.

Entretanto, não se pode excluir que a ocorrência de epimerização fosse causada por um outro fator. Não podemos deixar de mencionar a observação de O'Donnell¹²³ no qual relata que o catalisador quirático QUIBEC em presença de uma base poderia perder o próton do grupo hidróxila, conduzindo à um derivado básico que seria capaz de racemizar o produto obtido da reação catalítica estereosseletiva. Uma comprovação para este fato foi por nós obtida através de um experimento que permitiu verificar a influência do catalisador presente no produto bruto da reação de sulfenilação do β -ceto sulfóxido (251a). Este experimento foi realizado através de dois testes simples (Esquema 120).

No primeiro teste, empregamos o produto monossulfenilado puro isolado por coluna cromatográfica obtido pela reação de sulfenilação da ω -metilsulfinil p-metil-acetofenona (251b) em C.T.F.

com QUIBEC, e dissolvido posteriormente em um tubo de ressonância contendo CDCl_3/TMS e uma pequena quantidade de D_2O . No segundo teste empregamos o produto bruto da mesma reação dissolvendo-o também em um tubo de ressonância em CDCl_3/TMS e uma pequena quantidade de D_2O . Após intensa agitação em aparelho de ultrassom, efetuamos os espectros de ressonância dos mesmos. Por comparação dos dois espectros de RMN^1H e de outros espectros relacionados aos compostos monossulfenilados puros obtidos em outras reações de sulfenilação, observamos que no caso do espectro relacionado ao experimento do produto bruto, os dois picos referentes ao hidrogênio metínico dos dois diastereoisômeros haviam desaparecido ($\delta \sim 5,26$ e $\sim 5,15$ ppm), enquanto que no experimento que continha o produto monossulfenilado puro, os dois picos se mantinham com a mesma intensidade.

Esta experiência indica claramente que o QUIBEC tem o poder de retirar o próton do β -ceto sulfóxido sulfenilado, tendo portanto uma ação epimerizante sobre o mesmo.

É digno de nota que a existência deste efeito foi confirmada paralelamente no nosso laboratório ¹²⁴, tendo sido sugerido que a enolização do β -ceto sulfóxido sulfenilado promovido pelo grupo hidróxila do QUIBEC seria responsável por esta epimerização. Wladislaw e col.¹²⁴ observaram por análise de RMN^1H que o excesso diastereomérico do produto monossulfenilado do β -ceto sulfóxido metilsulfinílico opticamente ativo (251a) (16,5:1) diminuía rapidamente em presença de QUIBEC ¹²⁴. Entretanto, é importante ressaltar que os testes realizados mostraram que nenhuma epimerização ocorre no decorrer da reação, e que somente a presença de catalisador durante o tratamento da mistura reacional que seria responsável pela epimerização.

Dado o fato de que tanto nas reações de sulfenilação do β -ceto sulfóxido (251a) como nos testes de alquilação por nós efetuados o catalisador era rapidamente removido no tratamento da mistura reacional, pode-se concluir que fica eliminada a possibilidade da ausência de excesso diastereomérico ser causada por epimerização. Parece-nos razoável admitir que ela seria causada pela ausência de uma interação mais efetiva do tipo "par-íntimo" entre o enolato e o catalisador quirático (vide Figura 23, pág.92).

Podemos sugerir que na sulfenilação de β -ceto sulfóxidos em presença de catalisador quirático ocorrem dois processos diferentes promovidos pelo mesmo catalisador. Assim, enquanto ele teria um papel importante na transferência do carbânion da interface para a fase orgânica, ele também formaria um "par-íntimo" com o substrato. Enquanto o primeiro processo influiria na velocidade da reação e portanto no seu rendimento, o segundo seria responsável pelo excesso diastereomérico.

Presumimos portanto que a formação do **par-íntimo** entre o enolato e o QUIBEC ocorreria através da formação de uma ponte de hidrogênio entre o grupo hidróxila do catalisador e o oxigênio enólico com a participação do oxigênio sulfinílico do enolato do β -ceto sulfóxido. Para ocorrência disso, seria necessário dada a grande facilidade do sulfinila formar pontes de hidrogênio, a *ausência completa de água no meio reacional*. Realmente, quando efetuamos a reação de sulfenilação da ω -metilsulfinil acetofenona (251a) em condições extremamente anidras usando em vez de K_2CO_3 comercial o K_2CO_3 anidro (ALDRICH), obtivemos o produto monossulfenilado (252a) correspondente em rendimento de 51%, valor este que corresponde ao obtido anteriormente pelo grupo de B.Wladislaw¹¹⁶, e com um excesso diastereomérico de 3,6:1.

Prosseguindo com as reações de sulfenilação pelo emprego do método de Catálise de Transferência de Fase. com QUIBEC em condições extremamente anidras, investigamos outros dois β -ceto sulfóxidos alquil-sulfinílicos, a α -~~etil~~*etil*sulfinil acetofenona (256c) e a α -*i*-propilsulfinil acetofenona (256d). Entretanto, os produtos monossulfenilados (258 c,d) obtidos em 58% e 38% respectivamente não apresentavam qualquer tipo de excesso diastereomérico (Esquema 121, Tabela 17).

ESQUEMA 121

CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE

TABELA 17 – REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO COM QUIBEC DOS β -CETO SULFÓXIDOS (256)

R	Rend.(%)	Relação diastereomérica ^b	e.d. ^b (%)
(256c) Et	58 ^a	1:1	0
(256d) i-Pr	38 ^a	1:1	0

a : β -ceto sulfóxido extremamente anidro, K_2CO_3 (ALDRICH) seco macerado (1 equiv.), QUIBEC (0,1 equiv.), $MeSO_2SMe$ (1 equiv.), benzeno/diclorometano (1:1)

b : determinado por RMN^1H .

Em continuação a estes estudos iniciamos as reações de sulfenilação de β -ceto sulfóxidos contendo do lado do grupo sulfinila um outro anel aromático, ou seja, os β -~~ceto~~*ceto* sulfóxidos aril-sulfinílicos (256 g-L). Os compostos investigados (256 g-L) e os rendimentos dos produtos sulfenilados (258 g-L) encontram-se na Figura 27 e Tabela 18.

FIGURA 27

TABELA 18 – REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO DOS β -CETO SULFÓXIDOS ARIL-SULFINÍLICOS (256 g-L) EM CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE COM QUIBEC ^a

RCOCH ₂ SOR ₁			RCOCH(SMe)SOR ₁ (258)			
(256)	R	R ₁	Equivalentes de base	Rend. (%)	Relação diast. ^c	e.d. ^c (%)
g	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1,0 ^b	46	1,5:1	20,0
h	p-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	1,0 ^b	-	-	-
	p-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	1,5 ^b	34	1,2:1	9,1
	p-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	2,0 ^c	31	1:1	0
i	p-OMe C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	2,0 ^c	40	1:1	0
j	C ₆ H ₅	p-OMe-C ₆ H ₄	1,0 ^c	34	1:1	0
k	CH ₃	C ₆ H ₅	1,0 ^b	36	1:1	0
	CH ₃	C ₆ H ₅	2,0 ^b	8,4	1:1	0
L	p-CN C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	1,0 ^b	17	1:1	0

a : β -ceto sulfóxido extremamente anidro, K₂CO₃ (ALDRICH) seco macerado (1 equiv.), QUIBEC (0,1 equiv.), MeSO₂SMe (1 equiv.), benzeno/diclorometano (1:1)

b : benzeno absoluto como solvente; c : benzeno/diclorometano (1:1) como solvente.

c : determinado por RMN¹H.

Como indica a Tabela 18, todos os compostos forneceram produtos monossulfenilados em baixo rendimento e baixa diastereosseletividade. É digno de nota que após o tempo reacional, era possível observar nas misturas de reação a existência dos reagentes de partida, além de vários produtos secundários conforme era indicado pela placa de TLC da reação. Entretanto os produtos secundários não foram isolados nem caracterizados.

Presumimos que na maioria das reações de sulfenilação dos β -ceto sulfóxidos aril-sulfinílicos (256 g-L) com o emprego de QUIBEC, a falta de diastereosseletividade seria provocada pelo efeito estérico exercido pelo grupo ligado à sulfonila, o qual impediria um contato maior do catalisador quirático com o enolato, e portanto anularia qualquer tipo de indução assimétrica, visto que o catalisador quirático atuaria

como um simples catalisador de transferência. Este efeito podia ser observado tanto nas reações de sulfenilação do β -ceto sulfóxido fenil-sulfinílico (256g), onde a Relação diastereomérica de 1,5:1 observada ao empregar o método de Catálise de Transferência de Fase com QUIBEC era o mesmo que em presença de TEBAC (vide Tabela 10, pág.89), quanto nas reações de sulfenilação com QUIBEC dos β -ceto sulfóxidos etil- (256c) e i-propil-sulfinílicos (256d) (vide Tabela 17, pág.102).

Entretanto, não podemos eliminar a possibilidade de que a falta de excesso diastereomérico na sulfenilação do β -ceto sulfóxido fenílico (256g) poderia ser proveniente da diferente geometria do enolato intermediário. Em vista disso, decidimos investigar a sua configuração através do i-propil enol éter fenílico (260g) em analogia aos enol éteres anteriormente estudados ¹¹⁴ (vide Esquema 110 e Esquema 111, págs.71 e 72 respectivamente). Entretanto, o i-propil enol éter fenílico (260g) mostrou pela análise de NOE geometria Z, e portanto idêntica a de outros enol éteres por nós investigados anteriormente (260a,260e) (Esquema 122).

Finalmente podemos concluir que, apesar dos inúmeros testes realizados para a ω -metilsulfinil acetofenona (251a) não reproduzirem o excesso diastereomérico de 4:1 que se esperaria nos produtos monossulfenilados conforme descrito anteriormente por Wladislaw¹¹⁶ (vide Tabela 11, pág.92), várias observações interessantes puderam ser obtidas tais como, a importância de se retirar o catalisador QUIBEC o mais rápido possível do meio reacional por sua presença no produto bruto da reação provocar a sua racemização; importância do tipo de granulometria do carbonato de potássio empregado gerando diferenças significativas nos rendimentos obtidos; e diferenças significativas na reatividade em função do grau de umidade presente no carbonato de potássio.

É importante destacarmos que o procedimento experimental que nos possibilitou a reprodução da diastereosseletividade de 4:1 para o β -ceto sulfóxido metil-sulfinílico (251a) consistia no emprego de reagentes de solventes extremamente anidros, além de 1 equivalente de K_2CO_3 ALDRICH anidro em vez de 2 equivalentes de K_2CO_3 de origem desconhecida, ou seja, de fabricante desconhecido, como era anteriormente utilizado. Esta rigorosa condição de se utilizar reagentes e solventes extremamente anidros estaria em total contradição aos experimentos por nós realizados anteriormente com adição de água ao carbonato de potássio. Podemos concluir que, se por um lado a adição de água ao carbonato de potássio estaria conduzindo à formação de produtos monossulfenilados em alto rendimento, por outro estaria prejudicando a estereosseletividade da reação.

Devemos mencionar que paralelamente aos nossos estudos, foram realizadas investigações no nosso laboratório com a ω -metilsulfinil acetofenona (251a) opticamente ativa de configuração R¹²⁴, estudos estes que permitiram esclarecer a origem do excesso diastereomérico na sulfenilação deste composto pelo emprego do catalisador quirálico. A análise de Raio-X do diastereoisômero do produto sulfenilado de maior proporção formado na reação, o qual foi isolado após recristalização, mostrou ser de configuração $S_R C_R$, sendo que o de menor proporção seria $S_R C_S$. A análise de modelos de associação entre o catalisador quirálico e o enolato parece indicar que a face Si do enolato do β -ceto sulfóxido metilsulfinílico (259a) de configuração **R** é preferencial para o ataque do eletrófilo de enxofre, no qual o anel aromático do enolato interage com o anel benzílico do catalisador (Tabela 19, Figura 28).

TABELA 19– ASPECTO ESTEREOQUÍMICO DA REAÇÃO DO ENOLATO Z DO β -CETO SULFÓXIDO METIL-SULFINÍLICO COM O CATALISADOR QUIBEC

Grupo do catalisador que interage com o anel aromático do enolato	Face do enolato bloqueada pelo catalisador	Configuração do β -ceto sulfóxido metil-sulfinílico (251a)	Configuração do produto monossulfenilado resultante (252a)
Anel benzílico ^a	Re	S_R	C_R, S_R
	Re	S_S	C_R, S_S
Núcleo quinolínico ^b	Si	S_R	C_S, S_R
	Si	S_S	C_S, S_S

a : referente ao modelo de associação (A) (Figura 28);

b : modelo de associação (B) (Figura 28)

FIGURA 28 – MODELOS DE ASSOCIAÇÃO ENTRE ENOLATO SULFINÍLICO DO β -CETO SULFÓXIDO (S_R) (259A) E O CATALISADOR QUIBEC

Entretanto, os autores verificaram que a reação de sulfenilação do β -ceto sulfóxido metil-sulfinílico em CTF com QUIBEC não era enantiosseletiva ¹²⁴, visto que, ao analisarem o diastereoisômero obtido da recristalização do produto monossulfenilado do β -ceto sulfóxido racêmico que conduziu a uma Relação diastereomérica de 1, não mostrou atividade óptica tanto o diastereoisômero de maior proporção quanto o de menor proporção. Concluiu-se portanto que a diastereosseletividade na sulfenilação do β -ceto sulfóxido racêmico não era causada por diferenças nas associações entre o enolato e o catalisador, mas era devida principalmente a diferenças nas velocidades de ataque do agente sulfenilante ao íon-par na fase orgânica. Os modelos de associação (Figura 28) mostram claramente que os enolatos sulfinílicos de configuração S_R e S_S que conduzem aos produtos majoritários de configuração $S_R C_R / S_S C_S$ são bloqueados pelo catalisador quirático através das *faces* *Si* e *Re* respectivamente, onde o par de elétrons do grupo sulfinila está dirigido para frente, dando livre acesso ao ataque do agente sulfenilante (modelo de associação **(A)**, Figura 28, pág.106). Ao contrário, os produtos minoritários $S_S C_R / S_R C_S$ provêm de uma interação com o catalisador onde o grupo metila do sulfinil-enolato encontra-se dirigido para frente dificultando o acesso do agente sulfenilante. Portanto, o impedimento estérico provocaria a diferença de velocidade no ataque do agente sulfenilante (modelo de associação **(B)**, Figura 28, pág.106).

Cabe ressaltar que estes resultados são conclusivos apenas para o β -ceto sulfóxido metil-sulfinílico (251a), não podendo ser aplicados aos outros β -ceto sulfóxidos alquil- e aril-sulfinílicos (256) por nós investigados nas reações de sulfenilação em C.T.F. com QUIBEC (vide Tabela 17 e Tabela 18, págs. 102 e 103 respectivamente). Acharmos que para esclarecer definitivamente o aspecto estereoquímico envolvido nestas reações, seria necessário investigar as reações de sulfenilação empregando-se os β -ceto sulfóxidos alquil- e aril-sulfinílicos opticamente ativos.

1.1 CONCLUSÕES FINAIS

Um dos objetivos principais deste trabalho consistia em ampliar a série de β -ceto sulfóxidos (251) inicialmente empregados pelo grupo de B.Wladislaw¹⁰⁴ em 1993, na investigação das reações de sulfenilação utilizando-se os métodos de Fase Homogênea e Catálise de Transferência de Fase (vide Esquema 102, pág.64). Era empregado no método de Fase Homogênea hidreto de sódio como base e dimetilsulfóxido como solvente. No método de Catálise de Transferência de Fase empregava-se uma base mais fraca, o carbonato de potássio, e solventes menos higroscópicos, tais como diclorometano e benzeno. Neste último método também eram empregados dois diferentes catalisadores, o catalisador não-quirálico (TEBAC) e o catalisador quirálico (QUIBEC). O agente sulfenilante em ambos os métodos era o metanotiosulfonato de metila.

Nesta presente Tese relata-se a investigação da reação de β -ceto sulfóxidos alquil- e aril-sulfinílicos (256) pelo emprego destes dois métodos, sendo que os rendimentos obtidos em Fase Homogênea mostraram-se em sua maioria superiores aos de Catálise de Transferência de Fase.

Cabe ressaltar que as reações de sulfenilação do β -ceto sulfóxido terc-butílico (256e) tanto em Fase Homogênea quanto em Catálise de Transferência de Fase com um catalisador não-quirálico levaram à formação do produto monossulfenilado em excelente diastereosseletividade, sendo obtido um excesso diastereomérico de 65,5% e 100% respectivamente (Tabela 4 e Tabela 5, págs.67 e 69 respectivamente).

A compreensão do aspecto estereoquímico da reação de sulfenilação do β -ceto sulfóxido terc-butílico (256e) foi possível ao investigarmos mais atentamente a configuração do enolato intermediário envolvido, o qual foi possível capturando-o na forma de enol-éter através da reação regiosseletiva com iodeto de i-propila pelo método extrativo íon-par conforme descrito por Clement⁴⁰ (vide Esquema 32, pág.18).

O trabalho por nós efetuado traz uma contribuição à estereoquímica de sulfinil-enolatos, intermediários nas reações de sulfenilação por nós investigadas, seja em Fase Homogênea quanto em Catálise de Transferência de Fase, através do modelo por nós adotado, o i-propil enol éter sulfinílico correspondente (260e).

A configuração do enolato terc-butílico (259e) envolvido nas reações de sulfenilação pôde ser determinada após inspeção do Raio-X obtido do enol-éter terc-butílico (260e) correspondente, pois, em virtude do enolato ser também intermediário do enol-éter, era de se esperar que os dois apresentassem a mesma geometria. Observou-se que o enol-éter terc-butílico (260e) apresentava geometria **Z**, e portanto concluiu-se que o enolato correspondente (259e) também assumiria tal configuração.

Foram realizados estudos computacionais com o programa HyperChem com objetivo de comparar as energias relativas dos enolatos **Z** e **E** derivados do β -ceto sulfóxido terc-butílico (256e). Cabe ressaltar que o programa HyperChem forneceu, de modo empírico, as energias relativas dos enolatos **Z** e **E**, mostrando que os confôrmeros rotacionais do enolato de geometria **Z** seriam mais estáveis do que quando comparados com o de geometria **E**. Além disso, o programa nos possibilitou compreender o aspecto estereoquímico envolvido na reação de sulfenilação do β -ceto sulfóxido terc-butílico (256e), pois mostrou após otimização de geometria, confôrmeros mais estáveis em função dos ângulos torsionais, os

quais foram convertidos em modelos moleculares tridimensionais, tornando possível visualizar o efeito estérico do grupo terc-butila sobre a face do enolato, efeito este que era mais pronunciado no caso do enolato de geometria Z.

Da análise de todos os conformêros obtidos do estudo de otimização através do programa HyperChem, concluímos que o *enolato de geometria Z* apresenta uma seletividade maior, pois em função dos dois oxigênios enólico e sulfinílico estarem em posição *gauche*, o grupo terc-butila posicionaria-se sobre uma das faces do enolato de geometria Z, impedindo assim o ataque do agente sulfenilante por esta face. Esta posição *gauche* dos oxigênios no enolato Z também foi observada no caso do β -ceto sulfóxido terc-butilico (256e) através de estudos espectroscópicos realizados por Olivato e col.¹¹¹, no qual os autores sugeriram que os grupos S=O e C=O assumiriam uma conformação *gauche*, distantes um do outro devido à repulsão eletrônica. Além disso, os autores sugeriram que a conformação do tipo “geometria Z” observada também no β -ceto sulfóxido (256e) seria atribuída a uma interação intramolecular forte entre o oxigênio carbonílico e o enxofre sulfinílico. Presume-se que este tipo de interação seria muito maior no caso do enolato, e consequentemente a formação do enolato com geometria Z seria favorecida.

Após investigarmos detalhadamente vários modelos moleculares, e conhecendo-se o conformêro preferencial formado em cada tipo de geometria do enolato, poderíamos presumir que, quando a reação de sulfenilação do β -ceto sulfóxido terc-butilico *racêmico* (256e) era governada pelo enolato de geometria Z, esperava-se obter o par enantiomérico **C_S,S_R** e **C_R,S_S** do produto monossulfenilado (258e), o que explicaria a alta diastereosseletividade encontrada nas reações em Fase Homogênea e C.T.F. com TEBAC. No caso do controle estereoquímico ocorrer através do enolato de geometria E, esperava-se obter a mistura racêmica dos 4 diastereoisômeros possíveis, ou seja, dos pares enantioméricos **C_S,S_R**, **C_R,S_S** e **C_S,S_S**, **C_R,S_R**, ou seja, não haveria diastereosseletividade caso a reação de sulfenilação do β -ceto sulfóxido terc-butilico (256e) fôsse governada através do enolato E.

Convém mencionar que, em alguns casos, a configuração absoluta do enxofre sulfinílico inverte no produto monossulfenilado obtido de alguns β -ceto sulfóxidos em função da prioridade dos grupos assim obtidos (vide Esquema 112, pág.88).

Isto por exemplo não acontece na sulfenilação do β -ceto sulfóxido metílico (256a) (vide Figura 28, pág.106), onde a configuração absoluta do enxofre sulfinílico do produto monossulfenilado é a mesma que do β -ceto sulfóxido de partida.

Após elucidarmos o aspecto estereoquímico envolvido nas reações de sulfenilação do β -ceto sulfóxido terc-butilico (256e), passamos a investigar as reações de sulfenilação pelo método de Catálise de Transferência de Fase empregando-se porém um catalisador quirálico. O emprego do método de Catálise com catalisador quirálico pelo grupo de B.Wladislaw¹⁰⁴ mostrou boa estereosseletividade nas reações de sulfenilação dos β -ceto sulfóxidos alquil-sulfinílicos (251a e 251b) (vide Tabela 11, pág.92) (relação diastereomérica = 4:1). Nesta ocasião os autores sugeriram um modelo de associação entre o catalisador quirálico e o enolato do β -ceto sulfóxido, no qual interações eletrônicas existentes seriam responsáveis pela formação deste "par-íntimo", tais como, ponte de hidrogênio entre a hidroxila do catalisador e o oxigênio enólico, e interação π - π entre o anel fenílico ligado à carbonila do β -ceto sulfóxido e um dos anéis aromáticos do catalisador.

Com base neste tipo de modelo, achava-se que a introdução de um outro anel aromático no β -ceto sulfóxido poderia aumentar este tipo de interação com o catalisador quirálico, e por conseguinte aumentar a estereosseletividade da reação. Sendo assim, nesta série de β -ceto sulfóxidos por nós investigados vários derivados fenilsulfinílicos substituídos (256g-k) foram utilizados.

Antes de se iniciar os testes de sulfenilação destes β -ceto sulfóxidos aril-sulfinílicos observou-se que o procedimento adotado pelo grupo de B.Wladislaw¹⁰⁴ não era reproduzível, ou seja, ao repetirmos a reação de sulfenilação do β -ceto sulfóxido metil-sulfinílico (251a), não obteve-se a relação diastereomérica esperada de 4:1 (vide Tabela 11, pág.92).

Sendo assim, foi dado início a uma intensa investigação afim de se estabelecer condições experimentais mais rígidas para se garantir a reprodutibilidade da reação, além da otimização dos rendimentos. Inúmeros testes foram realizados variando-se por exemplo o tipo de carbonato de potássio, as proporções do mesmo, o tempo reacional, o tipo de agitação, tipo de solvente, e testes de adição de água ao meio reacional, visto que alguns exemplos na literatura mostravam que o processo cinético poderia ser influenciado pela presença de traços de água no meio reacional.

O gráfico abaixo representa alguns testes realizados no qual é possível visualizar as diferenças bem como a faixa dos rendimentos obtidos em função do tipo de experimento empregado.

Após inúmeros testes chegou-se a um procedimento no qual era possível obter a relação diastereomérica esperada de 4:1, bem como reproduzir o rendimento da reação de sulfenilação do β -ceto sulfóxido metílico (256a). A chave para assegurar tal reprodutibilidade era o emprego de reagentes e solventes extremamente anidros, pois chegou-se a conclusão que a falta de seletividade da reação era consequência da falta de uma interação mais eficiente do tipo "par-íntimo" entre o substrato e o catalisador quirálico. A solvatação do substrato causava a falta deste tipo de interação e consequentemente o catalisador quirálico atuava como um simples catalisador de transferência, o que explicava o aumento do rendimento em função de alguns testes de adição de água ao meio reacional (vide Tabela 14, pág.97), na qual a reação ocorria através da *fase ômega* conforme relatos de Sassom e Bilman¹¹⁷ (vide Esquema 115, pág.95).

Após garantirmos a seletividade das reações de sulfenilação com o emprego de QUIBEC, realizamos a investigação para uma série maior de β -ceto sulfóxidos. Entretanto, o emprego de β -ceto sulfóxidos alquil- (256c,d) e aril-sulfinílicos (256g-k) pelo método de C.T.F. com QUIBEC forneceram produtos monossulfenilados com ausência total de diastereosseletividade.

Presumimos que na maioria das reações de sulfenilação dos β -ceto sulfóxidos alquil- (256c,d) e aril-sulfinílicos (256 g-k) com o emprego de QUIBEC, a falta de diastereosseletividade seria provocada pelo efeito estérico exercido pelo grupo ligado à sulfinila. Este efeito foi observado tanto nas reações de sulfenilação do β -ceto sulfóxido fenil-sulfinílico (256g) (vide Tabela 18, pág.103) quanto nas reações de sulfenilação com QUIBEC dos β -ceto sulfóxidos etil- (256c) e i-propil-sulfinílicos (256d) (vide Tabela 17, pág.102).

Nas reações de sulfenilação de β -ceto sulfóxidos em C.T.F., dois processos paralelos causados pelo catalisador quirálico são evidenciados, um como mero transportador do enolato da interface para a fase orgânica através da atração eletrostática influenciando o rendimento da reação, outro formando "par-íntimo" e portanto influenciando o excesso diastereomérico. Tais processos seriam antagônicos, visto que enquanto o primeiro seria favorecido pela presença de pequenas quantidades de água no meio reacional, o segundo exigiria condições extremamente anidras.

Finalmente são apresentadas evidências que mostram que a falta de reprodutibilidade do excesso diastereomérico não é causada por epimerização do produto monossulfenilado, mas pela falta de formação do “par-íntimo” entre o substrato e o catalisador quirático como já havia sido estipulado anteriormente nos testes de tentativa de reprodutibilidade do β -ceto sulfóxido metílico (256a).

É sugerido que a formação do “par-íntimo” entre o catalisador quirático e o enolato ocorre através da formação de ponte de hidrogênio da qual participam a hidróxila do catalisador, oxigênio enólico e oxigênio sulfinílico (vide Tabela 19, pág.105).

3 CAPÍTULO 3

3.1 PARTE EXPERIMENTAL

3.1.1 Instrumentos utilizados para análise

Os espectros de ressonância protônica (RMN^1H) foram obtidos utilizando-se os espectrômetros Bruker AC-200 (1H a 200 MHz), e empregando-se tetracloreto de carbono e/ou clorofórmio deuterado como solventes, e tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os valores de deslocamentos químicos são referidos em unidades (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As áreas dos picos foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades descritas do seguinte modo :

s - singleto; d - dubleto; t - tripleto; q - quarteto; m - multipletto; ds - duplo singleto; dd - duplo dubleto; dt - duplo tripleto; dq - duplo quarteto.

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

A análise de Raio-X foi realizada no difratômetro Enraf-Nonius CAD4 Mach3. A estrutura foi resolvida por método direto e refinada por "full-matrix least square on F^2 using SHELXL97". Os parâmetros atômicos, comprimento da ligação, ângulos de ligação e ângulos de torção foram depositados no *Cambridge Crystallographic Data Centre*.

As análises elementares foram efetuadas em um analisador elementar Perkin-Elmer 240-B.

As massas foram determinadas com o auxílio de uma balança Marte AM 5500, semi-analítica, ou de uma Mettler H34, analítica.

Os pontos de fusão foram determinados utilizando-se um microscópio dotado de bloco de Kofler Dynamic Optics AHT.

Os evaporadores Buchi RE-111 e Fisatom 550 foram empregados para as evaporações de solvente, operando sob pressão reduzida por trompa de água pressurizada, ou por uma bomba de óleo.

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

Nas cromatografias em camada delgada (TLC) foram utilizadas placas de vidro (2,5 x 7,5 cm) analíticas, preparadas com gel de sílica GF254. Nas cromatografias preparativas foram empregadas placas de vidro (20 x 20 cm) preparadas com gel de sílica 60PF₂₅₄, 60PF₂₅₄₋₃₆₆ (Merck-Darmstadt). As cromatografias analíticas em gel de sílica foram obtidas, na maioria dos casos, por misturas de hexano e acetona nas variadas proporções.

A visualização de substâncias cromatográficas foi feita com lâmpada ultravioleta Mineralight e Blackray UVGL-58 (254 e 366 nm) e por exposição a vapores de iodo em câmaras pequenas.

3.1.2 Tratamento de Reagentes e Solventes

3.1.2.1 Acetofenona

A acetofenona foi purificada por destilação a pressão ambiente (PE=194° C; lit. PE=202° C).

3.1.2.2 Dimetilssulfóxido (DMSO)

O dimetilssulfóxido foi tratado com NaH sob um leve aquecimento e deixado em repouso por uma noite. Em seguida foi destilado sob nitrogênio a pressão reduzida (PE=56° C/5 mmHg; lit.¹²⁵ PE=75° C/12 mmHg; lit.¹²⁶ PE=75,6° C/12 mmHg, 190° C/760 mmHg). O destilado foi recolhido num balão, onde adicionou-se peneira molecular ativada e manteve-se sob nitrogênio

3.1.2.3 Benzeno absoluto

Extraiu-se com ácido sulfúrico concentrado e lavou-se com porções de água. Em seguida, secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se a fase inorgânica e destilou-se a pressão ambiente sobre sódio metálico (PE=77° C; lit.^{126,127} PE=80,1° C). O destilado foi guardado sobre fios de sódio metálico.

3.1.2.4 diclorometano

O diclorometano foi refluxado em pentóxido de fósforo (P₂O₅), destilado e colocado em peneira molecular.

3.1.2.5 Dimetildissulfeto

O dimetildissulfeto foi inicialmente seco sobre sulfato de sódio por 2 dias, e posteriormente filtrado e destilado a pressão ambiente, sendo guardado em frasco sobre peneiras moleculares previamente ativadas a 500° C. (PE=106-108° C; lit.¹²⁸ PE=108° C; lit.¹²⁶ PE=110° C/760 mmHg, 40° C/12 mmHg).

3.1.2.6 Difenildissulfeto

Recristalizou-se em hexano a quente fornecendo cristais brancos.

3.1.2.7 N-bromosuccinimida (NBS)

Recristalizou-se com água quente fornecendo cristais brancos.

3.1.2.8 Dimetoxietano (DME)

Inicialmente o dimetoxietano (DME) foi refluxado sobre hidreto de cálcio, sendo posteriormente destilado a pressão ambiente. A fração recolhida foi tratada com sódio metálico/benzofenona sobre

refluxo. A coloração azul do solvente quando refluxado indica que o solvente encontra-se anidro. Logo, o DME era destilado sob sódio metálico/benzofenona em quantidade suficiente para cada reação.

3.1.2.9 Preparação do Metanotiosulfonato de Metila (MeSO₂SMe) (253)¹²⁹

Em um balão de 1000 mL adaptado com agitador mecânico, um condensador de refluxo e um funil de adição, efetuou-se a oxidação de 58,11 g de dimetildissulfeto destilado em 200 mL de ácido acético glacial, adicionando-se lentamente 120 g de peridrol 30%, mantendo-se a temperatura a aproximadamente 60° C em um banho de água, para evitar que a reação torna-se violenta (reação extremamente exotérmica). Ao término da adição, agitou-se por mais 5 horas e em seguida, evaporou-se o solvente, extraiu-se o produto com diclorometano e lavou-se a fase orgânica com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e posteriormente concentrada a vácuo. O óleo resultante foi destilado (PE=84-85° C/2,4 mmHg; lit. ¹³⁰ PE=69-71° C/0,4 mmHg). Obteve-se 43,6 g (54%) de metanotiosulfonato de metila (253) com 98% de pureza cromatográfica.

3.1.3 Procedimentos Gerais

3.1.3.1 Métodos Gerais para obtenção de β -ceto sulfóxidos

3.1.3.1.1 Preparação de α -bromoacetofenonas (254) através da bromação de acetofenonas

3.1.3.1.1.1 Empregando-se ácido acético glacial como solvente ¹⁴⁵

Em um balão tritubulado adaptado com agitador magnético, funil de adição, termômetro, condensador de refluxo protegido com tubo secante contendo cloreto de cálcio, adicionam-se a acetofenona e o ácido acético glacial. Em seguida, inicia-se a adição de bromo (100% em mol) sob intensa agitação, mantendo-se a temperatura do meio reacional abaixo de 30°C. Ao final da adição, verte-se a solução num recipiente contendo água gelada. O sólido formado é recristalizado de etanol/água.

3.1.3.1.1.2 Empregando-se éter etílico absoluto como solvente ^{131,132}

Em um balão tritubulado adaptado com agitador magnético, funil de adição, termômetro, condensador de refluxo protegido com tubo secante contendo cloreto de cálcio, adicionam-se a acetofenona e o éter etílico absoluto. Em seguida, adiciona-se o bromo (100% em mol) sob intensa agitação e a temperatura ambiente. Ao final da adição de bromo, dilui-se o meio reacional em água e separa-se a fase orgânica. A fase aquosa é extraída novamente com éter. O extrato etéreo resultante é neutralizado com solução de bicarbonato de sódio e seco com sulfato de sódio anidro. Em seguida, concentra-se o produto a vácuo, e o sólido resultante é recristalizado de etanol/água.

3.1.3.1.2 Preparação de β -cetotioéteres (255) através da tiolação de α -bromoacetofenonas (254)

3.1.3.1.2.1 Empregando-se mercapteto de sódio ¹³³

Em um balão tritubulado adaptado com agitador magnético, funil de adição, termômetro, condensador de refluxo protegido com tubo secante contendo cloreto de cálcio, à uma solução de α -bromoacetofenona (254) em etanol absoluto é adicionado lentamente, sob intensa agitação e a temperatura ambiente, uma solução de mercapteto de sódio, obtida previamente através da reação de sódio metálico (100% em mol), etanol absoluto e a correspondente mercaptana (110% em mol). Ao término da adição, agita-se por mais duas horas e ao final, evapora-se o solvente a vácuo. Em seguida, o produto é diluído em água e extraído com diclorometano. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio anidro, e posteriormente concentrada a vácuo.

3.1.3.1.2.2 Empregando-se Aliquat 336 como catalisador ¹³⁴

Em um balão tritubulado adaptado com agitador mecânico, e um tubo secante contendo cloreto de cálcio, adicionam-se a α -bromoacetofenona (254), tolueno, carbonato de potássio anidro (100% em mol), Aliquat 336 (100% em mol), e a correspondente mercaptana. Após duas a quatro horas sob intensa agitação a temperatura ambiente, filtra-se e lava-se a fase inorgânica com diclorometano. O produto após ser concentrado a vácuo é previamente purificado através de uma coluna cromatográfica, empregando-se uma mistura de hexano/acetona (6:4) como eluente. O sólido resultante é recristalizado de etanol/água.

3.1.3.1.3 Preparação de β -ceto sulfóxidos (256) a partir da oxidação de β -cetotioéteres (255)**3.1.3.1.3.1 Empregando-se peridrol 30% como agente oxidante ¹³⁵**

Em um balão tritubulado adaptado com agitador magnético, funil de adição, termômetro, condensador de refluxo protegido com tubo secante contendo cloreto de cálcio, e um banho d'água a temperatura ambiente, à uma solução do correspondente β -cetotioéter (255) em ácido acético glacial, adiciona-se lentamente o peridrol 30% (110% em mol), tomando-se o cuidado de não deixar a temperatura do meio reacional exceder os 30°C. Após três a quatro horas sob constante agitação, caso se verifique através de TLC que o produto de partida não fora totalmente consumido, adiciona-se portanto um pequeno excesso de peridrol 30% à reação. Ao final da reação, dilui-se o meio reacional em água gelada, e após repouso em geladeira por 1-2 noites, o sólido formado é filtrado rapidamente, e em seguida recristalizado de etanol/água.

Uma outra opção de isolamento do produto, consiste na extração com diclorometano da mistura reacional. A fase orgânica é lavada algumas vezes com água, e por fim, com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca com sulfato de sódio anidro e posteriormente concentrada a vácuo. O sólido formado é macerado com um pouco de éter etílico absoluto a frio (banho de gelo seco e acetona), e filtrado rapidamente.

3.1.3.1.3.2 Empregando-se metaperiodato de sódio como agente oxidante ¹³⁶

Em um balão monotubulado adaptado com agitação magnética, adicionam-se o correspondente β -cetotioéter (255), metanol, água e metaperiodato de sódio (100% em mol). Após cerca de 16 horas de agitação constante à temperatura ambiente, filtra-se a fase inorgânica e lava-se o sólido com diclorometano. O filtrado é concentrado a vácuo sem utilizar aquecimento, e o produto é extraído com diclorometano. Seca-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, e após evaporação do solvente a vácuo sem aquecer, obtém-se um óleo que cristaliza-se após algum tempo em repouso na geladeira. Este sólido é macerado com um pouco de éter etílico absoluto empregando-se um banho de gelo e acetona, e filtrado rapidamente a frio.

3.1.3.2 Métodos Gerais de Reações de Sulfenilação de β -ceto sulfóxidos**3.1.3.2.1 Empregando-se o método de Fase Homogênea ^{137a}**

Em um balão tritubulado adaptado com agitação magnética, septos de borracha e agulhas que permitam a entrada e saída de nitrogênio através de um borbulhador, adicionam-se o hidreto de sódio 50%, e através de uma seringa, adiciona-se dimetilssulfóxido anidro (DMSO) mantendo-se um fluxo constante de nitrogênio sobre a atmosfera do meio reacional. Após 15 minutos sob agitação, adiciona-se através de seringa uma solução previamente preparada do correspondente β -ceto sulfóxido (256) dissolvido em DMSO anidro. Agita-se a mistura reacional por aproximadamente 30 minutos à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte, e em seguida, adiciona-se através de uma seringa uma solução previamente preparada de metanotiosulfonato de metila (253) dissolvida em DMSO anidro. Após duas a três horas sob agitação constante e sob atmosfera inerte, verte-se a mistura reacional em uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. Extrai-se o produto com diclorometano, e lava-se a fase orgânica com água, e posteriormente com solução saturada de cloreto de sódio. Seca-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, e evapora-se o solvente a vácuo sem utilizar aquecimento. O produto obtido é purificado através de uma coluna cromatográfica, empregando-se inicialmente hexano puro como eluente, aumentando-se gradualmente a polaridade do eluente, adicionando-se acetona até obter uma mistura de hexano/acetona (8:2).

3.1.3.2.2 Empregando-se o método de catálise de transferência de fase (sólido/líquido) ^{137b}**3.1.3.2.2.1 Com catalisador não-quirálico (TEBAC)**

Em um balão tritubulado equipado com agitador mecânico adicionam-se os reagentes na seguinte ordem : 1) β -ceto sulfóxido (256), 2) carbonato de potássio anidro (200% em mol), 3) cloreto de trietilbenzilamônio (TEBAC) (10% em mol), 4) mistura de diclorometano/benzeno (1:1), 5) metanotiosulfonato de metila (253) (110% em mol). Inicia-se uma agitação vigorosa a temperatura ambiente e após duas horas de reação, dilui-se o meio reacional com diclorometano e filtra-se a fase inorgânica, lavando-a posteriormente com diclorometano. Evapora-se o solvente a vácuo sem utilizar aquecimento, e purifica-se o óleo resultante através de uma coluna cromatográfica, empregando-se inicialmente hexano puro como eluente, e aumentando-se gradualmente a polaridade através da adição de acetona até se obter uma mistura de hexano/acetona (8:2).

3.1.3.2.2.2 Com catalisador quirálico (QUIBEC)

Em um balão tritubulado equipado com agitador mecânico adicionam-se os reagentes na seguinte ordem : 1) β -ceto sulfóxido (256) (extremamente seco), 2) carbonato de potássio anidro (200% em mol), 3) cloreto de N-benzilquinínio (QUIBEC) (10% em mol), 4) benzeno absoluto, 5) metanotiosulfonato de metila (253) (110% em mol). Inicia-se uma agitação vigorosa a temperatura ambiente e após duas horas de reação, dilui-se o meio reacional com diclorometano e filtra-se a fase

inorgânica, lavando-a posteriormente com diclorometano. Após evaporar o solvente a vácuo sem utilizar aquecimento, purifica-se o produto monossulfenilado obtido da reação através de uma coluna cromatográfica, empregando-se inicialmente hexano puro como eluente, e aumentando-se gradualmente a polaridade através da adição de acetona até se obter uma mistura de hexano/acetona (8:2).

3.1.3.3 Método geral de alquilação de β -ceto sulfóxidos

3.1.3.3.1 Reação de captura de enolato através do emprego do método extrativo íon-par ¹³⁸

Em um balão adaptado com agitador magnético contendo o β -ceto sulfóxido (256), diclorometano e iodeto de iso-propila (200% em mol), adiciona-se rapidamente sob agitação, uma solução previamente preparada de hidróxido de sódio (200% em mol), hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (100% em mol) e água. Após 24 horas sob constante agitação, separa-se as fases e adiciona-se à fase orgânica um pouco de éter etílico até obter um sólido branco. Filtra-se o sólido branco inorgânico formado, e concentra-se o filtrado a vácuo sem utilizar aquecimento. O produto alquilado é purificado através de uma coluna cromatográfica utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/éter etílico 3:7.

3.1.3.3.2 Reação de alquilação através do método de catálise de transferência de fase

Em um balão tritubulado equipado com agitador mecânico adicionam-se os reagentes na seguinte ordem : 1) β -ceto sulfóxido (256) (extremamente seco), 2) a base (anidro) (carbonato de potássio ou KOH/K₂CO₃ (1:1)) (200% em mol), 3) cloreto de N-benzilquinínio (QUIBEC) (10% em mol), 4) benzeno/diclorometano (1:1) , 5) agente alquilante (110% em mol). Inicia-se uma agitação vigorosa a temperatura ambiente e após 2-24 horas de reação, dilui-se o meio reacional com diclorometano e filtra-se a fase inorgânica, lavando-a posteriormente com diclorometano. Após evaporar o solvente a vácuo sem utilizar aquecimento, purifica-se o produto alquilado obtido da reação, através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2).

3.1.4 Preparação de β -ceto sulfóxidos

3.1.4.1 A-metilsulfinil acetofenona (251A,256A)

3.1.4.1.1 Obtenção da α -bromoacetofenona (254a)

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.1.1.1, pg.115), fizeram-se reagir a acetofenona (5,87 g; 49,2 mmols) dissolvida em ácido acético glacial (20 mL), e bromo (2,5 mL; 49,2 mmols). O sólido formado após adição de água gelada é recristalizado de etanol/água, obtendo-se 5,3 g (54,6%) de um sólido branco na forma de placas (PF=48-49° C; lit.¹³⁹ PF =50° C), o qual mostrou se tratar da α -bromoacetofenona (254a).

3.1.4.1.2 Obtenção da α -metiltio acetofenona (255a)

Seguindo-se o procedimento geral (cap. 3.1.3.1.2.1, pg.115), fizeram-se reagir a α -bromoacetofenona (254a) (20 g; 0,1 mol) dissolvida em etanol absoluto (40 mL), e uma solução de metilmercapteto de sódio obtida previamente através da reação entre sódio metálico (2,31 g; 0,1 at-g), etanol absoluto (40 mL) e metilmercaptana (4,83 g; 0,1 mol). Obteve-se um óleo alaranjado de 98% de pureza cromatográfica que, purificado através de destilação a pressão reduzida (PE = 112-114° C/0,6mmHg; lit.¹⁴⁰ PE = 80° C/0,05 orr), forneceu 12,5 g (74,8%) de um líquido levemente amarelado, o qual mostrou se tratar da ω -metiltio acetofenona (255a).

3.1.4.1.3 Obtenção da α -metilsulfinil acetofenona (251a,256a)

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.1.3.1, pg. 116), fizeram-se reagir a ω -metiltio acetofenona (255a) (17,1 g; 0,103 mol), dissolvida em ácido acético glacial (23,5 mL, 0,411 mol), e peridrol 30% (10,5 mL; 0,105 mol). O sólido formado após adição de água foi macerado em éter etílico à baixa temperatura, obtendo-se 13,3 g (70,9%) de um sólido branco (PF = 84-85° C; lit.¹³⁹ PF=85-86° C/ lit.¹⁴¹ PF=84° C, lit.¹³⁹ PF=85-86° C), o qual mostrou se tratar da ω -metilsulfinil acetofenona (251a,256a).

3.1.4.2 α -metilsulfinil p-metil-acetofenona (251B,256B)**3.1.4.2.1 Obtenção da α -bromo p-metil-acetofenona (254 b)**

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.1.1.1, pg.115), fizeram-se reagir a p-metil-acetofenona (6,29 g; 47 mmols) dissolvida em ácido acético glacial (20 mL), e bromo (2,4 mL; 47 mmols). O sólido formado após adição de água gelada é recristalizado de etanol/água, obtendo-se 7,64 g (76%) de um sólido branco na forma de placas (PF = 50-52° C; lit.^{142a,143} PF = 45-49° C), o qual mostrou se tratar da α -bromo p-metil-acetofenona (254b)

3.1.4.2.2 Obtenção da α -metiltio p-metil-acetofenona (255b)

Seguindo-se o procedimento geral (cap. 3.1.3.1.2.1, pg.115), fizeram-se reagir a α -bromo p-metil-acetofenona (254b) (19,3 g; 91 mmols) dissolvida em etanol absoluto (35 mL), e uma solução de metilmercapteto de sódio obtida previamente através da reação entre sódio metálico (2,08g; 91 mat-g), etanol absoluto (35 mL) e metilmercaptana (4,28g; 91 mmols). Obteve-se um óleo alaranjado que, purificado através de destilação a pressão reduzida (PE = 104° C/ 0,15mmHg; lit. PE¹⁴⁴ = 120-125°/2mmHg), forneceu 6,17 g (40,5%) de um óleo amarelado, o qual mostrou se tratar da ω -metiltio p-metil-acetofenona (255b).

3.1.4.2.3 Obtenção da α -metilsulfinil p-metil-acetofenona (251b,256b)

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.1.3.1, pg. 116), fizeram-se reagir a ω -metiltio p-metil-acetofenona (255b) (6,1 g; 36 mmols), dissolvida em ácido acético glacial (8,2 mL, 144 mmols), e

peridrol 30% (4,42 mL; 39 mmols). O sólido formado após adição de água foi macerado em éter etílico à baixa temperatura, obtendo-se 5,2 g (78%) de um sólido branco (PF = 106-108° C; lit. PF¹³⁹ = 106-107° C), o qual mostrou se tratar da ω-metilsulfinil p-metil-acetofenona (251b,256b).

3.1.4.3 α-etilsulfinil acetofenona (256c)

3.1.4.3.1 Obtenção da α-etiltio acetofenona (255c)

Seguindo-se o procedimento geral (3.1.3.1.2.1, pg.115), fizeram-se reagir a α-bromoacetofenona (254a) (6,0 g; 30,15 mmols) dissolvida em etanol absoluto (12 mL), e uma solução de metilmercapteto de sódio obtida previamente através da reação entre sódio metálico (0,69 g; 30,15 mat-g), etanol absoluto (12 mL) e metilmercaptana (2,06 g; 33,16 mmols). Obteve-se um óleo alaranjado que, purificado através de destilação a pressão reduzida (PE = 76-78° C/ 0,05 mmHg; lit. PE = 96-98° C/ 0,2 mmHg), forneceu 3,6 g (66%) de um óleo levemente amarelado, o qual mostrou se tratar da ω-etiltio acetofenona (255c).

3.1.4.3.2 Obtenção da α-etilsulfinil acetofenona (256c)

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.1.3.2, pg.116), fizeram-se reagir a ω-etiltio acetofenona (255c) (3,6 g; 20 mmols) dissolvida em metanol (176 mL), água (21 mL) e o metaperiodato de sódio (4,28 g; 20 mmols). Obteve-se como produto um óleo levemente amarelado que cristalizou-se após algum tempo em repouso na geladeira. O sólido após purificação através de maceração com um pouco de éter etílico à baixa temperatura, forneceu 3,43 g (87%) de um sólido branco levemente amarelado (PF = 86-88° C; lit. ¹⁴⁵PF = 74-85° C), o qual mostrou se tratar da ω-etilsulfinil acetofenona (256c), também caracterizada por RMN¹H.

(256 c)

RMN¹H (δ(ppm),CDCl₃/TMS) (300MHz):

- (a) 1,38-1,43 (t,3H) (CH₃-CH₂-SO)
- (b) 2,78-2,90 (m,1H) (CH₃-CH₂-SO)
- (c) 2,93-3,05 (m,1H) (CH₃-CH₂-SO)
- (d) 4,27 (d,1H,J=14,18Hz) (CO-CH₂-SO)
- (e) 4,43 (d,1H,J=14,18Hz) (CO-CH₂-SO)
- (f) 7,49-7,54 (m,2H) (Ph-CO-CH₂)
- (g) 7,62-7,64 (m,1H) (Ph-CO-CH₂)
- (h) 7,97-8,01 (m,2H) (Ph-CO-CH₂)

3.1.4.4 α-isopropilsulfinil acetofenona (256d)

3.1.4.4.1 obtenção da α-isopropiltio acetofenona (255d)

Seguindo-se o procedimento geral (cap. 3.1.3.1.2.1, pg.115), fizeram-se reagir a α-bromoacetofenona (254a) (8 g; 40,2 mmols) dissolvida em metanol absoluto (16 mL), e uma solução de metilmercapteto de sódio obtida previamente através da reação entre sódio metálico (0,92 g; 40,2

mat-g), metanol absoluto (16 mL) e iso-propilmercaptana (3,36 g; 44,1 mmols). Obteve-se um óleo amarelado que, purificado através de destilação a pressão reduzida (PE = 78-80° C/ 0,1 mmHg), forneceu 5,50 g (70,3%) de um óleo levemente amarelado, o qual mostrou se tratar da ω -isopropiltio acetofenona (255d) caracterizada através de RMN¹H.

(255d)

RMN¹H(δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 1,280 (d, J=6,62 Hz, 6H) (CH₃-CH-SO)
- (b) 2,987 (hept, J=5,88 Hz, 1H) (CH₃-CH-SO)
- (c) 3,832 (s, 2H) (CO-CH₂-SO)
- (d) 7,429-7,613 (m, 3H) (C₆H₅-CO-CH)
- (e) 7,962-7,999 (m, 2H) (C₆H₅-CO-CH)

3.1.4.4.2 obtenção da α -isopropilsulfinil acetofenona (256d)

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.1.3.2, pg. 116), fizeram-se reagir a ω -isopropiltio acetofenona (255d) (5,5 g; 28,3 mmols) dissolvida em metanol (250 mL), água (29 mL) e o metaperiodato de sódio (6,07 g; 28,3 mmols). Obteve-se como produto um óleo levemente amarelado que, após 3 purificações por coluna cromatográfica empregando-se uma mistura de hexano/acetona (7:3) como eluente, isolou-se 1,04 g (17,5%) de um óleo levemente amarelado, o qual mostrou se tratar da α -isopropilsulfinil acetofenona (256d) caracterizada por RMN¹H e análise elementar, e que se decompõe rapidamente a temperatura ambiente.

(256d)

RMN¹H(δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 1,325 (d, J=2,2 Hz, 3H) (CH₃-CH-SO)
- (b) 1,358 (d, J=2,2 Hz, 3H) (CH₃-CH-SO)
- (c) 3,013 (hept, J=6,62Hz, 1H) (CH₃-CH-SO)
- (d) 4,220 (d, J=13,96Hz, 1H) (CO-CH-SO)
- (e) 4,341 (d, J=13,96Hz, 1H) (CO-CH-SO)
- (f) 7,448-7,654 (m, 3H) (C₆H₅-CO-CH)
- (g) 7,966-8,006 (m, 2H) (C₆H₅-CO-CH)

Análise elementar	%C(teórico) = 62,83	%C(teórico) = 6,71
	%C(oblido) = 62,10	%H(oblido) = 6,70
	$\Delta C = 7,29/1000$	$\Delta H = 0,1/1000$

3.1.4.5 α -terc-butilsulfinil acetofenona (256e)

3.1.4.5.1 obtenção da α -terc-butiltio acetofenona (255e)

Seguindo-se o procedimento geral (cap. 3.1.3.1.2.1, pg.115), fizeram-se reagir a α -bromoacetofenona (254a) (3,5 g; 17,6 mmols) dissolvida em etanol absoluto (7,5 mL), e uma solução de terc-butilmercapteto de sódio obtida previamente através da reação entre sódio metálico (0,41g; 17,6 mat-g), metanol absoluto (7,5 mL) e terc-butilmercaptana (1,75 g; 19 mmols). Obteve-se um óleo

alaranjado que foi purificado inicialmente através de destilação a pressão reduzida (PE = 92-93° C/ 0,15 mmHg; lit¹⁴⁰. PE = 100° C/ 0,05 torr), e em seguida através de uma coluna cromatográfica, na qual empregou-se hexano puro como eluente e aumentou-se gradualmente a polaridade com a adição de acetona até obter uma mistura de hexano/acetona (8:2). O produto puro forneceu 3,66 g (90%) de um óleo incolor, o qual mostrou se tratar da ω -terc-butiltio acetofenona (255e) caracterizada através de RMN¹H e análise elementar.

(255e)

RMN¹H(δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 1,34 (s,9H) ((CH₃)₃-S-CH₂)
- (b) 3,82 (s,2H) (CO-CH₂-SO)
- (c) 7,39-7,50 (m,3H) (C₆H₅-CO-CH)
- (d) 7,92-7,96 (m,2H) (C₆H₅-CO-CH)

Análise elementar	%C(teórico) = 69,74	%C(teórico) = 5,46
	%C(obtido) = 69,72	%H(obtido) = 5,41
	$\Delta C = 0,2/1000$	$\Delta H = 0,5/1000$

3.1.4.5.2 obtenção da α -terc-butilsulfinil acetofenona (256e)

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.1.3.2, pg. 116), fizeram-se reagir a ω -terc-butiltio acetofenona (255e) (1,87 g; 8,98 mmols) dissolvida em metanol (80 mL), água (9 mL) e o metaperiodato de sódio (1,92 g; 8,98 mmols). Obteve-se como produto um óleo levemente amarelado que cristalizou-se após algum tempo em repouso na geladeira. Este sólido foi lavado com n-hexano, obtendo-se 2,01 g (81%) de um sólido branco (PF = 64-67° C), o qual mostrou se tratar da α -terc-butilsulfinil acetofenona (256e) caracterizada por RMN¹H e análise elementar, e que se decompõe à temperatura ambiente.

(256e)

RMN¹H(δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 1,33 (s,9H) ((CH₃)₃-S-CH₂)
- (b) 3,996 (d, J=18,9Hz, 1H) (CO-CH₂-SO)
- (c) 4,202 (d, J=18,9Hz, 1H) (CO-CH₂-SO)
- (d) 7,45-7,59 (m,3H) (C₆H₅-CO-CH)
- (e) 7,99-8,02 (m,2H) (C₆H₅-CO-CH)

Análise elementar	%C(teórico) = 64,26	%C(teórico) = 7,19
	%C(obtido) = 64,09	%H(obtido) = 7,08
	$\Delta C = 1,7/1000$	$\Delta H = 1,1/1000$

3.1.4.6 α -benzilsulfinil acetofenona (256f)3.1.4.6.1 Obtenção da ω -benziltio acetofenona (255f)

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.1.2.2, pg. 116), fizeram-se reagir a α -bromoacetofenona (254a) (2,0 g; 10 mmols), carbonato de potássio (1,5 g; 11 mmols), benzilmercaptana (1,25 g; 10 mmols), Aliquat 336 (4,4 mg; 10 mmols), dissolvidos em tolueno (5 mL). O produto bruto obtido foi purificado através de uma coluna cromatográfica, empregando-se inicialmente hexano puro como eluente, e aumentando gradualmente a polaridade através da adição de acetona até se obter uma mistura de hexano/acetona (8:2). Obteve-se 1,32 g (55%) de um sólido branco (PF = 80-84° C), o qual mostrou se tratar da ω -benziltio acetofenona (255f), caracterizada por RMN¹H e análise elemental.

RMN¹H(δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 3,64 (s,2H) (C₆H₅-CH₂-S)
- (b) 3,74 (s,2H) (CO-CH₂-SO)
- (c) 7,25-7,56 (m,8H) (C₆H₅-CO-CH e (C₆H₅-CH₂-S)
- (d) 7,91-7,94 (m,2H) (C₆H₅-CO-CH)

(255f)

Análise elemental	%C(teórico) = 74,35	%H(teórico) = 5,82
	%C(obtido) = 74,48	%C(obtido) = 5,80
	$\Delta C = 1,3/1000$	$\Delta H = 0,2/1000$

3.1.4.6.2 Obtenção da α -benzilsulfinil acetofenona (256f)

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.1.3.1, pg. 116), fizeram-se reagir a ω -benziltio acetofenona (255f) (1,5 g; 6,2 mmols), dissolvida em ácido acético glacial (1,5 mL), e peridrol 30% (0,69 mL; 6,75 mmols). O sólido formado após adição de água foi recristalizado de etanol, obtendo-se 1,43 g (84%) de um sólido branco (PF = 131-133° C), o qual mostrou se tratar da α -metilsulfinil acetofenona (256f), caracterizada através de RMN¹H e análise elemental.

RMN¹H(δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 4,02-4,32 (m,4H) (C₆H₅-CH₂-S e CO-CH₂-SO)
- (b) 7,44-7,65 (m,8H) (C₆H₅-CO-CH e (C₆H₅-CH₂-S)
- (c) 7,88-7,92 (m,2H) (C₆H₅-CO-CH)

(256f)

Análise elemental	%C(teórico) = 69,74	%C(teórico) = 5,46
	%C(obtido) = 69,61	%H(obtido) = 5,49
	$\Delta C = 1,3/1000$	$\Delta H = 0,3/1000$

3.1.4.7 α -fenilsulfinil acetofenona (256g)**3.1.4.7.1 Obtenção da α -feniltio acetofenona (255g)**

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.1.2.2, pg.116), fizeram-se reagir a α -bromoacetofenona (254a) (5,43 g; 27 mmols), carbonato de potássio (3,72 g; 27 mmols), tiofenol (2,81 mL; 27,5 mmols), Aliquat 336 (10,91 mg; 25 mmols), dissolvidos em tolueno (5 mL). Obteve-se como produto um óleo alaranjado que foi cristalizado de etanol. O sólido obtido foi dissolvido em acetona e filtrado em uma coluna de sílica, empregando-se uma mistura de hexano/acetona (6:4) como eluente. O produto purificado forneceu 3,84 g (61,6%) de um sólido branco (PF = 52-53° C; lit.¹⁴⁰ PF = 49° C), o qual mostrou se tratar da ω -feniltio acetofenona (255g) caracterizada por RMN¹H.

(255 g)RMN¹H(δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):(a) 4,0 (s,2H) (CO-CH₂-S)(b) 7,0-7,9 (m,10H) (C₆H₅-CO-CH e C₆H₅-S-CH₂)**3.1.4.7.2 obtenção da α -fenilsulfinil acetofenona (256g)**

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.1.3.1, pg.116), fizeram-se reagir a ω -feniltio acetofenona (255g) (2,71 g; 12 mmols), dissolvida em ácido acético glacial (15 mL, *** mmols), e peridrol 30% (3,60 mL; 32 mmols). Após verter o meio reacional em água gelada, o óleo resultante cristalizou-se após repouso à baixa temperatura. O sólido recristalizado de etanol forneceu 2,65 g (91,7%) de um cristais na forma de agulhas brancas (PF=77-78° C; lit.¹⁴⁶ PF=79-80° C), o qual mostrou se tratar da ω -fetilsulfinil acetofenona (256g), também caracterizada através de RMN¹H.

(256 g)RMN¹H(δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):(a) 4,174 (d,J=13,48 Hz,1H) (CO-CH₂-SO)(b) 4,449 (d,J=13,42 Hz,1H) (CO-CH₂-SO)(c) 7,24-7,90 (m,10H) (C₆H₅-CO- e C₆H₅-SO-)

3.1.4.8 α -fenilsulfinil p-metil-acetofenona (256h)3.1.4.8.1 Obtenção da α -feniltio p-metil-acetofenona (255h)

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.1.2.2, pg. 116), fizeram-se reagir a α -bromo p-metil-acetofenona (254b) (4,74 g; 22,5 mmols), carbonato de potássio (3,13 g; 22,7 mmols), tiofenol (2,30 ml; 22,5 mmols), Aliquat 336 (9 mg; 22,45 mmols), dissolvidos em tolueno (3 mL). O produto bruto obtido foi purificado através de uma coluna cromatográfica, empregando-se inicialmente hexano puro como eluente, e aumentando gradualmente a polaridade através da adição de acetona até se obter uma mistura de hexano/acetona (8:2). O produto obtido foi recristalizado de etanol/água obtendo-se 3,96 g (73%) de um sólido branco (PF=62-63° C; lit.¹⁴⁰ PF=61° C), o qual mostrou se tratar da ω -feniltio p-metil-acetofenona (255h) caracterizada por RMN¹H.

(255h)

RMN¹H(δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz) :

- (a) 2,42 (s,3H) (CH₃-C₆H₄-CO)
 (b) 4,26 (s,2H) (CO-CH₂-S)
 (c) 7,21-7,41 (m,7H) (C₆H₅-SO- e CH₃-C₆H₄-CO)
 (d) 7,63-7,67 (m,2H) (CH₃-C₆H₄-CO)

Análise Elementar	%C(teórico) = 74,34	%H(teórico) = 5,82
	%C(oblido) = 74,14	%H(oblido) = 5,92
	$\Delta C = 2/1000$	$\Delta H = 1/1000$

3.1.4.8.2 obtenção da α -fenilsulfinil p-metil-acetofenona (256h)

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.1.3.1, pg. 116), fizeram-se reagir a ω -feniltio p-metil-acetofenona (255h) (3,96 g; 15,3 mmols), dissolvida em ácido acético glacial (19 mL), e peridrol 30% (3 mL; 29,4 mmols). O óleo formado após adição de água e repouso na geladeira foi extraído com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água e posteriormente com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Após evaporação do solvente a vácuo sem aquecimento, obteve-se 2,10 g (50%) de um sólido branco (PF=90-91° C; lit.¹⁴⁶ PF=92-93° C), o qual mostrou se tratar da ω -fenilsulfinil p-metil-acetofenona (256h), caracterizada por RMN¹H.

(256h)

RMN¹H (δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200 Mz):

- (a) 2,418 (s,3H) (CH₃-C₆H₄-CO)
 (b) 4,214 (d,J=13,91 Hz,1H) (CO-CH₂-SO)
 (c) 4,508 (d,J=13,90 Hz,1H) (CO-CH₂-SO)
 (d) 7,212-7,255 (m,2H) (CH₃-C₆H₄-CO)
 (e) 7,467-7,794 (m,7H) (C₆H₅-SO- e CH₃-C₆H₄-CO)

Análise Elementar	%C(teórico) = 69,74	%H(teórico) = 5,46
	%C(oblido) = 69,39	%H(oblido) = 5,47
	$\Delta C = 3,5/1000$	$\Delta H = 0,1/1000$

3.1.4.9 α -fenilsulfinil p-metoxi-acetofenona (256i)**3.1.4.9.1 obtenção da α -bromo-p-metoxi-acetofenona (254i)**

Seguindo-se o procedimento geral (3.1.6.5.1, pg.152), fizeram-se reagir a p-metoxi-acetofenona (11,7 g; 78 mmols) dissolvida em éter etílico absoluto (200 mL) contendo traços de cloreto de alumínio, e bromo (4 mL; 78 mmols). Obteve-se como produto após recristalização de etanol, 9,91 g (56%) de um sólido branco na forma de agulhas (PF=66-68° C; lit.¹³¹ PF=73-74° C), o qual mostrou se tratar da α -bromo-p-metoxi-acetofenona (254i), caracterizada por RMN¹H.

(254i)

RMN¹H(δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 3,89 (s,3H) (CH₃O-C₆H₄-CO)
- (b) 4,33 (s,2H) (CO-CH₂-Br)
- (c) 6,89-6,96 (m,2H) (CH₃O-C₆H₄-CO)
- (d) 7,87-7,98 (m,2H) (CH₃O-C₆H₄-CO)

3.1.4.9.2 obtenção da α -feniltio-p-metoxi-acetofenona (255i)

Seguindo-se o procedimento geral (cap. 3.1.3.1.2.1, pg.115), fizeram-se reagir a α -bromo-p-metoxi-acetofenona (254i) (10,0 g; 44 mmols) dissolvida em metanol absoluto (20 mL) e um pouco de acetona anidra até a solubilização total do composto, e uma solução de metilmercapteto de sódio obtida previamente através da reação entre sódio metálico (1,01 g; 44 mat-g), metanol absoluto (20 mL) e tiofenol (5,34 g; 48 mmols). Obteve-se como produto, um sólido que após recristalização de etanol, forneceu 9,77 g (86%) de um sólido branco (PF=85-87° C; lit.¹⁴⁰ PF=86° C), o qual mostrou se tratar da ω -feniltio p-metoxi-acetofenona (255i) caracterizada através de RMN¹H.

(255i)

RMN¹H(δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 3,87 (s,3H) (CH₃O-C₆H₄-CO)
- (b) 4,15 (s,2H) (CO-CH₂-S)
- (c) 6,87-6,91 (m,2H) (CH₃O-C₆H₄-CO)
- (d) 7,17-7,37 (m,5H) (C₆H₅-S-CH₂)
- (e) 7,88-7,92 (m,2H) (CH₃O-C₆H₄-CO)

Análise Elementar

%C(teórico) = 69,74

%H(teórico) = 5,46

%C(obtido) = 69,72

%H(obtido) = 5,41

$\Delta C = 0,2/1000$

$\Delta H = 0,5/1000$

3.1.4.9.3 Obtenção da α -fenilsulfinil p-metoxi-acetofenona (256i)

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.1.3.1, pg. 116), fizeram-se reagir a ω -feniltio p-metoxi-acetofenona (255i) (6,94 g; 27 mmols), dissolvida em ácido acético glacial (8 mL), e peridrol 30% (3,88 mL; 37,9 mmols). O sólido formado após adição de água gelada e repouso na geladeira foi recristalizado de etanol obtendo-se 5,23 g (71%) de um sólido branco (PF=87-91° C; lit.¹⁴⁶ PF=95-96° C), o qual mostrou se tratar da ω -fenilsulfinil p-metoxi-acetofenona (256i), também caracterizada por RMN¹H. Devido à diferença observada entre o PF da literatura e o obtido, foi realizada a microanálise do produto, caracterizando o produto como sendo a ω -fenilsulfinil p-metoxi-acetofenona (256i).

RMN¹H (δ (ppm), CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 3,86 (s, 3H) (CH₃O-C₆H₄-CO)
- (b) 4,19 (d, J=13.8 Hz, 1H) (CO-CH₂-SO)
- (c) 4,48 (d, J=13,8 Hz, 1H) (CO-CH₂-SO)
- (d) 6,86-6,92 (m, 2H) (CH₃O-C₆H₄-CO)
- (e) 7,44-7,51 (m, 3H) (C₆H₅-CO-CH₂)
- (f) 7,63-7,69 (m, 2H) (C₆H₅-SO-CH₂)
- (g) 7,81-7,89 (m, 2H) (CH₃O-C₆H₄-CO)

(256i)

Análise Elementar	%C(teórico) = 65,67	%H(teórico) = 5,14
	%C(oblido) = 65,62	%H(oblido) = 5,19
	$\Delta C = 0,5/1000$	$\Delta H = 0,5/1000$

3.1.4.10 α -(p-metoxi-fenilsulfinil) acetofenona (256j)**3.1.4.10.1 obtenção da α -(p-metoxi-feniltio) acetofenona (255j)**

Seguindo-se o procedimento geral (cap. 3.1.3.1.2.1, pg.115), fizeram-se reagir a α -bromoacetofenona (254a) (8,0 g; 40,2 mmols) dissolvida em etanol absoluto (40 mL), e uma solução de (p-metóxi)fenil mercapteto de sódio obtida previamente através da reação entre sódio metálico (0,92 g; 40,2 mat-g), etanol absoluto (16 mL) e (p-metóxi)fenil mercaptana (6,2 g; 44,2 mmols). Obteve-se um óleo que, purificado através de destilação a pressão reduzida (PE=170-172° C/0,05 mmHg) forneceu 7,60 g (73%) de um óleo amarelado, o qual mostrou se tratar da ω -(p-metoxi-feniltio) acetofenona (255j), caracterizada através de RMN¹H e análise elementar.

RMN¹H(δ (ppm), CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 2,56 (s, 2H) (CO-CH₂-S)
- (b) 3,73 (s, 3H) (CH₃O-C₆H₄-S)
- (c) 6,78-6,82 (m, 2H) (CH₃O-C₆H₄-S)
- (d) 7,35-7,44 (m, 5H) (CH₃O-C₆H₄-S e C₆H₅-CO-CH₂)
- (e) 7,91-7,94 (m, 2H) (C₆H₅-CO-CH₂)

(255j)

Análise Elementar	%C(teórico) = 69,74	%H(teórico) = 5,46
	%C(obtido) = 69,84	%H(obtido) = 5,42
	$\Delta C = 1/1000$	$\Delta H = 0,4/1000$

3.1.4.10.2 obtenção da α -(p-metoxi-fenilsulfinil) acetofenona (256j)

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.1.3.1, pg. 116), fizeram-se reagir a ω -(p-metoxi-feniltio) acetofenona (255j) (7 g; 27 mmols), dissolvida em ácido acético glacial (8 mL), e peridrol 30% (3,05 mL; 29 mmols). O óleo obtido foi purificado previamente por coluna cromatográfica empregando-se hexano puro como eluente inicial, e aumentando-se gradativamente a polaridade do eluente através da adição de acetona até obter uma mistura de hexano/acetona (8:2). Obteve-se um sólido que, purificado posteriormente através da maceração em éter etílico a baixa temperatura, forneceu 3,5 g (48%) de um sólido branco (PF=79-81° C; lit.¹⁴⁶ PF=79-80° C), o qual mostrou se tratar da ω -(p-metoxi-fenilsulfinil) acetofenona (256j), também caracterizada por RMN¹H.

(256i)

RMN¹H(δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 3,83 (s,3H) (CH₃O-C₆H₄-S)
- (b) 4,27 (d,J=14Hz,1H) (CO-CH₂-SO)
- (c) 4,57 (d,J=14Hz,1H) (CO-CH₂-SO)
- (d) 6,95-7,02 (m,2H) (CH₃O-C₆H₄-SO)
- (e) 7,26-7,66 (m,5H) (CH₃O-C₆H₄-S e C₆H₅-CO-CH₂)
- (f) 7,85-7,90 (m,2H) (C₆H₅-CO-CH₂)

Análise Elementar	%C(teórico) = 65,68	%H(teórico) = 5,14
	%C(obtido) = 65,42	%H(obtido) = 5,19
	$\Delta C = 2,6/1000$	$\Delta H = 0,5/1000$

3.1.4.11 A-fenilsulfinil acetona (256k)

3.1.4.11.1 Obtenção da α -feniltio acetona (255 k)

Seguindo-se o procedimento geral (cap. 3.1.3.1.2.1, pg.115), fizeram-se reagir a α -cloro-acetona (12 g; 0,13 mols) dissolvida em etanol absoluto (30 mL), e uma solução de fenil mercapteto de sódio obtida previamente através da reação entre sódio metálico (2,97 g; 0,13 at-g), etanol absoluto (45 mL) e tiofenol (14,33 g; 0,13 mols). O produto sólido obtido, após maceração em éter etílico absoluto a baixa temperatura e filtrado rapidamente a frio, forneceu 17,72 g (83%) de um sólido branco (PF=33-34° C), o qual mostrou se tratar da ω -feniltio acetona (255k), caracterizada através de RMN¹H.

(255k)

RMN¹H(δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 2,25 (s,3H) (CH₃-CO-CH₂)
- (b) 3,61 (s,2H) (CO-CH₂-S)
- (c) 7,14-7,32 (m,5H) (C₆H₅-S-CH₂)

3.1.4.11.2 Obtenção da α -fenilsulfinil acetona (256 k)

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.1.3.1, pg. 116), fizeram-se reagir a ω -feniltio acetona (255k) (6 g; 36 mmols), dissolvida em ácido acético glacial (8 mL), e peridrol 30% (3 mL; 98 mmols). O sólido obtido foi macerado em éter etílico absoluto a frio, filtrado rapidamente a frio, obtendo-se 4,6 g (70%) de um sólido branco (PF=76-77° C; lit. ¹⁴⁷PF=76-77° C), o qual mostrou se tratar da ω -fenilsulfinil acetona (256k), caracterizada por RMN¹H.

(256k)

RMN¹H(δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 2,241 (s,3H) (CH₃-CO-CH₂)
- (b) 3,785 (d,J=13,24 Hz,1H) (CO-CH₂-SO)
- (c) 3,871 (d,J=13,96 Hz, 1H) (CO-CH₂-SO)
- (d) 7,503-7,679 (m,5H) (C₆H₅-SO-CH₂)

3.1.4.12 α -fenilsulfinil p-ciano-acetofenona (256L)**3.1.4.12.1 Obtenção da α -fenilsulfinato de metila (257)**

Em um balão tritubulado adaptado com agitador magnético, funil de adição, termômetro e um condensador de refluxo protegido com tubo secante contendo cloreto de cálcio, adiciona-se uma solução de dimetildissulfeto (4,51 g; 20,7 mmols) em metanol absoluto (102 mL), resfriando a solução a 0° C. Em seguida é adicionado N-bromosuccinimida (11,05 g; 62,2 mmols) mantendo-se a temperatura a 0° C por cerca de 5 minutos, e posteriormente, deixando a temperatura do meio reacional subir lentamente até atingir a temperatura ambiente. Após 1-2 horas de reação, a solução não apresenta mais coloração, e não há mais dimetildissulfeto em solução conforme pode-se observar por TLC (hexano/acetona 8:2). O produto é extraído e lavado com solução diluída de bicarbonato de sódio, e posteriormente com solução saturada aquosa de cloreto de sódio. Seca-se a fase orgânica resultante, e após evaporação do solvente a vácuo, o óleo obtido é destilado a pressão reduzida (PE=88-89° C/ 0,3 mmHg; lit.¹⁴⁸ PE=59-60° C/ 0,25 mmHg - "bulb-to-bulb distillation"), obtendo-se 5,34 g (83%) de um óleo límpido e incolor, o qual mostrou se tratar do fenilsulfinato de metila (257), caracterizado por RMN¹H e análise elementar.

(257)

RMN¹H(δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 3,44 (s,3H) (C₆H₅-SO₂-OCH₃)
- (b) 7,50-7,57 (m,3H) (C₆H₅-SO₂-OCH₃)
- (c) 7,67-7,71 (m,2H) (C₆H₅-SO₂-OCH₃)

lit. (a) 3,49 (s,3H) (C₆H₅-SO₂-OCH₃)
(b,c) 7,45-7,85 (m,5H) (C₆H₅-SO₂-OCH₃)

Análise Elementar

%C(teórico) = 53,83

%H(teórico) = 5,16

%C(obtido) = 53,81

%H(obtido) = 5,12

$\Delta C = 0,2/1000$

$\Delta H = 0,4/1000$

3.1.4.12.2 Obtenção da α -fenilsulfinil p-ciano-acetofenona (256 L) empregando-se a α -fenilsulfinato de metila (257).

A α -fenilsulfinil p-ciano-acetofenona (256L) foi obtida empregando-se o procedimento descrito por Coates e Pigott ¹⁴⁹ na obtenção da α -metilsulfinil acetofenona (251a). Sendo assim, inicialmente destilou-se o 1,2-dimetoxietano (DME), recolhendo-o em três balões monotubulados contendo respectivamente hidreto de sódio 60% (0,83 g; 20,9 mmols), fenilssulfinato de metila (257) (2,16 g; 13,95 mmols) e p-ciano-acetofenona (1,8 g; 13,95 mmols) em quantidade suficiente para obter uma homogeneização dos produtos. Em seguida os balões foram rapidamente fechados com septos, fazendo-se passar um fluxo de nitrogênio pelos mesmos. Ao balão contendo o hidreto de sódio em DME e adaptado com agitação magnética e um sistema de fluxo contínuo de nitrogênio, adicionou-se através de uma seringa a solução de fenilssulfinato de metila (257) em DME. Após agitação e homogeneização da mistura, adicionou-se através de uma seringa a solução de p-ciano-acetofenona em DME. Decorrido 2-3 horas de reação a temperatura ambiente, verteu-se a mistura reacional à uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. O produto foi extraído com diclorometano e lavado com água, solução saturada de cloreto de sódio, e secado com sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente a vácuo formou-se um sólido no qual, após macerado em um pouco de éter etílico a baixa temperatura e filtrado rapidamente a frio, obteve-se 2,3 g (61%) de um sólido de coloração levemente creme (PF=158-160° C), o qual mostrou se tratar da α -fenilsulfinil p-ciano-acetofenona (256L), caracterizada por RMN¹H e análise elementar.

RMN¹H(δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 4,319 (d,J=13,96 Hz,1H) (CO-CH₂-SO)
- (b) 4,477 (d,J=13,96 Hz,1H) (CO-CH₂-SO)
- (c) 7,507-7,782 (m,7H) (C₆H₅-SO-CH₂ e NC-C₆H₄-CO)
- (d) 7,966-8,010 (m,2H) (NC-C₆H₄-CO)

(256L)

Análise Elementar	%C(teórico) = 66,90	%H(teórico) = 4,12
	%C(obtido) = 66,77	%H(obtido) = 4,11
	$\Delta C = 1,3/1000$	$\Delta H = 0,1/1000$

3.1.5 Reações de sulfenilação dos β -ceto sulfóxidos

3.1.5.1 Através do Método de Fase Homogênea

3.1.5.1.1 Sulfenilação da α -etilsulfinil acetofenona (256c) em fase homogênea

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.1, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes na seguinte ordem de adição : hidreto de sódio (60%) (0,104 g; 2,6 mmols) dissolvido em dimetilssulfóxido (3 mL), ω -etilsulfinil acetofenona (256c) (0,25 g; 1,3 mmols) em DMSO (3 mL), e metanotiosulfonato de metila (253) (0,18 g; 1,4 mmols) em DMSO (2 mL). O produto foi purificado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2). O produto isolado forneceu 0,186 g (60%) de um óleo levemente amarelado, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258c) caracterizado por RMN¹H e análise elementar.

RMN¹H(δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz) :

- (a) 1,24-1,42 (m,3H) (CH₃-CH₂-SO)
- (b) 2,09-2,18 (ds,3H) (1:1,08) (CH₃-S-CH)
- (c) 2,49-3,22 (m,2H) (CH₃-CH₂-SO)
- (d) 5,11-5,19 (ds,1H) (CO-CH(SMe)-SO)
- (e) 7,38-7,58 (m,3H) (C₆H₅-CO-CH)
- (f) 7,92-7,99 (m,2H) (C₆H₅-CO-CH)

Análise Elementar

%C(teórico) = 54,52

%H(teórico) = 5,82

%C(obtido) = 54,61

%H(obtido) = 5,92

$\Delta C = 0,9/1000$

$\Delta H = 1/1000$

3.1.5.1.2 Sulfenilação da α -iso-propilsulfinil acetofenona (256d) em fase homogênea

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.1, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes na seguinte ordem de adição : hidreto de sódio (60%) (0,096 g; 2,4 mmols) dissolvido em dimetilssulfóxido (3 mL), ω -iso-propilsulfinil acetofenona (256d) (0,25 g; 1,2 mmols) em DMSO (3 mL), e metanotiosulfonato de metila (253) (0,106 g; 1,3 mmols) em DMSO (2 mL). O produto foi purificado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2). O produto isolado forneceu 0,19 g (64%) de um sólido branco instável, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258d) caracterizado por RMN¹H e análise elementar.

RMN¹H(δ(ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 1,20 (d,J=6,62Hz,3H) ((CH₃)₂-CH-SO)
- (b) 1,36 (d,J=7,34Hz,3H) ((CH₃)₂-CH-SO)
- (c) 1,38 (d,J=7,34Hz,3H) ((CH₃)₂-CH-SO)
- (d) 1,47 (d,J=7,34Hz,3H) ((CH₃)₂-CH-SO)
- (e) 2,14-2,24 (ds,3H) (1,40:1) (CH₃-S-CH)
- (f) 2,97-3,44 (dhept,J=6,62Hz e J=6,62Hz,1H) ((CH₃)₂-CH-SO)
- (g) 5,03-5,11 (ds,1H)(1:1,34) (CO-CH-SO)
- (h) 7,45-7,69 (m,3H) (C₆H₅-CO-CH)
- (i) 7,98-8,06 (m,2H) (C₆H₅-CO-CH)

Análise Elementar

%C(teórico) = 56,22

%H(teórico) = 6,29

%C(oblido) = 55,85

%H(oblido) = 6,36

ΔC = 3,7/1000

ΔH = 0,7/1000

3.1.5.1.3 Sulfenilação da α-terc-butilsulfinil acetofenona (256e) em fase homogênea

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.1, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes na seguinte ordem de adição : hidreto de sódio (50%) (0,085 g; 1,78 mmols) dissolvido em dimetilssulfóxido (2 mL), ω-terc-butilsulfinil acetofenona (256e) (0,20 g; 0,89 mmols) em DMSO (2 mL), e metanotiosulfonato de metila (253) (0,12 g; 0,98 mmols) em DMSO (1 mL). O produto foi purificado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2). O produto isolado forneceu 0,13 g (54%) de um sólido branco (PF=94-96° C), o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258e) caracterizado por RMN¹H e análise elementar.

RMN¹H(δ(ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 1,24-1,47 (ds,9H) ((CH₃)₃-SO-CH)
- (b) 2,23-2,25 (ds,3H) (CH₃-S-CH)
- (c) 5,00-5,11 (ds,1H) (4,8:1) (CO-CH(SMe)-SO)
- (d) 7,43-7,65 (m,3H) (C₆H₅-CO-CH)
- (e) 7,96-7,98 (m,2H) (C₆H₅-CO-CH)

Análise Elementar

%C(teórico) = 57,74

%H(teórico) = 6,71

%C(oblido) = 57,48

%H(oblido) = 6,64

ΔC = 2,6/1000

ΔH = 0,7/1000

3.1.5.1.4 Sulfenilação da α-benzilsulfinil acetofenona (256 f) em fase homogênea

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.1, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes na seguinte ordem de adição : hidreto de sódio (50%) (0,074 g; 1,54 mmols) dissolvido em dimetilssulfóxido (2 mL), ω-benzilsulfinil acetofenona (256f) (0,2 g; 0,77 mmols) em DMSO (2 mL), e

metanotiosulfonato de metila (253) (0,11 g; 0,85 mmols) em DMSO (1 mL). O produto foi purificado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2). O produto isolado forneceu 0,14 g (60%) de um sólido branco instável, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258f) caracterizado por RMN¹H e análise elementar.

RMN¹H(δ(ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz) :

- (a) 2,19-2,22 (ds,3H) (CH₃-S-CH)
- (b) 3,86-3,92 (ds,1H) (C₆H₅-CH₂-SO)
- (c) 4,21-4,26 (ds,1H) (C₆H₅-CH₂-SO)
- (d) 4,27-4,33 (ds,1H) (C₆H₅-CH₂-SO)
- (e) 4,37-4,44 (ds,1H) (C₆H₅-CH₂-SO)
- (f) 4,71-5,01 (ds,1H) (CO-CH(SMe)-SO)
- (g) 7,19-7,85 (m,10H) (C₆H₅-CO-CH)

Análise Elementar	%C(teórico) = 63,13	%H(teórico) = 5,30
	%C(obtido) = 62,86	%H(obtido) = 5,47
	ΔC = 2,7/1000	ΔH = 1,7/1000

3.1.5.1.5 Sulfenilação da α-fenilsulfinil acetofenona (256 g) em fase homogênea

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.1, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes na seguinte ordem de adição : hidreto de sódio (50%) (0,118 g; 2,45 mmols) dissolvido em dimetilssulfóxido (3 mL), α-fenilsulfinil acetofenona (256g) (0,295 g; 1,20 mmols) em DMSO (3 mL), e metanotiosulfonato de metila (253) (0,16 g; 1,25 mmols) em DMSO (2 mL). O produto foi purificado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2). O produto isolado forneceu 0,21 g (60%) de um sólido branco instável, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258g) caracterizado por RMN¹H e análise elementar.

RMN¹H(δ(ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz) :

- (a) 1,96-2,35 (ds,3H) (CH₃-S-CH)
- (b) 5,04-5,11 (ds,1H) (1:1,4) (CO-CH(SMe)-SO)
- (c) 7,35-8,02 (m,10H) (C₆H₅-CO-CH e C₆H₅-SO-CH)

Análise Elementar	%C(teórico) = 62,04	%H(teórico) = 4,86
	%C(obtido) = 62,09	%H(obtido) = 4,92
	ΔC = 0,5/1000	ΔH = 0,6/1000

3.1.5.1.6 Sulfenilação da α -fenilsulfinil p-metil-acetofenona (256h) em fase homogênea

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.1, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes na seguinte ordem de adição : hidreto de sódio (50%) (0,11 g; 2,32 mmols) dissolvido em dimetilssulfóxido (3 mL), ω -fenilsulfinil p-metil-acetofenona (256h) (0,30 g; 1,16 mmols) em DMSO (3 mL), e metanotiosulfonato de metila (253) (0,15 g; 1,16 mmols) em DMSO (2 mL). O produto foi purificado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2). O produto isolado forneceu 0,13 g (37%) de um sólido branco instável, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258h) caracterizado por RMN¹H e análise elementar

(258h)

RMN¹H(δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 1,94-2,36 (ds,3H) (CH₃S-CH-CO)
 (b) 2,43 (s,3H) (CH₃-C₆H₄-CO)
 (c) 5,03-5,09 (ds,1H) (1,8:1) (CO-CH(SMe)-SO)
 (d) 7,16-7,92 (m,9H) (CH₃-C₆H₄-CO e C₆H₅-SO-CH)

Análise Elementar	%C(teórico) = 63,13	%H(teórico) = 5,30
	%C(obtido) = 63,13	%H(obtido) = 5,37
	$\Delta C = 0/1000$	$\Delta H = 0,7/1000$

3.1.5.1.7 Sulfenilação da α -fenilsulfinil p-metoxi-acetofenona (256i) em fase homogênea

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.1, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes na seguinte ordem de adição : hidreto de sódio (50%) (0,11 g; 2,18 mmols) dissolvido em dimetilssulfóxido (3 mL), ω -fenilsulfinil p-metoxi-acetofenona (256i) (0,30 g; 1,09 mmols) em DMSO (3 mL), e metanotiosulfonato de metila (253) (0,15 g; 1,19 mmols) em DMSO (2 mL). O produto foi purificado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2). O produto isolado forneceu 0,20 g (57%) de um óleo amarelo instável, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258i) caracterizado por RMN¹H e análise elementar.

(258i)

RMN¹H (δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 2,16-2,35 (ds,3H) (CH₃S-CH-CO)
 (b) 3,84-3,88 (ds,3H) (CH₃O-C₆H₄-CO)
 (c) 4,98-5,05 (ds,1H) (1,3:1) (CO-CH(SMe)-SO)
 (d) 6,82-8,01 (m,9H) (CH₃-C₆H₄-CO e C₆H₅-SO-CH)

Análise Elementar	%C(teórico) = 59,98	%H(teórico) = 5,03
	%C(obtido) = 60,10	%H(obtido) = 5,04
	$\Delta C = 1,2/1000$	$\Delta H = 0,1/1000$

3.1.5.1.8 Sulfenilação da α -(p-metoxi-fenilsulfinil) acetofenona (256j) em fase homogênea

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.1, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes na seguinte ordem de adição : hidreto de sódio (60%) (0,073 g; 1,82 mmols) dissolvido em dimetilssulfóxido (3 mL), ω -(p-metoxi-fenilsulfinil) acetofenona (256j) (0,25 g; 0,91 mmols) em DMSO (3 mL), e metanotiosulfonato de metila (253) (0,126 g; 1,00 mmols) em DMSO (2 mL). O produto foi purificado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2). O produto isolado forneceu 0,17 g (59%) de um sólido branco instável, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258j) caracterizado por RMN¹H, entretanto, não foi possível obter uma boa microanálise.

(258j)

RMN¹H (δ (ppm), CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 1,94-2,34 (ds,3H) (CH₃S-CH-CO)
- (b) 3,77-3,88 (ds,3H) (CH₃O-C₆H₄-SO)
- (c) 5,05-5,29 (ds,1H) (1,1:1) (CO-CH(SMe)-SO)
- (d) 6,86-8,02 (m,9H) (CH₃-C₆H₄-CO e C₆H₅-SO-CH)

Análise Elementar	%C(teórico) = 59,98	%H(teórico) = 5,03
	%C(obtido) = 61,50	%H(obtido) = 5,12
	$\Delta C = 15/1000$	$\Delta H = 0,9/1000$

3.1.5.2 através do método de catálise de transferência de fase com TEBAC

3.1.5.2.1 sulfenilação da α -etilsulfinil acetofenona (256c) em C.T.F. com TEBAC

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.1, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes através da seguinte ordem de adição : ω -etilsulfinil acetofenona (256c) (0,15 g; 0,76 mmols), carbonato de potássio anidro (0,21 g; 1,52 mmols), TEBAC (0,017 g; 0,076 mmols), benzeno/diclorometano (1:1) (3 mL) e metanotiosulfonato de metila (253) (0,10 g; 0,79 mmols). O produto obtido que, purificado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2), forneceu 0,12 g (66%) de um óleo amarelo, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258c) caracterizado por RMN¹H.

(258c)

RMN¹H (δ (ppm), CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 1,32-1,49 (m, 3H) (CH₃-CH₂-SO)
- (b) 2,17-2,26 (ds, 3H) (CH₃-S-CH)
- (c) 2,59-3,30 (m, 2H) (CH₃-CH₂-SO)
- (d) 5,18-5,26 (ds, 1H) (1:1) (CO-CH(SMe)-SO)
- (e) 7,46-7,69 (m, 3H) (C₆H₅-CO-CH)
- (f) 8,00-8,11 (m, 2H) (C₆H₅-CO-CH)

3.1.5.2.2 sulfenilação da α -iso-propilsulfinil acetofenona (256d) em C.T.F. com TEBAC

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.1, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes através da seguinte ordem de adição : ω -iso-propilsulfinil acetofenona (256d) (0,25 g; 1,2 mmols), carbonato de potássio anidro (0,328 g; 2,4 mmols), TEBAC (0,027 g; 0,12 mmols), benzeno/diclorometano (1:1) (3 mL) e metanotiosulfonato de metila (253) (0,157 g; 1,26 mmols). O produto obtido que, purificado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2), forneceu 0,118 g (38%) de um sólido branco, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258d) caracterizado por RMN¹H, sendo que o espectro indicava um pequeno excesso diastereomérico de cerca de 1:1,38 referente aos sinais singletto dos hidrogênios metínicos diastereoisômeros.

(258d)

RMN¹H (δ (ppm), CDCl₃/TMS) (200MHz) :

- (a) 1,203 (d, J=6,7 Hz, 3H) ((CH₃)₂-CH-SO)
- (b) 1,354 (d, J=7,3 Hz, 3H) ((CH₃)₂-CH-SO)
- (c) 1,377 (d, J=7,3 Hz, 3H) ((CH₃)₂-CH-SO)
- (d) 1,473 (d, J=7,3 Hz, 3H) ((CH₃)₂-CH-SO)
- (e) 2,146-2,245 (ds, 3H) (1,28:1) (CH₃-S-CH)
- (f) 2,97-3,45 (dhept, 1H, J=7,34Hz e 7,34Hz) ((CH₃)₂-CH-SO)
- (g) 5,03-5,11 (ds, 1H) (CO-CH(SMe)-SO)
- (h) 7,45-7,69 (m, 3H) (C₆H₅-CO-)
- (i) 7,98-8,06 (m, 2H) (C₆H₅-CO-)

3.1.5.2.3 sulfenilação da α -terc-butilsulfinil acetofenona (256 e) em C.T.F. com TEBAC

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.1, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes através da seguinte ordem de adição : ω -terc-butilsulfinil acetofenona (256e) (0,25 g; 1,11 mmols), carbonato de potássio (0,31 g; 2,23mmols), TEBAC (0,025 g; 0,11 mmols), benzeno/diclorometano (1:1) (5 mL) e metanotiosulfonato de metila (253) (0,15 g; 1,15 mmols). O produto obtido que, purificado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2), forneceu 0,22 g (73%) de um sólido branco (PF=94-96° C), o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258e) caracterizado por RMN¹H, o qual indicava a existência de apenas um dos dois diastereoisômeros através do sinal singletto do próton metínico.

(258e)

RMN¹H (δ(ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 1,24 (s,9H) ((CH₃)₃-C-SO)
- (b) 2,25 (s,3H) (CH₃-S-CH)
- (c) 4,96 (s,1H) (um estereois.) (CO-CH(SMe)-SO)
- (d) 7,46-7,62 (m,3H) (C₆H₅-CO-CH)
- (e) 7,96-8,00 (m,2H) (C₆H₅-CO-CH)

3.1.5.2.3.1 Sem o emprego do catalisador (BRANCO)

Repetiu-se o procedimento cap.3.1.3.2.2.1 (pg. 117), sem a utilização do catalisador (TEBAC) e empregou-se as mesmas quantidades de reagentes. Após purificação do produto resultante através de coluna cromatográfica empregando-se gradiente de hexano/acetona (8:2), obteve-se 0,138 g (47%) de um sólido branco, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258e) caracterizado por RMN¹H, sendo que o espectro indicava um excesso de referente aos sinais singletos dos prótons metínicos.

(258e)

RMN¹H (δ(ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 1,25-1,48 (ds,9H) ((CH₃)₃-C-SO)
- (b) 2,23-2,25 (ds,3H) (CH₃-S-CH)
- (c) 5,08-5,18 (ds,1H) (4:1) (CO-CH(SMe)-SO)
- (d) 7,48-7,65 (m,3H) (C₆H₅-CO-CH)
- (e) 7,98-8,02 (m,2H) (C₆H₅-CO-CH)

3.1.5.2.4 sulfenilação da α-benzilsulfinil acetofenona (256 f) em C.T.F. com TEBAC

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.1, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes através da seguinte ordem de adição : α-benzilsulfinil acetofenona (256f) (0,25 g; 0,97 mmols), carbonato de potássio anidro (0,27g; 1,94 mmols), TEBAC (0,022 g; 0,097 mmols), benzeno/diclorometano (1:1) (5 mL) e metanotiosulfonato de metila (253) (0,13 g; 1,02 mmols). O produto obtido que, purificado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2), forneceu 0,10 g (34%) de um sólido branco instável, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258f) caracterizado por RMN¹H.

(258f)

RMN¹H (δ(ppm),CDCl₃/TMS) :

- (a) 2,19-2,21 (ds,6H) (CH₃-S-CH)
- (b) 3,85-3,91 (ds,H) (C₆H₅-CH₂-SO)
- (c) 4,20-4,25 (ds,H) (C₆H₅-CH₂-SO)
- (d) 4,27-4,32 (ds,H) (C₆H₅-CH₂-SO)
- (e) 4,36-4,44 (ds,H) (C₆H₅-CH₂-SO)
- (f) 4,75-5,05 (ds,2H) (1:1) (CO-CH(SMe)-SO)
- (g) 7,12-7,81 (m,20H) (C₆H₅-CO-CH)

3.1.5.2.5 sulfenilação da α -fenilsulfinil acetofenona (256g) em C.T.F. com TEBAC

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.1, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes através da seguinte ordem de adição : ω -fenilsulfinil acetofenona (256g) (0,30 g; 1,23 mmols), carbonato de potássio anidro (0,34 g; 2,46 mmols), TEBAC (0,03 g; 0,12 mmols), benzeno/diclorometano (1:1) (5 mL) e metanotiosulfonato de metila (253) (0,16 g; 1,25 mmols). O produto obtido que, purificado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2), forneceu 0,10 g (28%) de um sólido branco instável, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258g) caracterizado por RMN¹H.

(258g)

RMN¹H (δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 1,97-2,36 (ds,3H) (CH₃-S-CH)
- (b) 4,96-5,02 (ds,1H) (2,9:1) (CO-CH(SMe)-SO)
- (c) 7,25-8,01 (m,10H) (C₆H₅-CO e C₆H₅-SO)

3.1.5.2.6 sulfenilação da α -fenilsulfinil p-metil-acetofenona (256h) em C.T.F. com TEBAC

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.1, pg.117), fizeram-se reagir os reagentes através da seguinte ordem de adição : ω -fenilsulfinil p-metil-acetofenona (256h) (0,30 g; 1,16 mmols), carbonato de potássio anidro (0,32 g; 2,32 mmols), TEBAC (0,04 g; 0,16 mmols), benzeno/diclorometano (1:1) (6 mL) e metanotiosulfonato de metila (253) (0,15 g; 1,16 mmols). O produto obtido que, purificado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2), forneceu 0,10 g (28%) de um sólido branco instável, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258h) caracterizado por RMN¹H e análise elementar.

(258h)

RMN¹H (δ (ppm),CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 1,94-2,34 (ds,3H) (CH₃-S-CH)
- (b) 2,43 (s,3H) (CH₃-C₆H₄-CO)
- (c) 4,96-5,00 (ds,1H) (1,3:1) (CO-CH(SMe)-SO)
- (d) 7,16-7,87 (m,9H) (CH₃-C₆H₄ e C₆H₅-SO)

3.1.5.2.7 sulfenilação da α -fenilsulfinil p-metoxi-acetofenona (256i) em C.T.F. com TEBAC

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.1, pg.117), fizeram-se reagir os reagentes através da seguinte ordem de adição : ω -fenilsulfinil p-metil-acetofenona (256i) (0,30 g; 1,16 mmols), carbonato de potássio anidro (0,32 g; 2,32 mmols), TEBAC (0,04 g; 0,16 mmols), benzeno/diclorometano (1:1) (6 mL) e metanotiosulfonato de metila (253) (0,15 g; 1,16 mmols). O produto obtido que, purificado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de

hexano/acetona (8:2), forneceu 0,10 g (28%) de um sólido branco instável, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258i) caracterizado por RMN¹H e análise elementar.

(258i)

RMN¹H (δ (ppm), CDCl₃/TMS) (300MHz):

- (a) 1,94-2,34 (ds,3H) (CH₃-S-CH)
- (b) 2,43 (s,3H) (CH₃O-C₆H₄-CO)
- (c) 4,96-5,00 (ds,1H) (1,45:1) (CO-CH(SMe)-SO)
- (d) 7,16-7,87 (m,9H) (CH₃O-C₆H₄ e C₆H₅-SO)

3.1.5.2.8 Sulfenilação da α -(p-metoxi-fenilsulfinil) acetofenona (256j) em C.T.F. com TEBAC

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.1, pg.117), fizeram-se reagir os reagentes através da seguinte ordem de adição : ω -(p-metoxi-fenilsulfinil) -acetofenona (256j) (0,25 g; 0,91 mmols), carbonato de potássio anidro (0,25 g; 1,82 mmols), TEBAC (0,020 g; 0,09 mmols), benzeno/diclorometano (1:1) (5 mL) e metanotiosulfonato de metila (253) (0,12 g; 0,96 mmols). O produto obtido após purificação através de uma coluna cromatográfica forneceu cerca de 0,12 g (40%) de um sólido branco instável, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258j) caracterizado por RMN¹H..

(258j)

RMN¹H (δ (ppm), CDCl₃/TMS) (300MHz):

- (a) 1,94-2,34 (ds,3H) (CH₃-S-CH)
- (b) 3,77-3,88 (ds,3H) (CH₃O-C₆H₄-SO)
- (c) 5,05-5,29 (ds,1H) (1,5:1) (CO-CH(SMe)-SO)
- (d) 6,86-8,02 (m,9H) (Ph-CO e CH₃O-C₆H₄-SO)

3.1.5.3 através do método de catálise de transferência de fase empregando-se QUIBEC como catalisador quirálico

3.1.5.3.1 Sulfenilação da α -metilsulfinil acetofenona (251a) em C.T.F. com QUIBEC

3.1.5.3.1.1 *Empregando-se carbonato de potássio sob diferentes condições*

Foram empregados três tipos de carbonato de potássio (1-frasco, 2-seco não macerado, 3-seco e macerado), sendo empregados através do procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.2, pg. 117) através das seguintes quantidades dos reagentes : β -ceto sulfóxido (251a) (0,20 g; 1,10 mmol), carbonato de potássio (0,147 g ou 0,294 g; 1 e 2 equiv. respectivamente, vide **Tabela 12**, pág.94), QUIBEC (0,044 g; 0,1 equiv.), metanotiosulfonato de metila (253) (0,136 g; 1,10 mmol) e benzeno absoluto como solvente (3,5 ml). Ao final das reações, efetuou-se a purificação e o isolamento dos produtos monossulfenilados resultantes através de cromatografia líquida empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2). Os produtos monossulfenilados (252a) resultantes destes testes, após purificação através de coluna cromatográfica empregando-se gradiente de hexano/acetona (8:2), foram analisados e caracterizados por RMN¹H, sendo que em nenhum dos casos foi observado excesso diastereomérico. Os resultados obtidos encontram-se resumidos na **Tabela 12** (pág.94).

3.1.5.3.1.2 *Empregando-se diferentes proporções de base*

Os experimentos realizados empregando-se diferentes proporções de base foram realizados seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.2, pg. 117), no qual utilizou-se 3 tipos de carbonato de potássio (1-frasco, 2-seco não macerado, 3-seco e macerado). As quantidades dos reagentes são listadas a seguir : β -ceto sulfóxido (251a) (0,20 g; 1,10 mmol), carbonato de potássio (0,074 g, 0,147 g ou 0,294 g; ½, 1 e 2 equiv. respectivamente, vide **Tabela 12**, pág.94), QUIBEC (0,044 g; 0,1 equiv.), metanotiosulfonato de metila (253) (0,136 g; 1,10 mmol) e benzeno absoluto como solvente (3,5 ml). Os produtos monossulfenilados resultantes das reações foram purificados mediante cromatografia líquida empregando-se um gradiente de hexano/acetona até 8:2, os quais foram analisados e caracterizados por RMN¹H, não sendo observado excesso diastereomérico em nenhuma das experiências. Os rendimentos obtidos do produto monossulfenilado (252a) resultante encontram-se coletados na **Tabela 12** (pág.94).

3.1.5.3.1.3 *Empregando-se diferentes tempos reacionais*

Os experimentos realizados empregando-se diferentes tempos reacionais foram realizados seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.2, pg. 117) e as mesmas quantidades descritas no item 3.1.5.3.1.1 (pg.140), sendo empregado somente o carbonato de potássio seco e macerado. Os rendimentos do produto monossulfenilado (252a) obtido dos testes, após serem purificados por cromatografia líquida, encontram-se resumidos na **Tabela 15** (pág.98). Em nenhum dos casos foi observado excesso diastereomérico.

3.1.5.3.1.4 *Empregando-se diferentes misturas de solventes*

Os experimentos realizados empregando-se diferentes misturas de solventes foram realizados seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.2, pg. 117) empregando-se as seguintes quantidades de reagentes : ω -metilsulfinil acetofenona (251a) (0,156 g; 0,85 mmols), carbonato de potássio (ALDRICH) (0,115 g; 0,83 mmols), QUIBEC (0,042 g; 0,096 mmols), solvente absoluto (vide Tabela 13, pág.95) (3,5 mL) e metanotiosulfonato de metila (253) (0,108 g; 0,87 mmols). O produto monossulfenilado (252a) obtido destes testes após serem purificados através de uma coluna cromatográfica com gradiente de hexano/acetona (8:2) não mostraram excesso diastereomérico através de RMN¹H (vide Tabela 13, pág.95).

3.1.5.3.1.5 *Empregando-se condições extremamente anidras*

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.2, pg. 117) e empregando-se entretanto todos os reagentes e solvente extremamente anidros com exceção do QUIBEC que foi utilizado do frasco, fizeram-se reagir os seguintes reagentes, : ω -metilsulfinil acetofenona (251a) (0,156 g; 0,85 mmols), carbonato de potássio anidro (260° C/30 min.)(ALDRICH) (0,115 g; 0,83 mmols), QUIBEC (0,042 g; 0,096 mmols), benzeno absoluto (3,5 mL) e metanotiosulfonato de metila (253) (0,108 g; 0,87 mmols). O produto foi isolado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2). Obteve-se 0,159 g (51%) de um óleo incolor, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (252a), caracterizado por análise elementar e RMN¹H, sendo que o espectro indicava um excesso diastereomérico de 3,5:1.

(252a)

RMN¹H (δ (ppm),CDCl₃/TMS) (300MHz):

- (a) 2,175-2,252 (ds, 3H) (3,6:1) (CH₃-SO-CH)
- (b) 2,667-2,884 (ds,3H) (3,5:1) (CH₃-S-CH)
- (c) 5,232-5,317 (ds,1H) (3,5:1) (CO-CH-SO)
- (d) 7,466-7,672 (m,3H) (C₆H₅-CO-CH)
- (e) 8,010-8,076 (m,2H) (C₆H₅-CO-CH)

3.1.5.3.2 Sulfenilação da α -metilsulfinil p-metil-acetofenona (252b) em C.T.F. com QUIBEC

3.1.5.3.2.1 testes realizados com adição de água ao carbonato de potássio anidro

Empregando-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.2, pg.117), foram realizados alguns testes de adição de água ao carbonato de potássio através do seguinte procedimento reacional : 1) em um balão de 5 ml, suspendeu-se o carbonato de potássio (anidro (ALDRICH) (0,11 g; 0,80 mmols) em benzeno absoluto (3,0 mL), 2) adicionou-se água ao meio reacional através de uma seringa (vide **Tabela 14**, pág.97), e iniciou-se a agitação, 3) após 15 minutos sob agitação (magnética), adicionaram-se a ω -metilsulfinil p-metil-acetofenona (251b) (0,15 g; 0,76 mmols), QUIBEC (0,034 g; 0,076 mmols), e metanotiosulfonato de metila (253) (0,096 g; 0,764 mmols). Após uma a duas horas sob intensa agitação (vide **Tabela 14**, pág.97), eliminou-se rapidamente o catalisador através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2). Os produtos monossulfenilados (252b) resultantes destes testes encontram-se coletados na **Tabela 14** (pág.97), os quais, após análise de RMN¹H, mostraram não haver nenhum excesso diastereomérico.

3.1.5.3.3 Sulfenilação da α -etilsulfinil acetofenona (256c) em C.T.F. com QUIBEC

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.2, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes através da seguinte ordem de adição : ω -etilsulfinil acetofenona (256c) (0,25 g; 1,3 mmols), carbonato de potássio anidro (ALDRICH) (0,176 g; 1,3 mmols), QUIBEC (0,056 g; 0,13 mmols), benzeno absoluto (5 mL) e metanotiosulfonato de metila (253) (0,168 g; 1,37 mmols). O produto foi isolado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2). Obteve-se 0,181 g (58%) de um óleo incolor, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258c), caracterizado por análise elementar e RMN¹H, sendo que o espectro não indicava nenhum excesso diastereomérico.

(258c)

RMN¹H (δ (ppm),CDCl₃/TMS)(200MHz) (200MHz) :

- (a) 1,256-1,393 (dt,J=8,52 Hz,3H) (CH₃-CH₂-SO)
- (b) 2,161-2,257 (ds,3H) (CH₃-S-CH)
- (c) 2,591-3,303 (m,2H) (CH₃-CH₂-SO)
- (d) 5,208-5,290 (ds,1H) (1:1) (CO-CH(SMe)-SO)
- (e) 7,459-7,653 (m,3H) (C₆H₅-CO-CH)
- (f) 8,006-8,069 (m,2H) (C₆H₅-CO-CH)

3.1.5.3.4 Sulfenilação da α -iso-propilsulfinil acetofenona (256d) em C.T.F. com QUIBEC

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.2, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes através da seguinte ordem de adição : ω -iso-propilsulfinil acetofenona (256d) (0,25 g; 1,2 mmols), carbonato de potássio anidro (ALDRICH) (0,164 g; 1,2 mmols), QUIBEC (0,052 g; 0,12 mmols), benzeno absoluto (5 mL) e metanotiosulfonato de metila (253) (0,157 g; 1,26 mmols). O produto foi isolado através de uma coluna cromatográfica, empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2). Obteve-se 0,116 g (38%) de um óleo incolor, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258d),

caracterizado por análise elementar e RMN¹H, o qual indicava um pequeno excesso diastereomérico de cerca de 1:1,7 referente aos sinais singletto dos hidrogênios metínicos diastereoisômeros.

RMN¹H (δ (ppm), CDCl₃/TMS) (200MHz) :

- (a) 1,20 (d, J=6,62 Hz, 3H) ((CH₃)₂-CH-SO)
- (b) 1,35 (d, J=6,62 Hz, 3H) ((CH₃)₂-CH-SO)
- (c) 1,38 (d, J=6,62 Hz, 3H) ((CH₃)₂-CH-SO)
- (d) 1,47 (d, J=6,62 Hz, 3H) ((CH₃)₂-CH-SO)
- (e) 2,15-2,24 (ds, 3H) (CH₃-S-CH)
- (f) 2,97-3,44 (dhept, J=6,62-6,62 Hz, 1H) (1:1,7) ((CH₃)₂-CH-SO)
- (g) 5,02-5,11 (ds, 1H) (CO-CH(SMe)-SO)
- (h) 7,45-7,70 (m, 6H) (C₆H₅-CO-CH)
- (i) 7,99-8,06 (m, 4H) (C₆H₅-CO-CH)

3.1.5.3.5 Sulfenilação da α -fenilsulfinil acetofenona (256g) em C.T.F. com QUIBEC

3.1.5.3.5.1 Em benzeno absoluto como solvente e 105% em mol de carbonato de potássio

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.2, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes na seguinte ordem de adição : ω -fenilsulfinil acetofenona (256g) (0,2 g; 0,818 mmol), carbonato de potássio (0,12 g; 0,859 mmols), QUIBEC (0,036 g; 0,082 mmol), benzeno absoluto (5 mL), metanotiosulfonato de metila (253) (0,105 g; 0,834 mmol). Após purificação do produto resultante através de coluna cromatográfica empregando-se gradiente de hexano/acetona (8:2), obteve-se 0,110 g (46%) de um sólido branco instável, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258g) caracterizado por RMN¹H, o qual indicava um pequeno excesso diastereomérico de 1:1,7.

RMN¹H (δ (ppm), CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 1,97-2,36 (ds, 3H) (CH₃-S-CH)
- (b) 4,97-5,03 (ds, 1H) (1:1,7) (CO-CH(SMe)-SO)
- (c) 7,33-8,02 (m, 10H) (C₆H₅-CO e C₆H₅-SO)

(258g)

3.1.5.3.6 Sulfenilação da α -fenilsulfinil p-metil-acetofenona (256h) em C.T.F. com QUIBEC**3.1.5.3.6.1 Em benzeno absoluto e 100% em mol de base**

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.2, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes através da seguinte ordem de adição : ω -fenilsulfinil p-metil-acetofenona (256h) (0,2 g; 0,77 mmols), carbonato de potássio (0,11 g; 0,81 mmols), QUIBEC (0,034 g; 0,077 mmols), benzeno absoluto (5 mL) e metanotiosulfonato de metila (253) (0,099 g; 0,79 mmols). Ao final da reação observou-se através de TLC, que o β -ceto sulfóxido praticamente não havia reagido.

3.1.5.3.6.2 Em benzeno absoluto e 150% em mol de base

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.2, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes através da seguinte ordem de adição : ω -fenilsulfinil p-metil-acetofenona (256h) (0,25 g; 0,96 mmols), carbonato de potássio (0,203 g; 1,49 mmols), QUIBEC (0,043 g; 0,096 mmols), benzeno absoluto (5 mL) e metanotiosulfonato de metila (253) (0,124 g; 0,99 mmols). O produto foi isolado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2). Obteve-se 0,100 g (34%) de um sólido levemente amarelo instável, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258h) caracterizado por RMN¹H, sendo que o espectro indicava um excesso diastereomérico de 1:1,2.

RMN¹H (δ (ppm), CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 1,92-2,36 (ds,3H) (CH₃-S-CH)
- (b) 2,41-2,43 (ds,3H) (CH₃-C₆H₄-CO)
- (c) 5,06-5,13 (ds,1H) (1:1,2) (CO-CH(SMe)-SO)
- (d) 7,16-7,58 (m,7H) (CH₃-C₆H₄ e C₆H₅-SO)
- (e) 7,65-7,69 (m,2H) (CH₃-C₆H₄)

3.1.5.3.6.3 Em benzeno/diclorometano (1:1) e 200% em mol de base

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.2, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes através da seguinte ordem de adição : ω -fenilsulfinil p-metil-acetofenona (256h) (0,3 g; 1,16 mmols), carbonato de potássio (0,32 g; 2,32 mmols), QUIBEC (0,05 g; 0,12 mmols), benzeno/diclorometano (6 mL) e metanotiosulfonato de metila (253) (0,15 g; 1,16 mmols). O produto foi isolado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2). Obteve-se 0,11 g (31%) de um sólido levemente amarelo instável, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258h) caracterizado por RMN¹H.

(258h)

RMN¹H (δ (ppm), CDCl₃/TMS) (200MHz):

- (a) 1,94-2,34 (ds,3H) (CH₃-S-CH)
- (b) 2,43 (s,3H) (CH₃-C₆H₄-CO)
- (c) 5,03-5,09 (ds,1H) (1,5:1) (CO-CH(SMe)-SO)
- (d) 7,16-7,92 (m,9H) (CH₃-C₆H₄ e C₆H₅-SO)

3.1.5.3.7 Sulfenilação da α -fenilsulfinil p-metoxi-acetofenona (256i) em C.T.F. com QUIBEC*3.1.5.3.7.1 Empregando-se 200% em mol de base e benzeno/diclorometano (1:1) como solvente*

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.2, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes através da seguinte ordem de adição : ω -fenilsulfinil p-metoxi-acetofenona (256i) (0,3 g; 1,09 mmols), carbonato de potássio (0,3 g; 2,18 mmols), QUIBEC (0,05 g; 0,11 mmols), benzeno/diclorometano (1:1) (6 mL) e metanotiosulfonato de metila (253) (0,15 g; 1,15 mmols). O produto foi isolado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2). Obteve-se 0,14 g (40%) de um óleo levemente amarelo instável, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258i)

(258i)

caracterizado

por

RMN¹H.RMN¹H (δ (ppm), CDCl₃/TMS) (300MHz):

- (a) 2,16-2,35 (ds,3H) (CH₃-S-CH)
 (b) 3,84-3,88 (ds,3H) (CH₃O-C₆H₄-CO)
 (c) 4,97-5,03 (ds,1H) (1,1:1) (CO-CH(SMe)-SO)
 (d) 6,81-8,00 (m,9H) (CH₃O-C₆H₄ e C₆H₅-SO)

3.1.5.3.8 Sulfenilação da α -(p-metoxi-fenilsulfinil) acetofenona (256j) em C.T.F. com QUIBEC*3.1.5.3.8.1 Empregando-se 200% em mol de base e benzeno/diclorometano (1:1) como solvente*

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.2, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes através da seguinte ordem de adição : ω -(p-metoxi-fenilsulfinil) acetofenona (256j) (0,25 g; 0,91 mmols), carbonato de potássio (0,125 g; 0,91 mmols), QUIBEC (0,039 g; 0,091 mmols), benzeno/diclorometano (5 mL) e metanotiosulfonato de metila (253) (0,121 g; 0,96 mmols). O produto foi isolado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2). Obteve-se 0,100 g (34%) de um óleo levemente amarelo instável, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258j) caracterizado por RMN¹H, no qual indicava uma razão entre os diastereoisômeros de 1,5:1.

(258j)RMN¹H (δ (ppm), CDCl₃/TMS) (300MHz):

- (a) 1,94-2,43 (ds,3H) (CH₃-S-CH)
 (b) 3,77-3,88 (ds,3H) (CH₃O-C₆H₄-SO)
 (c) 5,06-5,15 (ds,1H) (1,5:1) (CO-CH(SMe)-SO)
 (d) 6,85-8,03 (m,9H) (Ph-CO e CH₃O-C₆H₄-SO)

3.1.5.3.9 Sulfenilação da α -fenilsulfinil acetona (256k) em C.T.F. com QUIBEC

3.1.5.3.9.1 Com 100% em mol de base

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.2, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes através da seguinte ordem de adição : ω -fenilsulfinil acetona (256k) (0,25 g; 1,37 mmols), carbonato de potássio (0,189 g; 1,37 mmols), QUIBEC (0,060 g; 0,137 mmols), benzeno absoluto (5 mL) e metanotiosulfonato de metila (253) (0,176 g; 1,39 mmols). O produto foi isolado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2). Obteve-se 0,107 g (36%) de um óleo branco instável, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258k) caracterizado por microanálise e RMN¹H, sendo que o espectro não indicava excesso diastereomérico.

(258k)RMN¹H (δ (ppm),CDCl₃/TMS) (300MHz):

- (a) 1,94-2,17 (ds,3H) (CH₃-S-CH)
 (b) 2,33-2,42 (ds,3H) (CH₃-CO-CH)
 (c) 5,05-5,12 (ds,1H) (1:1) (CO-CH(SMe)-SO)
 (d) 7,67-7,93 (m,5H) (C₆H₅-SO-CH)

Análise elementar

%C(teórico) = 52,61

%H(teórico) = 5,30

%C(oblido) = 53,01

%H(oblido) = 5,27

 $\Delta C = 4/1000$ $\Delta H = 0,3/1000$

3.1.5.3.9.2 Com 200% em mol de base

Repetiu-se o procedimento 3.1.5.3.9.1(pg.146), e empregou-se as mesmas quantidades dos reagentes, e 200% em mol de base. Após purificação do produto resultante através de coluna cromatográfica empregando-se gradiente de hexano/acetona (8:2), obteve-se 0,025 g (8,4%) de um óleo branco, o qual mostrou se tratar do produto monossulfenilado (258k) caracterizado por análise elementar e RMN¹H, sendo que o espectro não indicava excesso diastereomérico.

(258k)RMN¹H (δ (ppm),CDCl₃/TMS) (300MHz):

- (a) 1,95-2,13 (ds,3H) (CH₃-S-CH)
 (b) 2,28-2,39 (ds,3H) (CH₃-CO-CH)
 (c) 4,21-4,39 (ds,1H) (1:1) (CO-CH(SMe)-SO)
 (d) 7,51-7,84 (m,5H) (C₆H₅-SO-CH)

3.1.5.3.10 Sulfenilação da α -fenilsulfinil p-ciano-acetofenona (256L) em C.T.F. com QUIBEC

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2, pg. 117), fizeram-se reagir os reagentes através da seguinte ordem de adição : ω -fenilsulfinil p-ciano-acetofenona (256L) (0,25 g; 0,92 mmols), carbonato de potássio (0,127 g; 0,92 mmols), QUIBEC (0,040 g; 0,092 mmols), benzeno absoluto (5 mL) e metanotiosulfonato de metila (253) (0,123 g; 0,97 mmols). O produto foi isolado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2). Obteve-se 0,051 g (17%) de um óleo amarelo instável isolado por coluna cromatográfica conforme indicava o TLC, o qual após análise de RMN¹H indicou que o produto monossulfenilado (258L) havia sofrido decomposição em solução de CDCl₃/TMS, indicando haver muitos sinais no espectro de difícil interpretação.

3.1.6 Reações de alquilação dos β -ceto sulfóxidos**3.1.6.1 Obtenção da α' -metil- α -metilsulfinil acetofenona (271A) a partir do β -ceto sulfóxido (251A)****3.1.6.1.1 Através do método de C.T.F. usando QUIBEC*****3.1.6.1.1.1 Empregando-se iodeto de metila, KOH/K₂CO₃ (1:1) como base***

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.3.2, pg. 118), empregaram-se os seguintes reagentes: ω -metilsulfinil acetofenona (251a) (0,15 g; 0,82 mmol), carbonato de potássio (0,114 g; 0,90 mmol), hidróxido de potássio (0,046 g; 0,90 mmol), QUIBEC (0,036 g; 0,082 mmol), benzeno/diclorometano (1:1) (3 mL) e iodeto de metila (0,128 g; 0,90 mmol). Após cerca de 24 horas de reação, verificou-se por meio de TLC que o produto de partida não havia reagido, sendo que, a coloração do meio reacional tornou-se escura devido à possível decomposição do catalisador pela ação do hidróxido de sódio.

3.1.6.1.1.2 *Empregando-se MeI, K₂CO₃ como base*

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.3.2, pg. 118), fizeram-se reagir os seguintes reagentes: ω-metilsulfinil acetofenona (251a) (0,15 g; 0,82 mmol), carbonato de potássio (0,114 g; 0,90 mmol), QUIBEC (0,036 g; 0,082 mmol), benzeno/diclorometano (1:1) (3 mL) e iodeto de metila (0,128 g; 0,90 mmol). Após cerca de 24 horas de reação, o produto bruto foi purificado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2). Obteve-se 0,04 g (24,8%) de um óleo levemente vermelho caracterizado por RMN¹H, o qual mostrou se tratar do produto monoalquilado no carbono (271a), e que indicava um excesso diastereomérico de 1,50:1 referente aos sinais singlete dos prótons metínicos do produto.

(271a)

RMN¹H (δ(ppm),CDCl₃/TMS)(200MHz) :

- (a) 1,603 (d, J=6,62 Hz,3H) (CH₃-CH(CO)-SO)
- (b) 1,637 (d, J=6,62 Hz,3H) (CH₃-CH(CO)-SO)
- (c) 2,480-2,543 (ds,3H) (1:1,52) (CH₃-SO-CH)
- (d) 4,672-4,926 (dq, J=6,60-6,62Hz,1H) (1,50:1) (CO-CH-SO)
- (e) 7,496-7,694 (m,3H) (C₆H₅-CO-CH)
- (f) 7,988-8,043 (m,2H) (C₆H₅-CO-CH)

3.1.6.1.1.3 *Empregando-se MeI, K₂CO₃ como base, e TRITON X-100 como co-catalisador*

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.3.2, pg. 118), empregaram-se o iodeto de metila como agente alquilante, e TRITON X-100 como co-catalisador, e fizeram-se reagir os seguintes reagentes: ω-metilsulfinil acetofenona (251a) (0,15 g; 0,82 mmols), iodeto de metila (0,114 g; 0,90 mmol), QUIBEC (0,036 g; 0,082 mmol), TRITON X-100 (0,053 g; 0,082 mmol), carbonato de potássio (0,227 g; 1,64 mmols), e benzeno/diclorometano (1:1) (3 mL). Após cerca de 24 horas de reação, o produto bruto foi purificado através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2). Obteve-se 0,095 g (58%) de um óleo levemente vermelho caracterizado por RMN¹H, o qual mostrou se tratar do produto monoalquilado no carbono (271a), e que indicava um excesso diastereomérico de 1,57:1 referente aos sinais singlete dos prótons metínicos do produto.

(271a)

RMN¹H (δ(ppm),CDCl₃/TMS)(200MHz) :

- (a) 1,602 (d, J=5,88 Hz,3H) (CH₃-CH(CO)-SO)
- (b) 1,635 (d, J=7,36 Hz,3H) (CH₃-CH(CO)-SO)
- (c) 2,480-2,543 (ds,3H) (1:1,57) (CH₃-SO-CH)
- (d) 4,670-4,926(dq, J=6,60-7,34Hz,1H) (1,58:1) (CO-CH-SO)
- (e) 7,942-7,657 (m,3H) (C₆H₅-CO-CH)
- (f) 7,977-8,043 (m,2H) (C₆H₅-CO-CH)

3.1.6.1.1.4 Em sistema bifásico (NaOH=8%) empregando-se MeI

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.3.2, pg.118), empregou-se o iodeto de metila como agente alquilante, e substituíram-se o carbonato de potássio por uma solução de hidróxido de sódio (c=8%) e o TEBAC por QUIBEC. Fizeram-se reagir os seguintes reagentes: ω -metilsulfinil acetofenona (251a) (0,15 g; 0,82 mmol), o iodeto de metila (0,234 g; 1,65 mmols) e o QUIBEC (0,036 g; 0,082 mmol) dissolvidos em diclorometano (0,5 mL), hidróxido de sódio (0,066 g; 1,65 mmols), diclorometano (0,8 mL) e água (0,8 mL). Após 24 horas de reação, purificou-se o produto bruto através de uma coluna cromatográfica com o emprego de éter/hexano (7:3). Obteve-se 0,05 g (31%) de um óleo levemente amarelo, caracterizado por RMN¹H, o qual mostrou se tratar do produto monoalquilado no carbono (271a), e que indicava um excesso diastereomérico de 1,46:1 referente aos sinais singlete dos hidrogênios metínicos.

RMN¹H (δ (ppm), CDCl₃/TMS)(300MHz) :

- (a) 1,603 (d, J=6,88 Hz, 3H) (CH₃-CH(CO)-SO)
- (b) 1,635 (d, J=7,15 Hz, 3H) (CH₃-CH(CO)-SO)
- (c) 2,481-2,543 (ds, 3H) (1:1,45) (CH₃-SO-CH)
- (d) 4,674-4,928 (dq, J=7,15-6,88Hz, 1H) (1,46:1) (CO-CH-SO)
- (e) 7,500-7,681 (m, 3H) (C₆H₅-CO-CH)
- (f) 7,985-8,039 (m, 2H) (C₆H₅-CO-CH)

3.1.6.1.2 Através do emprego de iodeto de metila como agente alquilante (*Método extrativo do íon-par*)¹³⁸

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.3.1, pg.118) e empregando-se iodeto de metila em vez de iodeto de iso-propila, fizeram-se reagir os seguintes reagentes: ω -metilsulfinil acetofenona (251a) (1,5 g; 8,2 mmols), iodeto de metila (2,34 g; 16,5 mmols), hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (2,79 g; 8,2 mmols), hidróxido de sódio (0,66 g; 16,5 mmols), diclorometano (8,25 mL) e água (8,25 mL). Após 2 horas de reação, o produto bruto foi purificado através de uma coluna cromatográfica com o emprego de éter/hexano (7:3), obtendo-se 1,0 g (63%) de um sólido branco (PF=76-78° C; lit.¹³⁸ PF=77-78° C), o qual mostrou se tratar do produto monoalquilado no carbono (271a), sendo que o espectro de RMN¹H apresentava o mesmo padrão dos obtidos anteriores.

3.1.6.2 Obtenção do iso-propil enol-éter metílico (260A) a partir do β -ceto sulfóxido (251A)3.1.6.2.1 Através do emprego de iodeto de iso-propila como agente alquilante (*Método extrativo do íon-par*)¹³⁸

Seguindo-se o procedimento geral de captura de enolatos (cap.3.1.3.3.1, pg.118), fizeram-se reagir os seguintes reagentes: ω -metilsulfinil acetofenona (251a) (1,50 g; 8,2 mmols), iodeto de iso-propila (2,79 g; 16,5 mmols), hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (2,80 g; 0,82 mmols), hidróxido de sódio (0,66 g; 16,5 mmols), diclorometano (8 mL) e água (8 mL). Após 24 horas de reação, o produto bruto foi purificado através de uma coluna cromatográfica com o emprego de éter/hexano (7:3),

obtendo-se 1,06 g (58%) de um óleo levemente amarelado, caracterizado por RMN¹H, o qual mostrou se tratar do produto monoalquilado no oxigênio (260a).

(260a)

RMN¹H (δ (ppm),CDCl₃/TMS) (500MHz) :

- (a) 1,253 (d,J=6,11Hz,3H) (CH₃-CH-O)
- (b) 1,299 (d,J=6,12Hz,3H) (CH₃-CH-O)
- (c) 2,705 (s,3H)
- (d) 4,223 (hept,J=6,12Hz,1H) (CH₃-CH-O)
- (e) 5,961 (s,1H) (CH-SO-CH₃)
- (f) 7,413-7,493 (m,5H) (C₆H₅-C-O)

3.1.6.3 Obtenção da α' -benzil- α -metilsulfinil p-metil-acetofenona (269B) e do benzil enol-éter metílico (270B) a partir do β -ceto sulfóxido (252B)

3.1.6.3.1 Empregando-se brometo de benzila como agente alquilante, e tolueno como solvente (pelo método de C.T.F. usando QUIBEC)

Empregando-se o procedimento geral (cap.3.1.3.2.2.2, pág.117), e substituindo-se a mistura de benzeno/diclorometano por tolueno (3 mL), fizeram-se reagir as seguintes quantidades de reagentes : ω -metilsulfinil p-metil-acetofenona (251b) (0,15 g; 0,76 mmol), carbonato de potássio (0,211 g; 1,52 mmols), QUIBEC (0,036 g; 0,082 mmol), brometo de benzila (0,142 g; 0,83 mmol). Após 24 h de reação, verificou-se por TLC a formação de dois produtos , os quais foram isolados através de uma coluna cromatográfica empregando-se um gradiente de hexano/acetona (8:2), obtendo-se 0,10 g (46%) do primeiro produto como sendo um óleo amarelo, e 0,05 g (23%) de um óleo amarelo referente ao segundo produto isolado da reação, ambos totalmente isolados, livres de qualquer contaminação.

O primeiro produto isolado (46%) (R_f 0,3 hexano/acetona (8:2)) foi caracterizado por RMN¹H, o qual mostrou-se ser o correspondente produto monoalquilado no carbono (269b), apresentando um pequeno excesso diastereomérico de 1,7:1. O segundo produto isolado (23%) (R_f 0,2 hexano/acetona (8:2)) foi caracterizado por RMN¹H, o qual corresponde ao enol éter benzílico (270b).

Produto monoalquilado no Carbono

(269b)

RMN¹H (δ (ppm),CDCl₃/TMS) (300MHz):

- (a) 2,379 (d,J=5.52 Hz,3H) (CH₃-C₆H₄-CO)
- (b) 2,513 (d,J=2,22 Hz,3H) (CH₃-SO-CH)
- (c) 3,303-3,516 (m,2H) (CO-CH(SMe)-SO)
- (d) 4,798-4,872; 4,953-5,019 (m,1H) (1:1,7) (C₆H₅-CH₂-CH)
- (e) 7,158-7,253 (m,7H) (CH₃-C₆H₄-CO)
- (f) 7,650-7,812 (m,2H) (CH₃-C₆H₄-CO)

Análise Elementar

Produto monoalquilado no carbono
(269b)

%C(teórico) = 71,29

%C(obtido) = 71,47

$\Delta C = 1,8/1000$

%H(teórico) = 6,34

%H(obtido) = 6,40

$\Delta H = 0,6/1000$

Produto monoalquilado no oxigênioRMN¹H (δ(ppm),CDCl₃/TMS) (RMN300MHz): **(270d)**

- (a) 2,41 (s,3H) (CH₃-C₆H₄-CO(Bn))
 (b) 2,58 (s,3H) (CH₃-SO-CH)
 (c) 4,89 (s,2H) (C₆H₅-CH₂-O)
 (d) 5,94 (s,1H) (CO(Bn)-CH-SO)
 (e) 7,23-7,42 (m,9H) (CH₃-C₆H₄-CO(Bn) e C₆H₅-CH₂-O)

3.1.6.4 Obtenção do iso-propil enol-éter terc-butílico (260E) a partir do β-ceto sulfóxido (256E)**3.1.6.4.1 Através do emprego de iodeto de iso-propila como agente alquilante (*Método extrativo do íon-par*)¹³⁸**

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.3.1, pg.118), fizeram-se reagir os seguintes reagentes: α-terc-butilsulfinil acetofenona (256e) (0,15 g; 0,67 mmol), iodeto de iso-propila (0,23 g; 1,34 mmols), hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (0,23 g; 0,67 mmol), hidróxido de sódio (0,054 g; 1,34 mmols), diclorometano (0,7 mL) e água (0,7 mL). Após 24 horas de reação, o produto bruto foi purificado através de uma coluna cromatográfica com o emprego de éter/hexano (7:3), obtendo-se 0,09 g (51%) de um sólido branco (PF=80-82° C), caracterizado por RMN¹H, e análise elementar, o qual mostrou se tratar do produto monoalquilado no oxigênio (260e), sendo que a análise de NOE e Raio-X indicaram que o enol éter obtido apresentava geometria **Z**.

Análise elementar

%C(teórico) = 67,63

%H(teórico) = 8,32

%C(obtido) = 67,42

%H(obtido) = 8,04

ΔC = 2,1/1000

ΔH = 2,8/1000

Iso-propil enol éter terc-butílico RMN¹H (δ(ppm),CDCl₃/TMS) (500MHz): **(260e)**

- (a) 1,233-1,372 (m,15H) ((CH₃)₃-C-CO) e ((CH₃)₂-CH-O))
 (b) 4,200 (hept,J=6,13 Hz, 1H) ((CH₃)₂-CH-O)
 (c) 5,680 (s,1H) (CO(i-Pr)-CH-SO)
 (d) 7,408-7,535 (m,5H) (C₆H₅-CO(i-Pr)-CH)

3.1.6.5 Obtenção do iso-propil enol-éter fenílico (260g) a partir do β -ceto sulfóxido (256g)3.1.6.5.1 através do emprego de iodeto de iso-propila como agente alquilante (*Método extrativo do íon-par*)¹³⁸

Seguindo-se o procedimento geral (cap.3.1.3.3.1, pg.118), fizeram-se reagir os seguintes reagentes: α -fenilsulfinil acetofenona (256g) (0,15 g; 0,61 mmol), iodeto de iso-propila (0,21 g; 1,23 mmols), hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (0,21 g; 0,61 mmol), hidróxido de sódio (0,049 g; 1,23 mmols), diclorometano (0,6 mL) e água (0,6 mL). Ao final da reação o produto monoalquilado resultante foi purificado através de uma coluna cromatográfica de gradiente de hexano/acetona (8:2), obtendo-se cerca de 0,11 g de óleo levemente amarelado (63%), caracterizado por RMN¹H, o qual mostrou se tratar do iso-propil enol éter fenílico (260g) correspondente, sendo posteriormente analisado por NOE, no qual apresentou configuração Z. Entretanto, não foi possível caracterizá-lo por microanálise.

Iso-propil enol éter fenílicoRMN¹H (δ (ppm),CDCl₃/TMS) (500MHz): **(260g)**

- (a) 1,332 (d,J=6,38 Hz, 3H) ((CH₃)₂-CH-O)
- (b) 1,379 (d,J=6,43 Hz, 3H) ((CH₃)₂-CH-O)
- (c) 4,312 (hept,J=6,14 Hz, 1H) ((CH₃)₂-CH-O)
- (d) 5,953 (s,1H) (CO(i-Pr)-CH-SO)
- (e) 7,363-7,494 (m,8H) (C₆H₅-CO(i-Pr)- e C₆H₅-SO)
- (f) (f) 7,703-7,735 (m,2H) (C₆H₅-SO)

3.1.7 Procedimento utilizado no programa HyperChem

3.1.7.1 Cálculo da energia relativa dos enolatos Z e E

O programa HyperChem foi utilizado para calcular as energias relativas dos enolatos **Z** e **E** derivados do β -ceto sulfóxido terc-butilico (256e). O procedimento adotado segue descrito abaixo :

- ✓ Criar a estrutura do enolato **Z** do β -ceto sulfóxido (256e) utilizando as ferramentas do programa HyperChem.
- ✓ Definir o ângulo torsional entre o oxigênio sulfinílico, enxofre, carbono metínico e carbono enólico (O-S-C-CO) como sendo igual a zero. Gravar o arquivo eletrônico.
- ✓ Estas duas últimas operações são utilizadas para se obter o enolato E, entretanto, além de definir o ângulo torsional entre O-S-C-CO igual a zero, é necessário também definir o ângulo torsional entre o enxofre, carbono metínico, carbono enólico e oxigênio enólico como sendo igual a "trans" afim de evitar contratempos posteriores. Este arquivo eletrônico também é gravado com um outro nome.

Em seguida, o cálculo da energia relativa dos enolatos pode ser obtido através das seguintes operações :

- ✓ Abrir o arquivo eletrônico de interesse. Como o ângulo torsional entre o O-S-C-CO foi gravado como sendo igual a zero, não há necessidade de alterar este valor. Este valor é alterado posteriormente em intervalos de 30°,
- ✓ Após ter sido definido o ângulo torsional entre os átomos O-S-C-CO, *seleciona-se a molécula inteira e calcula-se a energia relativa* do mesmo. Este valor obtido é transportado à uma tabela no Excel,
- ✓ Em seguida, *seleciona-se novamente os átomos de O-S-C-CO, altera-se o ângulo torsional* em intervalos de 30°, e repete-se a operação descrita acima. Estas operações são realizadas repetidas vezes até que o valor do ângulo torsional seja novamente igual à zero.

Os valores obtidos no programa HyperChem eram transportados para uma tabela do Excel, permitindo a criação de um gráfico relacionando a energia relativa obtida em função dos vários ângulos torsionais (O-S-C-CO) fornecidos ao programa.

Os valores obtidos neste procedimento podem ser visualizados na Tabela 6 (pág.77) para o enolato **Z**, e na Tabela 8 (pág.83) para o enolato **E**. Estes valores são sumarizados em um gráfico ilustrado na Figura 12 (pág.75).

3.1.7.2 Estudo de otimização da geometria do enolato

O programa HyperChem também foi utilizado na otimização da geometria dos enolatos Z e E do b-ceto sulfóxido ter-butílico (256e) através do seguinte procedimento :

- ✓ Abrir o arquivo eletrônico de interesse. Como o ângulo torsional entre o O-S-C-CO foi gravado como sendo igual a zero, não há necessidade de alterar este valor. Este valor é alterado posteriormente em intervalos de 30°,
- ✓ Após ter sido definido o ângulo torsional entre os átomos O-S-C-CO, *seleciona-se a molécula inteira e efetua-se a otimização da geometria* do mesmo. Em seguida, realiza-se o *cálculo da energia relativa* deste conformero obtido. O valor obtido de **energia relativa** é transportado à uma tabela no Excel, bem como o **ângulo torsional** entre os átomos O-S-C-CO assim obtidos após otimização da geometria,
- ✓ Em seguida, *, altera-se o ângulo torsional* entre os átomos de O-S-C-CO em intervalos de 30°, e repete-se a operação descrita acima. Estas operações são realizadas repetidas vezes até que o valor do ângulo torsional seja novamente igual à zero.

Os valores obtidos no programa HyperChem eram transportados para uma tabela do Excel, permitindo a criação de um gráfico relacionando a energia relativa obtida em função dos vários ângulos torsionais (O-S-C-CO) fornecidos ao programa.

Os valores obtidos neste procedimento podem ser visualizados na Tabela 7 (pág.78) e gráfico (Figura 14, pág.77) para o enolato **Z**, e na Tabela 9 (pág.84) e gráfico (Figura 18, pág.82) para o enolato **E**.

RAIO-X DO ISO-PROPILO ENOL ÉTER TERC-BUTÍLICO (260e)**Bond lengths [Å] and angles [deg]**

S-O (2)	1.494 (2)	O(1)-C(1)-C(10)	117.5 (2)
S-C (2)	1.764 (2)	C(1)-C(2)-S	123.5 (2)
S-C (6)	1.847 (3)	O(1)-C(3)-C(4)	110.0 (2)
O(1)-C(1)	1.372 (3)	O(1)-C(3)-C(5)	105.8 (2)
O(1)-C(3)	1.461 (3)	C(4)-O(3)-C(5)	113.2 (3)
C(1)-C(2)	1.328 (3)	C(8)-O(6)-C(7)	113.0 (3)
C(1)-C(10)	1.482 (3)	C(8)-O(6)-C(9)	111.3 (2)
C(3)-C(4)	1.490 (4)	C(7)-C(6)-C(9)	110.0 (2)
C(3)-C(5)	1.503 (4)	C(8)-C(6)-S	107.2 (2)
C(6)-C(8)	1.515 (4)	C(7)-C(6)-S	110.6 (2)
C(6)-C(7)	11.522 (4)	C(9)-C(6)-S	105.5 (2)
C(6)-C(9)	1.532 (4)	C(15)-C(10)-C(11)	118.3 (2)
C(10)-C(15)	1.383 (3)	C(15)-C(10)-C(1)	120.8 (2)
C(10)-C(11)	1.391 (3)	C(11)-C(10)-C(1)	120.8 (2)
C(11)-C(12)	1.371 (4)	C(12)-C(11)-C(10)	120.9 (3)
C(12)-C(13)	1.368 (4)	C(13)-C(12)-C(11)	120.3 (3)
C(13)-C(14)	1.368 (4)	C(14)-C(13)-C(12)	119.5 (3)
C(14)-C(15)	1.382 (4)	C(13)-C(14)-C(15)	120.8 (3)
O(2)-S-C(2)	105.70 (11)	C(14)-C(15)-C(10)	120.1 (3)
O(2)-S-C(6)	106.23 (11)		
C(2)-S-C(6)	100.45 (11)		
C(1)-O(1)-C(3)	116.9 (2)		
C(2)-C(1)-O(1)	119.2 (2)		
C(2)-C(1)-C(10)	122.9 (2)		

3.2 RAIO-X DO ENOL-ÉTER TERC-BUTÍLICO (260e)

Crystal Data and structure refinement

Empirical formula	$C_{15}H_{30}O_2S$
Formula weight	274,45
Temperature	293(2) K
Wavelength	0,71073 Å
Crystal system	triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	$a = 8.888 \text{ Å}$ $\alpha = 89.33^\circ$ $B = 9.733 \text{ Å}$ $\beta = 69.84^\circ$ $C = 10.546 \text{ Å}$ $\gamma = 65.65^\circ$
Volume	771.1 Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.182 Mg/m
Absorption coefficient	0.204 mm ⁻¹
F(000)	304
Crystal size	0.20 x 0.15 x 0.10 mm
Theta range for data collection	2.08 to 26.30 deg.
Index ranges	$0 \leq h \leq 11$, $-11 \leq k \leq 12$, $-12 \leq l \leq 13$
reflections collected	3338
independent reflections	3124 [R(int) = 0.0315]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3124 / 0 / 168
Goodness-of-fit on F ²	1.023
Final R indices [I > sigma(I)]	R1 = 0.0457, wR2 = 0.1039
R indices (all data)	R1 = 0.1252, wR2 = 0.1308
Largest diff. Peak and hole	0.190 and -0.311 e.Å ⁻³

ESPECTRO 1 – RMN¹H DO PRODUTO MONOSSULFENILADO DO β -CETO SULFÓXIDO [MBB1] ISO-PROPÍLICO OBTIDO ATRAVÉS DO MÉTODO DE FASE HOMOGÊNEA - (258d)

ESPECTRO 2 – RMN¹H DO PRODUTO MONOSSULFENILADO DO β -CETO SULFÓXIDO ISO-PROPÍLICO OBTIDO ATRAVÉS DO MÉTODO DE FASE HOMOGÊNEA (PÓS 1 ANO EM FREEZER) - (258d)

ESPECTRO 3 – RMN¹H DO PRODUTO MONOSSULFENILADO DO β-CETO SULFÓXIDO TERC-BUTÍLICO OBTIDO ATRAVÉS DO MÉTODO DE FASE HOMOGÊNEA - (258e)

ESPECTRO 4 – RMN¹H DO PRODUTO MONOSSULFENILADO DO β-CETO SULFÓXIDO TERC-BUTÍLICO OBTIDO ATRAVÉS DO MÉTODO DE C.T.F. COM TEBAC[MBB4] - (258e)

ESPECTRO 7 – RMN¹H DO PRODUTO MONOSSULFENILADO DO β-CETO SULFÓXIDO METÍLICO OBTIDO PELO EMPREGO DO MÉTODO DE C.T.F. COM QUIBEC (d.e. 3,5:1) - (252a)

ESPECTRO 8 – RMN¹H DO PRODUTO MONOALQUILADO DO β-CETO SULFÓXIDO METÍLICO - (271a)

ESPECTRO 9 – RMN¹H DO I-PROPIL ENOL ÉTER CORRESPONDENTE AO β-CETO SULFÓXIDO METÍLICO - (260a)

ESPECTRO 10 – NOE DO I-PROPIL ENOL ÉTER CORRESPONDENTE AO β-CETO SULFÓXIDO METÍLICO - (260a)

ESPECTRO 11 - NOE DO I-PROPILO ENOL ÉTER CORRESPONDENTE AO β -CETO SULFÓXIDO METÍLICO - (260a) ESPECTRO 12 - NOE DO I-PROPILO ENOL ÉTER CORRESPONDENTE AO β -CETO SULFÓXIDO METÍLICO - (260a)

ESPECTRO 13 – RMN¹H DO PRODUTO MONOALQUILADO DO β-CETO SULFÓXIDO METÍLICO ATRAVÉS DO EMPREGO DO MÉTODO DE C.T.F. COM QUIBEC – (269b)

ESPECTRO 14 – RMN¹H DO BENZIL ENOL ÉTER CORRESPONDENTE AO β-CETO SULFÓXIDO METÍLICO OBTIDO ATRAVÉS DO MÉTODO DE C.T.F. COM QUIBEC – (270b)

ESPECTRO 15 – NOE DO BENZIL ENOL ÉTER CORRESPONDENTE AO β -CETO SULFÓXIDO METÍLICO OBTIDO ATRAVÉS DO MÉTODO DE C.T.F. COM TEBAC E BROMETO DE BENZILA – (270b)

ESPECTRO 16 – NOE DO BENZIL ENOL ÉTER CORRESPONDENTE AO β -CETO SULFÓXIDO METÍLICO OBTIDO ATRAVÉS DO MÉTODO DE C.T.F. COM TEBAC E BROMETO DE BENZILA – (270b)

ESPECTRO 17 – RMN¹H DO I-PROPIL ENOL ÉTER CORRESPONDENTE AO β-CETO SULFÓXIDO TERC-BUTÍLICO - (260e) ESPECTRO 18 – RMN¹H DO I-PROPIL ENOL ÉTER CORRESPONDENTE AO β-CETO SULFÓXIDO TERC-BUTÍLICO - (260e)

ESPECTRO 19 – NOE DO I-PROPIL ENOL ÉTER CORRESPONDENTE AO β -CETO SULFÓXIDO TERC-BUTÍLICO - (260e) ESPECTRO 20 – NOE DO I-PROPIL ENOL ÉTER CORRESPONDENTE AO β -CETO SULFÓXIDO TERC-BUTÍLICO - (260e)

ESPECTRO 21 – NOE DO I-PROPILOL ÉTER CORRESPONDENTE AO β -CETO SULFÓXIDO TERC-BUTÍLICO - (260e) ESPECTRO 22 – NOE DO I-PROPILOL ÉTER CORRESPONDENTE AO β -CETO SULFÓXIDO TERC-BUTÍLICO - (260e)

ESPECTRO 23 - NOESY DO I-PROPILO ENOL ÉTER CORRESPONDENTE AO β -CETO SULFÓXIDO TERC-BUTÍLICO - (260e) ESPECTRO 24 - NOESY DO I-PROPILO ENOL ÉTER CORRESPONDENTE AO β -CETO SULFÓXIDO TERC-BUTÍLICO - (260e)

ESPECTRO 25 - RMN¹H DO I-PROPI ENOL ÉTER CORRESPONDENTE AO β-CETO SULFÓXIDO FENÍLICO - (260q)

ESPECTRO 26 - NOE DO I-PROPI ENOL ÉTER CORRESPONDENTE AO β-CETO SULFÓXIDO FENÍLICO - (260q)

ESPECTRO 27 - NOE DO I-PROPIL ENOL ÉTER CORRESPONDENTE AO β -CETO SULFÓXIDO FENÍLICO - (260g) ESPECTRO 28 - NOE DO I-PROPIL ENOL ÉTER CORRESPONDENTE AO β -CETO SULFÓXIDO FENÍLICO - (260g)

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ H.D.Becker, G.J.Mikol e G.A.Russell, *J.Am.Chem.Soc.*, **1963**, 85, 3410.
- ² E.J.Corey e M.Chaykovsky, *J.Am.Chem.Soc.*, **1964**, 86, 1639.
- ³ G.A.Russell, E.T.Sabourin e G.Hamprecht, *J.Org.Chem.*, **1969**, 34, 2339.
- ⁴ I.Kuwajima e Y.Fukuda, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 327.
- ⁵ P.Bravo, E.Piovisi, G.Resnati, *Synthesis*, **1986**, 579.
- ⁶ K.Ogura, S.Furukawa, G.Tsuchihashi, *Chem.Lett.*, **1974**, 659.
- ⁷ N.Kunieda, J.Nokami e M.Kinoshita, *Chem.Lett.*, **1974**, 369.
- ⁸ R.Annunziata, M.Cinquini e F.Cozzi, *J.Chem.Soc.,Perkin Trans I*, **1979**, 1687.
- ⁹ K.K.Andersen, *J.Org.Chem.*, **1964**, 29, 1953.
- ¹⁰ M.C.Carreño, J.L.Garcia Ruano and A.Rubio, *Tetrahedron Letters*, **1987**, 28, n.41, 4861.
- ¹¹ M.C.Carreño, J.L.Garcia Ruano, C.Pedregal and A.Rubio, *J.Chem.Soc. Perkin I*, **1989**, 1335.
- ¹² H.El Ouazzani, N.Khiar, I.Fernández, F.Alcudia, *J.Org.Chem.*, **1997**, 62, 287
- ¹³ I.Fernández, N.Khiar, J.M.Llera, F.Alcudia, *J.Org.Chem.*, **1992**, 57, 6789
- ¹⁴ K.Ogura, M.Fujita, T.Inaba, K.Takahashi, and H.Iida, *Tetrahedron Letters*, **1983**, 24, n.5, 503.
- ¹⁵ R.Tanikaga, T.Tamura, Y.Nozaqi, A.Kaji, *J.Chem.Soc., Chem.Comm.*, **1984**, 87.
- ¹⁶ M.Hulce, G.H.Posner, J.P.Mallamo, L.L.Frye, T.P.Kogan, *Org.Synth.*, **1985**, 64, 196.
- ¹⁷ K.Mislow, M.M.Green, P.Laur, J.Melillo, A.L.Ternary, *J.Am.Chem.Soc.*, **1965**, 87, 1958.
- ¹⁸ D.N.Harpp, S.M.Vines, J.P.Montillier, T.H.Chan, *J.Org.Chem.*, **1976**, 41, 3987.
- ¹⁹ F.Schneider, R.Simon, *Synthesis*, **1986**, 582.
- ²⁰ B.M.Trost, T.N.Salzmann, K.Hiroi, *J.Am.Chem.Soc.*, **1976**, 98, 4887.
- ²¹ F.R.Blase, H.Le, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, n.26, 4559.
- ²² C.A.Ibarra, R.C.Rodriguez, M.C.Monreal Fernandez, F.J.Garcia Navarro,J.M.Tesorero, *J.Org.Chem.*, **1989**, 54, 5620.
- ²³ Kiyosei Iio, N.G.Ramesh, A.Okajima, K.Higuchi, H.Fujioka, S.Akai, and Y.Kita, *J.Org.Chem.*, **2000**, 65, 89.
- ²⁴ G.A.Russell, G.Hamprecht, *J.Org.Chem.*, **1970**, 35, 3007.
- ²⁵ J.Hooz, J.Smith, *J.Org.Chem.*, **1972**, 37, 4200.
- ²⁶ P.G.Gassman e G.D.Richmond, *J.Org.Chem.*, **1966**, 31,2355.

- ²⁷ M.Binder, C.Tamm, W.B.Turner, H.Minato, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 1146.
- ²⁸ S.Nozone, K.Hirai, K.Tauda, K.Ishibashi, M.Shiraska, J.F.Grove, *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 4675.
- ²⁹ P.A.Grieco, D.Boxler e C.S.Pogonowski, *J.Chem.Soc.,Chem.Comm.*, **1974**, 497.
- ³⁰ B.M.Trost, T.N.Salzmann, *J.Am.Chem.Soc.*, **1973**, 95, 6840.
- ³¹ J.L.Herrman, M.H.Berger, R.H.Schlessinger, *J.Am.Chem.Soc.*, **1973**, 95, 7923.
- ³² G.A.Russell e L.A.Ochrymowicz. *J.Org.Chem.*, **1969**, 34, 3624.
- ³³ K.Ogura, G.Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2681.
- ³⁴ K.Ogura, G.Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 1383.
- ³⁵ N.Kunieda, J.Nokami e M.Kinoshita, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 3997.
- ³⁶ P.A.Grieco, C.S.Pogonowski, *J.Org.Chem.*, **1974**, 39, 5, 732.
- ³⁷ I.Kuwajima, H.Iwasawa, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, n.1, 107.
- ³⁸ P.A.Barlett, *J.Am.Chem.Soc.*, **1976**, 98, 3305.
- ³⁹ Y.Tamura, H.Shindo, I.Uenishi, H.Ishibashi, *Chem.Pharm.Bull.*, **1979**, 27(12), 3186.
- ⁴⁰ B.Clement, *Chemiker Zeitung*, **1980**, 104, 368.
- ⁴¹ D.L.Boger e D.Mullican, *J.Org.Chem.*, **1978**, 43, 178.
- ⁴² G.H.Posner, J.P.Mallamo, K.Miura, *J.Am.Chem.Soc.*, **1981**, 103, 2886.
- ⁴³ P.Messinger e C.Kunnick, *Arch.Pharm.*, (Weinheim), **1985**, 38, 1086.
- ⁴⁴ Jose L.Garcia Ruano, Ana M.Martin Castro, Jesus H.Rodriguez, *Journal of Organic Chemistry*, **1992**, 57, 7235.
- ⁴⁵ M.Carmen Carreño, José L.Garcia Ruano, Miguel A.Toledo, Antonio Urbano, Cynthia Z.Remor, Valter Stefani, Jean Fischer, *Journal of Organic Chemistry*, **1996**, 61, 503.
- ⁴⁶ A.Ichihara, *Synthesis*, **1987**, 207.
- ⁴⁷ rearranjo de Coppe : L.A.Paquette, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 13971.
- ⁴⁸ reação de retro Diels-Alder : M.E.Bunnage, K.C.Nicolaou, *J.Chem.Eur.*, **1997**, 3, 187.
- ⁴⁹ G.Solladié, C.Greck, G.Demailly, A.Solladié-Cavallo, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 5047.
- ⁵⁰ G.Solladié, *Chemica Scripta*, **1985**, 25, 149.
- ⁵¹ G.Solladié, G.Demailly and C.Greck, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 435.
- ⁵² K.Tanaka, K.Ootake, K.Imai, N.Tanaka, A.Kaiji, *Chem.Comm.*, **1983**, 633.
- ⁵³ J.K.Cha, W.J.Christ, Y.Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 3943.

- ⁵⁴ G.Solladié, *Perspectives in the Organic Chemistry of Sulfur, International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur*, **1986**, 305.
- ⁵⁵ M.C.Carreño, J.L.Garcia Ruano, A.M.Martin, C.Pedregal, J.H.Rodriguez, A.Rubio, J.Sanchez and G.Solladié, *J.Org.Chem.*, **1990**, 55, 2121.
- ⁵⁶ J.L.Garcia Ruano, M.Carmen Maestro, F.Sánchez-Sancho, *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, 6, n.9, 2299.
- ⁵⁷ A.B.Bueno, M.C.Carreno, J.Fisher, J.L.Garcia Ruano, B.Pena, L.Penas and A.Rubio, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 3191.
- ⁵⁸ A.B.Bueno, M.C.Carreno, J.L.Garcia Ruano and A.Rubio, *Tetrahedron Asymmetry*, **1992**, 3, 251.
- ⁵⁹ G.Solladié, A.Almaro, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, n.12, 1937.
- ⁶⁰ G.Solladié, G.Demailly, C.Greck, *J.Org.Chem.*, **1985**, 50, 1552.
- ⁶¹ G.Solladié, C.Fréchou, G.Demailly, C.Greck, *J.Org.Chem.*, **1986**, 51, 1912.
- ⁶² G.Solladié, A.Almaro, *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, 6, n.2, 559.
- ⁶³ G.Solladié, A.Almaro, *Tetrahedron Assymetry*, **1994**, 5, 1717.
- ⁶⁴ G.Solladié, C.Bauder, L.Rossi, *J.Org.Chem.*, **1995**, 60, 7774.
- ⁶⁵ *J.Am.Chem.Med.Assoc.*, **1987**, 258, 3532.
- ⁶⁶ G.Solladié, N.Huser, *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, 6, n.11, 2679.
- ⁶⁷ G.Solladié, L.Gressot-Kempf, *Tetrahedron Assymetry*, **1996**, 7, n.8, 2371.
- ⁶⁸ N.J.Leonard, C.R.Johnson, *J.Org.Chem.*, **1962**, 27, 282.
- ⁶⁹ D.A.R.Happer, J.W.Mitchell, G.J.Wright, *Aust.J.Chem.*, **1973**, 26, 121.
- ⁷⁰ G.Solladié, *Synthesis*, **1981**, 185.
- ⁷¹ G.Solladié, F.Matloubi-Moghadam, C.Luttmann, C.Mioskowski, *Hevetica Chimica Acta*, **1982**, 65, F.5, n.157, 1602.
- ⁷² G.Solladié, R.Zimmermann, R.Bartsch, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, n.8, 755.
- ⁷³ K.Nishihata, M.Nishio, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, n.20, 1695.
- ⁷⁴ B.M.Trost, R.A.Kunz, *J.Org.Chem.*, **1974**, 39, n.17, 2648.
- ⁷⁵ G.Stork, R.N.Guthikonda, *J.Am.Chem.Soc.*, **1972**, 94, 5109.
- ⁷⁶ S.N.Huckin, L.Weiler, *J.Am.Chem.Soc.*, **1974**, 96, 1082.
- ⁷⁷ B.M.Trost, K.K.Leung, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, n.48, 4197.
- ⁷⁸ S.Iriuchijima, G.Tsuchihashi, *Synthesis*, **1970**, 588.

- ⁷⁹ K.C.Tin, T.Durst, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 4643.
- ⁸⁰ R.H.Rynbrandt, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 3553.
- ⁸¹ R.Pummerer, *Berichte*, **1909**, 42, 2282.
- ⁸² R.Pummerer, *Berichte*, **1910**, 43, 1401.
- ⁸³ B.M.Trost e A.J.Bridges, *J.Org.Chem.*, **1975**, 40, 2014.
- ⁸⁴ B.M.Trost, L.Weber, P.Strege, T.J.Fullerton, T.J.Dietsche, *J.Am.Chem.Soc.*, **1978**, 3426.
- ⁸⁵ B.M.Trost, W.P.Conway, P.E.Strege, T.J.Dietsche, *J.Am.Chem.Soc.*, **1974**, 96, 7165.
- ⁸⁶ F.Bergmann, D.Diller, *Isr.J.Chem.*, **1969**, 7, 57.
- ⁸⁷ N.Kunieda, J.Nokami e M.Kinoshita, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2179.
- ⁸⁸ F.Jung, N.K.Sharma, T.Durst, *J.Am.Chem.Soc.*, **1973**, 95, 3420.
- ⁸⁹ G.Solladié, C.Mioskowski, *J.Chem.Soc.,Chem.Comm.*, **1977**, 162.
- ⁹⁰ E.J.Corey, L.O.Weigel, A.R.Chamberlin, H.Cho, D.H.Hua, *J.Am.Chem.Soc.*, **1980**, 102, 6613.
- ⁹¹ G.Solladié, F.Matloubi-Moghadam, *J.Org.Chem.*, **1982**, 47, 91.
- ⁹² T.Yoshida e S.Saito, *Chem.Lett.*, **1982**, 1587.
- ⁹³ B.Wladislaw, L.Marzorati, R.B.Uchôa, *Synthesis*, **1986**, 964.
- ⁹⁴ B.Wladislaw, L.Marzorati, *An.Acad.Brasil.Ciênc.*, **1979**, 51(2), 295.
- ⁹⁵ B.Wladislaw, L.Marzorati, R.B.Uchôa, *Synthesis*, **1985**, 533.
- ⁹⁶ B.Wladislaw, L.Marzorati, R.B.Uchôa, *Phosphorous Sulfur and Silicon*, **1987**, 32, 87.
- ⁹⁷ B.Wladislaw, L.Marzorati, G.Ebeling, *Phosphorous, Sulfur and Silicon*, **1990**, 48, 163.
- ⁹⁸ B.Wladislaw, L.Marzorati, G.Ebeling, *Phosphorous, Sulfur and Silicon*, **1992**, 70, 25.
- ⁹⁹ B.Wladislaw, L.Marzorati, C.Di Vitta, R.M.Almeida Neves, *Phosphorous, Sulfur and Silicon*, **1998**, 197.
- ¹⁰⁰ M.Mikolajczyk, W.H.Midura, B.Wladislaw, L.Marzorati, F.C.Biaggio, W.Wieczorek and J.Blaszczyk, *Tetrahedron*, **1997**, 53, n.8, 2959.
- ¹⁰¹ M.Mikolajczyk, W.H.Midura, A.Miller, M.W.Wieczorek, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 2967.
- ¹⁰² M. Ogura, K., M.Yamashita Mikolajczyk, W.H.Midura, A.Zatorski, S.Grzejszczak, B.Costisella, *J.Org.Chem.*, **1978**, 43, 2518.
- ¹⁰³ M.Mikolajczyk, W.H.Midura, S.Grzejszczak, F.Montanari, M.Cinquini, M.W.Wieczorek, J.Karolak-Wojcichowska, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 8053.
- ¹⁰⁴ B.Wladislaw, L.Marzorati, F.C.Biaggio, *J.Org.Chem.*, **1993**, 58, 6132.

- ¹⁰⁵ Ogura, K. and G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Letters*, **1972**, 2681.
- ¹⁰⁶ Richman, J.E., J.L. Herrmann and R.H. Schlesinger, *Tetrahedron Letters*, **1973**, 3267.
- ¹⁰⁷ Ogura, K., M. Yamashita, M. Suzuki and G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Letters*, **1974**, 3653.
- ¹⁰⁸ M. Furukawa, M. Suzuki and G. Tsuchikashi, *Tetrahedron Letters*, **1975**, 2767.
- ¹⁰⁹ M. Mikolajczyk, W.H. Midura, S. Grzejszczak, A. Zatorski, A. Chefczynska, *J.Org.Chem.*, **1978**, 43, 473.
- ¹¹⁰ R.M. Coates, H.D. Pigott, *Synthesis*, **1975**, 319.
- ¹¹¹ P.R. Olivato, M.G. Mondino, M.H. Yreijo, B. Wladislaw, M.B. Bjorklund, L. Marzorati, G. Distefano, M. Dal Colle, G. Bombieri, A. Del Pra, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 109.
- ¹¹² a) F. Montanari, D. Landini e F. Rolla, *Phase Transfer Catalyzed Reactions*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York, (1982).
b) M. Makosza, E.M. Fedorynski, "Advances in Catalysis", Academic Press, **1987**, 35, 375
- ¹¹³ Makosza M., *Appl.Chem.*, **1975**, 43, 439.
- ¹¹⁴ B. Clement, *Chemiker Zeitung*, **1980**, 104, 368.
- ¹¹⁵ U.H. Dolling, D.L. Huges, K.M. Ryan, E.F. Schoenewaldt e E.J.J. Grabowski, *J.Org.Chem.*, **1987**, 52, 4745.
- ¹¹⁶ F.C. Biaggio, *Tese de Doutorado*, **1993** (USP) .
- ¹¹⁷ Y. Sasson, N. Bilman, *J.Chem.Soc.P.Trans II*, **1989**, 2029.
- ¹¹⁸ H.A. Zahalka, Y. Sasson, *J.Chem.Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1652.
- ¹¹⁹ M. Delmas, Y. Le Bigot, A. Gaset, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 4831
- ¹²⁰ S. Deremik, Y. Sasson, *J.Org.Chem.*, **1985**, 47, 2264.
- ¹²¹ C.L. Liotta, E.M. Burgess, C.C. Ray, E.D. Black, B.E. Fair, *Am.Chem.Soc. Symposium Series No.326*, 15, (**1987**); C.L. Liotta, E.M. Burgess, C.C. Ray, E.D. Black, B.E. Fair, in *Phase Transfer Catalysis: New Chemistry, Catalyst and Applications*, ed. C.M. Starks.
- ¹²² J.W. Zubrick, B.I. Dunbar, H.D. Durst, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1, 71.
- ¹²³ M.J. O'Donnell, W.D. Bennett, *J.Am.Chem.Soc.*, **1989**, 111, 2353.
- ¹²⁴ B. Wladislaw, L. Marzorati, F.C. Biaggio, R.R. Vargas, M.B. Bjorklund, J. Zukerman-Schpector, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12023.
- ¹²⁵ M. Casey, *Advanced Practical Organic Chemistry*, , **1991**, 37
- ¹²⁶ D.D. Perrin, W.F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Second Edition, Pergamon Press.,

- ¹²⁷ Bercaw and Garrett, *Journal of American Chemical Society*, **1956**, 78, 1841.
- ¹²⁸ I.F.Trotter, H.W.Thompson, *Journal Chemical Society*, **1946**, 483.
- ¹²⁹ D.J.Smith, E.T.Magno, *Biochemistry*, **1975**, 14, 767.
- ¹³⁰ D.J.Smith, E.T.Maggio, G.L.Kenyon, *Biochemistry*, , **1975**, 14, 766.
- ¹³¹ M.J.Shevchuck, A.V.Drombovskii, *J.Gen.Chem. of the URSS*, **1963**, 33, 1118.
- ¹³² R.M.Cowper, L.H.Davidson, *Org.Synth.Coll.*, **1993**, vol.2, 88.
- ¹³³ M.A.Fox, C.A.Triebel, R.Rogers, *Synth.Communi.*, **1982**, 12, 1055.
- ¹³⁴ Manfred Lissel, *J.Chem.Research (M)*, **1982**, 2946.
- ¹³⁵ Motohiro Mishio and Teichiro Ito, *Chem.Pharm.Bull*, **1965**, 13(12), 1392.
- ¹³⁶ Ian Paterson, *Tetrahedron*, **1988**, 44, n.13, 4207.
- ¹³⁷ F.C.Biaggio, *Tese de Doutorado*, **1993** (USP) : (a) p.91, (b) p.93
- ¹³⁸ B.Clement, *Chemiker Zeitung*, **1980**, 104, 368.
- ¹³⁹ G.A.Russell and G.J.Mikol, *J.Amer.Chem.Soc.*, **1966**, 88, 5498.
- ¹⁴⁰ Peter J.Wagner e Michael J.Lindstrom, *J.Am.Chem.Soc.*, **1987**, 109, 3062.
- ¹⁴¹ E.J.Corey, J.Chaykovsky, *J.Am.Chem.Soc.*, **1965**, 87, 1345.
- ¹⁴² P.R.Olivato, *Tese de Livre Docência*, **1982** (USP).(a) p.119; (b) 117
- ¹⁴³ N.L.Leonard, C.R.Johnson, *J.Org.Chem.*, **1949**, 27, 282.
- ¹⁴⁴ S.Kano, T.Yokematsu, T.Ono, S.Hibino,S.Shibuya, *Synthesis*, **1978**, 305.
- ¹⁴⁵ P.R.Olivato, E.Bonfada, R.Rittner, *Magn.Reson.Chem.*, **1992**, 30, 81.
- ¹⁴⁶ N.Kunieda, Y.Fujiwara, J.Nokami, M.Kinoshita, *Bull.Chem.Soc.Jpn.*, **1976**, 49(2), 575.
- ¹⁴⁷ S.Iriuchijima, G.Tsuchihashi, *Synthesis*, **1975**, 401.
- ¹⁴⁸ P.Browbridge, I.Jowett, *Synthesis*, **1988**, 252.
- ¹⁴⁹ R.M.Coates, H.D.Pigott, *Synthesis*, **1975**, 319.