**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA**

Programa de Pós-Graduação em Química

DERISVALDO ROSA PAIVA

**ESTUDOS DA DIASTEREOSSELETIVIDADE
DA ADIÇÃO DE NUCLEÓFILOS AO GRUPO
CARBONILA DE β -CETOSSULFÓXIDOS
SULFANILADOS DERIVADOS DA
1-INDANONA E 1-TETRALONA**

Versão corrigida da Tese conforme Resolução CoPGr 5890

O original se encontra disponível na secretaria de Pós-Graduação do IQ-USP

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

30/05/2011

DERISVALDO ROSA PAIVA

**ESTUDOS DA DIASTEREOSSELETIVIDADE
DA ADIÇÃO DE NUCLEÓFILOS AO GRUPO
CARBONILA DE β -CETOSSULFÓXIDOS
SULFANILADOS DERIVADOS DA
1-INDANONA E 1-TETRALONA**

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

Orientadora: Profa. Dra. Blanka Wladislaw

São Paulo

2011

*À Profa. Dra. Blanka Wladislaw, pela confiança e dedicação.
Aos meus pais, irmãos, irmãs, esposa e filhos pelo apoio em todos os momentos, e a
Deus sobre todas as coisas...*

Bachianas Brasileiras nº 5

Hector Villa Lobos

À Profa. Dra. Liliana Marzorati, pela oportunidade de trabalhar em seu grupo, pela disposição em ensinar, pela dedicação.

Ao Prof. Dr. Cláudio Di Vitta pela disposição, motivação, serenidade, postura e generosidade

José Eduardo Pandini, Bianca e família, pelo grande apoio, pelo incentivo, amizade, motivação, pela fé depositada sem a qual não seria capaz de chegar até este ponto.

Andreas Albert Von. R., pelo incentivo, pelo grande apoio, pela disposição, pelas idéias, pela companhia em todos os momentos deste trabalho.

Patrícia B. Di Vitta, pela amizade, simpatia, apoio incentivo e consideração.

Mauro Alves Bueno pela ajuda e apoio de sempre e perseverança.

*Giovana Cappio B.; Fabio L. Navarro M.; Carol Luz
Ao grupo do Prof Olivato ; Alessandro R., Elizângela, Daniel Nopper, À Profra. Adriana Karla A. R., Carlos Eduardo C.J, Roberto Silva G.*

Eduardo C. Ramos pelo apoio de sempre e incentivo

Ao Prof. Francisco Biaggio, pela motivação, esperança colaboração e conselhos que valem para uma vida inteira.

Aos sempre Leais: Laís, Gilberto (Japonês),
 Mário Henrique Tomassi (Mochilão), ao
 Menudo, Suzan pela simpatia, Rafael,
 Marião pelo companheirismo.
 Aos amigos do Laboratório dos Profs: J. V.
 Comasseto, Prof. Alcindo, Prof. Leandro E.:
 Professor Luis F. S. Jr.: Prof. Jonas Gruber
 Hans Viertler e Vera Lúcia Pardini:
 Rosamaria Wu Chia Li, Elina Wu Gruber,
 Juliana Ribeiro Cordeiro, Ricardo Curilazo,
 Raquel, Profa: Antonia A. Prof. Josef
 Wilherm Baader, Profra. Paulete Romoff.
 Sergio Reis, Fabiana Godim, Alessandro
 Bossoni, Gabriel Kutokala, Neusa Salvadeo
 V., e amigos inesquecíveis da Univ.
 Mackenzie: Maurício Lamano, Alexandre
 Gabrielli, Prof. Antonio Carlos

Aos amigos(as) Laerte, Nilza,
 Sandra Gomes, Pedro.
 Aos funcionários Central analítica, B5,
 fotocópia Jailton e Chiquinho.
 Aos funcionários da Secretaria de Pós-
 graduação: Cibele, Milton, Marcelo e
 Emiliano pela dedicação e disposição,
 prontidão.
 Professor Júlio Zuckerman-Schpector,
 Prof. Carlos A. De Simone (UFAL),
 Ignez Caracelli (DF-UFSCAR)
 pela contribuição com as análises de
 raios-X.
 Aos professores do Instituto de Química.
 Ao CNPQ pela bolsa concedida.

As telas apresentadas homenageiam o Mestre
 Anatol Wladislaw

RESUMO

Neste trabalho, foi proposta a preparação e redução, seguida de hidrólise oxidativa, de alguns derivados imínicos da 2-metilsulfinil-2-metilsulfanil-1-tetralona e da 2-metilsulfinil-2-metilsulfanil-1-indanona.

A 2-metilsulfinil-O-metil-oxima da 1-tetralona foi preparada pela oxidação da 2-metilsulfanil-O-metil-oxima. O sulfóxido assim obtido pôde ser sulfanilado empregando-se terc-butil lítio e metanotiolsulfonato de metila, resultando um único diastereoisômero que se mostrou inerte na reação de redução da função imínica com NaBH_4 .

Tentativas de preparar a N-tosil-imina da 2-metilsulfinil-1-tetralona, por oxidação do sulfeto correspondente, não conduziram ao produto esperado, mas sim à enamina.

Buscando uma rota alternativa para a preparação de derivados imínicos de sulfinil ciclanonas sulfaniladas, foram preparados β -cetossulfóxidos derivados da 1-tetralona e da 1-indanona que, após serem sulfanilados, seriam submetidos às reações com aminas aromáticas ou alifáticas. As reações de sulfanilação da 2-metilsulfinil-1-indanona e da 2-metilsulfinil-1-tetralona foram efetuadas em condições de transferência de fase, na presença dos catalisadores TEBAC ou QUIBEC. Para ambos os casos, os rendimentos de produto foram cerca de 80 %. Enquanto os dois catalisadores conduziram a resultados estereoquímicos similares para a sulfanilação da 2-metilsulfinil-1-indanona, para a 2-metilsulfinil-1-tetralona, o uso do catalisador quiral QUIBEC resultou em um aumento da diastereosseletividade da reação, no sentido da formação do diastereoisômero majoritário de configuração relativa *CR,SR*. Foram também efetuadas as reações de sulfanilação das duas 2-metilsulfinil ciclanonas em meio homogêneo, empregando como bases o

hidróxido de lítio ou o di-isopropil amideto de magnésio. Porém, as reações das sulfinil ciclanonas sulfaniladas assim preparadas com a anilina e com a metil-amina não foram bem sucedidas.

As reações de redução com boroidreto de sódio das duas sulfinil ciclanonas sulfaniladas conduziram aos respectivos álcoois em cerca de 70 % de rendimento e na forma de um único diastereoisômero, de configuração relativa *SR,C-1R,C-2R*, no caso do tetralol. As duas metilsulfinil ciclanonas sulfaniladas, opticamente ativas, foram preparadas em bons rendimentos, mas sob forma escalêmica, o que não permitiu o prosseguimento do estudo do curso estereoquímico da redução da carbonila de tais compostos.

A reação de adição do enolato de lítio do acetato de etila à 2-metilsulfinil-2-metilsulfanil-1-indanona conduziu ao produto esperado em bom rendimento, mas com baixo excesso diastereoisomérico. Em condições análogas, a 2-metilsulfinil-2-metilsulfanil-1-tetralona mostrou-se inerte.

ABSTRACT

The original proposal of this research work was to prepare imines of 2-methylsulfinyl-2-methylsulfanyl-1-tetralone and 2-methylsulfinyl-2-methylsulfanyl-1-indanone that would be subsequently reduced and submitted to oxidative hydrolysis.

By oxidation of 2-methylsulfanyl-1-tetralone-O-methyloxime the corresponding sulfoxide could be prepared, and submitted to the sulfanylation reaction using *tert*-butyllithium/methyl methanethiolsulfonate. The resulting product was obtained as a single diastereoisomer but showed to be unreactive towards reduction using sodium borohydride.

In attempting to convert the 2-methylsulfanyl-1-tetralone into the corresponding sulfoxide by oxidation, the corresponding sulfinylenamine was obtained instead of the expected sulfinylimine.

Searching for an alternative synthetic route to the desired imines, the required β -ketosulfoxides were prepared and sulfanylated under phase-transfer catalysis using TEBAC or QUIBEC, as catalysts. In both cases, product yield was ca. 80%. Although for the sulfanylation of 2-methylsulfinyl-1-indanone using either TEBAC or QUIBEC the same diastereoselectivity was observed, for the reaction performed with 2-methylsulfinyl-1-tetralone and QUIBEC an improved diastereoselectivity was observed, in favour of the *CR,SR* diastereoisomer. Analogous sulfanylation reactions were performed in homogeneous medium in the presence of lithium hydroxide or magnesium *diisopropylamide* acting as bases. However, the reactions of the prepared 2-methylsulfinyl-2-methylsulfanyl ciclanones with aniline or methylamine were unsuccessful.

The borohydride reduction of the 2-methylsulfinyl-2-methylsulfanyl ciclanones afforded the corresponding diastereoisomerically pure alcohols in ca. 70% yield, bearing, in the case of the tetralol derivative, the *SR,C-1R,C-2R* relative configuration.

The two optically active sulfanylated 2-methylsulfinyl ciclanones could be prepared in good yields but as a scalemic mixture that precluded further studies in order to determine the stereochemical course of the carbonyl reduction.

As for the addition reaction of the ethyl acetate lithium enolate to 2-methylsulfinyl-2-methylsulfanyl-1-indanone, the expected adduct was obtained in good yield but with poor diastereoselectivity. Under the same experimental conditions, the 2-methylsulfinyl-2-methylsulfanyl-1-tetralone underwent no reaction.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ar: aromático ou arila

BOC: terc-butiloxicarbonil

DMSO: dimetilsulfóxido

LDA: di-isopropilamideto de lítio

Lit. : literatura

MeSO₂-DAG: metanossulfinato de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glucofuranosila

QUIBEC: cloreto de *N*-benzilquinínio

RMN de H: ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN de ¹³C: ressonância magnética nuclear de carbono

TEBAC: cloreto de benziltriethylamônio

THF: tetra-hidrofurano

TFAA: anidrido trifluoroacético

aq.: aquoso

cat.: catalisador

e.d.: excesso diastereoisomérico

***J*:** constante de acoplamento

m: multiplete

p.e.: ponto de ebulição

p.f.: ponto de fusão

q.: quarteto

δ : deslocamento químico

t.: tripleto

SUMÁRIO

Resumo.....	09
Abstract.....	11
Lista de abreviaturas e siglas.....	13
1-Introdução.....	17
2-Objetivos.....	52
3-Resultados e Discussão.....	62
4-Conclusões.....	104
5-Parte experimental.....	105
5.1. Materiais e métodos.....	105
5.2. Preparação de β -cetossulfóxidos racêmicos e derivados.....	106
5.2.1.3. Preparação de 2-metilsulfinil-1-indanona racêmica (21).....	106
5.2.2. Preparação da 2-metilsulfanil-1-tetralona racêmica (59).....	108
5.2.3. Preparação da O-metil-oxima da 2-metilsulfinil-1-tetralona (52).....	110
5.2.4. Preparação da N-tosil enamina da 2-metilsulfinil-1-tetralona (58).....	113
5.3. Reações de sulfanilação por catálise de transferência de fase	116
5.3.1. Preparação de 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-indanona (24), utilizando cloreto de trietil benzilamônio (TEBAC) como catalisador.....	116
5.3.2. Preparação de 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-indanona (24), utilizando o cloreto de N-benzilquinínio (QUIBEC) como catalisador.....	117
5.3.3. Preparação de 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralona (50), utilizando o cloreto de trietil benzilamônio (TEBAC) como catalisador.....	118

5.3.4. Preparação de 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralona (50), utilizando o cloreto de N-benzilquinínio (QUIBEC) como catalisador.....	119
5.4. Reações de sulfanilação em fase homogênea.....	120
5.4.1. Preparação da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-O-metil-oxima da 1-tetralona (52).....	120
5.4.2. Preparação da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-indanona (24) empregando hidróxido de lítio como base.....	121
5.4.3. Preparação da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralona (50), empregando hidróxido de lítio como base.....	122
5.4.4. Preparação da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralona (50), empregando cloreto de <i>terc</i> -butil magnésio como base.....	123
5.5. Reações de adição nucleofílica ao grupo carbonila.....	124
5.5.1. Obtenção de 2-metilsulfinil-tetralol acetilado (61).....	124
5.5.2. Obtenção de 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralol (62).....	125
5.5.3. Obtenção de 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-indanol (24).....	126
5.5.4. Adição do enolato de lítio do acetato de etila à 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-indanona (24), na presença brometo de zinco.....	126
5.5.5. Adição do enolato de lítio do acetato de etila à 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-indanona (24).....	128
5.5.6. Tentativa de adição do enolato de lítio do acetato de etila à 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil -1-tetralona (59).	129
5.6. Rearranjo de pummerer do 2-metilsulfinil-1-tetralol acetilado	130
5.7. Preparação de compostos opticamente ativos.....	131
5.7.1- Preparação do 1,2:5,6-di-O-isopropilideno- β -D-glucofuranosil-(+)-(SR)-metilsulfinato (R)-DAG.....	131
5.7.2-Preparação do 1,2:5,6-di-O-isopropilideno- β -D-glucofuranosil-(-)-(SS)-metilsulfinato (S)-DAG.....	132

5.7.3. Tentativa de preparação das (SS)-2-sulfinil-1-tetralona (59) via fenil imina da 1-tetralona.....	133
5.7.4. Tentativa de preparação da (SR)-2-sulfinil-1-tetralona (59) por condensação direta.....	135
5.7.5. Tentativa de preparação de 2-sulfinil-1-tetralona (59), opticamente ativo, via oxidação assimétrica.....	136
5.7.6. Tentativa de preparação das (SS)-2-sulfinil-1-tetralona (59) via N,N-dimetil-hidrazona da 1-tetralona.	137
5.7.6.2. Tentativa de preparação da (SS)-2-sulfinil-1-tetralona (59) via a N,N-dimetil-hidrazona da 1-tetralona.	138
5.7.6.3- tentativa de preparação da (SR)-2-sulfinil-1-tetralona (59) utilizando-se amideto de magnésio como base.....	139
5.7.6.4. Preparação da (SR)-2-sulfinil-1-indanona (21), utilizando o enolato de magnésio da 1-tetralona.....	140
5.7.8. -Tentativa de preparação da (SS)-2-sulfinil-1-indanona (21)	141
5.8. Reações de sulfanilação dos compostos opticamente ativos, por catálise de transferência de fase	142
5.8.1. Sulfanilação da (SR)-2-metilsulfinil-1-tetralona, utilizando o cloreto de trietil benzilamônio (TEBAC) como catalisador.....	142
5.8.2. Reações de sulfanilação de (SS)-2-metilsulfinil-1-indanona (24) com QUIBEC.....	143
5.8.3- Reações de sulfanilação de (SR)-2-metilsulfinil-1-indanona (24) com QUIBEC.....	144
Apêndice lista de referências	146
Apêndice lista de espectros selecionados.....	151

CAPÍTULO 1-INTRODUÇÃO

1. A CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE

A catálise de transferência de fase (CTF) é um método empregado em síntese orgânica e bastante difundido tanto no meio acadêmico como na indústria. Com versatilidade e simplicidade de procedimentos, a CTF emprega solventes e reagentes menos agressivos ao ambiente e condições brandas de reações, podendo ser realizada em larga escala, com baixo custo.

O termo CTF foi utilizado pela primeira vez por Starks,¹ em 1971, e pode ser definido como “um método sintético que acelera ou provoca reações entre substâncias que estão fases diferentes e que são colocadas em contato via um agente transferidor ou catalisador.”² O agente transferidor ou catalisador é muitas vezes um sal de amônio ou fosfônio quaternário, usualmente chamado de "quat" e simbolizado por Q^+ , (Q^+X^-). Um exemplo de tais sais é o brometo de tetrabutilamônio, $(C_4H_9)_4NBr$.

A primeira proposta mecanística para o processo de transferência de fase foi formulada por Starks,² para um sistema líquido-líquido (CTF-LL). Este mecanismo está ilustrado no Esquema 1, tomando como exemplo uma reação de substituição nucleofílica alifática.

¹ Starks, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 195.

² Lucchese, M.A. Marzorati, L. *Quim. Nova* **2000**, 5, 23.

Esquema 1

Outros sistemas, além do líquido-líquido (CTF-LL),³ são empregados, como por exemplo o sólido-líquido (CTF-SL) e o gás-líquido (CTF-GL), em que o ciclo catalítico ocorre com transferência entre as duas fases, em analogia ao proposto para o sistema líquido-líquido.

A catálise de transferência de fase apresenta algumas vantagens quando comparada a métodos sintéticos tradicionais, quais sejam:

i-Eliminação ou substituição de solventes orgânicos

ii-Substituição de reagentes perigosos e/ou caros, como por exemplo NaH, NaNH₂,

³

Starks, C. M.; Liotta, C. L.; Halpern, M. *Phase-Transfer Catalysis*, Chapman & Hall, New York, **1994**.

tert-BuOK, LiNR₂ que são substituídos por NaOH, KOH ou K₂CO₃.

iii-Alta reatividade e seletividade das espécies ativas.

iv-Altos rendimentos e pureza dos produtos.

v-Simplicidade de procedimentos

vi-Baixo custo de investimento.

vii-Baixo consumo de energia.

viii-Minimização de resíduos industriais.

ix-Diminuição do tempo de reação.

A catálise de transferência de fase tem grande variedade de aplicações, sobretudo em reações de substituição nucleofílica e em reações envolvendo a desprotonação de ácidos orgânicos fracos.⁴ Dentre as reações realizadas em condições de CTF podem ser citadas as de oxidação, redução, polimerização e condensação, as reações de metais de transição co-catalisadas, a geração de carbenos e suas possíveis reações. Frequentemente, as reações efetuadas em condições de transferência de fase constituem passos de processos multi-etapas para a produção de insumos de química fina. Estima-se³ que, atualmente, a CTF é utilizada em mais de 500 processos comerciais, na produção de fármacos, agro-químicos, polímeros, etc.

⁴ Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **1975**, 43, 439.

1.1. Os catalisadores de transferência de fase

Os sais quaternários de amônio são os catalisadores mais utilizados, sendo os mais comuns o cloreto ou brometo de benziltriethyl amônio (TEBAC ou TEBA-Br), o cloreto de metiltrioctil amônio (Aliquat® 336), o cloreto de metiltrialquil amônio (Adogen® 464), o hidrogenossulfato, o hidróxido e os haletos de tetrabutyl amônio e o hidróxido de benziltrimetil amônio (Triton B). Sais quaternários de fosfônio são mais estáveis termicamente que os sais de amônio e também podem ser utilizados em aplicações especiais que requeiram o emprego de temperaturas de reação mais elevadas. Éteres-coroa (poliéteres macrocíclicos) também podem ser utilizados como catalisadores de CTF, e sua capacidade de complexação específica com cátions permite a solubilização de alguns sais de metais alcalinos, tanto orgânicos como inorgânicos, em solventes orgânicos apolares.⁵

1.2. A Catálise de Transferência de Fase Assimétrica (CTFA)

Mais recentemente, a catálise de transferência de fase passou a ter aplicação em síntese assimétrica. Para tanto, passaram a ser utilizados, como indutores de assimetria, sais quaternários de amônio com centros estereogênicos definidos. Estes sais são capazes de discriminação de faces heterotópicas, conduzindo, assim, a produtos com excesso enantiomérico ou diastereoisomérico.

Os sais **1** e **2**, de alcalóides da Efedra e **3** e **4**, da Cinchona,⁶ (Figura 1) têm sido empregados com frequência e conduzido a bons resultados em termos de rendimento e estereosseletividade, principalmente quando a quaternização do átomo de nitrogênio é feita com grupos volumosos, como o metil-antracênico ou o 3,5-di-*terc*-butil-4-metoxibenzila.

⁵ Pedersen, C. J.; Frensdorff, H. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**.

⁶ Dijkstra, G. D. H.; Kellogg, R. M.; Wynberg, H. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1989**, 108, 195.

Figura 1. Alguns sais derivados de alcalóides da Efedra e da Cinchona: **1** e **2** – derivados de efedrinó; **3** e **4** – derivados de cinchonínio e cinchonidínio

Embora éteres-coroa quirais⁷ sejam mais resistentes à decomposição e tenham utilizados com sucesso, por exemplo, em reações de adição de Michael assimétricas, seu alto custo inviabiliza seu uso em larga escala.

Um dos melhores resultados em CTF assimétrica foi obtido por Dolling e col.⁸ na metilação da 6,7-dicloro-5-metóxi-2- fenil-1-indanona (**5**) utilizando como catalisador o brometo de *N*-(*p*-trifluorometil)benzil]cinchonínio (**6**) (Esquema 2).

⁷ Cram, D.J.; Sogah, G.D.Y. *J. Chem. Commun.* **1981**, 13, 625.

⁸ Dolling, U-H.; Davis, P.; Grabowski, J.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 446.

Esquema 2

O mecanismo de enantiosseleção, proposto neste caso, baseia-se na formação de um enolato quiral da indanona **5**, pela associação por três pontos com o catalisador. Nesse modelo mecanístico, a formação de um par-iônico íntimo é garantida por uma ligação de hidrogênio entre a hidroxila do catalisador e o oxigênio do enolato, por uma interação do tipo π - π (anel aromático do enolato com o anel quinolínico do catalisador) e também por outra interação π - π (anel benzílico do catalisador com o grupo fenila do enolato) (Figura 2).

A associação entre o enolato e o catalisador deve bloquear uma das faces do enolato para a aproximação do eletrófilo, explicando os altos valores de excesso enantiomérico. Cabe ressaltar que o modelo mecanístico proposto é apoiado pela estereoquímica dos adutos obtidos.

FIGURA 2. Par-iônico íntimo catalisador/enolato de **5**.

Para a reação de alquilação assimétrica da imina **7**, utilizando o catalisador **8** (Esquema 3), Corey e col.^{9a,b} propuseram um novo modelo para explicar a enantiosseletividade observada em tal reação.

Pela proposição de Corey e col., o nitrogênio positivo ocupa o centro de um tetraedro com três faces estericamente impedidas, de tal forma que apenas uma fica disponível para interagir com o enolato. Uma das faces está bloqueada pelo grupo antracenila; a outra, pelo grupo *O*-alila, e a terceira pela própria estrutura do anel quinuclidínico. Desta forma, o ataque do reagente alquilante ocorre pela aproximação a apenas uma das faces do catalisador, aquela voltada para o substituinte quinolínico. (Figura 3)

⁹ a) Lygo, B.; Wainwright, P.G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8595.; b) Corey, J.; Zang, F.Y. *J. Org. Lett.* **2000**, 2, 4257.

Esquema 3 **Figura 3.** Face livre para associação catalisador/enolato

Um aspecto importante, a ser destacado, é que, em meio básico, condição necessária para a formação de enolatos, os catalisadores de sais de β -hidroxiamônio são suscetíveis à decomposição com formação parcial de oxiranas.

O Esquema 4 ilustra a decomposição dos sais de *N*-benzilcinchonínio **3**, em meio básico, como por exemplo no sistema $NaOH$ (aq.) 50 % e tolueno, à temperatura ambiente. A oxirana (**9**), uma espécie opticamente ativa, mas que não tem ação catalítica é formada pela

reação intramolecular do alcóxido (**10**). Por outro lado, a *O*-alquilação de **10** conduz à formação do catalisador **11** que, *via* eliminação de Hofmann, transforma-se no enol éter **12**. As *N*-alquilações dos compostos **9** e **12** formam os catalisadores **13** e **14**, de baixas capacidades de enantiosseleção e que levam a produtos de reação racêmicos.¹⁰

Cabe ressaltar que, pelo fato de uma possível decomposição do catalisador gerar um composto opticamente ativo, a determinação do valor de α_D de produtos obtidos em reações de CTF assimétrica exige que estejam livres de qualquer traço de oxirana, quando se empregam catalisadores do tipo acima mencionados.

Esquema 4

Apesar da possibilidade da ocorrência, em meio básico, das reações mostradas no Esquema 4, são inúmeras as reações assimétricas bem sucedidas pelo emprego de quaternários de amônio, como mostrado com alguns exemplos ilustrativos na Tabela que se segue:

¹⁰

Dehmlow, E. V.; Singh, P.; Heider, J. *J. Chem. Res. Synop.* **1981**, 9, 292.

Tabela 1. Alguns exemplos de reações realizadas em CTFA

Reação	Cat.	Ref
<p>80 % e.e. 80%</p>		11
<p>63 % e.e. 85%</p>		12
<p>49 % e.e. 92 %</p>		13
<p>49 % e.e. 79 %</p>		14

No item que se segue, será apresentada a aplicação da CTF especificamente para a reação de sulfanilação.

- ¹¹ Merritt, B. A.; Erik, J.H.; Jeffrey C. S.; Karl D.B. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9470.
- ¹² Veeraraghavan, P. R.; Sateesh M.; Laylka B.; Venkat R. R.; O'Donnel J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13450.
- ¹³ Lygo, B.; Beynon, C.; Mcleod, M.C.; Roy, C.; Wade, C.E. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 8832.
- ¹⁴ Shigeru, A.; Takayuki, S. *Tetrahedron* **1998**, 39, 2148.

1.3-SULFANILAÇÃO DE β -CETOSSULFÓXIDOS EMPREGANDO A CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE

As reações de sulfanilação de β -cetossulfóxidos, em condições de catálise de transferência de fase, foram originalmente investigadas pelo grupo da Profa. Blanka Wladislaw. No primeiro destes estudos, foi efetuada a sulfanilação de 2-sulfinil-acetofenonas *p*-substituídas¹⁵. Os bons resultados de obtenção dos produtos sulfanilados pelo emprego do catalisador quiral QUIBEC e a simplicidade operacional nas condições de CTF (Esquema 5, Tabela 2) mostraram que, neste caso, este método sintético é mais conveniente que o emprego de fase homogênea.

Esquema 5

Tabela 2. Reações de sulfanilação das sulfinil-acetofenonas **15** e **16**, em CTF, empregando QUIBEC

β -cetossulfóxido	Y	Rendimento %	Excesso diastereoisomérico %
15	H	55	60
16	CH ₃	47	60

¹⁵

Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Biaggio, F.C.; Vargas, R. R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 12023.

Quando a reação de sulfanilação foi efetuada empregando-se o β -cetossulfóxido de configuração *SR*, foi obtida uma mistura de diastereoisômeros, na qual predominava o de configuração *SR,CR*, como comprovado pela análise por Raios-X do produto isolado.

Para explicar a estereosseletividade observada, os autores propuseram que, além das interações π - π entre os anéis aromáticos do substrato e do catalisador, haveria também a formação de ligação de hidrogênio entre a hidroxila do catalisador e enolato do β -cetossulfóxido. Esta ligação de hidrogênio não era unidirecional, mas sim resultante da interação tanto com o oxigênio enólico como com o oxigênio sulfinílico. As interações descritas teriam como resultado, a formação de dois possíveis pares iônicos, como ilustrado na Figura 4.

Figura 4. Par iônico formado entre catalisador (QUIBEC) e o enolato do β -cetossulfóxido de configuração *SR*, **A**: interação com o anel N-benzílico. **B**: interação com núcleo quinolínico.

No entanto, para a reação efetuada com o mesmo β -cetossulfóxido sob forma racêmica, haveria quatro possibilidades de interação, como mostrado na Tabela que se segue:

Tabela 3. Aspectos estereoquímicos da reação de enolatos *Z* de β -cetossulfóxidos com agentes sulfanilantes, na presença de QUIBEC.

Anel aromático do catalisador que interage com o anel do substrato	Face do enolato bloqueada pelo catalisador	Configuração do β -cetossulfóxido	Configuração do β -cetossulfóxido sulfanilado
Benzílico	<i>Si</i>	<i>SR</i>	<i>SR,CR</i>
Benzílico	<i>Si</i>	<i>SS</i>	<i>SS,CR</i>
Quinolínico	<i>Re</i>	<i>SR</i>	<i>SR,CS</i>
Quinolínico	<i>Re</i>	<i>SS</i>	<i>SS,CS</i>

Quando foi efetuada a reação de sulfanilação do β -cetossulfóxido racêmico, na presença de QUIBEC, foi observada a formação de um diastereoisômero majoritário, de mesma configuração relativa que aquele obtido para a sulfanilação do β -cetossulfóxido opticamente ativo. No entanto, este diastereoisômero, assim como o minoritário, foi isolado sob forma racêmica, o que demonstrou que não havia formação preferencial de um dos dois pares-iônicos possíveis. Dessa forma, estava descartada a hipótese inicial e era preciso buscar uma nova explicação para a diastereosseletividade observada em tais reações. Para tanto, os autores passaram a considerar a facilidade de aproximação do eletrófilo a cada um dos dois pares-iônicos, **A** e **B**, observando que, no par iônico **A**, o grupo metila ligado ao enxofre sulfoxídico está voltado para o catalisador, enquanto que, no par-iônico **B**, este grupo está voltado para fora, dificultando a aproximação do eletrófilo à face livre do par-iônico. Assim,

a estéreo-diferenciação não seria função da estabilidade relativa dos dois possíveis pares-iônicos, mas sim da cinética de reação com o eletrófilo.

A investigação que relatamos acima se restringiu a β -cetossulfóxidos contendo, em sua estrutura, o grupo metilsulfinila. Com o objetivo de estudar a influência de outros grupos, ligados ao enxofre sulfoxídico, sobre a diastereosseletividade da reação de sulfanilação, foram sintetizados três novos β -cetossulfóxidos. Estes compostos foram feitos reagir com metanotiol-sulfonato de metila, segundo dois procedimentos: A) em meio homogêneo e B) em condição de transferência de fase. Os resultados desse estudo estão mostrados na Tabela 4¹⁶:

Esquema 6

15 a R= Me

15 b R= Et

15 c R= ⁱPr

15 d R= ^tBu

A: NaH/ DMSO. B: K₂CO₃/benzeno diclorometano/ TEBAC.

¹⁶ Wladislaw, B.; Bjorklund, M. B.; Marzorati, L.; Zukerman-Schpector, J. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2000**, 157,

Tabela 4. Reação de sulfanilação de β -cetossulfóxidos em meio homogêneo e em CTF.

Método A			Método B	
R	Rendimento (%)	Relação diastereoisomérica	Rendimento (%)	Relação diastereoisomérica
Me	84	1:1	57	1:1
Et	60	1:1	66	1:1
ⁱ Pr	63	1:1	38	1,5:1
^t Bu	54	9:1	73	1 : 0
C ₆ H ₅	66	1,5:1	28	2:1

Como se pode observar, o emprego do método de CTF conduziu ao produto mono-sulfanilado, mas em alguns experimentos os rendimentos foram inferiores aos obtidos quando se empregou o método em meio homogêneo. No entanto, a diastereosseletividade observada foi ligeiramente maior, atingindo o seu máximo para o substituinte *terc*-butílico, para o qual foi obtido um único diastereoisômero. Neste caso, o ataque do eletrófilo deve ter ocorrido por uma única face do enolato. Para melhor compreender os fatores estéricos que comandaram esta aproximação, foi efetuada a alquilação do enolato do β -cetossulfóxido com o substituinte *terc*-butilsulfinila.

O enol éter assim preparado (**18**) mostrou tratar-se de um único estereoisômero (Figura 5), cuja configuração Z foi provada através de experimentos de NOE diferencial.

Figura 5. Enol éter de configuração Z, derivado de **15d**.

A análise por Raios-X desse enol éter indicou que os grupos S=O e C-O estão em *gauche* e que, de fato, apenas uma das faces do enolato está disponível para a reação com eletrófilo. A aproximação pela outra face é dificultada pelo grupo *terc*-butila (Figura 6).

Figura 6. Estrutura do enol éter derivado de **15d**, determinada por difração de Raios-X

Recentemente,¹⁷ foi investigada a reação de sulfanilação, em CTF, de alguns β -cetossulfóxidos cíclicos racêmicos, tais como a metilsulfinilciclopentanona (**19**), a metilsulfinilciclohexanona (**20**), e a metilsulfinil-1-indanona (**21**). Os resultados obtidos estão sumariados na Tabela 5.

Esquema 7

¹⁷

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

Tabela 5. Sulfanilação de β -cetossulfóxidos empregando MeSSO_2Me como sulfanilante, sob diferentes condições reacionais.

Produto sulfanilado	Método ^a	Rend.	e.d.
<p>22</p>	A	80	100
	B	39	100
	C	84	100
<p>23</p>	A	75	20
	C	47	50
<p>24</p>	A	85	70
	B	0	--

Métodos : **A** : K_2CO_3 , TEBAC, diclorometano/benzeno **B** : idem **A**, mas na ausência de TEBAC, **C** : LDA/THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$

Um resultado surpreendente foi obtido para a reação de sulfanilação da 2-metilsulfinilciclopentanona. Em qualquer das três condições reacionais foi obtido o produto sulfanilado **22** na forma de um só diastereoisômero, cujo difratograma de Raios-X mostrou tratar-se do estereoisômero de configuração relativa CS^*,SS^* . Esta alta diastereosseletividade

foi racionalizada considerando que no enolato da 2-metilsulfinilciclopentanona as ligações C-O e S-O estão orientadas de forma *syn*-periplanar, em função da associação dos oxigênios enólico e sulfinílico com o respectivo contra-íon. Tal orientação dirige o grupo metila, ligado ao átomo de enxofre, o qual exerce impedimento estérico à aproximação do eletrófilo a uma das faces do enolato (Figura 7).

Figura 7. Ataque do eletrófilo ao enolato da 2-metilsulfinilciclopentanona associado ao contra-íon.

No caso da reação de sulfanilação da 2-metilsulfinilcicloexanona, a configuração relativa do diastereoisômero majoritário, obtido tanto pelo método A como pelo método C, não pode ser diretamente determinada, mas foi inferida pela análise por difração de Raios-X do composto análogo **25**, no qual a configuração relativa é CS^*,SS^* , obtido pela sulfanilação empregando o *p*-toluenotiol sulfonato de metila (Esquema 8).

Esquema 8

Em trabalho posterior¹⁸, foi preparada a (2*S*,*SS*)-2-metilsulfanil-2-metilsulfinilcicloexanona (**23**), pela seguinte sequência de reações: i) sulfinilação da fenil imina da cicloexanona com um sulfinato quiral opticamente puro¹⁹, e ii) sulfanilação do β-cetossulfóxido em condições de catálise de transferência assimétrica, empregando QUIBEC (Esquema 9).

Esquema 9

¹⁸ Rodrigues, A.; Wladislaw, B.; Di Vitta, Cardoso, J. E. P.; Marzorati, L.; Bueno, M.A.; Olivato, P. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5344.

¹⁹ Fernandez, I.; Khiar, N.; Llera, J. M.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6793.

Quanto ao sulfinato opticamente ativo empregado no passo de sulfinilação da cicloexanona, o (*S*)-MeSO₂-DAG, cabe mencionar que este se trata de um diastereoisômero preparado pela reação do diacetnídeo da D-glicofuranose com o cloreto de metilsulfinila, em tolueno. Porém, em piridina, o diastereoisômero (*SR*) pode ser obtido (Esquema 10).

Esquema 10

1.4 ADIÇÃO DE NUCLEÓFILOS AO GRUPO CARBONILA DE β -CETOSSULFÓXIDOS E AO GRUPO IMINO DE β -IMINOSSULFÓXIDOS

1.4.1. Adição do enolato de lítio do acetato de etila.

Em 1996, Garcia Ruano et al.^{20 a} estudaram as adições de ésteres à carbonila de 2-*p*-tolilsulfinilcicloexanonas e obtiveram, preferencialmente, alcoóis resultantes de ataque equatorial, em excessos diastereoisoméricos que variaram de 10 a 100%.

Posteriormente, Garcia Ruano et al.^{20 b} prepararam dois diferentes S-óxidos de tiocetais da cicloexanona **27**, na forma de dois epímeros, em que a configuração do átomo de enxofre do grupo sulfinila era conhecida. Tais compostos não se mostraram estáveis e foram imediatamente submetidos à reação de adição do enolato de lítio do acetato de etila, sendo gerados dois adutos diastereoisoméricos que, por sua vez, não foram isolados, mas sim hidrolisados. O produto final desta sequência de reações era uma hidroxiketona enantiomericamente enriquecida **28** (Esquema 11).

^{20 a} Ruano, J.L. G.; Barros, D.; Maestro, M.C.; Arava-Maturana, R.; Fischer, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9462.

^{20 b} Ruano, J.L. G.; Barros, D.; Maestro, M.C.; Alcudia, A.; Fernandez, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3445.

Esquema 11

Em função da instabilidade dos S-óxidos de tiocetais de partida, não foi possível determinar a configuração do carbono quaternário do diastereoisômero principal. Desta forma, os autores não puderam propor um curso estereoquímico para a reação por eles estudada.

Em 2010, foi publicado um artigo¹⁸ que se constituiu em um avanço significativo na compreensão dos fatores estereoeletrônicos responsáveis pela estereosseletividade observada nesse tipo de reação. Nesse trabalho, os autores fizeram reagir a (2*S*,*SS*)-2-metilsulfanil-2-metilsulfinilcicloexanona com o enolato de lítio do acetato de etila e, após hidrólise do aduto intermediário, obtiveram a hidroxiketona esperada, em 60% de excesso enantiomérico, com predominância do isômero *R* (Esquema 12)

Esquema 12

À diferença do derivado preparado por Garcia Ruano et al, o S-óxido de tiocetal metílico mostrou-se estável, o que permitiu determinar sua conformação preferencial por espectroscopia no infravermelho. As bandas de absorção do grupo carbonila registradas foram atribuídas aos possíveis confôrmeros *via* cálculos de DFT (Teoria de Densidade Funcional). Dois dos confôrmeros de menor energia apresentam o grupo metilsulfanila em posição axial e o grupo sulfinila em posição equatorial, enquanto que, em um terceiro confôrmero, a posição equatorial é ocupada pelo grupo metilsulfanila (Figura 8).

Figura 8. Conformações preferenciais da (2*S*,*SS*)-2-metilsulfanil-2-metilsulfinilcicloexanona (**23**).

Ambas as conformações I e II são estabilizadas por uma interação eletrostática e de transferência de carga entre o oxigênio carbonílico (parcialmente negativado) e o enxofre do grupo sulfinila (parcialmente positivado). No confôrmero III, esta interação é substituída por uma interação entre o oxigênio sulfinílico (parcialmente negativado) e o carbono carbonílico (parcialmente positivado). As populações relativas desses confôrmeros são, respectivamente, 87,4, 7,1 e 5,5 %.

Em seguida, foi realizado o cálculo das energias dos possíveis estados de transição para a reação aldólica em estudo. Para tanto, foram escolhidas as conformações I e III, já que as I e II conduziriam ao mesmo resultado stereoquímico. A Figura 9 ilustra a geometria otimizada dos quatro possíveis estados de transição, considerando-se os ataques axiais e equatoriais do enolato de lítio a ambas as faces do S-óxido de tiocetal. As energias relativas (entre parênteses) estão expressas em kcal/mol.

Figura 9. Geometria otimizada para os 4 possíveis estados de transição para a reação entre o enolato de lítio e a (2*S*,*SS*)-2-metilsulfanil-2-metilsulfinilcicloexanona (**23**).

A análise dos resultados obtidos demonstra que o ataque axial ao conformero I é preferencial, conduzindo ao enantiômero majoritário da hidroxiketona preparada. O cálculo das energias de ativação para os estados de transição de menor energia permitiu estimar uma relação de 76 : 24 para os adutos diastereoisoméricos a serem formados, em excelente concordância com o resultado experimental, em que se obteve, após hidrólise, excesso enantiomérico de 60 %.

1.5. Adição de hidreto a β -cetossulfóxidos e β -iminossulfóxidos

Em um primeiro trabalho sobre o tema, Annunziata et al.²¹ investigaram a estereosseletividade da reação de redução do grupo carbonila de β -cetossulfóxidos empregando, como redutores, hidreto de sódio e hidreto de lítio e alumínio. Para este último redutor foi observada uma diastereosseletividade moderada, da ordem de 60 a 70%.

Em trabalho posterior, Solladié et al.,²² ampliaram este estudo, e resultados bastante interessantes foram obtidos empregando como redutores o DIBAL-H e o DIBAL-H em presença de cloreto de zinco (Esquema 13). A Tabela 6 apresenta um resumo dos resultados obtidos por esses autores

Esquema 13

²¹ Annunziata, R; Cinquini M.; Cozzi, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1979**, 1687.

²² Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 435.

Tabela 6. Redução de p-tolilSOCH₂COR (**29**)

R	Agente redutor	β -Hidroxissulfóxidos 30 (SR,CR) / 30 (SR,CS)	Rendimento %
C ₆ H ₅	DIBAL-H Método A	20 / 80	95
	DIBAL-H Método B	> 5 / 95	95
	LiAlH ₄	80 / 20	80
	DIBAL-H/ZnCl ₂	> 95 / 5	90
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	DIBAL-H Método A	13 / 87	98
	DIBAL-H Método B	7 / 93	95
	LiAlH ₄	88 / 12	90
	DIBAL-H/ZnCl ₂	> 95 / 5	95
n-C ₈ H ₁₇	DIBAL-H Método B	5 / 95	95
	DIBAL-H/ZnCl ₂	> 95 / 5	92
n-C ₁₃ H ₂₇	DIBAL-H Método B	5 / 95	95
	DIBAL-H/ZnCl ₂	> 95 / 5	95

Método A: Adição do β -cetossulfóxido a uma solução de DIBAL-H, em THF, a -78 °C.

Método B: Adição de DIBAL-H ao β -cetossulfóxido, em THF, a -78 °C.

Como se pode observar, pela análise da Tabela 6, o uso de DIBAL-H ou de LiAlH₄ conduzem a resultados de estereosseletividade em sentido inverso. Assim, enquanto o uso de DIBAL-H favorece a formação do isômero SR,CS, o uso de LiAlH₄ favorece a formação do

isômero *SR,CR*. A adição de ZnCl_2 ao DIBAL-H, além de inverter o sentido da estereosseletividade, produz um sensível aumento da diastereosseletividade observada.

Resultados análogos²³ foram obtidos na redução da (*SR*,C-2S**)-2-fenilsulfinilcicloexanona (**31**), como mostrado na Tabela 7:

Tabela 7. Redução da (*SR*,C-2S**)-2-fenilsulfinilcicloexanona com diferentes agentes

31 <i>2S*, SR*</i>	Agente redutor	β -Hidroxissulfóxidos
	DIBAL-H	0: 100
	DIBAL-H, ZnCl_2	80: 20
	NaBH_4	81: 19
	LiAlH_4	82: 18

Por outro lado, quando se usou DIBAL-H para reduzir uma mistura de epímeros da 2-*p*-tolilsulfinilcicloexanona²⁴ (75: 25), que possuía configuração do enxofre sulfinílico definida (*SR*), verificou-se que é a configuração do enxofre e não a do C-2 que determina a estereoquímica do carbono carbinólico no álcool formado (Esquema 14).

²³ Carreno, M.C.; Ruano J.L.G.; Martin, A.M.; Pedregal, C.; Rodriguez J.H.; Rubio, A.; Sanchez J.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2120.

²⁴ Bueno A.B.; Carreno, M.C.; Ruano, J.L.G.; Rubio A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, 3, 251.

Esquema 14

Para explicar a seletividade inversa observada, quando se utilizou DIBAL-H ou DIBAL-H/ZnCl₂, foram propostos dois modelos mecanísticos alternativos,²⁵ aqui exemplificados, para β-cetossulfóxidos acíclicos e cíclicos (Figura 10).

Figura 10. Estados de transição e produtos da redução de β-cetossulfóxidos com DIBAL-H e DIBAL-H/ZnCl₂

²⁵

Carreno, M.C. Chem. Rev. **1995**, 95, 1717.

De acordo com estes modelos, o átomo de alumínio do DIBAL-H, na ausência de aditivos, se complexaria ao oxigênio sulfoxídico, em um estado de transição do tipo cadeira (**A** e **D**). Dessa forma, a transferência de hidreto se daria estereosseletivamente a uma das faces do grupo carbonila. Por outro lado, quando ao meio reacional é adicionado cloreto de zinco, ocorreria a complexação desse aditivo tanto com o oxigênio carbonílico como com o oxigênio sulfoxídico do β -cetossulfóxido, com a formação de estados de transição do tipo cadeira (**B** e **C**). A estrutura **C** é a mais estável, pois nela estão ausentes as interações 1,3-diaxiais que caracterizam a estrutura **B**. Para o estado de transição **C**, uma complexação do agente redutor com o par eletrônico do átomo de enxofre e com o átomo de halogênio pseudo-axial é responsável pela estereosseletividade observada.

No que tange à redução de β -iminossulfóxidos cíclicos de configuração definida (**32a** e **32b**),²⁶ por diversos redutores, foram produzidos os *cis*-2-aminossulfóxidos, de forma estereosseletiva. Para preparar os iminossulfóxidos **32a** e **32b**, os autores fizeram reagir a N-cicloexilidenofenil imina **26a** ou a N-cicloexilidenobenzil imina **26b**, respectivamente, com o (SS)-(-)-*p*-toluenossulfinato de mentila. O produto da reação com a imina **26a** era uma mistura de epímeros (**32a** e **32b**; 2:1). Por cristalização do produto bruto de reação, com acetona e metanol, foi possível isolar um composto, cuja estrutura era a de uma enamina. Esta enamina, quando em solução, transformava-se em um mistura (2 : 1) de **32a** e **32b**, em 70% de rendimento, evidenciando a existência de um equilíbrio tautomérico. Por outro lado, quando se empregou o derivado benzílico **26b**, o único produto isolado foi a enamina **32d** (Esquema 15).

26

Carreno, M.C.; Dominguez, E.; Ruano J. L. G.; Pedregal, C.; Rodriguez, J. H. *Tetrahedron* **1991**, 47, 10035.

Esquema 15

A existência do equilíbrio tautomérico imina $\rightleftharpoons$ enamina não permitiu a determinação direta do excesso enantiomérico de cada um desses compostos. Assim, após efetuarem a hidrólise da mistura, os autores compararam os valores de rotação óptica do β -cetossulfóxido obtido com valores de literatura, verificando que os compostos **32a** e **32b** haviam sido obtidos com 95% de excesso enantiomérico. No entanto, o composto **32d** apresentava baixa pureza óptica. Porém, uma modificação no método de síntese, empregando brometo de magnésio como aditivo, antes da adição do (SS)-(-)-*p*-toluenossulfinato de mentila, conduziu ao composto **32d** na forma opticamente pura.

A Tabela 8 apresenta os resultados obtidos na redução dos β -iminossulfóxidos e da enamina assim preparados:

Tabela 8. Relações diastereoisoméricas obtidas na redução de **32a**, **32b** e **32d**.

<p>(R=Ph)</p> <p>32a + 32b</p>			
			Rendimento
DIBALH	0	100	89
DIBALH/ZnCl ₂	0	100	87
LiAlH ₄	0	100	83
Li(s-Bu) ₃ BH	0	100	97
LiEt ₃ BH	20	80	99
NaBH ₄	30	70	98
NaBH ₄ /ZnCl ₂	16	84	95
B ₂ H ₄	33	67	95
<p>32d</p>		(R=Bn)	(R=Bn)
DIBALH	0	100	87
LiEt ₃ BH	25	75	95
NaBH ₄	32	68	96
B ₂ H ₄	35	65	95

Argumentos relativos aos deslocamentos químicos de RMN de ¹H para os aminossulfóxidos obtidos e do efeito anisotrópico dos grupos fenila e sulfinila permitiram deduzir a estereoquímica dos produtos formados.

Para racionalizar o curso stereoquímico destas reações, os autores consideraram dois aspectos relevantes:

- i-os β -aminossulfóxidos obtidos apresentaram exclusivamente stereoquímica *cis*;
- ii-independente do fato de ser empregada uma mistura de epímeros, foi obtido, para alguns redutores, um único stereoisômero do produto reduzido.

Tais resultados foram explicados admitindo a existência do equilíbrio tautomérico ilustrado no Esquema 16 em que uma das iminas epiméricas reage mais rapidamente do que a outra, com um contínuo deslocamento do referido equilíbrio. Em apoio a esta proposição, deve ser ressaltado o fato de redutores de força moderada, tais como DIBAL-H, DIBAL-H/ ZnCl_2 , LiAlH_4 e $\text{Li}(\text{secBu})_3\text{BH}$ serem mais seletivos do que redutores muito reativos tais como LiEt_3BH e B_2H_6 .

Esquema 16

É digno de nota que a redução de β -iminossulfóxidos mostrou-se muito mais seletiva do que a de β -cetossulfóxidos, considerando-se os mesmos redutores e a mesma estrutura molecular. Essa alta estereosseletividade faz com que os β -iminossulfóxidos sejam considerados uma excelente fonte para a obtenção de β -*cis*-aminossulfóxidos, que são fragmentos importantes para a construção da molécula de determinados fármacos ,como por exemplo, o Indinavir, utilizado na terapia da AIDS.

CAPÍTULO 2-OBJETIVOS

Nos últimos anos, tem havido uma crescente busca por métodos sintéticos eficazes para obtenção de compostos enantiomericamente puros²⁷. Este é o caso de 1-amino-2-indanóis, que são importantes precursores na síntese de diversos compostos biologicamente ativos, como por exemplo, o Indinavir® (**33**), um fármaco utilizado no tratamento da AIDS e que possui vários centros esterogênicos, conforme pode ser visto na Figura 11, que se segue.

Figura 11. Fármaco Indinavir®

Um Esquema retrosintético simplificado para o Indinavir® está mostrado abaixo (Esquema 17), no qual se pode notar que o fragmento **34** contém uma porção indânica, com dois centros esterogênicos definidos, de configuração *1S,2R*.

Esquema 17

²⁷

Clayden, J.; Greaves, N.; Warren, S.; Wothers, P. "Organic Chemistry" Oxford University Press. **2006**, 1219.

Tais aminoindanóis, assim como os 1-amino-2-tetralóis encontram aplicações também em catálise assimétrica, como auxiliares quirais e como agentes de resolução quiral^{28,29}. Sua síntese, em poucos passos, e com baixo custo, seria altamente desejável³⁰.

A maioria dos protocolos de síntese conhecidos para os 1-amino-2-indanóis, de configuração definida, envolve o uso de catálise enzimática ou catálise homogênea, que muitas vezes são métodos caros em que os produtos são difíceis de separar da mistura reacional.

Alguns destes métodos de síntese estão mostrados abaixo:

Epoxidação enantiosseletiva³¹ e abertura de epóxidos³²

²⁸ Recuero, V.; Gonzalo, G.; Brieva, R.; Gotor, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 18, 4224.

²⁹ Orsini, F.; Sello, A. M. M.; Maria E.L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1913.

³⁰ Busygin, I.; Rosenholm, M.; Toukoniiity, E.; Yu, D.; Leino R. *Catal. Lett.* **2007**, 117, 91.

³¹ Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7063.

³² Gross, M.F.; Beaudoin, S.; McNaughton-Smith, G.; Amato, G. S.; Castle, N. A.; Huang, C.; Zou A.; Yu, W. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 17, 2849.

Bio-redução³³

Levedura	conv.%	e.e. %	configuração
D. Carota	95	99	S
fermento de pão	85	88	S

Levedura	conv.%	e.e. %	configuração
D. Carota	75	98	S
Fermento de pão	72	90	S

Resolução cinético-enzimática e redução de α -hidróxi-oximas³⁴

Leveduras	configuração
<i>pseudomonas sp</i>	R
<i>pseudomonas fluorescens</i>	R
<i>Aspergillus niger</i>	R
<i>Rhizomucor miehei</i>	R
<i>mucor miehei</i>	R
<i>Candida cylindracea</i>	R

³³

Yadav, J.S.; Garudammagari S. K. K. R.; Gowravaram S.; Avvaru D. K.; Attaluri R. P.; Hafeez-U-R-Rahaman.; Katta V.R.; Adari Bhaskar Tetrahedron: Asymmetry **2007**, 18, 717.

³⁴

Kajiro, H.; Mitamura, S.; Mori, A.; Hiyama. T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 1093.

Ciclização e redução diastereosseletiva de α -hidróxi-oximas³²

A resolução de racemados também é um método importante e conveniente para preparação de aminoálcoois enantiomericamente puros. Por exemplo, a resolução de 1,2-aminoálcoois, tais como o 2-aminociclopentanol e 2-aminocicloexanol³⁵ tem sido realizada por meio de enzimas. Embora métodos clássicos tenham sido desenvolvidos para a resolução do composto ($\pm$)-**35**, nenhum relato foi publicado envolvendo a resolução enzimática direta deste composto. Porém, Anilkumar et al.³⁶ descreveram a alcoólise do composto bis-acetilado ($\pm$)-**36**, pelo emprego de CAL-B (*Candida antarctica* lipase B), em um solvente orgânico, que levou aos enantiômeros de **35**, de maneira eficaz (Esquema 18).

³⁵ Luna, A.; Astorga, C.; Fulop, F.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1998**, 9, 4483.

³⁶ Anikulmar, A. T.; Goto, K.; Takahashi, T.; Ishizaki, K.; Kaga, H. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1999**, 10, 2501.

Esquema 18

No que tange à preparação de 1-amino-2-tetralóis, podem-se citar os seguintes métodos:

Devido ao interesse de Wladislaw e col. pelo desenvolvimento metodológico de sínteses envolvendo compostos sulfurados,^{17,18} passamos, neste trabalho, a considerar o grupo sulfinila como um possível indutor de quiralidade na construção dos centros esterogênicos de 1-amino-2-indanóis e 1-amino-2-tetralóis.

Uma possível vertente para a obtenção de 1-amino-2-indanóis e 1-amino-2-tetralóis seria a síntese de seus precursores sulfinilados, conforme mostrado no Esquema 19 abaixo:

Esquema 19

O passo inicial do processo seria a conversão da 1-indanona ou da 1-tetralona nos correspondentes iminoderivados²⁶, os quais, a seguir, seriam sulfinilados.³⁷

Os β -iminossulfóxidos **37**, assim obtidos, seriam, em seguida, submetidos à redução da função imínica. Esta redução, conforme foi discutido na parte introdutória desta tese, conduziria, estereosseletivamente, aos β -aminossulfóxidos, com predominância do diastereoisômero *cis*.²³

³⁷ Carreño, M.C.; Ruano, G.J.L.; Rubio A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4861.

O passo seguinte consistiria na transformação dos β -aminossulfóxidos em 1,2-aminoálcoois. Cabe aqui citar que Zanda et al.³⁸ descreveram a obtenção de 1,2-aminoálcoois pelo Esquema retrosintético (Esquema 20), que se segue, no qual há um processo de troca de enxofre por oxigênio, na etapa final

Esquema 20

R= Fluoroalquila; Arila

Em tal trabalho, o centro estereogênico ao qual está ligado o átomo de nitrogênio de **38** foi gerado pela adição estereosseletiva do sulfinilcarbânion **39**, opticamente ativo, ao carbono imínico de **40**. Uma vez obtido o diastereoisômero **41**, este foi submetido ao rearranjo de Pummerer não oxidativo, que conduziu, diretamente, ao aminoálcool **38** esperado, sem a formação do produto normal de Pummerer, qual seja o α -hidroxissulfeto **42** (Figura 12).

³⁸

a) Armone, A.; Bravo, P.; Bruché, L.; Crucianelli, M.; Vichi, L.; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7301.

b) Armone, A.; Bravo, P.; Capelli, S.; Fronza, G.; Meille, S. V.; Zanda, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3375.

c) Bravo, P.; Capelli, S.; Crucianelli, M.; Cuidetti, M.; Marowski, A. L.; Meille, S. V.; Soloshonok, V. A.; Sorochinsky, A. E.; Viani, F.; Zanda, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3025.

d) Crucianelli, M.; Bravo, P.; Armone, A.; Corradi, E.; Meille, S. V.; Zanda, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2965.

e) Pesenti, C.; Bravo, P.; Corradi, E.; Frigerio, M.; Meille, S. V.; Panzeri, W.; Viani, F.; Zanda, M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5637 f) Volonterio, A.; Bravo, P.; Pesenti, C.; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3985.

42

Figura 12. α -hidroxissulfeto **42**

Vale lembrar que a reação de Pummerer clássica consiste no tratamento de um sulfóxido com um reagente eletrofílico, tipicamente o anidrido trifluoroacético, resultando na redução do grupo sulfinila a um grupo sulfanila e a concomitante oxidação do carbono *alfa* ligado ao enxofre, com a formação de um α -hidroxissulfeto.

Porém, as reações de Pummerer não oxidativas, amplamente discutidas por Zanda e col.³⁸, são efetuadas na presença de (2,4,6-trimetilpiridina), com a formação de um álcool e perda do grupo sulfinila. No caso do carbono-*alfa* ao grupo sulfinila ser um centro estereogênico, ocorrerá a inversão de sua configuração. Assim sendo, em nossa opinião, seria possível preparar o *cis*-1-amino-2-indanol e o *cis*-1-amino-2-tetralol conforme especificado no Esquema 19.

Cabe lembrar que, após a reação de Pummerer não oxidativa do aminossulfóxido, seria necessário efetuar uma inversão do tipo Mitsunobu do centro estereogênico ao qual está ligado o grupo hidroxila³⁹ do *trans*-1-amino-2-indanol ou do *trans*-1-amino-2-tetralol.

Outra possibilidade para a síntese do *trans*-1-amino-2-indanol (**43**) ou do *trans*-1-amino-2-tetralol (**44**) seria a redução estereosseletiva da função carbonila da 1-amino-2-indanona⁴⁰, ou da 1-amino-2-tetralona, conforme mostrado abaixo (Esquema 21).

39

Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1, 28.

Esquema 21

Nesta sequência, a sulfanilação do β -iminossulfóxido **37** e **45** levaria aos compostos **46** e **47** que, por hidrólise do grupo S-óxido tiocetal, resultariam nas α -aminocetonas **48** e **49**. Porém, não se acham descritos precedentes para a redução de β -iminossulfoxidos sulfanilados **46** e **47** pela adição de hidreto. No entanto, a proposta acima, de redução estereosseletiva do grupo imino, baseia-se em estudos anteriores de Wladislaw e col.,^{17,18} sobre a adição do enolato de lítio do acetato de etila à carbonila da (2*S*,*SS*)-2-metilsulfanil-2-metilsulfinilcicloexanona (**23**) (ver Esquema 11, página 39). A última etapa da proposta

40

Bartczak, A. W.; Sangaiah, R.; Kelman, D. J.; Toney, G. E.; Deterding, L.J.; Charlesw, J.; Marbury, G. D.; Gold, A.

Tetrahedron Lett. **1989**, 30, 3251.

sintética seria a redução da carbonila das α -aminocetonas **48** e **49**, conforme descrito na literatura⁴⁰.

Cabe ressaltar que os estudos nos quais se baseia a nossa proposta de redução dos β -iminossulfóxidos sulfanilados **46** e **47** se restringiram à adição do enolato de lítio do acetato de etila ao composto **23**, tornando de interesse estender esta investigação para a (2*S*,*SS*)-2-metilsulfinil-2-metilsulfanil-1-indanona (**24**) e a (2*S*,*SS*)-2-metilsulfinil-2-metilsulfanil-1-tetralona (**50**) (Figura 13) e para nucleófilos tais como hidretos e derivados da amônia. É digno de nota que a adição de amônia aos compostos **24** e **50** conduziria aos derivados requeridos **46** e **47** para os estudos de redução dos β -iminossulfóxidos sulfanilados.

Figura 13. Compostos **24** e **50**.

CAPÍTULO – 3

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o desenvolvimento da rota sintética proposta no Esquema 19, iniciamos nossos trabalhos pela tentativa de síntese da α -sulfinil-imina da 1-tetralona (**51**) *via* reação da 1-tetralona com anilina, nas condições descritas por Carreño *et al.*²⁶ Esta reação conduziu à fenil imina esperada, em bom rendimento ⁴¹(67 %). Em seguida, fez-se reagir este composto com o sulfinilante (S)-MeSO₂-DAG,¹⁹ em fase homogênea, utilizando-se LDA como base, em THF (Esquema 22).

Esquema 22

Este método, embora bem sucedido para a sulfinilação da fenil imina da cicloexanona, falhou para a fenil imina da 1-tetralona, recuperando-se o substrato inalterado. Uma possível causa para esta falta de reatividade seria a dificuldade de desprotonação do carbono α -imínico, em função do impedimento estérico⁴² à aproximação da base, verificado por experimento de troca isotópica. Tal impedimento seria exercido pelo substituinte

⁴¹ Gautier, F.; Jones, S.; Martin, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 6, 229.

⁴² Smith, J.K.; Newcom, M.; Bergbreiter, D. E.; Willians, D. R.; Meyers, A.I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 34, 3559.

volumoso ligado ao átomo de nitrogênio, o qual se encontra em *anti* em relação ao anel aromático.

Buscando-se outro substrato que poderia ser reduzido ao amino derivado correspondente,²⁸ conforme método mencionado para síntese de 1-amino-2-tetralonóis (página 56, ver parte de objetivos), iniciamos a preparação da O-metil-oxima da 2-metilsulfinil-1-tetralona (**52**). Este composto foi obtido pela sequência de reações mostrada no Esquema 23, em 64 % de rendimento global.

Esquema 23

Em nosso caso, a O-metil-oxima da 1-tetralona (**53**) foi preparada em duas etapas, diferentemente do procedimento em apenas uma etapa descrito na literatura.⁴³ Assim, a oxima **54** foi obtida pura, em rendimento quantitativo, pela reação do cloridrato de hidroxil amina com 1-tetralona, sob refluxo de etanol, durante 1 hora.⁴⁴ Após a metilação do oxigênio, com

⁴³ Itsuno, S.; Nakano, M.; Miyazaki, K.; Masuda, H.; Ito K. *J. Chem. Soc. Perkins Trans. I* **1985**, 2039.

⁴⁴ Zhao, H.; Charles P.; Vandenbossche, P.; Stefan, G.K.; Surrenda, P.; Roger P. *Org. Lett*, **2008**, 10, 505.

iodeto de metila, em analogia ao método da literatura,⁴⁵ descrito para a benzilação da oxima derivada da antracenona, obtivemos a O-metil-oxima da 1-tetralona (**53**), em rendimento de 92%. Este produto apresentou dados espectroscópicos de RMN de H idênticos aos descritos na literatura⁴⁶.

A reação de sulfanilação da oxima **53**, em fase homogênea,¹⁶ foi efetuada utilizando-se o sistema NaH/DMSO e metanotiolsulfonato de metila, como agente sulfanilante. O produto bruto foi diretamente submetido à oxidação do átomo de enxofre com ácido perselenioso, gerado *in situ*,⁴⁷ sendo a reação monitorada por cromatografia em camada delgada, empregando-se n-hexano e acetato de etila (4:1), como eluente.

A análise espectral do produto bruto obtido, por RMN de H (Figura 14), permitiu concluir que houve a formação de um único diastereoisômero, haja vista a presença de apenas um sinal referente à metila sulfinílica, em 2,66 ppm e de um triplete, em 4,77 ppm ($J = 4\text{Hz}$), correspondente ao hidrogênio metínico. Após purificação, em coluna cromatográfica *relâmpago*, a O-metil-oxima da 2-metilsulfinil-1-tetralona (**52**) foi isolada em 69% de rendimento.

⁴⁵ Surkau, G.; Böhm, K.; Müller, K.; Prinz, H. *European J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3354.

⁴⁶ Andy S. T.; Mikaël, B.; Robert G. B.; Jonathan A. E. *Organic Lett.* **2011**, *13*, 540.

⁴⁷ Mikolajczyk, M. J.; Drabowicz, J.; *Synthesis* **1978**, *10*, 758.

Figura 14. Espectro de RMN de H (200 MHz) da 2-metilsulfinil-O-metil-oxima da 1-tetralona (**52**)

Dando-se sequência à rota proposta no esquema 18, as próximas etapas seriam a redução da oxima e proteção do nitrogênio, na forma de N-BOC, antes de se efetuar a Pummerer não oxidativa. Em lugar desta sequência reacional, optou-se pelo descrito no Esquema 20, qual seja a sulfanilação da 2-metilsulfinil-O-metil-oxima da 1-tetralona (**52**), seguida de redução da oxima, hidrólise do S-óxido do tiocetal, e redução do grupo carbonila assim formado. Seguindo-se esta proposta, iniciamos os estudos de sulfanilação de **52**, em condições de CTF (Esquema 24)

.Esquema 24

Porém, tratando-se **52** com K_2CO_3 , como base, e com metanotiolsulfonato como sulfanilante, na presença de QUIBEC, como catalisador, não se obteve o produto sulfanilado. Por esta razão, decidiu-se empregar condições homogêneas, utilizando-se, como base, o *terc*-butil lítio, em THF, a $-78^\circ C$ (Esquema 25).

Nestas condições, após 1 hora de reação, a 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-O-metil-oxima da 1-tetralona (**55**) foi obtida, em rendimento de 50 %, na forma de um único diastereoisômero, conforme demonstrou a análise espectral, por RMN de H do produto bruto de reação, quando se observaram dois singletes, em 2,50 e em 2,21 ppm, referentes às metilas ligadas aos átomos de enxofre sulfinílico e sulfanílico, respectivamente.

Esquema 25.

As tentativas de redução da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-O-metil-oxima da 1-tetralona (**55**) foram efetuadas empregando-se $NaBH_4$, a frio e, depois, sob refluxo de metanol. Estes ensaios não foram bem sucedidos, recuperando-se o material de partida inalterado. Outros redutores como $BH_3(CH_3)_2S$ ou BH_3 , quando empregados converteram o substrato a dissulfeto.

A falta de reatividade da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-O-metil-oxima da 1-tetralona (**55**), frente ao agente redutor NaBH_4 , poderia ser atribuída à baixa eletrofilicidade do carbono imínico, causada pelo efeito *alfa* de repulsão entre os elétrons dos átomos de oxigênio e nitrogênio. Visando contornar este problema, optou-se pela preparação da tosil-imina **56**, (Esquema 26).

Esquema 26

A N-tosil-imina da 1-tetralona (**56**) foi preparada de acordo com a literatura,⁴⁸ em 88% de rendimento, pela reação da *p*-toluenossulfonamida com a 1-tetralona, sob refluxo de tolueno. Em seguida, a N-tosil-imina da 2-metilsulfanil-1-tetralona (**57**) foi obtida, em 88 % de rendimento, pela sulfanilação da N-tosil-imina da 1-tetralona (**56**), com metanotiolsulfonato de metila, em fase homogênea, empregando-se LDA como base.

Na análise do espectro RMN de ^{13}C do produto sulfanilado, o sinal do carbono imínico pôde ser visto em 176,65 ppm, enquanto que, no do espectro de RMN de H, notou-se um triplete em 5,24 ppm ($J = 3 \text{ Hz}$), referente ao hidrogênio *alfa* imínico (Figuras 15 e 16).

⁴⁸

Zhang, X. Deng J.; Gao W.; Gao S.; Yang Q. *Angew. Chem.* **2006**, 45, 3832.

Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz em CDCl_3) da N-tosil-imina da 2-metilsulfanil-1-tetralona (**57**), obtida por sulfanilação em fase homogênea.

Figura 16. Espectro de RMN de H (200 MHz em CDCl_3) da N-tosil-imina da 2-metilsulfanil-1-tetralona (**57**), obtida por sulfanilação em fase homogênea.

Porém, após a oxidação do átomo de enxofre de **57**, com ácido perselenioso,⁴⁶ obteve-se um produto em cujo espectro RMN de ^{13}C estavam ausentes os sinais em região de maior frequência, esperados para os carbonos imínicos (Figura 18). Além disso, no espectro de RMN de H, também se notou a ausência de um triplete na região de hidrogênios metínicos (Figura 17).

Figura 17. Espectro de RMN de H (200 MHz, em CDCl_3) do produto de oxidação de **57**, com ácido perselenioso.

Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, em CDCl_3) do produto de oxidação de **57**, com ácido perselenioso.

Ainda que os dados espectroscópicos não fossem coerentes com a estrutura **58**, tentou-se a sulfanilação do produto obtido na etapa anterior, empregando-se condições de CTF e de fase homogênea. Porém, não houve reação em qualquer das duas condições testadas. À procura da razão para a não formação de produto sulfanilado, analisou-se o produto da reação de oxidação por cristalografia de Raios-X, revelando-se uma estrutura compatível com a de uma enamina, em lugar de uma imina **58** (Figura 19). Assim, acreditamos que a menor nucleofilia da enamina, com relação ao enolato de **58**, justificaria a falta de reatividade observada. Talvez, pela mesma razão, as tentativas de redução desta enamina estericamente impedida também falharam, não rendendo o aminossulfóxido esperado.

Figura 19 Cristalografia de Raios-X do produto de oxidação de **57**.

Diante das tentativas infrutíferas de se obter aminossulfóxidos a partir da imina **47** (R=Ts), passamos a considerar a possibilidade de preparar as iminas **46** (R=H) e **47** (R=H). Tais compostos poderiam ser obtidos a partir dos cetossulfóxidos **24** e **50**.

Para a síntese de **24** foi necessário preparar o cetossulfóxido **21** (Esquema 26). Este foi obtido adaptando-se um método descrito para a síntese da 2-metilsulfanil-1-tetralona (**60**).⁴⁹ Assim, fez-se reagir o enolato da 1-indanona (gerado em fase homogênea, empregando-se LDA como base) com o cloreto de metilsulfinila⁵⁰ (Esquema 27). Deve-se ressaltar que, desta forma, obtivemos **21** em apenas uma etapa, diferentemente do processo descrito na literatura,¹⁷ para o mesmo composto, no qual são efetuadas a sulfanilação da 1-indanona e a oxidação do derivado sulfanilado. O método por nós empregado evitou a formação de produto dissulfanilado na primeira etapa e conduziu ao produto **21**, em 65 % de rendimento e em excesso diastereoisomérico de 59 %, calculado a partir da integração dos sinais de RMN de H correspondentes às metilas sulfinílicas, em 2,88 e 2,59 ppm.

Esquema 27

⁴⁹ Scholtz, D. *Synthesis* **1983**, 944.

⁵⁰ Douglass, I. B.; Norton, R.V. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 210.

Já a 2-metilsulfinil-1-tetralona (**59**) foi obtida de acordo com método descrito na literatura,⁴⁹ pela oxidação do β -cetossulfeto correspondente, o qual, por sua vez, resultou da reação da 1-tetralona com metanotiol-sulfonato de metila, em fase homogênea, empregando-se LDA como base (Esquema 28).

Esquema 28

A 2-metilsulfanil-1-tetralona racêmica (**60**) foi obtida em rendimento de 90 % e, em seguida, foi oxidada empregando-se ácido perselenioso⁵¹, conduzindo à 2-metilsulfinil-1-tetralona racêmica (**59**), em rendimento de 69 % e em excesso diastereoisomérico de 71 %. Este último valor foi obtido pela integração relativa dos dois sinais de RMN de H em 3,72 e 3,96 ppm que correspondem ao hidrogênio metínico de cada diastereoisômero (Figuras 20 e 21).

⁵¹ Mikolajczyk, M. J.; Drabowicz *J. Synthesis* **1978**, 10, 758.

Figura 20. Expansão de espectro de RMN de H (200 MHz, em CDCl_3) da 2-metilsulfinil-1-tetralona racêmica (**59**), obtida por oxidação de **60** com ácido perselenioso.

Figura 21. Espectro de RMN de H (200 MHz, em CDCl_3) da 2-metilsulfinil-1-tetralona racêmica (**59**), obtida por oxidação de **60**, com ácido perselenioso.

Inicialmente, as reações de sulfanilação dos derivados sulfinilados **21** e **59** foram testadas em condições de CTF, empregando-se TEBAC como catalisador, carbonato de

potássio como base, metanotiol-sulfonato de metila como sulfanilante e, como solvente, mistura de benzeno com diclorometano (1:1)¹⁵.

A reação de sulfanilação da mistura de diastereoisômeros da 2-metilsulfinil-1-indanona racêmica (**21**), nestas condições, foi acompanhada por CCD e, após 3 horas, já havia se completado (Esquema 29).

Esquema 29

Após purificação em coluna *relâmpago*, a 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-indanona racêmica (**24**) foi obtida em 84 % de rendimento, como uma mistura diastereoisomérica (73 % de excesso diastereoisomérico). O diastereoisômero majoritário foi isolado por cromatografia em coluna, em 55 % de rendimento. O espectro de RMN de H para este diastereoisômero majoritário apresentava singletes em 2,82 e 2,34 ppm (Figura 22), que correspondem aos hidrogênios dos grupos metilsulfinila e metilsulfanila, respectivamente.¹⁷ Quanto à configuração relativa deste estereoisômero, a análise por Raios-X do mesmo composto, obtido sob forma escalêmica, demonstrou tratar-se do diastereoisômero CS,SS (Figura 41, p. 96).

Figura 22. Expansão de espectro de RMN de H (200 MHz, em CDCl_3) da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-indanona (**24**), obtida em condições de CTF, empregando TEBAC como catalisador

Analogamente, na sulfanilação da mistura de diastereoisômeros da 2-metilsulfinil-1-tetralona racêmica (**59**), em condições de CTF, empregou-se TEBAC, como catalisador (Esquema 30), e obteve-se a 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralona racêmica (**50**), em 83 % de rendimento (26 % de excesso diastereoisomérico). A relação diastereoisomérica foi calculada por RMN de H, pela integração das áreas dos sinais referentes às metilas sulfinílicas, em 2,71 e em 2,58 ppm, de cada diastereoisômero formado (Figura 23).

Esquema 30

Figura 23. Expansão de espectro de RMN de H (200 MHz, em $CDCl_3$) da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralona racêmica (**50**), obtida em condições de CTF, empregando TEBAC como catalisador.

Figura 24. Espectro de RMN de H (200 MHz, em CDCl_3) da 2-metilsulfinil-2-metilsulfinil-1-tetralona racêmica (**50**), obtida em condições de CTF, empregando TEBAC como catalisador.

Em seguida, iniciamos os estudos de sulfanilação, por CTF, da 2-metilsulfinil-1-indanona racêmica (**21**), empregando-se o cloreto de *N*-benzilquinínio (QUIBEC), como catalisador (Esquema 31). A 2-metilsulfinil-1-indanona sulfanilada racêmica **24** foi obtida, em 93 % de rendimento e 73 % de excesso diastereoisomérico. Cabe ressaltar que o emprego de QUIBEC ou de TEBAC conduz ao mesmo diastereoisômero majoritário (comparar Figuras 22 e 25).

Esquema 31

Figura 25. Expansão de espectro de RMN de H (200 MHz, em CDCl_3) da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-indanona (**24**), obtida em condições de CTF, empregando QUIBEC como catalisador.

Figura 26. Espectro de RMN de H (200 MHz, em CDCl_3) da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-indanona (**24**), obtida em condições de CTF, empregando QUIBEC como catalisador.

Na sulfanilação da 2-metilsulfinil-1-tetralona racêmica (**59**), em condições de CTF e empregando-se QUIBEC, como catalisador, obteve-se a 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-

tetralona racêmica (**50**), em 83 % de rendimento (70 % de excesso diastereoisomérico) (Esquema 32). Porém, neste caso, formou-se, majoritariamente, o diastereoisômero que, no caso de emprego de TEBAC, era o minoritário (comparar Figuras 23 e 27).

Neste ponto, devemos mencionar que a configuração relativa do diastereoisômero majoritário foi estabelecida com base nos experimentos de redução, que serão relatados mais adiante, como sendo (*SR,CR*), enquanto que, por consequência, a do minoritário é (*SR,CS*).

Esquema 32

Figura 27. Expansão de espectro de RMN de H (200 MHz, em CDCl₃) da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralona (**50**), obtida em condições de CTF, empregando QUIBEC como catalisador.

Figura 28. Espectro de RMN de H (200 MHz, em CDCl_3) da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralona (**50**), obtida por CTF, empregando QUIBEC como catalisador.

Para efeito de comparação com condições homogêneas, foram efetuadas reações de sulfanilação de **24** e **59**, empregando-se hidróxido de lítio como base, diclorometano como solvente e metanotiol-sulfonato de metila como sulfanilante. Nestes casos, as reações ocorreram mais rapidamente, completando-se em 1 hora para **24** e em 2 horas para **59**. Os rendimentos e excessos diastereoisoméricos foram 93 % e 90 % para **24** e 83 % e 33 % para **59**. Cabe ressaltar que os diastereoisômeros majoritários formados foram os mesmos que no caso do uso de QUIBEC. Para se tentar aumentar os excessos diastereoisoméricos de **50**, utilizou-se como base um amideto de magnésio, gerado a partir de di-isopropil amina e cloreto de *terc*-butil magnésio (Esquema 33). Assim, foi possível obter o mesmo diastereoisômero majoritário que havia sido obtido com QUIBEC, mas em excesso diastereoisomérico superior a 90 % (Figura 29), e em rendimento de 90% pela purificação em

cromatografia em coluna *relâmpago* (*n*-hexano / éter etílico 1:1). Com a mistura de diastereoisômeros obtida submeteu-se novamente a cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / éter etílico 1:1) para isolar o diastereoisômero majoritário em 59 % de rendimento.

Esquema 33

Este resultado pode ser explicado pela quelação do íon Mg^{2+} tanto com o oxigênio carbonílico como com o oxigênio sulfoxídico do β -cetossulfóxido, o que fixa a conformação do cetossulfóxido (Figura 30), deixando uma das faces do enolato (*Si*) menos impedida para o ataque ao sulfanilante, devido à existência de um grupo metila voltado para a outra face.

Figura 29. Espectro de RMN de H (200 MHz, em CDCl_3) da mistura de diastereoisômeros da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralona (**50**) obtida pelo emprego de amideto de magnésio como base, em fase homogênea.

Figura 30. Quelação entre o íon Mg^{2+} e o cetossulfóxido **59**.

Os resultados das reações de sulfanilação estão sumariados na tabela abaixo

Tabela 9: Resultados de reações de sulfanilação de β -cetossulfóxidos **21** e **59**, empregando-se MeSSO_2Me como sulfanilante.

Produto sulfanilado	Metodologia	Excesso Diastereoisomérico (%)	Rendimento (%)	Tempo horas
<p>24</p>	A	73	84	3
	B	73	93	6
	C	90	93	1,2
<p>50</p>	A	26	93	3
	B	70	70	24
	C	33	83	2
	D	90	90	2,5

- A) TEBAC, K_2CO_3 , benzeno:diclorometano (1:1) t.a.
 B) QUIBEC, K_2CO_3 , benzeno:diclorometano (1:1) t.a.
 C) LiOH , diclorometano t.a.
 D) Amideto de Magnésio, THF -78°C .

Uma vez obtidos os cetossulfóxidos sulfanilados racêmicos **24** e **50**, estes, ainda na forma de mistura de diastereoisômeros, foram tratados com anilina, em tolueno, e com cloridrato de metil amina, na presença de acetato de sódio (Esquema 34).

Enquanto o tratamento com cloridrato de metil amina/AcONa não levou a qualquer alteração em ambos os substratos de partida, o refluxo utilizado, no caso da anilina, produziu decomposição dos materiais de partida.

Esquema 34

Também as tentativas de aminação reductiva (com NaBH₃CN) e de formação de oxima (com NH₂OH.HCl/AcONa), para ambas as misturas de diastereoisômeros dos compostos **24** e **50**, não conduziram a qualquer produto.

Diante da impossibilidade de condensação de aminas com **24** e **50**, resolvemos estudar a adição de hidreto em reações de redução da carbonila de β -cetossulfóxidos não sulfanilados, cujos produtos poderiam conduzir a hidróxi cetonas. Estas últimas, por sua vez, são intermediários para a síntese de dióis, que podem ser utilizados como auxiliares quirais⁴¹, sendo estes por sua vez, precursores de amino alcoóis derivados através da reação de Ritter.

Em um estudo preliminar, efetuamos a reação de redução de uma mistura 10:1 de diastereoisômeros da 2-metilsulfinil-1-tetralona racêmica (**59**), com NaBH_4 , que conduziu a uma mistura complexa de produtos, que foram acetilados com anidrido acético e acetato de sódio.⁵² Assim, obtivemos o produto de redução acetilado **61**, em rendimento de 63 %, na forma de uma mistura diastereoisomérica *cis*: *trans* 6:1.

A predominância do estereoisômero *cis*, em relação ao *trans*, foi evidenciada pela integração relativa dos dubletes em 6,21 ppm ($J = 2$ Hz) e em 5,95 ppm ($J = 6$ Hz), no espectro de RMN de H da mistura bruta (Figura 31).

Esquema 35

⁵²

Iriuchijima, S.; Maniwa, K.; Tsuchihashi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96 : 13, 4280.

Figura 31. Expansão de espectro de RMN de H (200 MHz, em CDCl_3) mistura de diastereoisômeros acetilados *cis:trans* do 2-metilsulfinil-1-tetralol (**61**).

A redução da mistura 17:1 de diastereoisômeros ($SR^*,CR^*:SR^*,CS^*$) da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralona (**50**), com boroidreto de sódio, foi efetuada em metanol, isolando-se, por cromatografia em coluna de sílica, um diastereoisômero puro, **62**, em 70 % de rendimento (Esquema 36).

Esquema 36

A configuração relativa C-1*R*,C-2*R*,*SR* do 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralol (**62**) foi determinada por cristalografia de Raios-X (Figura 32).

Figura 32 ORTEP do 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralol (**62**).

Este resultado concorda com o anteriormente relatado para a adição do enolato de lítio do acetato de etila à carbonila da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinilcicloexanona **23**,¹⁷ em que o ataque do nucleófilo ocorreu de modo axial.

O isolamento deste produto de redução nos permitiu determinar a configuração relativa (*SR,CR*) do diastereoisômero majoritário **50** racêmico. Esta informação foi apresentada por ocasião das reações de sulfanilação da mistura de diastereoisômeros da sulfinil-1-tetralona **59**.

A redução da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-indanona (**24**) (mistura de diastereoisômeros 10: 0,8), com boroidreto de sódio, foi efetuada em metanol, isolando-se apenas um diastereoisômero de **63**, em 70 % de rendimento (Esquema 37). O hidrogênio ligado ao C-1 foi observado, no espectro de RMN de ¹H, na forma de dublete, em 5,58 ppm (*J* = 12 Hz) (Figura 33).

Esquema 37

Figura 33. Espectro de RMN de H (200 MHz), em CDCl_3 , do 2-metilsulfinil-2-metilsulfanil-1-indanol (**63**), obtido por redução de **24** com boroidreto de sódio.

Diante do sucesso das reações de redução dos β -cetossulfóxidos sulfanilados **24** e **50**, decidimos preparar os seus análogos opticamente ativos, cujas reduções, seguidas de hidrólise, conduziriam a 1-hidroxicetonas enantiomericamente puras.

Para preparar o composto **59**, opticamente ativo, precursor de **50**, voltamos a nossa atenção para a oxidação assimétrica de sulfetos,^{53,54} empregando o reagente de Sharpless

53

Pitchen, P.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25,1049.

(tetraisopropóxido de titânio, (*R,R*) tartarato de dietila (DET) e hidroperóxido de *tert*-butila) (Esquema 38). Deste modo, obteve-se a 2-metilsulfinil-1-tetralona (**59**), em 50 % de rendimento (excesso diastereoisomérico de 50 %; excesso enantiomérico de 10 %, conforme pode ser visto na expansão da região de absorção dos grupos metila de cada enantiômero, no espectro de RMN de H, na presença do reagente de Kagan; Figura 34).

Esquema 38

Figura 34. Expansão de espectro RMN de H da 2-metilsulfinil-1-tetralona (**59**) na presença de reagente de Kagan, em CDCl_3 .

Em vista do baixo excesso enantiomérico do produto de oxidação, decidimos aplicar o método de sulfinilação via hidrazonas, anteriormente utilizado com sucesso para tienil ou furil-acetofenonas⁵⁵ (Esquema 39).

A hidrazona derivada da 1-tetralona foi obtida (em rendimento quantitativo e em pureza suficiente que dispensou purificação) pela condensação de 1,1-dimetil-hidrazina com 1-tetralona, em refluxo de etanol. A 2-metilsulfinil-hidrazona da 1-tetralona,^{56,57} por sua vez, foi obtida pela condensação da hidrazona com (S)-MeSO₂-DAG, utilizando-se LDA como base (Esquema 39). Este substrato foi submetido à hidrólise, em solução saturada de cloreto de amônio, obtendo-se a 2-metilsulfinil-1-tetralona (**59**), em rendimento de 50 % (excesso diastereoisomérico de 66 %; excesso enantiomérico de 36 %, conforme pode ser visto na expansão da região de absorção dos grupos metila de cada enantiômero, na presença de reagente de Kagan, no espectro de RMN de H; Figura 35).

Esquema 39

⁵⁵ Ouazzani, H.E.; Khiar, N.; Fernandes, J.; Alcudia, F. Y. *J. Org. Chem.* **1997**, 62,287.

⁵⁶ Newkome, G.R.; *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 677.

⁵⁷ Miesch, L.; Welsch, T.; Rietsch, V.; Miesch, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15,4394.

Figura 35. Expansão de espectro RMN de ^1H 2-metilsulfinil-1-tetralona (**59**), na presença de reagente de Kagan, em CDCl_3 .

Tentamos, também, a condensação direta da 1-tetralona com (*S*)- $\text{MeSO}_2\text{-DAG}$, em fase homogênea, utilizando-se LDA como base (Esquema 40), e obtivemos o produto escalêmico da 2-metilsulfinil-1-tetralona (**59**) (rendimento de 72 %; excesso diastereoisomérico de 76 %; excesso enantiomérico de 10 %).

Esquema 40

Em vista dos baixos excessos enantioméricos obtidos, repetimos as reações da 1-indanona e 1-tetralona com o (*R*)- $\text{MeSO}_2\text{-DAG}$, mas, desta vez feita, utilizando, como base, um amideto de magnésio, em analogia a um método descrito na literatura³⁷ (Esquema 41).

Nestes casos, os rendimentos foram de 64 e 50 %, respectivamente (excessos diastereoisoméricos de 58 e 54 %, e excessos enantioméricos de 80 e 71%, conforme pode ser visto nas expansões das regiões de absorção dos grupos metila de cada enantiômero, para cada composto, na presença de reagente de Kagan nos espectros de RMN de ^1H ; Figuras 36 e 37).

Esquema 41

Figura 36. Expansão de espectro de RMN de H da (*SR*)-2-metilsulfinil-1-indanona (**21**), na presença de reagente de Kagan, em CDCl₃.

Figura 37. Expansão de espectro RMN de H (*SR*)-2-metilsulfinil-1-tetralona (**59**), na presença de reagente de Kagan, em CDCl₃.

Em seguida, a (*SS*)-2-metilsulfinil-1-indanona (**21**) foi obtida, em 67 % de rendimento (33% de excesso diastereoisomérico; excesso enantiomérico de 73 %, conforme pode ser visto na expansão da região de absorção dos grupos metila de cada enantiômero, na presença de reagente de Kagan, no espectro de RMN de H; Figura 38), pelo emprego da mesma metodologia, porém usando-se o (*S*)-MeSO₂-DAG.

Figura 38. Expansão de espectro de RMN de H da (*SS*)-2-metilsulfinil-1-indanona (**21**), na presença de reagente de Kagan, em CDCl₃.

Os resultados das tentativas de obtenção de sulfóxidos opticamente ativos estão sumariados na tabela a seguir:

Tabela 10. Resultados de tentativas de obtenção de β -cetossulfóxidos opticamente ativos derivados de 1-tetralona.

Métodologia empregada para obtenção β -cetossulfóxido	e.e %	e.d. %	Rend.
Oxidação do β -cetossulfeto (60) com reagente de Sharpless	10	50	50
Sulfinilação de Hidrazona derivada de 1-tetralona e hidrólise	36	66	50
Sulfinilação de 1-tetralona com LDA e sulfinato quiral DAG	10	76	72
Sulfinilação de 1-tetralona com amideto de magnésio e Sulfinato quiral DAG	71	54	65

Uma vez preparados os compostos (SS) e (SR)-**21** e (SR)-**59**, opticamente enriquecidos, passamos às reações de sulfanilação, em condições de CTF, as quais haviam se mostrado efetivas quando se utilizou carbonato de potássio como base, TEBAC como catalisador e metanotiolsulfonato de metila como sulfanilante, conforme relatado na Tabela 5, p. 34.

Em condições análogas, a partir de (SS)-**21**, mas empregando-se e QUIBEC como catalisador, obtivemos a (SS,CS)-2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-indanona (**24**), em 78% de rendimento (Esquema 42) (excesso diastereoisomérico de 85%; excesso enantiomérico de 70 %, conforme pode ser visto na expansão da região de absorção dos grupos metila de cada enantiômero, na presença de reagente de Kagan, no espectro de RMN de H; Figura 39) .

Esquema 42

Figura 39. Expansão de espectro de RMN de H da (SS,CS)-2-metilsulfinil-1-indanona (**24**), na presença de reagente de Kagan, em CDCl_3 .

Em seguida, efetuamos as reações de sulfanilação da (*SR*)-2-metilsulfinil-1-indanona (**21**), em condições de CTF, utilizando QUIBEC (Esquema 43) e, assim, obtivemos a (*SR,CR*)-2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-indanona (**24**), em 80 % de rendimento (excesso diastereoisomérico de 85 %; excesso enantiomérico de 75 %, conforme pode ser visto na expansão da região de absorção dos grupos metila de cada enantiômero, na presença de reagente de Kagan, no espectro de RMN de H; Figura 40).

Esquema 43

Figura 40. Expansão de espectro RMN de H da (SR,CR)-2-metilsulfinil-2-sulfanil-1-indanona (**24**).

A configuração relativa (SR,CR) deste diastereoisômero principal foi estabelecida por cristalografia de Raios-X do produto racêmico (Figura 41).

Figura 41. Projeção do componente (CS, SS) do par centro-simétrico da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-indanona (**24**) racêmica.

No caso da sulfanilação da mistura de diastereoisômeros (d.e.= 54 %) de **59**, enantioméricamente enriquecida (*SR*; e.e. = 73%), na presença de TEBAC, foi obtido o produto sulfanilado em 60% de rendimento (d.e. = 33%; e.e. = 73%).

Os resultados de indução assimétrica obtidos, no caso do uso de QUIBEC, são coerentes com aqueles para as sulfanilações, nas mesmas condições, das sulfinil-acetofenonas **15** e **16** (ver Introdução, p. 27). Aqueles autores¹⁵ passaram a considerar a facilidade de aproximação do eletrófilo aos dois pares-iônicos formados entre o QUIBEC e cada uma das faces enantiotópicas dos enolatos dos β -cetossulfóxidos **15** e **16**, concluindo que a estéreo-diferenciação não era função da estabilidade relativa dos dois possíveis pares-iônicos, mas sim ditada pela facilidade de aproximação do eletrófilo ao par iônico menos impedido. Coerentemente, neste trabalho, quando foi efetuada a reação de sulfanilação dos β -cetossulfóxidos racêmicos **24** e **59**, em presença de QUIBEC, foi observada a formação de diastereoisômeros majoritários, de mesma configuração relativa que aqueles obtidos para a sulfanilação dos β -cetossulfóxidos **15** e **16**, opticamente ativos o que pode ser explicado pelo ataque preferencial do sulfanilante ao par iônico **A** (Figura 42).

Figura 42. Pares iônicos formados pela associação dos enolatos de **21** e **59** com QUIBEC

Porém, em vista dos excessos enantioméricos insatisfatórios, obtidos na maioria dos casos, não achamos produtivo dar sequência às reações de redução empregando-se os compostos escalêmicos. Assim sendo, retornamos à rota sintética de obtenção de 1-hidroxicetonas e voltamos nossa atenção para os produtos de redução **62** e **63**, nas formas racêmicas, com os quais foram efetuadas tentativas de hidrólise da função S-óxido de tiocetal, empregando-se NBS²⁰, ou meio ácido ou sílica/água^{58,59} (Esquema 44). Porém, todas estas tentativas foram infrutíferas levando à eliminação do grupo metilsulfinila ou à decomposição dos substratos.

Esquema 44

Alternativamente, decidimos obter as 1-hidroxicetonas *via* rearranjo de Pummerer. Assim, consideramos o 2-metilsulfinil-1-tetralol **62**, o qual foi submetido à reação com o anidrido acético, na presença de acetato de sódio (Esquema 45). Porém, o produto esperado não foi obtido mas, em seu lugar, formou-se exclusivamente o 2-metilsulfanilnaftaleno (**66**), em rendimento de 70 %, produto este cujos dados espectroscópicos⁶⁰ e análise elementar são concordantes com a estrutura **66**.

⁵⁸ Lakouraj, M.M.; Tajbakhsh, M.; Shirini, F. Asady, T.M. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2005**, 180, 2423.

⁵⁹ Ogura, K.; Fujita, M.; Inaba, T.; Takahashi, K.; Iida, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 31, 3665.

⁶⁰ Perumal, S.; Selvaraj, S.; Hewlins, J.E. *Magn. Reson. Chem.* **1999**, 37, 445.

Esquema 45

Este resultado inusitado poderia ser explicado pela sequência de reações mostrada no Esquema 46, em que a formação do composto **68** resultaria de um rearranjo sigmatrópico, em analogia ao observado por Bueno et al.⁶¹ para a reação de Pummerer de 1-metil-2-*p*-tolilsulfinil-1-cicloexanol com anidrido trifluoroacético.

61

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

Esquema 46

Com o objetivo de ampliar os estudos de adição de nucleófilos ao grupo carbonila de β -cetossulfóxidos sulfanilados cíclicos, achamos de interesse investigar a adição do enolato de lítio do acetato de etila à (2*S**,*SS**)-2-metilsulfinil-2-metilsulfanil-1-indanona (**24**) e à (2*S**,*SS**)-2-metilsulfinil-2-metilsulfanil-1-tetralona (**50**)

A reação do enolato de lítio do acetato de etila com a (2*S**,*SS**)-2-metilsulfinil-2-metilsulfanil-1-indanona (**24**) (Esquema 47) conduziu ao produto de adição aldólica **65**, em rendimento de 75 % e excesso diastereoisomérico de 15 % .

Esquema 47

Contrariamente ao observado para a redução de **24**, a adição do enolato de lítio do acetato de etila apresentou baixa estereosseletividade. Com o objetivo de aumentar a diastereosseletividade desta adição, a reação do enolato de lítio do acetato de etila com a (2*S**,*SS**)-2-metilsulfinil-2-metilsulfanil-1-indanona (**24**) foi efetuada na presença de um agente quelante, o brometo de zinco. Porém, nestas condições, foi obtido o produto **64**, em 80% de rendimento, resultante do produto de adição aldólica e posterior eliminação do grupo metilsulfinila. (Esquema 48). A estrutura do composto **64** foi deduzida com base no seu espectro de RMN de H (Figura 43), no qual está presente um sinal na forma de singlete em 6,18 ppm., que pode ser atribuído a um hidrogênio olefínico e, apenas um singlete na região característica de grupos metila ligados a átomos de enxofre, em 2,46 ppm.

Esquema 48

Figura 43. Espectro de ^1H RMN (200 MHz) do derivado do 1-[(etoxicarbonil)metil]-2-metilsulfanil-2-metilsulfanil- indanol (**64**) racêmica, em CDCl_3

Porém, tratando-se a (2*S**,*SS**)-2-metilsulfinil-2-metilsulfanil-1-tetralona (**50**) com o enolato de lítio do acetato de etila (Esquema 49), não se obteve o produto de condensação aldólica e recuperaram-se os reagentes de forma inalterada.

Esquema 49

4.0 CONCLUSÕES

Nas reações de sulfanilação, os resultados de indução assimétrica obtidos, no caso do uso de QUIBEC, são coerentes com aqueles obtidos para as sulfanilações, nas mesmas condições, das sulfinil-acetofenonas **15** e **16** (ver Introdução, p. 27). Conforme foi relatado (ver Esquema 5, p.27), quando foi efetuada a reação de sulfanilação dos β -cetossulfóxidos racêmicos **15** e **16**, em presença de QUIBEC, foi observada a formação de diastereoisômeros majoritários, de mesma configuração relativa que aqueles obtidos para a sulfanilação dos β -cetossulfóxidos **15** e **16**, opticamente ativos (ver p. 28 na Introdução). Assim, tanto para os β -cetossulfóxidos de cadeia aberta (**15** e **16**) como cíclica (**59** e **21**) a estéreo-diferenciação não é função da estabilidade relativa dos dois possíveis pares iônicos, mas sim ditada pela facilidade de aproximação do eletrófilo ao par iônico menos impedido.

Os β -cetossulfóxidos sulfanilados **24** e **50**, opticamente ativos, preparados neste trabalho, não puderam ser obtidos em forma enantiomericamente pura para uso em reações de adição de nucleófilos à carbonila.

Em termos de diastereosseletividade, os resultados de redução da 2-metilsulfinil-sulfinil-1-indanona (**24**) são melhores do que os de adição de enolato ao mesmo composto.

A obtenção de 1-hidróxi-2-tetralona não se mostrou viável pelo rearranjo de Pummerer do composto **61**, já que, em lugar do hidróxissulfeto esperado, ocorreu o rearranjo sigmatrópico seguido de eliminação cuja força motriz é a formação do sistema aromático.

CAPÍTULO- 5

PARTE EXPERIMENTAL

5.1. MATERIAIS E MÉTODOS

Os espectros de RMN de H foram registrados nos seguintes espectrômetros: 1-Varian, modelo DPX-300 e 2-Varian, modelo Gemini 200. Nestas análises, utilizou-se como solvente, CDCl_3 e, como referência interna, o tetrametilsilano. Os espectros de RMN de ^{13}C foram registrados a 75 MHz, no espectrômetro Varian DPX-300 e a 50 MHz no instrumento Varian modelo Gemini 200.

As medidas de rotação óptica foram efetuadas em polarímetro digital JASCO, modelo DIP-370. As análises elementares foram realizadas em um aparelho Perkin-Elmer, modelo 2400 CHN, na Central Analítica do Instituto de Química da USP. As determinações de ponto de fusão foram efetuadas em um bloco de Kofler Optics AHT, dotado de microscópio.

Os excessos enantioméricos dos β -cetossulfóxidos e derivados, foram determinadas pela técnica da RMN de H na presença de (-)-N-(3,5-dinitrobenzoi)- α -fenil-etil amina, um agente de solvatação quiral desenvolvido por Kagan⁵⁵. Esse reagente promove a separação dos singletes referentes às metilas sulfinílicas, permitindo o cálculo da área do sinal referente a cada enantiômero. Os solventes e reagentes foram tratados de acordo com o preconizado em texto especializado⁶² e, no caso de reagentes organometálicos, titulados conforme método descrito na literatura⁶³.

⁶² Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Butterworth-Heinemann **2000**.

⁶³ Spencer, C.W.; Jerome, F.E. *J.Organometal. Chem.*,**1967**, 9,165.

5.2. PREPARAÇÃO DE β -CETOSSULFÓXIDOS RACÊMICOS E DERIVADOS

5.2.1. Preparação de 2-metilsulfinil-1-indanona (**21**) racêmica¹⁷

5.2.1.1 Preparação do O-hexametildissiloxano⁶⁴

Em um balão de 50 mL, acoplado a um tubo secante contendo cloreto de cálcio, foram adicionados 10,8 g (0,100 mol) de trimetilclorossilano e 0,55 g (0,030 mol) de água. Essa mistura foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, até homogeneização. Depois da remoção do cloreto de hidrogênio residual em evaporador rotativo, a mistura reacional foi destilada através de uma coluna Vigreux, obtendo-se 5,13 g (0,0270 mol) de hexametildissililoxano.

Rendimento 88 %, p.e. 98 °C (Lit.⁵⁰ 98,5 °C).

5.2.1.2. Preparação de cloreto de metilsulfinila.

67

Em um balão tritubulado de 50 mL, mantido a -10 °C e sob atmosfera de argônio, foram adicionados 4,7 g (0,050 mol) de dimetilsulfeto e 16,2 g (0,100 mol) de

⁶⁴

Drabowicz J.; Bujnic B.; Mikolajczk M. *J. Label. Compds and Radiopharm.* **2003**, 46, 1001.

hexametildissililoxano. Sobre esta solução, gotejaram-se 20,5 g (0,150 mol) de cloreto de sulfurila, durante 30 minutos. Ao fim da adição, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 45 minutos. Depois da remoção do trimetilclorossilano em evaporador rotativo, o produto foi submetido à destilação, obtendo-se 9,0 g (0,091 mol) de cloreto de metilsulfinila (**67**).

Rendimento 92 %, p.e. 56-57 °C / 30 mmHg, (Lit.⁶⁴ 55 °C / 30 mmHg).

RMN de H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3,37 (3H, s).

5.2.1.3. Preparação de 2-metilsulfinil-1-indanona racêmica¹⁷ (**21**).

21

Em um balão de 100 mL, previamente flambado, resfriado em banho de gelo e mantido sob atmosfera de argônio, foram adicionados 5,0 mL (10 mmol) de *n*-butil lítio (solução 2,00 mol/L, em hexano) em 60 mL de THF anidro e 1,0 g (10 mmol) de diisopropilamina. Depois de 5 minutos de reação, resfriou-se a mistura a -78 °C e adicionaram-se 1,32 g (10,0 mmol) de 1-indanona, dissolvidos em 5,0 mL de THF. Depois de 15 minutos, adicionaram-se 0,98 g (10 mmol) de cloreto de metilsulfinila (**53**). Deixou-se a reação prosseguir por mais 2 horas e, ao término desse tempo, foram adicionados 60 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 60 mL), a fase orgânica secada com sulfato de magnésio e o solvente eliminado em evaporador rotativo.

Depois da separação por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / éter etílico 1:1), obtiveram-se 1,26 g (6,50 mmol) de um sólido branco, na forma de uma mistura diastereoisomérica.

Rendimento 65 %, excesso diastereoisomérico 59 %, p.f. 137-138 °C (Lit.¹⁷ 136-138 °C).

Diastereoisômero majoritário: RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,88 (3H, s), 3,44-4,07 (3H, m), 7,38-1,79 (4H, Ar).

* Não há, na literatura, um procedimento para a preparação deste sulfóxido pelo emprego de LDA e cloreto de metilsulfinila. No nosso caso, empregamos o procedimento descrito⁵¹ para a preparação do sulfeto análogo mas, substituindo o metanotiolulfonato de metila pelo cloreto de metilsulfinila.

5.2.2. Preparação da 2-metilsulfanil-1-tetralona (**59**) racêmica.

5.2.2.1- Preparação da 2-metilsulfanil-1-tetralona ⁴⁹ (**60**).

60

Em um balão de 100 mL, previamente flambado, mantido a 0 °C e sob atmosfera de argônio, foram adicionados 5,0 mL (10 mmol) de *n*-butil lítio (solução 2,00 mol/L, em hexano) em 60 mL de THF anidro e 1,0 g (10 mmol) de di-isopropilamina. Depois de 5 minutos de reação resfriou-se a mistura para a temperatura de -78 °C e adicionaram-se 1,46 g

de 1-tetralona (10,0 mmol) dissolvidos em 5,0 mL de THF. Decorridos 15 minutos, adicionaram-se 1,26 g (10,0 mmol) de metanotiolsulfonato de metila, deixando-se a reação prosseguir por 2 horas, a -10 °C. Ao final deste período, foram adicionados 60 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 60 mL) e o extrato foi secado com sulfato de magnésio. Após remoção do solvente em evaporador rotativo, o produto foi destilado sob pressão reduzida. Obtiveram-se 1,73 g (9,00 mol) de um líquido viscoso amarelado.

Rendimento 90 %, p.e. 100 °C / 0,1 mmHg (Lit.⁴⁹ 100 °C / 0,1 mmHg).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,15 (3H, s), 2,25-3,30 (4H, m), 3,5(1H, t, *J* = 6 Hz), 7,20-8,11 (4H, Ar).

5.2.2.2. Preparação da 2-metilsulfinil-1-tetralona (**59**) racêmica.

59

Em um balão de 125 mL, foram dissolvidos 1,92 g (10,0 mmol) de 2-metilsulfanil-1-tetralona em 60 mL de metanol a 0 °C. A essa solução, foi lentamente adicionada uma solução de quantidades equimolares de água oxigenada 1,0 mL (10 mmol) 30 % e 1,21 g (10 mmol) dióxido de selênio, em 10 mL metanol⁴⁷. Terminada a adição, deixou-se a reação prosseguir, à temperatura ambiente e sob agitação por 30 minutos. Ao final deste período, foram adicionados 50 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Em seguida, a

mistura foi extraída com diclorometano, e o extrato foi secado com sulfato de magnésio e concentrado em evaporador rotativo. Após purificação por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / éter etílico 1:1), foram obtidos 1,43 g (6,90 mmol) de um sólido branco, na forma de uma mistura diastereoisomérica.

Rendimento 69 %, excesso diastereoisomérico 71 %, p.f. 92-94 °C.

Diastereoisômero majoritário: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2,88 (3H, s), 3,77-3,69 (1H, dd, $J = 8$ Hz, $J = 4$ Hz), 2,45-3,42 (6H, m), 7,26-7,59 (3H, m), 7,99 (1H, d $J = 6$ Hz).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 23,1, 27,20, 39,60, 69,50, 127,24, 127,34, 129,19, 131,60, 134,74, 144,09, 192,40.

Análise Elementar $\text{-C}_{11}\text{H}_{12}\text{SO}_2$ Calculado C = 63,43 %, H = 5,81 %

Encontrado C= 63,20 %, H = 5,82 %

5.2.3. Preparação da O-metil-oxima da 2-metilsulfinil-1-tetralona (**52**) racêmica.

5.2.3.1. Preparação da oxima da 1-tetralona (**54**)

54

A um balão de 50 mL, foram adicionados 4,00 g (27,4 mmol) de 1-tetralona, 2,64 g (32,2 mmol) de acetato de sódio, 2,42 g (32,2 mmol) cloridrato de hidroxilamina e 12 mL de

metanol. A mistura reacional permaneceu sob agitação e refluxo por 1 hora. Após deixá-la voltar à temperatura ambiente, foi diluída com 50 mL de acetato de etila e 13 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio 2 mol/L. A fase orgânica foi separada e o solvente foi evaporado em evaporador rotativo e o resíduo foi redissolvido em 40 mL água destilada, 80 mL acetato de etila e 50 mL de solução aquosa saturada de NaCl. Após separação da fase orgânica, esta foi secada com sulfato de magnésio e o solvente removido em evaporador rotativo. Obtiveram-se 4,40 g (27,4 mmol) de um sólido branco, de pureza suficiente para que fosse dispensado qualquer processo de purificação.

Rendimento 100 %, p.f. 102-103 °C (Lit.⁴⁴ 102,5-103 °C).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2,88 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,79 (2H, t, $J = 6$ Hz), 1,91 (2H, m), 9,87 (1H, sl), 7,18-7,34 (3H, m), 7,95 (1H, d $J = 8$ Hz).

5.2.3.2- Preparação da O-metil-oxima da 1-tetralona⁴⁵ (**53**).

53

Em um balão de 50 mL, à temperatura ambiente, foram adicionados 0,372 g (15,5 mmol) de hidreto de sódio a 25 mL de DMF. Decorridos 30 minutos de agitação, foram adicionados 2,50 g (15,5 mmol) da oxima da tetralona e, após 15 minutos de agitação, adicionaram-se 2,20 g de iodeto de metila (15,5 mmol). A mistura reacional permaneceu sob

agitação por 1 hora. Após este período, adicionaram-se 30 mL de água destilada, efetuando-se extração com diclorometano (3 x 40 mL). O solvente da fase orgânica foi secado com sulfato de magnésio anidro e eliminado em evaporador rotativo. O produto foi isolado e purificado por destilação, na forma de um líquido viscoso. Obtiveram-se 2,50 g (14,0 mmol) da O-metil-oxima da 1-tetralona.

Rendimento 92 %, p.e. 91,8 °C / 2 mmHg (Lit.⁴⁵ 92 °C / 2 mmHg).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3,98 (3H, s), 2,74 (4H, m), 1,84 (2H, m), 7,19-7,40 (3H, m), 7,99 (1H, d *J*= 8 Hz) Lit⁴⁶. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.02 (s, 3H), 2.80-2.73 (m 4H), 1.91-1.83 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 1H). 7.27 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),

5.2.3.3- Preparação da O-metil-oxima da 2-metilsulfinil-1-tetralona (**52**) racêmica.

52

Seguiu-se o procedimento do item 5.2.2.1, partindo-se de 2,5 g (14 mmol) da O-metil-oxima da tetralona, à temperatura de -78 °C e com tempo de reação de 1 hora. Após secagem com sulfato de sódio anidro, o solvente foi eliminado em evaporador rotativo. O produto assim obtido foi submetido à oxidação pela metodologia descrita no item 5.2.2.2. O sulfóxido foi isolado e purificado por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / éter etílico 1:1),

obtendo-se 2,30 g (9,70 mmol) de um de um sólido branco, sob a forma de um único diastereoisômero.

Rendimento 69 %, p.f. 78-79 °C, excesso diastereoisomérico 100 %.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2,09-2,75 (2H, m), 3,19-3,37 (2H, m), 2,66 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,71 (1H, t, $J = 4$ Hz), 7,19-7,40 (3H, m), 7,99 (1H, d $J=8$ Hz)

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 21,54, 24,80, 37,73, 56,60, 62,26, 124,35, 126,52, 128,75, 129,10, 129,97, 137,6, 148,49.

Análise Elementar $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ Calculado C = 60,73 %, H = 6,37 %

Encontrado C= 60,15 %, H = 6,44 %

5.2.4. Preparação da N-tosil-imina da 2-metilsulfinil-1-tetralona (**58**) racêmica.

5.2.4.1. Preparação da N-tosil-imina da 1-tetralona⁴⁸ (**56**)

56

Em um balão de 100 mL, equipado com Dean Stark e condensador de refluxo, foram dissolvidos, em 40 mL benzeno, 2,61 g (10,5 mmol) de *p*-toluenossulfonamida, 1,46 g de 1-tetralona (10,0 mmol) e 0,095 g (0,50 mmol) de ácido *p*-toluenossulfônico. A mistura foi aquecida a refluxo por 24 horas. Após este tempo, o solvente foi removido em evaporador

rotativo, e o produto submetido à purificação por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / acetato de etila 10:1), sendo obtidos 2,63 g (8,80 mmol) de um líquido incolor.

Rendimento 88 %.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2,11-2,03 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,89 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,31 (2H, t, $J = 7$ Hz), 7,19-8,08 (8H, Ar).

5.2.4.2. Preparação da N-tosil-imina da 2-metilsulfanil-1-tetralona (**57**)

57

Seguiu-se o procedimento descrito no ítem 5.2.2.1, a partir de 2,0 g (6,7 mmol) da N-tosil-imina da tetralona 0,84 g (6,7 mmol) de metanotolsulfonato de metila. Após 3 horas de reação, adicionaram-se 30 mL de água destilada e a mistura reacional foi extraída com diclorometano (3 x 60 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi submetido à purificação por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / acetato de etila 10:1), sendo obtidos 2,2 g (6,4 mmol) de um líquido incolor.

Rendimento 88 %.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2,02-2,40 (2 H ,m) 2,32 (3H,s), 2,41(3H,s), 2,57-2,80 (1H, m), 3,25-3,42 (1H, m), 5,24 (1H, t, $J = 2$ Hz), 7,08 -7,71 (8H, Ar).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 15,81, 22,08, 24,90, 43,95, 127,11, 127,44, 127,64, 128,86, 129,50, 129,90, 129,97, 131,66, 133,94, 139,19, 142,48, 144,00, 179,29.

Análise Elementar - $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ Calculado C = 59,48 %, H = 5,82 %

Encontrado C = 59,82 %, H = 5,46 %

5.2.4.3. Preparação da N-tosil enamina da 2-metilsulfinil-1-tetralona (**58**) racêmica.

58

Empregou-se o procedimento descrito no item 5.2.2.2, partindo-se de 0,357 g (10,0 mmol) da N-tosil-imina da 2-metilsulfanil-1-tetralona. Depois de 30 minutos de reação, tratamento final e remoção do solvente, o produto foi submetido a purificação por cromatografia *relâmpago* (n-hexano / acetato de etila 5:1), obtendo-se 0,32 g (0,90 mmol) de um sólido branco.

Rendimento 90 %, p.f. 92-93 °C.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.36 (3H, s), 2,56 (3H, s), 2,25-2,76 (5H, m), 6,89-7,67 (8H, Ar).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 18,57, 20,81, 27,16, 35,98, 126,60, 126,76, 128,89, 127,27, 128,95, 131,50, 133,62, 136,05, 143,19, 143,42, 144,31.

Análise Elementar - $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}_2$ Calculado C = 59,81 %, H = 5,30 %

Encontrado C= 59,82 %, H = 5,46 %

5.3. REAÇÕES DE SULFANILAÇÃO POR CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE (CTF)

5.3.1. Preparação de 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-indanona¹⁷(**24**) racêmica utilizando cloreto de trietil benzilamônio (TEBAC) como catalisador.

24

Em um balão de 25 mL, foram dissolvidos, em 10 mL de uma mistura de diclorometano / benzeno (1:1), 0,194 g (1,00 mmol) da 2-metilsulfinil-1-tetralona, 0,270 g (2,00 mmol) de carbonato de potássio, 0,022 g (0,10 mmol) de TEBAC e 0,126 g (1,0 mmol) de metanotiol-sulfonato de metila. Decorridas 3 horas de agitação, à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada e o solvente eliminado em evaporador rotativo. A purificação do produto por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / éter etílico 1:1) produziu 0,201 g (0,840 mmol) de um sólido branco, na forma de uma mistura diastereoisomérica.

Rendimento 84 %, p.f. 94-96 °C (Lit.¹⁷ 94-98 °C), excesso diastereoisomérico 73 %.

Diastereoisômero majoritário: RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,82 (3H, s), 3,02 (1H, d, *J* = 18 Hz), 4,11 (1H, d, *J* = 18 Hz), 7,39-7,68 (3H, m), 7,79 (1H, d *J* = 10 Hz).

5.3.2. Preparação de 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-indanona (**24**) racêmica utilizando o cloreto de N-benzilquinínio (QUIBEC) como catalisador.

24

Em um balão de 25 mL, foram dissolvidos, em 10 mL de uma mistura de diclorometano / benzeno (1:1), 0,194 g (1,00 mmol) de 2-metilsulfinil-1-indanona, 0,270 g (2,00 mmol) de carbonato de potássio, 0,090 g (0,20 mmol) de QUIBEC e 0,126 g (1,00 mmol) de metanotiol-sulfonato de metila. Decorridas 6 horas de agitação, à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada e o solvente eliminado em evaporador rotativo. A purificação do produto por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / éter etílico 1:1) rendeu 0,223 g (0,930 mmol) de um sólido branco, na forma de uma mistura diastereoisomérica.

Rendimento 93 %, p.f, 94-98 °C (Lit.¹⁷ 94-98 °C), excesso diastereoisomérico 73 %.

Diastereoisômero majoritário RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,82 (3H, s), 3,02 (1H d, *J* = 18 Hz), 4,11 (1H d, *J* = 18 Hz), 7,39-7,68 (3H, m), 7,79 (1H, d *J* = 10 Hz).

5.3.3. Preparação de 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralona (**50**) racêmica utilizando TEBAC como catalisador.

50

Procedendo analogamente ao descrito em 5.3.1, utilizaram-se 0,208 g (1,00 mmol) de 2-metilsulfinil-1-tetralona, 0,270 g (2,00 mmol) de carbonato de potássio, 0,022 g (0,10 mmol) de TEBAC e 0,126 g (1,00 mmol) de metanotiolsulfonato de metila. Decorridas 3 horas de agitação, à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada e o solvente eliminado em evaporador rotativo. A purificação do produto por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / éter etílico 1:1) rendeu 0,236 g (0,930 mmol) de um sólido branco, na forma de uma mistura diastereoisomérica.

Rendimento 93 %, p.f. 92-94 °C, excesso diastereoisomérico 26 %.

Diastereoisômero majoritário RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2,58 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,17-2,51 (4H, m), 7,25-7,61 (3H, m), 8,07 (1H, d $J = 8$ Hz).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 12,04, 21,59, 24,83, 34,85, 70,52, 127,24, 127,25, 128,06, 134,22, 142,04, 190,00.

Diastereoisômero minoritário RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2,71 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17-2,51 (4H, m), 7,25-7,61 (3H, m), 8,15 (1H, d $J = 8$ Hz).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 11,82, 23,12, 25,47, 33,86, 71,8, 127,38, 127,39, 134,6, 142,7, 188,26.

Análise Elementar – C₁₂H₁₄O₂S₂ Calculado C = 56,66 %, H = 5,55 %

Encontrado C= 56,30 %, H = 5,82 %

5.3.4. Preparação de 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralona (**50**) racêmica utilizando o QUIBEC como catalisador.

50

Procedendo analogamente ao descrito em 5.3.2, utilizaram-se 0,208 g (1,00 mmol) de 2-metilsulfinil-1-tetralona, 0,270 g (2,00 mmol) de carbonato de potássio, 0,090 g (0,20 mmol) de QUIBEC e 0,126 g (1,00 mmol) de metanotiolsulfonato de metila. Depois de 24 horas de agitação, à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada e o solvente eliminado em evaporador rotativo. A purificação do produto por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / éter etílico 1:1) rendeu 0,236 g (0,930 mmol) de um sólido branco, na forma de uma mistura diastereoisomérica, em que se observou inversão na proporção dos estereoisômeros, quando comparado ao resultado empregando-se TEBAC.

Rendimento 83 %, p.f. 92-94 °C, excesso diastereoisomérico 70 %.

5.4. REAÇÕES DE SULFANILAÇÃO EM FASE HOMOGÊNEA

5.4.1. Preparação da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil- O-metil-oxima da 1-tetralona (**55**) racêmica.

55

Seguiu-se o procedimento do ítem 5.2.2.1, porém utilizando 1,01 mL *terc*-butil lítio como base em lugar de *n*-butil lítio. Partiu-se de 0,200 g (0,840 mmol) da O-metil-oxima da 2-metilsulfinil-1-tetralona e deixou-se reagir, a -78 °C, por 1 hora. Após o tratamento final da mistura reacional, evaporação do solvente e purificação do produto por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / acetato de etila 6:1), obtiveram-se 0,118 g (0,420 mmol) de um sólido branco, na forma de um único diastereoisômero.

Rendimento 50 %, p.f. 75-76 °C.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3,98 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,01-2,69 (2H, m), 2,88-3,34 (2H, m), 7,16-8,11 (4H, Ar).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13,49, 22,19, 25,88, 35,47, 61,88, 71,62, 125,80, 126,63, 128,75, 129,94, 130,04, 137,94, 146,35.

Análise Elementar – $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{S}_2$ Calculado C 55,09 %, H =6,05 %

Encontrado C 55,47 %, H =5,62 %

5.4.2. Preparação da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-indanona (**24**) racêmica.

24

Em um balão de 25 mL, foram dissolvidos, em 10 mL de diclorometano, 0,194 g (1,00 mmol) de 2-metilsulfinil-1-indanona (**23**), 0,0048 g hidróxido de lítio (2,0 mmol) e 0,126 g (1,0 mmol) de metanotolsulfonato de metila. Após 1,2 h de agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada e o solvente eliminado em evaporador rotativo. A purificação do produto por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / éter etílico 1:1) rendeu 0,223 g (0,930 mmol) de um sólido branco, na forma de uma mistura diastereoisomérica.

Rendimento 93 %, p.f. 94-98 °C da mistura de diastereoisômeros (Lit.¹⁷ 94-98 °C), excesso diastereoisomérico 90 %.

Diastereoisômero majoritário. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,82 (3H, s), 3,02 (1H, d, *J* = 18 Hz), 4,11 (1H, d, *J* = 18 Hz), 7,39-7,68 (3H, m), 7,79 (1H, d *J* = 10 Hz).

5.4.3. Preparação da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralona (**50**) racêmica, empregando hidróxido de lítio como base.

50

Empregou-se a metodologia descrita no item 5.4.2, partindo-se de 0,208 g (1,0 mmol) de 2-metilsulfinil-1-tetralona. Depois das 2 horas de agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada e o solvente eliminado em evaporador rotativo. Após purificação do produto por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / éter etílico 1:1), foram obtidos 0,236 g (0,930 mmol) de um sólido branco, na forma de uma mistura diastereoisomérica.

Rendimento 83 %, p.f. 92-94 °C, excesso diastereoisomérico 33 %.

Diastereoisômero majoritário: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2,71 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,17-2,51 (4H, m), 7,25-7,61 (3H, m), 8,15 (1H, d $J = 8$ Hz).

5.4.4. Preparação da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralona (**50**) racêmica empregando cloreto de *tert*-butil magnésio como base.

50

Em metodologia adaptada da literatura²², a um balão de 50 mL, mantido sob atmosfera de argônio, adicionaram-se 0,600 g (6,00 mmol) de di-isopropilamina e 3,17 mL (6,00 mmol) de cloreto de *tert*-butil-magnésio (solução 1,89 mol/L, em *n*-hexano) a 20 mL de THF anidro. Esta mistura foi agitada durante 15 minutos a 0 °C. Após resfriar-se a mistura até -78 °C, foram adicionados 0,832 g (4,00 mmol) de 2-metilsulfinil-1-tetralona. Depois de 30 minutos, foram adicionados, à mistura reacional, 0,504 g (4,00 mmol) de metanotiol-sulfonato de metila, mantendo-se a agitação por 2 horas. Ao término, adicionaram-se 20 mL de HCl 5 % e efetuou-se a extração com diclorometano (3 x 30 mL); secou-se com sulfato de magnésio e o solvente eliminado em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / éter etílico 1:1) rendeu 0,895 g (3,52 mmol) de um sólido branco, na forma de uma mistura diastereoisomérica.

Rendimento 90 %, p.f. 93-94 °C, excesso diastereoisomérico 90 %.

Diastereoisômero majoritário RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,71 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,17-2,51 (4H, m), 7,25-7,61 (3H, m), 8,15 (1H, d *J* = 8 Hz).

5.5. REAÇÕES DE ADIÇÃO NUCLEOFÍLICA AO GRUPO CARBONILA

5. 5.1. Obtenção de 2-metilsulfinil-tetralol acetilado (**61**) racêmico.

61

Em um balão de 50 mL, mantido sob agitação magnética e sob atmosfera de argônio, dissolveram-se 0,312 g (1,5 mmol) uma mistura diastereoisomérica 18:1 de 2-metilsulfinil-1-tetralona em 25 mL de metanol, Após resfriar-se a mistura até -78 °C adicionaram-se 0,114 g (3,00 mmol) de boroidreto de sódio dissolvidos de 3 mL de metano. Após 1 hora de reação, foram adicionados 5 mL de solução aquosa saturada de cloreto de amônio e a mistura reacional foi extraída com diclorometano. Após evaporação do solvente, o produto foi submetido à reação de acetilação em anidrido acético 20 ml e 0,312 g (3,8 mmol) de acetato de sódio sob agitação a temperatura ambiente durante um período de 30 minutos. Ao término o solvente eliminado em evaporador rotativo e a mistura reacional submetida à purificação por cromatografia *relâmpago* (n-hexano/ acetato de etila 1:1) 0,238 g de um líquido viscoso.

Rendimento 63 %, excesso diastereoisomérico *cis:trans* 6:1.

Diastereoisômero majoritário (*cis*): RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2,79 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,15-3,25 (4H, m), 6,22 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7,11-7,45 (4H, Ar).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 18,00, 21,22, 27,77, 37,76, 64,20, 68,82, 126,67, 126,94, 127,34, 127,80, 132,60, 137,5, 170,98.

5.5.2. Obtenção de 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralol (**62**) racêmico.

62

A um balão de 50 mL, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e sob agitação, adicionaram-se 0,254 g (1,0 mmol) de uma mistura diastereoisomérica 17:1 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralona dissolvidos em 15 mL de metanol e 0,076 g de boroidreto (2,00 mmol) de sódio dissolvidos de 3 mL de metanol. Após 1 hora, foram adicionados 10 mL de solução aquosa saturada de cloreto de amônio e a mistura reacional foi extraída com diclorometano. Após evaporação do solvente, o produto, foi isolado por lixiviação com acetona, o que rendeu 0,179 g (0,700 mmol) de um sólido branco na forma de um único diastereoisômero.

Rendimento 70 %, p.f. 133-134 $^{\circ}\text{C}$, excesso diastereoisomérico 100 %.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2,74 (3H, s), 2,21 (3H, s), 5,56 (1H, s), 5,07 (1H, s, troca com D_2O), 2,02-3,24 (2H, m), 2,78-3,24 (2H, m), 7,12-7,58 (4H, Ar).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 12,06, 23,12, 32,33, 25,50, 67,01, 70,21, 126,35, 126,53, 127,35, 127,72, 134,13, 136,95.

5.5.3. Obtenção de 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-indanol (**63**) racêmico.

63

Seguiu-se o procedimento do item 5.5.2, porém partindo-se de 0,242 g (1,00 mmol) de 2-metilsulfinil-1-indanona, e empregou-se 1 hora como tempo de reação. Após purificação do produto por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / éter etílico 1:2), obtiveram-se 0,181 g (0,750 mmol) de um líquido viscoso incolor, que se mostrou tratar de um único diastereoisômero.

Rendimento 70 %, excesso diastereoisomérico de 100 %.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2,74 (3H, s), 2,21 (3H, s), 5,59 (1H, s), 5,87 (1H, s, troca com D_2O), 2,85 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,07 (1H, d, $J = 14$ Hz), 7,17-7,41 (4H Ar).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) δ 13,01, 34,08, 33,77, 76,42, 78,18, 124,37, 124,54, 127,83, 128,76, 136,62, 141,80.

5.5.4. Adição do enolato de lítio do acetato de etila à 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-indanona (**24**) racêmica., na presença de brometo de zinco

64

Em um balão de 25 mL, mantido sob agitação magnética e sob atmosfera de argônio, dissolveram-se 0,225 g (1,00 mmol) de brometo de zinco e 0,24 g (1,0 mmol) de 2-metilsulfinil-2-metilsulfinil-1-indanona, em 10 mL de THF anidro. Após 30 minutos de agitação, esta solução foi transferida, *via* cânula, para um outro balão, mantido a -78 °C, no qual havia sido gerado o enolato do acetato de etila, segundo o seguinte procedimento:

A um balão de 50 mL, mergulhado em banho de gelo e água, contendo 5 mL de THF anidro, foram adicionados 0,4 g (4 mmol) de di-isopropilamina e, em seguida, 2 mL (4,0 mmol) de n-butil lítio (solução 2,0 mol/L, em hexano). Depois de 5 minutos, resfriou-se o banho a -78 °C e adicionaram-se 0,32 g (4,0 mmol) de acetato de etila anidro. Após a transferência, *via* cânula, a agitação foi mantida por 30 minutos e, então, adicionaram-se 5 mL de água e extraiu-se a mistura reacional com diclorometano (3 x 20 mL). Após secagem e concentração da fase orgânica, o produto foi purificado por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / acetato de etila 10:1), obtendo-se 0,211 g (0,800 mmol) de um líquido viscoso incolor.

Rendimento 80 %. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1,24 (t, 3H, $J = 6$ Hz), 2,46 (3H, s), 2,58 (1H, d, $J = 16$ Hz), 2,97 (1H, d, $J = 16$ Hz), 4,20 (2H, q, $J = 8$ Hz), 4,59 (1H, s, troca com D_2O), 6,18 (1H, s), 7,07-7,26 (3 H, m) 7,37 (1H, d, $J = 6$ Hz).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 14,01, 14,82, 42,16, 60,99, 82,65, 119,51, 121,11, 122,00, 124,57, 128,81, 141,50, 147,26, 152,00, 172,48.

Análise Elementar - $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ Calculado C = 63,61 %, H = 6,10 %

Encontrado C = 63,10 %, H = 6,25 %

5.5.5. Adição do enolato de lítio do acetato de etila à 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-indanona (**24**) racêmica.

65

Em um balão de 25 mL, mantido sob agitação magnética, sob atmosfera de argônio e resfriado em banho de gelo e água, contendo 5 mL de THF anidro, foram adicionados 0,40 g (4,0 mmol) de di-isopropilamina e, em seguida, 2,0 mL (4,0 mmol) de n-butil lítio, (solução 2 mol/L, em hexano). Após 5 minutos, resfriou-se a mistura reacional a -78°C e adicionaram-se 0,312 g (4,00 mmol) de acetato de etila anidro, mantendo-se a agitação por 30 minutos. Em seguida, adicionaram-se 0,24 g (1,0 mmol) de 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-indanona dissolvidos em 2 mL de THF anidro. Depois de 30 minutos, adicionaram-se 5 mL de solução aquosa saturada de cloreto de amônio, extraiu-se com clorofórmio (3 x 10 mL) e eliminou-se o solvente em evaporador rotativo. Após purificação do produto por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / éter etílico 1:1), foram obtidos 0,245 g (0,750 mmol) de um líquido incolor, na forma de uma mistura diastereoisomérica.

Rendimento 75 %, excesso diastereoisomérico 15 %.

Mistura de Diastereoisômeros RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1,22 (3H, t, $J = 6$ Hz), 1,25 (3H, t, $J = 6$ Hz), 2,22 (3H, s), 2,51 (3H, s), (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,58 (1H, d, $J = 16$ Hz), 2,58 (1H, d, $J = 16$ Hz), 2,82 (1H, d, $J = 16$ Hz), 3,18 (1H, d, $J = 18$

Hz), 3,37 (1H, d, $J = 18$ Hz), 3,75 (1H, d, $J = 12$ Hz), 3,77 (1H, d, $J = 12$ Hz), 4,15 (2H, q, $J = 8$ Hz), 4,20 (2H, q, $J = 8$ Hz), 7,07-7,26 (3 H, m) 7,37 (1H, d, $J = 6$ Hz).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ 14,01, 14,82, 15,60, 38,20, 39,10, 42,16, 43,50, 44,60, 60,85, 60,99, 62,10, 82,65, 84,50, 119,51, 121,11, 122,00, 123,01, 124,57, 125,05, 126,50, 127,60, 128,81, 135,80, 141,50, 147,26, 148,35 152,00, 172,48, 173,05.

Análise Elementar – $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ Calculado C = 53,39 %, H = 6,27 %

Encontrado C = 53,34 %, H = 6,10 %

5.5.6. Tentativa de adição do enolato de lítio do acetato de etila à 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil -1-tetralona (**59**) racêmica.

Empregou-se a metodologia descrita no item 5.5.5, partindo-se de 0,208 g (1,0 mmol) de 2-metilsulfinil-1-tetralona.. Depois de 30 minutos, adicionaram-se 5 mL de solução aquosa saturada de cloreto de amônio, extraiu-se com clorofórmio (3 x 10 mL) e eliminou-se o solvente em evaporador rotativo. No entanto não houve formação de produtos e os reagentes permaneceram inalterados.

5.6. REARRANJO DE PUMMERER DO 2-METILSULFINIL-1-TETRALOL ACETILADO

5.6.1. Preparação do 2-metilsulfanil-naftaleno (**66**)

66

Em um balão de 50 mL, mantido sob atmosfera de argônio, dissolveram-se 0,252 g de acetato de sódio (3,00 mmol) e 20 mL anidrido acético. A esta solução, foram adicionados, a temperatura ambiente 0,252 g (1,00 mmol) de uma mistura diastereoisomérica *cis:trans* 6:1 do derivado acetilado do 2-metilsulfinil-tetralol.⁶⁰ Após 3 horas de refluxo, o anidrido acético foi removido em evaporador rotativo, produto foi purificado por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / acetato de etila 20:1), obtendo-se 0,121 g (0,70 mmol) de um sólido branco.

Rendimento 70 %

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,59 (3H, s), 7,41-7,74 (4H, Ar).

Lit⁶⁰. RMN de ¹H (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,59 (3H, s), 7,47-7,74 (4H, Ar).

Análise Elementar – C₁₁H₁₀S Calculado C = 75,8 %, H = 5,8 %

Encontrado C = 75,7 %, H = 5,9 %

5.7. PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS OPTICAMENTE ATIVOS

5.7.1- Preparação do 1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glucofuranosil-(+)-(SR)-metilsulfinato ((R)-MeSO₂-DAG)

Em um balão tritubulado de 300 mL, equipado com um agitador mecânico e um funil de adição e mantido a -78 °C foram dissolvidos, em 180 mL de THF anidro, 9,00 g (34,5 mmol) do diacetônio da D-glicose, e 3,20 g (41,6 mmol) de piridina.

A seguir, foram adicionados, lentamente, sob agitação vigorosa, 4,14 g (41,6 mmol) de cloreto de metilsulfinila, dissolvidos em 15 mL de THF anidro. Ao final da adição, a mistura foi agitada por 3 horas. Ao final desse período, adicionaram-se 60 mL de água destilada e extraiu-se com diclorometano (3 x 100 mL). A fase orgânica foi lavada com 30 mL de solução de HCl a 5 % e, em seguida com 30 mL de solução de bicarbonato de sódio a 2 % e, por fim, com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e, após a concentração a vácuo, obtiveram-se 8,60 g (26,8 mmol) de líquido viscoso incolor.

Rendimento 78 %, $[\alpha]_D^{25} +17$ (c = 3, acetona), Lit¹⁹. $[\alpha]_D^{25} +17$ (c = 2,7, acetona).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,31, 1,34, 1,43, 1,45 (12H, s), 2,70 (3H, s), 3,99-4,02 (1H, m), 4,08-4,28 (3H, m), 4,62 (1H, d, *J* = 3 Hz), 4,78 (1H, d, *J* = 2 Hz).

Lit.¹⁹ RMN de ^1H (80 MHz CDCl_3) δ (ppm) 1,31, 1,33, 1,42, 1,50 (12H, s), 2,70 (3H, s), 4,03-4,18 (4H, m), 4,73-4,80 (2H, m), 5,91 (1H, d $J = 4$ Hz).

5.7.2-Preparação do 1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glucofuranosil-(-)-(SS)-metilsulfinato, ((S)- MeSO_2 - DAG)

Em um balão tritubulado de 300 mL, equipado com um agitador mecânico e um funil de adição, mantido a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foram dissolvidos 9,00 g (34,5 mmol) de diacetônio da D-glucofuranose (34,5 mmol) e 5,43 g (41,6 mmol) de di-isopropiletilamina, em 180 mL de tolueno anidro. Foram adicionados, lentamente, sob agitação vigorosa, 4,14 g (41,6 mmol) de cloreto de metilsulfinila, dissolvidos em 15 mL de tolueno. Ao final da adição, a mistura foi agitada por 3 horas. A seguir, adicionaram-se 60 mL de água destilada e 90 mL de diclorometano; separou-se a fase orgânica, que foi lavada com 30 mL de solução de HCl a 5 % e, em seguida, com 30 mL de solução de bicarbonato de sódio a 2 % e, por fim, com solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio e removeu-se o solvente em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cristalização em n-hexano, obtendo-se 10,6 g (33,1 mmol) de um sólido branco.

Rendimento 96 %, p.f 92-94 °C (Lit.¹⁹ 92-94 °C), $[\alpha]_D^{25}$ -59 (c = 2,7, acetona); Lit.¹² $[\alpha]_D^{25}$ -60 (c = 2,7, acetona).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1,31, 1,34, 1,43, 1,45 (12H, s), 2,70 (s, 3H), 3,99-4,02 (1H, m), 4,08-4,28 (3H, m), 4,62 (1H, d, $J = 4$ Hz), 4,78 (1H, d, $J = 2$ Hz), 5,91 (1H, d, $J = 4$ Hz). Lit.¹⁹ RMN de ^1H (80 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1,32, 1,34, 1,43, 1,52 (12H, s), 2,70 (3H, s), 4,00-4,40 (4H, m), 4,62 (1H, d, $J = 4$ Hz), 4,78 (1H, d, $J = 4$ Hz), 5,91 (1H, d, $J = 4$ Hz).

5.7.3. Tentativa de preparação das (SS)-2-sulfinil-1-tetralona (**59**) via fenil imina da 1-tetralona.

5.7.3.1. Preparação da fenil imina da 1-tetralona

51

Em um balão de 50 mL, equipado com Dean Stark e condensador de refluxo, dissolveram-se, em 25 mL de tolueno, e 0,584 g (4,00 mmol) de 1-tetralona e 1,11 g (12,00 mmol) de anilina. A mistura foi aquecida a refluxo durante 12 horas. Após este período de tempo, deixou-se a mistura reacional voltar à temperatura ambiente e o solvente foi eliminado

em evaporador rotativo. Após a destilação do produto a pressão reduzida (1,5 mmHg), foram obtidos 0,593 g (2,68 mmol) na forma de um sólido laranja.

Rendimento 67%, p.f. 72-73° C (Lit⁴¹. 73-74 °C).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,90 (2H, p *J*= 6,2 Hz), 2,50 (2H, t *J*= 6,2 Hz), 2,97 (2H, t *J*= 6,2 Hz), 6,79 (2H, d = 8,2 Hz), 7,06 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz) 7,17-7,37, (5 H, m) 8,30 (1 H, d *J* = 7.0 Hz).

Lit⁴¹ RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 1.91 (p, 2H, *J*= 6.2 Hz), 2.51 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz), 2.90 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz), 6.79 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.06 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.18 – 7.39 (m, 5H), 8.30 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz)

5.7.3.1. Tentativa de preparação da (SR)-2-sulfinil-1-tetralona (**59**), via fenil imina.

A um balão de 50 mL, mantido sob atmosfera de argônio e banho de gelo, contendo 20 mL de THF anidro, foram adicionados 0,30 g (3,0 mmol) de di-isopropilamina e 1,5 mL (3,0 mmol) de n-butil lítio (solução 2 mol/L, em hexano). Após 5 minutos, resfriou-se a mistura reacional a -78 °C e adicionaram-se 0,663 g (3,00 mmol) de fenil imino da 1-tetralona. Manteve-se a agitação durante 30 minutos. Em seguida, adicionaram-se 0,373 g (1,00 mmol) de (*R*)-MeSO₂-DAG, mantendo a agitação por 1 hora adicional, a -78 °C. Após retornar à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada e o solvente eliminado em evaporador rotativo. Porém observou-se que reagentes foram estavam inalterados.

5.7.4. Tentativa de preparação da (SR)-2-sulfinil-1-tetralona (**59**) por condensação direta.

59

A um balão de 25 mL, mantido sob atmosfera de argônio e banho de gelo, contendo 6 mL de THF anidro, foram adicionados 0,30 g (3,0 mmol) de di-isopropilamina e 1,5 mL (3,0 mmol) de n-butil lítio (solução 2 mol/L, em hexano). Após 5 minutos, resfriou-se a mistura reacional a -78 °C e adicionaram-se 0,438 g (3,00 mmol) de 1-tetralona. Manteve-se a agitação durante 30 minutos. Em seguida, adicionaram-se 0,373 g (1,00 mmol) de (R)-MeSO₂-DAG, mantendo a agitação por 1 hora adicional, a -78 °C.

Após retornar à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada e o solvente eliminado em evaporador rotativo. Após a purificação por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / éter etílico 10:1), obtiveram-se 0,149 g (0,720 mmol) de um sólido branco, na forma de uma mistura diastereoisomérica.

Rendimento 72 %, excesso diastereoisomérico 76 %, excesso enantiomérico 10 %, p.f. 92-94 °C.

Diastereoisômero majoritário: RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,88 (3H, s), 3,77-3,69 (1H, dd, *J* = 8 Hz, *J* = 4 Hz), 2,45-3,42 (6H, m), 7,26-7,59 (3H, m), 7,99 (1H, d *J* = 6 Hz).

5.7.5. Tentativa de preparação de 2-sulfinil-1-tetralona (**59**), opticamente ativo por oxidação assimétrica⁵⁹

59

Em um balão de 50 mL, mantido sob atmosfera de argônio foram misturados, a 25 mL de diclorometano, 0,74 mL (2,5 mmol) de tetraisopropóxido de titânio e 0,85 mL (5,0 mmol) de (R, R)-tartarato de dietila (DET) e 0,045 g (2,5 mmol) de água à temperatura ambiente. A mistura foi mantida sob agitação durante 20 minutos até tornar-se homogênea (amarela), quando foram adicionados 0,90 g (2,5 mmol) de 2-metilsulfanil-1-tetralona. Após 30 minutos, a solução foi resfriada a -20 °C e adicionaram-se 0,83 mL (5,00 mmol) de hidroperóxido de *tert*-butila (solução 6 mol/L, em decano), agitando-se por 4 horas. Adicionaram-se, à solução, 5 mL de água e a mistura foi mantida sob agitação por mais 1 hora. Após a mistura ter atingido a temperatura ambiente, esta foi filtrada e o sólido branco coletado foi lavado com 50 mL de diclorometano. À fase orgânica foram adicionados 10 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio 1 mol/L e 10 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio; a fase orgânica foi separada e secada com sulfato de sódio anidro. Após a remoção do solvente e purificação por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / éter etílico 10:1), foram obtidos 0,104 g (0,500 mmol) de um sólido branco, na forma de uma mistura diastereoisomérica.

Rendimento 50 %, excesso diastereoisomérico 52 %, excesso enantiomérico 10 %, p.f. 92-93 °C , $[\alpha]_D^{25} + 1$ (c = 1, acetona).

Diastereoisômero majoritário: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2,88 (3H, s), 3,77-3,69 (1H, dd, $J = 8$ Hz, $J = 4$ Hz), 2,45-3,42 (6H, m), 7,26-7,59 (3H, m), 7,99 (1H, d $J = 6$ Hz).

5.7.6. Tentativa de preparação das (SS)-2-sulfinil-1-tetralona (**59**) via N,N-dimetil-hidrazonas da 1-tetralona.

5.7.6.1. Preparação da N,N-dimetil-hidrazona da 1-tetralona^{57,65}

Em um balão de 50 mL, equipado com condensador de refluxo, dissolveram-se, em 60 mL de metanol, 1,46 g (10,0 mmol) de 1-tetralona e 4,56 g (30,0 mmol) de N,N-dimetil-hidrazina. A mistura foi aquecida a refluxo durante 12 horas. Após este período de tempo, deixou-se a mistura reacional voltar à temperatura ambiente e o solvente foi eliminado em

⁶⁵ Murphy, J.A; Mahesh, M.; Mcpheators, G.;Anand, V. R.;Thomas M.M.; Carling R.; Kennedy A.R. *Org. Letters*, **2007**, 9, 3233.

evaporador rotativo. Após a destilação do produto, foram obtidos 1,69 g (0,900 mmol) de um líquido incolor.

Rendimento 90 %, p.e. 76-78 °C / 0,1 mmHg (Lit.⁵⁷ 76-78 °C / 0,1 mmHg).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1,89-1,96 (2H, m), 2,61 (6H, m, CH_3), 2,80-2,86 (4H, m), 7,13-8,16 (4H, Ar).

Lit.⁵⁸ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1,87-1,97 (2H, m), 2,60 (6H, m, CH_3), 2,78-2,87 (4H, m), 7,09-7,23 (2H, m), 7,26 (1 H, dt $J=7,3; 1,7$ Hz), 8,16 (1H, dd, $J=7,8; 1,4$ Hz)

5.7.6.2. Tentativa de preparação da (SS)-2-sulfinil-1-tetralona (**59**) via a N,N-dimetil-hidrazona da 1-tetralona⁵⁴.

59

Em um balão de 25 mL, mantido sob atmosfera de argônio e mergulhado em banho de gelo, contendo 6 mL de THF anidro, foram adicionados 0,30 g (3,0 mmol) de diisopropilamina e 1,5 mL (3,00 mmol) de n-butil lítio (solução 2 mol/L, em hexano). Após 5 minutos, resfriou-se a mistura reacional a -78 °C e adicionaram-se 0,564 g de N,N-dimetil-hidrazona da 1-tetralona (3,00 mmol). A agitação foi mantida durante 30 minutos e, em seguida, adicionaram-se 0,373 g (1,00 mmol) de (SS)--MeSO₂-DAG, mantendo a agitação

por 1 hora adicional, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após este tempo, deixou-se a mistura reacional voltar à temperatura ambiente e, após filtração, o solvente foi eliminado em evaporador rotativo. Posteriormente, a mistura foi submetida à hidrólise em solução saturada de cloreto de amônio sob agitação durante 12 horas. Após extração o solvente foi eliminado em evaporador rotativo e purificação por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / éter etílico 10:1), foram obtidos 0,104 g (0,500 mmol) de um sólido branco, na forma de uma mistura diastereoisomérica.

Rendimento 50 %, excesso diastereoisomérico 66 %, excesso enantiomérico 36 %, p.f. $92\text{--}94\text{ }^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +5$ ($c = 1$, acetona).

Diastereoisômero majoritário RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2,88 (3H, s), 3,77-3,69 (1H, dd, $J = 8\text{ Hz}$, $J = 4\text{ Hz}$), 2,45-3,42 (6H, m), 7,26-7,59 (3H, m), 7,99 (1H, d $J = 6\text{ Hz}$).

5.7.6.3- Tentativa de preparação da (*SR*)-2-sulfinil-1-tetralona (**59**) utilizando-se amideto de magnésio como base.

59

Em metodologia adaptada da literatura²³, a um balão de 50 mL, sob atmosfera de argônio, adicionaram-se 0,600 g (6,00 mmol) de di-isopropilamina, e 3,17 mL (6,00 mmol) de cloreto de *tert*-butil-magnésio (solução 1,89 mol/L, em *n*-hexano), agitando-se durante 15

minutos, a 0 °C. Posteriormente, o solvente foi removido pela passagem de argônio e adicionaram-se de 20 mL benzeno, 0,438 g (4,00 mmol) de 1-tetralona, e 0,452 g (1,20 mmol) de (*R*)-MeSO₂-DAG. Após agitação a 0 °C, por 3 horas, aqueceu-se à temperatura ambiente e agitou-se por um período de 12 horas. Posteriormente, adicionaram-se 20 mL de solução de HCl 5 %, e extraiu-se com diclorometano (3 x 30 mL). O produto foi purificado por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / éter etílico 5:1), obtendo-se 0,124g (0,590 mmol) de um sólido branco.

Rendimento 65 %, excesso diastereoisomérico 54 %, $[\alpha]_D^{25} +10$ (c = 1, acetona).

Diastereoisômero majoritário: RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,88 (3H, s), 3,77-3,69 (1H, dd, *J* = 8 Hz, *J* = 4 Hz), 2,45-3,42 (6H, m), 7,26-7,59 (3H, m), 7,99 (1H, d *J* = 6 Hz). excesso enantiomérico 71 %

5.7.6.4. Preparação da (*SR*)-2-sulfinil-1-indanona (**21**), utilizando o enolato de magnésio da 1-tetralona.

21

Utilizou-se a metodologia descrita no item 5.7.6.1, partindo-se de 0,528 g (4,00 mmol) de 1-indanona e 0,373 g (1,00 mmol) de (*R*)-Me SO₂DAG. O produto foi submetido à purificação

por cromatografia *relâmpago* (n-hexano / éter etílico 1:2), obtendo-se 0,124 g (0,640 mmol) de um sólido branco.

Rendimento 64 %, excesso diastereoisomérico 58 %, excesso enantiomérico 80 %, $[\alpha]_D^{25} -73$ (c=1, diclorometano).

Diastereoisômero majoritário RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2,88 (3H, s), 3,44-4,07 (3H, m), 7,38-1,79 (4H, Ar).

5.7.8. Tentativa de preparação da (SS)-2-sulfinil-1-indanona¹⁷ (**21**)

21

Utilizou-se a metodologia descrita no item 5.7.6.1, partindo-se de 0,528 g (4,00 mmol) de 1-indanona e 0,373 g (1,00 mmol) de (S)-MeSO₂-DAG. O produto foi submetido à purificação por cromatografia *relâmpago* (n-hexano / éter etílico 1:2), obtendo-se 0,130 g (0,670 mmol) de um sólido branco. Rendimento 67 %, excesso diastereoisomérico 33 %; $[\alpha]_D^{25} +57$ (c=1, diclorometano)

Diastereoisômero majoritário RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2,82 (3H, s), 3,02 (1H, d, $J = 18$ Hz), 4,11 (1H, d, $J = 18$ Hz), 7,49-7,84 (4H, Ar). Excesso enantiomérico 73 %.

5.8. REAÇÕES DE SULFANILAÇÃO DOS COMPOSTOS OPTICAMENTE ATIVOS, POR CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE (CTF)

5.8.1. Sulfanilação da (*SR*)-2-metilsulfinil-1-tetralona (**50**) utilizando o cloreto de trietilbenzilamônio (TEBAC) como catalisador.

50

Em um balão de 25 mL, foram dissolvidos 0,208 g (1,00 mmol) de 2-metilsulfinil-1-tetralona, 0,270 g (2,00 mmol) de carbonato de potássio, 0,022 g (0,10 mmol) de TEBAC, e 0,126 g (1,00 mmol) de metanotiol-sulfonato de metila, em 10 mL de uma solução diclorometano 1:1 benzeno. Depois de 24 horas de agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotativo. O produto bruto foi purificado por cromatografia *relâmpago* (*n*-hexano / éter etílico 1:1), obtendo-se 0,152 g (0,600 mmol) de um sólido branco, na forma de uma mistura diastereoisomérica.

Rendimento de 60 %, excesso diastereoisomérico de 33%.

Após separação dos diastereoisômeros por cromatografia *relâmpago* (n-hexano / éter etílico 5:1), obteve-se o diastereoisômero majoritário em excesso enantiomérico de 73 %, $[\alpha]_D^{25} +12$ (c=1, diclorometano).

Diastereoisômero majoritário RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm)

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2,58 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17-2,51(4H, m), 7,50-7,25-7,61 (3H, m), 8,07 (1H, d $J = 8$ Hz).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 12,04, 21,59, 24,83, 34,85, 70,52, 127,24, 127,25, 128,06, 134,22, 142,04, 190,00.

5.8.2. Reações de sulfanilação de (SS)-2-metilsulfinil-1-indanona (**24**) com QUIBEC

24

Em um balão de 25 mL, foram dissolvidos 0,232 g (1,20 mmol) de *R*-2-metilsulfinil-1-indanona, 0,324 g (2,40 mmol) de carbonato de potássio, 0,108 g (0,24 mmol) de QUIBEC, e 0,151 g (1,20 mmol) de metanotiol sulfonato de metila, em 10 mL de uma solução diclorometano 1:1 benzeno. Depois de 6 horas de agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia *relâmpago* (n-hexano / éter etílico 1:1), obtendo-se 0,192g (0,800 mmol) de um sólido branco na forma de uma mistura diastereoisomérica.

Rendimento 78 %, excesso diastereoisomérico 83 %.

Após separação dos diastereoisômeros por cromatografia *relâmpago* (n-hexano / éter etílico 5:1), obteve-se o diastereoisômero majoritário como um sólido branco de p.f. 96-98 °C, em excesso enantiomérico de 70 %, $[\alpha]_D^{25} + 78$ (c=1, diclorometano)

Diastereoisômero majoritário RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2,82 (3H, s), 3,02 (1H d, $J = 18$ Hz), 4,11 (1H, d, $J = 18$ Hz), 7,39-7,68 (3H, m), 7,79 (1H, d $J = 10$ Hz).

5.8.3 Reações de sulfanilação de (SR)-2-metilsulfinil-1-indanona (**24**) com QUIBEC

24

Em um balão de 25 mL, foram dissolvidos 0,194 g (1,00 mmol) de S-2-metilsulfinil-1-indanona, 0,270 g de carbonato de potássio (2,00 mmol), 0,090 g (0,20 mmol) de QUIBEC, e 0,126 g (1,00 mmol) de metanotiol-sulfonato de metila, em 10 mL de uma solução diclorometano 1:1 benzeno. Depois de 24 horas de agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada e o solvente removido em evaporador rotativo. O produto bruto foi purificado por cromatografia *relâmpago* (n-hexano / éter etílico 1:1), obtendo-se 0,192 g (0,800 mmol) de um sólido branco, na forma de uma mistura diastereoisomérica.

Rendimento 80 %, excesso diastereoisomérico 85 %. Após separação dos diastereoisômeros por cromatografia *relâmpago* (n-hexano / éter etílico 5:1), obteve-se o

diastereoisômero majoritário como um sólido branco de p.f. 96-98°C. em excesso enantiomérico de 75 %, $[\alpha]_D^{25}$ -86 (c=1 diclorometano).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2,82 (3H, s), 3,02 (1H, d, $J = 18$ Hz), 4,11 (1H, d, $J = 18$ Hz), 7,39-7,68 (3H, m), 7,79 (1H, d $J = 10$ Hz).

Abaixo mostramos as expansões dos espectros de RMN de ^1H da 2-metilsulfinil-1-tetralona racêmica (**59**) (Figura 44), e da 2-metilsulfinil-1-indanona (**21**) racêmica (Figura 45).

Figura 44. Expansão de espectro RMN de ^1H 2-metilsulfinil-1-tetralona racêmica (**46**), na presença de reagente de Kagan, em CDCl_3

Figura 45. Expansão de espectro de RMN de ^1H da 2-metilsulfinil-1-indanona racêmica (**21**), na presença de reagente de Kagan, em CDCl_3 .

APÊNDICE

LISTA DE REFERÊNCIAS

1	Starks, C. M. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1971 , 93, 195.....	17
2	Lucchese, M.A. Marzorati, L. <i>Quim. Nova</i> 2000 , 5, 23.....	17
3	Starks, C. M.; Liotta, C. L.; Halpern, M. <i>Phase-Transfer Catalysis</i> , Chapman & Hall, New York, 1994	18
4	Makosza, M. <i>Pure Appl. Chem.</i> 1975 , 43, 439.....	19
5	Pedersen, C. J.; Frensdorff, H. K. <i>Angew. Chem. Int. ed. Engl.</i> 1972	20
6	Dijkstra, G. D. H.; Kellogg, R. M. Wynberg, H.; <i>Rec. Trav. Chim. Pays-Bas</i> 1989 , 108, 195.....	20
7	Cram, D.J.; Sogah, G.D.Y. <i>J. Chem. Commun.</i> 1981 , 13, 625.....	21
8	Dolling, U-H.; Davis, P.; Grabowski, J.J. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1984 , 106, 446.....	21
9 a	Lygo, B.; Wainwright, P.G. <i>Tetrahedron Lett.</i> 1997 , 38, 8595.....	23
9 b	Corey, J.; Zang, F.Y. <i>J. Org. Lett.</i> 2000 , 2, 4257.....	23
10	Dehmlow, E. V.; Singh, P.; Heider, J. <i>J. Chem. Res. Synop.</i> 1981 , 9, 292.....	25
11	Merritt, B. A.; Erik, J.H.; Jeffrey C. S.; Karl D.B. <i>J. Org. Chem.</i> 2005 , 70, 9470, 20.....	26
12	Veeraraghavan, P. R.; Sateesh M.; Laylka B.; Venkat R. R.; O'Donnel J. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2005 , 127, 13450.....	26
13	Lygo, B.; Beynon, C.; Mcleod, M.C.; Roy, C.; Wade, C.E. <i>Tetrahedron</i> 2010 , 66, 8832.....	26
14	Shigeru, A.; Takayuki, S. <i>Tetrahedron</i> 1998 , 39, 2148.....	26
15	Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Biaggio, F.C.; Vargas, R.R. <i>Tetrahedron</i> 1999 , 55, 12023.....	27

16	Wladislaw, B.; Bjorklund, M. B.; Marzorati, L.; Zukerman-Schpector, J. <i>Phosphorus, Sulfur and Silicon</i> 2000 , 157, 139.	30
17	Wladislaw, B.; Bueno, M. A.; Marzorati, L.; Di Vitta, C.; Zukerman-Schepector, J. <i>J. Org. Chem.</i> 2004 , 69, 9296..	33
18	Rodrigues, A.; Wladislaw, B.; Di Vitta, C.; Cardoso, J. E. P.; Marzorati, L.; Bueno, M.A.; Olivato, P.R. <i>Tetrahedron Lett.</i> 2010 , 51, 5344.	36
19	Fernandez, I.; Khier, N.; Llera, J. M.; Alcudia, F. <i>J. Org. Chem.</i> 1992 , 57, 6793.	36
20 ^a	Ruano, J.L. G.; Barros, D.; Maestro, M.C.; Arava-Maturana, R.; Fischer, J. <i>J. Org. Chem.</i> 1996 , 61, 9462.....	38
20 ^b	Ruano, J.L. G.; Barros, D.; Maestro, M.C.; Alcudia, A.; Fernandez, I. <i>Tetrahedron: Asymmetry</i> 1998 , 9, 3445.....	38
21	Annunziata, R.; e M.Cinquini .; Cozzi F. <i>J. Chem. Soc. Perkin Trans. I</i> 1979 , 1687.	43
22	Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. <i>Tetrahedron Lett.</i> 1985 , 26, 435.....	43
23	Carreno, M.C.; Ruano J.L.G.; Martin, A.M.; Pedregal, C.; Rodriguez J.H.; Rubio, A.; Sanchez J.; Solladié, G. <i>J. Org. Chem.</i> 1990 , 55, 2120.	45
24	Bueno A.B.; Carreno, M.C.; Ruano, J. L. G; Rubio A., <i>Tetrahedron: Asymmetry</i> 1992 , 3, 251.	46
25	Carreno, M.C. <i>Chem. Rev.</i> 1995 , 95, 1717.....	44
26	Carreno, M.C.; Dominguez, E.; Ruano, J.L. G.; Pedregal, C.; Rodriguez, J. H. <i>Tetrahedron</i> 1991 , 47, 10035.	47
27	Clayden, J.; Grevees, N.; Warren, S.; Wothers, P. “ <i>Organic Chemistry</i> ” Oxford University Press. 2006 , 1219.	48
28	Recuero, V.; Gonzalo, G.; Brieva, R.; Gotor, V. <i>Eur. J. Org. Chem.</i> 2006 , 18, 4224.....	53

- 29 Orsini, F.; Sello, A. M. M.; Maria E.L. *Tetrahedron: Asymmetry* . **2005**, *16*, 1913. 53
- 30 Busygin, I.; Rosenholm, M.;Toukoniiity, E.; Yu, D.; Leino R. *Catal. Lett.* **2007**, *117*, 91.....53
- 31 Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063.
..... 53
- 32 Gross, M.F.; Beaudoin, S.; McNaughton-Smith, G.; Amato, G. S.; Castle, N. A.; Huang, C.; Zou A.; Yu,
W. *Bioorganic & Med. Chem.* **2007**, *17*, 2849.53
- 33 Yadav, J.S.; Garudammagari, S. K. K. R.; Gowravaram S.; Avvaru, D. K.; Attaluri, R. P.; Hafeez-U-R-
Rahaman K. V.R.; Adari B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 717. 54
- 34 Kajiro, H.; Mitamura, S.; Mori, A.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 1093. 54
- 35 Luna, A.; Astorga, C.; Fulop, F.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4483.....55
- 36 Anikulmar, A. T.; Goto, K.; Takahashi, T.; Ishizaki, K.; Kaga, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*,
2501.....55
- 37 Carreño, M.C.; Ruano, G.J.L.; Rubio A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4861. 57
- 38 a) Armone, A.; Bravo, P.; Bruché, L.; Crucianelli, M.; Vichi, L.;Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7301.
b) Armone, A.; Bravo, P.; Capelli, S.; Fronza, G.; Meille, S. V.; Zanda, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3375. c)
Bravo, P.; Capelli, S.; Crucianelli, M.; Cuidetti, M.; Marowski, A. L.; Meille, S. V.; Soloshonok, V.A.;
Soroichinsky, A. E.; Viani, F.; Zanda, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3025. d) Crucianelli, M.; Bravo, P.; Armone, A.;
Corradi, E.; Meille, S. V.; Zanda, M. *J. Org.Chem.* **2000**, *65*, 2965. e) Pesenti, C.; Bravo, P.; Corradi, E.;Frigerio,
M.; Meille, S. V.; Panzeri, W.; Viani, F.; Zanda, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5637. f) Volonterio, A.; Bravo, P.;
Pesenti, C.; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3985.57
- 39 Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, *1*, 1-28.59
- 40 Bartczak, A. W.; Sangaiah, R.; Kelman, D. J.; Toney, G. E. Deterding, L.J.; Charlesw, J.; Marbury, G.D;
Gold, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3251.60

41	Gautier, F.; Jones, S.; Martin, S. <i>Org. Biomol. Chem.</i> 2009 , 6, 229.	62
42	Smith, J.K.; Newcom, M.; Bergbreiter, D. E.; Willians, D. R.; Meyers, A.I. <i>Tetrahedron Lett.</i> 1983 , 34, 3559.	62
43	Itsuno, S.; Nakano, M.; Miyazaki, K.; Masuda, H.; Ito K. <i>J. Chem. Soc. Perkin Trans. I</i> 1985 , 2039.....	63
44	Zhao, H.; Charles P.; Vandenbossche, P.; Stefan, G.K.; Surrenda, P.; Roger P. <i>Org. Lett.</i> 2008 , 10 , 505.....	64
45	Surkau, G.; Böhm, K.; Müller, K.; Prinz, H. <i>European J. Med. Chem.</i> 2010 , 45, 3354.....	62
46	Andy S. T.; Mikaël, B.; Robert G. B.; Jonathan A. E. <i>Org. Lett.</i> 2011 , 13, 540.	64
47	Mikolajczyk, M. J.; Drabowicz, J. <i>Synthesis</i> 1978 , 758.	64
48	Zhang, X. Deng J.; Gao W.; Gao S.; Yang Q. <i>Angew. Chem.</i> 2006 , 45, 3832.....	66
49	Scholtz, D. <i>Synthesis</i> 1983 , 944.	71
50	Douglass, I. B.; Norton, R.V. <i>J. Org. Chem.</i> 1968 , 33, 210.	71
51	Mikolajczyk, M. J.; Drabowicz, J. <i>Synthesis</i> 1978 , 758.	72
52	Iriuchijima, S.; Maniwa, K.; Tsuchihashi, G. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1974 , 96, 4280.....	83
53	Pitchen, P; Kagan, H.B. <i>Tetrahedron Lett.</i> 1984 , 25, 1049.	87
54	Deshmukh, M. N.; Kagan H.B. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1984 , 106, 8188.....	87
55.	Ouazzani, H.E.; Khiar, N.; Fernandes, J.; Alcudia, F. Y. <i>J. Org. Chem.</i> 1997 , 62, 287.....	88
56.	Newkome, G.R. <i>J. Org. Chem.</i> 1966 , 31, 677.	88
57.	Miesch, L.; Welsch, T.; Rietsch, V.; Miesch, M. <i>Chem. Eur. J.</i> 2009 , 15, 4394.	88
58.	Lakouraj, M.M.; Tajbakhsh. M.; Shirini, F. Asady, T.M. <i>Phosphorus, Sulfur, and Silicon</i> 2005 , 180, 2423.	98
59.	Ogura, K.; Fujita M.; Inaba, T.; Takahashi, K.; Iida. H. <i>Tetrahedron Lett.</i> 1986 , 31,3665.....	98
60	Perumal, S.; Selvaraj, S.; Hewlins, J.E. <i>Magn. Reson. Chem.</i> 1999 , 37, 445.	98

61. Bueno, B. A.; Carreno, M.C.; Ruano, J.L.G.Hamdouchi, C. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1995**, 6, 1237.....99
62. Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F “*Purification of Laboratory Chemicals*”, Ed. Butterworth-Heinemann.....104
63. Spencer, C.W.; Jerome, F.E. *J. Organometal. Chem.* **1967**, 9, 165..... 105
64. Drabowicz J.; Bujnic B.; Mikolajczk M. *J. Label. Compds. Radiopharm.* **2003**, 46, 1001.....105

APÊNDICE

LISTA DE ESPECTROS SELECIONADOS

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) da O-metiloxima da 2-metilsulfinil-1-tetralona (**52**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^{13}C de RMN (50 MHz) da O-metiloxima da 2-metilsulfinil-1-tetralona (**52**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) da O-metiloxima da 2-metilsulfanil- 2-metilsulfinil-1-tetralona (**55**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^{13}C de RMN (50 MHz) da O-metiloxima da 2-metilsulfanil -2-metilsulfinil-1-tetralona (**55**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) da N-tosil-imina da 2-metilsulfanil-1-tetralona (**57**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^{13}C de RMN (50 MHz) da N-tosil-imina da 2-metilsulfanil-1-tetralona (**57**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) da N-tosil enamina da 2-metilsulfinil-1-tetralona (**58**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^{13}C de RMN (50 MHz) da N-tosil enamina da 2-metilsulfinil-1-tetralona (**58**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^1H RMN (300 MHz) da mistura de diastereoisômeros da 2-metilsulfinil-1-tetralona (**59**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^{13}C de RMN (75 MHz) da mistura de diastereoisômeros da 2-metilsulfinil-1-tetralona (**59**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) do diastereoisômero majoritário isolado da 2-metilsulfinil-1-tetralona (**59**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^{13}C de RMN (50 MHz) do diastereoisômero majoritário isolado da 2-metilsulfinil-1-tetralona (**59**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) do diastereoisômero majoritário isolado da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralona (**50**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^{13}C de RMN (50 MHz) do diastereoisômero majoritário isolado da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralona (**50**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) da mistura de diastereoisômeros da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralona (**50**) racêmica, em CDCl_3 , obtida em condições de CTF, empregando TEBAC como catalisador

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) da mistura de diastereoisômeros da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralona (**50**) racêmica em CDCl_3 , obtida em condições de CTF, empregando QUIBEC como catalisador

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) da mistura diastereoisomérica de 2-metilsulfinil-1-tetralol acetilado racêmica (**61**), em CDCl_3

Espectro de ^{13}C de RMN (50 MHz) da mistura diastereoisomérica da 2-metilsulfinil-1-tetralol acetilada), racêmica (**61**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) do 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralol (**62**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^{13}C de RMN (50 MHz) do 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-tetralol (**62**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) da 2-metilsulfinil-1-indanona (**23**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) da 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-indanona (**24**), em CDCl_3

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) do 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-indanol (**63**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^{13}C de RMN (50 MHz) do 2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-1-indanol (**63**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) mistura de diastereoisômeros de 1-[(etoxicarbonil)metil]-2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-indanol (**65**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^{13}C de RMN (50 MHz) 1-[(etoxicarbonil)metil]-2-metilsulfanil-2-metilsulfinil-indanol (**65**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) do derivado do 1-[(etoxicarbonil)metil]-2-metilsulfanil-2-metilsulfanil-indanol (**64**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^{13}C de RMN (50 MHz) do derivado do 1-[(etoxicarbonil)metil]-2-metilsulfanil-2-metilsulfanil-indanol (**64**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) da (SS)-2-metilsulfanil -2-metilsulfanil-1-indanona (**24**), em CDCl_3 , na presença de reagente de Kagan,

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) da mistura de diastereoisômeros da (SR)-2-metilsulfanil-1-tetralona (**59**), em CDCl_3 na presença de reagente de Kagan,

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) da mistura de diastereoisômeros da 2-metilsulfanil-1-tetralona (**59**) racêmica, em CDCl_3 na presença de reagente de Kagan

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) do diastereoisômero majoritário isolado da (SR)-2-metilsulfanil-1-tetralona (**59**), em CDCl_3 na presença de reagente de Kagan obtida em condições de CTF, empregando TEBAC como catalisador

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) da O-metiloxima da 2-metilsulfinil-1-tetralona (**52**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^{13}C de RMN (50 MHz) da O-metiloxima da 2-metilsulfinil-1-tetralona (**52**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) da O-metiloxima da 2-metilsulfanil-2-metilsulfanil-1-tetralona (**55**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) da O-metiloxima da 2-metilsulfinil-1-tetralona (**55**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) da N-tosil imina da 2-metilsulfanil-1- tetralona racêmica em CDCl_3

Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz) da N-tosil imina da 2-metilsulfinil-1- tetralona racêmica em CDCl₃

Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) da N-tosil enamina da 2-metilsulfinil-1-tetralona racêmica em CDCl_3

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) da 2-metilsulfinil-1-tetralona racêmica em CDCl₃

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) da 2-metilsulfinil-1-tetralona racêmica em CDCl_3

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) do 2-metilsulfanil-2-metilsulfanil-1-tetralol (**62**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^{13}C de RMN (50 MHz) do 2-metilsulfinil-2-metilsulfinil-1-tetralol (**62**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ¹H RMN (200 MHz) da 2-metilsulfinil-1-indanona (**21**) racêmica, em CDCl₃

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) do 2-metilsulfanil-1-indanol (**63**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^{13}C de RMN (50 MHz) do 2-metilsulfinil-2-metilsulfinil-1-indanol (**63**) racêmica, em CDCl_3

Espectro de ^{13}C de RMN (50 MHz) derivado (eliminado) do 1-[(etoxicarbonil) metil]- 2-

metilsulfânil-2-metilsulfânil-indanolol (64), racêmica em CDCl_3

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) da (S,S)-2-metilsulfânil-2-metilsulfânil-1-indanona (**24**), em CDCl_3 , na presença de reagente de Kagan.

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) da mistura de diastereoisômeros da 2-metilsulfonil-1-tetralona (**59**) racêmica, em CDCl_3 na presença de reagente de Kagan.

Espectro de ^1H RMN (200 MHz) do diastereoisômero majoritário isolado da (SR)-2-metilsulfinil-1-tetralona (**59**), em CDCl_3 na presença de reagente de Kagan obtida em condições de CTF, empregando o TEBAC como catalisador