**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS**

Alexánder Garay Talero

**Novas metodologias em síntese empregando diazocetonas α,β -
insaturadas e ilídeos β -cetosulfoxônios**

São Carlos-SP

2019

Alexánder Garay Talero

**Novas metodologias em síntese empregando diazocetonas α,β -
insaturadas e ilídeos β -cetossulfoxônios**

Tese apresentada ao Instituto de
Química de São Carlos da
Universidade de São Paulo como
parte dos requisitos para a obtenção
do título de doutor em ciências.

Área de concentração: Química
Orgânica e Biológica

Orientador: Prof. Dr. Antonio C. B.
Burtoloso

Exemplar revisado

O exemplar original encontra-se em
acervo reservado na Biblioteca do IQSC-
USP

São Carlos

2019

A minha família, em especial a meus pais

*Luz Angela Talero e Luis Garay,
pelo carinho, apoio e bom exemplo*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família pelo carinho e apoio incondicional, são vocês o motor da minha vida e o motivo pelo qual quero ser melhor pessoa e profissional.

A Marcela, pelo amor, compreensão e paciência em estes anos todos de convivência.

Ao professor Antonio pela orientação neste período da minha formação e por me aceitar no seu grupo de pesquisa.

Aos colegas do grupo, que além dos ensinamentos e momentos de descontração, sempre estiveram prestes a me ajudar: João Victor, Edson, Rafael Mafra, Lucas, Nikolas, Isac, Meire, Gustavo, Ariane, Patrícia, Bruna, Anees, Rafael Gallo, Grazielle, Camila, Evandro, Clarice, Orlando, Larissa, Eduardo, Tharik, Matheus e aos técnicos João Pedro e Marília.

Aos meus amigos e colegas em São Carlos e na Colômbia, pelos bons desejos e acompanhamento nesta importante etapa da minha vida.

Aos colegas do laboratório de Biocatálise, especialmente ao David, Irlon e Lucas, pela amizade e os papos construtivos.

À Universidad del Valle, e seu professorado ao qual devo a minha formação e capacidades de enfrentar uma pós-graduação no estrangeiro.

Ao instituto de Química de São Carlos (IQSC) e à Universidade de São Paulo (USP) pela infraestrutura, apoio técnico e institucional fornecido ao longo do doutorado.

À central de Análises Químicas e Instrumentais (CAQI) do IQSC, especialmente a Sylvanna, André e Silmara, pelas análises realizadas no RMN e massas de alta resolução, respectivamente.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq pela bolsa de mestrado e doutorado concedidas (Processos 133597/2014-8 e 140584/2015-3, respectivamente) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP pelo apoio financeiro ao grupo de pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

*“Everybody is a genius.
But if you judge a fish by its ability to climb a tree,
it will live its whole life believing that it is stupid”*

Albert Einstein

RESUMO

O foco principal deste trabalho foi o desenvolvimento de novas metodologias em síntese empregando diazocompostos e íldeos de enxofre no preparo de heterociclos oxigenados e compostos α -carbonil funcionalizados. O primeiro capítulo, consistiu na síntese estereosseletiva de 2-tetraidrofuranonas através da funcionalização da dupla ligação de diazocetonas α,β -insaturadas. A estratégia teve como objetivo a heterofuncionalização da ligação dupla seguida da decomposição do grupo diazocarbonílico. Para tal fim, a di-hidroxilação assimétrica de Sharpless permitiu a obtenção de dióis enantiomericamente enriquecidos que tem como característica principal a presença do grupo diazocarbonila, o qual, posteriormente, permitiu uma ciclização para a obtenção de 2-furanonas através do rearranjo de Wolff fotoquímico. O segundo capítulo foi focado na síntese de íldeos pró-quirais e alguns estudos de inserção assimétrica usando esta classe de substratos, estando esse capítulo constituído por duas partes. A primeira parte trata do desenvolvimento de uma nova metodologia na obtenção de íldeos sulfoxônio pró-quirais. A reação entre íldeos β -cetossulfoxônios e arinos foi a estratégia que permitiu com sucesso a obtenção destes íldeos pró-quirais importantes, os quais até esse momento eram de acesso limitado. Adicionalmente, estes íldeos foram aplicados no preparo de mono-arilcetonas através de uma reação de dessulfurização, assim como também no preparo de outros importantes produtos α -carbonil heterofuncionalizados. Este último abriu caminho para o subsequente estudo da inserção assimétrica de aminas aromáticas, usando complexos quirais de ouro (I) (estudo que ainda está em andamento).

ABSTRACT

The main focus of this work was the development of new synthetic methodologies using diazocompounds and sulfur ylides for the preparation of oxygenated heterocycles and α -carbonyl functionalized compounds. The first chapter consisted the stereoselective synthesis of 2-tetrahydrofuranones through the functionalization of the double bond of α,β -unsaturated diazoketones. The objective of the strategy was the heterofunctionalization of the double bond followed by the decomposition of the diazocarbonyl group. To this end, Sharpless's asymmetric dihydroxylation allowed the production of enantiomerically enriched diols whose main characteristic was the presence of the diazocarbonyl group, which subsequently allowed a cyclization to obtain 2-furanones (through the photochemical Wolff rearrangement). The second chapter was focuses on the synthesis of prochiral ylides and some studies of asymmetric insertion using this class of substrates and this chapter consisted of two parts. The first part deals with the development of a new methodology for obtaining prochiral sulfoxonium ylides. The reaction between β -ketosulfoxonium ylides and arynes was the strategy that successfully allowed the preparation of these important prochiral ylides, which until that moment were of limited access. Additionally, these ylides were applied in the preparation of mono-arylketones through a desulfurization reaction, as well as in the preparation of other important heterofunctionalized α -carbonyl products. The latter paved the way for the subsequent study of the asymmetric insertion of aromatic amines using gold (I) chiral complexes, a study that is still ongoing.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Abordagens sintéticas na obtenção das DC- α,β -I 1	22
Esquema 2. Panorama geral em uma reação de inserção	24
Esquema 3. Mecanismo da reação de inserção usando ácido	24
Esquema 4. Mecanismo da reação de inserção via catálise metálica (mecanismo por etapas e concertado)	25
Esquema 5. Síntese de (+/-)-maoecristal V, por Yang e colaboradores através de uma inserção intramolecular na ligação O-H	26
Esquema 6. Síntese da <i>altro</i> -DNJ 19 e <i>manno</i> -DNJ 21 por Burtoloso e colaboradores através da DC- α,β -I 15	27
Esquema 7. Mecanismo da reação de inserção promovida por luz ou calor	28
Esquema 8. Formação de cetenos a partir de diazocompostos: rearranjo de Wolff	28
Esquema 9. Trabalhos preliminares no rearranjo conhecido como Wolff	29
Esquema 10. Mecanismo do rearranjo de Wolff e fatores estereoquímicos que o afetam	30
Esquema 11. Rearranjo de Wolff mediado por lâmpada LED, por Burtoloso e colaboradores	31
Esquema 12. Síntese total de octalactin A 35, usando o rearajo de Wolff na síntese do intermediário 32	32
Esquema 13. Quadro A: benzanulação de Danheiser. Quadro B: síntese quinolinas altamente substituídas, por Danheiser e colaboradores	33
Esquema 14. Síntese enantiosseletiva de 3-furanonas via ciclização de um α -oxo carbeno em uma reação tipo Mannich assistida por ácido fosfórico quiral	37
Esquema 15. Rearranjo de Wolff e inserção O-H na síntese divergente de 2 e 3-furanonas a partir de β -hidroxi diazocetonas 55	38
Esquema 16. Síntese de diferentes 2-furanonas bioativas através de inserção C-H enantiosseletiva	39
Esquema 17. Di-hidroxilação assimétrica de ésteres β,γ e γ,δ -insaturados 62 e 63 com concomitante lactonização: síntese de (+) e (-) muricatacin	40
Esquema 18. Uso de “super” AD-mix na síntese do ácido (+)-zaragozico por Nicolau e colaboradores	43
Esquema 19. Estudo da di-hidroxilação diastereosseletiva do <i>D</i> -galactal 2,3-insaturado 71, por Hayashi e colaboradores	43
Esquema 20. Esboço geral dos objetivos para o capítulo 1	45
Esquema 21. Síntese do reagente de olefinação 10a, precursor na obtenção das DC- α,β -I com geometria <i>E</i>	46
Esquema 22. Metodologia relatada para a síntese de DC- α,β -I 75 usando 2 equivalentes de 10a	47
Esquema 23. Produto de condensação 76 observado quando 1 equivalente de 10a foi usado na reação de HWE na síntese da DC- α,β -I 75b	48
Esquema 24. Primeira tentativa na di-hidroxilação da DC- α,β -I 75 através do método Upjohn	51
Esquema 25. Aplicação do modelo preditivo para a DAS na DC- α,β -I 75a	52
Esquema 26. Testes de di-hidroxilação racêmica e enantiosseletiva sobre a DC- α,β -I 75a, através do uso de DABCO e (DHQ)2PHAL respectivamente	53
Esquema 27. Reação de retro-aldol sobre o diol 77a catalisada em meio básico	55
Esquema 28. Proposta retro-sintética na síntese das jaspina A e B	61
Esquema 29. Escopo para a reação de DAS sobre algumas das DC- α,β -I 75	61
Esquema 30. Teste de inserção utilizando catálise ácida. Formação da 3-oxetanona 80	64
Esquema 31. Síntese de 2-furanona 79a via rearranjo de Wolff fotoquímico de 77a	66
Esquema 32. Escopo reacional na síntese de 2-furanonas 79 através de um rearranjo de Wolff sobre os dióis 77a-f	69
Esquema 33. Regiosseletividade na formação das 2-furanonas 79: ciclização 5-exo-dig Vs 4-exo-dig	69

Esquema 34. Proposta sintética na síntese de 3-furanonas 82 através da sequência de reações de halo-hidroxilação e inserção OH	71
Esquema 35. Formação de ácido hipo-haloso a partir de diferentes sais de prata e halogênios, e na haloidroxilação de 75a	71
Esquema 36. Metodologia para halo-hidroxilação de 75a usando o sistema IBX-I ₂ como fonte de ácido hipoiódico	74
Esquema 37. Inserção de H ₂ O sobre a diazocetona α,β -insaturada 75a na síntese da α -hidroxicetona 84	74
Esquema 38. Síntese em larga escala do composto MK-7246 90 através de uma inserção N-H intramolecular sobre o ilídeo β -cetossulfoxônio 88	81
Esquema 39. Comparativo nas condições reacionais na síntese dos iodetos de trimetilsulfoxônio e sulfônio	82
Esquema 40. Alquilação de sulfoxídeos: sais de sulfônio O-alkilados como produtos majoritários e suas reações paralelas	82
Esquema 41. Acilação de 86 na síntese de diferentes ilídeos β -cetossulfoxônios	83
Esquema 42. Síntese de ilídeos β -cetossulfoxônios pró-quirais via inserção de sulfoxídeos em diazocompostos	85
Esquema 43. Síntese de Ilídeos pró-quirais através de diazocompostos e sua aplicação em síntese	86
Esquema 44. Síntese de ilídeos β -cetossulfoxônios pró-quirais a partir de 2 e 4-cloropirimidinas	87
Esquema 45. Sais de sulfoxônio por oxidação dos respectivos sais de sulfônio e aplicação na formação do ilídeo 105	88
Esquema 46. Síntese de ilídeos pró-quirais 109 do tipo 1,5-dicarbonilados	89
Esquema 47. Síntese de ilídeos pró-quirais do tipo 1,3-dicarbonilados via ilídeos de iodônio	89
Esquema 48. Reação de acoplamento cruzado entre ilídeos sulfoxônio α -éster e halogenetos de arila ou heteroarila, relatados por Aïssa e colaboradores	90
Esquema 49. Experimento na determinação de formação de o-benzino	92
Esquema 50. Métodos gerais para a geração de benzino	93
Esquema 51. Geração de benzino a partir de 2-(trimetilsilil)fenil trifluoro-metanossulfonato (quadro A), e diferentes 2-TMS-aril triflatos disponíveis comercialmente (quadro B)	94
Esquema 52. Regiosseletividade em arinos 3-substituídos (quadro A), e modelos usados para a predição	94
Esquema 53. Diferentes átomos em funções químicas que podem atuar como nucleófilos frente a arinos	96
Esquema 54. Síntese de diferentes tioéteres arilfuncionalizados através da geração <i>in situ</i> de aril Grignard oriundos de benzino	97
Esquema 55. Diferentes reatividades de tioéteres na formação de ligações C-C	97
Esquema 56. Diferentes reações com sulfoxídeos envolvendo arinos	99
Esquema 57. Síntese de tioisóis através da reação entre arinos e ilídeos sulfônio	100
Esquema 58. Síntese de 2-aril benzofuranos através de uma reação tricomponente entre arinos, DMF e ilídeos sulfônio	101
Esquema 59. Mecanismo da reação de inserção X-H e estratégias enantiosseletivas empregadas	103
Esquema 60. Algumas inserções enantiosseletivas relatadas usando as duas abordagens anteriormente apresentadas	104
Esquema 61. Síntese assimétrica de ciclopropanos empregando complexos de ouro(I) desenvolvida por Davies	106
Esquema 62. Cicloadição [3+2] enantiosseletiva entre enol éteres e vinil diazoacetatos catalisada por ouro	106
Esquema 63. Síntese de 2-furanonas 140, por Toste e colaboradores e efeitos do contra-íon no ee	108
Esquema 64. Esboço geral para os objetivos alvo do capítulo 2, parte A	110
Esquema 65. Síntese dos ilídeos β -cetossulfoxônios 144a-o usando cloretos de ácido	111

Esquema 66. Síntese dos ilídeos β -cetossulfoxônios 144p-s a partir de ésteres de 4-nitrofenol	112
Esquema 67. Síntese dos ilídeos 144t-u usando como agentes acilantes fenilisocianato e carbonato de dimetila	112
Esquema 68. Abordagem para a síntese dos precursores de arino 149b-i	113
Esquema 69. Escopo de ilídeos β -cetossulfoxônios 144a-u na reação com o precursor de benzino 149a	118
Esquema 70. Tentativas de captura do intermediário proposto 150a' usando CO ₂ , CS ₂ e DIAD	125
Esquema 71. Exclusão da possível participação do solvente em uma transferência 1,3 de hidrogênio	126
Esquema 72. Mecanismo por etapas e concertado na transferência 1,3 de hidrogênio	126
Esquema 73. Escopo na reação de dessulfurização dos ilídeos α -aril- β -cetossulfoxônios	127
Esquema 74. Espécies ativas com o uso de álcoois primários e secundários	128
Esquema 75. Diferentes heterofuncionalizações α -carbonila sobre o ilídeo 150a	129
Esquema 76. Algumas abordagens na síntese do intermediário 155, plataforma na construção de diferentes produtos bioativos	130
Esquema 77. Análise retrosintética proposta para a obtenção de 155	131
Esquema 78. Esquema geral dos objetivos da parte B do presente capítulo	135
Esquema 79. Síntese de ilídeos pró-quirais através de diazocompostos	136
Esquema 80. Síntese dos diazoacetatos através de uma reação de transferência de diazo usando <i>p</i> -ABSA e <i>o</i> -NBSA	137
Esquema 81. Mecanismo da reação de <i>diazo transfer</i>	138
Esquema 82. Síntese dos ilídeos β -cetossulfoxônios pró-quirais através da reação de inserção em sulfóxidos	138
Esquema 83. Reação de inserção OH sobre ilídeos 159d e 159e e possível mecanismo	139
Esquema 84. Síntese do ilídeo racêmico 159k a partir da inserção do metilfenil sulfóxido 161	140
Esquema 85. Síntese do complexo binuclear de ouro(I) 162, utilizando a fosfina quiral (<i>R,R</i>)-Me-DUPHOS	140
Esquema 86. Inserção N-H sobre o ilídeo 159a utilizando diferentes anilinas 163a-d	141
Esquema 87. Teste de inserção avaliando a estratégia de estereodiferenciação dupla complexo quiral – contra-íon quiral	143

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Potencial das DC- α,β -I em síntese orgânica	21
Figura 2. Diferentes heterociclos nitrogenados, a partir de DC- α,β -I por Burtoloso e colaboradores .	34
Figura 3. Alguns compostos de origem natural com variada bioatividade contendo 2 e 3-furanonas na sua estrutura	35
Figura 4. Diferentes abordagens sintéticas na construção direta de 3 e 2-furanonas (quadros A e B)	36
Figura 5. Di-hidroxilação assimétrica de Sharpless: modelo mnemônico preditivo e composição do AD-mix.....	41
Figura 6. Mecanismo simplificado para a reação de di-hidroxilação assimétrica de Sharpless	41
Figura 7. Tipo de olefinas e ligantes recomendados na sua di-hidroxilação assimétrica	42
Figura 8. Diazocetonas α,β -insaturadas 75a-n obtidas pela condição otimizada.....	49
Figura 9. Cromatograma da DC- α,β -I 75n. a) Padrão racêmico, b) reação feita a 25 °C, c) reação feita no intervalo de -60 até -35 °C Condições HPLC : Chiralpak AD-H, 10 % (Isopropanol/ <i>n</i> -Hexano:), fluxo 1.5 mL/min; λ = 220 nm	50
Figura 10. Potencial aplicação em síntese das α,β -di-hidroxi α' -diazocetonas 77 oriundas das diazocetonas 75	51
Figura 11. RMN- ¹ H (CD ₃ CN, 500 MHz) da diazocetona 75a (espectro A), diol 77a (espectro B) e diol 77a + D ₂ O (espectro C).....	57
Figura 12. Espectros de RMN- ¹³ C (CD ₃ CN, 126 MHz) dos compostos 75a e 77a (espectros A e B respectivamente).....	58
Figura 13. Espectro de infravermelho (ATR) e de massa de alta resolução (HRMS) do composto 77a	59
Figura 14. Cromatogramas para o produto di-hidroxilado: padrão racêmico e produto enantiomericamente enriquecido. Condições HPLC : Chiralpak AD-H, 1:1 (<i>n</i> -Hexano: Isopropanol), fluxo 1.0 mL/min; λ = 254 nm.....	60
Figura 15. Espetros de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) da 3-oxetanona 80 (espectro B) e o enantiômero relatado na literatura (espectro A).....	64
Figura 16. Espetros de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 400 MHz) da 3-oxetanona 80 (espectro B) e o APT do enantiômero relatado na literatura (espectro A).....	65
Figura 17. Espetros de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) da 2-furanona 79a (espectro B) e o enantiômero relatado na literatura (espectro A).....	66
Figura 18. Espetros de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 101 MHz) da 2-furanona 79a (espectro B) e o enantiômero relatado na literatura (espectro A).....	67
Figura 19. Cromatogramas para a 2-furanona 79a: padrão racêmico e o produto enantiomericamente enriquecido. Condições HPLC : Lux® amilose-2 8:2 (<i>n</i> -Hexano: Isopropanol), Fluxo 1.1 mL/min; λ = 206 nm	68
Figura 20. Ilídeos: estruturas ressonantes e algumas reações que os envolvem	78
Figura 21. Ilídeos de dimetilsulfoxônio 86 e sulfônio 87: reação de Johnson-Corey-Chaykovsky	79
Figura 22. Reações em comum entre diazocompostos e ilídeos sulfônio e sulfoxônio (quadro A), potencial térmico (quadro B), e estabilidades relativas entre ilídeos de enxofre (quadro C).....	80
Figura 23. Número de publicações/ano contendo as palavras-chaves “sulfur ylide”, “sulfonium ylide” e “sulfoxonium ylide” (fonte: Web of Science, 5/03/2019).....	81
Figura 24. Recentes aplicações em síntese para ilídeos β -cetossulfoxônios.....	84
Figura 25. Produtos com variada atividade biológica contendo α -aril-cetonas e derivados	91
Figura 26. Isômeros do benzino.....	92
Figura 27. Disposição espacial linear preferencial no complexos de ouro catiônicos e estratégias de indução de quiralidade que podem ser aplicadas	107
Figura 28. Outros precursores de arinos, heteroarino e azaciclo-hexino 149j-n sintetizados	113
Figura 29. Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) do ilídeo β -cetossulfoxônio 144a (espectro A) e do ilídeo α -aril- β -cetossulfoxônio 150a (espectro B)	116

Figura 30. Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 126 MHz) do ilídeo β-cetosulfoxônio 144a (espectro A) e do ilídeo α-aril-β-cetosulfoxônio 150a (espectro B)	117
Figura 31. Ilídeos obtidos a partir dos precursores de arino 149d, 149i e 149j	119
Figura 32. Mistura de atropisômeros para o composto 151b. Expansão do espectro de RMN- ¹ H e ¹³ C ilustrando o sinal das metilas diastereotópicas de 151b (quadro A). Análise de HPLC utilizando coluna quiral (quadro B). Condições HPLC : Lux® celulose-4 7:3 (<i>n</i> -Hexano: Isopropanol), Fluxo 1.0 mL/min; λ = 254 nm	120
Figura 33. Ilídeos obtidos a partir dos precursores de arino 149c, 149e, 149k e 149g	121
Figura 34. Espectros de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) para o ilídeo 151l (superior) e a mistura 3,4-OMe-151s (inferior)	122
Figura 35. Espectros de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 126 MHz) para o ilídeo 151l (superior) e a mistura 3,4-OMe-151s (inferior)	122
Figura 36. Espectro de RMN- ¹ H da região aromática de 151o e padrão de desdobramento desses hidrogênios	123
Figura 37. Regiosseletividade para o precursor de 1,2-naftalino 149h na formação dos ilídeos 151e e 151h	124
Figura 38. Rendimentos e regioquímica obtida com os precursores 149l, 149m e 149n	125

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Condições de reação para a síntese da diazocetona 75a	47
Tabela 2. Estudos de otimização da reação de DAS sobre a diazocetona 75a.....	54
Tabela 3. Condições testadas para a inserção O-H sobre o diol 77a na obtenção da 3-furanona 78a	63
Tabela 4. Condições de reação empregando sais de prata na halo-hidroxilação de 75a	72
Tabela 5. Tentativas na halo-hidroxilação de 75a, usando NBS como fonte de bromo e difeniltioureia 84 como catalisador	73
Tabela 6. Condições de reação na haloeterificação intramolecular proposta na síntese da 3-furanona-4-halosubstituída, usando o composto 84	75
Tabela 7. Condições estudadas na arilação do ilídeo 144a com o precursor de benzino 149a	114
Tabela 8. Condições testadas na reação de inserção de acetamida sobre o ilídeo 151u	131
Tabela 9. Testes de sais de prata e seu efeito no rendimento e excessos enantioméricos	142

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACN - acetonitrila

AcOEt - acetato de Etila

APTS ácido *p*-toluenossulfônico

APT - *Attached Proton Test*

Bn - benzil

Boc - *tert*-butoxicarbonil

Cbz - carbobenzilóxi

CCD - cromatografia de camada delgada

COSY - correlated spectroscopy

d - duplete

DABCO - 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano

DAS - di-hidroilação assimétrica de Sharpless

DBU - 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DC- α,β -I - diazocetona α,β -insaturada

DCM - Diclorometano

dd - duplo duplete

ddd - duplo duplo duplete

DIPEA - *N,N*-disopropiletilamina

DMF - dimetilformamida

DMSO - dimetilsulfóxido

dt - duplo tripleto

dtd - duplo tripleto de duplete

equiv. - equivalentes

Et - etila

TEA - trietilamina

GDE - grupo doador de elétrons

GRE - grupo retirador de elétrons

HPLC - *High Performance Liquid Chromatography*

HMBC - *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*
HRMS - *High Resolution Mass Spectrometry*
HSQC - *Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy*
HWE - Horner Wadsworth Emmons
Hz - hertz
IV - infravermelho
J - constante de acoplamento (RMN)
Lit. - literatura
m-CPBA - ácido *m*-cloroperbenzóico
m - multiplete
m/z - razão massa carga
Me - metil
MHz - mega-hertz
MsN₃ - metanosulfonil azida
Nu - nucleófilo
pf- ponto de fusão
Ph - fenila
PMB- grupo *p*-metoxibenzil
PMP - grupo *p*-metoxifenil
ppm - partes por milhão
Py - piridina
q - quarteto
qd - quartetos de duplete
quint - quinteto
R_f - fator de retenção
RMN - ressonância magnética nuclear
s - singleto
sept - septeto
septd - septeto de duplete
sext - sexteto -

t - tripleto

TBS - *t*-butildimetilsilil

td- tripleto de dupleto

TFAA - anidrido trifluoroacético

TMS - tetrametilsilano

tq - tripletos de quartetos

Ts - tosila

TsN₃ - tosila azida

tt - tripleto de tripletos

UV - ultravioleta

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1.....	20
1 INTRODUÇÃO.....	21
1.1 Diazocetonas α,β -insaturadas (DC- α,β -I): potencialidade sintética e preparo	21
1.2 Reações de inserção de compostos diazocarbonílicos em ligações X-H.....	23
1.3 Rearranjo de Wolff	28
1.4 Diazocetonas α,β -insaturadas na construção de sistemas heterocíclicos.....	32
1.5 2 e 3-Furanonas: Importância biológica e abordagens para sua síntese	35
1.6 Di-hidroxilação assimétrica de Sharpless	40
2 OBJETIVOS.....	45
2.1 Objetivo geral	45
2.2 Objetivos específicos	45
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
3.1 Preparo das diazocetonas α,β -insaturadas	46
3.2 Diazocetonas α,β -insaturadas em reações de di-hidroxilação	50
3.3 Avaliação das α,β -di-hidroxi α' -diazocetonas 77 na reação de inserção O-H intramolecular.....	62
3.4 Avaliação das α,β -di-hidroxi α' -diazocetonas 77 como substrato para o rearranjo de Wolff.....	65
3.5 Diazocetonas α,β -insaturadas em reações de halo-hidroxilação visando a síntese de 3-furanonas 4-halo-substituídas	70
4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	76
CAPÍTULO 2.....	77
1 INTRODUÇÃO.....	78
1.1 Ilídeos de enxofre e seu potencial como substituto dos diazocompostos	78
1.2 Ilídeos sulfoxônios: potencial em síntese e limitações	81
1.3 Arinos: Formação e reatividade	92
1.4 Arinos e suas reações com compostos organo-sulfurados	95
1.5 α -Heterofuncionalização estereosseletiva de compostos carbonílicos através de metalcarbenos.....	102

1.6	Potencialidade do ouro na formação de carbenos e catálise enantiosseletiva	105
2	OBJETIVOS PARTE A.....	110
2.1	Objetivo geral	110
2.2	Objetivos específicos.....	110
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	111
3.1	Preparo dos ilídeos β -cetossulfoxônios de partida.....	111
3.2	Preparo dos precursores de arino	112
3.3	Estudo da reação entre ilídeos β -cetossulfoxônios e arinos: preparo dos ilídeos α -aril- β -cetossulfoxônios	114
3.4	Aplicações dos ilídeos pró-quirais α -aril- β -cetossulfoxônios no preparo de mono-arilcetonas e outros compostos α -carbonílicos	127
3.5	Tentativas na obtenção de um importante intermediário (155) em síntese total através da metodologia descrita para a obtenção de ilídeos sulfoxônios pró-quirais	129
4	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	133
5	OBJETIVOS PARTE B:.....	135
5.1	Objetivo geral	135
5.2	Objetivos específicos.....	135
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	136
6.1	Síntese de diazoacetatos pró-quirais	136
6.2	Síntese dos ilídeos β -cetossulfoxônios pró-quirais via inserção de sulfóxidos e do complexo de ouro 162	138
6.3	Testes de inserção assimétrica e avaliação de sais de prata	141
6.4	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	144
7	PARTE EXPERIMENTAL.....	145
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	194
9	ANEXOS	216

Capítulo 1

Di-hidroxilação assimétrica de Sharpless sobre diazocetonas α,β -insaturadas visando a construção de 2- e 3-furanonas

1 INTRODUÇÃO

1.1 Diazocetonas α,β -insaturadas (DC- α,β -I): potencialidade sintética e preparo

Os reagentes multifuncionais tem um papel importante em síntese orgânica dada a possibilidade de realizar duas ou mais reações distintas em sequência e/ou em cascata com base nas suas funcionalidades químicas, levando consequentemente a produtos de maior valor agregado.

A grande versatilidade das (DC- α,β -I) **1** (figura 1), reside no fato delas apresentarem diferentes funcionalidades (uma olefina, o grupo carbonila e o grupo diazo) em um mesmo bloco de construção. Essa característica garante o emprego desses compostos em múltiplas transformações, conforme ilustrado na figura 1.

Figura 1. Potencial das DC- α,β -I em síntese orgânica

Apesar do potencial das DC- α,β -I em síntese orgânica, o preparo não trivial, o escasso escopo e as poucas (ou quase nulas) metodologias relatadas para sua obtenção de forma estereosseletiva fizeram que elas não fossem suficientemente exploradas.

As poucas metodologias existentes para o preparo das DC- α,β -I geralmente partem de substratos com a ligação dupla pré-formada e focam na introdução do grupo diazo como etapa final. Dentro dos métodos de preparo conhecidos (esquema 1), temos a acilação do diazometano com cloretos de ácido α,β -insaturados **2**

(Grundmann, Wotiz e Bucu, rota a).^[1,2] Estes levam à formação das DC- α,β -I, porém, em baixos rendimentos devido à reação entre o diazometano e a ligação dupla, via uma cicloadição 1,3-dipolar para a obtenção das pirazolinas **3** como produtos principais. No esquema 1 também é possível observar as metodologias conhecidas como diazo transfer (rota b), desenvolvidas por Regitz^[3] (diazo transfer deformilativa), Danheiser^[4] (diazo transfer detrifluoroacetilativa) e Gupta^[5] (diazotransfer deacetilativa). Estas últimas partem das respectivas metil cetonas α,β -insaturadas **4**, e o grupo diazo é introduzido posteriormente sobre o composto 1,3-dicarbonilado **5** de escolha. Dentre estas, destaca-se a metodologia de Danheiser por usar condições muito mais brandas, o que levou a ser a melhor escolha para os químicos orgânicos da época.

Esquema 1. Abordagens sintéticas na obtenção das DC- α,β -I **1**

Para evitar a formação de pirazolinas, Chapman e Rosenquist^[6] (rota c) acetilaram o diazometano com cloretos de ácidos bromados na posição β -carbonila (compostos tipo **6**). Estes compostos, após tratamento com base (DBN, no caso) e concomitante reação de β -eliminação sobre **7**, são convertidos nas respectivas DC- α,β -I. Uma abordagem interessante, livre de diazometano e azidas (reagentes clássicos nas outras abordagens) foi desenvolvida por Aller e colaboradores^[7] (rota d) para a formação das respectivas DC- α,β -I em duas etapas reacionais. Inicialmente, o uso de uma *N*-isociano-trifeniliminofosforana **8** sobre os respectivos cloretos de ácido **2** é de grande importância na formação dos cloretos α -ceto-hidrazidoilos α,β -insaturados **9**, que após uma reação de detosilação leva assim às DC- α,β -I **1** de interesse.

Por fim, uma das metodologias mais versáteis foi recentemente relatada por Burtoloso e colaboradores,^[8,9] os quais desenvolveram dois reagentes de olefinação **10a,b** (rota e) que já incorporam a funcionalidade diazocarbonila. Esta abordagem sintética permitiu pela primeira vez a formação da ligação dupla das DC- α,β -I de forma estereosseletiva ($R = Et$ e $R = Ph$, para DCI com geometria *E* e *Z*, respectivamente). Ainda, foi possível a obtenção de um escopo variado destes compostos a partir de aldeídos de fácil acesso usando condições brandas, o que tem oferecido ainda mais possibilidades de aplicação em síntese.^[10]

Dentre essas múltiplas aplicações sobre as DC- α,β -I, destacam aquelas que envolvem o grupo diazo carbonila que permitem diversas transformações por meio de reações como as de inserção e o rearranjo de Wolff.

1.2 Reações de inserção de compostos diazocarbonílicos em ligações X-H

Como seu nome indica, uma reação de inserção trata-se da introdução de um grupo particular (diazocarbonílico no caso) sobre uma ligação específica. A grande potencialidade desta reação reside no fato de atingir diferentes ligações polares do tipo X-H ($X = C, N, O, S, P, Si, B$, halogênio).^[11,12] Para a inserção de um grupo na ligação X-H, o carbono ligado ao grupo diazo ($C=N_2$) deve ser bivalente ou de caráter ambifílico, para dar espaço a duas novas ligações C-X e C-H, respectivamente (esquema 2). Essa bivalência e/ou caráter ambifílico nos diazocompostos leva aos produtos de inserção através de diferentes caminhos mecanísticos, dependendo das condições empregadas.

Esquema 2. Panorama geral em uma reação de inserção

As condições que permitem a geração das ditas espécies ambifílicas geralmente envolvem catálise ácida e metálica, mas pode também ser promovida por luz e calor.^[11] A inserção usando ácido (esquema 3) se inicia com a protonação do carbono metínico da diazocetona (esse carbono atua como nucleófilo), deixando uma espécie carregada positivamente com um excelente grupo de saída (molécula de N₂). Passado isto, esse carbono se torna eletrofílico (dai o caráter ambifílico deste tipo de compostos), favorecendo o ataque por parte do grupo X⁻, levando ao denominado produto de inserção X-H.

Esquema 3. Mecanismo da reação de inserção usando ácido

O produto obtido é um composto α -carbonila funcionalizado, que possui um alto valor agregado,^[13] podendo ser usado como bloco de construção em síntese, uma vez que muitos produtos naturais apresentam este tipo de substituição vicinal a uma carbonila ou carboxila.

Quanto à catálise metálica, vale a pena destacar que uma grande variedade de metais de transição têm sido empregados nesta transformação. Na parte inferior do esquema 4 são apresentados os metais de transição dos grupos 8 a 11 que tem sido empregados majoritariamente na geração de metalcarbenos ou carbenóides. O

tamanho dos símbolos químicos dão uma ideia qualitativa da aplicação que cada metal tem tido em reações catalíticas, sendo os mais empregados Fe, Ru, Rh, Cu, Ag e Au.^[14]

Esquema 4. Mecanismo da reação de inserção via catálise metálica (mecanismo por etapas e concertado)

Na catálise metálica, o mecanismo pode tomar dois caminhos dependendo do tipo de ligação onde a inserção acontece. Inicialmente, e para os dois caminhos, o diazocomposto reage com o metal com a concomitante saída de nitrogênio para a formação de um metacarbênio (uma espécie bivalente) tipo Fischer.^[15] Este, tem como característica principal o carbono carbênico eletrofílico e consequentemente suscetível ao ataque por parte de um nucleófilo (esquema 4, quadro A). Em ligações com pouca polaridade (do tipo C-H ou Si-H), o produto de inserção é formado através de um mecanismo concertado (que pode ser sincronizado ou não).^[16-18] A aproximação do metacarbênio enfraquece a ligação de interesse, passando por um estado de transição cíclico como é apresentado no quadro B. Já, para ligações mais polares, comumente do tipo N-H e O-H (quadro C), o ataque ao metacarbênio por parte do nucleófilo leva à formação de um ilídeo que pode estar em sua forma de

metal-associado ao carbono, metal-associado ao oxigênio ou na sua forma livre de metal. Finalmente, uma transferência de hidrogênio, leva ao produto de inserção.^[17]

Este tipo de reação é altamente desejável na construção de compostos α -carbonílicos e α -carboxílicos funcionalizados de forma estereosseletiva. Versões assimétricas inter- e intramoleculares em diferentes tipos de ligações, são bem descritas na literatura,^[19] e permitem a construção direta de importantes sistemas acíclicos como cíclicos, respectivamente.

Como exemplo desta importante abordagem é possível citar a síntese do ($\pm$)-Maoecristal V **13**, por Yang e colaboradores em 2010.^[20] Nesta rota sintética, uma reação de inserção na ligação O-H intramolecular catalisada por Rh(II) sobre o composto diazocarbonílico **11** permitiu a obtenção do intermediário chave **12**. Este intermediário, após várias transformações levou a formação do diterpenóide, o qual possui uma atividade inibitória potente e seletiva de crescimento em células da linhagem HeLa ($IC_{50} = 0,02 \mu g/mL$).^[21]

Esquema 5. Síntese de (+/-)-maoecristal V, por Yang e colaboradores através de uma inserção intramolecular na ligação O-H

Como é de se esperar, as DC- α,β -I também tem sido empregadas com sucesso em reações de inserção. Entre as aplicações mais recorrentes das DC- α,β -I, está a síntese de heterociclos nitrogenados^[10] via inserção na ligação N-H, especialmente aqueles que apresentam atividade biológica destacada. Nesse contexto, Burtoloso e colaboradores^[22] demonstraram a versatilidade das DC- α,β -I na síntese da (-)-1-deoxialtronojirimicina (*altro*-DNJ) **19** e da (+)-1-deoximannojirimicina (*manno*-DNJ) **21** (esquema 6), explorando as diferentes funcionalidades presentes nesses compostos e fazendo o uso de algumas das transformações já mencionadas na figura 1 (destacando-se como etapa chave uma reação de inserção intramolecular na ligação N-H).

Esquema 6. Síntese da *altro*-DNJ **19** e *manno*-DNJ **21** por Burtoloso e colaboradores através da DC- α,β -I **15**

Uma sequência de reações chaves, tais como: Inserção intramolecular N-H sobre a DC- α,β -I **15** para a obtenção do sistema piperidínico **16**, redução de Luche estereosseletiva na construção do intermediário comum **17** e finalmente, manipulação da ligação dupla, através de reações de epoxidação e di-hidroxilação permitiram de forma eficiente e concisa obter dois importantes aza-açúcares **19** e **21**.

Além da catálise ácida e metálica nas reações de inserção, encontram-se as abordagens que envolvem a extrusão de nitrogênio nos diazocompostos, promovidas pela luz e o calor (esquema 7). Nesta abordagem, a saída de nitrogênio deixa um orbital p vazio assim como um orbital sp^2 com um par de elétrons (no caso de carbeno singlete), o que confere caráter bivalente ou ambifílico necessário para este tipo de reação.

Esquema 7. Mecanismo da reação de inserção promovida por luz ou calor

Como é apresentado no esquema 7, este tipo de carbeno α -carbonila, oriundos de diazocompostos, também podem tomar um caminho reacional diferente à inserção. Este outro caminho reacional leva à formação de um intermediário empregado em síntese, o intermediário ceteno. Este protagoniza uma transformação dos compostos diazocarbonílicos: O rearranjo de Wolff.

1.3 Rearranjo de Wolff

Desde 1902, ano no qual o químico alemão Ludwig Wolff atribuiu seus resultados com compostos diazocarbonílicos à formação de cetenos e derivados, esta transformação é conhecida como Rearranjo de Wolff.^[23] O intermediário ceteno pode sofrer reações de cicloadição [2+2] com duplas ligações ($a=b$), assim como também pode levar a diferentes derivados carboxílicos (dependendo do nucleófilo usado), tendo a homologação de um carbono na sua estrutura como principal característica (esquema 8).^[24]

Esquema 8. Formação de cetenos a partir de diazocompostos: rearranjo de Wolff

Nos trabalhos iniciais do Wolff (esquema 9, quadro A), o aquecimento do 2-diazo acetoacetato de etila **22** e da diazocetona **25** em água levou à formação do

ácido **24** (após a hidrólise *in situ* do éster **23**) e da aril cetona **27**, respectivamente (o ácido **26** não foi detectado devido à possível reação de descarboxilação, levando ao produto **27** diretamente). Nesse momento, a incorporação de água levando aos ácidos **23** e **26** não foi evidente, mas os resultados indicavam uma migração do tipo 1,2. Além do mais, os resultados mostraram que esses grupos substituintes possuem certa preferência a migrar, variando na ordem Ph>Me>OEt para os testes preliminares feitos por Wolff.

Esquema 9. Trabalhos preliminares no rearranjo conhecido como Wolff

Anos depois, Staudinger desenvolveu toda uma química ao redor dos cetenos, e baseado nesses conhecimentos prévios, Shröter demonstrou a formação de difenilceteno **29** a partir da 2-diazo-1,2-difeniletanona **28** pela via térmica (esquema 9, quadro B). Assim, Wolff adotou o ceteno como intermediário reacional, inclusive aqueles que envolvem a geração via catálise usando prata. Hoje em dia, é conhecido que a geração de ceteno pode ser promovida fotoquimicamente, através de irradiação de micro-ondas, pelo uso de metais como prata, além da via térmica já apresentada.^[23]

O mecanismo do rearranjo de Wolff depende da estereoquímica do composto α -diazocarbonílico empregado.^[23] Como é possível observar no esquema 10, o composto diazo carbonílico pode estar na sua forma *s-Z* (ou *s-Z'*, para sua estrutura de ressonância) ou *s-E*. A conformação *s-Z* é especialmente adotada quando o substituinte R^2 é hidrogênio, devido a uma menor repulsão estérica entre este hidrogênio e o grupo R^1 , comparado ao grupo diazo ou outros substituintes de maior volume para os quais a conformação *s-E* é preferencialmente adotada. Como é apresentado no mesmo esquema, na conformação *s-Z*, o grupo diazo encontra-se

estabilizado pela estrutura ressonante *s-Z'* devido à atração do tipo eletrostática. Adicionalmente, a conformação *s-Z*, permite que o grupo de saída (N_2) esteja antiperiplanar ao grupo que está migrando (no caso R^1) levando à formação do ceteno em um mecanismo concertado (caminho A).

Por outro lado, a extrusão de nitrogênio na conformação *s-E* (caminho B), com ausência de antiperiplanaridade entre o grupo de saída e o grupo migrador, leva à formação de um carbeno α -carbonila (o qual pode sofrer reações de inserção ou β -eliminação). O carbeno em questão, pode estar em equilíbrio na forma de oxireno mediando a interconversão na isomeria dos carbenos 1 e 2 (parte inferior do esquema 10). Estudos isotópicos onde o carbono da carbonila no diazocomposto (marcado em roxo no esquema), encontra-se distribuído nos produtos da reação quanto no carbono carbonílico e o carbono vicinal α -carbonila suportam a formação do oxireno como intermediário.^[25] Os estudos também mostram que esta distribuição decresce com a nucleofilicidade do solvente, fazendo que o tempo de vida do ceteno seja mais curto, e conseqüentemente, menos tempo para a interconversão acontecer.^[23]

Esquema 10. Mecanismo do rearranjo de Wolff e fatores estereoquímicos que o afetam

Estereoquímica dos diazocompostos na formação do ceteno:

O rearranjo de Wolff tem sido bem explorado em síntese, na homologação de ácidos carboxílicos e derivados (homologação de Arndt e Eistert),^[26] contração de anéis,^[27,28] cicloadições^[29–31] e reações multicomponentes.^[32–34]

Neste sentido, nosso grupo de pesquisa tem feito importantes contribuições na síntese de produtos naturais envolvendo este rearranjo,^[35,36] assim como também, no desenvolvimento de metodologias mais simples, econômicas e sustentáveis para o rearranjo de Wolff.

Em 2015, Burtoloso e colaboradores através do uso de uma lâmpada LED comercial realizaram a síntese de diferentes produtos de homologação em rendimentos bons a excelentes na síntese de ésteres e ácidos β,γ -insaturados (esquema 11).^[37] Para tal fim, foram usadas DC- α,β -I e outras diazocetonas como precursores de ceteno na presença de diferentes nucleófilos oxigenados, tornando mais prático este rearranjo ao evitar o uso de prata e de lâmpadas caras, empregadas normalmente em esta reação.

Esquema 11. Rearranjo de Wolff mediado por lâmpada LED, por Burtoloso e colaboradores

Muitas das metodologias anteriores, envolvendo o rearranjo de Wolff, têm sido aplicadas com sucesso na síntese de compostos bioativos de origem natural. Como por exemplo, a síntese de octalactin A **35** por Toste e colaboradores^[38] (esquema 12). Este agente antitumoral^[39,40] foi obtido usando o rearranjo de Wolff como uma das etapas chaves na síntese do intermediário **32**. Apesar da reação intramolecular levar diretamente à lactona **32**, a utilização de benzoato de prata

como catalisador apresentou menor rendimento, em comparação à homologação via fotoquímica para a formação do ácido **34** e posterior ciclização via lactonização (67% para as 2 etapas).

Esquema 12. Síntese total de octalactin A **35**, usando o rearrajo de Wolff na síntese do intermediário **32**

Com base no exemplo anterior (esquema 12), vale destacar que neste rearranjo a migração de grupos α -carbonila, contendo um centro estereogênico nessa posição, ocorreu sem a alteração da estereoquímica, outra versatilidade desta reação.

1.4 Diazocetonas α,β -insaturadas na construção de sistemas heterocíclicos

Apesar das DC- α,β -I serem empregadas em síntese há muitos anos, no que se diz respeito à construção de compostos cíclicos, estas foram usadas inicialmente no preparo de carbociclos (como por exemplo os derivados benzênicos através da Benzanulação de Danheiser^[41]) (esquema 13, quadro A).

Esquema 13. Quadro A: benzanulação de Danheiser. Quadro B: síntese quinolinas altamente substituídas, por Danheiser e colaboradores

Esta reação ocorre através da formação de um ceteno α,β -insaturado como intermediário chave, o qual é oriundo de DC- α,β -I via rearranjo de Wolff, ou a partir de ciclobutenonas através de uma abertura eletrocíclica que envolve 4 elétrons (esquema 13, quadro A). Esta espécie reativa reage com alcinos e derivados levando à formação de carbociclos aromáticos e heteroaromáticos de forma eficiente. A sequência envolve uma cicloadição [2+2], abertura eletrocíclica de $4e^-$, fechamento eletrocíclico de $6e^-$ e tautomerização.

Uma aplicação recente na síntese de quinolinas altamente substituídas (esquema 13, quadro B), foi relatada em 2015 pelo grupo de Danheiser^[42] a partir de DC- α,β -I e inamidas, via uma reação de benzanulação *tandem* com uma etapa de iodociclização. Esta metodologia se acrescenta à síntese de naftalenos,

benzofuranos, benzotiofenos, indóis, carbazóis entre outros heterociclos, desenvolvidas através desta mesma estratégia.^[41]

Apesar das DC- α,β -I também terem sido empregadas na síntese de sistemas heterocíclicos nitrogenados, essas aplicações ficaram restritas principalmente a sistemas heteroaromáticos e de menor complexidade quanto a sua estereoquímica.

Assim, os recentes trabalhos do nosso grupo de pesquisa deram um novo passo na construção de heterociclos nitrogenados contendo centros estereogênicos, usando DC- α,β -I derivadas de amino aldeídos opticamente ativos, como substratos chaves em diferentes sínteses diastereosseletivas. Até o momento, foram realizadas sínteses de diferentes produtos naturais que possuem variada atividade biológica, contendo núcleos piperidínico^[22] **36**, pirrolidínicos^[43,44] **37**, quinolizidínicos^[45] **38** e indolizidínicos^[35,36] **39** (figura 2).

Figura 2. Diferentes heterociclos nitrogenados, a partir de DC- α,β -I por Burtoloso e colaboradores

Entretanto, apesar do uso das DC- α,β -I se destacar na construção de heterocíclicos nitrogenados, outros núcleos também poderiam ser construídos a partir do mesmo bloco. Nesse sentido, compostos heterocíclicos oxigenados

apresentam-se como um importante núcleo de interesse, comumente encontrado na natureza e com expressiva atividade biológica como são as 2 e 3-furanonas.

1.5 2 e 3-Furanonas: Importância biológica e abordagens para sua síntese

Entre os compostos heterocíclicos oxigenados que possuem uma posição de destaque na natureza estão aqueles que contêm em sua estrutura um anel de tetraidrofurano como núcleo base (figura 3). Este heterociclo faz parte de diversos produtos naturais biologicamente ativos, tais como a jaspina A **40** e jaspina B **41** (figura 3).^[46,47] Além disso, esse núcleo está presente como estrutura central de diferentes produtos naturais, alguns dos quais, são considerados como promissores candidatos farmacêuticos. Entre alguns exemplos, destacam-se as 2-furanonas espirolactona **42**,^[48] vernolepin **43**,^[49] e a merrilactona A **44**.^[50] Em relação às 3-furanonas, as que apresentam destaque são a geiparvarin **45**,^[51] e rubimicinona A **46**,^[52] e ascofuranona **47**.^[53]

Figura 3. Alguns compostos de origem natural com variada bioatividade contendo 2 e 3-furanonas na sua estrutura

Dessa forma, estes núcleos estruturais têm despertado grande interesse na comunidade científica, seja em relação ao seu isolamento de fontes naturais, ou no desenvolvimento de estratégias sintéticas para a formação do mesmo. Como é possível observar na figura 3, muitas destas furanonas contêm centros estereogênicos diretamente ligados ao núcleo base e, portanto, metodologias que

permitem a construção estereosseletiva deste tipo de estrutura são altamente desejáveis.

Entre as metodologias relatadas para a construção direta e estereosseletiva de 3-furanonas (figura 4, quadro A) e de 2-furanonas (figura 4, quadro B), as primeiras são menos numerosas. Para a síntese de 3-furanonas, podemos citar, reações que abordam a adição de oxa-Michael,^[54,55] inserção OH,^[56-61] ciclizações radiculares,^[62-64] oxidação de alcinos,^[65-67] rearranjo de Stevens^[68-70] e inserção C-H,^[71]

Figura 4. Diferentes abordagens sintéticas na construção direta de 3 e 2-furanonas (quadros A e B)

Quanto à síntese de 2-furanonas, é possível encontrar na literatura uma gama de abordagens possíveis para a sua construção direta de forma estereosseletiva,^[72] dentre as que destacam algumas reações intramoleculares (figura 4, quadro B), como são a inserção C-H,^[73-77] halolactonização,^[78,79] hidrogenação de γ -ceto ésteres,^[80-83] e di-hidroxilação com concomitante lactonização.^[35,84,85] Também destacam-se a oxidação de Baeyer-Villiger de ciclobutanonas^[86-88] e a condensação de aldeídos α,β -insaturados com outros aldeídos através de inversão conjugada de polaridade via carbenos *N*-heterocíclicos^[89-91] (NHC).

Entre as metodologias mais recentes na construção de 3-furanonas, destaca-se a oxidação de alcinos (álcoois homopropargílicos) na presença de um catalisador

de ouro, que por sua vez leva a formação e ciclização do α -oxo carbeno formado. Esta abordagem, reportada por primeira vez em 2010 pelo grupo de Zhang,^[65] tem se mostrado como uma promissora alternativa aos diazocompostos.^[92] Isto, pela sua semelhança com a química destes últimos e a facilidade de acessar a estes intermediários metalcarbenos através de substratos simples como são alcinos e *N*-óxidos.

O trabalho recente dos grupos de Hu e Xu^[93] em 2018 demonstrou o grande potencial destes α -oxo carbenos na construção enantiosseletiva de 3-furanonas através de uma reação tipo Mannich, assistida por ácido fosfórico (AF) quiral **53** (esquema 14). No mecanismo proposto, inicialmente ocorre a formação do α -oxo carbeno de ouro **51** (com a nitrona **49** como oxidante), que após ciclização leva a formação de um ílideo metal-associado **52** que, com a assistência do ácido fosfórico quiral **53**, adiciona-se à respectiva imina (oriunda da nitrona) de forma estereosseletiva (com rendimentos e excessos enantioméricos bons à excelentes).

Esquema 14. Síntese enantiosseletiva de 3-furanonas via ciclização de um α -oxo carbeno em uma reação tipo Mannich assistida por ácido fosfórico quiral

Nas abordagens apresentadas na figura 4 para a síntese de 3 e 2-furanonas, vale destacar que as metodologias envolvendo diazocompostos estão presentes em ambas, seja através de inserção O-H, C-H ou rearranjo de Stevens, e são as abordagens mais interessantes para a síntese destes dois heterociclos. Para exemplificar, Wang e colaboradores^[56] desenvolveram um protocolo para a síntese não só de 3-furanonas **56**, como também na aplicação dos mesmos substratos na

formação de 2-furanonas **57** (esquema 15). Isto foi possível graças à versatilidade dos substratos **55**, diazocompostos do tipo 1,3-dicarbonilados contendo uma função hidroxila, formada através da condensação dos enolatos **54** e o respectivo composto carbonilado. A obtenção de dois heterociclos de forma divergente foi realizada através da já mencionada reação de inserção O-H, assim como o rearranjo de Wolff nas suas versões intramoleculares.

Esquema 15. Rearranjo de Wolff e inserção O-H na síntese divergente de 2 e 3-furanonas a partir de β -hidroxi diazocetonas **55**

Dentre as metodologias apresentadas que envolvem um grupo diazocarbonílico, aquelas baseadas em uma ciclização enantiosseletiva encontram-se como uma das abordagens sintéticas mais diretas na construção de 2-furanonas. Por exemplo, a síntese assimétrica deste núcleo através de inserção C-H, tem sido elegantemente desenvolvida e aplicada à síntese total de várias lignanas através dos diazoacetatos **58** (esquema 16).^[72] Lignanas tais como a enterolactona **58**, isodesoxipodofilotoxina **59**, imperanene **60** e baclofen **61** foram obtidas em bons rendimentos e excelentes excessos enantioméricos a partir de complexos quirais a base de ródio (II).

Esquema 16. Síntese de diferentes 2-furanonas bioativas através de inserção C-H enantiosseletiva

Uma ferramenta sintética muito empregada na preparação enantiosseletiva de 1,2-dióis a partir de olefinas, e que faz parte das abordagens sintéticas mais diretas para a obtenção de 2-furanonas enantiomericamente enriquecidas, é a di-hidroxilação assimétrica de Sharpless.^[85] Na presença de uma função éster vicinal (especificamente ésteres β,γ - e γ,δ -insaturados tipo **62** e **63** esquema 17) a essa ligação dupla, ocorre espontaneamente um processo de lactonização. Como é possível observar, há diferenciação dos grupos hidroxilas (ciclização cineticamente controlada)^[84] se dando a formação exclusiva do anel de 5 membros (lactonas **64** e **65**) frente aos anéis de 4 e 6.

Excelentes excessos enantioméricos, inclusive para substituintes pouco volumosos como o grupo etila foram reportados com o uso de misturas oxidantes comerciais. O uso de AD-mix- α e AD-mix- β (AD, de *asymmetric dihydroxylation*, α ou β dependendo do ligante usado) permitiu o acesso rápido ao par enantiomérico **66** e **67** do muricatacin (composto que apresenta expressiva citotoxicidade em células tumorais),^[94] com bons rendimentos e excessos enantioméricos (esquema 17).

Esquema 17. Di-hidroxilação assimétrica de ésteres β,γ e γ,δ -insaturados **62** e **63** com concomitante lactonização: síntese de (+) e (–) muricatacin

1.6 Di-hidroxilação assimétrica de Sharpless

Embora a di-hidroxilação de olefinas usando ósmio em quantidades catalíticas (método catalítico desenvolvido pela companhia Upjohn^[95]) já fosse conhecida até antes dos trabalhos do Barry Sharpless, foi este que soube aproveitar o já conhecido efeito de aceleração nesta reação de certas amins terciárias^[96,97] (catálise acelerada pelo ligante) e vislumbrar uma versão assimétrica para dita reação (figura 5). Por seu trabalho em reações de oxidação assimétrica, Sharpless recebeu em 2001 o prêmio Nobel de química (o qual dividiu com o William S. Knowles e Ryoji Noyori).

Atualmente estão disponíveis comercialmente as misturas denominadas como AD-mix- α e AD-mix- β (especificamente, α ou β refere-se à face pela qual a di-hidroxilação vai ocorrer e que é possível prever através do modelo mnemônico, figura 5), contendo os ligantes $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ e $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ respectivamente (composição da mistura apresentada na figura 5). Destas misturas é importante destacar as baixas porcentagens de fonte de ósmio e ligante que são usados, 0,2–0,4 e 1 mol% respectivamente.

Figura 5. Di-hidroxição assimétrica de Sharpless: modelo mnemônico preditivo e composição do AD-mix

O mecanismo mais aceito pela comunidade científica (figura 6), inicia com a oxidação do osmato de potássio (K₂OsO₄, uma fonte de Ósmio mais segura que o uso direto de OsO₄, pelo fato de não ser volátil), formando *in situ* OsO₄ e simultaneamente o Fe³⁺ se reduzindo a Fe²⁺, no qual o K₃Fe(CN)₆ é o co-oxidante. Em sequência, ocorre a formação do complexo Os-ligante (ligante que é quiral na versão assimétrica da reação e o qual acelera a catálise) e este reage com a ligação dupla através de um mecanismo concertado [3+2], levando ao respectivo glicolato de ósmio (VI), que após hidrólise no meio básico do sistema, leva ao diol respectivo regenerando o osmato de potássio.

Figura 6. Mecanismo simplificado para a reação de di-hidroxição assimétrica de Sharpless

Dependendo do tipo de substituição sobre a ligação dupla é possível escolher com bom grau de acerto, o tipo de ligante a ser empregado na formação de um tipo de diol específico^[84] (figura 7). Vale a pena destacar que o uso de aditivos como metanossulfonamida ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, MSA), a qual acelera a reação (a exceção de olefinas terminais onde se dá o efeito contrário e o qual ainda não é esclarecido), são altamente recomendados, e a quantidade desta varia desde um equivalente até 3 equivalentes para olefinas tetra substituídas.^[84]

Figura 7. Tipo de olefinas e ligantes recomendados na sua di-hidroilação assimétrica

Tipo de olefina						
Ligante de preferência	PYR PHAL	PHAL	IND	PHAL	PHAL	PYR PHAL
Faixa de ee	30-97%	70-97%	20-80%	90-99.8%	90-99%	20-97%

$\text{Alk}^* = \text{DHQD ou DHQ}$

Tipo-PHAL

PHAL = Ftalazina

Tipo-IND

IND = Indolina

Tipo-PYR

PYR = Pirimidina

Na literatura é possível achar modificações da mistura oxidante, pois muitos substratos são pouco reativos as condições e concentrações normalmente usadas nos AD-mix- α e AD-mix- β comerciais. Assim, é comum achar metodologias que empregam até 10 mol% da fonte de ósmio e 10 mol% de ligante, e além 3 equivalentes de metanosulfonamida, mesmo para olefinas que não são tetra substituídas.^[98–105]

Na síntese do ácido (+)-zaragozico **70**, por exemplo, Nicolau e colaboradores^[99] precisaram usar quantidades maiores de osmato de potássio (1 mol%) e do ligante (10 mol%) sobre o substrato **68**, a fim de obter o diol **69**. O mesmo foi obtido com rendimento moderado de 30% (44% a partir do material de partida recuperado, MPR) e com ee de 83%. A partir deste trabalho, AD-mix “enriquecidas” em ósmio e ligante são as vezes denominadas como “super” AD-mix.

Esquema 18. Uso de “super” AD-mix na síntese do ácido (+)-zaragozico por Nicolau e colaboradores

Num recente exemplo, Hayashi e colaboradores como parte de seus estudos sobre quiralidade controlada pelo substrato *versus* quiralidade controlada pelo catalisador, realizou a di-hidroxilação diastereosseletiva do *D*-galactal 2,3-insaturado **71**. Inicialmente baixos e nulos rendimentos foram obtidos usando as misturas comerciais AD-mix- α e AD-mix- β (entradas 1 e 2, esquema 19). Em seguida, a adição de 10% mol de K₂OsO₄ e o 10 mol% do respectivo ligante (entradas 3 e 4), permitiu uma modesta estereosseletividade com rendimentos de 71 e 58% respectivamente (entradas 3 e 4). Um teste adicional adicionando NMO como co-oxidante e 11 mol % de K₂OsO₄ levou a baixa estereosseletividade e rendimentos. Isto deixa em evidência a baixa reatividade de alguns substratos e a forma na que geralmente o problema é contornado (aumento da fonte de ósmio e ligante).

Esquema 19. Estudo da di-hidroxilação diastereosseletiva do *D*-galactal 2,3-insaturado **71**, por Hayashi e colaboradores

Entrada	Reagente	Aditivo (mol%)		% Rendimento (% MP)	72a:72b (RMN)
		K ₂ OsO ₄ •2H ₂ O	Ligante		
1	AD-mix- α	0	0	3 (94)	nd
2	AD-mix- β	0	0	0 (100)	nd
3	AD-mix- α	10	10	71	38:62
4	AD-mix- β	10	10	58	63:37
5	NMO (1eq)	11	0	20 (73)	38:62

Como já foi mencionado, as DC- α,β -l têm ficado principalmente restritas às síntese de sistemas carbocíclicos e aza-heterocíclicos, sendo suas aplicações em direção a outros sistemas heterocíclicos de alto interesse. Nesse sentido, e tendo em vista a importância de 2 e 3-furanonas como núcleo base de muitos compostos bioativos e devido a algumas limitações na sua obtenção, se faz necessário o desenvolvimento de novas metodologias para sua síntese. Assim, a nossa recente metodologia para a obtenção de DC- α,β -l, em conjunto com a expressiva multifuncionalidade destas em síntese, apresentam-se como uma opção sintética na construção desses heterociclos oxigenados.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo deste capítulo (esquema 20) consistiu em explorar o uso das DC- α,β -I como blocos de construção na síntese enantiosseletiva de 2 e 3-furanonas substituídas. Nesse contexto, destaca-se como etapa chave, a di-hidroxilação enantiosseletiva da ligação dupla, que permitiu a incorporação de oxigênio na estrutura, em seguida, foi avaliada a formação de ligações C-O de forma intramolecular, aproveitando a potencialidade do grupo diazocarbonila em reações de inserção e rearranjo de Wolff.

Esquema 20. Esboço geral dos objetivos para o capítulo 1

2.2 Objetivos específicos

1) Investigar as condições reacionais de di-hidroxilação assimétrica de Sharpless sobre as diazocetonas α,β -insaturadas, visando a síntese de α' -diazocetonas α,β -di-hidroxiladas enantiomericamente enriquecidas.

2) Explorar a potencialidade das α' -diazocetonas α,β -di-hidroxiladas, através da decomposição do grupo diazocarbonila via fotoquímica (rearranjo de Wolff) ou pela da formação de metalcarbenos (inserção O-H), na construção de 2- e 3-furanonas substituídas e a suas aplicações nas possíveis sínteses das Jaspinas A ou B.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Preparo das diazocetonas α,β -insaturadas

A metodologia reportada por nosso grupo de pesquisa permite a obtenção estereosseletiva de DC- α,β -I com geometria *E* ou *Z*.^[8,9] Inicialmente, com o intuito de avaliar o uso das diazocetonas α,β -insaturadas como substrato nas reações de di-hidroxilação, foi realizada a síntese do reagente de olefinação **10a** (que leva às DCI com geometria *E*, esquema 21). A síntese deste, envolve etapas reacionais mais curtas, e fornece as DC- α,β -I com a estereoquímica específica *E*, necessária para uma potencial síntese de um produto bioativo (como as jaspinas) após etapas subsequente à di-hidroxilação.

O preparo do reagente de olefinação **10a** (esquema 21) foi feito em duas etapas^[9]: ativação do ácido **73** (fonte comercial ou hidrólise do éster respectivo^[106]) com cloreto de oxalila, seguida da adição de uma solução etérea de diazometano, obtendo-se o diazofosfonato **10a** com rendimentos que variaram entre 50 e 70%.

Esquema 21. Síntese do reagente de olefinação **10a**, precursor na obtenção das DC- α,β -I com geometria *E*

A caracterização do reagente de olefinação foi realizada por métodos espectroscópicos convencionais como RMN-¹H e RMN-¹³C, os quais concordaram com os dados relatados na literatura.^[9]

Na procura de um protocolo mais simples e econômico ao já relatado, para a síntese das DC- α,β -I com geometria *E*, se fez necessário uma rápida otimização desta metodologia, pois a mesma emprega 2 equivalentes de diazofosfonato **10a** por um equivalente de aldeído **73** (esquema 22).

Esquema 22. Metodologia relatada para a síntese de DC- α,β -I **75** usando 2 equivalentes de **10a**

Na procura do novo protocolo, o benzaldeído **74a** foi o aldeído de escolha para este estudo. Além disso, procurou-se utilizar quantidades equimolares dos reagentes, assim como condições reacionais mais simples e “verdes” que permitissem rendimentos próximos aos já relatados.

Inicialmente, explorou-se o uso de etanol como solvente e bases mais baratas e de fácil manipulação, como trietilamina (TEA) ou hidróxido de sódio. O uso destas bases é justificada pela relativa acidez dos hidrogênios metilênicos no reagente de olefinação (pKa do trietil fosfonoacetato em diglima = 12,2)^[107] e à baixa susceptibilidade a reações paralelas como a hidrólise do grupo fosfonato e diazocarbonila por exemplo. A tabela 1 apresenta algumas condições que foram avaliadas, na reação modelo.

Tabela 1. Condições de reação para a síntese da diazocetona **75a**

Entrada	Solvente	Base (equiv.)	Tempo de adição da base (min)	Tempo de reação/ (Temp.)	% de rendimento
1	Etanol:TEA(1:1)	-----	-----	1 h (refluxo)	MP+MC
2	Etanol	NaOH (1.3)	Instantâneo	40 (t.a)	67
3	Etanol	NaOH (1.1)	40	30 (t.a)	71
4	Etanol	NaOH (1.1)	60	60 (t.a)	82
5	Etanol	NaOH(1.1)	80	80 (t.a)	47

Condições de reação: [reagentes] = 0,4 M; [NaOH] = 0,5 M em EtOH:H₂O (1:1); adição da base feita com bomba seringa. MP, material de partida. MC, mistura complexa.

Iniciou-se o estudo com o uso de uma mistura etanol: TEA (1:1) a temperatura ambiente, com o objetivo de usá-la como solvente da reação e base, simultaneamente. Porém, não foi observada a formação de produtos à temperatura ambiente, sendo necessário o aumento gradual de temperatura até atingir o refluxo. Ainda assim, não observou-se consumo total do material de partida (MP), e sim a formação de uma mistura complexa (MC) de produtos (tabela 1, entrada 1). Foi testado o uso de uma solução de NaOH 0,5 M (1.3 eq) como base (adição instantânea à mistura de **74a** e **10a** em etanol), sendo observado um rápido escurecimento da reação (com formação de subprodutos) e a formação da DC- α,β -I **75a** com 67% de rendimento (entrada 2). Devido a rápida mudança de cor no momento de adição da base (indicativo da rápida formação de subprodutos), testou-se diferentes tempos de adição e reação (entradas 3 a 5) com diminuição simultânea da quantidade de base.

Dessa forma, obteve-se como melhor resultado, 1 h como tempo de adição da base e tempo de reação adicional de uma hora (entrada 4). Cabe esclarecer, que em nenhuma das reações o consumo total dos dois reagentes de partida foi observado, e um tempo de reação prolongado não levou a uma melhora no rendimento (entrada 5).

O uso de 2 equivalentes de **10a** na metodologia inicialmente reportada tem a finalidade de suprir parte de sua degradação, além de favorecer o rendimento através da formação preferencial de **75b** frente ao produto de condensação **76** entre a DC- α,β -I **75b** e o aldeído **74b** (formado com 20% de rendimento ao usar 1 eq de **10a**) como é apresentado no esquema 23.

Esquema 23. Produto de condensação **76** observado quando 1 equivalente de **10a** foi usado na reação de HWE na síntese da DC- α,β -I **75b**

A adição lenta de base (nova condição) faz com que se tenha modulada a formação do enolato do **10a** para reagir de forma preferencial e rápida com o aldeído

respectivo, tendo uma menor quantidade de enolato formado que possa favorecer a reação de condensação que leva a **76**. Isto ocorre uma vez que o enolato formado é consumido mais rapidamente, evitando-se assim a degradação do mesmo e atuação como base na formação de **76**.

Com o protocolo para a reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) mais simples, verde e eficiente (entrada 4 tabela 1), na próxima etapa foi avaliada a preparação de outras DC- α,β -I **75a-n** conforme apresentado na figura 8. Destaca-se que os rendimentos obtidos pela condição alternativa (em preto) apresentam-se comparáveis aos rendimentos reportados com a anterior condição^[10] (em vermelho), além de manter a formação exclusiva do isômero *E*.

Figura 8. Diazocetonas α,β -insaturadas **75a-n** obtidas pela condição otimizada

Particularmente, vale ressaltar que a diazocetona **75n** racemizou parcialmente diante das condições empregadas. Esse problema foi contornado com a diminuição da temperatura reacional (-60 °C até -35 °C), mantendo a integridade do centro estereogênico (figura 9).

Figura 9. Cromatograma da DC- α,β -I **75n**. a) Padrão racêmico, b) reação feita a 25 °C, c) reação feita no intervalo de -60 até -35 °C Condições HPLC : Chiralpak AD-H, 10 % (Isopropanol/*n*-Hexano:), fluxo 1.5 mL/min; λ = 220 nm

A metodologia descrita já é atualmente adotada como preparo destes diazocompostos, sendo mais simples operacionalmente, mais “verde” e com quantidades equimolares dos substratos de partida, levando aos produtos desejados em rendimentos comparáveis à metodologia anterior.

3.2 Diazocetonas α,β -insaturadas em reações de di-hidroxilação

Com a entrada de duas hidroxilas sobre as DC- α,β -I, visualizou-se à obtenção das α,β -di-hidroxi α' -diazocetonas inéditas **77** (figura 10), as quais podem a princípio serem usadas na síntese direta de diferentes heterociclos oxigenados como 2 e 3-furanonas **78** e **79**, 3-oxetanonas **80**, assim como também polióis **81**.

Figura 10. Potencial aplicação em síntese das α,β -di-hidroxi α' -diazocetonas **77** oriundas das diazocetonas **75**

Com as DC- α,β -I já sintetizadas, a próxima etapa consistiu no estudo das reações de di-hidroxilação. Vale ressaltar que as condições empregadas nessa etapa não poderiam decompor o grupo diazocarbonila, uma vez que as etapas subsequentes são dependentes da presença desse grupo.

A diazocetona **75a** foi empregada como modelo nos estudos de di-hidroxilação. Explorou-se inicialmente as condições clássicas não assimétricas que envolvem o uso de tetróxido de ósmio catalítico e NMO como co-oxidante (metodologia conhecida como o método Upjohn)^[95] a fim de obter um padrão racêmico e ter uma primeira referência das DC- α,β -I como substrato desta reação.

Nas primeiras avaliações foram utilizados o OsO₄, e também o K₂OsO₄•2H₂O em quantidades catalíticas, porém ambas abordagens levaram à formação de misturas complexas, dificultando-se assim a obtenção de um padrão racêmico (esquema 24). A degradação observada poderia estar associada a reações paralelas, envolvendo formação de metalcarenos de ósmio^[108,109] ou reações envolvendo a oxidação do diazocomposto.^[110–112] Outras metodologias em meio ácido^[113] e envolvendo oxidantes como hipoclorito^[114] também levaram à degradação do material de partida.

Esquema 24. Primeira tentativa na di-hidroxilação da DC- α,β -I **75** através do método Upjohn

Visando uma maior seletividade e também um menor número de reações paralelas, com o uso de ligantes tipo aminas terciárias comumente empregadas, procedeu-se testando tanto uma versão racêmica como quiral nas condições clássicas. Já que relatos na literatura mostraram que enonas e seus derivados foram susceptíveis a epimerização e a uma reação de retro-aldol^[84] nos dióis formados, optou-se inicialmente por usar a condição tamponada (uso de NaHCO_3) ao invés do uso de K_2CO_3 (pH 10.3 Vs pH 12.2)^[84] para evitar estes problemas.

Inicialmente, foi necessário uma análise inicial dos produtos a serem formados com as misturas comerciais, pois a formação estereodiferenciada depende da mistura empregada. Aplicando o modelo mnemônico proposto pelo Sharpless^[115] (esquema 25), fazendo R_L (que é o grupo maior) como a fenila, o R_M (médio) o grupo diazocarbonila e o R_S (grupo menor) sendo o hidrogênio β -carbonila, temos que para a possível aplicação na síntese de um produto natural bioativo como as jaspinas A ou B seria necessário a utilização da mistura conhecida como AD-mix- α . Isto é, a utilização do ligante $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ (esquema 25) levaria à construção do núcleo desejado, contendo a estereoquímica absoluta de interesse.

Esquema 25. Aplicação do modelo preditivo para a DAS na DC- α,β -I **75a**

Uma variante da metodologia clássica para a di-hidroxilação assimétrica de Sharpless (DAS), na qual é usada uma amina como quinuclidina na substituição dos ligantes quirais nas misturas comerciais AD-mix- α e AD-mix- β , tem sido usada para

a síntese de dióis racêmicos com sucesso.^[116] Esta abordagem foi extrapolada no nosso caso ao uso de DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), que em princípio deveria ter atividade análoga à quinuclidina. Usando esta amina, e as condições clássicas empregadas nessa reação, foi possível a obtenção de um padrão racêmico, porém em baixos rendimentos ($\approx 10\%$ a t.a) (esquema 26). Paralelamente, a reação usando o ligante quiral (DHQ)₂PHAL (ligante de escolha para olefinas di-substituídas de configuração *E*, com 1.0 equivalente de metanosulfonamida (MSA), figura 7), levou a rendimentos semelhantes de 5 % (5 dias, a 0°C) e 10% (24 horas a t.a), observando praticamente os mesmos excessos enantioméricos para cada reação.

Esquema 26. Testes de di-hidroxilação racêmica e enantiosseletiva sobre a DC- α,β -I **75a**, através do uso de DABCO e (DHQ)₂PHAL respectivamente

Vale mencionar que o bruto desta reação geralmente é tratada com com soluções de sulfito de sódio, Na_2SO_3 (que atua como agente redutor) em combinação com hidróxido de sódio. Este tratamento teve que ser omitido, pois levou à degradação do diol formado.

Com base neste resultado promissor (a obtenção de um padrão, e altos ee) foi decidido explorar outros parâmetros da reação como tempo, bases, aditivos, oxidantes e ligante em diferentes quantidades, como é observado na tabela 2.

Tabela 2. Estudos de otimização da reação de DAS sobre a diazocetona **75a**

Entrada ^a	MSA (eq) e base (eq)	K ₃ Fe(CN) ₆ (eq)	[K ₂ OsO ₂ (OH) ₄] (mol%)	(DHQ) ₂ PHAL (mol%)	Tempo (h)	Conversão (%)	Rend. (%) ^b	r.e. ^c
1	1 e 1 NaHCO ₃	3	1	2.5	24	56	20	>99:1
2	1 e 1 NaHCO ₃	3	1	5	24	72	17	
3	1 e 1 NaHCO ₃	3	5	1	24	-	traços	
4	1 e 1 NaHCO ₃	3	5	5	24	-	traços	
5	3 e 3 K ₂ CO ₃	3	0.4	1	24	60	18	
6	3 e 6 K ₂ CO ₃	6	0.4	1	24	72	13	
7	3 e 6 K ₂ CO ₃	6	0.4	1	10	68	48	>99:1
8 ^d	3 e 6 K ₂ CO ₃	6	0.4	1	10	50	75	95:5
9	1 e 3 K ₂ CO ₃	3	0.4	1	10	30	20	>99:1
10	3 e 6 K ₂ CO ₃	6	2.5	5	10	84	49	
11	3 e 6 K ₂ CO ₃	6	0.4	5	10	72	49	99:1
12	3 e 6 K ₂ CO ₃	6	0.4	10	10	74	55	99:1
13 ^e	6 e 12 K ₂ CO ₃	12	0.8	20	20	94	57	99:1
14 ^e	6 e 12 K ₂ CO ₃	12	0.8	2	20	84	52	99:1
15 ^e	6 e 12 K ₂ CO ₃	12	5	10	20	100	20	-

^aTodas as reações foram feitas com a diazocetona **75a** (25.0 mg, 0.145 mmol) com concentração de 0.1 M

^bRendimentos isolados baseados sobre a recuperação de material de partida (RMP)

^cCondições HPLC : Chiralpak AD-H, 1:1 (*n*-Hexano: Isopropanol), fluxo 1.0 mL/min; λ = 254 nm (material racêmico foi preparado usando DABCO como ligante).

^dRealizada a 40 °C.

O estudo de otimização deu início com baixas quantidades de base (a fim de evitar possível degradação do produto) e incrementos nas quantidades de K₂OsO₄•2H₂O e (DHQ)₂PHAL (1 e 2,5 mol%, respectivamente), empregando somente um equivalente de NaHCO₃ (entrada 1). Essa condição forneceu o produto

desejado **77a** com um rendimento de 20% e 56% de conversão. Um aumento de 2,5 para 5 mol% do ligante levou a uma maior conversão, sem melhora no rendimento. Aumento na quantidade de $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ a 5 mol% (mantendo a proporção de ligante ou incrementando-a em 5 mol%) levou à degradação de **75a**, observando-se a formação de subprodutos (entradas 3 e 4).

Voltando para as condições preliminares das misturas comerciais, mas desta vez com o uso de K_2CO_3 e metanosulfonamida, em quantidades de 3 e 6 equivalentes respectivamente, não houve melhora no rendimento (entradas 5 e 6). Para nossa surpresa, isolar o produto com 10 horas de reação (entrada 7) mantendo as condições da entrada 6, melhorou o rendimento da reação para 48% (com conversão próxima à entrada 6). A partir desta informação podemos deduzir que o diol **77a** está sendo degradado com o decorrer do tempo. De fato, com tempos prolongados foi possível observar a formação de benzaldeído (isolado e caracterizado), produto de uma reação de retro-aldol como é apresentado no esquema 27.

Esquema 27. Reação de retro-aldol sobre o diol **77a** catalisada em meio básico

O aumento da temperatura (40 °C), mantendo estas condições levaram a um rendimento de 75%, mas com uma diminuição na enantiosseletividade ($r.e = 95:5$) e conversão (50%) (entrada 8). Repetir a condição clássica da DAS isolando o produto passadas 10 horas levou a baixos rendimentos e conversões (entrada 9). Isso mostra que o efeito combinado ao aumento quantidades de MSA, base e co-oxidante tem efeitos sinérgicos no rendimento e conversão desta reação.

Baseados na entrada 7 foi aumentada a quantidade ósmio e ligantes, sendo observado um aumento na conversão de 16%, mas com um rendimento próximo ao já obtido (entrada 10). Aumentar a quantidade de ligante a 5% mol mantendo os outros reagentes constantes não alterou o rendimento, mas reduziu a conversão em 12% (entrada 11). Mantendo as condições na entrada 11, um aumento ainda maior do ligante forneceu um rendimento superior com a mesma conversão (entrada 12). A partir das entradas 10, 11 e 12 foi possível inferir que aumentos na proporção de osmato poderia estar levando à formação de produtos diferentes ao esperado. Já o aumento de ligante favorece a reação para o diol de interesse mantendo a conversão, o que comprova o aumento de seletividade para a formação do produto desejado.

Finalmente, repetindo a condição da entrada 12 e após 10 h, adicionando as mesmas proporções de reagentes, uma conversão de 94% e um rendimento de 57% para **77a** foi obtido (entrada 13). A partir desta entrada, podemos inferir em uma aparente queda no número de ciclos catalíticos após um tempo. Isto em parte justifica a razão pela qual na maioria dos testes não foi consumido o material de partida. Os dois estudos seguintes foram feitos repetindo as entradas 7 e 10 da mesma maneira descrita na entrada 13 (adicionando os reagentes da DAS em duas porções). Para a entrada 14 foi reduzido a quantidade do ligante a 2% mol mantendo constante os outros parâmetros (com adição em duas porções), sendo obtido um rendimento de 52%. Adicionar em duas porções misturas com quantidades maiores (entrada 15) levou a conversão total, mas com baixo rendimento. Após este estudo, as melhores condições são descritas nas entradas 13 e 14. A entrada 13 forneceu o melhor rendimento e conversão, mas ao custo de maior quantidade do ligante quiral. Apesar disso, essa condição foi escolhida para a obtenção do escopo reacional.

A caracterização do diol **77a** foi feita através da análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN-¹H), de carbono 13 (RMN-¹³C), infravermelho (FT-IV), assim como também massas de alta resolução.

Com uma comparação inicial entre o material de partida e o produto isolado, foi possível notar a ausência dos sinais associados à dupla ligação (dobletos em 6,77 e 7,52 ppm, espectro A, figura 11) e o surgimento de quatro novos sinais na região alifática no espectro B, do diol isolado. Esses sinais, correspondem aos recém formados CH alifáticos, assim como também dos hidrogênios das hidroxilas no diol **77a** (correspondentes às expansões no espectro B).

Figura 11. RMN- ^1H (CD_3CN , 500 MHz) da diazocetona **75a** (espectro A), diol **77a** (espectro B) e diol **77a** + D_2O (espectro C)

Também foi possível notar no espectro B, um sutil deslocamento para campo baixo do sinal associado ao próton diazocarbonílico (5,76 ppm no espectro A e 5,88 ppm no espectro B), resultante da perda de conjugação do sistema que deixa essa carbonila mais eletropositiva, desblindando (em conjunto com a hidroxila vizinha) o hidrogênio metínico do sistema diazocarbonila. Após a aquisição de um novo RMN- ^1H com a adição de duas gotas de D_2O (espectro C), não foram observados dois sinais em 3,64 e 3,75 ppm no espectro B, que estariam associados a hidrogênios associados às hidroxilas. Esses sinais se apresentam como dois dubletos devido ao acoplamento com os hidrogênios do tipo metínicos vizinhos às hidroxilas (CH-OH , 5,9 e 6,8 Hz). No espectro C, é possível observar uma multiplicidade menor para as sinais associadas aos carbonos metínicos. Estes últimos hidrogênios aparecem

como duplo dublete e dublete respectivamente a 4,95 ppm e 4,96 ppm no espectro B (confirmando a vizinhança com as hidroxilas).

Já a análise de RMN- ^{13}C do composto isolado (espectro B, figura 12), evidência o desaparecimento de dois sinais na região associada a carbonos com hibridação sp^2 da diazocetona **75a** (os carbonos olefínicos, espectro A), confirmando a reação sobre a ligação dupla. Ao comparar o espectro A com o B, observou-se o surgimento de dois novos sinais em 80,2 e 74,8 ppm, condizentes com os carbonos ligados à hidroxila. Também foi possível observar o sinal associado ao carbono metínico do grupo diazocarbonila em deslocamentos próximos ao da diazocetona de partida (54,5 e 56,8 ppm respectivamente). O tipo de carbonos, o número e os deslocamentos químicos foram condizentes com o diol proposto para os restantes dos sinais no espectro B.

Figura 12. Espectros de RMN- ^{13}C (CD_3CN , 126 MHz) dos compostos **75a** e **77a** (espectros A e B respectivamente)

A análise de infravermelho para o diol **77a** (figura 13), mostrou bandas de absorção na região de 3331 e 3268 cm^{-1} , correspondentes à funcionalidade hidroxila O-H. Em 2115 e 1599 cm^{-1} encontram-se as bandas vibracionais características da

função diazo ($C=N=N$) e carbonila ($C=O$), respectivamente. Assim, a análise de IV e o espectro de massas de alta resolução (figura 13) para o composto isolado confirmam a formação do diol **77a**.

Figura 13. Espectro de infravermelho (ATR) e de massa de alta resolução (HRMS) do composto **77a**

De posse do padrão racêmico e do produto da di-hidroxilação assimétrica, foi realizada a análise por HPLC quiral de ambos os compostos (figura 14). O resultado mostrou uma relação enantiomérica superior à 99:1, evidência clara de que não houve epimerização, o que nos motivou o uso de outras DC- α,β -I como substratos na reação de di-hidroxilação assimétrica.

Figura 14. Cromatogramas para o produto di-hidroxilado: padrão racêmico e produto enantiomericamente enriquecido. Condições HPLC : Chiralpak AD-H, 1:1 (*n*-Hexano: Isopropanol), fluxo 1.0 mL/min; λ = 254 nm

<Chromatogram>

<Chromatogram>

Assim, com o estudo da reação de DAS e a confirmação do produto alvo, foi aberta a possibilidade de estudar o escopo da mesma, tendo como foco a sua aplicação na síntese de um produto bioativo. Por exemplo, a diazocetona **75k**, através do respectivo diol enantiomericamente enriquecido, após algumas transformações poderia levar à obtenção dos produtos naturais jaspina A ou B, como pode ser observado na análise retrosintética do esquema 28. Assim, o estudo da reação e o escopo metodológico para a obtenção de outros dióis usando o AD-mix- α foi o passo seguinte.

Esquema 28. Proposta retro-sintética na síntese das jaspina A e B

Com a melhor condição estabelecida para a reação de DAS para a diazocetona **75a**, uma série de diazocetonas insaturadas com diferentes substituintes, inclusive geometria diferente (o estereoisômero $Z^{[8]}$ de **75a**), foram transformadas nos dióis **77a-i** com rendimentos moderados e excelentes excessos enantioméricos como é apresentado no esquema 29. Também pode ser observado que o uso do ligante $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ sobre o substrato **75a** levou à formação do enantiômero esperado **77b**, fato que foi corroborado pela análise de HPLC e da rotação específica.

Esquema 29. Escopo para a reação de DAS sobre algumas das DC- α,β -I **75**

Para avaliar o efeito da escala reacional, um teste usando 10 vezes mais da diazocetona **75a** foi feito, usando para isso o ligante (DHQD)₂PHAL. O rendimento e excessos enantioméricos da reação foram constantes (46 vs 47%).

Como é observado no esquema 29, DC- α,β -I com grupos doadores de elétrons e grupos alquílicos (que formam os dióis **77h** e **77i**) levaram a rendimentos baixos. Por sua vez, grupos retiradores de elétrons levaram a melhores rendimentos com excessos enantioméricos ótimos (dióis **77e-f** e **77g**). Os melhores resultados quanto ao rendimento e excessos enantioméricos foram atingidos com substratos sem substituinte nenhum na porção arílica (**27a-d**). Inicialmente, um efeito eletrônico dos substituintes sobre a dupla ligação das DC- α,β -I é desconsiderado, uma vez que, tanto os grupos doadores como retiradores levaram a rendimentos mais baixos.

O baixo rendimento, pode estar associado à solubilidade destas diazocetonas, a qual é menor às que levaram aos dióis **77a-d**, o que consequentemente afeta a solubilidade do osmato intermediário (sendo a hidrólise deste a etapa limitante da velocidade da reação), fazendo que a reação não desloque para a formação de produto. Isto último, de certa forma, explica o fato do ciclo catalítico se “reativar” com as adições em porções do AD-mix.

Devido ao fato dos rendimentos da DAS sobre as DC- α,β -I, em geral, não terem sido os desejados, e somado os falhos testes de di-hidroxilação sobre a DC- α,β -I **75k**, (síntese do diol na possível síntese das jaspinas A ou B), a proposta de aplicação foi abandonada.

3.3 Avaliação das α,β -di-hidroxi α' -diazocetonas **77** na reação de inserção O-H intramolecular

Em continuidade, a próxima etapa consistiu na avaliação da reação de inserção O-H e do rearranjo de Wolff para obtenção das 3- e 2-furanonas, respectivamente. Iniciou-se o trabalho avaliando a etapa de inserção O-H onde destacam-se que os catalisadores de Rh e Cu, são os mais frequentemente utilizados neste tipo de inserção. Algumas tentativas foram realizadas empregando Rh₂(OAc)₄ e Cu(acac)₂, (tabela 3), variando temperatura e solventes comumente usados neste tipo de inserção. Adicionalmente, destaca-se o uso de outros metais como índio (entrada 5) bem como outras metodologias empregando ácidos orgânicos (entrada 6). Infelizmente, as condições testadas levaram a misturas

complexas de produtos, com total consumo do material de partida. Vale a pena mencionar que pela análise dos brutos de reação por RMN não mostraram sinais condizentes com o produto esperado.

Tabela 3. Condições testadas para a inserção O-H sobre o diol **77a** na obtenção da 3-furanona **78a**

Entrada	[]	Catalisador	Solvente	Temp.	Tempo	Rendimento
1	0,0375	Rh ₂ (OAc) ₄	CH ₂ Cl ₂	t.a	Inst.	Mis. Complexa
2	0,048	Rh ₂ (OAc) ₄	Tolueno	t.a	5 horas	Mis. Complexa
3	0,048	Rh ₂ (OAc) ₄	Tolueno	Reflux.	10 min	Mis. Complexa
4	0,039	Cu(acac) ₂	Tolueno	t.a	1 dia	Mis. Complexa
5	0,03	In(Cl) ₃	CH ₂ Cl ₂	t.a	2.5 h	Mis. Complexa
6	0,05	AcOH 80%, LiCl	-----	t.a	6 horas	Mis. Complexa

Este resultado não foi totalmente inesperado, pela quantidade de possíveis reações paralelas. A estrutura possui duas hidroxilas, das quais é possível esperar inserção na ligação O-H tanto intra e intermolecular (a concentrações usadas favorecem a inserção intramolecular, mas reações intermoleculares não são descartadas). Também há probabilidade de ocorrer reações de inserção em ligações do tipo C-H (seja com o anel aromático quanto os alifáticos). Inclusive, é possível a degradação do diol através da reação de retro-aldol a qual pode ser catalisada por metal.^[117]

Um teste adicional foi feito utilizando condições de catálise ácida, usando ácido *p*-toluenosulfônico (10 mol%) em diclorometano à temperatura ambiente (esquema 30). Esta condição, passadas 12 horas, levou à formação da 3-oxetanona **80**, mais em baixos rendimentos (25%).

Esquema 30. Teste de inserção utilizando catálise ácida. Formação da 3-oxetanona **80**

A formação deste produto foi confirmada pela comparação dos espectros de RMN-¹H, de RMN-¹³C e APT (figuras 15 e 16) do enantiômero já relatado na literatura, o qual esta em concordância aos valores relatados.

Figura 15. Espetros de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) da 3-oxetanona **80** (espectro B) e o enantiômero relatado na literatura (espectro A)

Figura 16. Espetros de RMN-¹³C (CDCl₃, 400 MHz) da 3-oxetanona **80** (espectro B) e o APT do enantiômero relatado na literatura (espectro A)

Após os resultados insatisfatórios observados nas reações de inserção O-H, decidiu-se continuar com a avaliação dos produtos di-hidroxilados **77** como substratos para o rearranjo de Wolff intramolecular (via reação fotoquímica). Nesse contexto, o produto obtido levaria à formação de 2-furanonas de forma direta (considerando a reação com a hidroxila da posição β como nucleófilo).

3.4 Avaliação das α,β -di-hidroxi α' -diazocetonas **77** como substrato para o rearranjo de Wolff

Empregou-se inicialmente como modelo a α,β -di-hidroxi α' -diazocetona **77a** em uma concentração 0.04 mol/L e condições já testadas em nosso grupo para este tipo de reação^[36] (o uso de acetonitrila seca como solvente,^[37] e irradiação de uma lâmpada branca Osram 150 de xenônio^[36]) (esquema 31).

Esquema 31. Síntese de 2-furanona **79a** via rearranjo de Wolff fotoquímico de **77a**

Tais condições permitiram o total consumo do material de partida passadas 12 horas de reação, obtendo-se a 2-furanona **79a** com um rendimento de 90% (isolado) sem observar epimerização do produto (o bruto reacional foi analisado por RMN- ^1H).

A síntese da 2-furanona foi confirmada pela análise de RMN- ^1H e ^{13}C (figuras 17 e 18) os quais concordam com os dados relatados na literatura para o enantiômero desta molécula (espectro A, nas figuras 17 e 18).

Figura 17. Espectros de RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da 2-furanona **79a** (espectro B) e o enantiômero relatado na literatura (espectro A)

Figura 18. Espectros de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) da 2-furanona **79a** (espectro B) e o enantiômero relatado na literatura (espectro A)

Ao comparar este produto com o enantiômero relatado na literatura, não só foi possível confirmar a formação da 2-furanona **79a**, como também a estereoquímica absoluta da lactona **79a**, (seu enantiômero foi empregado em uma síntese total e a estereoquímica de um dos intermediários, contendo estes dois centros estereogênicos confirmada por raios X). Assim, indiretamente foi possível inferir que a estereoquímica absoluta que foi predita para o diol **77a** (que levou a sua formação) esta confirmada. Isto também mostra que a predição pelo modelo mnemônico de Sharpless também são aplicáveis às DC- α,β -I **75**, e que a estereoquímica absoluta atribuída para os dióis **77a-i** foi a mais provável.

Também foi possível confirmar por HPLC quiral (figura 19) que além de não ter ocorrido a epimerização na 2-furanona **79a** obtida, manteve-se o alto excesso enantiomérico do material de partida no produto ciclizado.

Figura 19. Cromatogramas para a 2-furanona **79a**: padrão racêmico e o produto enantiomericamente enriquecido. Condições HPLC : Lux® amilose-2 8:2 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1.1 mL/min; λ = 206 nm

<Chromatogram>

<Chromatogram>

Após confirmada a formação da 2-furanona **79a**, os restante dióis foram levados as mesmas condições reacionais. Como é possível observar no esquema 32, foi possível transformar os dióis restantes nas 2-furanonas opticamente ativas correspondentes.

Esquema 32. Escopo reacional na síntese de 2-furanonas **79** através de um rearranjo de Wolff sobre os dióis **77a-f**

Bons rendimentos e bons excessos enantioméricos foram obtidos, assim como total regioseletividade, pois não foi detectada a formação da 2-oxetanona **81** como possível produto a competir com a formação da 2-furanona. Isto pode ser explicado fazendo o uso das chamadas regras de Baldwin na qual uma ciclização do tipo 4-*exo-dig* para levar à formação de **81** é desfavorecida. Por sua vez, a ciclização do tipo 5-*exo-dig* é favorável, e é a que governa a regioseletividade desta reação (esquema 33).

Esquema 33. Regioseletividade na formação das 2-furanonas **79**: ciclização 5-*exo-dig* Vs 4-*exo-dig*

Vale a pena destacar que a síntese dos dióis, assim como das 2-furanonas também foram feitas nas suas versões racêmicas, afim de possibilitar a determinação do excesso enantiomérico por HPLC quiral. Os dióis racêmicos foram obtidos usando um ligante não quiral como é o DABCO e mantendo os demais parâmetros constantes da versão quiral. Estes dióis racêmicos posteriormente foram transformados nas respectivas 2-furanonas racêmicas, e tanto dióis como lactonas foram obtidos em rendimentos próximos aos relatados para a versão quiral.

É importante destacar que, apesar dos baixos rendimentos na obtenção das α,β -di-hidroxi α' -diazocetonas, estes apresentam-se como importantes blocos de construção para outros tipos de estruturas químicas. Dessa forma, foi possível também a obtenção da 3-oxetanona **80**, além das já apresentadas 2-furanonas demonstrando, a aplicabilidade das α,β -di-hidroxi α' -diazocetonas.

Outra ferramenta importante na construção de 2-furanonas, como já foi apresentado na figura 4, é através do uso de uma fonte de halogênio eletrofílico na presença de uma hidroxila (geralmente oriunda de um ácido carboxílico), que através de uma ciclização intramolecular leva a estes núcleos. Esta ferramenta na funcionalização de uma ligação dupla, em combinação com a função diazocarbonila, também poderia ser aplicada na construção de 3-furanonas como será discutido na seção 3.5.

3.5 Diazocetonas α,β -insaturadas em reações de halo-hidroxição visando a síntese de 3-furanonas 4-halo-substituídas

Como foi mencionado anteriormente, uma das abordagens mais versáteis na obtenção de furanonas é através da funcionalização da ligação dupla de uma olefina, com concomitante ciclização intramolecular. Visando a síntese de 3-furanonas através da funcionalização da ligação dupla de DC- α,β -I, a sequência de reações como a halo-hidroxição e a inserção OH apresenta-se como uma estratégia razoável de duas etapas (e com o adicional de ter um halogênio na posição 4 (esquema 34).

Esquema 34. Proposta sintética na síntese de 3-furanonas **82** através da sequência de reações de halo-hidroxição e inserção OH

Objetivando a continuidade à aplicação das DC- α,β -I como bloco de construção destes importantes heterociclos oxigenados algumas tentativas para a sua obtenção foram realizadas.

Para dar início a esta aproximação sintética, a diazocetona **75a** foi novamente empregada como modelo para testar diferentes metodologias de halo-hidroxição relatadas na literatura. Como primeira tentativa na halo-hidroxição alvo, empregaram-se diferentes sais de prata na presença de halogênio elementar (esquema 35) para gerar o ácido hipo-haloso correspondente^[118] (XOH) que levaria a haloidrina **83**.

Nesta reação, além do ácido hipohaloso (que é a espécie ativa e a fonte de bromo eletrofílico), é produzido um sal de prata (o qual é insolúvel) e o ácido associado ao contra-íon oriundo do sal de prata.

Como pode ser observado na tabela 4, em todas as entradas foram obtidas misturas complexas de produtos. A análise da mistura reacional por RMN-¹H evidenciou o desaparecimento do sinal do hidrogênio do grupo diazocarbonil, bem como dos sinais referentes à ligação dupla.

Tabela 4. Condições de reação empregando sais de prata na halo-hidroxilação de **75a**

Entrada	Sal de Ag/ (equiv)	Halogênio(1.2 equiv)	Tempo de reação	% de rendimento
1	Ag ₂ O/ (0.7)	Br ₂	30 min	mis. compl.
2	Ag ₂ O/ (0.7)	I ₂	30 min	mis. compl.
3	AgNO ₃ / (1.2)	Br ₂	20 min	mis. compl.
4	----	Br ₂	90 min	mis. compl.
5	AgOAc/(1.2)	Br ₂	90 min	mis. compl.
6	Ag ₂ CO ₃ K ₂ CO ₃ / (0.7)	Br ₂	180 min	mis. compl.

Apesar da literatura relatar rearranjo de Wolff sobre diazocompostos na presença de sais de prata, estas condições envolvem o uso de condições mais drásticas como elevadas quantidades do sal de prata e temperaturas relativamente altas.^[119] No presente estudo com as DC- α,β -I acredita-se que este rearranjo não aconteça devido à baixa solubilidade dos sais prata formados (mesmo assim, a entrada 1 foi repetida realizando-se uma prévia filtração da mistura antes de se adicionar a DC- α,β -I; entretanto, a mesma mistura complexa foi obtida). Neste sentido, a degradação do grupo diazo pode estar relacionada com a presença ácidos formados na reação e/ou restos de bromo elementar, os quais podem reagir com esta funcionalidade.^[120,121]

Outro protocolo avaliado sobre o substrato modelo envolve o uso de NBS como agente halogenante e difeniltiourea (DFTU) como organocatalisador da reação.^[122] Os resultados encontram-se na, tabela 5.

Tabela 5. Tentativas na halo-hidroilação de **75a**, usando NBS como fonte de bromo e difeniltioureia **84** como catalisador

Entrada	NBS (equiv.)	DFTU/ (equiv)	Solvente	Tempo de reação	% de rendimento
1	1.2	0.01	ACN : H ₂ O 4 : 1	30 min	mis. compl.
2	1.2 (adição lenta)	0.01	ACN : H ₂ O 4 : 1	60 min	mis. compl.
3	1.2	0.01	TEA : H ₂ O 9.5 : 0.5	45 min	mis. compl.

Considerando essas novas condições, observou-se o mesmo padrão reacional encontrado nas entradas anteriores: formação de mistura complexa de produtos (entrada 1 e 2). Quando foi usado TEA como solvente (novamente com o intuito de evitar a degradação do grupo diazocarbonil), observou-se o mesmo padrão de reação. A análise da mistura reacional por RMN-¹H apresentou um padrão similar aos testes anteriores, inferindo que a presença de prata na mistura reacional (na anterior estratégia para halo-hidroilação) não parecia estar relacionada com a formação de misturas complexas e sim a alta reatividade da DC- α,β -I frente a estas condições.

Por fim, também foi avaliada outra metodologia que envolveu o uso de IBX^[123] como agente oxidante de iodo molecular, com a formação do respectivo ácido hipoiodoso (esquema 36), obtendo resultados análogos aos testes anteriores: mistura complexa de produtos nas reações.

Esquema 36. Metodologia para halo-hidroilação de **75a** usando o sistema IBX-I₂ como fonte de ácido hipoiodoso

Como a maioria das metodologias e condições reacionais levaram à degradação de **75a** a misturas complexas de produtos, sugere-se que a razão foi devido principalmente à susceptibilidade do grupo diazo frente a reagentes como halogênios elementares e ao pH. Os possíveis produtos dessas reações poderiam ser a formação de α,α -di-halogênios^[124] e formação de compostos α -hidroxi ou α -halossustituídos.^[125] Entretanto, alguns testes em temperaturas mais baixas poderiam ser feitos nas metodologias anteriores, com o intuito tentar minimizar a formação de produtos indesejáveis.

Em vista do fato de que nenhuma das metodologias foram bem sucedidas na obtenção do produto desejado, optou-se por explorar outra estratégia sintética visando a formação das 3-furanonas 4-halo-substituídas, realizando inicialmente a inserção da água sobre o grupo diazocarbonílico na presença de ácido *p*-toluenossulfônico como catalisador na obtenção de **84** (esquema 37).

Esquema 37. Inserção de H₂O sobre a diazocetona α,β -insaturada **75a** na síntese da α -hidroxicetona **84**

Posteriormente, de posse do composto **84** (confirmado pela comparação com dados da literatura^[126]), realizaram-se estudos reacionais para a etapa subsequente (tabela 6), que envolveria uma ciclização intramolecular através da formação de um íon halonium **85** ou um possível carbocátion do tipo benzílico **85'**, o qual seria atacado intramolecularmente pela nova funcionalidade OH formada previamente, levando assim ao produto desejado.

Tabela 6. Condições de reação na haloeterificação intramolecular proposta na síntese da 3-furanona-4-halosubstituída, usando o composto **84**

Entrada	Aditivos	Fonte de halogênio	Solvente	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	-----	Br ₂	THF	-20 e ta	MP + outros
2	NaHCO ₃	Br ₂	THF	-20	mis. compl.
3	Ag ₂ CO ₃	Br ₂	THF	-20	mis. compl.
4	Ag ₂ O	Br ₂	THF	-20	mis. compl.
5	Ácido canforsulfônico	Br ₂	THF	'20	mis. compl.
6	----	NBS	THF	-20 e ta	MP + outros

Conforme pode ser observado na tabela 4, diferentes condições para a haloeterificação foram testadas^[127,128], mas nenhuma delas levou ao produto desejado. Uma possível explicação reside no tipo de ciclização que se desejou (5-*endo*-tet no caso do íon bromônio como intermediário), bem como uma possível bromação α -carbonila (a qual estaria levando a outros produtos).

4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Foi possível demonstrar a di-hidroxilação assimétrica de Sharpless sobre a ligação dupla de diazocetonas α,β -insaturadas, o que permitiu pela primeira vez o acesso às inéditas α,β -di-hidroxi α' -diazocetonas com rendimentos moderados e excelentes razões enantioméricas (98:2-99:1). Porém, esforços com relação a melhora no rendimento quanto ao escopo deverão ser feitos a fim de dar um uso mais extenso a esta importante plataforma sintética.

Foi possível demonstrar a versatilidade destas α,β -di-hidroxi α' -diazocetonas na construção das 2 furanonas **77a-g**, através do rearranjo de Wolff o qual foi bem sucedido fornecendo bons rendimentos (68-90%) e razões enantioméricas (97:3-99:1) dos produtos obtidos. Por outro lado, a síntese das 3-furanonas a partir dos mesmos blocos de construção não rendeu sucesso nos testes realizados até o momento. Isto, junto com o escopo limitado nas α,β -di-hidroxi α' -diazocetonas não permitiu até o momento a aplicação na síntese de moléculas bioativas como as jaspinas A ou B.

As α,β -di-hidroxi α' -diazocetonas obtidas são de um alto valor agregado e futuramente espera-se demonstrar a versatilidade destes dióis oriundos de diazocetonas α,β -insaturadas na síntese de diversos polióis e 3-oxetanonas, das quais já foi possível obter pelo menos um exemplo.

Até o momento, as tentativas de halo-hidroxilação sobre as diazocetonas α,β -insaturadas, que levariam às 3-furanonas-4-halosubstituídas, não rendeu resultados positivos. Isso, provavelmente, se deve à alta reatividade do grupo diazo frente às condições testadas (o que resultou sempre em misturas complexas de produtos).

CAPÍTULO 2

Novas metodologias em síntese envolvendo ílideos β -cetosulfoxônios: síntese de ílideos β -cetosulfoxônios pró-quirais e de compostos α -carbonil funcionalizados e aplicação em reações de inserção N-H assimétrica

1 INTRODUÇÃO

1.1 Ilídeos de enxofre e seu potencial como substituto dos diazocompostos

Um ilídeo está definido como: “molécula que tem uma estrutura ressonante, que contribui com cargas opostas sobre átomos adjacentes, no qual cada um deles possui um octeto de elétrons”^[129] (figura 20). Como era de se esperar, dentre esses átomos adjacentes com carga negativa o carbono é o de maior interesse em síntese orgânica dada sua versatilidade em diferentes tipos de reação, principalmente na formação de ligações C-C.

Figura 20. Ilídeos: estruturas ressonantes e algumas reações que os envolvem

Devido, em boa parte, à aparição dos ilídeos de fósforo em síntese, com a reação de olefinação de Wittig,^[130] a curiosidade dos químicos orgânicos sintéticos foi em parte focada no comportamento químico de ilídeos formados a partir de outros heteroátomos. Sendo assim, são conhecidos ilídeos de praticamente todos os elementos dos grupos 15, 16 e 17, entre estes, destacam os ilídeos de iodo, amônio, oxigênio e enxofre^[131] (figura 20).

Entre os ilídeos, os de enxofre tem tido especial destaque, especificamente os de sulfônio e sulfoxônio. Isso, pode ser atribuído as aplicações iniciais realizadas por A. William Johnson, e amplamente exploradas por Elias James Corey e Michael Chaykovsky nas reações de epoxidação, aziridinação e ciclopropanação usando os metilídeos de sulfoxônio **86** dimetilsulfônio **87** (figura 21), conhecida como a reação de Johnson-Corey-Chaykovsky^[132].

Figura 21. Ilídeos de dimetilsulfoxônio **86** e sulfônio **87**: reação de Johnson-Corey-Chaykovsky

Como era de se esperar, versões assimétricas estequiométricas e catalíticas desta reação foram desenvolvidas ao longo dos anos,^[132,133] focando principalmente na formação de ilídeos quirais possuindo o centro estereogênico no enxofre ou nas vizinhanças sobre um carbono. Estas abordagens foram, e ainda são, amplamente exploradas e aplicadas em síntese total,^[133–138] química de materiais,^[139–141] na indústria farmacêutica,^[142–144] dentre outros.^[145,146]

Pesquisas relacionadas com os ilídeos de enxofre tem sido uma área em continuo desenvolvimento, e isso pode ser atribuído ao potencial desses ilídeos como substitutos dos diazocompostos.^[147] Esses ilídeos e os diazocompostos apresentam uma ampla gama de reações em comum (figura 22, quadro A).

Esta potencialidade dos ilídeos de sulfônio e sulfoxônio como substitutos de diazocompostos está sustentada em sua preparação mais fácil e segura, já que não envolve o uso de substâncias potencialmente explosivas como azidas, diazometano e derivados. Estes ilídeos são geralmente sólidos cristalinos de uma maior estabilidade térmica,^[148] com produtos de decomposição que permitem o uso em escalas maiores e com um risco menor (liberação de N₂ vs DMSO) (quadro B). Porém, essa maior estabilidade está relacionada a uma menor reatividade, em comparação aos diazocompostos. Esta estabilidade varia na ordem apresentada na figura 22 (quadro C), para ilídeos sulfoxônio e sulfônio.

Figura 22. Reações em comum entre diazocompostos e ilídeos sulfônio e sulfoxônio (quadro A), potencial térmico (quadro B), e estabilidades relativas entre ilídeos de enxofre (quadro C)

Por consequência do menor potencial térmico, reações em grande escala (inclusive escala industrial) foram possíveis de serem realizadas com o uso de ilídeos sulfoxônio. Porém, também é sabido do limitado número de metais que podem, por exemplo, gerar metalcarbenos a partir destes ilídeos. Geralmente, metais de custo mais elevado (Au, Ir, Pt e Rh) são usados comparados aos utilizados para os diazocompostos em reações do tipo X-H por exemplo^[149].

Ainda assim, a maior segurança em reações em larga escala parecem compensar o uso de metais de custo mais elevado. Como um exemplo, a síntese do composto MK-7246 **90** (promissor candidato ao tratamento de doenças respiratórias^[144]) é apresentada no esquema 38. Nesta rota sintética os pesquisadores através de uma reação de inserção N-H intramolecular sobre o ilídeo β -cetossulfoxônio **88**, obtiveram a cetona chave **89** para a síntese deste antagonista CRTH2 (receptor quimio-atrativo expresso em células Th2) MK-7246, onde os autores relataram que a metodologia apresentada na síntese já foi levada a mais de 100 quilogramas em escala piloto, usando 1 mol% de um catalisador à base de irídio.

Esquema 38. Síntese em larga escala do composto MK-7246 **90** através de uma inserção N-H intramolecular sobre o ilídeo β -cetossulfônio **88**

1.2 Ilídeos sulfoxônios: potencial em síntese e limitações

Apesar do contínuo desenvolvimento relacionado aos ilídeos de enxofre, uma comparação entre os tipos de ilídeo (sulfônio e sulfoxônio) mostra o panorama real entre estes dois tipos de ilídeos. Na figura 23 é apresentada uma comparação no número de publicações/ano contendo como tema as palavras-chave “sulfur ylide” (azul), “sulfonium ylide” (vermelho) e “sulfoxonium ylide” (verde). Como pode ser observado, a maioria dos trabalhos em relação à química dos ilídeos de enxofre são devidos a ilídeos sulfônios, pois estes apresentam um número maior de publicações por ano frente aos ilídeos sulfoxônio em toda a linha do tempo. Porém, nos últimos anos pesquisas relacionadas a novas reatividades e transformações envolvendo ilídeos sulfoxônios estão mudando consideravelmente esse panorama.

Figura 23. Número de publicações/ano contendo as palavras-chaves “sulfur ylide”, “sulfonium ylide” e “sulfoxonium ylide” (fonte: Web of Science, 5/03/2019)

A razão principal do exposto anteriormente está relacionada ao fato de que a síntese dos íldeos de sulfônio via alquilação de tioéteres para a formação de sais de sulfônio é muito mais fácil comparado à alquilação de um sulfóxido.^[150] Para o caso específico da alquilação de dimetilsulfeto vs dimetilsulfóxido, frente a iodeto de metila, já é possível perceber a menor reatividade do DMSO, precisando de tempos e temperaturas maiores de reação^[151] (esquema 39).

Esquema 39. Comparativo nas condições reacionais na síntese dos iodetos de trimetilsulfoxônio e sulfônio

Embora a metilação do DMSO sobre o enxofre seja possível usando condições mais fortes, isto não se aplica para outros sulfóxidos alquílicos, já que nas condições convencionais de alquilação são formados sais de sulfônio O-alquilados como produtos majoritários.^[150] Os sais de sulfônio formados, levam a diferentes reações secundárias que fazem esta metodologia inviável (esquema 40). Os aril-alquil sulfóxidos, por sua vez, reagem lentamente inclusive em condições drásticas, impossibilitando seu uso neste tipo de abordagem.

Esquema 40. Alquilação de sulfóxidos: sais de sulfônio O-alquilados como produtos majoritários e suas reações paralelas

Em comparação com os sulfóxidos, a fácil alquilação de tioéteres abriu a possibilidade de transferir um grupo diferente a um $-\text{CH}_2-$, assim como também a usar tioéteres quirais. Isto último fato fez com que os sais de sulfônio ganhassem mais atenção, abrindo a possibilidade de criar um estereocentro de forma seletiva ou simplesmente obter produtos de uma complexidade química superior.

Dentre os íldeos sulfoxônios mais trabalhados e de mais fácil acesso, encontram-se os íldeos β -cetossulfoxônios (esquema 41). Estes podem ser facilmente sintetizados a partir da acilação do metíldeo de dimetilsulfoxônio **86** através de diferentes fontes de grupos acila. Entre estes agentes acilantes destacam cloretos de ácido, ésteres, amidas cíclicas, cloroformatos e isocianatos.^[147]

Esquema 41. Acilação de **86** na síntese de diferentes íldeos β -cetossulfoxônios

Novas e emergentes metodologias fazendo uso destes importantes blocos envolvem a formação de ligações C-C, C-N, C-O e C-halogênio, entre outros. Entre estas metodologias destacam a formação de núcleos químicos tais como naftóis^[152] indóis,^[142,153,154] pirróis,^[142] e outros heterociclos^[155–163] assim como também reações de acoplamento cruzado,^[164–166] e síntese de halocetonas difuncionalizadas^[167] (figura 24). Estas novas abordagens, tem sido limitadas a praticamente o uso de um só tipo de íldeo β -cetossulfoxônio. Isto se reflete diretamente no escopo das metodologias, limitando o grau de substituição, assim como também a possibilidade

de expandir metodologias em versões que possam ser estereosseletivas, como no caso dos produtos **91** (quadro vermelho na figura 24).

Figura 24. Recentes aplicações em síntese para ilídeos β -cetossulfoxônios

Apesar dos ilídeos de sulfoxônio, sulfônio e os compostos diazo carbonílicos serem similares estruturalmente, algumas das reações anteriormente apresentadas só tem sido descritas usando ilídeos sulfoxônio. Assim, há uma crescente demanda desses ilídeos β -cetossulfoxônios mais substituídos, principalmente aqueles que possam levar a transformações estereosseletivas o que leva à busca de ilídeos do tipo pró-quiral.

Das metodologias existentes para o preparo destes ilídeos sulfoxônios pró-quirais, contendo grupos alquil e aril, paradoxalmente a melhor encontrada envolve o uso de diazocompostos através da inserção de sulfóxidos catalisada por metais e promovida por luz ou calor^[168,169] (esquema 42). Na literatura é possível ainda encontrar versões intramoleculares para este tipo de reação.^[170,171]

Esquema 42. Síntese de íldeos β -cetossulfonídeos pró-quirais via inserção de sulfóxidos em diazocompostos

Essa abordagem certamente tem vantagens por conseguir atingir uma variedade de íldeos com diferentes substituintes, tanto na porção oriunda do diazocomposto quanto no sulfóxido empregado. Em contrapartida, é sacrificada uma função (diazocarbonila) que já é capaz de promover muitas das reações que envolvem os respectivos íldeos.

Baseados em demonstrações de novas reatividades ou de equivalência química com os diazocompostos, diferentes autores apoiados na importância de substituir os diazocompostos tem usado-os para obter os respectivos íldeos de sulfoxônio com um maior grau de substituição, o qual é claramente um paradoxo. Como exemplos disso, temos as inserções do tipo intermolecular X-H, desenvolvidas por Mangion e colaboradores em 2009 e 2010, usando catalisadores a base de irídio e ouro sobre o íldeo **92** (esquema 43, quadro A).

Esquema 43. Síntese de Ilídeos pró-quirais através de diazocompostos e sua aplicação em síntese

No esquema, é possível observar como esses produtos de inserção **93**, apesar de serem obtidos por Mangion através do ilídeo **92**, este, por sua vez, depende do respectivo diazocomposto. De forma análoga, na síntese de indóis e pirróis desenvolvida recentemente por Vaitla e colaboradores foi usada esta abordagem na síntese do ilídeo **94**, para aplicar a sua metodologia na síntese de um pirrol mais substituído **95**. Consequentemente este pirrol leva à síntese formal da atorvastatina **96** (o medicamento mais vendido na história da farmacêutica) a qual é apresentada no quadro B. A estratégia de usar um diazocomposto na obtenção dos ilídeos **92** e **94** está, de certa forma, justificada pela nova transformação atingida com estes ilídeos, sendo provavelmente a única alternativa nesse momento para a obtenção desses ilídeos.

Uma outra abordagem na síntese de ilídeos sulfoxônio pró-quirais foi relatada por Yamanaka e colaboradores nos anos de 1978^[172] e 1981,^[173] a partir de 2 e 4-cloropirimidinas **97** e **100** (esquema 44). Estes ilídeos foram aplicados na síntese de acilmetil derivados **99** após dessulfurização usando Raney-Ni. A reação destas cloropirimidinas, com o metilídeo de dimetilsulfoxônio leva a obtenção de um novo ilídeo mais substituído o qual pode ser acilado levando aos produtos **98**, **101** e **102**

em bons rendimentos. Apesar das piridinas serem um núcleo interessante como substituintes, esta metodologia fica restrita ao uso destes compostos os quais são também de uma disponibilidade comercial limitada e de alto custo.

Esquema 44. Síntese de ilídeos β -cetossulfoxônios pró-quirais a partir de 2 e 4-cloropirimidinas

Sais de sulfoxônio com grau de substituição maior poderiam, a princípio, também levar a ilídeos mais substituídos e serem preparados através de várias etapas. Kamigata e colaboradores^[174] realizaram a cabo a alquilação dos respectivos sulfetos a sais de sulfônio **103** e posterior oxidação usando o sal de sódio do *m*-CPBA (esquema 45, quadro A). Esta abordagem permitiu a síntese dos sais de sulfoxônio **104** desejados em bons rendimentos. Vale ressaltar que substratos com substituintes *t*-Bu, fenacil e benzil, este último levando eventualmente a ilídeos pró-quirais com uma porção aril como substituinte, resultaram em decomposição dos respectivos sais.

A princípio, após tratamento com base dos sais de sulfoxônio e posterior acilação (para ilídeos ainda mais substituídos) pode ser obtido o ilídeo sulfoxônio pró-quiral de interesse. Porém, só um exemplo de ilídeo β -cetossulfoxônio pró-quiral foi relatado na literatura aplicando esta metodologia.^[175] Desta forma, Aïssa e colaboradores^[164] aplicaram um único exemplo de ilídeo pró-quiral (esquema 45,

quadro B), sua metodologia de reação de acoplamento cruzado em ligações C-H de tipo sp^2 aromáticos. Este ilídeo levou à formação do respectivo composto acil metilado **106**, o qual se destaca pela presença de um novo centro estereogênico (em outros exemplos relatados, usando ilídeos β -cetossulfoxônios mais simples, isso não é possível).

Esquema 45. Sais de sulfoxônio por oxidação dos respectivos sais de sulfônio e aplicação na formação do ilídeo **105**

Vale destacar que esta abordagem na síntese de ilídeos pró-quirais fica limitada preferencialmente a estruturas simétricas a fim de evitar problemas de regioseletividade na formação do ilídeo após tratamento com base (o que também pode ser considerada como uma limitação).

Outro tipo de abordagem relatada por Kishida e colaboradores^[176] no preparo destes ilídeos sulfoxônios pró-quirais consistiu na reação entre o metilídeo de dimetilsulfoxônio e ligações triplas ativadas (inonas **107**, esquema 46). Esta reação leva ao ilídeo do tipo vinílico **108** que após reação usando diferentes aril isocianatos forma os respectivos ilídeos β -cetossulfoxônios **109** em bons rendimentos. Como pode ser observado, estes ilídeos são do tipo 1,5-dicarbonílicos e interconectados por uma ligação dupla. Assim, estes ilídeos e os do tipo 1,3-dicarbonilados, têm a

desvantagem em mono-funcionalizações estereosseletivas, pois podem levar facilmente à perda do centro estereogênico formado, o que limita o uso destes íldeos na formação de carbonos estereogênicos terciários, por exemplo.

Esquema 46. Síntese de íldeos pro-quirais **109** do tipo 1,5-dicarbonilados

Neste sentido, uma metodologia recente *one-pot* na síntese de íldeos sulfoxônio do tipo 1,3-dicarbonílicos foi relatada por Vaitla e colaboradores.^[177] Nesse trabalho foram usados íldeos de iodônio como precursores de carbeno na inserção de sulfóxidos (esquema 47). Os compostos 1,3-dicarbonilados **110** foram submetidos às quantidades equimolares de (diacetoxiiodo)benzeno ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$) para a formação *in situ* do respectivo íldeo de iodônio.

Esquema 47. Síntese de íldeos pró-quirais do tipo 1,3-dicarbonilados via íldeos de iodônio

Na presença do catalisador metálico de ródio, e sobre irradiação de micro-ondas, promove a reação de inserção do solvente (DMSO) levando aos íldeos **111**

em bons rendimentos e em curto tempo de reação. Um amplo escopo foi atingido com esta metodologia usando compostos com metilenos ativados como β -cetoésteres, 1,3-dicetonas e diferentes malonatos. Observou-se importantes limitações na metodologia sobre metilenos ativados, com grupos sulfona, nitro e ciano que levaram a traços dos produtos esperados. Também se tem como limitantes, aqueles substratos com substituintes aril, incluindo o substrato que formaria o ilídeo **94** (empregado pelo mesmo Vaitla na síntese formal da atorvastatina, esquema 43).

Uma abordagem recente para a construção deste tipo de ilídeo pró-quiral foi relatada por Aïssa e colaboradores^[148] no início de 2019, seguindo uma estratégia análoga à descrita para a síntese de diazocompostos.^[178] Esta abordagem envolveu uma reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio entre iodetos, brometos e triflatos de (hetero)arila e ilídeos sulfoxônio α -éster **112** na obtenção de ilídeos bi-substituídos do tipo α -éster- α -(hetero)arila **113** (esquema 48). A reação foi bem sucedida com o uso de ilídeos sulfoxônio α -éster, apresentando escopo variado e com rendimentos de bons a excelentes.

Esquema 48. Reação de acoplamento cruzado entre ilídeos sulfoxônio α -éster e halogenetos de arila ou heteroarila, relatados por Aïssa e colaboradores

A metodologia desenvolvida por Aïsa e colaboradores constitui uma via rápida para a obtenção de ilídeos pró-quirais, porém possui algumas limitações no escopo, não sendo possível a síntese de derivados ricos em elétrons no grupo arila. Algumas limitações no uso de ilídeos sulfoxônio α -amida e α -cetona, assim como o uso de metais de alto custo como o paládio, também foram observadas.

Como foi possível observar em vários dos esquemas anteriores, a formação de ilídeos pró-quirais contendo grupos arila como substituintes são sempre alvo das pesquisas. Além disso, estes ilídeos assim como os seus homólogos diazocompostos, tem potencial aplicação na síntese de mono-arilcetonas e outros derivados α -carbonílicos funcionalizados através das reações de dessulfurização e inserção, por exemplo. Este importante padrão de substituição em compostos carbonilados e derivados está presente em uma série de compostos com diversas atividades biológicas, como é apresentado na figura 25.

Figura 25. Produtos com variada atividade biológica contendo α -aril-cetonas e derivados

Dada a importância das α -aril-cetonas e derivados, a síntese destas tem sido uma vertente importante de pesquisa em síntese orgânica.^[179] Como foi possível observar, uma das aplicações relevantes envolvendo ilídeos pró-quirais do tipo α -aril- β -cetossulfoxônios é a síntese de aril-cetonas e derivados. Nesse sentido, múltiplas estratégias têm sido empregadas na construção deste tipo de sistema. Dentre elas, uma abordagem importante que permite o acoplamento de uma porção aril (ou heteroaril) com um sistema carbonilado (ou carbonilado mascarado) na

construção de sistemas do tipo α -arilados, é através do uso da química de um intermediário reativo amplamente usado em síntese como é o arino.^[180]

1.3 Arinos: Formação e reatividade

Os arinos são intermediários reativos neutros que possuem sistemas aromáticos di-desidrogenados como estruturas comuns. O mais simples deles é o benzino, de fórmula C_6H_4 , que possui três isômeros *o*-, *m*- e *p*-benzino (figura 26), sendo a química do *orto*-benzino a mais desenvolvida e conhecida atualmente. Em geral, estes são extremadamente reativos e devem essa característica ao fato da alta tensão nas suas estruturas que lhes dá reatividade única e consequentemente um alto valor em síntese orgânica.

Figura 26. Isômeros do benzino

Roberts e colaboradores^[181] demonstraram a existência deste intermediário através da marcação com ^{14}C no clorobenzeno e sua reação com amideto de potássio (KNH_2), fornecendo iguais quantidades das anilinas **114** (esquema 49), relação que só pode ser obtida passando por um intermediário simétrico, com posições igualmente favorecidas para a formação das anilinas em questão.

Esquema 49. Experimento na determinação de formação de *o*-benzino

Quanto às metodologias para a formação de *o*-benzino, estas podem ser classificadas em 5 grupos principais: 1) desprotonação e troca halogênio-metal, 2)

clivagem na ligação silício-carbono, 3) termólise, 4) oxidação, e 5) descarboxilação catalisada por metais (esquema 50).

Esquema 50. Métodos gerais para a geração de benzino

Vale destacar que, frequentemente, o sucesso de uma reação usando arinos depende do método em que ele vai ser gerado, assim como também a compatibilidade dos grupos funcionais presentes nos substratos. Nesse sentido, o método 2 anteriormente citado tem sido o mais empregado, já que o intermediário arino pode ser gerado em baixas temperaturas e sem o uso de bases fortes nem metais. Para a geração deste, basta uma fonte de íons fluoreto que leva a uma quebra da ligação C-Si e a saída de trifluoro-metanossulfonato, os quais são de reatividades muito baixas (esquema 51, quadro A). Outra importante vantagem destes precursores de arino é que um número razoável deles, com variada estrutura química, encontra-se disponível comercialmente (quadro B) ou podem ser sintetizados via metodologias muito bem estabelecidas.^[182] Assim é possível o acesso a heteroarinos e arinos simétricos (e não simétricos) com variada eletrônica no anel.

Esquema 51. Geração de benzino a partir de 2-(trimetilsilil)fenil trifluoro-metanossulfonato (quadro A), e diferentes 2-TMS-aril triflatos disponíveis comercialmente (quadro B)

Como pode ser observado no esquema 51, uma boa porcentagem desses precursores levariam a arinos não simétricos. Consequentemente tem sido necessário o estudo acerca dos fatores que influenciam a reatividade deles. Em particular, arinos substituídos na posição 3 são bem conhecidos pelo fato de reagirem com alto grau de regioseletividade frente a diferentes nucleófilos.^[183] Quando o grupo substituinte é um grupo retirador de elétrons por indução (OMe, ou um halogeneto comumente), o ataque nucleofílico acontece preferencialmente no C1, o que leva à formação regioseletiva de produtos substituídos na posição *meta* (esquema 52, quadro A).

Esquema 52. Regioseletividade em arinos 3-substituídos (quadro A), e modelos usados para a predição

Três são os modelos usados para explicar a regioseletividade dos arinos anteriores: 1) controle das cargas,^[183–186] 2) estérico^[183,187] e 3) distorção/interação^[188–190] (esquema 52, quadro B). No primeiro deles, o nucleófilo ataca o carbono com menor densidade de carga (C-1), pois no estado de transição (na reação com um nucleófilo por exemplo) é acentuada ainda mais a carga negativa (pela migração do par de elétrons que constituíam a tripla ligação) a qual é estabilizada pela proximidade do grupo retirador de elétrons favorecendo o ataque a dita posição C-1. Adicionalmente o segundo modelo prevê o ataque do nucleófilo no C-2 devido à proximidade do substituinte (o qual possui um volume maior ao hidrogênio, comparado com a situação equivalente para o C-3) levando a entrada do nucleófilo pelo carbono menos restrito. O terceiro, e mais recente modelo, prediz que o ataque por parte do nucleófilo acontece no carbono mais distorcido à linearidade C-1. O efeito indutivo do substituinte causa distorção geométrica e pequenas cargas da polarização da ligação. Isto em concordância com a regra de Bent, faz com que na ligação C2-C3 o C-2 tenha mais caráter “*p*” que o C-3, fazendo que os ângulos de ligação sobre C-2 decrescam. Por outro lado, o orbital π da ligação C2-C1 é polarizado em direção a C-2 o que aumenta o ângulo de ligação sobre C-1 (tornando-o “mais linear”). Assim o nucleófilo ataca a ligação mais “linear” do sistema (C1) (e conseqüentemente a mais tensionada) levando preferencialmente a produtos *meta* substituídos.

Adicionalmente, arinos substituídos em posição 4 (não simétricos) geralmente levam a baixas seletividades,^[191–193] produto da maior distância com a tripla ligação, levando a misturas próximas à igualdade. Isto faz com que geralmente este tipo de arinos não seja muito usado quando uma boa seletividade é requerida.

1.4 Arinos e suas reações com compostos organo-sulfurados

São variados os átomos em grupos funcionais que podem atuar como nucleófilos frente a arinos ou heteroarinos. Nesse sentido, tem sido possível a arilação ou heteroarilação de diferentes funções químicas contendo átomos tais como silício,^[194] fósforo,^[195] estanho,^[196,197] nitrogênio,^[198] oxigênio,^[199] enxofre^[184] e sobre o carbono (inclusive em todo tipo de hibridizações sobre esses carbonos^[200,201]), isso só para citar os mais comuns (esquema 53).

Esquema 53. Diferentes átomos em funções químicas que podem atuar como nucleófilos frente a arinos

Como pode ser observado no esquema anterior, reações entre arinos e tiofenóis levam à formação de di-aril tioéteres de forma direta. Porém, e de forma geral, a reação entre compostos organo-sulfurados com arinos depende em grande parte do estado de oxidação do enxofre, assim como também da presença ou ausência de outras funcionalidades.^[202] Estas reações, envolvendo o enxofre, são amplamente focadas na formação direta ou indireta de ligações C-C que consequentemente levam a produtos de maior valor agregado e complexidade química.

Knochel e colaboradores^[203] estudaram o comportamento ambifílico do benzino (gerado via troca halogênio-metal) na reação com o tiolatos de magnésio para gerar uma nova espécie nucleofílica (um aril Grignard). Isto permitiu a posterior introdução de diferentes eletrófilos (DMF, RCOCl, RCHO) na formação de ligações C-C vizinhas e diferentes tioéteres arilfuncionalizados em um só pote e com bons rendimentos (esquema 54).

Esquema 54. Síntese de diferentes tioéteres arilfuncionalizados através da geração *in situ* de aril Grignard oriundos de benzino

A reação de arinos com tioéteres muda um pouco com respeito ao tiol. A reação de di-aril sulfetos com benzino por exemplo, leva geralmente à formação de sais de sulfônio **115**^[204] (esquema 55).

Esquema 55. Diferentes reatividades de tioéteres na formação de ligações C-C

Dependendo do substituinte, tioéteres podem levar à formação de íldeos de sulfônio com concomitante rearranjo de Stevens^[205] para a formação dos tioéteres **116** de maior complexidade química. Por outro lado, a reação com o éter tio-vinílico **117**, leva ao acrilato **118** através da formação e quebra de ligações C-C e C-S como foi apresentado no esquema 55.^[206]

Esses sais de sulfônio também podem reagir como eletrófilos uma vez formados, permitindo o desenvolvimento de reações multicomponentes na busca de sulfetos mais substituídos. Por exemplo, a síntese multicomponente relatada por Tan, Xu e colaboradores,^[207] onde o sal de sulfônio formado **120** entre o benzino e a tietana foi posteriormente atacado pelo dietilmalonato, para formar o respectivo tioéter **119**.

Outra vertente importante destas reações é a inserção do arino sobre ligações sigma C-C. Recentemente, em 2017, Mhaske e colaboradores^[208] relataram a síntese de ariltrifluorometil tio derivados **121** (esquema 55) em bons rendimentos, através da acilmetilação de benzino usando α -(trifluorometiltio)acetofenona. Tal abordagem permitiu o acesso a cetonas contendo como substituinte na subunidade arílica um grupo CH_2SCF_3 de alto interesse na indústria farmacêutica.

Dentre as muitas funcionalidades químicas que contém enxofre nas suas estruturas, os sulfóxidos vêm-se trabalhando intensivamente nas reações com arinos, o que tem permitido o acesso a vários produtos a partir destes importantes e amplamente acessíveis substratos. Arinos, na sua reação com sulfóxidos, levam principalmente, a produtos de inserção desse grupo aril sobre a ligação $\text{S}=\text{O}$, o que consequentemente manifesta-se em duas novas ligações C-S e C-O vizinhas (esquema 56).^[202,209–214]

Esquema 56. Diferentes reações com sulfóxidos envolvendo arinos

Estas reações têm sido muito exploradas não só na formação de novas ligações C-S e C-O. Muitas delas levam a intermediários reacionais interessantes como a formação de sais e íldeos de sulfônio (de forma similar às metodologias usando tioéteres), que conseqüentemente podem participar de outras transformações e rearranjos.

Como pode ser observado em algumas reações do esquema 56 entre arinos e sulfóxidos, estas envolvem a formação de íldeos sulfônio como intermediários chaves. Porém, não houve precedentes de reações com arinos, envolvendo de

forma direta o uso de íldeos sulfoxônio ou sulfônio até pouco tempo. Dois únicos exemplos foram relatados em 2018 pelo grupo do Mhaske^[215] e Chandrasekhar.^[216] No primeiro trabalho, foram usados sais de sulfônio como precursores de íldeos sulfônio, via tratamento com base. Derivados de tioanisóis *orto*-substituídos **123** foram obtidos através da inserção do benzino na ligação sigma C-S em rendimentos moderados (esquema 57).

Esquema 57. Síntese de tioanisóis através da reação entre arinos e íldeos sulfônio

O mecanismo proposto inicia com a formação do íldeo sulfônio (estabilizado pelo grupo retirador de elétrons GRE) e posterior ataque nucleofílico ao arino, levando ao intermediário zwitteriônico **124** o qual após ciclização sofre o ataque nucleofílico do brometo ao grupo metil com a concomitante abertura do anel de 4 membros **125** pelo brometo, levando aos produtos **123**.

Por outro lado, o trabalho do Chandrasekhar, envolveu o uso de íldeos sulfoxônios e arinos em uma reação tricomponente em conjunto com dimetilformamida (DMF) na síntese de 2-aroil benzofuranos **126** (esquema 58).

Esquema 58. Síntese de 2-aróil benzofuranos através de uma reação tricomponente entre arinos, DMF e íldeos sulfônio

O mecanismo proposto inicia-se através de uma conhecida reação entre o DMF e o arino, levando à *orto*-quinona **128** intermediária por abertura de **127** (formado através de uma cicloadição [2+2]). Em sequência, o íldeo β -cetossulfônio reage com este intermediário levando à formação de **130** por meio de uma nova cicloadição formal, desta vez do tipo [4+1], o qual por eliminação de dimetilamina leva aos produtos **126**.

Como foi possível observar em esquemas anteriores, íldeos de enxofre estão envolvidos amplamente em reações que levam a compostos carbonílicos α -funcionalizados. A maneira mais direta de usar esses íldeos como bloco de construção na síntese desses derivados carbonílicos é através da formação de metalcarbenos. Este último, tem ainda mais importância quando essas transformações levam à constituição de um centro assimétrico. Mas, são poucos os relatos destes íldeos em transformações estereosseletivas deste tipo devido, principalmente, à falta de metodologias na obtenção de substratos pró-quirais. Nesse sentido, os diazocompostos tem sido protagonistas dessas transformações estereosseletivas e que levam à diversidade de compostos carbonílicos enantiomericamente enriquecidos.

1.5 α -Heterofuncionalização estereosseletiva de compostos carbonílicos através de metalcarbenos

A α -heterofuncionalização de compostos carbonílicos é uma importante abordagem sintética que os químicos orgânicos buscam constantemente, já que muitos produtos naturais (assim como importantes blocos de construção) se caracterizam por este tipo de estrutura.^[217] Além disso, esse interesse se concentra principalmente em fazer a funcionalização citada de forma estereosseletiva, onde se destacam, principalmente, metodologias que envolvem o uso de metais de transição coordenados a ligantes quirais.^[217]

Uma das abordagens mais versáteis que permite essa heterofuncionalização α -carbonila usando metais é através da formação de metalcarbenos.^[11] Nesse sentido, os compostos diazocarbonílicos têm-se mostrado como a principal classe de compostos que permite a formação desses metalcarbenos (amplamente usados em reações do tipo X-H) conforme foi abordado no capítulo anterior.

Apesar do uso de carbenos metálicos datar de muito tempo, só recentemente avanços tem sido obtidos em síntese assimétrica pelo seu emprego.^[218,219] Possivelmente, um dos motivos pelo qual as inserções do tipo X-H tenham tido um desenvolvimento menos acelerado frente à inserções do tipo C-H é que o mecanismo dessas inserções ainda não está totalmente esclarecido. O mecanismo geralmente aceito para as inserções X-H é o mecanismo por etapas, e com base nisso tem se feito avanços em processos estereosseletivos.^[220] Dentre as passos reacionais mais importantes a se destacar neste mecanismo estão as etapas determinantes onde a transferência de quiralidade pode ser feita e que abre caminho a duas estratégias amplamente empregadas (esquema 59).

Esquema 59. Mecanismo da reação de inserção X-H e estratégias enantiosseletivas empregadas

A primeira abordagem, faz uso de complexos quirais de metais ativos na formação de metalcarbenos quirais (estratégia A, esquerda do esquema 59), que após ser atacado pelo nucleófilo X-H leva à formação de espécies quirais. Entre estas espécies podemos encontrar íldeos associados ao metal, seja pelo carbono **131** ou pelo oxigênio **132** sendo estereodiferenciada a transferência de hidrogênio [1,2]. O segundo modo que essa transferência de quiralidade pode ser feita é através do uso de uma molécula quiral que realiza a transferência de hidrogênio^[220] (estratégia B, lado direito do esquema 59). Esta transferência estereosseletiva [1,2] e [1,3] de hidrogênio pode ser feita sobre o metal associado ao oxigênio **133** (metal aquiral) ou sobre a forma livre **134**, respectivamente.

A primeira estratégia apresentada tem sido mais desafiadora, pois depende em boa medida que o íldeo formado seja mais estável com o metal associado do que na sua forma livre^[220] (processo geralmente favorecido e que leva a produtos racêmicos ou com baixa estereosseletividade). Portanto, esta estratégia é dependente da eletrônica e consequentemente do substrato empregado (o que limita o escopo da metodologia).

Ainda assim, as duas abordagens tem permitido ampla gama de inserções assimétricas do tipo O-H^[221], S-H^[222], Si-H^[223], C-H^[224], B-H^[225] e N-H^[226–228] seja usando complexos metálicos quirais (estratégia A) ou usando a estratégia B, conhecida como *CPTS* (*chiral próton-transfer shuttle catalysts*), com destacados excessos enantioméricos (esquema 60). As duas estratégias tem promovido o uso e desenvolvimento de diferentes tipos de ligantes e moléculas quirais assim como também o uso de diferentes metais (onde destacam o Cu e Rh), e inclusive, sendo possível também coduzir esta reação estereosseletivamente na ausência de metal, através da geração térmica de carbenos em inserções N-H.^[226] No esquema 60, também é possível observar que aril-diazoacetatos tem sido principalmente os substratos sob os quais essas transformações foram feitas, e que os maiores esforços tem sido depositados nas inserções NH, desenvolvidas sempre invocando a importância que a ligação C-N apresenta em compostos bioativos.

Esquema 60. Algumas inserções enantiosseletivas relacionadas usando as duas abordagens anteriormente apresentadas

Apesar dos íldeos β -cetossulfoxônios serem visualizados como potenciais substitutos de diazocompostos, uma vez que também são potenciais precursores de carbenos, estes ainda não foram aplicados em inserções enantiosseletivas. Isso é devido não somente a falta de metodologias na obtenção de íldeos pró-quirais como já foi mencionado, mas também à sua estabilidade, a qual reflete diretamente na reatividade. Portanto, são poucos os metais que levam à formação de metalcarbenos oriundos destes íldeos e consequentemente os ligantes que poderiam ser usados neste tipo de transformação.

Como já foi mencionado, um dos metais que tem sido aplicado com sucesso na formação destes metalcarbenos é o ouro. Este metal não só tem sido ativo nesta transformação para íldeos sulfoxônio, também tem sido ativo na formação de metalcarbenos oriundos de diazocompostos, e ainda aplicado em reações enantiosseletivas com excelentes resultados.

1.6 Potencialidade do ouro na formação de carbenos e catálise enantiosseletiva

Complexos de ouro(I) têm se mostrado importantes em catálise homogênea dada a alta estereosseletividade obtida em síntese orgânica utilizando tais compostos.^[229] Estes complexos destacam-se pela formação de metalcarbenos, sendo geralmente necessária a abstração do cloreto ou a prévia formação de uma espécie facilmente dissociável que leve a ouro catiônico, conferindo reatividades únicas como catalisador.^[230]

Um exemplo do emprego de metalcarbenos de ouro(I) em síntese assimétrica foi desenvolvido por Davies e colaboradores em 2012.^[231] Neste trabalho os autores realizaram a síntese enantiosseletiva de ciclopropenos, usando um complexo binuclear quiral de ouro(I) a base de fosfina (esquema 61), com bons rendimentos e altos excessos enantioméricos. A ativação do catalisador foi feita usando um sal de prata (hexafluoroantimonato de prata, AgSbF_6) em quantidades equivalentes ao complexo empregado, afim de favorecer a formação de um ouro catiônico.

Esquema 61. Síntese assimétrica de ciclopropenos empregando complexos de ouro(I) desenvolvida por Davies

Outro exemplo que envolveu metálcarenos de ouro foi o relatado por Davies^[232] em 2013. Desta vez, foi realizada uma cicloadição [3+2] enantiosseletiva usando a difosfina **138** como ligante, vinil diazoacetatos **135** e enol éteres **136** como substratos, levando aos ciclopentenos **137** com bons rendimentos e excessos enantioméricos (esquema 62).

Esquema 62. Cicloadição [3+2] enantiosseletiva entre enol éteres e vinil diazoacetatos catalisada por ouro

A ativação com sais de prata para gerar o ouro catiônico permite a coordenação do substrato com o metal em uma geometria linear (que é a mais

preferencial nestes complexos^[233]), que inerentemente leva a uma maior distância entre o ambiente quiral feito pelos ligantes e o sítio onde a ligação estereodiferenciada vai ocorrer^[234] (figura 27, quadro vermelho).

Figura 27. Disposição espacial linear preferencial no complexos de ouro catiônicos e estratégias de indução de quiralidade que podem ser aplicadas

Pelo fato desse ouro estar na sua forma catiônica, diferentes estratégias podem ser adotadas em reações estereosseletivas envolvendo catálise com ouro(I), pois o contra-íon, pela proximidade com o substrato (figura 27), pode influenciar suficientemente a estereosseletividade da reação.^[235] Entre estas estratégias (figura 26) podemos encontrar aquelas que envolvem complexos quirais e ânion aquiral^[236] (como as já apresentadas), complexos aquirais e ânion quiral^[237] e por último complexos quirais com ânion quirais.^[238]

O seguinte exemplo esquematiza o efeito dos ânions e dessas abordagens em uma dada reação. Assim, sais de prata de ácidos fosfóricos quirais como ânions têm fornecido bons rendimentos e ee como é apresentado na síntese das 2-furanonas **137** enantiomericamente enriquecidas, metodologia desenvolvida por Toste e colaboradores^[238] (esquema 63).

Esquema 63. Síntese de 2-furanonas **140**, por Toste e colaboradores e efeitos do contra-íon no ee

No esquema 63, o efeito do contra-íon pode ser evidenciado ao usar um ligante não quiral como o ddpm em combinação com o sal de prata com o contra-íon **141** e levar a um ee de 12% (em alguns casos altos ee podem ser obtidos com esta estratégia).^[239] Nas entradas 3 e 4 é possível observar efeitos do tipo par casado e não casado. O uso do ligante (*R*)-BINAP por exemplo leva a 3% de ee somente. Como contrapartida, o enantiômero *S* levou a melhores ee usando o mesmo contra-íon.

Com base na necessidade por metodologias que permitam a obtenção de compostos α -carbonil funcionalizados, os ilídeos β -cetossulfoxônio pró-quirais apresentam-se como uma alternativa interessante para a sua obtenção. Nesse sentido, metodologias que permitam a obtenção de ilídeos do tipo α -aril- β -cetossulfoxônio de forma fácil e rápida junto à potencialidade na formação de carbenos ou espécies associadas quirais, fazem uma importante combinação que aproximaria de forma real aos ilídeos sulfoxônio a uma verdadeira visão destes como substitutos dos diazocompostos em síntese na obtenção de derivados α -carbonílicos.

CAPÍTULO 2

Parte A: Síntese de ilídeos pró-quirais α -aril- β -cetossulfoxônios através do acoplamento de ilídeos β -cetossulfoxônios e arinos e aplicação no preparo de α -aril cetonas e derivados α -carbonil funcionalizados

2 OBJETIVOS PARTE A

2.1 Objetivo geral

O objetivo deste capítulo consistiu em explorar o uso de íldeos β -cetossulfoxônios como plataforma sintética na construção de íldeos pró-quirais do tipo α -aril- β -cetossulfoxônios e aplicação na síntese de aril-cetonas e derivados. Nesse contexto, destaca-se como etapa chave a reação com diferentes precursores de arino, que permitirá a incorporação de diferentes grupos arila ou heteroarila na estrutura. Seguido, esses substratos foram submetidos à reação de dessulfurização e inserção visando a síntese de mono-aril-cetonas e derivados α -carbonil funcionalizados (esquema 64).

Esquema 64. Esboço geral para os objetivos alvo do capítulo 2, parte A

2.2 Objetivos específicos

1) Investigar as condições reacionais entre os íldeos β -cetossulfoxônios e arinos visando a obtenção dos íldeos α -aril- β -cetossulfoxônios com melhores rendimentos e tempos de reação mais curtos possíveis.

2) Explorar a potencialidade dos íldeos α -aril- β -cetossulfoxônio no preparo de cetonas α -mono ariladas e diferentes produtos de inserção em ligações polares do tipo X-H, tais como N-H, Cl-H, O-H e S-H.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Preparo dos íldeos β -cetossulfoxônios de partida

O trabalho iniciou-se com a síntese dos materiais de partida como os íldeos β -cetossulfoxônios e os precursores de arino. Na síntese dos íldeos β -cetossulfoxônios, diferentes abordagens foram feitas para a construção destes a partir da acilação do metilídeo de dimetilsulfoxônio. Assim, por exemplo, a acilação com diferentes cloretos de ácido **143** permitiu a síntese de uma série de íldeos **144a-o** com bons rendimentos a partir de metodologias já descritas na literatura^[167,240] (esquema 65).

Esquema 65. Síntese dos íldeos β -cetossulfoxônios **144a-o** usando cloretos de ácido

Para as sínteses dos íldeos **144p-s** foi empregada a abordagem que utiliza como agente acilante, 4-nitrofenil ésteres (**145a-d**), obtidos através de uma esterificação de Steglich sobre os respectivos derivados de aminoácidos e 4-nitrofenol^[241,242] (esquema 66). Esta abordagem permitiu a obtenção do íldeo ***144p** derivado de aminoácido sem perda do centro estereogênico^[241] (o ee foi determinado através de HPLC quiral a partir do íldeo **144p** racêmico).

Esquema 66. Síntese dos íldeos β -cetossulfonídeos **144p-s** a partir de ésteres de 4-nitrofenol

Finalmente, para os íldeos **144t-u** (esquema 67) foram usados como agentes acilantes fenilisocianato^[243] e dimetil carbonato (um novo substrato acilante para este tipo de reação).

Esquema 67. Síntese dos íldeos **144t-u** usando como agentes acilantes fenilisocianato e carbonato de dimetila

3.2 Preparo dos precursores de arino

Após a obtenção dos íldeos β -cetossulfonídeos dotados com ampla gama de substituintes, a seguinte etapa foi a obtenção dos precursores de arino. Isto foi feito através de metodologias descritas na literatura^[244–246] as quais consistiram principalmente em uma sequência de quatro etapas como é apresentado no esquema 68.

* Compostos sintetizados pela pesquisadora Bruna Simões Martins.

Esquema 68. Abordagem para a síntese dos precursores de arino **149b-i**

A abordagem iniciou-se com a *orto*-bromação dos fenóis **146b-i**, usando diferentes fontes de bromo eletrofílico tais como Br₂, NBS e DMSO/HBr. Em seguida, esses fenóis *orto*-bromados **147b-i** foram submetidos a uma reação de sililação usando HMDS que permitiu a introdução do grupo TMS quantitativamente, levando aos compostos **148b-i**. Finalmente, esses compostos foram tratados com *n*-BuLi em temperaturas baixas (troca Br-Li), para promover um rearranjo de retro-Brook. Esta sequência levou à formação da ligação C-Si e a formação de um fenolato que, posteriormente, foi capturado pelo anidrido trifluorometanossulfônico, levando aos precursores de arino tipo Kobayashi^[182] **149b-i**.

Para os precursores restantes (figura 28) foram usadas estratégias próximas à anteriormente apresentada,^[247–249] com exceção do precursor **149n**,^[250] as quais não serão abordadas. Este último precursor foi sintetizado a fim de avaliar uma possível alquenação dos íldeos β-cetosulfoxônios com este tipo de intermediário (3-azaciclo-hexino).

Figura 28. Outros precursores de arinos, heteroarino e azaciclo-hexino **149j-n** sintetizados

3.3 Estudo da reação entre íldeos β -cetossulfoxônios e arinos: preparo dos íldeos α -aril- β -cetossulfoxônios

Nosso estudo de otimização começou com o uso do íldeo **144a** e do precursor de arino **149a** como substratos modelos (tabela 7). Inicialmente, proporções equimolares de materiais de partida foram usadas sob condições clássicas para gerar arinos.^[251,252] Isso incluiu acetonitrila (CH₃CN) como solvente, CsF como a fonte de fluoreto e uma temperatura de 65 °C.

Tabela 7. Condições estudadas na arilação do íldeo **144a** com o precursor de benzino **149a**

Entrada	Solvente	Fonte de F ⁻	Aditivos	Rendimento (%)
1	CH ₃ CN	CsF	nenhum	55
2	CH ₃ CN	CsF	Cs ₂ CO ₃	61
3	THF	CsF	Cs ₂ CO ₃	42
4	DME	CsF	Cs ₂ CO ₃	39
5 ^[b]	CH ₃ CN	CsF	Cs ₂ CO ₃	traços
6 ^[c]	CH ₃ CN	CsF	Cs ₂ CO ₃	40
7 ^[d]	CH ₃ CN	KF	18-Corona-6	<60
8 ^[e]	CH ₃ CN	TBAF	Cs ₂ CO ₃	Não determinado
9 ^[f]	CH ₃ CN	CsF	Cs ₂ CO ₃ , PM 4Å	63
10 ^{[f][g]}	CH ₃ CN	CsF	Cs ₂ CO ₃ , PM 4Å	traços
11 ^{[f][h]}	CH ₃ CN	CsF	Cs ₂ CO ₃ , PM 4Å	57
12 ^{[f][i]}	CH ₃ CN	CsF	Cs ₂ CO ₃ , PM 4Å	Mistura complexa
13 ^{[f][j]}	CH ₃ CN	CsF	Cs ₂ CO ₃ , PM 4Å	61
14 ^[f]	CH ₃ CN	CsF	PM 4Å	70

[a] Todas as reações foram realizadas usando 0.127 mmol de **144a**, 0.127 mmol de **149a** em 1 mL de solvente, 4 eq. de CsF, e 3 equiv. de Cs₂CO₃ a menos que outra coisa seja especificada. [b] Realizada a 25 °C. [c] Realizada a 110 °C em microondas. [d] Usando 2 equiv. de 18-Corona-6. [e] Usando 2 equiv. de TBAF. [f] 25 mg de peneira molecular (PM) 4Å. [g] Usando 1.5 equiv. de **149a** e adição de **144a** em 3 h. [h] Usando 1.5 equiv. de **149a** em 24 h adição. [i] Reação realizada usando 0.127 mmol de **150a** como íldeo de partida e 1.5 equiv. de **149a**. [j] 1.5 equiv. de **149a** adicionado em 3 porções com 3 h de reação.

A primeira condição foi suficiente para fornecer o produto desejado **150a** com 55% de rendimento (entrada 1). No entanto, o consumo total de ilídeo **144a** não foi observado, o que dificultou a purificação do produto (R_f próximos). Assim, os esforços posteriores foram focados em otimizar o rendimento da reação e o consumo total de **144a**.

Através da formação do possível intermediário **150a'** e sob as condições de reação, avaliarmos se a adição de base poderia favorecer a transferência 1,3 de hidrogênio. Portanto, usando o carbonato de cério como base, observou-se um ligeiro aumento no rendimento (entrada 2). Subsequentemente, outros solventes como o tetra-hidrofurano (THF) e dimetoxietano (DME) foram testados, com decréscimo no rendimento (entradas 3 e 4). Temperaturas de reação mais baixas (25 °C) e mais altas (110 °C), a partir do valor inicial de 65 °C, forneceram o composto **150a** em traços e 40% de rendimento, respectivamente (entradas 5, 6). Outras fontes de íons fluoreto também foram exploradas sem qualquer melhoria no rendimento da reação (entradas 7 e 8), em conjunto com dificuldades no processo de purificação.

Em seguida, avaliou-se o uso de peneira molecular (PM) 4Å, observando-se um discreto incremento no rendimento (entrada 9). Surpreendentemente, a utilização de excesso do precursor de benzino **149a** (1,5 equiv.) forneceu pouca quantidade do produto desejado com a adição lenta do ilídeo **144a** (entrada 10). Ao contrário da entrada anterior, a lenta adição do precursor de benzino **149a** ao ilídeo **144a** (entrada 11) mostrou um desempenho próximo de nossa melhor condição (ver entrada 9). Os resultados nas entradas 10 e 11 indicaram que o produto **150a** pode sofrer degradação na presença do excesso de benzino no meio de reação. Para provar isso, um experimento usando o ilídeo **150a** foi realizado na presença do precursor de benzino **149a** (condições da entrada 9), resultando em uma mistura complexa de produtos (entrada 12) e apenas traços de **150a**. Sabendo disso, o precursor **149a** foi adicionado em 3 porções e isso nos permitiu isolar **150a** em 61% de rendimento com um consumo total de **144a** (entrada 13). Como a geração controlada de benzino é a chave para o sucesso da reação e, acreditando que o Cs_2CO_3 também promove a geração *in situ*,^[253] repetiu-se a melhor condição na ausência da base. Neste caso, o produto desejado **150a** foi obtido com um rendimento de 70% (entrada 14) com total consumo de **144a**.

A caracterização do ilídeo **150a** foi feita através da análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN- ^1H), de carbono 13 (RMN- ^{13}C), infravermelho (FT-IV), assim como massas de alta resolução.

Na figura 29 observa-se os espectros de RMN- ^1H do ilídeo **144a** (espectro A) e do produto isolado **150a** (espectro B). No espectro do produto formado (espectro B) se evidencia a ausência do sinal correspondente ao hidrogênio do carbono metínico a 4,98 ppm no material de partida, confirmando uma substituição desse hidrogênio no produto formado. Esta substituição vem acompanhada da presença de novos sinais na região aromática (junto com uma proporção maior no número de hidrogênios condizente com a introdução do grupo aril; 5 hidrogênios a mais).

Figura 29. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do ilídeo β -cetossulfoxônio **144a** (espectro A) e do ilídeo α -aril- β -cetossulfoxônio **150a** (espectro B)

Uma comparação dos RMN- ^{13}C (figura 30) do ilídeo de partida **144a** (espectro A) com o do ilídeo **150a** (espectro B) evidenciou a introdução do grupo aril no material de partida. Assim foi possível observar a presença de 4 novos sinais na região dos carbonos aromáticos no espectro B, e um deslocamento a campo mais

baixo da sinal em 68,12 ppm no material de partida para 86,77 ppm no produto com uma intensidade menor para o mesmo carbono, condizente com uma nova ligação a um carbono sp^2 na vizinhança (ficando mais desblindado) e a um carbono do tipo não hidrogenado. Os sinais restantes, correspondentes ao carbono carbonílico, metílicos, assim como o espectro de massas confirmam a estrutura.

Figura 30. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 126 MHz) do ilídeo β -cetossulfoxônio **144a** (espectro A) e do ilídeo α -aril- β -cetossulfoxônio **150a** (espectro B)

Após os estudos de otimização, foi avaliado o escopo da reação, utilizando o precursor de benzino **149a** na presença dos diferentes ilídeos β -cetossulfoxônios **144a-u** sintetizados (esquema 69).

Esquema 69. Escopo de ilídeos β -cetossulfonídeos **144a-u** na reação com o precursor de benzino **149a**

Ilídeos pró-quirais com substituintes aromáticos contendo grupos doadores quanto retiradores de elétrons são bem tolerados (ilídeos **150a-h**). Vale mencionar que o ilídeo **150h**, obtido em 68% de rendimento, foi o mesmo ilídeo usado por Vaitla na síntese formal de atorvastatina, preparada através de uma inserção de sulfóxido catalisada por ródio em uma α -diazeto cetona.^[142] Embora sem sucesso, o ilídeo **150h** também foi investigado a partir da química dos ilídeos de iodônio,^[177] o que demonstrou, em parte, o bom alcance da metodologia aqui descrita.

Grupos alquilas, incluindo os substituintes benzil e volumosos como *t*-Bu, levaram aos ilídeos desejados (**150i-k**) com rendimentos significativos. Da mesma forma, derivados de aminoácidos (**150o-q**) com diferentes grupos de proteção (Boc e Cbz) foram bem tolerados sem racemização do respectivo centro estereogênico (no caso de **150o**). Para estes derivados de aminoácido vale comentar que foi necessário o uso de 2 equivalentes do respectivo precursor de arino para atingir total consumo do ilídeo de partida. Por fim, os derivados de ésteres e amida também levaram à formação dos respectivos ilídeos **150r-t** em bons rendimentos para os ésteres, e baixo rendimento para o derivado de amida (**150r**, 33%).

Após a avaliação do escopo quanto aos ilídeos investigamos a reação variando os precursores de arinos. A metodologia mostrou-se robusta quanto ao uso de diferentes precursores de arinos, com exceção de algumas particularidades que serão também discutidas.

Como era de se esperar, precursores de arino tais como **149d**, **149i** e **149j** levaram à formação de um único regioisômero (figura 31).

Figura 31. Ilídeos obtidos a partir dos precursores de arino **149d**, **149i** e **149j**

Primeiro, é importante destacar que inicialmente não foi possível isolar o produto **151d**, já que este degrada na sílica e alumina no momento da purificação (uma TLC em 2D confirmou isso). Devido a isso, os produtos com grupos doadores na porção oriunda do arino foram previamente purificados por uma sílica tratada em meio básico (ver experimental), o que permitiu isolar o produto mas ainda não com bom grau de pureza. Já para o precursor de arino **149j** os produtos **151e-h** foram obtidos em bons rendimentos. Para o precursor **149i**, os produtos foram formados como uma mistura de atropoisômeros **151a-c**. Na expansão dos espectros de RMN- ^1H e ^{13}C (figura 32, quadro A) para o composto **151b** foi possível observar sinais separados e associados às metilas diastereotópicas que evidenciam a presença de um elemento de assimetria. Para confirmar isto, uma análise de HPLC utilizando coluna quiral foi realizada (após de múltiplas tentativas não foi possível obter uma perfeita separação com as colunas disponíveis no nosso laboratório de pesquisa) (figura 32, quadro B). Apesar disso, a separação atingida para esse substrato confirmou a presença de estereoisômeros, produto da atropoisomeria presente no sistema.

Figura 32. Mistura de atropoisômeros para o composto **151b**. Expansão do espectro de RMN-¹H e ¹³C ilustrando o sinal das metilas diastereotópicas de **151b** (quadro A). Análise de HPLC utilizando coluna quiral (quadro B). Condições HPLC : Lux® celullose-4 7:3 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1.0 mL/min; λ = 254 nm

Continuando com a análise do escopo obtido, para os precursores de arino **149c** **149e** **149k** e **149g**, pelos 3 modelos existentes, seria esperado altas regioseletividades (figura 33). O modelo das distorções também previu uma regioseletividade maior para o substituinte OMe frente ao Br por ter uma diferença de ângulos maior e consequentemente maior grau de distorção. Para nossa satisfação os ilídeos **151i-q** foram obtidos seletivamente, sendo observado por RMN-¹H a presença de um único regioisômero. Os mais baixos rendimentos com a utilização do precursor **149e** poderiam ser atribuídos a uma possível eliminação do bromo levando à formação de um novo arino e consequentemente a outros produtos. Este último é apenas especulativo, uma vez que não foi isolado algum produto associado a esta reação (apesar de existirem evidências desta classe de eliminação^[254,255]).

Para o arino não simétrico **149g** obteve-se misturas de regioisômeros próxima à igualdade. A baixa regioseletividade é devida a uma mínima influência do grupo metoxila, que se encontra mais afastado (comparado aos arinos nos exemplos anteriores). Esta distância maior, conseqüentemente, faz com que os aspectos que caracterizam cada um dos modelos sejam quase igualmente influenciados para qualquer um dos regioisômeros possíveis a serem formados.

Figura 33. Ilídeos obtidos a partir dos precursores de arino **149c**, **149e**, **149k** e **149g**

A regioquímica apresentadas na figura 33 para os precursores de arino **149k** e **149g** pode ser demonstrada com a comparação dos seus respectivos espectros de RMN- ^1H e ^{13}C para um ilídeo em comum. Se o precursor de arino **149k** levou à formação de um único regioisômero do tipo 1,3 substituído (**151i** para exemplificar) este deve estar presente na mistura de regioisômeros formados com o uso do precursor **149g** (na mistura 3,4-OMe-**151s**). Os sinais nos espectros de hidrogênio e carbono em comum para eles são claramente observado nas figuras 34 e 35.

Figura 34. Espectros de RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) para o ílideo **151I** (superior) e a mistura **3,4-OMe-151s** (inferior)

Figura 35. Espectros de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 126 MHz) para o ílideo **151I** (superior) e a mistura **3,4-OMe-151s** (inferior)

Como é possível observar, existem sinais em comum tanto no RMN- ^1H quanto no ^{13}C , e estes são pertencentes ao regioisômero 1,3-substituído, evidenciando assim a alta regioseletividade observada para o precursor de arino **149k**.

A regioseletividade na reação com o precursor **149c** é facilmente explicada pela simetria do produto proposto, o que resulta em um número menor de sinais quanto ao RMN- ^1H e ^{13}C . Quanto ao precursor de arino **149e** a regioseletividade é confirmada por RMN- ^1H , através do padrão de desdobramento e valores das constantes de acoplamento dos hidrogênios aromáticos condizente com o regioisômero 1,3 proposto (composto **151o**, figura 36).

Figura 36. Espectro de RMN- ^1H da região aromática de **151o** e padrão de desdobramento desses hidrogênios

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) da região aromática para **136o** e padrão de desdobramento para cada hidrogênio:

A regioquímica para ilídeos pró-quirais oriundos do precursor não simétrico **149h** também foi determinada pela analogia feita nas figura 34 e 35. O precursor de arino **149j** levou à formação de um único produto, cuja análise de RMN- ^1H e ^{13}C concordaram com o produto isolado a partir do precursor de arino **149h**, demonstrando a formação desse único regioisômero a partir dos dois diferentes

precursores^[256] (figura 37). Esta regioseletividade pode ser explicada pelo modelo estérico (a diferença nos ângulos internos no modelo das distorções não é significativo suficiente para explicar a regioseletividade) os quais favorecem a entrada do nucleófilo na posição 2 menos impedida.^[183,257]

Figura 37. Regioseletividade para o precursor de 1,2-naftalino **149h** na formação dos ilídeos **151e** e **151h**

Para o precursor de piridino **149i**, apesar do baixo rendimento (5%), uma alta regioseletividade com a adição do nucleófilo na posição 2^[189,248] foi obtido (figura 38). Isto é explicado pela alta diferença dos ângulos internos preditos pelo modelo das distorções e que para o produto **151t** foi confirmado via experimento ^1H - ^1H COSY (CORrelated SpectroscopY). Para o novo tipo de precursor de arino **149m** (gerado usando 4 eq. de K_2CO_3 ao vez de CsF), aplicam os modelos de regioseletividade para arinos 3-substituídos, e o regioisômero proposto confirmado também pelo experimento COSY. Já para o uso do precursor de *N*-tosil azaciclohexino **149n** esperava-se obter a alqueniilação respectiva sobre o ilídeo **144s** usando este tipo de intermediário, mas a reação não rendeu sucesso nas condições testadas (observando-se unicamente a degradação de **149n**).

Figura 38. Rendimentos e regioquímica obtida com os precursores **149l**, **149m** e **149n**

Para entender um pouco mais desta reação, alguns testes foram realizados com o fim de conhecer o mecanismo de reação. Para tal fim, inicialmente, foram feitas reações usando CO_2 (1 atm.), CS_2 e DIAD (5 e 10 eq.) com a ideia de capturar o intermediário proposto **150a'** (esquema 70).^[258,259] Após esses experimentos não foi possível a identificação de nenhum dos produtos **152**, observando-se em todos eles a formação preferencial de **150a**.

Esquema 70. Tentativas de captura do intermediário proposto **150a'** usando CO_2 , CS_2 e DIAD

Com o objetivo de descartar uma transferência 1,3 de hidrogênio envolvendo a participação do solvente, um experimento também foi realizado usando solvente deuterado (esquema 71). Este experimento levou ao produto **150j** como era esperado, sem a incorporação de deutério, o que abre a possibilidade de outra molécula estar mediando esta migração.

Esquema 71. Exclusão da possível participação do solvente em uma transferência 1,3 de hidrogênio

Assim, com base no descrito anteriormente acerca do mecanismo de reação, é possível sugerir duas possibilidades. A primeira, seria um mecanismo por etapas na transferência 1,3 de hidrogênio e uma segunda possibilidade envolveria um mecanismo concertado, como é ilustrado no esquema 72 (quadros A e B, respectivamente).

Esquema 72. Mecanismo por etapas e concertado na transferência 1,3 de hidrogênio

Apesar das diferentes tentativas de captura do intermediário este mecanismo não é totalmente descartado, e a presença de espécies com o enxofre carregado positivamente (o que faz dele um bom grupo de saída) justificaria reações paralelas com a formação de DMSO no meio reacional. Isto último, foi confirmado em várias das reações realizadas (o que inclui também a degradação do produto formado no

meio reacional). Porém, um mecanismo concertado (quadro B) não é descartado e existem estudos que suportam sua participação em neste tipo de migração.^[260]

3.4 Aplicações dos íldeos pró-quirais α -aril- β -cetossulfoxônios no preparo de mono-arilcetonas e outros compostos α -carbonílicos

Adicionalmente à síntese destes importantes íldeos pró-quirais, e como uma aplicação em síntese, alguns íldeos foram submetidos a uma reação de dessulfurização (esquema 73) usando Ni-Raney em isopropanol sob refluxo.^[261,262]

Esquema 73. Escopo na reação de dessulfurização dos íldeos α -aril- β -cetossulfoxônios

Isto proporcionou as respectivas cetonas mono-ariladas **153a-k** em bons a ótimos rendimentos (até 98%). Em geral, todos os substratos foram bem tolerados, com a exceção do íldeo **150g**, em que uma mistura inseparável do produto desejado **153c** juntamente com o produto de desalogenação de **153a** foi obtida numa proporção de aproximadamente 1:1 com rendimento próximo a 91%. Também observou-se a redução do íldeo **150j** até o respectivo álcool **153f** o qual foi contornado com um tempo de reação menor. Isto, permitiu a obtenção de **153e** e outros derivados de tipo alquílicos.

Esta abordagem em duas etapas para a síntese de cetonas mono-ariladas a partir de íldeos β -cetossulfoxônio não somente vem a somar às metodologias já relatadas na literatura, mas também constitui uma boa abordagem para a preservação de um centro estereogênico. Isto fica demonstrado com o exemplo **153h** o qual foi dessulfurizado, mantendo a integridade do centro estereogênico

(98% ee) e representa uma vantagem frente às metodologias existentes que empregam bases fortes.^[263]

Inicialmente, foi testado etanol para realizar esta reação seguindo metodologias já relatadas na literatura. Porém, só foi possível observar traços do produto. Isto parece estar ligado ao fato que álcoois como etanol, e inclusive metanol, têm efeito de inativar a superfície do catalisador através da formação dos respectivos alcóxidos envolvendo quebra da ligação O-H^[264] (esquema 74).

Esquema 74. Espécies ativas com o uso de álcoois primários e secundários

O uso de isopropanol gera o respectivo alcóxido e hidreto, mas em contrapartida é promovida a eliminação do hidrogênio da posição beta. Isto leva à formação da acetona e das espécies ativas de hidrogênio na dessulfurização, mantendo a superfície do níquel de Raney ativa.

Além do preparo das aril-cetonas **153a-k** através da reação de dessulfurização, também foi demonstrado que estes substratos podem ser empregados na heterofuncionalização a diferentes compostos α -carbonílicos **154a-e** (esquema 75).

Esquema 75. Diferentes heterofuncionalizações α -carbonila sobre o ilídeo **150a**

As reações apresentadas no esquema 75 são em geral realizadas com diazocompostos, mas algumas também já são descritas com ilídeos β -cetossulfônios. As inserções do tipo S-H, N-H e Cl-H são algumas dessas transformações clássicas que foram extrapoladas para o ilídeo **150a**. Assim, foi possível a obtenção dos derivados α -amino **154a**, β -cetotioéter **154b**, α -hidroxicetona **154c** (condição OH não relatada até agora), α -cloro cetona **154d** e por fim a inserção de acetamida que levou ao composto **154e**. Estes produtos foram obtidos em bons rendimentos e mostram as possíveis aplicações na formação de novos estereocentros com grande potencial em versões assimétricas para este tipo de substrato.

3.5 Tentativas na obtenção de um importante intermediário (155) em síntese total através da metodologia descrita para a obtenção de ilídeos sulfoxônios pró-quirais

Com o resultado positivo da inserção de acetamida sobre o ilídeo **150a**, analisamos a possibilidade de obter o intermediário **155**, composto amplamente usado como plataforma sintética em síntese total (esquema 76). Através deste é possível acessar importantes substâncias com atividades anticâncer, como são o *N*-acetilcolchinol (que por sua vez também permite atingir o composto ZD6126) e o éter metílico do *N*-acetilcolchinol.

Esquema 76. Algumas abordagens na síntese do intermediário **155**, plataforma na construção de diferentes produtos bioativos

Boyle e colaboradores, *Org. Biomol. Chem.* 2006

Macdonald e Sawyer, *Tetrahedron Lett.* 1988
Síntese racêmica

Chong e Wu, *Org. Lett.* 2006

Como pode ser observado no esquema 76, a princípio, nossa metodologia poderia levar ao intermediário **155** através da análise retrossintética aqui apresentada. Assim, com o uso do ilídeo **144m** em combinação com o precursor de arino **149m** é possível chegar ao ilídeo pró-quiral chave **151u** (como já foi demonstrado). Esta função ilídeo permitiria a inserção de acetamida (como já foi feito para o ilídeo **150a** na síntese de **154e**) que, em combinação com a redução da carbonila, levaria ao intermediário **155**.

Esquema 77. Análise retrossintética proposta para a obtenção de **155**

Apesar de já se ter grandes avanços na síntese do intermediário **155**, com a respectiva síntese do ilídeo **151u** em 26% de rendimento (condição no otimizada para este ilídeo), a inserção N-H da acetamida mostrou ser desafiadora a partir do ilídeo **151u**. Várias tentativas na reação de inserção foram realizadas usando metais como irídio (condição que funcionou na obtenção **154e**) e ouro, que tem apresentado bons resultados nesta classe de reação (tabela 8).

Tabela 8. Condições testadas na reação de inserção de acetamida sobre o ilídeo **151u**

Entrada	Condição	Tempo (h)	Concentração	Rendimento
1	[Ir(cod)Cl] ₂ (2 mol%) Tol, μ W, 150 °C	0.75	0,3 M	Mistura complexa
2	[Ir(cod)Cl] ₂ (1 mol%) Tol/DMF, 85 °C	12	0,3 M	Mistura complexa
3	AuCIS(Me) ₂ DCM, t.a	24	0,3 M	Mistura complexa
4	Rh ₂ (O ₂ CCF ₃) ₄ (5 mol%) 1,2-DCE, refluxo	0.25	0,3 M	Mistura complexa
5	Rh ₂ (Oct) ₄ (5 mol%) DCM, t.a.	24	0,3 M	Mistura complexa
6	Cu(hfacac) ₄ (3 mol%) tolueno, refluxo.	1	0,3 M	Mistura complexa

Porém, após várias tentativas variando a temperatura (geralmente altas temperaturas para favorecer a solubilidade do ilídeo), assim como experimentos com metais a base de ródio e cobre, não foi possível a obtenção de **156**, observando em todos os casos misturas complexas de produtos. Isto pode ocorrer uma vez que este ilídeo é menos estabilizado em comparação a **150a** (e consequentemente mais reativo). Apesar das tentativas feitas não levarem ao produto desejado (produto de inserção) a formação deste não está descartada e testes adicionais poderiam ser feitos afim de obter **155**, pois a funcionalidade ilídeo abre a possibilidade para a síntese estereosseletiva e rápida de **155**, o que é bastante desejável.

4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Em conclusão, desenvolvemos a primeira síntese geral e versátil de uma ampla série de ilídeos pró-quirais α -aril- β -cetossulfoxônios, a partir dos ilídeos β -cetossulfoxônios e da arilação dos mesmos usando arinos. Tudo isso, em uma operação simples, com rendimentos entre 26% e 85%, e com excelentes regioseletividades em alguns casos.

A dessulfurização dos ilídeos α -aril- β -cetossulfoxônio usando Ni-Raney em combinação com isopropanol, forneceu com sucesso as respectivas α -aril-cetonas em bons rendimentos (63-95%) e sem perdas no centro estereogênico no caso de **153h**. Além disso, também demonstramos que esses ilídeos podem ser facilmente diversificados para outros compostos carbonílicos importantes de escolha, se exibindo seu grande potencial como substituto de compostos diazo, não apenas em reações envolvendo metalcarbenos, mas também em reações polares.

Após diferentes tentativas na obtenção de **156**, que eventualmente levaria à plataforma sintética **155** através da inserção de acetamida e posterior redução da carbonila respectivamente, não foi possível obter sucesso até o momento. Porém, este tipo de ilídeos pró-quirais se mostram promissores na síntese de produtos naturais, dada a abundância de compostos α -carbonil funcionalizados na natureza e a versatilidade destes ilídeos para acessar esta classe de compostos.

Acredita-se que esta metodologia para a síntese de ilídeos pró-quirais tem alto potencial de uso na construção estereosseletiva de compostos α -carbonil funcionalizados e conseqüentemente potencialidade como substituta nas reações que os diazocompostos tem sido protagonistas.

Capítulo 2

Parte B: Ilídeos β -cetosulfoxônios pró-quirais no estudo de reações de inserção assimétrica N-H com anilinas, usando complexos quirais de ouro(I)

5 OBJETIVOS PARTE B:

5.1 Objetivo geral

O presente capítulo tem como objetivo a síntese e a avaliação de íldeos sulfoxônios pró-quirais no estudo da reação de inserção assimétrica N-H de anilinas, usando complexos quirais de ouro(I) como indutores de assimetria (esquema 78).

Esquema 78. Esquema geral dos objetivos da parte B do presente capítulo

5.2 Objetivos específicos

1. Sintetizar diferentes íldeos β -cetosulfoxônios pró-quirais que possam ser utilizados como substratos no estudo de reações de inserção assimétrica N-H.
2. Avaliar o uso de complexos quirais de ouro(I) nas reações de inserção assimétrica X-H (X=N, NH, O e S) sobre íldeos β -cetosulfoxônios pró-quirais.
3. Determinar os substratos e as condições de reação que permitam a obtenção dos produtos de inserção sobre os íldeos β -cetosulfoxônios, nos melhores rendimentos e excessos enantioméricos.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Síntese de diazoacetatos pró-quirais

Seguindo o planejamento proposto, o primeiro objetivo foi a síntese dos ilídeos sulfoxônios pró-quirais, sendo alguns desses ilídeos alvos já sintetizados na parte A do capítulo 2. Um segundo tipo de ilídeo que se investigou como substrato foram aqueles oriundos de compostos diazocarbonílicos pró-quirais (esquema 79).

Esquema 79. Síntese de ilídeos pró-quirais através de diazocompostos

Esta metodologia para a obtenção de ilídeos a princípio é muito vantajosa na classe de estudo aqui desejada, já que estes diazocompostos podem ser obtidos com um amplo escopo. Por sua vez, um amplo escopo de sulfóxidos poderiam ser inseridos e que consequentemente, em conjunto, levariam aos ilídeos pró-quirais com maior grau de diversificação estrutural. Isto permitiria um estudo mais amplo dos fatores que poderiam influenciar a estereosseletividade nas reações subsequentes de inserção N-H em anilinas. Com isto, fatores eletrônicos, estéricos e de estabilidade poderiam ser controlados e assim propor o mecanismo pela qual é feita a transferência de quiralidade no sistema catalítico com o fim de obter os melhores rendimentos e ee.

Dando início à síntese dos matérias de partida, foi utilizada a reação transferência de diazo sobre os respectivos α -aryl-acetatos **157**, sintetizados à partir do ácido correspondente por metodologias já estabelecidas na literatura. Para esta reação foi usada DBU em combinação com *p*-ABSA ou *o*-NBSA (4-acetamidabenzenosulfonil azida e *orto*-nitrobenzenosulfonil azida respectivamente), sendo necessário o uso desta última para melhores rendimentos sobre os ésteres tricloroetanólicos e fenólico que levaram a **158fg** e **158h**, respectivamente. Já para a diazocetona **158j** foi seguido uma reação de transferência de diazo deformilativa

como foi apresentado no esquema 80. Uma vantagem importante desta reação foi a possibilidade de trabalhar a escala multigrama, sendo feita a reação para o diazoacetato **158a** até com 5 gramas do éster de partida sem variar o rendimento.

Assim, os diazocompostos **155a-j** apresentados no esquema 80 foram obtidos em rendimentos de 20 a 96% e constituídos por uma ampla gama de substituintes. Vale mencionar que os diazoésteres obtidos, já foram relatados na literatura e seus espectros de RMN-¹H e ¹³C estão em concordância com os reportados. Assim, foram obtidos substratos com grupos doadores e retiradores em diferentes posições no grupo arila, bem como substratos com diferentes grupos ligados na carboxila do éster. Os efeitos desses grupos poderão ser decisivos para se atingir altos ee (como é no caso do tricloroetanol^[265,266]) e ésteres fenólicos^[267] em processos que envolvem metalcarbenos).

Esquema 80. Síntese dos diazoacetatos através de uma reação de transferência de diazo usando *p*-ABSA e *o*-NBSA

Um dos possíveis mecanismos da reação de transferência de diazo^[24] (esquema 81) envolve a formação inicial de um enolato, e posterior ataque nucleofílico sobre o nitrogênio terminal da sulfonil azida, com posterior abstração do hidrogênio α -carbonila por parte do nitrogênio carregado negativamente, liberando assim a arilsulfonamida e o respectivo diazocomposto.

Esquema 81. Mecanismo da reação de *diazo transfer*

De posse estes α -aryl-diazoacetatos obtidos, seguidamente focamos na síntese dos íldeos β -cetossulfoxônios pró-quirais através da inserção de sulfóxidos como foi discutido na seção 6.2.

6.2 Síntese dos íldeos β -cetossulfoxônios pró-quirais via inserção de sulfóxidos e do complexo de ouro 162

Uma vez obtidos os diazocompostos acima descritos, a etapa seguinte foi a reação de inserção de DMSO para a síntese dos íldeos β -cetossulfoxônios pró-quirais **159a-c** e **159f-i** através da modificação de um procedimento já descrito na literatura.^[168] Para tanto, foi utilizado $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ em quantidades catalíticas (1,5 mol%), utilizando DMSO como solvente e substrato. Em geral, os produtos foram obtidos com bons rendimentos (esquema 82) e estes se apresentarem estáveis nas condições de purificação por coluna cromatográfica (assim como de armazenamento).

Esquema 82. Síntese dos íldeos β -cetossulfoxônios pró-quirais através da reação de inserção em sulfóxidos

O baixo rendimento para o ilídeo **159j**, estão associados ao seu processo de purificação, e não a sua formação, pois devido a sua alta solubilidade no DMSO parte dele acabou se perdendo tanto por extração quanto via destilação do DMSO o qual arrastou boa parte do produto. Apesar disso, foi possível obter este substrato com substituinte alquílico em 28% de rendimento.

As inserções em DMSO com os diazocompostos **158d** e **158e** foram evidenciadas através da análise de RMN nos brutos de reação. Entretanto, no momento do *work-up* (especificamente na extração) foi evidenciado a formação do produto de inserção OH com a água levando ao álcool **160** (esquema 83). Esta reação paralela sobre estes substratos ricos em elétrons poderia, de certa forma, explicar o acontecido com alguns ilídeos oriundos de arinos ricos em elétrons obtidos na parte A do capítulo 2, os quais degradam na sílica ao momento de purificar podendo ser a inserção O-H um desses subprodutos de degradação.

Esquema 83. Reação de inserção OH sobre ilídeos **159d** e **159e** e possível mecanismo

O produto de inserção OH **160**, foi confirmado pela análise de RMN- ^1H e ^{13}C e estes encontram-se em concordância com os dados relatados na literatura.^[268] A formação deste produto poderia estar associada à basicidade acentuada do ilídeo, favorecendo a formação do sal de sulfoxônio (esquema 83). Uma vez formada,

levaria de maneira mais provável a um carbocátion estabilizado pela metoxila, o qual depois reagiria com a água levando, assim, ao produto de inserção OH **160**.

Para o substrato **159k** (esquema 84), foi realizada a inserção usando metilfenil sulfóxido **161** (racêmico), em quantidades estequiométricas, o que leva a um ilídeo racêmico em 27%. Este substrato é muito interessante de explorar (assim como a versão quiral), dada a possibilidade da reação de inserção ter certo caráter reversível, uma vez que o sulfóxido permanece no meio reacional (comparado com os diazocompostos onde nitrogênio é expulso da reação).

Esquema 84. Síntese do ilídeo racêmico **159k** a partir da inserção do metilfenil sulfóxido **161**

Com os substratos preparados, o passo seguinte foi a síntese do complexo de ouro(I) **162**, utilizando como ligante a fosfina quiral (*R,R*)-Me-DUPHOS e $\text{AuCl}(\text{SMe}_2)$ como fonte de Au(I) (esquema 85), fazendo uso de metodologia já descrita na literatura.^[269]

Esquema 85. Síntese do complexo binuclear de ouro(I) **162**, utilizando a fosfina quiral (*R,R*)-Me-DUPHOS

Cabe ressaltar que o motivo de escolha desse ligante em particular está baseado em um trabalho prévio realizado por uma pesquisadora do grupo (Anna Maria Deobald), onde foram avaliadas diferentes fosfinas como ligantes. Algumas outras condições para a reação no que tange a quantidade de catalisador e quantidade do sal de prata também foram avaliadas pela pesquisadora. Assim,

demos sequência ao trabalho prévio, usando 5 mol%, para o complexo de ouro(I) **162** e 10 mol% do sal de prata a qual promove a geração de dois ouros catiônicos binucleares.

6.3 Testes de inserção assimétrica e avaliação de sais de prata

Para a análise dos excessos enantioméricos via HPLC, a síntese do produto racêmico também foi efetuada usando condições já relatadas por Mangion^[270] a partir de AuCl(SMe₂). Posteriormente, com o complexo quiral em mãos, foram realizados os primeiros testes na inserção em anilinas, utilizando como modelo o ílideo **159a**, esquema 86.

Esquema 86. Inserção N-H sobre o ílideo **159a** utilizando diferentes anilinas **163a-d**

Como pode ser observado com esta rápida triagem, dentre as aminas aromáticas testadas a anilina forneceu o melhor rendimento e excesso enantiomérico. O uso de aminas estericamente impedidas (naftilamina) ou com grupos doadores ou retiradores de elétrons não alteraram de forma significativa o rendimento da reação. No entanto, para estes exemplos o excesso enantiomérico obtido foi baixo. O efeito que tem essas anilinas sobre o impacto no rendimento e no ee não parece ter um padrão lógico de quanto a parte eletrônica.

Após essa rápida escolha de substrato em relação ao tipo de anilina, seguidamente, foi avaliado o sal de prata empregado para a ativação do catalisador. O sal de prata é necessário para gerar um sítio de coordenação livre para que o substrato possa-se ligar no metal.

Diferentes sais de prata foram testados em quantidades estequiométricas em relação ao complexo de ouro, usando como modelo de reação os substratos **159a** e **163b** conforme mostrado na Tabela 9.

Tabela 9. Testes de sais de prata e seu efeito no rendimento e excessos enantioméricos

Estereogênicos Entrada	Sal de Prata	Rendimento (%)	Excesso Enantiomérico (%)
1	AgSbF ₆	25	3
2	AgBF₄	86	50
3		24	8
4		19	15
5	Ag ₃ PO ₄	20	7
6	Ag ₂ CO ₃	30	5
7	Ag ₂ O	37	4
8	AgSCN	19	3
9	AgNO ₃	80	19
10		25	18
11	AgOTf	54	53

Observou-se uma variação bastante significativa tanto no rendimento (19 a 86%) quanto no excesso enantiomérico (3 a 53%). Uma possível explicação para os rendimentos da reação, é que a princípio, parecem condizentes com o esperado para a ordem da energia de dissociação dos complexos do tipo [PPh₃Au⁺] + X⁻, calculados por Ujaque, e com a seguinte tendência CF₃CO₂⁻ > NO₃⁻ > OTs⁻ > OTf⁻ > BF₄⁻.^[271] Quanto menor o grau de dissociação menor o número de espécies catiônicas de ouro e consequentemente baixos são os rendimentos obtidos. Assim, quanto ao rendimento, se destacam os contra-íons triflato OTf⁻, tetrafluoroborato BF₄⁻, e nitrato NO₃⁻ e, em concordância com o exposto, baixos rendimentos com carboxilatos de prata e análogos. Também destaca-se o desvio desta hipótese, com os baixos rendimentos associados ao uso de hexafluorantimonato SbF₆⁻ (que a

princípio deveria ter dado bons rendimentos). A possível explicação é que seu sal de prata é altamente higroscópico e isso poderia ter influenciado consideravelmente no rendimento e no ee da reação.

Em vista dos bons resultados obtidos por alguns grupos de pesquisa no uso de estratégias que envolvem aníons quirais com complexos quirais, foi feito um teste usando o par enantiomérico do complexo binuclear de ouro **162** em combinação com o sal de prata do ácido fosfórico **162** (esquema 87).

Esquema 87. Teste de inserção avaliando a estratégia de estereodiferenciação dupla complexo quiral – contra-íon quiral

Esta abordagem de estereodiferenciação dupla levou ao produto desejado em baixos rendimentos e ee. Apesar disso, testes usando mais sais de prata quirais poderão ser feitos, envolvendo não só ácidos fosfóricos (também deverá ser contemplado o uso de boratos de prata quirais^[272]; ver resultado da entrada 2, tabela 9).

6.4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Diferentes α -arildiazoacetatos foram sintetizados em bons rendimentos e com substituintes variados, tanto na subunidade arílica e éster, o que permitirá no futuro avaliar efeitos eletrônicos e estéricos nas reações de inserção com os íldeos de enxofre. Com isto, novos íldeos β -cetossulfoxônios pró-quirais foram sintetizados a partir dos respectivos α -arildiazoacetatos em rendimentos entre 28% a 91% através da inserção de sulfóxidos via catalise metálica. Estes substratos, a princípio poderiam ser sintetizados através de novas metodologias relatadas na literatura, sendo a metodologia usada neste capítulo uma forma rápida de acessar eles em boas quantidades (o que facilita o estudo da reação subsequente).

Mesmo apresentando excessos enantioméricos ainda não expressivos (53%), foi demonstrada a capacidade do ouro(I) na formação de metacarbenos oriundos de íldeos sulfoxônios e sua potencialidade na inserção enantiosseletiva de anilinas. Por último, foi evidenciado o acentuado efeito que o sal de prata teve sobre a formação da espécie ativa assim como na estereosseletividade, sendo os melhores rendimentos e ee atingidos com o uso de AgOTf (53% ee) e AgBF₄ (50% ee). Com base nesses importantes efeitos observados sobre o rendimento e ee, testes adicionais avaliando a quantidade de prata para gerar a espécie ativa (ouro catiônico) deverão ser realizados. Ainda deverão ser realizados testes com a finalidade de avaliar os efeitos dos substituintes nos íldeos sintetizados, pois a estabilidade dos intermediários sobre o qual a transferência de quiralidade acontece, são altamente dependentes do substrato empregado.

7 PARTE EXPERIMENTAL

INFORMAÇÕES GERAIS

Os reagentes foram adquiridos com a mais alta qualidade comercial e utilizados sem purificação adicional, salvo indicação do contrário. Os solventes foram secos e destilados antes de serem utilizados através de procedimentos já descritos.^[273]

Reações sensíveis ao ar e à umidade foram conduzidas em elementos de vidro previamente flambados, e sob pressão positiva de atmosfera de argônio seco.

As reações aqui descritas foram monitorizadas por cromatografia em camada fina (TLC), realizada em placas de 0,25 mm de sílica gel utilizando luz UV como agente de visualização e como reveladores químicos permanganato de potássio em KOH aquoso, solução ácida de *p*-anisaldeído e iodo suportado em sílica. A cromatografia em coluna “flash” foi realizada utilizando sílica gel 60 (tamanho de partícula 0,063-0,210 mm). As misturas de solventes utilizadas em análise por TLC e em purificações por cromatografia em coluna são relatadas como razão volume/volume e todos os rendimentos referem-se a produtos isolados.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (RMN-¹H) foram adquiridos em equipamentos de 400 e 500 MHz. Para os espectros de RMN-¹H, os deslocamentos químicos (δ) são referenciados a partir de TMS (0,00 ppm) ou CDCl₃ (7,25 ppm). As constantes de acoplamento (*J*) são relatadas em Hz. Para multiplicidades, as seguintes abreviaturas foram usadas: bs, singleto amplo; s, singleto; d, duplete; t, tripleto; q quarteto; dd, duplete de dupletos; ddd, duplete de duplete de dupletos; tt, tripleto de tripleto; tq, tripleto de quartetos; dq, dubletos de quartetos; m multiplete. Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono (RMN-¹³C) foram registados a frequências de 101 e 126 MHz. Para os espectros de RMN-¹³C, os deslocamentos químicos (δ) são dados a partir de CDCl₃ (77,0 ppm), CD₃CN (1,3 ppm), DMSO-*d*₆ (39,5), C₆D₆ (128,0 ppm).

Os espectros de infravermelho foram obtidos usando FT-IV (ATR) a uma resolução de 4,0 cm⁻¹ e são reportados em cm⁻¹. Os pontos de fusão foram determinados utilizando um aparelho de ponto de fusão digital *Fisatom* com termômetro aferido.

Os espectros de massa de alta resolução foram realizados usando ionização por “*electrospray*” de elétrons (ESI). Experimentos de micro ondas foram realizados em um Anton Paar Monomode 300 com termômetro de rubi acoplado. Rotações óticas foram determinadas usando um polarímetro digital JASCO P-200 usando uma célula de 0.1 dm e reportadas como $[\alpha]_D^{20}$ (em de g/100mL) no solvente indicado.

dietil (3-diazo-2-oxopropil)fosfonato **10a**. Obtido através do procedimento já relatado na literatura.^[9] Óleo amarelo; 50-70% de rendimento RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,63 (s, 1H), 4,21-4,12 (m, 4H), 2,96 (d, J_{H-P} = 21.8 Hz, 2H), 1,35 (dt, J = 7,1 Hz, J_{H-P} , 0,5 Hz, 6H) ppm. RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 184,9 (J_{C-P} = 4,5 Hz), 62,6 (d, J_{C-P} = 6,4 Hz), 56,4, 40,1 (d, J_{C-P} = 129,9 Hz), 16,2 (d, J_{C-P} = 6,1 Hz) ppm.

Procedimento geral para o preparo das DC- α,β -I **75a-n** (reação de olefinação Horner-Wadsworth-Emmons)

Em um balão de 50 mL contendo uma solução de dietil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato **10a** (400 mg; 1,82 mmol, 1,0 equiv.) em 5,0 mL de EtOH, foram adicionados 1,82 mmol de aldeído correspondente (1,0 equiv.) à temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionada uma solução 0,5 M de NaOH (4 mL, 1,1 equiv) em água:etanol (1:1) durante 1 hora utilizando adicionador automático (“syringe pump”). A mistura foi mantida sob agitação durante toda adição e por 60 minutos adicionais. Após adição de 20,0 mL de uma solução de NaCl saturada, seguiu-se com a extração do produto em DCM (4 porções de 20,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secadas com Na₂SO₄ anidro e o solvente removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório. Os produtos de interesse foram purificados por cromatografia em coluna de sílica “flash” utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/AcOEt (9:1) para fornecer as diazocetonas desejadas **75a-n**.

(*E*)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona **75a**. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[9] Sólido amarelo: 75-82% de rendimento;

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 3H), 6,60 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H); RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 184,2, 140,6, 134,4, 130,2, 128,9(2C), 128,2(2C), 123,6, 56,1.

(*E*)-1-diazo-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona **75b**. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[9] Sólido amarelo: 71-74% de rendimento; RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,26-8,22 (m, 2H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 183,1, 148,4, 140,7, 137,7, 128,7(2C), 127,4, 124,2(2C), 57,2.

(*E*)-1-diazo-4-(*p*-toluil)but-3-en-2-ona **75c**. Sólido amarelo: 60% rendimento; pf 88-90 °C; *R*_f = 0,13 (sílica gel, 1:9 AcOEt/Hexano, 2 vezes); IV ν_{max} = 3067, 3023, 2919, 2097, 1635, 1607, 1566, 1512, 1358, 1142, 1112, 1005, 808, 724 cm⁻¹; RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,56 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 2,37 (s, 3H); RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 184,4, 140,8, 140,7, 131,6, 129,6, 128,2, 122,7, 56,0, 21,4; HRMS (ESI-TOF) calculado para C₁₁H₁₀ON₂ [M+H]⁺ 187,08659, encontrado 187,08609.

(*E*)-4-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-diazobut-3-en-2-ona **75d**. Sólido amarelo: 66% rendimento; pf 146 °C decompõe; *R*_f = 0,15 (sílica gel, 1:9 AcOEt/Hexano, 2 vezes); IV ν_{max} = 3080, 2100, 1636, 1582, 1488, 1150, 980, 830, 761, 683 cm⁻¹. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,67-7,54 (m, 7H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,37 (tt, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 184,2, 143,0, 140,2, 140,1, 133,3, 128,9(2C), 128,7(2C), 127,8, 127,5 (2C), 127,0(2C), 123,5, 56,2. HRMS (FTMS+pESI) calculado para C₁₆H₁₃N₂O⁺ [M+H]⁺ 249,10224, encontrado 249,09839.

(*E*)-4-(4-clorofenil)-1-diazobut-3-en-2-ona **75e**. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[9] Sólido amarelo: 60-65%

rendimento; RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 6,56 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 183,8, 139,2, 136,1, 132,9, 129,3(2C), 129,1(2C), 124,1, 56,4.

(*E*)-1-diazo-4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona **75f**. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[9] Sólido amarelo: 35% rendimento RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,48 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,84 (s, 3H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 184,4, 161,4, 140,4, 129,9(2C), 127,1, 121,3, 114,4(2C), 55,9, 55,4.

(*E*)-1-diazo-4-(4-fluorofenil)but-3-en-2-ona **75g**. Sólido amarelo 56% rendimento; pf 71-73 °C; *R*_f = 0,15 (sílica gel, 1:9 AcOEt/Hexano, 2 vezes); IV ν_{max} = 3103, 2102, 1642, 1577, 1509, 1416, 1368, 1228, 1098, 993, 833 cm⁻¹. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60-7,48 (m, 3H), 7,12-7,03 (m, 2H), 6,52 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 184,0, 163,9 (d, ¹*J*_{C-F} = 251,5 Hz, 1C), 139,4, 130,7 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3,4 Hz, 1C), 130,07 (d, ³*J*_{C-F} = 8,5 Hz, 2C), 123,3, 116,04 (d, ²*J*_{C-F} = 22,0 Hz, 2C), 56,3.

(*E*)-1-diazo-4-(piridin-3-il)but-3-en-2-ona **75h**. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[43] Sólido amarelo: 72% rendimento; RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,60 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (dt, *J* = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 183,4, 150,8, 149,7, 136,9, 134,4, 130,2, 125,4, 123,7, 56,6.

(*E*)-1-diazo-4-(naftalen-2-il)but-3-en-2-ona **75i**. Sólido amarelo; 72% rendimento; pf 103-105 °C; *R*_f = 0,15 (sílica gel, 1:9 AcOEt/Hexano, 2 vezes); IV ν_{max} = 3060, 2090, 1637, 1591, 1552, 1441, 1073, 971, 792, 697 cm⁻¹. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,87-7,80 (m, 3H), 7,76 (d, *J* =

15,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 6,71 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,47 (s, 1H). RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 184,2, 140,8, 134,2, 133,3, 131,9, 130,3, 128,7, 128,5, 127,8, 127,3, 126,7, 123,8, 123,5, 56,2.

(*E*)-1-diazo-4-(naftalen-1-il)but-3-en-2-ona **75j**. Sólido amarelo; 70% rendimento; pf 81-83 °C; $R_f = 0,15$ (sílica gel, 1:9 AcOEt/Hexano, 2 vezes); IV $\nu_{\text{max}} = 3060, 2090, 1637, 1591, 1552, 1352, 1141, 1073, 971, 792, 772, 697$

cm^{-1} ; RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,60-7,45 (m, 3H), 6,68 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 5,48 (s, 1H). RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 184,0, 137,7, 133,7, 131,9, 131,7, 130,5, 128,7, 126,9, 126,3, 126,0, 125,4, 124,9, 123,4, 56,4.

(*E*)-1-diazo-octadec-3-en-2-ona **75k**. Semi-sólido amarelo; 56% rendimento; $R_f = 0,18$ (sílica gel, 1:9 AcOEt/Hexano, 2 vezes); IV $\nu_{\text{max}} = 3074, 2916, 2847, 2117, 1659, 1601, 1390, 976, 755$ cm^{-1} ; RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,81 (dt, J

$= 15,4, 7,0$ Hz, 1H), 5,98 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 2,19 (qd, $J = 7,1, 1,5$ Hz, 2H), 1,49-1,40 (m, 2H), 1,26 (s(largo), 24H), 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 184,8, 145,4, 127,2, 54,9, 32,3, 31,9, 29,7, 29,7, 29,6(2C), 29,6, 29,5, 29,4, 29,3, 29,2, 28,1, 22,7, 14,1. HRMS (FTMS+pESI) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,25874, encontrado 293,25492

(*E*)-1-diazo-non-3-en-2-ona **75l**. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[8] Óleo amarelo; 49%

rendimento RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6,81 (dt, $J = 15,5, 7,0$ Hz, 1H), 5,98 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 2,19 (qd, $J = 7,2, 1,6$ Hz, 2H), 1,46 (dd, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,34-1,24 (m, 4H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 184,8, 145,4, 127,2, 55,0, 32,2, 31,3, 27,8, 22,4, 13,9.

(*E*)-1-diazo-hept-3-en-2-ona **75m**. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[43] Óleo amarelo; 45% rendimento. RMN- ^1H

(500 MHz, CDCl_3) δ 6,81 (dt, $J = 15,3, 7,0$ Hz, 1H), 5,99 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,30 (s,

1H), 2,18 (dq, $J = 7,1, 1,5$ Hz, 1H), 1,49 (qt, $J = 7,4, 7,4$ Hz, 2H), 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

(*S,E*)-benzil 2-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-yl)pirrolidin-1-carboxilato **75n**. O composto foi obtido conduzindo o procedimento experimental a uma temperatura de -60 °C e

levando até -35 °C e isolado conforme o procedimento geral. Os dados espectroscópicos para este composto estão em concordância aos relatados na literatura.^[36]

Procedimento geral para di-hidroxilação assimétrica de diazocetonas α,β -insaturadas

A um *vial* de vidro de 3 mL contendo um agitador magnético e equipado com uma tampa, foram adicionados 418 mg de uma mistura oxidante contendo $K_3Fe(CN)_6$ (6 equiv, 286,8 mg, 0,87 mmol), K_2CO_3 (6 equiv, 120,4 mg, 0,87 mmol), $(DHQ)_2PHAL$ (11,3 mg, 0,0145 mmol) e $K_2OsO_2(OH)_4$ (0,214 mg, 0,0581 mmol). Em seguida, adicionou-se uma mistura de *t*-BuOH/ H_2O (1:2, 1,5 mL) e a mistura foi vigorosamente agitada. Adicionou-se $CH_3SO_2NH_2$ (3 equiv, 41,4 mg, 0,435 mmol) e a diazocetona α,β -insaturada (1 equiv., 0,145 mmol) e deixou-se a mistura reagir durante 10 horas. Após esse tempo, outra porção da mistura oxidante (418 mg) e $CH_3SO_2NH_2$ (41,4 mg) foram adicionados e a mistura foi agitada por mais 10 h (progresso da reação monitorada por TLC). Após esse tempo, H_2O (30 mL) foi adicionada à mistura de reação e a fase aquosa foi extraída com uma mistura de CH_2Cl_2 e 2-propanol (3:1, 2×10 mL), seguido de outra extração com CH_2Cl_2 puro (3×10 mL) (tratamento convencional com Na_2SO_3 e base leva à degradação dos produtos). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. Os produtos foram purificados por cromatografia flash (sica gel, 1:1 hexano / EtOAc) para proporcionar os dióis puros como sólidos (Nota: todos os dióis racêmicos foram sintetizados utilizando DABCO como o ligante com rendimentos semelhantes; para maiores escalas, as condições descritas em Tabela 2, entrada 14, foi preferida).

(3*R*,4*S*)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-fenilbutan-2-ona **77a**. Sólido amarelo cristalino: 16 mg, 57% rendimento; pf 97-99 °C; R_f = 0,15 (sílica gel, 1:1 AcOEt/Hexano); IV $\nu_{\max}$ = 3332, 3268, 3118, 2918, 2115, 1599, 1363, 1300, 1140, 1047, 708 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, CD_3CN) δ 7,40-7,32 (m, 4H), 7,27 (tt, J = 7,2, 1,3, 1,3 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,95 (dd, J = 5,5, 2,9 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 5,9 Hz, 1H); RMN- ^{13}C (126 MHz, CD_3CN) δ 196,6, 142,4, 128,9, 128,3, 127,4, 80,2, 74,8, 54,5; $[\alpha]_D^{25}$ = + 141,6 (c = 0,5, MeOH); HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 229,05836, encontrado 229,05801; Condições HPLC : Chiralpak AD-H, 1:1 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo: 1,0 mL/min; λ = 254 nm; t_R = 4,60 min (minoritário), t_R = 8,74 min (majoritário), *r.e* = 99:1

(3*S*,4*R*)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-fenilbutan-2-ona **77b**. Este enantiômero foi obtido usando o protocolo geral para a dihidroxilação assimétrica de diazocetonas α,β -insaturadas usando o ligante (DHQD) $_2$ PHAL. Sólido amarelo cristalino: 14 mg, 57% rendimento; $[\alpha]_D^{25}$ = -154,4 (c = 0,5, MeOH); Condições HPLC: Chiralpak AD-H, 1:1 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1,0 mL/min; λ = 254 nm; t_R = 4,63 min (majoritário), t_R = 9,55 min (minoritário), *r.e* = >99:1

(3*R*,4*R*)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-fenilbutan-2-ona **77c**. Sólido amarelo: 13 mg, 57% rendimento; 63-65 °C; R_f = 0,15 (sílica gel, 1:1 AcOEt/Hexano); IV $\nu_{\max}$ = 3384, 3119, 2892, 2106, 1605, 1347, 1151, 1098, 1085, 1044, 1027, 714, 700 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, CD_3CN) δ 7,37-7,25 (m, 5H), 5,64 (s, 1H), 4,77 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,78 (d, J = 5,2 Hz, 1H); RMN- ^{13}C (126 MHz, CD_3CN) δ 196,7, 141,5, 128,8, 128,5, 128,2, 79,5, 75,9, 55,0; $[\alpha]_D^{25}$ = - 86 (c = 0,5, MeOH); HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 229,05836, encontrado 229,05925; Condições HPLC: Lux® amilose-2, 7:3, (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1,0 mL/min; λ = 254 nm; t_R = 7,61 min (minoritário), t_R = 10,43 min (majoritário), *r.e* = 79:21

(3R,4S)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-(*p*-toluil)butan-2-ona **77d**.

Sólido amarelo cristalino: 12 mg, 51% rendimento; pf 145-147 °C; $R_f = 0,15$ (sílica gel, 1:1 AcOEt/Hexano); IV $\nu_{\max} = 3355, 3115, 2113, 1599, 1514, 1362, 1102, 1052, 770$

cm^{-1} ; RMN- ^1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,26 (d, $J = 8,1$, 2H), 7,15 (d, $J = 7,8$, 2H), 5,86 (s, 1H), 4,90 (dd, $J = 3,3, 4,8$ Hz, 1H), 4,13 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,57 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H); RMN- ^{13}C (126 MHz, CD_3CN) δ 196,6, 139,4, 138,0, 129,6, 127,4, 80,2, 74,7, 54,5, 21,1; $[\alpha]_D^{25} = + 135,6$ ($c = 0,5$, MeOH); HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 243,07401, encontrado 243,07498; Condições HPLC: Chiralpak AD-H, 1:1 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1,0 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $t_R = 4,88$ min (minoritário), $t_R = 7,83$ min (majoritário), $r.e = 99:1$.

(3R,4S)-4-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-diazo-3,4-dihidroxi-2-ona **77e**.

Sólido amarelo pálido: 7 mg, 34% rendimento; pf 134-136 °C; $R_f = 0,12$ (sílica gel, 1:1 AcOEt/Hexano); IV $\nu_{\max} = 3358, 2922, 2853, 2362, 2120, 1605, 1320,$

$1153, 1112, 750 \text{ cm}^{-1}$; RMN- ^1H (500 MHz, CD_3CN) δ 7,67-7,60 (m, 4H), 7,49-7,43 (m, 4H), 7,36 (tt, $J = 7,37, 1,25$ Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,01 (dd, $J = 6,0, 3,0$ Hz, 1H), 4,21 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H); RMN- ^{13}C (126 MHz, CD_3CN) δ 196,5, 141,7, 141,5, 140,9, 129,8, 128,3, 128,0, 127,8, 127,5, 80,1, 74,6, 54,6; $[\alpha]_D^{25} = + 119,8$ ($c = 0,5$, MeOH); HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 305,08966, encontrado 305,09000; Condições HPLC: Lux® amilose-2, 55:45 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1,0 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $t_R = 8,55$ min (minoritário), $t_R = 12,25$ min (majoritário), $r.e = 98:2$

(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-diazo-3,4-dihidroxi-2-ona **77f**.

Sólido amarelo pálido: 6,5 mg, 29% rendimento; pf 133-135 °C; $R_f = 0,12$ (sílica gel, 1:1 AcOEt/Hexano); IV $\nu_{\max} = 3330, 3121, 2117, 1596, 1493, 1367, 1108,$

$1052, 781 \text{ cm}^{-1}$; RMN- ^1H (500 MHz, CD_3CN) δ 7,39-7,33 (m, 4H), 5,88 (s, 1H), 4,95 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,71 (s, 1H); RMN- ^{13}C (126 MHz, CD_3CN) δ 196,3, 141,4, 133,4, 129,2, 128,9, 79,9, 74,2, 54,6; $[\alpha]_D^{25} = + 130,6$ ($c = 0,5$, MeOH); HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 263,01939,

encontrado 263,01996; Condições HPLC: Chiralpak AD-H, 1:1 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1,0 mL/min; λ = 254 nm; t_R = 6,16 min (majoritário), t_R = 7,68 min (minoritário), *r.e* = >99:1

(3*R*,4*S*)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona **77g**. Sólido amarelo: 5,0 mg, 27% rendimento; pf 108-111 °C; R_f = 0,10 (sílica gel, 1:1 AcOEt/Hexano); IV ν_{max} = 3383, 2924, 2853, 2111, 1604, 1518, 1346, 1108, 723 cm⁻¹; RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 8,21-8,16 (m, 2H) 7,64-7,60 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,85 (s, 1H); RMN-¹³C (126 MHz, CD₃CN) δ 196,0, 150,2, 148,3, 128,5, 124,0, 79,6, 74,1, 54,8; $[\alpha]_D^{25}$ = +168,4 (*c* = 0,5, MeOH); HRMS (ESI-TOF) calculado para C₁₀H₉N₃NaO₅ [M+Na⁺] 274,04344, encontrado 274,04337; Condições HPLC: Chiralpak AD-H, 1:1 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1,0 mL/min; λ = 254 nm; t_R = 4,44 min (minoritário), t_R = 5,15 min (majoritário), *r.e* = 99:1

Procedimento geral para a síntese das 2-Furanonas 4,5-Di-substituídas **79a-f** através do rearranjo de Wolff fotoquímico

Em uma célula de quartzo de 1 cm de caminho ótico, contendo um agitador magnético e equipado com um septo de borracha, foi adicionado o diol (0,1 mmol) e acetonitrila anidra (2,5 mL, 0,04 M) sob atmosfera de argônio. A mistura reacional foi irradiada com uma lâmpada de arco de xenon Osram 150 por 10 h com agitação constante à temperatura ambiente. O solvente foi então removido sob pressão reduzida em um evaporador rotatório e produto foi purificado em uma coluna corta de sílica por cromatografia flash (CHCl₃ como o eluente). As lactonas foram obtidas como sólidos.

(4*S*,5*S*)-4-hidroxi-5-fenildihidrofuran-2(3H)-ona **79a**. Sólido amarelo pálido: 16 mg, 90% rendimento; pf 78-80 °C; R_f = 0,2 (sílica gel, CHCl₃, eluído duas vezes); IV ν_{max} = 3432, 2929, 1773, 1454, 1310, 1154, 1075, 1020, 742, 699 cm⁻¹; RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,43 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 3H), 5,52 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H),

4,63 (m, 1H), 2,90 (dd, $J = 17,5, 5,1$ Hz, 1H), 2,74 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 1,48 (s, 1H); RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 175,3, 132,3, 129,1, 129,0, 126,3, 85,0, 70,2, 38,5; $[\alpha]_D^{25} = + 34,4$ ($c = 0,98$, MeOH); Condições HPLC: Lux® amilose-2 8:2 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1,1 mL/min; $\lambda = 206$ nm; $t_R = 18,58$ min (majoritário), $t_R = 22,06$ min (minoritário), $r.e = 98:2$

(4*R*,5*R*)-4-hidroxi-5-fenildihidrofuran-2(3H)-ona **79b**. Sólido amarelo pálido: 15 mg, 86% rendimento; Este enantiômero foi obtido usando o protocolo geral de reação do rearranjo de Wolff fotoquímico para o diol ; $[\alpha]_D^{25} = - 36,3$ ($c = 0,98$, MeOH);

Condições HPLC: Lux® amilose-2 8:2 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1,1 mL/min; $\lambda = 206$ nm; $t_R = 16,03$ min (minoritário), $t_R = 21,17$ min (majoritário), $r.e = 99:1$.

(4*S*,5*S*)-4-hidroxi-5-(*p*-toluyl)dihidrofuran-2(3H)-ona **79c**.

Sólido amarelo pálido: 12 mg, 80% rendimento; pf 110-112 °C; $R_f = 0,23$ (sílica gel, CHCl_3 , eluído duas vezes); IV $\nu_{\text{max}} = 3444, 2923, 2853, 1759, 1308, 1152, 1075, 1018, 978,$

$783, 696 \text{ cm}^{-1}$; RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29-7,23 (m, 4H), 5,49 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 2,88 (dd, $J = 17,5, 5,1$ Hz, 1H), 2,72 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,52 (s, 1H); RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 175,4, 139,0, 129,8, 129,7, 126,2, 85,1, 70,1, 38,5, 21,2; $[\alpha]_D^{25} = + 32,9$ ($c = 0,7$, MeOH); HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 193,08592, encontrado 193,08598; Condições HPLC: Lux® amilose-2 8:2 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1,1 mL/min; $\lambda = 206$ nm; $t_R = 13,99$ min (majoritário), $t_R = 20,78$ min (minoritário), $r.e = 99:1$

(4*S*,5*S*)-5-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-hidroxi-dihidrofuran-2(3H)-ona **79d**. Sólido branco: 11 mg, 68% rendimento; pf >160 °C, decomposição; $R_f = 0,2$ (sílica gel, CHCl_3 , eluído duas vezes); IV $\nu_{\text{max}} = 3407, 2921, 2851, 1744, 1487, 1408,$

$1288, 1164, 1076, 1006, 757, 695 \text{ cm}^{-1}$; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H) 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H) 7,49-7,43 (m, 4H), 7,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,57 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 2,92 (dd, $J = 17,5, 5,0$ Hz, 1H), 2,77 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 1,52 (s, 1H); RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 175,2, 142,1, 140,2, 131,9, 128,9, 127,7, 127,7, 127,1, 126,8, 84,9, 70,2, 38,5; $[\alpha]_D^{25} = + 36,0$ ($c = 0,3$, MeOH); HRMS (ESI-

TOF) calculado para $C_{16}H_{15}O_3$ $[M+H]^+$ 255,10157, encontrado 255,10196; Condições HPLC: Chiralpak AD-H, 6:4 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1,0 mL/min; λ = 254 nm; t_R = 5,47 min (minoritário), t_R = 6,50 min (majoritário), *r.e* = 97:3

(4*S*,5*S*)-4-hidroxi-5-(4-nitrofenil)dihidrofuran-2(3H)-ona **79e**. Sólido branco: 10 mg, 72% rendimento; *pf* >160 °C, decomposição ; R_f = 0,13 (sílica gel, 1:1 AcOEt/Hexano); IV ν_{max} = 3473, 2918, 2364, 2322, 1767, 1513, 1349, 1293, 1159, 1062, 1023, 863, 743, 677 cm^{-1} ; RMN- 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,68 (dd, J = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 17,5, 5,2 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 17,5, Hz, 1H), OH ausente; RMN- ^{13}C (101 MHz, CD_3CN) δ 176,7, 148,8, 143,7, 128,7, 124,2, 85,2, 70,7, 39,8; $[\alpha]_D^{25}$ = 40 (c = 0,3, MeOH); HRMS (ESI-TOF) calculado para $C_{10}H_{10}O_5N$ $[M+H]^+$ 224,05535, encontrado 224,05492; Condições HPLC: Lux® amilose-2 6:4 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1,1 mL/min; λ = 254 nm; t_R = 7,35 min (majoritário), t_R = 9,65 min (minoritário), *r.e* = 99:1

(4*S*,5*S*)-5-(4-clorofenil)-4-hidroxi-dihidrofuran-2(3H)-ona **79f**. Sólido amarelo pálido: 9 mg, 85% rendimento; *pf* 96-98 °C; R_f = 0,15 (sílica gel, $CHCl_3$, eluído duas vezes); IV ν_{max} = 3432, 2922, 2852, 1760, 1493, 1463, 1299, 1153, 1089, 1075, 1013, 785 cm^{-1} ; RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46-7,40 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 5,48 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,64 (ddd, J = 5,0, 3,6, 0,7 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 17,6, 5,1 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,09 (s (largo), 1H); RMN- ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175,0, 135,0, 131,7, 129,1, 127,8, 84,4, 70,1, 38,5; $[\alpha]_D^{25}$ = + 41,6 (c = 0,5, MeOH); HRMS (ESI-TOF) calculado para $C_{10}H_{10}O_3Cl$ $[M+H]^+$ 213,03130, encontrado 213,03188; Condições HPLC: Lux® amilose-2 8:2 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1,1 mL/min; λ = 206 nm; t_R = 11,13 min (majoritário), t_R = 15,61 min (minoritário), *r.e* = 99:1

Procedimento para a preparação de sílica gel “basificada”

Em um recipiente de aço inoxidável, uma mistura de sílica gel (200 g) e água destilada (400 mL) foi preparada. Depois, baixo agitação constante, hidróxido de

sódio (micro-perula) foi adicionado em porções até atingir um pH = 10 (próximo a 7 g de NaOH). Posteriormente, a mistura foi filtrada em vácuo e secada a 200 °C por 24 h. Após o procedimento anterior, a sílica “basificada” está lista para ser usada na purificação dos ilídeos de interesse.

Procedimento geral para a síntese dos ilídeos β -cetossulfoxônios

Os ilídeos β -cetossulfoxônio foram sintetizados a través do procedimento previamente reportado^[167] com algumas modificações. Em um balão de 125 mL previamente flambado e acoplado a um condensador de refluxo e baixa atmosfera de argônio, 3,0 g de *tert*-butoxido de potássio (27,2 mmol, 4,0 equiv) e 27,0 mL THF anidro foram adicionados. Depois, são adicionados 4,48 g de iodeto de trimetilsulfônio (20,4 mmol; 3,0 equiv) em uma porção. A suspensão foi aquecida até o refluxo e deixada reagir por 2 horas. Passado este tempo, a mistura foi resfriada a 0° C, seguido de uma lenta adição do respectivo cloreto de ácido (6,8 mmol, 1,0 equiv) (ou o agente acilante respectivo). A mistura é deixada reagir por 3 horas com aumento gradual da temperatura até atingir a temperatura ambiente. Posteriormente, o solvente é removido a pressão reduzida em rota-evaporador. Logo, são adicionados 70 mL de água e o produto extraído usando uma mistura 3:1 CH₂Cl₂:*i*-PrOH (8 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3 x 10 mL), secada com Na₂SO₄ e o solvente removido no rota-evaporador. Seguido, o bruto é solubilizado na menor quantidade possível de AcOEt quente (10-15 mL), e a continuação são adicionados lentamente 15 mL de hexano mantendo agitação constante. O sólido precipitado é lavado com 2 porções de 10 mL de uma mistura hexano:AcOEt (2:1), para assim obter o respectivo ilídeo β -cetossulfoxônio. É importante frisar que alguns dos compostos foram purificados usando cromatografia de coluna flash usando misturas de 3-10% MeOH/CH₂Cl₂ ou MeOH/CHCl₃). Os ilídeos derivados de aminoácidos foram preparados segundo a metodologia reportada por Nugent.^[241]

2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-feniletan-1-ona **144a**. Preparado de acordo procedimento geral usando cloreto de benzoila. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[167] Sólido branco (1,01 g, 76%). R_f = 0,33 (9:1

CHCl₃:MeOH). pf: 116-118 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,83-7,78 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 3H), 4,98 (s, 1H), 3,51 (s, 6H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 182,3, 138,8, 130,7, 128,1 (2C), 126,5 (2C), 68,1, 42,5(2C).

2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(*p*-toluid)etan-1-ona **144b**.

Preparado de acordo procedimento geral, usando cloreto de 4-metilbenzoila. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[167] Sólido branco (801 mg, 56%). R_f = 0,36 (9:1 CHCl₃:MeOH). pf: 141-143 °C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,96 (s, 1H), 3,50 (s, 6H), 2,37 (s, 3H). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ = 182,3, 140,9, 136,1, 128,8(2C), 126,5 (2C), 67,8, 42,5(2C), 21,4.

2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-metoxifenil)etan-1-ona **144c**.

Preparado de acordo procedimento geral usando cloreto de 4-metoxibenzoila. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[240] Sólido amarelado (1,08 g, 70%). R_f = 0,28 (9:1 CHCl₃:MeOH). pf: 157-159 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,91 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,50 (s, 6H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 181,8, 161,7, 131,5, 128,3(2C), 113,3(2C), 67,1, 55,3, 42,7(2C).

2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etan-1-ona **144d**.

Preparado de acordo procedimento geral desde o ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico. Sólido cristalino marrom (recristalizado em AcOEt), (389 mg, 20% para as duas etapas). R_f = 0,33 (9:1 CHCl₃:MeOH). pf: 138-140 °C. IV: ν (cm⁻¹) = 3090, 3002, 2920, 2839, 1591, 1533, 1504, 1461, 1411, 1379, 1316, 1227, 1178, 1156, 1121, 1027, 999, 930, 865, 751, 684, 656. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,07 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 3,52 (s, 6H). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ = 181,5, 152,8(2C), 140,3, 134,3, 103,7(2C), 68,0, 60,8, 56,1(2C), 42,5(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₁₃H₁₉O₅S [M+H]⁺ 287,09477; encontrado 287,09151.

1-(4-clorofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)etan-1-ona **144e**.

Preparado de acordo procedimento geral usando cloreto de 4-clorobenzoila. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[167] Sólido branco

(1,05 mg, 67%). $R_f = 0,33$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 150-152 °C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,73$ (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,95 (s, 1H), 3,51 (s, 6H). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 180,9$, 137,3, 136,7, 128,3(2C), 127,9(2C), 68,5, 42,4(2C).

2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-nitrofenil)etan-1-ona **144f**.

Preparado de acordo procedimento geral usando cloreto de 4-nitrobenzoila. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[240] Sólido amarelo

(1,18 g, 72%). $R_f = 0,33$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: >185 °C (decomposição). RMN-¹H (500 MHz, CD_3CN) $\delta = 8,23$ -8,20 (m, 2H), 7,97-7,94 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 3,48 (s, 6H). RMN-¹³C (126 MHz, CD_3CN): $\delta = 180,0$, 149,9, 146,3, 128,5(2C), 124,3 (2C), 73,9, 41,7(2C).

1-(2-clorofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)etan-1-ona **144g**.

Preparado de acordo procedimento geral usando cloreto de 2-clorobenzoila. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[167] Sólido branco (911 mg, 58%).

$R_f = 0,33$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 133-135 °C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,52$ -7,46 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 3,52 (s, 6H). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 182,4$, 140,3, 130,6, 130,0, 129,8, 128,8, 126,5, 72,5, 42,0(2C).

2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona **144h**.

Preparado de acordo procedimento geral usando cloreto de 4-fluorobenzoila. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[167] Sólido branco

(947 mg, 65%). $R_f = 0,31$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 138-140 °C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,84$ -7,76 (m, 2H), 7,11-7,01 (m, 2H), 4,93 (s, 1H), 3,51 (s, 6H). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 181,0$, 164,4 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 251,3$ Hz), 135,1 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz), 128,0 ($^3J_{\text{C-F}} = 8,8$ Hz, 2C) 115,0 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21,8$ Hz, 2C), 68,0, 42,5 (2C). RMN-¹⁹F (470 MHz, CDCl_3): $\delta = -110,9$ (t, $J_{\text{H-F}} = 6,0$ Hz).

1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)propan-2-ona **144i**. Preparado de acordo procedimento geral usando cloreto de acetila (coluna cromatográfica: 9,5:0,5 CH_2Cl_2 :MeOH). Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[175] Sólido branco (675 mg, 74%). R_f = 0,26 (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 53-55 °C. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 4,38 (s, 1H), 3,39 (s, 6H), 1,95 (s, 3H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ = 187,9, 69,3, 42,1(2C), 27,7.

1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-3,3-dimetilbutan-2-ona **144j**. Preparado de acordo procedimento geral usando cloreto de pivaloila. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura^[167]. Sólido branco (719 mg, 60%). R_f = 0,36 (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 170-172 °C. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 4,44 (s, 1H), 3,38 (s, 6H), 1,12 (s, 9H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ = 197,8, 66,2, 42,3(2C), 40,8, 27,8(3C).

1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-3-fenilpropan-2-ona **144k**. Preparado de acordo procedimento geral usando o cloreto de acila^[274] oriundo do ácido 2-fenilacético (coluna cromatográfica : 9,5:0,5 CH_2Cl_2 :MeOH). Sólido amarelado (643 mg, 45% para as duas etapas). R_f = 0,31 (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 91-93 °C. IV: ν (cm^{-1}) = 3082, 3013, 2922, 1549, 1494, 1372, 1303, 1169, 1114, 1024, 935, 853, 764, 719, 696. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 7,37-7,16 (m, 5H), 4,25 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,35 (s, 6H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ = 188,5, 137,1, 129,4(2C), 128,4(2C), 126,4, 69,6, 48,1, 42,2(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 211,07873; encontrado 211,07850.

1-(2-bromofenil)-3-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)propan-2-ona **144l**. Preparado de acordo procedimento geral usando o cloreto de acila^[274] oriundo do ácido 2-(2-bromofenil)acético (coluna cromatográfica: 9,5:0,5 CH_2Cl_2 : MeOH). Sólido amarelado (806 mg, 41% para as duas etapas). R_f = 0,33 (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 122-125 °C. IV: ν (cm^{-1}) = 3051, 3019, 2993, 2915, 1726, 1531, 1463, 1414, 1369, 1258, 1240, 1183, 1163, 1022, 965, 940, 908, 773, 747, 697, 651. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 7,54 (dd, J = 1,1, 8,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 1,7, 7,6 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 1,2, 7,4, 7,4 Hz, 1H), 7,10 (ddd, J = 1,8, 7,7, 7,7 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,67 (s, 6H). RMN- ^{13}C (126

MHz, CDCl₃): δ = 186,7, 136,9, 132,7, 131,7, 128,2, 127,4, 125,1, 69,7, 48,0, 42,1(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₁₁H₁₄⁸¹BrO₂S [M+H]⁺ 290,98719; encontrado 290,98401.

1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ona **144m**. Preparado de acordo com o procedimento geral usando cloreto de acila^[274] do ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)acético (coluna cromatográfica : 9,7:0,3

CHCl₃:MeOH). Sólido amarelado (776 mg, 38% para as duas etapas). R_f = 0,33 (9:1 CHCl₃:MeOH). pf: 118-120 °C. IV: ν (cm⁻¹) = 3080, 3006, 2925, 2839, 1588, 1556, 1505, 1457, 1421, 1379, 1331, 1237, 1178, 1120, 1028, 1003, 850, 786, 627. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 6,48 (s, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,38 (s, 6H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 188,3, 153,0(2C), 136,5, 132,7, 106,3(2C), 69,7, 60,8, 56,0(2C), 48,3, 42,1(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₁₄H₂₁O₅S [M+H]⁺ 301,11042; calculado 301,11096.

Ácido 2-(2-bromo-3,4,5-trimetoxifenil)acético. Preparado de acordo com o procedimento relatado na literatura a partir do aldeído respectivo^[275]. Sólido amarelado (1,18 g, 85%). R_f = 0,44 (9:1 CHCl₃:MeOH). pf: 149-152: IV: ν (cm⁻¹) = 3013, 2970,

2939, 2840, 1711, 1698, 1567, 1483, 1463, 1428, 1407, 1391, 1326, 1226, 1190, 1167, 1105, 1007, 944, 922, 847, 809, 741, 639. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 9,81 (s (largo), 1H) 6,66 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 2H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 176,4, 152,6, 151,1, 142,5, 128,8, 111,6, 110,2, 61,0, 60,9, 56,1, 41,5. HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₁₁H₁₃⁷⁹BrNaO₅⁺ [M+Na]⁺ 326,98386; encontrado 326,98131.

1-(2-bromo-3,4,5-trimetoxifenil)-3-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)propan-2-ona **144n**. Preparado de acordo com o procedimento geral usando o respectivo cloreto de ácido^[274] do ácido 2-(2-bromo-3,4,5-trimetoxifenil)acético (coluna

cromatográfica: 9,7:0,3 CHCl₃:MeOH). Semi-sólido marrom (1,03 g, 40% para as duas etapas). R_f = 0,41 (9:1 CHCl₃:MeOH). IV: ν (cm⁻¹) = 3007, 2935, 2833, 1559, 1482, 1425, 1392, 1371, 1336, 1166, 1100, 1025, 1005, 852, 815, 730, 699. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 6,69 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s,

3H), 3,60 (s, 2H), 3,39 (s, 6H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 186,7, 152,4, 150,8, 141,7, 132,3, 111,3, 110,3, 69,9, 61,0, 60,9, 56,0, 48,2, 42,1(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₁₄H₂₀⁸¹BrO₅S [M+H]⁺ 381,01889; encontrado 381,01590.

butil 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)acetato **144o**. Preparado de acordo ao procedimento geral usando cloroformiato de butila. Sólido branco (484 mg, 37%). R_f = 0,38 (9:1 CHCl₃:MeOH). pf:

53-55 °C. IV: ν (cm⁻¹) = 3092, 3015, 2959, 2931, 2874, 1616, 1397, 1333, 1305, 1173, 1133, 1023, 872, 760, 686. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 4,11 (s, 1H), 3,94-3,82 (m, 2H), 3,40 (s, 6H), 1,54-1,43 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H). RMN-¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 167,0, 61,5, 57,5, 41,1(2C), 31,4, 19,3, 14,1. HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₈H₁₇O₃S [M+H]⁺ 193,08929; encontrado 193,08683.

tert-butil (S)-(4-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-oxobutan-2-il)carbamato **144p**. Preparado de acordo ao procedimento relatado na literatura usando *N*-Boc L-alanina 4-nitrofenil éster.^[241] Sólido branco (824,0 mg, 46%). R_f = 0,26 (9:1

AcOEt:MeOH). pf: 141-143 °C. [α]_D²⁰ = -24,9 (c 1,24, MeCN). IV: ν (cm⁻¹) = 3358, 3001, 2980, 2920, 1686, 1553, 1526, 1458, 1391, 1365, 1327, 1250, 1178, 1059, 1030, 852, 762. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 5,31 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 3H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 189,0, 155,1, 79,0, 68,0, 52,5, 42,1, 41,9, 28,3(3C), 20,0. HRMS (ESI-TOF) m/z: calculado para C₁₁H₂₂NO₄S [M+H]⁺ 264,1269; encontrado 264,1275. Condições HPLC : Chiralpak AD-H, *n*-hexano:Isopropanol (7,5:2,5), fluxo 0,4 mL min⁻¹; λ = 254 nm; t_R = 18,68 min (minoritário), t_R = 21,12 min (majoritário), *r.e* = 99:1.

benzil-(4-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-oxobutan-2-il)carbamato **144q**. Preparado de acordo ao procedimento relatado na literatura usando *N*-Cbz L,D-alanina 4-nitrofenil éster.^[241] Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura^[241]. Sólido

branco (1,52 g, 75%). $R_f = 0,25$ (9:1 AcOEt:MeOH). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,37\text{--}7,28$ (m, 5H), 5,58 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,23–4,17 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 188,4, 155,7, 136,7, 128,5, 128,0(2\text{C}), 128,0(2\text{C}), 68,1, 66,5, 53,0, 42,2, 42,1, 20,2$.

tert-butil 2-(2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)acetil) pirrolidin-1-carboxilato **144r**. Preparado de acordo ao procedimento relatado na literatura^[241] usando *N*-Boc L,D-prolina 4-nitrofenil éster.^[242]

Sólido branco (1,22 g, 62% rendimento). $R_f = 0,31$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 123–125 °C. IV: ν (cm^{-1}) = 3006, 2975, 2927,

2877, 1681, 1560, 1386, 1365, 1307, 1161, 1115, 1026, 919, 893, 853, 770, 733. Mistura de rotâmeros (1:1) (2* = multiplicidade duplicada). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4,51/4,48$ (2*s, 1H), 4,18/4,06 (2*dd, $J = 3,9, 6,4 / 2,9, 8,3$ Hz, 1H), 3,54–3,42 (m, 2H), 3,41/3,39 (2*s, 6H), 2,19–2,06 (m, 1H), 2,05–1,87 (m, 2H), 1,85–1,77 (m, 1H), 1,46/1,44 (2*s, 9H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 191,07/190,07, 154,52/154,36, 79,27/79,19, 67,37/66,86, 64,16/63,54, 46,96/46,58, 42,23/42,12, 42,06/42,00, 31,52/30,33, 28,49/28,45(3\text{C}), 24,13/23,44$. HRMS (FTMS+pESI) m/z : calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290,14206; encontrado 290,15477.

1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)pentan-2-ona **144s**. Preparado de acordo procedimento geral usando o 4-nitrofenil butirato^[276] (coluna cromatográfica: 9:1 CHCl_3 :MeOH). Sólido amarelado (828 mg,

75%). $R_f = 0,28$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 64–67 °C. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4,37$ (s, 1H), 3,39 (s, 6H), 2,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,60 (tq, $J = 7,4, 7,5$ Hz, 2H), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 191,1, 68,8, 42,9, 42,3(2\text{C}), 19,4, 13,9$.

metil 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)acetato **144t**. Preparado de acordo ao procedimento geral usando dimetil carbonato. Sólido branco (368 mg, 36%). $R_f = 0,33$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 99–101 °C.

IV: ν (cm^{-1}) = 3088, 3010, 2950, 2924, 1620, 1435, 1349, 1331, 1314, 1289, 1173, 1135, 1028, 996, 958, 915, 869, 762, 702, 687. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,95$ (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,39 (s, 6H). RMN- ^{13}C (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 167,2, 57,4,$

49,6, 41,1(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para $C_5H_{11}O_3S$ $[M+H]^+$ 151,04234; encontrado 151,04215.

2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-*N*-fenilacetamida **144u**. Preparado de acordo ao procedimento geral usando fenil isocianato. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[243] Sólido branco (819 mg, 57%). R_f = 0,05 (9:1 $CHCl_3$:MeOH). pf: >180 °C (decomposição). IV: ν (cm^{-1}) = 3262, 3185, 3107, 3050, 2913, 1614, 1581, 1523, 1490, 1436, 1352, 1299, 1250, 1177, 1152, 1039, 1027, 895, 771, 759, 743, 698, 683. RMN- 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 8,71 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,82 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,44 (s, 6H). RMN- ^{13}C (126 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 165,7, 141,3, 128,3(2C), 120,4, 117,8(2C), 59,0, 41,3(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para $C_{10}H_{13}NNaO_2S^+$ $[M+Na]^+$ 234,05592; encontrado 234,06558.

Síntese dos precursores de arino 149a-n

A síntese dos precursores de arino foi realizada de acordo a procedimentos já relatados na literatura e as referências associadas ao seu preparo encontram-se na descrição de cada um deles.

4-metil-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato **149b**. Óleo incoloro. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[197] RMN- 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,30-7,29 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 0,36 (s, 9H). RMN- ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 153,1, 137,2, 136,7, 132,2, 131,7 119,8, 118,5 (q, J_{C-F} = 320,0 Hz), 20,8, -0,8.

3,4,5-trimetoxi-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato **149c**. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura^[277]. Óleo amarelado. RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6,65 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 0,35 (s, 9H). RMN- ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 158,7, 155,0, 149,2, 141,0, 118,6 (q, J_{C-F} = 320,1 Hz), 117,5, 100,7, 61,0, 60,6, 56,1, 1,1.

4,5-dimetoxi-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato **149d**. Óleo amarelado. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[278] RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,90 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 0,35 (s, 9H). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ = 150,6, 148,2, 147,9, 123,1, 118,5 (q, J_{C-F} = 320,1 Hz), 116,6, 104,2, 56,2, 56,1, -0,7.

2-bromo-6-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato **149e**. Óleo incoloro. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[190] RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ = 7,67 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,5, 7,5 1H) 0,40 (s, 9H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 148,8, 137,8, 135,8, 135,7, 129,1, 118,6 (q, J_{C-F} = 320,8 Hz), 116,5, 0,1 (3C).

2,4-dicloro-6-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato **149f**. Sólido incoloro. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[197] RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ = 7,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 0,41 (s, 9H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 146,6, 139,4, 134,5, 134,4, 131,9, 128,4, 118,6 (q, J_{C-F} = 320,9 Hz), -0,2.

4-metoxi-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato **149g**. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[197] RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 9,0, 3,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 0,36 (s, 9H). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ = 158,1, 148,3, 134,2, 121,5, 120,8, 118,5 (q, J_{C-F} = 320,0 Hz), 115,1, 55,6, -0,9.

1-(trimetilsilil)naftalen-2-il trifluorometanosulfonato **149h**. Óleo incoloro. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[245] RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60-7,49 (m, 2H), 7,40 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 0,58 (s, 9H). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ = 152,5, 137,5, 132,4, 132,4, 129,3, 129,0, 128,8, 126,6, 126,3, 119,1 (q, $^2J_{C-F}$ = 1,3 Hz), 118,7, (q, J_{C-F} = 320,7 Hz), 2,2 (3C).

3,6-dimetil-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato **149i**. Sólido incoloro. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[279] RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ = 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 0,43 (s, 9H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 143,3, 137,3, 126,3, 125,9, 123,4, 121,7, 111,6 (q, J_{C-F} = 319,7 Hz), 116,3, 9,8, -5,3 (3C).

3-(trimetilsilil)naftaalen-2-il trifluorometanosulfonato **149j**. Óleo incoloro. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[249] RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,00 (s, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 0,44 (s, 9H). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ = 152,5, 137,5, 134,1, 131,8, 131,0, 127,9, 127,8, 127,7, 126,9, 118,6 (q, J_{C-F} = 320,2 Hz), 116,5, -0,7 (3C).

3-metoxi-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato **149k**. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[247] Óleo incoloro. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,36 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 0,36 (s, 9H). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ = 165,5, 154,7, 131,6, 120,8, 118,6 (q, J_{C-F} = 320,7 Hz), 112,8, 109,5, 55,6, 0,8.

3-(trimetilsilil)piridin-2-il trifluorometanosulfonato **149i**. Óleo incoloro. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[248] RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ = 8,32 (dd, J = 4,8, 2,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,2, 4,8 Hz, 1H), 0,37 (s, 9H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 160,8, 148,7, 146,9, 125,2, 123,2, 118,5 (q, J_{C-F} = 320,5 Hz), -1,6 (3C).

2-(tert-butildimetilsilil)-3-hidroxifenil trifluorometanosulfonato **149m**. Sólido incoloro. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[280] RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ = 7,26 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 0,94 (s, 9H), 0,43 (s, 6H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 162,1, 156,6, 131,6, 118,5 (q, J_{C-F} = 320,3 Hz), 115,4, 114,4, 111,2, (q, $^2J_{C-F}$ = 2,0 Hz) 26,8 (3C), 18,4, -2,1 (2C).

1-tosil-3-(trimetilsilil)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-2-il trifluorometanosulfonato **149n**. Óleo incoloro. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na

literatura.^[281] RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ = 7,75-7,69 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 3,62-3,56 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,75 (dd, J = 6,7, 6,7 Hz, 2H), 1,27 (tt, J = 6,5, 6,5 Hz, 2H), 0,21 (s, 9H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 144,9, 141,2, 135,1, 129,8(2C), 127,9(2C), 126,1 118,4 (q, J_{C-F} = 320,6 Hz), 47,8, 24,8, 21,6, 20,0, -1,4 (3C).

Procedimento geral para a síntese dos ilídeos α -aril- β -cetossulfoxônios **150a-t** e **151a-u**

A um “*vial*” de vidro de 3 mL provido de tampa de teflon e barra magnética, o respectivo ilídeo β -cetossulfoxônio (1,0 equiv, 0,127 mmol), peneira molecular de 4Å em pó ativada (25 mg), CsF (4,0 equiv, 77,4 mg, 0,51 mmol; ou 4,0 equiv. de K₂CO₃ com o uso do precursor de arino **149m**) e acetonitrila seca (1,0 mL) foram adicionados. Baixa agitação vigorosa a 65 °C, o apropriado precursor de arino (1,5 equiv, 0,191 mmol) foi adicionado em três porções (2,0 equiv em quatro porções para derivados de amino ácidos) a intervalos 1 hora. Após 3 horas, o solvente orgânico foi removido a pressão reduzida no rota-evaporador e o produto purificado usando cromatografia de coluna *flash* empregando sílica gel “basificada” e mistura de solventes de 0,5 a 2% de MeOH in CHCl₃.

2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1,2-difeniletan-1-ona **150a**.

Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144a** e **149a**. Sólido amarelado (24,3 mg, 70%). R_f = 0,44 (9:1 CHCl₃:MeOH). pf: 176-179 °C. IV: ν (cm⁻¹) = 3059, 3014, 2919,

1583, 1512, 1405, 1369, 1241, 1196, 1178, 1021, 959, 945, 787, 758, 709, 700, 659, 645. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,39-7,35 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 4H), 7,18-7,12 (m, 4H), 3,64 (s, 6H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 183,1, 140,1, 134,8(2C), 132,0, 129,3, 128,6(2C), 128,2(2C), 127,4(2C), 127,26, 86,77, 43,10(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z : calculado para C₁₆H₁₇O₂S [M+H]⁺ 273,09438; encontrado 273,09269.

2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-fenil-1-(*p*-toluil)etan-1-ona **150b**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144b** e **149a**. Sólido branco (21,2 mg, 58%). $R_f = 0,44$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 141-142 °C. IV: ν (cm^{-1}) = 3025, 2921, 2851, 1670, 1607, 1576, 1512, 1503, 1370, 1246, 1196, 1179, 1119, 1018, 961, 827, 748, 702, 637. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,28$ -7,25 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 3H), 7,19-7,16 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,63 (s, 6H), 2,26 (s, 3H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 183,0$, 139,5, 137,2, 134,8(2C), 132,2, 128,7(2C), 128,2(2C), 128,1(2C), 127,2, 86,4, 43,2(2C), 21,3. HRMS (FTMS+pESI) m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287,11003; encontrado 287,10675.

2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(4-metoxifenil)-2-feniletan-1-ona **150c**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144c** e **149a**. Sólido amarelado (15,0 mg, 39% rendimento). $R_f = 0,44$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 151-153 °C. IV: ν (cm^{-1}) = 3010, 2924, 2839, 1715, 1603, 1580, 1503, 1409, 1368, 1301, 1243, 1168, 1021, 960, 841, 760, 702, 659. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,36$ -7,32 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 3H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,67-6,64 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,62 (s, 6H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 182,3$, 160,5, 134,8(2C), 132,4, 132,3, 130,5(2C), 128,3(2C), 127,2, 112,7(2C), 86,0, 55,1, 43,2(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303,10494 encontrado 303,10490.

2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etan-1-ona **150d**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144d** e **149a**. Sólido amarelado (36,0 mg, 78% rendimento). $R_f = 0,44$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 158-161 °C. IV: ν (cm^{-1}) = 3006, 2982, 2924, 2900, 2837, 1716, 1664, 1587, 1501, 1463, 1409, 1364, 1317, 1219, 1187, 1175, 1118, 1020, 1003, 968, 939, 909, 856, 729, 703, 665. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,28$ -7,21 (m, 5H), 6,68 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,63 (s, 6H), 3,57 (s, 6H). RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 181,3$, 152,0(2C), 139,0, 134,9(2C), 134,6, 132,4, 128,4(2C), 127,5, 106,3(2C), 86,6, 60,7, 55,6(2C), 43,1(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z : calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363,12607; encontrado 363,12372.

1-(4-clorofenil)-2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-feniletan-1-ona **150e**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144e** e **149a**. Sólido branco (22,3 mg, 57% rendimento). $R_f = 0,44$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 171-173 °C. IV:

ν (cm^{-1}) = 3053, 3026, 2923, 2853, 1575, 1512, 1486, 1396, 1368, 1197, 1173, 1089, 1013, 961, 849, 750, 701. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,31$ -7,27 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 2H), 3,62 (s, 6H). RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 181,5$, 138,5, 135,2, 134,7(2C), 131,7, 130,1(2C), 128,4(2C), 127,7(2C), 127,5, 87,1, 42,9(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClNaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 329,03735; encontrado 329,03479.

2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(4-nitrofenil)-2-feniletan-1-ona **150f**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144f** e **149a**. Sólido laranja (23,9 mg, 59% rendimento). $R_f = 0,40$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 126-128 °C. IV:

ν (cm^{-1}) = 3018, 2922, 2851, 1602, 1523, 1343, 1314, 1244, 1198, 1105, 959, 858, 758, 701, 656. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,01$ -7,97 (m, 2H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,16-7,11 (m, 2H), 3,66 (s, 6H). RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 180,1$, 147,8, 146,4, 134,6(2C), 131,0, 129,4(2C), 128,6(2C), 127,9, 122,8(2C), 88,6, 42,6(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 317,07218; encontrado 317,06934.

1-(2-clorofenil)-2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-feniletan-1-ona **150g**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144g** e **149a**. Sólido branco (23,1 mg, 59% rendimento). $R_f = 0,40$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 175-177 °C. IV:

ν (cm^{-1}) = 3018, 2924, 2853, 1568, 1521, 1490, 1430, 1375, 1244, 1198, 1183, 1139, 1049, 1019, 960, 939, 758, 746, 700, 636. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,20$ (dd, $J = 1,5$, 8,0 Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 6H), 7,06 (ddd, $J = 1,5$, 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,01 (ddd, $J = 1,0$, 7,5, 7,5 Hz, 1H), 3,65 (s, 6H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 182,1$, 140,8, 133,9(2C), 130,9, 130,7, 129,3, 128,9, 128,7, 127,9(2C), 127,3, 126,0, 88,2, 42,7(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307,05540; encontrado 307,05251.

2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletan-1-ona **150h**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144h** e **149a**. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[142] Sólido branco

(25,1 mg, 68% rendimento). $R_f = 0,41$ (9:1 CHCl₃:MeOH). IV: ν (cm⁻¹) = 3017, 2923, 1597, 1501, 1402, 1368, 1223, 1153, 1122, 1014, 960, 940, 845, 793, 757, 701. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,38-7,34$ (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,84-6,79 (m, 2H), 3,62 (s, 6H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 181,6$, 163,2 (d, ¹ $J_{C-F} = 249,8$ Hz), 136,2 (d, ⁴ $J_{C-F} = 3,1$ Hz), 134,7(2C), 131,9, 130,7 (d, ³ $J_{C-F} = 8,6$ Hz, 2C), 128,3(2C), 127,4, 114,3 (d, ² $J_{C-F} = 21,5$ Hz, 2C), 86,8, 43,0(2C). RMN-¹⁹F (470 MHz, CDCl₃): $\delta = -112,2$ (t, $J_{H-F} = 6,6$ Hz).

1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-fenilpropan-2-ona **150i**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144i** e **149a**. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[168] Semi-sólido amarelo (16,9 mg, 63% rendimento). $R_f =$

0,36 (9:1 CHCl₃:MeOH). IV: ν (cm⁻¹) = 3016, 2923, 1525, 1490, 1409, 1371, 1307, 1235, 1167, 1021, 967, 940, 761, 702, 654. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,38-7,25$ (m, 5H), 3,49 (s, 6H) 1,90 (s, 3H). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 186,5$, 134,3(2C), 132,5, 128,5(2C), 127,7, 85,9, 43,0(2C), 26,5. HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₁₁H₁₄NaO₂S [M+Na]⁺ 233,06067; encontrado 233,05754.

1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-fenilpentan-2-ona **150j**.

Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144s** e **149a**. Sólido cinza (13,7 mg, 45% rendimento). $R_f = 0,41$ (9:1 CHCl₃:MeOH). pf: 91-93 °C. IV: ν (cm⁻¹) = 2983, 2960, 2924,

2903, 1544, 1488, 1417, 1224, 1198, 1158, 1090, 1030, 945, 756, 701, 657. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,39-7,29$ (m, 3H), 7,28-7,24 (m, 2H), 3,49 (s, 6H), 2,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,6 (tq, $J = 7,4, 7,4$ Hz, 2H), 0,83 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 189,3$, 134,6(2C), 132,2, 128,5 (2C) 127,7, 85,8, 43,1(2C), 40,1, 19,0, 13,9. HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₁₃H₁₉O₂S [M+H]⁺ 239,11003; encontrado 239,10821.

1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3,3-dimetil-1-fenilbutan-2-ona **150k**.

Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144j** e

149a. Sólido amarelado (27,3 mg, 85% rendimento). pf: 88-90 °C.

R_f = 0,41 (9:1 CHCl₃:MeOH). IV: ν (cm⁻¹) = 3029, 3000, 2952,

2868, 1495, 1476, 1395, 1369, 1191, 1166, 1017, 1002, 945, 750, 703, 657. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,36-7,29 (m, 5H), 3,43 (s, 6H) 0,99 (s, 9H). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ = 194,3, 136,7(2C), 132,5, 128,4, 128,1(2C), 87,1, 43,7(2C), 29,6, 28,5(3C). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₁₄H₂₁O₂S [M+H]⁺ 253,12568; encontrado 253,12281.

1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1,3-difenilpropan-2-ona **150l**.

Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144k** e

149a. Sólido branco (20,1 mg, 55% rendimento). pf: 118-120

°C. R_f = 0,41 (9:1 CHCl₃:MeOH). IV: ν (cm⁻¹) = 3056, 3025,

2921, 1602, 1536, 1492, 1407, 1362, 1167, 1072, 1023, 967, 841, 770, 699. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,38-7,32 (m, 3H), 7,28-7,14 (m, 5H), 7,12-7,07 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,45 (s, 6H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 186,1, 137,3, 134,9(2C), 131,8, 129,1(2C), 128,5(2C), 128,1(2C), 128,0, 126,0, 86,0, 44,8, 42,9(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₁₇H₁₉O₂S⁺ [M+H]⁺ 287,11003; encontrado 287,12270.

3-(2-bromofenil)-1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-fenilpropan-

2-ona **150m**. Preparado de acordo ao procedimento geral a

a partir de **144l** e **149a**. Sólido amarelado (26,1 mg, 56%

rendimento). R_f = 0,42 (9:1 CHCl₃:MeOH). pf: 110-112 °C. IV:

ν (cm⁻¹) = 3051, 3019, 2993, 2915, 1726, 1531, 1463, 1414, 1369, 1258, 1240, 1183, 1163, 1022, 965, 940, 908, 773, 747, 697, 651. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 5H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,48 (s, 6H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 184,5, 137,3, 134,7(2C), 132,4, 131,8, 131,6, 128,6(2C), 128,0, 127,8, 127,1, 124,9, 85,7, 45,4, 43,0(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₁₇H₁₈⁷⁹BrO₂S [M+H]⁺ 365,02054; encontrado 365,01718.

1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-fenil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ona **150n**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144m** e **149a**. Óleo amarelo (20,1 mg, 42% rendimento). $R_f = 0,38$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). IV: ν (cm^{-1}) = 3002, 2934, 2838, 1719,

1512, 1589, 1535, 1506, 1456, 1421, 1330, 1236, 1199, 1182, 1122, 1005, 968, 704. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,39$ - $7,34$ (m, 3H), $7,27$ - $7,25$ (m, 2H), $6,28$ (s, 2H), $3,80$ (s, 3H), $3,77$ (s, 6H), $3,47$ (s, 6H), $3,40$ (s, 2H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 186,1$, $152,8$ (2C), $136,2$, $135,0$ (2C), $132,9$, $131,9$, $128,5$ (2C), $128,1$, $106,1$ (2C), $86,2$, $60,7$, $55,9$ (2C), $45,4$, $42,8$ (2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z : calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377,14172; encontrado 377,13663.

tert-butil (S)-(4-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-3-oxo-4-fenilbutan-2-il)carbamato **150o**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144p** e **149a**. Sólido branco (26,0 mg, 60% rendimento). $R_f = 0,45$ (9:1 CHCl_3 :MeOH).

pf: 170 - 173 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +77,6$ (c 1,31, CHCl_3). IV: ν (cm^{-1}) = 3006, 2976, 2925, 2852, 1701, 1551, 1488, 1446, 1389, 1365, 1203, 1168, 1049, 1023, 965, 705. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,39$ - $7,31$ (m, 5H), $5,45$ - $5,43$ (m, 1H), $4,31$ - $4,29$ (m, 1H), $3,56$ (s, 3H), $3,35$ (s, 3H), $1,41$ (s, 9H), $1,07$ (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 186,9$, $155,0$, $134,8$ (2C), $130,6$, $128,9$, $128,4$, $84,8$, $78,8$, $49,8$, $42,9$ (2C), $42,4$, $28,4$ (3C), $19,7$. HRMS (FTMS+pESI) m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 362,13965; encontrado 362,14001. Condições HPLC: Chiralpak AD-H, *n*-hexano:isopropanol (8:2), fluxo 1,0 mL min $^{-1}$; $\lambda = 254$ nm; $t_R = 13,08$ min (minoritário), $t_R = 18,52$ min (majoritário), $r.e = 99:1$.

benzil(4-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-3-oxo-4-fenilbutan-2-il)carbamato **150p**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144q** e **149a**. Semi-sólido amarelado (22,8 mg, 48% rendimento). $R_f = 0,41$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). IV: ν (cm^{-1}) = 3391, 3259, 3028, 2926,

1786, 1704, 1541, 1451, 1390, 1327, 1245, 1200, 1059, 1020, 963, 939, 735, 696. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,43$ - $7,27$ (m, 10H), $5,77$ (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), $5,08$ (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), $5,04$ (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), $4,35$ (dq, $J = 7,0$, $6,9$ Hz, 1H), $3,54$ (s,

3H), 3,34 (s, 3H), 1,11 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 186,3$, 155,4, 136,7, 134,8(2C), 130,5, 129,0, 128,5, 128,4(2C), 127,9(2C), 127,9(2C), 85,0, 66,3, 50,2, 42,8, 42,4, 19,6. HRMS (FTMS+pESI) m/z : calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 396,12400; encontrado 396,1209.

tert-butil-(2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-fenilacetil) pirrolidin-1-carboxilato **150q**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144r** e **149a**. Sólido branco (35,0 mg, 75% rendimento).

$R_f = 0,36$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 125-128 °C. IV: ν (cm^{-1}) = 3004,

2974, 2928, 2874, 1682, 1555, 1365, 1198, 1161, 1118, 1024, 975, 942, 915, 772, 733, 703, 673. Mistura de rotâmeros (1:1) (2* = multiplicidade duplicada). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,46$ -7,28 (m, 5H), 4,38/4,25 (2*dd, $J = 5,7, 7,7 / 4,6 7,7$ Hz, 1H), 3,64/3,52 (2*s, 3H), 3,48/3,30 (2*s, 3H), 3,47-3,31 (m, 2H), 1,96-1,77 (m, 3H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,47/1,45 (2*s, 9H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 187,63/187,42$, 154,26/154,05, 135,05/134,89(2C), 131,23/130,95, 128,57/128,55(2C), 128,02/127,83, 84,05/82,90, 78,80/78,66, 60,37/60,19, 47,46/47,18, 43,43/42,93, 42,87/42,21, 32,14/30,86, 28,68/28,49(3C), 24,19/23,42. HRMS (FTMS+pESI) m/z : calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NNaO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 388,15530; encontrado 388,17232.

2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-N,2-difenilacetamida **150r**.

Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144u** e **149a**. Sólido branco (12 mg, 33% rendimento). pf: 122-125 °C.

$R_f = 0,18$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). IV: ν (cm^{-1}) = 3415, 3050, 3023,

2926, 1684, 1605, 1583, 1498, 1488, 1429, 1314, 1206, 1057, 1031, 1017, 976, 799, 751, 704, 693. RMN- ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 7,43$ -7,32 (m, 7H), 7,14 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,85 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,44 (s, 6H). RMN- ^{13}C (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 164,4$, 140,4, 134,7(2C), 132,7, 128,9(2C), 128,1(2C), 127,5, 121,1, 118,9(2C), 72,3, 42,4(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z : calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}^+$ $[\text{M}+]+$ 288,10528; encontrado 288,11761.

metil 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-fenilacetato **150s**.

Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144t** e **149a**. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os

relatados na literatura^[282]. Sólido branco (14,7 mg, 51% rendimento). $R_f = 0,46$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,35\text{--}7,24$ (m, 5H), 3,61 (s, 3H) 3,41 (s, 6H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 166,6$, 133,7(2C), 132,4, 128,4(2C), 127,2, 70,1, 50,4, 43,1(2C).

butil 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-fenilacetato **150t**.

Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144o** e **149a**. Sólido branco (19,1 mg, 56% rendimento). $R_f = 0,49$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 58-60 °C. IV: ν (cm^{-1}) = 3017, 2957,

2931, 2873, 1621, 1592, 1490, 1456, 1389, 1321, 1219, 1169, 1088, 1069, 1019, 975, 936, 759, 701, 652. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,34\text{--}7,28$ (m, 4H), 7,26-7,21 (m, 1H), 4,04 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,42 (s, 6H), 1,54 (tt, $J = 7,2$, 6,8 Hz, 2H), 1,30 (tq, $J = 7,4$, 7,5 Hz, 2H), 0,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 166,4$, 133,5(2C), 132,6, 128,2(2C) 126,9, 70,2, 62,8, 43,2(2C), 31,1, 19,2, 13,8. HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NaO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 291,10254; encontrado 291,0985.

2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-(2,5-dimetilfenil)-1-(p-toluil)etan-1-ona **151a**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144b** e **149i**. Sólido branco (25,0 mg, 63% rendimento). $R_f = 0,75$ (9:1 CHCl_3 :MeOH).

IV: ν (cm^{-1}) = 3011, 2921, 2865, 1609, 1576, 1514, 1501, 1408, 1361, 1284, 1253, 1195, 1175, 1108, 1017, 849, 815, 749, 727. Mistura de atropoisômeros (1:1). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,25$ (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,07-7,06 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,62 9 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 181,8$, 139,5, 138,6, 137,2, 136,8, 135,3, 131,2, 130,1, 129,4, 128,1, 128,0, 84,4, 43,4, 43,1, 21,3, 20,8, 20,5. HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315,14133; encontrado 315,14130.

2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-(2,5-dimetilfenil)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona **151b**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144h** e **149i**. Sólido branco (25,1 mg, 62% rendimento). $R_f = 0,41$ (9:1 CHCl_3 :MeOH).

pf: 118-120 °C. IV: ν (cm^{-1}) = 3012, 2922, 2856, 1598, 1501, 1406, 1359, 1283, 1194,

1177, 1153, 1107, 1011, 849, 756, 726. Mistura de atropoisômeros (1:1). RMN-¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆, 85 °C): δ = 7,29-7,24 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 1,5, 7,7 Hz, 1H), 6,92-6,86 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). RMN-¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆, 85 °C): δ = 178,8, 161,7 (d, ¹*J*_{C-F} = 246,7 Hz), 137,7, 137,4 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3,2 Hz), 136,3, 134,1, 132,0, 129,3 (d, ³*J*_{C-F} = 16,2 Hz, 2C), 129,2, 128,4, 113,3 (d, ²*J*_{C-F} = 21,4 Hz, 2C), 85,3, 41,7, 41,6, 19,8, 19,4. RMN-¹⁹F (470 MHz, CDCl₃): δ = -112,2 (t, *J*_{H-F} = 6,3 Hz). HRMS (FTMS+pESI) *m/z*: calculado para C₁₈H₁₉FNaO₂S [M+Na]⁺ 341,09820; encontrado 341,09293. Condições HPLC : Lux® celulose-4 7:3 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1,0 mL/min; λ = 254 nm

1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(2,5-dimetilfenil)pentan-2-ona **151c**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144s** e **149i**. Sólido branco (21,0 mg, 62% rendimento). *R*_f = 0,52 (9:1 CHCl₃:MeOH). pf: 165-168 °C. IV: ν (cm⁻¹) = 3053,

3018, 2023, 1582, 1512, 1385, 1257, 1191, 1021, 935, 748, 711. Mistura de atropoisômeros (1:1). RMN-¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆, 85 °C): δ = 7,16-7,15 (m, 1H), 7,05-7,04 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,41 (tq, *J* = 7,4, 7,0 Hz, 2H), 0,74 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). RMN-¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆, 85 °C): δ = 186,1, 137,7, 136,0, 134,3, 132,6, 129,3, 128,4, 83,3, 41,5, 41,4, 39,1, 19,9, 19,4, 17,7, 13,3. HRMS (FTMS+pESI) *m/z*: calculado para C₁₅H₂₂NaO₂S [M+Na]⁺ 289,12327; encontrado 289,12329.

2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-(naftalen-2-il)-1-feniletan-1-ona **151e**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144a** e **149h** ou **149j**. Sólido branco (30,0 mg, 73% rendimento). *R*_f = 0,41 (9:1 CHCl₃:MeOH). pf: 167-170 °C. IV: ν (cm⁻¹) = 3052, 3019, 2921, 1582, 1509, 1384, 1327, 1305,

1256, 1190, 1176, 1116, 1019, 986, 934, 737, 711, 697, 666. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,78-7,74 (m, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 4H), 7,23 (dd, *J* = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 7,18 (tt, *J* = 1,3, 7,4 Hz, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 3,66 (s, 6H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 183,2, 140,0, 133,4, 133,4, 132,5, 132,3, 129,4, 129,4, 128,7(2C), 127,9, 127,6, 127,5(2C), 127,5, 126,0,

125,8, 87,0, 43,1(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₂₀H₁₈NaO₂S [M+Na]⁺ 345,09197; encontrado 345,08771.

2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(naftalen-2-il)etan-1-ona **151f**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144h** e **149j**. Sólido amarelado (31,7 mg, 73% rendimento). R_f = 0,45 (9:1 CHCl₃:MeOH). pf: 139-142 °C. IV: ν (cm⁻¹) = 3052, 2960, 2922, 1598, 1501, 1402,

1374, 1257, 1222, 1189, 1154, 1114, 1015, 986, 934, 846, 748, 686. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,79-7,76 (m, 1H), 7,74-7,66 (m, 3H), 7,47-7,37 (m, 4H), 7,23 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 6,80-6,74 (m, 2H), 3,65 (s, 6H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 181,8, 163,2 (d, ¹J_{C-F} = 250,0 Hz), 136,1 (d, ⁴J_{C-F} = 3,2 Hz), 133,5, 133,4, 132,0, 132,4, 130,8 (d, ³J_{C-F} = 8,6 Hz, 2C), 129,3, 127,9, 127,7, 127,5, 126,1, 126,0, 114,4 (d, ²J_{C-F} = 21,5 Hz, 2C), 86,9, 43,1(2C). RMN-¹⁹F (470 MHz, CDCl₃): δ = -112,0 (t, J_{H-F} = 6,1 Hz). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₂₀H₁₇FNaO₂S [M+Na]⁺ 363,08255; encontrado 363,07855.

1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(naftalen-2-il)pentan-2-ona **151g**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144s** e **149j**. Sólido amarelado (23,5 mg, 64% rendimento). R_f = 0,40 (9:1 CHCl₃:MeOH). pf: 92-94 °C. IV: ν (cm⁻¹) = 3051, 3015, 2960, 2926, 2870, 1535, 1500, 1464, 1384, 1306,

1245, 1200, 1178, 1078, 1022, 934, 829, 748, 689. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,85-7,80 (m, 3H), 7,76 (d, J = 1Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 3,49 (s, 6H), 2,17 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,56 (tq, J = 7,4, 7,5 Hz, 2H), 0,81 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 189,4, 133,6, 133,4, 132,6, 132,1, 129,6, 127,9, 127,8, 127,5, 126,2, 126,1, 86,0, 43,0(2C), 40,1, 19,0, 13,8. HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₁₇H₂₁O₂S [M+H]⁺ 289,12568; encontrado 289,12608.

benzil(4-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-4-(naftalen-2-il)-3-oxobutan-2-il)carbamato **151h**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144q** e **149h** ou **149j**. Sólido amarelado (30,2 mg, 56% rendimento).

$R_f = 0,30$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 143-145 °C. IV: ν (cm^{-1}) = 3220, 3053, 3029, 2973, 2921, 1706, 1539, 1454, 1395, 1257, 1190, 1061, 1020, 984, 936, 946, 730, 696. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,92$ - $7,75$ (m, 4H), $7,54$ - $7,49$ (m, 2H), $7,45$ - $7,22$ (m, 6H), $5,76$ (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), $5,08$ (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), $5,04$ (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), $4,40$ (dq, $J = 7,1, 6,6$ Hz, 1H), $3,59$ (s, 3H), $3,35$ (s, 3H), $1,12$ (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 186,5, 155,4, 136,7, 134,2, 133,5, 133,0, 132,0, 128,6, 128,4(2\text{C}), 128,1, 127,9(2\text{C}), 127,9(2\text{C}), 127,6, 126,6, 126,3, 85,1, 66,3, 50,4, 43,0, 42,4, 19,6$. HRMS (FTMS+pESI) m/z : calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 446,13965; encontrado 446,14140.

2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-(3-metoxifenil)-1-(*p*-toluil)etan-1-ona **151i**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144b** e **149k**. Óleo amarelo (27,4 mg, 68% rendimento). $R_f = 0,37$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). IV: ν (cm^{-1}) = 3023, 3004, 2921, 2851, 2835, 1599, 1575, 1514, 1465,

1424, 1404, 1367, 1306, 1281, 1263, 1198, 1178, 1118, 1042, 1018, 996, 986, 939, 846, 831, 820, 768, 748, 703, 614. RMN- ^1H (500 MHz, C_6D_6): $\delta = 7,79$ (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), $7,09$ - $7,086$ (m, 1H), $7,05$ - $7,02$ (m, 1H), $6,97$ (dt, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), $6,83$ (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), $6,68$ (dd, $J = 2,6, 1,0$ Hz, 1H), $3,29$ (s, 3H), $2,88$ (s, 6H), $1,94$ (s, 3H). RMN- ^{13}C (126 MHz, C_6D_6): $\delta = 182,9, 159,9, 139,4, 138,6, 135,0, 129,5, 129,1, 128,5, 128,3, 120,9, 112,6, 85,9, 54,7, 42,2, 21,2$. HRMS (FTMS+pESI) m/z : calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317,12059; encontrado 317,11877.

2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(3-metoxifenil)etan-1-ona **151j**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144h** e **149k**. Sólido amarelado (30,2 mg, 74% rendimento). $R_f = 0,44$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 68-70 °C. IV: ν (cm^{-1}) = 3006, 2922, 2837,

1597, 1574, 1501, 1402, 1365, 1281, 1261, 1195, 1178, 1152, 1013, 983, 844, 820, 753, 700, 611. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,41$ - $7,36$ (m, 2H), $7,15$ (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), $6,85$ - $6,81$ (m, 2H), $6,79$ (dd, $J = 0,8, 8,3$ Hz, 1H), $6,77$ - $6,74$ (m, 1H), $6,71$ (dd, $J = 1,7, 2,4$ Hz, 1H), $3,71$ (s, 3H), $3,61$ (s, 6H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 181,6, 163,2$ (d, $^1J_{\text{C-F}} = 249,5$ Hz), $159,3, 136,2$ (d, $^4J_{\text{C-F}} = 2,5$ Hz), $133,1, 130,7$ (d, $^3J_{\text{C-F}} = 7,6$ Hz, 2C), $129,1, 127,3, 120,3, 114,4$ (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21,4$ Hz, 2C), $113,0, 86,7, 55,1,$

50,0(2C). RMN-¹⁹F (470 MHz, CDCl₃): δ = -112,1 (t, J_{H-F} = 5,9 Hz). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₁₇H₁₈FO₃S [M+H]⁺ 321,09552; encontrado 321,09270.

3-(5-bromo-2,3,4-trimetoxifenil)-1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilide)-1-(3-metoxifenil)propan-2-ona **151k**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir **144n** e **149k**. Óleo amarelado (29,7 mg, 48% rendimento). R_f = 0,44 (9:1 CHCl₃:MeOH). pf: 88-90

°C. IV: ν (cm⁻¹) = 3001, 2937, 2835, 1564, 1547, 1482, 1464, 1427, 1393, 1336, 1284, 1236, 1284, 1235, 1197, 1163, 1102, 1041, 1004, 938, 814, 731, 703. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,29-7,25 (m, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,49 (s, 6H), RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 184,7, 159,5, 152,2, 150,6, 141,4, 132,9, 132,8, 129,4, 127,1, 120,4, 113,5, 111,1, 110,6, 85,8, 60,9, 60,8, 55,9, 55,2, 45,9, 42,9(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₂₁H₂₆⁸¹BrO₆S [M+H]⁺ 487,06075; encontrado 487,06043.

1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(3-metoxifenil)pentan-2-ona **151l**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144s** e **149k**. Semi-sólido amarelado (19,8 mg, 58% rendimento). R_f = 0,38 (9:1 CHCl₃:MeOH). IV: ν (cm⁻¹) = 2976,

2926, 2853, 1698, 1547, 1487, 1446, 1389, 1365, 1248, 1203, 1165, 1049, 1022, 965, 940, 881, 753, 704. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,28-7,25 (m, 1H), 6,89-6,84 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 1,7, 2,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,48 (s, 6H), 2,14 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,56 (tq, J = 7,4, 7,4 Hz, 2H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 189,3, 159,5, 133,5, 129,2, 127,1, 120,3, 113,2, 85,8, 55,2, 43,0(2C), 40,1, 19,0, 13,9. HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₁₄H₂₁O₃S [M+H]⁺ 269,12059; encontrado 269,11833.

2-(3-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-metoxifenil)etan-1-ona **151m**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144c** e **149e**. Óleo amarelo (15,0 mg, 31% rendimento). R_f = 0,70 (9:1 CHCl₃:MeOH).

IV: ν (cm^{-1}) = 3006, 2958, 2924, 2838, 1661, 1604, 1580, 1472, 1411, 1365, 1302, 1245, 1195, 1171, 1024, 979, 840, 789, 758, 729, 695. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 7,37-7,32 (m, 4H), 7,09-7,07 (m, 2H), 6,70-6,68 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,63 (s, 3H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ = 182,6, 160,7, 137,0, 134,5, 133,3, 132,0, 130,5(2C), 130,0, 129,5, 121,8, 112,9(2C), 84,7, 55,2, 43,4(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}^{81}\text{BrO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383,01341; encontrado 383,01534.

2-(3-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona **151n**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144h** e **149e**. Óleo amarelo (20,0 mg, 42% rendimento). R_f = 0,37 (9:1 CHCl_3 :MeOH). IV: ν (cm^{-1}) = 3011, 2960, 2927, 2871, 1536, 1472, 1407, 1378,

1199, 1073, 1025, 982, 942, 784, 737, 701. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 7,37-7,33 (m, 4H), 7,10-7,07 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 2H), 3,63 (s, 6H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ = 181,9, 163,4 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 250,5 Hz), 137,0, 135,8 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3,2 Hz), 134,0(2C), 133,2, 130,8 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8,7 Hz), 130,2, 129,5, 121,9(2C), 116,1 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 21,6 Hz), 85,5, 43,1(2C). RMN- ^{19}F (470 MHz, CDCl_3): δ = -111,5-(-111,6) (m). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}^{81}\text{BrFO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370,99342; encontrado 370,99448.

1-(4-bromofenil)-1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)pentan-2-ona **151o**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144s** e **149e**. Óleo amarelo (16,0 mg, 40% rendimento). R_f = 0,67 (9:1 CHCl_3 :MeOH). IV: ν (cm^{-1}) = 3011, 2960, 2927, 2871, 1536, 1472, 1407, 1378, 1199, 1073, 1025, 982, 942, 784,

737, 701. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 7,46-7,43 (m, 1H), 7,42-7,416 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 3,51 (s, 6H), 2,15-2,12 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ = 189,1, 137,2, 134,2, 133,2, 130,7, 129,7, 122,1, 84,6, 43,3(2C), 40,0, 19,0, 13,9. HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}^{81}\text{BrO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319,01849; encontrado 319,01947.

tert-butil(*S*)-(4-(3-bromofenil)-4-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-3-oxobutan-2-il)carbamato **151p**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144p** e **149e**. Sólido amarelado (19,0 mg, 36% rendimento). $R_f = 0,47$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 145-148 °C. $[\alpha]_D^{20} = +77,6$ (c 0,585, MeCN).

IV: ν (cm^{-1}) = 2977, 2926, 1700, 1552, 1485, 1475, 1389, 1365, 1203, 1168, 1023, 982, 703. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,48$ -7,45 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 2H), 5,35 (s(largo), 1H), 4,29 (s(largo), 1H), 3,56 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,10 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 186,8$, 155,0, 137,4, 133,5, 132,6, 131,4, 130,2, 122,5, 83,5, 78,9, 49,8, 43,1, 42,7, 28,3, 19,6. HRMS (FTMS+pESI) m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}^{81}\text{BrNNaO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 442,04812; encontrado 442,05023. Condições HPLC: Chiralpak AD-H, *n*-hexano:Isopropanol (8:2), fluxo 1,0 mL min $^{-1}$; $\lambda = 254$ nm; $t_R = 13,79$ min (minoritário), $t_R = 19,90$ min (majoritário), *r.e* = 99:1.

2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(*p*-toluil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)etan-1-ona **151q**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144b** e **149c**. Sólido branco (33,3 mg, 69% rendimento). $R_f = 0,65$ (9:1 CHCl_3 :MeOH). pf: 120-123 °C. IV: ν (cm^{-1}) = 3003, 2924,

2849, 1607, 1577, 1503, 1464, 1409, 1381, 1315, 1302, 1236, 1197, 1172, 1124, 1057, 1017, 942, 860, 835, 748, 729, 686, 637. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,30$ -7,27 (m, 2H), 6,97 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,37 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (s, 6H), 3,62 (s, 6H), 2,27 (s, 3H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 183,1$, 152,6(2C), 139,5, 137,6, 137,2, 128,4(2C), 128,1(2C), 127,5, 112,1(2C), 86,5, 60,8, 56,1(2C), 43,1(2C), 21,2. HRMS (FTMS+pESI) m/z : calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NaO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 399,12367; encontrado 399,12379.

2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(3+4-metoxifenil)etan-1-ona **151r**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144h** e **149g**. Óleo amarelo (21,0 mg, 49% rendimento). $R_f = 0,70$ (9:1 CHCl_3 :MeOH).

IV: ν (cm^{-1}) = 3006, 2922, 2837, 1597, 1574, 1501, 1402, 1365, 1281, 1261, 1195, 1178, 1152, 1013, 983, 844, 820, 753, 700, 611. Mistura de regioisômeros (1:1).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,41-7,37(m, 4H), 7,15 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,10-7,07 (m, 2H), 6,85-6,78 (m, 7H), 6,76-7,74 (m, 1H), 6,71-6,70 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,62 (s, 6H), 3,60 (s, 6H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 181,7, 181,3, 163,2 (d, ¹*J*_{C-F} = 249,8 Hz), 163,1 (d, ¹*J*_{C-F} = 249,8 Hz), 159,3, 159,2, 136,2 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3,0 Hz) (2C), 136,1, 133,1, 130,7 (d, ³*J*_{C-F} = 8,8 Hz) (2C), 129,1, 127,3, 123,7, 120,3, 114,4 (d, ²*J*_{C-F} = 21,4 Hz), 114,3 (d, ²*J*_{C-F} = 21,4 Hz), 113,9, 113,0, 86,7, 86,4, 55,1, 55,13, 43,0, 42,8. RMN-¹⁹F (470 MHz, CDCl₃): δ = -112,1-(-112,2) (m), -112,3-(-112,35) (m). HRMS (FTMS+pESI) *m/z*: calculado para C₁₇H₁₈FO₃S [M+H]⁺ 321,09552; encontrado 321,09270.

1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(3+4-metoxifenil)pentan-2-ona **151s**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144s** e **149g**. Óleo amarelo (22,0 mg, 65% rendimento). *R_f* = 0,62 (9:1 CHCl₃:MeOH). IV: ν (cm⁻¹) =

3006, 2959, 2926, 2871, 2838, 1601, 1530, 1509, 1463, 1412, 1376, 1281, 1242, 1193, 1165, 1104, 1078, 1023, 969, 941, 926, 828, 791, 731, 705, 641. Mistura de regioisômeros (1:1). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,30-7,25 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,89-6,85 (m, 4H), 6,81 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,47 (s, 6H), 3,45 (s, 6H), 2,15-2,08 (m, 4H), 1,59-1,50 (m, 4H), 0,85-0,81 (m, 6H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 189,4, 189,2, 159,4, 159,2, 135,9(2C), 133,5, 129,2, 127,0, 124,1(2C), 120,2, 113,9(2C), 113,1, 85,8, 85,2, 55,1(2C), 42,9, 42,89(2C), 40,0, 39,97, 18,9(2C), 13,83, 13,82. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: calculado para C₁₄H₂₀NaO₃S [M+Na]⁺ 291,1025; encontrado 291,1028.

1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(piridin-2-il)pentan-2-ona **151t**.

Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144s** e **149i**. Sólido marrom (1,5 mg, 5% rendimento). *R_f* = 0,60 (9:1 CHCl₃:MeOH). pf: 120-123 °C. IV: ν (cm⁻¹) = 3006, 2961, 2925,

2871, 1671, 1651, 1609, 1541, 1464, 1429, 1377, 1334, 1308, 1282, 1238, 1200, 1181, 1086, 1028, 1007, 979, 941, 782, 750, 679, 624. RMN-¹H (500 MHz, CD₃CN): δ = 8,54-8,53 (m, 1H), 7,69 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 3,43 (s, 6H), 2,14-2,11 (m, 2H), 1,51-1,43 (m, 2H), 0,78 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). RMN-¹³C (126 MHz, CD₃CN): δ = 189,5, 155,0, 150,0, 137,2, 129,2, 122,0, 90,5, 43,0,

40,9, 19,7, 14,2. HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₁₂H₁₈NO₂S [M+H]⁺ 240,10528; encontrado 240,11536.

1-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)-1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ona **151u**.

Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **144m** e **149m**. Óleo amarelo (16,8 mg, 26% rendimento). R_f = 0,45 (9:1 CHCl₃:MeOH). IV: ν (cm⁻¹) = 3001, 2954, 2930, 2857, 1589, 1573, 1542, 1505,

1462, 1420, 1362, 1331, 1281, 1252, 1236, 1197, 1183, 1123, 1010, 939, 903, 837, 826, 811, 781, 750, 732, 704, 665, 626. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,88-6,84 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,31 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,786 (s, 6H), 3,45 (s, 6H), 3,41 (s, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,20 (s, 6H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 186,0, 155,6, 152,7(2C), 136,1, 133,2, 132,9, 129,3, 128,0, 126,6, 119,9, 106,0(2C), 86,3, 60,6, 55,8(2C), 45,2, 42,6(2C), 25,6(3C), 18,1, -4,5(2C). HRMS (ESI-TOF) m/z: calculado para C₂₆H₃₉O₆SSi [M+H]⁺ 507,2231; encontrado 507,2231.

Procedimento geral para a dessulfurização dos ilídeos α-aril-β-cetosulfoxônio^[283]

Em um experimento típico, Raney-Nickel (50 mL de uma solução aquosa heterogênea) foi adicionado a uma solução do ilídeo sulfoxônio arilado pró-quiral (0,044 mmol) in *i*-PrOH (Isopropanol) (1 mL) e o sistema foi aquecido posteriormente até atingir o refluxo. Uma vez terminada a reação, o bruto reacional foi filtrado por celite e esta é lavada usando 1,5 mL adicionais de isopropanol. O solvente foi removido a pressão reduzida em rota-evaporador e a arilcetona purificada a traves de cromatografia de coluna flash usando uma mistura de hexano:AcOEt (9:1).

1,2-difeniletan-1-ona **153a**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **150a** (4 horas). Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na

literatura.^[284] Sólido branco (5,4 mg, 63% rendimento). R_f = 0,31 (9:1 hexanes:AcOEt). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 8,03-7,99 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 3H), 4,29 (s, 2H). RMN-¹³C

(126 MHz, CDCl_3): δ = 197,6, 136,6, 134,5, 133,1, 129,4(2C), 128,6(2C), 128,6(2C), 128,6(2C), 126,9, 45,5.

2-fenil-1-(*p*-toluile)etan-1-ona **153b**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **150b** (4 horas). Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura^[284]. Sólido branco (8,7 mg, 94% rendimento). R_f =

0,31 (9:1 hexano:AcOEt). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,93-7,89 (m, 2H), 7,36-7,20 (m, 7H) 4,26 (s, 2H), 2,40 (s, 3H). RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ = 197,3, 144,0, 134,8, 134,1, 129,4(2C), 129,3(2C), 128,7(2C), 128,6(2C), 126,8, 45,4, 21,6.

Mistura de arilcetonas (**153a+153c**), Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **150g** (4 horas), Os dados espectroscópicos estão em

concordância com os relatados na literatura^[284], 9,2 mg da mistura de cetonas (1:1). Semi-sólido branco. R_f = 0,31 (9:1 hexanes:AcOEt). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 8,05-7,98 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,38-7,22 (m, 13H), 4,28 (s, 2H), 4,25 (s, 2H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ = 200,9, 197,6, 139,3, 136,6, 134,5, 133,6, 133,1, 131,6, 130,7, 130,4, 129,7, 129,4, 129,0, 128,6, 128,6, 128,6, 128,6, 127,1, 126,9, 126,8, 49,6, 45,5.

2-(naftalen-2-il)-1-feniletan-1-ona **153d**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir **151e** (4 horas). Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[285] Sólido branco (10,6 mg, 98%

rendimento). R_f = 0,29 (9:1 hexano:AcOEt). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 8,07-8,02 (m, 2H), 7,82-7,76 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (tt, J = 1,3, 7,4 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 4H), 7,39 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ = 197,6, 136,6, 133,5, 133,2, 132,4, 132,1, 128,6(2C), 128,6(2C), 128,3, 128,1, 127,6, 127,6, 127,5, 126,1, 125,7, 45,7.

1-fenilpentan-2-ona **153e**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **150j** (0,5 horas). Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[286] Óleo

amarelado (5,6 mg, 82% rendimento). $R_f = 0,10$ (9:1 hexano:AcOEt). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,35\text{--}7,30$ (m, 2H), 7,28–7,24 (m, 1H), 7,22–7,18 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,42 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,58 (tq, $J = 7,4, 7,4$ Hz, 2H), 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 208,4, 134,3, 129,4(2\text{C}), 128,6 (2\text{C}), 126,9, 50,1, 43,9, 17,1, 13,6$.

1-fenilpentan-2-ol **153f**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **150j** (3 horas). Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[287] Óleo

amarelado (4,9 mg, 68% rendimento). $R_f = 0,05$ (9:1 hexano:AcOEt). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,34\text{--}7,29$ (m, 2H), 7,26–7,20 (m, 3H), 3,86–3,80 (m, 1H), 2,83 (dd, $J = 13,6, 4,3$ Hz, 1H), 2,65 (dd, $J = 13,6, 8,4$ Hz, 1H), 1,56–1,37 (m, 5H), 0,94 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 138,6, 129,4(2\text{C}), 128,5 (2\text{C}), 126,4, 72,4, 44,1, 39,0, 18,9, 14,0$.

3,3-dimetil-1-fenilbutan-2-ona **153g**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **150k** (0,5 horas). Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na

literatura.^[288] Óleo amarelado (6,1 mg, 79% rendimento). $R_f = 0,38$ (9:1 hexano:AcOEt). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,33\text{--}7,28$ (m, 2H), 7,25–7,21 (m, 1H), 7,19–7,15 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,20 (s, 9H). RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 212,8, 134,9, 129,5(2\text{C}), 128,4(2\text{C}), 126,6, 44,6, 43,3, 26,4(3\text{C})$.

tert-butil (S)-(3-oxo-4-fenilbutan-2-il)carbamato **153h**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **150o** (0,5 horas).

Óleo amarelado (9,8 mg, 85% rendimento). $R_f = 0,21$ (9:1 hexano:AcOEt). $[\alpha]_D^{20} = -23,2$ (c 1,20, CH_3CN). IV: ν (cm^{-1}) =

3353, 2977, 2928, 1703, 1495, 1454, 1366, 1288, 1247, 1163, 1031, 1019, 865, 782, 730, 698. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,36\text{--}7,30$ (m, 2H), 7,29–7,25 (m, 1H), 7,22–7,18 (m, 2H), 5,22 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,42 (dq, $J = 6,9, 7,0$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 207,0, 155,1, 133,3, 129,5(2\text{C}), 128,7(2\text{C}), 127,1, 79,8, 54,7, 46,2, 28,3(3\text{C}), 17,8$. HRMS (FTMS+pESI) m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 286,14136; encontrado 286,13921. Condições HPLC: Chiralpak AD-H, n -

hexano:isopropanol (9,5:0,5), fluxo 1,0 mL min⁻¹; λ = 206 nm; t_R = 9,39 min (minoritário), t_R = 10,82 min (majoritário), $r.e$ = 99:1.

metil 2-fenilacetato **153i**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **150s** (2 horas). Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura^[289]. (6,3 mg, 95% rendimento). Óleo incoloro. R_f = 0,31 (9:1 hexanes:AcOEt). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,35-7,25 (m, 5H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 2H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 172,0, 133,9, 129,2(2C), 128,6(2C), 127,1, 52,0, 41,2.

2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etan-1-ona **153j**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **150d** (5 horas). Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[290] Sólido amarelado (8,9 mg, 71% rendimento). R_f = 0,20 (9:1 hexano:AcOEt). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,36-7,31 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 5H), 4,25 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 6H). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ = 196,4, 153,0(2C), 142,6, 134,8, 131,7, 129,2(2C), 128,7(2C), 126,9, 106,3(2C), 60,9, 56,2(2C), 45,6.

1-fenil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ona **153k**. Preparado de acordo ao procedimento geral a partir de **150n** (0,5 horas). Óleo amarelo (8,7 mg, 66% rendimento). R_f = 0,08 (9:1 hexano:AcOEt). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,34-7,30 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,32 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 3,73 (s, 2H), 3,65 (s, 2H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 205,7, 153,3(2C), 137,0, 133,9, 129,5(2C), 129,5, 128,7(2C), 127,1, 106,4(2C), 60,8, 56,1(2C), 49,3, 49,1. HRMS (FTMS+pESI) m/z : calculado para C₁₈H₂₀NaO₄ [M+Na]⁺ 323,12538; encontrado 323,12556.

Reações de inserção X-H sobre o ílideo **150a**

1,2-difenil-2-(fenilamino)etan-1-ona **154a**. Preparado de acordo ao procedimento relatado na literatura^[142] a partir de **150a** e anilina. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura^[291]. Óleo amarelado (6,2 mg, 49%).

$R_f = 0,67$ (1:1 hexano:AcOEt). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,01\text{--}7,97$ (m, 2H), 7,51 (tt, $J = 1,3, 7,4$ Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 4H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,18 (tt, $J = 1,3, 7,4$ Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 6,70-6,64 (m, 3H), 6,02 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,40 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 197,0, 146,1, 137,7, 135,0, 133,5, 129,2(2\text{C}), 129,0(2\text{C}), 128,8(2\text{C}), 128,6(2\text{C}), 128,1(2\text{C}), 128,0, 117,8, 113,5(2\text{C}), 62,7$.

1,2-difenil-2-(feniltio)etan-1-ona **154b**. Preparado de acordo ao procedimento relatado na literatura^[240] a partir de **150a** e tiofenol. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura^[292]. Semi-sólido amarelado (11,1 mg, 83%). $R_f = 0,64$ (1:1 hexano:AcOEt). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,94\text{--}7,90$ (m, 2H), 7,50 (tt, $J = 1,3, 7,4$ Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, 4H), 7,32-7,18 (m, 8H), 5,83 (s, 1H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 194,7, 136,5, 135,6, 134,0, 133,3, 133,1(2\text{C}), 128,9(2\text{C}), 128,9(2\text{C}), 128,8(2\text{C}), 128,7(2\text{C}), 128,6(2\text{C}), 128,0, 127,9, 60,3$.

2-cloro-1,2-difeniletan-1-ona **154d**. Preparado de acordo ao procedimento relatado na literatura^[241] a partir de **150a**. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[293] Sólido amarelado (8,0 mg, 79%). $R_f =$

0,62 (1:1 hexano:AcOEt). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,97\text{--}7,94$ (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 3H), 6,31 (s, 1H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 191,4, 135,9, 134,3, 133,7, 129,1(2\text{C}), 129,1(2\text{C}), 129,0, 128,7(2\text{C}), 128,4(2\text{C}), 62,2$.

N-(2-oxo-1,2-difeniletil)acetamida. Preparado de acordo ao procedimento relatado na literatura^[142] a partir de **150a** e acetamida. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[294] Sólido amarelado (6,0 mg,

54%). $R_f = 0,28$ (1:1 hexano:AcOEt). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,99\text{--}7,95$ (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 4H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,04 (s, 3H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 195,8, 169,2, 137,3, 134,3, 133,8, 129,2(2\text{C}), 129,1(2\text{C}), 128,7(2\text{C}), 128,4, 128,2(2\text{C}), 58,4, 23,3$.

Reação de inserção O-H sobre o ilídeo 150a

A um tubo de micro ondas de 4 mL contendo agitador magnético e provido de uma tampa de teflon, o ilídeo β -cetossulfônio arilado (1,0 equiv, 0,044 mmol), ácido *p*-toluensulfônico (20 mol%, 1,5 mg), e mistura 1:1 acetonitrila/H₂O (0,4 mL) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada por 3 horas a 130 °C baixo irradiação micro-ondas. Depois, o solvente foi removido a pressão reduzida usando rota-evaporador e o produto purificado por cromatografia de coluna usando mistura hexano:AcOEt (1:1).

2-hidroxi-1,2-difeniletan-1-ona **154d**. Preparado de acordo ao procedimento prévio a partir de **150a**. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[295] Sólido branco (7,2 mg, 77%). R_f = 0,56 (1:1

hexano:AcOEt). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,93 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,31-7,24 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,57 (s(largo), 1H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 198,9, 138,9, 133,9, 133,4, 129,1(2C), 129,1(2C), 128,7(2C), 128,6, 127,7(2C), 76,2.

Preparo dos aril diazoacetatos 158a-i

Em um balão de duas vias com sistema seco e atmosfera de nitrogênio, prepara-se uma suspensão turva e amarelada do éster desejado (3,3 mmol) e da 4-acetamidobenzeno sulfonilazida 4 mmol; 0,961 g, (ou *orto*-nitrobenzenosulfonil azida para os ésteres **158f-h**, 5,0 mmol; 1,140 g) em acetonitrila seca (10 mL). Resfria-se o sistema a 0 °C e goteja-se 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU) (4,6 mmol; 0,69 mL) por 10 minutos. A mistura é levada a temperatura ambiente e agitada por 15 horas. A mistura resultante é diluída em água destilada (5 mL) e extraída com éter etílico (3 vezes, 20 mL). Em seguida, a solução orgânica é lava com solução de cloreto de amônio 10% (3 vezes, 15 mL), solução saturada de cloreto de sódio (3 vezes, 15 mL), seca com sulfato de magnésio e concentrada. Os diazoésteres **159a-i** foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila (90:10) como eluente.

metil 2-diazo-2-fenilacetato **158a**. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura^[296]. Rendimento 78%. Sólido vermelho. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ = 7,50-7,45 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 1H), 3,86 (s, 3H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 165,6, 128,9(2C), 125,8, 125,4, 123,9(2C), 51,9, ausente (C=N=N).

metil 2-(2-bromofenil)-2-diazoacetato **158b**. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[297] Rendimento 57%. Sólido amarelo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,62 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 7,6, 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 8,0, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 165,9, 133,3, 132,9, 130,1, 127,7, 125,7, 124,5, 52,3, ausente (C=N=N).

etil 2-(4-bromofenil)-2-diazoacetato **158c**. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[298] Rendimento 80%. Sólido laranja. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ = 7,50-7,47 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 2H), 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 164,8, 131,9 (2C), 125,3 (2C), 124,8, 119,2, 61,1, 14,4; ausente (C=N=N).

metil 2-diazo-2-(2-metoxifenil)acetato **158d**. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[299] Rendimento 63%. Óleo laranja. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,55 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 8,3, 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,02 (ddd, J = 7,6, 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 3H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 166,7, 155,5, 130,2, 128,6, 121,1, 113,7, 110,9, 55,5, 51,9, ausente (C=N=N).

2,2,2-trichloroethyl 2-diazo-2-phenylacetate **158f**. Preparado a partir do ester respectivo^[300]. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[300]. Rendimento 72%. Sólido alaranjado. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52-7,47 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 4,91 (s, 2H). RMN-

^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ = 169,9, 132,9, 129,4(2C), 128,6(2C), 127,4, 94,8, 74,2, 40,9.

2,2,2-tricloroetil 2-(4-bromofenil)-2-diazoacetato **158g**. Preparado a partir do ester respectivo.^[266] Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[266] Rendimento 87%. Sólido

laranja. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ = 7,54-7,50 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 4,91 (s, 2H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ = 162,9, 132,0(2C), 125,4, 123,8, 119,9, 94,9, 73,9, ausente (C=N=N).

fenil 2-diazo-2-fenilacetato **158h**. Preparado a partir do ester respectivo.^[301] Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[267] Rendimento

20%. Sólido laranja. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,56-7,52 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 4H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ = 163,5, 150,2, 129,5(2C), 129,0(2C), 126,2, 126,0, 125,0, 125,0, 124,1, 121,7, 110,0.

benzhidril 2-diazo-2-fenilacetato **158i**. Preparado a partir do ester respectivo. Rendimento 96%. Óleo vermelho. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,50-7,47 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 10H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 1H), 7,07 (s, 1H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 164,2, 140,0, 129,9,

128,6, 128,0, 127,0, 125,9, 125,2, 124,0, 77,3.

2-diazociclohexanone **158j**. Obtido a partir da 2-hidroximetilenciclohexanona^[302] do Os dados espectroscópicos estão em concordância com os relatados na literatura.^[303]

.Rendimento 66%. Óleo amarelo. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 2,75-2,71 (m, 2H), 2,38-2,34 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 4H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ = 194,2, 63,6, 37,2, 22,3, 22,3, 21,9.

Método de preparo dos sulfoxonios β -cetossulfoxônios pró-quirais através da reação de inserção em sulfóxidos **159a-c**, **159f-j**

Em um balão de 50 mL com sistema seco e atmosfera de nitrogênio, prepara-se uma solução avermelhada de DMSO seco (15 mL e acetato de ródio (II) (0,015 eq. 0,057 mmol 25 mg) (a temperatura ambiente para a obtenção dos ilídeos **159b-i** ou 60°C para a obtenção do ilídeo **159a** **159j**). Em seguida, goteja-se uma solução do diazo **158a-g** desejado (3,8*mmol) em DMSO seco (15 mL) por 15 horas com auxílio de uma bomba de seringa. Após a adição, a solução resultante é e mantido a temperatura ambiente (a exceção do diazocomposto **158a** e **158j** que é trabalhado a 60 °C) hasta consumo de material de partida. A solução é resfriada a temperatura ambiente, e diluída em acetato de etila (50 mL) e lavada com porções de agua (5 mL) até a solução de acetato de etila não conter mais DMSO (a extração é acompanhada por TLC) (excluído o ilídeo **159j** no qual o DMSO foi removido por destilação a vácuo) . Em seguida, a fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e concentrada. Os ilídeos **159a-j** foram purificados por filtração rápida em coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando acetato de etila como eluente (o ilídeo **159a** foi purificado refluxando em mistura hexano : AcOEt (9:1) e lavando com 2 porções da mesma mistura.

Metil 2-(2-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)acetato

159b. Rendimento 84%. (5 dias). $R_f = 0,6$ (9:1 CHCl_3 :MeOH).

Sólido amarelado; pf: 128-130 °C. IV: ν (cm^{-1}) = 3012, 2946, 1622, 1467, 1434, 1333, 1253, 1227, 1117, 1019, 937, 749,

722, 666. RMN- ^1H (500 MHz, CCl_3) δ 7,64 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 2H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,31 (ddd, $J = 7,5, 7,5, 1,35$ Hz, 1H), 7,18 (ddd, $J = 7,7, 7,5, 1,8$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,13 (s, 3H). RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ 166,6, 137,1, 133,0, 132,9, 131,3, 129,8, 127,7, 68,9, 50,5, 43,4, 41,2. HRMS (FTMS+pESI) m/z : calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}^{81}\text{BrO}_3\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306,98211; encontrado 306,97704

Etil 2-(4-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfanilidenn)acetato

159c. Rendimento 45%. (5 dias). RMN- ^1H (400 MHz,

CCl_3) δ 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,10 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,43 (s, 6H), 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz,

3H). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 165,9, 134,9(2C), 131,5, 131,3(2C), 120,8, 68,6, 59,0, 43,4(2C), 14,7. HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₁₂H₁₆⁷⁹BrO₃S⁺ [M+H]⁺ 318,99980; encontrado 318,99945.

2,2,2-tricloroetil 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetato **159f**. Rendimento 91%. (6 dias). R_f = 0,65 (9:1 CHCl₃:MeOH). Sólido branco; pf: 108-110 °C. IV: ν (cm⁻¹) = 3019, 2932, 1639, 1491, 1371, 1322, 1209,

1174, 1101, 1021, 813, 747, 700. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,24 (m, 5H), 4,74 (s, 2H), 3,43 (s, 6H). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 163,5, 133,6(2C), 131,4, 128,3(2C), 127,3, 96,5, 72,8, 71,0, 42,9(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₁₂H₁₄³⁵Cl₃O₃S⁺ [M+H]⁺ 342,97237; encontrado 342,96838

2,2,2-tricloroetil 2-(4-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)acetato **159g**. Rendimento 93%. (6 dias). Sólido branco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,41 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,46 (s, 6H).

RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ 163,2, 135,0(2C), 131,4(2C), 130,2, 121,3, 96,3, 72,8, 69,5, 43,0(2C).

fenil 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetato **159h**. Rendimento 80%. R_f = 0,64 (9:1 CHCl₃:MeOH). Sólido amarelado; pf: 127-129 °C. IV: ν (cm⁻¹) = 3013, 2925, 1640, 1593, 1489, 1335, 1173, 1159, 1005, 988, 795, 750, 693.

RMN-¹H (500 MHz, CCl₄) δ 7,46-7,41 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 3,43 (s, 6H). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 164,4, 151,4, 133,7(2C), 129,0(2C), 128,4(2C), 127,3, 124,7, 122,2(2C), 70,9, 42,9(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₁₆H₁₇O₃S⁺ [M+H]⁺ 289,08929; encontrado 289,08559.

benzidril 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetato **159i**. Rendimento 89%. (5 dias). R_f = 0,67 (9:1 CHCl₃:MeOH). Sólido branco; pf: 118-120 °C. IV: ν (cm⁻¹) = 3028, 2929, 1631, 1491, 1322, 1216, 1173, 1014, 748, 699. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,34 (m, 4H),

7,31-7,28 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 10H), 6,86 (s, 1H), 3,37 (s, 6H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ 164,8, 141,9(2C), 133,8(2C), 132,4, 128,3(2C), 128,2(4C), 127,2(2C), 127,1, 126,7(4C), 75,2, 70,6, 43,1(2C). HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₂₃H₂₃O₃S⁺ [M+H]⁺ 379,13624; encontrado 379,13431

2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)ciclohexan-1-ona **159j**. Rendimento 28% . (2 dias). R_f = 0,57 (9:1 CHCl₃:MeOH). Sólido marrom ; pf: 155-158 °C. IV: ν (cm⁻¹) = 3000, 2931, 2832, 1529, 1409, 1327, 1185, 1142, 1025, 958, 740, 703, 649. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3,46 (s, 6H), 2,35-2,31 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 2H), 1,77-1,71 (m, 4H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ = 185,4, 75,1, 42,4(2C), 36,6, 24,2, 23,3, 21,8. HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₈H₁₅O₂S⁺ [M+H]⁺ 175,07873; encontrado 175,07573.

metil 2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)acetato **160**. Rendimento 70%. Sólido branco .RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,26 (m, 2H), 6,97 (ddd, J = 7,5, 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,55 (d, J = 7,1 Hz, 1H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ 174,2, 157,1, 130,0, 129,4, 126,9, 120,9, 111,2, 70,1, 55,6, 52,7.

metil 2-(metil(oxo)(fenil)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetato **159k**. Rendimento 27%. R_f = 0,64 (9:1 CHCl₃:MeOH). Sólido branco; pf: 127-129 °C. IV: ν (cm⁻¹) = 3014, 2945, 1640, 1593, 1490, 1433, 1325, 1221, 1169, 1067, 972, 745, 700, 684. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,98-7,87 (m, 2H), 7,59-7,50 (m, 3H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,17 (tt, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,34 (s, 3H). RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 166,6, 139,0, 133,3, 133,2, 132,9, 129,4, 128,3, 127,7, 126,9, 70,4, 50,5, 44,9. HRMS (FTMS+pESI) m/z: calculado para C₁₆H₁₇O₃S⁺ [M+H]⁺ 289,08929; encontrado 289,08458

(R,R)-Me,Duphos(AuCl)₂ **162**. Obtido através do procedimento relatado na literatura.^[269] 90% Rendimento. Sólido branco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73-7,60, (m, 4H), 3,69-3,55 (m, 2H), 2,97-2,87 (m, 2H) 2,53-2,41 (m, 2H), 2,30-2,14 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,43-1,32 (m, 6H), 1,13-1,00 (m, 6H).

Procedimento geral para reação de inserção de anilina com ílideo **159a**

Em um balão de duas vias dotado com sistema de atmosfera de nitrogênio, preparou-se uma solução do catalizador **162** selecionado (5 mol%, 0,005 mmol) e triflato de prata (10 mol% 0,01 mmol 3 mg) em DMF (1 mL) seco e degaseificado por 30 minutos antes de utilizá-lo na reação. A solução resultante foi agitada por 30 minutos com proteção da luz (envolveu-se o balão da reação com papel alumínio para evitar a passagem de luz ambiente). Então, adicionou-se o ílideo desejado (0,1 mmol) e anilina (1,5 eq. 0,15 mmol 14 μ L). A solução resultante foi agitada por 16-24 horas a temperatura ambiente. O bruto de reação foi adicionado diretamente a coluna cromatográfica em sílica gel e os produtos de reação **164a-d** purificados utilizando hexano e acetato de etila (95:5) como eluente.

metil 2-(naftalen-1-ilamino)-2-fenilacetato **164a**. Rendimento 44%. Sólido amarelado. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,03-8,00 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 3H), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,34 (dd, J = 7,1, 1,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,79 (s, 3H); RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 172,6, 141,1, 137,5, 134,4, 129,1, 128,8, 128,5, 127,4, 126,5, 126,0, 125,1, 123,6, 120,2, 118,2, 105,7, 60,9, 53,1

metil 2-fenil-2-(fenilamino)acetato **164b**. Rendimento 54%. Sólido branco RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,51-7,47 (m, 2H), 7,38-7,28 (m, 3H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,70 (tt, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,57-6,54 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,73 (s, 3H). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 172,3, 145,9, 137,6, 129,2(2C), 128,9(2C), 128,3, 127,2(2C), 118,1, 113,4(2C), 60,7, 52,8.

metil 2-((4-metoxifenil)amino)-2-fenilacetato **164c**. Rendimento 60%. Sólido amarelo. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,46 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H) 6,73-6,70 (m, 2H), 6,55-6,51 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,66 (s(largo), 1H) 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H); RMN-¹³C

(126 MHz, CDCl₃) δ 172,5, 152,5, 140,2, 137,8, 129,9, 128,3, 127,3, 114,8, 114,8, 61,7, 55,7, 52,7

metil 2-((4-nitrofenil)amino)-2-fenilacetato **164d**.

Rendimento 62%. Sólido amarelo .RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ = 8,04-8,00 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 3H) 6,52-6,48 (m, 2H), 5,83 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H); RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ

171,1, 150,8, 138,9, 135,9, 129,2, 128,9, 127,0, 126,2, 112,1, 59,9, 53,3.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] WOTIZ, J. H.; BUCO, S. N. The arndt-eistert synthesis of unsaturated acids1. **Journal of Organic Chemistry**, v. 20, n. 2, p. 210–214, 1955.
- [2] GRUNDMANN, C. Ein neues Verfahren zur Überführung von Carbonsäuren in Aldehyde. **Justus Liebig's Annalen der Chemie**, v. 524, n. 1, p. 31–48, 1936.
- [3] REGITZ, M. New Methods of Preparative Organic Chemistry. Transfer of Diazo Groups. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 6, n. 9, p. 733–749, 1967.
- [4] DANHEISER, R. L.; MILLER, R. F.; BRISBOIS, R. G.; PARK, S. Z. An improved method for the synthesis of α -diazo ketones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 6, p. 1959–1964, 1990.
- [5] HARMON, R. E.; SOOD, V. K.; GUPTA, S. K. A new synthesis of α,β -unsaturated diazo-ketones: An improved synthesis of 4-diazo-3-oxo-1-phenyl-1-butene (diazomethyl styryl ketone). **Synthesis**, v. 1974, n. 8. p. 577–578, 1974.
- [6] ROSENQUIST, N. R.; CHAPMAN, O. L. A general method for the synthesis of reactive α,β -unsaturated diazomethyl ketones: allenyl diazomethyl ketone and vinyl diazomethyl ketone. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 41, n. 20, p. 3326–3327, 1976.
- [7] ALLER, E.; MOLINA, P.; LORENZO, A. ChemInform Abstract: N-Isocyanotriphenyliminophosphorane, a Convenient Reagent for the Conversion of Acyl Chlorides into α -Diazoketones. **ChemInform**, v. 31, n. 29, 2010.
- [8] ROSSET, I. G.; BURTOLOSO, A. C. B. Preparation of Z- α,β -Unsaturated Diazoketones from Aldehydes. Application in the Construction of Substituted Dihydropyridin-3-ones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 18, p. 9464–9470, 2013.
- [9] PINHO, V. D.; BURTOLOSO, A. C. B. Preparation of α,β -Unsaturated Diazoketones Employing a Horner–Wadsworth–Emmons Reagent. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 1, p. 289–292, 2011.
- [10] BURTOLOSO, A. C. B.; DIAS, R. M. P.; BERNARDIM, B. α,β -Unsaturated Diazoketones as Useful Platforms in the Synthesis of Nitrogen Heterocycles. **Accounts of Chemical Research**, v. 48, n. 4, p. 921–934, 2015.
- [11] DOYLE, M. P.; MCKERVEY, M. A.; YE, T. **Modern catalytic methods for organic synthesis with diazo compounds : from cyclopropanes to ylides**. New York, NY: Wiley, 1998, 652 p.
- [12] DOYLE, M. P. Transition Metal Carbene Complexes: Diazodecomposition, Ylide, and Insertion. **Comprehensive Organometallic Chemistry II**, p. 421–468, 1995.
- [13] GUILLENA, G. Alpha-Heteroatom Functionalization of Carbonyl Compounds, in **Comprehensive Enantioselective Organocatalysis**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013, p. 757–790.
- [14] GILLINGHAM, D.; FEI, N. Catalytic X–H insertion reactions based on carbenoids. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 12, p. 4918–4931, 2013.

- [15] CABALLERO, A.; PEREZ, J. Dimensioning the Term Carbenoid. **Chemistry A European Journal**, v. 23, p. 14389–14393, 2017.
- [16] DOYLE, M. P.; WESTRUM, L. J.; WOLTHUIS, W. N. E.; SEE, M. M.; BOONE, W. P.; BAGHERI, V.; PEARSON, M. M. Electronic and steric control in carbon-hydrogen insertion reactions of diazoacetoacetates catalyzed by dirhodium(II) carboxylates and carboxamides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 115, n. 3, p. 958–964, 1993.
- [17] BURTOLOSO, A.; SANTIAGO, J.; BERNARDIM, B.; TALERO, A. Advances in the Enantioselective Metal-catalyzed N-H and O-H Insertion Reactions with Diazocarbonyl Compounds. **Current Organic Synthesis**, v. 12, n. 5, p. 650–659, 2015.
- [18] CHEN, D.; ZHU, D. X.; XU, M. H. Rhodium(I)-Catalyzed Highly Enantioselective Insertion of Carbenoid into Si-H: Efficient Access to Functional Chiral Silanes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 138, n. 5, p. 1498–1501, 2016.
- [19] ZHU, S. F.; ZHOU, Q. L. Transition-metal-catalyzed enantioselective heteroatom-hydrogen bond insertion reactions. **Accounts of Chemical Research**, v. 45, n. 8, p. 1365–1377, 2012.
- [20] GONG, J.; LIN, G.; SUN, W.; LI, C.-C.; YANG, Z. Total Synthesis of (±) Maoecrystal V. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 47, p. 16745–16746, 2010.
- [21] LI, S.-H.; WANG, J.; NIU, X.-M.; SHEN, Y.-H.; ZHANG, H.-J.; SUN, H.-D.; LI, M.-L.; TIAN, Q.-E.; LU, Y.; CAO, P.; ZHENG, Q.-T. Maoecrystal V, Cytotoxic Diterpenoid with a Novel C 19 Skeleton from *Isodon eriocalyx* (Dunn.) Hara. **Organic Letters**, v. 6, n. 23, p. 4327–4330, 2004.
- [22] KAWAMURA, M. Y.; TALERO, A. G.; SANTIAGO, J. V.; GARAMBEL-VILCA, E.; ROSSET, I. G.; BURTOLOSO, A. C. B. Six-Step Syntheses of (-)-1-Deoxyaltronojirimycin and (+)-1-Deoxymannonojirimycin from N-Z-O-TBDPS-1-serinal. **Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 21, p. 10569–10575, 2016.
- [23] KIRMSE, W. 100 Years of the Wolff rearrangement. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2002, n. 14, p. 2193–2256, 2002.
- [24] KURTI, L.; CZAKO, B. **Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms**. Elsevier Academic Press: Burlington, MA, 2005, 864 p.
- [25] STRAUSZ, O. P.; FRATER, G. Mechanism of the Wolff rearrangement. III. **Journal of the American Chemical Society**, v. 92, n. 22, p. 6654–6656, 1970.
- [26] ARNDT, F.; EISTERT, B. Ein Verfahren zur Überführung von Carbonsäuren in ihre höheren Homologen bzw. deren Derivate. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)**, v. 68, n. 1, p. 200–208, 1935.
- [27] WANG, B.; XIE, Y.; YANG, Q.; ZHANG, G.; GU, Z. Total Synthesis of Aquatolide: Wolff Ring Contraction and Late-Stage Nozaki-Hiyama-Kishi Medium-Ring Formation. **Organic Letters**, v. 18, n. 20, p. 5388–5391, 2016.
- [28] PRESSET, M.; COQUEREL, Y.; RODRIGUEZ, J. Microwave-Assisted Wolff Rearrangement of Cyclic 2-Diazo-1,3-Diketones: An Eco-compatible Route to α -Carbonylated Cycloalkanones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 1, p. 415–418, 2009.
- [29] HUANG, Z.; WANG, C.; TOKUNAGA, E.; SUMII, Y.; SHIBATA, N. Stereoselective

Synthesis of β -Lactam-triflones under Catalyst-Free Conditions. **Organic Letters**, v. 17, n. 22, p. 5610–5613, 2015.

- [30] DALTON, A. M.; ZHANG, Y.; DAVIE, C. P.; DANHEISER, R. L. Synthesis of 2-indanones via [4 + 1] annulation reactions of (trialkylsilyl)arylketenes. **Organic Letters**, v. 4, n. 15, p. 2465–2468, 2002.
- [31] KARIMOV, R. R.; TAN, D. S.; GIN, D. Y. Synthesis of the hexacyclic triterpene core of the jujuboside saponins via tandem Wolff rearrangement–intramolecular ketene hetero-Diels–Alder reaction. **Tetrahedron**, v. 74, n. 26, p. 3370–3383, 2018.
- [32] GALVEZ, J.; CASTILLO, J.-C.; QUIROGA, J.; RAJZMANN, M.; RODRIGUEZ, J.; COQUEREL, Y. Divergent Chemo-, Regio-, and Diastereoselective Normal Electron-Demand Povarov-Type Reactions with α -Oxo-ketene Dienophiles. **Organic Letters**, v. 16, n. 16, p. 4126–4129, 2014.
- [33] MANDLER, M. D.; TRUONG, P. M.; ZAVALIJ, P. Y.; DOYLE, M. P. Catalytic Conversion of Diazocarbonyl Compounds to Imines: Applications to the Synthesis of Tetrahydropyrimidines and β -Lactams. **Organic Letters**, v. 16, n. 3, p. 740–743, 2014.
- [34] PRESSET, M.; MOHANAN, K.; HAMANN, M.; COQUEREL, Y.; RODRIGUEZ, J. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Hydrazones with α -Oxo-ketenes: A Three-Component Stereoselective Entry to Pyrazolidinones and an Original Class of Spirooxindoles. **Organic Letters**, v. 13, n. 15, p. 4124–4127, 2011.
- [35] BERNARDIM, B.; PINHO, V. D.; BURTOLOSO, A. C. B. α,β -Unsaturated Diazoketones as Platforms in the Asymmetric Synthesis of Hydroxylated Alkaloids. Total Synthesis of 1-Deoxy-8,8a-diepicastanospermine and 1,6-Dideoxyepicastanospermine and Formal Synthesis of Pumiliotoxin 251D. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 21, p. 9926–9931, 2012.
- [36] PINHO, V. D.; BURTOLOSO, A. C. B. Total synthesis of (–)-indolizidine 167B via an unusual Wolff rearrangement from an α,β -unsaturated diazoketone. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 7, p. 876–878, 2012.
- [37] BERNARDIM, B.; HARDMAN-BALDWIN, A. M.; BURTOLOSO, A. C. B. LED lighting as a simple, inexpensive, and sustainable alternative for Wolff rearrangements. **RSC Advances**, v. 5, n. 18, p. 13311–13314, 2015.
- [38] RADOSEVICH, A. T.; CHAN, V. S.; SHIH, H.-W.; TOSTE, F. D. Synthesis of (–)-Octalactin A by a Strategic Vanadium-Catalyzed Oxidative Kinetic Resolution. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 20, p. 3755–3758, 2008.
- [39] TAPIOLAS, D. M.; ROMAN, M.; FENICAL, W.; STOUT, T. J.; CLARDY, J. Octalactins A and B: cytotoxic eight-membered-ring lactones from a marine bacterium, *Streptomyces* sp. **Journal of the American Chemical Society**, v. 113, n. 12, p. 4682–4683, 1991.
- [40] PERCHELLET, J. P.; PERCHELLET, E. M.; NEWELL, S. W.; FREEMAN, J. A.; LADESICH, J. B.; JEONG, Y.; SATO, N.; BUSZEK, K. Antitumor activity of novel octalactin A analogs in murine leukemia cells in vitro. **Anticancer research**, v. 18, n. 1A, p. 97–106, 1998.
- [41] DANHEISER, R. L.; BRISBOIS, R. G.; KOWALCZYK, J. J.; MILLER, R. F. An annulation method for the synthesis of highly substituted polycyclic aromatic and heteroaromatic compounds. **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, n.

8, p. 3093–3100, 1990.

- [42] WILLUMSTAD, T. P.; BOUDREAU, P. D.; DANHEISER, R. L. Synthesis of Highly Substituted Quinolines via a Tandem Ynamide Benzannulation/Iodocyclization Strategy. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 23, p. 11794–11805, 2015.
- [43] DIAS, R. M. P.; MOMO, P. B.; BURTOLOSO, A. C. B. One-step syntheses of substituted 2-pyrrolidinones and 3-pyrrolidinones from α,β -unsaturated diazoketones and amines. Application in the synthesis of barmumycin. **Tetrahedron**, v. 73, n. 26, p. 3720–3729, 2017.
- [44] ROSSET, I. G.; DIAS, R. M. P.; PINHO, V. D.; BURTOLOSO, A. C. B. Three-Step Synthesis of ($\pm$)-Preussin from Decanal. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 14, p. 6748–6753, 2014.
- [45] BERNARDIM, B.; LORDELLO, L.; BURTOLOSO, A. α,β -Unsaturated Diazoketones as Versatile Building Blocks for the Synthesis of Hydroxylated Piperidines, Indolizidines and Quinolizidines. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 17, p. 2099–2103, 2013.
- [46] LEDROIT, V.; DEBITUS, C.; LAVAUD, C.; MASSIOT, G. Jaspines A and B: two new cytotoxic sphingosine derivatives from the marine sponge Jaspis sp. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 2, p. 225–228, 2003.
- [47] KURODA, I.; MUSMAN, M.; OHTANI, I. I.; ICHIBA, T.; TANAKA, J.; GRAVALOS, D. G.; HIGA, T. Pachastrissamine, a cytotoxic anhydrophytosphingosine from a marine sponge, Pachastrissa sp. **Journal of Natural Products**, v. 65, n. 10, p. 1505–1506, 2002.
- [48] NIMIT C SHAH, A. D. S.; PRINGLE, S. D.; DONNAN, P. T. Spironolactone has antiarrhythmic activity in ischaemic cardiac patients without cardiac failure. **Journal of Hypertension**, v. 25, n. 11, p. 2345–2351, 2007.
- [49] LAEKEMAN, G. M.; MERTENS, J.; TOTTE, J.; BULT, H.; VLIETINCK, A. J.; HERMAN, A. G. Isolation and Pharmacological Characterization of Vernolepin. **Journal of Natural Products**, v. 46, n. 2, p. 161–169, 1983.
- [50] HUANG, J.; YOKOYAMA, R.; YANG, C.; FUKUYAMA, Y. Merrilactone A, a novel neurotrophic sesquiterpene dilactone from *Illicium merrillianum*. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 32, p. 6111–6114, 2000.
- [51] JERRIS, P. J.; SMITH, A. B. Synthesis and configurational assignment of geiparvarin: a novel antitumor agent. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 46, n. 3, p. 577–585, 1981.
- [52] RAJU, R.; GROMYKO, O.; FEDORENKO, V.; HERRMANN, J.; LUZHETSKYY, A.; MÜLLER, R. Rubimycinone A, a new anthraquinone from a terrestrial *Streptomyces* sp. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 8, p. 900–902, 2013.
- [53] YABU, Y.; SUZUKI, T.; NIHEI, C.; MINAGAWA, N.; HOSOKAWA, T.; NAGAI, K.; KITA, K.; OHTA, N. Chemotherapeutic efficacy of ascofuranone in *Trypanosoma vivax*-infected mice without glycerol. **Parasitology International**, v. 55, n. 1, p. 39–43, 2006.
- [54] TATA, R. R.; HARMATA, M. A. Synthesis of Dihydrofuran-3(2*H*)-ones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 13, p. 6839–6845, 2015.
- [55] ELLIS, G. W. L.; JOHNSON, C. D.; ROGERS, D. N. Reversal of electronic effects

between inter- and intra-molecular Michael addition reactions. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, v. 0, n. 1, p. 36–37, 1982.

- [56] LIAO, M.; DONG, S.; DENG, G.; WANG, J. Synthesis of oxygen-containing heterocyclic compounds based on the intramolecular O–H insertion and Wolff rearrangement of α -diazocarbonyl compounds. **Tetrahedron Letters**, v. 47, n. 27, p. 4537–4540, 2006.
- [57] CALTER, M. A.; SUGATHAPALA, P. M.; ZHU, C. Aldol-cyclization reaction sequence for the synthesis of tetrahydrofurans. **Tetrahedron Letters**, v. 38, n. 22, p. 3837–3840, 1997.
- [58] PADWA, A.; SÁ, M. M. Rhodium(II)-Catalysed Intramolecular O-H Insertion of α -Diazo- γ -Azido- δ -Hydroxy- β -Ketoesters: Evidence for a Novel Sigmatropic Rearrangement of an Allylic Azide Intermediate. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 10, n. 3, p. 231–236, 1999.
- [59] ZHANG, W.; ROMO, D. Transformation of fused bicyclic and tricyclic β -lactones to fused γ -lactones and 3(2*H*)-furanones via ring expansions and O-H insertions. **Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 23, p. 8939–8942, 2007.
- [60] LACRAMPE, F.; LÉOST, F.; DOUTHEAU, A. Rhodium carbenoid mediated cyclisation of α -diazo- β -keto- δ -hydroxy-phenylsulfones. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 24, p. 4773–4776, 2000.
- [61] JONES, K.; TOUTOUNJI, T. A short protocol for the synthesis of spirocyclic tetrahydrofurans via intramolecular O–H insertion. **Tetrahedron**, v. 57, n. 12, p. 2427–2431, 2001.
- [62] EVANS, P. A.; ROSEMAN, J. D. Stereoselective synthesis of cis-2,5-disubstituted tetrahydrofuran-3-ones via an acyl radical cyclization. **Tetrahedron Letters**, v. 36, n. 1, p. 31–34, 1995.
- [63] BERLIN, S.; ERICSSON, C.; ENGMAN, L. Radical Carbonylation/Reductive Cyclization for the Construction of Tetrahydrofuran-3-ones and Pyrrolidin-3-ones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 22, p. 8386–8396, 2003.
- [64] EVANS, P. A.; MURTHY, V. S.; ROSEMAN, J. D.; RHEINGOLD, A. L. Enantioselective Total Synthesis of the Nonisoprenoid Sesquiterpene (–)-Kumausallene. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 38, n. 21, p. 3175–3177, 1999.
- [65] YE, L.; CUI, L.; ZHANG, G.; ZHANG, L. Alkynes as Equivalents of α -Diazo Ketones in Generating α -Oxo Metal Carbenes: A Gold-Catalyzed Expedient Synthesis of Dihydrofuran-3-ones. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 10, p. 3258–3259, 2010.
- [66] CAI, J.; WANG, X.; QIAN, Y.; QIU, L.; HU, W.; XU, X. Gold-Catalyzed Oxidative Cyclization/Aldol Addition of Homopropargyl Alcohols with Isatins. **Organic Letters**, v. 21, n. 2, p. 369–372, 2019.
- [67] FU, J.; SHANG, H.; WANG, Z.; CHANG, L.; SHAO, W.; YANG, Z.; TANG, Y. Gold-Catalyzed Rearrangement of Allylic Oxonium Ylides: Efficient Synthesis of Highly Functionalized Dihydrofuran-3-ones. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 15, p. 4198–4202, 2013.
- [68] HODGSON, D. M.; ANGRISH, D.; ERICKSON, S. P.; KLOESGES, J.; LEE, C. H. Consecutive Alkene Cross-Metathesis/Oxonium Ylide Formation–Rearrangement:

Synthesis of the Anti-HIV Agent Hyperolactone C. **Organic Letters**, v. 10, n. 24, p. 5553–5556, 2008.

- [69] CLARK, J. S.; YANG, G.; OSNOWSKI, A. P. Synthesis of the C-18–C-34 Fragment of Amphidinolides C, C2, and C3. **Organic Letters**, v. 15, n. 7, p. 1464–1467, 2013.
- [70] YAKURA, T.; OZONO, A.; MATSUI, K.; YAMASHITA, M.; FUJIWARA, T. Application of a Stereoselective Rhodium(II)-Catalyzed Oxonium Ylide Formation–[2,3]-Sigmatropic Rearrangement of an α -Diazo- β -keto Ester to the Synthesis of 2-epi-Cinatin C1 Dimethyl Ester. **Synlett**, v. 24, n. 01, p. 65–68, 2012.
- [71] CLARK, J. S.; VIGNARD, D.; PARKIN, A. Synthesis of the Tricyclic Core of Labiatin A and Australin A. **Organic Letters**, v. 13, n. 15, p. 3980–3983, 2011.
- [72] MAO, B.; FAÑANÁS-MASTRAL, M.; FERINGA, B. L. Catalytic Asymmetric Synthesis of Butenolides and Butyrolactones. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 15, p. 10502–10566, 2017.
- [73] DOYLE, M. P.; VAN OEVEREN, A.; WESTRUM, L. J.; PROTOPOPOVA, M. N.; CLAYTON, T. W. Asymmetric synthesis of lactones with high enantioselectivity by intramolecular carbon-hydrogen insertion reactions of alkyl diazoacetates catalyzed by chiral rhodium(II) carboxamides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 113, n. 23, p. 8982–8984, 1991.
- [74] DOYLE, M. P.; DYATKIN, A. B.; TEDROW, J. S. Synthesis of 2-deoxyxylolactone from glycerol derivatives via highly enantioselective carbon-hydrogen insertion reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 35, n. 23, p. 3853–3856, 1994.
- [75] BODE, J. W.; DOYLE, M. P.; PROTOPOPOVA, M. N.; ZHOU, Q. L. Intramolecular regioselective insertion into unactivated prochiral carbon-hydrogen bonds with diazoacetates of primary alcohols catalyzed by chiral dirhodium(II) carboxamidates. Highly enantioselective total synthesis of natural lignan lactones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 61, n. 26, p. 9146–9155, 1996.
- [76] DOYLE, M. P.; HU, W. Enantioselective carbon–hydrogen insertion is an effective and efficient methodology for the synthesis of (r)-(-)-baclofen. **Chirality**, v. 14, n. 2–3, p. 169–172, 2002.
- [77] DOYLE, M. P.; CATINO, A. J. A short stereoselective synthesis of (+)- and (–)-2-oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-3-one by intramolecular carbon–hydrogen insertion catalyzed by chiral dirhodium(II) carboxamidates. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 14, n. 7, p. 925–928, 2003.
- [78] FRENCH, A. N.; BISSMIRE, S.; WIRTH, T. Iodine electrophiles in stereoselective reactions: Recent developments and synthetic applications. **Chemical Society Reviews**, v. 33, n. 6, p. 354–362, 2004.
- [79] CHEN, G.; MA, S. Enantioselective Halocyclization Reactions for the Synthesis of Chiral Cyclic Compounds. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 49, n. 45, p. 8306–8308, 2010.
- [80] BLANDIN, V.; CARPENTIER, J.-F.; MORTREUX, A. New one pot synthesis of a chiral α -hydroxy- γ -butyrolactone via sequential asymmetric hydrogenation of an α,γ -diketoester. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 9, n. 16, p. 2765–2768, 1998.
- [81] BLANDIN, V.; CARPENTIER, J.-F.; MORTREUX, A. Asymmetric Hydrogenation of 2,4-Dioxo Esters: Selective Synthesis of 2-Hydroxy-4-oxo Esters and Direct Access to Chiral 2-Hydroxy-4-butyrolactones. **European Journal of Organic Chemistry**, v.

1999, n. 8, p. 1787–1793, 1999.

- [82] BENINCORI, T.; RIZZO, S.; PILATI, T.; PONTI, A.; SADA, M.; PAGLIARINI, E.; RATTI, S.; GIUSEPPE, C.; DE FERRA, L.; SANNICOLÒ, F. Process-scale preparation of enantiomerically pure γ -lactones by asymmetric hydrogenation of γ -ketoesters and comparative tests of the sensory properties of some antipodes. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 15, n. 14, p. 2289–2297, 2004.
- [83] STARODUBTSEVA, E. V.; TUROVA, O. V.; VINOGRADOV, M. G.; GORSHKOVA, L. S.; FERAPONTOV, V. A.; STRUCHKOVA, M. I. A convenient route to chiral γ -lactones via asymmetric hydrogenation of γ -ketoesters using the RuCl_3 –BINAP–HCl catalytic system. **Tetrahedron**, v. 64, n. 51, p. 11713–11717, 2008.
- [84] KOLB, H. C.; VANNIEUWENHZE, M. S.; SHARPLESS, K. B. Catalytic Asymmetric Dihydroxylation. **Chemical Reviews**, v. 94, n. 8, p. 2483–2547, 1994.
- [85] KAPFERER, T.; BRÜCKNER, R. Asymmetric Dihydroxylation of β,γ -Unsaturated Carboxylic Esters with Trisubstituted C=C Bonds – Enantioselective Syntheses of Trisubstituted γ -Butyrolactones. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2006, n. 9, p. 2119–2133, 2006.
- [86] LOPP, M.; PAJU, A.; KANGER, T.; PEHK, T. Asymmetric Baeyer-Villiger oxidation of cyclobutanones. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 42, p. 7583–7586, 1996.
- [87] MALKOV, A. V.; FRISCOURT, F.; BELL, M.; SWARBRICK, M. E.; KOČOVSKÝ, P. Enantioselective Baeyer–Villiger Oxidation Catalyzed by Palladium(II) Complexes with Chiral *P,N*-Ligands. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 11, p. 3996–4003, 2008.
- [88] CAVARZAN, A.; BIANCHINI, G.; SGARBOSSA, P.; LEFORT, L.; GLADIALI, S.; SCARSO, A.; STRUKUL, G. Catalytic Asymmetric Baeyer-Villiger Oxidation in Water by Using Pt^{II} Catalysts and Hydrogen Peroxide: Supramolecular Control of Enantioselectivity. **Chemistry A European Journal**, v. 15, n. 32, p. 7930–7939, 2009.
- [89] BURSTEIN, C.; GLORIUS, F. Organocatalyzed Conjugate Umpolung of α,β -Unsaturated Aldehydes for the Synthesis of γ -Butyrolactones. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, n. 45, p. 6205–6208, 2004.
- [90] COHEN, D. T.; SCHEIDT, K. A. Cooperative Lewis acid/N-heterocyclic carbene catalysis. **Chemical Science**, v. 3, n. 1, p. 53–57, 2012.
- [91] SOHN, S. S.; ROSEN, E. L.; BODE, J. W. N-heterocyclic carbene-catalyzed generation of homoenolates: γ -butyrolactones by direct annulations of enals and aldehydes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 44, p. 14370–14371, 2004.
- [92] ZHANG, L. A Non-Diazo Approach to α -Oxo Gold Carbenes via Gold-Catalyzed Alkyne Oxidation. **Accounts of Chemical Research**, v. 47, n. 3, p. 877–888, 2014.
- [93] WEI, H.; BAO, M.; DONG, K.; QIU, L.; WU, B.; HU, W.; XU, X. Enantioselective Oxidative Cyclization/Mannich Addition Enabled by Gold(I)/Chiral Phosphoric Acid Cooperative Catalysis. **Angewandte Chemie**, v. 130, n. 52, p. 17446–17450, 2018.
- [94] RIESER, M. J.; KOZLOWSKI, J. F.; WOOD, K. V.; MCLAUGHLIN, J. L. Muricatacin: A simple biologically active acetogenin derivative from the seeds of *annona muricata* (annonaceae). **Tetrahedron Letters**, v. 32, n. 9, p. 1137–1140, 1991.
- [95] VANRHEENEN, V.; KELLY, R. C.; CHA, D. Y. An improved catalytic OsO_4 oxidation

- of olefins to cis-1,2-glycols using tertiary amine oxides as the oxidant. **Tetrahedron Letters**, v. 17, n. 23, p. 1973–1976, 1976.
- [96] CRIEGEE, R. Osmiumsäure-ester als Zwischenprodukte bei Oxydationen. **Justus Liebig's Annalen der Chemie**, v. 522, n. 1, p. 75–96, 1936.
- [97] JACOBSEN, E. N.; MARKO, I.; MUNGALL, W. S.; SCHROEDER, G.; SHARPLESS, K. B. Asymmetric dihydroxylation via ligand-accelerated catalysis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, n. 6, p. 1968–1970, 1988.
- [98] HERMITAGE, S. A.; MURPHY, A.; NIELSEN, P.; ROBERTS, S. M. An efficient protocol for the stereoselective dihydroxylation of ene-ester systems. **Tetrahedron**, v. 54, n. 43, p. 13185–13202, 1998.
- [99] NICOLAOU, K. C.; YUE, E. W.; LA GRECA, S.; NADIN, A.; YANG, Z.; LERESCHE, J. E.; TSURI, T.; NANIWA, Y.; DE RICCARDIS, F. Synthesis of Zaragozic Acid A/Squalstatin S1. **Chemistry A European Journal**, v. 1, n. 7, p. 467–494, 1995.
- [100] KOBAYASHI, Y.; WILLIAM, A. D.; TOKORO, Y. Sharpless asymmetric dihydroxylation of trans-propenylphosphonate by using a modified AD-mix- α and the synthesis of fosfomycin. **Journal of Organic Chemistry**, v. 66, n. 23, p. 7903–7906, 2001.
- [101] BENNANI, Y. L.; SHARPLESS, K. B. Asymmetric dihydroxylation (AD) of N,N-dialkyl and N-methoxy-N-methyl α,β - and β,γ -unsaturated amides. **Tetrahedron Letters**, v. 34, n. 13, p. 2079–2082, 1993.
- [102] LAURENSEN, J. A. B.; PARKINSON, J. A.; PERCY, J. M.; RINAUDO, G.; ROIG, R. Multigramme synthesis and asymmetric dihydroxylation of a 4-fluorobut-2 *E* -enoate. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 9, n. 1, p. 2660–2668, 2013.
- [103] AHMED, M. M.; BERRY, B. P.; HUNTER, T. J.; TOMCIK, D. J.; O'DOHERTY, G. A. De novo enantioselective syntheses of galacto-sugars and deoxy sugars via the iterative dihydroxylation of dienoate. **Organic Letters**, v. 7, n. 4, p. 745–748, 2005.
- [104] NAMITO, Y.; MICHIGAMI, K.; NAGAHASHI, T.; MATSUBARA, R.; HAYASHI, M. Selective Synthesis of Partially Protected D-Talopyranosides and D-Gulopyranosides via Catalytic Asymmetric Dihydroxylation: Multiplier Effects of Substrate Control and Catalyst Control. **Organic Letters**, v. 18, n. 23, p. 6058–6061, 2016.
- [105] BONINI, C.; D'AURIA, M.; FEDELI, P. First controlled asymmetric dihydroxylation of thiophene acrylates. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 21, p. 3813–3815, 2002.
- [106] TEICHERT, A.; JANTOS, K.; HARMS, K.; STUDER, A. One-pot homolytic aromatic substitutions/HWE olefinations under microwave conditions for the formation of a small oxindole library. **Organic Letters**, v. 6, n. 20, p. 3477–3480, 2004.
- [107] IBARRA, C. A.; ARIAS, S.; FERNÁNDEZ, M. J.; SINISTERRA, J. V. Efficient Wittig–Horner synthesis of acyclic α -enones with an asymmetric carbon at the γ -position using barium hydroxide. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, v. 0, n. 5, p. 503–508, 1989.
- [108] SMITH, D. A.; REYNOLDS, D. N.; WOO, L. K. Cyclopropanation catalyzed by osmium porphyrin complexes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 115, n. 6, p. 2511–2513, 1993.
- [109] DEMONCEAU, A.; LEMOINE, C.; NOELS, A. Osmium-catalysed cyclopropanation of olefins. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 7, p. 1025–1026, 1996.

- [110] CURCI, R.; DIFURIA, F.; CIABATTONI, J.; CONCANNON, P. W. Reaction of α -diazoketones with *m*-chloroperoxybenzoic acid. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 39, n. 22, p. 3295–3297, 1974.
- [111] ZHAO, Y.; JIANG, N.; CHEN, S.; PENG, C.; ZHANG, X.; ZOU, Y.; ZHANG, S.; WANG, J. Concise and diastereoselective approach to syn- and anti-*N*-tosyl- α -hydroxy β -amino acid derivatives. **Tetrahedron**, v. 61, n. 27, p. 6546–6552, 2005.
- [112] MA, M.; LI, C.; PENG, L.; XIE, F.; ZHANG, X.; WANG, J. An efficient synthesis of aryl α -keto esters. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 22, p. 3927–3929, 2005.
- [113] DUPAU, P.; EPPLE, R.; THOMAS, A. A.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. Osmium-Catalyzed Dihydroxylation of Olefins in Acidic Media: Old Process, New Tricks. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 344, n. 3–4, p. 421–433, 2002.
- [114] JUNTILLA, M. H.; HORMI, O. E. O. Sodium chlorite as an efficient oxidant and hydroxy ion pump in osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation. **Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 14, p. 4816–4820, 2004.
- [115] KOLB, H. C.; ANDERSSON, P. G.; SHARPLESS, K. B. Toward an Understanding of the High Enantioselectivity in the Osmium-Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation (AD). 1. Kinetics. **Journal of the American Chemical Society**, v. 116, n. 4, p. 1278–1291, 1994.
- [116] EAMES, J.; MITCHELL, H. J.; NELSON, A.; O'BRIEN, P.; WARREN, S.; WYATT, P. An efficient protocol for Sharpless-style racemic dihydroxylation. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, v. 0, n. 8, p. 1095–1104, 1999.
- [117] ZHANG, S. L.; DENG, Z. Q. Copper-catalyzed retro-aldol reaction of β -hydroxy ketones or nitriles with aldehydes: Chemo- and stereoselective access to (*E*)-enones and (*E*)-acrylonitriles. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 30, p. 7282–7294, 2016.
- [118] HAJRA, S.; KARMAKAR, A.; BHOWMICK, M. Silver (I)-promoted asymmetric halohydrin reaction of chiral *N*-enoyl-2-oxazolidinones: scope and limitations. **Tetrahedron**, v. 61, n. 9, p. 2279–2286, 2005.
- [119] NICOLAOU, K. C.; BARAN, P. S.; ZHONG, Y. L.; CHOI, H. S.; YOON, W. H.; HE, Y.; FONG, K. C. Total synthesis of the CP molecules CP-263,114 and CP-225,917- Part 1: Synthesis of key intermediates and intelligence gathering. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 38, n. 11, p. 1669–1675, 1999.
- [120] HUDLICKY, T.; RANU, B. C.; NAQVI, S. M.; SRNAK, A. Intramolecular Simmons-Smith reaction and other synthetic alternatives to cyclopropanation of dienic diazo ketones. Parallel decomposition pathways of a sterically congested diazo ketone and its vinylcyclopropane under thermal, photolytic, acid-catalyzed, and radical-release conditions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 50, n. 1, p. 123–127, 1985.
- [121] BURGER, K.; RUDOLPH, M.; NEUHAUSER, GOLD, H.M. Ein einfacher Zugang zu Aminosäuren mit einer Diazofunktion in der Seitenkette ausgehend von Asparaginsäure. **Synthesis**, v. 1992, n. 11, p. 1150–1156, 1992.
- [122] BAR, S. Organocatalysis in the stereoselective bromohydrin reaction of alkenes. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 88, n. 7, p. 605–612, 2010.
- [123] MOORTHY, J. N.; SENAPATI, K.; KUMAR, S. IBX-I₂ redox couple for facile generation of IOH and I⁺: Expedient protocol for iodohydroxylation of olefins and iodination of aromatics. **Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 16, p. 6287–6290,

2009.

- [124] DEMERSEMAN, P.; RISSÉ, S.; ROYER, R. Sur une transformation inattendue de l' amino-3 nitro-2 benzofuranne par l'acide acétique. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 18, n. 4, p. 695–696, 1981.
- [125] YE, T.; MCKERVEY, M. A. Organic Synthesis with α -Diazo Carbonyl Compounds. **Chemical Reviews**, v. 94, n. 4, p. 1091–1160, 1994.
- [126] PARSONS, S. R.; HOOPER, J. F.; WILLIS, M. C. O -Substituted Alkyl Aldehydes for Rhodium-Catalyzed Intermolecular Alkyne Hydroacylation: The Utility of Methylthiomethyl Ethers. **Organic Letters**, v. 13, n. 5, p. 998–1000, 2011.
- [127] BEDFORD, S. B.; BELL, K. E.; FENTON, G.; HAYES, C. J.; KNIGHT, D. W.; SHAW, D. Iodoetherification of homoallylic alcohols: A stereoselective approach to tetrahydrofurans. **Tetrahedron Letters**, v. 33, n. 43, p. 6511–6514, 1992.
- [128] WEI, W.-G.; QIAN, W.-J.; ZHANG, Y.-X.; YAO, Z.-J. Bromoetherification-based strategy towards the spirocyclic chromophore of chlorofusin. **Tetrahedron Letters**, v. 47, n. 25, p. 4171–4174, 2006.
- [129] CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. Reactions of Carbon Nucleophiles with Carbonyl Compounds, in **Advanced Organic Chemistry**. Boston, MA: Springer US, 2007, p. 63–214.
- [130] EDMONDS, M.; ABELL, A. The Wittig Reaction, in **Modern Carbonyl Olefination**. Weinheim, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2003, p. 1–17.
- [131] PORTER, M. J. Nitrogen, Oxygen and Sulfur Ylide Chemistry. **Synthesis**, v. 2003, n. 07, p. 1134–1134, 2003.
- [132] AGGARWAL, V. K.; WINN, C. L. Catalytic, asymmetric sulfur ylide-mediated epoxidation of carbonyl compounds: Scope, selectivity, and applications in synthesis. **Accounts of Chemical Research**, v. 37, n. 8, p. 611–620, 2004.
- [133] ILLA, O.; ARSHAD, M.; ROS, A.; MCGARRIGLE, E. M.; AGGARWAL, V. K. Practical and Highly Selective Sulfur Ylide Mediated Asymmetric Epoxidations and Aziridinations Using an Inexpensive, Readily Available Chiral Sulfide. Applications to the Synthesis of Quinine and Quinidine. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 6, p. 1828–1830, 2010.
- [134] ZHURAKOVSKIY, O.; TÜRKMEN, Y. E.; LÖFFLER, L. E.; MOORTHIE, V. A.; CHEN, C. C.; SHAW, M. A.; CRIMMIN, M. R.; FERRARA, M.; AHMAD, M.; OSTOVAR, M.; MATLOCK, J. V.; AGGARWAL, V. K. Enantioselective Synthesis of the Cyclopirolic Acid Family Using Sulfur Ylides. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 57, n. 5, p. 1346–1350, 2018.
- [135] LIN, J. W.; KURNIAWAN, Y. D.; CHANG, W. J.; LEU, W. J.; CHAN, S. H.; HOU, D. R. Asymmetric synthesis of (-)-brevipolide H through cyclopropanation of the α,β -unsaturated ketone. **Organic Letters**, v. 16, n. 20, p. 5328–5331, 2014.
- [136] ANGAMUTHU, V.; CHANG, W. J.; HOU, D. R. Anti-addition of Dimethylsulfoxonium Methylide to Acyclic α,β -Unsaturated Ketones and Its Application in Formal Synthesis of an Eicosanoid. **ACS Omega**, v. 2, n. 8, p. 4088–4099, 2017.
- [137] MCAULAY, K.; CLARK, J. S. Total Synthesis of 7-epi-Pukalide and 7-Acetylsinunumaximol B. **Chemistry A European Journal**, v. 23, n. 41, p. 9761–9765, 2017.

- [138] HERAVI, M. M.; ASADI, S.; NAZARI, N.; MALEKZADEH LASHKARIANI, B. Developments of Corey-Chaykovsky in Organic Reactions and Total Synthesis of Natural Products. **Current Organic Synthesis**, v. 13, n. 3, p. 308–333, 2016.
- [139] SUAREZ, A. I. O.; DEL RÍO, M. P.; REMERIE, K.; REEK, J. N. H.; DE BRUIN, B. Rh-Mediated C1-Polymerization: Copolymers from Diazoesters and Sulfoxonium Ylides. **ACS Catalysis**, v. 2, n. 9, p. 2046–2059, 2012.
- [140] BUSCH, ; STAIGER, C. L.; STODDARD, J. M.; SHEA, K. J. Living Polymerization of Sulfur Ylides. Synthesis of Terminally Functionalized and Telechelic Polymethylene. **Macromolecules**, v. 35, n. 22, p. 8330–8337, 2002.
- [141] GANDELMAN, M.; NAING, K. M.; RYBTCHINSKI, B.; POVERENOV, E.; BEN-DAVID, Y.; ASHKENAZI, N.; GAUVIN, R. M.; MILSTEIN, D.; REHO, V. A General Method for Preparation of Metal Carbenes via Solution- and Polymer-Based Approaches. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 43, p. 15265–15272, 2005.
- [142] VAITLA, J.; BAYER, A.; HOPMANN, K. H. Synthesis of Indoles and Pyrroles Utilizing Iridium Carbenes Generated from Sulfoxonium Ylides. **Angewandte Chemie**, v. 129, n. 15, p. 4341–4345, 2017.
- [143] MANGION, I. K.; RUCK, R. T.; RIVERA, N.; HUFFMAN, M. A.; SHEVLIN, M. A Concise Synthesis of a β -Lactamase Inhibitor. **Organic Letters**, v. 13, n. 20, p. 5480–5483, 2011.
- [144] MOLINARO, C.; BULGER, P. G.; LEE, E. E.; KOSJEK, B.; LAU, S.; GAUVREAU, D.; HOWARD, M. E.; WALLACE, D. J.; O'SHEA, P. D. CRTH2 Antagonist MK-7246: A Synthetic Evolution from Discovery through Development. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 5, p. 2299–2309, 2012.
- [145] LIU, Y.; SHAO, X.; ZHANG, P.; LU, L.; SHEN, Q. Trifluoromethyl-Substituted Sulfonyl Ylide: Rh-Catalyzed Carbenoid Addition to Trifluoromethylthioether. **Organic Letters**, v. 17, n. 11, p. 2752–2755, 2015.
- [146] ZHU, J.; LIU, Y.; SHEN, Q. Direct Difluoromethylation of Alcohols with an Electrophilic Difluoromethylated Sulfonyl Ylide. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 55, n. 31, p. 9050–9054, 2016.
- [147] BURTOLOSO, A. C. B.; DIAS, R. M. P.; LEONARCZYK, I. A. Sulfoxonium and sulfonyl ylides as diazocarbonyl equivalents in metal-catalyzed insertion reactions. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2013, n. 23, p. 5005–5016, 2013.
- [148] JANOT, C.; PALAMINI, P.; DOBSON, B. C.; MUIR, J.; AÏSSA, C. Palladium-Catalyzed Synthesis of Bis-Substituted Sulfoxonium Ylides. **Organic Letters**, v. 21, n. 1, p. 296–299, 2019.
- [149] OOST, R.; NEUHAUS, J. D.; MERAD, J.; MAULIDE, N. **Sulfur Ylides in Organic Synthesis and Transition Metal Catalysis**, Cham, Springer, 2017, p. 73–115.
- [150] ANDERSEN, K. K.; Stereochemistry and chiroptical properties of the sulphonyl group. in **The Chemistry of the Sulphonyl Group, Part 1**, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2010, p. 229–266.
- [151] LEDINGHAM, E.; MERRITT, C.; SUMBY, C.; TAYLOR, M.; GREATREX, B. Stereoselective Cyclopropanation of (–)-Levoglucosenone Derivatives Using Sulfonyl and Sulfoxonium Ylides. **Synthesis**, v. 49, n. 12, p. 2652–2662, 2017.
- [152] XU, Y.; YANG, X.; ZHOU, X.; KONG, L.; LI, X. Rhodium(III)-Catalyzed Synthesis of

Naphthols via C–H Activation of Sulfoxonium Ylides. **Organic Letters**, v. 19, n. 16, p. 4307–4310, 2017.

- [153] CUI, X. F.; BAN, Z. H.; TIAN, W. F.; HU, F. P.; ZHOU, X. Q.; MA, H. J.; ZHAN, Z. Z.; HUANG, G. S. Ruthenium-catalyzed synthesis of indole derivatives from: N-aryl-2-aminopyridines and alpha-carbonyl sulfoxonium ylides. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 17, n. 2, p. 240–243, 2019.
- [154] WU, C.; ZHOU, J.; HE, G.; LI, H.; YANG, Q.; WANG, R.; ZHOU, Y.; LIU, H. Ruthenium(II)-catalyzed selective C–H bond activation of imidamides and coupling with sulfoxonium ylides: An efficient approach for the synthesis of highly functional 3-ketoindoles, **Organic Chemistry Frontiers**, v. 6, n. 8, p. 1183–1188, 2019.
- [155] XU, Y.; ZHENG, G.; YANG, X.; LI, X. Rhodium(III)-catalyzed chemodivergent annulations between *N*-methoxybenzamides and sulfoxonium ylides via C–H activation. **Chemical Communications**, v. 54, n. 6, p. 670–673, 2018.
- [156] WU, X.; XIONG, H.; SUN, S.; CHENG, J. Rhodium-Catalyzed Relay Carbenoid Functionalization of Aromatic C–H Bonds toward Fused Heteroarenes. **Organic Letters**, v. 20, n. 5, p. 1396–1399, 2018.
- [157] OH, H.; HAN, S.; PANDEY, A. K.; HAN, S. H.; MISHRA, N. K.; KIM, S.; CHUN, R.; KIM, H. S.; PARK, J.; KIM, I. S. Synthesis of (2*H*)-Indazoles through Rh(III)-Catalyzed Annulation Reaction of Azobenzenes with Sulfoxonium Ylides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 7, p. 4070–4077, 2018.
- [158] ZHENG, G.; TIAN, M.; XU, Y.; CHEN, X.; LI, X. Rhodium(III)-catalyzed annulative coupling between arenes and sulfoxonium ylides via C–H activation. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 5, n. 6, p. 998–1002, 2018.
- [159] HU, P.; ZHANG, Y.; XU, Y.; YANG, S.; LIU, B.; LI, X. Construction of (Dihydro)naphtho[1,8-*bc*]pyrans via Rh(III)-Catalyzed Twofold C–H Activation of Benzoylacetone nitriles. **Organic Letters**, v. 20, n. 8, p. 2160–2163, 2018.
- [160] HOANG, G. L.; ELLMAN, J. A. Rhodium(III)-catalyzed C–H functionalization of C-alkenyl azoles with sulfoxonium ylides for the synthesis of bridgehead N-fused [5,6]-bicyclic heterocycles. **Tetrahedron**, v. 74, n. 26, p. 3318–3324, 2018.
- [161] ZHU, J.; SUN, S.; CHENG, J. Rh(III)-catalyzed [4 + 1]-annulation of azobenzenes with α -carbonyl sulfoxonium ylides toward 3-acyl-(2*H*)-indazoles. **Tetrahedron Letters**, v. 59, n. 23, p. 2284–2287, 2018.
- [162] HALSKOV, K. S.; WITTEN, M. R.; HOANG, G. L.; MERCADO, B. Q.; ELLMAN, J. A. Rhodium(III)-Catalyzed Imidoyl C–H Activation for Annulations to Azolopyrimidines. **Organic Letters**, v. 20, n. 8, p. 2464–2467, 2018.
- [163] LIU, C.-F.; LIU, M.; DONG, L. Iridium(III)-Catalyzed Tandem Annulation Synthesis of Pyrazolo[1,2-*a*]cinnolines from Pyrazolones and Sulfoxonium Ylides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 1, p. 409–416, 2019.
- [164] BARDAY, M.; JANOT, C.; HALCOVITCH, N. R.; MUIR, J.; AÏSSA, C. Cross-Coupling of α -Carbonyl Sulfoxonium Ylides with C–H Bonds. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 56, n. 42, p. 13117–13121, 2017.
- [165] XU, Y.; ZHOU, X.; ZHENG, G.; LI, X. Sulfoxonium Ylides as a Carbene Precursor in Rh(III)-Catalyzed C–H Acylmethylation of Arenes. **Organic Letters**, v. 19, n. 19, p. 5256–5259, 2017.

- [166] JI, S.; YAN, K.; LI, B.; WANG, B. Cp*Co(III)-Catalyzed C-H Acylmethylation of Arenes by Employing Sulfoxonium Ylides as Carbene Precursors. **Organic Letters**, v. 20, n. 18, p. 5981–5984, 2018.
- [167] GALLO, R. D. C.; AHMAD, A.; METZKER, G.; BURTOLOSO, A. C. B. α,α -Alkylation-Halogenation and Dihalogenation of Sulfoxonium Ylides. A Direct Preparation of Geminal Difunctionalized Ketones. **Chemistry A European Journal**, v. 23, n. 67, p. 16980–16984, 2017.
- [168] DOST, F.; GOSSELCK, J. Zur reaktion von α -carbonyldiazoverbindungen mit dimethyl-sulfoxid. **Tetrahedron Letters**, v. 11, n. 58, p. 5091–5093, 1970.
- [169] ANDO, W.; YAGIHARA, T.; TOZUNE, S.; NAKAIDO, S.; MIGITA, T. Synthesis of stable sulfonium and sulfoxonium ylides via thermal-and photo-decomposition of diazo-carbonyl compounds in sulfides and sulfoxides. **Tetrahedron Letters**, v. 10, n. 24, p. 1979–1982, 1969.
- [170] MOODY, C. J.; SLAWIN, A. M. Z.; TAYLOR, R. J.; WILLIAMS, D. J. Rhodium carbenoid mediated cyclisations. Synthesis and x-ray structures of cyclic sulphoxonium ylides. **Tetrahedron Letters**, v. 29, n. 46, p. 6009–6012, 1988.
- [171] MOODY, C. J.; TAYLOR, R. J. Rhodium carbenoid mediated cyclisations. Part 6. Synthesis of cyclic sulphoxonium ylides. **Tetrahedron**, v. 46, n. 18, p. 6525–6544, 1990.
- [172] YAMANAKA, H.; NIITSUMA, S.; SAKAMOTO, T. Synthesis of 2-Acylmethylpyrimidines from 2-Chloro-4,6-dimethylpyrimidine. **Heterocycles**, v. 10, n. 1, p. 171–176, 2009.
- [173] YAMANAKA, H.; KONNO, S.; SAKAMOTO, T.; NIITSUMA, S.; NOJI, S. Studies on Pyrimidine Derivatives. XXIII.1) Synthesis of Acylmethylpyrimidines and Related Compounds via Imidoyl-substituted Oxosulfonium Ylides. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 29, n. 10, p. 2837–2843, 1981.
- [174] MORI, M.; TAKEUCHI, H.; MINATO, H.; KOBAYASHI, M.; YOSHIDA, M.; MATSUYAMA, H.; KAMIGATA, N. Synthesis of Oxosulfonium Salts by the Oxidation of Sulfonium Salts. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 47, n. 1–2, p. 157–164, 1990.
- [175] BARDAY, M.; JANOT, C.; HALCOVITCH, N. R.; MUIR, J.; AÏSSA, C. Cross-Coupling of α -Carbonyl Sulfoxonium Ylides with C–H Bonds. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 56, n. 42, p. 13117–13121, 2017.
- [176] IDE, J.; KISHIDA, Y. Studies on Acetylenic Compounds. XLIV.1) Sulfoxonium Ylide Chemistry. I. Formation of Stable Sulfoxonium Ylides from Acetylenic Compounds. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 16, n. 5, p. 784–792, 1968.
- [177] VAITLA, J.; HOPMANN, K. H.; BAYER, A. Rhodium-Catalyzed Synthesis of Sulfur Ylides via in Situ Generated Iodonium Ylides. **Organic Letters**, v. 19, n. 24, p. 6688–6691, 2017.
- [178] PENG, C.; CHENG, J.; WANG, J. Palladium-catalyzed cross-coupling of aryl or vinyl iodides with ethyl diazoacetate. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 28, p. 8708–8709, 2007.
- [179] DEFIEBER, C.; CARREIRA, E. M. Modern Arylations of Carbonyl Compounds, in **Modern Arylation Methods**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.

KGaA, 2009, p. 271–309.

- [180] CHEN, Y.; LAROCK, R. C. Arylation Reactions Involving the Formation of Arynes, in **Modern Arylation Methods**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2009, p. 401–473.
- [181] ROBERTS, J. D.; SIMMONS, H. E.; CARLSMITH, L. A.; VAUGHAN, C. W. Rearrangement in the Reaction of Chlorobenzene-1-C¹⁴ with potassium amide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 75, n. 13, p. 3290–3291, 1953.
- [182] HIMESHIMA, Y.; SONODA, T.; KOBAYASHI, H. Fluoride-Induced 1,2-Elimination of *o*-Trimethylsilylphenyl Triflate to Benzyne Under Mild Conditions. **Chemistry Letters**, v. 12, n. 8, p. 1211–1214, 1983.
- [183] HENNECKE, U.; OESTEREICH, M. in **Comprehensive Organic Synthesis (2. Ed.)**. 2014, p. 638–691.
- [184] LIU, Z.; LAROCK, R. C. Facile *N*-Arylation of Amines and Sulfonamides and *O*-Arylation of Phenols and Arenecarboxylic Acids. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 8, p. 3198–3209, 2006.
- [185] TADROSS, P. M.; GILMORE, C. D.; BUGGA, P.; VIRGIL, S. C.; STOLTZ, B. M. Regioselective Reactions of Highly Substituted Arynes. **Organic Letters**, v. 12, n. 6, p. 1224–1227, 2010.
- [186] YOSHIDA, H.; SUGIURA, S.; KUNAI, A. Facile Synthesis of *N*-Alkyl- *N*-arylimidazolium Salts via Addition of Imidazoles to Arynes. **Organic Letters**, v. 4, n. 16, p. 2767–2769, 2002.
- [187] LIU, Z.; LAROCK, R. C. Facile *N*-Arylation of Amines and Sulfonamides. **Organic Letters**, v. 5, n. 24, p. 4673–4675, 2003.
- [188] CHEONG, P. H.-Y.; PATON, R. S.; BRONNER, S. M.; IM, G. Y. J.; GARG, N. K.; HOUK, K. N. Indolyne and aryne distortions and nucleophilic regioselectivities. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 4, p. 1267–1269, 2010.
- [189] GOETZ, A. E.; GARG, N. K. Regioselective reactions of 3,4-pyridynes enabled by the aryne distortion model. **Nature Chemistry**, v. 5, n. 1, p. 54–60, 2013.
- [190] MEDINA, J. M.; MACKEY, J. L.; GARG, N. K.; HOUK, K. N. The Role of Aryne Distortions, Steric Effects, and Charges in Regioselectivities of Aryne Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 44, p. 15798–15805, 2014.
- [191] YOSHIDA, H.; MINABE, T.; OHSHITA, J.; KUNAI, A. Aminosilylation of arynes with aminosilanes: Synthesis of 2-silylaniline derivatives. **Chemical Communications**, n. 27, p. 3454–3456, 2005.
- [192] HENDRICK, C. E.; MCDONALD, S. L.; WANG, Q. Insertion of arynes into *N*-halo bonds: A direct approach to *O*-haloaminoarenes. **Organic Letters**, v. 15, n. 13, p. 3444–3447, 2013.
- [193] KAICHARLA, T.; THANGARAJ, M.; BIJU, A. T. Practical synthesis of phthalimides and benzamides by a multicomponent reaction involving arynes, isocyanides, and CO₂/H₂O. **Organic Letters**, v. 16, n. 6, p. 1728–1731, 2014.
- [194] YOSHIDA, H.; IKADAI, J.; SHUDO, M.; OHSHITA, J.; KUNAI, A. Palladium-catalyzed bisilylation of arynes with cyclic disilanes: Synthesis of benzo-annulated disilacarbocycles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 22, p.

6638–6639, 2003.

- [195] OKUGAWA, Y.; HAYASHI, Y.; KAWAUCHI, S.; HIRANO, K.; MIURA, M. Diphosphination of Arynes with Diphosphines. **Organic Letters**, v. 20, n. 12, p. 3670–3673, 2018.
- [196] TOLEDO, F. T.; COMASSETO, J. V.; RAMINELLI, C. Selenostannylation of arynes produced by silylaryl triflates under mild reaction conditions. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 11, p. 2164–2168, 2010.
- [197] LAKSHMI, B.; WEFELSCHIED, U.; KAZMAIER, U. Synthesis of Aryl Stannanes from Silyl Triflates via Aryne Intermediates. **Synlett**, v. 2011, n. 03, p. 345–348, 2011.
- [198] ZHANG, Z.; WU, X.; HAN, J.; WU, W.; WANG, L. Direct arylation of tertiary amines via aryne intermediates using diaryliodonium salts. **Tetrahedron Letters**, v. 59, n. 18, p. 1737–1741, 2018.
- [199] GEBARA, K. S.; CASAGRANDE, G. A.; RAMINELLI, C. An efficient fluoride-mediated O-arylation of sterically hindered halophenols with silylaryl triflates under mild reaction conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 22, p. 2849–2852, 2011.
- [200] BHOJGUDE, S. S.; BHUNIA, A.; BIJU, A. T. Employing Arynes in Diels–Alder Reactions and Transition-Metal-Free Multicomponent Coupling and Arylation Reactions. **Accounts of Chemical Research**, v. 49, n. 9, p. 1658–1670, 2016.
- [201] GARCÍA-LÓPEZ, J.-A.; GREANEY, M. F. Synthesis of biaryls using aryne intermediates. **Chemical Society Reviews**, v. 45, n. 24, p. 6766–6798, 2016.
- [202] MATSUZAWA, T.; YOSHIDA, S.; HOSOYA, T. Recent advances in reactions between arynes and organosulfur compounds. **Tetrahedron Letters**, v. 59, n. 48, p. 4197–4208, 2018.
- [203] LIN, W.; SAPOUNTZIS, I.; KNOCHER, P. Preparation of Functionalized Aryl Magnesium Reagents by the Addition of Magnesium Aryl Thiolates and Amides to Arynes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, n. 27, p. 4258–4261, 2005.
- [204] ZHANG, L.; LI, X.; SUN, Y.; ZHAO, W.; LUO, F.; HUANG, X.; LIN, L.; YANG, Y.; PENG, B. Mild synthesis of triarylsulfonium salts with arynes. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 15, n. 34, p. 7181–7189, 2017.
- [205] XU, X. B.; LIN, Z. H.; LIU, Y.; GUO, J.; HE, Y. Stevens rearrangement of thioethers with arynes: A facile access to multi-substituted β -keto thioethers. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 15, n. 13, p. 2716–2720, 2017.
- [206] LI, Y.; MÜCK-LICHTENFELD, C.; STUDER, A. Sulfonium Ylides by (3+2) Cycloaddition of Arynes with Vinyl Sulfides: Stereoselective Synthesis of Highly Substituted Alkenes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 55, n. 46, p. 14435–14438, 2016.
- [207] ZHENG, T.; TAN, J.; FAN, R.; SU, S.; LIU, B.; TAN, C.; XU, K. Diverse ring opening of thietanes and other cyclic sulfides: an electrophilic aryne activation approach. **Chemical Communications**, v. 54, n. 11, p. 1303–1306, 2018.
- [208] AHIRE, M. M.; KHAN, R.; MHASKE, S. B. Synthesis of *o*-Methyl Trifluoromethyl Sulfide Substituted Benzophenones via 1,2-Difunctionalization of Aryne by Insertion into the C–C Bond. **Organic Letters**, v. 19, n. 8, p. 2134–2137, 2017.

- [209] LOU, M. M.; WANG, H.; SONG, L.; LIU, H. Y.; LI, Z. Q.; GUO, X. S.; ZHANG, B. WANG, F. G. The Epoxidation of Carbonyl Compounds with a Benzyne-Triggered Sulfur Ylide. **Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 14, p. 5915–5921, 2016.
- [210] LI, X.; SUN, Y.; HUANG, X.; ZHANG, L.; KONG, L.; PENG, B. Synthesis of *o*-Aryloxy Triarylsulfonium Salts via Aryne Insertion into Diaryl Sulfoxides. **Organic Letters**, v. 19, n. 4, p. 838–841, 2017.
- [211] MATSUZAWA, T.; UCHIDA, K.; YOSHIDA, S.; HOSOYA, T. Synthesis of Diverse *o*-Arylthio-Substituted Diaryl Ethers by Direct Oxythiolation of Arynes with Diaryl Sulfoxides Involving Migratory *O*-Arylation. **Organic Letters**, v. 19, n. 20, p. 5521–5524, 2017.
- [212] LI, Y.; STUDER, A. Reaction of Arynes with Vinyl Sulfoxides: Highly Stereospecific Synthesis of *ortho*-Sulfinylaryl Vinyl Ethers. **Organic Letters**, v. 19, n. 3, p. 666–669, 2017.
- [213] LI, Y.; QIU, D.; GU, R.; WANG, J.; SHI, J.; LI, Y. Aryne 1,2,3-Trifunctionalization with Aryl Allyl Sulfoxides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 138, n. 34, p. 10814–10817, 2016.
- [214] LI, H. Y.; XING, L. J.; LOU, M. M.; WANG, H.; LIU, R. H.; Wang, B. Reaction of aryne with sulfoxides. **Organic Letters**, v. 17, n. 5, p. 1098–1101, 2015.
- [215] AHIRE, M. M.; THOKE, M. B.; MHASKE, S. B. Application of Sulfur Ylides in 1,2-Difunctionalization of Arynes via Insertion into a C–S σ -Bond. **Organic Letters**, v. 20, n. 3, p. 848–851, 2018.
- [216] GOUTHAMI, P.; CHAVAN, L. N.; CHEGONDI, R.; CHANDRASEKHAR, S. Syntheses of 2-Aroyl Benzofurans through Cascade Annulation on Arynes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 6, p. 3325–3332, 2018.
- [217] SMITH, A. M. R. HIL, K. K. Transition Metal Catalyzed Enantioselective α -Heterofunctionalization of Carbonyl Compounds. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 3, p. 1637–1656, 2011.
- [218] DOYLE, M. P.; DUFFY, R.; RATNIKOV, M.; ZHOU, L. Catalytic Carbene Insertion into C–H Bonds. **Chemical Reviews**, v. 110, n. 2, p. 704–724, 2010.
- [219] ZHU, S. F.; ZHOU, Q. L. Transition-metal-catalyzed enantioselective heteroatom-hydrogen bond insertion reactions. **Accounts of Chemical Research**, v. 45, n. 8, p. 1365–1377, 2012.
- [220] REN, Y. Y.; ZHU, S. F.; ZHOU, Q. L. Chiral proton-transfer shuttle catalysts for carbene insertion reactions. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 16, n. 17, p. 3087–3094, 2018.
- [221] MAIER, T. C.; FU, G. C. Catalytic enantioselective O–H insertion reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 14, p. 4594–4595, 2006.
- [222] ZHANG, Y. Z.; ZHU, S. F.; CAI, Y.; MAO, H. X.; ZHOU, Q. L. Copper-catalyzed enantioselective carbenoid insertion into S–H bonds. **Chemical Communications**, n. 36, p. 5362–5364, 2009.
- [223] NAKAGAWA, Y.; CHANTHAMATH, S.; FUJISAWA, I.; SHIBATOMI, K.; IWASA, S. Ru(II)-Pheox-catalyzed Si–H insertion reaction: construction of enantioenriched carbon and silicon centers. **Chemical Communications**, v. 53, n. 26, p. 3753–3756, 2017.

- [224] XU, B.; LI, M. L.; ZUO, X. D.; ZHU, S. F.; ZHOU, Q. L. Catalytic Asymmetric Arylation of α -Aryl- α -diazoacetates with Aniline Derivatives. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, n. 27, p. 8700–8703, 2015.
- [225] CHEN, D.; ZHANG, X.; QI, W.-Y.; XU, B.; XU, M.-H. Rhodium(I)-Catalyzed Asymmetric Carbene Insertion into B–H Bonds: Highly Enantioselective Access to Functionalized Organoboranes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, n. 16, p. 5268–5271, 2015.
- [226] SAITO, H.; MORITA, D.; UCHIYAMA, T.; MIYAKE, M.; MIYAIRI, S. Cinchona alkaloids induce asymmetry in the insertion reaction of thermally generated carbenes into N–H bonds. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 49, p. 6662–6664, 2012.
- [227] ZHU, S. F.; XU, B.; WANG, G. P.; ZHOU, Q. L. Well-defined binuclear chiral spiro copper catalysts for enantioselective N–H insertion. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 1, p. 436–442, 2012.
- [228] ZHU, Y.; LIU, X.; DONG, S.; ZHOU, Y.; LI, W.; LIN, L.; FENG, X. Asymmetric N–H Insertion of Secondary and Primary Anilines under the Catalysis of Palladium and Chiral Guanidine Derivatives. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 53, n. 6, p. 1636–1640, 2014.
- [229] ZI, W.; TOSTE, F. D. Recent advances in enantioselective gold catalysis. **Chemical Society Reviews**, v. 45, n. 16, p. 4567–4589, 2016.
- [230] GORIN, D. J.; TOSTE, F. D. Relativistic effects in homogeneous gold catalysis. **Nature**, v. 446, n. 7134, p. 395–403, 2007.
- [231] BRIONES, J. F.; DAVIES, H. M. L. Gold(I)-catalyzed asymmetric cyclopropanation of internal alkynes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 29, p. 11916–11919, 2012.
- [232] BRIONES, J. F.; DAVIES, H. M. L. Enantioselective Gold(I)-Catalyzed Vinylogous [3 + 2] Cycloaddition between Vinyldiazoacetates and Enol Ethers. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 36, p. 13314–13317, 2013.
- [233] FÜRSTNER, A.; DAVIES, P. W. Catalytic Carbophilic Activation: Catalysis by Platinum and Gold π Acids. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 19, p. 3410–3449, 2007.
- [234] STEPHEN, A.; HASHMI, K. Raising the gold standard. **Nature**, v. 449, n. 2, p. 628–631, 2007.
- [235] JIA, M.; BANDINI, M. Counterion Effects in Homogeneous Gold Catalysis. **ACS Catalysis**, v. 5, n. 3, p. 1638–1652, 2015.
- [236] WANG, Y. M.; LACKNER, A. D.; TOSTE, F. D. Development of catalysts and ligands for enantioselective gold catalysis. **Accounts of Chemical Research**, v. 47, n. 3, p. 889–901, 2014.
- [237] TU, X. F.; GONG, L. Z. Highly enantioselective transfer hydrogenation of quinolines catalyzed by gold phosphates: Achiral ligand tuning and chiral-anion control of stereoselectivity. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 51, n. 45, p. 11346–11349, 2012.
- [238] HAMILTON, G. L.; KANG, E. J.; MBA, M.; TOSTE, F. D. A powerful chiral counterion strategy for asymmetric transition metal catalysis. **Science**, v. 317, n. 5837, p. 496–499, 2007.

- [239] ZI, W.; TOSTE, F. D. Gold(I)-Catalyzed Enantioselective Desymmetrization of 1,3-Diols through Intramolecular Hydroalkoxylation of Allenes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, n. 48, p. 14447–14451, 2015.
- [240] DIAS, R. M. P.; BURTOLOSO, A. C. B. Catalyst-Free Insertion of Sulfoxonium Ylides into Aryl Thiols. A Direct Preparation of β -Keto Thioethers. **Organic Letters**, v. 18, n. 12, p. 3034–3037, 2016.
- [241] WANG, D.; SCHWINDEN, M. D.; RADESCA, L.; PATEL, B.; KRONENTHAL, D.; HUANG, M.-H.; NUGENT, W. A. One-Carbon Chain Extension of Esters to α -Chloroketones: A Safer Route without Diazomethane. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 5, p. 1629–1633, 2004.
- [242] BENKOVICS, T.; GUZEI, I. A.; YOON, T. P. Oxaziridine-Mediated Oxyamination of Indoles: An Approach to 3-Aminoindoles and Enantiomerically Enriched 3-Aminopyrroloindolines. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 49, n. 48, p. 9153–9157, 2010.
- [243] KÖNIG, H.; METZGER, H. Über Schwefel-Ylide, X. Über neue, stabile Schwefel-Ylide. **Chemische Berichte**, v. 98, n. 11, p. 3733–3747, 1965.
- [244] LAKSHMI, B.; WEFELSCHIED, U.; KAZMAIER, U. Synthesis of Aryl Stannanes from Silyl Triflates via Aryne Intermediates. **Synlett**, v. 2011, n. 03, p. 345–348, 2011.
- [245] PENA, D.; PEREZ, D.; GUITIAN, E.; CASTEDO, L. Selective palladium-catalyzed cocyclotrimerization of arynes with dimethyl acetylenedicarboxylate: A versatile method for the synthesis of polycyclic aromatic hydrocarbons. **Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 21, p. 6944–6950, 2000.
- [246] MESGAR, M.; DAUGULIS, O. Synthesis of 1,2-Bis(trifluoromethylthio)arenes via Aryne Intermediates. **Organic Letters**, v. 19, n. 16, p. 4247–4250, 2017.
- [247] ROSSINI, A. F. C.; MURACA, A. C. A.; CASAGRANDE, G. A.; RAMINELLI, C. Total Syntheses of Aporphine Alkaloids via Benzyne Chemistry: An Approach to the Formation of Aporphine Cores. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 20, p. 10033–10040, 2015.
- [248] MEDINA, J. M.; JACKL, M. K.; SUSICK, R. B.; GARG, N. K. Synthetic studies pertaining to the 2,3-pyridyne and 4,5-pyrimidyne. **Tetrahedron**, v. 72, n. 26, p. 3629–3634, 2016.
- [249] UETA, Y.; MIKAMI, K.; ITO, S. Access to Air-Stable 1,3-Diphosphacyclobutane-2,4-diyls by an Arylation Reaction with Arynes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 55, n. 26, p. 7525–7529, 2016.
- [250] TLAIS, S. F.; DANHEISER, R. L. *N*-Tosyl-3-Azacyclohexyne. Synthesis and Chemistry of a Strained Cyclic Ynamide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 44, p. 15489–15492, 2014.
- [251] SHAH, T. K.; MEDINA, J. M.; GARG, N. K. Expanding the Strained Alkyne Toolbox: Generation and Utility of Oxygen-Containing Strained Alkynes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 138, n. 14, p. 4948–4954, 2016.
- [252] RAO MANGINA, N. S. V. M.; GUDURU, R.; KARUNAKAR, G. V. Synthesis of medium-sized aryl-fused nitrogenous heterocycles via sequential aryne aza-Claisen rearrangement/ring-closing metathesis. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 16, n. 12, p. 2134–2142, 2018.

- [253] YOSHIDA, S.; HAZAMA, Y.; SUMIDA, Y.; YANO, T.; HOSOYA, T. An Alternative Method for Generating Arynes from ortho-Silylaryl Triflates: Activation by Cesium Carbonate in the Presence of a Crown Ether. **Molecules**, v. 20, n. 6, p. 10131–10140, 2015.
- [254] SHI, J.; QIU, D.; WANG, J.; XU, H.; LI, Y. Domino aryne precursor: Efficient construction of 2,4-disubstituted benzothiazoles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, n. 17, p. 5670–5673, 2015.
- [255] BELLER, M.; BREINDL, C.; RIERMEIER, T. H.; TILLACK, A. Synthesis of 2,3-dihydroindoles, indoles, and anilines by transition metal-free amination of aryl chlorides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 66, n. 4, p. 1403–1412, 2001.
- [256] ROY, T.; GAYKAR, R. N.; BHATTACHARJEE, S.; BIJU, A. T. The aryne Sommelet–Hauser rearrangement. **Chemical Communications**, v. 55, n. 20, p. 3004–3007, 2019.
- [257] AOKI, T.; KOYA, S.; YAMASAKI, R.; SAITO, S. Cycloaddition Reaction of 2-Vinylazetidines with Benzyne: A Facile Access to 1-Benzazocine Derivatives. **Organic Letters**, v. 14, n. 17, p. 4506–4509, 2012.
- [258] DAGHAGHELEH, M.; VALI, M.; RAHMANI, Z.; SARHANDI, S.; VESSALLY, E. A review on the CO₂ Incorporation Reactions Using Arynes. **Chemical Review and Letter**, v. 1, p. 23–30, 2018.
- [259] HUANG, H.; WANG, Y.; CHEN, Z.; HU, W. Rhodium-Catalyzed, Three-Component Reaction of Diazo Compounds with Amines and Azodicarboxylates. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 347, n. 4, p. 531–534, 2005.
- [260] WILLOUGHBY, P. H.; NIU, D.; WANG, T.; HAJ, M. K.; CRAMER, C. J.; HOYE, T. R. Mechanism of the reactions of alcohols with *o*-benzynes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 39, p. 13657–13665, 2014.
- [261] PETTIT, G. R.; VAN TAMELEN, E. E. Desulfurization with Raney Nickel, in **Organic Reactions**, Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc. 2011, p. 356–529.
- [262] RENTNER, J.; KLJAJIC, M.; OFFNER, L.; BREINBAUER, R. Recent advances and applications of reductive desulfurization in organic synthesis. **Tetrahedron**, v. 70, n. 47, p. 8983–9027, 2014.
- [263] GE, S.; HARTWIG, J. F. Nickel-Catalyzed Asymmetric α -Arylation and Heteroarylation of Ketones with Chloroarenes: Effect of Halide on Selectivity, Oxidation State, and Room-Temperature Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 41, p. 16330–16333, 2011.
- [264] YANG, Z.; HUANG, Y. B.; GUO, Q. X.; FU, Y. RANEY® Ni catalyzed transfer hydrogenation of levulinate esters to γ -valerolactone at room temperature. **Chemical Communications**, v. 49, n. 46, p. 5328–5330, 2013.
- [265] NEGRETTI, S.; COHEN, C. M.; CHANG, J. J.; GUPTILL, D. M.; DAVIES, H. M. L. Enantioselective dirhodium(II)-catalyzed cyclopropanations with trimethylsilylethyl and trichloroethyl aryldiazoacetates. **Tetrahedron**, v. 71, n. 39, p. 7415–7420, 2015.
- [266] GUPTILL, D. M.; DAVIES, H. M. L. 2,2,2-Trichloroethyl Aryldiazoacetates as Robust Reagents for the Enantioselective C–H Functionalization of Methyl Ethers. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 51, p. 17718–17721, 2014.
- [267] CHENG, Q.-Q.; ZHU, S.-F.; ZHANG, Y.-Z.; XIE, X.-L.; ZHOU, Q.-L. Copper-Catalyzed

- B–H Bond Insertion Reaction: A Highly Efficient and Enantioselective C–B Bond-Forming Reaction with Amine–Borane and Phosphine–Borane Adducts. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 38, p. 14094–14097, 2013.
- [268] GAO, S.; TANG, W.; ZHANG, M.; WANG, C.; XIAO, J. Ru-MACHO-Catalyzed Highly Chemoselective Hydrogenation of α -Keto Esters to 1,2-Diols or α -Hydroxy Esters. **Synlett**, v. 27, n. 11, p. 1748–1752, 2016.
- [269] GONZÁLEZ-ARELLANO, C.; CORMA, A.; IGLESIAS, M.; SÁNCHEZ, F. Enantioselective hydrogenation of alkenes and imines by a gold catalyst. **Chemical Communications**, v. 0, n. 27, p. 3451–3453, 2005.
- [270] MANGION, I. K.; WEISEL, M. Gold (I) catalysis of X–H bond insertions. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 41, p. 5490–5492, 2010.
- [271] KOVÁCS, G.; UJAQUE, G.; LLEDOS, A. The reaction mechanism of the hydroamination of alkenes catalyzed by gold(I)-phosphine: The role of the counterion and the N-nucleophile substituents in the proton-transfer step. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, n. 3, p. 853–864, 2008.
- [272] CARTER, C.; FLETCHER, S.; NELSON, A. Towards phase-transfer catalysts with a chiral anion: inducing asymmetry in the reactions of cations. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 14, n. 14, p. 1995–2004, 2003.
- [273] ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. **Purification of Laboratory Chemicals**. Oxford, UK: Elsevier, 2009, 529 p.
- [274] SANTIAGO, J. V.; BURTOLOSO, A. C. B. Rapid Synthesis of Bicyclic N-Heterocyclic Cores from N-Terminal α,β -Unsaturated Diazoketones. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2018, n. 22, p. 2822–2830, 2018.
- [275] SEGANISH, W. M.; DESHONG, P. Application of Aryl Siloxane Cross-Coupling to the Synthesis of Alcolchicinoids. **Organic Letters**, v. 8, n. 18, p. 3951–3954, 2006.
- [276] ZHANG, P.; ZHOU, Y.; HAN, X.; XU, J.; LIU, H. *N*-Heterocyclic Carbene Catalyzed Enantioselective [3 + 2] Dearomatizing Annulation of Saturated Carboxylic Esters with *N*-Iminoisoquinolinium Ylides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 7, p. 3879–3888, 2018.
- [277] MESGAR, M.; DAUGULIS, O. Synthesis of 1,2-Bis(trifluoromethylthio)arenes via Aryne Intermediates. **Organic Letters**, v. 19, n. 16, p. 4247–4250, 2017.
- [278] SHAIBU, B. S.; KAWADE, R. K.; LIU, R. S. Regioselective synthesis of 2-(2-hydroxyaryl)pyridines from the reactions of benzyne with pyridine N-oxides. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 10, n. 34, p. 6834–6839, 2012.
- [279] WANG, Y.; STRETTON, A. D.; MCCONNELL, M. C.; WOOD, P. A.; PARSONS, S.; HENRY, J. B.; MOUNT, A. R.; GALOW, T. H. 1,4,5,8,9,12-Hexamethyltriphenylene. A Molecule with a Flipping Twist. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 43, p. 13193–13200, 2007.
- [280] KWON, Y.-J.; JEON, Y.-K.; SIM, H.-B.; OH, I.-Y.; SHIN, I.; KIM, W.-S. 3-Hydroxy-2-(trialkylsilyl)phenyl Triflate: A Benzyne Precursor Triggered via 1,3-C- sp^2 -to-O Silyl Migration. **Organic Letters**, v. 19, n. 22, p. 6224–6227, 2017.
- [281] TLAIS, S. F.; DANHEISER, R. L. *N*-Tosyl-3-Azacyclohexyne. Synthesis and Chemistry of a Strained Cyclic Ynamide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 44, p. 15489–15492, 2014.

- [282] MANGION, I. K.; NWAMBA, I. K.; SHEVLIN, M.; HUFFMAN, M. A. Iridium-Catalyzed X–H Insertions of Sulfoxonium Ylides. **Organic Letters**, v. 11, n. 16, p. 3566–3569, 2009.
- [283] YAMANAKA, H.; KONNO, S.; SAKAMOTO, T.; NIITSUMA, S.; NOJI, S. Studies on Pyrimidine Derivatives. XXIII.1) Synthesis of Acylmethylpyrimidines and Related Compounds via Imidoyl-substituted Oxosulfonium Ylides. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 29, n. 10, p. 2837–2843, 1981.
- [284] DING, Y.; ZHANG, W.; LI, H.; MENG, Y.; ZHANG, T.; CHEN, Q.-Y.; ZHU, C. Metal-free synthesis of ketones by visible-light induced aerobic oxidative radical addition of aryl hydrazines to alkenes. **Green Chemistry**, v. 19, n. 13, p. 2941–2944, 2017.
- [285] FU, W. C.; SO, C. M.; YUEN, O. Y.; LEE, I. T. C.; KWONG, F. Y. Exploiting Aryl Mesylates and Tosylates in Catalytic Mono- α -arylation of Aryl- and Heteroarylketones. **Organic Letters**, v. 18, n. 8, p. 1872–1875, 2016.
- [286] ANDERSEN, T. L.; DONSLUND, A. S.; NEUMANN, K. T.; SKRYDSTRUP, T. Carbonylative Coupling of Alkyl Zinc Reagents with Benzyl Bromides Catalyzed by a Nickel/ NN_2 Pincer Ligand Complex. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 57, n. 3, p. 800–804, 2018.
- [287] RUANO, J. L. G.; FERNÁNDEZ-IBÁÑEZ, M. Á.; MAESTRO, M. C.; RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ, M. M. Remote Stereocontrol by Sulfinyl Groups: Reduction of δ -Ketosulfoxides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 5, p. 1796–1801, 2005.
- [288] GUDLA, V.; BALAMURUGAN, R. $\text{AuCl}_3/\text{AgSbF}_6$ -catalyzed rapid epoxide to carbonyl rearrangement. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 39, p. 5243–5247, 2012.
- [289] BON, D. J.-Y. D.; KOVÁČ, O.; FERUGOVÁ, V.; ZÁLEŠÁK, F.; POSPÍŠIL, J. One and Two-Carbon Homologation of Primary and Secondary Alcohols to Corresponding Carboxylic Esters Using β -Carbonyl BT Sulfones as a Common Intermediate. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 9, p. 4990–5001, 2018.
- [290] LIU, M.; HYDER, Z.; SUN, Y.; TANG, W.; XU, L.; XIAO, J. Efficient synthesis of alkyl aryl ketones & ketals via palladium-catalyzed regioselective arylation of vinyl ethers. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 8, n. 9, p. 2012–2015, 2010.
- [291] NICOLLE, S. M.; HAYES, C. J.; MOODY, C. J. Alkyl Halide-Free Heteroatom Alkylation and Epoxidation Facilitated by a Recyclable Polymer-Supported Oxidant for the In-Flow Preparation of Diazo Compounds. **Chemistry A European Journal**, v. 21, n. 12, p. 4576–4579, 2015.
- [292] VALE, J. R.; RIMPILÄINEN, T.; SIEVÄNEN, E.; RISSANEN, K.; AFONSO, C. A. M.; CANDEIAS, N. R. Pot-Economy Autooxidative Condensation of 2-Aryl-2-lithio-1,3-dithianes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 4, p. 1948–1958, 2018.
- [293] JING, Y.; DANILIUC, C. G.; STUDER, A. Direct Conversion of Alcohols to α -Chloro Aldehydes and α -Chloro Ketones. **Organic Letters**, v. 16, n. 18, p. 4932–4935, 2014.
- [294] KIM, Y.; PAK, H. K.; RHEE, Y. H.; PARK, J. Catalytic transformation of esters of 1,2-azido alcohols into α -amido ketones. **Chemical Communications**, v. 52, n. 39, p. 6549–6552, 2016.
- [295] HSIEH, M.-T.; LEE, K.-H.; KUO, S.-C.; LIN, H.-C. Lewis acid-mediated defluorinative [3+2] cycloaddition/aromatization cascade of 2,2-difluoroethanol systems with nitriles. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 360, n. 8, p. 1605–1610, 2018.

- [296] DE MELLO, A. C.; MOMO, P. B.; BURTOLOSO, A. C. B.; AMARANTE, G. W. Metal-Free Insertion Reactions of Diazo Carbonyls to Azlactones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 18, p. 11399–11406, 2018.
- [297] DAVIES, H. M. L.; HANSEN, T.; CHURCHILL, M. R. Catalytic Asymmetric C–H Activation of Alkanes and Tetrahydrofuran. **Journal of the American Chemical Society**, v. 122, n. 13, p. 3063–3070, 2000.
- [298] JURBERG, I. D.; DAVIES, H. M. L. Rhodium- and Non-Metal-Catalyzed Approaches for the Conversion of Isoxazol-5-ones to 2,3-Dihydro-6 *H* -1,3-oxazin-6-ones. **Organic Letters**, v. 19, n. 19, p. 5158–5161, 2017.
- [299] YU, W.-Y.; TSOI, Y.-T.; ZHOU, Z.; CHAN, A. S. C. Palladium-Catalyzed Cross Coupling Reaction of Benzyl Bromides with Diazoesters for Stereoselective Synthesis of (*E*)- α,β -Diarylacrylates. **Organic Letters**, v. 11, n. 2, p. 469–472, 2009.
- [300] TORTORETO, C.; RACKL, D.; DAVIES, H. M. L. Metal-Free C–H Functionalization of Alkanes by Aryldiazoacetates. **Organic Letters**, v. 19, n. 4, p. 770–773, 2017.
- [301] YAMAZAKI, J.; WATANABE, T.; TANAKA, K. Enantioselective synthesis of allenecarboxylates from phenyl acetates through C–C bond forming reactions. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 12, n. 4, p. 669–675, 2001.
- [302] WU, Z.; LI, Y.; CAI, Y.; YUAN, J.; YUAN, C. A novel necroptosis inhibitor—necrostatin-21 and its SAR study. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, n. 17, p. 4903–4906, 2013.
- [303] MYERS, E. L.; RAINES, R. T. A Phosphine-Mediated Conversion of Azides into Diazo Compounds. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 13, p. 2359–2363, 2009.

9 ANEXOS

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) dietil (3-diazo-2-oxopropil)fosfonato **10a**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) dietil (3-diazo-2-oxopropil)fosfonato **10a**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) (*E*)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona **75a**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) (*E*)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona **75a**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) (*E*)-1-diazo-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona **75b**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) (*E*)-1-diazo-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona **75b**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) (*E*)-1-diazo-4-(*p*-toluyl)but-3-en-2-ona **75c**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) (*E*)-1-diazo-4-(*p*-toluyl)but-3-en-2-ona **75c**

IV (*E*)-1-diazo-4-(*p*-toluyl)but-3-en-2-ona **75c**

HRMS (*E*)-1-diazo-4-(*p*-toluyl)but-3-en-2-ona **75c**

AGT-DIAZO-4Me #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 3.30E6
T: FTMS + c ESI Full ms [50.00-500.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) (*E*)-4-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-diazobut-3-en-2-ona **75d**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) (*E*)-4-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-diazobut-3-en-2-ona **75d**

IV (*E*)-4-([1,1'-bifenil]-4-yl)-1-diazobut-3-en-2-one **75d**

HRMS (*E*)-4-([1,1'-bifenil]-4-yl)-1-diazobut-3-en-2-one **75d**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) (*E*)-4-(4-clorofenil)-1-diazobut-3-en-2-ona **75e**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) (*E*)-4-(4-clorofenil)-1-diazobut-3-en-2-ona **75e**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) (*E*)-1-diazo-4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona **75f**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) (*E*)-1-diazo-4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona **75f**

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (*E*)-1-diazo-4-(4-fluorofenil)but-3-en-2-ona 75g

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) (*E*)-1-diazo-4-(4-fluorofenil)but-3-en-2-ona 75g

IV (*E*)-1-diazo-4-(4-fluorophenyl)but-3-en-2-ona **75g**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) (*E*)-1-diazo-4-(piridin-3-il)but-3-en-2-ona 75h

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) (*E*)-1-diazo-4-(piridin-3-il)but-3-en-2-ona 75h

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) (E)-1-diazo-4-(naftalen-2-il)but-3-en-2-ona **75i**

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) (E)-1-diazo-4-(naftalen-2-il)but-3-en-2-ona **75i**

IV HRMS (E)-1-diazo-4-(naftalen-2-il)but-3-en-2-ona **75i**

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (E)-1-diazo-4-(naftalen-1-il)but-3-en-2-ona 75j

8.47
8.43
8.22
8.20
7.90
7.88
7.86
7.76
7.74
7.60
7.59
7.58
7.57
7.56
7.55
7.55
7.54
7.53
7.52
7.51
7.51
7.49
7.49
7.47
7.47
7.45
7.26
6.69
6.66
5.48

—0.00

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) (E)-1-diazo-4-(naftalen-1-il)but-3-en-2-ona 75j

—184.04

137.72
133.69
131.88
131.68
130.55
128.71
126.88
126.25
126.03
125.37
124.85
123.43

77.32
77.00
76.68

—56.41

IV (E)-1-diazo-4-(naftalen-1-il)but-3-en-2-ona **75j**

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (*E*)-1-diazo-octadec-3-en-2-one 75k

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) (*E*)-1-diazo-octadec-3-en-2-one 75k

IV (*E*)-1-diazo-octadec-3-en-2-one **75k**

HRMS (*E*)-1-diazo-octadec-3-en-2-one **75k**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) (*E*)-1-diazonon-3-en-2-ona 75I

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) (*E*)-1-diazonon-3-en-2-ona 75I

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) (*E*)-1-diazohept-3-en-2-ona 75m

RMN-¹H (CD₃CN, 500 MHz) (3*R*,4*S*)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-fenilbutan-2-ona **77a**

RMN-¹³C (CD₃CN, 126 MHz) (3*R*,4*S*)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-fenilbutan-2-ona **77a**

IV (3*R*,4*S*)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-fenilbutan-2-ona **77a**

HRMS (3*R*,4*S*)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-fenilbutan-2-ona **77a**

AGT898L_151123161650 #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 1.17E8
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-250.00]

Análise HPLC do (3R,4S)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-fenilbutan-2-ona **77a**

Condições HPLC : Chiralpak AD-H, 1:1 (n-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1.0 mL/min;
 $\lambda = 254 \text{ nm}$; $t_R = 4.60 \text{ min}$ (minoritário), $t_R = 8.74 \text{ min}$ (majoritário), $r.e = 99:1$

<Chromatogram>

<Chromatogram>

Análise HPLC do (3S,4R)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-fenilbutan-2-ona **77b**

Condições HPLC: Chiralpak AD-H, 1:1 (n-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_R = 4.63 min (majoritário), t_R = 9.55 min (minoritário), *r.e* = >99:1

<Chromatogram>

<Chromatogram>

RMN-¹H (CD₃CN, 500 MHz) (3*R*,4*R*)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-fenilbutan-2-ona **77c**

RMN-¹³C (CD₃CN, 126 MHz) (3*R*,4*R*)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-fenilbutan-2-ona **77c**

IV (3R,4R)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-fenilbutan-2-ona **77c**

Análise HPLC de (3*R*,4*R*)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-fenilbutan-2-ona **77c**

Condições HPLC: Lux® amilose-2, 7:3, (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1.0 mL/min;
 $\lambda = 254 \text{ nm}$; $t_R = 7.61 \text{ min}$ (minoritário), $t_R = 10.43 \text{ min}$ (majoritário), *r.e* = 79:21

<Chromatogram>

<Chromatogram>

**RMN-¹H (CD₃CN, 400 MHz) (3*R*,4*S*)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-(*p*-toluil)butan-2-ona
77d**

**RMN-¹³C (CD₃CN, 126 MHz) (3*R*,4*S*)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-(*p*-toluil)butan-2-ona
77c**

IV (3R,4S)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-(p-toluil)butan-2-ona 77c

HRMS (3R,4S)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-(p-toluil)butan-2-ona 77c

AGT Diol 4Me (+) #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 1.25E7
T: FTMS + c ESI Full ms [150.00-350.00]

Análise HPLC de (3*R*,4*S*)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-(*p*-toluil)butan-2-ona **77c**

Condições HPLC: Chiralpak AD-H, 1:1 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_R = 4.88 min (minoritário), t_R = 7.83 min (majoritário), *r.e* = 99:1

<Chromatogram>

<Chromatogram>

RMN-¹H (CD₃CN, 500 MHz) (3*R*,4*S*)-4-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-diazo-3,4-dihidroxitentan-2-ona **77e**

RMN-¹³C (CD₃CN, 126 MHz) (3*R*,4*S*)-4-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-diazo-3,4-dihidroxitentan-2-ona **77e**

IV (3*R*,4*S*)-4-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-diazo-3,4-dihidroxiutan-2-ona **77e**

HRMS (3*R*,4*S*)-4-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-diazo-3,4-dihidroxiutan-2-ona **77e**

AGT Diol4Ph(+) #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 2.99E6
T: FTMS + c ESI Full ms [150.00-350.00]

Análise HPLC de (3*R*,4*S*)-4-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-diazo-3,4-dihidroxibutan-2-ona **77e**

Condições HPLC: Lux® amilose-2, 55:45 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_R = 8.55 min (minoritário), t_R = 12.25 min (majoritário), *r.e* = 98:2

<Chromatogram>

mV

<Chromatogram>

mV

RMN- ^1H (CD_3CN , 500 MHz) (3*R*,4*S*)-4-(4-clorofenil)-1-diazo-3,4-dihidroxiutan-2-ona **77f**

RMN- ^{13}C (CD_3CN , 126 MHz) (3*R*,4*S*)-4-(4-clorofenil)-1-diazo-3,4-dihidroxiutan-2-ona **77f**

IV (3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-diazo-3,4-dihidroxiutan-2-ona 77f

HRMS (3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-diazo-3,4-dihidroxiutan-2-ona 77f

AGT Diol 4Cl(+) #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 5.81E5
T: FTMS + c ESI Full ms [150.00-350.00]

Análise HPLC de (3*R*,4*S*)-4-(4-clorofenil)-1-diazo-3,4-dihidroxiбутан-2-ona **77f**

Condições HPLC: Chiralpak AD-H, 1:1 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_R = 6.16 min (majoritário), t_R = 7.68 min (minoritário), *r.e* = >99:1

<Chromatogram>

mV

<Chromatogram>

mV

RMN- ^1H (CD_3CN , 400 MHz) (3*R*,4*S*)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona 77g

8.20
8.20
8.19
8.18
8.17
8.17
7.63
7.63
7.61
7.61
7.58

5.93

5.12

4.23

3.91

3.85

2.18

1.96

1.95

1.94

1.93

0.00

RMN- ^{13}C (CD_3CN , 126 MHz) (3*R*,4*S*)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona 77g

195.96

150.22
148.29

128.49
123.97

118.26

79.60

74.14

54.77

1.79

1.63

1.46

1.30

1.13

0.97

0.80

IV (3*R*,4*S*)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona **77g**

HRMS (3*R*,4*S*)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona **77g**

AGT Diol4NO2 (+) #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 4.01E6
T: FTMS + c ESI Full ms [150.00-350.00]

Análise HPLC de (3R,4S)-1-diazo-3,4-dihidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona **77g**

Condições HPLC: Chiralpak AD-H, 1:1 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_R = 4.44 min (minoritário), t_R = 5.15 min (majoritário), *r.e* = 99:1

<Chromatogram>

<Chromatogram>

RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) (4S,5S)-4-hidroxi-5-fenildihidrofuran-2(3H)-ona **79a**

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) (4S,5S)-4-hidroxi-5-fenildihidrofuran-2(3H)-ona **79a**

IV (4S,5S)-4-hidroxi-5-fenildihidrofuran-2(3H)-ona 79a

Análise HPLC de (4S,5S)-4-hidroxi-5-fenildihidrofuran-2(3H)-ona **79a**

Condições HPLC: Lux® amilose-2 8:2 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1.1 mL/min; λ = 206 nm; t_R = 18.58 min (majoritário), t_R = 22.06 min (minoritário), *r.e* = 98:2

<Chromatogram>

<Chromatogram>

Análise HPLC de (4S,5S)-4-hidroxi-5-fenildihidrofuran-2(3H)-ona**79b**

Condições HPLC: Lux® amilose-2 8:2 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1.1 mL/min; λ = 206 nm; t_R = 16.03 min (minoritário), t_R = 21.17 min (majoritário), *r.e.* = 99:

<Chromatogram>

<Chromatogram>

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) (4S,5S)-4-hidroxi-5-(*p*-toluil)dihidrofuran-2(3H)-ona **79c**

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 126 MHz) (4S,5S)-4-hidroxi-5-(*p*-toluil)dihidrofuran-2(3H)-ona **79c**

IV (4S,5S)-4-hidroxi-5-(*p*-toluil)dihidrofuran-2(3H)-ona **79c**

HRMS (4S,5S)-4-hidroxi-5-(*p*-toluil)dihidrofuran-2(3H)-ona **79c**

AGT-LAC-4Me-50ppm #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 5.06E5
T: FTMS + c ESI Full ms [100.00-600.00]

Análise HPLC de (4S,5S)-4-hidroxi-5-(*p*-toluil)dihidrofuran-2(3H)-ona **79c**

Condições HPLC: Lux® amilose-2 8:2 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1.1 mL/min; λ = 206 nm; t_R = 13.99 min (majoritário), t_R = 20.78 min (minoritário), *r.e* = 99:1

<Chromatogram>

mV

<Chromatogram>

mV

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) (4S,5S)-5-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-hidroxiidihidrofuran-2(3H)-ona **79d**

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) (4S,5S)-5-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-hidroxiidihidrofuran-2(3H)-ona **79d**

IV (4S,5S)-5-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-hidroxiidihidrofuran-2(3H)-ona **79d**

HRMS (4S,5S)-5-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-hidroxiidihidrofuran-2(3H)-ona **79d**

AGT-LAC-4Ph-100ppm #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 4.40E5
T: FTMS + c ESI Full ms [200.00-300.00]

Análise HPLC de (4S,5S)-5-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-hidroxidihidrofuran-2(3H)-ona **79d**

Condições HPLC: Chiralpak AD-H, 6:4 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_R = 5.47 min (minoritário), t_R = 6.50 min (majoritário), *r.e* = 97:3

<Chromatogram>

mV

<Chromatogram>

mV

**RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (4S,5S)-4-hidroxi-5-(4-nitrofenil)dihidrofuran-2(3H)-ona
79e**

**RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) (4S,5S)-4-hidroxi-5-(4-nitrofenil)dihidrofuran-2(3H)-ona
79e**

IV (4S,5S)-4-hidroxi-5-(4-nitrofenil)dihidrofuran-2(3H)-ona **79e**

HRMS (4S,5S)-4-hidroxi-5-(4-nitrofenil)dihidrofuran-2(3H)-ona **79e**

Lac-4NO2 - 100ppm #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 1.14E5
T: FTMS + c ESI Full ms [50.00-500.00]

Análise HPLC de (4S,5S)-4-hidroxi-5-(4-nitrofenil)dihidrofuran-2(3H)-ona **79e**

Condições HPLC: Lux® amilose-2 6:4 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1.1 mL/min; λ = 254 nm; t_R = 7.35 min (majoritário), t_R = 9.65 min (minoritário), *r.e* = 99:1

<Chromatogram>

mV

<Chromatogram>

mV

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (4S,5S)-5-(4-clorofenil)-4-hidroxiidihidrofuran-2(3H)-ona
79f

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) (4S,5S)-5-(4-clorofenil)-4-hidroxiidihidrofuran-2(3H)-ona
79f

IV (4S,5S)-5-(4-clorofenil)-4-hidroxiidihidrofuran-2(3H)-ona 79f

HRMS (4S,5S)-5-(4-clorofenil)-4-hidroxiidihidrofuran-2(3H)-ona 79f

AGT-Lac-4Cl-100ppm #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 2.29E5
T: FTMS + c ESI Full ms [200.00-300.00]

Análise HPLC de (4S,5S)-5-(4-clorofenil)-4-hidroxi-4,5-dihidrofurano-2(3H)-ona **79f**

Condições HPLC: Lux® amilose-2 8:2 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1.1 mL/min; λ = 206 nm; t_R = 11.13 min (majoritário), t_R = 15.61 min (minoritário), *r.e* = 99:1

<Chromatogram>

mV

<Chromatogram>

mV

Chemical structure: CC(=O)/C=C/c1ccccc1

¹H NMR spectrum (CDCl₃) showing peaks at the following chemical shifts (ppm): 7.81, 7.81, 7.81, 7.80, 7.79, 7.45, 7.45, 7.44, 7.44, 7.43, 7.42, 7.42, 7.41, 7.41, 7.40, 7.40, 7.39, 7.39, 7.38, 7.38, 7.37, 4.98, 3.51, 1.91, 2.86, 1.00, 6.00, and 0.00.

Integration values: 1.91, 2.86, 1.00, 6.00.

Chemical structure: C=C(S(=O)(=O)c1ccccc1)C

¹³C NMR spectrum (ppm):

- 182.28
- 138.84
- 130.72
- 128.14
- 126.51
- 77.25
- 77.00
- 76.75
- 68.12
- 42.48

**RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(*p*-toluyl)etan-1-ona
144b**

**RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(*p*-toluyl)etan-1-ona
144b**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-metoxifenil)etan-1-ona **144c**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-metoxifenil)etan-1-ona **144c**

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etan-1-ona **144d**

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etan-1-ona **144d**

IV 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etan-1-ona **144d**

HRMS 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etan-1-ona **144d**

04-12AGT-451 MODO + JOAO VICTOR #1-100 RT: 0.00-0.75 AV: 1
T: FTMS + p ESI Full ms [200.00-400.00]

2.30E8

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 1-(4-clorofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)etan-1-ona
144e

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) 1-(4-clorofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)etan-1-ona
144e

RMN-¹H (CD₃CN, 500 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-nitrofenil)etan-1-ona 144f

RMN-¹³C (CD₃CN, 126 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-nitrofenil)etan-1-ona 144f

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 1-(2-clorofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)etan-1-ona
144g

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) 1-(2-clorofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)etan-1-one
144g

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona 144h

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona 144h

RMN-¹⁹F (CDCl₃, 470 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona **144h**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)propan-2-ona **144i**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)propan-2-ona **144i**

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 1-(dimetil(oxo)- λ⁶-sulfaniliden)-3,3-dimetilbutan-2-ona
144j

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1-(dimetil(oxo)- λ⁶-sulfaniliden)-3,3-dimetilbutan-2-ona
144j

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-fenilpropan-2-ona **144k**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-fenilpropan-2-ona **144k**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1-(2-bromofenil)-3-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)propan-2-ona 144I

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1-(2-bromofenil)-3-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)propan-2-ona 144I

IV 1-(2-bromofenil)-3-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)propan-2-ona **144I**

HRMS 1-(2-bromofenil)-3-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)propan-2-ona **144I**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ona **144m**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ona **144m**

IV 1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ona **144m**

HRMS 1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ona **144m**

25-06-18 ALEX AGT 441R

6/25/2018 10:08:38 AM

25-06-18 ALEX AGT 441R

25-06-18 ALEX AGT 441R #1-42 RT: 0.00-0.75 AV: 42 NL: 1.16E6

T: FTMS + p ESI Full ms [280.00-350.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) butil 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)acetato **144n**

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 126 MHz) butil 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)acetato **144n**

IV butil 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)acetato **144n**

HRMS butil 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)acetato **144n**

11-05-2018 ILIMPESTERBUT CORRETA

5/11/2018 10:27:21 AM

11-05-2018 AGT ILIMPESTERBUT CORRETA

11-05-2018 ILIMPESTERBUT CORRETA #1-56 RT: 0.01-0.75 AV: 56 NL: 4.96E5
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-250.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) tert-butil (S)-(4-(dimetil(oxo)- λ⁶-sulfaniliden)-3-oxobutan-2-il)carbamato **144o**

RMN-¹³C (CDCl₃, 1260 MHz) tert-butil (S)-(4-(dimetil(oxo)- λ⁶-sulfaniliden)-3-oxobutan-2-il)carbamato **144o**

Análise HPLC de tert-butil (S)-4-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-3-oxobutan-2-il)carbamato **144o**

Condições HPLC: Chiralpak AD-H, *n*-hexano:Isopropanol (7.5:2.5), fluxo 0.4 mL min⁻¹; λ = 254 nm; t_R = 18.68 min (minoritário), t_R = 21.12 min (majoritário), *r.e* = 99:1.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) benzil-(4-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-oxobutan-2-il)carbamato **144p**

RMN-¹³C (CDCl₃, 1260 MHz) benzil-(4-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-oxobutan-2-il)carbamato **144p**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) tert-butil 2-(2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)acetil) pirrolidin-1-carboxilato **144q**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) tert-butil 2-(2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)acetil) pirrolidin-1-carboxilato **144q**

IV tert-butil 2-(2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)acetil) pirrolidin-1-carboxilato **144q**

HRMS tert-butil 2-(2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)acetil) pirrolidin-1-carboxilato **144q**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)pentan-2-ona **144r**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)pentan-2-ona **144r**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) metil 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)acetato **144s**

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 126 MHz) metil 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)acetato **144s**

IV metil 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)acetato **144s**

HRMS metil 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)acetato **144s**

25-06-18 ALEX AGT-iiIDMC

6/25/2018 11:20:57 AM

25-06-18 ALEX AGT-iiIDMC

25-06-18 ALEX AGT-iiIDMC #1-42 RT: 0.01-0.75 AV: 42 NL: 1.11E6
T: FTMS + p ESI Full ms [130.00-200.00]

RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-N-fenilacetamida **144t**

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 126 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-N-fenilacetamida **144t**

IV 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-*N*-fenilacetamida **144t**

HRMS 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-*N*-fenilacetamida **144t**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 4-metil-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato **149b**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 4-metil-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato **149b**

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 3,4,5-trimetoxi-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato **149c**

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) 3,4,5-trimetoxi-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato **149c**

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 4,5-dimetoxi-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato 149d

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) 4,5-dimetoxi-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato 149d

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 2-bromo-6-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato **149e**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2-bromo-6-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato **149e**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 2,4-dicloro-6-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato 149f

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2,4-dicloro-6-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato 149f

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 4-metoxi-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato **149g**

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) 4-metoxi-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato **149g**

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 1-(trimetilsilil)naftalen-2-il trifluorometanosulfonato **149h**

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) 1-(trimetilsilil)naftalen-2-il trifluorometanosulfonato **149h**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 3,6-dimetil-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato 149i

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 3,6-dimetil-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato 149i

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 3-(trimetilsilil)naftalen-2-il trifluorometanosulfonato **149j**

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) 3-(trimetilsilil)naftalen-2-il trifluorometanosulfonato **149j**

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 3-metoxi-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato **149k**

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) 3-metoxi-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato **149k**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 3-(trimetilsilil)piridin-2-il trifluorometanosulfonato **149I**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 3-(trimetilsilil)piridin-2-il trifluorometanosulfonato **149I**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz)
trifluorometanosulfonato **149m**

2-(tert-butildimetilsilil)-3-hidroxifenil

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz)
trifluorometanosulfonato **149m**

2-(tert-butildimetilsilil)-3-hidroxifenil

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1-tosil-3-(trimetilsilil)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-2-il trifluorometanosulfonato **149n**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1-tosil-3-(trimetilsilil)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-2-il trifluorometanosulfonato **149n**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1,2-difeniletan-1-ona **150a**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1,2-difeniletan-1-ona **150a**

IV 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1,2-difeniletan-1-ona **150a**

HRMS 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1,2-difeniletan-1-ona **150a**

04-12AGT-253 MODO + JOAO VICTOR #1-100 RT: 0.00-0.75 AV: 1.484E7
T: FTMS + p ESI Full ms [200.00-350.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenil-1-(*p*-toluil)etan-1-ona **150b**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenil-1-(*p*-toluil)etan-1-ona **150b**

IV 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-fenil-1-(*p*-toluil)etan-1-ona **150b**

HRMS 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-fenil-1-(*p*-toluil)etan-1-ona **150a**

10-05-2018 AGT 426

5/10/2018 3:24:24 PM

10-05-2018 AGT 426

10-05-2018 AGT 426 #1-51 RT: 0.01-0.75 AV: 51 NL: 2.69E5
T: FTMS + p ESI Full ms [270.00-340.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-metoxifenil)-2-feniletan-1-ona **150c**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-metoxifenil)-2-feniletan-1-ona **150c**

IV 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(4-metoxifenil)-2-feniletan-1-ona **150c**

HRMS 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(4-metoxifenil)-2-feniletan-1-ona **150c**

25-06-18 ALEX AGT 433R

6/25/2018 10:37:55 AM

25-06-18 ALEX AGT 433R

25-06-18 ALEX AGT 433R #1-41 RT: 0.01-0.73 AV: 41 NL: 1.18E6

T: FTMS + p ESI Full ms [290.00-350.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etan-1-ona 150d

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) (dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etan-1-ona 150d

IV (dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etan-1-ona 150d

HRMS (dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etan-1-ona 150d

04-12AGT-452 MODO + JOAO VICTOR #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 6.8
T: FTMS + p ESI Full ms [300.00-400.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 1-(4-clorofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-feniletan-1-ona **150e**

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) 1-(4-clorofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-feniletan-1-ona **150e**

IV 1-(4-clorofenil)-2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-feniletan-1-ona 150e

HRMS 1-(4-clorofenil)-2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-feniletan-1-ona 150e

10-05-2018 ALEX AGT 448

5/10/2018 10:36:30 AM

10-05-2018 ALEX AGT 448

10-05-2018 ALEX AGT 448 #1-49 RT: 0.01-0.76 AV: 49 NL: 1.03E5
T: FTMS + p ESI Full ms [290.00-390.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-nitrofenil)-2-feniletan-1-ona **150f**

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-nitrofenil)-2-feniletan-1-ona **150f**

IV 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-nitrofenil)-2-feniletan-1-ona **150f**

HRMS 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-nitrofenil)-2-feniletan-1-ona **150f**

04-12AGT-445 MODO + JOAO VICTOR #1-100 RT: 0.00-0.75 AV: 1
T: FTMS + p ESI Full ms [250.00-400.00]

9.60E6

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1-(2-clorofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-feniletan-1-ona 150g

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1-(2-clorofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-feniletan-1-ona 150g

IV 1-(2-clorofenil)-2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-feniletan-1-ona 150g

HRMS 1-(2-clorofenil)-2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-feniletan-1-ona 150g

10-05-2018 AGT 427

5/10/2018 1:59:32 PM

10-05-2018 AGT 427

10-05-2018 AGT 427 #1-48 RT: 0.01-0.75 AV: 48 NL: 1.13E5
T: FTMS + p ESI Full ms [290.00-380.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletan-1-ona 150h

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletan-1-ona 150h

RMN-¹⁹F (CDCl₃, 470 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletan-1-ona 150h

IV 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletan-1-ona 150h

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-fenilpropan-2-ona **150i**

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-fenilpropan-2-ona **150i**

IV 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-fenilpropan-2-ona **150i**

HRMS 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-fenilpropan-2-ona **150i**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-fenilpentan-2-ona **150j**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-fenilpentan-2-ona **150j**

IV 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-fenilpentan-2-ona **150j**

HRMS 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-fenilpentan-2-ona **150j**

04-12AGT-393 MODO + JOAO VICTOR #1-100 RT: 0.00-0.75 AV: 1 6.01E7
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-500.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3,3-dimetil-1-fenilbutan-2-ona 150k

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3,3-dimetil-1-fenilbutan-2-ona 150k

IV 1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-3,3-dimetil-1-fenilbutan-2-ona **150k**

HRMS 1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-3,3-dimetil-1-fenilbutan-2-ona **150k**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1-(dimetil(oxo)- λ⁶-sulfaniliden)-1,3-difenilpropan-2-ona
150I

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1-(dimetil(oxo)- λ⁶-sulfaniliden)-1,3-difenilpropan-2-ona
150I

IV 1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1,3-difenilpropan-2-ona 150I

HRMS 1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1,3-difenilpropan-2-ona 150I

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 3-(2-bromofenil)-1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-fenilpropan-2-ona 150m

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 3-(2-bromofenil)-1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-fenilpropan-2-ona 150m

IV 3-(2-bromofenil)-1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-fenilpropan-2-ona 150m

HRMS 3-(2-bromofenil)-1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-fenilpropan-2-ona 150m

10-05-2018 AGT 479

5/10/2018 3:37:42 PM

10-05-2018 AGT 479

10-05-2018 AGT 479 #1-48 RT: 0.01-0.75 AV: 48 NL: 8.50E4

T: FTMS + p ESI Full ms [350.00-410.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-fenil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ona 150n

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-fenil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ona 150n

IV 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-fenil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ona 150n

HRMS 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-fenil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ona 150n

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) tert-butil (S)-(4-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-oxo-4-fenilbutan-2-il)carbamato 150o

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) tert-butil (S)-(4-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-oxo-4-fenilbutan-2-il)carbamato 150o

IV tert-butil (S)-(4-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-oxo-4-fenilbutan-2-il)carbamato
150o

HRMS tert-butyl (S)-(4-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-oxo-4-fenilbutan-2-il)carbamato
150o

Análise HPLC de tert-butil (S)-4-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-oxo-4-fenilbutan-2-il)carbamato **150o**

Condições HPLC: Chiralpak AD-H, *n*-hexano:Isopropanol (8:2), fluxo 1.0 mL min⁻¹; λ = 254 nm; t_R = 13.08 min (minoritário), t_R = 18.52 min (majoritário), *r.e* = 99:1.

mV

mV

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) benzil(4-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-oxo-4-fenilbutan-2-il)carbamato 150p

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) benzil(4-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-oxo-4-fenilbutan-2-il)carbamato 150p

IV benzil(4-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-3-oxo-4-fenilbutan-2-il)carbamato **150p**

HRMS benzil(4-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-3-oxo-4-fenilbutan-2-il)carbamato **150p**

04-12AGT-443 MOD0 + JOAO VICTOR #1-99 RT: 0.00-0.75 AV: 99
T: FTMS + p ESI Full ms [350.00-450.00]

91E6

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) tert-butil-(2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetil) pirrolidin-1-carboxilato **150q**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) tert-butil-(2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetil) pirrolidin-1-carboxilato **150q**

IV tert-butyl-(2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-fenilacetil) pirrolidin-1-carboxilato **150q**

HRMS tert-butyl-(2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-fenilacetil) pirrolidin-1-carboxilato **150q**

29-08-2018 AGT ILIARPHPROL #1-83 RT: 0.01-0.75 AV: 83 NL: 1.43E7
T: FTMS + p ESI Full ms [360.00-408.00]

RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-N,2-difenilacetamida 150r

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 126 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-N,2-difenilacetamida 150r

IV 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-N,2-difenilacetamida **150r**

HRMS 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-N,2-difenilacetamida **150r**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) metil 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetato **150s**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) metil 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetato **150s**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) butil 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetato **150t**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) butil 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetato **150t**

IV butil 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetato **150t**

HRMS butil 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetato **150t**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 2-(dimetil(oxo)- λ⁶-sulfaniliden)-2-(2,5-dimetilfenil)-1-(*p*-toluil)etan-1-ona **151a**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2-(dimetil(oxo)- λ⁶-sulfaniliden)-2-(2,5-dimetilfenil)-1-(*p*-toluil)etan-1-ona **151a**

IV 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-(2,5-dimetilfenil)-1-(*p*-toluil)etan-1-ona **151a**

HRMS 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-(2,5-dimetilfenil)-1-(*p*-toluil)etan-1-ona **151a**

RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 85 °C) 2-(dimetil(oxo)- λ⁶-sulfaniliden)-2-(2,5-dimetilfenil)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona **151b**

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 126 MHz, 85 °C) 2-(dimetil(oxo)- λ⁶-sulfaniliden)-2-(2,5-dimetilfenil)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona **151b**

RMN-¹⁹F (CDCl₃, 470 MHz, 85 °C) 2-(dimetil(oxo)- λ⁶-sulfaniliden)-2-(2,5-dimetilfenil)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona **151b**

Análise HPLC 2-(dimetil(oxo)- λ⁶-sulfaniliden)-2-(2,5-dimetilfenil)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona **151b.** Condições HPLC : Lux® celulose-4 7:3 (*n*-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1.0 mL/min; λ = 254 nm

<Chromatogram>

mV

IV 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-(2,5-dimetilfenil)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona **151b**

HRMS 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-(2,5-dimetilfenil)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona **151b**

RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 85 °C) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(2,5-dimetilfenil)pentan-2-ona **151c**

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 126 MHz, 85 °C) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(2,5-dimetilfenil)pentan-2-ona **151c**

IV 1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(2,5-dimetilfenil)pentan-2-ona **151c**

HRMS 1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(2,5-dimetilfenil)pentan-2-ona **151c**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-(naftalen-2-il)-1-feniletan-1-ona **151e**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-(naftalen-2-il)-1-feniletan-1-ona **151e**

IV 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-(naftalen-2-il)-1-feniletan-1-ona **151e**

HRMS 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-(naftalen-2-il)-1-feniletan-1-ona **151e**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(naftalen-2-il)etan-1-ona 151f

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(naftalen-2-il)etan-1-ona 151f

RMN-¹⁹F (CDCl₃, 470 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(naftalen-2-il)etan-1-ona **151f**

IV 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(naftalen-2-il)etan-1-ona 151f

HRMS 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(naftalen-2-il)etan-1-ona 151f

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(naftalen-2-il)pentan-2-ona **151g**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(naftalen-2-il)pentan-2-ona **151g**

IV 1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(naftalen-2-il)pentan-2-ona **151g**

HRMS 1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(naftalen-2-il)pentan-2-ona **151g**

12-06-18 ALEX AGT478

6/12/2018 10:13:41 AM

12-06-18 ALEX AGT478

12-06-18 ALEX AGT478 #1-80 RT: 0.01-0.75 AV: 80 NL: 1.75E6
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-320.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(naftalen-2-il)etan-1-ona **151h**

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(naftalen-2-il)etan-1-ona **151h**

IV 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(naftalen-2-il)etan-1-ona 151h

HRMS 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(naftalen-2-il)etan-1-ona 151h

19-06-18 ALEX BAI-032

6/19/2018 8:41:35 AM

19-06-18 ALEX BAI-032

19-06-18 ALEX BAI-032 #1-42 RT: 0.00-0.75 AV: 42 NL: 6.81E5
T: FTMS + p ESI Full ms [300.00-500.00]

RMN-¹H (C₆D₆, 500 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-(3-metoxifenil)-1-(p-toluil)etan-1-ona **151i**

RMN-¹³C (C₆D₆, 126 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-(3-metoxifenil)-1-(p-toluil)etan-1-ona **151i**

IV 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-(3-metoxifenil)-1-(*p*-toluil)etan-1-ona **151i**

HRMS 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-(3-metoxifenil)-1-(*p*-toluil)etan-1-ona **151i**

17-08-2018 Alexander BAI-060 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 7.63E5
T: FTMS + p ESI Full ms [250.00-410.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(3-metoxifenil)etan-1-ona **151j**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(3-metoxifenil)etan-1-ona **151j**

RMN-¹⁹F (CDCl₃, 470 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(3-metoxifenil)etan-1-ona **151j**

IV 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(3-metoxifenil)etan-1-ona **151j**

HRMS 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(3-metoxifenil)etan-1-ona **151j**

10-05-2018 AGT 466

5/10/2018 3:05:03 PM

10-05-2018 AGT 466

10-05-2018 AGT 466 #1-49 RT: 0.01-0.76 AV: 49 NL: 1.90E5
T: FTMS + p ESI Full ms [310.00-370.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 3-(5-bromo-2,3,4-trimetoxifenil)-1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilide)-1-(3-metoxifenil)propan-2-ona **151k**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 3-(5-bromo-2,3,4-trimetoxifenil)-1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilide)-1-(3-metoxifenil)propan-2-ona **151k**

IV 3-(5-bromo-2,3,4-trimetoxifenil)-1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfanilide)-1-(3-metoxifenil)propan-2-ona **151k**

HRMS 3-(5-bromo-2,3,4-trimetoxifenil)-1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfanilide)-1-(3-metoxifenil)propan-2-ona **151k**

25-06-18 ALEX AGT ilinpBrOMe #1-44 RT: 0.01-0.75 AV: 44 NL: 9.76E5
T: FTMS + p ESI Full ms [480.00-530.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(3-metoxifenil)pentan-2-ona 151I

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(3-metoxifenil)pentan-2-ona 151I

IV 1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(3-metoxifenil)pentan-2-ona **151I**

HRMS 1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(3-metoxifenil)pentan-2-ona **151I**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 2-(3-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-metoxifenil)etan-1-ona **151m**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2-(3-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-metoxifenil)etan-1-ona **151m**

IV 2-(3-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(4-metoxifenil)etan-1-ona **151m**

HRMS 2-(3-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(4-metoxifenil)etan-1-ona **151m**

18-06-18 ALEX BAI-035 #1-42 RT: 0.01-0.75 AV: 42 NL: 6.77E5
T: FTMS + p ESI Full ms [360.00-420.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 2-(3-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona **151n**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2-(3-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona **151n**

RMN-¹⁹F (CDCl₃, 470 MHz) 2-(3-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona **151n**

IV 2-(3-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona **151n**

HRMS 2-(3-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona **151n**

19-06-18 ALEX BAI-028 #1-42 RT: 0.00-0.75 AV: 42 NL: 7.11E5
T: FTMS + p ESI Full ms [350.00-410.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1-(4-bromofenil)-1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)pentan-2-ona **151o**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1-(4-bromofenil)-1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)pentan-2-ona **151o**

IV 1-(4-bromofenil)-1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)pentan-2-ona **151o**

HRMS 1-(4-bromofenil)-1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)pentan-2-ona **151o**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) tert-butyl(S)-(4-(3-bromofenil)-4-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-oxobutan-2-il)carbamato **151p**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) tert-butyl(S)-(4-(3-bromofenil)-4-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-oxobutan-2-il)carbamato **151p**

IV tert-butyl(S)-(4-(3-bromofenil)-4-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-3-oxobutan-2-il)carbamato **151p**

HRMS tert-butyl(S)-(4-(3-bromofenil)-4-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-3-oxobutan-2-il)carbamato **151p**

T: FTMS + p ESI Full ms [400.00-480.00]

Análise HPLC de tert-butil(S)-4-(3-bromofenil)-4-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-3-oxobutan-2-il)carbamato **151p**

Condições HPLC: Chiralpak AD-H, *n*-hexano:Isopropanol (8:2), fluxo 1.0 mL min⁻¹; λ = 254 nm; t_R = 13.79 min (minoritário), t_R = 19.90 min (majoritário), *r.e* = 99:1

mV

mV

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(p-toluil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)etan-1-ona **151q**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(p-toluil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)etan-1-ona **151q**

IV 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(p-toluil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)etan-1-ona **151q**

HRMS 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(p-toluil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)etan-1-ona **151q**

25-06-18 ALEX BAI-058 #1-42 RT: 0.00-0.75 AV: 42 NL: 2.97E5
T: FTMS + p ESI Full ms [370.00-420.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(3+4-metoxifenil)etan-1-ona **151r**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(3+4-metoxifenil)etan-1-ona **151r**

RMN-¹⁹F (CDCl₃, 470 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(3+4-metoxifenil)etan-1-ona **151r**

IV 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(3+4-metoxifenil)etan-1-ona 151r

HRMS 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(4-fluorofenil)-2-(3+4-metoxifenil)etan-1-ona 151r

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(3+4-metoxifenil)pentan-2-ona **151s**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(3+4-metoxifenil)pentan-2-ona **151s**

IV 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(3+4-metoxifenil)pentan-2-ona 151s

HRMS 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(3+4-metoxifenil)pentan-2-ona 151s

RMN-¹H (CD₃CN, 500 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(piridin-2-il)pentan-2-ona **151t**

RMN-¹³C (CD₃CN, 126 MHz) 1-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-1-(piridin-2-il)pentan-2-ona **151t**

COSY ^1H - ^1H (CD_3CN , 500 MHz) 1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(piridin-2-il)pentan-2-ona **151t**

EXPANSÃO COSY ^1H - ^1H (CD_3CN , 500 MHz) 1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(piridin-2-il)pentan-2-ona **151t**

IV 1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(piridin-2-il)pentan-2-ona **151t**

HRMS 1-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-1-(piridin-2-il)pentan-2-ona **151t**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)-1 (dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ona **151u**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)-1 (dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ona **151u**

COSY ^1H - ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 1-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)-1 (dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ona **151u**

IV1-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)-1
trimetoxifenil)propan-2-ona **151u**

(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-(3,4,5-

HRMS 1-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)-1 (dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-3-(3,4,5-
trimetoxifenil)propan-2-ona **151u**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1,2-difeniletan-1-ona **153a**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1,2-difeniletan-1-ona **153a**

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 2-fenil-1-(*p*-toluil)etan-1-ona 153b

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) 2-fenil-1-(*p*-toluil)etan-1-ona 153b

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) Mistura de cetonas **153a e **153c****

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) Mistura de cetonas **153a e **153c****

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 2-(naftalen-2-il)-1-feniletan-1-ona **153d**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2-(naftalen-2-il)-1-feniletan-1-ona **153d**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1-fenilpentan-2-ona **153e**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1-fenilpentan-2-ona **153e**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1-fenilpentan-2-ol 153f

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1-fenilpentan-2-ol 153f

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 3,3-dimetil-1-fenilbutan-2-ona 153g

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) 3,3-dimetil-1-fenilbutan-2-ona 153g

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) tert-butil (S)-(3-oxo-4-fenilbutan-2-il)carbamato **153h**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) tert-butil (S)-(3-oxo-4-fenilbutan-2-il)carbamato **153h**

Análise de HPLC tert-butil (S)-(3-oxo-4-fenilbutan-2-il)carbamato **153h**

Condições HPLC: Chiralpak AD-H, *n*-hexano:Isopropanol (9.5:0.5), fluxo 1.0 mL min⁻¹; λ = 206 nm; t_R = 9.39 min (minoritário), t_R = 10.82 min (majoritário), *r.e* = 99:1.

IV tert-butyl (S)-(3-oxo-4-fenilbutan-2-il)carbamato 153h

HRMS tert-butyl (S)-(3-oxo-4-fenilbutan-2-il)carbamato 153h

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) metil 2-fenilacetato **153i**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) metil 2-fenilacetato **153i**

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etan-1-ona **153j**

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) 2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etan-1-ona **153j**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1-fenil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ona 153k

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1-fenil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ona 153k

IV 1-fenil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ona **153k**

HRMS 1-fenil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ona **153k**

25-06-18 ALEX AGT cetdibenTMPH

6/25/2018 10:53:54 AM

25-06-18 ALEX AGTcetdibenTMPH

25-06-18 ALEX AGT cetdibenTMPH #1-42 RT: 0.00-0.75 AV: 42 NL: 4.87E5

T: FTMS + p ESI Full ms [290.00-350.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1,2-difenil-2-(fenilamino)etan-1-ona **154a**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1,2-difenil-2-(fenilamino)etan-1-ona **154a**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1,2-difenil-2-(feniltio)etan-1-ona **154b**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 1,2-difenil-2-(feniltio)etan-1-ona **154b**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 2-cloro-1,2-difeniletan-1-ona **154d**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2-cloro-1,2-difeniletan-1-ona **154d**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) N-(2-oxo-1,2-difeniletil)acetamida **154e**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) N-(2-oxo-1,2-difeniletil)acetamida **154e**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 2-hidroxi-1,2-difeniletan-1-ona **154c**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2-hidroxi-1,2-difeniletan-1-ona **154c**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) metil 2-diazo-2-fenilacetate **158a**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) metil 2-diazo-2-fenilacetate **158a**

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) metil 2-(2-bromofenil)-2-diazoacetato **158b**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) metil 2-(2-bromofenil)-2-diazoacetato **158b**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) etil 2-(4-bromofenil)-2-diazoacetato **158c**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) etil 2-(4-bromofenil)-2-diazoacetato **158c**

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) metil 2-diazo-2-(2-metoxifenil)acetato 158d

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) metil 2-diazo-2-(2-metoxifenil)acetato 158d

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 2,2,2-tricloroetil 2-diazo-2-fenilacetato **158f**

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) 2,2,2-tricloroetil 2-diazo-2-fenilacetato **158f**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 2,2,2-tricloroetil 2-(4-bromofenil)-2-diazoacetato **158g**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2,2,2-tricloroetil 2-(4-bromofenil)-2-diazoacetato **158g**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) fenil 2-diazo-2-fenilacetato 158h

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) fenil 2-diazo-2-fenilacetato 158h

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) benzhidril 2-diazo-2-fenilacetato **158i**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) benzhidril 2-diazo-2-fenilacetato **158i**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 2-diazocyclohexanone **158j**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2-diazocyclohexanone **158j**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) metil 2-(2-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)acetato **159b**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) metil 2-(2-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)acetato **159b**

IV metil 2-(2-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)acetato **159b**

HRMS metil 2-(2-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)acetato **159b**

29-01-2018_AGT-ilid-2-br-ome_MS #1-90 RT: 0.00-0.76 AV: 90 NL: 2.74E6

T: FTMS + p ESI Full ms [290.00-350.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) etil 2-(4-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)acetato **159c**

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) etil 2-(4-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)acetato **159c**

HRMS etil 2-(4-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)acetato **159c**

AGT150_151123161650 #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 1.42E8
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-360.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 2,2,2-tricloroetil 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetato **159f**

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) 2,2,2-tricloroetil 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetato **159f**

IV 2,2,2-tricloroetil 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-fenilacetato **159f**

HRMS 2,2,2-tricloroetil 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-fenilacetato **159f**

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 2,2,2-tricloroetil 2-(4-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)acetato **159g**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2,2,2-tricloroetil 2-(4-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)acetato **159g**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) fenil 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetato **159h**

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) fenil 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetato **159h**

IV fenil 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-fenilacetato **159h**

HRMS fenil 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-fenilacetato **159h**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) benzhidril 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetato 159i

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) benzhidril 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetato 159i

IV benzhidril 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-fenilacetato **159i**

HRMS benzhidril 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)-2-fenilacetato **159i**

29-01-2018_AGT-iii-d-esterbenzo_MS #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 1.85E6
T: FTMS + p ESI Full ms [360.00-460.00]

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)ciclohexan-1-ona **159j**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)ciclohexan-1-ona **159j**

IV 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)ciclohexan-1-ona **159j**

HRMS 2-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)ciclohexan-1-ona **159j**

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) metil 2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)acetato **160**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) metil 2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)acetato **160**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) metil 2-(metil(oxo)(fenil)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetato 159k

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) metil 2-(metil(oxo)(fenil)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetato 159k

IV metil 2-(metil(oxo)(fenil)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetato **159k**

HRMS metil 2-(metil(oxo)(fenil)-λ⁶-sulfaniliden)-2-fenilacetato **159k**

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (*R,R*),Me,Duphos(AuCl)₂ **162**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) metil 2-(naftalen-1-ilamino)-2-fenilacetato **164a**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) metil 2-(naftalen-1-ilamino)-2-fenilacetato **164a**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) metil 2-fenil-2-(fenilamino)acetato **164b**

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) metil 2-fenil-2-(fenilamino)acetato **164b**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) metil 2-((4-metoxifenil)amino)-2-fenilacetato **164c**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) metil 2-((4-metoxifenil)amino)-2-fenilacetato **164c**

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) metil 2-((4-nitrofenil)amino)-2-fenilacetato **164d**

RMN-¹³C (CDCl₃, 126 MHz) metil 2-((4-nitrofenil)amino)-2-fenilacetato **164d**

PUBLICAÇÕES E APRESENTAÇÕES DE TRABALHOS DO DOUTORADO

ARTIGOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS

1. BURTOLOSO, A. C. B.; SANTIAGO, J. V.; BERNARDIM, B.; **TALERO, A. G.** Advances in the Enantioselective Metal-catalyzed NH and OH Insertion Reactions with Diazocarbonyl Compounds. **Current Organic Synthesis** **2015**, 12 (5), 650-659.
2. KAWAMURA, M. Y.; **TALERO, A. G.**; SANTIAGO, J. V.; GARAMBEL-VILCA, E.; ROSSET, I. G.; BURTOLOSO, A. C. B. Six-Step Syntheses of (-)-1-Deoxyaltronojirimycin and (+)-1-Deoxymannonojirimycin from *N*-Z-O-TBDPS-I-serinal. **The Journal of Organic Chemistry** **2016**, 81 (21), 10569-10575.
3. **TALERO, A. G.**; BURTOLOSO, A. C. B. Sharpless asymmetric dihydroxylation on α,β -unsaturated diazoketones: A New Entry for the Synthesis of Disubstituted Furanones. **Synlett** **2017**, 28 (14), 1748-1752.
4. **TALERO, A. G.**; Martins, B. S.; BURTOLOSO, A. C. B. Coupling of Sulfoxonium Ylides with Arynes: A Direct Synthesis of Pro-Chiral Aryl Ketosulfoxonium Ylides and Its Application in the Preparation of α -Aryl Ketones. **Organic Letters** **2018**, 20(22), 7206-7211.

APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS EM CONGRESSO

1. **TALERO, A. G.**; BURTOLOSO, A. C. B. A New Entry for the Synthesis of Disubstituted Furanones Employing an Asymmetric Dihydroxylation of α,β -Unsaturated Diazoketones:. In: 26th- International Society of Heterocyclic Chemistry Congress ISHC 2017, Regensburg-Germany
2. **TALERO, A. G.**; Martins, B. S.; BURTOLOSO, A. C. B. Arylation of β -Ketosulfoxonium Ylides With Arynes: A Direct Synthesis of Pro-Chiral Ylides and Mono-Arylated Ketones. In: 41 Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química 2018, Foz do Iguaçu, PR. (Premiado como melhor Pôster)
3. **TALERO, A. G.**; Martins, B. S.; BURTOLOSO, A. C. B. Arylation of β -Ketosulfoxonium Ylides With Arynes: A Direct Synthesis of Pro-Chiral Ylides and Mono-Arylated Ketones. In: 17th- Brazilian Meeting on Organic Synthesis - BMOS, 2018, Salvador - BA.