

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

**Novas metodologias empregando ílideos de enxofre
para α -heterofuncionalização enantiosseletiva de
compostos carbonílicos**

Lucas Giani Furniel

São Carlos

2023

Lucas Giani Furniel

**Novas metodologias empregando íldeos de enxofre
para α -heterofuncionalização enantiosseletiva de
compostos carbonílicos**

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 Carlos
Bender Burtoloso

São Carlos

2023

Resumo

Compostos carbonílicos α -heterofuncionalizados apresentam ampla versatilidade como blocos de construção devido à grande variedade de transformações que estes podem participar. Entretanto, existe um número limitado de metodologias para a preparação destes compostos de maneira enantiosseletiva e eficiente, o que torna o desenvolvimento de novas metodologias nessa área de grande importância. Dessa maneira, esta tese aborda o desenvolvimento de metodologias para α -heterofuncionalização assimétrica de íldeos de enxofre α -carbonílicos. A primeira parte desta tese consiste no desenvolvimento de uma metodologia de inserção N-H assimétrica com íldeos de enxofre, utilizando um sistema de catálise cooperativa $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ -esquaramida quiral. Este foi o primeiro trabalho envolvendo uma transformação assimétrica e catalítica utilizando íldeos de enxofre como precursores de intermediários metal-carbeno. Foram sintetizados 39 derivados de α -aril glicinas em razões enantioméricas de até 92:8 (99:1 após uma recristalização) e rendimentos na faixa de 31-96%. Na segunda parte deste trabalho, foi desenvolvida a primeira metodologia para α,α -clorofluoração enantiosseletiva de compostos carbonílicos em uma etapa. A partir de diversos íldeos sulfoxônios aquirais, 21 compostos α,α -clorofluor carbonílicos foram preparados, com rendimentos e enantiosseletividade entre 19-80% e 8-80% ee. Embora a transformação não seja catalítica, o promotor quiral QD_2PHAL pôde ser recuperado com rendimento de 82% e reutilizado sem perda de enantiosseletividade na próxima reação. Alternativamente, os íldeos aminosulfoxônios enantioenriquecidos também foram substratos adequados para a reação, fornecendo 4 exemplos com rendimento de 19-75% e enantiosseletividades ainda maiores (70-90% ee). Além disso, vários esqueletos diferentes foram avaliados, proporcionando o estudo mais diversificado da α,α -clorofluoração de compostos carbonílicos. Esses resultados destacam a versatilidade e a aplicação sintética dos íldeos de sulfoxônios como importantes intermediários na síntese orgânica.

Abstract

α -Heterofunctionalized carbonyl compounds show wide versatility as building blocks due to the wide variety of transformations in which they can participate. However, there is a limited number of methodologies for the preparation of these compounds in an enantioselective and efficient way, which makes the development of new methodologies for this type of transformation of great importance. Thus, this thesis addresses the development of methodologies for asymmetric α -heterofunctionalization of α -carbonyl sulfur ylides. The first part of this thesis consists in the development of an asymmetric N-H insertion methodology with sulfur ylides, using a chiral Cu(hfacac)₂-squaramide cooperative catalytic system. This was the first work involving an asymmetric and catalytic transformation using sulfur ylides as precursors of metal-carbene intermediates and allowed the preparation of 39 α -aryl glycines in enantiomeric ratios up to 92:8 (99:1 after one recrystallization) and yields in the range of 31-96%. In the second part of this work, the first methodology for enantioselective α,α -chlorofluorination of a carbonyl compound in one step was developed. Using achiral sulfoxonium ylides as starting materials, 21 α,α -chlorofluoro carbonyl compounds were prepared, with yields and enantioselectivity between 19-80% and 8-80% ee. Although the transformation is not catalytic, the chiral QD₂PHAL promoter can be recovered in 82% yield and reused without loss of enantioselectivity in the next reaction. Alternatively, enantioenriched aminosulfoxonium ylides were also suitable substrates for the reaction, providing 4 examples with 19-75% yield and even higher enantioselectivities (70-90% ee). In addition, several different skeletons were evaluated, providing the most diversified study of α,α -chlorofluorination of carbonyl compounds. These results highlight the versatility and synthetic application of sulfoxonium ylides as important intermediates in organic synthesis.