

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

***“ESTUDO DE REATIVIDADE DE ALGUNS ÁCIDOS
 α -SULFONILCARBOXÍLICOS COM ELETRÓFILOS DE CARBONO”***

**FERNANDO PERNA
TESE DE DOUTORADO**

**Profa. Dra. BLANKA WLADISLAW
ORIENTADORA**

SÃO PAULO

1999

Recebido em 10/11/02
Gibson

NÃO LIGAR

“Estudo da Reatividade de Alguns Ácidos α -Sulfonilcarboxílicos com Eletrófilos de Carbono”.

FERNANDO PERNA

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

Aprovado por:

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

Profa. Dra. VERA LÚCIA PARDINI

Profa. Dra. HELENA MARIA CARVALHO FERRAZ
IQ - USP

Prof. Dr. JOSÉ RICARDO ROMERO
FFCLRP - USP //

Prof. Dr. PAULO JOSÉ SAMENHO MORAN
IQ - UNICAMP

SÃO PAULO
03 DE DEZEMBRO DE 1999.

**“Uma experiência está ocorrendo,
mas é incerto se nós estamos no
controle ou apenas observando”**

Roald Hoffmann

Aos meus pais, Francisco X.
Perna e Maria Aparecida B. Perna, e
ao meu irmão, Roberto Perna

**“Pensamentos sem conteúdo são vazios,
intuições sem conceitos são cegas”**

Immanuel Kant

**À Profa. Dra. Blanka Wladislaw a
minha gratidão pela orientação, pelo apoio e
pelo incentivo dispensados durante a
elaboração desta Tese**

À Profa. Dra. Liliana Marzorati,
presente em todos os momentos difíceis, o
meu profundo agradecimento pela
colaboração, amizade, entusiasmo, apoio e
paciência dispensados durante a elaboração
desta Tese

Agradecimentos:

Ao Prof. Dr. Claudio Di Vitta pelo exemplo, pela amizade e pela colaboração no laboratório.

A Regina Maria de Almeida Neves pela amizade, pela colaboração na fase final de redação e pela ajuda na revisão desta Tese.

A Laerte Vilela da Silva, Nilza Gomes Xavier e Sandra Gomes de Oliveira pela grande ajuda técnica, pela amizade e pelos momentos de agradável convivência.

A todos os colegas do laboratório pelo companheirismo e pelos momentos de alegria e descontração.

Ao sr. Eric Baines, diretor de pesquisa e desenvolvimento da Kolynos do Brasil Ltda., pelas dispensas concedidas na fase final de redação desta Tese.

Aos técnicos da Central Analítica do IQ-USP pelas inúmeras análises realizadas.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a execução desta Tese.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelas bolsas concedidas.

ÍNDICE

RESUMO	01
ABSTRACT	05
INTRODUÇÃO	09

CAPÍTULO 1

DIÂNONS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS	11
1. Obtenção	11
2. Estrutura	29
3. Aplicações sintéticas	36
3.1. Alquilações	36
3.2. Outras reações	54
REAÇÕES DE DESCARBOXILAÇÃO	68
1. Introdução	68
2. Ácidos aromáticos	72
3. Ácidos alifáticos	75
4. Ésteres	85
5. Reações de descarboxilação na presença de eletrófilos diferentes de H⁺	90
CARBÂNIONS EM α A ÁTOMOS DE ENXOFRE – UMA VISÃO GERAL	100

CAPÍTULO 2

RESULTADOS E DISCUSSÃO	116
1. Introdução	116
2. Obtenção de ácidos α-sulfonilcarboxílicos	119
3. Reações de alquilação de ácidos α-sulfonilcarboxílicos α-alquilsustituídos	122
3.1. Reação de alquilação empregando dialetos – obtenção de sulfonil-lactonas	137
4. Reações de alquilação de ácidos α-sulfonilcarboxílicos α-arilsustituídos	154
5. Conclusão	168

CAPÍTULO 3

PARTE EXPERIMENTAL	170
1. Instrumentação	170
2. Tratamento de solventes	171
3. Reagentes	172
3.1. Purificação	172
3.2. Titulação de n-butil-lítio	173
3.3. Obtenção de iodeto de zinco	174
3.4. Obtenção de haletos de alquila	174
3.4.1. Brometo de <i>p</i>-metilbenzila	174
3.4.1.1. Redução de <i>p</i>-tolualdeído com boroidreto de sódio	174
3.4.1.2. Reação do álcool <i>p</i>-metilbenzílico com ácido bromídrico	175
3.4.2. Brometo de <i>p</i>-metoxibenzila	176
3.4.3. Tentativa de obtenção de 1-cloro-2-iodoetano	176
3.4.3.1. Reação entre 2-cloroetanol e cloreto de benzenossulfonila	176
3.4.3.2. Reações do benzenossulfonato de 2-cloroetila	177
a) Com NaI/acetona	177
b) Com MgI ₂ /éter etílico	178
3.4.4. Obtenção de 1-cloro-3-iodopropano	178

3.4.4.1. Reação entre metanol e ácido 3-cloropropiônico	178
3.4.4.2. Redução do 3-cloropropionato de metila.....	179
a) Empregando LiAlH_4 /éter, a baixa temperatura	179
b) Empregando LiAlH_4 /éter, sob refluxo	179
c) Empregando AlH_3 /THF	180
3.4.4.3. Reação entre 3-cloropropanol e $\text{P}_{(\text{verm.})}/\text{I}_2$	181
3.4.5. Obtenção de 1,3-diiodopropano	181
a) A partir de 1,3-propanodiol	181
b) A partir de 1,3-dibromopropano	182
4. Obtenção dos ácidos α-sulfonilcarboxílicos.....	183
4.1. Ácido fenilsulfonilacético (80a).....	183
4.1.1. Obtenção do fenilsulfonilacetato de etila (82).....	183
• 1º método: reação entre bromoacetato de etila e benzenossulfonato de sódio	183
• 2º método.....	184
a) Reação entre bromoacetato de etila e benzenotiolato de sódio.....	184
b) Oxidação do fenilsulfenilacetato de etila	184
4.1.2. Hidrólise do fenilsulfonilacetato de etila (82)	185
4.2. Ácido α-(<i>p</i>-tolilsulfonil)propiónico (86)	186
4.3. Ácido α-fenilsulfonilfenilacético (80c).....	187
4.3.1. Obtenção da benzil fenil sulfona (83).....	187
• 1º método: reação entre cloreto de benzila e benzenossulfonato de sódio	187
• 2º método.....	187
a) Reação entre cloreto de benzila e benzenotiolato de sódio.....	187
b) Oxidação do benzil fenil sulfeto.....	188
4.3.2. Carbonatação da benzil fenil sulfona (83)	188
4.4. Tentativas de obtenção de ácidos α-fenilsulfonilfenilacéticos <i>p</i>-substituídos	190
4.4.1. A partir da carbonatação das respectivas sulfonas <i>p</i>-substituídas	190
4.4.1.1. Obtenção de benzil fenil sulfetos <i>p</i>-substituídos.....	190

4.4.1.1.1. A partir de haletos de benzila <i>p</i> -substituídos	190
4.4.1.1.1.1. Obtenção do fenil <i>p</i> -nitrobenzil sulfeto.....	190
4.4.1.1.1.2. Obtenção do <i>p</i> -cianobenzil fenil sulfeto	190
a) Empregando hidróxido de potássio na geração do mercapteto	190
b) Empregando etóxido de sódio na geração do mercapteto	191
4.4.1.1.2. A partir de álcoois benzílicos <i>p</i> -substituídos	192
4.4.1.1.2.1. Obtenção do fenil <i>p</i> -metilbenzil sulfeto	192
4.4.1.1.2.2. Obtenção do fenil <i>p</i> -metoxibenzil sulfeto	192
4.4.1.2. Obtenção de benzil fenil sulfonas <i>p</i> -substituídas	193
4.4.1.2.1. Procedimento geral.....	193
4.4.1.2.2. Obtenção de benzil fenil sulfonas pela oxidação dos respectivos sulfetos	193
4.4.1.2.2.1. Oxidação do fenil <i>p</i> -nitrobenzil sulfeto.....	193
4.4.1.2.2.2. Oxidação do <i>p</i> -cianobenzil fenil sulfeto	194
4.4.1.2.2.3. Oxidação do fenil <i>p</i> -metilbenzil sulfeto	195
4.4.1.2.2.4. Oxidação do fenil <i>p</i> -metoxibenzil sulfeto	195
4.4.1.3. Carbonatação de benzil fenil sulfonas <i>p</i> -substituídas	196
4.4.1.3.1. Procedimento geral.....	196
4.4.1.3.2. Obtenção de ácidos α -fenilsulfonilfenilacéticos <i>p</i> -substituídos pela carbonatação das respectivas sulfonas.....	197
4.4.1.3.2.1. Tentativa de carbonatação da fenil <i>p</i> -nitrobenzil sulfona	197
4.4.1.3.2.2. Tentativa de carbonatação da <i>p</i> -cianobenzil fenil sulfona	197
4.4.1.3.2.3. Tentativa carbonatação da fenil <i>p</i> -metoxibenzil sulfona	197
4.4.1.3.2.4. Carbonatação da fenil <i>p</i> -metilbenzil sulfona (84).....	198
4.4.2. A partir da reação entre ácidos α -bromofenilacéticos <i>p</i> -substituídos e benzenossulfinato de sódio.....	199

4.4.2.1. Obtenção de ácidos α -bromofenilacéticos <i>p</i> -substituídos.....	199
4.4.2.1.1. Procedimento geral.....	199
4.4.2.1.2. Obtenção de ácidos α -bromofenilacéticos <i>p</i> -substituídos a partir da bromação com NBS	199
4.4.2.1.2.1. Bromação do ácido <i>p</i> -nitrofenilacético	199
4.4.2.1.2.2. Bromação do ácido <i>p</i> -clorofenilacético	200
4.4.2.1.2.3. Tentativa de bromação do ácido <i>p</i> -metoxifenilacético ..	200
4.4.2.2. Reação do ácido α -bromo- <i>p</i> -clorofenilacético com benzenossulfonato de sódio	201
4.4.3. A partir da hidrólise de α -fenilsulfonilfenilacetatos de etila <i>p</i> -substituídos	202
4.4.3.1. Tentativa de hidrólise do α -fenilsulfonil- <i>p</i> -clorofenilacetato de etila	202
a) Empregando hidróxido de potássio em fase homogênea.....	202
b) Empregando hidróxido de sódio em condições de transferência de fase.....	202
5. Reações de alquilação de ácidos α-sulfonilcarboxílicos	203
5.1. Ácido fenilsulfonilacético (80a).....	203
5.1.1. Em fase homogênea, empregando NaH/DMSO como base	203
5.1.1.1. Procedimento geral	203
5.1.1.2. Efetuando a reação a temperatura ambiente.....	203
5.1.1.3. Mudando o solvente e a temperatura da etapa de alquilação.....	204
5.1.1.4. Empregando uma mistura de DMSO/THF como solvente	204
5.1.1.5. Empregando DMSO e mudando a temperatura da etapa de alquilação	204
5.1.1.6. Mudando o alquilante, a temperatura e o tempo de reação.....	205
5.1.2. Em transferência de fase	205
5.1.2.1. Procedimento geral	205
5.1.2.2. Empregando de carbonato de potássio como base e 1,0 equivalente de TEBAC	206

5.1.2.3. Empregando hidróxido de potássio como base e 1,0 equivalente de TEBAC	206
5.1.2.4. Empregando hidróxido de potássio como base e 2,0 equivalentes de TEBAC	207
a) A temperatura ambiente	207
b) Sob aquecimento brando	207
5.1.3. Em fase homogênea, empregando LDA/THF/HMPA como base	207
5.1.3.1. Procedimento geral	207
5.1.3.2. Empregando 2,5 equivalentes de diisopropilamina/n-butil-lítio e 1,3 equivalentes de iodeto de metila.....	208
5.1.3.3. Empregando 2,1 equivalentes de LDA e 1,0 equivalente de iodeto de metila.....	209
5.1.3.4. Empregando 3,0 equivalentes de diisopropilamina/n-butil-lítio e 2,0 equivalentes de iodeto de metila.....	209
5.2. Ácido α-(<i>p</i>-tolilsulfonil)propiónico (86)	210
5.2.1. Empregando LDA gerada “in situ”/THF/HMPA como base	210
5.2.1.1. Procedimento geral	210
5.2.1.2. Empregando iodeto de metila como alquilante	211
5.2.1.3. Empregando iodeto de etila como alquilante	211
5.2.1.4. Empregando brometo de benzila como alquilante	212
5.2.1.5. Empregando iodeto de etila como alquilante e diferentes quantidades de HMPA	213
a) Na ausência de HMPA	213
b) Empregando o mínimo possível de HMPA (1,6 equivalentes)	213
c) Empregando 2,2 equivalentes de HMPA	214
5.2.2. Empregando $\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{Li}$ gerado “in situ”/DMSO como base: obtenção de ácidos α -alquilados.....	215
5.2.2.1. Procedimento geral	215
5.2.2.2. Obtenção do ácido α -(<i>p</i> -tolilsulfonil)isobutírico.....	215
5.2.2.3. Obtenção do ácido β -fenil- α -(<i>p</i> -tolilsulfonil)isobutírico	216
5.2.2.4. Obtenção do ácido β -(<i>p</i> -metilfenil)- α -(<i>p</i> -tolilsulfonil)isobutírico	217

5.2.3. Empregando 2,0 equivalentes de NaH/DMSO como base e 2,0 equivalentes de alquilante: obtenção de ésteres α -alquilados.....	218
5.2.3.1. Procedimento geral	218
5.2.3.2. Obtenção de α -(<i>p</i> -tolilsulfonil)isobutirato de metila.....	219
5.2.3.3. Obtenção de α -metil- α -(<i>p</i> -tolilsulfonil)butirato de etila	220
5.2.3.4. Obtenção de β -fenil- α -(<i>p</i> -tolilsulfonil)isobutirato de benzila (96a) .	220
5.2.3.5. Obtenção de β -(<i>p</i> -metilfenil)- α -(<i>p</i> -tolilsulfonil)isobutirato de <i>p</i> -metilbenzila (96b)	221
5.2.3.6. Obtenção de β -(<i>p</i> -metoxifenil)- α -(<i>p</i> -tolilsulfonil)isobutirato de <i>p</i> -metoxibenzila (96c)	222
5.2.3.7. Reação com 1,1 equivalentes de brometo de benzila.....	223
5.2.4. Reações com dialetos: obtenção de α -sulfonil-lactona.....	224
5.2.4.1. Empregando dialetos assimétricos.....	224
5.2.4.1.1. Procedimento geral.....	224
5.2.4.1.2. Empregando 1-bromo-2-cloroetano	224
5.2.4.1.3. Empregando brometo de etila	225
5.2.4.1.4. Empregando benzenossulfonato de 2-cloroetila.....	225
5.2.4.1.5. Empregando 1-cloro-3-iodopropano.....	225
5.2.4.2. Empregando dialetos simétricos	226
5.2.4.2.1. Em condições de transferência de fase.....	226
5.2.4.2.1.1. Procedimento geral.....	226
5.2.4.2.1.2. Empregando K ₂ CO ₃ como base e (n-C ₄ H ₉) ₄ NHSO ₄ como catalisador	227
5.2.4.2.1.3. Empregando K ₂ CO ₃ como base e Aliquat [®] 336 como catalisador	227
5.2.4.2.1.4. Empregando K ₂ CO ₃ como base e TEBAC como catalisador	228
5.2.4.2.1.5. Empregando K ₂ CO ₃ e posteriormente NaOH como base e TEBAC como catalisador	228
5.2.4.2.1.6. Empregando NaOH como base e TEBAC como catalisador	229

5.2.4.2.2. Em fase homogênea	229
5.2.4.2.2.1. Procedimento geral.....	229
5.2.4.2.2.2. Empregando 1,3-dibromopropano	230
5.2.4.2.2.3. Empregando 1,3-dibromopropano na presença de NaI .	231
a) Na presença de quantidades catalíticas de NaI	231
b) Empregando 1,9 equivalentes de NaI e um tempo de reação de 4 horas.....	232
c) Empregando 1,9 equivalentes de NaI e um tempo de reação de 13,5 horas.....	232
5.2.4.2.2.4. Empregando 1,3-diiodopropano.....	233
5.3. Ácido α-fenilsulfonilfenilacético (80c)	234
5.3.1. Em transferência de fase	234
5.3.1.1. Empregando $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NHSO}_4/\text{NaOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ e 2,0 equivalentes de iodeto de metila como alquilante.....	234
5.3.2. Em fase homogênea	235
5.3.2.1. Procedimento geral	235
5.3.2.2. Empregando 1,0 equivalente de brometo de benzila.....	235
a) A temperatura ambiente	235
b) Sob aquecimento	236
5.3.2.3. Empregando 2,0 equivalentes de iodeto de metila.....	236
5.3.3. Em fase homogênea, na presença de uma corrente de gás de arraste	237
5.3.3.1. Empregando $\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{Li}$ gerado “in situ”/DMSO como base.....	237
5.3.3.1.1. Procedimento geral.....	237
5.3.3.1.2. Empregando 2,0 equivalentes de base e 1,05 equivalente de alquilante.....	238
5.3.3.1.3. Empregando 2,5 equivalentes de base e 2,5 equivalentes de alquilante.....	238
5.3.3.2. Empregando NaH/DMSO como base: obtenção de benzil fenil sulfonas alquiladas.....	239
5.3.3.2.1. Procedimento geral.....	239
5.3.3.2.2. Obtenção da fenil 1-feniletil sulfona.....	240

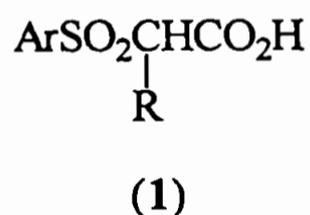
5.3.3.2.3. Obtenção da cumil fenil sulfona	241
5.3.3.2.4. Obtenção da fenil 1-fenilpropil sulfona	241
5.3.3.2.5. Obtenção da fenil 1-fenil-3-butenil sulfona.....	242
a) Utilizando um tempo de reação de 1 hora.....	242
b) Aumentando o tempo de reação.....	243
c) Alterando o isolamento.....	243
5.3.3.2.6. Obtenção da fenil 1-fenil-2-(<i>p</i> -metilfenil)etil sulfona	244
5.3.3.2.7. Tentativa de obtenção do β -fenil- γ -fenilsulfonilpropionato de etila.....	245
5.3.4. Tentativas de condensação do ácido α -fenilsulfonilfenilacético (80c) com compostos carbonílicos.....	246
5.3.4.1. Empregando benzoato de etila.....	246
a) A temperatura ambiente	246
b) Empregando um aquecimento brando.....	246
c) Sob refluxo de THF	246
5.3.4.2. Empregando cloreto de benzoíla	247
5.4. Ácido α -fenilsulfonil- <i>p</i> -metilfenilacético hemi-hidratado (85a).....	247
5.4.1. Obtenção da fenil 2-fenil-1-(<i>p</i> -metilfenil)etil sulfona (103).....	247
6. Reações de alquilação da benzil fenil sulfona (83).....	248
6.1. Procedimento geral.....	248
6.2. Obtenção da cumil fenil sulfona	249
6.3. Obtenção da fenil 1,2-difeniletil sulfona (87).....	249
6.4. Tentativa de obtenção da fenil 1-feniletil sulfona em atmosfera de CO ₂	250
BIBLIOGRAFIA	251
ESPECTROS DE RMN-¹H.....	273
CURRICULUM VITAE	282

RESUMO

A presente tese apresenta um estudo de reatividade de alguns ácidos α -sulfonilcarboxílicos em meio homogêneo e na presença de uma base e de agentes alquilantes.

A apresentação e discussão de resultados é precedida por três revisões bibliográficas relacionadas aos problemas discutidos no trabalho. A primeira trata da formação e da reatividade de diânions de ácidos carboxílicos e suas principais reações, com ênfase nas reações de alquilação. A segunda refere-se a reações de descarboxilação desses ácidos, apresentando os seus principais aspectos mecanísticos e estruturais, complementada pela descrição de reações de carbânions gerados nas descarboxilações com eletrófilos diferentes de H^+ . A terceira parte constitui uma breve revisão sobre o mecanismo de estabilização de α -tiocarbânions em diferentes estados de oxidação do enxofre.

Os estudos foram efetuados com os seguintes ácidos carboxílicos α -sulfonil substituídos: acético (1a), propiônico (1b), fenilacético (1c) e *p*-tolilacético (1d).



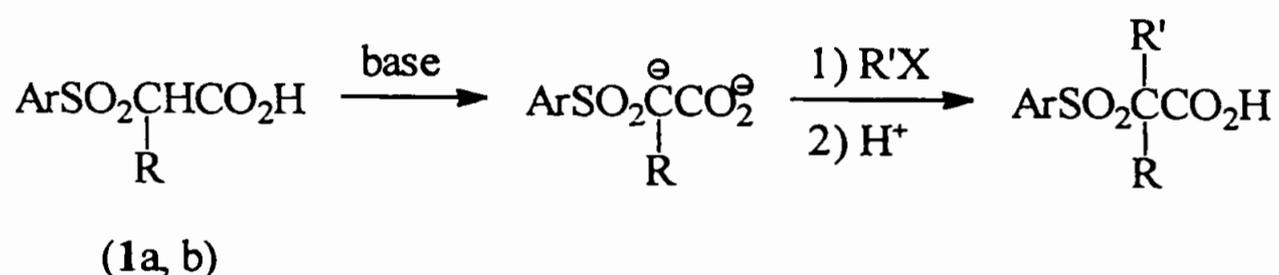
Ar = C_6H_5 ; R = H (a), C_6H_5 (c), *p*- $CH_3C_6H_4$ (d)

Ar = *p*- $CH_3C_6H_4$; R = CH_3 (b)

Verificou-se a ocorrência de dois tipos de reação, com a formação de produtos diferentes. Assim, enquanto que no caso do ácido (1b) havia a formação de um α -sulfonilácido dissubstituído, os ácidos (1c) e (1d), substituídos em α por anéis aromáticos, obtiveram-se sulfonas α -alquilsubstituídas. Entretanto, a alquilação do ácido

α -sulfonilacético (1a) não se demonstrou seletiva, produzindo uma mistura de ácidos α -sulfonilacéticos mono e dissustituídos.

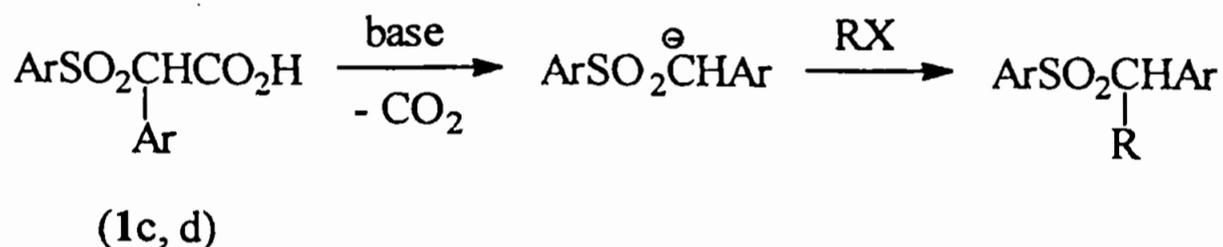
Foram fornecidas provas da operação de dois mecanismos distintos, dependendo da estrutura dos ácidos α -sulfonilcarboxílicos. Para os ácidos (1a) e (1b), a adição de base causa a formação inicial de um diânion, que posteriormente reage com um haleto de alquila para produzir os ácidos alquilados correspondentes.



A formação de misturas de produtos mono e dialquilados no caso do ácido sulfonilacético (1a) pode ser explicada pelo estabelecimento de um equilíbrio entre o diânion gerado pela base e o α -alquilcarboxilato, gerando um α -alquildiânion que seria o responsável pela dialquilação.



No caso dos ácidos (1c) e (1d), a formação do diânion é impedida pela rápida descarboxilação do carboxilato, provocada pela presença de um anel aromático no carbono- α , produzindo um carbânion duplamente estabilizado (pelo anel aromático e pelo grupo sulfonila) que reage com o alquilante para produzir uma sulfona α -alquilada.

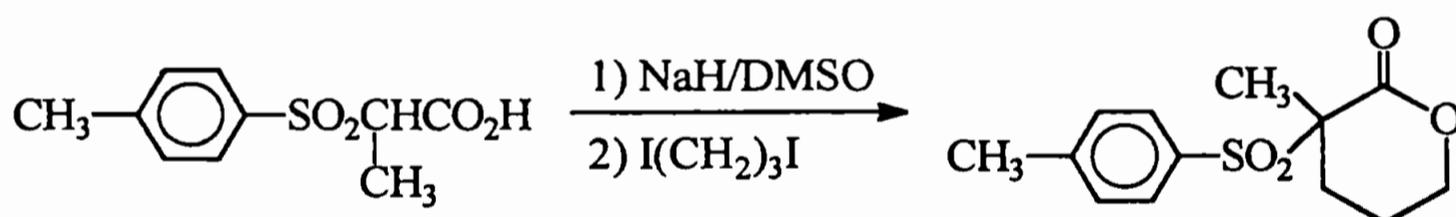


No decorrer deste estudo foram sintetizados 12 compostos inéditos na literatura, a saber: 5 ácidos α -sulfonilcarboxílicos, 1 ácido α -bromocarboxílico, 3 α -sulfonilésteres e 3 sulfonas.

É importante ressaltar que o trabalho não tem caráter sintético, mas sim de estudo de reatividade, trazendo contribuições aos conhecimentos da química de diânions e da descarboxilação alquilativa.

Verificou-se que o tipo de base empregada para a formação do diânion é de grande importância. Os estudos iniciais de alquilação com o emprego NaH como base conduziram à formação dos ácidos α -alquilsubstituídos ao lados dos ésteres correspondentes. A formação destes produtos secundários foi evitada pelo emprego de LDA ou $\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{Li}$ como base. A diferença de reatividade observada entre os diânions de sódio e de lítio foi explicada pela diferença de caráter entre as ligações O–Li e O–Na.

A reatividade de sais sódicos de ácidos α -sulfonilcarboxílicos foi usada na obtenção de α -sulfonilésteres α -alquilados e de uma α -metil- α -sulfonil-lactona, inédita na literatura, através de uma reação de um único passo.



Entretanto, tentativas de obtenção da mesma lactona por um método de dois passos empregando inicialmente n-butil-lítio e posteriormente NaH, explorando a diferença de reatividade dos diânions de lítio e de sódio, falharam.

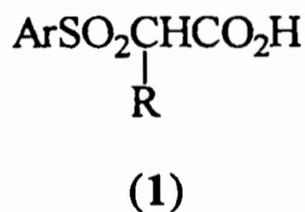
No caso dos ácidos α -sulfonilcarboxílicos α -arilsustituídos, foi verificada a necessidade de expulsão do CO_2 gerado na descarboxilação, pois caso contrário obtém-se o produto de descarboxilação protonado. Comprovou-se que o CO_2 se associa ao carbânion, impedindo a alquilação quando numa experiência se fez reagir a benzil fenil sulfona com NaH/DMSO numa atmosfera de CO_2 e se verificou que a alquilação ocorreu somente após a expulsão do CO_2 por uma corrente de gás inerte.

ABSTRACT

This thesis presents a study of the reactivity of some α -sulfonylcarboxylic acids in homogeneous phase and in presence of a base and alkylating agents.

The presentation and discussion of results is preceded by three bibliographic revisions related to the problems discussed in this work. The first one deals with the formation and reactivity of dianions of carboxylic acids and their main reactions, with emphasis in alkylation reactions. The second one, which refers to decarboxylation reactions of those acids, presents the main mechanistic and structural aspects of those reactions and is complemented by the description of reactions of carbanions generated by decarboxylation with electrophiles different from H^+ . The third part constitutes a short revision about the stabilization mechanism of α -thio carbanions in different states of oxidation of the sulfur atom.

Our studies were performed with the following α -sulfonyl substituted carboxylic acids: acetic (1a), propionic (1b), phenylacetic (1c), and *p*-tolylacetic (1d).

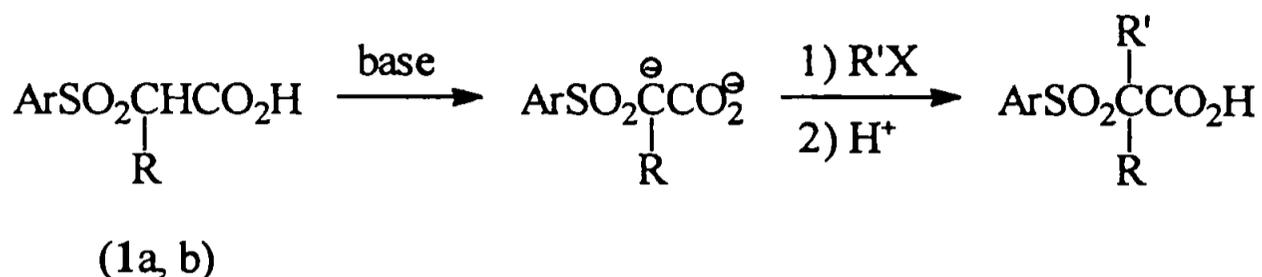


Ar = C_6H_5 ; R = H (a), C_6H_5 (c), *p*- $CH_3C_6H_4$ (d)

Ar = *p*- $CH_3C_6H_4$; R = CH_3 (b)

The occurrence of two types of reactions, with the formation of different products, was observed. Thus, while the acid (1b) afforded a disubstituted α -sulfonyl acid, the acids (1c) e (1d), containing aromatic rings in the α position, rendered α -alkyl substituted sulfones. However, the alkylation of the sulfonyl acetic acid (1a) did not show to be selective, producing a mixture of mono- and disubstituted sulfonylacetic acids.

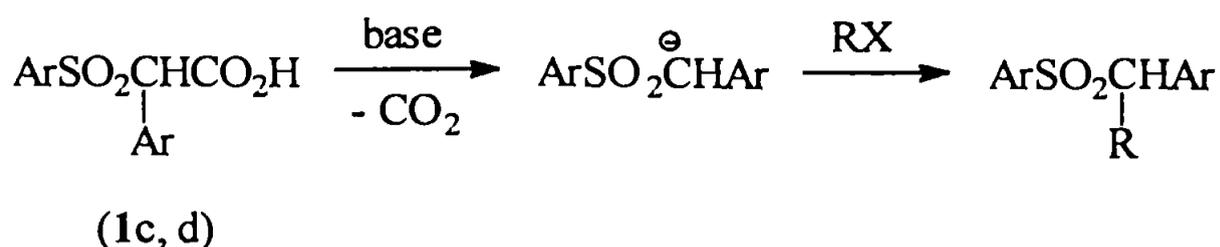
Proofs of the operation of two distinct mechanisms have been provided, depending on the structure of the α -sulfonyl carboxylic acids. For the acids (1a) e (1b), the addition of a base causes the initial formation of an α -dianion that then reacts with an alkyl halide to produce the corresponding alkylated acids.



The formation of mixtures of mono- and dialkylated products in the case of the sulfonyl acetic acid (1a) can be explained by the establishment of an equilibrium between the dianion generated by the base and the α -alkyl carboxylate, leading to an α -alkyl dianion that would be responsible for the dialkylation.



In the case of the acids (1c) e (1d), the formation of the dianion is avoided by the fast decarboxylation of the carboxylate, caused by the presence of an aromatic ring at the α -carbon atom, producing a doubly stabilized carbanion (by the aromatic ring and by the sulfonyl group) that reacts with the alkylating agent to yield an α -alkylated sulfone.

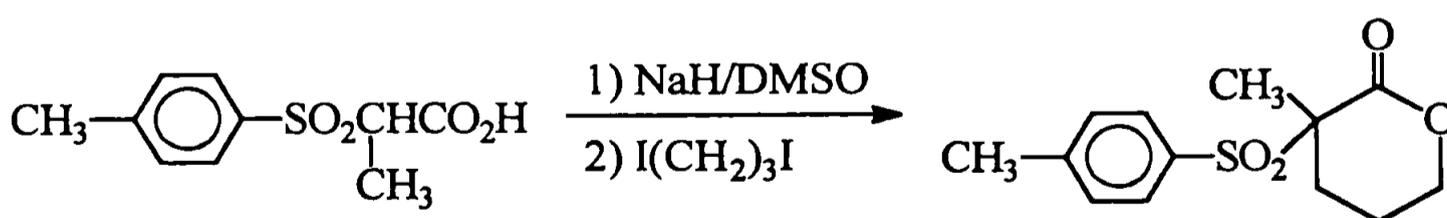


Twelve new compounds were prepared in the course of the present study, as follows: 5 α -sulfonyl carboxylic acids, 1 α -bromo carboxylic acid, 3 α -sulfonyl esters, and 3 sulfones.

It should be pointed out that this work does not have a synthetic character, but is rather a reactivity study, bringing important contributions to the knowledge of the chemistry of dianions and of the alkylative decarboxylation reaction.

It was shown that the nature of the base employed in the dianion formation is very important. Initial studies of the alkylation using NaH as a base led to the formation of α -alkyl substituted acids along with the corresponding esters. The formation of those by-products could be avoided by employing LDA or $\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{Li}$ as a base. The difference in reactivity observed between the dianions of lithium and sodium was explained by taking into account the difference in character between O–Li and O–Na bonds.

The reactivity of sodium salts of α -sulfonyl carboxylic acids was used to obtain, through a one-pot reaction, α -alkylated- α -sulfonyl esters and an α -methyl- α -sulfonyl lactone, not previously described in the literature.



However, attempts to obtain the same lactone by a two-pot method employing initially n-butyllithium and then NaH, exploring the difference in reactivity of the lithium and sodium dianions, have failed.

In the case of the α -arylsubstituted α -sulfonyl carboxylic acids, the need of expelling the CO_2 produced in the decarboxylation was demonstrated, otherwise the protonated decarboxylation product is obtained. It was shown that the CO_2 associates with the carbanion, preventing the alkylation when the benzyl phenyl sulfone was reacted with NaH/DMSO in a CO_2 atmosphere, and it was verified that the alkylation had taken place only after expelling the CO_2 with a flow of an inert gas.

INTRODUÇÃO

Reações de sulfenilação de sulfóxidos e sulfonas têm sido objeto de estudo no grupo há muito tempo. Os compostos α -sulfenilados obtidos demonstraram ser importantes intermediários na síntese de aldeídos¹, 1-deuteriobenzaldeídos², cetonas³ e vinilsulfetos⁴. Posteriormente, estes estudos foram ampliados, envolvendo sulfóxidos e sulfonas funcionalizados. Assim, foram investigadas as reações de sulfenilação de β -cetossulfóxidos⁵, sulfonilmalonatos⁶, ácidos α -sulfonilcarboxílicos⁷ e α -sulfoniltioésteres⁸.

Recentemente, as atenções foram voltadas também para reações de alquilação de sulfonas funcionalizadas, ampliando assim a série de eletrófilos estudados. Esta tese, que apresenta os estudos de alquilação de ácidos α -sulfonilcarboxílicos, representa o início dessa nova frente de pesquisa.

O Capítulo 1 é constituído por três partes, que compõem uma introdução bibliográfica sobre os temas relacionados com a tese. A primeira parte contém uma ampla revisão bibliográfica sobre a metalação de ácidos carboxílicos, sua estrutura e principais reações, com ênfase nas alquilações. A seguir, é apresentada uma revisão sobre as reações de descarboxilação de ácidos carboxílicos alifáticos e aromáticos, suas principais características e particularidades, e também são descritas descarboxilações seguidas de reações com eletrófilos diferentes de H^+ . Finalmente, são descritos os principais estudos sobre o mecanismo responsável pela estabilidade de carbânions em posição α a átomos de enxofre, principalmente α -tio e α -sulfonilcarbânions.

¹ B. Wladislaw, L. Marzorati, R. B. Uchôa, H. Viertler, *Synthesis*, (5), 553 (1985)

² a) B. Wladislaw, L. Marzorati, R. B. Uchôa, *Synthesis*, (11), 964 (1986)

b) B. Wladislaw, L. Marzorati, G. Eberling, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 70 (1-2), 25 (1992)

³ a) B. Wladislaw, L. Marzorati, R. B. Uchôa, *Phosphorus and Sulfur*, 32 (1-2), 87 (1987)

b) B. Wladislaw, L. Marzorati, G. Eberling, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 48 (1-4), 163 (1990)

⁴ B. Wladislaw, L. Marzorati, M. H. Zaim, *Phosphorus, Sulfur Silicon*, 92 (1-4), 11 (1994)

⁵ B. Wladislaw, L. Marzorati, F. C. Biaggio, *J. Org. Chem.*, 58 (22), 6132 (1993)

⁶ B. Wladislaw, L. Marzorati, C. L. Donnici, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (24), 3167 (1993)

⁷ B. Wladislaw, L. Marzorati, C. Di Vitta, N. F. Claro Jr., *Synth. Commun.*, 26 (18), 3485 (1996)

⁸ R. M. A. Neves, Tese de Doutorado, em fase de elaboração

No Capítulo 2 são descritos os métodos empregados na obtenção dos ácidos α -sulfonilcarboxílicos estudados, e a seguir são apresentados e discutidos os resultados por nós obtidos nos estudos de alquilação desses ácidos, divididos em duas partes: reações de alquilação de ácidos α -sulfonilcarboxílicos α -alquilsustituídos e reações de alquilação de ácidos α -sulfonilcarboxílicos α -arilsustituídos.

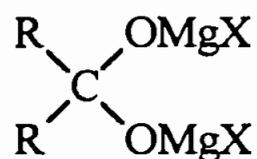
O Capítulo 3 apresenta a parte experimental da tese, que inclui os dados físicos e espectroscópicos de todos os compostos sintetizados.

CAPÍTULO 1

DIÂNIONS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

1. Obtenção

Durante a elaboração de sua tese de Doutorado, defendida em 1901, Grignard verificou que os compostos organomagnesianos estudados por ele reagem com CO_2 , produzindo intermediários do tipo RCO_2MgX cuja hidrólise levava a ácidos carboxílicos. Esse método logo ganhou popularidade entre os químicos, sendo utilizado na obtenção de um grande número de ácidos⁹. Pouco tempo depois, em 1903, Grignard notou que em alguns casos tal carbonatação produzia cetonas em vez dos ácidos carboxílicos pretendidos, e atribuiu a sua origem à formação e hidrólise de um dialcóxido geminal (1) intermediário.



(1)

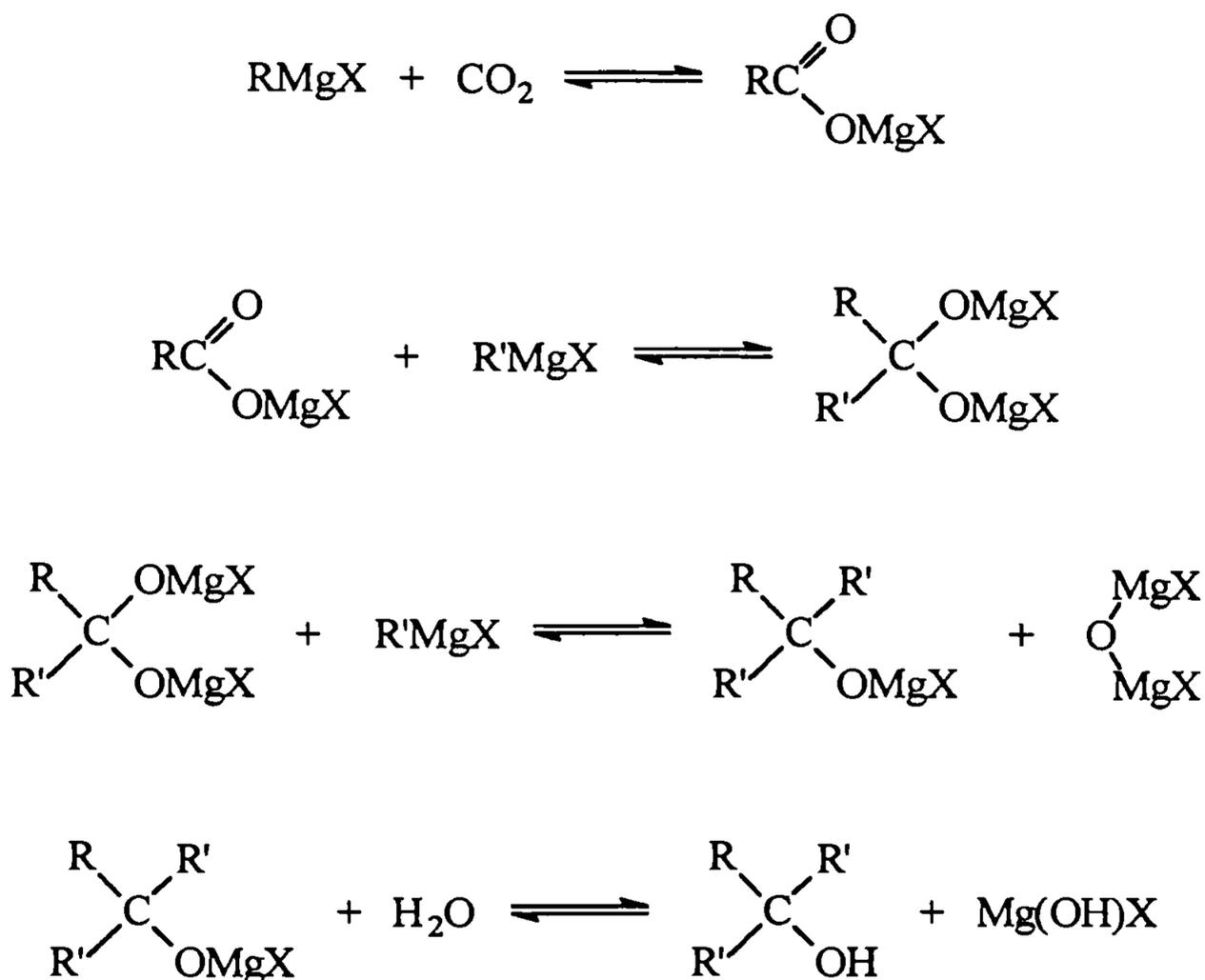
Analisando as condições reacionais habituais, Grignard verificou que a formação de um ácido carboxílico ocorria na presença de um excesso de CO_2 , e concluiu que a cetona se formaria em situações de excesso do reagente organometálico. Para confirmar a sua hipótese, Grignard efetuou uma série de experimentos em que o produto de carbonatação, após a eliminação do excesso de CO_2 , era tratado com quantidades estequiométricas de um reagente organomagnesiano¹⁰; contudo, tal procedimento levava à formação preferencial de álcoois terciários, exibindo apenas traços de cetonas. Grignard

⁹ D. Ivanoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 37, 4. série, 287 (1925)

¹⁰ V. Grignard, *Bull. Soc. Chim. Paris*, 31, 3. série, 751 (1904)

explicou esse resultado considerando que a carbonatação não fosse completa, fazendo com que o reagente de organomagnésio estivesse em excesso e, assim, possibilitando um ataque deste ao carboxilato presente no meio reacional que culminaria na formação de um álcool terciário contendo dois grupos alquila iguais (esquema 1).

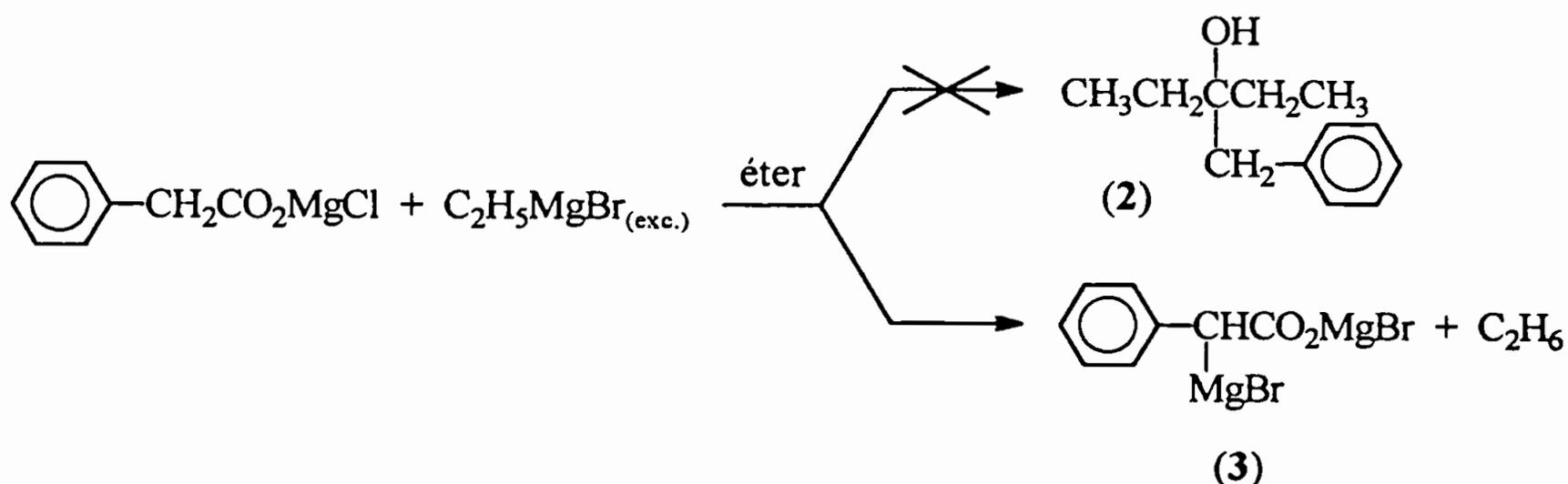
ESQUEMA 1



Em vista desse resultado, Grignard repetiu a reação com um excesso do organometálico visando à obtenção de álcoois terciários, procedimento que seria vantajoso quando da não disponibilidade de ésteres ou cetonas que pudessem gerar o mesmo tipo de produto. Por esse método, Grignard obteve diferentes álcoois a partir da carbonatação de reagentes organomagnesianos; contudo, ao tentar obter o 3-benzilpentanol-3 (2) através da adição de excesso de brometo de etilmagnésio sobre o fenilacetato de cloromagnésio, observou a ocorrência de um forte aquecimento da mistura reacional e a inesperada

liberação de um gás combustível, ausente nos outros casos; verificou também que a hidrólise da mistura reacional produzia o ácido fenilacético. Identificando o gás como sendo o etano, Grignard explicou a sua formação a partir da abstração de um átomo de hidrogênio- α do fenilacetato pela molécula do brometo de etilmagnésio (esquema 2), com a formação de um α -halomagnésio derivado do ácido fenilacético (3).

ESQUEMA 2



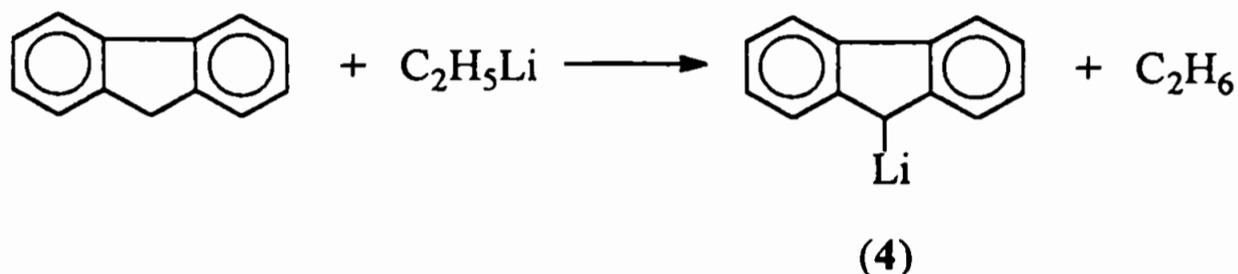
Tal trabalho, publicado em 1904¹⁰, constitui o primeiro relato da ocorrência de uma reação de metalação em que há a geração de um diânion de um ácido carboxílico. Por muitos anos, porém, essa reação e suas possibilidades sintéticas passaram despercebidas; foi somente no início dos anos 30 que o seu estudo foi realmente iniciado.

Em 1928 foi feito o primeiro relato do uso de compostos de organolítio como agentes metalantes, quando Schlenk e Bergmann¹¹ descobriram que o etil-lítio reage com fluoreno para produzir o 9-fluorenil-lítio (4) (equação 1) e, de forma análoga, com vários hidrocarbonetos similares. Porém, compostos de organolítio não podem ser usados diretamente na geração de diânions de ácidos carboxílicos por agirem como nucleófilos, atacando a carboxila e formando cetonas¹².

¹¹ H. Gilman, *Organic Reactions*, vol. 8, cap. 6, John Wiley & Sons, Inc., New York (1954)

¹² M. J. Jorgenson, *Organic Reactions*, vol. 18, cap. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York (1970)

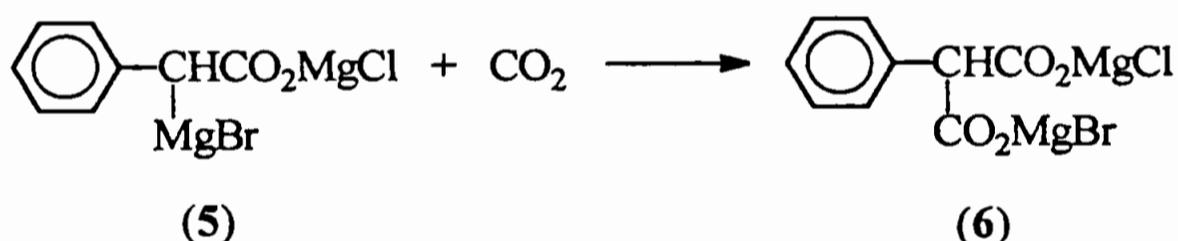
EQUAÇÃO 1



Nesse mesmo ano, Ivanoff¹³ retomou o estudo da reação de carbonatação de reagentes de Grignard, obtendo a benzofenona ao efetuar a reação a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Ivanoff também verificou que a cetona formada encontrava-se complexada ao brometo de magnésio presente no meio reacional, e explicou a formação de álcoois terciários a partir do ataque do organometálico em excesso à benzofenona, e não a partir do dialcóxido (1) como postulado por Grignard¹⁰.

Em 1931, Schlenk *et al.*¹⁴ fizeram o primeiro uso sintético do derivado halomagnésiano (5), cuja carbonatação produziu o fenilmalonato (6) (equação 2).

EQUAÇÃO 2



Poucos meses depois, ao tentar produzir a benzil etil cetona pela reação entre fenilacetato de cloromagnésio e brometo de etilmagnésio, Ivanoff e Spasoff¹⁵ obtiveram os mesmos resultados descritos por Grignard¹⁰, ou seja, despreendimento de etano e

¹³ D. Ivanoff, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.*, **186**, 442 (1928)

¹⁴ W. Schlenk, H. Hilleman, I. Rodloff, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **487**, 135 (1931)

¹⁵ D. Ivanoff, A. Spasoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **49**, 4. série, 19 (1931)

formação do ácido fenilacético após hidrólise da mistura reacional, o que implicaria na formação intermediária do derivado (5). Submetido à carbonatação, esse intermediário produziu, após hidrólise, o ácido fenilmalônico; o *orto* e o *para*-clorofenilacetatos de cloromagnésio, sob as mesmas condições reacionais, produziram os ácidos fenilmalônicos correspondentes em bons rendimentos.

Empregando diferentes reagentes de Grignard, os autores verificaram que a formação do diânion (5) ocorria com alguns poucos compostos organomagnesianos aromáticos – que em sua maioria levavam a produtos de condensação – e com reagentes alifáticos e arilalifáticos em geral¹⁶; estudos cinéticos mostraram que o cloreto de isopropilmagnésio era o reagente mais eficiente na geração do diânion (5)^{15, 17}.

Ampliando os seus estudos, Ivanoff e col. trataram o α -halomagnésio derivado do ácido fenilacético com diferentes cetonas¹⁸ e aldeídos¹⁹, obtendo os correspondentes produtos de condensação (esquema 3) num processo que ficou conhecido como reação de Ivanoff²⁰. Mais tarde, o termo “reagente de Ivanoff” passou a ser usado para designar compostos do tipo $\text{ArCH}(\text{MgCl})\text{CO}_2\text{Na}$ ou $\text{ArCH}(\text{MgCl})\text{CO}_2\text{MgCl}$ ²¹.

¹⁶ D. Ivanoff, A. Spassoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 49, 4. série, 371 (1931)

¹⁷ D. Ivanoff, A. Spassoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 51, 4. série, 619 (1932)

¹⁸ a) D. Ivanoff, A. Spassoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 49, 4. série, 377 (1931)

b) D. Ivanoff, M. Mihova, T. Christova, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 51, 4. série, 1321 (1932)

¹⁹ D. Ivanoff, N. I. Nicoloff, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 51, 4. série, 1325 (1932)

²⁰ a) A. R. Surrey, *Name Reactions in Organic Chemistry*, pág. 143, Academic Press, 2nd edition, New York (1961)

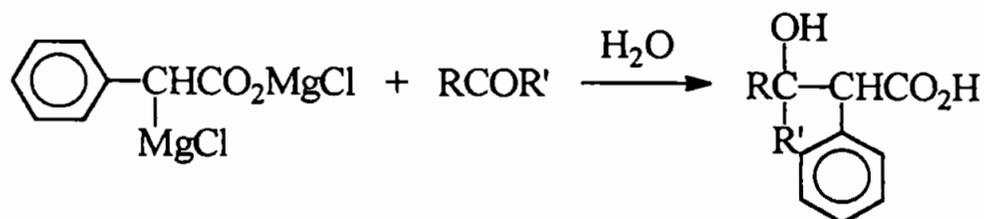
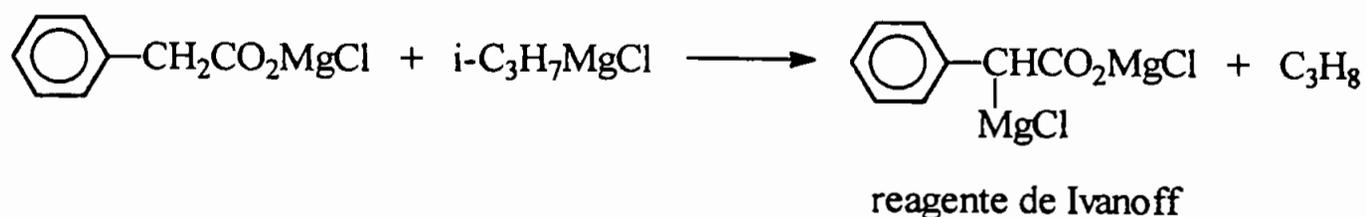
b) *The Merck Index – An Encyclopedia of Chemicals and Drugs*, pág. ONR-46, Merck & Co., Inc., 12th edition (1996)

c) para um artigo de revisão, veja B. Blagoev, D. Ivanov, *Synthesis*, (12), 615 (1970)

²¹ a) F. F. Blicke, H. Raffelson, *J. Am. Chem. Soc.*, 74 (7), 1730 (1952)

b) *The Merck Index – An Encyclopedia of Chemicals and Drugs*, pág. ONR-48, Merck & Co., Inc., 9th edition (1976)

ESQUEMA 3



R' = H, alquila ou arila

Ivanoff verificou que a reação também ocorre com o sal sódico do reagente^{18b, 19}. Essa reação foi estendida a condensações com cloretos de ácidos²², mas é interessante notar a ausência de reações de alquilação. Mais tarde, Ivanoff²³ também verificou que a reação ocorre com ácidos β,γ -insaturados; mais recentemente, em 1974, Blagoev *et al.*²⁴ estudaram a influência de diferentes metais sobre a reversibilidade e a estereoquímica da condensação de reagentes de Ivanoff com benzaldeído.

A análise dos estudos de Ivanoff mostra que a abstração do hidrogênio- α mediante a adição de um composto de Grignard a um ácido carboxílico limita-se a ácidos aril ou vinilacéticos, sendo necessário portanto que o próton a ser abstraído seja duplamente ativado: pelo grupo carboxila e por um segundo grupo atraente de elétrons. Para ácidos não ativados, a abstração do hidrogênio- α requer o emprego de bases mais fortes.

²² D. Ivanoff, N. I. Nicoloff, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 51, 4. série, 1331 (1932)

²³ D. Ivanoff, G. Pchénitchny, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.*, 197, 1230 (1933)

²⁴ a) B. Blagoev, M. Mladenova, B. Kurtev, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C*, 279 (25), 1065 (1974)

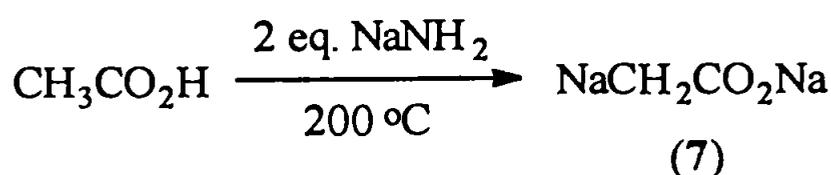
b) para estudos estereoquímicos mais detalhados, veja H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.*, 79 (8), 1920 (1957)

Em 1934, Gilman e Young²⁵ sugeriram o uso do termo metalação para designar a substituição de um átomo de hidrogênio por um metal com a formação de um verdadeiro composto organometálico. Por essa definição, a substituição de um átomo de hidrogênio por um metal em uma molécula como o éster acetoacético não é geralmente classificada como uma reação de metalação, pois o produto não é um composto organometálico típico. Contudo, tal definição é mais em grau que em tipo.

Em 1938, Morton *et al.*²⁶ relataram a formação dos diânions dos ácidos fenilacético e hexanóico empregando fenilsódio como base para abstrair o hidrogênio- α .

Novo avanço na obtenção de diânions de ácidos carboxílicos ocorreu apenas em 1950, quando Birch²⁷, estudando reações de redução promovidas por metais dissolvidos, verificou que a adição de amideto de potássio em amônia líquida a ácidos carboxílicos produzia diânions; em todos os casos, os ácidos estudados possuíam sistemas π (anéis aromáticos e/ou duplas ligações) capazes de estabilizar a carga negativa gerada pela abstração do hidrogênio em α ao grupo CO_2H . Mais tarde, Hauser e Chambers²⁸ metalaram o ácido fenilacético empregando como base os amidetos de sódio ou de potássio em amônia líquida, e DePree e Closson²⁹ metalaram o ácido acético aquecendo-o a 200 °C na presença de amideto de sódio fundido, obtendo o sodioacetato de sódio (7) em rendimentos que variaram de 63 a 80% (equação 3).

EQUAÇÃO 3



²⁵ H. Gilman, R. V. Young, *J. Am. Chem. Soc.*, 56 (6), 1415 (1934)

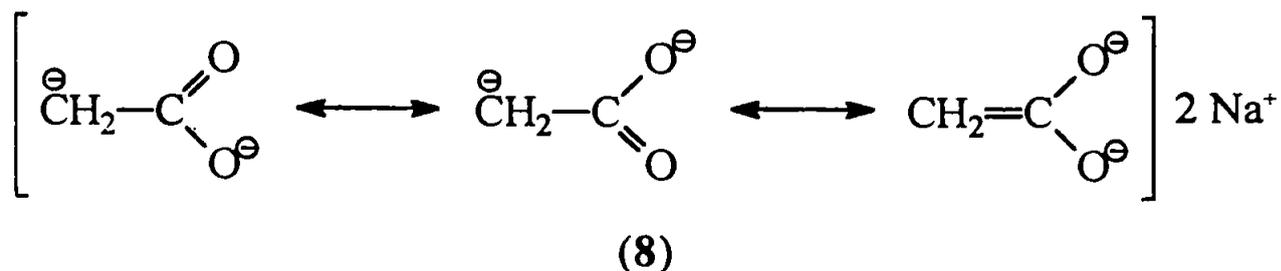
²⁶ A. A. Morton, F. Fallwell, Jr., L. Palmer, *J. Am. Chem. Soc.*, 60 (6), 1426 (1938)

²⁷ A. J. Birch, *J. Chem. Soc.*, 1551 (1950)

²⁸ C. R. Hauser, W. J. Chambers, *J. Am. Chem. Soc.*, 78 (19), 4942 (1956)

²⁹ D. O. DePree, R. D. Closson, *J. Am. Chem. Soc.*, 80 (9), 2311 (1958)

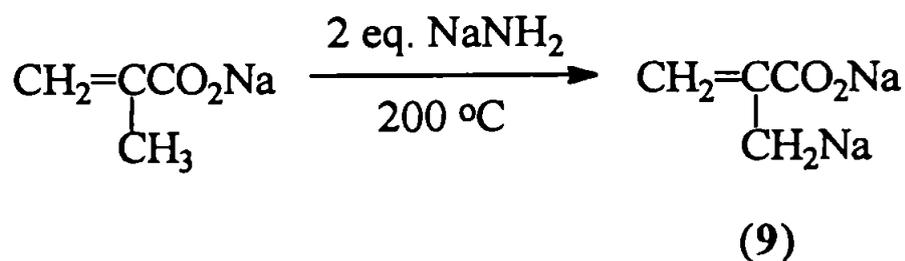
A elevada estabilidade térmica do diânion (7), que se decompõe apenas a 280 °C, e a sua inércia frente ao oxigênio e a outros reagentes a temperatura ambiente levaram os autores a sugerir que o diânion fosse uma espécie estabilizada por ressonância (8).



Os autores verificaram que diânions de outros ácidos carboxílicos saturados eram instáveis nas condições reacionais empregadas para a sua preparação.

Tal proposição estrutural sugeria que a metalação de ácidos em que não fosse possível a estabilização do diânion por ressonância envolvendo o grupo carboxila produziria espécies mais reativas e com menor estabilidade térmica. Para testar essa hipótese, DePree³⁰ preparou, em 1960, o β-sodimetacrilato de sódio (9) através da reação do metacrilato de sódio com NaNH₂ a 200 °C (equação 4).

EQUAÇÃO 4

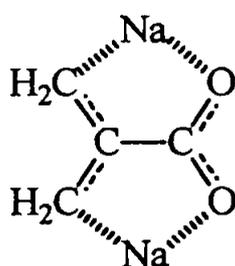


Considerando que o β-sódio derivado apresentasse a baixa estabilidade observada para um composto de alilsódio, DePree esperava que o diânion se decompusesse

³⁰ D. O. DePree, *J. Am. Chem. Soc.*, **82** (3), 721 (1960)

facilmente. Inesperadamente, porém, o autor verificou que (9) se formava com facilidade e era estável até 250 °C (quando se iniciava uma decomposição muito lenta) e, diferentemente do observado para o sodioacetato de sódio (7), reagia lentamente com o oxigênio do ar.

A elevada estabilidade térmica do β -sodiometacrilato de sódio (9) sugeria uma estabilização maior que a fornecida pela porção alílica da molécula. Apoiado em dados de infravermelho, DePree propôs a existência de uma estrutura cíclica (10) para o diânion, na qual o sistema alílico, o grupo carboxila e o elevado grau de simetria contribuiriam para a estabilidade observada e, conseqüentemente, para a facilidade de ocorrência da metalação.



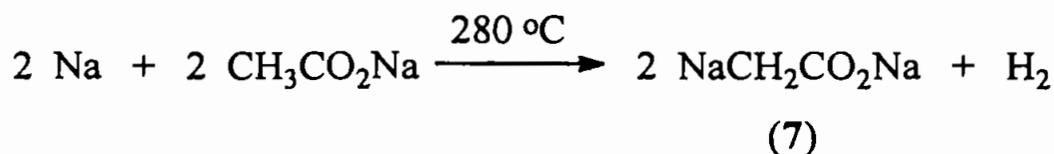
(10)

A dificuldade de sublimação do β -diânion sugeriu que a estrutura cíclica (10) existisse sob a forma de agregados moleculares em que o átomo de sódio teria um número de coordenação igual a quatro.

Poucos anos depois, na busca de um método sintético mais prático e econômico, DePree e Mattson³¹ verificaram que o sodioacetato de sódio (7) poderia ser obtido em altos rendimentos e pureza (acima de 90%) a partir da reação direta entre sódio metálico e acetato de sódio (equação 5).

³¹ D. O. DePree, G. W. Mattson, *Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Develop.*, 2 (3), 238 (1963)

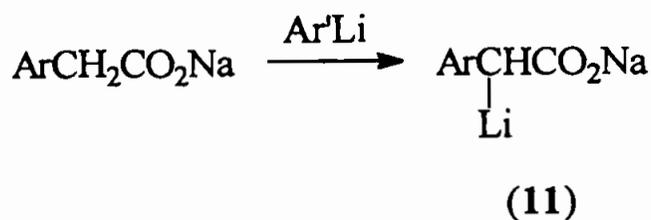
EQUAÇÃO 5



Essa reação foi estendida à preparação de α -sodiopropionato de sódio e α -sodioisobutirato de sódio; porém, os autores verificaram nesses casos que a velocidade da reação e o rendimento diminuem com o aumento do grau de substituição do carbono- α . Tais fatos foram atribuídos a efeitos estéricos na desprotonação, à diminuição na acidez dos hidrogênios- α e à possibilidade de ocorrência de eliminação- β .

Em 1957, Ivanov *et al.*³² descreveram a α -litação de arilacetatos de sódio a partir da reação com compostos de aril-lítio, obtendo os respectivos α -lítioarilacetatos de sódio (11) (equação 6).

EQUAÇÃO 6



Ar = C₆H₅; Ar' = *o*-CH₃C₆H₄, 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂, α -C₁₀H₇

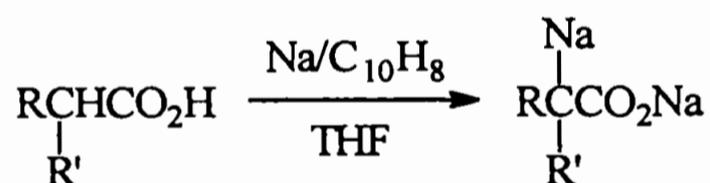
Ar = α -C₁₀H₇; Ar' = *o*-CH₃C₆H₄, *m*-CH₃C₆H₄, *p*-CH₃C₆H₄, *p*-[(CH₃)₂N]C₆H₄, α -C₁₀H₇

³² a) D. Ivanov, G. Vasilev, *Comp. Rend. Acad. Bulgare Sci.*, 7, 29 (1954); cf. *Chem. Abstr.*, 51 (7), 5020g (1957)
b) D. Ivanov, I. M. Panaiotov, G. Borisov, *idem*, 33; cf. *Chem. Abstr.*, 51 (7), 5020i (1957)

As dificuldades experimentais até então existentes para a preparação de diânions de ácidos carboxílicos, ou a sua instabilidade nas condições de preparação, limitaram muito o seu uso como efetivos intermediários sintéticos. À exceção dos ácidos acético e metacrílico, os métodos até então existentes para a obtenção de diânions não se aplicavam a ácidos carboxílicos alifáticos simples, que não possuem um segundo grupo atraente de elétrons capaz de aumentar a acidez do átomo de hidrogênio- α . Dependendo da base empregada, o diânion se decompunha nas condições drásticas necessárias à sua geração, ou simplesmente não se formava. Porém, a introdução de dois novos métodos para a remoção do átomo de hidrogênio- α em altos rendimentos e condições brandas abriram novas perspectivas para a química dos ácidos carboxílicos.

Em 1962, Normant e Angelo³³, no decorrer de seus estudos sobre a metalação de compostos orgânicos por metais alcalinos na presença de hidrocarbonetos aromáticos, descreveram a sodação de diversos ácidos carboxílicos pelo emprego do sistema Na/naftaleno, obtendo os diânions correspondentes (equação 7).

EQUAÇÃO 7



R = H; R' = H, CH₃, C₂H₅, CH₂=CH, n-C₇H₁₅, C₆H₅

R = R' = CH₃, C₆H₅

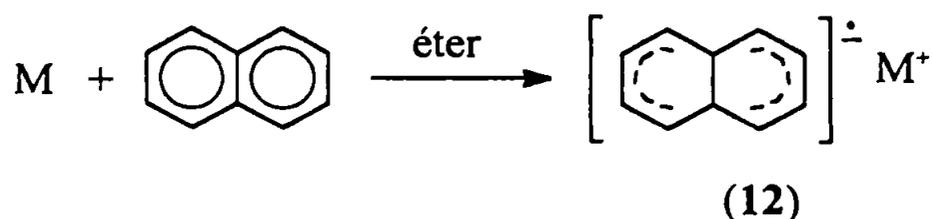
Esse método usa como base o sistema ion-radical (12) produzido a partir de lítio, sódio ou potássio e hidrocarbonetos aromáticos com núcleos condensados, empregando éteres como solventes. A formação de compostos desse tipo, observada pela

³³ a) H. Normant, B. Angelo, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 810 (1962)

b) B. Angelo, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (5), 1848 (1970)

primeira vez em 1914 por Schlenk *et al.*³⁴, ocorre pela transferência de um ou dois elétrons para uma molécula de um hidrocarboneto aromático (equação 8).

EQUAÇÃO 8



M = Li, Na, K

Medidas de susceptibilidade magnética e condutividade elétrica e a análise de espectros de ressonância paramagnética protônica mostraram que esses ânions possuem um elétron desemparelhado^{35, 36}.

Os autores verificaram que a formação de tais íons-radicaís ocorre com uma grande variedade de hidrocarbonetos aromáticos e diferentes metais alcalinos³⁷, originando um ânion fortemente colorido e básico capaz de abstrair um átomo de hidrogênio suficientemente ácido, formando o hidrocarboneto de partida ou um derivado de redução (por exemplo, diidronaftaleno) que pode prejudicar a purificação do produto final. Embora pouco difundido, esse método foi empregado com sucesso na metalação de diversos compostos orgânicos, como alcinos terminais, dienos, nitrilas e cetonas^{35a}.

Um grande avanço no processo de metalação de ácidos carboxílicos ocorreu quando Creger³⁸ descreveu, em 1967, a obtenção do diânion do ácido isobutírico pela adição de LDA preparada *in situ* a partir de diisopropilamina e n-butil-lítio (esquema 4). Como o n-butil-lítio é uma das bases mais fortes conhecidas ($pK_a^{C_4H_{10}} = 40$), a formação do amideto é quantitativa ($pK_a^{(i-C_3H_7)_2NH} \approx 36$).

³⁴ W. Schlenk, J. Appenrodt, A. Michael, A. Thal, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 47, band I, 473 (1914)

³⁵ a) H. Normant, B. Angelo, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 354 (1960)

b) para artigos de revisão, veja:

- P. Rempp, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1605 (1968)

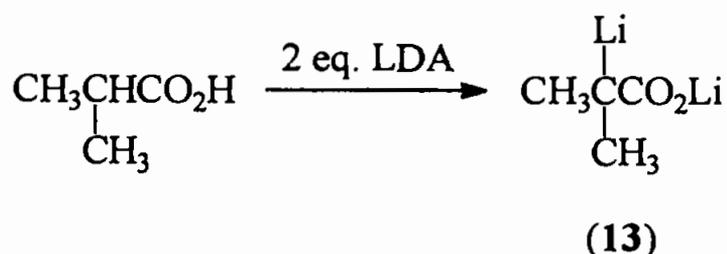
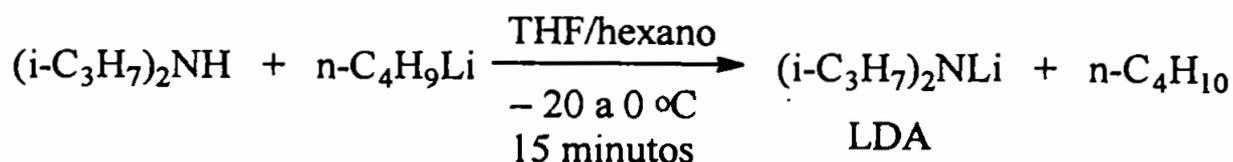
- J. F. Garst, *Acc. Chem. Res.*, 4 (12), 400 (1971)

³⁶ D. E. Paul, D. Lipkin, S. I. Weissman, *J. Am. Chem. Soc.*, 78 (1), 116 (1956)

³⁷ H. Normant, B. Angelo, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1988 (1961)

³⁸ P. L. Creger, *J. Am. Chem. Soc.*, 89 (10), 2500 (1967)

ESQUEMA 4



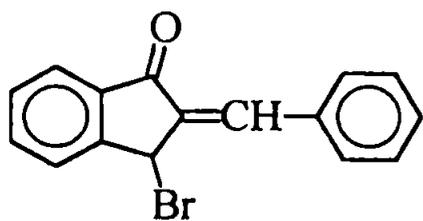
O autor observou que o diânion (13) é estável a uma temperatura de até 40 °C (refluxo de THF). O sucesso da metalação foi atribuído em grande parte ao uso de lítio como contra-íon, que confere à espécie metalada uma solubilidade favorável³⁹. Outros fatores, como (i) a elevada basicidade do LDA, que garante a abstração quantitativa do hidrogênio- α , e (ii) o grande impedimento estérico do reagente devido à presença de dois grupos i-propila, que não só minimiza o caráter nucleofílico do amideto⁴⁰, mas também da amina formada na desprotonação, também são de grande importância para o sucesso do método; conseqüentemente, a ocorrência de reações competitivas é evitada⁴¹. Contudo, deve ser ressaltado que a perda de nucleofilicidade não é completa, pois foram descritas reações do diisopropilamideto ou da amina correspondente com substratos altamente eletrofílicos⁴², como 2-benzal-3-bromo-1-indanona (14), cloretos de ciclopropano (15) e cicloexanocarbonila (16) e crotonato de etila.

³⁹ compare com a baixa solubilidade do sodioacetato de sódio, referência 29

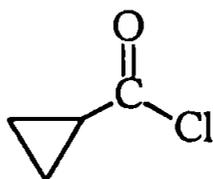
⁴⁰ amidetos de lítio mais volumosos podem ser necessários em alguns casos; cf. R. A. Olofson, C. M. Dougherty, J. Am. Chem. Soc., 95 (2), 582 (1973)

⁴¹ P. L. Creger, J. Org. Chem., 37 (2), 1907 (1972)

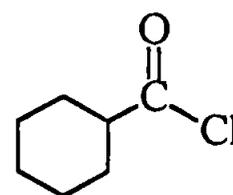
⁴² N. Petragnani, M. Yonashiro, Synthesis, (7), 521 (1982), e referências internas (refs. 12-4)



(14)



(15)



(16)

Em 1970, Pfeffer e Silbert⁴³ apontaram algumas limitações desse método. Apesar de alguns carbânions produzirem soluções homogêneas em THF/hexano (por exemplo, o carbânion do ácido isobutírico³⁸), os autores verificaram que a maioria dos diânions de ácidos carboxílicos de cadeia reta produz misturas reacionais heterogêneas – fato atribuído à formação de grandes agregados moleculares ($n = 65-250$)⁴⁴, que tornam o processo de metalação incompleto. Os autores superaram esse problema empregando HMPA como co-solvente, pois o seu elevado momento dipolar ($\mu = 4,30$ D) favorece o rompimento de tais agregados, possibilitando a completa dissolução do diânion e formando um complexo mais reativo, possivelmente um par iônico separado pelo solvente⁴⁴. O uso de HMPA também evita reações secundárias indesejadas, pois ele não sofre metalação nem compete pela base como fazem DMSO ou DMF⁴³. Poucos anos depois, Herrmann *et al.*⁴⁵ demonstraram que LDA e HMPA formam um complexo 1:1 não-nucleofílico, fato que colabora para o sucesso da metalação.

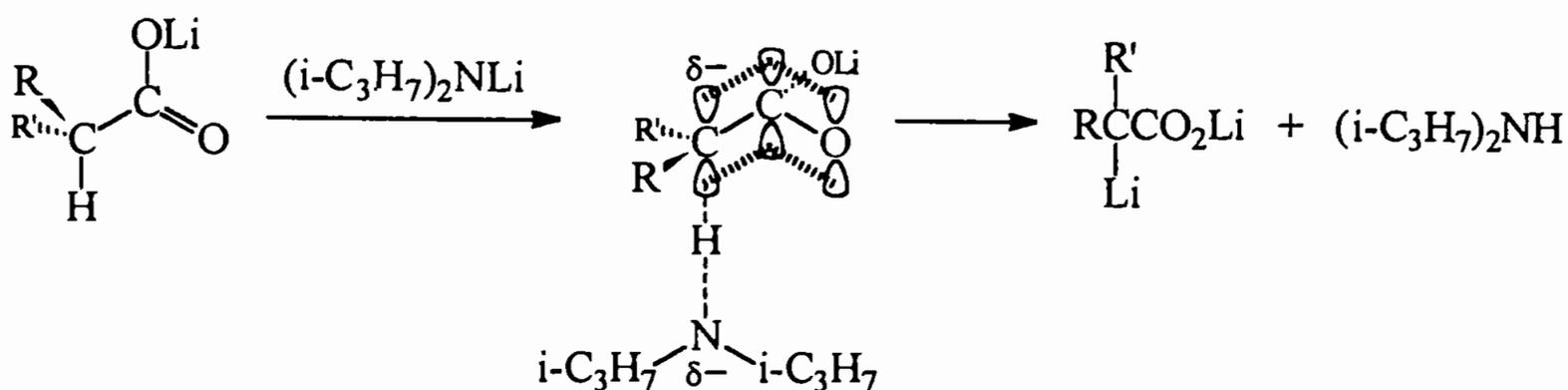
Dois anos depois, Pfeffer *et al.*⁴⁴ verificaram que, diferentemente de o que acontece com ácidos de cadeia reta, sais de lítio de ácidos α -ramificados são completamente solúveis em THF. A velocidade de formação de diânions, quando comparada à de ácidos de cadeia reta, é menor e dependente do tamanho da cadeia lateral, sendo tanto menor quanto maior for o tamanho da ramificação. Os autores sugeriram que o impedimento estérico na aproximação da base ao substrato, ou fatores estereoeletrônicos, como o desvio da coplanaridade no estado de transição que leva ao diânion, pudessem estar envolvidos nesse efeito de diminuição de reatividade (esquema 5).

⁴³ P. E. Pfeffer, L. S. Silbert, *J. Org. Chem.*, **35** (1), 262 (1970)

⁴⁴ P. E. Pfeffer, L. S. Silbert, J. M. Chirinko, Jr., *J. Org. Chem.*, **37** (3), 451 (1972)

⁴⁵ J. L. Herrmann, G. R. Kieczkowski, R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.*, (26), 2433 (1973)

ESQUEMA 5



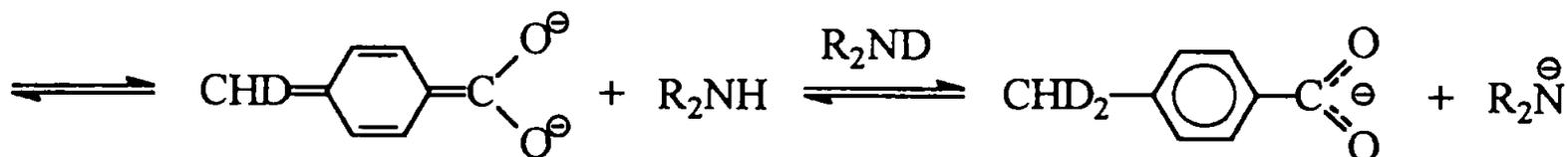
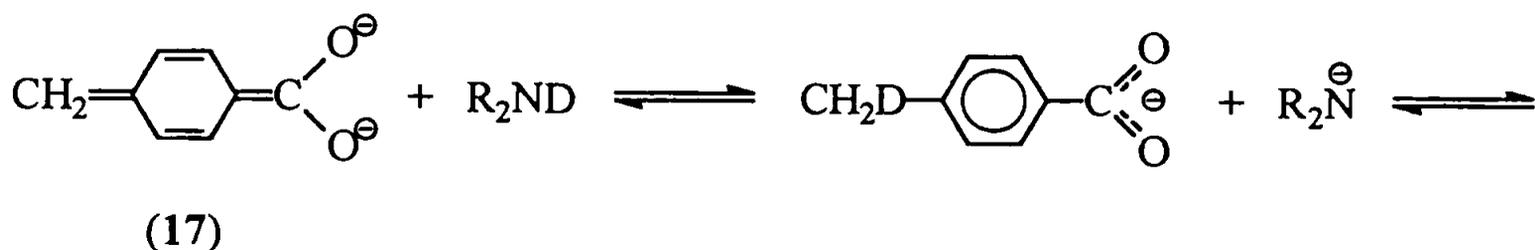
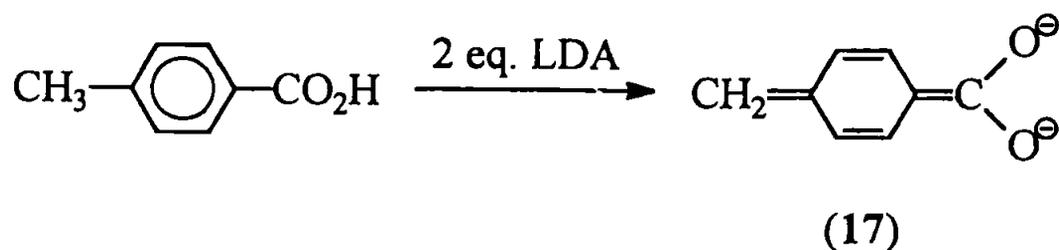
Nesses estudos, os autores consideraram que a α -metalação de carboxilatos pudesse ser um processo de equilíbrio (equação 9).

EQUAÇÃO 9



Evidências favoráveis à existência de um equilíbrio surgiram em estudos de litiação dos ácidos *orto* e *para*-toluico. A abstração de um próton do grupo metila produz um diânion altamente conjugado (17). Os autores verificaram que a deuteração de diânions desses ácidos por *N*-deuteriodiisopropilamina resultava em trocas múltiplas com os prótons metílicos, fato facilmente explicável quando se considera a metalação como um equilíbrio (esquema 6).

ESQUEMA 6



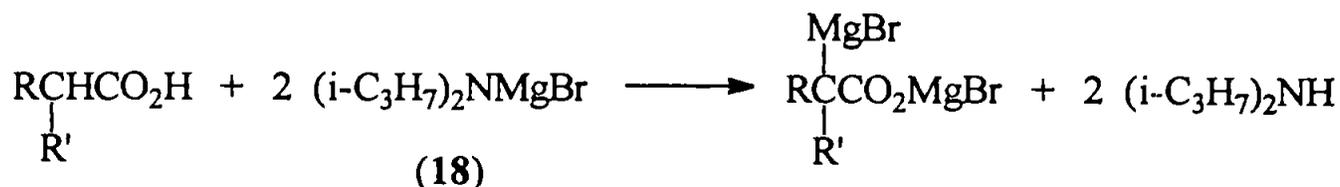
R = i-C₃H₇

Porém, tentativas de aumentar o rendimento de metalações de ácidos α-ramificados pelo tratamento da reação como um equilíbrio tiveram sucesso limitado: a remoção de diisopropilamina aumentou a formação do diânion entre 43 e 65%, mas a aplicação prolongada de vácuo não causou um aumento maior no rendimento da metalação; inesperadamente, o aumento da concentração de LDA reprimiu a formação do diânion, enquanto que a adição de um grande excesso de diisopropilamina a uma solução de um diânion não teve qualquer efeito sobre o rendimento da metalação. Evidentemente, a metalação de ácidos carboxílicos é um processo complexo, não podendo ser considerado um simples equilíbrio.

A partir de uma variação do método descrito por Creger, Normant⁴⁶ descreveu, em 1975, a obtenção de reagentes de Ivanov – originalmente limitada a ácidos carboxílicos ativados – a partir de ácidos alifáticos simples pelo emprego de diisopropilamideto de magnésio (18) como base (equação 10).

⁴⁶ H. Normant, C. R. Hebd. Séances Acad. Sci. Paris, Sér. C, 281 (21), 893 (1975)

EQUAÇÃO 10

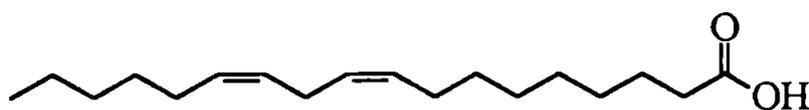


R = H; R' = C₂H₅

R = R' = CH₃

Ácidos carboxílicos insaturados também foram estudados. Diânions desses ácidos foram gerados pelo emprego de diferentes bases: reagentes de Grignard²³, amidetos de metais alcalinos²⁷, sódio/naftaleno³³ e LDA⁴⁴.

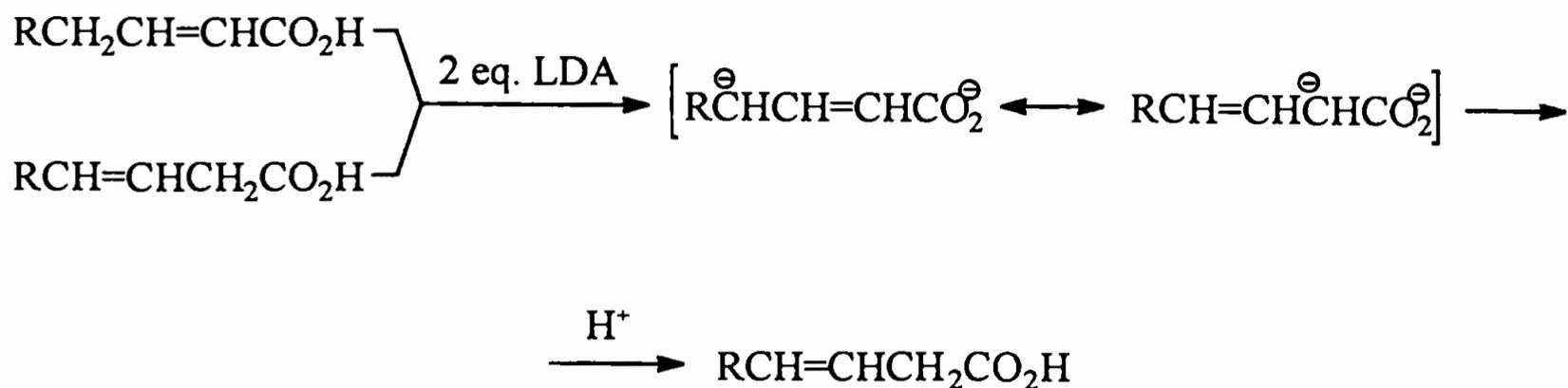
Em 1971, Pfeffer⁴⁴ verificou que duplas ligações isoladas em ácidos como o 10-undecenóico e o *cis*-9-octadecenóico não tinham a sua posição ou geometria alteradas quando da formação de α -diânions; contudo, o autor observou que a alquilação do diânion do ácido linoleico (19) produzia uma mistura complexa de produtos, provavelmente resultado da isomerização das ligações duplas causada pela desprotonação em C₁₁.



Poucos meses depois, Pfeffer e Silbert⁴⁷ observaram que tanto ácidos α,β -insaturados quanto isômeros β,γ -insaturados produziam, após litiação, o mesmo intermediário, derivado da abstração de um próton em γ ou em α , respectivamente. Também verificaram que, independentemente do isômero de partida, a captura do diânion com ácido clorídrico produzia exclusivamente o ácido β,γ -insaturado (esquema 7).

⁴⁷ P. E. Pfeffer, L. S. Silbert, *J. Org. Chem.*, **36** (22), 3290 (1971)

ESQUEMA 7



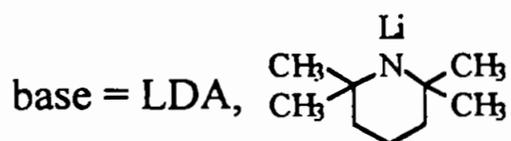
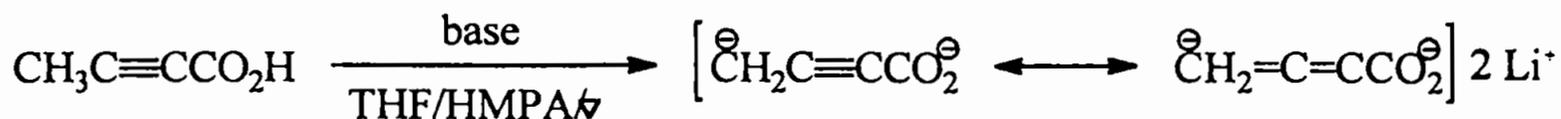
R = H, C₂H₅

Para os autores, essa isomerização refletiria a estabilidade relativa de diânions de ácidos β,γ-insaturados, que seriam formas termodinamicamente mais estáveis. Tratando diânions de isômeros geométricos dos ácidos 2-hexenóico e 3-hexenóico com D₂O, os autores verificaram a ocorrência de α-deuteração quantitativa em todos os quatro isômeros, enquanto que a metalação dos ácidos *cis* e *trans*-3-henenóico produziu os respectivos *cis* e *trans*-α-diânions, sem mudanças na posição ou na geometria da ligação C=C. Esses resultados sugeriram que a carga negativa do carbânion envolvesse o átomo de carbono-α sem a sua deslocalização como esperado para um híbrido de ressonância de um ânion alílico, indicando pouca interação conjugativa envolvendo a ligação π em C₃-C₄ e a presença de uma ligação π fortemente polarizada em C₁-C₂.

Diânions de ácidos α,β-acetilênicos podem ser gerados pelo tratamento com amidetos de lítio impedidos. Tratando o ácido 2-butinóico com amidetos de lítio impedido, Pitzele *et al.*⁴⁸ verificaram, na década de 70, que a abstração do hidrogênio-γ gera um centro nucleofílico nas posições α e γ (equação 11), similarmente ao que ocorre com ácidos α,β-insaturados.

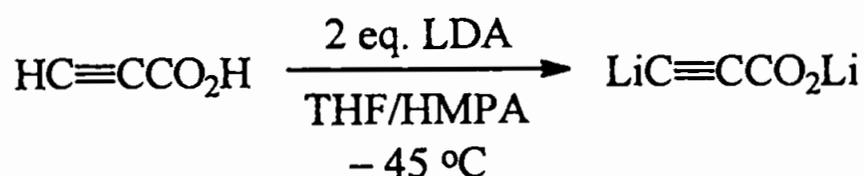
⁴⁸ a) B. S. Pitzele, J. S. Baran, D. H. Steinman, *J. Org. Chem.*, **40** (2), 269 (1970)
 b) *idem*, *Tetrahedron*, **32** (12), 1347 (1976)

EQUAÇÃO 11



No mesmo período, Carlson *et al.*⁴⁹ verificaram que, diferentemente de o que ocorre com o ácido 2-butinóico, o tratamento do ácido propinóico com LDA produz um diânion com a carga localizada no carbono-β (equação 12). Dada a maior acidez de hidrogênios acetilênicos, a desprotonação pode ser feita em condições mais brandas que as geralmente empregadas para ácidos de cadeia saturada.

EQUAÇÃO 12



2. Estrutura

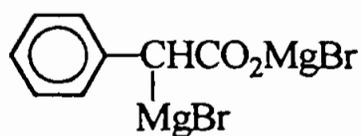
Apesar da sua importância sintética, a literatura registra poucos trabalhos em que a estrutura de diânions de ácidos carboxílicos é discutida e, mesmo assim, predominam considerações superficiais.

Grignard¹⁰, quando da metalação do ion fenilacetato, representou o produto

⁴⁹ a) R. M. Carlson, A. R. Oyler, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2615 (1974)

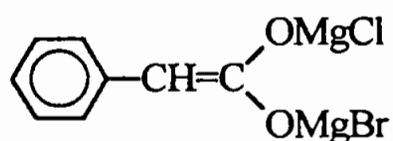
b) R. M. Carlson, A. R. Oyler, J. R. Peterson, *J. Org. Chem.*, **40** (11), 1610 (1975)

como um α -diânion localizado (3), em que a carga negativa estaria sobre o átomo de carbono- α ; a mesma representação foi adotada por Ivanoff em seu extenso estudo sobre essa espécie^{15-19, 22, 23}.



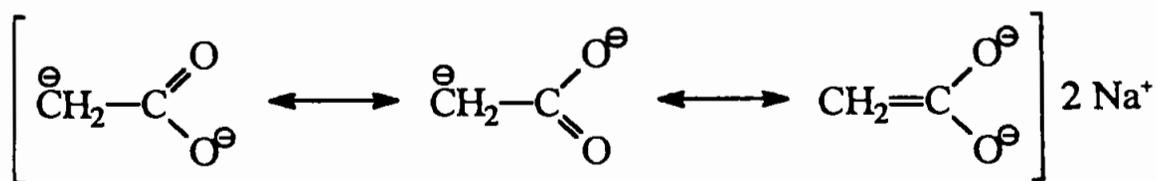
(3)

Em 1931, Schlenk¹⁴ sugeriu que, após a metalação, o carbânion pudesse se apresentar sob a forma enólica (20); contudo, essa hipótese passou despercebida e a idéia de que o produto de metalação fosse um α -diânion localizado perdurou por quase meio século.



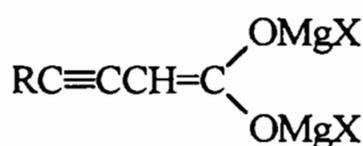
(20)

Contudo, em 1958, ao atribuírem a elevada estabilidade do sodioacetato de sódio (7) ao efeito de ressonância, DePree e Closson²⁹ sugeriam implicitamente que a espécie metalada pudesse apresentar um caráter de enolato (8).



(8)

Em 1964, Ivanoff *et al.*⁵⁰, estudando o espectro de infravermelho de diânions obtidos pela adição de reagentes de Grignard aos ácidos 3-hexinóico e 4-fenil-3-butinóico, verificaram que a banda de absorção da ligação C≡C era mais intensa nos produtos de reação que nos ácidos de partida, além de estar deslocada para regiões de menor número de onda – comportamento semelhante ao observado em compostos em que a ligação C≡C é fortemente conjugada. Tais resultados sugeriram que compostos de organomagnésio provavelmente se apresentassem sob a forma de um enolato (21).



(21)

R = C₂H₅, C₆H₅

Essa estrutura estaria de acordo com a então recente teoria de ácidos e bases duros e moles⁵¹, que prevê uma forte interação entre os átomos de oxigênio e magnésio.

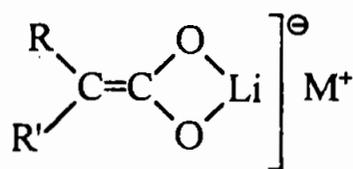
Em 1970, Creger⁵² sugeriu a alquilação de ácidos alquilacéticos metalados pelo emprego de LDA como um processo alternativo à síntese malônica para a obtenção de ácidos dialquilacéticos. Para comprovar a sua proposição, o autor efetuou a alquilação de diversos ácidos carboxílicos em altos rendimentos, verificando que a reação era relativamente insensível ao efeito do substituinte inicialmente presente no ácido. Creger explicou esse resultado propondo que a espécie metalada apresentasse uma estrutura enólica (22) semelhante à proposta por Ivanoff, com o lítio fortemente associado aos átomos de oxigênio carboxílicos. Com essa estrutura, possíveis efeitos estéricos dos substituintes seriam minimizados pela planaridade do diânion.

⁵⁰ D. Ivanoff, B. Jordanov, B. Blagoev, *Naturwissenschaften*, **51** (12), 286 (1964); cf. *Chem. Abstr.*, **61** (5), 5675e (1964)

⁵¹ a) R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **85** (22), 3533 (1963)

b) para um artigo de revisão, veja T.-L. Ho, *Chem. Rev.*, **75** (1), 1 (1975)

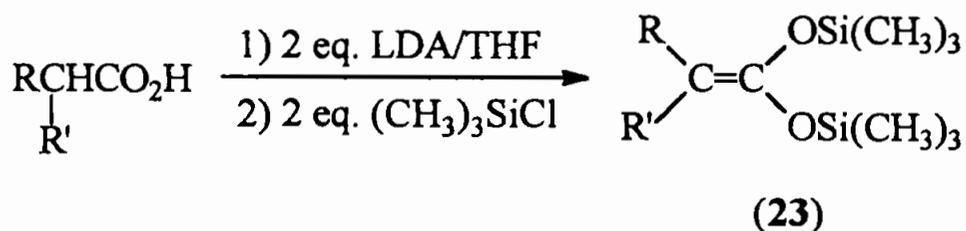
⁵² P. L. Creger, *J. Am. Chem. Soc.*, **92** (5), 1397 (1970)



(22)

Em 1971, Kuo *et al.*⁵³, ao capturarem diânions derivados de vários ácidos carboxílicos com cloreto de trimetilsilila, obtiveram cetenos-bis-sililacetais (23) (equação 13), comprovando a localização da carga negativa nos átomos de oxigênio da espécie metalada.

EQUAÇÃO 13



R = H; R' = H, CH₃, t-C₄H₉, C₆H₅

R = CH₃; R' = CH₃, C₆H₅

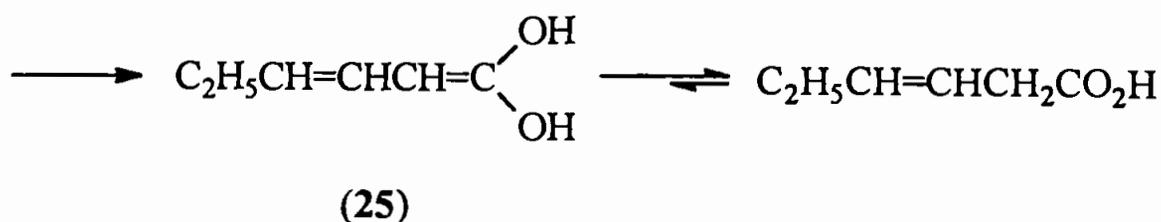
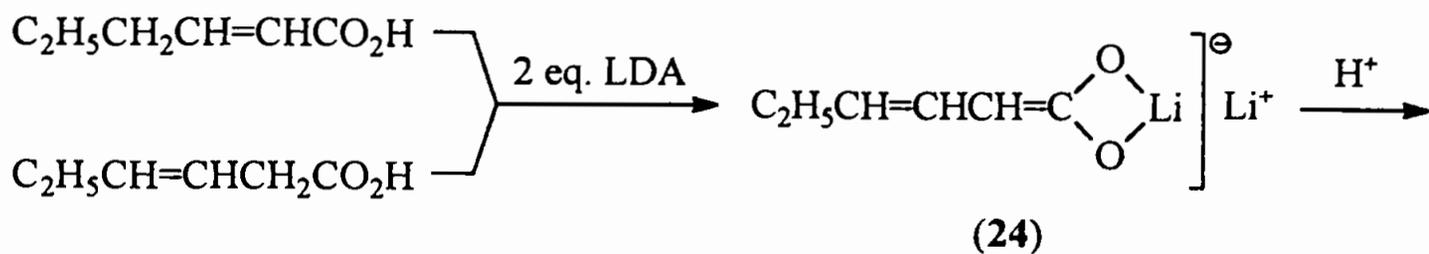
R = R' = C₆H₅

R-R' = -(CH₂)₄-

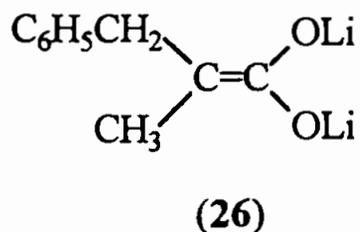
No mesmo ano, Pfeffer e Silbert⁴⁷ utilizaram o mesmo tipo de estrutura (24) para explicar a obtenção do ácido 3-hexenóico a partir da protonação de diânions derivados dos isômeros α,β e β,γ -insaturados, em que a protonação de (24) ocorreria nos oxigênios do grupo carboxila. Assim, obter-se-ia o ácido na forma enólica (25) que, tautomericamente, produziria exclusivamente o isômero β,γ -insaturado (esquema 8).

⁵³ Y.-N. Kuo, F. Chen, C. Ainsworth, J. J. Bloomfield, *Chem. Commun.*, 136 (1971)

ESQUEMA 8



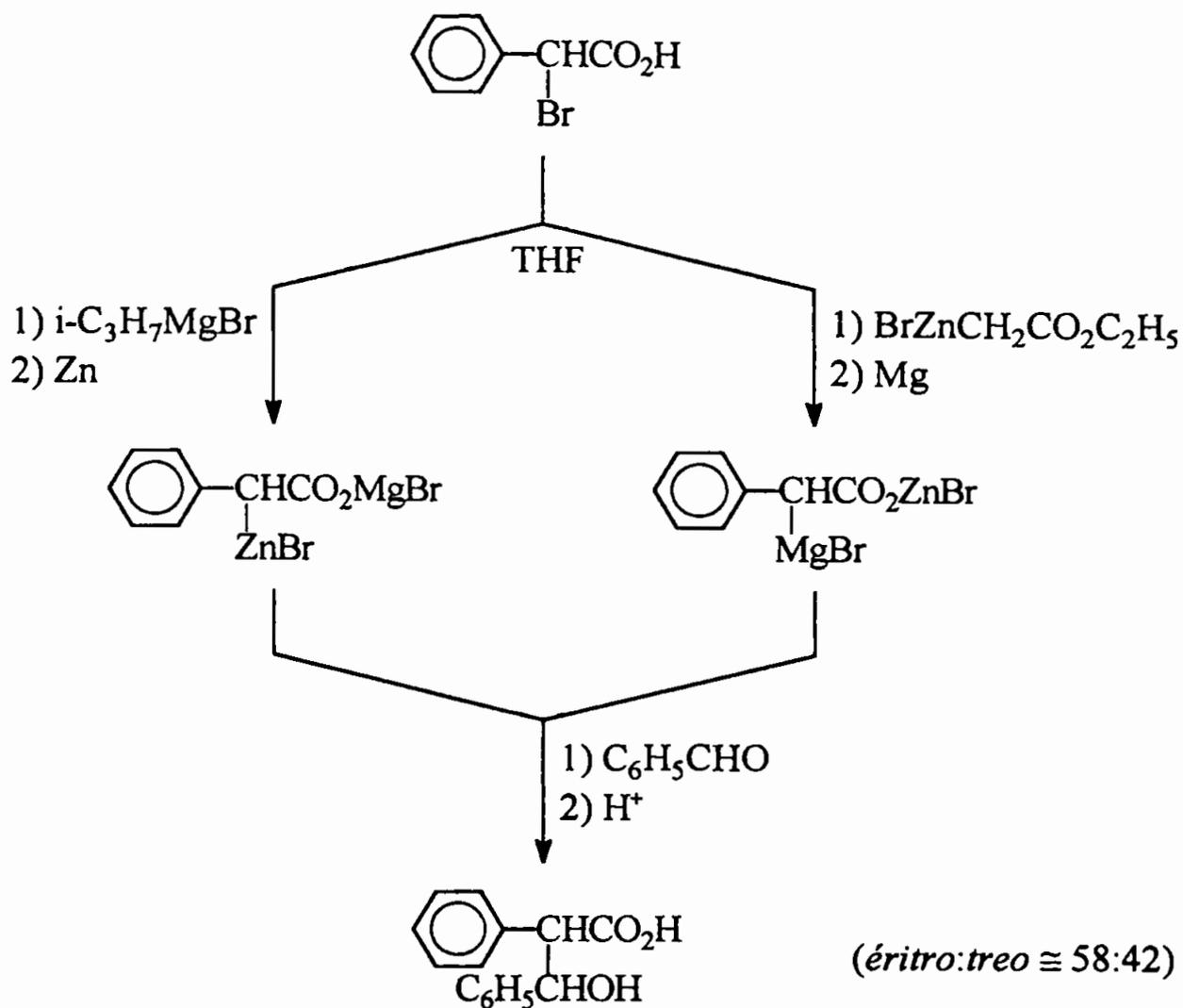
Essa proposição estrutural para diânions de ácidos carboxílicos foi reforçada por Creger⁵⁴ que, ao investigar a natureza do diânion do ácido 3-fenil-2-metilpropanóico por RMN-¹H, obteve um espectro consistente com uma estrutura enólica (26).



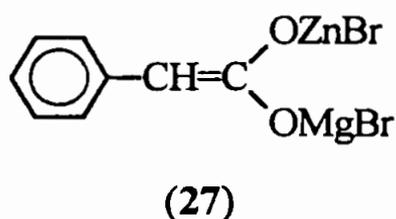
Mais tarde, em 1974, Blagoev *et al.*^{24a} verificaram que a condensação entre reagentes de Ivanoff com cátions mistos (Zn e Mg) e benzaldeído levava à formação de produtos com aproximadamente a mesma razão *éritro:treo*, independentemente da ordem de inserção dos metais (esquema 9).

⁵⁴ comunicação pessoal aos autores de *J. Org. Chem.*, 36 (22), 3290 (1971), referência 47

ESQUEMA 9



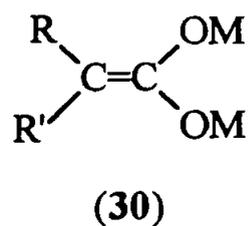
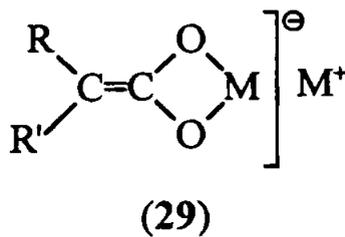
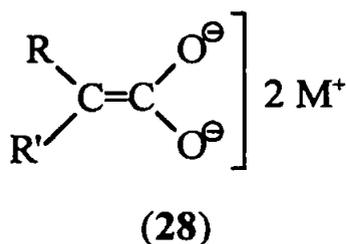
Uma das explicações dada pelos autores envolve a formação da estrutura enólica (27), rejeitando a participação apreciável de formas C-metaladas.



Comportamento semelhante foi observado para reagentes de Ivanoff de sódio e magnésio.

Dados de RMN-¹³C obtidos alguns anos mais tarde por Lambert e Wharry⁵⁵ reforçaram a proposição estrutural de um enolato para diânions de ácidos carboxílicos. Estudando diferentes ácidos, os autores verificaram que a remoção do hidrogênio-α era acompanhada por um aumento do deslocamento químico do sinal referente ao átomo de carbono-α, aproximando-o da região típica de carbonos olefinicos e sugerindo uma mudança da hibridação do carbono-α de *sp*³ para *sp*²; porém, o sinal permanecia relativamente distante da região de carbonos olefinicos. Tal fato foi explicado como sendo o resultado do efeito de blindagem gerado pela carga negativa parcialmente presente no centro carbaniónico, que manteria o sinal em campo relativamente mais alto. Outra evidência favorável à hibridação *sp*² do carbono-α foi dada por valores de constantes de acoplamento *J*¹³C-H entre 140-68 Hz, típicos de átomos de carbono trigonais que possuem carga negativa.

Assim, enquanto é grande o número de evidências indicando que diânions de ácidos carboxílicos apresentam-se sob a forma enólica, ainda é incerto o tipo de associação existente com os cátions metálicos. Como salientado por Cainelli *et al.*⁵⁶ e por Krapcho e Dundulis⁵⁷, é possível que tais diânions bidentados possam existir em diferentes formas cationotrópicas (28)-(30) que provavelmente estão em equilíbrio. Neste caso, a natureza do diânion em solução dependeria do solvente e dos contra-íons⁵⁶: cátions fortemente eletropositivos e solventes polares favoreceriam diânions livres, e cátions fracamente eletropositivos e solventes apolares favoreceriam espécies mais covalentes ou pares iônicos íntimos.



⁵⁵ J. B. Lambert, S. M. Wharry, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (4), 172 (1978)

⁵⁶ G. Cainelli, G. Cardillo, M. Contento, G. Trapani, A. U. Ronchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (4), 400 (1973)

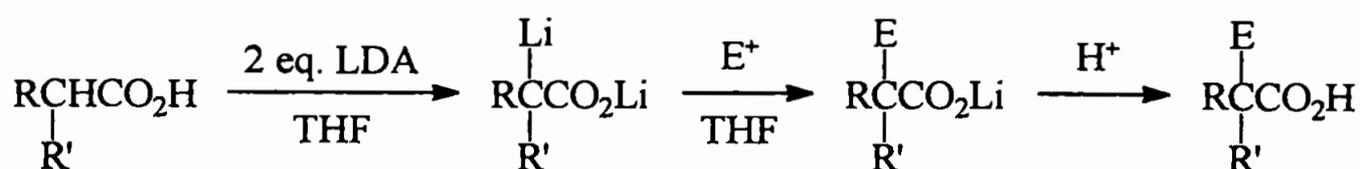
⁵⁷ A. P. Krapcho, E. A. Dundulis, *J. Org. Chem.*, 45 (16), 3236 (1980)

3. Aplicações sintéticas

3.1. Alquilações⁵⁸

A utilidade sintética dos ácidos carboxílicos metalados deve-se à habilidade desses diânions em reagir com a maioria dos eletrófilos (esquema 10). Diferentemente de muitos carbânions, aqueles derivados de ácidos carboxílicos exibem uma estabilidade incomum, e assim condições mais drásticas podem ser empregadas se necessário; aparentemente, tais diânions sofrem poucas limitações em ambientes estericamente impedidos.

ESQUEMA 10



$\text{E}^+ = \text{RX}, \text{RCHO}, \text{RCOR}', \text{RCO}_2\text{R}', \text{RCOCl}, \text{RNCO}, \text{epóxidos}, \text{RSSR}, \text{R}_3\text{SiX}, \text{RONH}_2, \text{RONO}_2, \text{O}_2, \text{D}_2\text{O}, \text{CO}_2$

A alquilação talvez seja a reação de maior utilidade sintética dos ácidos carboxílicos metalados⁵⁹. Ocorre suavemente e em altos rendimentos para uma grande variedade de haletos de alquila funcionalizados, incluindo aqueles susceptíveis à eliminação³⁷; a reação não é sensível ao grupo de partida e nem a efeitos estéricos. Disto resulta que ácidos carboxílicos ramificados por grupos volumosos podem ser obtidos a partir de ácidos metalados independentemente da ordem de inserção dos substituintes. Adicionalmente, a dialquilação é mínima – caso ela ocorra –, não se observa *O*-alquilação e grupos protetores são desnecessários⁵⁸.

⁵⁸ para um artigo de revisão, veja P. L. Creger, *Ann. Rep. Med. Chem.*, (12), 278 (1977)

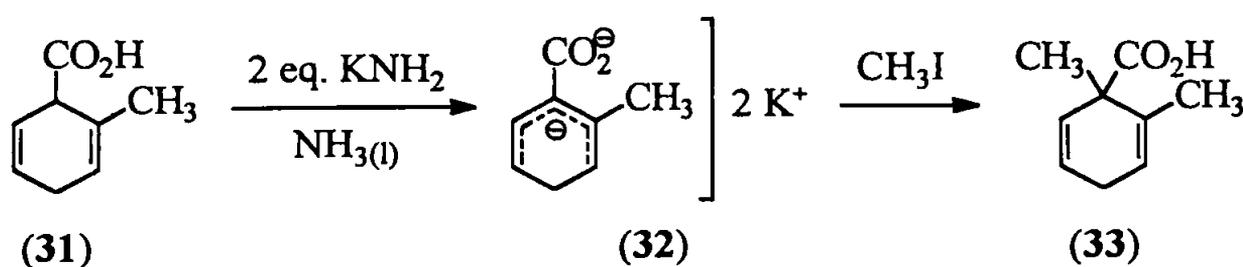
⁵⁹ por exemplo, veja R. Mestres, E. Muñoz, *Synth. Commun.*, 26 (7), 1309 (1996)

O emprego de ácidos carboxílicos metalados substituí com vantagens a síntese malônica e similares, pois estas requerem a presença de grupos metileno ativos. O processo requer a seleção apropriada dos substituintes ativantes, a introdução passo-a-passo dos grupos alquila desejados e a remoção dos grupos ativantes. Nestes casos, a escolha das condições reacionais, da natureza do alquilante e da ordem de introdução dos grupos alquila influenciam o grau de sucesso desses procedimentos; é importante mencionar que nesses casos a dialquilação é uma reação secundária importante⁵². Diferentemente de o que ocorre com ésteres, a alquilação de ácidos carboxílicos apresenta a vantagem de não ser susceptível à ocorrência de *O*-alquilação nem de condensações.

Contudo, apesar da sua importância sintética, muito tempo se passou até que efetivamente se iniciassem os estudos sobre a alquilação de diânions de ácidos carboxílicos; em vez disso, dava-se muita atenção a reações de carbonatação e de condensação com compostos carbonílicos. Mesmo Ivanoff, que em seu trabalho pioneiro estudou amplamente os ácidos carboxílicos metalados^{15-19, 22, 23}, não efetuou nenhuma reação com haletos de alquila. Essa situação perdurou até a década de 50, quando começaram a surgir na literatura os primeiros relatos de reações de alquilação de diânions de ácidos carboxílicos.

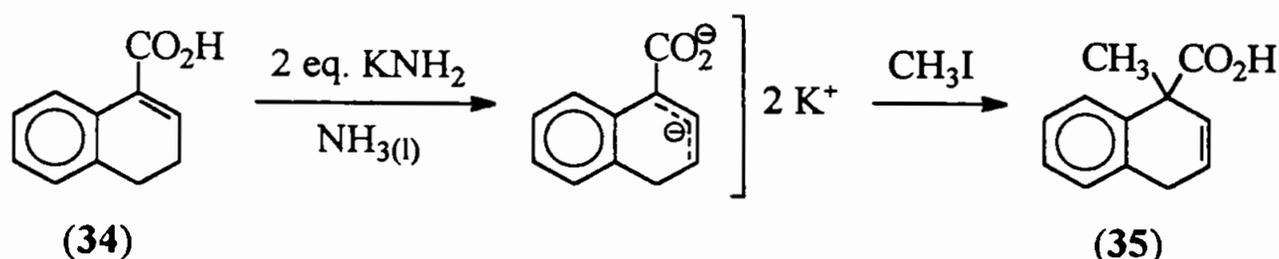
Em 1950, no decorrer de seus estudos sobre reações de redução promovidas por metais dissolvidos, Birch²⁷ tratou o ácido 1,4-diidro-2-metilbenzóico (**31**) (obtido pela redução do ácido *o*-toluico com sódio e etanol em amônia líquida) com amideto de potássio em amônia líquida, obtendo uma solução fortemente colorida do sal de potássio (**32**). A formação de um diânion foi comprovada pela captura com iodeto de metila, que produziu o ácido 1,4-diidro-1,2-dimetilbenzóico (**33**) em 59,9% de rendimento (equação 14).

EQUAÇÃO 14



O ácido 3,4-diidro-1-naftóico (34) portou-se de maneira semelhante frente ao amideto de potássio em amônia, produzindo o ácido 1,4-diidro-1-metil-1-naftóico (35) após adição de iodeto de metila (equação 15). É interessante observar a ocorrência de isomerização da ligação dupla promovida pela alquilação em α , com a produção de um ácido β,γ -insaturado.

EQUAÇÃO 15



A facilidade de formação desses diânions levou o autor a estudar vários outros ácidos carboxílicos insaturados, que após a adição de excesso de amideto de potássio e iodeto de metila produziram os respectivos ácidos carboxílicos α,α -dimetilados (tabela 1).

TABELA 1

REAÇÕES DE ALQUILAÇÃO DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS INSATURADOS PELO EMPREGO DE KNH_2 COMO BASE E CH_3I COMO ALQUILANTE

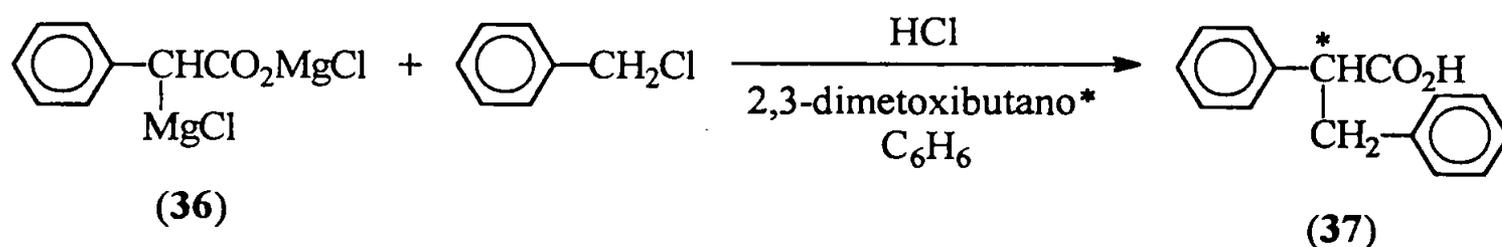
ÁCIDO DE PARTIDA	PRODUTO	RENDIMENTO (%)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	— ^a
$\alpha\text{-C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	$\alpha\text{-C}_{10}\text{H}_7\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	— ^a
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$	$\text{CH}_2=\text{CHC}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	50,4
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCO}_2\text{H}$	$\text{CH}_2=\text{CHCH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	64,0

^a não determinado

A adição do grupo metila ao carbono- α foi explicada pelo fato de esta ser a posição de maior densidade de carga do diânion intermediário.

Três anos depois, Cohen e Wright⁶⁰, estudando reações de indução assimétrica promovidas pelo solvente, efetuaram a alquilação de um reagente de Ivanoff (36) com cloreto de benzila, empregando uma mistura de (-)-2,3-dimetoxibutano/benzeno como solvente. Como resultado, obtiveram o ácido 2,3-difenilpropanóico opticamente ativo (37) em 12% de rendimento e com uma rotação específica de $-1,52^\circ$ (equação 16).

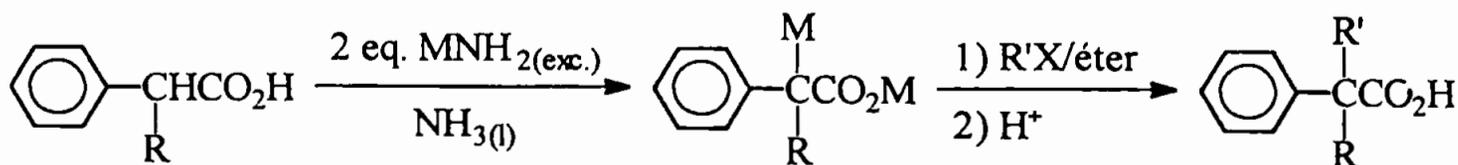
EQUAÇÃO 16



Em 1956, Hauser e Chambers²⁸ descreveram um método para a alquilação dos ácidos fenilacético e difenilacético envolvendo a adição de 2,0 equivalentes de amideto de sódio ou de potássio em amônia líquida seguida da adição do alquilante (esquema 11). Tal método permitia a obtenção de ácidos α -alquilados com rendimentos variando de moderados a bons (42 a 88%), além de não se haver observado *O*-alquilação ou dialquilação. Diferentemente das reações descritas anteriormente, esta trata-se da primeira alquilação de α -diânions feita especificamente com essa finalidade.

⁶⁰ H. L. Cohen, G. F. Wright, *J. Org. Chem.*, **18** (4), 432 (1953)

ESQUEMA 11



M = Na, K

R = H, C₆H₅

R' = C₆H₅CH₂Cl, C₆H₅CHClCH₃, (C₆H₅)₂CHCl, (C₆H₅)₂CHBr

É interessante notar que a reação do ácido fenilacético com 1-cloro-1-feniletano produziu uma mistura racêmica composta apenas pela forma *éritro* do ácido 2,3-difenilbutanóico, não tendo sido observada a formação do produto *treo*. Estudos mais detalhados visando compreender a estereosseletividade dessa reação, em que se utilizou o (*R*)-(+)-1-cloro-1-feniletano⁶¹, demonstraram que a alquilação do ácido fenilacético produzia na verdade uma mistura das formas *éritro* e *treo* na proporção aproximada de 10:1. Considerando que a reação ocorresse por um mecanismo S_N2, os autores sugeriram que o predomínio da forma *éritro* dever-se-ia à menor energia do estado de transição que a origina^{61b} (figura 1).

⁶¹ a) W. J. Chambers, W. R. Brasen, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, **79** (4), 879 (1957)

b) C. R. Hauser, D. Lednicer, W. R. Brasen, *idem*, **80** (16), 4345 (1958)

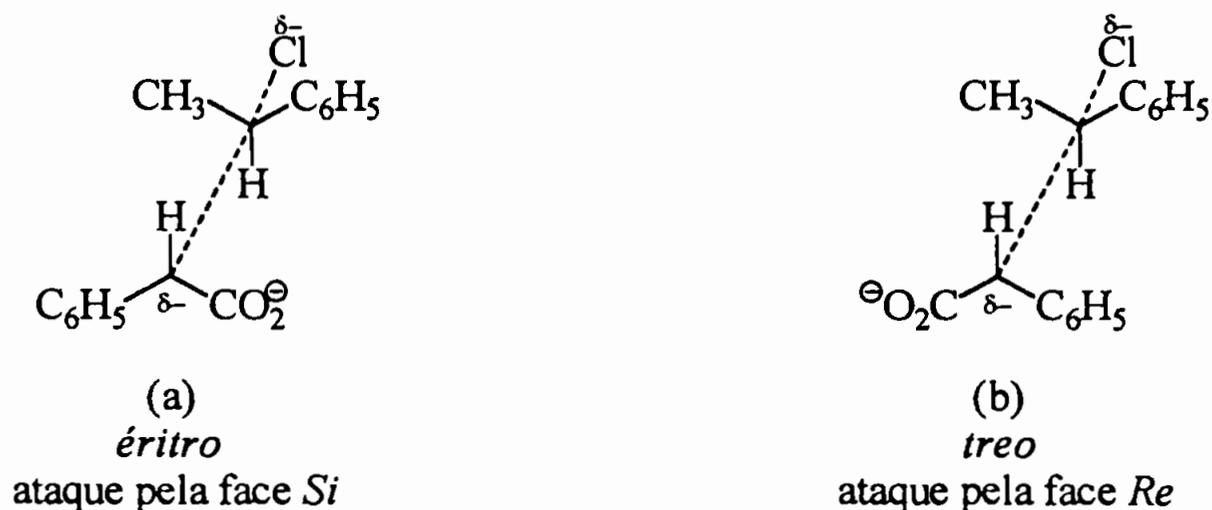
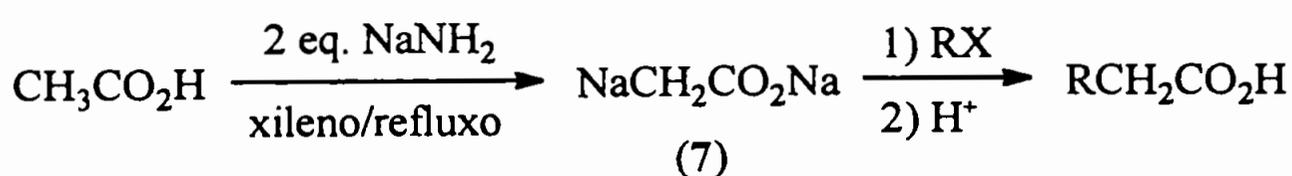


Figura 1. O estado de transição (a), que leva ao isômero *éritro*, é menos energético que o estado de transição (b), originando a estereosseletividade observada na reação.

Pouco tempo depois, DePree e Closson²⁹, ao descreverem a obtenção do sodioacetato de sódio (7) a partir de amideto de sódio e ácido acético, efetuaram reações com alguns eletrófilos para comprovar a sua estrutura e demonstrar a sua utilidade sintética. Dentre essas reações, foram efetuadas alquilações com cloreto de benzila e brometo de n-octila, com baixos rendimentos (esquema 12).

ESQUEMA 12

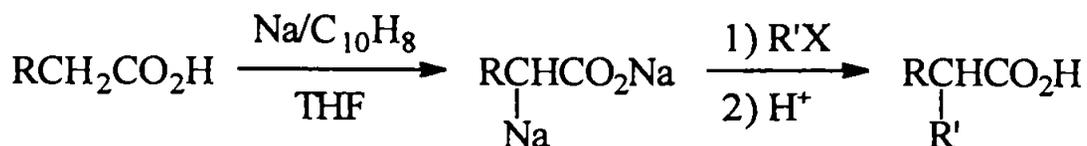


O diânion do ácido metacrílico obtido por DePree³⁰ também foi alquilado, produzindo o ácido etacrílico pela reação com sulfato de dimetila.

Da mesma forma, Normant e Angelo^{33a}, ao produzirem diânions de ácidos carboxílicos pelo emprego de metais alcalinos e hidrocarbonetos aromáticos, lançaram mão de reações de alquilação como uma forma de explorar a sua utilidade sintética,

obtendo os respectivos ácidos alquilados em rendimentos variados (15-70%) (esquema 13).

ESQUEMA 13

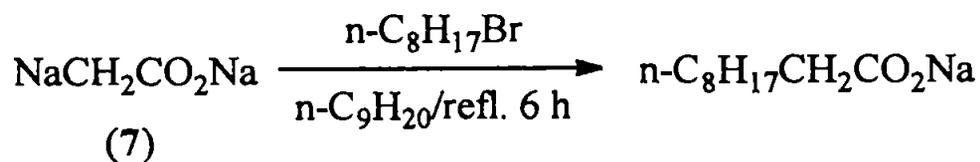


R = CH₃, C₂H₅, C₆H₅

R'X = i-C₃H₇Br, C₆H₅CH₂Cl

O método de obtenção do sodioacetato de sódio (7) a partir da sodação direta do acetato de sódio, desenvolvido por DePree e Mattson³¹, foi usado industrialmente na obtenção de carboxilatos de sódio de cadeia longa pela reação de (7) com haletos de alquila⁶² (equação 17).

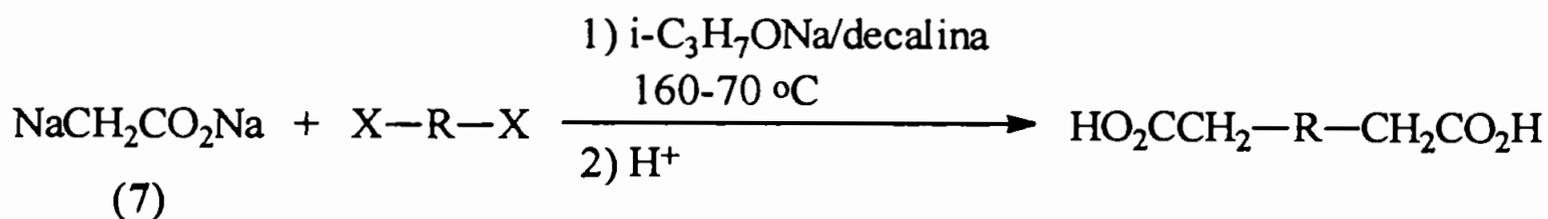
EQUAÇÃO 17



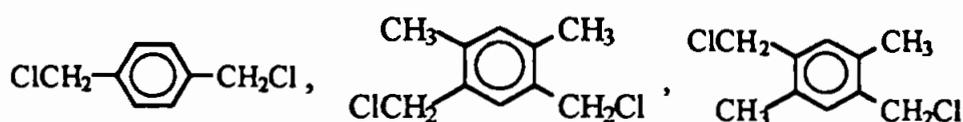
⁶² D. O. DePree, *Brit.* 937,239 (Cl. C07f), Sept. 18, 1963, *Appl.* Aug. 5, 1960; 7 pp. *Addn. Brit.* 872,756; cf. *Chem. Abstr.*, 60 (2), P 2778d (1964)

Em 1966, Hopff e Diethelm⁶³ reagiram o sodioacetato de sódio (7) com diferentes ω,ω' -dialcetos alifáticos e hidrocarbonetos aromáticos contendo cadeias laterais halogenadas, obtendo os ácidos dicarboxílicos correspondentes (equação 18) em rendimentos variando de baixos a moderados (2,6-44%).

EQUAÇÃO 18



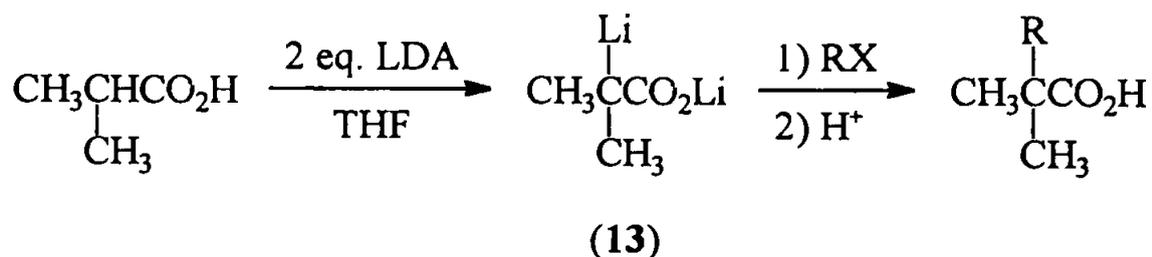
$\text{X}-\text{R}-\text{X} = \text{Cl}(\text{CH}_2)_n\text{Cl}$ ($n = 4, 6$), $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{Br}$ ($n = 3, 6, 10$), $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$,



Apesar de todo o trabalho precedente, as reações de alquilação só passaram a ser efetivamente estudadas a partir dos trabalhos de Creger e Pfeffer, em que se usou LDA para a geração de diânions. À semelhança de o que ocorria até então, Creger³⁸ também utilizou reações de alquilação para comprovar a formação do diânion do ácido isobutírico, obtido pelo tratamento com LDA/THF, obtendo ácidos alquilados em rendimentos variados (6-89%) (esquema 14).

⁶³ H. Hopff, H. Diethelm, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 691, 61 (1966)

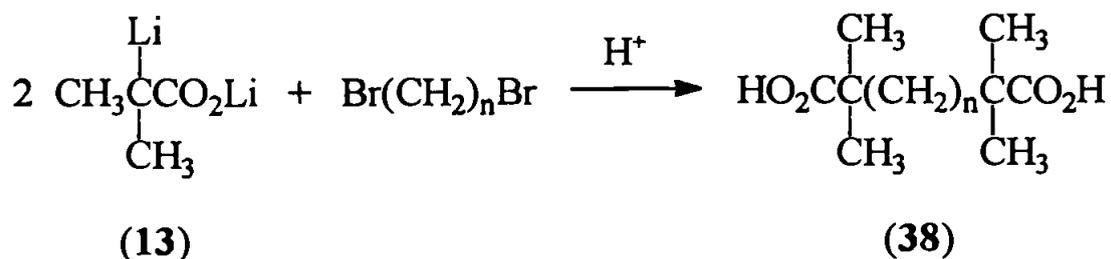
ESQUEMA 14



RX = n-C₄H₉Br, n-C₄H₉I, CH₂=CHCH₂Cl, C₆H₅CH₂Cl, C₆H₅OCH₂CH₂Br, c-C₆H₁₁Br, C₂H₅OCH₂CH₂Br

Os rendimentos variaram de satisfatórios a bons para reações com haletos primários, enquanto que com o brometo de cicloexila (haleto secundário) o rendimento foi muito baixo (6%). Creger considerou esse procedimento genérico para ácidos carboxílicos alifáticos, e observou que a alquilação do diânion de lítio era superior à alquilação do sodioacetato de sódio^{29, 63} (7). O tratamento do diânion (13) com ω,ω'-dialcetos alifáticos produziu ácidos tetrametildicarboxílicos em bons rendimentos (65-75%) (38) (equação 19).

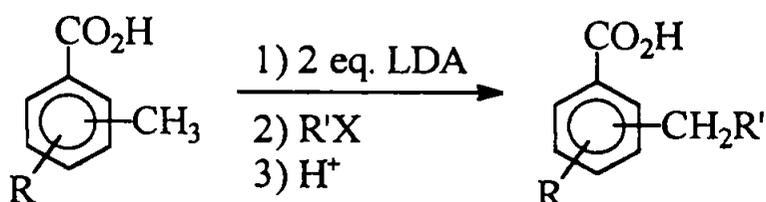
EQUAÇÃO 19



n = 3, 4

Mais tarde, Creger⁶⁴ efetuou reações de alquilação com ácidos toluicos e dimetilbenzóicos em rendimentos variando entre 26 e 89% (equação 20).

EQUAÇÃO 20

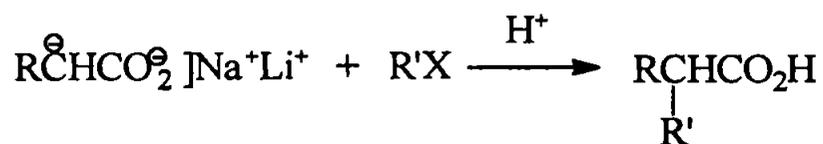


R = H, CH₃

R'X = n-C₄H₉Br, (CH₃)₂CHCH₂CH₂CH₂Br

Os bons resultados obtidos na reação de alquilação levaram Creger⁵² a propor a alquilação de diânions mistos de ácidos alquilacéticos como um método alternativo à síntese malônica, com a vantagem de nesse caso os rendimentos serem maiores (54-88%), não haver problemas quanto à ordem de introdução dos substituintes e a dialquilação ser mínima (equação 21).

EQUAÇÃO 21



R = CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, i-C₃H₇, n-C₄H₉, t-C₄H₉, n-C₈H₁₇, c-C₅H₉, c-C₆H₁₁, C₆H₅O

R'X = n-C₄H₉Br, n-C₆H₁₃Br, n-C₈H₁₇Br

⁶⁴ P. L. Creger, *J. Am. Chem. Soc.*, 92 (5), 1396 (1970)

O autor verificou que a alquilação é relativamente insensível ao efeito estérico do ácido de partida, fato atribuído à estrutura enólica do intermediário metalado (pág. 31). Contudo, a baixa solubilidade apresentada por homólogos inferiores (C₃ e C₄) representava uma importante limitação desse método. A metalação nesses casos era incompleta no solvente empregado (THF/heptano), verificando-se baixos rendimentos nas reações de alquilação e o surgimento de quantidades mensuráveis de produtos dialquilados. Obviamente, estes se formam devido a uma troca H-metal entre o produto alquilado e o diânion inicial (equação 22).

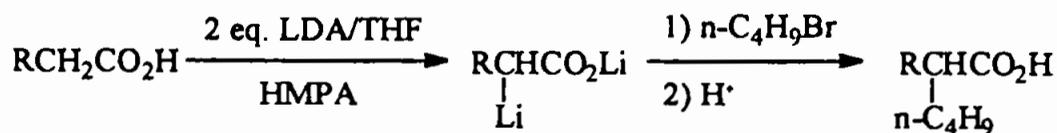
EQUAÇÃO 22



Nessa mesma época, procurando ampliar o método de Creger³⁸, Pfeffer e Silbert⁴³ investigaram a sua aplicação à alquilação de ácidos carboxílicos alifáticos de cadeia reta. Assim como Creger, os autores também observaram a baixa solubilidade dos respectivos diânions, que resultou em baixos rendimentos nas reações de alquilação. Esse problema foi superado pelo emprego de HMPA como co-solvente, que representou uma contribuição fundamental à reação de alquilação de ácidos carboxílicos. A adição de quantidades equimolares desse co-solvente resultou em altos rendimentos na metalação de ácidos de cadeia reta, produzindo soluções homogêneas de diânions e, conseqüentemente, altos rendimentos nas reações de alquilação (tabela 2).

TABELA 2

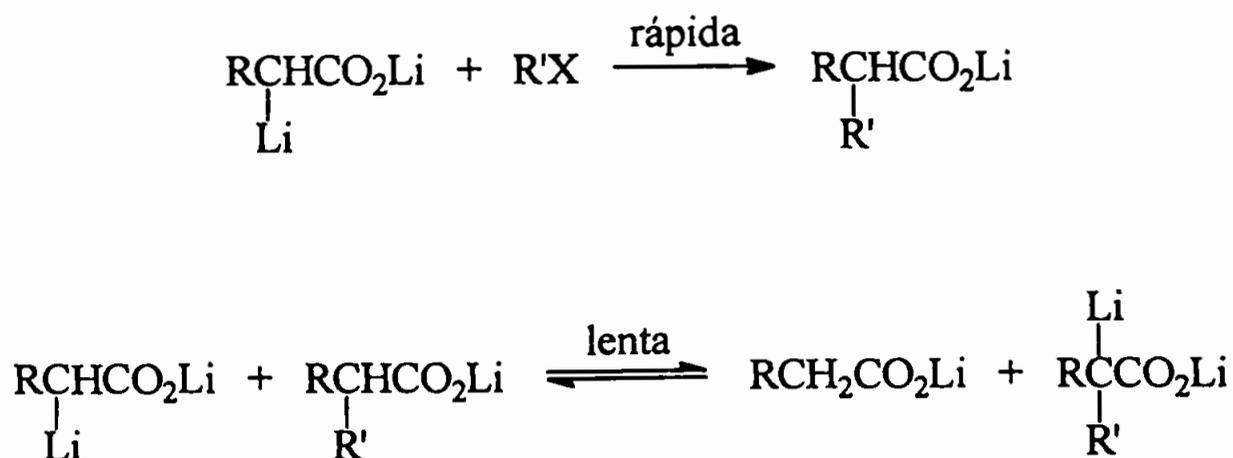
PREPARAÇÃO DE ÁCIDOS α -ALQUILCARBOXÍLICOS
NA PRESENÇA DE HMPA



R	rendimento (%)
n-C ₅ H ₁₁	93
n-C ₇ H ₁₅	90
n-C ₁₂ H ₂₅	90
n-C ₁₆ H ₃₃	87

Ácidos dialquilados não foram detectados mesmo em traços, o que levou à conclusão de que a alquilação do diânion ocorre mais rapidamente que a desprotonação do produto α -ramificado (esquema 15). Experiências comparativas de alquilação feitas na presença e na ausência de HMPA demonstraram que, além de solubilizar diânions, o HMPA também acelera o processo de alquilação⁴⁴.

ESQUEMA 15



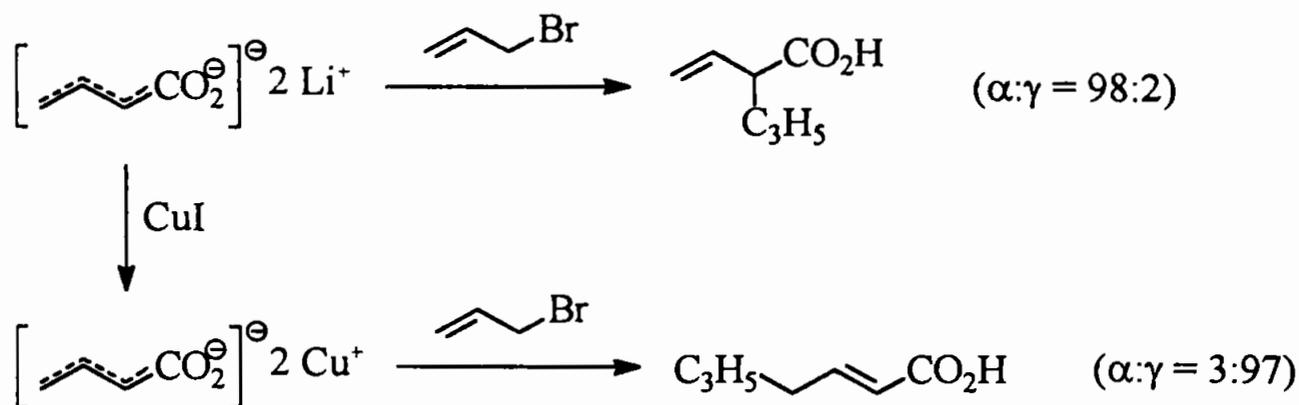
Os autores verificaram, porém, que a presença de HMPA, ao contrário de o que ocorria com ácidos de cadeia reta, é extremamente prejudicial na alquilação de ácidos α -ramificados, causando uma diminuição do rendimento da reação⁴⁴ que se acentua com o aumento da cadeia lateral (de metila para heptila); verificaram também que esse declínio de rendimento era acompanhado pela formação de quantidades consideráveis de alcenos. Experiências comparativas realizadas na presença e na ausência de HMPA demonstraram que a formação de olefinas é coerente com a ocorrência de uma eliminação- β dos haletos, promovida tanto por LDA quanto pelo diânion α -ramificado. Apesar de o mecanismo dessa eliminação não ser claro, os resultados demonstraram claramente a assistência de HMPA.

Algumas alquilações também foram efetuadas na presença de cátions mistos – Li^+/Na^+ ^{44, 47, 52} e Li^+/K^+ ⁴⁴. Apesar da baixa solubilidade de carboxilatos de sódio e potássio em THF, que torna a metalação incompleta⁴⁴, Pfeffer conseguiu α -alquilar quantitativamente sais de potássio empregando excesso de LDA e de alquilante. Na presença de HMPA, porém, predomina a reação de eliminação sobre o alquilante promovida pelo amideto, pois a velocidade de formação do diânion não é acelerada o suficiente.

Estudos de alquilação de diânions derivados de ácidos carboxílicos α,β ou β,γ -insaturados demonstraram que tais espécies são alquiladas na posição α se os diânions estiverem associados a cátions de metais alcalinos⁵⁸, como se pode observar nos estudos de Birch²⁷. Porém, Katzenellenbogen e col.⁶⁵ verificaram que grandes quantidades de produtos de alquilação em γ são observadas quando se empregam agentes alquilantes alílicos e a reação é efetuada na presença de íons Cu^+ (esquema 16). Os autores verificaram também que a homogeneidade da mistura reacional e um controle adequado da temperatura são fatores críticos para o sucesso da alquilação em γ ^{65a}. Essa diferença de reatividade de diânions de Li^+ e de Cu^+ foi utilizada sinteticamente na obtenção de polienos⁵⁸.

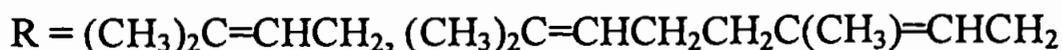
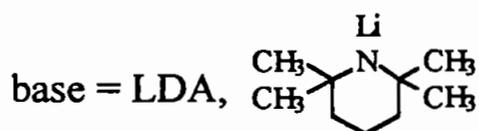
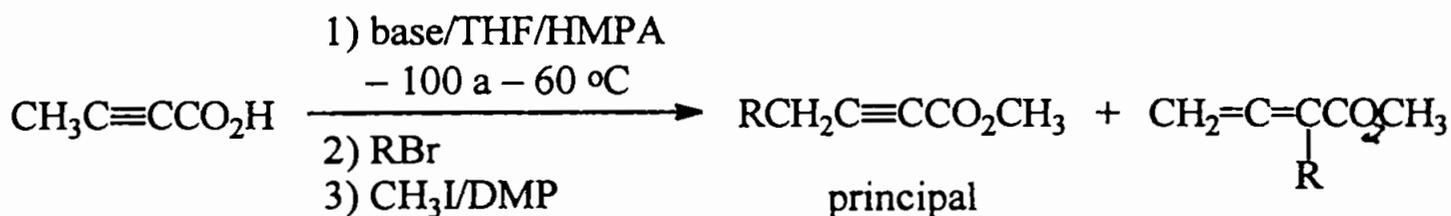
⁶⁵ a) J. A. Katzenellenbogen, A. L. Crumrine, *J. Am. Chem. Soc.*, **98** (16), 4925 (1976)
b) P. M. Savu, J. A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.*, **46** (2), 239 (1981)

ESQUEMA 16



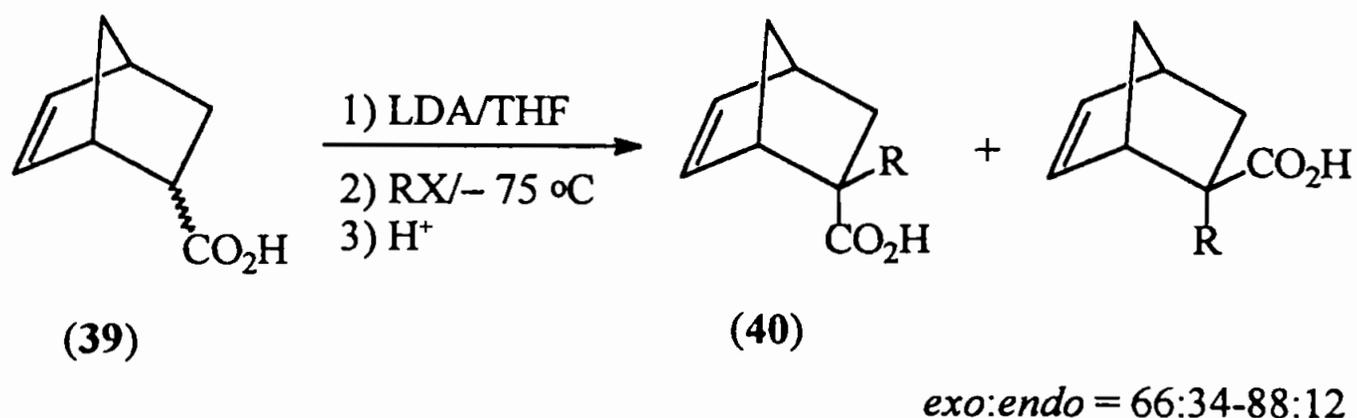
Pitzele *et al.*⁴⁸ verificaram que a reação do diânion do ácido 2-butírico com brometos alílicos pode ocorrer tanto em γ quanto em α , produzindo, após derivatização, uma mistura de produtos α,β -acetilênicos e α -alênicos correspondentes (equação 23), com predominância de alquilação em γ . Essa reação foi utilizada na obtenção do nerol^{48a} e do farnezol^{48b}.

EQUAÇÃO 23



A alquilação de ácidos carboxílicos também pode ocorrer de forma estereosseletiva. Em 1980, Krapcho e Dundulis⁵⁷ verificaram que a alquilação dos isômeros *endo* e *exo* do ácido 5-norborneno-2-carboxílico (39) produzia predominantemente o produto de alquilação *exo* (40), independentemente do isômero utilizado (equação 24). Similarmente, a reação do ácido *endo*-norbornano-2-carboxílico com haletos de alquila produziu preferencialmente o produto de alquilação *exo* (*exo:endo* = 74:26-97:3).

EQUAÇÃO 24



R = CH₃I, (CH₃)₂SO₄, C₂H₅I, n-C₃H₇I, i-C₃H₇I, CH₂=CHCH₂Br, n-C₄H₉Br,
(CH₃)₂CHCH₂Br

Os autores verificaram que a razão *exo:endo* é pouco sensível à temperatura e à presença de TMEDA (solvente polar cuja função seria destruir possíveis agregados moleculares de α -diânions eventualmente presentes). Assim, a preferência pela alquilação *exo* foi atribuída ao maior impedimento estérico à aproximação do alquilante pela posição *endo* do diânion (figura 2).

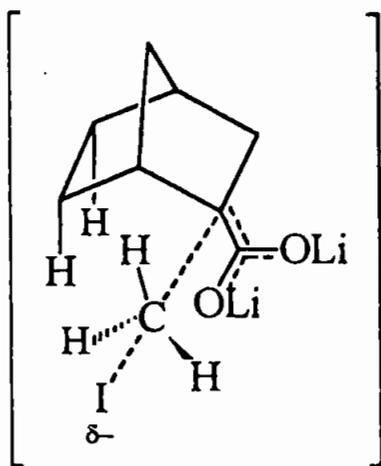
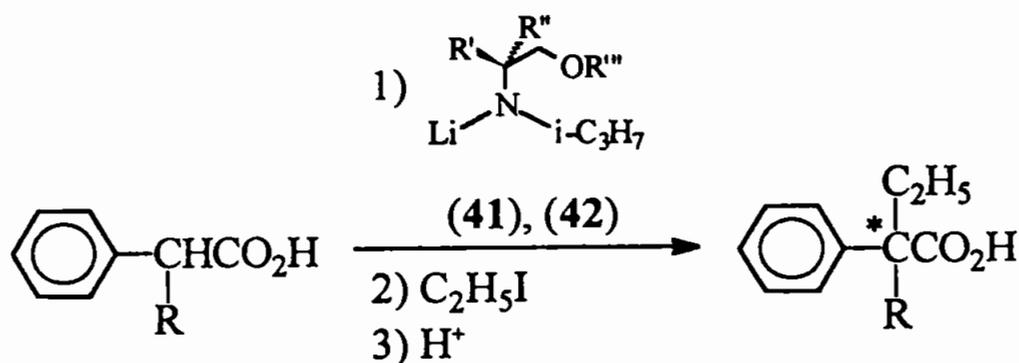


Figura 2. Alquilação do ácido norbornanocarboxílico. A formação do produto de alquilação *endo* é desfavorecida devido ao impedimento estérico à aproximação do reagente, originando a estereosseletividade observada na reação.

A estereoquímica da alquilação de diânions de ácidos ciclohexanocarboxílicos substituídos também foi estudada.

Em 1987, Ando e Shioiri⁶⁶ obtiveram ácidos α -alquilados opticamente ativos pelo emprego de amidetos de lítio quirais como base (equação 25), produzidos a partir de α -aminoácidos, com excessos enantioméricos de até 24%.

EQUAÇÃO 25



R = H, CH₃

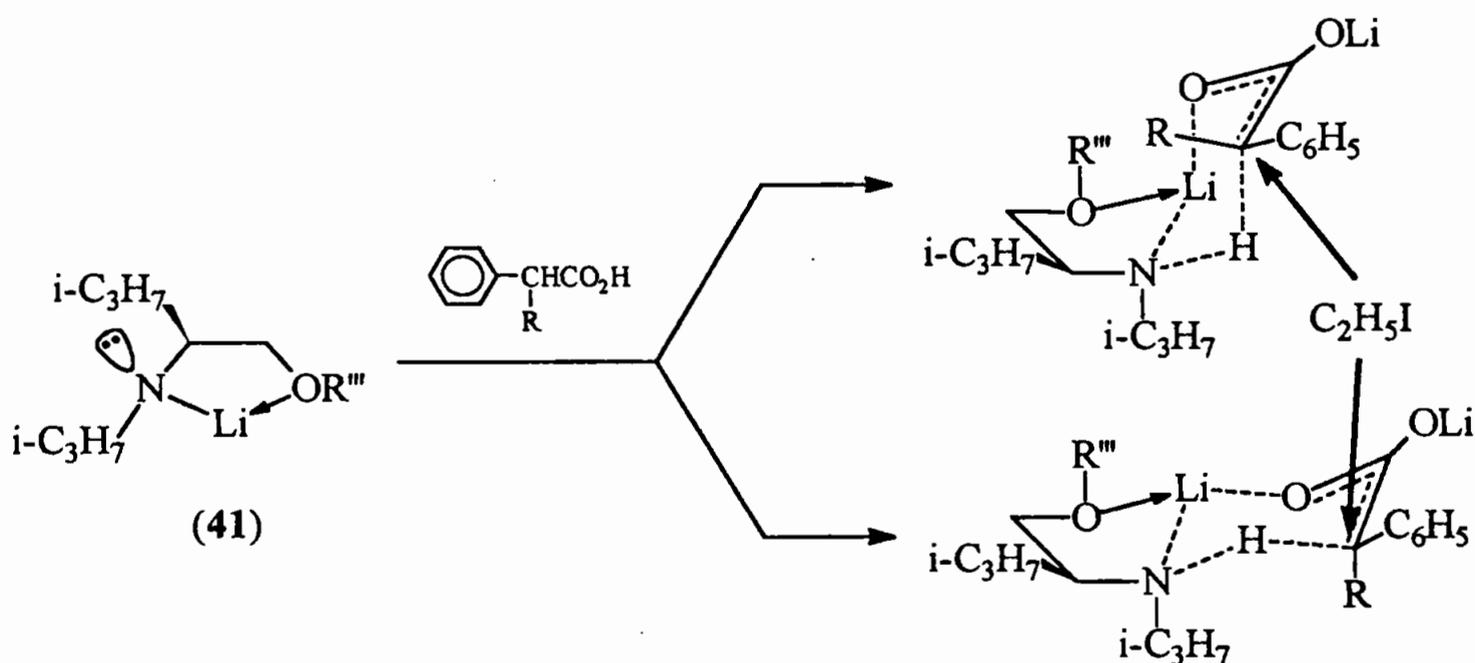
(41): R' = *i*-C₃H₇; R'' = H; R''' = CH₃ (a), *t*-C₄H₉ (b)

(42): R' = H; R'' = C₆H₅; R''' = CH₃ (a), *t*-C₄H₉ (b)

⁶⁶ A. Ando, T. Shioiri, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (9), 656 (1987)

Os autores verificaram que a configuração do ácido alquilado obtido depende da configuração da base empregada, e que o grau de indução assimétrica aumenta com o abaixamento da temperatura na etapa de litiação; tais observações demonstraram que a eficiência da reação depende fortemente da etapa de desprotonação enantiosseletiva. A indução assimétrica foi explicada com base na conformação adotada pelo estado de transição que leva a cada um dos isômeros ópticos, em que o grupo *i*-propila do amideto direcionaria o ataque do alquilante à face oposta da molécula (esquema 17).

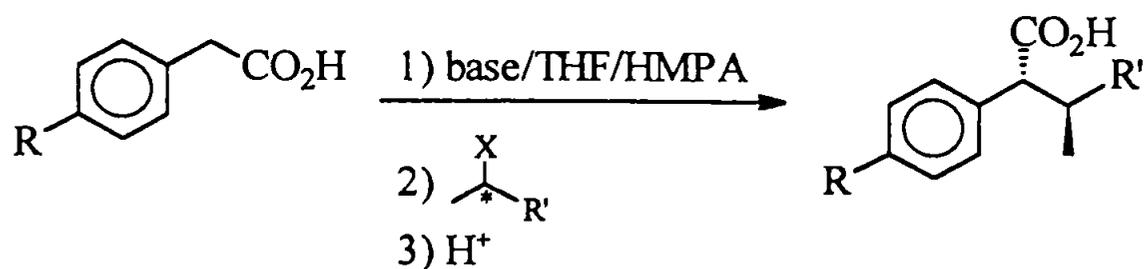
ESQUEMA 17



Mais recentemente, Kusumoto *et al.*⁶⁷, empregando sulfonatos de alquila quirais, obtiveram ácidos fenilacéticos *p*-substituídos α -alquilados com elevada estereosseletividade (ee = 89-96%) (equação 26). Os autores verificaram que a natureza do solvente é importante na determinação do grau de estereosseletividade, e que o emprego de HMPA como co-solvente aumenta o rendimento e a seletividade da alquilação.

⁶⁷ T. Kusumoto, S. Ichikawa, K. Asaka, K. Sato, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.*, 36 (7), 1071 (1995)

EQUAÇÃO 26



base = LDA, $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$

$\text{R} = \text{Br}, \text{OCH}_3$

$\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5, n\text{-C}_3\text{H}_7, i\text{-C}_3\text{H}_7, n\text{-C}_6\text{H}_{13}$

$\text{X} = \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3, p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3$

Esta reação constituiu uma etapa importante na obtenção de dopantes quirais para cristais líquidos ferroelétricos, que apresentam elevada taxa de polarização e baixo tempo de resposta. Embora o mecanismo da indução assimétrica não seja claro, os autores sugeriram um processo envolvendo um estado de transição cíclico através da coordenação do cátion Li^+ ao átomo de oxigênio do sulfonato (figura 3).

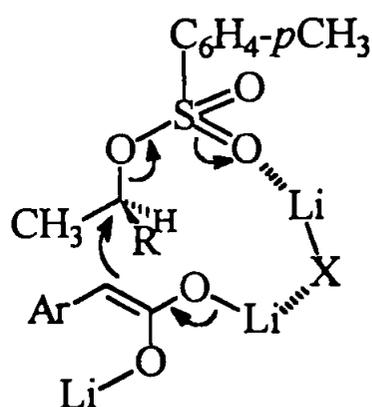


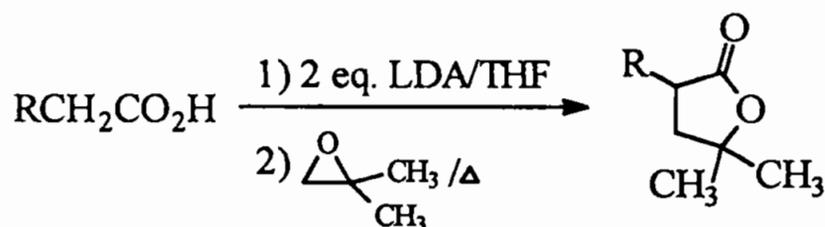
Figura 3

3.2. Outras reações^{58, 68}

Ácidos carboxílicos metalados reagem com a maioria dos eletrófilos. A exemplo da alquilação, muitas dessas reações são especialmente importantes sob o ponto de vista sintético, como por exemplo reações com compostos carbonílicos. Esse item apresenta uma breve revisão sobre outras reações desses intermediários.

1. reação com epóxidos

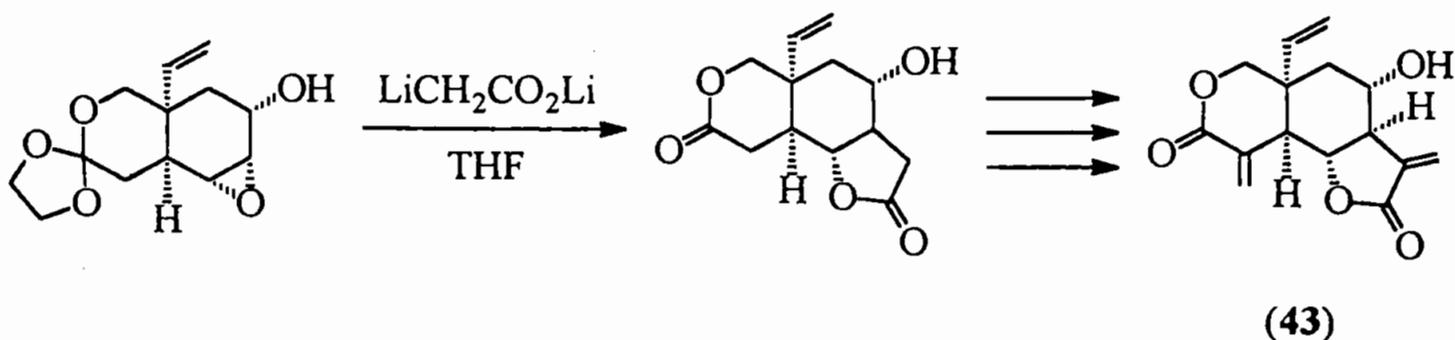
Diânions de ácidos carboxílicos reagem com epóxidos, formando γ -butirolactonas³⁸.



R = H, CH₃, i-C₃H₇, n-C₄H₉

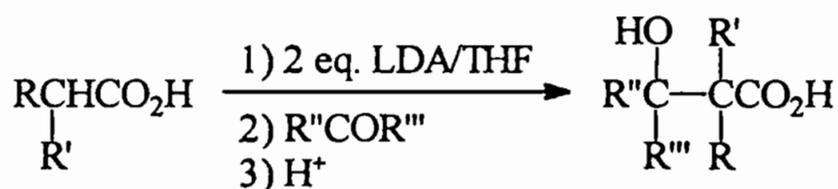
A primeira indicação da utilidade sintética de ácidos carboxílicos metalados resultou de tentativas de preparar inibidores esteroidais da aldosterona a partir de spiroepóxidos⁴¹. Essa reação foi utilizada numa etapa chave de uma síntese da vernolepina (43).

⁶⁸ M. Yonashiro, *Reações de Enolatos de Ésteres e de Diânions de Ácidos Carboxílicos com alfa-Haloésteres e alfa-Halocarboxilatos*, item 1.4, Dissertação de Mestrado, Instituto de Química – USP (1979)



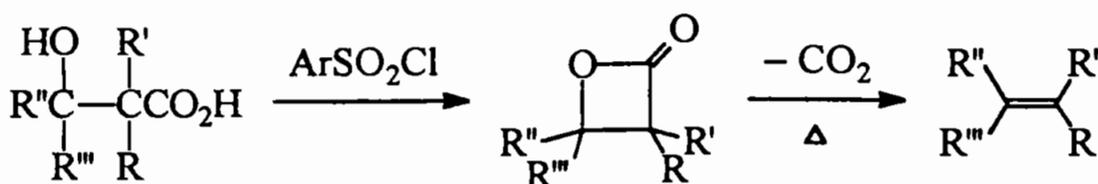
2. reação com compostos carbonílicos

A adição de ácidos carboxílicos metalados a cetonas¹⁸ e aldeídos¹⁹ produz β-hidroxiácidos, uma alternativa útil e versátil à reação de Reformatsky, enquanto que aldeídos insaturados sofrem adição-1,2. O método é geral, apesar de a reação ser sensível ao efeito estérico de ambos os reagentes.



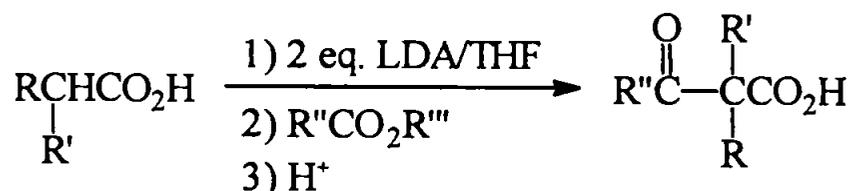
R''' = H, alquila ou arila

Essa reação é de grande vantagem sintética, pois β-hidroxiácidos não são obtidos facilmente de outra maneira; tais hidroxiácidos podem ser desidratados, fornecendo os ácidos acrílicos correspondentes. Esse método também permite a obtenção estereoespecífica de olefinas através da degradação de intermediários β-lactônicos.

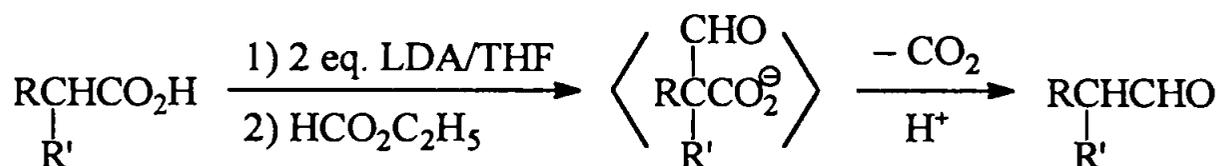


3. reação com ésteres

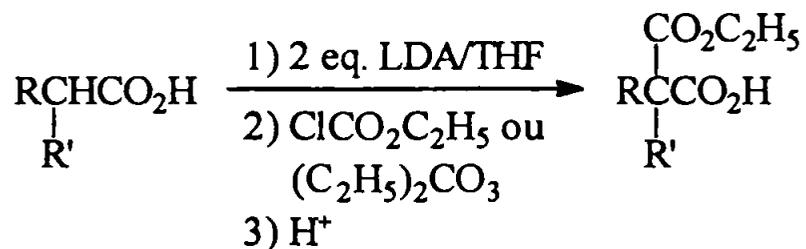
Ésteres reagem com ácidos carboxílicos metalados, produzindo β -cetoácidos que podem ser convertidos em aldeídos e cetonas.



Quando a reação é feita com formiato de etila, o carboxilato formado intermediariamente sofre descarboxilação, produzindo aldeídos.



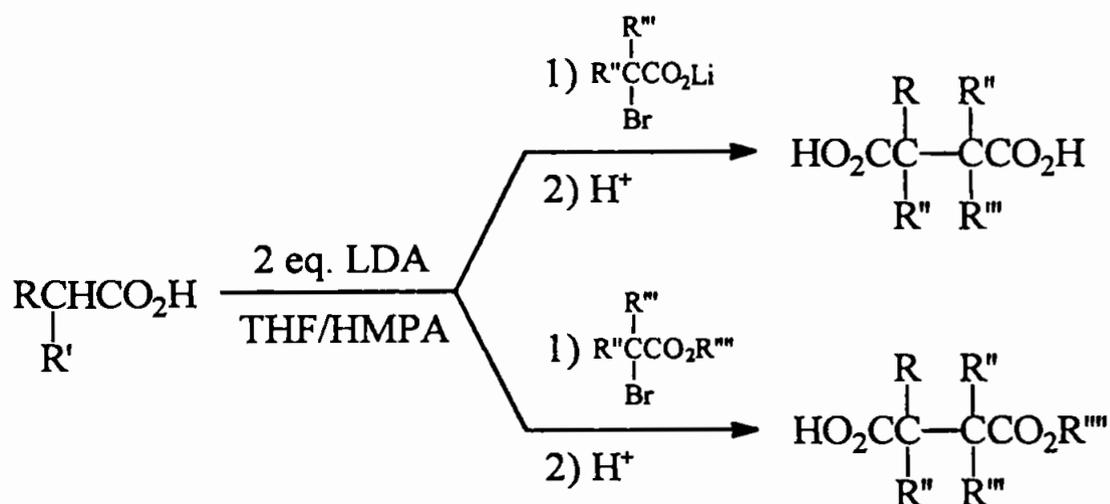
Também foram descritas reações de diânions de ácidos carboxílicos com cloroformiato de etila, com a formação de monoésteres do ácido malônico; alternativamente, também podem ser empregados carbonatos de alquila.



Nos casos em que o grupo carboxila é eliminado, ácidos carboxílicos metalados representam alternativas sintéticas úteis aos reagentes de Grignard e de organolítio⁵⁸.

4. reação com α -bromocarboxilatos e α -bromoésteres⁶⁹

A reação de diânions de ácidos carboxílicos com α -bromocarboxilatos e α -bromoésteres produz os ácidos succínicos e os semi-ésteres correspondentes.

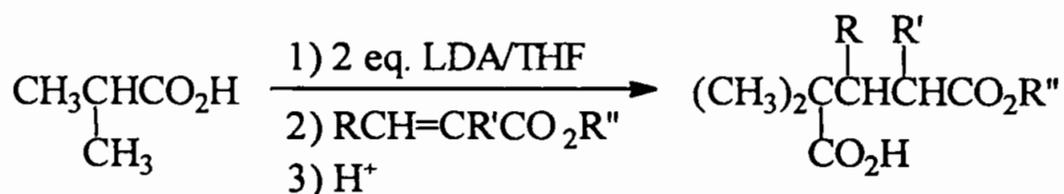


Enquanto a reação com os α -bromocarboxilatos ocorreu com rendimentos satisfatórios (47-78%), o rendimento da reação com α -bromoésteres mostrou-se dependente da natureza do resíduo alcoólico éster.

⁶⁹ ref. 68, Parte 2 – Resultados e Discussão, item 2.2, pág. 55, e item 2.5, pág. 65

5. adição de Michael

O diânion do ácido isobutírico reage com ésteres α,β -insaturados, produzindo adutos de Michael.

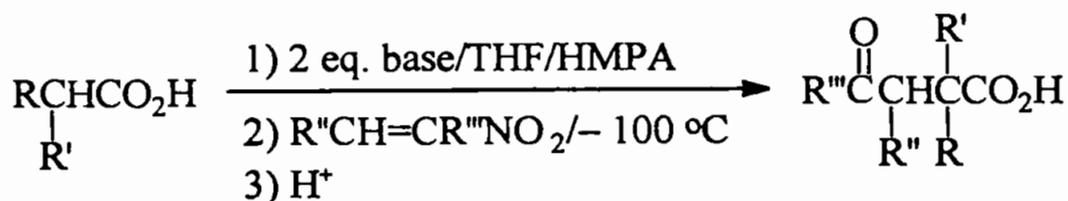


R = H, CH₃, C₆H₅

R' = H, CH₃

R'' = CH₃, C₂H₅, n-C₄H₉

A reação de diânions de ácidos carboxílicos com nitroolefinas conjugadas produz γ -cetoácidos⁷⁰; a redução do grupo ceto permite a obtenção de γ -lactonas.



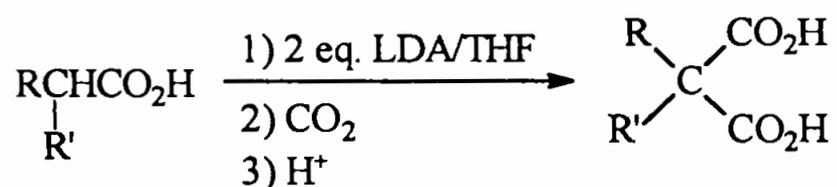
base = n-C₄H₉Li, LDA

A reação é muito sensível à temperatura: um aquecimento a - 78 °C causa uma grande diminuição no rendimento.

⁷⁰ M. Miyashita, R. Yamaguchi, A. Yoshikoshi, *J. Org. Chem.*, 49 (16), 2857 (1984)

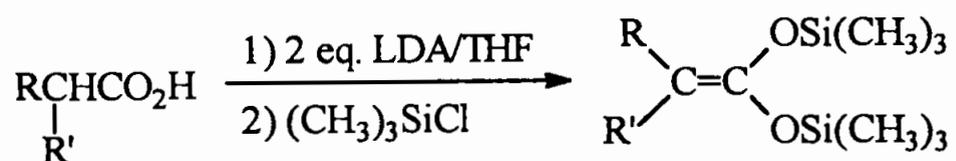
6. carbonatação

O dióxido de carbono foi o primeiro eletrófilo que se demonstrou reagir com diânions de ácidos carboxílicos¹⁴. Essa reação foi utilizada principalmente para medir o grau de metalações, bem como para preparar ácidos malônicos difíceis de obter por outros métodos^{14, 15, 29, 30, 31, 33a, 44, 47}.



7. sililação⁵³

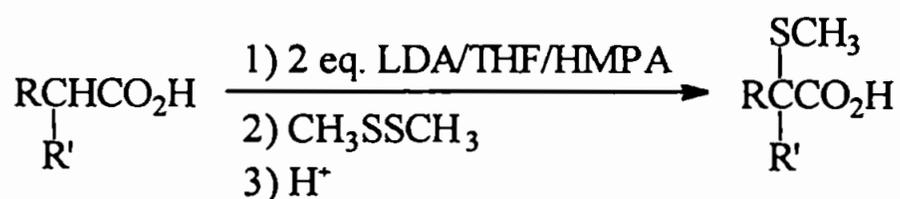
O tratamento de diânions de ácidos carboxílicos com clorotrimetilsilano produz ceteno-bis(trimetilsilil)acetais; tais compostos reagem com eletrófilos da mesma forma que diânions de ácidos carboxílicos.



Essa reação foi utilizada para comprovar que ácidos carboxílicos metalados apresentam-se sob a forma enólica.

8. sulfenilação

Ácidos carboxílicos metalados reagem com dimetildissulfeto, produzindo os respectivos ácidos α -sulfenilados em altos rendimentos (acima de 80%).

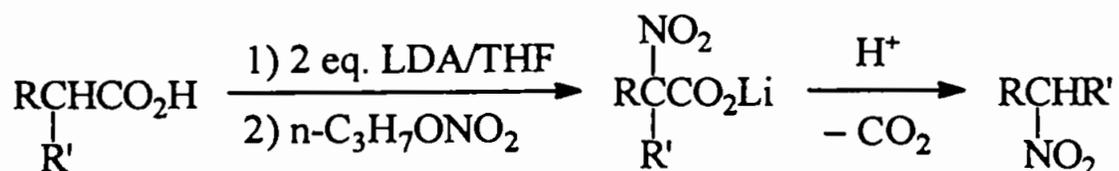


R = CH₃; R' = β -C₁₀H₇

R = H; R' = CH₃(CH₂)₃CHC₆H₅, n-C₁₄H₂₉

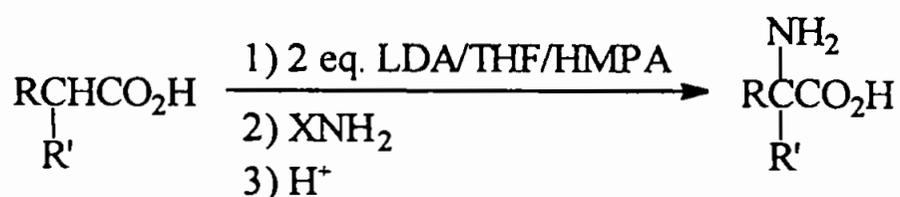
9. reação com nitratos de alquila

O grupo nitro pode ser introduzido diretamente em diânions de ácidos carboxílicos através da reação com nitratos de alquila, produzindo nitroalcanos após descarboxilação.

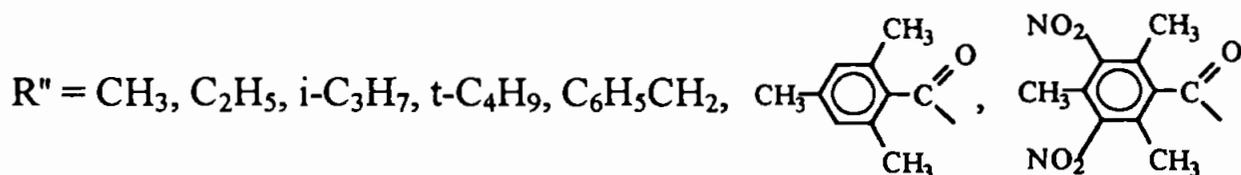


10. reação com derivados de amônia

Diânions de ácidos carboxílicos reagem com uma série de derivados de amônia, produzindo α -aminoácidos pela introdução direta do grupo amino.

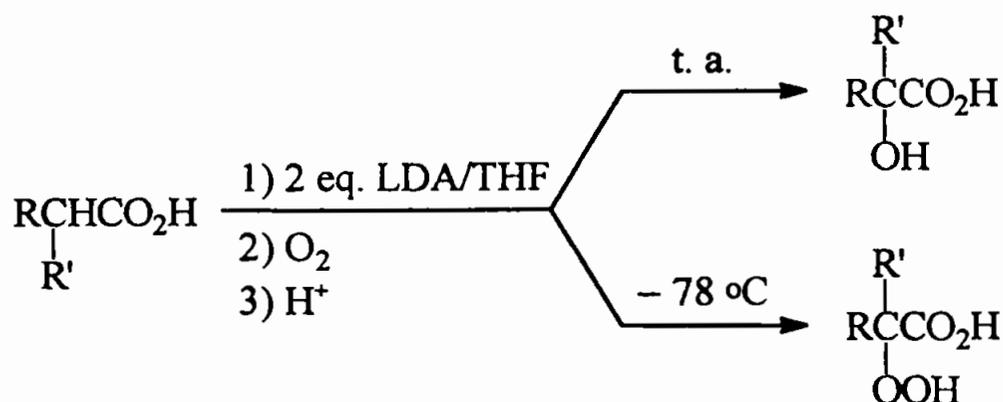


X = OR'', OSO₃H, Cl

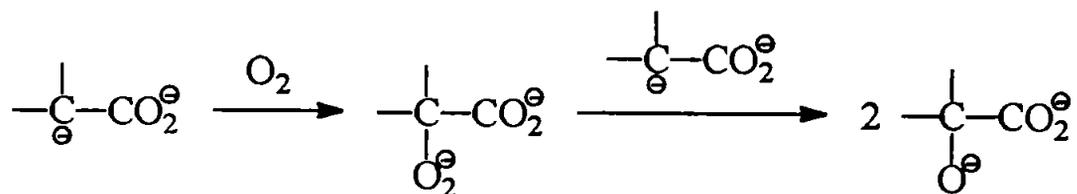


11. oxigenação

Ácidos carboxílicos metalados reagem instantaneamente com O₂ e, dependendo das condições reacionais e do tratamento do produto, obtêm-se α -hidróxi ou α -hidroperoxiácidos.



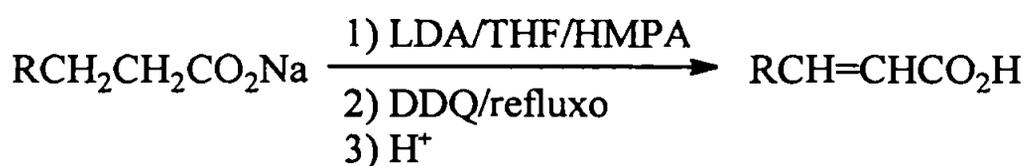
Aparentemente, os α -hidroxiderivados formam-se pela redução dos hidroperoxiderivados intermediários, que ocorre a temperatura mais elevada⁷¹.



α -Hidroxiácidos também podem ser obtidos em bons rendimentos (77-91%) pelo emprego de $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{OOLi}$ ⁷².

12. desidrogenação⁷³

Quando tratados com 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ), diânions de ácidos carboxílicos são desidrogenados, formando ácidos α,β -insaturados em rendimentos moderados (ca. 30% em todos os casos).



R = CH₃, n-C₃H₇, n-C₅H₁₁, n-C₉H₁₉

A reação não ocorre com o ácido ou com o carboxilato. Um aspecto importante é a sua estereosseletividade, produzindo exclusivamente o isômero (*E*).

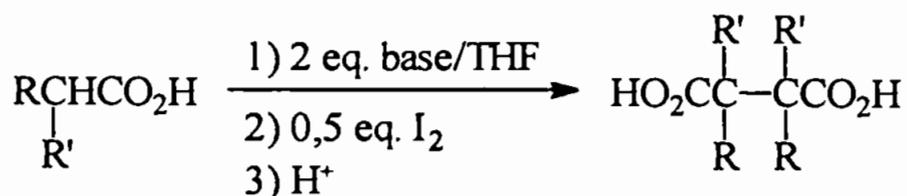
⁷¹ D. A. Konen, L. S. Silbert, P. E. Pfeffer, *J. Org. Chem.*, **40** (22), 3253 (1975)

⁷² M. Julia, V. P.-S. Jalmes, K. Plé, J.-M. Verpeaux, G. Hollingworth, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **133** (1), 15 (1996)

⁷³ G. Cainelli, G. Cardillo, A. U. Ronchi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (3), 94 (1973)

13. reação com iodo⁷⁴

Diânions de ácidos carboxílicos podem ser dimerizados pelo tratamento com 0,5 equivalente de iodo, produzindo ácidos succínicos substituídos.



base = n-C₄H₉Li, n-C₄H₉Li/(i-C₃H₇)₂NH

R = H; R' = n-C₄H₉, C₆H₅, *p*-CH₃OC₆H₄, C₆H₅CH₂

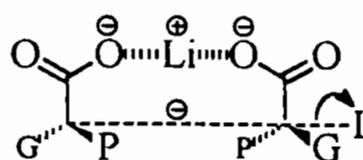
R = CH₃; R' = CH₃, C₆H₅

R-R' = -(CH₂)₄-

O rendimento da reação pode ser aumentado mediante a adição de iodo ao diânion previamente isolado. Aparentemente, a presença de diisopropilamina proveniente da desprotonação do ácido com LDA interfere no acoplamento. A adição inversa dos reagentes permite a obtenção de ácidos succínicos assimétricos, e um aumento na quantidade de iodo diminui a quantidade do produto.

A obtenção preferencial do par *d,l* em relação ao isômero *meso* no acoplamento dos ácidos fênilacético e 3-fenilpropionico pode ser atribuída à estrutura (44), em que o íon Li⁺ forma uma ponte entre as moléculas dos ácidos e estes assumem uma conformação em que há uma separação máxima entre os grupos volumosos.

⁷⁴ J. L. Belletire, E. G. Spletzer, A. R. Pinhas, *Tetrahedron Lett.*, 25 (52), 5969 (1984)



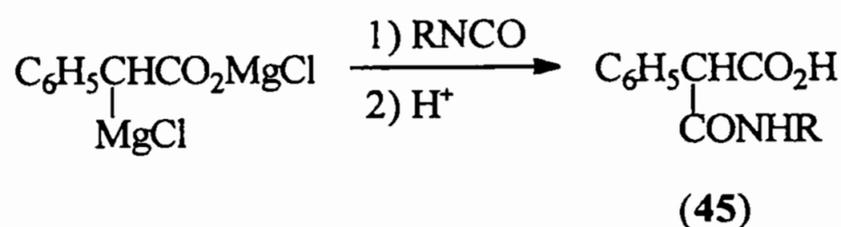
(44)

P e G = substituintes pequeno e grande

Porém, diferentemente do descrito acima, a reação do reagente de Ivanov com iodo produz o ácido *meso*-2,3-difenilsuccínico⁷⁵.

14. reação com cloretos de carbamila, isocianatos e isotiocianatos de alquila⁷⁶

A reação do reagente de Ivanov com isocianatos de alquila produz os respectivos ácidos α -fenil- α -carbamilacéticos *N*-substituídos (45), enquanto que o emprego de cloretos de carbamila *N,N*-dissubstituídos produz os respectivos ácidos carbamilacéticos *N,N*-dissubstituídos.

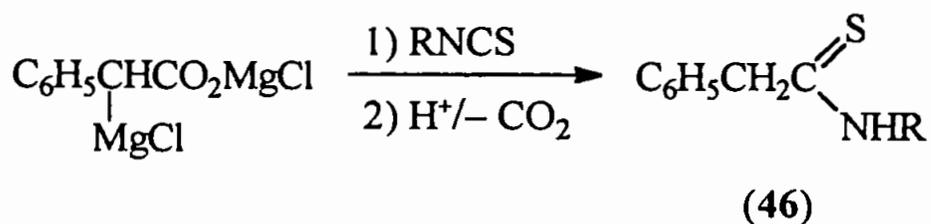


R = CH₃, C₂H₅, C₆H₅

⁷⁵ F. F. Blicke, P. E. Wright, W. A. Gould, *J. Org. Chem.*, **26** (16), 2114 (1961)

⁷⁶ F. F. Blicke, H. Zinnes, *J. Am. Chem. Soc.*, **77** (18), 4849 (1955)

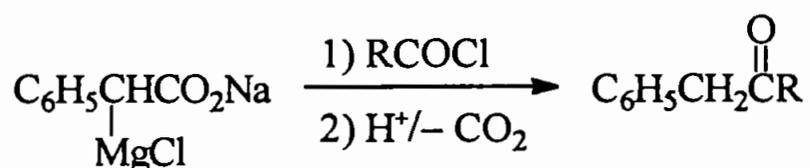
O emprego de isotiocianatos de alquila leva à formação de α -fenil-*N*-alquiltioacetanilidas (46), produto da descarboxilação dos α -fenil- α -(alquiltiocarbamil) acetatos formados intermediariamente.



R = C₂H₅, C₆H₅

15. reação com cloretos de ácido^{22, 77}

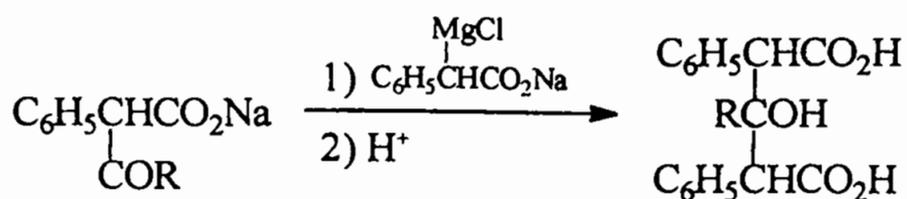
O tratamento do reagente de Ivanov com cloretos de ácido produz β -cetocarboxilatos intermediários, que se descarboxilam para formar cetonas benzílicas.



R = CH₃, *i*-C₃H₇, (CH₃)₂CHCH₂, C₆H₅, *p*-BrC₆H₄, C₆H₅CH₂, C₆H₅CH₂CH₂, C₆H₅CH=CH

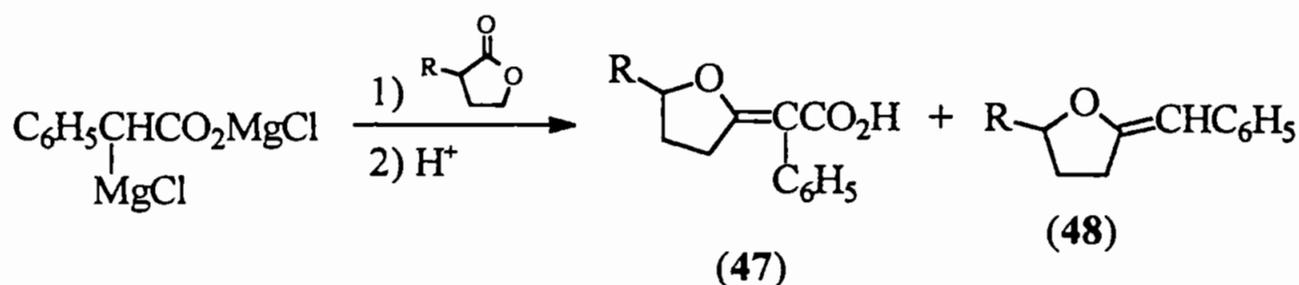
A reação com uma segunda molécula do reagente de Ivanov produz ácidos β -hidroxiglutáricos trissubstituídos simétricos.

⁷⁷ A. P. Krapcho, D. S. Kashdan, E. G. E. Jahngen, Jr., *J. Org. Chem.*, **42** (7), 1189 (1977)



16. reação com lactonas⁷⁸

O reagente de Ivanov reage com γ -lactonas mediante adição ao grupo C=O, produzindo uma mistura do ácido α -(tetraidro-2-furilideno)fenilacético (47) e do respectivo produto de descarboxilação (48).



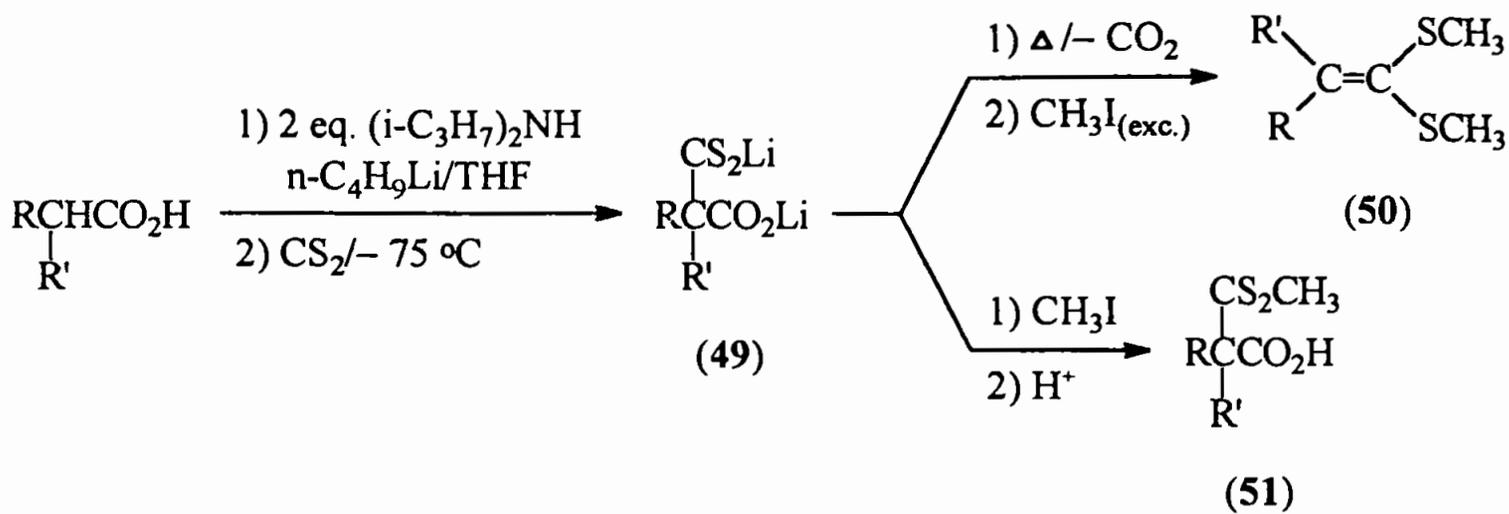
R = H, CH₃

17. reação com dissulfeto de carbono⁷⁹

Dissulfeto de carbono reage com α -diânions de ácidos carboxílicos, produzindo ditiocarboxilatos (49) que, dependendo das condições reacionais, podem ser convertidos em ceteno-*S,S*-cetais (50) ou em α -carboxiditioésteres (51), de difícil obtenção.

⁷⁸ F. F. Blicke, B. A. Brown, *J. Org. Chem.*, **26** (10), 3685 (1961)

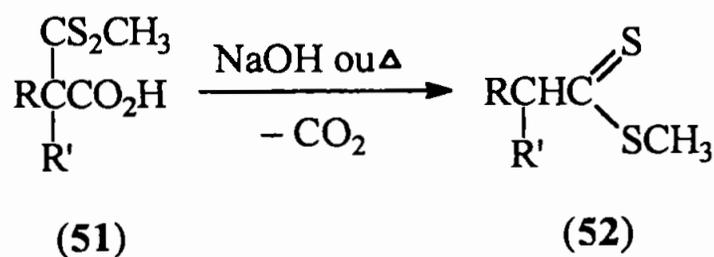
⁷⁹ D. A. Konen, P. E. Pfeffer, L. S. Silbert, *Tetrahedron*, **32** (21), 2507 (1976)



R = H, CH₃

R' = n-C₇H₁₅, n-C₁₄H₂₉

Quando submetidos a condições de descarboxilação, α-carboxiditioésteres (51) são convertidos em ditioésteres (52).



R = H, CH₃

R' = n-C₇H₁₅, n-C₁₄H₂₉

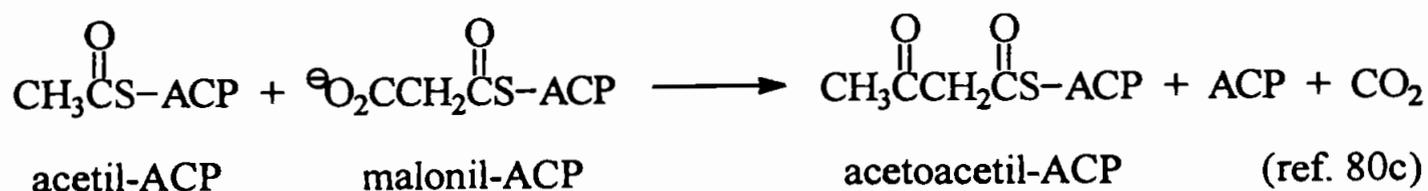
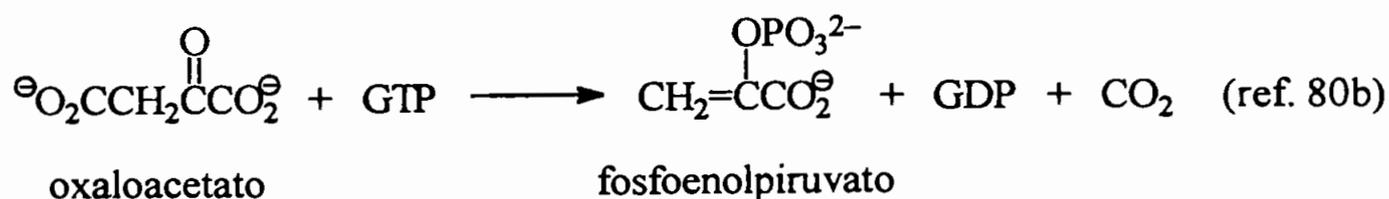
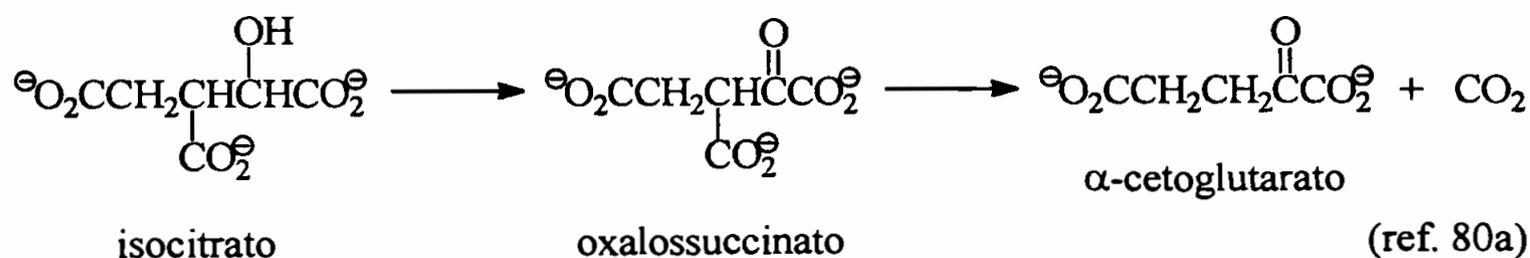
◆◆◆

REAÇÕES DE DESCARBOXILAÇÃO

1. Introdução

Reações de descarboxilação são processos de grande importância biológica. Ocorrem em uma ampla variedade de processos catabólicos, seja pela descarboxilação oxidativa de α -cetoácidos (ciclo de Krebs, via pentose-fosfato), seja através da descarboxilação de ácidos ativados, como β -cetoácidos (ciclo de Krebs, gliconeogênese, síntese de ácidos graxos) ou α -aminoácidos⁸⁰ (esquema 18).

ESQUEMA 18



⁸⁰ a) L. Stryer, *Biochemistry*, pág. 511, 4th edition, W. H. Freeman and Company, New York (1995)

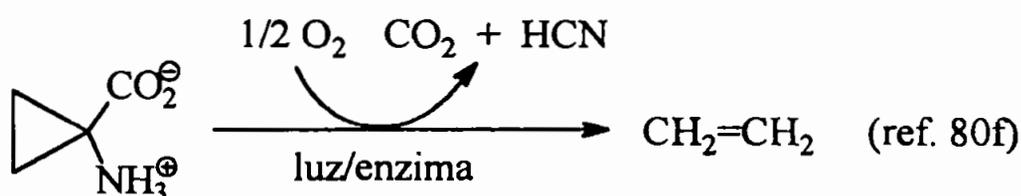
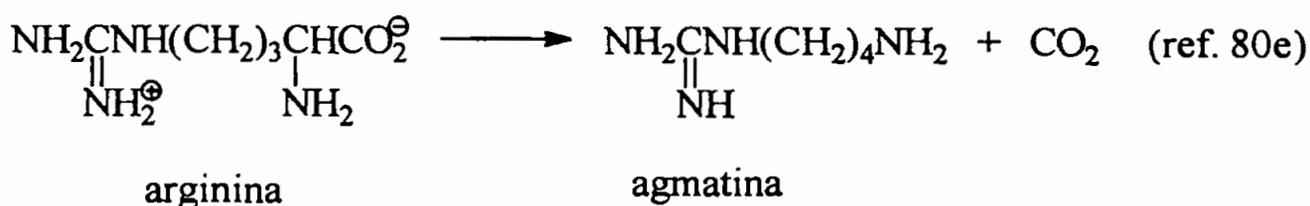
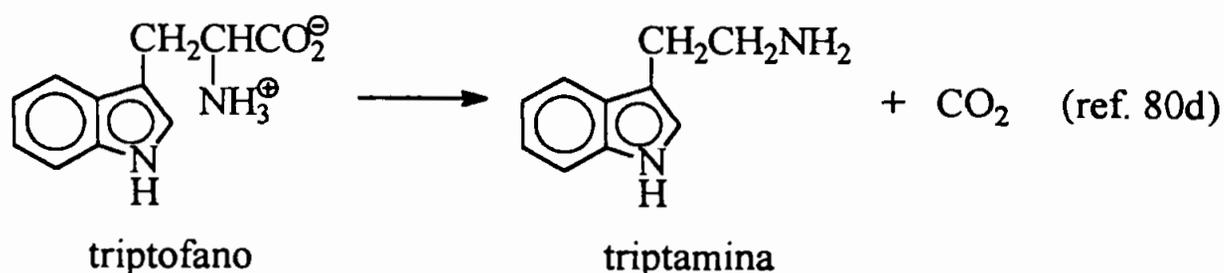
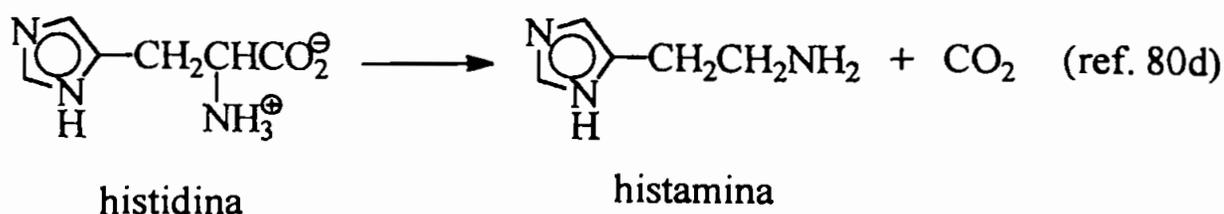
b) *idem*, pág. 573

c) *ibidem*, pág. 616

d) A. L. Lehninger, *Biochemistry – The Molecular Basis of Cell Structure and Function*, págs. 21 e 579, 2nd edition, Worth Publishers, Inc., New York (1975)

e) *idem*, pág. 717

f) E. W. Ainscough, A. M. Brodie, A. L. Wallace, *J. Chem. Educ.*, 69 (4), 315 (1992)



As reações de descarboxilação de ácidos carboxílicos e seus derivados constituem um processo importante na química orgânica sintética, estando envolvidas na obtenção de uma grande variedade de compostos orgânicos⁸¹. À exceção de ácidos graxos simples⁸², muitos ácidos carboxílicos podem ser descarboxilados. Estudos mecanísticos⁸³ mostraram que a descarboxilação ocorre tanto com a forma ionizada (principalmente no caso de ácidos fortes e solventes muito polares) quanto com a forma não ionizada do ácido; estudos mais detalhados deram especial atenção ao efeito do solvente sobre a

⁸¹ L. W. Clark, em S. Patai, *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*, cap. 12, pág. 590, Interscience-Publishers, London (1969)

⁸² J. March, *J. Chem. Educ.*, 40 (4), 212 (1963)

⁸³ L. W. Clark, em S. Patai, *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*, cap. 12, Interscience-Publishers, London (1969)

reação⁸⁴. Também foram investigados os efeitos de micelas⁸⁵, de formação de complexos de intrusão⁸⁶ e de complexos com éteres-coroa⁸⁷.

Ácidos carboxílicos capazes de perder CO₂ por fissão heterolítica podem ser divididos em duas categorias distintas⁸⁸:

1. ácidos que se descarboxilam preferencialmente a partir do carboxilato
2. ácidos que se descarboxilam a partir da forma não ionizada

Os ácidos que pertencem à classe (1) são muito resistentes à descarboxilação, mas os seus ânions perdem CO₂ com facilidade (por exemplo, os ácidos tricloroacético, dibromomalônico, nitroacético, trinitrobenzóico e α -aminoácidos); também se incluem na classe (1) alguns ácidos que sofrem descarboxilação, embora não tão facilmente quanto os seus monoânions correspondentes (por exemplo, os ácidos dihidroximaleico e dihidroxibenzóico). Cetoácidos e ácidos heterocíclicos constituem a classe (2).

Estruturalmente, os ácidos da classe (2) possuem átomos de oxigênio ou nitrogênio insaturados nas posições α ou β . Os membros da classe (1) têm um grupo carboxila ligado a um núcleo aromático ou possuem grupos atraentes de elétrons na posição α , à exceção dos grupos ceto e imino. Assim, o comportamento de um determinado ácido depende da sua força e da sua estrutura. A presença de um grupo fortemente atraente de elétrons aumentará a força do ácido, favorecendo a ionização: quanto maior a força do ácido, mais facilmente ocorrerá a descarboxilação do carboxilato. A presença de grupos atraentes de elétrons relativamente fracos nas posições α ou β (grupos ceto e imino), como nos compostos (53) e (54), favorecerá a formação de anéis de cinco ou seis membros através de pontes de hidrogênio intramoleculares. Esses ácidos não são tão fortes quanto os membros da classe (1), e conseqüentemente não se ionizam tão facilmente: o ácido não ionizado descarboxilar-se-á mais facilmente que o ânion.

⁸⁴ a) F. H. Westheimer, W. A. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **63** (17), 3283 (1941)

b) G. A. Hall, Jr., F. H. Verhoek, *J. Am. Chem. Soc.*, **69** (3), 613 (1947)

c) C. G. Swain, R. F. W. Bader, R. M. Esteve, Jr., R. N. Griffin, *J. Am. Chem. Soc.*, **83** (8), 1951 (1961)

d) D. S. Kemp, K. Paul, *J. Am. Chem. Soc.*, **92** (8), 2553 (1970)

e) *idem*, **97** (25), 7305 (1975)

f) D. S. Kemp, D. D. Cox, K. G. Paul, *ibidem*, **97** (25), 7312 (1975)

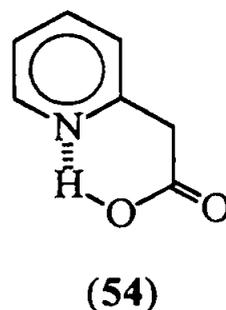
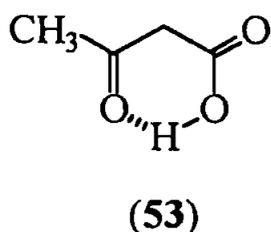
⁸⁵ C. A. Bunton, M. Minch, L. Sepulveda, *J. Phys. Chem.*, **75** (17), 2707 (1971)

⁸⁶ T. S. Straub, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.*, **94** (25), 8875 (1972)

⁸⁷ a) D. H. Hunter, M. Hamity, V. Patel, R. A. Perry, *Can. J. Chem.*, **56** (1), 104 (1978)

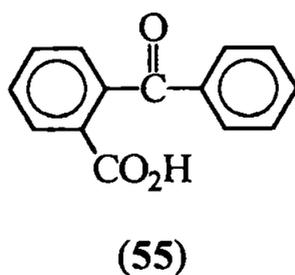
b) D. H. Hunter, V. Patel, R. A. Perry, *Can. J. Chem.*, **58** (21), 2271 (1980), e referências internas

⁸⁸ ref. 83, pág. 605

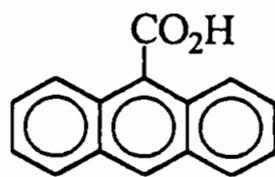


Os substituintes atraentes de elétrons nas posições α ou β que induzem à descarboxilação não se limitam aos mencionados anteriormente. Vários outros tipos de compostos comportam-se como descrito acima. Por exemplo, o ânion do ácido 2-benzenossulfonil-2-metiloctanóico se descarboxila rapidamente, enquanto que a forma não ionizada é estável. Esse composto é análogo ao ácido *o*-nitrobenzóico, pois o grupo atraente de elétrons α -benzenossulfonila promove a ionização e facilita a descarboxilação do ânion. Assim, esse ácido pertence à classe (1).

O ácido *o*-benzoilbenzóico (55) sofre descarboxilação mais rapidamente que o ânion, pertencendo portanto à classe (2).



Por ser relativamente fraco, o ácido antraceno-9-carboxílico (56) descarboxila-se mais facilmente sob a forma não ionizada, pertencendo à classe (2).



(56)

Sob o ponto de vista sintético, a descarboxilação é de pouca importância para ácidos aromáticos, mas muito importante para ácidos alifáticos apropriadamente substituídos.

2. Ácidos aromáticos⁸⁹

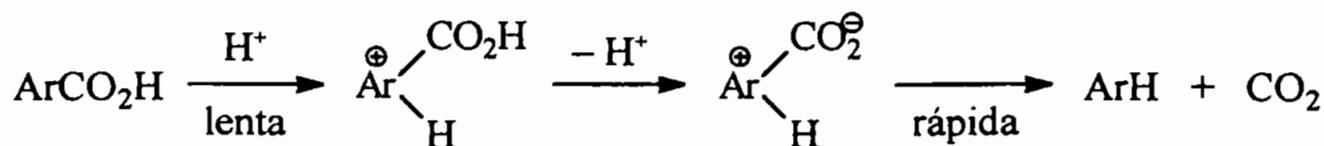
Embora o ácido benzóico não seja descarboxilado facilmente, muitos outros ácidos aromáticos o são. A descarboxilação de tais ácidos pelo aquecimento com solução de quinolina na presença de cobre metálico ou sais de cobre (I) tem sido amplamente utilizada desde a sua descoberta por Shepard *et al.*⁹⁰, em 1930. Contudo, dois outros métodos podem ser usados com certos substratos: em um deles, o sal do ácido é aquecido, e no outro o ácido carboxílico é aquecido na presença de um ácido forte, freqüentemente o ácido sulfúrico. Neste último caso, a descarboxilação é acelerada pela presença de grupos doadores de elétrons nas posições *orto* e *para* e por efeitos estéricos de grupos volumosos nas posições *orto*; em sistemas benzênicos, limita-se geralmente a substratos que contenham tais grupos.

A descarboxilação por aquecimento na presença de um ácido forte ocorre através de um mecanismo via íon arênio (também chamado de mecanismo S_E2, por ser bimolecular), tendo o íon H⁺ como eletrófilo e CO₂ como grupo de partida (esquema 19).

⁸⁹ J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, pág. 563, John Wiley & Sons, 4th edition (1992)

⁹⁰ A. F. Shepard, N. R. Winslow, J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 52 (5), 2083 (1930)

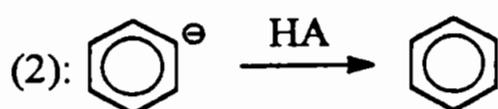
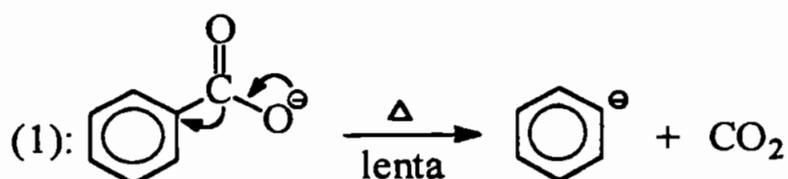
ESQUEMA 19



Como a ordem de habilidade do grupo de partida é $\text{CO}_2 > \text{H}^+ > \text{CO}_2\text{H}^+$, na maioria dos casos é necessário que o grupo CO_2H perca um próton antes que a descarboxilação ocorra. Evidências favoráveis a esse mecanismo são⁹¹ (i) o fato de tais reações serem de segunda ordem (primeira ordem em relação a H^+ e a ArCO_2H), (ii) a reação ser sensível à catálise ácida geral, indicando que a protonação do substrato é a etapa lenta, (iii) não haver efeito isotópico de $^{13}\text{CO}_2\text{H}$, o que indica que a clivagem não ocorre na etapa determinante da velocidade, e (iv) a reação ser sensível ao efeito isotópico de solvente.

Quando a descarboxilação é feita com íons carboxilato, o mecanismo é do tipo $\text{S}_{\text{E}}1$. Evidências em favor desse mecanismo são a sua cinética de primeira ordem e o fato de substituintes atraentes de elétrons, que estabilizam carbânions, favorecerem a reação (esquema 20).

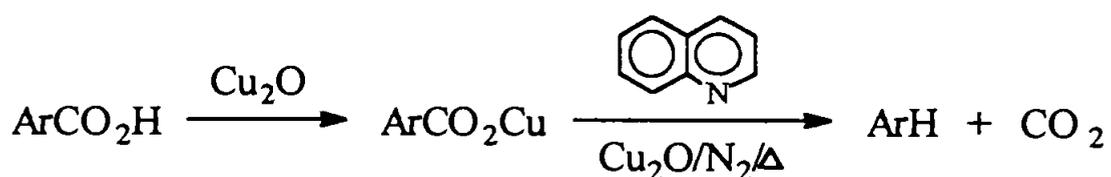
ESQUEMA 20



⁹¹ J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, pág. 435, McGraw-Hill Inc., Tokyo (1968)

Apesar da importância sintética da descarboxilação pelo emprego de cobre e quinolina, este mecanismo tem sido pouco estudado; foi porém demonstrado que o verdadeiro catalisador é o íon Cu (I). Foi sugerido um mecanismo para essa reação no qual sais cuprosos de ácidos aromáticos são os verdadeiros substratos da descarboxilação (esquema 27); de fato, verificou-se que sais cuprosos de ácidos carboxílicos aromáticos são descarboxilados com facilidade pelo aquecimento com quinolina.

ESQUEMA 27



De acordo com esse mecanismo, o íon Cu^+ coordena-se ao grupo arila de ArCO_2^- , ajudando a estabilizar a carga negativa que surge no anel à medida em que o CO_2 deixa a molécula. O íon Ar^- resultante, coordenado por Cu^+ , sofre um rearranjo para produzir ArCu , que reage com alguma molécula da solução para dar o produto⁹²; em certos casos os compostos de aril-cobre intermediários podem ser isolados. Em 1978, Cohen *et al.*⁹³ obtiveram a primeira evidência favorável a esse mecanismo para o caso de carboxilatos de Cu^+ não ativados. Neste estudo, os autores verificaram que o produto de descarboxilação de ArCO_2Cu condensava com quinolina, enquanto que $n\text{-C}_9\text{H}_{19}\text{CO}_2\text{Cu}$ não sofreu descarboxilação.

Sais cuprosos de ácidos aromáticos se descarboxilam facilmente sob aquecimento em quinolina; quando o cobre é substituído por prata metálica, obtêm-se produtos de descarboxilação em maior rendimento.

⁹² J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, pág. 507, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1985)

⁹³ T. Cohen, R. W. Berninger, J. T. Wood, *J. Org. Chem.*, 43 (5), 837 (1978)

3. Ácidos alifáticos⁹⁴

A descarboxilação não tem valor sintético para a maioria dos ácidos alifáticos simples, que não apresentam bons rendimentos dos alcanos correspondentes, produzindo uma mistura complexa de hidrocarbonetos⁸². Embora seja muito difundida a idéia de que a fusão de ácidos alifáticos com hidróxido de sódio produza hidrocarbonetos (equação 28), essa afirmação não é apoiada experimentalmente⁹⁵; Berthelot relatou, já em 1866, que essa reação não é geral. Uma exceção é o ácido acético, que sob aquecimento em meio alcalino produz metano em bons rendimentos; para homólogos superiores, o rendimento da descarboxilação diminui com o aumento da cadeia carbônica do ácido. Assim, o aquecimento de sais de sódio dos ácidos acético, propiônico, butírico e capríco com quantidades equimolares de hidróxido de sódio produz, respectivamente, metano (98,9%), etano (44,0%), propano (17,0%) e pentano (12,1%)⁹⁵.

EQUAÇÃO 28



Os ácidos alifáticos cuja descarboxilação é de utilidade sintética possuem certos grupos funcionais ou insaturações nas posições α ou β . Em geral, quanto mais estável for o carbânion produzido pela partida de CO_2 , maior será a probabilidade de que o ácido se descarboxile. Compostos ativados, tais como ácidos malônicos, α -cianoácidos, α -alquil ou α -arilsulfonilácidos, e seus respectivos ésteres, são de grande utilidade em rotas sintéticas. Alguns exemplos estão mostrados na tabela 3.

⁹⁴ ref. 89, pág. 627

⁹⁵ T. S. Oakwood, M. R. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, 72 (4), 1849 (1950)

TABELA 3

ALGUNS ÁCIDOS QUE SOFREM DESCARBOXILAÇÃO FACILMENTE

	TIPO DE ÁCIDO	PRODUTO
malônico	$\text{HO}_2\text{C}-\overset{\text{C}}{\text{---}}-\text{CO}_2\text{H}$	$\text{HO}_2\text{C}-\overset{\text{C}}{\text{---}}-\text{H}$
α -ciano	$\text{NC}-\overset{\text{C}}{\text{---}}-\text{CO}_2\text{H}$	$\text{NC}-\overset{\text{C}}{\text{---}}-\text{H}$ ou $\text{HO}_2\text{C}-\overset{\text{C}}{\text{---}}-\text{H}$
α -nitro	$\text{O}_2\text{N}-\overset{\text{C}}{\text{---}}-\text{CO}_2\text{H}$	$\text{O}_2\text{N}-\overset{\text{C}}{\text{---}}-\text{H}$
α -aril	$\text{Ar}-\overset{\text{C}}{\text{---}}-\text{CO}_2\text{H}$	$\text{Ar}-\overset{\text{C}}{\text{---}}-\text{H}$
α,α,α -trialo	$\text{X}_3\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$	X_3CH
β -ceto	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---} \end{array} \overset{\text{C}}{\text{---}}-\text{CO}_2\text{H}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---} \end{array} \overset{\text{C}}{\text{---}}-\text{H}$
β,γ -insaturado	$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \overset{\text{C}}{\text{---}}-\text{CO}_2\text{H}$	$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \overset{\text{C}}{\text{---}}-\text{H}$

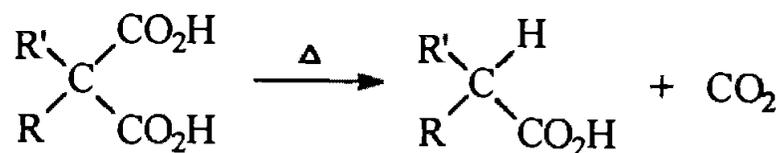
A instabilidade térmica de derivados do ácido malônico frente à descarboxilação é bem conhecida⁹⁶. Esse processo constitui uma metodologia sintética para a obtenção de monoácidos (equação 29).

⁹⁶ a) B. R. Brown, *Quart. Rev.*, **5**, 131 (1951)

b) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, pt. B, pág. 14, Plenum Press, 2nd edition, New York (1984)

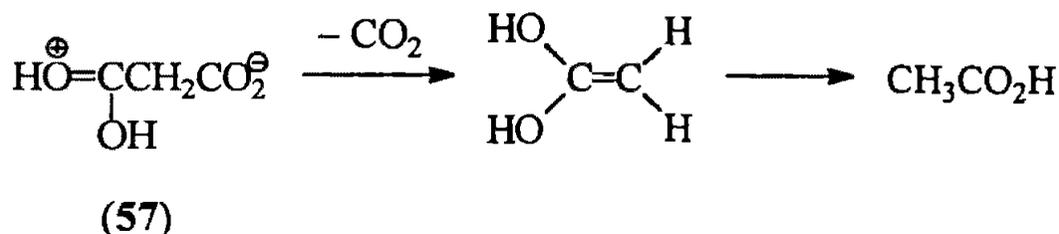
c) ref. 92, pág. 563

EQUAÇÃO 29



Foi proposto que uma transferência intramolecular de próton, produzindo a forma zwitteriônica (57), desempenhe um papel importante no processo de descarboxilação⁹⁷ (equação 30).

EQUAÇÃO 30



Essa está de acordo com o proposto por Hall e Hanrahan⁹⁸, que observaram que somente o ácido e o ácido semi-neutralizado perdem CO₂, enquanto que o monoânion do éster e o dicarboxilato são estáveis. Alternativamente, King⁹⁹ sugeriu também ser possível um processo concertado, no qual a transferência do próton ocorreria simultaneamente à quebra da ligação carbono-carbono (equação 31).

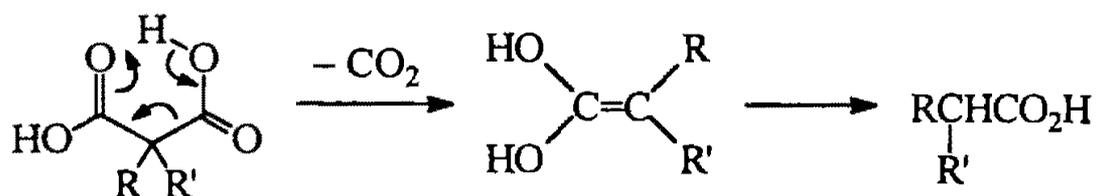
⁹⁷ B. C. Challis, S. H. Kerr, I. R. McDermott, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (15), 1829 (1974)

⁹⁸ a) G. A. Hall, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 71 (8), 2691 (1949)

b) G. A. Hall, Jr., E. S. Hanrahan, *J. Phys. Chem.*, 69 (7), 2402 (1965)

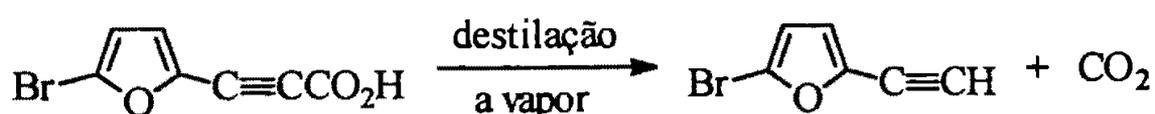
⁹⁹ J. A. King, *J. Am. Chem. Soc.*, 69 (11), 2738 (1947)

EQUAÇÃO 31



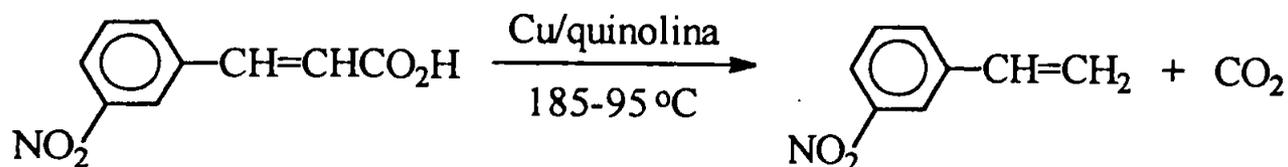
A descarboxilação de um α -cianoácido pode produzir uma nitrila ou um ácido carboxílico, pois o grupo ciano pode sofrer hidrólise no decorrer da reação. Além dos compostos listados na tabela 3, ácidos α,β -olefínicos ou α,β -acetilênicos também podem ser descarboxilados; para estes últimos, normalmente há um grupo aromático na posição β ⁸² (equação 32).

EQUAÇÃO 32

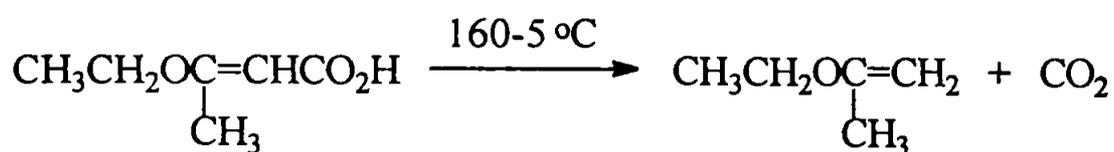


Ácidos α,β -insaturados também podem ser descarboxilados na presença de cobre e quinolina, de uma forma similar à empregada para os ácidos aromáticos. As descarboxilações normalmente são feitas com ácidos contendo um grupo arila na posição β (derivados do ácido cinâmico)⁸² (equação 33); contudo, ácidos alifáticos também podem ser usados⁸² (equação 34).

EQUAÇÃO 33

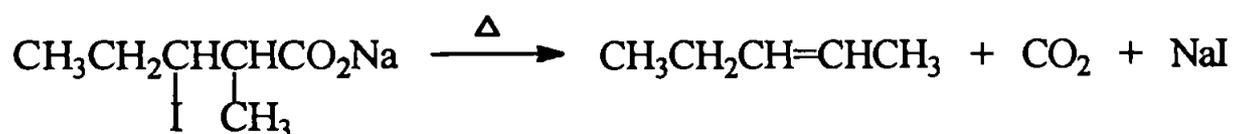


EQUAÇÃO 34



β -Haloácidos sofrem descarboxilação acompanhada de eliminação⁸²; é provável que a eliminação ocorra primeiro, seguida de descarboxilação, o que faz deste um caso especial de descarboxilação de ácidos α,β -olefínicos (equação 35).

EQUAÇÃO 35



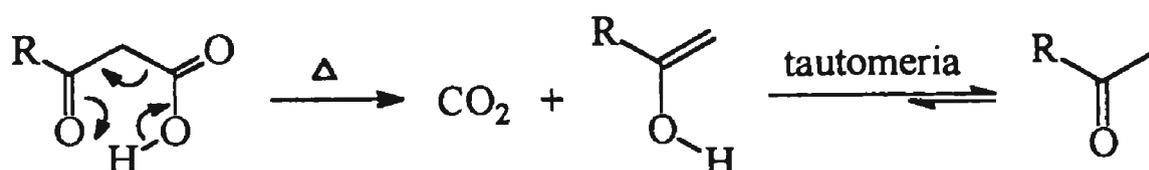
A descarboxilação de α,β -epoxiácidos (ácidos glicídicos) forma um enol que, por tautomeria, produz aldeídos⁹⁴. O seguinte mecanismo foi proposto (esquema 22):

A descarboxilação de carboxilatos produz carbânions, cuja formação foi indubitavelmente demonstrada pela captura com eletrófilos, tais como Br₂, aldeídos, cetonas, nitrocompostos, D₂O¹⁰¹, etc. Apesar de as descarboxilações poderem ser consideradas processos opostos à adição de CO₂ a um carbânion, nem sempre envolvem carbânions livres.

Quando a descarboxilação ocorre com o carboxilato, o mecanismo pode ser S_E1 ou S_E2. No caso do mecanismo S_E1, a reação é favorecida pela presença de grupos atraentes de elétrons, que estabilizam o carbânion. As descarboxilações de carboxilatos podem ser aceleradas pela adição de um éter-coroa apropriado, que remove o cátion metálico⁸⁷.

Alguns ácidos podem ser descarboxilados diretamente e, na maioria dos casos, o processo ocorre através de um intermediário cíclico de seis membros, produzindo um enol que, por tautomeria, leva ao produto (equação 37).

EQUAÇÃO 37

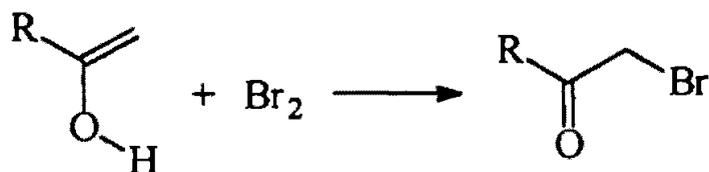


O enol intermediário pode ser capturado em uma manobra sintética muito útil. Quando a descarboxilação é realizada na presença de Br₂, a bromação do enol ocorre mais rapidamente que o seu rearranjo, e ele é convertido em uma α-bromocetona¹⁰² (equação 38).

¹⁰¹ G. A. Artamkina, I. P. Beletskaya, *Russ. Chem. Rev.*, 56 (10), 983 (1987)

¹⁰² N. L. Allinger, M. P. Cava, D. C. de Jongh, C. R. Johnson, N. A. Lebel, C. L. Stevens, *Organic Chemistry*, pág. 633, 2nd edition, Worth Publishers, Inc., New York (1976)

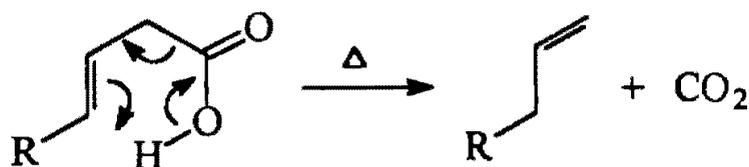
EQUAÇÃO 38



Esse método é muito útil na preparação de α -bromocetonas assimétricas, cuja bromação direta produziria uma mistura de isômeros de difícil separação: partindo do β -cetoácido apropriado, possibilita a obtenção exclusiva do produto de bromação cinética, normalmente obtido como o componente minoritário misturado ao isômero termodinâmico.

Esse mecanismo cíclico, ilustrado para um β -cetoácido, deve operar também no caso de ácidos malônicos, α -cianoácidos, α -nitroácidos e ácidos β,γ -insaturados, em que é possível a existência do mesmo tipo de intermediário. A descarboxilação de um ácido β,γ -insaturado é interessante porque o produto correspondente ao enol é um alceno estável¹⁰³ (equação 39).

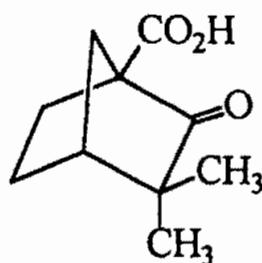
EQUAÇÃO 39



Alguns ácidos α,β -insaturados podem ser descarboxilados por esse mecanismo através da conversão no isômero β,γ -insaturado antes que a descarboxilação ocorra.

¹⁰³ ref. 102, pág. 634

Em geral, β -cetoácidos bicíclicos, como o ácido (58), e ácidos similares de estrutura rígida, incapazes de assumir a conformação cíclica, resistem à descarboxilação. Em tais compostos, o estado de transição cíclico de seis membros não pode se formar por razões estéricas.



(58)

Contudo, alguns ácidos carboxílicos que não podem formar um estado de transição cíclico de seis membros sofrem descarboxilação, presumivelmente por um mecanismo S_{E1} ou S_{E2} .

Outra evidência favorável ao mecanismo cíclico está no fato de a velocidade da reação ser muito pouco influenciada por mudanças na polaridade do solvente, além de não estar sujeita à catálise ácida. Porém, o aumento na velocidade de descarboxilação de um ácido β,γ -insaturado em cerca de 10^5 - 10^6 vezes pela introdução de um grupo β -metóxi indica que o estado de transição cíclico tem um caráter dipolar.

Ácidos carboxílicos comuns, que não contêm grupos ativantes, podem ser descarboxilados pela conversão em ésteres de *N*-hidroxipiridino-2-tiona ou de 9-hidróxi-10-cloroidrofenantreno¹⁰⁴ seguida pelo tratamento com hidreto de tributilestanho, provavelmente por um mecanismo radicalar.

Embora os íons carboxilato dos ácidos carboxílicos alifáticos não se descarboxilem com facilidade, o mesmo não ocorre com radicais carboxilato¹⁰⁵: estes se descarboxilam facilmente, formando radicais alquila (equação 40).

¹⁰⁴ ref. 92, pág. 564

¹⁰⁵ T. W. G. Solomons, *Organic Chemistry*, pág. 800, John Wiley & Sons, Inc., 5th edition, New York (1992)

EQUAÇÃO 40



Radicais carboxila podem ser gerados eletroquimicamente, em uma reação conhecida como eletrólise de Kolbe¹⁰⁶, ou quimicamente, através da reação de Hunsdiecker¹⁰⁷.

Certas descarboxilações podem ser efetuadas fotoquimicamente; alternativamente, também podem ocorrer pelo emprego de microondas¹⁰⁸ ou raio laser¹⁰⁹. Em alguns casos, as descarboxilações podem originar compostos organometálicos¹¹⁰ (equação 41).

EQUAÇÃO 41



R = alquila, arila

M = Hg²⁺, HgCl, RHg, R₃Sn, R₃Pb, R₂Tl, Cu⁺, Ag⁺, Zn²⁺, Cd²⁺

Descarboxilações também podem originar compostos opticamente ativos: enquanto algumas descarboxilações de ácidos opticamente ativos ocorrem com retenção da atividade óptica¹¹¹, a descarboxilação do ácido etil-fenil-malônico na presença de um

¹⁰⁶ ref. 21b, pág. ONR-52

¹⁰⁷ ref. 21b, pág. ONR-47

¹⁰⁸ S. Agó, I. Gyoker, G. Bene, A. Puskas, J. Vari, A. Pinter, S. Takacs, *Hung. Teljes HU* 47,613 (Cl. C08J3128), 28 Mar. 1989, *Appl.* 8,712,448, 27 May 1987; cf. *Chem. Abstr.*, 111 (21), P 193766w (1989)

¹⁰⁹ J. L. Buechele, E. Weitz, F. D. Lewis, *Chem. Phys. Lett.*, 77 (2), 280 (1981); cf. *Chem. Abstr.*, 94 (11), 83301p (1981)

¹¹⁰ a) G. B. Deacon, *Organomet. Chem. Rev. A*, 5 (3), 355 (1970)

b) G. B. Deacon, S. J. Faulks, G. N. Pain, *Adv. Organomet. Chem.*, 25, 237 (1986)

¹¹¹ a) P. W. Rafalko, L. A. Rozov, K. Ramig, L. Brockumier, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 34 (2), 222 (1995)

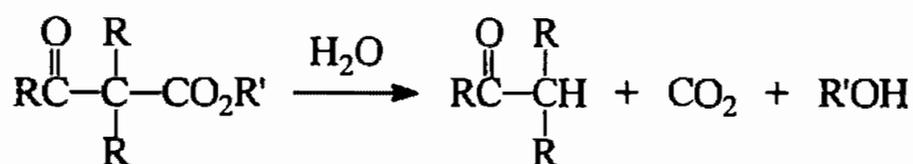
b) M. Maumy, O. Toussaint, P. Capdevielle, *Tetrahedron Lett.*, 28 (5), 539 (1987)

crystal líquido colestérico (solvente quiral) ocorre com indução assimétrica ($ee = 18\%$)¹¹²; outro método importante, de emprego crescente, é a catálise enzimática¹¹³. Também foi descrita a ocorrência de descarboxilação quimioluminescente de α -aminoácidos¹¹⁴.

4. Ésteres¹¹⁵

Embora β -cetoácidos se descarboxilem com facilidade, essa reação raramente é utilizada porque tais ácidos normalmente são obtidos a partir de β -cetoésteres – que se descarboxilam facilmente sob hidrólise –, sem o isolamento dos ácidos. Essa descarboxilação de β -cetoésteres envolvendo a clivagem entre as ligações C_1-C_2 (equação 42) é efetuada em condições ácidas, neutras ou levemente alcalinas, produzindo uma cetona.

EQUAÇÃO 42



Esse tipo de reação pode ser estendido a uma grande variedade de ésteres ativados por grupos atraentes de elétrons na posição α ; exemplos clássicos desse tipo de reação, de grande utilidade sintética, são as sínteses malônica e acetoacética. Assim, partindo de substratos previamente alquilados, como malonatos, β -cetoésteres, α -cianoésteres ou α -sulfonilésteres, podem-se obter ésteres, cetonas, nitrilas ou sulfonas substituídos.

¹¹² L. Verbit, T. R. Halbert, R. B. Patterson, *J. Org. Chem.*, **40** (11), 1649 (1975)

¹¹³ a) J. H. Hurley, S. J. Remington, *J. Am. Chem. Soc.*, **114** (12), 4769 (1992)

b) K. Miyamoto, S. Tsuchiya, H. Ohta, *J. Am. Chem. Soc.*, **114** (15), 6256 (1992)

c) para estudos de efeito isotópico, veja M. H. O'Leary, *Acc. Chem. Res.*, **21** (12), 450 (1988)

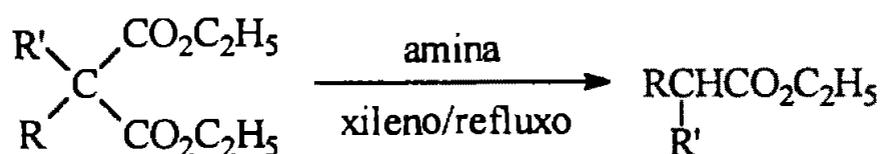
¹¹⁴ V. S. Lebedev, I. V. Tsibanova, *Russian J. Phys. Chem.*, **51** (6), 819 (1977)

¹¹⁵ ref. 89, pág. 629

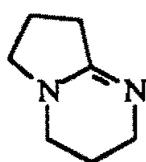
Contudo, outros métodos de descarboxilação de ésteres ativados podem ser empregados, em que a hidrólise do grupo $\text{CO}_2\text{R}'$ é substituída pela quebra da ligação $\text{O}-\text{R}'$.

Em 1976, Miles e Huang¹¹⁶ descreveram a obtenção de monoésteres através da descarboxilação de diésteres geminais promovida por aminas, tais como 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN) (59), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) (60) ou 3-quinuclidinol (61) em refluxo de xileno (equação 43).

EQUAÇÃO 43

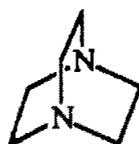


amina:



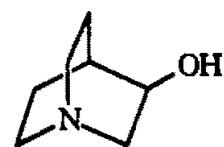
(59)

DBN



(60)

DABCO



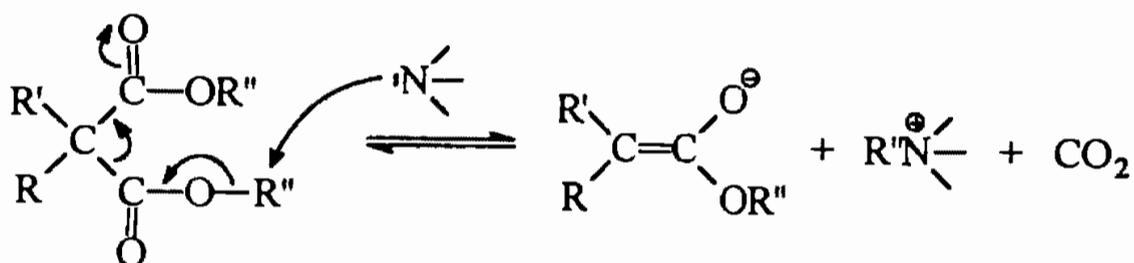
(61)

3-quinuclidinol

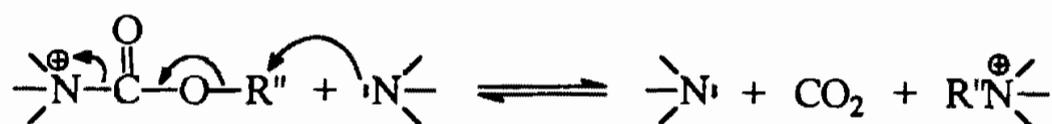
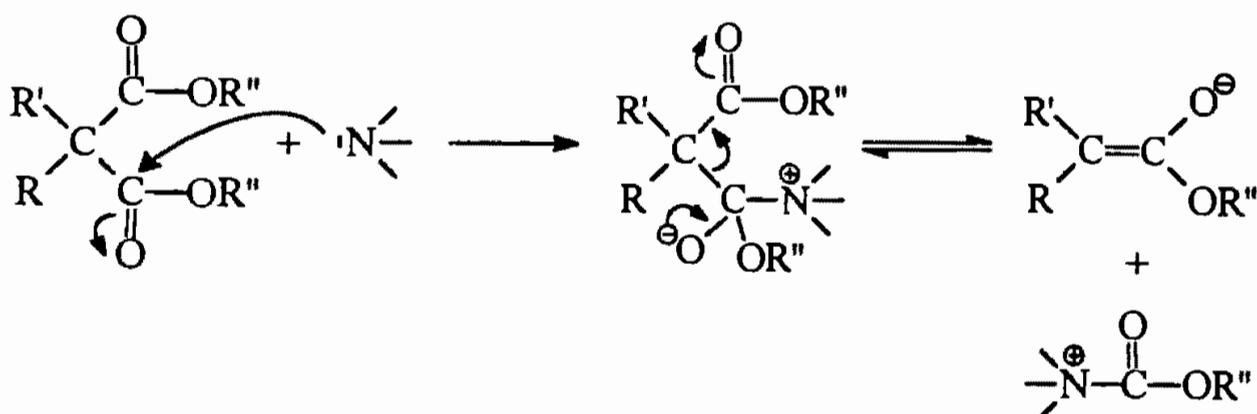
Foram propostos dois mecanismos para essa reação. Em um deles, ocorre um ataque do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ da base ao átomo de carbono do grupo alcoxila (equação 44); no outro, ocorre um ataque da amina ao carbono carboxílico por um mecanismo de adição-eliminação (esquema 23).

¹¹⁶ H. Miles, B.-S. Huang, *J. Org. Chem.*, 41 (2), 208 (1976)

EQUAÇÃO 44



ESQUEMA 23



ou



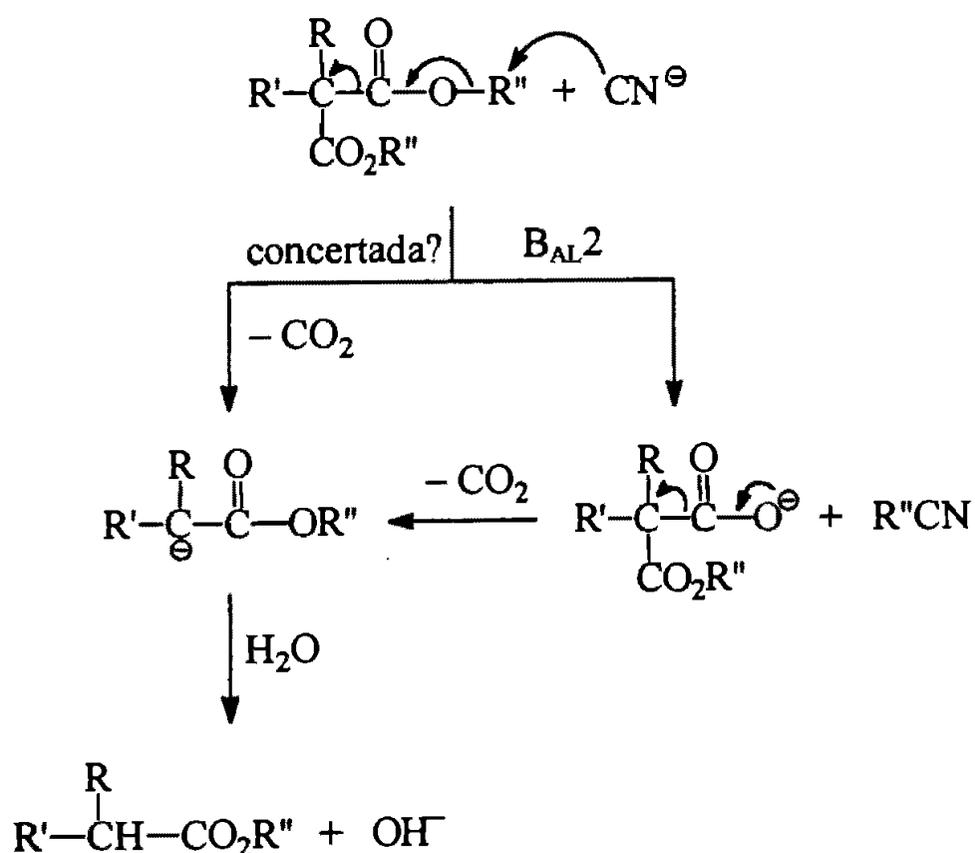
Outro método para a descarboxilação desalquilativa de ésteres ativados, descrito por Krapcho¹¹⁷ em 1982, consiste no aquecimento do substrato a 140-90 °C na presença de sais de lítio ou sódio. Quando tais cátions são usados sob a forma de cloretos,

¹¹⁷ a) A. P. Krapcho, *Synthesis*, (10), 805 (1982)
b) *idem*, (11), 893 (1982)

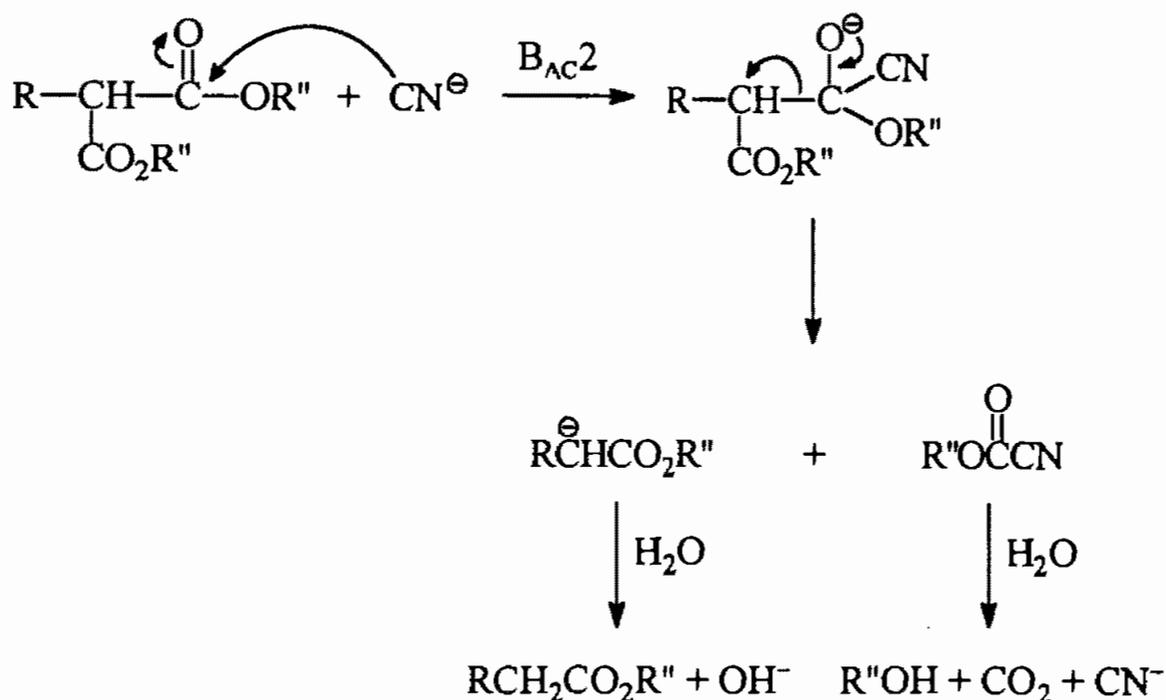
emprega-se uma mistura de DMSO/H₂O como solvente; contudo, iodeto de sódio e cianeto de sódio em HMPA demonstraram-se mais eficientes. Estudos mecanísticos indicaram que o caminho reacional depende da estrutura do substrato: enquanto ésteres malônicos dissustituídos seguem preferencialmente um mecanismo B_{AL}2 (esquema 24), para malonatos monossustituídos o mecanismo predominante é o B_{AC}2 (esquema 25).

A obtenção de produtos deuterados quando a reação era feita na presença de D₂O, ou de produtos C-alkilados quando a reação era feita em condições anidras e na presença de haletos de alquila demonstraram a presença de intermediários carbaniónicos.

ESQUEMA 24



ESQUEMA 25



Esses dois métodos são vantajosos em relação ao tradicional por ocorrerem em uma única etapa e poderem ser usados com substratos sensíveis a ácidos ou insolúveis em solventes aquosos.

Mais recentemente, em 1993, Loupy *et al.*¹¹⁸ descreveram um procedimento alternativo à reação de Krapcho, que envolve o emprego de condições de transferência de fase e a irradiação de microondas.

¹¹⁸ A. Loupy, P. Pigeon, M. Ramdani, P. Jacquault, *J. Chem. Res., Synop.*, (1), 36 (1993)

5. Reações de descarboxilação na presença de eletrófilos diferentes de H⁺

As reações de descarboxilação são conhecidas há muito tempo, encontrando várias aplicações sintéticas. Os produtos de tais reações correspondem formalmente aos produtos de adição de um eletrófilo a um carbânion; porém, é notável a escassez de relatos de reações de descarboxilação em que o eletrófilo não seja H⁺. Neste item serão mostradas algumas delas.

Em 1862, Strecker¹¹⁹ descreveu a reação do aloxano com alanina, sob aquecimento, obtendo CO₂ e acetaldeído. Essa degradação térmica de α -aminoácidos na presença de compostos carbonílicos, que produz aldeídos ou cetonas com um átomo de carbono a menos que o aminoácido de partida, recebeu o nome de degradação de Strecker¹²⁰, em homenagem ao seu descobridor. Essa reação logo despertou interesse, principalmente devido à sua importância analítica e biológica (ocorre com substratos de grande interesse farmacológico, tais como ácido desidroascórbico, aloxano e 2-metil-1,4-naftoquinona). Contudo, foi apenas em 1933 – 71 anos após a sua descoberta – que surgiu a primeira proposição de mecanismo para a reação, envolvendo a formação de uma imina. Estudos mais recentes¹²¹ demonstraram que tais iminas, sob descarboxilação, produzem espécies 1,3-dipolares – formalmente, ilidas de azometino –, cuja existência foi demonstrada pela captura com diversos dipolarófilos (esquema 26).

¹¹⁹ A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **123**, 363 (1862)

¹²⁰ a) ref. 20b, pág. ONR-89

b) para um artigo de revisão, veja A. Schönberg, R. Moubacher, *Chem. Rev.*, **50** (2), 261 (1952)

¹²¹ a) R. Grigg, S. Thianpatanagul, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (3), 180 (1984)

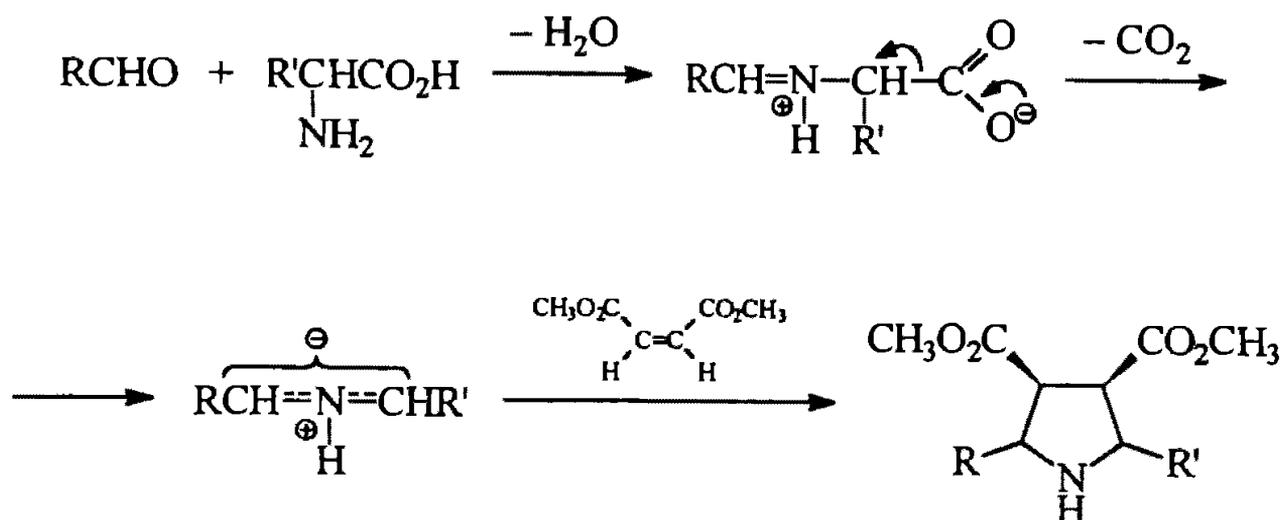
b) R. Grigg, M. F. Aly, V. Sridharam, S. Thianpatanagul, *idem*, 182 (1984)

c) M. Joucla, J. Mortier, *ibidem*, (22), 1566 (1985)

d) H. Ardill, R. Grigg, V. Sridharan, S. Surendrakumar, *Tetrahedron*, **44** (15), 4953 (1988)

e) M. Joucla, J. Mortier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (3), 579 (1988)

ESQUEMA 26



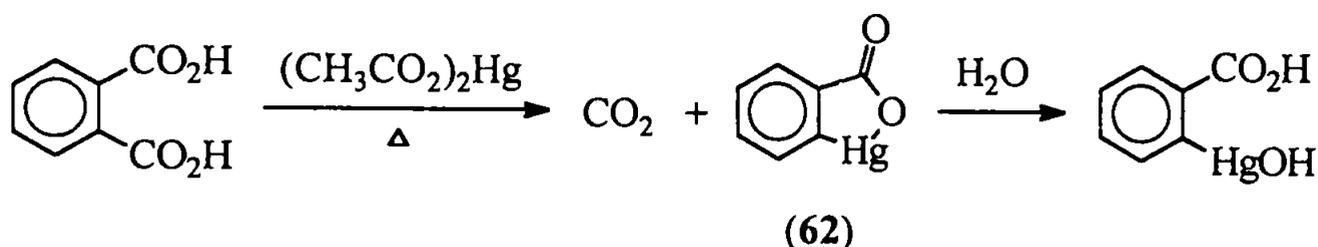
Como parte de seus estudos sobre derivados mercurados do benzeno, Pesci descreveu, em 1900, a obtenção do anidrido oximercuriobenzóico (62) a partir da reação entre ácido benzóico e acetato de mercúrio (II) fundidos¹²², atribuindo ao produto a estrutura $\text{HgC}_6\text{H}_4\text{CO}$ e empiricamente situando o mercúrio na posição *para* do anel

benzênico. No ano seguinte, com o objetivo de estabelecer a posição ocupada pelo átomo de mercúrio no anel aromático, Pesci aqueceu à ebulição uma solução aquosa contendo ftalato de sódio, acetato de mercúrio (II) e ácido acético, e observou que a formação do anidrido oximercuriobenzóico era acompanhada pela liberação de CO_2 ¹²³; tal fato demonstrou a ocorrência de mercuração *ipso*, ou seja, o mercúrio ocupava a posição *orto* ao grupo carboxila remanescente (esquema 27).

¹²² L. Pesci, Atti R. Accad. Naz. Lincei, Rend., Cl. Sci. Fis., Mat. e Nat., 9 (5), 1º semestre, 255 (1900)

¹²³ L. Pesci, Atti R. Accad. Naz. Lincei, Rend., Cl. Sci. Fis., Mat. e Nat., 10 (5), 1º semestre, 362 (1901)

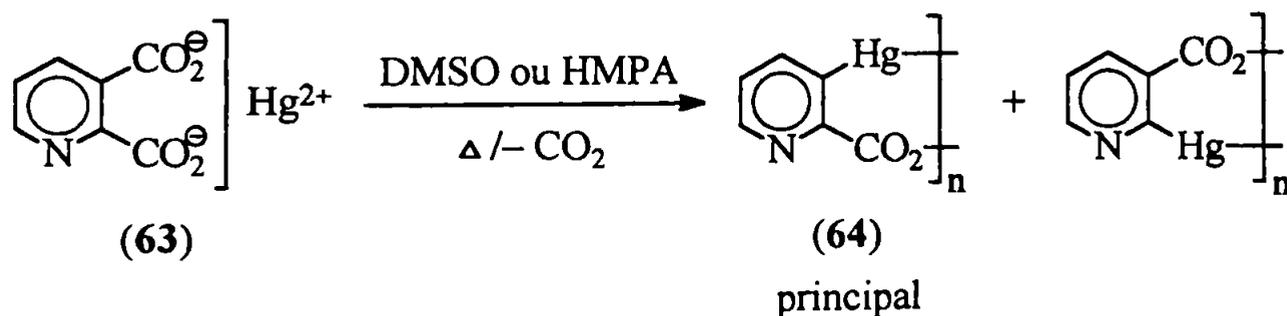
ESQUEMA 27



Esse processo de descarboxilação seguida de mercuração recebeu o nome de reação de Pesci¹²⁴. De uma forma genérica, envolve a conversão de sais de Hg (II) de ácidos aromáticos 1,2-dicarboxílicos em ácidos monocarboxílicos pela intermediação de sais anidroidroximercurícos formados por um processo de descarboxilação seguido de mercuração; esses intermediários são capazes de reagir com vários nucleófilos¹²⁵. Em 1979, Takahashi¹²⁶ descreveu a ocorrência da reação de Pesci em ácidos 1,2-dicarboxílicos alifáticos.

Em 1985, Deacon e Stretton¹²⁵, investigando reações de mercuração de alguns ácidos dicarboxílicos, descreveram a descarboxilação a quente do piridino-2,3-dicarboxilato de mercúrio (II) (63) em DMSO ou HMPA, obtendo uma mistura de dois produtos de mercuração *ipso* (equação 45).

EQUAÇÃO 45



¹²⁴ a) ref. 21b, pág. ONR-67

b) para estudos mecanísticos, veja:

- F. C. Whitmore, P. J. Culhane, *J. Am. Chem. Soc.*, **51** (2), 602 (1929)
- M. S. Newman, M. C. V. der Zwan, *J. Org. Chem.*, **38** (2), 319 (1973)

¹²⁵ G. B. Deacon, G. N. Stretton, *Aust. J. Chem.*, **38** (3), 419 (1985)

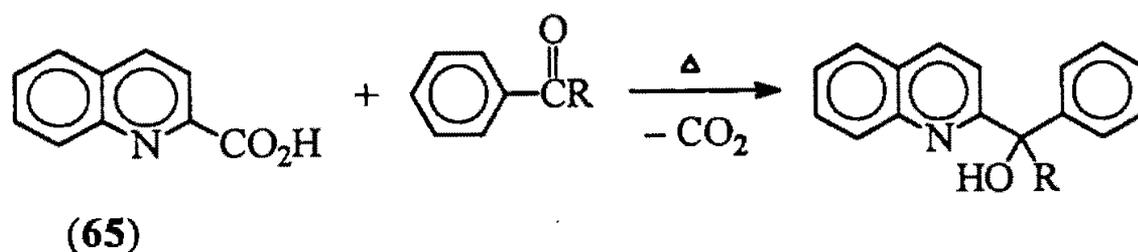
¹²⁶ a) T. Takahashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **27** (4), 870 (1979)

b) *idem*, **27** (10), 2473 (1979)

Segundo os autores, a preferência pela formação de (64) estaria de acordo com o menor grau de desativação do anel para a substituição do grupo carboxilato na posição 3 que na posição 2 em uma substituição eletrofílica *ipso*. Os produtos de mercuração assim obtidos foram convertidos em outros compostos mediante reação com HCl, HI, Br₃⁻ e I⁻.

Entre 1937 e 1949, Hammick e col.¹²⁷ realizaram uma série de estudos sobre o mecanismo de descarboxilações térmicas. Como parte de seu trabalho, foi aquecida uma grande variedade de ácidos na presença de eletrófilos, principalmente aldeídos e cetonas; contudo, somente os ácidos quinaldínico (65)^{127a, b}, isoquinaldínico^{127a, b} e α-picolínico^{127b} formaram produtos de condensação, produzindo álcoois, como exemplificado a seguir (equação 46), num processo que ficou conhecido como reação de Hammick¹²⁸.

EQUAÇÃO 46



R = H, CH₃

Os autores verificaram que, apesar da grande variedade de substratos usados, a condensação ocorria apenas com ácidos contendo o grupo CO₂H em α a um átomo de nitrogênio insaturado^{127b}. Isso produziria, após a descarboxilação, carbânions com a estrutura $\left[\text{N}=\text{C} \right]^{\ominus}$ em comum, análoga a um íon $\text{N}\equiv\text{C}^{\ominus}$ (que se adiciona facilmente a

¹²⁷ a) P. Dyson, D. L. Hammick, *J. Chem. Soc.*, 1724 (1937)

b) M. R. F. Ashworth, R. P. Daffern, D. L. Hammick, *idem*, 809 (1939)

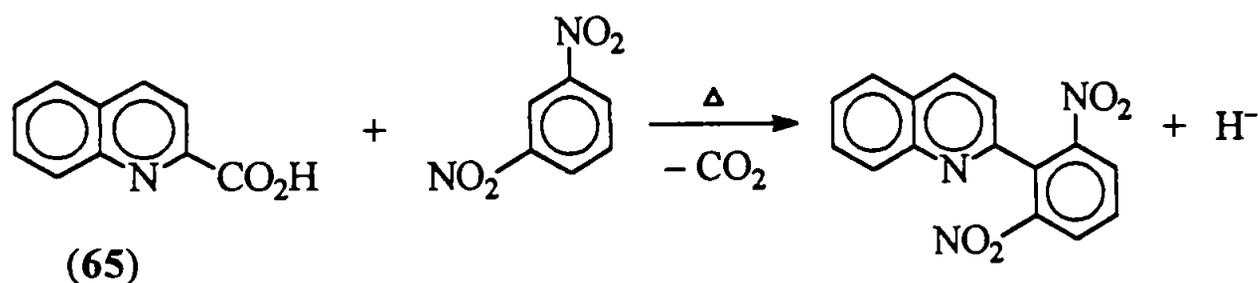
c) B. R. Brown, D. L. Hammick, *ibidem*, 173 (1949)

¹²⁸ ref. 20b, pág. ONR-38

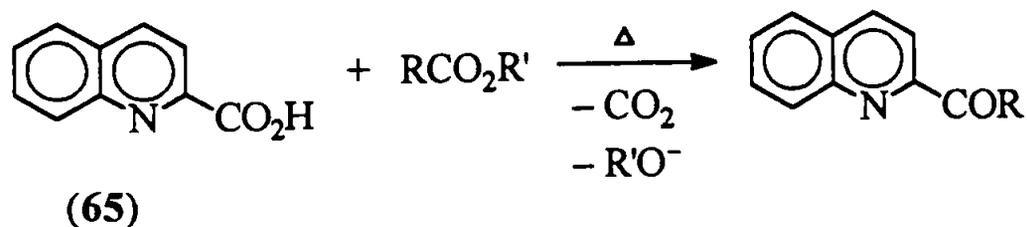
compostos carbonílicos) no qual uma das ligações C–N é substituída por um anel. Assim, os autores consideraram a obtenção de álcoois a partir dos ácidos quinaldínico, isoquinaldínico e α -picolínico simplesmente como um processo análogo à formação de cianoidrinas.

Evidências reforçando a formação de ânions α -quinolila durante a descarboxilação do ácido quinaldínico foram obtidas através da sua captura com outros eletrófilos^{127c}. Os autores verificaram que o ânion α -quinolila é capaz de reagir em posições “cationóides” de moléculas aromáticas, obtendo a α -(2,6-dinitrofenil)quinolina após o aquecimento do ácido quinaldínico na presença de *m*-dinitrobenzeno^{127c} (equação 47); quando realizada na presença de ésteres, a descarboxilação do ácido quinaldínico (50) levou à formação de cetonas^{127c} (equação 48).

EQUAÇÃO 47



EQUAÇÃO 48

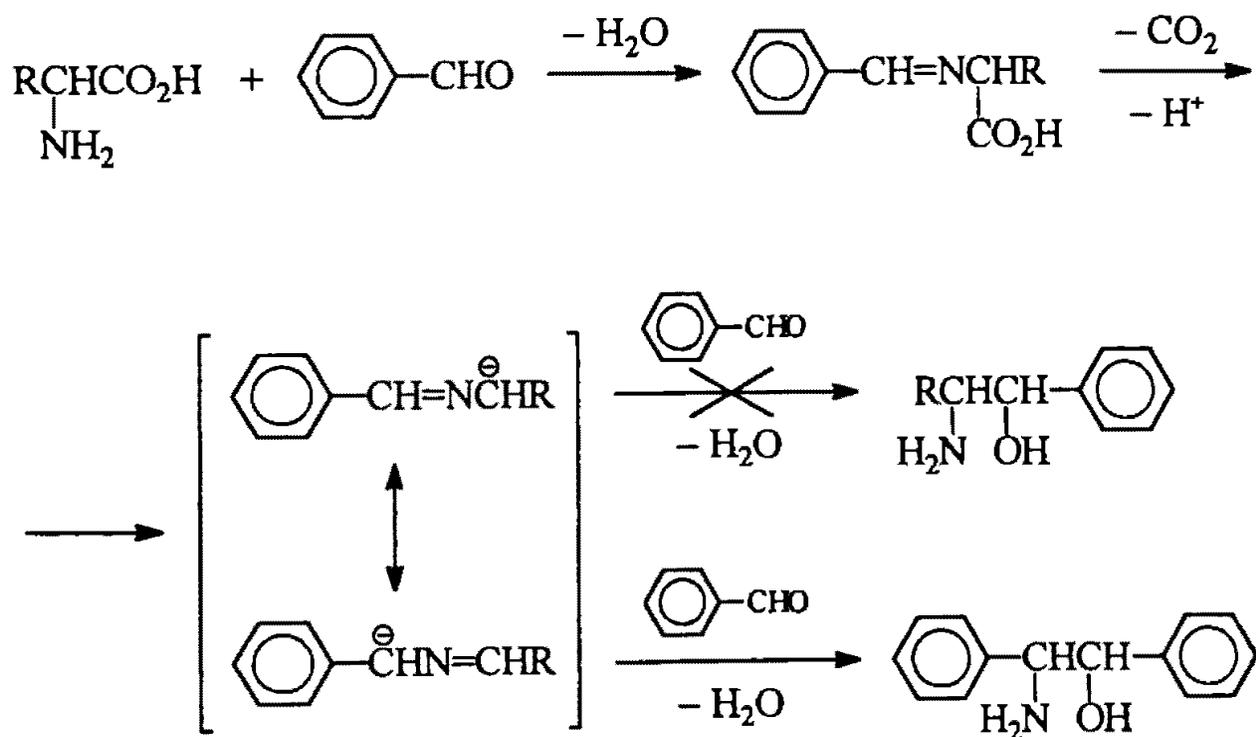


$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

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

Em 1953, baseando-se em estudos sobre a degradação de Strecker, Hammick *et al.*¹²⁹ verificaram que o intermediário proposto – uma ilida de azometino – assemelhava-se aos carbânions produzidos na descarboxilação do ácido α -picolínico e de ácidos similares. Assim, submeteram vários α -aminoácidos às condições da degradação na presença de excesso de benzaldeído, obtendo em todos os casos apenas um dos aminoálcoois teoricamente possíveis (esquema 28).

ESQUEMA 28

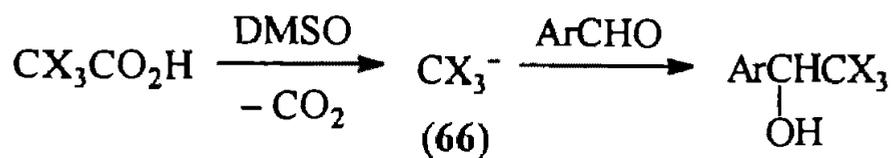


Em 1984, Atkins *et al.*¹³⁰ realizaram estudos de reatividade envolvendo a reação entre aldeídos e ânions trialometila (66) gerados a partir da descarboxilação dos ácidos tricloroacético e tribromoacético em DMSO (esquema 29).

¹²⁹ D. L. Hammick, A. M. Roe, F. W. Weston, K. D. E. Whiting, *J. Chem. Soc.*, 3825 (1953)

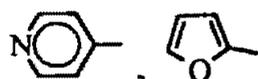
¹³⁰ P. J. Atkins, V. Gold, W. N. Wassef, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, (7), 1247 (1984)

ESQUEMA 29



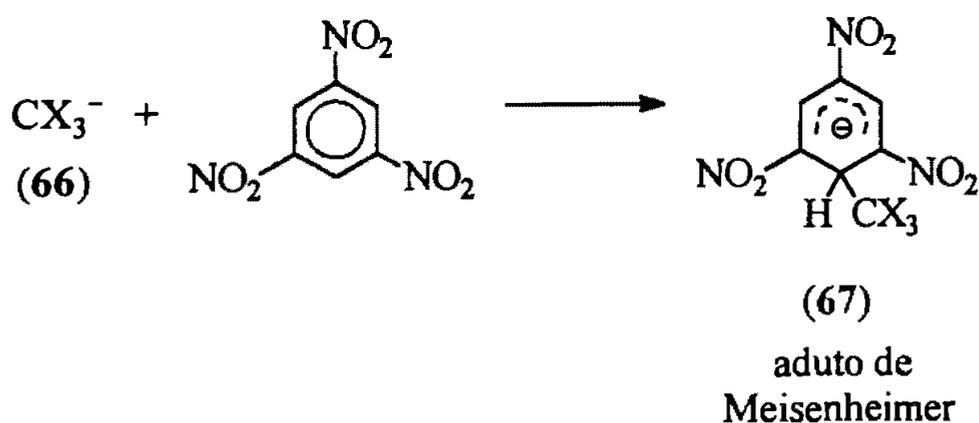
X = Cl, Br

Ar = C₆H₅, *m*-NO₂C₆H₄, *p*-NO₂C₆H₄, *m*-ClC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *p*-CH₃C₆H₄, *p*-CH₃OC₆H₄,



Os valores de ρ de Hammett demonstraram que o ânion CBr₃⁻ é levemente mais reativo frente a aldeídos que CCl₃⁻. Na presença de 1,3,5-trinitrotolueno, a reação com aldeídos compete com a formação do aduto de Meisenheimer¹³¹ (67) (equação 49).

EQUAÇÃO 49

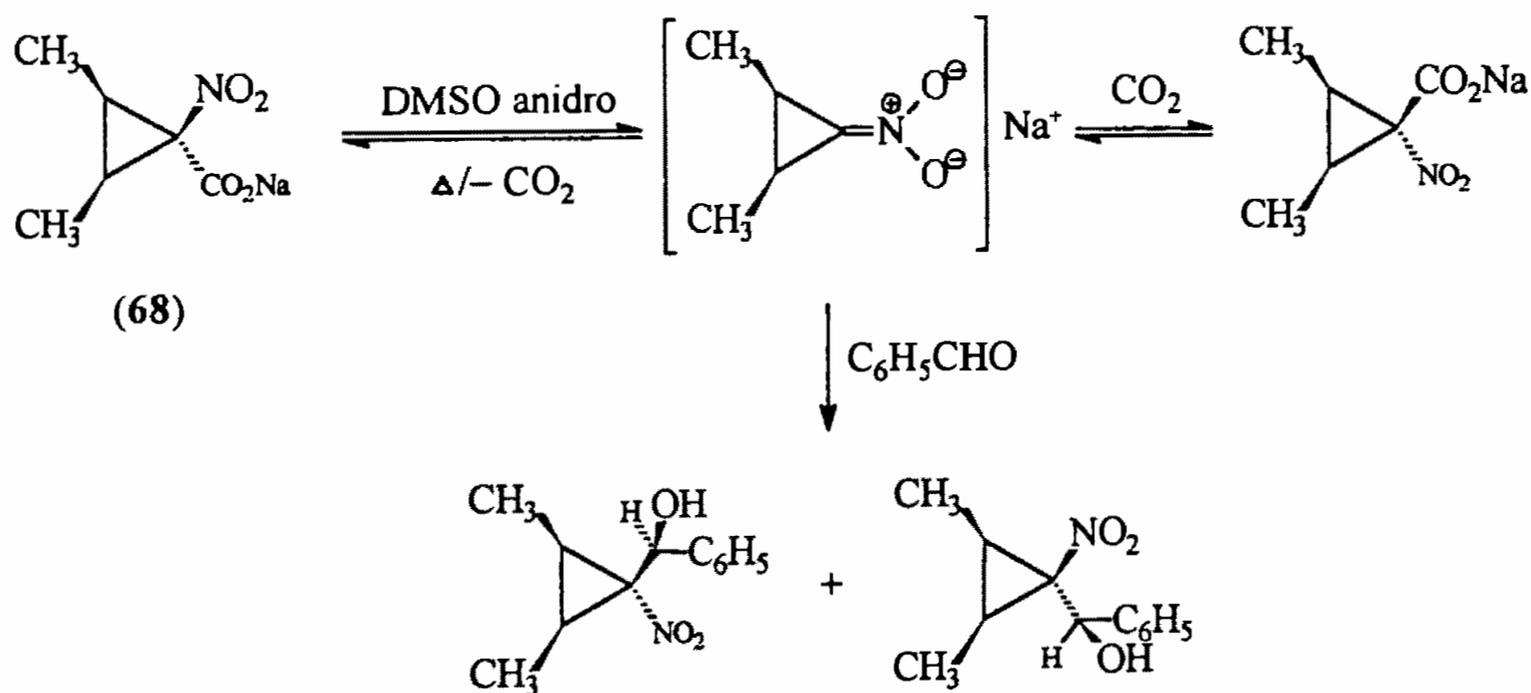


X = Cl, Br

¹³¹ ref. 21b, pág. ONR-58

Em 1989, O'Bannon e Dailey¹³², interessados no comportamento de ânions ciclopropila, descreveram a geração do ânion 1-nitrociclopropila a partir da descarboxilação do 2,3-dimetil-1-nitrociclopropanocarboxilato de sódio (68) em DMSO anidro seguida pela sua captura com benzaldeído. Surpreendentemente, os autores não observaram a liberação de CO₂ na ausência de um eletrófilo, o que os levou a concluir que o carbânion formado recombina-se com o CO₂, ou seja, a descarboxilação era *reversível* (esquema 30).

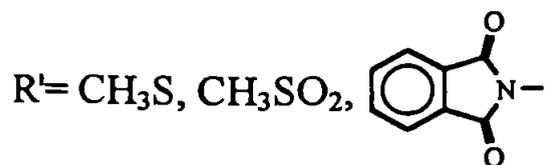
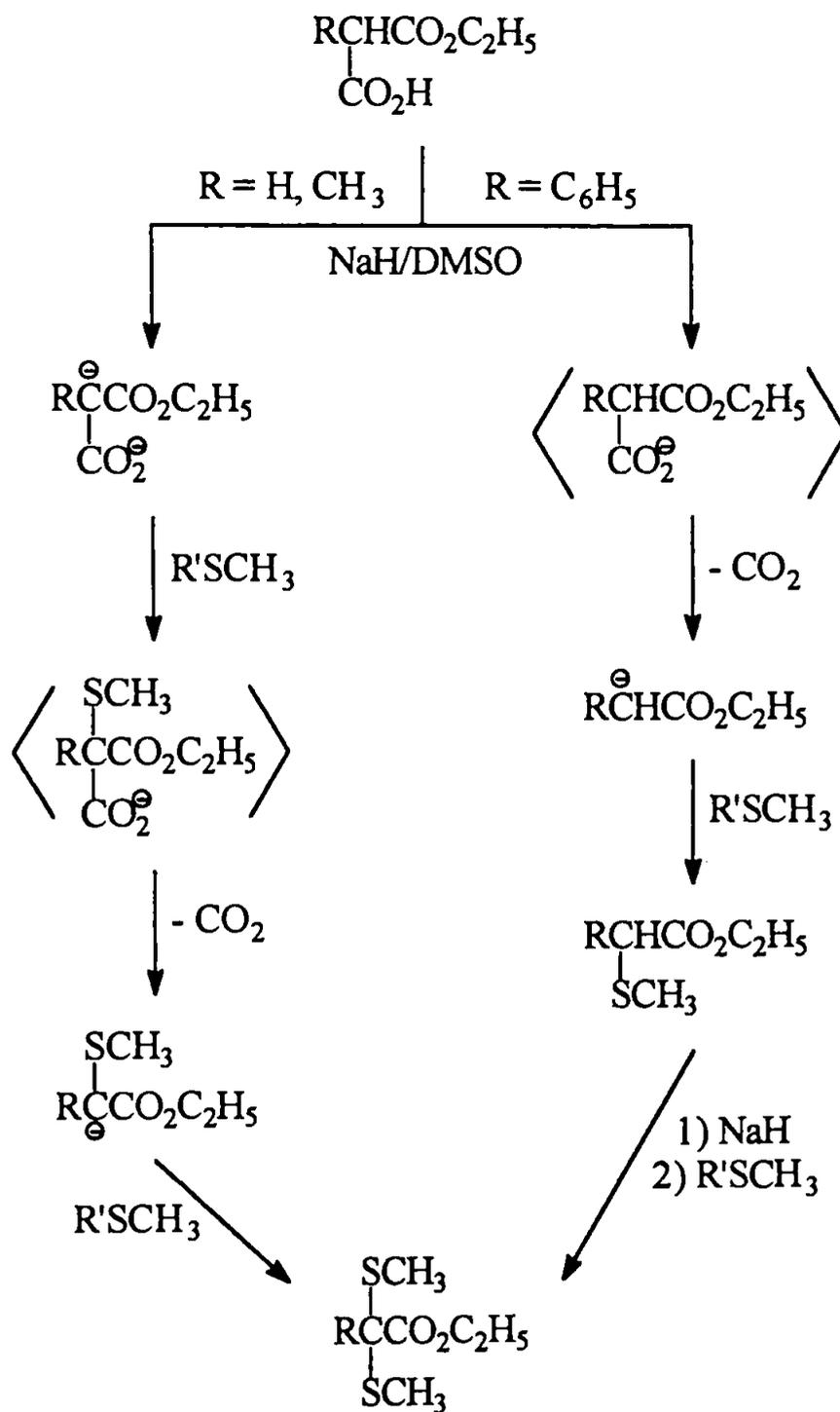
ESQUEMA 30



Posteriormente, em 1993, Wladislaw *et al.*⁶, estudando a sulfenilação de semi-ésteres de ácidos malônicos, verificaram que a formação de ésteres α,α -dissulfenilados, num processo que envolve etapas de descarboxilação e de sulfenilação, poderia ocorrer por dois mecanismos distintos, iniciados pela formação de um diânion ou por uma descarboxilação, dependendo da natureza do substituinte dos malonatos (esquema 31).

¹³² P. E. O'Bannon, W. P. Dailey, *J. Am. Chem. Soc.*, 111 (26), 9244 (1989)

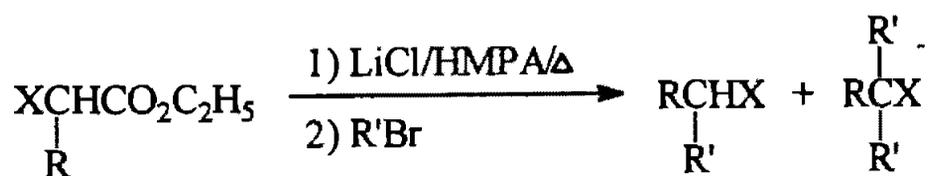
ESQUEMA 31



Assim, enquanto que para R = H ou CH₃ a descarboxilação se dá após a sulfenilação do diânion, que produz um carbânion estabilizado pela presença do átomo de enxofre e possibilita a segunda sulfenilação, para R = C₆H₅ a formação do diânion é inibida pela descarboxilação do carboxilato, favorecida pelo efeito estabilizador do grupo fenila.

Por envolver a intermediação de carbânions (pág. 88), o processo de descarboxilação de ésteres ativados desenvolvido por Krapcho¹¹⁷ foi utilizado em 1975 por Asaoka *et al.*¹³³ na obtenção dos respectivos produtos α-alkilados (rend. 15-71%) mediante a reação de diferentes ésteres na presença de haletos de alquila (equação 50). Anos mais tarde, utilizando o mesmo método, os autores obtiveram compostos α-sulfenilados em rendimentos variando de moderados a bons (23-71%) ao efetuarem a descarboxilação na presença de difenildissulfeto¹³⁴.

EQUAÇÃO 50



X = CH₃, n-C₄H₉, CN, CH₃CO, CO₂C₂H₅, CH₃CONH

R = H, CH₃

R' = n-C₈H₁₇, C₆H₅CH₂



¹³³ M. Asaoka, K. Miyake, H. Takei, *Chem. Lett.*, (11), 1149 (1975)

¹³⁴ M. Asaoka, K. Miyake, H. Takei, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 51 (10), 3008 (1978)

CARBÂNIONS EM α A ÁTOMOS DE ENXOFRE – UMA VISÃO GERAL¹³⁵

O estudo de carbânions recebeu muita atenção nas duas últimas décadas, tanto do ponto de vista experimental¹³⁶ quanto teórico¹³⁷. Carbânions são espécies químicas muito reativas, desempenhando um papel importante tanto em sínteses^{136b, d} quanto em estudos de físico-química orgânica⁹². Estes são capazes de formar com eficiência novas ligações C–C, sendo considerados intermediários numa grande variedade de reações, tais como condensações, substituições e adições. Como considera-se que em tais reações a etapa determinante da velocidade esteja associada à formação do carbânion, cuja velocidade de formação relaciona-se à sua estabilidade, esta torna-se uma propriedade fundamental de um carbânion, sendo também essencial compreender os fatores que a determinam.

Um dos mais importantes grupos de carbânions é os do tipo $R_2\overset{\ominus}{C}-X$, formados em posição α a um heteroátomo X. Experimentalmente, sabe-se que átomos do terceiro período, tais como enxofre e cloro, estabilizam melhor um centro aniônico adjacente que os correspondentes heteroátomos do segundo período, oxigênio e flúor¹³⁸.

¹³⁵ para maiores detalhes, incluindo revisões, veja:

- a) S. Oae e S. Wolfe, *Studies in Organic Chemistry 19. Organic Sulfur Chemistry: Theoretical and Experimental Advances*, caps. 1 e 3, Elsevier, Amsterdam (1985)
- b) S. Oae, Y. Uchida, em S. Patai, *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*, cap. 12, John Wiley & Sons Ltd., Essex (1988)

¹³⁶ a) D. J. Cram, *Fundamentals of Carbanion Chemistry*, Academic Press, New York (1965)

- b) J. C. Stowell, *Carbanions in Organic Synthesis*, Wiley, New York (1979)
- c) E. Buncl, T. Durst, Editors, *Studies in Organic Chemistry 5. Comprehensive Carbanion Chemistry. Part A: Structure and Reactivity*, Elsevier, New York (1980)
- d) L. I. Belen'kii, *Chemistry of Organosulfur Compounds: general problems*, cap. 6, Ellis Horwood Limited, West Sussex (1990)

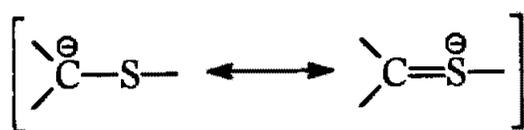
¹³⁷ a) T. H. Dunning, Jr., P. J. Hay, *Methods of Electronic Structure Theory*, vol. 3, H. F. Schaefer III, Editor, Plenum Press, New York (1977)

- b) J. Chandrasekhar, J. Andrade, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **103** (18), 5609 (1981)
- c) G. W. Spitznagel, T. Clark, J. Chandrasekhar, P. v. R. Schleyer, *J. Comput. Chem.*, **3** (3), 363 (1982)
- d) T. Clark, J. Chandrasekhar, G. W. Spitznagel, P. v. R. Schleyer, *J. Comput. Chem.*, **4** (3), 294 (1983)
- e) P. v. R. Schleyer, T. Houk, N. G. Rondan, *J. Am. Chem. Soc.*, **106** (22), 6467 (1984)
- f) F. Bernardi, A. Mangini, G. Tonachini, P. Vivarelli, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, (1), 111 (1985)
- g) F. Bernardi, A. Bottoni, A. Venturini, A. Mangini, *J. Am. Chem. Soc.*, **108** (26), 8171 (1986)

¹³⁸ a) H. G. Adolph, M. J. Kamlet, *J. Am. Chem. Soc.*, **88** (20), 4761 (1966)

- b) J. Hine, R. Butterworth, P. B. Langford, *J. Am. Chem. Soc.*, **80** (4), 819 (1958)
- c) A. Streitwieser, Jr., F. Mares, *J. Am. Chem. Soc.*, **90** (9), 2444 (1968)

Apesar de a eletronegatividade do átomo de enxofre (2,5) ser menor que a do átomo de oxigênio (3,5), α -tiocarbânions são mais estabilizados que α -oxicarbânions. A maior acidez de prótons adjacentes a átomos de enxofre em seus vários estados de oxidação é conhecida há mais de um século¹³⁹ – numerosas evidências baseadas em estudos de metalação¹³⁸ⁱ e acidez cinética^{138h, 140} mostram que o enxofre tem um marcante efeito estabilizador sobre carbânions adjacentes. Por quase metade desse período, com algumas exceções¹⁴¹, essa propriedade do átomo de enxofre foi explicada em termos de efeitos conjugativos, ou seja, uma estabilização de um carbânion (no caso de acidez termodinâmica) ou do estado de transição para a abstração do próton (no caso de acidez cinética) através de uma ligação $(p \rightarrow d)_\pi$, envolvendo assim a conjugação expressa por estruturas de ressonância (69) que simbolizam a retro-doação de elétrons para os orbitais d vagos do enxofre. Tal ligação era considerada possível para um átomo do terceiro período ligado diretamente ao centro carbaniónico (fósforo, enxofre), mas não para um átomo do segundo período (nitrogênio, oxigênio).



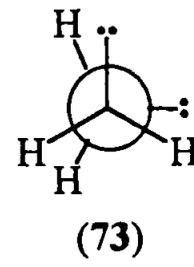
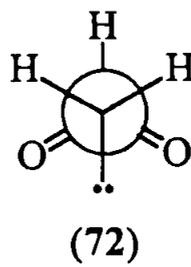
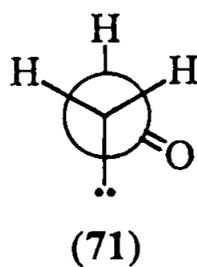
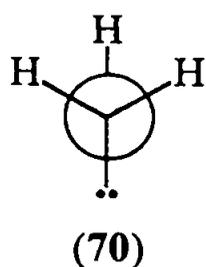
(69)

-
- d) A. Streitwieser, Jr., A. P. Marchand, A. H. Pudjaatmaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **89** (3), 693 (1967)
e) D. Daloz, H. G. Viehe, G. Chiuzdoglu, *Tetrahedron Lett.*, (44), 3925 (1969)
f) K. Hiraoka, R. Yamdagni, P. Kebarle, *J. Am. Chem. Soc.*, **95** (20), 6833 (1973)
g) F. G. Bordwell, M. Van Der Puy, N. R. Vanier, *J. Org. Chem.*, **41** (10), 1885 (1976)
h) S. Oae, W. Tagaki, A. Ohno, *Tetrahedron*, **20** (2), 417 (1964)
i) H. Gilman, F. J. Webb, *J. Am. Chem. Soc.*, **62** (4), 987 (1940)
j) C. C. Price, S. Oae, *Sulfur Bonding*, Ronald Press, New York (1962)
l) S. Ingemann, N. M. M. Nibbering, *Can. J. Chem.*, **62** (11), 2273 (1984)
m) S. Ingemann, N. M. M. Nibbering, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, (6), 837 (1985)
¹³⁹ a) E. Fromm, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **253**, 135 (1889)
b) R. L. Shriner, H. C. Struck, W. J. Jorison, *J. Am. Chem. Soc.*, **52** (5), 2060 (1930)
c) E. Rothstein, *J. Chem. Soc.*, 309 (1937)
d) *idem*, 1558 (1940)
e) *ibidem*, 3991 (1953)
f) R. B. Woodward, R. H. Eastman, *J. Am. Chem. Soc.*, **68** (11), 2229 (1946)
g) W. von E. Doering, L. K. Levy, *J. Am. Chem. Soc.*, **77** (3), 509 (1955)
¹⁴⁰ A. I. Shatenshtein, H. A. Gvozdeva, *Tetrahedron*, **25** (14), 2749 (1969)
¹⁴¹ a) F. Arndt, C. Martius, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **499**, 228 (1932); cf. *Chem. Abstr.*, **27** (9), 2132 (1933)
b) H. H. Jaffé, *J. Phys. Chem.*, **58** (2), 185 (1954)
c) A. Mangini, *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna*, **18**, 191 (1960); cf. *Chem. Abstr.*, **55** (18), 17193e (1961)

A validade desse modelo era justificada por várias observações experimentais, como por exemplo (i) a metalação do tioanisol com n-butil-lítio ocorrer na cadeia lateral, enquanto que com o anisol ela ocorre no anel¹³⁸ⁱ, (ii) as taxas de troca trítio-hidrogênio em $C_6H_5C^3H(SC_2H_5)_2$ e $C_6H_5C^3H(OC_2H_5)_2$ diferirem por um fator estimado em 5×10^5 ^{138h} e (iii) a estabilidade do *m*-dioxano sob condições de metalação, diferentemente do observado para a *m*-ditiana¹⁴².

Entretanto, outros autores discordavam da idéia de uma forte ligação π envolvendo os orbitais p e d, afirmando que os orbitais 3d vazios do enxofre são energéticos demais e muito difusos para interagir com os orbitais p do carbono^{141a, 143}.

No período de 1967 a 1970, Wolfe e col.¹⁴⁴ efetuaram diversas investigações não-empíricas de orbitais moleculares sobre a estereoquímica de carbânions estabilizados por enxofre que levaram à predição de que (70), (71) e (72) eram, respectivamente, as estruturas mais estáveis para α -tio, α -sulfinil e α -sulfonilcarbânions em fase gasosa. Esse trabalho mostrou a tendência dos carbânions (70)-(72) em existir preferencialmente em conformações que apresentassem o maior número possível de interações *gauche* entre os pares de elétrons adjacentes e/ou ligações polares.



¹⁴² D. Seebach, *Synthesis*, (1), 17 (1969)

¹⁴³ a) G. Cilento, *Chem. Rev.*, 60, 147 (1960)

b) C. A. Coulson, *Nature (London)*, 221 (5186), 1106 (1969)

¹⁴⁴ a) S. Wolfe, A. Rauk, I. G. Csizmadia, *J. Am. Chem. Soc.*, 89 (22), 5710 (1967)

b) A. Rauk, S. Wolfe, I. G. Csizmadia, *Can. J. Chem.*, 47 (1), 113 (1969)

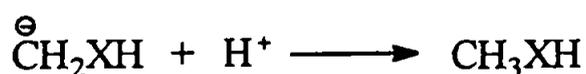
c) S. Wolfe, A. Rauk, I. G. Csizmadia, *J. Am. Chem. Soc.*, 91 (6), 1567 (1969)

d) S. Wolfe, A. Rauk, L. M. Tel, I. G. Csizmadia, *J. Chem. Soc. D*, (2), 96 (1970)

Cálculos computacionais tentando explicar o porquê de as estruturas (70)-(72) representarem mínimos de energia conformacional mostraram que estes mínimos existiam com ou sem o emprego de funções do tipo d e, quando estas funções eram empregadas, verificou-se que elas não participavam da ligação. Observou-se também que as conformações (70)-(72) eram similares à conformação mais estável da hidrazina (73), que exhibe o efeito *gauche*. Como uma propriedade essencial do modelo do orbital d é a sua *não aplicabilidade* no tratamento de moléculas contendo átomos do segundo período^{143a}, tornou-se evidente que o efeito *gauche* na hidrazina¹⁴⁵ não era o resultado de efeitos de orbital d. Contudo, a grande semelhança estrutural entre a hidrazina (73) e os carbânions (70)-(72) reforçou a idéia de que a conjugação por orbitais d não fosse significativa na determinação da estereoquímica de carbânions estabilizados por enxofre; conseqüentemente, a conjugação por orbitais d também não deveria ser um fator importante na maior acidez de prótons adjacentes àquele átomo.

Alguns anos depois, em 1975, Wolfe e col.¹⁴⁶ realizaram estudos abrangentes de mecânica quântica sobre os efeitos de funções do tipo d sobre as estruturas e afinidades por H⁺ de carbânions adjacentes a átomos de enxofre e oxigênio do seguinte sistema (equação 51):

EQUAÇÃO 51



X = O, S

Tais estudos mostraram que as configurações W e Y do carbânion $\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_2\text{SH}$ (figura 4) representam os mínimos de energia da superfície rotação-inversão, sendo que a conformação W tem a menor energia.

¹⁴⁵ S. Wolfe, *Acc. Chem. Res.*, 5 (3), 102 (1972)

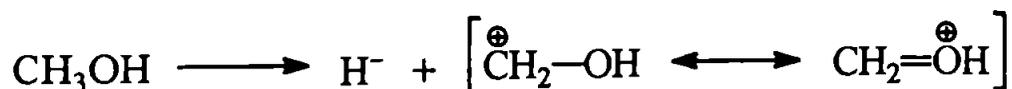
¹⁴⁶ F. Bernardi, I. G. Csizmadia, A. Mangini, H. B. Schlegel, M.-H. Whangbo, S. Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (8), 2209 (1975)



Figura 4

Em seu estudo, Wolfe e col. examinaram o efeito de funções do tipo d sobre as propriedades estáticas, dinâmicas e químicas de carbânions adjacentes a átomos de oxigênio e enxofre, não encontrando nenhuma evidência de efeitos de orbital d sobre qualquer uma dessas propriedades. Ao contrário, depararam-se com várias evidências contrárias à existência de efeitos conjugativos na estabilização de carbânions adjacentes a átomos de enxofre. A primeira delas foi o fato de o comprimento da ligação C–S em $\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_2\text{SH}$ ser maior que em CH_3SH ou $\text{CH}_3\text{S}^\ominus$, sugerindo fortemente a ausência de efeitos conjugativos especiais [i. e., conjugação $(p \rightarrow d)_\pi$], pois nesse caso esperar-se-ia que tais efeitos se manifestassem por um decréscimo no comprimento da ligação. Por exemplo, a remoção de H^- do metanol, com a formação do cátion $\overset{\oplus}{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$, que exibe conjugação $(p \rightarrow p)_\pi$, causa um decréscimo de $0,14 \text{ \AA}$ no comprimento da ligação C–O¹⁴⁷ (equação 52).

EQUAÇÃO 52



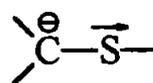
¹⁴⁷ L. M. Tel, S. Wolfe, I. G. Csizmadia, *Int. J. Quantum Chem.*, 7 (3), 475 (1973)

Outros dados sobre o carbânion, como a sua preferência pela conformação tetraédrica, a baixa barreira rotacional ao redor da ligação C–S, a maior acidez de CH₃SH que de CH₃OH em fase gasosa mesmo na ausência de funções d, a diminuição da população eletrônica na ligação C–S e o aumento da população da ligação S–H, e mesmo a existência de problemas de simetria de orbitais, com o surgimento de interações antiligantes, mostraram-se incompatíveis com a visão tradicional da existência de conjugação envolvendo orbitais d. Isso levou os autores a sugerir que a presença de funções do tipo d no enxofre causasse uma redistribuição de carga na região desse átomo, isto é, elas se comportariam como *funções de polarização*. Assim, o átomo de enxofre, por ser maior que o oxigênio e, portanto, mais polarizável, acomodaria melhor o surgimento de um centro negativo adjacente, aumentando assim a estabilidade do carbânion.

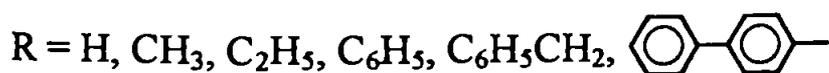
Poucos meses depois, Streitwieser Jr. e Ewing¹⁴⁸ chegaram à mesma conclusão que Wolfe. Estudando o pK_a de várias ditianas substituídas (74), obtiveram um valor de ρ* (– 20) para a reação de desprotonação que os levou a afirmar que o carbânion era totalmente localizado, possivelmente piramidal, com nenhum papel significativo atribuível a estruturas deslocalizadas pelo enxofre. Os autores sugeriram que o principal mecanismo de estabilização de carbânions por átomos de enxofre adjacentes fosse por polarização, sendo que o efeito do dipolo induzido dos elétrons polarizáveis do enxofre poderia ser simbolizado por (75). Essa conclusão, que estaria de completo acordo com cálculos *ab initio* SCF¹⁴⁹, reforçou os resultados obtidos por Wolfe.



(74)



(75)



¹⁴⁸ A. Streitwieser, Jr., S. P. Ewing, *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1), 190 (1975)

¹⁴⁹ a) S. Wolfe, comunicação pessoal aos autores de *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1), 190 (1975), ref. 148

b) A. Streitwieser, Jr., J. E. Williams, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1), 191 (1975)

Entretanto, o surgimento de novos modelos computacionais mostrou que nessas e em outras investigações teóricas feitas até então envolvendo $\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_2\text{SH}$ ^{147, 149b} e $\text{CH}_3\text{S}\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_2$ ¹⁵⁰, a geometria das moléculas não fora completamente otimizada, levando à conclusão de que ligações $(p \rightarrow d)_\pi$ não contribuíam para a estabilização de carbânions por um átomo de enxofre adjacente devido ao demasiado comprimento atribuído à ligação C–S, o que não permitia que possíveis efeitos de orbital d se manifestassem.

Em 1983, Wolfe *et al.*¹⁵¹, empregando novos modelos computacionais, que permitiam uma melhor otimização da geometria das moléculas, verificaram que a inclusão de orbitais d no enxofre para $\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_2\text{SH}$ causava na verdade uma diminuição no comprimento da ligação C–S. Isso mostrou claramente que, diferentemente de o que se pensava até então, a presença de orbitais d era necessária para uma descrição correta da geometria do tiocarbânion. Os autores concluíram que uma diminuição no comprimento da ligação C–S quando da conversão de CH_3SH em $\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_2\text{SH}$ refletiria a estabilização conjugativa do carbânion pelo grupo SH, da mesma forma que a estabilização de um carbânion pela presença de uma carbonila causa um encurtamento da ligação C–C quando CH_3CHO é convertido em $\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_2\text{CHO}$. Assim, no processo geral $\text{CH}_3\text{X} \rightarrow \overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_2\text{X}$, uma diminuição na distância da ligação C–X demonstraria uma estabilização conjugativa do carbânion pelo grupo X, qualquer que fosse a sua causa. Contudo, quando $\text{X} = \text{SR}$, a estabilização observada deveria estar fortemente relacionada à presença de orbitais d no enxofre e à sua disponibilidade de ligação pelo uso da geometria apropriada.

Wolfe observou também que a desprotonação do CH_3SCH_3 produz um carbânion piramidal em que a ligação $\text{C}_1\text{–S}$ (π -ligante) é encurtada e a ligação $\text{C}_2\text{–S}$ (σ -antiligante) é encompridada. Isso causaria um aumento no caráter ligante entre C_1 e S e uma diminuição no caráter antiligante entre C_2 e S, efeitos que tenderiam a abaixar a energia do HOMO e levariam a uma estabilização do carbânion; de acordo com essa análise, os orbitais d do enxofre operariam como *funções de polarização*. Estudos

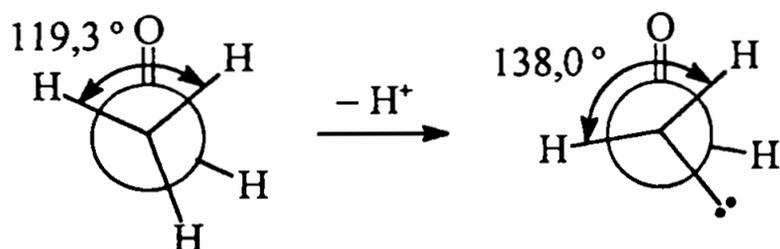
¹⁵⁰ J.-M. Lehn, G. Wipff, *J. Am. Chem. Soc.*, **98** (24), 7498 (1976)

¹⁵¹ S. Wolfe, L. A. LaJohn, F. Bernardi, A. Mangini, G. Tonachini, *Tetrahedron Lett.*, **24** (35), 3789 (1983)

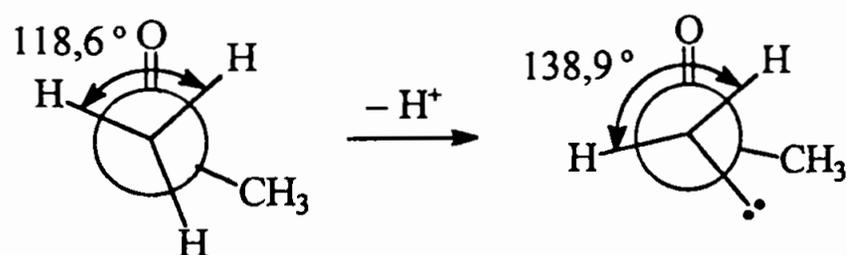
adicionais de PMO centrados nas interações do orbital híbrido não-ligante de C₁ com os orbitais σ e σ^* de C₂-S mostraram que os orbitais d do enxofre se misturavam a σ de forma a abaixar a sua energia e aumentar o “overlap” com n_C. A remoção desses orbitais d causaria um aumento na energia do orbital σ , diminuindo o seu “overlap” com n_C e aumentando assim a energia do carbânion.

Ainda se valendo de cálculos *ab initio*, Wolfe *et al.*¹⁵² verificaram que a formação de carbânions em CH₃SHO e CH₃SOCH₃ fazia com que o centro carbaniónico tendesse à planaridade:

CH₃SHO:



CH₃SOCH₃:



De acordo com a regra de Walsh¹⁵³, a tendência à planaridade do carbânion deve-se à diminuição na população de n_C, o que implicaria na existência de transferência de carga, ou seja, na ocorrência de conjugação.

A partir desses estudos, Wolfe concluiu que na formação de carbânions adjacentes a átomos de enxofre os orbitais d eram necessários para que esse átomo

¹⁵² S. Wolfe, A. Stolow, L. A. LaJohn, *Tetrahedron Lett.*, 24 (38), 4071 (1983)

¹⁵³ A. D. Walsh, *J. Chem. Soc.*, 2260 (1953), e artigos subsequentes

apresentasse comprimentos de ligação aceitáveis, que seriam demasiadamente longos na sua ausência; com os orbitais d, a ligação C–S tornar-se-ia consideravelmente mais curta, fortalecendo-se, como é observado experimentalmente. Além disso, Wolfe verificou que a remoção de qualquer um dos hidrogênios metílicos de CH₃SHO, com a conseqüente formação de $\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_2\text{SHO}$, causava um aumento no comprimento da ligação S–O, uma diminuição no comprimento da ligação C–S e impedia a rotação ao seu redor; os mesmos efeitos foram observados na desprotonação $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_3 \rightarrow \text{CH}_3\text{SO}_2\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_2$.

Tais conclusões apresentavam-se de pleno acordo com as então recentes observações espectroscópicas de infravermelho feitas por Chassaing *et al.*¹⁵⁴ e por Bourquet *et al.*¹⁵⁵ sobre as constantes de força de estiramento das ligações CH₃–S e S–O para fenil metil sulfóxido, fenil metil sulfona e seus sais de lítio ou potássio. Nesses trabalhos, os autores verificaram que as duas constantes de força eram fortemente acopladas nos sais. A tabela 4 mostra alguns dos dados vibracionais.

TABELA 4

VALORES DE CONSTANTES DE FORÇA PARA AS LIGAÇÕES CH₃–S E S–O DE C₆H₅SO_nCH₃ (n = 1, 2) E DOS RESPECTIVOS CARBÂNIONS

	C ₆ H ₅ SOCH ₃	C ₆ H ₅ SOCH ₂ Li	C ₆ H ₅ SO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅ SO ₂ CH ₂ Li
F _{C-S} (mdina/Å)	2,720	4,200	3,230	4,400
F _{S-O} (mdina/Å)	6,180	4,500	8,662	7,738

Verificou-se que tanto no sulfóxido quanto na sulfona a formação do sal causa um aumento da constante de força da ligação C–S e uma diminuição na constante de

¹⁵⁴ G. Chassaing, A. Marquet, J. Corset, F. Froment, *J. Organomet. Chem.*, **232** (4), 293 (1982)

¹⁵⁵ M. Bourquet, G. Chassaing, J. Corset, J. Favrot, J. Limouzi, *Spectrochim. Acta*, **37A** (9), 727 (1981)

força da ligação S–O. Assim, tem-se que a ligação C–S se fortalece (torna-se mais curta) e que a ligação S–O se enfraquece (torna-se mais longa), como mostraram os estudos de Wolfe *et al.*^{151, 152}. Analisando as constantes de acoplamento $J_{^{13}\text{C}-\text{H}}$ de $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_n\text{CH}_3$, Chassing e Marquet¹⁵⁶ concluíram que o centro aniônico do sulfóxido α -metalado possuía um forte caráter sp^2 (o aumento do caráter sp^2 do centro carbono carbaniónico, denotando deslocalização de carga, resulta num aumento do valor da constante de acoplamento).

Dessa forma, os resultados obtidos por Wolfe levaram-no a concluir que a mistura do orbital d do enxofre e σ era de vital importância, pois abaixaria a energia do orbital acceptor e aumentaria o seu “overlap” com n_{C} ; ambos os efeitos aumentariam a estabilização do sistema e seriam essenciais na estabilização do HOMO.

Em 1985, Bernardi *et al.*^{137f} publicaram um estudo comparativo dos efeitos de substituintes dos segundo e terceiro períodos (F, Cl, OH e SH) sobre várias propriedades de carbânions do tipo $\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_2\text{X}$. O seu principal objetivo era computar estimativas confiáveis de barreiras de inversão e ângulos de piramidalização (ângulo suplementar ao ângulo entre a ligação C–X e o plano HCH) dos vários carbânions, relevantes em estudos estereoquímicos, através do emprego de diferentes métodos computacionais, tanto na ausência quanto na presença de orbitais d nos heteroátomos.

Os cálculos mostraram que o efeito de orbitais d era significativo na determinação do comprimento da ligação C–X nos carbânions contendo substituintes do terceiro período, enquanto que para os substituintes do segundo período tal efeito era pequeno, como esperado. Mais importante, verificou-se que na conversão de CH_3X em $\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_2\text{X}$ o comprimento da ligação C–X aumentava em todos os casos, exceto quando $\text{X} = \text{SH}$ e se incluíam os orbitais 3d no enxofre. De acordo com Wolfe *et al.*¹⁵², uma diminuição no comprimento da ligação C–X para o processo $\text{CH}_3\text{X} \rightarrow \overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_2\text{X}$ indicaria uma estabilização conjugativa do carbânion por X. Assim, baseados nos dados de comprimento de ligação, os autores encontraram um efeito conjugativo desestabilizante quando o enxofre não continha orbitais d, enquanto que ele se tornava levemente estabilizante quando orbitais 3d eram levados em conta.

¹⁵⁶ G. Chassing, A. Marquet, *Tetrahedron*, **34** (9), 1399 (1978)

Os autores também verificaram que em todos os casos investigados os carbânions eram *piramidais*. Porém, para $X = SH$, observaram que o ângulo de piramidalização era menor quando se incluíam orbitais d, isto é, o carbânion *tendia à planaridade*, conforme já observado por Wolfe *et al.*¹⁵² e por Chassaing e Marquet¹⁵⁶, sugerindo a ocorrência de interações conjugativas. Essa conclusão foi reforçada pelo fato de o tiocarbânion exibir a menor barreira de inversão de todos os carbânions estudados.

Juntos, os efeitos da presença de orbitais d sobre o comprimento de ligação, a barreira de inversão e o ângulo de piramidalização apoiaram a idéia de existência de efeitos conjugativos no carbânion; contudo, cálculos mostraram que os orbitais 3d têm um papel insignificante na determinação da energia de estabilização de $\overset{\ominus}{C}H_2SH$. Assim, embora pronunciados, os efeitos de orbital d limitar-se-iam apenas à determinação de algumas propriedades estruturais de tiocarbânions, com pouca influência sobre a energia de estabilização dessas espécies.

Posteriormente, na tentativa de quantificar a importância dos efeitos de orbitais d relativamente a outras possíveis fontes de estabilidade de α -tiocarbânions, Bernardi *et al.*^{137g, 157} efetuaram estudos *ab initio* SCF-MO em que foram analisadas as influências de vários tipos de interações não-ligantes (conjugações de orbital d, repulsões par isolado-par isolado e interações hiperconjugativas), efeitos de polarização e efeitos σ sobre a natureza de um centro carbaniónico adjacentes aos grupos OH e SH. Para isso, os autores decompueram as energias de estabilização nos componentes associados aos vários tipos de efeito que consideraram ter alguma importância no processo de estabilização: (i) efeitos σ , (ii) efeitos de interações não-ligantes, (iii) efeitos de orbital d e (iv) efeitos de energia de correlação. Em todos os casos, os cálculos mostraram que o grupo SH estabilizava melhor o centro aniônico que o grupo OH, e que as contribuições de energia de correlação dos orbitais 3d do enxofre eram muito pequenas. Assim, a energia de estabilização ficou restrita a dois fatores: efeitos da ligação C-X (efeitos σ) e efeitos de interações não-ligantes.

¹⁵⁷ para maiores detalhes, veja F. Bernardi, *Studies in Organic Chemistry 28. Perspectives in the Organic Chemistry of Sulfur*, cap. 11, Elsevier, Amsterdam (1987)

A análise dos valores de energia de estabilização mostrou que em todos os casos investigados o grupo SH estabilizava melhor o centro aniônico que o grupo OH, e que essa tendência era determinada pelo efeito σ , pois os efeitos de interações não-ligantes originadas pela inclusão de orbitais d no enxofre (encurtamento da ligação C-S e efeitos repulsivos associados a interações não-ligantes) variam em direções opostas e com ordens de magnitude similares, contrabalançando-se.

O mecanismo do efeito σ pode ser explicado através do modelo de orbitais moleculares de um elétron (OEMO), em que se consideram as interações dos orbitais híbridos que formam a ligação C-X nos ânions e nos correspondentes metanos monossustituídos (figura 5).

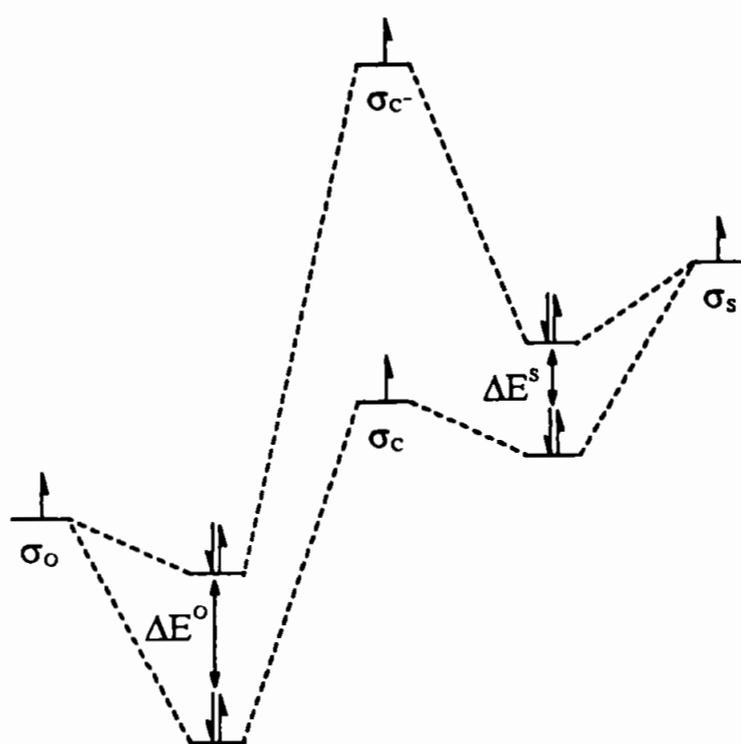


Figura 5. Diagrama representando a interação entre os orbitais semipreenchidos σ_o e σ_s e o orbital híbrido semi-ocupado σ_c (metano monossustituído) ou σ_{c^-} (ânion) para formar o orbital σ_{c-x} totalmente preenchido.

No diagrama acima, σ_o e σ_s representam os dois orbitais semipreenchidos dos grupos OH e SH envolvidos respectivamente na formação das ligações C–O e C–S, enquanto que σ_c e σ_{c^-} representam respectivamente os orbitais semi-ocupados dos grupos CH_3 e $\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_2$. De acordo com essa análise, a remoção de um próton do grupo CH_3 causa uma desestabilização do orbital híbrido do carbono, de modo que σ_{c^-} se localiza em um nível de energia significativamente mais alto que σ_c , o que diminui a estabilização associada à interação dos dois orbitais semi-ocupados no ânion em comparação ao metano monossustituído. O enfraquecimento da ligação associado à remoção de um próton no grupo CH_3 é mais significativo para $X = \text{OH}$ que para $X = \text{SH}$, e esse efeito diferenciado de enfraquecimento de ligações é a fonte da estabilização relativa dos ânions.

Assim, apesar de ainda em debate, é crescente o consenso entre químicos teóricos e experimentalistas de que os orbitais d do enxofre não exercem nenhuma interação ligante substancial em α -tiocarbânions. Para α -sulfinil e α -sulfonilcarbânions, porém, o papel dos orbitais d do enxofre na estabilização de carbânions é mais controverso, em parte por causa da escassez de estudos teóricos sobre esses sistemas moleculares.

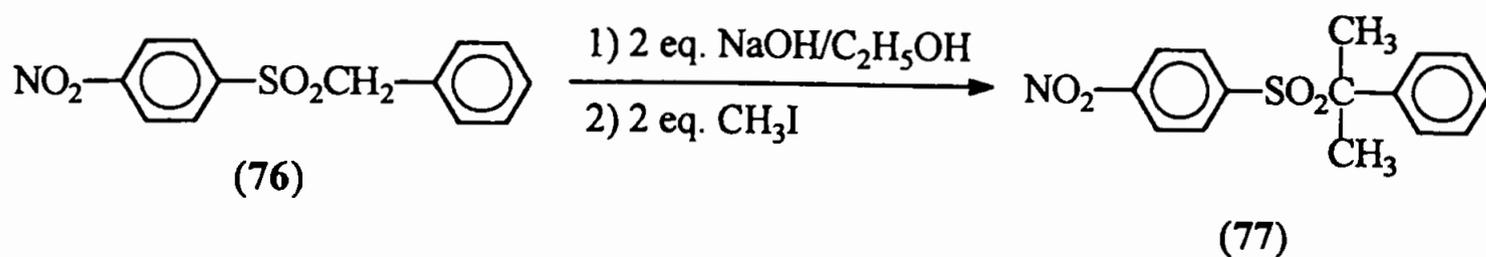
O grupo sulfonila é sabidamente um poderoso atraente de elétrons, com um valor de σ de Hammett comparável ao do grupo nitro¹⁵⁸. O efeito ativante do grupo sulfonila é conhecido desde a virada do século, quando Fromm e Wittmann¹⁵⁹ descreveram, em 1908, a reação entre a benzil *p*-nitrofenil sulfona (76) com iodeto de metila na presença hidróxido de sódio alcoólico, obtendo a sulfona dimetilada (77) correspondente (equação 53); com o passar dos anos, foram se acumulando cada vez mais evidências demonstrando o efeito estabilizador de carbânions do grupo sulfonila^{139b, 160}.

¹⁵⁸ ref. 135b, pág. 586

¹⁵⁹ E. Fromm, J. Wittmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 41, band II, 2270 (1908)

¹⁶⁰ E. A. Lehto, D. A. Shirley, *J. Org. Chem.*, 22 (8), 989 (1957), e referências internas (refs. 2-5)

EQUAÇÃO 53



Analogamente ao que ocorria com α -tiocarbânions, a estabilidade de α -sulfinil e α -sulfonilcarbânions, apoiada em evidências experimentais, era explicada por meio de estruturas de ressonância. Dados de pK_a de fenóis substituídos por grupos sulfinila e sulfonila mostram que o efeito atraente de elétrons de tais grupos é mais intenso quando na posição *para* que quando em *meta*, fato que se torna evidente a partir dos valores positivos de $\sigma_p - \sigma_m$ ¹⁵⁸ (tabela 5).

TABELA 5

VALORES DE pK_a DE FENÓIS SUBSTITUÍDOS EM H₂O A 25 °C

SUBSTITUINTE	pK_a	σ	$\sigma_p - \sigma_m$
<i>m</i> -CH ₃ SO	8,75	0,53	
<i>p</i> -CH ₃ SO	8,28	0,73	+ 0,20
<i>m</i> -CH ₃ SO ₂	8,40	0,70	
<i>p</i> -CH ₃ SO ₂	7,83	0,98	+ 0,28

Tal fato era explicado pela conjugação envolvendo o ion fenolato e os orbitais 3d do átomo de enxofre nos substituintes em *para* (figura 6), o que não ocorre quando os grupos estão em *meta*.

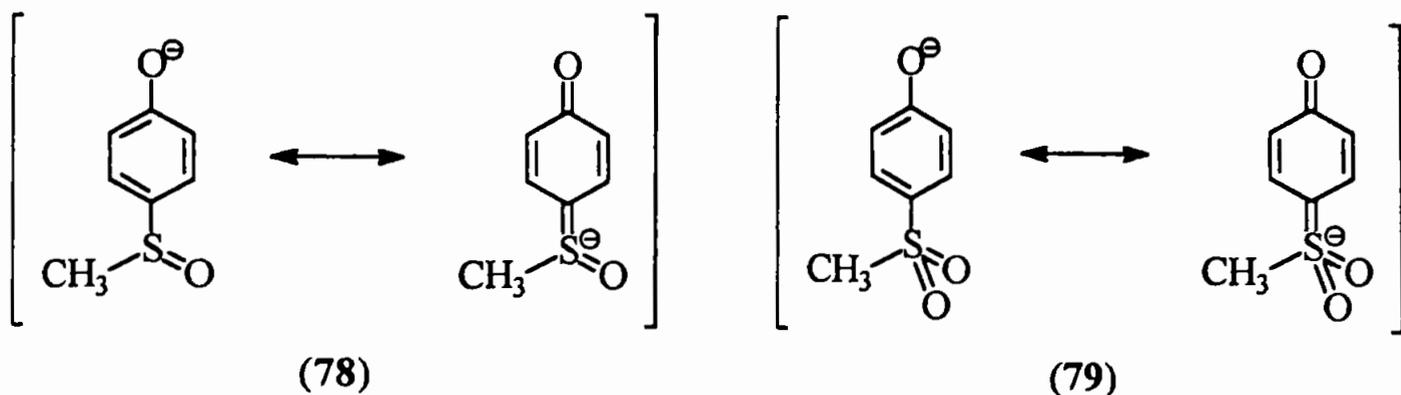


Figura 6. Estabilização proposta para íons fenolato substituídos pelos grupos sulfinila (78) e sulfonila (79) através da conjugação envolvendo o orbital 3d do átomo de enxofre.

Outros estudos, como os de Wolfe *et al.*¹⁵², Chassaing *et al.*^{154, 156} e Bourquet *et al.*¹⁵⁵ sobre a desprotonação de sulfóxidos e sulfonas apresentaram resultados coerentes com a visão de conjugação envolvendo os orbitais d do enxofre.

Contudo, estudos relativamente recentes mostraram que a tradicional analogia entre os grupos sulfonila e carbonila, baseada na propriedade comum de facilitar a transferência de prótons de um átomo de carbono adjacente pela estabilização do carbânion resultante, não pode ser estendida à maneira com que esses grupos promovem a deslocalização de elétrons em α -carbânions¹⁶¹, e nem os extensos estudos sobre íons enolato contribuem para a compreensão da estrutura de α -sulfonilcarbânions, pois estes envolvem a presença dos orbitais 3d do enxofre.

Em 1986, Bors e Streitwieser Jr.¹⁶² descreveram estudos teóricos *ab initio* sobre o ânion $\text{CH}_3\text{SO}_2\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_2$. Ao comparar a estrutura do carbânion com a da molécula neutra, os autores verificaram que, na presença de orbitais d sobre o enxofre, a desprotonação da dimetilsulfona produzia um carbânion planar, em que a ligação C–S era encurtada e as ligações S–O eram encumpridadas, como já observado nos estudos teóricos de Wolfe¹⁵². Porém, tais mudanças estruturais eram praticamente idênticas às obtidas na ausência de funções d, sugerindo que a mudança dos comprimentos das ligações não fosse causada por interações $(p \rightarrow d)_\pi$, mas que ligações $n-\sigma^*$ ou interações coulômbicas fossem importantes.

¹⁶¹ P. G. Simpson, W. N. Lipscomb, *J. Am. Chem. Soc.*, **83** (2), 490 (1961)

¹⁶² D. A. Bors, A. Streitwieser, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **108** (7), 1397 (1986)

Apesar da boa semelhança estrutural observada entre os ânions na presença e na ausência de orbitais d sobre o enxofre, os cálculos demonstraram algumas diferenças importantes. A primeira delas refere-se à diferença no comprimento da ligação S–O, mais pronunciada quando orbitais d eram levados em conta; tal fenômeno foi explicado considerando que tais orbitais seriam necessários na descrição correta da ligação S–O, o que a tornaria mais longa. Outra diferença observada foi que, na ausência de funções do tipo d, o carbânion obtido era piramidal; contudo, cálculos demonstraram que essa estrutura era apenas 0,57 kcal/mol mais energética que a estrutura plana, pequena demais para ser considerada significativa.

Assim, embora a análise das mudanças estruturais que acompanham a formação de $\text{CH}_3\text{SO}_2\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_2$ não tenha eliminado a possibilidade de ocorrência de conjugação, sob um ponto de vista energético essa interação demonstrou produzir pouca estabilização. Diferenças insignificantes nas afinidades protônicas, em análises de variação da população eletrônica e de mapas de densidade eletrônica do carbânion calculadas na presença e na ausência de orbitais d sobre o átomo de enxofre sugeriram fortemente que esses orbitais não fossem importantes em qualquer mecanismo de estabilização de α -sulfonilcarbânions.

Baseados em mapas de densidade eletrônica, os autores propuseram um mecanismo para a estabilização de α -sulfonilcarbânions. A análise de tais mapas demonstrou que os elétrons do centro carbaniônico têm uma natureza difusa e que a densidade de carga sofre um forte aumento em direção às ligações S–CH₃ e S–O e uma diminuição próximo ao átomo de enxofre. Como consequência, ocorre o deslocamento da nuvem eletrônica da ligação S–O para o orbital p do oxigênio, tornando-a fortemente polarizada e produzindo essencialmente um par de elétrons isolado no átomo de oxigênio; isso, por sua vez, cria um centro intensamente positivado sobre o átomo de enxofre, que por consequência estabiliza o centro aniônico adjacente. Assim, padrões de densidade eletrônica sugeriram que o principal mecanismo de estabilização do α -sulfonilcarbânion fosse o efeito de polarização envolvendo o grupo sulfonila através de interações com os orbitais σ^* .



CAPÍTULO 2

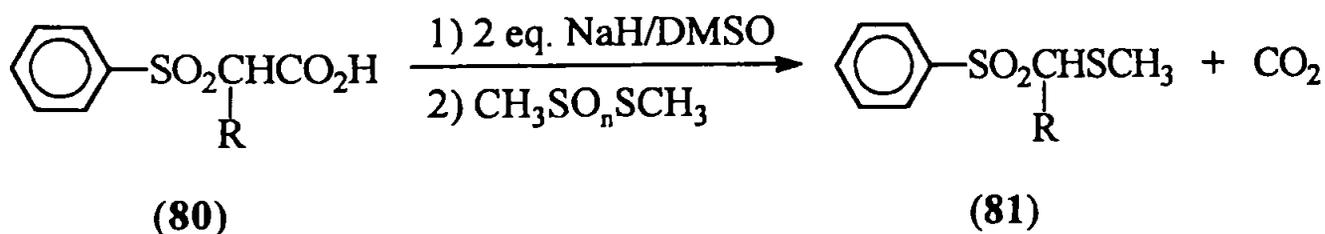
RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Introdução

Embora a literatura exiba um vasto material referente a reações de diânions de ácidos carboxílicos e, em menor extensão, de ácidos α -sulfenilcarboxílicos⁴² com reagentes eletrofílicos, existem poucos trabalhos envolvendo diânions de ácidos α -sulfonilcarboxílicos, todos eles do nosso grupo, que são relativamente recentes e se referem a reações de sulfenilação.

Em 1993, Wladislaw *et al.*¹⁶³ relataram a sulfenilação descarboxilativa de ácidos α -sulfonilcarboxílicos (80) pelo tratamento com 2,0 equivalentes de NaH/DMSO, seguido da adição de um agente sulfenilante (equação 54), método conveniente para a conversão de ácidos α -sulfonilcarboxílicos em sulfonas α -sulfeniladas (81).

EQUAÇÃO 54



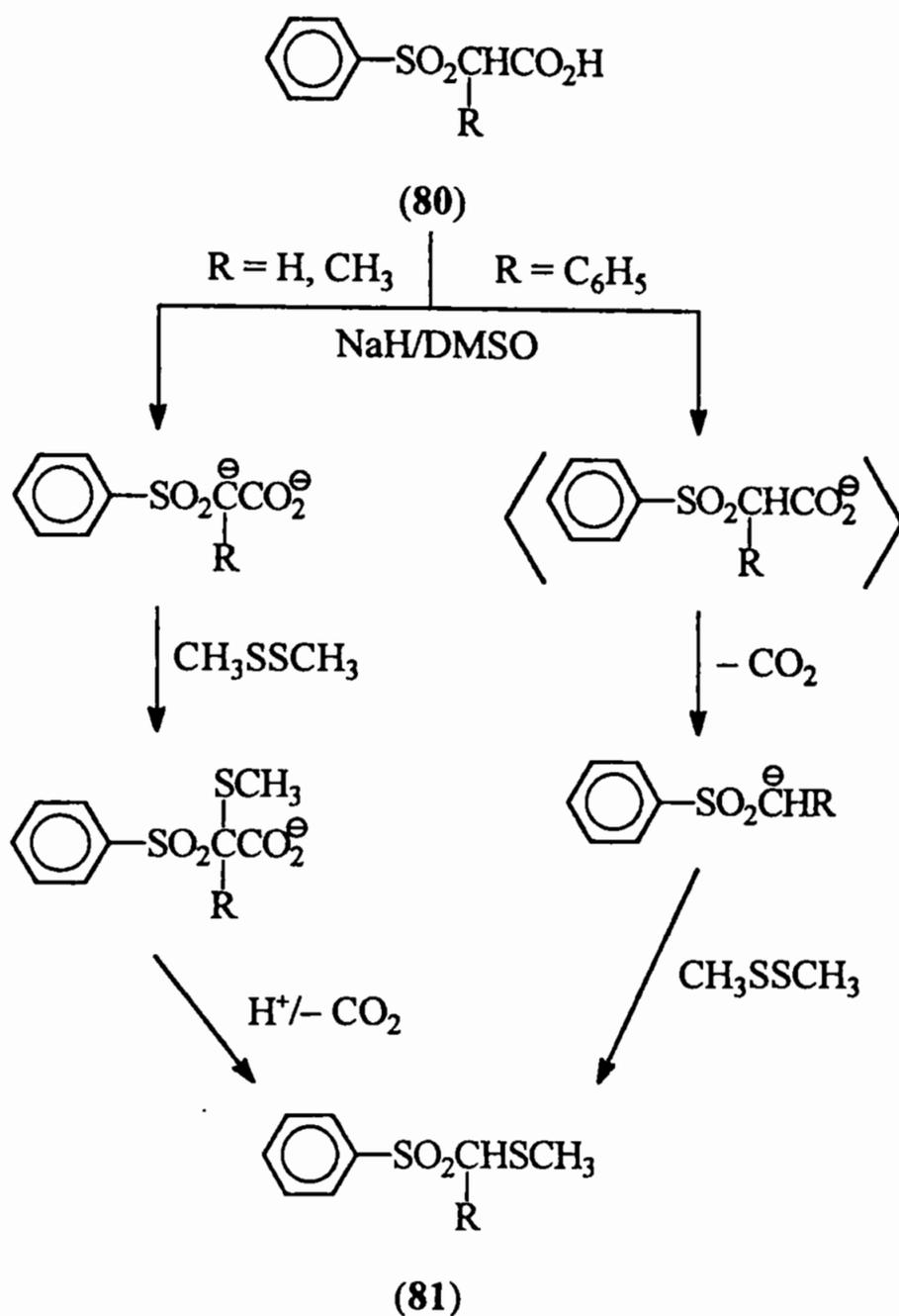
R = H (a), CH₃ (b), C₆H₅ (c)

n = 0, 2

¹⁶³ a) B. Wladislaw, L. Marzorati, C. Di Vitta, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 74 (1-4), 403 (1993)
b) B. Wladislaw, L. Marzorati, *Rev. Heteroat. Chem.*, 9, 47 (1993)

Experiências de deuteração e de captura do CO₂ liberado na descarboxilação realizadas com a finalidade de aprofundar o estudo mecanístico da reação^{163b} indicaram que a conversão de ácidos α -sulfonilcarboxílicos nas sulfonas α -sulfeniladas correspondentes pode ocorrer por dois mecanismos distintos, dependendo da natureza do substituinte. Assim, enquanto os ácidos alquilsustituídos fenilsulfonilacético (80a) e α -fenilsulfonilpropiónico (80b) reagem por um mecanismo de sulfenilação descarboxilativa, em que a descarboxilação é promovida pela sulfenilação de um diânion formado intermediariamente, para o ácido arilsustituído α -fenilsulfonilfenilacético (80c) a reação se dá através de uma descarboxilação sulfenilativa, na qual a formação do diânion é impedida pela rápida descarboxilação do α -sulfonilcarboxilato, favorecida pelo efeito estabilizador do grupo fenila (esquema 32). É interessante notar que o ácido α -fenilsulfonilisobutírico, que não possui átomos de hidrogênio em α , apresentou-se inerte sob as mesmas condições reacionais, o que representou uma evidência adicional em favor da intermediação de um α -diânion nas reações de ácidos α -alquilsustituídos.

ESQUEMA 32



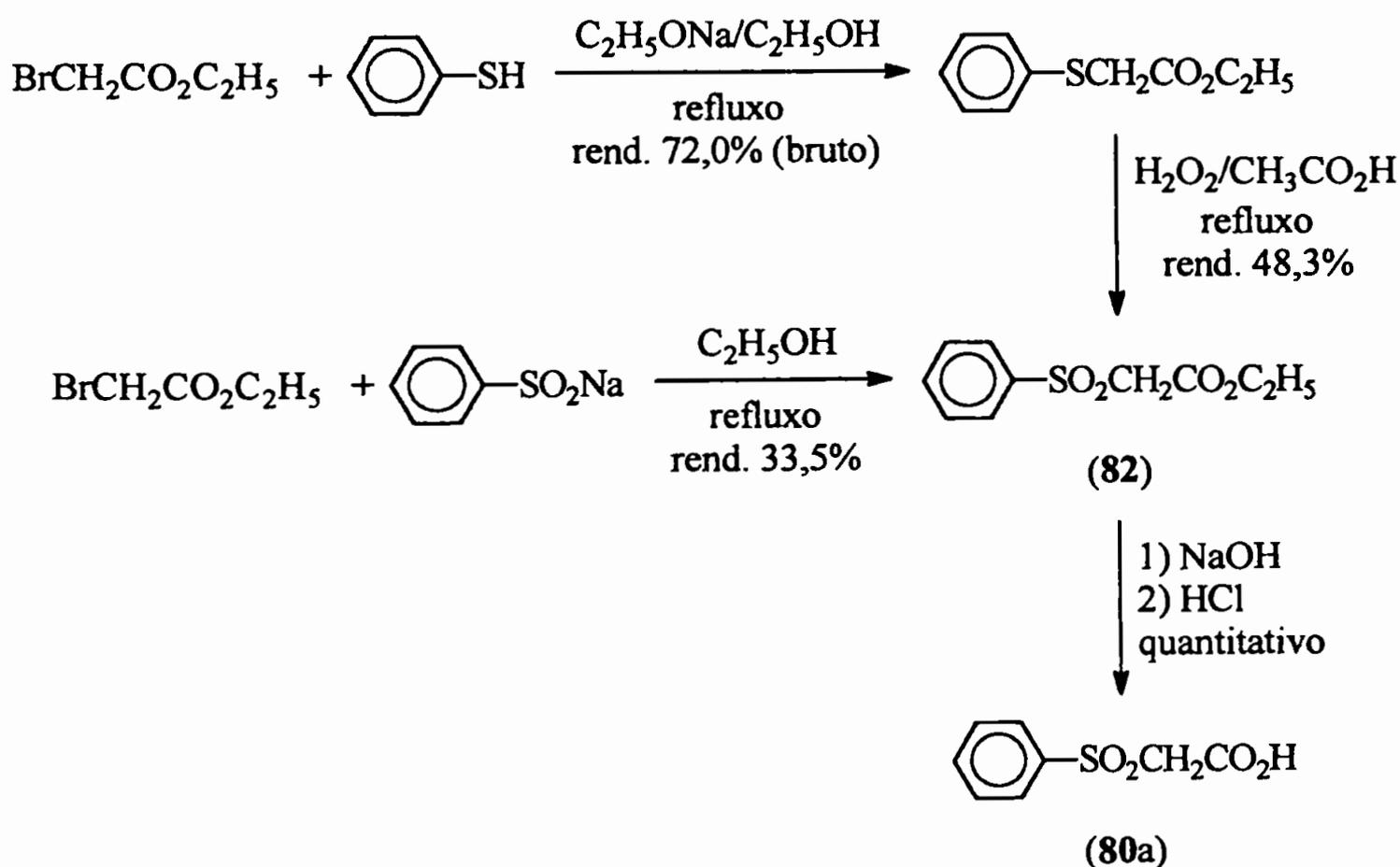
Esses estudos de reações de ácidos α -sulfonilcarboxílicos com agentes sulfenilantes foram posteriormente desenvolvidos e complementados^{7, 164}, despertando o interesse pela investigação de reações de alquilação desses ácidos, que constituem o objeto dessa tese.

¹⁶⁴ N. F. Claro Júnior, *Reações de Sulfenilação de Ácidos α -Sulfonil Carboxílicos*, Tese de Doutorado, Instituto de Química – USP (1997)

2. Obtenção dos ácidos α -sulfonilcarboxílicos

O ácido fenilsulfonilacético (**80a**) foi obtido pela hidrólise do respectivo éster etílico (**82**), o qual foi sintetizado por duas rotas distintas: reação com benzenotiolato de sódio seguida de oxidação com H_2O_2 /ácido acético glacial¹⁶⁵, ou pela reação direta entre bromoacetato de etila e benzenossulfonato de sódio¹⁶⁶ (esquema 33).

ESQUEMA 33



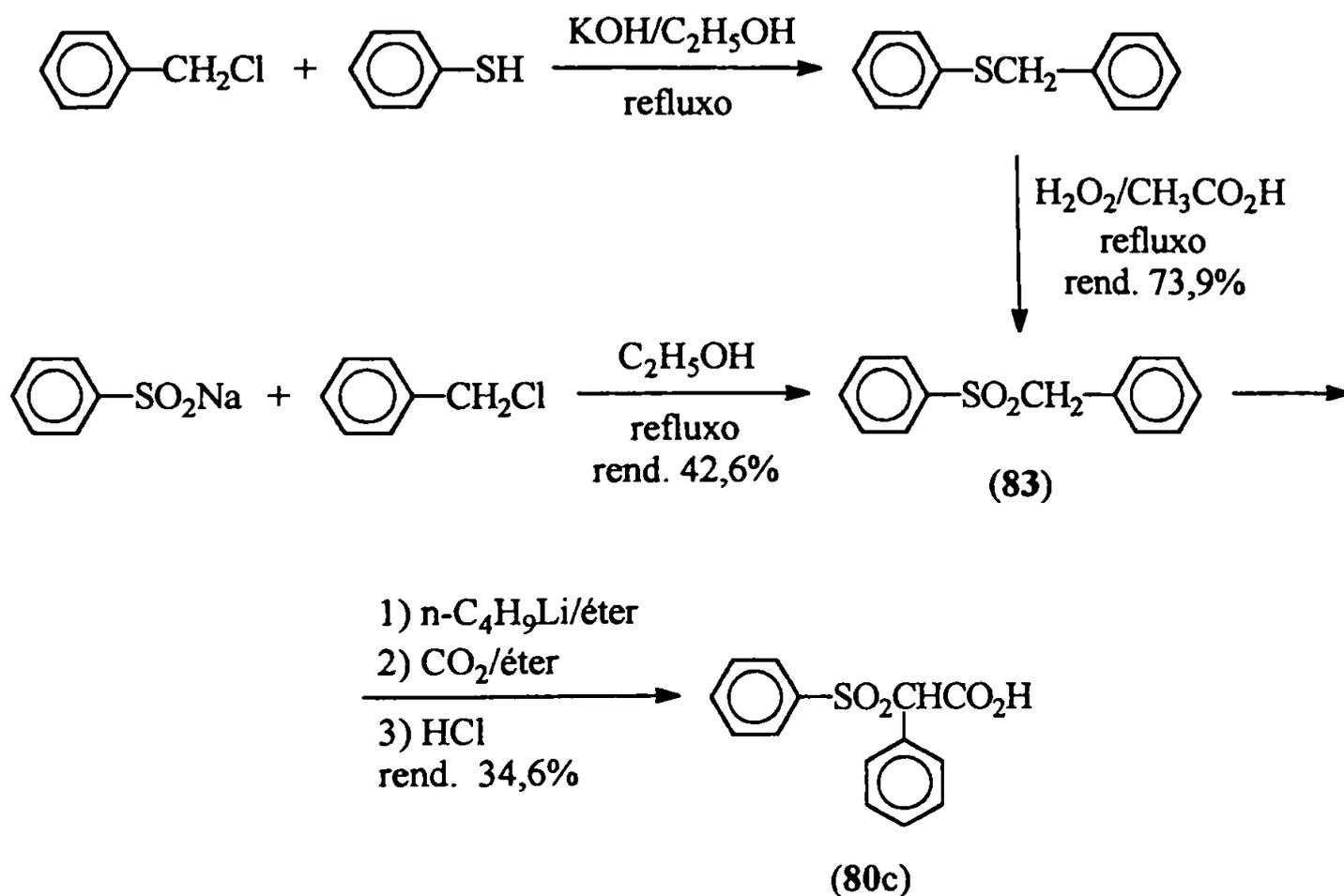
A obtenção de (**80a**) através da oxidação do respectivo sulfeto demonstrou-se insatisfatória devido ao baixo rendimento da etapa de oxidação e à dificuldade de eliminação do ácido acético do produto reacional.

¹⁶⁵ G. A. Russel, J. M. Pecoraro, *J. Org. Chem.*, **44** (22), 3990 (1979)

¹⁶⁶ W. C. Ashley, R. L. Shriner, *J. Am. Chem. Soc.*, **54** (11), 4410 (1932)

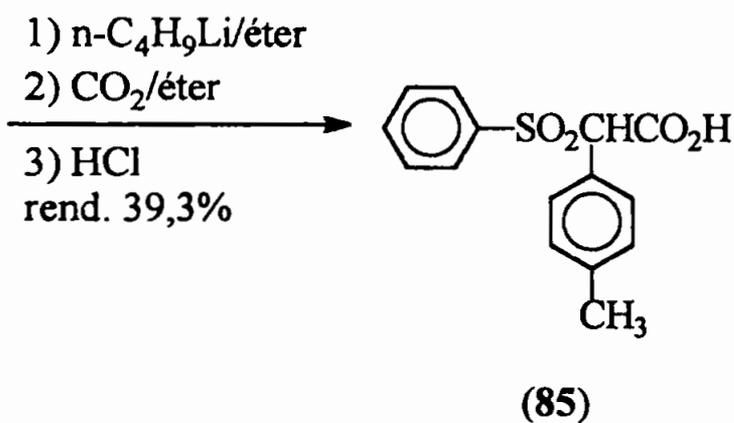
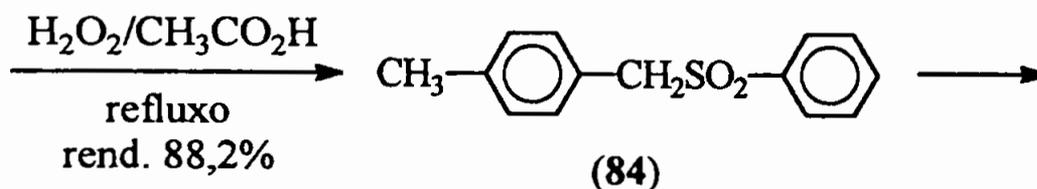
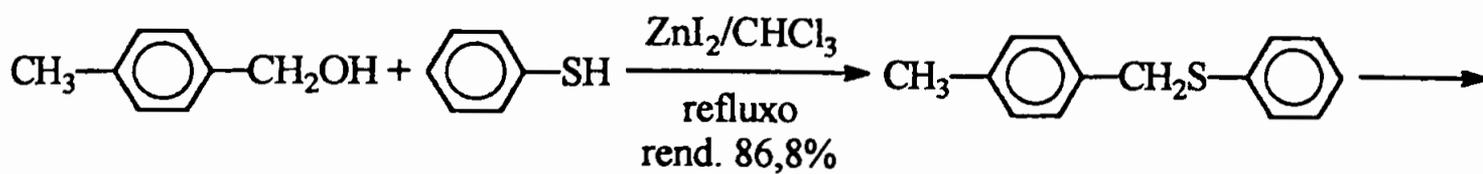
O ácido α -fenilsulfonilfenilacético (**80c**) foi obtido diretamente pela carbonatação da benzil fenil sulfona¹⁶⁰ (**83**) (esquema 34).

ESQUEMA 34



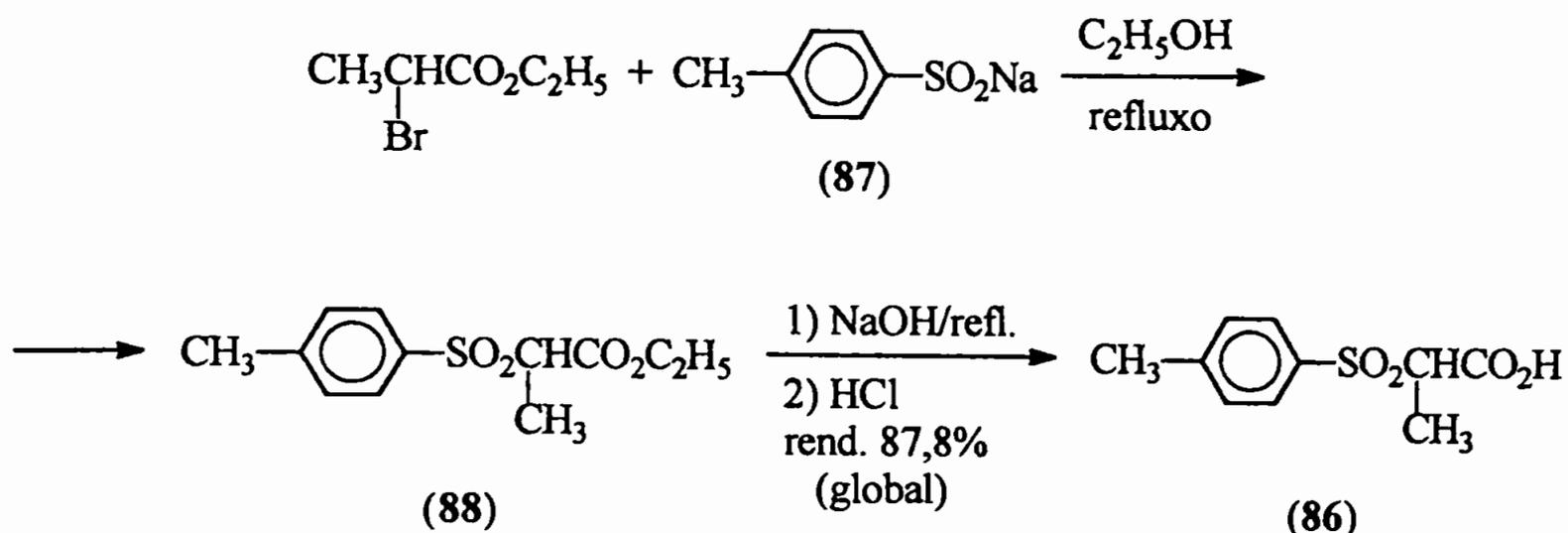
Analogamente, a carbonatação da fenil *p*-metilbenzil sulfona (**84**) produziu o ácido α -fenilsulfonil-*p*-metilfenilacético (**85**) (esquema 35).

ESQUEMA 35



O ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico (86) foi obtido a partir da reação entre o α -bromopropionato de etila e o *p*-toluenossulfinato de sódio (87), seguida pela hidrólise do α -sulfoniléster (88) (esquema 36).

ESQUEMA 36



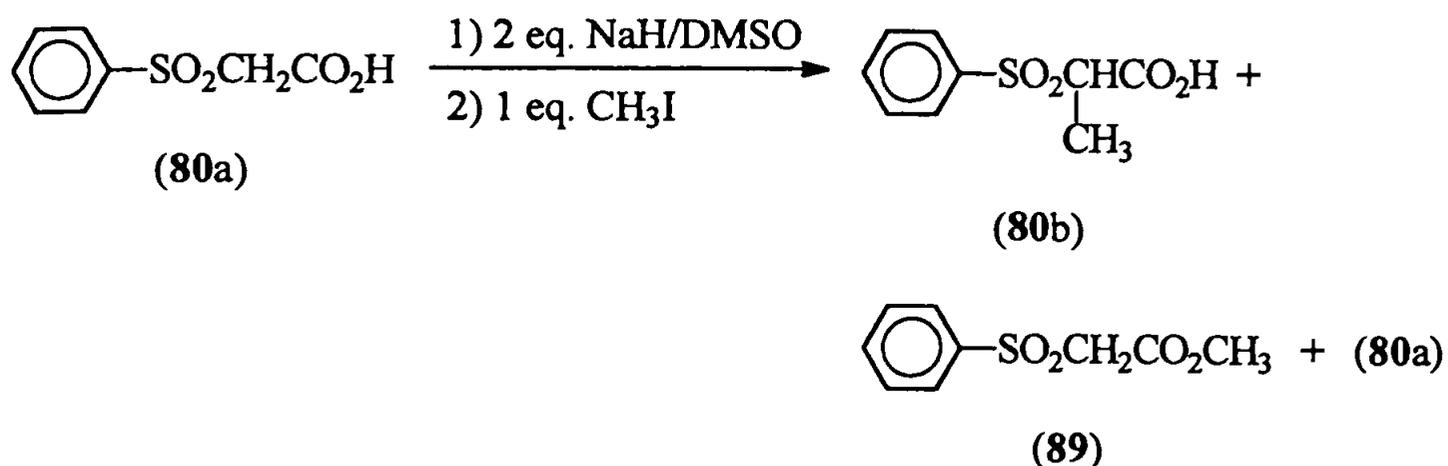
Apesar de os estudos com os ácidos α -alquil e α -arilsustituídos terem sido feitos em paralelo, serão apresentados separadamente devido à grande diferença de comportamento observada entre os dois tipos de ácido.

3. Reações de alquilação de ácidos α -sulfonilcarboxílicos α -alquilsustituídos

Conforme relatado por Creger³⁸, α -diânions de ácidos carboxílicos gerados com a utilização de LDA/THF podem ser facilmente alquilados. Porém, devido à baixa solubilidade de ácidos α -sulfonilcarboxílicos em solventes apolares, os estudos foram iniciados empregando NaH/DMSO na geração de α -sulfonildiânions, de acordo com o relatado por Wladislaw *et al.*¹⁶³ em seus estudos sobre a sulfenilação de ácidos α -sulfonilcarboxílicos.

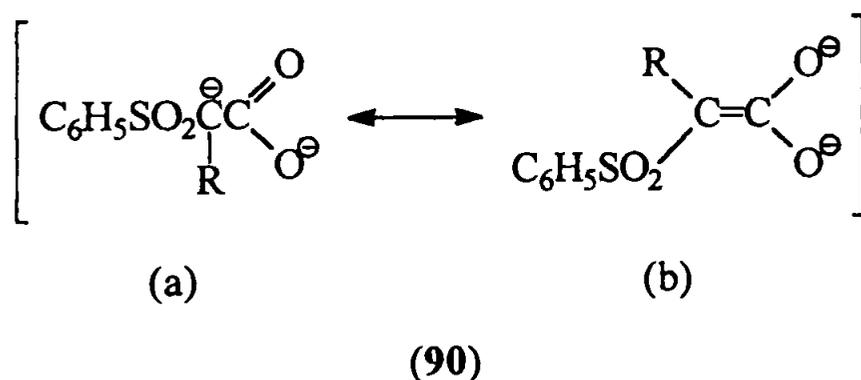
Inicialmente, o ácido fenilsulfonilacético (80a) foi tratado com 2,1 equivalentes de NaH/DMSO seguidos pela adição de 1,2 equivalentes de iodeto de metila. A reação, acompanhada por cromatografia gasosa, produziu uma mistura do ácido α -metilado (64b), do ácido de partida e do respectivo éster metílico (89) (equação 55).

EQUAÇÃO 55



Apesar de o diânion intermediário ser um nucleófilo bidentado, capaz de reagir tanto no carbono- α quanto nos oxigênios carboxílicos, esse resultado chamou a atenção, pois, diferentemente de o que se observa na alquilação de ácidos carboxílicos^{28, 58} e na sulfenilação de ácidos α -sulfonilcarboxílicos^{163, 164}, a alquilação do ácido fenilsulfonilacético (80a) levou inesperadamente à reação no oxigênio carboxílico, produzindo um éster.

Tal fato pode ser explicado analisando a estrutura do diânion (90). Devido à presença do grupo sulfonila, que possui um forte efeito atraente de elétrons, a forma canônica (90a) é mais estabilizada em relação à análoga não contendo o grupo sulfonila. Assim, diminui a contribuição de (90b) no híbrido de ressonância, e o diânion apresenta um maior caráter nucleofílico no átomo de oxigênio carboxílico, o que favorece a formação de ésteres.



É importante ressaltar que, mesmo na presença de íons sódio ou potássio, que, diferentemente de o que ocorre com o lítio, não se complexam aos oxigênios carboxílicos, diânions de ácidos não contendo o grupo sulfonila não são alquilados no oxigênio¹⁶⁷. Essa diferença em relação à reação de sulfenilação, em que não há reação nos oxigênios carboxílicos, é facilmente explicada, pois o oxigênio é uma base dura e o enxofre é um ácido mole e, portanto, não reagem entre si.

Na tentativa de diminuir o grau de esterificação, realizaram-se outras experiências em temperaturas mais baixas e/ou na presença de THF. Com isso, esperava-se que a diminuição de reatividade do diânion decorrente do abaixamento da temperatura fosse mais intensa no átomo de oxigênio, enquanto que a adição de THF tinha por objetivo diminuir a polaridade do meio reacional, proporcionando uma maior associação entre o cátion e os oxigênios carboxílicos e dificultando a alquilação. Em ambos os casos esperava-se que tais mudanças diminuíssem ou eventualmente impedissem a esterificação; contudo, nessas experiências ou não se obteve reação ou não se pôde identificar o produto de reação. Mesmo a mudança do agente alquilante para brometo de benzila – reagente mais volumoso que o iodeto de metila – não surtiu efeito (tabela 6).

¹⁶⁷ confira Capítulo 1 – Diânions de Ácidos Carboxílicos, item 3.1, pág. 36

TABELA 6

EXPERIÊNCIAS DE ALQUILAÇÃO DO ÁCIDO FENILSULFONILACÉTICO (80a) UTILIZANDO NaH COMO BASE^a E DIFERENTES SOLVENTES E ALQUILANTES

SOLVENTE	ALQUILANTE ^b	TEMPERATURA	TEMPO	PRODUTO ^c
DMSO	CH ₃ I	t. a.	2 h	C ₆ H ₅ SO ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H + C ₆ H ₅ SO ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃ + (80a)
THF	CH ₃ I	- 10 a - 5 °C	2 h	não reagiu
DMSO/THF 1:2	CH ₃ I	- 10 °C	2 h	mistura complexa de produtos
DMSO	CH ₃ I	0 °C	2 h	mistura complexa de produtos
DMSO	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	t. a.	4 h	mistura complexa de produtos

^a condições de geração do diânion: 2,0 eq. NaH/1 h/t. a./atmosfera inerte

^b 1,0 equivalente

^c determinado por RMN-¹H

Visando ao uso de condições reacionais mais brandas, realizaram-se algumas experiências com o ácido fenilsulfonilacético (80a) em transferência de fase, utilizando o sistema sólido-líquido. Contudo, em todas as experiências, recuperou-se o ácido de partida inalterado (tabela 7).

TABELA 7

EXPERIÊNCIAS DE ALQUILAÇÃO DO ÁCIDO FENILSULFONILACÉTICO (80a)
EM TRANSFERÊNCIA DE FASE^{a, b} EMPREGANDO CLORETO DE BENZILA
COMO ALQUILANTE E TEBAC^c COMO CATALISADOR

BASE	CATALISADOR	TEMPERATURA	PRODUTO ^d
K ₂ CO ₃	1,0 equivalente	t. a.	(80a)
KOH	1,0 equivalente	t. a.	(80a)
KOH	2,0 equivalentes	t. a.	(80a)
KOH	2,0 equivalentes	40 °C	(80a)

^a condições reacionais: agitação com 2,0 eq. base/1,0 eq. alquilante/6 h/atmosfera inerte

^b solvente: benzeno

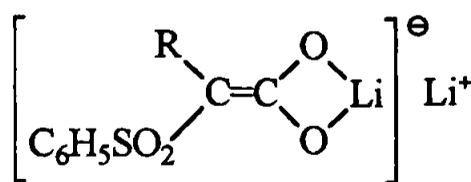
^c TEBAC: C₆H₅CH₂N(C₂H₅)₃Cl

^d determinado por RMN-¹H

Experiências análogas de sulfenilação do mesmo ácido realizadas em nosso laboratório foram igualmente mal-sucedidas¹⁶⁴, ratificando os resultados das experiências de alquilação e indicando que diânions de ácidos α -sulfonilcarboxílicos, caso se formem, não são reativos em condições de transferência de fase.

Diante desses resultados, decidiu-se pelo emprego das condições mais enérgicas descritas na literatura para as alquilações de ácidos carboxílicos não substituídos⁴³ através do uso de LDA em THF/HMPA. Desta forma, pretendia-se facilitar a formação do diânion e proporcionar a alquilação no carbono- α ; além disso, esperava-se que a presença de íons Li⁺ diminuísse a possibilidade de esterificação devido à sua complexação aos oxigênios carboxílicos¹⁶⁸ (91). Porém, o emprego de THF tornou necessária a utilização de HMPA como co-solvente a fim de se obter uma solução homogênea após a formação do diânion^{43, 44}.

¹⁶⁸ confira Capítulo 1 – Diânions de Ácidos Carboxílicos, item 2, págs. 31-3



(91)

A tabela 8 ilustra os resultados das experiências de alquilação com o ácido fenilsulfonilacético (80a) e LDA. Nestas experiências, em que foi variada a quantidade de HMPA, observou-se a formação tanto do ácido monoalquilado quanto do dialquilado, com predomínio do primeiro. A formação de tal mistura mostrou a inviabilidade da utilização dessa reação com finalidades sintéticas devido à formação de uma grande quantidade do ácido dialquilado e à dificuldade inerente de isolamento dos produtos.

Apesar de tal resultado diferir do observado para a alquilação de ácidos carboxílicos não contendo o grupo sulfonila – em que normalmente, à exceção de alguns casos específicos, não se observa dialquilação^{44, 52, 58} –, esta tendência é observada na alquilação de α -sulfonilcarbânions com eletrófilos reativos e desimpedidos¹⁶⁹, como é o caso do iodeto de metila. Em vista disso, foi realizada uma experiência visando exclusivamente à dialquilação, em que se obteve o ácido α -fenilsulfonilisobutírico em 87% de rendimento. Os resultados obtidos encontram-se na tabela 8.

¹⁶⁹ J. S. Grossert, J. Hoyle, D. L. Hooper, *Tetrahedron*, **40** (7), 1135 (1984)

TABELA 8

EXPERIÊNCIAS DE ALQUILAÇÃO DO ÁCIDO FENILSULFONILACÉTICO (80a)
EM FASE HOMOGÊNEA UTILIZANDO LDA/THF/HMPA COMO BASE E IODETO
DE METILA COMO ALQUILANTE

LDA ^a	HMPA ^c	ALQUILANTE ^d	PRODUTO (mono:di) ^e
2,5 eq. ^b	2,7 eq.	1,3 eq.	C ₆ H ₅ SO ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H + C ₆ H ₅ SO ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H (4:1)
2,0 eq.	1,1 eq.	1,0 eq.	C ₆ H ₅ SO ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H + C ₆ H ₅ SO ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H (3:1)
3,0 eq. ^b	2,2 eq.	2,1 eq.	C ₆ H ₅ SO ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H (87%) ^f

^a agitação por 15 min/0 °C/atmosfera inerte

^b gerado "in situ" a partir de diisopropilamina/n-butil-lítio

^c agitação por 20 min/0 °C

^d agitação por 2 h/t. a.

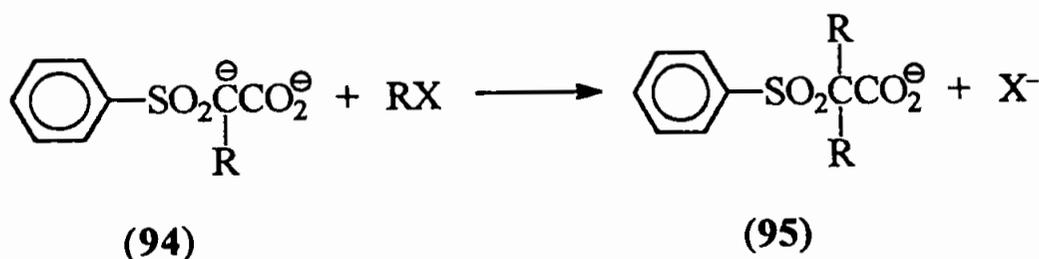
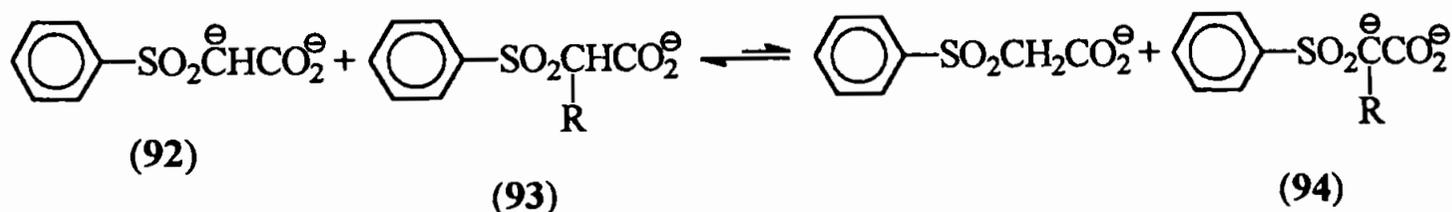
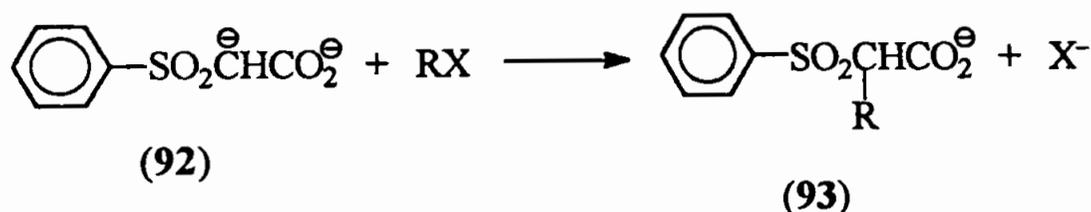
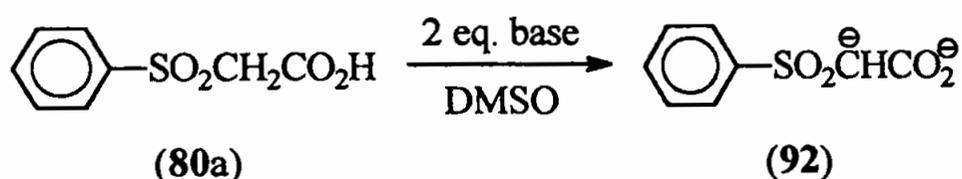
^e proporção obtida por RMN-¹H

^f rendimento do produto isolado

Um fator importante a ser observado é que, como esperado, o emprego de LDA impediu a formação de produtos de *O*-alquilação. Esse resultado apontou para a importância da presença de íons Li⁺ no meio reacional para o sucesso da alquilação por possibilitar a reação apenas no carbono- α .

A formação de uma mistura de ácidos sulfonilacéticos mono e dialquilados pode ser explicada considerando o estabelecimento de um equilíbrio entre o diânion (92) e o α -alquilcarboxilato (93), gerando o α -alquildiânion (94) que, ao reagir com uma segunda molécula do alquilante, produz o ácido dialquilado (95) (esquema 37).

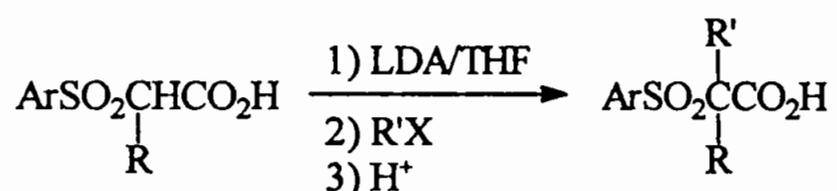
ESQUEMA 37



Apesar de o equilíbrio que leva à formação do diânion α -alquilado (94) estar deslocado para a esquerda devido à menor acidez do α -alquilcarboxilato (93), a subsequente alquilação de (98) provoca o deslocamento do equilíbrio para a direita e possibilita a formação de quantidades mensuráveis do ácido α,α -dialquilado (95).

Embora a mudança de base tenha evitado a ocorrência de esterificação, não foi possível obter o ácido monoalquilado puro, que sempre se apresentava contaminado pelo composto dialquilado. Entretanto, estes resultados mostraram que, partindo de um ácido α -sulfonilcarboxílico α -monoalquilado, poder-se-ia obter o ácido dialquilado misto correspondente (equação 56), pois não ocorre *O*-alquilação.

EQUAÇÃO 56



Considerou-se de muito interesse a investigação desta reação, pois ela possibilitaria a obtenção de ácidos α -sulfonilcarboxílicos contendo diferentes substituintes em alfa. Dessa forma, foram realizadas experiências de alquilação do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico (**86**) empregando diisopropilamina/*n*-butil-lítio como base, THF/HMPA como solvente e diferentes alquilantes. Em todos os casos obtiveram-se os respectivos ácidos alquilados juntamente com quantidades consideráveis do ácido de partida (tabela 9).

TABELA 9

EXPERIÊNCIAS DE ALQUILAÇÃO^a DO
 ÁCIDO α -(*p*-TOLILSULFONIL)PROPIÔNICO (86) EM FASE HOMOGÊNEA
 UTILIZANDO LDA^b/THF/HMPA COMO BASE

ALQUILANTE ^c	PRODUTO ^d (%) ^e
CH ₃ I	CH ₃ CHTsCO ₂ H (34,5) + (CH ₃) ₂ CHTsCO ₂ H (14,5)
C ₂ H ₅ I	CH ₃ CHTsCO ₂ H (29,5) + CH ₃ C(C ₂ H ₅)TsCO ₂ H (19,1)
C ₆ H ₅ CH ₂ Br	CH ₃ CHTsCO ₂ H (15,6) + CH ₃ C(CH ₂ C ₆ H ₅)TsCO ₂ H (66,5)

^a reação com LDA por 15 min/0 °C, seguida da agitação com 1,1 eq. HMPA/20 min/t. a./atmosfera inerte

^b gerado "in situ" a partir de diisopropilamina/n-butil-lítio

^c 1,1 eq./4 h/t. a.

^d impurificado por HMPA

^e porcentagens obtidas por CG, referentes ao produto bruto

Ts: *p*-CH₃C₆H₄SO₂

Contudo, apesar de tais condições reacionais permitirem somente a alquilação em alfa, como desejado, havia o inconveniente da presença de HMPA, que impossibilitava a purificação do produto final por se tratar de um solvente de difícil eliminação. Experiências realizadas na ausência de HMPA, ou abaixo de uma quantidade mínima (2,2 equivalentes), produziram misturas complexas, em que não se observou a presença do produto de alquilação (tabela 10). Tais resultados demonstram a importância do emprego de HMPA como co-solvente para a dissolução do diânion e, conseqüentemente, para o sucesso da reação.

TABELA 10

EXPERIÊNCIAS DE ALQUILAÇÃO^a DO
 ÁCIDO α -(*p*-TOLILSULFONIL)PROPIÔNICO (86)
 EM FUNÇÃO DA QUANTIDADE DE HMPA

QUANTIDADE DE HMPA	PRODUTO
—	mistura complexa
1,6 eq.	mistura complexa + HMPA
2,2 eq.	(CH ₃) ₂ CTsCO ₂ H + CH ₃ CHTsCO ₂ H + HMPA

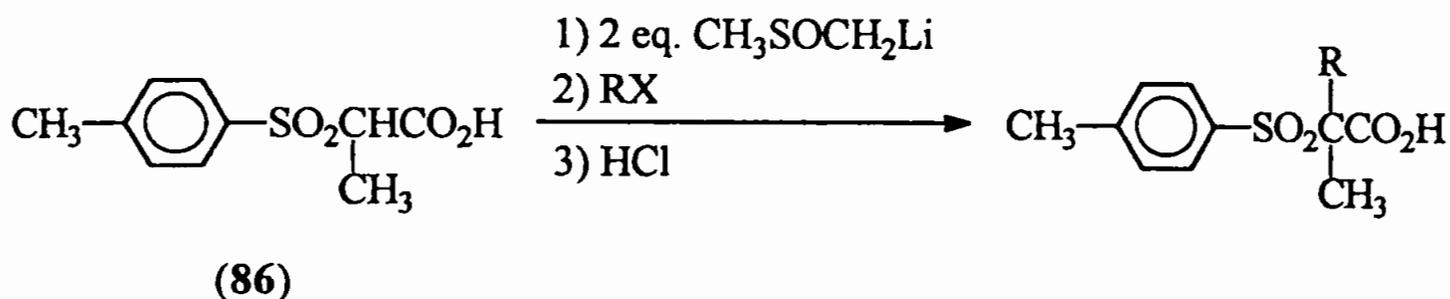
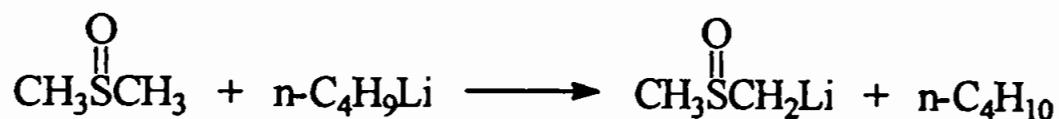
^a condições reacionais: 2,2 eq. diisopropilamina/n-butil-lítio/ 1,1 eq.

CH₃I/4 h/t. a./atmosfera inerte

Ts: *p*-CH₃C₆H₄SO₂

Diante desse problema, ocorreu-nos empregar como base o metilsulfinil carbânion (gerado a partir da adição de n-butil-lítio ao DMSO) nas reações de alquilação do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiônico (86). Esse sistema seria vantajoso pois, além da presença de íons Li⁺, fundamental para impedir a alquilação no oxigênio carboxílico, dispensaria o emprego do HMPA necessário à dissolução do diânion quando da utilização de LDA/THF, pois o DMSO é um solvente suficientemente polar para dissolver o diânion intermediário, produzindo uma solução homogênea e favorecendo a alquilação (esquema 38).

ESQUEMA 38



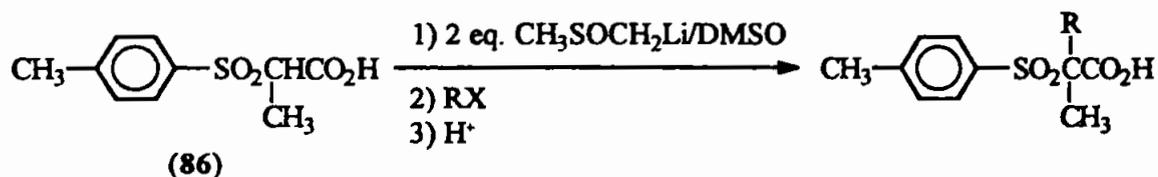
Apesar de tais condições não serem usuais para a geração de diânions de ácidos carboxílicos, a literatura registra um caso em que condições semelhantes são utilizadas na obtenção de β -hidroxissulfóxidos¹⁷⁰.

De fato, o tratamento do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico (86) com 2,0 equivalentes de $\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{Li}/\text{DMSO}$ e 1,05 equivalentes de brometo de benzila produziu o respectivo ácido α -alquilado em elevado rendimento, demonstrando a viabilidade dessa reação; o emprego de outros agentes alquilantes também foi bem-sucedido (tabela 11).

¹⁷⁰ E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **87** (6), 1345 (1965)

TABELA 11

ALQUILAÇÃO^a DO ÁCIDO α -(*p*-TOLILSULFONIL)PROPIÔNICO (86)
 EMPREGANDO CH₃SOCH₂Li^b/DMSO COMO BASE



ALQUILANTE	PRODUTO	RENDIMENTO ^c (%)
C ₆ H ₅ CH ₂ Br	CH ₃ C(CH ₂ C ₆ H ₅)TsCO ₂ H	76,0
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ Br	CH ₃ C(CH ₂ C ₆ H ₄ <i>p</i> -CH ₃)TsCO ₂ H	52,2
CH ₃ I	(CH ₃) ₂ CTsCO ₂ H	28,0

^a reação com 2,0 eq. CH₃SOCH₂Li/DMSO/1 h/t. a., seguida da agitação com 1,05 eq. alquilante/1 h/t. a./ atmosfera inerte

^b gerado "in situ" a partir de DMSO/*n*-butil-lítio

^c após purificação por coluna cromatográfica em sílica gel

Ts: *p*-CH₃C₆H₄SO₂

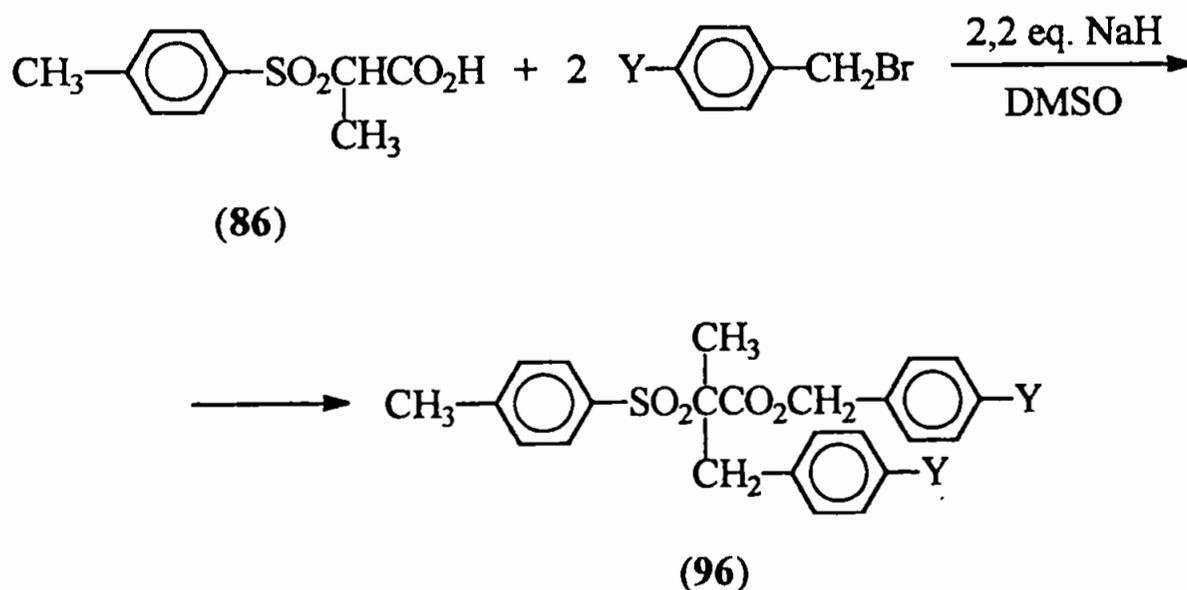
Apesar de tais condições levarem aos produtos desejados com elevado grau de conversão (de 70 a 80%, verificado cromatograficamente), a mistura reacional final apresentava-se, devido à presença de DMSO, como um óleo de difícil purificação. À exceção do produto da reação com brometo de benzila, a purificação por meio de cromatografia de coluna não foi satisfatória: no caso da reação com brometo de *p*-metilbenzila foram necessárias duas purificações, obtendo-se um rendimento pouco acima de 50% do produto isolado e, no caso do iodeto de metila, o rendimento foi muito baixo, devendo-se possivelmente à ineficiência da separação dos produtos na coluna devido à semelhança entre o ácido de partida e o produto alquilado; o emprego de diferentes eluentes não possibilitou uma melhor purificação desses compostos.

Assim, verificou-se que o emprego de $\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{Li}/\text{DMSO}$ propicia a alquilação de ácidos α -sulfonilcarboxílicos com elevado grau de conversão, sem a ocorrência de esterificação. Contudo, o único inconveniente está na presença de DMSO, que pode dificultar o isolamento do produto final.

Paralelamente a esses estudos, foram feitas experiências de alquilação com o ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico (86) na presença de NaH/DMSO . Como já foi relatado (págs. 122-25), quando o ácido fenilsulfonilacético (80a) era submetido a condições de alquilação na presença de NaH/DMSO , obtinha-se uma mistura de três produtos, em que um deles era éster correspondente. Assim, considerou-se que partindo do ácido α -sulfonilpropiónico (86) e empregando 2,0 equivalentes de alquilante poder-se-ia obter o respectivo éster α -alquilado, o que constituiria uma nova rota para a síntese destes compostos.

Reações preliminares com iodeto de metila e iodeto de etila produziram os respectivos ésteres α -alquilados desejados sob a forma de um óleo de difícil purificação, porém o emprego de brometos de benzila substituídos levou à formação dos respectivos ésteres α -benzilados (96a-c) sólidos, de fácil purificação, produtos inéditos na literatura (esquema 39). Os resultados obtidos encontram-se sumarizados na tabela 12.

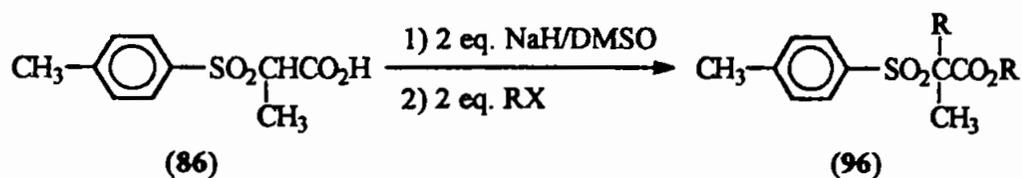
ESQUEMA 39



Y = H (a); CH_3 (b); CH_3O (c)

TABELA 12

ALQUILAÇÃO^a DO ÁCIDO α -(*p*-TOLILSULFONIL)PROPIÔNICO (86)
EMPREGANDO NaH/DMSO COMO BASE



ALQUILANTE	PRODUTO	RENDIMENTO ^b (%)
C ₆ H ₅ CH ₂ Br	CH ₃ C(CH ₂ C ₆ H ₅)TsCO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	71,4
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ Br	CH ₃ C(CH ₂ C ₆ H ₄ <i>p</i> -CH ₃)TsCO ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ <i>p</i> -CH ₃	61,4
<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ Br	CH ₃ C(CH ₂ C ₆ H ₄ <i>p</i> -OCH ₃)TsCO ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ <i>p</i> -OCH ₃	46,8

^a reação com 2,0 eq. NaH/DMSO/1 h/t. a., seguida de agitação com 2,2 eq. alquilante/2 h/t. a./atmosfera inerte

^b após purificação por coluna cromatográfica em sílica gel

Ts: *p*-CH₃C₆H₄SO₂

Como nas condições empregadas as reações de alquilação ocorrem através de ânions, tornou-se de interesse verificar qual era o sítio preferencial de alquilação, ou seja, desejava-se determinar se a alquilação ocorria inicialmente no átomo de carbono- α ou no átomo de oxigênio carboxílico. Para tanto, efetuou-se uma experiência de alquilação do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico (86) em NaH/DMSO empregando apenas 1,1 equivalentes de brometo de benzila. A análise do produto por cromatografia gasosa e por RMN-¹H demonstrou que este se tratava de uma mistura do ácido α -benzilado e do correspondente éster benzílico na proporção aproximada de 3:1, indicando que a reatividade do carbono- α é maior que a do oxigênio carboxílico.

Os resultados obtidos no estudo das reações de alquilação de ácidos α -sulfonilcarboxílicos α -alquilsustituídos permitiram tirar as seguintes conclusões:

as reações de alquilação pelo emprego de NaH/DMSO ocorrem tanto no carbono- α quanto no oxigênio carboxílico, produzindo ésteres α -alquilsustituídos;

a alquilação do ácido sulfonilacético não é seletiva, conduzindo a misturas de produtos mono e dialquilados, independentemente da base utilizada;

as reações de alquilação de ácidos α -sulfonilcarboxílicos não podem ser efetuadas pelo emprego de condições de transferência de fase;

as reações de alquilação pelo emprego de LDA/THF ocorrem somente no carbono- α . Entretanto, a falta de solubilidade do substrato dificulta a reação e torna necessária a adição de HMPA, de difícil eliminação;

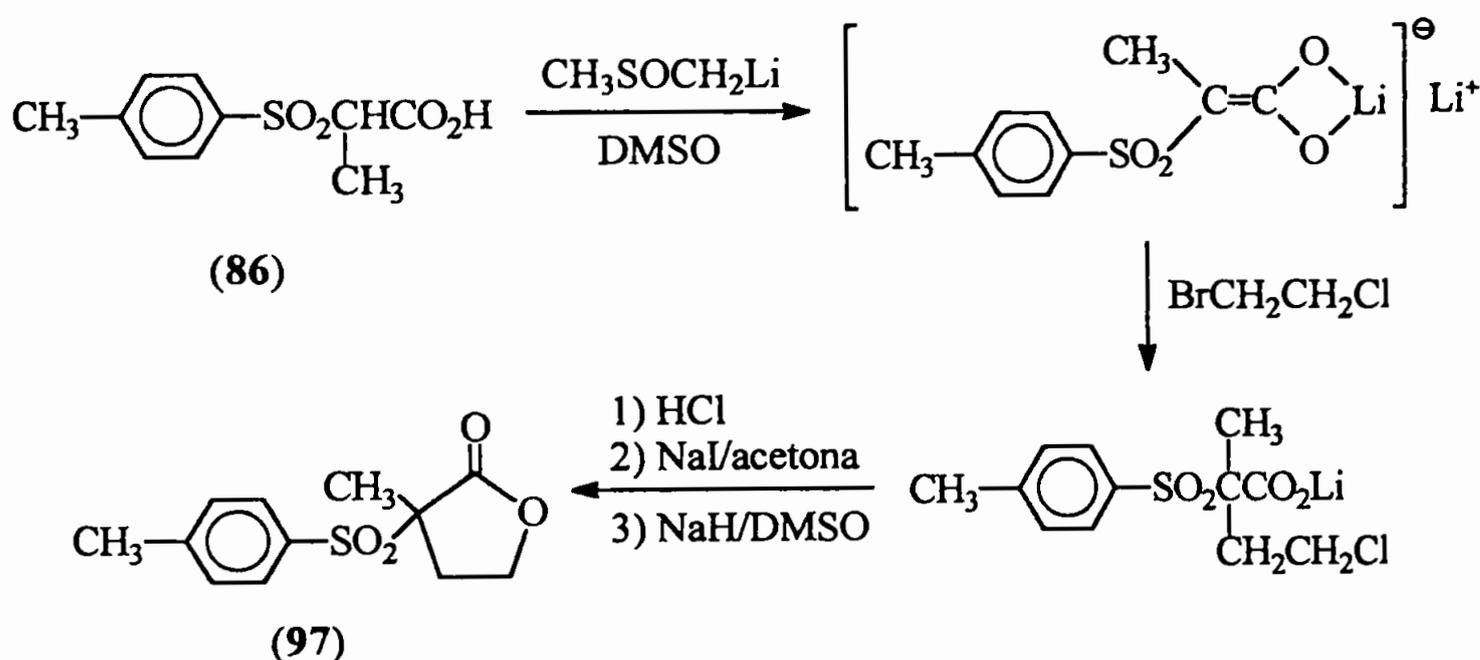
ácidos alquilados podem ser obtidos pelo emprego de $\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{Li}/\text{DMSO}$, que evita a alquilação nos átomos de oxigênio carboxílicos e dispensa o uso de HMPA, mas em alguns casos persistem problemas de isolamento do produto reacional.

3.1. Reação de alquilação empregando dialetos – obtenção de sulfonil-lactonas

Os resultados de alquilação dos ácidos sulfonilacético (80a) e α -sulfonilpropionico (86) empregando LDA ou $\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{Li}/\text{DMSO}$, em que se evitou a esterificação, mostraram-se muito interessantes. Eles indicaram que a alquilação no oxigênio ocorre somente quando se emprega NaH como base, e não quando a base é LDA ou $\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{Li}$. A diferença de reatividade observada entre os diânions de sódio e de lítio dos ácidos α -sulfonilcarboxílicos pode ser explicada pela diferença de caráter entre as ligações O–Na e O–Li: enquanto a primeira é de natureza iônica, deixando o diânion livre

para alquilação tanto no carbono- α quanto nos oxigênios carboxílicos, a segunda possui um caráter covalente, bloqueando a alquilação nos oxigênios pela complexação com o íon Li^+ , mas permitindo a ocorrência de C-alquilação. Isso sugeriu a possibilidade de obtenção de α -sulfonil-lactonas (97) através do emprego de ω,ω' -dialcetos assimétricos (esquema 40).

ESQUEMA 40



Por esse método, o emprego de $\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{Li}/\text{DMSO}$ como base, seguido pela reação com 1-bromo-2-cloroetano, produziria alquilação somente no carbono- α devido à complexação do íon Li^+ aos oxigênios carboxílicos (o emprego de 1,2-dibromoetano permitiria a competição da alquilação intermolecular). Após acidulação e substituição do átomo de cloro por iodo, o emprego de NaH/DMSO proporcionaria a alquilação no oxigênio, com a formação de uma lactona. Este processo abriria caminho para a obtenção de uma série de α -sulfonil-lactonas com anéis de cinco e seis membros substituídos por diferentes grupos alquila.

A literatura registra vários métodos para a obtenção de lactonas, dentre os quais destacam-se os seguintes (tabela 13):

TABELA 13

ALGUNS MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE LACTONAS

MÉTODO	REAÇÃO
ciclização de hidroxiácidos ¹⁷¹	$\text{RCH}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \xrightarrow{\text{H}^+} \text{Lactona} \quad n = 1, 2$
ciclização de haloácidos ¹⁷²	$\text{RCH}(\text{X})(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Na} \xrightarrow{\text{OH}^-} \text{Lactona} \quad n = 1, 2$
halolactonização ¹⁷³	$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3]{\text{I}_2/\text{KI}} \text{Lactona-CH}_2\text{I} \quad n = 1, 2$
ciclização de ácidos olefínicos ¹⁷⁴	$\text{RCH}=\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H} \xrightarrow{\text{H}^+} \text{Lactona} \quad \begin{matrix} m = \text{qualquer} \\ n = 1, 2 \end{matrix}$
conversão de olefinas em γ -lactonas ¹⁷⁵	$\text{C}=\text{C} + \text{Mn}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_3 \xrightarrow{\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}} \text{Lactona}$
adição interna de álcoois a cetenos ¹⁷⁴	$\text{RCH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_n\text{CH}=\text{C}=\text{O} \longrightarrow \text{Lactona}$

¹⁷¹ ref. 89, pág. 394¹⁷² ref. 89, pág. 399¹⁷³ ref. 89, pág. 816¹⁷⁴ ref. 89, pág. 765¹⁷⁵ ref. 89, pág. 835

TABELA 13 – continuação

MÉTODO	REAÇÃO
adição de cetenos a aldeídos e cetonas ¹⁷⁶	
reação de cetonas cíclicas com peroxicompostos ¹⁷⁷	
oxidação de éteres cíclicos ¹⁷⁸	
oxidação de dióis ¹⁷⁹	
redução de anidridos cíclicos ¹⁸⁰	
fechamento de anel oxidativo-redutivo de dialdeídos ¹⁸¹	

¹⁷⁶ ref. 89, pág. 976

¹⁷⁷ ref. 89, pág. 1098

¹⁷⁸ ref. 89, pág. 1191

¹⁷⁹ ref. 89, pág. 1196

¹⁸⁰ ref. 89, pág. 1213

¹⁸¹ ref. 89, pág. 1233

O método proposto por nós para a obtenção de α -sulfonil-lactonas contrasta dos demais descritos na literatura, constituindo-se numa rota que permite a obtenção de anéis lactônicos a partir α -sulfonilácidos com diferentes cadeias carbônicas que contenham um átomo de hidrogênio- α .

A síntese proposta foi iniciada pela reação do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propionico (**86**) com 2,0 equivalentes de $\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{Li/DMSO}$ e 1,1 equivalente de 1-bromo-2-cloroetano, que produziu uma mistura do ácido de partida e do ácido α -alquilado na proporção aproximada de 10:1, indicando que o dialeto empregado não era suficientemente reativo. Este comportamento foi atribuído a dois fatores: (i) baixa reatividade de brometos alifáticos frente ao diânion do ácido (**86**) ou (ii) influência do átomo de cloro na reatividade do alquilante.

Para verificar qual desses fatores está em operação, o sulfonilácido (**86**) foi reagido com 1,1 equivalente de brometo de etila, sob as mesmas condições empregadas anteriormente, produzindo uma mistura do ácido de partida e do ácido alquilado na proporção aproximada de 1:1,4. Este resultado demonstrou que os fatores (i) e (ii) operam em conjunto, sendo que a presença do átomo de cloro desempenha uma influência decisiva, resultando num abaixamento considerável da reatividade do dialeto nas condições reacionais.

O emprego de benzenossulfonato de 2-cloroetila como alquilante, a princípio um reagente mais reativo que o 1-bromo-2-cloroetano, também não foi eficiente, não levando à formação do produto desejado. A não obtenção do produto alquilado, mesmo que em pequena proporção, sugeriu que, além do efeito de abaixamento de reatividade promovido pelo átomo de cloro, fatores estéricos impediriam a aproximação do diânion ao sulfonato, não permitindo a ocorrência da reação. Os resultados obtidos nas reações acima descritas encontram-se resumidos na tabela 14.

TABELA 14

EXPERIÊNCIAS DE ALQUILAÇÃO DO
ÁCIDO α -(*p*-TOLILSULFONIL)PROPIÔNICO (86)^a

CONDIÇÕES REACIONAIS ^b	ALQUILANTE	PRODUTOS (%) ^c
t. a./3 h	1,1 eq. BrCH ₂ CH ₂ Cl	CH ₃ C(CH ₂ CH ₂ Cl)TsCO ₂ H (7,0) + CH ₃ CHTsCO ₂ H (71,1)
t. a./3 h	1,1 eq. CH ₃ CH ₂ Br	CH ₃ C(CH ₂ CH ₃)TsCO ₂ H (33,4) + CH ₃ CHTsCO ₂ H (23,9)
1) t. a./3 h 2) 65-70 °C/3 h	1,1 eq. C ₆ H ₅ SO ₃ CH ₂ CH ₂ Cl	não reagiu

^a empregando 2,0 eq. CH₃SOCH₂Li/DMSO como base^b atmosfera inerte^c obtido por cromatografia gasosa, referente ao produto brutoTs: *p*-CH₃C₆H₄SO₂

Em vista desses resultados, decidiu-se pelo emprego de 1-cloro-2-iodoetano como agente alquilante, pois considerou-se que a presença do átomo de iodo favoreceria a alquilação por tratar-se de um ótimo grupo de partida e por não estar sujeito aos efeitos estéricos observados no benzenossulfonato. Entretanto, tentativas de obtenção deste dialeto a partir de benzenossulfonato de 2-cloroetila com MgI₂¹⁸²/éter absoluto¹⁸³ ou NaI/acetona¹⁸⁴, ou a partir de cloroetanol com NaI/acetona¹⁸⁵ seguida de reação com SOCl₂/piridina não tiveram sucesso.

¹⁸² a) R. K. Summerbell, R. R. Umhoefer, *J. Am. Chem. Soc.*, **61** (11), 3016 (1939)b) S. Yamaguchi, K. Sugiura, R. Fukuoka, K. Okazaki, M. Takeuchi, Y. Kawase, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57** (12), 3607 (1984)¹⁸³ a) M. L. Roumestant, J. Gose, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (2), 598 (1972)b) J. Gose, P. Place, M. L. Roumestant, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (21), 821 (1973)¹⁸⁴ F. L. M. Pattison, J. E. Millington, *Can. J. Chem.*, **34**, 757 (1956). Adaptado conforme A. I. Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry*, pág. 825, Longman, 3rd edition (1967)¹⁸⁵ H. Wieland, E. Sakellarios, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **53** (11), 201 (1920)

O efeito do átomo de cloro no abaixamento da reatividade dos diferentes alquilantes utilizados pode ser explicado considerando a sua elevada eletronegatividade: apesar de a presença do átomo de cloro causar um aumento do caráter eletrofílico do átomo de carbono ligado ao grupo de partida devido à diminuição da sua densidade eletrônica¹⁸⁶, facilitando o ataque do diânion, o mesmo efeito atraente de elétrons contribui para desestabilizar o estado de transição da alquilação, aumentando a energia de ativação da reação e, conseqüentemente, tornando-a mais lenta (figura 7).

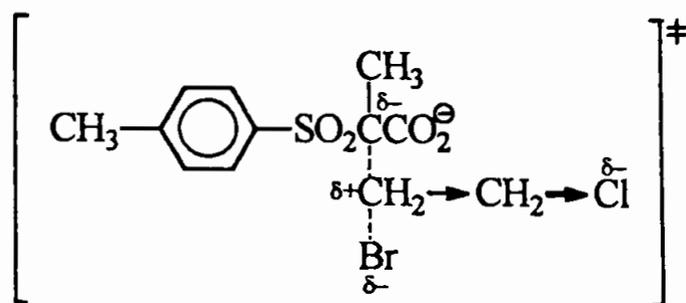


Figura 7. Estado de transição da alquilação do diânion do α -sulfonilácido (86) com 1-bromo-2-cloroetano. A desestabilização provocada pelo efeito -I do átomo de cloro diminui a reatividade do dialeto.

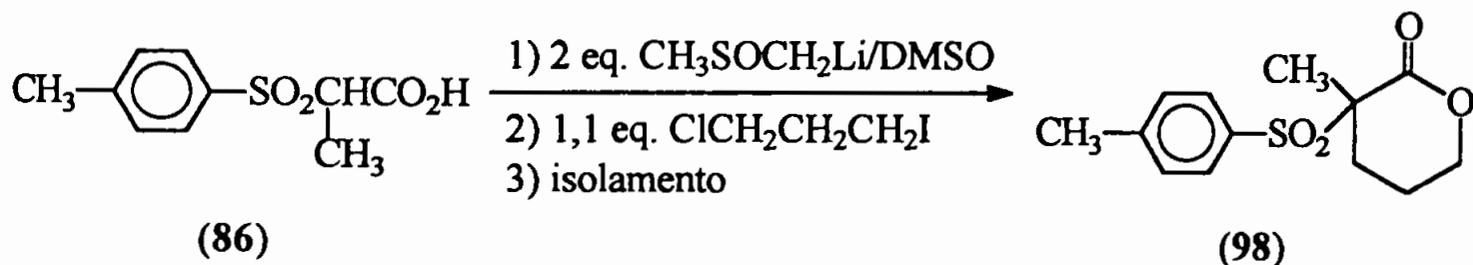
Tais resultados sugeriram que o alquilante mais apropriado para a síntese da α -sulfonil-lactona seria o 1-cloro-3-iodopropano, por dois motivos: (i) por se tratar de um iodeto, que é um melhor grupo de partida que o brometo, e não estar sujeito aos efeitos estéricos verificados no sulfonato, favoreceria a reação devido ao aumento da reatividade do alquilante e, (ii) devido ao maior comprimento da cadeia carbônica, o aumento da distância do átomo de cloro ao centro reativo diminuiria o efeito de abaixamento da reatividade observado no 1-bromo-2-cloroetano.

A reação do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico (86) com 2,0 equivalentes de $\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{Li}/\text{DMSO}$ e 1,1 equivalentes de 1-cloro-3-iodopropano produziu diretamente a lactona (98) desejada (equação 57); apesar de não ter sido eficiente, a purificação do produto por coluna cromatográfica permitiu a sua caracterização por RMN-¹H. Tal

¹⁸⁶ esse efeito pode ser verificado pela análise dos espectros de RMN-¹H de $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$ ($\delta_{\text{CH}_2\text{Br}} = 3,34$ ppm) e de $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ($\delta_{\text{CH}_2\text{Br}} = 3,56$ ppm); *The Sadtler Standard Spectra - NMR*, publicado por Sadtler Research Laboratories, espectro 225, vol. 1 (1970) e espectro 10930, vol. 17 (1971), respectivamente

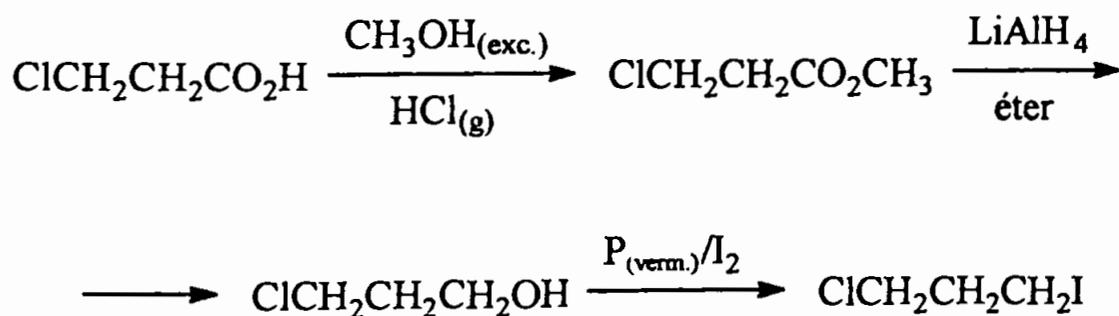
resultado foi totalmente inesperado, pois a presença de íons Li^+ certamente impediria a formação da lactona no meio reacional, sugerindo assim que esta tenha se formado durante o isolamento do produto.

EQUAÇÃO 57



Porém, a utilização de 1-cloro-3-iodopropano não se demonstrou viável devido à necessidade de preparação do seu precursor, o 3-cloropropanol-1, a partir da redução do respectivo cloroéster (esquema 41), que apresentou baixos rendimentos.

ESQUEMA 41

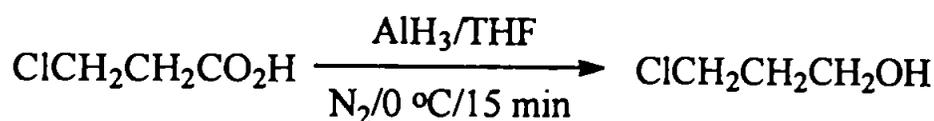
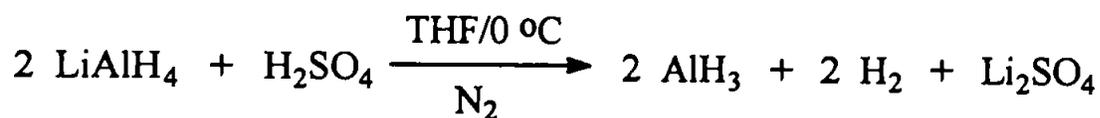


Baixos rendimentos na etapa de redução levaram à substituição do LiAlH_4 por AlH_3 gerado "in situ"¹⁸⁷, reagente mais eficiente na redução do cloroéster (esquema 42).

¹⁸⁷ a) H. C. Brown, N. M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.*, **88** (7), 1464 (1966)

b) adaptado de N. M. Yoon, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **90** (11), 2927 (1968)

ESQUEMA 42



Esta modificação foi introduzida ao se constatar que hidretos metálicos complexos (por exemplo, LiAlH_4 e NaBH_4) são capazes de reduzir compostos orgânicos halogenados¹⁸⁸, transformando a ligação C-Cl em C-H. Embora o AlH_3 seja um poderoso agente redutor, atuando sobre várias funções orgânicas (nitrilas, ácidos carboxílicos, ésteres, cloretos de ácido, amidas) mais rapidamente que o LiAlH_4 , o mesmo não ocorre com relação aos haletos de alquila. Assim, AlH_3 é muito eficiente na redução de ácidos carboxílicos e ésteres halogenados sem ataque significativo ao halogênio^{187b, 189}. Contudo, problemas de isolamento do 3-cloropropanol-1 resultaram em um rendimento muito baixo do produto (26,5%).

As dificuldades encontradas na obtenção da lactona pelo emprego de um dialeto assimétrico, tais como necessidade de obtenção de reagentes de partida, envolvimento de várias etapas, baixa reatividade dos reagentes nas condições empregadas, dificuldades de isolamento e baixos rendimentos nas reações envolvidas, fizeram com que se pesquisassem outros métodos de obtenção desse composto.

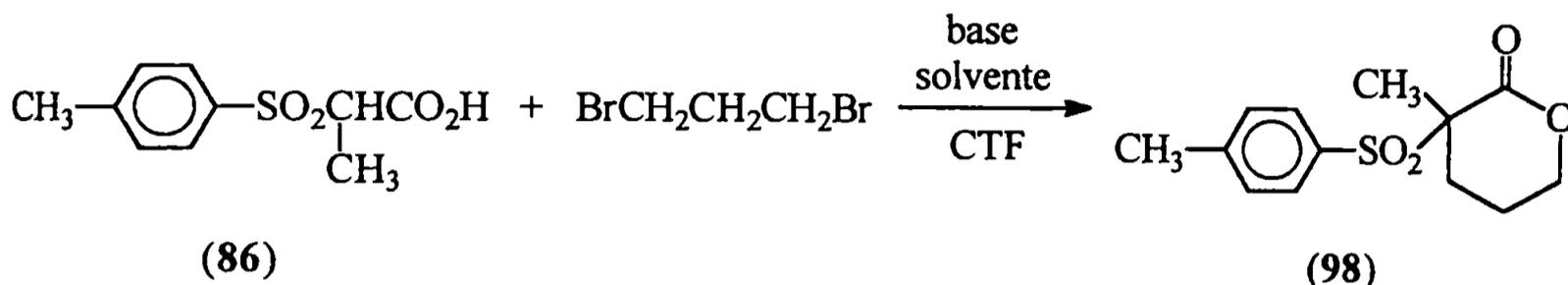
Assim, pensou-se em obter a α -sulfonil-lactona através da reação direta entre o ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico (86) e 1,3-dibromopropano. O método de transferência de fase (equação 58) pareceu bastante atraente, pois nesse caso eliminar-se-iam várias etapas do processo sintético, o que contribuiria para uma economia de tempo e reagentes, além de melhorar o rendimento do produto final. Adicionalmente, a utilização

¹⁸⁸ H. M. Bell, C. W. Vanderslice, A. Spehar, *J. Org. Chem.*, **34** (12), 3923 (1969)

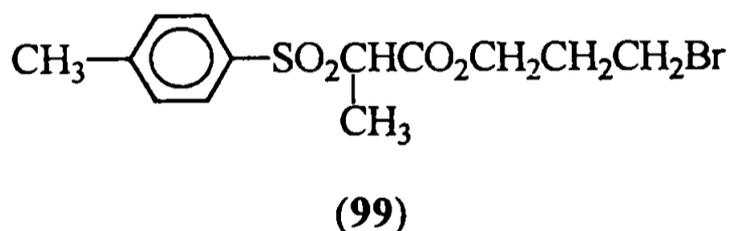
¹⁸⁹ para outro reagente quimiosseletivo, veja T. Fujisawa, T. Mori, T. Sato, *Chem. Lett.*, (6), 835 (1983); cf. *Chem. Abstr.*, **99** (13), 104431b (1983)

do sistema sólido/líquido, que pode ser considerado uma técnica de alta diluição – já que somente pequenas quantidades do ânion estão disponíveis na solução¹⁹⁰ –, praticamente eliminaria a ocorrência de reações secundárias (por exemplo, alquilação intermolecular).

EQUAÇÃO 58



Nessas experiências, em que foram empregados diferentes catalisadores, obteve-se como produto principal o éster γ -bromopropílico (99) correspondente, não se observando a formação da lactona (98); mesmo o emprego de hidróxido de sódio como base, na esperança de que este promovesse o fechamento do anel, não deu o resultado esperado. A tabela 15 mostra os resultados dessas reações.



¹⁹⁰ E. V. Dehmlow, S. S. Dehmlow, *Phase Transfer Catalysis*, pág. 111, 3rd revised and enlarged edition, VCH Publishers, Inc., (1993)

TABELA 15

EXPERIÊNCIAS DE LACTONIZAÇÃO¹⁹¹ DO
 ÁCIDO α -(*p*-TOLILSULFONIL)PROPIÔNICO (86) COM
 1,3-DIBROMOPROPANO^a EM CONDIÇÕES DE TRANSFERÊNCIA DE FASE

BASE	CATALISADOR	TEMP. (°C)	TEMPO (h)	PRODUTO (%) ^b
3,5 eq. K ₂ CO ₃ tolueno	0,025 eq. (C ₄ H ₉) ₄ NHSO ₄	50-5	21	CH ₃ CHTsCO ₂ (CH ₂) ₃ Br (80,0) + CH ₃ CHTsCO ₂ H (8,89)
2,1 eq. K ₂ CO ₃ tolueno	0,13 eq. Aliquat [®] 336 ^c	t. a.	10	CH ₃ CHTsCO ₂ (CH ₂) ₃ Br (64,4) + CH ₃ CHTsCO ₂ H (7,38)
2,1 eq. K ₂ CO ₃ tolueno	0,1 eq. TEBAC ^d	t. a.	10	CH ₃ CHTsCO ₂ (CH ₂) ₃ Br (86,1)
1) 1,1 eq. K ₂ CO ₃ tolueno 2) 1,1 eq. NaOH 50%	0,1 eq. TEBAC ^d	t. a.	1) 7 2) 6	CH ₃ CHTsCO ₂ (CH ₂) ₃ Br (ca. 18) + mistura complexa
2,0 eq. NaOH 50%	0,1 eq. TEBAC ^d	t. a.	12,5	CH ₃ CHTsCO ₂ H (98,0)

^a em todas as reações empregaram-se 1,6 eq. de 1,3-dibromopropano

^b obtida por CG/EM, referente ao produto bruto

^c Aliquat[®] 336: CH₃N(n-C₈H₁₇)₃Cl

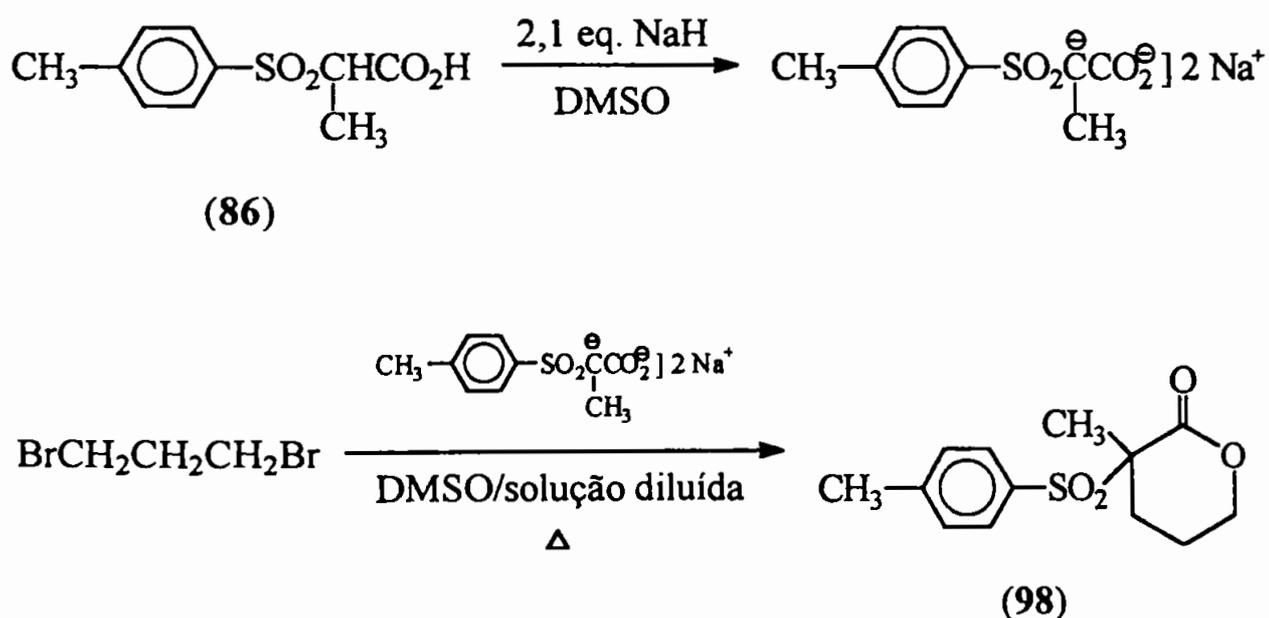
^d TEBAC: C₆H₅CH₂N(C₂H₅)₃Cl

Ts: *p*-CH₃C₆H₄SO₂

¹⁹¹ as reações com K₂CO₃ foram adaptadas de Y. Kimura, S. L. Rengen, *J. Org. Chem.*, **48** (9), 1533 (1983); as reações com NaOH foram adaptadas de A. Ratajczak, J. Polanki, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **59** (1-4), 259 (1991)

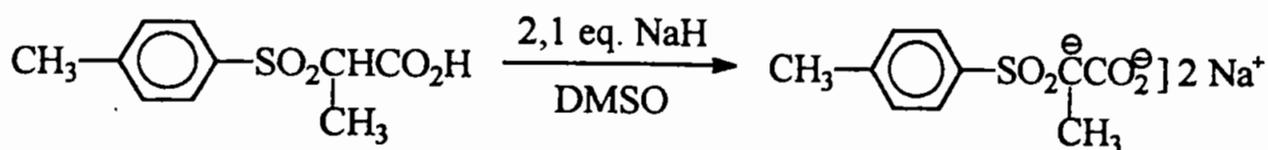
Finalmente, como o método de transferência de fase não se demonstrou eficaz, produzindo somente o éster, tentou-se obter a lactona através da reação direta entre o ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico (86) e 1,3-dibromopropano em fase homogênea (esquema 43). Com a finalidade de minimizar a ocorrência de alquilação intermolecular, usou-se uma grande diluição e adicionaram-se os reagentes na ordem inversa, isto é, o diânion foi adicionado sobre o alquilante.

ESQUEMA 43

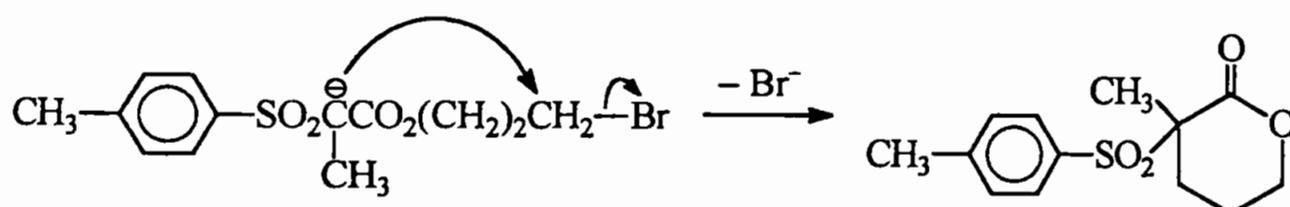
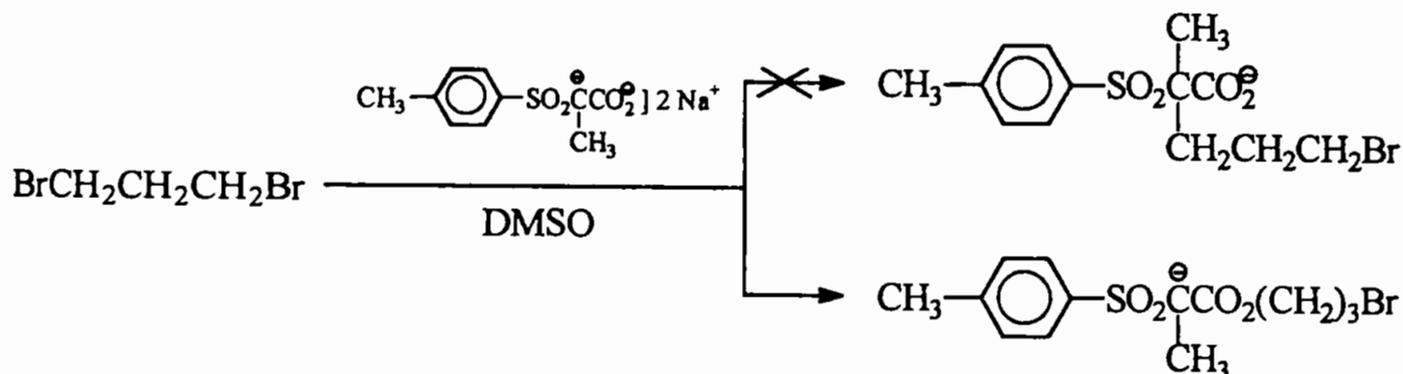


Assim, o ácido α -sulfonilpropiónico (86) foi reagido com 2,1 equivalentes de NaH/DMSO e 1,1 equivalentes de 1,3-dibromopropano, obtendo-se após 5 horas de reação a 40-3 °C uma mistura cuja análise por CG/EM demonstrou tratar-se da α -metil- α -(*p*-tolilsulfonil)- δ -valerolactona (98) (16,1%), do α -(*p*-tolilsulfonil)propionato de γ -bromopropila (99) (24,2%) e de derivados não identificados do ácido de partida. Adicionalmente, a composição do produto – uma mistura do éster γ -bromopropílico e da lactona, sem a presença do ácido α -alquilado – demonstrou que a formação da lactona apresenta como etapa inicial a alquilação no oxigênio carboxílico do diânion, produzindo intermediariamente o enolato de um éster que, em seguida, sofreria alquilação intramolecular no carbono- α para formar o anel lactônico (98) (esquema 44).

ESQUEMA 44



(86)

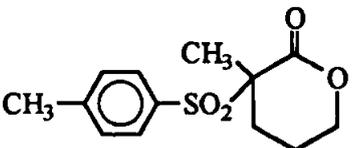
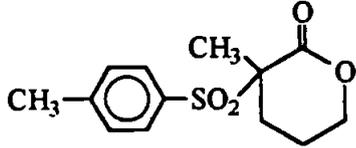
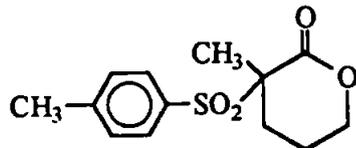


(98)

Uma experiência com o emprego de iodeto de sódio, na tentativa de aumentar o rendimento da reação pela formação "in situ" de 1,3-diiodopropano, levou a uma mistura complexa de produtos. O aumento do tempo de reação possibilitou a formação da lactona (98), contudo sem haver um aumento significativo da quantidade de lactona produzida em comparação à reação com o dibrometo; verificou-se também que o uso de quantidades catalíticas de iodeto de sódio não é eficiente. Para efeito comparativo, e visando à maximização do rendimento da reação, realizou-se uma experiência com o emprego de 1,3-diiodopropano, obtendo-se a lactona (98) em baixos rendimentos. Os resultados obtidos encontram-se na tabela 16.

TABELA 16

EXPERIÊNCIAS DE LACTONIZAÇÃO^{a, b} DO ÁCIDO
 α -(*p*-TOLILSULFONIL)PROPIÔNICO (86) EM FASE HOMOGÊNEA

ALQUILANTE	TEMP. (°C)	TEMPO (h)	PRODUTO (%) ^c
1,1 eq. Br(CH ₂) ₃ Br	40-3	5	 (16,1) + CH ₃ CHTsCO ₂ (CH ₂) ₃ Br (24,2)
1,5 eq. Br(CH ₂) ₃ Br 0,10 eq. NaI	43-5	3	CH ₃ CHTsCO ₂ (CH ₂) ₃ Br (35,6) + mistura complexa
1,5 eq. Br(CH ₂) ₃ Br 1,9 eq. NaI	43	4	CH ₃ CHTsCO ₂ H (7,86) + mistura complexa
1,5 eq. Br(CH ₂) ₃ Br 1,9 eq. NaI	40-3	13,5	 (21,0) + CH ₃ CHTsCO ₂ H (8,6)
1,05 eq. I(CH ₂) ₃ I	37	7	 (21,4) + mistura complexa

^a empregando 2,1 eq. NaH como base e DMSO como solvente

^b em todas as reações empregaram-se soluções diluídas, atmosfera inerte e adicionou-se o diânion sobre o alquilante

^c obtida por CG/EM, referente ao produto bruto

Ts: *p*-CH₃C₆H₄SO₂

Tais resultados demonstraram que, como esperado, a reação de lactonização é favorecida quando o alquilante é um diiodeto, que pode alternativamente ser gerado “in situ” a partir do respectivo dibrometo sem que haja influência significativa no resultado final. A única ressalva fica por conta da quantidade de NaI empregada nessa transformação, que não pode ser catalítica.

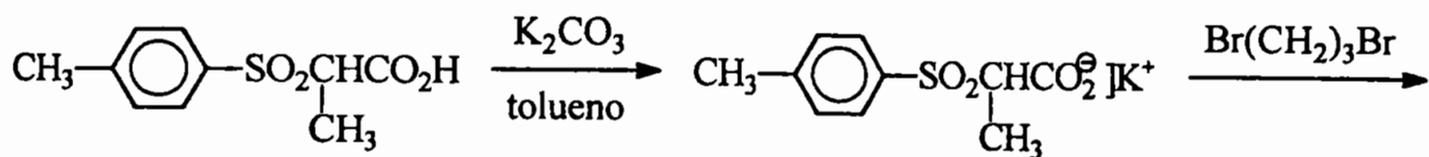
Apesar das dificuldades encontradas na pesquisa visando à obtenção da α -sulfonil-lactona (98), os resultados colhidos permitem que se tirem as seguintes conclusões:

- a escolha correta do dialeto é de fundamental importância para o sucesso da reação. No caso do 1-bromo-2-cloroetano, observa-se um grande abaixamento da reatividade comparativamente ao brometo de etila devido à presença do átomo de cloro. Este comportamento contrasta fortemente com o do brometo de etila, cuja reatividade frente ao diânion do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico (86) é cerca de 14 vezes maior (pág. 141). O benzenossulfonato de 2-cloroetila, apesar de apresentar um melhor grupo de partida, sofre a influência de efeitos estéricos à aproximação dos reagentes que, aliados à presença do átomo de cloro, tornam-no um reagente inerte frente ao diânion;
- o comprimento da cadeia do dialeto assimétrico empregado também é importante, contribuindo para o sucesso da reação pelo distanciamento do átomo de cloro do sítio reacional. Assim, o emprego de 1-cloro-3-iodopropano é preferível ao de 1-cloro-2-iodoetano;
- o emprego de condições de transferência de fase na tentativa de lactonização produz apenas o éster γ -haloalquílico, não se observando a formação da lactona através de uma posterior alquilação intramolecular do éster;
- a lactonização ocorre efetivamente em fase homogênea na presença de um dialeto simétrico, sendo porém necessário o emprego de alta diluição e adição inversa dos reagentes; entretanto, o rendimento é baixo e observa-se a formação de vários subprodutos;

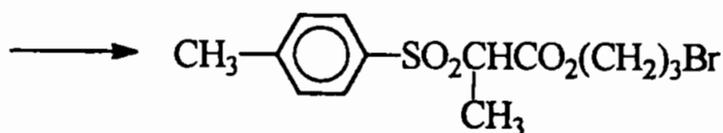
- como seria de esperar, dibrometos são menos reativos que os respectivos diiodetos, podendo estes ser usados diretamente ou formados “in situ” a partir dos dibrometos.

Os resultados obtidos até este ponto – em que se obtém um éster ao se tratar o ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico (86) com um dialeto em condições de transferência de fase, mas obtém-se a α -sulfonil-lactona através da intermediação do mesmo éster quando a reação é feita em fase homogênea – sugeriram a viabilidade de tentar a lactonização em duas etapas, que consistiriam na (i) alquilação do carboxilato do ácido α -sulfonilpropiónico com 1,3-dibromopropano em condições de transferência de fase, produzindo o respectivo éster γ -bromopropílico que, uma vez isolado, seria seguida da (ii) geração do enolato deste éster em fase homogênea acompanhada do tratamento com NaI, obtendo-se o enolato do éster γ -iodopropílico, com a sua conseqüente alquilação intramolecular, gerando a α -sulfonil-lactona (esquema 45).

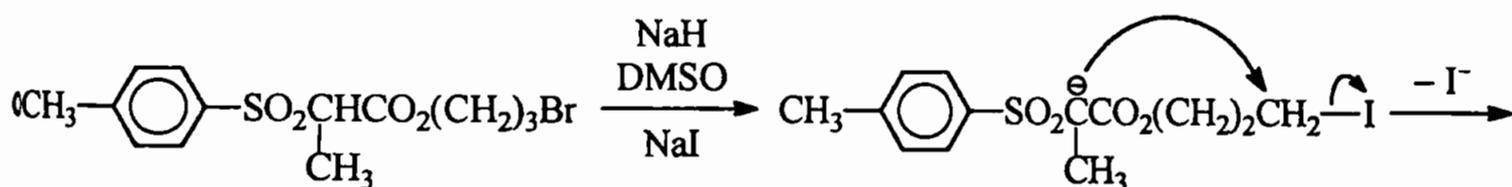
ESQUEMA 45



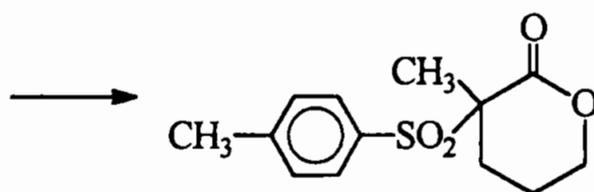
(86)



(99)



(99)



(98)

Porém, dificuldades no isolamento da lactona impediram a sua completa caracterização. Tentativas de purificação da mistura reacional, que se apresentava sob a forma de um óleo, através do emprego de coluna cromatográfica não foram eficientes, pois a cromatografia de placas não revelou nenhum eluente capaz de separar os componentes da mistura.

4. Reações de alquilação de ácidos α -sulfonilcarboxílicos α -arilsustituídos

Os estudos de alquilação de ácidos α -sulfonilcarboxílicos α -arilsustituídos foram iniciados pelo tratamento do ácido α -fenilsulfonilfenilacético (**80c**) com NaH/DMSO como base e brometo de benzila como alquilante. Essa reação, efetuada à temperatura ambiente, levou à descarboxilação do ácido sem que ocorresse a subsequente alquilação, produzindo a benzil fenil sulfona (**83**) como único produto. Na tentativa de evitar a ocorrência de protonação, realizaram-se experiências nas quais se variaram o alquilante, o tempo de reação e o grau de aquecimento, obtendo-se novamente a benzil fenil sulfona (**83**). Mesmo o emprego de condições mais brandas (NaOH/CTF¹⁹²) não foi bem sucedido (tabela 17).

¹⁹² V. B. Clement, *Chem.-Ztg.*, **104** (12), 368 (1980)

TABELA 17

TENTATIVAS DE ALQUILAÇÃO DO
 ÁCIDO α -FENILSULFONILFENILACÉTICO (80c)

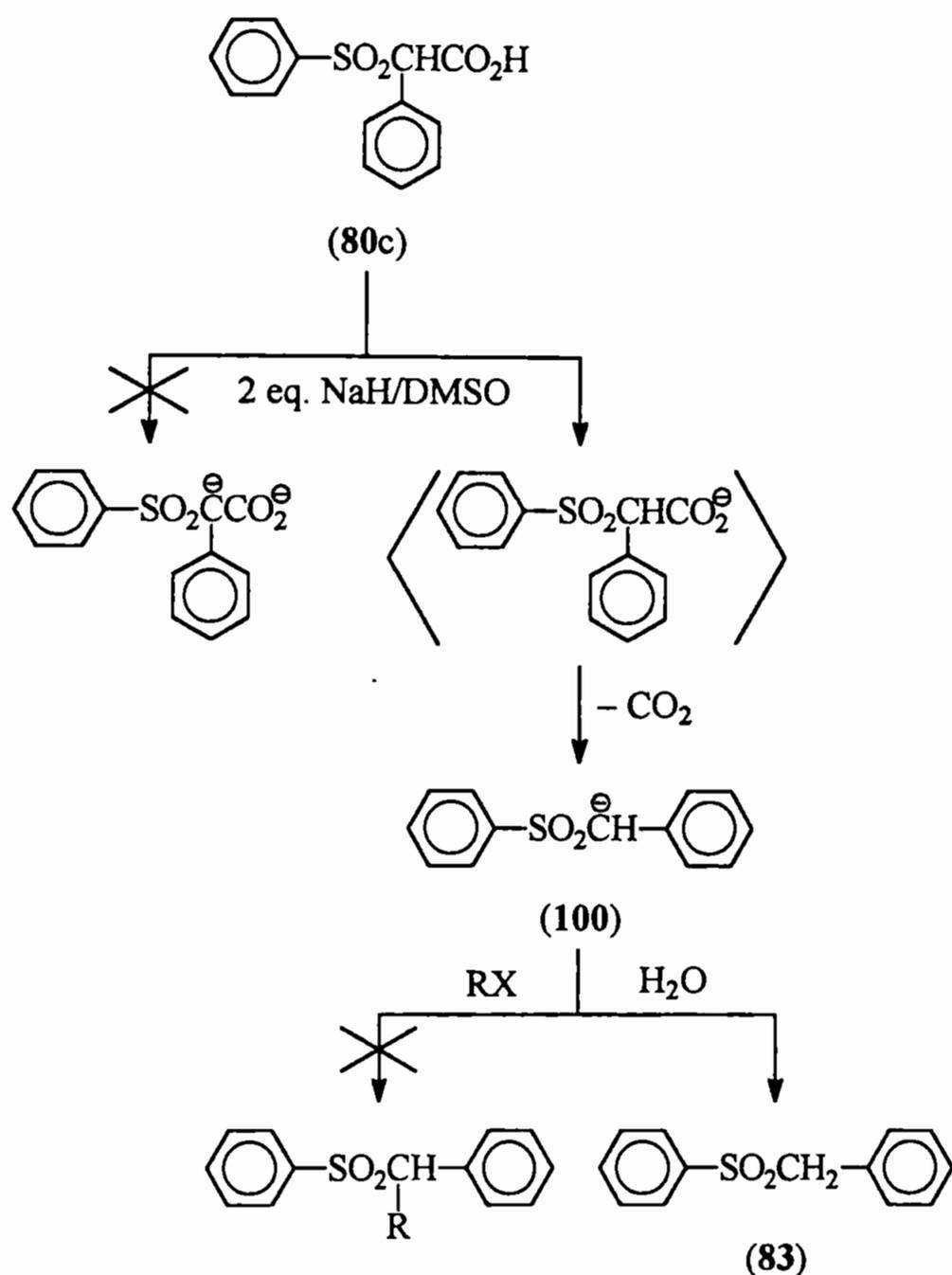
CONDIÇÕES DE GERAÇÃO DO CARBÂNION	CONDIÇÕES DE ALQUILAÇÃO	PRODUTO
2,0 eq. NaH/DMSO ^a	1,0 eq. C ₆ H ₅ CH ₂ Br ^a t. a./3 h	C ₆ H ₅ SO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
2,0 eq. NaH/DMSO 80 °C/40 min	1,0 eq. C ₆ H ₅ CH ₂ Br t. a./45 min	C ₆ H ₅ SO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
2,0 eq. NaH/DMSO 60 °C/40 min	2,0 eq. CH ₃ I t. a./2 h	C ₆ H ₅ SO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
3,0 eq. NaOH 8% 1,0 eq. (n-C ₄ H ₉) ₄ NHSO ₄ CH ₂ Cl ₂ /t. a./30 min	2,0 eq. CH ₃ I/CH ₂ Cl ₂ t. a./4 h	C ₆ H ₅ SO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅

^a adição simultânea de base e de alquilante, em atmosfera inerte

Os resultados obtidos podem ser racionalizados considerando-se que a descarboxilação do carboxilato, favorecida pela presença do grupo fenila, é mais rápida que a abstração do próton em alfa, produzindo o sulfonilcarbânion (100) que, entretanto, não sofreu alquilação (esquema 46). Esse comportamento já havia sido observado por Wladislaw *et al.*⁶ nas reações de sulfenilação de semi-malonatos e dos mesmos ácidos α -sulfonilcarboxílicos α -arilsubstituídos^{7, 163b, 164}; contudo, a não ocorrência de alquilação representou um fato totalmente inesperado, contrastando com as alquilações diretas de sulfonas, que ocorrem facilmente¹⁹³.

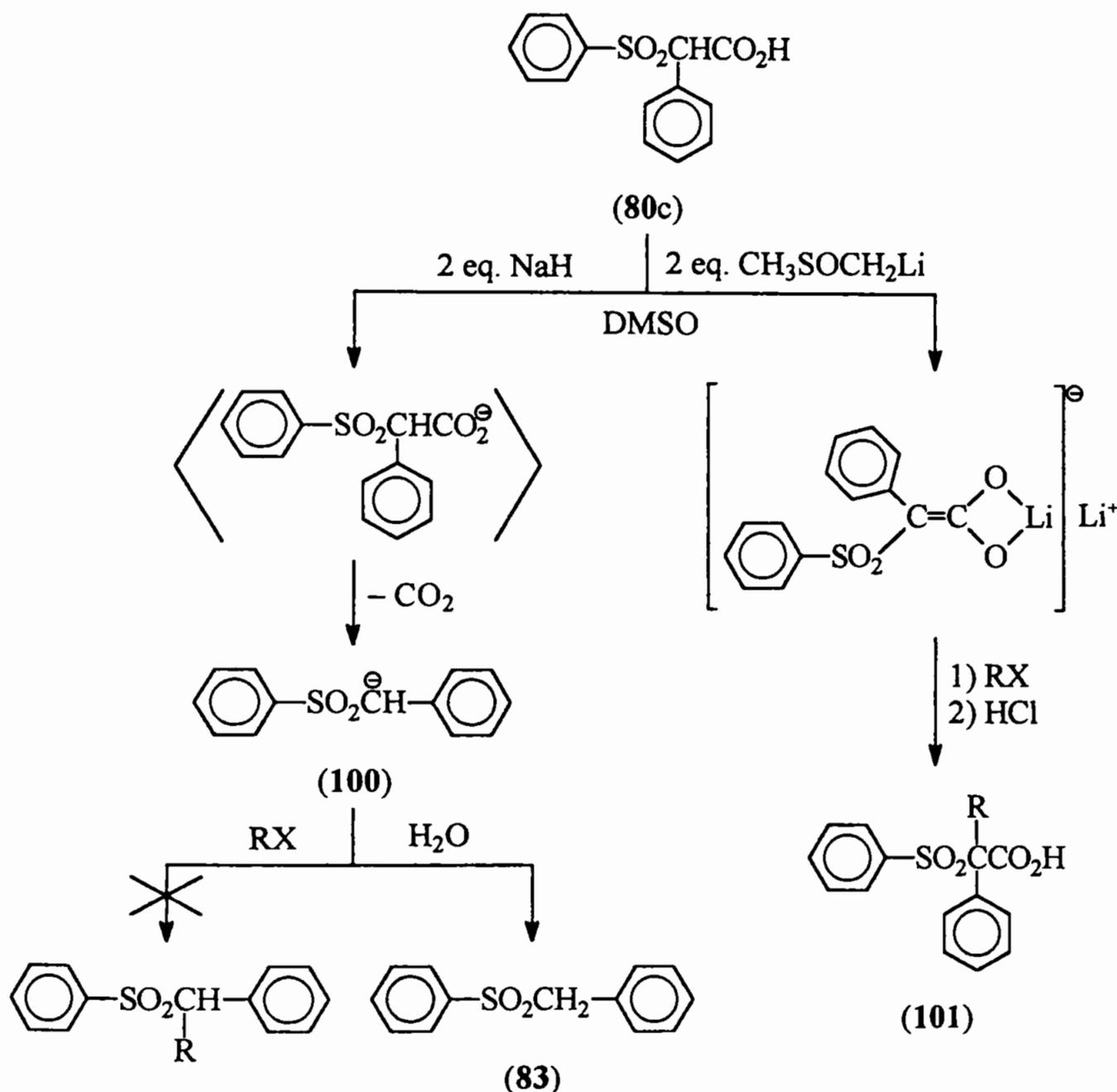
¹⁹³ ref. 135b, pág. 627

ESQUEMA 46



Em vista desse resultado, optou-se pelo emprego de $\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{Li}/\text{DMSO}$ como base, eficiente na geração de diânions de ácidos α -sulfonilcarboxílicos α -alquilsustituídos, pois esperava-se que a complexação do íon Li^+ à carboxila impedisse a ocorrência de descarboxilação, possibilitando assim a obtenção do ácido α -fenilsulfonilfenilacético α -alquilado (101) (esquema 47).

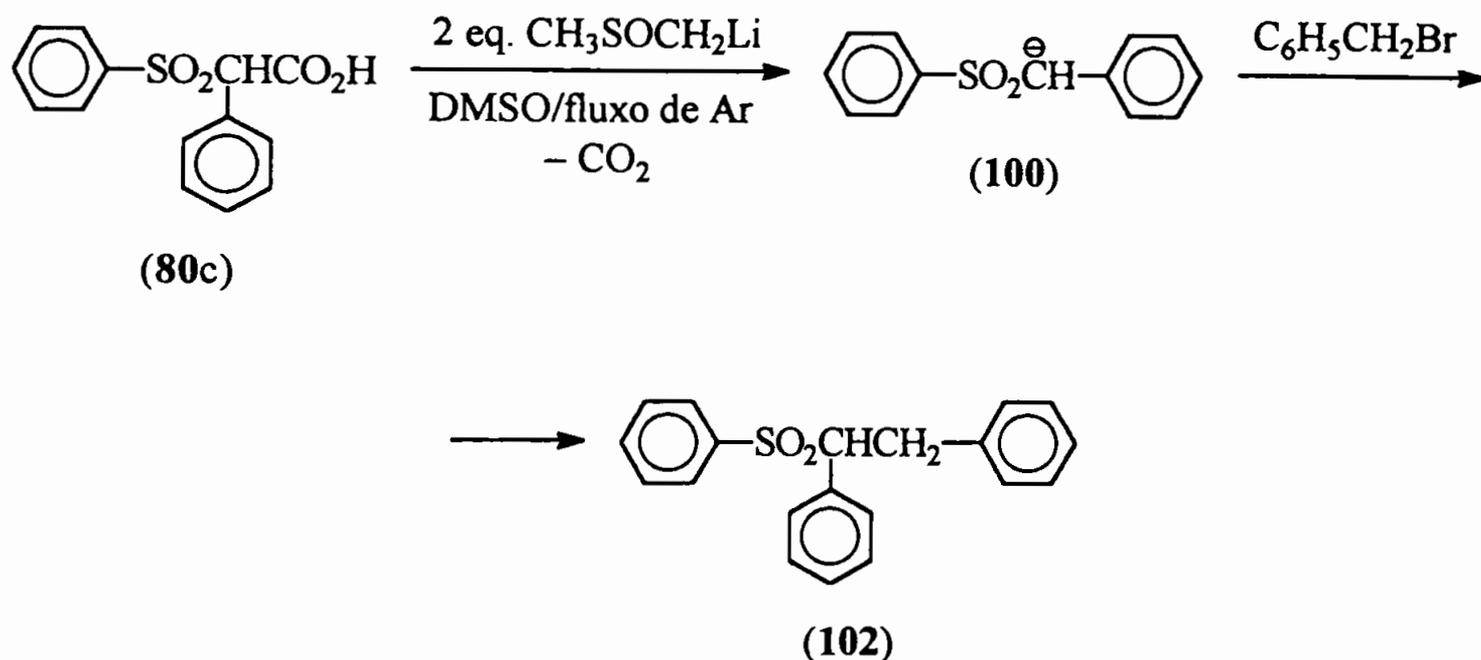
ESQUEMA 47



O sulfonilácido (80c) foi então reagido com 2,0 equivalentes de CH₃SOCH₂Li/DMSO e 1,5 equivalente de brometo de benzila na presença de uma corrente de argônio passada sobre a mistura reacional para o acompanhamento da ocorrência ou não da descarboxilação mediante expulsão do CO₂ e captura com água de barbita. Iniciada a reação, verificou-se que a geração do carboxilato produzia a imediata precipitação de carbonato de bário, o que demonstrou que a presença de íons Li⁺ não possibilita a formação do diânion por ser incapaz de evitar a descarboxilação do α-

sulfonilcarboxilato. Cessada a produção de CO₂, a adição do haleto produziu a fenil 1,2-difeniletil sulfona (**102**), resultante da alquilação do carbânion (**100**) gerado na descarboxilação (esquema 48).

ESQUEMA 48

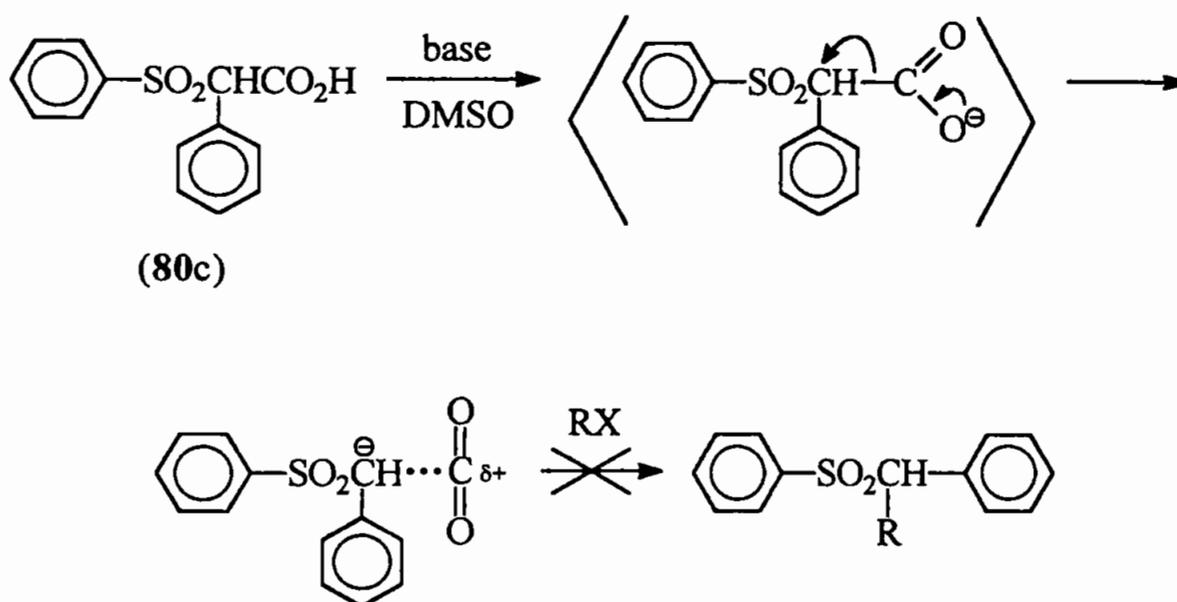


É interessante observar que a expulsão do CO₂ do sistema é acompanhada por uma mudança de coloração da mistura reacional: enquanto a descarboxilação produz uma solução amarelo-esverdeada, com a eliminação do CO₂ esta torna-se fortemente amarela – mesma cor exibida por soluções do carbânion da benzil fenil sulfona (**100**). Assim, tem-se que o processo pode ser acompanhado visualmente sem a necessidade de acompanhar liberação de CO₂ pela captura com hidróxido de bário.

Esse resultado mostrou-se surpreendente, pois se esperava que a descarboxilação fosse seguida de protonação, conforme observado anteriormente. Como a única diferença de procedimento era a introdução da corrente de argônio, suspeitou-se da necessidade de expulsão do CO₂ produzido na descarboxilação para que a alquilação ocorresse, o que não era feito até então. Esta hipótese ganhou força quando a reação foi repetida na ausência da corrente de argônio, obtendo-se exclusivamente o produto de descarboxilação – a benzil fenil sulfona (**83**).

Tais resultados sugeriram fortemente que, na ausência de um gás de arraste, o CO₂ produzido na descarboxilação mantinha-se associado ao carbânion, diminuindo a janela de reação e impedindo a ocorrência da alquilação (esquema 49). Por outro lado, a presença de uma corrente de arraste expulsaria o CO₂ associado, deixando o carbânion livre para a reação.

ESQUEMA 49



De acordo com este mecanismo, a descarboxilação independe da natureza da base utilizada. Isto foi confirmado pelo tratamento do ácido α -fenilsulfonilfenilacético (80c) com NaH/DMSO e brometo de benzila que, sob as mesmas condições empregadas anteriormente, produziu a sulfona alquilada.

Visando à confirmação do papel do CO₂ na alquilação do benzil fenil sulfonilcarbânion (100), a benzil fenil sulfona foi reagida com 1,5 equivalentes de NaH/DMSO e 1,5 equivalentes de brometo de benzila, numa atmosfera de CO₂ seco. A não ocorrência de alquilação confirmou a hipótese de associação entre o carbânion e o CO₂ (figura 8).

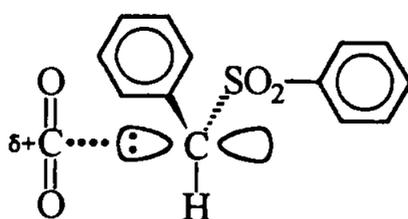


Figura 8. A associação entre o sulfonilcarbânion (100) e o CO_2 gerados na descarboxilação do sulfonilácido (80c) bloqueia a janela de reação e impede a posterior ocorrência de alquilação.

Esses resultados mostraram que a reação – formalmente, uma descarboxilação alquilativa – constitui um método eficiente para a conversão direta de ácidos α -sulfonilcarboxílicos arilsubstituídos nas respectivas sulfonas alquiladas.

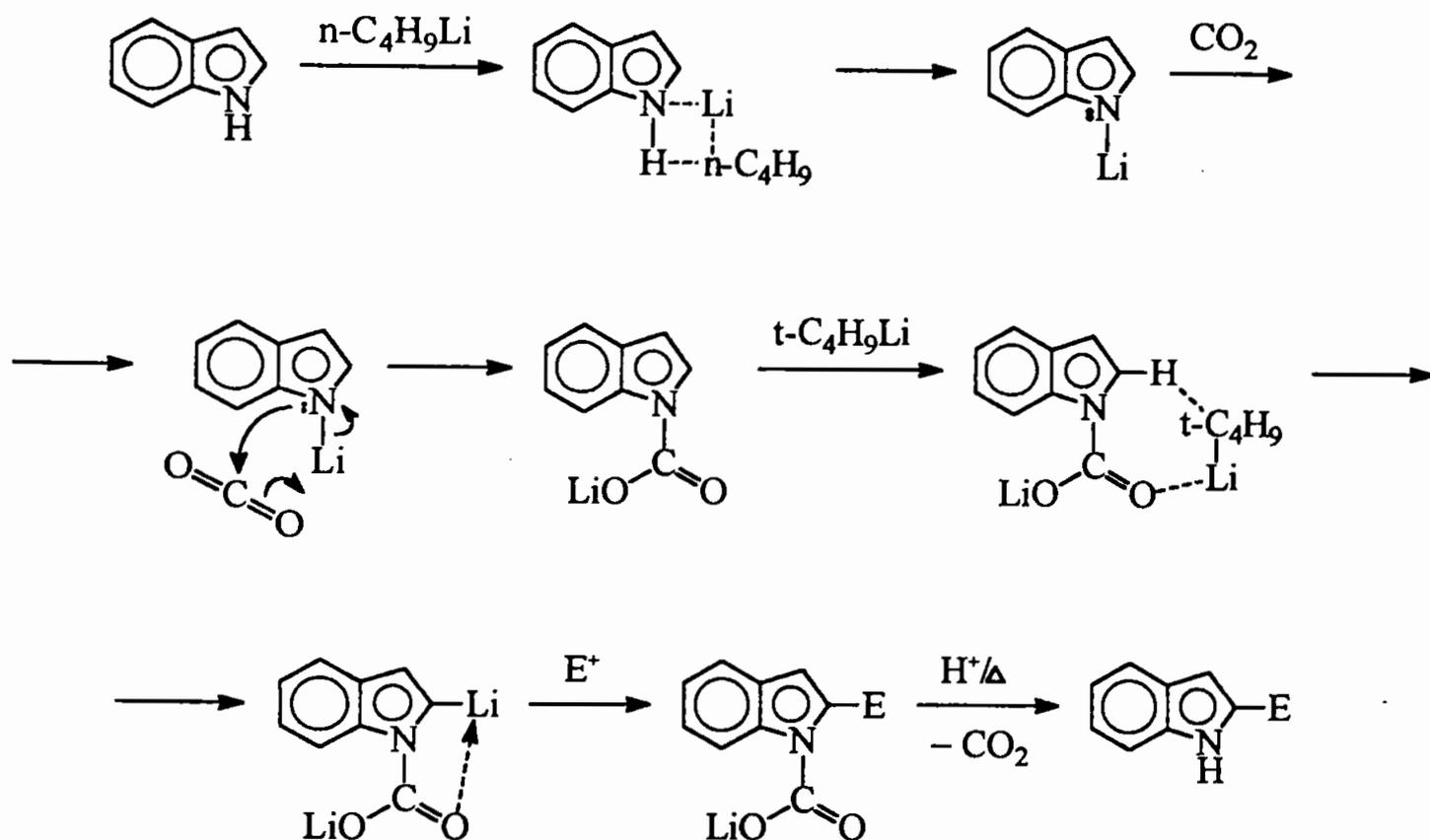
Uma investigação da literatura não indicou nenhuma descrição de associações semelhantes à proposta entre o benzil fenil sulfonilcarbânion (100) e o CO_2 liberado na reação. Porém, Katritzky e col.¹⁹⁴ descreveram, numa longa série de artigos, o emprego de CO_2 como agente para a proteção de centros nucleofílicos sobre heteroátomos – notadamente nitrogênio –, principalmente em substratos heterocíclicos, com a consequente ativação de outras posições da molécula para um posterior ataque eletrofílico. Contudo, este caso difere do observado por nós pelo fato de haver a formação de uma ligação covalente entre o CO_2 e o substrato. O seguinte mecanismo foi proposto (esquema 50), ilustrado para o caso do indol:

¹⁹⁴ a) A. R. Katritzky, K. Akutagawa, *Tetrahedron Lett.*, **26** (48), 5935 (1985)

b) A. R. Katritzky, K. Akutagawa, *Tetrahedron*, **42** (9), 2571 (1986)

c) para o último artigo da série, veja A. R. Katritzky, M. Black, W.-Q. Fan, *J. Org. Chem.*, **56** (17), 5045 (1991)

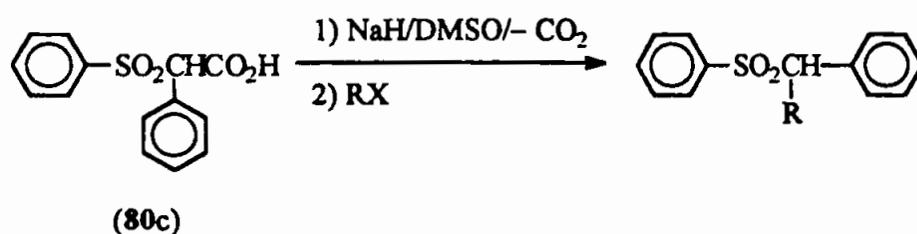
ESQUEMA 50



Apesar de não haver provas diretas, os autores consideraram o isolamento de ácidos 1-indolcarboxílico-2-substituídos nas reações com D_2O e iodeto de metila como uma evidência favorável ao mecanismo proposto.

Uma vez compreendido o processo da descarboxilação alquilativa do ácido α -fenilsulfonilfenilacético (**80c**), foram feitas reações com diferentes haletos de alquila pelo emprego de NaH/DMSO , de mais fácil manuseio. A tabela 18 indica os resultados obtidos.

TABELA 18

ALQUILAÇÃO^a DO ÁCIDO α -FENILSULFONILFENILACÉTICO (64c)

ALQUILANTE	PRODUTO	RENDIMENTO ^c (%)
1,05 eq. CH ₃ I	C ₆ H ₅ SO ₂ CH(CH ₃)C ₆ H ₅	27,3
2,5 eq. CH ₃ I	C ₆ H ₅ SO ₂ C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	47,6
1,1 eq. C ₂ H ₅ I	C ₆ H ₅ SO ₂ CH(C ₂ H ₅)C ₆ H ₅	40,6
2,5 eq. C ₆ H ₅ CH ₂ Br ^b	C ₆ H ₅ SO ₂ CH(CH ₂ C ₆ H ₅)C ₆ H ₅	59,4
1,1 eq. <i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ Br	C ₆ H ₅ SO ₂ CH(CH ₂ C ₆ H ₄ <i>p</i> -CH ₃)C ₆ H ₅	41,1
1,05 eq. CH ₂ =CHCH ₂ Br	C ₆ H ₅ SO ₂ CH(CH ₂ CH=CH ₂)C ₆ H ₅	13,4
1,1 eq. BrCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ SO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	—

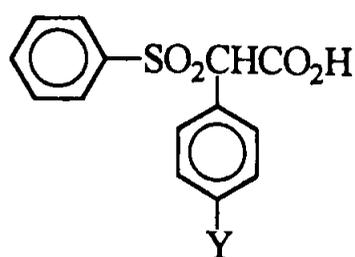
^a na presença de NaH/DMSO, sob um fluxo de Ar ou N₂

^b empregando CH₃SOCH₂Li como base

^c produto isolado por recristalização

Pode-se observar que o uso de quantidades equimolares de substrato e de alquilante leva à obtenção do produto monoalquilado. Porém, enquanto o emprego de 2,5 equivalentes de iodeto de metila produziu a sulfona dialquilada, o mesmo não ocorreu com o brometo de benzila. Esta diferença de comportamento pode ser explicada por fatores estéricos, em que a introdução do primeiro grupo benzila impede uma segunda alquilação por tratar-se de um grupo volumoso. A reação com iodeto de metila – eletrófilo pouco volumoso –, que conduziu ao produto dimetilado, confirmou esta hipótese. A identidade das sulfonas dimetilada e benzilada foi confirmada pelo confronto com amostras autênticas, obtidas a partir a alquilação direta da benzil fenil sulfona.

Desejou-se ampliar o estudo dessas alquilações a substratos com substituintes no anel aromático (85), que seriam obtidos a partir da carbonatação da sulfona correspondente¹⁶⁰.



(85)

Y = CH₃ (a); CH₃O (b); CN (c); NO₂ (d)

Porém, esse método permitiu obter apenas o ácido α -fenilsulfonil-*p*-metilfenilacético (85a), sob a forma de hemi-hidrato. Tentativas de obtenção dos demais ácidos (85b-d) por outros métodos (hidrólise de α -sulfonilésteres – tanto em fase homogênea quanto em CFT¹⁹⁵ – e bromação de ácidos fenilacéticos *p*-substituídos¹⁹⁶ seguida de reação com benzenossulfonato de sódio¹⁹⁷) também não foram bem sucedidas.

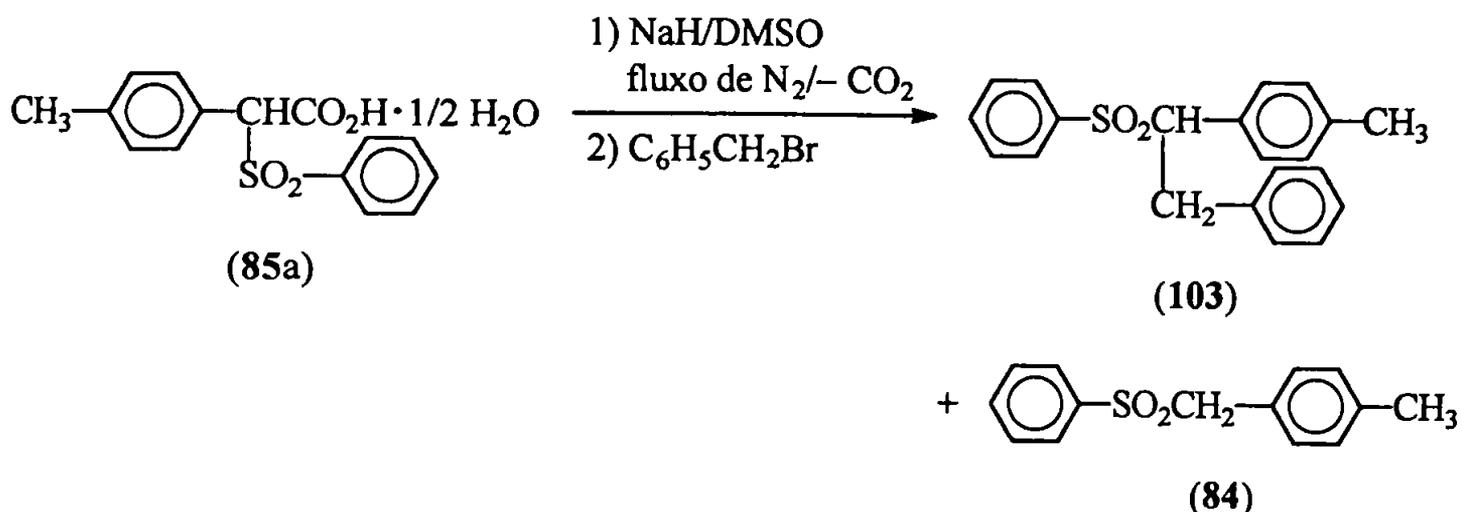
O ácido α -fenilsulfonil-*p*-metilfenilacético (85a) foi então reagido com 1,5 equivalentes de NaH/DMSO, na presença de um fluxo constante de N₂, obtendo-se após 1 hora de reação uma mistura cuja análise cromatográfica demonstrou tratar-se do produto de monoalquilação (103) e da fenil *p*-metilbenzil sulfona (84) na proporção aproximada de 87:13 (equação 59).

¹⁹⁵ E. V. Dehmlow, S. Barahona-Naranjo, *J. Chem. Res. (S)*, 238 (1979)

¹⁹⁶ I. M. Panaiotov, *Izvest. Khim. Inst. Bulgar Akad. Nauk*, 5, 183 (1957); cf. *Chem. Abstr.*, 55 (17), 16500d (1961)

¹⁹⁷ J. Wildeman, A. M. van Leusen, *Synthesis*, (9), 733 (1979)

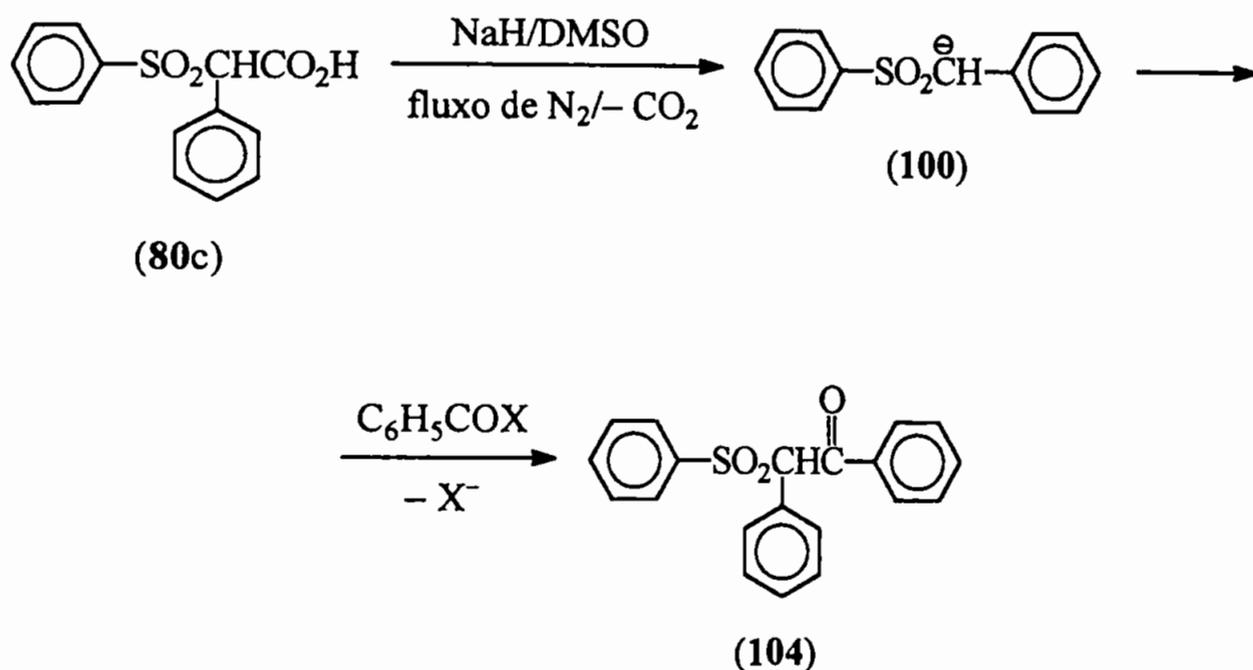
EQUAÇÃO 59



A mistura foi purificada por coluna cromatográfica utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila na proporção de 9:1; contudo, a separação foi ineficaz, apesar de testes preliminares de várias misturas de solventes por cromatografia em camada delgada qualitativa demonstrarem ser aquela mistura a mais adequada à purificação. Entretanto, foram obtidas algumas frações suficientemente puras para permitir a caracterização do produto – a fenil 2-fenil-1-(*p*-metilfenil)etil sulfona (103).

Visando à ampliação da série de eletrófilos utilizados nas reações do ácido α -fenilsulfonilfenilacético (80c), decidiu-se pelo estudo de reações de condensação com compostos carbonílicos. Esperava-se que, após a geração do benzil fenil sulfonilcarbânion (100) pela descarboxilação do sulfonilácido (80c), aquele reagisse com um composto carbonílico para produzir uma β -cetossulfona (104) (esquema 51).

ESQUEMA 51



X = C₂H₅O, Cl

A literatura registra uma série de artigos descrevendo condensações de sulfonilcarbânions – notadamente alquil aril sulfonilcarbânions¹⁹⁸ – principalmente com ésteres^{198c, d, 199}, mas também relata condensações com aldeídos^{198a-c, 200} e, em menor extensão, com cloretos de acila^{198a}. Em sua maioria, empregam-se reagentes de Grignard^{198a-c, 200 a, b} (principalmente o brometo de etilmagnésio), n-butil-lítio^{198c, d, 199b, c, 200c} ou NaH^{199 a, d} como bases e THF^{198c, 199a, b} como solvente, mas existem casos em que este último é substituído por benzeno^{198c} ou DMSO^{199a}; geralmente, as reações são efetuadas a temperatura ambiente ou sob ligeiro aquecimento. Entretanto, é descrito um único caso de condensação da benzil fenil sulfona, em que o emprego de um excesso de n-butil-lítio

¹⁹⁸ a) E. P. Kohler, H. Potter, *J. Am. Chem. Soc.*, **57** (7), 1316 (1935)

b) L. Field, *idem*, **74** (15), 3919 (1952)

c) B. Lythgoe, I. Waterhouse, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (10), 2429 (1979)

d) T. Yoshida, S. Saito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55** (9), 3047 (1982)

¹⁹⁹ a) H. O. House, J. K. Larson, *J. Org. Chem.*, **33** (1), 61 (1968)

b) E. M. Kaiser, L. E. Solter, R. A. Schwarz, R. D. Beard, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, **93** (17), 4237 (1971)

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

d) K. Ogura, N. Yahata, K. Takahashi, H. Iida, *idem*, **24** (51), 5761 (1983)

²⁰⁰ a) L. Field, *J. Am. Chem. Soc.*, **78** (1), 92 (1956)

b) V. Baliah, S. Shanmuganathan, *J. Org. Chem.*, **23** (8), 1233 (1958)

c) J. B. Hendrickson, P. S. Palumbo, *idem*, **50** (12), 2110 (1985)

como base produz um α,α -diânion que sofre condensação com benzoato de metila em refluxo de THF, por 4 horas^{199b}. Achou-se porém que, nas primeiras tentativas de condensação, deveria ser mantida a condição reacional empregada nas reações de alquilação, isto é, uso de NaH/DMSO como base na presença de um fluxo constante de um gás de arraste.

A tabela 19 mostra os resultados das experiências de condensação do ácido α -fenilsulfonilfenilacético (80c) com benzoato de etila e cloreto de benzoíla. Nestas experiências, em que foram variados solvente, temperatura e tempo de reação, recuperou-se em todos os casos a benzil fenil sulfona (83) como único produto de reação, não se observando a ocorrência de condensação; mesmo o emprego de cloreto de benzoíla – mais reativo que o benzoato de etila – não deu resultados satisfatórios.

TABELA 19

EXPERIÊNCIAS DE CONDENSAÇÃO DO
 ÁCIDO α -FENILSULFONILFENILACÉTICO (80c)
 COM COMPOSTOS CARBONÍLICOS

COMPOSTO CARBONÍLICO	BASE ^a	CONDIÇÕES REACIONAIS
1,1 eq. C ₆ H ₅ CO ₂ C ₂ H ₅	3,0 eq. NaH/DMSO	t. a./5 h
1,1 eq. C ₆ H ₅ CO ₂ C ₂ H ₅	3,0 eq. NaH/DMSO	40-3 °C/7,5 h
1,0 eq. C ₆ H ₅ CO ₂ C ₂ H ₅	2,5 eq. NaH/THF	refluxo/7-8 h
2,0 eq. C ₆ H ₅ COCl	2,5 eq. NaH/DMSO	t. a./17 h

^a na presença de uma corrente de N₂

Estes resultados, juntamente com o descrito na literatura, indicaram que o carbânion gerado na descarboxilação é suficientemente estabilizado para torná-lo pouco reativo nas reações de condensação, o que torna necessário o emprego de condições mais enérgicas para promover a reação, como é feito na condensação do diânion formado a partir da benzil fenil sulfona^{199b} (excesso de n-butil-lítio/THF sob refluxo); a não ocorrência de reação com benzoato de etila em refluxo de THF confirmou essa hipótese.

Os resultados obtidos no estudo das reações de alquilação de ácidos α -sulfonilcarboxílicos α -arilsubstituídos permitiram tirar as seguintes conclusões:

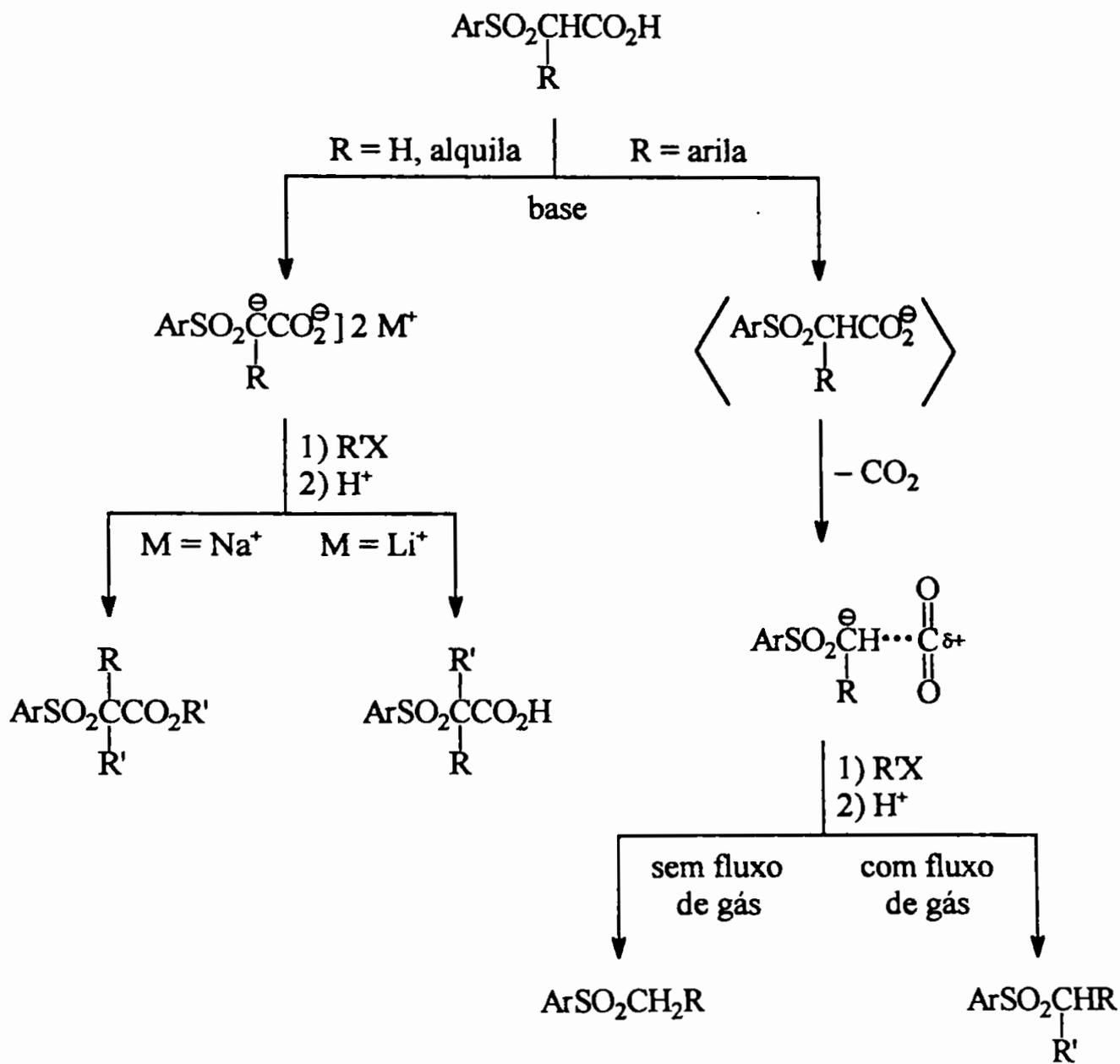
- carboxilatos de ácidos α -sulfonilcarboxílicos α -arilsubstituídos não são estáveis, perdendo CO₂ espontaneamente para formar α -sulfonilcarbânions, independentemente da natureza da base usada (o emprego de bases de lítio não impede a descarboxilação);

- o CO_2 produzido na descarboxilação permanece associado ao carbânion, permitindo a sua protonação mas impedindo a sua alquilação por bloquear a janela de reação. A alquilação torna-se possível apenas após a remoção do CO_2 , que pode ser feita através de um fluxo constante de um gás inerte, que atua como gás de arraste. Tal procedimento é essencial para o sucesso da alquilação;
- uma vez removido o CO_2 , α -aril- α -sulfonilcarbânions são facilmente alquilados, produzindo as respectivas sulfonas em bons rendimentos. Porém, a presença do grupo α -arila torna o carbânion suficientemente estabilizado para impedir a sua condensação com compostos carbonílicos (ésteres e cloretos de ácido).

5. Conclusão

Apesar de as reações de alquilação de ácidos α -sulfonilcarboxílicos não apresentarem interesse sintético, as reações estudadas demonstraram ser de interesse do ponto de vista mecanístico. Os estudos mostraram que o produto obtido depende de diferentes fatores, tais como (i) natureza do substituinte em α do sulfonilácido (alquila ou arila), (ii) natureza da base utilizada (contra-íon Na^+ ou Li^+) e, no caso de ácidos α -arilsubstituídos, (iii) presença de um gás de arraste. O emprego de um gás de arraste é fundamental para o sucesso da alquilação de ácidos α -sulfonilcarboxílicos α -arilsubstituídos, proporcionando a remoção do CO_2 gerado na descarboxilação do carboxilato que, de outra forma, impediria a alquilação por permanecer associado ao carbânion. Assim, dependendo da combinação dos fatores acima, a alquilação de ácidos α -sulfonilcarboxílicos pode originar ácidos α -sulfonilcarboxílicos α -alquilados, α -sulfonilésteres α -alquilados ou sulfonas benzílicas α -alquiladas (esquema 52).

ESQUEMA 52



Ar = C₆H₅, *p*-CH₃C₆H₄



CAPÍTULO 3

PARTE EXPERIMENTAL

1. Instrumentação

Os espectros de ressonância foram obtidos pelo emprego dos espectrômetros Varian T-60 (60 MHz), Bruker AC-80 (80 MHz) e Bruker AC-200 (200 MHz). Os espectros foram registrados utilizando tetracloreto de carbono, clorofórmio ou dimetilsulfóxido deuterados como solventes e tetrametilsilano (TMS) como padrão interno.

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

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

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

Os espectros de infra-vermelho foram obtidos empregando um espectrômetro de infra-vermelho com transformada de Fourier Perkin-Elmer 1750.

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

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

2. Tratamento de solventes²⁰¹

A acetona²⁰² (PE = 54-5 °C) previamente tratada com permanganato de potássio e o tetracloreto de carbono²⁰³ (PE = 76 °C) foram secos sobre carbonato de potássio, filtrados e destilados.

O clorofórmio²⁰⁴ (PE = 58-60 °C) foi lavado com água destilada até esta apresentar-se neutra, sendo a seguir seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e destilado.

A diisopropilamina²⁰⁵ (PE = 84 °C) foi refluxada por 4 horas sobre hidróxido de potássio e então destilada.

O dimetilsulfóxido (PE = 84-6 °C/12 mmHg) e o HMPA (PE = 230 °C) foram secos por um dia sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e mantidos sobre hidreto de sódio por dois dias. Em seguida, foram filtrados e destilados sobre uma pequena quantidade de hidreto de sódio, sendo recolhidos sobre peneiras moleculares ativadas e mantidos sob atmosfera inerte (nitrogênio ou argônio).

A piridina²⁰⁵ (PE = 114 °C) foi seca e refluxada sobre hidróxido de potássio por 3-4 horas e então destilada. Como ainda apresentava umidade (demonstrado pelo seu espectro de infra-vermelho), a piridina foi refluxada sobre hidreto de cálcio por 4 horas e destilada, obtendo-se assim a piridina anidra.

O THF²⁰⁶ foi agitado com hidróxido de potássio até a separação de uma fase aquosa, correspondendo a uma solução concentrada de hidróxido de potássio que foi separada da fase orgânica. A seguir, o THF foi refluxado por 1 hora sobre hidróxido de potássio (1 KOH:7 THF m/v) e destilado (PE = 66 °C). Adicionaram-se fios de sódio e alguns cristais de benzofenona, refluxando-se até o surgimento de uma forte coloração azul, indicadora da ausência de água. Alternativamente, a fração recolhida após o refluxo sobre hidróxido de potássio foi mantida por uma noite sobre hidreto de cálcio, refluxada

²²⁰¹ os pontos de fusão e de ebulição indicados entre parênteses referem-se aos valores encontrados experimentalmente, que estão de acordo com o apresentado na literatura; cf. *The 1994-1995 Aldrich® Catalog Handbook of Fine Chemicals*, Aldrich Chemical (1994)

²²⁰² A. I. Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry*, pág. 171, 3rd edition, Longmans (1967)

²²⁰³ T. Morita, R. M. V. Assumpção, *Manual de Soluções, Reagentes & Solventes – Padronização, Preparação, Purificação*, pág. 432, 2^a edição, Editora Edgard Blücher Ltda. (1972)

²²⁰⁴ ref. 203, pág. 431 (adaptado)

²²⁰⁵ ref. 202, pág. 175 (adaptado)

²²⁰⁶ ref. 203, pág. 455

por 4 horas e destilada, sendo recolhida sobre hidreto de sódio; a análise do espectro de infravermelho demonstrou que o THF apresentava-se totalmente seco. Em qualquer dos casos, o solvente foi destilado imediatamente antes de ser usado.

Os demais solventes foram tratados de modo usual pelos técnicos do laboratório.

3. Reagentes

3.1. Purificação²⁰¹

O iodeto de metila e o cloreto de benzila comerciais foram empregados diretamente sem prévia purificação, sendo que este último teve a sua pureza comprovada cromatograficamente.

O brometo de etila (PE = 36 °C), o brometo de alila (PE = 68-70 °C) e o bromoacetato de etila (PE = 62 °C/13 mmHg) foram secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e destilados.

O iodeto de etila (PE = 73 °C) foi seco sobre cloreto de cálcio anidro, filtrado e destilado.

O brometo de benzila foi inicialmente seco sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, adicionou-se benzeno absoluto e destilou-se sucessivamente o azeótropo água/benzeno (PE = 80 °C), o excesso de benzeno (PE = 110 °C) e o brometo de benzila (PE = 122-4 °C/80 mmHg).

O brometo de *p*-nitrobenzila (PF = 98-100 °C) e o brometo de *p*-cianobenzila (PF = 115-7 °C) comerciais tiveram a sua pureza comprovada pela análise dos respectivos pontos de fusão, sendo usados diretamente.

O 1-bromo-2-cloroetano (PE = 105-6 °C) e o 1,3-dibromopropano (PE = 64-5 °C/22-3 mmHg) foram secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e destilados.

O cloroetanol (PE = 122-4 °C), o 1,3-propanodiol (PE = 108-12 °C/12-3 mmHg) e o benzoato de etila (PE = 100 °C/10 mmHg) foram secos sobre sulfato de sódio anidro por uma noite, filtrados e destilados.

O cloreto de benzenossulfonila (PE = 122-4 °C/9 mmHg), o cloreto de benzoíla (PE = 82-4 °C/100 mmHg) e o ácido 3-cloropropiônico (PE = 94-8 °C/6-7 mmHg) foram destilados.

3.2. Titulação de n-butil-lítio²⁰⁷

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

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

²⁰⁷ S. C. Watson, J. F. Easthan, *J. Organomet. Chem.*, **9**, 165 (1967)

3.3. Obtenção de iodeto de zinco²⁰⁸

A um balão tritubulado de 100 ml, munido de agitação mecânica e condensador de refluxo com tubo secante, adicionaram-se 11,64 g (45,8 mmol) de iodo, 3,00 g (45,9 mmol) de zinco em pó e 25,0 ml de éter absoluto, obtendo-se uma suspensão de cor fortemente avermelhada. A mistura reacional foi aquecida brandamente, o suficiente para o refluxo do éter. Como a coloração devida ao iodo não desapareceu após 1,5 dia de agitação, adicionou-se mais zinco em pó, em pequenas porções, até o desaparecimento completo do iodo, totalizando 2,60 g (39,8 mmol) de zinco. O metal em excesso foi removido da solução através de uma filtração a pressão reduzida, e o filtrado foi rotoevaporado, obtendo-se 11,22 g (rend. 76,7%) de iodeto de zinco, que foi armazenado em dessecador e ao abrigo da luz.

3.4. Obtenção de haletos de alquila

3.4.1. Brometo de *p*-metilbenzila

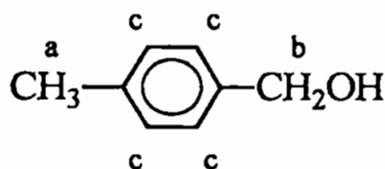
3.4.1.1. Redução do *p*-tolualdeído com boroidreto de sódio²⁰⁹

A um balão tritubulado de 250 ml contendo 24,5 g (203,4 mmol) de *p*-tolualdeído em 40,0 ml de etanol, imerso num banho de gelo e água, adicionaram-se lentamente, sob agitação, 3,40 g (89,9 mmol) de boroidreto de sódio dissolvidos em 60,0 ml de água destilada. Após 30 minutos de agitação retirou-se o banho e agitou-se por mais 1 hora a temperatura ambiente. A seguir, adicionaram-se 100 ml de água destilada, separando-se uma camada superior amarelada, de aspecto oleoso. Esta camada foi separada e deixada em repouso, obtendo-se 17,5 g de um óleo que gradualmente produziu cristais

²⁰⁸ G. Brauer, *Handbook of Preparative Inorganic Chemistry*, vol. 2, pág. 1073, 2nd edition, Academic Press Inc. Ltd., New York (1965)

²⁰⁹ M. H. Zaim, *Síntese e Rearranjo de Ramberg-Bäcklund de Sulfonas Benzílicas α -Metíltio Substituídas*, pág. 84, Tese de Doutorado, Instituto de Química – USP (1994)

em forma de agulha. A fase aquosa foi extraída com diclorometano, seca sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada, obtendo-se após rotoevaporação do solvente mais 2,30 g dos mesmos cristais. As duas frações sólidas foram misturadas, obtendo-se 19,8 g (rend. 79,7%; lit.²⁰⁹: 73,3%) do álcool *p*-metilbenzílico, PF = 56-8 °C (lit.²¹⁰: 61-2 °C), não sendo necessária a sua posterior purificação.



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 2,36$ (s, 3 H)

$\delta_b = 4,63$ (s, 2 H)

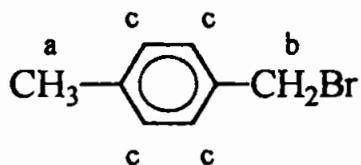
$\delta_c = 7,25$ (d, 4 H)

3.4.1.2. Reação do álcool *p*-metilbenzílico com ácido bromídrico²¹¹

A um balão de 50 ml adicionaram-se 12,3 g (71,4 mmol) de ácido bromídrico 47% e 3,60 g de ácido sulfúrico concentrado, sob agitação. A seguir, adicionaram-se lentamente 7,00 g (57,3 mmol) do álcool *p*-metilbenzílico e 3,44 g de ácido sulfúrico concentrado, agitando-se por 40 minutos a temperatura ambiente. Deixou-se decantar, separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa de bicarbonato de sódio 5%, com solução saturada de sulfato de sódio e foram secos sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração e rotoevaporação do solvente obtiveram-se 7,36 g de um óleo acastanhado de odor irritante que se cristalizou sob a forma de agulhas. O produto foi destilado a pressão reduzida, obtendo-se 6,32 g (rend. 59,4%) do brometo de *p*-metilbenzila, PE = 100 °C/9 mmHg (lit.²¹⁰: 218-20 °C/70 mmHg).

²¹⁰ *Handbook of Chemistry and Physics*, 70th edition, CRC Press (1989-1990)

²¹¹ adaptado de A. I. Vogel, *Análise Orgânica Qualitativa*, vol. 1, pág. 300, tradução da 3^a edição, Ao Livro Técnico S. A. – Indústria e Comércio, Rio de Janeiro (1978)



RMN (CDCl₃):

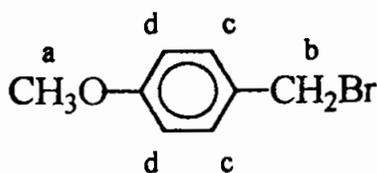
$\delta_a = 2,34$ (s, 3 H)

$\delta_b = 4,48$ (s, 2 H)

$\delta_c = 7,09-7,28$ (m, 4 H)

3.4.2. Brometo de *p*-metoxibenzila

Seguiu-se o procedimento 3.4.1.2. empregando 10,9 g (63,3 mmol) de ácido bromídrico 47%, 6,25 g de ácido sulfúrico concentrado e 7,00 g (50,7 mmol) do álcool *p*-metoxibenzílico, que após tratamento produziu 9,46 g de um óleo de odor irritante que foi destilado a pressão reduzida, obtendo-se 7,00 g (rend. 68,7%) do brometo de *p*-metoxibenzila, PE = 82-4 °C/0,7 mmHg, restando no balão um resíduo na forma de um piche negro, originado da decomposição do haleto.



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 3,82$ (s, 3 H)

$\delta_b = 4,51$ (s, 2 H)

$\delta_c = 6,87$ (d, 2 H, J = 9 Hz)

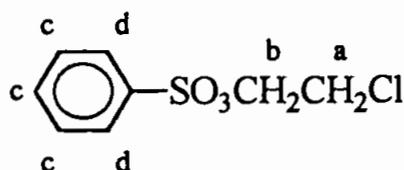
$\delta_d = 7,34$ (d, 2 H, J = 9 Hz)

3.4.3. Tentativa de obtenção de 1-cloro-2-iodoetano

3.4.3.1. Reação entre 2-cloroetanol e cloreto de benzenossulfonila¹⁸⁴

A um balão tritubulado de 300 ml equipado com termômetro, funil de adição e tubo secante adicionaram-se 14,2 ml (17,04 g; 0,212 mol) de 2-cloroetanol e 49,0 ml (48,0 g; 0,607 mol) de piridina anidra. Após imersão do balão em banho de gelo e água

adicionaram-se, pelo funil de adição, lentamente e sob forte agitação, 21,8 ml (30,2 g; 0,171 mol) de cloreto de benzenossulfonila a um taxa tal que a temperatura não excedesse 20 °C, agitando-se a seguir por 3 horas a uma temperatura inferior a 20 °C. Adicionou-se então água destilada e ácido clorídrico concentrado até pH = 1, extraiu-se com éter etílico, lavou-se a fase orgânica com água destilada até a sua neutralidade, secou-se o extrato orgânico sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e rotoevaporou-se o solvente, obtendo-se um líquido amarelo que após destilação forneceu 18,1 g (rend. 47,9%; lit.¹⁸⁴: 76%) de benzenossulfonato de 2-cloroetila, PE = 178 °C/10 mmHg (lit.¹⁸⁴: 139 °C/2 mmHg).



RMN (CDCl₃/CCl₄):

$\delta_a = 3,60$ (t, 2 H, J = 5,8 Hz)

$\delta_b = 4,18$ (t, 2 H, J = 5,8 Hz)

$\delta_c = 7,46-7,67$ (m, 3 H)

$\delta_d = 7,82-7,87$ (m, 2 H)

IV (CCl₄; cm⁻¹): 1363 ($\nu_{S(=O)_2}$ assim.); 1188 ($\nu_{S(=O)_2}$ sim.)

3.4.3.2. Reações do benzenossulfonato de 2-cloroetila

a) Com NaI/acetona¹⁸⁴

A um balão de 125 ml adicionaram-se 10,0 g (45,3 mmol) de benzenossulfonato de 2-cloroetila, 6,79 g (45,3 mmol) de iodeto de sódio anidro e 95 ml de acetona anidra. O balão foi envolto por papel alumínio e mantido a temperatura ambiente, com agitação ocasional, por 96 horas. Após este período, adicionaram-se água destilada e tiosulfato de sódio, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano, secou-se o extrato orgânico sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e rotoevaporou-se o solvente, obtendo-se um líquido violeta que não pôde ser destilado (lit.¹⁸⁴: PE = 32-3 °C/13 mmHg).

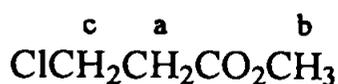
b) Com MgI_2 ¹⁸² éter etílico¹⁸³

A um balão tritubulado de 100 ml, munido de agitação mecânica e tubo secante, contendo 2,00 g (82,3 mmol) de magnésio metálico pulverizado e 30,0 ml de éter absoluto, adicionaram-se, lentamente e sob agitação, 4,60 g (18,1 mmol) de iodo em pequenas porções, de forma a evitar o aquecimento do meio reacional. Após o término da adição de iodo obteve-se uma mistura reacional incolor contendo magnésio metálico em suspensão. Adicionou-se então 1,00 g (4,53 mmol) de benzenossulfonato de 2-cloroetila, agitando-se por 1 hora a temperatura ambiente. Terminada a reação, adicionaram-se água destilada e ácido clorídrico diluído, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e rotoevaporou-se o solvente, obtendo-se 0,025 g de um óleo castanho cujo espectro de RMN-¹H não mostrou a existência do 1-cloro-2-iodoetano e nem permitiu a identificação do produto.

3.4.4. Obtenção de 1-cloro-3-iodopropano

3.4.4.1. Reação entre metanol e ácido 3-cloropropiônico¹⁸⁷

Em um balão tritubulado de 125 ml contendo 9,03 g (11,4 ml; 281,8 mmol) de metanol absoluto e 18,0 g (165,9 mmol) do ácido 3-cloropropiônico borbulhou-se HCl gasoso (gerado a partir dos ácidos clorídrico e sulfúrico concentrados) até a saturação. O balão foi selado por meio de septos e mantido em repouso por 3 dias. Agitou-se então a mistura reacional para eliminar o excesso de HCl e adicionou-se a seguir éter etílico. A fase orgânica foi lavada com solução diluída de bicarbonato de potássio, extraída com éter e os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de cloreto de sódio até a neutralidade. Após a secagem com sulfato de sódio anidro e eliminação do solvente obteve-se um líquido incolor que por destilação a pressão reduzida forneceu 12,14 g (rend. 59,7%) do 3-cloropropionato de metila, PE = 66 °C/30 mmHg (lit.²¹⁰: 40-2 °C/10 mmHg).



RMN (CDCl₃/CCl₄):

$\delta_a = 2,74$ (t, 2 H, J = 6,6 Hz)

$\delta_b = 3,67$ (s, 3 H)

$\delta_c = 3,69$ (t, 2 H, J = 6,6 Hz)

3.4.4.2. Redução do 3-cloropropionato de metila

a) Empregando LiAlH₄/éter²¹², a baixa temperatura

A um balão tritubulado de 250 ml onde se fez atmosfera de argônio, munido de condensador de refluxo com tubo secante e agitação mecânica, adicionaram-se 5,00 g (40,8 mmol) de 3-cloropropionato de metila dissolvidos em 5,0 ml de éter etílico absoluto. Após imersão num banho de gelo e água adicionaram-se, lentamente e sob agitação, uma solução de 0,580 g (15,3 mmol) de hidreto de lítio e alumínio em 50 ml de éter etílico absoluto, agitando-se por 3 horas a 0 °C. Terminada a agitação, substituiu-se o banho de gelo e água por outro de etanol e gelo seco, adicionando-se lentamente água destilada e, a seguir, ácido clorídrico diluído. O produto foi extraído com éter e seco sobre sulfato de sódio anidro, obtendo-se após rotoevaporação do solvente um líquido amarelado que após destilação a pressão reduzida forneceu 0,97 g (rend. 11,6%; lit.²¹²: 78%) de 3-cloro-1-propanol, PE = 68-72 °C/22 mmHg (lit.²¹²: 60-1 °C/10-1 mmHg).

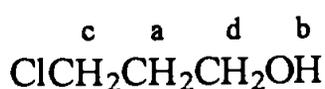
b) Empregando LiAlH₄/éter²¹², sob refluxo

Repetiu-se o procedimento 3.2.4.2.(a), empregando 60 ml de éter absoluto, 5,14 g (41,9 mmol) de 3-cloropropionato de metila e 0,80 g (21,1 mmol) de hidreto de lítio e alumínio. Após 3 horas de refluxo obtiveram-se 0,68 g (rend. 17,1%) de um líquido cuja análise por cromatografia gasosa demonstrou tratar-se do 3-cloro-1-propanol em 99% de pureza.

²¹² H. Schmid, K. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, **35** (6), 1879 (1952)

c) Empregando AlH_3/THF ^{187b}

A um balão tritubulado de 500 ml onde se fez atmosfera de nitrogênio, munido do condensador de refluxo com tubo secante, funil de adição e agitação mecânica, adicionaram-se lentamente e sob agitação 6,36 g (167,6 mmol) de hidreto de lítio e alumínio e 210 ml de THF absoluto. Após 1 hora de agitação adicionaram-se lentamente, através do funil de adição, por 1 hora e sob banho de gelo e água, 8,23 g (83,9 mmol) de ácido sulfúrico 100%, agitando-se por mais 1 hora. Adicionou-se então uma solução de 9,10 g (83,8 mmol) do ácido 3-cloropropiônico em 21 ml de THF absoluto previamente resfriada a 0 °C. Após 15 minutos interrompeu-se o fluxo de nitrogênio e adicionou-se uma mistura de THF/ H_2O 1:1 até pH neutro. Devido à formação de um precipitado muito fino, a mistura reacional teve que ser filtrada a pressão reduzida com o auxílio de uma bomba d'água e o resíduo foi lavado algumas vezes com água destilada. O filtrado foi extraído com éter, seco sobre sulfato de sódio anidro e filtrado. Após a rotoevaporação do solvente obteve-se um líquido incolor que após destilação a pressão reduzida forneceu 2,10 g (rend. 26,5%; lit.^{187b}: 61%) de 3-cloro-1-propanol, PE = 68-72 °C/22 mmHg (lit.²¹⁰: 53 °C/6 mmHg). A pequena quantidade obtida do álcool sugere que houve uma perda significativa do produto durante a filtração.



RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$):

$\delta_a = 1,93$ (qn, 2 H, $J = 6$ Hz)

$\delta_b = 3,11$ (d aparente, 1 H)

$\delta_c = 3,61$ (t, 2 H, $J = 6$ Hz)

$\delta_d = 3,71$ (t, 2 H, $J = 6$ Hz)

3.4.4.3. Reação entre 3-cloropropanol e $P_{\text{(verm.)}}/I_2$ ²¹³

A um balão tritubulado de 25 ml munido de condensador de refluxo com tubo secante contendo 0,390 g (12,6 mmol) de fósforo vermelho previamente seco e 3,52 g (37,2 mmol) de 3-cloro-1-propanol adicionaram-se lentamente 4,76 g (18,7 mmol) de iodo. Após permanecer em repouso por cerca de 18 horas, a mistura foi aquecida a 100 °C por 3 horas, resfriada e vertida numa mistura de água e gelo. A fase orgânica foi lavada sucessivamente com soluções de bicarbonato de sódio e tiosulfato de sódio, extraída com diclorometano e seca sobre sulfato de sódio anidro. Após eliminação do solvente obteve-se um líquido róseo que por destilação a pressão reduzida forneceu 4,04 g (rend. 53,2%; lit.²¹³: 58,3%) de 1-cloro-3-iodopropano, PE = 102-8 °C/15 mmHg (lit.²¹³: 169-73 °C).



RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$):

$\delta_a = 2,23$ (qn, 2 H, $J = 6,5$ Hz)

$\delta_b = 3,31$ (t, 2 H, $J = 6,5$ Hz)

$\delta_c = 3,61$ (t, 2 H, $J = 6,5$ Hz)

3.4.5. Obtenção de 1,3-diiodopropano

a) A partir de 1,3-propanodiol²¹³

A um balão tritubulado de 50 ml, munido de condensador de refluxo com tubo secante, contendo 2,92 g (94,25 mmol) de fósforo vermelho previamente seco e 10,76 g (141,4 mmol) de 1,3-propanodiol adicionaram-se lentamente 35,90 g (141,4 mmol) de iodo. Após permanecer em repouso por cerca de 30 minutos, a mistura foi aquecida a 100 °C por 4,5 horas, resfriada e vertida em uma mistura de água e gelo. A fase orgânica foi lavada sucessivamente com soluções de bicarbonato de sódio e tiosulfato de sódio,

²¹³ F. H. Case, *J. Am. Chem. Soc.*, 55 (7), 2927 (1933)

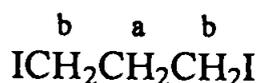
extraída com diclorometano e seca sobre sulfato de sódio anidro. Contudo, após filtração e rotoevaporação do solvente obteve-se um líquido róseo que não pôde ser purificado, mesmo após duas destilações, e cuja análise cromatográfica foi inconclusiva.

b) A partir de 1,3-dibromopropano²¹⁴

A um balão tritubulado de 100 ml munido de funil de adição e condensador de refluxo com tubo secante adicionaram-se 5,00 g (24,7 mmol) de 1,3-dibromopropano e 10,0 ml de acetona anidra. Pelo funil adicionou-se lentamente (cerca de 3 horas), sob aquecimento e agitação, uma solução de 8,17 g (54,5 mmol) de iodeto de sódio em 50,0 ml de acetona anidra. Após o término da adição a mistura reacional foi refluxada e a reação foi acompanhada cromatograficamente. Observou-se que a mistura escurecia com o decorrer do refluxo e, cerca de 17 horas após o seu início, verificou-se por CG/EM que a mistura reacional compunha-se de 1-bromo-3-iodopropano (21,7%) e de 1,3-diiodopropano (76,6%). Adicionaram-se então mais 2,00 g (13,3 mmol) de iodeto de sódio e refluxou-se por mais 7 horas, quando a análise cromatográfica indicou o término da reação. Terminado do refluxo, a mistura reacional foi filtrada e o resíduo de brometo de sódio foi lavado com acetona. Adicionou-se água destilada ao filtrado, que foi extraído com diclorometano, e a fase orgânica foi lavada com solução de tiosulfato de sódio e seca sobre sulfato de sódio anidro. A análise do produto bruto por CG/EM demonstrou tratar-se de uma mistura de 1-bromo-3-iodopropano (14,8%) e de 1,3-diiodopropano (84,8%). Após filtração e rotoevaporação do solvente, o produto róseo foi destilado a pressão reduzida sobre zinco em pó, obtendo-se 5,64 g (rend. 76,9%) de 1,3-diiodopropano incolor, PE = 76-80 °C/1,25 mmHg (lit.²¹⁵: 83-5 °C/1,5 mmHg).

²¹⁴ adaptado de P. B. Lumb, *J. Chem. Soc.*, 5032 (1952)

²¹⁵ *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie*, vol. 1, supl. 4, pág. 228 (1972)



RMN (CDCl₃):

$$\delta_a = 2,22 \text{ (qn, 2 H, } J = 6,6 \text{ Hz)}$$

$$\delta_b = 3,28 \text{ (t, 4 H, } J = 6,6 \text{ Hz)}$$

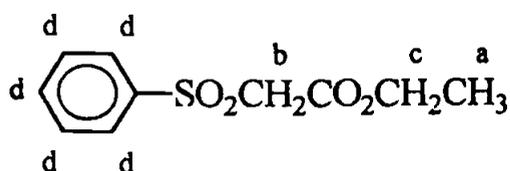
4. Obtenção dos ácidos α -sulfonilcarboxílicos

4.1. Ácido fenilsulfonilacético (80a)

4.1.1. Obtenção do fenilsulfonilacetato de etila (82)

- 1^o método: reação entre bromoacetato de etila e benzenossulfonato de sódio¹⁶⁶

A um balão tritubulado de 500 ml equipado com agitador mecânico, condensador de refluxo e tubo secante, contendo 53,0 g (0,323 mmol) de benzenossulfonato de sódio em 67,0 ml de etanol absoluto, adicionaram-se lentamente 40,0 g (0,239 mmol) de bromoacetato de etila diluídos em 30,0 ml de etanol absoluto. A mistura foi refluxada por 8 horas sob forte agitação e deixada em repouso por uma noite. A seguir rotoevaporou-se o etanol, adicionou-se clorofórmio, filtrou-se e lavou-se o extrato orgânico com quatro porções de água destilada. Após rotoevaporação do solvente obtiveram-se 18,3 g (rend. 33,5%; lit.¹⁶⁶: 80%) do éster cristalizado, PF = 41-3 °C (lit.¹⁶⁶: 42-3 °C).



RMN (CCl₄):

$$\delta_a = 1,14 \text{ (t, 3 H, } J = 7 \text{ Hz)}$$

$$\delta_b = 3,98 \text{ (s, 2 H)}$$

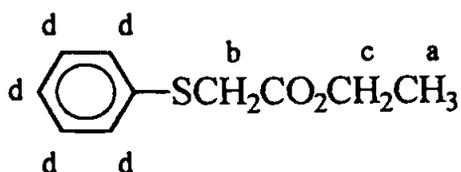
$$\delta_c = 4,05 \text{ (q, H, } J = 7 \text{ Hz)}$$

$$\delta_d = 7,27\text{-}8,07 \text{ (m, 5 H)}$$

- 2º método

a) Reação entre bromoacetato de etila e benzenotiolato de sódio

A um balão tritubulado de 300 ml munido de condensador de refluxo, tubo secante e funil de adição, adicionaram-se 120 ml de etanol absoluto e 2,53 g (0,110 mol) de sódio metálico. Adicionaram-se a seguir, sob forte agitação, 11,2 ml (12,0 g; 0,109 mol) de benzenotiol e, pelo funil, gotejou-se lentamente uma solução de 16,7 g (0,100 mol) de bromoacetato de etila em 30,0 ml de etanol absoluto, refluxando-se por 4 horas. Após o término do refluxo rotoevaporou-se o etanol, adicionou-se água destilada e extraiu-se com três porções de éter. O extrato foi seco sobre sulfato de sódio anidro e filtrado, obtendo-se após rotoevaporação do solvente 14,0 g (rend. bruto 72,0%) de fenilsulfenilacetato de etila sob a forma de um líquido amarelo de pureza cromatográfica 91%, que não foi purificado.



RMN (CCl₄):

$\delta_a = 1,18$ (t, 3 H, J = 7 Hz)

$\delta_b = 3,47$ (s, 2 H)

$\delta_c = 4,06$ (q, 2 H, J = 7 Hz)

$\delta_d = 6,97-7,49$ (m, 5 H)

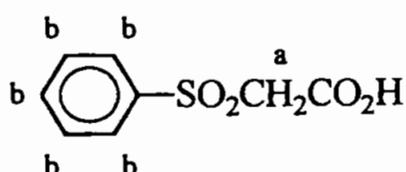
b) Oxidação do fenilsulfenilacetato de etila¹⁶⁵

A um balão de 50 ml munido de condensador de refluxo adicionaram-se 5,00 g (23,2 mmol) de fenilsulfenilacetato de etila 91% e 4,00 g (66,6 mmol) de ácido acético glacial. O balão foi imerso num banho de gelo e água e adicionaram-se lentamente pelo condensador, sob forte agitação, 8,67 g de água oxigenada 30%, correspondendo a 2,60 g (76,4 mmol) de água oxigenada. Retirou-se o banho de gelo e refluxou-se por 4 horas. A seguir, extraiu-se com três porções de diclorometano, secou-se o extrato sobre sulfato de

sódio anidro, filtrou-se e eliminaram-se o solvente e os traços de ácido acético presentes através de bomba d'água por cerca de 3,5 horas, causando a solidificação do produto. O ácido acético foi totalmente eliminado após secagem em dessecador a vácuo contendo pastilhas de hidróxido de sódio, obtendo-se 2,81 g (rend. 48,3%) do fenilsulfonilacetato de etila, cujo espectro de RMN-¹H apresentava-se idêntico ao obtido no procedimento descrito pelo 1º método.

4.1.2. Hidrólise do fenilsulfonilacetato de etila (82)

Em um béquer misturaram-se quantidades equimolares de fenilsulfonilacetato de etila e de hidróxido de sódio em água destilada, agitando-se a frio até a obtenção de uma solução límpida. Adicionou-se a seguir ácido clorídrico até pH = 1, extraiu-se com três porções de diclorometano, secou-se o extrato sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e rotoevaporou-se o solvente a frio, a pressão reduzida, obtendo-se quantitativamente o ácido fenilsulfonilacético, PF = 111-3 °C (lit.²¹⁶: 111-2 °C).



RMN (CCl₄/DMSO-d₆):

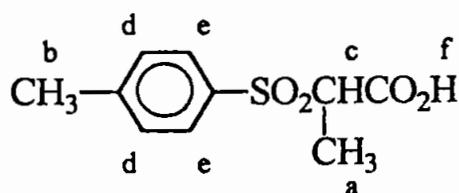
$\delta_a = 4,25$ (s, 2 H)

$\delta_b = 7,37-7,97$ (m, 5 H)

²¹⁶ V. J. Traynelis, R. F. Love, *J. Org. Chem.*, 26 (8), 2728 (1961)

4.2. Ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico²¹⁷ (86)

A um balão tritubulado de 300 ml, equipado com condensador de refluxo e tubo secante, adicionaram-se 20,0 g (0,11 mol) de α -bromopropionato de etila, 19,7 g (0,11 mol) de *p*-toluenossulfonato de sódio e 90,0 ml de etanol absoluto. Após 5,5 horas de refluxo a análise cromatográfica da mistura reacional demonstrou a existência do produto de substituição em 98,2%. Adicionaram-se então 4,82 g (0,12 mol) de hidróxido de sódio e refluxou-se brandamente por 5 horas, obtendo-se o ácido correspondente em 96,7% (CG). Rotoevaporou-se o etanol, adicionou-se água destilada e extraiu-se o éster não reagido com éter etílico. A fase aquosa foi acidulada com ácido clorídrico até pH = 1, causando a separação de uma fase oleosa que foi separada da fase aquosa, dissolvida em diclorometano, lavada com água destilada, seca sobre sulfato de magnésio e filtrada. Após a rotoevaporação do solvente obteve-se um óleo acastanhado que se solidificou lentamente durante sua secagem em dessecador a vácuo na presença de pentóxido de fósforo, produzindo 22,3 g (rend. 87,8%) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico sob a forma de um sólido bege, PF = 72,4-74,6 °C.



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 1,53$ (d, 3 H, J = 7 Hz)

$\delta_b = 2,41$ (s, 3 H)

$\delta_c = 4,05$ (q, 1 H, J = 7 Hz)

$\delta_d = 7,27$ (d, 2 H, J = 8 Hz)

$\delta_e = 7,72$ (d, 2 H, J = 8 Hz)

$\delta_f = 9,79$ (sl, 1 H)

Análise elementar:

calculado para C₁₀H₁₂O₄S: %C = 52,62%; %H = 5,30%; %S = 14,05%

obtido: %C = 52,71%; %H = 5,28%; %S = 13,81%

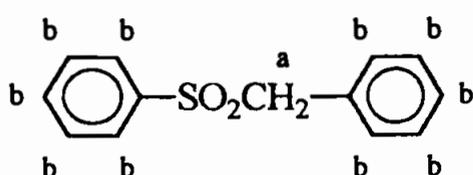
²¹⁷ ref. 166 (adaptado)

4.3. Ácido α -fenilsulfonilfenilacético (80c)

4.3.1. Obtenção da benzil fenil sulfona (83)

- 1º método: reação entre cloreto de benzila e benzenossulfonato de sódio^{139b}

A um balão tritubulado de 500 ml, munido de agitador mecânico, condensador de refluxo e tubo secante, adicionaram-se 45,0 g (0,270 mmol) de benzenossulfonato de sódio, 27,0 ml (29,7 g; 0,230 mmol) de cloreto de benzila e 125 ml de etanol absoluto, refluxando-se por 8 horas. O sulfonato não se dissolveu completamente, mas isto não interferiu na reação. Ao término do refluxo, a mistura reacional foi vertida em 250 ml de água gelada, sendo então filtrada e seca. O filtrado foi recristalizado de etanol, produzindo 23,2 g (rend. 42,6%; lit.^{139b}: 52%) de benzil fenil sulfona, PF = 146,9 °C (lit.^{139b}: 146-146,5 °C).



RMN (CCl₄/DMSO-d₆):

$\delta_a = 4,42$ (s, 2 H)

$\delta_b = 6,93-7,80$ (m, 10 H)

- 2º método

a) Reação entre cloreto de benzila e benzenotiolato de sódio^{139b}

A um balão tritubulado de 100 ml, munido de funil de adição e condensador de refluxo com tubo secante, adicionaram-se 3,20 g (57,0 mmol) de hidróxido de potássio e 40,0 ml de etanol absoluto, aquecendo-se brandamente até a dissolução total do hidróxido. Adicionaram-se a seguir 5,80 ml (6,25 g; 56,7 mmol) de benzenotiol, aquecendo-se por cerca de 15 minutos, quando então adicionou-se pelo funil de adição

uma solução de 6,50 ml (7,15 g; 56,5 mmol) de cloreto de benzila em 10,0 ml de etanol absoluto. Após 1 hora de refluxo rotoevaporou-se o etanol, adicionou-se água destilada e filtrou-se, obtendo-se 12,4 g de benzil fenil sulfeto (rend. lit.^{139b}: 60%) sob a forma de um sólido amarelo-pálido que não foi purificado.

b) Oxidação do benzil fenil sulfeto²¹⁸

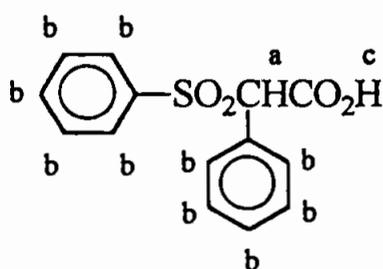
A um balão de 100 ml munido de condensador de refluxo adicionaram-se 12,4 g de benzil fenil sulfeto impuro, 10,9 g (160,2 mmol) de água oxigenada 50% e 60,0 ml de ácido acético glacial, refluxando-se por 1 hora. Após resfriamento, formou-se um sólido branco sob a forma de agulhas, que foi filtrado e lavado com água destilada, obtendo-se 9,70 g (rend. 73,9%) de benzil fenil sulfona, PF = 147-8 °C (lit.^{139b}: 146-146,5 °C).

4.3.2. Carbonatação da benzil fenil sulfona (83)¹⁶⁰

A um balão tritubulado de 500 ml, equipado com septo, agitação mecânica e tubo secante, adicionaram-se 8,50 g (36,6 mmol) de benzil fenil sulfona e 75,0 ml de éter absoluto. O sistema foi resfriado por meio de banho de gelo e água e, sob forte agitação e atmosfera de nitrogênio, adicionaram-se lentamente à suspensão 25,5 ml (36,7 mmol) de uma solução 1,44 M de n-butil-lítio em hexano, obtendo-se uma suspensão de coloração amarela intensa. A mistura reacional foi agitada vigorosamente por 1 hora em banho de gelo e água e por mais 1 hora a temperatura ambiente. A carbonatação da mistura reacional foi feita adicionando-se à mesma gelo seco pulverizado até a obtenção de um pasta branca, que foi mantida sob agitação até o completo desaparecimento do CO₂ (ca. 2 horas). Após remoção do éter a frio, feita por meio de um trompa d'água, adicionou-se água destilada e filtrou-se a mistura resultante, recuperando-se a benzil fenil sulfona não reagida no resíduo.

²¹⁸ ref. 165 (adaptado)

O filtrado foi imerso num banho de gelo e água e acidulado com ácido clorídrico até pH = 1, causando a precipitação de um sólido branco que foi coletado por filtração em funil de Büchner e lavado com água destilada. Após vários dias de secagem em dessecador a vácuo contendo pentóxido de fósforo obtiveram-se 3,50 g (rend. 34,6%; lit.¹⁶⁰: 62%) do ácido α -fenilsulfonilfenilacético, que sofre descarboxilação a 142 °C (lit.¹⁶⁰: 142-3 °C) produzindo um resíduo de PF = 148-9 °C (lit.¹⁶⁰: 148-9 °C).



RMN ($\text{CCl}_4/\text{DMSO-d}_6$):

$\delta_a = 5,18$ (s, 1 H)

$\delta_b = 6,94-7,67$ (m, 10 H)

$\delta_c = 9,33-9,66$ (sl, 1 H)

4.4. Tentativas de obtenção de ácidos α -fenilsulfonilfenilacéticos *p*-substituídos

4.4.1. A partir da carbonatação das respectivas sulfonas *p*-substituídas

4.4.1.1. Obtenção de benzil fenil sulfetos *p*-substituídos

4.4.1.1.1. A partir de haletos de benzila *p*-substituídos

4.4.1.1.1.1. Obtenção do fenil *p*-nitrobenzil sulfeto²¹⁹

A um balão tritubulado de 100 ml, munido de funil de adição e condensador de refluxo com tubo secante, adicionaram-se 2,29 g (40,8 mmol) de hidróxido de potássio e 40,0 ml de etanol absoluto, aquecendo-se até a dissolução total do hidróxido. A seguir adicionaram-se 4,20 ml (4,50 g; 40,8 mmol) de benzenotiol, aquecendo-se por cerca de 15 minutos. Adicionou-se então, por meio de um funil de adição, uma solução de 8,81 g (40,8 mmol) de brometo de *p*-nitrobenzila dissolvidos em 10,0 ml de etanol. Após 1 hora de refluxo rotoevaporou-se o etanol, adicionou-se água destilada e filtrou-se, obtendo-se 14,0 g de um sólido amarelo-claro que não foi purificado.

4.4.1.1.1.2. Obtenção do *p*-cianobenzil fenil sulfeto

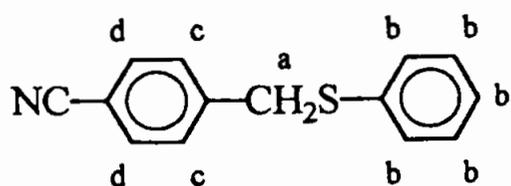
a) Empregando hidróxido de potássio na geração do mercapteto

Seguindo-se o procedimento 4.4.1.1.1.1., reagiram-se 2,50 g (44,5 mmol) de hidróxido de potássio dissolvidos em 50,0 ml de etanol absoluto com 4,56 ml (4,89 g; 44,4 mmol) de benzenotiol, adicionando-se após 15 minutos de aquecimento brando 8,70 g (44,4 mmol) de brometo de *p*-cianobenzila. Após o refluxo e eliminação do solvente, o produto foi filtrado e recristalizado de etanol, obtendo-se um sólido de PF = 117 °C, correspondendo ao haleto de partida.

²¹⁹ W. R. Woldron, E. E. Reid, J. Am. Chem. Soc., 45 (10), 2406 (1923)

b) Empregando etóxido de sódio na geração do mercapteto²²⁰

A um balão tritubulado de 50 ml munido de condensador de refluxo com tubo secante e funil de adição adicionaram-se 15,0 ml de etanol absoluto e 1,02 g (44,4 mmol) de sódio metálico, lentamente e sob vigorosa agitação. Após todo o sódio ter reagido adicionou-se lentamente, através do funil de adição, uma solução de 4,56 ml (4,89 g; 44,4 mmol) de benzenotiol em 10,0 ml de etanol absoluto, agitando-se a solução resultante por 15 minutos. Paralelamente, a um balão tritubulado de 100 ml, munido de condensador de refluxo com tubo secante e funil de adição, adicionaram-se 8,70 g (44,4 mmol) de brometo de *p*-cianobenzila e 25,0 ml de etanol absoluto, aquecendo-se até a dissolução total do haleto. A seguir, adicionou-se lentamente e sob agitação, através do funil, a solução de fenilmercapteto de sódio, refluxando-se então por cerca de 1 hora. Terminado o refluxo, rotoevaporou-se o etanol e o sólido resultante foi vertido em água destilada, filtrado e recristalizado de etanol, obtendo-se 6,84 g (rend. 68,4%) de *p*-cianobenzil fenil sulfeto, PF = 72 °C (lit.¹⁶⁵: 74-5 °C).



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 4,09$ (s, 2 H)

$\delta_b = 7,25$ (s, 5 H)

$\delta_c = 7,32$ (d, 2 H, J = 8,2 Hz)

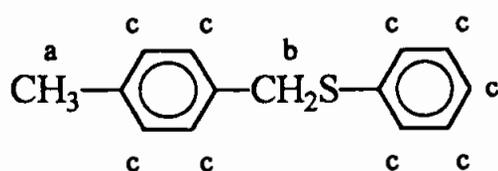
$\delta_d = 7,54$ (d, 2 H, J = 8,2 Hz)

²²⁰ ref. 219 (adaptado)

4.4.1.1.2. A partir de álcoois benzílicos *p*-substituídos

4.4.1.1.2.1. Obtenção do fenil *p*-metilbenzil sulfeto²²¹

A um balão de 125 ml, munido tubo secante, adicionaram-se 4,50 g (36,8 mmol) de álcool *p*-metilbenzílico, 4,54 ml (4,87 g; 44,2 mmol) de benzenotiol, 5,35 g (16,8 mmol) de iodeto de zinco e 70,0 ml de clorofórmio absoluto. Após 1 hora de refluxo a mistura reacional foi vertida em água destilada (ocorrendo a imediata formação de um precipitado gelatinoso de hidróxido de zinco), extraída com diclorometano, lavada com solução de hidróxido de sódio 1,0 M para a retirada do benzenotiol não reagido e a seguir com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e filtrada, obtendo-se após eliminação do solvente 6,86 g (rend. 86,8%) do fenil *p*-metilbenzil sulfeto, PF = 66 °C (lit.²²²: 69-70 °C), que não foi recristalizado.



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 2,32$ (s, 3 H)

$\delta_b = 4,09$ (s, 2 H)

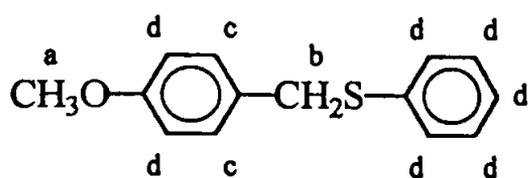
$\delta_c = 7,07-7,33$ (m, 9 H)

4.4.1.1.2.2. Obtenção do fenil *p*-metoxibenzil sulfeto²²¹

Seguindo o procedimento 4.4.1.1.2.1., reagiram-se 5,00 g (36,2 mmol) de álcool *p*-metoxibenzílico, 4,46 ml (4,78 g; 43,4 mmol) de benzenotiol, 5,77 g (18,1 mmol) de iodeto de zinco e 70,0 ml de clorofórmio absoluto, obtendo-se, após recristalização de etanol, 7,19 g (rend. 86,2%; lit.²²¹: 83%) de fenil *p*-metoxibenzil sulfeto, PF = 83-5 °C (lit.²²¹: 83-5 °C).

²²¹ adaptado de Y. Guindon, R. Frenette, R. Fortin, J. Rokach, *J. Org. Chem.*, **48** (8), 1357 (1983)

²²² R. F. Brookes, J. E. Cranham, D. Greenwood, H. A. Stevenson, *J. Sci. Food Agric.*, **9**, 141 (1958)



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 3,78$ (s, 3 H)

$\delta_b = 4,08$ (s, 2 H)

$\delta_c = 6,81$ (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz)

$\delta_d = 7,16-7,33$ (m, 7 H)

4.4.1.2. Obtenção de benzil fenil sulfonas *p*-substituídas

4.4.1.2.1. Procedimento geral

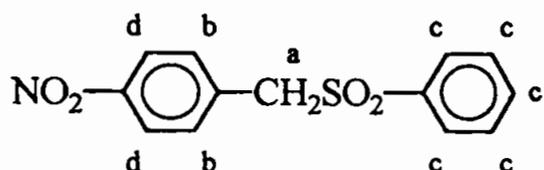
A um balão de 100 ml munido de condensador de refluxo contendo um benzil fenil sulfeto *p*-substituído adicionaram-se, para cada 1,0 mmol de sulfeto, 1,1 ml de ácido acético glacial e, após imergir o balão num banho de gelo e água, adicionaram-se lentamente, através do condensador, 3,0 mmol de água oxigenada 50%, refluxando-se por 1 hora. Após resfriamento adicionou-se água destilada, ocorrendo a imediata formação de um precipitado que foi filtrado, lavado com água destilada, solução saturada de carbonato de sódio e novamente com água destilada. O produto foi recristalizado de etanol quando necessário.

4.4.1.2.2. Obtenção de benzil fenil sulfonas pela oxidação dos respectivos sulfetos¹⁶⁵

4.4.1.2.2.1. Oxidação do fenil *p*-nitrobenzil sulfeto

Seguindo o procedimento geral 4.4.1.2.1., refluxou-se por 1 hora uma mistura de 14,0 g de fenil *p*-nitrobenzil sulfeto impuro, 11,65 g (342,5 mmol) de água oxigenada 50% e 70,0 ml de ácido acético glacial. Após filtração, lavagem com solução de carbonato de sódio e recristalização de etanol (incluindo a recuperação do sólido contido na água-

mãe, que foi recristalizado novamente) obtiveram-se 9,25 g [rend. total (baseado massa de brometo de *p*-nitrobenzila) 81,8%; lit.¹⁶⁵ (baseado na massa de fenil *p*-nitrobenzil sulfeto): ≈ 100%] de fenil *p*-nitrobenzil sulfona, PF = 210 °C (lit.¹⁶⁵: 205-6 °C).



RMN (CDCl₃/CCl₄):

$\delta_a = 4,68$ (s, 2 H)

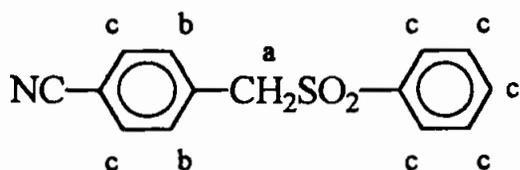
$\delta_b = 7,40$ (d, 2 H, J = 8,4 Hz)

$\delta_c = 7,50-7,74$ (m, 5 H)

$\delta_d = 8,11$ (d, 2 H, J = 8,4 Hz)

4.4.1.2.2.2. Oxidação do *p*-cianobenzil fenil sulfeto

Seguindo o procedimento geral 4.4.1.2.1., refluxou-se por 1 hora uma mistura de 6,82 g (30,3 mmol) de *p*-cianobenzil fenil sulfeto, 6,18 g (90,8 mmol) de água oxigenada 50% e 34,0 ml de ácido acético glacial. Após filtração, lavagem com solução de carbonato de sódio e com água destilada, obtiveram-se 7,79 g (rend. 100,0%; lit.¹⁶⁵: ≈ 100,0%) de *p*-cianobenzil fenil sulfona, PF = 210 °C (lit.¹⁶⁵: 205-9 °C), que não foi recristalizada.



RMN (CDCl₃/DMSO-d₆/CCl₄):

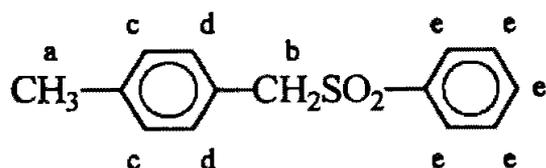
$\delta_a = 4,47$ (s, 2 H)

$\delta_b = 7,28$ (d, 2 H, J = 8,2 Hz)

$\delta_c = 7,30-7,69$ (m, 7 H)

4.4.1.2.2.3. Oxidação do fenil *p*-metilbenzil sulfeto²¹⁸

Seguindo o procedimento geral 4.4.1.2.1., refluxou-se por 1 hora uma mistura de 6,86 g (32,0 mmol) de fenil *p*-metilbenzil sulfeto, 6,18 g (96,0 mmol) de água oxigenada 50% e 34,0 ml de ácido acético glacial. Após filtração, lavagem com solução de carbonato de sódio e recristalização de etanol obtiveram-se 6,62 g (rend. 88,2%) de fenil *p*-metilbenzil sulfona, PF = 149-50 °C (lit.²²³: 145-6 °C).



RMN (CDCl₃/CCl₄):

$\delta_a = 2,31$ (s, 3 H)

$\delta_b = 4,39$ (s, 2 H)

$\delta_c = 6,98$ (d, 2 H, J = 8 Hz)

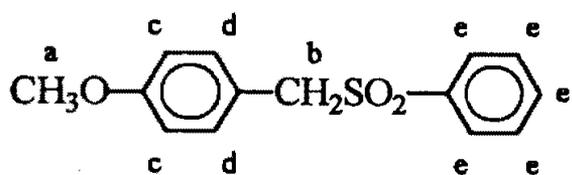
$\delta_d = 7,07$ (d, 2 H, J = 8 Hz)

$\delta_e = 7,48-7,69$ (m, 5 H)

4.4.1.2.2.4. Oxidação do fenil *p*-metoxibenzil sulfeto

Seguindo o procedimento geral 4.4.1.2.1., refluxou-se por 1 hora uma mistura de 7,19 g (31,2 mmol) de fenil *p*-metoxibenzil sulfeto, 6,37 g (93,6 mmol) de água oxigenada 50% e 36,0 ml de ácido acético glacial. Após filtração, lavagem com solução de carbonato de sódio e recristalização de etanol obtiveram-se 6,62 g (rend. 80,9%; lit.¹⁶⁵: ≈ 100,0%) de fenil *p*-metoxibenzil sulfona, PF = 140-1 °C (lit.¹⁶⁵: 139-40 °C).

²²³ C. M. M. S. Corrêa, A. S. Lindsay, W. A. Waters, J. Chem. Soc. (C), (15), 1872 (1968)



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 3,78$ (s, 3 H)

$\delta_b = 4,23$ (s, 2 H)

$\delta_c = 6,77$ (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz)

$\delta_d = 6,98$ d, 2 H, $J = 8,6$ Hz)

$\delta_e = 7,38$ (m, 5 H)

4.4.1.3. Carbonatação de benzil fenil sulfonas *p*-substituídas¹⁶⁰

4.4.1.3.1. Procedimento geral

A um balão tritubulado de 500 ml equipado com septo, agitação mecânica e tubo secante, contendo uma benzil fenil sulfona *p*-substituída, adicionaram-se aproximadamente 2,1 ml de éter etílico absoluto para cada 1,0 mmol de sulfona. O sistema foi resfriado em banho de gelo e água e, sob forte agitação e atmosfera de nitrogênio, adicionou-se lentamente, por meio de uma seringa, 1,0 equivalente de solução de *n*-butillítio em hexano. A seguir agitou-se vigorosamente por 1 hora à temperatura do banho de gelo e água e por mais 1 hora a temperatura ambiente, sempre sob atmosfera inerte. A carbonatação da mistura reacional, de coloração característica, foi feita pela adição de gelo seco pulverizado até a obtenção de uma pasta branca, que foi mantida sob agitação até o desaparecimento completo do CO₂ (ca. 2 horas). Após remoção do éter a frio, feita por meio de uma trompa d'água, adicionou-se água destilada e filtrou-se a mistura resultante, recuperando-se no resíduo a sulfona não reagida. O filtrado foi imerso num banho de gelo e água e acidulado com ácido clorídrico até pH = 1, causando, quando possível, a precipitação de um sólido que foi coletado por filtração em funil de Büchner, lavado com água destilada e seco em dessecador a vácuo contendo pentóxido de fósforo.

4.4.1.3.2. Obtenção de ácidos α -fenilsulfonilfenilacéticos *p*-substituídos pela carbonatação das respectivas sulfonas¹⁶⁰

4.4.1.3.2.1. Tentativa de carbonatação da fenil *p*-nitrobenzil sulfona

Seguindo o procedimento geral 4.4.1.3.1., utilizaram-se 6,00 g (21,6 mmol) de fenil *p*-nitrobenzil sulfona, 50,0 ml de éter absoluto e 15,1 ml (21,7 mmol) de solução 1,44 M de *n*-butil-lítio em hexano, obtendo-se uma mistura reacional de coloração fortemente avermelhada. Após a adição de gelo seco pulverizado, remoção do éter e recuperação do resíduo da sulfona não reagida, a acidulação com ácido clorídrico não causou a formação de nenhum precipitado.

4.4.1.3.2.2. Tentativa de carbonatação da *p*-cianobenzil fenil sulfona

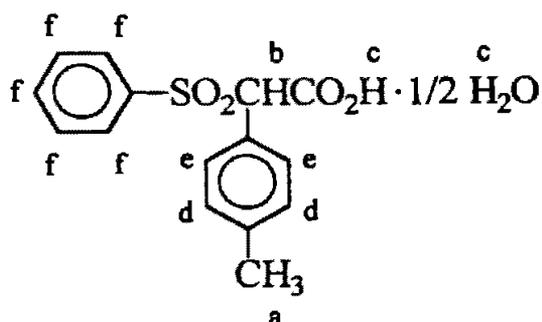
Seguindo o procedimento geral 4.4.1.3.1., utilizaram-se 10,0 g (38,8 mmol) de *p*-cianobenzil fenil sulfona, 80,0 ml de éter absoluto e 21,6 ml (38,9 mmol) de solução 1,80 M de *n*-butil-lítio em hexano, obtendo-se uma mistura reacional de coloração amarela. Após a adição de gelo seco pulverizado, remoção do éter e recuperação do resíduo da sulfona não reagida, a acidulação com ácido clorídrico não causou a formação de nenhum precipitado.

4.4.1.3.2.3. Tentativa carbonatação da fenil *p*-metoxibenzil sulfona

Seguindo o procedimento geral 4.4.1.3.1., utilizaram-se 6,62 g (25,2 mmol) de fenil *p*-metoxibenzil sulfona, 55,0 ml de éter absoluto e 14,1 ml (25,4 mmol) de solução 1,80 M de *n*-butil-lítio em hexano. Após a adição de gelo seco pulverizado, remoção do éter e recuperação do resíduo da sulfona não reagida, a acidulação com ácido clorídrico não causou a formação de nenhum precipitado.

4.4.1.3.2.4. Carbonatação da fenil *p*-metilbenzil sulfona (84)

Seguindo o procedimento geral 4.4.1.3.1., utilizaram-se 6,48 g (26,3 mmol) de fenil *p*-metilbenzil sulfona, 54,0 ml de éter absoluto e 14,6 ml (26,3 mmol) de solução 1,80 M de *n*-butil-lítio em hexano, obtendo-se uma mistura reacional de coloração amarela. Após a adição de gelo seco pulverizado, remoção do éter e recuperação do resíduo da sulfona não reagida, a acidulação com ácido clorídrico causou a precipitação de um sólido bege, obtendo-se após secagem em dessecador a vácuo contendo pentóxido de fósforo 3,09 g (rend. 39,3%) do ácido α -fenilsulfonil-*p*-metilfenilacético sob a forma de hemi-hidrato, que sofre descarboxilação a 116-24 °C produzindo um resíduo de PF = 149-50 °C; não foi possível a obtenção do ácido anidro.



RMN (CDCl₃/DMSO-d₆/CCl₄):

$\delta_a = 2,34$ (s, 3 H)

$\delta_b = 5,06$ (s, 1 H)

$\delta_c = 5,37$ (largo, 2 H)

$\delta_d = 7,08$ (d, 2 H, J = 8 Hz)

$\delta_e = 7,22$ (d, 2 H, J = 8 Hz)

$\delta_f = 7,41-7,67$ (m, 5 H)

Análise elementar:

calculado para C₁₅H₁₄O₄S · ½ H₂O: %C = 60,19%; %H = 5,05%

obtido: %C = 60,50%; %H = 4,90%

4.4.2. A partir da reação entre ácidos α -bromofenilacéticos *p*-substituídos e benzenossulfonato de sódio

4.4.2.1. Obtenção de ácidos α -bromofenilacéticos *p*-substituídos

4.4.2.1.1. Procedimento geral¹⁹⁶

A um balão de 200 ml munido de condensador de refluxo com tubo secante, contendo um ácido fenilacético *p*-substituído, adicionaram-se, para cada 1,0 mmol do ácido, aproximadamente 1,2 mmol de NBS e 1,7 ml de tetracloreto de carbono anidro. Após 5 horas de refluxo acidulou-se o meio com ácido clorídrico e filtrou-se o precipitado cristalino de succinimida. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e filtrada, e o solvente foi rotoevaporado, obtendo-se um óleo que se solidificou após ser mantido algum tempo em repouso.

4.4.2.1.2. Obtenção de ácidos α -bromofenilacéticos *p*-substituídos a partir da bromação com NBS

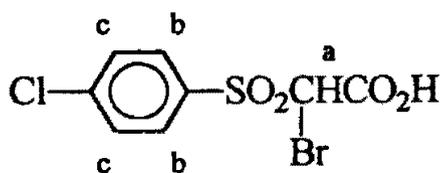
4.4.2.1.2.1. Bromação do ácido *p*-nitrofenilacético

Seguindo o procedimento geral 4.4.2.1.1., utilizaram-se 10,0 g (55,2 mmol) do ácido *p*-nitrofenilacético, 13,0 g (73,0 mmol) de NBS e 100 ml de tetracloreto de carbono anidro, obtendo-se, após eliminação do solvente e recristalização de benzeno, 11,5 g de um sólido amarelado cuja análise por RMN-¹H demonstrou tratar-se de uma mistura do produto α -bromado e do ácido de partida na proporção aproximada de 1:2 (obtida pela integração das áreas dos picos referentes aos grupos CHBr do produto e CH₂ do ácido de partida); tentativas posteriores de purificação da mistura demonstraram-se infrutíferas.



4.4.2.1.2.2. Bromação do ácido *p*-clorofenilacético²²⁴

Seguindo o procedimento geral 4.4.2.1.1., utilizaram-se 10,0 g (58,6 mmol) do ácido *p*-clorofenilacético, 11,0 g (61,5 mmol) de NBS e 100 ml de tetracloreto de carbono anidro, obtendo-se ao término do refluxo uma solução fortemente alaranjada que foi filtrada e tratada com solução de tiosulfato de sódio, adquirindo uma coloração amarela. Após secagem e eliminação do solvente obteve-se um óleo que se solidificou ao permanecer em repouso. O sólido assim obtido foi recristalizado de benzeno, obtendo-se 11,2 g (rend. 73,2%) do ácido α -bromo-*p*-clorofenilacético sob a forma de um sólido branco, PF = 92-6 °C.



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 4,05$ (s, 1 H)

$\delta_b = 6,08$ (d, 2 H, J = 8,6 Hz)

$\delta_c = 6,23$ (d, 2 H, J = 8,6 Hz)

Análise elementar:

calculado para C₈H₆O₂BrCl: %C = 38,51%; %H = 2,42%

obtido: %C = 38,81%; %H = 2,46%

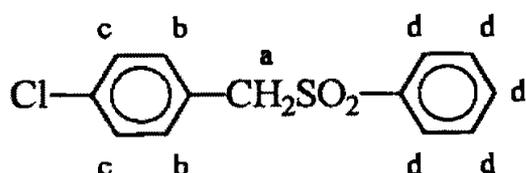
4.4.2.1.2.3. Tentativa de bromação do ácido *p*-metoxifenilacético

Seguindo o procedimento geral 4.4.2.1.1., utilizaram-se 10,0 g (60,2 mmol) do ácido *p*-metoxifenilacético, 12,5 g (70,2 mmol) de NBS e 100 ml de tetracloreto de carbono anidro, obtendo-se ao término do processo um sólido castanho-avermelhado de consistência pastosa, o qual pôde ser coletado por filtração e cujo espectro de RMN-¹H demonstrou tratar-se exclusivamente do ácido de partida.

²²⁴ ref. 196 (adaptado)

4.4.2.2. Reação do ácido α -bromo-*p*-clorofenilacético com benzenossulfonato de sódio²²⁵

A um balão de 100 ml adicionaram-se 5,60 g (22,4 mmol) do ácido α -bromo-*p*-clorofenilacético, 3,99 g (24,3 mmol) de benzenossulfonato de sódio, 0,24 g (1,14 mmol) de brometo de tetraetilamônio e 50,0 ml de metanol. Após 16 horas de agitação a temperatura ambiente a mistura reacional foi acidulada com ácido clorídrico até pH = 1 e o sólido branco formado foi filtrado, ocorrendo uma vigorosa liberação de CO₂, obtendo-se 3,43 g (rend. 57,4%) de *p*-clorobenzil fenil sulfona, PF = 192 °C (lit.¹⁶⁵: 190-2 °C), produto de descarboxilação do ácido α -fenilsulfonil-*p*-clorofenilacético.



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 4,32$ (s, 2 H)

$\delta_b = 6,08$ (d, 2 H, J = 8,6 Hz)

$\delta_c = 6,23$ (d, 2 H, J = 8,6 Hz)

$\delta_d = 7,51-7,70$ (m, 5 H)

Análise elementar:

calculado para C₁₃H₁₁O₂ClS: %C = 58,54%; %H = 4,16%

obtido: %C = 58,29%; %H = 4,21%

²²⁵ J. Wildeman, A. M. van Leusen, *Synthesis*, (9), 733 (1979)

4.4.3. A partir da hidrólise de α -fenilsulfonilfenilacetatos de etila *p*-substituídos

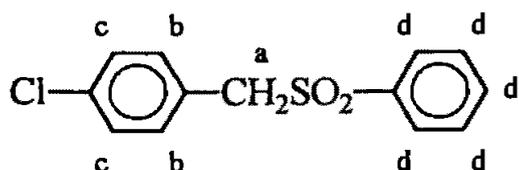
4.4.3.1. Tentativa de hidrólise do α -fenilsulfonil-*p*-clorofenilacetato de etila

a) Empregando hidróxido de potássio em fase homogênea

Um balão de 25 ml contendo 1,00 g (2,95 mmol) de α -fenilsulfonil-*p*-clorofenilacetato de etila e uma solução de 0,27 g (4,81 mmol) de hidróxido de potássio em 10,0 ml de água destilada foi agitado a frio por duas semanas. Contudo, a análise cromatográfica da mistura reacional não demonstrou a ocorrência de hidrólise.

b) Empregando hidróxido de sódio em condições de transferência de fase¹⁹⁵

Um balão de 10 ml contendo 0,30 g (0,88 mmol) de α -fenilsulfonil-*p*-clorofenilacetato de etila, uma solução de 0,52 g (13,0 mmol) de hidróxido de sódio em 0,52 g de água destilada, 0,003 g (0,0074 mmol) de Aliquat[®] 336 [$\text{CH}_3\text{N}(\text{n-C}_8\text{H}_{17})_3\text{Cl}$] e 1,45 ml de benzeno foi agitado a frio por 3 dias, obtendo-se a *p*-clorobenzil fenil sulfona como único produto de reação, PF = 188-90 °C (lit.¹⁶⁵: 190-2 °C).



RMN (CDCl_3):

$\delta_a = 4,32$ (s, 2 H)

$\delta_b = 6,08$ (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz)

$\delta_c = 6,23$ (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz)

$\delta_d = 7,51-7,70$ (m, 5 H)

5. Reações de alquilação de ácidos α -sulfonilcarboxílicos

5.1. Ácido fenilsulfonilacético (80a)

5.1.1. Em fase homogênea, empregando NaH/DMSO como base

5.1.1.1. Procedimento geral

A um balão de 25 ml munido de tubo secante adicionaram-se, para cada 1,0 mmol do ácido fenilsulfonilacético, 2,0 mmol de hidreto de sódio 50% em óleo mineral. Após lavagem do hidreto com benzeno ou hexano absolutos, visando à remoção do óleo mineral, adicionaram-se e 2,0 ml de solvente anidro e o ácido fenilsulfonilacético, agitando-se por 1 hora a temperatura ambiente. A seguir adicionou-se lentamente, gota a gota, um agente alquilante em quantidade equimolar à do sulfonil ácido, agitando-se por intervalos que variaram de 2 a 4 horas, a diferentes temperaturas. Terminada a reação, adicionaram-se cerca de 3 ml de solução saturada de cloreto de amônio seguida da adição de ácido clorídrico até pH = 1, extraiu-se com diclorometano, lavou-se o extrato com água destilada, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se o extrato e rotoevaporou-se o solvente. O produto final foi analisado por RMN-¹H.

5.1.1.2. Efetuando a reação a temperatura ambiente

Seguindo o procedimento geral 5.1.1.1., partiu-se de 0,100 g (0,500 mmol) do ácido fenilsulfonilacético, 0,048 g (1,00 mmol) de hidreto de sódio 50% em 1,0 ml de DMSO anidro e 0,031 ml (0,071 g; 0,500 mmol) de iodeto de metila. Após 2 horas de agitação a temperatura ambiente obteve-se um produto cujo espectro de ressonância demonstrou tratar-se de uma mistura do ácido monoalquilado, do ácido de partida e do respectivo éster metílico.

RMN (CCl₄/DMSO-d₆): C₆H₅SO₂CH₂CO₂H: $\delta_{\text{CH}_2} = 4,20$ ppm (s)
C₆H₅SO₂CH(CH₃)CO₂H: $\delta_{\text{CH}_3} = 1,43$ ppm (d)
C₆H₅SO₂CH₂CO₂CH₃: $\delta_{\text{OCH}_3} = 3,58$ ppm (s)

5.1.1.3. Mudando o solvente e a temperatura da etapa de alquilação

Seguindo o procedimento geral 5.1.1.1., partiu-se de uma mistura de 0,100 g (0,500 mmol) do ácido fenilsulfonilacético, 0,048 g (1,00 mmol) de hidreto de sódio 50% em 1,0 ml de THF absoluto e 0,031 ml (0,071 g; 0,500 mmol) de iodeto de metila. Após 2 horas de agitação a uma temperatura variando entre - 10 e - 5 °C obteve-se um produto cujo espectro de ressonância demonstrou tratar-se exclusivamente do ácido de partida.

5.1.1.4. Empregando uma mistura de DMSO/THF como solvente

Seguindo o procedimento geral 5.1.1.1., partiu-se de uma mistura de 0,100 g (0,500 mmol) do ácido fenilsulfonilacético, 0,048 g (1,00 mmol) de hidreto de sódio 50% em 1,0 ml de uma mistura 1:2 de DMSO/THF anidros e 0,031 ml (0,071 g; 0,500 mmol) de iodeto de metila. Após 2 horas de agitação a - 10 °C obteve-se um produto cujo espectro de ressonância não permitiu a sua identificação.

5.1.1.5. Empregando DMSO e mudando a temperatura da etapa de alquilação

Seguindo o procedimento geral 5.1.1.1., partiu-se de uma mistura de 0,100 g (0,500 mmol) do ácido fenilsulfonilacético, 0,048 g (1,00 mmol) de hidreto de sódio 50% em 1,0 ml de DMSO anidro e 0,031 ml (0,071 g; 0,500 mmol) de iodeto de metila, agitando-se por 2 horas a 0 °C. Como a mistura reacional se solidificava nessa temperatura, aquela era constantemente removida do banho de gelo a fim de se liqüefazer, sendo então novamente resfriada. O espectro de ressonância obtido não permitiu a identificação do produto.

5.1.1.6. Mudando o alquilante, a temperatura e o tempo de reação

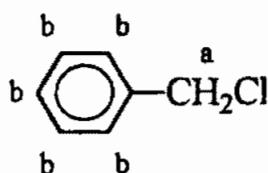
Seguindo procedimento geral 5.1.1.1., partiu-se de uma mistura de 0,100 g (0,500 mmol) do ácido fenilsulfonilacético, 0,048 g (1,00 mmol) de hidreto de sódio 50% em 1,0 ml de DMSO anidro e 0,059 ml (0,085 g; 0,500 mmol) de brometo de benzila, agitando-se por 4 horas a temperatura ambiente. O espectro de ressonância obtido não permitiu a identificação do produto.

5.1.2. Em transferência de fase

5.1.2.1. Procedimento geral

A um balão tritubulado de 25 ml munido de agitação mecânica adicionaram-se, para cada 1,0 mmol do ácido sulfonilacético, 2,0 mmol de base (carbonato de potássio ou hidróxido de potássio pulverizados), 1,0 ou 2,0 mmol de TEAC [C₆H₅CH₂N(C₂H₅)₃Cl], 1,0 mmol de cloreto de benzila e 10,0 ml de benzeno, agitando-se por 6 horas. O balão contendo a mistura reacional foi então imerso em um banho de gelo e água e acidulado com ácido clorídrico até pH = 1. A fase aquosa foi separada e extraída com diclorometano, e os extratos orgânicos (benzeno e diclorometano) foram lavados com água destilada, secos sobre sulfato de sódio anidro e filtrados, obtendo-se, após rotoevaporação do solvente, compostos cujos espectros de ressonância demonstraram tratar-se dos reagentes de partida.

fase em benzeno:

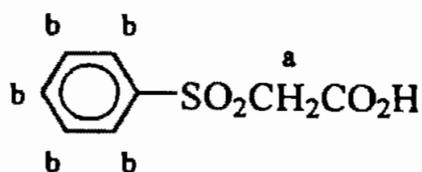


RMN (CCl₄):

$\delta_a = 4,48$ (s, 2 H)

$\delta_b = 7,20$ (s, 5 H)

fase em diclorometano:



RMN ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$):

$\delta_a = 4,13$ (s, 2 H)

$\delta_b = 7,27-8,03$ (m, 5 H)

5.1.2.2. Empregando de carbonato de potássio como base e 1,0 equivalente de TEBAC

Seguindo o procedimento geral 5.1.2.1., partiu-se de 0,100 g (0,500 mmol) do ácido fenilsulfonilacético, 0,140 g (1,01 mmol) de carbonato de potássio pulverizado, 0,120 g (0,530 mmol) de TEBAC, 0,057 ml (0,063 g; 0,500 mmol) de cloreto de benzila e 10,0 ml de benzeno, obtendo-se após 6 horas de agitação a temperatura ambiente os reagentes de partida.

5.1.2.3. Empregando hidróxido de potássio como base e 1,0 equivalente de TEBAC

Seguindo o procedimento geral 5.1.2.1., partiu-se de 0,100 g (0,500 mmol) do ácido fenilsulfonilacético, 0,056 g (1,00 mmol) de hidróxido de potássio pulverizado, 0,120 g (0,530 mmol) de TEBAC, 0,057 ml (0,063 g; 0,500 mmol) de cloreto de benzila e 10,0 ml de benzeno, agitando-se por 6 horas a temperatura ambiente. Após acidulação, extraiu-se a fase aquosa com clorofórmio, recuperando-se os reagentes de partida.

5.1.2.4. Empregando hidróxido de potássio como base e 2,0 equivalentes de TEBAC

a) A temperatura ambiente

Seguindo o procedimento geral 5.1.2.1., partiu-se de 0,100 g (0,500 mmol) do ácido fenilsulfonilacético, 0,056 g (1,00 mmol) de hidróxido de potássio pulverizado, 0,240 g (1,05 mmol) de TEBAC, 0,057 ml (0,063 g; 0,500 mmol) de cloreto de benzila e 10,0 ml de benzeno, recuperando-se os reagentes de partida.

b) Sob aquecimento brando

Repetiu-se o procedimento 5.1.2.4.(a) efetuando-se um aquecimento de 40 °C, recuperando-se os reagentes de partida.

5.1.3. Em fase homogênea, empregando LDA/THF/HMPA como base

5.1.3.1. Procedimento geral

Para cada 1,0 mmol do ácido fenilsulfonilacético, adicionou-se a um balão tritubulado de 25 ml, onde fez-se atmosfera de nitrogênio, uma solução de diisopropilamina em 0,5 ml de THF absoluto em quantidades que variaram de 2,1 a 3,0 mmol. Após imersão do balão em um banho de gelo e água adicionou-se lentamente, por meio de uma seringa e sob agitação, uma solução de n-butil-lítio 1,29 M em hexano em quantidades equimolares às de diisopropilamina (alternativamente utilizou-se LDA comercial, o que tornou desnecessário o emprego de diisopropilamina e n-butil-lítio), seguindo pela adição de uma solução previamente preparada do ácido fenilsulfonilacético em THF absoluto, contida em um erlenmeyer de 10 ml selado por septo e onde fora feita atmosfera de nitrogênio. Após

15 minutos de agitação adicionou-se 1,1 mmol de HMPA, obtendo-se uma solução límpida e transparente, levemente amarelada. Depois de 20 minutos de agitação adicionou-se iodeto de metila em quantidades que variaram de 1,0 a 2,0 mmol para cada 1,0 mmol do ácido, agitando-se por 2 horas a temperatura ambiente. A mistura reacional foi então imersa em banho de gelo e água e adicionou-se ácido clorídrico até pH = 1. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com clorofórmio. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água destilada, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e o solvente foi rotoevaporado, obtendo-se um produto final que foi analisado por RMN-¹H.

5.1.3.2. Empregando 2,5 equivalentes de diisopropilamina/n-butil-lítio e 1,3 equivalentes de iodeto de metila

Seguindo o procedimento geral 5.1.3.1., partiu-se de 0,70 ml (0,50 g; 4,94 mmol) de diisopropilamina em 1,0 ml de THF absoluto, 3,87 ml (4,99 mmol) de uma solução de n-butil-lítio em hexano, adicionando-se a seguir 0,400 g (2,00 mmol) do ácido fenilsulfonilacético dissolvidos em 1,5 ml de THF absoluto, 0,95 ml (0,98 g; 5,47 mmol) de HMPA e 0,16 ml (0,36 g; 2,57 mmol) de iodeto de metila, obtendo-se um produto oleoso cujo espectro de ressonância demonstrou tratar-se de uma mistura dos ácidos mono e dialquilados na proporção de 4:1.

RMN (CDCl₃/CCl₄): C₆H₅SO₂CH(CH₃)CO₂H: δ_{CH₃} = 1,43 ppm (d)

C₆H₅SO₂C(CH₃)₂CO₂H: δ_{CH₃} = 1,63 ppm (s)

5.1.3.3. Empregando 2,1 equivalentes de LDA e 1,0 equivalente de iodeto de metila

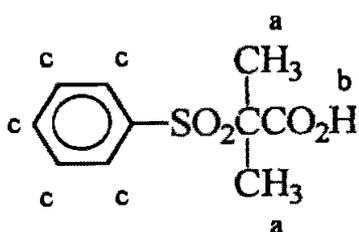
Seguindo o procedimento geral 5.1.3.1., partiu-se de 0,230 g (2,15 mmol) de LDA em 1,0 ml de THF absoluto, 0,200 g (1,00 mmol) do ácido fenilsulfonilacético dissolvidos em 1,0 ml de THF absoluto, 0,20 ml (0,21 g; 1,15 mmol) de HMPA e 0,061 ml (0,14 g; 1,00 mmol) de iodeto de metila, obtendo-se um produto oleoso cujo espectro de ressonância demonstrou tratar-se de uma mistura dos ácidos mono e dialquilados na proporção de 3:1.

RMN (CDCl₃/CCl₄): C₆H₅SO₂CH(CH₃)CO₂H: δ_{CH₃} = 1,43 ppm (d)

C₆H₅SO₂C(CH₃)₂CO₂H: δ_{CH₃} = 1,63 ppm (s)

5.1.3.4. Empregando 3,0 equivalentes de diisopropilamina/n-butil-lítio e 2,0 equivalentes de iodeto de metila

Seguindo o procedimento geral 5.1.3.1., partiu-se de 0,84 ml (0,61 g; 5,99 mmol) de diisopropilamina em 3,0 ml de THF absoluto, 4,65 ml (5,99 mmol) de uma solução de n-butil-lítio em hexano, adicionando-se a seguir 0,400 g (2,00 mmol) do ácido fenilsulfonilacético dissolvidos em 3,5 ml de THF absoluto, 0,77 ml (0,79 g; 4,41 mmol) de HMPA e 0,26 ml (0,60 g; 4,23 mmol) de iodeto de metila, obtendo-se um sólido amarelo que, após lavagem com benzeno, forneceu 0,400 g (rend. 87,0%) do ácido α-fenilsulfonilisobutírico, PF = 141,1-145,4 °C (lit.²²⁶: PF = 128,5-130,5 °C).



RMN (CDCl₃):

δ_a = 1,63 (s, 6 H)

δ_b = 7,07 (s, 1 H)

δ_c = 7,54-8,08 (m, 5 H)

²²⁶ E. Schjanberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 76 (3), 287 (1943)

5.2. Ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico (86)

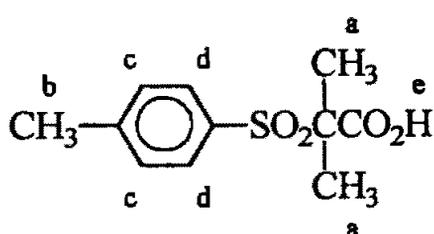
5.2.1. Empregando LDA gerada “in situ”/THF/HMPA como base

5.2.1.1. Procedimento geral

Para cada 1,0 mmol do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico, dissolvido em 0,85 ml de THF absoluto, adicionou-se a um balão tritubulado de 25 ml, onde fez-se atmosfera de nitrogênio, uma solução de diisopropilamina em aproximadamente 0,7 ml de THF absoluto em quantidades que variaram de 2,18 a 2,54 mmol. Após imersão do balão em um banho de gelo e água adicionou-se lentamente, por meio de uma seringa e sob agitação, uma solução de *n*-butil-lítio 1,29 M em hexano em quantidades equimolares às de diisopropilamina, seguindo-se pela adição da solução de uma solução previamente preparada do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico em THF absoluto, contida em um erlenmeyer de 10 ml selado por septos e onde fora feita atmosfera de nitrogênio. Após 15 minutos de agitação adicionou-se HMPA anidra em quantidades que variaram de 2,1 mmol a 2,9 mmol, também através de uma seringa. Depois de 20 minutos de agitação adicionou-se aproximadamente 1,1 mmol de um agente alquilante, agitando-se por 4 horas a temperatura ambiente. A mistura reacional foi então imersa em banho de gelo e água e adicionou-se ácido clorídrico até pH = 1. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram lavados sucessivamente com solução de tiosulfato de sódio (quando o alquilante era um iodeto), solução de ácido clorídrico 1:1 e solução saturada de sulfato de sódio, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e o solvente foi rotoevaporado, obtendo-se um produto que foi analisado por cromatografia gasosa e por RMN-¹H.

5.2.1.2. Empregando iodeto de metila como alquilante

Seguindo o procedimento geral 5.2.1.1., partiu-se de 0,27 ml (0,195 g; 1,92 mmol) de diisopropilamina dissolvidos em 0,50 ml de THF absoluto, 1,49 ml (1,92 mmol) de uma solução 1,29 M de *n*-butil-lítio em hexano, 0,200 g (0,880 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico dissolvidos em 0,75 ml de THF absoluto, 0,33 ml (0,34 g; 1,89 mmol) de HMPA anidra e 0,06 ml (0,14 g; 0,99 mmol) de iodeto de metila. Após tratamento obtiveram-se 0,18 g de uma mistura cuja análise cromatográfica demonstrou tratar-se de uma mistura do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)isobutírico (70,0%), do ácido de partida (0,33%) e de HMPA (11,0%). Tentativas de purificação dessa mistura através de coluna cromatográfica demonstraram-se infrutíferas.



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 1,59$ (s, 6 H)

$\delta_b = 2,42$ (s, 3 H)

$\delta_c = 7,37$ (d, 2 H, J = 7 Hz)

$\delta_d = 7,85$ (d, 2 H, J = 7 Hz)

$\delta_e = 8,50$ (sl, 1 H)

5.2.1.3. Empregando iodeto de etila como alquilante

Seguindo o procedimento geral 5.2.1.1., partiu-se de 0,40 ml (0,29 g; 2,87 mmol) de diisopropilamina dissolvidos em 0,75 ml de THF absoluto, 2,24 ml (2,89 mmol) de uma solução 1,29 M de *n*-butil-lítio em hexano, 0,300 g (1,31 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico dissolvidos em 1,12 ml de THF absoluto, 0,45 ml (0,46 g; 2,58 mmol) de HMPA anidra e 0,12 ml (0,22 g; 1,41 mmol) de iodeto de etila. Após tratamento obtiveram-se 0,280 g (rend. bruto 88,2%) de um óleo cuja análise cromatográfica demonstrou tratar-se de uma mistura do ácido α -metil- α -(*p*-tolilsulfonil)butírico (19,1%),

do ácido de partida (29,5%) e de HMPA (9,50%). Tentativas de purificação dessa mistura através de coluna cromatográfica demonstraram-se infrutíferas.

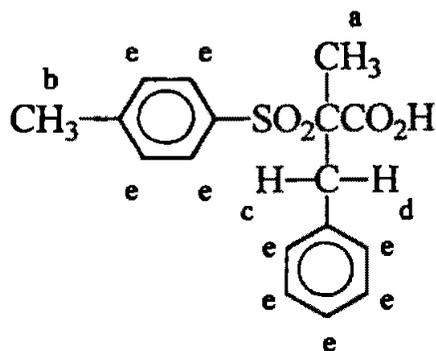
RMN (CDCl₃): CH₃CHTsCO₂H: $\delta_{\text{CH}} = 4,13$ ppm (q, 1 H, J = 7 Hz)

CH₃C(C₂H₅)TsCO₂H: $\delta_{\text{CH}_3, \text{etílico}} = 0,94$ ppm (t, 3 H, J = 8 Hz)

Ts: *p*-CH₃C₆H₄SO₂

5.2.1.4. Empregando brometo de benzila como alquilante

Seguindo o procedimento geral 5.2.1.1., partiu-se de 0,27 ml (0,195 g; 1,92 mmol) de diisopropilamina dissolvidos em 0,50 ml de THF absoluto, 1,97 ml (1,93 mmol) de uma solução 0,98 M de *n*-butil-lítio em hexano, 0,200 g (0,876 mmol) do ácido α -(*p*-tolilulfonil)propiónico dissolvidos em 0,75 ml de THF absoluto, 0,33 ml (0,34 g; 1,89 mmol) de HMPA anidra e 0,12 ml (0,172 g; 1,00 mmol) de brometo de benzila. Após tratamento obtiveram-se 0,218 g (rend. bruto 78,2%) de um óleo cuja análise cromatográfica demonstrou tratar-se de uma mistura do ácido β -fenil- α -(*p*-tolilulfonil)isobutírico (66,5%), do ácido de partida (15,6%) e de HMPA (7,70%). Tentativas de purificação dessa mistura através de coluna cromatográfica demonstraram-se infrutíferas.



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 1,46$ (s, 3 H)

$\delta_b = 2,59$ (s, 3 H)

$\delta_c = 3,05$ (d, 1 H, J = 13 Hz)

$\delta_d = 3,67$ (d, 1 H, J = 13 Hz)

$\delta_e = 7,05$ (m, 9 H)

RMN (CDCl₃): CH₃CHTsCO₂H: $\delta_{\text{CH}} = 4,10$ ppm (q, 1 H, J = 7 Hz)

Ts: *p*-CH₃C₆H₄SO₂

5.2.1.5. Empregando iodeto de etila como alquilante e diferentes quantidades de HMPA

a) Na ausência de HMPA

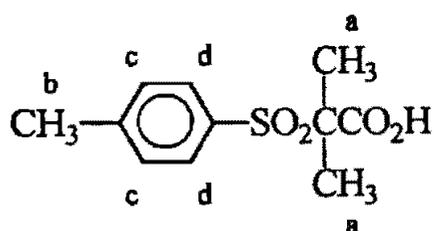
Seguindo o procedimento geral 5.2.1.1., partiu-se de 0,41 ml (0,300 g; 2,96 mmol) de diisopropilamina dissolvidos em 0,75 ml de THF absoluto, 2,23 ml (2,88 mmol) de uma solução 1,29 M de n-butil-lítio em hexano, 0,300 g (1,31 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico dissolvidos em 1,25 ml de THF absoluto e 0,09 ml (0,204 g; 1,44 mmol) de iodeto de metila, obtendo-se uma mistura bifásica composta por um sobrenadante límpido e incolor e por uma pasta amarela que permaneceu fortemente aderida ao fundo do balão, impedindo completamente a agitação. Após 2 horas, o tratamento da mistura reacional produziu 0,280 g de um óleo amarelado cuja análise cromatográfica demonstrou tratar-se de uma mistura complexa, de difícil identificação.

b) Empregando o mínimo possível de HMPA (1,6 equivalentes)

Seguindo o procedimento geral 5.2.1.1., partiu-se de 0,27 ml (0,200 g; 1,98 mmol) de diisopropilamina dissolvidos em 0,50 ml de THF absoluto, 1,49 ml (1,93 mmol) de uma solução 1,29 M de n-butil-lítio em hexano, 0,200 g (0,876 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico dissolvidos em 0,75 ml de THF absoluto e 0,06 ml (0,14 g; 0,986 mmol) de iodeto de metila, obtendo-se a mesma mistura bifásica descrita no item (a). A seguir adicionou-se HMPA lentamente, por meio de uma seringa, em quantidade suficiente para a dissolução da pasta formada quando da adição do alquilante, sendo utilizados 0,25 ml (1,44 mmol). Após 2 horas, o tratamento da mistura reacional produziu 0,16 g de um óleo cuja análise cromatográfica demonstrou tratar-se de uma mistura complexa de produtos, em que pôde ser observada a presença de HMPA.

c) Empregando 2,2 equivalentes de HMPA

Seguindo o procedimento geral 5.2.1.1., partiu-se de 0,54 ml (0,390 g; 3,85 mmol) de diisopropilamina dissolvidos em 1,0 ml de THF absoluto, 2,85 ml (3,67 mmol) de uma solução 1,29 M de n-butil-lítio em hexano, 0,400 g (1,75 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico dissolvidos em 1,70 ml de THF absoluto. Após 15 minutos de agitação adicionaram-se 0,67 ml (3,85 mmol) de HMPA, obtendo-se uma suspensão avermelhada com um óleo viscoso no fundo. Passados 20 minutos, adicionaram-se e 0,12 ml (0,27 g; 1,90 mmol) de iodeto de metila. Após 2 horas de agitação a temperatura ambiente, o tratamento da mistura reacional produziu 0,540 g de um óleo cujo espectro de RMN- ^1H demonstrou tratar-se de uma mistura composta pelo ácido α -(*p*-tolilsulfonil)isobutírico e por HMPA, enquanto que a cromatografia gasosa revelou a presença de pequenas quantidades do ácido de partida (8,35%).



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 1,49$ (s, 6 H)

$\delta_b = 2,42$ (s, 3 H)

$\delta_c = 7,27$ (d, 2 H, J = 7 Hz)

$\delta_d = 7,74$ (d, 2 H, J = 7 Hz)

5.2.2. Empregando $\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{Li}$ gerado “in situ”/DMSO como base: obtenção de ácidos α -alquilados

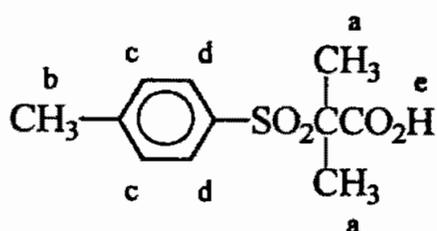
5.2.2.1. Procedimento geral

Para cada 1,0 mmol do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico, dissolvido em cerca de 0,7 ml de DMSO anidro, adicionou-se a um balão tritubulado de 25 ml, onde fez-se atmosfera de argônio, cerca de 2,6 ml de DMSO anidro. Após imersão do balão em um banho de água adicionou-se lentamente, por meio de uma seringa e sob agitação, 2,0 mmol de uma solução de *n*-butil-lítio em hexano, obtendo-se uma suspensão. Após 30 minutos adicionou-se, por meio de uma seringa, uma solução previamente preparada do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico em DMSO anidro, contida em um erlenmeyer de 10 ml selado por septo e onde fora feita atmosfera de argônio. Retirou-se o banho de água e após 1 hora de agitação a temperatura ambiente adicionou-se 1,05 mmol de um agente alquilante, agitando-se por mais 1 hora. Adicionou-se então ácido clorídrico até $\text{pH} = 1$, a fase aquosa foi lavada com solução de tiosulfato de sódio (no caso da reação com iodeto de metila) e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada, obtendo-se após rotoevaporação do solvente um ácido α -alquilado, que foi purificado por coluna cromatográfica e devidamente caracterizado.

5.2.2.2. Obtenção do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)isobutírico

Seguindo o procedimento geral 5.2.2.1., partiu-se de 5,0 ml de DMSO anidro, 6,50 ml (3,51 mmol) de uma solução 0,54 M de *n*-butil-lítio em hexano, uma solução de 0,400 g (1,75 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico em 1,0 ml de DMSO anidro e 0,114 ml (0,261 g; 1,83 mmol) de iodeto de metila, obtendo-se 0,451 g de um óleo castanho cuja análise cromatográfica demonstrou tratar-se do ácido alquilado em cerca de 72% de pureza, que foi purificado por coluna cromatográfica empregando uma mistura de

benzeno/acetona na proporção de 2:1. Uma primeira purificação não foi satisfatória, sendo necessária uma segunda purificação nas mesmas condições, obtendo-se 0,119 g (rend. 28,0%) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)isobutírico, PF = 108-26 °C (com decomposição).



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 1,59$ (s, 6 H)

$\delta_b = 2,43$ (s, 3 H)

$\delta_c = 7,33$ (d, 2 H, J = 8 Hz)

$\delta_d = 7,74$ (d, 2 H, J = 8 Hz)

$\delta_e = 9,19$ (sl, 1 H)

Análise elementar:

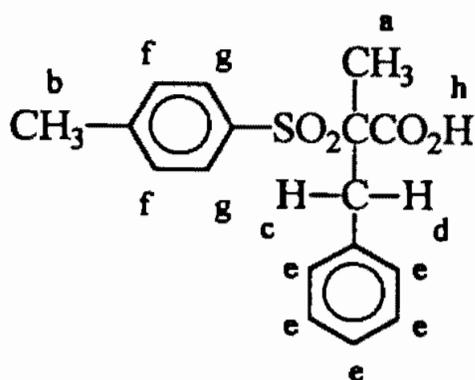
calculado para C₁₁H₁₄O₄S: %C = 54,53%; %H = 5,82%

obtido: %C = 54,59%; %H = 5,81%

IV (KBr, cm⁻¹): 1736 ($\nu_{C=O}$); 1301 (ν_{SO_2} assim.); 1157 (ν_{SO_2} sim.)

5.2.2.3. Obtenção do ácido β -fenil- α -(*p*-tolilsulfonil)isobutírico

Seguindo o procedimento geral 5.2.2.1., partiu-se de 5,0 ml de DMSO anidro, 6,74 ml (4,38 mmol) de uma solução 0,65 M de *n*-butil-lítio em hexano, uma solução de 0,500 g (2,19 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico em 2,0 ml de DMSO anidro e 0,400 g (2,34 mmol) de brometo de benzila, obtendo-se 0,836 g de um óleo amarelado cuja análise cromatográfica demonstrou tratar-se do ácido α -benzilado em cerca de 84% de pureza. O produto foi purificado por coluna cromatográfica empregando uma mistura de benzeno/acetona na proporção de 2:1 seguida da eluição com acetona pura, obtendo-se 0,537 g (rend. 76,0%) do ácido β -fenil- α -(*p*-tolilsulfonil)isobutírico, PF = 122-32 °C (com decomposição).



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 1,47$ (s, 3 H)

$\delta_b = 2,46$ (s, 3 H)

$\delta_c = 3,07$ (d, 1 H, J = 14 Hz)

$\delta_d = 3,62$ (d, 1 H, J = 14 Hz)

$\delta_e = 7,07-7,24$ (m, 5 H)

$\delta_f = 7,35$ (d, 2 H, J = 8 Hz)

$\delta_g = 7,80$ (d, 2 H, J = 8 Hz)

$\delta_h = 8,10$ (sl, 1 H)

Análise elementar:

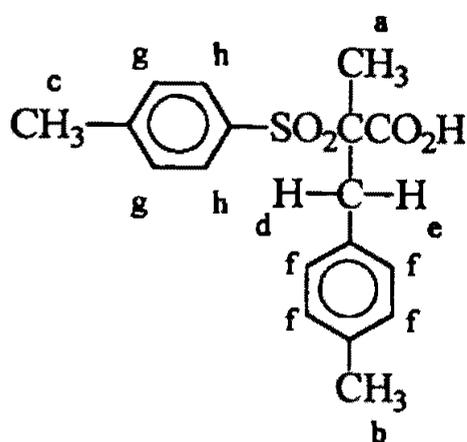
calculado para C₁₇H₁₈O₄S: %C = 64,13%; %H = 5,70%

obtido: %C = 63,82%; %H = 5,79%

IV (KBr; cm⁻¹): 1701 ($\nu_{C=O}$); 1321 (ν_{SO_2} assim.); 1150 (ν_{SO_2} sim.)

5.2.2.4. Obtenção do ácido β -(*p*-metilfenil)- α -(*p*-tolilsulfonil)isobutírico

Seguindo o procedimento geral 5.2.2.1., partiu-se de 5,0 ml de DMSO anidro, 6,50 ml (3,51 mmol) de uma solução 0,54 M de *n*-butil-lítio em hexano, uma solução de 0,400 g (1,75 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico em 1,0 ml de DMSO anidro e 0,341 g (1,84 mmol) de brometo de *p*-metilbenzila, obtendo-se 0,733 g de um óleo amarelado cuja análise cromatográfica demonstrou tratar-se do ácido α -alquilado em cerca de 70% de pureza. O produto foi purificado por coluna cromatográfica empregando uma mistura de benzeno/acetona na proporção de 2:1. Uma primeira purificação não foi satisfatória, sendo necessária uma segunda purificação nas mesmas condições, obtendo-se 0,304 g (rend. 52,2%) do ácido β -(*p*-metilfenil)- α -(*p*-tolilsulfonil)isobutírico, PF = 147-57 °C (com decomposição).



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 1,45$ (s, 3 H)

$\delta_b = 2,28$ (s, 3 H)

$\delta_c = 2,44$ (s, 3 H)

$\delta_d = 3,02$ (d, 1 H, J = 13 Hz)

$\delta_e = 3,58$ (d, 1 H, J = 13 Hz)

$\delta_f = 7,04$ (m, 4 H)

$\delta_g = 7,33$ (d, 2 H, J = 8 Hz)

$\delta_h = 7,80$ (d, 2 H, J = 8 Hz)

Análise elementar:

calculado para C₁₈H₂₀O₄S: %C = 65,04%; %H = 6,06%

obtido: %C = 65,05%; %H = 6,36%

IV (KBr; cm⁻¹): 1702 ($\nu_{C=O}$); 1318 (ν_{SO_2} *assim.*); 1148 (ν_{SO_2} *sim.*)

5.2.3. Empregando 2,0 equivalentes de NaH/DMSO como base e 2,0 equivalentes de alquilante: obtenção de ésteres α -alquilados

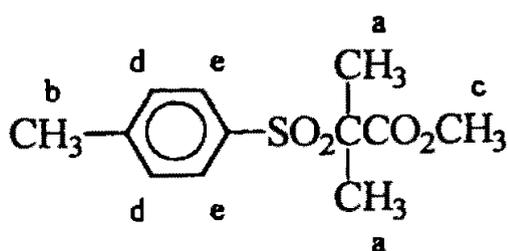
5.2.3.1. Procedimento geral

Para cada 1,0 mmol do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico, adicionou-se a um balão tritubulado de 25 ml cerca de 2,1 mmol de hidreto de sódio 50% em óleo mineral. O balão foi selado por meio de septos e a seguir fez-se atmosfera de argônio. Após lavagem do hidreto com benzeno ou hexano absolutos, visando à remoção do óleo mineral, adicionou-se, por meio de uma seringa, uma solução previamente preparada do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico em DMSO anidro, contida em um erlenmeyer de 10 ml selado por septo e onde fora feita atmosfera de argônio. Após 1 hora de agitação a temperatura

ambiente adicionaram-se diferentes agentes alquilantes em quantidades que variaram de 2,1 a 3,0 mmol, agitando-se por mais 2 horas. A mistura reacional foi então imersa em um banho de gelo e água e acidulada com ácido clorídrico diluído. A fase aquosa foi extraída com diclorometano e os extratos orgânicos combinados foram lavados sucessivamente com solução de tiosulfato de sódio (quando o alquilante era um iodeto) e solução saturada de sulfato de sódio, secos sobre sulfato de magnésio e filtrados. Após a rotoevaporação do solvente obtiveram-se produtos que foram purificados (quando possível) e devidamente caracterizados.

5.2.3.2. Obtenção de α -(*p*-tolilsulfonyl)isobutirato de metila

Seguindo o procedimento geral 5.2.3.1., partiu-se de 0,042 g (0,875 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral, uma solução de 0,100 g (0,438 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonyl)propiónico em 1,0 ml de DMSO anidro e 0,057 ml (0,130 g; 0,916 mmol) de iodeto de metila, obtendo-se 0,082 g (rend. bruto 73,0%) de α -(*p*-tolilsulfonyl)isobutirato de metila impuro, sob a forma de um óleo que não pôde ser purificado por coluna cromatográfica, sendo possível contudo a sua caracterização por RMN-¹H.



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 1,63$ (s, 6 H)

$\delta_b = 2,46$ (s, 3 H)

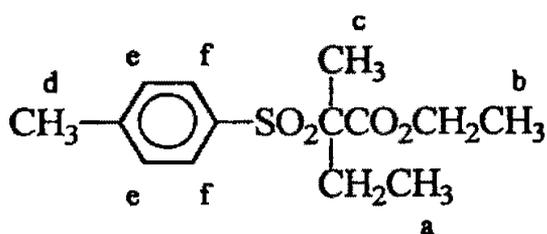
$\delta_c = 3,68$ (s, 3 H)

$\delta_d = 7,34$ (d, 2 H, J = 7 Hz)

$\delta_e = 7,73$ (d, 2 H, J = 7 Hz)

5.2.3.3. Obtenção de α -metil- α -(*p*-tolilsulfonil)butirato de etila

Seguindo o procedimento geral 5.2.3.1., partiu-se de 0,046 g (0,958 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral, uma solução de 0,100 g (0,438 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico em 1,0 ml de DMSO anidro e 0,105 ml (0,205 g; 1,31 mmol) de iodeto de etila, obtendo-se 0,081 g (rend. bruto 65,0%) de α -metil- α -(*p*-tolilsulfonil)butirato de etila impuro, sob a forma de um óleo que não pôde ser purificado por coluna cromatográfica, sendo possível contudo a sua caracterização por RMN- ^1H .



RMN (CDCl_3):

$\delta_a = 0,90$ (t, 3 H, $J = 7$ Hz)

$\delta_b = 1,21$ (t, 3 H, $J = 7$ Hz)

$\delta_c = 1,56$ (s, 3 H)

$\delta_d = 2,46$ (s, 3 H)

$\delta_e = 7,34$ (d, 2 H, $J = 8$ Hz)

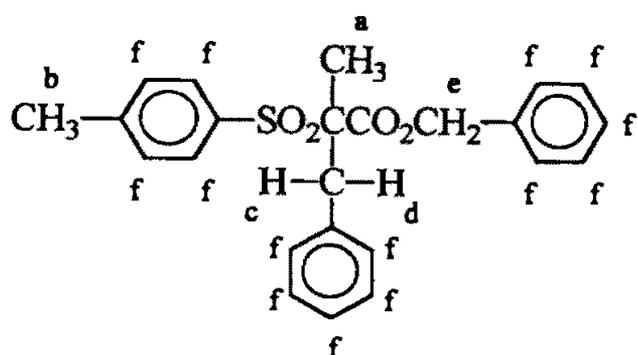
$\delta_f = 7,73$ (d, 2 H, $J = 8$ Hz)

obs.: por se tratar do espectro do produto impuro, não foi possível a observação inequívoca dos sinais referentes aos grupos CH_2 devido à existência de picos que se sobrepunham aos picos desses grupos.

5.2.3.4. Obtenção de β -fenil- α -(*p*-tolilsulfonil)isobutirato de benzila (96a)

Seguindo o procedimento geral 5.2.3.1., partiu-se de 0,185 g (3,85 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral, adicionando-se a seguir 6,0 ml de DMSO anidro, uma solução de 0,400 g (1,75 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico em 2,0 ml de DMSO anidro e 0,660 g (3,86 mmol) de brometo de benzila, obtendo-se um sólido branco

que foi recristalizado de etanol, produzindo 0,511 g (rend. 71,4%) do β -fenil- α -(*p*-tolilsulfonil)isobutirato de benzila, PF = 144-6 °C.



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 1,49$ (s, 3 H)

$\delta_b = 2,42$ (s, 3 H)

$\delta_c = 3,06$ (d, 1 H, J = 12 Hz)

$\delta_d = 3,65$ (d, 1 H, J = 12 Hz)

$\delta_e = 5,09$ (s, 2 H)

$\delta_f = 6,97-7,67$ (m, 14 H)

Análise elementar:

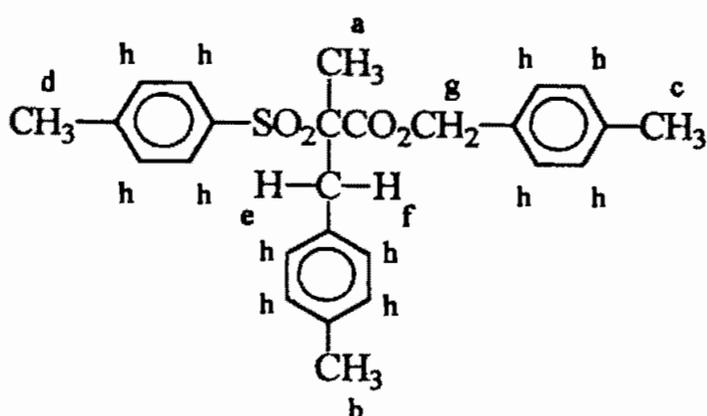
calculado para C₂₄H₂₄O₄S: %C = 70,56%; %H = 5,92%; %S = 7,85%

obtido: %C = 70,73%; %H = 5,82%; %S = 7,34%

IV (KBr; cm⁻¹): 1723 ($\nu_{C=O}$); 1316 (ν_{SO_2} assim.); 1155 (ν_{SO_2} sim.)

5.2.3.5. Obtenção de β -(*p*-metilfenil)- α -(*p*-tolilsulfonil)isobutirato de *p*-metilbenzila (96b)

Seguindo o procedimento geral 5.2.3.1., partiu-se de 0,186 g (3,87 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral, adicionando-se a seguir 5,0 ml de DMSO anidro, uma solução de 0,400 g (1,75 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico em 2,0 ml de DMSO anidro e 0,811 g (4,38 mmol) de brometo de *p*-metilbenzila, obtendo-se um sólido bege que foi recristalizado de etanol, produzindo 0,470 g (rend. 61,4%) do β -(*p*-metilfenil)- α -(*p*-tolilsulfonil)isobutirato de *p*-metilbenzila, PF = 131-3 °C.



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 1,47$ (s, 3 H)

$\delta_b = 2,26$ (s, 3 H)

$\delta_c = 2,37$ (s, 3 H)

$\delta_d = 2,42$ (s, 3 H)

$\delta_e = 3,01$ (d, 1 H, J = 13 Hz)

$\delta_f = 3,60$ (d, 1 H, J = 13 Hz)

$\delta_g = 5,04$ (s, 2 H)

$\delta_h = 6,85-7,66$ (m, 12 H)

Análise elementar:

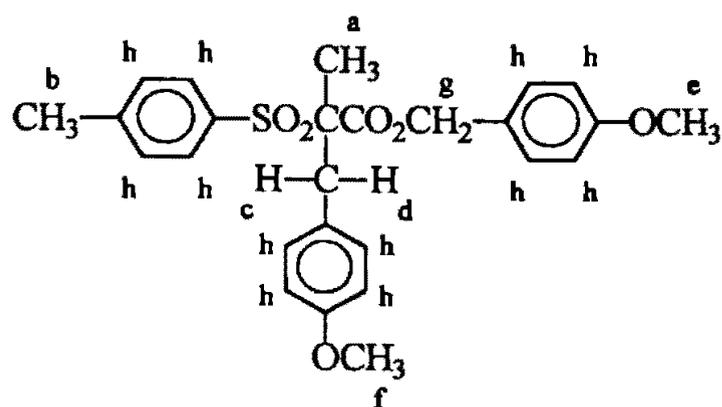
calculado para C₂₆H₂₈O₄S: %C = 71,53%; %H = 6,46%

obtido: %C = 71,30%; %H = 6,37%

IV (KBr; cm⁻¹): 1740 ($\nu_{C=O}$); 1300 (ν_{SO_2} assim.); 1146 (ν_{SO_2} sim.)

5.2.3.6. Obtenção de β -(*p*-metoxifenil)- α -(*p*-tolilsulfonyl)isobutirato de *p*-metoxibenzila (96c)

Seguindo o procedimento geral 5.2.3.1., partiu-se de 0,186 g (3,87 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral, adicionando-se a seguir 5,0 ml de DMSO anidro, uma solução de 0,400 g (1,75 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonyl)propiónico em 2,0 ml de DMSO anidro e 0,881 g (4,38 mmol) de brometo de *p*-metoxibenzila, obtendo-se um óleo amarelo que se solidificou após permanecer algum tempo em repouso, sendo então recristalizado de etanol para produzir 0,384 g (rend. 46,8%) do β -(*p*-metoxifenil)- α -(*p*-tolilsulfonyl)isobutirato de *p*-metoxibenzila, PF = 97-8 °C.



RMN (CDCl_3):

$\delta_a = 1,46$ (s, 3 H)

$\delta_b = 2,43$ (s, 3 H)

$\delta_c = 2,99$ (d, 1 H, $J = 12$ Hz)

$\delta_d = 3,57$ (d, 1 H, $J = 13$ Hz)

$\delta_e^* = 3,74$ (s, 3 H)

$\delta_f^* = 3,82$ (s, 3 H)

$\delta_g = 5,03$ (s, 2 H)

$\delta_h = 6,66-7,66$ (m, 12 H)

(*): a atribuição dos deslocamentos químicos pode estar invertida

Análise elementar:

calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{S}$: %C = 66,64%; %H = 6,02%

obtido: %C = 66,21%; %H = 5,81%

5.2.3.7. Reação com 1,1 equivalentes de brometo de benzila

Seguindo o procedimento geral 5.2.3.1., partiu-se de 0,185 g (3,85 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral, adicionando-se a seguir 3,0 ml de DMSO anidro, uma solução de 0,400 g (1,75 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico em 2,0 ml de DMSO anidro e 0,330 g (1,93 mmol) de brometo de benzila, obtendo-se 0,441 g de um óleo que se solidificou após permanecer algum tempo em repouso, produzindo um sólido bege que não pôde ser purificado. A análise por cromatografia gasosa e por RMN- ^1H revelou que se tratava de uma mistura do ácido γ -fenil- α -metil- α -(*p*-tolilsulfonil)butírico (33,7%), do α -(*p*-tolilsulfonil)propionato de benzila (11,4%) e do ácido de partida (35,1%).

5.2.4. Reações com dialetos: obtenção de α -sulfonil-lactona

5.2.4.1. Empregando dialetos assimétricos

5.2.4.1.1. Procedimento geral

Para cada 1,0 mmol do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico, adicionou-se a um balão tritubulado de 25 ml selado por meio de septos, onde fez-se atmosfera de argônio, cerca de 1,75 ml de DMSO anidro. Após imersão do balão em um banho de água adicionou-se lentamente, por meio de uma seringa e sob agitação, 2,0 mmol de uma solução de *n*-butil-lítio em hexano, obtendo-se uma suspensão. Após 20 minutos de agitação adicionou-se, por meio de uma seringa, uma solução previamente preparada do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico em 1,0 ml de DMSO anidro, contida em um erlenmeyer de 10 ml selado por septo e onde fora feita atmosfera de nitrogênio. Retirou-se o banho de água e após 1 hora de agitação a temperatura ambiente adicionou-se 1,1 mmol de um agente alquilante. Após 3 horas de agitação adicionou-se ácido clorídrico até pH = 1, a fase aquosa foi lavada com solução de tiosulfato de sódio (no caso da reação com 1-cloro-3-iodopropano) e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água destilada, seca sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada, obtendo-se após rotoevaporação do solvente um produto que foi analisado cromatograficamente.

5.2.4.1.2. Empregando 1-bromo-2-cloroetano

Seguindo o procedimento geral 5.2.4.1.1., partiu-se de 4,0 ml de DMSO anidro, 2,56 ml (4,61 mmol) de uma solução 1,8 M de *n*-butil-lítio em hexano, 0,500 g (2,19 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico em 1,0 ml de DMSO anidro e 0,345 g (2,40 mmol) de 1-bromo-2-cloroetano, obtendo-se 0,389 g de um óleo castanho escuro cuja análise cromatográfica demonstrou tratar-se de uma mistura do ácido de partida (71,1%) de do produto alquilado (7,0%).

5.2.4.1.3. Empregando brometo de etila

Seguindo o procedimento geral 5.2.4.1.1., partiu-se de 3,0 ml de DMSO anidro, 1,95 ml (3,51 mmol) de uma solução 1,8 M de n-butil-lítio em hexano, 0,400 g (1,75 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico em 1,0 ml de DMSO anidro e 0,210 g (1,93 mmol) de brometo de etila, obtendo-se 0,419 g de um óleo castanho escuro cuja análise cromatográfica demonstrou tratar-se de uma mistura do ácido α -alquilado (33,4%) e do ácido de partida (23,9%).

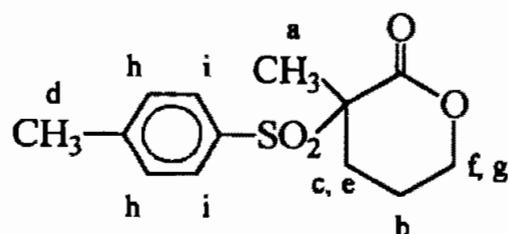
5.2.4.1.4. Empregando benzenossulfonato de 2-cloroetila

Seguindo o procedimento geral 5.2.4.1.1., partiu-se de 3,0 ml de DMSO anidro, 1,95 ml (3,51 mmol) de uma solução 1,8 M de n-butil-lítio em hexano, 0,400 g (1,75 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico em 1,0 ml de DMSO anidro e 0,425 g (1,93 mmol) de benzenossulfonato de 2-cloroetila. A reação foi acompanhada cromatograficamente, não se observando a ocorrência de alquilação após 3 horas de agitação a temperatura ambiente seguida por mais 3 horas de agitação a uma temperatura de 65-70 °C.

5.2.4.1.5. Empregando 1-cloro-3-iodopropano

Seguindo o procedimento geral 5.2.4.1.1., partiu-se de 3,0 ml de DMSO anidro, 2,15 ml (3,87 mmol) de uma solução 1,8 M de n-butil-lítio em hexano, 0,450 g (1,97 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico em 1,0 ml de DMSO anidro e 0,444 g (2,17 mmol) de 1-cloro-3-iodopropano, obtendo-se 0,530 g de um óleo castanho que se solidificou após permanecer algum tempo em repouso e cuja análise cromatográfica demonstrou tratar-se de uma mistura da α -metil- α -(*p*-tolilsulfonil)- δ -valerolactona (62,0%) e do ácido de partida (20,5%). Após lavagem com etanol obteve-se 0,100 g (rend. 18,9%)

do composto sob a forma de um sólido branco, PF = 153-66 °C, em 97,8% de pureza (CG). Tentativas posteriores de purificação por coluna cromatográfica demonstraram-se infrutíferas, mas permitiram a caracterização do ácido por RMN-¹H.



RMN (CDCl₃/CCl₄):

$\delta_a = 1,50$ (s, 3 H)

$\delta_b = 1,79$ -2,01 (m, 2 H)

$\delta_c = 2,23$ -2,38 (m, 1 H)

$\delta_d = 2,46$ (s, 3 H)

$\delta_e = 2,86$ -3,01 (m, 1 H)

$\delta_f = 4,36$ -4,46 (m, 1 H)

$\delta_g = 4,51$ -4,63 (m, 1 H)

$\delta_h = 7,34$ (d, 2 H, J = 8,08 Hz)

$\delta_i = 7,74$ (d, 2 H, J = 8,08 Hz)

5.2.4.2. Empregando dialetos simétricos

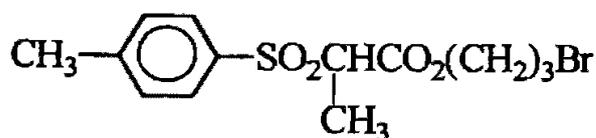
5.2.4.2.1. Em condições de transferência de fase

5.2.4.2.1.1. Procedimento geral

A um balão de 5 ml munido de agitação mecânica adicionaram-se, para cada 1,0 mmol do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico, cerca de 1,6 mmol de 1,3-dibromopropano, 2,0 a 3,5 mmol de base, 0,025 a 0,10 mmol de catalisador e 1,14 ml de tolueno. A reação foi acompanhada cromatograficamente por períodos de tempo variando de 10 a 21 horas de agitação. A mistura reacional foi então vertida em água destilada, extraída com diclorometano e a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração e eliminação do solvente obteve-se o produto oleoso que foi analisado por CG/EM.

5.2.4.2.1.2. Empregando K_2CO_3 como base e $(n-C_4H_9)_4NH_4SO_4$ como catalisador

Seguindo o procedimento geral 5.2.4.2.1.1., partiu-se de 0,400 g (1,75 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico, 0,544 g (2,69 mmol) de 1,3-dibromopropano, 0,848 g (6,13 mmol) de carbonato de potássio, 0,025 g (0,044 mmol) de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio e 2,0 ml de tolueno. A reação foi acompanhada cromatograficamente e encerrada após 21 horas de agitação a 50-5 °C, obtendo-se 0,607 g de um líquido amarelo cuja análise por CG/EM demonstrou tratar-se de uma mistura do ácido de partida (8,89%) e do respectivo éster γ -bromopropílico (80,0%).



EM (m/z; %):

$$M^{\dagger} = 348/350 (6/6)$$

$$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2^{\dagger} = 228 (1)$$

$$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{O}^{\dagger} = 211 (M^{\dagger} - 1; 10)$$

$$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^{\dagger} = 155 (47)$$

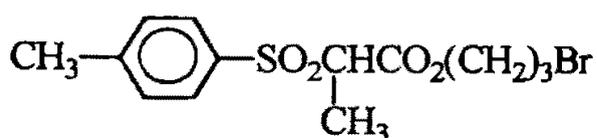
$$\text{C}_6\text{H}_5^{\dagger} = 91 (100)$$

5.2.4.2.1.3. Empregando K_2CO_3 como base e Aliquat[®] 336 como catalisador

Seguindo o procedimento geral 5.2.4.2.1.1., partiu-se de 0,400 g (1,75 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico, 0,570 g (2,82 mmol) de 1,3-dibromopropano, 0,508 g (3,67 mmol) de carbonato de potássio, 0,093 g (0,230 mmol) de Aliquat[®] 336 [$\text{CH}_3\text{N}(n\text{-C}_8\text{H}_{17})_3\text{Cl}$] e 2,0 ml de tolueno. A reação foi acompanhada cromatograficamente e encerrada após 10 horas de agitação a temperatura ambiente, obtendo-se 0,668 g de um líquido amarelo cuja análise cromatográfica demonstrou tratar-se de uma mistura do ácido de partida (7,38%), do respectivo éster γ -bromopropílico (64,4%) e de produtos de decomposição do catalisador.

5.2.4.2.1.4. Empregando K_2CO_3 como base e TEBAC como catalisador

Seguindo o procedimento geral 5.2.4.2.1.1., partiu-se de 0,400 g (1,75 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico, 0,570 g (2,82 mmol) de 1,3-dibromopropano, 0,508 g (3,67 mmol) de carbonato de potássio, 0,040 g (0,175 mmol) de TEBAC [$C_6H_5CH_2N(C_2H_5)_3Cl$] e 2,0 ml de tolueno. A reação foi acompanhada cromatograficamente e encerrada após 10 horas de agitação a temperatura ambiente, obtendo-se 0,596 g de um óleo amarelo cuja análise por CG/EM demonstrou tratar-se do α -(*p*-tolilsulfonil)propionato de γ -bromopropila (86,1%).



EM (m/z; %):

$M^{\ddagger} = 348/350$ (1/1)

$p\text{-CH}_3C_6H_4SO_2CH(CH_3)CO_2^{\ddagger} = 228$ (5)

$p\text{-CH}_3C_6H_4SO_2CH(CH_3)C\equiv O^{\ddagger} = 212$ (1)

$p\text{-CH}_3C_6H_4SO_2^{\ddagger} = 155$ (100)

 = 91 (95)

5.2.4.2.1.5. Empregando K_2CO_3 e posteriormente NaOH como base e TEBAC como catalisador

Seguindo o procedimento geral 5.2.4.2.1.1., partiu-se de 0,400 g (1,75 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico, 0,570 g (2,82 mmol) de 1,3-dibromopropano, 0,266 g (3,67 mmol) de carbonato de potássio, 0,040 g (0,175 mmol) de TEBAC [$C_6H_5CH_2N(C_2H_5)_3Cl$] e 2,0 ml de tolueno. Após 7 horas de agitação adicionaram-se 0,154 g (1,92 mmol) de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 50% e agitou-se por mais 6 horas, obtendo-se ao final do processo uma mistura complexa cuja análise cromatográfica demonstrou a existência do éster γ -bromopropílico em cerca de 18%.

5.2.4.2.1.6. Empregando NaOH como base e TEBAC como catalisador

Seguindo o procedimento geral 5.2.4.2.1.1., partiu-se de 0,400 g (1,75 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonyl)propionico, 0,570 g (2,82 mmol) de 1,3-dibromopropano, 0,280 g (3,50 mmol) de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 50% e 0,040 g (0,175 mmol) de TEBAC [$C_6H_5CH_2N(C_2H_5)_3Cl$], sem contudo observar-se a ocorrência de reação após 12,5 horas de agitação a temperatura ambiente. A análise cromatográfica do produto de extração após acidulação demonstrou a presença do ácido de partida em 98%.

5.2.4.2.2. Em fase homogênea

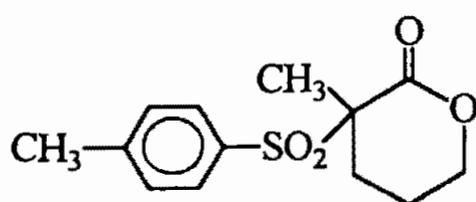
5.2.4.2.2.1. Procedimento geral

A um balão de 5 ml adicionaram-se, para cada 1,0 mmol do ácido α -(*p*-tolilsulfonyl)propionico, 2,1 mmol de hidreto de sódio em óleo mineral. Após selagem do balão por meio de septos e estabelecimento de uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se, por meio de uma seringa, DMSO anidro e agitou-se a solução por 1 hora a temperatura ambiente, obtendo-se uma solução verde-amarelada correspondente ao diânion do ácido sulfonilpropionico. Paralelamente, montou-se uma aparelhagem constituída por um funil de adição de 25 ml acoplado a um balão tritubulado de 25 ml imerso num banho de água morna (37-45 °C), que foi selada por meio de septos e onde fez-se atmosfera de nitrogênio. A solução do diânion foi transferida para o funil de adição através de uma seringa, e o balão onde fora gerada foi lavado com duas porções de 1,0 ml de DMSO anidro, que também foram transferidas para o funil. Adicionaram-se então ao balão tritubulado 2,0 ml de DMSO anidro e, para cada 1,0 ml do ácido α -(*p*-tolilsulfonyl)propionico, de 1,05 a 1,1 mmol de 1,3-dialopropano. O diânion foi gotejado lentamente (ca. 40 min.) sobre a solução do dialeto, sob forte agitação, e ao término da adição lavou-se o funil de adição com duas porções de 0,50 ml de DMSO anidro. Após períodos de agitação que variaram de 3 a 7 horas sob aquecimento brando a mistura reacional foi vertida em uma solução aquosa de

cloreto de amônio e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água destilada, seca sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada, obtendo-se após rotoevaporação do solvente um produto oleoso cuja análise por CG/EM demonstrou tratar-se de uma mistura da α -metil- α -(*p*-tolilsulfonil)- δ -valerolactona (**98**) e de outros produtos. Porém, tentativas de purificação da lactona por coluna cromatográfica, em que foram testadas várias misturas de solventes, demonstraram-se infrutíferas.

5.2.4.2.2.2. Empregando 1,3-dibromopropano

Seguindo o procedimento geral 5.2.4.2.2.1., partiu-se de 0,400 g (1,75 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propionico, 0,177 g (3,69 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral, 1,0 ml de DMSO anidro e 0,389 g (1,93 mmol) de 1,3-dibromopropano. Após 5 horas de agitação a 40-3 °C obtiveram-se 0,595 g de um óleo castanho cuja análise por CG/EM demonstrou tratar-se de uma mistura da α -metil- α -(*p*-tolilsulfonil)- δ -valerolactona (16,1%), do α -(*p*-tolilsulfonil)propionato de γ -bromopropila (24,2%) e de outros derivados do ácido de partida que não puderam ser identificados.



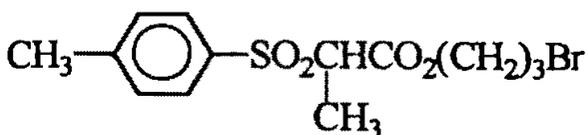
EM (m/z, %):

$M^{\ddagger} = 268$ (6)

$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^{\ddagger} = 155$ (13)

$\text{CH}_3^{\ddagger} = 114$ ($M^{\ddagger} + 1$; 36)

$\text{C}_6\text{H}_5^{\ddagger} = 91$ (100)



EM (m/z, %):

$$M^{\dagger} = 348/350 (1/1)$$

$$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2^{\dagger} = 228 (4)$$

$$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{O}^{\dagger} = 211 (M^{\dagger} - 1; 1)$$

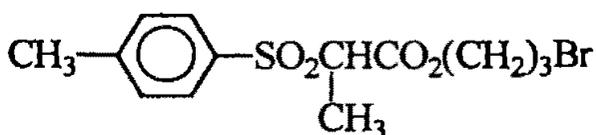
$$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^{\dagger} = 155 (74)$$

$$\text{C}_6\text{H}_5^{\dagger} = 91 (100)$$

5.2.4.2.2.3. Empregando 1,3-dibromopropano na presença de NaI

a) Na presença de quantidades catalíticas de NaI

Seguindo o procedimento 5.2.4.2.2.1., partiu-se de 0,400 g (1,75 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propionico, 0,147 g (3,67 mmol) de hidreto de sódio 60% em óleo mineral, 1,0 ml de DMSO anidro e 0,544 g (2,69 mmol) de 1,3-dibromopropano na presença de 0,027 g (0,180 mmol) de iodeto de sódio. Após 3 horas de agitação a 43-5 °C obtiveram-se 0,594 g de um óleo amarelo cuja análise por CG/EM demonstrou tratar-se de uma mistura do α -(*p*-tolilsulfonil)propionato de γ -bromopropila (35,6%) e de substâncias não identificáveis, algumas derivadas do ácido de partida.



EM (m/z, %):

$$M^{\dagger} = 348/350 (1/1)$$

$$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2^{\dagger} = 228 (4)$$

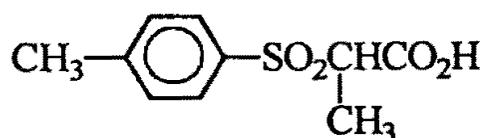
$$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{O}^{\dagger} = 211 (M^{\dagger} - 1; 4)$$

$$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^{\dagger} = 155 (86)$$

$$\text{C}_6\text{H}_5^{\dagger} = 91 (100)$$

b) Empregando 1,9 equivalentes de NaI e um tempo de reação de 4 horas

Seguindo o procedimento geral 5.2.4.2.2.3.(a), partiu-se de 0,400 g (1,75 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico, 0,177 g (3,69 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral, 1,0 ml de DMSO anidro e 0,544 g (2,69 mmol) de 1,3-dibromopropano na presença de 0,511 g (3,41 mmol) de iodeto de sódio. Após 4 horas de agitação a 43 °C obtiveram-se 0,546 g de um óleo amarelo cuja análise por CG/EM demonstrou tratar-se de uma mistura do ácido de partida (7,86%) e de uma série de substâncias não identificáveis, algumas derivadas do ácido de partida.



EM (m/z; %):

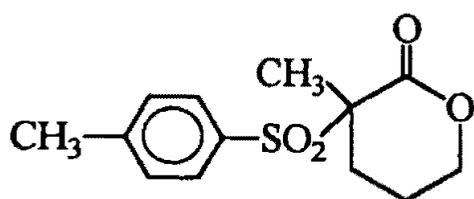
$$M^{\ddagger} = 184 (M^{\ddagger} - CO_2; 28)$$

$$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^{\ddagger} = 155 (41)$$

$$\text{C}_6\text{H}_5^{\ddagger} = 91 (100)$$

c) Empregando 1,9 equivalentes de NaI e um tempo de reação de 13,5 horas

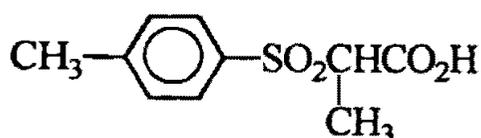
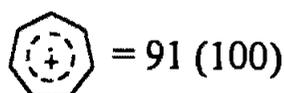
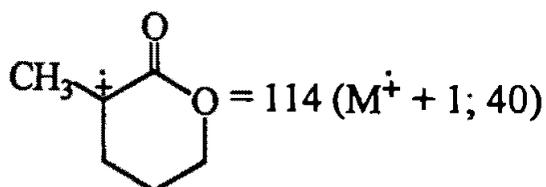
Seguindo o procedimento 5.2.4.2.2.3.(a), partiu-se de 0,400 g (1,75 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonil)propiónico, 0,147 g (3,67 mmol) de hidreto de sódio 60% em óleo mineral, 1,0 ml de DMSO anidro, 0,544 g (2,69 mmol) de 1,3-dibromopropano na presença de 0,511 g (3,41 mmol) de iodeto de sódio e 4,0 ml de DMSO anidro. Após 13,5 horas de agitação a 43 °C obtiveram-se 0,702 g de um óleo amarelo cuja análise por CG/EM demonstrou tratar-se de uma mistura da α -metil- α -(*p*-tolilsulfonil)- δ -valerolactona (21,0%), do ácido de partida (8,6%) e de uma série de substâncias não identificáveis, muitas derivadas do ácido de partida.



EM (m/z; %):

$$M^{\dagger} = 268 (3)$$

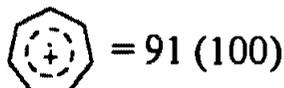
$$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^{\dagger} = 155 (10)$$



EM (m/z; %):

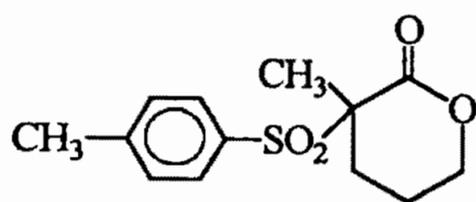
$$M^{\dagger} = 184 (M^{\dagger} - \text{CO}_2; 28)$$

$$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^{\dagger} = 155 (40)$$



5.2.4.2.2.4. Empregando 1,3-diiodopropano

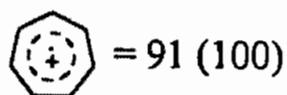
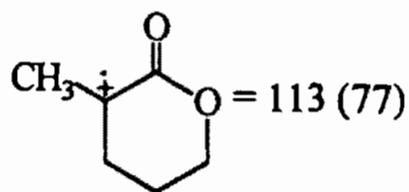
Seguindo o procedimento geral 5.2.4.2.2.1., partiu-se de 0,350 g (1,53 mmol) do ácido α -(*p*-tolilsulfonyl)propionico, 0,129 g (3,22 mmol) de hidreto de sódio 60% em óleo mineral, 1,0 ml de DMSO anidro e 0,476 g (1,61 mmol) de 1,3-diiodopropano na presença de 3,0 ml de DMSO anidro. Após 7 horas de agitação a 37 °C obtiveram-se 0,537 g de um óleo castanho cuja análise por CG/EM demonstrou tratar-se de uma mistura da α -metil- α -(*p*-tolilsulfonyl)- δ -valerolactona (21,4%) e de outros compostos que não puderam ser identificados, alguns derivados do ácido de partida.



EM (m/z, %):

$M^{\ddagger} = 268$ (18)

$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^{\ddagger} = 155$ (42)

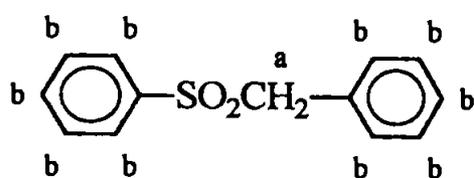


5.3. Ácido α -fenilsulfonilfenilacético (80c)

5.3.1. Em transferência de fase

5.3.1.1. Empregando $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NHSO}_4/\text{NaOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ e 2,0 equivalentes de iodeto de metila como alquilante¹⁹²

A um balão de 50 ml adicionaram-se 0,200 g (0,724 mmol) do ácido α -fenilsulfonilfenilacético, 1,09 ml de solução aquosa de hidróxido de sódio 8%, correspondendo a 0,09 g (2,17 mmol) de base, 0,250 g (0,736 mmol) de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio, 4,0 ml de diclorometano e agitou-se intensamente por 30 minutos. A seguir adicionaram-se 0,09 ml (0,205 g; 1,44 mmol) de iodeto de metila diluído em 1,0 ml de diclorometano e agitou-se vigorosamente por 4 horas a temperatura ambiente. Terminada a agitação, adicionou-se água destilada à mistura reacional e neutralizou-se com ácido clorídrico diluído. As fases foram separadas e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água destilada e secos sobre sulfato de sódio anidro, obtendo-se após filtração e rotoevaporação do solvente a benzil fenil sulfona como único produto.



RMN ($\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$):

$\delta_a = 4,25$ (s, 2 H)

$\delta_b = 6,84-7,70$ (m, 10 H)

5.3.2. Em fase homogênea

5.3.2.1. Procedimento geral

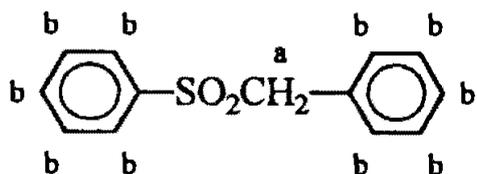
A um balão de 25 ml munido de tubo secante adicionaram-se, para cada 1,0 mmol do ácido α -fenilsulfonilfenilacético, 2,0 mmol de hidreto de sódio 50% em óleo mineral. Após lavagem do hidreto com benzeno ou hexano absolutos, visando à remoção do óleo mineral, adicionaram-se o ácido α -fenilsulfonilfenilacético e 2,0 ml de solvente anidro, agitando-se por intervalos de tempo variáveis e a diferentes temperaturas. A seguir adicionou-se lentamente, gota a gota, um agente alquilante em quantidades que variaram de 1,0 a 2,0 mmol para cada 1,0 mmol do ácido, agitando-se por intervalos que variaram de 45 minutos a 3 horas, a temperatura ambiente ou sob um aquecimento brando. Terminada a reação, adicionaram-se cerca de 3 ml de solução saturada de cloreto de amônio seguida da adição de ácido clorídrico até $\text{pH} = 1$, extraiu-se com diclorometano, lavou-se o extrato com água destilada, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se o extrato e rotoevaporou-se o solvente. O produto final foi analisado por RMN- ^1H .

5.3.2.2. Empregando 1,0 equivalente de brometo de benzila

a) A temperatura ambiente

Seguindo o procedimento geral 5.3.2.1., partiu-se de 0,035 g (0,729 mmol) de hidreto de sódio 50%, 0,100 g (0,362 mmol) do ácido α -fenilsulfonilfenilacético, 1,0 ml de DMSO anidro e 0,044 ml (0,062 g; 0,362 mmol) de brometo de benzila, obtendo-se após 3

horas de agitação a temperatura ambiente a benzil fenil sulfona como único produto reacional.



RMN (CCl₄/DMSO-d₆):

$\delta_a = 4,30$ (s, 2 H)

$\delta_b = 7,00-7,88$ (m, 10 H)

b) Sob aquecimento

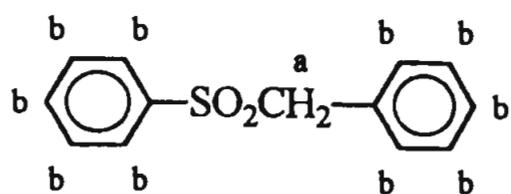
Seguindo o procedimento geral 5.3.2.1., partiu-se de 0,035 g (0,73 mmol) de hidreto de sódio 50%, 0,100 g (0,362 mmol) do ácido α -fenilsulfonilfenilacético e 1,0 ml de DMSO anidro, aquecendo-se a 80 °C por 40 minutos. A seguir resfriou-se a mistura reacional à temperatura ambiente e adicionou-se 0,043 ml (0,062 g; 0,36 mmol) de brometo de benzila. Após 45 minutos de agitação a temperatura ambiente obteve-se uma mistura de benzil fenil sulfona e brometo de benzila.

RMN (CCl₄/DMSO-d₆): C₆H₅SO₂CH₂C₆H₅: $\delta_{CH_2} = 4,42$ ppm (s)

C₆H₅CH₂Br: $\delta_{CH_2} = 4,52$ ppm (s)

5.3.2.3. Empregando 2,0 equivalentes de iodeto de metila

Seguindo o procedimento geral 5.3.2.1., partiu-se de 0,035 g (0,729 mmol) de hidreto de sódio 50%, 0,100 g (0,362 mmol) do ácido α -fenilsulfonilfenilacético e 1,0 ml DMSO anidro, aquecendo-se a 60 °C por 40 minutos. A seguir resfriou-se a mistura reacional à temperatura ambiente e adicionou-se 0,045 ml (0,103 g; 0,725 mmol) de iodeto de metila, obtendo-se após 2 horas de agitação a temperatura ambiente a benzil fenil sulfona como único produto reacional.



RMN (CCl₄/DMSO-d₆):

$\delta_a = 4,31$ (s, 2 H)

$\delta_b = 6,94-7,70$ (m, 10 H)

5.3.3. Em fase homogênea, na presença de uma corrente de gás de arraste

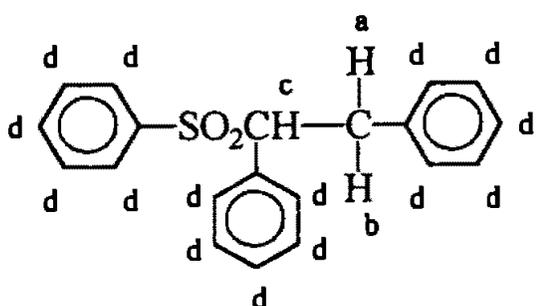
5.3.3.1. Empregando CH₃SOCH₂Li gerado “in situ”/DMSO como base

5.3.3.1.1. Procedimento geral

Para cada 1,0 mmol do ácido α -fenilsulfonilfenilacético, adicionou-se a um balão tritubulado de 25 ml, selado por meio de septos e onde manteve-se uma corrente constante de argônio, 1,85 ml de DMSO anidro. Após imersão do balão em um banho de água adicionou-se lentamente, por meio de uma seringa e sob agitação, de 2,0 a 2,5 mmol de uma solução de n-butil-lítio em hexano, obtendo-se uma suspensão. Após 30 minutos adicionou-se, por meio de uma seringa, uma solução previamente preparada do ácido α -fenilsulfonilacético em DMSO anidro, contida em um erlenmeyer de 10 ml selado por septo e onde fora feita atmosfera de argônio. Retirou-se o banho de água, obtendo-se após cerca de 20 minutos de agitação uma solução de coloração amarela característica. Completada 1 hora de agitação a temperatura ambiente adicionou-se, por meio de uma seringa, quantidades variáveis de brometo de benzila, ocorrendo um certo clareamento da mistura reacional, e agitou-se por mais 1 hora. Ao término da reação, verteu-se a mistura reacional em uma solução saturada de cloreto de amônio, ocorrendo a imediata precipitação de fenil 1,2-difeniletíl sulfona sob a forma de um sólido bege, que foi devidamente purificado (quando possível) e caracterizado.

5.3.3.1.2. Empregando 2,0 equivalentes de base e 1,05 equivalente de alquilante

Seguindo o procedimento geral 5.3.3.1.1. e acoplando a aparelhagem a outro balão contendo solução aquosa de hidróxido de bário e munido de tubo secante contendo hidróxido de potássio, partiu-se de 2,0 ml de DMSO anidro, 4,03 ml (2,18 mmol) de uma solução 0,54 M de n-butil-lítio em hexano e uma solução de 0,300 g (1,08 mmol) do ácido α -fenilsulfonilfenilacético em 1,0 ml de DMSO anidro, obtendo-se uma suspensão no balão reacional e verificando-se uma precipitação gradual de carbonato de bário no balão contendo a solução de hidróxido de bário. Após a adição de 0,195 g (1,14 mmol) de brometo de benzila a reação produziu 0,392 g de um sólido bege. A separação por coluna cromatográfica utilizando uma mistura de benzeno/acetona na proporção de 1:1 foi ineficiente. A análise por RMN- ^1H demonstrou que o produto tratava-se predominantemente da fenil 1,2-difeniletil sulfona.



RMN (CDCl_3):

$\delta_a = 3,41$ (dd, 1 H, $J_{ab} = 14$ Hz, $J_{ac} = 12$ Hz)

$\delta_b = 3,82$ (dd, 1 H, $J_{ab} = 14$ Hz, $J_{bc} = 4$ Hz)

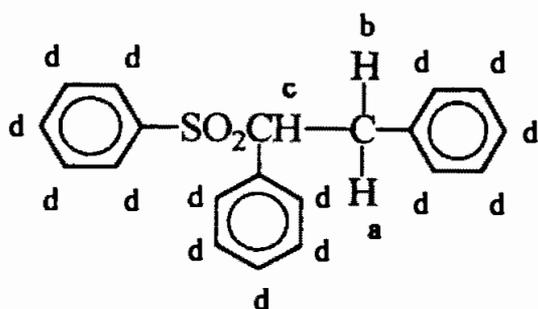
$\delta_c = 4,27$ (dd, 1 H, $J_{ac} = 12$ Hz, $J_{bc} = 4$ Hz)

$\delta_d = 6,95-7,60$ (m, 15 H)

5.3.3.1.3. Empregando 2,5 equivalentes de base e 2,5 equivalentes de alquilante

Seguindo o procedimento geral 5.3.3.1.1., partiu-se de 2,0 ml de DMSO anidro, 1,89 ml (2,72 mmol) de uma solução 1,44 M de n-butil-lítio em hexano, uma solução de 0,300 g (1,08 mmol) do ácido α -fenilsulfonilfenilacético em 2,0 ml de DMSO anidro e 0,464 g (2,71 mmol) de brometo de benzila, produzindo um sólido bege que foi

filtrado e recristalizado de etanol, obtendo-se 0,208 g de (rend. 59,4%) de fenil 1,2-difeniletil sulfona, PF = 150-2 °C (lit.²²⁷: 147 °C).



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 3,40$ (dd, 1 H, $J_{ab} = 14$ Hz, $J_{ac} = 12$ Hz)

$\delta_b = 3,82$ (dd, 1 H, $J_{ab} = 14$ Hz, $J_{bc} = 4$ Hz)

$\delta_c = 4,27$ (dd, 1 H, $J_{ac} = 12$ Hz, $J_{bc} = 4$ Hz)

$\delta_d = 6,90-7,60$ (m, 15 H)

Análise elementar:

calculado para C₂₀H₁₈O₂S: %C = 74,50%; %H = 5,63%

obtido: %C = 74,31%; %H = 5,62%

5.3.3.2. Empregando NaH/DMSO como base: obtenção de benzil fenil sulfonas alquiladas

5.3.3.2.1. Procedimento geral

Para cada 1,0 mmol do ácido α -fenilsulfonilfenilacético, adicionou-se a um balão tritubulado de 25 ml hidreto de sódio 50% em óleo mineral em quantidades que variaram de 1,06 a 2,53 mmol. O balão foi selado por meio de septos e a seguir fez-se atmosfera de nitrogênio ou argônio, mantendo-se uma corrente constante do gás durante toda a reação. Após lavagem do hidreto com hexano absoluto, visando à remoção do óleo mineral adicionou-se, sob agitação e por meio de uma seringa, uma solução previamente preparada do ácido α -fenilsulfonilfenilacético em DMSO anidro, contida em um erlenmeyer de 10 ml selado por septo e onde fora feita atmosfera de nitrogênio ou argônio, obtendo-se após cerca de 20 minutos de agitação uma solução de coloração amarela

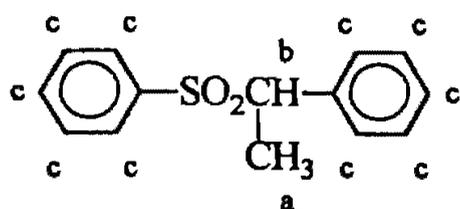
²²⁷ H. Hellmann, D. Eberie, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 662, 188 (1963)

característica. Completada 1 hora de agitação a temperatura ambiente adicionaram-se, por meio de uma seringa, diferentes agentes alquilantes em quantidades que variaram entre 1,05 e 2,51 mmol para cada 1,0 mmol do ácido α -fenilsulfonilfenilacético, agitando-se por intervalos de tempo que variaram em função do alquilante. Terminada a reação, verteu-se a mistura reacional em uma solução saturada de cloreto de amônio, ocorrendo a imediata precipitação de um sólido que foi filtrado, purificado e caracterizado. Em algumas ocasiões não se obteve um produto sólido; nesses casos, a mistura reacional foi extraída com diclorometano, lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de sódio anidro, obtendo-se após filtração e rotoevaporação do solvente um óleo que se solidificou após permanecer algum tempo em repouso. O sólido assim obtido foi devidamente analisado e purificado.

5.3.3.2.2. Obtenção da fenil 1-feniletil sulfona

Seguindo o procedimento geral 5.3.3.2.1., partiu-se de 0,055 g (1,15 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral, 2,0 ml DMSO anidro, uma solução de 0,300 g (1,08 mmol) do ácido α -fenilsulfonilfenilacético em 1,0 ml de DMSO anidro e 0,162 g (1,14 mmol) de iodeto de metila. Após 1 hora de agitação obteve-se um óleo que após solidificar-se foi analisado por cromatografia gasosa, demonstrando tratar-se de uma mistura da fenil 1-feniletil sulfona (68,7%), da cumil fenil sulfona (15,0%) e da benzil fenil sulfona (4,1%). O sólido foi recristalizado de éter etílico, obtendo-se 0,116 g (rend. 43,2%) da fenil 1-feniletil sulfona sob a forma de um sólido bege, PF = 108-14 °C; uma segunda recristalização produziu 0,073 g (rend. 27,3%) da sulfona, PF = 110-3 °C (lit.²²⁸: 113 °C).

²²⁸ P. Charreau, M. Julia, J. M. Verpeaux, *J. Organomet. Chem.*, 379 (3), 201 (1989)



RMN (CDCl₃):

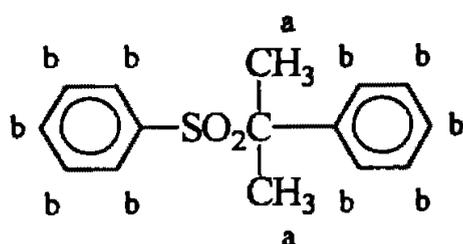
$\delta_a = 1,77$ (d, 3 H, J = 7,2 Hz)

$\delta_b = 4,24$ (q, 1 H, J = 7,2 Hz)

$\delta_c = 7,09-7,57$ (m, 10 H)

5.3.3.2.3. Obtenção da cumil fenil sulfona

Seguindo o procedimento geral 5.3.3.2.1., partiu-se de 0,131 g (2,73 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral, 2,0 ml de DMSO anidro, uma solução de 0,300 g (1,08 mmol) do ácido α -fenilsulfonilfenilacético em 1,0 ml de DMSO anidro e 0,385 g (2,71 mmol) de iodeto de metila. Após 1 hora de agitação obteve-se um sólido que foi recristalizado de etanol, produzindo 0,065 g (rend. 23,0%) da cumil fenil sulfona, PF = 94-5 °C (lit.²²⁹: 90-1 °C).



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 1,74$ (s, 6 H)

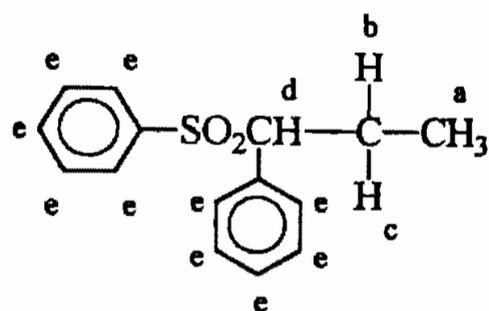
$\delta_b = 7,14-7,48$ (m, 10 H)

5.3.3.2.4. Obtenção da fenil 1-fenilpropil sulfona

Seguindo o procedimento geral 5.3.3.2.1., partiu-se de 0,097 g (2,02 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral, 2,0 ml de DMSO anidro, uma solução de 0,500 g (1,81 mmol) do ácido α -fenilsulfonilfenilacético em 1,0 ml de DMSO anidro e 0,310 g (1,99 mmol) de iodeto de etila. Após 1 hora de agitação obteve-se um óleo que após extração produziu um sólido amarelo de PF = 61-96 °C. O produto foi purificado por

²²⁹ N. Kornblum, P. Ackermann, J. W. Manthey, M. T. Musser, H. W. Pinnick, S. Singaram, P. A. Wade, *J. Org. Chem.*, **53** (7), 1475 (1988)

coluna cromatográfica empregando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila na proporção de 4:1, recuperando-se 0,210 g (rend. 40,6%) de fenil 1-fenilpropil sulfona, PF = 91-5 °C (lit.²³⁰: 99,5-100 °C). Uma tentativa adicional de purificação através de uma coluna filtrante utilizando acetona como eluente não foi eficaz.



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 0,87$ (t aparente, 3 H, $J = 7,4$ Hz)

$\delta_b = 2,07-2,24$ (m, 1 H)

$\delta_c = 2,43-2,56$ (m, 1 H)

$\delta_d = 3,94$ (dd, 1 H, $J_{cd} = 11,4$ Hz, $J_{bd} = 3,8$ Hz)

$\delta_e = 7,06-7,57$ (m, 10 H)

IV (KBr, cm⁻¹): 1309 (ν_{SO_2} assim.); 1148 (ν_{SO_2} sim.)

5.3.3.2.5. Obtenção da fenil 1-fenil-3-butenil sulfona

a) Utilizando um tempo de reação de 1 hora

Seguindo o procedimento geral 5.3.3.2.1., partiu-se de 0,055 g (1,15 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral, 2,0 ml de DMSO anidro, uma solução de 0,300 g (1,08 mmol) do ácido α -fenilsulfonilfenilacético em 1,0 ml de DMSO anidro e 0,150 g (1,24 mmol) de brometo de alila, obtendo-se 0,221 g de um óleo cuja análise cromatográfica demonstrou tratar-se de uma mistura do produto alquilado (44,3%) e da benzil fenil sulfona (37,4%).

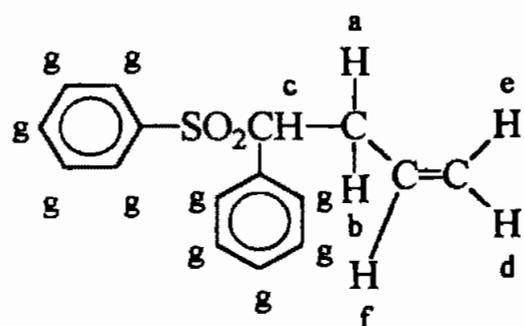
²³⁰ D. J. Pasto, J. L. Miesel, J. Am. Chem. Soc., 85 (14), 2118 (1963)

b) Aumentando o tempo de reação

Seguindo o procedimento 5.3.3.2.5.(a) efetuando-se um acompanhamento cromatográfico a cada 1 hora. Após 4 horas de reação a composição de mistura reacional apresentava-se inalterada, compondo-se exclusivamente do produto alquilado (87,4%) e da benzil fenil sulfona (12,6%). Após o “work-up” e nova análise cromatográfica observou-se a presença de uma quantidade muito grande de impurezas, inviabilizando qualquer tentativa de purificação.

c) Alterando o tratamento da mistura reacional

Seguindo o procedimento geral 5.3.3.2.1., partiu-se de 0,096 g (2,0 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral, 2,0 ml de DMSO anidro, uma solução de 0,500 g (1,81 mmol) do ácido α -fenilsulfonilfenilacético em 1,0 ml de DMSO anidro e 0,240 g (1,98 mmol) de brometo de alila. Após 4 horas a mistura reacional foi vertida em água destilada, extraída com éter e tratada como descrito no procedimento geral, obtendo-se 0,393 g de um óleo cuja análise cromatográfica demonstrou tratar-se de uma mistura composta exclusivamente pelo produto de alquilação (75,8%) e pela benzil fenil sulfona (24,2%). Após três recristalizações de hexano obtiveram-se 0,066 g (rend. 13,4%) de fenil 1-fenil-3-butenil sulfona sob a forma de um sólido branco, PF = 80-3 °C.



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 2,75-2,92$ (m, 1 H)

$\delta_b = 3,05-3,18$ (m, 1 H)

$\delta_c = 4,03$ (dd, 1 H, $J_{ac} = 11,4$ Hz, $J_{bc} = 4$ Hz)

$\delta_d = 4,89$ (d aparente, 1 H, $J_{df} = 10,1$ Hz)

$\delta_e = 4,98$ (dd, 1 H, $J_{ef} = 17$ Hz, $J_{de} = 1,4$ Hz)

$\delta_f = 5,36-5,57$ (m, 1 H)

$\delta_g = 6,98-7,57$ (m, 10 H)

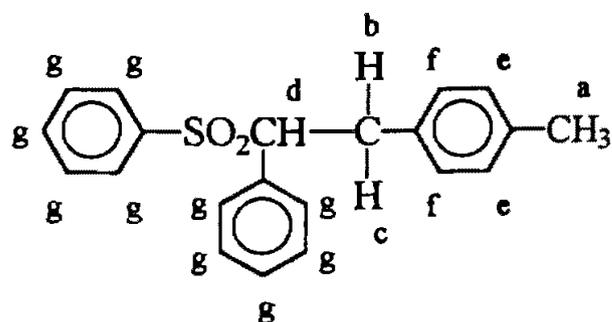
Análise elementar:

calculado para $C_{16}H_{16}O_2S$: %C = 70,56%; %H = 5,92%

obtido: %C = 70,43%; %H = 5,95%

5.3.3.2.6. Obtenção da fenil 1-fenil-2-(*p*-metilfenil)etil sulfona

Seguindo o procedimento geral 5.3.3.2.1., partiu-se de 0,096 g (2,00 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral, 2,0 ml de DMSO anidro, uma solução de 0,500 g (1,81 mmol) do ácido α -fenilsulfonilfenilacético em 1,0 ml de DMSO anidro e 0,370 g (2,00 mmol) de brometo de *p*-metilbenzila. Após 5 horas de agitação obteve-se um sólido bege que foi recristalizado duas vezes de etanol, produzindo 0,251 g (rend. 41,1%) da fenil 1-fenil-2-(*p*-metilfenil)etil sulfona, PF = 169-71 °C.



RMN ($CDCl_3$):

$\delta_a = 2,20$ (s, 3 H)

$\delta_b = 3,35$ (dd, 1 H, $J_{bc} = 13,8$ Hz, $J_{bd} = 11,6$ Hz)

$\delta_c = 3,78$ (dd, 1 H, $J_{bc} = 13,8$ Hz, $J_{cd} = 3,2$ Hz)

$\delta_d = 4,21$ (dd, 1 H, $J_{bd} = 11,6$ Hz, $J_{cd} = 3,2$ Hz)

$\delta_e = 6,83$ (d, 2 H, $J = 8$ Hz)

$\delta_f = 6,91$ (d, 2 H, $J = 8$ Hz)

$\delta_g = 7,03-7,56$ (m, 10 H)

Análise elementar:

calculado para $C_{21}H_{20}O_2S$: %C = 74,97%; %H = 5,99%

obtido: %C = 74,90%; %H = 5,86%

IV (KBr; cm^{-1}): 1351 (ν_{SO_2} assim.); 1145 (ν_{SO_2} sim.)

5.3.3.2.7. Tentativa de obtenção do β -fenil- γ -fenilsulfonilpropionato de etila

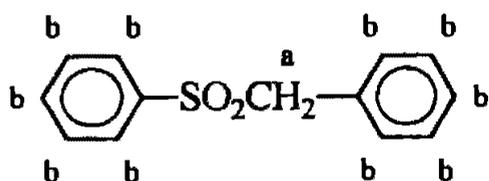
Seguindo o procedimento geral 5.3.3.2.1., partiu-se de 0,055 g (1,15 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral, 2,0 ml de DMSO anidro, uma solução de 0,300 g (1,08 mmol) do ácido α -fenilsulfonilfenilacético em 1,0 ml de DMSO anidro e 0,199 g (1,19 mmol) de bromoacetato de etila, efetuando-se um acompanhamento cromatográfico a cada 1 hora. Após 5 horas de reação a composição de mistura reacional apresentava-se inalterada, constituindo-se exclusivamente da benzil fenil sulfona.

5.3.4. Tentativas de condensação do ácido α -fenilsulfonilfenilacético com compostos carbonílicos

5.3.4.1. Empregando benzoato de etila

a) A temperatura ambiente

Seguindo o procedimento geral 5.3.2.1., partiu-se de 0,160 g (3,33 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral, 0,700 g (2,53 mmol) do ácido α -fenilsulfonilfenilacético em 3,0 ml de DMSO anidro e 0,570 g (3,79 mmol) de benzoato de etila. Como no decorrer da reação a mistura reacional tornava-se extremamente viscosa, a ponto de impedir a agitação magnética, foi necessária a adição de mais 3,0 ml de DMSO a fim de que a agitação se reiniciasse. A reação foi acompanhada cromatograficamente e encerrada após 5 horas de agitação a temperatura ambiente sem que se observasse a formação do produto de condensação; a análise por cromatografia de placas e por RMN- ^1H confirmou a presença exclusiva da benzil fenil sulfona.



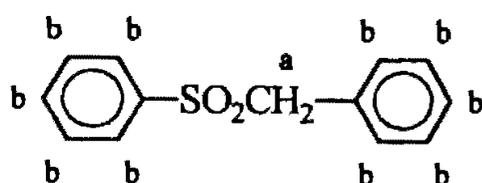
RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$):

$\delta_a = 4,23$ (s, 2 H)

$\delta_b = 7,01-7,68$ (m, 10 H)

b) Empregando um aquecimento brando

Seguindo o procedimento geral 5.3.2.1., partiu-se de 0,260 g (5,42 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral, 0,500 g (1,81 mmol) do ácido α -fenilsulfonilfenilacético em 7,0 ml de DMSO anidro e 0,300 g (2,00 mmol) de benzoato de etila, aquecendo-se brandamente (40-3 °C) por 7,5 horas sem contudo observar-se a ocorrência de condensação. A análise por cromatografia de placas e por RMN-¹H confirmou a não formação do produto esperado.



RMN (CDCl₃/CCl₄):

$\delta_a = 4,26$ (s, 2 H)

$\delta_b = 7,02-7,62$ (m, 10 H)

c) Sob refluxo de THF^{199b}

Um balão tritubulado de 25 ml acoplado a um condensador de refluxo contendo 0,174 g (3,62 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral, 0,400 g (1,45 mmol) do ácido α -fenilsulfonilfenilacético foi selado por meio de septos e a seguir fez-se atmosfera inerte passando-se uma corrente constante de nitrogênio, que foi mantida até o final da reação. A seguir adicionaram-se 4,0 ml de THF anidro e 0,217 g (1,44 mmol) de benzoato de etila, aquecendo-se a 50-5 °C por 7-8 horas. A mistura reacional foi então vertida em uma solução saturada de cloreto de amônio, extraída com diclorometano, lavada com água destilada e seca sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração do secante e evaporação do solvente obtiveram-se 0,403 g de um sólido ocre cuja análise por cromatografia gasosa demonstrou tratar-se exclusivamente da benzil fenil sulfona.

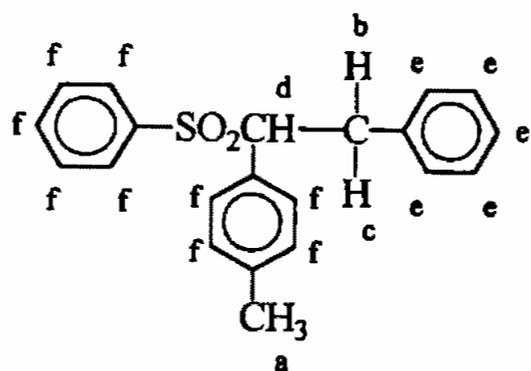
5.3.4.2. Empregando cloreto de benzoila

Seguindo o procedimento geral 5.3.2.1., partiu-se de 0,130 g (2,71 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral, 0,300 g (1,08 mmol) do ácido α -fenilsulfonilfenilacético em 3,0 ml de DMSO anidro e 0,305 g (2,17 mmol) de cloreto de benzoila. A reação foi acompanhada cromatograficamente e encerrada após 17 horas de agitação a temperatura ambiente, recuperando-se a benzil fenil sulfona como único produto de reação.

5.4. Ácido α -fenilsulfonil-*p*-metilfenilacético hemi-hidratado (85a)

5.4.1. Obtenção da fenil 2-fenil-1-(*p*-metilfenil)etil sulfona (103)

Seguindo o procedimento geral 5.3.3.2.1., partiu-se de 0,240 g (5,00 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral, 2,0 ml de DMSO anidro, uma solução de 0,500 g (1,67 mmol) do ácido α -fenilsulfonil-*p*-metilfenilacético hemi-hidratado em 1,0 ml de DMSO anidro e 0,860 g (5,03 mmol) de brometo de benzila. Após 1 hora de agitação obteve-se um sólido bege que foi inicialmente purificado por coluna cromatográfica empregando uma mistura de hexano/acetato de etila na proporção de 9:1; entretanto, esta purificação não foi eficiente. Repetiu-se a separação por coluna cromatográfica utilizando a mesma mistura de solventes na proporção de 85:15, a qual demonstrara, na cromatografia de camada delgada qualitativa, ser um pouco mais eficiente. Nesta segunda tentativa de purificação obtiveram-se 0,035 g (rend. 6,3%) da fenil 2-fenil-1-(*p*-metilfenil)etil sulfona, PF = 125-30 °C.



RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$):

$\delta_a = 2,26$ (s, 3 H)

$\delta_b = 3,36$ (dd, 1 H, $J_{bc} = 13,8$ Hz, $J_{bd} = 11,7$ Hz)

$\delta_c = 3,79$ (dd, 1 H, $J_{bc} = 13,8$ Hz, $J_{cd} = 3,1$ Hz)

$\delta_d = 4,23$ (dd, 1 H, $J_{bd} = 11,7$ Hz, $J_{cd} = 3,1$ Hz)

$\delta_e = 6,96$ (s, 5 H)

$\delta_f = 7,12-7,59$ (m, 9 H)

Análise elementar:

calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}$: %C = 74,97%; %H = 5,99%

obtido: %C = 74,77%; %H = 6,01%

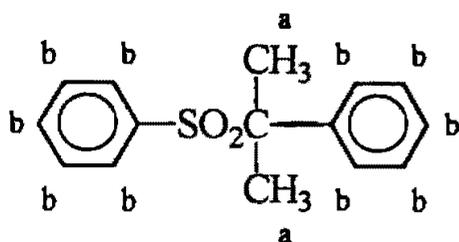
6. Reações de alquilação da benzil fenil sulfona

6.1. Procedimento geral

Um balão tritubulado de 25 ml contendo 0,155 g (3,23 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral foi por meio de septos e a seguir fez-se atmosfera de argônio. Após lavagem do hidreto com hexano absoluto, visando à remoção do óleo mineral, adicionaram-se, sob agitação e por meio de uma seringa, 2,0 ml de DMSO anidro e a seguir uma solução de 0,300 g (1,29 mmol) de benzil fenil sulfona em 1,0 ml de DMSO anidro. Após 1 hora de agitação a temperatura ambiente adicionou-se um agente alquilante em quantidade equimolar à da sulfona, agitando-se por mais 1 hora. A mistura reacional foi vertida em uma solução saturada de cloreto de amônio, ocorrendo a imediata formação de um precipitado que foi filtrado e recristalizado de etanol.

6.2. Obtenção da cumil fenil sulfona

Seguindo o procedimento geral 6.1. e empregando 0,201 ml (0,459 g; 3,23 mmol) de iodeto de metila obtiveram-se 0,160 g (rend. 47,6%) da cumil fenil sulfona, PF = 91-2 °C (lit.²²⁹: 90-1 °C).



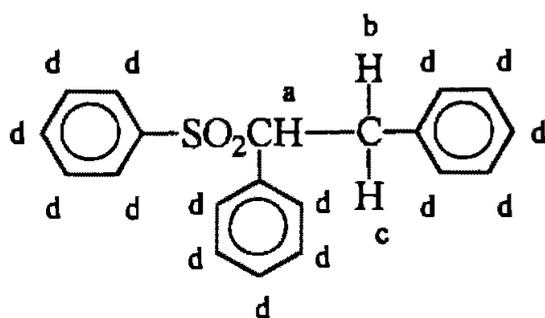
RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 1,81$ (s, 6 H)

$\delta_b = 7,24-7,52$ (m, 10 H)

6.3. Obtenção da fenil 1,2-difeniletil sulfona (102)

Seguindo o procedimento geral 6.1. e empregando 0,553 g (3,23 mmol) de brometo de benzila obtiveram-se, após duas recristalizações de etanol, 0,262 g (rend. 62,0%) da fenil 1,2-difeniletil sulfona ainda impura (PF = 140-8 °C; lit.²²⁷: 147 °C), mas de pureza suficiente para permitir a sua análise por RMN-¹H.



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 3,40$ (dd, 1 H, $J_{ab} = 14$ Hz, $J_{ac} = 12$ Hz)

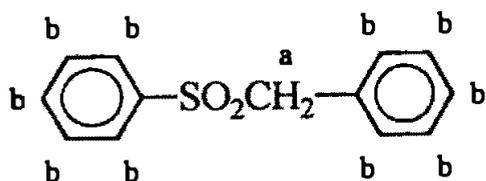
$\delta_b = 3,83$ (dd, 1 H, $J_{ab} = 14$ Hz, $J_{bc} = 4$ Hz)

$\delta_c = 4,27$ (dd, 1 H, $J_{ac} = 12$ Hz, $J_{bc} = 4$ Hz)

$\delta_d = 6,90-7,60$ (m, 15 H)

6.4. Tentativa de obtenção da fenil 1-feniletil sulfona em atmosfera de CO₂

Seguindo o procedimento geral 6.1., partiu-se de 0,155 g (3,23 mmol) de hidreto de sódio 50% em óleo mineral, 1,0 ml de DMSO anidro e de uma solução de 0,500 g (2,15 mmol) de benzil fenil sulfona em 2,0 ml de DMSO anidro, obtendo-se imediatamente uma solução de coloração amarela característica. Após cerca de 15 minutos interrompeu-se o fluxo de nitrogênio e iniciou-se o borbulhamento de dióxido de carbono – gerado a partir de gelo seco pulverizado e seco mediante a passagem por dois “traps” contendo ácido sulfúrico concentrado e por uma torre de secagem contendo sílica gel –, mantendo-se a mistura reacional sob agitação. Após cerca de 30 minutos a solução mantinha a sua coloração inalterada, evidenciando que o gás apresentava-se totalmente seco e que não estava sendo absorvido (neste caso, a coloração amarela deveria desaparecer). Quando a agitação foi interrompida, verificou-se que a mistura reacional perdia gradualmente a sua cor amarela, tornando-se levemente verde-amarelada – mesma coloração observada quando do tratamento do ácido α -fenilsulfonilfenilacético com hidreto de sódio na ausência de um gás de arraste. Agitou-se a solução por 10 minutos sem se observar qualquer mudança de coloração, e adicionaram-se a seguir 0,522 g (3,23 mmol) de brometo de benzila. Interrompeu-se o borbulhamento de dióxido de carbono, mas manteve-se a mistura reacional sob pressão do gás. A reação foi acompanhada cromatograficamente a cada 1 hora e encerrada após 3 horas de agitação a temperatura ambiente sem se observar a ocorrência de alquilação. Após tratamento obteve-se a benzil fenil sulfona como único produto de reação.



RMN (CDCl₃):

$\delta_a = 4,23$ (s, 2 H)

$\delta_b = 7,01-7,60$ (m, 10 H)



BIBLIOGRAFIA

1. B. Wladislaw, L. Marzorati, R. B. Uchôa, H. Viertler, *Synthesis*, (5), 553 (1985)
2. a) B. Wladislaw, L. Marzorati, R. B. Uchôa, *Synthesis*, (11), 964 (1986)
b) B. Wladislaw, L. Marzorati, G. Eberling, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **70** (1-2), 25 (1992)
3. a) B. Wladislaw, L. Marzorati, R. B. Uchôa, *Phosphorus and Sulfur*, **32** (1-2), 87 (1987)
b) B. Wladislaw, L. Marzorati, G. Eberling, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **48** (1-4), 163 (1990)
4. B. Wladislaw, L. Marzorati, M. H. Zaim, *Phosphorus, Sulfur Silicon*, **92** (1-4), 11 (1994)
5. B. Wladislaw, L. Marzorati, F. C. Biaggio, *J. Org. Chem.*, **58** (22), 6132 (1993)
6. B. Wladislaw, L. Marzorati, C. L. Donnici, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (24), 3167 (1993)
7. B. Wladislaw, L. Marzorati, C. Di Vitta, N. F. Claro Jr., *Synth. Commun.*, **26** (18), 3485 (1996)
8. R. M. A. Neves, Tese de Doutorado, em fase de elaboração
9. D. Ivanoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **37**, 4. série, 287 (1925)
10. V. Grignard, *Bull. Soc. Chim. Paris*, **31**, 3. série, 751 (1904)

11. H. Gilman, *Organic Reactions*, vol. 8, cap. 6, John Wiley & Sons, Inc., New York (1954)
12. M. J. Jorgenson, *Organic Reactions*, vol. 18, cap. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York (1970)
13. D. Ivanoff, **C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.**, **186**, 442 (1928)
14. W. Schlenk, H. Hilleman, I. Rodloff, **Justus Liebigs Ann. Chem.**, **487**, 135 (1931)
15. D. Ivanoff, A. Spassoff, **Bull. Soc. Chim. Fr.**, **49**, 4. série, 19 (1931)
16. D. Ivanoff, A. Spassoff, **Bull. Soc. Chim. Fr.**, **49**, 4. série, 371 (1931)
17. D. Ivanoff, A. Spassoff, **Bull. Soc. Chim. Fr.**, **51**, 4. série, 619 (1932)
18. a) D. Ivanoff, A. Spassoff, **Bull. Soc. Chim. Fr.**, **49**, 4. série, 377 (1931)
b) D. Ivanoff, M. Mihova, T. Christova, **Bull. Soc. Chim. Fr.**, **51**, 4. série, 1321 (1932)
19. D. Ivanoff, N. I. Nicoloff, **Bull. Soc. Chim. Fr.**, **51**, 4. série, 1325 (1932)
20. a) A. R. Surrey, *Name Reactions in Organic Chemistry*, pág. 143, Academic Press, 2nd edition, New York (1961)
b) *The Merck Index – An Encyclopedia of Chemicals and Drugs*, pág. ONR-46, Merck & Co., Inc., 12th edition (1996)
c) para um artigo de revisão, veja B. Blagoev, D. Ivanov, **Synthesis**, (12), 615 (1970)
21. a) F. F. Blicke, H. Raffelson, **J. Am. Chem. Soc.**, **74** (7), 1730 (1952)
b) *The Merck Index – An Encyclopedia of Chemicals and Drugs*, pág. ONR-48, Merck & Co., Inc., 9th edition (1976)

22. D. Ivanoff, N. I. Nicoloff, **Bull. Soc. Chim. Fr.**, **51**, 4. série, 1331 (1932)
23. D. Ivanoff, G. Pchénitchny, **C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.**, **197**, 1230 (1933)
24. a) B. Blagoev, M. Mladenova, B. Kurtev, **C. R. Hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C**, **279** (25), 1065 (1974)
b) para estudos estereoquímicos mais detalhados, veja H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, **J. Am. Chem. Soc.**, **79** (8), 1920 (1957)
25. H. Gilman, R. V. Young, **J. Am. Chem. Soc.**, **56** (6), 1415 (1934)
26. A. A. Morton, F. Fallwell, Jr., L. Palmer, **J. Am. Chem. Soc.**, **60** (6), 1426 (1938)
27. A. J. Birch, **J. Chem. Soc.**, 1551 (1950)
28. C. R. Hauser, W. J. Chambers, **J. Am. Chem. Soc.**, **78** (19), 4942 (1956)
29. D. O. DePree, R. D. Closson, **J. Am. Chem. Soc.**, **80** (9), 2311 (1958)
30. D. O. DePree, **J. Am. Chem. Soc.**, **82** (3), 721 (1960)
31. D. O. DePree, G. W. Mattson, **Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Develop.**, **2** (3), 238 (1963)
32. a) D. Ivanov, G. Vasilev, **Comp. Rend. Acad. Bulg. Sci.**, **7**, 29 (1954); cf. **Chem. Abstr.**, **51** (7), 5020g (1957)
b) D. Ivanov, I. M. Panaiotov, G. Borisov, *idem*, **33**; cf. **Chem. Abstr.**, **51** (7), 5020i (1957)
33. a) H. Normant, B. Angelo, **Bull. Soc. Chim. Fr.**, 810 (1962)
b) B. Angelo, **Bull. Soc. Chim. Fr.**, (5), 1848 (1970)

34. W. Schlenk, J. Appenrodt, A. Michael, A. Thal, **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, **47**, band I, 473 (1914)
35. a) H. Normant, B. Angelo, **Bull. Soc. Chim. Fr.**, 354 (1960)
b) para artigos de revisão, veja:
- P. Rempp, **Bull. Soc. Chim. Fr.**, 1605 (1968)
 - J. F. Garst, **Acc. Chem. Res.**, **4** (12), 400 (1971)
36. D. E. Paul, D. Lipkin, S. I. Weissman, **J. Am. Chem. Soc.**, **78** (1), 116 (1956)
37. H. Normant, B. Angelo, **Bull. Soc. Chim. Fr.**, 1988 (1961)
38. P. L. Creger, **J. Am. Chem. Soc.**, **89** (10), 2500 (1967)
39. compare com a baixa solubilidade do sodioacetato de sódio, referência 29
40. amidetos de lítio mais volumosos podem ser necessários em alguns casos; cf. R. A. Olofson, C. M. Dougherty, **J. Am. Chem. Soc.**, **95** (2), 582 (1973)
41. P. L. Creger, **J. Org. Chem.**, **37** (2), 1907 (1972)
42. N. Petragnani, M. Yonashiro, **Synthesis**, (7), 521 (1982), e referências internas (refs. 12-4)
43. P. E. Pfeffer, L. S. Silbert, **J. Org. Chem.**, **35** (1), 262 (1970)
44. P. E. Pfeffer, L. S. Silbert, J. M. Chirinko, Jr., **J. Org. Chem.**, **37** (3), 451 (1972)
45. J. L. Herrmann, G. R. Kieczkowski, R. H. Schlessinger, **Tetrahedron Lett.**, (26), 2433 (1973)

46. H. Normant, **C. R. Hebd. Séances Acad. Sci. Paris, Sér. C**, **281** (21), 893 (1975)
47. P. E. Pfeffer, L. S. Silbert, **J. Org. Chem.**, **36** (22), 3290 (1971)
48. a) B. S. Pitzele, J. S. Baran, D. H. Steinman, **J. Org. Chem.**, **40** (2), 269 (1970)
b) *idem*, **Tetrahedron**, **32** (12), 1347 (1976)
49. a) R. M. Carlson, A. R. Oyler, **Tetrahedron Lett.**, **30**, 2615 (1974)
b) R. M. Carlson, A. R. Oyler, J. R. Peterson, **J. Org. Chem.**, **40** (11), 1610 (1973)
50. D. Ivanoff, B. Jordanov, B. Blagoev, **Naturwissenschaften**, **51** (12), 286 (1964); cf. **Chem. Abstr.**, **61** (5), 5675e (1964)
51. a) R. G. Pearson, **J. Am. Chem. Soc.**, **85** (22), 3533 (1963)
b) para um artigo de revisão, veja T.-L. Ho, **Chem. Rev.**, **75** (1), 1 (1975)
52. P. L. Creger, **J. Am. Chem. Soc.**, **92** (5), 1397 (1970)
53. Y.-N. Kuo, F. Chen, C. Ainsworth, J. J. Bloomfield, **Chem. Commun.**, 136 (1971)
54. comunicação pessoal aos autores de **J. Org. Chem.**, **36** (22), 3290 (1971), referência 47
55. J. B. Lambert, S. M. Wharry, **J. Chem. Soc., Chem. Commun.**, (4), 172 (1978)
56. G. Cainelli, G. Cardillo, M. Contento, G. Trapan, A. U. Ronchi, **J. Chem. Soc., Perkin Trans. I**, (4), 400 (1973)
57. A. P. Krapcho, E. A. Dundulis, **J. Org. Chem.**, **45** (16), 3236 (1980)
58. para um artigo de revisão, veja P. L. Creger, **Ann. Rep. Med. Chem.**, (12), 278 (1977)

59. por exemplo, veja R. Mestres, E. Muñoz, *Synth. Commun.*, **26** (7), 1309 (1996)
60. H. L. Cohen, G. F. Wright, *J. Org. Chem.*, **18** (4), 432 (1953)
61. a) W. J. Chambers, W. R. Brasen, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, **79** (4), 879 (1957)
b) C. R. Hauser, D. Lednicer, W. R. Brasen, *idem*, **80** (16), 4345 (1958)
62. D. O. DePree, *Brit.* **937,239** (Cl. C07f), Sept. 18, 1963, Appl. Aug. 5, 1960; 7 pp. Addn. *Brit.* 872,756; cf. *Chem. Abstr.*, **60** (2), P 2778d (1964)
63. H. Hopff, H. Diethelm, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **691**, 61 (1966)
64. P. L. Creger, *J. Am. Chem. Soc.*, **92** (5), 1396 (1970)
65. a) J. A. Katzenellenbogen, A. L. Crumrine, *J. Am. Chem. Soc.*, **98** (16), 4925 (1976)
b) P. M. Savu, J. A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.*, **46** (2), 239 (1981)
66. A. Ando, T. Shioiri, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (9), 656 (1987)
67. T. Kusumoto, S. Ichikawa, K. Asaka, K. Sato, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.*, **36** (7), 1071 (1995)
68. M. Yonashiro, *Reações de Enolatos de Ésteres e de Diânions de Ácidos Carboxílicos com alfa-Haloésteres e alfa-Halocarboxilatos*, item 1.4, Dissertação de Mestrado, Instituto de Química – USP (1979)
69. ref. 68, **Parte 2 – Resultados e Discussão**, item 2.2, pág. 55, e item 2.5, pág. 65
70. M. Miyashita, R. Yamaguchi, A. Yoshikoshi, *J. Org. Chem.*, **49** (16), 2857 (1984)

71. D. A. Konen, L. S. Silbert, P. E. Pfeffer, **J. Org. Chem.**, **40** (22), 3253 (1975)
72. M. Julia, V. P.-S. Jalmes, K. Plé, J.-M. Verpeaux, G. Hollingworth, **Bull. Soc. Chim. Fr.**, **133** (1), 15 (1996)
73. G. Cainelli, G. Cardillo, A. U. Ronchi, **J. Chem. Soc., Chem. Commun.**, (3), 94 (1973)
74. J. L. Belletire, E. G. Spletzer, A. R. Pinhas, **Tetrahedron Lett.**, **25** (52), 5969 (1984)
75. F. F. Blicke, P. E. Wright, W. A. Gould, **J. Org. Chem.**, **26** (16), 2114 (1961)
76. F. F. Blicke, H. Zinnes, **J. Am. Chem. Soc.**, **77** (18), 4849 (1955)
77. A. P. Krapcho, D. S. Kashdan, E. G. E. Jahngen, Jr., **J. Org. Chem.**, **42** (7), 1189 (1977)
78. F. F. Blicke, B. A. Brown, **J. Org. Chem.**, **26** (10), 3685 (1961)
79. D. A. Konen, P. E. Pfeffer, L. S. Silbert, **Tetrahedron**, **32** (21), 2507 (1976)
80. a) L. Stryer, *Biochemistry*, pág. 511, 4th edition, W. H. Freeman and Company, New York (1995)
b) *idem*, pág. 573
c) *ibidem*, pág. 616
d) A. L. Lehninger, *Biochemistry – The Molecular Basis of Cell Structure and Function*, págs. 21 e 579, 2nd edition, Worth Publishers, Inc., New York (1975)
e) *idem*, pág. 717
f) E. W. Ainscough, A. M. Brodie, A. L. Wallace, **J. Chem. Educ.**, **69** (4), 315 (1992)

81. L. W. Clark, em S. Patai, *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*, cap. 12, pág. 590, Interscience-Publishers, London (1969)
82. J. March, **J. Chem. Educ.**, **40** (4), 212 (1963)
83. L. W. Clark, em S. Patai, *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*, cap. 12, Interscience-Publishers, London (1969)
84. a) F. H. Westheimer, W. A. Jones, **J. Am. Chem. Soc.**, **63** (17), 3283 (1941)
b) G. A. Hall, Jr., F. H. Verhoek, **J. Am. Chem. Soc.**, **69** (3), 613 (1947)
c) C. G. Swain, R. F. W. Bader, R. M. Esteve, Jr., R. N. Griffin, **J. Am. Chem. Soc.**, **83** (8), 1951 (1961)
d) D. S. Kemp, K. Paul, **J. Am. Chem. Soc.**, **92** (8), 2553 (1970)
e) *idem*, **97** (25), 7305 (1975)
f) D. S. Kemp, D. D. Cox, K. G. Paul, *ibidem*, **97** (25), 7312 (1975)
85. C. A. Bunton, M. Minch, L. Sepulveda, **J. Phys. Chem.**, **75** (17), 2707 (1971)
86. T. S. Straub, M. L. Bender, **J. Am. Chem. Soc.**, **94** (25), 8875 (1972)
87. a) D. H. Hunter, M. Hamity, V. Patel, R. A. Perry, **Can. J. Chem.**, **56** (1), 104 (1978)
b) D. H. Hunter, V. Patel, R. A. Perry, **Can. J. Chem.**, **58** (21), 2271 (1980), e referências internas
88. ref. 83, pág. 605
89. J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, pág. 563, John Wiley & Sons, 4th edition (1992)
90. A. F. Shepard, N. R. Winslow, J. R. Johnson, **J. Am. Chem. Soc.**, **52** (5), 2083 (1930)

91. J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, pág. 435, McGraw-Hill Inc., Tokyo (1968)
92. J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, pág. 507, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1985)
93. T. Cohen, R. W. Berninger, J. T. Wood, *J. Org. Chem.*, **43** (5), 837 (1978)
94. ref. 89, pág. 627
95. T. S. Oakwood, M. R. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **72** (4), 1849 (1950)
96. a) B. R. Brown, *Quart. Rev.*, **5**, 131 (1951)
b) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, pt. B, pág. 14, Plenum Press, 2nd edition, New York (1984)
c) ref. 92, pág. 563
97. B. C. Challis, S. H. Kerr, I. R. McDermott, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (15), 1829 (1974)
98. a) G. A. Hall, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **71** (8), 2691 (1949)
b) G. A. Hall, Jr., E. S. Hanrahan, *J. Phys. Chem.*, **69** (7), 2402 (1965)
99. J. A. King, *J. Am. Chem. Soc.*, **69** (11), 2738 (1947)
100. ref. 91, pág. 477
101. G. A. Artamkina, I. P. Beletskaya, *Russ. Chem. Rev.*, **56** (10), 983 (1987)

102. N. L. Allinger, M. P. Cava, D. C. de Jongh, C. R. Johnson, N. A. Lebel, C. L. Stevens, *Organic Chemistry*, pág. 633, 2nd edition, Worth Publishers, Inc., New York (1976)
103. ref. 102, pág. 634
104. ref. 92, pág. 564
105. T. W. G. Solomons, *Organic Chemistry*, pág. 800, John Wiley & Sons, Inc., 5th edition, New York (1992)
106. ref. 21b, pág. ONR-52
107. ref. 21b, pág. ONR-47
108. S. Agod, I. Gyoker, G. Bene, A. Puskas, J. Vari, A. Pinter, S. Takacs, **Hung. Teljes HU 47,613 (Cl. C08J3128)**, 28 Mar. 1989, Appl. 8,712,448, 27 May 1987; cf. **Chem. Abstr.**, **111** (21), P 193766w (1989)
109. J. L. Buechele, E. Weitz, F. D. Lewis, **Chem. Phys. Lett.**, **77** (2), 280 (1981); cf. **Chem. Abstr.**, **94** (11), 83301p (1981)
110. a) G. B. Deacon, **Organomet. Chem. Rev. A**, **5** (3), 355 (1970)
b) G. B. Deacon, S. J. Faulks, G. N. Pain, **Adv. Organomet. Chem.**, **25**, 237 (1986)
111. a) P. W. Rafalko, L. A. Rozov, K. Ramig, L. Brockumier, **Angew. Chem., Int. Ed. Engl.**, **34** (2), 222 (1995)
b) M. Maumy, O. Toussaint, P. Capdevielle, **Tetrahedron Lett.**, **28** (5), 539 (1987)
112. L. Verbit, T. R. Halbert, R. B. Patterson, **J. Org. Chem.**, **40** (11), 1649 (1975)

113. a) J. H. Hurley, S. J. Remington, **J. Am. Chem. Soc.**, **114** (12), 4769 (1992)
b) K. Miyamoto, S. Tsuchiya, H. Ohta, **J. Am. Chem. Soc.**, **114** (15), 6256 (1992)
c) para estudos de efeito isotópico, veja M. H. O'Leary, **Acc. Chem. Res.**, **21** (12), 450 (1988)
114. V. S. Lebedev, I. V. Tsibanova, **Russian J. Phys. Chem.**, **51** (6), 819 (1977)
115. ref. 89, pág. 629
116. H. Miles, B.-S. Huang, **J. Org. Chem.**, **41** (2), 208 (1976)
117. a) A. P. Krapcho, **Synthesis**, (10), 805 (1982)
b) *idem*, (11), 893 (1982)
118. A. Loupy, P. Pigeon, M. Ramdani, P. Jacquault, **J. Chem. Res., Synop.**, (1), 36 (1993)
119. A. Strecker, **Justus Liebigs Ann. Chem.**, **123**, 363 (1862)
120. a) ref. 20b, pág. ONR-89
b) para um artigo de revisão, veja A. Schönberg, R. Moubacher, **Chem. Rev.**, **50** (2), 261 (1952)
121. a) R. Grigg, S. Thianpatanagul, **J. Chem. Soc., Chem. Commun.**, (3), 180 (1984)
b) R. Grigg, M. F. Aly, V. Sridharam, S. Thianpatanagul, *idem*, 182 (1984)
c) M. Joucla, J. Mortier, *ibidem*, (22), 1566 (1985)
d) H. Ardill, R. Grigg, V. Sridharan, S. Surendrakumar, **Tetrahedron**, **44** (15), 4953 (1988)
e) M. Joucla, J. Mortier, **Bull. Soc. Chim. Fr.**, (3), 579 (1988)

122. L. Pesci, **Atti R. Accad. Naz. Lincei, Rend., Cl. Sci. Fis., Mat. e Nat.**, **9** (5), 1^o semestre, 255 (1900)
123. L. Pesci, **Atti R. Accad. Naz. Lincei, Rend., Cl. Sci. Fis., Mat. e Nat.**, **10** (5), 1^o semestre, 362 (1901)
124. a) ref. 21b, pág. ONR-67
b) para estudos mecanísticos, veja:
- F. C. Whitmore, P. J. Culhane, **J. Am. Chem. Soc.**, **51** (2), 602 (1929)
 - M. S. Newman, M. C. V. der Zwan, **J. Org. Chem.**, **38** (2), 319 (1973)
125. G. B. Deacon, G. N. Stretton, **Aust. J. Chem.**, **38** (3), 419 (1985)
126. a) T. Takahashi, **Chem. Pharm. Bull.**, **27** (4), 870 (1979)
b) *idem*, **27** (10), 2473 (1979)
127. a) P. Dyson, D. L. Hammick, **J. Chem. Soc.**, 1724 (1937)
b) M. R. F. Ashworth, R. P. Daffern, D. L. Hammick, *idem*, 809 (1939)
c) B. R. Brown, D. L. Hammick, *ibidem*, 173 (1949)
128. ref. 20b, pág. ONR-38
129. D. L. Hammick, A. M. Roe, F. W. Weston, K. D. E. Whiting, **J. Chem. Soc.**, 3825 (1953)
130. P. J. Atkins, V. Gold, W. N. Wassef, **J. Chem. Soc., Perkin Trans. II**, (7), 1247 (1984)
131. ref. 21b, pág. ONR-58
132. P. E. O'Bannon, W. P. Dailey, **J. Am. Chem. Soc.**, **111** (26), 9244 (1989)

133. M. Asaoka, K. Miyake, H. Takei, **Chem. Lett.**, (11), 1149 (1975)
134. M. Asaoka, K. Miyake, H. Takei, **Bull. Chem. Soc. Jpn.**, **51** (10), 3008 (1978)
135. para maiores detalhes, incluindo revisões, veja:
- a) S. Oae e S. Wolfe, *Studies in Organic Chemistry 19. Organic Sulfur Chemistry: Theoretical and Experimental Advances*, caps. 1 e 3, Elsevier, Amsterdam (1985)
 - b) S. Oae, Y. Uchida, em S. Patai, *The Chemistry of Sulphones and Sulfoxides*, cap. 12, John Wiley & Sons Ltd., Essex (1988)
136. a) D. J. Cram, *Fundamentals of Carbanion Chemistry*, Academic Press, New York (1965)
- b) J. C. Stowell, *Carbanions in Organic Synthesis*, Wiley, New York (1979)
 - c) E. Buncl, T. Durst, Editors, *Studies in Organic Chemistry 5. Comprehensive Carbanion Chemistry. Part A: Structure and Reactivity*, Elsevier, New York (1980)
 - d) L. I. Belen'kii, *Chemistry of Organosulfur Compounds: general problems*, cap. 6, Ellis Horwood Limited, West Sussex (1990)
137. a) T. H. Dunning, Jr., P. J. Hay, *Methods of Electronic Structure Theory*, vol. 3, H. F. Schaefer III, Editor, Plenum Press, New York (1977)
- b) J. Chandrasekhar, J. Andrade, P. v. R. Schleyer, **J. Am. Chem. Soc.**, **103** (18), 5609 (1981)
 - c) G. W. Spitznagel, T. Clark, J. Chandrasekhar, P. v. R. Schleyer, **J. Comput. Chem.**, **3** (3), 363 (1982)
 - d) T. Clark, J. Chandrasekhar, G. W. Spitznagel, P. v. R. Schleyer, **J. Comput. Chem.**, **4** (3), 294 (1983)
 - e) P. v. R. Schleyer, T. Houk, N. G. Rondan, **J. Am. Chem. Soc.**, **106** (22), 6467 (1984)
 - f) F. Bernardi, A. Mangini, G. Tonachini, P. Vivarelli, **J. Chem. Soc., Perkin Trans. II**, (1), 111 (1985)

- g) F. Bernardi, A. Bottoni, A. Venturini, A. Mangini, **J. Am. Chem. Soc.**, **108** (26), 8171 (1986)
138. a) H. G. Adolph, M. J. Kamlet, **J. Am. Chem. Soc.**, **88** (20), 4761 (1966)
b) J. Hine, R. Butterworth, P. B. Langford, **J. Am. Chem. Soc.**, **80** (4), 819 (1958)
c) A. Streitwieser, Jr., F. Mares, **J. Am. Chem. Soc.**, **90** (9), 2444 (1968)
d) A. Streitwieser, Jr., A. P. Marchand, A. H. Pudjaatmaka, **J. Am. Chem. Soc.**, **89** (3), 693 (1967)
e) D. Daloz, H. G. Viehe, G. Chiuzdoglu, **Tetrahedron Lett.**, (44), 3925 (1969)
f) K. Hiraoka, R. Yamdagni, P. Kebarle, **J. Am. Chem. Soc.**, **95** (20), 6833 (1973)
g) F. G. Bordwell, M. Van Der Puy, N. R. Vanier, **J. Org. Chem.**, **41** (10), 1885 (1976)
h) S. Oae, W. Tagaki, A. Ohno, **Tetrahedron**, **20** (2), 417 (1964)
i) H. Gilman, F. J. Webb, **J. Am. Chem. Soc.**, **62** (4), 987 (1940)
j) C. C. Price, S. Oae, *Sulfur Bonding*, Ronald Press, New York (1962)
l) S. Ingemann, N. M. M. Nibbering, **Can. J. Chem.**, **62** (11), 2273 (1984)
m) S. Ingemann, N. M. M. Nibbering, **J. Chem. Soc., Perkin Trans. II**, (6), 837 (1985)
139. a) E. Fromm, **Justus Liebigs Ann. Chem.**, **253**, 135 (1889)
b) R. L. Shriner, H. C. Struck, W. J. Jorison, **J. Am. Chem. Soc.**, **52** (5), 2060 (1930)
c) E. Rothstein, **J. Chem. Soc.**, 309 (1937)
d) *idem*, 1558 (1940)
e) *ibidem*, 3991 (1953)
f) R. B. Woodward, R. H. Eastman, **J. Am. Chem. Soc.**, **68** (11), 2229 (1946)
g) W. von E. Doering, L. K. Levy, **J. Am. Chem. Soc.**, **77** (3), 509 (1955)
140. A. I. Shatenshtein, H. A. Gvozdeva, **Tetrahedron**, **25** (14), 2749 (1969)

141. a) F. Arndt, C. Martius, **Justus Liebigs Ann. Chem.**, **499**, 228 (1932) ; cf. **Chem. Abstr.**, **27** (9), 2132 (1933)
b) H. H. Jaffé, **J. Phys. Chem.**, **58** (2), 185 (1954)
c) A. Mangini, **Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna**, **18**, 191 (1960); cf. **Chem. Abstr.**, **55** (18), 17193e (1961)
142. D. Seebach, **Synthesis**, (1), 17 (1969)
143. a) G. Cilento, **Chem. Rev.**, **60**, 147 (1960)
b) C. A. Coulson, **Nature (London)**, **221** (5186), 1106 (1969)
144. a) S. Wolfe, A. Rauk, I. G. Csizmadia, **J. Am. Chem. Soc.**, **89** (22), 5710 (1967)
b) A. Rauk, S. Wolfe, I. G. Csizmadia, **Can. J. Chem.**, **47** (1), 113 (1969)
c) S. Wolfe, A. Rauk, I. G. Csizmadia, **J. Am. Chem. Soc.**, **91** (6), 1567 (1969)
d) S. Wolfe, A. Rauk, L. M. Tel, I. G. Csizmadia, **J. Chem. Soc. D**, (2), 96 (1970)
145. S. Wolfe, **Acc. Chem. Res.**, **5** (3), 102 (1972)
146. F. Bernardi, I. G. Csizmadia, A. Mangini, H. B. Schlegel, M.-H. Whangbo, S. Wolfe, **J. Am. Chem. Soc.**, **97** (8), 2209 (1975)
147. L. M. Tel, S. Wolfe, I. G. Csizmadia, **Int. J. Quantum Chem.**, **7** (3), 475 (1973)
148. A. Streitwieser, Jr., S. P. Ewing, **J. Am. Chem. Soc.**, **97** (1), 190 (1975)
149. a) S. Wolfe, comunicação pessoal aos autores de **J. Am. Chem. Soc.**, **97** (1), 190 (1975), ref. 148
b) A. Streitwieser, Jr., J. E. Williams, Jr., **J. Am. Chem. Soc.**, **97** (1), 191 (1975)
150. J.-M. Lehn, G. Wipff, **J. Am. Chem. Soc.**, **98** (24), 7498 (1976)

151. S. Wolfe, L. A. LaJohn, F. Bernardi, A. Mangini, G. Tonachini, **Tetrahedron Lett.**, **24** (35), 3789 (1983)
152. S. Wolfe, A. Stolow, L. A. LaJohn, **Tetrahedron Lett.**, **24** (38), 4071 (1983)
153. A. D. Walsh, **J. Chem. Soc.**, 2260 (1953), e artigos subsequentes
154. G. Chassaing, A. Marquet, J. Corset, F. Froment, **J. Organomet. Chem.**, **232** (4), 293 (1982)
155. M. Bourquet, G. Chassaing, J. Corset, J. Favrot, J. Limouzi, **Spectrochim. Acta**, **37A** (9), 727 (1981)
156. G. Chassaing, A. Marquet, **Tetrahedron**, **34** (9), 1399 (1978)
157. para maiores detalhes, veja F. Bernardi, *Studies in Organic Chemistry 28. Perspectives in the Organic Chemistry of Sulfur*, cap. 11, Elsevier, Amsterdam (1987)
158. ref. 135b, pág. 586
159. E. Fromm, J. Wittmann, **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, **41**, band II, 2270 (1908)
160. E. A. Lehto, D. A. Shirley, **J. Org. Chem.**, **22** (8), 989 (1957), e referências internas (refs. 2-5)
161. P. G. Simpson, W. N. Lipscomb, **J. Am. Chem. Soc.**, **83** (2), 490 (1961)
162. D. A. Bors, A. Streitwieser, Jr., **J. Am. Chem. Soc.**, **108** (7), 1397 (1986)

163. a) B. Wladislaw, L. Marzorati, C. D. Vitta, **Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.**, **74** (1-4), 403 (1993)
b) B. Wladislaw, L. Marzorati, **Rev. Heteroat. Chem.**, **9**, 47 (1993)
164. N. F. Claro Júnior, *Reações de Sulfenilação de Ácidos α -Sulfonil Carboxílicos*, Tese de Doutorado, Instituto de Química – USP (1997)
165. G. A. Russel, J. M. Pecoraro, **J. Org. Chem.**, **44** (22), 3990 (1979)
166. W. C. Ashley, R. L. Shriner, **J. Am. Chem. Soc.**, **54** (11), 4410 (1932)
167. confira **Capítulo 1 – Diânions de Ácidos Carboxílicos**, item **3.1**, pág. 36
168. confira **Capítulo 1 – Diânions de Ácidos Carboxílicos**, item **2**, págs. 31-3
169. J. S. Grossert, J. Hoyle, D. L. Hooper, **Tetrahedron**, **40** (7), 1135 (1984)
170. E. J. Corey, M. Chaykovsky, **J. Am. Chem. Soc.**, **87** (6), 1345 (1965)
171. ref. 89, pág. 394
172. ref. 89, pág. 399
173. ref. 89, pág. 816
174. ref. 89, pág. 765
175. ref. 89, pág. 835
176. ref. 89, pág. 976

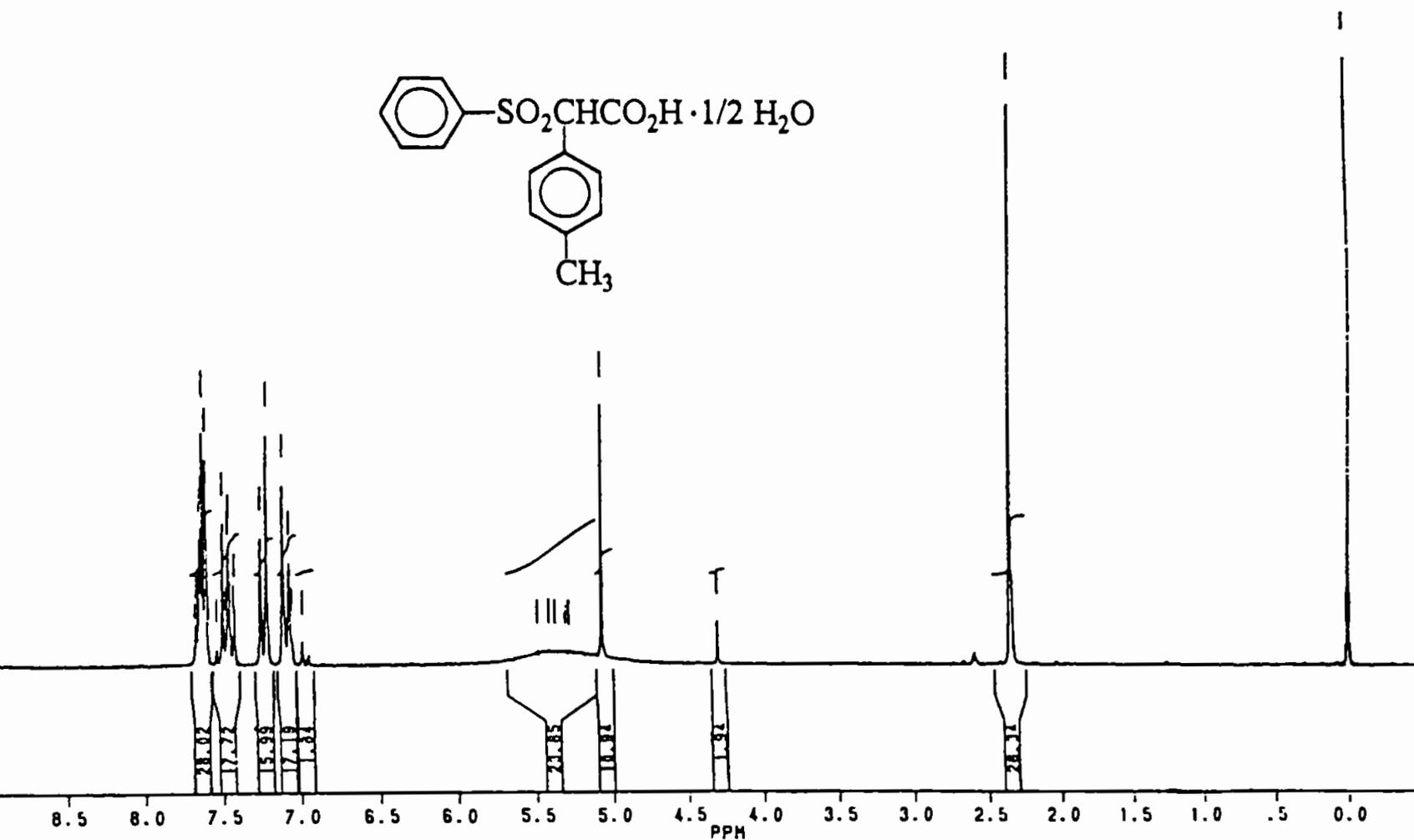
177. ref. 89, pág. 1098
178. ref. 89, pág. 1191
179. ref. 89, pág. 1196
180. ref. 89, pág. 1213
181. ref. 89, pág. 1233
182. a) R. K. Summerbell, R. R. Umhoefer, **J. Am. Chem. Soc.**, **61** (11), 3016 (1939)
b) S. Yamaguchi, K. Sugiura, R. Fukuoka, K. Okazaki, M. Takeuchi, Y. Kawase, **Bull. Chem. Soc. Jpn.**, **57** (12), 3607 (1984)
183. a) M. L. Roumestant, J. Gose, **Bull. Soc. Chim. Fr.**, (2), 598 (1972)
b) J. Gose, P. Place, M. L. Roumestant, **J. Chem. Soc., Chem. Commun.**, (21), 821 (1973)
184. F. M. Pattison, J. E. Millington, **Can. J. Chem.**, **34**, 757 (1956). Adaptado conforme A. I. Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry*, pág. 825, Longman, 3rd edition (1967)
185. H. Wieland, E. Sakellarios, **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, **53** (11), 201 (1920)
186. esse efeito pode ser verificado pela análise dos espectros de RMN-¹H de CH₃CH₂Br ($\delta_{\text{CH}_2\text{Br}} = 3,34$ ppm) e de ClCH₂CH₂Br ($\delta_{\text{CH}_2\text{Br}} = 3,56$ ppm); *The Sadtler Standard Spectra – NMR*, publicado por Sadtler Research Laboratories, espectro 225, vol. 1 (1970) e espectro 10930, vol. 17 (1971), respectivamente
187. a) H. C. Brown, N. M. Yoon, **J. Am. Chem. Soc.**, **88** (7), 1464 (1966)
b) adaptado de N. M. Yoon, H. C. Brown, **J. Am. Chem. Soc.**, **90** (11), 2927 (1968)

188. H. M. Bell, C. W. Vanderslice, A. Spehar, **J. Org. Chem.**, **34** (12), 3923 (1969)
189. para outro reagente quimiosseletivo, veja T. Fujisawa, T. Mori, T. Sato, **Chem. Lett.**, (6), 835 (1983); cf. **Chem. Abstr.**, **99** (13), 104431b (1983)
190. E. V. Dehmlow, S. S. Dehmlow, *Phase Transfer Catalysis*, pág. 111, 3rd revised and enlarged edition, VCH Publishers, Inc. (1993)
191. as reações com K_2CO_3 foram adaptadas de Y. Kimurra, S. L. Rengen, **J. Org. Chem.**, **48** (9), 1533 (1983); as reações com NaOH foram adaptadas de A. Ratajczak, J. Polanki, **Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.**, **59** (1-4), 259 (1991)
192. V. B. Clement, **Chem.-Ztg.**, **104** (12), 368 (1980)
193. ref. 135b, pág. 627
194. a) A. R. Katritzky, K. Akutagawa, **Tetrahedron Lett.**, **26** (48), 5935 (1985)
b) A. R. Katritzky, K. Akutagawa, **Tetrahedron**, **42** (9), 2571 (1986)
c) para o último artigo da série, veja A. R. Katritzky, M. Black, W.-Q. Fan, **J. Org. Chem.**, **56** (17), 5045 (1991)
195. E. V. Dehmlow, S. Barahona-Naranjo, **J. Chem. Res. (S)**, 238 (1979)
196. I. M. Panaiotov, **Izvest. Khim. Inst. Bulgar Akad. Nauk**, **5**, 183 (1957); **Chem. Abstr.**, **55** (17), 16500d (1961)
197. J. Wildeman, A. M. van Leusen, **Synthesis**, (9), 733 (1979)
198. a) E. P. Kohler, H. Potter, **J. Am. Chem. Soc.**, **57** (7), 1316 (1935)
b) L. Field, *idem*, **74** (15), 3919 (1952)
c) B. Lythgoe, I. Waterhouse, **J. Chem. Soc., Perkin Trans. I**, (10), 2429 (1979)
d) T. Yoshida, S. Saito, **Bull. Chem. Soc. Jpn.**, **55** (9), 3047 (1982)

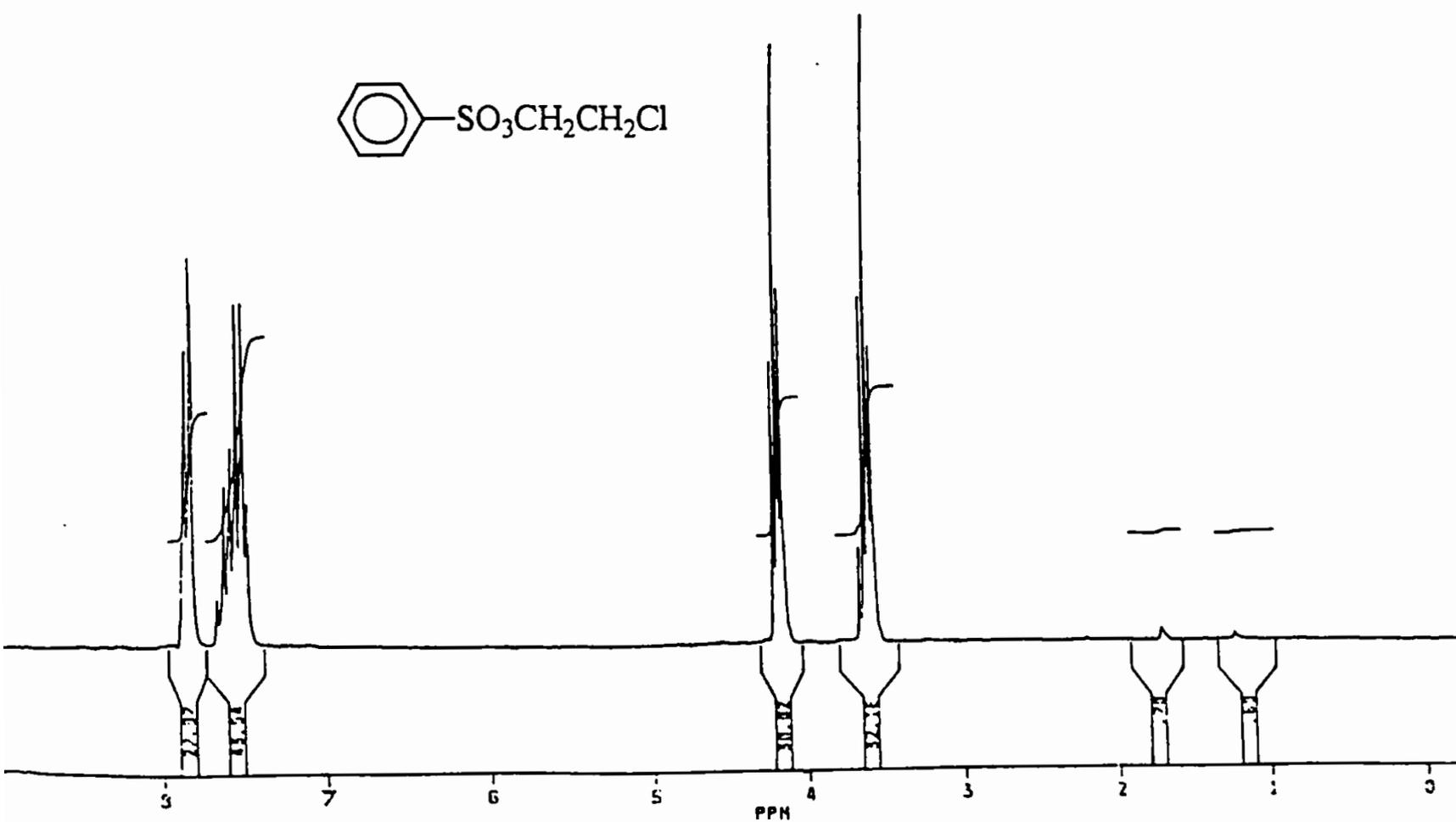
199. a) H. O. House, J. K. Larson, **J. Org. Chem.**, **33** (1), 61 (1968)
b) E. M. Kaiser, L. E. Solter, R. A. Schwarz, R. D. Beard, C. R. Hauser, **J. Am. Chem. Soc.**, **93** (17), 4237 (1971)
c) K. Kondo, D. Tunemoto, **Tetrahedron Lett.**, (17), 1397 (1975)
d) K. Ogura, N. Yahata, K. Takahashi, H. Iida, *idem*, **24** (51), 5761 (1983)
200. a) L. Field, **J. Am. Chem. Soc.**, **78** (1), 92 (1956)
b) V. Baliah, S. Shanmuganathan, **J. Org. Chem.**, **23** (8), 1233 (1958)
c) J. B. Hendrickson, P. S. Palumbo, *idem*, **50** (12), 2110 (1985)
201. os pontos de fusão e de ebulição indicados entre parênteses referem-se aos valores encontrados experimentalmente, que estão de acordo com o apresentado na literatura; cf. *The 1994-1995 Aldrich® Catalog Handbook of Fine Chemicals*, Aldrich Chemical (1994)
202. A. I. Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry*, pág. 171, 3rd edition, Longmans (1967)
203. T. Morita, R. M. V. Assumpção, *Manual de Soluções, Reagentes & Solventes – Padronização, Preparação, Purificação*, pág. 432, 2^a edição, Editora Edgard Blücher Ltda. (1972)
204. ref. 203, pág. 431 (adaptado)
205. ref. 202, pág. 175 (adaptado)
206. ref. 203, pág. 455
207. S. C. Watson, J. F. Easthan, **J. Organomet. Chem.**, **9**, 165 (1967)

208. G. Brauer, *Handbook of Preparative Inorganic Chemistry*, vol. 2, pág. 1073, 2nd edition, Academic Press Inc. Ltd., New York (1965)
209. M. H. Zaim, *Síntese e Rearranjo de Ramberg-Bäcklund de Sulfonas Benzílicas α -Metiltio Substituídas*, pág. 84, Tese de Doutorado, Instituto de Química – USP (1994)
210. *Handbook of Chemistry and Physics*, 70th edition, CRC Press (1989-1990)
211. adaptado de A. I. Vogel, *Análise Orgânica Qualitativa*, vol. 1, pág. 300, tradução da 3^a edição, Ao Livro Técnico S. A. – Indústria e Comércio, Rio de Janeiro (1978)
212. H. Schmid, K. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, **35** (6), 1879 (1952)
213. F. H. Case, *J. Am. Chem. Soc.*, **55** (7), 2927 (1933)
214. adaptado de P. B. Lumb, *J. Chem. Soc.*, 5032 (1952)
215. *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie*, vol. 1, supl. 4, pág. 228 (1972)
216. V. J. Traynelis, R. F. Love, *J. Org. Chem.*, **26** (8), 2728 (1961)
217. ref. 166 (adaptado)
218. ref. 165 (adaptado)
219. W. R. Woldron, E. E. Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, **45** (10), 2406 (1923)
220. ref. 219 (adaptado)
221. adaptado de Y. Guindon, R. Frenette, R. Fortin, J. Rokach, *J. Org. Chem.*, **48** (8), 1357 (1983)

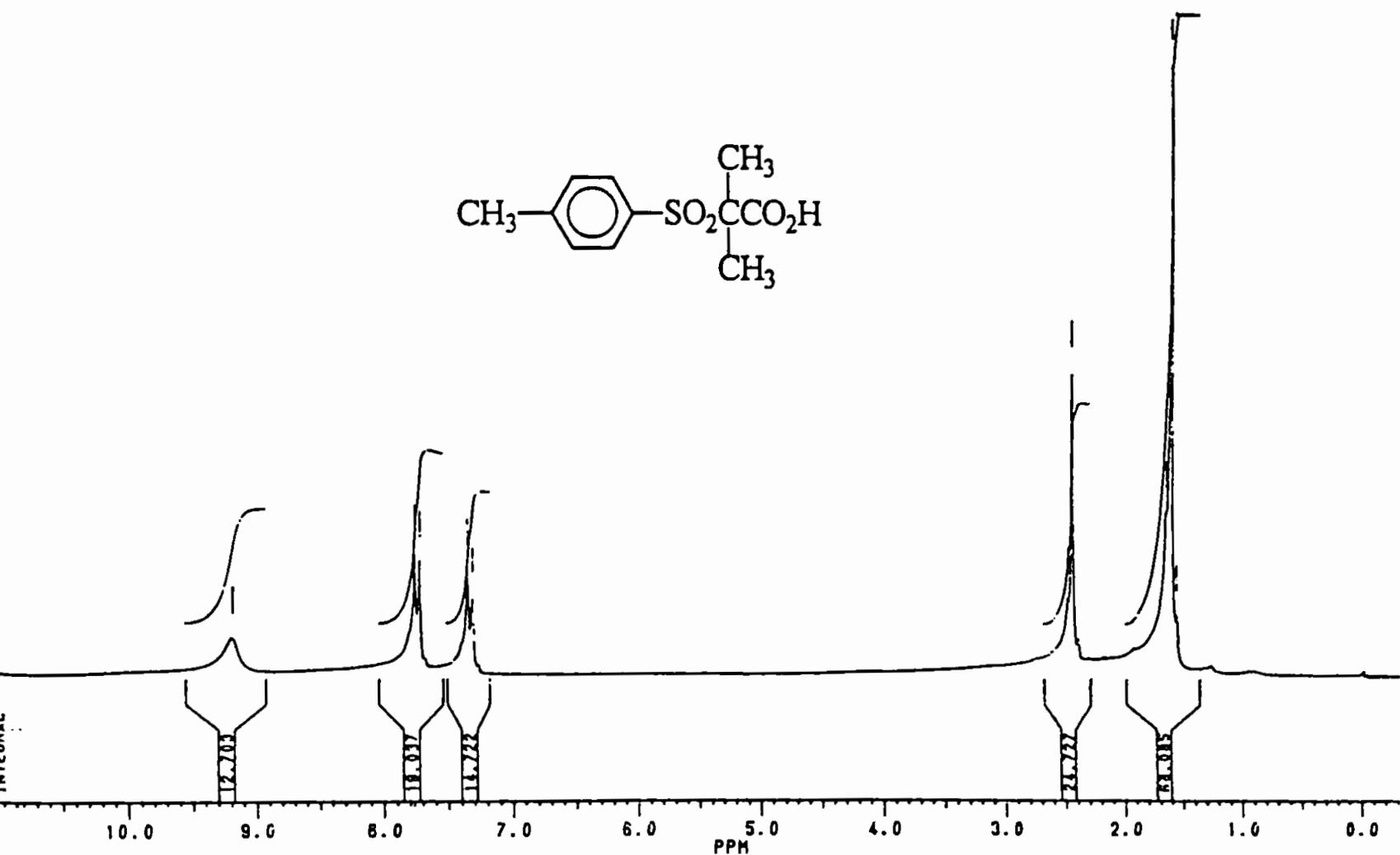
222. R. F. Brookes, J. E. Cranham, D. Greenwood, H. A. Stevenson, **J. Sci. Food Agric.**, **9**, 141 (1958)
223. C. M. M. S. Corrêa, A. S. Lindsay, W. A. Waters, **J. Chem. Soc. (C)**, (15), 1872 (1968)
224. ref. 196 (adaptado)
225. J. Wildeman, A. M. van Leusen, **Synthesis**, (9), 733 (1979)
226. E. Schjanberg, **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, **76** (3), 287 (1943)
227. H. Hellmann, D. Eberie, **Justus Liebigs Ann. Chem.**, **662**, 188 (1963)
228. P. Charreau, M. Julia, J. M. Verpeaux, **J. Organomet. Chem.**, **379** (3), 201 (1989)
229. N. Kornblum, P. Ackermann, J. W. Manthey, M. T. Musser, H. W. Pinnick, S. Singaram, P. A. Wade, **J. Org. Chem.**, **53** (7), 1475 (1988)
230. D. J. Pasto, J. L. Miesel, **J. Am. Chem. Soc.**, **85** (14), 2118 (1963)



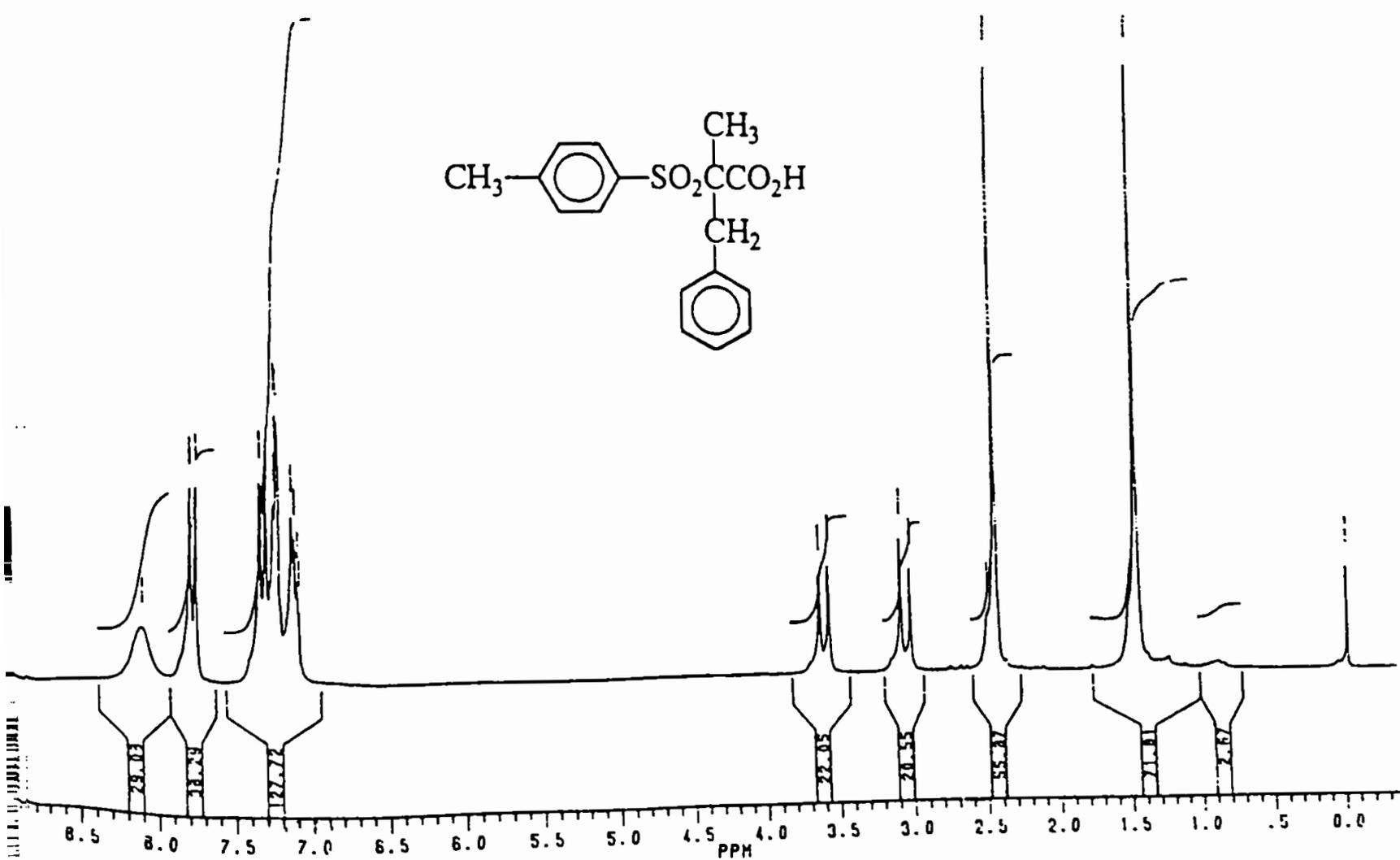
Espectro 3: RMN-¹H do ácido α-fenilsulfonil-*p*-metilfenilacético hemi-hidratado (85a)



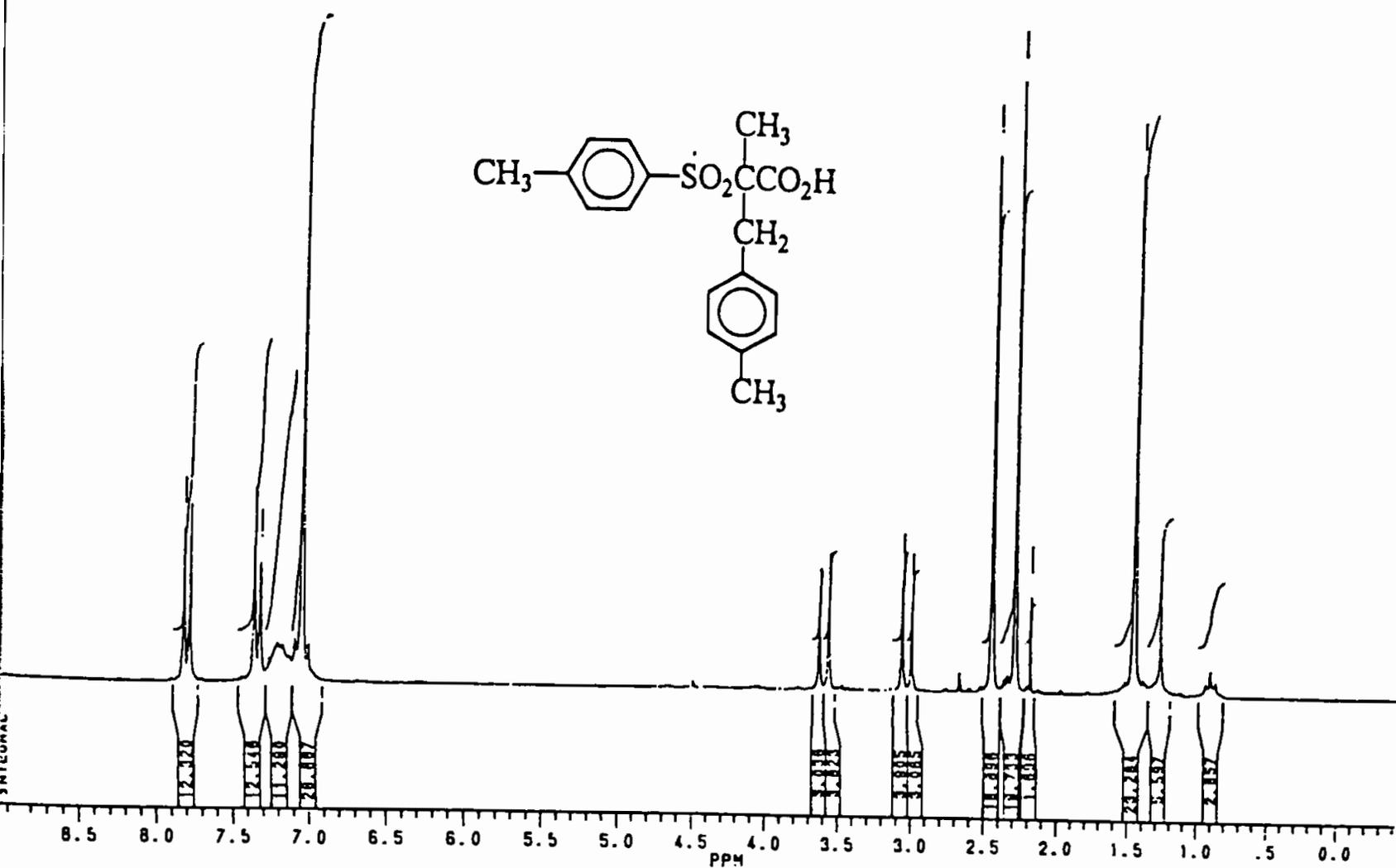
Espectro 4: RMN-¹H do benzenossulfonato de 2-cloroetila



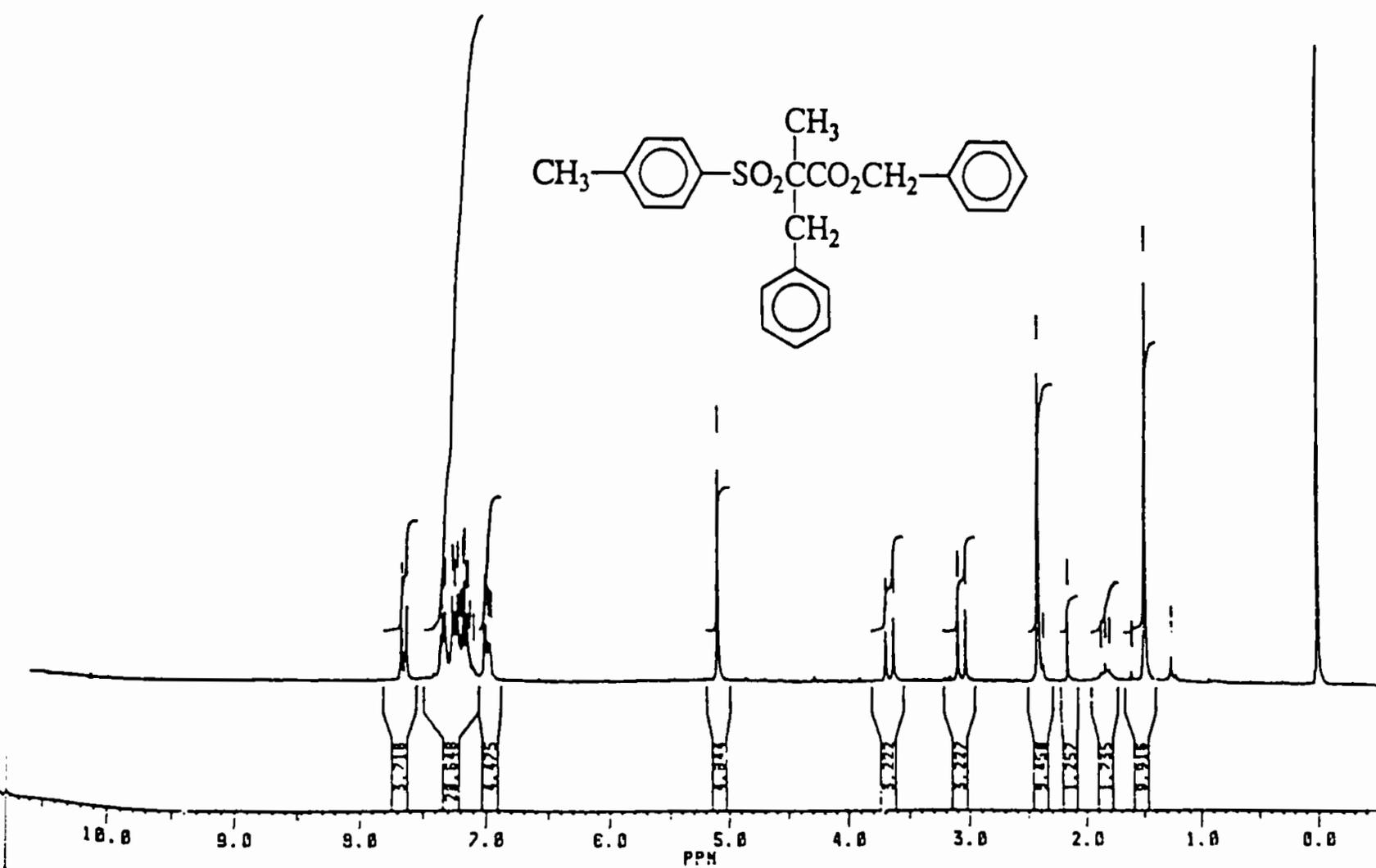
Espectro 5: RMN-¹H do ácido α-(*p*-tolilsulfonil)isobutírico



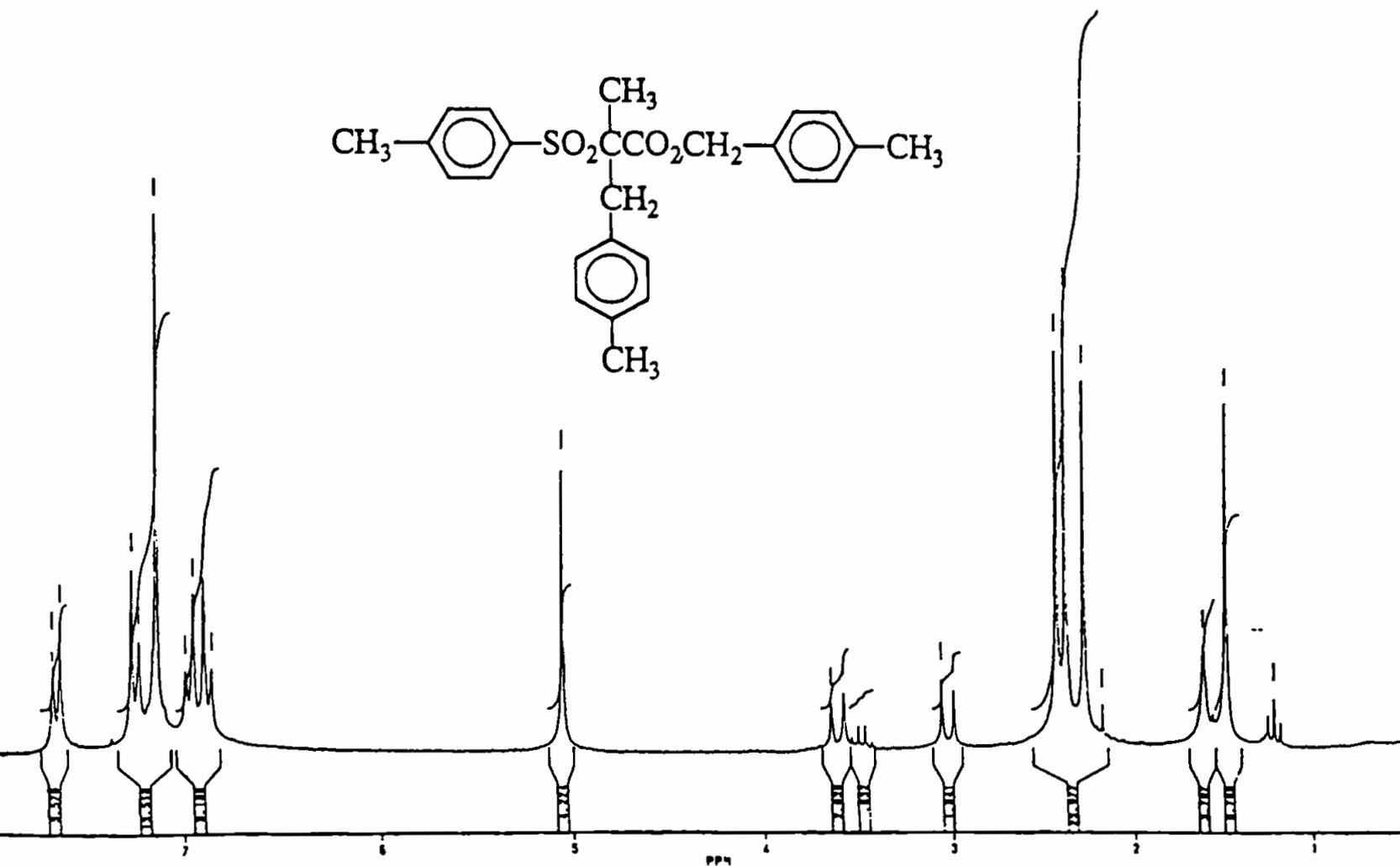
Espectro 6: RMN-¹H do ácido β-fenil-α-(*p*-tolilsulfonil)isobutírico



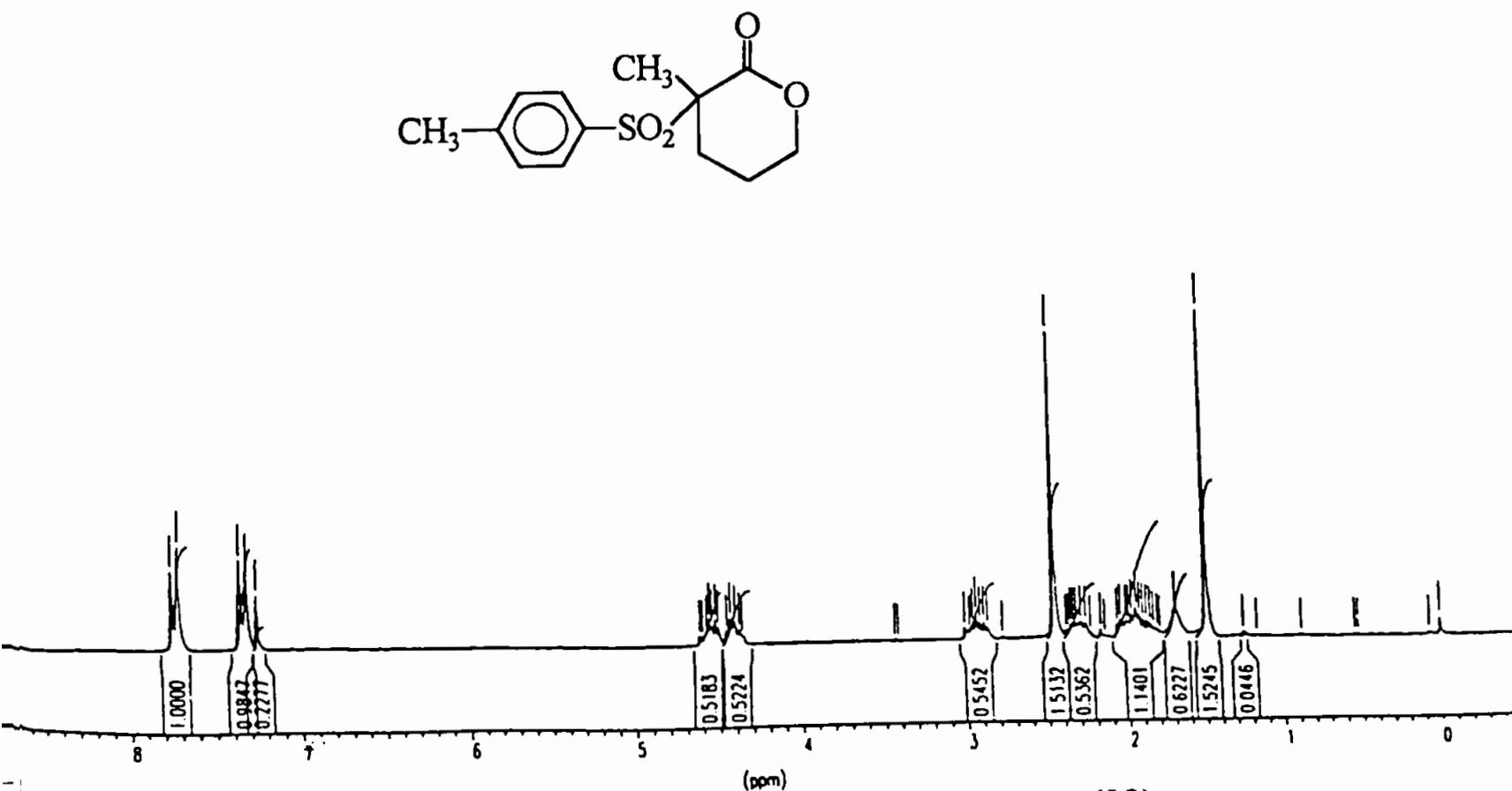
Espectro 7: RMN-¹H do ácido β -(*p*-metilfenil)- α -(*p*-tolilsulfonil)isobutírico



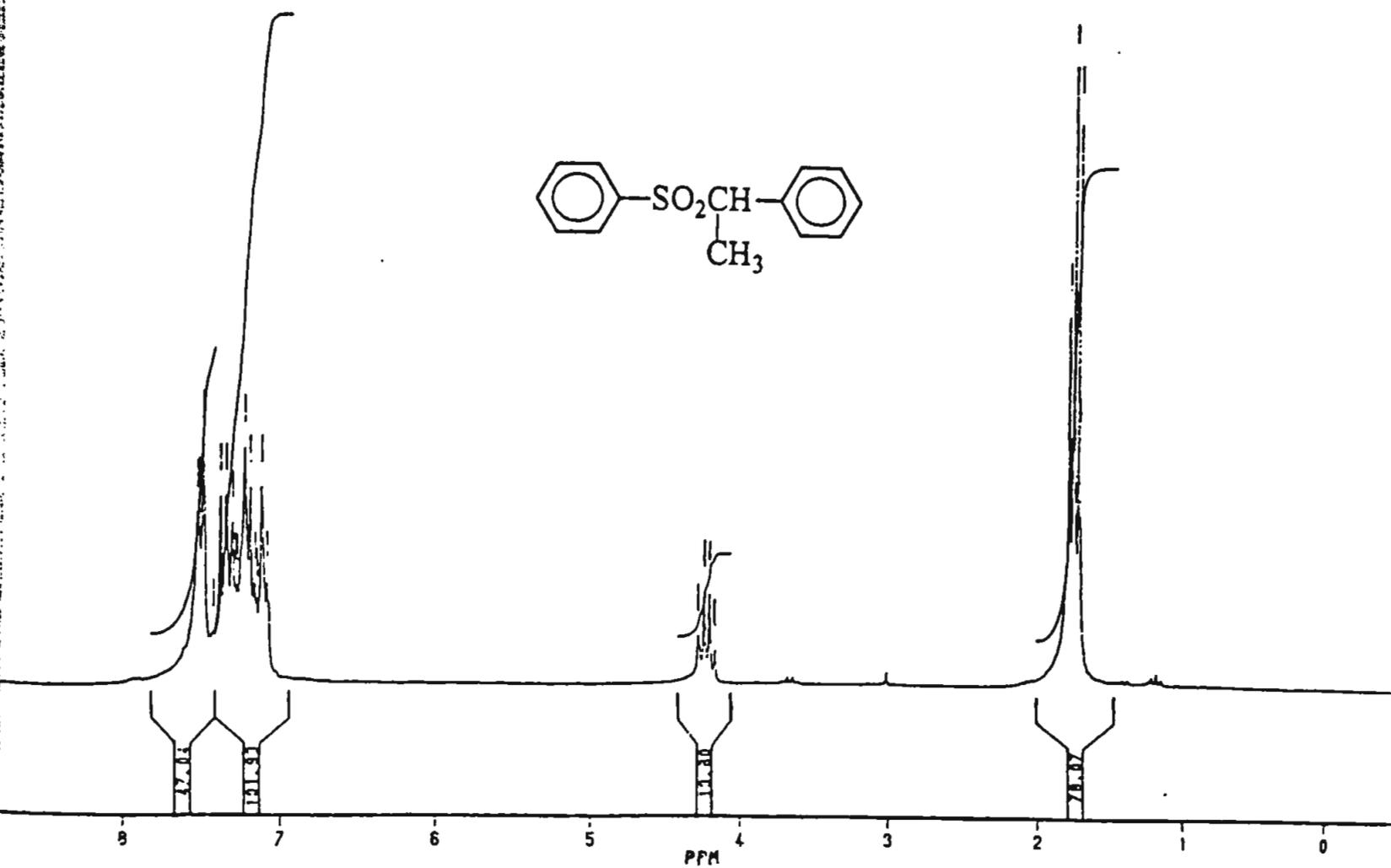
Espectro 8: RMN-¹H do β -fenil- α -(*p*-tolilsulfonil)isobutirato de benzila (96a)



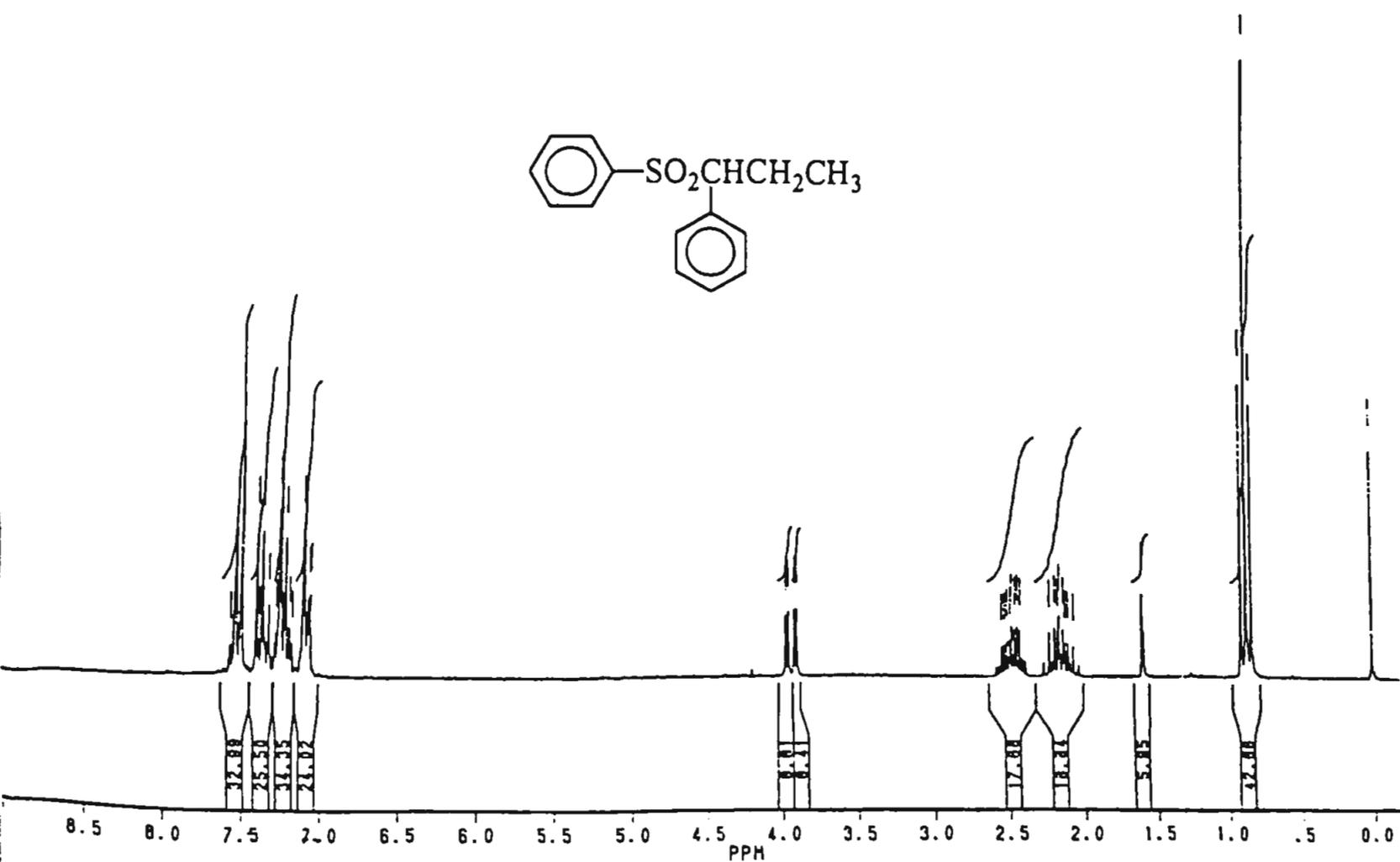
Espectro 9: RMN-¹H do β -(*p*-metilfenil)- α -(*p*-tolilsulfonil)isobutirato de *p*-metilbenzila (96b)



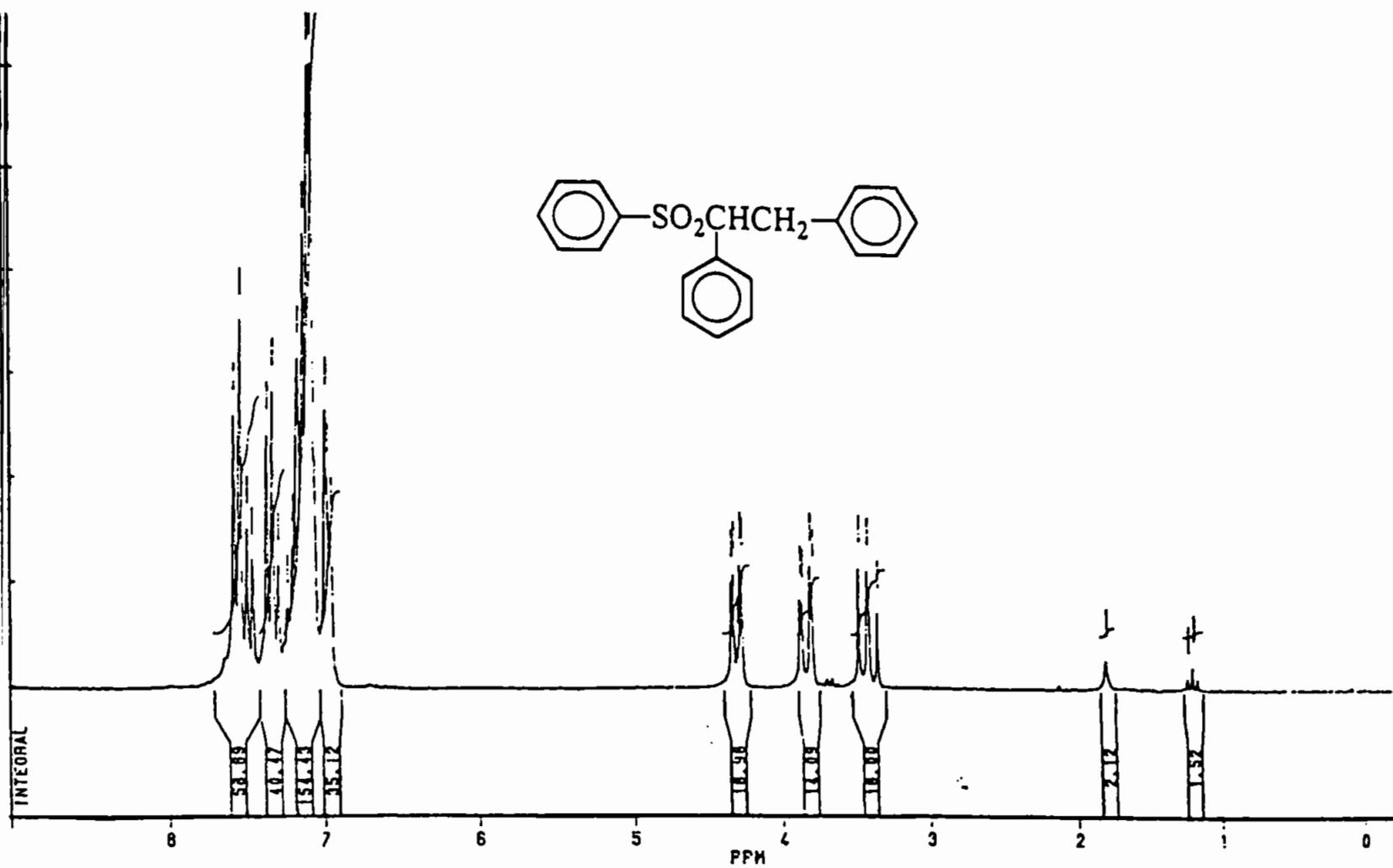
Espectro 10: RMN-¹H da α -metil- α -(*p*-tolilsulfonil)- δ -valerolactona (98)



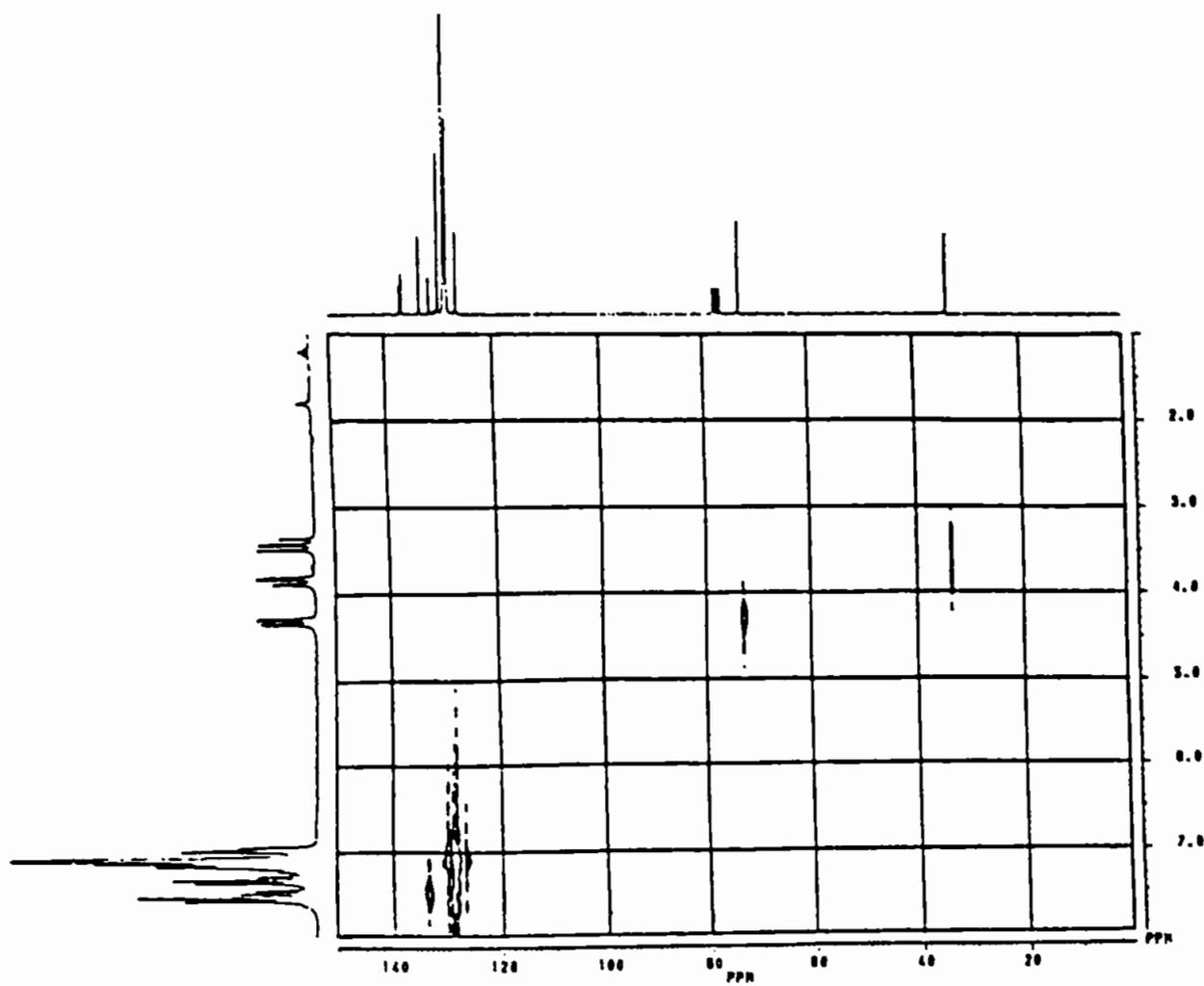
Espectro 11: RMN-¹H da fenil 1-feniletil sulfona



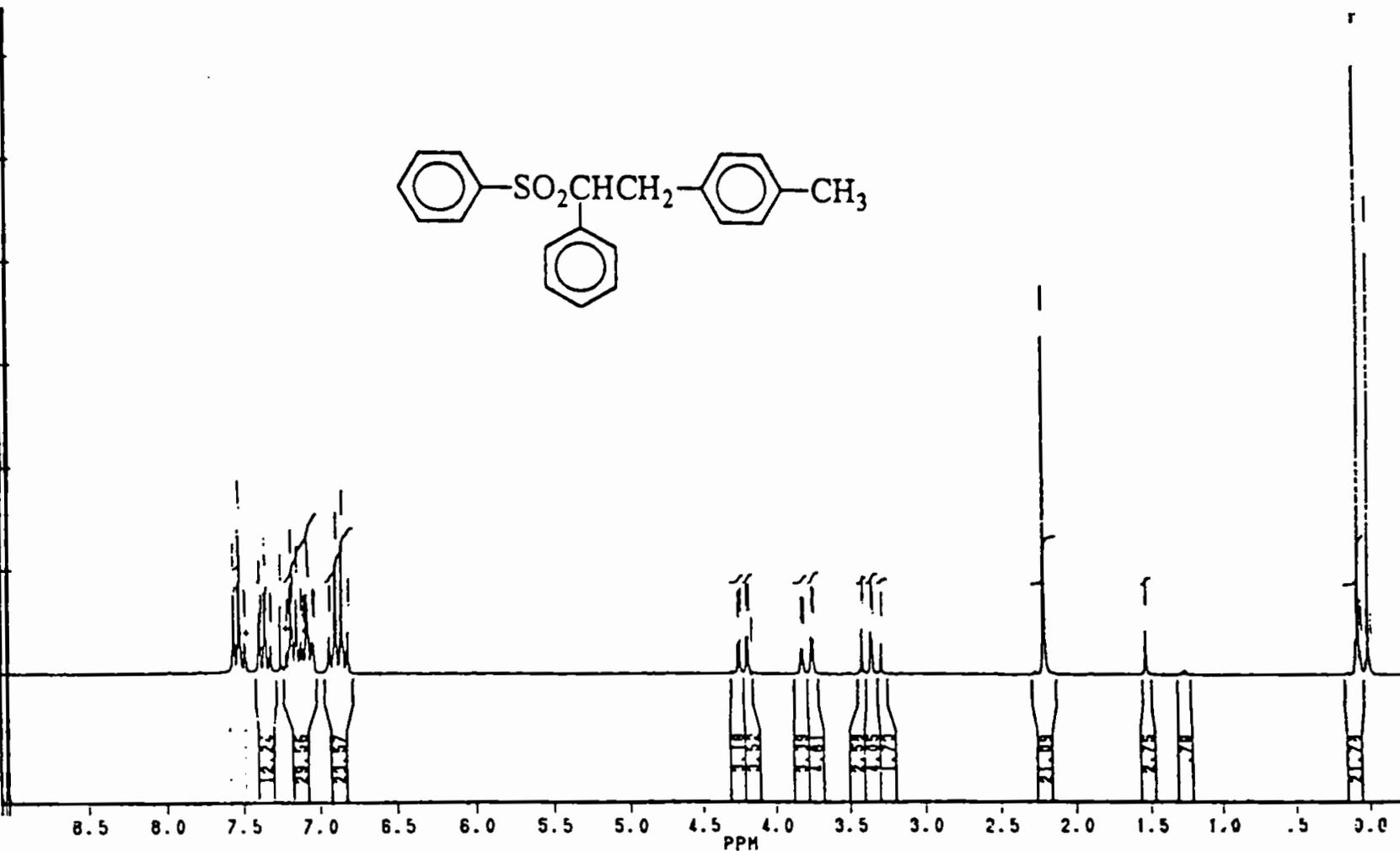
Espectro 12: RMN-¹H da fenil 1-fenilpropil sulfona



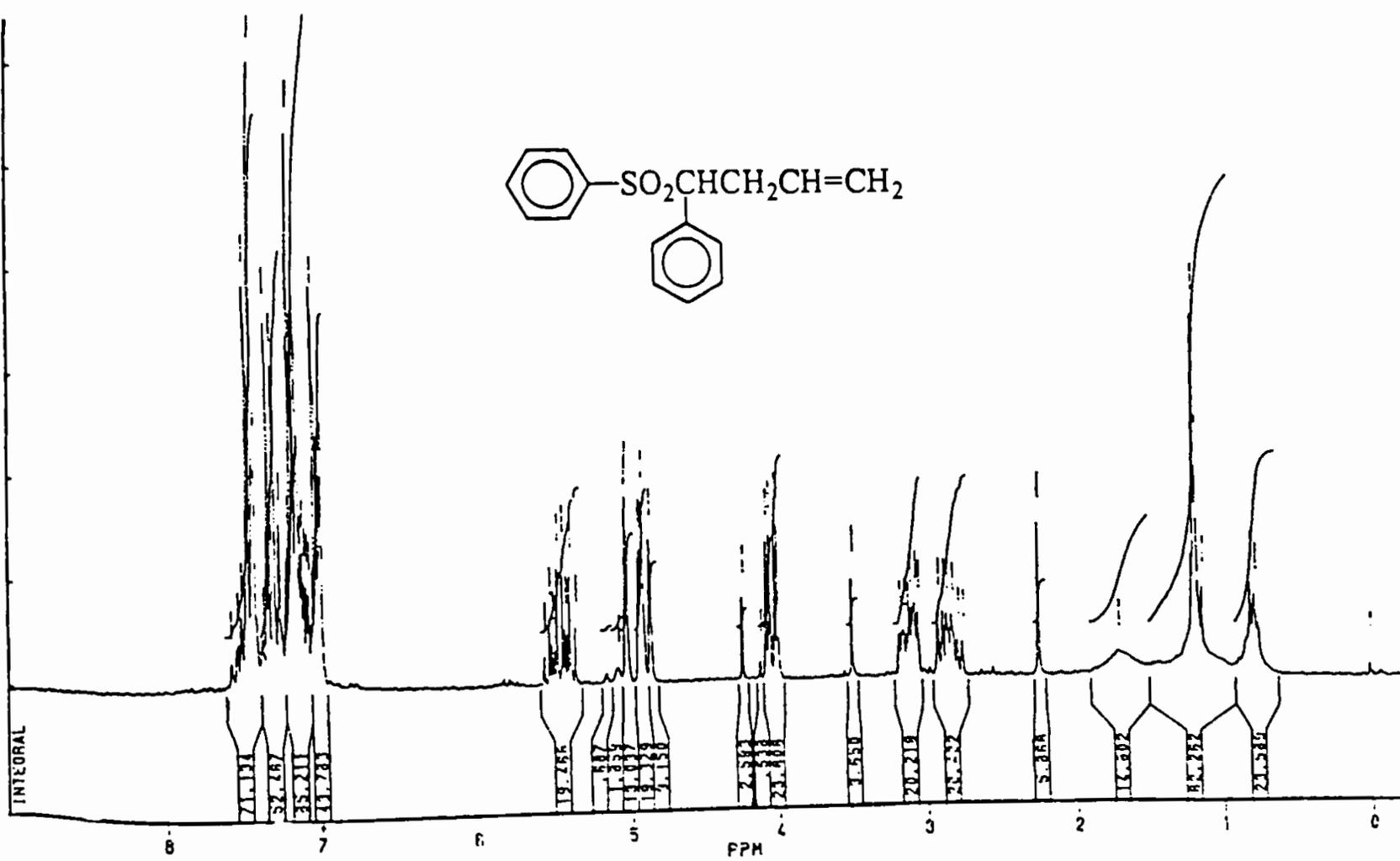
Espectro 13: RMN-¹H da fenil 1,2-difeniletíl sulfona (102)



Espectro 14: HETCOR (¹H x ¹³C) da fenil 1,2-difeniletíl sulfona (102)



Espectro 15: RMN-¹H da fenil 1-fenil-2-(*p*-metilfenil)etil sulfona



Espectro 16: RMN-¹H da fenil 1-fenil-3-butenil sulfona

CURRICULUM VITAE

Nome: Fernando Perna

Data de nascimento: 02/05/68

Local: Osasco – SP

Formação

Segundo grau E. E. P. S. G. “Antônio Raposo Tavares”
Osasco – SP/1983-5

Superior Bacharel em Química
Instituto de Química – Universidade de São Paulo
São Paulo – SP/1987-90

Ocupações

Professor Assistente de Química Orgânica

Centro Universitário FIEO – Osasco

1997 até o presente

Pesquisador Químico Sênior

Kolynos do Brasil Ltda. – São Bernardo do Campo

1997 até o presente

Bolsas

CNPq: 1991-2

FAPESP: 1993-4

CNPq: 1994-6

Participações em congressos

- 17^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – VII Simpósio Nacional de Química Inorgânica – Caxambu (1994)
- 18^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – 7^o Encontro Brasileiro de Fotoquímica e Fotobiologia – Caxambu (1995)

Trabalhos de divulgação científica

- F. Perna, B. Wladislaw, L. Marzorati, C. D. Vitta, *Reações de alquilação de ácidos α -sulfonilcarboxílicos*. Painel apresentado na 17^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – VII Simpósio Nacional de Química Inorgânica – Caxambu (1994). Resumo em: *SBQ – 17^a Reunião Anual – VII Simpósio Nacional de Química Inorgânica – Livro de Resumos* – SP: SBQ, resumo QO-93 (1994)
- F. Perna, B. Wladislaw, L. Marzorati, C. D. Vitta, *Alquilação descarboxilativa do ácido α -fenilsulfonilfenilacético*. Painel apresentado na 18^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – 7^o Encontro Brasileiro de Fotoquímica e Fotobiologia – Caxambu (1995). Resumo em: *18^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – 7^o Encontro Brasileiro de Fotoquímica e Fotobiologia – Livro de Resumos* – SP: SBQ, resumo QO-032 (1995)