



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

TESE DE DOUTORADO

**Aplicações de Reagentes Quirais de Enxofre em
Catálise Assimétrica e na
Síntese Estereosseletiva de Cetonas Cíclicas
Substituídas**

Rosanne Pinto de Albuquerque Melo

**Recife- PE
Setembro, 2007**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

ROSANNE PINTO DE ALBUQUERQUE MELO

Aplicações de Reagentes Quirais de Enxofre em Catálise
Assimétrica e na Síntese Estereosseletiva de Cetonas
Cíclicas Substituídas

Tese de doutorado apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes

Co-Orientadora: Prof^a Dra. Ivani Malvestiti

Recife- PE

Setembro, 2007

Melo, Rosanne Pinto de Albuquerque

Aplicações de reagentes quirais de enxofre em catálise assimétrica e na síntese estereosseletiva de cetonas cíclicas substituídas / Rosanne Pinto de Albuquerque Melo. - Recife : O autor, 2007.

xvii, 182 folhas : il., fig., tab.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Química Fundamental, 2007.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Química orgânica - Síntese e catálise assimétrica. 2. Reagentes quirais de enxofre. 3. Catálise assimétrica. 4. Síntese estereosseletiva I. Título.

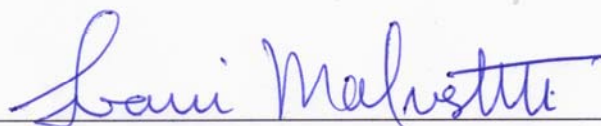
547

CDD (22.ed.)

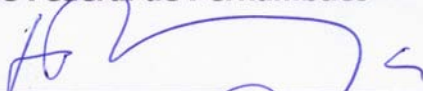
FQ2008-005

Tese submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Doutor em Química.

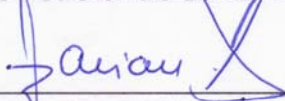
Aprovada:



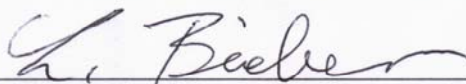
Profª. Ivani Malvestiti
(Co-Orientadora)
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco



Prof. Antonio Luiz Braga
Departamento de Química
Universidade Federal de Santa Maria



Prof. Antonio Rodolfo de Faria
Departamento de Farmácia
Universidade Federal de Pernambuco



Prof. Lothar Wilhelm Bieber
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco



Prof. Rajendra Mohan Srivastava
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

"Aplicações de Reagentes Quirais de Enxofre em Catálise Assimétrica e na Síntese Estereosseletiva de Cetonas Cíclicas Substituídas"

por

Rosanne Pinto de Albuquerque Melo

Departamento de Química Fundamental
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE-Brasil
28 de Setembro de 2007

*Aos meus pais, Ronaldo e Nivalda,
e ao meu esposo, João Augusto.*

*Esta vitória dedico a vocês
com todo o meu carinho!!*

Amo Vocês!!

Agradecimentos

Obrigada Senhor por mais uma conquista!!

Por sempre fazer presença viva em minha vida, por ser a minha preciosa fortaleza em todos os meus momentos!!

Ao término de mais uma longa jornada da minha vida, quero muito agradecer aos meus pais, *Ronaldo e Nivalda*, meus tesouros valiosos!! A minha base de vida, exemplos de seres humanos, por todo o carinho e confiança que depositaram em mim ao longo destes quatro anos!! Amo ser a sua filha, jamais esquecerei tudo que fizeram e fazem por mim!!; Ao meu querido esposo *João Augusto*, por sempre estar ao meu lado, com suas palavras de incentivo, força, confiança e não me deixar abater quando a distância, com todos, era insuportável!! Por todo o seu empenho e esforço em viajar horas para me ver. Agradeço muito a DEUS por você existir em minha vida!!; Jamais vou esquecer o carinho e as orações da minha preciosa *Tia Val*, que sempre sorria com um ar de choro todas às vezes que tínhamos que nos despedir para mais uma nova viagem!! Muito obrigada por fazer parte da minha família!!!; As minhas queridas *Roseanne, Roseneyde, Sônia e Rosely*, por serem simplesmente as minhas irmãs. Não poderia ter melhores amigas, companheiras e irmãs!! Obrigada pelo ânimo e incentivo que sempre me deram e continuam me dando!!; As minhas pequenas anjinhas *Luana e Ana Carolina* por derramarem alegria em nossas vidas; a toda a minha família, *tios, tias, primos e cunhados* pela torcida!!; E a *D. Marlene* pela preocupação e atenção que sempre me foi dada. Obrigada minha querida!!

Ao professor *Paulo Henrique* pela orientação, incentivo, por nunca ter medido esforços em esclarecer diversas dúvidas e acima de tudo pela amizade e atenção ao longo desses anos.

O meu sincero agradecimento à família *Anjos* :Deby, Fernanda, D.Iracema e S. Fernando por todo o carinho, acolhida e incentivo!! Vocês são muito especiais, uns anjinhos que DEUS colocou em minha vida!! Não é à toa que a família é *Anjos*!! (rsrsrs).

A professora *Ivani Malvestiti* por toda ajuda, atenção e amizade.

À professora *M. C. Carreño* e *Maria Ribagorda* da Universidade Autónoma de Madrid, pela orientação dada em meu estágio de doutorado sanduíche e à maravilhosa acolhida em seu laboratório. ¡Muchas Gracias!

Aos meu amigos: *Jeane, Valdenice, Patrícia Lima, Tupolevck, Glória, Rutinha, Fernando Brederodes, Lourenço, Aderivaldo, Clécio, Virgínia, Andréa Monteiro* pelo carinho!! E especialmente a *Dimas, Válber, Mary, Paula Tereza, Juliana Manso, Maryene* e *Fernando Hallwass* pela maravilhosa torcida e incentivo. Obrigada!!

Aos meus amigos da *Espanha*, que me receberam tão bem, pelo cuidado, carinho e por fazerem da dor da saudade, momentos descontraídos e alegres. Espero revê-los!!

A todos da Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco e do Servicio Interdepartamental de Investigación (SIDI) da Universidad Autónoma de Madrid, pelas análises realizadas e pela amizade.

Aos secretários da pós-graduação-*Patrícia e Maurílio*—por toda ajuda e atenção.

E não poderia deixar de agradecer ao CNPq e à CAPES pela bolsa concedida, que com certeza tudo seria mais difícil sem seus apoios financeiros!! Valeu!!

Enfim, ao longo desses quatro anos, passaram pessoas maravilhosas que jamais as esquecerei. Se fosse para citar seus nomes, com certeza gastaria várias e várias folhas, porém, as tenho guardadas com todo o carinho em minha mente, jamais esquecerei da ajuda, dos momentos felizes e compartilhados!! Pessoas que mesmo distante, me apoiaram, oraram e me incentivaram!! O meu sincero agradecimento!!

*A sabedoria é o melhor guia e a fé,
a melhor companheira !!*

(Sakyamuni)

Sumário

	Página
Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xiii
Abreviaturas	xiv
Resumo	xvi
Abstract	xvii
 Capítulo 1	 1
Introdução	2
1.1-Reagentes Quirais de Enxofre	8
1.1.1- Sulfóxidos Quirais (15)	9
1.2-Reações de adição de cuprato quiral	16
1.3-Adição de organozinco a aldeídos	20
1.4-Síntese enantiosseletiva de cicloexanonas e cicloexenonas polisubstituídas	27
1.4.1- Iminas Quirais	28
1.4.2- Hidrazonas Quirais	31
1.4.3- <i>p</i> -toluilsulfinilmetil- <i>p</i> -quinol (67)	33
 Capítulo 2	 39
Objetivos	40
 Capítulo 3	 41
Resultados e Discussão	42
3.1-Adição enantiosseletiva de ligantes a cetonas α,β -insaturadas, mediadas por organocupratos	42
3.2-Adição enantiosseletiva de alilzinco a aldeídos	48
3.3-Estudo da adição estereosseletiva de grupos arilas a (<i>SR</i>)-4-hidróxi-4-[(<i>p</i> -toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona (67) e síntese assimétrica de aril-cicloexanonas e aril-cicloexenonas substituídas, utilizando o composto 67 como precursor sintético	58

Capítulo 4	87
Conclusões	88
Capítulo 5	90
Perspectivas	91
Capítulo 6	92
Parte Experimental	93
6.1-Generalidades	93
6.2-Análises Cromatográficas	93
6.3-Análises Espectroscópicas	93
6.3.1-Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	93
6.3.2-Espectrometria de Massas	94
6.3.3-Ponto de Fusão	94
6.3.4-Excessos Enantioméricos	95
6.3.5-Rotações Específicas ($[\alpha]_D^{20}$)	95
6.3.6- Difração de raios- X	95
6.4-Procedimento Experimental	95
Capítulo 7	113
Referências Bibliográficas	114
Capítulo 8	122
Anexos	123
8.1-Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos sintetizados	123
8.2-Espectros selecionados de RMN ^{19}F	144
8.3-Dados de raios-X	147
Capítulo 9	181
9-Informações Complementares	182

Lista de Figuras

	Página
Figura 1: Exemplos de enantiômeros	2
Figura 2: Ligante quirál dissimétrico	3
Figura 3: Ligante quirál sintetizado a partir do (<i>R,R</i>)-ácido tartárico	7
Figura 4: Reagentes quirais de enxofre	8
Figura 5: Anguciclinonas obtidas a partir de sulfinilquinonas enantiopuras	15
Figura 6: Compostos organoselenoquirais	26
Figura 7: Ligantes quirais derivados da (<i>R</i>)-cisteína	26
Figura 8: Produtos naturais que apresentam anéis de cicloexenona	27
Figura 9: Hidrazinas enantiomericamente puras, desenvolvidas por Enders	32
Figura 10: Estado de transição na adição de AlMe ₃ sobre (<i>SS</i>)- <i>p</i> -quinol 70	36
Figura 11: Estruturas das Rubiginonas A ₂ e C ₂	37
Figura 12: Adição do grupo butila à cetona α,β - insaturada mais impedida	45
Figura 13: Ligantes Quirais	48
Figura 14: Compostos arílicos utilizados em reações de adição ao (<i>SR</i>)- <i>p</i> -quinol	60
Figura 15: Possíveis diastereoisômeros obtidos em reações de adição ao <i>p</i> -quinol	62
Figura 16: Sulfonas geradas a partir de oxidação com <i>m</i> -CPBA dos possíveis diastereoisômeros formados em reações de adição ao <i>p</i> -quinol	62
Figura 17: Espectros comparativos de RMN ¹ H de sulfóxido e sulfona em CDCl ₃	64
Figura 18: Determinação da estrutura de 116 por difração de raios-X	66
Figura 19: Produtos de adição de grupos arilas a (<i>SR</i>)- <i>p</i> -quinol (67)	70
Figura 20: Constituintes da família <i>Amaryllidaceae</i>	70
Figura 21: Determinação da estrutura de 122 por difração de raios-X	74
Figura 22: Determinação dos centros stereoquímicos do α,β -epóxi carbinol	78

Figura 23: Determinação dos centros estereoquímicos da α,β -epóxi-amina	80
134	
Figura 24: Espectro de RMN ^1H do composto 19 em CDCl_3	123
Figura 25: Espectro de RMN ^1H do composto 20 em CDCl_3	123
Figura 26: Espectro de RMN ^1H do composto 88 em DMSO-d_6	124
Figura 27: Espectro de RMN ^{13}C do composto 88 em DMSO-d_6	124
Figura 28: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto 67 em CDCl_3	125
Figura 29: Espectros de RMN ^1H do composto 89 em CDCl_3	126
Figura 30: Espectro de RMN ^1H do composto 90 em CDCl_3	126
Figura 31: Espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto 113 em CDCl_3	127
Figura 32: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto 114 em CDCl_3	128
Figura 33: Espectros de RMN ^1H do composto 115 em CDCl_3	129
Figura 34: Espectros de RMN ^1H do composto 116 em CDCl_3	129
Figura 35: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto 117 em CDCl_3	130
Figura 36: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto 118 em CDCl_3	131
Figura 37: Espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto 119 em CDCl_3	132
Figura 38: Espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto 121 em CDCl_3	133
Figura 39: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto 122 em CDCl_3	134
Figura 40: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto 123 em CDCl_3	135
Figura 41: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto 127 em CDCl_3	136
Figura 42: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto 128 em CDCl_3	137
Figura 43: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto 129 em CDCl_3	138
Figura 44: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto 130 em CDCl_3	139
Figura 45: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto 134 em CDCl_3	140
Figura 46: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto 136 em CDCl_3	141
Figura 47: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto 145 em CDCl_3	142
Figura 48: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto 146 em CDCl_3	143

Lista de Tabelas

	Página
Tabela 1: Reações de cupratos mistos em presença de ácidos de Lewis	20
Tabela 2: Adição de alilzinco a benzaldeído, utilizando 0,5 mol% dos L*	49
Tabela 3: Determinação do <i>ee</i> de álcoois homoalílicos, variando a quantidade do L*	51
Tabela 4: Determinação do <i>ee</i> de álcoois homoalílicos com a variação do solvente	53
Tabela 5: Determinação do <i>ee</i> de álcoois homoalílicos, utilizando 0,5 mol% do L* 89 e THF como solvente	53
Tabela 6: Resultados das reações de adição de grupos arilas ao (SR)- <i>p</i> -quinol (67)	66

Abreviaturas

<i>Ax</i>	axial
(BOC) ₂ O	Di- <i>ter</i> -butildicarbonato
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil lítio
DAIB	3- <i>exo</i> - (dimetilamino) isoborneol
DBU	1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
<i>de</i>	Excesso diastereoisomérico
DAIB	Dimetilaminoisoborneol
DET	Dietil tartarato
DME	Dimetóxietano
DIBAL	Diisobutilalumínio
DIBAL-H	Hidreto de diisobutilalumínio
DIPA	Diisopropilamina
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4- N,N- dimetilaminopiridina
DIPAMP	1,2-di[(2-metóxi)fenil]fenilfosfino]etano
<i>ee</i>	Excesso Enantiomérico
<i>eq</i>	equatorial
GC	Cromatografia Gasosa
HMPA	Hexametilfosforamida
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
L*	Ligante quirál
LDA	Diisopropilamida de lítio
LiHMDS	Bis (trimetilsilil) amida de lítio
L-selectride	Tri-sec-butilborohidreto de lítio
<i>m</i> - CPBA	<i>m</i> - ácido cloroperbenzóico
MSH	<i>O</i> - Mesitilsulfonilhidroxilamina
MsLi	Mesitil Lítio

MTPA	Ácido α - métoxi- α -(trifluorometil)fenil acético
NaHMDS	bis (trimetilsilil) amida de sódio
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinamida
NMO	<i>N</i> -óxido-4-metilmorfolina
<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -Toluila
Py	Piridina
RQS	Reagentes Quirais de Enxofre
R _R	Ligante não- transferível
R _T	Ligante Transferível
SEP	Substâncias Enantiomericamente Puras
TBDMS	<i>ter</i> -butildimetilsilício
TBDMSOTf	Trifluorometanosulfonato de <i>ter</i> -butildimetilsilício
TBHP	<i>ter</i> -butilhidroperóxido
TFA	Ácido Trifluoroacético
THF	Tetraidrofurano
TMS	Trimetilsilício
TMSCl	Cloreto de Trimetilsilício
Triton [®] B	Hidróxido de benziltrimetilamônio

Resumo

Neste trabalho são descritas novas metodologias para a utilização de compostos quirais de enxofre, uma vez que é conhecido seu potencial em transmitir quiralidade para outros centros.

Primeiramente, realizou-se um estudo de transferência enantiosseletiva de ligantes a cetonas α,β -insaturadas - em uma adição do tipo Michael - mediadas por organocupratos de ordem superior utilizando-se o (SR)-metil-*p*-toluilsulfóxido como ligante não transferível. As reações, no entanto, não se mostraram estereosseletivas.

Em outra parte do trabalho foi realizado um estudo da adição enantiosseletiva de brometo de alilzinco a aldeídos utilizando compostos quirais de enxofre como indutores de quiralidade. Diversos parâmetros como a quantidade de ligante utilizada nas reações, temperatura reacional e solvente, foram analisados e os álcoois homoalíficos desejados foram obtidos em bons rendimentos e em moderados excessos enantioméricos. Estes resultados podem ser considerados bastante significativos para este tipo de reação, visto que a quantidade de ligante quiral empregado nas reações (0,5 mol%) é uma das menores encontradas na literatura.

A última parte deste trabalho descreve o estudo metodológico da adição de grupos arilas ao (SR)-4-hidróxi-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona. Os produtos de adição 1,4 foram obtidos em excelentes excessos diastereoméricos quando grupos arila foram utilizados em reações de adição ao *p*-quinol.

Posteriormente, a metodologia desenvolvida, foi aplicada na síntese estereosseletiva de fenil-cicloexanonas e fenil-cicloexenonas substituídas, uma vez que estes fragmentos estão presentes em esqueletos de diversos produtos naturais, como os constituintes da família *Amaryllidaceae*. A estratégia sintética utilizada, mostrou-se bastante versátil, uma vez que foram sintetizados de maneira estereosseletiva, derivados funcionalizados de hexanonas cíclicas em bons rendimentos e bons excessos diastereoisoméricos.

Palavras-Chave: Reagentes Quirais de Enxofre, Catálise assimétrica, Síntese Estereosseletiva.

Abstract

This thesis describes the development of new methodologies for the use of chiral sulfur compounds, exploring their ability to transfer chiral information.

The first methodology was based on the stereoselective transfer of ligands to α,β -unsaturated ketones mediated by organocuprates in a Michael addition reaction using (*SR*)-methyl-*p*-tolyl-sulfoxide as a non-transferable ligand. The addition reaction, however, is not stereoselective.

The second part describes the enantioselective addition of allylzinc bromide to aldehydes catalyzed by chiral sulfur compounds acting as Lewis bases. Several parameters like the amount of catalyst, temperature, and solvent were studied. The homoallylic alcohols were obtained in good yields, but in modest enantiomeric excesses.

The last part of this thesis describes the study of the addition of aryl groups to (*SR*)-4-hydroxy-4-[(*p*-tolylsulfinyl)methyl]-2,5-cyclohexanedione. The 1,4 addition products were obtained in excellent diastereomeric excesses when aryl groups were used in the addition reactions to *p*-quinol.

The methodology was also applied for the stereoselective synthesis of substituted aryl-cyclohexanones and aryl-cyclohexenones, units present in the skeleton of several natural products such as the constituents of *Amaryllidaceae* family. The strategy used was very versatile, once the cyclohexanone derivatives were obtained in good yields and good diastereomeric excesses.

Keywords: Chiral Sulfur Compounds, Asymmetric Catalysis, Stereoselective Synthesis

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

1 Introdução

Nos últimos anos, o interesse e a necessidade por compostos enantiomericamente puros têm aumentado bastante. Isto se deve, à ação diferenciada de dois enantiômeros sobre os organismos vivos, levando a diferentes sabores, odores, toxicidades e ações biológicas.¹ Pode-se citar alguns exemplos clássicos como o (*R*)-limoneno que apresenta odor de laranja enquanto o (*S*)-limoneno apresenta odor de limão; o (*S,S*)-aspartame possui sabor doce, já seu enantiômero apresenta sabor amargo. Dentre os fármacos, pode-se destacar a (*S*)-cetamina que é um anestésico sendo a forma (*R*)-cetamina um alucinógeno; o (*S*)-warfarin é um fármaco com grande atividade anticoagulante, já o seu enantiômero possui baixa atividade coagulante (Figura 1).

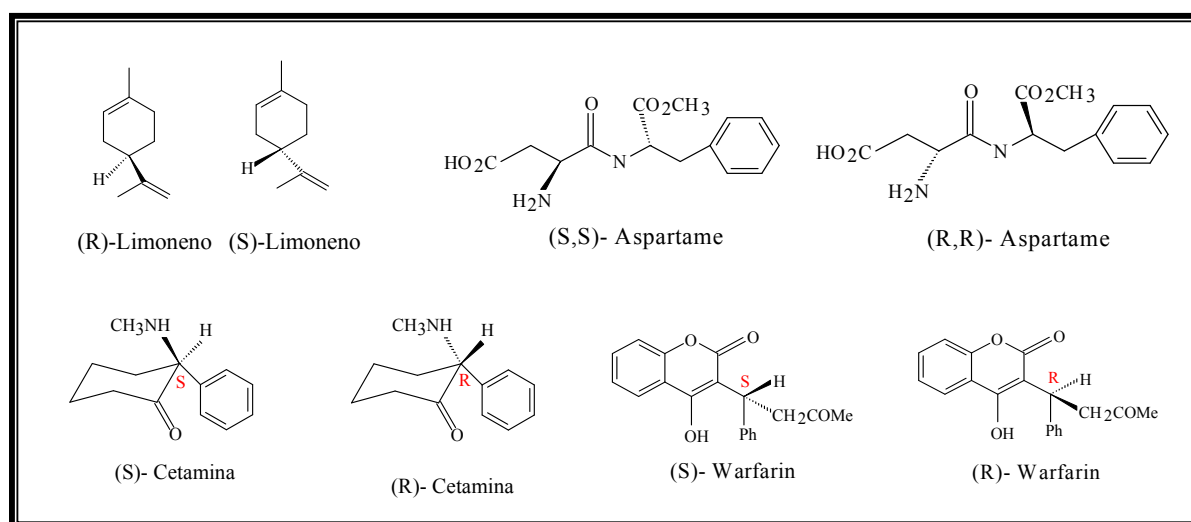


Figura 1: Exemplos de Enantiômeros

Esta enantiodiferenciação é baseada nas diferentes propriedades físicas dos diastereoisômeros formados a partir da interação entre os enantiômeros de um substrato e os receptores biológicos, que são macromoléculas quirais.²

Atualmente a “Food and Drug Administration”- USA (FDA) e outros órgãos semelhantes da comunidade Européia e do Japão têm novos protocolos que devem ser seguidos para a liberação de uma droga, em especial se a sua estrutura for quiral. O uso de uma mistura racêmica para novos medicamentos só é permitido se todos os ensaios clínicos

¹ Thall, E. J. *Chem. Ed.* **1996**, 481.

² Pinheiro, F.; Ferreira, V. F. *Química Nova* **1998**, 21, 312.

e toxicológicos forem realizados com cada enantiômero isoladamente e comparados com aqueles envolvendo a mistura racêmica. O efeito destes novos protocolos foi imediatamente refletido no tempo e no custo para a liberação de uma nova droga quiral, e nas buscas por abordagens sintéticas mais eficientes e abrangentes.

Muitas Substâncias Enantiomericamente Puras (SEP) não são disponíveis em quantidades suficientes para atender a demanda industrial, e muitas SEP de interesse econômico não são naturais.³ Assim no início da década de 70, a síntese assimétrica, em substituição à resolução de racematos, ganhou destaque como método para o acesso a SEP, onde a união de estratégias e métodos químicos permite efetuar o controle tridimensional de um determinado centro quiral, possibilitando também a criação de novos centros quirais durante as etapas de uma síntese.

Durante décadas a questão de quiralidade e, conseqüentemente, da pureza enantiomérica foi um fator negligenciado pela comunidade científica (caso da talidomida) e pela indústria farmacêutica, visto que os métodos de síntese assimétrica, disponíveis até então não eram suficientes e os custos para a resolução dos racematos eram altos e oneravam substancialmente a produção industrial. Atualmente, um grande número de substâncias, são preparadas industrialmente através da síntese assimétrica, como exemplo, pode-se citar a *L*-Dopa que é um fármaco produzido através da hidrogenação com catalisadores de Rh ou de Ru utilizando a difosfina (*R,R*)-DIPAMP (Figura 2) como ligante quiral dissimétrico.⁴ Essa tendência deverá ser incrementada em um futuro próximo, em função da crescente intenção dos químicos orgânicos sintéticos em efetuar versões enantiosseletivas das reações orgânicas de modo a mimetizar a ação das enzimas.⁵

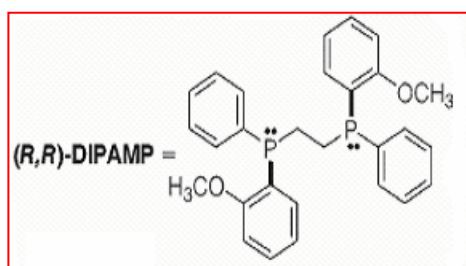


Figura 2: Ligante quiral dissimétrico

³ Wainer, I. W. *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*, Marcel Dekker Inc.; NY; **1993**.

⁴ Schmidt, T.; Baumann, W.; Drexler, H-J.; Arrieta, A.; Heller, D. *Organometallics* **2005**, 24, 3842.

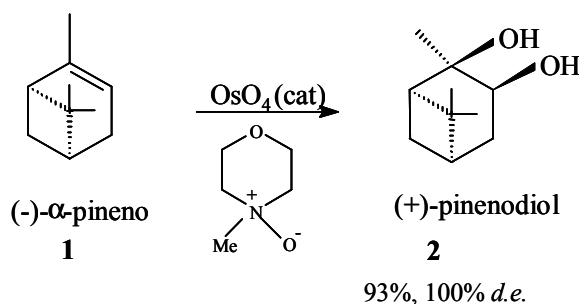
⁵ Wong, C. *Pure & Appl. Chem.* **1995**, 67, 1609.

Em síntese assimétrica, um composto enantiomericamente puro pode ser obtido através do uso de substratos quirais; auxiliares quirais; reagentes quirais e catalisadores quirais.

➤ Uso de substratos quirais

Esta foi a primeira metodologia empregada na literatura em síntese assimétrica sendo, por isso, um método de primeira geração.² De fato, essa abordagem foi bastante popularizada por Hannesian no início da década de 80 durante a síntese total de vários produtos naturais.⁶ Esta metodologia possibilita a formação de novos centros estereogênicos a partir de matérias-primas quirais (**1**) através de reações diastereosseletivas (Esquema 1). O uso de substratos quirais é uma abordagem bastante interessante economicamente para a síntese de moléculas-alvo específicas, pois a pureza óptica dos intermediários quirais é assegurada pela quiralidade do substrato.

Esquema 1

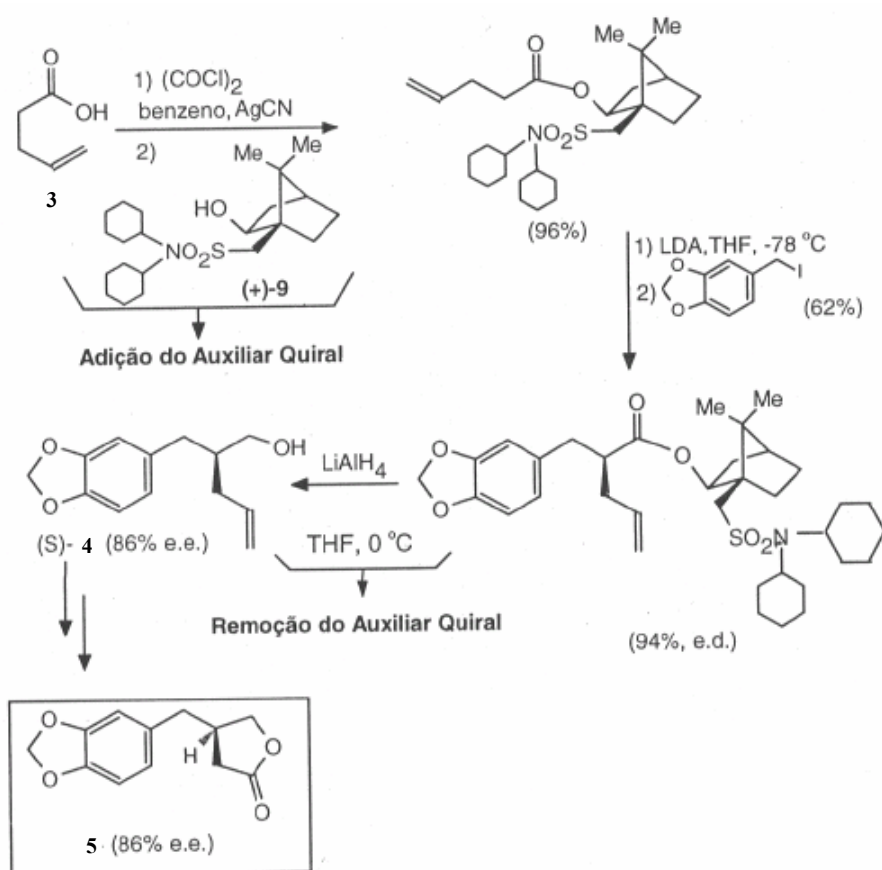


➤ Auxiliares Quirais

O emprego de auxiliares quirais é um método de segunda geração em síntese assimétrica e foi desenvolvido em meados da década de 80. Esta metodologia permite a formação de centros quirais a partir de matérias-primas aquirais (**3**) através de reações diastereosseletivas (Esquema 2). Para o uso em síntese assimétrica, um bom auxiliar quiral deve apresentar certas características: a adição e a remoção do auxiliar devem ser efetuadas por reações simples e em elevados rendimentos químicos; a etapa de transferência de quiralidade deve ocorrer em elevadas diastereosseletividades e, finalmente, auxiliares quirais enantioméricos devem conduzir, após a remoção do auxiliar, aos produtos correspondentes em estereosseletividades semelhantes.

⁶ Hannesian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon, Oxford, **1983**.

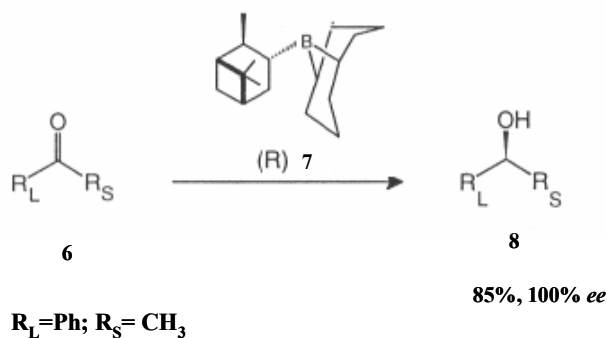
Esquema 2



➤ Reagentes Quirais

Embora a utilização de auxiliares quirais seja bastante empregada em síntese assimétrica, a necessidade de duas etapas adicionais (a adição e a remoção do auxiliar quiral) é uma característica pouco atraente do método. Isso pode ser evitado pelo emprego de reagentes quirais, que é um método de terceira geração. Nessa abordagem, um substrato pró-quiral (**6**) é diretamente convertido a um produto quiral (**8**) pelo uso de um reagente quiral- *R*-alpino-borano (**7**)- através de reações enantiosseletivas, conforme o exemplo descrito no esquema 3.

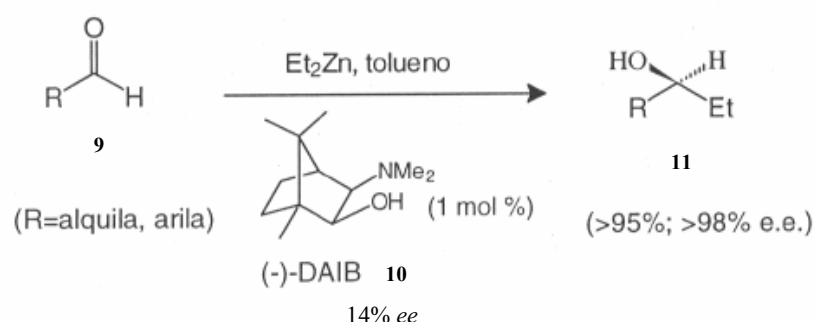
Esquema 3



➤ Catalisadores Quirais

A utilização de catalisadores quirais é uma abordagem de quarta geração em síntese assimétrica que vem sendo objeto de intensos esforços.² Nessa abordagem, um substrato pró-quiral (**9**) é diretamente convertido a um produto quiral (**11**) pelo uso de um reagente aquiral na presença de um catalisador quiral (**10**) (Esquema 4), os quais podem ser divididos em duas classes: sintéticos (por exemplo, organometálicos) e biológicos (microorganismos e enzimas).

Esquema 4



Uma nova classe e crescente tendência dessa abordagem consiste no emprego de ligantes quirais de baixas purezas ópticas, em quantidades catalíticas, levando a produtos de altas purezas enantioméricas, isso é denominado de amplificação cinética de quiralidade.⁸ Por exemplo, o uso do (-)-DAIB (**10**) em 14% de excesso enantiomérico (*e.e.*) leva à **11** em 98% *ee*.⁷

Em catálise assimétrica, somente uma pequena quantidade do ligante quiral (0,05 equivalentes em relação ao reagente aquiral)² é empregada, o que faz dessa abordagem um refinamento final em termos de síntese assimétrica. Contudo, em certos casos, uma maior quantidade do ligante quiral é necessária, seja para alcançar uma velocidade de conversão razoável ou para compensar perdas devido a reações laterais, de fato, algumas vezes o ligante quiral chega a ser utilizado em quantidades estequiométricas com o reagente aquiral,⁸ conforme foi descrito por Seebach e Weber,⁹ na adição de EtMgBr à acetofenona na presença de um equivalente de um diol como ligante quiral, uma vez que os reagentes de Grignard (EtMgBr) e os compostos organolítio (EtLi) adicionam-se rapidamente à

⁷ Noyori, R.; Kitamura, M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 49.

⁸ Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc., N. Y. **1994**.

⁹ Seebach, D.; Weber, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 84

carbonila, com isso um ligante quiral não pode ser usado em escala catalítica, pois o excesso desse organometálico reagiria com a carbonila pró-quiral levando ao álcool como uma mistura racêmica. Isso, evidentemente, causaria uma diminuição do excesso enantiomérico (*ee*) do álcool ao se usar o ligante quiral em escala catalítica.

Também é bastante descrito na literatura o uso de ligantes quirais dissimétricos (eixo C_2) em diversas reações sob catálise quiral. Por exemplo, a adição de organozinco a aldeídos pró-quirais é feita em altas purezas ópticas (>90% *ee*) na presença de um ligante (Figura 3), derivado do ácido tartárico complexado com $Ti(O^iPr)_4$.¹⁰

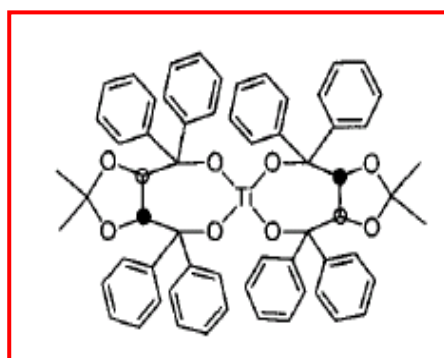


Figura 3: Ligante quiral sintetizado a partir do (*R,R*)-ácido tartárico

Algumas dificuldades maiores se impõem quanto ao uso de catalisadores quirais em síntese assimétrica: uma é devida ao número até hoje restrito de reações estudadas.⁸ Outra diz respeito aos custos dos ligantes quirais, especialmente quando esses são empregados em quantidades estequiométricas. De fato, muitas dessas substâncias ou não são comerciais ou são de custo muito elevado. Outra dificuldade é que, na maioria das reações até hoje estudadas, não se conhecem os ciclos catalíticos, isto dificulta enormemente a compreensão do curso estereoquímico da reação, bem como a previsão das configurações absolutas dos produtos. Em contrapartida, a possibilidade de uso de ligantes quirais em quantidades catalíticas é bastante atraente para os processos industriais em larga escala, onde o fator custo é crítico.

O desenvolvimento de novos sistemas catalíticos é até agora baseado principalmente em experimentação e erro, e o conhecimento do que constitui um catalisador seletivo e ativo é extremamente importante. A mais importante tarefa deste campo de pesquisa é provavelmente aumentar a compreensão de como a quiralidade é transferida do catalisador

¹⁰ Seebach, D.; Behrendt, L.; Felix, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1008.

para o produto e como aplicar este conhecimento no desenvolvimento de novos sistemas catalíticos.

Dentro da classe de catalisadores utilizados em síntese assimétrica, merecem grande destaque os *reagentes quirais de enxofre* por apresentar grande potencial em transmitir quiralidade para outros centros e alta estabilidade configuracional, em virtude do grupo sulfínica, sendo capaz de reagir através de uma conformação rígida.¹¹

1.1- Reagentes Quirais de Enxofre

Os reagentes quirais de enxofre (**RQS**) têm recebido muita atenção desde a década de 60. Inicialmente estes compostos serviam como moléculas modelo em estudos de mecanismo e estereoquímica na substituição nucleofílica no centro do enxofre, mais tarde, notou-se que eles apresentam grande valor em síntese assimétrica, onde muitas reações podem ser eficientemente estereocontroladas por auxiliares quirais de enxofre que podem ser removidos sob condições suaves por redução ou métodos de eliminação. Um grande número de procedimentos para a síntese de compostos de enxofre enantiomericamente puros tem sido desenvolvido, especialmente de estruturas de enxofre tri e tetracoordenada.¹²

Os **RQS** são resultados de grande impacto na literatura, onde nas últimas três décadas mais de 40 diferentes classes¹² foram descritas na literatura química e inúmeras sínteses assimétricas mediadas por estes compostos são aplicadas em laboratórios acadêmicos e industriais para a obtenção de materiais quirais em produtos naturais, fármacos e agroquímicos. Como exemplos de **RQS**, têm-se as *sulfoximinas* (**12**), *sulfiniminas* (**13**), *sulfinamidas* (**14**) e *sulfóxidos* (**15**) (Figura 4).

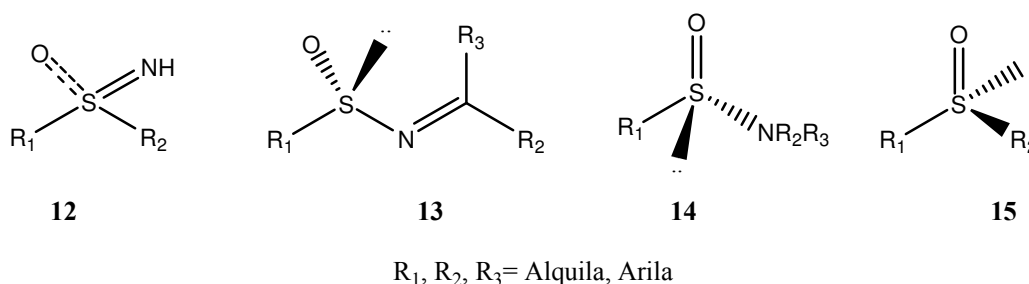


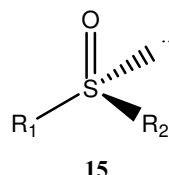
Figura 4: Reagentes quirais de enxofre

¹¹ Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717.

¹² Mikolajczk, M.; Drabowicz, J.; Kielbasinski, P. *Chiral Sulfur Reagents*, CRC Press, N. Y. **1997**.

Pode-se destacar os sulfóxidos quirais (**15**), como um dos **RQS** bastante utilizado em síntese assimétrica.

1.1.1- Sulfóxidos Quirais (**15**)



R₁, R₂= Alquila, Arila

A utilização de sulfóxidos enantiomericamente puros em síntese assimétrica vem recebendo atenção crescente por parte da comunidade científica, devido aos excelentes resultados que este grupo funcional tem proporcionado na obtenção de moléculas opticamente ativas. Nas últimas décadas, o grupo sulfinila tem sido empregado em diversos tipos de reações, com resultados que se podem qualificar como excelentes. A publicação de diversos artigos de revisão dedicados a este grupo de compostos, constitui uma prova inequívoca da sua enorme importância.¹³ As razões desse crescente interesse no uso dos sulfóxidos se devem, basicamente, a três motivos:

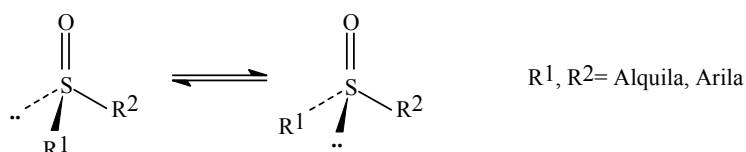
- Elevada estabilidade óptica;
- Eficiência na transferência de informação quiral;

¹³(a) Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185. (b) Mikolajczyk, M.; Drabowicz, J. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 333. (c) Posner, G. H. en *Asymmetric Synthesis*; vol 2; Ed. J. D. Morrison, Academic Press, Inc.: London, **1983**, capítulo 8, p. 225-241. (d) Barbachyn, M. R.; Johnson, C. R. en *Asymmetric Synthesis*; vol 4; Ed. J. D. Morrison; Academic Press, Inc.: London, **1983**; capítulo 2, p. 227-261. (e) Kresze, G. en *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl); Ed. D. Klamann, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **1985**; p. 669-886. (f) Andersen, K. K. en *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*; Eds. S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M. Stirling; John Wiley & Sons: New York, **1988**, capítulo 3, p. 55-94. (g) Posner, G. H. en *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*; Eds. S. Patai, Z. Rappoport C. J. M. Stirling; John Wiley & Sons: New York, **1988**, capítulo 16, p. 823-849. (h) Solladié, G. en *Comprehensive Organic Synthesis*, vol 6; Eds. B. M. Trost, I. Fleming; Pergamon Press: Oxford, **1991**; capítulo 3 p. 133-164. (i) Walker, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 961. (j) Solladié, G.; Carreño, M. C. en *Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects*; Ed. P. C. B. Page; Academic Press: New York, **1995**; capítulo 1, p. 1-57. (k) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717. (l) García Ruano, J. L.; Carretero, J. C.; Carreño, M. C.; Martín Cabrejas, L. M.; Urbano, A. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 925. (m) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1339. (n) Allin, S. M.; Shuttleworth, S. J.; Page, P. C. B. *Organosulfur Chem.* **1998**, *2*, 97. (o) Fernández de la Pradilla, R.; Viso, A.; *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1998**, *2*, 343. (p) Baird, C. P.; Rayner, C. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1973. (q) García Ruano, J. L.; Cid, M. B. *Top. Curr. Chem.* **1999**, *204*, 1. (r) Solladié, G. *Enantiomer* **1999**, *4*, 183. (s) Arai, Y. *Rev. Heteroat. Chem.* **1999**, *21*, 65. (t) Carretero, J. C.; Gómez Arrayas, R.; Díaz Buezo, N.; Garrido, J. L.; Alonso, I.; Adrio, J. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1999**, *153-154*, 259. (u) Procter, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, *4*, 335. (v) Wang, C-C.; Huang, H-C.; Reitz, D. B. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34*, 271. (w) Solladié, G. *Heteroat. Chem.* **2002**, *13*, 443. (x) García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Heteroat. Chem.* **2002**, *13*, 453. (y) Rodríguez, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2881. (z) Delouvrie, B.; Fensterbank, L.; Nájera, F.; Malacria, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *21*, 3507. (aa) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *ARKIVOC* **2002**, *11*, 79. (ab) Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladié, G. *ARKIVOC* **2003**, *7*, 328. (ac) Fernández, I.; Khiar, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651. (ad) Westwell, A. D.; Rayner, C. M. *Organosulfur Chem.* **1998**, *2*, 157

- Acessibilidade em ambas às formas enantioméricas.

Os sulfóxidos quirais apresentam uma estrutura piramidal e os parâmetros de ativação para inversão piramidal de inúmeras séries de sulfóxidos têm sido determinados.¹⁴ Os valores mostram que em muitos casos, a estereomutação térmica do sulfóxido (Esquema 5) ocorre na faixa de 200°C, por isso, apresentam uma notável estabilidade óptica.¹⁰

Esquema 5



Vários métodos químicos como a resolução óptica, oxidação assimétrica e síntese assimétrica, têm sido desenvolvidos para a síntese de sulfóxidos quirais em vários estados de pureza óptica. Os mais utilizados, são os métodos baseados em oxidação assimétrica de sulfetos pró- quirais e síntese assimétrica.

O primeiro exemplo de oxidação assimétrica de sulfeto para sulfóxido foi descrito por Kagan *et al.*¹⁵ e Modena *et al.*¹⁶, usando reagente de Sharpless [Ti(OⁱPr)₄/(+)- DET/*t*-BuOOH] modificado. O desenvolvimento desta metodologia, substituindo o oxidante por hidroperóxido de cumeno, mostrou um aumento na pureza óptica do sulfóxido resultante. Nestas condições o sulfóxido de arila- metila foi obtido em 89- 90% *ee*. A metodologia de Kagan *et al.*¹⁵ tem sido aplicada na síntese em larga escala de um sulfóxido biologicamente ativo - RP 73163,¹⁷ sendo obtido com rendimento de 81% e >99% *ee* (Esquema 6).

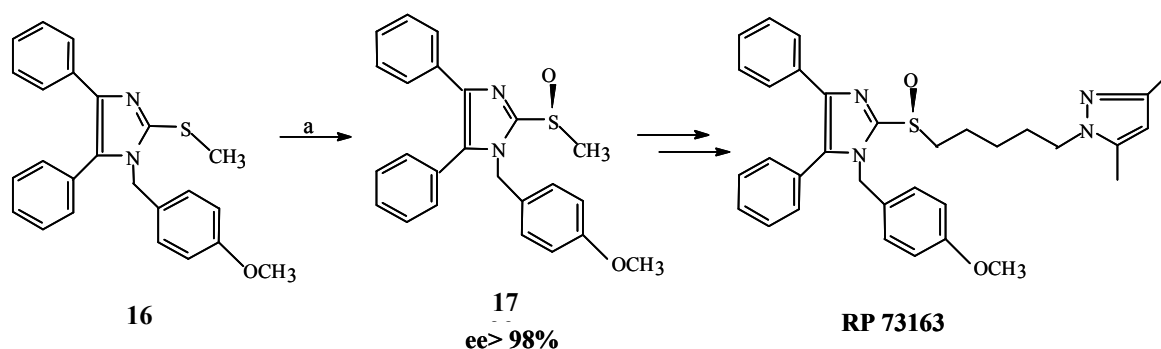
¹⁴ Rayner, D. R.; Gordon, A. J.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4854.

¹⁵ Pitchen, P.; Dunach, E.; Deshmukh, N. N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188.

¹⁶ Di Fúria, F.; Modena, G.; Seraglia, R. *Synthesis* **1984**, 325.

¹⁷ Pitchen, P.; France, C. J.; McFarlane, I. M.; Newton, C. G.; Thompson, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 485.

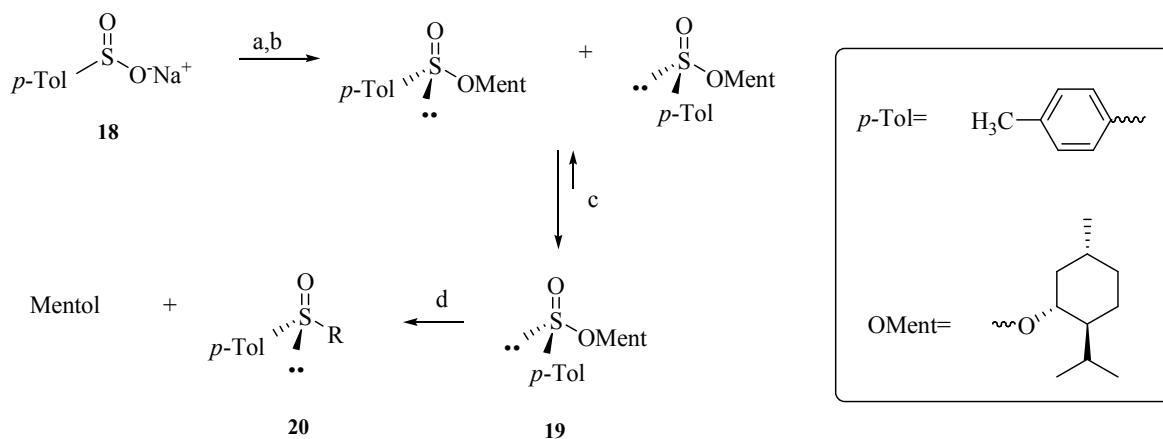
Esquema 6



(a) $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0,5 eq), *d*-DET (1 eq), $\text{PhC}(\text{CH}_3)_2\text{OOH}$, CH_2Cl_2 , -20°C (75%)

A metodologia mais utilizada para a síntese de sulfóxidos quirais é a síntese de Andersen¹⁸ que está baseada na substituição nucleofílica do diastereoisômero puro (*SS*)-*p*-toluenosulfonato de mentila (**19**) (Esquema 7) com reagentes de Grignard, o qual ocorre com completa inversão de configuração no átomo de enxofre. Este método clássico tem sido extensivamente usado para preparar sulfóxidos opticamente ativos de alquila-arila ou diarila e o uso de outros nucleófilos organometálicos, permitem a síntese de uma variedade de sulfóxidos enantiomericamente puros.

Esquema 7

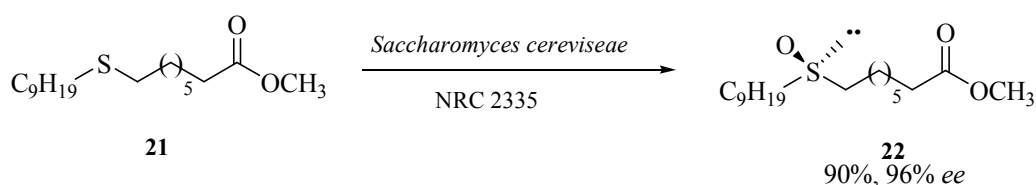


(a) SOCl_2 , éter, 25°C ; (b) (-)- Mentol, Py, éter, t.a.; (c) cristalização acetona/HCl conc (2 gotas)/ -20°C ;
 (d) RMgX (R= Alquila, Arila)

¹⁸ Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 93.

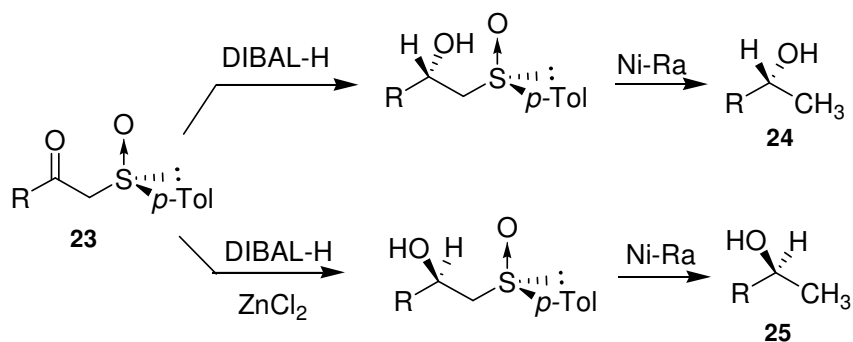
Os sulfóxidos quirais também podem ser obtidos a partir da oxidação enantiosseletiva de um sulfeto pró-quiral (**21**) mediada por microorganismos (*Saccharomyces cerevisiae*) (Esquema 8), sendo um dos métodos mais direto para a síntese de sulfóxidos com elevados *ee* (**22**). Os resultados promissores obtidos a partir desta sulfoxidação, sugerem um grande interesse em isolar microorganismos e usá-los na oxidação enantiosseletiva de sulfetos.¹⁹

Esquema 8



A versatilidade sintética dos sulfóxidos facilita manipulações posteriores sobre os compostos resultantes, característica esta, que não é permitida por outros auxiliares quirais. Entre as numerosas reações que os sulfóxidos apresentam eficazes, podem-se destacar as reduções de β -cetossulfóxidos (**23**) que permitem um acesso estereocontrolado a metil-carbinóis (**24** e **25**) com excelente indução assimétrica, depois da eliminação redutora do grupo sulfinila, utilizando Ni (Raney) (Esquema 9).

Esquema 9



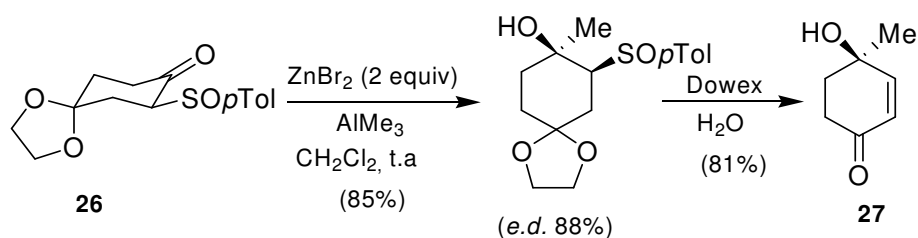
Esta metodologia permite a síntese dos dois carbinóis (**24** e **25**) com configuração absoluta oposta, elegendo apenas o sistema de redução adequado (DIBAL-H ou DIBAL-

¹⁹ Fernández, I.; Khair, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651.

H/ZnCl₂). Esta rota pode ser aplicada em sínteses de produtos naturais que apresentam esse tipo de função tanto em esqueletos acíclicos²⁰ como macrocíclicos.²¹

Outros tipos de adições nucleofílicas sobre β-cetossulfóxidos, como a reação com trimetil alumínio²² ou cianeto de dietil alumínio²³ e carbânions estabilizados de lítio,²⁴ leva à formação de carbinóis terciários altamente funcionalizados de forma estereosseletiva. Como exemplo de aplicação destas reações em síntese de produtos de interesse biológico, se encontra a obtenção de metilcarbinóis cíclicos^{22b} **27** (Esquema 10), que é um componente volátil presente em algumas plantas.

Esquema 10



Recentemente, o grupo sulfinila está sendo utilizado com êxito em reações assimétricas catalisadas por metais de transição.^{13ac} Podem-se destacar as reações de Heck assimétricas²⁵ (Esquema 11) e reações de Pauson-Khand^{13y} (Esquema 12), como os melhores resultados obtidos nesse campo.

²⁰ (a) Solladié, G.; Almario, A.; Colobert, F. *Synlett* **1992**, 167. (b) Solladié, G.; Huser, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 255.

²¹ (a) Solladié, G.; Rubio, A.; Carreño, M. C.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 187. (b) Solladié, G.; Maestro, M. C.; Rubio, A.; Pedregal, C.; Carreño, M. C.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2317 (c) Solladié, G.; Gerber, C. *Synlett* **1992**, 449.

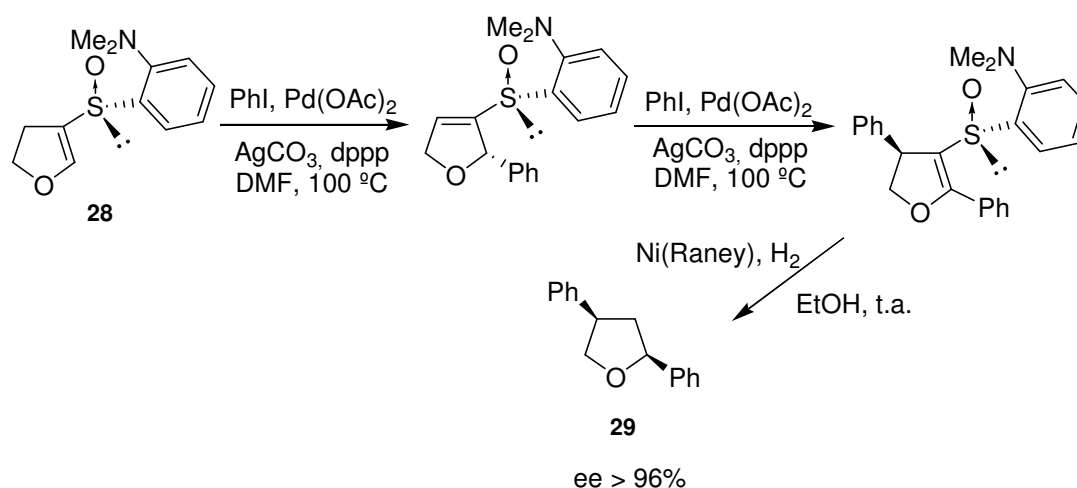
²² (a) Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Maestro, M. C.; Pérez González, M.; Bueno, A. B.; Fischer, J. *Tetrahedron* **1993**, 49, 11009. (b) Bueno, A. B.; Carreño, M. C.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3737.

²³ (a) García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3195. (b) García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez, J. H. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7235. (c) Escribano, A.; García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez, J. H. *Tetrahedron* **1994**, 50, 7565. (d) García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H.; Rubio Flamarique, A. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3503. (e) Cifuentes García, M.; García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 859.

²⁴ García Ruano, J. L.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Martín Castro, A. M.; Reithby, P. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4385.

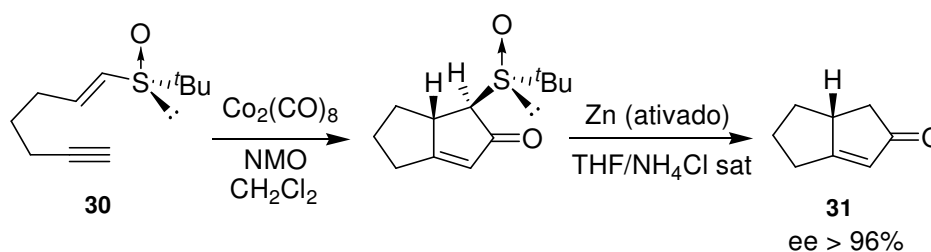
²⁵ (a) Díaz, N. Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7129. (b) Díaz, N.; García, O.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1451. (c) Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2001**, 60, 4453.

Esquema 11



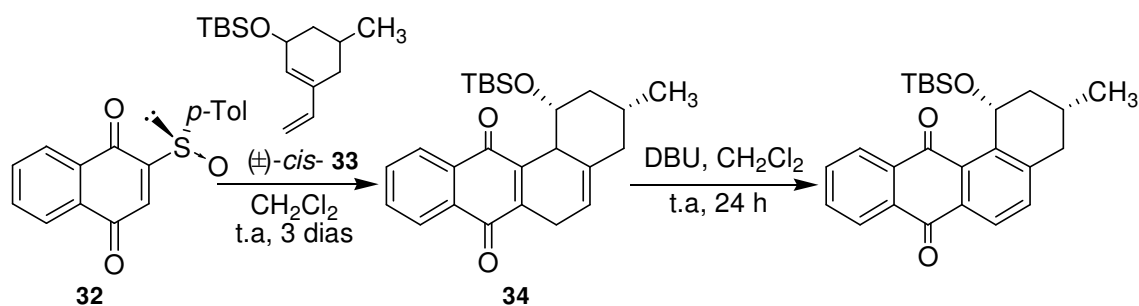
No primeiro caso, o grupo 2-(*N,N*-dimetilamino)-fenilsulfonila do 4,5-dihidrofurano **28**, permite duas reações de Heck sucessivas para originar, depois de desulfonilar e hidrogenar, o *cis*-2,4-difeniltetraidrofurano **29** enantiomericamente puro (Esquema 11). Já nas reações de Pauson-Khand, o processo intramolecular sobre *tert*-butilsulfoniléninos (**30**), tem mostrado como um excelente procedimento para sintetizar cetonas cíclicas enantiomericamente puras (**31**) em apenas duas etapas reacionais (Esquema 12).

Esquema 12



Outro tipo de reação que utiliza com êxito o grupo sulfonila, são as reações de cicloadição de derivados quirais de quinona enantiomericamente pura, com um cicloexeno substituído (Esquema 13). A reação entre a (*SS*)-2-*p*-toluilsulfonil-1,4-naftoquinona (+)-**32** e vinilcicloexeno **33** adequadamente substituído leva à quinona tetracíclica **34**, através de um processo de cicloadição e eliminação do sulfóxido.

Esquema 13



Esta metodologia foi aplicada com êxito, na síntese de diversos antibióticos do grupo das anguciclinonas, especificamente a (+)-rubiginona B₂ e a (+)-ocromicinona,²⁶ assim como a (-)-8-desoxitetrangomicina,²⁷ (Figura 5).

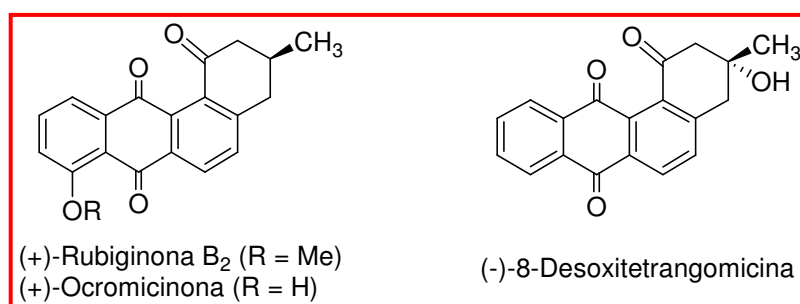


Figura 5: Anguciclinonas obtidas a partir de sulfinilquinonas enantiopuras

Como foi possível observar, os reagentes quirais de enxofre apresentam uma vasta aplicabilidade, uma vez que participam de inúmeras reações sintéticas com obtenção de produtos enantiomericamente puros. E é devido à importância destes derivados, que os mesmos foram utilizados nesta tese de doutorado como indutores quirais em reações bem diferenciadas do tipo: “Reações de adição de cupratos quirais”; “Reações de adição de organozinco a aldeídos” e “Síntese estereosseletiva de cicloexanonas e cicloexenonas polisubstituídas”, haja vista a finalidade de obter produtos opticamente ativos e que apresentem atividade biológica.

A seguir, será abordada cada reação onde os derivados sulfinilas foram utilizados como indutores quirais.

²⁶ Carreño, M. C.; Urbano, A.; Di Vitta C *Chem. Commun.* **1999**, 817.

²⁷ Carreño, M. C.; Urbano, A.; Di Vitta C *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 906.

1.2- Reações de adição de cuprato quiral

Os reagentes de organocobre têm se destacado muito dentro do cenário da química orgânica, devido a sua habilidade em participar de várias reações, que levam à formação de novas ligações carbono-carbono,²⁸ sendo a reação de adição conjugada a cetonas α,β -insaturadas, usualmente denominada de *Reações de Michael*, uma das mais versáteis.^{29,30} Dentre todos os reagentes organometálicos de metais de transição, os derivados de cobre são com certeza, os mais utilizados pelos químicos orgânicos sintéticos.³¹

O primeiro reagente de organocobre foi preparado em 1923 por M. René Reich,³² que tratou CuI com PhMgBr para obter PhCu. Gilman *et al.*³³ também prepararam PhCu a partir de CuI, e em adição prepararam MeCu a partir de CuI, CuCl e CuSCN.³⁴ Quando os organocupratos foram introduzidos em metodologias sintéticas por House e Whitesides³⁵ e Corey e Posner,³⁶ adotou-se o CuI como precursores de rotina.³⁷ House mais tarde utilizou CuBr.SMe₂³⁸ e Lipshutz *et al.* adotaram CuCN como sais de Cu (I) utilizados em reações de organocobre.³⁹

Dentre os reagentes de cobre, destacam-se os cupratos de ordem inferior e os cupratos de ordem superior. O que distingue basicamente estes dois tipos de reagentes é a natureza mono- e dianiônica de seus “clusters” que está associado ao número de adição de equivalentes do organolítio ao sal de cobre correspondente,³⁹ onde um equivalente do organolítio é necessário para a formação da espécie de ordem inferior e a adição de outro equivalente gera a espécie de ordem superior (Esquema 14). Os estudos mais recentes na área de organocupratos têm se concentrado em cupratos de ordem superior, devido a sua maior reatividade frente a uma série de substratos.

²⁸ Ogle, C. A.; Human, J. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3281.

²⁹ Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur J. Org. Chem.* **2002**, 3221.

³⁰ Ahn, K. H.; Klassen, R. B.; Lippard, S. J. *Organometallics* **1990**, *9*, 3178.

³¹ Collman, J. P.; Hegedus, L. S. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, **1980**.

³² Reich, M. R. *Comptes rendus* **1923**, *177*, 322.

³³ Gilman, H.; Straley, J. M. *Recueil Trav. Chim. Pays- Bas* **1936**, *55*, 821.

³⁴ Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630.

³⁵ House, H. O.; Respass, W. L.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3128.

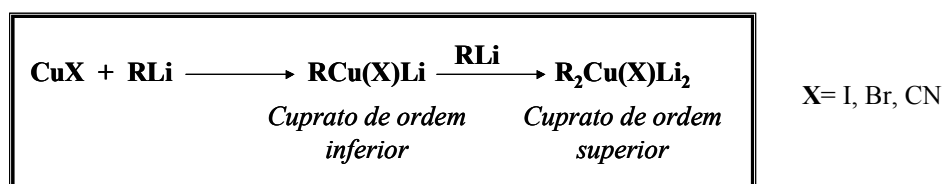
³⁶ Corey, E. J.; Posner, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3911; **1968**, *90*, 5615.

³⁷ Bertz, S. H.; Gibson, C. P.; Dabbagh, G. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4251.

³⁸ House, H. O.; Chu, C. Y.; Wilkins, J. M.; Umen, M. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1460.

³⁹ Lipshutz, B. H. *Synlett*, **1990**, 119.

Esquema 14



A maioria das reações envolvendo organocupratos consome apenas um dos grupamentos **R** pertencente ao complexo de cobre, enquanto que o outro ligante residual **R** tende a ser hidrolisado na extração e, portanto, perdido. Quando o grupo R ligado ao cobre é de difícil obtenção ou é caro, esse “desperdício” contribui para que o processo como um todo seja pouco atrativo.

Com o intuito de solucionar este problema, foram desenvolvidos ligantes não-transferíveis ou residuais (**R_R**) que permanecem ligados ao cobre, enquanto que ligantes transferíveis (**R_T**) são transferidos seletivamente.⁴⁰ Dessa maneira, evita-se que ligantes “valiosos” sejam perdidos e aumenta-se a eficiência total da reação com organocupratos. Dentre os ligantes residuais (**R_R**), os mais utilizados são os grupamentos tienila, imidazoíla e íon acetileto.⁴¹

Os sais de Cu (I) promovem a adição conjugada de reagentes organometálicos a cetonas α,β- insaturadas, que é uma das reações mais importantes na formação de novas ligações carbono-carbono.²⁸ O primeiro exemplo desse tipo de reação foi descrito por Kharasch e Tawney⁴² em 1941, e envolvia a adição de MeMgBr a isofrona em presença de quantidades catalíticas de CuCl, desde então, vários outros exemplos foram publicados.⁴³

A escolha do reagente de cobre é uma das variáveis que deve ser considerada ao efetuar uma reação de Michael, pois estes reagentes apresentam reatividades diferentes e podem fornecer subprodutos indesejáveis ao final da reação, tais como produtos de adição 1,2. A escolha do solvente também pode ser crítica, THF geralmente torna a reação de adição 1,4 lenta, devido à capacidade do THF em ocupar um dos sítios de coordenação do cobre. A alternativa mais indicada como solvente é o éter etílico, que é uma base de Lewis fraca e, portanto, propicia um aumento na reatividade do cuprato. A escolha de um

⁴⁰ Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Org. React.* **1992**, 41, 135.

⁴¹ Malmberg, H.; Nilsson, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3823.

⁴² Kharasch, M. S.; Tawney, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2308.

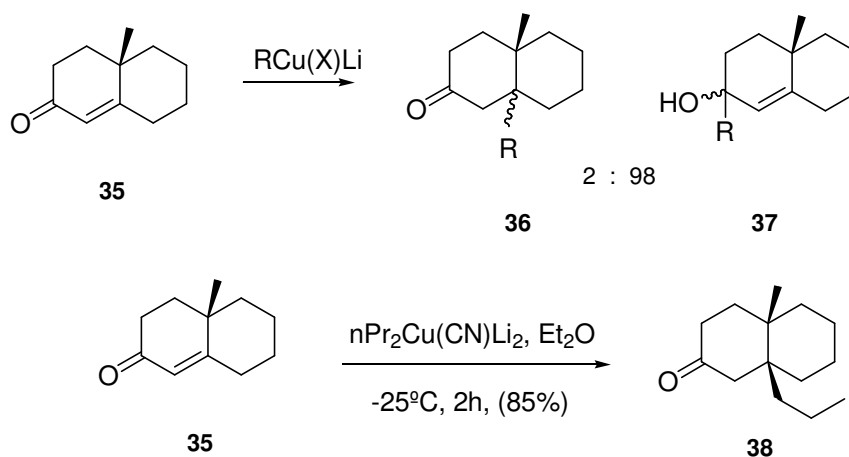
⁴³ Caprio, V. *Letters in Org. Chem.* **2006**, 3, 339.

determinado aditivo, compatível com o cuprato em questão, também pode ser decisivo no aumento da reatividade ou na estabilização do cuprato.

Os cupratos de ordem inferior são geralmente os reagentes escolhidos para realizar adições 1,4 a enonas.⁴⁰ Entretanto, quando o substrato possui uma estrutura que dificulte sua reação de Michael com esses cupratos, os reagentes de ordem superior quase sempre aparecem como a melhor alternativa a ser seguida.³⁹ Por serem mais reativos que seus análogos “inferiores”, os cupratos de ordem superior são capazes de reagir com enonas β,β -disubstituídas em THF, e fornecer altos rendimentos da cetona alquilada.³⁹

Uma reação interessante é a reação da cetona cíclica (**35**) com alquilcupratos. Quando exposta a cupratos de ordem inferior, como por exemplo RCu(X)Li , observou-se formação apreciável dos adutos de adição 1,2 (**37**). Quando **35** reagiu com $n\text{Pr}_2\text{Cu(CN)Li}_2$ (cuprato de ordem superior) em éter, o produto de adição 1,4 (**38**) foi obtido exclusivamente em 85% de rendimento⁴⁴ (Esquema 15).

Esquema 15



Diversos experimentos foram realizados a fim de verificar quais grupos se comportariam como R_R e quais se comportariam como R_T em reação com enonas. Verificou-se que os grupos metila e 2-tienila são os melhores R_R para a reação de Michael.⁴⁵

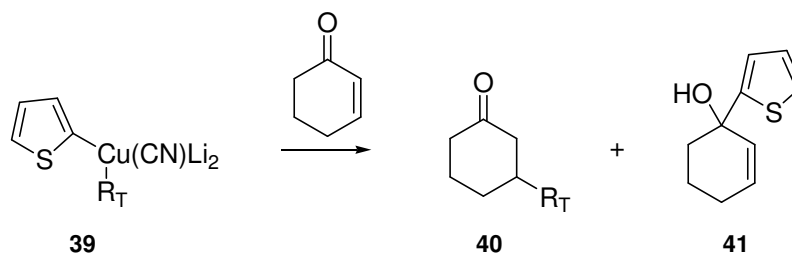
Ambos os grupos metila e 2-tienila, conferem ao cuprato misto excelente seletividade quanto à transferência de R_T . Entretanto ambos apresentam alguns problemas. O cuprato misto contendo o grupo metila como R_R sempre fornece o produto de adição 1,4 em altos

⁴⁴ Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3938.

⁴⁵ Hooz, J.; Layton, R. B. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1626.

rendimentos, embora algumas vezes observe-se a transferência de $\mathbf{R_R}$ para o substrato. Já o cuprato misto contendo o ligante 2-tienila apresenta-se bem mais seletivo, virtualmente não ocorre transferência de $\mathbf{R_R}$ neste caso. O problema com $\text{R_T}(2\text{-Th})\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ (**39**) é a diminuição de reatividade, por exemplo, quando o cuprato $\text{R_T}(2\text{-Th})\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ reage com cetonas α,β -insaturadas, observa-se a formação dos produtos de adição 1,4 de $\mathbf{R_T}$ (**40**) e, surpreendentemente, adição 1,2 de 2-tienila (**41**)⁴⁶ (Esquema 16).

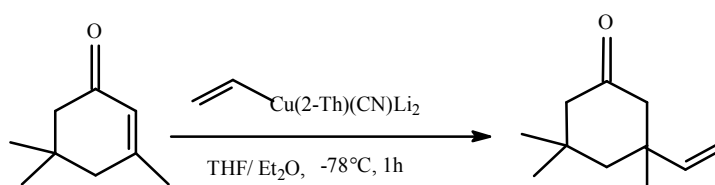
Esquema 16



Felizmente existem maneiras de contornar este problema e de obter altos rendimentos de adição 1,4 de $\mathbf{R_T}$. Os cupratos de ordem superior, assim como os reagentes neutros de organocobre, são compatíveis com alguns ácidos de Lewis. Essa associação frequentemente leva a um aumento de reatividade da espécie de cobre frente a uma série de eletrófilos. Com base nesse fato, um estudo sistemático foi realizado a fim de verificar quais ácidos de Lewis seriam compatíveis com os cianocupratos de ordem superior. Estabeleceu-se como reação padrão aquela entre $\text{vinil}(2\text{-Th})\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ com isoferona em uma mistura THF/éter a -78°C (Tabela 1). Dentre os ácidos de Lewis testados nessas condições, apenas o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ apresentou resultados satisfatórios (Tabela 1).⁴⁷

⁴⁶ Lipshutz, B. H.; Kozlowski, J. A.; Parker, D. A.; Ngyuen, S. L.; McCarthy, K. E. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 285, 437.

⁴⁷ Lipshutz, B. H.; Parker, D. A.; Kozlowski, J. A.; Ngyuen, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5959.

Tabela 1: Reações de cupratos mistos em presença de ácidos de Lewis

Ácido de Lewis	Rendimento (%)
Nenhum	<5
AlF ₃	0
AlCl ₂ Et	12
AlClEt ₂	8
BF ₃ ·Et ₂ O	98
B(OCH ₃) ₃	1
LiBr	0
LiClO ₄	0
SnCl ₄	0
TiCl ₄	0
Ti(OiPr) ₄	0
ZnCl ₂	0

Muitos dos ácidos de Lewis testados foram totalmente incompatíveis com o cuprato, decompondo-o imediatamente.

Embora existam diversos estudos relacionados com investigações mecanísticas de reagentes de organocobre,⁴⁸ pouco se sabe ao certo sobre os mecanismos de reação dessa classe de compostos. A diversidade de espécies de cobre existentes, assim como as inúmeras variáveis na preparação desses reagentes (solvente, concentração, temperatura, presença de aditivos) dificultam sobremaneira a homogeneização dos resultados.

1.3- Adição de organozinco a aldeídos

Uma das reações mais importantes em síntese assimétrica é a adição enantiosseletiva de reagentes organometálicos a aldeídos, gerando álcoois secundários opticamente ativos. Estes álcoois merecem grande destaque, pois estão presentes em muitos compostos naturais com atividade biológica e materiais como os cristais líquidos. São também importantes

⁴⁸ Posner, G. H. *Org. React.* **1975**, 22, 253.

intermediários sintéticos para várias funcionalidades, como haletos, aminas, éster, éter, entre outros.⁴⁹

Os dois métodos mais importantes para a síntese destes álcoois são a alquilação enantiosseletiva de aldeídos, isto é, adição de reagentes organometálicos a aldeídos⁵⁰ e a redução enantiosseletiva de cetonas. A primeira reação pode ser, ao mesmo tempo, responsável pela formação de álcoois opticamente ativos, bem como a construção do esqueleto carbônico do álcool (formação de ligação carbono-carbono). Nas últimas três décadas, um número considerável de reações de alquilação de compostos carbonílicos altamente enantiosseletivas foram desenvolvidas pela combinação apropriada de reagentes organometálicos e ligantes quirais (**L***). Com isso, muitas reações seletivas têm usado **L*** em quantidades estequiométricas ou em excesso, mas o objetivo maior tem sido a obtenção de uma indução assimétrica, utilizando-se quantidades catalíticas.⁵¹

O estudo para a utilização de novos **L*** em quantidade catalítica tem sido bastante intenso nos últimos anos, sendo um desafio constante para os químicos orgânicos sintéticos. A estratégia adotada para levar a síntese destes **L*** deve envolver menor número de etapas sintéticas, matérias-primas de baixo custo e de boa disponibilidade e utilizar reações estereosseletivas, ou seja, que levem ao produto final em elevados excessos enantioméricos (*ee's*).

Mukaiyama *et al.*^{52, 53} descreveram a adição enantiosseletiva de alquilítio e dialquilmagnésio a aldeídos na presença de um sal de lítio de um álcool diamino quiral (**42**) derivado da (*S*)-prolina, em bons rendimentos (Esquema 17).

⁴⁹ Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833.

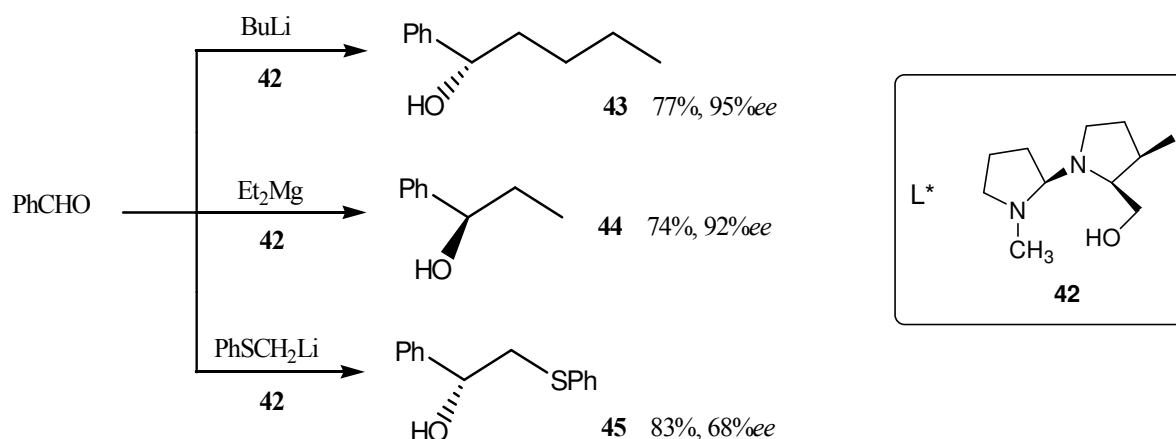
⁵⁰ Review: Solladié, G. *In Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: New York, 1983; Vol. 2A, Chapter 6.

⁵¹ Rodrigues, O. E. D. *Organoselênio em síntese assimétrica: Reações multicomponentes e catálise em adição de dietilzinco em aldeídos*, Tese de Doutorado, Santa Maria, **2003**.

⁵² Mukaiyama, T.; Soai, K.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1978**, 219.

⁵³ Soai, K.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 3371.

Esquema 17



Outros **L*** inéditos com elevada enantiosseletividade têm sido descritos para adição de organolítio, reagentes de Grignard e organotitânio a aldeídos.⁵⁴ Em muitos casos, o **L*** pode ser recuperado e reaproveitado. Estes métodos requerem uma certa quantidade do **L*** para obter uma elevada enantiosseletividade, porque estes reagentes organometálicos, até mesmo sem a influência do **L***, reagem com aldeídos formando álcoois racêmicos. Portanto, adição enantiosseletiva de reagente organometálico a aldeídos representa um grande desafio.

Os ligantes quirais que apresentam em sua estrutura átomos doadores de elétrons tais como nitrogênio e oxigênio, coordenam com o metal do reagente organometálico formando um complexo quiral, onde sua nucleofilicidade e basicidade são algumas vezes mais fortes do que aquelas do reagente organometálico original.⁴⁶

Recentemente, a alilação de compostos carbonílicos mediados por índio tem sido um dos métodos mais utilizados para preparar álcoois homoalílicos,^{55, 56} devido seu uso versátil em síntese de compostos com atividade biológica. As reações promovidas por índio são mais atrativas frente a outros metais, devido aos compostos de organoíndio serem menos sensíveis ao ar e a umidade, e significativamente menos tóxicos.

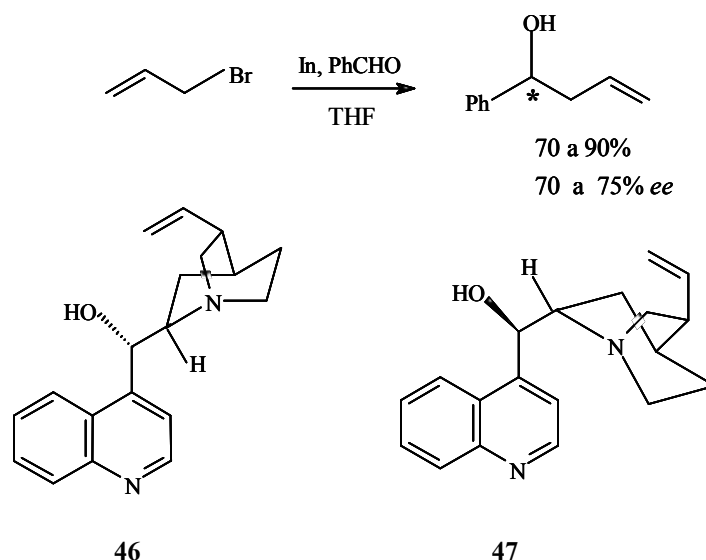
⁵⁴ Mazaleyra, J. P.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4585.

⁵⁵ Loh, T.-P.; Zhou, J.-R.; Yin, Z. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 1855.

⁵⁶ Hirayama, L. C.; Gamsey, S.; Knueppel, D.; Steiner, D.; DeLaTorre, K.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2315.

Loh *et al.*⁵⁵ descreveram a alilação de aldeídos em THF mediada por In, utilizando **46** e **47** como ligantes quirais (Esquema 18). A reação foi conduzida por 2 horas a -78°C e o álcool homoalílico foi obtido em bons rendimentos e bons *ee*'s.

Esquema 18



O grupamento alila presente no álcool homoalílico, também pode ser proveniente de adições enantiosseletivas de alilsilanas⁵⁷, alilestananas⁵⁸ e alilboranas⁵⁹ a aldeídos. Como exemplo, podemos citar a elevada enantiosseletividade, descrita por Lu *et al.*⁶⁰, em reação de adição de alitributilestanana (**48**) (Esquema 19) a aldeídos, utilizando 20 mol% do ligante quiral **49**, levando ao álcool homoalílico **50** em 81% de rendimento e 92 % *ee*.

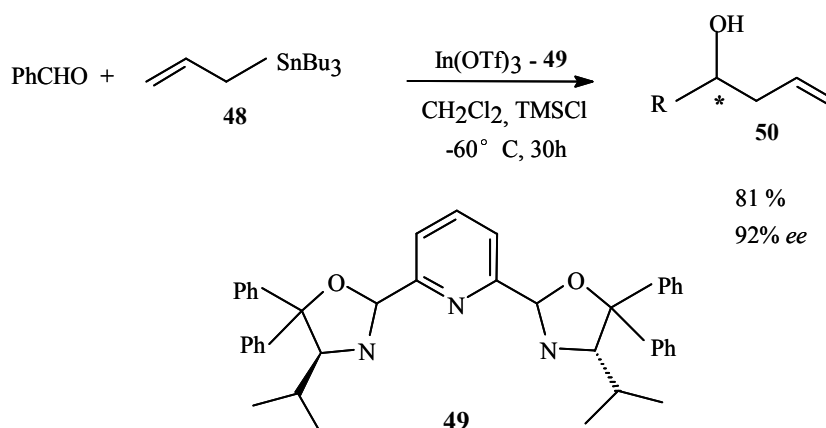
⁵⁷ (a) Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 16, 1295. (b) Aoki, K.; Shimada, T.; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1771.

⁵⁸ (a) Mukaiyama, T.; Harada, T. *Chem. Lett.* **1981**, 1527. (b) Shimada, Y.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 786.

⁵⁹ (a) Kramer, G. W.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2292. (b) Yamamoto, Y.; Hara, S.; Suzuki, A. *Synlett* **1996**, 883.

⁶⁰ Lu, J.; Ji, S.-J.; Teo, Y.-C.; Loh, T.-P. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 159.

Esquema 19



Em síntese orgânica “moderna”, Et_2Zn , que foi o primeiro composto organometálico descoberto por Frankland,⁶¹ é frequentemente utilizado em reações de adição a aldeídos. O método preparativo de dialquilzinco e haletos de alquilzinco é bem descrito⁶² e a utilização de reagentes de organozinco em síntese orgânica inclui reação de Simons-Smith, reação de Reformatsky e a polimerização de oxiranas.⁶³

Este tipo de reação de adição de Et_2Zn a aldeídos, geralmente é lenta quando comparada com as reações de alquilítio e reagentes de Grignard e também reações laterais, tais como reduções, usualmente ocorrem.⁶⁴ Recentemente, alguns métodos têm sido desenvolvidos para acentuar a nucleofilicidade do Et_2Zn e muitos compostos opticamente ativos têm sido desenvolvidos usando várias espécies de compostos quirais como catalisadores para a adição enantiosseletiva do reagente organozinco a aldeídos (Esquema 20).

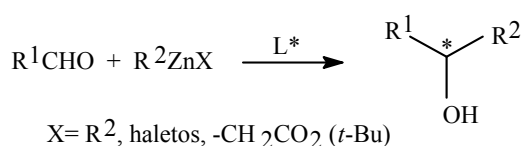
⁶¹ Frankland, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 71, 171.

⁶² Nutzel, K. In *Methoden der Organischen Chemie*; Müller, E., Ed; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **1973**; Vol. 13, p. 2a.

⁶³ Carruthers, W. In *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G., Ed.; Pergamon Press; Oxford, **1982**; Chapter 49.

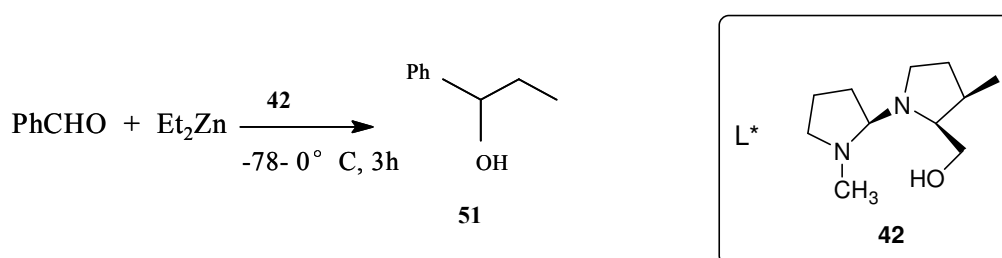
⁶⁴ Mark, B.; Henry-Basch, E.; Freon, P. C. R. *Acad. Sci., Ser. C* **1967**, 264, 1967.

Esquema 20



A adição nucleofílica de Et_2Zn à benzaldeído foi descrita por Mukaiyama *et al.*^{65,66} na presença de β -amino álcool (**42**) derivado da (*S*)-prolina e foi observado que **42** catalisou a reação de formação da ligação C-C, levando ao composto **51** em 76% de rendimento e 0% *ee* (Esquema 21).

Esquema 21



Apesar de não haver indução assimétrica, foi observado nesta reação (Esquema 21), a formação da ligação C-C a partir de Et_2Zn e aldeído usando um β -amino álcool (**42**), sugerindo a possibilidade de indução assimétrica com um β -amino álcool apropriado. Alguns anos depois, Oguni e Omi usaram (*S*)-leucinol (um β -amino álcool primário) como catalisador, e obtiveram **51** em 49% *ee*.⁶⁷

Para as reações de adições enantiosseletivas de Et_2Zn a aldeídos, é comum a utilização de compostos organoselênio como indutores quirais. Wirth *et al.*⁶⁸ desenvolveram uma metodologia para obtenção de compostos organoselenoquirais do tipo **52**, derivados de benzilamina (Figura 6).

⁶⁵ Sato, T.; Soai, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1978**, 491.

⁶⁶ Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1455.

⁶⁷ Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2823.

⁶⁸ (a) Wirth, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 43, 7849. (b) Wirth, T.; Kulicke, K. J.; Fragale, G. *Helv. Chim. Acta.* **1996**, 79, 1957. (c) Wirth, T.; Santi, C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 1019.

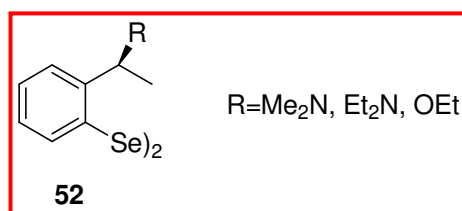


Figura 6: Compostos organoselenoquirais

Estes compostos organoselenoquirais demonstraram ser catalisadores eficientes para a adição de Et_2Zn a aldeídos, levando à obtenção de álcoois secundários quirais com rendimentos na faixa de 1- 98% e excessos enantioméricos entre 8- 98%, usando 1 mol% de catalisador.

Estudos também mostram que β -amino tióis e β -amino disulfetos são reagentes eficientes em indução assimétrica⁶⁹. Braga *et al.*^{70, 71} desenvolveram novas classes de ligantes de sulfetos e disulfetos de aziridinas quirais- **A** e **B**- e disulfeto de oxazolidina quiral -**C**- (Figura 7), sintetizados a partir da (*R*)-cisteína em poucas etapas sintéticas, e utilizados em quantidade catalítica (2 mol%) em reações enantiosseletivas de Et_2Zn a aldeídos, levando à álcoois secundários quirais de configuração *S* em bons rendimentos e elevados *ee*'s.

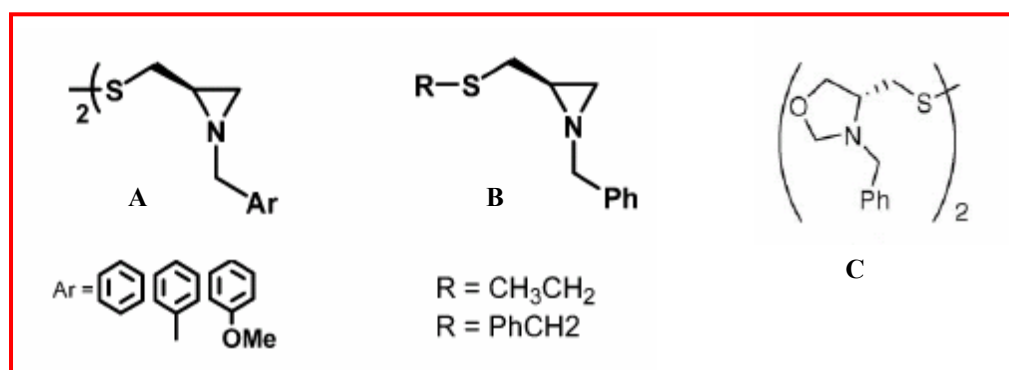


Figura 7: Ligantes quirais derivados da (*R*)-cisteína

⁶⁹ Pu, L.; Yu, H. –B. *Chem. Rev.* **2001**, 757.

⁷⁰ Braga, A. L.; Milani, P.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Chem. Commun.* **2004**, 2488.

⁷¹ Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1733.

1.4 Síntese enantiosseletiva de cicloexanonas e cicloexenonas polisubstituídas

Estas moléculas são de grande interesse, uma vez que, fazem parte de diversos esqueletos de produtos naturais⁷² e além disso, constituem intermediários sintéticos utilizados na síntese de diversos produtos naturais. Algumas estruturas desse tipo de compostos que apresentam sistemas de cicloexenona diferentemente funcionalizados, estão descritos na Figura 8. O cassiol, a jesterona e a nisamicina possuem um esqueleto monocíclico, enquanto o fragmento de cicloexenona no epoxiquinol B e a risilida B fazem parte de uma estrutura policíclica mais complexa.⁷³

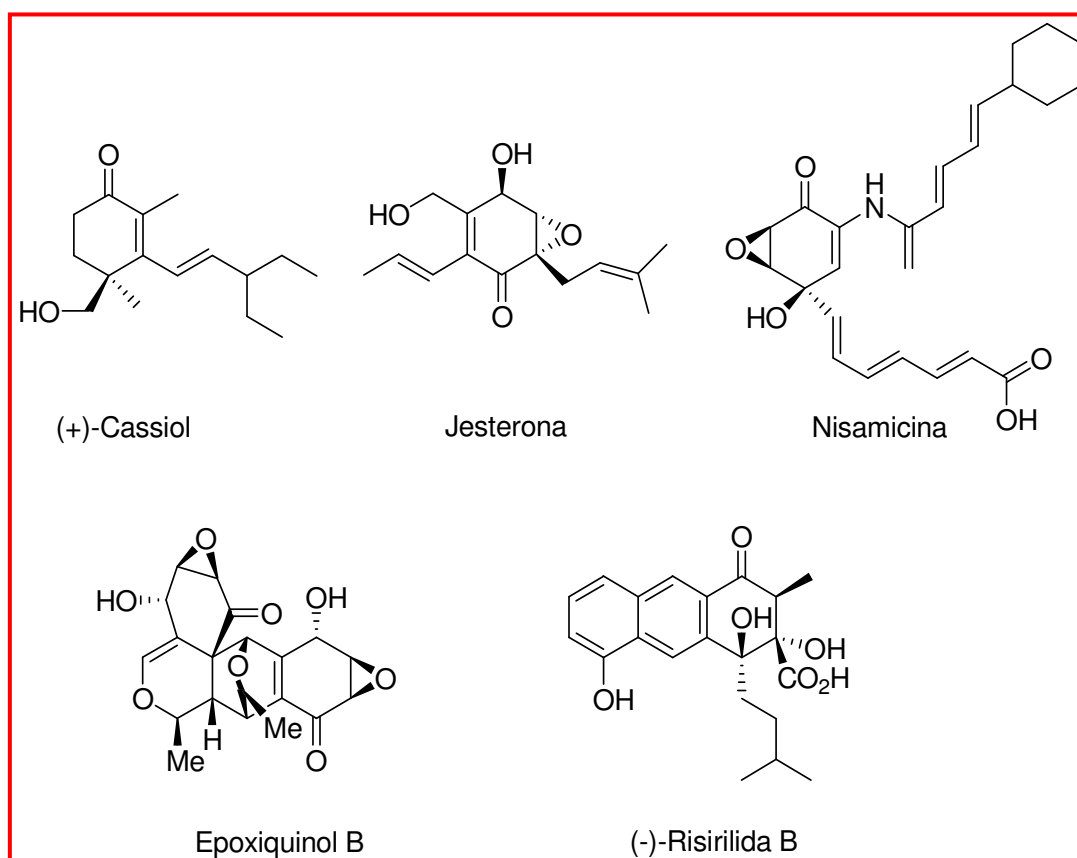


Figura 8: Produtos naturais que apresentam anéis de cicloexenona

⁷² Magdziak, D.; Meek, S. J.; Pettus, T. R. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383.

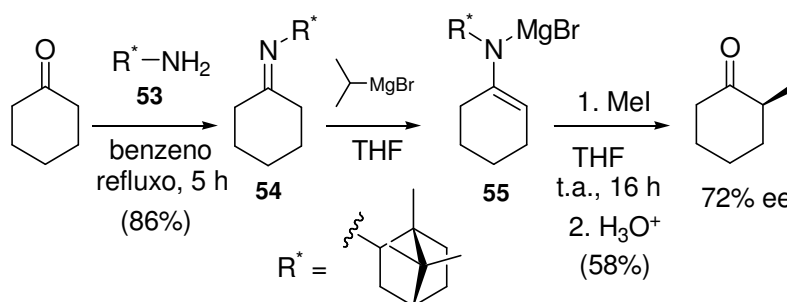
⁷³ (+)-Cassiol: (a) Trost, B. M.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6625-6633. Jesterona: (b) Hu, Y.; Li, C. Kulkarni, B. A.; Strobel, G.; Lobkovsky, E.; Torczynski, R. M.; Porko, J. A. Jr. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1649. Nisamicina: (c) Wipf, P.; Coish, P. D. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5053. Epoxiquinol B: (d) Shoji, M.; Yamaguchi, J.; Kakeya, H.; Osada, H.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3192 (-)-Risirilida B: (e) Yamamoto, K.; Hentemann, M. F.; Allen, J. G.; Danishefsky, S. J. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3242

Diversos métodos para a obtenção de hexanonas e hexenonas enantiopuras são descritos na literatura. Os exemplos ilustrativos das distintas metodologias comentados a seguir, estão direcionados aos derivados de cetonas cíclicas, uma vez que se relacionam diretamente à síntese enantiopura de hexanonas e hexenonas cíclicas, sendo um dos objetivos desta tese.

1.4.1- Iminas Quirais

As iminas quirais têm sido muito utilizadas em sínteses de cicloexanonas enantiopuras. O primeiro exemplo descrito na literatura em que uma imina quiral permitiu a funcionalização enantiosseletiva de uma cicloexanona se deve a Horeau e Mea-Jacheet⁷⁴ (Esquema 22). O derivado utilizado corresponde à imina **54** que resulta da reação entre a cicloexanona e a (-)-isobornilamina **53**.

Esquema 22

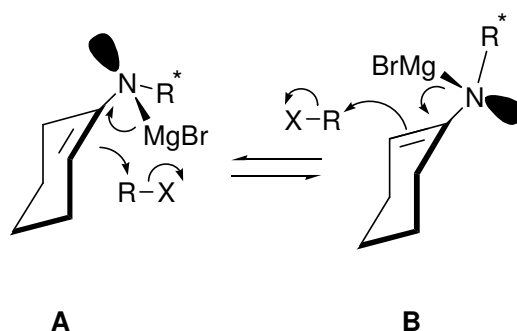


Ainda que a indução assimétrica obtida na reação de alquilação do azaenolato **55** gerado a partir de **54** por tratamento com brometo de isopropil magnésio não foi elevada, esse trabalho estabeleceu as bases do uso destes substratos em síntese assimétrica. As baixas induções assimétricas obtidas,⁷⁵ poderiam ser devido a existência de várias conformações no equilíbrio dos azaenolatos intermediários. No esquema 23 é possível observar que a estrutura das metaloenaminas intermediárias (**A** ou **B**) não permite fixar adequadamente uma única conformação reativa para alquilação.

⁷⁴ Mea-Jacheet, D.; Horeau, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 4571.

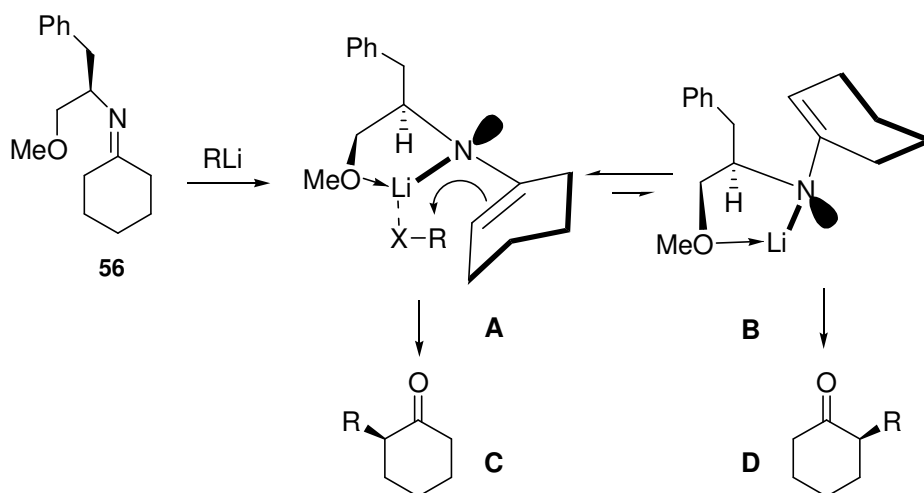
⁷⁵ Kitomoto, M.; Hiroi, K.; Terashima, S.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 459.

Esquema 23



Para superar este problema, Meyer *et al.*⁷⁶ e Whitesell *et al.*⁷⁷ desenvolveram iminas quirais derivadas de aminas que apresentam outro centro básico em sua estrutura com qual o átomo metálico da base utilizada, pode coordenar-se. O uso de (*R*)-2-amino-3-fenil-1-metoxipropano (**56**- Esquema 24), para a formação da imina da ciclohexanona, permitiu a formação de um azaenolato, onde a coordenação do lítio ao grupo metoxila levou a uma nova estrutura cíclica, onde as duas faces do azaenolato se encontram diferenciadas.

Esquema 24



Devido às interações estéricas entre os grupos cicloexeno e fenila, a conformação **B** do azaenolato se encontra desfavorecida, existindo majoritariamente a metaloenamina de conformação **A**. Além disso, a entrada do eletrófilo sobre esta espécie intermediária, se

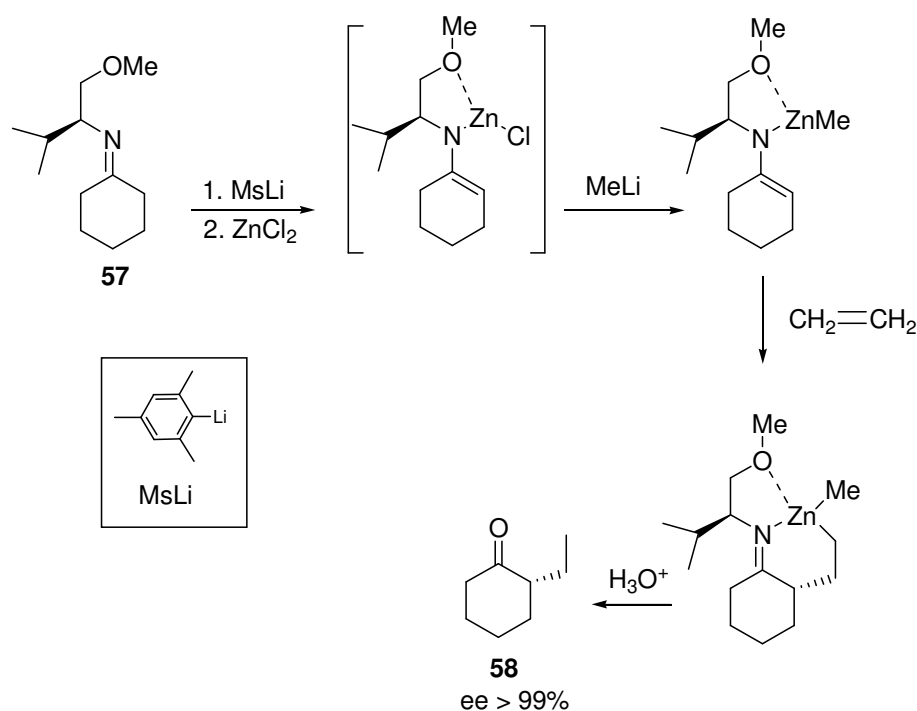
⁷⁶ (a) Meyers, A. I.; Williams, D. R.; Druehinger, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3032. (b) Meyers, A. I.; Williams, D.R. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3245. (c) Meyers, A. I.; Williams, D. R.; Erickson, G. W.; White, S.; Druehinger, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3081. (d) Meyers, A. I.; Williams, D. R.; White, S.; Erickson, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3088.

⁷⁷ Whitesell, J. K.; Whitesell, M. A. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 377.

encontra assistida mediante sua coordenação com o átomo de lítio, favorecendo sua aproximação pela face do sistema estéricamente menos impedida. Este ataque conduz a formação de α -alquil cicloexanona **C** como produto majoritário (Esquema 24).

Recentemente, Nakamura *et. al.*,⁷⁸ utilizaram azaenolatos de zinco derivados de iminas quirais, que tem permitido realizar reações com alquenos como eletrófilos, no lugar de haletos de alquila empregados tradicionalmente nas reações de alquilação. A desprotonação da imina **57** mediante uma base volumosa como o MsLi e adição subsequente de ZnCl₂, gera o azaenolato de zinco correspondente. Depois de acrescentar MeLi ocorre uma substituição do cloro pelo grupo metila, aumentando dessa forma, sua reatividade. Uma adição posterior de etileno e hidrólise leva a síntese de (*R*)-2-etilcicloexanona **58** ópticamente pura (Esquema 25).

Esquema 25



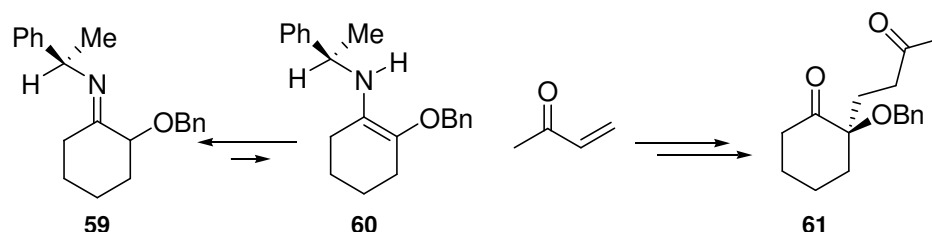
Os estudos de alquilação de azaenolatos α -alcoxisubstituídos realizados pelo grupo de d'Angelo⁷⁹ mostraram que os processos de alquilação sobre os derivados α -alcóxicetonas racêmicas e aminas ópticamente puras se produzem com resolução dinâmica do composto racêmico. As iminas do tipo **59** (Esquema 26), se encontram em equilíbrio com suas

⁷⁸ Nakamura, M.; Hatakeyama, T.; Hara, K.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6362.

⁷⁹ (a) d'Angelo, J.; Keller, L.; Dumas, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2488. (b) Takahashi, M.; Dodo, K.; Hashimoto, Y.; Shirai, R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2111.

enaminas correspondentes **60** que tendem a formar-se de maneira que a dupla ligação se encontre mais substituída. Reações tipo *Adição de Michael* da enamina sobre um composto carbonílico α,β -insaturado, gerará um centro quiral quaternário com elevada estereosseletividade formando a dicetona **61** (Esquema 26).

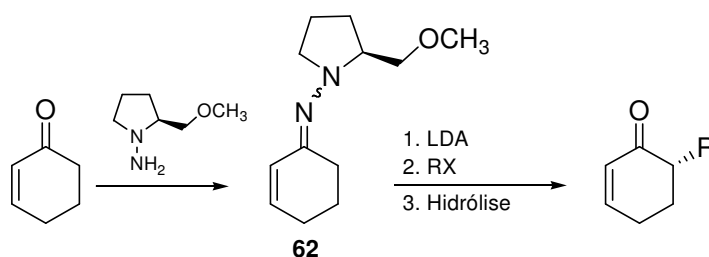
Esquema 26



1.4.2- Hidrazonas Quirais

A transformação de uma cetona na correspondente hidrazona com hidrazinas quirais, tem levado a obtenção de cetonas quirais cíclicas em excelentes resultados. Esta metodologia, fundamentalmente desenvolvida por Enders,⁸⁰ implica na desprotonação de uma hidrazona como **62** com uma base; captura do ânion gerado por um eletrófilo e posterior hidrólise ou hidrogenólise da hidrazona, obtendo-se as correspondentes cicloexenonas opticamente puras (Esquema 27).

Esquema 27



As hidrazonas que proporcionaram melhores resultados, foram descritas por Enders como as que se obtém a partir de (*R*) e (*S*)-(*N*-amino-2-metoximetil pirrolidina) (SAMP e

⁸⁰ (a) Enders, D. *Asymmetric Synthesis*, vol 3; Ed. J. D. Morrison; Academic Press, Inc.: London, 1983; p. 275-335. (b) Enders, D., Klatt, M. en *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Ed. L. A. Paquette; Wiley & Sons: New York, 1995; p. 3368-3370. (c) Enders, D. en *Stereoselective Synthesis*; Eds. E. Ottow, K. Schöllkopf, B.-G. Schulz; Springer, Berlin, 1994; p. 63-90. (d) Enders, D.; Kownatka, D.; Hundertmark, T.; Prokopenko, O. F.; Runsink, J. *Synthesis* **1997**, 649 (e) Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters R.; Enders D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2253.

RAMP). Essas hidrazonas são acessíveis a partir dos enantiômeros do aminoácido prolina. Essas estruturas e outras análogas são mostradas na figura 9.

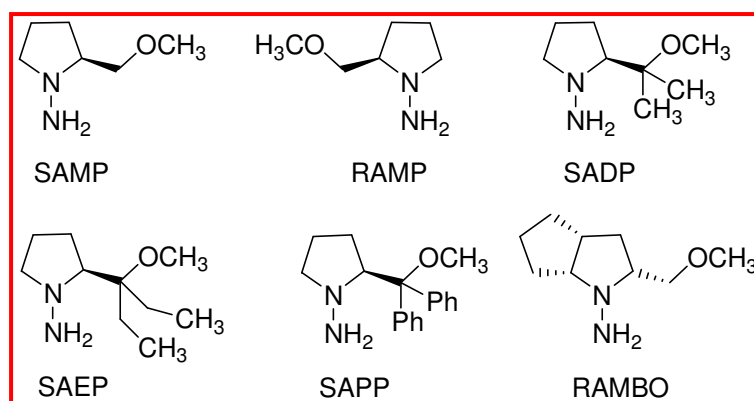
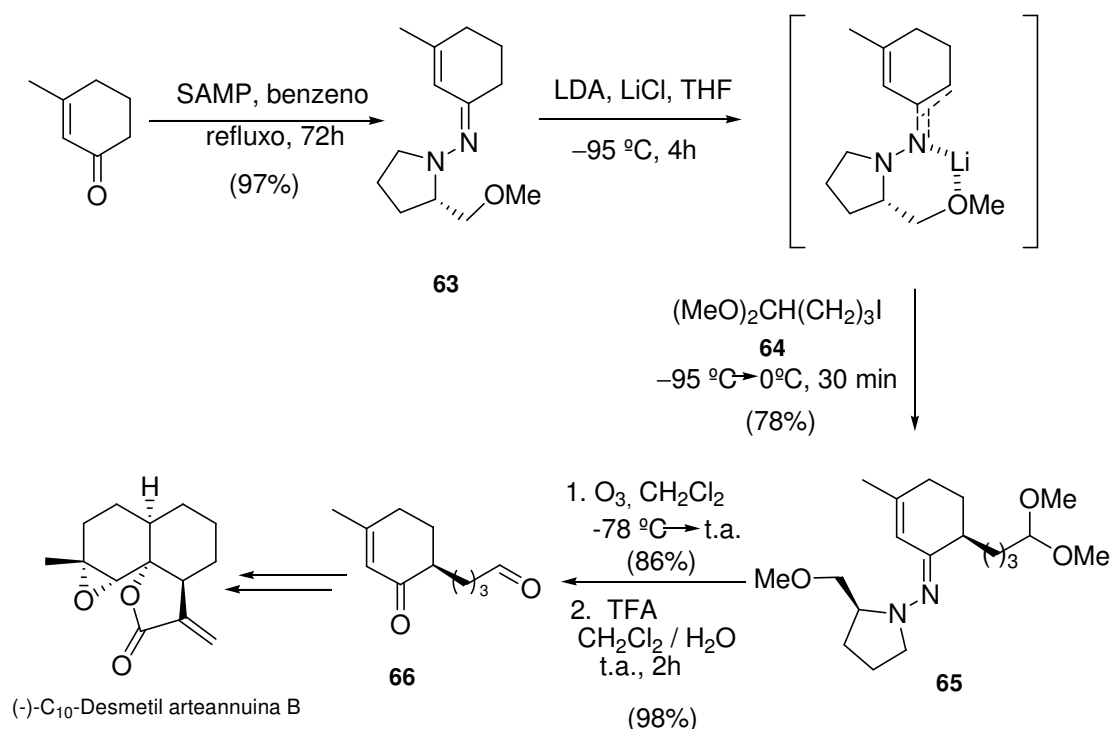


Figura 9: Hidrazinas enantiomericamente puras, desenvolvidas por Enders

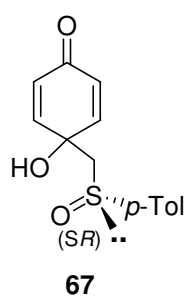
A elevada estereosseletividade que se obtém com essas hidrazinas, deve-se a existência do substituinte metoxila na posição β , facilitando a formação de um aza-enolato duplamente associado. Esta associação, fixa a conformação do azaenolato, permitindo uma diferenciação efetiva das faces diastereotópicas do sistema.

Little⁸¹ utilizou essa metodologia na síntese de (-)-C₁₀-desmetil arteannuina B (Esquema 28). Primeiramente, preparou-se a hidrazona derivada de SAMP e da 3-metil-2-cicloexenona. O ânion gerado por tratamento com LDA a partir da hidrazona **63** apresenta a estrutura indicada no esquema 28. O ataque do iodeto **64** produz-se pela face superior, estericamente menos impedida, formando a hidrazona **65**.

⁸¹ Little, R. D.; Schwaebel, M. J. *Org. Chem.* **1996**, *61*, 3240.

Esquema 28

A ruptura oxidativa da dupla ligação carbono-nitrogênio permite recuperar posteriormente o auxiliar quiral. A hidrólise do grupo acetal de **65** conduziu à cicloexenona quiral enantiopura **66**, intermediário chave na síntese do produto natural (-)-C₁₀-desmetil arteannuina B (Esquema 28).

1.4.3-*p*-toluilsulfinilmetil-*p*-quinol (67)

O *p*-quinol de estrutura (SR)-4-hidróxi-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona (**67**) é um novo derivado sulfinila que tem mostrado excelente capacidade para dirigir a aproximação de organometálicos em processos de adição conjugada.^{82, 83}

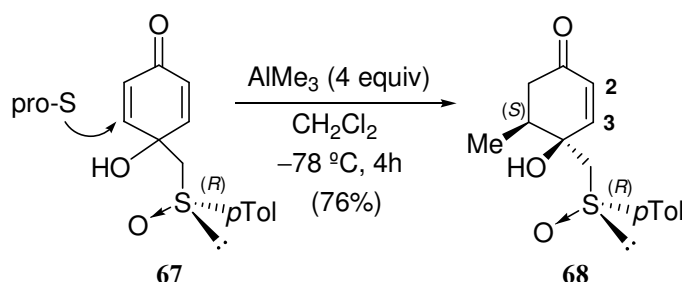
Quando os reagentes utilizados para a reação de adição 1,4 são de alumínio, o *p*-quinol **67** que possui um fragmento de cicloexadienona pró-quiral, dá lugar a um único diastereoisômero resultante da adição conjugada exclusiva pela dupla ligação *pro-S* do *p*-quinol (Esquema 29) com aproximação do organoalumínio pela face da

⁸² Carreño, M. C.; González, M. P.; M.; Ribagorda, M.; Fischer, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6758.

⁸³ Carreño, M. C.; González, M. P.; Ribagorda, M.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998** 63, 3687.

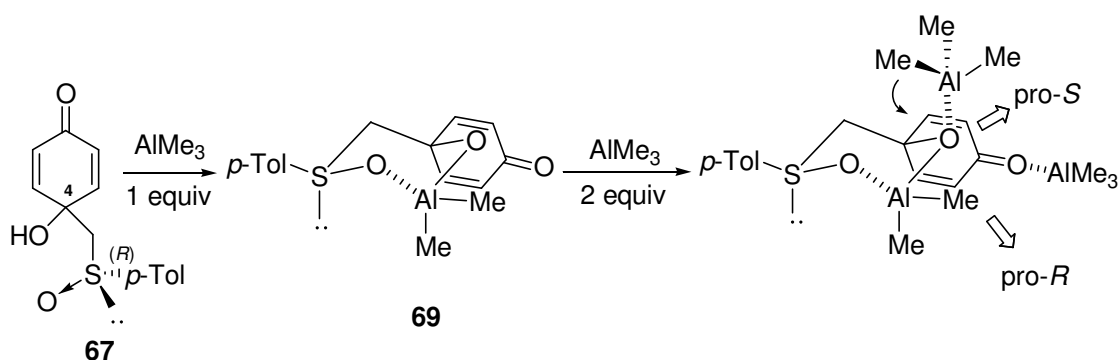
enona que contém o grupo -OH, obtendo dessa forma o $[4S,5S,(SR)]$ -4-hidróxi-5-metil-4- $[(p\text{-toluilsulfinil})\text{metil}]$ -2-cicloexenona **68** como único diastereoisômero.

Esquema 29



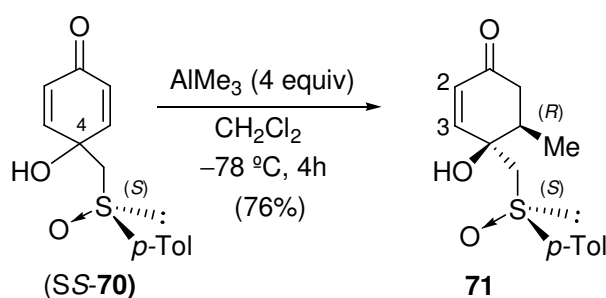
A adição de uma quantidade estequiométrica do organoalumínio sobre **67** não provoca reação, uma vez que ocorre a formação do alcóxido de alumínio, que é uma espécie não reativa, no qual o átomo metálico se encontra associado com o oxigênio sulfinílico (Esquema 30). A estrutura da espécie formada corresponde a um espirano **69**, onde o anel de seis membros formado pelo alcóxido de alumínio adota uma conformação tipo cadeira, e o grupo $p\text{-Tol}$ se encontra na posição equatorial mais favorável. Nesta espécie, a dupla ligação $pro\text{-}R$ se encontra bloqueada pelo grupo metila axial do alumínio, que deve impedir a aproximação de qualquer nucleófilo a esta posição. Dessa forma, somente a dupla ligação $pro\text{-}S$ fica exposta ao ataque de nucleófilos. A adição de outra quantidade de AlMe_3 , atua como ácido de Lewis, coordenando-se ao grupo carbonila e ativando a reação. A adição 1,4 começa quando se acrescenta o terceiro equivalente de AlMe_3 , que é assistida pela associação do alumínio ao oxigênio do alcóxido. O excesso de reativo de alumínio facilita o processo de adição, dando lugar a uma reação muito mais rápida, onde se completa, praticamente, de forma instantânea (Esquema 30).^{82, 83}

Esquema 30



Essa reação é reproduzida sem dificuldades quando temos, como material de partida, o composto **70**, que apresenta configuração absoluta *S* no átomo de enxofre. Neste caso, a dupla ligação que reage, corresponde à posição conjugada *pro-R*, formando [4*R*,5*R*,(*SS*)]-4-hidróxi-5-metil-4-[(*p*-tolilsulfonil)metil]-2-cicloexenona **71** em 76% de rendimento (Esquema 31).

Esquema 31



A formação do diastereoisômero **71** pode ser explicada através de uma espécie reativa como a indicada na figura 10. No estado de transição análogo ao proposto no esquema 30, observa-se que o primeiro equivalente de AlMe_3 reage com o grupo hidroxila formando um alcóxido de alumínio, que é capaz de associar-se ao oxigênio sulfinílico, formando um ciclo de seis membros. Neste intermediário, a dupla ligação *pro-S* se encontra bloqueada pelo grupo metila equatorial do alcóxido de alumínio, para uma adição conjugada de AlMe_3 (Figura 10). A adição de outro quivalente de AlMe_3 provoca a formação de uma espécie associada ao grupo carbonila ativando o processo de adição conjugada. Um terceiro equivalente do organoalumínio, se adiciona à dupla ligação *pro-R* assistido pelo oxigênio do grupo alcóxido e um quarto equivalente permite acelerar o processo.

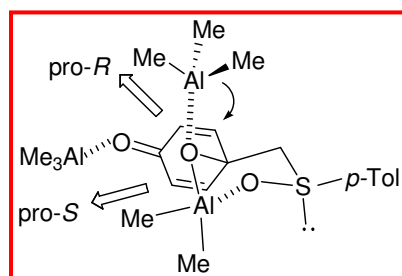


Figura 10: Estado de transição na adição de AlMe_3 sobre (SS)-*p*-quinol **70**

O estudo metodológico destas reações tem mostrado que os reagentes de alumínio diferentemente substituídos com grupos alquila, vinila e alquinila, apresentam sempre o mesmo comportamento como mostrado nos esquemas 29 e 31.

São inúmeras as aplicações sintéticas das reações de adição 1,4, uma vez que os produtos obtidos, apresentam um fragmento de cicloexenona que permite funcionalizar as três posições (C-1, C-2, C-3) do anel no produto de adição conjugada. Por sua vez, o grupo β -hidróxi-*p*-toluilsulfinila da posição 4 (**67** Esquema 30 e **70** Esquema 31), também pode se transformar em outros grupos funcionais. Por isso, os compostos derivados de adição 1,4 em (SR) (**67**) e (SS)-4-hidróxi-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona (**70**) podem ser aplicados na síntese de diferentes derivados de cicloexanona, cicloexenona e cicloexenodiona, assim como distintos compostos com sistemas de cicloexano polihidroxisubstituídos, cujas estruturas se encontram amplamente distribuídas em esqueletos de diversos grupos de produtos naturais.⁸⁴

O *p*-quinol (**67**) também pode ser utilizado na síntese total enantiosseletiva de rubiginonas A_2 e C_2 ,^{85, 86} que são metabólitos secundários da família das anguciclinas⁸⁷ isolados do *Streptomyces griseorubiginosus*,⁸⁸ que apresentam propriedades biológicas de grande importância. Estes produtos naturais apresentam uma estrutura tetracíclica angular

⁸⁴ Carreño, M. C.; García-Cerrada, S.; Urbano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7929.

⁸⁵ Carreño, M. C.; Somoza, A.; Ribagorda, M.; Urbano, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 879.

⁸⁶ Carreño, M. C.; Somoza, A.; Ribagorda, M.; Urbano, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2755.

⁸⁷ (a) Rohr, J.; Thiericke, R. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 103. (b) Krohn, K.; Rohr, J. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *188*, 128.

⁸⁸ (a) W. Rickards, R.; Wu, J.-P. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 513. (b) Oka, M.; Kamei, H.; Hamagishi, Y.; Tomita, K.; Miyaki, T.; Konishi, M.; Oki, T. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 967. (c) Ogasawara, M.; Hasegawa, M.; Hamagishi, Y.; Kamel, H.; Oki, T. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 129. (d) Puder, C.; Zeeck, A.; Beil, W. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 329.

com uma função quinona no anel **C** e diferentes substituições no anel **A**, com uma estereoquímica determinada (Figura 11).

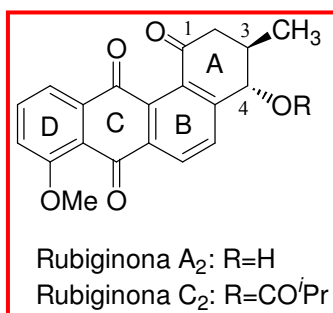
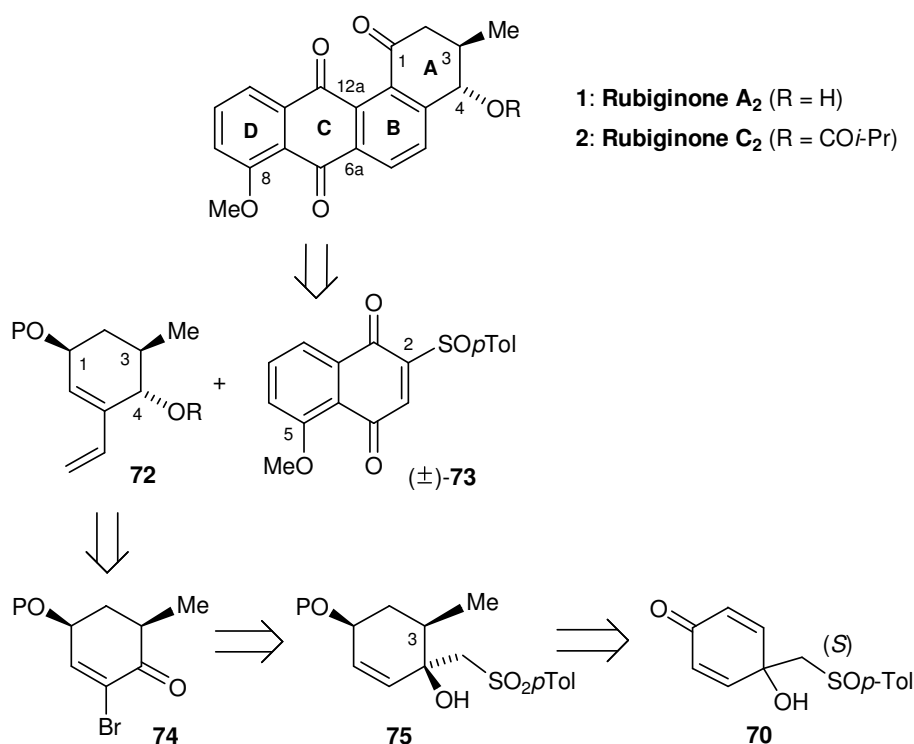


Figura 11: Estruturas das Rubiginonas A₂ e C₂

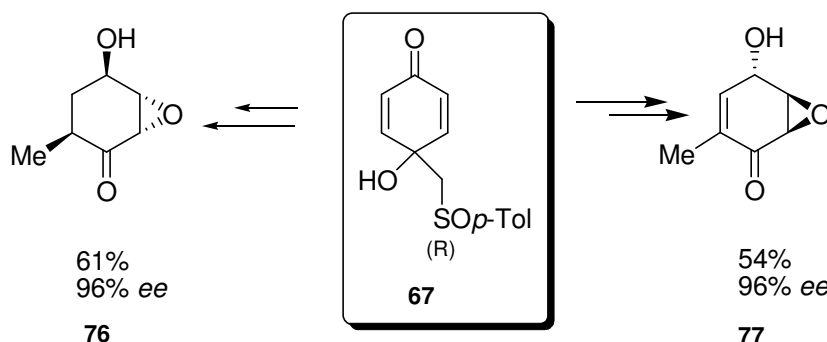
Estes compostos podem ser sintetizadas a partir de uma reação de Diels- Alder⁸⁵ entre um dieno homoquiral **72**, que apresentaria os grupos do anel **A** com a configuração absoluta adequada, e um derivado da juglona (5-hidróxi-1,4-naftoquinona) **73** como um dienófilo quirar. O sistema do dieno pode ser obtido a partir de modificações sintéticas simples do *p*-quinol (**70**) de acordo com o esquema 32 que mostra a retróssíntese de Rubiginonas A₂ e C₂.⁸⁶

Esquema 32



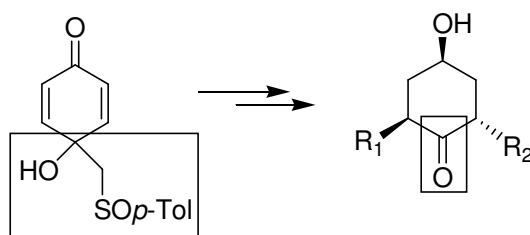
O composto **67** também pode ser utilizado na síntese enantiosseletiva de (-)-Diidroepiepoformina (**76**) e (+)-Epiepoformina (**77**), que são produtos naturais derivados de epóxidos cicloexenonas.⁸⁹ Estes produtos foram obtidos em poucas etapas reacionais, moderados rendimentos e elevado excesso enantiomérico⁹⁰ (Esquema 33).

Esquema 33



O sucesso do derivado sulfínico p -quinol, deve-se ao fragmento β -hidróxi-sulfóxido, que confere ao composto uma estrutura rígida, devido à formação de ligação entre o próton hidroxílico e o oxigênio sulfínico,⁸³ permitindo com isso, inúmeras transformações estereosseletivas como redução do grupo carbonila, epoxidação do grupo enona, dihidroxilações e entre outras. Também esse fragmento β -hidróxi-sulfóxido, atua como um grupo protetor de cetonas quirais, como mostra o esquema 34.

Esquema 34



⁸⁹ Carreño, M.C.; Merino, E.; Ribagorda, M.; Somoza, A.; Urbano, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1419.

⁹⁰ Carreño, M. C.; Merino, E.; Ribagorda, M.; Somoza, A.; Urbano, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 1064.

CAPÍTULO 2-

OBJETIVOS

2 Objetivos

Um dos grandes desafios dos químicos orgânicos tem sido a síntese de compostos orgânicos com completo controle de sua estereoquímica. Consideráveis esforços vêm sendo empregados para o desenvolvimento de reações estereosseletivas e para entender os mecanismos de controle estereoquímico.

Dentro do contexto de síntese assimétrica, este trabalho, tem como objetivo geral, desenvolver novas metodologias em síntese assimétrica, utilizando grupos sulfinilas quirais, uma vez que é conhecido seu potencial em transmitir quiralidade para outros centros.

Como objetivos específicos, tem-se:

- Estudar a transferência enantiosseletiva de grupamentos à cetonas pró-quirais α,β -insaturadas, utilizando reagentes de organocobre, uma vez que são compostos bastante versáteis, e analisar a reatividade dos organocupratos frente a utilização de um ácido de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{O}$), obtendo com isso, compostos carbonílicos β -substituídos, que apresentam grande importância, uma vez que podem ser “*synthons*” versáteis em síntese orgânica.
- Realizar adições enantiosseletivas de alilzinco a aldeídos, promovidas por grupos sulfinilas quirais, para obter álcoois secundários opticamente ativos, que merecem destaque diante da sua grande importância.
- Estudar a adição estereosseletiva de grupos arilas a (SR)-4-hidróxi-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona (**67**) e utilizá-lo como precursor em síntese assimétrica de cicloexanonas e cicloexenonas polisubstituídas, cujas estruturas se encontram amplamente distribuídas nos esqueletos de distintos grupos de produtos naturais.

CAPÍTULO 3-

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3 Resultados e Discussão

Inicialmente serão discutidos os resultados obtidos na primeira parte do projeto-“*Estudo da adição enantiosseletiva de ligantes a cetonas α,β -insaturadas, mediadas por organocupratos*”, em seguida serão abordados os resultados referentes à segunda parte desta tese de doutorado, que tem como tema- “*Adição enantiosseletiva de alilzinco a aldeídos*”. Esses dois tópicos foram desenvolvidos no Departamento de Química Fundamental na Universidade Federal de Pernambuco.

Como último tópico, serão discutidos os resultados obtidos durante o estágio de doutorado sanduíche realizado no Departamento de Química Orgânica da Universidade Autónoma de Madrid/ Espanha sob a orientação da Prof^a Dra M. C. Carreño, cujo título é “*Estudo da adição estereosseletiva de grupos arilas a (SR)-4-hidróxi-4-[(p-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona (67) e síntese assimétrica de aril-cicloexanonas e aril-cicloexenonas substituídas, utilizando o composto 67 como precursor sintético*”.

3.1- Adição enantiosseletiva de ligantes a cetonas α,β -insaturadas, mediadas por organocupratos

Dentre as diversas metodologias existentes na literatura para a formação de novas ligações C-C, a reação de adição conjugada de um organocuprato a cetonas α,β -insaturadas é uma das mais versáteis. Estes reagentes podem ser empregados para a síntese de compostos contendo diversas funcionalidades e as transformações mediadas pelos organocupratos, são caracterizadas por sua elevada régio-, estéreo- e quimiosseletividade.⁹¹ Dentre estes reagentes, destacam-se os homocupratos de ordem superior, usualmente gerados pela adição de dois equivalentes do reagente organometálico apropriado, ao sal de cobre correspondente. Na utilização de homocupratos clássicos [R_2CuLi ou $R_2Cu(CN)Li_2$], podem ser utilizados heterocupratos contendo um ligante não transferível (**R_R**) e um ligante transferível (**R_T**) que podem ser adicionados seletivamente, e muitas vezes um dos ligantes é sacrificado.

⁹¹ Jonhson, C. R.; Dhanoa, D. S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1887.

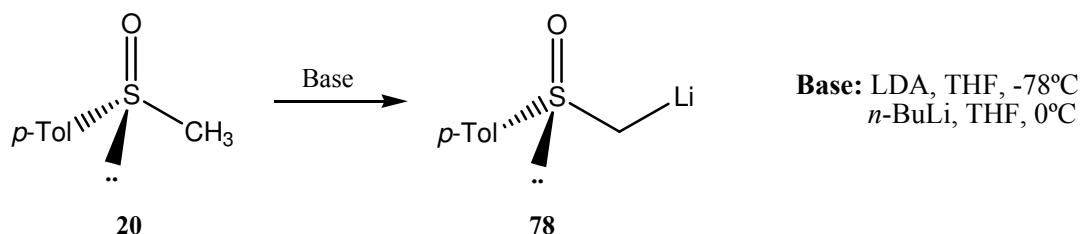
Os ligantes escolhidos para estudar a transferência enantiosseletiva a cetonas pró-quirais, foram os grupamentos alquila e sulfóxidos quirais que são compostos bastante utilizados em síntese assimétrica, devido a sua elevada indução de quiralidade, analisando dessa forma, qual destes ligantes se comportaria como ligante não- transferível (**R_R**).

Cabe ressaltar, que o estudo realizado é bastante inovador, pois não existe nenhuma metodologia descrita na literatura, utilizando sulfóxidos quirais em adição enantiosseletiva de organocupratos.

A junção de metodologias envolvendo a utilização de sulfóxidos quirais para a formação assimétrica de novas ligações C-C, bem como a versatilidade dos reagentes de organocobre, nos levou à preparação de heterocupratos contendo um grupamento sulfóxido.

Nossa metodologia teve início com a síntese do (*SR*)-metil-*p*-toluil sulfóxido (**20**) preparado de acordo com a metodologia descrita por Andersen,¹⁸ em 90% de rendimento (Esquema 7, pg.11). Com a obtenção de **20** enantiomericamente puro, iniciou-se estudos para a reação de formação do carbânion na posição α ao grupamento sulfóxido. Para isso, inicialmente utilizou-se LDA como base, posteriormente, observou-se que a simples adição de *n*-BuLi a 0°C também levava a formação do ânion desejado **78** (Esquema 35).

Esquema 35

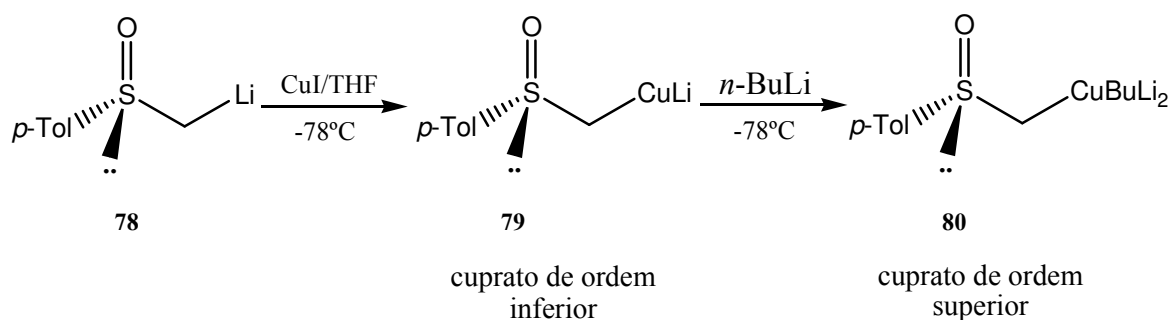


A utilização de *n*-BuLi evita a preparação prévia do LDA e a reação de obtenção de **78** ocorre com retenção de configuração do grupamento sulfóxido, uma vez que é conhecido na literatura,¹¹ que a formação de carbânions a partir de sulfóxidos quirais ocorre com retenção de configuração.

Em seguida, realizou-se reações para a síntese dos cupratos de ordem inferior (**79**) e superior (**80**), gerados através da adição de um ou dois equivalentes do composto de organolítio apropriado. O carbânion α -lítiosulfínico **78** foi tratado com diferentes sais de cobre, como CuCN, CuBr. Me₂S, CuI, CuCN. 2LiCl em solventes como THF e tolueno,

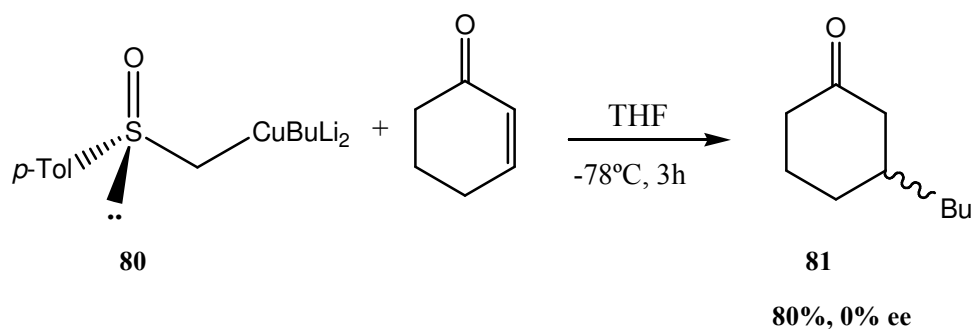
sendo a melhor condição encontrada quando o sistema CuI/THF foi utilizado (Esquema 36).

Esquema 36



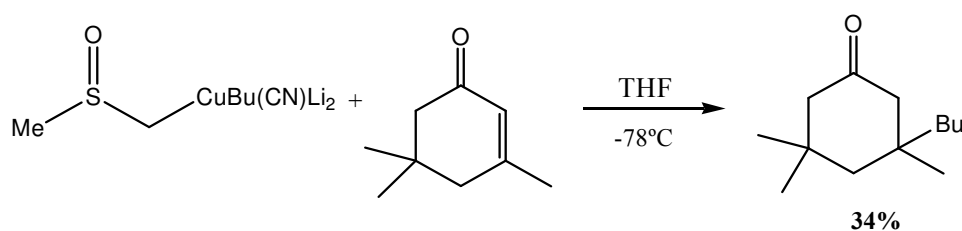
Ao cuprato de ordem superior (**80**), adicionou-se uma cetona α,β - insaturada, observando somente a transferência do grupo butila à 2- cicloexenona, levando ao produto de adição de Michael **81** em 80% de rendimento e em um período de 3 horas (Esquema 37).

Esquema 37



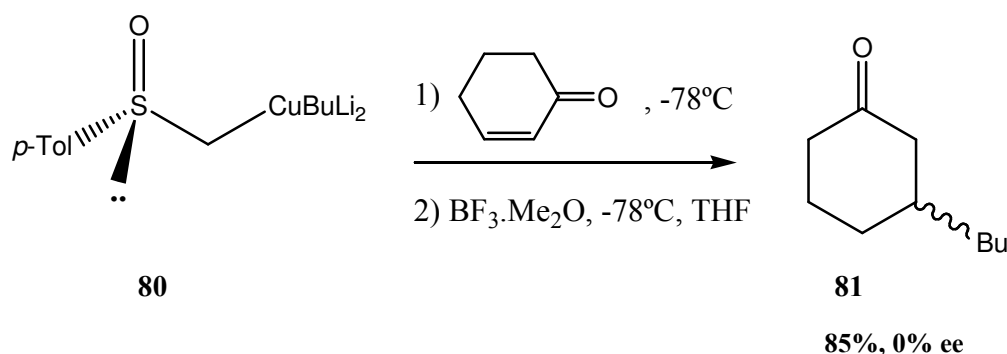
Nesta reação, observou-se que o grupamento sulfóxido se comporta como um ligante não-transferível, estando de acordo com a literatura, uma vez que é conhecido, que carbânions estabilizados por heteroátomos devem ser menos facilmente transferidos em reações de cupratos do que ânions alquila e arila, este fato foi evidenciado por *Jonhson et al.*⁹¹ que mostrou o comportamento do ânion MeSOCH_2^- como ligante não- transferível em reações não estereosseletivas com organocobre (Esquema 38).

Esquema 38



Adicionalmente, realizou-se um estudo da reatividade dos organocupratos preparados na presença de um ácido de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{O}$). O aumento da reatividade das espécies de organocobre diante de um ácido de Lewis, já é conhecido na literatura,⁴⁷ uma vez que estes se ligam ao cuprato gerando uma espécie mais reativa do que o substrato inicial. Com isso, observou-se a formação do produto de interesse **81** em menores tempos reacionais (1 hora) quando comparado com a metodologia realizada sem a adição de $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{O}$, e o mesmo não alterou o comportamento de ligante não- transferível do grupamento sulfóxido (Esquema 39).

Esquema 39



O composto **81** foi analisado por HPLC e não foi observado *ee*. Haja vista este resultado, resolveu-se utilizar outras cetonas α,β -insaturadas mais impedidas, com o intuito de analisar se o grupo butila seria transferido de maneira enantiosseletiva, uma vez que estas cetonas apresentam faces mais impedidas, tendo então o grupo butila uma certa preferência de adição em uma das faces, como mostrado abaixo (Figura 12).

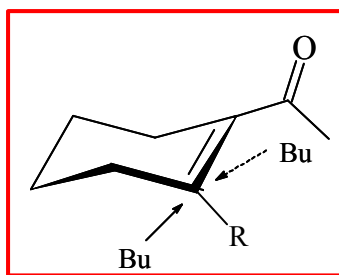


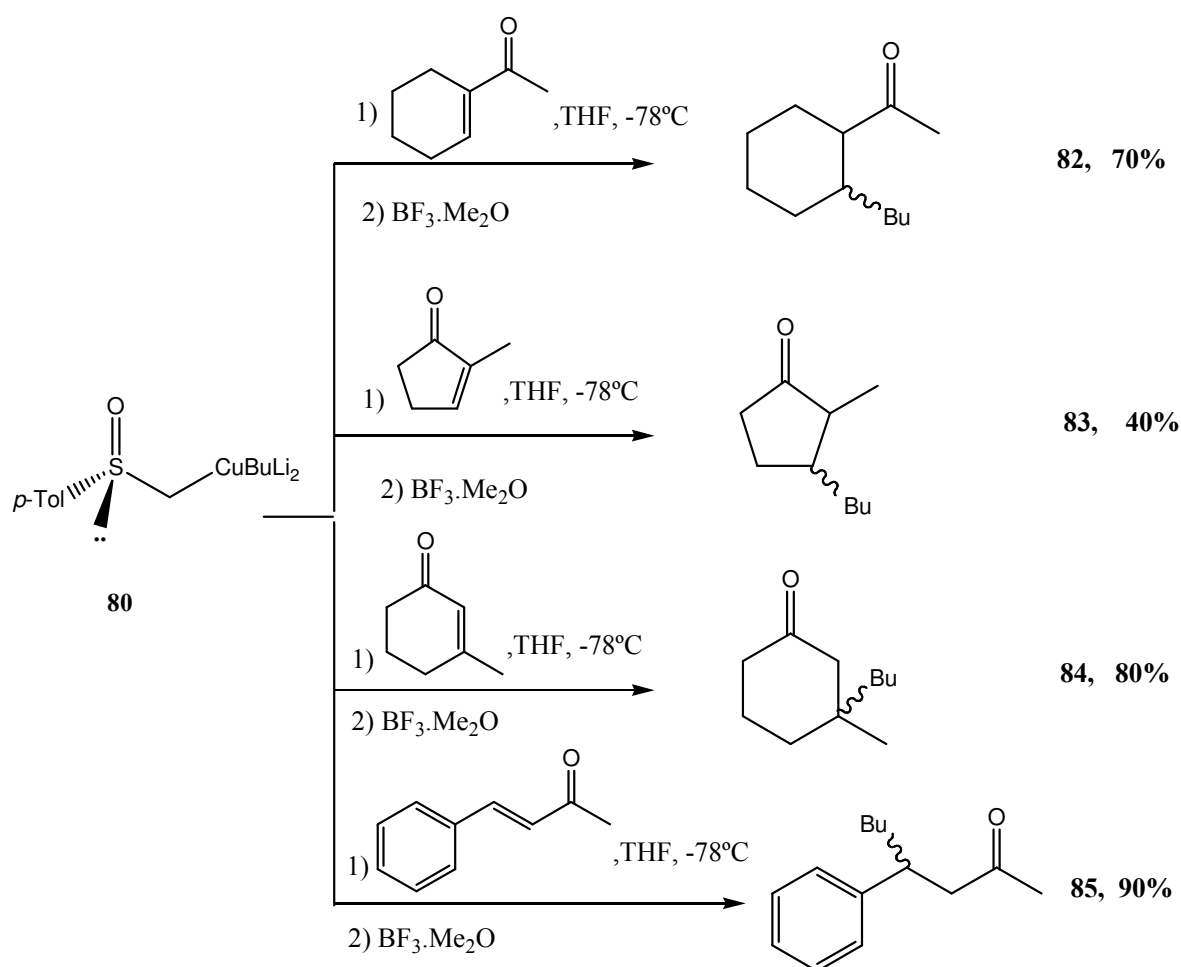
Figura 12: Adição do grupo butila à cetona α,β - insaturada mais impedida

A transferência do grupo butila presente em organocupratos de ordem superior (**80**), foi observada também nas cetonas α,β -insaturadas mais impedidas, levando aos produtos

de adição de Michael (**82-85**) em bons rendimentos (Esquema 40) que foram confirmados de acordo com dados espectroscópicos descritos na literatura.

Os compostos carbonílicos β -substituídos obtidos, gerados através de adições conjugadas 1,4 com reagentes organometálicos, tem grande importância, uma vez que podem ser “synthons” versáteis em síntese orgânica.

Esquema 40



Os produtos de adição de Michael (**82-85**), foram analisados em HPLC e as reações não se mostraram estereosseletivas.

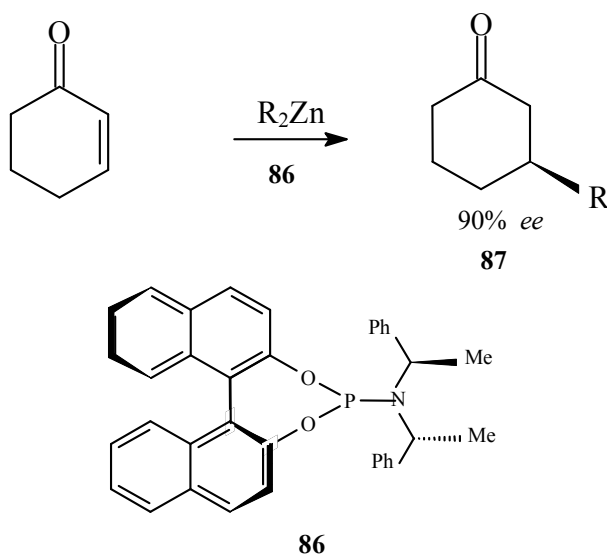
Estes resultados podem ser explicados pelo fato de que os compostos de organocobre, em solução, podem existir como um equilíbrio de várias espécies, e a perda da enantiosseletividade pode ser inevitável se este processo de equilíbrio produz alguma espécie aquiral mais reativa do que a espécie de cobre. O caminho para solucionar este

problema, seria o desenvolvimento de um reagente quirál com elevada reatividade para reprimir as reações mediadas por espécies não-quirais.⁹²

São conhecidos casos que foram obtidos moderados *ee*'s em reações de adição conjugada assimétrica. Como exemplo, tem-se a adição assimétrica do reagente de Grignard à 2- cicloexenona, obtendo de 4 a 14% *ee* do produto de adição 1,4 na presença de um complexo de cobre aminotroponeimina,⁹³ este resultado foi otimizado (74% *ee*) com adição de HMPA ou haletos de silício. A desvantagem deste método é a utilização do reagente HMPA, haja vista sua grande toxicidade.

Um outro ligante que se mostrou bastante eficiente em reações conjugadas enantiosseletivas foi **86** que apresenta um átomo de fósforo entre o binaftol e uma amina quirál, sendo usado em adições conjugadas, catalisada por cobre, de reagente dialquilzinco para uma grande variedade de enonas cíclicas, levando ao produto **87** em 90% *ee* (Esquema 41).

Esquema 41



Vários complexos de cobre têm sido usados para indução assimétrica em reações de adição conjugada, resultados moderados de *ee*'s foram obtidos em muitos casos quando THF foi usado como solvente e HMPA como aditivo.

⁹² Lin, G- Q.; Li, Y- M.; chan, A. S. C. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, Wiley-Interscience, **2001**.

⁹³ Villacorta, G. M.; Rao, C. P.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3175.

Como não foi possível observar *ee* nas reações desenvolvidas, iniciou-se um estudo de reação enantiosseletiva de alilzinco a aldeídos, utilizando compostos quirais de enxofre como indutores de quiralidade.

3.2- Adição enantiosseletiva de alilzinco a aldeídos

As reações de transferência de grupo alila, fornecem excelentes rotas estereosseletivas para converter aldeídos nos álcoois correspondentes. Desse modo, as adições enantiosseletivas de alilsilanos, alilestananas e alilboranas têm sido extensivamente estudadas.⁶⁰

Nesta segunda parte da tese, descreve-se a adição assimétrica de alilzinco a aldeídos, mediada por ligantes quirais de enxofre (Figura 13), sintetizados em nosso grupo de pesquisa.

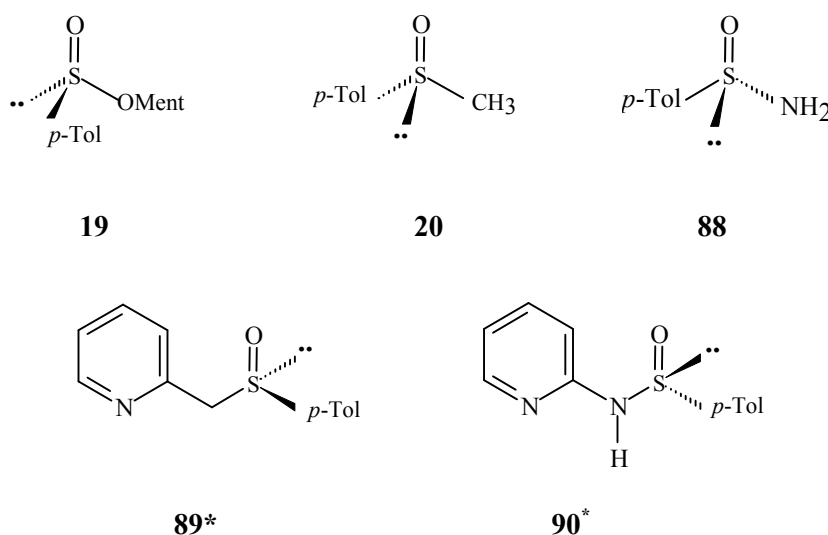


Figura 13: Ligantes Quirais

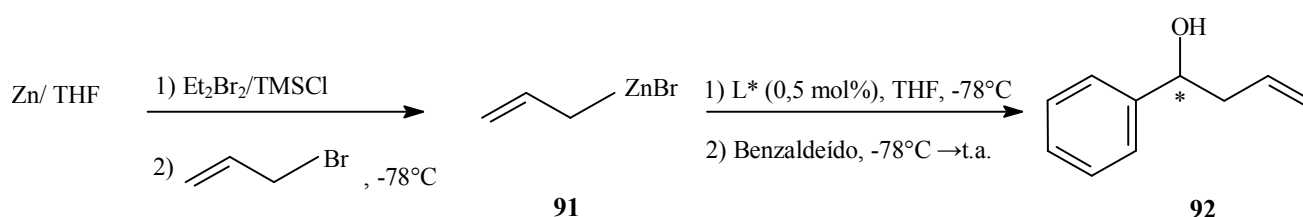
Primeiramente foi feito um estudo para observar a versatilidade destes ligantes quirais no que diz respeito à indução de quiralidade, utilizando quantidades catalíticas (0,5 mol%).

A metodologia teve início com a formação do alilzinco (**91**), sendo necessária uma prévia ativação do zinco com 1,2- dibromoetano e TMSCl, uma vez que a inserção do zinco

* ALVES, J. *Tese doutorado*, DQF-UFPE, 2006.

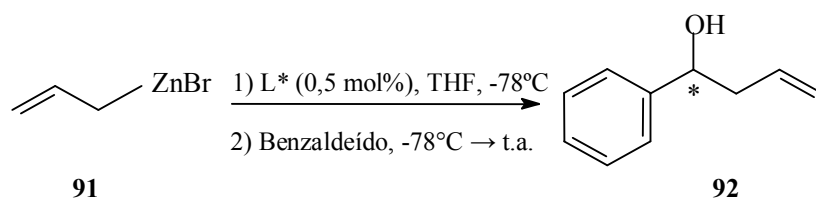
em ligações halogênio- carbono além de depender das condições reacionais como solvente, concentração e temperatura, depende também da ativação do zinco.⁹⁴ Em seguida, foi adicionada uma quantidade catalítica do ligante quiral (**L***) em THF a -78°C , e a mistura foi agitada nesta temperatura por 15 minutos para a formação do complexo “ alilzinco- **L*** ”, seguido da adição do benzaldeído a -78°C (Esquema 42). A reação mostrou-se bastante eficiente, uma vez que o álcool **92** foi obtido à temperatura ambiente e em baixo tempo reacional (15 minutos).

Esquema 42



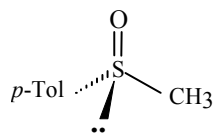
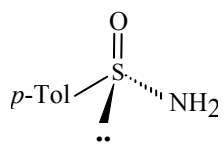
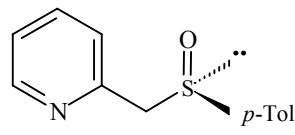
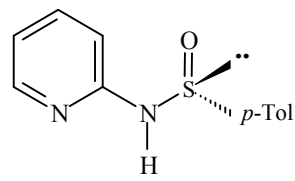
Para a reação utilizando benzaldeído, THF como solvente e 0,5 mol% dos **L*** sintetizados, foram observados bons rendimentos e moderados *ee*'s do álcool homoalílico obtido. Estes resultados, encontram-se descritos na Tabela 2.

Tabela 2: Adição de alilzinco a benzaldeído, utilizando 0,5 mol% dos **L***



Exemplo	L*	Rendimento(%) ^a	<i>ee</i> (%) ^b (<i>conf.</i>) ^c
1	<p>(19)</p>	80	24 (<i>S</i>)

⁹⁴ Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem Rev.* **1993**, 93, 2117.

2	 (20)	82	15 (<i>S</i>)
3	 (88)	75	17 (<i>S</i>)
4	 (89)	87	41 (<i>S</i>)
5	 (90)	65	20 (<i>S</i>)

^a Rendimento do produto **92** obtido após purificação em cromatografia em coluna

^b Determinado por transformação do álcool **92** no éster de Mosher correspondente, seguido de RMN ¹⁹F.

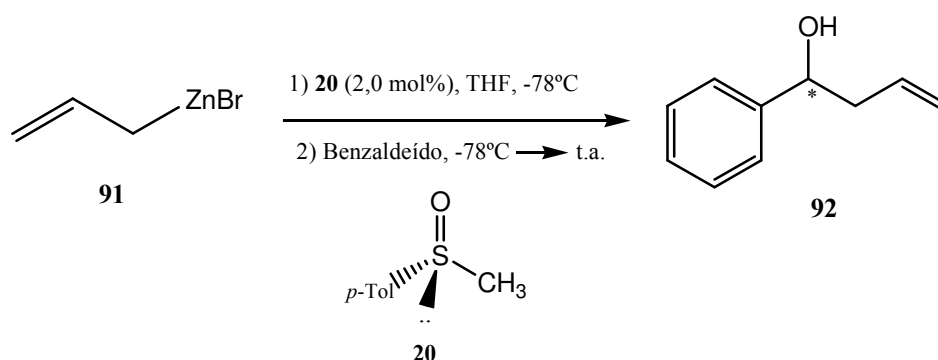
^c Configuração assinalada por comparação com os valores de rotação óptica, descritos na literatura.

Uma baixa estereosseletividade foi observada com ligantes monodentados e um aumento significativo foi encontrado quando ligante bidentado foi utilizado. Esta drástica diminuição na enantiosseletividade poderia ser atribuída à inabilidade do sulfóxido atuar como ligante com o átomo de zinco, enquanto que ligantes bidentados mais rígidos (N, O) teriam maior habilidade em se ligar com o átomo de zinco, formando o complexo alilzinc-L* mais estável, e com isso uma transferência enantiosseletiva mais eficiente ocorreria para o produto.

De acordo com os resultados descritos na Tabela 2, é possível observar também que o álcool homoalílico **92** foi obtido em maior *ee* (41%), quando o L* **89** foi utilizado como indutor de quiralidade na reação de adição enantiosseletiva de alilzinco a benzaldeído.

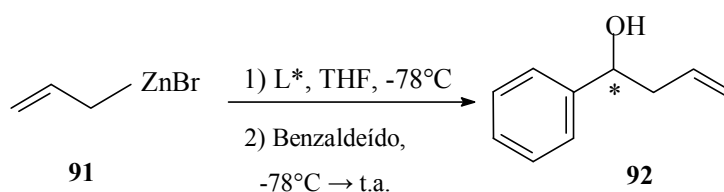
Adicionalmente, foi realizado um estudo na quantidade de L* utilizado, com o intuito de analisar se aumentando a quantidade do L* na reação, aumentaria o *ee* do álcool homoalílico. Realizou-se então, uma reação “teste”, trabalhando com 2 mol% do L* e foi possível observar que a quantidade do L* não influenciou de maneira significativa o *ee* do produto obtido. (Esquema 43).

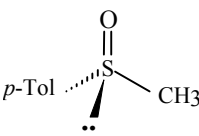
Esquema 43



Estes resultados, encontram-se descritos na Tabela 3.

Tabela 3: Determinação do *ee* de álcoois homoalílicos, variando a quantidade do L*



Ligante	L* (mol%)	Rendimento(%) ^a	<i>ee</i> (%) ^b
 (20)	0,5	82	15
(20)	2,0	86	20

^a Rendimento do produto **92** obtido após purificação em cromatografia em coluna.

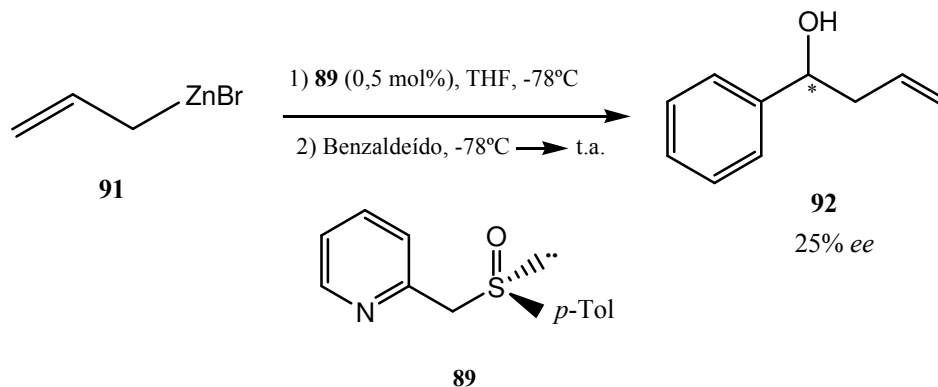
^b Determinado por transformação do álcool **92** no éster de Mosher correspondente, seguido de RMN ¹⁹F.

Como o aumento do *ee* não foi significativo, optou-se portanto, em continuar os nossos estudos utilizando 0,5 mol% de L*, haja vista as dificuldades e o custo para a obtenção dos ligantes quirais.

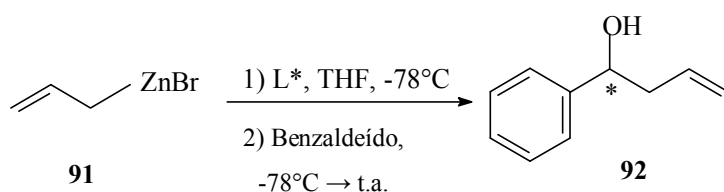
Uma outra condição estudada, foi a temperatura da reação, onde foi possível observar que a adição do aldeído ao alilzinco a temperatura ambiente e a 0°C não levou a formação dos álcoois de interesse, uma vez que foi possível observar a formação de um precipitado branco, onde provavelmente sais de zinco tenham sido formados.

Após estes resultados, onde a utilização de uma maior quantidade do L* não aumentou significativamente o *ee* do álcool homoalílico e o mesmo não é formado a temperatura ambiente e a 0°C, resolveu-se mudar o solvente para tolueno visando observar se haveria variação no *ee* obtido. Dessa forma, o organozinco foi gerado na presença de uma pequena quantidade de THF e depois o L*, em tolueno, foi adicionado a -78°C seguido da adição do benzaldeído nesta mesma temperatura. Para esta reação, foi escolhido o L* **89** já que apresentou maior *ee* nas reações em THF (Tabela 2 pg. 49) e foi possível observar, uma diminuição no *ee* do álcool homoalílico **92** de quase 50% conforme mostra o esquema 44.

Esquema 44



Este fato pode ser explicado, por uma provável diminuição da solubilidade do complexo alilzinco- L* com a conseqüente diminuição da polaridade do solvente, e uma vez este complexo estando pouco solúvel, não ocorreria uma eficiente transferência enantiosseletiva para o produto promovida por este complexo. Estes resultados, encontram-se descritos na Tabela 4.

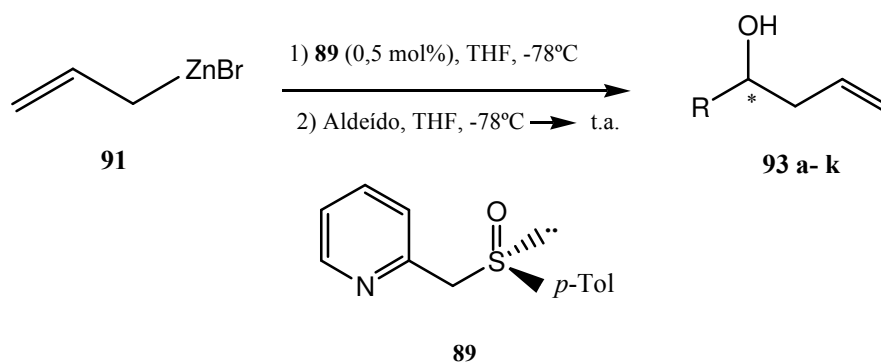
Tabela 4: Determinação do *ee* de álcoois homoalílicos com a variação do solvente.

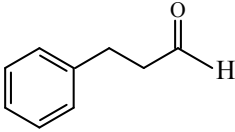
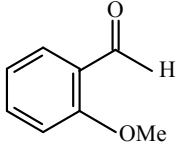
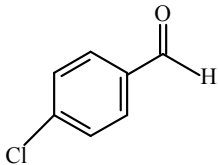
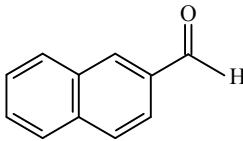
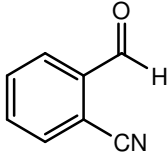
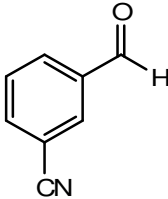
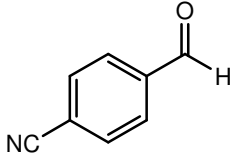
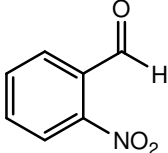
Ligante	Solvente	Rendimento (%) ^a	<i>ee</i> (%) ^b
 (89)	THF	87	41
	Tolueno	82	25

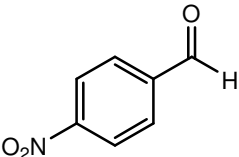
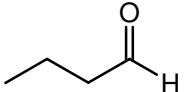
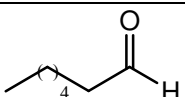
^a Rendimento do produto **92** obtido após purificação em cromatografia em coluna

^b Determinado por transformação do álcool **92** no éster de Mosher correspondente, seguido de RMN¹⁹F.

Depois destes estudos envolvendo as variáveis: quantidade do L*; temperatura reacional e solvente nas reações de adição enantiosseletiva do organozinco a benzaldeído, ampliou-se as análises para outros aldeídos utilizando THF como solvente e 0,5 mol% do L* **89**, uma vez que este apresentou maior indução de quiralidade quando o benzaldeído foi utilizado. Estes resultados, encontram-se descritos na Tabela 5.

Tabela 5: Determinação do *ee* de álcoois homoalílicos, utilizando 0,5 mol% do L* **89** e THF como solvente.

Composto	R	Aldeído	Rendimento (%) ^A	ee (%) ^B (conf.) ^C
93a	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂		80	26 (S)
93b	2-MeO-C ₆ H ₄		68	42 (S)
93c	4-Cl- C ₆ H ₄		86	17 (S)
93d	2-Nafitila		78	21 (S)
93e	2-CN- C ₆ H ₄		80	20 (S)
93f	3-CN- C ₆ H ₄		80	7 (S)
93g	4-CN- C ₆ H ₄		85	10 (S)
93h	2-NO ₂ - C ₆ H ₄		-	-

93i	4-NO ₂ - C ₆ H ₄		-	-
93j	C ₃ H ₇		70	0
93k	C ₆ H ₁₃		75	0

^a Rendimento do álcool obtido após purificação em cromatografia em coluna.

^b Determinado por transformação do álcool obtido no éster de Mosher correspondente, seguido de RMN¹⁹F.

^c Configuração assinalada por comparação com os valores de rotação óptica, descritos na literatura.

De acordo com os dados descritos na tabela 5, foi possível observar que resultados diferenciados foram obtidos com os diversos aldeídos utilizados, provavelmente, devido a efeitos eletrônicos.⁹⁵

Os aldeídos *para*-substituídos (**93c** e **93g**) apresentaram reatividades similares, levando aos produtos em bons rendimentos e baixos *ee*'s. Reatividade similar, porém alta seletividade, foi observado com os aldeídos *orto*-substituídos (**93b** e **93e**). Não foi observada enantiosseletividade quando aldeídos alifáticos foram utilizados (**93j** e **93k**), apesar de terem apresentados bons rendimentos. Para os aldeídos *orto*- e *para*-nitrobenzaldeído (**93h** e **93i**) nenhuma reação foi evidenciada.⁹⁶

Os álcoois homoalílicos sintetizados nesta segunda parte da tese, foram confirmados de acordo com dados espectroscópicos descritos na literatura.^{97, 98, 99} Estes produtos apresentaram bons rendimentos e moderados *ee*'s. Os resultados obtidos, podem ser considerados bastante significativos para este tipo de catálise, visto que a quantidade de L* empregado nas reações (0,5 mol%) ser uma das menores encontradas na literatura, além de que, os L* que foram utilizados são inovadores neste tipo de adição enantiosseletiva de alilzinco a aldeídos.

⁹⁵ Zhang, H.; Xue, F.; Mak, T. C. W.; Chan, K. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8002.

⁹⁶ Melo, R. P. A.; Menezes, P. H.; Vale, J. A.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1829.

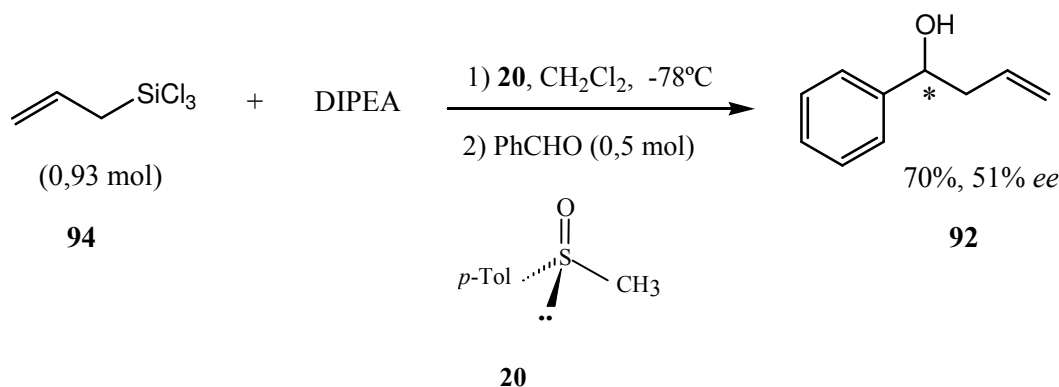
⁹⁷ Hirayama, L. C.; Gamsey, S.; Knueppel, D.; Steiner, D.; DeLaTorre, K.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2315.

⁹⁸ Aggarwal, V. k.; Vennall, G. P. *Synthesis*, **1998**, 1822.

⁹⁹ Davis, A. P. Jaspars, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2111.

Um dos exemplos descrito na literatura,¹⁰⁰ é a utilização de sulfóxidos quirais (**20**) em alilação assimétrica de aldeídos com aliltriclorosilano **94** (Esquema 45). Nesta reação, foi utilizado um excesso de **20** (1,5 eq) e a reação foi conduzida a -78°C por um período de 65 horas, para obter 70% de rendimento e 51% *ee* do produto.

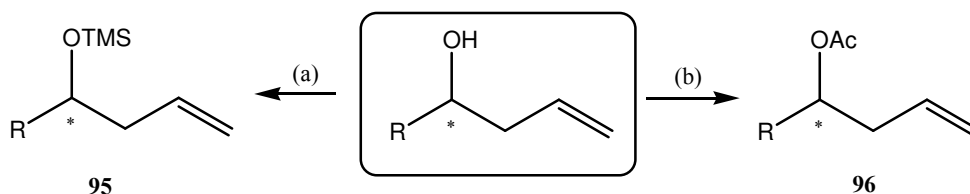
Esquema 45



Dessa forma, é possível observar que a metodologia desenvolvida neste trabalho para a síntese de álcoois homoalílicos opticamente ativos, é mais viável, tanto na quantidade catalítica do L^* utilizado (0,5 mol%), quanto no tempo reacional (15 minutos).

Encontrou-se grandes dificuldades em determinar os *ee*'s dos álcoois homoalílicos sintetizados, uma vez que não foi possível obter separações no GC quiral, apesar de inúmeras condições serem testadas. Resolveu-se então diminuir a polaridade dos álcoois com o intuito de observar a separação dos enantiômeros através de Cromatografia Gasosa, sendo feito primeiramente reações dos álcoois sintetizados com TMS obtendo o composto **95**, onde não foi observada mais uma vez a separação dos enantiômeros, uma segunda tentativa foi fazer o acetato a partir dos álcoois homoalílicos gerando o composto **96** que também não foi observado *ee* (Esquema 46).

Esquema 46

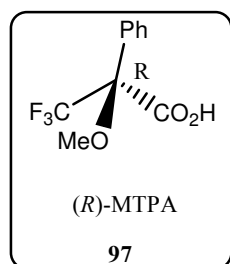
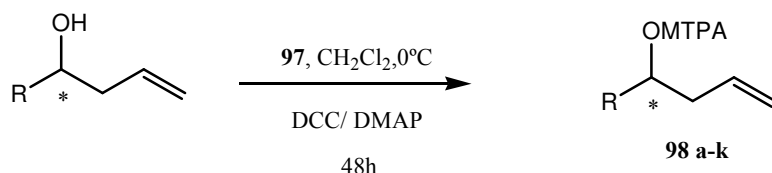


(a) TMS-Imidazol, t.a.; (b) Py, Anidrido acético, t.a.

¹⁰⁰ Massa, A.; Malkov, A. V.; Kocovsky, P.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 7179.

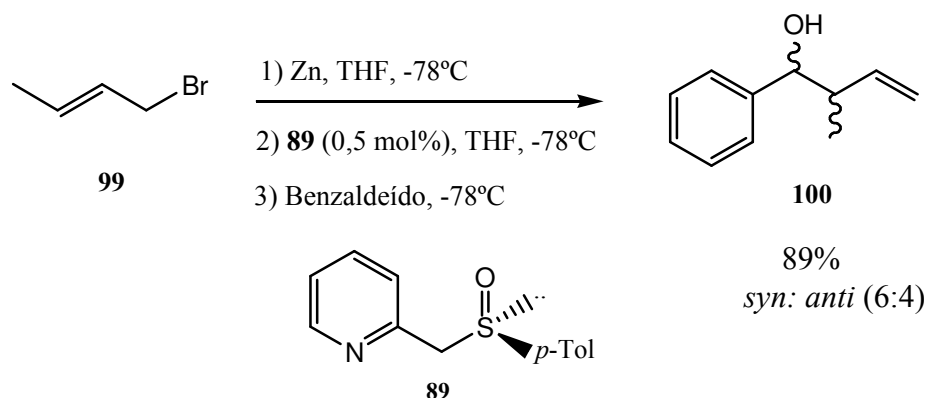
Em uma terceira tentativa, realizou-se a derivatização dos álcoois sintetizados com o ácido de Mosher (**97**)-(R)-MTPA (ácido α -métoxi- α -(trifluorometil)fenil acético), apesar de ser uma reação bastante demorada (48 horas), conseguiu-se determinar os *ee*'s de todos álcoois homoalílicos através de RMN ^{19}F (Esquema 47).

Esquema 47



Composto	R	Rendimento (%)	<i>ee</i> (%) (conf.)
98a	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	80	26 (S)
98b	2-MeO-C ₆ H ₄	68	42 (S)
98c	4-Cl-C ₆ H ₄	86	17 (S)
98d	2-Nafitila	78	21 (S)
98e	2-CN-C ₆ H ₄	80	20 (S)
98f	3-CN-C ₆ H ₄	80	7 (S)
98g	4-CN-C ₆ H ₄	85	10 (S)
98h	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	-	-
98i	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	-	-
98j	C ₃ H ₇	70	0
98k	C ₆ H ₁₃	75	0

Adicionalmente, utilizou-se haleto de alila substituído (**99**) em reações de adição enantiosseletiva a aldeídos, com o intuito de observar tanto a estereosseletividade quanto a regioosseletividade da reação. Foi possível observar que a reação foi bastante regioosseletiva, uma vez que foi obtido apenas o γ -regioisômero (**100**- Esquema 48). A reação foi contudo, menos diastereosseletiva, uma vez que, obteve-se 89% de uma mistura inseparável 6:4 dos diastereoisômeros *syn* e *anti*.

Esquema 48

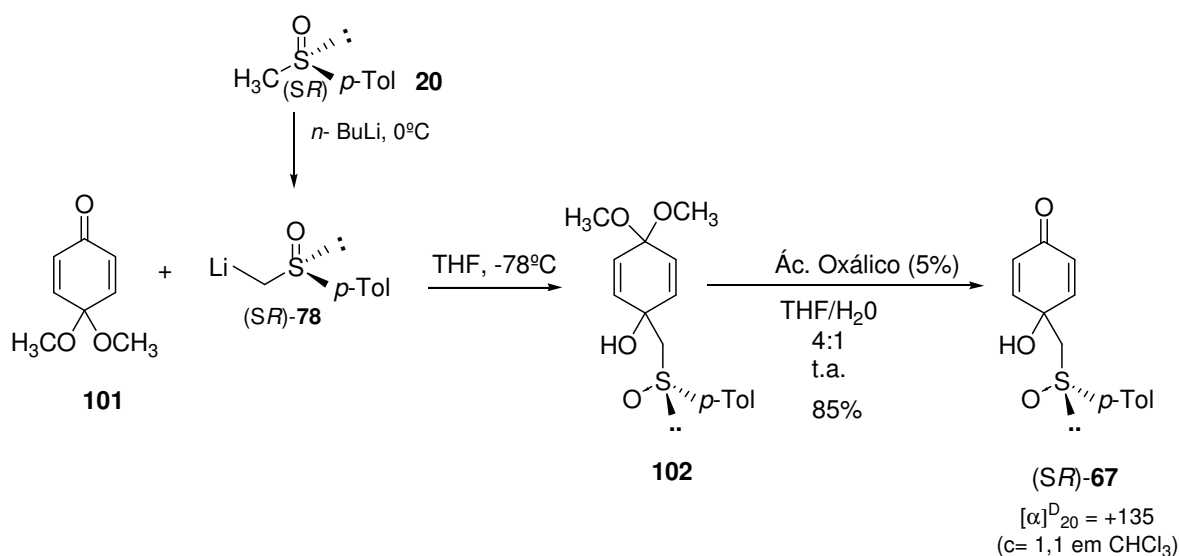
3.3- Estudo da adição estereosseletiva de grupos arilas a (SR)-4-hidróxi-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona (**67**) e síntese assimétrica de aril-cicloexanonas e aril-cicloexenonas substituídas, utilizando o composto **67** como precursor sintético.

A terceira parte que compreende esta tese de doutorado, pode ser dividida nos seguintes tópicos:

- i) Síntese do (SR)-4-hidróxi-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona **67**, precursor chave para a obtenção de cicloexanonas e cicloexenonas substituídas;
- ii) Estudo metodológico de adição de grupos arilas ao (SR)-*p*-quinol **67**, uma vez que até o momento não era conhecido o seu comportamento frente a este tipo de adição;
- iii) Síntese estereosseletiva de aril-cicloexanonas e aril-cicloexenonas substituídas.

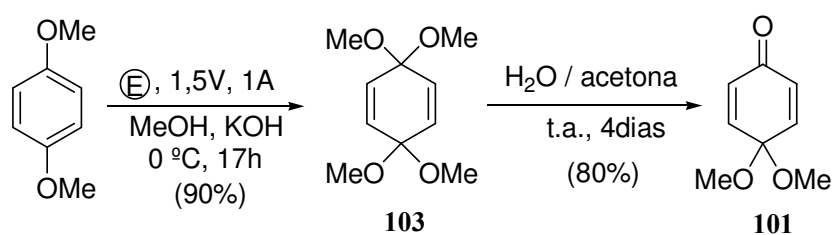
Os estudos foram iniciados com a síntese do composto (SR)-4-hidróxi-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona **67** de forma enantiomericamente pura. O método para obter (SR)-*p*-quinol **67** está baseado na sequência de reações indicada no Esquema 49. O substrato de partida corresponde ao monoacetal dimetílico da *p*-benzoquinona **101**. A adição do carbânion α -lítiosulfinila **78** gerado por reação do (SR)-metil-*p*-toluilsulfóxido (**20**) com *n*-BuLi a 0°C, sobre **101** forma o produto **102** e uma posterior hidrólise do grupo acetal com solução de ácido oxálico 5% leva ao *p*-quinol de configuração absoluta *R* no sulfóxido, em 85% de rendimento global.

Esquema 49



A síntese dos monoacetais de *p*-benzoquinona, pode ser conseguida através de metodologias distintas. O monoacetal dimetilico da *p*-benzoquinona **101**, utilizado neste trabalho, foi obtido a partir da oxidação eletroquímica de 1,4-dimetóxi-benzeno¹⁰¹ em uma solução de metanol utilizando potássio como eletrólito e um anodo de platina, seguido da hidrólise controlada¹⁰² do bisacetal metílico **103**, obtendo **101** com 80% de rendimento (Esquema 50).

Esquema 50



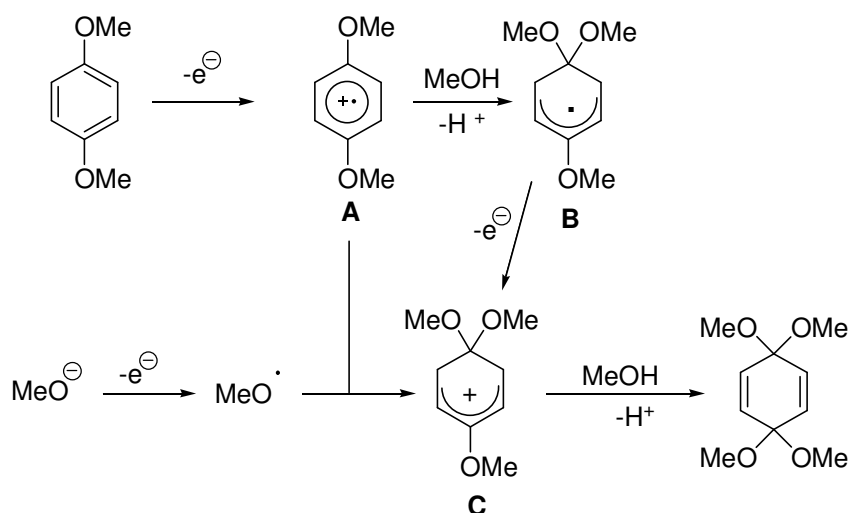
O mecanismo desta oxidação anódica ainda não está perfeitamente comprovado. Alguns autores sugerem que se inicia com a abstração de um elétron do 1,4-dimetóxi-benzeno para gerar um cátion radical **A** (Esquema 51), que sofre posteriormente o ataque do metanol, gerando o radical **B**, que por sua vez, perde um elétron gerando o

¹⁰¹ (a) Henton, D. R.; Anderson, K.; Manning, M. J.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3422. (b) Henton, D. R.; McCreery, R. L.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 369.

¹⁰² Buchanan, G. L.; Raphael, R. A.; Taylor, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1973**, 373.

intermediário de Wheland¹⁰³ **C** que dá lugar ao bisacetal da benzoquinona por adição de metanol.¹⁰⁴ Outros autores sugerem que o cátion radical **A** é atacado por uma radical metoxila,¹⁰⁵ que se gera também na cuba eletroquímica, para alcançar o intermediário de Wheland **C** (Esquema 51).

Esquema 51



Uma vez sintetizado o (SR)-*p*-quinol **67**, iniciou-se um estudo inovador em reações de adição de grupos arílicos ao *p*-quinol, na presença de AlMe_2Cl , onde utilizou-se sete compostos arílicos como indicado na figura 14 e estudou-se para cada reação, o tipo de solvente e a temperatura de formação do aril-complexo, gerado entre AlMe_2Cl e ArLi .

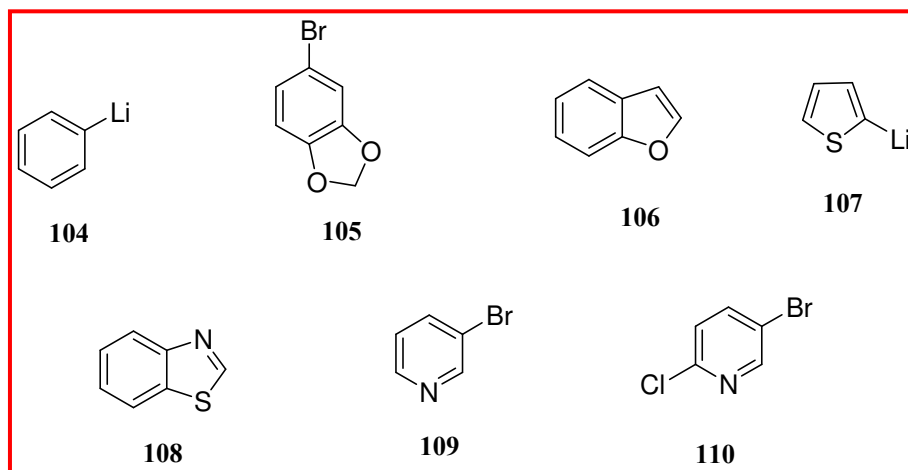


Figura 14: Compostos arílicos utilizados em reações de adição ao (SR)-*p*-quinol

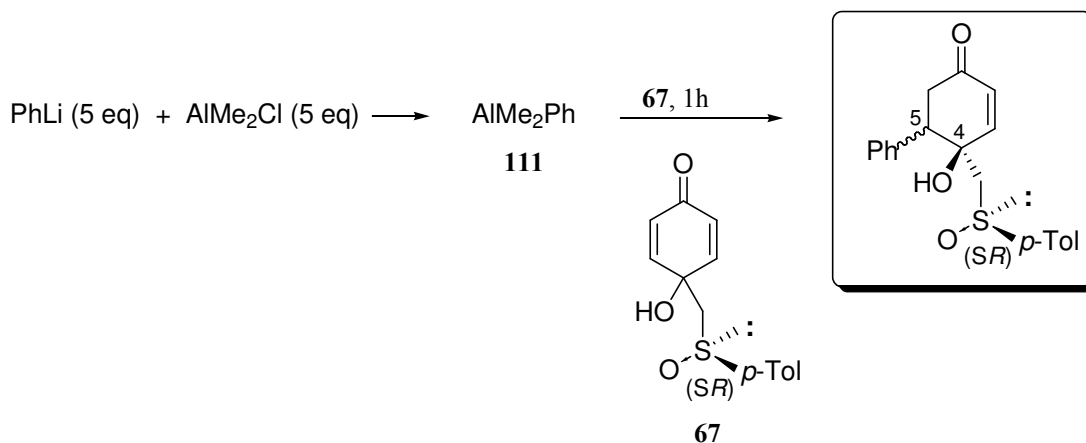
¹⁰³ Laali, K. K. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1873.

¹⁰⁴ Weinber, N. L.; Belleau, B. *Tetrahedron* **1973**, 29, 279.

¹⁰⁵ Nilsson, A.; Palmquist, U.; Pettersson, T.; Ronlan, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 708.

Os estudos foram iniciados com a utilização do composto **104** (Figura 14), onde primeiramente gerou-se o complexo AlMe_2Ph **111** (Esquema 52) a partir da adição a 0°C de 5 equivalentes de AlMe_2Cl sobre 5 equivalentes de PhLi , e em seguida adicionou-se o (*SR*)-*p*-quinol **67** ao complexo formado, obtendo dessa forma produto de adição 1,4 do grupo fenila ao *p*-quinol (**67**) em tempo reacional bastante promissor, como mostra o esquema 52.

Esquema 52



Foi possível observar neste tipo de reação, a excelente seletividade na transferência do grupo arila, uma vez que, em todos os casos estudados não foi evidenciado a transferência do grupo metila, presente no complexo **111**, ao *p*-quinol **67**.

Como a adição de grupo arila ao *p*-quinol até então não havia sido estudada, era necessário saber de fato onde estava ocorrendo a adição deste grupo, se estava obtendo apenas um produto de adição 1,4 como procede à adição de grupos alquilas, alquenilas e alquinilas^{82, 83} ao *p*-quinol, ou se teria a presença de vários diastereoisômeros, uma vez que a presença do fragmento de cicloexadienona pró-quiral no composto **67** determina que se podem formar até quatro diastereoisômeros neste tipo de reação, resultantes do ataque sobre as duas posições conjugadas diastereotópicas e por cada uma das faces da enona (Figura 15).

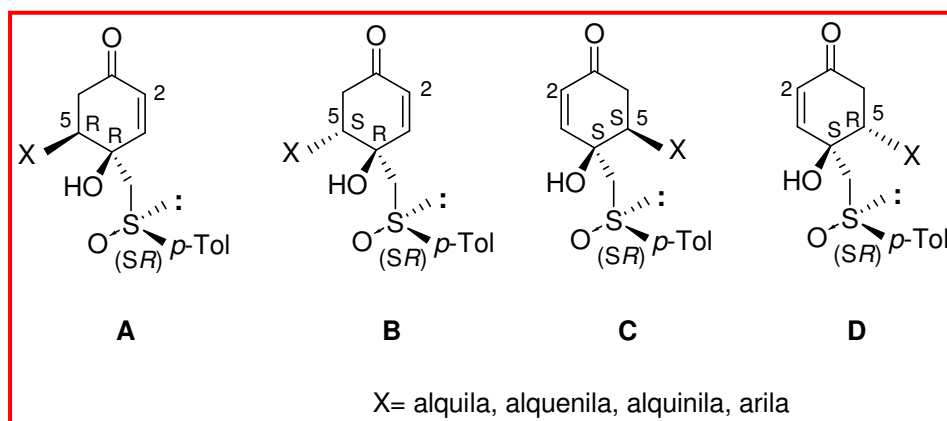


Figura 15: Possíveis diastereoisômeros obtidos em reações de adição ao *p*-quinol.

Através de RMN ^1H do produto formado na reação descrita no esquema 52, foi possível observar a formação de dois produtos de adição 1,4, devido aos sinais característicos do próton da posição 2 (δ : 6,05- 6,19 ppm), sendo um majoritário. Com o intuito de saber quais produtos estavam sendo obtidos, realizou-se uma oxidação do grupo sulfóxido a sulfona na presença de *m*-CPBA, com o intuito de eliminar o centro quiral do sulfóxido (Figura 16).

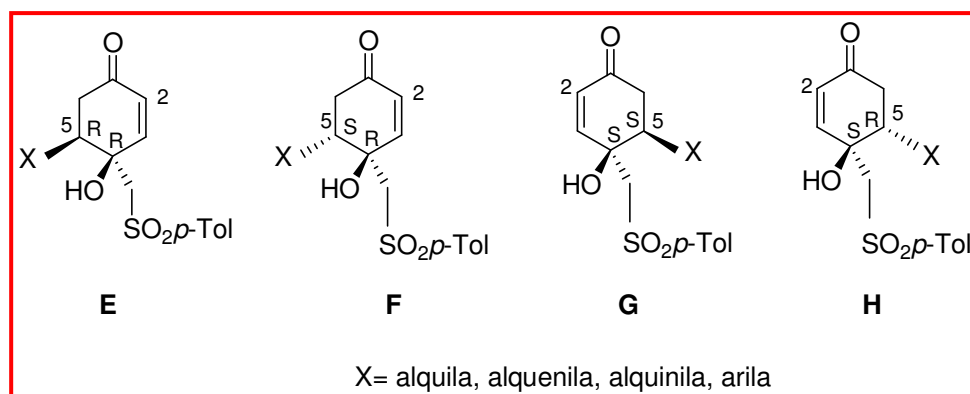


Figura 16: Sulfonas geradas a partir de oxidação com *m*-CPBA dos possíveis diastereoisômeros formados em reações de adição ao *p*-quinol

Dessa forma, caso estivesse sendo formado os produtos de adição tipo **E** e **G** ou **F** e **H** (Figura 16), haveria enantiômeros e conseqüentemente seria observado ao invés de dois sinais, apenas um sinal referente ao próton da posição 2, com isso, a adição do grupo arila estaria ocorrendo pelas duas posições conjugadas do fragmento da dienona e pela mesma face (**E** e **G** ou **F** e **H**). Caso ainda fosse observado por RMN ^1H a presença de dois sinais

referentes ao próton da posição 2, seria porque a adição do grupo estaria ocorrendo pela mesma posição conjugada da dienona, porém em faces opostas, ou seja, estariam sendo formados os diastereoisômeros tipo **E** e **F** ou **G** e **H**.

Observou-se que o RMN ^1H da sulfona resultante da oxidação do sulfóxido com *m*-CPBA apresentou apenas um sinal característico ao próton da posição 2. Nesse caso, pode-se concluir que o produto de adição de grupo arila se dá pelas duas posições conjugadas do fragmento da dienona e pela mesma face.

Este resultado pode ser visualizado nos espectros de RMN ^1H descritos na figura 17.

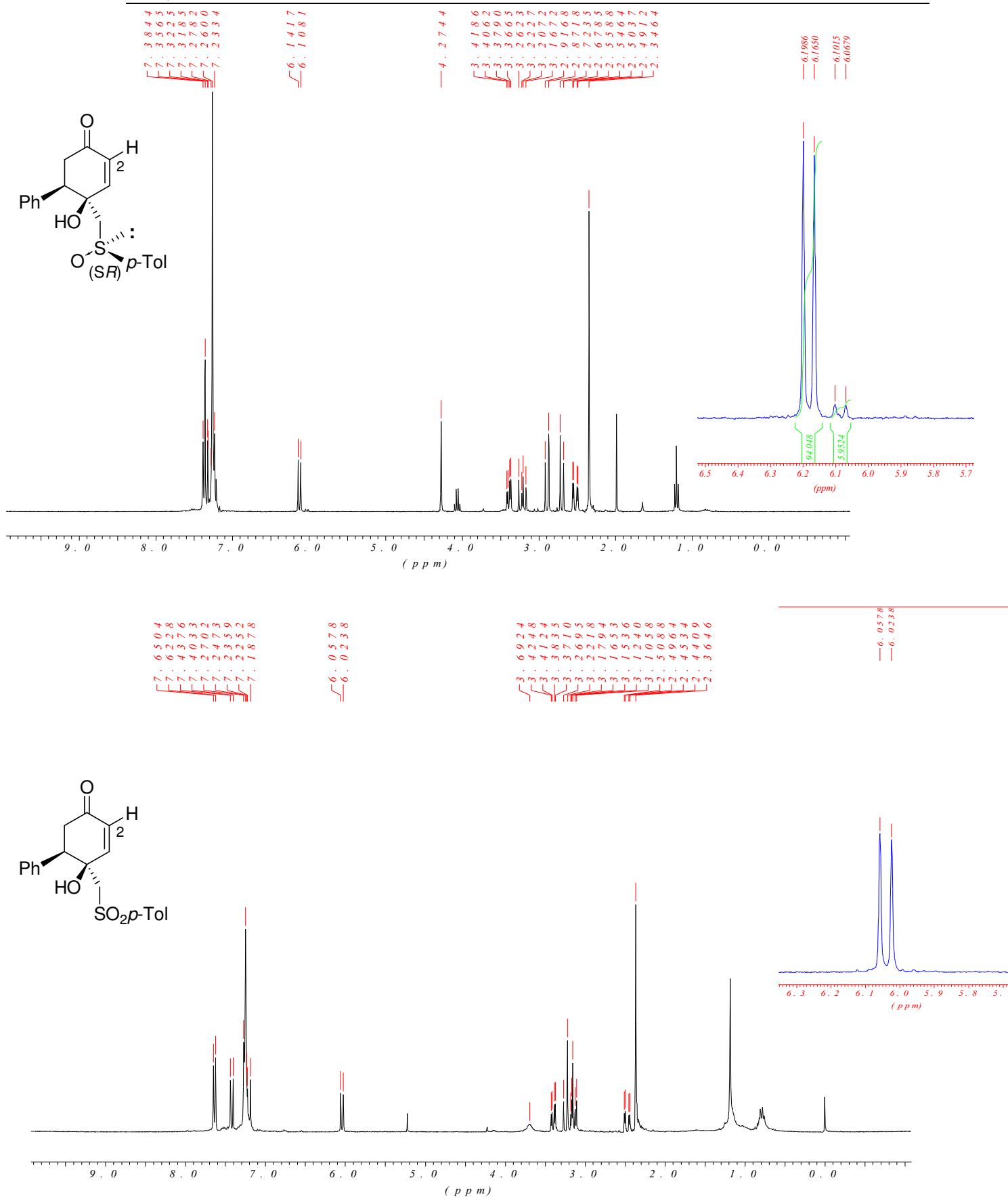
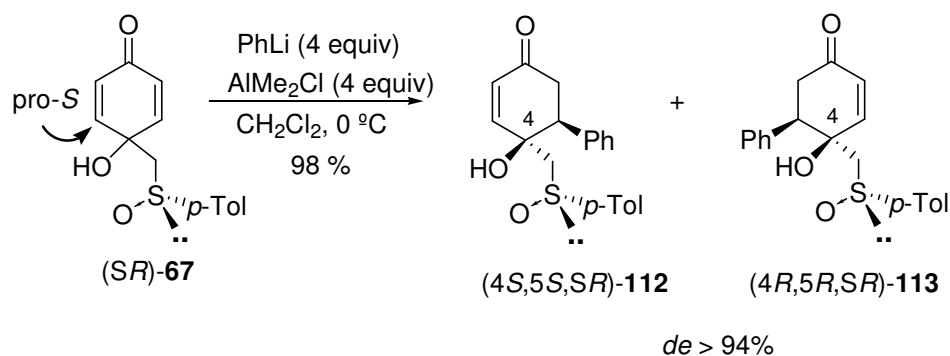


Figura 17: Espectros comparativos de RMN ^1H de sulfóxido e sulfona em CDCl_3 .

Desse modo, nas reações de adição de PhLi ao *p*-quinol, obteve-se em 98% de rendimento e 96% de excesso diastereoisomérico os produtos inseparáveis **112** e **113**, sendo este o produto majoritário, com adição do grupo fenila pela posição *pro-S* do *p*-quinol (Esquema 53). Esta reação ocorre com formação de dois novos centros quirais no produto final, uma total diastereosseletividade π -facial e uma dessimetrização do fragmento pró-quiral da dienona.

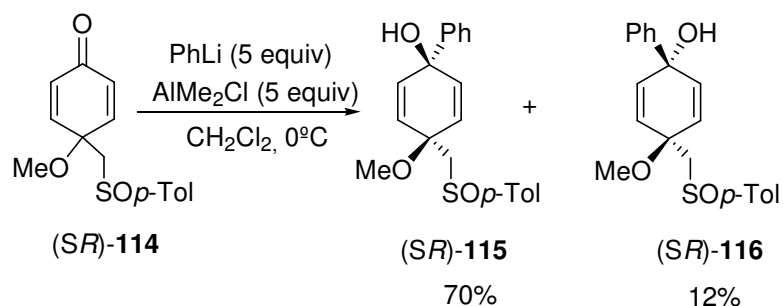
Esquema 53



O grupo fenila adicionado, é dirigido exclusivamente pela mesma face superior em que se encontra o grupo -OH da posição 4 (Esquema 53). Este fato foi comprovado por difração de raios-X que será mostrado no próximo tópico (*Síntese estereosseletiva de aril-cicloexenonas e aril-cicloexenonas substituídas*).

O grupo -OH livre no *p*-quinol, demonstrou ser um grupo de extrema importância, pois além de orientar a adição de grupos arilas, ele dirige adições conjugadas 1,4. Este fato foi evidenciado utilizando (SR)-4-metóxi-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona (**114**), onde em certas condições reacionais (PhLi, AlMe₂Cl, 0°C) gera apenas produtos de adição 1,2 (**115** e **116**) em 70 e 12% de rendimento respectivamente, como mostra o esquema 54.

Esquema 54



A estereoquímica do carbinol minoritário **116** foi estabelecida por difração de raios-X (Figura 18), onde a estereoquímica *syn* do grupo fenila adicionado, é dirigida pelo grupo -OCH₃. Já o produto de adição 1,2 majoritário **115**, resulta do ataque do grupo fenila do reagente dimetil-fenil alumínio pela face oposta ao substituinte -OMe.

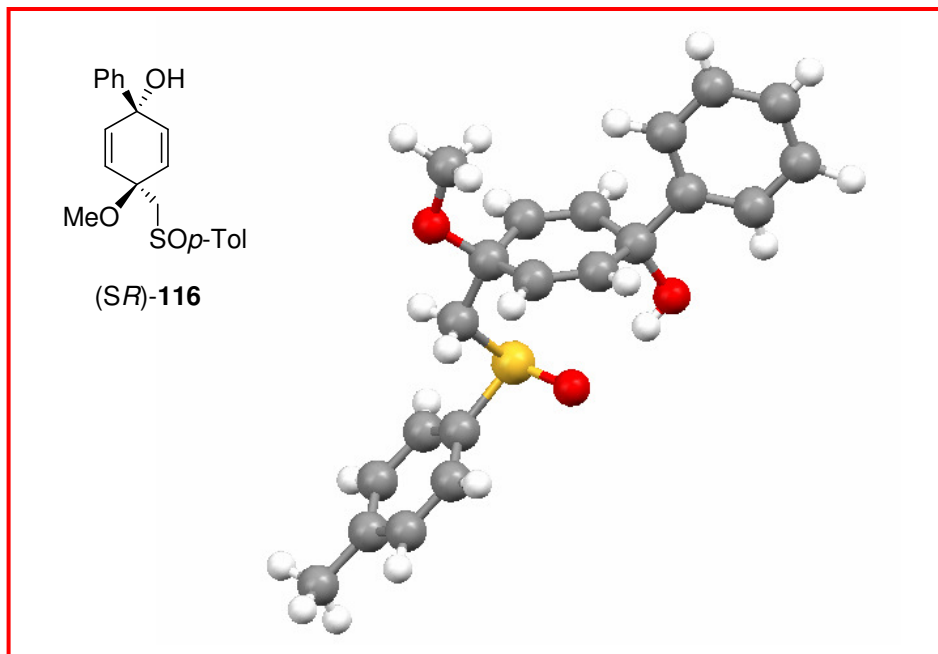
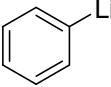
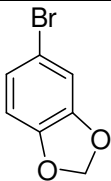
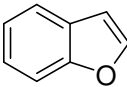
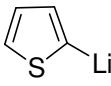
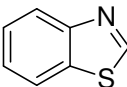
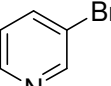
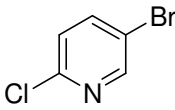


Figura 18: Determinação da estrutura de **116** por difração de raios-X.

Os resultados obtidos em reações de adição de grupos arilas ao *p*-quinol, estão descritos na tabela 6, onde foi utilizado 5 equivalentes de AlMe₂Cl e do composto arílico (ArLi) respectivamente. O excesso desses reagentes se faz necessário conforme comentado anteriormente (página 34).

Tabela 6: Resultados das reações de adição de grupos arilas ao (SR)-*p*-quinol (**67**)



Compostos Arílicos	Condições Reacionais	Resultados	Rendimento (%)	de
 104	AlMe ₂ Cl (0°C), THF	Material de Partida (67)	-	
	AlMe ₂ Cl (0°C), CH ₂ Cl ₂	Produto de adição 1,4 (113)*	98	94:6
 105	<i>n</i> -BuLi (-78°C), AlMe ₂ Cl (-78°C), THF	Material de Partida (67)	-	
	<i>n</i> -BuLi (-78°C), AlMe ₂ Cl (0°C), THF	Produto de adição 1,4 (117)*	60	80:20
 106	THF, <i>n</i> -BuLi (t.a.) 1 noite, AlMe ₂ Cl (0°C)	Material de Partida (67)	-	
	THF, <i>n</i> -BuLi (-78°C) 30 min, AlMe ₂ Cl (0°C)	Produto de adição 1,4 (118)*	75	85:15
 107	DME, CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ CN, CHCl ₃ , Et ₂ O AlMe ₂ Cl (0°C)	Material de Partida (67)	-	
	THF, AlMe ₂ Cl (0°C)	Produto de adição 1,4 (119)*	90	80:20
 108	THF <i>n</i> -BuLi (-78°C), 30 min <i>n</i> -BuLi (t.a.), 1 noite <i>n</i> -BuLi (-78°C), 4 h <i>sec</i> -BuLi (-78°C), 30 min AlMe ₂ Cl (0°C)	Material de Partida (67)	-	
 109	<i>n</i> -BuLi (-78°C), THF, AlMe ₂ Cl (0°C)	Produto de adição 1,4 (120)*	20	60:40
	<i>n</i> -BuLi (-78°C), CH ₂ Cl ₂ , AlMe ₂ Cl (0°C)	Material de Partida (67)	-	
 110	<i>n</i> -BuLi (-78°C), CH ₂ Cl ₂ , AlMe ₂ Cl (0°C) <i>n</i> -BuLi (-78°C), THF, AlMe ₂ Cl (0°C)	Material de Partida (67)	-	

* Os produtos obtidos da reação de adição de grupos arílicos a (SR)-*p*-quinol estão mostrados na figura 19 pg. 70.

Nas reações onde se obteve os produtos de adição almejados, o tempo reacional após a adição do *p*-quinol ao aril-complexo, foi bastante promissor (1 hora) e estas reações apresentaram uma eficiente diastereosseletividade e uma excelente seletividade na transferência do grupo arila.

São inúmeras as aplicações sintéticas das reações de adição 1,4, uma vez que os produtos obtidos, apresentam um fragmento de cicloexenona que permite funcionalizar as três posições (C-1, C-2, C-3) do anel no produto de adição conjugada. Por sua vez, o grupo β -hidróxi-*p*-toluilsulfinila da posição 4, além de atuar como um grupo protetor de cetonas quirais, ele confere ao *p*-quinol (**67**) uma estrutura rígida devido à formação de ponte de hidrogênio entre o próton hidroxílico e o oxigênio sulfinílico,⁸³ permitindo com isso, inúmeras transformações estereosseletivas. Por isso, os compostos derivados de adição 1,4 em (*SR*)-**67** podem ser aplicados na síntese de diferentes derivados de cicloexanona, cicloexenona e cicloexenodiona, assim como distintos compostos com sistemas de cicloexano polisubstituídos, cujas estruturas se encontram amplamente distribuídas em esqueletos de diversos grupos de produtos naturais.

Diante dos resultados obtidos (Tabela 6), é possível observar o distinto comportamento dos compostos arílicos frente ao solvente utilizado, bem como, da temperatura de formação do aril-complexo. E em nenhum caso, produtos de adição 1,2 foram observados, estando condizente com o que foi abordado anteriormente, no que diz respeito à grande importância do grupo -OH da posição 4 do *p*-quinol (**67**) dirigir adições conjugadas 1,4.

Para o composto arílico **105** quando a temperatura reacional para obter o aril-complexo é realizada a -78°C, obteve-se apenas material de partida, entretanto, produtos de adição 1,4 (**117**) (Figura 19) em 60% de rendimento e um bom excesso diastereoisomérico (80:20) são observados quando a temperatura reacional para obtenção do complexo é de 0°C. O que leva a crer que o complexo não seja gerado a uma temperatura de -78°C.

As condições reacionais para a formação do ânion de lítio quando se fazia necessário, foi um fator de extrema importância. Para o composto **106**, o ânion foi obtido quando foi utilizado *n*-BuLi a -78°C por um período de 30 minutos e conseqüentemente produtos de adição 1,4 (**118**) (Figura 19) foram obtidos em 75% de rendimento e elevada diastereosseletividade (85:15). O mesmo não foi observado para o composto arílico **108**,

onde não se obteve sucesso em todos os ensaios realizados, e conseqüentemente apenas material de partida (**67**) foi observado em todas as tentativas realizadas, ou até mesmo, pode ter ocorrido à formação do ânion e este ser instável nas condições utilizadas, decompondo em seguida.

Nas reações realizadas utilizando **107**, o fator crítico foi o solvente utilizado, uma vez que produtos de adição 1,4 (**119**) (Figura 19) foram obtidos em alto rendimento (90%) e bom excesso diastereoisomérico (80:20), apenas quando THF foi utilizado. Já na presença de outros solventes (DME, CH₂Cl₂, CH₃CN, CHCl₃, Et₂O) obteve-se apenas material de partida. Esse fato pode ser associado à inabilidade desses solventes em gerar o aril-complexo, ou até mesmo, ser uma meio instável para o complexo formado, decompondo-o em seguida.

Dificuldades também foram observadas no intercâmbio Bromo-Lítio para os compostos arílicos **109** e **110**. No primeiro obteve-se baixa reatividade reacional e produtos de adição 1,4 (**120**) (Figura 19) foram obtidos em baixo excesso diastereoisomérico (60:40). Já para o composto **110**, apesar dos distintos ensaios realizados, produtos de adição 1,4 não foram obtidos.

Excelentes resultados foram evidenciados quando o composto **104** foi utilizado, onde produtos de adição 1,4 (**113**) (Figura 19) foram obtidos em 98% de rendimento e em elevado excesso diastereoisomérico (96:4) utilizando CH₂Cl₂ como solvente. Devido a este resultado bastante promissor, ampliaram-se os estudos para a síntese estereosseletiva de aril-cicloexanonas e aril-cicloexenonas substituída, utilizando o grupo fenila como substituinte.

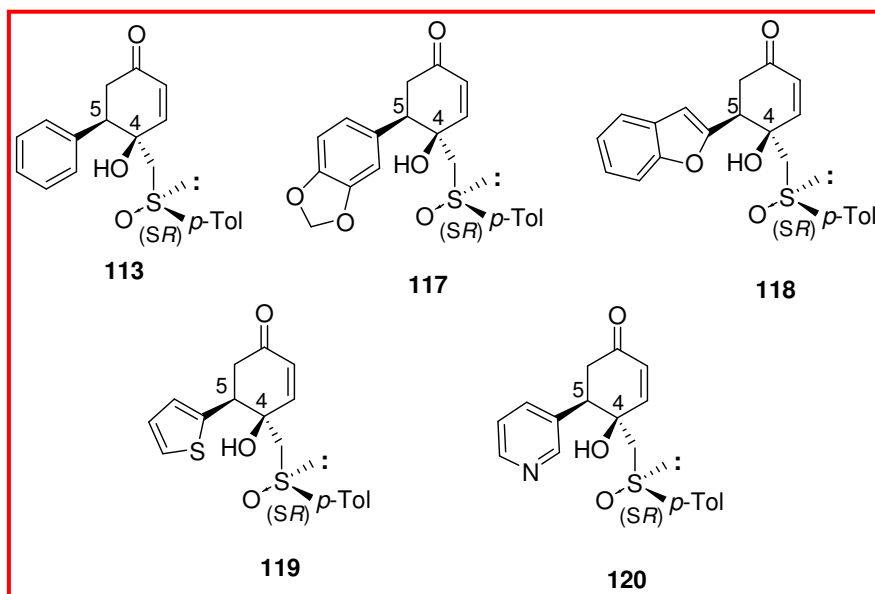


Figura 19: Produtos de adição de grupos arilas a (SR)-*p*-quinol (**67**).

A síntese de cetonas cíclicas aril substituídas é de grande interesse devido à presença de análogos deste fragmento em produtos naturais, tais como os constituintes da família *Amaryllidaceae* (Figura 20) que devido a suas atividades biológicas,^{106,107} tem estimulado diversos estudos almejando a síntese destes compostos.

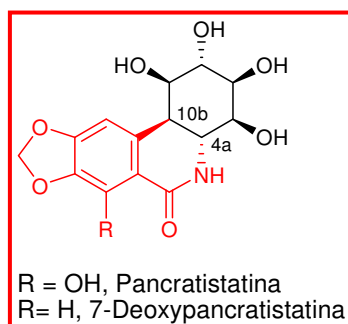


Figura 20: Constituintes da família *Amaryllidaceae*

As etapas reacionais que foram realizadas para a síntese assimétrica de fenil-cicloexanonas e fenil-cicloexenonas substituídas, correspondem a:

- Adição de PhLi e AlMe₂Cl ao *p*-quinol **67**;
- Oxidação do grupo sulfóxido a sulfona;

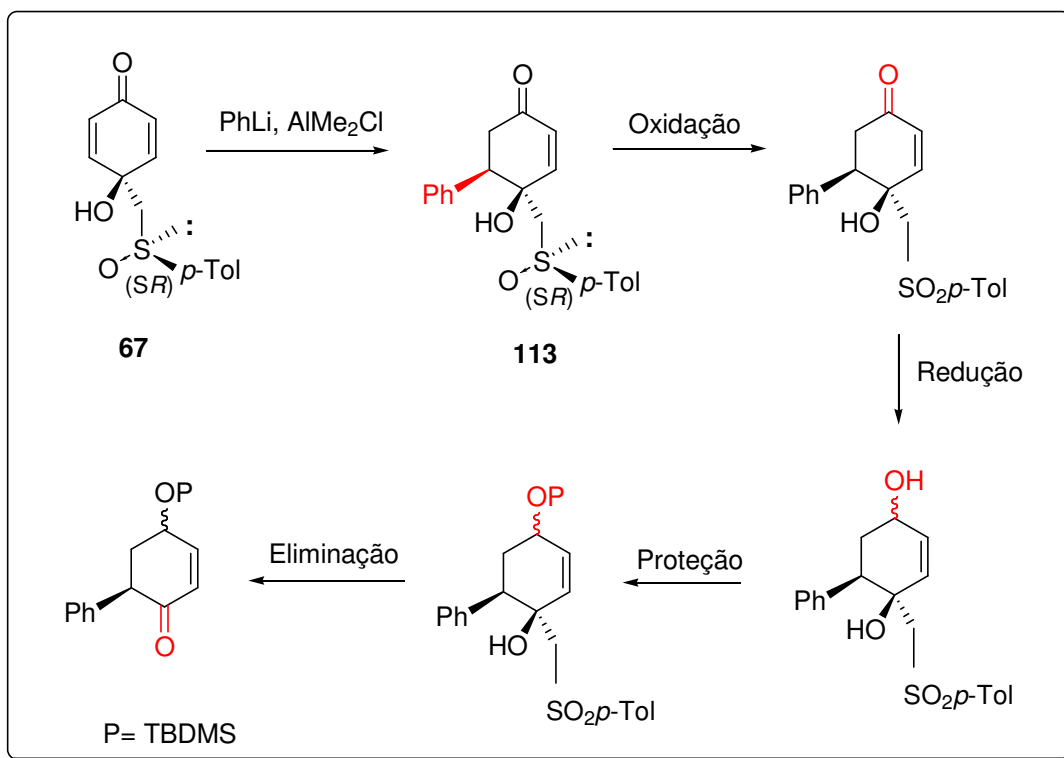
¹⁰⁶ Hudlicky, T.; Rinner, U.; Gordon, H.; Pettit, G. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5342.

¹⁰⁷ Hudlicky, T.; Rinner, U.; Gonzalez, D.; Akgun, H.; Schilling, S.; Siengalewicz, P.; Martinot, T. A.; Pettit, G. R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8726.

- Redução estereosseletiva do grupo carbonila;
- Proteção do grupo hidroxila secundário;
- Eliminação do grupo mesotona $\text{MeSO}_2p\text{-Tol}$ (metil-*p*-toluilsulfona).

Estas etapas, encontram-se descritas no esquema 55.

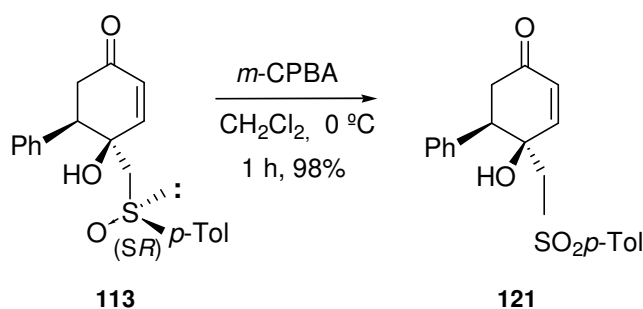
Esquema 55



Uma vez obtido o produto de adição 1,4 do grupo fenila ao *p*-quinol em 98% de rendimento e elevado excesso diastereoisomérico (pg. 65), realizou-se a oxidação do grupo sulfóxido a sulfona utilizando *m*-CPBA.

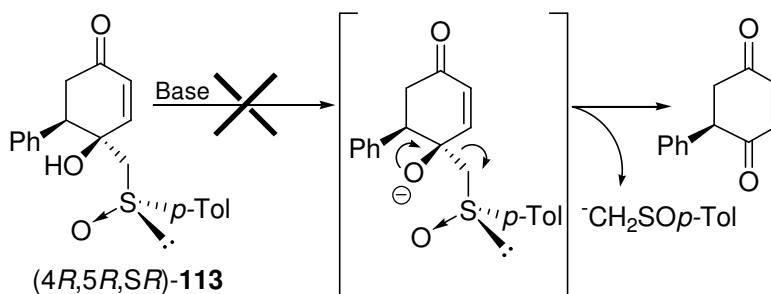
A reação de oxidação de sulfóxido a sulfona foi bastante promissora, uma vez que a sulfona **121** foi obtida em elevado rendimento (98%) e em curto tempo reacional como indicado no esquema 56.

Esquema 56



Optou-se em realizar primeiramente esta etapa sintética, uma vez que como na rota mostrada no esquema 55, o grupo sulfóxido seria eliminado com o intuito de recuperar o grupo carbonila, e devido ao fato do mesmo não ser um bom grupo de saída por se tratar de um ânion muito nucleófilo e básico e além disso ser pouco estabilizado (esquema 57), decidiu-se realizar a oxidação do sulfóxido a sulfona, já que dessa maneira o ânion gerado na eliminação, um sulfonil carbânion, estaria mais estabilizado, favorecendo dessa maneira o processo de eliminação e conseqüentemente a síntese de cetonas cíclicas aril-substituídas. Além de que, as sulfonas de *p*-quinol por serem sólidas, são mais fáceis de manipular do que o óleo **113**.

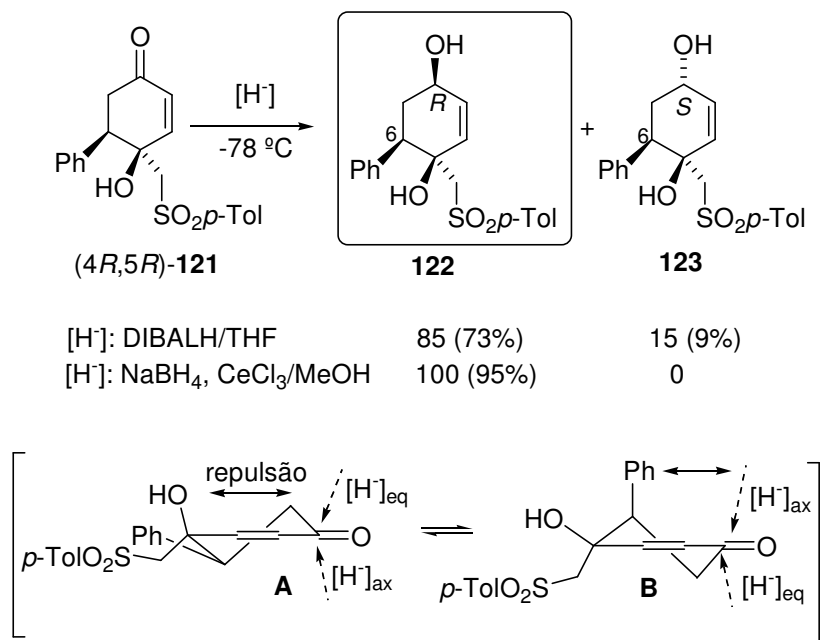
Esquema 57



Após a obtenção da sulfona **121**, iniciou-se estudos de redução estereosseletiva do grupo carbonila desta sulfona. Utilizou-se primeiramente o DIBAL-H (hidreto de diisobutilalumínio) como agente redutor e obteve-se uma mistura 85:15 dos carbinóis epímeros **122** e **123**, sendo isolado **122** em 73% de rendimento (esquema 58). Como foram obtidos dois carbinóis epímeros, a busca por condições que permitissem obter apenas um epímero de forma estereosseletiva era de extrema importância.

Uma melhor estereosseletividade do processo de redução, foi obtida utilizando as condições de *Luche*¹⁰⁸ (NaBH₄ e CeCl₃) formando exclusivamente o carbinol **122** em 95% de rendimento.

Esquema 58



Já é conhecido na literatura¹⁰⁹ o ataque de hidretos poucos volumosos como o DIBAL-H e NaBH₄, ser preferencialmente na posição axial em sistemas rígidos de cicloexenonas, dessa forma, considerando a estrutura **121**, conformação **A** (esquema 58), com os substituintes CH₂SO₂*p*-Tol e Ph em posições pseudoequatorial, poderia ser mais estável do que a conformação **B**. Se **A** é o confôrmero reativo, o ataque axial de hidretos menos volumosos como NaBH₄ explicaria a formação majoritária do 1,4-*cis*-diol **122**, onde sua configuração (1*R*,4*R*,6*R*) foi estabelecida por difração de raios-X como mostra a figura 21.

¹⁰⁸ Luche, J. -L.; Rodriguez-Hahn, L.; Crabbé, P. J. C. S. *Chem. Commun.* **1978**, 601.

¹⁰⁹ (a) Gung, B. *Tetrahedron* **1996**, 52, 5263. (b) Wu, Y.-D.; Houk, K. N.; Trost, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5560.

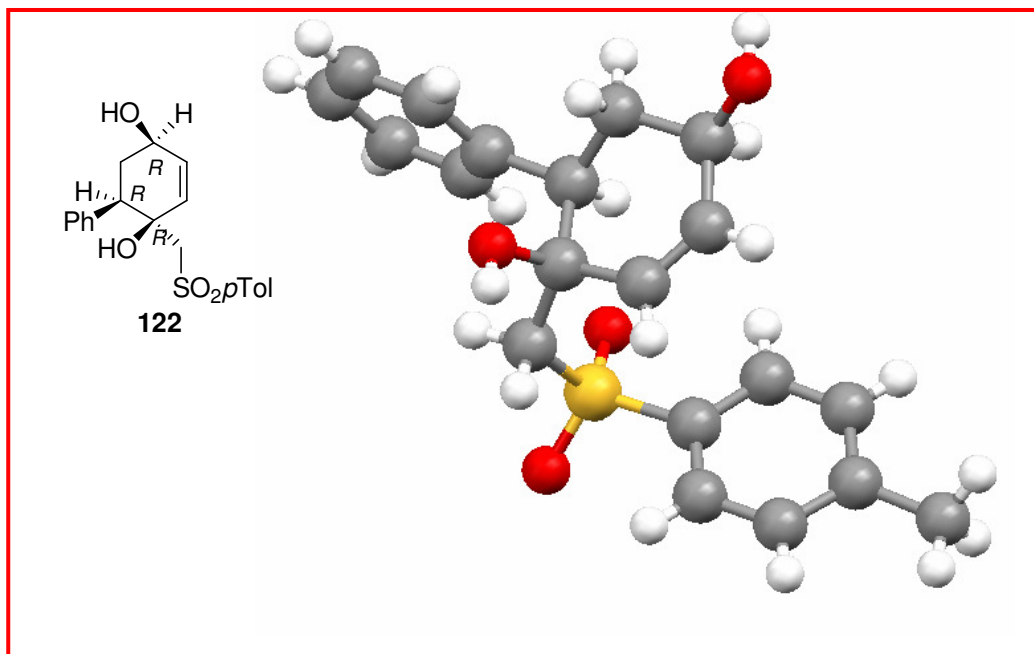
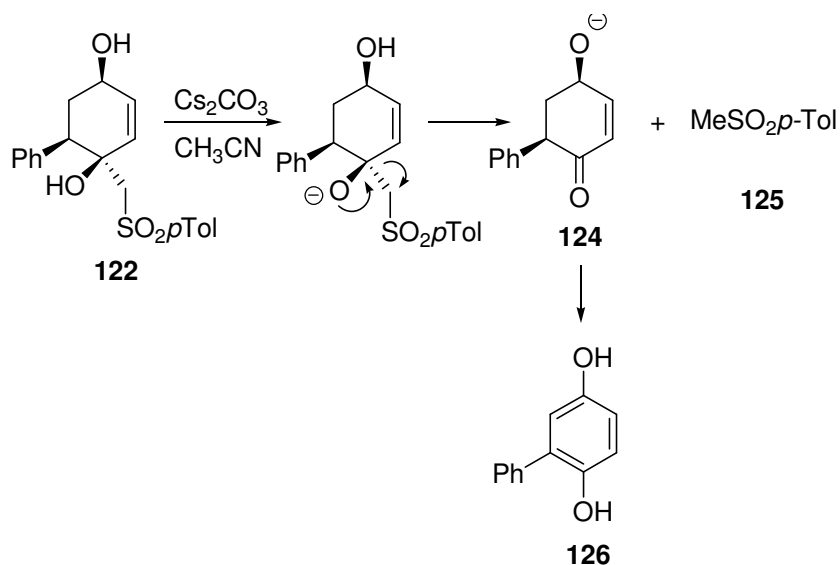
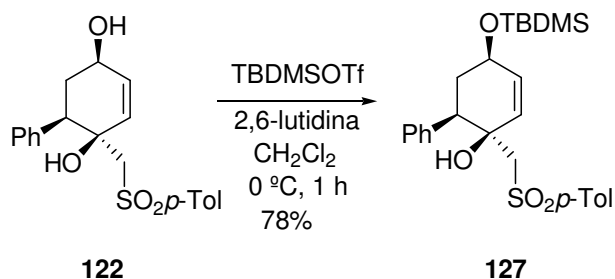


Figura 21: Determinação da estrutura de **122** por difração de raios-X

Uma vez realizado a redução estereosseletiva do grupo carbonila, iniciaram-se os ensaios de retrocondensação^{86, 89, 90} que consiste em eliminar o grupo sulfona presente em **122**. Primeiramente foi utilizado Cs_2CO_3 como base e CH_3CN como solvente (Esquema 59) e foi possível detectar como produto bruto da reação a formação da metil *p*-toluilsulfona (**125**) e a presença do produto aromatizado de fenilhidroquinona **126**. A solubilidade de **124** em meio aquoso e além disso, sua tendência em se aromatizar podem ser a origem das dificuldades encontradas.

Esquema 59

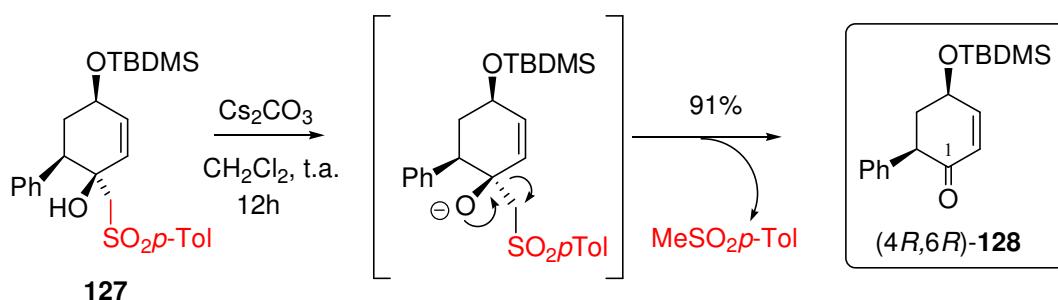
Com o intuito de superar os problemas encontrados na eliminação do grupo sulfona, decidiu-se transformar o substrato de partida **122** em **127**, que apresenta o grupo hidroxila protegido com TBDMS. Dessa forma, o tratamento de **122** com TBDMSOTf na presença de 2,3-lutidina, levou a formação do derivado **127** em 78% de rendimento (Esquema 60).

Esquema 60

Depois da proteção do grupo $-\text{OH}$ de **122** com TBDMSOTf, iniciou-se o processo de eliminação da metil *p*-toluilsulfona presente em **127** utilizando excesso de Cs_2CO_3 (2,5 eq.) e CH_3CN e mais uma vez observou-se apenas a formação de $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{p-Tol}$ (**125**).

Felizmente com a utilização de Cs_2CO_3 e CH_2Cl_2 como solvente, foi possível obter a cicloexenona (4*R*,6*R*)-**128** sob condições reacionais suaves e em excelente rendimento (91%) (Esquema 61).

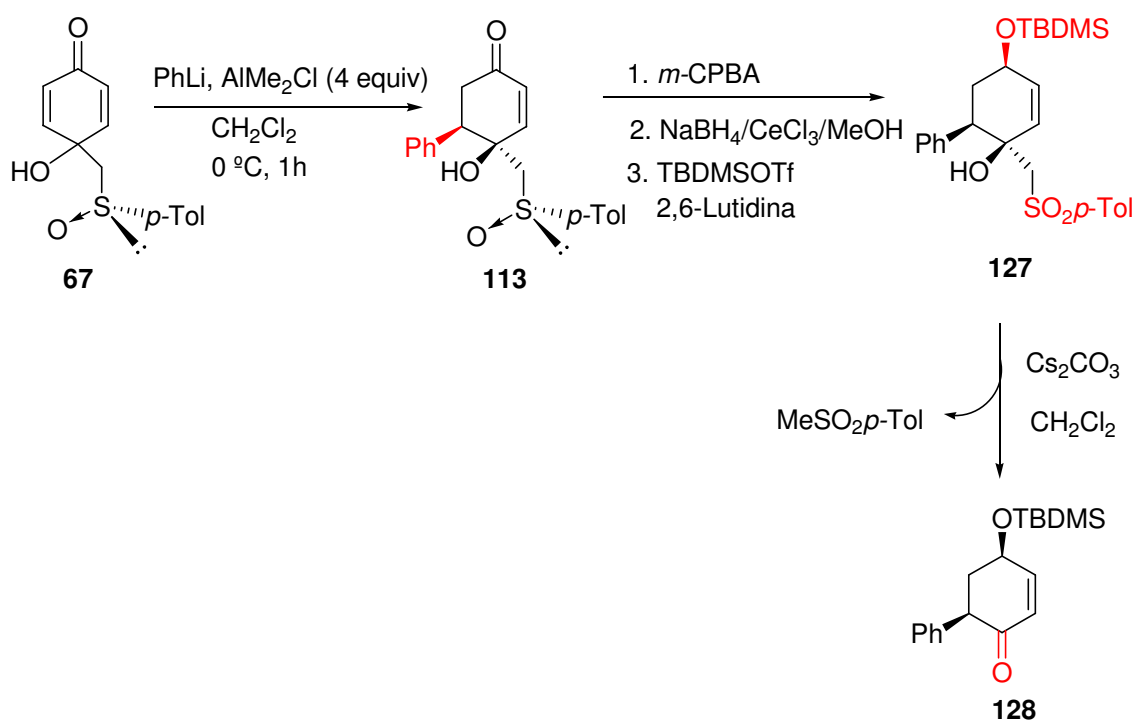
Esquema 61



Nesta reação, obteve-se o grupo carbonila no C-1 através do processo chamado “retrocondensação”.⁸⁶ O interesse em encontrar condições que permitissem realizar esta eliminação em meios suaves era enorme, uma vez que, o fragmento β -hidróxi-sulfóxido estaria se comportando como um grupo protetor de cetonas quirais.

O processo global de arilação, oxidação, redução e retrocondensação a partir do (*SR*)-4-hidróxi-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona (**67**), consiste em um método muito útil e eficiente para a síntese de cetonas quirais cíclicas polissubstituídas, como mostra o resumo esquematizado no esquema 62.

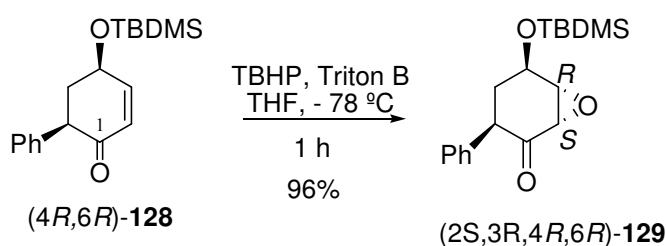
Esquema 62



Pode-se considerar o composto **128** como o intermediário chave para a síntese de epóxi-, polihidróxi- e amino- derivados de cicloexanonas, uma vez que análogos destes compostos fazem parte de esqueletos de diversos produtos naturais, como por exemplo, os constituintes da família *Amaryllidaceae*. Dessa forma, com o intuito de obter estes análogos, prosseguiu-se reações sintéticas realizando transformações estereosseletivas na cicloexenona (4*R*,6*R*)-**128** que teve início com a etapa de epoxidação.

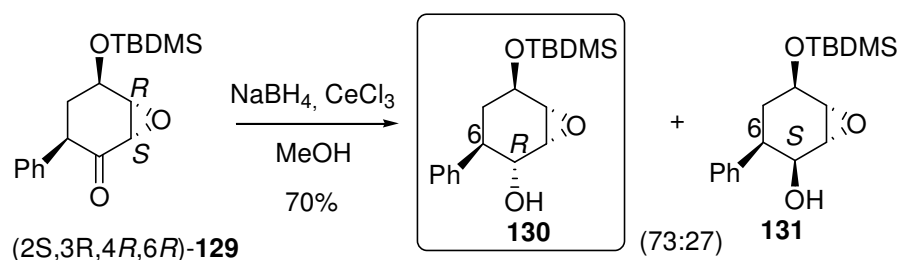
A epoxidação na cetona α,β -insaturada **128** utilizando um agente oxidante volumoso como *ter*-butilhidroperóxido (TBHP) e hidróxido de benziltrimetilamônio (Triton[®]B, 40% em metanol)¹¹⁰ como base. Sob estas condições, o epóxido (2*S*,3*R*,4*R*,6*R*)-**129** foi obtido em 96% de rendimento (Esquema 63) e em pequeno tempo reacional (1 h), onde o grupo protetor volumoso TBDMS presente em C-4 no carbinol **128** foi essencial para obter uma epoxidação *anti* a este grupo.

Esquema 63



A posterior redução da α,β -epóxi cetona **129** sob condições de *Luche*^{108, 111} (NaBH_4 e CeCl_3) levou a formação de uma mistura de carbinóis (1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,6*R*)-**130** e do epímero (1*S*)-**131** em 70 % de rendimento e um excesso diastereoisomérico de 73:27 (Esquema 64).

Esquema 64



¹¹⁰ Barros, M. T.; Matias, P. M.; Maycock, Ch. D.; Ventura, M. R.; *Org. Lett.* **2003**, 5, 4321.

¹¹¹ Li, K.; Hamann, L. G.; Koreda, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6569.

A estereoquímica do carbinol foi deduzida a partir de valores de constante de acoplamento (J) vicinal do hidrogênio em C-6, como mostra a figura 22.

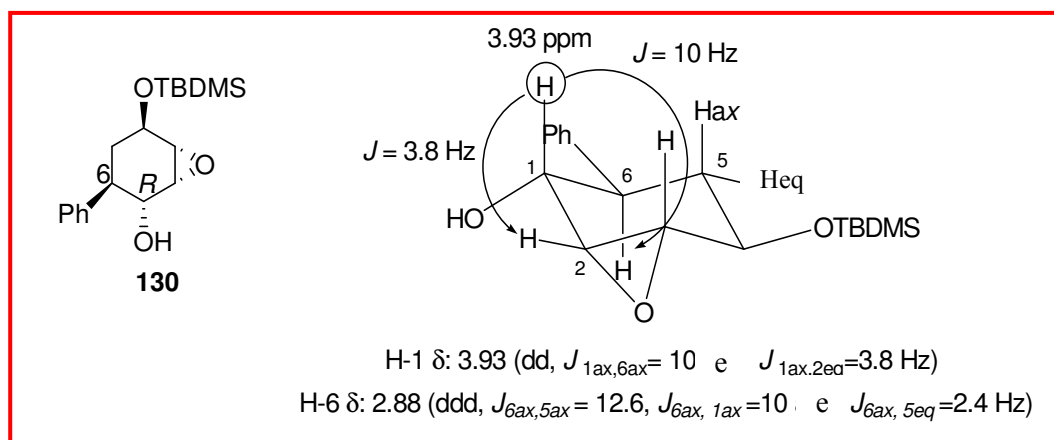
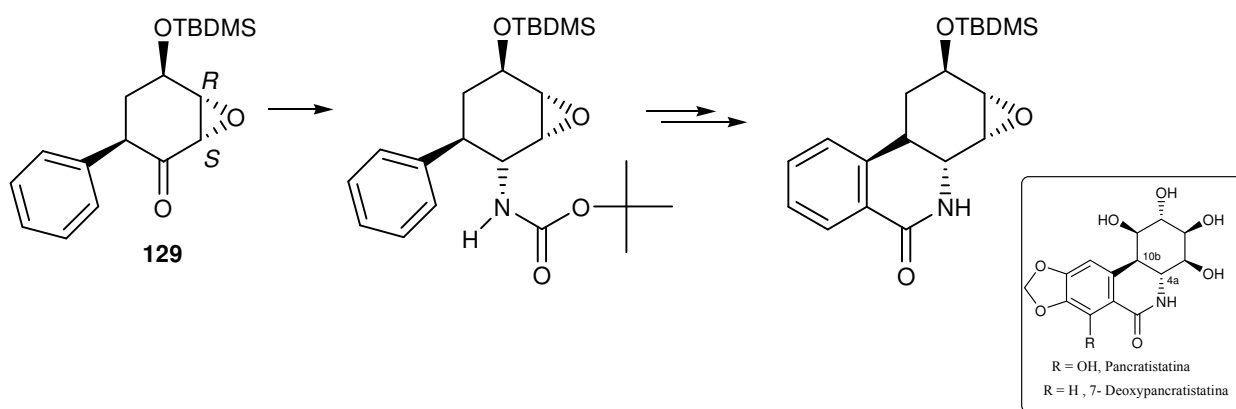


Figura 22: Determinação dos centros estereoquímicos do α,β -epóxi carbinol **130**

O hidrogênio em C-1 ($\delta = 3.93$ ppm) aparece como *dd* com constante de acoplamento *J* correspondente a 10 Hz (H-1/H-6 *ax-ax*) e 3,8 Hz (H-1/H-2 *ax-eq*). Além disso, o hidrogênio de C-6 ($\delta = 2.88$ ppm) aparece como *ddd* com *J* de 12,6; 10 e 2,4 Hz, o qual corresponde ao H6/H5 *ax-ax*, H-6/H-1 *ax-ax* e H-1/H-5 *ax-eq* respectivamente (Figura 22).

Finalmente, a metodologia sintética foi ampliada para amino- análogos, onde tentou-se introduzir um grupo amino vicinal ao substituinte fenila através de aminação redutora e posteriormente uma possível ciclização de Bischler- Napieralski¹¹² levaria a um análogo do produto natural da família *Amaryllidaceae*, como demonstrado no esquema 65.

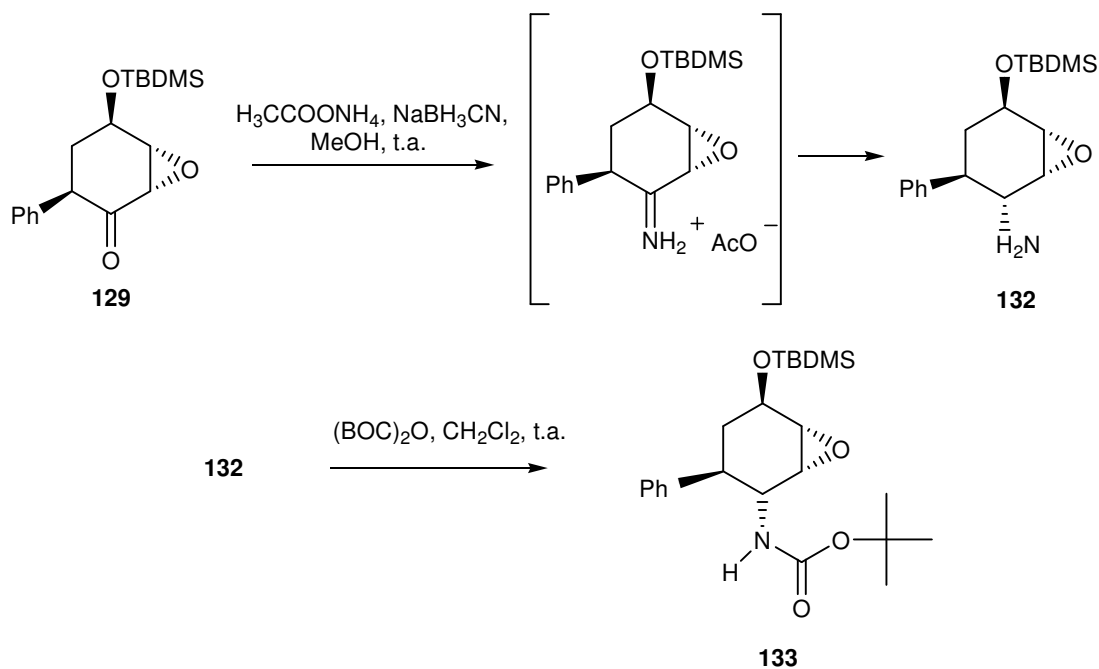
Esquema 65



¹¹² Kim, S.; Ko, H.; Kin, E.; Kim, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1343.

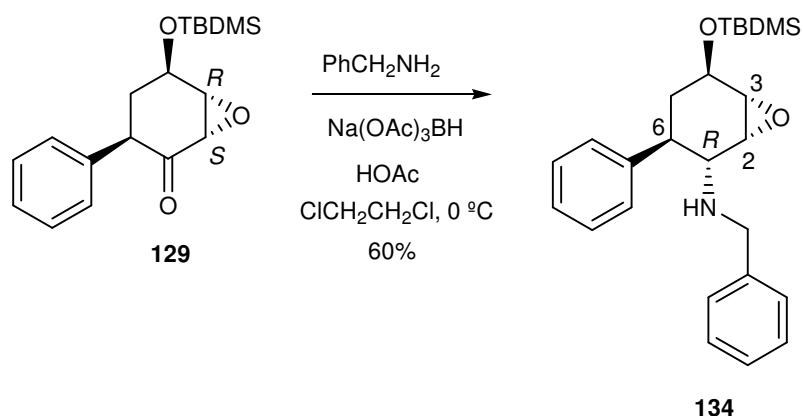
Primeiramente, tratou-se a (2*S*,3*R*)- α,β -epóxi cetona **129** com acetato de amônio na presença de cianoborohidreto de sódio obtendo **132** após 24 horas de reação (Esquema 66). O bruto da reação foi purificado através de cromatografia em coluna e não foi possível isolar o α,β -epóxi-amino (**132**). Em uma segunda tentativa, protegeu-se o grupo amino em **132** com (BOC)₂O (Di-*ter*-butildicarbonato) e observou-se a formação do produto **133** por RMN ¹H, porém mais uma vez não foi possível isolar **133** de maneira pura.

Esquema 66



Após estes resultados, resolveu-se mudar as condições reacionais, tratando a α,β -epóxi cetona **129** com benzilamina na presença de $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (Esquema 67) e dessa forma, conseguiu-se primeiramente isolar a amina (1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,6*R*)-**134** em baixo rendimento químico (15%), e uma posterior otimização da reação, onde trabalhou-se em maior escala reacional, obteve-se a amina **134** em 60% de rendimento.

Esquema 67



A amina **134** sintetizada, apresenta um carbono com grupo amino como substituinte em C-1 e a mesma estereoquímica relativa, em C-6, do centro arila C-10b do produto natural da família *Amaryllidaceae* (figura 20, pg. 70).

A determinação da configuração relativa de **134** (H1/H6 em um arranjo *trans*) foi baseada na configuração absoluta de C-6 (configuração 6*R* estabelecida por difração de raios-X do composto **122**) e por análise do espectro de RMN ^1H (figura 23). Neste caso, H-1 aparece como um multiplete na região 3,28-3,23 ppm juntamente com os prótons de C-6 e C-3. Entretanto, o hidrogênio do epóxido em C-2 aparece em 3,45 ppm como um tripleto, com constante de acoplamento J de 4,3 Hz, que corresponde a uma disposição equatorial-axial com H-1 e H-3, como indica a figura 23.

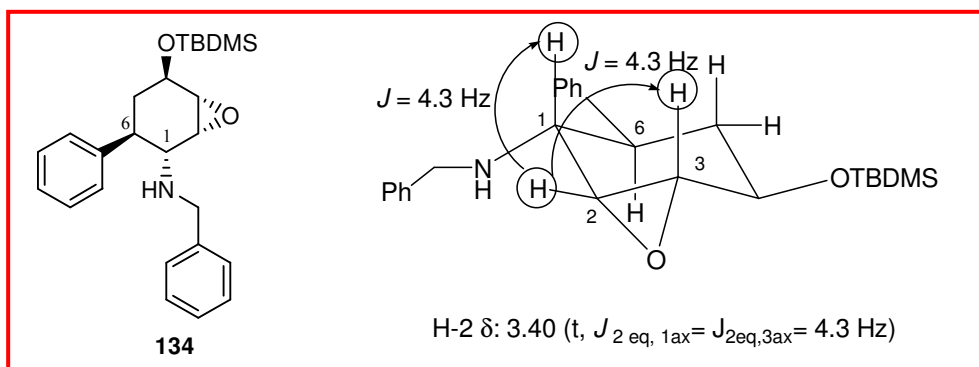
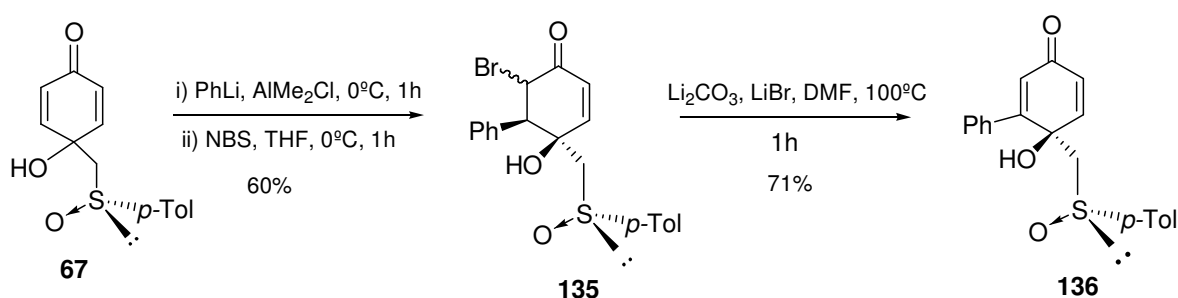


Figura 23: Determinação dos centros estereoquímicos da α,β -epóxi-amina **134**

Os estudos realizados no *p*-quinol fenil substituído, mostram o grande potencial da estratégia sintética utilizada, em obter diversos derivados funcionalizados de hexanonas cíclicas, que são versáteis *synthons* em síntese de produtos naturais, estando também presentes em esqueletos de diversos produtos naturais.

Adicionalmente, ampliou-se a metodologia sintética na síntese de cicloexenonas cíclicas, utilizando o *p*-quinol fenil substituído (**113**). Dessa forma, iniciou-se com a síntese da cicloexadienona (4*R*)-**135** através da adição estereosseletiva de PhLi e AlMe₂Cl ao *p*-quinol (**67**), de acordo com metodologia já citada, seguido da captura do enolato intermediário com NBS formando o α -bromocetona **135** em 60% de rendimento. Depois da eliminação de HBr na presença de carbonato de lítio e brometo de lítio, a cicloexadienona fenil substituída **136** foi obtida em 71% de rendimento químico (Esquema 68).

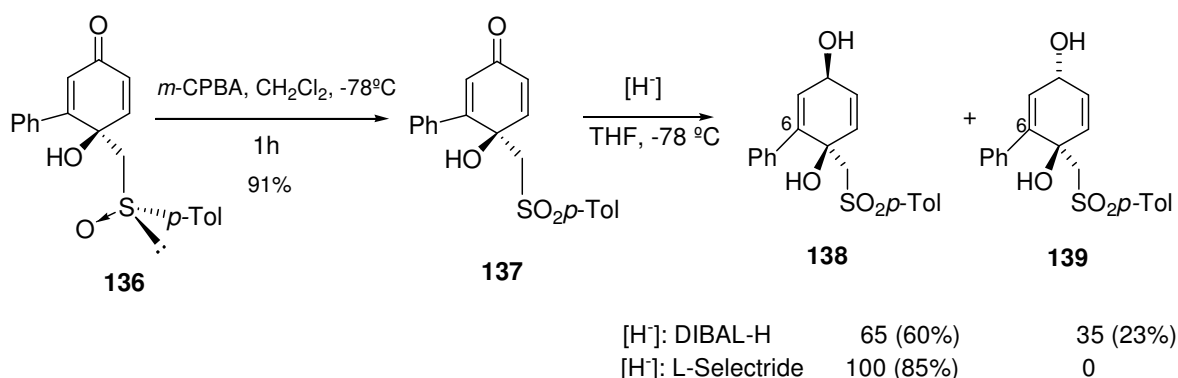
Esquema 68



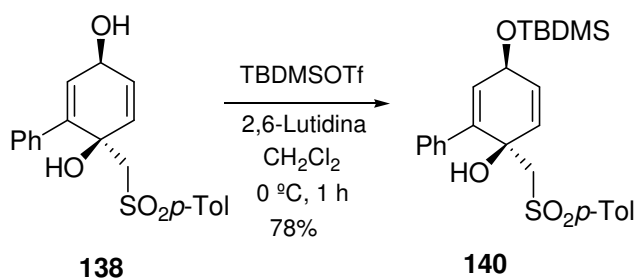
Uma vez sintetizado **136**, prosseguiu-se com as seguintes etapas reacionais:

- Oxidação do grupo sulfóxido a sulfona;
- Redução estereosseletiva do grupo carbonila;
- Proteção do grupo hidroxila secundário;
- Eliminação do grupo mesotona- MeSO₂*p*Tol (metil-*p*-toluilsulfona).

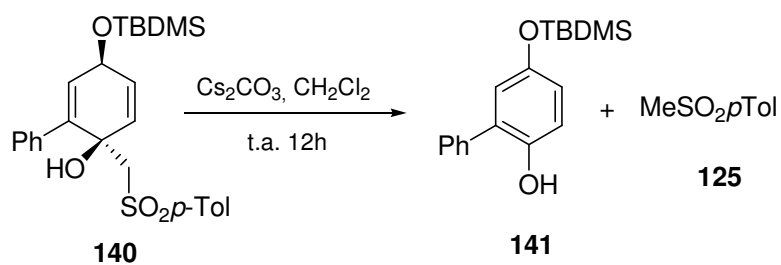
A etapa de oxidação do grupo sulfóxido com *m*-CPBA forneceu a sulfona **137** em 91% de rendimento e em baixo tempo reacional. Em seguida, procedeu-se a redução estereosseletiva do grupo carbonila utilizando DIBAL-H e L-selectride como agentes redutores, conforme esquematizado no esquema 69.

Esquema 69

Observou-se nesta redução que o DIBAL-H proporcionou uma mistura 65:35 dos carbinóis epímeros **138** e **139**, sendo isolado **138** em 60% de rendimento. Entretanto, com a utilização do hidreto volumoso L-selectride, obteve-se apenas a formação do carbinol **138** em 85% de rendimento. Uma posterior proteção do grupo hidroxila secundário de **138** com TBDMSOTf levou a formação do derivado **140** em 78% de rendimento (Esquema 70).

Esquema 70

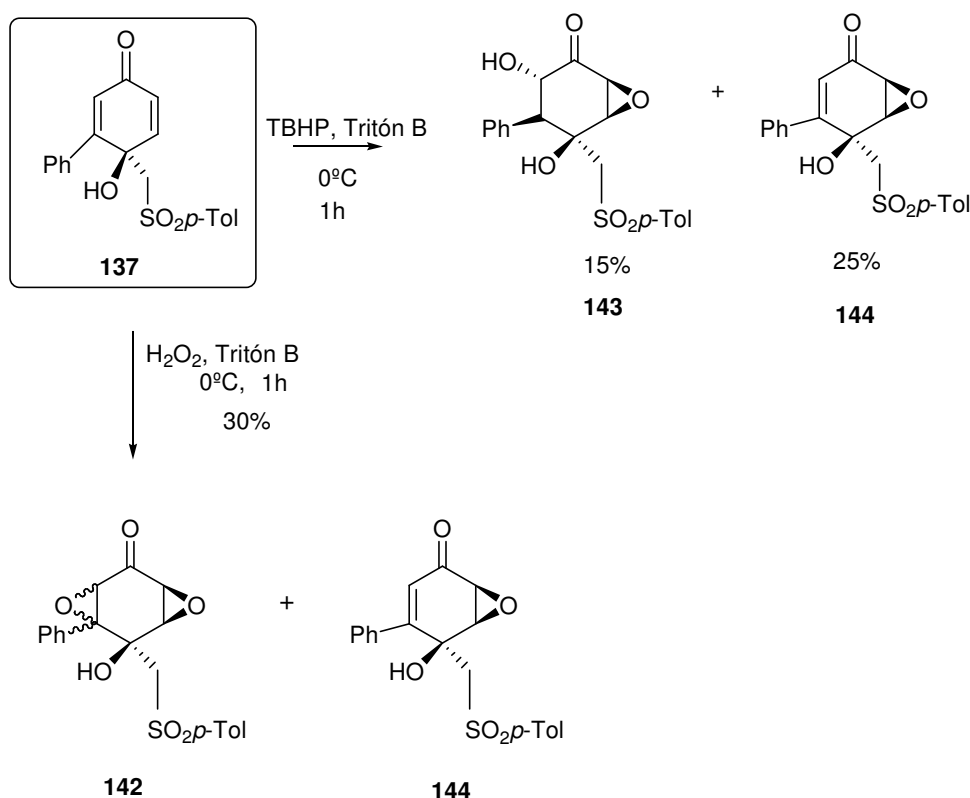
Após a síntese do composto **140**, iniciou-se os ensaios de eliminação do grupo sulfona, que pode ser considerada a etapa crítica no processo de síntese de hexenonas cíclicas. Em todos os ensaios realizados, obteve-se o produto aromatizado **141** e conseqüentemente a formação da metil *p*-toluilsulfona (**125**) (Esquema 71).

Esquema 71

Decidiu-se portanto, alterar a rota sintética realizando primeiramente, reações de epoxidação no produto oxidado **137**, com o intuito de eliminar problemas de aromatização na etapa de eliminação do grupo sulfona.

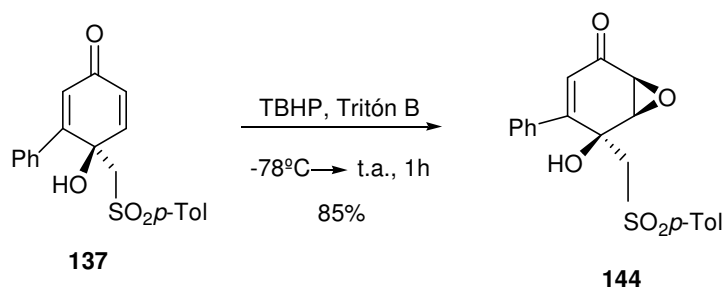
Em um primeiro ensaio, utilizou-se H_2O_2 como agente oxidante e Triton[®] B como base a uma temperatura de 0°C e obteve-se os produtos inseparáveis **142** e **144** em 30% de rendimento, sendo **142** o produto duplamente oxidado majoritário (Esquema 72) e com a utilização de TBHP e Triton[®] B a 0°C , observou-se a formação dos produtos **143** e **144** em baixo rendimento químico (Esquema 72).

Esquema 72



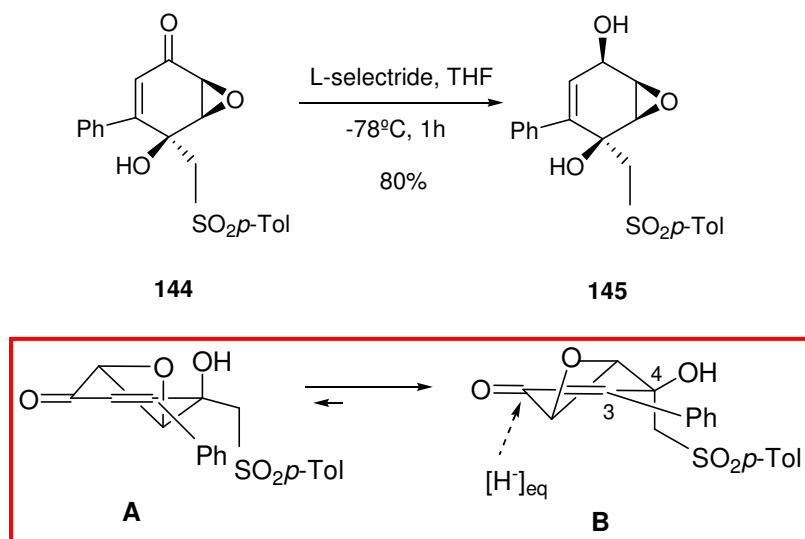
Em um terceiro ensaio, utilizou-se as mesmas condições citadas anteriormente (TBHP e Triton[®] B), porém mudando a temperatura reacional, e foi possível obter a α,β -epóxi cetona **144** como único diastereoisômero em 85% de rendimento (Esquema 73). Esta epoxidação estereosseletiva no sistema enona de **137**, ocorre na dupla ligação mais eletrofílica não substituída e a estereoquímica *syn* está dirigida exclusivamente pela mesma face superior em que se encontra o grupo -OH .

Esquema 73



Uma vez obtido o epóxido **144** em elevada diastereosseletividade e bom rendimento químico, iniciou-se a redução estereosseletiva do grupo carbonila utilizando o agente redutor L-selectride, obtendo apenas o carbinol **145** em 80% de rendimento (Esquema 74).

Esquema 74



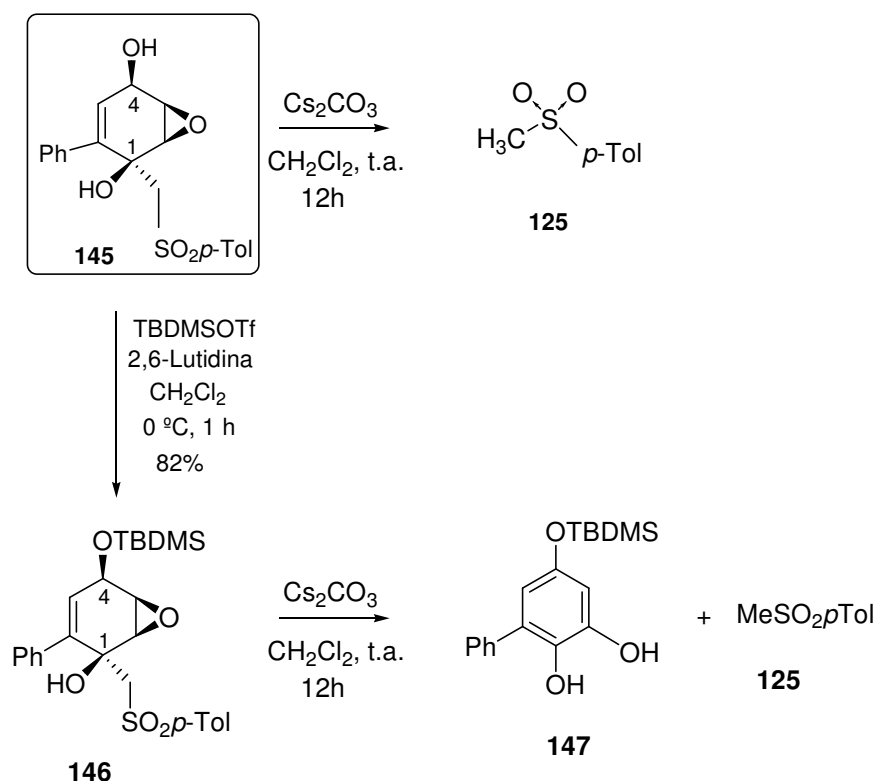
A diastereosseletividade do processo de redução poderia ser explicada através do ataque equatorial de hidretos volumosos como L-selectride na conformação **B** mais estável da α,β -epóxi cetona **144**, uma vez que na conformação **A**, prováveis interações ocorram entre o grupo fenila em C-3 e o substituinte em equatorial *p*-(toluilsulfonyl)metil em C-4. O ataque preferencial de hidretos volumosos em posições equatoriais já é conhecido na literatura.¹¹³

Uma vez sintetizado o α,β -epóxi carbinol **145**, iniciaram-se os ensaios de eliminação do grupo metil *p*-toluilsulfona utilizando Cs_2CO_3 e CH_2Cl_2 como solvente. Nestas

¹¹³ (a) Wigfield, D. C. *Tetrahedron* **1979**, 35, 449 (b) Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7159.

condições foi possível observar somente a presença de metil *p*-toluilsulfona (**125**) (Esquema 75). Em uma segunda tentativa, realizou-se a proteção do grupo –OH secundário utilizando TBDMSOTf e 2,6-lutidina obtendo **146** em 82% de rendimento e então procedeu-se a etapa de eliminação do grupo sulfona na presença de Cs_2CO_3 e CH_2Cl_2 e mais uma vez, obteve-se como produto bruto da reação o composto metil *p*-toluilsulfona (**125**) e traços de produto aromatizado **147** foi observado (Esquema 75).

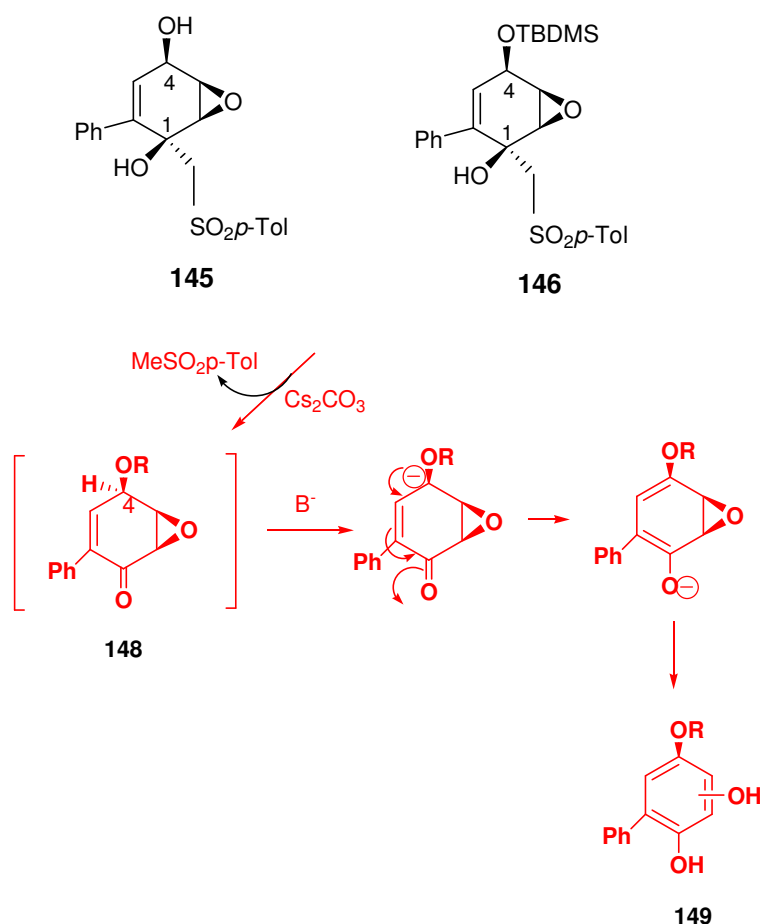
Esquema 75



Em diversas tentativas utilizando outras bases [$(\text{Ba}(\text{OH})_2$, NaH , $^t\text{BuOK}$)] não foi possível recuperar o grupo carbonila mascarado em C-1, pois nestes ensaios, observou-se a presença de metil *p*-toluilsulfona (**125**) como produto final.

É provável que a inviabilidade destas reações, deva-se ao fato de que, uma vez ocorrido o processo de retrocondensação, tem-se a formação da enona **148** (Esquema 76) que apresenta o próton em C-4 com caráter ácido bastante elevado, e provavelmente sofrerá em meio básico o processo de eliminação, levando a formação do difenol **149** que talvez não tenha sido isolado por estar na fase aquosa na forma de difenolato ou ter sofrido decomposição, oxidando-se a quinona.

Esquema 76



Realizando uma pesquisa bibliográfica, foi possível observar que a instabilidade de epoxiquinóis em meio básico já é relatado na literatura.¹¹⁴ Dessa forma, a rota sintética proposta, baseada na adição estereosseletiva de organoalumínio a *p*-quinol em combinação com o processo de retrocondensação de metil *p*-toluilsulfona para recuperar o grupo carbonila, não pode ser aplicada quando a estrutura final é sensível a meios básicos. Porém, foi possível realizar inúmeras transformações estereosseletivas no *p*-quinol (**67**) que possibilitou sintetizar sob condições suaves e em baixo tempo reacional, diversos derivados funcionalizados de hexanonas cíclicas, que são importantes por serem *synthons* versáteis em síntese orgânica e serem encontrados em esqueletos de diversos produtos naturais.

¹¹⁴ Miller, M. W.; Johnson, C. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1582

CAPÍTULO 4- CONCLUSÕES

4 Conclusões

1ª Parte: *Adição enantiosseletiva de ligantes a cetonas α,β -insaturadas, mediadas por organocupratos.*

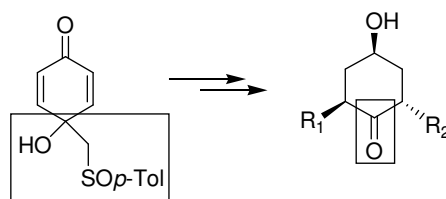
- Não foram obtidos excessos enantioméricos nos produtos carbonílicos β -substituídos, uma vez que os compostos de organocobre em solução, podem existir como um equilíbrio de várias espécies, ocorrendo a perda da enantiosseletividade quando este processo produz uma espécie aquiral mais reativa do que a espécie de cobre;
- Apesar das reações envolvendo cupratos não se mostrarem estereosseletivas, a metodologia desenvolvida é inovadora, pois não existem dados na literatura que utilizem sulfóxidos quirais como ligantes em heterocupratos;
- O sulfóxido quiral apresentou um comportamento de ligante não-transferível nas reações de transferência enantiosseletiva de organocupratos a cetonas α,β -insaturadas.

2ª Parte: *Adição enantiosseletiva de alilzinco a aldeídos.*

- Os resultados obtidos nas adições enantiosseletivas de alilzinco a aldeídos foram bastante significativos, uma vez que a quantidade de L* empregada nas reações (0,5 mol%) ser uma das menores encontradas na literatura. Estas reações também foram bastante eficientes, uma vez que os álcoois foram obtidos em *ee*'s moderados, bons rendimentos e tempos reacionais curtos;
- Os ligantes quirais utilizados no desenvolvimento deste trabalho são inovadores para o tipo de adição enantiosseletiva realizada.

3ª Parte: Estudo da adição estereosseletiva de grupos arilas a (SR)-4-hidróxi-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona (**67**) e síntese assimétrica de aril-cicloexanonas e aril-cicloexenonas substituídas, utilizando o composto **67** como precursor sintético.

- A reação de adição de grupos arilas a *p*-quinol (**67**), apresentou uma excelente seletividade no que diz respeito a transferência desse grupo, e essa reação ocorreu com a formação de dois novos centros quirais no produto final, uma elevada diastereosseletividade π -facial e uma dessimetrização do fragmento pró-quiral da dienona;
- O grupo β -hidróxi-sulfóxido, além de conferir ao *p*-quinol uma estrutura rígida, ele atua como um grupo protetor de cetonas quirais.



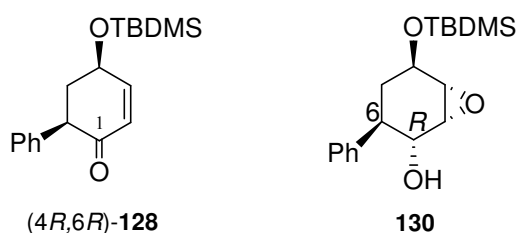
- A etapa de retrocondensação (eliminação do fragmento β -hidróxi-sulfóxido) consistiu na etapa chave para a síntese de aril-cicloexanonas e aril-cicloexenonas substituídas;
- O processo de retrocondensação de metil *p*-toluilsulfona para recuperar o grupo carbonila, não pode ser aplicado quando a estrutura final é sensível a meios básicos;
- Os estudos realizados no fenil-*p*-quinol (**113**), mostraram o grande potencial da estratégia sintética utilizada, em obter diversos derivados funcionalizados de hexanonas cíclicas que estão presentes em esqueletos de produtos naturais, sendo também versáteis *synthons* em síntese destes compostos.

CAPÍTULO 5-

PERSPECTIVAS

5 Perspectivas

- Realizar um estudo computacional do mecanismo da transferência enantiosseletiva do complexo alilzinco-L* para o produto, nas reações de adição enantiosseletiva de alilzinco a aldeídos.
- Utilizar ligantes quirais mais impedidos em adições enantiosseletivas de alilzinco a aldeídos, com o intuito de observar se há aumento na estereosseletividade da reação.
- Realizar reações estereosseletivas de redução do grupo carbonila e dihidroxilações na cetona α,β -insaturada **128** e abertura de epóxido no α,β -epóxi-carbinol **130** com o intuito de obter ciclitóis, que são moléculas encontradas em esqueletos de produtos naturais.



- Realizar a ciclização de Bischler-Napieralski nos produtos de aminação redutora, obtendo com isso, uma amida análoga ao produto natural *Pancratistatina*.

CAPÍTULO 6-

PARTE EXPERIMENTAL

6- Parte Experimental

6.1-Generalidades

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.¹¹⁵ Todos os aldeídos utilizados foram destilados antes de sua utilização e os outros reagentes foram diretamente utilizados.

O THF foi refluxado sobre sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona, imediatamente antes do uso.

Para concentrar as soluções ou eliminar solventes, utilizou-se um rotoevaporador Buchi Rotovapor R-114 conectado a uma bomba de vácuo KNF Neuberger.

Obteve-se a temperatura equivalente a -78°C necessária em determinadas sínteses, através da mistura de gelo seco e acetona comercial.

6.2-Análises Cromatográficas

As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada fina com placas comercialmente de Polygram sílica-gel sobre suporte de plástico UV₂₅₂ 40x80 mm e folha de alumínio 20x20 cm de sílica-gel 60 F₂₅₄ Merck. Para a revelação das placas, utilizou-se uma lâmpada de UV, solução de vanilina e solução de KMnO₄.

As colunas cromatográficas foram preparadas com sílica-gel 60 230- 400 mesh ASTM Merck eluídas sob pressão. O eluente utilizado é indicado em cada caso, bem como as proporções relativas dos solventes.

6.3- Análises Espectroscópicas

6.3.1- Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram realizados a temperatura ambiente utilizando CDCl₃ como solvente (caso contrário se especifica o solvente utilizado).

¹¹⁵ Perrin, D.; Armarego, W. *"Purification of Laboratory Chemicals"*, 3ª edição. Pergamon Press, New York, 1982.

Os espectros de RMN referentes aos dois primeiros tópicos da tese foram determinados em um espectrômetro *Varian Unity Plus* 300 MHz para hidrogênio e 75,4 MHz para carbono 13 no Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco. Já os espectros de RMN realizados no terceiro tópico foram determinados em um aparelho *Brucker AC-300 e AC-500 MHz* no Departamento de Química Orgânica da Universidade Autônoma de Madrid.

Os deslocamentos químicos estão expressos por partes por milhão (ppm) e na descrição dos sinais atribuídos nos espectro de RMN ^1H , utilizou-se como abreviações **d** (dublete), **dd** (duplo dublete), **ddd** (duplo dublete de dublete), **dt** (duplo tripleto), **m** (multiplete) e **s** (singleto).

6.3.2- Espectometria de Massas

Os espectros de massa realizados para os dois primeiros tópicos desta tese foram realizados em um espectrômetro Finningan GCQ Mat tipo quadrupolo íon- trap, acoplado a um cromatógrafo a gás e os espectros de cromatografia gasosa foram realizados em um cromatógrafo a gás *HP5890 Series II* com detector de ionização de chamas (FID) e detector de condutividade térmica (TCD).

Já para os resultados obtidos no terceiro tópico da tese, os espectros de massas (EM) foram realizados em um espectrômetro *VG AutoSpec* utilizando técnicas de impacto eletrônico, FAB ou ESI. Os resultados obtidos estão expressos em função da relação massa/carga (m/z) para os picos mais importantes e os valores entre parêntesis (%) correspondem às intensidades relativas em relação ao pico base (100%). Os espectros de massas de alta resolução (EMAR) foram realizados em um espectrometro *VG AutoSpec* utilizando técnicas de impacto eletrônico a 70 ev, FAB ou ESI como modo de ionização.

6.3.3- Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho *GallemKamp* em tubos capilares abertos.

6.3.4-Excessos Enantioméricos

Os excessos enantioméricos dos álcoois foram obtidos através de Cromatografia Gasosa de coluna 20% Permetilada β -ciclodextrina (30mx0,32mmx0,25 μ m) da HP; Injetor 220°C; Detector 200°C.

6.3.5- Rotações Específicas ($[\alpha]_D^{20}$)

Os valores de rotação óptica foram medidos a temperatura ambiente em um polarímetro *Perkin-Elmer 241C*. Em cada caso, se indica o solvente e a concentração utilizada.

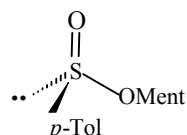
6.3.6- Difração de raios- X

Os raios-X foram realizados em um difratômetro Bruker SMART 6K CCD, 3 círculos.

6.4- Procedimento Experimental

6.4.1- Síntese dos Ligantes Quirais de Enxofre

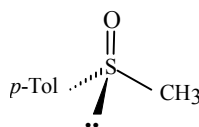
(1*R*,2*S*,5*R*,*SS*)-*p*-toluenosulfinato de mentila (19)



Em um balão de três bocas equipado com dois funis de adição e sob argônio, adicionou-se 50 mL de Et₂O seco e sal de sódio do ácido *p*-tolueno-sulfinico (18 g; 0,08 mol) previamente seco sob vácuo a 50°C durante 12 horas. Resfriou-se o balão a 0°C e adicionou-se gota a gota um excesso de SOCl₂ e agitou-se durante 1 hora. Removeu-se o excesso de SOCl₂ através de uma destilação azeotrópica com benzeno sob vácuo. Diluiu-se o resíduo obtido com 50 mL de Et₂O seco e adicionou-se a 0°C piridina (14 mL) e (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)- Mentol (15,6 g; 0,1 mol) e agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Após este período, acrescentou-se à reação 50 mL de água e de éter, separou-se as fases e lavou-se a fase orgânica com HCl (20%), e em seguida secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se. Fornecendo um sólido amarelado que recristalizou-se em acetona e 2-3 gotas de HCl concentrado. Obteve-se um sólido branco em 90% de rendimento e 98% *de*:

P.f.: 110-111°C; $[\alpha]_D^{20} = -200$ (c = 2 em acetona). Literatura: $[\alpha]_D^{20} = -202$ (c = 2 em acetona); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.59 e 7.32 (sistema AA'BB', 4H, *p*-Tol), 4.12 (dt, 1H, J= 4.5; 10.8 Hz), 2.41 (s, 3H), 2.0- 2.3 (m, 3H), 1.15- 1.70 (m, 5H), 0.95 (d, 3H, J= 6.6 Hz), 0.85 (d, 3H, J= 7.2 Hz), 0,71 (d, 3H, J= 6.9 Hz); **EM (IE) m/z (%):** 294 $[\text{M}]^+$, 139, 83 (100%), 55.

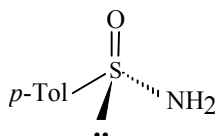
(*SR*)-metil-*p*-toluilsulfóxido (**20**)



Em um balão de duas bocas e sob argônio, preparou-se o reagente de Grignard a partir de magnésio (0,19 g; 8 mmol) em 10 mL de Et_2O seco e MeI (0,37 mL; 6 mmol). Em seguida, canulou-se a -78°C para um outro balão contendo **19** (1,47 g; 5 mmol) dissolvido em Et_2O seco. Agitou-se a temperatura ambiente por 4 horas. Extraíu-se a reação com soluções saturadas de NH_4Cl e NaCl, separou-se as fases e secou-se a fase orgânica com MgSO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o produto obtido através de cromatografia em coluna (eluente AcOEt: Cicloexano 1:9), obtendo-se **20** como um sólido branco em 90% de rendimento:

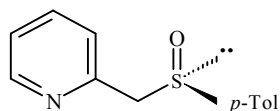
P. f. = $75-76^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +145$ (c = 2, acetona). Literatura: $[\alpha]_D^{20} = +146$ (c = 2, acetona); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.54 e 7.35 (sistema AA'BB', 4H, *p*-Tol), 2.41 (s, 3H), 2.71 (s, 3H); **EM (IE) m/z (%):** 154 $[\text{M}]^+$ 139 (100), 108 (38), 91 (19), 77 (28).

(*SS*)-*p*-toluenosulfinamida (**88**)



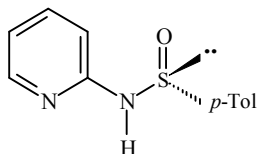
Em um balão de duas bocas e sob argônio, dissolveu-se **19** (1,2 g; 4,22 mmol) em 10 mL de THF seco e adicionou-se gota a gota a -78°C uma solução de NaHMDS (4 g; 21 mmol) em THF seco (10 mL). Agitou-se a temperatura ambiente durante 4 horas. Após este tempo, adicionou-se solução saturada de NH_4Cl , extraíu-se a fase orgânica com AcOEt e em seguida secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se. Obtendo-se um sólido laranja em 40% de rendimento:

Recristalizado em CH_2Cl_2 e *n*-hexano; **P.f.** $112-114^\circ\text{C}$; **RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):** δ 7.33 e 7.52 (sistema AA'BB', 4H, *p*-Tol), 6.17 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); **RMN ^{13}C (75.4 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):** δ 145.19, 139.96; 129.14; 125.38; 20.77.

(SR)-2-(p-toluisulfinilmetil)piridina (89)*

Em um balão de duas bocas e sob argônio preparou-se LDA (8 mmol) a partir de DIPA e *n*-Buli e adicionou-se 2-picolina (0,42 mL; 4 mmol) dissolvida em THF seco a -78°C e agitou-se durante 30 minutos. Em seguida adicionou-se **19** (1,17g; 4 mmol) dissolvido em THF seco a -78°C e deixou-se atingir a temperatura ambiente. Adicionou-se H_2O e extraiu-se a reação com AcOEt, separou-se as fases e secou-se a fase orgânica com MgSO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o produto obtido através de cromatografia em coluna (eluente AcOEt: Cicloexano 1:1), obtendo-se **89** como um sólido laranja em 54% de rendimento:

P.f. $97-99^{\circ}\text{C}$; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** 8.54 (m, 1H), 7.67 (dt, 1H, $J = 2,1; 7,8$ Hz), 7.41 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz), 7.21- 7.27 (2H), 4.18 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz), 4.25 (d, 1 H, $J = 12,3$ Hz), 2.39 (s, 3H).

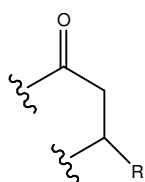
(SR)-4-metil-N-(piridin-2-il)benzossulfinimida (90)*

Em um balão de duas bocas e sob argônio adicionou-se *t*-BuOK (0,56g; 5 mmol) em THF seco e resfriou-se a -78°C , em seguida adicionou-se 2-aminopiridina (0,23g; 2,5 mmol) previamente recristalizada em éter diisopropílico, agitou-se a reação durante 15 minutos a -78°C e em seguida acrescentou-se **19** (0,73g; 2,5 mmol) dissolvido em THF seco a -78°C . Deixou-se atingir a temperatura ambiente. Adicionou-se H_2O e extraiu-se a reação com AcOEt, separou-se as fases e secou-se a fase orgânica com MgSO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o produto obtido através de cromatografia em coluna (eluente AcOEt: Cicloexano 1:1), obtendo-se **90** como um sólido branco em 60% de rendimento:

P.f. $162-164^{\circ}\text{C}$; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 8.33 (m, 1H), 7.80 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7.68 (dt, 1H, $J = 1,8; 7,0; 9,0$), 7.43 (dt, 1H, $J = 0,9; 0,9; 1,0$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6.82 (dt, 1H, $J = 1,0; 6,0; 7,0$ Hz), 2.38 (s, 3H).

* ALVES, J. Tese de doutorado, DQF/ UFPE, 2006.

6.4.2- Procedimento geral para a síntese de cetonas β -substituídas (81- 85)



Em um balão de uma boca e sob atmosfera de argônio, dissolveu-se **20** (100 mg; 0,65 mmol) em THF seco e adicionou-se *n*-BuLi (0,97 mmol) gota a gota a 0°C, agitou-se durante 15 minutos nesta temperatura. Canulou-se a -78°C para um balão de duas bocas contendo uma suspensão de CuI (123,7 mg; 0,65 mmol) em THF seco e agitou-se a 0°C por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se 0,97 mmol de *n*-BuLi a -78°C e agitou-se a 0°C por 15 minutos. Após este tempo, adicionou-se a cetona α,β - insaturada (0,65 mmol) em THF a -78°C, seguido da adição de BF₃.Me₂O (96 μ L; 1,04 mmol) e agitou-se a temperatura ambiente durante 1 hora. Extraíu-se o conteúdo da reação com AcOEt e lavou-se a fase orgânica com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl e solução de NH₄OH e em seguida secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se os produtos através de cromatografia em coluna (eluente AcOEt: ciclohexano 1:2).

6.4.3- Procedimento geral para a síntese de álcoois homoalílicos (92, 93 a-k)

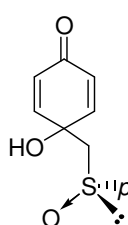
Adicionou-se algumas gotas de 1,2-dibromoetano a um balão de duas bocas contendo zinco em pó (100 mg; 1,5 mmol) em THF seco (5 mL), aqueceu-se três vezes esta suspensão com o auxílio de uma pistola. Em seguida, adicionou-se 3-4 gotas de TMSCl e agitou-se durante 10 minutos. A este balão, acrescentou-se sob argônio e a -78°C, brometo de alila (0,14 mL; 1,35 mmol) e agitou-se por alguns minutos. Em seguida, adicionou-se a -78°C o ligante quiral (0,5 mol%) em THF seco e agitou-se durante 5-7 minutos nesta temperatura. Após este tempo, acrescentou-se à reação o aldeído (1,2 mmol) e agitou-se durante 15 minutos à temperatura ambiente seguido da adição de uma solução aquosa de HCl (1M). Extraíu-se o conteúdo da reação com AcOEt, separou-se as fases e secou-se a fase orgânica com MgSO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se os produtos através de cromatografia em coluna (eluente AcOEt: hexano 1:3). Os dados dos produtos obtidos estão de acordo com a literatura.^{97- 99}

6.4.4- Procedimento geral para a síntese de ésteres de Mosher (98 a- k)

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio contendo CH_2Cl_2 seco, adicionou-se quantidades catalíticas de DCC e DMAP, e em seguida acrescentou-se (*R*)-MTPA (16,4 mg; 0,07 mmol) a 0°C e agitou-se durante 30 minutos nesta temperatura. A este balão, adicionou-se a 0°C e sob argônio o álcool homoalílico (1,1 eq) dissolvido em CH_2Cl_2 seco e agitou-se a temperatura ambiente. Após 48 horas, filtrou-se o conteúdo da reação através de uma coluna de vidro contendo SiO_2 e concentrou-se.

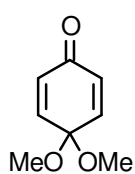
6.4.5- Síntese dos materiais de partida

(*SR*)-4-hidróxi-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona (67)



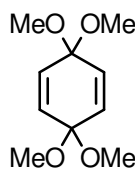
Adicionou-se *n*-BuLi 2M em hexano (36 mL, 72 mmol) a 0°C, à uma solução de (*SR*)-metil-*p*-toluilsulfóxido **20** (10 g, 65 mmol) em THF (100mL). Depois de agitar 40 min a esta temperatura, acrescentou-se uma solução de 4,4-dimetóxi-2,5-cicloexadienona **101** (10 g, 65 mmol) em THF (40 mL) e agitou-se durante 2 horas a -78°C. Após este tempo, hidrolisou-se o produto obtido com solução saturada de NH_4Cl (40 mL) e extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila, eliminando o solvente a pressão reduzida. Em seguida, dissolveu-se o produto em THF (40 mL) e adicionou-se uma solução de ácido oxálico (0.6 g, 6.65 mmol) em água (20 mL). Depois de 2 horas de agitação, hidrolisou-se a reação com solução saturada de NaHCO_3 , extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila, secou-se sobre MgSO_4 e purificou-se o resíduo através de cromatografia em coluna (eluente AcOEt/hexano 3:1) levando ao composto (*SR*)-**67** como um sólido branco em 85% de rendimento:

P.f.: 142-143 °C; $[\alpha]_D^{20} = +135$ ($c = 1.1$ em CHCl_3); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** 7,47 (sistema AA', 2H, *p*-Tol), 7.29 (sistema BB', 2H, *p*-Tol), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.90 (dd, $J = 3.2$ e 10.2 Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 1.8$ e 10.2 Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 1.8$ e 10.1 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.09 e 2.76 (sistema AB, $J = 13.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2p\text{-Tol}$), 2.36 (s, 3H); **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** 184.65; 148.33; 148.28; 142.70; 139.88; 130.30 (2C); 128.59; 128.10; 123.91 (2C); 69.32; 65.01; 21.46.

4,4-dimetóxi-2,5-cicloexadienona (101)

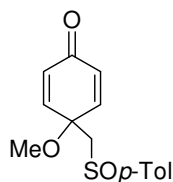
Obteve-se o monoacetal dimetílico da *p*-benzoquinona **101** a partir do bisacetal metílico **103** dissolvido em acetona e em seguida adicionou-se água até conseguir uma proporção 10:1 água/acetona. Agitou-se a mistura a 30 °C, seguindo o andamento da reação através de RMN ¹H. Uma vez consumido todo material de partida, extraiu-se a fase orgânica com éter, lavou-se com uma solução saturada de NaCl e secou-se sobre MgSO₄, eliminando o solvente a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo obtido por destilação a pressão reduzida (93°C/ 4mmHg), obtendo-se o composto **101** em forma de um líquido amarelo em 80% de rendimento:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 6,47 (AA', 2H), 6,11 (BB', 2H), 3,04 (s, 6H).

1,1,4,4-tetrametóxi-2,5-cicloexadieno (103)

Sintetizou-se o composto **103** a partir de 1,4-dimetóxi-benzeno (20 g) em uma cela eletroquímica, com um potenciostato AMEL mod. 549, mantendo a diferença de potencial em 2V e com uma intensidade de corrente de 1A. Utilizando MeOH como solvente a 0 °C, acrescentou-se hidróxido de potássio sólido até observar uma intensidade de corrente de 100A. Esta corrente é mantida constante até não observar material de partida por cromatografia em camada delgada (eluente: éter etílico/hexano 1:4). Uma vez terminada a reação, elimina-se o solvente a pressão reduzida. Obteve-se o produto **103** por cristalização em pentano quente em 90% de rendimento como um sólido branco:

P.f. 43-45°C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 5.95 (s, 4H), 3.20 (s, 12H).

(SR)-4-metóxi-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona (114)

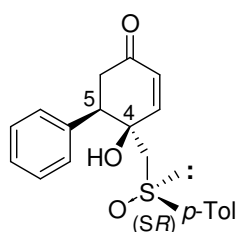
Adicionou-se *n*-BuLi 2M em hexano (36 mL, 72 mmol) a 0°C, à uma solução de (SR)-metil-*p*-toluilsulfóxido **20** (10 g, 65 mmol) em THF (100mL). Depois de agitar 40 min a esta temperatura, acrescentou-se uma solução de 4,4-dimetóxi-2,5-cicloexadienona **101** (10 g, 65 mmol) em THF (40 mL) e agitou-se durante 2 horas a -78°C. Após este tempo, hidrolisou-se o conteúdo reacional com solução saturada de NH₄Cl (40 mL) e extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila, eliminando o solvente a pressão reduzida. Em seguida, dissolveu-se o produto em

THF (40 mL) e adicionou-se uma solução de NaH (1.3 eq.). Após 30 min de agitação, adicionou-se uma solução de MeI (4 eq.) e agitou-se a solução durante 90 min. Em seguida, extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila, lavou-se com solução saturada de NaCl e secou-se sobre MgSO₄. Em seguida, dissolveu-se o resíduo em THF (40 mL) e adicionou-se uma solução de ácido oxálico (0.05 eq) em água (20 mL). Depois de 2 horas de agitação, hidrolisou-se a reação com solução aquosa saturada de NaHCO₃, extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila, secou-se sobre MgSO₄ e purificou-se o resíduo através de cromatografia em coluna (eluente AcOEt/ hexano 3:1) levando ao composto (SR)-**114** como um sólido branco em 82% de rendimento:

P.f. 90- 92°C; $[\alpha]_D^{20} = +329$ ($c = 1.03$ em CHCl₃); **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** 7.54- 7.52 (sistema AA' 2H, *p*-Tol), 7.37- 7.32 (m, 3H), 6.69 (dd, 1H, $J = 3.2$ e 10.2), 6.46- 6.37 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.02 e 2.96 (sistema AB, $J = 13.4$, 2H, CH₂*p*-Tol), 2.42 (s, 3H); **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** $\delta = 184.4, 148.2, 148.1, 141.9, 140.9, 132.2, 131.4, 130.1$ (2C), 123.9 (2C), 73.5, 68.2, 53.4, 21.4.

6.4.6- Procedimento para adição de grupos arilas a (SR)-*p*-quinol (67)

(4R,5R,SR)-4-Hidróxi-5-fenil-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2-cicloexenona (**113**)

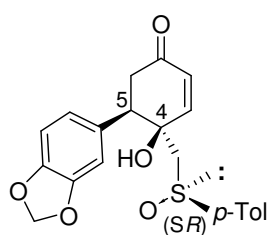


Adicionou-se AlMe₂Cl (1.92 mL, 1.92 mmol 1 M em hexano) a 0°C, à uma solução de fenillítio (0.96 mL, 1.92 mmol, 2 M em *n*Bu₂O) em hexano, e agitou-se a temperatura ambiente durante 30 min. Em seguida dilui-se a reação com CH₂Cl₂ adicionando-se gota a gota (SR)-4-hidróxi-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona (**67**) (100 mg, 0.38 mmol) em CH₂Cl₂ a 0°C e agitou-se a temperatura ambiente durante 30 min. Após este tempo, adicionou-se à reação, solução saturada de tartarato de sódio e potássio. Extraiu-se a fase orgânica com CH₂Cl₂, secou-se sobre MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo. Purificou-se o produto obtido através de cromatografia em coluna (eluente AcOEt/ hexano 3:1), obtendo-se uma mistura inseparável 94:6 de (4R,5R,SR) e (4S,5S,SR) **113** como um óleo amarelado em 98% de rendimento:

$[\alpha]_D^{20} = +191$ ($c = 0.55$ em CHCl₃); **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.38- 7.36$ (sistema AA', 2H, *p*-Tol), 7.32-7.22 (m, 8H, Ph, H-3 e sistema BB' de *p*-Tol), 6.12 (d, $J = 10.2$ Hz,

1H, H-2), 4.27 (s, OH), 3.39 (dd, parte X do sistema ABX, $J = 11.9$ e 3.6 Hz, 1H, H-5), 3.21 (dd, parte A do sistema ABX, $J = 11.9$ e 16.4 Hz, 1H, H-6), 2.89 e 2.70 (sistema AB, $J = 13.6$ Hz, 2H, CH₂*p*-Tol), 2.52 (dd, parte B do sistema ABX, $J = 16.4$ e 3.6 Hz, 1H, H-6), 2.35 (s, 3H). **RMN ¹³C**: $\delta = 198.8, 148.6, 142.4, 139.5, 138.1, 130.3$ (2C), 129.6 (2C), 129.4, 128.5 (2C), 127.8, 123.9 (2C), 70.7, 64.3, 50.1, 40.4, 21.4; **EM (IE) *m/z* (%)**: 340 (8) [M]⁺, 324 (98), 306 (19), 236 (100); **EMAR** Calculado para C₂₀H₂₀O₃S 340.1133, encontrado 340.1131 [M]⁺.

(4*R*,5*R*,*SR*)-4-hidróxi-5-metilenodióxido-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2-cicloexenona (117)

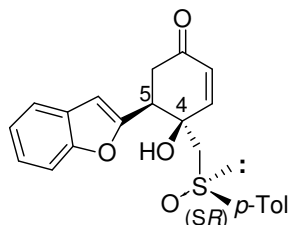


Adicionou-se *n*-BuLi (0,67 mL, 1,6 mmol, 2.4M em hexano) a -78°C à uma solução de 4-bromo-1,2-(metilenodióxido)-benzeno (0,19 mL, 1,5 mmol) em THF, e agitou-se a reação a esta temperatura durante 30 minutos. Em seguida, acrescentou-se AlMe₂Cl (1,53 mL, 1,53 mmol, 1M em hexano) a 0°. Agitou-se a reação a temperatura ambiente durante 30 min e em seguida adicionou-se gota a gota (*SR*)-4-hidróxi-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona (**67**) (80 mg, 0,31 mmol) em THF a 0°C e agitou-se a reação a temperatura ambiente durante 1 hora. Após este tempo, adicionou-se à reação, uma solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio. Extraíu-se a fase orgânica com acetato de etila, secou-se sobre MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo. Purificou-se o produto obtido através de cromatografia em coluna (eluente AcOEt/ hexano 3:1), obtendo-se uma mistura inseparável 80:20 de (4*R*,5*R*,*SR*) e (4*S*,5*S*,*SR*) **117** como um sólido amarelo em 60% de rendimento:

P.f. 76-78°C; $[\alpha]_D^{20} = +141$ (*c* 1.0, acetona); **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 7.38$ - 7.37 (sistema AA', 2H, *p*-Tol), 7.25- 7.21 (m, 3H, sistema BB' de *p*-Tol e H-3,), 6.07 (d, 1H, H-2, $J = 9.9$ Hz, 1° diastereoisômero), 5.98 (d, 1H, H-2', $J = 9.9$ Hz, 2° diastereoisômero), 5.86 (s, 2H, 1° diastereoisômero), 4.38 (s, 1H, OH, 1° diastereoisômero), 3.27 (dd, 1H, H-5, parte X do sistema ABX, $J = 3.3$ e 12.2 Hz, 1° diastereoisômero), 3.15- 3.02 (m, 1H, H-6, parte A do sistema ABX, 1° diastereoisômero), 2.89 e 2.66 (sistema AB, $J = 13.3$ Hz, 2H, CH₂*p*-Tol, 1° diastereoisômero), 2.45 (dd, 1H, H-6, parte B do sistema ABX, $J = 3.3$ e 16.5 Hz, 1° diastereoisômero), 2.33 (s, 3H); **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 198.9, 148.7, 147.8, 147.1, 142.4, 139.5, 132.1, 130.3$ (2C), 129.3, 123.9 (2C), 122.9, 109.7, 108.0, 101.1,

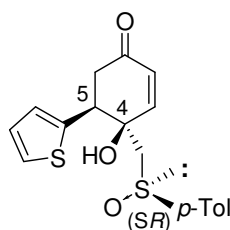
70.7, 64.4, 49.7, 40.8, 21.4; **EM (IE) m/z (%)**: 384 (4) $[M]^+$, 368 (100), 350 (6); **EMAR** Calculado para $C_{21}H_{20}O_5S$ 384,1031, encontrado 384,1034 $[M]^+$.

(4*R*,5*S*,*SR*)-4-hidróxi-5-(benzofuran-2-il)-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2-cicloexenona (118)**



Adicionou-se *n*-BuLi (0,67 mL, 1,6 mmol, 2,4M em hexano) a -78°C à uma solução de 2,3-benzofurano (0,17 mL, 1,5 mmol) em THF, e agitou-se o conteúdo reacional a esta temperatura durante 30 min. Em seguida, acrescentou-se $AlMe_2Cl$ (1,53 mL, 1,53 mmol, 1M em hexano) a 0°C. Agitou-se a reação a temperatura ambiente durante 30 min e em seguida adicionou-se gota a gota (*S**R*)-4-hidróxi-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona (**67**) (80mg, 0,31 mmol) em THF a 0°C e agitou-se a temperatura ambiente durante 1 hora. Após este tempo, adicionou-se à reação, solução saturada de tartarato de sódio e potássio. Extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila, secou-se sobre $MgSO_4$, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo. Purificou-se o produto obtido por cromatografia em coluna (eluente $AcOEt$ / hexano 3:1), obtendo-se uma mistura inseparável 85:15 de (4*R*,5*S*,*S**R*) e (4*S*,5*R*,*S**R*) **118** como um sólido branco em 75% de rendimento:

P.f. 168-170°C; $[\alpha]_D^{20} = +88$ (*c* 1.4, acetona); **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)**: $\delta =$ 7.31- 7.28 (sistema AA', 2H, *p*-Tol), 7.18- 7.15 (m, 3H, sistema BB' de *p*-Tol e H-3), 7.10- 6.92 (m, 4H), 6.47 (s, 1H, 2° diastereoisômero), 6.42 (s, 1H, 1° diastereoisômero), 5.92 (d, 1H, H-2, *J*= 10.25 Hz, 1° diastereoisômero), 5.84 (d, 1H, H-2', *J*= 10.2 Hz, 2° diastereoisômero), 4.26 (s, 1H, OH, 1° diastereoisômero), 3.74 (dd, 1H, H-5, parte X do sistema ABX, *J*= 4.4 e 9.6 Hz, 1° diastereoisômero), 3.59 (dd, 1H, H-5', *J*= 4.2 e 10.4 Hz, parte X do sistema ABX, 2° diastereoisômero), 3.02 e 2.79 (sistema AB, *J*= 13.6 Hz, 2H, CH_2p -Tol, 1° diastereoisômero), 2.92 (dd, 1H, H-6, parte A do sistema ABX, *J*= 4.4 e 17.1 Hz, 1° diastereoisômero), 2.54 (dd, 1H, H-6', parte B do sistema ABX, *J*= 4.5 e 17.1, 2° diastereoisômero), 2.18 (s, 3H, 1° diastereoisômero); **RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)**: $\delta =$ 196.8, 155.2, 154.5, 148.9, 142.4, 139.9, 130.3 (2C), 129.6, 128.1, 124.4, 124.3 (2C), 123.1, 121.0, 111.1, 106.1, 70.9, 65.1, 43.8, 38.5, 21.4; **EM (IE) m/z (%)**: 364(100) $[M-O]^+$, 346 (31), 240 (83); **EMAR** Calculado para $C_{22}H_{20}O_3S$ 364,1133, encontrado 364,0476 $[M-O]^+$.

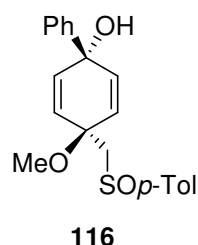
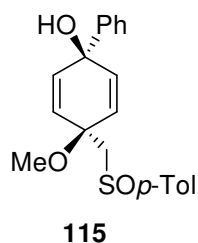
(4*R*,5*S*,*SR*)-4-Hidróxi-5-(tiofen-2-il)-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2-cicloexenona (119)

Adicionou-se AlMe_2Cl (2.0 mL, 2.0 mmol, 1M em hexano) a 0°C , à uma solução de 2-tienillítio (2.0 mL, 2.0 mmol, 1M em THF), e agitou-se a reação a temperatura ambiente durante 30 min e em seguida adicionou-se gota a gota (*SR*)-4-hidróxi-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona (**67**) (100 mg, 0.38 mmol) em THF a 0°C , agitou-se a temperatura ambiente durante 30 min e após este tempo, adicionou-se à reação, solução saturada de tartarato de sódio e potássio. Extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila, secou-se sobre MgSO_4 , filtrou-se e concentrou-se sob vácuo. Purificou-se o produto obtido através de cromatografia em coluna (eluente AcOEt / hexano 3:1), obtendo-se uma mistura inseparável 80:20 de (4*R*,5*S*,*SR*) e (4*S*,5*R*,*SR*) **119** como um óleo esverdeado em 90% de rendimento:

$[\alpha]_D^{20} = +86$ (c 0.64, acetona); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)**: δ = 7.41- 7.36 (sistema AA', 2H, *p*-Tol, 1º diastereoisômero), 7.41- 7.18 (m, 3H, sistema BB' de *p*-Tol e H-3, 1º diastereoisômero), 6.91- 6.88 (m, 3H, 1º diastereoisômero), 6.07 (d, 1H, H-2, J = 10.1 Hz, 1º diastereoisômero), 6.01 (d, 1H, H-2', J = 10.1 Hz, 2º diastereoisômero), 4.75 (s, 1H, OH, 2º diastereoisômero), 4.73 (s, 1H, OH, 1º diastereoisômero), 3.91 (dd, 1H, H-5, parte X do sistema ABX, J = 4.1 e 11.2 Hz, 1º diastereoisômero), 3.80 (dd, 1H, H-5', parte X do sistema ABX, J = 4.0 e 11.8 Hz, 2º diastereoisômero), 3.11 (dd, 1H, H-6, parte A do sistema ABX, J = 11.2 e 16.8 Hz, 1º diastereoisômero), 3.03 e 2.17 (sistema AB, 2H, J = 13.4 Hz, $\text{CH}_2p\text{-Tol}$, 1º diastereoisômero), 2.61 (dd, 1H, H-6, parte B do sistema ABX, J = 4.1 e 16.8 Hz, 1º diastereoisômero), 2.33 (s, 3H); **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)**: δ = 197.7, 149.4, 142.2, 140.6, 139.8, 130.2 (2C), 129.4, 127.1, 126.4, 125.8, 123.9 (2C), 70.1, 64.8, 45.5, 42.1, 21.4; **EM (FAB) m/z (%)**: 347 (74) $[\text{M}+1]^+$, 219 (30), 189 (94); **EMAR (FAB)**: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{S}_2$ 347,0697, encontrado 347,0787 $[\text{M}+1]^+$.

6.4.7- Procedimento de adição de PhLi a (SR)-4-metóxi-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona (114).

(SR)-1-hidróxi-4-metóxi-1-fenil-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona (115 e 116)



Adicionou-se AlMe_2Cl (1.92 mL, 1.92 mmol, 1M em hexano) à uma solução de PhLi (0.96 mL, 1.92 mmol, 2 M em *n*-Bu₂O) em hexano (5 mL) a 0 °C, agitou-se o conteúdo reacional a temperatura ambiente durante 30 min e em seguida, diluiu-se a reação com CH_2Cl_2 . e acrescentou-se uma solução de (SR)-4-metóxi-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona (114) (92.5mg, 0.34 mmol) em CH_2Cl_2 a 0 °C. Agitou-se a reação a temperatura ambiente durante 30 min, seguida da adição de solução saturada de tartarato de sódio e potássio. Extraíu-se a reação com CH_2Cl_2 , secou-se a fase orgânica sobre MgSO_4 , filtrou-se e concentrou-se a vácuo. Purificou-se o produto obtido através de cromatografia em coluna (eluente AcOEt/hexano 3:1), obtendo os compostos separáveis **115** e **116** como sólidos brancos em 70% e 12% de rendimento respectivamente:

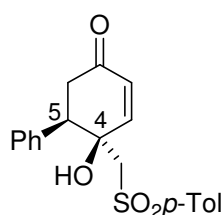
Composto 115: P.f. 129-130 °C; $[\alpha]_D^{20} = +215$ (*c* 0.5 em acetona); **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.46- 7.43 (sistema AA', 2H, *p*-Tol), 7.37- 7.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.27-7.17 (m, 5H), 6.15 (s largo, 2H), 6.13 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.89 (s, 2H, CH₂*p*-Tol), 2.32 (s, 3H); **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ = 143.7, 141.8, 141.4, 137.3, 136.4, 129.9 (2C), 128.6 (2C), 128.1, 127.6, 125.4 (2C), 124.0 (2C), 71.8, 70.3, 69.3, 52.1, 28.9, 21.4; **EM (FAB) *m/z* (%):** 355 (12) $[\text{M}+1]^+$, 337 (30); **EMAR (FAB):** Calculado para C₂₁H₂₃O₃S 355.1290, encontrado 355.1365 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 116: Recristalizado em AcOEt e Hexano. P.f 130-132 °C; $[\alpha]_D^{20} = +193$ (*c* 0.2 em acetona). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.43-7.20 (m, 9H, sistema AA', BB' de *p*-Tol e Ph), 6.37 (dd, *J* = 9.9 e 2.2 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J* = 10.2 e 2.6 Hz, 1H), 5.73 (dd, 1H, *J* = 10.1 e 2.6 Hz), 4.50 (s, 1H), 3.15 e 2.78 (sistema AB, *J* = 13.2 Hz, 2H, CH₂*p*-Tol), 3.20 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ = 144.2, 141.8, 140.2, 140.1, 137.3, 130.4, 130.1 (2C), 128.3 (2C), 127.7, 125.3 (2C), 124.0 (2C), 71.8, 68.2, 66.0, 51.5, 29.7,

21.4; **EM** (IE) m/z (%): 354(7) $[M]^+$, 336 (8), 320 (100); **EMAR** (EI) Calculado para $C_{21}H_{22}O_3S$ 354.1290, encontrado 354.1427 $[M]^+$.

6.4.8- Procedimento para a síntese de hexanonas e hexenonas cíclicas

(4*R*,5*R*)-4-Hidróxi-5-fenil-4-[(*p*-toluilsulfonil)metil]-2-cicloexenona (**121**)

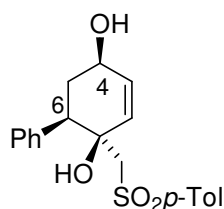


Adicionou-se gota a gota uma solução de *m*-CPBA (1.5 equiv) em CH_2Cl_2 (0.5 M) a 0 °C, à uma solução de (4*R*,5*R*,*SR*)-**113** (2.0 g, 5.9 mmol) em CH_2Cl_2 (0.5 M). Depois de agitar a 0 °C durante 1 h, hidrolisou-se a reação com solução saturada de Na_2SO_3 e extraiu-se a fase orgânica com CH_2Cl_2 , lavando-a com solução saturada de $NaHCO_3$.

Purificou-se o resíduo através de cromatografia em coluna (eluente AcOEt/Hexano 1:1), isolando o composto **121** como um sólido amarelo em 98% de rendimento.

P.f. 58-60 °C; $[\alpha]_D^{20} = +4$ (c 1.08 em acetona); **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.65 e 7.62 (sistema AA', 2H, *p*-Tol), 7.42 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H-3), 7.27- 7.21 (m, 7H, Ph e sistema BB' de *p*-Tol), 6.04 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H-2), 3.70 (s, 1H), 3.40 (dd, parte X do sistema ABX, J = 12.4 e 3.7 Hz, 1H, H-5), 3.24 e 3.13 (sistema AB, J = 14.3 Hz, 2H, CH_2p -Tol), 3.19- 3.12 (m, 1H, H-6), 2.47 (dd, parte B do sistema ABX, J = 16.6 e 3.7 Hz, 1H, H-6'), 2.36 (s, 3H); **RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 198.5, 147.5, 145.4, 137.9, 137.5, 130.1 (2C), 129.6 (2C), 129.5, 128.7 (2C), 127.9, 127.6 (2C), 70.3, 62.5, 49.8, 40.5, 21.6; **EM** (FAB) m/z (%): 357 (13) $[M+1]^+$, 341 (16), 307 (84); **EMAR** (FAB) Calculado para $C_{20}H_{20}O_4S$ 357.1082, encontrado 357.1076 $[M+1]^+$.

(1*R*,4*R*,6*R*)-6-fenil-[(*p*-toluilsulfonil)metil]-2-cicloexeno-1,4-diol (**122**)

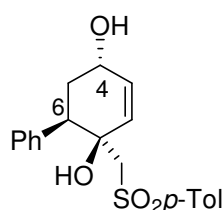


Adicionou-se $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (1 eq.) a temperatura ambiente, à uma solução de (4*R*,5*R*)-**121** (190 mg, 0.54 mmol) em MeOH (0.05 M), e agitou-se durante 10 min, em seguida acrescentou-se $NaBH_4$ (1.66 eq) a -78°C e agitou-se a esta temperatura durante 2 horas. Após este tempo, hidrolisou-se a reação com solução saturada de $NaHCO_3$ e a fase

orgânica extraída com acetato de etila. Purificou-se o resíduo através de cromatografia em coluna (eluente AcOEt/hexano 3:1), e isolou-se o composto **122** como um sólido branco em 95% de rendimento:

Recristalizado em pentano e acetato de etila; **P.f** 52-54°C; $[\alpha]_D^{20} = +9$ (*c* 1 em acetona); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)**: $\delta = 7.64$ e 7.62 (sistema AA', 2H, *p*-Tol), 7.26 - 7.19 (m, 7H, Ph e sistema BB' de *p*-Tol), 6.14 (dd, $J = 10.1$ e 1.9 Hz, 1H, H-2), 5.88 (dt, $J = 10.1$ e 1.7 Hz, 1H, H-3), 4.40 - 4.28 (m, 1H, H-4), 3.17 e 3.11 (sistema AB, $J = 14.1$ Hz, 2H, CH_2 *p*-Tol), 3.06 (dd, parte X do sistema ABX, $J = 12.2$ e 2.4 Hz, 1H, H-6), 2.77 (s, 1H, OH), 2.36 (s, 3H), 2.23 - 2.11 (m, 1H, H-5), 2.03 - 1.98 (m, 1H, H-5'), 1.70 (d largo, $J = 6.4$ Hz, 1H, OH); **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)**: $\delta = 144.9$, 139.4 , 138.0 , 134.9 , 130.1 , 129.9 (2C), 129.8 (2C), 128.4 (2C), 127.7 (2C), 127.4 , 69.9 , 67.9 , 63.2 , 47.5 , 34.6 , 21.6 ; **EM (FAB)** *m/z* (%): 359 (21) $[\text{M}+1]^+$, 341 (100), 323 (48); **EMAR (FAB)** Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}$ 359.1239 , encontrado 359.0802 $[\text{M}+1]^+$.

(1*R*,4*S*,6*R*)-6-Fenil-1-[(*p*-toluilsulfonil)metil]-2-ciclohexeno-1,4-diol (**123**)

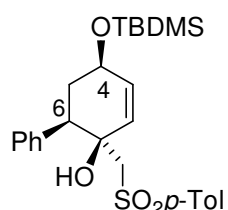


Adicionou-se DIBAL-H (1 M em hexano, 2 mL, 4 equiv) gota a gota a -78°C, à uma solução de (4*R*,5*R*)-**121** (176 mg, 0.49 mmol) em THF (0.1 M), e agitou-se a esta temperatura durante 1 h. Destruíu-se o excesso de DIBAL-H com metanol e tratou-se a mistura com solução saturada de tartarato de sódio e potássio, extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila e secou-se sobre MgSO_4 . Purificou-se os produtos (1*R*,4*R*,6*R*)-**122** e (1*R*,4*S*,6*R*)-**123** (85:15) através de cromatografia em coluna (eluente CH_2Cl_2 /acetona 5:1). Isolou-se (1*R*,4*R*,6*R*)-**122** e (1*R*,4*S*,6*R*)-**123** como sólidos brancos em 73% e 9% de rendimento respectivamente:

(1*R*,4*S*,6*R*)-123: **P.f** 73-75 °C; $[\alpha]_D^{20} = -18$ (*c* 1.09 em acetona); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)**: $\delta = 7.65$ e 7.62 (sistema AA', 2H, *p*-Tol), 7.33 - 7.23 (m, 7H, Ph e sistema BB' de *p*-Tol), 6.37 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-2), 6.06 (ddd, $J = 9.9$, 4.9 e 1.0 Hz, 1H, H-3), 4.32 - 4.39 (m, 1H, H-4), 3.42 (dd, parte X do sistema ABX, $J = 13.0$ e 2.5 Hz, 1H, H-6), 3.32 e 3.23 (sistema AB, $J = 14.2$ Hz, 2H, CH_2 *p*-Tol), 2.93 (s, OH), 2.54 (dt, parte A do sistema ABX, $J = 13.5$ e 3.9 Hz, 1H, H-5), 2.43 (s, 3H), 1.83 (d largo, parte B do sistema ABX, $J = 13.7$ Hz, 1H, H-5'), 1.74 (d largo, $J = 5.5$ Hz, 1H, OH); **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)**: $\delta = 144.8$,

139.5, 138.2, 132.1, 130.7, 129.9 (4C), 128.4 (2C), 127.6 (2C), 127.3, 70.0, 63.8, 63.4, 43.9, 33.6, 21.6; **EM** (IE) m/z (%): 340 (3) $[M-18]^+$, 288 (7), 254 (25), 167 (57), 99 (100); **EMAR** (IE) Calculado para $C_{20}H_{22}O_4S$ 340.1133, encontrado 340.1129 $[M-18]^+$.

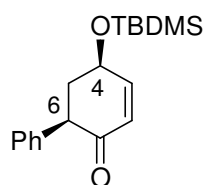
(1R,4R,6R)-4-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-6-fenil-1-[(*p*-toluilsulfonil)metil]-2-cicloexenol (127)



Adicionou-se 2,6-lutidina (81 μ L, 0.7 mmol, 2.5 equiv) e TBDMSOTf (114 μ L, 0.5 mmol, 1.8 equiv) à uma solução de (1R,4R,6R)-**122** (100 mg, 0.28 mmol, 1 equiv) em CH_2Cl_2 (0.5 M) a 0 °C. Após 4 horas de reação, tratou-se a mistura com solução aquosa saturada de NH_4Cl e extraiu-se a fase orgânica com AcOEt. Purificou-se o resíduo através de cromatografia em coluna (eluente AcOEt /hexano 1:3) e isolou-se o composto **127** como um óleo amarelo em 78% de rendimento:

$[\alpha]_D^{20} = +9.2$ (c 1.02 em acetona); **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.64 e 7.62 (sistema AA', 2H, *p*-Tol), 7.32- 7.18 (m, 7H, Ph e sistema BB' de *p*-Tol), 6.04 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H-2), 5.79 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H-3), 5.21 (s, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H, H-4), 3.18-3.07 (m, 3H, H-6 e CH_2p -Tol), 2.35 (s, 3H), 2.27- 2.15 (m, 1H, H-5), 1.85- 1.81 (m, 1H, H-5'), 0.82 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.001 (s, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 144.7, 139.8, 138.2, 129.9 (2C), 129.8 (2C), 129.2, 128.3 (2C), 127.7 (2C), 127.3, 69.9, 68.6, 63.2, 47.2, 34.9, 25.8 (3C), 21.6, 18.1, -4.5, -4.7; **EM** (FAB) m/z (%): 473 (9) $[M+1]^+$, 455 (100); **EMAR** (FAB) Calculado para $C_{26}H_{36}O_4SSi$ 473.2104, encontrado 473.2070 $[M+1]^+$.

(4R,6R)-4-[(*ter*-Butildimetilsilil)oxi]-6-fenil-2-cicloexenona (128)

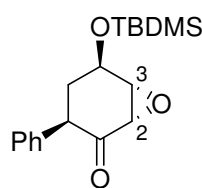


Adicionou-se Cs_2CO_3 (287 mg, 0.88 mmol, 4 equiv) a temperatura ambiente, à uma solução de (1R,4R,6R)-**127** (100 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) em CH_2Cl_2 (0.3 M). Após 24h de reação, tratou-se a mistura com H_2O , extraiu-se a fase orgânica com CH_2Cl_2 e secou-se sobre $MgSO_4$. Purificou-se o resíduo através de cromatografia em coluna (eluente AcOEt/hexano 1:6) e isolou-se o composto **128** como um óleo branco em 91% de rendimento:

$[\alpha]_D^{20} = +13$ (c 1.4 em $CHCl_3$); **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.25- 7.13 (m, 3H), 7.04- 7.01 (m, 2H) 6.76 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H-3), 5.93 (dd, J = 10.2 e 2.3 Hz, 1H, H-2),

4.65- 4.60 (m, 1H, H-4), 3.42 (dd, parte X do sistema ABX, $J = 13.3$ e 5.1 Hz, 1H, H-6), 2.37- 2.17 (m, 2H, H-5 e H-5'), 0.80 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 198.2, 154.2, 138.7, 128.8, 128.6$ (2C), 128.5 (2C), 127.2, 68.3, 52.2, 41.4, 25.7 (3C), 18.1, -4.5, -4.8; **EM** (IE) m/z (%): 302 (1) $[\text{M}]^+$, 245 (13), 170 (35), 75 (100); **EMAR** (IE) Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ 302.1702, encontrado 302.1702 $[\text{M}]^+$.

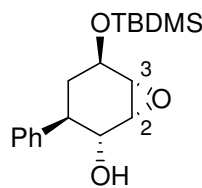
(2S,3R,4R,6R)-4-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-2,3-epóxi-6-fenil-1-cicloexanona (129)



Adicionou-se a -78°C uma solução de *ter*-butilhidroperóxido (TBHP) (5-6 M em decano, 1.8 equiv) e 3 gotas de Triton[®]B (40% solução em MeOH) à uma solução de (4*R*,6*R*)-**128** (40 mg, 0.13 mmol, 1 equiv) em THF (0.2 M). Agitou-se a mistura a temperatura ambiente durante 1 h e em seguida tratou-se a mistura com solução saturada de Na_2SO_3 , extraiu-se a fase orgânica com AcOEt e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna (eluente AcOEt/hexano 1:5), isolando o composto **129** como um óleo amarelo em 96% de rendimento:

$[\alpha]_D^{20} = +2$ (c 1.0 em acetona); **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.34$ - 7.09 (m, 5H), 4.60- 4.57 (m, 1H, H-4), 3.65 (dd, parte X do sistema ABX, $J = 12.5$ e 6.2 Hz, 1H, H-6), 3.58- 3.56 (m, 1H, H-3), 3.40 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-2), 2.44- 2.29 (m, 1H, H-5), 2.01-1.93 (m, 1H, H-5'), 0.94 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.15 (s, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 204.1, 139.2, 128.7$ (2C), 128.5 (2C), 127.1, 65.4, 56.8, 54.9, 48.5, 33.0, 25.7 (3C), 18.0, -4.7, -4.8; **EM** (ESI) m/z (%): 341 (23), 271 (30), 150 (100), 91 (13); **EMAR** (ESI) Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]$ 341.1543, encontrado 341.1535.

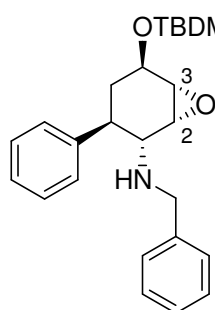
(1R,2R,3S,4R,6S)-4-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-2,3-epóxi-6-fenil-cicloexanol (130)



Adicionou-se Cloreto de Cério (III) heptahidratado (23 mg, 0.06 mmol) a uma solução de cetona **129** (17.8 mg, 0.056 mmol) em MeOH (1.1 mL, 0.05 M). Agitou-se a suspensão a temperatura ambiente durante 10 min e em seguida acrescentou-se NaBH_4 (4.3 mg, 0.1 mmol) a -78°C e agitou-se a reação durante 4h a esta temperatura. Em seguida, hidrolisou-se o conteúdo da reação com solução saturada de NaHCO_3 e extraiu-se a fase orgânica com AcOEt. Purificou-se a mistura obtida **130** e **131** (73:27) através de cromatografia em coluna (eluente AcOEt/Hexano 1:6), obtendo-se um óleo em 70% de rendimento:

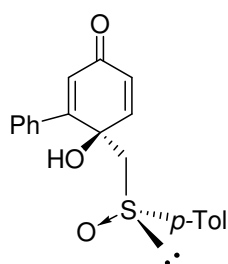
$[\alpha]_D^{20} = +34.5$ (*c* 0.2 em CHCl_3); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)**: δ : 7.37- 7.20 (m, 5H), 4.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-4), 3.93 (dd, $J = 10$ e 3.8 Hz, 1H, H-1), 3.32 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-3), 3.17 (s largo, 1H, H-2), 2.88 (ddd, $J = 12.6$, 10.0 e 2.4 Hz, 1H, H-6), 1.86-1.77 (m, 1H, H-5), 1.58-1.50 (m, 1H, H-5'), 0.93 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)**: δ : 142.9, 128.9 (2C), 127.7 (2C), 127.1, 71.2, 65.7, 57.3, 55.1, 41.8, 32.5, 25.8 (3C), 18.1, -4.8, -4.9; **EM (IE) m/z (%)**: 263 (1) [$\text{M}^+ - \text{tBu}$], 245 (29), 171 (52), 143 (34), 129 (27), 115 (16), 91 (18), 75 (100); **EMAR (IE)** Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ 263.1103, encontrado 263.1094 [$\text{M}^+ - \text{tBu}$].

(1R,2R,3S,4R,6S)-N-benzil-4-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-2,3-epóxi-6-fenil-cicloexilamina (134)



Dissolveu-se uma mistura de benzilamina (6 μL , 0.05 mmol) e α,β -epóxi cetona **129** (15.4 mg, 0.05 mmol) em 1,2-dicloroetano (220 μL , 0.22 M) e em seguida adicionou-se a 0°C triacetóxi borohidreto de sódio (16.2 mg, 0.07 mmol) e AcOH (3 μL , 0.04 mmol). Agitou-se a mistura a temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio durante 24h. Em seguida acrescentou-se NH_4Cl , extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila e secou-a sobre MgSO_4 . Purificou-se o resíduo obtido através de cromatografia em coluna (AcOEt/Hexano 1:6), isolando **134** como um óleo amarelo em 60% de rendimento:

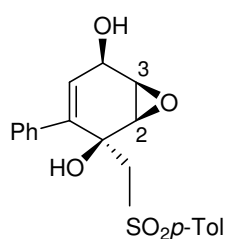
$[\alpha]_D^{20} = +39$ (*c* 0.29 em CHCl_3); **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ : 7.35- 7.30 (m, 2H), 7.25- 7.17 (m, 6H), 6.99- 6.96 (m, 2H), 4.44 (dd, $J = 2.8$ e 2.4 Hz, 1H, H-4), 3.67-3.54 (sistema AB, $J = 13.9$ Hz, 2H, CH_2Ph), 3.45 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H, H-2), 3.28-3.23 (m, 3H, H-6, H-1 e H-3), 2.23 (ddd, $J = 13.2$ e 2.8 Hz, 1H, H-5), 1.59-1.54 (m, 2H, H-5', NH), 0.92 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); **RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)** δ : 142.5, 137.0, 128.6, 128.4 (2C), 128.3, 128.2 (2C), 128.1 (2C), 127.8 (2C), 66.5, 56.2, 52.8, 52.7, 51.6, 37.4, 28.2, 25.8 (3C), 18.1, -4.8, -4.7; **EM m/z (IE)** 409 (1), [M^+], 389 (19), 352 (7), 289 (5), 259 (7), 209 (24), 191 (20), 162(12), 106(22), 91 (100), 73(44); **EMAR (IE)** Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{Si}$ 409.2437, encontrado 409.2419 [M] $^+$.

(*SR*)-4-hidróxi-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona (136)

Adicionou-se a 0°C, AlMe_2Cl (39.0 mL, 39.0 mmol 1 M em hexano) à uma solução de fenillítio (19.0 mL, 39.0 mmol, 2 M em $n\text{Bu}_2\text{O}$) em hexano e agitou-se a temperatura ambiente durante 30 min. Em seguida diluiu-se a reação com CH_2Cl_2 , adicionou-se gota a gota (*SR*)-4-hidróxi-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona (**67**) (2.0 g, 7.64 mmol) em CH_2Cl_2 a 0°C e agitou-se a temperatura ambiente durante 30 min.

Após este tempo, diluiu-se a reação com THF (46.0 mL) e adicionou-se a 0°C NBS (23.0 mmol, 3 eq.) em THF. Depois de 1 h de reação, destuiu-se o excesso do organoalumínio com MeOH e solução de tartarato de sódio e potássio e extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila, obtendo-se o bromo derivado **135**, que diluiu-se em DMF (0.15M), acrescentou-se LiBr (2 g, 23 mmol, 3 eq.), Li_2CO_3 (1.8 g, 24 mmol, 3.1 eq) e refluxou-se a reação durante 1 h a 100°C. Após este tempo, esperou-se a reação atingir a temperatura ambiente e extraiu-se a fase orgânica com éter, e purificou-se o resíduo através de cromatografia em coluna (eluente CH_2Cl_2 / Acetona 5:1), obtendo **136** como um óleo amarelo em 71% de rendimento:

$[\alpha]_D^{20} = -22$ (c 0.42 em acetona); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 7.63 e 7.60 (sistema AA', 2H, *p*-Tol), 7.45 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-5), 7.33- 7.19 (m, 7H, Ph e sistema BB' de *p*-Tol), 6.36 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-6), 6.26 (s, 1H, H-2), 4.96 (s, OH), 3.12 e 2.65 (sistema AB, 2H, $J = 13.3$ Hz, $\text{CH}_2p\text{-Tol}$), 2.31 (s, 3H); **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ : 185.4, 157.7, 149.1, 142.6, 139.5, 136.5, 130.3 (2C), 129.6, 128.9 (2C), 128.5 (2C), 128.2, 127.6, 123.7 (2C), 71.8, 65.1, 21.4.

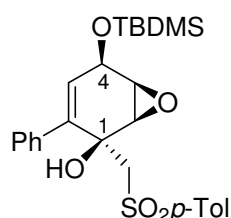
(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-2,3-epóxi-6-fenil-1-[(*p*-toluilsulfonil)metil]-5-cicloexen-1,4-diol (145)

Adicionou-se a 78°C, L-selectride (0.31 mL, 0,31 mmol, 1M em THF) a uma balão contendo o α,β -epóxi cetona **144** (26 mg, 0.07 mmol) dissolvido em THF (0.8 M), agitou-se a esta temperatura durante 1h e em seguida tratou-se sequencialmente o conteúdo da reação com H_2O , MeOH, NaOH (5%) e H_2O_2 (30%). Extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila e purificou-se o resíduo através de cromatografia em coluna (eluente AcOEt/Hexano 2:3), obtendo **145** como um óleo amarelo em 80% de rendimento:

AcOEt/Hexano 2:3), obtendo **145** como um óleo amarelo em 80% de rendimento:

$[\alpha]_D^{20} = -23$ (c 1.3 em acetona); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 7.62 e 7.60 (sistema AA', 2H, *p*-Tol), 7.31- 7.18 (m, 7H, Ph e sistema BB' de *p*-Tol), 5.55 (t, $J=2.42$ Hz, 1H, H-5), 4.62- 4.64 (m, 1H, H-4), 3.91 (d, $J= 4.3$ Hz, 1H, H-2), 3.78- 3.75 (m, 1H, H-3), 3.33 (s, 2H, $\text{CH}_2p\text{-Tol}$), 2.36 (s, 3H), 1.96 (s, OH); **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ : 145.1, 137.7, 137.6, 137.5, 129.9 (2C), 129.7 (2C), 128.8 128.0 (2C), 127.9, 127.6 (2C), 70.6, 65.9, 61.7, 59.2, 56.9, 21.6; **EM (FAB) m/z (%)**: 373 (25) $[\text{M}+1]^+$, 282(9), 199 (62), 167 (100); **EMAR (FAB)** Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{S}$ 373.1110, encontrado 373,1109 $[\text{M}+1]^+$.

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-4-[(*ter*-Butildimetilsilil)oxi]-2,3-epóxi-6-fenil-1-[(*p*-toluilsulfonil)metil]-5-cicloexen-1-ol (146)



Adicionou-se sequencialmente a 0°C, 2,6-lutidina (33 μL , 0.28 mmol) e TBDMSOTf (51 μL , 0.22 mmol) à uma solução de **145** (38 mg, 0.11 mmol) em CH_2Cl_2 , e agitou-se a esta temperatura durante 1h. Após este tempo, tratou-se o conteúdo da reação com NH_4Cl e extraiu-se a fase orgânica com CH_2Cl_2 . Purificou-se o resíduo através de cromatografia

em coluna (eluente AcOEt/Hexano 1:3), obtendo **146** como um óleo claro em 82% de rendimento:

$[\alpha]_D^{20} = -10$ (c 0.3 em acetona); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 7.71 e 7.68 (sistema AA', 2H, *p*-Tol), 7.39- 7.29 (m, 7H, Ph e sistema BB' de *p*-Tol), 5.52-5.51 (m, 1H, H-5), 4.85- 4.83 (m, 1H, H-4), 3.89 (d, $J= 4.24$ Hz, 1H, H-2), 3.72-3.69 (m, 1H, H-3), 3.40 (s, 2H, $\text{CH}_2p\text{-Tol}$), 2.43 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.18 (s, 3H); **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ : 145.07, 137.96, 137.68, 136.97, 129.95 (2C), 129.91 (2C), 129.76, 127.90 (2C), 127.73, 127.61 (2C), 70.60, 66.95, 61.53, 58.36, 57.04, 25.83 (2C), 21.61, 18.26, -4.46, -4.59; **EM (FAB) m/z (%)**: 487 (18) $[\text{M}+1]^+$, 154 (67), 73 (100); **EMAR (FAB)** Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{SSi}$ 487.1974, encontrado 487.1974 $[\text{M}+1]^+$.

CAPÍTULO 7-

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7- Referências Bibliográficas

- ^{1.} Thall, E. *J. Chem. Ed.* **1996**, 481.
- ^{2.} Pinheiro, F.; Ferreira, V. F. *Química Nova* **1998**, 21, 312.
- ^{3.} Wainer, I. W. *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*, Marcel Dekker Inc., NY; **1993**.
- ^{4.} Schmidt, T.; Baumann, W.; Drexler, H-J.; Arrieta, A.; Heller, D. *Organometallics* **2005**, 24, 3842.
- ^{5.} Wong, C. *Pure & Appl. Chem.* **1995**, 67, 1609.
- ^{6.} Hannesian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon, Oxford, **1983**.
- ^{7.} Noyori, R.; Kitamura, M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 49.
- ^{8.} Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc., N. Y. **1994**.
- ^{9.} Seebach, D.; Weber, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 84.
- ^{10.} Seebach, D.; Behrendt, L.; Felix, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1008.
- ^{11.} Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717.
- ^{12.} Mikolajczk, M.; Drabowicz, J.; Kielbasinski, P. *Chiral Sulfur Reagents*, CRC Press, N. Y. **1997**.
- ^{13.} (a) Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185. (b) Mikolajczyk, M.; Drabowicz, J. *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 333. (c) Posner, G. H. en *Asymmetric Synthesis*; vol 2; Ed. J. D. Morrison, Academic Press, Inc.: London, **1983**, capítulo 8, p. 225-241. (d) Barbachyn, M. R.; Johnson, C. R. en *Asymmetric Synthesis*; vol 4; Ed. J. D. Morrison; Academic Press, Inc.: London, **1983**; capítulo 2, p. 227-261. (e) Kresze, G. en *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl); Ed. D. Klamann, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **1985**; p. 669-886. (f) Andersen, K. K. en *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*; Eds. S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M. Stirling; John Wiley & Sons: New York, **1988**, capítulo 3, p. 55-94. (g) Posner, G. H. en *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*; Eds. S. Patai, Z. Rappoport C. J. M. Stirling; John Wiley & Sons: New York, **1988**, capítulo 16, p. 823-849. (h) Solladié, G. en *Comprehensive Organic Synthesis*, vol 6; Eds. B. M. Trost, I. Fleming; Pergamon

- Press: Oxford, **1991**; capítulo 3 p. 133-164. (i) Walker, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 961. (j) Solladié, G.; Carreño, M. C. en *Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects*; Ed. P. C. B. Page; Academic Press: New York, **1995**; capítulo 1, p. 1-57. (k) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717. (l) García Ruano, J. L.; Carretero, J. C.; Carreño, M. C.; Martín Cabrejas, L. M.; Urbano, A. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 925. (m) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1339. (n) Allin, S. M.; Shuttleworth, S. J.; Page, P. C. B. *Organosulfur Chem.* **1998**, 2, 97. (o) Fernández de la Pradilla, R.; Viso, A.; *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1998**, 2, 343. (p) Baird, C. P.; Rayner, C. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 1973. (q) García Ruano, J. L.; Cid, M. B. *Top. Curr. Chem.* **1999**, 204, 1. (r) Solladié, G. *Enantiomer* **1999**, 4, 183. (s) Arai, Y. *Rev. Heteroat. Chem.* **1999**, 21, 65. (t) Carretero, J. C.; Gómez Arrayas, R.; Díaz Buezo, N.; Garrido, J. L.; Alonso, I.; Adrio, J. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1999**, 153-154, 259. (u) Procter, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 4, 335. (v) Wang, C-C.; Huang, H-C.; Reitz, D. B. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, 34, 271. (w) Solladié, G. *Heteroat. Chem.* **2002**, 13, 443. (x) García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Heteroat. Chem.* **2002**, 13, 453. (y) Rodríguez, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2881. (z) Delouvrie, B.; Fensterbank, L.; Nájera, F.; Malacria, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 21, 3507. (aa) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *ARKIVOC* **2002**, 11, 79. (ab) Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladié, G. *ARKIVOC* **2003**, 7, 328. (ac) Fernández, I.; Khair, N. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651. (ad) Westwell, A. D.; Rayner, C. M. *Organosulfur Chem.* **1998**, 2, 157.
- ¹⁴. Rayner, D. R.; Gordon, A. J.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4854.
- ¹⁵. Pitchen, P.; Dunach, E.; Deshmukh, N. N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8188.
- ¹⁶. Di Fúria, F.; Modena, G.; Seraglia, R. *Synthesis* **1984**, 325.
- ¹⁷. Pitchen, P.; France, C. J.; McFarlane, I. M.; Newton, C. G.; Thompson, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 485.
- ¹⁸. Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 93.
- ¹⁹. Fernández, I.; Khair, N. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651.

20. (a) Solladié, G.; Almario, A.; Colobert, F. *Synlett* **1992**, 167. (b) Solladié, G.; Huser, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 255.
21. (a) Solladié, G.; Rubio, A.; Carreño, M. C.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 187. (b) Solladié, G.; Maestro, M. C.; Rubio, A.; Pedregal, C.; Carreño, M. C.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2317 (c) Solladié, G.; Gerber, C. *Synlett* **1992**, 449.
22. (a) Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Maestro, M. C.; Pérez González, M.; Bueno, A. B.; Fischer, J. *Tetrahedron* **1993**, 49, 11009. (b) Bueno, A. B.; Carreño, M. C.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3737.
23. (a) García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3195. (b) García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez, J. H. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7235. (c) Escribano, A.; García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez, J. H. *Tetrahedron* **1994**, 50, 7565. (d) García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H.; Rubio Flamarique, A. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3503. (e) Cifuentes García, M.; García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 859.
24. García Ruano, J. L.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Martín Castro, A. M.; Reithby, P. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4385.
25. (a) Díaz, N. Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7129. (b) Díaz, N.; García, O.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1451. (c) Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2001**, 60, 4453.
26. Carreño, M. C.; Urbano, A.; Di Vitta C. *Chem. Commun.* **1999**, 817.
27. Carreño, M. C.; Urbano, A.; Di Vitta C. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 906.
28. Ogle, C. A.; Human, J. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3281.
29. Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur J. Org. Chem.* **2002**, 3221.
30. Ahn, K. H.; Klassen, R. B.; Lippard, S. J. *Organometallics* **1990**, 9, 3178.
31. Collman, J. P.; Hegedus, L. S. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, **1980**.
32. Reich, M. R. *Comptes rendus* **1923**, 177, 322.
33. Gilman, H.; Straley, J. M. *Recueil Trav. Chim. Pays- Bas* **1936**, 55, 821.

34. Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630.
35. House, H. O.; Respass, W. L.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3128.
36. Corey, E. J.; Posner, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3911; **1968**, *90*, 5615.
37. Bertz, S. H.; Gibson, C. P.; Dabbagh, G. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4251.
38. House, H. O.; Chu, C. Y.; Wilkins, J. M.; Umen, M. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1460.
39. Lipshutz, B. H. *Synlett*, **1990**, 119.
40. Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Org. React.* **1992**, *41*, 135.
41. Malmberg, H.; Nilsson, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3823.
42. Kharasch, M. S.; Tawney, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2308.
43. Caprio, V. *Letters in Org. Chem.* **2006**, *3*, 339.
44. Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3938.
45. Hooz, J.; Layton, R. B. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1626.
46. Lipshutz, B. H.; Kozlowski, J. A.; Parker, D. A.; Ngyuen, S. L.; McCarthy, K. E. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 437.
47. Lipshutz, B. H.; Parker, D. A.; Kozlowski, J. A.; Ngyuen, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5959.
48. Posner, G. H. *Org. React.* **1975**, *22*, 253.
49. Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.
50. Review: Solladié, G. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: New York, 1983; Vol. 2A, Chapter 6.
51. Rodrigues, O. E. D. *Organoselênio em síntese assimétrica: Reações multicomponentes e catálise em adição de dietilzinco em aldeídos*, Tese de Doutorado, Santa Maria, **2003**.
52. Mukaiyama, T.; Soai, K.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1978**, 219.
53. Soai, K.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 3371.
54. Mazaleyrat, J. P.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4585.
55. Loh, T-P.; Zhou, J-R.; Yin, Z. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 1855.
56. Hirayama, L. C.; Gamsey, S.; Knueppel, D.; Steiner, D.; DeLaTorre, K.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 2315.

57. (a) Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *16*, 1295. (b) Aoki, K.; Shimada, T.; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1771.
58. (a) Mukaiyama, T.; Harada, T. *Chem. Lett.* **1981**, 1527. (b) Shimada, Y.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 786.
59. (a) Kramer, G. W.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2292. (b) Yamamoto, Y.; Hara, S.; Suzuki, A. *Synlett* **1996**, 883.
60. Lu, J.; Ji, S.-J.; Teo, Y.-C.; Loh, T.-P. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 159.
61. Frankland, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1849**, *71*, 171.
62. Nutzel, K. In *Methoden der Organischen Chemie*; Müller, E., Ed; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **1973**; Vol. 13, p. 2a.
63. Carruthers, W. In *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G., Ed.; Pergamon Press; Oxford, **1982**; Chapter 49.
64. Mark, B.; Henry-Basch, E.; Freon, P. C. R. *Acad. Sci., Ser. C* **1967**, *264*, 1967.
65. Sato, T.; Soai, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1978**, 491.
66. Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455.
67. Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823.
68. (a) Wirth, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *43*, 7849. (b) Wirth, T.; Kulicke, K. J.; Fragale, G. *Helv. Chim. Acta.* **1996**, *79*, 1957. (c) Wirth, T.; Santi, C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 1019.
69. Pu, L.; Yu, H. -B. *Chem. Rev.* **2001**, 757.
70. Braga, A. L.; Milani, P.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Chem. Commun.* **2004**, 2488.
71. Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1733.
72. Magdziak, D.; Meek, S. J.; Pettus, T. R. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383.
73. (+)-Cassiol: (a) Trost, B. M.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6625-6633. Jesterona: (b) Hu, Y.; Li, C. Kulkarni, B. A.; Strobel, G.; Lobkovsky, E.; Torczynski, R. M.; Porko, J. A. Jr. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1649. Nisamicina: (c) Wipf, P.; Coish, P. D. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5053. Epoxiquinol B: (d) Shoji, M.; Yamaguchi, J.; Kakeya, H.; Osada, H.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**,

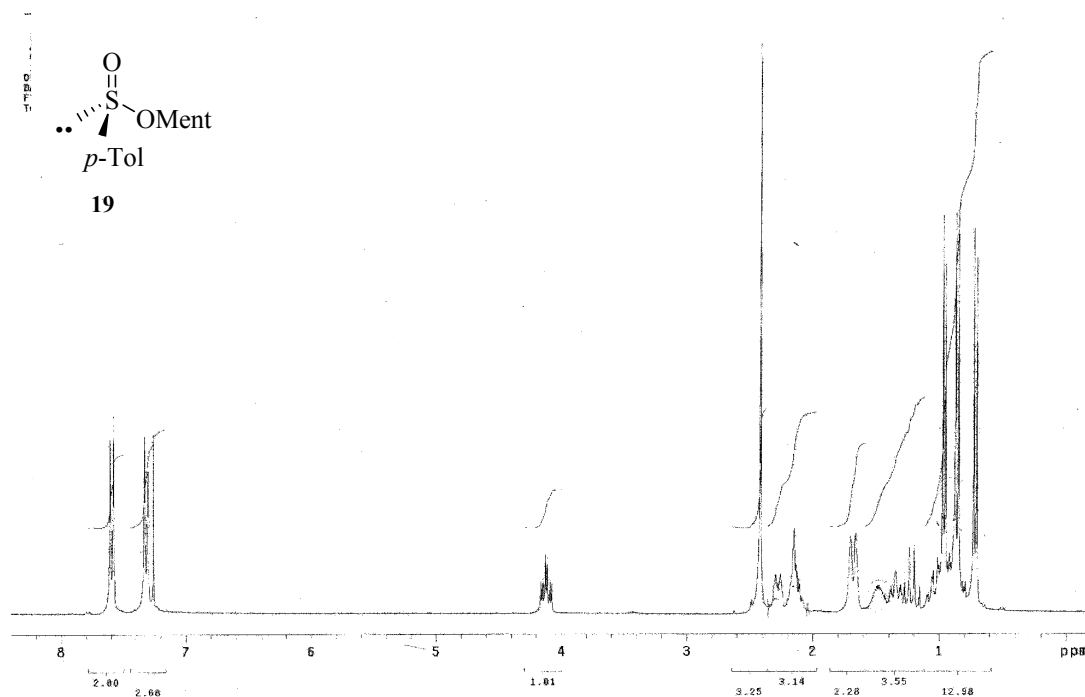
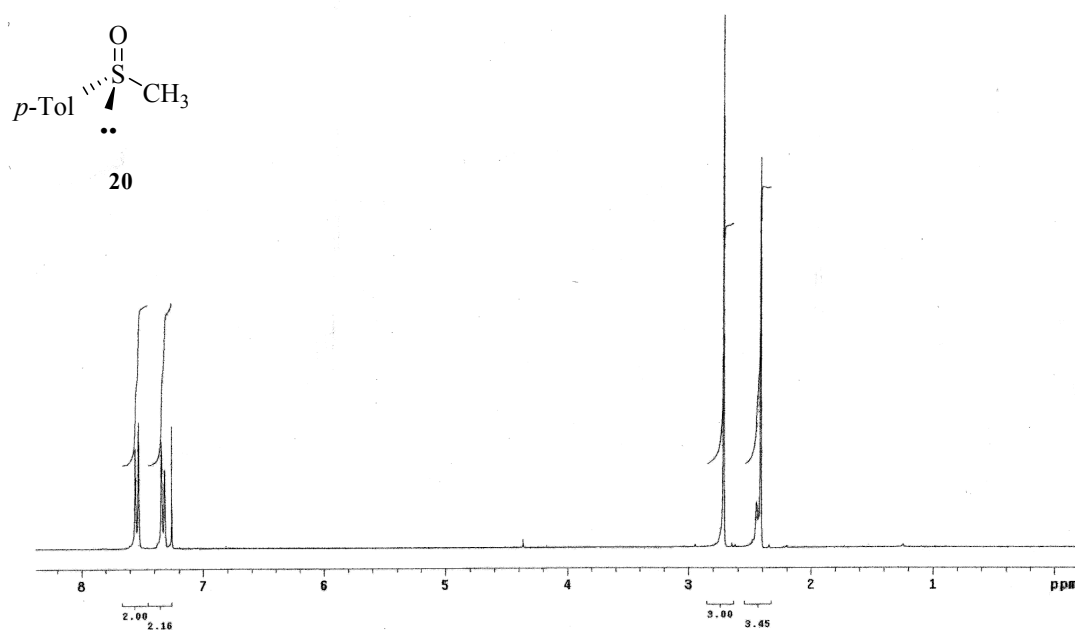
- 41, 3192 (-)-Risirilida B: (e) Yamamoto, K.; Hentemann, M. F.; Allen, J. G.; Danishefsky, S. J. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 3242.
- ⁷⁴. Mea-Jacheet, D.; Horeau, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 4571.
- ⁷⁵. Kitomoto, M.; Hiroi, K.; Terashima, S.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 459.
- ⁷⁶. (a) Meyers, A. I.; Williams, D. R.; Druelinger, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3032. (b) Meyers, A. I.; Williams, D. R. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3245. (c) Meyers, A. I.; Williams, D. R.; Erickson, G. W.; White, S.; Druelinger, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3081. (d) Meyers, A. I.; Williams, D. R.; White, S.; Erickson, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3088.
- ⁷⁷. Whitesell, J. K.; Whitesell, M. A. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 377.
- ⁷⁸. Nakamura, M.; Hatakeyama, T.; Hara, K.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6362.
- ⁷⁹. (a) d'Angelo, J.; Keller, L.; Dumas, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2488. (b) Takahashi, M.; Dodo, K.; Hashimoto, Y.; Shirai, R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2111.
- ⁸⁰. (a) Enders, D. *Asymmetric Synthesis*, vol 3; Ed. J. D. Morrison; Academic Press, Inc.: London, 1983; p. 275-335. (b) Enders, D., Klatt, M. en *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Ed. L. A. Paquette; Wiley & Sons: New York, 1995; p. 3368-3370. (c) Enders, D. en *Stereoselective Synthesis*; Eds. E. Ottow, K. Schöllkopf, B.-G. Schulz; Springer, Berlin, 1994; p. 63-90. (d) Enders, D.; Kownatka, D.; Hundertmark, T.; Prokopenko, O. F.; Runsink, J. *Synthesis* **1997**, 649 (e) Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W., Peters R.; Enders D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2253.
- ⁸¹. Little, R. D.; Schwaebe, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3240.
- ⁸². Carreño, M. C.; González, M. P.; M.; Ribagorda, M.; Fischer, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6758.
- ⁸³. Carreño, M. C.; González, M. P.; Ribagorda, M.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3687.
- ⁸⁴. Carreño, M. C.; García-Cerrada, S.; Urbano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7929.

85. Carreño, M. C.; Somoza, A.; Ribagorda, M.; Urbano, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 879.
86. Carreño, M. C.; Somoza, A.; Ribagorda, M.; Urbano, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2755.
87. (a) Rohr, J.; Thiericke, R. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 103. (b) Krohn, K.; Rohr, J. *Top. Curr. Chem.* **1997**, 188, 128.
88. (a) W. Rickards, R.; Wu, J.-P. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 513. (b) Oka, M.; Kamei, H.; Hamagishi, Y.; Tomita, K.; Miyaki, T.; Konishi, M.; Oki, T. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 967. (c) Ogasawara, M.; Hasegawa, M.; Hamagishi, Y.; Kamel, H.; Oki, T. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 129. (d) Puder, C.; Zeeck, A.; Beil, W. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 329.
89. Carreño, M.C.; Merino, E.; Ribagorda, M.; Somoza, A.; Urbano, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1419.
90. Carreño, M. C.; Merino, E.; Ribagorda, M.; Somoza, A.; Urbano, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1064.
91. Jonhson, C. R.; Dhanoa, D. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1887.
92. Lin, G- Q.; Li, Y- M.; chan, A. S. C. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, Wiley-Interscience, **2001**.
93. Villacorta, G. M.; Rao, C. P.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3175.
94. Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem Rev.* **1993**, *93*, 2117.
95. Zhang, H.; Xue, F.; Mak, T. C. W.; Chan, K. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8002.
96. Melo, R. P. A.; Menezes, P. H.; Vale, J. A.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1829.
97. Hirayama, L. C.; Gamsey, S.; Knueppel, D.; Steiner, D.; DeLaTorre, K.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2315.
98. Aggarwal, V. k.; Vennall, G. P. *Synthesis*, **1998**, 1822.
99. Davis, A. P. Jaspars, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2111.
100. Massa, A.; Malkov, A. V.; Kocovsky, P.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 7179.

- ¹⁰¹. (a) Henton, D. R.; Anderson, K.; Manning, M. J.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3422. (b) Henton, D. R.; McCreery, R. L.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 369.
- ¹⁰². Buchanan, G. L.; Raphael, R. A.; Taylor, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1973**, 373.
- ¹⁰³. Laali, K. K. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1873.
- ¹⁰⁴. Weinber, N. L.; Belleau, B. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 279.
- ¹⁰⁵. Nilsson, A.; Palmquist, U.; Pettersson, T.; Ronlan, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1978**, 708.
- ¹⁰⁶. Hudlicky, T.; Rinner, U.; Gordon, H.; Pettit, G. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5342.
- ¹⁰⁷. Hudlicky, T.; Rinner, U.; Gonzalez, D.; Akgun, H.; Schilling, S.; Siengalewicz, P.; Martinot, T. A.; Pettit, G. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8726.
- ¹⁰⁸. Luche, J. -L.; Rodriguez-Hahn, L.; Crabbé, P. J. C. S. *Chem. Commun.* **1978**, 601.
- ¹⁰⁹. (a) Gung, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5263. (b) Wu, Y.-D.; Houk, K. N.; Trost, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5560.
- ¹¹⁰. Barros, M. T.; Matias, P. M.; Maycock, Ch. D.; Ventura, M. R.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4321.
- ¹¹¹. Li, K.; Hamann, L. G.; Koreda, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6569.
- ¹¹². Kim, S.; Ko, H.; Kin, E.; Kim, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1343.
- ¹¹³. (a) Wigfield, D. C. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 449 (b) Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7159.
- ¹¹⁴. Miller, M. W.; Johnson, C. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1582.
- ¹¹⁵. Perrin, D.; Armarego, W. “*Purification of Laboratory Chemicals*”, 3ª edição. Pergamon Press, New York, **1982**.

CAPÍTULO 8-

ANEXOS

8.1- Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos sintetizados**Figura 24:** Espectro de RMN ^1H do composto **19** em CDCl_3 **Figura 25:** Espectro de RMN ^1H do composto **20** em CDCl_3

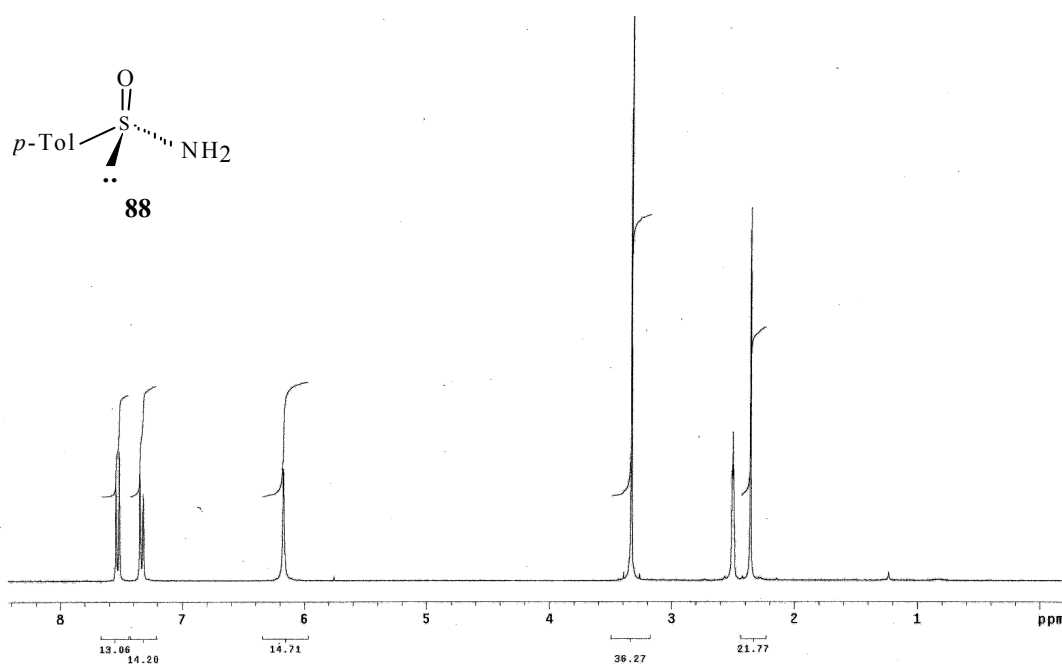


Figura 26: Espectro de RMN ^1H do composto **88** em DMSO- d_6

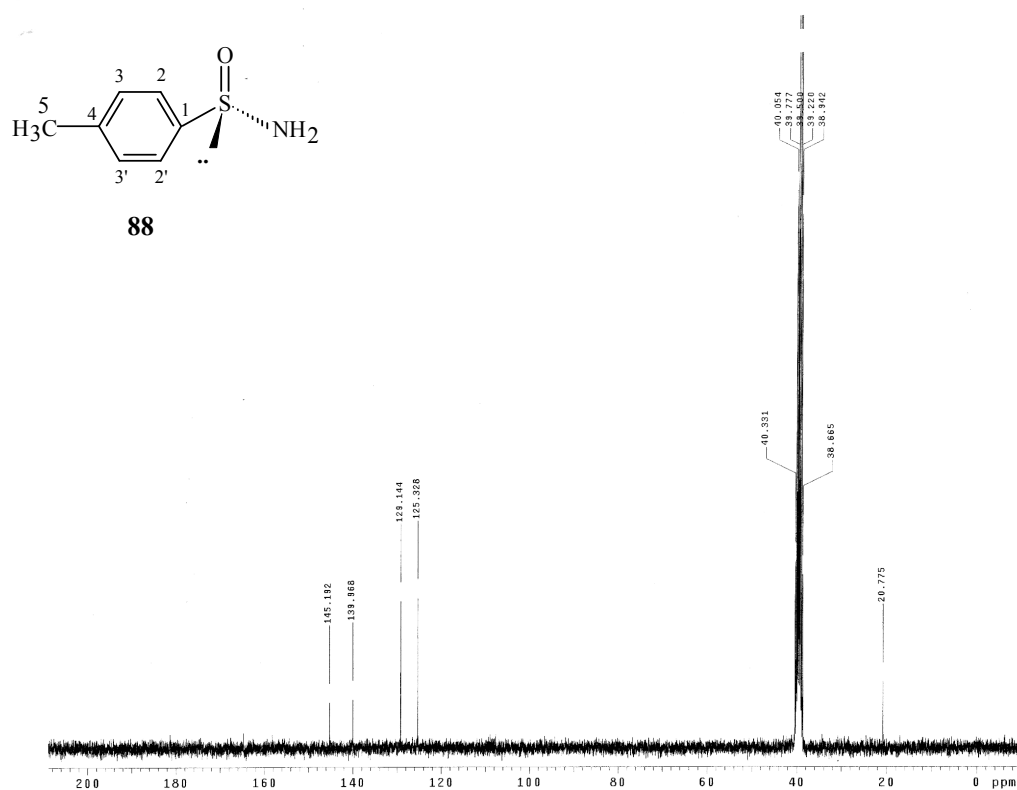


Figura 27: Espectro de RMN ^{13}C do composto **88** em DMSO- d_6

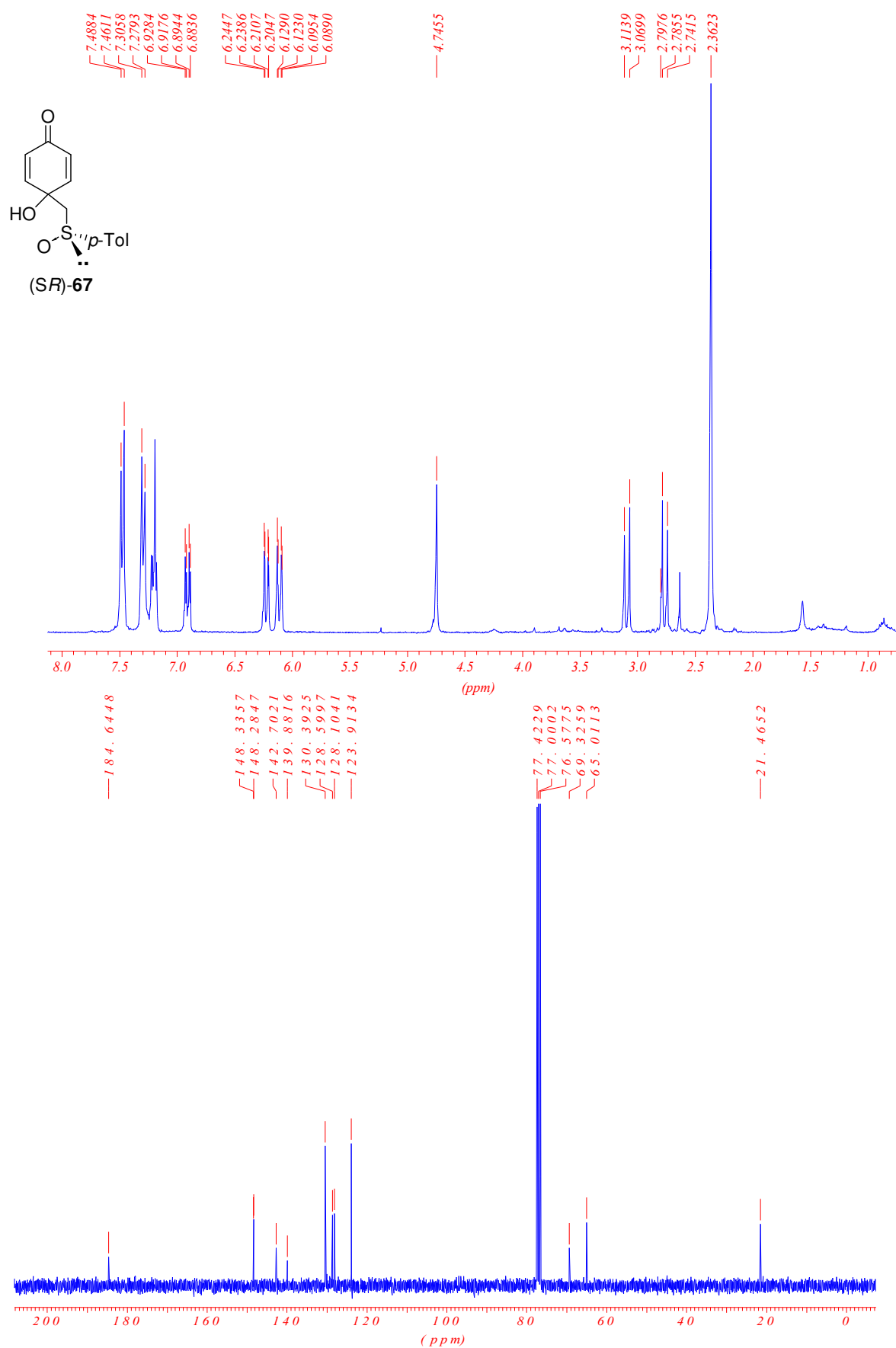


Figura 28: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto **67** em CDCl_3

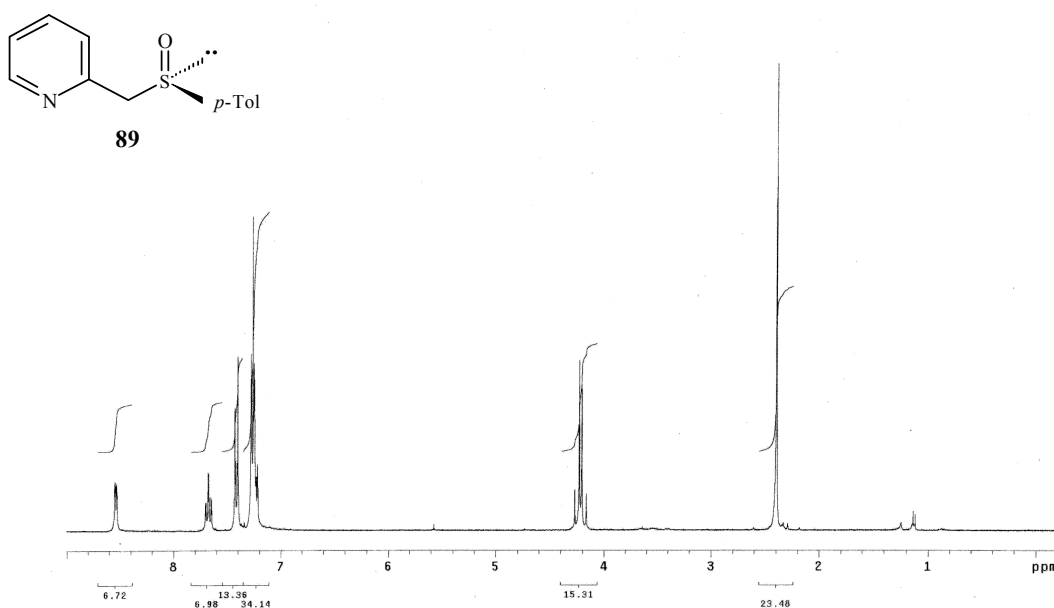


Figura 29: Espectro de RMN ^1H do composto **89** em CDCl_3

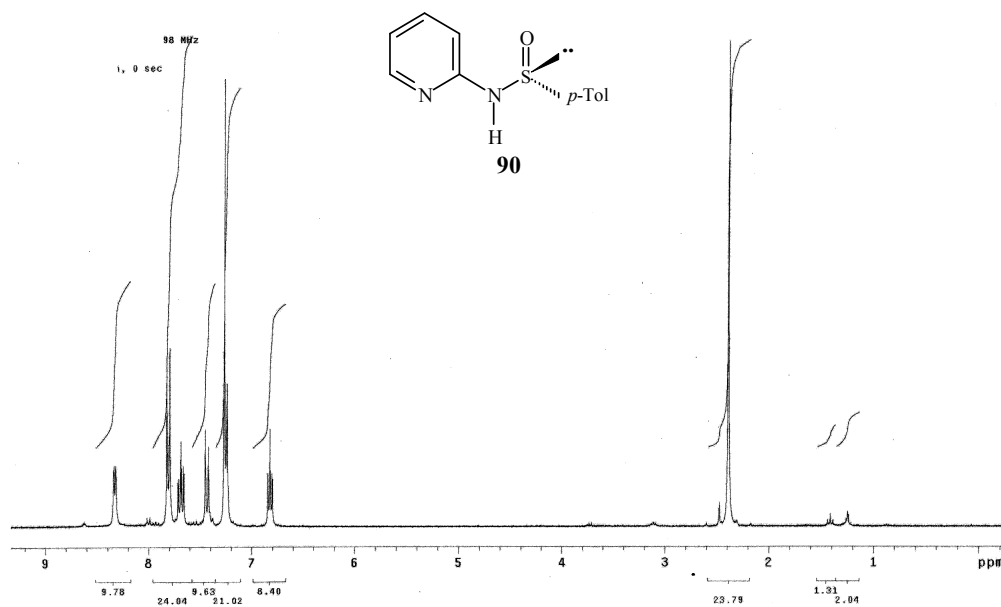


Figura 30: Espectro de RMN ^1H do composto **90** em CDCl_3

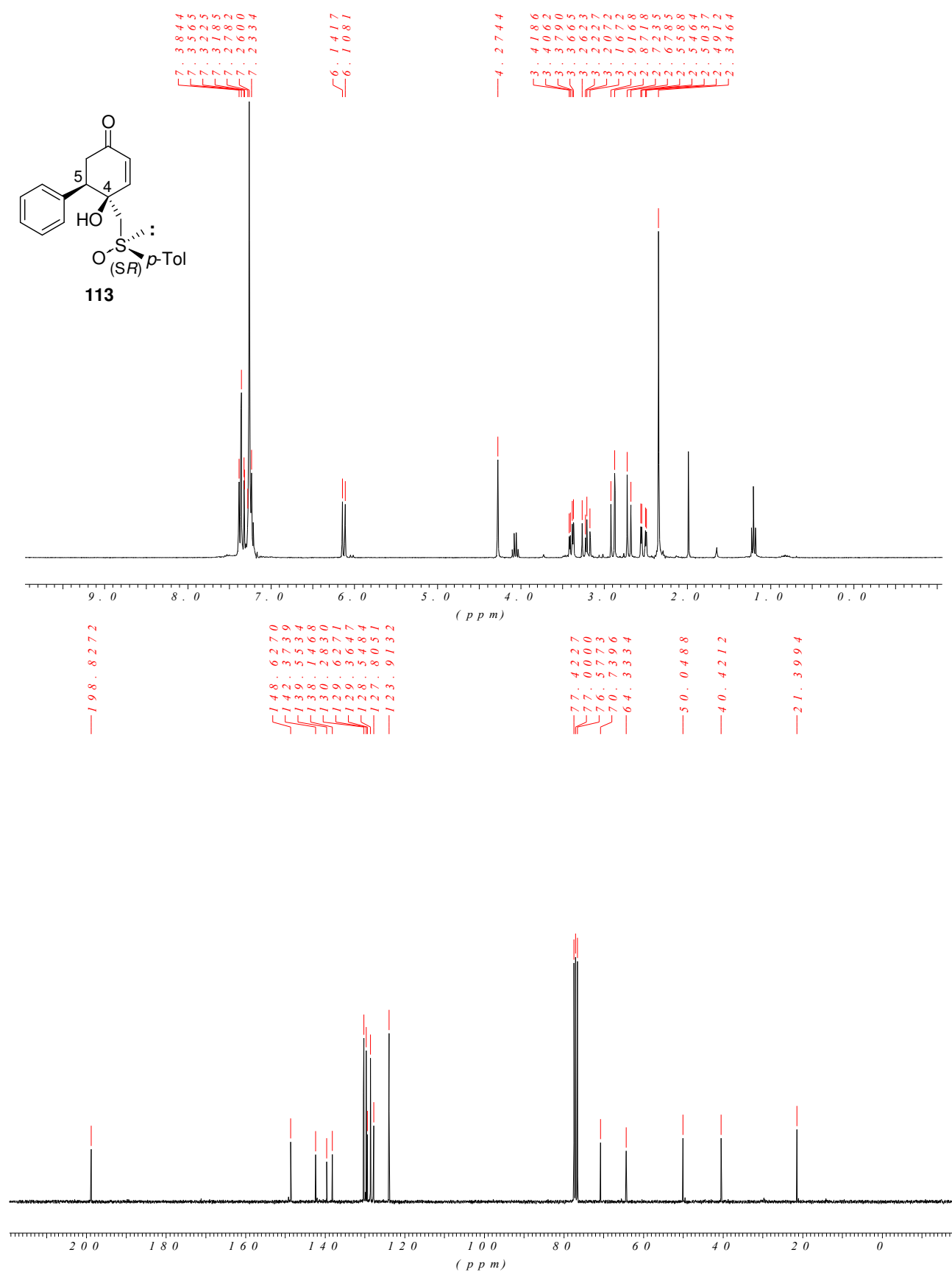


Figura 31: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto **113** em CDCl_3

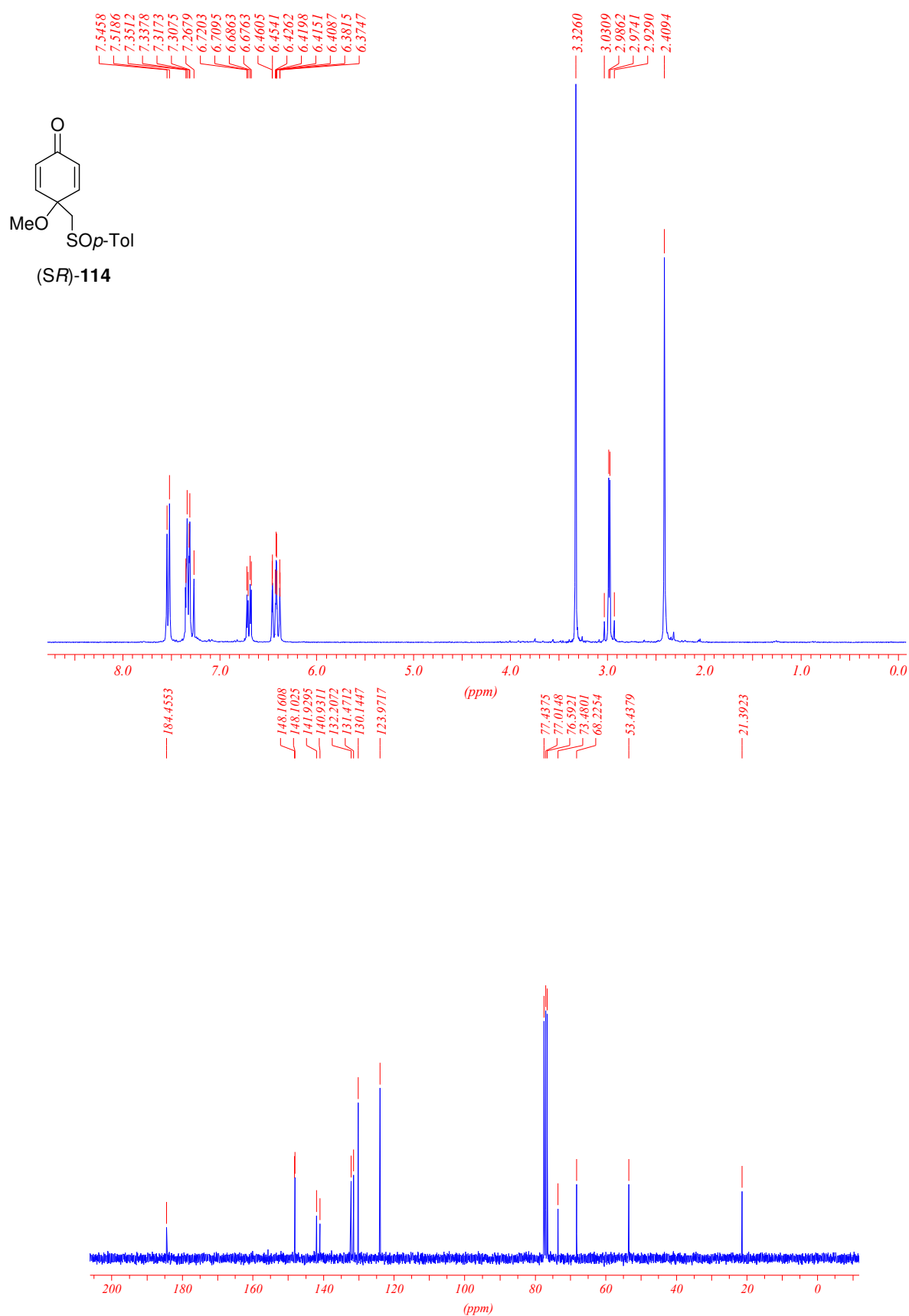


Figura 32: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto **114** em CDCl_3

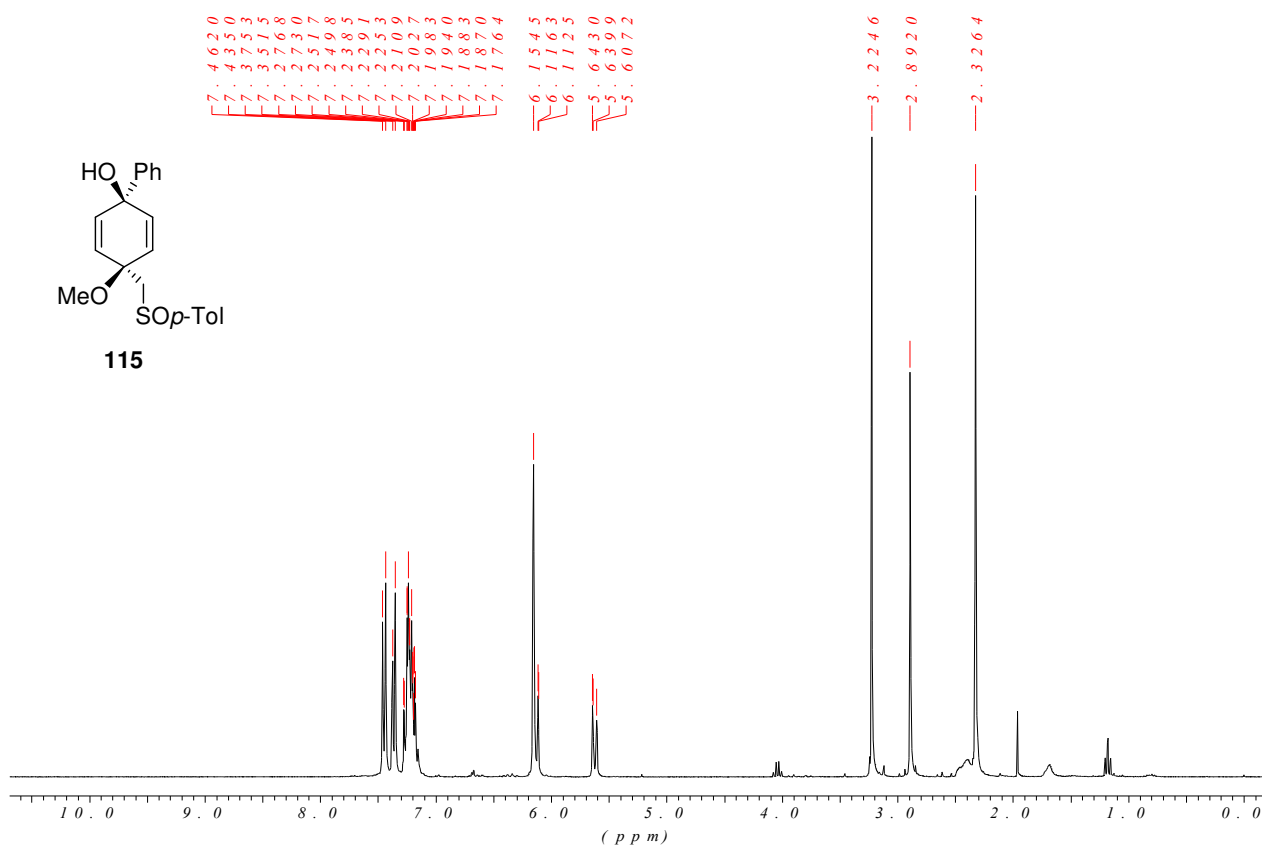


Figura 33: Espectro de RMN ^1H do composto **115** em CDCl_3

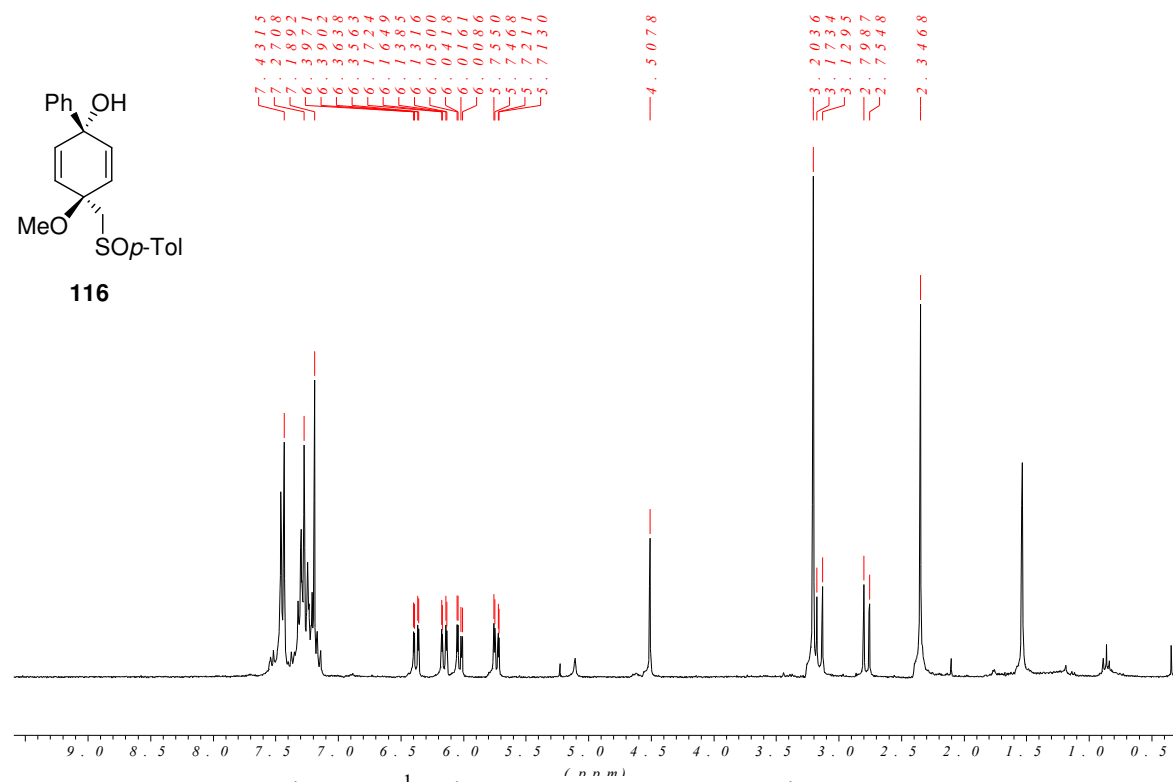


Figura 34: Espectro de RMN ^1H do composto **116** em CDCl_3

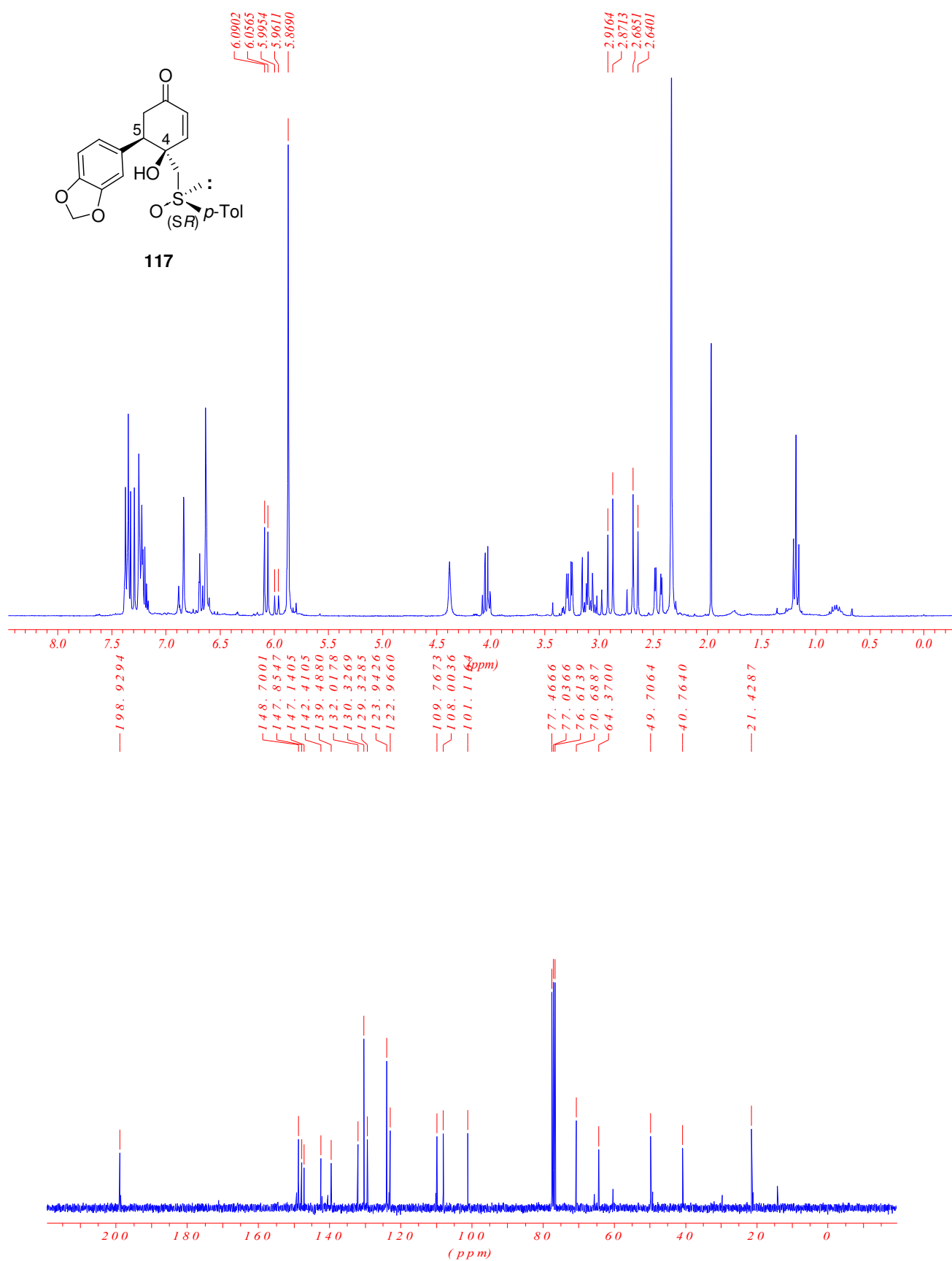


Figura 35: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto **117** em CDCl_3



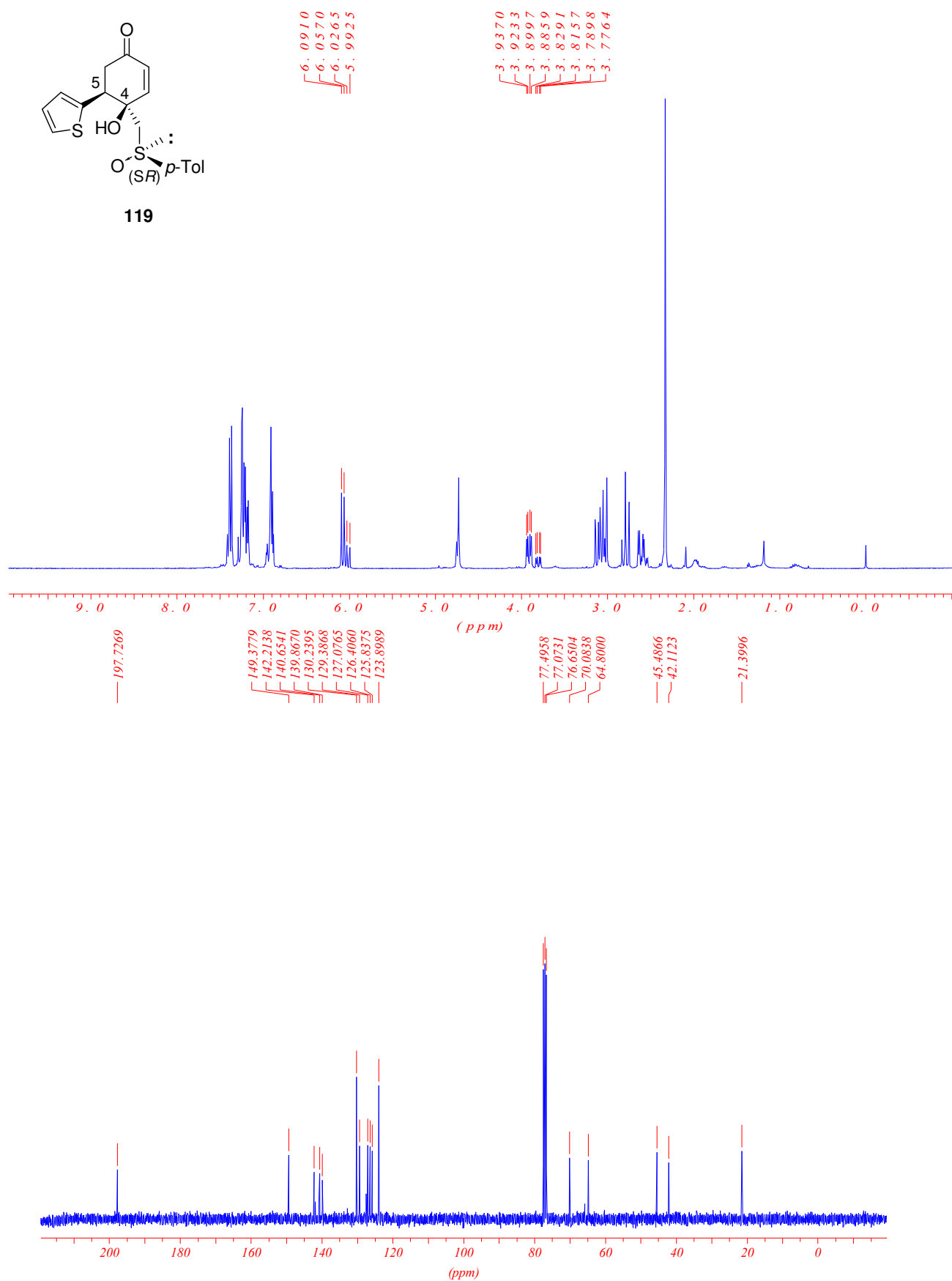


Figura 37: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto **119** em CDCl_3

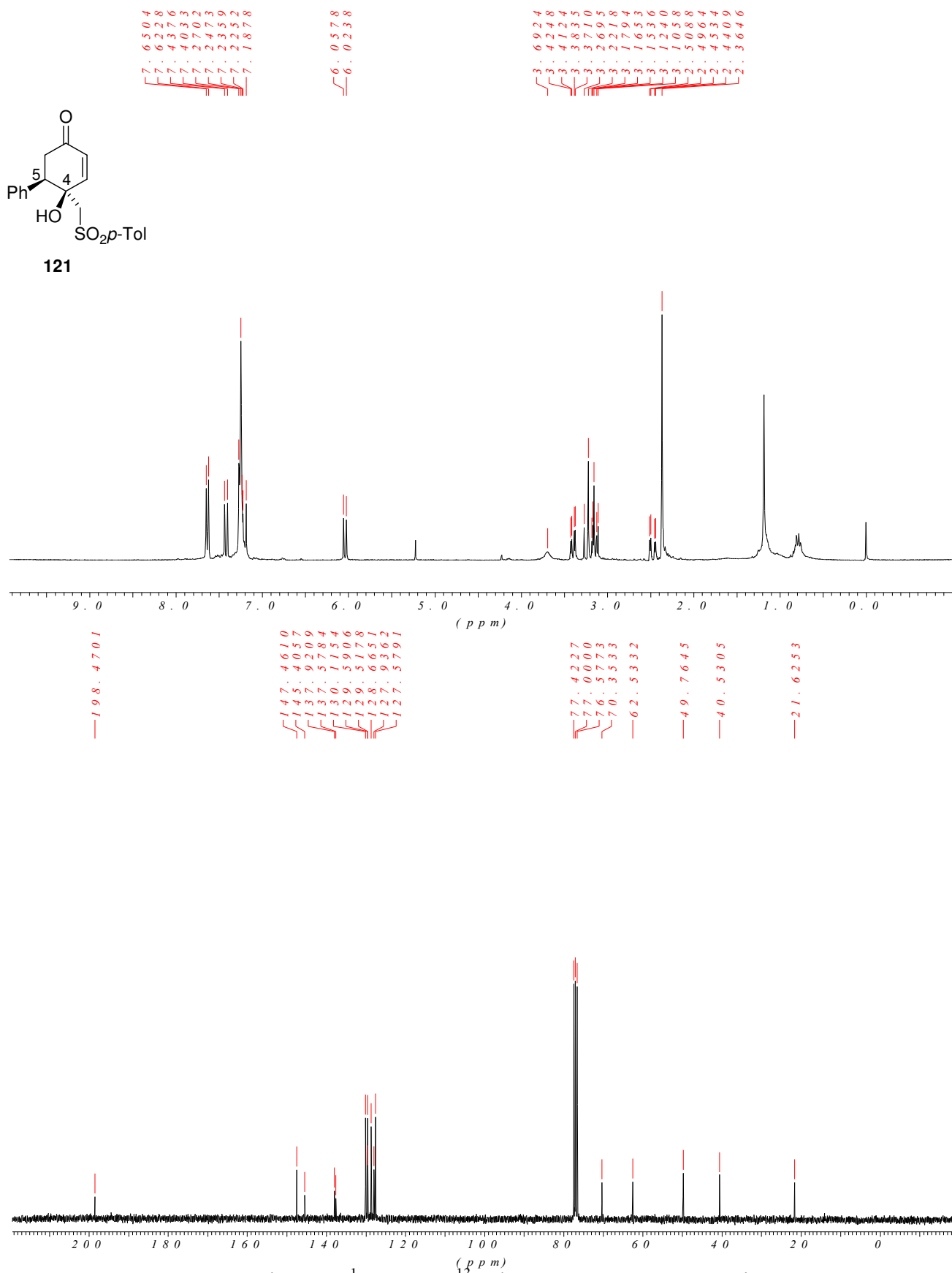


Figura 38: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto **121** em CDCl_3

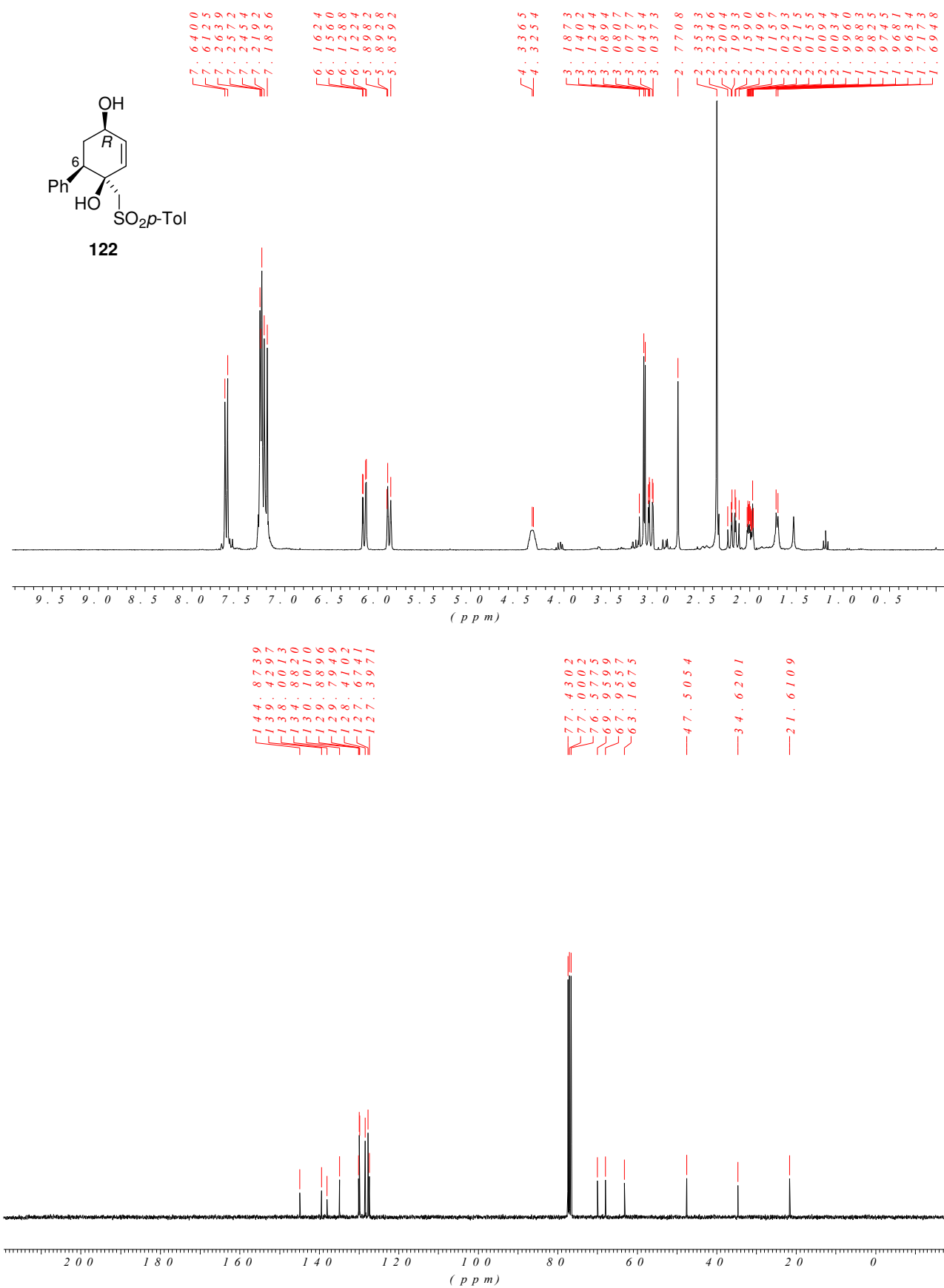


Figura 39: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto **122** em CDCl_3

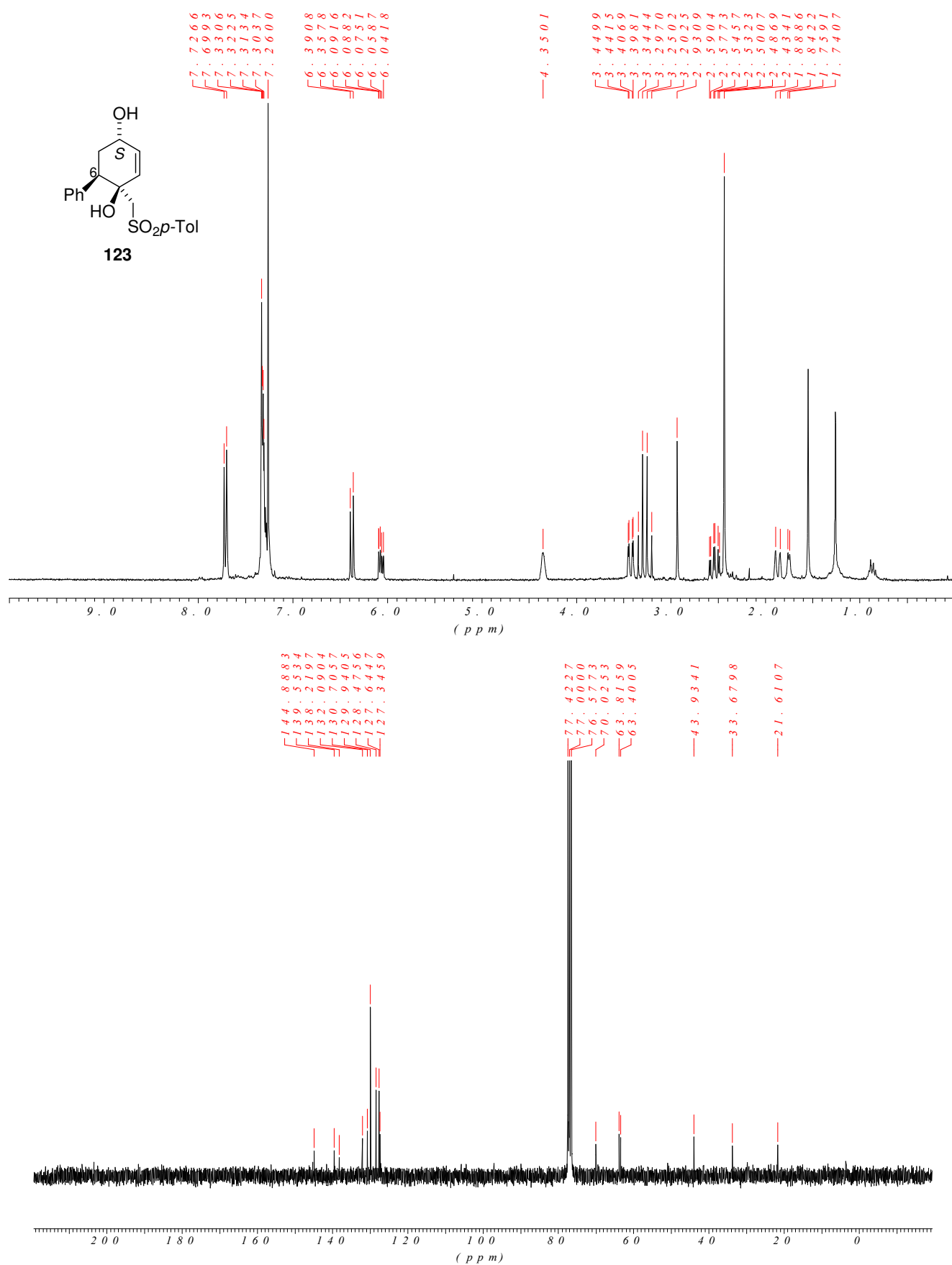


Figura 40: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto **123** em CDCl_3

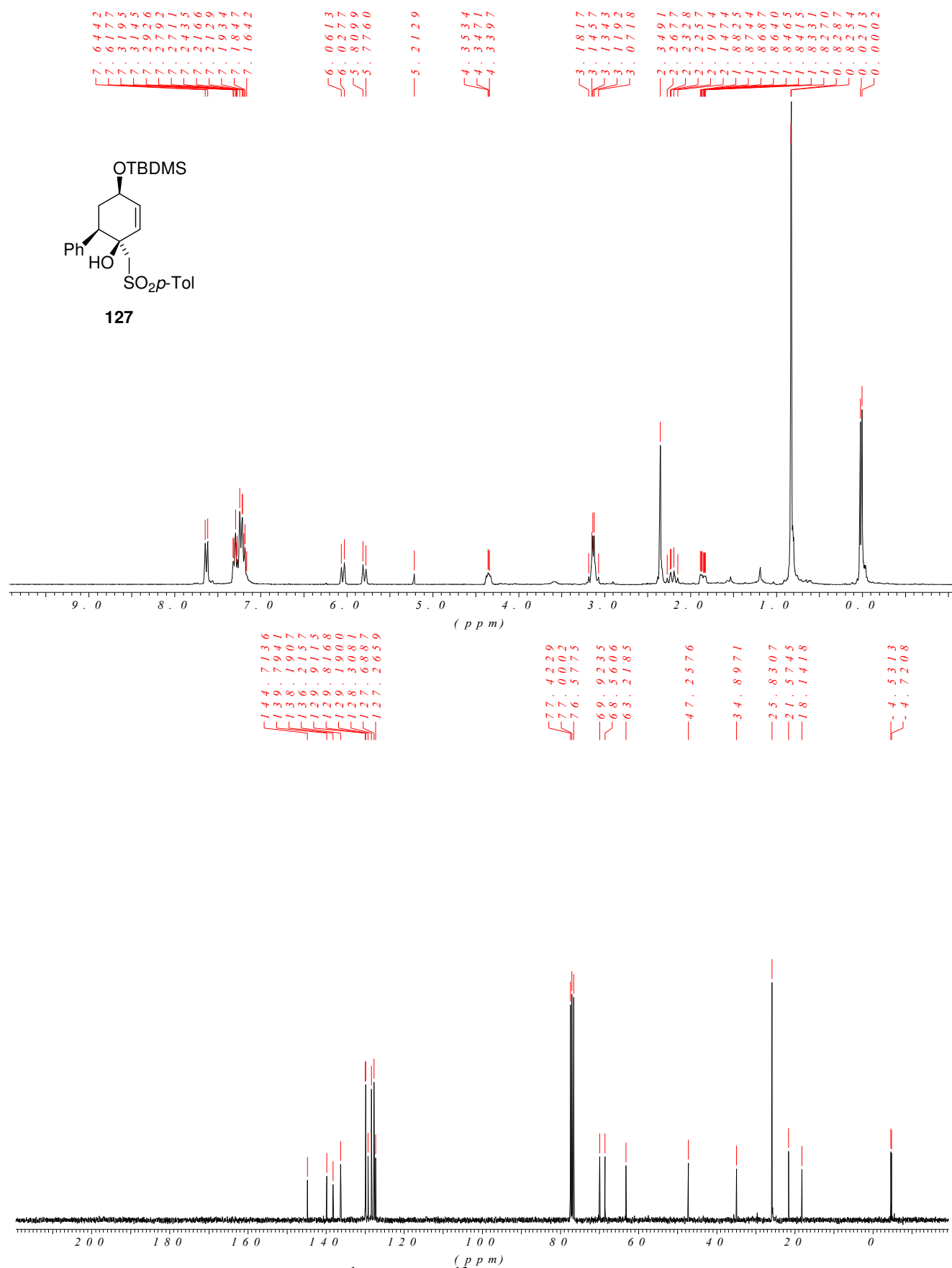


Figura 41: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto **127** em CDCl₃

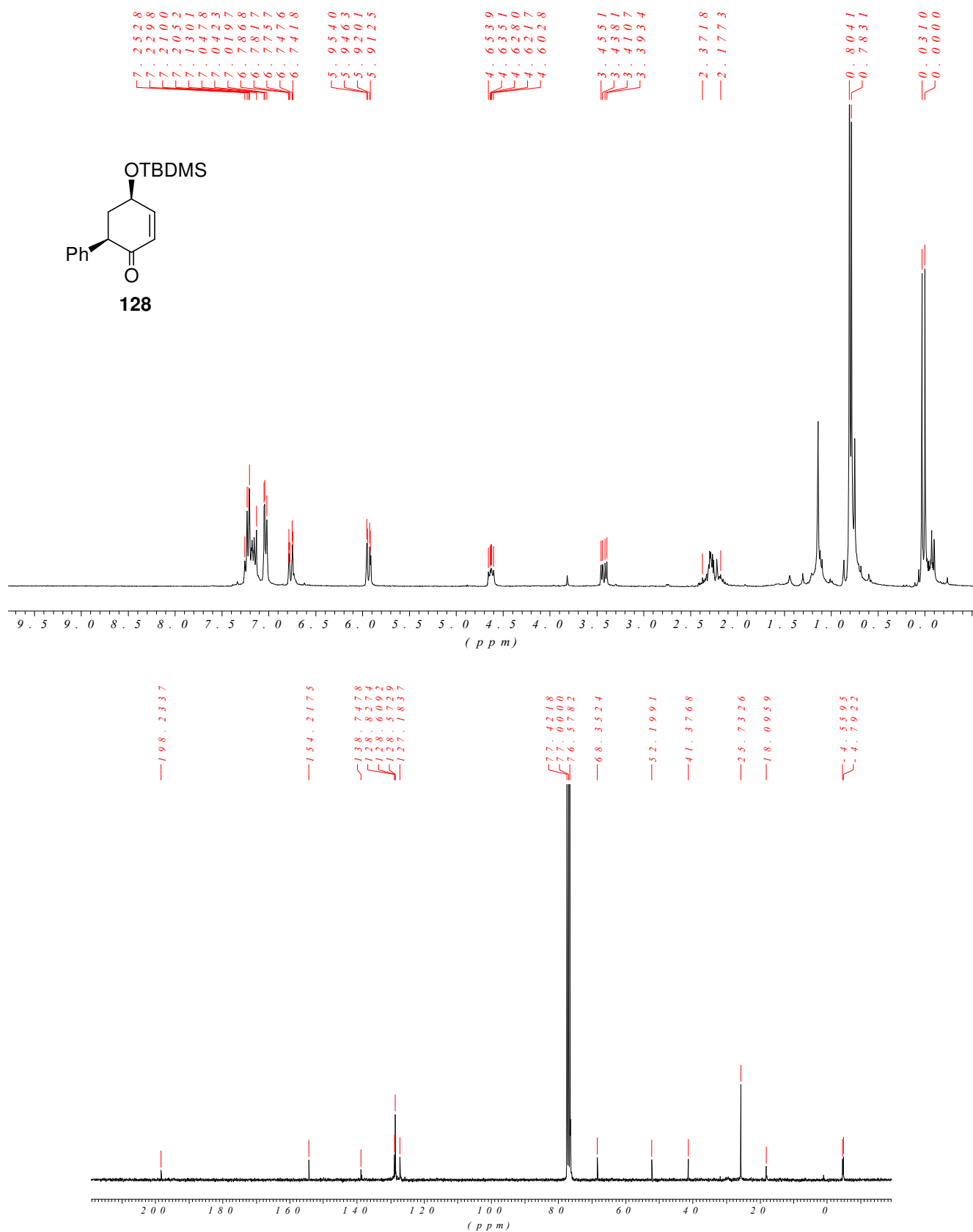


Figura 42: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto **128** em CDCl_3

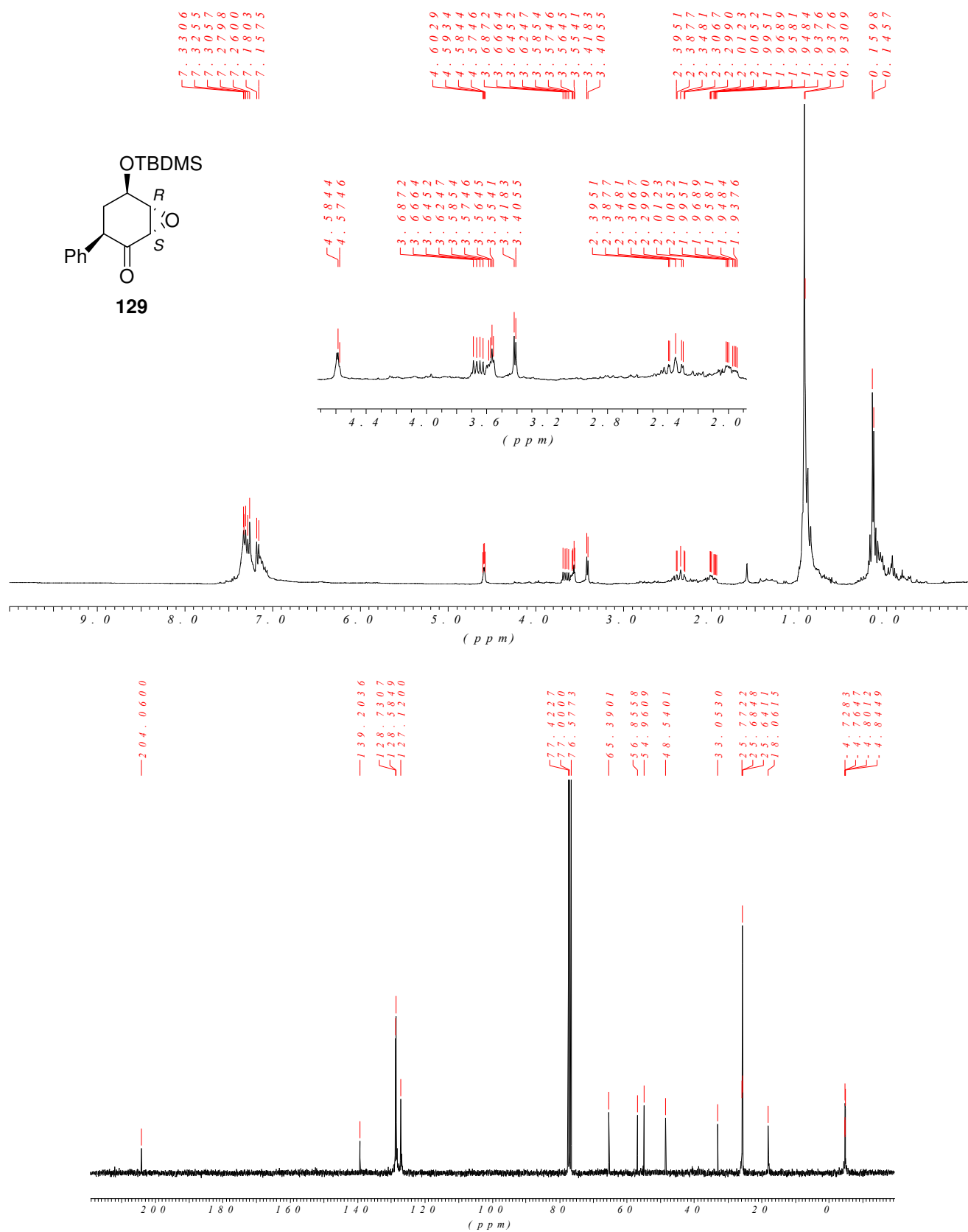


Figura 43: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto **129** em CDCl_3

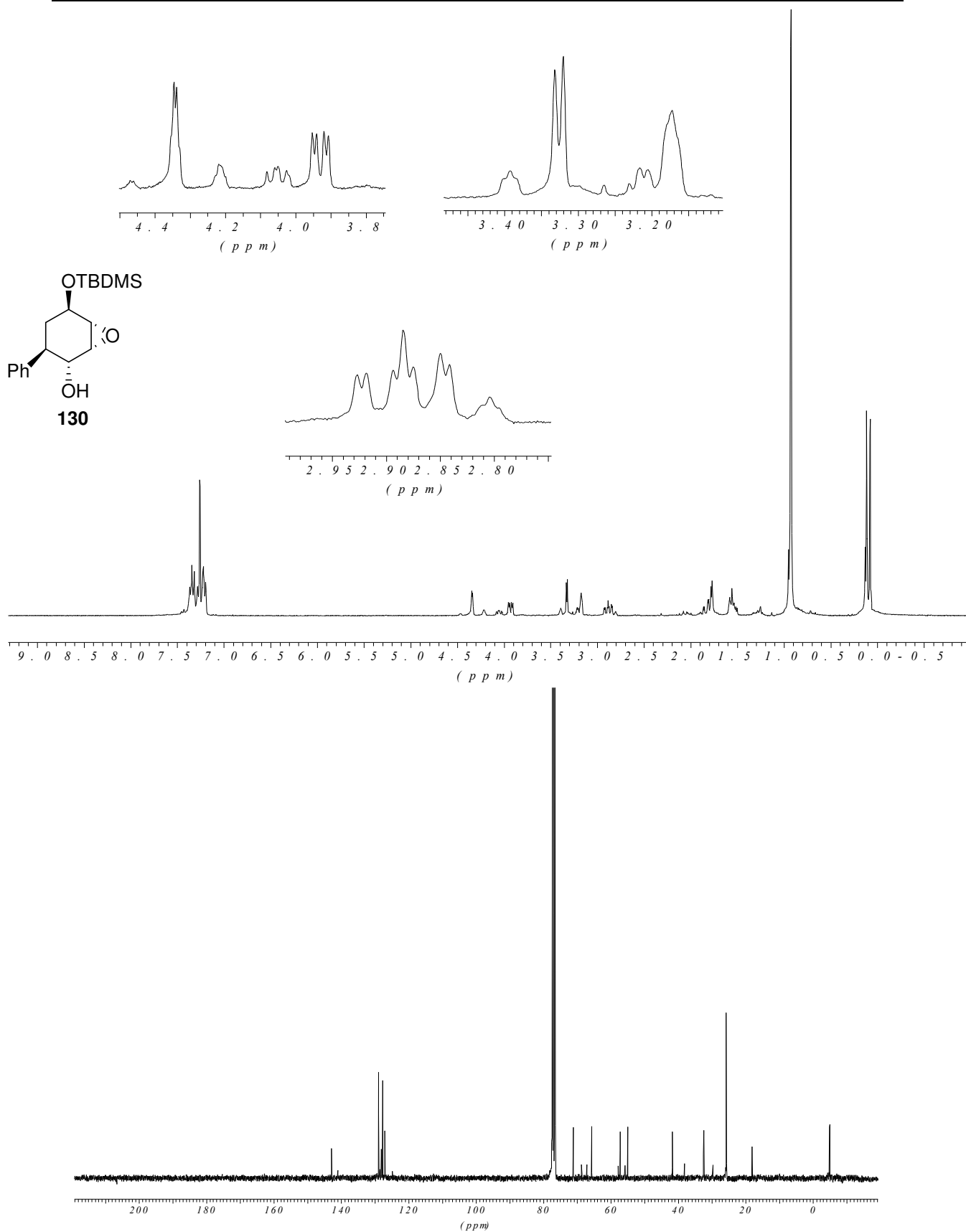


Figura 44: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto **130** em CDCl_3

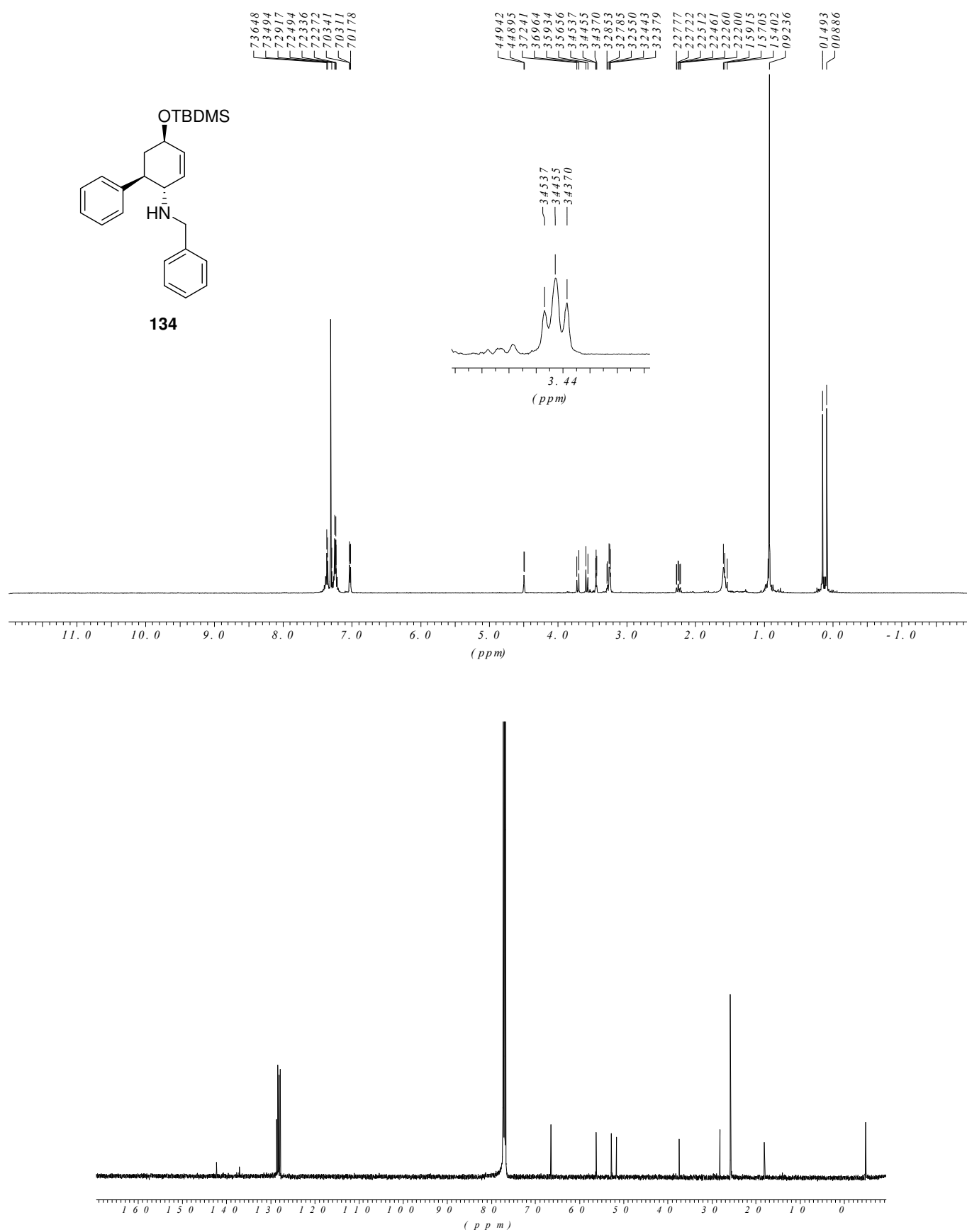


Figura 45: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto **134** em CDCl_3

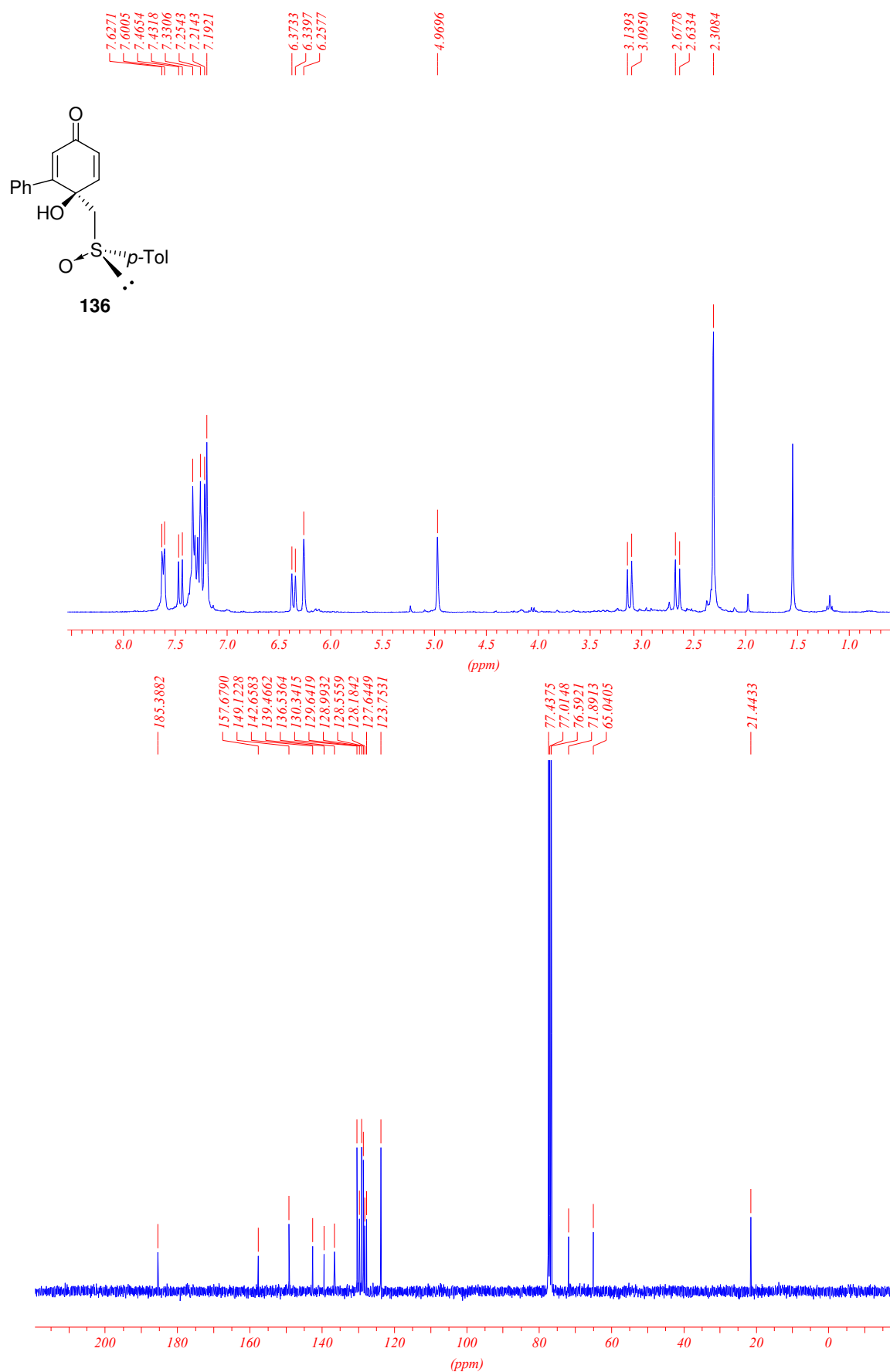


Figura 46: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto **136** em CDCl_3

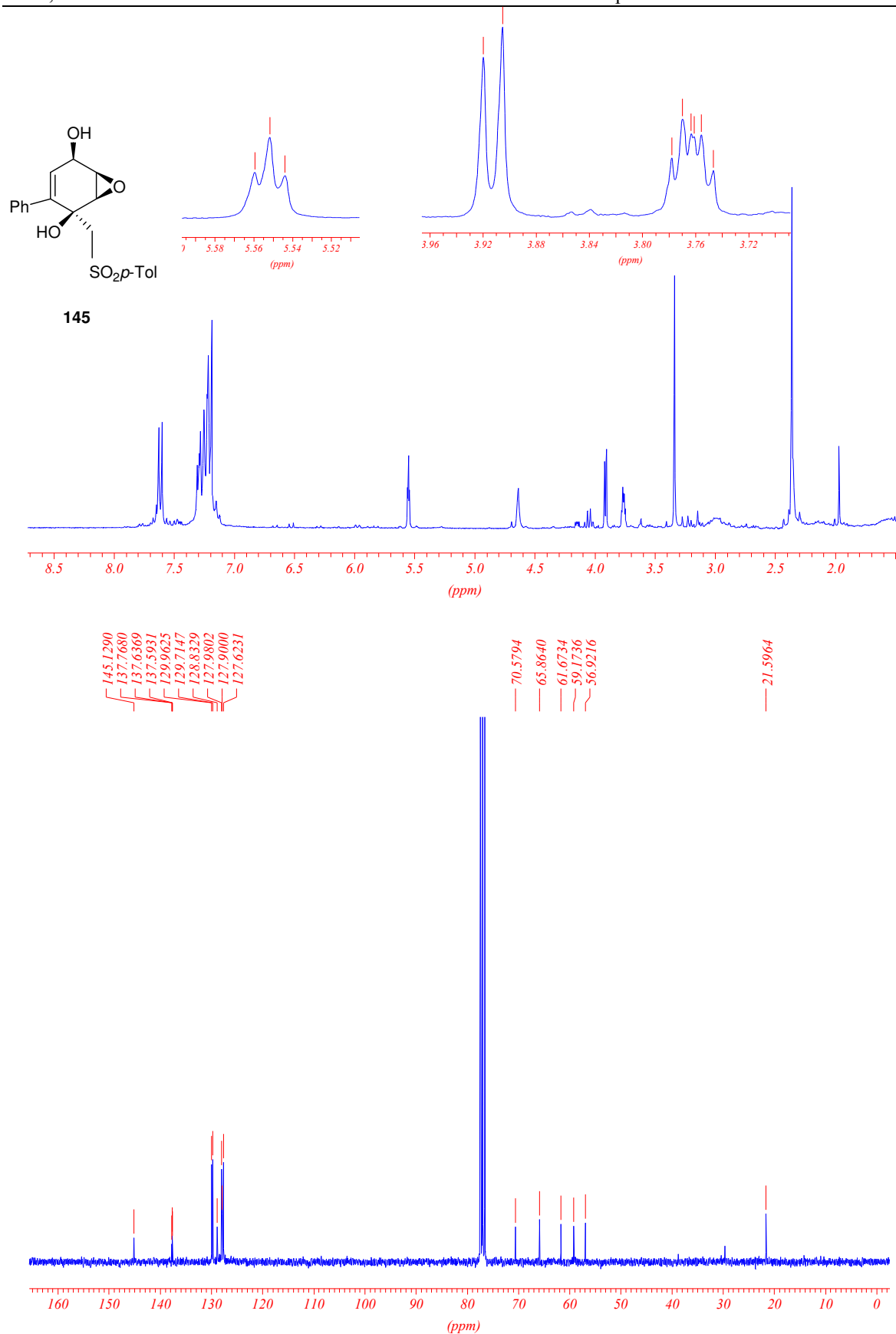


Figura 47: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto **145** em CDCl_3

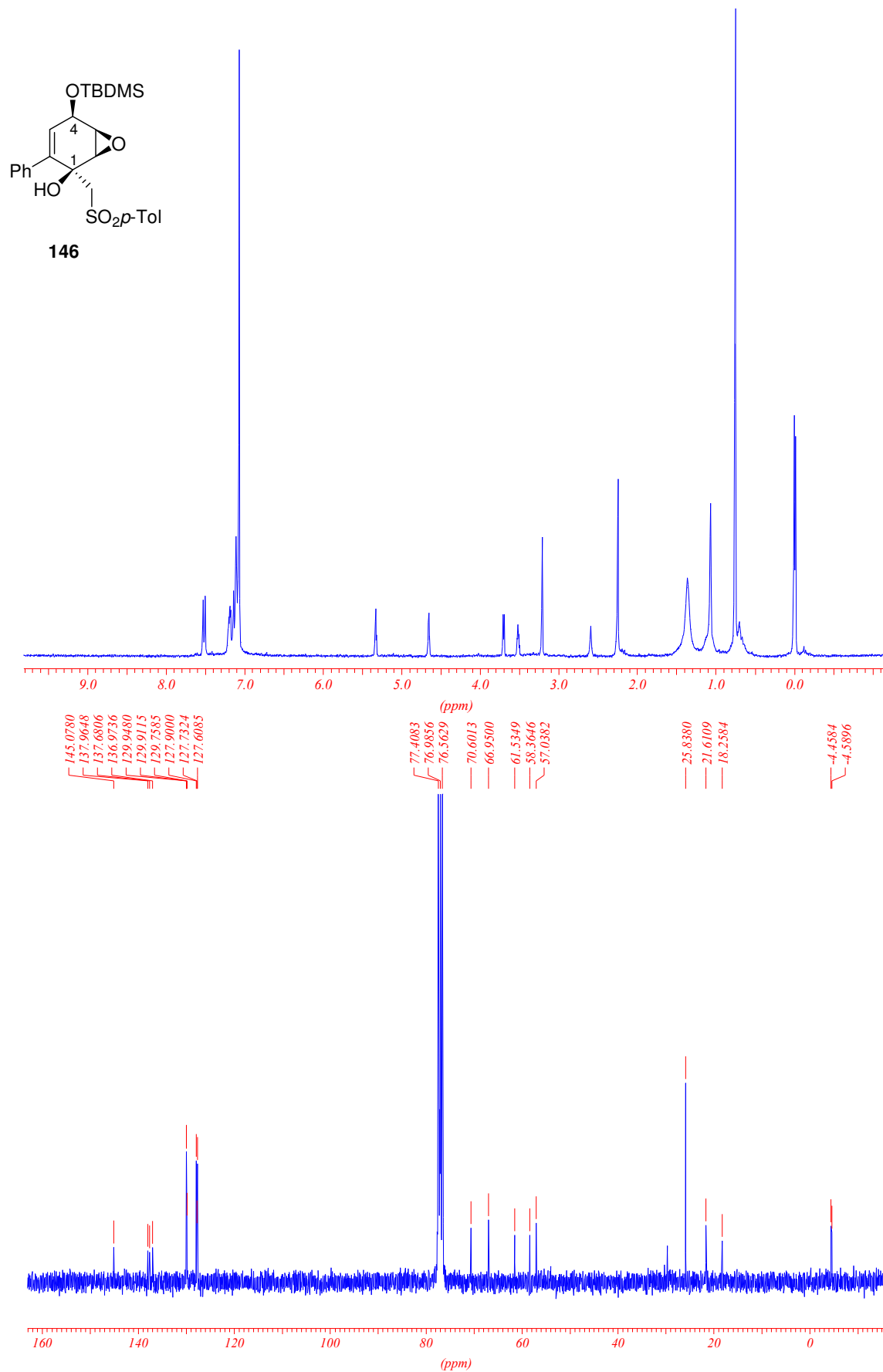
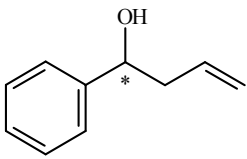
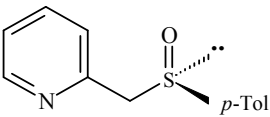
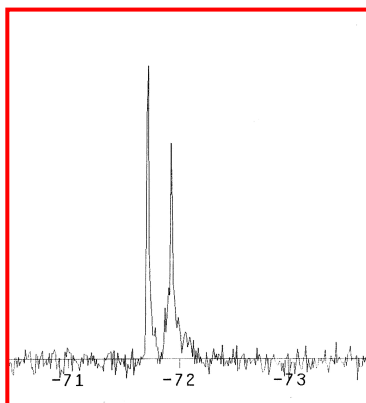
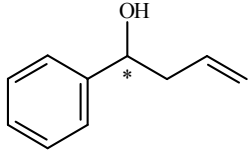
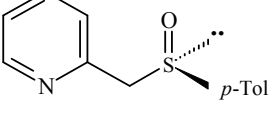


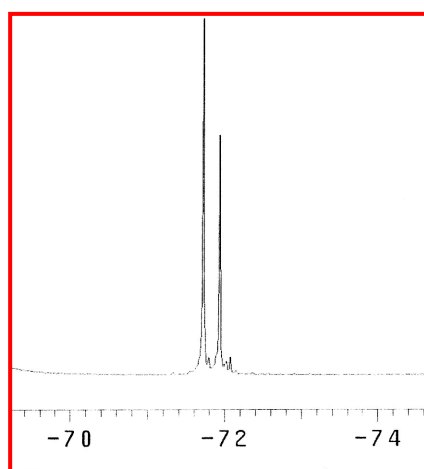
Figura 48: Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto **146** em CDCl_3

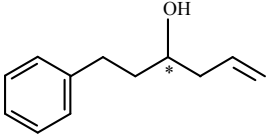
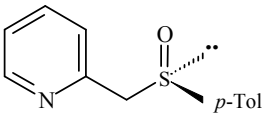
8.2- Espectros selecionados de RMN ^{19}F

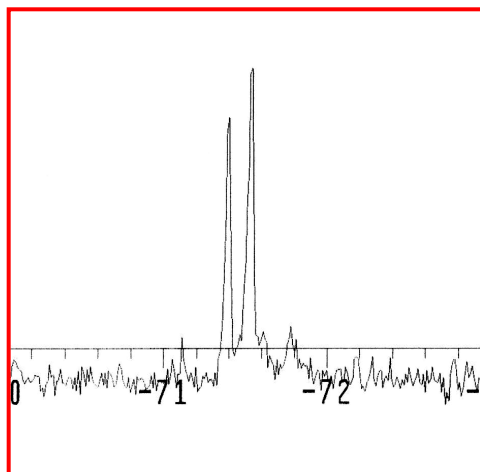
Álcool	Ligante	Solvente	ee (%)
		THF	41

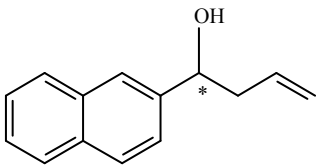
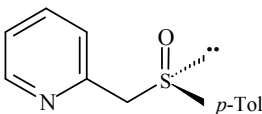


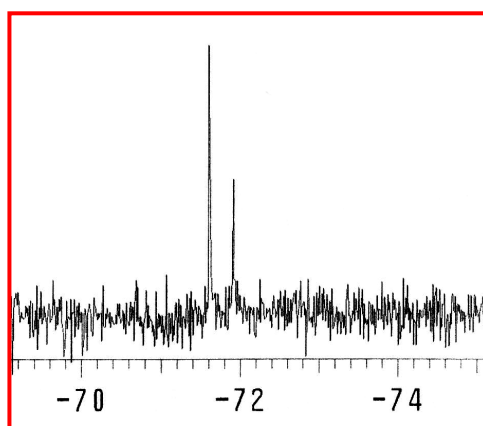
Álcool	Ligante	Solvente	ee (%)
		Tolueno	25

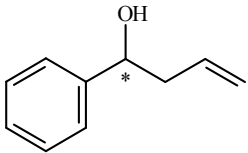
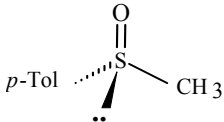


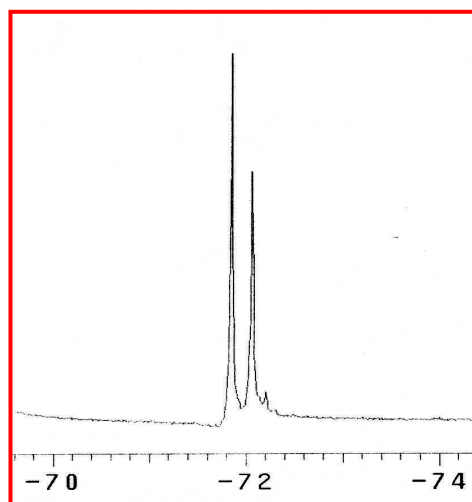
Álcool	Ligante	Solvente	<i>ee</i> (%)
		THF	26



Álcool	Ligante	Solvente	<i>ee</i> (%)
		THF	21



Álcool	Ligante	Solvente	<i>ee</i> (%)
		THF	17



8.3- Dados de raios-X

8.3.1- Dados de raios-X correspondente a (SR)-1-hidróxi-4-metóxi-1-fenil-4-[(*p*-toluilsulfinil)metil]-2,5-cicloexadienona (**116**) cristalizado em acetato de etila e hexano.

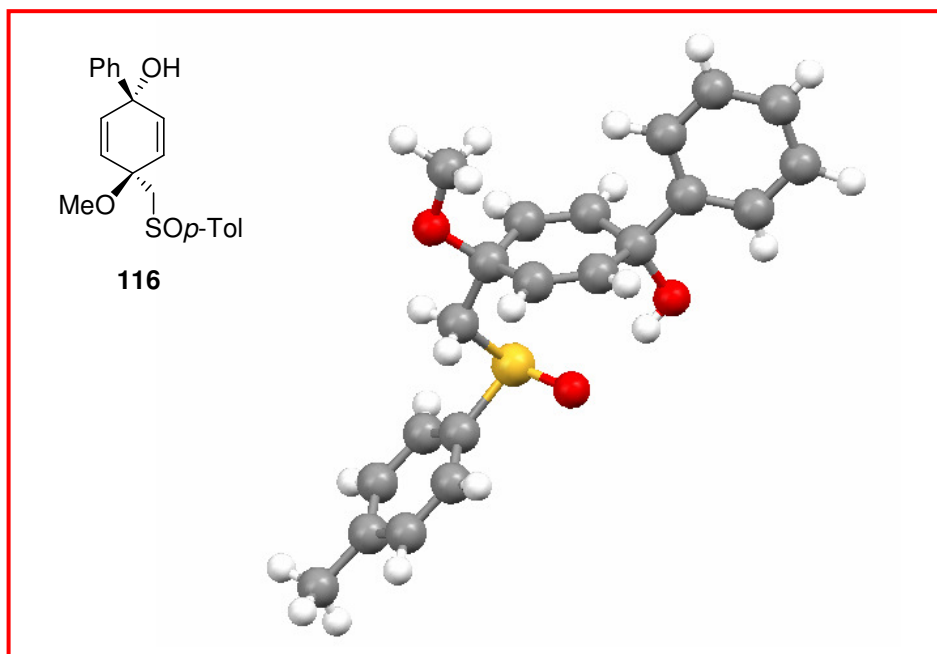


Tabela 1: Dados do cristal e refinamento da estrutura do composto **116**.

Identification code	crist2_m	
Empirical formula	C ₂₁ H ₂₂ O ₃ S	
Formula weight	354.45	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)	
Unit cell dimensions	a = 7.36750(10) Å	α = 90°.
	b = 32.5836(6) Å	β = 101.6190(10)°.
	c = 7.58820(10) Å	γ = 90°.
Volume	1784.29(5) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.319 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.745 mm ⁻¹	

F(000)	752
Crystal size	0.15 x 0.06 x 0.04 mm ³
Theta range for data collection	2.71 to 67.68°.
Index ranges	-7<= <i>h</i> <=8, -35<= <i>k</i> <=39, -9<= <i>l</i> <=9
Reflections collected	9412
Independent reflections	5024 [R(int) = 0.0466]
Completeness to theta = 67.68°	92.7 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5024 / 2 / 623
Goodness-of-fit on F ²	1.025
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0743, wR2 = 0.1870
R indices (all data)	R1 = 0.0804, wR2 = 0.1941
Absolute structure parameter	-0.01(3)
Largest diff. peak and hole	0.648 and -0.445 e.Å ⁻³
Rutina.	

Tabela 2: Coordenadas (x10⁴) e parâmetros equivalentes de deslocamento isotrópico (Å²x 10³) correspondente ao composto **116**.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	6567(2)	928(1)	1660(2)	26(1)
S(2)	3904(2)	2647(1)	4059(2)	26(1)
O(1)	6387(6)	1101(1)	-207(6)	33(1)
O(2)	5770(5)	-274(1)	921(5)	24(1)
O(3)	9139(6)	861(1)	-2001(6)	28(1)
O(4)	1865(6)	2563(1)	3608(6)	33(1)
O(5)	4318(6)	3867(1)	4145(5)	26(1)
O(6)	130(6)	2799(1)	6409(6)	30(1)
C(1)	4851(8)	1162(2)	2675(8)	25(1)
C(2)	5251(9)	1228(2)	4510(9)	28(1)
C(3)	3901(9)	1379(2)	5370(9)	31(1)
C(4)	2153(9)	1483(2)	4377(8)	29(1)
C(5)	1782(9)	1423(2)	2526(9)	31(1)
C(6)	3114(9)	1264(2)	1657(8)	29(1)

C(7)	686(10)	1648(2)	5319(11)	34(2)
C(8)	5474(8)	421(2)	1413(8)	26(1)
C(9)	6444(8)	112(2)	398(7)	21(1)
C(10)	8500(8)	141(2)	1011(7)	23(1)
C(11)	9636(8)	277(2)	-23(8)	24(1)
C(12)	8979(8)	422(2)	-1940(7)	24(1)
C(13)	6981(8)	304(2)	-2647(7)	23(1)
C(14)	5851(8)	176(2)	-1606(7)	21(1)
C(15)	6423(9)	-619(2)	44(9)	32(1)
C(16)	10191(8)	242(2)	-3151(7)	22(1)
C(17)	10499(8)	-179(2)	-3189(8)	27(1)
C(18)	11564(8)	-345(2)	-4352(8)	26(1)
C(19)	12325(8)	-88(2)	-5460(7)	25(1)
C(20)	12061(8)	329(2)	-5408(8)	24(1)
C(21)	10994(8)	492(2)	-4265(8)	23(1)
C(22)	4937(9)	2428(2)	2343(8)	28(1)
C(23)	3903(8)	2356(2)	643(8)	26(1)
C(24)	4786(9)	2211(2)	-692(8)	30(1)
C(25)	6697(9)	2148(2)	-336(8)	29(1)
C(26)	7697(9)	2216(2)	1395(9)	31(1)
C(27)	6804(9)	2355(2)	2741(8)	29(1)
C(28)	7646(10)	1998(2)	-1803(10)	35(2)
C(29)	4206(8)	3180(2)	3389(8)	22(1)
C(30)	3403(8)	3498(2)	4536(7)	22(1)
C(31)	1347(8)	3540(2)	3865(7)	22(1)
C(32)	108(8)	3432(2)	4810(8)	23(1)
C(33)	604(8)	3226(2)	6651(7)	23(1)
C(34)	2640(8)	3261(2)	7416(7)	23(1)
C(35)	3895(7)	3387(2)	6477(7)	21(1)
C(36)	3880(9)	4215(2)	5143(9)	30(1)
C(37)	-520(7)	3402(2)	7953(7)	22(1)
C(38)	-799(9)	3818(2)	8066(8)	27(1)
C(39)	-1793(9)	3980(2)	9270(8)	29(1)
C(40)	-2541(8)	3721(2)	10387(8)	26(1)
C(41)	-2255(8)	3301(2)	10297(8)	26(1)

C(42)	-1251(8)	3142(2)	9099(7)	24(1)
-------	----------	---------	---------	-------

Tabela 3: Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para o composto **116**.

S(1)-O(1)	1.506(5)
S(1)-C(1)	1.780(6)
S(1)-C(8)	1.831(7)
S(2)-O(4)	1.497(5)
S(2)-C(22)	1.784(6)
S(2)-C(29)	1.835(6)
O(2)-C(9)	1.438(7)
O(2)-C(15)	1.439(8)
O(3)-C(12)	1.437(7)
O(3)-H(3A)	0.82(10)
O(5)-C(36)	1.434(8)
O(5)-C(30)	1.438(7)
O(6)-C(33)	1.438(7)
O(6)-H(6A)	0.76(9)
C(1)-C(2)	1.381(9)
C(1)-C(6)	1.395(9)
C(2)-C(3)	1.385(9)
C(2)-H(2)	0.82(8)
C(3)-C(4)	1.397(9)
C(3)-H(3)	0.9500
C(4)-C(5)	1.390(9)
C(4)-C(7)	1.510(9)
C(5)-C(6)	1.388(9)
C(5)-H(5)	1.06(9)
C(6)-H(6)	0.97(7)
C(7)-H(7A)	0.89(8)
C(7)-H(7B)	0.98(8)
C(7)-H(7C)	1.06(8)
C(8)-C(9)	1.528(8)
C(8)-H(8A)	0.92(9)
C(8)-H(8B)	0.95(6)

C(9)-C(10)	1.495(8)
C(9)-C(14)	1.509(7)
C(10)-C(11)	1.333(9)
C(10)-H(10)	0.94(6)
C(11)-C(12)	1.513(8)
C(11)-H(11)	0.96(6)
C(12)-C(13)	1.511(8)
C(12)-C(16)	1.521(8)
C(13)-C(14)	1.326(8)
C(13)-H(13)	0.97(6)
C(14)-H(14)	1.01(6)
C(15)-H(15A)	1.07(9)
C(15)-H(15B)	1.05(7)
C(15)-H(15C)	1.02(8)
C(16)-C(21)	1.389(8)
C(16)-C(17)	1.391(9)
C(17)-C(18)	1.402(9)
C(17)-H(17)	1.02(8)
C(18)-C(19)	1.383(9)
C(18)-H(18)	0.94(2)
C(19)-C(20)	1.374(9)
C(19)-H(19)	0.92(8)
C(20)-C(21)	1.389(9)
C(20)-H(20)	1.09(8)
C(21)-H(21)	0.88(6)
C(22)-C(27)	1.368(9)
C(22)-C(23)	1.380(9)
C(23)-C(24)	1.392(9)
C(23)-H(23)	0.99(7)
C(24)-C(25)	1.395(9)
C(24)-H(24)	1.08(8)
C(25)-C(26)	1.389(10)
C(25)-C(28)	1.510(9)
C(26)-C(27)	1.396(9)
C(26)-H(26)	0.83(8)
C(27)-H(27)	0.96(6)

C(28)-H(28A)	1.03(8)
C(28)-H(28B)	0.89(11)
C(28)-H(28C)	0.86(11)
C(29)-C(30)	1.546(8)
C(29)-H(29A)	0.94(6)
C(29)-H(29B)	0.97(6)
C(30)-C(35)	1.489(7)
C(30)-C(31)	1.503(8)
C(31)-C(32)	1.317(9)
C(31)-H(31)	1.00(7)
C(32)-C(33)	1.526(8)
C(32)-H(32)	0.92(7)
C(33)-C(34)	1.500(8)
C(33)-C(37)	1.522(8)
C(34)-C(35)	1.340(8)
C(34)-H(34)	0.95(6)
C(35)-H(35)	0.98(6)
C(36)-H(36A)	1.03(6)
C(36)-H(36B)	0.92(7)
C(36)-H(36C)	1.04(6)
C(37)-C(38)	1.376(9)
C(37)-C(42)	1.398(8)
C(38)-C(39)	1.385(9)
C(38)-H(38)	0.94(8)
C(39)-C(40)	1.386(9)
C(39)-H(39)	0.97(6)
C(40)-C(41)	1.390(9)
C(40)-H(40)	1.08(7)
C(41)-C(42)	1.383(9)
C(41)-H(41)	0.94(7)
C(42)-H(42)	0.96(6)
O(1)-S(1)-C(1)	108.1(3)
O(1)-S(1)-C(8)	106.8(3)
C(1)-S(1)-C(8)	95.5(3)
O(4)-S(2)-C(22)	108.4(3)

O(4)-S(2)-C(29)	106.4(3)
C(22)-S(2)-C(29)	94.7(3)
C(9)-O(2)-C(15)	112.9(4)
C(12)-O(3)-H(3A)	108(7)
C(36)-O(5)-C(30)	112.7(4)
C(33)-O(6)-H(6A)	105(7)
C(2)-C(1)-C(6)	120.5(6)
C(2)-C(1)-S(1)	118.5(5)
C(6)-C(1)-S(1)	121.0(5)
C(1)-C(2)-C(3)	120.2(6)
C(1)-C(2)-H(2)	123(5)
C(3)-C(2)-H(2)	117(5)
C(2)-C(3)-C(4)	120.2(6)
C(2)-C(3)-H(3)	119.9
C(4)-C(3)-H(3)	119.9
C(5)-C(4)-C(3)	118.9(6)
C(5)-C(4)-C(7)	121.0(6)
C(3)-C(4)-C(7)	120.0(6)
C(6)-C(5)-C(4)	121.2(6)
C(6)-C(5)-H(5)	119(5)
C(4)-C(5)-H(5)	119(5)
C(5)-C(6)-C(1)	118.9(6)
C(5)-C(6)-H(6)	117(4)
C(1)-C(6)-H(6)	124(4)
C(4)-C(7)-H(7A)	111(5)
C(4)-C(7)-H(7B)	108(5)
H(7A)-C(7)-H(7B)	113(7)
C(4)-C(7)-H(7C)	114(4)
H(7A)-C(7)-H(7C)	98(6)
H(7B)-C(7)-H(7C)	113(6)
C(9)-C(8)-S(1)	113.8(4)
C(9)-C(8)-H(8A)	106(5)
S(1)-C(8)-H(8A)	110(5)
C(9)-C(8)-H(8B)	108(3)
S(1)-C(8)-H(8B)	104(3)
H(8A)-C(8)-H(8B)	115(6)

O(2)-C(9)-C(10)	110.8(4)
O(2)-C(9)-C(14)	110.6(4)
C(10)-C(9)-C(14)	112.0(4)
O(2)-C(9)-C(8)	102.3(4)
C(10)-C(9)-C(8)	110.4(5)
C(14)-C(9)-C(8)	110.3(5)
C(11)-C(10)-C(9)	123.7(5)
C(11)-C(10)-H(10)	122(4)
C(9)-C(10)-H(10)	114(4)
C(10)-C(11)-C(12)	123.5(5)
C(10)-C(11)-H(11)	124(3)
C(12)-C(11)-H(11)	113(3)
O(3)-C(12)-C(13)	108.8(5)
O(3)-C(12)-C(11)	109.2(5)
C(13)-C(12)-C(11)	111.2(5)
O(3)-C(12)-C(16)	107.6(4)
C(13)-C(12)-C(16)	109.7(5)
C(11)-C(12)-C(16)	110.3(5)
C(14)-C(13)-C(12)	123.6(5)
C(14)-C(13)-H(13)	124(3)
C(12)-C(13)-H(13)	112(3)
C(13)-C(14)-C(9)	123.6(5)
C(13)-C(14)-H(14)	120(3)
C(9)-C(14)-H(14)	116(3)
O(2)-C(15)-H(15A)	108(5)
O(2)-C(15)-H(15B)	111(4)
H(15A)-C(15)-H(15B)	112(6)
O(2)-C(15)-H(15C)	108(4)
H(15A)-C(15)-H(15C)	104(6)
H(15B)-C(15)-H(15C)	113(6)
C(21)-C(16)-C(17)	118.3(6)
C(21)-C(16)-C(12)	121.0(5)
C(17)-C(16)-C(12)	120.7(5)
C(16)-C(17)-C(18)	120.6(6)
C(16)-C(17)-H(17)	117(4)
C(18)-C(17)-H(17)	122(4)

C(19)-C(18)-C(17)	119.7(6)
C(19)-C(18)-H(18)	119(3)
C(17)-C(18)-H(18)	121(3)
C(20)-C(19)-C(18)	120.2(6)
C(20)-C(19)-H(19)	121(5)
C(18)-C(19)-H(19)	119(5)
C(19)-C(20)-C(21)	119.9(5)
C(19)-C(20)-H(20)	125(4)
C(21)-C(20)-H(20)	115(4)
C(20)-C(21)-C(16)	121.3(6)
C(20)-C(21)-H(21)	125(4)
C(16)-C(21)-H(21)	114(4)
C(27)-C(22)-C(23)	121.2(6)
C(27)-C(22)-S(2)	117.8(5)
C(23)-C(22)-S(2)	120.9(5)
C(22)-C(23)-C(24)	119.2(6)
C(22)-C(23)-H(23)	119(4)
C(24)-C(23)-H(23)	122(4)
C(23)-C(24)-C(25)	120.7(6)
C(23)-C(24)-H(24)	121(4)
C(25)-C(24)-H(24)	118(4)
C(26)-C(25)-C(24)	118.8(6)
C(26)-C(25)-C(28)	120.9(6)
C(24)-C(25)-C(28)	120.3(6)
C(25)-C(26)-C(27)	120.4(6)
C(25)-C(26)-H(26)	123(5)
C(27)-C(26)-H(26)	116(5)
C(22)-C(27)-C(26)	119.7(6)
C(22)-C(27)-H(27)	120(4)
C(26)-C(27)-H(27)	120(4)
C(25)-C(28)-H(28A)	113(4)
C(25)-C(28)-H(28B)	119(7)
H(28A)-C(28)-H(28B)	97(8)
C(25)-C(28)-H(28C)	110(7)
H(28A)-C(28)-H(28C)	117(8)
H(28B)-C(28)-H(28C)	100(9)

C(30)-C(29)-S(2)	113.4(4)
C(30)-C(29)-H(29A)	109(3)
S(2)-C(29)-H(29A)	105(3)
C(30)-C(29)-H(29B)	114(4)
S(2)-C(29)-H(29B)	106(4)
H(29A)-C(29)-H(29B)	108(5)
O(5)-C(30)-C(35)	112.2(4)
O(5)-C(30)-C(31)	109.7(5)
C(35)-C(30)-C(31)	112.6(5)
O(5)-C(30)-C(29)	101.3(4)
C(35)-C(30)-C(29)	110.4(5)
C(31)-C(30)-C(29)	110.1(4)
C(32)-C(31)-C(30)	123.6(5)
C(32)-C(31)-H(31)	119(4)
C(30)-C(31)-H(31)	117(4)
C(31)-C(32)-C(33)	123.4(5)
C(31)-C(32)-H(32)	123(4)
C(33)-C(32)-H(32)	113(4)
O(6)-C(33)-C(34)	108.7(5)
O(6)-C(33)-C(37)	107.3(4)
C(34)-C(33)-C(37)	110.7(4)
O(6)-C(33)-C(32)	107.5(5)
C(34)-C(33)-C(32)	111.0(5)
C(37)-C(33)-C(32)	111.6(5)
C(35)-C(34)-C(33)	124.1(5)
C(35)-C(34)-H(34)	118(4)
C(33)-C(34)-H(34)	118(4)
C(34)-C(35)-C(30)	123.0(5)
C(34)-C(35)-H(35)	122(3)
C(30)-C(35)-H(35)	115(3)
O(5)-C(36)-H(36A)	108(3)
O(5)-C(36)-H(36B)	114(4)
H(36A)-C(36)-H(36B)	104(5)
O(5)-C(36)-H(36C)	108(4)
H(36A)-C(36)-H(36C)	119(5)
H(36B)-C(36)-H(36C)	104(5)

C(38)-C(37)-C(42)	118.5(5)
C(38)-C(37)-C(33)	121.3(5)
C(42)-C(37)-C(33)	120.2(5)
C(37)-C(38)-C(39)	121.5(6)
C(37)-C(38)-H(38)	122(4)
C(39)-C(38)-H(38)	117(4)
C(38)-C(39)-C(40)	120.0(6)
C(38)-C(39)-H(39)	118(4)
C(40)-C(39)-H(39)	122(3)
C(39)-C(40)-C(41)	119.1(6)
C(39)-C(40)-H(40)	121(4)
C(41)-C(40)-H(40)	120(4)
C(42)-C(41)-C(40)	120.5(6)
C(42)-C(41)-H(41)	116(4)
C(40)-C(41)-H(41)	123(4)
C(41)-C(42)-C(37)	120.4(6)
C(41)-C(42)-H(42)	116(3)
C(37)-C(42)-H(42)	123(3)

Transformações Simétricas usadas para gerar átomos equivalentes

Tabela 4: Parâmetros de deslocamento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto **116**. O fator exponencial do deslocamento anisotrópico é dado pela expressão: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
S(1)	26(1)	22(1)	32(1)	-4(1)	13(1)	-3(1)
S(2)	35(1)	21(1)	27(1)	1(1)	15(1)	2(1)
O(1)	45(2)	21(2)	39(2)	2(2)	27(2)	2(2)
O(2)	27(2)	22(2)	27(2)	2(2)	12(2)	-1(2)
O(3)	36(2)	17(2)	37(2)	1(2)	20(2)	-2(2)
O(4)	38(2)	21(2)	45(2)	-5(2)	24(2)	-6(2)
O(5)	29(2)	24(2)	27(2)	-1(2)	12(2)	-6(2)
O(6)	37(2)	24(2)	36(2)	-6(2)	20(2)	-7(2)
C(1)	31(3)	15(3)	32(3)	-3(2)	16(2)	-2(2)
C(2)	30(3)	20(3)	36(3)	1(3)	13(3)	-3(2)

C(3)	39(3)	24(3)	34(3)	-3(3)	18(3)	-6(2)
C(4)	35(3)	18(3)	38(3)	9(3)	17(3)	2(2)
C(5)	34(3)	19(3)	42(3)	6(3)	15(3)	5(2)
C(6)	38(3)	22(3)	30(3)	1(3)	14(3)	3(2)
C(7)	45(4)	16(3)	47(4)	7(3)	26(3)	4(3)
C(8)	23(3)	33(4)	22(3)	0(3)	8(2)	-3(2)
C(9)	23(3)	17(3)	23(2)	-1(2)	8(2)	-1(2)
C(10)	27(3)	25(3)	19(2)	-3(2)	7(2)	1(2)
C(11)	21(3)	23(3)	28(3)	-4(2)	3(2)	-6(2)
C(12)	23(3)	28(3)	23(3)	-2(2)	9(2)	-3(2)
C(13)	28(3)	20(3)	21(3)	0(2)	6(2)	2(2)
C(14)	25(3)	13(3)	24(3)	-4(2)	7(2)	-1(2)
C(15)	38(4)	24(3)	36(3)	-1(3)	16(3)	-4(2)
C(16)	20(3)	24(3)	22(2)	-1(2)	5(2)	-3(2)
C(17)	26(3)	30(3)	26(3)	1(3)	8(2)	-2(2)
C(18)	26(3)	23(3)	30(3)	-2(3)	6(2)	1(2)
C(19)	19(3)	36(4)	22(2)	-4(3)	6(2)	2(2)
C(20)	22(3)	29(3)	21(2)	0(2)	5(2)	-2(2)
C(21)	25(3)	18(3)	26(3)	-2(3)	6(2)	-2(2)
C(22)	37(3)	17(3)	33(3)	0(3)	17(3)	0(2)
C(23)	31(3)	16(3)	35(3)	0(3)	16(3)	-1(2)
C(24)	44(3)	19(3)	30(3)	-7(3)	15(3)	-4(2)
C(25)	46(4)	10(3)	34(3)	0(3)	19(3)	0(2)
C(26)	29(3)	28(3)	40(3)	2(3)	15(3)	4(2)
C(27)	31(3)	28(3)	31(3)	2(3)	11(3)	3(2)
C(28)	42(4)	28(4)	42(4)	-5(3)	25(3)	-2(3)
C(29)	25(3)	18(3)	27(3)	3(2)	13(2)	-5(2)
C(30)	26(3)	17(3)	23(3)	-5(2)	7(2)	-6(2)
C(31)	25(3)	23(3)	18(2)	-1(2)	2(2)	-3(2)
C(32)	20(3)	27(3)	23(3)	-3(2)	3(2)	-1(2)
C(33)	30(3)	17(3)	24(2)	0(2)	11(2)	-3(2)
C(34)	31(3)	18(3)	21(2)	2(2)	8(2)	5(2)
C(35)	19(3)	21(3)	23(2)	-2(2)	3(2)	-3(2)
C(36)	39(3)	19(3)	34(3)	-1(3)	15(3)	-3(2)
C(37)	18(2)	26(3)	23(2)	-1(2)	6(2)	0(2)
C(38)	32(3)	26(3)	25(3)	0(3)	7(3)	-2(2)

C(39)	31(3)	27(4)	27(3)	-5(3)	4(3)	6(2)
C(40)	20(3)	36(4)	23(2)	-2(3)	4(2)	5(2)
C(41)	22(3)	35(4)	23(3)	2(3)	6(2)	-2(2)
C(42)	29(3)	22(3)	21(3)	3(2)	7(2)	-1(2)

Tabela 5: Coordenadas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) dos átomos de hidrogênio correspondente ao composto **116**.

	x	y	z	U(eq)
H(3)	4164	1412	6640	37
H(2)	6250(110)	1170(20)	5150(100)	32(19)
H(3A)	8330(140)	960(30)	-1550(130)	60(30)
H(5)	430(130)	1490(30)	1770(120)	60(30)
H(6)	2790(90)	1240(20)	360(90)	26(16)
H(6A)	500(130)	2730(30)	5580(120)	50(30)
H(7A)	720(90)	1920(20)	5350(100)	28(18)
H(7B)	860(110)	1520(30)	6510(110)	40(20)
H(7C)	-680(110)	1610(20)	4570(100)	34(18)
H(8A)	4280(130)	440(30)	770(120)	50(20)
H(8B)	5580(80)	326(17)	2610(80)	6(12)
H(10)	8930(80)	80(18)	2230(80)	12(13)
H(11)	10950(90)	296(18)	370(80)	14(14)
H(13)	6630(80)	331(17)	-3940(80)	10(13)
H(14)	4480(80)	147(17)	-2120(70)	9(13)
H(15A)	6160(120)	-890(30)	750(120)	60(30)
H(15B)	5790(100)	-630(20)	-1320(100)	33(19)
H(15C)	7830(110)	-600(20)	250(100)	37(19)
H(17)	9880(100)	-360(20)	-2380(100)	35(19)
H(18)	11790(70)	-629(7)	-4380(70)	1(11)
H(19)	13080(110)	-200(20)	-6160(100)	40(20)
H(20)	12540(120)	550(30)	-6290(110)	50(20)
H(21)	10800(70)	757(19)	-4140(70)	8(13)
H(23)	2540(100)	2390(20)	430(90)	28(17)

H(24)	4050(110)	2180(20)	-2070(110)	50(20)
H(26)	8830(110)	2180(20)	1700(100)	33(19)
H(27)	7490(80)	2399(18)	3940(80)	12(14)
H(28A)	6860(100)	2040(20)	-3070(100)	33(18)
H(28B)	7830(150)	1730(40)	-1900(150)	80(30)
H(28C)	8770(150)	2080(30)	-1600(130)	60(30)
H(29A)	5500(80)	3218(17)	3540(70)	9(13)
H(29B)	3690(80)	3195(19)	2110(80)	18(14)
H(31)	930(90)	3630(20)	2590(90)	28(17)
H(32)	-1150(90)	3457(18)	4390(80)	14(14)
H(34)	3070(90)	3190(20)	8650(90)	21(15)
H(35)	5220(80)	3396(17)	7020(70)	9(13)
H(36A)	2480(90)	4209(19)	5110(80)	17(14)
H(36B)	4070(80)	4460(20)	4630(80)	14(14)
H(36C)	4790(90)	4220(20)	6390(90)	22(15)
H(38)	-330(100)	4010(20)	7320(90)	30(18)
H(39)	-1830(80)	4276(19)	9390(80)	11(13)
H(40)	-3350(100)	3840(20)	11320(100)	34(19)
H(41)	-2640(80)	3110(20)	11080(80)	18(15)
H(42)	-1140(70)	2848(18)	9070(70)	3(12)

Tabela 6: Ângulos de Torsão [°] para o composto **116**.

O(1)-S(1)-C(1)-C(2)	-147.3(5)
C(8)-S(1)-C(1)-C(2)	103.1(5)
O(1)-S(1)-C(1)-C(6)	35.1(6)
C(8)-S(1)-C(1)-C(6)	-74.6(5)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	3.0(9)
S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-174.7(5)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-3.0(9)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	1.6(9)
C(2)-C(3)-C(4)-C(7)	-179.8(6)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.2(9)
C(7)-C(4)-C(5)-C(6)	-178.8(6)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	0.2(9)

C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-1.6(9)
S(1)-C(1)-C(6)-C(5)	176.0(5)
O(1)-S(1)-C(8)-C(9)	64.1(5)
C(1)-S(1)-C(8)-C(9)	174.8(4)
C(15)-O(2)-C(9)-C(10)	-65.5(6)
C(15)-O(2)-C(9)-C(14)	59.3(6)
C(15)-O(2)-C(9)-C(8)	176.8(5)
S(1)-C(8)-C(9)-O(2)	160.9(4)
S(1)-C(8)-C(9)-C(10)	43.0(6)
S(1)-C(8)-C(9)-C(14)	-81.4(5)
O(2)-C(9)-C(10)-C(11)	134.9(6)
C(14)-C(9)-C(10)-C(11)	10.9(8)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-112.5(6)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	0.6(9)
C(10)-C(11)-C(12)-O(3)	107.2(6)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-12.8(8)
C(10)-C(11)-C(12)-C(16)	-134.8(6)
O(3)-C(12)-C(13)-C(14)	-106.3(6)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	14.1(8)
C(16)-C(12)-C(13)-C(14)	136.4(6)
C(12)-C(13)-C(14)-C(9)	-3.0(9)
O(2)-C(9)-C(14)-C(13)	-133.8(6)
C(10)-C(9)-C(14)-C(13)	-9.7(8)
C(8)-C(9)-C(14)-C(13)	113.7(6)
O(3)-C(12)-C(16)-C(21)	-9.1(7)
C(13)-C(12)-C(16)-C(21)	109.0(6)
C(11)-C(12)-C(16)-C(21)	-128.1(6)
O(3)-C(12)-C(16)-C(17)	171.9(5)
C(13)-C(12)-C(16)-C(17)	-70.0(7)
C(11)-C(12)-C(16)-C(17)	52.9(7)
C(21)-C(16)-C(17)-C(18)	-1.3(8)
C(12)-C(16)-C(17)-C(18)	177.8(5)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	0.5(9)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	0.9(8)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-1.4(8)
C(19)-C(20)-C(21)-C(16)	0.5(8)

C(17)-C(16)-C(21)-C(20)	0.8(8)
C(12)-C(16)-C(21)-C(20)	-178.3(5)
O(4)-S(2)-C(22)-C(27)	-159.9(5)
C(29)-S(2)-C(22)-C(27)	91.0(5)
O(4)-S(2)-C(22)-C(23)	23.4(6)
C(29)-S(2)-C(22)-C(23)	-85.6(5)
C(27)-C(22)-C(23)-C(24)	-0.9(9)
S(2)-C(22)-C(23)-C(24)	175.7(4)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-1.4(9)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	2.5(9)
C(23)-C(24)-C(25)-C(28)	-178.9(6)
C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-1.3(9)
C(28)-C(25)-C(26)-C(27)	-179.9(6)
C(23)-C(22)-C(27)-C(26)	2.0(9)
S(2)-C(22)-C(27)-C(26)	-174.6(5)
C(25)-C(26)-C(27)-C(22)	-0.9(10)
O(4)-S(2)-C(29)-C(30)	67.3(4)
C(22)-S(2)-C(29)-C(30)	178.0(4)
C(36)-O(5)-C(30)-C(35)	-59.1(6)
C(36)-O(5)-C(30)-C(31)	66.9(6)
C(36)-O(5)-C(30)-C(29)	-176.8(4)
S(2)-C(29)-C(30)-O(5)	162.5(4)
S(2)-C(29)-C(30)-C(35)	43.5(5)
S(2)-C(29)-C(30)-C(31)	-81.5(5)
O(5)-C(30)-C(31)-C(32)	-135.0(6)
C(35)-C(30)-C(31)-C(32)	-9.3(8)
C(29)-C(30)-C(31)-C(32)	114.4(6)
C(30)-C(31)-C(32)-C(33)	-4.0(9)
C(31)-C(32)-C(33)-O(6)	-104.6(6)
C(31)-C(32)-C(33)-C(34)	14.1(8)
C(31)-C(32)-C(33)-C(37)	138.0(6)
O(6)-C(33)-C(34)-C(35)	106.7(6)
C(37)-C(33)-C(34)-C(35)	-135.7(6)
C(32)-C(33)-C(34)-C(35)	-11.3(8)
C(33)-C(34)-C(35)-C(30)	-1.5(9)
O(5)-C(30)-C(35)-C(34)	136.5(6)

C(31)-C(30)-C(35)-C(34)	12.1(8)
C(29)-C(30)-C(35)-C(34)	-111.4(6)
O(6)-C(33)-C(37)-C(38)	-161.0(5)
C(34)-C(33)-C(37)-C(38)	80.6(7)
C(32)-C(33)-C(37)-C(38)	-43.5(7)
O(6)-C(33)-C(37)-C(42)	20.8(7)
C(34)-C(33)-C(37)-C(42)	-97.6(6)
C(32)-C(33)-C(37)-C(42)	138.3(5)
C(42)-C(37)-C(38)-C(39)	-0.6(9)
C(33)-C(37)-C(38)-C(39)	-178.9(5)
C(37)-C(38)-C(39)-C(40)	-0.4(9)
C(38)-C(39)-C(40)-C(41)	1.0(8)
C(39)-C(40)-C(41)-C(42)	-0.5(8)
C(40)-C(41)-C(42)-C(37)	-0.4(8)
C(38)-C(37)-C(42)-C(41)	1.0(8)
C(33)-C(37)-C(42)-C(41)	179.3(5)

Transformações Simétricas usadas para gerar átomos equivalentes

Tabela 7: Ligações de Hidrogênio para o composto **116** [Å e °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(6)-H(6A)...O(4)	0.76(9)	2.05(10)	2.800(6)	171(9)
O(3)-H(3A)...O(1)	0.82(10)	1.97(10)	2.773(6)	169(10)

Transformações Simétricas usadas para gerar átomos equivalentes

8.3.2- Dados de raios-X correspondente a (1*R*,4*R*,6*R*)-6-fenil-[(*p*-toluilsulfonil)metil]-2-cicloexeno-1,4-diol (**122**) cristalizado em pentano e acetato de etila.

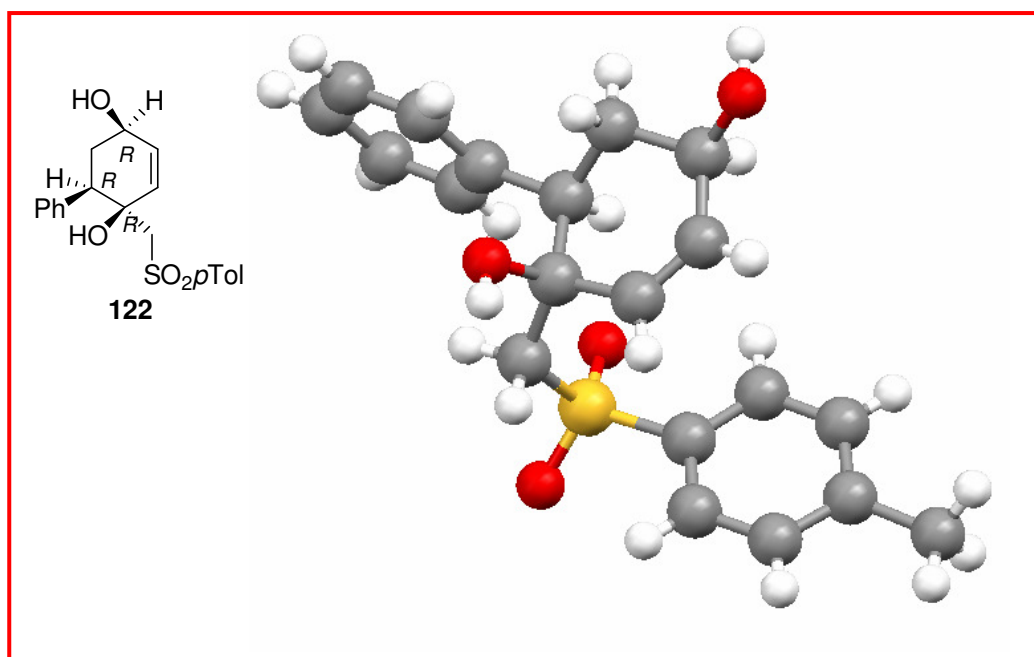


Tabela 1: Dados do cristal e refinamento da estrutura do composto **122**.

Identification code	crist2_m	
Empirical formula	C ₂₀ H ₂₂ O ₄ S	
Formula weight	358.44	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)	
Unit cell dimensions	a = 9.7463(2) Å	α = 90°.
	b = 9.6804(2) Å	β = 92.5600(10)°.
	c = 19.1212(4) Å	γ = 90°.
Volume	1802.25(6) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.321 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.775 mm ⁻¹	
F(000)	760	
Crystal size	0.30 x 0.24 x 0.08 mm ³	
Theta range for data collection	2.31 to 70.05°.	

Index ranges	-11<=h<=11, -11<=k<=10, -21<=l<=22
Reflections collected	10435
Independent reflections	5521 [R(int) = 0.0404]
Completeness to theta = 70.05°	95.2 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5521 / 1 / 453
Goodness-of-fit on F ²	1.040
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0484, wR2 = 0.1164
R indices (all data)	R1 = 0.0544, wR2 = 0.1230
Absolute structure parameter	-0.028(17)
Largest diff. peak and hole	0.372 and -0.243 e.Å ⁻³

Tabela 2: Coordenadas ($\times 10^4$) e parâmetros equivalentes de deslocamento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondente ao composto **122**.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	6602(1)	10195(1)	5007(1)	27(1)
S(2)	8350(1)	4958(1)	419(1)	24(1)
O(1)	6642(3)	11674(3)	4909(1)	36(1)
O(2)	5362(2)	9483(3)	4796(1)	33(1)
O(3)	9464(2)	7856(2)	4073(1)	27(1)
O(4)	8110(3)	4015(3)	5489(1)	36(1)
O(5)	8231(2)	6430(3)	522(1)	31(1)
O(6)	9521(2)	4275(3)	742(1)	33(1)
O(7)	5153(2)	2606(2)	1013(1)	26(1)
O(8)	6879(3)	-1295(3)	-137(1)	34(1)
C(1)	6962(3)	9851(3)	5901(2)	26(1)
C(2)	8026(3)	10550(4)	6251(2)	29(1)
C(3)	8261(3)	10313(4)	6962(2)	32(1)
C(4)	7438(4)	9401(4)	7326(2)	33(1)
C(5)	6371(4)	8734(4)	6955(2)	36(1)
C(6)	6131(3)	8933(4)	6250(2)	31(1)
C(7)	7692(4)	9156(5)	8098(2)	45(1)

C(8)	7995(3)	9532(3)	4527(2)	26(1)
C(9)	8385(3)	7989(3)	4555(2)	24(1)
C(10)	8949(3)	7580(4)	5277(2)	26(1)
C(11)	8665(3)	6411(4)	5593(2)	28(1)
C(12)	7673(3)	5375(3)	5280(2)	28(1)
C(13)	7561(3)	5527(3)	4491(2)	26(1)
C(14)	7198(3)	7028(3)	4302(2)	24(1)
C(15)	6753(4)	7180(4)	3532(2)	30(1)
C(16)	5443(4)	7646(4)	3341(2)	40(1)
C(17)	4989(5)	7720(5)	2642(2)	54(1)
C(18)	5852(6)	7331(5)	2125(2)	58(1)
C(19)	7150(5)	6860(5)	2300(2)	55(1)
C(20)	7612(4)	6770(5)	3000(2)	43(1)
C(21)	8360(3)	4654(3)	-493(2)	24(1)
C(22)	7523(4)	5417(4)	-944(2)	34(1)
C(23)	7640(5)	5257(4)	-1657(2)	44(1)
C(24)	8601(5)	4351(4)	-1920(2)	43(1)
C(25)	9388(4)	3558(4)	-1455(2)	40(1)
C(26)	9272(4)	3691(4)	-741(2)	32(1)
C(27)	8807(8)	4273(6)	-2695(2)	77(2)
C(28)	6807(3)	4273(3)	749(2)	24(1)
C(29)	6439(3)	2730(3)	678(2)	23(1)
C(30)	6231(3)	2314(4)	-86(2)	27(1)
C(31)	6617(3)	1111(4)	-338(2)	29(1)
C(32)	7359(3)	31(4)	92(2)	27(1)
C(33)	7140(3)	250(3)	866(2)	25(1)
C(34)	7469(3)	1755(3)	1069(2)	24(1)
C(35)	7540(3)	1970(3)	1860(2)	26(1)
C(36)	8600(4)	2739(4)	2175(2)	39(1)
C(37)	8696(5)	2919(5)	2894(2)	48(1)
C(38)	7733(5)	2351(4)	3313(2)	42(1)
C(39)	6678(4)	1573(4)	3005(2)	34(1)
C(40)	6589(3)	1381(4)	2290(2)	32(1)

Tabela 3: Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para o composto **122**.

S(1)-O(2)	1.434(3)
S(1)-O(1)	1.445(3)
S(1)-C(1)	1.761(3)
S(1)-C(8)	1.791(3)
S(2)-O(6)	1.434(3)
S(2)-O(5)	1.444(3)
S(2)-C(21)	1.770(3)
S(2)-C(28)	1.784(3)
O(3)-C(9)	1.434(3)
O(3)-H(3)	0.8400
O(4)-C(12)	1.435(4)
O(4)-H(4)	0.8400
O(7)-C(29)	1.437(3)
O(7)-H(7)	0.8400
O(8)-C(32)	1.429(4)
O(8)-H(8)	0.8400
C(1)-C(2)	1.385(5)
C(1)-C(6)	1.393(5)
C(2)-C(3)	1.386(5)
C(2)-H(2)	0.9500
C(3)-C(4)	1.399(5)
C(3)-H(3A)	0.9500
C(4)-C(5)	1.392(5)
C(4)-C(7)	1.503(5)
C(5)-C(6)	1.372(5)
C(5)-H(5)	0.9500
C(6)-H(6)	0.9500
C(7)-H(7A)	0.9800
C(7)-H(7B)	0.9800
C(7)-H(7C)	0.9800
C(8)-C(9)	1.541(5)
C(8)-H(8A)	0.9900
C(8)-H(8B)	0.9900
C(9)-C(10)	1.516(4)

C(9)-C(14)	1.545(4)
C(10)-C(11)	1.318(5)
C(10)-H(10)	0.9500
C(11)-C(12)	1.499(5)
C(11)-H(11)	0.9500
C(12)-C(13)	1.515(4)
C(12)-H(12)	1.0000
C(13)-C(14)	1.534(5)
C(13)-H(13A)	0.9900
C(13)-H(13B)	0.9900
C(14)-C(15)	1.523(4)
C(14)-H(14)	1.0000
C(15)-C(16)	1.388(5)
C(15)-C(20)	1.403(5)
C(16)-C(17)	1.392(5)
C(16)-H(16)	0.9500
C(17)-C(18)	1.379(8)
C(17)-H(17)	0.9500
C(18)-C(19)	1.372(8)
C(18)-H(18)	0.9500
C(19)-C(20)	1.397(6)
C(19)-H(19)	0.9500
C(20)-H(20)	0.9500
C(21)-C(22)	1.376(5)
C(21)-C(26)	1.386(5)
C(22)-C(23)	1.381(5)
C(22)-H(22)	0.9500
C(23)-C(24)	1.394(6)
C(23)-H(23)	0.9500
C(24)-C(25)	1.381(6)
C(24)-C(27)	1.506(5)
C(25)-C(26)	1.382(5)
C(25)-H(25)	0.9500
C(26)-H(26)	0.9500
C(27)-H(27A)	0.9800
C(27)-H(27B)	0.9800

C(27)-H(27C)	0.9800
C(28)-C(29)	1.540(5)
C(28)-H(28A)	0.9900
C(28)-H(28B)	0.9900
C(29)-C(30)	1.521(4)
C(29)-C(34)	1.545(4)
C(30)-C(31)	1.322(5)
C(30)-H(30)	0.9500
C(31)-C(32)	1.496(5)
C(31)-H(31)	0.9500
C(32)-C(33)	1.520(4)
C(32)-H(32)	1.0000
C(33)-C(34)	1.538(5)
C(33)-H(33A)	0.9900
C(33)-H(33B)	0.9900
C(34)-C(35)	1.525(4)
C(34)-H(34)	1.0000
C(35)-C(40)	1.389(5)
C(35)-C(36)	1.389(5)
C(36)-C(37)	1.385(5)
C(36)-H(36)	0.9500
C(37)-C(38)	1.375(6)
C(37)-H(37)	0.9500
C(38)-C(39)	1.384(6)
C(38)-H(38)	0.9500
C(39)-C(40)	1.380(5)
C(39)-H(39)	0.9500
C(40)-H(40)	0.9500
O(2)-S(1)-O(1)	117.80(15)
O(2)-S(1)-C(1)	108.19(15)
O(1)-S(1)-C(1)	107.95(15)
O(2)-S(1)-C(8)	109.38(15)
O(1)-S(1)-C(8)	105.24(15)
C(1)-S(1)-C(8)	107.89(14)
O(6)-S(2)-O(5)	117.64(15)

O(6)-S(2)-C(21)	107.93(15)
O(5)-S(2)-C(21)	107.59(14)
O(6)-S(2)-C(28)	110.11(14)
O(5)-S(2)-C(28)	104.15(14)
C(21)-S(2)-C(28)	109.16(14)
C(9)-O(3)-H(3)	109.5
C(12)-O(4)-H(4)	109.5
C(29)-O(7)-H(7)	109.5
C(32)-O(8)-H(8)	109.5
C(2)-C(1)-C(6)	121.2(3)
C(2)-C(1)-S(1)	119.3(2)
C(6)-C(1)-S(1)	119.4(3)
C(1)-C(2)-C(3)	118.7(3)
C(1)-C(2)-H(2)	120.6
C(3)-C(2)-H(2)	120.6
C(2)-C(3)-C(4)	121.3(3)
C(2)-C(3)-H(3A)	119.4
C(4)-C(3)-H(3A)	119.4
C(5)-C(4)-C(3)	118.1(3)
C(5)-C(4)-C(7)	120.9(3)
C(3)-C(4)-C(7)	121.1(3)
C(6)-C(5)-C(4)	121.8(3)
C(6)-C(5)-H(5)	119.1
C(4)-C(5)-H(5)	119.1
C(5)-C(6)-C(1)	118.9(3)
C(5)-C(6)-H(6)	120.6
C(1)-C(6)-H(6)	120.6
C(4)-C(7)-H(7A)	109.5
C(4)-C(7)-H(7B)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
C(4)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5
C(9)-C(8)-S(1)	121.4(2)
C(9)-C(8)-H(8A)	107.0
S(1)-C(8)-H(8A)	107.0

C(9)-C(8)-H(8B)	107.0
S(1)-C(8)-H(8B)	107.0
H(8A)-C(8)-H(8B)	106.7
O(3)-C(9)-C(10)	108.4(2)
O(3)-C(9)-C(8)	104.5(2)
C(10)-C(9)-C(8)	111.3(3)
O(3)-C(9)-C(14)	107.8(2)
C(10)-C(9)-C(14)	111.4(3)
C(8)-C(9)-C(14)	113.1(3)
C(11)-C(10)-C(9)	124.5(3)
C(11)-C(10)-H(10)	117.8
C(9)-C(10)-H(10)	117.8
C(10)-C(11)-C(12)	122.5(3)
C(10)-C(11)-H(11)	118.8
C(12)-C(11)-H(11)	118.8
O(4)-C(12)-C(11)	109.0(3)
O(4)-C(12)-C(13)	112.0(3)
C(11)-C(12)-C(13)	110.4(3)
O(4)-C(12)-H(12)	108.5
C(11)-C(12)-H(12)	108.5
C(13)-C(12)-H(12)	108.5
C(12)-C(13)-C(14)	109.4(3)
C(12)-C(13)-H(13A)	109.8
C(14)-C(13)-H(13A)	109.8
C(12)-C(13)-H(13B)	109.8
C(14)-C(13)-H(13B)	109.8
H(13A)-C(13)-H(13B)	108.2
C(15)-C(14)-C(13)	111.8(3)
C(15)-C(14)-C(9)	114.9(3)
C(13)-C(14)-C(9)	109.6(3)
C(15)-C(14)-H(14)	106.7
C(13)-C(14)-H(14)	106.7
C(9)-C(14)-H(14)	106.7
C(16)-C(15)-C(20)	118.3(3)
C(16)-C(15)-C(14)	120.3(3)
C(20)-C(15)-C(14)	121.3(3)

C(15)-C(16)-C(17)	121.2(4)
C(15)-C(16)-H(16)	119.4
C(17)-C(16)-H(16)	119.4
C(18)-C(17)-C(16)	119.8(4)
C(18)-C(17)-H(17)	120.1
C(16)-C(17)-H(17)	120.1
C(19)-C(18)-C(17)	120.1(4)
C(19)-C(18)-H(18)	119.9
C(17)-C(18)-H(18)	119.9
C(18)-C(19)-C(20)	120.6(4)
C(18)-C(19)-H(19)	119.7
C(20)-C(19)-H(19)	119.7
C(19)-C(20)-C(15)	120.0(4)
C(19)-C(20)-H(20)	120.0
C(15)-C(20)-H(20)	120.0
C(22)-C(21)-C(26)	121.2(3)
C(22)-C(21)-S(2)	119.9(2)
C(26)-C(21)-S(2)	118.7(2)
C(21)-C(22)-C(23)	119.0(3)
C(21)-C(22)-H(22)	120.5
C(23)-C(22)-H(22)	120.5
C(22)-C(23)-C(24)	120.9(4)
C(22)-C(23)-H(23)	119.5
C(24)-C(23)-H(23)	119.5
C(25)-C(24)-C(23)	118.7(3)
C(25)-C(24)-C(27)	120.7(4)
C(23)-C(24)-C(27)	120.6(4)
C(24)-C(25)-C(26)	121.1(4)
C(24)-C(25)-H(25)	119.4
C(26)-C(25)-H(25)	119.4
C(25)-C(26)-C(21)	118.9(3)
C(25)-C(26)-H(26)	120.6
C(21)-C(26)-H(26)	120.6
C(24)-C(27)-H(27A)	109.5
C(24)-C(27)-H(27B)	109.5
H(27A)-C(27)-H(27B)	109.5

C(24)-C(27)-H(27C)	109.5
H(27A)-C(27)-H(27C)	109.5
H(27B)-C(27)-H(27C)	109.5
C(29)-C(28)-S(2)	121.7(2)
C(29)-C(28)-H(28A)	106.9
S(2)-C(28)-H(28A)	106.9
C(29)-C(28)-H(28B)	106.9
S(2)-C(28)-H(28B)	106.9
H(28A)-C(28)-H(28B)	106.7
O(7)-C(29)-C(30)	108.9(2)
O(7)-C(29)-C(28)	104.3(2)
C(30)-C(29)-C(28)	111.2(3)
O(7)-C(29)-C(34)	107.1(2)
C(30)-C(29)-C(34)	111.0(3)
C(28)-C(29)-C(34)	114.0(2)
C(31)-C(30)-C(29)	123.8(3)
C(31)-C(30)-H(30)	118.1
C(29)-C(30)-H(30)	118.1
C(30)-C(31)-C(32)	123.6(3)
C(30)-C(31)-H(31)	118.2
C(32)-C(31)-H(31)	118.2
O(8)-C(32)-C(31)	108.4(3)
O(8)-C(32)-C(33)	111.4(3)
C(31)-C(32)-C(33)	110.7(3)
O(8)-C(32)-H(32)	108.8
C(31)-C(32)-H(32)	108.8
C(33)-C(32)-H(32)	108.8
C(32)-C(33)-C(34)	109.9(3)
C(32)-C(33)-H(33A)	109.7
C(34)-C(33)-H(33A)	109.7
C(32)-C(33)-H(33B)	109.7
C(34)-C(33)-H(33B)	109.7
H(33A)-C(33)-H(33B)	108.2
C(35)-C(34)-C(33)	112.2(3)
C(35)-C(34)-C(29)	113.3(3)
C(33)-C(34)-C(29)	109.5(2)

C(35)-C(34)-H(34)	107.1
C(33)-C(34)-H(34)	107.1
C(29)-C(34)-H(34)	107.1
C(40)-C(35)-C(36)	117.8(3)
C(40)-C(35)-C(34)	122.0(3)
C(36)-C(35)-C(34)	120.2(3)
C(37)-C(36)-C(35)	120.9(3)
C(37)-C(36)-H(36)	119.5
C(35)-C(36)-H(36)	119.5
C(38)-C(37)-C(36)	120.6(4)
C(38)-C(37)-H(37)	119.7
C(36)-C(37)-H(37)	119.7
C(37)-C(38)-C(39)	118.9(3)
C(37)-C(38)-H(38)	120.5
C(39)-C(38)-H(38)	120.5
C(40)-C(39)-C(38)	120.5(3)
C(40)-C(39)-H(39)	119.8
C(38)-C(39)-H(39)	119.8
C(39)-C(40)-C(35)	121.2(3)
C(39)-C(40)-H(40)	119.4
C(35)-C(40)-H(40)	119.4

Transformações Simétricas usadas para gerar átomos equivalentes

Tabela 4: Parâmetros de deslocamento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto **122**. O fator exponencial do deslocamento anisotrópico é dado pela expressão: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
S(1)	30(1)	24(1)	28(1)	1(1)	5(1)	6(1)
S(2)	26(1)	24(1)	23(1)	2(1)	1(1)	-4(1)
O(1)	50(2)	23(1)	35(1)	2(1)	9(1)	10(1)
O(2)	30(1)	36(1)	34(1)	-2(1)	1(1)	10(1)
O(3)	21(1)	30(1)	30(1)	-6(1)	6(1)	-2(1)
O(4)	29(1)	28(1)	50(1)	11(1)	-5(1)	-2(1)

O(5)	41(1)	26(1)	28(1)	-2(1)	2(1)	-10(1)
O(6)	30(1)	37(2)	33(1)	9(1)	-2(1)	-6(1)
O(7)	23(1)	28(1)	27(1)	4(1)	5(1)	-2(1)
O(8)	36(1)	27(1)	37(1)	-7(1)	-7(1)	1(1)
C(1)	29(2)	20(2)	31(1)	-2(1)	9(1)	1(1)
C(2)	31(2)	25(2)	32(2)	-1(1)	9(1)	-1(1)
C(3)	31(2)	32(2)	32(2)	-5(1)	5(1)	-4(1)
C(4)	30(2)	38(2)	31(2)	-1(1)	7(1)	0(1)
C(5)	32(2)	42(2)	36(2)	7(2)	10(1)	-5(2)
C(6)	27(2)	31(2)	34(2)	0(1)	2(1)	-4(1)
C(7)	45(2)	57(3)	33(2)	-2(2)	7(2)	-7(2)
C(8)	30(2)	23(2)	23(1)	-1(1)	5(1)	1(1)
C(9)	23(1)	24(2)	26(1)	0(1)	6(1)	3(1)
C(10)	26(2)	25(2)	27(1)	-4(1)	0(1)	1(1)
C(11)	27(2)	30(2)	28(2)	5(1)	0(1)	5(1)
C(12)	22(2)	26(2)	37(2)	8(1)	0(1)	2(1)
C(13)	22(2)	24(2)	32(2)	-2(1)	2(1)	0(1)
C(14)	22(2)	27(2)	24(1)	-1(1)	3(1)	2(1)
C(15)	34(2)	26(2)	30(2)	0(1)	-1(1)	-7(1)
C(16)	48(2)	33(2)	37(2)	-1(2)	-12(2)	0(2)
C(17)	71(3)	38(2)	51(2)	4(2)	-29(2)	-1(2)
C(18)	95(4)	47(3)	32(2)	5(2)	-20(2)	-32(3)
C(19)	69(3)	64(3)	32(2)	-10(2)	4(2)	-36(2)
C(20)	41(2)	57(3)	32(2)	-9(2)	3(1)	-15(2)
C(21)	25(2)	23(2)	24(1)	-1(1)	2(1)	-2(1)
C(22)	46(2)	27(2)	28(2)	-1(1)	-1(1)	8(2)
C(23)	72(3)	34(2)	26(2)	4(2)	-5(2)	4(2)
C(24)	67(3)	33(2)	29(2)	-3(2)	16(2)	-12(2)
C(25)	42(2)	37(2)	44(2)	-10(2)	20(2)	1(2)
C(26)	31(2)	28(2)	38(2)	-2(1)	4(1)	3(1)
C(27)	146(6)	53(3)	33(2)	-4(2)	30(3)	-12(3)
C(28)	26(2)	22(2)	23(1)	0(1)	5(1)	0(1)
C(29)	20(1)	26(2)	24(1)	-3(1)	0(1)	-3(1)
C(30)	30(2)	29(2)	24(1)	1(1)	2(1)	-4(1)
C(31)	29(2)	30(2)	28(2)	-4(1)	1(1)	-3(1)
C(32)	26(2)	27(2)	29(1)	-4(1)	2(1)	-3(1)

C(33)	24(1)	21(2)	30(1)	-1(1)	1(1)	0(1)
C(34)	24(2)	22(2)	25(2)	1(1)	-1(1)	-2(1)
C(35)	33(2)	19(2)	26(2)	1(1)	-2(1)	3(1)
C(36)	51(2)	36(2)	28(2)	9(2)	-6(1)	-15(2)
C(37)	70(3)	37(2)	35(2)	3(2)	-11(2)	-22(2)
C(38)	72(3)	30(2)	22(2)	3(1)	-4(2)	6(2)
C(39)	37(2)	35(2)	29(2)	7(1)	4(1)	9(2)
C(40)	27(2)	36(2)	32(2)	2(1)	-2(1)	3(1)

Tabela 5: Coordenadas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) dos átomos de hidrogênio correspondente ao composto **122**.

	x	y	z	U(eq)
H(3)	10146	8324	4217	40
H(4)	7538	3432	5332	54
H(7)	4536	3012	771	39
H(8)	7323	-1914	81	50
H(2)	8584	11179	6010	35
H(3A)	8995	10778	7206	38
H(5)	5793	8124	7197	43
H(6)	5409	8453	6004	37
H(7A)	6811	9041	8319	67
H(7B)	8182	9949	8307	67
H(7C)	8246	8320	8170	67
H(8A)	7797	9766	4029	31
H(8B)	8826	10059	4680	31
H(10)	9549	8210	5518	31
H(11)	9105	6218	6035	34
H(12)	6749	5551	5469	34
H(13A)	6840	4901	4293	31
H(13B)	8444	5273	4289	31
H(14)	6386	7281	4577	29

H(16)	4844	7920	3695	47
H(17)	4087	8038	2521	65
H(18)	5548	7389	1647	70
H(19)	7740	6593	1941	66
H(20)	8508	6431	3117	52
H(22)	6874	6045	-768	41
H(23)	7057	5771	-1971	53
H(25)	10020	2910	-1630	48
H(26)	9809	3132	-425	39
H(27A)	9729	4606	-2792	115
H(27B)	8119	4849	-2945	115
H(27C)	8707	3313	-2852	115
H(28A)	6818	4497	1254	28
H(28B)	6036	4798	523	28
H(30)	5798	2956	-401	33
H(31)	6412	921	-819	35
H(32)	8364	100	12	33
H(33A)	7743	-382	1147	30
H(33B)	6175	37	967	30
H(34)	8400	1969	898	28
H(36)	9269	3147	1893	46
H(37)	9435	3441	3100	57
H(38)	7791	2491	3805	50
H(39)	6011	1168	3289	40
H(40)	5864	836	2088	38

Tabela 6: Ângulos de Torsão [°] correspondente ao composto **122**.

O(2)-S(1)-C(1)-C(2)	-172.6(3)
O(1)-S(1)-C(1)-C(2)	-44.1(3)
C(8)-S(1)-C(1)-C(2)	69.2(3)
O(2)-S(1)-C(1)-C(6)	4.3(3)
O(1)-S(1)-C(1)-C(6)	132.8(3)
C(8)-S(1)-C(1)-C(6)	-114.0(3)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	0.5(5)

S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	177.3(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.8(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.0(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(7)	-179.6(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	1.1(6)
C(7)-C(4)-C(5)-C(6)	-179.4(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-1.4(6)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	0.6(5)
S(1)-C(1)-C(6)-C(5)	-176.2(3)
O(2)-S(1)-C(8)-C(9)	-58.1(3)
O(1)-S(1)-C(8)-C(9)	174.4(2)
C(1)-S(1)-C(8)-C(9)	59.3(3)
S(1)-C(8)-C(9)-O(3)	176.2(2)
S(1)-C(8)-C(9)-C(10)	-67.1(3)
S(1)-C(8)-C(9)-C(14)	59.2(3)
O(3)-C(9)-C(10)-C(11)	-105.9(3)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	139.7(3)
C(14)-C(9)-C(10)-C(11)	12.5(4)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-3.4(5)
C(10)-C(11)-C(12)-O(4)	147.8(3)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	24.4(4)
O(4)-C(12)-C(13)-C(14)	-175.7(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-54.1(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-167.0(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(9)	64.4(3)
O(3)-C(9)-C(14)-C(15)	-50.0(4)
C(10)-C(9)-C(14)-C(15)	-168.7(3)
C(8)-C(9)-C(14)-C(15)	65.1(3)
O(3)-C(9)-C(14)-C(13)	76.9(3)
C(10)-C(9)-C(14)-C(13)	-41.8(3)
C(8)-C(9)-C(14)-C(13)	-168.0(2)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	118.4(4)
C(9)-C(14)-C(15)-C(16)	-115.8(4)
C(13)-C(14)-C(15)-C(20)	-57.3(4)
C(9)-C(14)-C(15)-C(20)	68.5(4)
C(20)-C(15)-C(16)-C(17)	-0.6(6)

C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-176.4(4)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-0.3(7)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	0.6(7)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	0.0(7)
C(18)-C(19)-C(20)-C(15)	-0.8(7)
C(16)-C(15)-C(20)-C(19)	1.1(6)
C(14)-C(15)-C(20)-C(19)	176.9(4)
O(6)-S(2)-C(21)-C(22)	-166.5(3)
O(5)-S(2)-C(21)-C(22)	-38.7(3)
C(28)-S(2)-C(21)-C(22)	73.8(3)
O(6)-S(2)-C(21)-C(26)	10.2(3)
O(5)-S(2)-C(21)-C(26)	138.1(3)
C(28)-S(2)-C(21)-C(26)	-109.5(3)
C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	-2.7(5)
S(2)-C(21)-C(22)-C(23)	173.9(3)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-0.9(6)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	3.4(6)
C(22)-C(23)-C(24)-C(27)	-174.6(4)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-2.6(6)
C(27)-C(24)-C(25)-C(26)	175.5(4)
C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	-0.9(6)
C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	3.6(5)
S(2)-C(21)-C(26)-C(25)	-173.1(3)
O(6)-S(2)-C(28)-C(29)	-58.9(3)
O(5)-S(2)-C(28)-C(29)	174.1(2)
C(21)-S(2)-C(28)-C(29)	59.4(3)
S(2)-C(28)-C(29)-O(7)	179.2(2)
S(2)-C(28)-C(29)-C(30)	-63.6(3)
S(2)-C(28)-C(29)-C(34)	62.8(3)
O(7)-C(29)-C(30)-C(31)	-103.0(4)
C(28)-C(29)-C(30)-C(31)	142.7(3)
C(34)-C(29)-C(30)-C(31)	14.7(4)
C(29)-C(30)-C(31)-C(32)	-2.6(5)
C(30)-C(31)-C(32)-O(8)	143.4(3)
C(30)-C(31)-C(32)-C(33)	21.0(4)
O(8)-C(32)-C(33)-C(34)	-171.7(2)

C(31)-C(32)-C(33)-C(34)	-51.0(3)
C(32)-C(33)-C(34)-C(35)	-168.8(3)
C(32)-C(33)-C(34)-C(29)	64.4(3)
O(7)-C(29)-C(34)-C(35)	-51.7(3)
C(30)-C(29)-C(34)-C(35)	-170.4(3)
C(28)-C(29)-C(34)-C(35)	63.1(3)
O(7)-C(29)-C(34)-C(33)	74.5(3)
C(30)-C(29)-C(34)-C(33)	-44.3(3)
C(28)-C(29)-C(34)-C(33)	-170.8(2)
C(33)-C(34)-C(35)-C(40)	-42.7(4)
C(29)-C(34)-C(35)-C(40)	82.0(4)
C(33)-C(34)-C(35)-C(36)	135.4(3)
C(29)-C(34)-C(35)-C(36)	-100.0(4)
C(40)-C(35)-C(36)-C(37)	-0.5(6)
C(34)-C(35)-C(36)-C(37)	-178.7(4)
C(35)-C(36)-C(37)-C(38)	-0.7(7)
C(36)-C(37)-C(38)-C(39)	1.2(7)
C(37)-C(38)-C(39)-C(40)	-0.6(6)
C(38)-C(39)-C(40)-C(35)	-0.6(6)
C(36)-C(35)-C(40)-C(39)	1.1(5)
C(34)-C(35)-C(40)-C(39)	179.3(3)

Transformações Simétricas usadas para gerar átomos equivalentes

Tabela 7: Ligações de Hidrogênio para o composto **122**.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(8)-H(8)...O(5)#1	0.84	2.00	2.833(4)	172.2
O(7)-H(7)...O(8)#2	0.84	1.91	2.749(3)	171.8
O(3)-H(3)...O(4)#3	0.84	1.89	2.716(3)	167.6
O(4)-H(4)...O(1)#1	0.84	2.06	2.876(4)	163.4

Transformações de Simetria usadas para gerar átomos quivalentes: #1 x,y-1,z #2 -x+1,y+1/2,-z #3 -x+2,y+1/2,-z+1

CAPÍTULO 9-

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

9- Informações Complementares

9.1-Artigo Publicado

- Enantioselective allylation of aldehydes promoted by chiral sulfur reagents.

Tetrahedron Letters, 47, **2006**, 1829- 1831

9.2-Trabalhos apresentados em congressos

- Sulfóxidos Quirais como Ligantes em Heterocupratos.
Sociedade Brasileira de Química (SBQ) e Federación Latinoamericana de Asociaciones Químicas (FLAQ), Salvador- BA, Maio/ 2004
- Reações de Michael mediadas por Sulfóxidos Quirais na presença de Ácidos de Lewis.
XLIV Congresso Brasileiro de Química, Fortaleza- CE, Setembro/ 2004
- Enantioselective Addition of Allylzinc promoted by Chiral Sulfoxides.
11th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, Canela- RS, Agosto 2005
- Stereocontrolled Approach to Phenyl Cyclitols from (SR)-[(p-Tolylsulfinyl)methyl]-p-quinol.
12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, Itapema-SC, Agosto 2007