

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

Allan Nogueira Batista

**Adições de Michael a íldeos aminosulfoxônio  $\alpha,\beta$ -insaturados**

São Carlos

2023

Allan Nogueira Batista

**Adições de Michael a ílideos aminosulfoxônio  $\alpha,\beta$ -insaturados**

Monografia apresentada ao Instituto de Química de São Carlos, da Universidade de São Paulo, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Química com *Ênfase Fundamental*.

*Área de concentração: Química orgânica e biológica.*

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos  
Bender Burtoloso

São Carlos

2023

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por todas as oportunidades e condições que tive para chegar a esse momento.

Agradeço a meus pais Maria Rosa e Vidercílio, a minhas irmãs e todos os meus familiares que participaram dessa conquista, me dando todo o apoio e incentivo para que eu pudesse concluir essa etapa.

Agradeço a todos os meus colegas e amigos do grupo Warner Bruce Kover que trabalharam ao meu lado nesse período: Lucas, Eduardo, João Henrique, Matheus, Tharik, Jorge, Radell, Clarice, Marcio, Kaue, Viktor, Camila, João, Cristhian, Aislan e Jéssica por todas as conversas, discussões e explicações.

Um agradecimento especial aos meus co-orientadores e amigos Lucas G. Furniel e Matheus P. de Jesus pela contribuição no meu desenvolvimento dentro da pesquisa e principalmente na química.

Agradeço ao Professor Antonio Burtoloso por me aceitar como aluno e por todo o acompanhamento e orientação nessa jornada.

Agradeço a todos os meus amigos por me apoiarem e me ajudarem a realizar essa conquista.

Agradeço à Universidade de São Paulo por toda a estrutura e todo o amparo durante todo o curso.

Agradeço a todos os Professores e funcionários da Universidade de São Paulo e em especial do instituto de Química que de alguma forma participaram dessa realização.

Agradeço ao CNPq pelo suporte financeiro durante a realização desse trabalho.

Por fim agradeço a todos que de forma direta ou indireta participaram da minha formação e do meu desenvolvimento dentro da carreira de Bacharel em Química.

## RESUMO

Os compostos orgânicos sulfurados constituem uma ampla gama de substâncias que possuem diferentes tipos de atividade, química e biológica. Isso reflete a importância de se estudar esse tipo de compostos, suas características e transformações. Atualmente são conhecidas diversos fármacos comerciais que têm por princípio ativo substâncias dessa classe. Além disso, inúmeros compostos sulfurados são usados como blocos de construção em síntese orgânica. Os íldeos de enxofre são uma classe de compostos que vêm se destacando nos últimos anos, pois têm se mostrado blocos de construção muito versáteis e, portanto, podem ser usados como precursores de uma variedade de moléculas. Em vista disso, o trabalho atual teve como objetivo avaliar a reatividade de íldeos cetossulfoxônio  $\alpha,\beta$ -insaturados aquirais e quirais frente a adições de Michael com diferentes nucleófilos. O íldeo aquiral foi sintetizado reagindo o metíldeo de dimetilsulfoxônio com o cloreto de cinamoíla, fornecendo o produto com 55% de rendimento. As adições de Michael a esse íldeo foram realizadas empregando diferentes nucleófilos de carbono, sendo obtido apenas o produto da adição de Michael quando o nitrometano foi usado como precursor (16% de rendimento). A síntese do íldeo quiral foi realizada obtendo-se o produto com 56% de rendimento e um excesso enantiomérico maior que 99%. Por fim, foi obtido um aduto de Michael pela reação entre o íldeo quiral e o benziltiol (24% de rendimento), porém a razão diastereoisomérica do produto foi de 1:1.

## SUMÁRIO

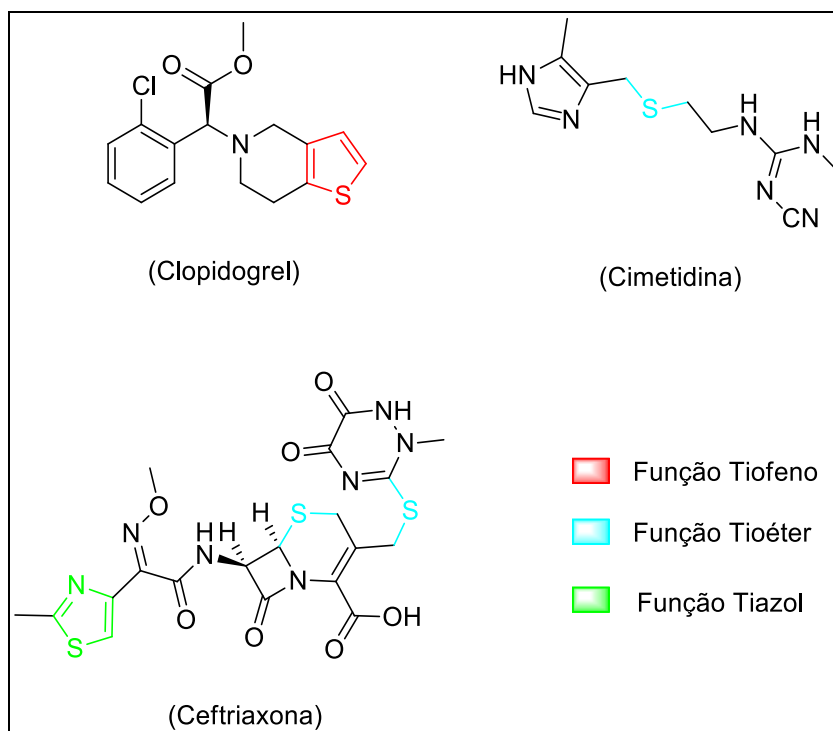
1. INTRODUÇÃO.....	6
1.1 Compostos organossulfurados.....	6
1.2 Adições de Michael.....	12
2. OBJETIVOS.....	15
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	17
4. CONCLUSÃO.....	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
APÊNDICES.....	52
APÊNDICE A – PARTE EXPERIMENTAL.....	52
APÊNDICE B – ESPECTROS DE RMN DE $^1\text{H}$ E $^{13}\text{C}$ .....	62

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 – Compostos organossulfurados

Compostos organossulfurados compõem uma variedade de substâncias que possuem atividade química e biológica, sendo um importante objeto de estudo atualmente (tanto no campo da química quanto na área farmacêutica e medicinal). Segundo a *Food and Drug Administration* (FDA), 24 fármacos comerciais consumidas atualmente contêm anéis tiofeno, 32 outras possuem a função tio éter e ainda 26 possuem a função tiazol <sup>[1]</sup>. Na Figura 1 estão representados exemplos de fármacos que contêm um ou mais átomos de enxofre.

Figura 1 – Fármacos comerciais que contêm enxofre em sua composição.

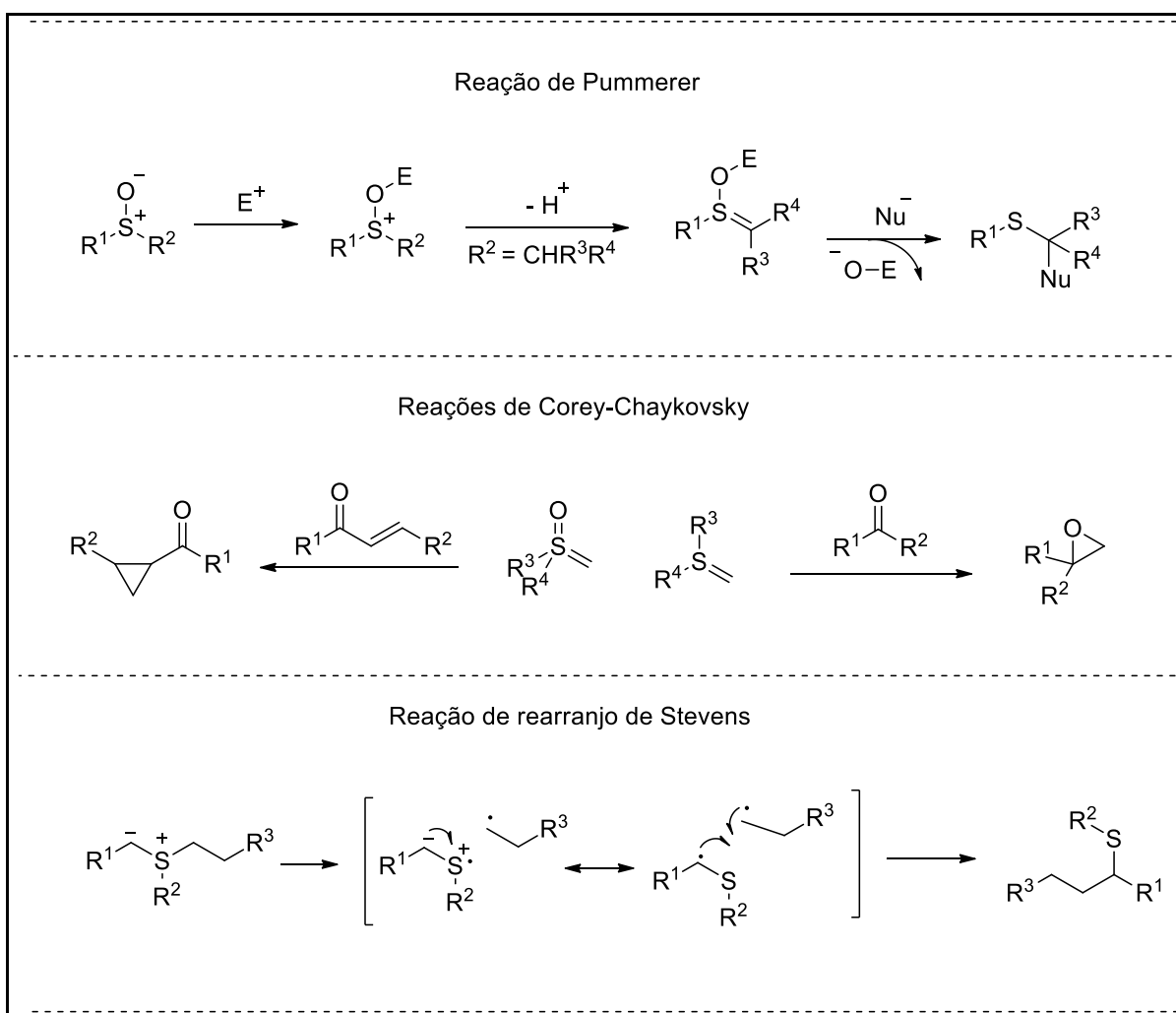


Fonte: **Topics in Current Chemistry**, v. 376, n. 1. 2018.

Isso exemplifica a importância desses compostos, assim como, a necessidade de se explorar cada vez mais suas propriedades e transformações, bem como novas formas de obtê-los.

No campo da síntese orgânica, da mesma forma, compostos sulfurados ocupam um lugar de destaque desde o início do desenvolvimento desta ciência. Atualmente existem inúmeras reações, clássicas e modernas, reportadas na literatura, envolvendo compostos dessa classe [2]. Dentre elas há, por exemplo, as reações de Pummerer, as reações de Corey-Chaykovsky e as reações de rearranjo de Stevens. No esquema 1 estão representadas essas reações

Esquema 1 – Reações clássicas envolvendo compostos organossulfurados



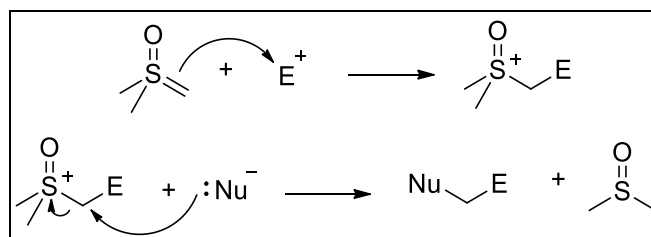
Fonte: **Chemical Reviews**, v. 119, n. 14, p. 8701–8780. 2019.

As reações de Corey e Chaykovsky são desenvolvidas com a função orgânica ilídeo de enxofre. Essa função é caracterizada por possuir um átomo de carbono negativamente carregado, ligado diretamente a um átomo de enxofre positivamente

carregado <sup>[3]</sup>. Esses compostos vêm se destacando cada vez mais na área da química orgânica sintética, pois se mostraram blocos de construção versáteis e robustos.

Do ponto de vista de reatividade, os íldeos de enxofre possuem três importantes características que fazem com que esses compostos sejam tão interessantes para síntese orgânica. Um primeiro ponto é a estabilidade estrutural da função íldeo que proporciona vantagens para a síntese desses compostos assim como uma boa quimiosseletividade em suas reações. Além disso, a nucleofilicidade do carbono negativamente carregado torna possível a formação de novas ligações carbono – carbono. E ainda o caráter de grupo de saída do enxofre com seus ligantes em geral possuem grande estabilidade<sup>[4]</sup> e favorecem termodinamicamente as reações dessas substâncias. No Esquema 2 é mostrado o ataque de um íldeo de enxofre a um eletrófilo genérico, com posterior ataque nucleofílico à espécie gerada.

Esquema 2 – Reação entre um íldeo de enxofre e um eletrófilo seguida de reação com um nucleófilo

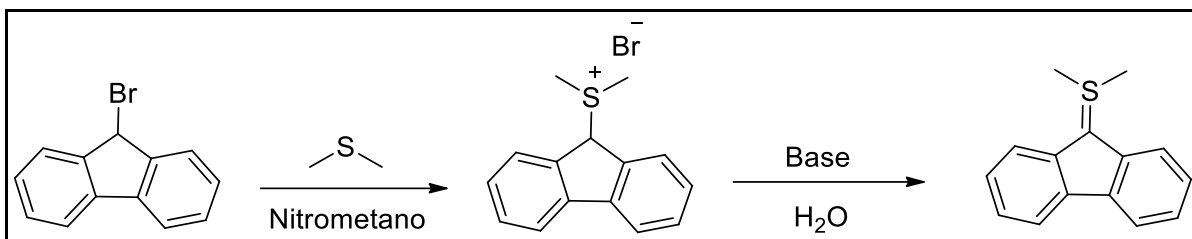


Fonte: Autoria própria.

O primeiro exemplo de um íldeo de enxofre estável obtido foi reportado por Ingold e Jessop em 1930<sup>[5]</sup>. O composto, mostrado no Esquema 3, foi obtido pelo tratamento do 9-bromofluoreno com dimetilsulfeto e forneceu de forma favorável o brometo de sulfônio correspondente. Após o tratamento com amônia, hidróxido de bário ou hidróxido de sódio, em meio aquoso, o íldeo de sulfônio correspondente foi obtido.



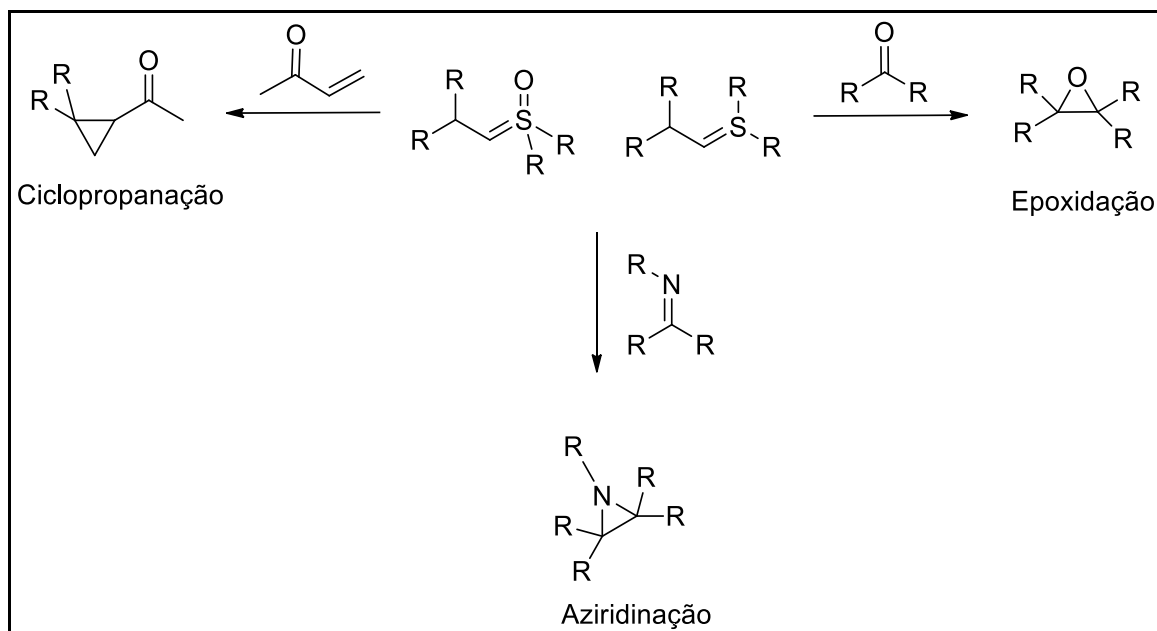
Esquema 3 – Primeiro ílideo de enxofre isolado



Fonte: **J. Chem. Soc.** 713–718. 1930.

Como citado anteriormente, Corey e Chaykovsky reportaram as primeiras reações a partir desses compostos, em 1962, descobrindo a possibilidade da utilização dos íldeos de sulfoxônio em reações de epoxidação e ciclopropanação, a partir do iodeto de trimetilsulfoxônio combinados com cetonas e aldeídos em meio básico<sup>[6,7]</sup>. Essas reações permitiram novas abordagens para essa química e culminaram em diversos outros trabalhos. Além das reações citadas, de epoxidação e ciclopropanação, existem as reações de aziridinação, mostradas no Esquema 4

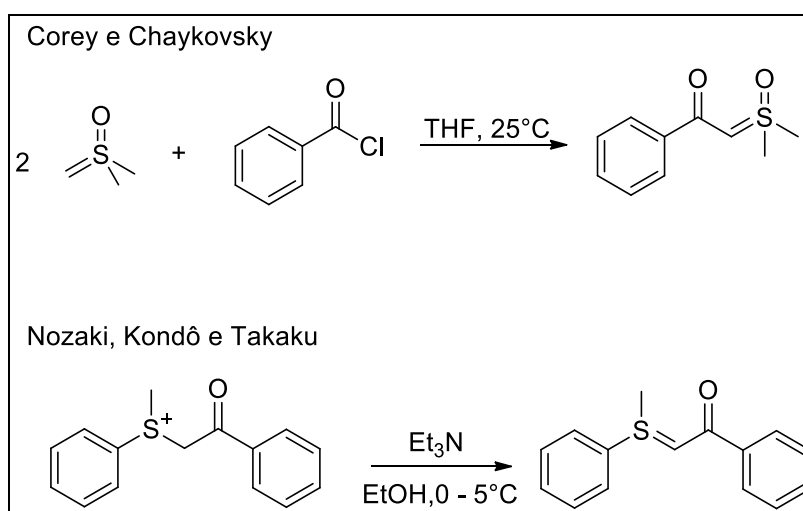
Esquema 4: Principais reações clássicas de íldeos de enxofre



Fonte: **Journal of the American Chemical Society**, v. 84, n. 5, p. 867–868. 1962. **Journal of the American Chemical Society**, v. 84, n. 19, p. 3782–3783. 1962.

Dentre os íldeos de enxofre, uma classe bastante interessante do ponto de vista sintético são os íldeos  $\beta$ -cetossulfônio e  $\beta$ -cetossulfoxônio. Em 1964, Corey e Chaykovsky também foram os primeiros a sintetizar um íldeo  $\beta$ -cetossulfoxônio estável<sup>[8]</sup> e, no ano seguinte, Nozaki, Kondô e Takaku<sup>[9]</sup> sintetizaram um íldeo  $\beta$ -cetossulfônio estável, mostrados no Esquema 5.

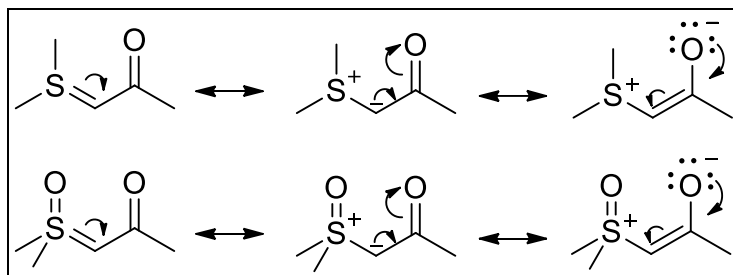
Esquema 5 – Primeiros íldeos cetossulfoxônio e cetossulfônio estáveis



Fonte: **Journal of the American Chemical Society**, v. 86, n. 8, p. 1640–1641. 1964. **Tetrahedron**.22. 2145–2152. 1966.

Esses compostos são caracterizados por possuírem uma carbonila vizinha ao átomo de carbono da função íldeo, o que confere um grande incremento de estabilidade à carga negativa sobre o carbono e consequentemente à molécula <sup>[4]</sup>. Como mostrado no Esquema 6, existe um híbrido de ressonância em que o par de elétrons sobre o carbono da função íldeo forma uma ligação dupla com o carbono da carbonila, gerando o enolato correspondente. Essa forma de ressonância faz com que a carga fique mais diluída e consequentemente aumenta a estabilidade desses compostos.

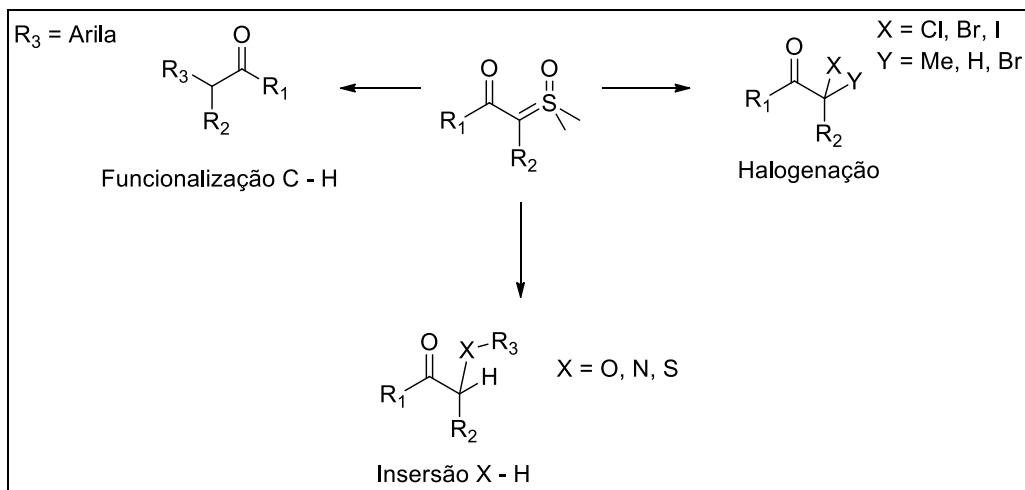
Esquema 6 – Estabilização de íldeos cetossulfônio e cetossulfoxônio por ressonância



Fonte: Autoria própria.

Essa estabilidade adicional que o grupo carbonila, assim como outros grupos retiradores de elétrons, fornece para a função íldeo faz com que esses compostos possam ser armazenados com mais facilidade<sup>[4]</sup>. Além disso, a presença da carbonila na molécula faz com que esta seja mais funcionalizada e assim possa ser utilizada em uma maior gama de reações. No Esquema 7 são mostrados exemplos de reações envolvendo íldeos cetossulfoxônio.

Esquema 7 – Reações envolvendo íldeos cetossulfoxônio <sup>[4, 10,11]</sup>

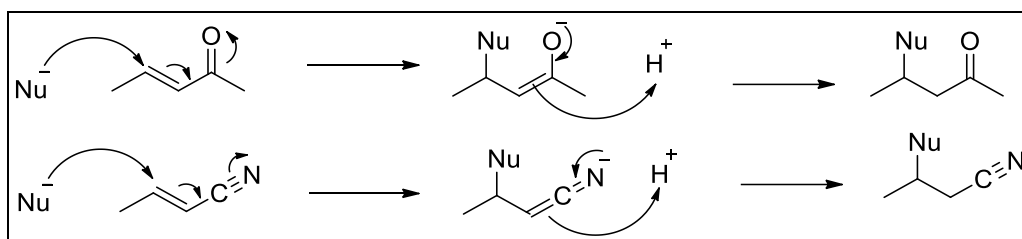


Fonte: **Chemical Science**. 13, 1192-1209. 2022. **Organic Letters**, v. 11, n. 16, p. 3566–3569. 2009.

## 1.2 – Adições de Michael

Um das formas de se obter moléculas com maior complexidade estrutural seria por meio da funcionalização de áldeídos de enxofre  $\alpha,\beta$ -insaturados via reação adição de Michael. As reações de Michael consistem em adições conjugadas de um nucleófilo a um alceno deficiente de elétrons. Essas transformações são uma das mais importantes ferramentas de formação de ligações C – C ou C – heteroátomo<sup>[12]</sup>. O Esquema 8 mostra o mecanismo geral das adições de Michael com aceptores, contendo o grupo carbonila e nitrila.

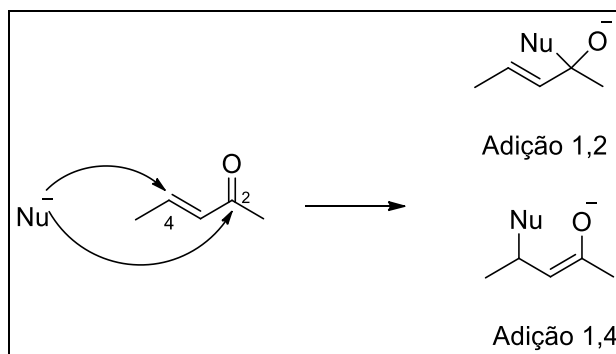
Esquema 8 – Mecanismo da adição de Michael para aceptores com grupo carbonila e nitrila



Fonte: Autoria própria.

No caso dos compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, os dois carbonos (Carbono da carbonila e carbono beta à carbonila) podem agir como eletrófilos em um ataque nucleofílico, formando 2 produtos diferentes (Esquema 9). Isso implica que haverá uma competição para formação de cada um deles. Entretanto, é possível controlar, em alguns casos, a taxa de formação desses adutos analisando a cinética e a termodinâmica dessas reações<sup>[13]</sup>.

Esquema 9 – Adição 1,4 e adição 1,2 a substratos carbonilados  $\alpha,\beta$ -insaturados

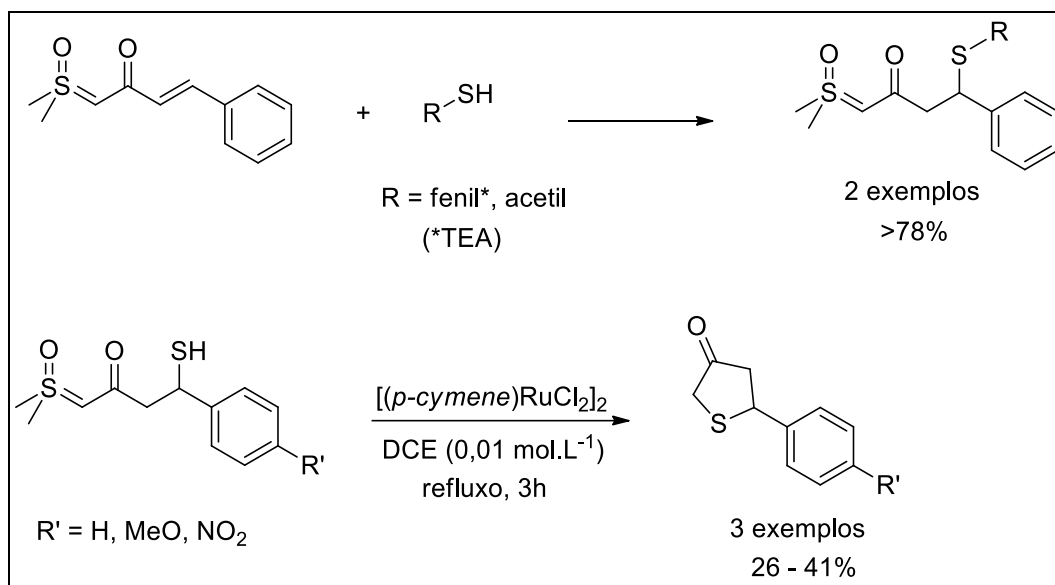


Fonte: Autoria própria.

Além disso, o ataque nucleofílico nessas reações tem influência da dureza e moleza do grupo doador. Essa característica está associada à polarizabilidade da nuvem eletrônica dessas espécies. Nos aceptores de Michael, a adição 1,2 é favorecida, em geral, quando o ataque é promovido por um nucleófilo duro (por exemplo reagentes de alquil lítio) e a adição 1,4 quando é promovido por um nucleófilo mole (por exemplo os reagentes de Grignard combinados com cobre). Isso porque o carbono diretamente ligado ao grupo retirador (carbono carbonílico ou nitrílico), possui maior dureza uma vez que o efeito retirador de elétrons é mais pronunciado, enquanto que o carbono beta da insaturação possui caráter mais mole <sup>[13]</sup>.

No caso dos íldeos de enxofre vizinhos à uma carbonila, podemos ter uma insaturação conjugada com esse grupo. Isso torna possível que reações de adição de Michael sejam feitas a esse substrato, aumentando ainda mais sua funcionalização. Trabalhos de Burtoloso e colaboradores já mostraram a possibilidade de se realizar adições de Michael a íldeos cetossulfoxônio  $\alpha,\beta$ -insaturados com doadores de enxofre, para posterior formação de anéis tetraidrotiofenos, com bons rendimentos<sup>[14]</sup> (Esquema 10).

Esquema 10 - Adições de Sulfa-Michael e posterior ciclização do aduto.



Fonte: MIZOBUCHI, E 2019. Nota: DCE (1,2 – dicloroetano), TEA (triethylamina).

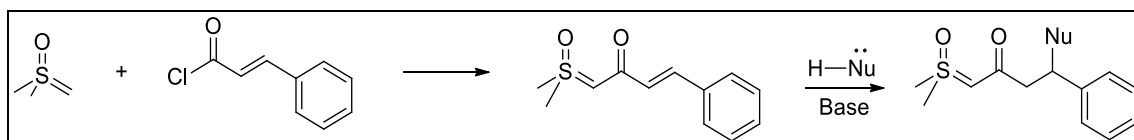
Dessa forma, torna-se interessante o estudo de adições de Michael a esse tipo de substrato, pois poderiam ser obtidos compostos com alto grau de funcionalização e consequentemente com diversas possibilidades de aplicação.

## 2. OBJETIVOS

Esse trabalho teve como objetivo investigar adições de Michael a íldeos cetossulfoxônio  $\alpha,\beta$ -insaturados aquirais e quirais, empregando diferentes nucleófilos. A abordagem utilizada foi a seguinte:

- Síntese de um íldeo cetossulfoxônio  $\alpha,\beta$ -insaturado aquiral (Esquema 11).
- Análise de adições de Michael, com diferentes nucleófilos; de carbono, nitrogênio e enxofre, a esse íldeo (Esquema 11).

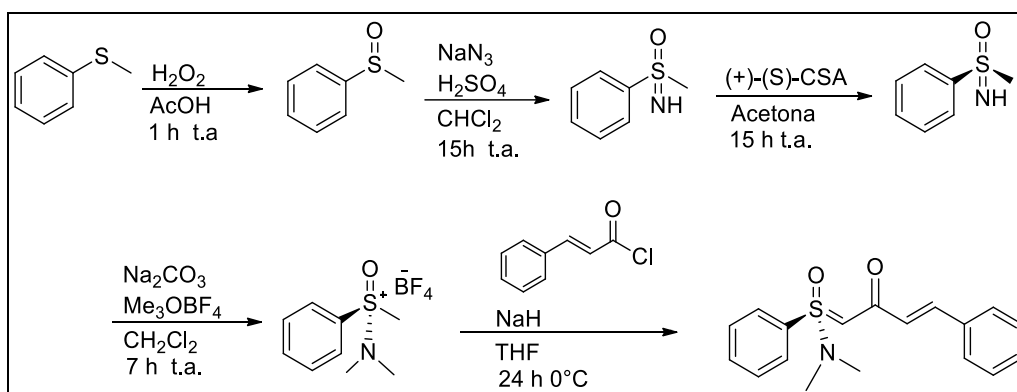
Esquema 11 – Formação do íldeo - substrato aquiral e posterior adição de Michael



Fonte: Autoria própria.

- Síntese de um íldeo cetossulfoxônio  $\alpha,\beta$ -insaturado enantiomericamente enriquecido, com o átomo de enxofre sendo um centro estereogênico. (Esquema 12).

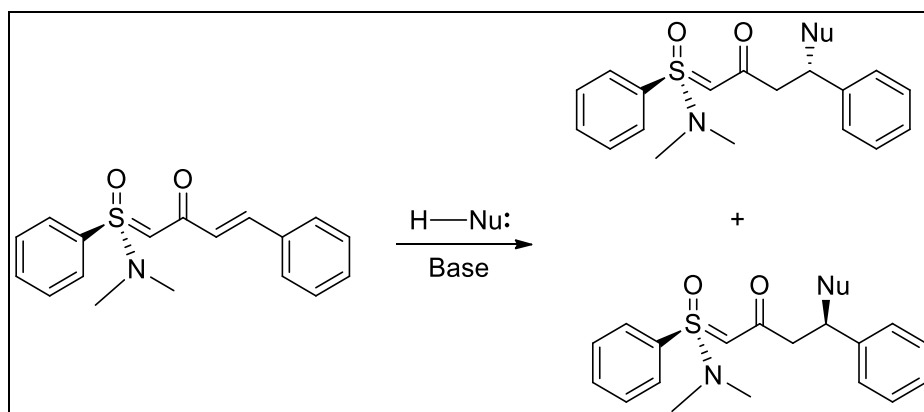
Esquema 12 – Rota sintética do íldeo – substrato quiral



Fonte: Autoria própria. Nota: Ácido acético (AcOH), tetraidrofurano (THF).

- Análise de adições de Michael com diferentes nucleófilos a esse novo ílideo para verificar se o centro estereogênico no enxofre foi capaz de induzir alguma seletividade nas reações (Esquema 13).

Esquema 13 – Adição de Michael ao ílideo – substrato quiral



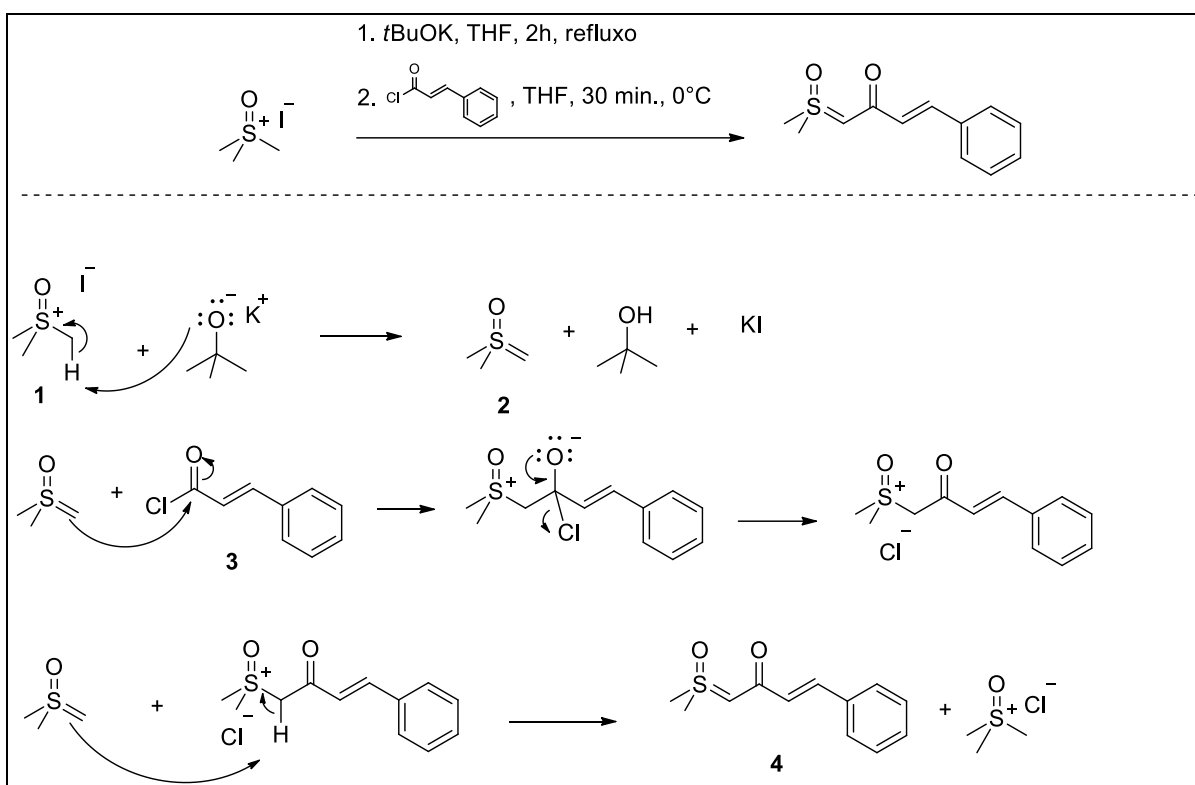
Fonte: Autoria própria.



### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o início dos trabalhos, foi sintetizado o íldeo cetossulfoxônio  $\alpha,\beta$ -insaturado **4**, sem que o átomo de enxofre fosse um centro estereogênico. A metodologia utilizada foi desenvolvida em estudos anteriores de Burtoloso e colaboradores<sup>[14]</sup>. A formação do íldeo-substrato se dá através da reação entre o metilídeo de dimetilssulfoxônio **2**, obtido através do iodeto de trimetilsulfoxônio **1** e o cloreto de cinamoíla **3**. No Esquema 14 é ilustrado o mecanismo da reação:

Esquema 14 – Mecanismo de formação do íldeo - substrato não quiral

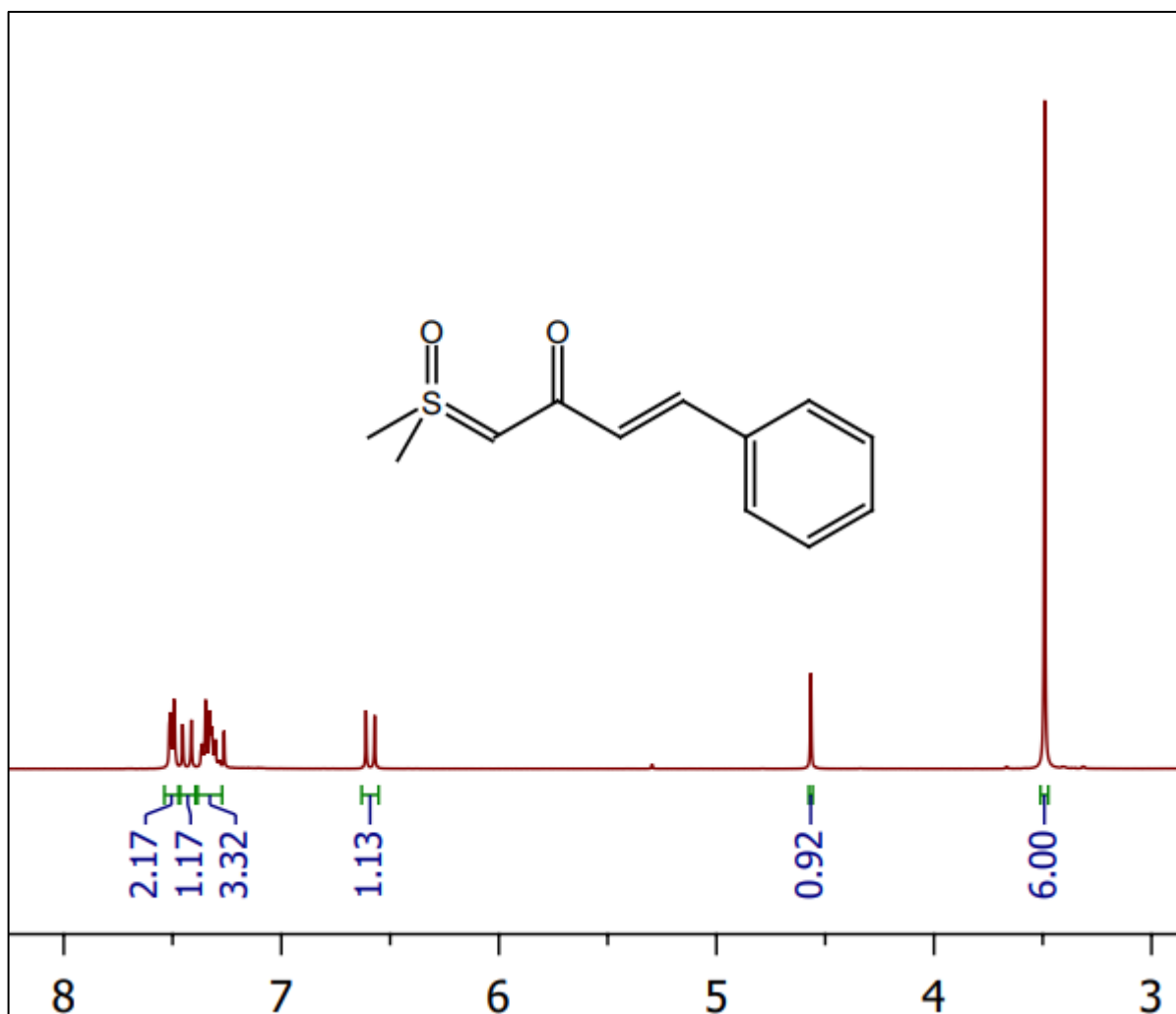


Fonte: Autoria própria.

O carbono do metilídeo **2** ataca e se adiciona à carbonila do cloreto de cinamoíla **3** e, em seguida, a carbonila é regenerada, com a eliminação do cloreto. Após o ataque, o carbono ligado ao enxofre é desprotonado pelo excesso de metilídeo (atuando como base), e então o íldeo cetossulfoxônio **4** é formado. A reação forneceu 55% de rendimento. O material de partida não foi recuperado.

A caracterização estrutural foi feita através de uma análise de ressonância magnética nuclear (RMN) de prótons ( $^1\text{H}$ ) de uma amostra do produto, cujo espectro é mostrado na Figura 2.

Figura 2 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do ílideo - substrato **4**.



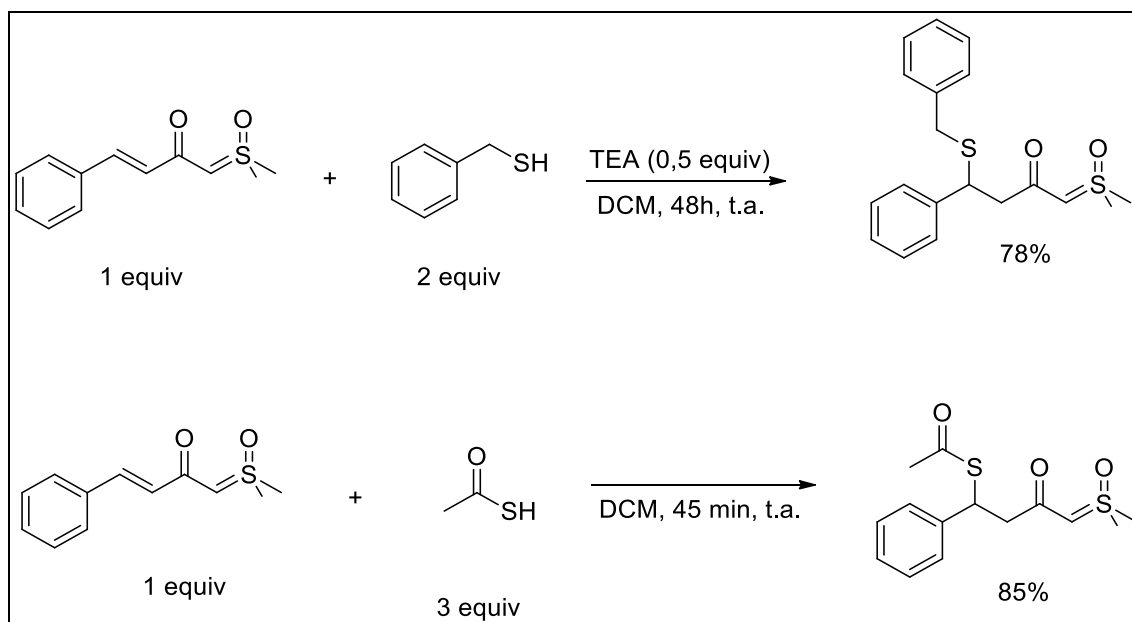
Fonte: Autoria própria.

Podemos observar a presença de um sinal, singlete, em 3,49 parte por milhão (ppm) de deslocamento químico, com uma integral equivalente a 6 hidrogênios, correspondente aos hidrogênios dos grupos metila ligados ao enxofre. Em 4,57 ppm está presente o sinal correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono da função ílideo. Em 6,59 ppm há um dublete com uma constante de acoplamento ( $J = 15,8$  Hz) correspondente ao hidrogênio olefínico do carbono alfa à carbonila. Por fim, entre 7,26

e 7,51 ppm estão localizados sinais integrando para 5 hidrogênios, correspondendo aos hidrogênios aromáticos e um dubleto ( $J = 15,8$  Hz), em 7,43 ppm correspondente ao outro hidrogênio olefínico.

Com a obtenção do ilídeo **4** deu-se prosseguimento aos trabalhos, agora com o objetivo de realizar adições de Michael a esse substrato. Estudos anteriores do grupo já revelaram a possibilidade de se realizar adições de Michael a esse substrato, usando 2 nucleófilos de enxofre: O benziltiol e o ácido tioacético <sup>[14]</sup>. No Esquema 15 são mostradas essas transformações.

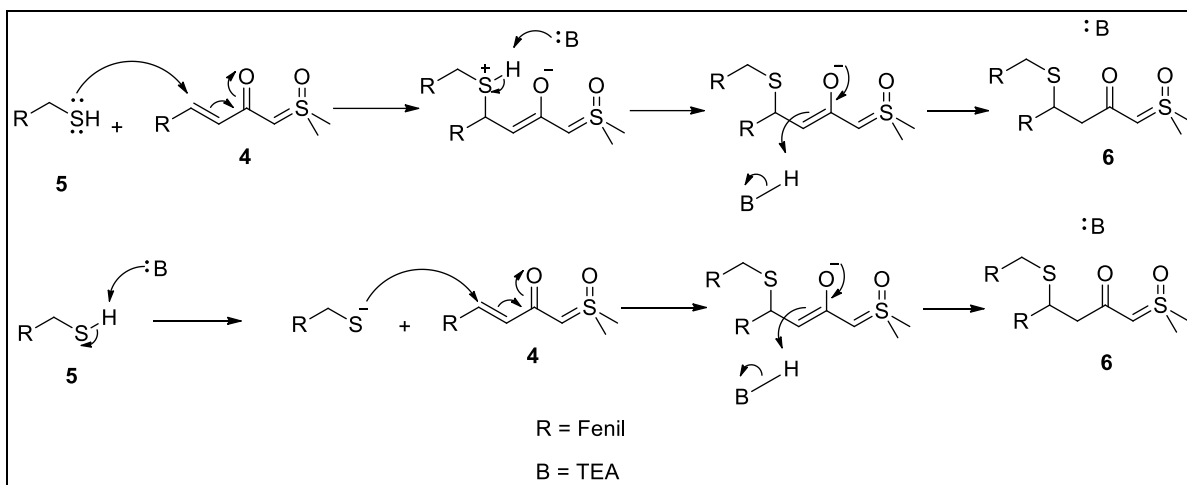
Esquema 15 – Adutos de Michael com ácido tioacético e benziltiol



Fonte: MIZOBUCHI, E 2019. Nota: DCM (diclorometano)

A reação com o benziltiol **5** foi repetida, utilizando-se 2 equivalentes deste, 1 equivalente do substrato **4** e 0,5 equivalentes de trietilamina (TEA). O Objetivo de se realizar esse experimento foi analisar o comportamento do ilídeo-substrato e do doador de Michael durante a reação, a formação de subprodutos e o processo de purificação, visando conhecer com mais detalhes a reação e aplicar esse conhecimento nas reações seguintes. No Esquema 16 estão representadas as duas possibilidades mecanísticas mais prováveis para as reações do esquema 15.

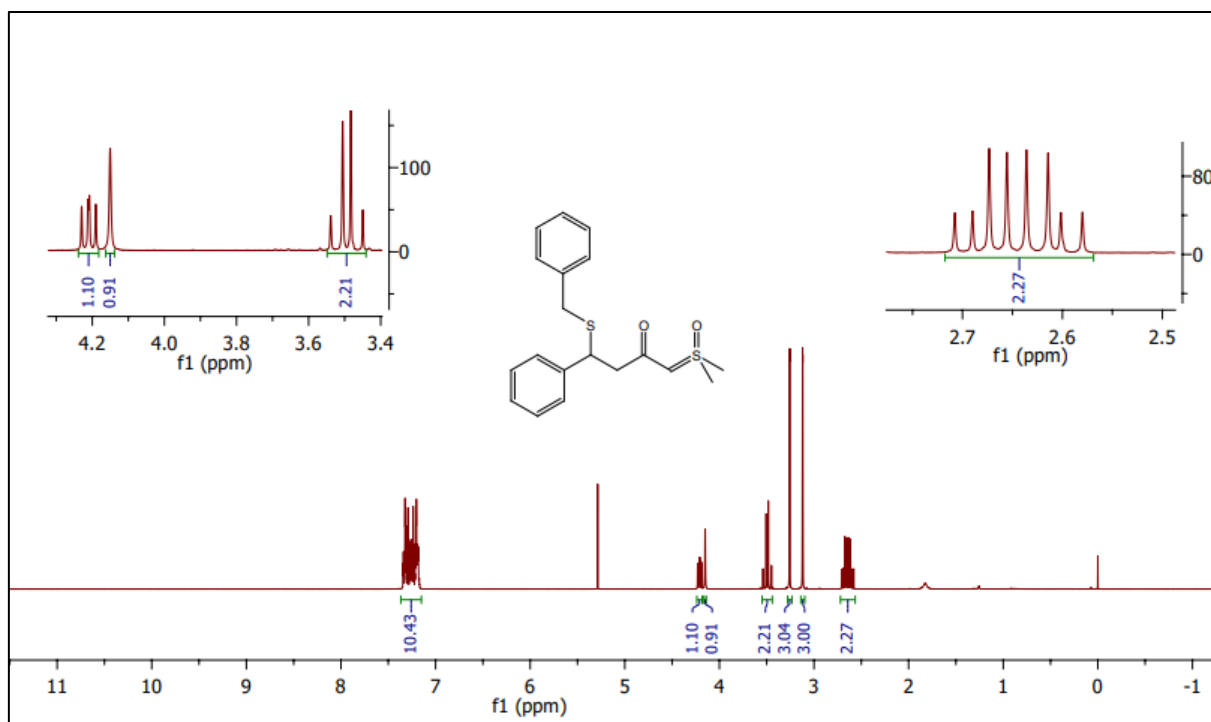
Esquema 16 – Mecanismo de adição de Michael ao ilídeo – substrato **4** com benziltiol



Fonte: Autoria própria.

A confirmação da estrutura química do aduto de Michael **6** foi dada por RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 3). No espectro existem dois duplos dubletos entre 2,58 e 2,71 ppm, (dd,  $J = 13,8; 7,1$  Hz, 1H); dd,  $J = 13,8; 8,6$  Hz, 1H) integrando para 2 hidrogênios, o que corresponde aos hidrogênios ligados ao carbono alfa à carbonila, que pode ser considerado um sinal característico da molécula. Esse desdobramento ocorre pois os hidrogênios referentes aos sinais citados são diastereotópicos e se encontram no carbono vizinho ao centro estereogênico. Além disso, comparando o espectro do ilídeo-substrato com o do aduto, é visível o desaparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios olefínicos. Também é possível observar no espectro do produto dois dubletos integrando para 2 hidrogênios, referentes aos hidrogênios benzílicos do benziltiol ( $J = 13,3$ ) que foi adicionado à molécula após a reação, além do aparecimento de 5 hidrogênios na região dos aromáticos.

Figura 3 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aduto de Michael **6**.

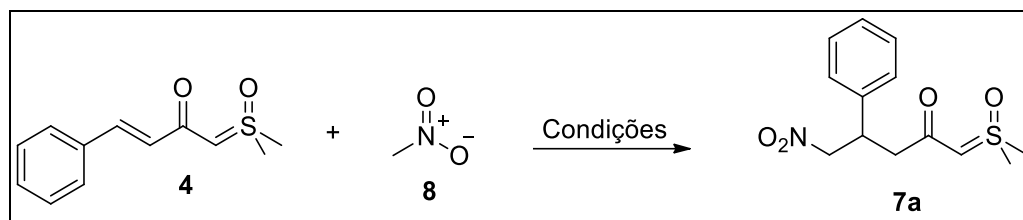


Fonte: Autoria própria.

A partir de então iniciou-se os testes com diferentes nucleófilos, visando a obtenção de novos adutos de Michael.

Foram testados inicialmente alguns nucleófilos de carbono. Os compostos escolhidos foram o nitrometano, a acetilacetona (A.A.), o brometo de etilmagnésio ( $\text{EtMgBr}$ ), o cianeto de potássio ( $\text{KCN}$ ) e o éster malônico (E.M.). O procedimento utilizado para a reação usando o nitrometano foi seguido de acordo com um trabalho da literatura de Quinet e colaboradores<sup>[15]</sup>. A estratégia consiste em desprotonar o nitrometano e então utilizar sua base conjugada como doador de Michael. Na Tabela 1 são apresentados os testes feitos com esse nucleófilo e os respectivos resultados.

Tabela 1 – Condições testadas para a adição de Michael com Nitrometano  
(substrato **4**)



Entrada	Temp. (°C)	Base	Equiv. de aditivo	Tempo (h)	% 7a
1	t.a	TMG	0,2	24h	Traços
2	70	TMG	0,2	24 - 48h	5
3	110*	TMG	0,2	1h	Traços
<b>4</b>	<b>150</b>	<b>TMG</b>	<b>0,4</b>	<b>4h</b>	<b>16</b>
5	150	TMG	0,4	24h	MC
6	150	TMG	0,8	4h	15
7	150	TMG	1,0	4h	16

Fonte: Autoria própria. Nota – TMG (Tetrametil guanidina), Temp. (temperatura), t.a. (temperatura ambiente), MC (mistura complexa de produtos), NR (nenhuma reação observada), \*micro-ondas.

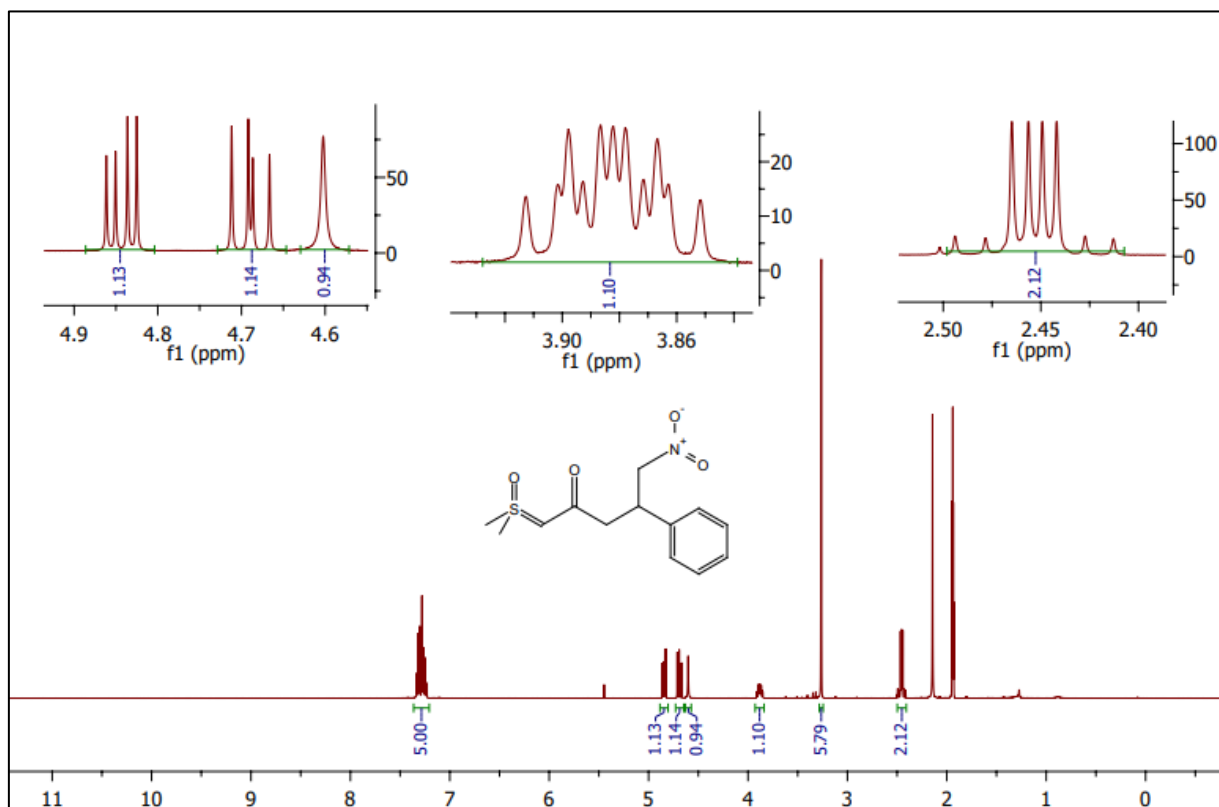
O primeiro experimento conduzido, mostrado na Entrada 1 da Tabela 1, foi realizado nas mesmas condições do procedimento descrito na literatura, alterando-se apenas o número de equivalentes de nitrometano. Essa alteração foi feita de início pois o substrato não se dissolvia totalmente na quantidade de nitrometano que o procedimento original apontava, assim foi utilizada a menor quantidade suficiente para que todo o ílideo de partida se dissolvesse. Terminada a primeira reação, foi possível observar, através de uma análise por cromatografia de camada delgada (CCD), a formação de um composto diferente do ílideo – substrato, que poderia ser o produto de interesse, porém não houve consumo total de material de partida (MP). O teste seguinte foi realizado alterando-se a temperatura da reação (Entrada 2). Ao invés da temperatura ambiente, a reação foi mantida a 70°C. Essa nova entrada apresentou, um aparente aumento no consumo do material de partida, porém ainda havia uma grande quantidade que não fora consumida. Com esse resultado, o passo seguinte foi aumentar o tempo de reação (Entrada 3), porém não foi possível observar nenhuma alteração quando comparada à reação da Entrada 2, na análise por CCD.

Nesse ponto, foi feita a purificação do bruto reacional visando obter uma quantidade relevante do composto formado na reação. Foram obtidos 2 mg desse produto, e uma análise por RMN revelou que provavelmente se tratava do aduto de Michael desejado, porém não foi possível sua caracterização completa.

O experimento seguinte foi conduzido aumentando-se mais a temperatura da reação, levando em conta que o primeiro aumento de temperatura favoreceu a formação do composto. A reação foi feita em micro-ondas a 110°C por 1 hora, entretanto também houve pouco consumo do ílideo de partida (Entrada 4). Foi feito então um novo aumento na temperatura da reação, e dobrou-se o número de equivalentes da base, observando-se com 2, 4 e 16 horas o padrão que o bruto reacional produzia na placa de CCD. Dessa vez, foi observado um aumento considerável no consumo do material de partida com 4 horas de reação. Com 16 horas todo o ílideo fora consumido, porém houve o desaparecimento do provável aduto de Michael e o bruto reacional mostrava um padrão totalmente diferente do anterior na análise por CCD. Foram feitos mais 2 testes variando-se os equivalentes de base mas não houve aumento no rendimento da reação.

Com a purificação do bruto reacional da Entrada 4 foi possível obter 6 mg do produto, correspondentes a aproximadamente 16% de rendimento. Com essa quantidade foi possível a caracterização estrutural do aduto de Michael **7a** por RMN de  $^1\text{H}$ , presente na Figura 4. No espectro há 1 multipletto entre 2,41 e 2,50 ppm integrando para 2 hidrogênios, referente aos hidrogênios alfa à carbonila. Em 3,26 ppm observa-se um singletto integrando para 6 hidrogênios, referentes às duas metilas ligadas ao enxofre. Entre 3,84 e 3,92 temos um multipletto integrando para 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado ao carbono que está ligado ao anel aromático. Em 4,60 ppm observa-se o singletto correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono da função ílideo. Entre 4,64 e 4,74 temos um multipletto integrando para 1 hidrogênio, referente a um dos hidrogênios ligados ao carbono que está ligado ao grupo nitro e em 4,84 temos um duplo dubletto (dd,  $J = 12,7; 5,5$  Hz; 1H), referente ao outro. Por fim temos multipletto entre 7,23 e 7,33 ppm, integrando para 5 hidrogênios, referente aos hidrogênios ligados ao anel aromático.

Figura 4 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ), aduto de Michael **7a**

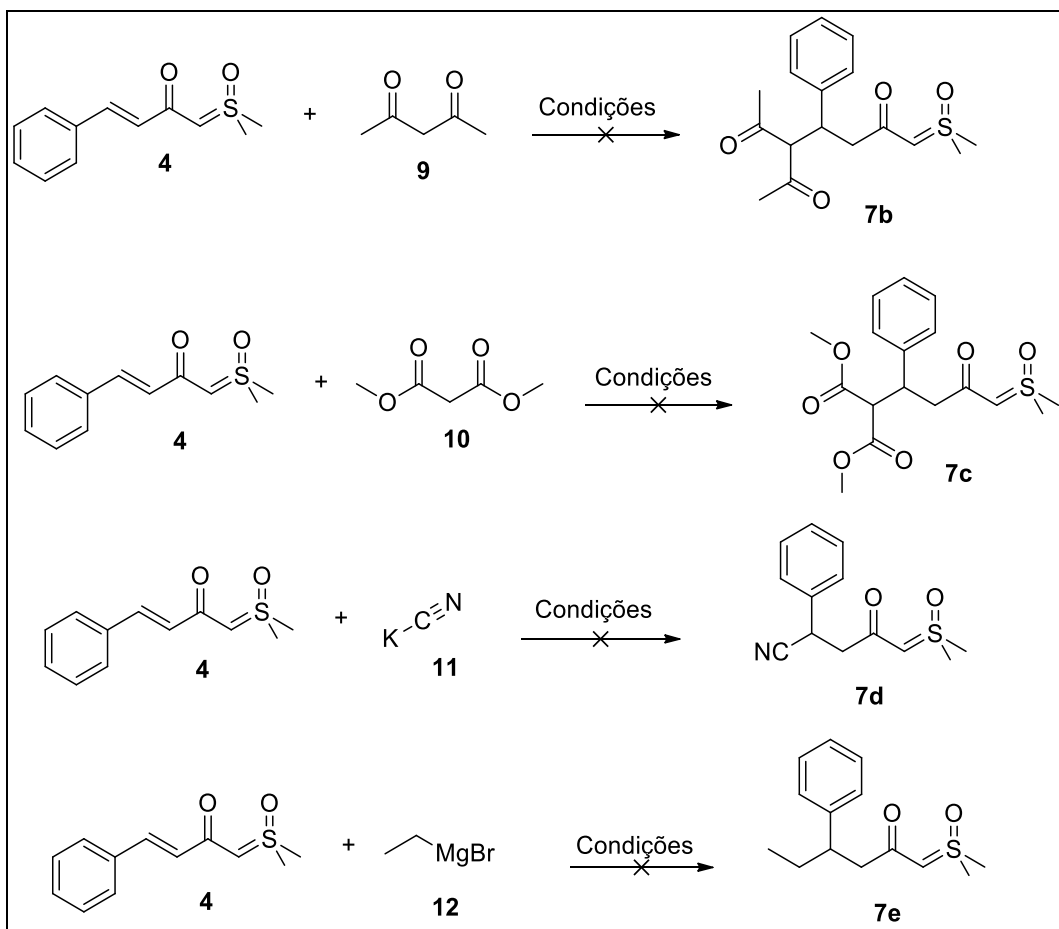


Fonte: Autoria própria.

Prosseguindo com os testes, os procedimentos utilizados para os experimentos com a A.A. e o E.M. foram baseados em procedimentos já reportados na literatura [16,17]. Também foram testados o KCN e o  $\text{EtMgBr}$  combinado com cobre. Porém, não foram observados os respectivos adutos de Michael em nenhuma das condições testadas, mostradas na Tabela 2. No Esquema 17 são mostradas as reações realizadas.



Esquema 17 – Adições de Michael com os doadores 9, 10, 11, 12 ao ílideo – substrato **4**.



Fonte: Autoria própria.

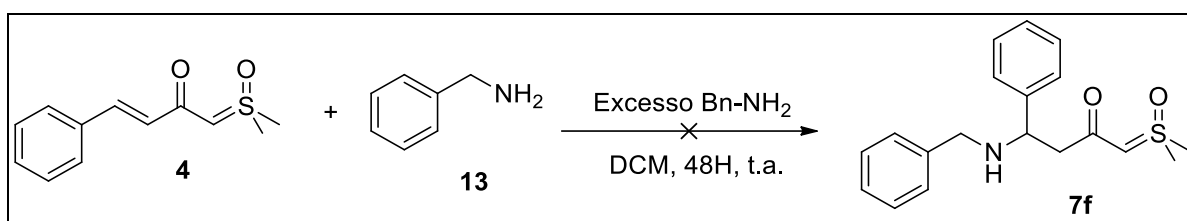
Tabela 2 – Condições testadas para as adições de Michael com os demais nucleófilos de carbono (substrato **4**)

Entrada	Doador	Solv.	Aditivo	Temp.	Tempo	% 7x
1	A.A.	EtOH	DIPEA (2,0 equiv.)	t.a.	16h	NR
2	A.A.	EtOH	DIPEA (2,0 equiv.)	60°C	16h	NR
3	E.M.	Acetona	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,0 equiv.)	t.a	16h	NR
4	E.M	Acetona	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,0 equiv.)	40°C	16h	NR
5	KCN	H <sub>2</sub> O/DMF	NH <sub>4</sub> Cl (1,0 equiv.)	90°C	50 min	NR
6	KCN	H <sub>2</sub> O/DMF	NH <sub>4</sub> Cl (1,0 equiv.)	90°C	16h	MC
7	EtMgBr	THF	CuCl (1,0 equiv.)	0°C	2,5h	MC

Fonte: Autoria própria. Nota - Solv. (solvente). Min. (minutos), MC (mistura complexa de produtos), NR (nenhuma reação observada), DIPEA (diisopropilmetilamina).

Por último foi testada a adição de Michael ao ilídeo substrato com a benzilamina como doador, dado o ótimo rendimento que a reação com o benziltiol forneceu. Entretanto, não foi observado consumo de material de partida (Esquema 18).

Esquema 18 – Adição de Michael com a Benzilamina ao ilídeo – substrato **4**



Fonte: Autoria própria.

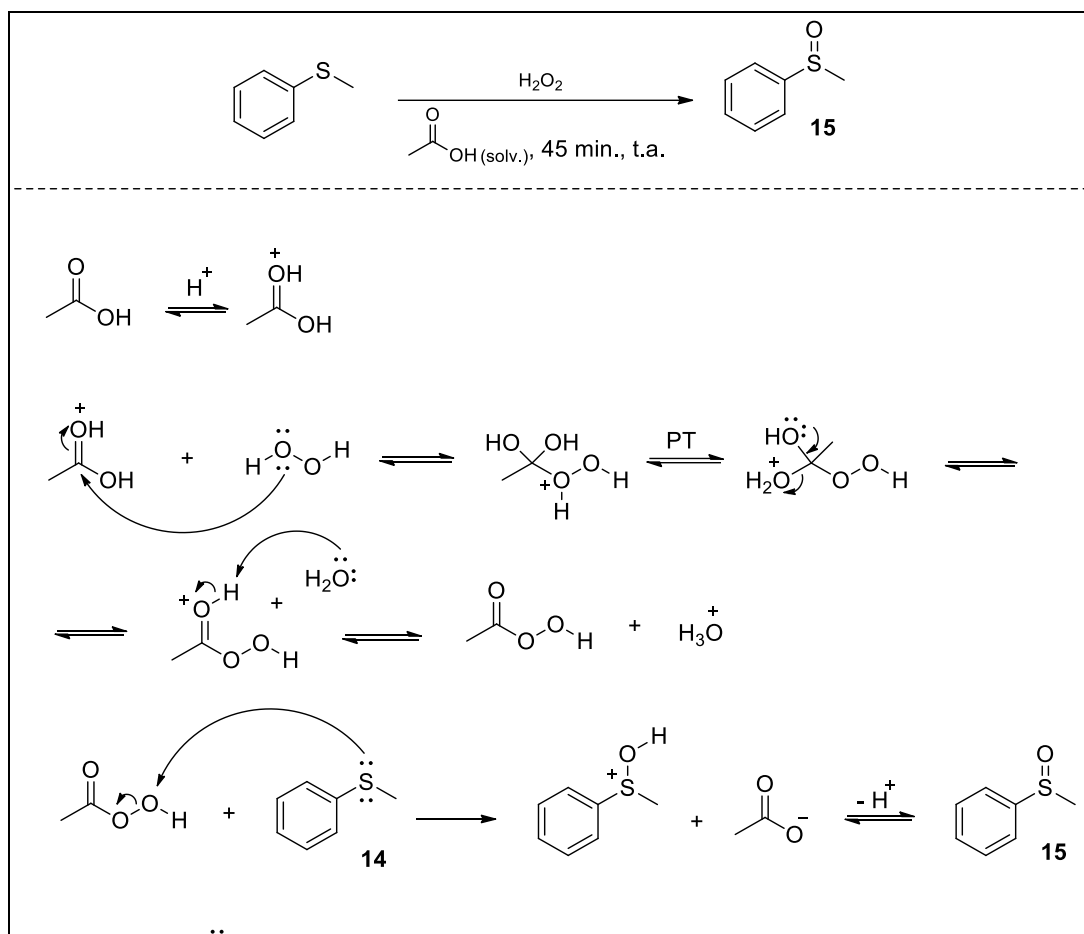
Terminada a análise dos doadores de Michael para a tentativa de adições ao ilídeo substrato aquiral, um questionamento vem à tona: Visto que foram testados diferentes nucleófilos em diferentes condições, porque os resultados foram tão negativos? A princípio temos que os nucleófilos testados não são os mais reativos conhecidos e, além disso, são nucleófilos com caráter mole, e essa escolha foi baseada visando obter preferencialmente a adição 1,4, vendo que nucleófilos mais fortes, ou duros, poderiam gerar os produtos de adição 1,2 além de outros

subprodutos. Nesse sentido, os melhores nucleófilos para se realizar a reação foram os nucleófilos de enxofre testados no trabalho de Burtoloso e colaboradores<sup>[14]</sup>. Um outro ponto chave é que a carbonila vizinha ao ilídeo não possui grande reatividade, uma vez que a carga negativa no carbono da função ilídeo pode formar uma ligação dupla com o carbono da carbonila, gerando a espécie enólica correspondente. Esse efeito, por consequência, causa uma diminuição na eletrofilicidade do carbono 4, e dificulta a ocorrência da adição de Michael.

Tendo em vista os resultados obtidos, partiu-se então para a síntese do ilídeo quiral. Os procedimentos utilizados foram baseados nos trabalhos de Johnson e colaboradores<sup>[18, 19]</sup>, que desenvolveram uma metodologia para obtenção de metilídeos dimetilamino feniloxosulfônio e Brandt e colaboradores<sup>[20]</sup>, que reportaram uma metodologia de resolução de *S*-metil-fenil sulfoximinas com ácido (1*S*)-(+)-10-canforsulfônico.

Inicialmente foi feita a oxidação do tioanisol **14**, utilizando peróxido de hidrogênio em ácido acético. O mecanismo da reação é apresentado no Esquema 19. O mesmo consiste no ataque do peróxido ao ácido acético, resultando na formação do perácido. Em seguida, esse perácido reage com o tioanisol formando o sulfóxido correspondente.

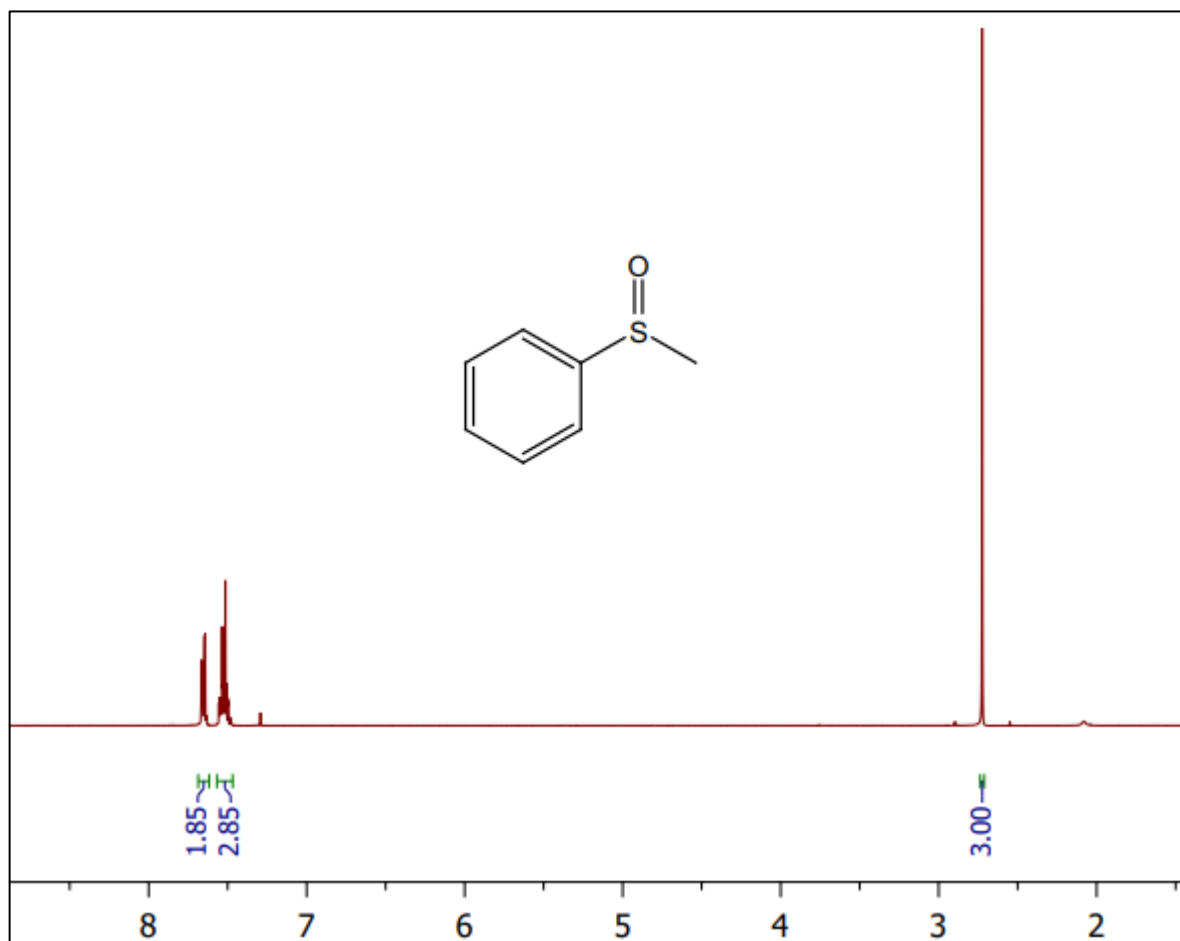
### Esquema 19 – Mecanismo da oxidação do tianisol



Fonte: Autoria própria.

Após os processos de neutralização, extração e purificação do bruto reacional, o metil – fenil sulfóxido **15** foi obtido com 77% de rendimento. A confirmação da estrutura química do composto foi feita por RMN  $^1\text{H}$ , cujo espectro está presente na Figura 5.

Figura 5 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do sulfóxido **15**

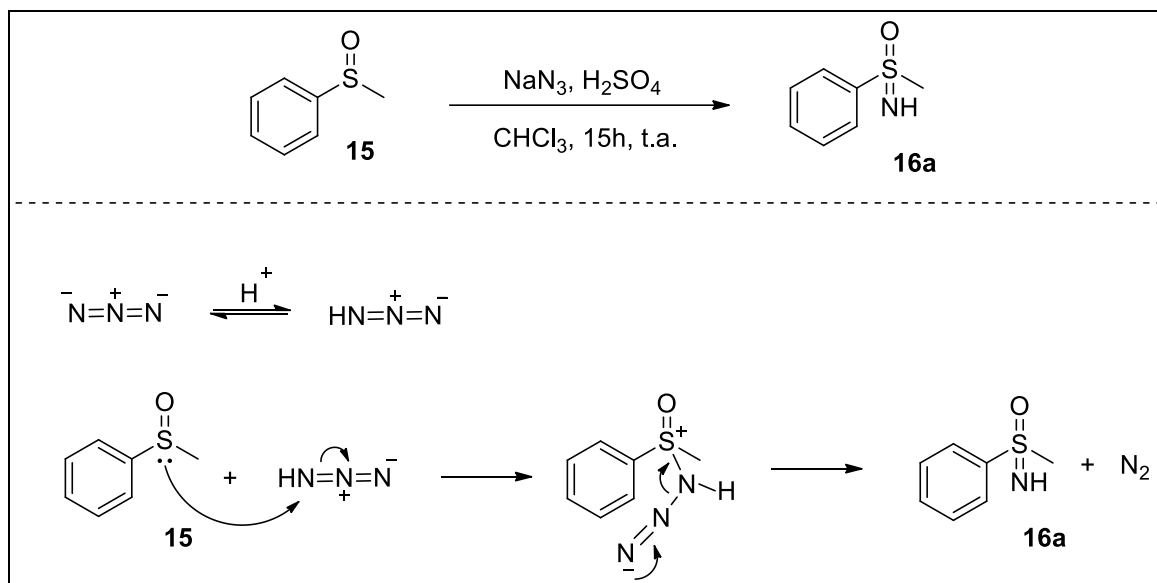


Fonte: Autoria própria.

No espectro há um singleto, em 2,72 ppm, integrando para 3 hidrogênios, correspondente aos hidrogênios da metila e 2 multipletos entre 7,29 e 7,67 ppm, integrando juntos para 5 hidrogênios, referentes aos hidrogênios aromáticos.

Seguindo com a síntese, o metil – fenil sulfóxido **15** reagiu com azida de sódio em meio ácido, para que se formasse a metil – fenil sulfoximina **16**. A reação forneceu o produto desejado com 91% de rendimento e o mecanismo dessa etapa é o apresentado no Esquema 20. No mecanismo a azida de sódio é protonada e em seguida atacada pelo sulfóxido, com a posterior eliminação de nitrogênio, resultando na formação da sulfoximina.

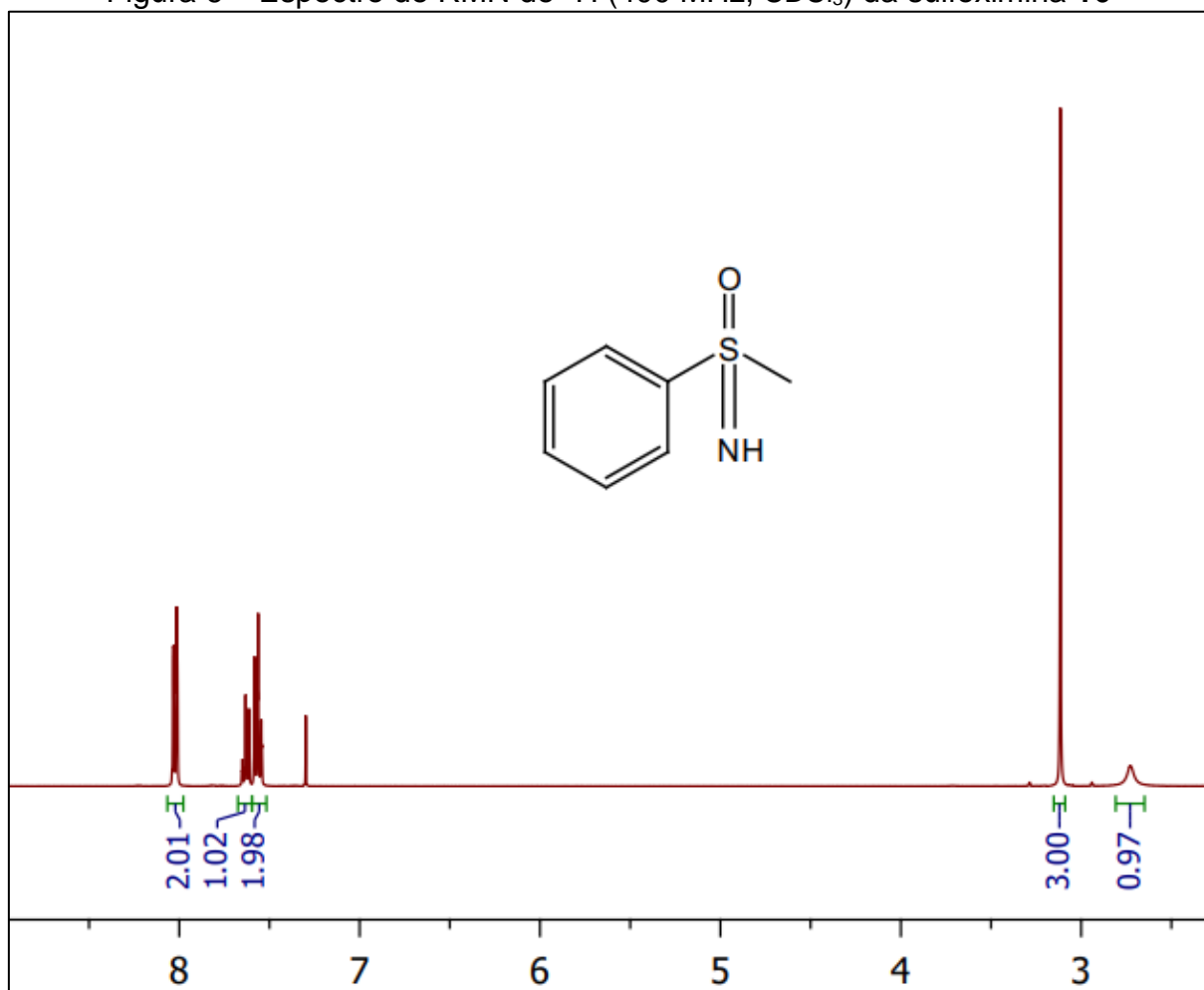
Esquema 20 – Mecanismo de formação da sulfoximina



Fonte: A autoria própria.

A estrutura do produto foi confirmada por RMN de  $^1\text{H}$ , e o espectro é mostrado na Figura 6. Nele há um singlete em 2,73 ppm de deslocamento químico, integrando para 1 hidrogênio, correspondente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio. Em 3,12 ppm há um singlete, integrando para 3 hidrogênios, correspondente à metila e 3 multipletos de 7,30 a 8,04 ppm, integrando juntos para 5 hidrogênios, referentes à porção aromática.

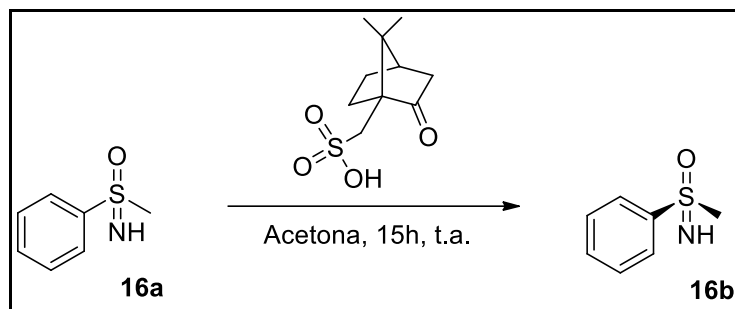
Figura 6 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da sulfoximina **16**



Fonte: Autoria própria.

A próxima etapa da síntese do ilídeo quiral foi a resolução da sulfoximina **16a** com ácido canforsulfônico enantiomericamente enriquecido. Uma solução do ácido canforssulfônico em acetona foi adicionada a uma solução da sulfoximina racêmica e ao término da reação obteve-se um precipitado branco, correspondente ao sal formado pela sulfoximina protonada e o contra-íon do ácido canforsulfônico. Esse precipitado foi posteriormente lavado e basificado para a obtenção da sulfoximina **16b**. O Esquema 21 representa a reação.

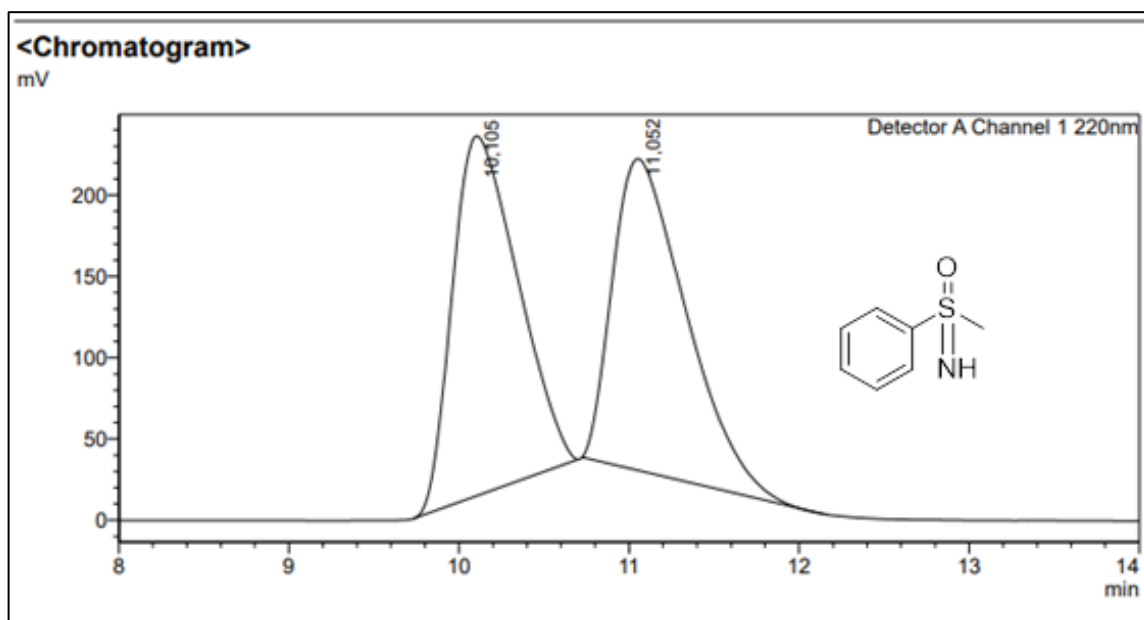
## Esquema 21 – Resolução cinética da metil-fenil sulfoximina



Fonte: Autoria própria.

Após o *work-up* da reação a sulfoximina quiral **16b** foi obtida com 31% de rendimento e um excesso enantiomérico maior que 99%. A confirmação da seletividade da reação foi dada por meio de uma análise por *High Performace Liquid Chromatography* (HPLC). Na Figura 7 é mostrado o cromatograma correspondente à sulfoximina racêmica e na Figura 8 o obtido após a resolução.

Figura 7 – Cromatograma de HPLC da sulfoximina racêmica

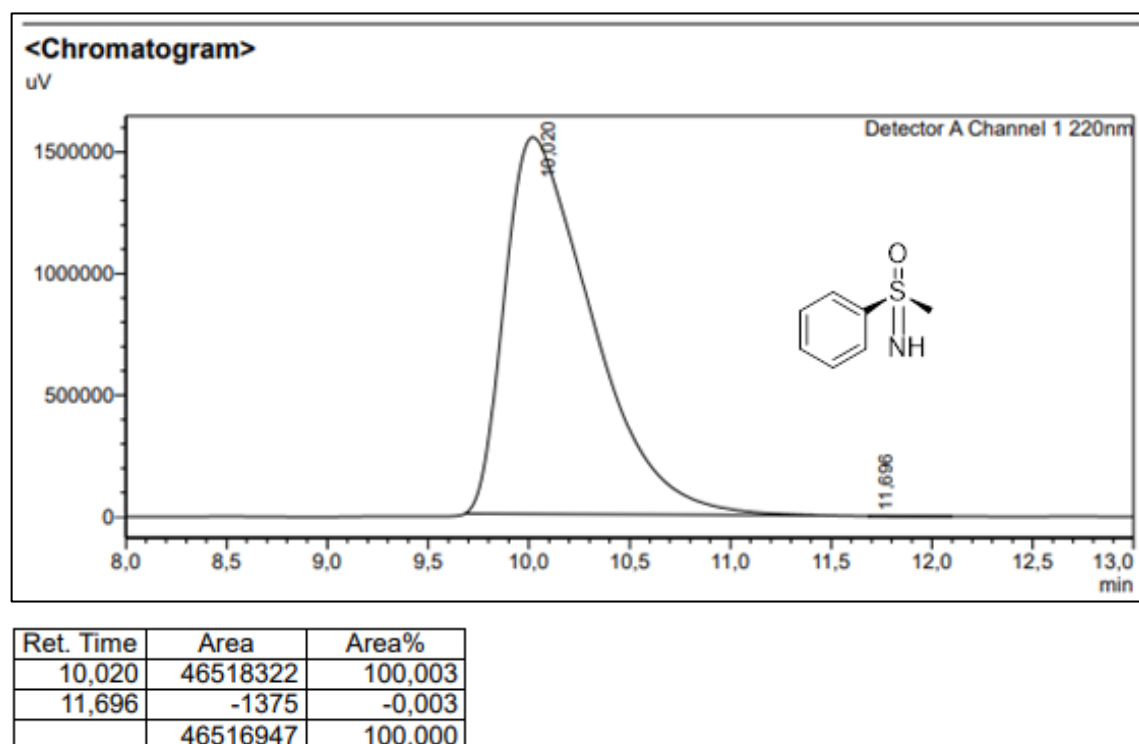


Ret. Time	Area	Area%
10,105	5890072	50,442
11,052	5786817	49,558
	11676889	100,000

Fonte: Autoria própria.



Figura 8 – Cromatograma de HPLC da sulfoximina enantiomericamente enriquecida

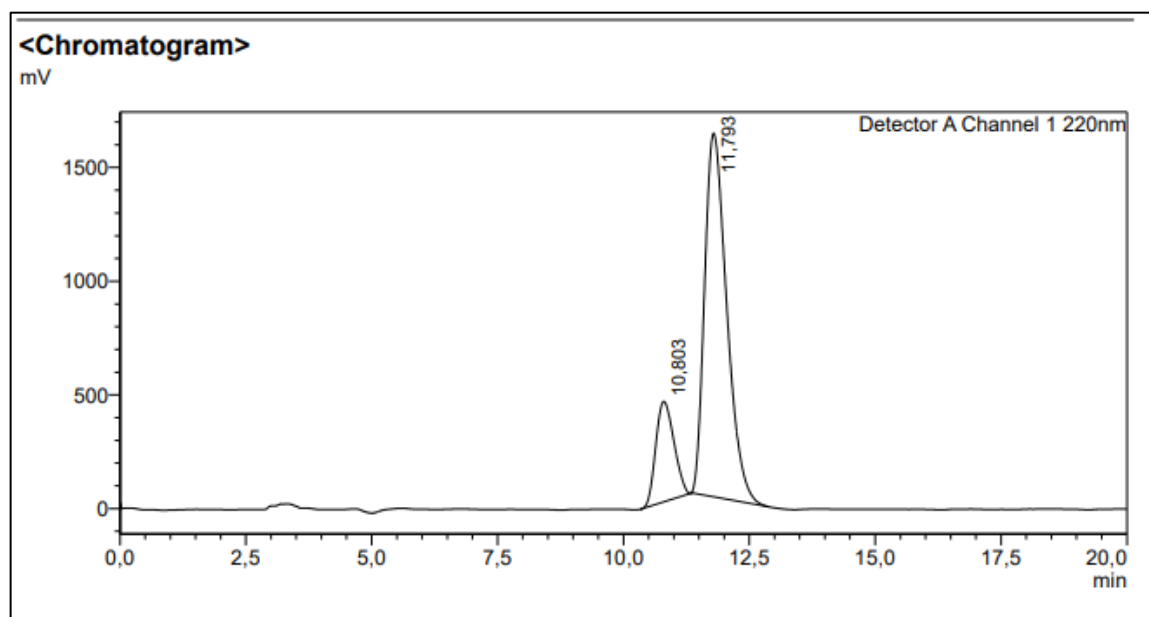


Fonte: Autoria própria.

Como é possível observar na Figura 8, há apenas um pico, correspondente ao enantiômero obtido na precipitação, que nos permite inferir um excesso enantiomérico superior a 99%. Na Figura 7 há dois picos de mesma área, correspondentes à mistura de enantiômeros que temos na sulfoximina. Observando o tempo de retenção, vemos que o primeiro pico corresponde ao enantiômero que foi isolado na precipitação.

Na Figura 9 está presente o cromatograma correspondente ao sobrenadante da reação de precipitação seletiva. Nele podemos notar que existem 2 picos, com áreas diferentes, correspondentes ao dois enantiômeros que estão presentes na solução. Isso mostra que a precipitação teve uma alta seletividade, porém não separou os 2 enantiômeros completamente.

Figura 9 – Cromatograma de HPLC do sobrenadante da reação de precipitação seletiva

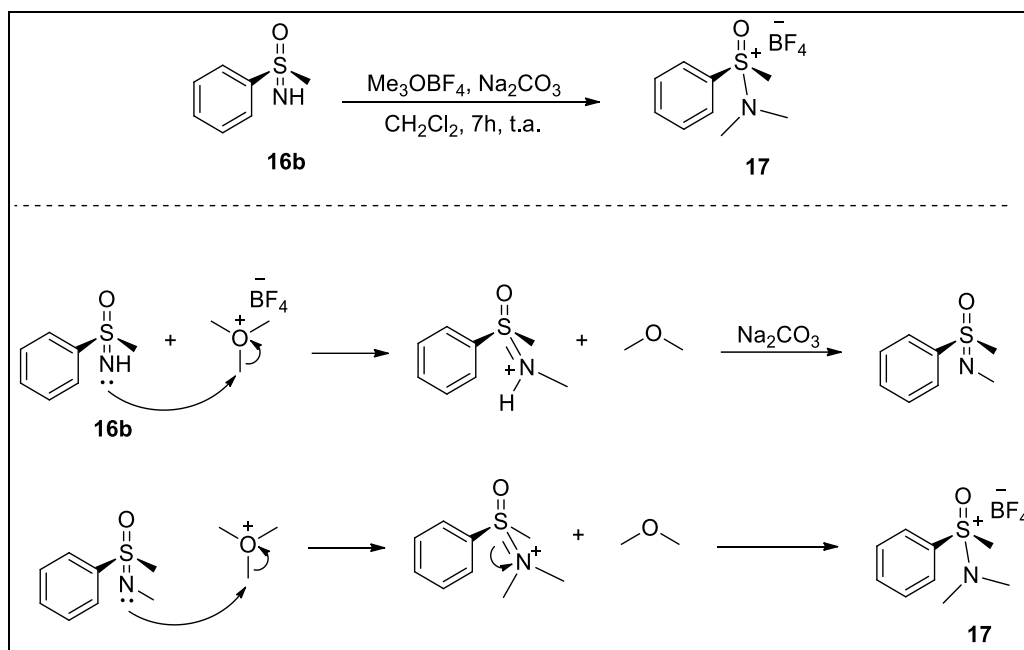


Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	10,803	11109192	18,551
2	11,793	48775149	81,449
Total		59884341	100,000

Fonte: Autoria própria.

Dando sequência à síntese, a sulfoximina enantiomericamente enriquecida reagiu com o sal de Meerwein, obtendo-se o produto da dimetilação da mesma. Após o *work'up* da reação e os processos de purificação o metil – fenil – dimetilamino sulfóxido **17** foi obtido com 56% de rendimento. O mecanismo envolvido na reação é mostrado no Esquema 22 e consiste no ataque do nitrogênio da sulfoximina ao agente alquilante, seguido da desprotonação do mesmo pela base. Em seguida ocorre um novo ataque do nitrogênio com a entrada da outra metila.

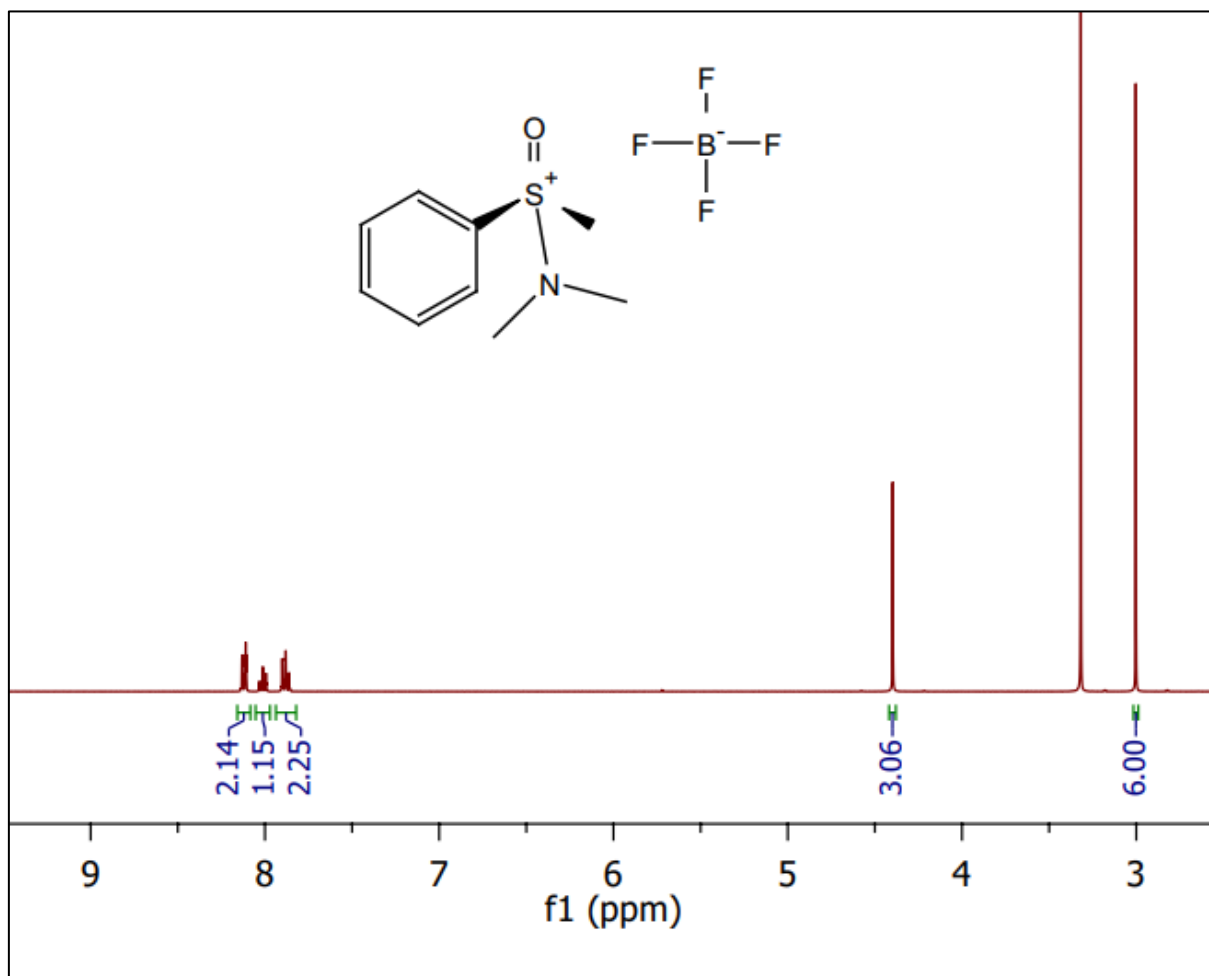
Esquema 22 – Mecanismo da formação da sulfoximina metilada



Fonte: Autoria própria.

Da mesma forma a caracterização estrutural foi dada por uma análise de RMN de  $^1\text{H}$ , cujo espectro encontra-se na Figura 10. Nele podemos notar um singlete, em 3,02 ppm, integrando para 6 hidrogênios, correspondente às 2 metilas ligadas ao nitrogênio. Em 4,42 ppm temos um singlete integrando para 3 hidrogênios, correspondentes à metila ligada ao enxofre. Por fim, temos 3 multipletos entre 7,88 e 8,16 ppm, referentes aos hidrogênios do anel aromático.

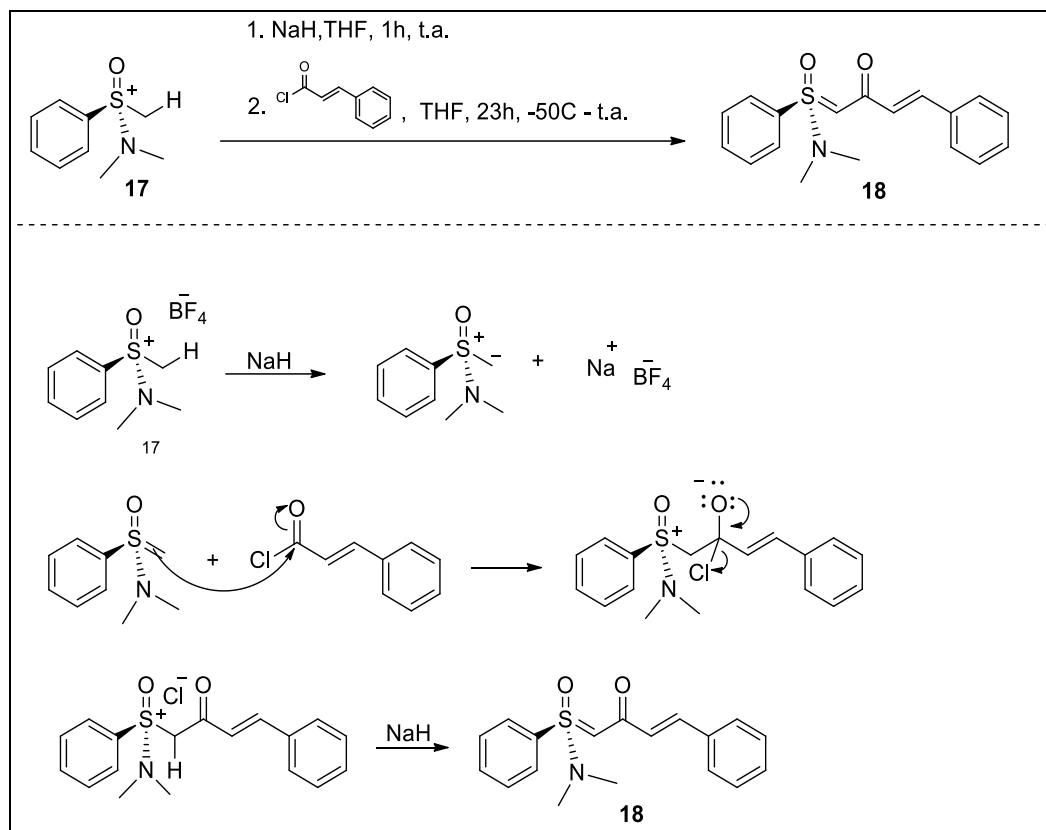
Figura 10 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) do sal de sulfoxônio **17**



Fonte: Autoria própria.

Por fim, o sulfóxido **17** foi reagido com hidreto de sódio, visando a obtenção do ílideo de enxofre correspondente e, em seguida, esse ílideo foi combinado com o cloreto de cinamoíla **3**, segundo o mecanismo mostrado no Esquema 23. A transformação consiste no ataque do carbono do ílideo formado ao cloreto de ácido, com a posterior eliminação do cloreto. Em seguida ocorre uma nova desprotonação do carbono ligado ao enxofre formando novamente um ílideo.

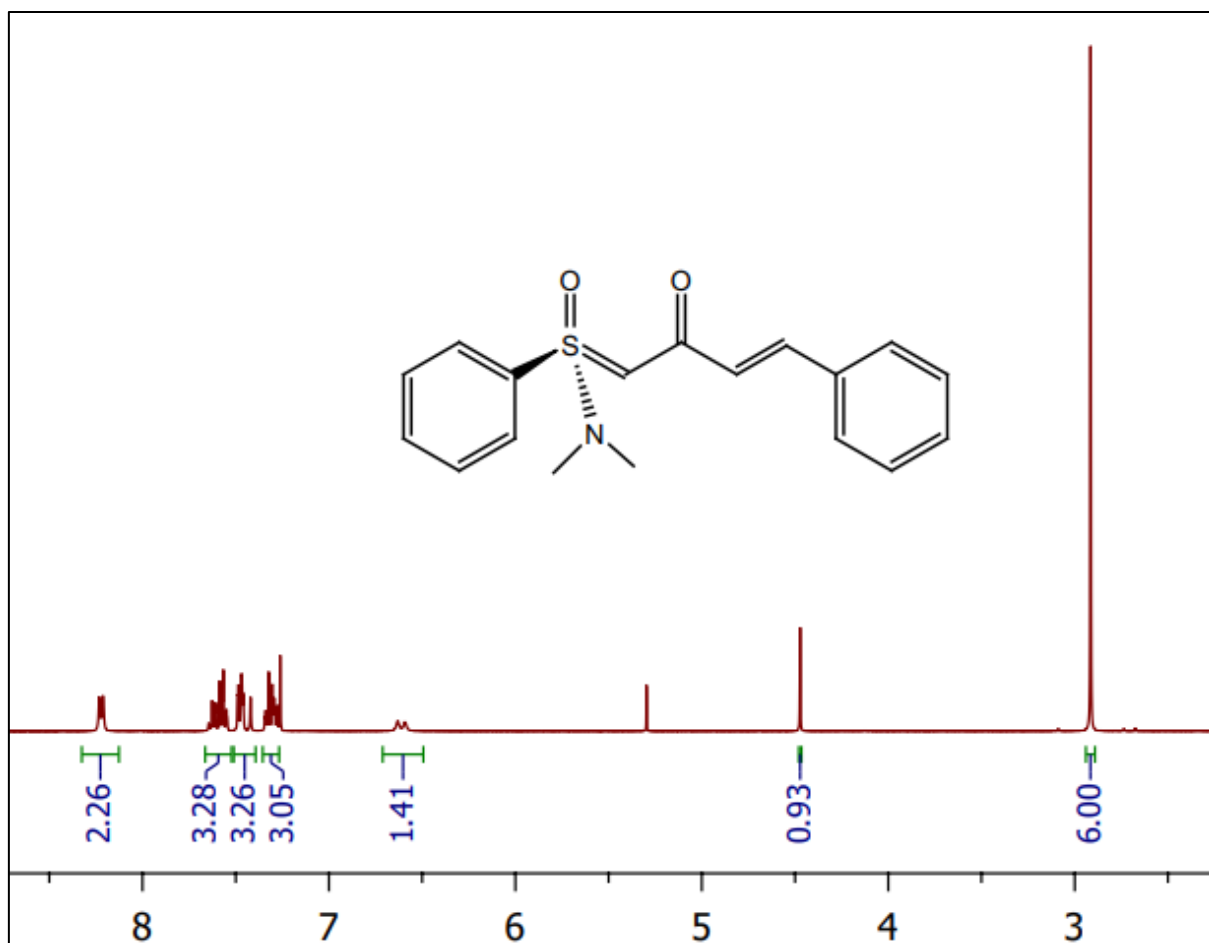
Esquema 23 – Formação do ílideo - substrato quiral enantiomericamente enriquecido.



Fonte: Autoria própria.

O produto **18** foi obtido com 57% de rendimento e a estrutura química foi confirmada também por RMN  $^1\text{H}$ . O espectro correspondente está presente na Figura 11.

Figura 11 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do ílideo - substrato **18**



Fonte: Autoria própria.

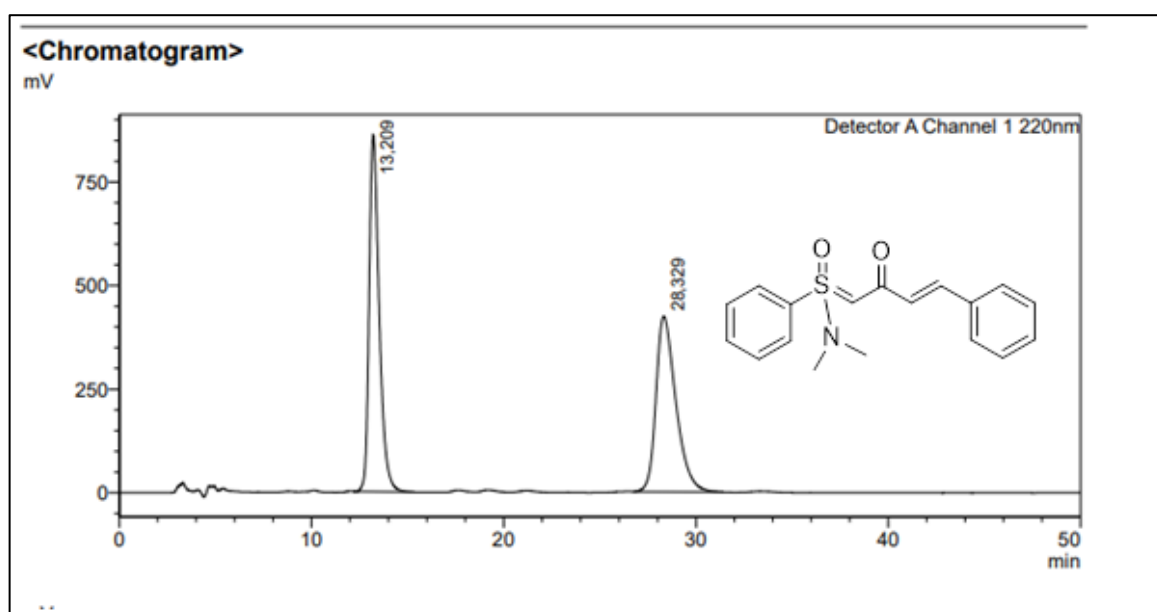
No espectro observa-se um singlete em 2,93 ppm correspondente aos hidrogênios ligados aos carbonos das metilas do nitrogênio. Em 4,48 ppm está o sinal correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono do ílideo. Um dos hidrogênios olefínicos aparece no espectro em 6,62 ppm (dubleto). O dubleto correspondente ao outro hidrogênio oleofínico está sobreposto com os sinais dos hidrogênios aromáticos.

Com o objetivo de se obter um padrão de comparação, foi feita também a síntese do ílideo substrato quiral na versão racêmica, isto é, sem a etapa de resolução da sulfoximina.

Nas Figuras 12 e 13 são mostrados os cromatogramas de HPLC do ílideo-substrato com o enxofre sendo um centro estereogênico. Na Figura 12 está o

cromatograma referente ao ilídeo obtido a partir da sulfoximina racêmica e na Figura 13 da sulfoximina enantiomericamente enriquecida. Com esse teste foi possível concluir que o ilídeo substrato não sofreu racemização durante sua síntese.

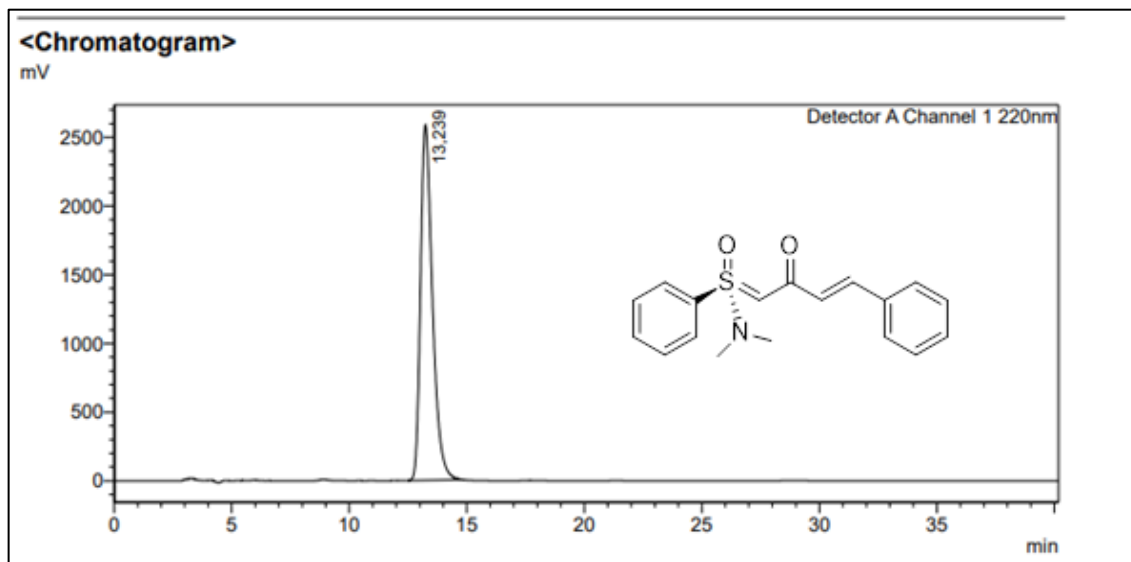
Figura 12 – Cromatograma de HPLC do ilídeo-substrato **18** sem a etapa de resolução da sulfoximina



Ret. Time	Area	Area%
13,209	31362011	50,739
28,329	30449030	49,261
	61811041	100,000

Fonte: Autoria própria.

Figura 13 – Cromatograma de HPLC do ílideo-substrato **18** com a etapa de resolução da sulfoximina



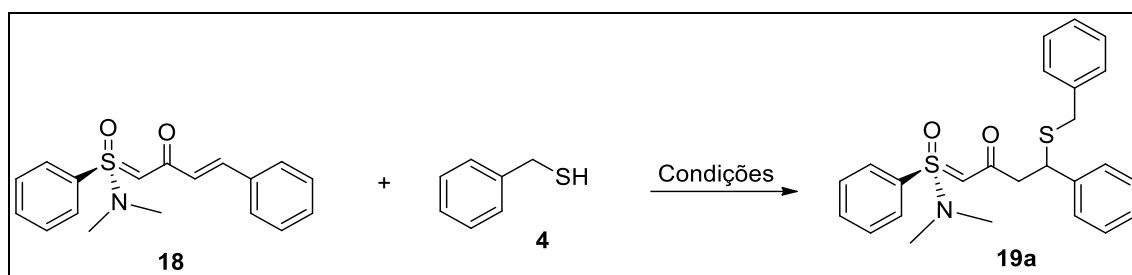
Ret. Time	Area	Area%
13,239	91381085	100,000
	91381085	100,000

Fonte: Autoria própria.

Com os objetivos anteriormente propostos cumpridos, partiu-se para a análise das adições de Michael ao ílideo quiral **18**. Tendo em vista que o melhor doador de Michael na reação com o ílideo - substrato **4** foi o nitrometano, e baseado nos resultados anteriores dos estudos de Burtoloso e colaboradores que mostraram que o benziltiol **5** e o ácido tioacético são ótimos doadores de Michael para a reação, foram realizados os experimentos visando promover as adições a esse novo substrato. Na Tabela 3 são mostradas as condições testadas para a adição de Michael do benziltiol ao ílideo – substrato.



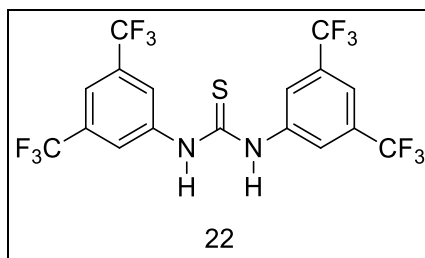
Tabela 3 – Condições testadas para adição de Michael com o benziltiol para o substrato **18**.



Entrada	Solv.	Tempo	Temp.	4 (mol.L <sup>-1</sup> )	Aditivo	% 21a
1	DCM	2 dias	t.a.	0,08	TEA (0,04 mol.L <sup>-1</sup> )	NR
2	DCM	2 dias	t.a.	0,08	TEA (0,33 mol.L <sup>-1</sup> )	MC
3	DCM	2 dias	t.a.	0,04	TEA (0,02 mol.L <sup>-1</sup> ) LiBr (0,02 mol.L <sup>-1</sup> )	NR
4	DCM	2 dias	t.a.	0,16	TEA (0,40 mol.L <sup>-1</sup> )	MC
5	DCM	2 dias	t.a.	0,70	TEA (0,34 mol.L <sup>-1</sup> )	MC
6	DCM	2 dias	t.a.	0,70	TEA (0,34 mol.L <sup>-1</sup> ) TU (10 mol%)	MC
7	DCM	2 dias	t.a.	0,70	TU (10 mol%)	MC
8	DCM	2 dias	t.a.	0,70	TEA (0,75 mol.L <sup>-1</sup> )	MC
9	DCM	7 dias	t.a.	0,70	TEA (0,34 mol.L <sup>-1</sup> )	MC
<b>10</b>	<b>DCM</b>	<b>14 dias</b>	<b>t.a.</b>	<b>0,70</b>	<b>TEA (0,34 mol.L<sup>-1</sup>)</b>	<b>24%</b>
11	THF	1 dia	t.a.	0,2	-	NR
12	THF	2 dias	t.a.	0,05	BF <sub>3</sub>	NR
13	ACN	2 dias	60°C	0,15	TEA (0,34 mol.L <sup>-1</sup> )	MC

Fonte: Autoria própria. Nota: TU (tioureia 22 – Figura 9), BF<sub>3</sub> (trifluoreto de boro eterado), LiBr (brometo de lítio), TEA (triethylamina).

Figura 14 – Tioureia utilizada como aditivo para ativar a carbonila



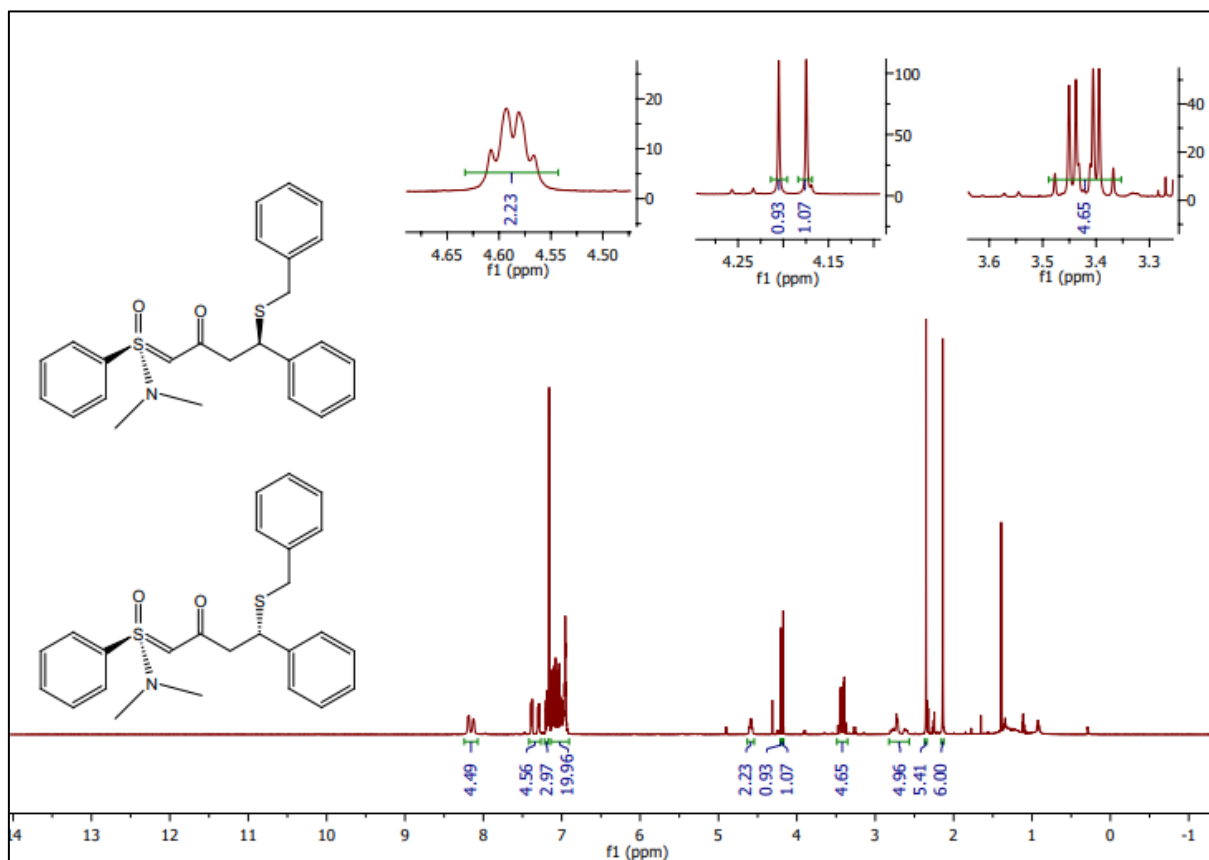
Fonte: Autoria própria.

Na Entrada 1 da Tabela 3, foi repetida a melhor condição para o preparo do aduto de Michael com o doador, representada no Esquema 15, com a diferença de ter sido feita em uma escala menor e com uma maior quantidade de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  em relação aos reagentes, utilizando dessa vez o novo acceptor de Michael. O aumento na quantidade relativa de solvente se deu devido sua volatilidade. A análise por CCD do bruto reacional revelou que uma pequena quantidade do material de partida havia sido consumida. Observou-se formação de novos produtos, mas também em uma pequena quantidade. Visando obter uma maior quantidade de bruto reacional para análise, a reação foi repetida em uma escala maior, porém ainda não fora suficiente para o isolamento de uma amostra de prováveis produtos. A próxima estratégia testada foi a de ativar a carbonila do ílideo **18** com um ácido de Lewis e possivelmente aumentar sua reatividade; entretanto não houve aumento no consumo do MP. Nesse ponto optou-se por fazer uma análise em paralelo, mudando as condições reacionais. A estratégia utilizada foi a de desprotonar totalmente o tiol **5** e só então adicionar o ílideo substrato. No entanto não foi observada a formação de novos produtos e praticamente não houve consumo de MP. Continuando os testes com as condições padrão da Entrada 1, optou-se por variar a quantidade de solvente e testar se havia a possibilidade de se fazer a reação com menor quantidade de solvente, sem que houvesse a total evaporação do mesmo. O aumento na concentração da reação resultou em uma melhora no consumo do material de partida e na formação de potenciais produtos. No entanto, ao final da reação e após a purificação, não foi obtida uma fração pura do bruto reacional que fosse suficiente para uma caracterização estrutural. Em seguida optou-se por variar o tempo de reação para observar se a reação seguia formando novos produtos. Na entrada 10 temos a melhor condição testada, com a reação feita com a mesma concentração da entrada anterior, porém

durante 14 dias. Foram realizados outros testes variando a temperatura da reação, outros agentes ativadores da carbonila, aumento de equivalentes do doador de Michael, variações na concentração do bruto reacional, no tempo de reação e outras tentativas de se fazer a reação com o tiol desprotonado, entretanto sem melhora no consumo do material de partida ou da formação de produtos em relação à entrada 10.

Após várias tentativas de purificação, foi possível obter uma fração pura de um composto que poderia ser o produto desejado. Porém, foi possível notar que o mesmo se degradava com o passar do tempo e a presença de clorofórmio acelerava sua degradação, devido seus traços ácidos. Dessa forma, a reação foi repetida e então a fração pura do produto foi isolada foi enviada para a caracterização logo em seguida, utilizando para a análise de RMN  $^1\text{H}$  em benzeno deuterado como solvente. Nessas condições foi possível obter um espectro de RMN de  $^1\text{H}$  que confirmou a estrutura do produto (Figura 15). Pelo espectro também foi possível inferir que não houve seletividade diastereoisomérica na transformação.

Figura 15 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) do aduto de Michael **19a**



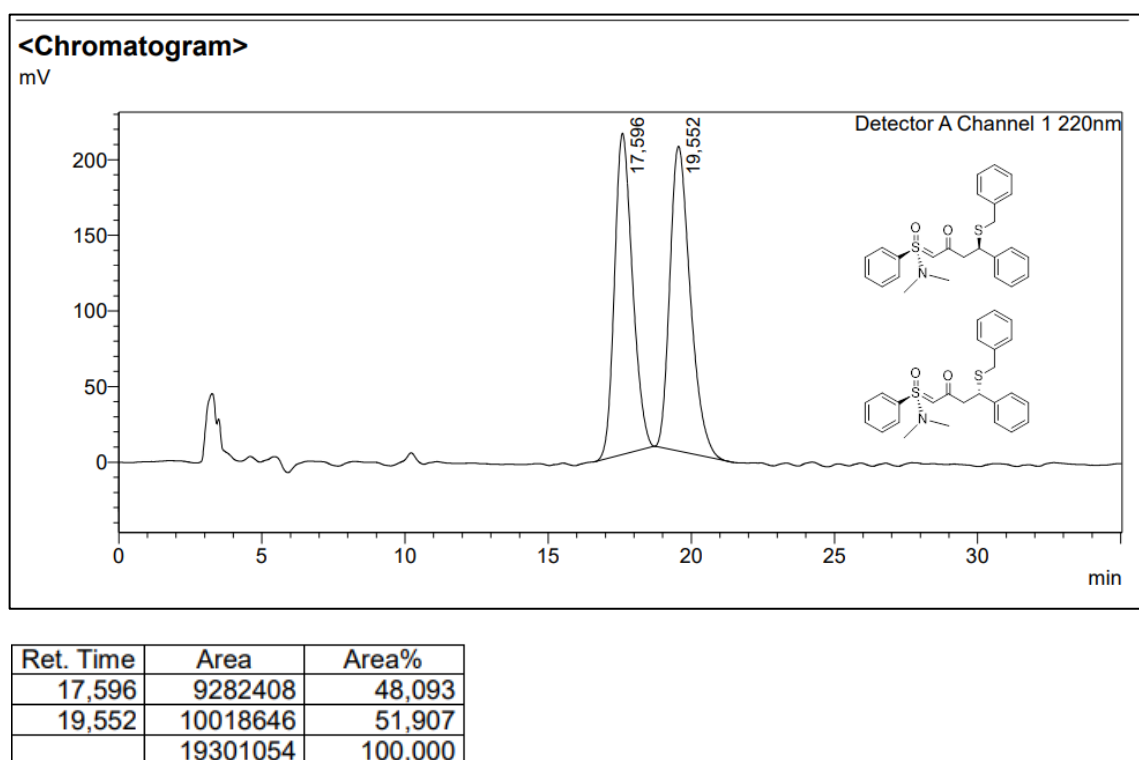
Fonte: Autoria própria.

No espectro estão presentes os 2 diastereisômeros obtidos após a adição do benziltiol ao substrato quiral. Existem dois singletos integrando para 6 hidrogênios cada um, em 2,14 e 2,35 ppm, referentes aos sinais das metilas ligadas ao nitrogênio. Em 2,78 e 2,61, integrando para 2 hidrogênio cada, há 2 duplos dubletos (dd,  $J = 13.9$ , 7.1 Hz; dd  $J = 14.0$ , 8,2 Hz) referentes aos hidrogênios ligados ao carbono alfa à carbonila. Em 3,42 há 4 dubletos referentes aos hidrogênios diastereotópicos benzílicos dos dois diastereisômeros da molécula (d,  $J = 13,3$ ), integrando para 4 hidrogênios. Em 4,17 e 4,20 ppm existem dois singletos que integram para 1 hidrogênio cada, e são referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos da função ilídeo nos 2 diastereisômeros do aduto **18**, e nesse caso os hidrogênios ligados ao carbono da função ilídeo de cada molécula tem deslocamentos químicos diferentes. Isso é também um indicativo de que não houve a obtenção de um excesso diastereoisomérico na reação, pois os dois singletos observados possuem praticamente a mesma integral. Por fim, em 4,59 ppm existe um duplo dubleto (dd,  $J$

= 13.2, 7.3 Hz) integrando para 2, referente ao hidrogênio ligado ao carbono beta à carbonila e os sinais aromáticos de 6,92 a 8,19 ppm, integrando para 30 hidrogênios.

Foi feita também uma análise por HPLC que confirmou que os dois diastereisômeros do aduto se formaram em proporções iguais.

Figura 16 – Cromatograma de HPLC do aduto de Michael **19a**

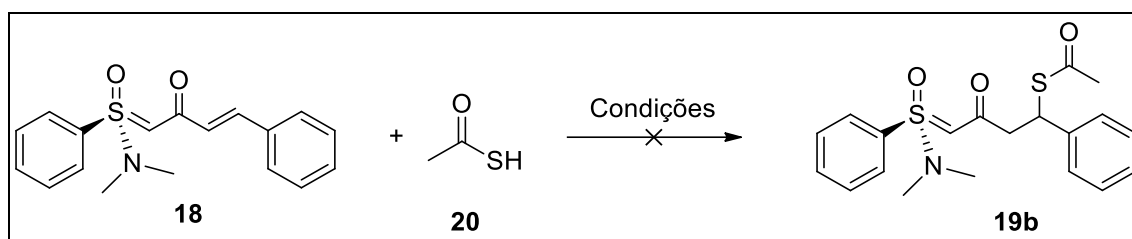


Fonte: Autoria própria.

Para corroborar ainda mais com as análises que foram realizadas até o momento, está sendo conduzido um experimento de cromatografia líquida acoplada à espectroscopia de massas. O objetivo é obter ainda mais informações que comprovem a estrutura do produto e da proporção diastereoisomérica gerada pela reação.

Seguindo com os testes, foi analisada a adição de Michael ao aduto **18** com o ácido tioacético, cujas condições são mostradas na Tabela 4.

Tabela 4 – Condições testadas para adição de Michael com o ácido tioacético para o substrato **18**.



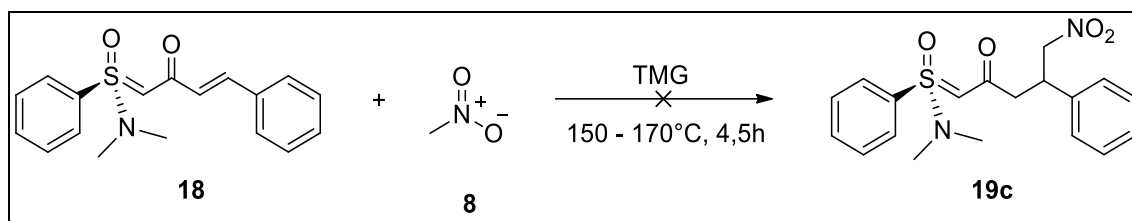
Entrada	Solv.	Temp.	Aditivo	tempo	% <b>19b</b>
1	DCM	t.a.	-	45 min	MC
2	DCM	t.a.	TEA (0,5 equiv.)	45 min	MC

Fonte: Autoria própria.

A primeira entrada foi testada usando as condições já reportadas na literatura <sup>[14]</sup>, porém obteve-se uma mistura complexa de produtos, mesmo com pouco tempo de reação. A entrada seguinte foi testada adicionando-se trietilamina à mistura reacional. A estratégia foi adicionar base para que todo o ácido fosse desprotonado e só então adicionar o ílideo **18**, visando evitar a protonação do mesmo e com isso diminuir a formação de subprodutos. Porém, foi obtida da mesma forma uma mistura complexa de produtos, e o aduto de Michael **19b** não foi isolado.

Em seguida foi testada a adição de Michael com o nitrometano como doador para o ílideo - substrato quiral. A reação foi realizada nas mesmas condições em que foi obtido o melhor rendimento para o aduto de Michael **7a**. Mesmo com 4 horas de reação a 150°C, em tubo selado, não foi visível o consumo de material de partida, então optou-se por aumentar a temperatura para 170°C. Porém, com apenas 30 minutos de reação era possível observar o mesmo padrão de degradação observado na entrada 5 da Tabela 1. Dessa forma o aduto não foi obtido (Esquema 24).

Esquema 24 – Adição de Michael nitrometano ao íldeo – substrato quiral.



Fonte: Autoria própria.

Como experimentos futuros, pode-se avaliar outras condições experimentais para se promover a adição de Michael ao íldeo – substrato não quiral e, obtendo sucesso com as novas adições, aplicar as condições para o íldeo – substrato enantiomericamente enriquecido.

#### 4. CONCLUSÃO

Os experimentos realizados avaliaram diversas reações de adição de Michael para a obtenção de íldeos cetossulfoxônio  $\alpha,\beta$ -insaturados funcionalizados, que resultaram na obtenção do aduto de Michael **7a** (16% de rendimento), a partir do nitrometano e do íldeo substrato sem quiralidade no enxofre. Os demais nucleófilos de carbono, como os dicarbonilados (acetilacetona e éster malônico), cianeto de potássio e reagente de Grignard (brometo de metilmagnésio), não geraram os respectivos adutos assim como o nucleófilo de nitrogênio testado (benzilamina).

Também foi estudada uma rota para a síntese de um novo íldeo quiral (**18**), com um centro estereogênico no enxofre, obtendo-se o produto desejado com 57% de rendimento e com excesso enantiomérico maior que 99%, a partir do sal de aminossulfoxônio **17**. Por fim avaliou-se também o comportamento desse novo substrato frente a adições de Michael com os nucleófilos que se mostraram mais eficientes nas adições ao substrato aquiral. O aduto de Michael com o benziltiol como doador **19a**, com 24% de rendimento, com a mesma proporção entre os diasterisômeros. O nitrometano e o ácido tioacético não forneceram o aduto correspondente.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SCOTT, K. A.; NJARDARSON, J. T. Analysis of US FDA-Approved Drugs Containing Sulfur Atoms. **Topics in Current Chemistry**, v. 376, n. 1. 2018.
2. KAISER, D. et al. Bond-Forming and -Breaking Reactions at Sulfur(IV): Sulfoxides, Sulfonium Salts, Sulfur Ylides, and Sulfinates Salts. **Chemical Reviews**, v. 119, n. 14, p. 8701–8780. 2019.
3. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.
4. CLARICE A. D. CAIUBY, LUCAS G. FURNIEL and ANTONIO C. B. BURTOLOSO. Asymmetric Transformations from Sulfoxonium Ylides. **Chemical Science**. 13, 1192-1209. 2022.
5. INGOLD, C. K.; JESSOP, J. A.; Influence of Poles and Polar Linkings on the Course Pursued by Elimination Reactions. **J. Chem. Soc.** 713–718. 1930.
6. COREY, E. J.; CHAYKOVSKY, MICHAEL. Dimethylsulfoxonium Methylide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 84, n. 5, p. 867–868. 1962.
7. COREY, E. J.; CHAYKOVSKY, MICHAEL. Dimethylsulfonium Methylide, a Reagent for Selective Oxirane Synthesis from Aldehydes and Ketones. **Journal of the American Chemical Society**, v. 84, n. 19, p. 3782–3783. 1962.
8. COREY, E. J.; CHAYKOVSKY, MICHAEL. Formation and Photochemical Rearrangement of  $\beta'$ -Ketosulfoxonium Ylides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 86, n. 8, p. 1640–1641. 1964.
9. NOZAKI, H; TAKAKU, M; KONDO, K. Stable Sulphonium Phenacylides: Isolation and Reactions. **Tetrahedron**.22. 2145–2152. 1966.
10. GALLO, R. D. C. et al.  $\alpha,\alpha$ -Alkylation-Halogenation and Dihalogenation of Sulfoxonium Ylides. A Direct Preparation of Geminal Difunctionalized Ketones. **Chemistry - A European Journal**, v. 23, n. 67, p. 16980–16984. 2017.

11. MANGION, I. K. et al. Iridium-Catalyzed X–H Insertions of Sulfoxonium Ylides. **Organic Letters**, v. 11, n. 16, p. 3566–3569. 2009.
12. CLAYDEN, J.; WARREN, S. Organic Chemistry by Clayden, Greeves, Warren, and Wothers, second edition. Oxford: Oxford University Press, 2013.
13. CLAYDEN, J.; WARREN, S. Organic Chemistry by Clayden, Greeves, Warren, and Wothers, second edition. Oxford: Oxford University Press, 2013.
14. MIZOBUCHI, E. Adições de Sulfa-Michael em Ilídeos  $\beta$ -cetossulfoxônios  $\alpha,\beta$ -Insaturados e Reações de Inserção S-H Intramolecular. 2019. **Monografia (Bacharel em Química)**. Instituto de Química de São Carlos. Universidade de São Paulo.
15. QUINET, C.; SAMPOUX, L.; MARKÓ, I. E. Base-Catalysed Intramolecular Hydroamination of Vinyl Sulfides. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2009, n. 11, p. 1806–1811. 2009.
16. WILES, C et. al. The Preparation and Reaction of Enolates Within Micro Reactors. **Tetrahedron**. 61, 10757–10773. 2005
17. PAINE, J. B.; DOLPHIN, D. Pyrrole Chemistry. An Improved Synthesis of Ethyl Pyrrole-2-carboxylate Esters from Diethyl Aminomalonate. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 50, n. 26, p. 5598–5604. 1985.
18. JOHNSON, C. R.; HAAKE, M.; SCHROECK, C. W. Chemistry of Sulfoxides and Related Compounds. XXVI. Preparation and Synthetic Applications of (Dimethylamino)Phenyloxosulfonium Methylide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 92, n. 22, p. 6594–6598. 1970.
19. JOHNSON, C. R.; SCHROECK, C. W. Chemistry of Sulfoxides and Related Compounds. XLV. Asymmetric Syntheses using Optically Active Oxosulfonium Alkylides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 95, n. 22, p. 7418–7423. 1973.
20. BRANDT, J; GAIS, H. An Efficient Resolution of (+)-S-methyl-S-phenylsulfoximine with (+)-IO-camphorsulfonic Acid by the Method of Half-quantities. **ScienceDirect**, v. 8, p. 909-912. 1997.
21. BURTOLOSO, ANTONIO C. B.; DIAS, RAFAEL M. P.; LEONARCZYK, IVES A. Sulfoxonium and Sulfonium Ylides as Diazocarbonyl Equivalents in Metal-Catalyzed Insertion Reactions. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 23, p. 5005-5016. 2013.
22. SANTIAGO, J. V.; BURTOLOSO, A. C. B. Rapid Synthesis of Bicyclic N-Heterocyclic Cores from N-Terminal  $\alpha,\beta$ -Unsaturated

- Diazoketones. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2018, n. 22, p. 2822–2830. 2018.
23. DIAS, R. M. P.; BURTOLOSO, A. C. B. Catalyst-Free Insertion of Sulfoxonium Ylides into Aryl Thiols. A Direct Preparation of  $\beta$ -Keto Thioethers. **Organic Letters**, v. 18, n. 12, p. 3034–3037. 2016.
  24. FURNIEL, L.G. et. Al. Cooperative Copper-squaramide Catalysis for the Enantioselective N–H Insertion Reaction with Sulfoxonium Ylides. **Chemical Science**, v.12, n. 21, p. 7453 – 7459. 2021.
  25. CLARE, D. et al. Chemospecific Cyclizations of  $\alpha$ -Carbonyl Sulfoxonium Ylides on Aryls and Heteroaryls. **Angewandte Chemie**, v. 131, n. 45, p. 16344–16348. 2019.
  26. Bridging Molecules for Innovative Medicines Pyrrolidine Derivatives in Drug Discovery Overview. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.pharmablock.com/cn/web/upload/2020/02/28/1582889792152tj0i7.pdf>>. Acesso em: 04 dez. 2022.
  27. GHOSH, P. et al. C–H Methylation of Iminoamido Heterocycles with Sulfur Ylides\*\*. **Angewandte Chemie**, v. 133, n. 1, p. 193–198. 2020.
  28. GUCHHAIT, S. K. et al. Annulation of Conjugated Azine-Imine with a Sulfoxonium Ylide in a Noncarbenoid Route to Synthesize Multisubstituted Imidazole-Fused Heterocycles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 86, n. 7, p. 5380–5387. 2021.
  29. LUO, N. et al. Brønsted Acid-Promoted Diastereoselective [4+1] Cyclization Reaction of Enamides and Sulfoxonium Ylides. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 362, n. 15, p. 3126–3130. 2020.
  30. HUI, Y. et al. Highly Enantioselective Conjugate Addition of Thioglycolate to Chalcones Catalyzed by Lanthanum: Low Catalyst Loading and Remarkable Chiral Amplification. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 49, n. 25, p. 4290–4293. 2010.
  31. BRANDAU, S.; MAERTEN, E.; JØRGENSEN, K. A. Asymmetric Synthesis of Highly Functionalized Tetrahydrothiophenes by Organocatalytic Domino Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 46, p. 14986–14991. 2006.

## APÊNDICES

### APENDICE A – PARTE EXPERIMENTAL

#### 1. Materiais e métodos

Reagentes provenientes de fontes comerciais foram utilizados sem purificação. Os solventes utilizados foram previamente purificados e destilados conforme a necessidade, seguindo protocolos descritos na literatura. Reações sensíveis à umidade foram realizadas sob atmosfera de argônio em vidrarias previamente flambadas sob vácuo.

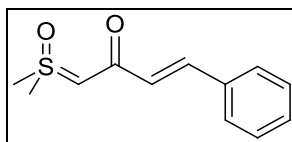
As reações foram acompanhadas via cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando folhas cromatográficas de sílica gel 60 F254 suportadas em placas de 44 alumínio. Os seguintes reveladores foram utilizados: lâmpada UV 254 nm, solução de permanganato de potássio e solução de p-anisaldeído.

A purificação dos compostos foi realizada por técnicas de extração e cromatografia em coluna (cromatografia “flash”) com sílica gel 230-400 mesh. Também foi usado o colunador automático Biotage Isolera TM Prime (Snap Ultra 10g). As análises cromatográficas de HPLC foram geradas por um equipamento Agilent 1260, equipado com um detector de diodo.

As análises de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram realizadas em equipamentos da Agilent Technologies 500/54 Premium Shielded e 400/54 Premium Shielded. Os deslocamentos químicos são expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo padrão interno tetrametilsilano (TMS) ou benzeno deuterado (Benzeno –  $\text{d}_6$ ). Constantes de acoplamento ( $J$ ) estão expressas em hertz (Hz).

## 2. Procedimentos experimentais

(*E*)-1-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfaneilideno)-4-fenilbut-3-en-2-ona (**4**)



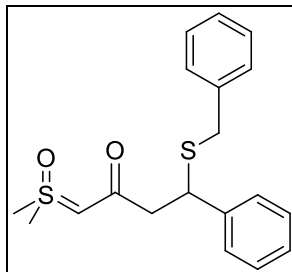
Em um balão de 50 mL foram adicionados 573 mg de *t*-butóxido de potássio (5,0 mmol; 3,0 eq.) e 746 mg de iodeto de trimetilsulfoxônio (3,33 mmol; 2,0 eq.). Ao balão foi conectado um condensador de refluxo e o sistema foi seco sob vácuo e aquecimento. Em seguida, adicionou-se 6,0 mL de THF anidro. O sistema foi aquecido até temperatura de refluxo e mantido durante duas horas. Após este tempo, o sistema foi resfriado até -50 °C e adicionou-se gota a gota uma solução contendo 283 mg de cloreto de cinamoíla (1,67 mmol; 1,0 eq.) em 4 mL de THF anidro. Terminada a adição, o solvente foi removido e adicionou-se 20 mL de água destilada seguido por extração do produto em AcOEt (5 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O material bruto foi purificado via cromatografia *flash* utilizando gradiente de MeOH: AcOEt 0 a 7%, obtendo o ílideo **4** em 55% de rendimento (203 mg, 0,9 mmol) como um sólido branco – amarelado.

p.f. = 143-146°C

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (m, 2H); 7,43 (d, J = 15,8 Hz, 1H); 7,37 - 7,28 (m, 3H); 4,57 (s, 1H); 3,49 (s, 6H)

**RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.93, 136.49, 135.63, 128.98, 128.66, 127.66, 126.91, 77.34, 77.03, 76.71, 71.61, 42.44.

4-(benziltio)-1-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfaneilideno)-4-fenilbutan-2-ona (**6**)



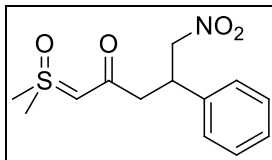
Em um vial de 3 mL, contendo uma solução do ílideo substrato **4** (0,225 mmol, 1,0 eq.) em 220  $\mu$ L de diclorometano, foram adicionados o benziltiol **5** (0,550 mmol, 2,0 eq.) e a Et<sub>3</sub>N (0,112 mmol, 0,5 eq.). A reação foi mantida sob agitação constante por 48 h à temperatura ambiente. Após o término da reação, o solvente foi removido e o bruto reacional purificado por cromatografia *flash* em gradiente de MeOH/ AcOEt de 0 a 5%, obtendo o aduto de Michael **6** com 52% de rendimento (40 mg, 0,117 mmol) como um sólido branco.

p.f. = 113-115°C

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,34 – 7,17 (m, 10H); 4,21 (dd,  $J$  = 8,6; 7,1 Hz, 1H); 4,15 (s, 1H) 3,52 (d,  $J$  = 13,3 Hz, 1H); 3,48 (d,  $J$  = 13,3, 1H) 3,26 (s, 3H); 3,12 (s, 3H); 2,68 (dd, 13,8; 7,1 Hz, 1H); 2,61 (dd,  $J$  = 13,8; 8,6 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  186,28; 141,93; 138,20; 128,90; 128,37; 128,27; 128,19; 127,08; 126,85; 77,34; 77,08; 76,83; 70,50; 47,25; 46,36; 41,99; 41,89; 35,69.

4-(nitrometil)-1-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfaneilideno)-4-fenilbutan-2-ona (**7a**)

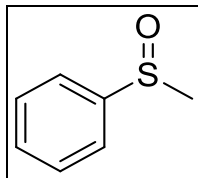


(Adaptado Quinet e colaboradores). Em um tubo selado foram adicionados o ilídeo substrato **4** (0,135 mmol, 1,0 eq.), o nitrometano **8** (9,2 mmol, 68 eq.) e em seguida a tetrametil guanidina (0,054 mmol, 0,4 eq.). O tubo foi fechado e a reação foi mantida a 150°C por 3 horas sob agitação constante. Após o término da reação o solvente foi removido e o bruto reacional foi purificado no colunador automático Isolera Prime Em gradiente de EtOH/ AcOEt 0 a 5%. Após a purificação o aduto de Michael foi obtido com 15,6% de rendimento como um óleo castanho (6,0 mg, 0,02 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  7,33 – 7,23 (m, 5H); 4,84 (dd,  $J$  = 12,7; 5,5 Hz; 1H); 4,74 – 4,64 (m, 1H); 4,60 (s, 1H) 3,92 – 3,84 (m, 1H); 3,26 (s, 1H); 2,50 – 2,41 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, DMSO)  $\delta$  185.20, 140.54, 128.46, 127.64, 127.08, 79.65, 73.74, 43.55, 40.85, 40.43, 40.37, 40.02, 39.85, 39.69, 39.52, 39.35, 39.19, 39.02.

### Metil fenil sulfóxido (**15**)



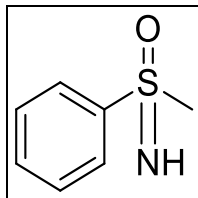
(Procedimento desenvolvido com base no trabalho de Jhonson e colaboradores [22]). O peróxido de hidrogênio (96,8 mmol, 4,0 eq.) foi adicionado gota a gota a uma solução de tioanisol (24,2 mmol, 1,0 eq.) em 46 mL ácido acético glacial (0,80 mol, 33,2 eq.) sob agitação constante. Após 1 hora de reação, a agitação foi encerrada e a mistura reacional foi transferida para um béquer que foi mergulhado em banho de gelo. Após alguns minutos adicionou-se aos poucos 125 mL de uma solução 4,0 mol.L<sup>-1</sup> de NaOH. Em seguida realizou-se uma extração com 4 x 40 mL de diclorometano. Em seguida, a fase orgânica foi lavada com 30 mL de uma solução saturada de tiosulfato de sódio. Após a remoção do solvente o bruto reacional foi purificado via cromatografia *flash* em gradiente de AcOEt/ Hex de 70 a 100% e MeOH/ AcOEt 0 a 2%. O sulfóxido **15** foi obtido com 76,6% de rendimento como um óleo incolor (2,60 g, 18,5 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94 – 7,43 (m, 5H); 2,70 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145,80; 131,08; 129,40; 123,54; 77,48; 77,16; 76,84; 44,02.



### Metil fenil sulfoximina (**16a**)

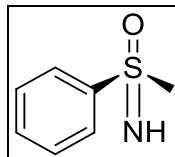


(Procedimento desenvolvido com base no trabalho de Jhonson e colaboradores [22]). Em um balão de 50 mL a azida de sódio (22,3 mmol, 1,2 eq.) foi adicionada Juntamente com 20 mL de diclorometano, sob agitação constante. Em seguida o metil fenil sulfóxido 15 (18,5 mmol, 1,0 eq) foi adicionado e o balão foi imerso em banho de gelo. Foi então adicionado cuidadosamente o ácido sulfúrico concentrado, gota a gota. Terminada a adição deixou-se que a reação atingisse naturalmente a temperatura ambiente, e então continuou sob agitação pelas próximas 15 horas. Após esse tempo, foram adicionados 30 mL de água gelada ao balão. Lavou-se a fase aquosa com 2 x 20 mL de clorofórmio. Em seguida, o conteúdo do balão foi transferido para um béquer de 250 mL e adicionou-se 45 mL de uma solução 4 mol.L<sup>-1</sup> de NaOH. A foi feita então uma extração com 3 x 50 mL de clorofórmio e mais 1 x 30 mL. A fase orgânica foi lavada, em seguida, com 30 mL de uma solução saturada de NaCl, e em seguida seca com MgSO<sub>4</sub> anidro. A sulfoximina **16a** foi obtida com 91% de rendimento como um óleo amarelado (2,62g, 16,8 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 – 7,61 (m, 2H); 7,58 – 7,54 (m, 3H); 3,12 (s, 3H); 2,73 (s, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.66, 133.12, 129.35, 127.76, 77.48, 77.16, 76.84, 46.30.

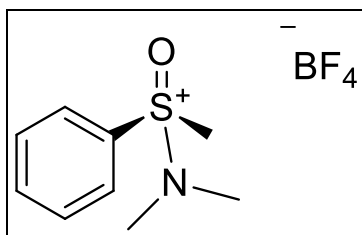
(+)-(S)-Metil fenil sulfoximina (**16b**)



(Procedimento desenvolvido com base no trabalho de Brandt e colaboradores [24]). Inicialmente foram preparadas, separadamente, uma solução contendo a sulfoximina quiral **16a** (7,2 mmol, 1,0 eq.) em 4,2 mL de acetona e uma outra contendo o ácido canforssulfônico enantiomericamente enriquecido (3,6 mmol, 0,5 eq.) em 5,2 mL de acetona. A solução contendo o ácido foi adicionada gota a gota à solução contendo a sulfoximina quiral e a reação continuou à temperatura ambiente pelas próximas 15 horas. Após esse tempo o precipitado formado foi filtrado e lavado com 12 mL de acetona, e em seguida foi feita uma solução do mesmo em 13 mL de água destilada. A solução foi basificada até pH 13 pela adição de algumas gotas de uma solução 4 mol.L<sup>-1</sup> de NaOH e em seguida, foi feita uma extração com 3 x 25 mL de diclorometano. Após a extração a fase orgânica foi lavada com 20 mL de uma solução saturada de NaCl e por fim seca com MgSO<sub>4</sub> anidro. A sulfoximina **16b** foi obtida com 30,8% de rendimento (calculado em relação à sulfoximina de partida) como um óleo incolor (360 mg, 2,32 mmol).

Rotação específica ([α]<sub>D</sub>) = +30,5° (c 1,19 acetona)

(+)-(S)-tetrafluorborato de metil fenil (dimetilamino) oxossulfônio (**17**)



(Procedimento desenvolvido com base no trabalho de Jhonson e colaboradores [22]). Em um balão de duas bocas de 50 mL, previamente seco e purgado com atmosfera de argônio, foi feita uma solução da sulfoximina 16 b (2,32 mmol, 1,0 eq.) em 13 mL de diclorometano anidro. Em seguida foi adicionado o sal de Meerwien (2,32 mmol, 1,0 eq.) sob vigorosa agitação. Após 15 minutos, foi adicionado o carbonato de sódio e a agitação continuou pelas próximas 3 horas. Decorrido esse tempo, foi adicionado novamente 1,0 eq. do sal de Meerwein e a agitação seguiu por mais 3 horas. Por último foram adicionados mais 0,5 eq. do sal e a reação prosseguiu por mais 1 hora. Terminada a reação o bruto reacional foi filtrado e o sobrenadante lavado com 15 mL de etanol quente. Após a lavagem as duas frações (de etanol e diclorometano) foram misturadas e o solvente removido. Em seguida o sólido resultante foi redissolvido em diclorometano e novamente filtrado. O (+)-(S)-tetrafluorborato de metil fenil (dimetilamino) oxossulfônio **17** foi obtido com 56% de rendimento como um sólido branco (1,3 mmol, 351 mg).

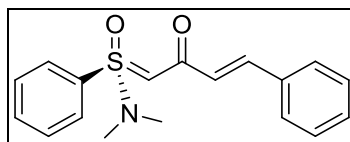
Rotação específica ( $[\alpha]_D$ ) = +1,9° (c 2,05 acetona)

p.f. = 130-133°C

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,16 – 8,13 (m, 2H); 8,06 – 8,01 (m, 1H); 7,93 – 7,88 (m, 2H) 4,42 (s, 3H); 3,02 (s, 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, DMSO)  $\delta$  137.08, 130.86, 129.74, 128.90, 40.15, 39.94, 39.73, 39.52, 39.31, 39.10, 38.89, 38.33, 37.43.

(*E*)-N,N-dimethyl-(S)-(2-oxo-4-phenylbut-3-en-1-ylidene)benzenesulfonamide (**18**)



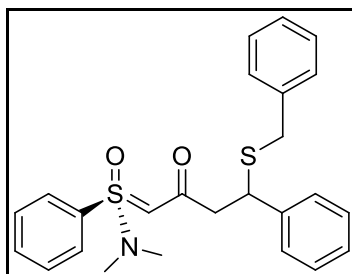
Primeiramente o hidreto de sódio (suportado em óleo mineral) (1,77 mmol, 3,0 eq.) foi pesado e adicionado a um balão de duas bocas de 50 mL. O sistema foi então seco, purgado com atmosfera de argônio e então recebeu a adição de 6 mL de THF anidro sob agitação constante. Em seguida, foi adicionado o sal de oxossulfônio 17 (0,59 mmol, 1,0 eq.) e a reação seguiu assim por 1 hora. Após esse período o sistema foi resfriado até - 50°C e adicionou-se gota a gota uma solução de cloreto de cinamoíla (0,59 mmol, 1,0 eq.) em 5,0 mL de THF anidro. O sistema foi mantido a – 50°C pelas próximas 2 horas e então foi permitido que atingisse a temperatura ambiente naturalmente. A reação prosseguiu à t.a. pelas próximas 20 horas. Decorrido esse tempo a reação foi filtrada e o sobrenadante lavado com 20 mL de clorofórmio. O solvente foi removido e o produto purificado em coluna *flash* em gradiente de AcOEt/ Hex 50 a 100%. O produto foi obtido com 56,6% de rendimento como uma cera amarela escura (104 mg, 0,33 mmol).

Rotação específica ( $[\alpha]_D$ ) = -2,5° (c 1,89 acetona)

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,23 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 2H); 7,65 – 7,56 (m, 3H); 7,50 – 7,48 (m, 2H); 7,45 (d,  $J$  = 15,8 Hz, 1H) 7,35 – 7,28 (m, 3H); 6,62 (d,  $J$  = 15,9 Hz 1H) 4,48 (s, 1H); 2,93 (s, 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  186.36, 142.01, 138.28, 128.98, 128.45, 128.35, 128.26, 127.16, 126.93, 77.41, 77.16, 76.91, 70.58, 47.33, 46.44, 42.07, 41.97, 35.77.

(S)-(4-(benzylthio)-2-oxo-4-phenylbutylidene)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide (**19a**)



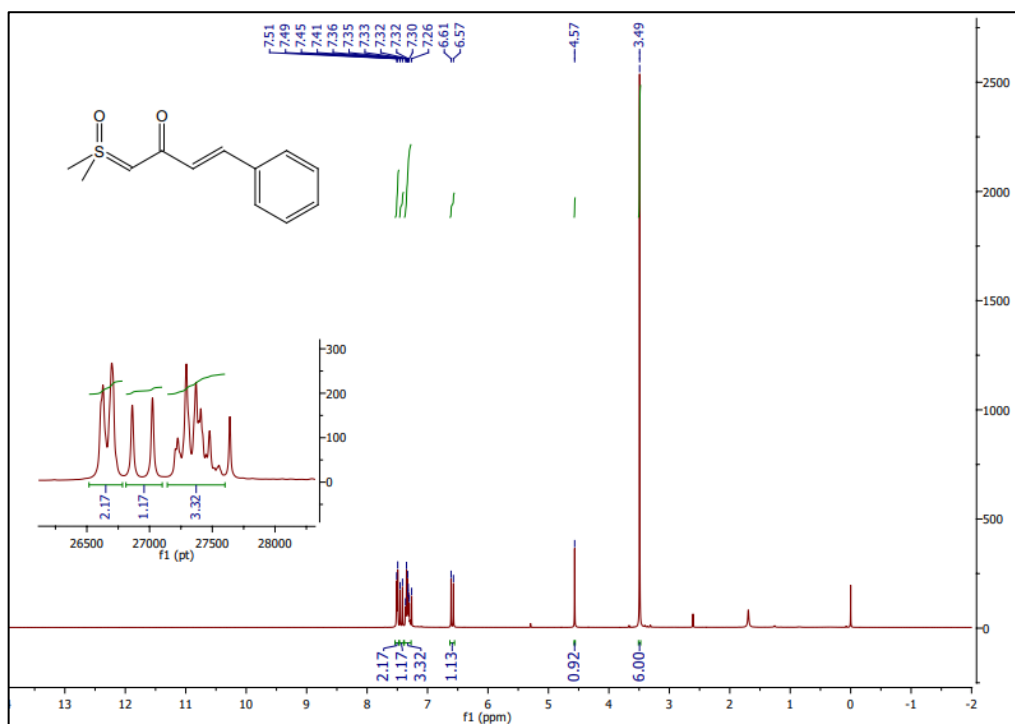
Em um vial de 5,0 mL foi adicionado o ilídeo substrato 18 (0,15 mmol, 1,0 eq.) e 220  $\mu$ L de diclorometano sob agitação. Em seguida adicionou-se o benziltiol (2,0 eq. 0,30 mmol) e a trietilamina (0,075 mmol, 0,5 eq.) A agitação foi mantida pelos próximos 14 dias, checando sempre o nível do solvente para que a reação não secasse. Após o término da reação o solvente foi removido e o bruto reacional purificado por cromatografia *flash* em gradiente de éter etílico/ diclorometano, 90/ 10 a 50/ 50. O aduto de Michael **19a** foi obtido com 24% de rendimento como uma cera amarela clara (16 mg, 0,037 mmol).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  8,19 – 7,17 (m, 8H); 7,14 – 6,92 (m, 22H) 4,59 (dd,  $J$  = 13,2; 7,3 Hz, 2H); 4,19 (d,  $J$  = 15,2 Hz, 2H); 3,49 – 3,36 (m, 4H) 2,78 (dd, 14,0; 8,2 Hz, 2H); 2,61 (dd,  $J$  = 13,9; 7,1 Hz, 2H); 2,35 (s, 6H) 2,14 (s, 6H).

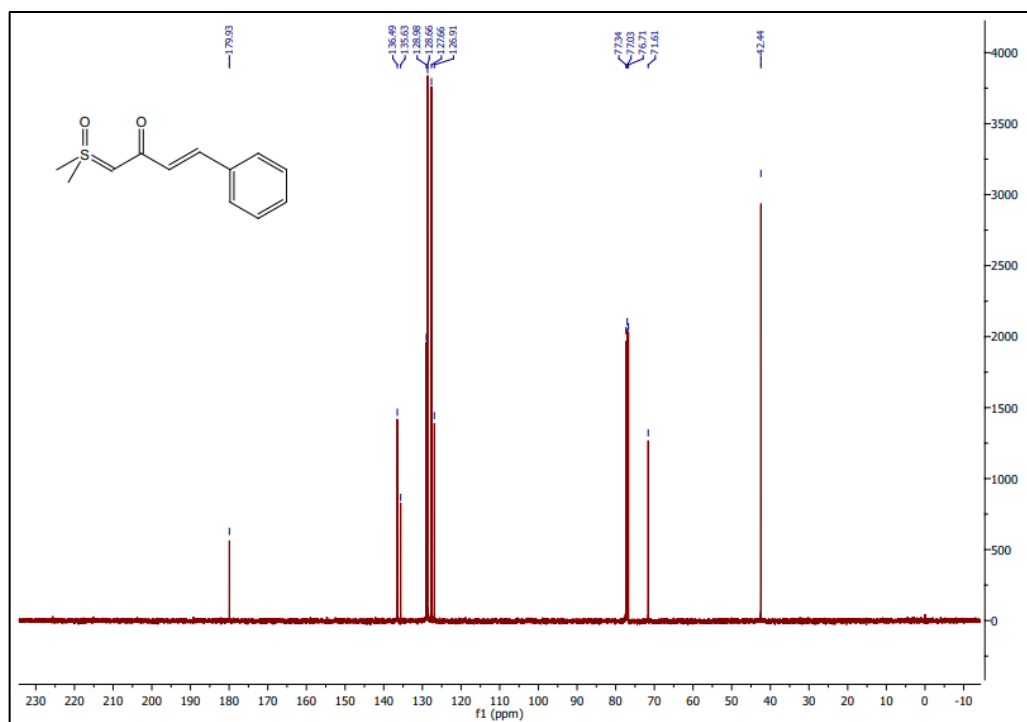
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  184.71, 184.57, 143.27, 143.23, 138.96, 138.95, 132.90, 132.83, 129.37, 129.03, 129.00, 128.92, 128.59, 128.58, 128.56, 128.45, 128.40, 126.99, 126.97, 126.95, 66.43, 66.31, 48.41, 47.95, 46.88, 46.63, 36.17, 36.12, 36.06, 35.81, 30.53.

## APÊNDICE B – ESPECTROS DE RMN

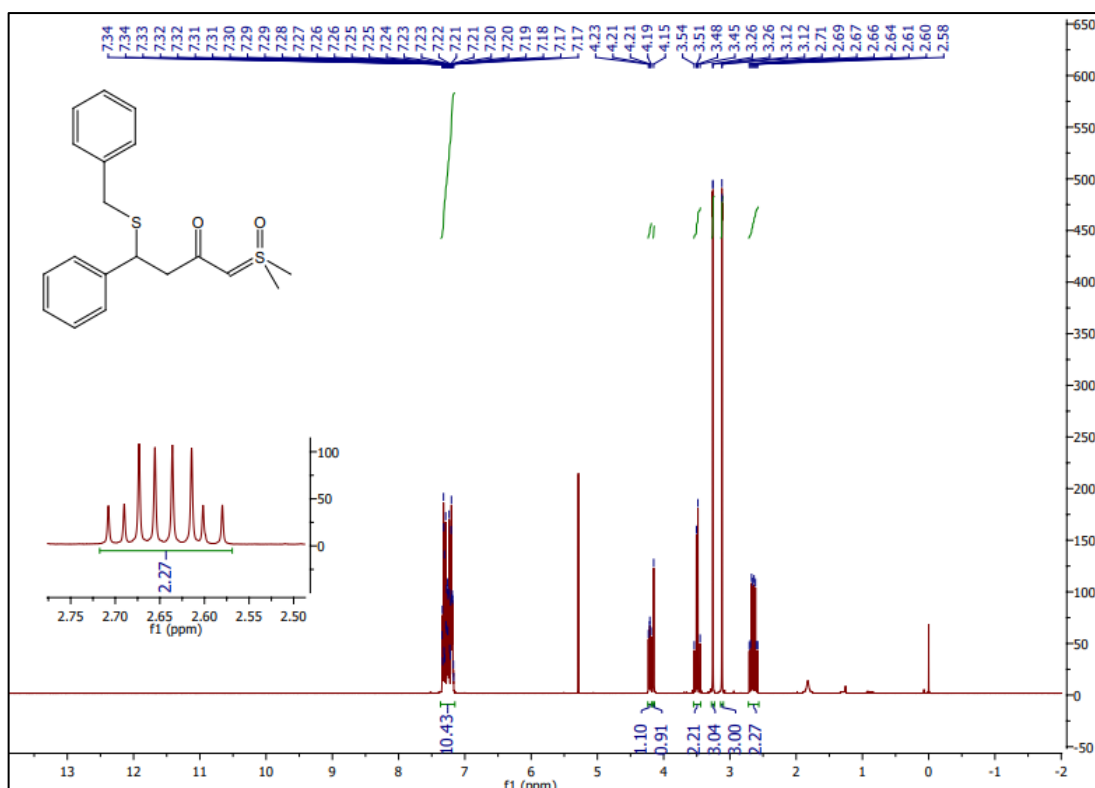
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfaneilideno)-4-fenilbut-3-en-2-ona  
(4)



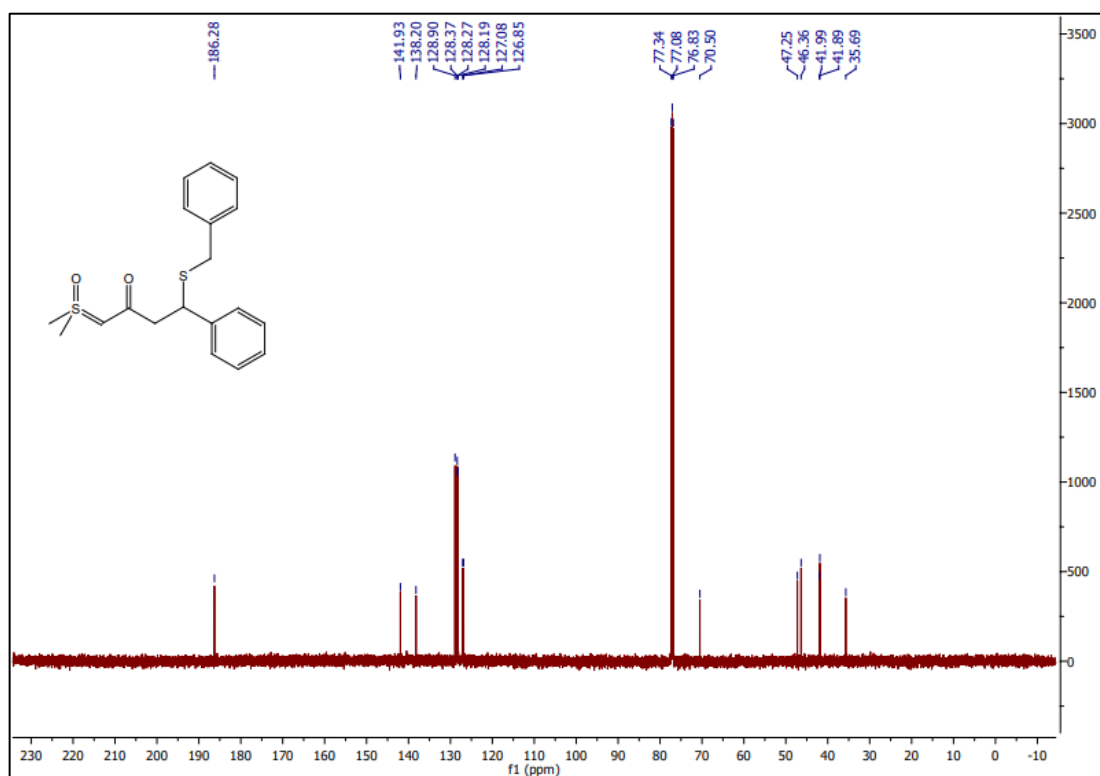
RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfaneilideno)-4-fenilbut-3-en-2-ona  
(4)



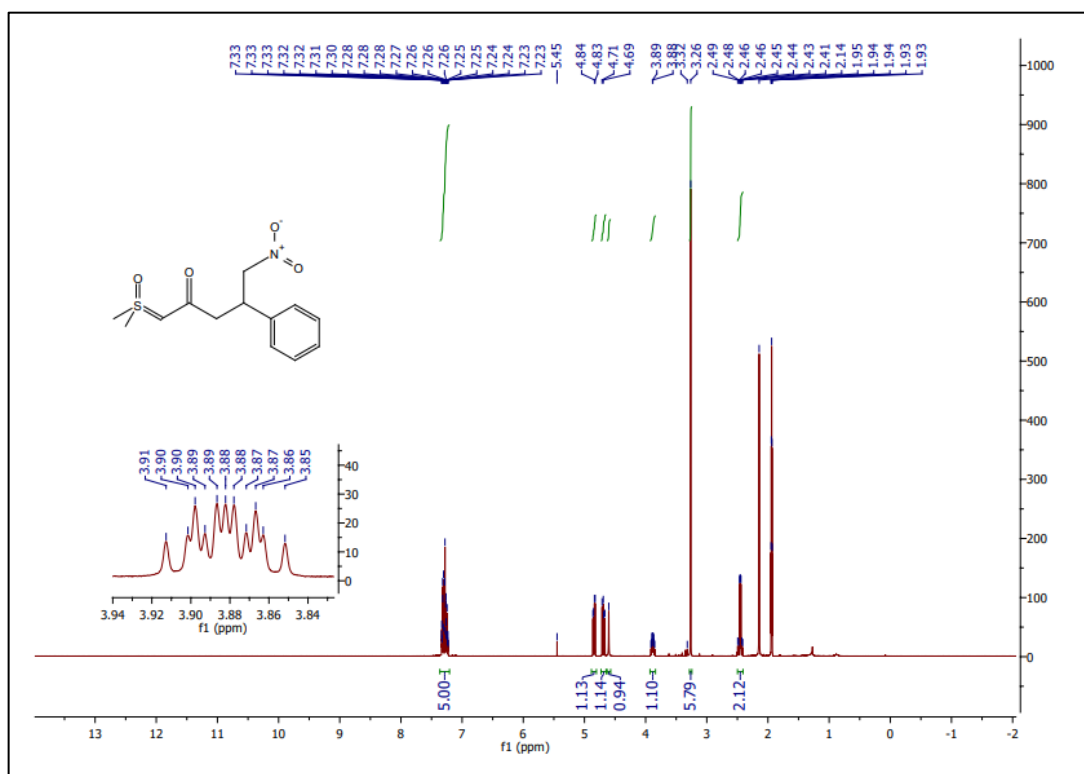
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4-(benziltio)-1-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfaneilideno)-4-fenilbutan-2-ona 6



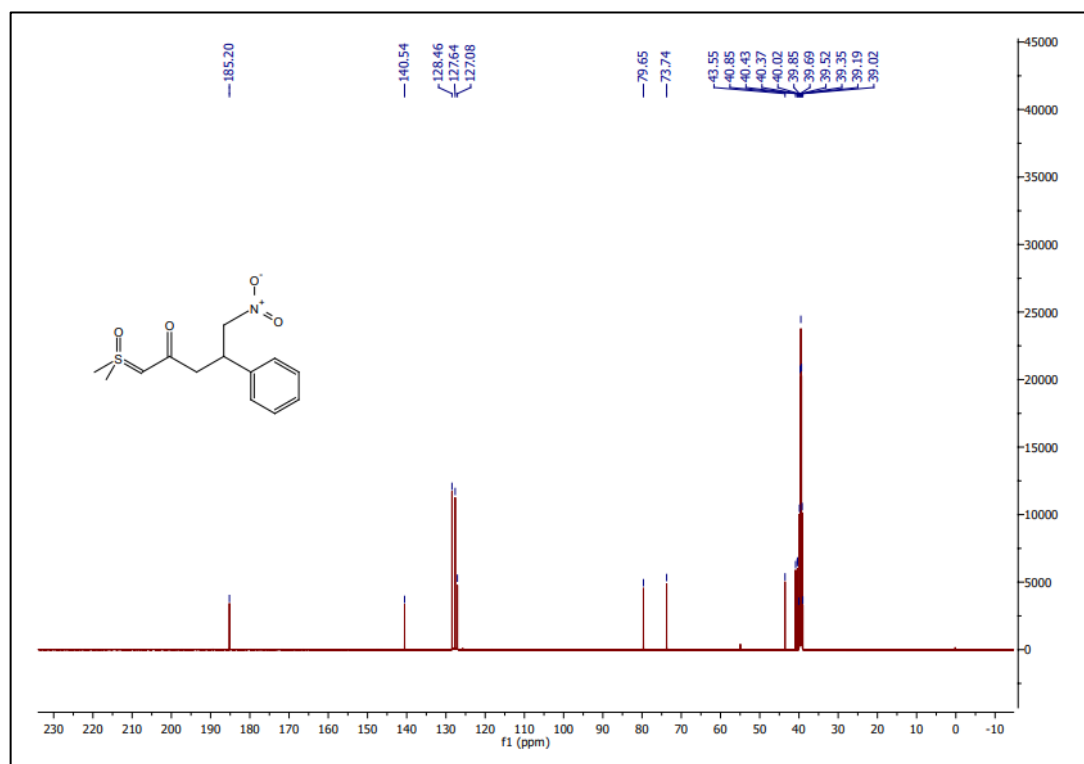
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4-(benziltio)-1-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfaneilideno)-4-fenilbutan-2-ona 6



**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) 4-(nitrometil)-1-(dimetil(oxo)-  $\lambda^6$ -sulfaneilideno)-4-fenilbutan-2-ona (**7a**)

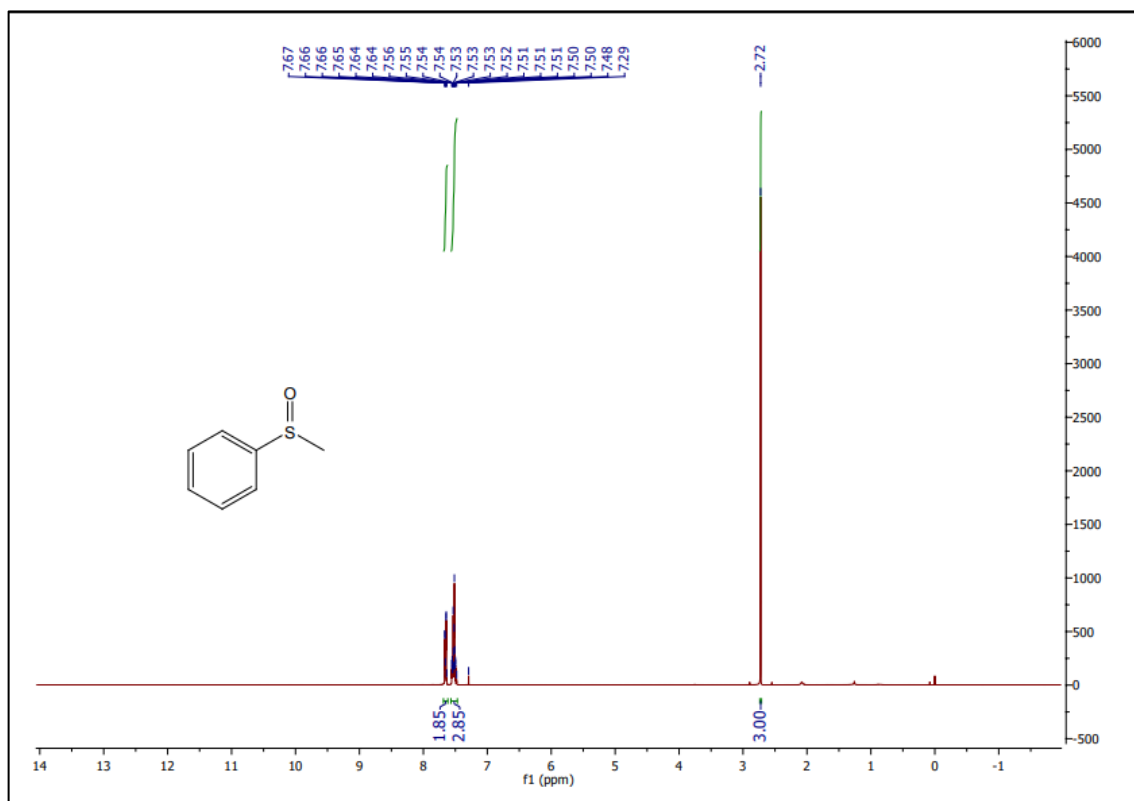


**RMN  $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 4-(nitrometil)-1-(dimetil(oxo)-  $\lambda^6$ -sulfaneilideno)-4-fenilbutan-2-ona (**7a**)

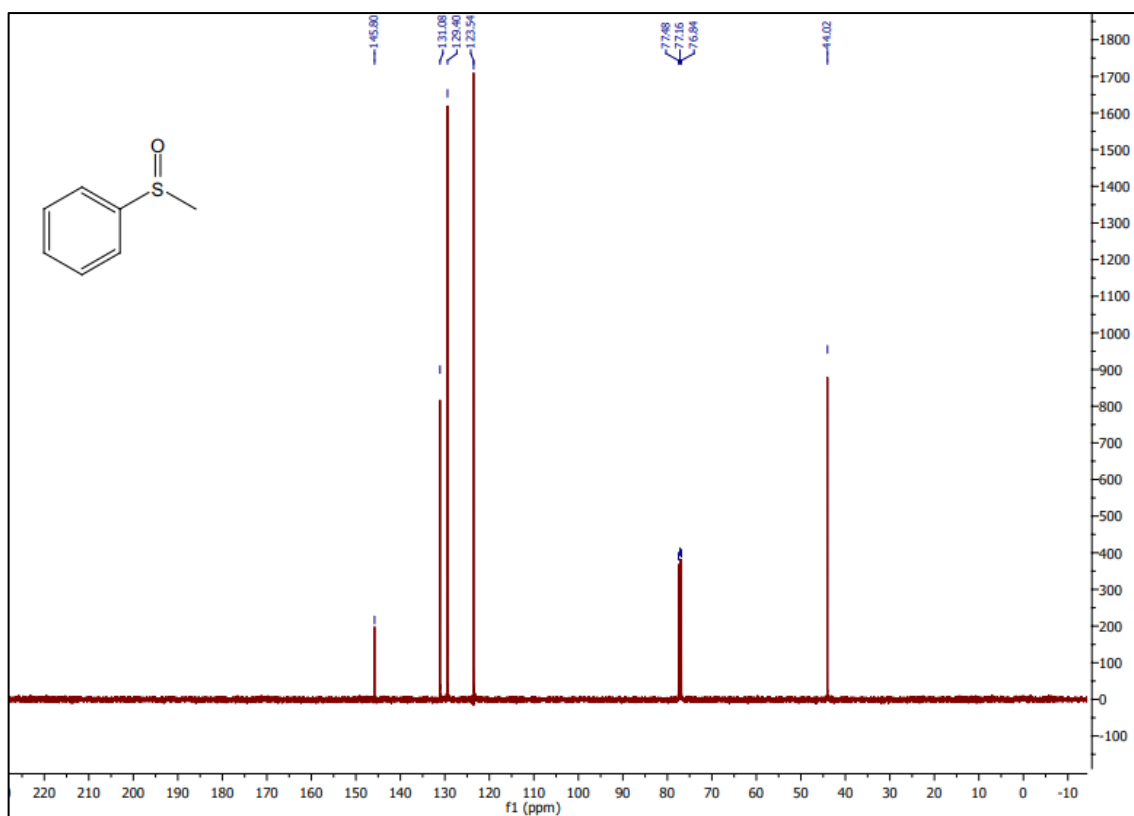




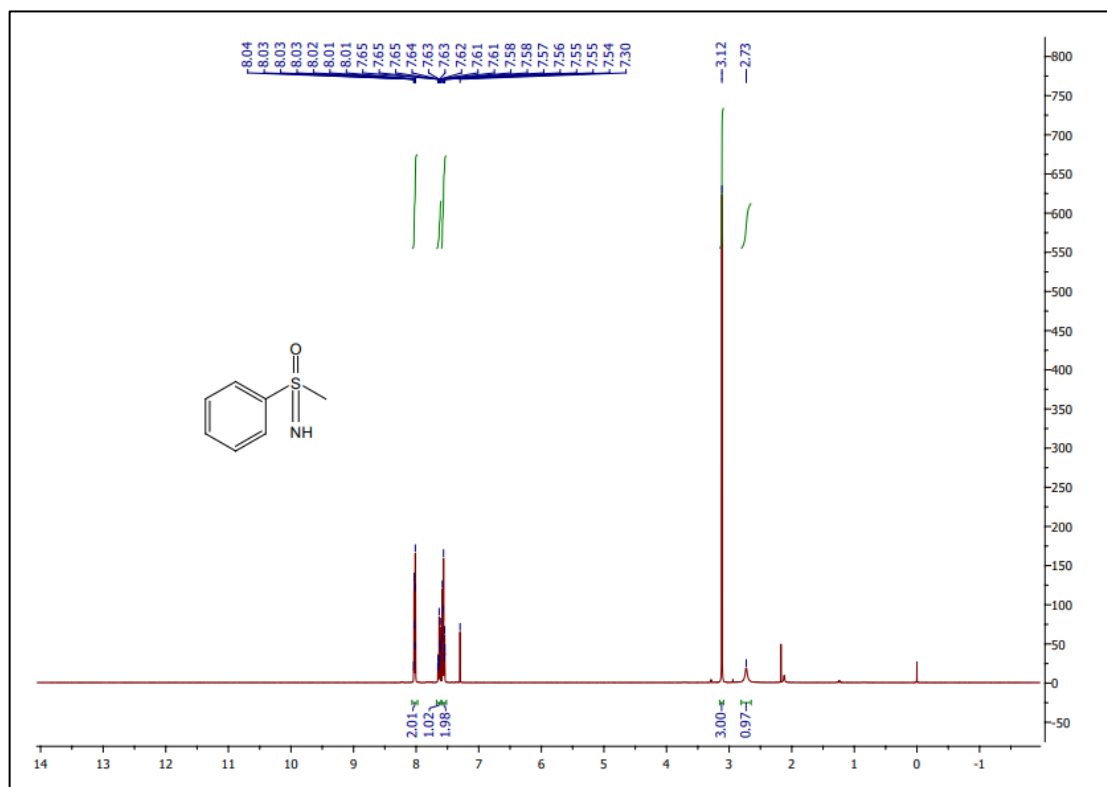
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Metil – Fenil Sulfóxido**



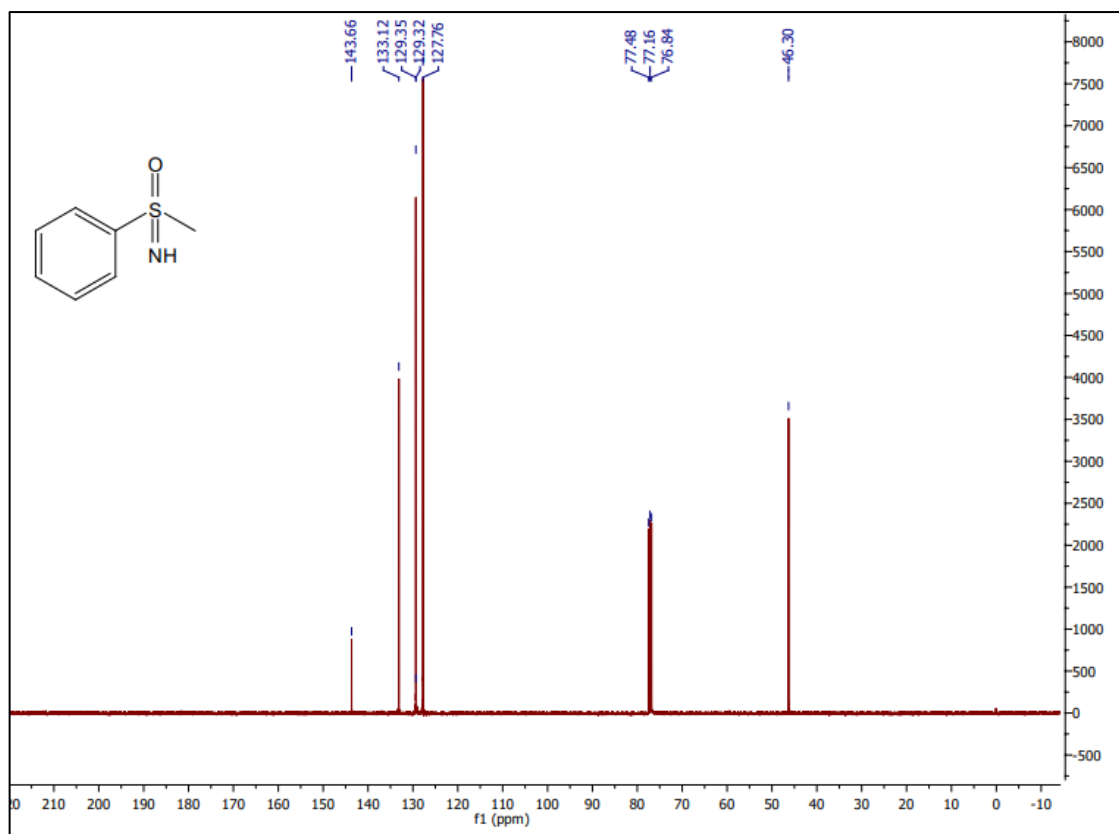
**RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Metil – Fenil Sulfóxido**



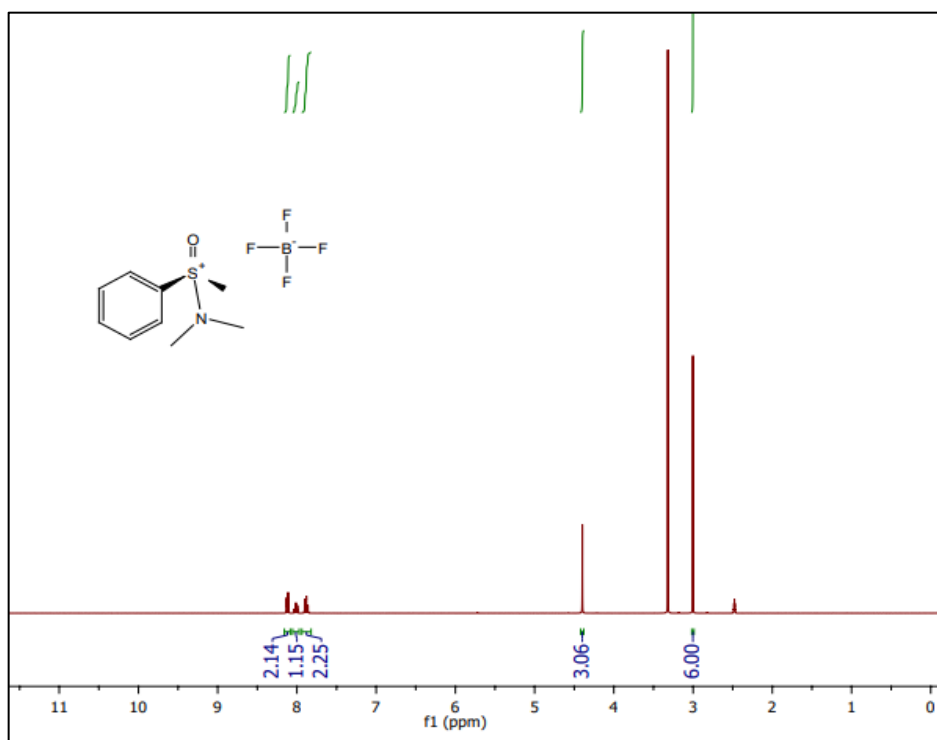
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Metil – Fenil Sulfoximina**



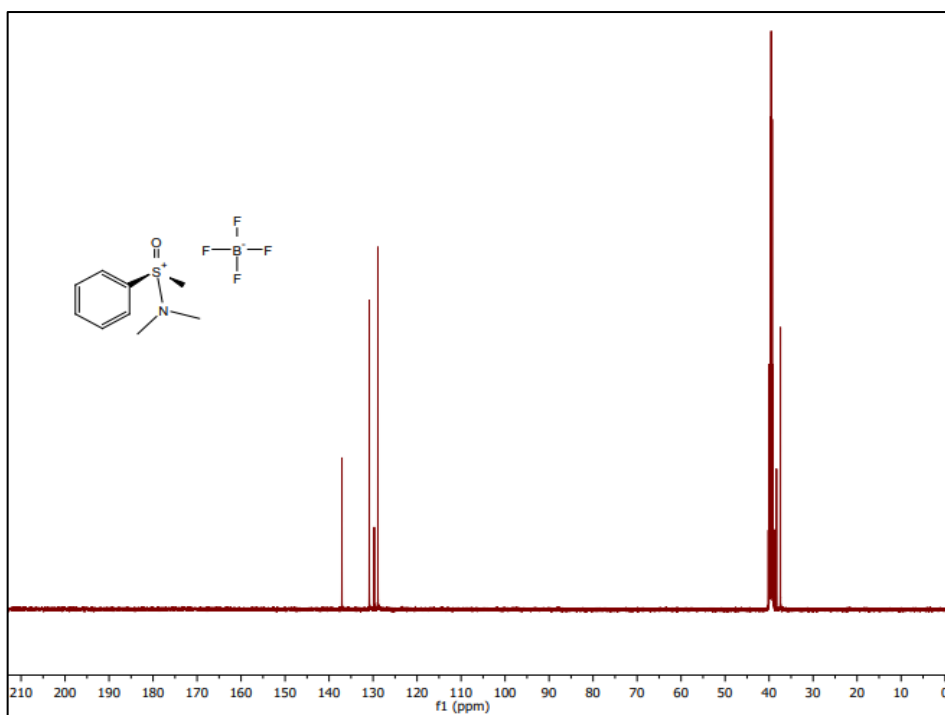
**RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Metil – Fenil Sulfoximina**



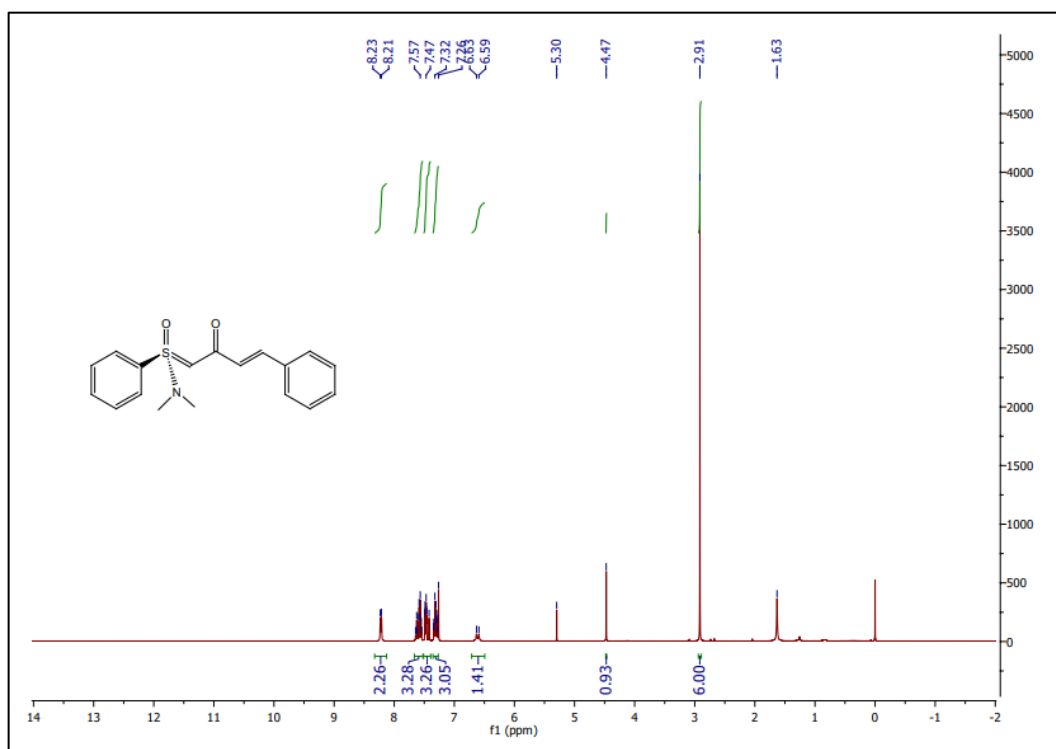
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (+)-(S)-tetrafluorborato de metil fenil (dimetilamino) oxossulfônio **(17)**.



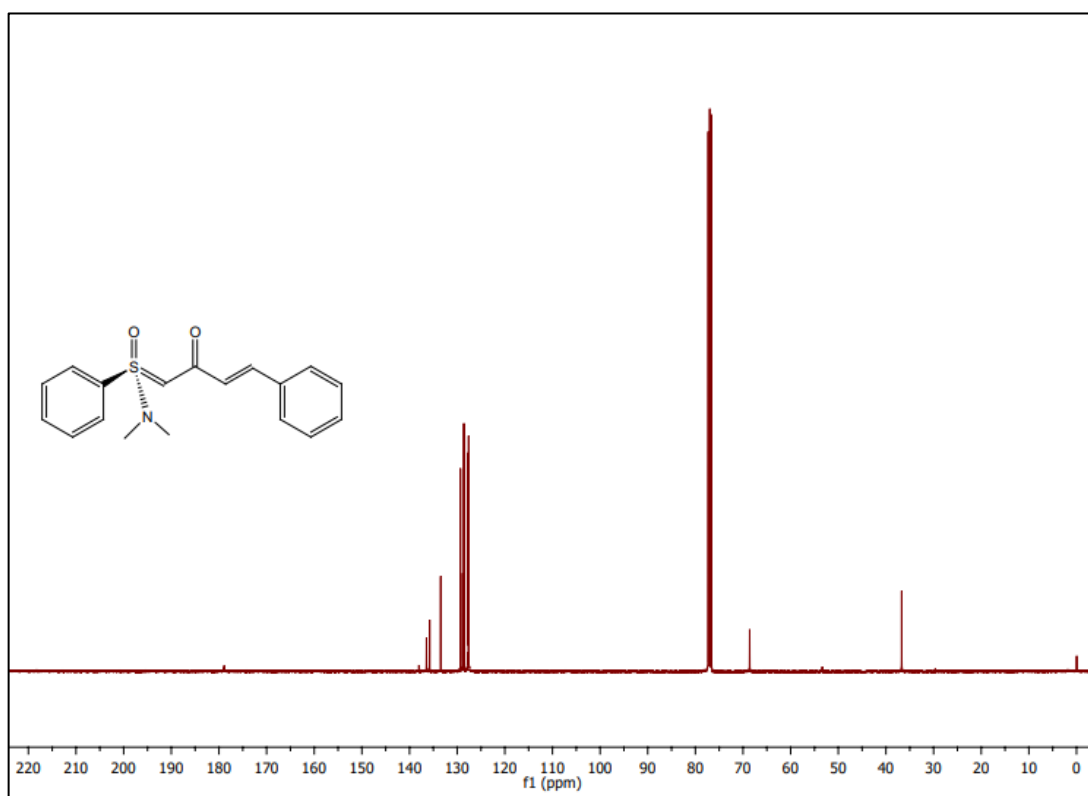
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (+)-(S)-tetrafluorborato de metil fenil (dimetilamino) oxossulfônio **(17)**



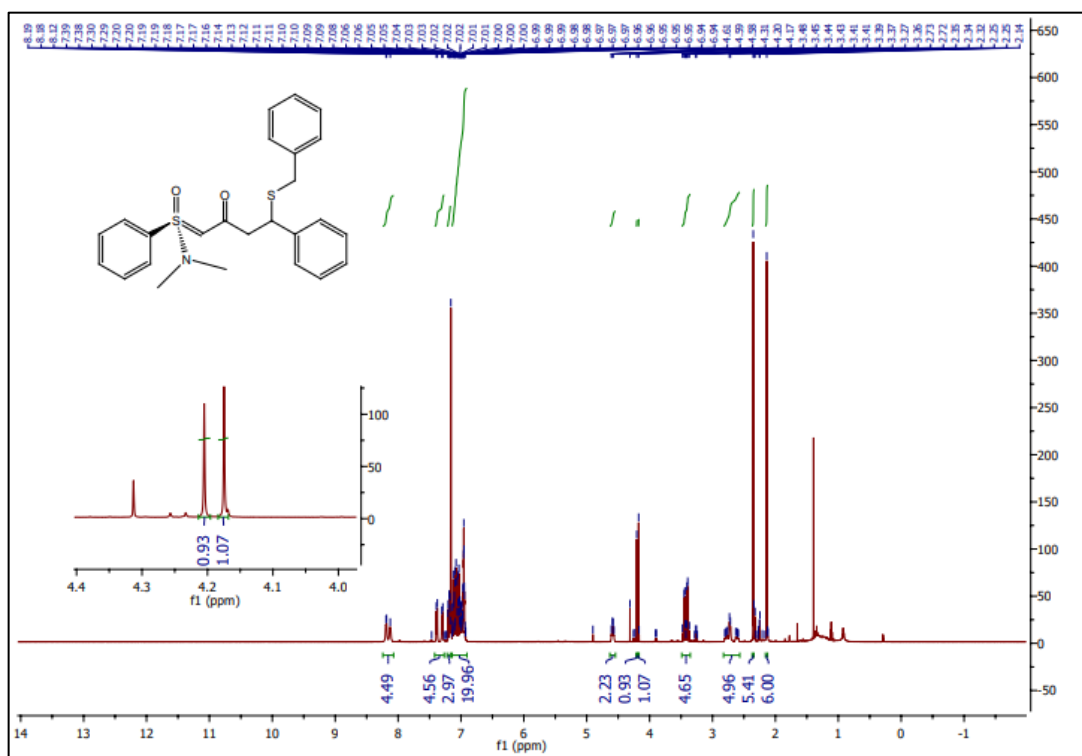
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-N,N-dimethyl-(S)-(2-oxo-4-phenylbut-3-en-1-ylidene)benzenesulfonamide (**18**)



**RMN  $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-N,N-dimethyl-(S)-(2-oxo-4-phenylbut-3-en-1-ylidene)benzenesulfonamide (**18**)



**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (S)-(4-(benzylthio)-2-oxo-4-phenylbutylidene)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide (**19a**)



**RMN  $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) (S)-(4-(benzylthio)-2-oxo-4-phenylbutylidene)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide (**19a**)

