

ESTUDOS RECENTES DE NOVOS INTERMEDIÁRIOS SULFURADOS*

Blanka Wladislaw

Instituto de Química – USP; Caixa Postal 20.780; 01000 – São Paulo (SP)

Recebido em 2/9/87

INTRODUÇÃO

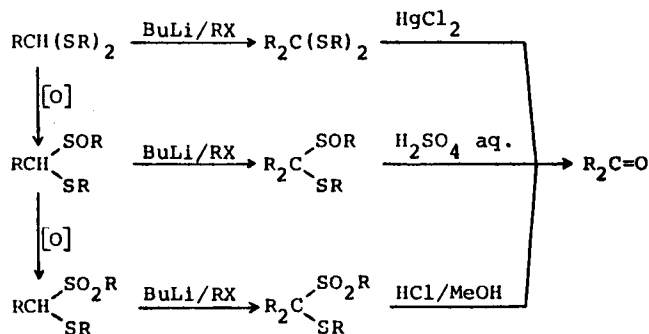
Os intermediários sulfurados tem despertado um grande interesse, principalmente devido à sua aplicação nas sínteses totais. A sua grande reatividade deve-se ao fato de enxofre, na sua forma bivalente ou de valência mais elevada, possuir uma habilidade dupla, de estabilizar a carga negativa no carbono vizinho pela aceitação de elétrons ou dispersão da carga e, por outro lado, de estabilizar a carga positiva no carbono vizinho pelo efeito mesômero.

No presente artigo relataremos sucintamente as atividades de pesquisa realizadas no nosso laboratório no período compreendido entre 1981 – 1987. Dividiremos este artigo em três partes a saber: “Síntese de Compostos Carbonílicos Aromáticos a partir de α -metiltio-benzil sulfonás”, “Síntese de Tioéteres Vinílicos e Tigésteres Vinílicos” e “Derivados Sulfurados de Quinonas e de Adutos Diels-Alder”.

1. Sínteses de compostos carbonílicos aromáticos a partir de α -metiltio-benzil-fenil-sulfonás

Entre os intermediários sulfurados descritos na literatura se destacam os derivados oxigenados de tioacetais, isto é α -alquiltio-sulfóxidos e α -alquiltio-sulfonás, estudados por Ogura e col.^{1,2} que se mostraram úteis na introdução do grupo carbonila em moléculas orgânicas. Estes intermediários oferecem uma dupla vantagem sobre os próprios tioacetais, empregados por Seebach e Corey³ na síntese de compostos carbonílicos. Tanto no caso de tioacetais como no caso de seus derivados oxigenados, o processo consta de duas fases: 1ª) alquilação; 2ª) hidrólise. (Esquema 1). Assim, de um lado, a presença do grupo sulfinila ou sulfonila aumenta a acidez dos hidrogênios em α , resultando um aumento da reatividade na alquilação. Por outro lado, a hidrólise é também facilitada, pois os grupos sulfinila e sulfonila são grupos de partida melhores do que o grupo sulfenila nos tioacetais. Assim, enquanto que no caso de tioacetais é necessário empregar na hidrólise HgCl_2 ou outros catalizadores, no caso de derivados oxigenados a fervura com HCl ou H_2SO_4 dil. é suficiente.

ESQUEMA 1



Entretanto, os trabalhos descritos na literatura tratam somente de derivados oxigenados de tioacetais de aldeídos alifáticos, que conduzem pela alquilação e hidrólise a cetonas alifáticas. Aliás, os derivados oxigenados de tioacetais e aldeídos aromáticos, que conduziriam pela hidrólise aos compostos carbonílicos aromáticos, nem se achavam descritos na literatura. Verificamos, após várias tentativas, empregando os mais diversos reagentes oxidantes, que os α -alquiltio-sulfóxidos não podem ser obtidos pela oxidação de tioacetais de benzaldeídos.⁴

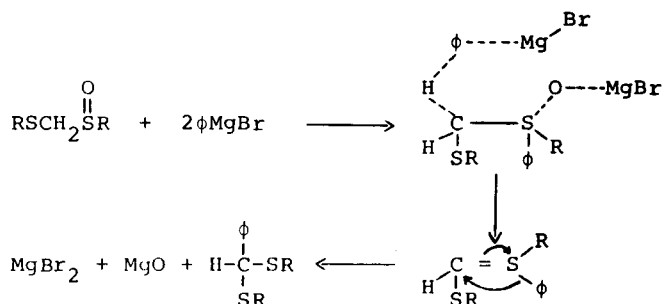
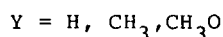
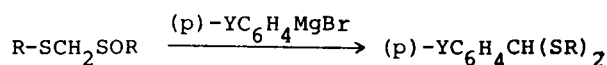
Como solução alternativa para síntese de aldeídos aromáticos a partir de α -alquiltio-sulfóxidos, elaboramos um método pelo qual partimos do derivado oxigenado de um tioacetal de formaldeído e neste α -alquiltio-sulfóxido introduzimos o anel aromático através da reação com um composto de Grignard aromático.⁵ (Esquema 2). A reação que ocorreu mostrou-se do tipo de Pummerer, isto é, houve redução do grupo sulfinila ao sulfenila e substituição de um hidrogênio em α por anel aromático. O produto formado era o tioacetal de um aldeído aromático. Foi por nós sugerido que esta reação ocorre entre o sulfóxido e duas moléculas do composto de Grignard, uma agindo como base outra fornecendo o grupo fenila, seguindo-se um rearranjo, análogo ao de Pummerer.

Este resultado nos deu a idéia de investigar a reação de α -alquiltio-sulfóxidos com verdadeiros reagentes de Pummerer, tais como anidrido acético, cloreto de tionila ou cloreto de benzoila.⁶ (Esquema 3).

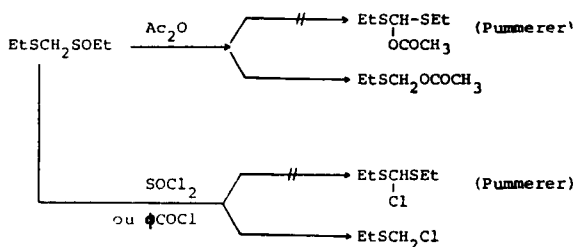
Entretanto, verificamos que a reação tomou um rumo diferente ao dos sulfóxidos não substituídos, isto é, que não ocorreu a reação de Pummerer normal. Em vez de se formar acetil-tioacetal ou cloro-tioacetal houve formação de acetil

* Palestra proferida na 10ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), realizada em Brasília de 12 a 18 de Julho de 1987.

ESQUEMA 2

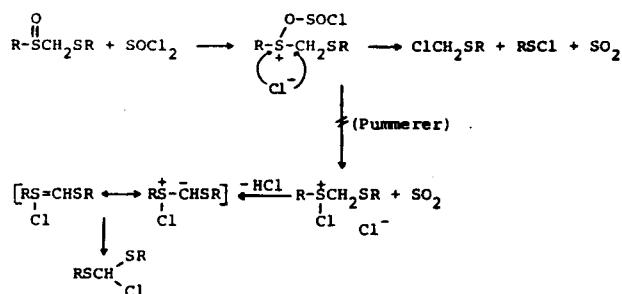


ESQUEMA 3



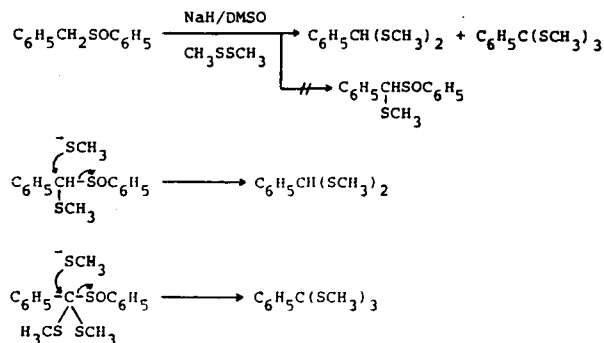
etilthio-metano e cloro-etilthio-metano, isto é, em vez da redução do grupo sulfinila houve a sua completa eliminação. O mecanismo desta reação seria o seguinte: (Esquema 4). O sal de oxosulfônio intermediário, em vez de sofrer um ataque de cloreto no enxofre com formação subsequente de ídida, como ocorre normalmente na reação de Pummerer, sofreria o ataque de cloreto no carbono com eliminação de SO₂ e de cloreto de sulfinila, havendo a formação de cloro-sulfeto.

ESQUEMA 4



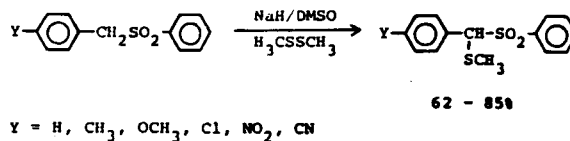
Continuando na procura de um método que permitisse obter α-alkiltio-sulfóxido contendo anel aromático recorreremos à reação de sulfenilação de benzil sulfóxido. Nesta reação, ainda não descrita na literatura para os sulfóxidos,⁷ empregamos como base NaH em DMSO e como agente sulfenilante o dimetildissulfeto. Entretanto, em vez de obtermos o sulfóxido monossulfenilado, obtivemos uma mistura de mercaptal e orto-tioéster. (Esquema 5). É razoável supor que ambos os compostos são produtos de decomposição, respectivamente do produto monossulfenilado e dissulfenilado, através do ataque de íon metilmercapto sobre carbono, ao qual estão ligados um ou dois grupos alquiltio, com a eliminação do grupo sulfinila. Estas eliminações não nos surpreenderam, pois eram semelhantes aquelas por nós observadas nas reações há pouco mostradas com reagentes de Pummerer.

ESQUEMA 5



Em vista disso, resolvemos abandonar os α-alkiltio-sulfóxidos e partir para as α-alkiltio-sulfonas, contendo anel aromático, que, semelhantemente a alifáticas correspondentes, estudadas por Ogura, poderiam ser hidrolizadas dando compostos carbonílicos aromáticos. A reação de sulfenilação de benzil sulfonas também não se achava descrita na literatura. Quando tratamos a benzil fenil-sulfona, em presença de NaH em DMSO, com o dimetildissulfeto em quantidades estequiométricas, conseguimos obter a sulfona monossulfenilada correspondente em bom rendimento. (Esquema 6). Foi então preparada uma série de α-metilthio-sulfonas benzílicas, substituídas em *para* por vários grupos atraentes e repelentes de elétrons que, sendo compostos novos, foram por nós caracterizados por métodos espectroscópicos, constantes físicas e análise elementar.⁸

ESQUEMA 6



Recentemente, foram investigadas as sulfenilações de benzil sulfonas *meta* e *orto* substituídas por grupos nitro, metóxi e ciano.⁹ (Esquema 7).

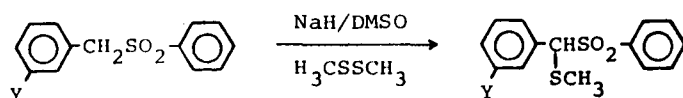
Empregando-se como reagentes sulfenilante o dimetildissulfeto, em ligeiro excesso, os derivados *meta* substituídos comportaram-se semelhantemente aos *para* substituídos rendendo sulfonas monossulfeniladas correspondentes. Entretanto, em presença do mesmo reagente os derivados *orto* substituídos mostraram-se inertes. Verificamos porém que os derivados *orto* substituídos reagiram quando empregamos reagentes sulfenilantes mais poderosos, tais como: metanotiolssulfonato de metila e *p*-toluenotiolssulfonato de metila. Assim, pelo emprego de excesso de metanotiolssulfonato de metila, em condições de transferência de fase, os derivados *orto* nitro e *orto* metóxi substituídos renderam as sulfonas monossulfeniladas correspondentes. No caso do derivado *orto* ciano substituído foi obtida a sulfona dissulfenilada correspondente. Entretanto, empregando-se como reagente sulfenilante o *p*-tolueno-tiol-sulfonato de metila, em quantidades estequiométricas, em presença de NaH/DMSO, conseguiu-se obter os produtos monossul-

fenilados a partir de todos os três derivados *orto* substituídos.

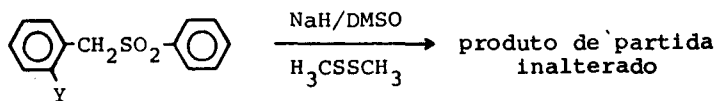
Tivemos interesse de verificar qual seria o comportamento de derivados *meta* e *para* substituídos em relação ao metanotiolssulfonato de metila, em excesso. Verificamos que houve formação de sulfonas dissulfeniladas correspondentes.

Podemos resumir portanto (Tabela) que, no caso de derivados *para* e *meta* substituídos, o melhor reagente monossulfenilante é o dimetildissulfeto, pois como vimos o metanotiolssulfonato, em excesso, atua como reagente dissulfenilante. Entretanto, no caso de derivados *orto* substituídos, provavelmente devido ao impedimento estérico, não ocorre reação com o dimetildissulfeto e o reagente monossulfenilante mais indicado é o metanotiolssulfonato de metila. A exceção constitui o derivado *orto* ciano substituído, que, provavelmente, devido a geometria linear do ciano grupo, tomando o impedimento estérico menor, fornece com o metanotiolssulfonato de metila, o composto dissulfenilado. Portanto, podemos concluir que na ausência do impedimento estérico, o metanotiolssulfonato de metila é um reagente dissulfenilante.

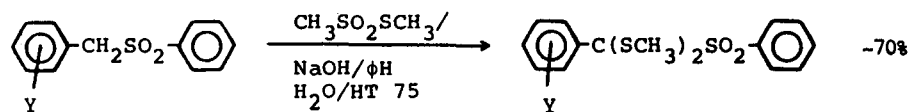
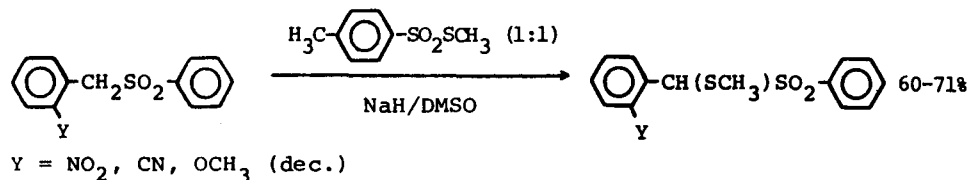
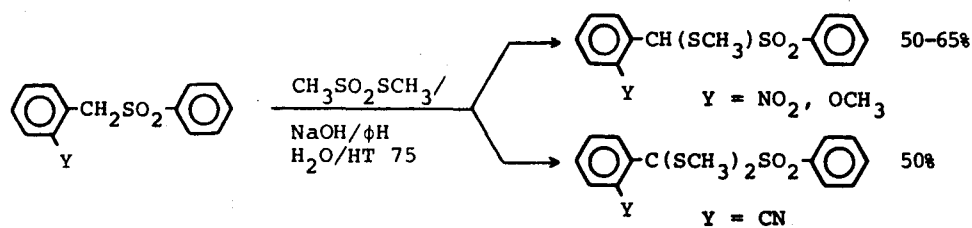
ESQUEMA 7



54 - 75%



Y = NO₂, OCH₃, CN



Y = NO₂, CN, OCH₃ (*meta* e *para*)

Tabela Sulfenilação de Benzil Fenil Sulfonas

Substrato		Produtos (rend. %)		
- CH ₂ SO ₂ φ		MeSSMe NaH/DMSO	MeSO ₂ SMe (excesso) NaOH (50%)/φH/2HT75*	p-MeC ₆ H ₄ SO ₂ SMe (1:1) NaH/DMSO
Y				
orto	NO ₂	não reage	monossulfenilado (62)	monossulfenilado (60)
	OMe	não reage	monossulfenilado (65)	monossulfenilado (dec)
	CN	não reage	dissulfenilado (50)	monossulfenilado (71)
meta	NO ₂	monossulfenilado (73)	dissulfenilado (90)	
	OMe	monossulfenilado (57)	dissulfenilado (45)	
	CN	monossulfenilado (54)	dissulfenilado (71)	
para	H	monossulfenilado (77)	dissulfenilado (74)	monossulfenilado (42)
	NO ₂	monossulfenilado (71)	dissulfenilado (66)	monossulfenilado (56)
	OMe	monossulfenilado (62)		
	CN	monossulfenilado (75)		

*Cloreto de dialquil (C₁₄-C₁₆) dimetilamônio.

É entretanto de valor no caso de *orto* ciano derivado o *p*-toluenotiol-sulfonato de metila que, nas proporções equimolares, é em geral um reagente monossulfenilante. Verificamos porém que no caso de derivados *para*-substituídos o dimetildissulfeto que dá rendimentos melhores é preferível.

Todas as sulfonas benzílicas mono- e dissulfeniladas não eram descritas na literatura e foram caracterizadas por espectroscopia, constantes físicas e análise elementar.

É digno de nota que o metanotiolssulfonato de metila, reagente de sulfenilação de cetonas cíclicas,¹⁰ foi pela primeira vez por nós empregado em condições de transferência de fase.

As sulfonas monossulfeniladas eram de interesse para obtenção de aldeídos aromáticos. As experiências até agora por nós realizadas foram efetuadas com os derivados *para*-substituídos.

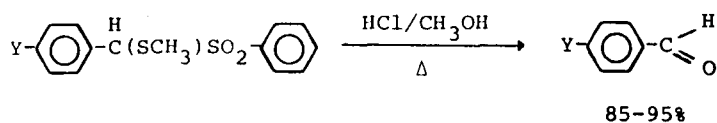
Inicialmente, efetuamos a hidrólise ácida pelo emprego de HCl/MeOH⁸ seguindo o procedimento descrito para sulfonas alifáticas correspondentes. (*Esquema 8*). Como era de se esperar obtivemos aldeídos aromáticos com bons rendimentos. Baseando-se num trabalho de Utley, Viertler, Pardini e col.,¹¹ que relata a clivagem eletrolítica de tioacetais aos aldeídos, achamos de interesse efetuar a oxidação anódica de α -alquiltio-sulfonas benzílicas *para*-substituídas. As eletrólises com potencial controlado produziram benzaldeídos *para*-substituídos⁸ com rendimentos comparáveis aos da hidrólise ácida.

No entanto, no decorrer da elaboração experimental deste trabalho foi observado pelo pós-graduando Ricardo Uchôa que as sulfonas benzílicas α -alquiltio-substituídas se decompunham na temperatura de fusão, despreendendo o

cheiro do benzaldeído. Este fato nos levou a investigar a decomposição térmica destes compostos. (*Esquema 9*). Realmente, verificamos que as α -alquiltio-benzil sulfonas *para*-substituídas, quando aquecidas no vácuo a aproximadamente 130°C, em ausência de qualquer solvente, sofrem decomposição dando benzaldeídos *para*-substituídos, com bons rendimentos.¹² Este novo método de síntese de aldeídos aromáticos era mais vantajoso do que o da hidrólise ácida ou da oxidação anódica pois, os aldeídos ao se formarem, eram removidos por destilação sem necessidade de uma purificação posterior, deixando os produtos secundários no resíduo.

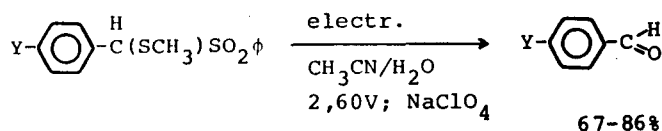
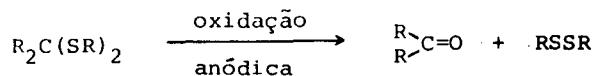
Uma vez que a decomposição térmica era efetuada em ausência de oxigênio e da água surgiu a pergunta: donde provém o oxigênio do grupo carbonila? Obtivemos uma resposta para isso quando identificamos na mistura da reação três produtos secundários: metil fenil dissulfeto, dimetildissulfeto e benzeno tiolssulfonato de fenila. (*Esquema 10*). Ora, como estes compostos são relatados na literatura^{13,14} como produtos de decomposição térmica do tiolssulfonato, presumimos que este último deve se formar na decomposição térmica de sulfonas benzílicas α -alquiltio-substituídas ao lado de aldeídos aromáticos. Uma possível explicação para a formação do tiolssulfonato seria através de éster sulfínico que se formaria pelo rearranjo da sulfona. Assim, a reação ocorreria em dois passos; no primeiro passo haveria um rearranjo da sulfona ao éster sulfínico, no segundo passo o éster sulfínico sofreria uma decomposição em benzaldeído e tiolssulfonato que então, nas condições da reação, se decomporia em dissulfetos e tiolssulfonato. Verificamos que foram relatados na literatura rearranjos inversos de sulfenatos aos sulfóxidos¹⁵⁻¹⁷ e de ésteres sulfínicos

ESQUEMA 8



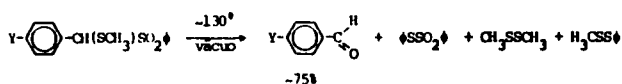
Y = H, CH₃, Cl, OCH₃, NO₂, CN

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



Y = H, CH₃, Cl, OCH₃, NO₂, CN

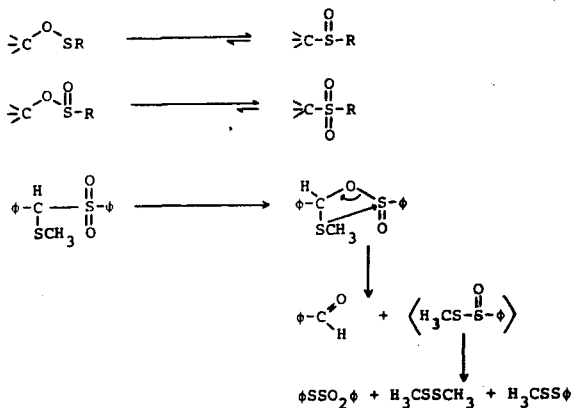
ESQUEMA 9



Y = H, CH₃, Cl, OCH₃, NO₂, CN

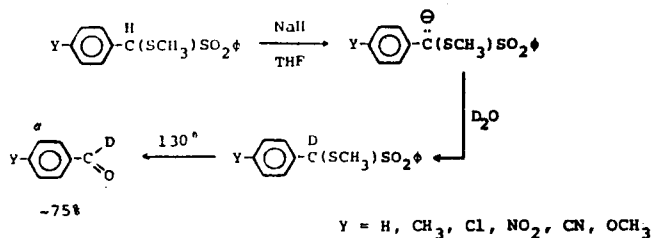
a sulfonas.¹⁸⁻²¹ No caso de nossos compostos em que existe um alquiltio-grupo em α, o equilíbrio sulfona – éster sulfínico se deslocaria para o éster sulfínico devido à sua rápida decomposição. Estes passos indicam claramente que o oxigênio carbonílico no benzaldeído se origina do grupo sulfonila. Entretanto, parece ainda aberta a questão sobre qual tipo de mecanismo ocorre, isto é, se é iônico, radicalar ou se é um mecanismo concertado.

ESQUEMA 10



A presença de um hidrogênio em α ácido em α-alquiltio-sulfonas benzílicas e o fácil isolamento de aldeídos aromáticos pelo emprego do método de decomposição térmica, sugeriu a possibilidade de síntese de benzaldeídos deutera-dos. (Esquema 11). De fato, quando tratamos as α-alquiltio-sulfonas benzílicas *para*-substituídas com NaH/THF, obti-vemos carbânions que com D₂O forneceram sulfonas deu-teradas correspondentes. Estas, quando submetidas à piróli-se, renderam α-deuteriobenzaldeídos com bons rendimen-tos.¹² Através da ressonância protônica e espectrometria de massas, a sua pureza isotópica mostrou ser superior a 98%.

ESQUEMA 11

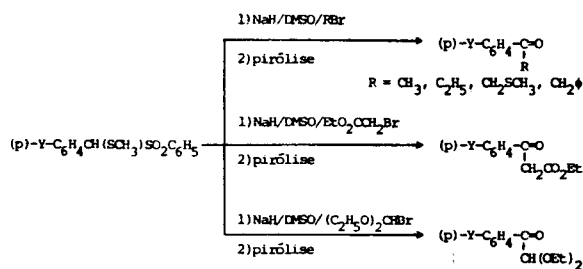


É necessário frisar que a disponibilidade ou a relativa facilidade de obtenção da matéria prima, um reagente barato, que proporciona alto índice de deuteração e com bons rendimentos, considerando ainda a abrangência do método, por exemplo permitindo introduzir no anel substituinte de qualquer tipo, fazem com que este procedimen-to possa ser considerado dentre os melhores da literatura

para síntese de aldeídos deuterados. Estes compostos são de grande importância para esclarecimento de mecanismos de reações orgânicas e bioquímicas.

As α -metiltio-benzilsulfonas-*para*-substituídas mostraram-se também intermediários para a síntese de alquil-aril cetonas. (Esquema 12). Estes compostos foram obtidos num só passo reacional que consistia de alquilação pelo emprego de haletos de alquila e decomposição térmica.²² Foram também empregados haletos de alquila funcionalizados, freqüentemente contendo grupos sensíveis a ácidos, tais como éster e acetal, que, entretanto, não sofreram alteração durante a decomposição térmica. Esta é a principal vantagem deste método que permitiu obter tais compostos como ceto-ésteres e ceto-acetais.

ESQUEMA 12



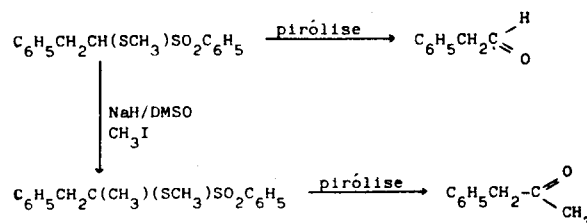
-80%

B. Wladislaw, L. Marzorati, R. B. Uchôa, Phosphorus and Sulfur (1987) no prelo.

Era de interesse verificar se a decomposição térmica se restringia somente a sulfonas benzílicas α -alquiltio – substituídas ou se era uma reação geral de todas α -alquiltio-sulfonas. Para verificar isso submetemos à pirólise uma α -alquiltio-sulfona não benzílica.²² (Esquema 13). Observamos, porém, que na pirólise não ocorreu nenhuma decomposição, não havendo formação do aldeído. Entretanto, após alquilação com iodeto de metila, ocorreu a decomposição com formação de cetona. Convém ressaltar

que este resultado concorda com o da hidrólise ácida de sulfonas alifáticas α -alquiltio-substituídas relatado por Oguira. Pode-se portanto concluir que a decomposição térmica de α -alquiltio – sulfonas benzílicas é um método bastante abrangente de síntese de compostos carbonílicos aromáticos, permitindo obter tanto aldeídos aromáticos como cetonas aromáticas.

ESQUEMA 13

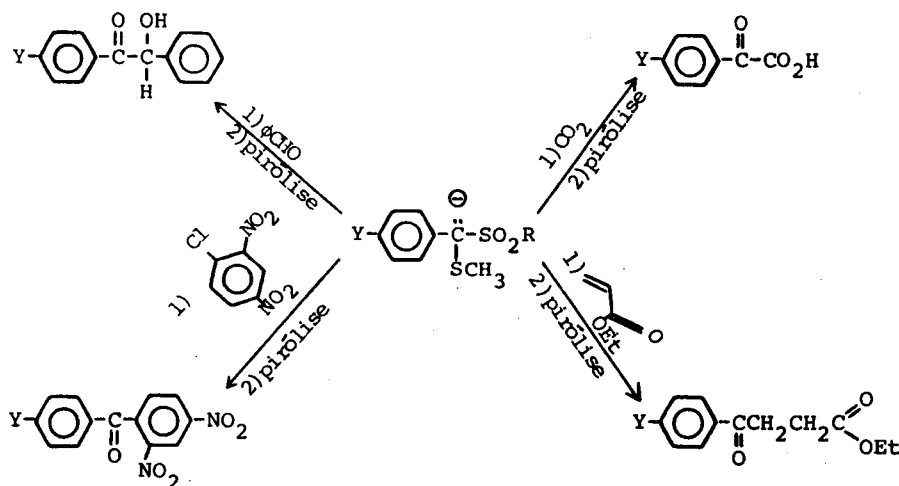


Entretanto, a deuteração e alquilação não são únicas reações que podem ser efetuadas com os carbânions, derivados de α -alquiltio-sulfonas benzílicas. Estão sendo planejadas numerosas reações destes carbânions, tais como por exemplo a adição aos compostos carbonílicos e carboxílicos α,β -insaturados, substituições nucleofílicas no benzeno desativado, condensações com aldeídos aromáticos e carbonatação. (Esquema 14). Todas estas reações, seguidas por pirólise, permitirão introduzir o grupo benzila em uma série de compostos orgânicos.

2. Síntese de tioéteres vinílicos e tioésteres vinílicos

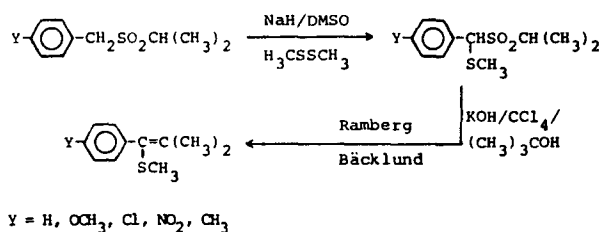
O sucesso nas sulfenilações de benzil fenil sulfetos nos sugeriu que elas poderiam ser estendidas a benzil iso-propil sulfonas. (Esquema 15). Parecia-nos óbvio que os hidrogênios benzílicos deveriam ser mais ácidos do que o hidrogênio isopropílico, podendo-se prever que a sulfenilação ocorreria de preferência no grupo benzílico. As α -alquiltio-ben-

ESQUEMA 14



zil iso-propil sulfonas foram obtidas empregando-se como reagente sulfenilante o dimetil dissulfeto. A reação Ramberg-Bäcklund destas sulfonas, pelo emprego de KOH, CCl₄ e terciobutanol, com a finalidade de se obter sulfetos vinílicos, está em elaboração.

ESQUEMA 15



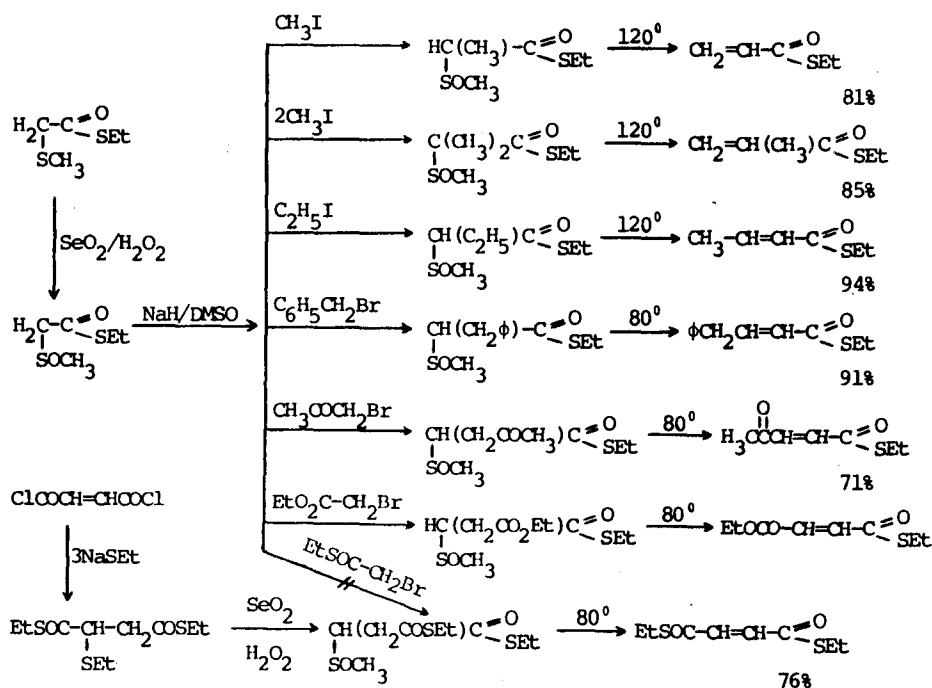
Está também em desenvolvimento a síntese de outros intermediários sulfurados-viniltioésteres que são monômeros para importantes polímeros.²³ (Esquema 16). A síntese destes intermediários envolve eliminação do grupo sulfinila em α -sulfinil tioésteres. Se bem que a eliminação do grupo sulfinila em α -sulfinil ésteres acha-se descrita na literatura,²⁴ parecia-nos que no caso de α -sulfinil tioésteres poderiam surgir aspectos novos e interessantes. Inicialmente,²⁵ efetuou-se a reação de α -alquiltioésteres com SeO₂/H₂O₂, verificando-se que ocorreu a oxidação do grupo α -sulfenila ao grupo sulfinila, permanecendo inalterado o grupo sulfenila ligado a carbonila. Em seguida, foram efetuadas as alquilações empregando-se brometos ou iodetos de alquila, os três últimos funcionalizados, tais como bromo-éster, bromo-acetona e bromo-tioéster. Devemos porém ressaltar

que no último caso, em que empregamos o bromo tioacetato de etila, a alquilação não ocorreu e o α -sulfinil tioéster, substituído pelo grupo tioacetato, teve que ser sintetizado por uma outra rota, isto é a partir do cloreto do ácido maleico. O passo final era a pirólise com formação de tioésteres α,β -insaturados. Em vários casos, especialmente na presença de grupo benzila ou mais um grupo carbonila, a eliminação do grupo sulfinila já ocorria parcialmente durante a alquilação. Nestes casos, a formação completa da olefina já se dava à temperatura mais baixa do que usualmente. É digno de nota que todos os α -sulfinil-tioésteres por nós sintetizados eram compostos ainda não descritos na literatura e foram caracterizados por constantes físicas, espectroscopia e por análise elementar. Convém ressaltar que apesar de α -sulfinil-tioésteres apresentarem 2 centros quirais e, portanto, constituírem misturas de 2 diastereoisômeros, podendo conduzir em princípio, a olefinas *cis* (Z) e *trans* (E), somente olefinas *trans* é que foram por nós obtidas. A configuração *trans* destas olefinas foi provada pela comparação dos seus espectros de ressonância protônica com os de olefinas *trans* autênticas por nós sintetizadas. O mecanismo desta reação estereoseletiva será objeto de nossas investigações no próximo futuro e será comparado com o de sulfinil-ésteres.

3. Derivados sulfurados de quinonas e de adutos Diels-Alder

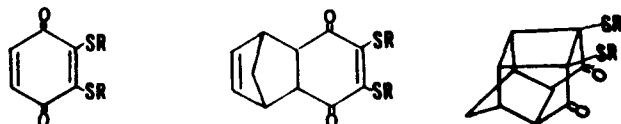
Além de sulfóxidos e sulfonas foram investigados no nosso laboratório outros intermediários sulfurados (Esquema 17), tais como quinonas sulfuradas e adutos Diels-Alder quinonas sulfuradas-ciclopentadieno, compostos de partida

ESQUEMA 16



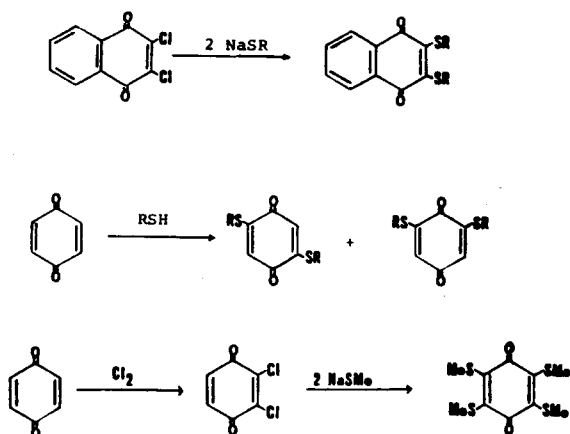
para derivados sulfurados de compostos policíclicos de configuração rígida, assim chamados compostos "gaiola".

ESQUEMA 17



Convém ressaltar que os únicos derivados sulfurados de quinonas descritos na literatura eram as 2,3-dialquiltio-naftoquinonas,²⁶ obtidas pela reação de dicloronaftoquinona com mercaptetos de sódio e as 2,5 e 2,6 dialquiltio-benzoquinonas,²⁷ obtidas pela reação da benzoquinona com tiois. (Esquema 18). Não encontramos na literatura as benzoquinonas 2,3-dialquiltio-substituídas, assim como os seus adutos com ciclopentadieno.

ESQUEMA 18

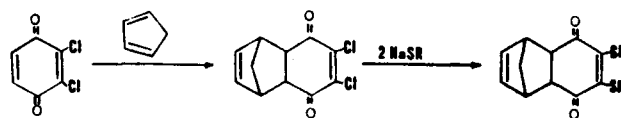


Surgiu o seguinte problema: em que estágio deveria se introduzir os alquiltio-grupos? Na benzoquinona ou no aduto?

Entretanto, a tentativa de obtenção de 2,3-dimetiltio-benzoquinona falhou,²⁸ pois ao reagirmos a 2,3-diclorobenzoquinona com metilmercapteto de sódio obtivemos a tetrametiltio-benzoquinona. (Esquema 18). Em vista disso abandonamos a idéia de introduzir os grupos alquiltio diretamente na benzoquinona e nossos esforços foram concentrados para introduzi-los no aduto diclorado, no qual somente as posições 2,3 seriam disponíveis.

Partiu-se do aduto diclorado em posições 2,3, obtido a partir da 2,3-diclorobenzoquinona e ciclopentadieno, o qual fez-se reagir com alquilmercaptetos de sódio, preparando-se assim uma série de adutos 2,3-dialquiltio-substituídos. (Esquema 19). A reação com os arilmercaptetos de sódio conduziu aos adutos 2,3-diariltio-substituídos.²⁹

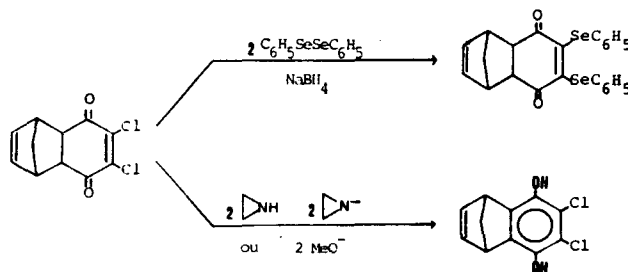
ESQUEMA 19



R = Me, Et, n-Eu, CH₂CO₂H, CH₂C₆H₅, C₆H₅, C₆H₄OCH₃ (p), C₆H₄NO₂ (p), C₆H₄NH₂ (p), C₆H₄CH₃ (p), CH₂CH=CH₂, CH(C₆H₅)₂, C(C₆H₅)₃.

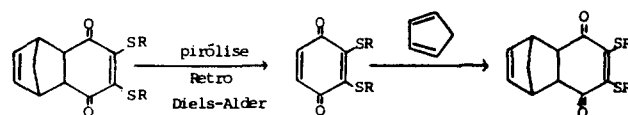
Pretendia-se também preparar os adutos 2,3-disubstituídos por selênio, oxigênio e nitrogênio.²⁹ (Esquema 20). Pode ser visto que enquanto foi possível obter o aduto 2,3-difenilselênio-substituído pela reação do aduto diclorado com difenildisseleneto e borohidreto de sódio, as tentativas de obter adutos 2,3-dimetóxi e 2,3-diaziridil-substituídos falharam. Assim, as reações com metóxido de sódio e aziridina ou azirideto de sódio conduziram ao aduto diclorado de partida aromatizado. Esta reação pode ser explicada pela alta basicidade e fraca nucleofilicidade de oxigênio e nitrogênio, em contraste com enxofre e selênio, que são mais nucleófilos e menos básicos. Como consequência, dá-se no aduto diclorado a remoção do próton em α ao grupo carbonila, com conseqüente aromatização.

ESQUEMA 20



Os adutos Diels-Alder 2,3-dialquiltio-substituídos sofrem reação Retro-Diels-Alder pela pirólise dando benzoquinonas 2,3-dialquiltio-substituídas que eram compostos ainda não descritos na literatura. (Esquema 21). Elas mostraram-se reativas com respeito a ciclopentadieno dando adutos Diels-Alder 2,3-dialquiltio-substituídos.³⁰

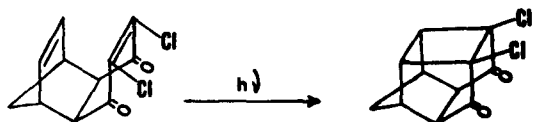
ESQUEMA 21



Entretanto, as experiências de fotociclicação destes adutos, nas mesmas condições descritas para fotociclicação do aduto benzoquinona não substituída-ciclopentadieno, falharam. Em todos os casos foram recuperados os produtos de

partida inalterados. Entretanto, o aduto diclorado, nas mesmas condições, fotociclizou dando o composto gaiola correspondente. (Esquema 22).

ESQUEMA 22

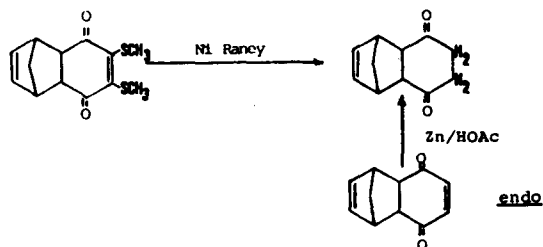


A falta de reatividade na fotociclicação dos adutos 2,3-dialquiltio-substituídos era surpreendente. Convém ressaltar que a fotociclicação é geralmente considerada como uma evidência da configuração *endo* de um aduto. Em vista disso, se bem que, partindo-se do aduto diclorado *endo*, dificilmente, pela reação com alquilmercapteto de sódio, se daria transformação em *exo*, parecia-nos necessário investigar a estereoquímica dos adutos 2,3-dialquiltio-substituídos.

Obtivemos evidências para configuração *endo* destes adutos por duas vias: química e espectroscópica.²⁹

Veremos primeiro a prova química. (Esquema 23). O aduto dialquiltio-substituído foi submetido à reação com níquel de Raney. Foi obtido um aduto hidrogenado isento de enxofre que se mostrou idêntico ao aduto *endo* autêntico, obtido pela redução do aduto não substituído de configuração *endo*.

ESQUEMA 23



Provamos a configuração *endo* dos adutos 2,3-dialquiltio-substituídos por via espectroscópica quando comparamos os espectros de ressonância de C-13 destes adutos com os da série de norborneno de configuração conhecida. (Esquema 24). Os nossos adutos mostraram um deslocamento

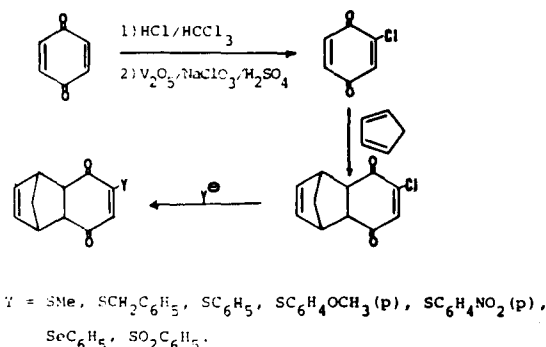
dos sinais da dupla proveniente do diclopentadieno para campo mais alto devido ao efeito α dos grupos carbonila próximos da dupla na configuração *endo* que foram também observados no aduto anidrido maleico-ciclopentadieno *endo*.

É necessário frisar que nos adutos que possuem configuração *exo* os grupos carbonila são distantes da dupla e portanto não existe este efeito.

Eliminada a possibilidade de conformação *exo* ser responsável pela falta da reatividade na fotociclicação de adutos 2,3-dialquiltio-substituídos achamos que a causa poderia ser eletrônica ou eventualmente estérica. Isso nos sugeriu a idéia de estudar a influência de substituintes no aduto sobre a reatividade na fotociclicação. Como modelos escolhemos os derivados monossustituídos do aduto benzoquinona-ciclopentadieno.³¹

Os adutos monossustituídos por grupos alquiltio, fenilselênio e fenilsulfonila, (Esquema 25), foram facilmente obtidos pela reação do aduto monoclorado, preparado a partir de benzoquinona clorada e ciclopentadieno, com alquilmercaptetos de sódio, difenildisseleneto em presença de borohidreto de sódio e fenilsulfonato, respectivamente.

ESQUEMA 25

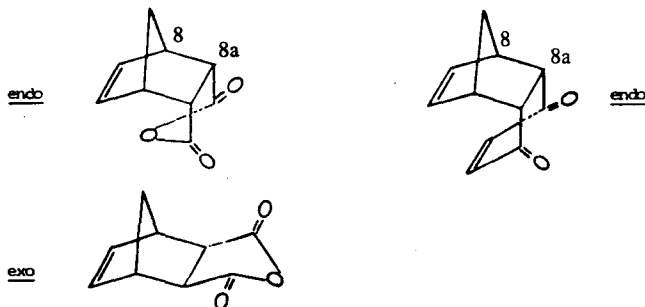


No caso de adutos monossustituídos por grupos amino e metóxi, que por este procedimento não poderiam ser obtidos devido à aromatização do aduto, empregamos um outro

ESQUEMA 24

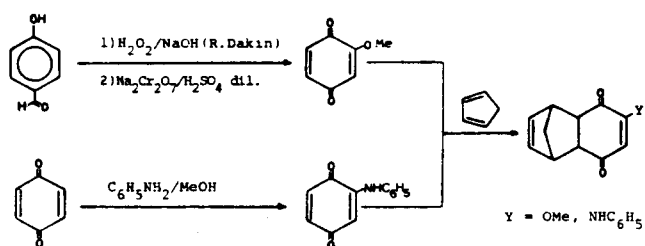
Aduto anidrido maléico-ciclopentadieno

Aduto benzoquinona-ciclopentadieno



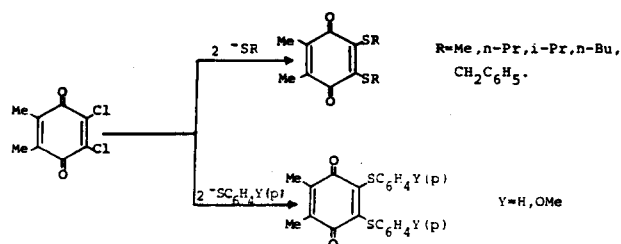
procedimento. (*Esquema 26*). Sintetizamos primeiro as quinonas monossustituídas, as quais, quando tratadas com ciclopentadieno, forneceram os adutos monossustituídos correspondentes. É digno de nota que enquanto o monoanilino derivado foi preparado a partir da benzoquinona, a monometoxibenzoquinona foi sintetizada a partir da vanilina. Alguns outros adutos monossustituídos serão ainda preparados e então iniciados os estudos de fotociclicização.

ESQUEMA 26



Paralelamente, achamos de interesse efetuar as sínteses de xiloquinonas 2,3-dissubstituídas. (*Esquema 27*). Achamos que partindo-se da dicloro- ou dibromo-xiloquinonas, já descritas na literatura, e fazendo reagir com nucleófilos, não haveria possibilidade de uma tetrassubstituição, pois a presença de dois grupos metila dificultaria a adição à dupla. De fato, a reação da 2,3-dicloroxiloquinona com nucleófilos de enxofre conduziu a 2,3-dialquiltio- e 2,3-diariltio-xiloquinonas.³²

ESQUEMA 27

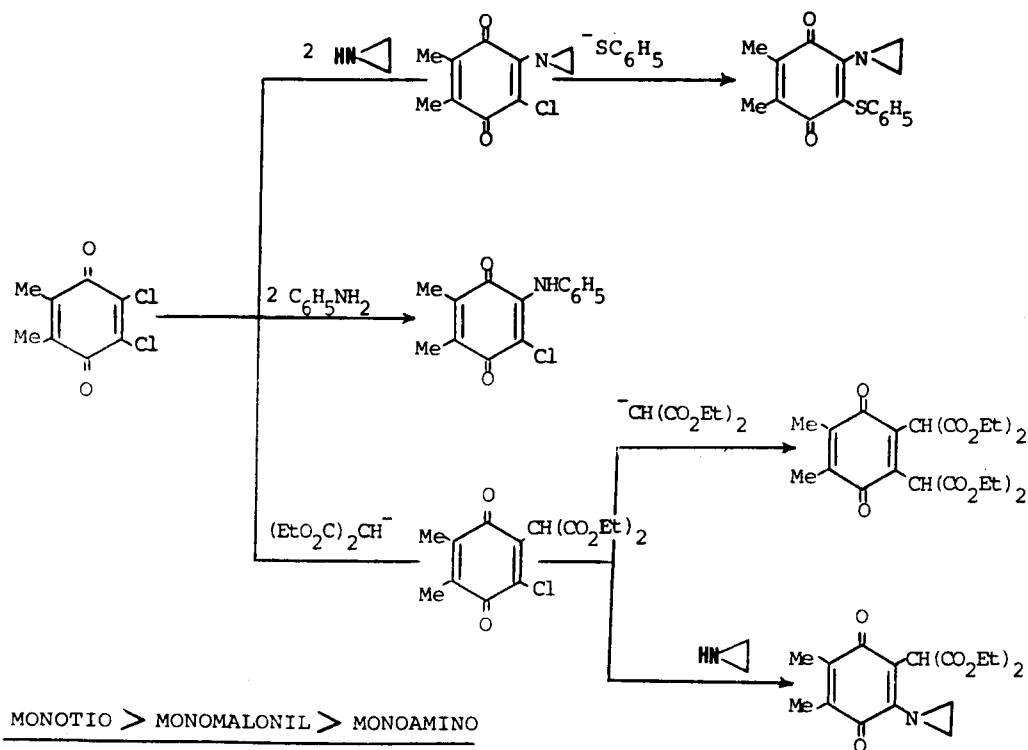


As reações da 2,3-dicloroxiloquinona com nucleófilos de nitrogênio, tais como aziridina e anilina, (*Esquema 28*), foi surpreendente pois na reação com 2 moles destes reagentes só foi possível substituir um átomo de cloro, obtendo-se cloro amino derivados. Entretanto, partindo-se de cloro aziridil derivado foi possível substituir o cloro por feniltio-grupo com formação de um derivado misto de nitrogênio e enxofre.

Entretanto, um resultado diferente foi obtido com um nucleófilo de carbono, isto é o carbânion do éster malônico. Assim, a reação da dicloroxiloquinona com 1 mol do carbânion do éster malônico forneceu a cloro-malonil-xiloquinona, que reagiu tanto com mais um mol de carbânion do éster malônico, dando dimalonil derivado, como com aziridina, dando um derivado misto de carbono e nitrogênio.

Podemos portanto concluir que as dihalogeno-xiloquinonas reagem com todos os nucleófilos mas que, dependendo do nucleófilo, a reação pode parar no derivado monossubs-

ESQUEMA 28



tituído. Portanto a diferença está na reatividade de derivados monossustituídos que segue a seguinte ordem; monoito > monomalonil > monoamino.

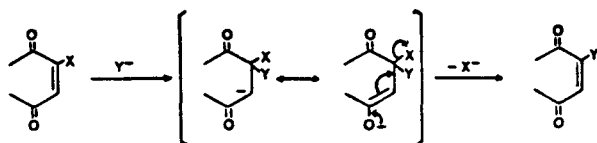
Os derivados monoamino substituídos, sendo os menos reativos só reagem com nucleófilos mais fortes, tais como os de enxofre, mas não com os mais fracos, como por exemplo os de nitrogênio.

O monomalonil derivado que ocupa uma posição intermediária, reage mesmo com nucleófilos fracos, tais como o carbânion do éster malônico e aziridina.

Os derivados monoalquiltio-substituídos são tão reativos que nem podem ser isolados, mesmo empregando-se quantidades equimolares de xiloquinona diclorada e alquilmercapteto de sódio.

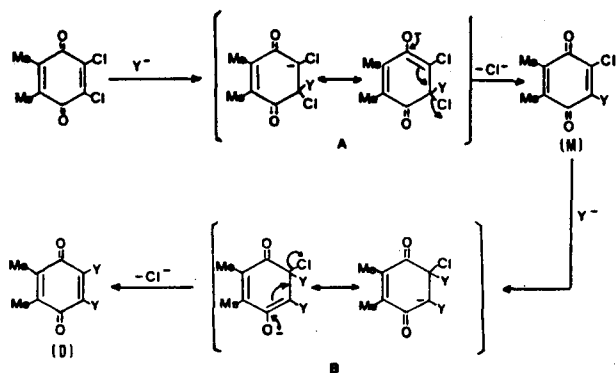
Para explicar as diferenças de reatividade entre xiloquinonas monossustituídas é necessário fazer algumas interpretações mecanísticas. (Esquema 29). Foi sugerido na literatura³³ que a substituição de cloro por nucleófilos em sistemas enediônicos ocorre através de adição seguida por eliminação, envolvendo a formação de um intermediário aniônico.

ESQUEMA 29



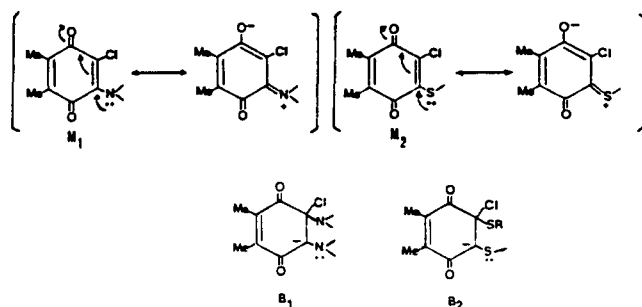
No caso de dicloroxiloquinona (Esquema 30) esta reação envolveria a formação de 2 intermediários aniônicos (A) e (B). Parece-nos razoável sugerir que a reatividade de derivado monossustituído (M) deve depender de estabilidades relativas da quinona monossustituída (M) e do intermediário (B). Assim, a desestabilização da quinona monossustituída (M) e o aumento de estabilização do intermediário (B) favorecerá a formação do derivado dissustituído (D), enquanto que o aumento de estabilidade da quinona monossustituída (M) e diminuição de estabilidade do intermediário (B) desfavorecerá o derivado de dissustituição (D).

ESQUEMA 30



Nesta base, comparando os derivados monossustituídos de enxofre (M₂) e de nitrogênio (M₁) (Esquema 31), vê-se claramente que a estabilização da quinona monossustituída será menor no caso de enxofre do que de nitrogênio, o que se explica pela diminuição das propriedades doadoras de ressonância indo de nitrogênio para o enxofre. Quanto à estabilização dos ânions (B₁) e (B₂) ela será maior no enxofre (B₂) do que no nitrogênio (B₁), o que se explica pelo fato que enquanto no enxofre poderá ocorrer expansão de orbitais d com dispersão da carga negativa, no nitrogênio, pelo contrário, há intensificação da carga negativa. Assim as interpretações mecanísticas estão de acordo com os fatos experimentais.

ESQUEMA 31



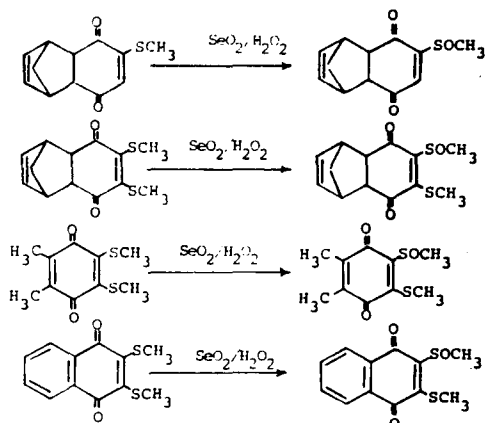
No caso de monomalonil cloroxiloquinona não temos uma estabilização adicional mas também não teremos uma estabilização adicional do ânion correspondente, o que explica perfeitamente a sua posição intermediária entre nitrogênio e enxofre na ordem de reatividade.

Os estudos das reações Diels-Alder entre xiloquinonas 2,3-dissustituídas e ciclopentadieno estão sendo efetuados.

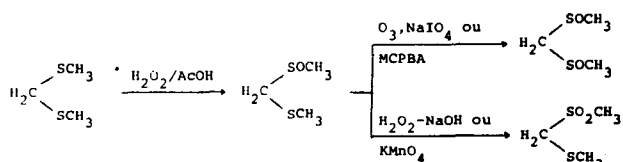
Tendo em mãos as mono- e dialquiltio-derivados do aduto benzoquinona-ciclopentadieno e os dialquiltio-derivados da xiloquinona, achou-se de interesse investigar a oxidação destes compostos com o intuito de verificar se o alquiltio-grupo poderia ser transformado em grupo sulfinila e este, eventualmente, em grupo sulfonila.³⁴ Entretanto, as reações com tais reagentes como peróxido de hidrogênio, ácido *meta*-clorperbenzóico e periodato de sódio falharam. Somente o ácido perselênico, gerado "in situ" de SeO₂ e H₂O₂, mostrou-se efetivo, rendendo monossulfóxidos. (Esquema 32). Os esforços para oxidar, posteriormente, o grupo sulfinila ao sulfonila não deram resultado positivo. Obtivemos também o monossulfóxido quando tratamos a 2,3-dimetiltio-naftoquinona com SeO₂ e H₂O₂. Podemos portanto concluir que a formação de monossulfóxido é um característico do sistema enediônico, seja mono- seja dialquiltio-substituído, em oposição ao sistema tioacetálico, (Esquema 3) em que ambos os átomos de enxofre podem sofrer oxidação.³⁵

Quando os sulfinil derivados do aduto e da xiloquinona foram tratados com cloreto de tionila (Esquema 34) não ocorreu reação de Pummerer esperada, mas, em vez disso, deu-se substituição do grupo sulfinila por cloro com formação de 2-cloro, 3-metiltio-derivados.³⁴ Este resultado ines-

ESQUEMA 32



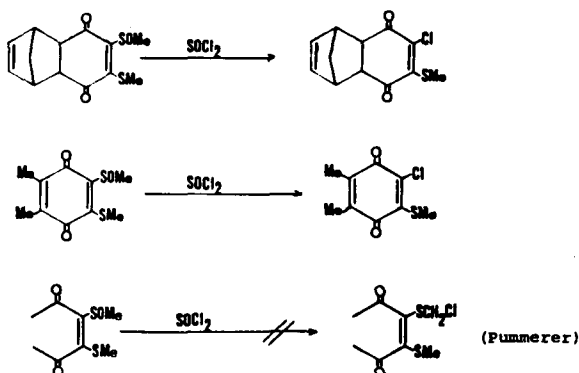
ESQUEMA 33



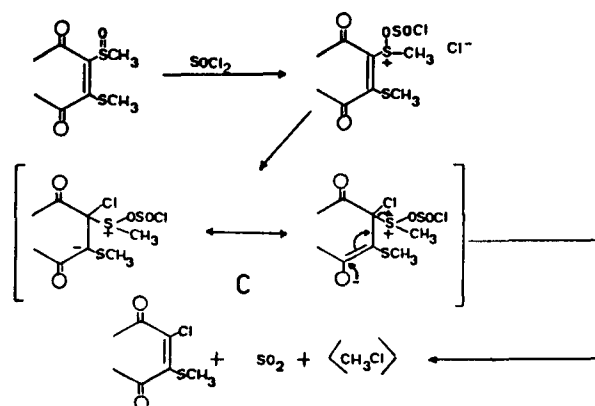
perado é indicativo do mecanismo adição-eliminação, semelhante ao mecanismo geral por nós proposto para reações do sistema halo-enediônico com nucleófilos. É razoável sugerir (Esquema 35) que, também neste caso, a estabilização do ânion intermediário (C) pela dispersão da carga negativa próxima ao átomo de enxofre seja responsável pela substituição do grupo sulfínico por cloro.

Convém ressaltar que se bem que o interesse principal neste estudo é a síntese de compostos "gaiola" sulfurados, há também um interesse em quinonas substituídas em 2,3 por grupos alquiltio e aziridínico, compostos de atividade biológica potencial,³⁶ especificamente antibacteriana e antitumoral.

ESQUEMA 34



ESQUEMA 35



Referências Bibliográficas

- 1 K. Ogura, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.*, (1971), 3151.
- 2 K. Ogura, M. Suzuki, Y. Watanabe, M. Yamashita, H. Iida, G. Tsuchihashi, *Chem. Lett.*, (1982), 813.
- 3 E.J. Corey, D. Seebach, *Angew. Chem. internat. Edit.*, 4, 1075, 1077, (1965).
- 4 B. Wladislaw e L. Marzoratti, resultados não publicados.
- 5 B. Wladislaw, F.A.C. Andrade, L. Marzoratti, *An. Acad. brasil. Ciênc.*, 53, 335 (1981).
- 6 B. Wladislaw, L. Marzoratti, M.A. Andrade, *An. Acad. brasil. Ciênc.*, 52, 512 (1980).
- 7 B. Wladislaw, L. Marzoratti, R.B. Uchôa, resultados não publicados.
- 8 B. Wladislaw, L. Marzoratti, R.B. Uchôa, H. Viertler, *Synthesis*, 553 (1985).
- 9 B. Wladislaw, L. Marzoratti, G. Ebiling, resultados não publicados.
- 10 D. Scholz, *Synthesis*, 944 (1983).
- 11 A.N. Porter, J.N. Utley, P. Machion, V.L. Pardini, P.R. Schumacher, H. Viertler, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 973 (1984).
- 12 B. Wladislaw, L. Marzoratti, R.B. Uchôa, *Synthesis*, 964 (1986).
- 13 D. Barnard, *J. Chem. Soc.*, 1957, 4675.
- 14 P. Koch, E. Ciuffarin and A. Fava, *J. Amer. Chem. Soc.*, 92, 5971 (1970).
- 15 E.G. Miller, D.R. Rayner and K. Mirlow, *J. Amer. Chem. Soc.*, 88, 3139 (1966).
- 16 P. Bichart, F.W. Carson, J. Jacobus, E.G. Miller and K. Mirlow, *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 4869 (1968).
- 17 T.J. Maricich and C.K. Harrington, *J. Amer. Chem. Soc.*, 94, 5115 (1972).
- 18 C.L. Arcus, M.P. Balfe and J. Kenyon, *J. Chem. Soc.*, 3603 (1958).
- 19 A.H. Wrapp, J.S. Mc Fadyen and T.S. Stevens, *J. Chem. Soc.*, 3603 (1958).

- ²¹ D. Darwish and R. Mc Laren, *Tetrahedron Lett.*, 113 (1964).
- ²² V. Prelog, V. Hahn, *Chem. Ber.*, 82, 433 (1949).
- ²³ B. Wladislaw, L. Marzorati, R.B. Uchôa, *Phosphorus and Sulfur*, (1987), no prelo.
- ²⁴ G. Sumrell, M. Zief, E.J. Huber, G.E. Ham and C.H. Schramm, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 4313 (1959).
- ²⁵ B.M. Trost, T.N. Salzmann and K. Hiroi, *J. Amer. Chem. Soc.*, 98, 4887 (1976).
- ²⁶ B. Wladislaw, L. Marzorati, J. Gruber, resultados não publicados.
- ²⁷ L.F. Fieser and R.H. Brown, *J. Amer. Chem. Soc.*, 71, 3609 (1949).
- ²⁸ J.L. Huntigton and D.G. Davis, *J. Magn. Resonance*, 3, 456 (1970).
- ²⁹ B. Wladislaw e L. Marzorati, resultados não publicados.
- ²⁹ B. Wladislaw, L. Marzorati, C. Di Vitta, *Phosphorous and Sulfur*, 25, 147 (1985).
- ³⁰ B. Wladislaw, L. Marzorati, C. Di Vitta, *Synthesis*, 464 (1983).
- ³¹ B. Wladislaw, L. Marzorati, I.A. Campos, resultados não publicados.
- ³² B. Wladislaw, L. Marzorati, S. Lima Netto, *Phosphorous and Sulfur*, (1987), no prelo.
- ³³ M.F. Aldersley, F.M. Dean and R.N. Nazhir, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, (1983), 1753.
- ³⁴ B. Wladislaw, L. Marzorati, S. Lima Netto, C. Di Vitta, *An. Acad. brasil. Ciênc.*, (1987), no prelo.
- ³⁵ K. Ogura, M. Suzuki and G. Tsuchihashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 53, 1414 (1980).
- ³⁶ J.S. Driscoll, L. Dudeck, G. Congleton and R.J. Geran, *J. Pharm. Sci.*, 68, 185 (1979).

EDUCAÇÃO

EFEITO DE CAMPO

Claudio José de Araújo Mota*

*Instituto de Química – UFRJ;
Cx. Postal 1573; Ilha do Fundão; 21941 – Rio de Janeiro (RJ)*

(Recebido em 3/11/84 – cópia revista recebida em 1/7/87)

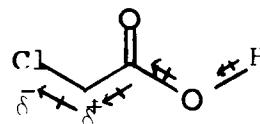
I – INTRODUÇÃO

A maioria dos livros-textos de química orgânica, tratam dos efeitos polares causados por grupos que atraem elétrons em sistemas saturados, como sendo uma manifestação perturbatória da densidade eletrônica através das ligações σ . Este fenômeno é comumente chamado de efeito indutivo¹.

Como ilustrações, utilizam como exemplo a acidez relativa de ácidos acéticos substituídos. O átomo de cloro, por ser mais eletronegativo que o carbono, causaria a “desarrumação dos elétrons” através das ligações σ , fazendo com que o hidrogênio da carboxila do ácido cloroacético ficasse mais ácido.

Sabe-se hoje, que a acidez relativa da maioria dos ácidos carboxílicos em solventes como água, é devida muito

mais a fatores entrópicos de solvatação das espécies ionizadas, do que devido a fatores polares entálpicos da molécula^{2,3}. Tal fato somente, já serviria para mostrar a visão errônea que se transmite aos estudantes sobre a acidez relativa dos ácidos carboxílicos.



A explicação teria de ser dada, porém, com argumentos baseados em conceitos termodinâmicos, o que induziria o autor a fazer uma breve introdução ao assunto. Por exemplo, em água e a temperatura menores que 29° C, o ácido-2-etil-butanóico é mais forte que o ácido acético, enquanto a temperatura maior que 29° C, também em água, este último é mais forte⁴.

Contudo, recentemente⁵, foi possível analisar a acidez relativa de ácidos carboxílicos em fase gasosa, onde o efeito entrópico é praticamente desprezível e qualquer dife-

* Endereço atual
Centro de Pesquisas e Desenvolvimento Leopoldo A. Miguez de Mello (CENPES); Cidade Universitária – Quadra 7; Ilha do Fundão 21.910 – Rio de Janeiro (RJ).