



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

IGOR MOTA RODRIGUES DE MOURA

**Desenvolvimento de Novas Metodologias Sintéticas para a Formação de
Ligações C-S e C-Se envolvendo Reagentes de Fósforo**

Recife
2021

IGOR MOTA RODRIGUES DE MOURA

**Desenvolvimento de Novas Metodologias Sintéticas para a Formação de
Ligações C-S e C-Se envolvendo Reagentes de Fósforo**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Pernambuco como
requisito parcial à obtenção do título de
Mestre em Química

Área de concentração: Química Orgânica

Orientadora: Profa. Dra. Roberta Ayres de Oliveira

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes da
Silva

Recife
2021

Catálogo na fonte
Bibliotecária Mariana de Souza Alves CRB4-2105

M929d Moura, Igor Mota Rodrigues de
Desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a formação de ligações
C-S e C-Se envolvendo reagentes de Fósforo/ Igor Mota Rodrigues de Moura. –
2021.

142f., il., fig., tab.

Orientadora: Roberta Ayres de Oliveira.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN,
Química, Recife, 2021.

Inclui referências e apêndice.

1. Química Orgânica. 2. Sulfetos. 3. Selenetos. 4. Fosforanas. I. Oliveira,
Roberta Ayres de. (orientadora) II. Título.

547

CDD (22. ed.)

UFPE-CCEN 2021-39

IGOR MOTA RODRIGUES DE MOURA

DESENVOLVIMENTO DE NOVAS METODOLOGIAS SINTÉTICAS PARA A
FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES C-S E C-SE ENVOLVENDO REAGENTES DE FÓSFORO

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação no
Departamento de Química
Fundamental da Universidade
Federal de Pernambuco, como
requisito parcial para a obtenção do
título de Mestre em Química.

Aprovada em: 19/02/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Paulo Henrique Menezes
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Antônio Luiz Braga
Departamento de Química
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Gilson Rogério Zeni
Departamento de Química
Universidade Federal de Santa Maria

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço aos meus pais por todo apoio e por todos os conselhos.

Ao Prof. Paulo por toda orientação, conselhos e ajuda. Me tornei um pesquisador melhor com sua ajuda.

À Profa. Roberta pela ajuda e pela orientação.

Um agradecimento especial a Leo, que me ajudou, me fez rir e me fez mudar a percepção do mundo e esteve comigo nos momentos fáceis e difíceis, principalmente lavando a vidraria quando foi preciso.

Um agradecimento especial às minhas amigas mais que especiais, Diane e Bárbara. Estivemos juntos desde a graduação, mas o mestrado nos aproximou ainda mais! Vivemos momentos maravilhosos juntos. Amo vocês!

Aos companheiros do Laboratório de Orgânica Aplicada por todos os momentos vividos e experiências compartilhadas.

Aos professores do departamento de química fundamental pela contribuição na minha formação acadêmica.

Ao Prof. Ricardo Oliveira pelas discussões sobre os espectros de RMN. A sua contribuição foi fundamental.

Aos órgãos de fomento CNPq e FACEPE

RESUMO

O crescente interesse por compostos de organocalcogênio como os sulfetos, selenetos, sulfóxidos e sulfonas é inquestionável e deve-se pela elevada aplicabilidade dos mesmos não somente em síntese orgânica, mas também em bioquímica e na área de ciência de materiais. A grande maioria dos métodos para a síntese desta classe de compostos é baseada na reação de substituição de haletos orgânicos empregando-se tióis ou selenóis - compostos com odor desagradável. A primeira parte desse trabalho descreve uma metodologia inédita para a preparação de compostos orgânicos de enxofre e selênio a partir da reação entre sais de fosfônio ou fosforanas e tio- ou selenosulfonatos utilizando trietilamina como base e diclorometano como solvente. Quando sais de fosfônio benzílicos contendo grupos retiradores de elétrons no anel aromático foram utilizados na reação, os sulfetos e selenetos correspondentes foram obtidos 19 exemplos em rendimentos que variaram de 10 a 95%. Quando sais de fosfônio contendo grupos doadores de elétrons no anel aromático foram utilizados, não foi possível observar formação dos calcogenetos de interesse. Quando ílideos de fósforo estabilizados foram utilizados na reação, observou-se a formação de novas fosforanas contendo enxofre e selênio. Empregando-se essa estratégia foram obtidas catorze fosforanas em rendimentos que variaram de 60 a 97%. Todos os compostos foram caracterizados através de RMN ^1H , ^{13}C , ^{11}B , ^{19}F , ^{31}P e ^{77}Se

Palavras-chaves: Sulfetos. Selenetos. Fosforanas.

ABSTRACT

The growing interest in organochalcogen compounds such as sulfides, selenides, sulfoxides and sulfones is unquestionable and is due to their high applicability not only in organic synthesis, but also in biochemistry and materials science. The vast majority of methods for the synthesis of this class of compounds are based on the substitution reaction of organic halides using thiols or selenols - compounds with an unpleasant odor. The first part of this work describes an unprecedented methodology for the preparation of organic sulfur and selenium compounds from the reaction between phosphoranes or phosphonium salts and thio- or selenosulfonates using triethylamine as base and dichloromethane as solvent. When benzylic phosphonium salts containing electron-withdrawing groups in the aromatic ring were used in the reaction, the corresponding sulfides and selenides, were obtained in yields ranging from 10 to 95%. When phosphonium salts containing electron-donating groups in the aromatic ring were used, it was not possible to observe formation of the chalcogenides of interest. When stabilized phosphorus ylides were used in the reaction, it was observed the formation of new phosphoranes containing sulfur or selenium. Using this strategy, 14 phosphoranes were obtained in yields ranging from 60 to 97%. All compounds were characterized by ^1H , ^{13}C , ^{11}B , ^{19}F , ^{31}P and ^{77}Se NMR.

Keywords: Sulfides. Selenides. Phosphoranes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Estruturas químicas da vitamina A e do ácido retinóico, sintetizados pela BASF e Wittig por meio de reações de oleofinização.	15
Figura 2 –	Estruturas representativas de diferentes classes de ilídeos de fósforo.	16
Figura 3 –	As espécies fundamentais dos compostos de fósforo, a forma ilênica A, a forma ilídica B e o sal de fosfônio C.	16
Figura 4 –	Estruturas gerais e as seletividades apresentadas de cada tipo de ilídeo de fósforo representativo.	20
Figura 5 –	Estrutura de alguns fármacos contendo o núcleo sulfeto.	21
Figura 6 –	Estrutura da selenocistina, selenocisteína e selenometionina.	25
Figura 7 –	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do tiosulfonato 2a .	52
Figura 8 –	Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do selenossulfonato 2c .	53
Figura 9 –	Espectro de RMN de ^{31}P (121 MHz, CH_2Cl_2) da PPh_3 e do sal 4a .	56
Figura 10 –	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do sulfeto 8a .	61
Figura 11 –	Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do sulfeto 8a .	62
Figura 12 –	Classificação dos grupos quanto ao caráter eletrônico.	64
Figura 13 –	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da FAE 11d .	67
Figura 14 –	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da FAE 11d .	68
Figura 15 –	Espectro de RMN de gHSQC ^1H - ^{13}C (9,4 T, CDCl_3) da FAE 11d .	69
Figura 16 –	Espectro de RMN de gHMQC ^1H - ^{13}C (9,4 T, CDCl_3) da FAE 11d .	70
Figura 17 –	Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da FAE 11d .	71
Figura 18 –	Espectro de RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) da FAE 11d .	71
Figura 19 –	Espectros de RMN de ^{31}P (121 MHz, CH_2Cl_2) da reação para síntese do sulfeto 5e com a) mistura do sal 4f com o tiosulfonato 2a , b) no momento da adição da Et_3N , c) 10 minutos de reação, d) 20 minutos de reação, e) 40 minutos de reação, f) 60 minutos de reação, g) 70 minutos de reação, h) 80 minutos de reação.	73

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 –	Representação esquemática da reação para obtenção de FAE contendo átomos de selênio.	17
Esquema 2 –	Representação esquemática da reação para obtenção de FAE contendo átomos de selênio.	18
Esquema 3 –	Representação esquemática da reação para obtenção de FAE contendo átomos de enxofre.	18
Esquema 4 –	Representação esquemática da reação de Wittig com a formação de um alqueno e do óxido de trifenilfosfina.	19
Esquema 5 –	Representação esquemática da reação de Wittig intramolecular para obtenção de alquinos protegidos com selenetos.	20
Esquema 6 –	Representação esquemática da reação entre um nucleófilo e um tiosulfonato.	22
Esquema 7 –	Representação esquemática da reação entre ácidos borônicos aromáticos e tiosulfonatos.	22
Esquema 8 –	Representação esquemática para obtenção de sulfetos através dos respectivos triazenos.	23
Esquema 9 –	Representação esquemática para obtenção de sulfetos através dos respectivos Ar-NO ₂ .	23
Esquema 10 –	Representação esquemática para obtenção de sulfetos a partir dos respectivos triazenos e tióis.	24
Esquema 11 –	Representação esquemática da obtenção de sulfetos através de um sistema de reação em fluxo.	24
Esquema 12 –	Representação esquemática de uma eliminação syn de um selenóxido para obtenção de alquenos.	26
Esquema 13 –	Representação esquemática da síntese de selenetos a partir dos respectivos selenofenol.	26
Esquema 14 –	Representação esquemática da obtenção de sulfetos e selenetos a partir dos respectivos dicalcogenetos aromáticos.	27
Esquema 15 –	Representação esquemática da obtenção de selenetos a partir dos respectivos selenocarbonatos.	27
Esquema 16 –	Análise retrossintética dos calcogenetos.	51

Esquema 17 –	Síntese de tiosulfonatos catalisada por cobre em meio ácido.	51
Esquema 18 –	Síntese do selenossulfonato 2c .	53
Esquema 19 –	Síntese dos sais de fosfônio 4a-d .	54
Esquema 20 –	Síntese dos sais de fosfônio 4e-f .	54
Esquema 21 –	Síntese dos sais de fosfônio 4g-l .	55
Esquema 22 –	Síntese de α -halo-acetofenonas.	56
Esquema 23 –	Tentativa de sintetizar o sal de fosfônio 7a	57
Esquema 24 –	Síntese dos sais de fosfônio 7a-e .	57
Esquema 25 –	Síntese do sal de fosfônio 7b .	58
Esquema 26 –	Síntese dos sulfetos 8a-m .	63
Esquema 27 –	Tentativa de síntese do sulfeto 8l utilizando condições anidras e inertes.	64
Esquema 28 –	Aplicação de ilenos de fósforo comerciais para obtenção das FAE 11a-b .	65
Esquema 29 –	Síntese de FAE 11c-g utilizando as condições estabelecidas anteriormente.	66
Esquema 30 –	Experimentos controle realizados para obtenção da FAE 11b .	72
Esquema 31 –	Síntese dos selenetos 12a-g .	75
Esquema 32 –	Síntese das seleno-fosforanas 13a-b .	76
Esquema 33 –	Síntese das seleno-fosforanas 13c-g .	76
Esquema 34 –	Síntese do sulfeto e seleneto derivado da amida de Weinreb.	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Aprimoramento das condições reacionais entre o tiosulfonato 2a e o ilídeo de fósforo 4a para formação do sulfeto 8a .	59
Tabela 2 –	Aprimoramento das condições reacionais entre o tiosulfonato 2a e o ilídeo de fósforo 4a para formação do sulfeto 8a .	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDCl_3	Clorofórmio deuterado
DCE	1,2-dicloroetano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
$\text{DMSO-}d_6$	Dimetilsulfóxido deuterado
ESI	Ionização por elétron-spray
FAE	Fosforana altamente estabilizada
GC-MS	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
GDE	Grupo doador de elétrons
gHMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i>
gHSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
GRE	Grupo retirador de elétrons
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HRMS	Espectrometria de massas de alta resolução
NBS	N-bromosuccinimida
PF	Ponto de fusão
ppm	Parte por milhão
RMN	Ressonância magnética nuclear
THF	Tetraidrofurano
TPPO	Óxido de trifenilfosfina

LISTA DE SÍMBOLOS

J	Constante de acoplamento
δ	Deslocamento químico
d	Dupleto
dd	Dupleto de dupleto
ddd	Dupleto de dupleto de dupleto
EtOAc	Acetato de etila
m	Multiplete
MeCN	Acetonitrila
PhMe	Tolueno
q	Quarteto
s	Simpleto
t	Triplete
td	Triplete de dupleto
TsOH	Ácido p-toluil sulfônico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	ILÍDEOS DE FÓSFORO	15
1.1.1	Ilídeos de fósforo altamente estabilizados	17
1.2	REAÇÃO DE WITTIG	19
1.3	COMPOSTOS DE ENXOFRE.....	21
1.4	SELENETOS.....	25
2	OBJETIVOS	28
2.1	OBJETIVO GERAL	28
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
3	METODOLOGIA EXPERIMENTAL	29
3.1	SÍNTESE DE TIOSSULFONATOS	30
3.2	SÍNTESE DO SELENOSSULFONATO.....	31
3.3	SÍNTESE DOS SAIS DE FOSFÔNIO	31
3.3.1	Procedimento 1	31
3.3.2	Procedimento 2	32
3.3.3	Procedimento 3	33
3.3.4	Síntese dos sais de fosfônio (7a e 7c-e)	34
3.3.5	Síntese do sal de fosfônio (7b)	35
3.4	SÍNTESE DOS SULFETOS	36
3.4.1	Procedimento 1	36
3.4.2	Procedimento 2	39
3.5	PROCEDIMENTO PARA ANÁLISES DE RMN DE ³¹ P.....	40
3.6	SÍNTESE DAS TIO-FOSFORANAS.....	40
3.7	SÍNTESE DOS SELENETOS.....	43
3.8	SÍNTESE DAS SELENO-FOSFORANAS	47
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
5	CONCLUSÕES	78
6	PERSPECTIVAS	79
	REFERÊNCIAS	80
	APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN E HRMS	84

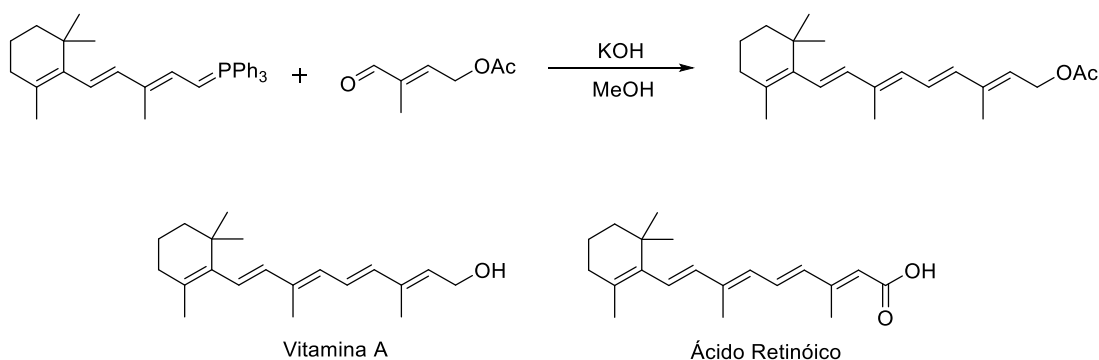
1 INTRODUÇÃO

1.1 ILÍDEOS DE FÓSFORO

Os ilídeos de fósforo foram descobertos no início do século XX, porém, só passaram a se destacar por volta da década de 50, a partir das descobertas de Georg Wittig para formação de ligações C-C, onde foram utilizados como blocos de construção para a síntese de moléculas complexas e com aplicações farmacológicas. (KOLODIAZHNYI, 2007; WITTIG; GEISLER, 1953)

Na mesma época em que Wittig estudava a reação de olefinação de compostos carbonílicos utilizando ilídeos de fósforo, a BASF buscava metodologias para a síntese da vitamina A. Os químicos da BASF souberam das recentes descobertas de Wittig e o convidaram às instalações da BASF para aplicar o seu novo método de olefinação para uma das novas moléculas semelhantes à vitamina A, o ácido retinóico (Figura 1). (KOLODIAZHNYI, 2007) Na Figura 1 fica evidenciado a reação de Wittig aplicada para síntese do acetato da vitamina A, que foi posteriormente convertido na vitamina A.

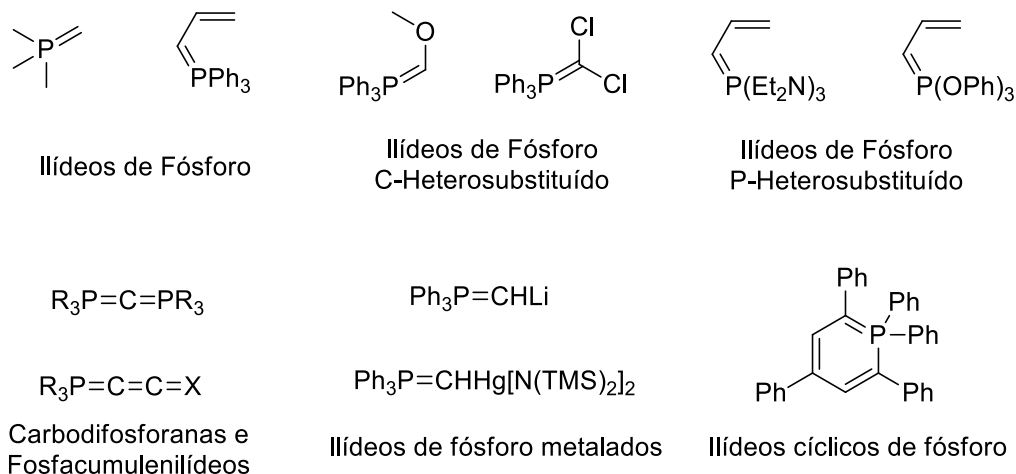
Figura 1 – Estruturas químicas da vitamina A e do ácido retinóico, sintetizados pela BASF e Wittig por meio de reações de oleofinização.



Fonte: Baseado de (KOLODIAZHNYI, 2007)

Os ilídeos de fósforo apresentam uma grande variedade de tipos e estruturas básicas, algumas destas estruturas são representadas na Figura 2.

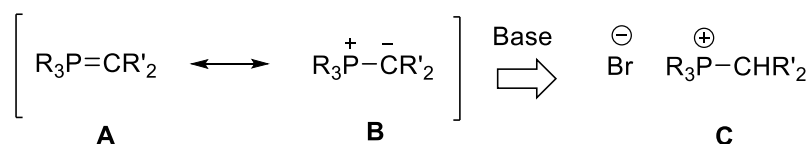
Figura 2 – Estruturas representativas de diferentes classes de ilídeos de fósforo.



Fonte: Baseado em (KOLODIAZHNYI, 2007)

Os ilídeos de fósforo são geralmente obtidos a partir da reação dos sais de fosfônio correspondentes (**C**) e uma base apropriada, e são denominados como espécies reativas de fósforo podendo ser representados por duas estruturas de ressonância, um ileno (**A**) e um ilídeo (**B**) (Figura 3).

Figura 3 – As espécies fundamentais dos compostos de fósforo, a forma ilênica **A**, a forma ilídica **B** e o sal de fosfônio **C**.



Fonte: O autor.

O ileno de fósforo **A** é a espécie que apresenta uma ligação dupla entre os átomos de C e P da ligação C-P, já a estrutura **B** representa o elevado caráter polar da ligação C-P devido à existência de um átomo de fósforo carregado positivamente vizinho a um carbânion. Estas espécies podem ser obtidas a partir do sal de fosfônio **C**, os quais são as estruturas estáveis e apresentam um íon halogeneto para estabilizar a carga positiva do átomo de fósforo. Para que os sais de fosfônio sejam convertidos nas espécies reativas, os ilídeos de fósforo, é necessário a utilização de

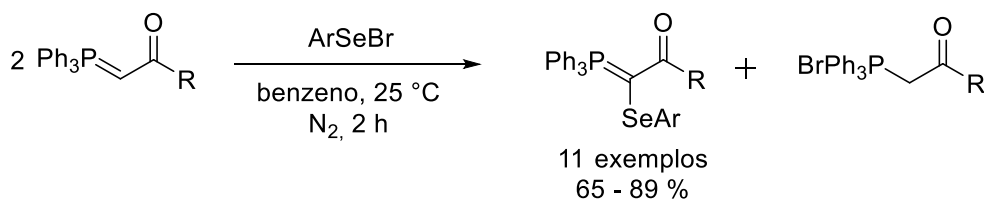
uma base para realizar a desprotonação do carbono da ligação C-P. (KOLODIAZHNYI, 2007)

1.1.1 Ilídeos de fósforo altamente estabilizados

O preparo de ilídeos de fósforo é relativamente fácil, seguindo, usualmente, uma reação entre o sal de fosfônio apropriado e uma base. Os sais de fosfônio, por sua vez, podem se preparados a partir de uma reação de substituição entre a trifenilfosfina e um haleto primário ou secundário. A divisão de acordo com a estabilidade dos ilídeos de fósforo segue como apresentado na Figura 4, porém, uma estrutura conhecida como ilídeos de fósforo altamente estabilizados ou fosforanas altamente estabilizadas (FAE) podem ser obtidas. As FAE são usualmente ilídeos secundários onde ambos os grupos substituintes são grupos retiradores de elétrons.

Existem poucos métodos para síntese de FAE contendo calcogênios, como enxofre e selênio. Um dos primeiros métodos foi descrito por Braga e colaboradores para a síntese de seleno-fosforanas (Esquema 1). (BRAGA, ANTONIO L.; COMASSETO, JOÃO V.; PETRAGNANI, 1984) Os autores utilizaram brometos de arilseleninila como fontes de grupos contendo selênio e uma fosforana estabilizada como materiais de partida. A reação apresentou uma grande versatilidade, tendo em vista que o preparo dos brometos de arilseleninila é de fácil execução a partir da reação de disselenetos arílicos e bromo molecular. A desvantagem da reação é a necessidade de utilização de benzeno como solvente e de nitrogênio como atmosfera inerte.

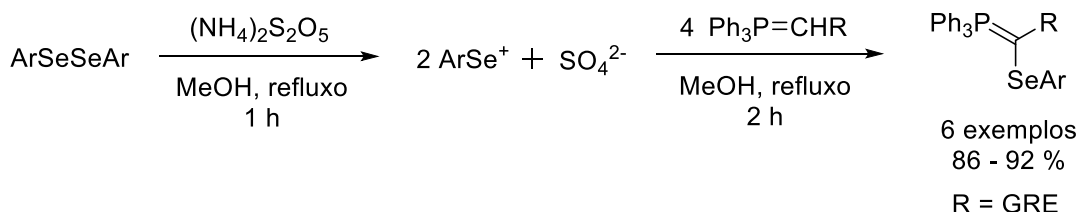
Esquema 1 – Representação esquemática da reação para obtenção de FAE contendo átomos de selênio.



Fonte: O autor.

Posteriormente, Wang e colaboradores descreveram uma metodologia baseada na formação *in situ* de espécies eletrofílicas de selênio a partir de disselenetos arílicos através de refluxo em metanol com peroxidissulfato de amônio. A posterior reação com diferentes fosforanas levou as seleno-fosforanas correspondentes em bons rendimentos (Esquema 2). (WANG *et al.*, 1995)

Esquema 2 – Representação esquemática da reação para obtenção de FAE contendo átomos de selênio.

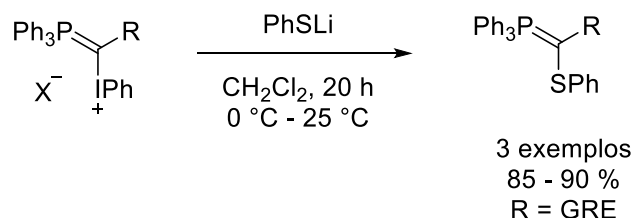


Fonte: O autor.

A reação apresentou uma possível versatilidade, tendo em vista a fácil formação de espécies eletrofílicas de selênio a partir dos respectivos disselenetos, porém, a mesma necessitou do uso de um agente oxidante em metanol sob refluxo. Dessa forma, o estudo de novas metodologias é uma crescente necessidade, tendo em vista que as duas metodologias para síntese de FAE contendo átomos de selênio se utilizam de solventes tóxicos e condições muito específicas.

Após alguns anos, Zhdankin e colaboradores desenvolveram uma metodologia para síntese de FAE contendo átomos de enxofre (Esquema 3). (ZHDANKIN *et al.*, 2002, 2003)

Esquema 3 – Representação esquemática da reação para obtenção de FAE contendo átomos de enxofre.



Fonte: O autor.

Foram obtidos três FAE em bons rendimentos sob condições mais brandas do que as metodologias estudadas pelos autores anteriores, uma vez que houve a troca

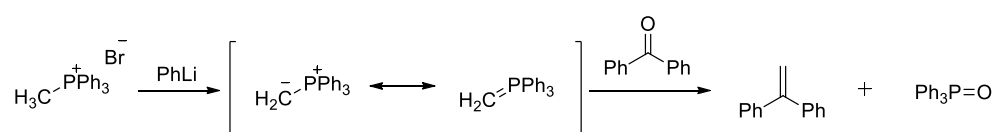
de solventes pelo diclorometano, o qual é bem menos tóxico do que benzeno ou metanol. Entretanto, é possível observar que a metodologia requer longos tempos reacionais a partir da utilização de uma espécie nucleofílica (PhSLi) gerada a partir do tiól correspondente, compostos conhecidos pelo odor desagradável.

Visto o exposto, fica evidente a necessidade de metodologias mais brandas e abrangentes para a preparação de FAEs contendo átomos de calcogênio. Uma vez tendo abordado as metodologias que sintetizam FAE contendo átomos de calcogênio, faz-se necessário discutir qual a precisa aplicação destas. De maneira geral, os íldeos de fósforo são utilizados na reação de Wittig, seja ela intramolecular ou intermolecular, como será discutido mais adiante.

1.2 REAÇÃO DE WITTIG

A reação de Wittig foi primeiramente descrita no ano de 1953, quando Georg Wittig e Georg Geissler reagiram o brometo de metiltrifenilfosfônio com fenil-lítio para levar ao ileno correspondente. A posterior reação com a benzofenona levou ao alqueno correspondente, o 1,1-difeniletileno, e ao óxido de trifenilfosfina (TPPO) (Esquema 4). (KOLODIAZHNYI, 2007; WITTIG; GEISLER, 1953)

Esquema 4 – Representação esquemática da reação de Wittig com a formação de um alqueno e do óxido de trifenilfosfina.



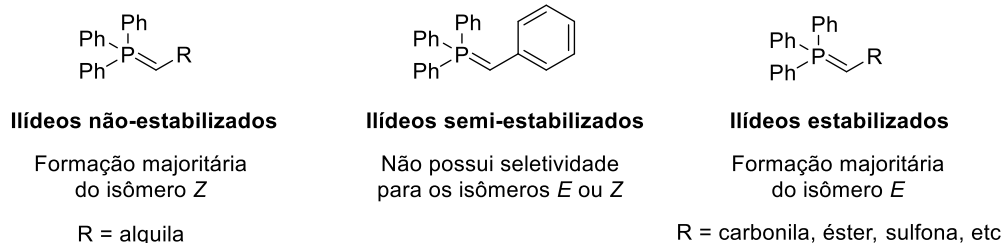
Fonte: O autor.

A reação desenvolvida por Georg Wittig fez com que o mesmo recebesse o prêmio Nobel de química em 1979 e a reação é utilizada até os dias atuais para formação de ligações C-C e formação de ligações duplas. (KOLODIAZHNYI, 2007; VEDEJS, 1980)

As reações de Wittig são diastereosseletivas e os produtos obtidos podem ser isômeros *E* ou *Z*, onde a proporção destes depende das características e das propriedades dos íldeos de fósforo utilizados. Existem basicamente 3 tipos de íldeos de fósforo: não estabilizados, semi-estabilizados e estabilizados. Na Figura 4

é possível ver a estrutura básica dos íldeos de fósforo e suas respectivas estabilidades. (BYRNE; GILHEANY, 2013)

Figura 4 – Estruturas gerais e as seletividades apresentadas de cada tipo de íldeo de fósforo representativo.



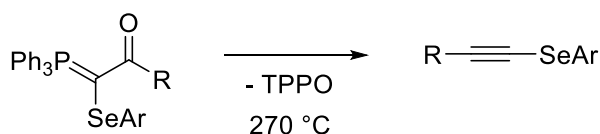
Fonte: Adaptado de (BYRNE; GILHEANY, 2013)

A estabilidade dos íldeos de fósforo que apresentam todos os substituintes iguais, como um anel aromático, é mais simples de ser predita, pois os grupos apresentam a mesma influência sobre fósforo, de maneira que a análise da estabilidade se deve apenas aos grupos R oriundos do haleto correspondente (Figura 4). (BYRNE; GILHEANY, 2013)

Os íldeos estabilizados e alguns semi-estabilizados podem ser utilizados e manuseados sem a necessidade de atmosfera inerte ou condições anidras. Já os íldeos não estabilizados não podem ser utilizados sem atmosfera inerte e, desse modo, são formados, preferencialmente *in situ*, para que não ocorra degradação. (BYRNE; GILHEANY, 2013)

A aplicação das FAE na reação de Wittig foi pouco estudada, apenas havendo alguns relatos da reação entre FAE e compostos carbonílicos, onde a principal aplicação foi a reação de pirólise para uma reação de Wittig intramolecular (Esquema 5). (BRAGA, ANTONIO L.; COMASSETO, JOÃO V.; PETRAGNANI, 1984)

Esquema 5 – Representação esquemática da reação de Wittig intramolecular para obtenção de alquinos protegidos com selenetos.



Fonte: O autor.

Como é possível observar, a reação envolveu um sistema de pirólise, o qual necessita de temperaturas elevadas, da ordem de 300 °C, mas bem efetiva para obtenção de alquinos protegidos com calcogenetos.

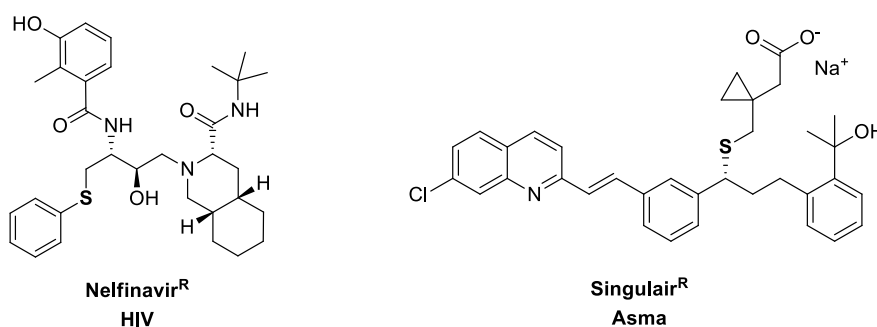
Uma metodologia mais recente para as FAE é uma reação de Wittig convencional entre uma fosforana e um composto carbonílico. Porém, a descrição do procedimento no artigo é muito confusa e não foi reproduzível em diversas tentativas realizadas por nosso grupo de pesquisa. (ZHDANKIN *et al.*, 2002, 2003)

1.3 COMPOSTOS DE ENXOFRE

Os sulfetos apresentam estrutura básica da forma R^1-S-R^2 , e podem ser classificados como simétricos, quando os grupos $R^1 = R^2$, e não-simétricos, quando os grupos $R^1 \neq R^2$. Comumente chamados de “tioéteres”, os sulfetos estão presentes em moléculas com diversas aplicações, como fármacos, materiais funcionais e intermediários em síntese orgânica. (FANG *et al.*, 2018)

Como exemplos de fármaco podem ser citados o *Nelfinavir*, um antirretroviral utilizado no coquetel do combate ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o *Singulair*, medicamento utilizado para o tratamento da asma, Figura 5. (RAGHAVAN; KRISHNAIAH; SRIDHAR, 2010)

Figura 5 – Estrutura de alguns fármacos contendo o núcleo sulfeto.



Fonte: Adaptado de (RAGHAVAN; KRISHNAIAH; SRIDHAR, 2010)

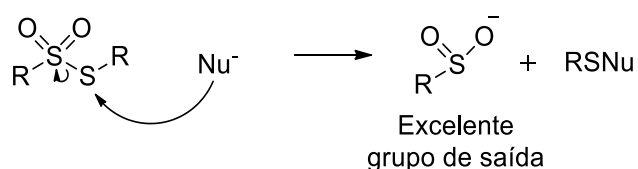
Outra grande aplicação dos sulfetos é sua fácil oxidação aos sulfóxidos correspondentes, permitindo que uma vasta gama de opções seja possível para moléculas que contêm átomos de enxofre. Os sulfóxidos são compostos quirais, o que permite aplicações além daquelas previstas a sulfetos, como reações de

indução assimétrica, muito utilizadas em síntese orgânica. (HAN *et al.*, 2018; KAGAN; REBIERE, 1990)

Tendo em vista a vasta aplicação dos compostos orgânicos de enxofre, mais especificamente os sulfetos, tem-se a necessidade contínua do desenvolvimento de novos métodos para a formação de ligações C-S.

Os tiosulfonatos são uma classe de compostos orgânicos sulfurados que podem ser utilizados como agentes de sulfenilação em reações de substituição onde, na presença de um nucleófilo apropriado ocorre a liberação de um excelente grupo de saída (Esquema 6). (LACOMBE, 1999)

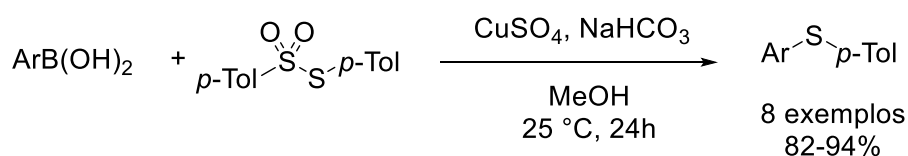
Esquema 6 – Representação esquemática da reação entre um nucleófilo e um tiosulfonato.



Fonte: O autor.

Por serem uma classe de compostos suscetíveis à ataques nucleofílicos, os tiosulfonatos podem ser empregados como agentes de sulfenilação e alguns autores se utilizaram dessa propriedade para a síntese de alguns compostos. Em 2015, Yoshida e colaboradores desenvolveram uma metodologia para obtenção de sulfetos não-simétricos (Esquema 7). Os autores obtiveram 8 sulfetos através da utilização de ácidos borônicos, CuSO_4 e NaHCO_3 . Os ácidos borônicos apresentam uma alta versatilidade e aplicabilidade frente à catalisadores metálicos de cobre, agindo como agentes nucleofílicos na presença de íons cobre. Os produtos desejados foram obtidos em bons rendimentos. (YOSHIDA *et al.*, 2015)

Esquema 7 – Representação esquemática da reação entre ácidos borônicos aromáticos e tiosulfonatos.

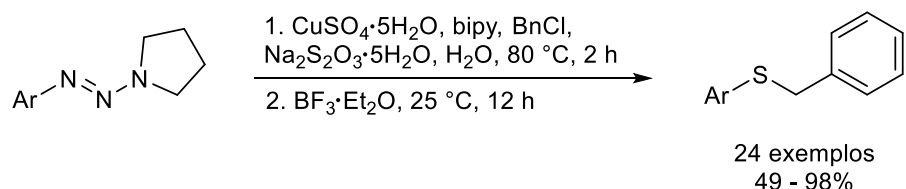


Fonte: O autor

Existem ainda diversas metodologias para síntese de sulfetos e para formação da ligação C-S, dentre elas, algumas serão citadas com o intuito de representar uma classe geral de reações e situar o leitor na literatura existente.

Em 2015, Zhang e colaboradores desenvolveram um método para formação de ligação C-S envolvendo triazenos e cloreto de benzila empregando o tiosulfato de sódio como fonte de enxofre (Esquema 8). Os autores descreveram a síntese de 24 compostos em rendimentos que variaram de 49% a 98%. Entretanto, a metodologia desenvolvida necessitou da utilização de catalizadores metálicos, como o íon cobre II e ligantes, como a bipyridina. (ZHANG, YONGHONG *et al.*, 2015)

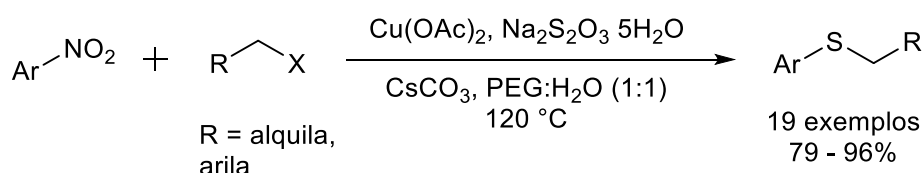
Esquema 8 – Representação esquemática para obtenção de sulfetos através dos respectivos triazenos.



Fonte: O autor.

No mesmo ano, Rostami e colaboradores desenvolveram uma metodologia para a síntese de sulfetos não-simétricos envolvendo haletos primários e compostos aromáticos contendo um grupo nitro como substituinte, a partir da utilização de acetato de cobre (II) e tiosulfato de sódio, como fonte de enxofre (Esquema 9). Foram sintetizados 19 exemplos com rendimentos que variaram de 79 a 96%. (ROSTAMI; ROSTAMI; GHADERI, 2015)

Esquema 9 – Representação esquemática para obtenção de sulfetos através dos respectivos Ar-NO₂.

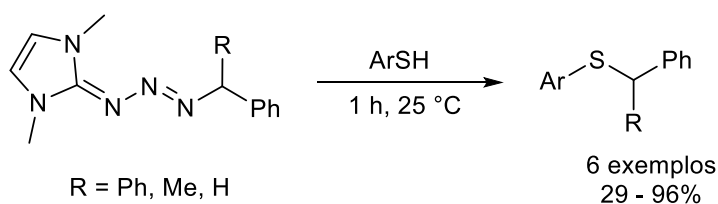


Fonte: O autor

Devido aos efeitos negativos causados pela acumulação de metais no organismo de seres vivos, vêm-se procurando diminuir a utilização dos mesmos,

principalmente no meio acadêmico. (JAISHANKAR *et al.*, 2014; TCHOUNWOU *et al.*, 2012). Alguns autores passaram a procurar metodologias que não empregavam metais e, dessa maneira, em 2017, Barragan e Bugarin desenvolveram uma metodologia de síntese de sulfetos utilizando triazenos e tióis. Foram sintetizados 6 exemplos em rendimentos que variaram de 29% a 96%, como mostrado no Esquema 10. (BARRAGAN; BUGARIN, 2017)

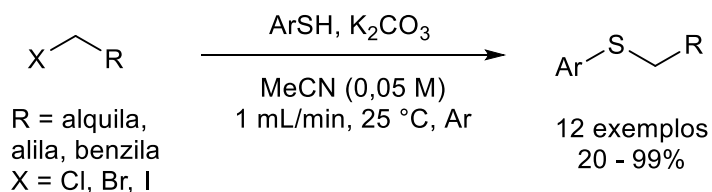
Esquema 10 – Representação esquemática para obtenção de sulfetos a partir dos respectivos triazenos e tióis.



Fonte: O autor.

Em 2015, Baker e colaboradores desenvolveram um novo método para a síntese de sulfetos, a partir da utilização de tióis e haletos em um aparelho para reações em fluxo. Apesar do aparato não ser convencional em laboratórios de síntese orgânica, os autores descreveram 12 exemplos com rendimentos que variaram de 20% a 99% (Esquema 11). (BAKER *et al.*, 2015)

Esquema 11 – Representação esquemática da obtenção de sulfetos através de um sistema de reação em fluxo.



Fonte: O autor.

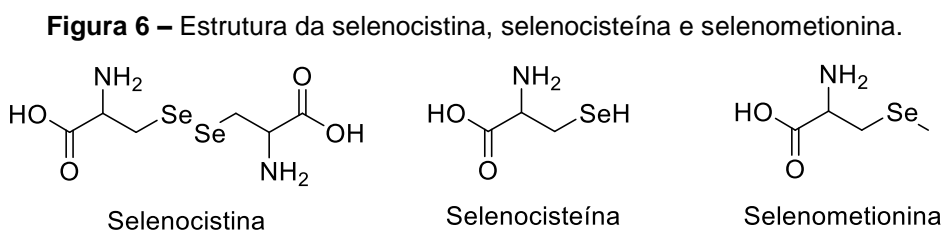
Ambas as reações acima descrevem metodologias que não utilizam metais, diminuindo o impacto gerado pelo acúmulo dos mesmos no organismo, porém foi utilizada uma classe de compostos bem conhecida pelo seu odor peculiar, os tióis. Além do seu odor característico, os tióis, principalmente os contendo cadeias aromáticas, apresentam toxicidade ao organismo, devido à mecanismos de auto-

oxidação aos dissulfetos correspondentes, a partir de um mecanismo radicalar. (MUNDAY, 1989)

1.4 SELENETOS

Assim como compostos contendo enxofre, os selenetos apresentam diversas aplicações como intermediários sintéticos e como moléculas com interesse biológico por apresentarem atividades como antiviral, anticâncer, antioxidante e antibacteriana. (GUAN; TOWNSEND, 2017; NARAYANAPERUMAL *et al.*, 2011a; NOGUEIRA, CRISTINA W.; ZENI; ROCHA, 2004). As propriedades biológicas, toxicológicas e farmacológicas de diversos compostos de selênio já foram descritas em diferentes artigos de revisão. (BORGES *et al.*, 2005; NOGUEIRA, C. W. *et al.*, 2003; NOGUEIRA, C W *et al.*, 2003; NOGUEIRA, CRISTINA W.; ZENI; ROCHA, 2004)

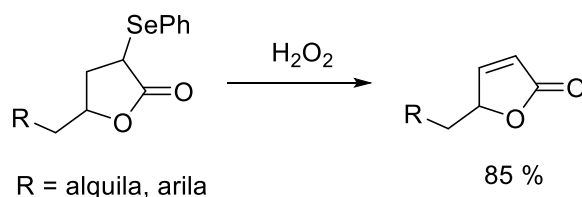
A molécula que mais foi estudada e que contém átomo de selênio foi a selenocistina, um análogo da cistina, a selenocisteína e a selenometionina. (Figura 6) (NOGUEIRA, CRISTINA W.; ZENI; ROCHA, 2004)



Fonte: Adaptado de (NOGUEIRA, CRISTINA W.; ZENI; ROCHA, 2004)

Além da sua versatilidade como moléculas com potencial atividade biológica, os selenetos apresentam aplicação como intermediários sintéticos. Um exemplo clássico é a sua utilização na síntese de alquenos a partir da reação de eliminação *syn* de selenóxidos (Esquema 12). (FUJISAWA; KOJIMA; SATO, 1987; VARGAS *et al.*, 1986)

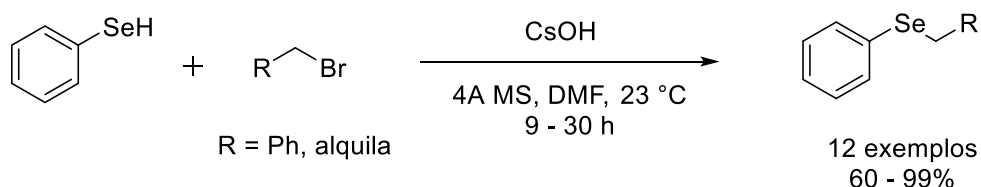
Esquema 12 – Representação esquemática de uma eliminação *syn* de um selenóxido para obtenção de alquenos.



Fonte: O autor.

Dessa forma, metodologias para síntese de selenetos são sempre estudadas e necessárias para aumentar a versatilidade e possibilidade de aplicações. Cohen e colaboradores (COHEN; FOX; SALVATORE, 2004) desenvolveram um método para a síntese de selenetos a partir de uma reação de substituição utilizando um reagente de selênio nucleofílico e um haleto orgânico apropriado utilizando CsOH como base. A reação levou aos selenetos desejados em bons rendimentos, no entanto, necessitou de longos tempos reacionais para obtenção dos compostos de interesse, além da necessidade da utilização de selenofenol, um composto de odor desagradável e de difícil manipulação. (Esquema 13)

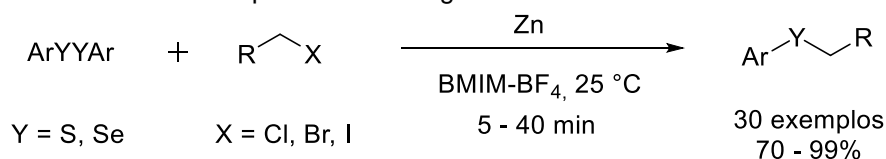
Esquema 13 – Representação esquemática da síntese de selenetos a partir dos respectivos selenofenol.



Fonte: O autor.

Posteriormente, uma metodologia alternativa foi desenvolvida por Narayanaperumal e colaboradores a partir do uso de líquidos iônicos e de zinco metálico como promotor da reação (Esquema 14). Os autores obtiveram os sulfetos e selenetos desejados em tempos reacionais curtos (30 minutos) e em excelentes rendimentos. (NARAYANAPERUMAL *et al.*, 2011a)

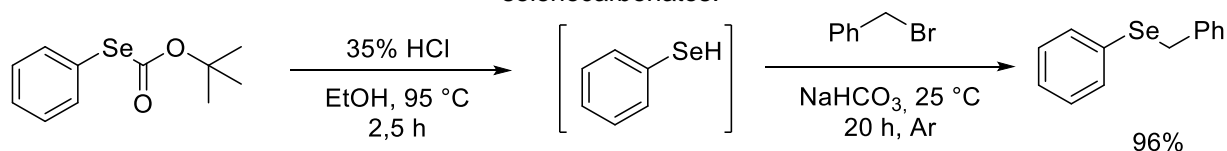
Esquema 14 – Representação esquemática da obtenção de sulfetos e selenetos a partir dos respectivos dicalcogenetos aromáticos.



Fonte: O autor.

Temperini & Siciliano desenvolveram em 2020 uma nova metodologia para obtenção de selenetos a partir da geração *in situ* de selenofenol utilizando um selenocarbonato como precursor. A posterior reação com um haleto apropriado levou aos selenetos correspondentes (Esquema 15). (TEMPERINI; SICILIANO, 2020)

Esquema 15 – Representação esquemática da obtenção de selenetos a partir dos respectivos selenocarbonatos.



Fonte: O autor.

Devido à grande versatilidade dos compostos de enxofre e selênio e tendo em vista que novos métodos para formação da ligação C-Y (Y = S, Se) faz-se necessário, o desenvolvimento de novas metodologias para síntese de sulfetos e selenetos sem a necessidade da utilização de metais e tióis. Essa estratégia seria de grande interesse, bem como o estudo e o desenvolvimento de novas metodologias para preparo de FAE contendo átomos de calcogênios.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver uma nova metodologia para formação de ligações C-Y (Y = S, Se) utilizando sais de fosfônio ou fosforanas, e calcogenossulfonatos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar calcogenossulfonatos e sais de fosfônio e sua respectiva caracterização por RMN de ^1H , ^{13}C , ^{77}Se e ponto de fusão;
- Desenvolver a metodologia para formação de novas ligações carbono-calcognênio e caracterizar os produtos obtidos;
- Realizar experimentos por RMN de ^{31}P almejando o melhor entendimento da reação.

3 METODOLOGIA EXPERIMENTAL

Os solventes utilizados foram obtidos comercialmente e aqueles que necessitaram de destilação foram purificados de acordo com a literatura (ARMAREGO, 2017). Após a execução das reações, os solventes foram removidos em um rotaevaporador *Buchi Rotavapor* modelo R-114 conectado a uma bomba de vácuo modelo *KNF Neuberger* e o solvente remanescente foi removido utilizando uma bomba de alto vácuo da *Edwards*, modelo RV3.

As análises por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas foram realizadas em um aparelho Thermo Scientific modelo Trace 1300 com detector de massas single quadrupole equipado com coluna TG-5MS com dimensões 30 m x 0,25 mm x 0,25 μ m (largura x diâmetro x espessura), utilizando hélio como gás de arraste.

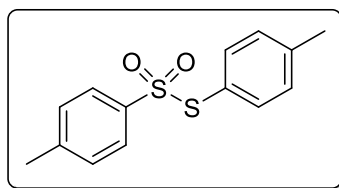
Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{31}P e ^{77}Se foram registrados em um espectrômetro *Varian Unity Plus* de 300 MHz ou em um espectrômetro *Varian URMNS* de 400 MHz empregando CDCl_3 como solvente para as análises. Para os espectros de RMN ^1H e ^{13}C o pico residual do CDCl_3 foi utilizado como referência interna (δ 7,26 e 77,16). Para os espectros de RMN ^{31}P (162 MHz) foi utilizado o H_3PO_4 e para os espectros de RMN ^{77}Se (76 MHz) foi utilizado o disseleneto de difenila (δ 463) como referência externa. As constantes de acoplamento (J) estão descritas em Hertz (Hz) e o deslocamento químico (δ), está expresso em ppm, relativo ao pico residual do solvente.

As análises de ponto de fusão foram realizadas em um fusiometro *Buchi Switzerland* modelo M-560.

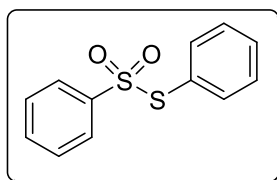
As purificações por cromatografia em coluna foram efetuadas utilizando-se sílica-gel (230-400 mesh) como fase estacionária de acordo com o procedimento descrito por Still (STILL; KAHN; MITRA, 1978) utilizando hexano, acetato de etila, éter dietílico ou éter de petróleo como fase móvel. As cromatografias em camada delgada (CCD) foram efetuadas utilizando-se placas de sílica-gel contendo indicador fluorescente F_{254} da Merck. Para visualização, as placas foram colocadas em luz ultravioleta (254 nm).

3.1 SÍNTESE DE TIOSSULFONATOS

Em um balão de 50 mL contendo CH_2Cl_2 (15 mL) foi adicionado, à 25 °C, o sulfinato de sódio apropriado (5,6 mmol) e CuI , (1,4 mmol, 267 mg). A mistura foi agitada durante 15 minutos para que houvesse a total homogeneização. Após esse período, foi adicionado H_2SO_4 (42 mmol, 4,12 g; 2,25 mL) e a mistura foi mantida sob agitação por 13 minutos à temperatura ambiente. Após esse período, foi adicionada lentamente uma solução saturada de NaHCO_3 (30 mL). A reação foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com uma solução 5% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 x 30 mL), seca com Na_2SO_4 anidro e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Os tiossulfonatos foram purificados pelo método de cristalização/precipitação com hexano a quente. (TRANQUILINO *ET AL.*, 2017)

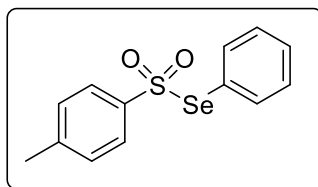


(2a) S-*p*-toluyl 4-metilbenzenosulfonotioato: (77%, 600 mg); Sólido branco. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (d, J = 9 Hz, 2H); 7,28 (d, J = 9 Hz, 2H); 7,24 (d, J = 9 Hz, 2H); 7,17 (d, J = 9 Hz, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,41 (s, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 144,6; 142,0; 140,4; 136,5; 130,2; 129,3; 127,6; 124,6; 21,6; 21,7. Os dados obtidos estão em conformidade com a literatura. (TRANQUILINO *et al.*, 2017)



(2b) S-fenil benzenosulfonotioato: (60%, 420 mg); Sólido branco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 – 7,52 (m, 3H), 7,49 – 7,38 (m, 3H), 7,37 – 7,29 (m, 4H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 142,8; 136,5; 133,6; 131,4; 129,4; 128,7; 127,7; 127,4. Os dados obtidos estão em conformidade com a literatura. (TRANQUILINO *et al.*, 2017)

3.2 SÍNTESE DO SELENOSSULFONATO



Em um balão de 50 mL contendo *p*-toluenosulfonato de sódio (6,4 mmol, 1,15 g), disseleneto de difenila (1,6 mmol, 500 mg) e NBS (3,2 mmol, 570 mg) foi adicionado MeCN (20 mL) à 25 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente e monitorada por CCD. Após o consumo do material de partida, a reação foi diluída com EtOAc (20 mL), transferida para um funil de separação e lavada com água (2 x 20 mL). A fase orgânica foi separada, seca com Na₂SO₄ anidro e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi purificado por coluna cromatográfica para gerar 550 mg (55%) do composto desejado na forma de um sólido levemente amarelado. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52–7,32 (m, 7H), 7,18 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H); RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ 144,5; 142,7; 137,2; 130,8; 129,5; 129,2; 128,0; 127,0; 21,6; RMN de ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) δ 970,4.

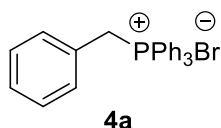
3.3 SÍNTESE DOS SAIS DE FOSFÔNIO

Para a síntese dos sais de fosfônio os procedimentos utilizados foram divididos em duas grandes partes: sais de fosfônio benzílicos e sais de fosfônio derivados da acetofenona.

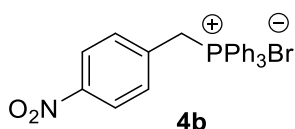
3.3.1 Procedimento 1

Em um balão de duas bocas contendo hexano (20 mL) equipado com um condensador de refluxo foi adicionado PPh₃ (8,27 mmol, 2,17 g). A mistura foi

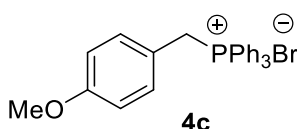
mantida sob agitação e após a completa dissolução da PPh_3 , o brometo primário apropriado (8,27 mmol) foi adicionado e o sistema foi mantido sob refluxo pelo tempo apropriado. Após 3 horas de reação, o precipitado formado foi filtrado, lavado com hexano frio (3 x 15 mL) e seco numa estufa a 50 °C. O sal formado foi caracterizado por ponto de fusão (PF). (UMEDA; MIYAKE; NISHIYAMA, 2012)



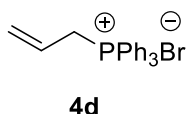
Obtidos 2,87 g (80 %). PF = 287 °C



Obtidos 3,57 g (90 %). PF = 260 °C



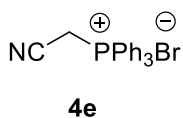
Obtidos 3,25 g (85 %). PF = 237 °C



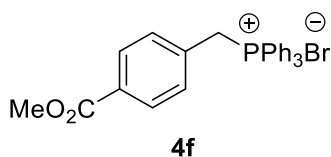
Obtidos 1,60 g (50 %). PF = 191 °C

3.3.2 Procedimento 2

Em um balão de duas bocas contendo PhMe (20 mL) equipado com um condensador de refluxo foi adicionado PPh_3 (8,27 mmol, 2,17 g). Após completa dissolução da PPh_3 , o brometo primário apropriado (8,27 mmol) foi adicionado e o sistema foi mantido sob refluxo pelo tempo apropriado. A mistura foi agitada durante 3 horas e ao final desse período o precipitado formado foi filtrado, lavado com hexano frio (3 x 15 mL) e seco em estufa a 50 °C. O sal formado foi caracterizado por ponto de fusão (PF). (LIU *et al.*, 2017; UMEDA; MIYAKE; NISHIYAMA, 2012)



Obtidos 2,85 g (90 %). PF = 259 °C



Obtidos 3,45 g (85 %). PF = 252 °C

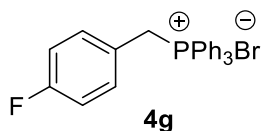
3.3.3 Procedimento 3

Em um balão de uma boca contendo MeOH (20 mL) a 0 °C foi adicionado o respectivo composto carbonílico (8 mmol) e o sistema foi mantido sob agitação até completa solubilização do material. Após total solubilização, LiBH₄ (9,6 mmol, 210 mg) foi adicionado em pequenas porções no sistema. A mistura reacional foi agitada por 2 horas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. CH₂Cl₂ (20 mL) foi adicionado ao balão e a mistura foi lavada com uma solução saturada de NH₄Cl (2 x 15 mL). A fase orgânica foi separada, seca sob Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material foi utilizado na próxima etapa sem a necessidade de purificação.

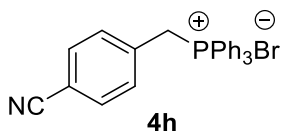
Uma solução de PBr₃ (8,8 mmol, 0,84 mL) em CH₂Cl₂ previamente resfriada foi adicionada, gota-a-gota, a um balão de fundo redondo contendo uma solução do álcool obtido anteriormente em CH₂Cl₂ (20 mL) à 0 °C. Após 1 hora, o banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi agitada por mais 5 horas, à 25 °C. Após esse período, uma solução de NaHCO₃ (15 mL) e CH₂Cl₂ (15 mL) foram adicionados. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de NaHCO₃ (3 x 15 mL), separada, seca sob Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O brometo benzílico foi utilizado na próxima etapa sem a necessidade de purificação.

Em um balão de duas bocas contendo PhMe (10 mL) equipado com um condensador de refluxo foi adicionado PPh₃ (8 mmol, 2,10 g). Após completa dissolução da PPh₃, o brometo primário obtido anteriormente, obtido na etapa anterior, foi adicionado, e o sistema foi mantido sob refluxo pelo tempo apropriado. A mistura foi agitada durante 3 horas e ao final desse período o precipitado formado foi filtrado, lavado com hexano frio (3 x 15 mL) e seco em estufa a 50 °C. O sal formado

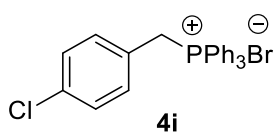
foi caracterizado por ponto de fusão (PF). (LIU *et al.*, 2017; UMEDA; MIYAKE; NISHIYAMA, 2012)



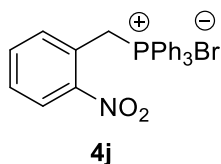
Obtidos 3,07 g (85 %). PF = 280 °C



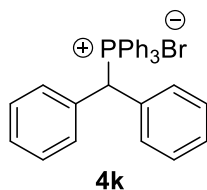
Obtidos 2,93 g (80 %). PF = 323 °C



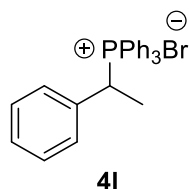
Obtidos 2,13 g (57 %). PF = 286 °C



Obtidos 1,65 g (43 %). PF = 219 °C



Obtidos 1,83 g (45 %). PF = <200 °C



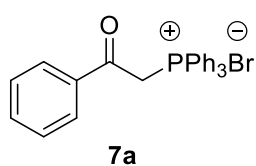
Obtidos 0,72 g (20 %). PF = <200 °C

3.3.4 Síntese dos sais de fosfônio (7a e 7c-e)

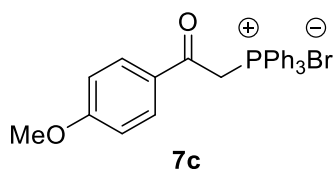
Em um balão contendo ácido *p*-toluol sulfônico (10 mol%, 172 mg) e a cetona (10 mmol), foi adicionado EtOAc (10 mL) e o sistema permaneceu sob agitação por 5 minutos sob atmosfera de argônio. NBS (10 mmol, 1,78 g) foi adicionada à mistura reacional que foi agitada por 4 horas à 25 °C e protegida da luz. A mistura foi filtrada e a fase orgânica foi lavada com uma solução de K₂CO₃ 1M (2 x 20 mL), Na₂S₂O₃ 1% (m/m) (2 x 10 mL) e com água (2 x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca

com Na_2SO_4 anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. As respectivas alfa-bromoacetofenonas foram utilizadas sem a necessidade de purificação.

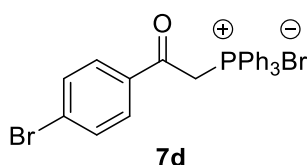
PPh_3 (8 mmol, 2,1 g) foi adicionada a um balão de fundo redondo (100 mL) contendo CH_2Cl_2 (35 mL). Após total solubilização, uma solução da alfa-bromoacetofenona apropriada (8 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL) foi adicionada gota-a-gota, à 25 °C. A mistura foi agitada durante 12 horas e ao final desse período o precipitado formado foi filtrado, lavado com hexano quente (3 x 15 mL) e seco em estufa a 50 °C. O sal formado foi caracterizado por ponto de fusão (PF).



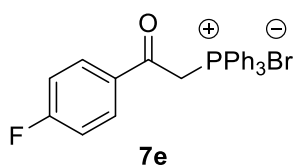
Obtidos 2,58 g (70 %). PF = 295 °C



Obtidos 3,85 g (98 %). PF = 234 °C



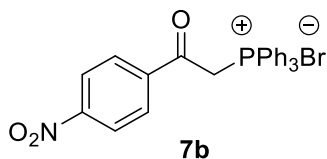
Obtidos 3,46 g (80 %). PF = 200 °C



Obtidos 3,76 g (98 %). PF = 284 °C

3.3.5 Síntese do sal de fosfônio (7b)

PPh_3 (8 mmol, 2,1 g) foi adicionada a um balão de fundo redondo (50 mL) contendo THF (15 mL) sob argônio. Após total solubilização, uma solução da alfa-bromoacetofenona **6b** (8 mmol) em THF (5 mL) foi adicionada gota-a-gota. A mistura foi refluxada e agitada durante 12 horas e ao final desse período o precipitado formado foi filtrado, lavado com hexano quente (3 x 15 mL) e seco em estufa a 50 °C. O sal formado foi caracterizado por ponto de fusão (PF).

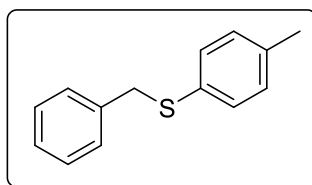


Obtidos 3,44 g (85 %). PF = 145 °C

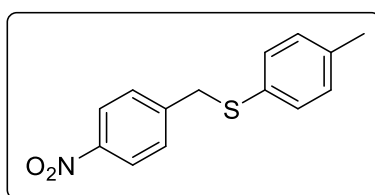
3.4 SÍNTESE DOS SULFETOS

3.4.1 Procedimento 1

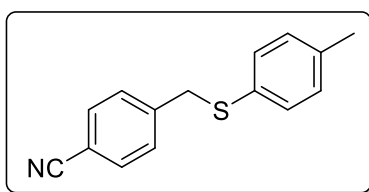
Em um balão contendo S-*p*-toluil 4-metilbenzenosulfonotioato, **2a** (0,36 mmol, 100 mg) e o sal de fosfônio apropriado (0,432 mmol) foi adicionado CH₂Cl₂ (5,0 mL), à 25 °C. A mistura foi mantida sob agitação por 5 minutos para que os substratos fossem solubilizados por completo. Após esse período, foi adicionado Et₃N (7,2 mmol, 1,0 mL). A reação foi monitorada por CCD e após o consumo total do material de partida foi então diluída com CH₂Cl₂ (10 mL) e lavada com solução saturada de NH₄Cl (15 mL). A fase orgânica foi separada, seca sob Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. As reações foram purificadas em coluna de sílica com um sistema de Hexano/EtOAc como eluente.



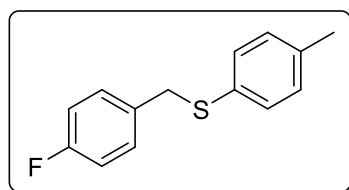
(8a) Sulfeto de *p*-toluil benzila: foram obtidos 61 mg (80 %) na forma de um sólido branco após coluna cromatográfica [hexano]. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,23 – 7,27 (m, 5H); 7,20 (d, *J* = 9 Hz, 2H); 7,05 (d, *J* = 9 Hz, 2H); 4,60 (s, 2H); 2,30 (s, 3H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 137,3; 136,5; 132,4; 130,7; 129,6; 128,8; 128,8; 127,0; 39,8; 21,0. Os dados obtidos estão em conformidade com a literatura. (FIROUZABADI; IRANPOOR; JAFARPOUR, 2006)



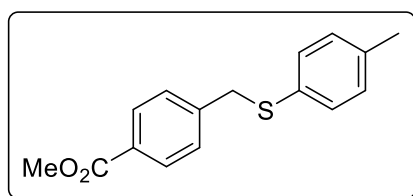
(8b) Sulfeto de *p*-toluil (4-nitro)benzila: foram obtidos 60 mg (65 %) na forma de um sólido amarelo após coluna cromatográfica [hexano:EtOAc (8:2)]. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 2,30 (s, 3H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 146,9; 145,8; 137,6; 131,7; 130,6; 129,8; 129,5; 123,5; 39,5; 21,0. Os dados obtidos estão em conformidade com a literatura. (YANG *et al.*, 2017)



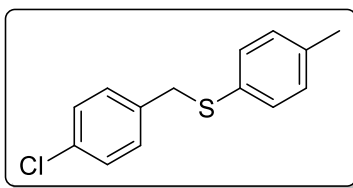
(8c) Sulfeto de *p*-toluil (4-ciano)benzila: foram obtidos 52 mg (60 %) na forma de um sólido branco após coluna cromatográfica [hexano:EtOAc (8:2)]. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,22 (s, 3H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 143,6; 137,4; 132,1; 131,6; 130,7; 129,7; 129,4; 118,7; 110,7; 39,7; 21,0. Os dados obtidos estão em conformidade com a literatura. (SANTONI *et al.*, 2010)



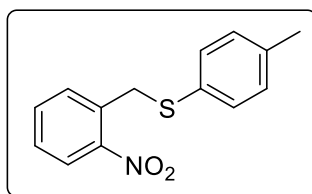
(8d) Sulfeto de *p*-toluil (4-flúor)benzila: foram obtidos 64 mg (76 %) na forma de um sólido branco após coluna cromatográfica em hexano. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,20 – 7,17 (m, 4H), 7,05 (dt, $J = 8, 0,7$ Hz, 2H), 6,93 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,30 (s, 3H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 161,8 (d, $J = 240$ Hz); 136,8; 133,5 (d, $J = 3$ Hz); 130,9; 130,3 (d, $J = 8$ Hz), 129,6; 115,1 (d, $J = 21$ Hz), 39,0; 21,0. RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -115,53. Os dados obtidos estão em conformidade com a literatura. (YANG *et al.*, 2017)



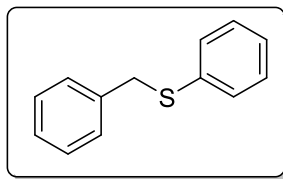
(8e) Metil 4 - ((p-toliltio) metil) benzoato: foram obtidos 52 mg (53 %) na forma de um sólido branco após coluna cromatográfica em hexano. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166,9; 143,3; 137,1; 131,5; 131,4; 129,8; 129,7; 128,9; 128,8; 52,0; 39,8; 21,0. Os dados obtidos estão em conformidade com a literatura.(SANTONI *et al.*, 2010)



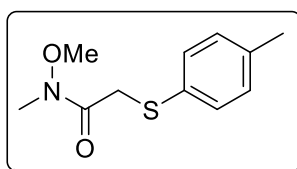
(8f) Sulfeto de *p*-toluil (4-cloro)benzila: foram obtidos 67 mg (75 %) na forma de um sólido branco após coluna cromatográfica em hexano. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,32 (s, 3H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 136,9; 136,4; 132,8; 131,7; 131,1; 130,1; 129,7; 128,5; 39,2; 21,0. Os dados obtidos estão em conformidade com a literatura. (YANG *et al.*, 2017)



(8g) Sulfeto de *p*-toluil (2-nitro)benzila: foram obtidos 29 mg (31 %) na forma de um líquido amarelo após coluna cromatográfica em hexano. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 2,31 (s, 3H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 137,7; 133,8; 132,9; 132,5; 131,9; 130,8; 129,7; 128,1; 125,2; 37,8; 21,1. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}^+$ 260,0740; encontrado 260,0756.



(8j) Sulfeto de fenil benzila: foram obtidos 44 mg (55 %) na forma de um sólido branco após coluna cromatográfica em hexano. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31 – 7,14 (m, 10H), 4,10 (s, 2H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 137,5; 136,4; 129,8; 128,9; 128,8; 128,5; 127,2; 126,4; 137,5; 136,4; 129,8; 128,9; 128,8; 128,5; 127,2; 126,4; 39,0. Os dados obtidos estão em conformidade com a literatura.(THOMAS *et al.*, 2020)



(8n) *N*-metoxi-*N*-metil-2-(*p*-toliltio) acetamida: foram obtidos 77 mg (95 %) na forma de um sólido branco após coluna cromatográfica em hexano. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.4; 136.1; 130.8; 129.9; 128.8; 60.5; 35.1, 31.5, 20.0. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}^+$ 226,0896; encontrado 226,0893.

3.4.2 Procedimento 2

Em um balão contendo sob argônio contendo uma suspensão de NaH (0,432 mmol, 11mg) em THF seco (2,0 mL) à 0 °C foi adicionado o sal de fosfônio **4m** (0,216 mmol, 83 mg). A reação foi aquecida à temperatura ambiente e, após 30 minutos sob agitação novamente resfriada à 0 °C. Adicionou-se lentamente uma solução de **2a** (0,18 mmol, 50 mg) em THF (1,0 mL) e a reação foi acompanhada por CCD. Após 30 minutos o reagente limitante havia sido consumido por completo. Observou-se somente a formação do dissulfeto correspondente **9**.

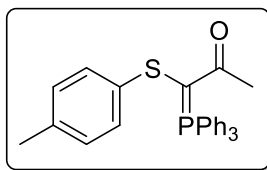
3.5 PROCEDIMENTO PARA ANÁLISES DE RMN DE ^{31}P

Para o acompanhamento da reação foi adotado o seguinte procedimento: em um balão contendo **2a**, (0,108 mmol, 30 mg) e o sal de fosfônio **4f** (0,130 mmol, 50 mg) foi adicionado CH_2Cl_2 (1,5 mL) à 25 °C. A mistura foi mantida sob agitação por 5 minutos para que os substratos fossem solubilizados por completo. Após esse período, foi adicionada Et_3N (2,16 mmol, 0,3 mL). A reação foi monitorada por CCD. As análises de RMN de ^{31}P foram realizadas antes da adição da Et_3N , após a adição da Et_3N (0 min) e com 10 min, 20 min, 40 min, 60 min, 70 min e 80 min. Cada espectro de RMN foi adquirido com 120 ciclos.

As análises foram realizadas pela técnica da Central Analítica do Departamento de Química Fundamental, Ms. Eliete de Fátima Vasconcelos Barros.

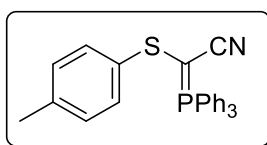
3.6 SÍNTESE DAS TIO-FOSFORANAS

Em um balão contendo **2a** (0,36 mmol, 100 mg) e o sal de fosfônio apropriado (0,432 mmol) foi adicionado CH_2Cl_2 (5,0 mL) à 25 °C. A mistura foi mantida sob agitação por 5 minutos para que os substratos fossem solubilizados por completo. Após esse período, foi adicionado Et_3N (7,2 mmol, 1,0 mL). A reação foi monitorada por CCD e após o consumo total do material de partida foi então diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e lavada com solução saturada de NH_4Cl (15 mL). A fase orgânica foi separada, seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. As reações foram purificadas em coluna de sílica com um sistema de Hexano/ EtOAc como eluente.

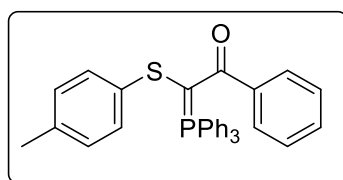


(11a) 1-(*p*-toliltio)-1-(trifenilfosforanoilideno) propan-2-ona: obtidos 126 mg (80 %) na forma de um sólido levemente amarelo após purificação por coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano: EtOAc (7:3)]. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

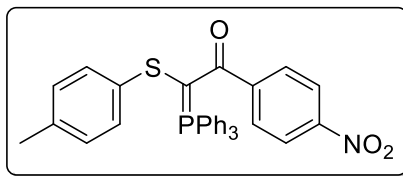
δ 7,47–7,39 (m, 9H), 7,33–7,27 (m, 6H), 6,97 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 196,8 (d, J = 14,1 Hz), 140,1; 133,7; 133,6 (d, J = 9,5 Hz), 131,7 (d, J = 2,5 Hz), 129,0; 128,2 (d, J = 12,1 Hz), 126,7 (d, J = 90,0 Hz), 124,5; 55,9 (d, J = 103,6 Hz), 25,5 (d, J = 7,6 Hz), 20,7. RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 25,6. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{OPS}^+$ 441,1436; Encontrado 441,1441.



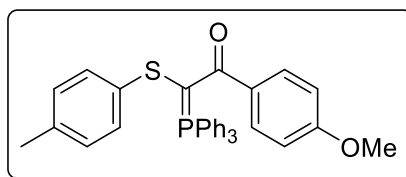
(11b) 2-(*p*-toliltio)-2-(trifenilfosfanilideno) acetone nitrila: obtidos 91 mg (60 %) na forma de um sólido branco após coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:EtOAc (7:3)]. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 – 7,55 (m, 9H), 7,49 – 7,43 (m, 6H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138,4; 134,6; 133,6 (d, J = 9,7 Hz); 132,9 (d, J = 2,4 Hz), 128,9 (d, J = 12,2 Hz), 126,1; 124,8 (d, J = 91,5 Hz), 20,9; RMN de ^{31}P (121 MHz, CDCl_3) δ 25,8. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NPS}^+$ 424,1283; Encontrado 424,1285.



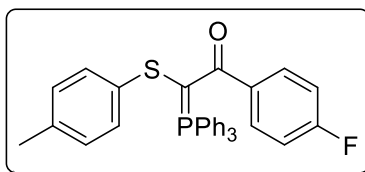
(11c) 1-fenil-2-(*p*-toliltio)-2-(trifenilfosfanilideno) etan-1-ona: obtidos 156 mg (86 %) na forma de um sólido branco após coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:EtOAc (7:3)]. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 2H), 7,60 (ddd, J = 12,2, 8,3, 1,3 Hz, 6H), 7,51 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 3H), 7,40 (ddd, J = 8,7, 5,4, 2,4 Hz, 6H), 7,33 – 7,24 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 192,2 (d, J = 14,0 Hz), 140,7 (d, J = 10,9 Hz), 140,5 (d, J = 2,2 Hz), 133,8, 133,7 (d, J = 9,4 Hz), 131,7 (d, J = 3,0 Hz), 129,1, 129,0, 128,3 (d, J = 12,1 Hz), 128,1, 127,3, 126,6 (d, J = 90,0 Hz), 124,8, 57,4 (d, J = 101,4 Hz), 20,8.; RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 26,2. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{OPS}^+$ 503,1593; Encontrado 503,1604.



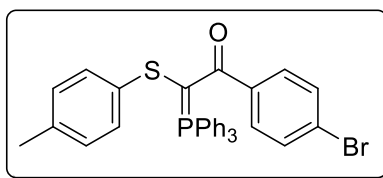
(11d) 1-(4-nitro)-2-(*p*-toliltio)-2-(trifenilfosfanilideno) etan-1-ona: obtidos 187 mg (95 %) na forma de um sólido laranja após coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:EtOAc (7:3)]. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,64 – 7,52 (m, 9H), 7,47 – 7,38 (m, 6H), 7,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 190,3 (d, $J = 15,1$ Hz), 147,8, 147,7 (d, $J = 11,2$ Hz), 139,5 (d, $J = 2,0$ Hz), 134,3, 133,7 (d, $J = 9,5$ Hz), 132,2 (d, $J = 2,8$ Hz), 129,3, 128,8, 128,6 (d, $J = 12,2$ Hz), 125,6 (d, $J = 90,3$ Hz), 124,6, 122,7, 59,0 (d, $J = 99,9$ Hz), 20,8; RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 26,3. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado for $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{PS}^+$ 548,1444; Encontrado 548,1453.



(11e) 1-(4-metoxifenil)-2-(*p*-toliltio)-2-(trifenilfosfanilideno) etan-1-ona: obtidos 186 mg (97 %) na forma de um sólido branco após coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:EtOAc (7:3)]. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,57 (ddd, $J = 12,1, 8,4, 1,3$ Hz, 6H), 7,48 (td, $J = 7,4, 1,8$ Hz, 3H), 7,37 (td, $J = 7,7, 3,0$ Hz, 6H), 7,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 190,9 (d, $J = 13,6$ Hz), 160,5, 140,6 (d, $J = 2,0$ Hz), 133,8, 133,6 (d, $J = 9,3$ Hz), 132,9 (d, $J = 10,9$ Hz), 131,6 (d, $J = 2,7$ Hz), 130,1, 129,0, 128,3 (d, $J = 12,0$ Hz), 126,9 (d, $J = 90,1$ Hz), 124,8, 112,6, 56,6 (d, $J = 103,0$ Hz), 55,2, 20,8; RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 26,0. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado for $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{PS}^+$ 533,1699; Encontrado 533,1707.



(**11f**) 1-(4-flúor)-2-(*p*-toliltio)-2-(trifenilfosfanilideno) etan-1-ona: obtidos 180 mg (96 %) na forma de um sólido branco após coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:EtOAc (7:3)]. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (dd, $J = 8,7, 5,7$ Hz, 2H), 7,52 (ddd, $J = 12,1, 8,3, 1,3$ Hz, 6H), 7,45 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 3H), 7,34 (td, $J = 7,6, 3,1$ Hz, 6H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,92 – 6,84 (m, 4H), 2,20 (s, 3H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 190,7 (d, $J = 14,1$ Hz), 163,2 (d, $J = 247,9$ Hz), 140,1 (d, $J = 2,2$ Hz), 136,7 (dd, $J = 11,1, 3,0$ Hz), 133,9, 133,6 (d, $J = 9,5$ Hz), 131,7 (d, $J = 2,9$ Hz), 130,3 (d, $J = 8,3$ Hz), 129,0, 128,3 (d, $J = 12,1$ Hz), 126,4 (d, $J = 90,1$ Hz), 124,6, 114,0 (d, $J = 21,2$ Hz), 57,2 (d, $J = 101,9$ Hz), 20,7; RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 26,3; RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -112,07 (t, $J = 8,0$ Hz). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado for $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{FOPS}^+$ 521,1499; Encontrado 521,1510.

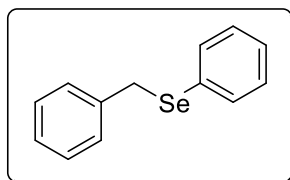


(**11g**) 1-(4-bromo)-2-(*p*-toliltio)-2-(trifenilfosfanilideno) etan-1-ona: obtidos 195 mg (93 %) na forma de um sólido levemente amarelo após coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:EtOAc (7:3)]. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,62 – 7,53 (m, 6H), 7,50 (td, $J = 7,3, 1,6$ Hz, 3H), 7,38 (td, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 8H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,24 (s, 3H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 190,9 (d, $J = 14,2$ Hz), 140,0 (d, $J = 2,2$ Hz), 139,6 (d, $J = 11,1$ Hz), 134,0, 133,6 (d, $J = 9,4$ Hz), 131,8 (d, $J = 3,0$ Hz), 130,4, 129,8, 129,1, 128,4 (d, $J = 12,1$ Hz), 126,2 (d, $J = 90,2$ Hz), 124,6, 123,3, 57,6 (d, $J = 101,4$ Hz), 20,8; RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 26,4. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado for $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{BrOPS}^+$ 581,0698; Encontrado 581,0694.

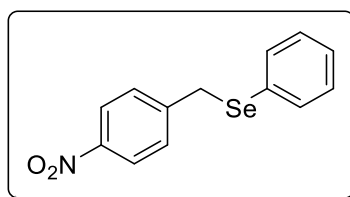
3.7 SÍNTESE DOS SELENETOS

Em um balão contendo **2c** (0,32 mmol, 100 mg) e o sal de fosfônio apropriado (0,38 mmol) foi adicionado CH_2Cl_2 (5,0 mL). A mistura foi mantida sob agitação por 5 minutos à temperatura ambiente para que os substratos fossem solubilizados por completo e após esse período, foi adicionado Et_3N (6,4 mmol, 0,9 mL). A reação foi

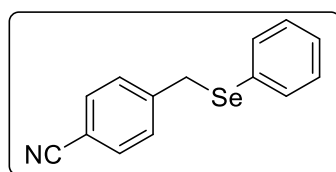
monitorada por CCD e após o consumo total do material de partida foi então diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e lavada com solução saturada de NH_4Cl (15 mL). A fase orgânica obtida foi separada, seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. As reações foram purificadas em coluna de gel de sílica.



(12a) Benzil (fenil) selano: obtidos 47 mg (60 %) na forma de um óleo amarelo após coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano]. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,48–7,44 (m, 2H), 7,27 – 7,18 (m, 8H), 4,12 (s, 2H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 138,6, 133,5, 130,4, 128,9, 128,8, 128,4, 127,2, 126,8, 32,2; RMN de ^{77}Se (57 MHz, CDCl_3) δ 369,7. Os dados obtidos estão em conformidade com a literatura.(NARAYANAPERUMAL *et al.*, 2011b)

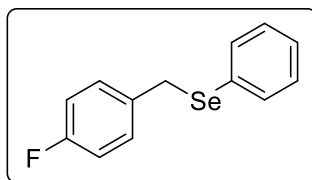


(12b) Seleneto de fenil (4-nitro)benzila:): obtidos 79 mg (85 %) na forma de um sólido amarelo após coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:EtOAc (95:5)]. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 8,05 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 5H), 4,08 (s, 2H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, CDCl_3) 148,9, 146,8, 134,9, 134,4, 129,4, 129,1, 128,1, 123,5, 31,3; RMN de ^{77}Se (57 MHz, CDCl_3) δ 398,0. Os dados obtidos estão em conformidade com a literatura.(RANU; MANDAL, 2004)

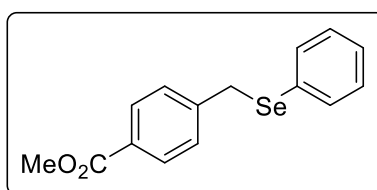


(12c) Seleneto de fenil (4-ciano)benzila: obtidos 9 mg (10 %) na forma de um sólido amarelo após coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:EtOAc (8:2)].

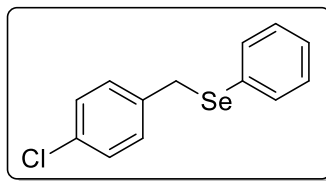
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,40 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 3H), 7,31 – 7,17 (m, 5H), 4,05 (s, 2H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 144,7, 135,0, 134,4, 132,1, 129,4, 129,1, 129,0, 128,0, 118,8, 110,4, 31,7; RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ 398,5. Os dados obtidos estão em conformidade com a literatura.(CHEN *et al.*, 2017)



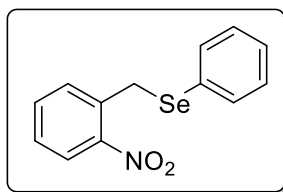
(12d) Seleneto de fenil (4-flúor)benzila: obtidos 13 mg (15 %) na forma de um óleo amarelo após coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:EtOAc (95:5)]. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,31 – 7,20 (m, 3H), 7,13 (dd, $J = 8,7, 5,3$ Hz, 2H), 6,91 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,06 (s, 2H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 161,7 (d, $J = 245,3$ Hz), 134,4 (d, $J = 3,1$ Hz), 133,8, 130,3 (d, $J = 8,0$ Hz), 129,9, 129,0, 127,5, 115,2 (d, $J = 21,5$ Hz), 31,4; RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -115,7; RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ 380,3. Os dados obtidos estão em conformidade com a literatura.(LI *et al.*, 2020)



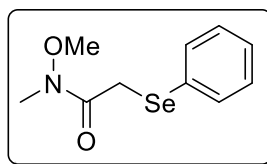
(12e) Metil 4 - ((fenilseleno) metil) benzoato: obtidos 12 mg (12 %) na forma de um óleo amarelo após coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:EtOAc (95:5)]. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,42 (dd, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 2H), 7,28 – 7,15 (m, 5H), 4,09 (s, 2H), 3,89 (s, 3H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166,9, 144,3, 137,0, 134,1, 131,5, 129,7, 129,0, 128,8, 127,7, 52,0, 31,9; RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ 388,9. Os dados obtidos estão em conformidade com a literatura.(HIGUCHI *et al.*, 1981)



(12f) Seleneto de fenil (4-cloro)benzila: obtidos 31 mg (34 %) na forma de um sólido levemente amarelo após coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:EtOAc (95:5)]. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44 – 7,40 (m, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 3H), 7,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,03 (s, 2H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 137,3, 133,9, 132,6, 130,1, 129,0, 128,5, 127,6, 31,4; RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ 383,2. Os dados obtidos estão em conformidade com a literatura.(CHEN *et al.*, 2017)



(12g) Seleneto de fenil (2-nitro)benzila: obtidos 28 mg (30 %) na forma de um óleo amarelo após coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:EtOAc (95:5)]. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,45 – 7,20 (m, 7H), 7,00 (dd, $J = 7,3, 1,9$ Hz, 1H), 4,36 (s, 2H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135,4, 135,2, 133,0, 131,9, 129,0, 128,1, 127,8, 125,5, 29,8; RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ 404,0. Os dados obtidos estão em conformidade com a literatura.(PANDEY; TIWARI; SINGH, 2016)

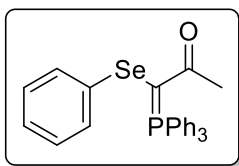


(12h) *N*-metoxi-*N*-metil-2-(fenilseleno) acetamida: obtidos 57 mg (70 %) na forma de um óleo amarelo após coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:EtOAc (8:2)]. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56–7,51 (m 2H), 7,23–7,18 (m, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,11 (s, 3H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170,4, 132,3, 130,5, 128,9, 128,1, 126,6, 60,3, 31,6, 25,7; RMN de ^{77}Se (57 MHz,

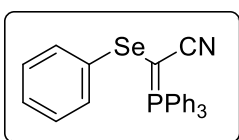
CDCl_3) δ 316,2. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{Se}^+$ 260,0184; encontrado 260,0186.

3.8 SÍNTESE DAS SELENO-FOSFORANAS

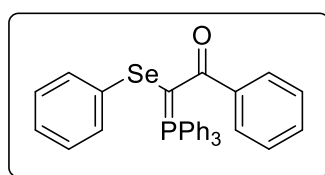
Em um balão contendo **2a** (0,36 mmol, 100 mg) e o sal de fosfônio apropriado (0,432 mmol) foi adicionado CH_2Cl_2 (5,0 mL). A mistura foi mantida sob agitação por 5 minutos para que os substratos fossem solubilizados por completo e após esse período foi adicionado Et_3N (7,2 mmol, 1,0 mL). A reação foi monitorada por CCD e após o consumo total do material de partida foi então diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e lavada com solução saturada de NH_4Cl (15 mL). A fase orgânica obtida foi separada, seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. As reações foram purificadas em coluna de gel de sílica.



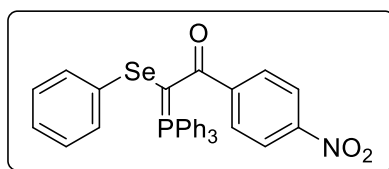
(**13a**) 1-(fenilselanil)-1-(trifenilfosfanilideno) propan-2-ona: obtidos 121 mg (80%) na forma de um sólido amarelo após coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:EtOAc (7:3)]. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57 – 7,44 (m, 9H), 7,37 (dd, $J = 7,5, 3,1$ Hz, 6H), 7,29 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 196,1 (d, $J = 10,3$ Hz), 138,1 (d, $J = 2,1$ Hz), 133,6 (d, $J = 9,4$ Hz), 131,6 (d, $J = 2,9$ Hz), 128,4, 128,2 (d, $J = 12,2$ Hz), 127,4, 127,2 (d, $J = 90,6$ Hz), 125,1, 52,3 (d, $J = 96,2$ Hz), 26,7 (d, $J = 8,0$ Hz); RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ 338,9; RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 25,7. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{OPSe}^+$ 475,0725; Encontrado 475,0725.



(13b) 2-(fenilselanil)-2-(trifenilfosforanilideno) acetonitrila: obtidos 105 mg (72%) na forma de um óleo amarelo após coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:EtOAc (6:4)]. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,63–7,33 (m, 15H), 7,28–7,23 (m, 2H), 7,05–6,97 (m, 3H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 135,4, 132,7 (d, $J = 9,6$ Hz), 131,8 (d, $J = 3,0$ Hz), 128,1, 127,9 (d, $J = 12,3$ Hz), 127,4, 124,9, 124,6 (d, $J = 91,9$ Hz); RMN de ^{77}Se (57 MHz, CDCl_3) δ 339,0; RMN de ^{31}P (121 MHz, CDCl_3) δ 28,8. HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NPSe}^+$ 458,0571; Encontrado 458,0574.

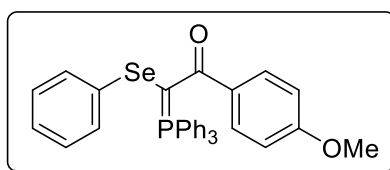


(13c) 1-fenil-2-(fenilselanil)-2-(trifenilfosfanilideno) etan-1-ona: obtidos 161 mg (94 %) na forma de um sólido levemente amarelo após coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:EtOAc (7:3)]. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 2H), 7,59 (ddd, $J = 12,2, 7,1, 1,7$ Hz, 6H), 7,48 (td, $J = 7,3, 1,6$ Hz, 3H), 7,37 (td, $J = 7,7, 3,0$ Hz, 6H), 7,30 – 7,22 (m, 5H), 7,12 – 7,01 (m, 3H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 192,6 (d, $J = 10,5$ Hz), 141,7 (d, $J = 11,1$ Hz), 138,6 (d, $J = 2,0$ Hz), 133,7 (d, $J = 9,4$ Hz), 131,7 (d, $J = 3,0$ Hz), 128,9, 128,4, 128,3 (d, $J = 12,2$ Hz), 127,6 (d, $J = 89,5$ Hz), 127,5, 127,5, 126,6, 125,1, 52,8 (d, $J = 93,2$ Hz); RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 25,8; RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ 343,6. Os dados obtidos estão em conformidade com a literatura. (BRAGA, ANTONIO L.; COMASSETO, JOÃO V.; PETRAGNANI, 1984)

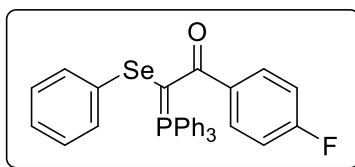


(13d) 1-(4-nitrofenil)-2-(fenilselanil)-2-(trifenilfosfanilideno) etan-1-ona: obtidos 180 mg (97 %) na forma de um sólido laranja após coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:EtOAc (7:3)]. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,60 (ddd, $J = 12,3, 8,4, 1,3$ Hz, 6H), 7,54 – 7,48 (m, 3H), 7,40 (td, $J = 7,8, 3,2$ Hz, 6H), 7,20 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 2H), 7,13 – 7,04 (m, 3H);

RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 190,4 (d, $J = 11,5$ Hz), 148,8 (d, $J = 11,8$ Hz), 147,5, 137,6 (d, $J = 1,9$ Hz), 133,6 (d, $J = 9,5$ Hz), 132,1 (d, $J = 3,0$ Hz), 128,6, 128,6, 128,4 (d, $J = 12,2$ Hz), 127,2, 126,0 (d, $J = 90,7$ Hz), 125,4, 122,5, 54,2 (d, $J = 91,7$ Hz); RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 23,6; RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ 340,0. Os dados obtidos estão em conformidade com a literatura.(BRAGA, ANTONIO L.; COMASSETO, JOÃO V.; PETRAGNANI, 1984)

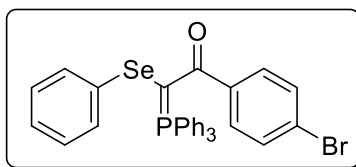


(13e) 1-(4-metóxfenil)-2-(fenilselanil)-2-(trifenilfosfanilideno) etan-1-ona: obtidos 150 mg (83 %) na forma de um sólido amarelo após coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:EtOAc (7:3)]. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,59 (ddd, $J = 12,1, 8,4, 1,3$ Hz, 6H), 7,51 – 7,44 (m, 3H), 7,41 – 7,33 (m, 6H), 7,29 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,14 – 7,02 (m, 3H), 6,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 191,5 (d, $J = 10,3$ Hz), 160,5, 138,8 (d, $J = 1,9$ Hz), 133,9 (d, $J = 11,2$ Hz), 133,7 (d, $J = 9,4$ Hz), 131,7 (d, $J = 2,9$ Hz), 130,2, 128,5, 128,4 (d, $J = 12,2$ Hz), 127,4, 127,4 (d, $J = 90,7$ Hz), 125,2, 112,5, 55,2, 51,9 (d, $J = 94,4$ Hz); RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 25,8; RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ 344,6. Os dados obtidos estão em conformidade com a literatura.(BRAGA, ANTONIO L.; COMASSETO, JOÃO V.; PETRAGNANI, 1984)



(13f) 1-(4-flúorfenil)-2-(fenilselanil)-2-(trifenilfosfanilideno) etan-1-ona: obtidos 152 mg (86 %) na forma de um sólido levemente amarelo após coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:EtOAc (7:3)]. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (dd, $J = 8,5, 5,7$ Hz, 2H), 7,62 (dt, $J = 12,2, 8,0$ Hz, 6H), 7,55 – 7,47 (m, 3H), 7,40 (td, $J = 7,7, 3,0$ Hz, 6H), 7,30 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,11 (dt, $J = 12,8, 6,8$ Hz, 3H), 6,95 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 191,1 (d, $J = 10,7$ Hz), 163,1 (d, $J = 247,9$ Hz), 138,3 (d, $J = 1,9$ Hz), 137,7 (dd, $J = 11,5, 3,5$ Hz), 133,6 (d, $J = 9,5$ Hz), 131,7 (d, $J = 2,9$ Hz), 130,2 (d, $J = 8,3$ Hz), 128,5, 128,3 (d, $J = 12,0$ Hz),

127,3, 126,8 (d, $J = 90,7$ Hz), 125,2, 113,9 (d, $J = 21,3$ Hz), 52,5 (d, $J = 93,5$ Hz); RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 23,5; RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ 343,6; RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -112,2 - -112,3. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado for $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{FOPSe}^+$ 555,0787; Encontrado 555,0795.

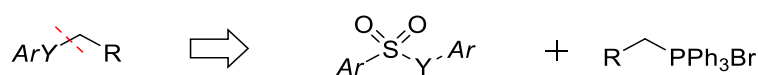


(13g) 1-(4-bromofenil)-2-(fenilselanil)-2-(trifenilfosfanilideno) etan-1-ona: obtidos 183 mg (93 %) na forma de um sólido amarelo após coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:EtOAc (7:3)]. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 – 7,53 (m, 8H), 7,48 (td, $J = 7,4, 1,7$ Hz, 3H), 7,36 (ddd, $J = 8,7, 6,7, 3,4$ Hz, 8H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,11 – 7,01 (m, 3H); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 191,2 (d, $J = 10,8$ Hz), 140,6 (d, $J = 11,4$ Hz), 138,2 (d, $J = 1,9$ Hz), 133,6 (d, $J = 9,5$ Hz), 131,8 (d, $J = 2,8$ Hz), 130,2, 129,8, 128,5, 128,3 (d, $J = 12,2$ Hz), 127,3, 126,6 (d, $J = 90,6$ Hz), 125,2, 123,0, 52,9 (d, $J = 93,0$ Hz); RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 23,5; RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ 342,9. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{BrOPSe}^+$ 614,9986; Encontrado 614,9991.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A versatilidade dos calcogenetos já é bem conhecida em síntese orgânica, de maneira que novas metodologias são necessárias para a síntese dessa classe de compostos. Uma das maneiras de se começar a desenvolver novos métodos para formação da ligação carbono-calcogenetos (C-Y) é a partir da análise retrossintética e do conhecimento existente do comportamento químico dos calcogenossulfonatos e ilídeos de fósforo. A visualização da formação de uma nova ligação C-Y está representada no Esquema 16.

Esquema 16 – Análise retrossintética dos calcogenetos.

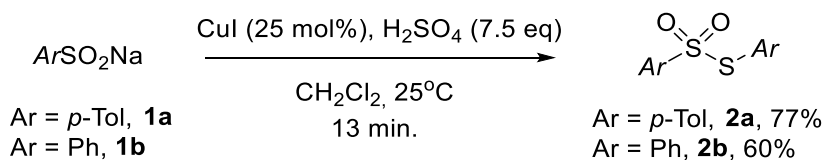


Fonte: O autor.

A rota sintética proposta envolve a utilização de duas classes de compostos bem estabelecidas na literatura, os calcogenossulfonatos e os sais de fosfônio. Dessa maneira, tornou-se necessário a síntese desses compostos.

Para a síntese dos calcogenossulfonatos, utilizou-se duas rotas sintéticas já estabelecidas na literatura, na qual a primeira foi desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa (Esquema 17). (TRANQUILINO *et al.*, 2017)

Esquema 17 – Síntese de tiosulfonatos catalisada por cobre em meio ácido.

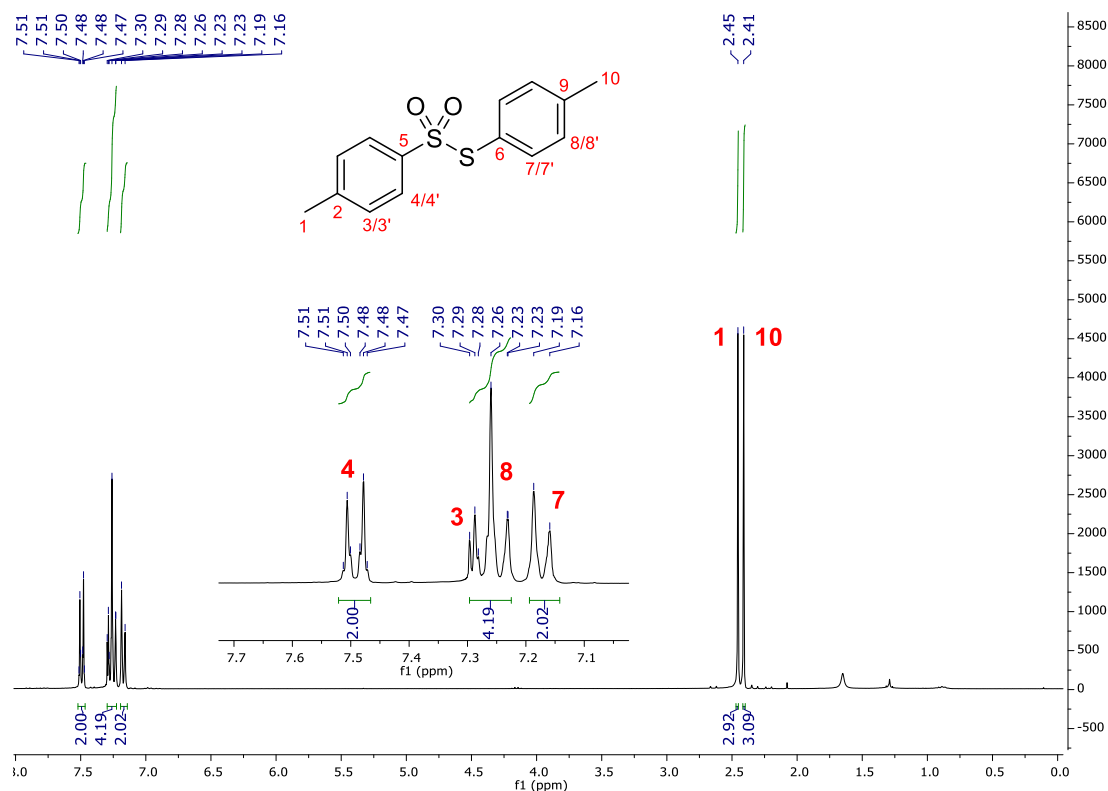


Fonte: O autor

Os tiosulfonatos **2a** e **2b** foram obtidos em rendimentos de 77% e 60%, respectivamente, após 13 minutos de reação, seguidos por cristalização através de sucessivas lavagens com hexano a quente. Os compostos foram caracterizados por RMN de ^1H e de ^{13}C . O espectro de RMN de ^1H obtidos para o composto **2a** é

mostrado na Figura 7 para exemplificar a comprovação estrutural dos compostos obtidos.

Figura 7 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do tiosulfonato **2a**.



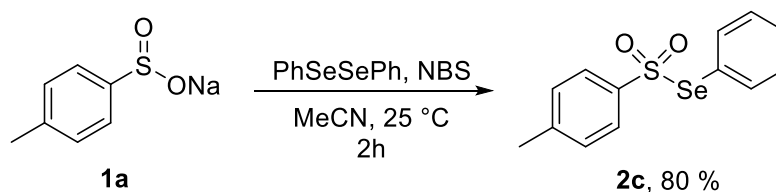
Fonte: O autor.

A partir do espectro de RMN de ^1H presente na Figura 7 foi possível observar os deslocamentos químicos apresentados para o tiosulfonato **2a**. Os hidrogênios H1 e H10 se apresentam na forma de singletos com deslocamentos químicos de 2,45 e 2,41 ppm, respectivamente, com integração 3H. Os hidrogênios H3 e H4 apresentam sinais na forma de dupletos com $J = 9$ Hz, e com os deslocamentos químicos de 7,28 e 7,49 ppm, respectivamente. Os hidrogênios H7 e H8 apresentam sinais na forma de dupletos com $J = 9$ Hz, e com os deslocamentos químicos de 7,17 e 7,24 ppm, respectivamente. Cada um dos dupletos apresentou integração de 2H, referentes aos hidrogênios aromáticos de um anel *para*-substituído. Os sinais adquiridos são condizentes com os dados apresentados pela literatura. (TRANQUILINO *et al.*, 2017)

Os selenossulfonatos foram sintetizados de acordo com o procedimento descrito por Fang e colaboradores (Esquema 18).(FANG *et al.*, 2018) Através da

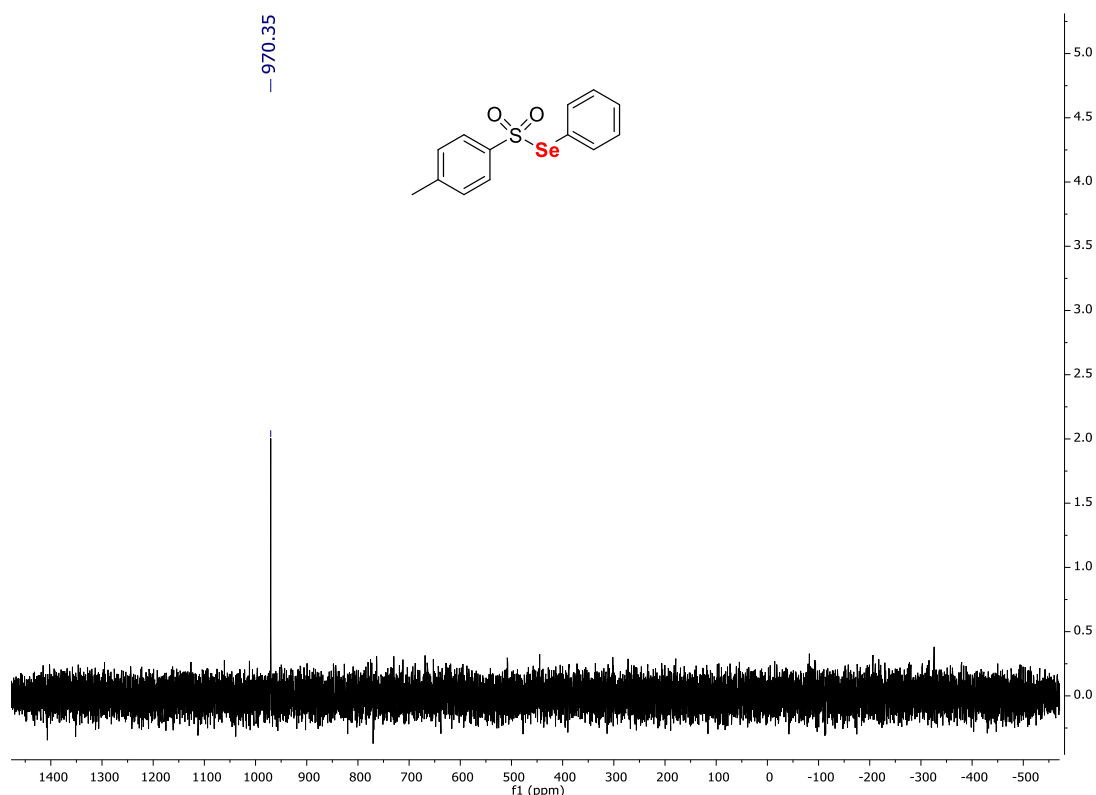
reação entre o *p*-tolueno sulfinato de sódio e o diseleneto de difenila promovida por *N*-bromosuccinimida durante 2 horas, levando ao selenossulfonato **2c** em 80% de rendimento, o qual foi caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C e ^{77}Se . Como o composto é muito semelhante aos tiosulfonatos descritos anteriormente, apenas o espectro de RMN de ^{77}Se será apresentado na Figura 8.

Esquema 18 – Síntese do selenossulfonato **2c**



Fonte: O autor.

Figura 8 – Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do selenossulfonato **2c.**

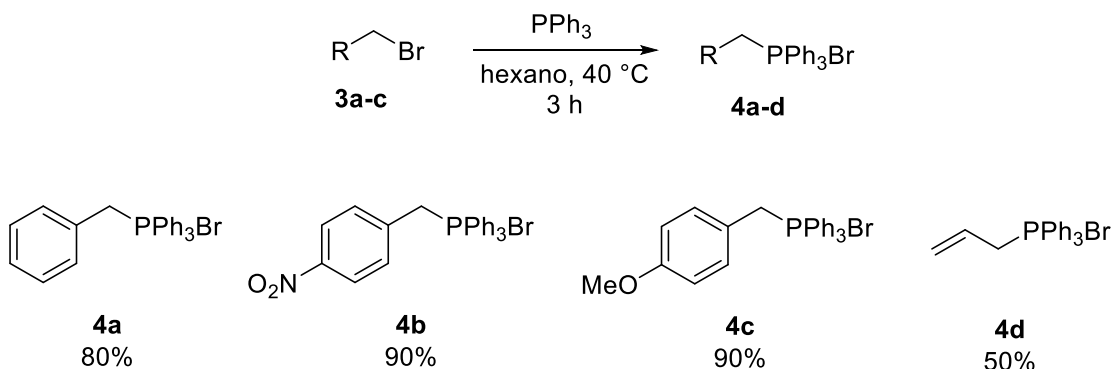


Fonte: O autor.

Tendo sintetizado e caracterizado os agentes de seleno- e sulfenilação, partiu-se para a etapa de obtenção dos sais de fosfônio necessários para o desenvolvimento da metodologia. Os compostos de fósforo foram inicialmente sintetizados a partir da reação entre um haleto orgânico apropriado e a trifenilfosfina

utilizando hexano como solvente. Empregando-se essas condições, os sais de fosfônio **4a-d** foram obtidos em rendimentos que variaram de 50-90% (Esquema 19).

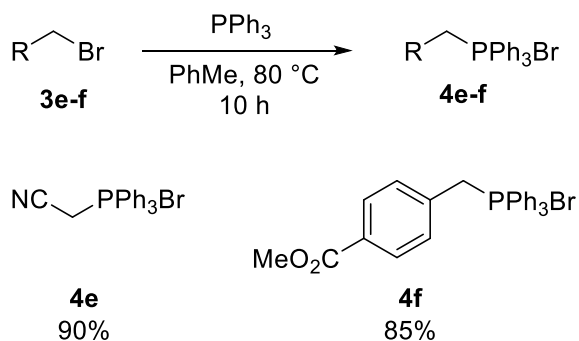
Esquema 19 – Síntese dos sais de fosfônio **4a-d**.



Fonte: O autor.

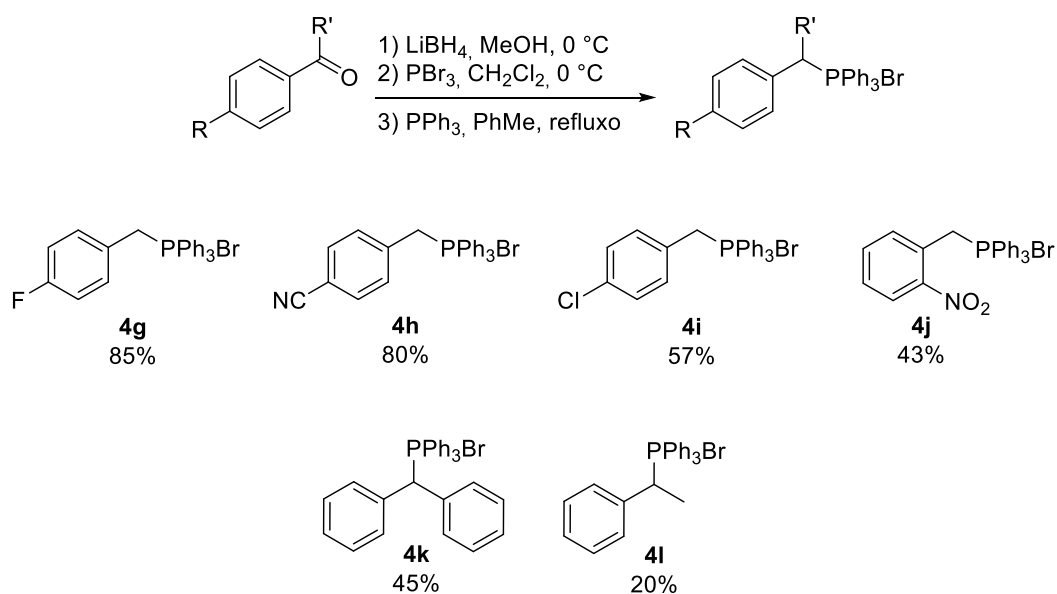
Os sais de fosfônio **4e** e **4f** foram sintetizados a partir de procedimento já descrito na literatura visando obter uma maior diversidade de compostos para serem aplicados na metodologia desenvolvida. Os sais de fosfônio desejados **4e** e **4f** foram obtidos em 90% e 85%, respectivamente (Esquema 20).

Esquema 20 – Síntese dos sais de fosfônio **4e-f**.



Fonte: O autor.

Para a síntese dos sais de fosfônio benzílicos **4g-l** foi inicialmente necessária a preparação dos haletos precursores. Para isso, os mesmos foram sintetizados a partir da reação de redução dos respectivos compostos carbonílicos utilizando LiBH_4 , seguido por uma reação de bromação utilizando PBr_3 . A reação de formação do sal de fosfônio foi realizada empregando a metodologia descrita anteriormente no Esquema 20 (Esquema 21).

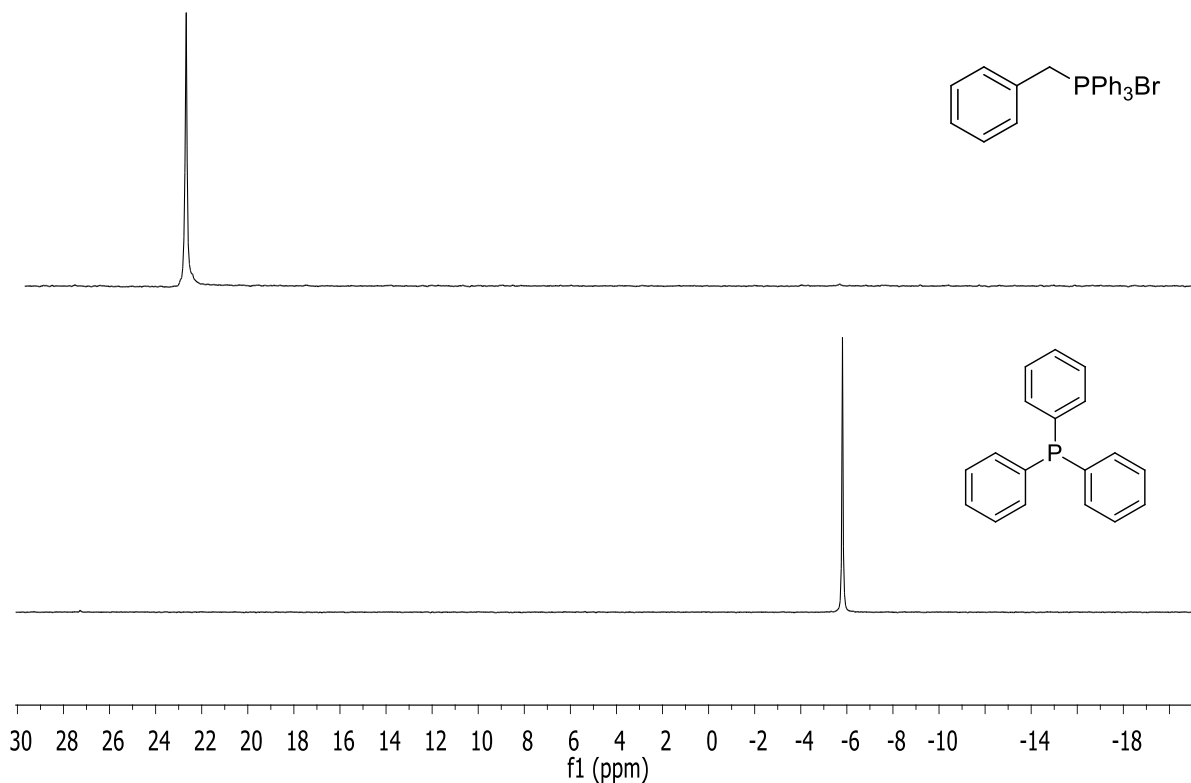
Esquema 21 – Síntese dos sais de fosfônio 4g-l.

Fonte: O autor.

A formação dos sais de fosfônio pôde ser visualizada, após cerca de 30 minutos, pelo aparecimento de um precipitado branco ou levemente amarelado no meio reacional, tendo em vista que a fosfina se solubiliza totalmente, ou quase totalmente no solvente utilizado. Os sais de fosfônio também foram caracterizados por ponto de fusão (PF).

É possível ainda determinar a formação dos sais de fosfônio por outros métodos, como análise de RMN de ^{31}P . Um exemplo pode ser observado na Figura 9 onde pode-se verificar os deslocamentos observados para a PPh_3 (-5,8 ppm) e para o sal de fosfônio **4a** (22,7 ppm), evidenciando formação do mesmo e o total consumo da trifenilfosfina.

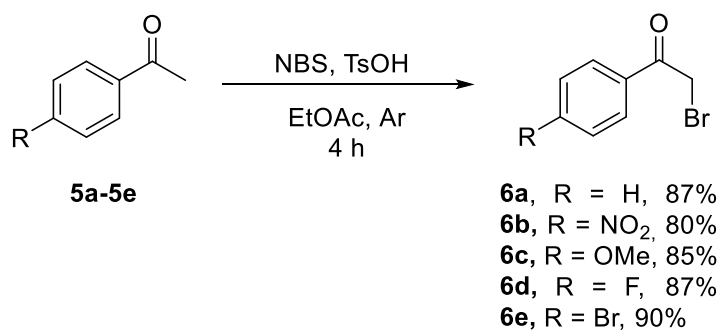
Figura 9 – Espectro de RMN de ^{31}P (121 MHz, CH_2Cl_2) da PPh_3 e do sal **4a**.



Fonte: O autor.

Os sais de fósforo derivados de acetofenonas **5a-e** foram obtidos a partir da alfa-halo-acetofenonas substituídas. Apesar de serem disponíveis comercialmente, esses compostos foram preparados a partir da alfa-bromação de derivados da acetofenona seguindo a metodologia de Turgis e colaboradores (Esquema 22). (TURGIS *et al.*, 2018)

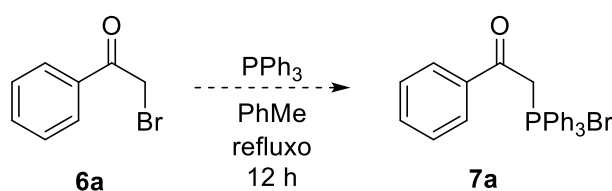
Esquema 22 – Síntese de α -halo-acetofenonas.



Fonte: O autor.

A formação das α -bromoacetofenonas **6a–e** foi acompanhada por CCD e evidenciada através de análises de GC-MS e foram utilizados sem posterior purificação para a preparação dos sais de fosfônio correspondentes, obtendo-se rendimentos que variaram de 80 a 90 %. Inicialmente, tentou-se sintetizar os novos sais de fosfônio estabilizados utilizando a metodologia previamente descrita para haletos benzílicos (Esquema 20). Para isso, foi utilizado o composto **6a**, porém não foi possível observar formação do sal de fosfônio correspondente **7a** (Esquema 23).

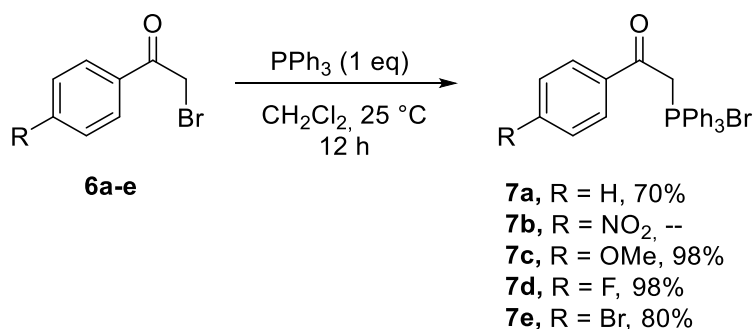
Esquema 23 – Tentativa de sintetizar o sal de fosfônio **7a**



Fonte: O autor.

Acredita-se que o sal de fosfônio **7a** ou a α -bromoacetofenona **6a** possa ter sofrido degradação na temperatura de refluxo do tolueno. Com esse resultado, optou-se pela mudança no solvente da reação. A partir da utilização de diclorometano como solvente foi possível evidenciar a formação dos sais de fosfônio estabilizados através da formação de um precipitado que foi posteriormente filtrado, lavado com hexano e seco (Esquema 24).

Esquema 24 – Síntese dos sais de fosfônio **7a–e**.

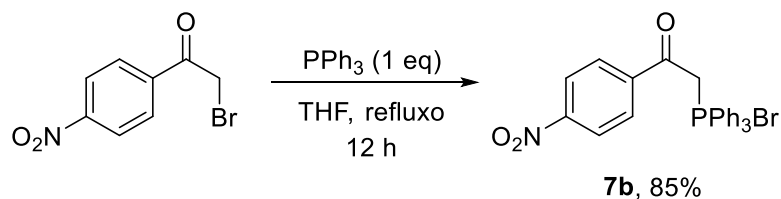


Fonte: O autor.

A metodologia utilizada levou aos respectivos sais de fosfônio com elevada pureza e em tempos reacionais moderados, quando comparados com a literatura, bem como em bons rendimentos sem a necessidade de posterior purificação.

Mesmo com a mudança de solvente, não foi possível obter o sal de fosfônio **7b**. Desse modo, optou-se novamente pela mudança do solvente para THF, onde foi possível obter o sal de fosfônio desejado **7b** em um tempo reacional característico das reações de formação de sal de fosfônio anteriores e em um rendimento de 85% (Esquema 25).

Esquema 25 – Síntese do sal de fosfônio **7b**.



Fonte: O autor.

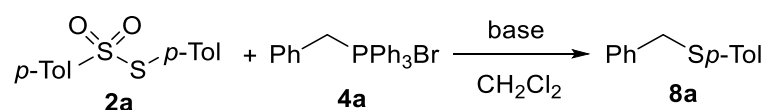
Após preparação dos materiais de partida, iniciou-se o estudo para obtenção das melhores condições para a síntese dos sulfetos não-simétricos. Desse modo, o tiosulfonato **2a** e o sal de fosfônio **4a** foram utilizados como substratos-modelo. Os resultados encontram-se sumarizados na Tabela 1.

Os testes foram inicialmente realizados com o objetivo de encontrar, dentre as bases testadas, aquela que levaria ao produto desejado **8a** em maior rendimento e no menor tempo reacional. Quando o K_2CO_3 ou *t*-BuOK foram utilizados como base, **8a** foi obtido em rendimentos similares (Tabela 1, entradas 1 e 3). No entanto, o uso de *t*-BuOK levou ao produto desejado em um menor tempo reacional, porém com a formação de diversos subprodutos, detectados através de análise por GC-MS. A formação de subprodutos pode ser atribuída à reatividade do *t*-BuOK e a utilização de CH_2Cl_2 , o qual possui um próton ácido o suficiente para ser abstraído por uma base forte, podendo levar à possível formação de espécies altamente reativas, como carbenos (LEWIS, 2004). Quando o imidazol foi utilizado como base, não foi observada a formação do produto desejado **8a**, mesmo após 72 h (Tabela 1, entrada 2).

Um rendimento semelhante foi observado quando a Et_3N foi utilizada como base onde o produto desejado **8a** foi obtido em 45% após 72 h (Tabela 1, entrada 4). Uma vez que a utilização de Et_3N levou aos melhores resultados, também foi estudada a melhor quantidade necessária dessa base para levar ao produto desejado **8a**, uma vez que o aumento proporcional de base poderia levar à uma

diminuição do tempo reacional. Foi observado que quando a quantidade de Et₃N foi aumentada para 10 e 20 equivalentes, respectivamente, ocorreu um aumento no rendimento da reação, não sendo observada a formação de subprodutos (Tabela 1, entradas 4-6). Adicionalmente, o aumento da quantidade de Et₃N levou a uma diminuição considerável no tempo reacional.

Tabela 1 – Aprimoramento das condições reacionais entre o tiosulfonato **2a** e o ílideo de fósforo **4a** para formação do sulfeto **8a**.^a



Entrada	Base (Equiv.)	Tempo (h)	8a (%) ^b
1	K ₂ CO ₃ (2)	72	44
2	imidazol (2)	72	-
3	<i>t</i> -BuOK (2)	1	43
4	Et ₃ N (2)	72	45
5	Et ₃ N (10)	12	70
6	Et ₃ N (20)	5	80

^a Reagentes e condições: A base apropriada foi adicionada a uma mistura de **2a** (0,36 mmol), **4a** (0,42 mmol) em CH₂Cl₂ (5,0 mL) à 25°C e mantidas sob agitação pelo tempo indicado; ^brendimento isolado. Fonte: O autor.

Em seguida, foi avaliada a influência do solvente na reação (Tabela 2). De acordo com a Tabela 2, é possível verificar que ao utilizar solventes mais polares, como DMSO e MeCN, o sulfeto **8a** foi obtido em 3 horas e em rendimentos de 29 e 63%, respectivamente (Tabela 2, Entradas 2 e 6). O uso de solventes polares como THF e H₂O levou ao produto de interesse em maiores tempos reacionais (Tabela 2, Entradas 3 e 5), e o rendimento obtido foi aproximado de 38 e 36%, respectivamente. Quando EtOH foi utilizado como solvente, foi possível obter o sulfeto **8a** em 50% de rendimento, porém o tempo reacional foi muito superior ao observado quando comparado a outros solventes (Tabela 2, Entrada 4). Quando DCE foi utilizado como solvente, o sulfeto **8a** foi obtido após 3 horas de reação em 52% de rendimento (Tabela 2, Entrada 7). Por último, quando foi utilizado hexano, um solvente menos polar, o produto **8a** foi obtido após 24 horas em 7% de rendimento, e essa observação se explica devido à baixa solubilidade dos compostos em hexano (Tabela 2, Entrada 8). Dessa forma, dentre os solventes

testados o que se mostrou mais eficiente para promover a reação foi o CH_2Cl_2 , possivelmente devido a uma melhor solubilidade dos substratos.

Tabela 2 – Aprimoramento das condições reacionais entre o tiosulfonato **2a** e o ílideo de fósforo **4a** para formação do sulfeto **8a**.^a

$p\text{-Tol-S-S-}p\text{-Tol}$ (**2a**) + $\text{Ph-CH}_2\text{-PPh}_3\text{Br}$ (**4a**) $\xrightarrow[25^\circ\text{C}]{\text{Et}_3\text{N (20 equiv)}}$ $\text{Ph-CH}_2\text{-S-}p\text{-Tol}$ (**8a**)

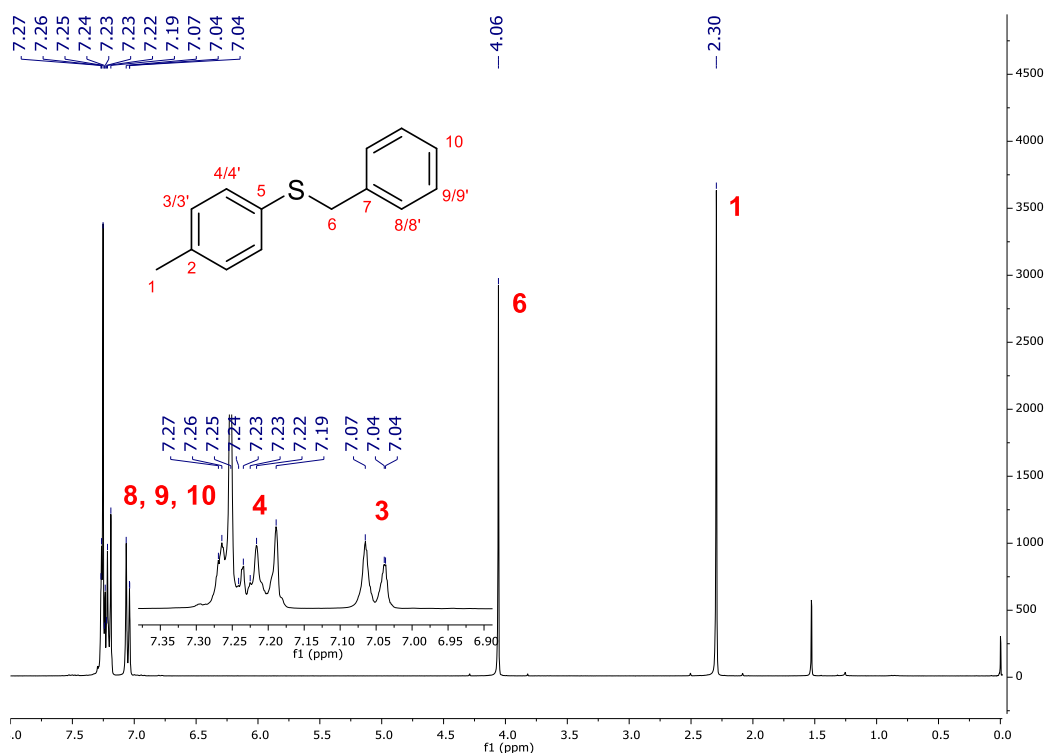
Entrada	Solvente	Tempo (h)	8a (%) ^b
1	CH_2Cl_2	5	80
2	MeCN	3	63
3	THF	24	38
4	EtOH	48	50
5	H_2O	24	36
6	DMSO	3	29
7	DCE	3	52
8	<i>n</i> -hexano	24	7

^a Reagentes e condições: Et_3N (20 equiv.) foi adicionada a uma mistura de **2a** (0,36 mmol), **4a** (0,42 mmol) em CH_2Cl_2 (5,0 mL) à 25°C e mantidas sob agitação pelo tempo indicado; ^brendimento isolado. Fonte: O autor.

A partir dos resultados obtidos foi possível determinar que o melhor rendimento foi observado quando foi utilizada Et_3N como base (20 equivalentes) em CH_2Cl_2 , onde o produto desejado **8a** foi obtido em um rendimento de 80% após 5 horas.

O sulfeto **8a** foi caracterizado através de RMN de ^1H e ^{13}C . O espectro de RMN de ^1H é mostrado na Figura 10, onde pode-se observar os sinais característicos com a estrutura proposta. Os hidrogênios *H1* e *H6* apresentaram deslocamentos químicos em 2,3 e 4,06 ppm, na forma de simpletos com integração 3H e 2H, respectivamente. Os hidrogênios *H3* e *H4* apareceram como dupletos com $J = 9 \text{ Hz}$, com os deslocamentos de 7,05 e 7,20 ppm, respectivamente, ambos com integração de 2H, característicos de um sistema *para*-substituído. Os hidrogênios restantes apareceram como um multiplete entre 7,23-7,27 ppm com integração de 5H.

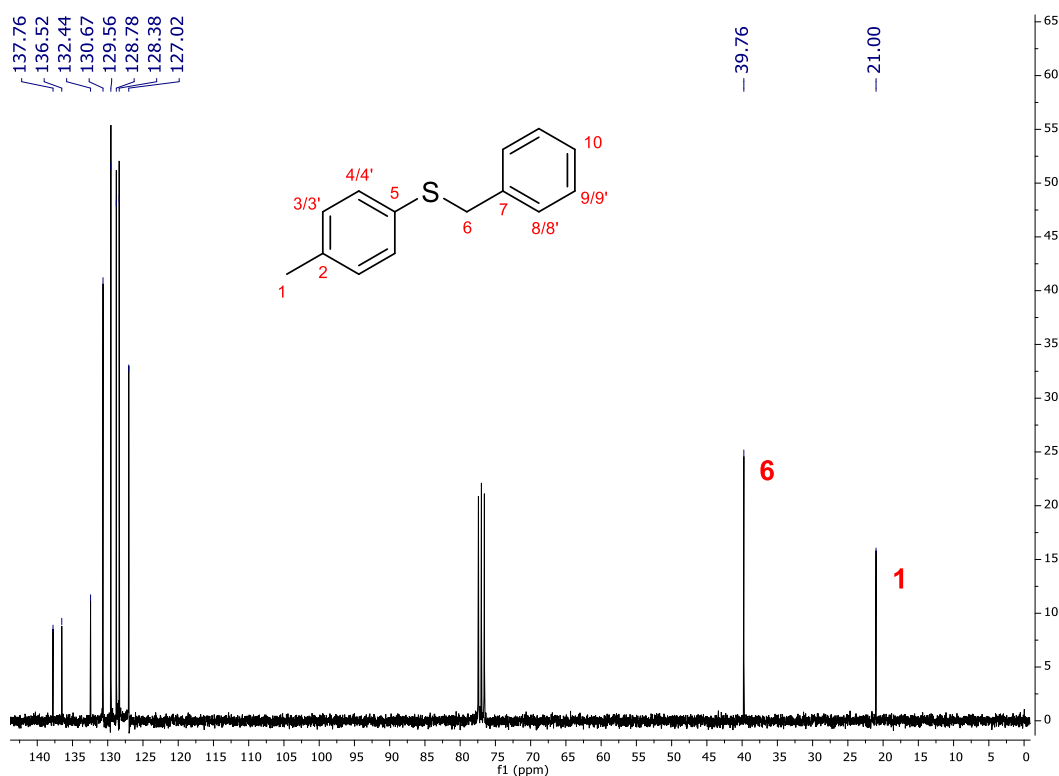
Figura 10 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do sulfeto **8a**.



Fonte: O autor.

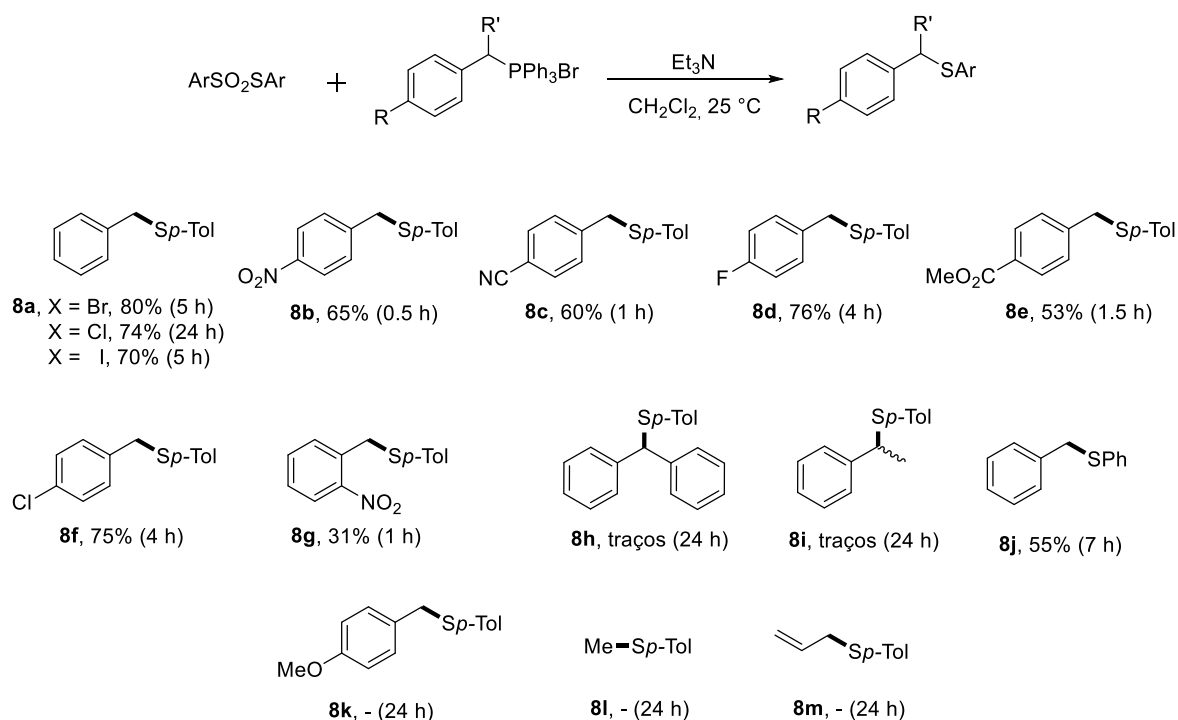
Na Figura 11 é mostrado o espectro de RMN de ^{13}C , onde foi possível identificar 10 carbonos quimicamente distintos com os sinais referentes aos carbonos aromáticos entre 125-140 ppm. Foi possível ainda observar dois sinais com deslocamentos químicos de 21,0 e 39,8 ppm, referentes aos carbonos C1 e C6. Os deslocamentos químicos dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C estão em concordância com os descritos na literatura. (FIROUZABADI; IRANPOOR; JAFARPOUR, 2006)

Figura 11 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do sulfeto **8a**.



Fonte: O autor.

Após confirmação estrutural do sulfeto **8a**, as condições reacionais otimizadas foram aplicadas para outros sais de fosfônio (Esquema 26). Quando houve modificação do contra-íon do sal de fosfônio utilizado pôde-se observar uma variação no tempo reacional e no rendimento de formação do sulfeto **8a** [cloreto (24 h, 74%), brometo (5 h, 80%) e iodeto (5 h, 70%)]. Não houve diferença significativa entre os rendimentos obtidos, mas foi possível identificar uma diferença nos tempos reacionais para a obtenção do sulfeto **8a**, de maneira que foi possível relacionar os tempos reacionais com os respectivos tamanhos dos contra-íons, sendo mais vantajoso a utilização dos sais de fosfônio contendo o íon brometo (Esquema 26).

Esquema 26 – Síntese dos sulfetos **8a-m**.

Fonte: O autor.

Quando a reação foi aplicada à sais de fosfônio benzílicos contendo grupos retiradores de elétrons na posição *para*, os sulfetos correspondentes **8b-f** foram obtidos em rendimentos que variaram de 53 a 75%. A reação aparentemente é afetada por fatores estéricos uma vez que quando um sal de fosfônio contendo um grupamento nitro na posição *orto* foi utilizado, o produto correspondente **8g** foi obtido em menor rendimento quando comparado ao análogo *para*-substituído **8b**.

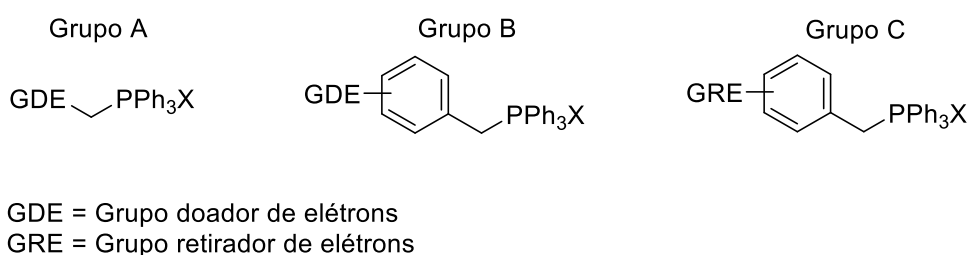
Quando sais de fosfônio secundários foram utilizados, somente traços dos produtos **8h** e **8i** foram observados, novamente evidenciando que a reação é sensível à efeitos estéricos.

A metodologia mostrou-se geral uma vez quando o tiosulfonato **2b** foi utilizado, o produto correspondente **8j** foi obtido em um rendimento moderado após 7 horas de reação.

Quando a reação foi realizada empregando-se um sal de fosfônio benzílico contendo o grupo doador de elétrons -OMe na posição *para*, o sulfeto correspondente **8k** não foi observado. O mesmo resultado foi observado quando sais de fosfônio não-estabilizados como alifáticos e alílicos foram utilizados uma vez que os sulfetos **8l** e **8m**, respectivamente, também não foram observados, mesmo após 24 h de reação.

Esses resultados evidenciam que a reação não funciona quando sais de fosfônio não-estabilizados são utilizados como materiais de partida (Grupo A) e está de acordo com a análise observada para sais de fosfônio benzílicos com grupos doadores (Grupo B) (Figura 12). O pKa apresentado pelos compostos do Grupo A se assemelha muito ao pKa dos compostos do Grupo B, fazendo sentido a reação apresentar o mesmo comportamento para ambos os grupos. (ZHANG, XIAN MAN; BORDWELL, 1994; ZHANG, XIAN MAN; FRY; BORDWELL, 1996)

Figura 12 – Classificação dos grupos quanto ao caráter eletrônico.

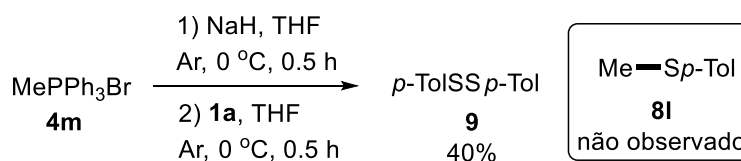


Fonte: O autor.

Entretanto, quando sais de fosfônio benzílicos contendo grupos retiradores no anel aromático (Grupo C) foram utilizados, foi possível obter sucesso na síntese dos sulfetos não-simétricos de interesse.

Quando compostos do Grupo A e do Grupo B foram utilizados, não foi possível observar a formação dos produtos de interesse, sendo observado apenas a redução do tiosulfonato **2a**, ao respectivo dissulfeto **9**. A partir dos dados observados, levou-se em consideração que talvez a força da base utilizada, a Et₃N, não fosse suficiente para desprotonar os sais de fosfônio para levar as respectivas formas ilídicas. Tendo como base essa hipótese, decidiu-se realizar um teste com uma base mais forte do que a Et₃N, o hidreto de sódio (NaH), como mostrado no Esquema 27.

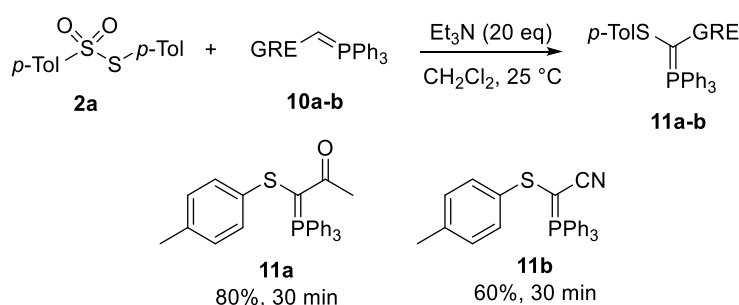
Esquema 27 – Tentativa de síntese do sulfeto **8l** utilizando condições anidras e inertes.



Fonte: O autor.

Novamente, verificou-se que o produto obtido na reação havia sido o dissulfeto correspondente **9**, indicando que a metodologia desenvolvida possui a limitação quando sais de fosfônio não-estabilizados (Grupos A e B) são utilizados. Tendo feito uma caracterização inicial da funcionalidade e do escopo reacional, partiu-se para aplicação das condições obtidas anteriormente para ilenos de fósforo estabilizados, obtidos de maneira comercial (Esquema 28).

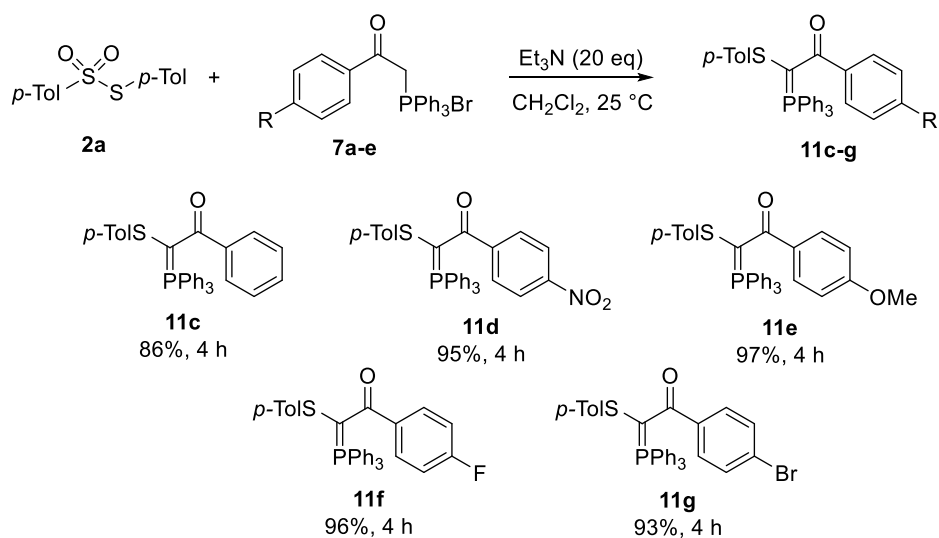
Esquema 28 – Aplicação de ilenos de fósforo comerciais para obtenção das FAE **11a-b**.



Fonte: O autor.

Como evidenciado no Esquema 28, é possível notar que os produtos obtidos quando se utilizou ilídeos de fósforo estabilizados, são diferentes dos obtidos no Esquema 26. Os produtos obtidos no Esquema 28 foram caracterizados como novas espécies de ilenos de fósforo ou fosforanas. As fosforanas obtidas são classificadas como altamente estabilizadas devido à presença de grupos retiradores no carbono ligado ao fósforo. (KOLODIAZHNYI, 2007)

Tendo em vista a elevada dificuldade de sintetizar fosforanas altamente estabilizadas e o elevado grau de importância das mesmas, decidiu-se sintetizar os sais de fosfônio estabilizados **7a-e** (Esquemas 4.9 e 4.10) e aplicar as mesmas condições reacionais obtidas anteriormente. Dessa forma, foi possível observar a formação das fosforanas altamente estabilizadas (FAE) **11c-g** em rendimentos excelentes e que variaram de 86 a 97% após 4 horas (Esquema 29). As fosforanas são de fácil purificação através de coluna cromatográfica (Hexano/EtOAc [7/3]) ou por cristalização em acetato de etila (quando uma escala maior foi utilizada).

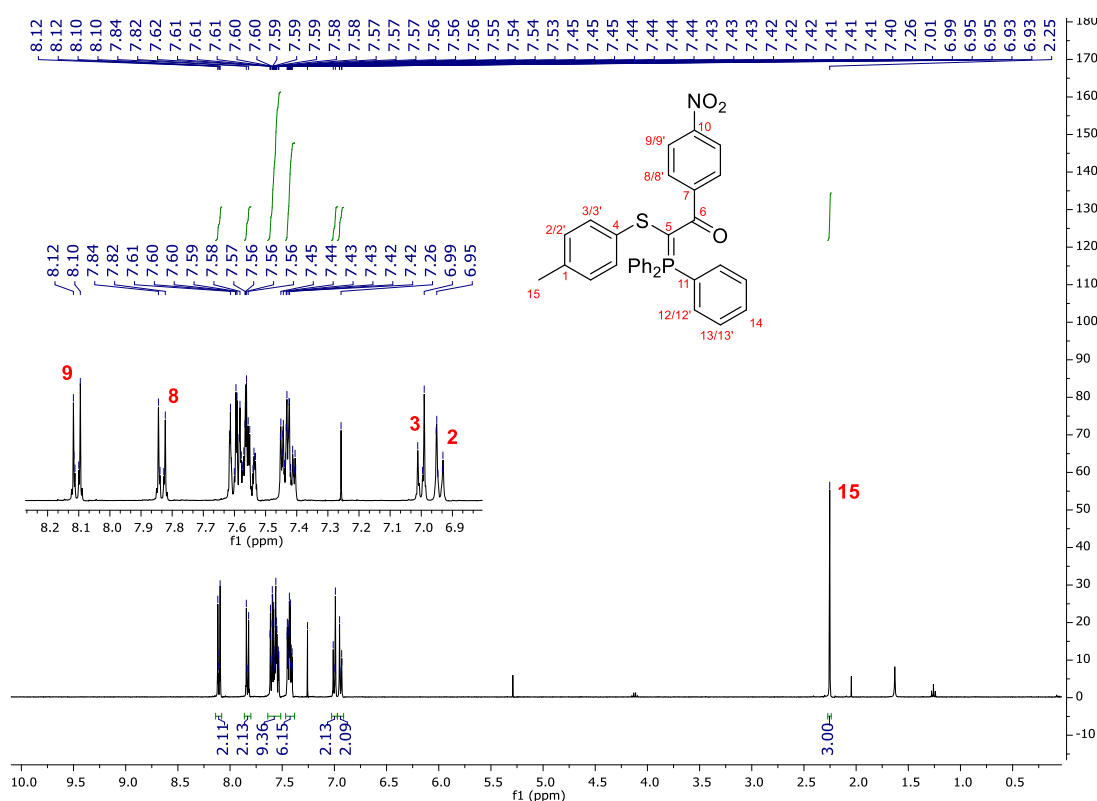
Esquema 29 – Síntese de FAE **11c-g** utilizando as condições estabelecidas anteriormente.

Fonte: O autor.

Após observação dos resultados obtidos, fica evidente que o grupo substituinte nos sais de fosfônio **7a-e** não ocasionou nenhuma diferença significativa na reatividade, levando à obtenção das FAE com o mesmo tempo reacional de 4 horas.

Tendo em vista que as FAE obtidas são inéditas, foi necessário realizar uma caracterização completa para determinação dos sinais de RMN. É possível observar o espectro de RMN de ^1H na Figura 13. Optou-se por escolher a FAE **11d**, pois a mesma apresenta uma estrutura geral para a determinação estrutural e atribuição dos sinais presentes nos espectros de RMN.

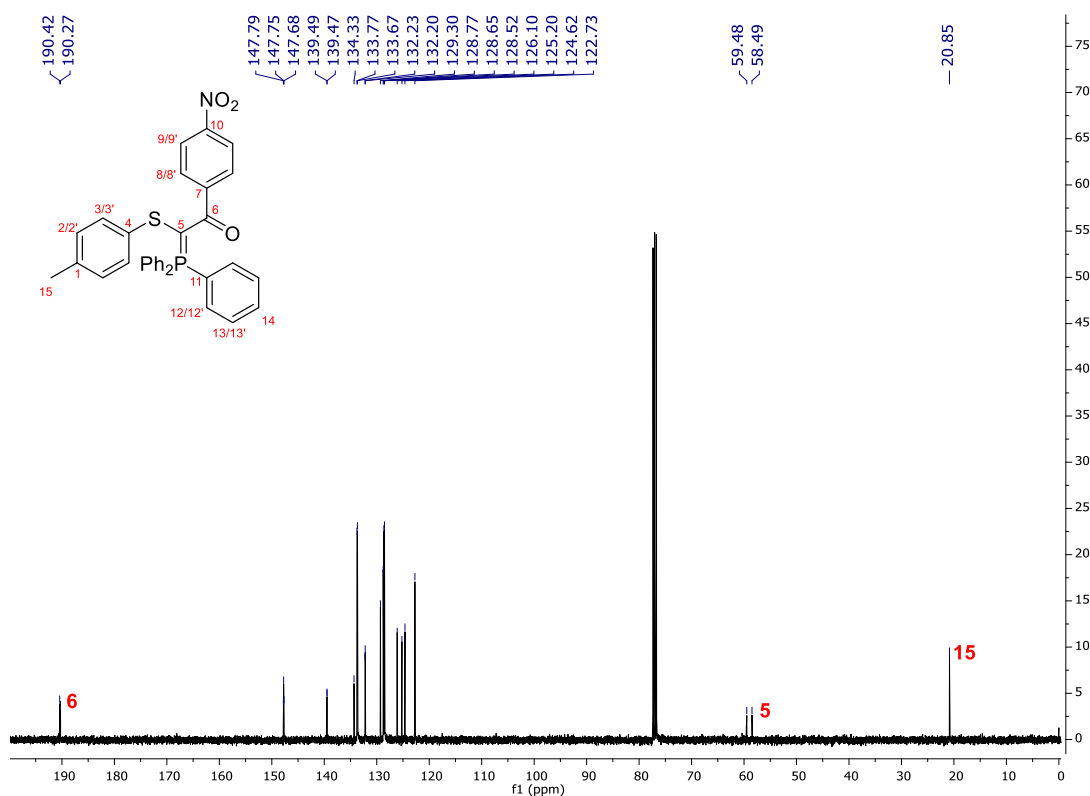
Figura 13 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da FAE 11d.



Fonte: O autor.

Na Figura 13 é possível assinalar os sinais dos hidrogênios dos sistemas *para*-substituídos, obtendo as informações que os hidrogênios H15 apresentam um sinal na forma de simpleto com deslocamento químico de 2,25 ppm e integração 3H. Os hidrogênios H2 e H3 foram observados na forma de dupletos com deslocamento químico de 6,94 e 7,00 ppm, respectivamente. Ambos sinais apresentam integração correspondente a 2 hidrogênios cada e $J = 8,3$ Hz. Os hidrogênios H8 e H9 foram observados na forma de dupletos com deslocamento químico de 7,83 e 8,11 ppm, com integração correspondente de 2 hidrogênios cada e $J = 8,8$ Hz. Os sinais entre 7,40 e 7,63 ppm não podem ser atribuídos no momento, porém sabe-se que os mesmos caracterizam os sinais dos hidrogênios aromáticos do grupo trifenilfosfina (PPh_3). Tendo atribuído a maioria dos sinais de hidrogênio, partiu-se para a análise dos sinais presentes no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 14).

Figura 14 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da FAE **11d**.

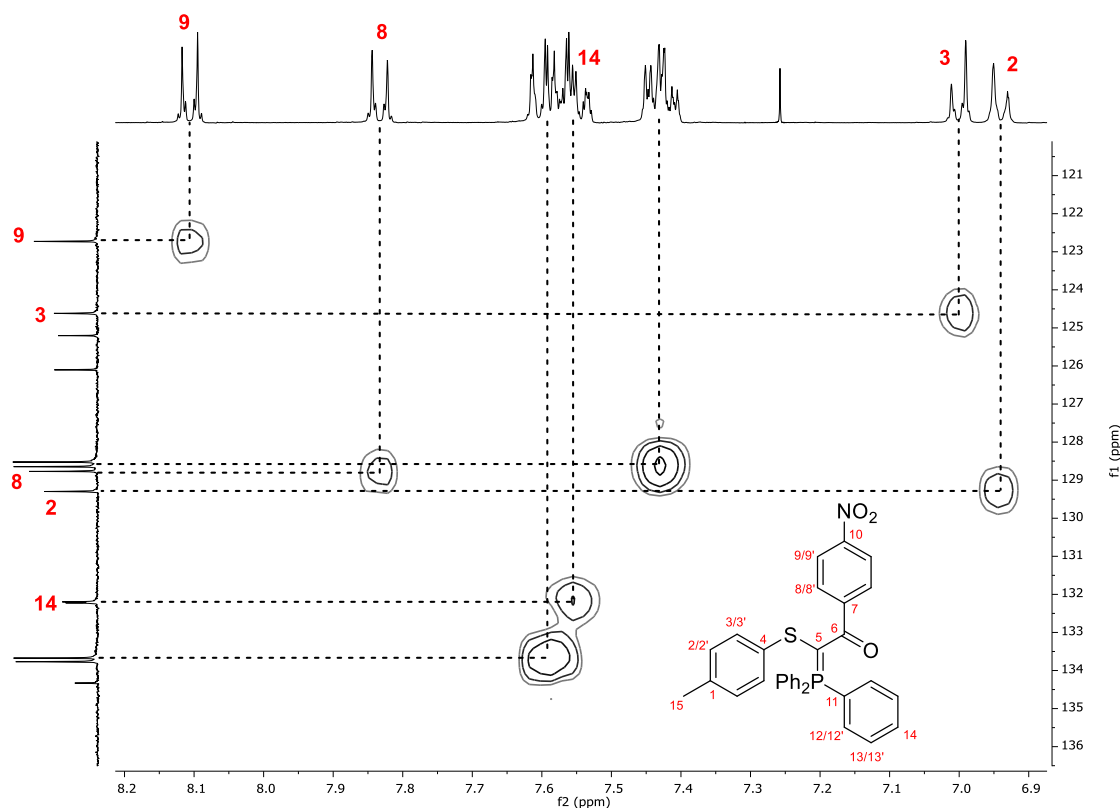


Fonte: O autor.

Ao observar os sinais presentes na Figura 14 é possível assinalar 3 sinais característicos de carbonos, como o sinal do carbono C15 em 20,8 ppm, o sinal do carbono C6 em 190,3 ppm, na forma de duplete devido à existência de um acoplamento entre o átomo de carbono e fósforo com $J = 15,1$ Hz. O outro sinal que pôde ser atribuído foi o do carbono C5, em 59,0 ppm na forma de duplete com $J_{\text{C-P}} = 99,9$ Hz. O carbono C5 é o que deve apresentar um dos maiores valores de J devido à menor distância entre o átomo de carbono e o átomo de fósforo.

Para atribuição dos outros sinais dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foi necessário a realização de experimentos de RMN 2D. Desse modo, foram realizados experimentos de gHSQC (Figura 15) e gHMBC (Figura 16).

Figura 15 – Espectro de RMN de gHSQC ^1H - ^{13}C (9,4 T, CDCl_3) da FAE **11d**.



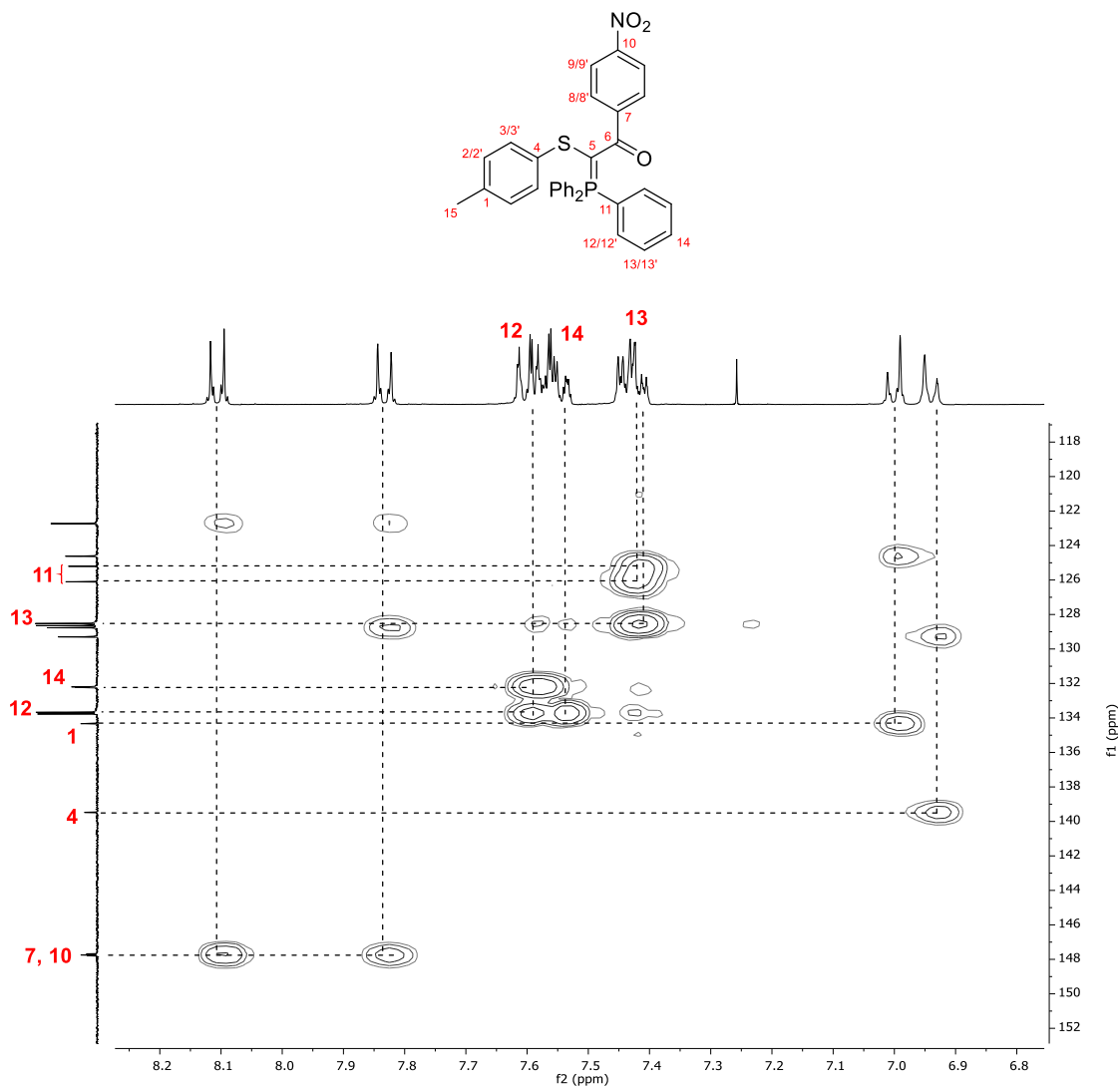
Fonte: O autor.

A partir dos dados presentes na Figura 15, foi possível determinar os hidrogênios dos sistemas *para*-substituídos e facilmente determinou-se os respectivos sinais dos carbonos. O hidrogênio H9 apresenta relação direta com o carbono C9 em 122,7 ppm. Os carbonos C2, C3 e C8 aparecem em 129,3, 124,6 e 128,8 ppm, respectivamente.

Tendo atribuído os sinais característicos dos anéis aromáticos *para*-substituídos, partiu-se para a atribuição dos sinais dos hidrogênios e dos carbonos da PPh_3 . A atribuição foi feita baseando-se na análise do espectro de RMN 2D gHMBC (Figura 16) onde foi possível evidenciar a interação a 3 ligações entre os hidrogênios H14 e o carbono C12, bem como a interação entre H13 e C11, bem como H13 com C13'. Sendo assim, os carbonos C12, C13 e C14 apresentaram deslocamentos químicos de 133,7 ($J_{\text{C-P}} = 9,5$ Hz), 128,6 ($J_{\text{C-P}} = 12,2$ Hz) e 132,2 ($J_{\text{C-P}} = 2,8$ Hz), respectivamente. Os respectivos hidrogênios H12 e H4 apresentaram-se na forma de multipeto com integração de 9 hidrogênios e o H13 apresentou sinal na forma de triplo dupeto, com integração 6H, e $J_{\text{H-P}} = 3,2$ Hz e $J_{\text{H-H}} = 7,8$ Hz.

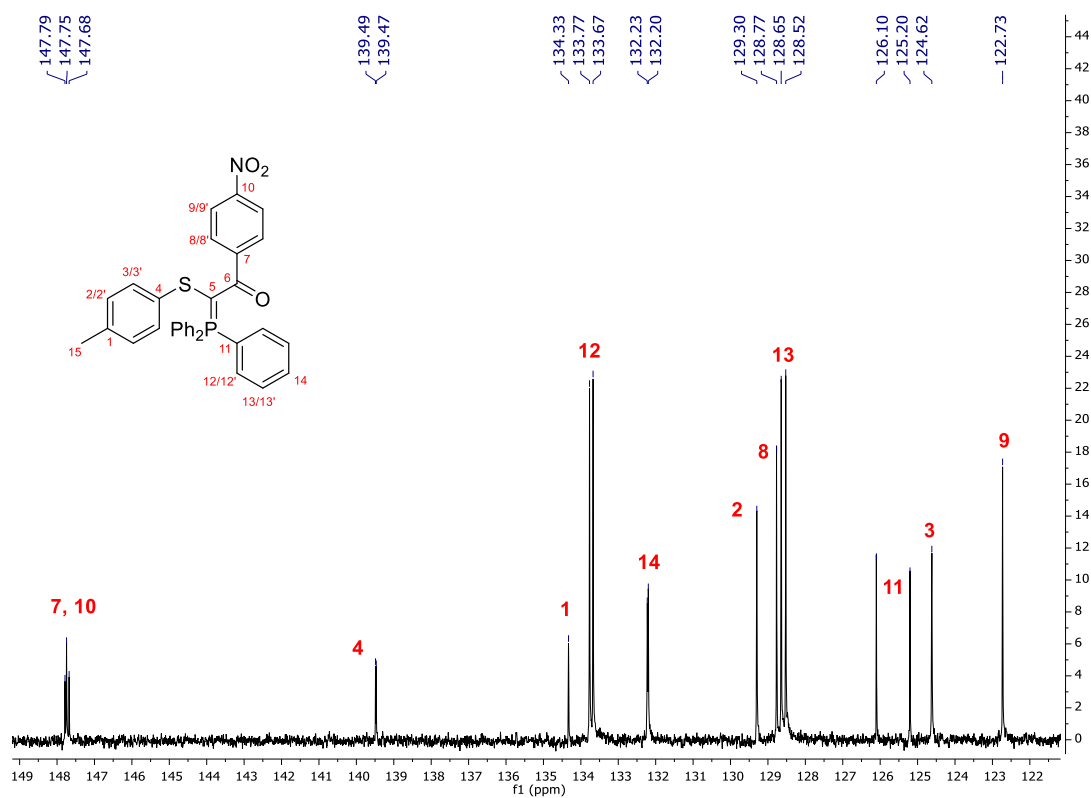
Após analisar todos os espectros de RMN foi possível atribuir todos os sinais de hidrogênio e carbono do composto **11d** (Figura 17). Adicionalmente, na Figura 18 é possível identificar o sinal do RMN de ^{31}P em 26,3 ppm.

Figura 16 – Espectro de RMN de gHMQC ^1H - ^{13}C (9,4 T, CDCl_3) da FAE **11d**.



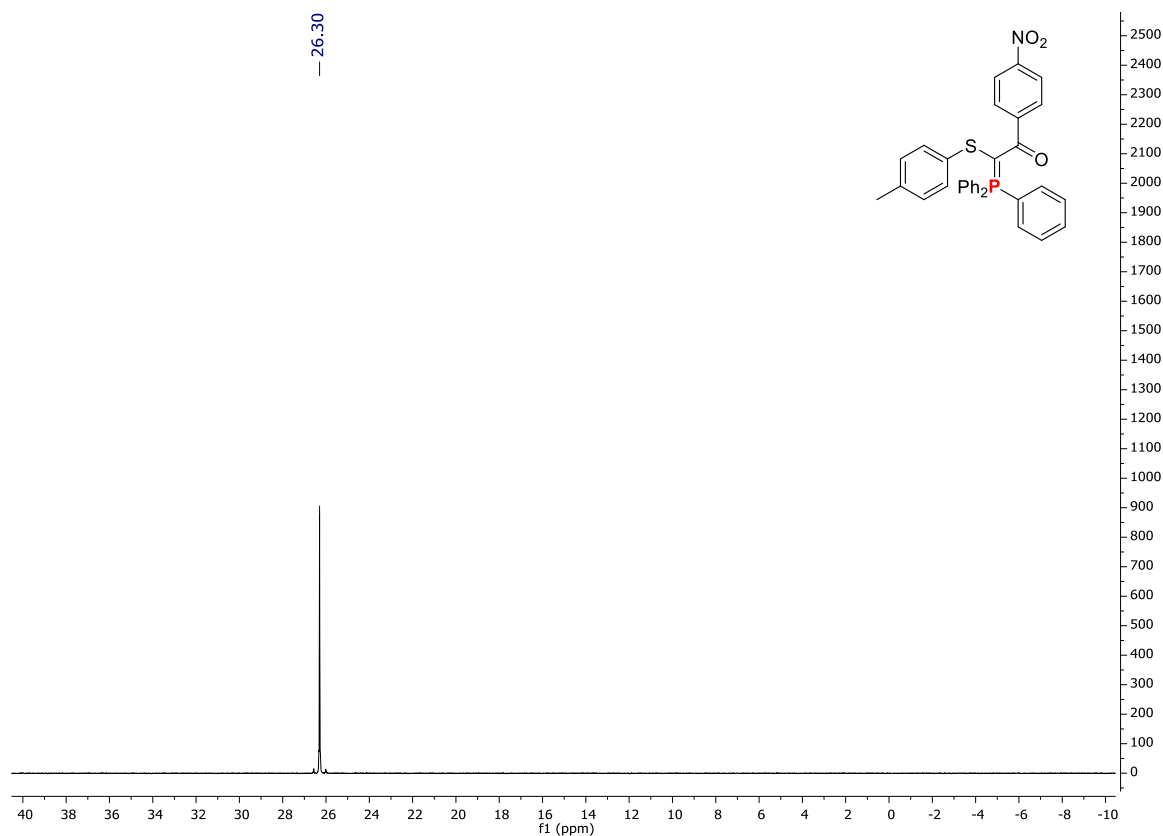
Fonte: O autor.

Figura 17 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da FAE **11d**.



Fonte: O autor.

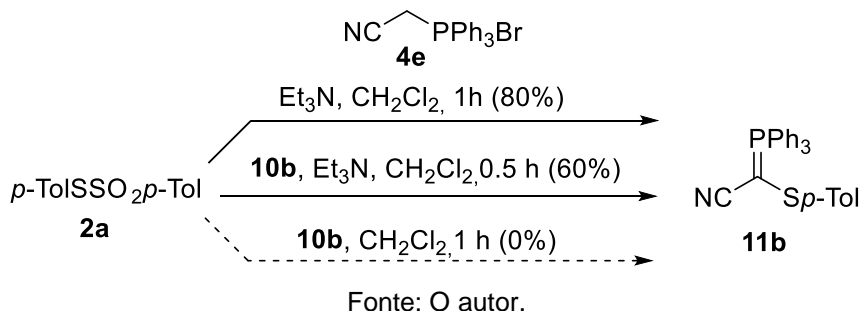
Figura 18 – Espectro de RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) da FAE **11d**.



Fonte: O autor.

Com o intuito de entender um pouco melhor o funcionamento da reação em estudo, foram realizados alguns experimentos controle, conforme evidenciado no Esquema 30.

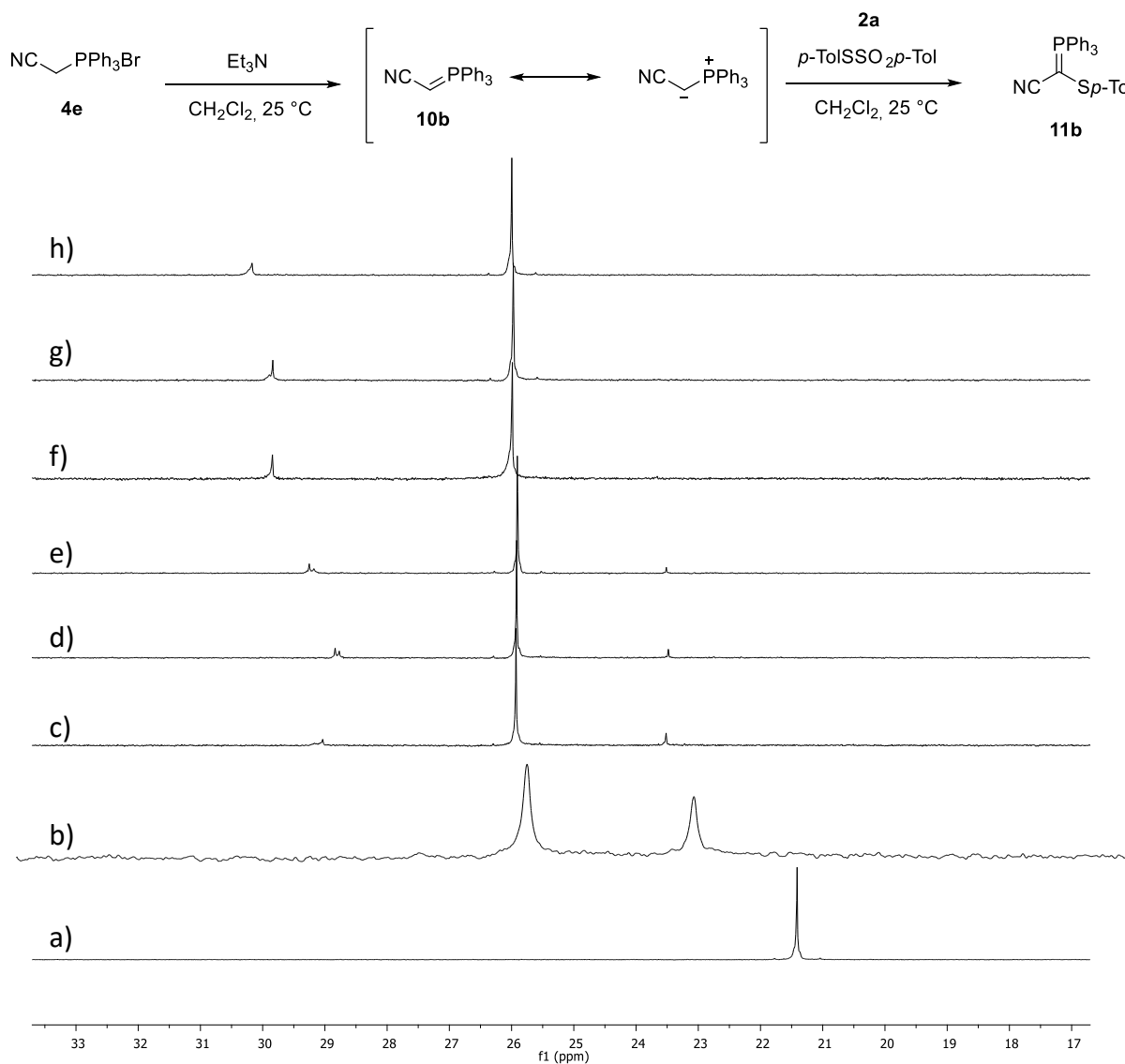
Esquema 30 – Experimentos controle realizados para obtenção da FAE **11b**.



O primeiro e segundo ensaios evidenciaram que a reação entre o reagente de fósforo, seja ele na forma de ileno ou de sal, e o tiosulfonato **2a** levaram ao produto de interesse, a fosforana **11b**. Há uma diferença no tempo reacional e no rendimento obtido, uma vez que o ensaio 1 levou à fosforana **11b** após 1 hora de reação e em 80% de rendimento. Por outro lado, no ensaio 2, a fosforana **11b** foi obtida após 30 minutos de reação e em um rendimento de 60%. Diferentemente dos resultados obtidos anteriormente, quando o ileno comercial foi utilizado sem a presença da base, não foi possível observar consumo total do tiosulfonato **2a** mesmo após 24 horas. Dessa forma, não importa qual a forma usada do composto de fósforo, seja o ileno de fósforo ou o sal de fosfônio, a presença da base é fundamental para que a reação ocorra.

Com o objetivo de propor um mecanismo e de entender melhor como a reação procede, foi realizado um experimento de acompanhamento reacional por RMN de ^{31}P . Os espectros obtidos estão evidenciados na Figura 19.

Figura 19 – Espectros de RMN de ^{31}P (121 MHz, CH_2Cl_2) da reação para síntese do sulfeto 5e com a) mistura do sal 4f com o tiosulfonato 2a, b) no momento da adição da Et_3N , c) 10 minutos de reação, d) 20 minutos de reação, e) 40 minutos de reação, f) 60 minutos de reação, g) 70 minutos de reação, h) 80 minutos de reação.

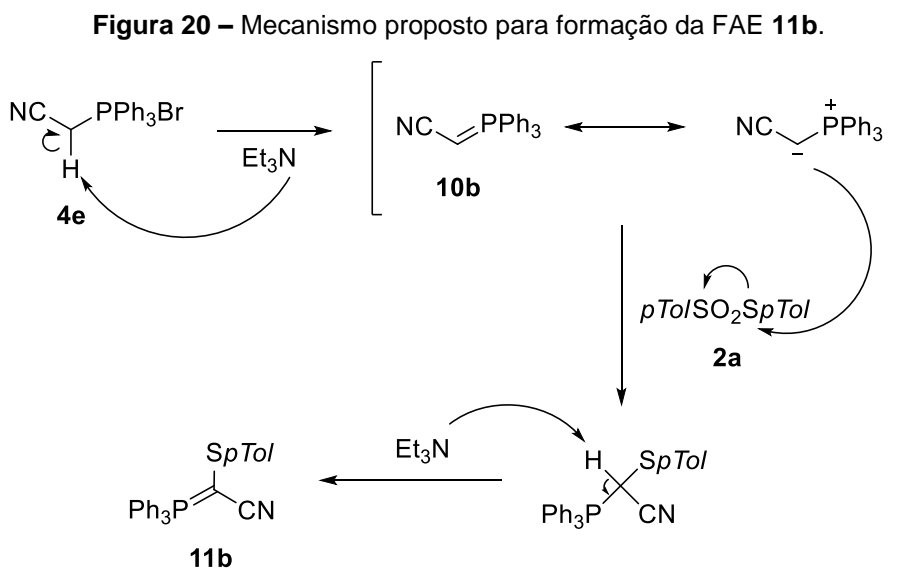


Fonte: O autor

Na Figura 19(a) pode ser observado o deslocamento químico referente ao sal de fosfônio **4e** em 21,5 ppm. Uma mudança drástica pode ser observada após a adição da Et_3N , onde ocorreu o desaparecimento do sinal correspondente ao sal de fosfônio **4e** e o aparecimento de dois novos sinais em 23,23 ppm, atribuído a fosforana/ileno **10b** e um novo sinal em aproximadamente 26 ppm, possivelmente correspondente a um subproduto gerado na reação [Figura 19(b)]. Após 10 minutos de reação, pode-se observar o aparecimento de um sinal em 29,04 ppm, indicando a presença de outra espécie contendo átomo de fósforo [Figura 19(c)]. Após 60

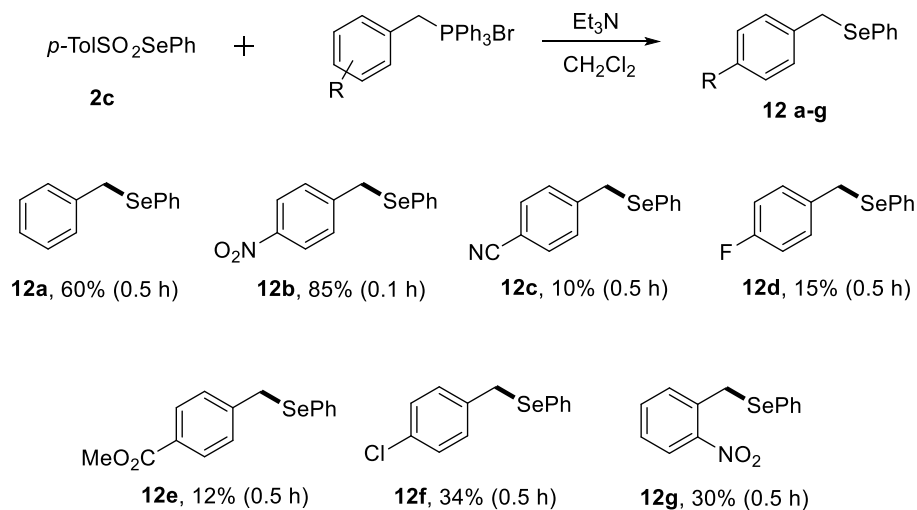
minutos de reação não é possível verificar a presença de **10b** indicando o término da reação [Figura 19(f)]. Esse fato foi confirmado a partir da análise por CCD onde não foi possível evidenciar a presença do tiosulfonato **2a**, indicando que a reação havia sido finalizada.

Dessa forma, foi possível propor o mecanismo para formação das FAE (Figura 20). Inicialmente, ocorre a desprotonação do hidrogênio ácido do sal de fosfônio **4e** pela Et_3N , formando o ílideo de fósforo **10b** correspondente. O ílideo de fósforo **10b** age como nucleófilo ao atacar o tiosulfonato, liberando o grupo tosila ($p\text{-TolSO}_2^-$) como grupo de saída. A função da base é essencial na próxima etapa, que compreende a desprotonação do hidrogênio ácido, formando a FAE **11b** de interesse.



Fonte: O autor.

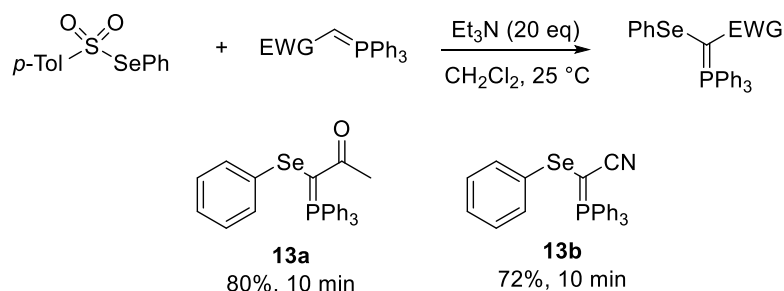
Após a síntese, purificação e caracterização dos sulfetos e tiofosforanas obtidos, decidiu-se expandir o número de exemplos sintetizados através da troca do tiosulfonato pelo selenossulfonato **2c**. As mesmas condições utilizadas para síntese dos sulfetos foram então aplicadas para síntese dos selenetos e seleno-fosforanas (Esquema 31).

Esquema 31 – Síntese dos selenetos 12a-g.

Fonte: O autor.

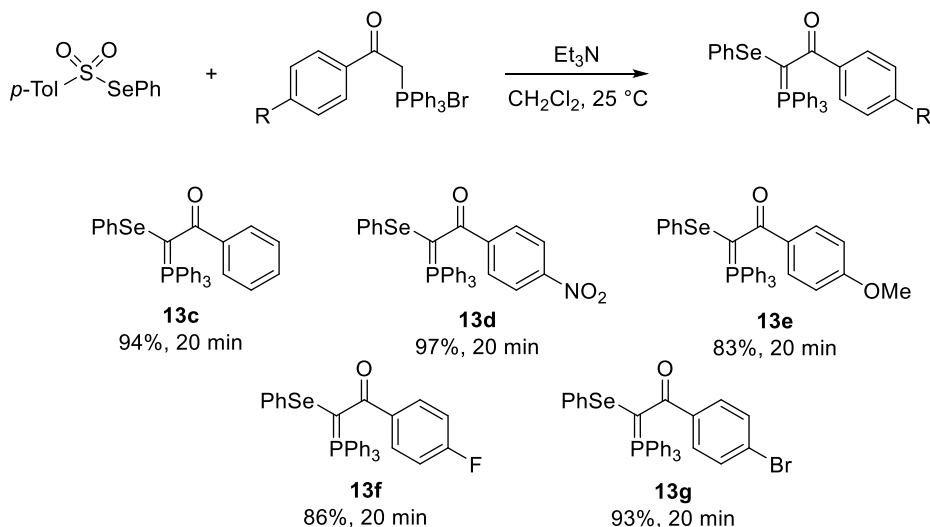
Assim como na obtenção dos sulfetos, a reação com o selenossulfonato **2c** gerou os respectivos selenetos, apenas quando grupos retiradores de elétrons estavam ligados ao anel aromático. Diferentemente do exposto no Esquema 26, os selenetos apresentaram rendimentos inferiores aos sulfetos e supõe-se que esse fato se deva à maior reatividade do selenossulfonato **2c**, de maneira que houve uma maior formação do subproduto formado, o respectivo disseleneto. Foi possível ainda observar que ao colocar o selenossulfonato **2c** na presença de trietilamina houve a conversão completa do mesmo ao disseleneto.

Após aplicação dos sais de fosfônio benzílicos com grupos retiradores, realizou-se a mesma reação com ilenos de fósforo estabilizados obtidos comercialmente (Esquema 32). Como é possível observar no Esquema 32, as FAE ou seleno-fosforanas foram obtidas em tempos reacionais muito curtos, de aproximadamente 10 minutos, e em rendimentos moderados. Tendo obtido as seleno-fosforanas ao utilizar os ilenos obtidos comercialmente, aplicou-se as mesmas condições aos sais de fosfônio estabilizados sintetizados anteriormente (Esquema 33).

Esquema 32 – Síntese das seleno-fosforanas 13a-b.

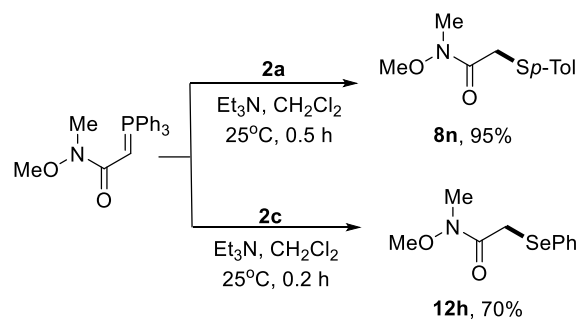
Fonte: O autor.

Os resultados obtidos no Esquema 33 são condizentes com os resultados observados com os compostos de enxofre, de maneira que as seleno-fosforanas foram obtidas com curtos tempos reacionais, *ca* 20 minutos, e em rendimentos excelentes.

Esquema 33 – Síntese das seleno-fosforanas 13c-g.

Fonte: O autor.

Enquanto os experimentos estavam sendo realizados, um ensaio em específico chamou atenção. Quando a fosforana comercial contendo a amida de Weinreb foi utilizada, uma nova fosforana não foi obtida, sendo obtido o respectivo sulfeto ou seleneto (Esquema 34). Essa diferença pode ser atribuída ao pKa do hidrogênio ácido vizinho ao átomo de fósforo ser maior do que o pKa dos íldeos de fósforo estabilizados anteriormente utilizados, tornando o pKa da amida de Weinreb mais próximo do pKa dos sais de fosfônio benzílicos contendo grupos retiradores.

Esquema 34 – Síntese do sulfeto e seleneto derivado da amida de Weinreb.

Fonte: O autor.

5 CONCLUSÕES

Foi desenvolvida uma nova metodologia para a preparação de calcogenetos não-simétricos a partir da utilização de calcogenossulfonatos e sais de fosfônio ou ilenos de fósforo. A partir do estudo das melhores condições reacionais para promover a reação, foi observado, dentre as condições testadas, que o uso de trietilamina como base e diclorometano como solvente levou aos melhores rendimentos.

A metodologia desenvolvida se mostrou promissora quando sais de fosfônio semi-estabilizados contendo grupos retiradores no anel aromático, levando aos respectivos calcogenetos com rendimentos que variaram de 10 a 95%, totalizando 19 exemplos. A utilização de sais de fosfônio não estabilizados não levou aos produtos desejados, mesmo quando condições anidras e bases fortes foram empregadas na reação.

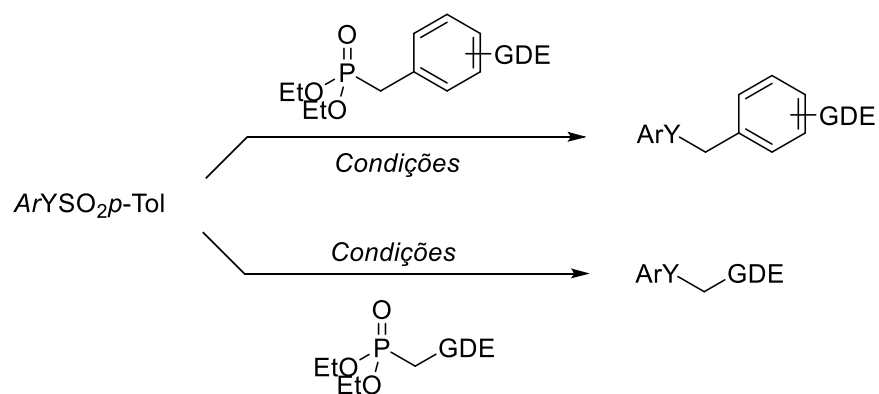
Quando sais de fosfônio/fosforanas estabilizados foram utilizados, foi possível observar a formação de novas fosforanas, as fosforanas altamente estabilizadas. Foram obtidas 14 fosforanas em rendimentos que variaram de 60 a 97%.

Foi possível observar uma relação entre o pKa do hidrogênio ácido do ílideo de fósforo e o produto formado.

O estudo da reação através de RMN de ^{31}P indicou que quando sais de fosfônio foram utilizados, a reação procedeu através da formação in situ do ileno de fósforo correspondente seguido da reação de substituição para levar ao calcogeneto ou FAE desejada. Os resultados dos experimentos controle indicaram que a presença da base é fundamental para o andamento da reação.

6 PERSPECTIVAS

Tendo em vista que a metodologia desenvolvida não funcionou quando íldeos de fósforo não estabilizados foram utilizados, propõe-se o preparo de fosfonatos contendo grupos doadores e/ou alifáticos e a posterior reação dos mesmos com calcogenossulfonatos.



REFERÊNCIAS

- ARMAREGO, Wilfred L F. Chapter 4 - Purification of Inorganic and Metal-Organic Chemicals. In: ARMAREGO, WILFRED L F B T - PURIFICATION OF LABORATORY CHEMICALS (EIGHTH EDITION) (Org.). . [S.l.]: Butterworth-Heinemann, 2017. p. 635–770. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128054574500045>>.
- BAKER, Alastair *et al.* Flow Alkylation of Thiols, Phenols, and Amines Using a Heterogenous Base in a Packed-Bed Reactor. *Journal of Flow Chemistry*, v. 5, n. 2, p. 65–68, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1556/1846.2015.00009>>.
- BARRAGAN, Enrique; BUGARIN, Alejandro. π -Conjugated Triazenes: Intermediates That Undergo Oxidation and Substitution Reactions. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 82, n. 3, p. 1499–1506, 3 fev. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02705>>.
- BORGES, Lysandro P *et al.* Protective effect of diphenyl diselenide on acute liver damage induced by 2-nitropropane in rats. *Toxicology*, v. 210, n. 1, p. 1–8, 2005. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X05000181>>.
- BRAGA, ANTONIO L.; COMASSETO, JOÃO V.; PETRAGNANI, Nicola.; An Intramolecular Wittig Reaction Leading to Protected Terminal Acetylenes. *Synthesis*, n. 3, p. 240–243, 1984. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-1984-30789>>.
- BYRNE, Peter A; GILHEANY, Declan G. The modern interpretation of the Wittig reaction mechanism. *Chemical Society Reviews*, v. 42, n. 16, p. 6670–6696, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C3CS60105F>>.
- CHEN, Qiurong *et al.* A highly efficient heterogeneous ruthenium(III)-catalyzed reaction of diaryl diselenides with alkyl halides leading to unsymmetrical diorganyl selenides. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 840, p. 38–46, 2017. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022328X17302310>>.
- COHEN, Richard J.; FOX, Daniel L.; SALVATORE, Ralph Nicholas. A novel and highly efficient synthetic route to unsymmetrical organoselenides using cesium bases. *Journal of Organic Chemistry*, v. 69, n. 12, p. 4265–4268, 2004.
- FANG, Yi *et al.* Nickel-catalyzed reductive thiolation and selenylation of unactivated alkyl bromides. *Nature Communications*, v. 9, n. 1, p. 2240, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41467-018-04646-2>>.
- FIROUZABADI, Habib; IRANPOOR, Nasser; JAFARPOUR, Maasoumeh. ZrCl₄ dispersed on dry silica gel provides a useful reagent for S-alkylation of thiols with alcohols under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*, v. 47, n. 1, p. 93–97, 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403905023932>>.
- FUJISAWA, Tamotsu; KOJIMA, Eiji; SATO, Toshio. (2S,3S)-1-Phenylthio-2,3-butanediol. A Useful Chiral Building Block for a Simple Syntheses of (4R,5S)-5-Hydroxyhexan-4-olide and (4R,5S)-

5-Hydroxy-2-hexen-4-olide. *Chemistry Letters*, v. 16, n. 11, p. 2227–2228, 5 nov. 1987. Disponível em: <<https://doi.org/10.1246/cl.1987.2227>>.

GUAN, Yong; TOWNSEND, Steven D. Metal-free synthesis of unsymmetrical organoselenides and selenoglycosides. *Organic Letters*, v. 19, n. 19, p. 5252–5255, 2017.

HAN, Jianlin *et al.* Chiral sulfoxides: advances in asymmetric synthesis and problems with the accurate determination of the stereochemical outcome. *Chemical Society Reviews*, v. 47, n. 4, p. 1307–1350, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C6CS00703A>>.

HIGUCHI, Hiroyuki *et al.* NEW SYNTHETIC METHOD OF [2.2]PARACYCLOPHANE, BENZOCYCLOBUTENE, AND LEPIDOPTERENE: PYROLYSIS OF ARYLMETHYL PHENYL SELENIDES. *Chemistry Letters*, v. 10, n. 5, p. 627–630, 5 maio 1981. Disponível em: <<https://doi.org/10.1246/cl.1981.627>>.

JAISHANKAR, Monisha *et al.* Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdisciplinary toxicology*, v. 7, n. 2, p. 60–72, jun. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26109881>>.

KAGAN, H B; REBIERE, F. Some Routes to Chiral Sulfoxides with Very High Enantiomeric Excesses. *Synlett*, v. 1990, n. 11, p. 643–650, 1990.

KOLODIAZHNYI, Oleg. *Phosphorus Ylides: Chemistry and Application in Organic Synthesis*. Weinheim; New York; Chichester; Brisbane; Singapore; Toronto: Wiley Online Books, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/9783527613908.ch01>>. (Wiley Online Books).

LACOMBE, Sylvie. Oxysulfur compounds derived from disulfides: Stability and reactivity. *Reviews on Heteroatom Chemistry*, v. 21, p. 1–41, 1 jan. 1999.

LEWIS, Richard J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. *John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey*. 11. ed. New Jersey: [s.n.], 2004. p. 3024.

LI, Fuhai *et al.* Transition metal-free coupling reactions of benzylic trimethylammonium salts with di(hetero)aryl disulfides and diselenides. *Chemical Communications*, v. 56, n. 85, p. 13029–13032, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/D0CC05633B>>.

LIU, Qiang *et al.* Photoinduced Intermolecular [4+2] Cycloaddition Reaction for Construction of Benzobicyclo[2.2.2]octane Skeletons. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 82, n. 3, p. 1389–1402, 3 fev. 2017. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.6b02547>>. Acesso em: 10 out. 2018.

MUNDAY, Rex. Toxicity of thiols and disulphides: Involvement of free-radical species. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 7, n. 6, p. 659–673, 1989. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0891584989901470>>.

NARAYANAPERUMAL, Senthil *et al.* Zn in ionic liquid: an efficient reaction media for the synthesis of diorganyl chalcogenides and chalcogenoesters. *Tetrahedron*, v. 67, n. 25, p. 4723–4730, 2011a. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402011005102>>.

NARAYANAPERUMAL, Senthil *et al.* Zn in ionic liquid: An efficient reaction media for the synthesis of diorganyl chalcogenides and chalcogenoesters. *Tetrahedron*, v. 67, n. 25, p. 4723–4730, 2011b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2011.04.018>>.

NOGUEIRA, C. W. *et al.* Anti-inflammatory and antinociceptive activity of diphenyl diselenide.

Inflammation Research, v. 52, n. 2, p. 56–63, 2003.

NOGUEIRA, C W *et al.* Investigations into the potential neurotoxicity induced by diselenides in mice and rats. *Toxicology*, v. 183, n. 1, p. 29–37, 2003. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X02004237>>.

NOGUEIRA, Cristina W.; ZENI, Gilson; ROCHA, João B.T. Organoselenium and organotellurium compounds: Toxicology and pharmacology. *Chemical Reviews*, v. 104, n. 12, p. 6255–6285, 2004.

PANDEY, Ganesh; TIWARI, Sandip Kumar; SINGH, Bhawana. α -Alkylation of tertiary amines by C(sp³)–C(sp³) cross-coupling under redox neutral photocatalysis. *Tetrahedron Letters*, v. 57, n. 40, p. 4480–4483, 2016. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403916311005>>.

RAGHAVAN, Sadagopan; KRISHNAIAH, V; SRIDHAR, B. Asymmetric Synthesis of the Potent HIV-Protease Inhibitor, Nelfinavir. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 75, n. 2, p. 498–501, 15 jan. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jo902048t>>.

RANU, Brindaban C; MANDAL, Tanmay. Indium(I) Iodide-Promoted Cleavage of Diaryl Diselenides and Disulfides and Subsequent Condensation with Alkyl or Acyl Halides. One-Pot Efficient Synthesis of Diorganyl Selenides, Sulfides, Selenoesters, and Thioesters. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 69, n. 17, p. 5793–5795, 1 ago. 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jo0493727>>.

ROSTAMI, Abed; ROSTAMI, Amin; GHADERI, Arash. Copper-Catalyzed Thioetherification Reactions of Alkyl Halides, Triphenyltin Chloride, and Arylboronic Acids with Nitroarenes in the Presence of Sulfur Sources. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 80, n. 17, p. 8694–8704, 4 set. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01248>>.

SANTONI, Gabriella *et al.* Stereoselective Control by Face-to-Face Versus Edge-to-Face Aromatic Interactions: The Case of C₃-TiIV Amino Trialkolate Sulfoxidation Catalysts. *Chemistry – A European Journal*, v. 16, n. 2, p. 645–654, 11 jan. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/chem.200902072>>.

STILL, W Clark; KAHN, Michael; MITRA, Abhijit. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 43, n. 14, p. 2923–2925, 1 jul. 1978. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jo00408a041>>.

TCHOUNWOU, Paul B *et al.* Heavy metal toxicity and the environment. *EXS*, v. 101, p. 133–164, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22945569>>.

TEMPERINI, Andrea; SICILIANO, Carlo. O-(tert-butyl) Se-phenyl selenocarbonate: A convenient, bench-stable and metal-free precursor of benzeneselenol. *Tetrahedron*, v. 76, n. 27, p. 131311, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131311>>.

THOMAS, Anns Maria *et al.* Exploration of the mechanism and scope of the CuI/DABCO catalysed CS coupling reaction. *Polyhedron*, v. 176, p. 114269, 2020. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277538719307144>>.

TRANQUILINO, Arisson *et al.* Non-expensive, open-flask and selective catalytic systems for the synthesis of sulfinate esters and thiosulfonates. *Tetrahedron Letters*, v. 58, n. 13, p. 1265–1268,

29 mar. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403917302022>>. Acesso em: 28 mar. 2019.

TURGIS, R *et al.* Ketone functionalized task specific ionic liquids for selective tantalum extraction. *Separation and Purification Technology*, v. 196, p. 174–182, 2018. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383586617311152>>.

UMEDA, Rui; MIYAKE, Satoshi; NISHIYAMA, Yutaka. Synthesis of Dibenzo[*a,h*]anthracenes by Pd-Catalyzed Intramolecular Double-cyclization of (*Z,Z*)-*p*-Styrylstilbenes. *Chemistry Letters*, v. 41, n. 3, p. 215–217, 5 mar. 2012. Disponível em: <<http://www.journal.csj.jp/doi/10.1246/cl.2012.215>>. Acesso em: 10 out. 2018.

VARGAS, David *et al.* The Chemistry of Confertiflorin and the Molecular Structure of Confertiflorin and Allodesacetylconfertiflorin, Two Molluscicidal Sesquiterpene Lactones. *Journal of Natural Products*, v. 49, n. 1, p. 133–138, 1 jan. 1986. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/np50043a017>>.

VEDEJS, EDWIN. The 1979 Nobel Prize for Chemistry. *Science*, v. 207, n. 4426, p. 42 LP – 44, 4 jan. 1980. Disponível em: <<http://science.sciencemag.org/content/207/4426/42.abstract>>.

WANG, Li *et al.* A novel synthesis of α -arylselenophosphoranes. *Organic Preparations and Procedures International*, v. 27, n. 2, p. 213–216, 1995.

WITTIG, Georg; GEISLER, Georg. Zur Reaktionsweise des Pentaphenyl-phosphors und einiger Derivate. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, v. 580, n. 1, p. 44–57, 7 nov. 1953. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jlac.19535800107>>.

YANG, Yaqi *et al.* Efficient dehydrative alkylation of thiols with alcohols catalyzed by alkyl halides. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 15, n. 45, p. 9638–9642, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C7OB02461D>>.

YOSHIDA, Suguru *et al.* A mild and facile synthesis of aryl and alkenyl sulfides via copper-catalyzed deborylthiolation of organoborons with thiosulfonates. *Chemical Communications*, v. 51, n. 93, p. 16613–16616, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C5CC07463K>>.

ZHANG, Xian Man; BORDWELL, Frederick G. Equilibrium Acidities and Homolytic Bond Dissociation Energies of the Acidic Carbon-Hydrogen Bonds in P-Substituted Triphenylphosphonium Cations. *Journal of the American Chemical Society*, v. 116, n. 3, p. 968–972, 1994.

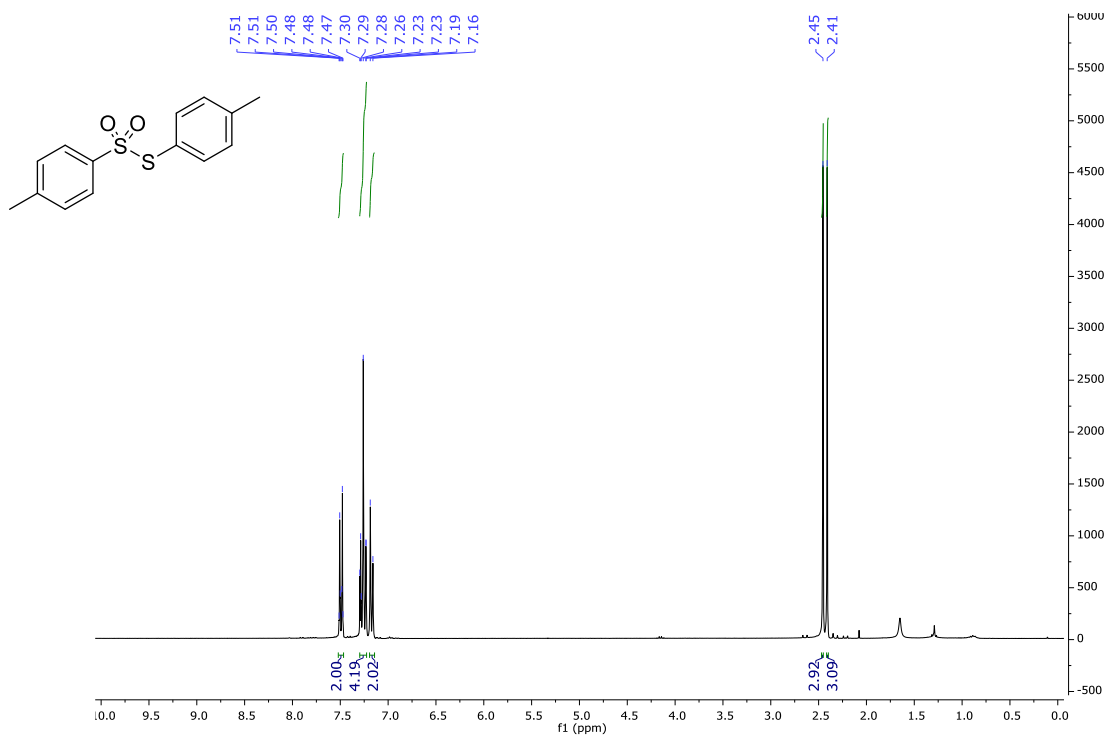
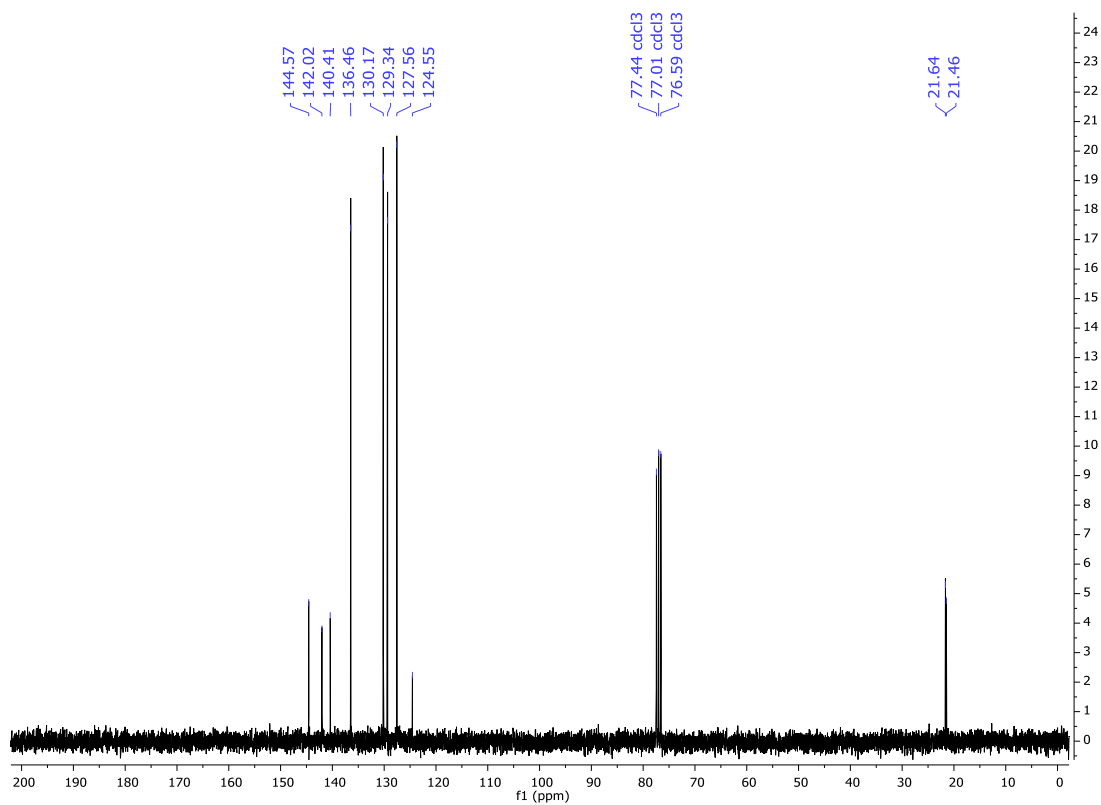
ZHANG, Xian Man; FRY, Albert J.; BORDWELL, Frederick G. Equilibrium acidities and homolytic bond dissociation enthalpies of the acidic C-H bonds in P-(para-substituted benzyl)triphenylphosphonium cations and related cations. *Journal of Organic Chemistry*, v. 61, n. 12, p. 4101–4106, 1996.

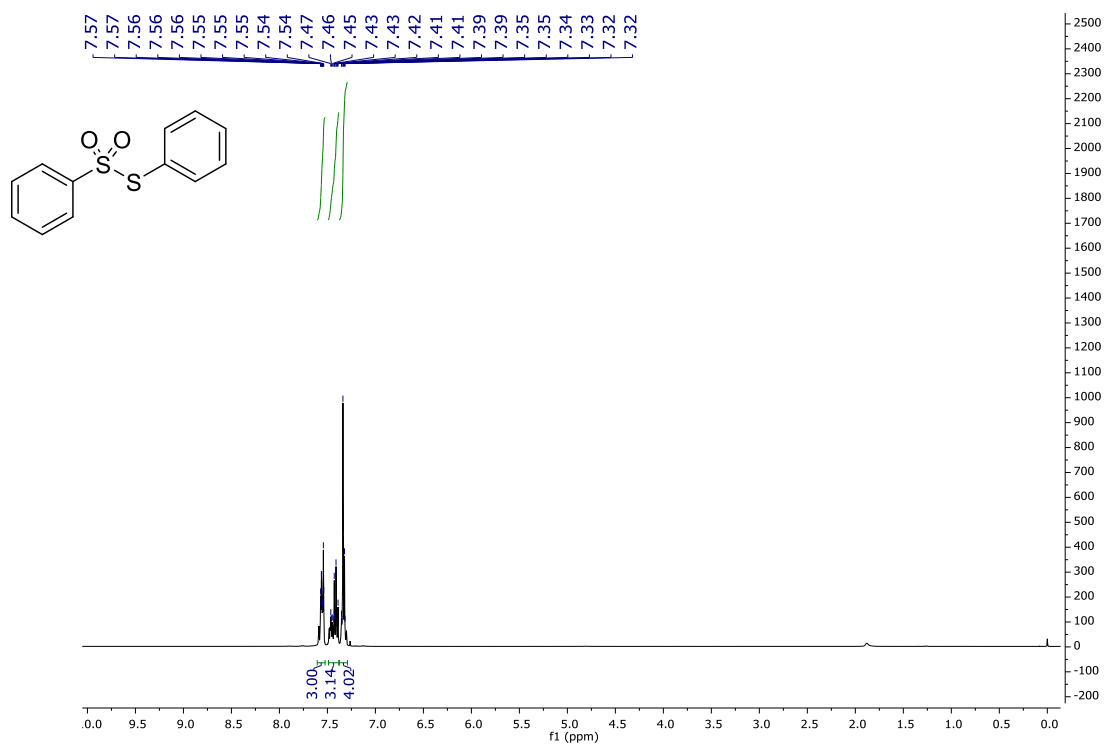
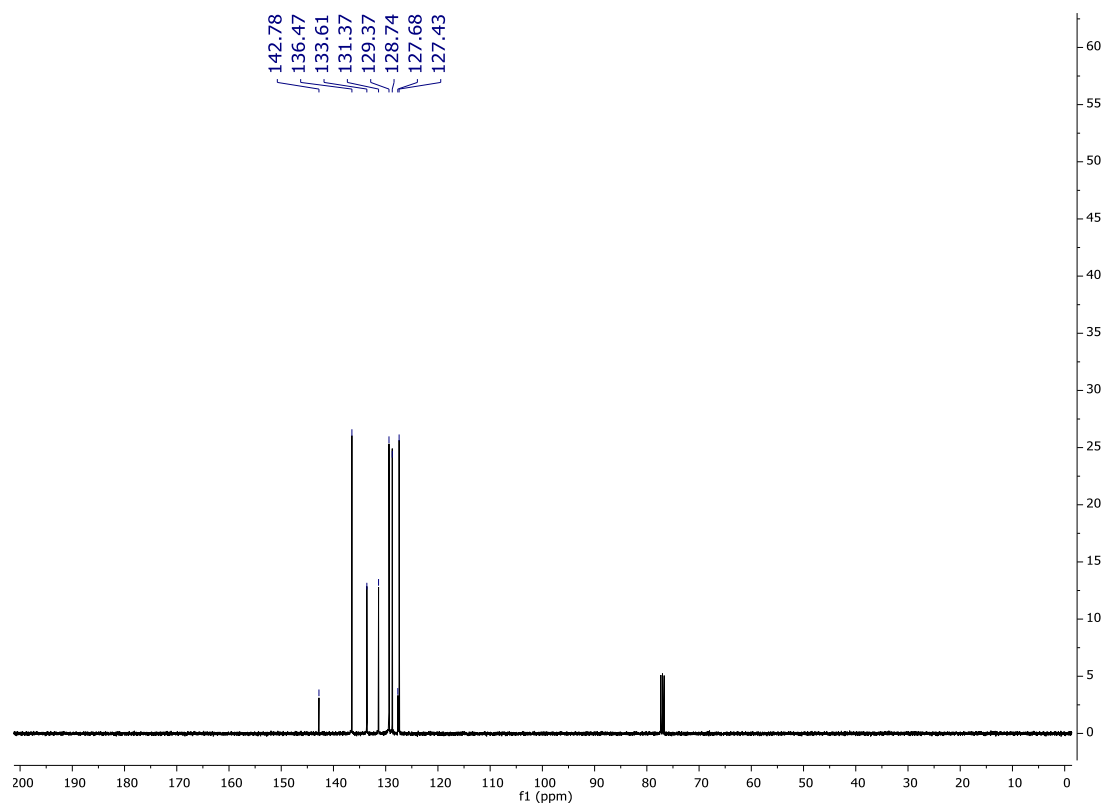
ZHANG, Yonghong *et al.* Sulfide synthesis through copper-catalyzed C–S bond formation under biomolecule-compatible conditions. *Chemical Communications*, v. 51, n. 5, p. 941–944, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C4CC08367A>>.

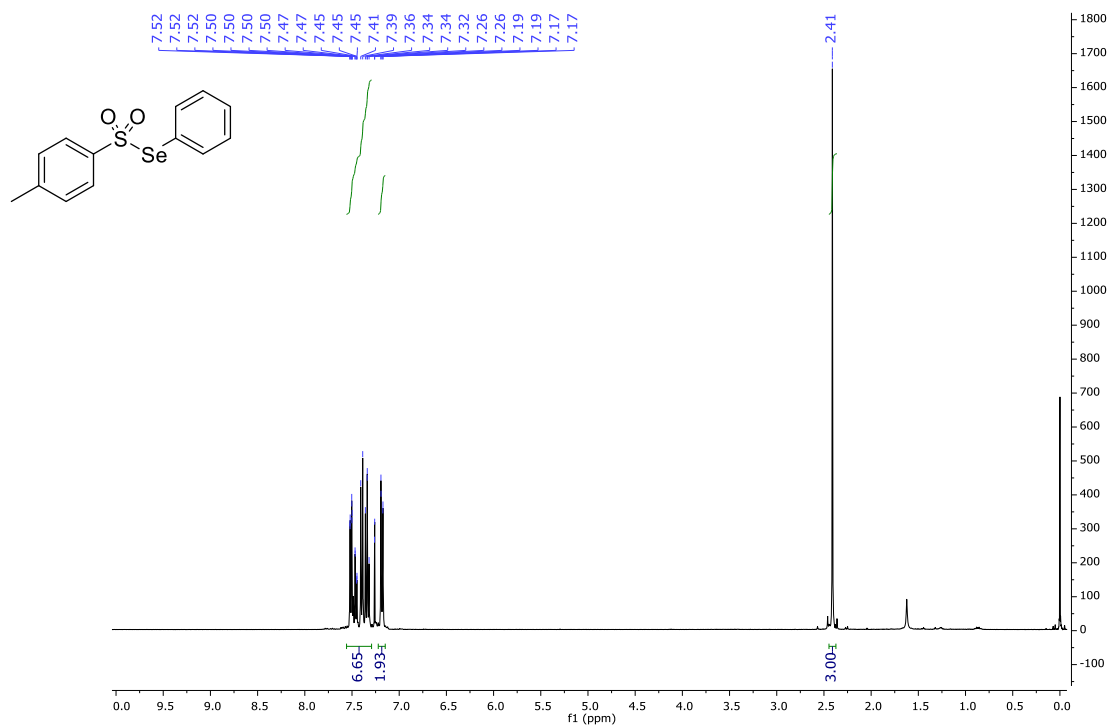
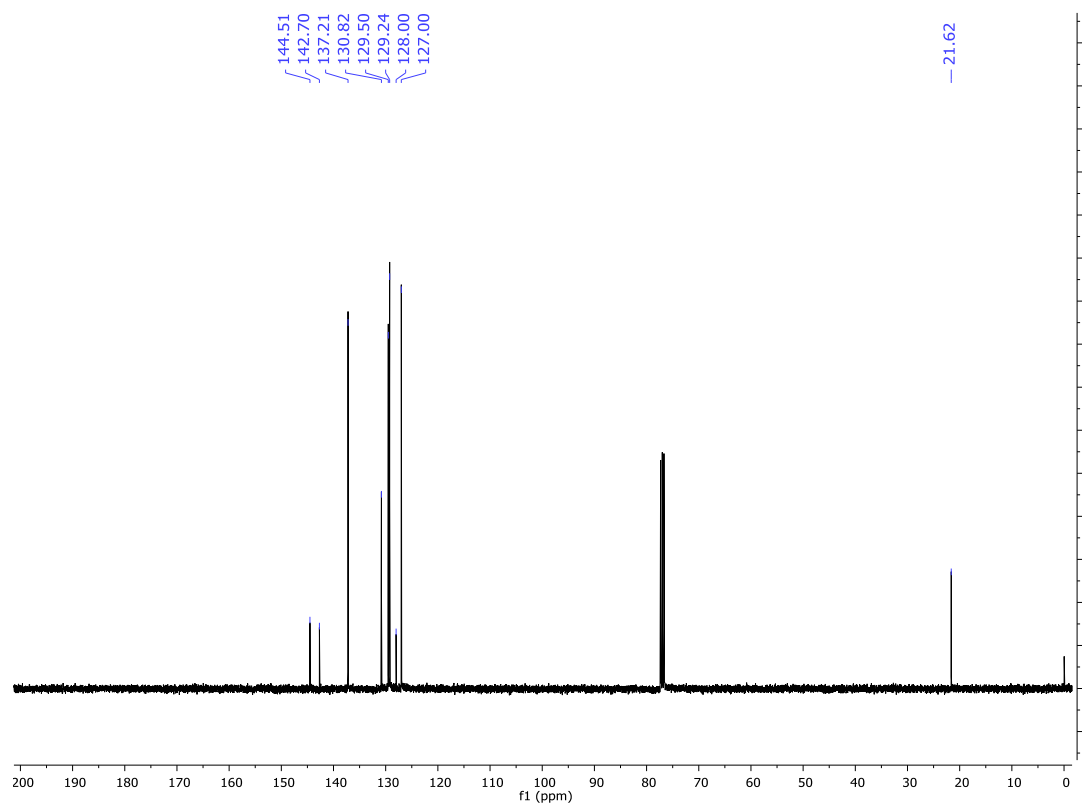
ZHDANKIN, Viktor V. *et al.* Preparation, structure, and chemistry of phosphorane-derived phenyliodonium sulfonates. *Tetrahedron Letters*, v. 43, n. 13, p. 2359–2361, 2002.

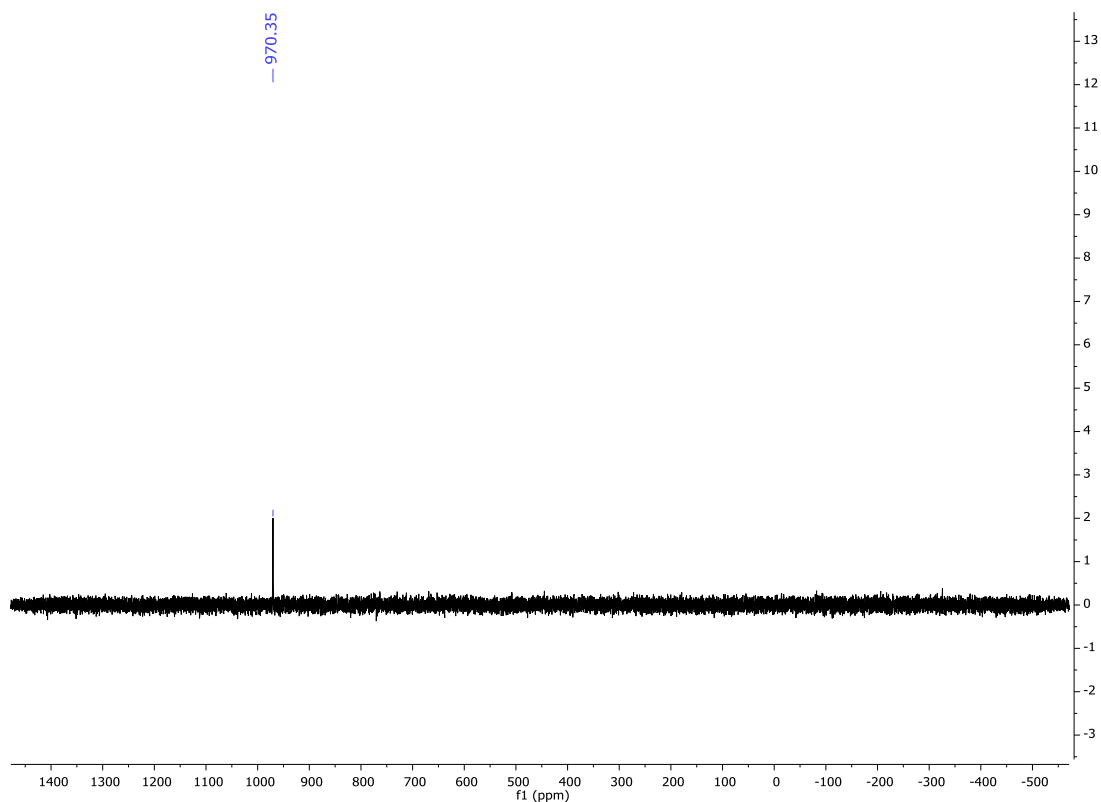
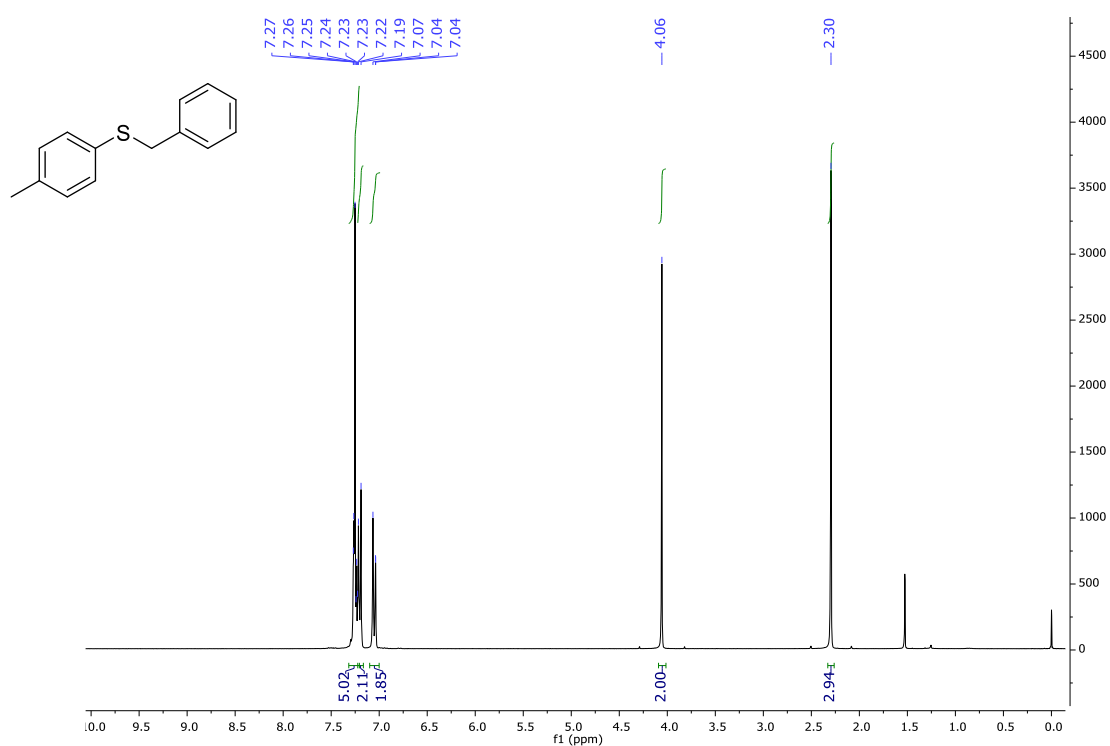
ZHDANKIN, Viktor V. *et al.* Preparation and chemistry of phosphoranyl-derived iodanes. *Journal of Organic Chemistry*, v. 68, n. 3, p. 1018–1023, 2003.

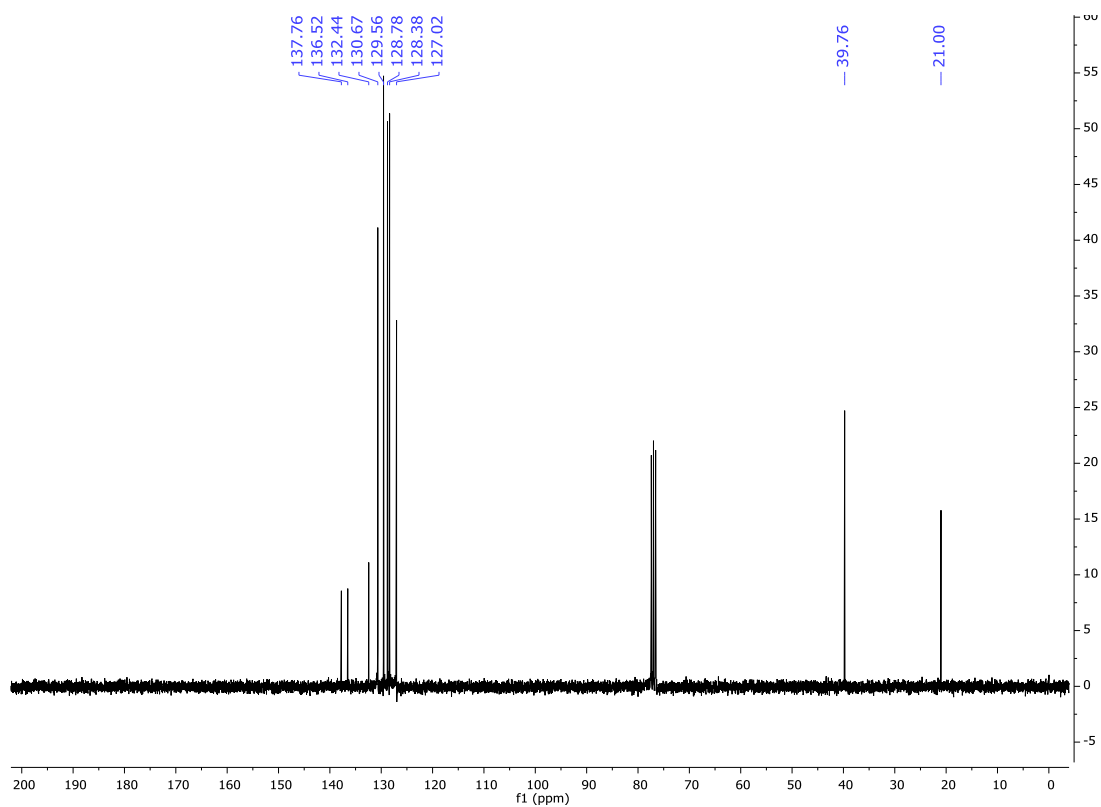
APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN E HRMS

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **2^a**Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **2^a**

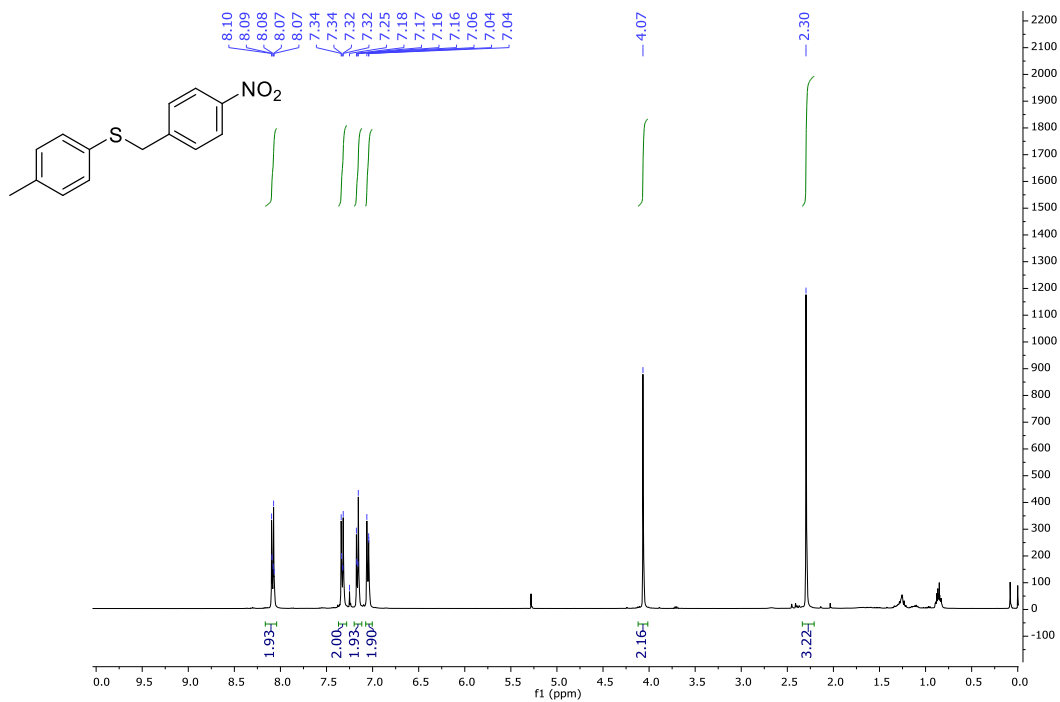
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **2b**Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **2b**

Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **2c**Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **2c**

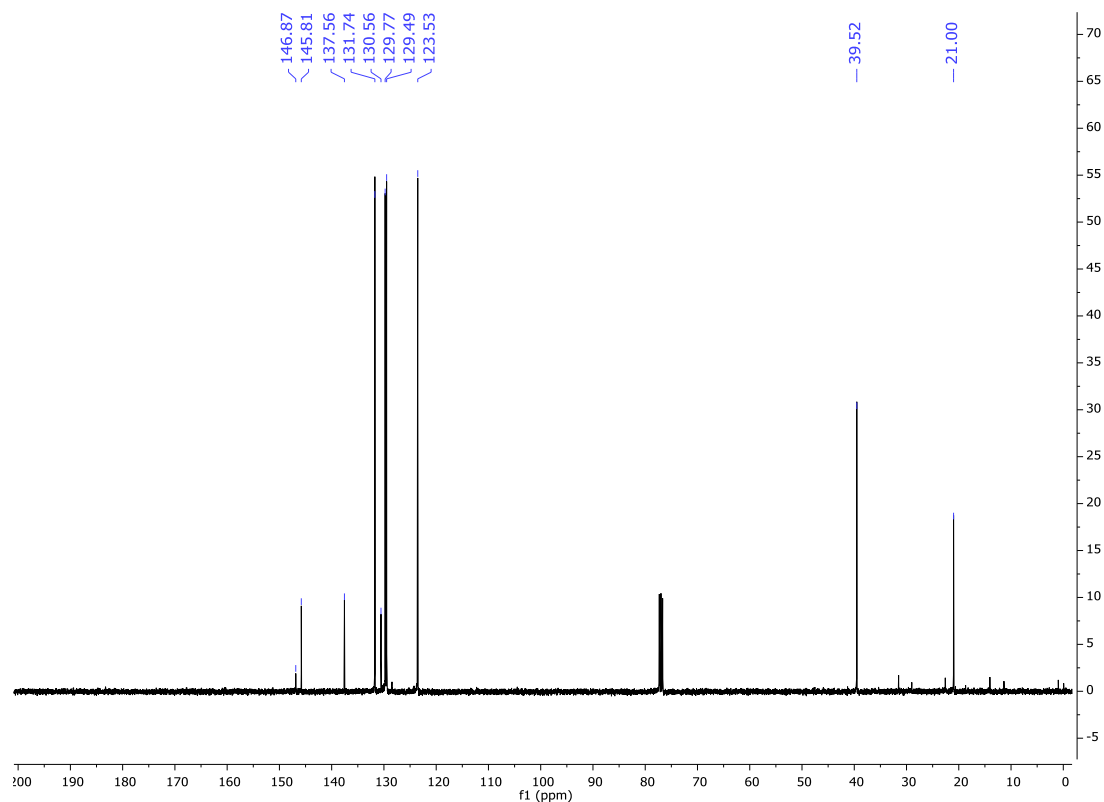
Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **2c**Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8a**



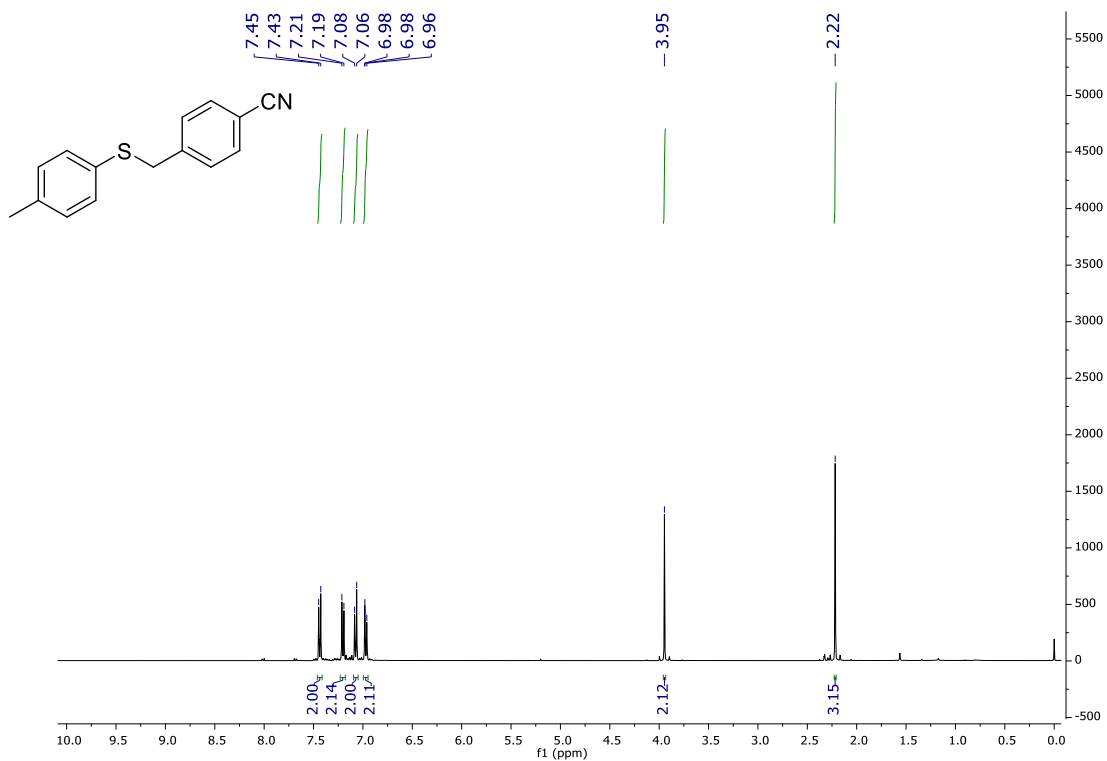
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **8a**



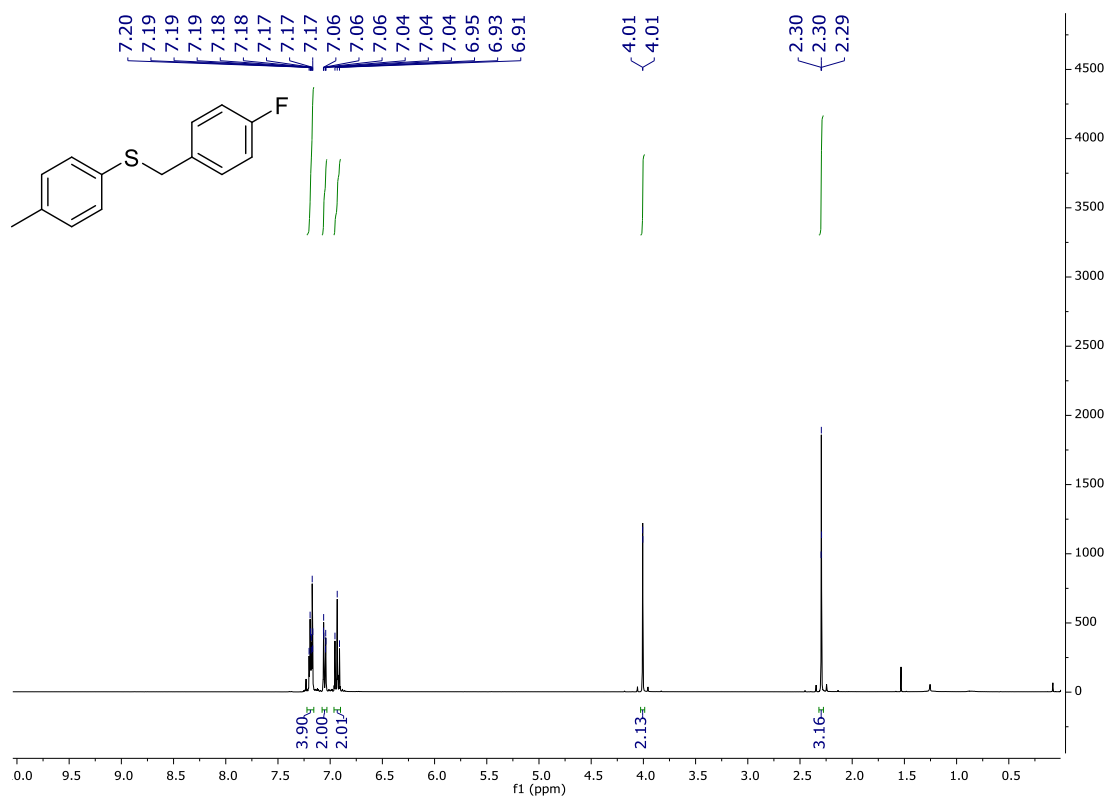
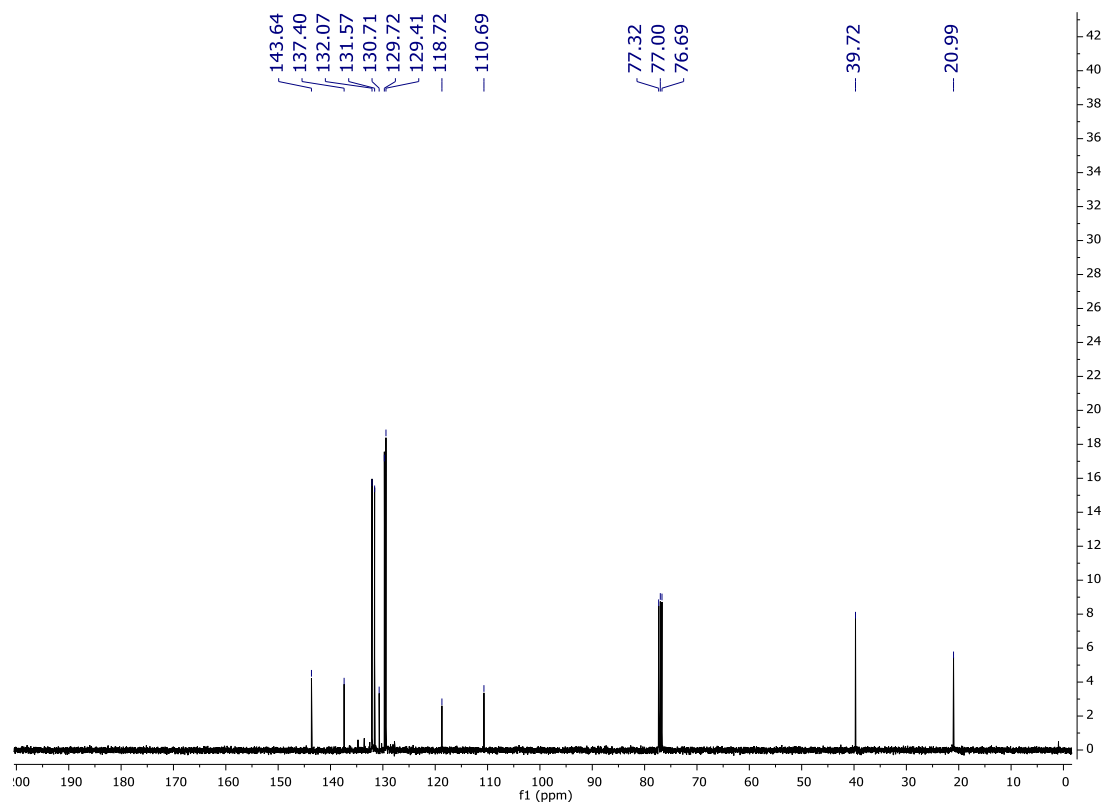
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8b**

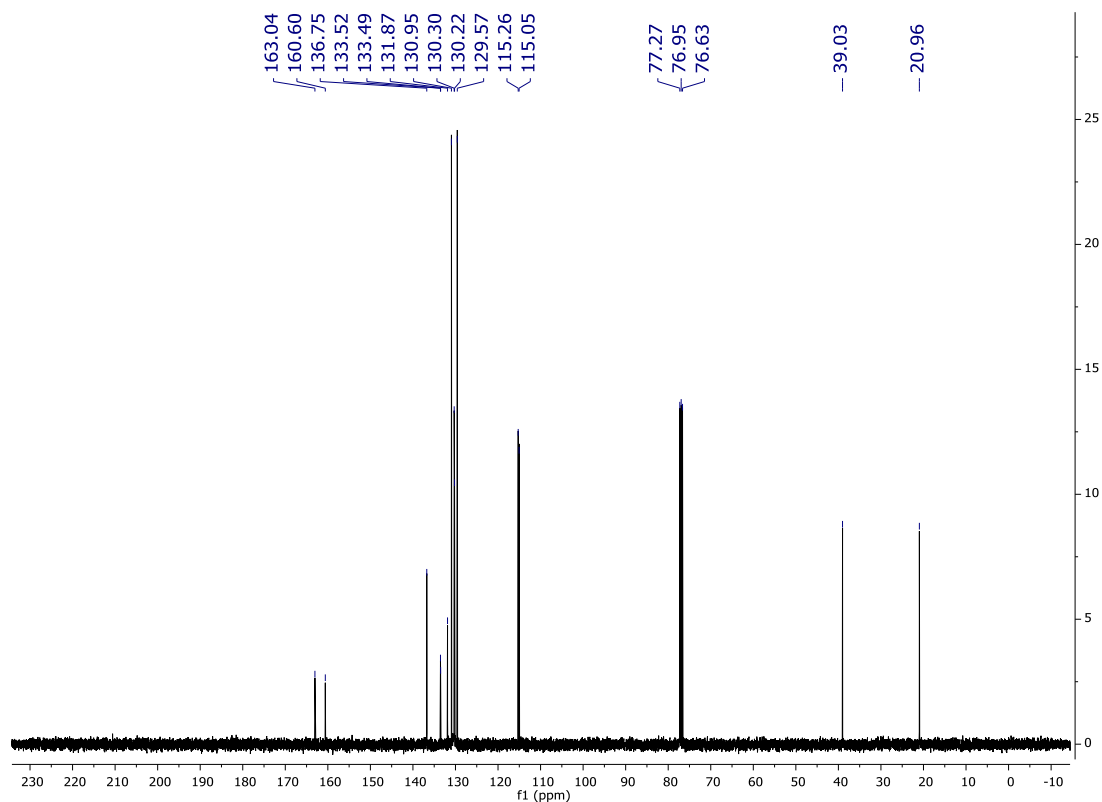
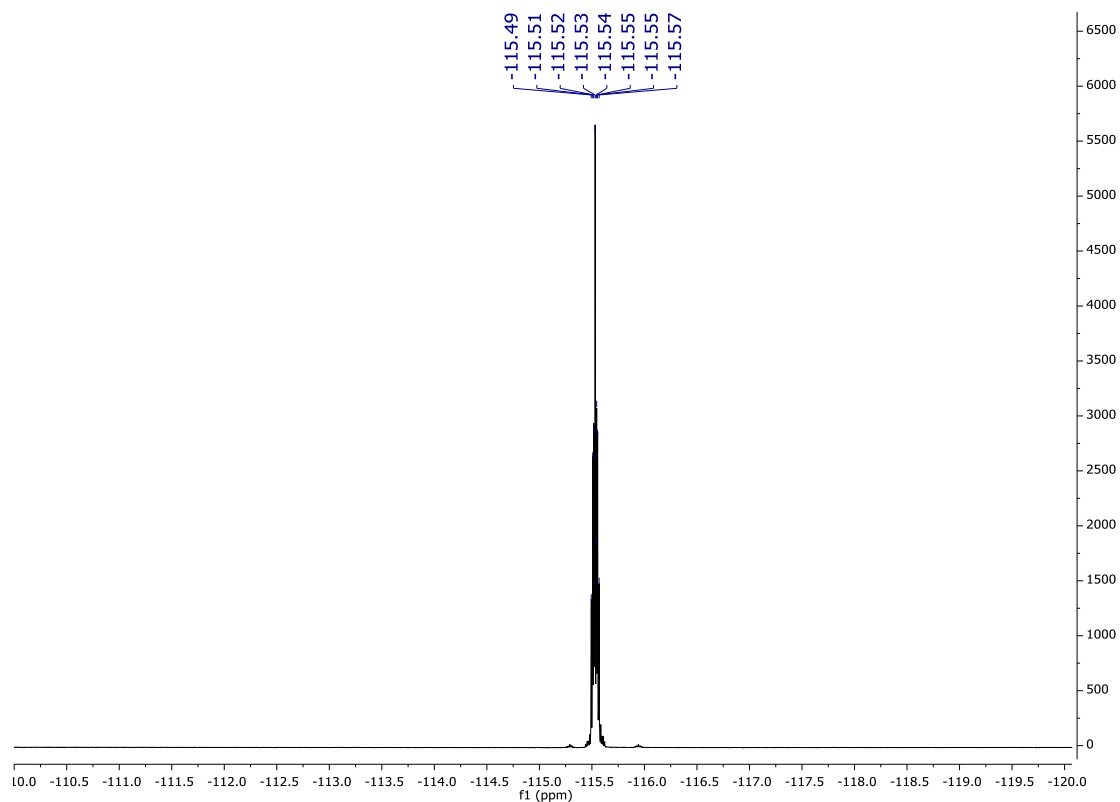


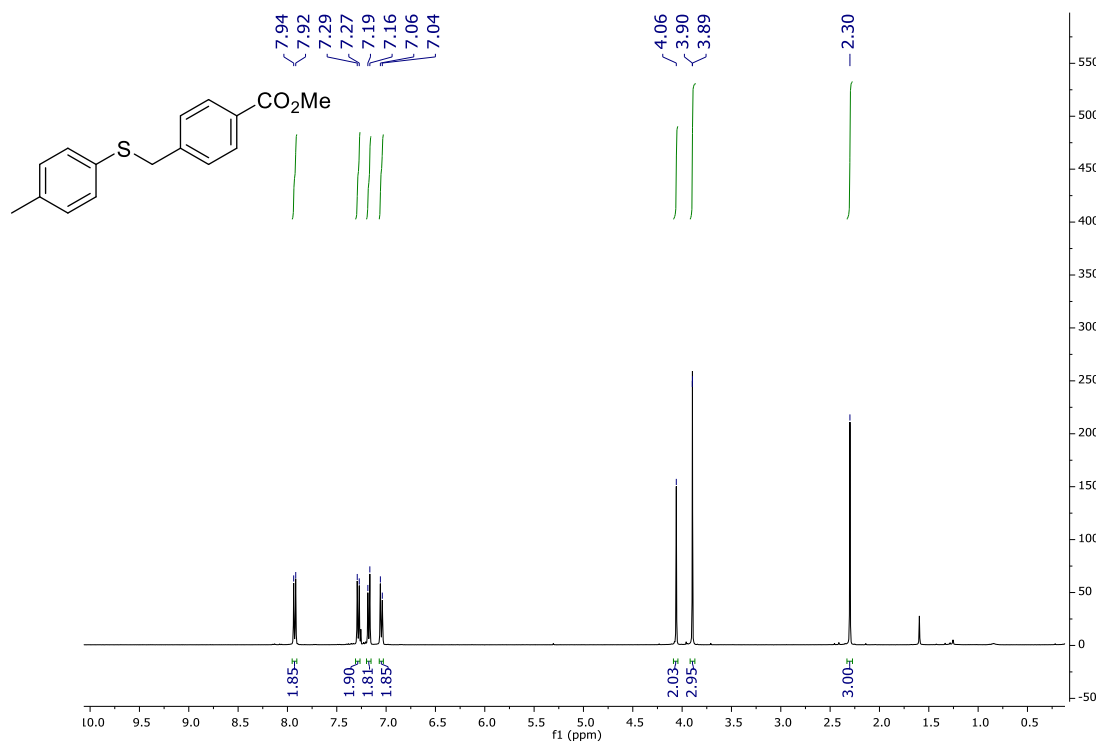
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **8b**



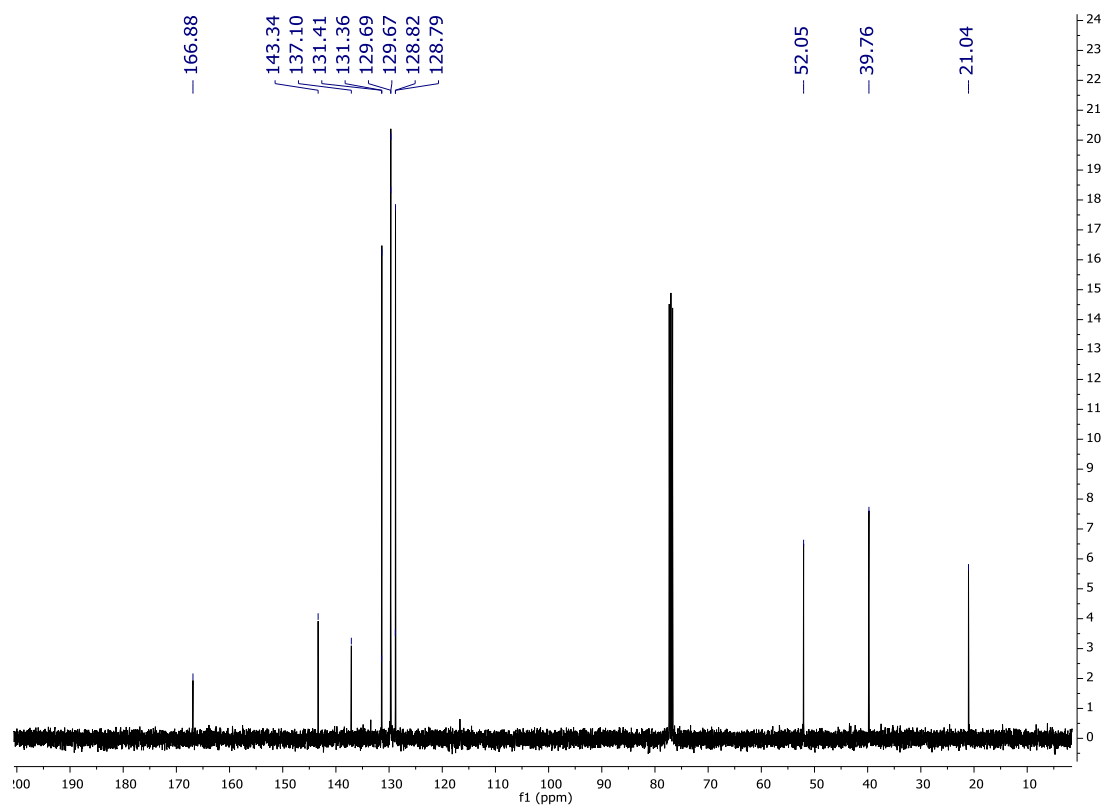
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8c**



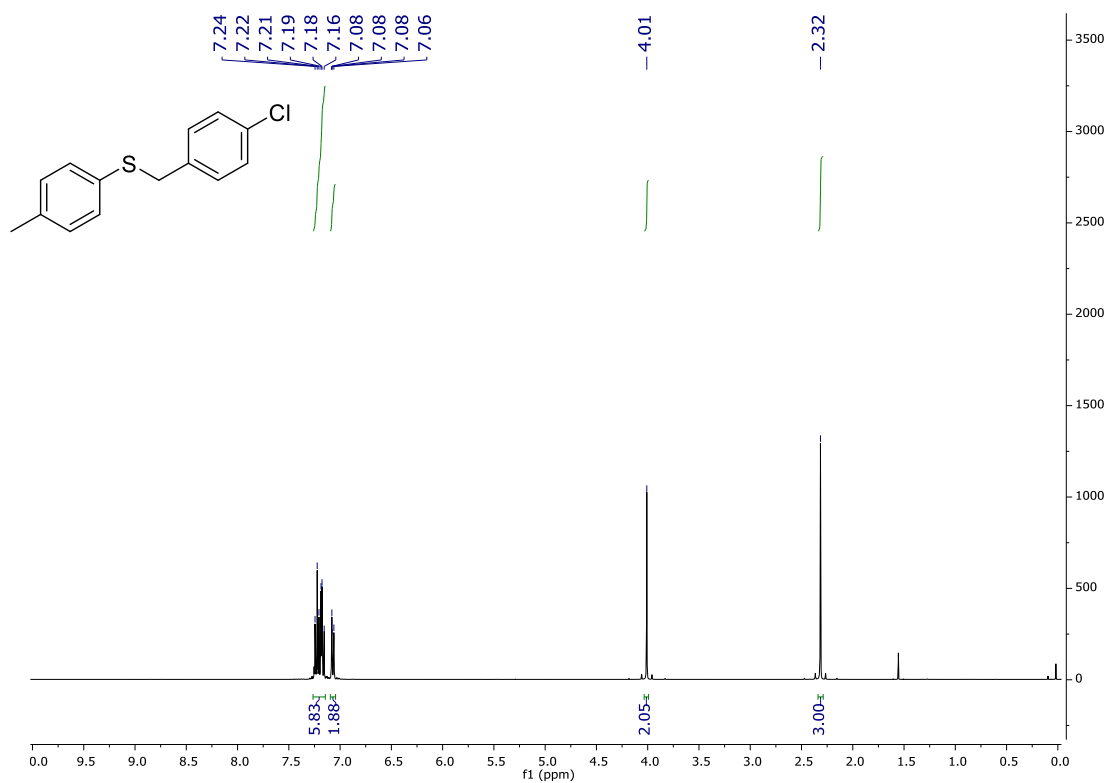
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8d**Espectro de RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) do composto **8d**



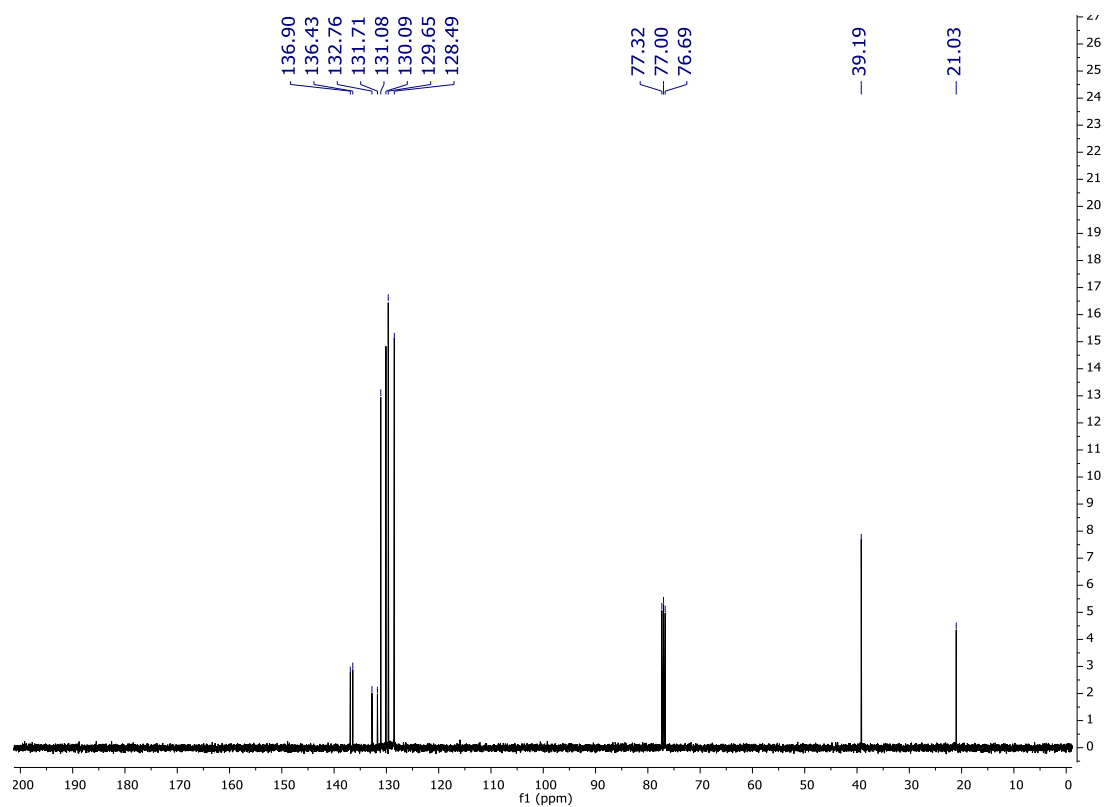
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8e**



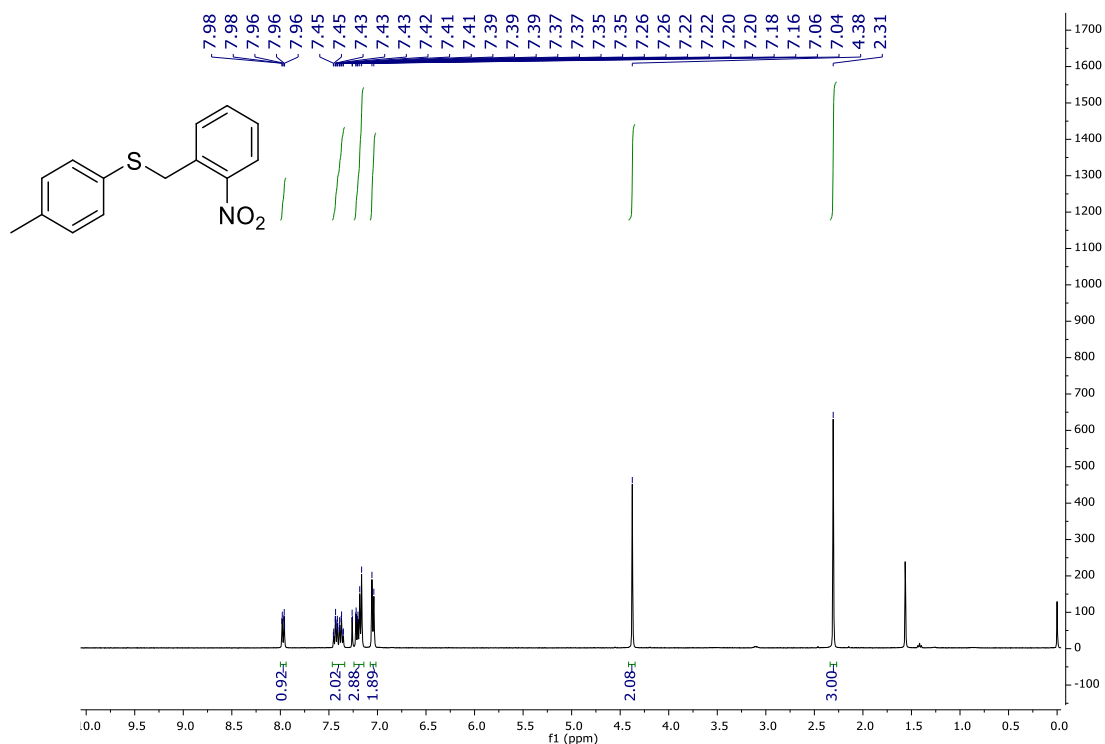
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8e**



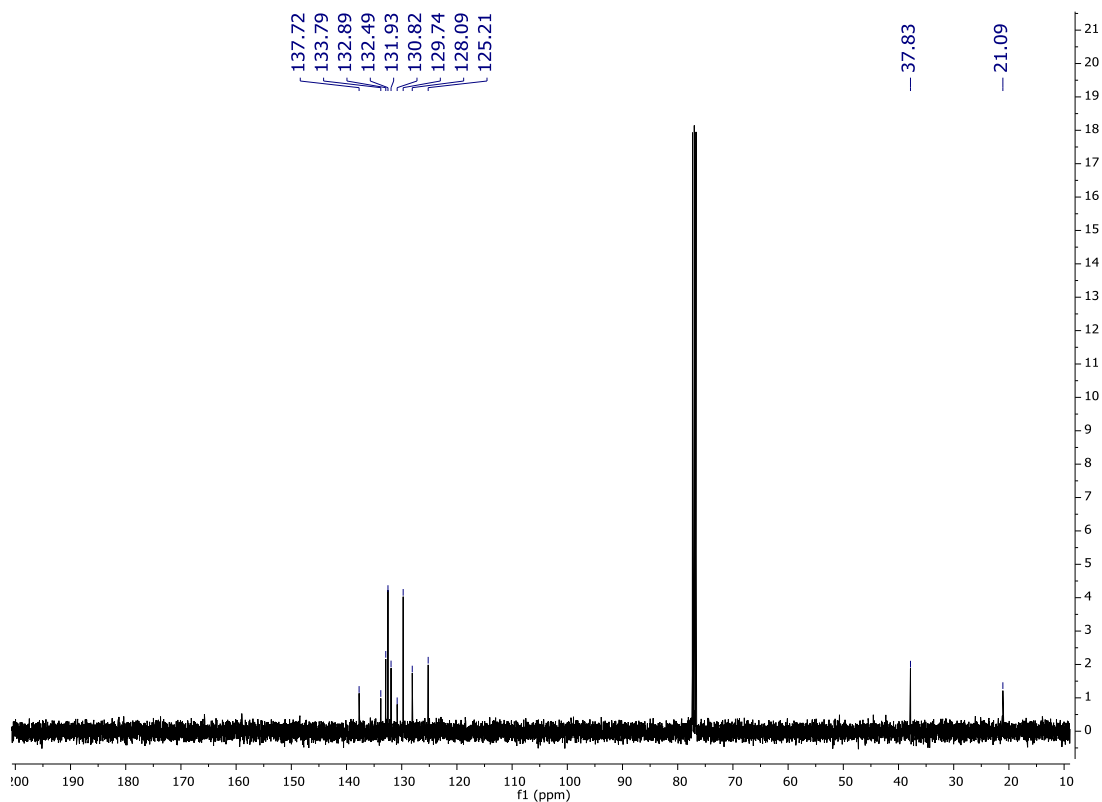
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8f**



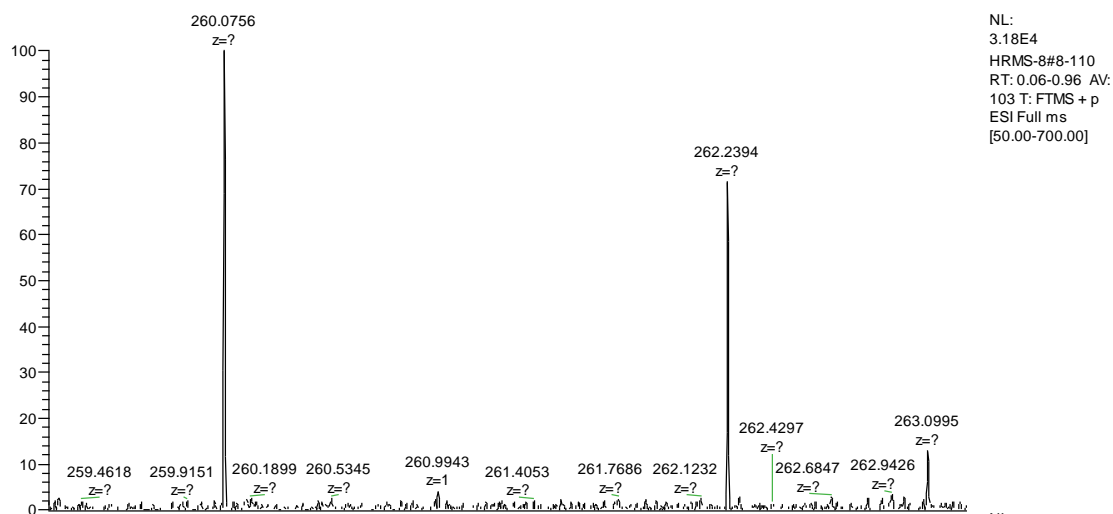
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8f**



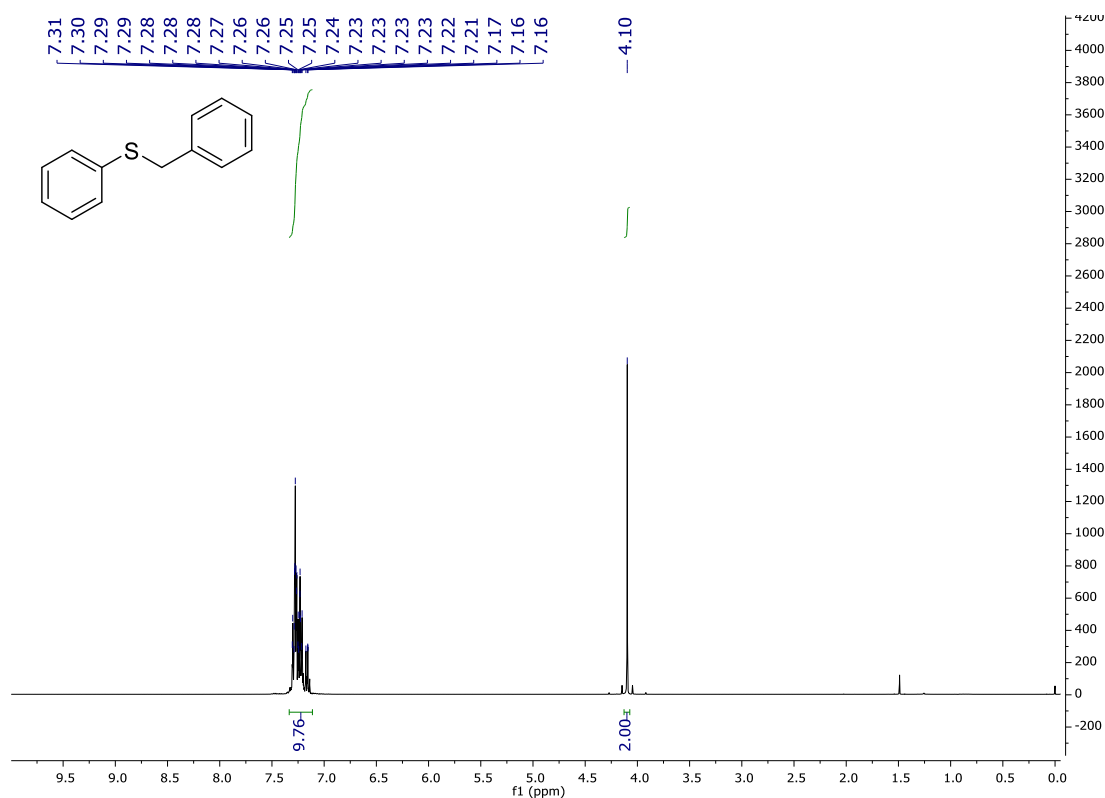
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8g**



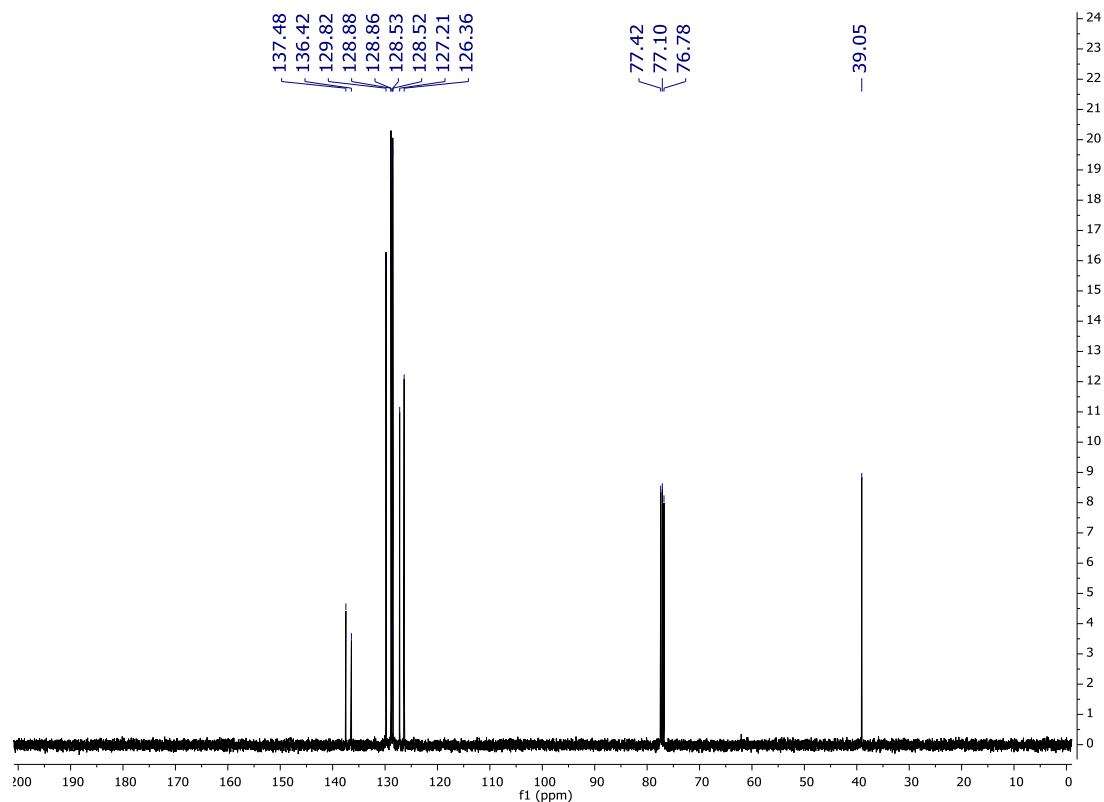
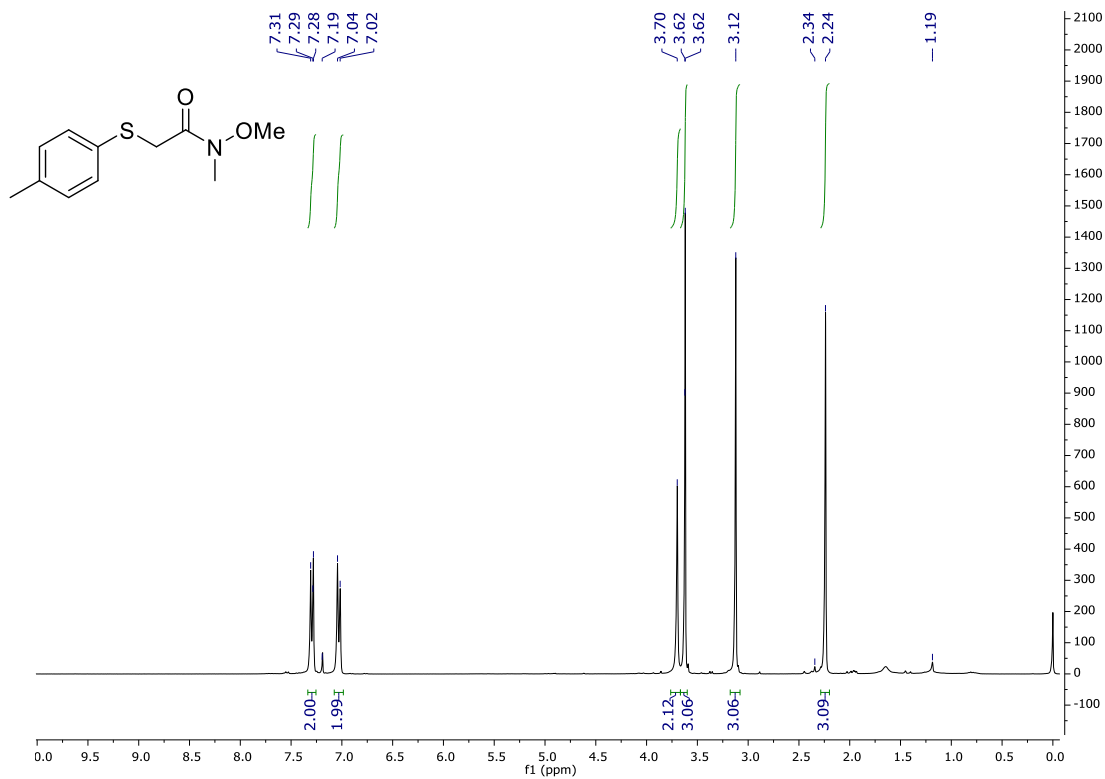
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8g**

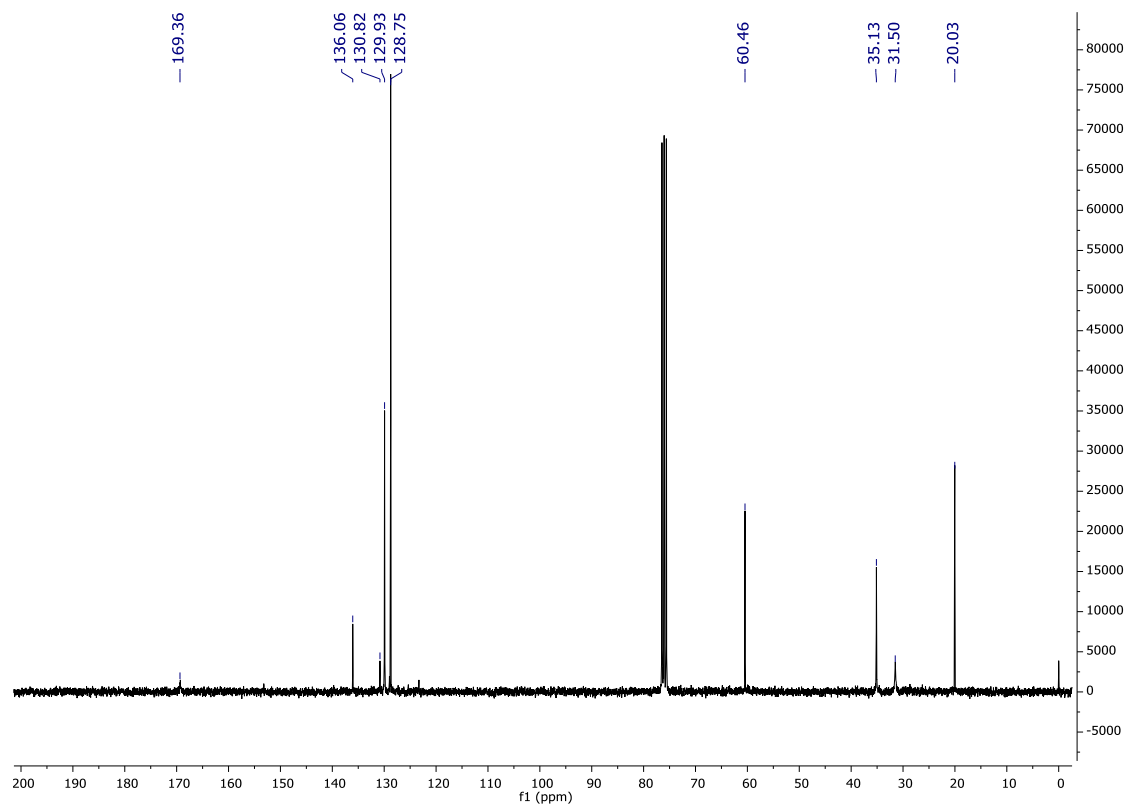


Análise de espectrometria de massas do composto **8g** HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calculado para C₁₄H₁₄NO₂S⁺ 260,0740; Encontrado 260,0756.

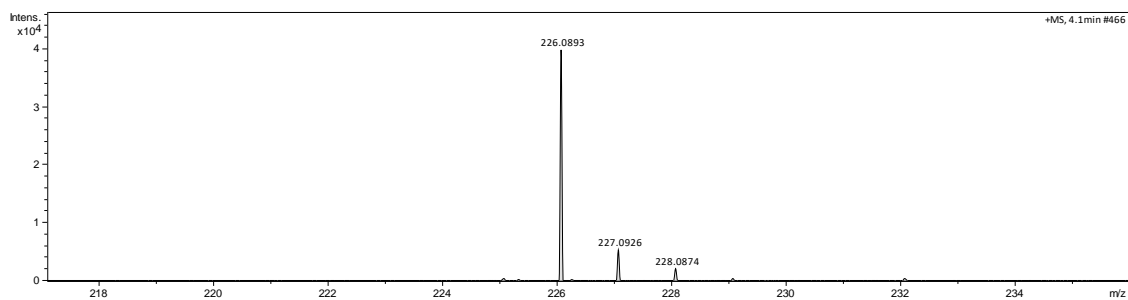


Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8j**

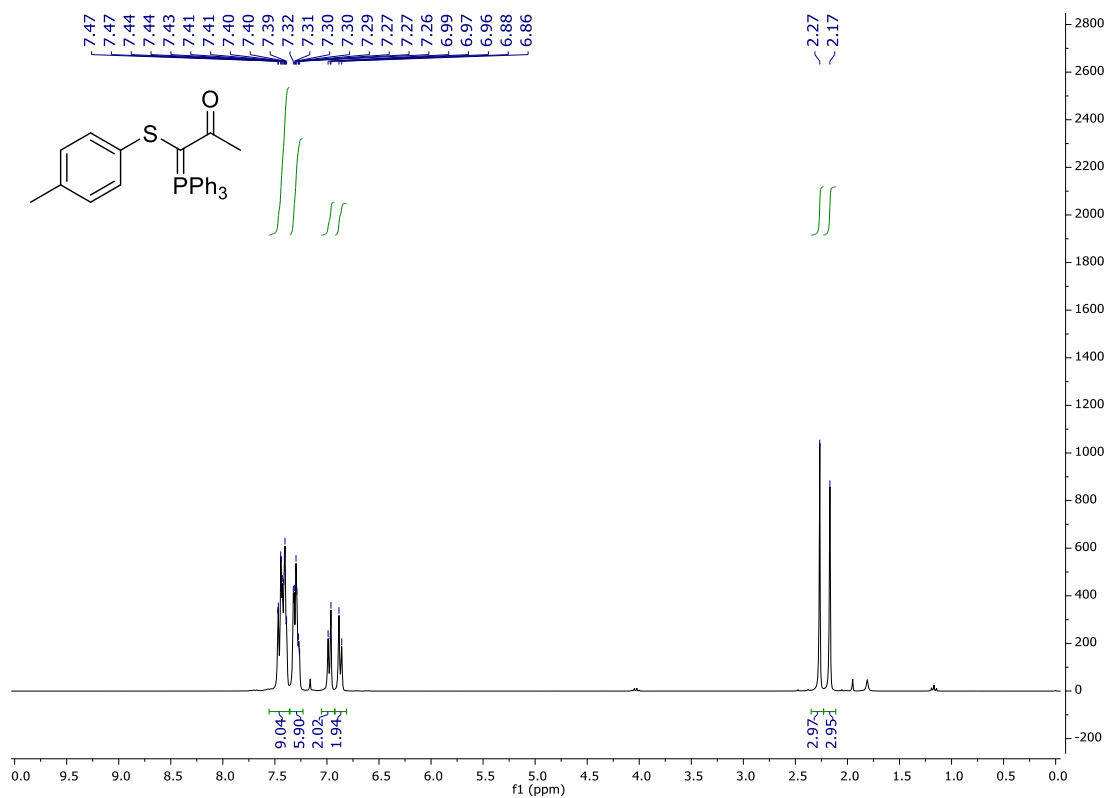
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8j**Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8n**



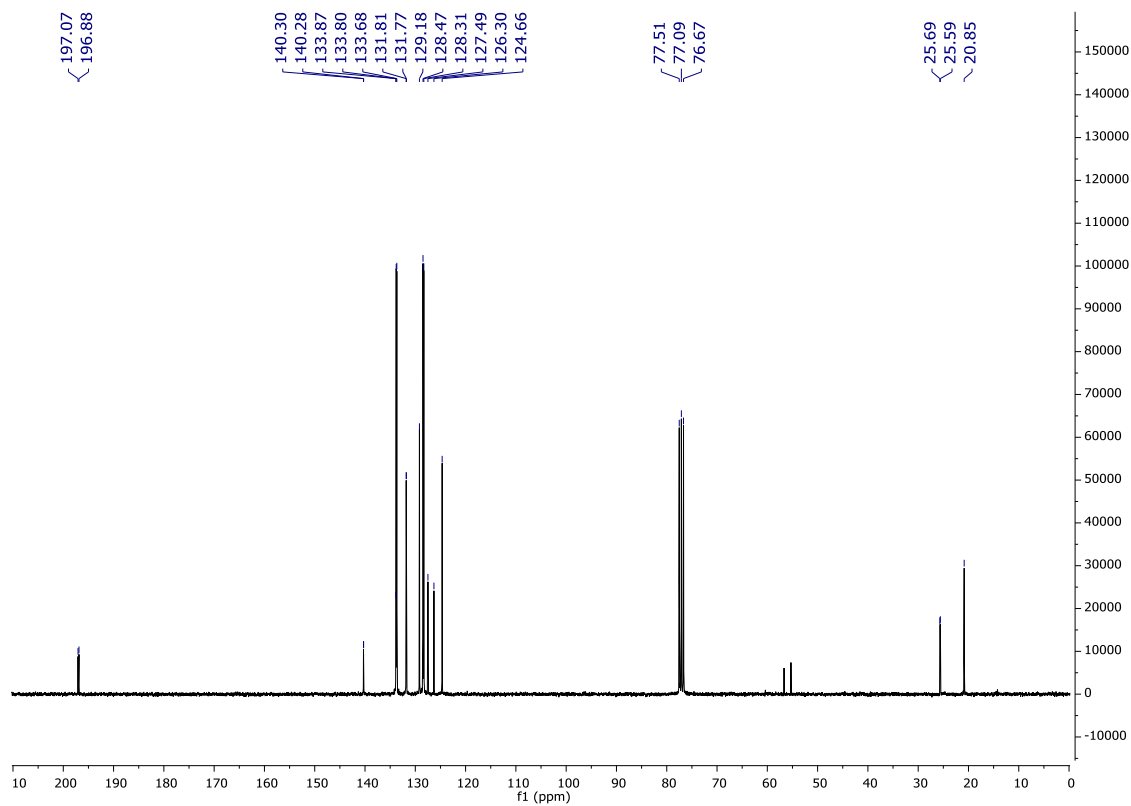
Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **8n**



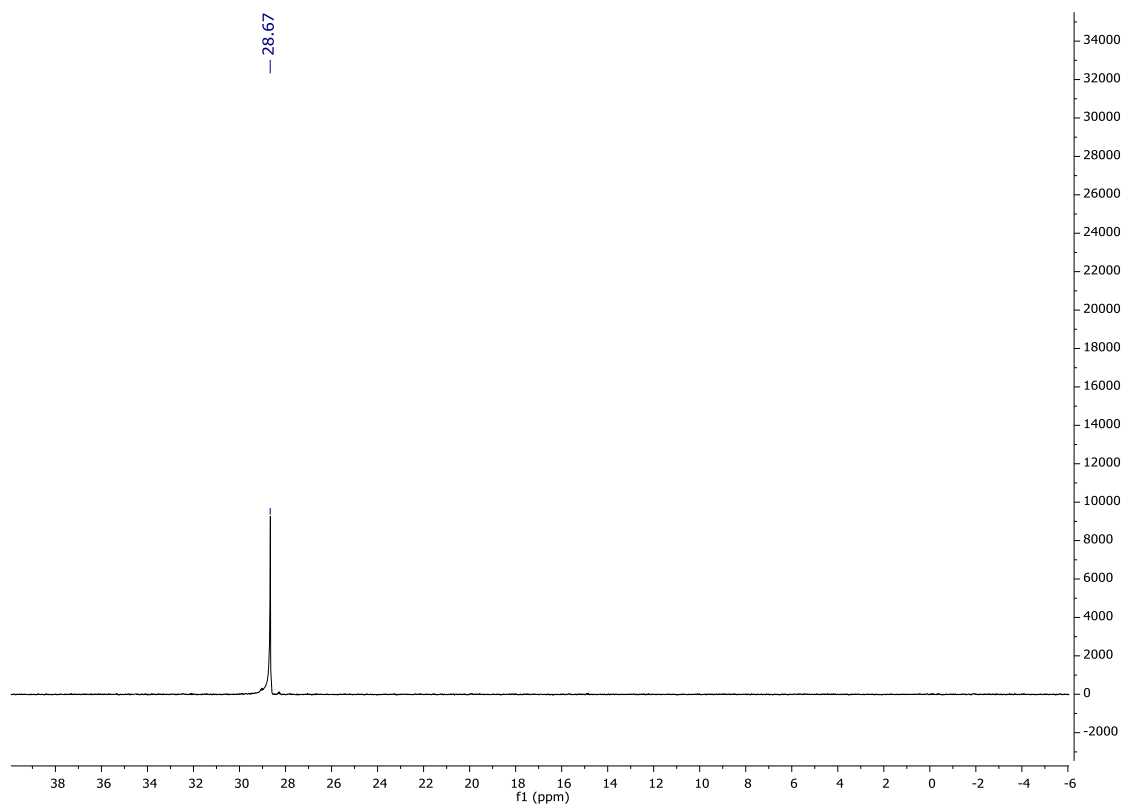
Análise de espectrometria de massas do composto **8n** HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ Calculado para C₁₁H₁₆NO₂S⁺ 226,0896; Encontrado 226,0893.



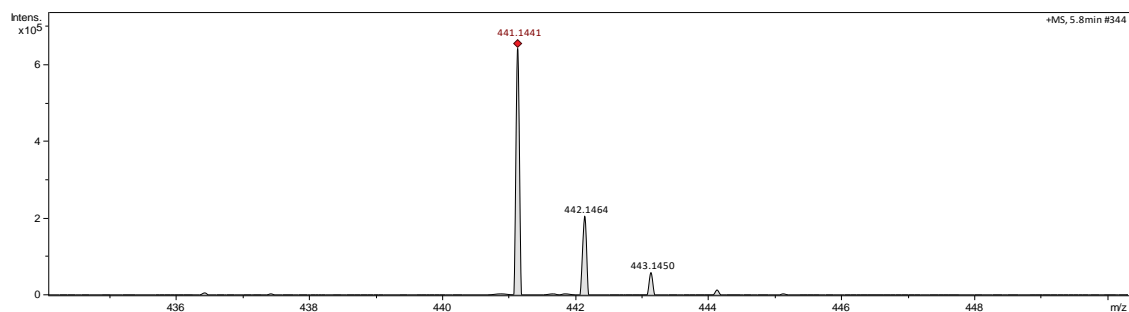
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **11a**



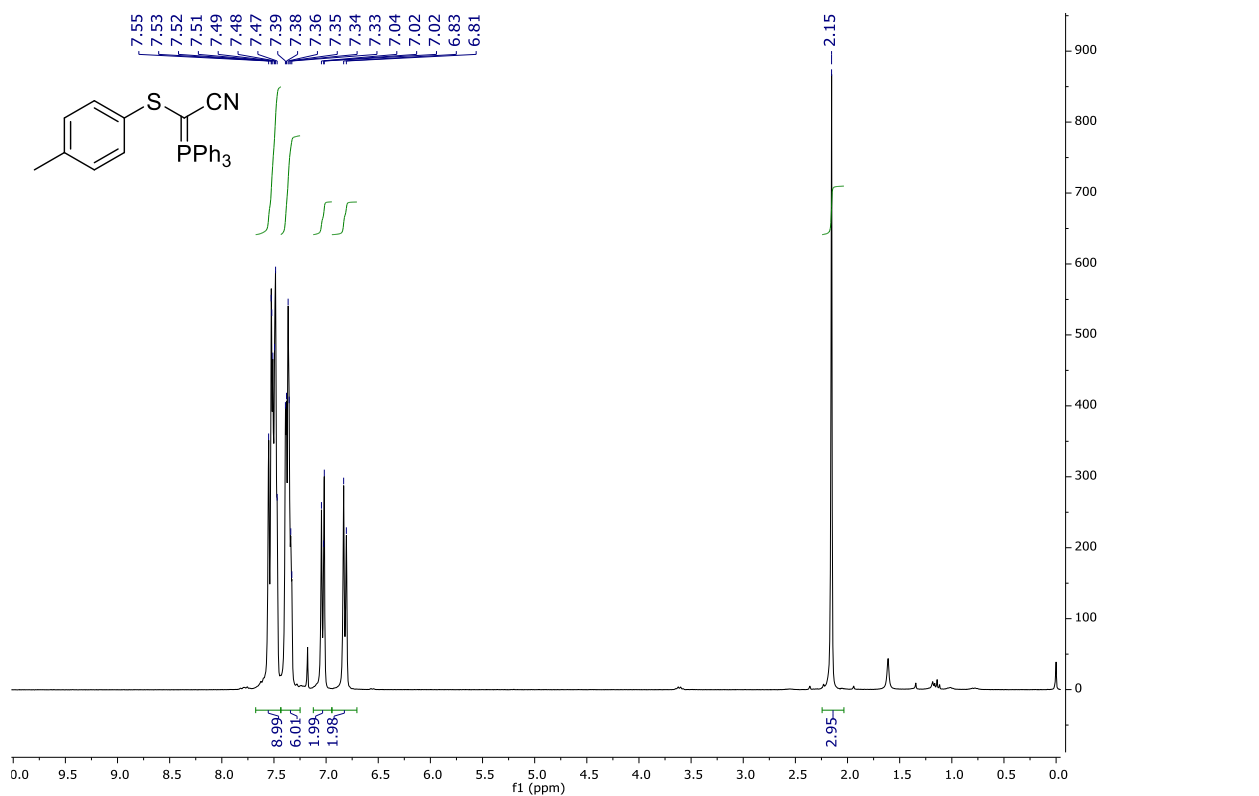
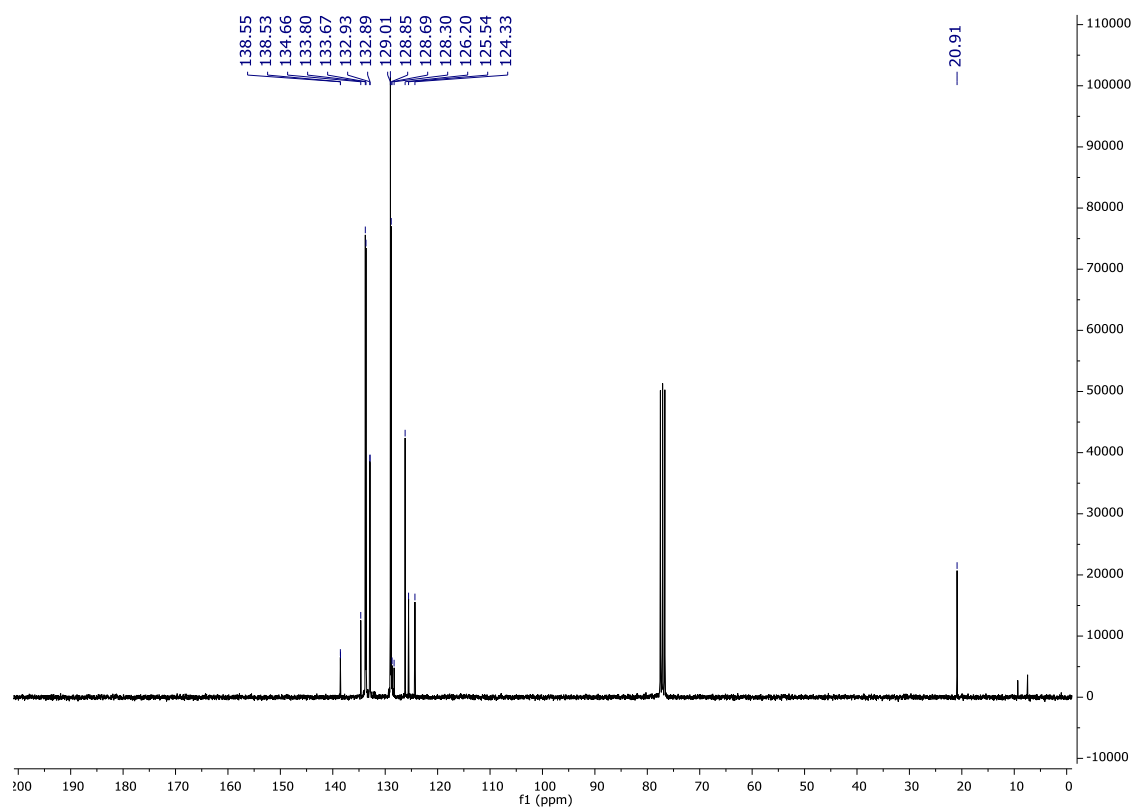
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **11a**

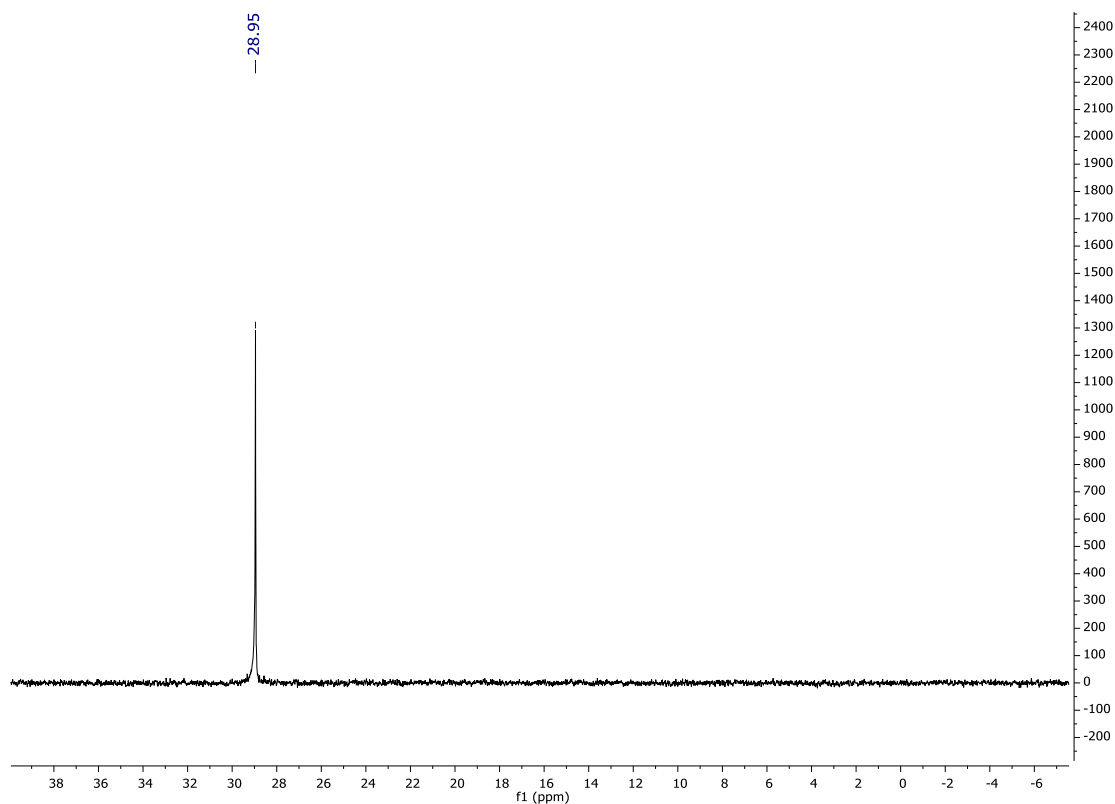


Espectro de RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) do composto **11a**

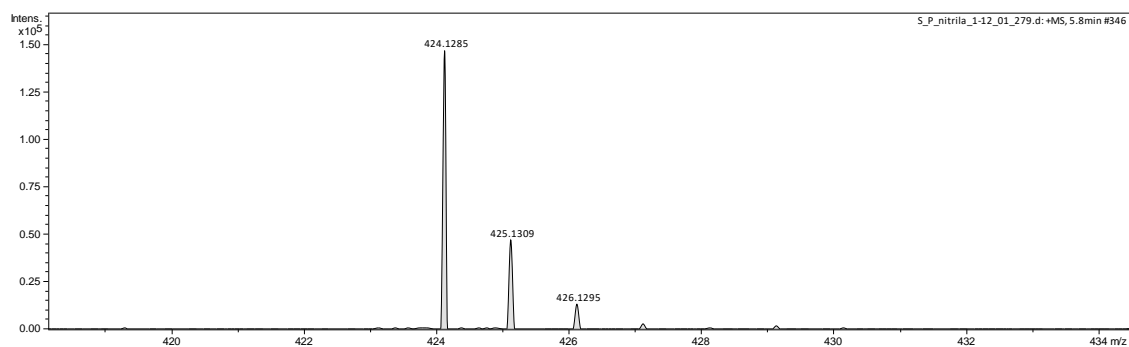


Análise de espectrometria de massas do composto **11a** HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{OPS}^+$ 441,1436; Encontrado 441,1441.

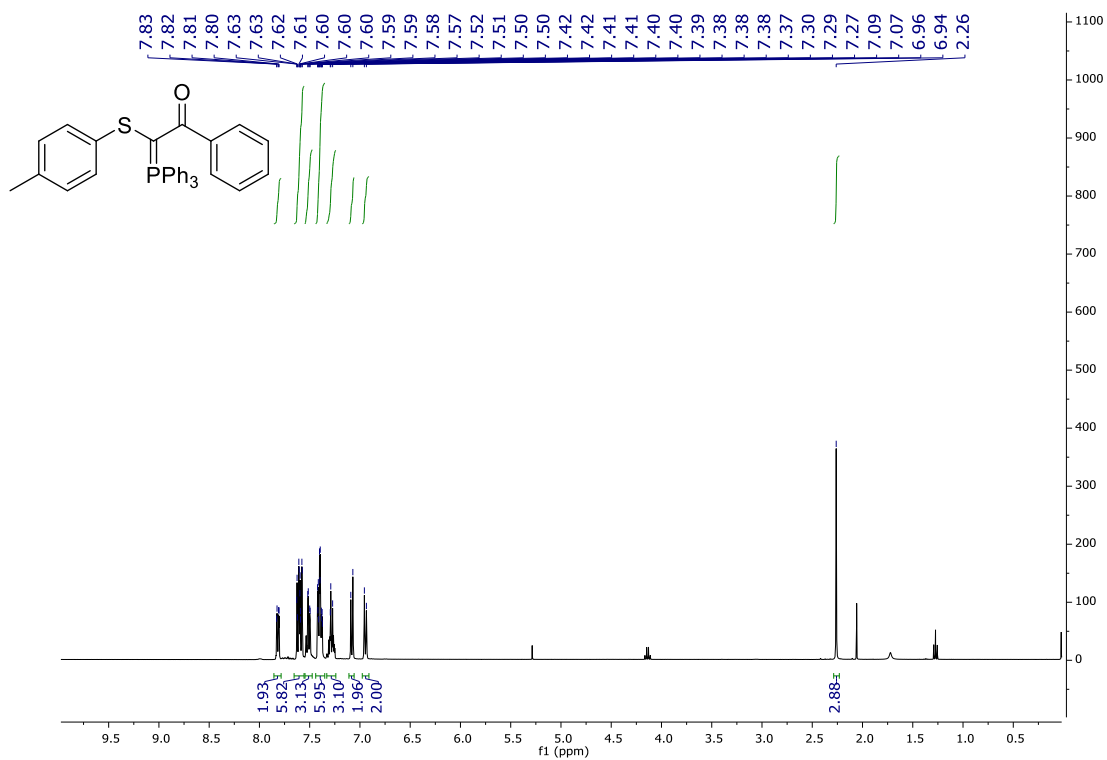
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **11b**Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **11b**



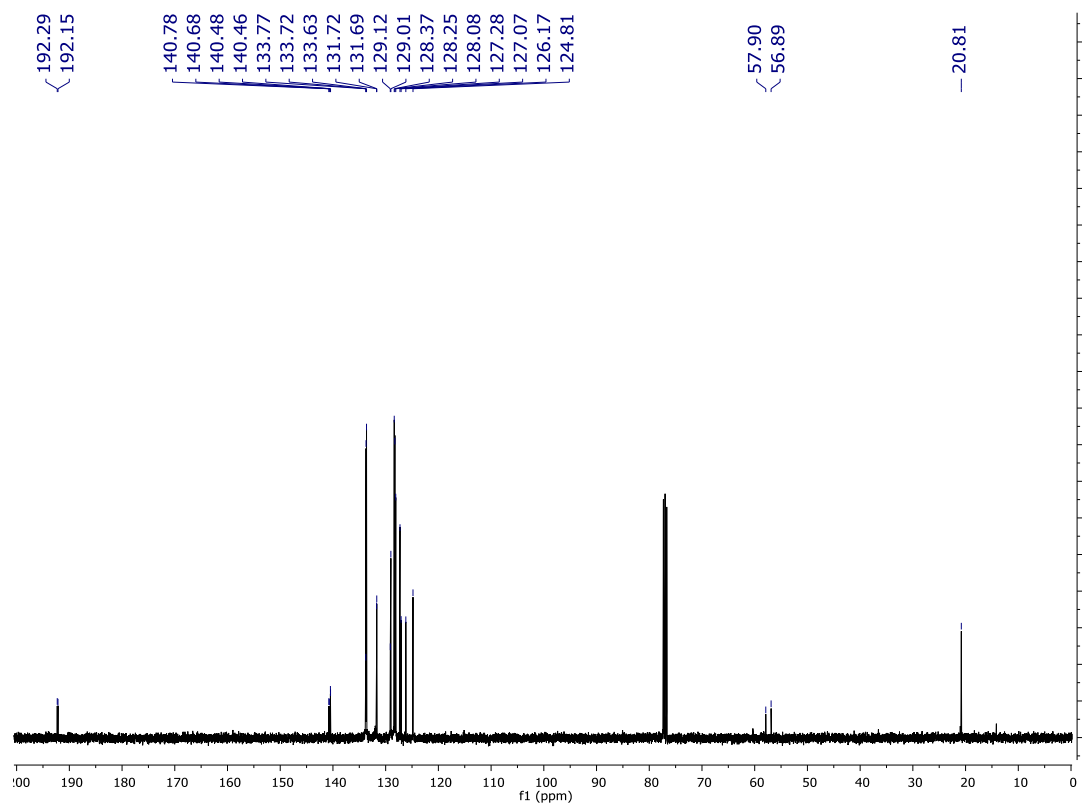
Espectro de RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) do composto **11b**



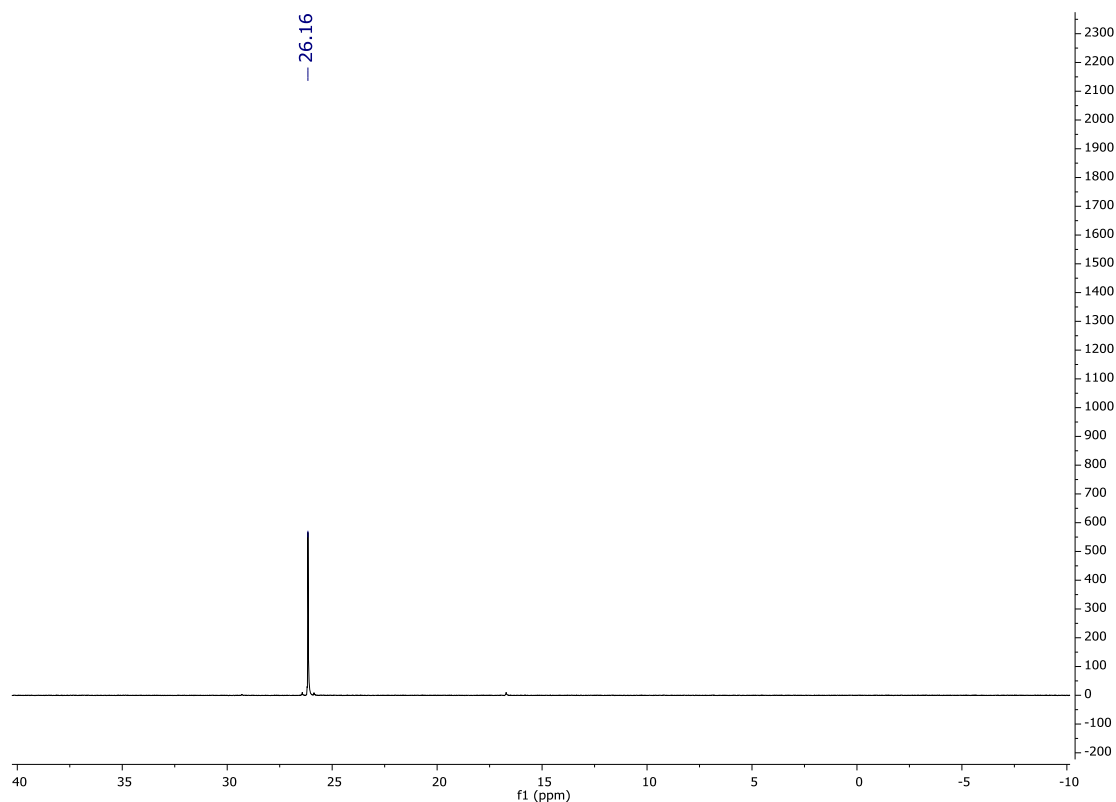
Análise de espectrometria de massas do composto **11b** HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NPS}^+$ 424,1283; Encontrado 424,1285.



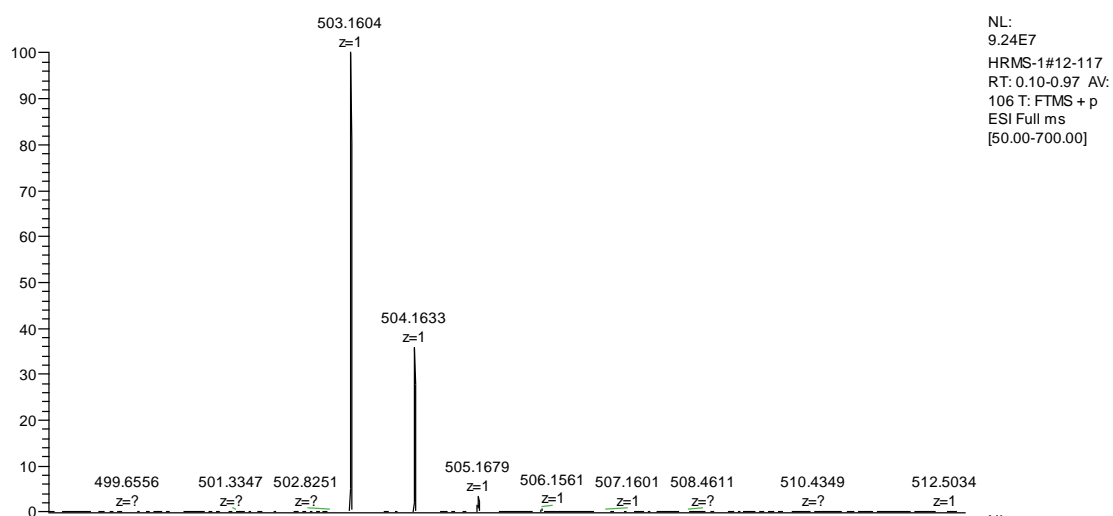
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **11c**



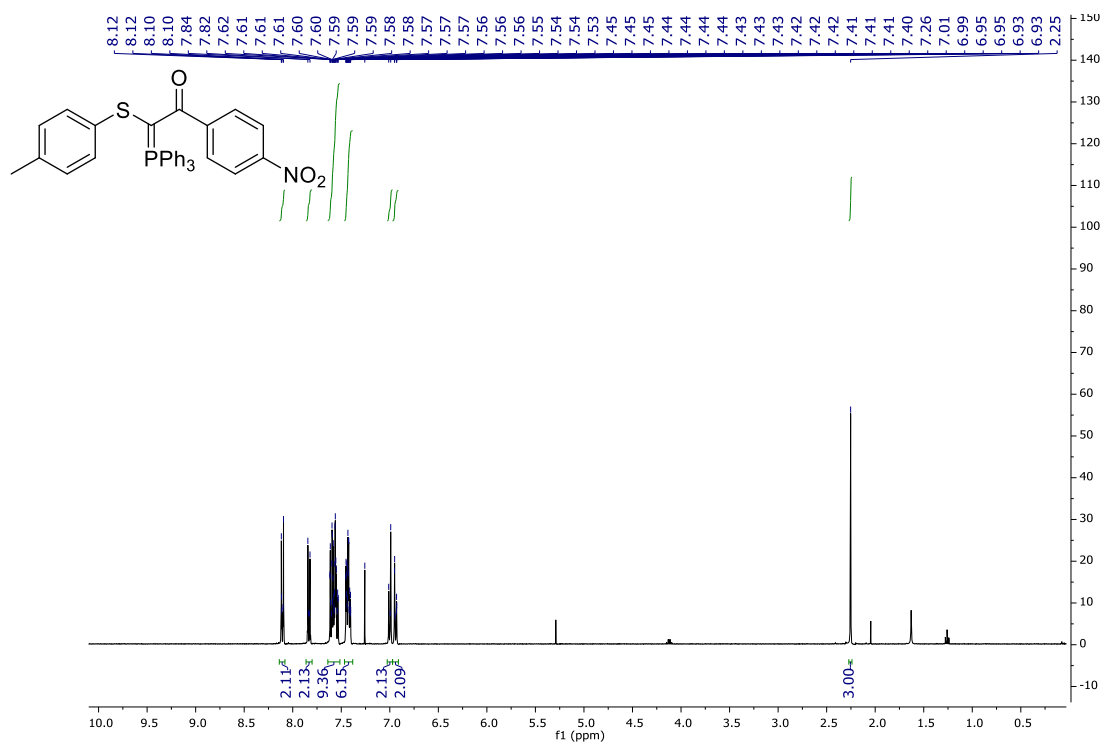
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **11c**



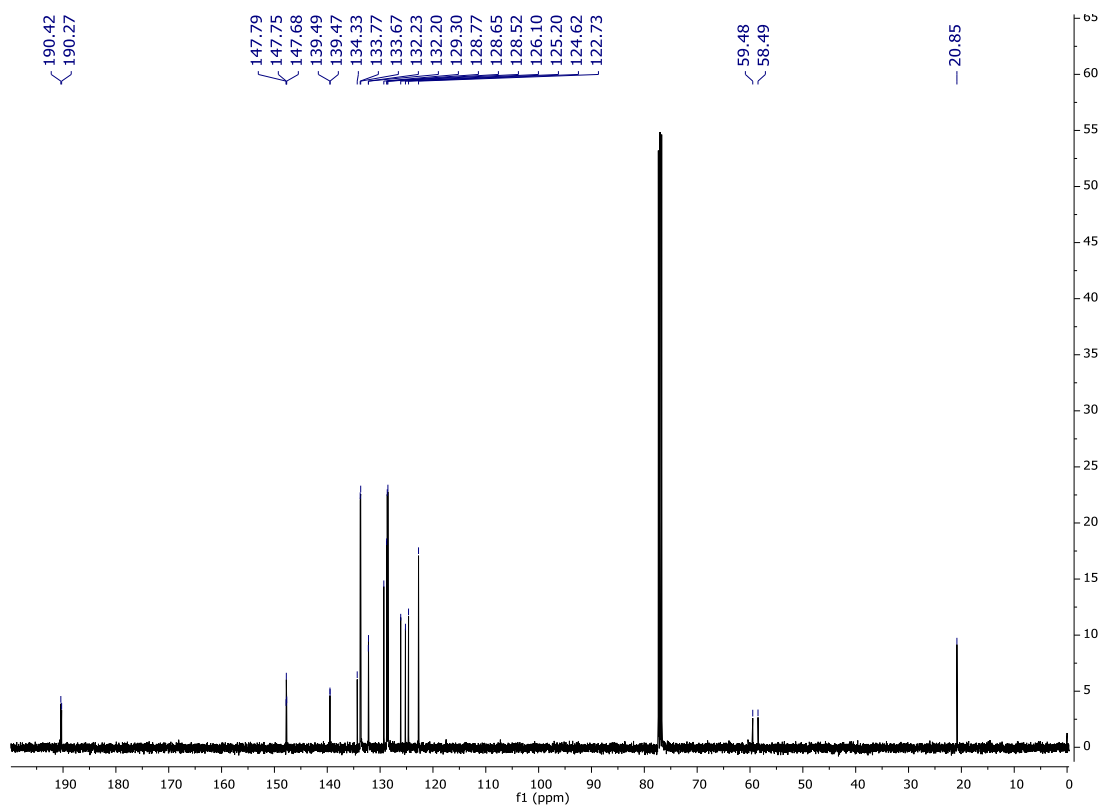
Espectro de RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) do composto **11c**



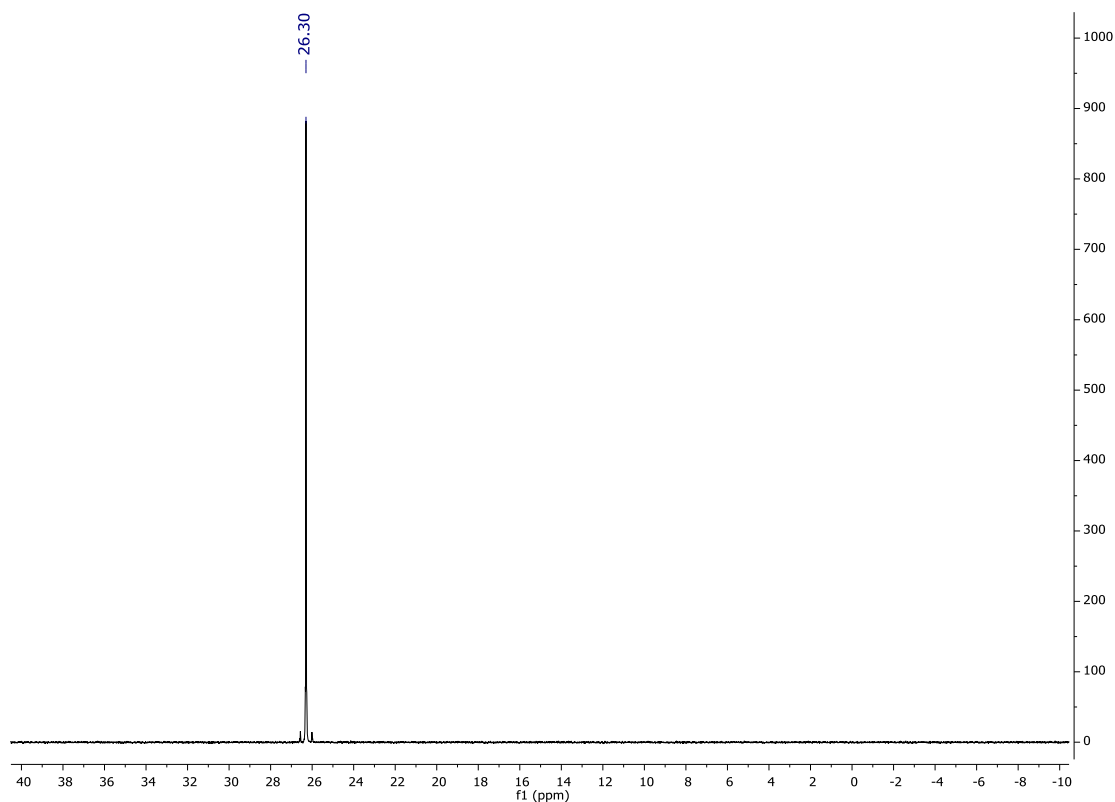
Análise de espectrometria de massas do composto **11c** HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{OPS}^+$ 503,1593; Encontrado 503,1604.



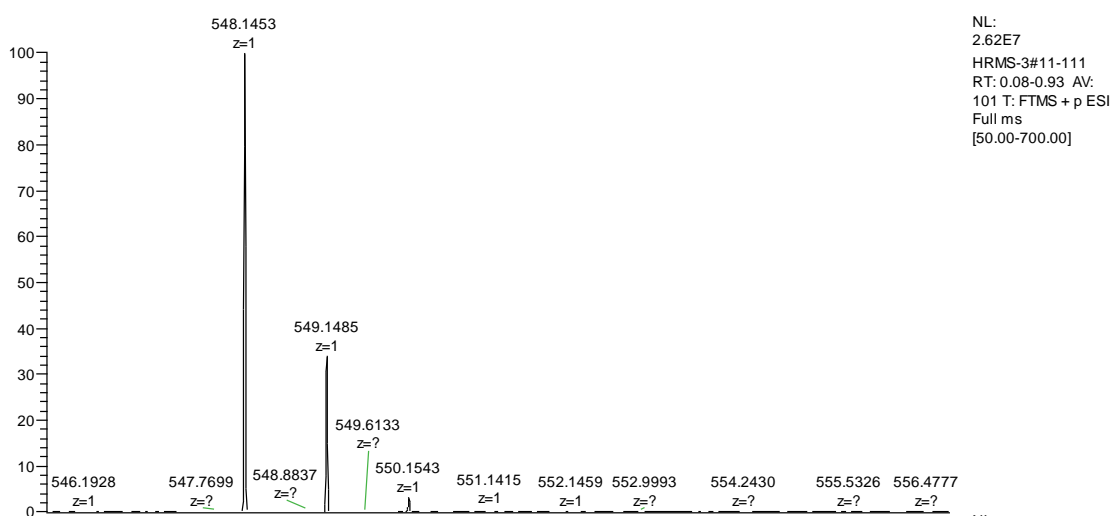
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 11d



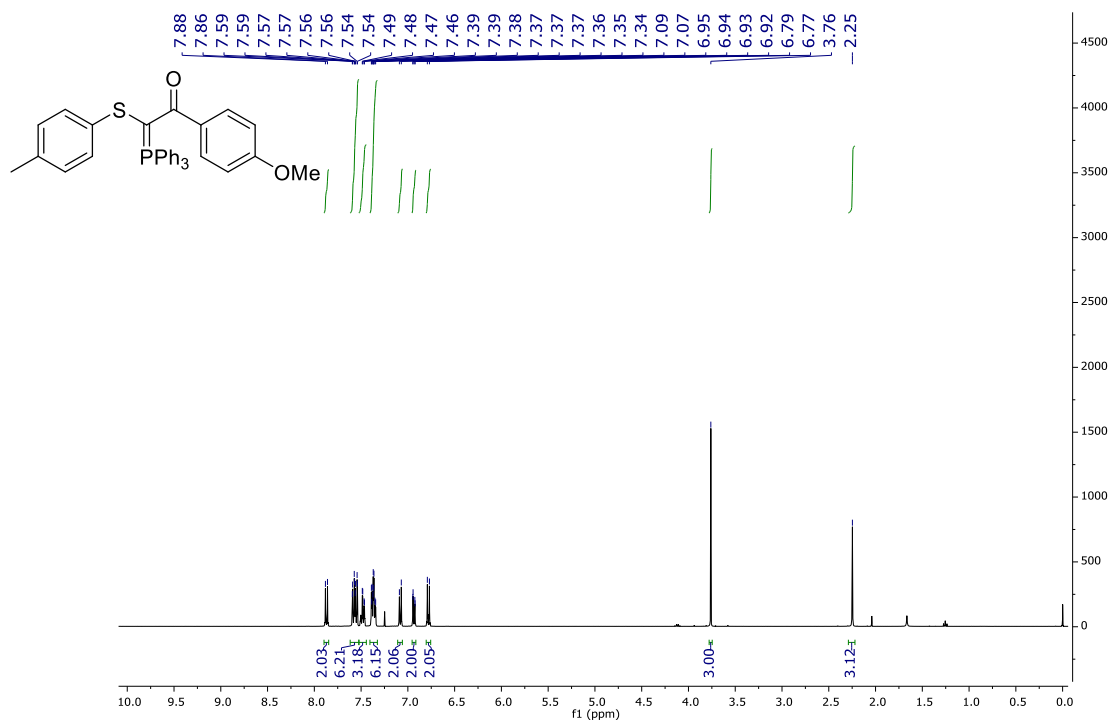
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 11d



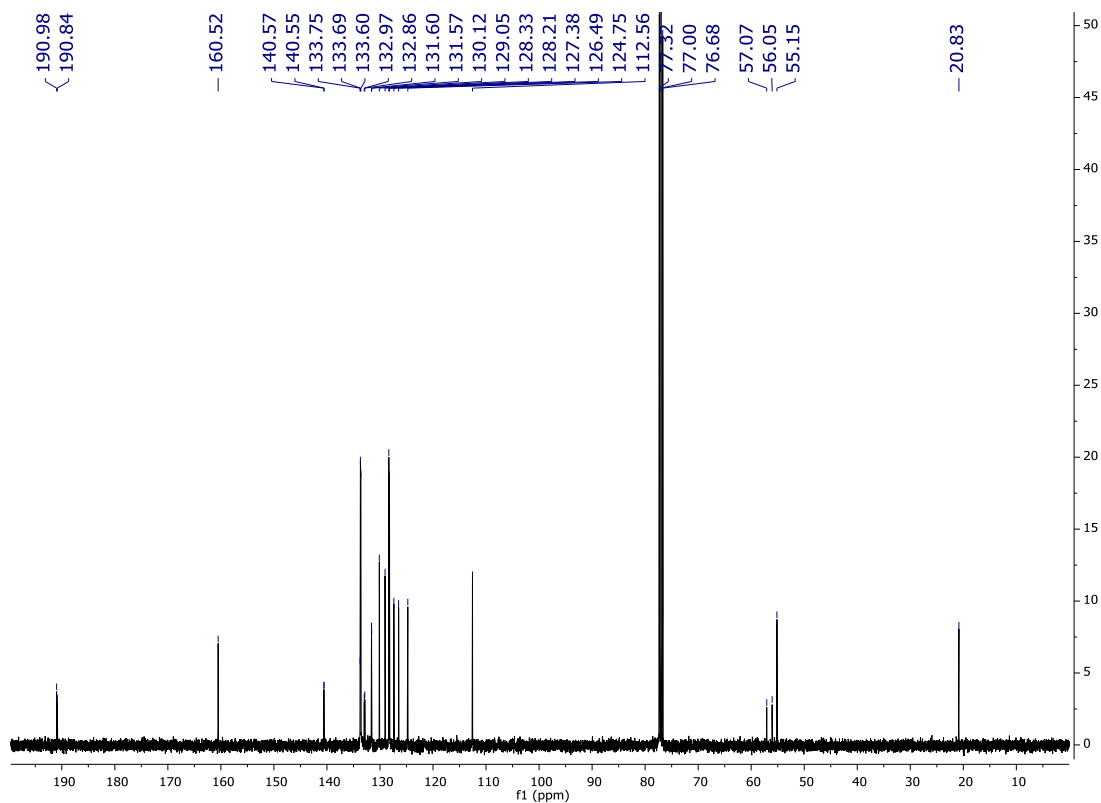
Espectro de RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) do composto **11d**



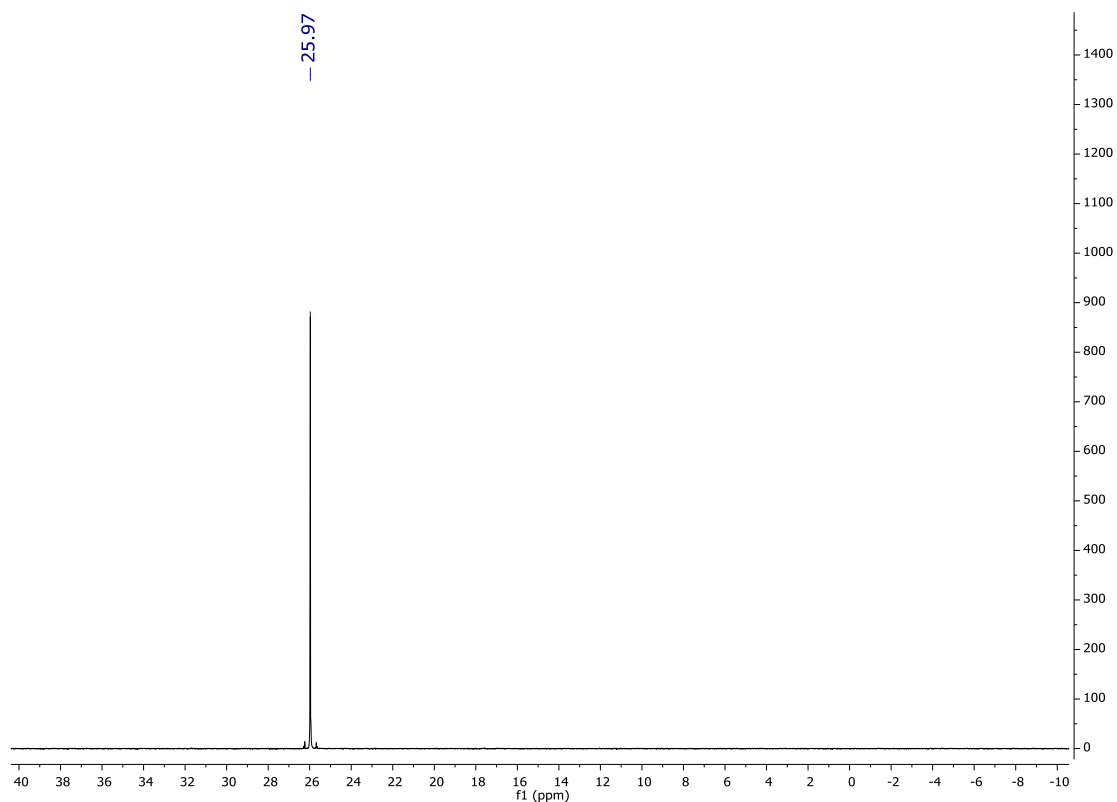
Análise de espectrometria de massas do composto **11d** HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{PS}^+$ 548,1444; Encontrado 548,1453.



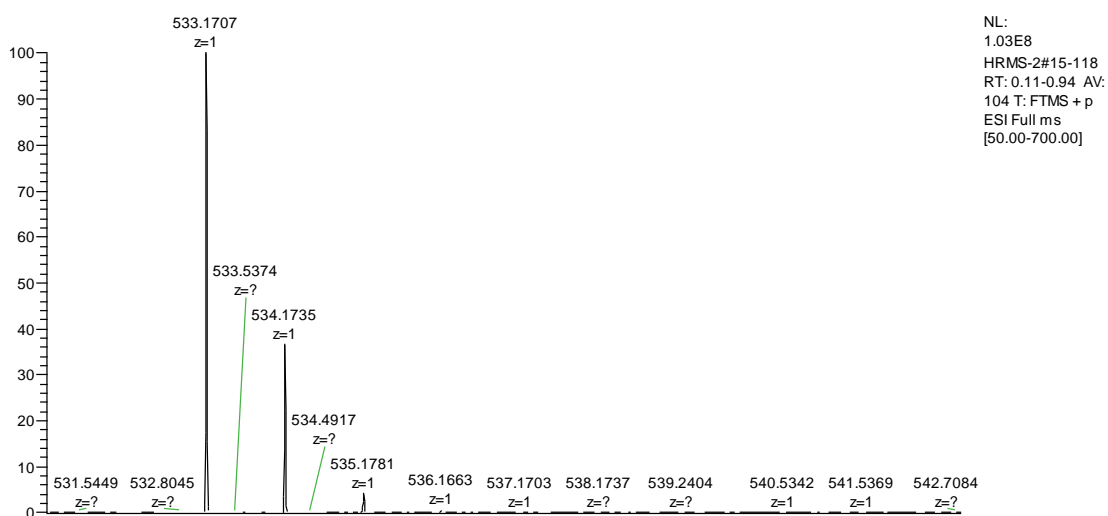
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **11e**



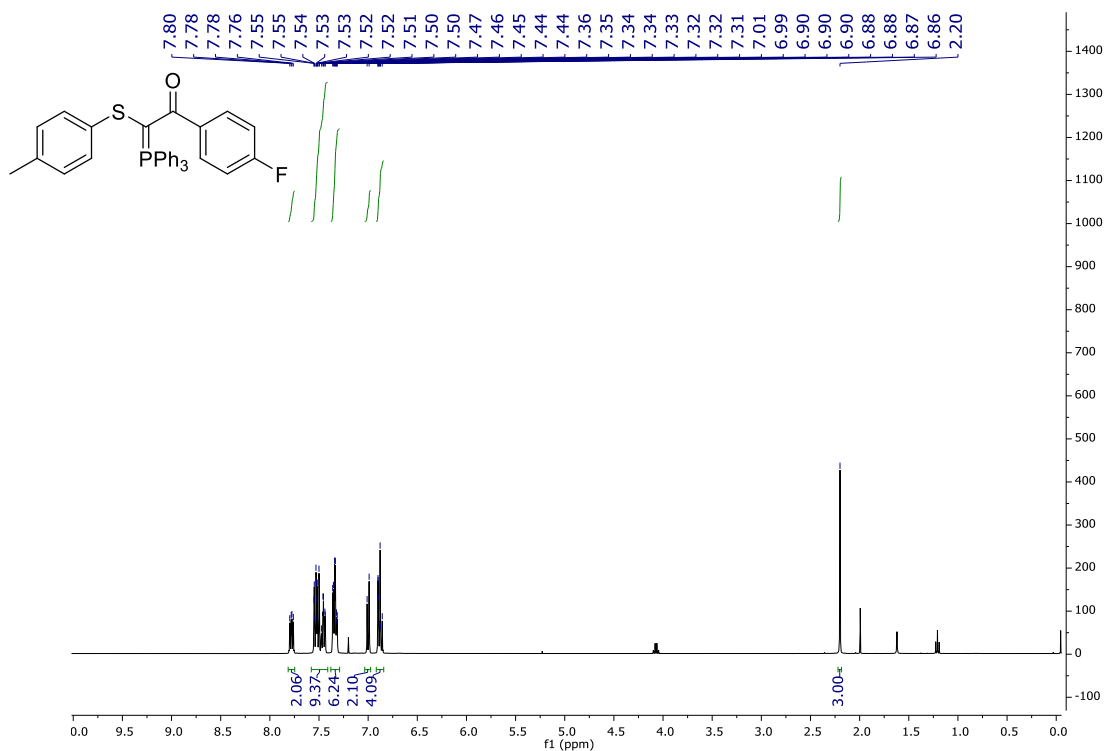
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **11e**



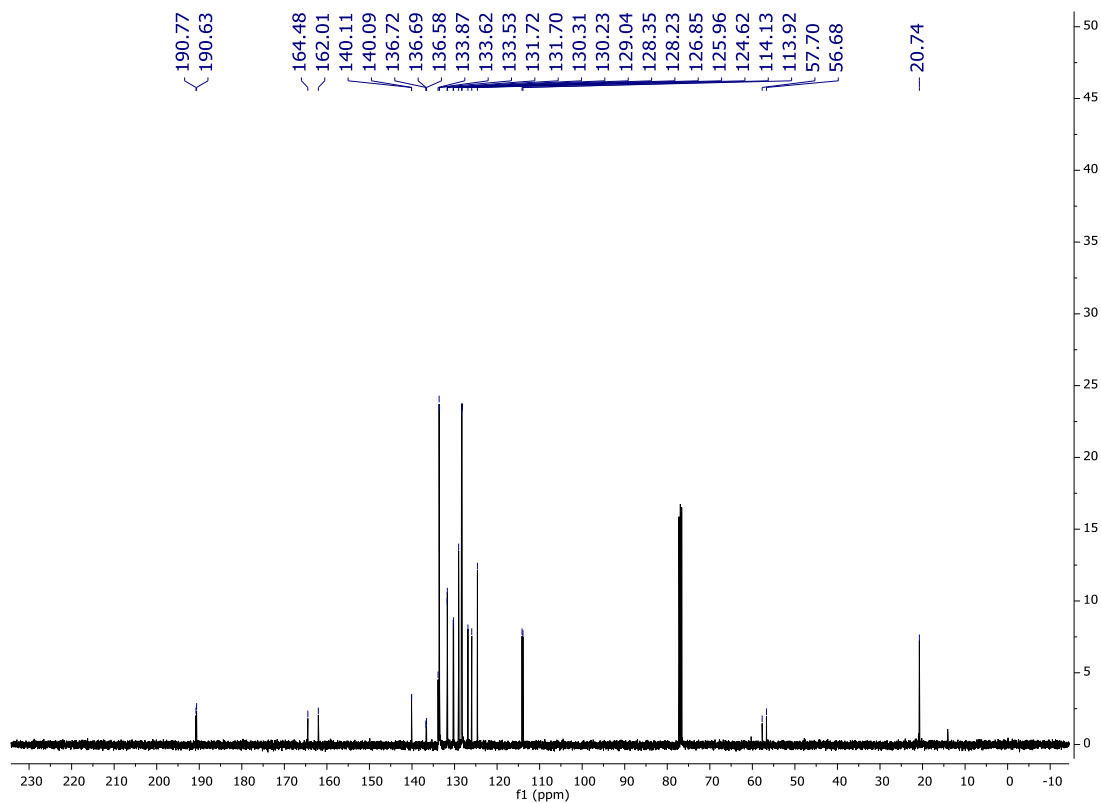
Espectro de RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) do composto **11e**



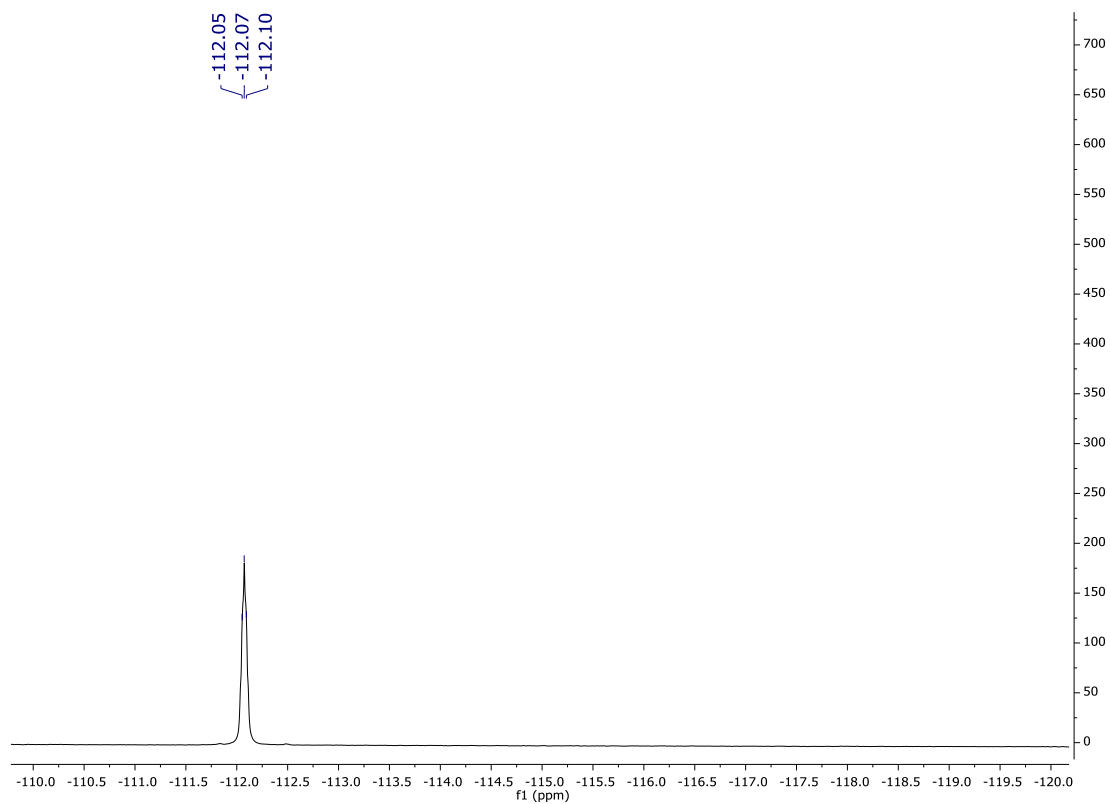
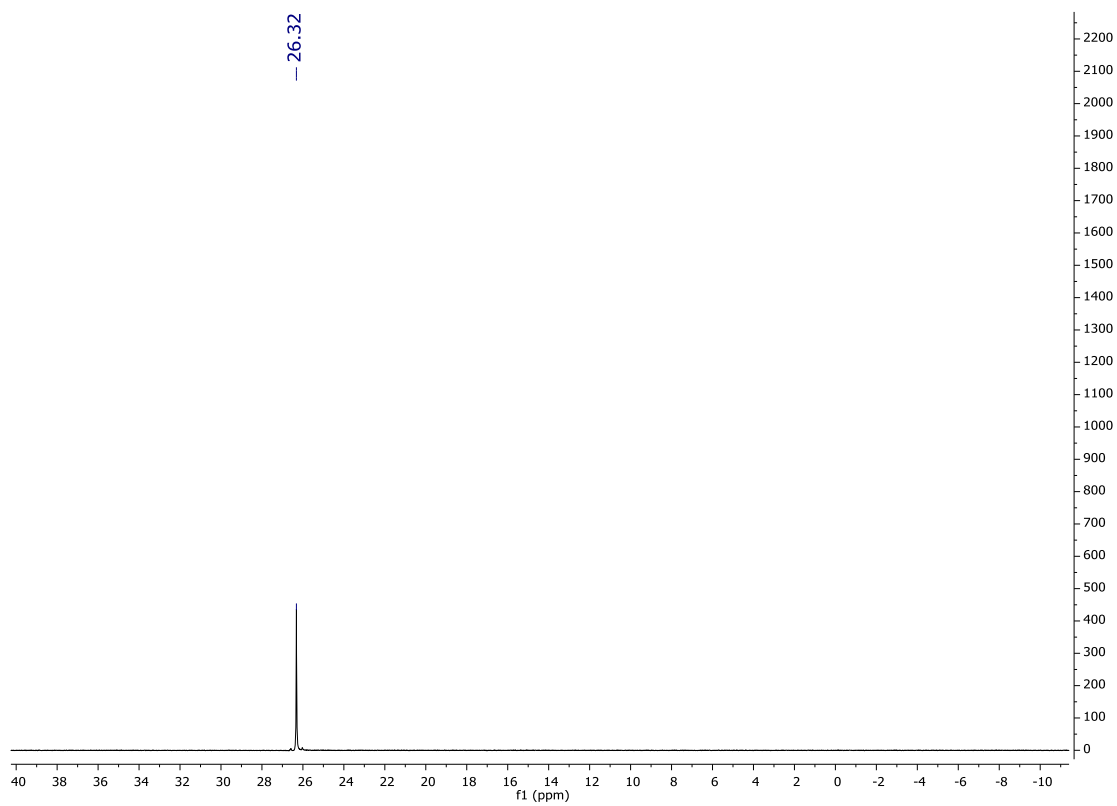
Análise de espectrometria de massas do composto **11e** HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{PS}^+$ 533,1699; Encontrado 533,1707.

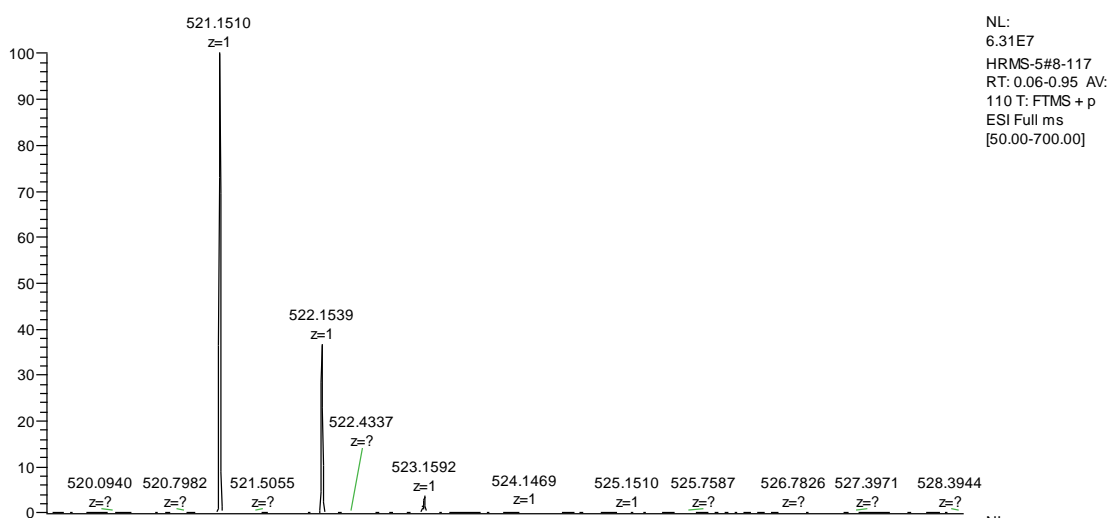


Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **11f**

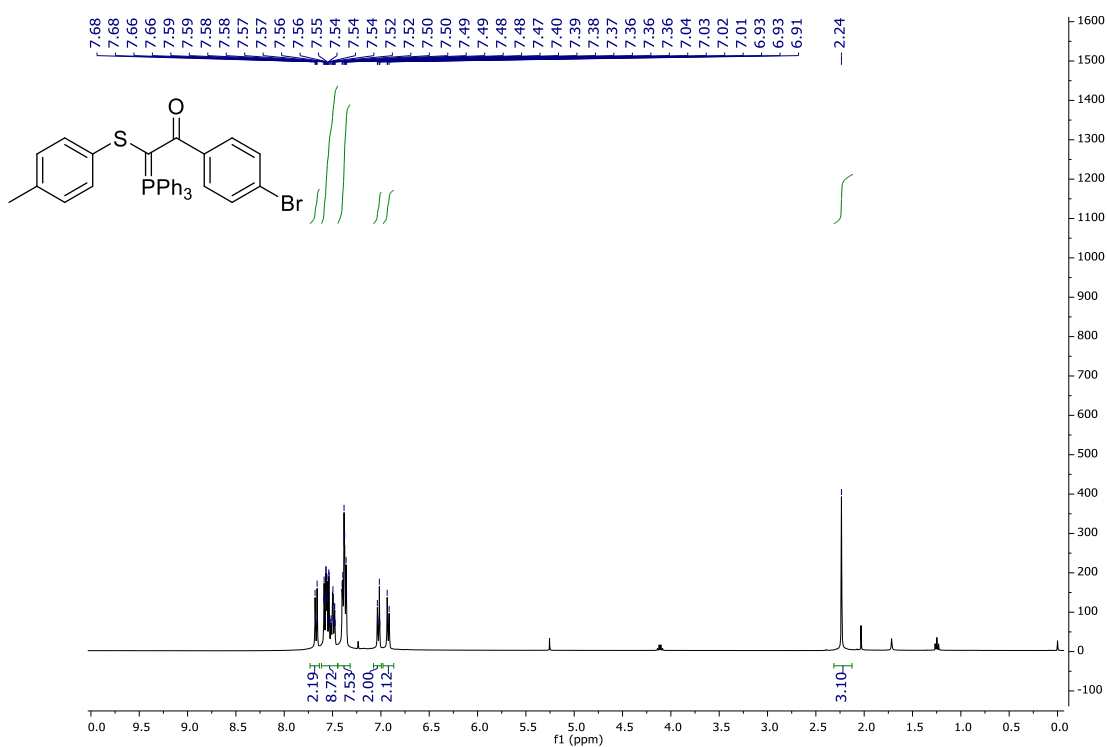


Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **11f**

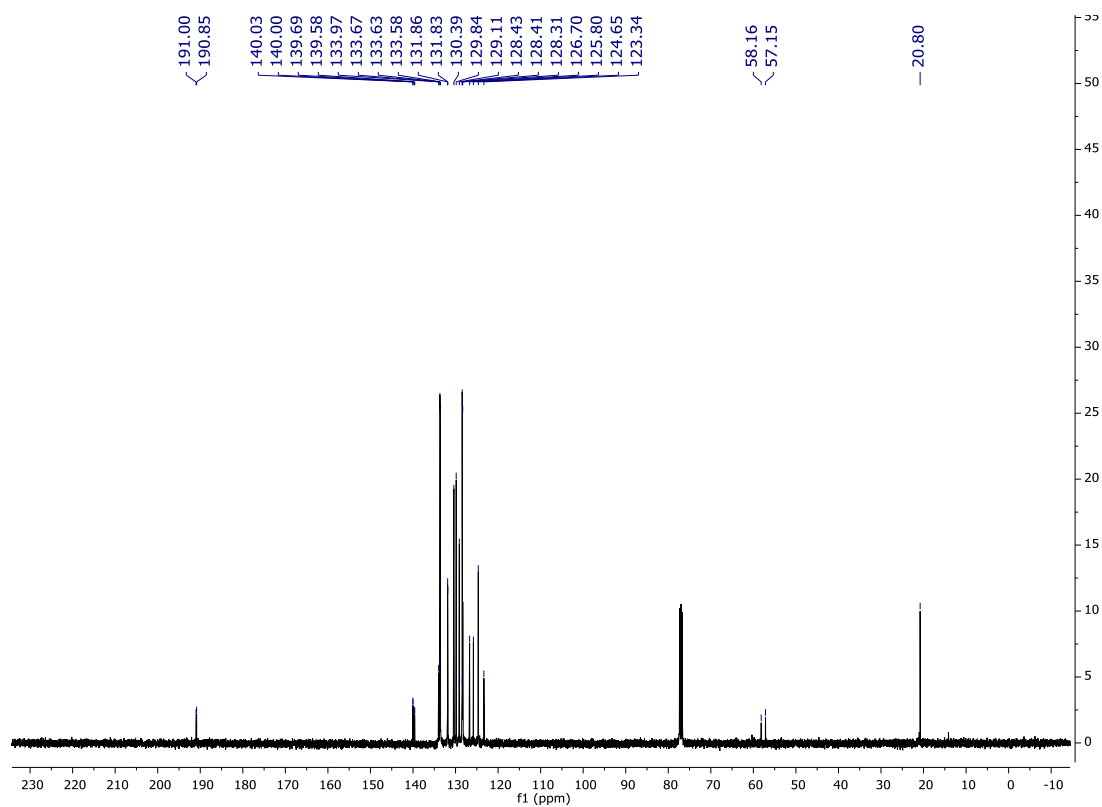
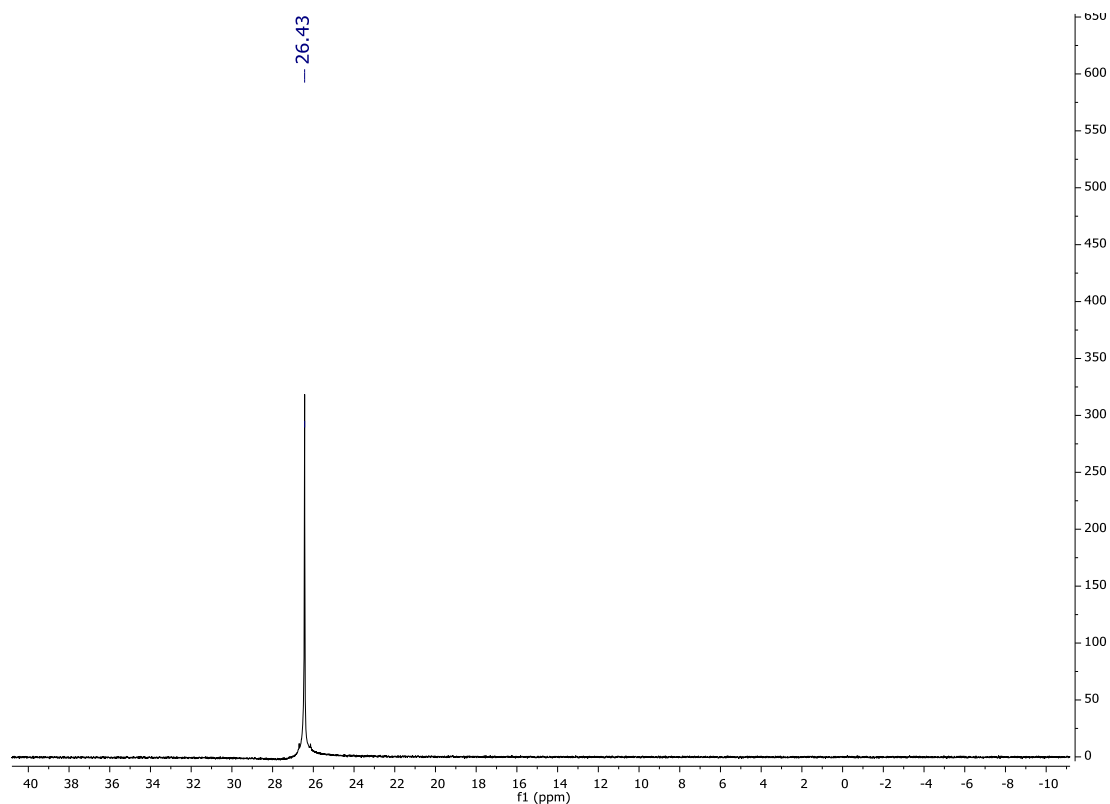
Espectro de RMN de ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) do composto **11f**Espectro de RMN de ³¹P (162 MHz, CDCl₃) do composto **11f**

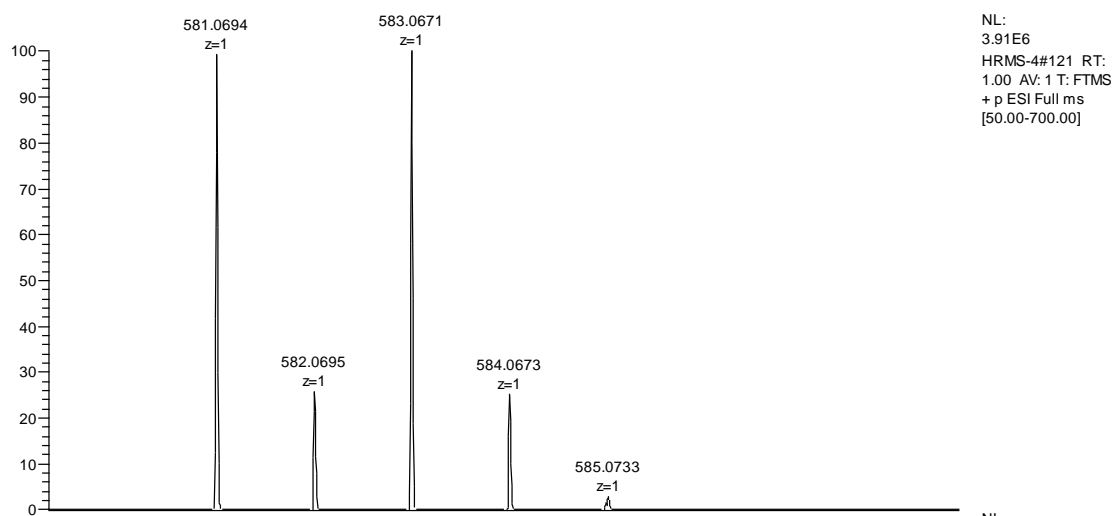


Análise de espectrometria de massas do composto **11f** HRMS (ESI) m/z . $[M + H]^+$ Calculado para $C_{33}H_{27}FOPS^+$ 521,1499; Encontrado 521,1510.

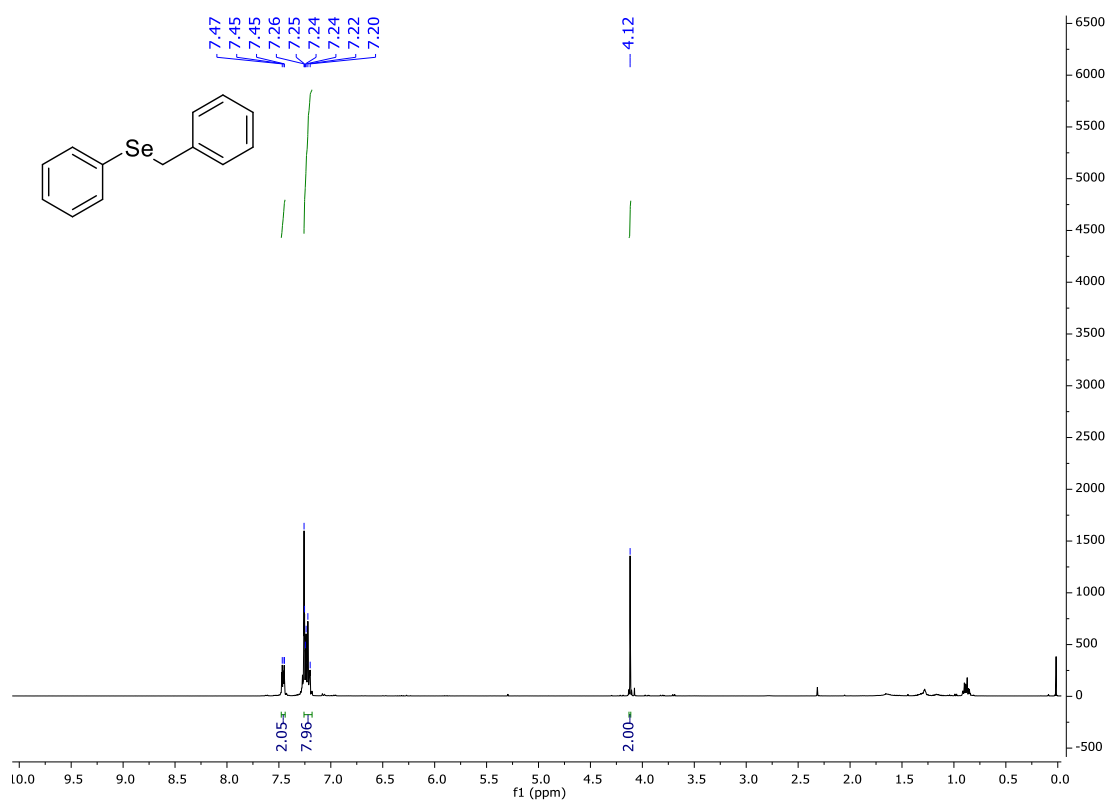


Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **11g**

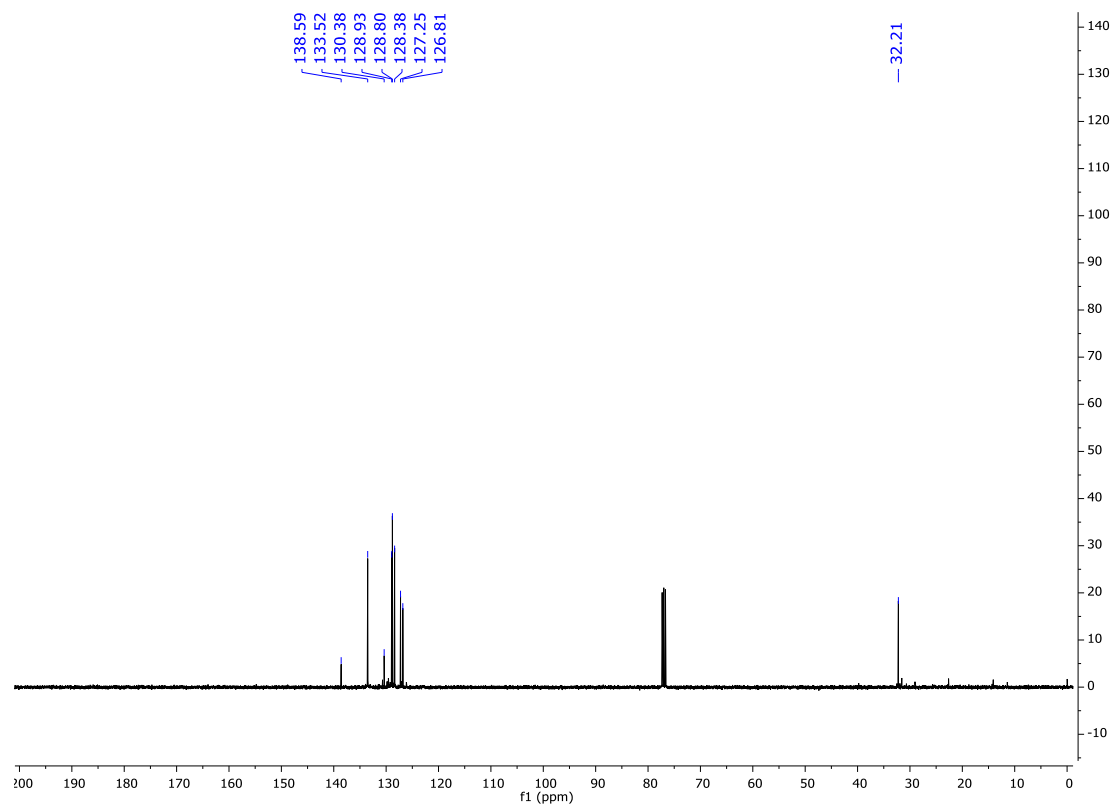
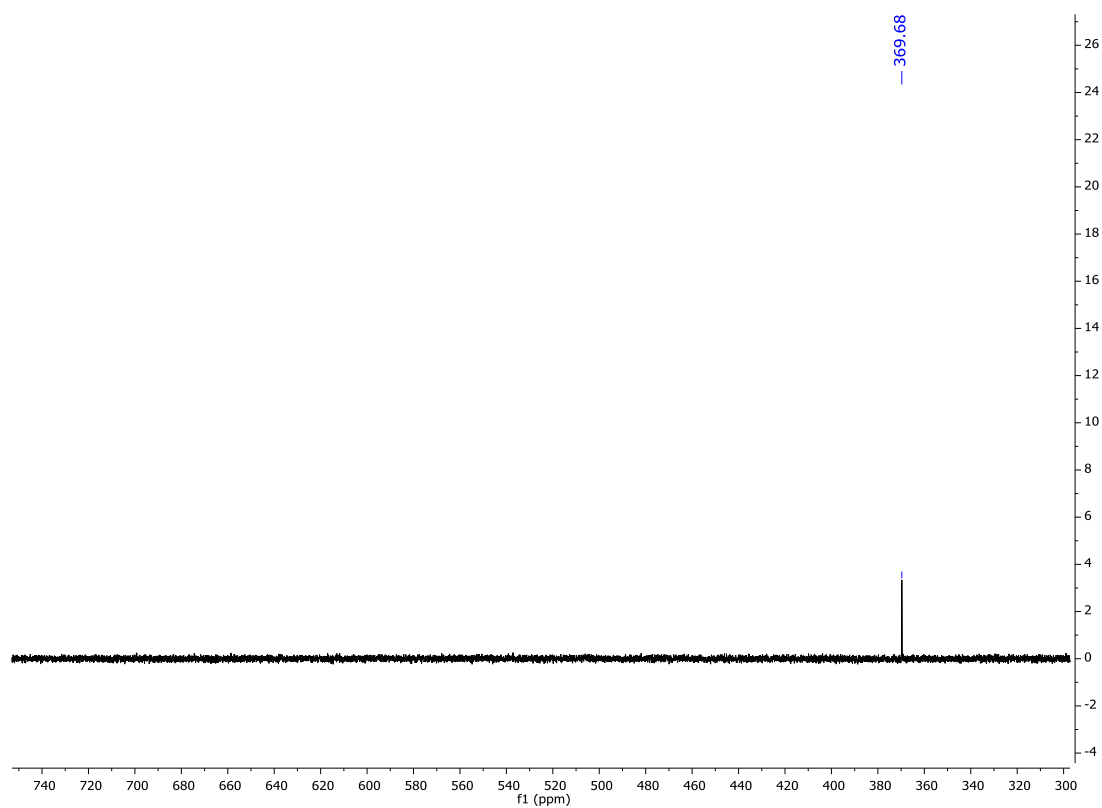
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **11g**Espectro de RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) do composto **11g**

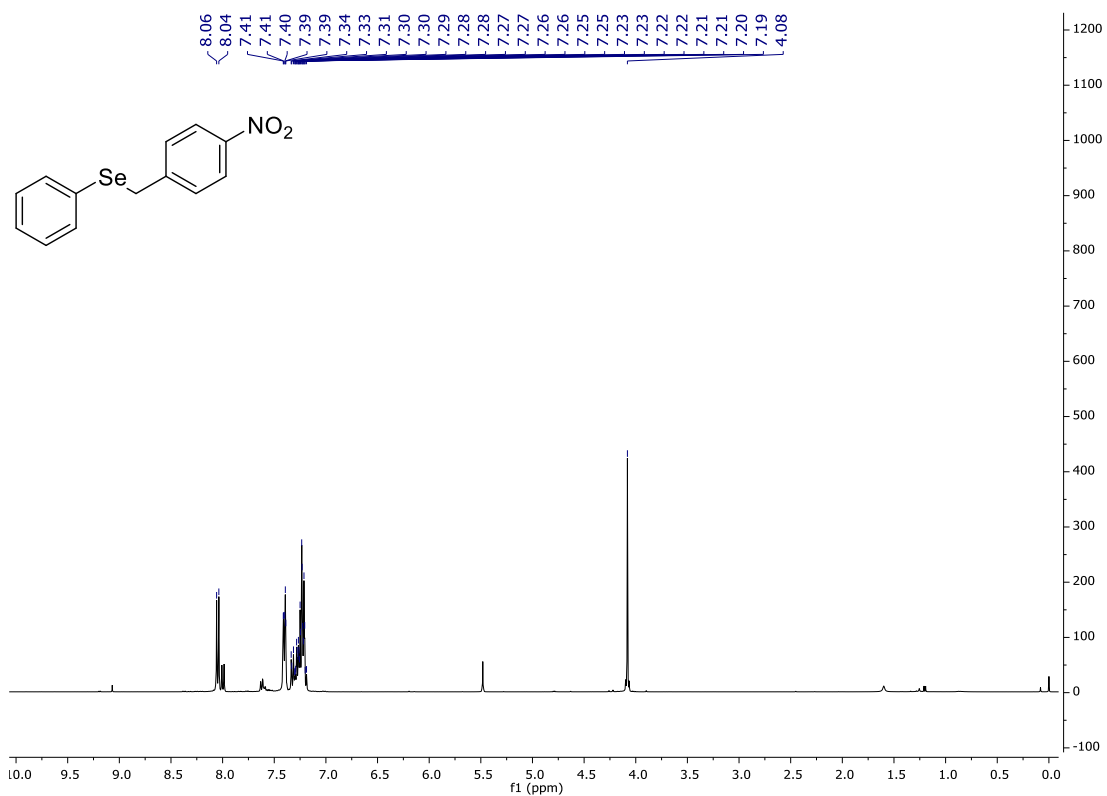


Análise de espectrometria de massas do composto **11g** HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ Calculado para $C_{33}H_{27}BrOPS^+$ 581,0698; Encontrado 581,0694.

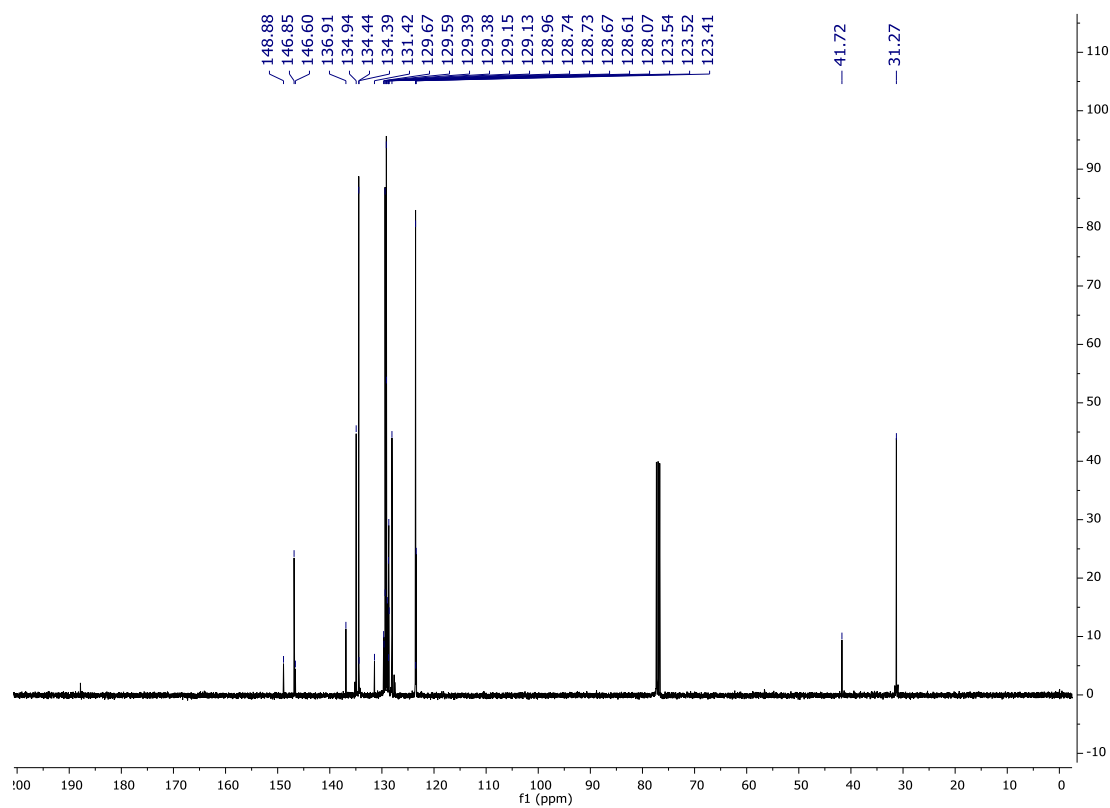


Espectro de RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **12a**

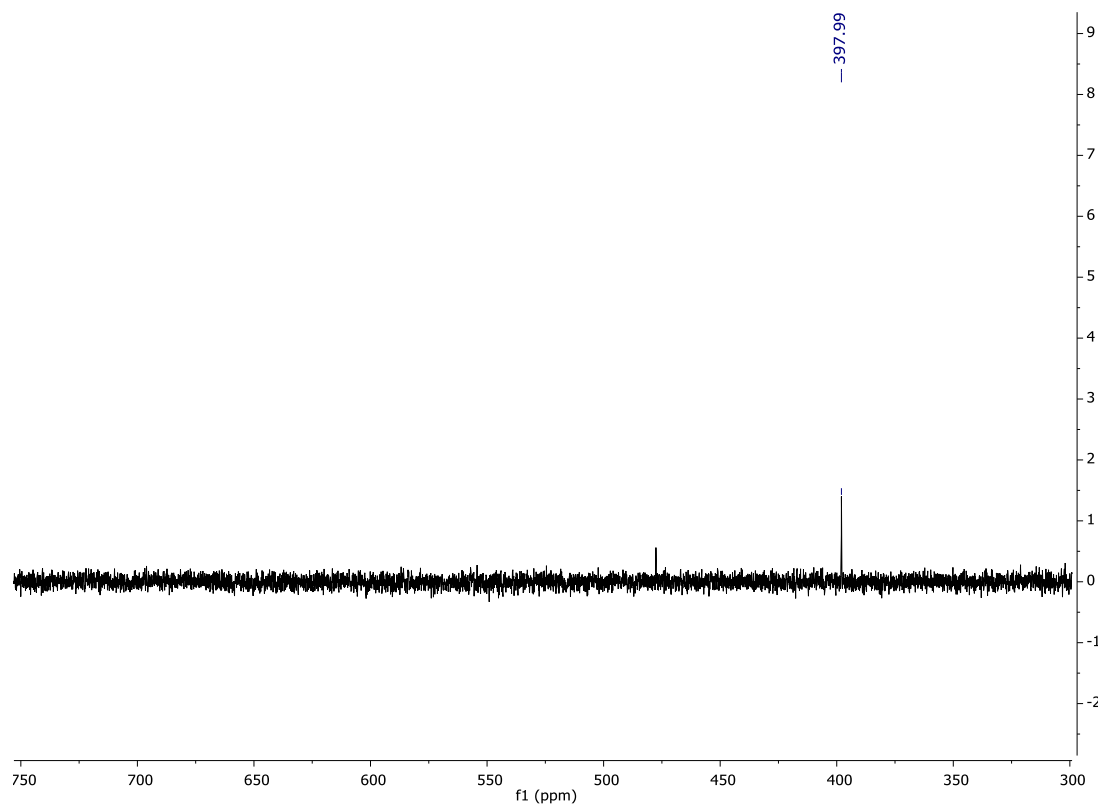
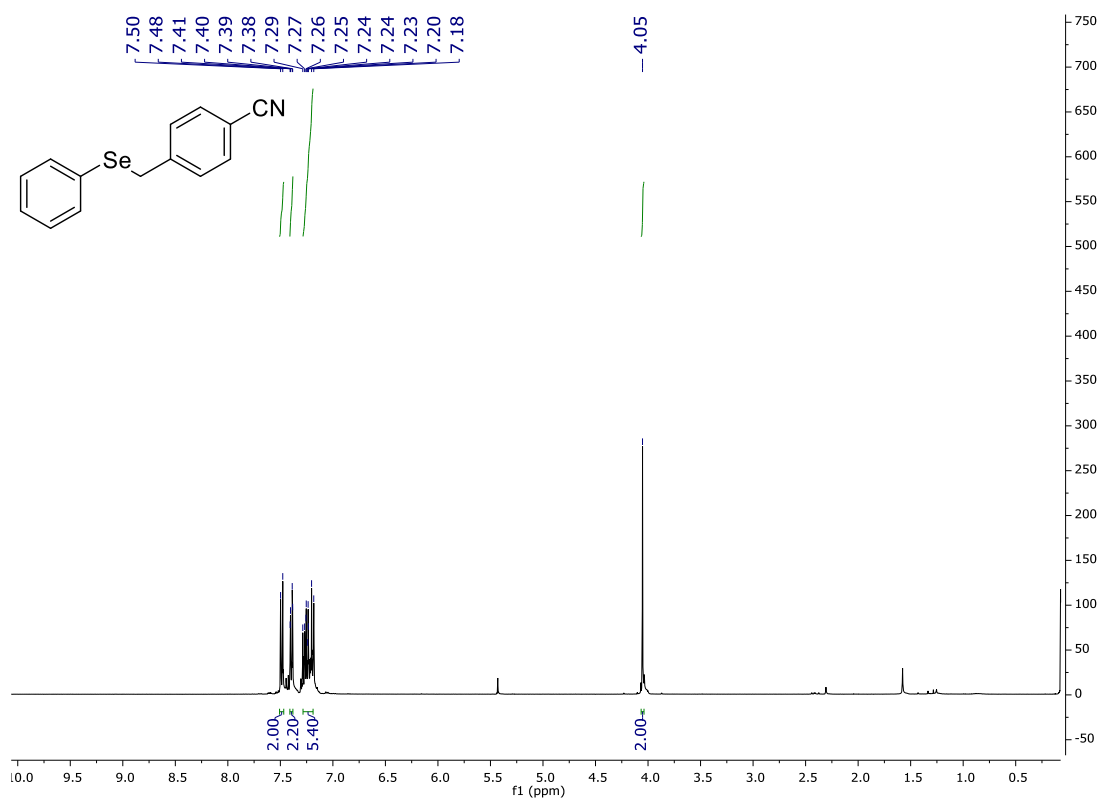
Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **12a**Espectro de RMN de ⁷⁷Se (57 MHz, CDCl₃) do composto **12a**

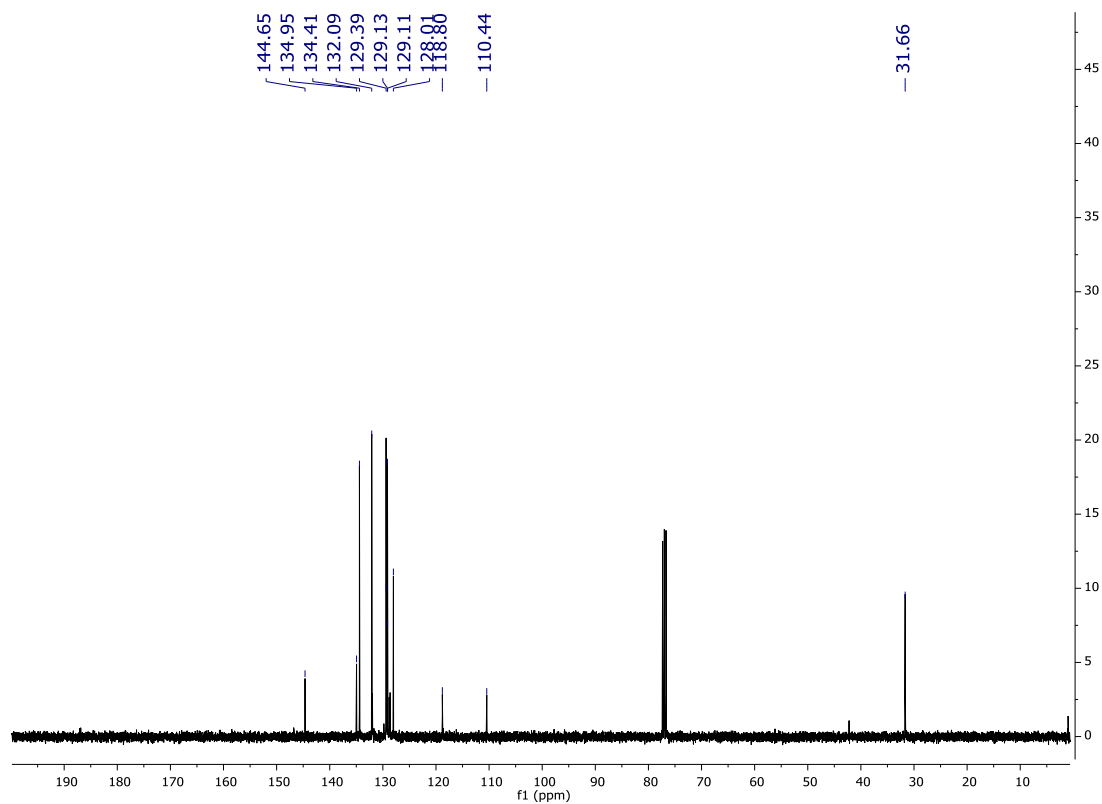


Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **12b**

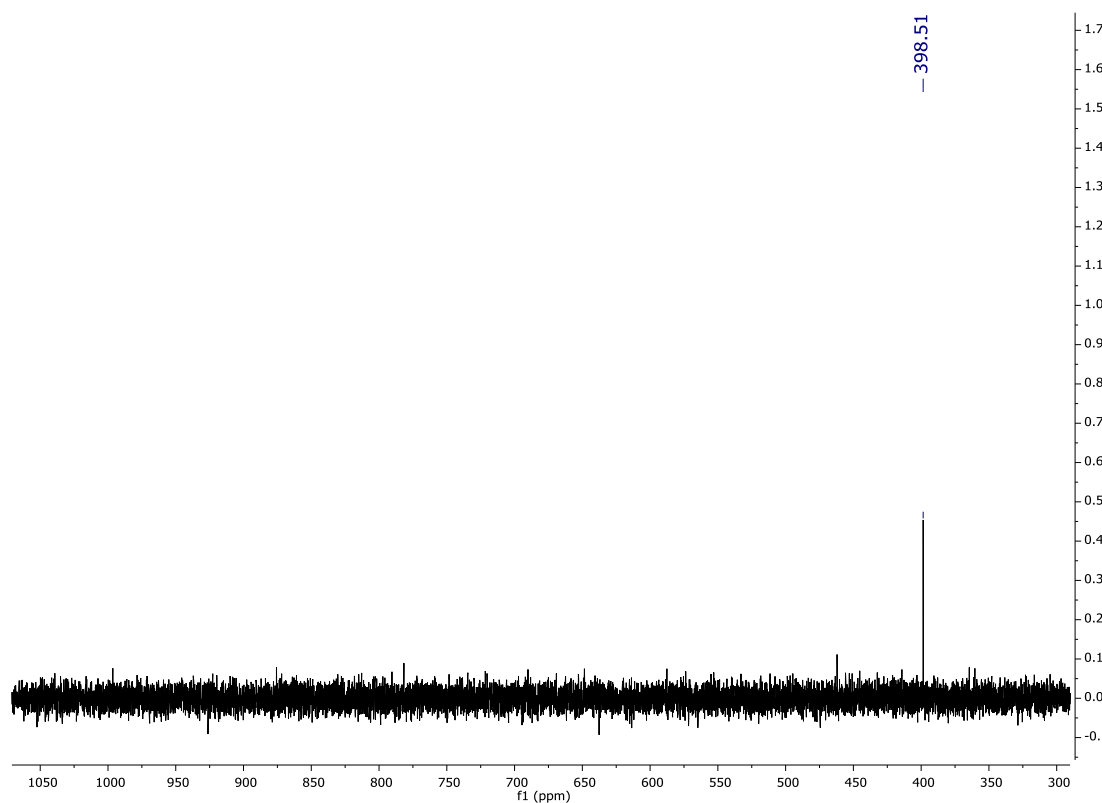


Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **12b**

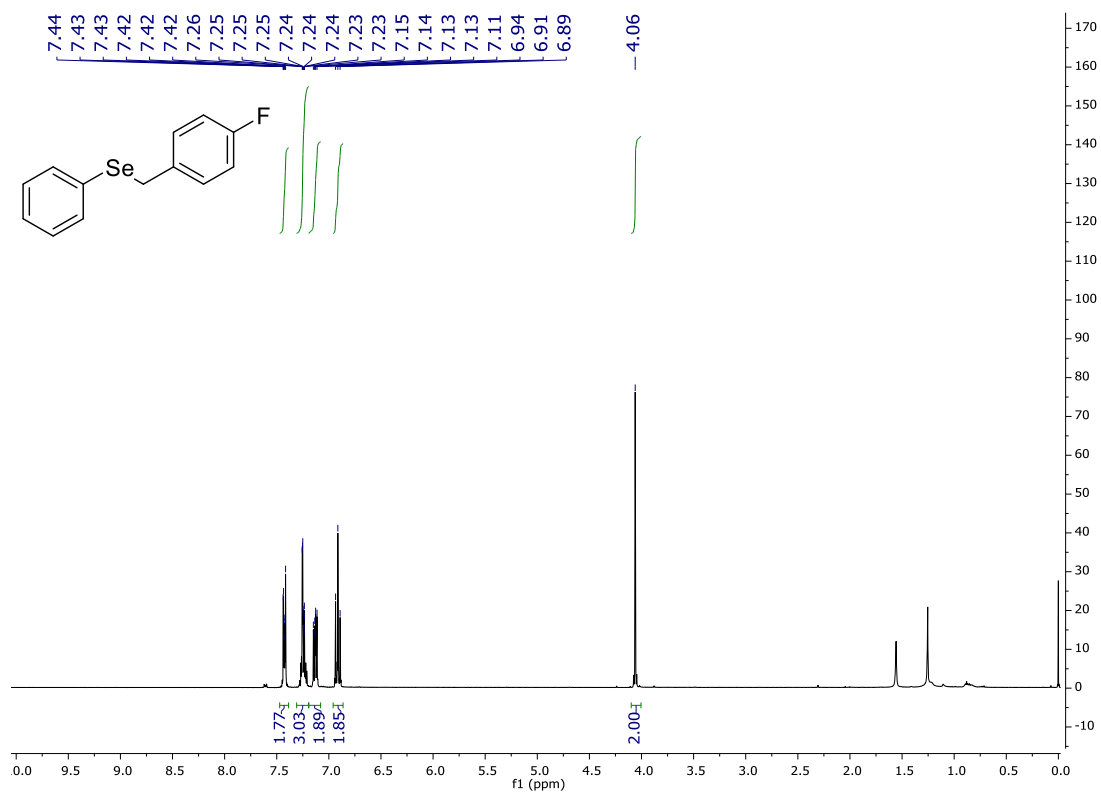
Espectro de RMN de ⁷⁷Se (57 MHz, CDCl₃) do composto **12b**Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **12c**



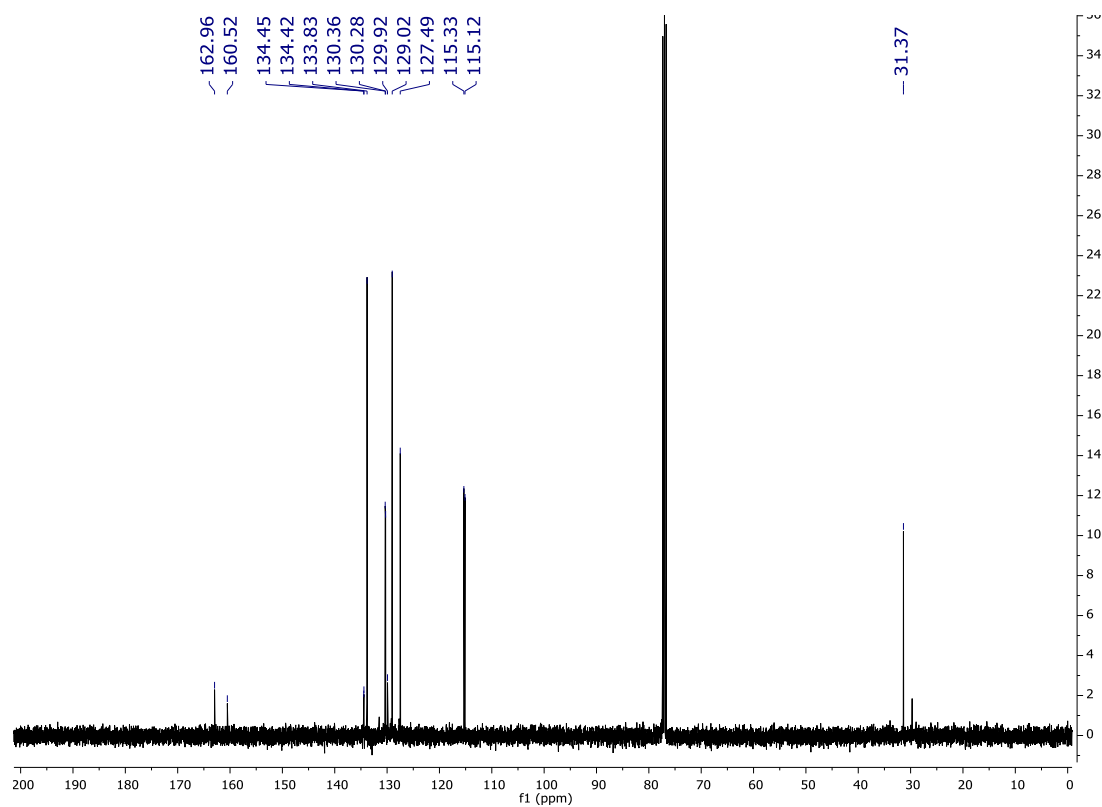
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **12c**



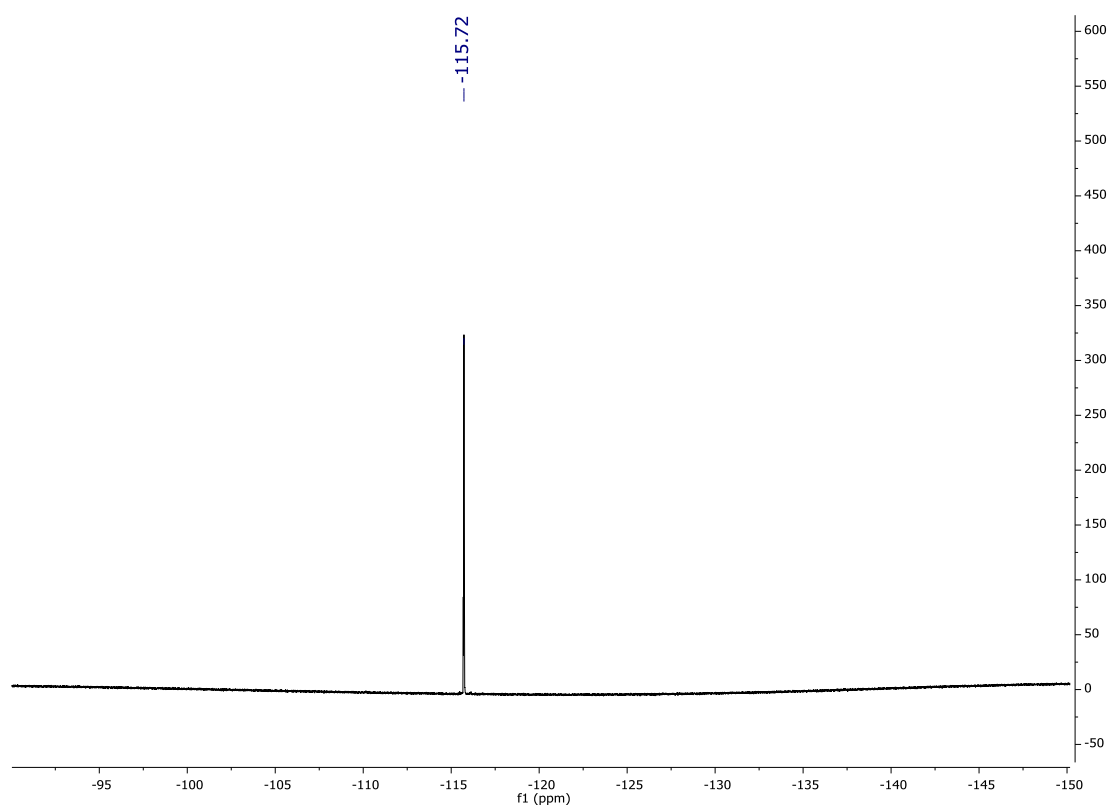
Espectro de RMN de ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) do composto **12c**



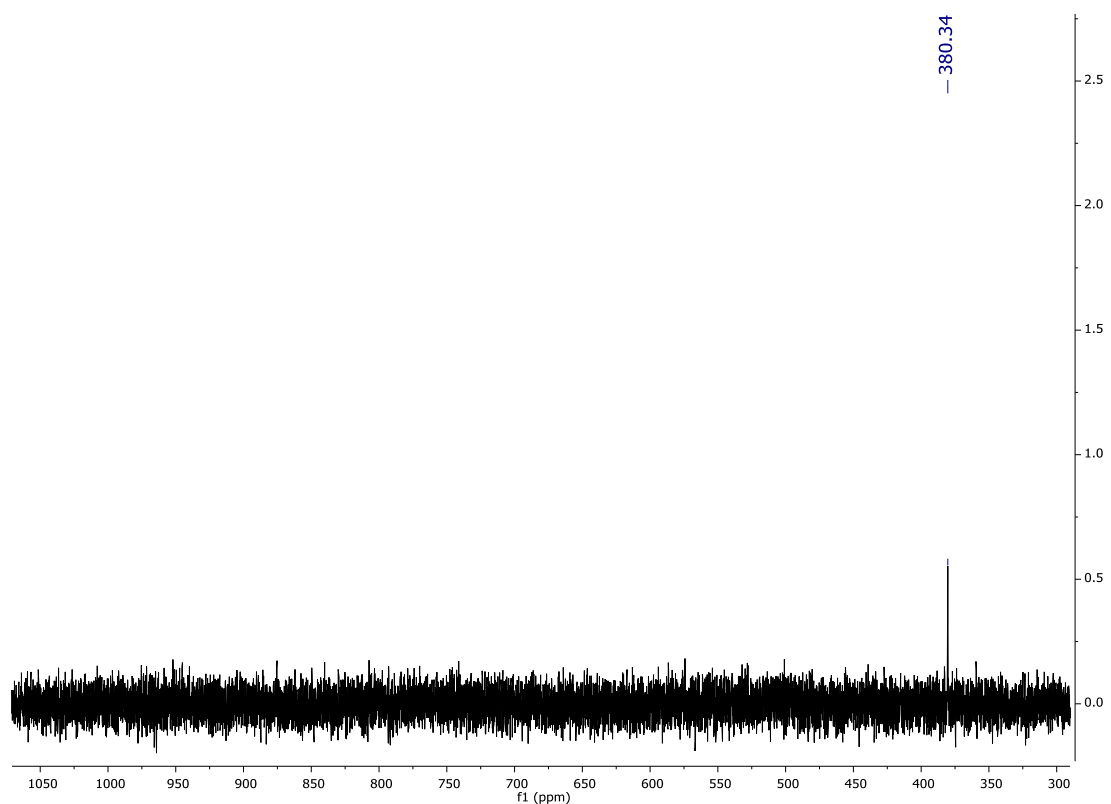
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **12d**



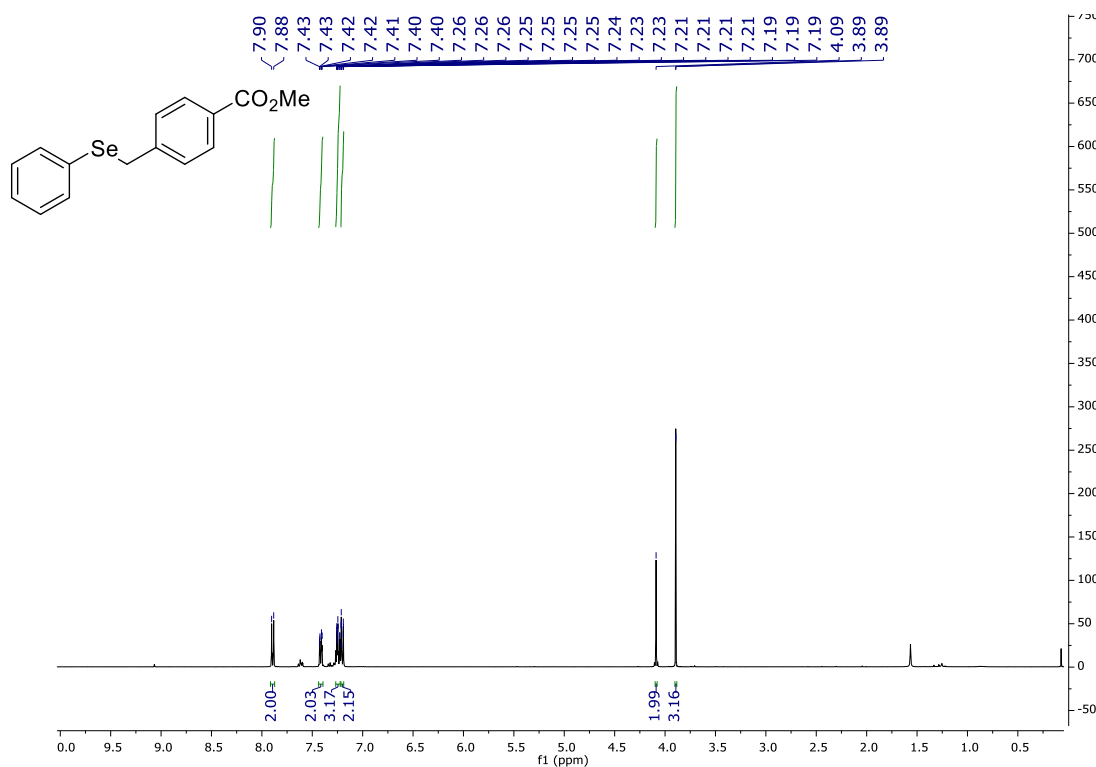
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **12d**



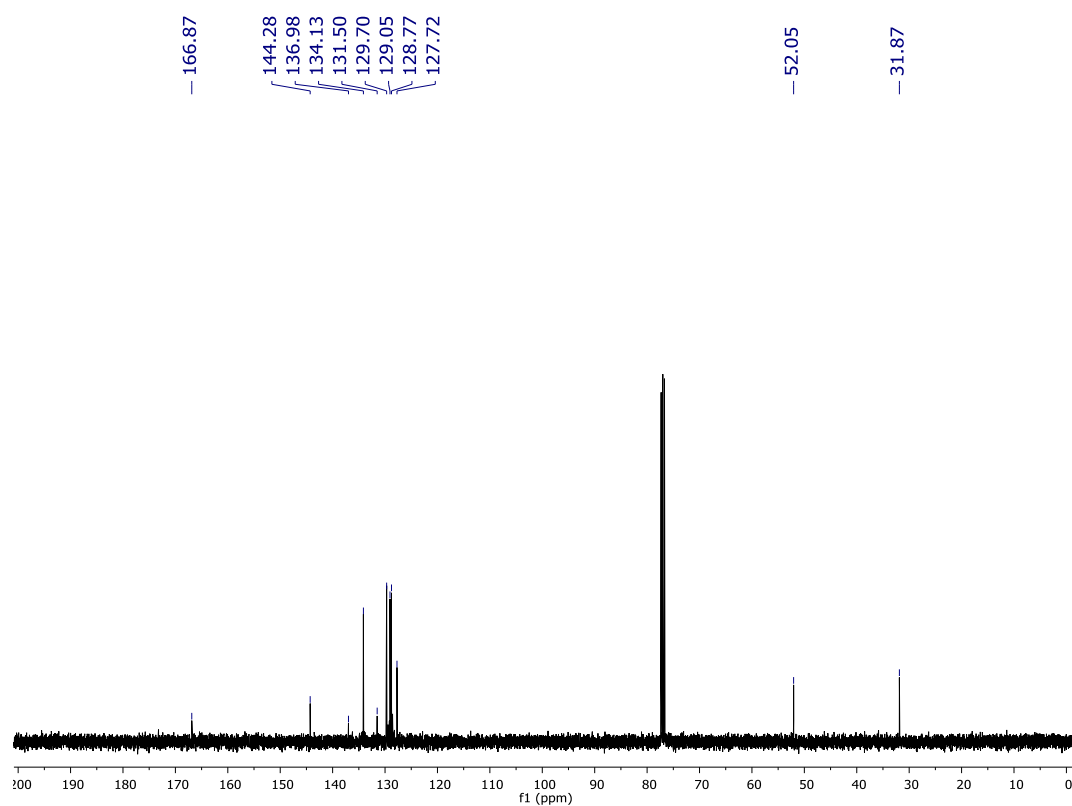
Espectro de RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) do composto **12d**



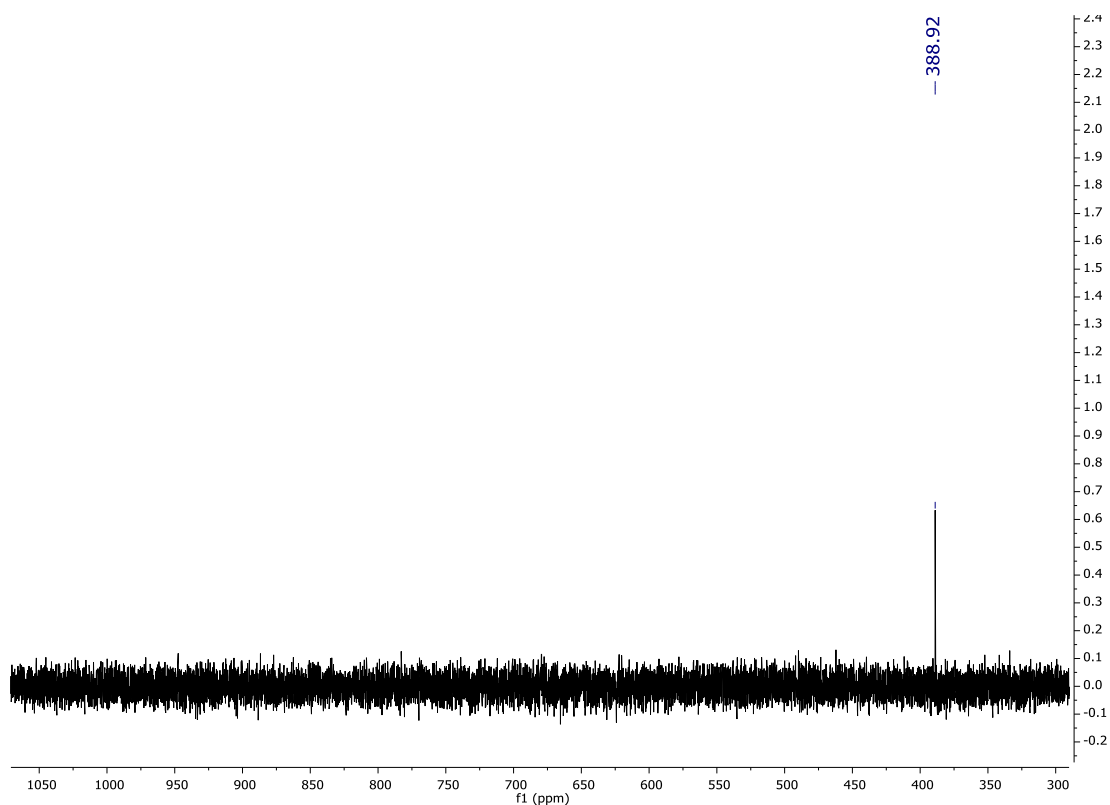
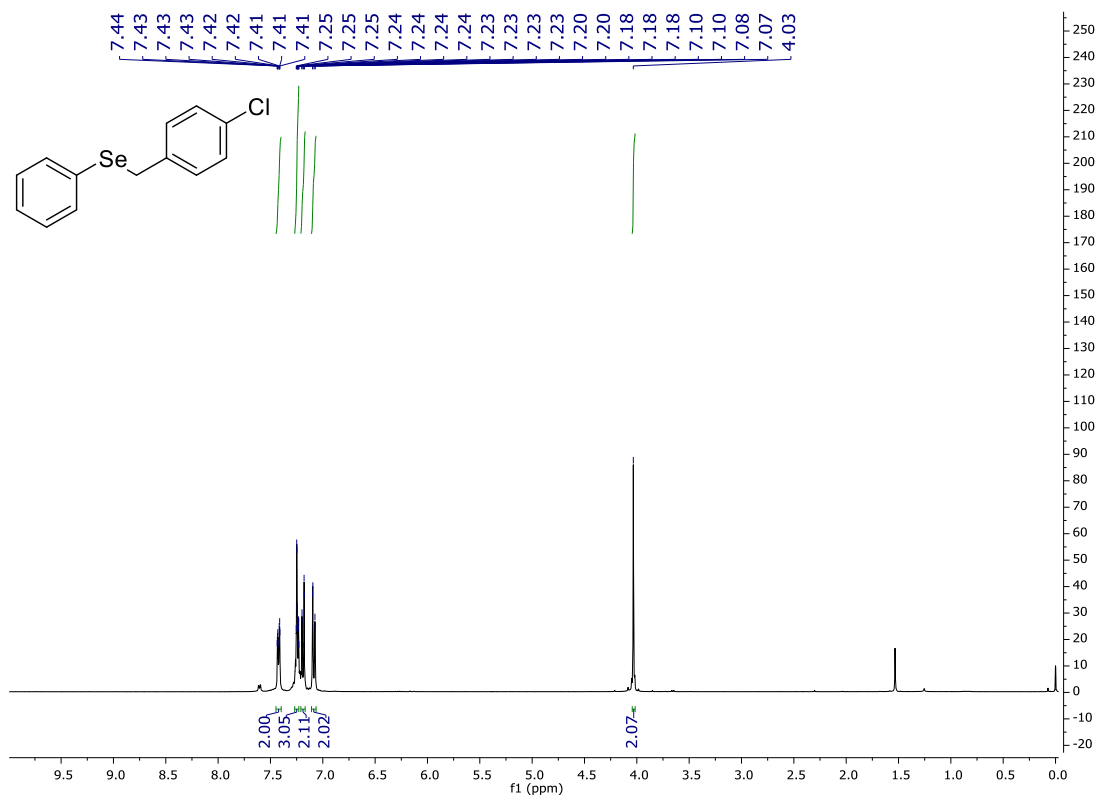
Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **12d**

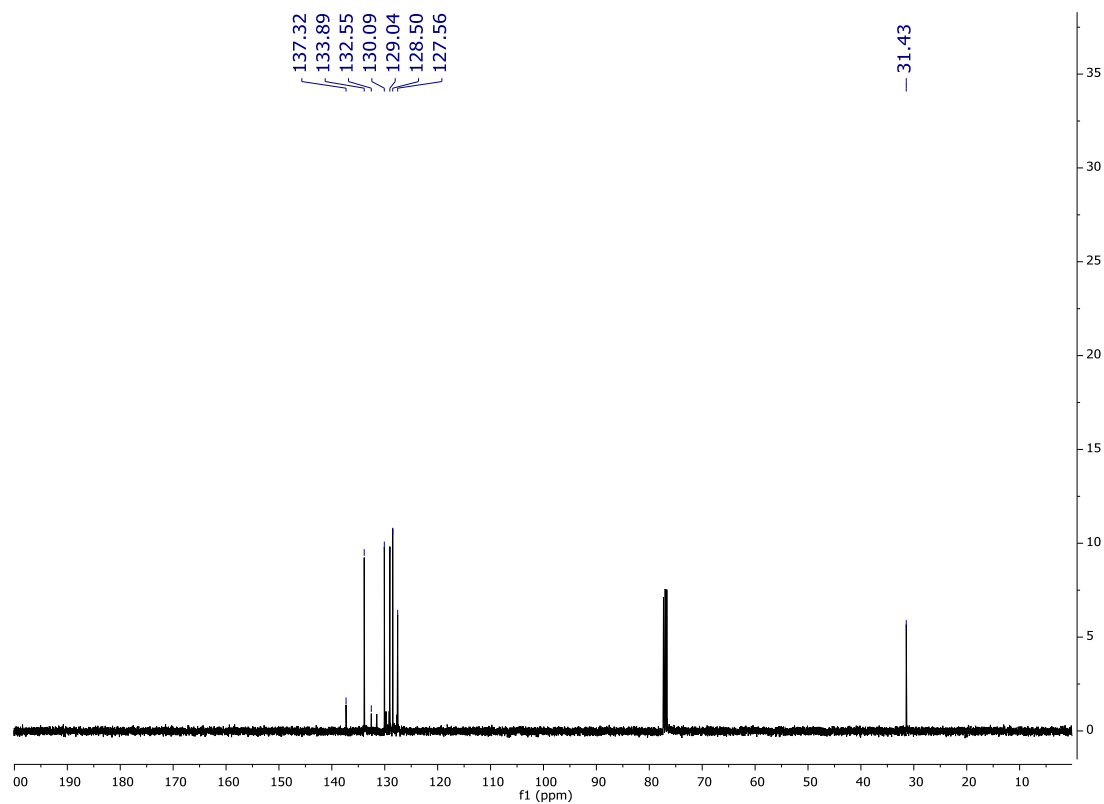


Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **12e**

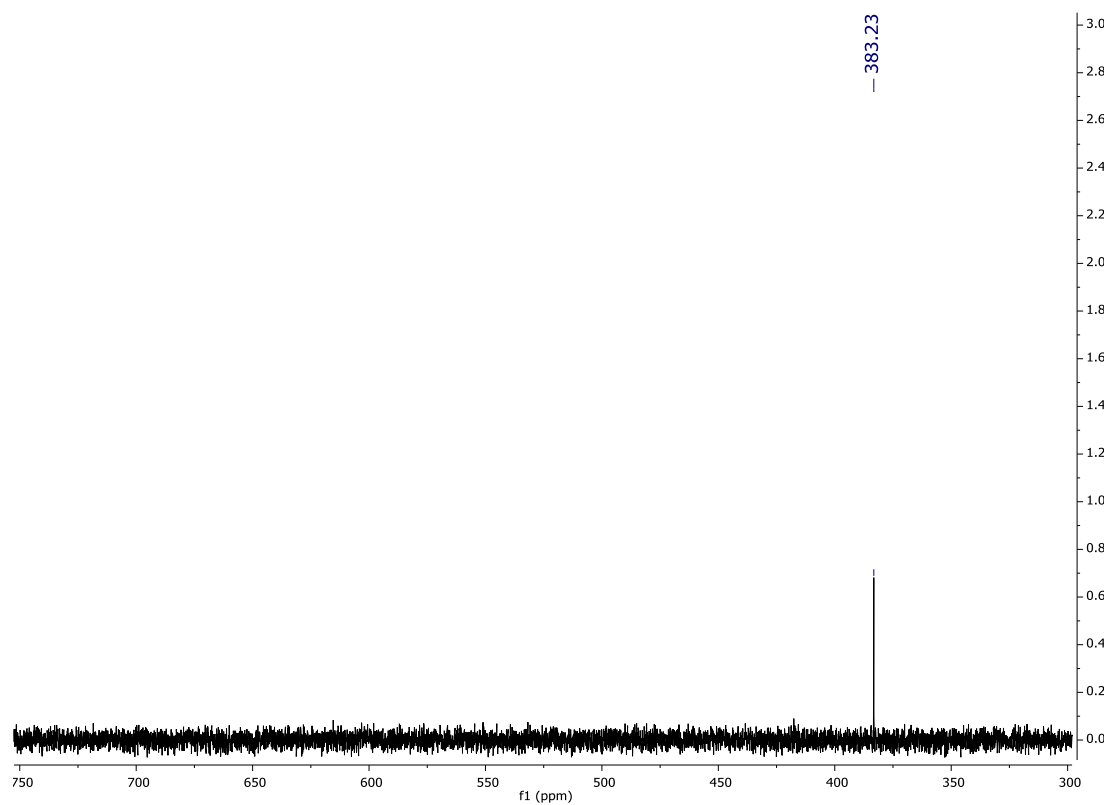


Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **12e**

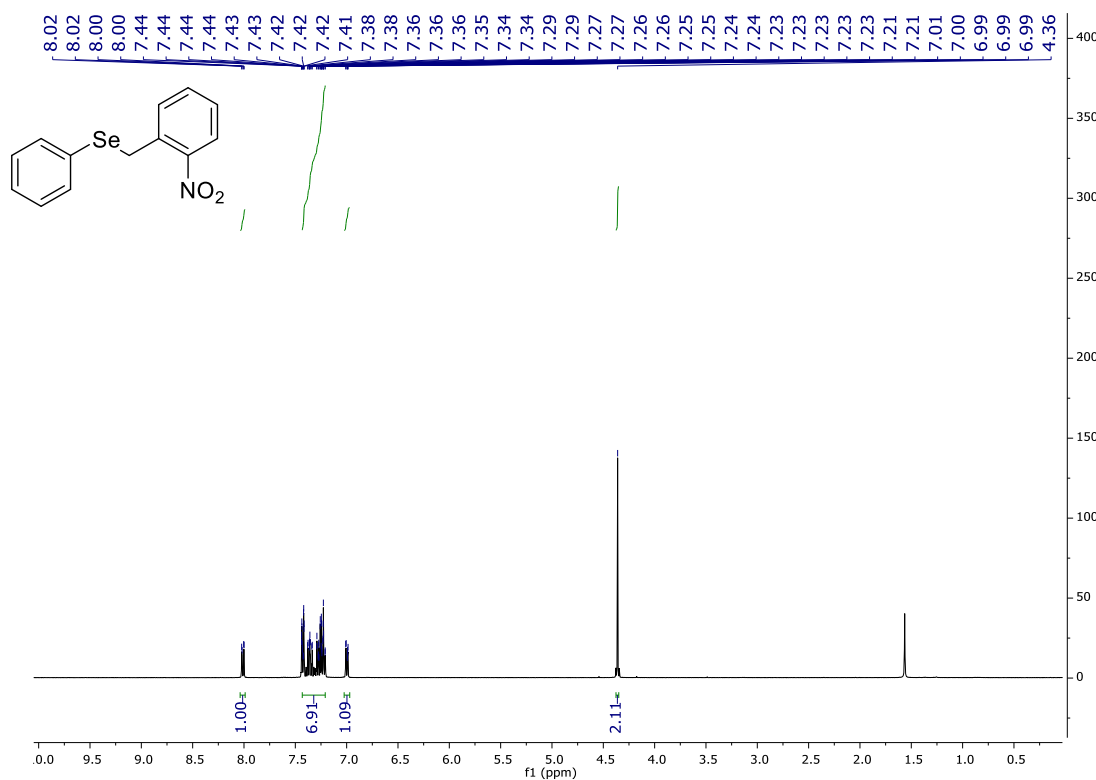
Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **12e**Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12f**



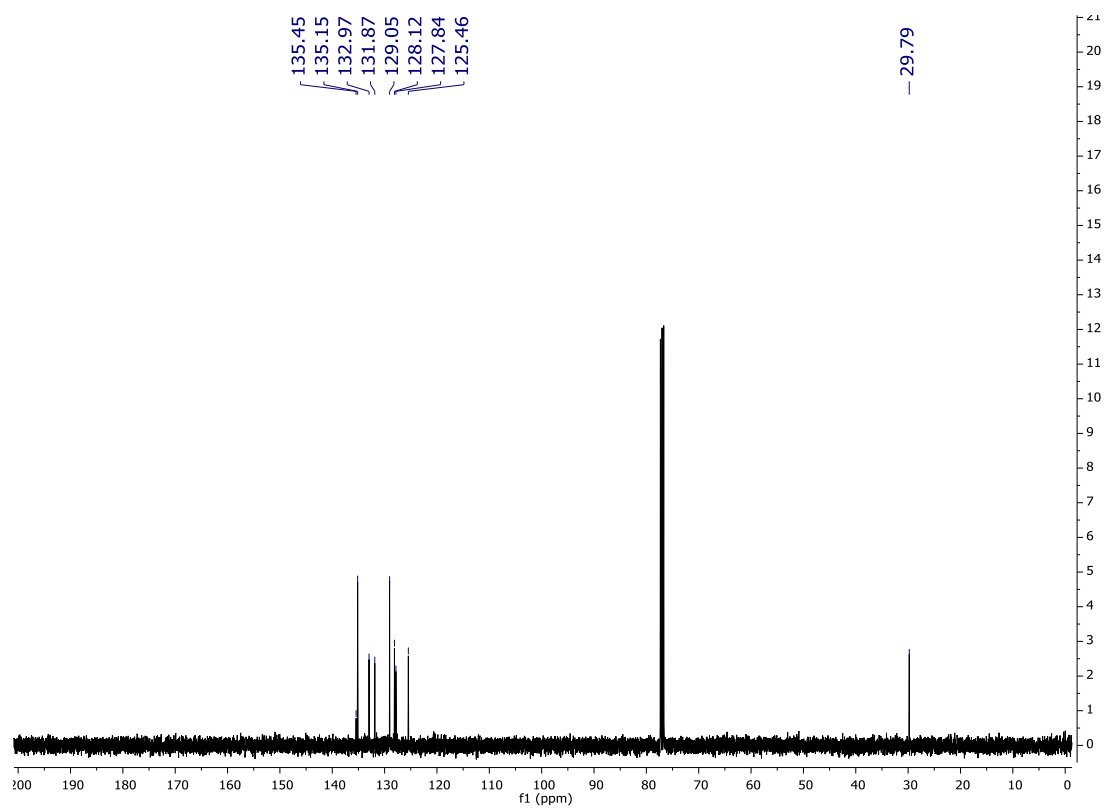
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 12f



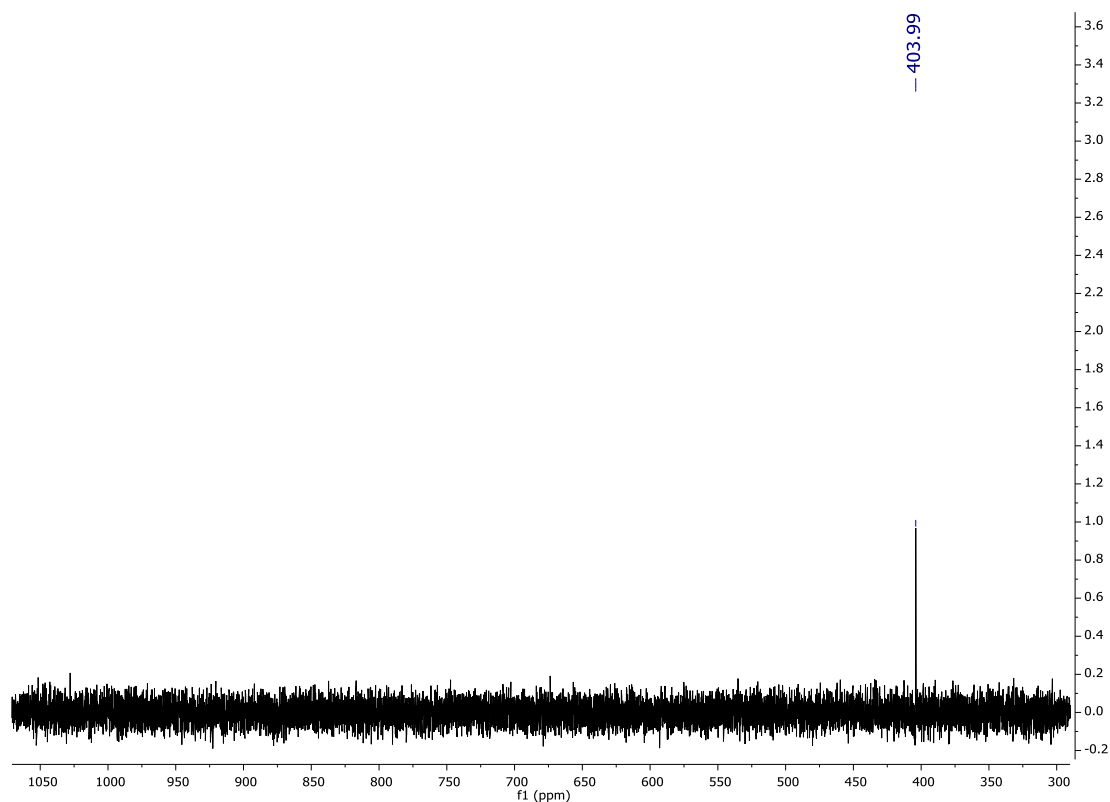
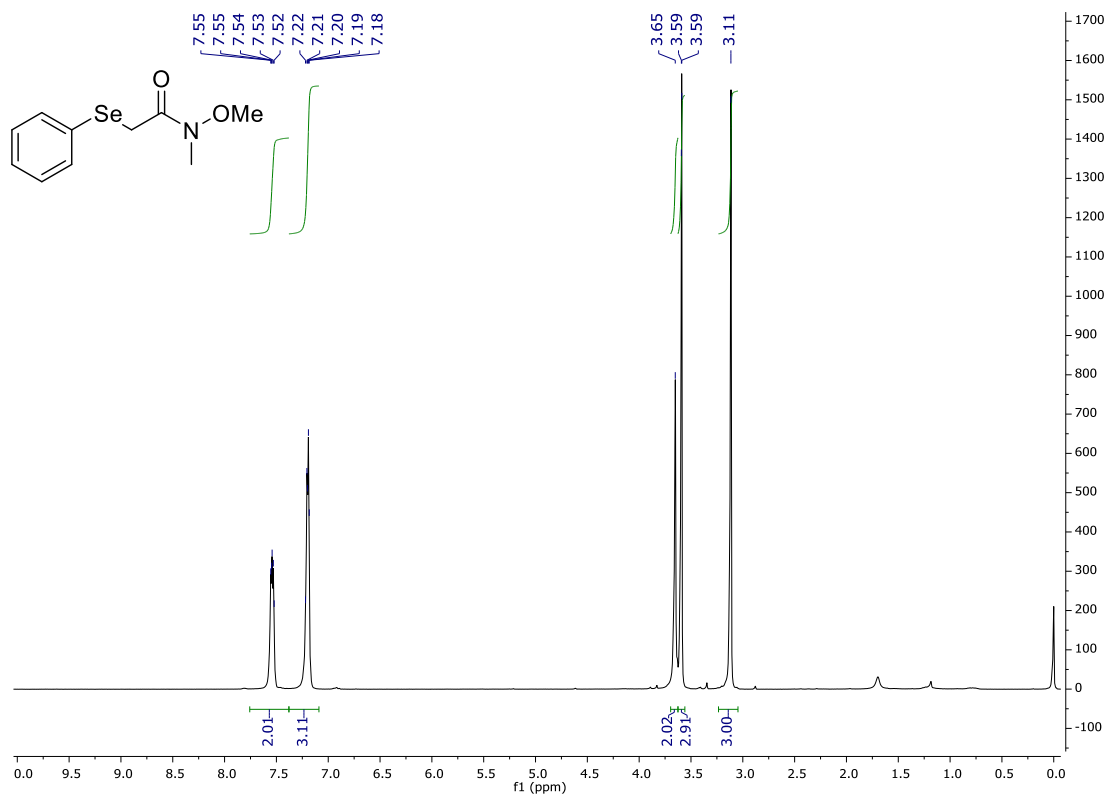
Espectro de RMN de ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) do composto 12f

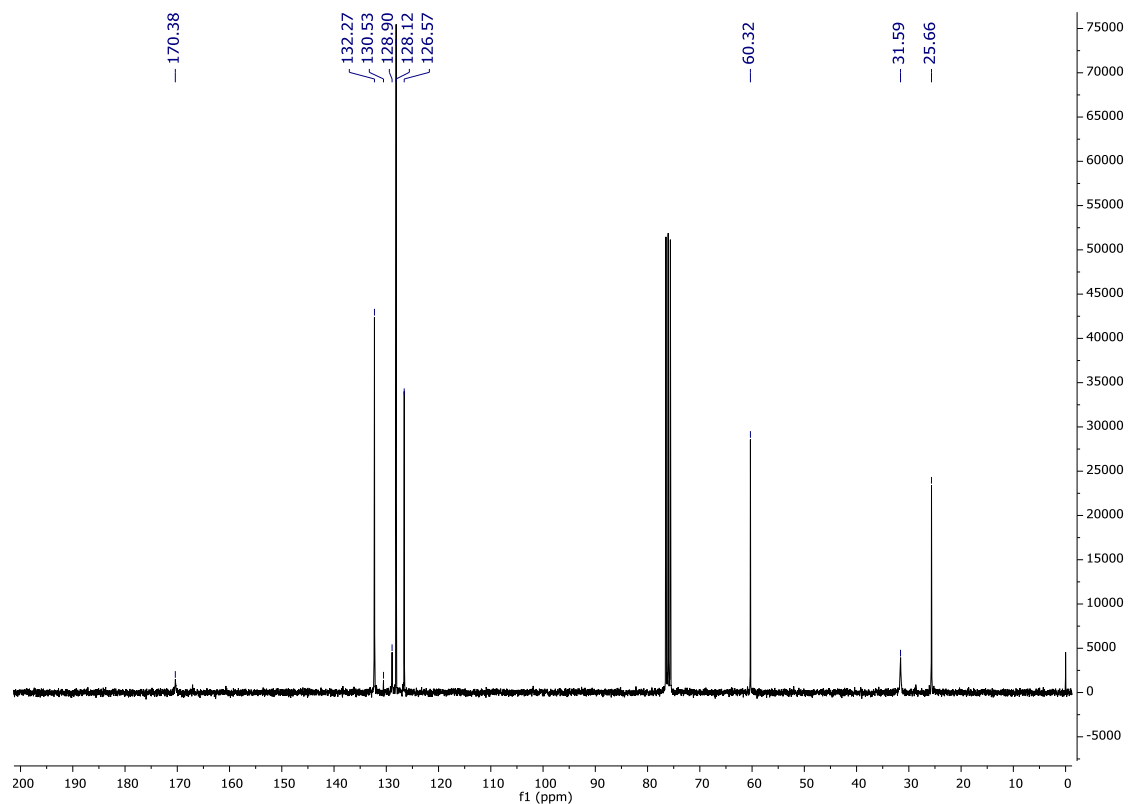
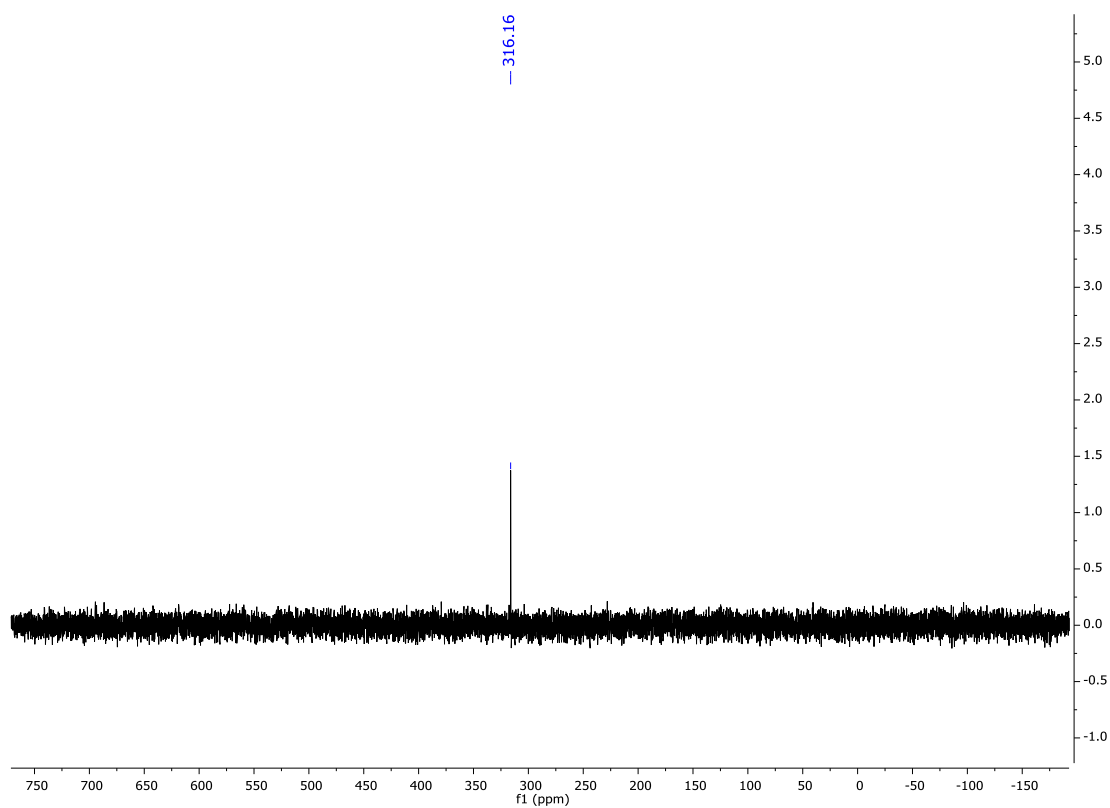


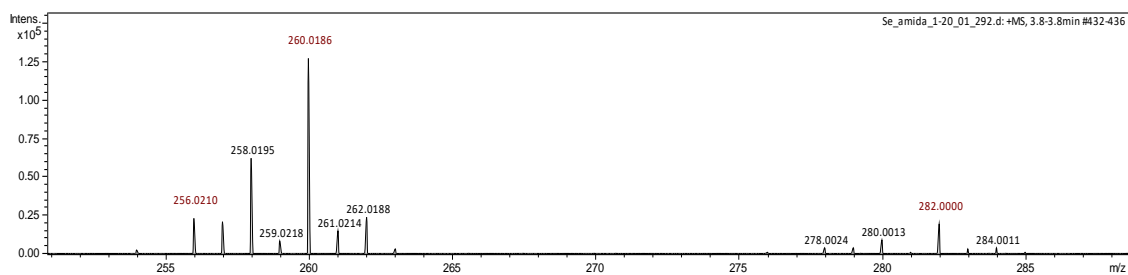
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **12g**



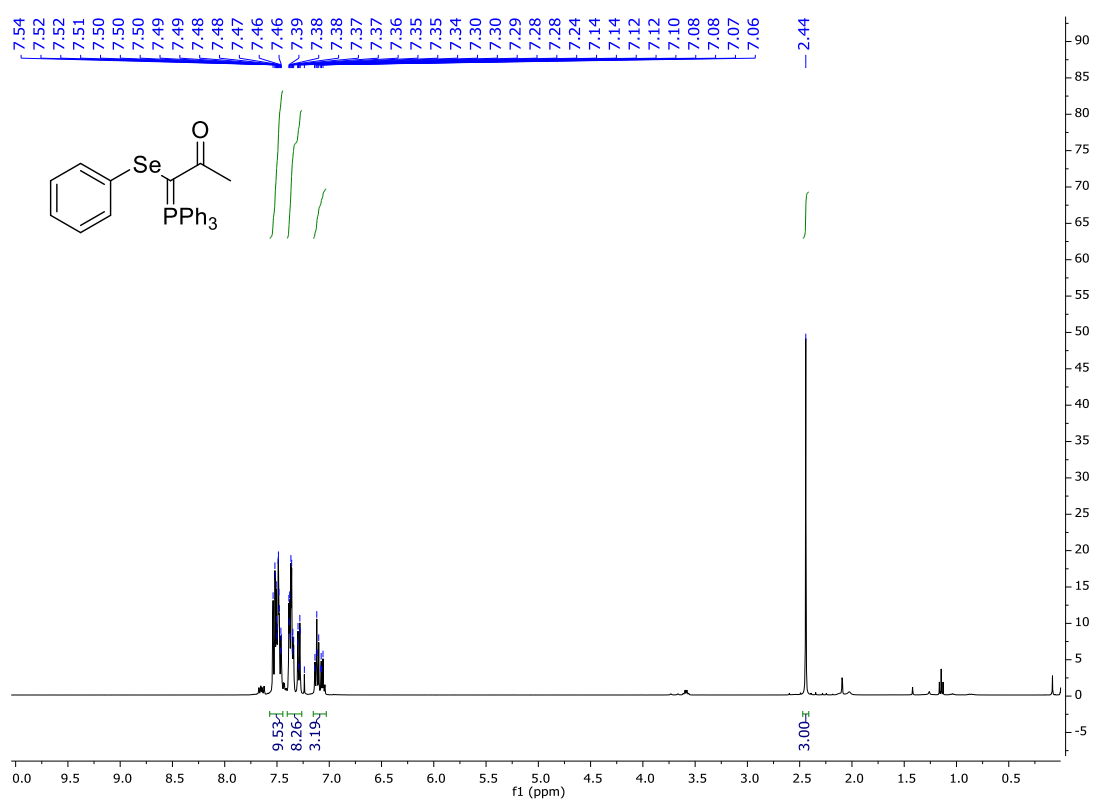
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **12g**

Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **12g**Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **12h**

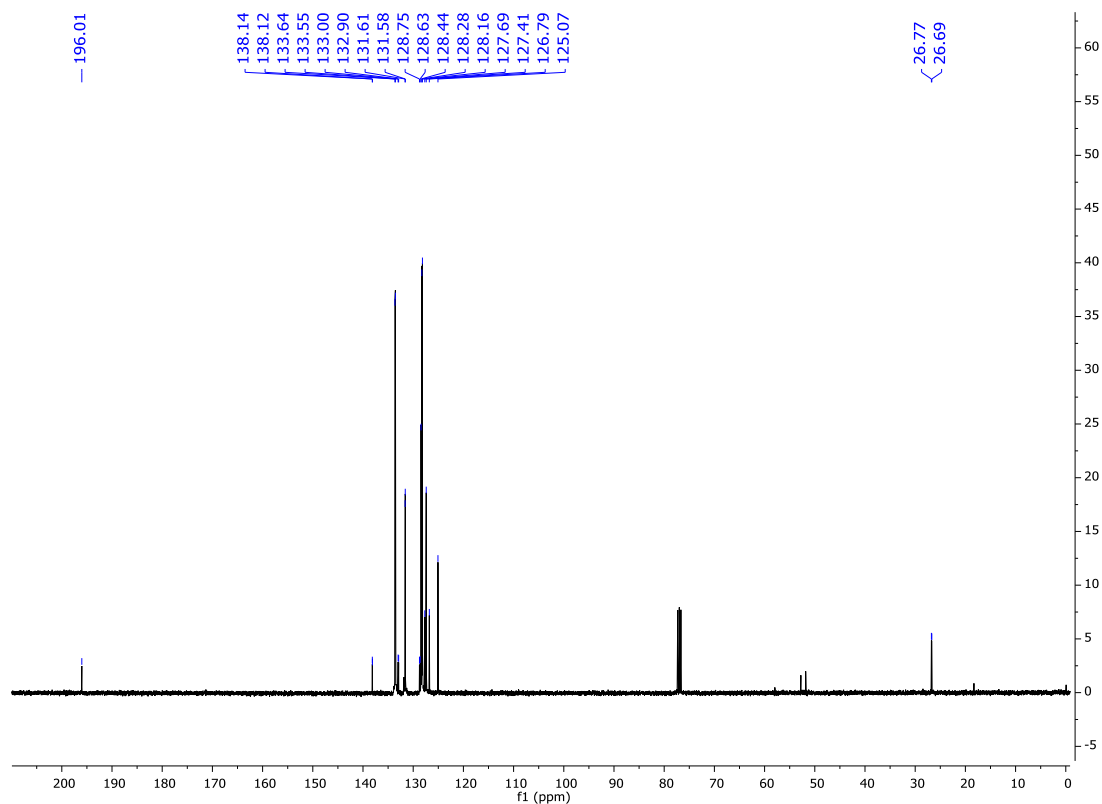
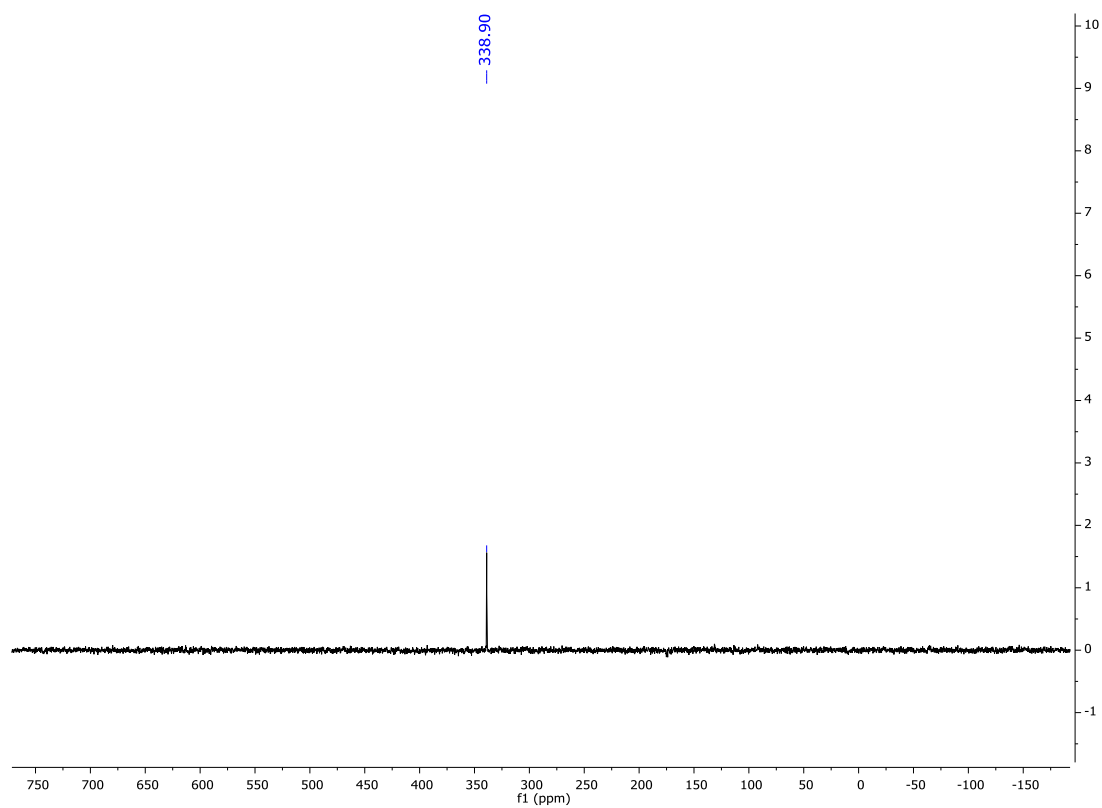
Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **12h**Espectro de RMN de ⁷⁷Se (57 MHz, CDCl₃) do composto **12h**

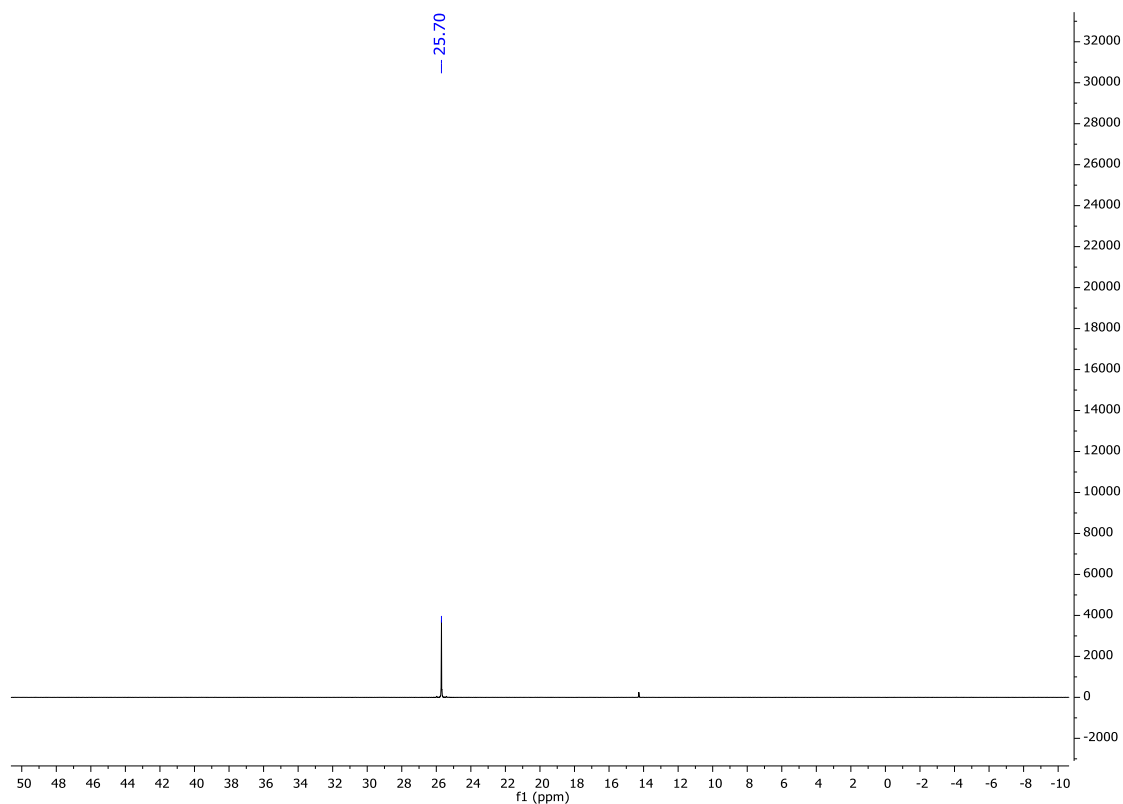


Análise de espectrometria de massas do composto **12h** HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ Calculado para $C_{10}H_{14}NO_2Se^+$ 260,0184; Encontrado 260,0186.

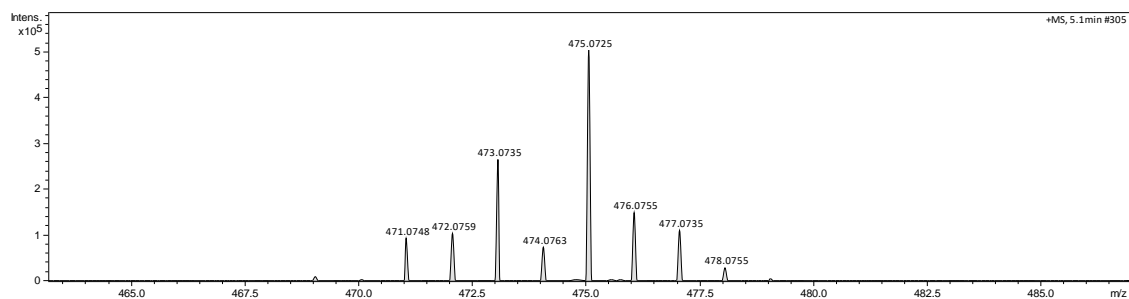


Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **13a**

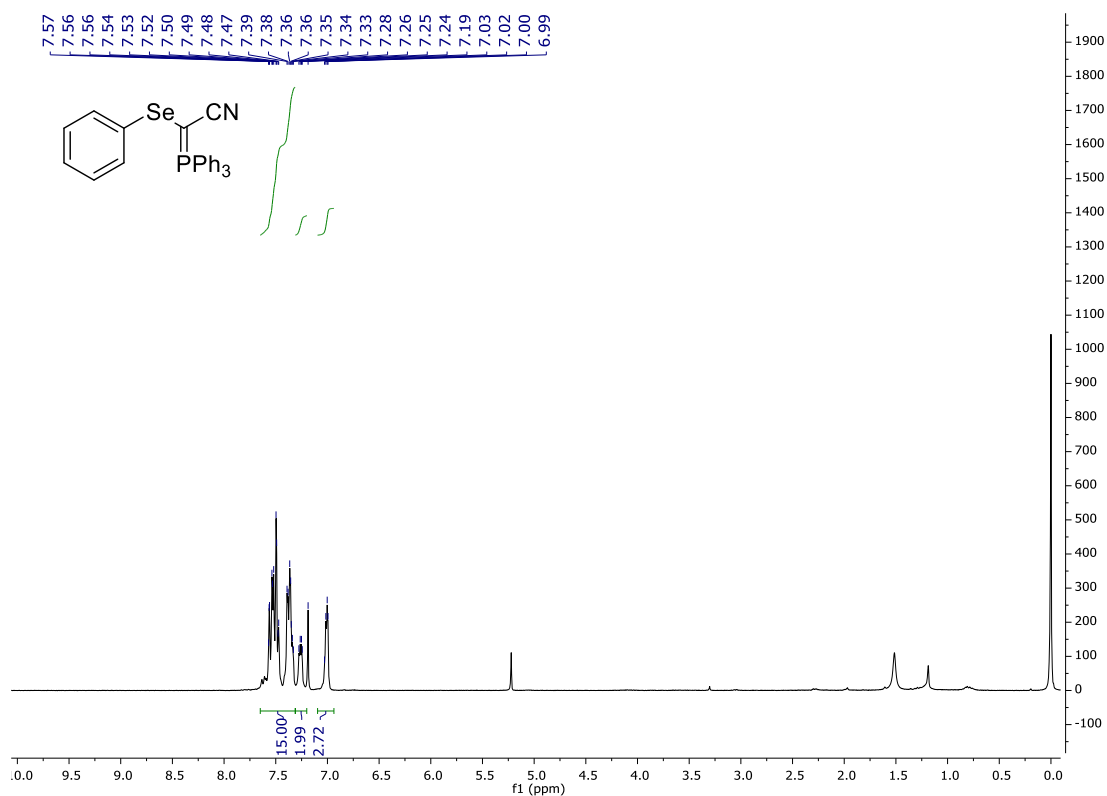
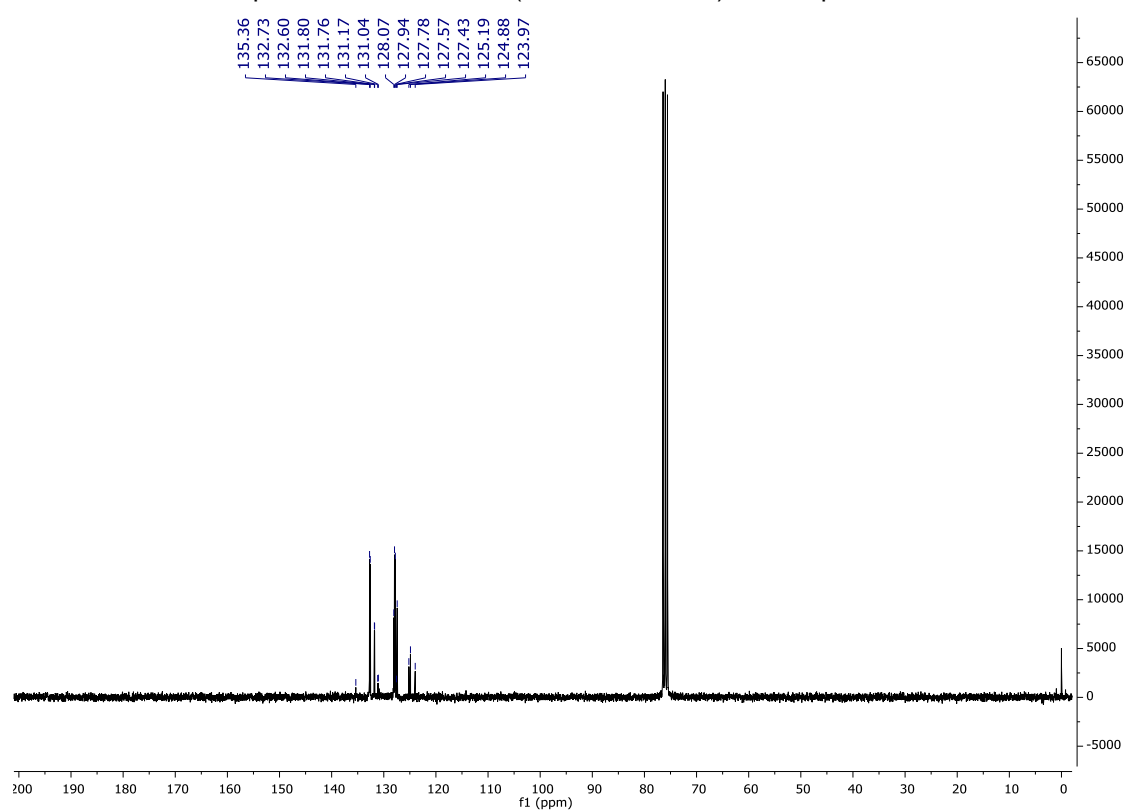
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **13a**Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **13a**

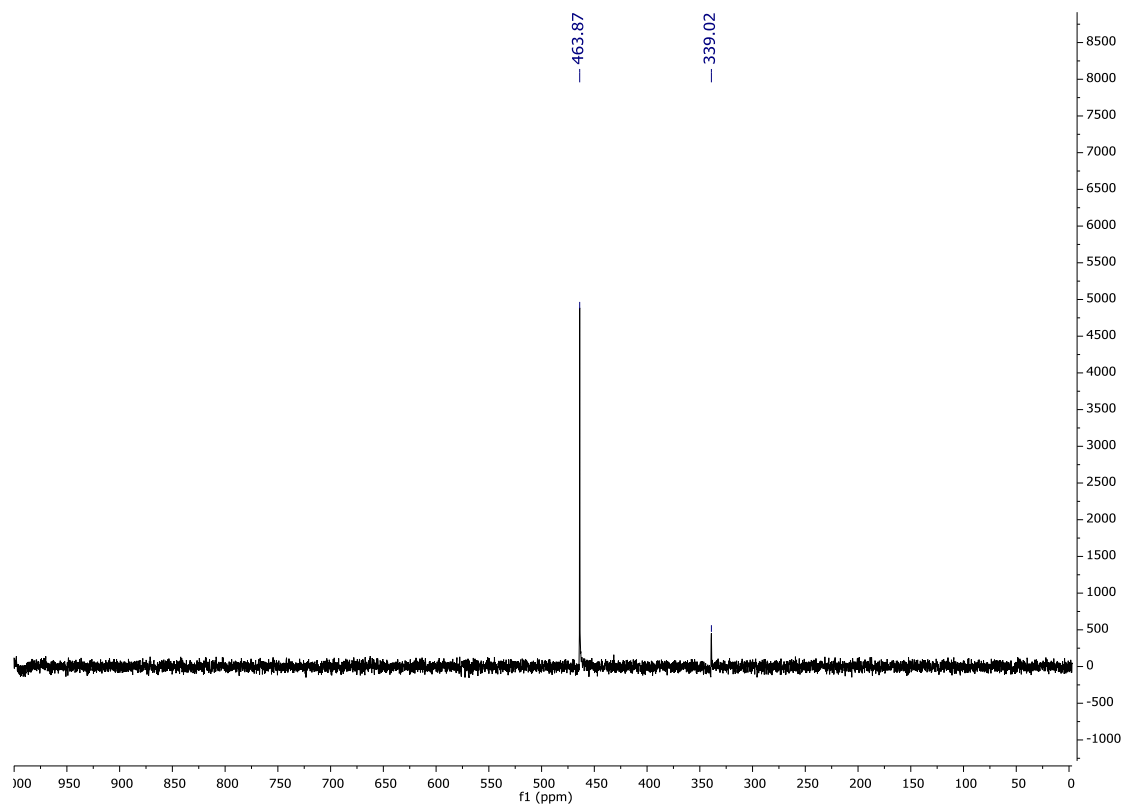


Espectro de RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) do composto **13a**

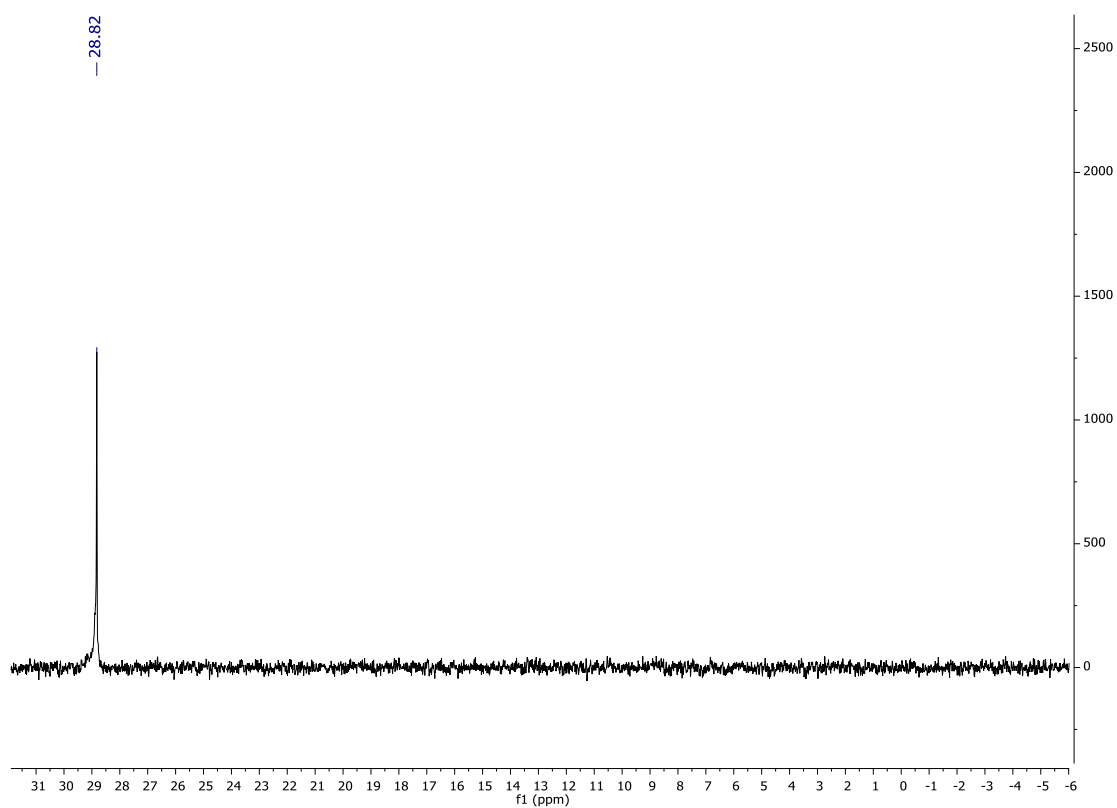


Análise de espectrometria de massas do composto **13a** HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{OPSe}^+$ 475,0725; Encontrado 475,0725.

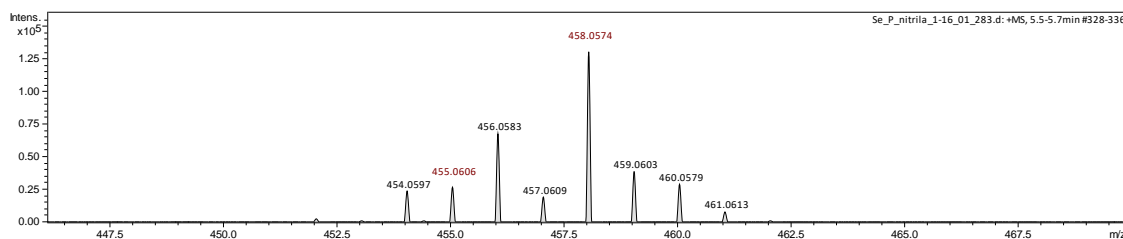
Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **13b**Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **13b**



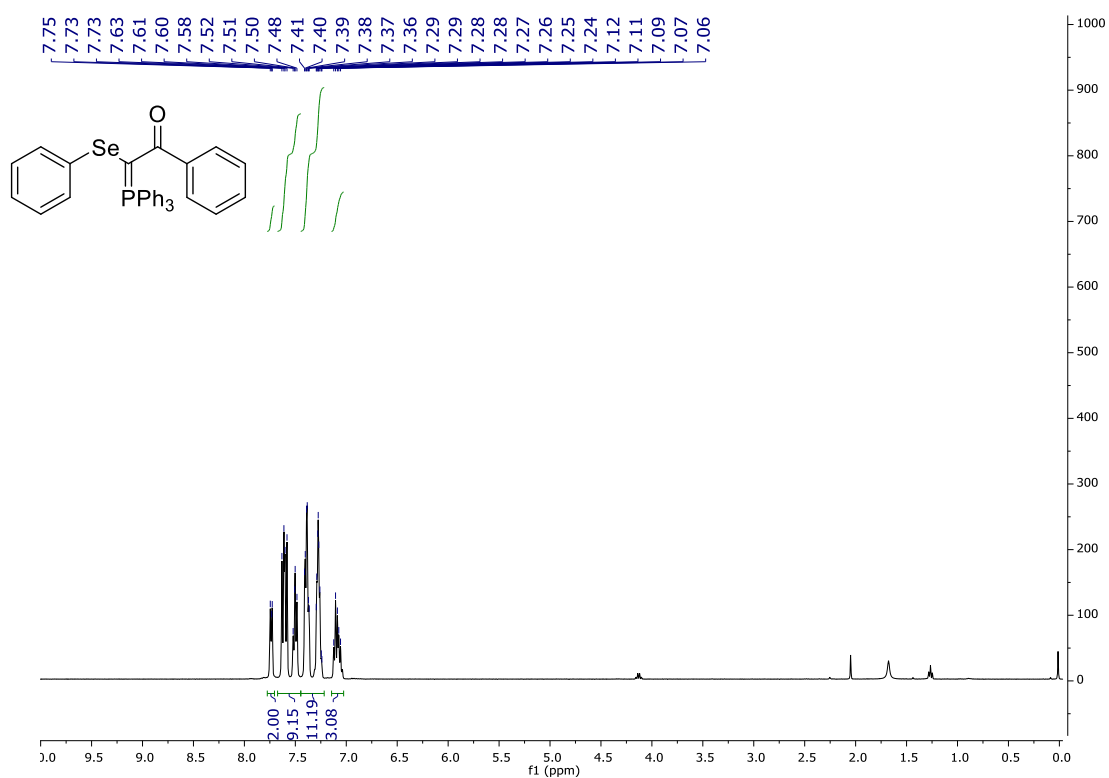
Espectro de RMN de ^{77}Se (57 MHz, CDCl_3) do composto **13b**



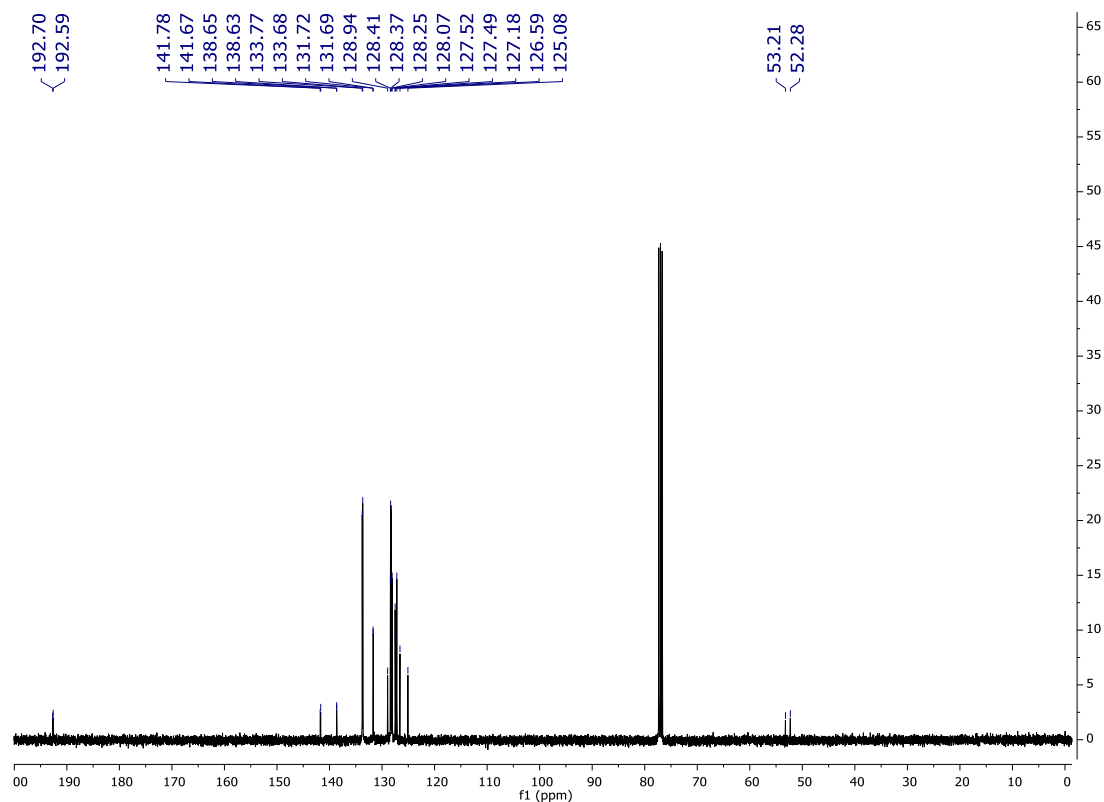
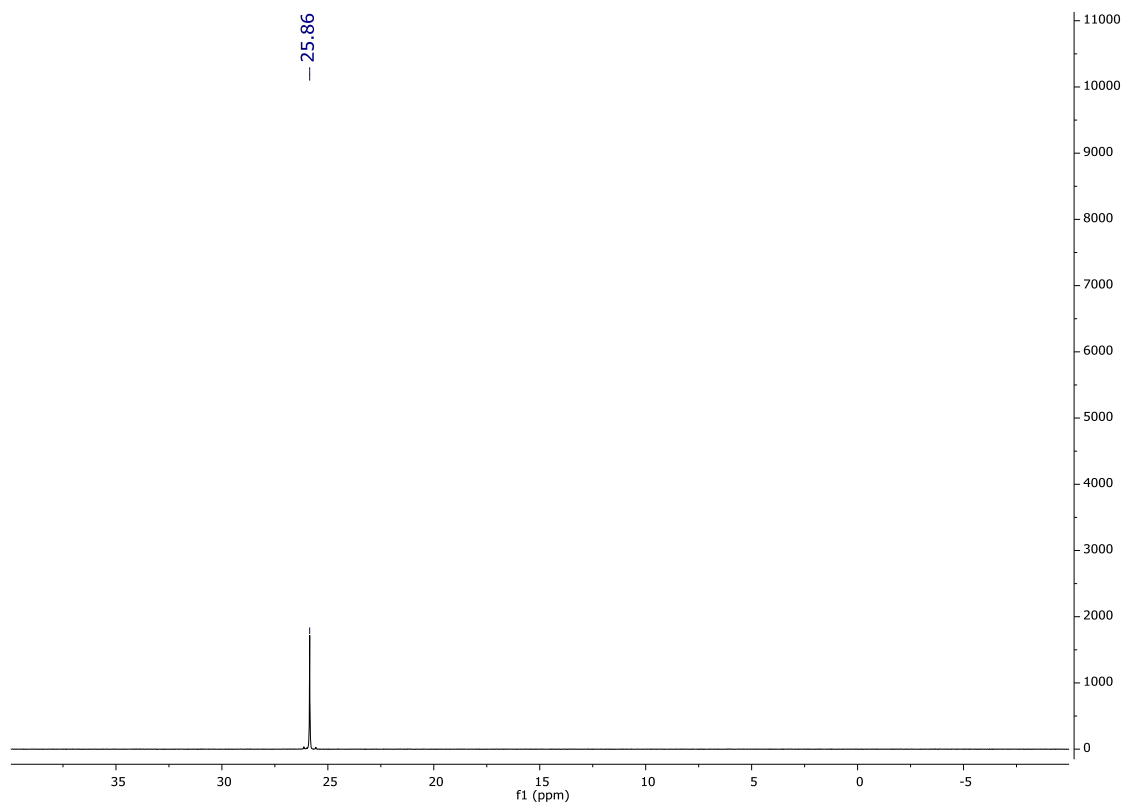
Espectro de RMN de ^{31}P (121 MHz, CDCl_3) do composto **13b**

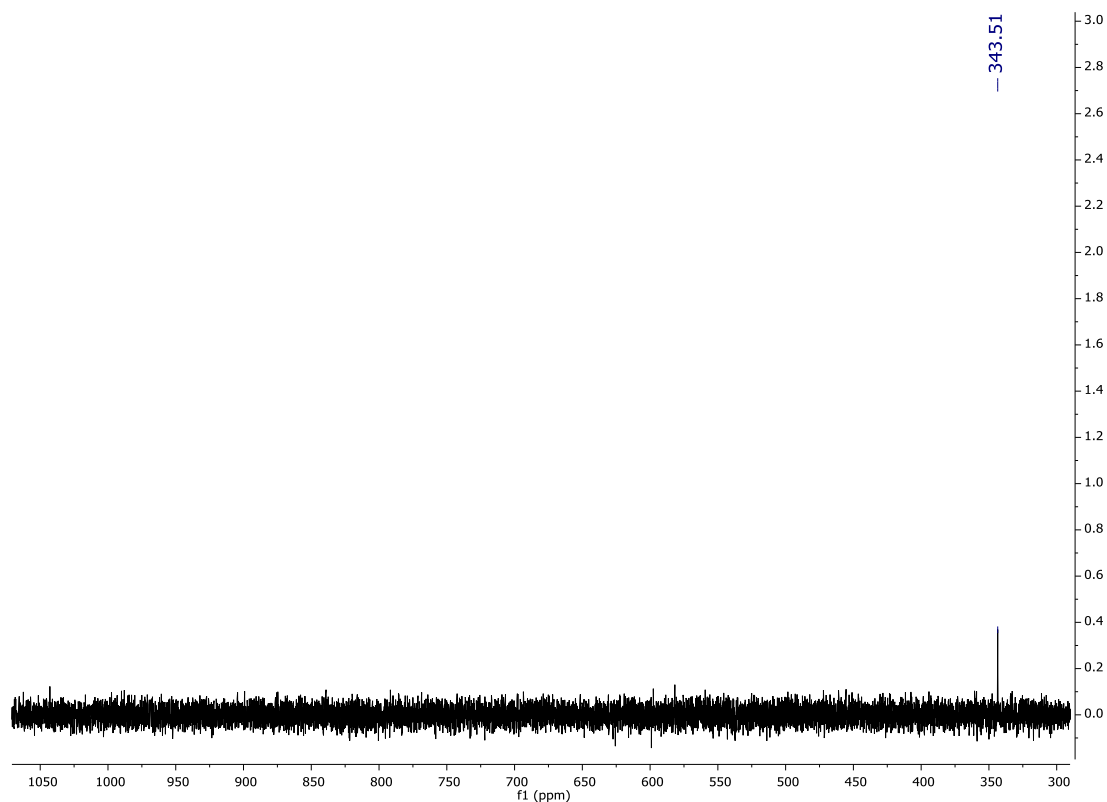


Análise de espectrometria de massas do composto **13b** HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ Calculado para C₂₆H₂₁NPSe⁺ 458,0571; Encontrado 458,0574.

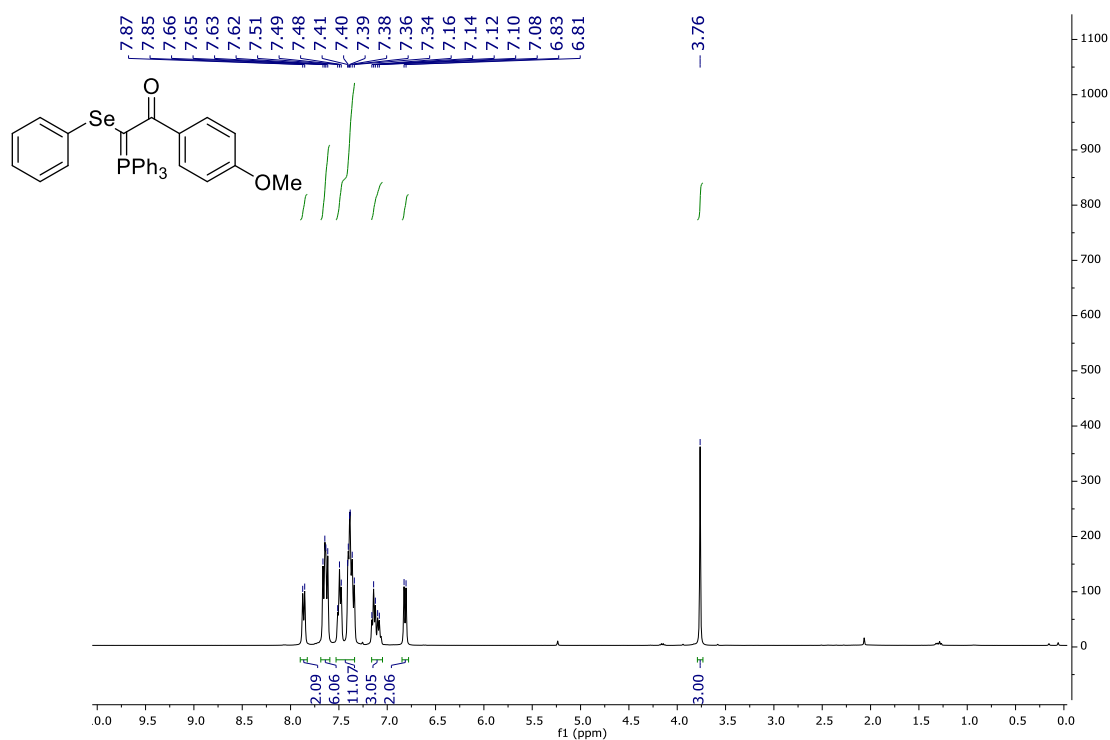


Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **13c**

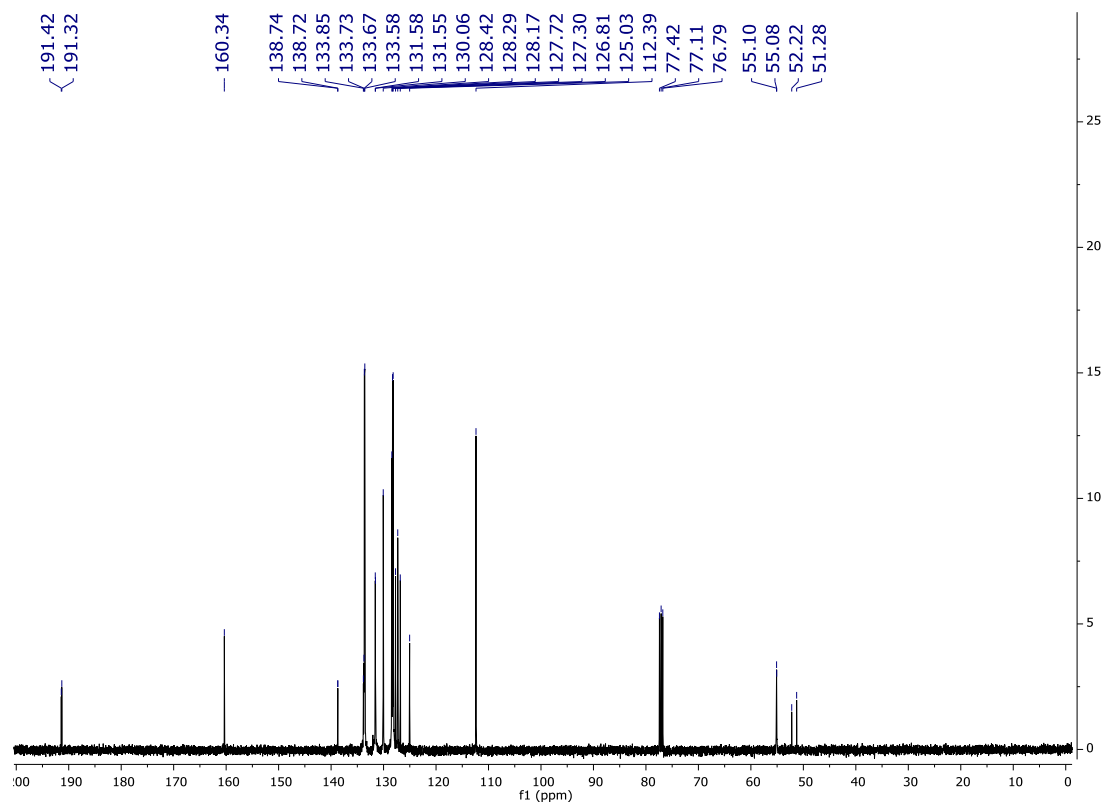
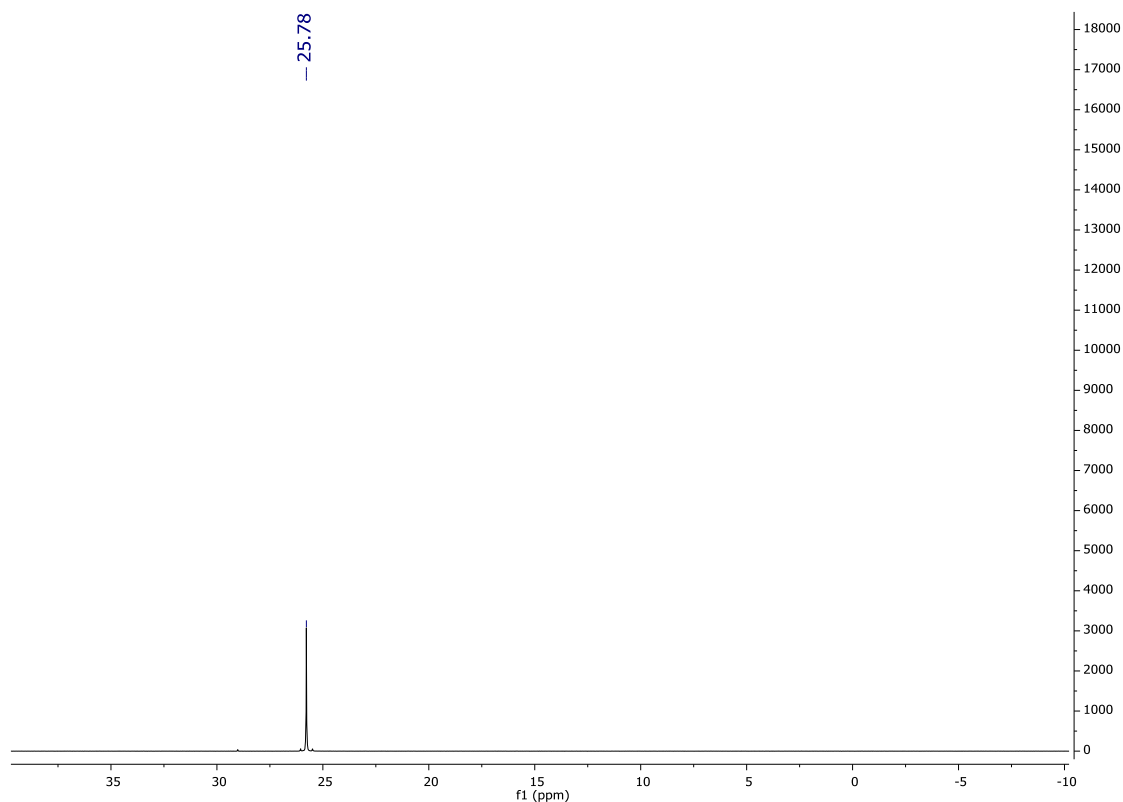
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **13c**Espectro de RMN de ³¹P (162 MHz, CDCl₃) do composto **13c**

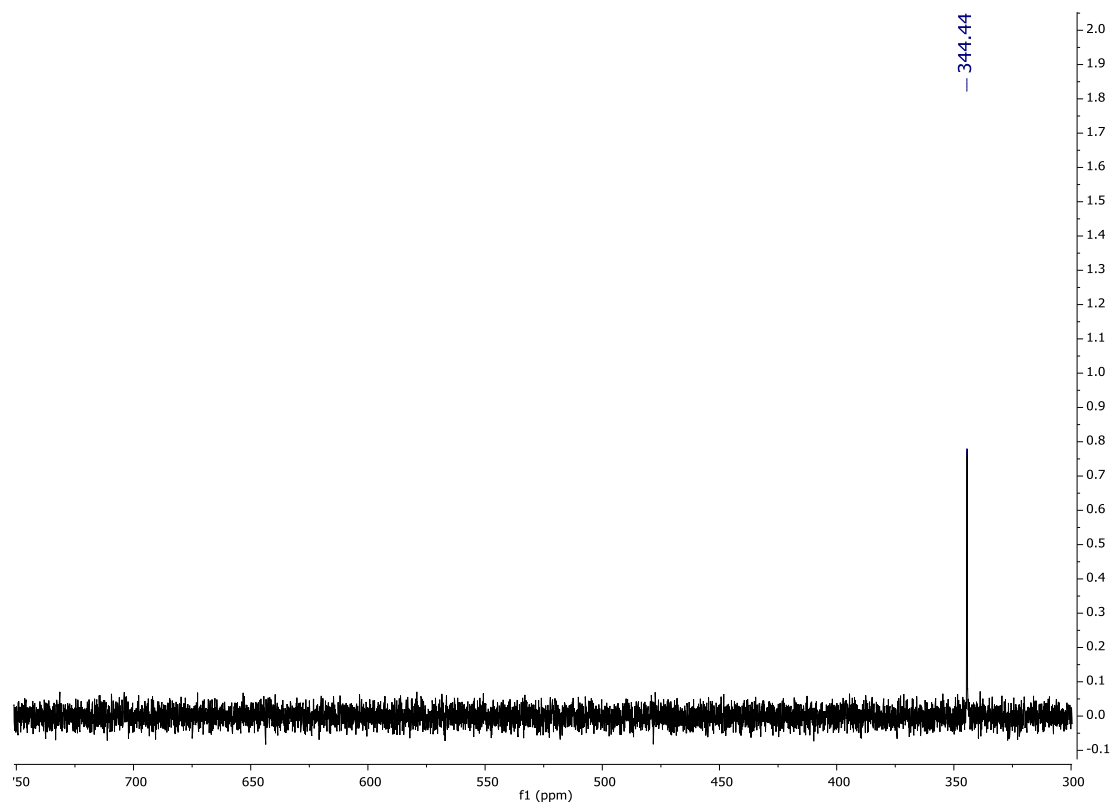


Espectro de RMN de ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) do composto **13c**

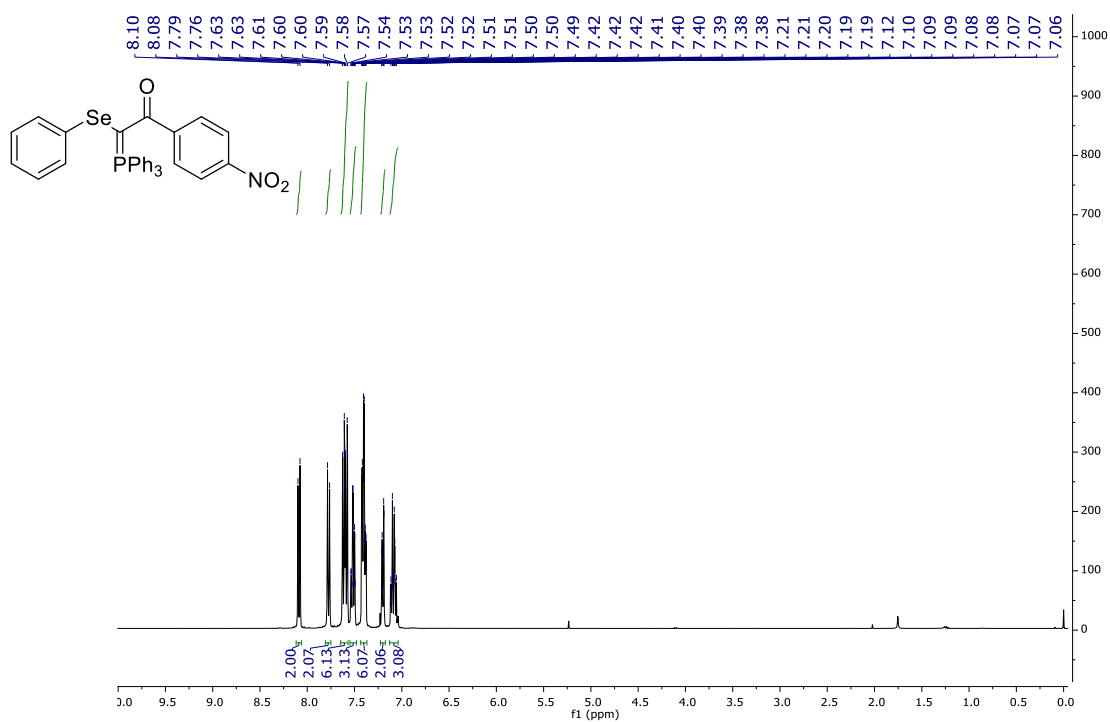


Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **13d**

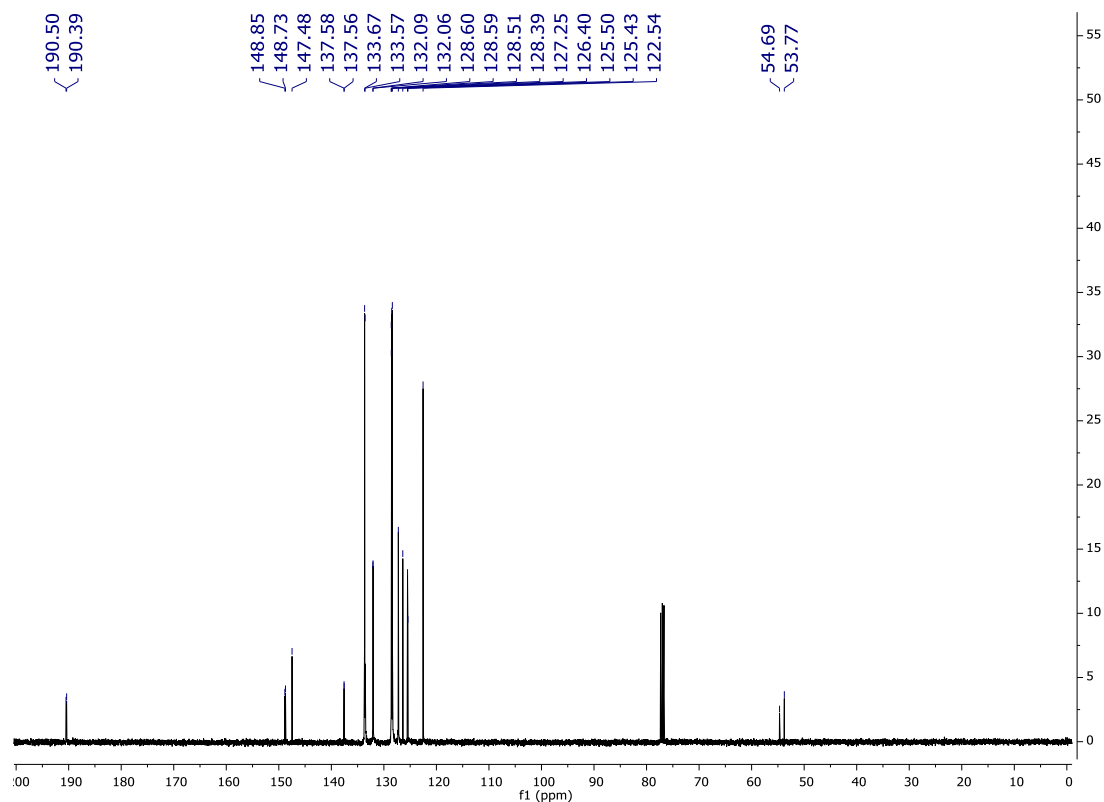
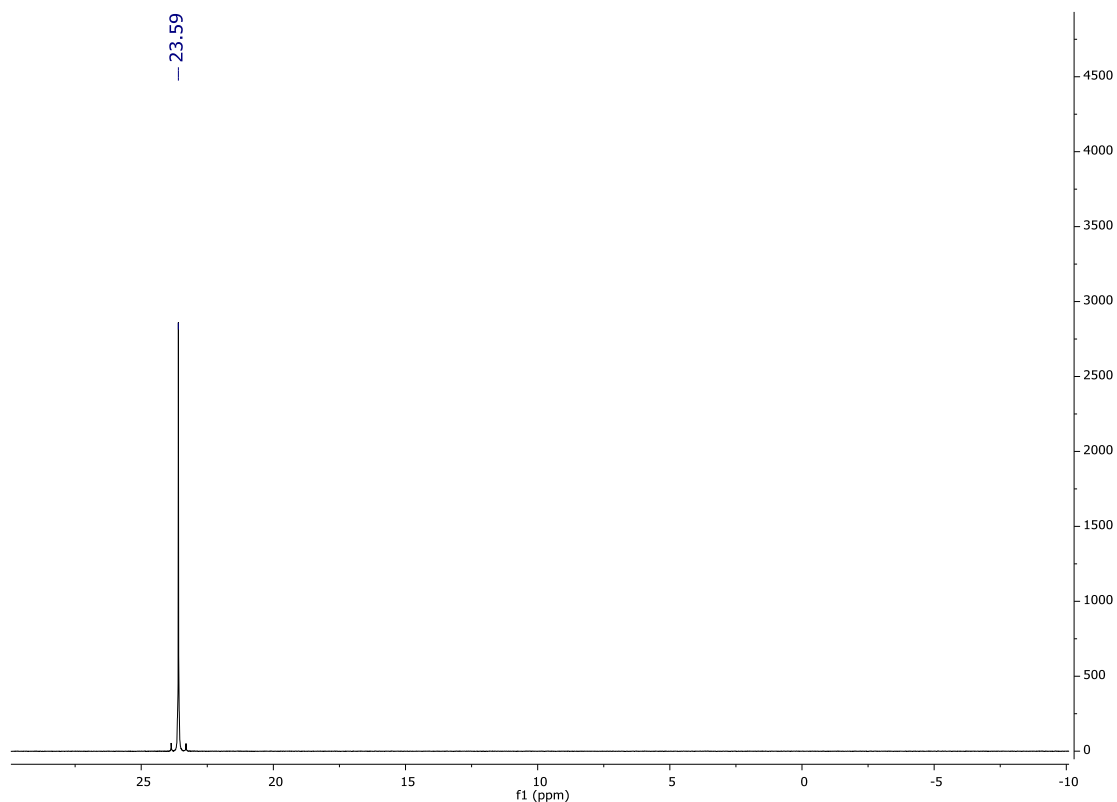
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **13d**Espectro de RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) do composto **13d**

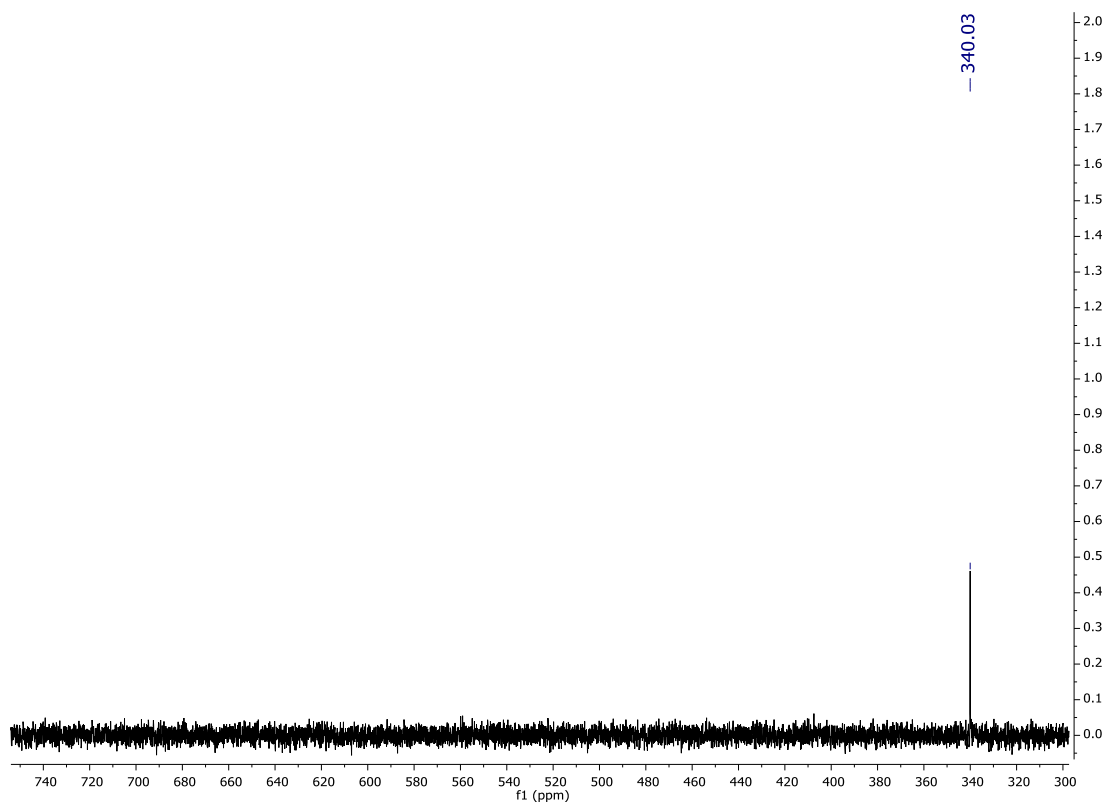


Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **13d**

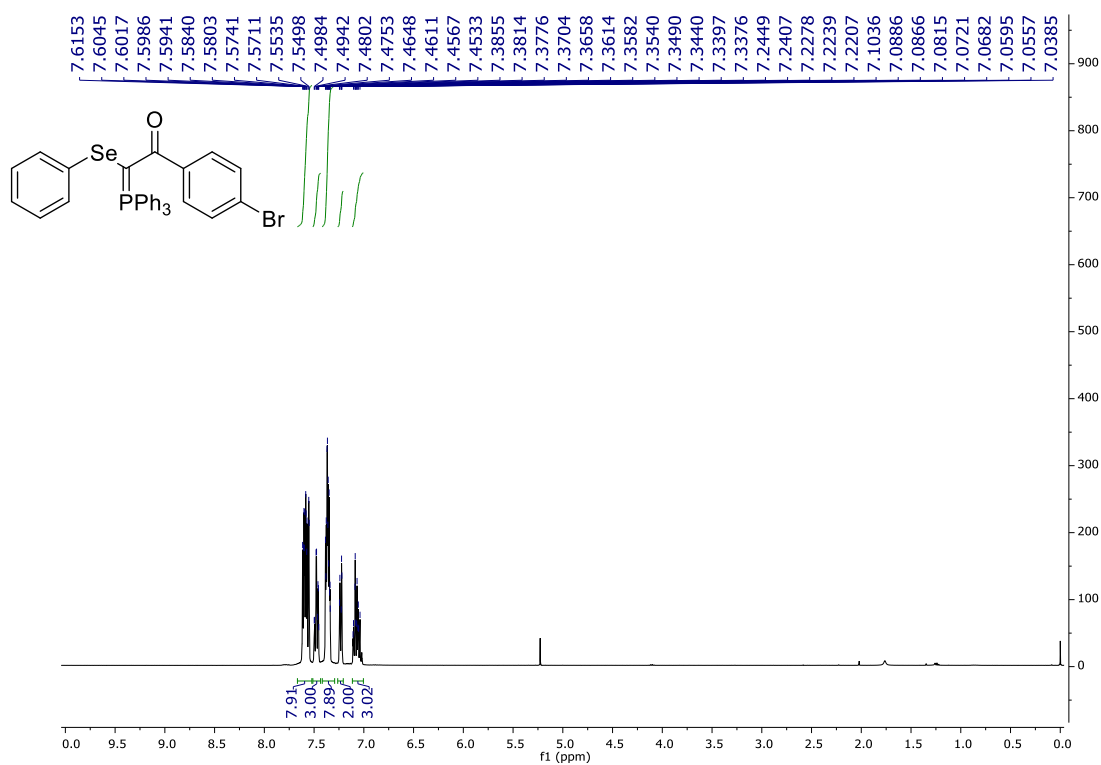


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **13e**

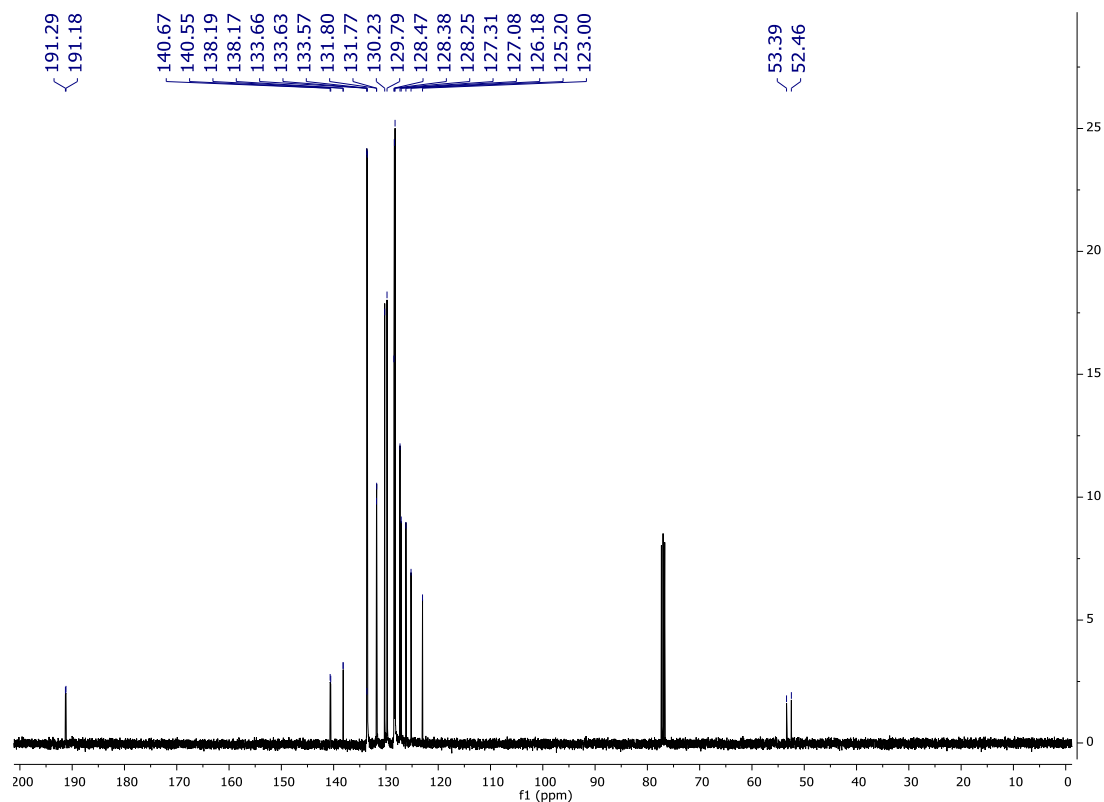
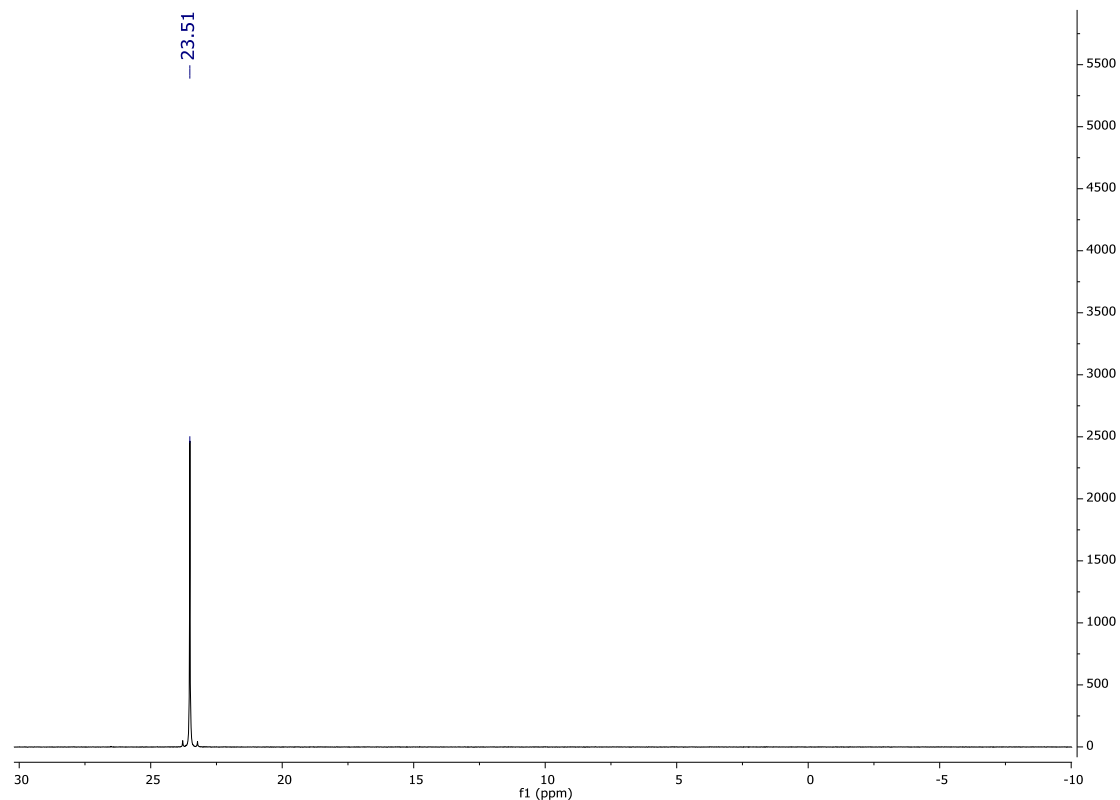
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **13e**Espectro de RMN de ³¹P (162 MHz, CDCl₃) do composto **13e**

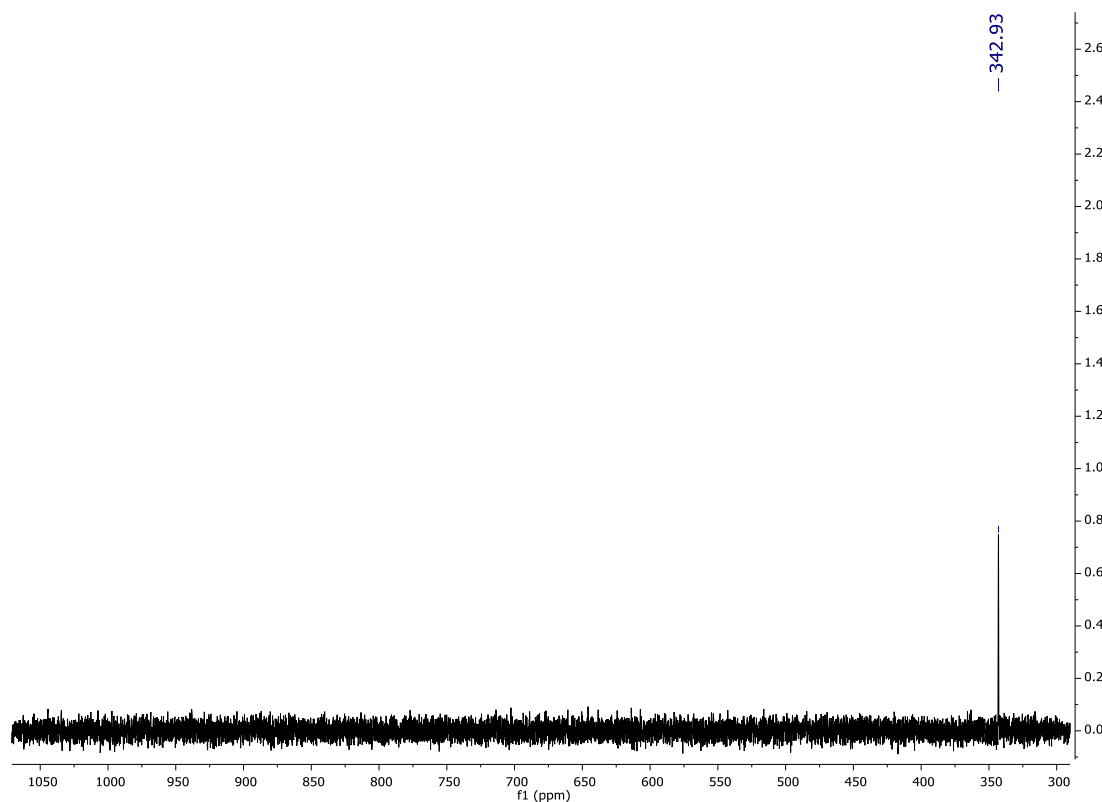


Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **13e**

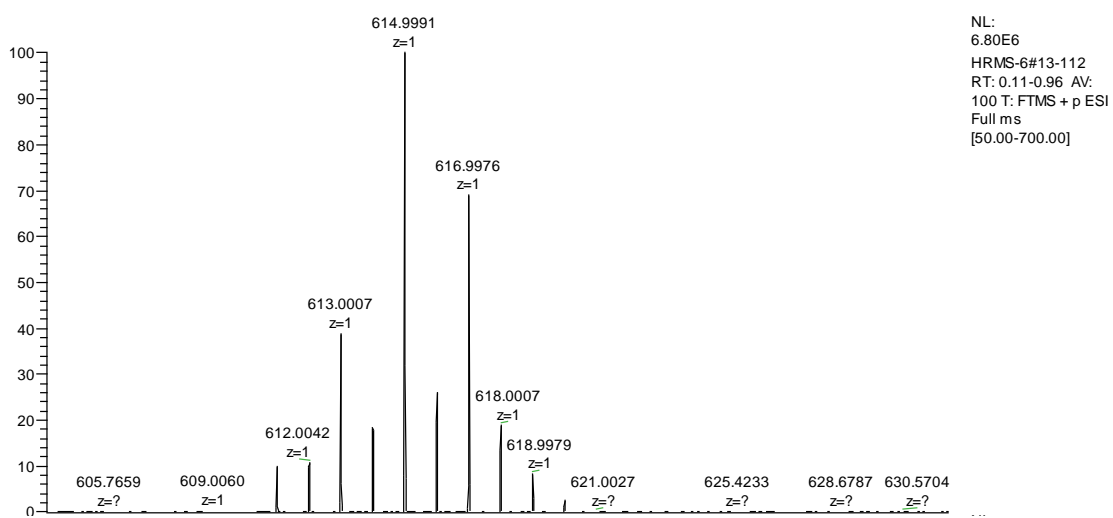


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **13f**

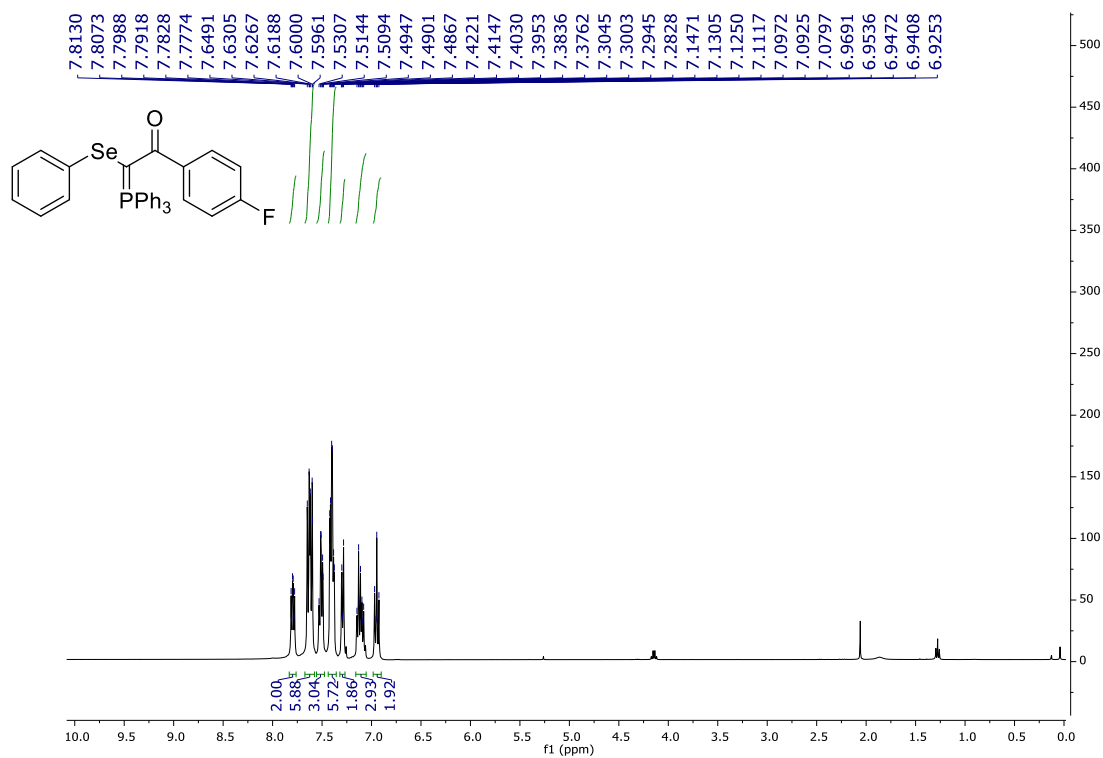
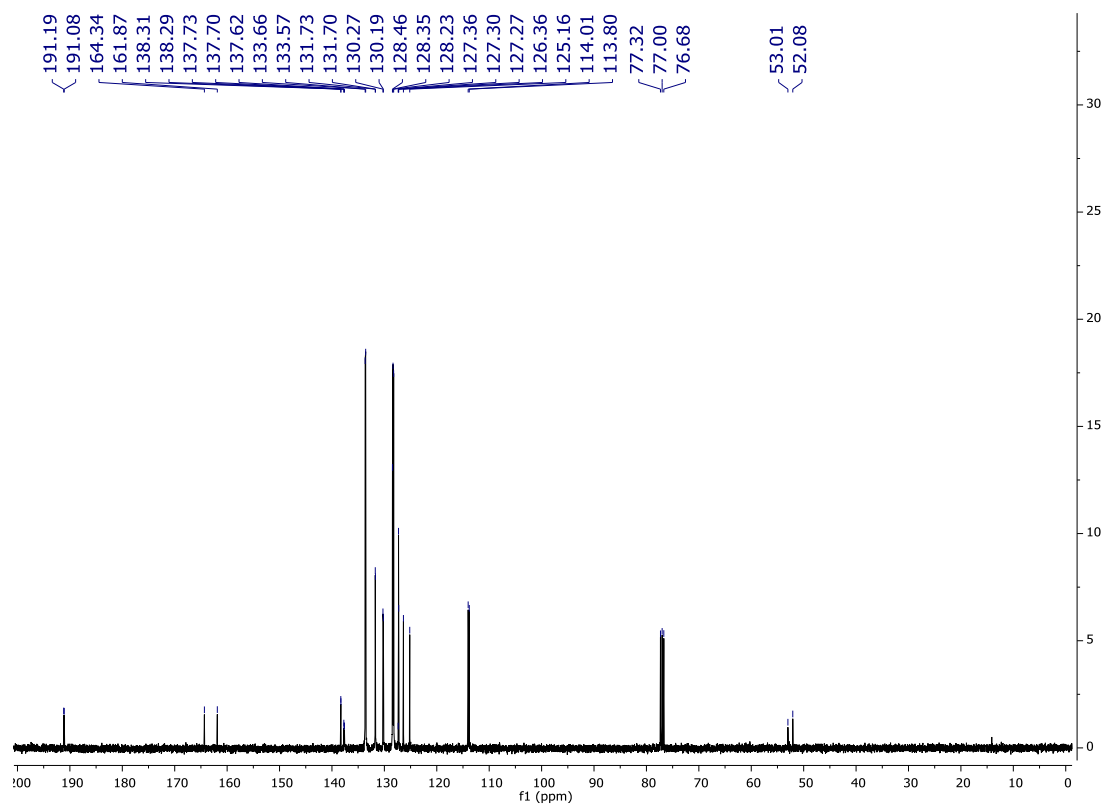
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **13f**Espectro de RMN de ³¹P (162 MHz, CDCl₃) do composto **13f**

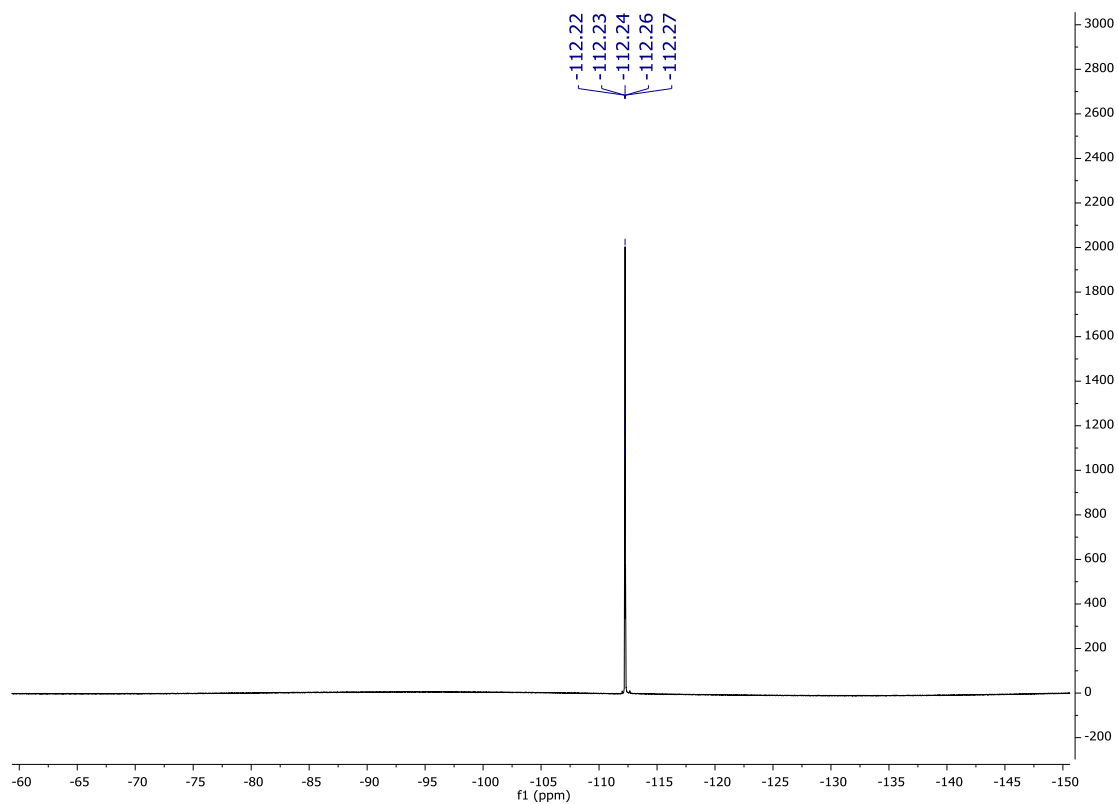
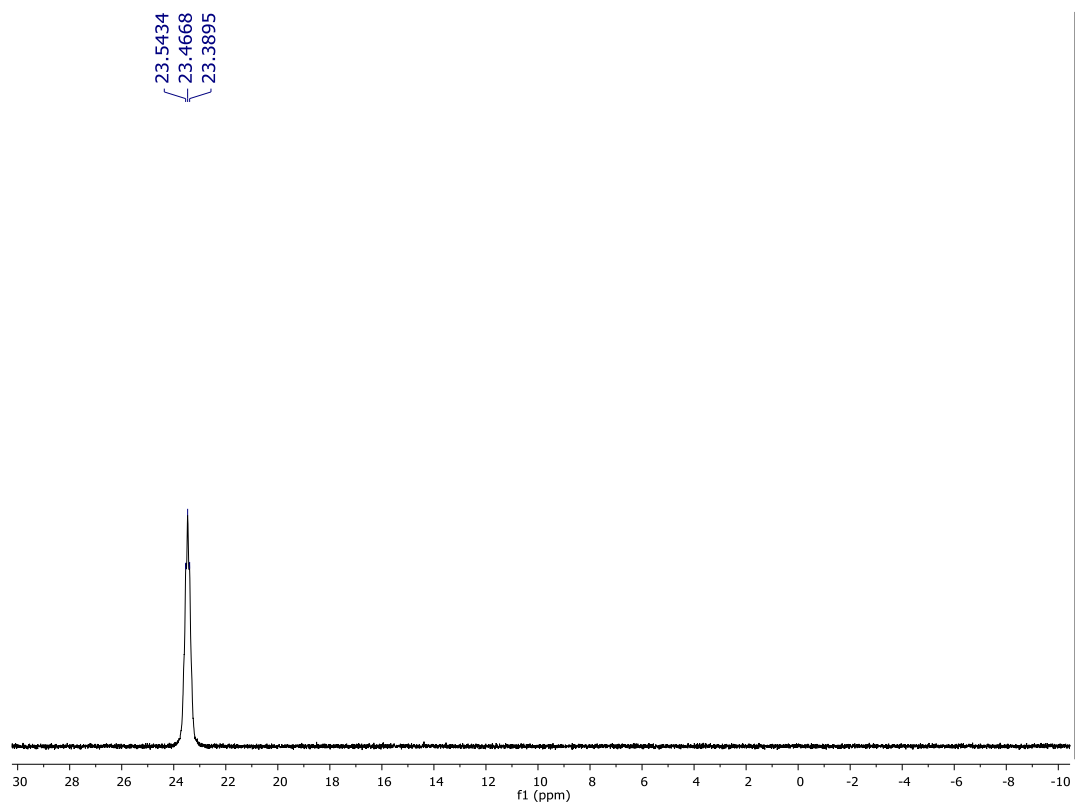


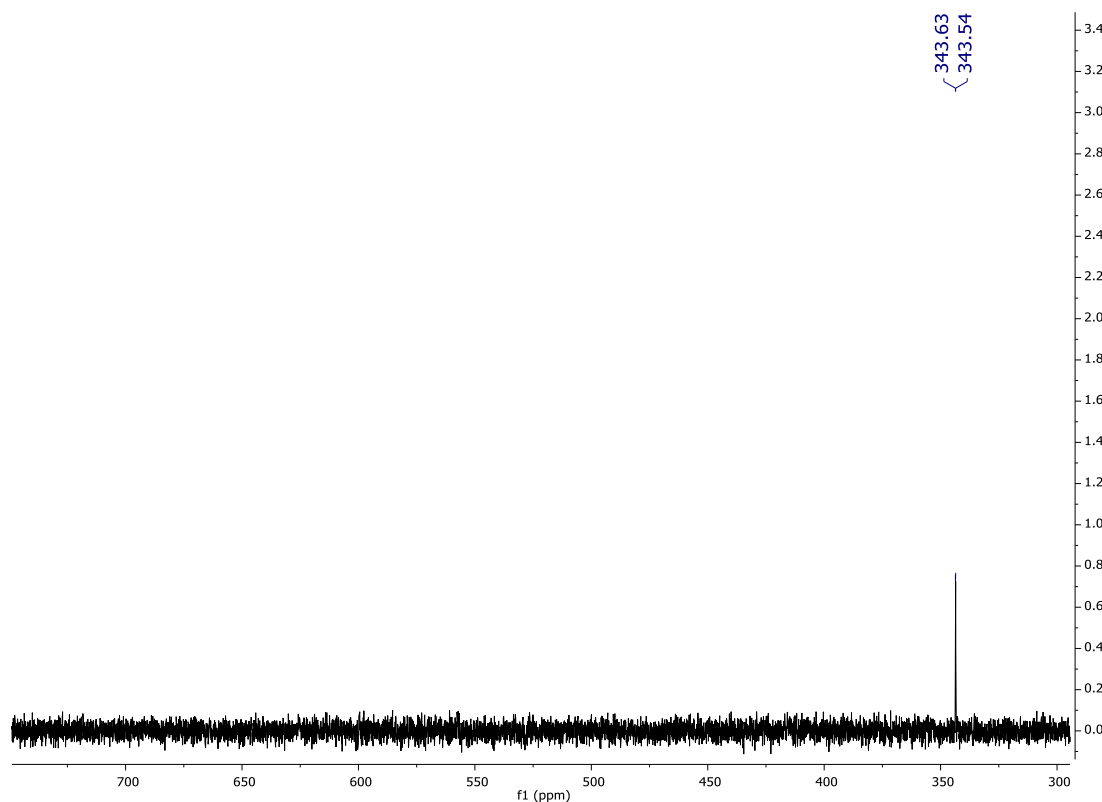
Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **13f**



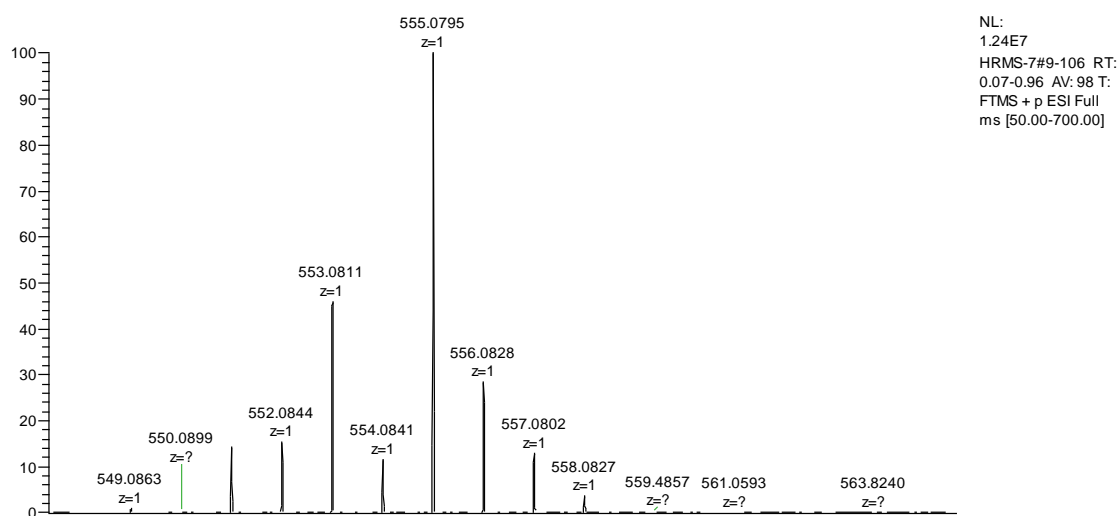
Análise de espectrometria de massas do composto **13f** HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{BrOPSe}^+$ 614,9986; Encontrado 614,9991.

Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **13g**Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **13g**

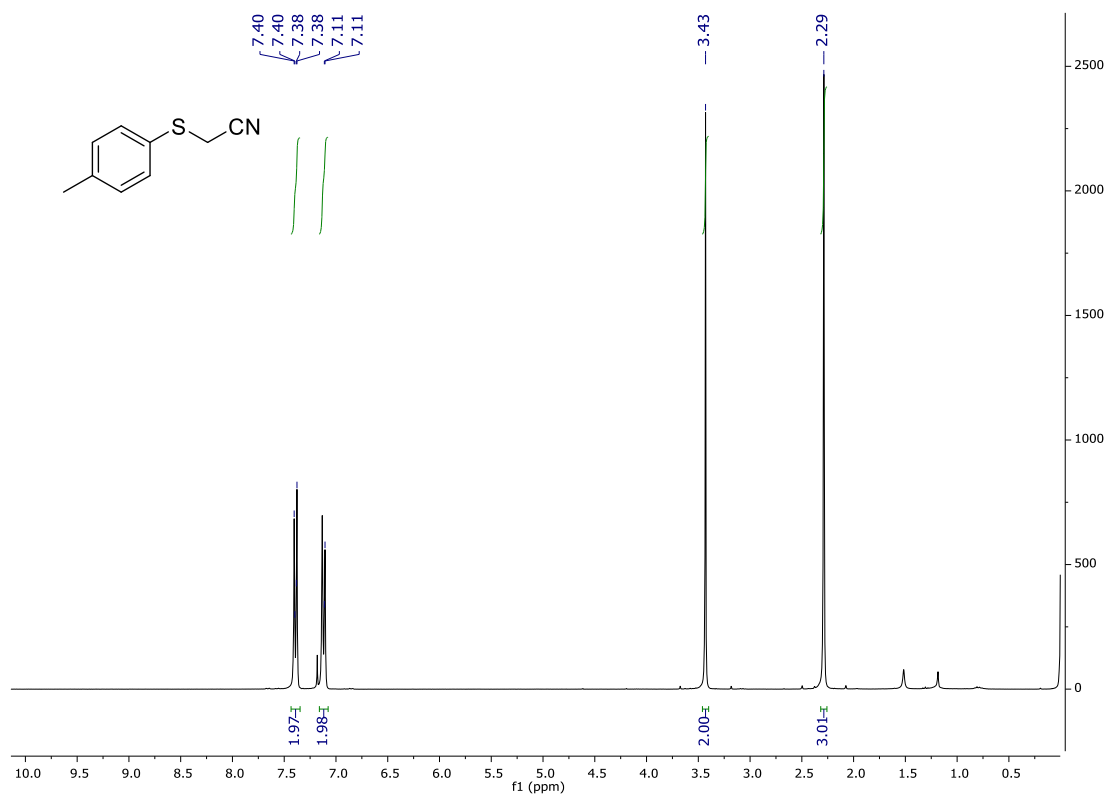
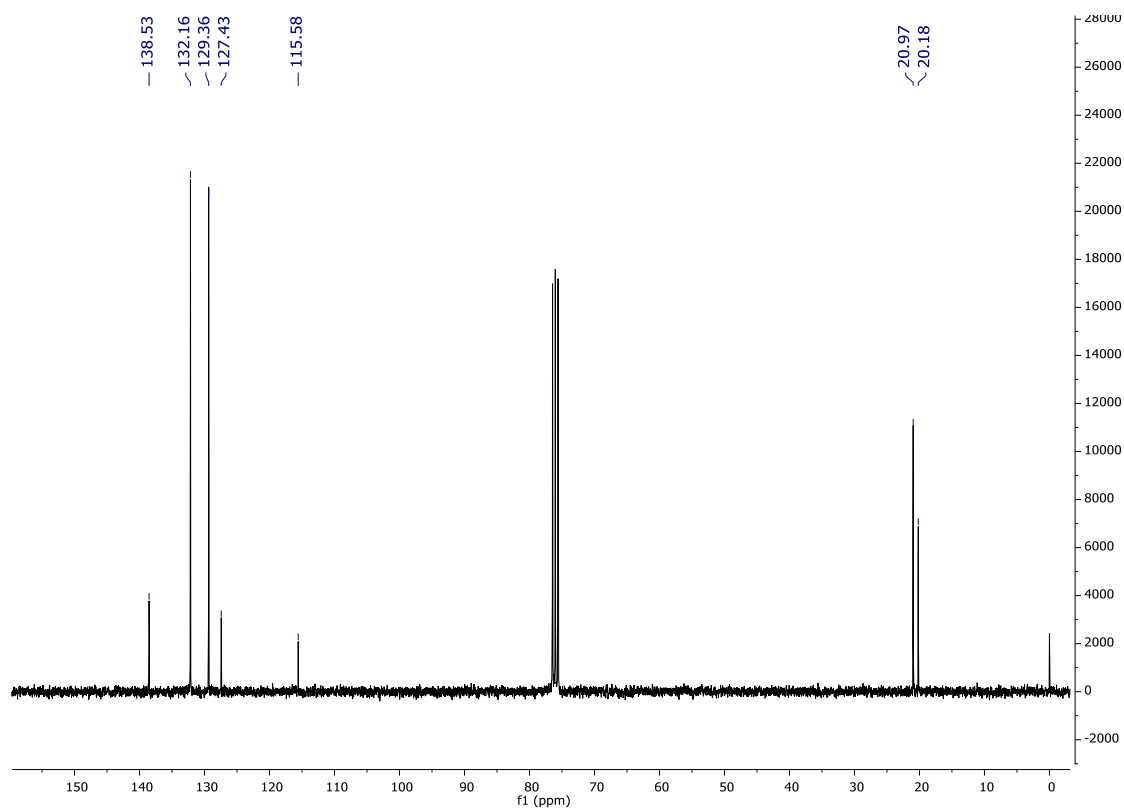
Espectro de RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) do composto **13g**Espectro de RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) do composto **13g**



Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **13g**



Análise de espectrometria de massas do composto **13g** HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{FOPSe}^+$ 555,0787; Encontrado 555,0795.

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **8o**Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **8o**