

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Exatas

Departamento de Química

Philippe Raphael Oliveira Campos

COMPOSTOS DE ORGANOSELÊNIO: síntese de sais de selenônio metilado a partir de fontes renováveis de metila e selenóxidos como catalisadores em reações do tipo Appel

Belo Horizonte

2024

UFMG/ICEx/DQ. 1.588

D. 863

Philippe Raphael Oliveira Campos

COMPOSTOS DE ORGANOSELÊNIO: síntese de sais de selenônio metilado a partir de fontes renováveis de metila e selenóxidos como catalisadores em reações do tipo appel

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química.

Orientador: Profº Eduardo Eliezer Alberto

Belo Horizonte

2024

Ficha Catalográfica

C198c Campos, Philipe Raphael Oliveira.
2024 Compostos de organoselênio [manuscrito] : síntese de sais de selenônio metilado a partir de fontes renováveis de metila e selenóxidos como catalisadores em reações do tipo Appel / Philipe Raphael Oliveira Campos. 2024.
D 129 f. : il., gráfs., tabs.

Orientador: Eduardo Eliezer Alberto.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais – Departamento de Química.

Bibliografia: f. 80-85.

Apêndices: f. 86-129.

1. Química orgânica – Teses. 2. Catálise – Teses. 3. Alquilação – Teses. 4. Síntese orgânica – Teses. 5. Selênio – Teses. 6. Compostos organosselenio – Teses. 7. Compostos halogenados – Teses. 8. Testes químicos e reagentes – Teses. 9. Solventes – Teses. 10. Reação nucleofílica – Teses. I. Alberto, Eduardo Eliezer, Orientador. II. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



"Compostos de Organoselênio: Síntese de Sais de Selenônio Metilado a partir de Fontes Renováveis de Metila e Selenóxidos como Catalisadores em Reações do Tipo Appel"

Philippe Raphael Oliveira Campos

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Eduardo Eliezer Alberto - Orientador
UFMG

Profa. Amanda Silva de Miranda
UFMG

Prof. Cleiton Moreira da Silva
UFMG

Belo Horizonte, 25 de janeiro de 2024.



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Eliezer Alberto, Professor do Magistério Superior**, em 25/01/2024, às 18:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cleiton Moreira da Silva, Professor do Magistério Superior**, em 25/01/2024, às 19:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Amanda Silva de Miranda, Professora do Magistério Superior**, em 25/01/2024, às 20:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2985195** e o código CRC **352ED4F9**.

*Dedido este trabalho à minha mãe Arlete
e a meu pai Nilton*

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Arlete e Nilton, por todo apoio que me deram durante a vida para que fosse possível que eu chegasse até aqui! Obrigado por acreditarem e me incentivarem, cada um da sua maneira, a continuar estudando e seguindo meus sonhos!

Agradeço a meu irmão Tayron, minha avó Leandra e minhas primas Fabrícia e Jéssica por sempre acreditarem em mim! À minha tia Marli, que hoje não está entre nós, obrigado por ser a força que me faz continuar caminhando e vencendo meus desafios!

Às minhas amigas Ana Carolina, Mariana Campos e meus amigos Max Paulo e Guilherme Oliveira obrigado por me trazerem tanta alegria e companhia nesse árduo caminho que foi meu mestrado.

Ao professor Eduardo Alberto, meu orientador e meu amigo! Muito obrigado por todos os conselhos, ensinamentos, ajudas e pela presença que impulsionaram minha pesquisa e a mim também! Sem dúvidas eu não estaria aqui se não fosse pelo senhor que foi um dos grandes motivadores para que eu tivesse seguido a carreira acadêmica.

À Alix Bastidas, minha grande amiga que a pós-graduação me proporcionou! Muito obrigado por ter me ajudado tanto, transmitindo seu conhecimento e sendo a amiga que eu necessitava nos momentos mais desafiadores que tive!

As incríveis pessoas que o Green Chemistry and Organocatalysis Lab (GCO Lab) inseriu em minha vida: Nathália, Vinícius, Patrick, Mariana, Beatriz, Ana e Katherine! Obrigado pelas trocas de conhecimento, pelas conversas e incríveis companhias!

As diversas amigadas que fiz e as que reencontrei na pós: William, Alex, Juliana, Bruna, Núbia, Lucas Penha, Elizabeth, Dionathas, Ricardo, Rayssa, Fábio, Kelley, Jesus, Victor, Manuela, Manuel, Alfonso, Leila, Ruth e Mariana.

Aos incríveis professores do qual tive honra de ter participado de suas disciplinas neste período: Rosemeire, Rossimiriam, Dorila, Diogo, Amanda, Cleiton, Dayse e Maria Helena!

Agradeço imensamente aos professores Eduardo Nicolau dos Santos e Elena Vitalievna Goussevskaia e a todos do Grupo de Catálise, em especial à Kelley Cristina, pelo empréstimo e ensinamentos para o uso do cromatógrafo a gás, equipamento este essencial para meu mestrado.

Agradeço aos professores Claudio Luiz Donnici, Rossimirian Pereira de Freitas e Lucienir Pains Duarte pelo empréstimo do equipamento de ponto de fusão!

Agradeço ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear (LAREMAR) e à Dr. Ivana Lula pela utilização do equipamento e pelos ensinamentos na obtenção dos espectros!

Agradeço, também, ao laboratório do professor Ângelo de Fátima pelo empréstimo de reagentes!

Agradeço a todas as pessoas da secretaria da pós-graduação, em especial à Simone, a todas as profissionais da limpeza, aos porteiros, profissionais da eletrônica, mecânica, criogenia, serviços gerais e hialotecnia por seus serviços tão essenciais para o departamento!

Agradecimento às agências de fomento CAPES, FAPEMIG, CNPq por todos os auxílios financeiros em bolsas, projetos de pesquisa e compra de reagentes e equipamentos!

Agradeço ao Excelentíssimo Senhor Presidente da República Luiz Inácio Lula da Silva por acreditar e valorizar a educação e ciência deste país, pela manutenção nas bolsas de pesquisa e por todas as políticas públicas desenvolvidas em seus, até então, três períodos de governo! Agradeço também à ex-presidenta Dilma Vana Rousseff por seu excelente trabalho e por sua luta!

Told them your dreams, and they all started laughing

I guess you're out of your mind 'til it actually happens

I'm the small town

One in seven billion

Why can't it be me?

They told me I was out there, tried to knock me down

Took those sticks and stones, showed 'em I could build a house

They tell me that I'm crazy, but I'll never let 'em change me

'Til they cover me in daisies, daisies, daisies

Daisies

Katy Perry

RESUMO

Com a crescente preocupação com a relação do meio ambiente e as consequências das ações antropogênicas, amplia-se na comunidade científica a necessidade por desenvolver novos procedimentos na ciência ou aprimorar os já existentes a fim de reduzir a geração de resíduos, utilizar reagentes menos tóxicos e diminuir o consumo energético. Dessa forma, este trabalho está dividido em dois capítulos, que em ambos busca-se, de formas distintas, desenvolver novas metodologias que sejam menos danosas, mais seguras e mais eficientes.

No Capítulo I são abordadas reações de metilação que são de grande interesse para as áreas da orgânica, farmácia e medicina, pois fazem parte da construção de moléculas mediante inserção de grupos metila em posições estratégicas. Essa inserção pode vir a acarretar o aumento ou diminuição da lipofilicidade, mudanças conformacionais e acentuar atividade de fármacos. É importante ressaltar que reagentes metilantes comumente utilizados são bastante tóxicos, possuem elevado custo e exigem cuidados ao manuseá-los. Assim, faz-se necessário a criação de novos agentes metilantes que venham a minimizar estes malefícios a fim de obterem-se novas rotas sintéticas que ocorra por formas mais seguras, econômicas e versáteis. Com isso, foram desenvolvidos sais de selenônio metilados a partir de reagentes renováveis como metanol e dimetilcarbonato que foram ativados com ácido sulfúrico ou metanossulfônico.

No Capítulo II são abordadas as reações de Appel e sua importância em desenvolver reagentes halogenados a partir de álcoois utilizando compostos fosforados como trifenilfosfina e óxidos de fósforo como catalisadores. Compostos halogenados podem ser de grande interesse, pois podem ser utilizados como bons eletrófilos em reações de substituição nucleofílica, por exemplo. Do outro lado, álcoois são reagentes, em geral, bastante estáveis e de fácil aquisição. Entretanto, a hidroxila presente nos álcoois não é um bom grupo de saída, o que dificulta a realização de uma substituição nucleofílica em compostos dessa classe. Assim, faz-se necessário uso de catalisadores e/ou ativadores a fim de facilitar a saída do grupo hidroxila. Com isso, foi estudada a atividade de selenóxidos como catalisadores para conversão de álcoois em cloretos, gerando resíduos como água. Selenóxidos apresentam comportamentos semelhantes aos óxidos de fosfinas devido sua eletrofilicidade no átomo de selênio e a capacidade em quebrar a ligação Se-O com facilidade. Resultados promissores foram obtidos, mas ainda estão em construção para a melhor otimização das reações.

Palavras-Chave: Sais de selenônio; Metilação; Selenóxidos; Reações de Appel; Catálise.

ABSTRACT

Following the growing concern about the correlation between the environment and the consequences of anthropogenic actions, it is expanding in the scientific community the necessity to develop new procedures in science or improve existing ones in order to reduce the generation of waste, use less toxic reagents and reduce the energy consumption. Therefore, this work is divided into two chapters, which both seek, in different ways, to develop new methodologies that are less harmful, safer and more efficient.

In Chapter I, methylation reactions are discussed, which are of great interest to the areas of organic chemistry, pharmacy and medicine, as they are part of the construction of molecules through the insertion of methyl groups in strategic positions. This insertion may lead to an increase or decrease in lipophilicity, conformational changes and accentuate drug activity. It is important to highlight that commonly used methylating reagents are quite toxic, have a high cost and require care when handling them. Therefore, it is necessary to create new methylating agents that will minimize these harms in order to obtain new synthetic routes that occur in safer, more economical and versatile ways. As a result, methylated selenium salts were developed from renewable reagents such as methanol and dimethylcarbonate that were activated with sulfuric or methanesulfonic acid.

Chapter II addresses the Appel reactions and their importance in developing halogenated reagents from alcohols using phosphorus compounds such as triphenylphosphine and phosphorus oxides as catalysts. Halogenated compounds can be of great interest, because it can be used as good electrophiles in nucleophilic substitution reactions, for example. On the other hand, alcohols are reagents, in general, quite stable and easy to acquire. However, the hydroxyl present in alcohols is not a good leaving group, which makes it difficult to carry out a nucleophilic substitution in compounds of this class. Therefore, it is necessary to use catalysts and/or activators in order to facilitate the exit of the hydroxyl group. With this, the activity of selenoxides as catalysts for the conversion of alcohols into chlorides, generating waste such as water, was studied. Selenoxides exhibit similar behavior to phosphine oxides due to their electrophilicity at the selenium atom and the ability to break the Se-O bond easily. Promising results were obtained, but are still under construction to better optimize the reactions.

Keywords: Selenonium salts; Methylation; Selenoxides; Appel Reactions; Catalysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. a) Valores de IC ₅₀ para prevenir a metilação anormal de células, processo esse causador de diversos cânceres. b) Tazemetostat e os grupamentos metilas responsáveis por potencializar sua atividade.	18
Figura 2. Alteração da conformação mais estável devido à metilação.....	18
Figura 3. Biomoléculas encontradas no corpo humano.	19
Figura 4. Sais de Calcogenônio.....	20
Figura 5. SAM e análogos de selênio.....	21
Figura 6. Classificação de alguns solventes desenvolvida com base no Guia GSK para Solventes Sustentáveis ²⁵	23
Figura 7. RMN ¹ H em D ₂ O do sal de Fenil Dimetil Selenônio – 400MHz.....	33
Figura 8. RMN ¹³ C em D ₂ O do sal de Fenil Dimetil Selenônio – 100MHz.....	34
Figura 9. RMN ¹ H Ácido Metanossulfônico em D ₂ O – 400MHz.....	35
Figura 10. RMN ¹³ C Ácido Metanossulfônico em D ₂ O – 100MHz.....	36
Figura 11. RMN ⁷⁷ Se Fenil Metil Seleneto em CDCl ₃ – 76MHz.....	37
Figura 12. RMN ⁷⁷ Se do sal de Fenil Dimetil Selenônio em D ₂ O – 76MHz	38
Figura 13. Contribuições para o híbrido de ressonância do óxido de trifenilfosfina.....	45
Figura 14. Oxidação de selenetos para selenóxidos para selenonas.....	47
Figura 15. Representações da estrutura eletrônica de selenóxido e selenona.	48
Figura 16. Formação da Hidroxi Perhidroxi Selenana.	49
Figura 17. Selenóxidos utilizados para testes iniciais.	64
Figura 18. Selenóxidos em teste.....	77
Figura 19. Catalisadores utilizados para síntese de haletos de alquila.	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Melhores condições reacionais obtidas para a síntese do sal de selenônio.	31
Tabela 2. Síntese de 1-bromooctano com HBr.....	66
Tabela 3. Reações com NH ₄ Cl em xileno.	71
Tabela 4. Escolha do melhor líquido iônico.....	72
Tabela 5. Comparação de catalisadores.	73
Tabela 6. Reações com sal de amônio como líquido iônico.	74
Tabela 7. Síntese de cloretos utilizando ácido metanossulfônico.	75
Tabela 8. Outras fontes de cloreto para a reação do tipo Appel com selenóxidos.	76
Tabela 9. Síntese e otimização do sal de selenônio com dimetilcarbonato.....	88
Tabela 10. Síntese e otimização do sal de selenônio com metanol.	89

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. SAM como agente metilante em processos biológicos.	19
Esquema 2. Síntese de sal de selenônio com sal de tetrafluoroborato de prata.....	22
Esquema 3. Dimetilcarbonato como doador de metila.....	24
Esquema 4. Metanol como doador de metila.	24
Esquema 5. Reação ácido-base solvente/fonte de metila e ácido.....	30
Esquema 6. Captura do grupamento metil pelo nucleófilo e subprodutos esperados.	30
Esquema 7. Representação da síntese dos sais de selenônio.....	31
Esquema 8. a) Reação de cloração desenvolvida por Rolf Appel a partir da síntese de reagentes de organofósforo clorados in situ; b) Fluoração de álcoois por Reação de Appel; c) Bromação de álcoois por Reação de Appel.	42
Esquema 9. Formação da espécie ativa para a reação de Appel utilizando cloreto de oxalila: a) Reação de Appel para síntese de dicloretos a partir de epóxidos; b) Reação de Appel para síntese de cloretos a partir de álcoois.	43
Esquema 10. Mecanismo proposto por Denton para o ciclo catalítico do óxido de trifenilfosfina.....	44
Esquema 11. a) Reação de Bromação de Appel desenvolvida por Kalkeren et al. b) Ciclo de recuperação do catalisador.	45
Esquema 12. Utilização de halogenetos em: a) reações de substituição nucleofílica; b) via Grignard; c) reações de eliminação utilizando uma base e aquecimento.....	46
Esquema 13. Síntese mais comuns para a obtenção de selenóxidos.	48
Esquema 14. Aplicações de selenóxidos: a) Oxidação de tiol para dissulfeto com peróxido de hidrogênio catalisada por selenóxidos; b) Bromação de alcenos com catalisada por selenóxido; c) Síntese de epóxidos com peróxido de hidrogênio catalisada por selenóxidos.	49
Esquema 15. Mecanismo proposto para a reação catalisada por selenóxido.	64
Esquema 16. Verificação da formação de Br ₂ na tentativa de conversão do 1-octanol em bromooctano.	67
Esquema 17. Rota sintética de oxidação de brometos por selenóxidos.	67
Esquema 18. Formação de (a) bromidrina e (b) dibrometo a partir de estireno.....	68
Esquema 19. a) Esquema da reação de halogenação proposto por Wang e colaboradores. b) Mecanismo da reação de Appel desenvolvida por Wang.....	69
Esquema 20. Mecanismo de reação para substituição nucleofílica catalisada por óxido de fosfina proposto por Denton.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS

CG – Cromatografia Gasosa

DCM – Diclorometano/Cloreto de metileno

DMAc - Dimetilacetamida

DMC – Dimetilcarbonato

DME – Éter dimetílico

DMF - Dimetilformamida

DMSO - Dimetilsulfóxido

DNA – Ácido desoxirribonucleico

GSK – GlaxoSmithKline (desenvolvedor do Guia GSK Sustentabilidade de Solventes)

IC₅₀ – Concentração Inibitória Média

IMS - Industrial Methylated Spirits ou Álcool Desnaturado

LI – Líquido Iônico

NMP - Metilpirrolidona

Nu – Nucleófilo

MeCN - Acetonitrila

PA – (Solventes) Para Análise

PhSeMe – Fenil Metil Seleneto

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

RNA – Ácido Ribonucleico

SAM – S-Adenosil-L-Metionina

TFA – Ácido Trifluoroacético

THF - Tetrahydrofurano

TMS - Tetrametilsilano

TLC – Thin-Layer Chromatography/Cromatografia em Camada Delgada

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	16
1. INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
1.1. Metilação.....	17
1.2. Sais de selenônio	20
1.3. Solventes Verdes e Fontes de Metila	22
2. OBJETIVOS	26
2.1. Objetivo Geral.....	26
2.2. Objetivos Específicos.....	26
3. METODOLOGIAS E PARTE EXPERIMENTAL	27
3.1. Síntese do material de partida	27
3.2. Síntese dos sais de selenônio.....	28
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
4.1. Síntese de sais de selenônio metilados	29
4.2. Tentativa de purificação dos sais de selenônio	38
5. CONCLUSÃO	40
CAPÍTULO II	41
1. INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	42
1.1. Reação de Appel.....	42
1.2. Compostos halogenados e sua importância.....	46
1.3. Selenóxidos	47
2. OBJETIVOS	51
2.1. Objetivo Geral.....	51
2.2. Objetivos Específicos.....	51
3. METODOLOGIAS E PARTE EXPERIMENTAL	52
3.1. Preparação dos Catalisadores	52
3.2. Preparação de Líquidos Iônicos	60
3.3. Reações do Tipo Appel	61
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	63
4.1. Escolha dos catalisadores	63
4.2. Aplicação dos selenóxidos como catalisadores.....	65
5. CONCLUSÃO	79

REFERÊNCIAS	80
APÊNDICE	86
APÊNDICE A - Reagentes, Solventes e Equipamentos	86
APÊNDICE B - Dados Experimentais - Tabelas de Otimização do Capítulo I.....	88
APÊNDICE C - Curva de Calibração para as reações presentes no Capítulo II.....	90

CAPÍTULO I

SÍNTESE DE SAIS DE SELENÔNIO A PARTIR DE FONTES RENOVÁVEIS DE METILA E APLICAÇÃO COMO POTENCIAIS AGENTES METILANTES

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. Metilação

Reações de alquilação são de grande importância para a química orgânica e suas áreas associadas. O grupamento metila, por exemplo, possui grandes aplicações na química medicinal e farmacêutica, pois fatores como efeitos estéricos, eletrônicos e lipofilicidade em moléculas podem ser reduzidos ou ampliados ao anexar um grupamento metila¹. Isto é um tema tão abordado, que comumente é retratado como “efeito mágico da metilação”^{2,3}.

O efeito mágico da metilação pode ser observado, por exemplo, no fármaco Tazemetostat, recentemente aprovada pela Agência Federal de Alimentos e Drogas dos Estados Unidos. Este é um fármaco anticâncer para sarcomas epitelióide, que são tumores malignos que costumam crescer em partes moles, como músculos, tendões e outros tecidos do corpo humano⁴.

Foi demonstrado que a inserção de grupos metila em pontos estratégicos potencializou a atividade do fármaco contra os processos bioquímicos que levam à formação do tumor maligno⁴. Foram realizados testes com uma molécula precursora do Tazemetostat (Figura 1a), e foi demonstrado que ao inserir grupamentos metila nas posições chave R_1 e R_2 nessa estrutura, foi necessária baixa concentração do fármaco para atingir a atividade média (IC_{50}) comparada à estrutura similar, mas com hidrogênios nas posições chave. IC_{50} é a medida da quantidade de uma molécula, por exemplo, para a atividade média inibitória, o que indica a quantidade mínima para que seja inibido pela metade um dado processo biológico ou químico. Assim, na molécula com grupamentos metila houve uma expressiva diminuição da quantidade necessária do fármaco para obter a atividade em quantidade 330 vezes menor. Na Figura 1b temos o Tazemetostat com a indicação das metilas em vermelho que potencializaram a atividade do fármaco comparado quando um hidrogênio estava na mesma posição, segundo os pesquisadores.

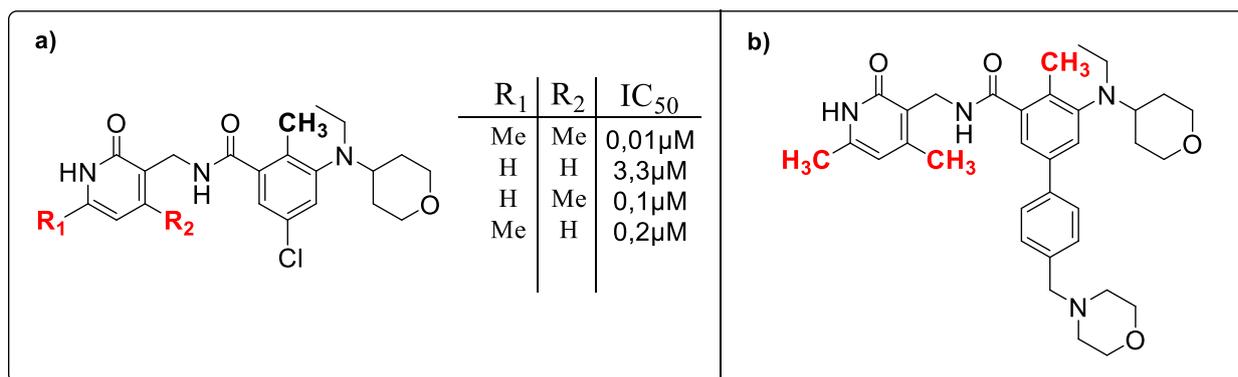


Figura 1. a) Valores de IC₅₀ para prevenir a metilação anormal de células, processo esse causador de diversos cânceres. b) Tazemetostat e os grupamentos metila responsáveis por potencializar sua atividade.

A inserção de grupamentos metila também pode acarretar mudanças na conformação mais estável de moléculas, a fim de diminuir a energia envolvida causada pela repulsão do grupamento metila com outras partes da molécula². Na Figura 2a é representado um fármaco utilizado para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar, e foi observado que ao substituir o H ligado ao nitrogênio por uma metila, houve uma mudança conformacional para maior estabilidade conforme representado na Figura 2b⁴. Essa molécula, cuja conformação mais estável é representada em 2b mostrou-se ter uma maior atividade do que a molécula cuja conformação mais estável está representada em 2a⁵.

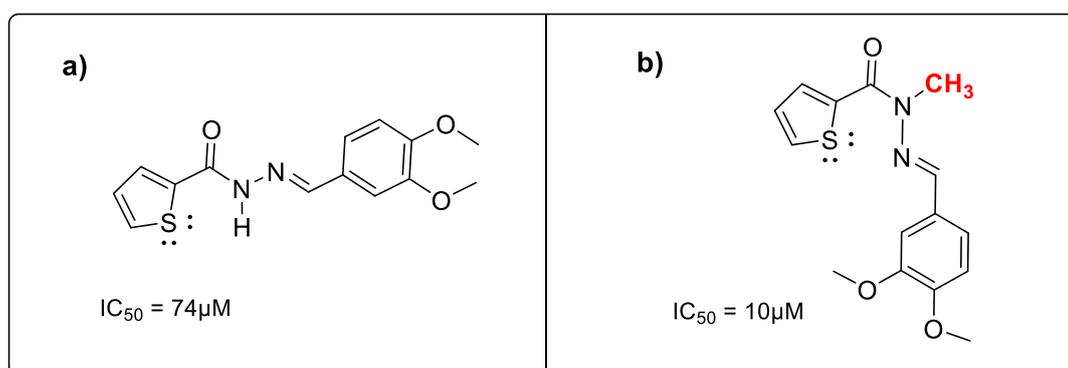


Figura 2. Alteração da conformação mais estável devido à metilação.

Pode ocorrer, também, aumento da lipofilicidade em fármacos, que acarreta em uma maior facilidade de absorção dos mesmos pelas membranas dos tecidos e células em que se deseja tal ação, tendo em vista que as células humanas possuem membranas lipofílicas e moléculas com grandes sítios hidrofílicos tendem a ter dificuldades em penetrar essas estruturas⁶.

No corpo humano são encontradas diversas biomoléculas que já são naturalmente metiladas como, por exemplo, a testosterona, a progesterona, a adrenalina e a S-adenosil-L-metionina

(SAM) (Figura 3a). Há também bases nitrogenadas como a timina e uracila que se diferem unicamente por um grupamento metila presente na timina (Figura 3b) e que isso lhe confere diferentes propriedades. A timina está presente no DNA, enquanto a uracila está presente no RNA.

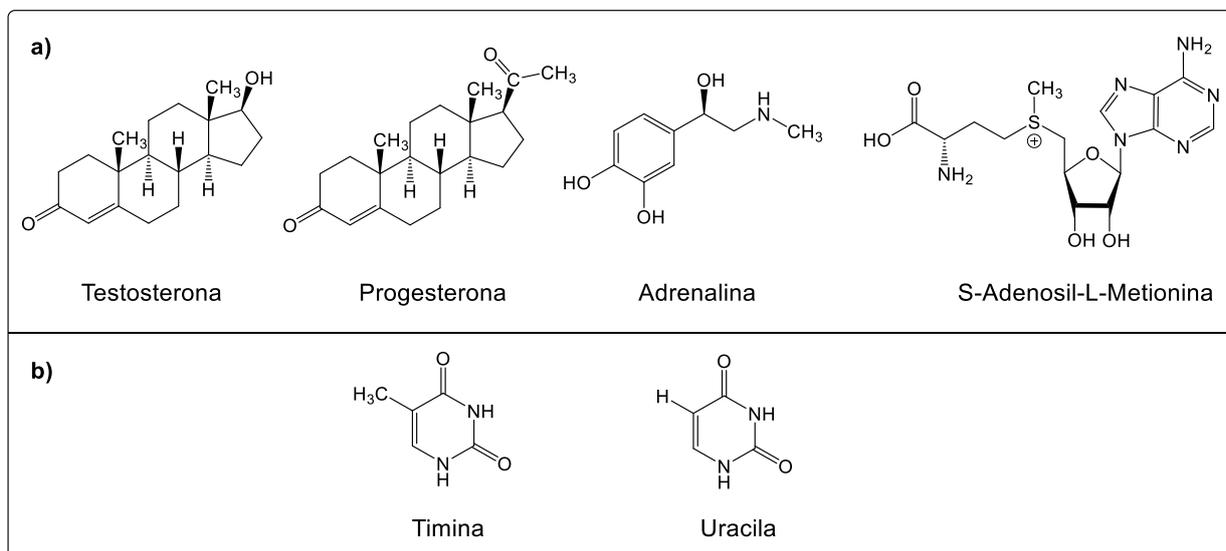
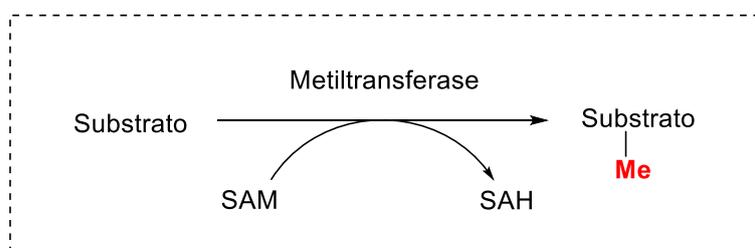


Figura 3. Biomoléculas encontradas no corpo humano.

A SAM é um sal de sulfônio, um composto cujo átomo de enxofre realiza 3 ligações sigma e possui carga formal +1. Diversos artigos utilizando sais dessa natureza já descreveram a ampla aplicação deles na transferência de grupos alquila⁷⁻⁹. A S-adenosil-L-metionina é um substrato encontrado em organismos vivos capaz de doar um grupamento metila para nucleófilos em diversos processos biológicos naturais catalisados por metiltransferases, conforme exemplificado no Esquema 1¹⁰. Diversos grupos de pesquisa sintetizaram e estudaram a aplicação e viabilidade de utilizar a SAM ou análogos como agentes alquilantes, incluindo a transferência do grupo metila^{9,11,12}.



Esquema 1. SAM como agente metilante em processos biológicos.

1.2. Sais de selenônio

Sais de calcogenônio são compostos de calcogênio (como enxofre, selênio e telúrio, por exemplo) cujo átomo deste grupo realiza três ligações com outros átomos, principalmente carbono, e possuem carga formal +1, atraídos a um ânion através de uma ligação iônica. Além da SAM, temos outros exemplos de sais de sulfônio e, também, selenônio e telurônio que já foram sintetizados e estudados. Na Figura 4 temos alguns tipos de sais de calcogenônios já descritos na literatura. Temos um sal de sulfônio (4a) utilizado como fonte de radicais de grupo arila¹³; um sal de selenônio (4b) e um sal de telurônio (4c) utilizados como catalisadores para bromação eletrofílica de anisol^{14,15}.

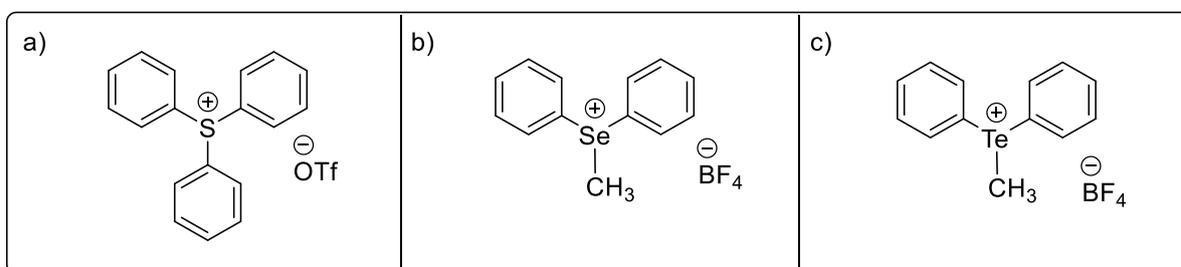


Figura 4. Sais de Calcogenônio.

Estes sais vêm sendo estudados em suas diferentes formas e seus potenciais para a área da Química, sendo que há bastantes estudos realizados para sais de sulfônio, bem pouco para os de selenônio e bastante raro para os de telurônio.

Retornando a SAM, baseado em seu potencial, pesquisadores desenvolveram análogos destas moléculas substituindo o átomo de enxofre por selênio, a fim de observar o que isso acarretaria conforme Figura 5. Os estudos demonstraram que ao substituir o enxofre pelo selênio, houve uma melhor reatividade para reações em fase aquosa, o que demonstrou que os sais de selenônio são mais efetivos em processos de transferência de grupamentos alquila¹⁶⁻¹⁸.

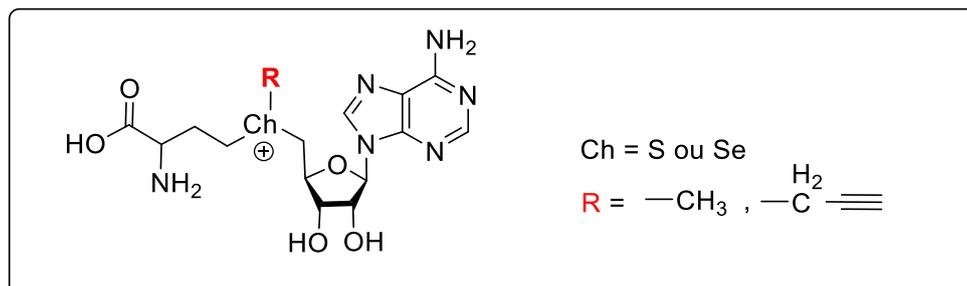


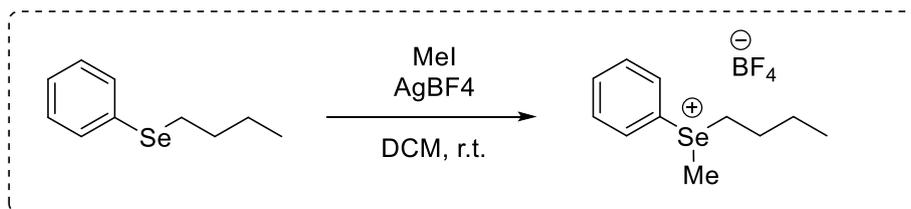
Figura 5. SAM e análogos de selênio.

Iwig e colaboradores descreveram em um de seus estudos que os sais de selenônio possuem uma maior facilidade em quebrar a ligação C-Se, devido à diferença de energia dos orbitais do selênio e carbono, que gera uma ligação com sobreposição orbitalar pouco eficiente se comparada à ligação C-S¹⁸. Além de sua maior polarizabilidade devido ao seu tamanho e à menor energia de ionização, facilitando assim a doação de grupamentos alquila^{10,19}.

Apesar de os análogos da SAM com selênio apresentarem fatores interessantes, eles não são tão estáveis, além de possuírem um custo elevado para sintetizá-los^{10,20}. Dessa forma, obter sais de selenônio com estruturas mais simples, estáveis e de fácil síntese apresenta ser de maior interesse do que reproduzir estruturas complexas como as dos análogos da SAM.

Diversos pesquisadores exploraram uma variedade de aplicações para os sais de selenônio como, por exemplo, suas atividades como catalisadores em reações de substituição nucleofílica²¹. Além de sua utilização como catalisador em reações de bromação eletrofílica conforme mencionado anteriormente, foi demonstrado que a acidez de Lewis do selênio presente no sal de selenônio foi importante para ativar o brometo de benzila, facilitando assim a saída deste grupo em uma reação de substituição nucleofílica²¹. Há também sua utilização como fonte de eletrófilos¹⁶, que se trata de uma área que vem sendo explorada nos últimos anos e é de bastante interesse.

A grande maioria destes sais são sintetizados em diclorometano a partir de um haleto de alquila e tetrafluoroborato de prata, ambos em excesso, conforme demonstrado no Esquema 2²². Esses reagentes são tóxicos, possuem alto custo e exigem cuidados para serem manuseados devido à volatilidade de alguns compostos como, por exemplo, o iodeto de metila^{16,23}.



Esquema 2. Síntese de sal de selenônio com sal de tetrafluoroborato de prata.

É necessário utilizar AgBF_4 para auxiliar na saída do iodeto com a interação com a prata, precipitando este sal e impedindo que o iodeto capture o grupamento alquil através de uma reação de substituição nucleofílica¹⁶.

Assim, percebe-se que há uma necessidade em buscar metodologias que evitem ao máximo utilizar reagentes com significativa toxicidade, além de buscar rotas sintéticas mais econômicas a fim de viabilizar a síntese dos sais de selenônio para que possam ser utilizados como reagentes alquilantes de interesse. Uma alternativa seria a utilização de solventes verdes como possíveis doadores de alquila.

Ademais, apesar de o iodeto de metila ser uma excelente fonte de metila em termos de reatividade, sua ação é limitada para síntese em fases orgânicas ou exige a necessidade de solventes tóxicos como tetraidrofurano para a solubilização de todos os componentes da reação. Dessa forma, aumenta-se o interesse em desenvolver agentes metilantes que possam atuar em fase aquosas e até mesmo em fases orgânicas ao mesmo tempo (por meio de transferência de fase) a fim de ampliar as possibilidades de metilação de diferentes compostos.

1.3. Solventes Verdes e Fontes de Metila

Nas últimas décadas, cresceram as preocupações quanto aos processos antropogênicos que se estendem em todos os setores da sociedade. Não seria diferente na pesquisa, nas indústrias químicas, farmacêuticas e na medicina. Com isso, assuntos como sustentabilidade, diminuição de resíduos e utilização de compostos biorrenováveis se tornaram cada vez mais recorrentes.

A companhia farmacêutica GlaxoSmithKline (GSK) através de seus pesquisadores desenvolveu um guia para classificar solventes de acordo com alguns fatores como: avaliação de resíduos; riscos à saúde humana e ao meio ambiente; e a segurança do composto com relação às suas propriedades físico-químicas²⁴. Com isso, disponibilizam uma tabela em que é realizada a

catalogação dos solventes como verdes, amarelos, vermelhos ou um gradiente entre a transição das cores, conforme adaptação representada na Figura 6. Dessa forma, este estudo fornece informações de forma simples, facilitando a visualização da classificação dos reagentes e permitindo assim que seja possível identificar quais solventes devem ser evitados e quais são de grande interesse.

Água e ácidos	Álcoois	Carbonatos	Aromáticos	Éteres	Polar apróticos	
Água	1-Heptanol	Carbonato de propileno	Anisol			Menos danosos
	1-Octanol	Dietil carbonato				
	1-Butanol 1-Propanol Etanol 2-Propanol	Dimetil carbonato				
	t-Butanol IMS Metanol					
AcOH			Tolueno		MeCN	Mais danosos ↓
				2-Me-THF	NMP DMAc	
				Diisopropil éter	DMF	
TFA			Piridina			
			Benzeno	Dietil éter DME		

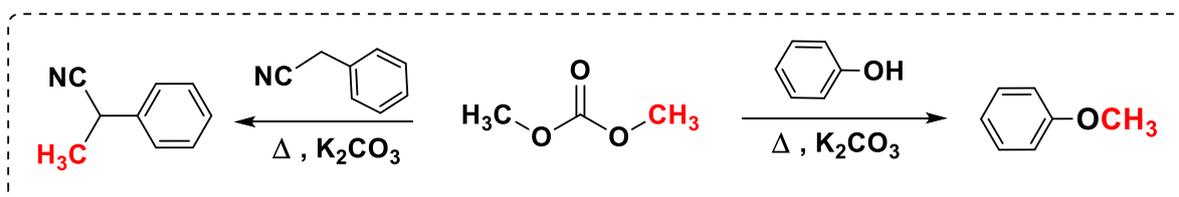
Figura 6. Classificação de alguns solventes desenvolvida com base no Guia GSK para Solventes Sustentáveis²⁴.

A adaptação feita na Figura 6 buscou destacar, principalmente, os solventes que são possíveis fontes de grupamentos alquila como os álcoois, acetronitrila, éteres e carbonatos.

Alguns destes solventes já possuem estudos comprovando sua capacidade em doar grupamentos alquila, por exemplo, como o metanol e o dimetilcarbonato.

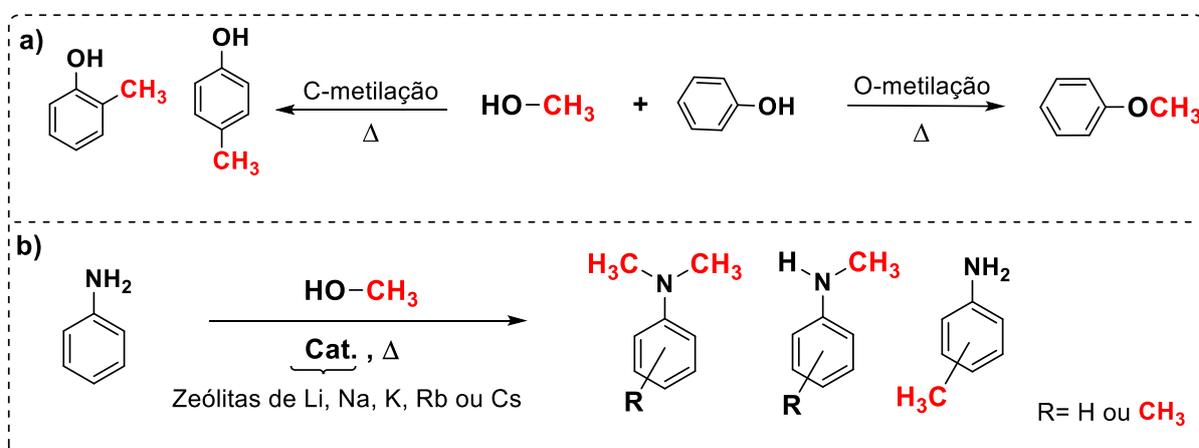
Os carbonatos já foram utilizados como agentes alquilantes²⁵⁻²⁸ em reações de metilação de nucleófilos centrados em átomos de oxigênio ou de carbono (O-metilação e C-metilação respectivamente) através de reações de substituição nucleofílica catalisadas por base.

O dimetilcarbonato ao ser utilizado como agente metilante, provou-se ser uma alternativa mais verde aos reagentes fortemente eletrofílicos como o iodeto de metila e o dimetilsulfato²⁹. Algumas aplicações, demonstradas no Esquema 3, incluem síntese de éteres através de fenóis catalisada por K_2CO_3 por O-metilação, e metilação de aril acetonitrilas também catalisada por K_2CO_3 , mas por C-metilação²⁶.



Esquema 3. Dimetilcarbonato como doador de metila

Concomitantemente, o metanol também já foi utilizado em diversas reações como agente metilante como, por exemplo, na mono-O-metilação de fenol para anisol e até mesmo na mono-C-metilação de fenol para formação de p-cresol e o-cresol³⁰, conforme Esquema 4a. Ao metilar anilinas com o auxílio de zeólitas, percebeu-se que foi possível modular a metilação para N ou C-metilação de acordo com a zeólita utilizada³¹. Foi possível obter anilinas metiladas, além de aminas secundárias e terciárias, conforme demonstrado no Esquema 4b.



Esquema 4. Metanol como doador de metila.

Um estudo realizado por Selva e Perosa comparou diversas metodologias de metilação utilizando alguns reagentes como dimetilcarbonato, metanol, dimetilsulfato e iodeto de metila²⁷. Foi demonstrado que para reações de mono-C-metilação de fenilacetoneitrila, o metanol apresentou a maior economia atômica e que as reações com dimetilcarbonato e dimetilsulfato apresentaram resultados bem próximos. Com relação a mono-C-metilação, em reações com fenilacetoneitrila e mono-N-metilação de anilinas, dimetilcarbonato apresentou-se como a melhor opção, com rendimentos maiores que 90%.

Por fim, é destacado que tanto o dimetilcarbonato quanto o metanol não possuem propriedades carcinogênicas (entretanto o metanol é tóxico se ingerido ou inalado em grandes quantidades) e quando utilizados em reações de metilação não há necessidade da adição de solventes, enquanto o contrário acontece para ambos o dimetilsulfato e o iodeto de metila, acentuando assim as suas vantagens perante os outros reagentes.

Dessa forma, com base nas informações apresentadas foi idealizada a síntese de sais de selenônio metilados obtidos através da transferência de grupamentos metilas a partir de reagentes/solventes como metanol e dimetilcarbonato, por serem fontes renováveis de metila e estarem bem classificados no Guia GSK. Dessa forma, é possível obter compostos metilados sem a necessidade de fontes perigosas e caras de metila como o iodeto de metila.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

- Desenvolver alternativas mais sustentáveis para sintetizar sais de selenônio metilados com a utilização de fontes renováveis de metila e avaliar a aplicação destes sais como agentes alquilantes mimetizando a atividade de compostos como iodeto de metila.

2.2. Objetivos Específicos

- Sintetizar sais de selenônio utilizando metanol ou dimetilcarbonato como doadores de metila que se caracterizem como compostos de baixa toxicidade, baixo custo, renováveis e que gerem subprodutos não tóxicos.
- Aplicar os sais de selenônio metilados como agentes alquilantes para a síntese de compostos de O-, C- e N-metilados a partir de uma reação de substituição nucleofílica.
- Avaliar a capacidade de metilação dos sais desenvolvidos, bem como suas seletividades.

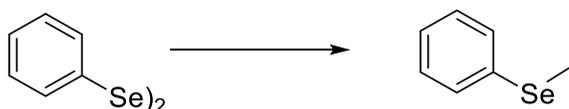
3. METODOLOGIAS E PARTE EXPERIMENTAL

Todas as informações referentes aos solventes, reagentes e equipamentos utilizados para o desenvolvimento desta pesquisa se encontram disponíveis na Seção 6.1 no Apêndice.

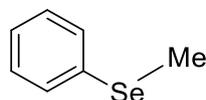
3.1. Síntese do material de partida

Para sintetizar o material de partida dos sais de selenônio, foi preparado o fenil metil seleneto:

- Síntese do fenil metil seleneto³²

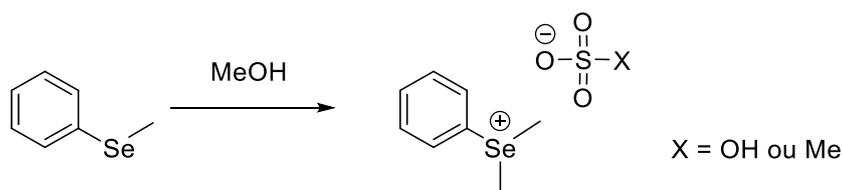


Em um balão de 2 bocas e sob atmosfera de argônio adicionou-se disseleneto de difenila (2 mmol, 0,624 g), THF (8 mL) e NaBH₄ (6 mmol, 0,231 g) e agitou-se à temperatura ambiente durante 5 minutos. Adicionou-se etanol PA, gota a gota, e observou-se a solução descolorir e ficar incolor (após adicionar aproximadamente 5 mL). Agitou-se por 5 minutos para homogeneizar. Adicionou-se iodeto de metila (5 mmol, 314 µL) solubilizado em 2 mL de THF. Deixou-se agitando por 16 horas. Após esse tempo, adicionou-se 10 mL de solução saturada de NH₄Cl e extraiu-se com DCM (3 x 15 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl (1 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida.

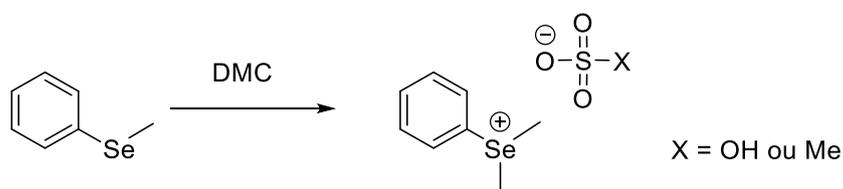


Líquido levemente amarelado³³. Rendimento 85%. ¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz) δ= 7,34-7,32 (m, 2H); 7,1-7,0 (m, 3H); 2,19 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ=131,8; 130,0; 128,8; 125,7; 6,9. ⁷⁷Se RMN (CDCl₃, 76MHz) δ=198,6.

3.2. Síntese dos sais de selenônio



Em um balão de 10 mL foi adicionado o fenil metil seleneto (1,0 mmol, 122,6 μL), 1,2 equivalentes de ácido sulfúrico (54,4 μL) ou metanossulfônico (78 μL) e metanol (1,0 mL/mmol de seleneto). Dispôs-se este balão em um sistema de refluxo com um banho de silicone e um condensador acoplado. Realizou-se a reação por 16 horas à temperatura de 70°C. Esperou-se resfriar até à temperatura ambiente. Extraiu-se o fenil metil seleneto com hexano (3 x 5 mL). Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida.



As reações com dimetilcarbonato ocorreram da mesma forma que as reações com metanol, com a única exceção para a reação com ácido sulfúrico e dimetilcarbonato, em que o solvente foi utilizado na proporção 0,5mL/mmol de seleneto.

As caracterizações via RMN se encontram detalhadas na seção Resultados e Discussão.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção serão apresentados os resultados obtidos para a proposta do Capítulo I com as discussões a respeito do que foi idealizado e compreendido dos resultados de cada etapa.

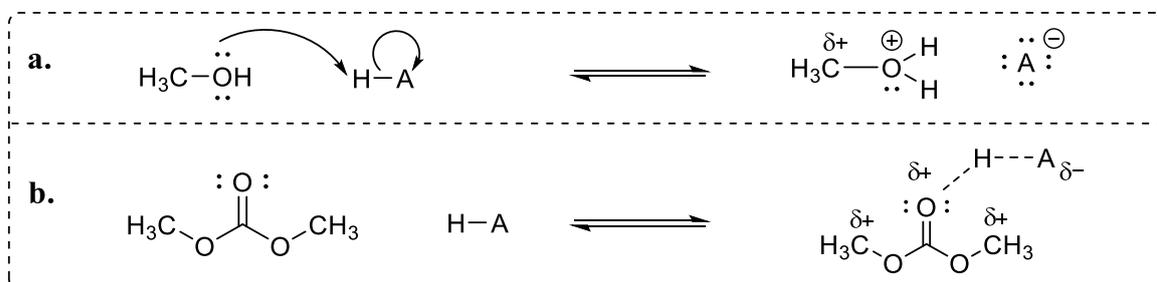
4.1. Síntese de sais de selenônio metilados

Inicialmente, ao desejar sintetizar um sal de selenônio metilado capaz de doar o grupamento metila, iniciou-se com fenil metil seleneto (PhSeMe) preparado a partir de disseleneto de difenila, a molécula mais simples para os testes iniciais. Isto, pois é de síntese simples, sem necessidade de purificação devido a utilização de excesso de iodeto de metila que posteriormente é evaporado, baixa massa molar e contém um grupo que permanecerá intacto nas reações futuras que é o fenil devido à aromaticidade, e outro grupo que é idêntico ao que irá ser transferido, no caso, o metil. Este último caso é importante para evitar que o sal de selenônio a ser sintetizado doe outro grupo a não ser o grupo metil.

Com isso, foram idealizadas rotas sintéticas para a síntese dos sais de selenônio metilado, consistindo em utilizar dimetilcarbonato (DMC) ou metanol (MeOH) tanto como solventes quanto como doadores do grupamento metila, uma vez que estes compostos já foram demonstrados ser fontes de metila para nucleófilos. Esses dois solventes que são classificados como verde e amarelo, respectivamente, pelo Guia GSK²⁴, são excelentes fontes de metila devido as suas formas de obtenção e aos subprodutos gerados. O metanol³⁴⁻³⁶ e o dimetilcarbonato^{37,38} são dois solventes que podem ser produzidos a partir de fontes renováveis. Além disso, o metanol possui um preço acessível, o dimetilcarbonato é um solvente/reagente não tóxico²⁷ e ambos geram poucos danos ao serem descartados/incinerados devido aos produtos formados por degradação e queima, pois geram água, metanol e gás carbônico²⁴.

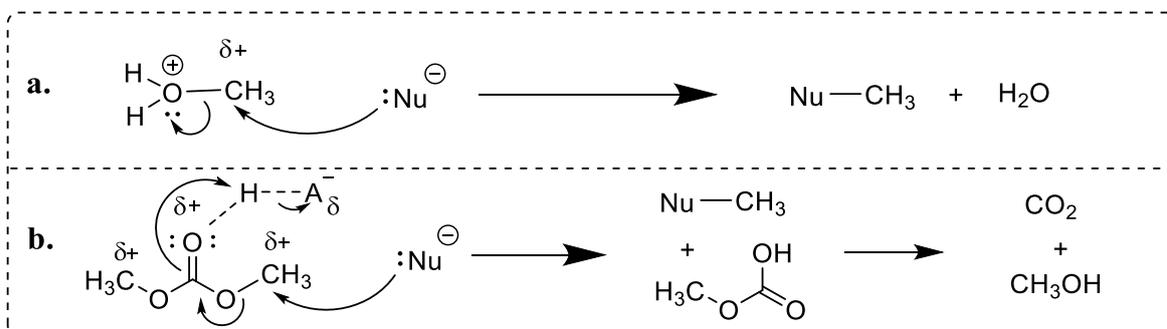
Considerando o objetivo do trabalho, a metilação do seleneto utilizando dimetilcarbonato ou metanol como fonte de metila seria facilitada utilizando um ácido que possibilite aumentar a eletrofilicidade do grupamento metila. Neste caso, assim como o AgBF₄ comumente utilizado, o ácido cumprirá o papel de ativar o metanol ou dimetilcarbonato a fim de facilitar o ataque nucleofílico do seleneto.

Isto, pois para que a reação ocorra, conforme idealizado, é necessário que o ácido primeiro interaja com a fonte de metila numa reação ácido-base aumentando assim a eletrofilicidade do grupamento metila, conforme demonstrado no Esquema 5.



Esquema 5. Reação ácido-base solvente/fonte de metila e ácido.

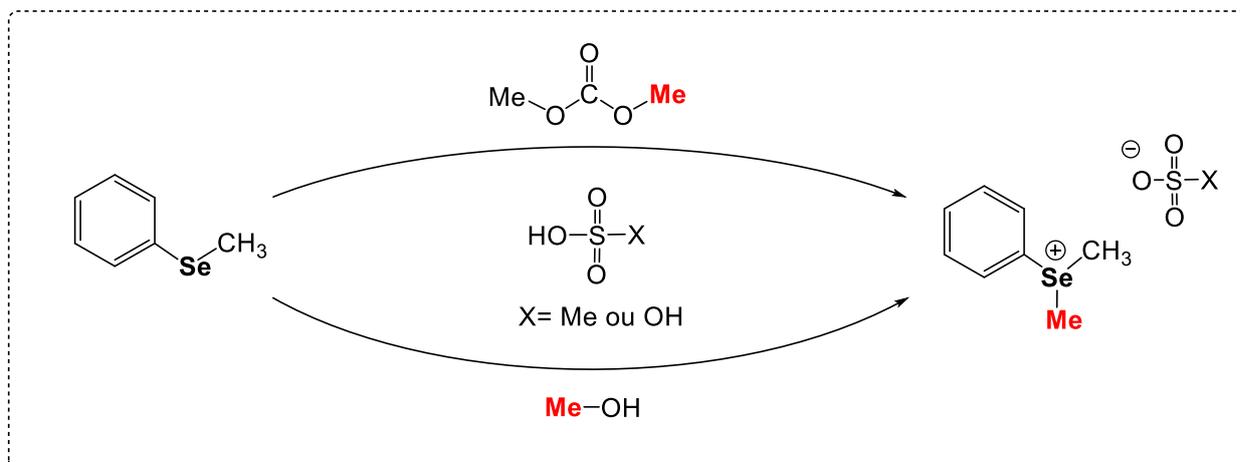
Com isso, é preciso que o seleneto ataque o grupamento metila, que, após interagir com o ácido, apresenta uma carga parcial positiva mais acentuada, sendo mais suscetível a reagir com um nucleófilo, no caso o seleneto, conforme aponta o Esquema 6. Dessa forma, é necessário ácido cujas bases conjugadas não são bons nucleófilos, o que minimiza a possibilidade de formar produtos indesejados por competição nucleofílica atrapalhando assim o curso da reação.



Esquema 6. Captura do grupamento metil pelo nucleófilo e subprodutos esperados.

Dessa forma, o ácido metanossulfônico foi escolhido por ser um ácido orgânico forte (pKa= -1,86) e que possui um grupo metila, o que facilitará na caracterização do produto, uma vez que a base conjugada do ácido será o contra íon do sal de selenônio. O ácido sulfúrico (pKa = -10,0) foi considerado como uma boa opção também, pois apesar de possuir grande semelhança ao ácido metanossulfônico com relação a sua estrutura, foi utilizado para analisar a mudança no rendimento com relação ao aumento da força do ácido.

Dessa forma temos o seguinte esquema de reação para a síntese dos sais de selenônio:



Esquema 7. Representação da síntese dos sais de selenônio.

Conforme demonstrado no Esquema 7, foram idealizadas rotas sintéticas combinando um ácido, uma fonte de metila e o seleneto. Após diversos testes variando temperatura, quantidade de solvente, quantidade equivalente de ácido com relação ao seleneto e tempo reacional a fim de obter a melhor condição que ofereça o melhor rendimento, chegou-se nos resultados apresentados na Tabela 1. Outros resultados referentes à otimização das condições reacionais estão disponíveis no Apêndice.

Tabela 1. Melhores condições reacionais obtidas para a síntese do sal de selenônio.

Entrada	PhSeMe (mmol)	Ácido (equiv.)	Fonte de Metila (mL)	Rendimento* (%)	PhSeMe recuperado** (%)
I	1,0	MeSO ₃ H (1,2)	DMC (1,0)	80	12
II	1,0	H ₂ SO ₄ (1,2)	DMC (0,5)	60	20
III	1,0	MeSO ₃ H (1,2)	MeOH (1,0)	30	60
IV	1,0	H ₂ SO ₄ (1,2)	MeOH (1,0)	70	15

Todas as reações ocorreram por 16 horas, sob aquecimento a 70°C.

* Rendimento calculado a partir das massas obtidas na fase extraída com hexano.

** Material de partida recuperado ao lavar o meio reacional com hexano, concentrar sob pressão reduzida e caracterização do composto extraído. A massa obtida foi conferida quanto à massa molar do seleneto.

A Tabela 1 apresenta os resultados mais promissores obtidos nesta pesquisa quando se utilizou o ácido em excesso em comparação com o material de partida. As reações foram realizadas a partir de 1,0 mmol do fenil metil seleneto (substrato).

À exceção da entrada II, todas as outras reações obtiveram sua melhor condição quando se utilizou 1 mL do solvente por 1 mmol de substrato. Foi verificado experimentalmente que, ao aumentar em 2, 3 ou 4 vezes o volume do solvente, o rendimento diminuiu drasticamente (dados presentes no Apêndice). Acredita-se que esse efeito ocorre devido à concentração do meio reacional ter diminuído, o que ocasionaria um menor número de choque das moléculas necessárias para reação.

Em nenhum teste houve formação do produto em temperatura ambiente. Com isso, supôs-se que seria necessário utilizar aquecimento a fim de averiguar se a reação ocorria sob a influência de temperatura elevada. Assim, diversas temperaturas foram testadas (55-90°C) de acordo com a temperatura de ebulição dos solventes e a temperatura de 70°C foi a que apresentou os melhores resultados em todos os casos. Quando a temperatura foi aumentada para 80 ou 90°C, não houve formação do produto, pois mesmo que as reações estivessem ocorrendo por refluxo, altas temperaturas acarretavam em pouco solvente no balão reacional, o que causava, muitas vezes, a degradação do material de partida ou pouco solvente para reagir. Isso se dá tendo em vista que a temperatura de ebulição do metanol é 65°C e a do dimetilcarbonato é 90°C.

Por fim, a quantidade de ácido foi otimizada para 1,2 equivalentes. Ao aumentar essa quantidade (>2 equivalentes) não houve favorecimento à formação de 100% do produto, enquanto a diminuição para quantidades menores do que 1 equivalente de ácido também não consumiu todo ácido, indicando assim uma reação de equilíbrio. De toda forma, o não consumo total do ácido gerou um grande problema, pois ao finalizar a reação e remover o seleneto que não reagiu, sobrava-se uma mistura de produto e ácido. Diversas tentativas de purificação, que serão descritas posteriormente, foram realizadas, mas sem muito sucesso.

Assim, os valores de rendimentos presentes na Tabela 1 foram obtidos a partir do cálculo de material de partida obtido após extração com hexano e o cálculo da massa da mistura de produto e ácido para a quantidade máxima que possa ter reagido. Ou seja, se foi recuperado cerca de 20% de material de partida, dessa forma, só é possível que 80% do material de partida tenha reagido e, da mesma forma, 80% da quantidade de ácido. Portanto, a massa obtida deve corresponder a 80% de produto mais 20% de ácido que não reagiu. Não foi possível realizar

análise via cromatografia em camada delgada, pois o ácido corrói a placa de TLC. Para confirmar que o produto estava realmente presente, foram realizadas análises via RMN.

Ao analisar o produto obtido via RMN (Figura 7), a amostra foi preparada em água deuterada. O seleneto utilizado é insolúvel em água, o que já nos apresenta uma informação importante uma vez que o produto é solúvel em água, permitindo assim que não haja material de partida na amostra do produto a ser analisada. Com isso, pode-se perceber através da interpretação do espectro de hidrogênio que apareceu dois sinais na região dos aromáticos (> 7 ppm), além de dois sinais referentes as metilas ligadas ao seleneto (2,88 ppm) e ao ácido metanossulfônico desprotonado e o contraíon (2,62 ppm). Como nem a fonte de metila, nem o ácido possuem grupos aromáticos, constata-se que esse sinal pertence ao anel aromático do seleneto que agora apresenta-se de outra forma, no caso, o sal de selenônio.

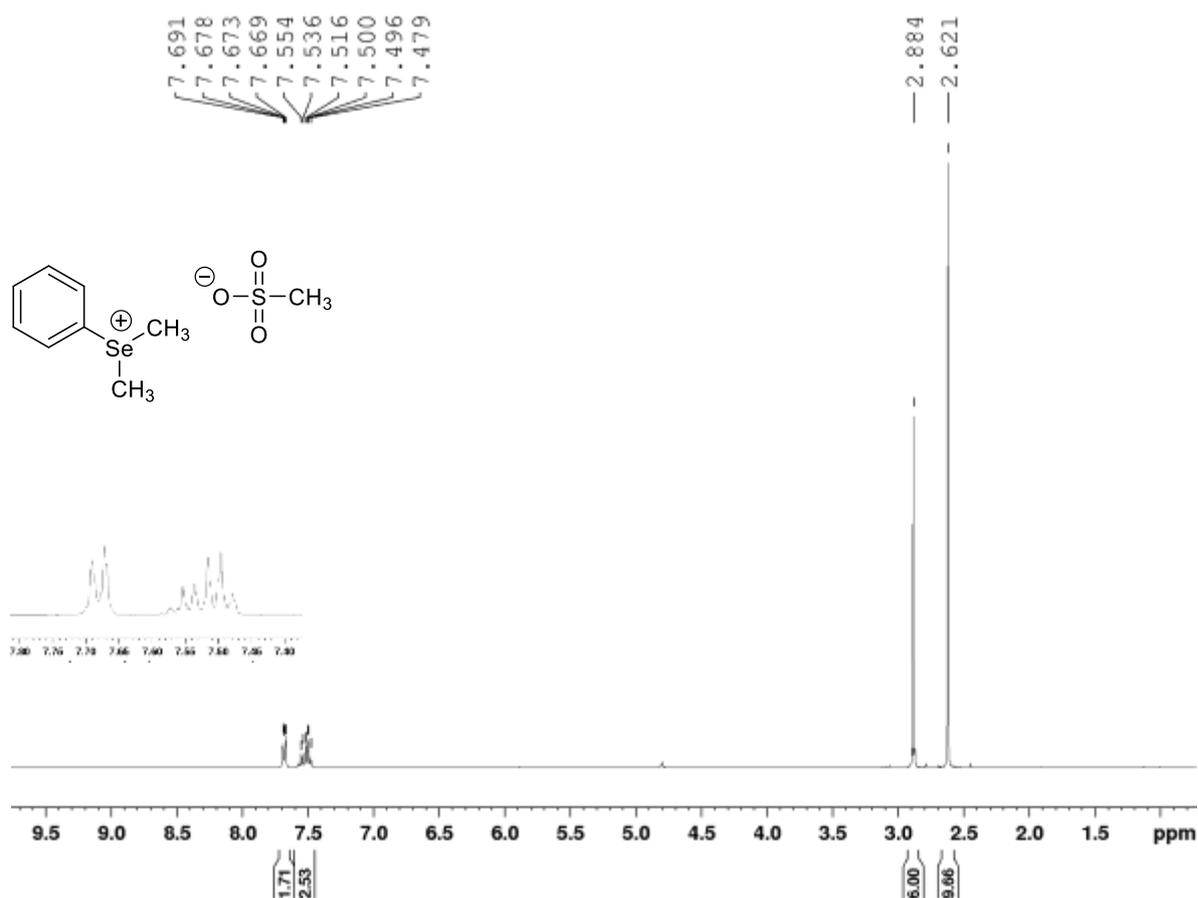


Figura 7. RMN ^1H em D_2O do sal de Fenil Dimetil Selenônio – 400MHz

No espectro de ^{13}C RMN (Figura 8), é possível notar os sinais do anel aromático para 4 carbonos, além de mais dois sinais para carbonos não aromáticos, o que atribui-se aos carbonos das metilas ligadas ao selênio (23,9 ppm) e ao presente no ácido metanossulfônico e no contra íon (38,3 ppm).

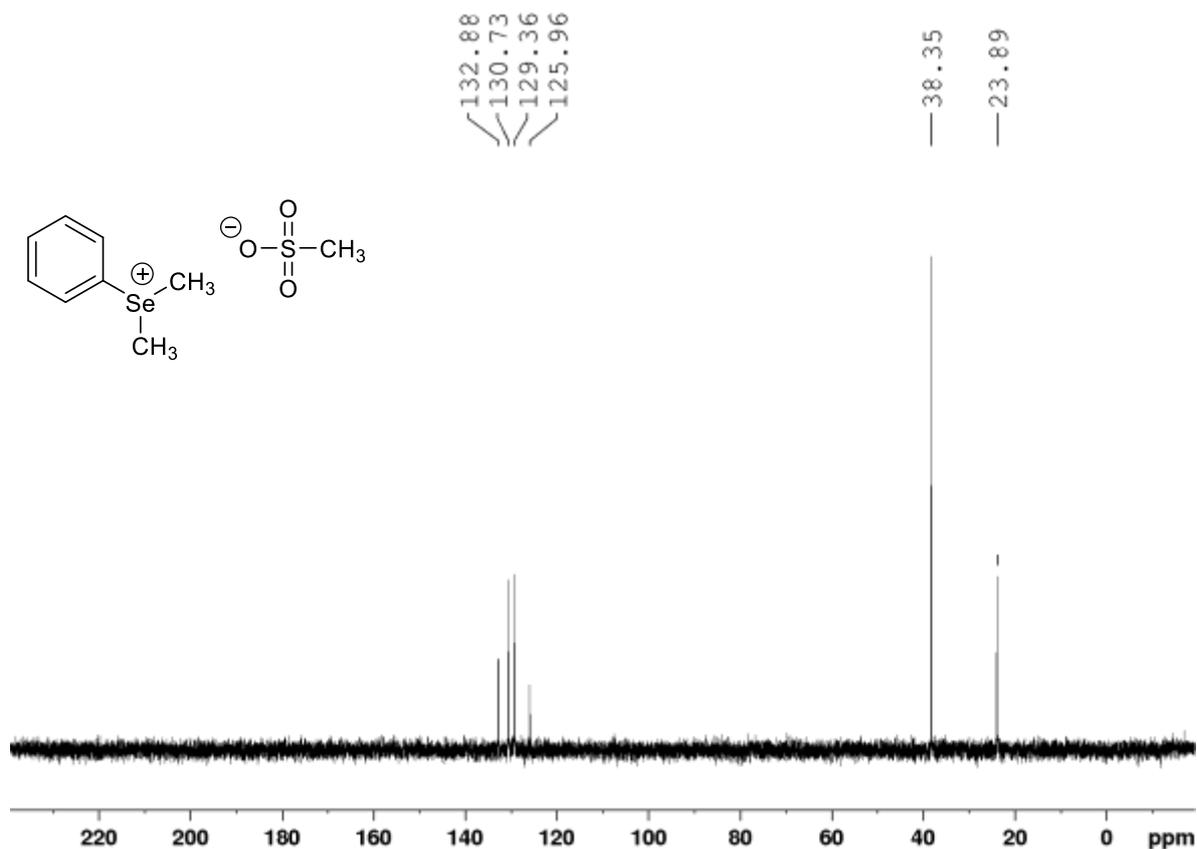


Figura 8. RMN ^{13}C em D_2O do sal de Fenil Dimetil Selenônio – 100MHz

Ao visualizar o espectro de RMN para hidrogênio do ácido metanossulfônico (Figura 9), é possível observar que em 2,72 ppm se encontra o sinal referente aos hidrogênios da metila presente no ácido, pois esse sinal foi encontrado quando analisou-se o sal de selenônio via RMN na Figura 7 com deslocamento químico de 2,62 ppm. O pico de 4,80 ppm corresponde à água presente no solvente da amostra (Figura 9).

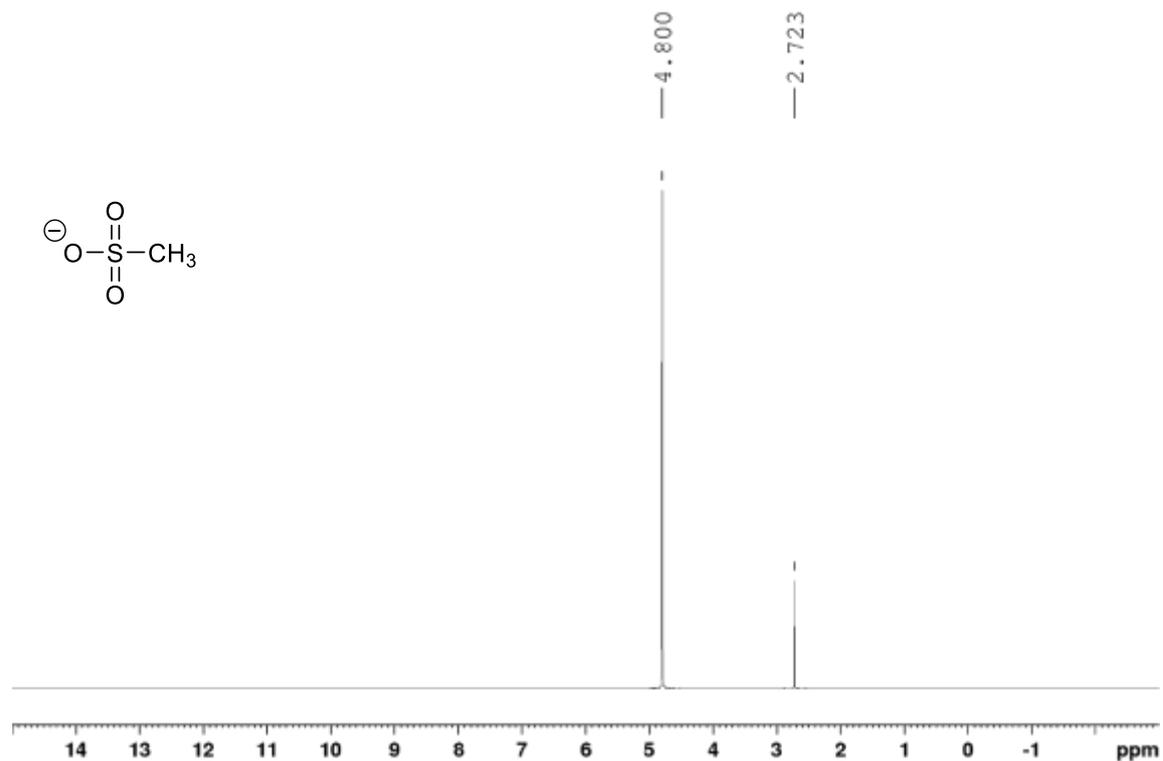


Figura 9. RMN ^1H Ácido Metanossulfônico em D_2O – 400MHz

Enquanto no espectro de RMN de carbono para o ácido metanossulfônico, é possível observar o sinal referente à metila do ácido sulfônico com deslocamento químico de 38,3 ppm (Figura 10), corroborando com o resultado obtido no espectro de carbono para o sal de selenônio (Figura 8).

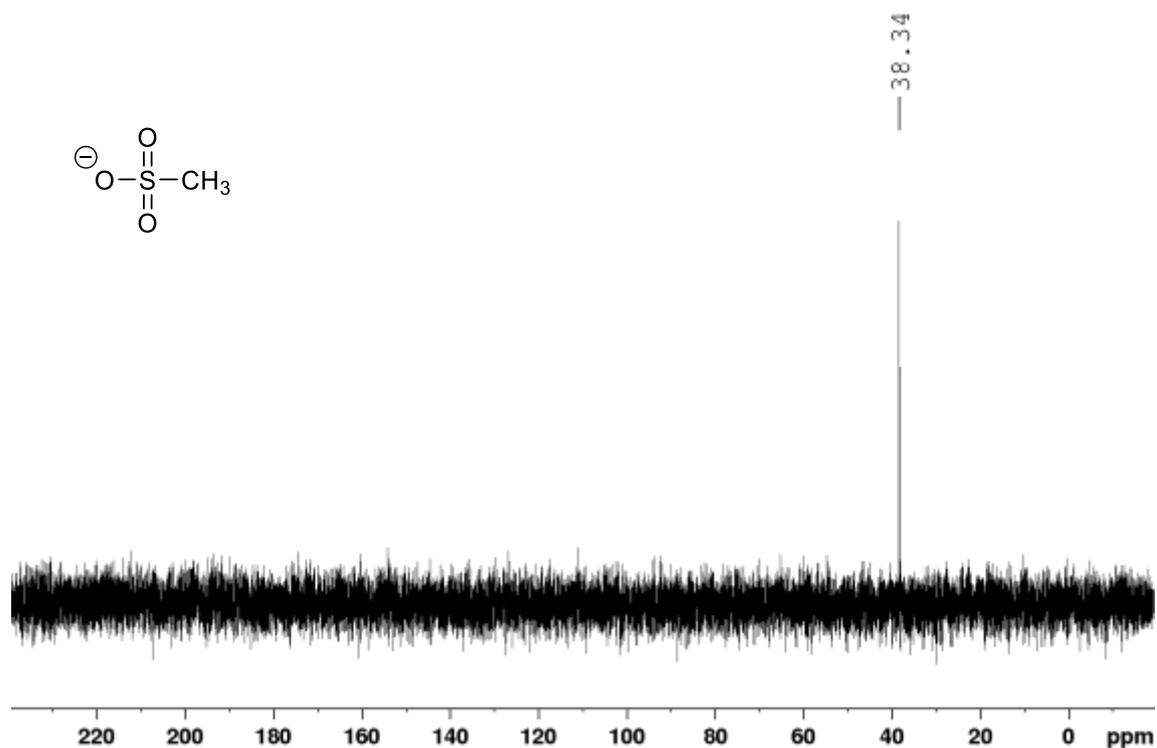


Figura 10. RMN ^{13}C Ácido Metanossulfônico em D_2O – 100MHz

Por fim, foram analisadas por RMN o deslocamento químico do selênio presente no seleneto (material de partida) e no sal de selenônio sintetizado a fim de verificar se houve significativa diferença para poder confirmar se houve formação do produto, além dos fatos apontados anteriormente. Dessa forma, ao analisar o PhSeMe (Figura 11), foi obtido um deslocamento de 198,6 ppm em CDCl_3 .

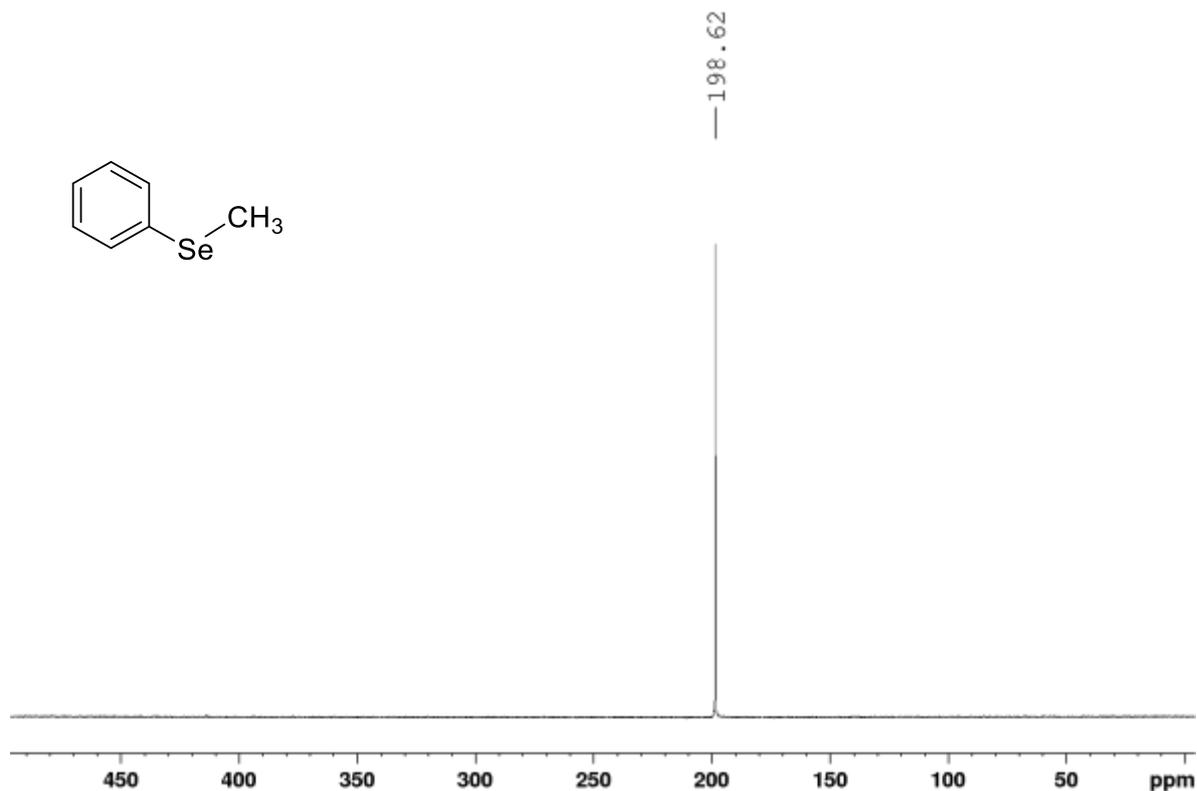


Figura 11. RMN ^{77}Se Fenil Metil Seleneto em CDCl_3 – 76MHz

Assim, foi analisada a amostra contendo o sal de selenônio via RMN em D_2O (Figura 12). Considerando mudanças no deslocamento devido à mudança de solvente em que a amostra foi realizada, neste caso o deslocamento químico foi de 327,9 ppm, uma diferença de mais de 100 ppm o que evidencia assim que o produto obtido, que é solúvel em água e insolúvel em clorofórmio, é de fato o sal de selenônio proposto. Além disso, é possível afirmar que ao aumentar o deslocamento químico, suporta-se a hipótese de que o selênio presente no sal de selenônio apresenta uma relativa deficiência em elétrons.

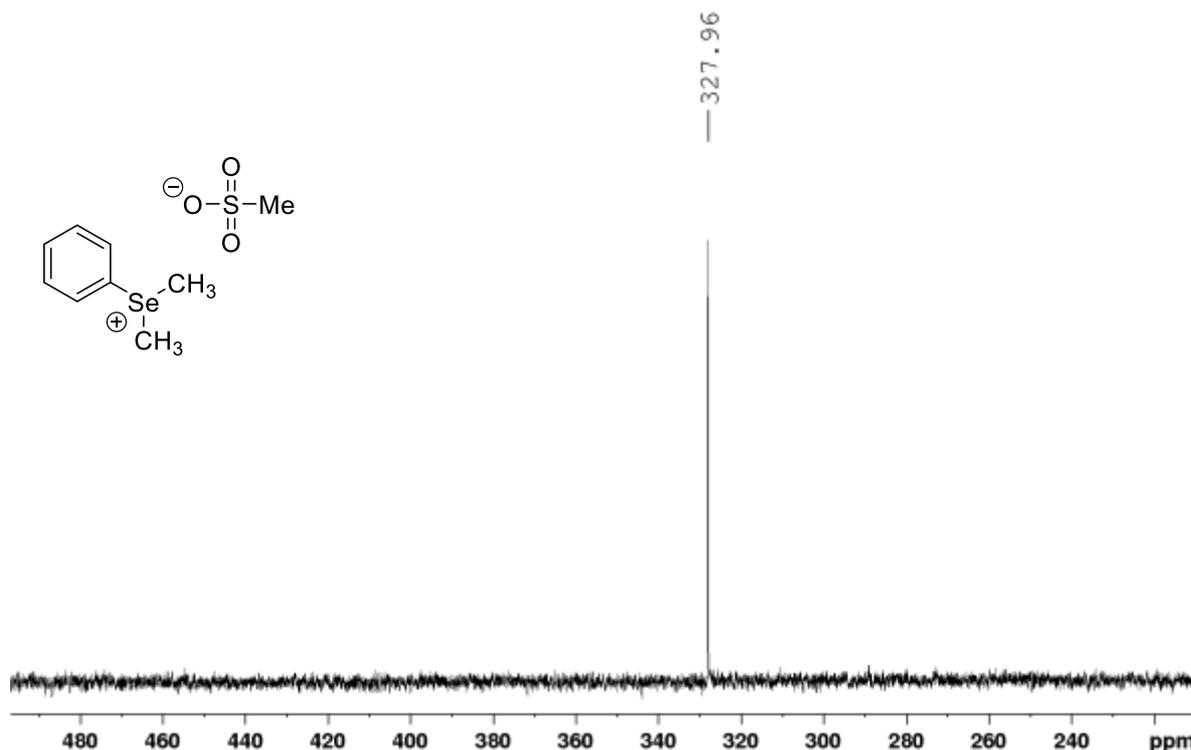


Figura 12. RMN ^{77}Se do sal de Fenil Dimetil Selenônio em D_2O – 76MHz

4.2. Tentativa de purificação dos sais de selenônio

Diversas tentativas foram utilizadas para purificar os sais de selenônio metilados dos ácidos utilizados nas reações. O seleneto (material de partida) era retirado ao adicionar ao meio reacional solventes como hexano ou diclorometano. Dessa forma, restava-se o sal de selenônio e o ácido que não reagiu. Inicialmente, foi estudado utilizar algum solvente que pudesse solubilizar um dos dois componentes de forma a separá-los. Durante as reações, foi perceptível observar que os sais de selenônio eram solúveis em metanol, etanol e água destilada, da mesma forma que os dois ácidos utilizados.

Acetato de etila, um solvente mais polar, também foi utilizado como solvente na tentativa de purificação, porém, não se observava a formação de produto. Ao realizar a extração de reações que haviam sido bem-sucedidas, nenhum produto era observado, o que nos levou a presumir que o uso de acetato de etila estava degradando o sal de selenônio, pois todo material de partida era recuperado. Testou-se solubilizar o sal de selenônio em acetato de etila como teste e foi notado que depois todo o sal havia degradado.

Alguns outros solventes foram testados também, como tetracloreto de carbono, dimetilsulfóxido e tolueno, mas em todos tanto o sal de selenônio quanto o ácido apresentaram-se ser insolúveis.

Posteriormente, resolveu-se realizar reações de neutralização com sais básicos que não fossem nucleofílicos o suficiente para capturar o grupamento metil e reagissem somente com o ácido. Porém, ao formar um novo sal por neutralização, novamente aparecia a dificuldade em solubilizar somente um dos compostos tendo em vista que havia agora dois sais, um orgânico e um inorgânico, solúveis nos mesmos solventes polares. Os sais básicos testadas foram carbonato de sódio e bicarbonato de sódio na quantidade de 0,3mmol a fim de neutralizar o ácido residual, entretanto o sal formado através da reação de ácido e base não foi possível de ser removido do sal de selenônio.

Essa dificuldade de purificação do sal de selenônio impossibilitou que houvesse uma correta quantificação dos produtos nas metodologias apresentadas, além de prejudicar a utilização do produto como agente alquilante.

5. CONCLUSÃO

Conforme observados os dados apresentados anteriormente, conclui-se que foi proposta uma nova metodologia para a obtenção de sais de selenônio consistindo em utilizar metanol ou dimetilcarbonato como fontes de metila. O produto foi observado via análise de RMN através dos espectros de ^1H , ^{13}C e ^{77}Se . Após sucessivas tentativas de purificação, não foi possível isolar o produto, fazendo que o projeto tenha tomado caminhos que não imaginávamos.

Foram testados diversos solventes ou realizar coluna cromatográfica na tentativa de purificação, mas sem sucesso para a separação do composto de interesse. A purificação é de extrema importância para quantificar o rendimento das reações propostas e, também, para utilização do produto como agente metilante, o que não foi possível obter até o momento.

Assim, este trabalho será finalizado assim que novos meios de purificação forem identificados e testados a fim de cumprir com o objetivo do projeto aqui apresentado.

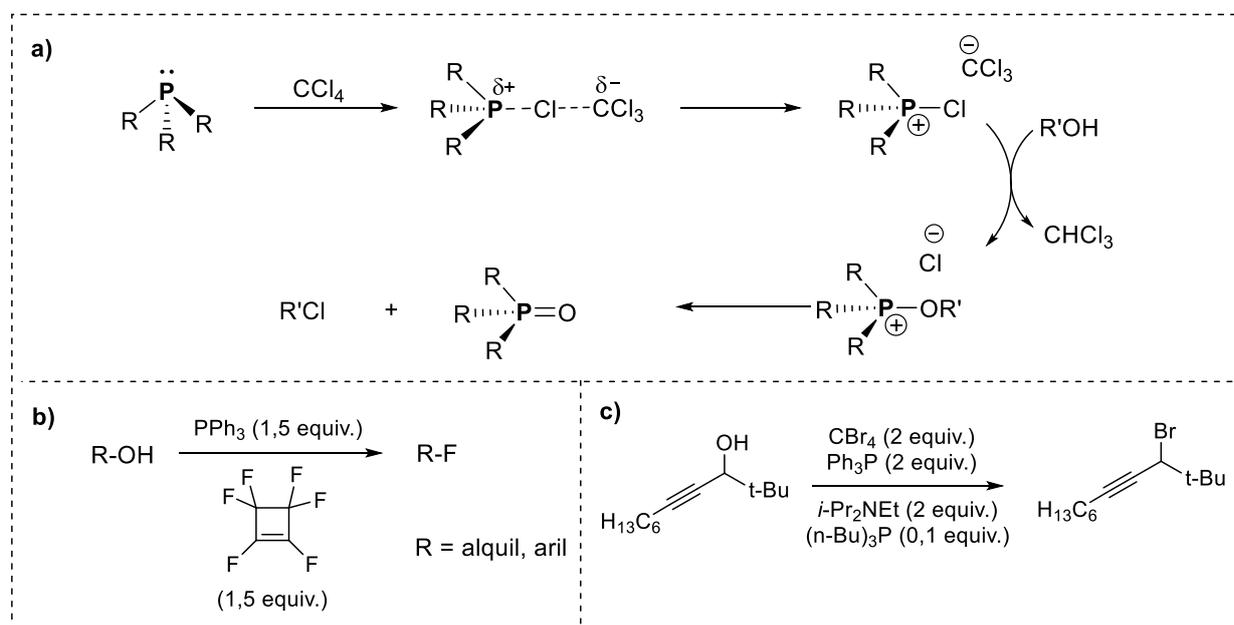
CAPÍTULO II**SELENÓXIDOS COMO CATALISADORES EM REAÇÕES DO TIPO APPEL**

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. Reação de Appel

Rolf Appel foi um químico alemão que trabalhou com compostos organofosforados. Na década de 1970, ele trabalhou com fosfanos terciários e tetracloreto de carbono quando desenvolveu uma metodologia para síntese de um reagente versátil para cloração³⁹, conforme Esquema 8a. Esta metodologia, posteriormente, ficou conhecida como Reação de Appel. Ademais, em 1990, o tetracloreto de carbono foi adicionado ao Protocolo de Montreal, um tratado internacional para redução do consumo e produção de substância danosas à camada de ozônio⁴⁰ e, portanto, seu uso não é indicado pela comunidade acadêmica.

Outras aplicações desta metodologia surgiram anos depois com a utilização de perfluorociclobuteno como fonte de flúor⁴¹ e tetrabrometo de carbono como fonte de bromo⁴², conforme exemplificado nos Esquemas 8b e 8c, respectivamente.

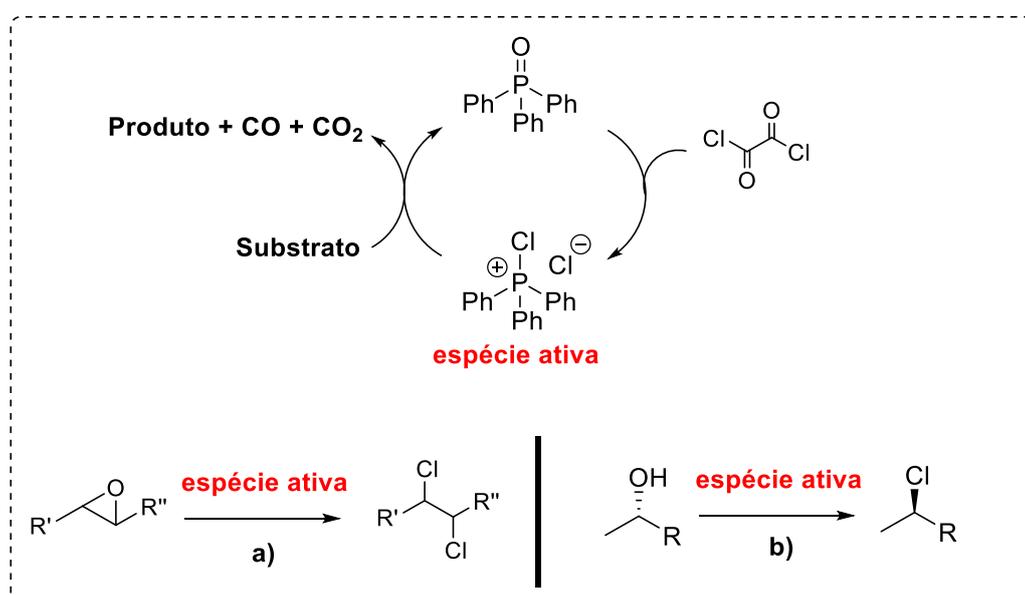


Esquema 8. a) Reação de cloração desenvolvida por Rolf Appel a partir da síntese de reagentes de organofósforo clorados in situ; b) Fluoração de álcoois por Reação de Appel; c) Bromação de álcoois por Reação de Appel.

Entretanto, as reações realizadas sob a metodologia de Appel até o início do século XXI, utilizavam quantidades estequiométricas de fosfanos terciários. Isto ocasionava, ao final da

reação, a geração de óxidos de fosfinas como um dos resíduos, além de que se criava a necessidade de realizar purificações complicadas⁴³ para obtenção do produto de forma pura.

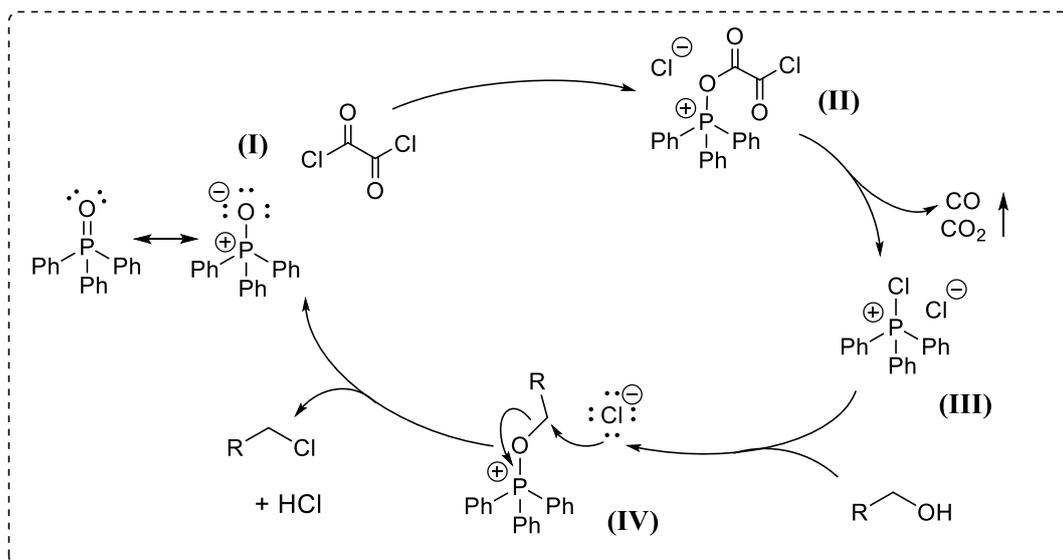
Dessa forma, em 2010, Denton e colaboradores desenvolveram a primeira reação de Appel utilizando óxido de trifenilfosfina em quantidades catalíticas na síntese de dicloreto a partir de epóxidos (Esquema 9a)⁴⁴. Em 2011, Denton e colaboradores aplicaram essa metodologia de Appel, agora, para a síntese de cloretos a partir de álcoois catalisada por óxido de trifenilfosfina, conforme demonstrado no Esquema 9b.



Esquema 9. Formação da espécie ativa para a reação de Appel utilizando cloreto de oxalila: a) Reação de Appel para síntese de dicloreto a partir de epóxidos; b) Reação de Appel para síntese de cloretos a partir de álcoois.

O óxido de trifenilfosfina demonstrou-se ser um excelente catalisador nesta reação devido à estabilidade da ligação P-O e, também, da capacidade do fósforo em existir em diferentes estados de oxidações⁴⁵.

Dessa forma, com o óxido de trifenilfosfina sendo utilizado em um ciclo catalítico, eliminou-se a formação deste composto como resíduo da reação em quantidade estequiométrica. Apesar disso, agora temos como resíduos o CO e CO_2 , que ao analisar a reação do ponto de vista somente da síntese, são ótimos subprodutos por serem gases e não necessitarem de ser removidas por purificação. O mecanismo para o ciclo catalítico foi proposto por Denton e colaboradores⁴⁶, conforme ilustrado no Esquema 10.



Esquema 10. Mecanismo proposto por Denton para o ciclo catalítico do óxido de trifenilfosfina.

Neste esquema, é representado que inicialmente em I temos um ataque nucleofílico do oxigênio do óxido de trifenilfosfina a um carbono carbonílico do cloreto de oxalila. Dessa forma, há a liberação de um cloreto que, por ser um nucleófilo, ataca o átomo de fósforo, em II, liberando CO, CO₂ e outro íon cloreto. Assim, chegamos em III, uma espécie de fosfina clorada semelhante à proposta por Appel³⁹. Como o cloreto é bom grupo abandonador, a presença de álcool no meio reacional pode ocasionar um ataque nucleofílico à fosfina gerando a estrutura representada por IV, que na presença de um íon cloreto próximo, pode ser atacado no carbono indicado que possui eletrofilicidade acentuada pelo fósforo com carga positiva, gerando assim um composto clorado proveniente do álcool e regenerando o catalisador que é o óxido de trifenilfosfina.

O cloreto de oxalila se mostrou um excelente reagente, pois o carbono da carbonila é bastante eletrofílico o que possibilitou ainda mais o ataque nucleofílico do oxigênio do óxido de fosfina. Ademais, temos a liberação de CO₂ e CO que, por serem gases, são eliminadas do meio reacional permitindo assim uma reação contínua. Outro fator importante desta reação é a ligação fósforo-oxigênio, que são formadas facilmente o que facilita a reação em questão, isso devido a necessidade de que a hidroxila do álcool reaja com a fosfina a fim de facilitar a saída deste grupo e a inserção do halogênio, no caso o cloro.

Os óxidos de fosfinas possuem uma ligação P-O muito forte, entretanto devido à diferença de eletronegatividade do P (2,1) comparada a do O (3,5), temos que a estrutura dos óxidos de fosfinas se encontra num híbrido de ressonância, de acordo com a Figura 13 a seguir.

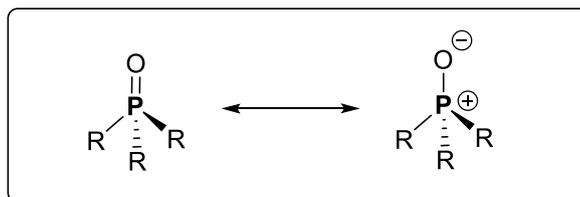
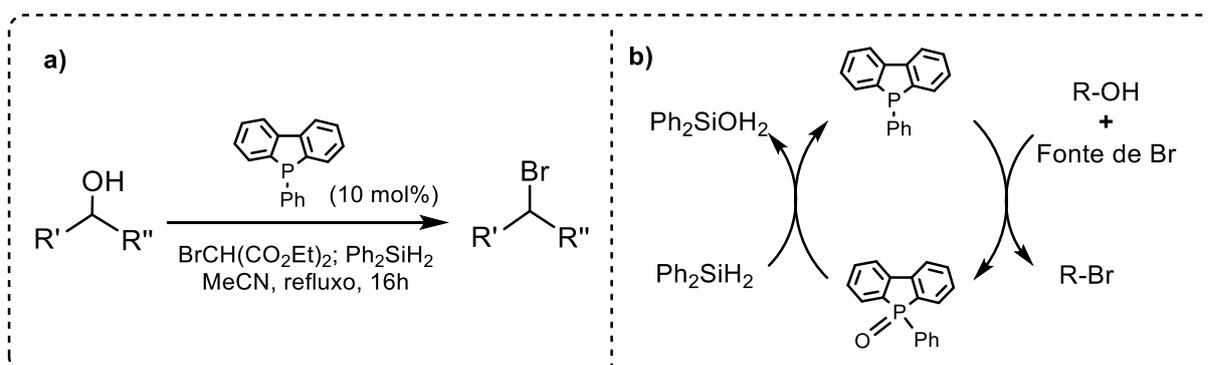


Figura 13. Contribuições para o híbrido de ressonância do óxido de trifenilfosfina.

Contudo, o cloreto de oxalila utilizado neste caso como fonte de cloreto é um reagente tóxico, corrosivo e reage violentamente em contato com a água. Dessa forma, exige-se um cuidado maior ao manuseá-lo e transportá-lo, além dos riscos à saúde humana que ele pode gerar. Assim, surge-se um interesse em desenvolver novos meios de realizar a reação de Appel utilizando reagentes menos tóxicos.

Outra metodologia, presente no Esquema 11a, foi desenvolvida para a síntese de brometos, em que consiste em utilizar difenilsilano como agente redutor para restaurar o catalisador trifenilfosfina, que é oxidado ao óxido de trifenilfosfina, à sua versão reduzida⁴³, estando apto a ser oxidado novamente, conforme Esquema 11b. Esse método foi baseado na reação de Wittig desenvolvida por O'Brien⁴⁷, a primeira versão catalítica para a síntese de alquenos a partir de um ílide de fósforo reagindo com uma cetona ou um aldeído.



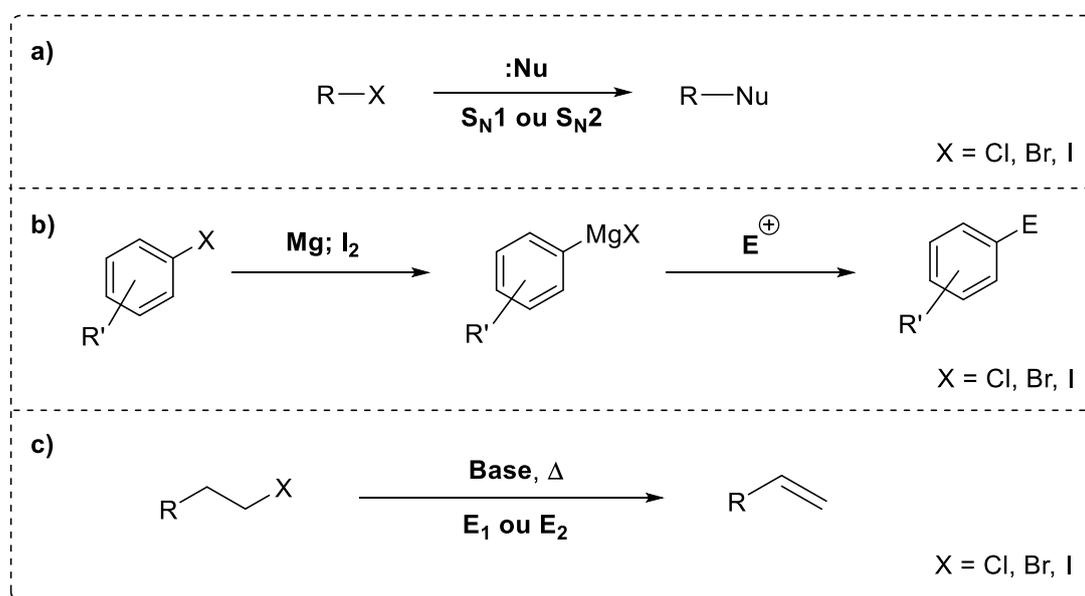
Esquema 11. a) Reação de Bromação de Appel desenvolvida por Kalkeren et al. b) Ciclo de recuperação do catalisador.

Nesse caso, é relatado que algumas fontes de brometo como N-bromossucinimida, bromo molecular, N-bromoacetamida e outros não são compatíveis com a metodologia, pois reagem rapidamente com o silano utilizado, inviabilizando a reação. Dessa forma, somente tetrabrometo de carbono e dietil dibromomalonato foram identificados como reagentes brometos compatíveis com a metodologia apresentada.

Kalkeren e colaboradores testaram, também, a metodologia para obter produtos clorados. Entretanto, um dos problemas para a obtenção de brometos também persistiu para os cloretos, com o fato de que somente algumas fontes de cloreto foram compatíveis com o silano sendo uma delas o tetracloreto de carbono, que levou a um maior rendimento. Neste caso, este reagente tóxico, apesar de manter alto rendimento, apresentou baixa economia atômica, outra desvantagem em utilizá-lo. Após investigações via RMN, foi verificado que necessitava de uma maior nucleofilicidade do catalisador ou uma fonte de cloreto mais eletrofílica⁴³.

1.2. Compostos halogenados e sua importância

Compostos halogenados, em geral, possuem grande importância para a área da Química, uma vez que são ótimos eletrófilos e possuem um excelente grupo de saída (Cl, Br ou I). São comumente utilizados como fonte de grupamentos alquila em reações de substituição nucleofílica²¹, fontes de grupamentos arila em reações via Grignard⁴⁸ ou por organolítio, e também em reações de eliminação⁴⁹, conforme ilustrado no Esquema 12.



Esquema 12. Utilização de halogenetos em: a) reações de substituição nucleofílica; b) via Grignard; c) reações de eliminação utilizando uma base e aquecimento.

Com isso, metodologias de síntese de halogenetos são de grande interesse devido sua grande aplicabilidade. Entretanto, sintetizá-los não é uma tarefa tão trivial, pois apesar dos halogênios apresentarem certa nucleofilicidade, sua capacidade em ser um bom grupo de saída

pode ser um fator que dificulte a síntese de halogenetos. Isto é acentuado quando se tem como material de partida, um composto que possui um péssimo grupo de saída como, por exemplo, uma hidroxila.

Ademais, fontes de cloretos, brometos e iodetos, em geral, são bastantes tóxicas, corrosivas, voláteis e/ou instáveis como, por exemplo, tetracloreto de carbono (CCl_4), gás cloro (Cl_2), bromo molecular (Br_2) e iodo (I_2). Em contrapartida, obter haletos de alquila a partir de compostos halogenados em solução aquosa (utilizando HCl , HBr , HI ou sais halogenados) costuma ser um desafio para álcoois de cadeia alquílica grandes⁵⁰, muitas vezes necessitando de altas temperaturas, solventes vermelhos segundo o Guia GSK²⁴ e pressões elevadas.

Dessa forma, desenvolver novas metodologias para a obtenção de halogenetos por meios que sejam mais seguros, econômicos (atômica e financeiramente) e com condições mais brandas é de grande interesse para a área de síntese orgânica.

1.3. Selenóxidos

Óxidos de selênio são espécies oxidadas de selenetos, podendo possuir estado de oxidação IV ou VI⁵¹, conforme demonstrado na Figura 14.

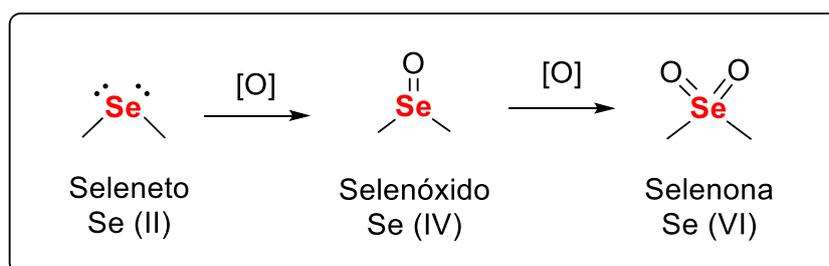


Figura 14. Oxidação de selenetos para selenóxidos para selenonas.

Devido a menor eletronegatividade do selênio, as ligações entre este elemento e o oxigênio, por exemplo, se rompem mais facilmente do que as mesmas ligações com enxofre, isto devido à energia do orbital sigma antiligante ser menor para as ligações com o selênio^{52,53}. Esse fator explica o porquê selenóxidos convertem-se mais facilmente a selenetos comparados às mesmas condições para converter sulfóxidos a sulfetos.

Devido ao tamanho do átomo de selênio, há uma dificuldade em realizar ligações π ⁵¹, desse modo, as melhores representações para selenóxidos e selenonas são representadas na Figura 15. Essa ressonância explicita uma relativa eletrofilicidade no átomo de selênio, que vem sendo explorado nos últimos anos.

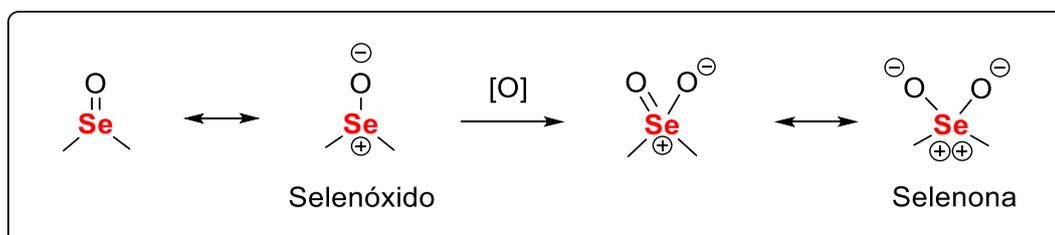
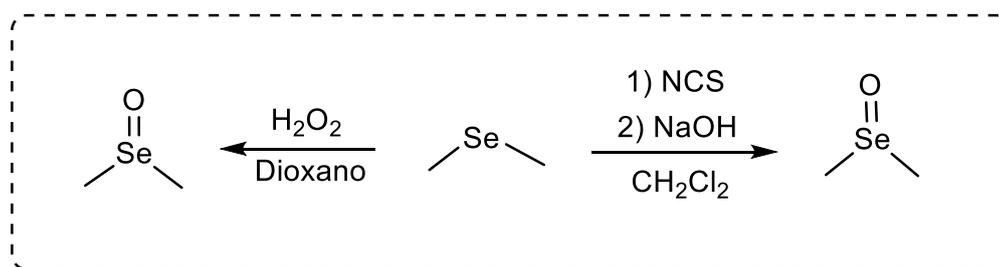


Figura 15. Representações da estrutura eletrônica de selenóxido e selenona.

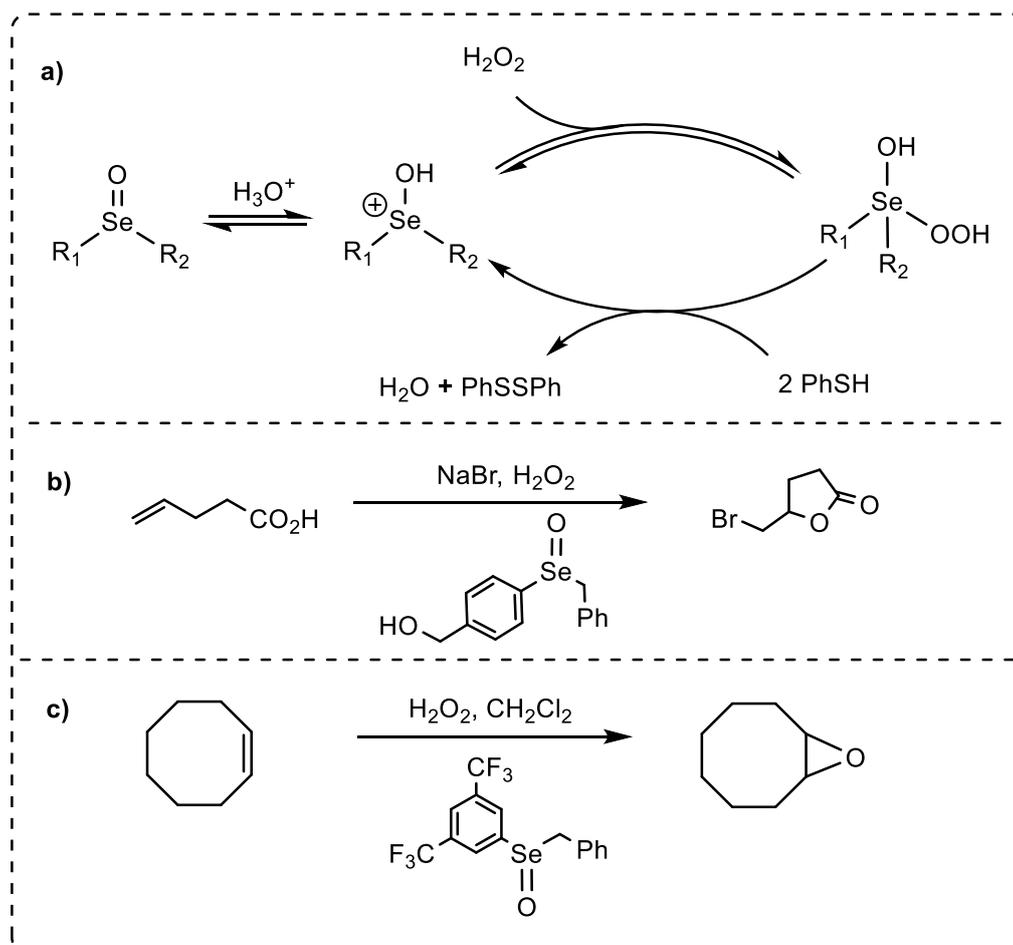
Além disso, temos que o par de elétrons livre presente no selênio do selenóxido é bem menos nucleofílico comparado ao par de elétrons livre de um sulfóxido similar. Assim, temos que o selênio IV de selenóxidos funcionam como bons eletrófilos. Essa baixa nucleofilicidade dos selenóxidos é interessante, pois permite que a oxidação de selenetos a selenóxidos possa ocorrer utilizando uma grande variedade de reagentes oxidantes, sem o risco de ocorrer superoxidação, o que é fácil de ocorrer na oxidação de sulfetos⁵¹.

A obtenção de selenóxidos ocorre, comumente, através da oxidação de selenetos utilizando reagentes como N-clorossucinimida⁵⁴ ou peróxido de hidrogênio⁵⁵, conforme demonstrado no Esquema 13.



Esquema 13. Síntese mais comuns para a obtenção de selenóxidos.

Várias aplicações para os selenóxidos foram relatadas pela comunidade científica como demonstradas no Esquema 14a para oxidação de tiol em dissulfetos utilizando peróxido de hidrogênio como agente oxidante^{56,57}; bromação de alquenos com NaBr e peróxido de hidrogênio (Esquema 14b)^{58,59}; e síntese de epóxidos a partir de alquenos (Esquema 14c)⁶⁰.



Esquema 14. Aplicações de selenóxidos: a) Oxidação de tiol para dissulfeto com peróxido de hidrogênio catalisada por selenóxidos; b) Bromação de alenos com catalisada por selenóxidos; c) Síntese de epóxidos com peróxido de hidrogênio catalisada por selenóxidos.

A combinação de selenóxidos e peróxido de hidrogênio, bastante explorada por Detty e colaboradores, conforme Esquema 14, ocasiona a formação de uma espécie chamada de hidroxiperóxido selenana (Figura 16), um agente oxidante muito mais forte que o selenóxido⁵⁶. Essa espécie é capaz de oxidar brometos a bromo molecular ou mesmo a HOBr⁶⁰.

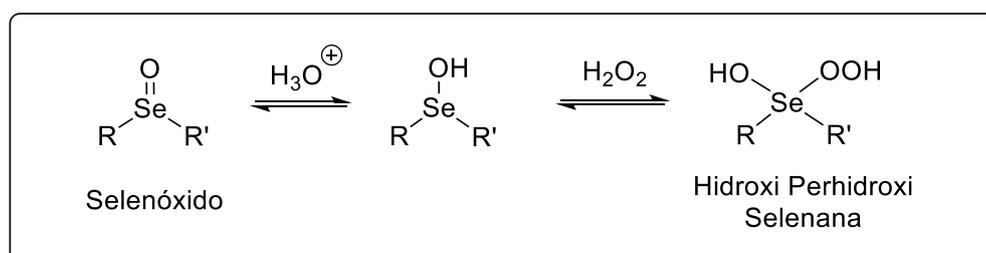


Figura 16. Formação da Hidroxiperóxido Selenana.

Apesar desses resultados interessantes, os selenóxidos ainda são pouco explorados, tendo seu potencial limitado, em geral, a reações de oxidação. Dessa forma, há muito o que investigar a respeito dessa classe de compostos devido a sua capacidade em formar e romper ligações, bem como sua eletrofilicidade.

Com isso, baseado nas informações importantes apresentadas nos tópicos anteriormente, idealizou-se aplicar os selenóxidos como catalisadores para a conversão de álcoois em brometos ou cloretos em uma reação do tipo Appel, explorando assim a eletrofilicidade do selênio presente no selenóxido e a sua capacidade em funcionar como catalisador no meio reacional, além de buscar utilizar outras fontes de brometo e cloreto que sejam mais seguras que as já utilizadas para as metodologias de Appel.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

- Desenvolver rotas sintéticas do tipo Appel utilizando selenóxidos como catalisadores para a síntese de compostos halogenados através de uma reação de substituição nucleofílica com geração de resíduos menos tóxicos.

2.2. Objetivos Específicos

- Avaliar e eleger metodologias de reações do tipo Appel em que seja possível minimizar o uso de reagentes tóxicos e a utilização de condições brutas.
- Sintetizar selenóxidos e aplicá-los como catalisadores na síntese de compostos halogenados em reações do tipo Appel.
- Analisar e comparar a diferença da atividade dos catalisadores quanto às suas estruturas.

3. METODOLOGIAS E PARTE EXPERIMENTAL

Todas as informações referentes aos solventes, reagentes e equipamentos utilizados para o desenvolvimento desta pesquisa se encontram disponíveis na Seção 6.1 no Apêndice.

3.1. Preparação dos Catalisadores

A síntese dos catalisadores iniciou-se por duas metodologias já bastante conhecidas para obtenção de selenocianatos e/ou disselenetos: Reação de diazotação ou via Grignard.

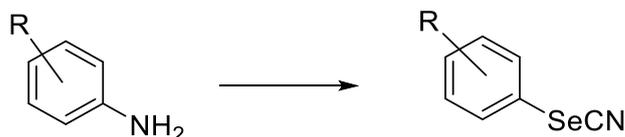
Para a reação de diazotação têm-se os seguintes experimentos:

- Síntese de KSeCN ⁶¹



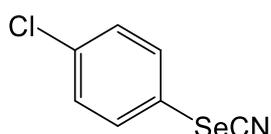
Em um balão monotubulado adicionou-se KCN (15 mmol, 1,01 g) e selênio elementar (16,5 mmol, 1,30 g). Aqueceu-se até o KCN fundir (~150 °C) e manteve-se o sistema a essa temperatura sob agitação por 2 horas. Adicionou-se etanol seco (15 mL) com agitação até o produto solubilizar-se completamente. Filtrou-se à vácuo para remover o excesso de KCN e selênio elementar. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e secou-se o produto na bomba de vácuo. Obteve-se um sólido branco. Rendimento médio 90%. Utilizou-se o produto nas próximas reações sem caracterização.

- Síntese de fenil selenocianatos⁶²



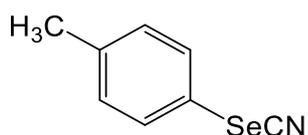
Em um balão monotubulado envelopado em papel alumínio e sob um banho de gelo a 0°C, adicionou-se a anilina desejada (10 mmol) e HBF_4 (48%, 4 mL) e agitou-se durante 5 minutos. A reação deve ser realizada sem a presença de luz. Adicionou-se, gota a gota, 5 mL de solução aquosa gelada de NaNO_2 (11 mmol, 0,76 g). Toda a adição foi realizada em um período de 2 horas de modo que a solução esteja na faixa de temperatura de 0-5°C. Após adicionar toda

solução de NaNO_2 , manteve-se a agitação por 30 minutos e adicionou-se solução saturada de AcONa até atingir $\text{pH}=6$. Agitou-se por mais 5 minutos. Adicionou-se 5 mL de solução aquosa de KSeCN (10 mmol, 1,44 g), gota a gota, por cerca de 1 hora. Agitou-se a mistura durante 4 horas à temperatura ambiente. Após esse tempo, a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 15 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto através de coluna cromatográfica, eluindo-se a amostra em hexano/ AcOEt 9:1.



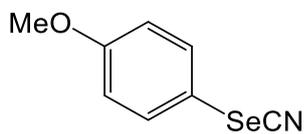
Sólido branco⁶³. Ponto de fusão: (37-38)°C⁶⁴. Rendimento 65%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta= 7,59$ (d, $J= 7,9$ Hz, 2H); $7,40$ (d, $J= 7,9$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta= 136,5$; $134,2$; $130,6$; $119,7$; $100,8$.



Óleo amarelo⁶⁴. Rendimento 48%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta=$

$7,54$ (d, $J= 8,2$ Hz, 2H); $7,21$ (d, $J= 8,2$ Hz, 2H); $2,38$ (s, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta=$ $140,4$; $133,3$; $131,1$; $117,9$; $101,7$; $21,8$.

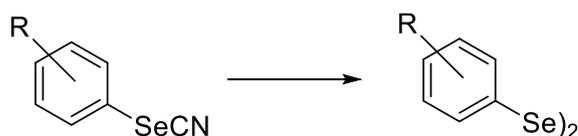


Sólido alaranjado⁶³. Ponto de fusão: (67-68) °C. Rendimento 48%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta= 7,60$ (d, $J= 8,9$ Hz, 2H); $6,92$ (d, $J= 8,9$ Hz, 2H); $3,83$ (s, 3H).

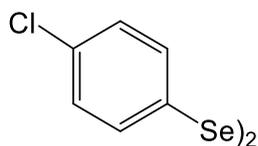
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta= 161,3$; $136,0$; $116,0$; $111,0$; $102,0$; $55,5$.

- Síntese dos disselenetos⁶⁵



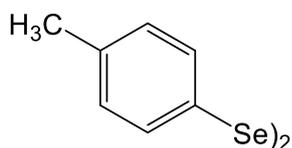
Em um balão bitubulado, adicionou-se o selenocianato orgânico (10 mmol) desejado e etanol (25 mL). Colocou-se o balão sob um banho de água em temperatura ambiente. Agitou-se para homogeneizar, fechou-se o sistema e purgou-se com fluxo de argônio. Adicionou-se, lentamente, NaOH (5mmol, 0,2g) dissolvido em 5 mL de água destilada (1 mL para cada 1

mmol). Agitou-se por 30 minutos. Hidrolizou-se com 10 mL de água destilada. Extraiu-se com éter dietílico (3x10mL). Lavou-se a fase orgânica com água destilada (2x10mL) e secou-se com MgSO₄ anidro. Concentrou-se sob pressão reduzida e purificou-se por coluna cromatográfica com hexano puro.



Sólido amarelo⁶⁶. Ponto de fusão: (85-85,5) °C. Rendimento 79%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ=7,36 (d, *J*= 8,0 Hz, 4H), 7,24 (d, *J*= 8,0 Hz, 4H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 134,5; 134,1; 129,8; 129,1. ⁷⁷Se RMN (114 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 408,3.

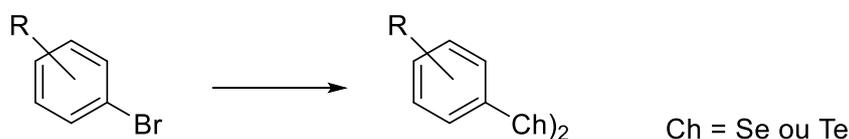


Sólido amarelo⁶⁶. Ponto de fusão: (38-40) °C⁶⁶. Rendimento 61%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,34 (d, *J*= 7,6 Hz, 4H), 7,06 (d, *J*= 7,6 Hz, 4H), 2,30 (s, 6H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 137,3; 133,2; 130,2; 127,9; 21,3. ⁷⁷Se RMN (114 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 395,9.

Para a reação via Grignard utilizou-se a seguinte metodologia:

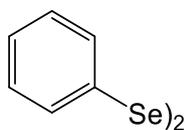
- Síntese de disselenetos via Grignard^{48,67}



Em um balão de três bocas, adicionou-se 20 mg de iodo elementar, magnésio metálico (10mmol, 0,24g) previamente tratado com solução 0,1M de HCl. Acoplou-se a esse balão com um condensador em espiral na boca do meio, um funil de adição com equalizador em outra boca e, na última, tapou-se com um septo. Tapou-se o funil de adição com um septo e acoplou-se ao condensador um fluxo de argônio. Flambou-se com um auxílio de um soprador térmico todo o sistema de forma a remover a umidade do sistema.

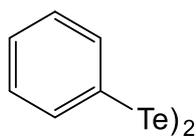
Adicionou-se 40 mL de THF seco. Agitou-se o sistema para homogeneizar. No funil de adição, através do septo, adicionou-se o brometo desejado (11mmol) e 20 mL de THF seco para diluir o substrato. Adicionou-se lentamente a solução de brometo à solução contendo o magnésio metálico e iodo, pausando a adição sempre que o meio reacional aumentasse extremamente a temperatura. Esse procedimento é necessário, pois a reação é exotérmica. Após adicionar todo o brometo, deixou-se agitando por 1 hora até perceber que a todo o magnésio foi consumido. Adicionou-se, aos poucos, em intervalos de 15 minutos, o selênio ou telúrio elementar (10mmol) por um período de 2 horas. Após adicionar todo o selênio ou telúrio elementar, deixou-se agitando por 16 horas.

Abriu-se o sistema, adicionou-se lentamente 20 mL de solução de NH_4Cl saturada (para a síntese de disselenetos) ou solução de $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (para a síntese de diteluretos). Adicionou-se um fluxo de oxigênio dentro do meio reacional e deixou-se oxidando por 6 horas. Extraiu-se com DCM (3x20mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl (1x20mL). Secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Recristalizou-se com hexano.



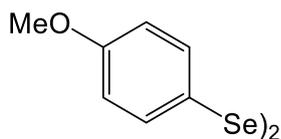
Sólido amarelo⁶⁶. Ponto de fusão: (62-63) °C. Rendimento 85%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,35-7,75 (m, 10H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 133,1; 131,7; 129,4; 127,9. ^{77}Se RMN (114 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 459,0.



Sólido vermelho⁶⁷. Ponto de fusão: (54,5-55,5) °C. Rendimento

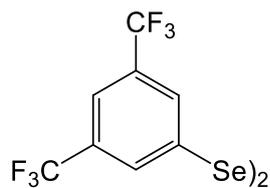
73%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,80-7,78 (m, 4H); 7,25-7,16 (m, 6H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ =137,8; 129,5; 128,3; 108,1. ^{125}Te RMN (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 420,9.



Sólido amarelo⁶⁸. Ponto de fusão: (50-52) °C⁶⁸. Rendimento 75%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 4H), 6,78 (d, J = 8,7 Hz, 4H), 3,83 (s, 6H).

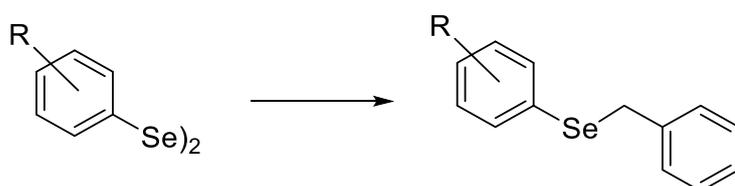
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 160,1; 135,5; 122,0; 114,8; 55,3.



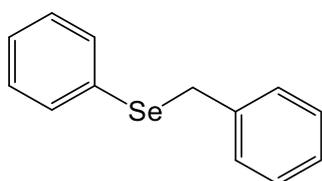
Sólido amarelo⁶⁸. Ponto de fusão: (163-164) °C. Rendimento 55%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,88 (d, *J*= 7,9 Hz, 4H); 7,60 (t, *J*= 7,9 Hz, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 137,1; 130,3; 130,1; 122,9.

- Síntese de benzil fenil seleneto⁵⁶

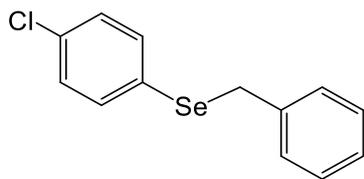


Em um balão de 2 bocas adicionou-se disseleneto desejado (2 mmol), THF (8 mL) e NaBH₄ (6 mmol, 0,231 g) e agitou-se à temperatura ambiente durante 5 minutos sob atmosfera de argônio. Adicionou-se etanol PA, gota a gota, e observou-se a solução descolorir e ficar incolor (cerca de 3mL). Adicionou-se brometo de benzila (6 mmol, 725 µL) solubilizado em 2 mL de THF. Deixou-se agitando por 16 horas. Após esse tempo, adicionou-se 10 mL de solução saturada de NH₄Cl e extraiu-se com AcOEt (3 x 15 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl (1 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto através de coluna cromatográfica, eluindo-se a amostra em hexano ou hexano/AcOEt.



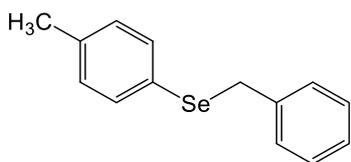
Sólido branco cristalino⁶⁹. Ponto de fusão: 33°C. Rendimento 80%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,42-7,40 (m, 2H); 7,19-7,14 (m, 7H); 4,06 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 138,7; 133,6; 130,5; 129,0; 128,9; 128,5; 127,3; 126,9; 32,3. ⁷⁷Se RMN (76 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 370,6.



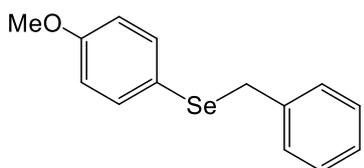
Sólido alaranjado⁶⁹. Ponto de fusão: (55-56) °C. Rendimento 73%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,33-7,31 (m, 2H); 7,25-7,15 (m, 7H); 4,05 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 138,4; 135,3; 135,2; 133,8; 129,2; 129,0; 128,6; 128,4; 127,1; 32,7. ⁷⁷Se RMN (76 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 371,5.



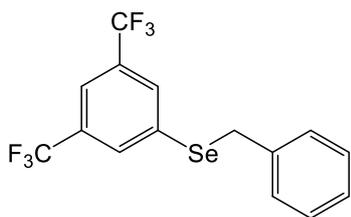
Sólido amarelo⁶⁹. Ponto de fusão: (34-36) °C. Rendimento 55%. ¹H

RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,33 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H); 7,24-7,13 (m, 5H); 7,03 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H); 4,06-4,01 (m, 2H); 2,30 (d, *J*= 2,2Hz, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 139,0; 137,4; 134,1; 129,9; 128,9; 128,5; 126,9; 126,7. ⁷⁷Se RMN (76 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 364,8.



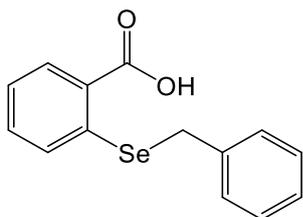
Óleo levemente amarelado⁵⁸. Rendimento 65%. ¹H RMN (CDCl₃,

400 MHz) δ= 7,36 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H); 7,26-7,10 (m, 5H); 6,77 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H); 4,0 (s, 2H); 3,79 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 159,6; 139,1; 136,5; 128,8; 128,3; 126,6; 120,0; 114,6; 55,2; 33,2.



Sólido branco⁶⁹. Rendimento 35%. ⁷⁷Se RMN (114 MHz, CDCl₃):

δ(ppm)= 393,7.

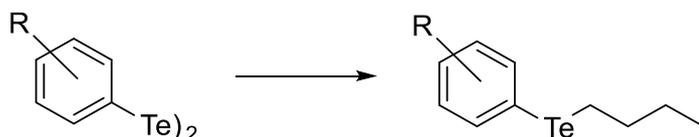


Sólido branco cristalino. Rendimento 70%. ¹H RMN (CDCl₃, 400

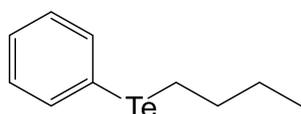
MHz) δ= 13,2 (sl, 1H); 7,97-7,95 (m, 1H); 7,62-7,61 (m, 1H); 7,53-7,49 (m, 1H); 7,43-7,42 (m,

2H), 7,33-7,21 (m, 4H); 4,15 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ =167,9; 138,5; 137,5; 132,8; 131,4; 129,2; 128,5; 128,2; 128,1; 126,7; 124,8; 28,7.

- Síntese de butil fenil telureto⁷⁰

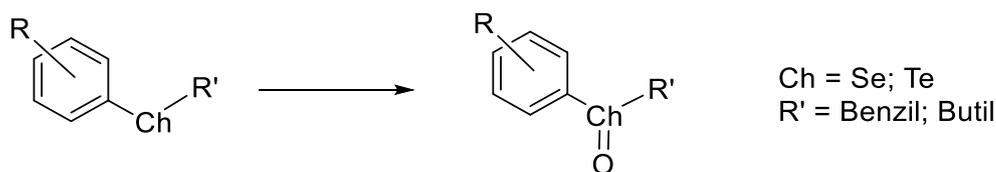


Em um balão de 2 bocas adicionou-se ditelureto desejado (2 mmol), THF (8 mL) e NaBH_4 (6 mmol, 0,231 g) e agitou-se à temperatura ambiente durante 5 minutos sob atmosfera de argônio. Adicionou-se etanol PA, gota a gota, e observou-se a solução descolorir e ficar quase completamente incolor (cerca de 5mL). Adicionou-se brometo de butila (6 mmol, 725 μL) solubilizado em 2 mL de THF. Deixou-se agitando por 16 horas. Após esse tempo, adicionou-se 10 mL de solução saturada de NH_4Cl e extraiu-se com AcOEt (3 x 15 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl (1 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Para eliminar o brometo de butila excedente, conectou-se ao balão a uma bomba de alto vácuo.

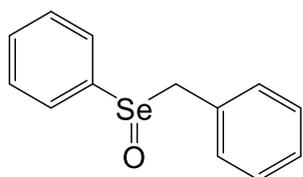


Líquido levemente alaranjado⁷¹. Rendimento 89%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,71-7,70 (m, 2H); 7,28-7,17 (m, 3H); 2,86 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 1,75 (q, J = 7,5 Hz, 2H); 1,36 (ss, J =7,4 Hz, 2H); 0,87 (t, J =7,3 Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 138,4; 129,2; 127,6; 112,0; 34,0; 25,2; 13,5; 8,65.

- Síntese de selenóxidos e teluróxidos⁵⁶

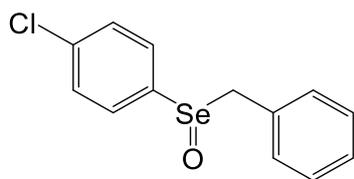


Em um balão monotubulado adicionou-se o seleneto benzilado ou telureto butilado desejado (1mmol), 10 mL de uma mistura 1:1 MeOH e DCM. Dispôs-se esse balão sob um banho de gelo. Agitou-se por 5 minutos até homogeneizar toda a solução. Adicionou-se N-clorossuccinimida (1,2 mmol) e agitou-se por 30 minutos. Após esse tempo, adicionou-se 5 mL de DCM e 10 mL de uma solução aquosa 10% de NaOH. Agitou-se por mais 5 minutos. Lavou-se a fase orgânica (diclorometano) com água destilada (3x10mL). Secou-se a fase orgânica com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida.



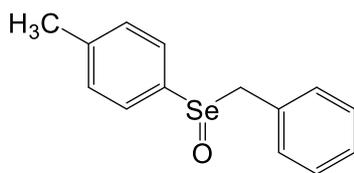
Sólido branco⁷². Ponto de fusão: (140-141)°C. Rendimento 74%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,43-7,41 (m, 5H); 7,24-7,19 (m, 3H); 6,95-6,93 (m, 2H); 4,15 (d, *J*=10,3 Hz, 1H); 3,95 (d, *J*= 10,3 Hz, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 139,5; 131,0; 129,6; 129,5; 129,0; 128,3; 127,9; 125,9; 58,7.



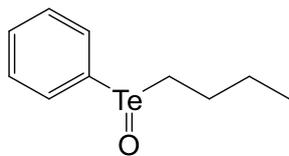
Sólido branco⁷³. Ponto de fusão: (104-106)°C. Rendimento 75%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,43-7,39 (m, 2H); 7,33-7,24 (m, 5H); 4,21 (d, *J*= 11,3 Hz, 1H); 3,94 (d, *J*= 11,3 Hz, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 138,0; 137,9; 130,0; 129,6; 129,5; 128,8; 128,6; 127,7; 59,2.



Sólido branco⁷³. Ponto de fusão: (70-72)°C. Rendimento 65%. ¹H

RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,31-7,24 (m, 7H); 6,98-6,96 (m, 2H); 4,18 (d, *J*= 11,3Hz, 1H); 3,94 (d, *J*= 11,3 Hz, 1H); 2,04 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 142,0; 136,6; 130,1; 130,0; 128,8; 128,3; 126,2; 59,4; 21,6.

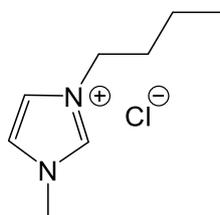


Sólido cristalino levemente roxo. Rendimento 40%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,89 (sl, 2H); 7,41 (sl, 3H); 2,99 (s, 2H); 1,74 (s, 2H), 1,34 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 0,85 (t, J =7,2 Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 135,2; 132,2; 130,8; 129,3; 45,7; 26,8; 24,6; 13,7.

3.2. Preparação de Líquidos Iônicos

- Síntese do Cloreto de Butil Metil Imidazólio⁷⁴

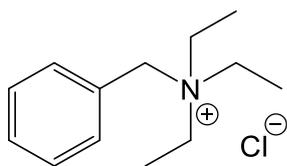
Em um balão monotubulado adicionou-se 1-metilimidazol (20mmol, 1,59 mL) e o 1-clorobutano (100mmol, 10,52 mL). Acoplou-se a esse balão um condensador para realizar a reação sob refluxo. Agitou-se por 24 horas à temperatura de 75°C. Após esse tempo, removeu-se o excesso de 1-clorobutano sob pressão reduzida. Recristalizou-se com Acetonitrila/Acetato de Etila.



Líquido levemente amarelado⁷⁴. Rendimento 85%. ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ = 8,65 (s, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,36 (s, 1H); 4,13 (t, J =7,1 Hz, 2H); 3,82 (s, 3H); 1,77 (qq, J = 7,4 Hz, 2H); 1,24 (ss, J = 7,4 Hz, 2H); 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ^{13}C RMN (D_2O , 100 MHz) δ = 123,4; 122,2; 49,24; 35,62; 33,14; 31,25; 18,74; 12,65.

- Síntese do Cloreto de Benzil TriEtil Amônio⁷⁵

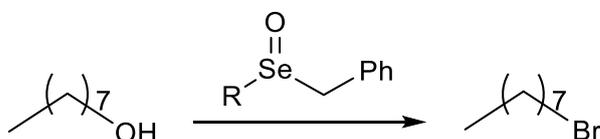
Em um balão monotubulado adicionou-se o cloreto de benzila (100mmol, 11,5 mL), acetona (100 mL) e a trietilamina (200mmol, 15mL). Agitou-se por 4 horas à temperatura ambiente com o frasco fechado. Tampou-se o frasco e deixou-se sem agitação por 48 horas para precipitação. Filtrou-se o sólido a vácuo e lavou-se com acetona resfriada a 0°C (~10mL). Secou-se o sólido sob pressão reduzida.



Sólido branco⁷⁵. Rendimento 90%. ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ= 7,60-7,53 (m, 5H); 4,38 (s, 2H); 3,21 (q, *J*= 7,2 Hz, 6H); 1,40 (t, *J*=7,2 Hz, 9H). ¹³C RMN (D₂O, 100 MHz) δ= 132,4; 130,65; 129,3; 127,1; 59,7; 52,2; 7,15.

3.3. Reações do Tipo Appel

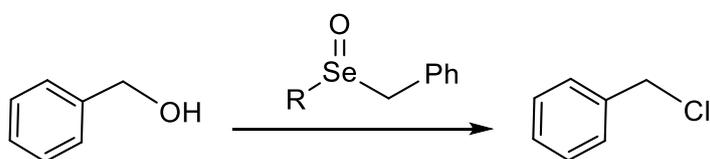
- Reações presentes na Tabela 2 (Resultados e Discussão)



Em um frasco de reação com tampa adicionou-se a fonte de brometo, o ácido, o solvente, o 1-octanol e, por fim, o catalisador. Fechou-se o frasco reacional. Agitou-se por 3 horas à temperatura ambiente. Após este tempo, extraiu-se a fase orgânica lavando o meio reacional com uma mistura de hexano/acetato de etila 8:2 (3x2 mL). Injetou-se uma alíquota da fase orgânica no CG-FID para análise da reação.

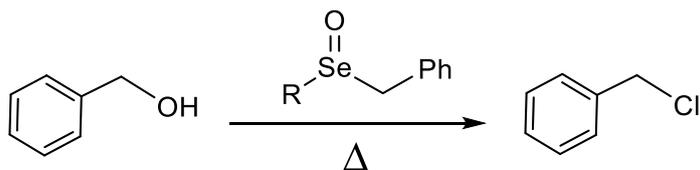
O mesmo foi realizado para reações por 24 horas.

- Reações presentes nas Tabelas 3-8 (Resultados e Discussão)



Para reações à temperatura ambiente:

Em um frasco de reação com tampa adicionou-se a(s) fonte(s) de cloreto, o ácido, o álcool benzílico, o solvente e, por fim, o catalisador. Fechou-se o frasco reacional. Agitou-se por 2 ou 24 horas à temperatura ambiente. Após o tempo utilizado, extraiu-se a fase orgânica lavando o meio reacional com uma mistura de hexano/acetato de etila 8:2 (3x2 mL). Injetou-se uma alíquota da fase orgânica no CG-FID para análise da reação.



Para reações sob aquecimento/refluxo:

Em um balão de fundo redondo de 10 mL adicionou-se a(s) fonte de cloreto(s), o ácido, o álcool benzílico, o solvente e, por fim, o catalisador. Posicionou-se o balão em um banho de silicone com aquecimento por chapa de aquecimento. Acoplou-se um sistema de refluxo à boca do balão. Agitou-se por 2 horas à temperatura desejada. Após este tempo, resfriou-se a solução presente no balão e extraiu-se a fase orgânica lavando o meio reacional com uma mistura de hexano/acetato de etila 8:2 (3x2 mL). Injetou-se uma alíquota da fase orgânica no CG-FID para análise da reação.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção serão apresentados os resultados obtidos para a proposta apresentada anteriormente no Capítulo II com as discussões a respeito do que foi idealizado e compreendido dos resultados.

4.1. Escolha dos catalisadores

Com a importância dos haletos de alquila para a área da Química e suas diversas aplicações, fica explícito que a obtenção desses compostos possui um grande interesse para a indústria e pesquisa. Assim, desenvolver métodos da obtenção de haletos de alquila é de extrema relevância, principalmente quando esses procedimentos geram o mínimo possível de resíduos, gastam o mínimo de energia e utilizam catalisadores a fim de obter rendimentos satisfatórios na condição mais branda possível.

Dessa forma, ao observar as reações Appel utilizadas para a obtenção de compostos halogenados a partir de álcoois, pode-se observar que a ligação de P=O possui uma relativa eletrofilicidade no átomo de fósforo nos óxidos de fosfinas, um fator importante para o desenvolvimento da reação. Atrelado a isso, é possível observar, também, que as estruturas dos selenóxidos também possuem a mesma capacidade com a ligação Se=O⁵³. Ligação esta já relatada possuir menor caráter π devido à dificuldade do átomo de selênio em realizar ligações π principalmente com átomos pequenos como o oxigênio⁵¹.

Assim, considerou utilizar selenóxidos como potenciais catalisadores em reações do tipo Appel a fim de obter brometos e cloretos a partir de álcoois. Com isso, a ideia foi investigar possíveis novas aplicações para os selenóxidos bem como a obtenção de diferentes metodologias para a obtenção de compostos halogenados.

Dessa forma, foi selecionado um grupo de catalisadores para iniciar os testes, conforme Figura 17. Foi escolhido um modelo padrão (C1) e outras estruturas possuindo um grupo retirador (C2) e um grupo doador (C3) para verificar o que essas mudanças acarretariam na velocidade da reação. Isto, pois grupos retiradores irão aumentar a eletrofilicidade do átomo de selênio enquanto grupos doadores irão ocasionar a diminuição dessa propriedade. Por isso, foi necessário que uma das estruturas carbônicas ligadas ao selênio fosse um grupo fenil. Para evitar

eliminação beta do selenóxido^{41,59}, uma reação paralela bem descrita na literatura, decidiu-se que a outra estrutura carbônica fosse um grupo benzil.

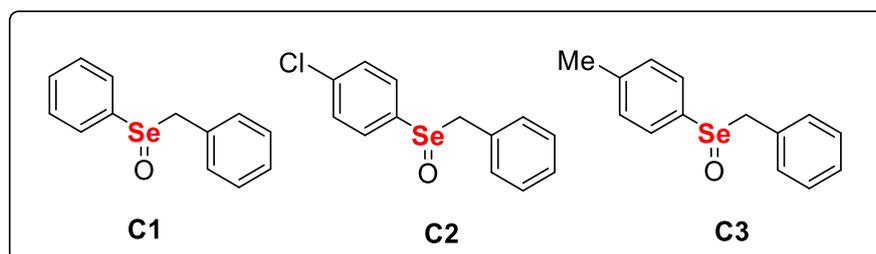
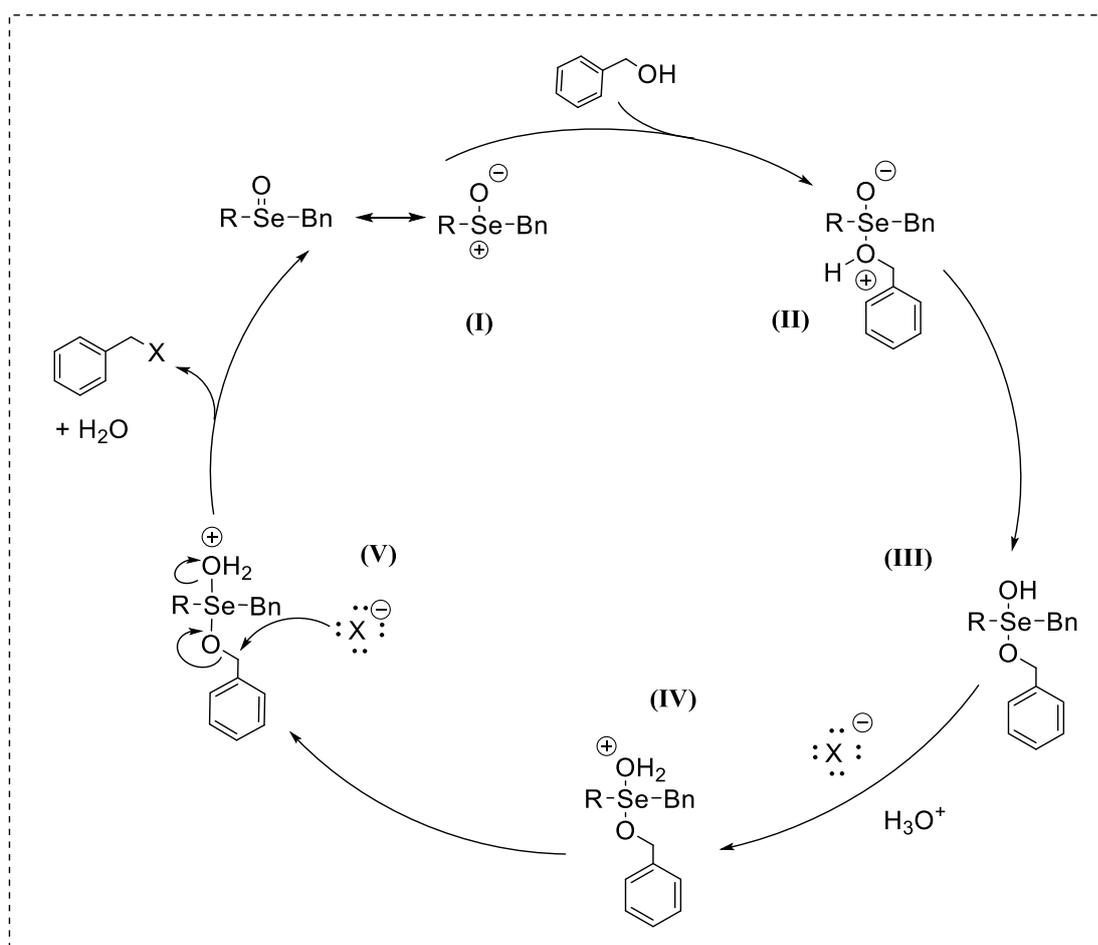


Figura 17. Selenóxidos utilizados para testes iniciais.

Com base no que foi observado na literatura para as reações catalisadas de Appel^{76,77}, um possível mecanismo foi idealizado para a síntese de compostos halogenados a partir de álcoois. Com isso, temos ilustrado no Esquema 15 o mecanismo idealizado para síntese do cloreto ou brometo de benzila a partir do álcool benzílico.



Esquema 15. Mecanismo proposto para a reação catalisada por selenóxido.

Com isso, foi imaginado que primeiro ocorreria uma reação de ataque nucleofílico da hidroxila do álcool no selênio do selenóxido (I) chegando na estrutura representa por II. E, posteriormente, ocorreria prototropismo até chegar à estrutura III. Como o meio é ácido, podemos obter a estrutura IV com a protonação da hidroxila presente no composto III. Dessa forma, em IV temos uma das estruturas em que o carbono benzílico está eletrofílico, estando, assim, suscetível a ser atacado por um nucleófilo como cloreto ou brometo, por exemplo. Assim, é possível restituir o selenóxido liberando o produto proveniente do ataque do nucleófilo ao carbono ligado à fenila.

Diferente dos óxidos de fosfinas, o selenóxido, neste caso, foi idealizado para manter o selênio com estado de oxidação IV durante todo o ciclo catalítico, o que não ocorre para o fósforo. Assim, a utilização dos selenóxidos deve ocorrer, principalmente, devido a eletrofilicidade do átomo de selênio nesta estrutura.

Para iniciar os testes, buscou-se na literatura metodologias do tipo Appel para obtenção de cloretos e brometos a partir de álcoois. Com isso, o objetivo era obter informações se os selenóxidos realmente conseguem comportar-se como catalisadores para reações do tipo Appel assim como os óxidos de trifenilfosfina.

4.2. Aplicação dos selenóxidos como catalisadores

Inicialmente, escolheu-se testar uma condição reacional para a síntese de brometos a partir do 1-octanol, fonte de ácido e de brometo utilizando o catalisador **C1** em condições mais brandas. O 1-octanol foi escolhido como teste inicial devido a algumas características como: ser menos reativo devido sua cadeia carbônica aberta, a hidroxila presente em um carbono primário e por ser insolúvel em água, o que evitaria competição nucleofílica da água (em excesso) com o brometo em reações utilizando HBr, por exemplo.

Uma série de reações foram realizadas utilizando fontes de brometo (como NaBr, LiBr, HBr e NH₄Br) por 3 horas à temperatura ambiente, porém nenhuma levou ao produto ao analisar as reações via CG. Ao observar a reação, pode-se perceber que não ocorria solubilização do catalisador o que ocasionou a não formação do produto. As condições se encontram na Tabela 2.

Tabela 2. Síntese de 1-bromooctano com HBr.

Fonte de Br⁻
t.a., 3h

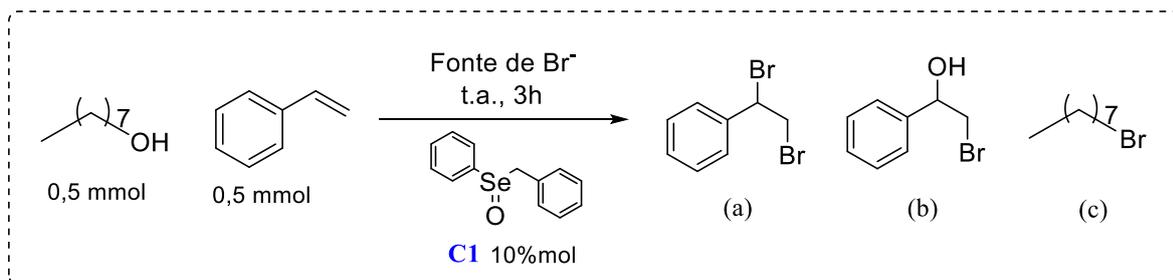
C1 10%mol

Experimento	Fonte de Brometo	Ácido (mL)	Solvente (mL)	Rendimento (%) [% sem catalisador]
1	HBr	HBr conc. (1,0)	-	0 [0]
2	NaBr (0,5 mmol)	AcOH glacial (1,0)	-	0 [0]
3	LiBr (0,5 mmol)	AcOH glacial (1,0)	-	0 [0]
4	LiBr (0,5 mmol)	HBr conc. (1,0)	-	Traços [0]
5	NH ₄ Br (5 mmol)	HBr conc. (1,0)	DMC (0,5)	0 [0]

Mesmo para o experimento 5 com adição de dimetilcarbonato (DMC) em que houve solubilização do catalisador, não houve formação de produto.

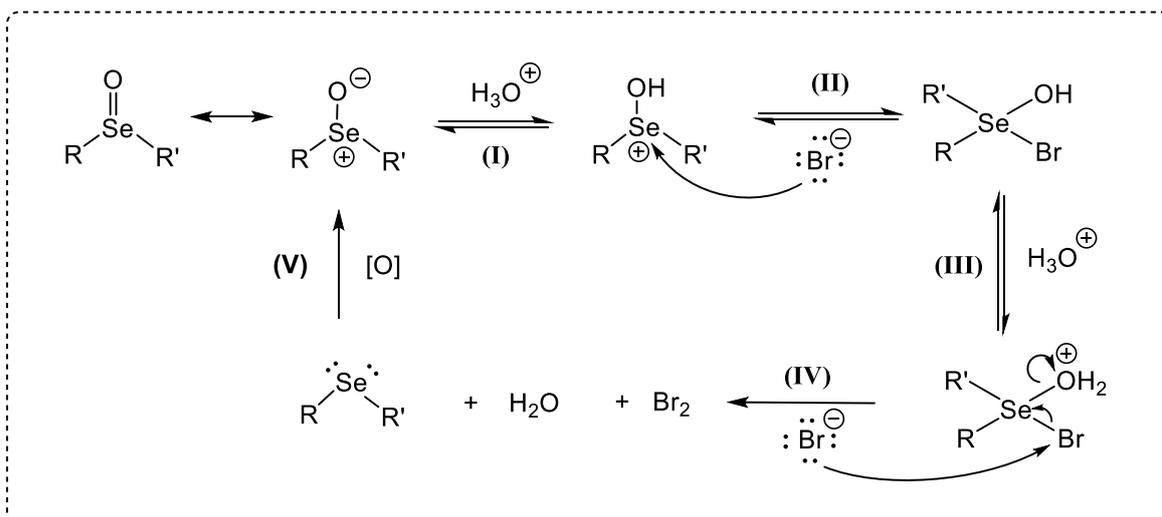
Foi observado experimentalmente que sempre que adicionava o catalisador, que era o último componente a ser adicionado no frasco de reação, a solução apresentava uma coloração alaranjada bem intensa e escura na fase orgânica da reação. Esse fato aconteceu para todas as fontes de brometo utilizadas. Dessa forma, criou-se uma hipótese de que estava sendo formado bromo molecular (Br₂) devido à similaridade com o reagente comercial. Para comprovar essa hipótese, foi realizada o experimento 1 (Tabela 2) novamente, porém com adição de 0,5mmol de estireno a fim de verificar se ocorria a formação de dibrometo ou da bromidrina correspondente.

Com isso, após as 3 horas de reação e devida extração da fase orgânica com hexano, foi analisado via CG e percebeu-se três novos picos que antes não haviam aparecido, que correspondiam ao estireno e dois novos produtos. Os dois produtos desta reação foram isolados e caracterizados via RMN em que foi confirmado a formação do dibrometo (a) e da bromidrina (b), de acordo com o Esquema 16. Para essas condições, a conversão do estireno foi de apenas 30% e a proporção dos produtos formados foi de 2:1 (bromidrina/dibrometo). Não houve formação do produto c.



Esquema 16. Verificação da formação de Br₂ na tentativa de conversão do 1-octanol em bromooctano.

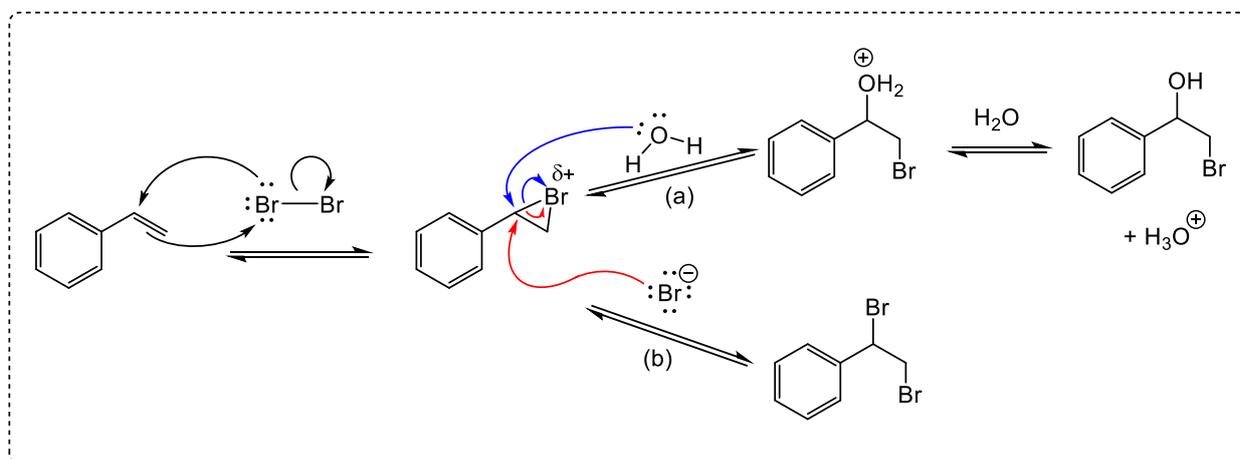
Neste caso, conforme observado na literatura a oxidação de brometos a bromo molecular⁵⁶, foi idealizado o mecanismo da reação para a formação do dibrometo e da bromohidrina, conforme representado no Esquema 17.



Esquema 17. Rota sintética de oxidação de brometos por selenóxidos.

O mecanismo é idealizado que em I ocorra uma protonação do oxigênio do selenóxido pelo fato do meio estar ácido, o que acentua a eletrofilicidade do átomo de selênio. Assim, um brometo disponível no meio reacional pode vir a atacar o selênio em II. Com isso, como o meio reacional está ácido, novamente outra protonação da hidroxila pode ocorrer conforme III. Assim, na presença de grande quantidade de brometo no meio, outro íon de bromo pode atacar o bromo ligado ao selênio gerando Br₂, conforme a reação IV. Além do mais, é liberado água e o selenóxido é reduzido a seleneto. Assim, a presença de oxigênio pode oxidar o seleneto regenerando, assim, o selenóxido conforme V.

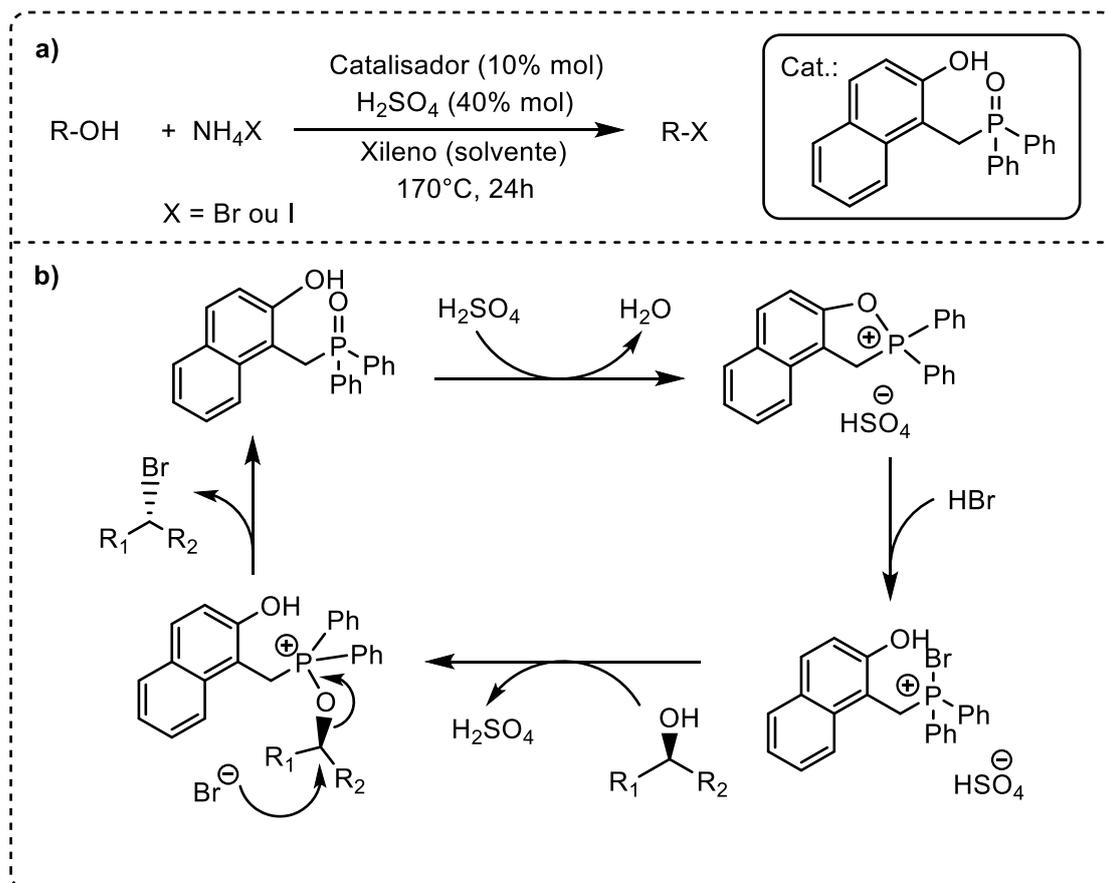
A formação de Br_2 é corroborada pela formação de um composto alaranjado escuro no meio reacional, bem como a formação de dibrometos quando há a presença de estireno. Como há água no meio reacional, a formação da bromoidrina também é possível, conforme observado no Esquema 18.



Esquema 18. Formação de (a) bromoidrina e (b) dibrometo a partir de estireno.

Esse resultado apesar de não configurar-se para a reação do tipo Appel, apresentou-se ser de grande interesse. Dessa forma, descartou-se a possibilidade de realizar reações por bromação devido à oxidação que foi observada, impossibilitando assim a formação do brometo de alquila por substituição nucleofílica. Portanto, decidiu-se focar na síntese de cloretos, pois há a menor possibilidade de oxidação de Cl^- para Cl_2 devido a maior energia de ionização do cloro.

Posteriormente, selecionou-se a condição reacional para a metodologia utilizada por Wang e colaboradores⁷⁸, que se encontra exemplificada no Esquema 19.



Esquema 19. a) Esquema da reação de halogenação proposto por Wang e colaboradores. b) Mecanismo da reação de Appel desenvolvida por Wang.

Nesta metodologia, podemos observar a utilização de ácido sulfúrico de forma catalítica, onde ele cumpre o papel de ativar o catalisador. Os sais halogenados de amônio, foco principal desta metodologia, são de grande interesse para manter o controle da reação quanto a presença de água, que é apontada como uma competição nucleofílica⁷⁸.

Os autores do trabalho observaram que essa metodologia poderia ser utilizada para a síntese de brometos e iodetos. Para a obtenção de cloretos era necessário, primeiro, converter o álcool em brometo e, posteriormente, adicionar MgCl_2 em acetonitrila para produzir os cloretos correspondentes. Dessa forma, foi realizada uma adaptação para iniciar os testes reacionais. Como percebeu-se, experimentalmente, que a presença de brometos no meio reacional era oxidada a bromo molecular ao entrar em contato com selenóxidos, descartou-se a possibilidade de sintetizar brometos e focou-se somente na síntese de cloretos.

Diversos testes foram realizados com 1-octanol como material de partida, mas ao revisar a literatura, percebeu-se que a maioria das reações catalisadas possui baixo ou nenhum

rendimento para compostos deste tipo⁷⁸⁻⁸⁰. Assim, decidiu-se que adiante serão realizados testes utilizando álcool benzílico por ser mais reativo e facilitar a observação da possível ação dos selenóxidos como catalisadores em reações do tipo Appel, uma vez que este álcool pode reagir tanto por S_N1 quanto S_N2.

Substituiu-se o ácido sulfúrico (pK_a = -10) por ácido metanossulfônico (pK_a = -1,86) devido sua menor acidez a fim de evitar a protonação do álcool benzílico, o que conflitará no andamento da reação. Assim, uma série de reações foram realizadas a fim de obter informações a respeito do papel de cada componente da metodologia em teste, conforme demonstrado na Tabela 3. Vale mencionar que essas reações, que utilizaram aquecimento, foram realizadas em um balão monotubular de fundo redondo acoplado a um sistema de refluxo sob agitação constante. E os resultados foram calculados a partir de análise via cromatografia gasosa (CG-FID) após ter sido construída uma curva de calibração (presente no Apêndice). Dessa forma, todas as reações utilizaram dodecano como padrão interno, sempre na quantidade de 0,25 mmol.

Diversos testes foram realizados utilizando NH₄Cl, entretanto este sal assim como outros sais inorgânicos (como NaCl, LiCl e MgCl₂) apresentarem-se insolúveis em solventes orgânicos como xileno. Dessa forma, visando solucionar este problema, foram testados líquido iônicos cujo contra íon são íon cloreto.

Ao comparar os experimentos 1 e 4 com 2 da Tabela 3, podemos perceber que claramente o ácido tem papel fundamental na reação. O mesmo pode ser observado comparando os rendimentos dos experimentos 6 com 7 e 8 com 9. Comparando os experimentos 3 com 6, percebe-se que o líquido iônico utilizado foi a melhor fonte de cloreto do que o cloreto de amônio, de acordo com o que foi observado por Wang⁷⁸. Acredita-se que isso tenha ocorrido devido a solubilidade dos reagentes.

Tabela 3. Reações com NH₄Cl em xileno.

Experimento	NH ₄ Cl (equiv.)	[MeOclm] ⁺ Cl ⁻ (equiv.)	MeSO ₃ H (equiv.)	Catalisador C1 (%mol)	Rendimento (%)
1	2,0	-	-	-	-
2	2,0	-	0,4	-	3
3	2,0	-	0,4	5	4
4	2,0	2,0	-	-	-
5	2,0	2,0	-	5	2
6	-	2,0	0,4	-	13
7	-	2,0	1,1	-	17
8	-	2,0	0,4	5	5
9	-	2,0	1,1	5	9

De toda forma, não foi possível observar diferença significativa comparando as reações catalisadas com as não-catalisadas. Assim, resolveu-se alterar o ácido, fator importante desta reação, para um que seja um ácido mais fraco para averiguar se o rendimento seria maior ou menor quanto a força da acidez do meio. Com isso, selecionou-se o ácido trifluoroacético (TFA) cujo pKa é de -0,25, enquanto o do ácido metanossulfônico é de -1,86.

Desse modo, realizou a reação do experimento 7 da Tabela 3 substituindo o ácido para TFA (experimento 1 – Tabela 4). Vale ressaltar que o rendimento tanto para TFA quanto para MeSO₃H foram os mesmos utilizando as mesmas condições. Assim, decidiu-se testar outros líquidos iônicos para avaliar suas capacidades como fonte de cloreto.

Foi observado que para esta metodologia, o líquido iônico LI3 apresentou a melhor capacidade em fornecer o íon cloreto devido a sua maior solubilidade no meio reacional, estando completamente solúvel no xileno a 150°C. Assim, os testes seguintes foram realizados utilizando tanto o LI3 quanto o LI2 que, apesar de fornecer um rendimento menor sem a presença de

catalisadores, mostrou-se que é possível utilizá-lo como fonte de cloreto. LI1 apresentou o mesmo rendimento que LI2, entretanto sua síntese e o valor comercial não são muito favoráveis, o que estimulou a escolha de LI2 para os próximos testes. Essas informações estão disponíveis na Tabela 4 abaixo.

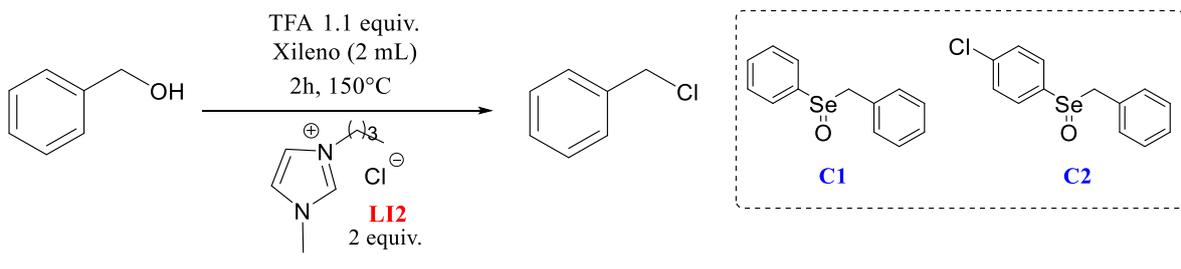
O experimento 3 da Tabela 4 foi realizado também com ácido metanossulfônico, porém o rendimento foi bem inferior (5%) indicando assim que o ácido trifluoroacético apresentou-se ser melhor ácido para a condição do que o ácido metanossulfônico.

Tabela 4. Escolha do melhor líquido iônico.

Reaction scheme: Benzyl alcohol (0,5 mmol) reacts with TFA (1.1 equiv.) in Xileno (2 mL) for 2h at 150°C, catalyzed by C1, to produce benzyl chloride. The ionic liquids LI1, LI2, LI3, and LI4 are shown in a dashed box.

Experimento	L.I. (equiv.)	Catalisador C1 (%mol)	Rendimento (%)
1	LI1 2.0	-	17
2	LI2 2.0	-	17
3	LI3 2.0	-	48
4	LI4 2.0	-	-

Portanto, para o líquido iônico LI2 foram realizados alguns testes que estão presentes na Tabela 5. Percebeu-se que ao realizar a reação com 5% mol de catalisador e com 10% mol, que o rendimento esteve bem próximo dos 17% obtido para a reação não-catalisada. Com isso, decidiu-se testar outro catalisador para averiguar se ocasionaria uma mudança expressiva no rendimento. Entretanto, percebeu-se que ao utilizar o catalisador C2, que possui um grupo retirador (-Cl) deixando o selênio mais eletrofílico, que o rendimento obteve um leve aumento, mas não muito expressivo comparado ao catalisador C1.

Tabela 5. Comparação de catalisadores.


Experimento	Catalisador (% mol)	Rendimento (%)
1	C1 (5)	18
2	C1 (10)	21
3	C2 (5)	24
4	C2 (10)	27
5	-	17

Concomitantemente, foram realizados testes utilizando o líquido iônico LI3 cujos resultados se encontram na Tabela 6 a seguir.

Foi observado um rendimento bastante expressivo para as reações utilizando o LI3, mesmo sem catalisador. Para esta situação, foi avaliada a necessidade de adicionar sulfato de magnésio anidro para eliminar a disponibilidade de água no meio reacional. Percebeu-se que para as reações catalisadas, houve uma significativa diferença no rendimento, ao comparar os experimentos 3 e 4, com aumento de 8%. De toda forma, o rendimento para as reações catalisadas não foi tão expressivo comparada às reações não catalisadas.

Percebeu-se também que o rendimento da reação dependeu bastante da temperatura do meio reacional, pois quando a temperatura foi reduzida a 70°C, o rendimento caiu drasticamente, de acordo com os experimentos 4 e 6 da Tabela 6.

Ademais, outro ponto importante a se destacar é que a 150°C, ocorria a formação de um subproduto, muitas vezes em quantidades superiores ao cloreto de benzila. Acreditava-se ser o éster formado a partir do ácido trifluoroacético com o álcool e, ao injetar um padrão do éster no CG, foi confirmado que o subproduto formado era o imaginado. Essa reação pode ser caracterizada como do tipo Mitsunobu^{81,82} que consiste em uma reação de síntese de ésteres, por exemplo, a partir de álcoois primários ou secundários com um ácido carboxílico na presença de trifenilfosfina e um azodicarboxilato.

Tabela 6. Reações com sal de amônio como líquido iônico.

c1ccc(cc1)CO
 $\xrightarrow[\text{2h}]{\text{TFA 1.1 equiv.}, \text{Xileno (2 mL)}}$
c1ccc(cc1)CCl

LI3
 2 equiv.

C1

Experimento	Catalisador (%mol)	MgSO ₄ anidro (mg)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	-	-	150	48
2	-	50	150	48
3	10	-	150	49
4	10	50	150	57
5	20	-	150	67
6	20	50	150	70
7	10	50	70	5
8	-	50	70	-

Dessa forma, resolveu-se alterar o TFA para o ácido metanossulfônico novamente, um ácido mais forte, porém eliminando a possibilidade da formação de éster.

Para essas reações, previamente foram realizados diversos testes utilizando diferentes solventes como DMSO, DMF, anisol, dimetilcarbonato, acetonitrila e xileno seguindo o mesmo procedimento do experimento 1 (Tabela 6) a fim de verificar se ocorreria um incremento no rendimento. Somente a reação com xileno formou produto, mas foram obtidos apenas traços.

Foram testados solventes mais polares, mas com pontos de ebulição menores como diclorometano, 1,4-dioxano, acetona, tetrahidrofurano (THF) e éter etílico à temperatura de ebulição de cada um e à temperatura ambiente. Todos as reações levaram a rendimentos na faixa de 10-12% à temperatura ambiente e nenhum rendimento sob aquecimento, porém avaliando a temperatura de ebulição, preço comercial e segurança decidiu-se trabalhar com o THF.

Assim, decidi testar as reações para a síntese de cloreto de benzila utilizando os catalisadores C1, C2 e C3, além de outro catalisador, porém agora um teluróxido, que acredita-se ser mais eficiente que os selenóxidos, para averiguar o porquê o rendimento não ser alterado, mesmo com a mudança nos catalisadores. Entretanto, para nossa surpresa, a reação com o teluróxido não levou a formação de nenhum produto, conforme observado no experimento 3 da Tabela 7. Os experimentos com selenóxidos apresentaram rendimentos similares à reação não

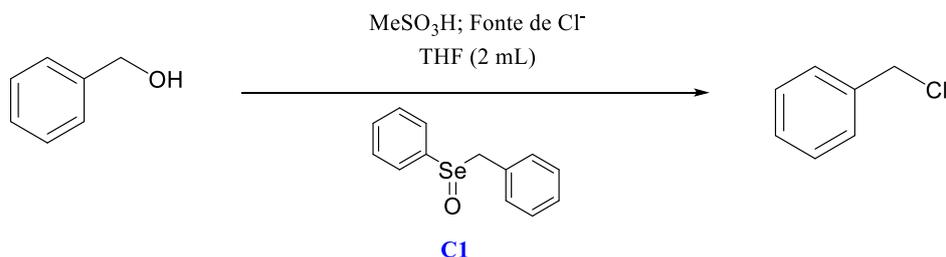
catalisada. Mesmo com aquecimento, o rendimento não obteve aumento (experimento 6 – Tabela 7).

Tabela 7. Síntese de cloretos utilizando ácido metanossulfônico.

Experimento	Catalisador (%mol)	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	-	2	t.a.	11
2	C1 (20)	2	t.a.	11
3	C4 (20)	2	t.a.	-
4	C2 (20)	2	t.a.	10
5	C3 (20)	2	t.a.	12
6	C1 (20)	2	70	7

Por fim, foram realizados outros testes utilizando diferentes fontes de cloreto como cloreto de zinco ($ZnCl_2$), cloreto de magnésio ($MgCl_2$), ácido tricloroacético (TCC), cloreto de tionila ($SOCl_2$), cloreto de benzoíla e N-clorossucinimida (NCS). Estes reagentes foram utilizados pelo fato de serem excelentes fontes de cloreto como o TCC e o $SOCl_2$, bem como para avaliar se os cloretos anteriormente utilizados possuem incompatibilidade com os catalisadores testados.

Conforme os resultados obtidos na Tabela 8, podemos observar que em alguns casos não houve formação de produto ou traços (experimento 12, 13 e 14), enquanto em outros testes houve formação de produto, entretanto o rendimento da reação catalisada ficou, em média, apenas cerca de 10% superior ao da reação não catalisada (experimentos 1, 3-6, 8, 11).

Tabela 8. Outras fontes de cloreto para a reação do tipo Appel com selenóxidos.

Experimento	Fonte de Cloreto (equiv.)	MeSO ₃ H (equiv.)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) [% sem catalisador]
1	Cloreto de Benzoíla (1.1)	1.1	t.a.	2	11 [0]
2	TCC (1.1)	1.1	t.a.	2	80 [45]
3	TCC (1.1)	-	t.a.	1	30 [15]
4	SOCl ₂ (1.1)	1.1	t.a.	2	28 [13]
5	LiCl (1.1)	1.1	t.a.	2	12 [0]
6	LiCl (3.0)	1.1	150	2	21 [28]
7	HCl conc. (0.5mL) + LiCl (1.1)	-	150	2	77 [67]
8	BnEt ₃ NCl (1.1) + LiCl (1.1)	1	150	2	35 [26]
9	NCS (1.1)	1.1	t.a.	2	5 [0]
10	BnEt ₃ NCl (1.1)	-	t.a.	24	0 [0]
11	BnEt ₃ NCl (1.1)	1	150	2	61 [58]
12	NaCl (3.0)	-	t.a.	24	0 [0]
13	ZnCl ₂ (1.1)	-	t.a.	2	0 [0]
14	MgCl ₂ (1.1)	-	t.a.	2	2 [0]

Dessa forma, nenhum resultado apresentou-se satisfatório para o que foi proposto. Dessa forma, acredita-se que o problema não seja a fonte de cloreto e, sim os catalisadores utilizados até o momento. Com isso, mais investigações serão realizadas para averiguar o que está acontecendo nas metodologias testadas a fim de compreender o que deve ser alterado.

Na Figura 18 são representados os catalisadores que ainda serão avaliados para a reação do tipo Appel.

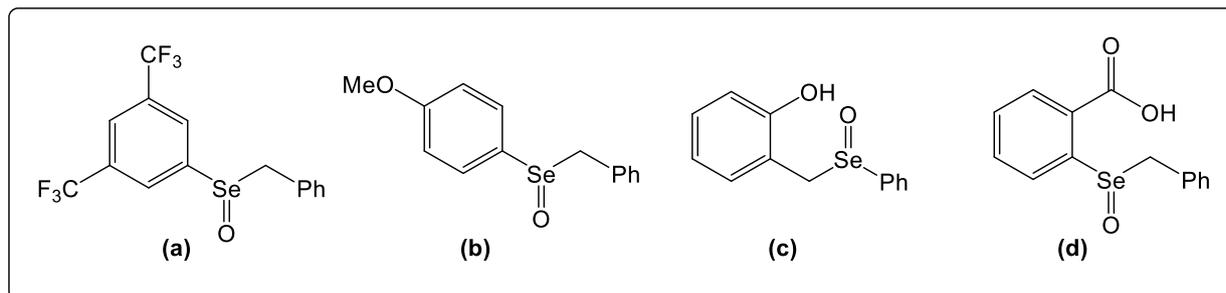


Figura 18. Selenóxidos em teste.

Com isso, busca-se avaliar a influência de grupos fortemente retiradores de densidade eletrônica (Figura 18a) ou fortemente doadores (18b), bem como grupos com potencial de interagir intramolecularmente com o átomo de selênio (18c e 18d). Neste último caso, se os catalisadores estão sendo convertidos no meio reacional à selenetos para os testes realizados anteriormente, então a presença de grupos com oxigênio com potencial para interagir com o selênio pode seguir de forma semelhante à observada por Motsch (Figura 19a)⁸³ e Wang (19b)⁷⁸.

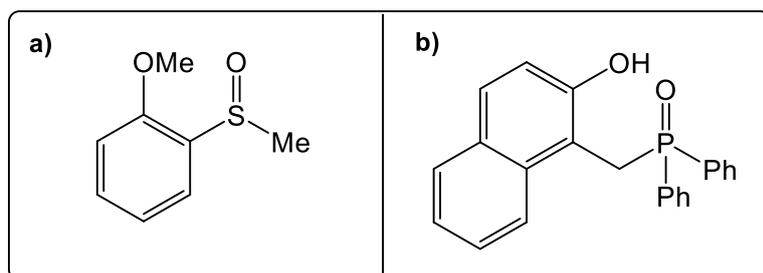
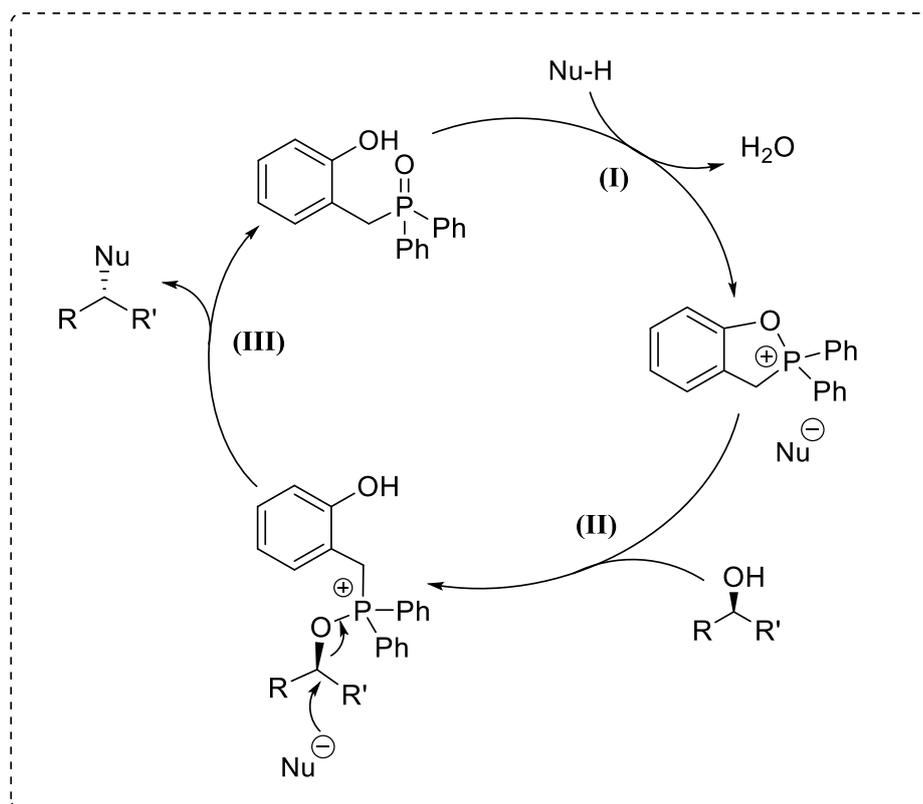


Figura 19. Catalisadores utilizados para síntese de haletos de alquila.

No primeiro caso (Figura 19a), o grupo metóxi foi importante para este catalisador por gerar uma repulsão estérica que ocasiona uma rotação na ligação S-O diminuindo a interação das ligações π do anel aromático com a ligação π do S com o O, diminuindo assim a basicidade do composto⁸³. Enquanto isso, para o segundo caso (Figura 19b), a hidroxila em orto com relação ao fósforo foi importante para que pudesse ativar o catalisador para a reação iniciar. Isto foi, primeiro, desenvolvido por Denton⁸⁴ com um catalisador bem semelhante ao utilizado por Wang, cujo mecanismo da reação está demonstrado no Esquema 20.



Esquema 20. Mecanismo de reação para substituição nucleofílica catalisada por óxido de fosfina proposto por Denton.

Neste método desenvolvido por Denton, temos a ativação do catalisador pela hidroxila em I com a saída de água devido a dupla protonação do oxigênio ligado ao fósforo que ocorrem através da captura de um hidrogênio ácido além do prototropismo da hidroxila ligada em orto. Em II temos, então, um álcool, o substrato, atacando o fósforo do óxido de fosfina e, restaurando a hidroxila através da presença de prótons no meio. Por fim, em III, temos o nucleófilo atacando o carbono onde estava ligado a hidroxila gerando um composto halogenado com mudança de configuração e regenerando o catalisador.

Assim, com os testes utilizando grupamentos com oxigênio vizinho ao selênio em selenóxidos, vamos poder averiguar se a reação obteve rendimentos baixos devido a necessidade de uma melhor ativação do selenóxido aumentando a eletrofilicidade do selênio. Além de também, gerar um anel de 5 membros, o que devido à tensão torcional, torna-se um fator extra para a ocorrência do ataque nucleofílico da hidroxila ao átomo de selênio.

5. CONCLUSÃO

Conclui-se que foi possível observar atividade catalítica dos selenóxidos nas reações de obtenção de cloretos de benzila, mesmo que em quantidades mínimas. Entretanto, não foi possível otimizar as reações no tempo disponível para realização desta pesquisa, bem como os catalisadores utilizados não apresentaram vantagens significativas que justifiquem seu uso como catalisador.

Assim, este trabalho continuará sendo desenvolvido a fim de verificar todas as possibilidades de selenóxidos que possam vir a cumprir o papel de catalisadores de interesse, como os descritos no final da seção anterior.

Além disso, foi observado e demonstrado experimentalmente que os selenóxidos conseguem oxidar íons brometos a bromo molecular *in situ*, uma informação importante que está sendo explorada em um projeto em andamento em nosso grupo de pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Chen Y. Recent Advances in Methylation: A Guide for Selecting Methylation Reagents. Vol. 25, *Chemistry - A European Journal*, 2019. p. 3405–39.
2. Pinheiro de P. S. M., Franco L. S., Fraga C. A. M. The Magic Methyl and Its Tricks in Drug Discovery and Development. *Pharmaceuticals. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 2023, 16.
3. Barreiro E. J., Kümmerle A. E., Fraga C. A. M. The methylation effect in medicinal chemistry. *Chemical Reviews*, 2011, 111, p. 5215–46.
4. Kuntz K. W., Campbell J. E., Keilhack H., Pollock R. M., Knutson S. K., Porter-Scott M., et al. The Importance of Being Me: Magic Methyls, Methyltransferase Inhibitors, and the Discovery of Tazemetostat. *J. Med. Chem.* 2016, 59(4), p. 1556–64.
5. De Miranda A. S. The methylation effect in medicinal chemistry. *Revista Virtual de Quimica*, 2011, 3, p. 228–32.
6. Katrusiak A., Piechowiak P., Katrusiak A. Synthesis, tautomeric forms, specific intermolecular interactions, and lipophilicity of methylated 6-hydroxypyridazine-3-carboxylic acid and its 4,5-dihydro analogs. *J. Mol. Struct.* 2011, 998(1–3), p. 84–90.
7. Ban K., Imai K., Oyama S., Tokunaga J., Ikeda Y., Uchiyama H., et al. Alkyl Sulfonium Salt-based Reagents for Introduction of Deuterated Alkyl Groups in Drug Discovery. *Angewandte Chemie International Edition*, 2023.
8. Umemura K., Matsuyama H., Kamigata N. Alkylation of Several Nucleophiles with Alkylsulfonium Salts. *The Chemical Society of Japan*, 1990, 63, p. 2593–2600.
9. Tang Q., Grathwol C. W., Aslan-Üzel A. S., Wu S., Link A., Pavlidis I.V., et al. Directed Evolution of a Halide Methyltransferase Enables Biocatalytic Synthesis of Diverse SAM Analogs. *Angewandte Chemie*, 2021, 60(3), p. 1524–1527.
10. Ángel A. Y. B., Campos P. R. O., Alberto E. E. Synthetic application of chalcogenonium salts: beyond sulfonium. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2022, 21, p. 223–236.
11. Anhäuser L., Muttach F., Rentmeister A. Reversible modification of DNA by methyltransferase-catalyzed transfer and light-triggered removal of photo-caging groups. *Chemical Communications*, 2018, 54(5), p. 449–451.
12. Law B. J. C., Struck A. W., Bennett M. R., Wilkinson B., Micklefield J. Site-specific bioalkylation of rapamycin by the RapM 16-O-methyltransferase. *Chem. Sci.* 2015, 6(5), p.2885–2892.
13. Donck S., Baroudi A., Fensterbank L., Goddard J. P., Ollivier C. Visible-light photocatalytic reduction of sulfonium salts as a source of aryl radicals. *Adv. Synth. Catal.* 2013, 355(8), p. 1477–82.
14. Weiss R., Aubert E., Pale P., Mamane V. Chalcogen-Bonding Catalysis with Telluronium Cations. *Angewandte Chemie*, 2021, 60(35), p. 19281–6.

15. He X., Wang X., Tse Y. (Steve), Ke Z., Yeung Y. Applications of Selenonium Cations as Lewis Acids in Organocatalytic Reactions. *Angewandte Chemie*, 2018, 130(39), p. 13051–5.
16. Martins N. S., Ángel A. Y. B., Anghinoni J. M., Lenardão E. J., Barcellos T., Alberto E. E. From Stoichiometric Reagents to Catalytic Partners: Selenonium Salts as Alkylating Agents for Nucleophilic Displacement Reactions in Water. *Adv. Synth. Catal.* 2022, 364(1), p. 87–93.
17. Cornelissen N. V., Michailidou F., Muttach F., Rau K., Rentmeister A. Nucleoside-modified AdoMet analogues for differential methyltransferase targeting. *Chemical Communications*, 2020, 56(14), p. 2115–8.
18. Willnow S., Martin M., Lüscher B., Weinhold E. A Selenium-Based Click AdoMet Analogue for Versatile Substrate Labeling with Wild-Type Protein Methyltransferases. *Chem. Bio. Chem.* 2012, 13(8), p. 1167–73.
19. Iwig D. F., Booker S. J. Insight into the Polar Reactivity of the Onium Chalcogen Analogues of S-Adenosyl-L-methionine. 2004.
20. Stecher H., Teng M., Ueberbacher B. J., Remler P., Schwab H., Griengl H., et al. Biocatalytic Friedel-Crafts alkylation using non-natural cofactors. *Angewandte Chemie*, 2009, 48(50), 9546–8.
21. Ángel A. Y. B., Campos P. R. O., Alberto E. E. Selenonium Salt as a Catalyst for Nucleophilic Substitution Reactions in Water: Synthesis of Thiocyanites and Selenocyanates. *Molecules*, 2023, 28(7).
22. Lenardão E. J., Borges E. L., Mendes S. R., Perin G., Jacob R. G. Selenonium ionic liquid as an efficient catalyst for the synthesis of thioacetals under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49(12), 1919–21.
23. Lenardão E. J., Mendes S. R., Ferreira P. C., Perin G., Silveira C. C., Jacob R. G. Selenium- and tellurium-based ionic liquids and their use in the synthesis of octahydroacridines. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47(42), 7439–42.
24. Alder C. M., Hayler J. D., Henderson R. K., Redman A. M., Shukla L., Shuster L. E., et al. Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chemistry*. 2016, 18(13), 3879–90.
25. Fiorani G., Perosa A., Selva M. Dimethyl carbonate: A versatile reagent for a sustainable valorization of renewables. *Green Chemistry*, 2018, 20, p. 288–322.
26. Tundo P., Perosa A. Green organic syntheses: Organic carbonates as methylating agents. *Chemical Record*, 2002, 2(1), 13–23.
27. Selva M., Perosa A. Green chemistry metrics: A comparative evaluation of dimethyl carbonate, methyl iodide, dimethyl sulfate and methanol as methylating agents. *Green Chemistry*, 2008, 10(4), 457–46.
28. Ouk S., Thiébaud S., Borredon E., Le Gars P. Dimethyl carbonate and phenols to alkyl aryl ethers via clean synthesis. *Green Chemistry*, 2002, 4(5), 431–5.
29. Lui Y. W., Chan B., Lui M. Y. Methylation with Dimethyl Carbonate/Dimethyl Sulfide Mixtures: An Integrated Process without Addition of Acid/Base and Formation of Residual Salts. *Chem. Sus. Chem.* 2022, 15(3).

30. Bhongale P., Joshi S., Mali N. A comprehensive review on catalytic O-alkylation of phenol and hydroquinone. *Catal. Rev. Sci. Eng.* 2023, 65(2), 455–500.
31. Moulay S. N-Methylation of Nitrogen-Containing Organic Substrates: A Comprehensive Overview. *Curr. Org. Chem.* 2019, 23(16), 1695–737.
32. Davis F. A., Stringer O. D., McCauley J. P. Asymmetric Oxidation of Achiral Selenides to Optically Active Selenoxides. *Tetrahedron*, 1985, 41(21), 4747–57.
33. Klein S. M., Zhang C, Jiang Y. L. Simple synthesis of fresh alkyl iodides using alcohols and hydriodic acid. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49(16), 2638–41.
34. Li Y., Hu Y., Chu J., Yao Y., Lv H., Xu C. Investigation of renewable methanol production from CO₂ hydrogenation based on spectral splitting and heat integration. *Fuel*, 2023, 352.
35. Gastelu G., Saha P., Dyson P. J., Hulla M., Uranga J. G. Autocatalysis and CO₂: Carbon Capture and Utilization (CCU) Meets Natural Processes. *Chem. Cat. Chem.* 2023.
36. Subudhi S., Saha K., Mudgil D., Sarangi P. K., Srivastava R. K., Sarma M. K. Biomethanol production from renewable resources: a sustainable approach. *Environmental Science and Pollution Research*, 2023.
37. Tundo P., Selva M. The chemistry of dimethyl carbonate. *Acc. Chem. Res.* 2002, 35(9), 706–16.
38. Tundo P., Musolino M., Aricò F. The reactions of dimethyl carbonate and its derivatives. *Green Chemistry*, 2018, 20, p. 28–85.
39. Appel R. Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P-N Linkage. *Angew. Chem.* 1975, 14(12), 801-811.
40. Sobre o Protocolo de Montreal. <https://www.protocolodemontreal.org.br/site/quem-somos/protocolo-de-montreal/sobre-o-protocolo-de-montreal>.
41. Pasenok S. V., De Roos M. E., Appel W. K. New Method of Preparation of Fluoro compounds via Utilisation of Ammonium and Phosphonium Perfluorocyclobutane Ylides as Fluorination Reagents. *Tetrahedron*, 1996, 52.
42. Sakai N., Maruyama T., Konakahara T. Chemoselective isomerization of secondary-type propargylic alcohols to propargylic/allenic bromides, and brominated dienes with Appel-type reaction conditions. *Synlett*, 2009, 13, 2105–8.
43. van Kalker H. A., van Delft F. L., Rutjes F. P. J. T. Catalytic Appel reactions. *Pure and Applied Chemistry*. 2013, 85(4), 817–28.
44. Denton R. M., Tang X., Przeslak A. Catalysis of phosphorus(V)-mediated transformations: Dichlorination reactions of epoxides under appel conditions. *Org. Lett.* 2010, 12(20), 4678–81.
45. Van Kalker H. A., Leenders S. H. A. M., Hommersom C. R. A., Rutjes F. P. J. T., Van Delft F. L. In situ phosphine oxide reduction: A catalytic appel reaction. *Chemistry - A European Journal*. 2011, 17(40), 11290–5.
46. Denton R. M., An J., Adeniran B. Phosphine oxide-catalysed chlorination reactions of alcohols under Appel conditions. *Chemical Communications*, 2010, 46(17), 3025–7.

47. O'Brien C. J., Tellez J. L., Nixon Z. S., Kang L. J., Carter A. L., Kunkel S. R., et al. Recycling the waste: The development of a catalytic Wittig reaction. *Angewandte Chemie*, 2009, 48(37), 6836–9.
48. Dos Santos E. D. A., Hamel E., Bai R., Burnett J. C., Tozatti C. S. S., Bogo D., et al. Synthesis and evaluation of diaryl sulfides and diaryl selenide compounds for antitubulin and cytotoxic activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23(16), 4669–73.
49. Liu W., Li C. J. Photon can tremendously accelerate the alkyl iodides' elimination in water. *Tetrahedron Lett.* 2015, 56(13), 1699–702.
50. Huy P. H., Hauch T., Filbrich I. Lewis Base Catalyzed Nucleophilic Substitutions of Alcohols. *Synlett.* 2016, 27(19), 2631–6.
51. Reich H. J., Hondal R. J. Why Nature Chose Selenium. *ACS Chemical Biology*, 2016, 11, p. 821–41.
52. Wang J., Chen M., Zhang Z., Ma L., Chen T. Selenium: From fluorescent probes to biomedical application. *Coordination Chemistry Reviews*, 2023, 493.
53. Fleming I. *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*. Chippingham, 2010, 1.
54. Nowakowski J., Nowakowska S., Srivastava G., Baljovic M., Girovsky J., Ballav N., et al. Probing the Reactivity of Functionalized Surfaces by Porphyrin Metalation. *Chemistry Select.* 2016, 1(5), 891–5.
55. Loskutov V. A., Balina S. V., Russkikh V. V., Shelkovnikov V. V. Synthesis of 9-oxoselenoxanthenium and triarylselenonium hexafluorophosphates. *Russ. J. Gen. Chem.* 2015, 85(5), 1093–7.
56. Nascimento V., Alberto E. E., Tondo D. W., Dambrowski D., Detty M. R., Nome F., et al. GPx-like activity of selenides and selenoxides: Experimental evidence for the involvement of hydroxy perhydroxy selenane as the active species. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134(1), 138–41.
57. Arai K., Tashiro A., Osaka Y., Iwaoka M. Glutathione peroxidase-like activity of amino-substituted water-soluble cyclic selenides: A shift of the major catalytic cycle in methanol. *Molecules*, 2017, 22(3).
58. Goodman M. A., Detty M. R. Selenoxides as catalysts for the activation of hydrogen peroxide. Bromination of organic substrates with sodium bromide and hydrogen peroxide. *Organometallics*. 2004, 23(12), 3016–20.
59. Bennett S. M., Tang Y., McMaster D., Bright F. V., Detty M. R. A xerogel-sequestered selenoxide catalyst for brominations with hydrogen peroxide and sodium bromide in an aqueous environment. *Journal of Organic Chemistry*, 2008, 73(17), 6849–52.
60. Goodman M. A., Detty M. R. Selenoxides as catalysts for epoxidation and Baeyer-Villiger oxidation with hydrogen peroxide. *Synlett*, 2006, 7, 1100–4.
61. Pichat L., Herbert M., Thiers M., Saclay C. E. N. Etudes sur les Methodes de Preparation de la Selenocystamine, Selenohypotaurine et Selenotaurine. 1960, 12.
62. Alberto E. E., Braga A. L., Detty M. R. Imidazolium-containing diselenides for catalytic oxidations with hydrogen peroxide and sodium bromide in aqueous solutions. *Tetrahedron*, 2012, 68(51), 10476–81.

63. Guan Y., Townsend S. D. Metal-free synthesis of unsymmetrical organoselenides and selenoglycosides. *Org. Lett.* 2017, 19(19), 5252–5.
64. Redon S., Kosso A. R. O., Broggi J., Vanelle P. Metal-Free ipso -Selenocyanation of Arylboronic Acids Using Malononitrile and Selenium Dioxide. *Synthesis*, 2019, 51(19), 3758–64.
65. Krief A., Dumont W., Delmotte C. Reaction of organic selenocyanates with hydroxides: The one-pot synthesis of dialkyl diselenides from alkyl bromides. *Angewandte Chemie*, 2000, 39(9), 1669–72.
66. Li Z., Ke F., Deng H., Xu H., Xiang H., Zhou X. Synthesis of disulfides and diselenides by copper-catalyzed coupling reactions in water. *Org. Biomol. Chem.* 2013, 11(18), 2943–6.
67. Yu F., Li P., Wang B., Han K. Reversible near-infrared fluorescent probe introducing tellurium to mimetic glutathione peroxidase for monitoring the redox cycles between peroxyxynitrite and glutathione in vivo. *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135(20), 7674–80.
68. Wilken M., Ortgies S., Breder A., Siewert I. Mechanistic Studies on the Anodic Functionalization of Alkenes Catalyzed by Diselenides. *ACS Catal.* 2018, 8(11), 10901–12.
69. Li F., Wang D., Chen H., He Z., Zhou L., Zeng Q. Transition metal-free coupling reactions of benzylic trimethylammonium salts with di(hetero)aryl disulfides and diselenides. *Chemical Communications*, 2020, 56(85), 13029–32.
70. Ribaud G., Bellanda M., Menegazzo I., Wolters L. P., Bortoli M., Ferrer-Sueta G., et al. Mechanistic Insight into the Oxidation of Organic Phenylselenides by H₂O₂. *Chemistry - A European Journal*, 2017, 23(10), 2405–22.
71. Cella R., Cunha R. L. O. R., Reis A. E. S., Pimenta D. C., Klitzke C. F., Stefani H. A. Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of aryl tellurides with potassium aryltrifluoroborate salts. *Journal of Organic Chemistry*, 2006, 71(1), 244–50.
72. Detty M. R. Oxidation of Selenides and Tellurides with Positive Halogenating Species. *J. Org. Chem.* 1980, 45.
73. Guo Y., Bao H., Chen L., Shi J., Li Y. Diverse Synthesis of Triarylselenonium Salts and o-(Alkoxy)aryl Aryl Selanes via Insertion of Benzyne into the Se-O Bond. *Org. Lett.* 2022, 24(38), 6999–7003.
74. Wilkes J. S., Levisky J. A., Wilson R. A., Hussey C. L. Dialkylimidazolium Chloroaluminate Melts: A New Class of Room-Temperature Ionic Liquids for Electrochemistry, Spectroscopy, and Synthesis. *Inorganic Chemistry*, 1982, 21.
75. Tong J. D., Du Prez F. E., Goethals E. J. Synthesis of PTHF-grafted PMMA based on the reaction of methyl esters with quaternary ammonium salts. *Macromolecules*, 2001, 34(4), 761–7.
76. Denton R. M., An J., Adeniran B., Blake A. J., Lewis W., Poulton A. M. Catalytic phosphorus(V)-mediated nucleophilic substitution reactions: Development of a catalytic Appel reaction. *Journal of Organic Chemistry*, 2011, 76(16), 6749–67.

77. An J., Denton R. M., Lambert T. H., Nacsa E. D. The development of catalytic nucleophilic substitution reactions: Challenges, progress and future directions. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2014, 12, p. 2993–3003.
78. Wang W., Wang H., Dai R., Wang Y., Li Z., Yang X., et al. Organocatalytic Deoxyhalogenation of Alcohols with Inorganic Halides. *ACS Catal.* 2023, 13(13), 9033–40.
79. Ajvazi N., Stavber S. Direct halogenation of alcohols with halosilanes under catalyst- and organic solvent-free reaction conditions. *Tetrahedron Lett.* 2016, 57(22), 2430–3.
80. Sun L., Peng G., Niu H., Wang Q, Li C. A highly chemoselective and rapid chlorination of benzyl alcohols under neutral conditions. *Synthesis*, 2008, 24, 3919–24.
81. Beddoe R. H., Edwards D. C., Goodman L., Sneddon H. F., Denton R. M. Synthesis of ¹⁸O-labelled alcohols from unlabelled alcohols. *Chemical Communications*, 2020, 56(48), 6480–3.
82. Beddoe R. H., Sneddon H. F., Denton R. M. The catalytic Mitsunobu reaction: A critical analysis of the current state-of-the-art. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2018, 16, p. 7774–81.
83. Motsch S., Schütz C., Huy P. H. Systematic Evaluation of Sulfoxides as Catalysts in Nucleophilic Substitutions of Alcohols. *European J. Org. Chem.* 2018, 33, 4541–7.
84. Beddoe R. H., Andrews K. G, Magné V., Cuthbertson J. D., Saska J., Shannon-Little A. L., et al. Redox-neutral organocatalytic Mitsunobu reactions, 2019.
85. Armarego W. L. F., Chai C.L.L.. *Purification of Laboratory Chemicals*. Butterworth-Heinemann; 2009.

APÊNDICE

APÊNDICE A - Reagentes, Solventes e Equipamentos

➤ Reagentes e Solventes

Todos os reagentes foram utilizados como recebidos, e os solventes usados foram purificados por meio de métodos já descritos⁸⁵ a fim de remover diversas impurezas e água. Líquidos sensíveis à umidade foram armazenados sob atmosfera de argônio e transferidos via seringa, utilizando-se septos de borracha. Sólidos sensíveis à umidade foram armazenados sob vácuo dentro de dessecadores contendo Sílica Gel Azul 4-8mm e/ou pentóxido de fósforo.

➤ Equipamentos

- Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram realizados em um espectrômetro Bruker DRX-400 linha ADVANCE 400MHz. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Utilizaram-se tetrametilsilano (TMS) e HDO como padrões de referência interna para os espectros de RMN de ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN de ^{13}C , além de PhSeSePh como padrão para os espectros de ^{77}Se e PhTeTePh para os espectros de ^{125}Te . As áreas relativas foram obtidas por integração eletrônica e a multiplicidade dos sinais são representadas por: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), q (quarteto), qq (quinteto), ss (sexteto), sl (simpleto largo) e m (multiplete).

- Cromatografia Gasosa

As análises de cromatografia gasosa foram realizadas em um cromatógrafo a gás Shimadzu (GC-2010) com coluna capilar RTxWax 888745 (30m x 0,25mm ID x 0,25 μm); detector FID. O volume de injeção foi de 1 μL . Temperatura inicial da coluna 100 °C, com aquecimento de 5 °C/min até 160 °C (2 min) e aquecimento de 40°C/min até 240°C (0,5 min);

tempo total de análise de 18,00 min.; temperatura do injetor e detector 230 °C; gás de arraste H₂ (fluxo de 1,13 mL.min⁻¹).

- Ponto de Fusão

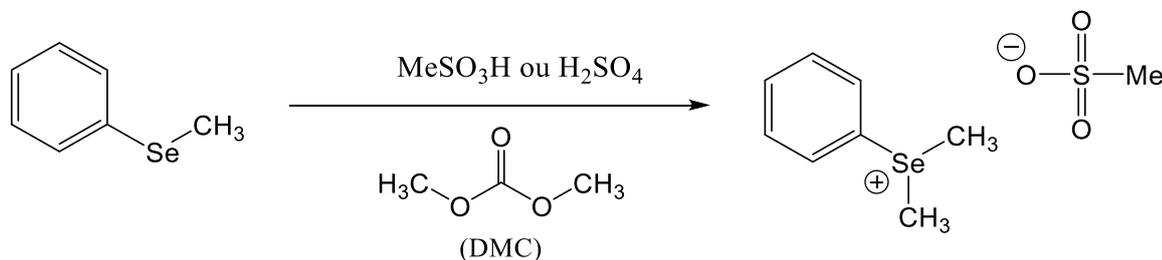
Os experimentos foram realizados em duplicatas, onde as amostras foram empacotadas em duas lâminas de vidro e analisadas por um equipamento de ponto de fusão MicroQuimica Equipamentos Ltda da marca MQAPF-301

- Balança Analítica

As pesagens dos reagentes foram realizadas em balança analítica Adam Equipament AAA 250/L devidamente calibrada e com cinco casas de precisão.

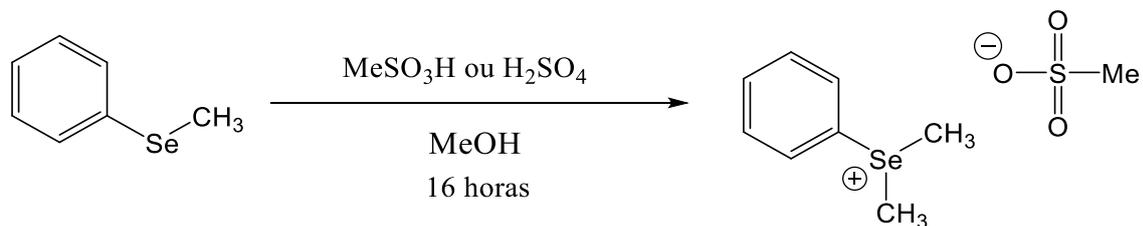
APÊNDICE B - Dados Experimentais - Tabelas de Otimização do Capítulo I

Tabela 9. Síntese e otimização do sal de selenônio com dimetilcarbonato.



Experimento	DMC (mL)	MeSO ₃ H (equiv.)	H ₂ SO ₄ (equiv.)	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento* (%)	PhSeMe recuperado (%)
1	0,051	1.2	-	3	t.a.	-	90
2	0,051	1.2	-	16	t.a.	-	86
3	0,122	1.2	-	3	t.a.	-	84
4	0,122	1.2	-	16	t.a.	-	80
5	0,5	1.2	-	16	70	> 80	12
6	0,5	1.2	-	4	70	traços	80
7	1	1.2	-	16	90	-	94
8	2	1.2	-	16	90	-	90
9	4	1.2	-	16	90	-	89
10	2	1.2	-	16	70	-	92
11	1	0.8	-	16	70	>70	14
12	1	0.5	-	16	70	>30	51
13	1	-	1.2	16	70	-	65
14	0,5	-	1.2	16	70	>60	20
15	0,5	-	1.2	4	70	<50	20
16	0,5	-	0.8	16	70	>85	13
17	0,5	-	0.5	16	70	>80	45

Tabela 10. Síntese e otimização do sal de selenônio com metanol.

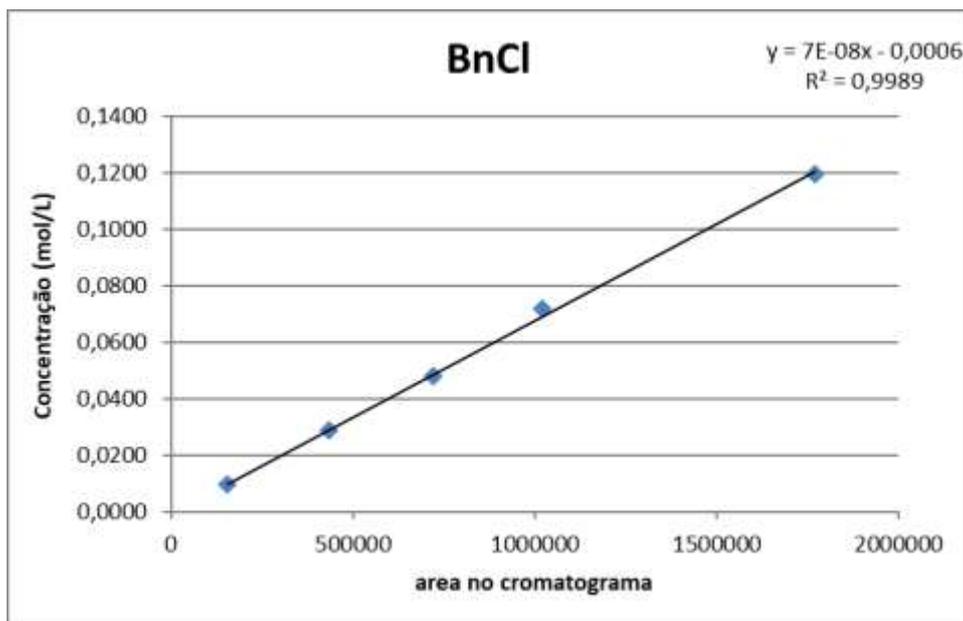
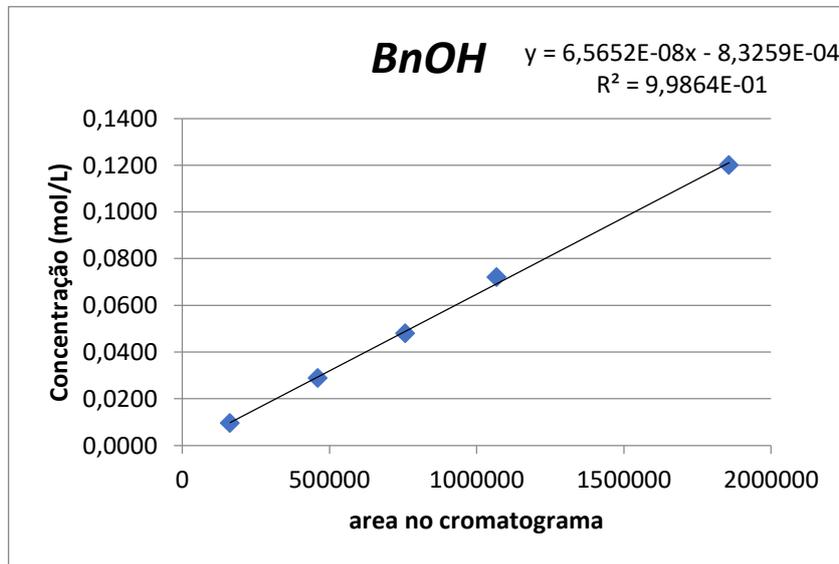
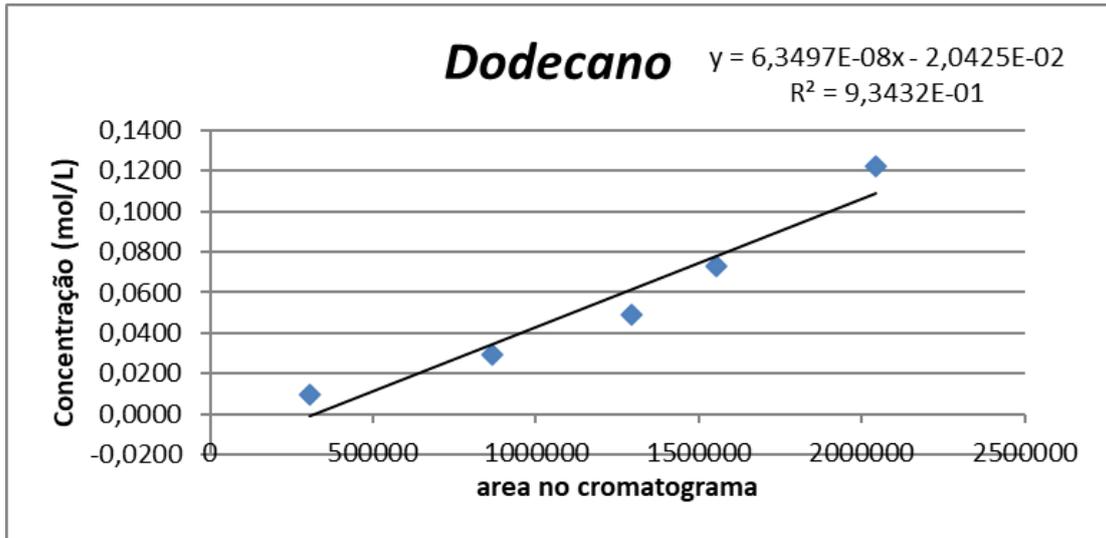


Experimento	MeOH (mL)	MeSO ₃ H (equiv.)	H ₂ SO ₄ (equiv.)	Temperatura (°C)	Rendimento* (%)	PhSeMe recuperado (%)
1	2,5	1.2	-	t.a.	-	94
2	2,5	1.2	-	55	-	96
3	0,5	1.2	-	70	>30	60
4	1	0.8	-	70	>50	36
5	1	0.5	-	70	>20	68
6	0,5	-	0.5	t.a.	-	80
7	1	-	1.2	70	>70	15
8	2	-	1.2	70	>35	47
9	1	-	1.2	60	>40	43
10	1	-	0.8	70	>80	24
11	1	-	0.5	70	>45	55

APÊNDICE C - Curva de Calibração para as reações presentes no Capítulo II

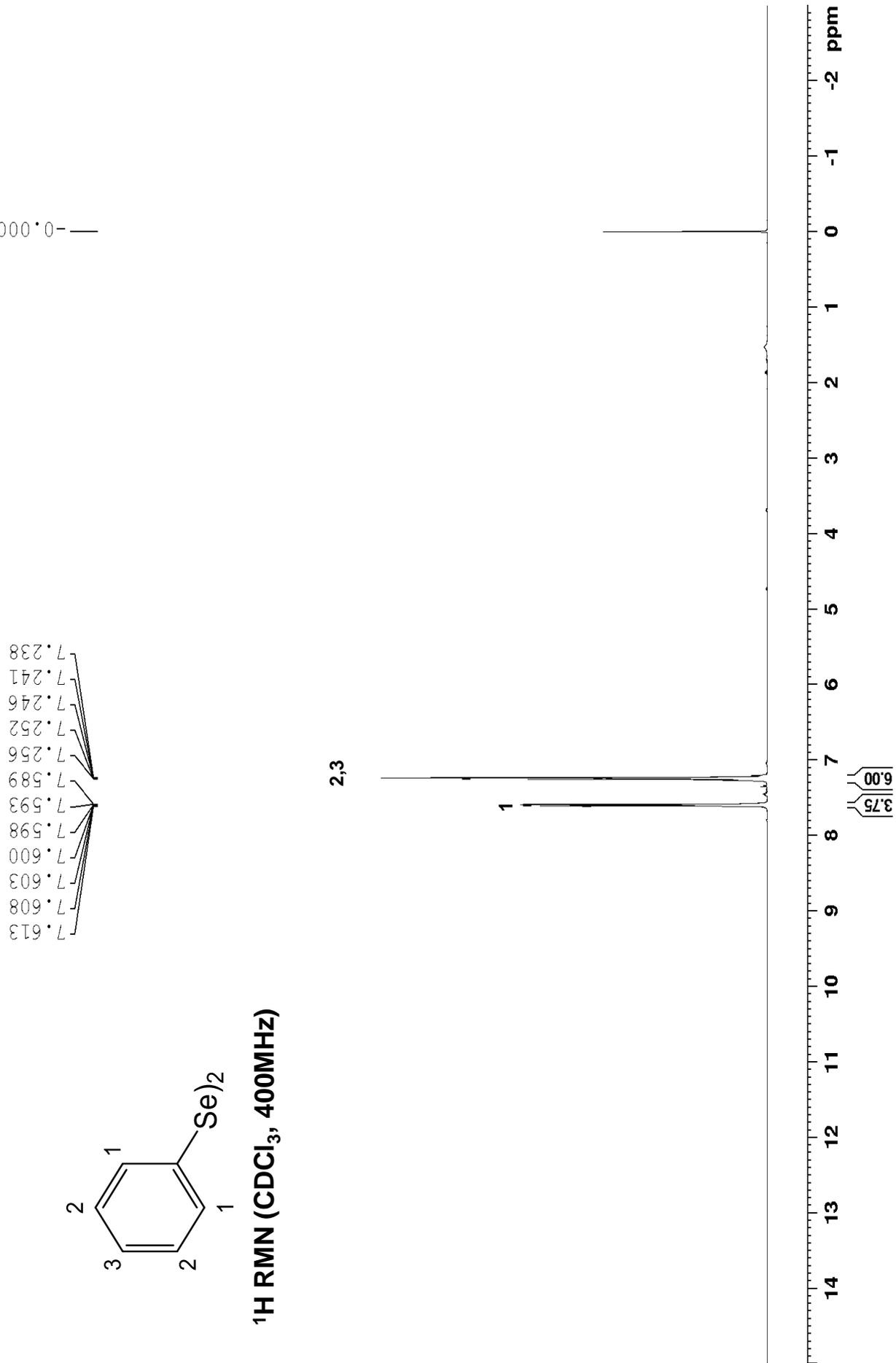
Dodecano: 170.33 g/mol; 0.75 g/mL						
Conc (mol/L)	V (mL)	# de mmol	massa teórica (mg)	V (µL)	massa real (mg)	Conc real (M)
0,250	5,00	1,250	212,93		207,6	0,244
Alcool Benzílico: 108,14 g/mol; d=1,04g/mL; P.E.= 205°C						
Conc (mol/L)	V (mL)	# de mmol	massa teórica (mg)	V (µL)	massa real (mg)	Conc real (M)
0,250	5,00	1,250	135,17		129,8	0,240
Cloreto de Benzila: 126,58 g/mol; d=1,1 g/mL; P.E.= 179°C						
Conc (mol/L)	V (mL)	# de mmol	massa teórica (mg)	V (µL)	massa real (mg)	Conc real (M)
0,250	5,00	1,250	158,23		151,3	0,239
Amostra injetada no CG:				Dodecano	BnOH	BnCl
				Conc. injetada (mol/L)		
500 µL solução 1 + 500 µL de solvente				0,1219	0,1200	0,1195
1.500 mL da solução 1 e completar para 5 mL (solução 2 = 0.075 mol/L)				0,0731	0,0720	0,0717
3.333 mL da solução 2 e completar para 5 mL (solução 3 = 0.05 mol/L)				0,0487	0,0480	0,0478
3.000 mL da solução 3 e completar para 5 mL (solução 4 = 0.03 mol/L)				0,0292	0,0288	0,0287
1.667 mL da solução 4 e completar para 5 mL (solução 5 = 0.01 mol/L)				0,0098	0,0096	0,0096

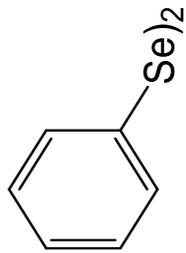
Dodecano			BnOH			BnCl		
Concentração	Área	Área Média	Concentração	Área	Área Média	Concentração	Área	Área Média
0,1219	1994189	2041307	0,1200	1767587	1857117,5	0,1195	1705937	1772319
	2088425			1946648			1838701	
0,0731	1551068	1552412	0,0720	1075354	1067490	0,0717	1034212	1022471
	1553756			1059626			1010730	
0,0487	1292173	1293963,5	0,0480	757715	757577,5	0,0478	722271	722583
	1295754			757440			722895	
0,0292	873423	865404,5	0,0288	463845	460125	0,0287	437530	434617,5
	857386			456405			431705	
0,0098	304127	308313	0,0096	160797	162551,5	0,0096	150644	152919,5
	312499			164306			155195	



$F = \frac{\left(\frac{A_p}{C_p}\right)}{\left(\frac{A_{PI}}{C_{PI}}\right)}$	$C_X = \frac{A_X \cdot C_{PI}}{F_X \cdot A_{PI}}$
<ul style="list-style-type: none"> • A_p = área padrão • C_p = concentração padrão • A_{PI} = área padrão interno • C_{PI} = concentração padrão interno • C_X = concentração do analito na amostra desconhecida • A_X = área do analito na amostra 	

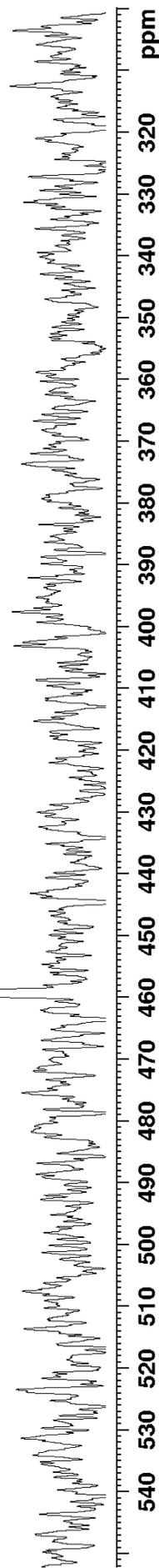
Dodecano	6,3497	
BnOH	6,5655	
BnCl	7,0000	
Fator de resposta	1,1024	(produto/pi)
Fator de resposta	1,0340	(alcool/pi)

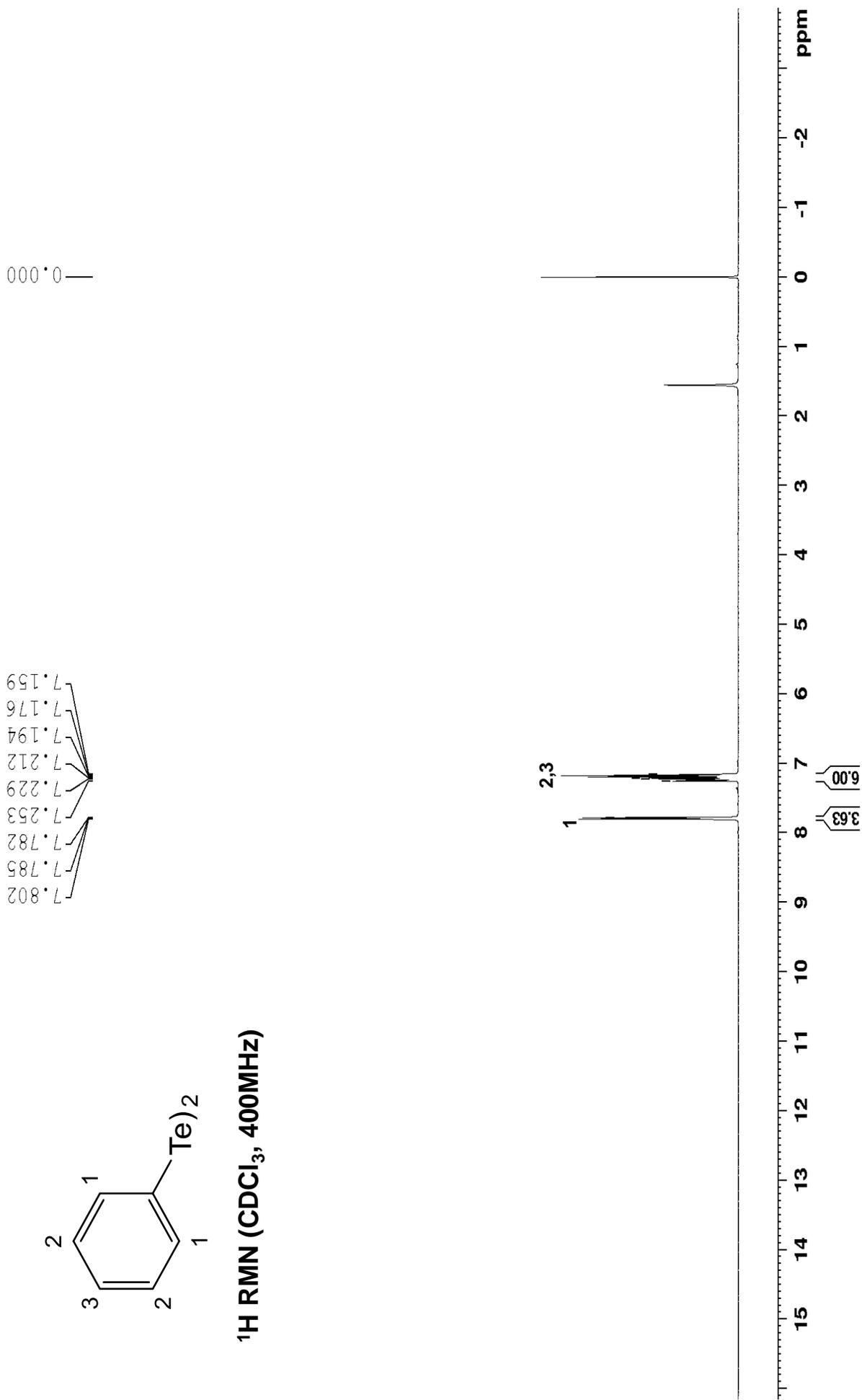


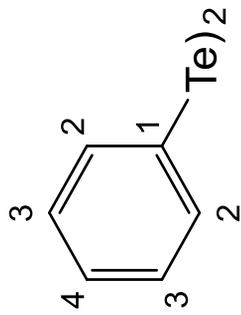


^{77}Se RMN (CDCl_3 , 114 MHz)

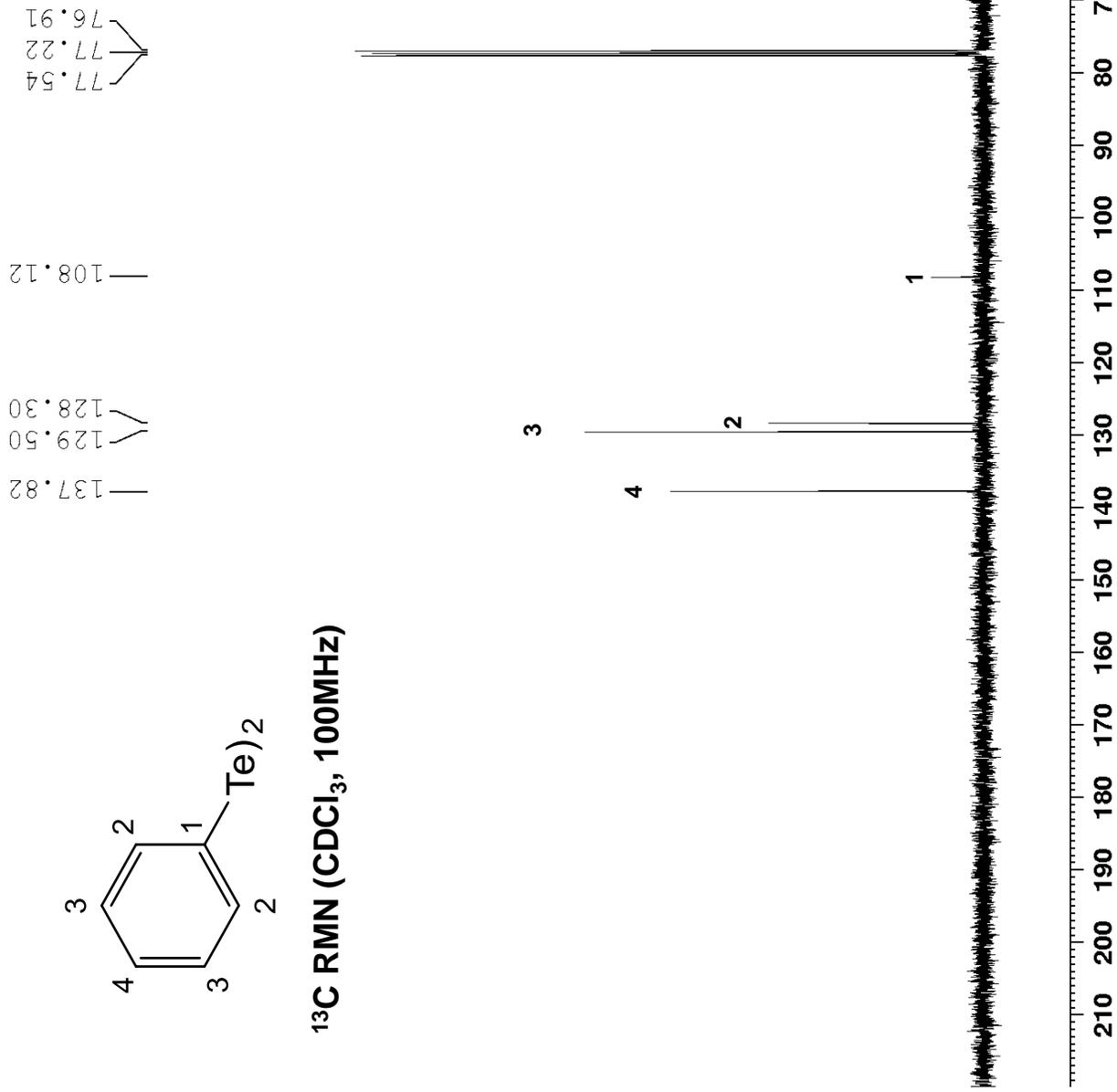
459.02



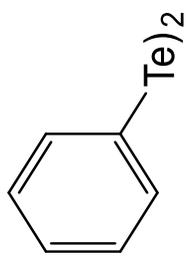




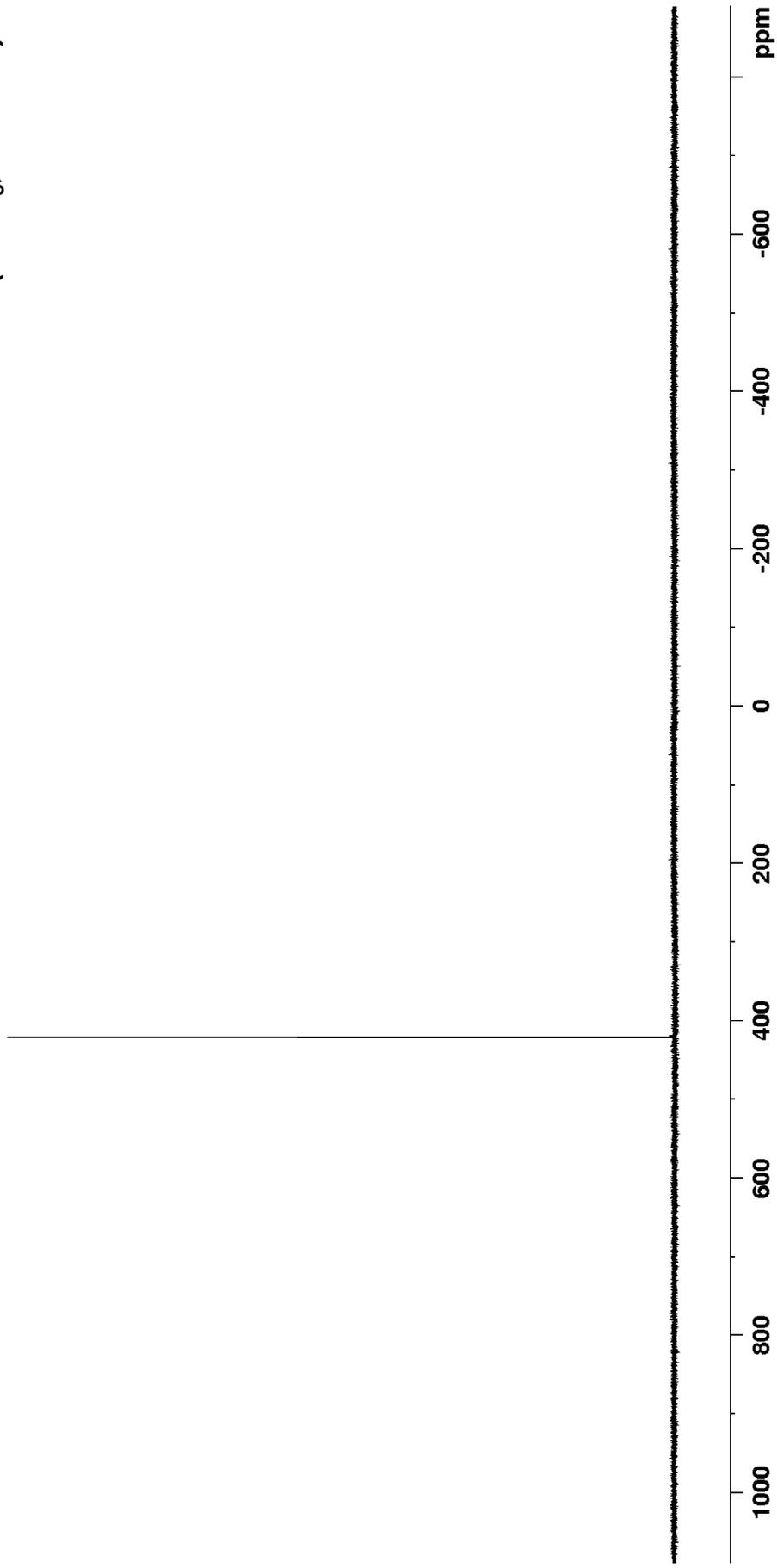
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)

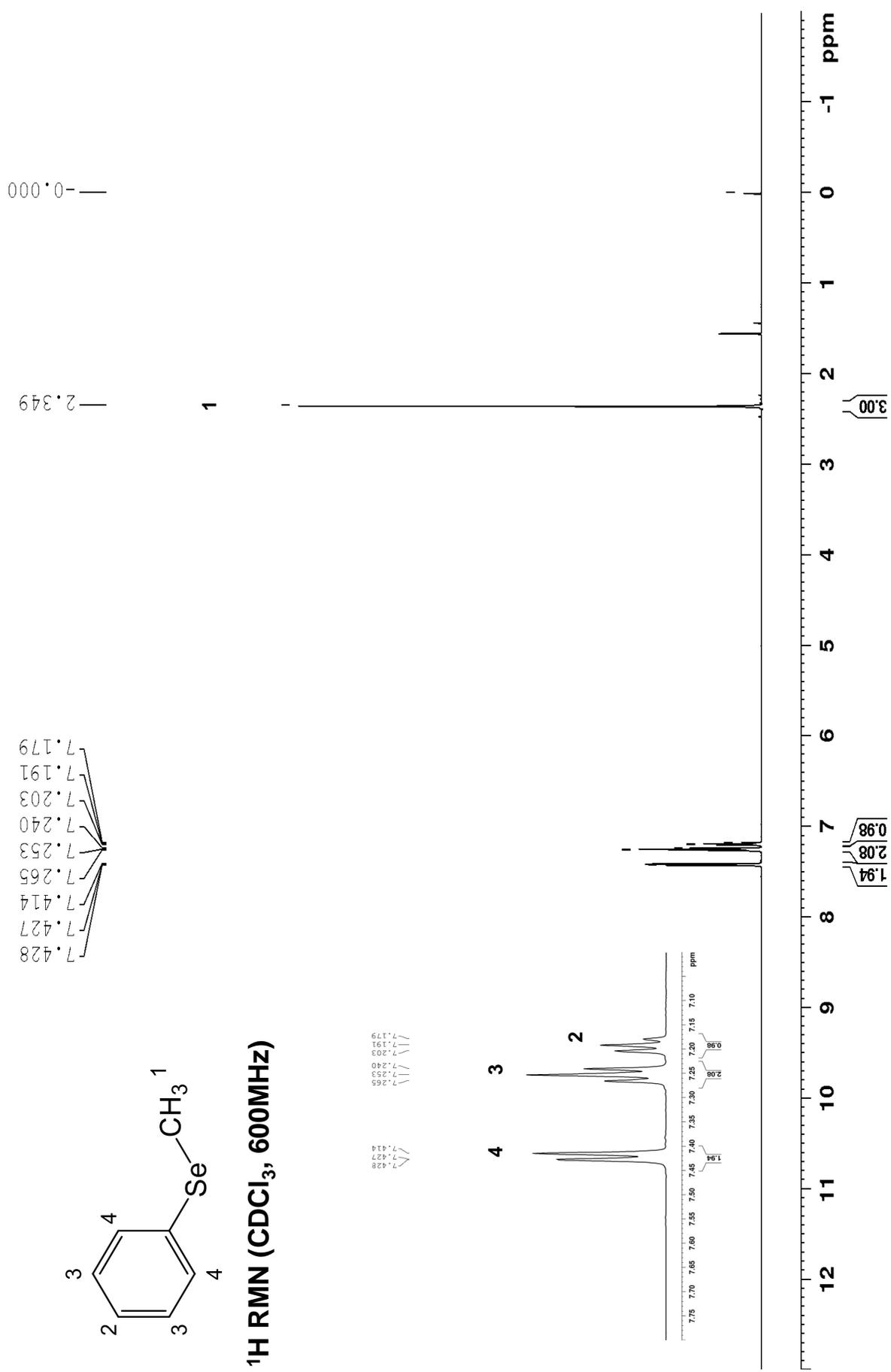


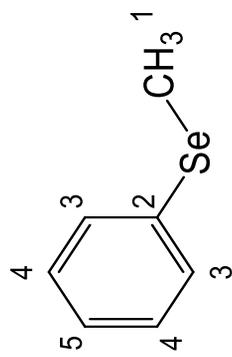
421.02



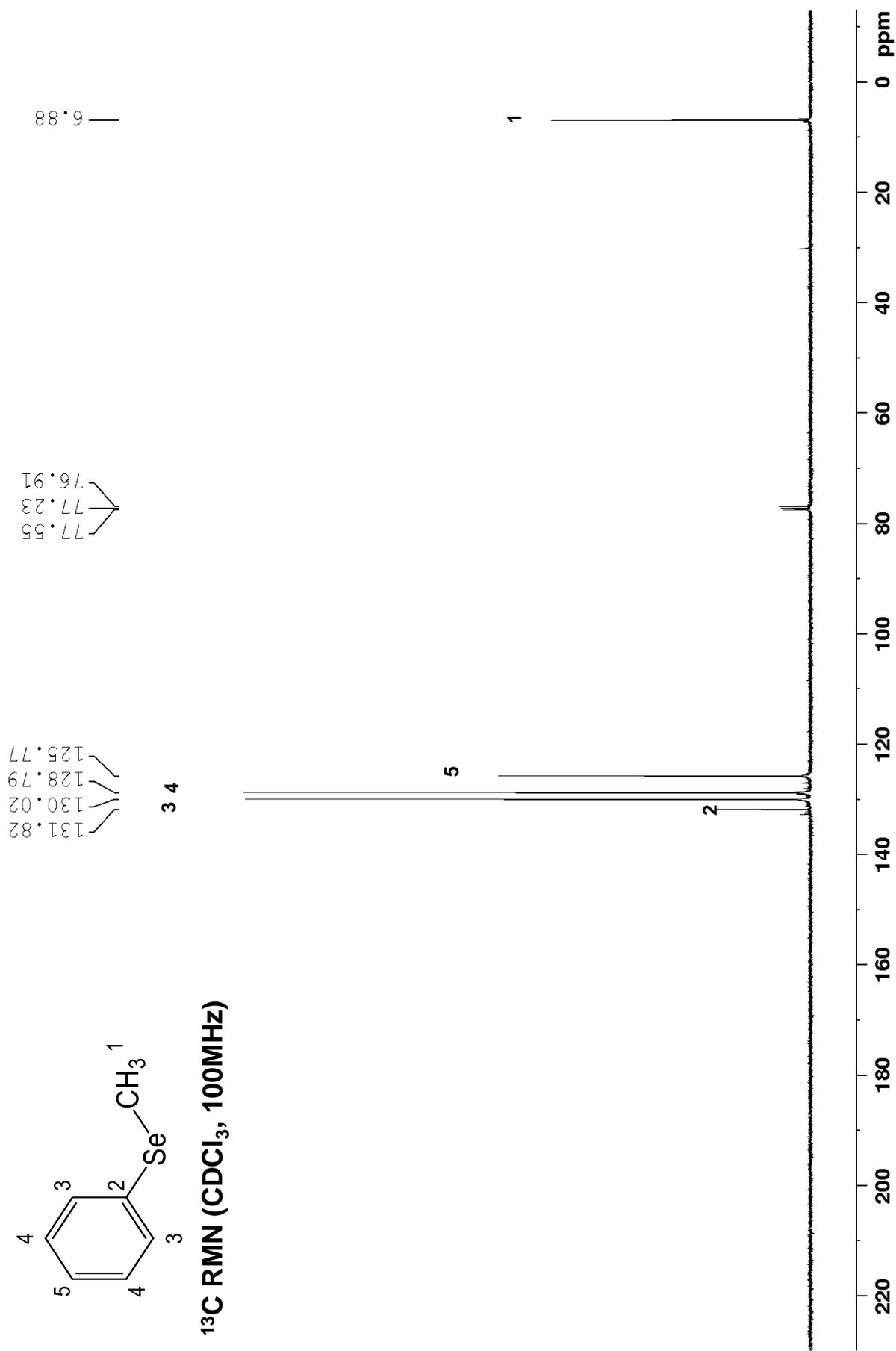
^{125}Te RMN (CDCl_3 , 126MHz)

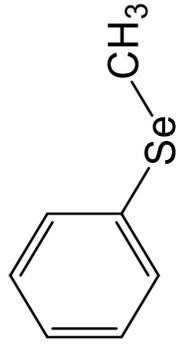






^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)





^{77}Se RMN (CDCl_3 , 76 MHz)

198.62

ppm

50

100

150

200

250

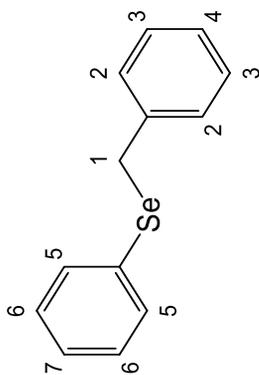
300

350

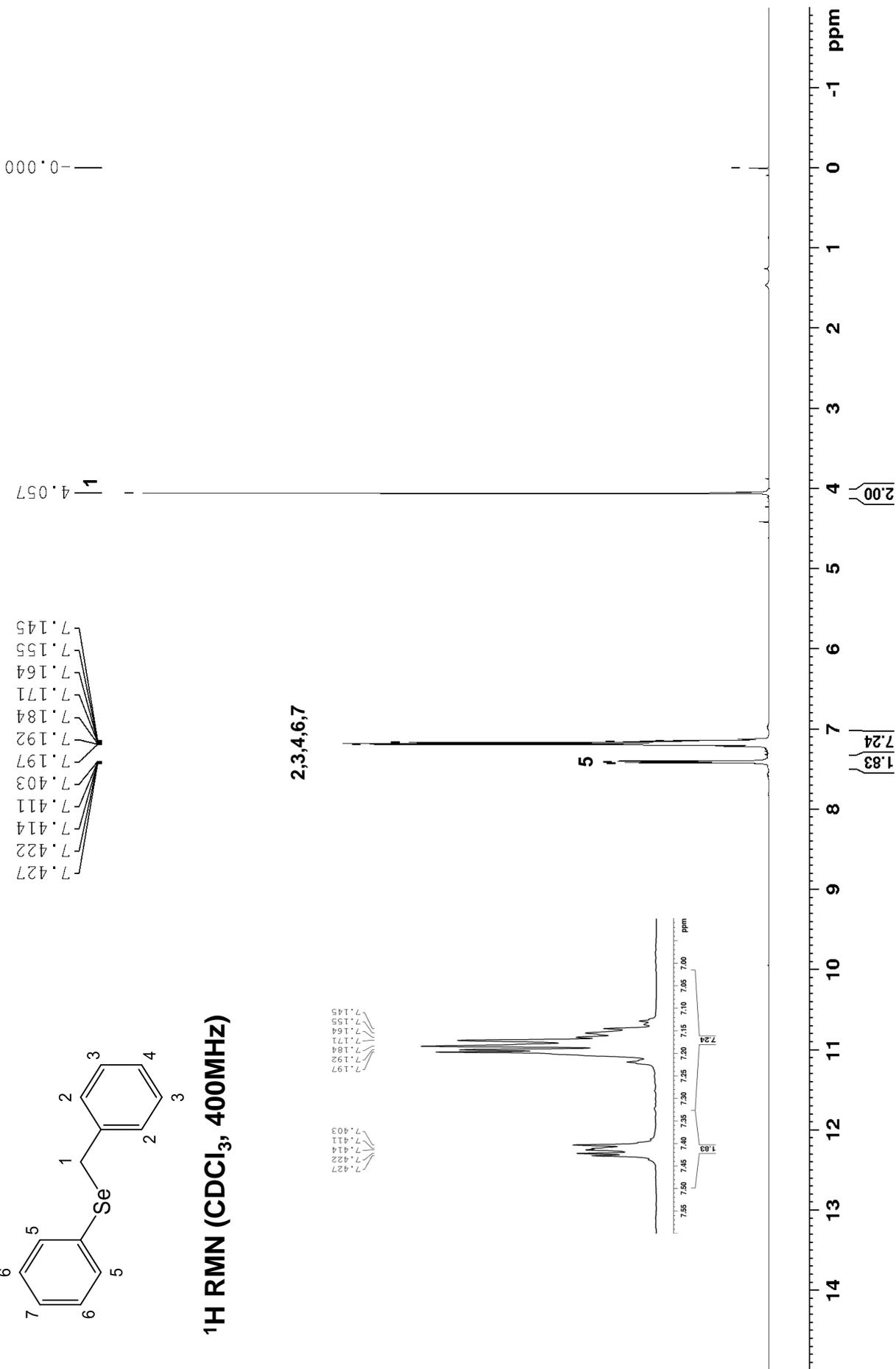
400

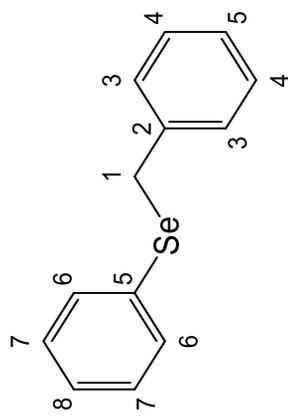
450



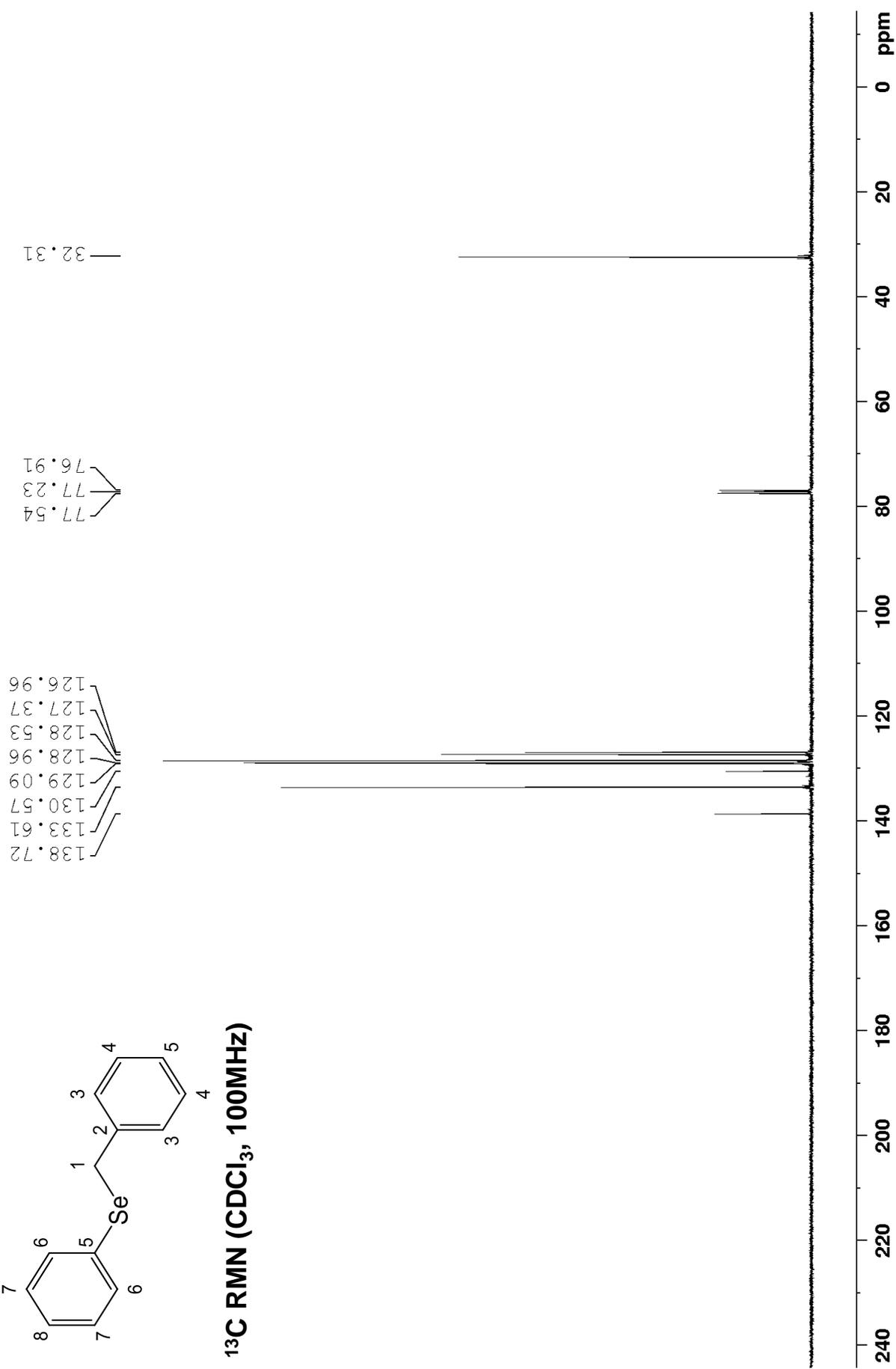


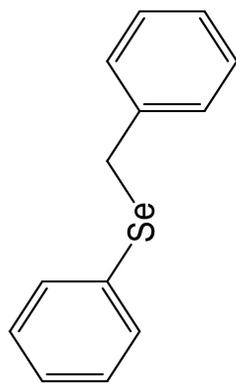
¹H RMN (CDCl₃, 400MHz)





^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)

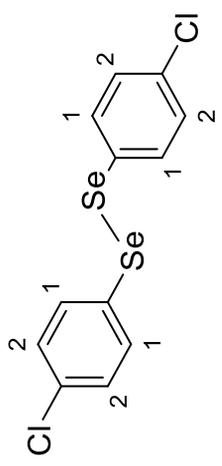




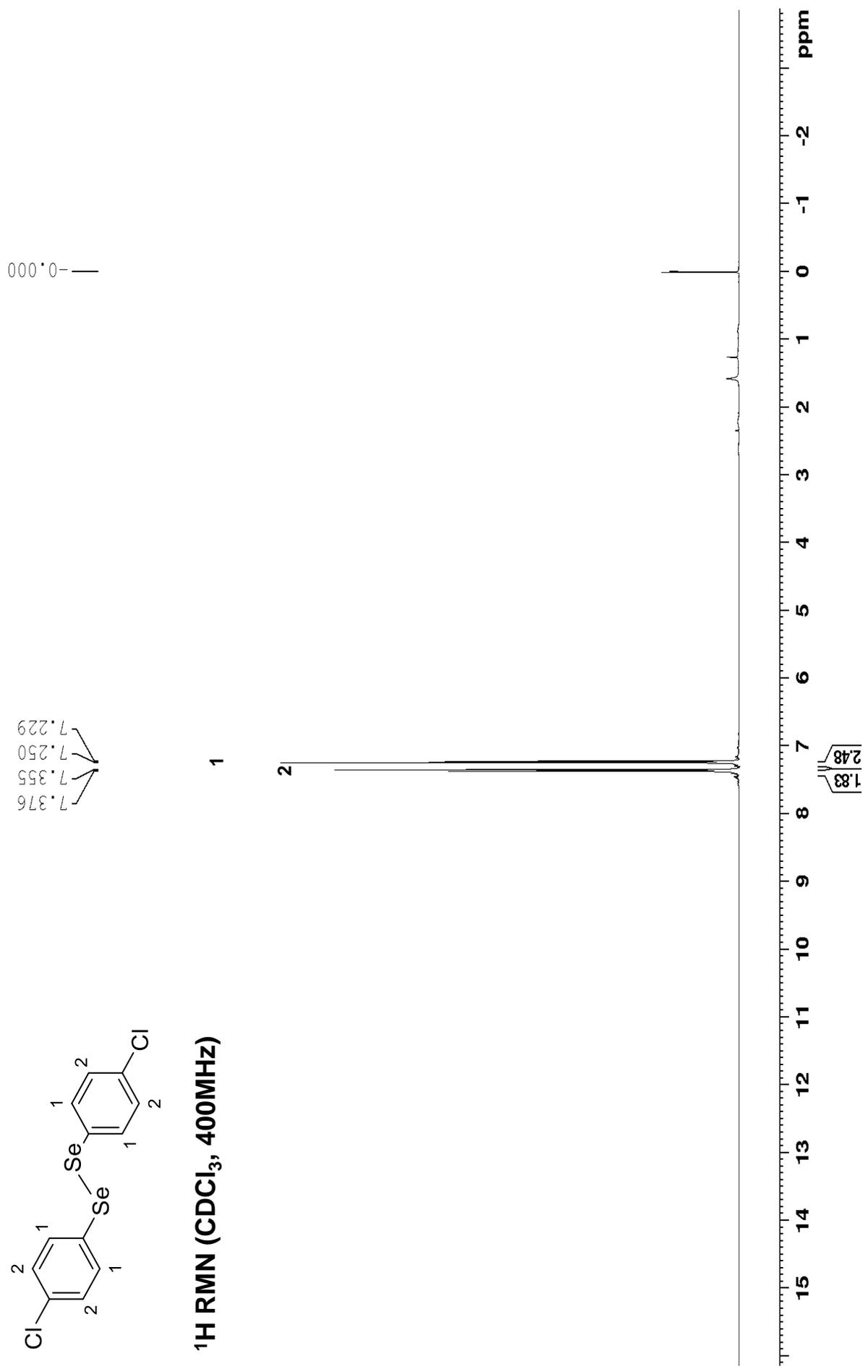
^{77}Se RMN (CDCl_3 , 76MHz)

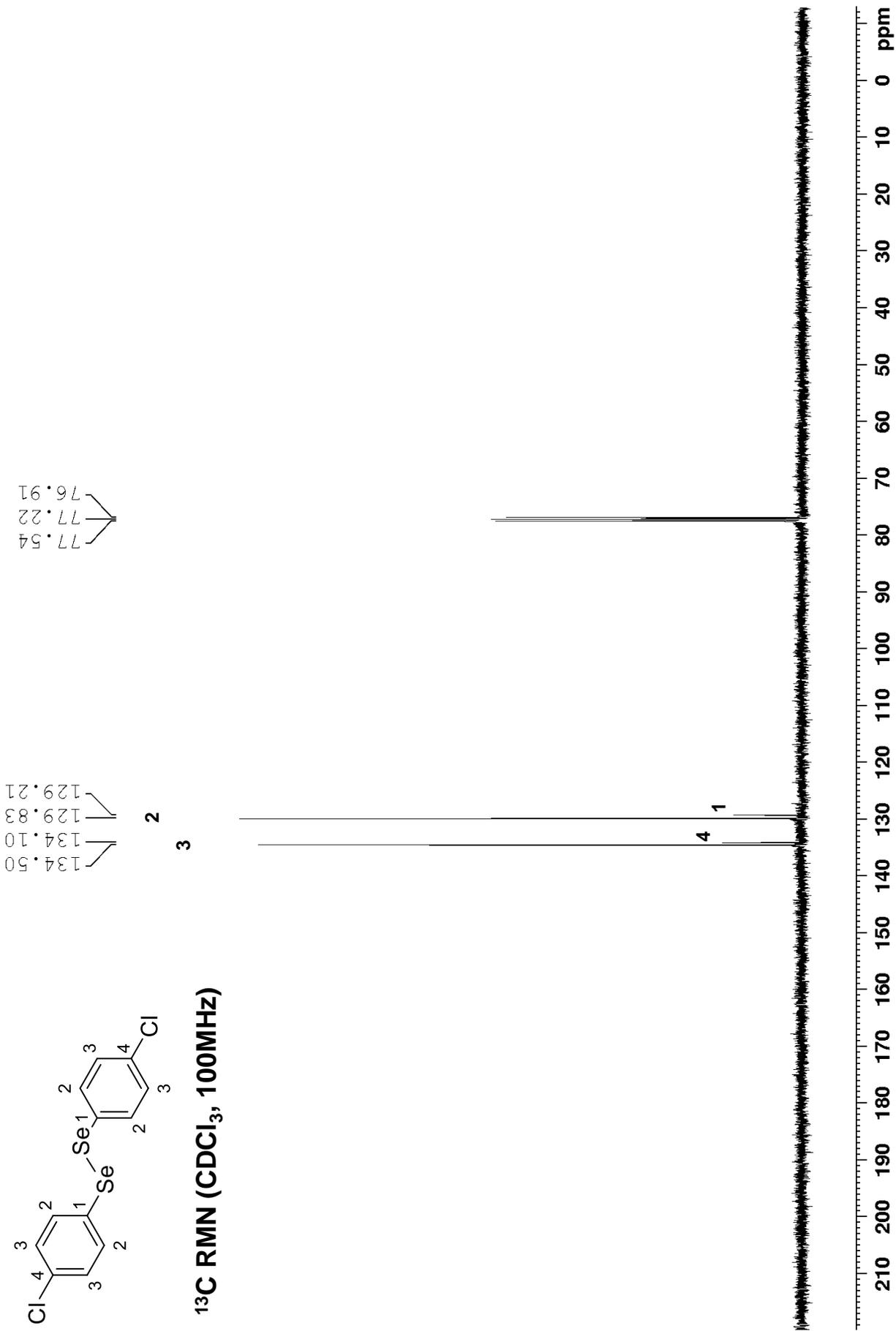
370.61

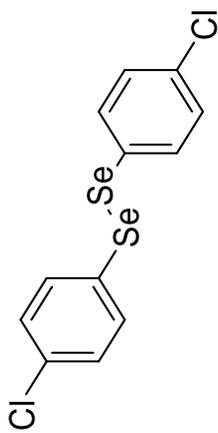
700 650 600 550 500 450 400 350 300 250 ppm



¹H RMN (CDCl₃, 400MHz)

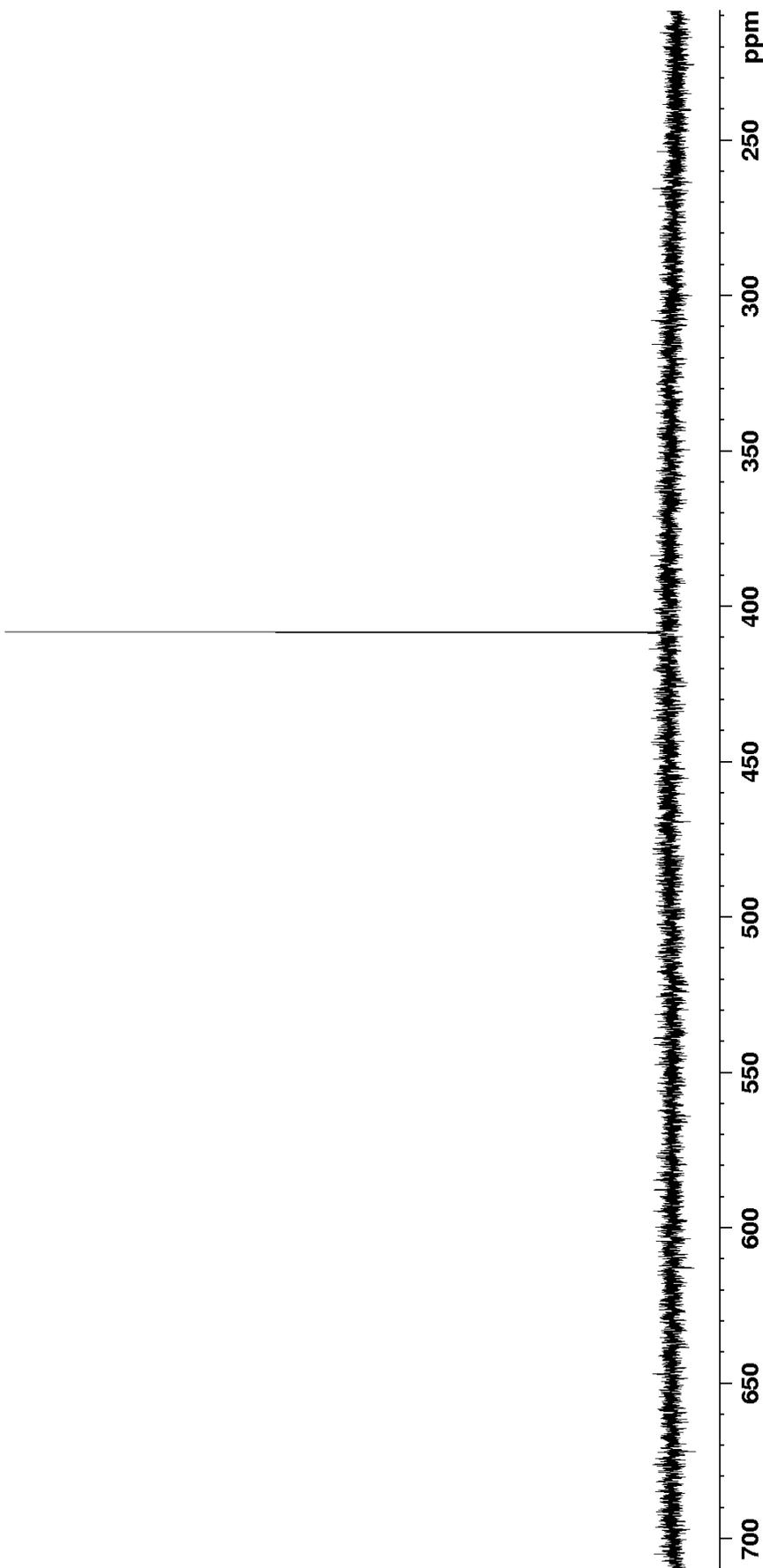


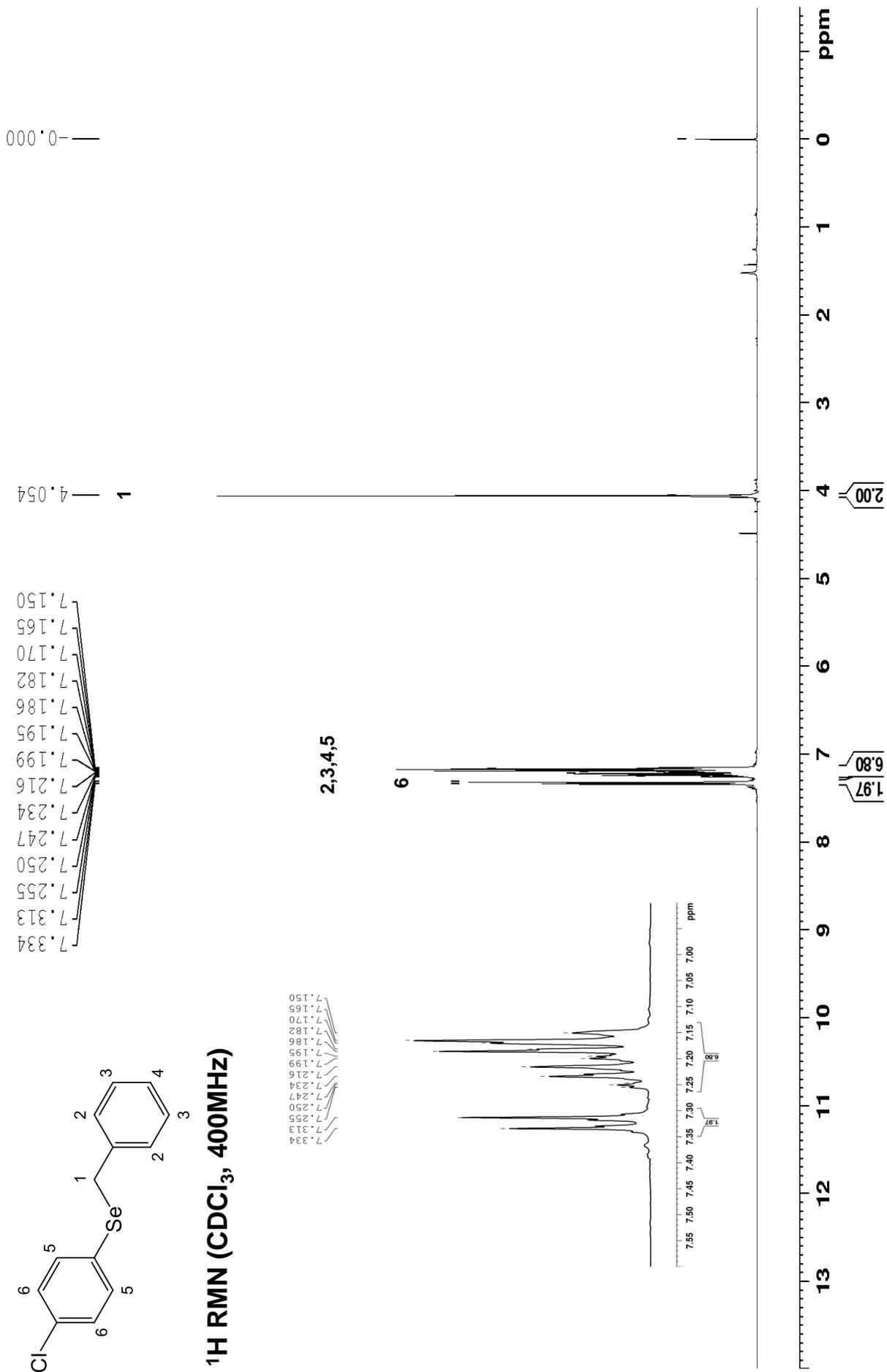


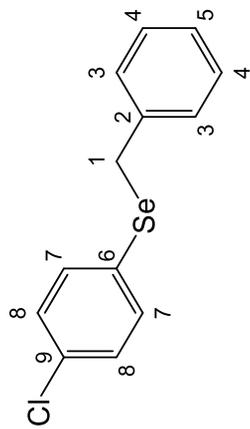


^{77}Se RMN (CDCl_3 , 76MHz)

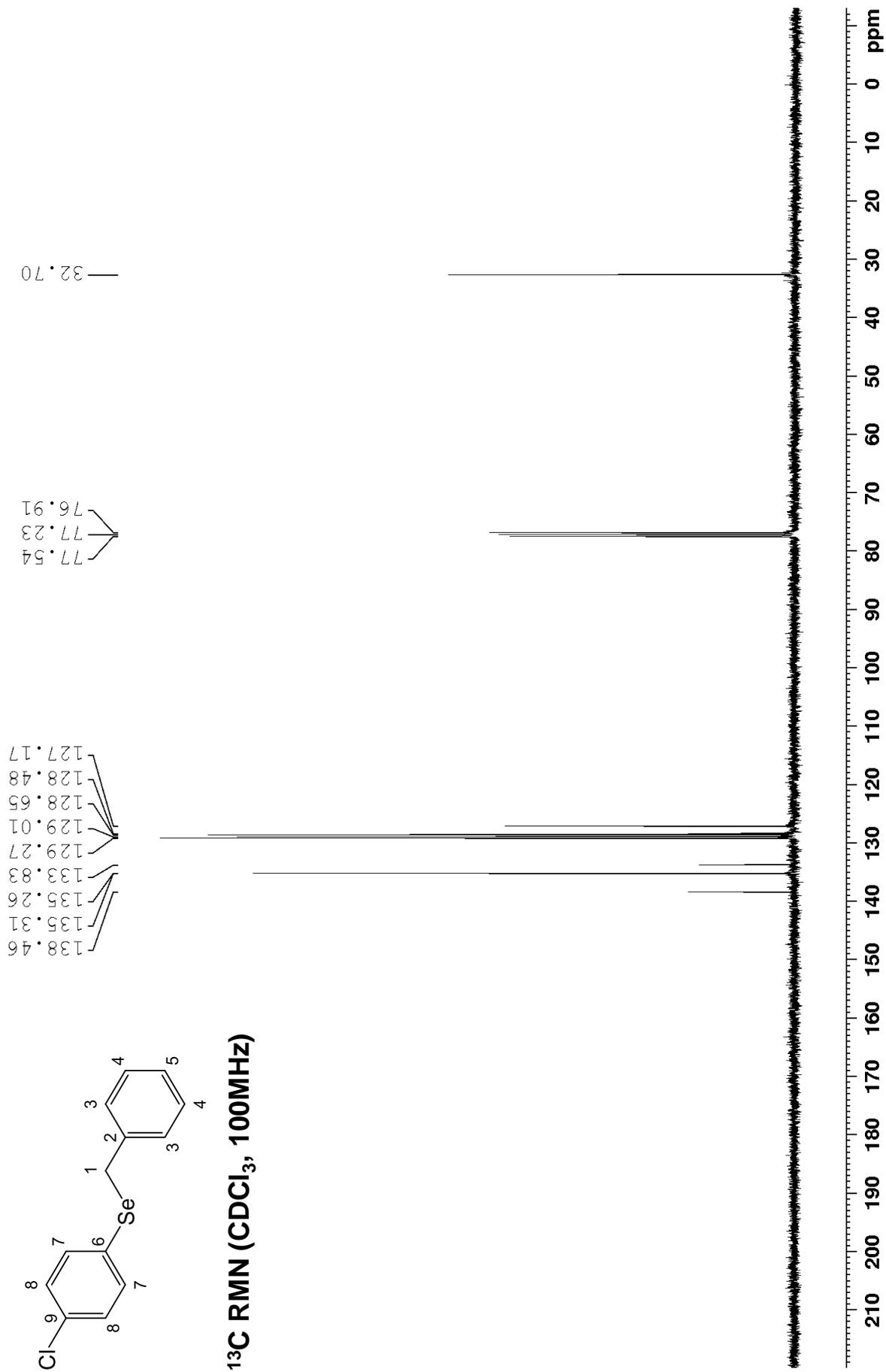
— 408.30

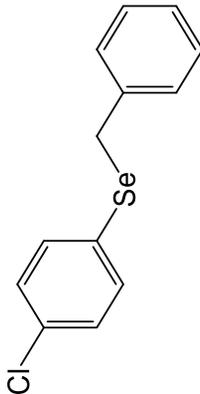






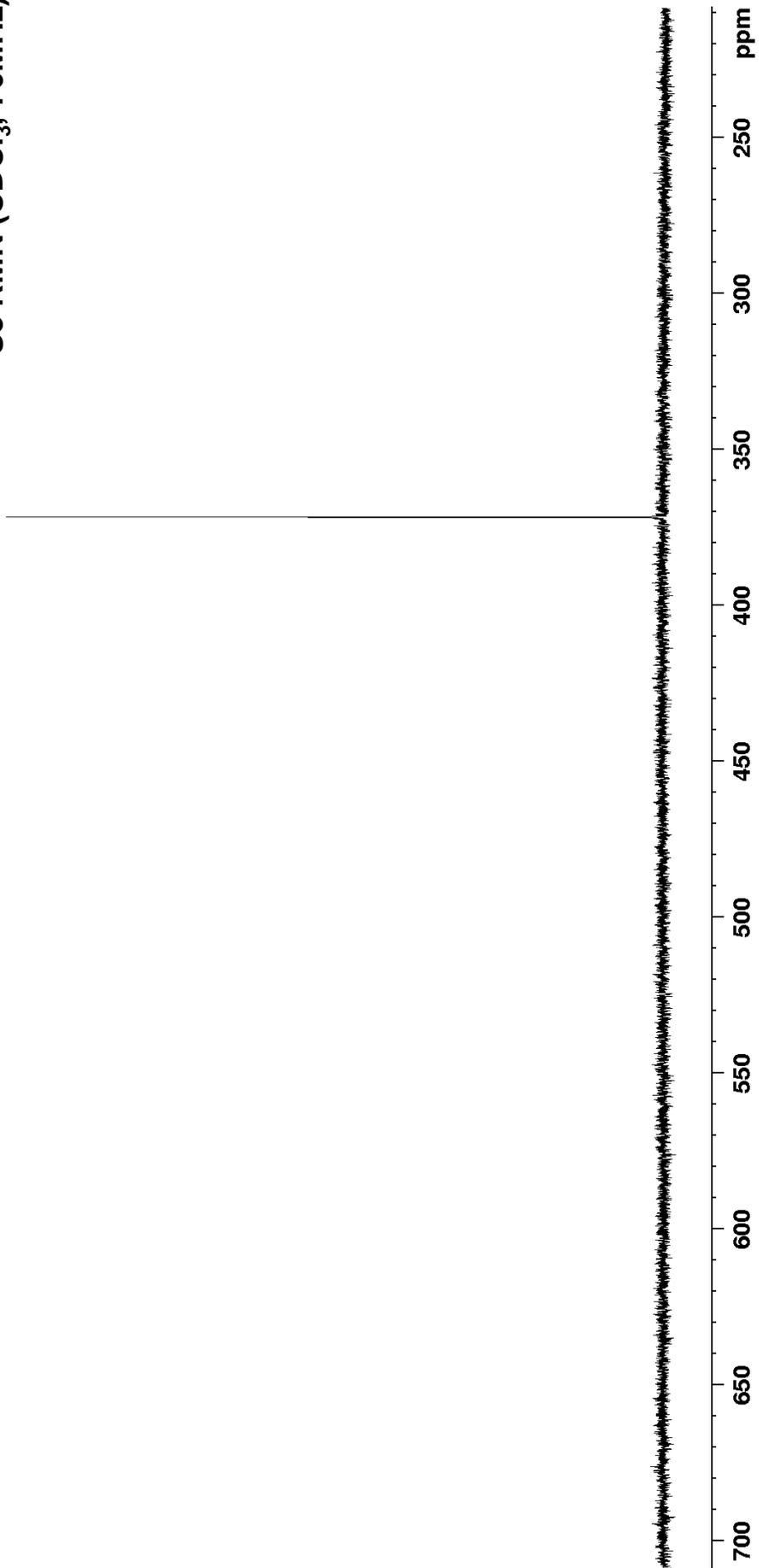
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)

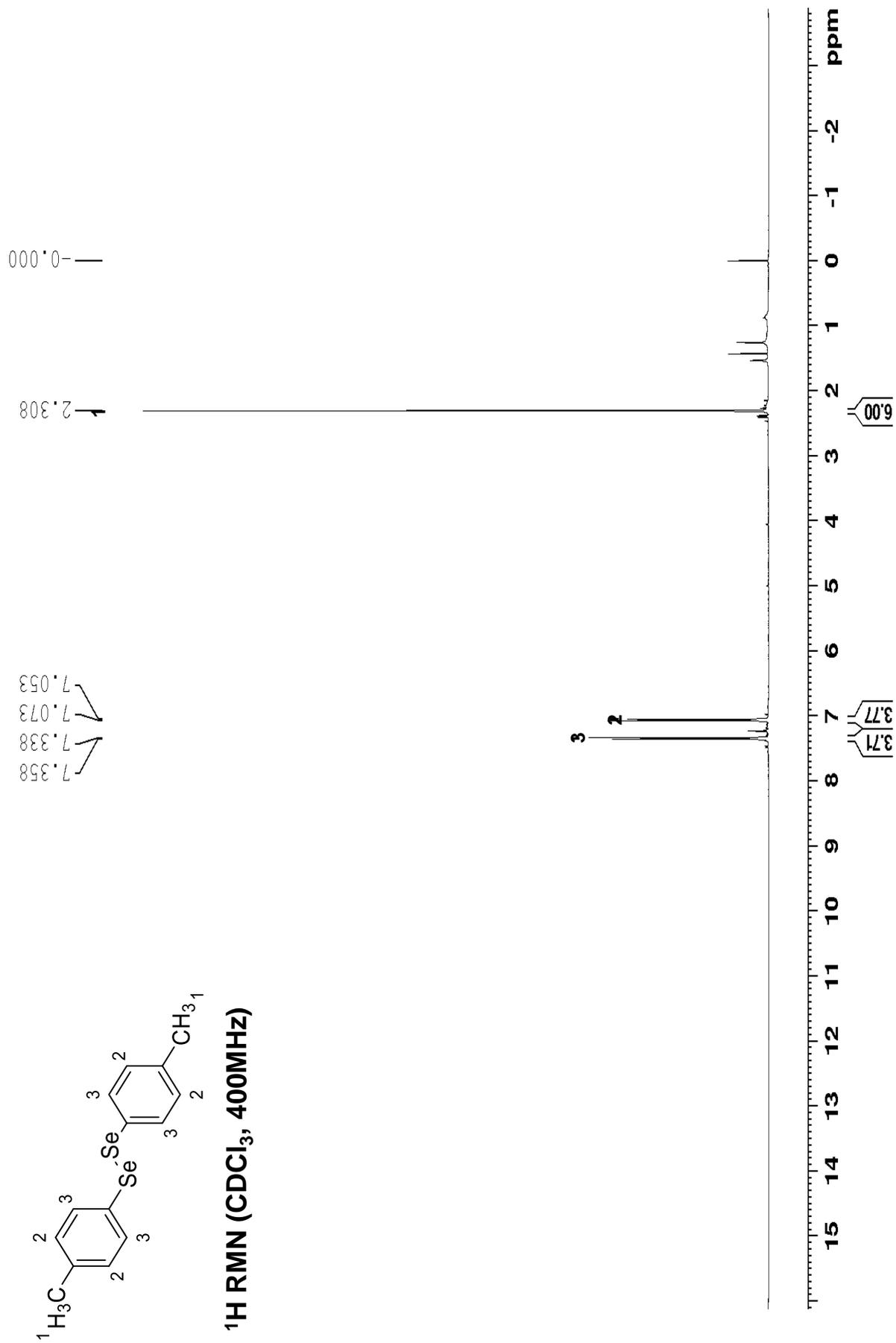


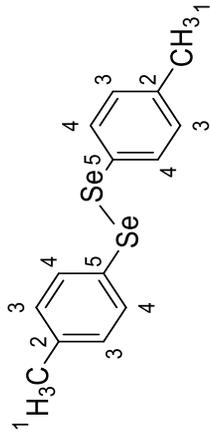


⁷⁷Se RMN (CDCl₃, 76MHz)

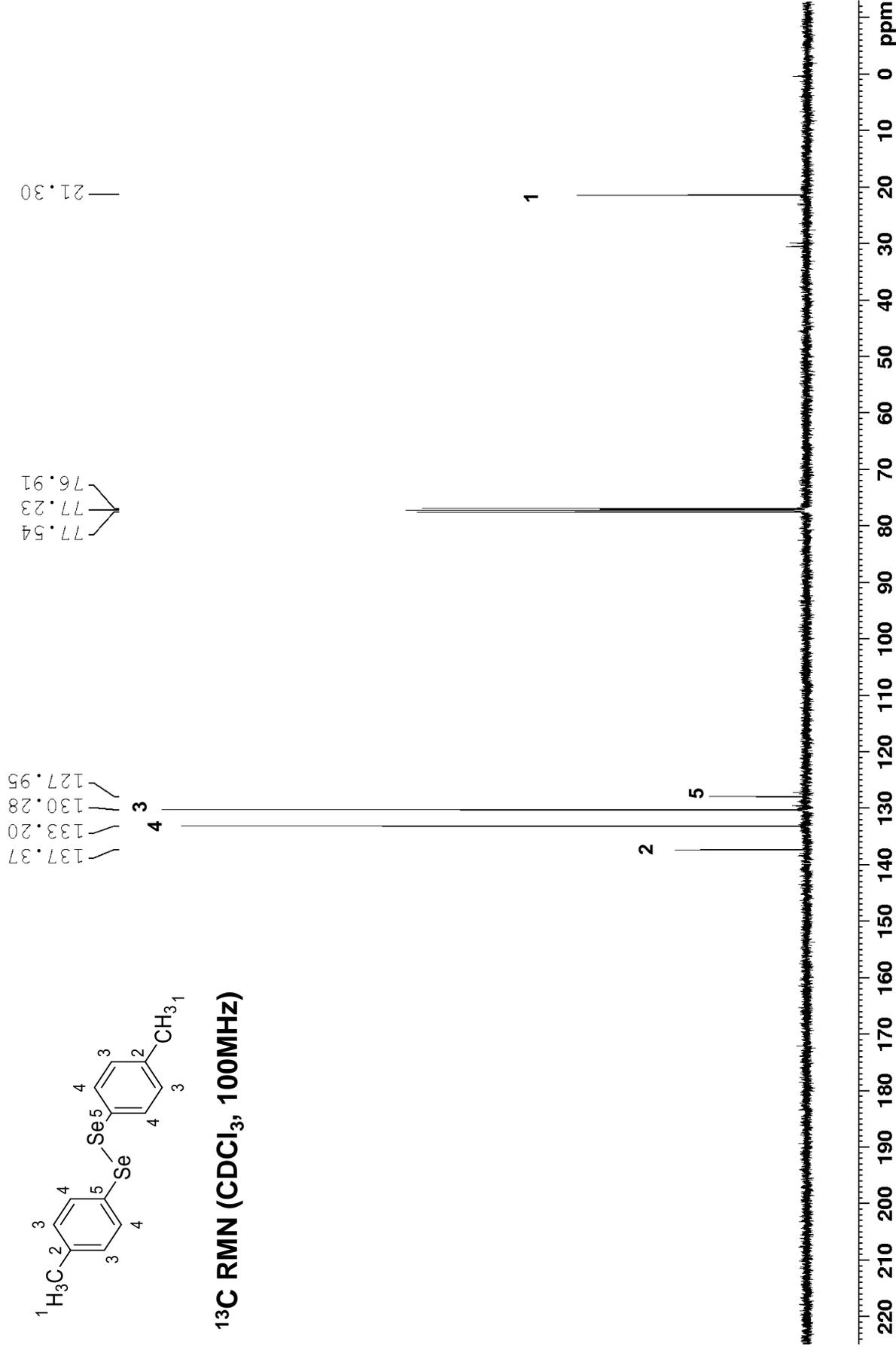
371.56

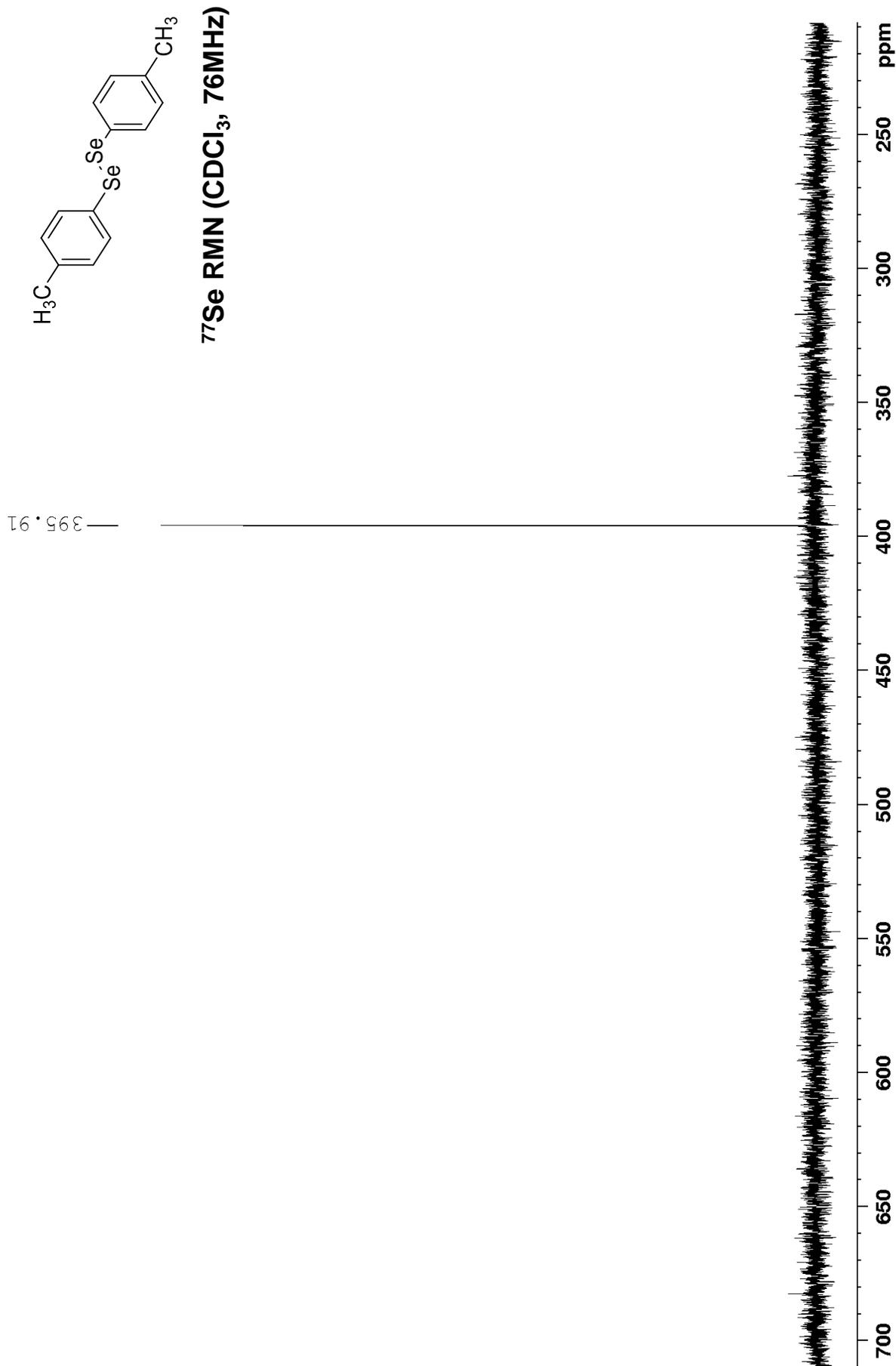


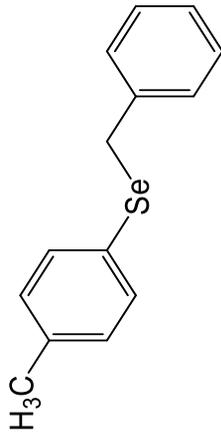




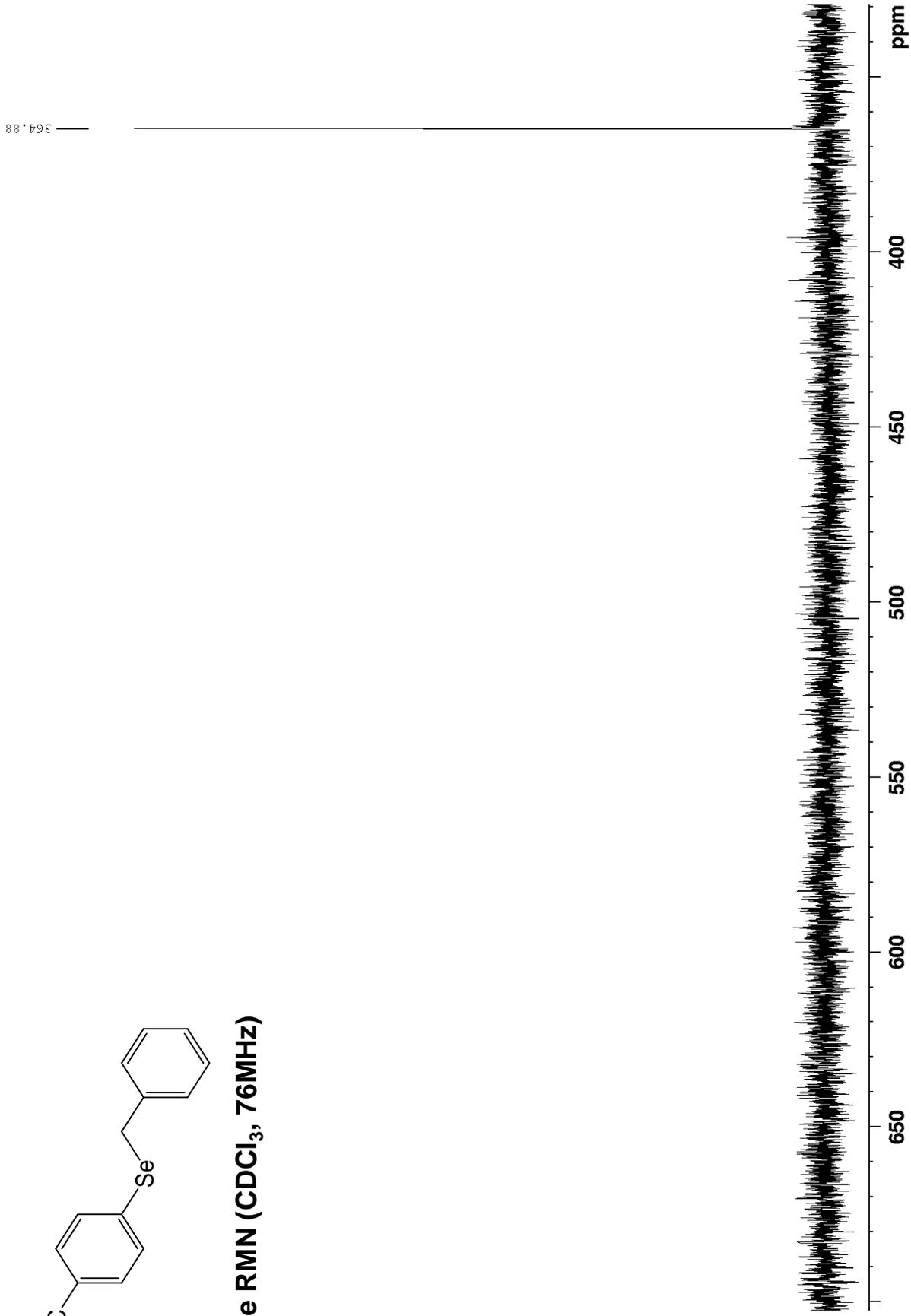
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHZ)

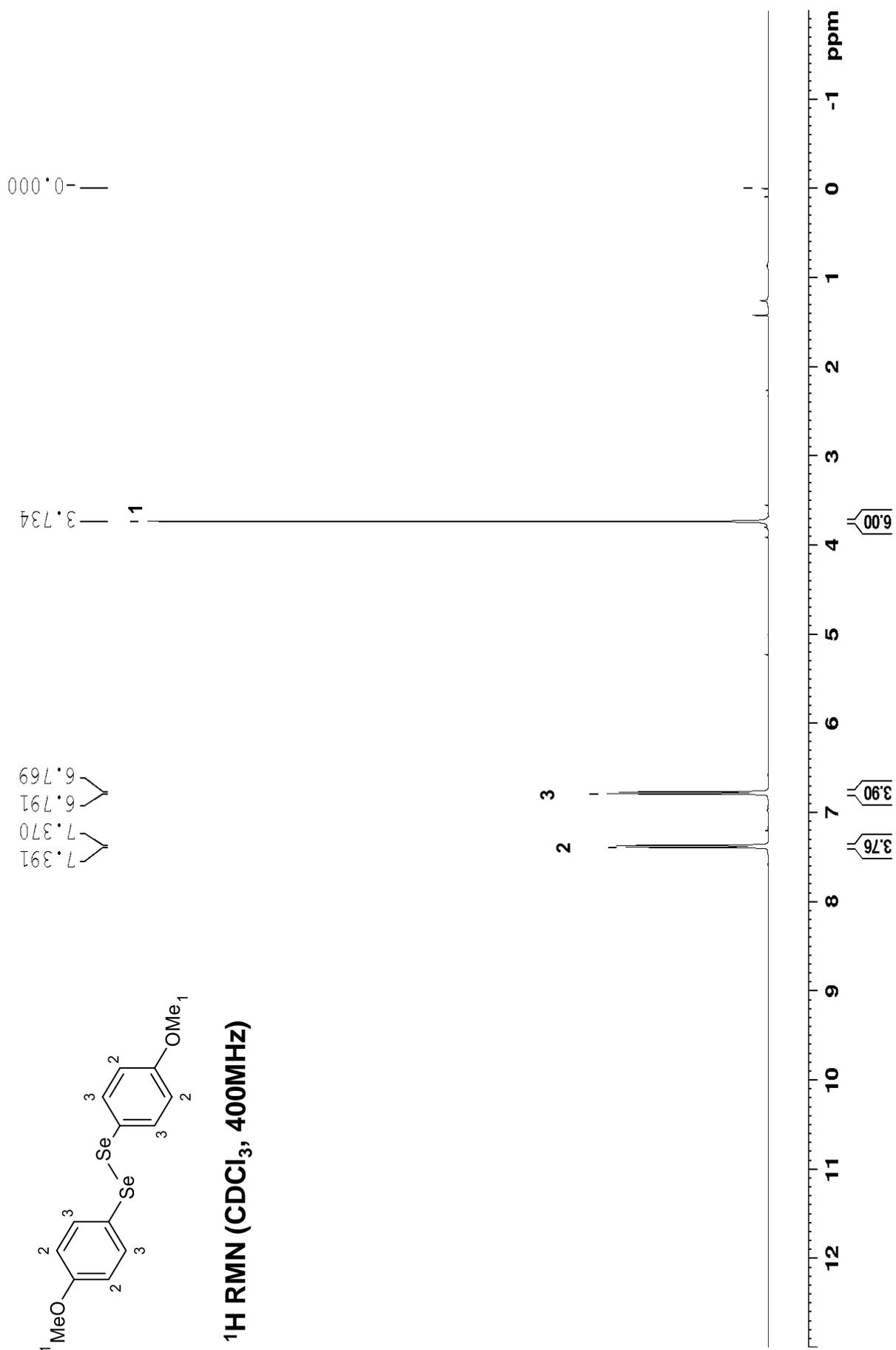


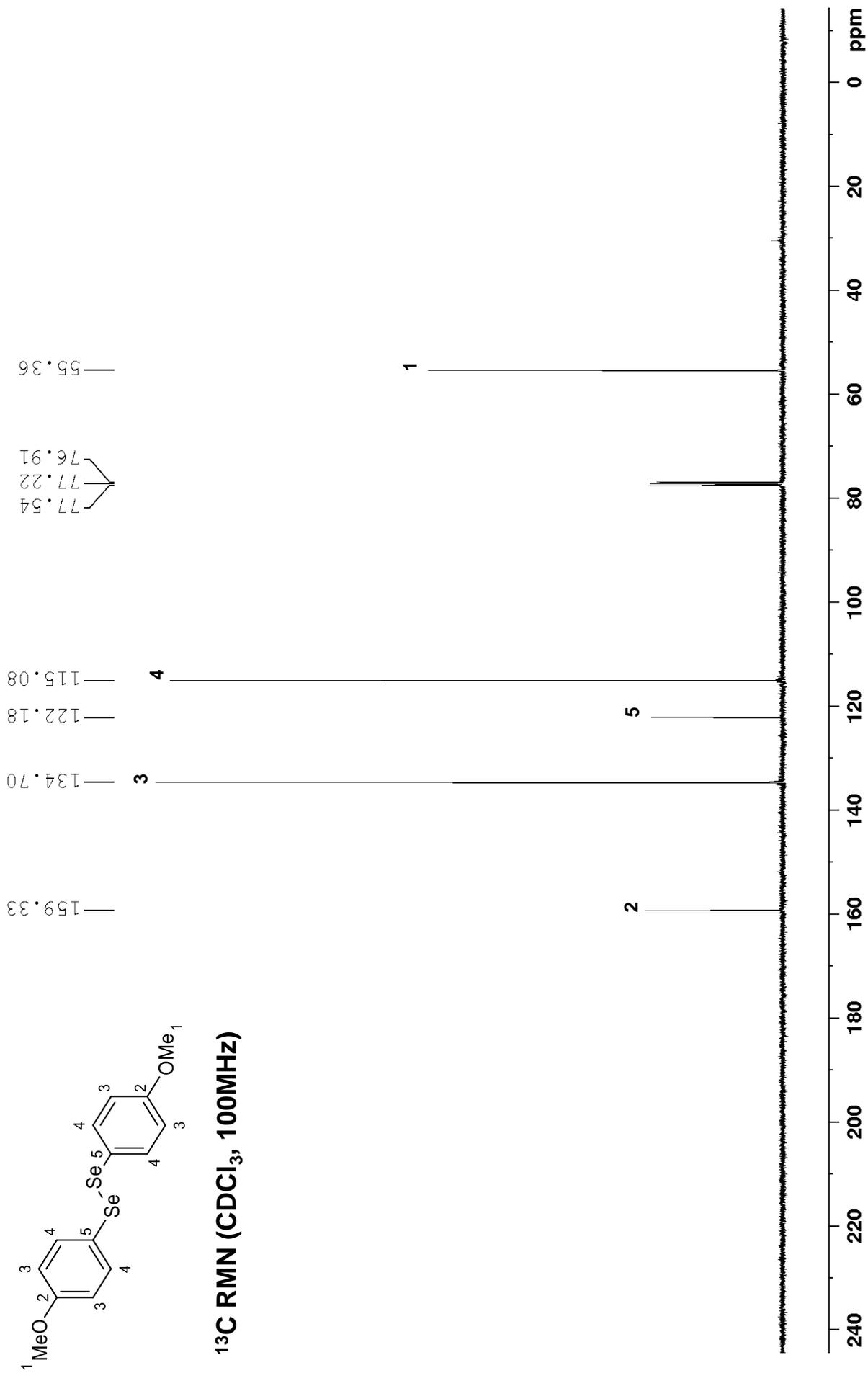


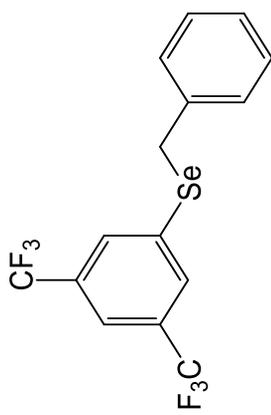


⁷⁷Se RMN (CDCl₃, 76MHz)





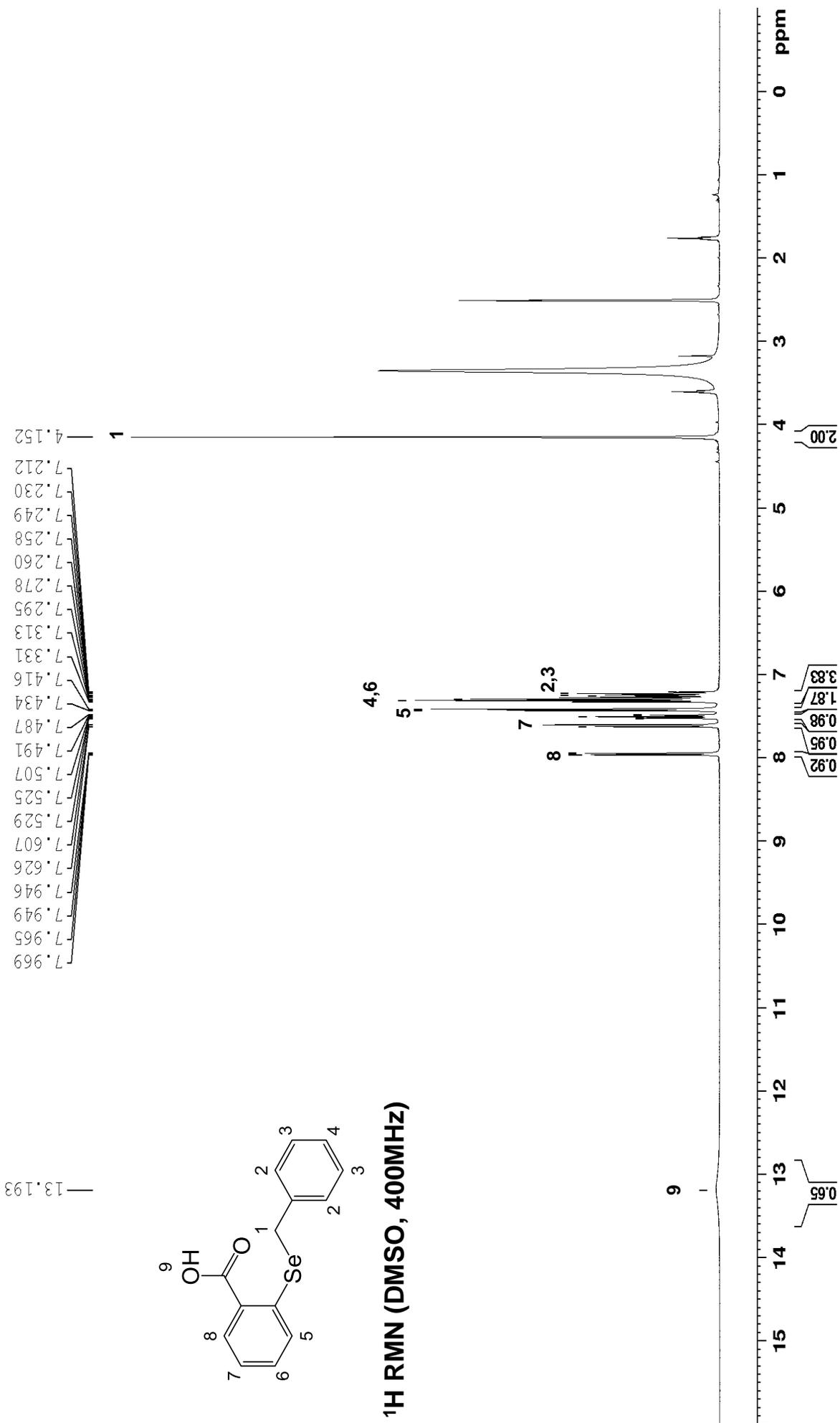


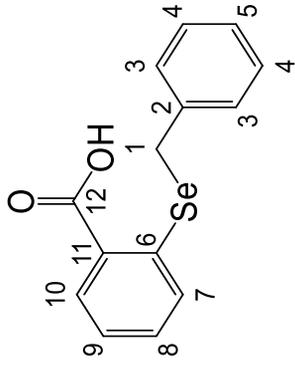


⁷⁷Se RMN (CDCl₃, 76MHz)

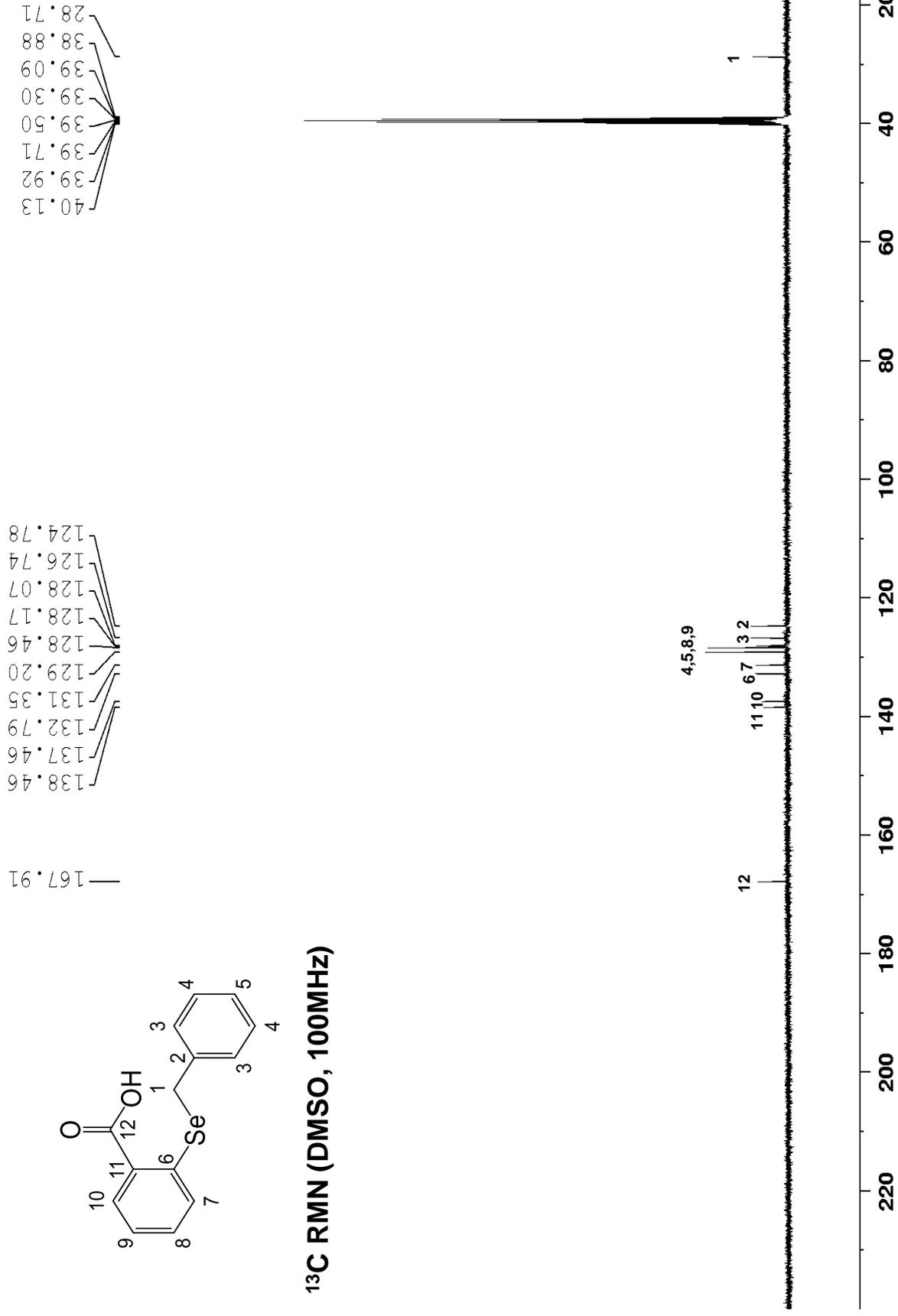
393.79

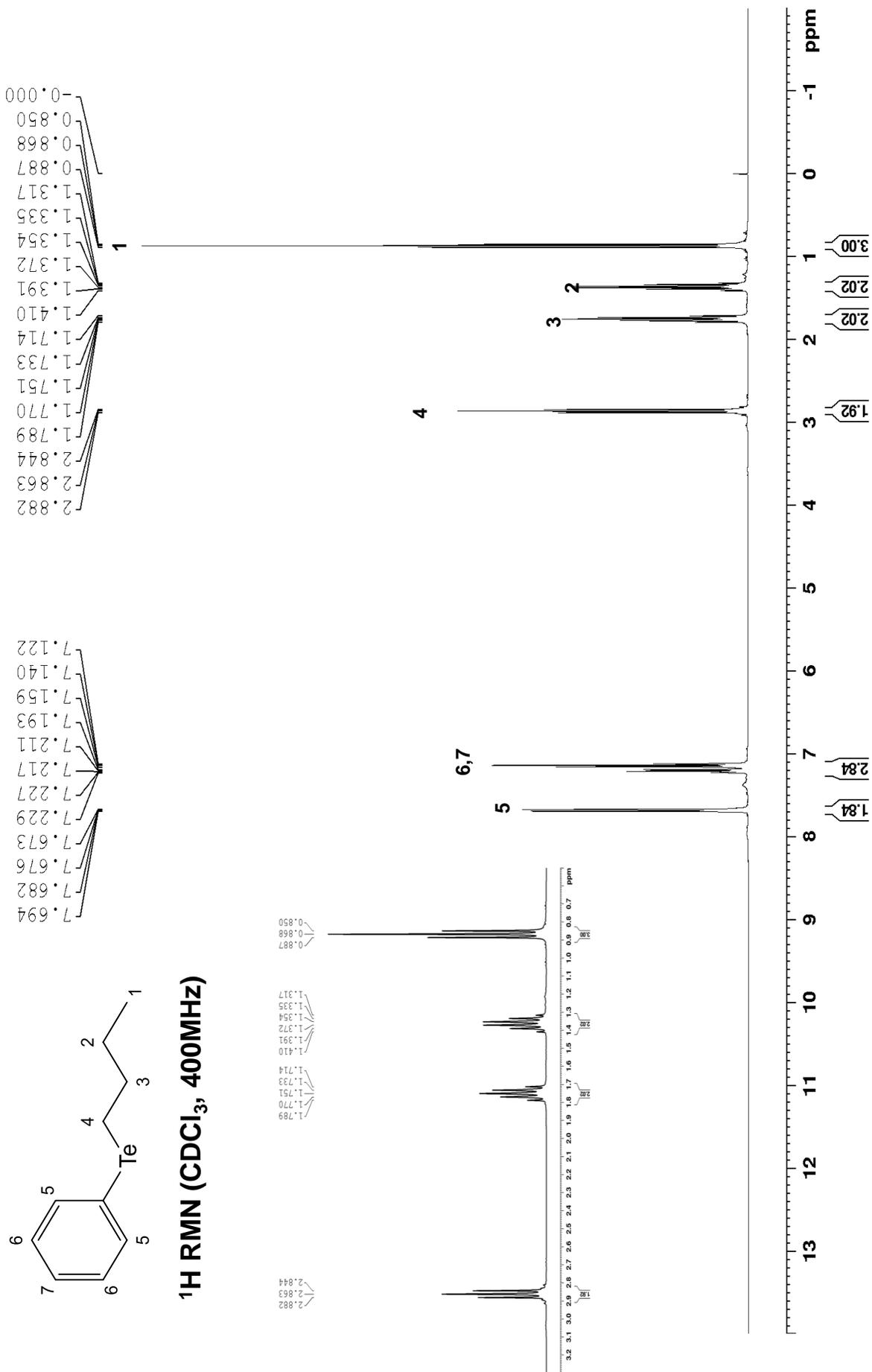
700 650 600 550 500 450 400 350 300 250 ppm

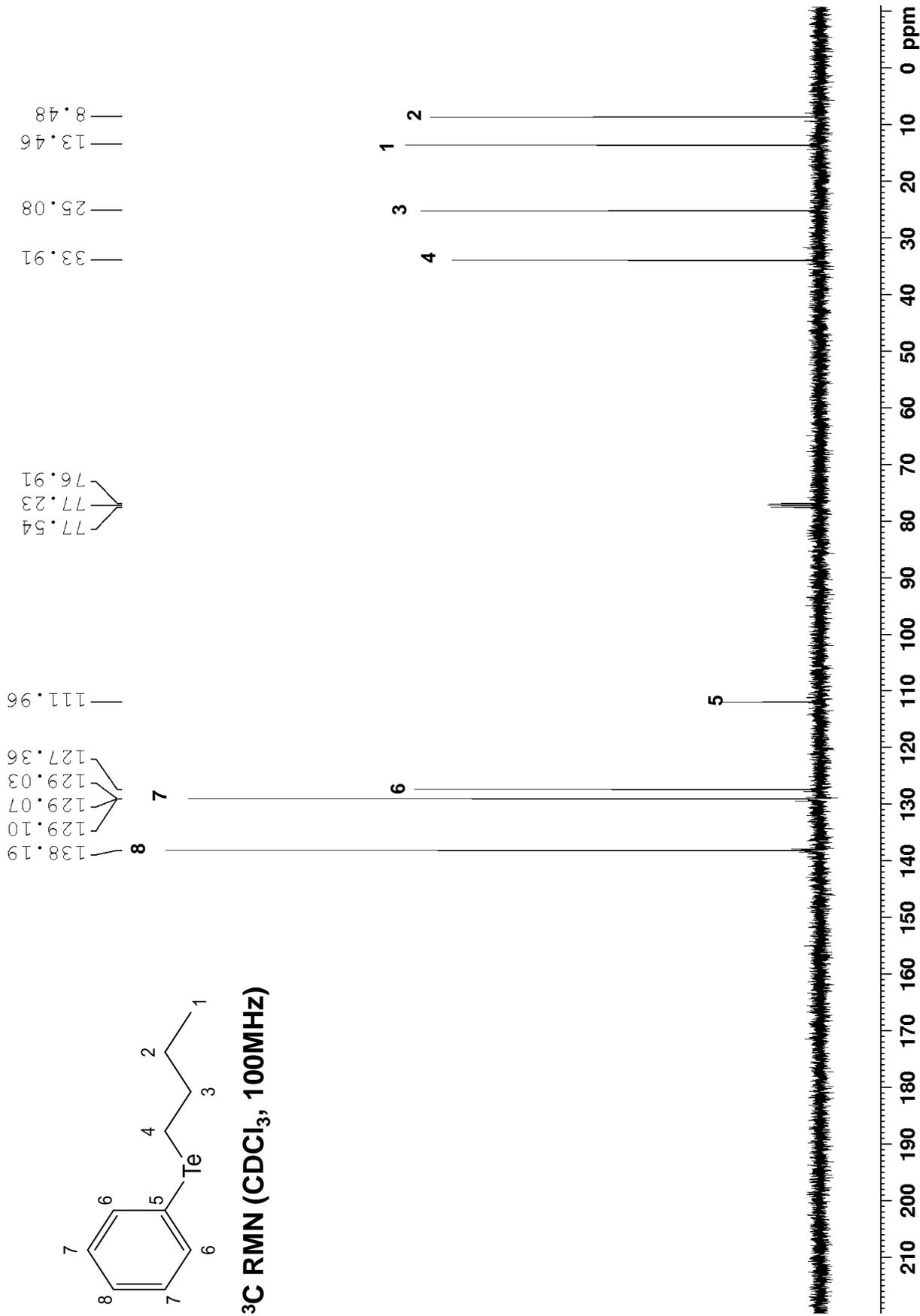


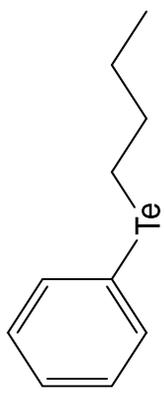


¹³C RMN (DMSO, 100MHz)



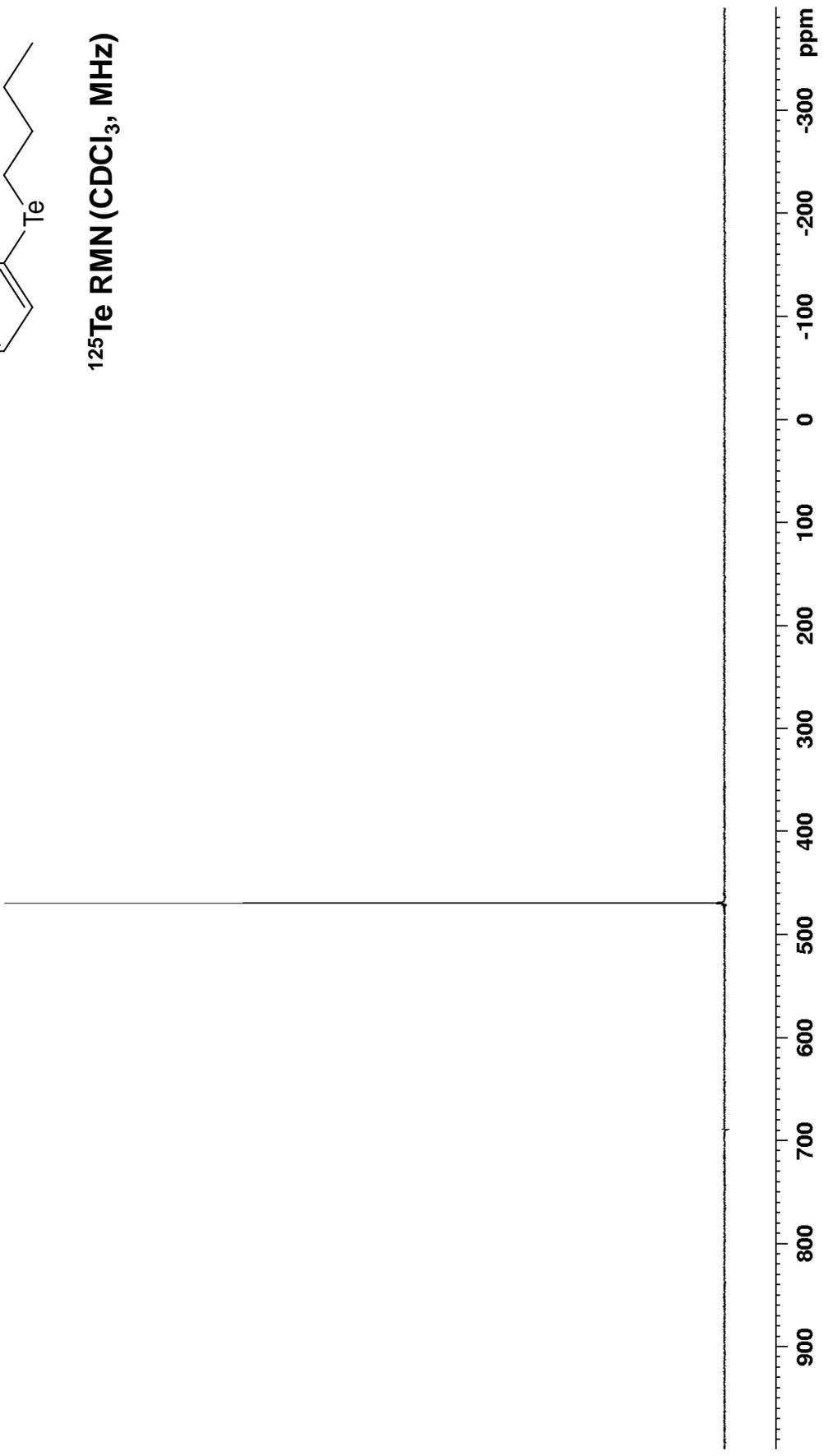


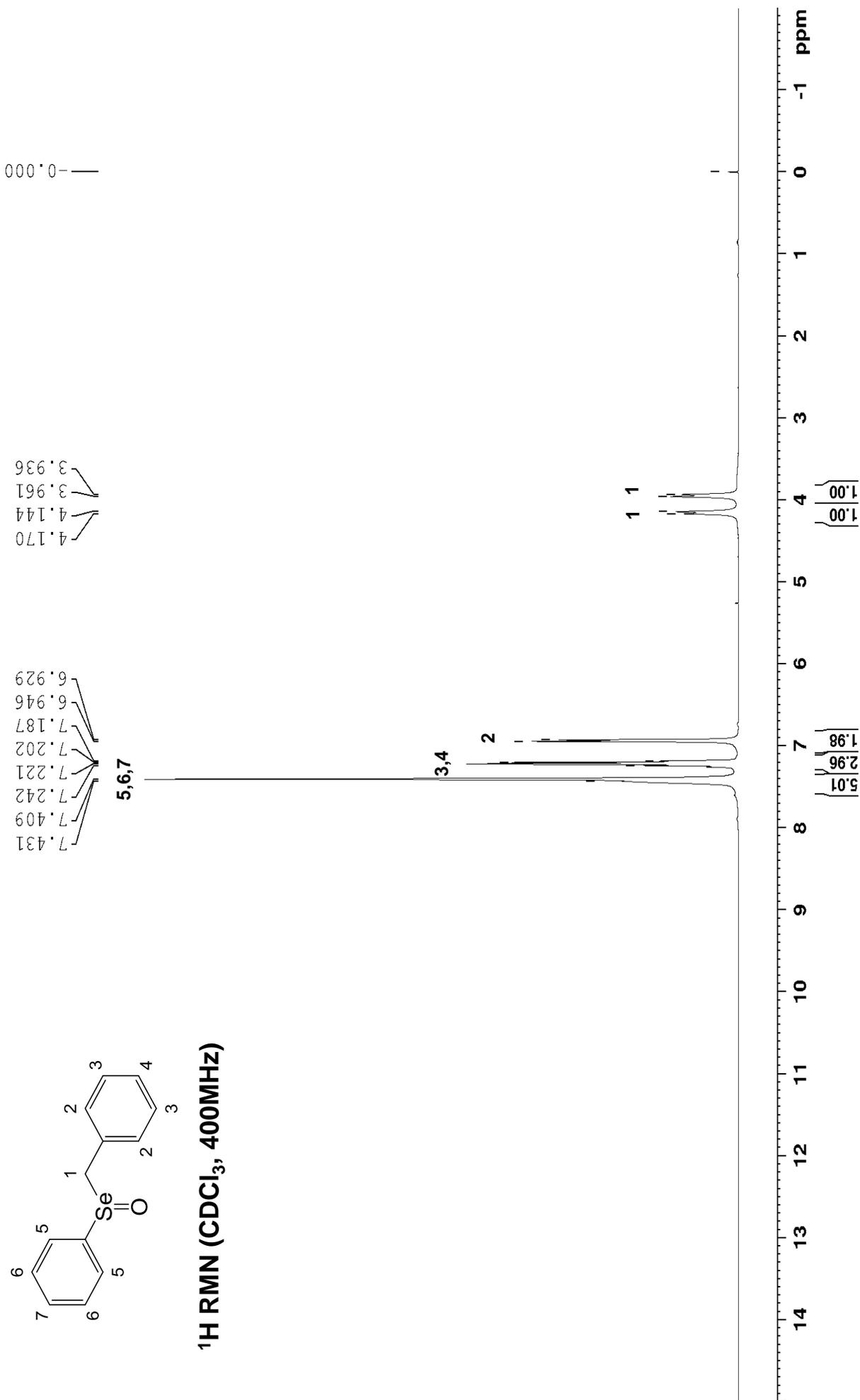


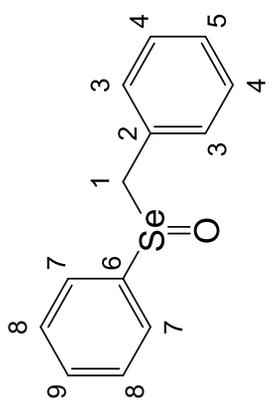


¹²⁵Te RMN (CDCl₃, MHz)

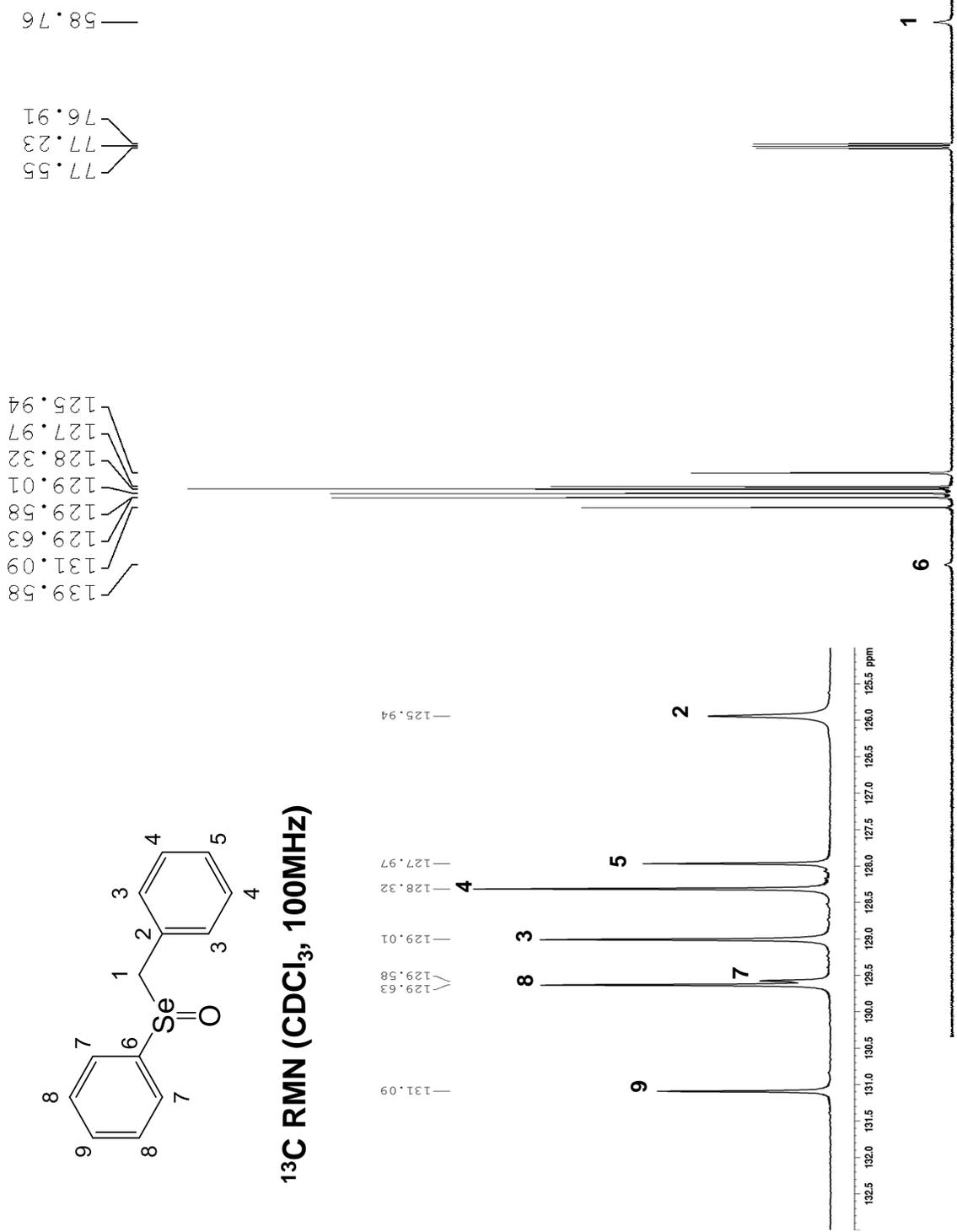
468.97

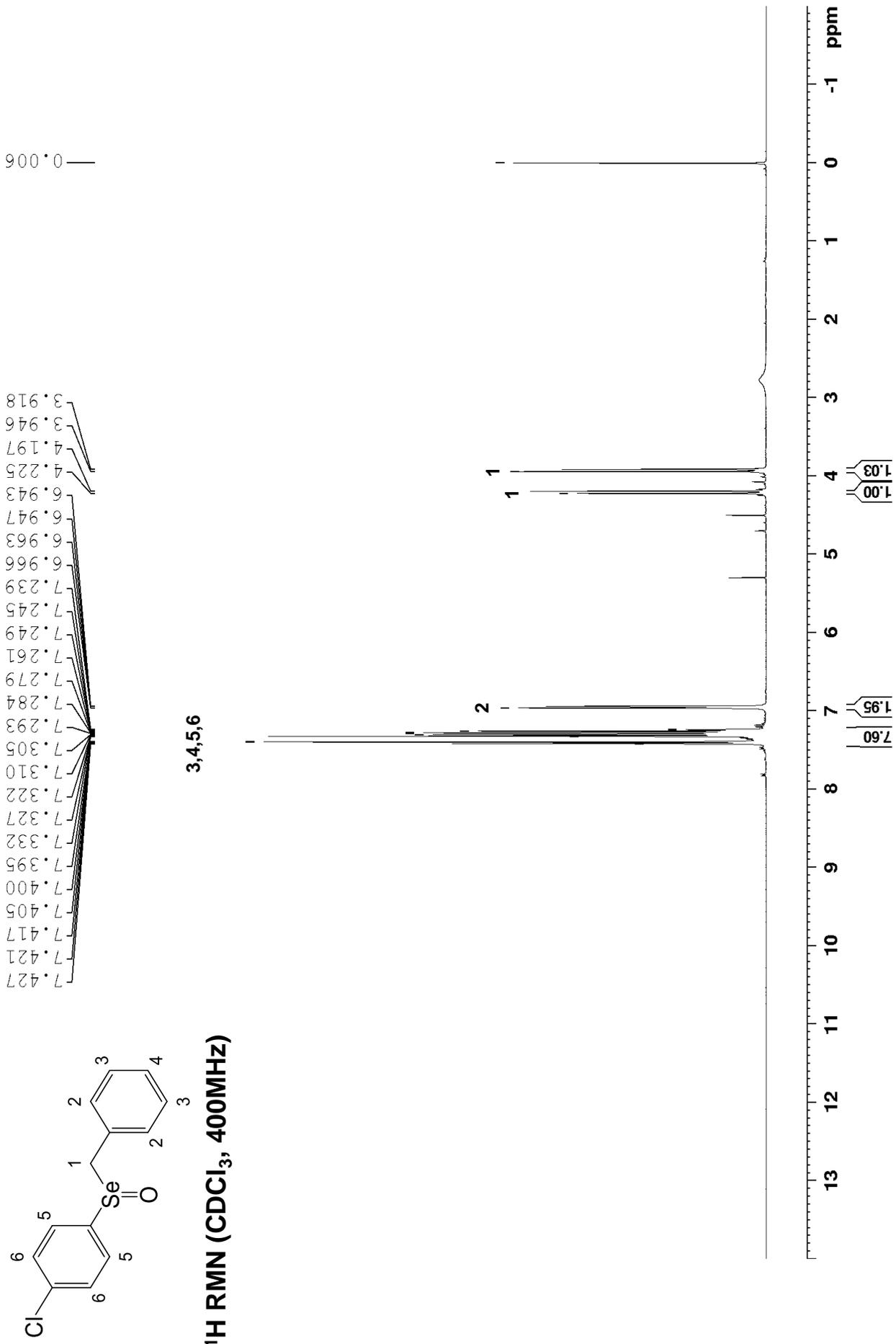


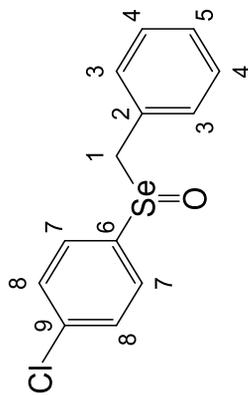




¹³C RMN (CDCl₃, 100MHz)







^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHZ)

