INSTITUTO DE QUÍMICA

Universidade de São Paulo

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

Recebido em 26/11/01

Filho

1241151
25312

Estudo Conformacional e das Interações Eletrônicas em compostos carbonílicos α -dietóxfosforil-substituídos em comparação aos compostos α -etilsulfonil análogos e aos compostos fosforilados α -tiossubstituídos.

Rubens Ruiz Filho
Tese de Doutorado

Prof. Dr. Paulo Roberto Olivato
Orientador

São Paulo
2001

***“Estudo Conformational e das Interações Eletrônicas em
Compostos Carbonílicos α -dietóxfosforil-substituídos em
Comparação aos Compostos α -etilsulfonil Análogos e aos
Compostos Fosforilados α -tióssubstituídos .”***

RUBENS RUIZ FILHO

*Tese de Doutorado submetida ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do
grau de Doutor em Ciências - Área: Química Orgânica*

Aprovado por:

Prof. Dr. PAULO ROBERTO OLIVATO
IQ - USP
(Orientador e Presidente)

Prof. Dr. YOSHIO KAWANO
IQ - USP

Profa. Dra. MARCIA LAUDELINA ARRUDA TEMPERINI
IQ - USP

Prof. Dr. ROBERTO RITTNER NETTO
IQ - UNICAMP

Prof. Dr. PAULO JOSÉ SAMENHO MORAN
IQ - UNICAMP

SÃO PAULO
04 DE ABRIL DE 2001.

*Á minha esposa Neide e ao meu filho
Leonardo, por todo amor, carinho,
compreensão e paciência.*

*Aos meus pais, Rubens e Eda, por todo
amor e dedicação ao longo destes anos.*

Ao professor Paulo Roberto Olivato pela sua amizade, orientação e apoio na realização deste trabalho ao longo destes anos de convívio.

Agradeço:

- Ao Prof. Dr. Giuseppe Distefano do Dipartimento di Chimica da Università di Ferrara, Itália, pelos cálculos teóricos realizados.
- Ao Prof. Dr. Szulim Zyngier do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, pelos testes de citotoxicidade efetuados.
- Ao Prof. Dr. Júlio Zukerman-Schpector do Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos pela determinação da estrutura por intermédio de difração de Raio-X.
- À amiga Adriana e ao amigo Alessandro pela ajuda e apoio na realização deste trabalho.
- Aos colegas do laboratório, Profa. Sandra, Marcelo, Lee, Emili, Douglas, Mirta, Kalil, Emilene e aos demais colegas do Bloco 5 pela ajuda, incentivo e amizade ao longo destes anos.
- Ao amigo Biaggio pela ajuda e apoio na realização deste trabalho.
- Ao meu sogro Américo e minha sogra Nilza pela amizade, carinho e paciência de suportar meu mau humor na hora do cansaço.
- Aos funcionários do Bloco 5 e da Central Analítica, pela vontade com que me auxiliaram.
- Aos professores do Instituto de Química da Universidade de São Paulo que direta ou indiretamente contribuíram para minha formação.
- Aos funcionários da Secretaria de Pós-Graduação pelos auxílios prestados.
- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa concedida.
- À Fundação de Amparo à Pesquisa (FAPESP) pelo auxílio concedido para a realização da presente tese.

Índice

Introdução.....	1
Capítulo 1.....	5
1.1- Isomeria Conformacional e Interações Eletrônicas de β -carbonil -sulfóxidos e -sulfonas.....	5
1.2 - Evidências Mecanísticas da obtenção de enolfosfatos e dos cetofosfonatos derivados da acetofenona- <i>p</i> -substituídas.....	26
Capítulo 2.....	56
2.1- Análise Conformacional e Interações Eletrônicas dos Compostos Carbonílicos α -Dietoxifosforil-substituídos.....	36
2.1.1 - Infravermelho.....	36
2.1.2 - Ressonância Magnética Nuclear.....	44
2.1.3 - Cálculos <i>ab initio</i> e Difração de Raio-X.....	46
2.1.4 - Ultravioleta.....	58
2.2 - Estudo dos Compostos Fosforilados.....	60
2.3 - Citotoxicidade de α -Dietoxifosforil -Sulfóxidos e -Sulfonas.....	67

2.4 - Proporção Isomérica dos Produtos da Reação entre o Fosfito de trietila e os Compostos Carbonílicos α -Bromo-substituídos	70
Capítulo 3.....	74
3.1 - Procedimentos Gerais Empregados nas Medidas Espectroscópicas.....	74
3.1.1- Medidas no Infravermelho.....	74
3.1.1a - Região correspondente à transição fundamental da vibração de estiramento da carbonila.....	74
3.1.1b - Região correspondente à frequência do 1º harmônico da vibração de estiramento da carbonila.....	75
3.1.1c - Região correspondente à vibração de estiramento do grupo fosforila.....	75
3.1. 2 - Pontos de fusão e análise elementar.....	76
3.1. 3 - Análises Cromatográficas.....	76
3.1. 4 - Medidas no Ultravioleta.....	77
3. 1.5 - Medidas de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{31}P	77
3.2 - Reagentes e Solventes Utilizados.....	78
3.3- Métodos Gerais de Preparação.....	79

3.3.1.1 - Preparação da α -bromo-acetato de etila e α -bromo tioacetato.....	79
3.3.2- Preparação dos compostos carbonílicos α -dietoxifosforil-substituídos....	79
3.3.3- Preparação dos alquil(aril)tiometilfosfonatos de dietila.....	82
3.3.4- Preparação dos alquil(aril)sulfinilmetilfosfonatos de dietila.....	82
3.3.5- Preparação de alquil(aril)sulfonilmetilfosfonatos de dietila.....	83
3.3.6- Preparação de alquil-fosfonatos de dietila.....	83
3.4 - Preparações.....	84
3.4.1- Preparação da α -bromopropanona.....	84
3.4.2 Preparação da α -bromoacetato de etila.....	84
3.4.3- Preparação da α -bromotioacetato de etila.....	85
3.4.4- Preparação da α -bromo-N,N-dietilacetamida.....	85
3.4.5- Preparação da α -dietoxifosforilpropanona.....	86
3.4.6- Preparação da α -dietoxifosforilacetofenona.....	87
3.4.7 - Preparação do α -dietoxifosforilacetato de etila	88
3.4.8 - Preparação da α -dietoxifosforiltioacetato de etila.....	89

3.4. 9 - Preparação do α - dietoxifosforil-N,N-dietilacetamida	89
3.4.10 - Preparação do etilfosfonato de dietila.....	90
3.4.11 - Preparação do metilfosfonato de dietila.....	91
3.4.12 - Preparação da metiltiometilfosfonato de dietila.....	92
3.4.13 - Preparação da metilsulfinilmetilfosfonato de dietila.....	93
3.4.14 - Preparação da metilsulfonilmetilfosfonato de dietila	94
3.4.15 - Preparação da feniltiometilfosfonato de dietila.....	95
3.4.16 - Preparação da fenilsulfinilmetilfosfonato de dietila.....	96
3.4.17 - Preparação da fenilsulfonilmetilfosfonato de dietila.....	97
Referências Bibliográficas.....	98
Sumário.....	102
Summary.....	106
Curriculum Vitae.....	110

INTRODUÇÃO

Estudos anteriores de alguns β -carbonil -sulfetos e -sulfonas $\text{XC(O)CH}_2\text{SO}_n\text{R}^{1-12}$ ($\text{X}=\text{Me}, \phi, \text{NR}_2, \text{OR}$ and SR ; $\text{R}=\text{Me}, \phi$; $n=0$ e 2), através de técnicas espectroscópicas (Infravermelho, Ultravioleta, RMN de ^{13}C e UPS), difração de raio-X e cálculos teóricos, indicaram que estes compostos em fase gasosa, em solução e no estado sólido (para as β -carbonil-sulfonas) preferem a conformação *gauche*.

Para os β -carbonil-sulfóxidos correspondentes $\text{XC(O)CH}_2\text{SOR}^{1,4,8,12-14}$ o rotâmero *gauche* também é o mais estável, mas o rotâmero *cis* torna-se a conformação preferencial para as α -alquilsulfinilacetofenonas $\phi\text{C(O)CH}_2\text{-SOR}^{13,15}$ ($\text{X}=\phi$ e $\text{R}=\text{alquil}$), exceto no caso de $\text{R}=\text{tBu}$, na qual a conformação *gauche* é a mais estável.

A estabilidade peculiar do rotâmero *cis* das α -sulfinilacetofenonas tem sido atribuída ao aumento da densidade eletrônica do oxigênio carbonílico no grupo fenacila (devido à conjugação $\pi_{\text{Ph}}-\pi_{\text{CO}}$), a qual origina interações eletrostáticas e de transferência de carga entre o oxigênio carbonílico e o enxofre do grupo sulfinila.

De um modo geral, a grande estabilidade do rotâmero *gauche* dos β -carbonil -sulfetos, -sulfóxidos e -sulfonas tem sido atribuída às interações¹ orbitales $\pi^*_{\text{CO}}/\sigma_{\text{C-S}}$ e $\pi_{\text{CO}}/\sigma^*_{\text{C-S}}$. Entretanto, no caso das β -carbonil-sulfonas^{9,10} uma estabilização adicional do rotâmero *gauche* ocorre devido às interações cruzadas eletrostática e transferência de carga entre átomos de carga oposta i.e. $\text{O}_{(\text{SO}_2)} \rightarrow \text{C}_{(\text{CO})}$ e $\text{O}_{(\text{CO})} \rightarrow \text{S}_{(\text{SO}_2)}$.

Pelo fato de:

- a) os níveis de energia dos orbitais σ_{C-S} e σ^*_{C-S} serem bastante próximos dos orbitais σ_{C-P} e σ^*_{C-P} , ou seja, a energia de ionização do orbital σ_{C-S} para o dimetilsulfeto é 12,7 eV⁷ enquanto que a do orbital σ_{C-P} da trimetilfosfina é 11,3 eV¹⁶ e a afinidade eletrônica dos orbitais σ^*_{C-S} e σ^*_{C-P} para as referidas moléculas são 3,25 eV⁷ e 3,10 eV^{17,18} respectivamente;
- b) a energia de ionização do par de elétrons isolado do oxigênio para a dimetilsulfona Me_2SO_2 (10,65 eV)¹⁹⁻²¹ ser muito próxima da energia de ionização do par de elétrons isolado do oxigênio para o dimetilfosfonato de metila $(MeO)_2P(O)Me$ (10,71 eV)²²;
- c) o Efeito de Campo Indutivo para os grupos ctilsulfonil $EtSO_2-$ e dietoxifosforil $(EtO)_2P(O)-$ serem praticamente os mesmos ($F \approx 0,55$)²³.

Portanto, achou-se de interesse na presente tese, estudar os compostos carbonílicos α -dietoxifosforil-substituídos $(EtO)_2P(O)CH_2C(O)X$ ($X=Me$ 1, ϕ 2, OEt 3, NEt_2 4 e SEt 5) através de técnicas espectroscópicas (Infravermelho, Ultravioleta, RMN de 1H , ^{13}C e ^{31}P), difração de raio-X e cálculos *ab initio* e compará-los com os dados obtidos previamente no estudo dos compostos carbonílicos α -ctilsulfonil análogos pelas razões descritas nos itens b) e c) acima.

Analogamente ao estudo da isomeria conformacional dos compostos carbonílicos α -dietoxifosforil-substituídos, achou-se de interesse estudar na presente tese, a isomeria conformacional dos compostos fosforilados α -tiossubstituídos $(RO)_2P(O)CH_2SO_nR'$ ($n=1$ e 2 ; $R=Me$ e Et ; $R'=Me$ e Ph) através das espectroscopias IV e RMN de ^{31}P e cálculos *ab initio*.

Devido a um estudo, em andamento na época de elaboração desta tese, sobre a atividade citotóxica dos β -ceto-sulfóxidos e β -ceto-sulfonas e devido à semelhança conformacional entre estes compostos e os compostos fosforilados α -tiossubstituídos, achou-se de interesse realizar testes da atividade citotóxica das α -metil(fenil)sulfinilmetil- e α -metil(fenil)-sulfonilmetil- fosfonatos de dietila em relação às células de linhagens leucêmicas humanas K562 (eritroleucemia), tumores de Erlich e células de linhagens e U937 (leucemia linfóide).

Na última parte da discussão do presente trabalho, analisou-se como o efeito do grupo X (X=Me, Ph, OEt, SEt, NEt₂) ligado à carbonila nos compostos carbonílicos α -dietoxifosforil-substituídos facilita ou dificulta a obtenção dos enolfosfatos (reação de Perkow) em relação aos dos cetofosfonatos correspondentes (reação de Michael-Arbuzov) a partir da reação dos compostos carbonílicos α -bromossustituídos com fosfito de trietila.

Esta tese dividiu-se em três capítulos:

1. Revisão bibliográfica
2. Apresentação e discussão dos resultados
3. Parte Experimental

1. O primeiro capítulo apresenta uma revisão bibliográfica dos estudos anteriores da isomeria conformacional e interações eletrônicas de compostos carbonílicos α -tiossubstituídos, α -sulfinil-substituídos e α -sulfonil-substituídos. Deve-se mencionar que especial ênfase será dada às β -carbonil sulfonas pelas razões acima descritas. Apesar do presente

estudo tratar de β -carbonil fosfonatos, o histórico da presente tese não constará dos mesmos decorrente do fato da inexistência na literatura de trabalhos desta natureza. No entanto, na parte final deste primeiro capítulo será apresentado, de uma forma resumida, o estudo mecanístico da obtenção de β -carbonil fosfonatos 1-5. Estes compostos foram obtidos em proporções variáveis em relação aos enolfosfatos correspondentes.

2. No segundo capítulo são analisados e discutidos nossos resultados obtidos experimentalmente.
3. O terceiro e último capítulo relata a parte experimental realizada neste trabalho. A parte experimental apresenta os instrumentos utilizados, procedimentos gerais das medidas espectroscópicas e a apresentação das sínteses.

CAPÍTULO 1

Revisão Bibliográfica

1.1 ISOMERIA CONFORMACIONAL E INTERAÇÕES ELETRÔNICAS DE β -CARBONIL –SULFÓXIDOS E –SULFONAS.

Os resumos dos trabalhos apresentados no presente capítulo tratam da isomeria conformacional e das interações eletrônicas que ocorrem em alguns β -carbonil –sulfóxidos e –sulfonas.

Em 1991, Olivato e Mondino²⁴, com o objetivo de esclarecer a natureza das interações entre enxofre e a carbonila no estado fundamental dos conformêros *gauche*, anteriormente observadas em estudos de ω -(etiltio)-acetofenonas³ e suas formas mono- e di-oxigenadas²⁵, efetuaram o estudo das α -(etiltio)-acetonas e suas formas mono- e di-oxigenadas (*Estrutura I*), através das espectroscopias IV. UV e RMN ¹³C.

$$n=0,1 \text{ e } 2$$

(I)

Os dados de IV, obtidos para a frequência de estiramento da carbonila em conjunto com os cálculos de Mecânica Molecular, indicaram a ocorrência de quatro, seis e quatro conformeros para os ceto-sulfetos, ceto-sulfóxidos e ceto-sulfonas, respectivamente. O conformero mais estável em todos os casos foi o *gauche* com uma população calculada de aproximadamente 70%.

Os autores determinaram o $\Delta\nu_g$, deslocamento de frequência da carbonila, do conformero mais estável *gauche* das butanonas β -tiossubstituídas, em relação à cetona de referência e obtiveram valores todos positivos e progressivamente crescentes à medida que aumentou o grau de oxidação do enxofre. No entanto, para as propanonas α -tiossubstituídas, os deslocamentos de frequência do conformero mais estável *gauche*, variavam de valores negativos para aproximadamente zero, indo-se de ceto-sulfeto para ceto-sulfona. Este comportamento já tinha sido observado nas acetonas α -hetero-substituídas²⁶ e foi atribuído, pelos autores, à ocorrência de uma interação hiperconjugativa entre os orbitais π^*_{CO} e σ_{C-X} que age em oposição ao efeito indutivo do substituinte em α , originando um abaixamento da frequência da carbonila em comparação ao composto de referência.

Assim como já tinha sido observado para as acetonas α -hetero-substituídas²⁶, os valores dos deslocamentos de frequência $\Delta\nu_g$, induzidos pelo efeito hiperconjugativo $\Delta\nu_H$ das acetonas α -tiossubstituídas eram bastante negativos e seguiam a ordem $SOEt > SEt > SO_2Et$. Comparando-se com os dados de $\Delta\nu_H$ obtidos para a iodo-acetona, foi constatado que os valores médios $\Delta\nu_H$ para os substituintes sulfurados eram muito próximos. Por outro lado, os valores médios do Efeito de Não-Aditividade ($\Delta\delta$), isto é, a diferença entre os deslocamentos químicos experimental e calculado do carbono α -metilênico das propanonas sulfuradas, eram praticamente a metade do valor da iodo-acetona. A partir destas considerações, os autores concluíram que o parâmetro hiperconjugativo ($\Delta\nu_H$) dependia da contribuição simultânea das interações $\pi^*_{CO} / \sigma_{C-SO_n}$ e $\pi_{CO} / \sigma^*_{C-SO_n}$, enquanto que o Efeito de Não-Aditividade, de acordo com Nesmeyanov¹, está

relacionado com o aumento da ordem de ligação entre o carbono α e o carbono carbonílico. Deste modo, se a interação de transferência de carga ocorrer através do espaço, o Efeito de Não-Aditividade será sensível a esta interação.

Os autores ilustraram esta proposição com o auxílio da Teoria da Perturbação de Orbitais Moleculares. Como é sabido, δE é uma medida da interação entre os orbitais e é dado pela equação:

$$\delta E = \frac{(H_{\sigma\pi})^2}{\Delta E}$$

onde $H_{\sigma\pi}$ é uma medida do grau de interação entre os orbitais σ e π (que é o elemento matricial de interação) e ΔE corresponde à diferença de energia entre eles. Assumindo que $H_{\sigma\pi}$ é constante e igual a um para ambas as interações $\pi_{CO}^* / \sigma_{C-SO_n}$ e $\pi_{CO} / \sigma_{C-SO_n}^*$ os autores calcularam os valores de δE para toda a série das propanonas α -substituídas, conhecendo os valores de energia dos orbitais não perturbados.

O resultado desta análise (Figura 1) mostrou que a interação hiperconjugativa $\pi_{CO}^* / \sigma_{C-SO_n}$, bastante importante para os sulfetos, torna-se menos importante para os sulfóxidos, e menos ainda para a sulfona.

Na interação de transferência de carga $\pi_{CO} / \sigma_{C-SO_n}^*$ o comportamento observado foi bastante diferente, pois esta interação foi favorecida nos sulfóxidos, sendo porém, de menor importância para os sulfetos e sulfonas.

Figura 1: Diagrama quantitativo de energia mostrando através da Teoria de Perturbação de Orbitais Moleculares, as contribuições das interações $\pi_{CO}^*/\sigma_{C-SO_2n}$ e $\pi_{CO}/\sigma_{C-SO_2n}^*$ nas propanonas α -tiossubstituídas, admitindo que $\delta E = 1/\Delta E$

O resultado da soma de ambas interações segue a mesma ordem que a observada para o parâmetro hiperconjugativo Δv_H e, conseqüentemente, estes resultados corroboram plenamente a proposição de que o parâmetro Δv_H depende da contribuição simultânea das interações $\pi_{CO}^*/\sigma_{C-SO_2n}$ e $\pi_{CO}/\sigma_{C-SO_2n}^*$.

Em 1991, Distefano et. al.⁹ estudaram as interações eletrônicas entre a carbonila e o grupo alquilsulfonil em compostos carbonílicos α -alquilsulfonil-substituídos (II), através da espectroscopia fotoeletrônica e difração de Raio-X, auxiliados pelos cálculos de Mecânica Molecular e semiempírico MINDO/3.

(II)

Os autores, analisaram a estrutura de 2-(etilsulfonyl)-cetonas por difração de Raio-X (*Figura 2*), mais especificamente o derivado α -(etilsulfonyl)-*p*-metoxi-acetofenona e por cálculo semi-empírico MINDO/3 os compostos $\text{HC(O)CH}_2\text{SO}_2\text{H}$ e $\text{RC(O)CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ (sendo $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_3$, C_6H_6 e $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$).

Os dois métodos estavam de acordo com os cálculos prévios de Mecânica Molecular. Assim sendo, todos os cálculos indicavam que nestes compostos a ligação $\text{C}_{(8)}\text{-S}$ era *gauche* em relação ao grupo carbonila $\text{C}_{(7)}\text{-O}_{(1)}$ e que a ligação $\text{C}_{(7)}\text{-O}_{(1)}$ e $\text{S-C}_{(9)}$ eram praticamente eclipsadas, que o átomo de S estava positivamente carregado e que a distância entre o $\text{C}_{(7)}$ e os átomos de $\text{O}_{(1)}$ e $\text{O}_{(2)}$ negativamente carregados, era menor que a soma dos raios de van der Waals, respectivamente.

Figura 2: Visão ORTEP da estrutura molecular do composto α -(etilsulfonyl)-*p*-metoxi-acetofenona $\text{CH}_3\text{O}-\phi-\text{C(O)}-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$.

Segundo os autores, esta conformação permitiu a ocorrência de duas interações entre os grupos CO e SO₂. Estas interações foram denominadas de hiperconjugativa e de transferência de carga.

A mistura de orbitais foi demonstrada pelos valores de energia dos orbitais e foi reforçada por mudança nos valores da Energia de ionização relativos aos orbitais principais dos grupos que interagiram.

Em resumo, os autores observaram que os grupos RC(O) e SO₂Et estabilizam os orbitais moleculares e que a interação hiperconjugativa e a de Transferência de Carga, atuam em direção oposta mas neutralizam os efeitos indutivos.

Em 1993, Olivato et. al.⁸ estudaram os compostos carbonílicos α -etiltio-, etilsulfinil- e etilsulfonyl- derivados de acetona, N,N-dietilacetamida, acetato de etila, tioacetato de etila e acetofenona EtSO_n-CH₂-C(O)-X (III) (onde X= Me(1), NEt₂ (2), OEt (3), SEt (4), ϕ (5)) através das espectroscopias do IV e RMN de ¹³C. Os dados de deslocamento de frequência de estiramento da carbonila no infravermelho nas acetonas, N,N-dietilacetamida e acetato de etila α -etiltiossubstituídos e suas formas mono- e di- oxigenadas do confôrmero mais estável *gauche* (ca. de 80%), apresentam um comportamento bastante similar, isto é, uma diminuição do valor absoluto do $\Delta\nu_{CO}$ com o aumento do grau de oxidação do enxofre.

Já no caso dos tioacetatos de etila correspondentes, observam-se valores de $\Delta\nu_{CO}$ praticamente constante em toda a série (n=0,1 e 2) e que possui valores absolutos maiores em comparação com os valores obtidos para as outras séries de compostos estudados.

Enquanto que nas acetonas, acetamidas, ésteres e acetofenonas estudados os valores de $\Delta\nu_{CO}$ indicam a contribuição conjunta das interações eletrônicas hiperconjugativa $\pi^*_{CO}/\sigma_{C-SO_n}$ (IV) e de transferência de carga $\pi_{CO}/\sigma^*_{C-SO_n}$ (V), no

caso dos tioésteres e acetofenonas deverá estar ocorrendo a participação em maior extensão da interação hiperconjugativa.

Os deslocamentos de frequência $\Delta\nu_{\text{SO}}$ e $\Delta\nu_{\text{SO}_2}$ dos compostos carbonílicos $\text{H}_2\text{C}(\text{SO}_n\text{Et})\text{C}(\text{O})\text{X}$ (III) indicam a existência de uma correlação linear entre $\Delta\nu_{\text{SO}}$ e $\Delta\nu_{\text{SO}_2}$ ($r = 0,93$; $\text{sd} = 2,3\text{cm}^{-1}$). Esses dados mostram que o menor deslocamento de frequência $\Delta\nu_{\text{SO}_n}$ ($n=1$ e 2) ocorre nas N,N-dietilacetamidas ($\text{X}=\text{NEt}_2$) e os maiores deslocamentos nos compostos quando o substituinte é SEt, Me, enquanto que os compostos com os substituintes ϕ e OMe apresentam uma posição intermediária. Estes dados estão de acordo com os resultados $\Delta\nu_{\text{CO}}$ para o caso de tioéster indicando que nos mesmos a interação hiperconjugativa deve ser predominante, pois a mesma desenvolve uma carga positiva no átomo de enxofre que faz com que haja uma aumento da contribuição menos polar do grupo $\text{S}=\text{O}$, aumentando conseqüentemente a sua constante de força tanto para a sulfona quanto para o sulfóxido.

Já no caso da acetamida, deve estar ocorrendo uma maior contribuição da interação por transferência de carga fazendo com que ocorra uma maior contribuição da forma mais polar do grupo $\text{S}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus}$ e diminuindo portanto ν_{SO_n} ou $\Delta\nu_{\text{SO}_n}$.

Os substituintes $X=\text{Me}$, ϕ e OMe apresentam um comportamento intermediário, sugerindo que as duas interações $\pi^*_{\text{CO}}/\sigma_{\text{C-SO}_n}$ e $\pi_{\text{CO}}/\sigma^*_{\text{C-SO}_n}$ devem ocorrer aproximadamente na mesma extensão.

Este comportamento vai de encontro com o fato do tioéster apresentar maior afinidade eletrônica de orbital π^*_{CO} , enquanto que a acetamida possui a menor afinidade eletrônica (Figura 3). Devido à ressonância $\pi^*_{\text{CO}}/2p_{\text{N}}$ do grupo carboxamido, resulta uma maior densidade de carga do orbital $2p_{\text{CO}}$ facilitando desta forma as interações $\pi_{\text{CO}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-S}}$. É digno de nota que ambas as interações diminuem a ordem de ligação da carbonila e portanto diminuem a frequência de ν_{CO} .

Figura 3- Diagrama energético mostrando as afinidades eletrônicas dos orbitais π^*_{CO} dos compostos carbonílicos $\text{CH}_3\text{-C(O)X}$ para $X=\text{NEt}_2$, Et, SEt e OEt obtidos através da espectroscopia de transmissão de elétrons (ETS) feita pelo grupo do Prof. Giuseppe Distefano da Universidade de Ferrara na Itália.

Os deslocamentos químicos experimentais do carbono α -metilênico dos compostos carbonílicos α -tiossubstituídos são blindados em relação aos valores calculados (Efeito de Não-Aditividade). Estes valores são em média c.a. de 7,5 ppm para os tioésteres (4) e acetonas (1) α -tiossubstituídos e em média ca. de 6,0ppm para as amidas (2) e ésteres (3) α -tiossubstituídos.

Genericamente os dados de Não-Aditividade indicam um aumento de ordem de ligação π entre o carbono α -metilênico e o carbono carbonílico devido à interação hiperconjugativa entre os orbitais π^*_{CO} e σ_{C-SO_n} ($n=0,1$ e 2). Assim sendo, os dados acima indicam que esta interação é mais pronunciada nas séries (4) e (1) onde ocorre maior Efeito de Não-Aditividade do carbono α -metilênico de ca. de 1,5 ppm em relação às séries (2) e (3). No caso das amidas (2) e ésteres (3) α -tiossubstituídos a forte conjugação interna do grupo $C(O)X$ (VI) diminui a contribuição da estrutura hiperconjugativa (IV) para o híbrido de ressonância.

Os dados das afinidades eletrônicas do orbital π^*_{CO} (Figura 3) dos compostos carbonílicos não substituídos corroboram os dados de RMN de ^{13}C . De fato o tioacetato de etila e a 2-pentanona apresentam os maiores valores de afinidade eletrônica do orbital π^*_{CO} , enquanto que a N,N-dietilacetamida e o acetato de etila apresentam os menores valores da afinidade eletrônica do referido orbital ($\Delta\text{AE} \approx 1,0$ eV). Portanto, nos compostos carbonílicos α -tiossubstituídos

das séries (4) e (1) a interação hiperconjugativa π^*_{CO}/σ_{C-S} (Figura4) deve ser mais pronunciada do que nos compostos das séries (2) e (3) onde os níveis π^*_{CO} e σ_{C-S} estão mais afastados (EI do $\sigma_{C-S} = 21,7 \text{ eV}$ para o Me_2S).

Figura 4 - Diagrama de energia mostrando a interação hiperconjugativa nos compostos das séries de (1) a (4).

Em 1995, Distefano et. al.¹⁰ com a finalidade de entender melhor este comportamento inesperado do grupo sulfonila, estudaram as β -ceto-sulfonas $\text{X-C(O)-CH}_2\text{SO}_2\text{R}'$ sendo $\text{X} = \text{R}_2\text{N}$, RS , RO e R (com R =alquila ou arila) e R' = alquila ou arila, por intermédio da espectroscopia fotoeletrônica apoiado por cálculos *ab-initio* e difração de raio-X.

Neste trabalho concluiu-se que o efeito global do grupo sulfonila é atraente de elétrons, sendo no entanto bem menor do que seria esperado. Este

comportamento resulta, como já havia sido proposto no trabalho anterior (vide p. 8), da ocorrência de duas interações entre pares de átomos não ligados contendo cargas opostas e cujas distâncias são menores do que a soma dos raios de Van der Waals i.e. entre o oxigênio do grupo sulfonila e o carbono carbonílico e entre o oxigênio carbonílico e o enxofre do grupo sulfonila. A primeira interação contrabalança o efeito $-I_\sigma$ do grupo $-\text{SO}_2\text{R}$ e a última compensa em parte a estabilização dos Orbitais Moleculares do grupo $-\text{SO}_2\text{R}$.

A presença do grupo SO_2R aumenta a interação de transferência de carga $\pi^*_{(\text{CO})} \leftarrow \pi_{(\text{X})}$ e neutraliza os efeitos causados pelo substituinte X.

Em 1996, Distefano, Olivato, Mondino et al.^{28,29} estudaram as α -metilsulfinil-(1) e α -fenilsulfinil-(2) acetofenonas $\phi\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{R}$ ($\text{R} = \text{Me}$ e ϕ) por intermédio das espectroscopias: no infravermelho e fotoeletrônica, cálculos *ab-initio* 6-31G** e difração de raio-X.

A região de ν_{CO} no infravermelho dos ceto-sulfóxidos (1) e (2) mostraram a ocorrência de um duplete cujas intensidades relativas eram praticamente constantes em n-hexano, tetracloreto de carbono e clorofórmio, sendo o componente de mais alta frequência o mais intenso. Em solventes mais polares (acetonitrila e dimetilsulfóxido) observou-se uma reversão das intensidades relativas nos dubletos. Este efeito anômalo do solvente não é uma evidência da existência da isomeria rotacional, no entanto a ocorrência na região do primeiro harmônico da carbonila de um duplete com frequência de ν_{CO} ca. duas vezes aquelas da região fundamental e de intensidades relativas próximas é uma forte evidência da isomeria rotacional *cis/gauche*.

A diminuição da população do rotâmero *cis* em solventes de alta polaridade conjuntamente com os valores negativos dos deslocamentos de frequência dos conformeros *cis* ($\Delta\nu_c$) dos ceto-sulfóxidos (1) e (2) sugerem a existência de um complexo intramolecular (VII) entre os dipolos $\text{C}=\text{O}$ e $\text{S}=\text{O}$. Este complexo se dissocia em solventes polares favorecendo o rotâmero *gauche*.

(VII)

Os dados da espectroscopia fotoeletrônica indicam a existência de uma transferência de carga no estado fundamental entre os orbitais $n_{O(CO)}$ e π^*_{SO} .

Esta interação é apoiada pelo fato da distância interatômica entre o oxigênio carbonílico e o enxofre do grupo sulfinila ser menor do que a soma dos raios de van der Waals dos átomos envolvidos.

Em 1997, Olivato et. al.¹¹ realizaram o estudo através da espectroscopia no Infravermelho das α -(*p*-fenilsulfonil)acetofenonas $X-\phi-C(O)CH_2S(O)-\phi-Y$ (Estrutura VIII, Figura 5), sendo X e Y=NO₂, H e OMe, suportado por dados de Mecânica Molecular da α -metilsulfonilacetofenona (composto modelo), indicando a existência da isomeria conformacional *cis/gauche*. O rotâmero *gauche* é o menos polar e o mais estável (conc.= 90%) e o mais polar, o *cis*, é o menos estável ao longo da série.

Figura 5 – Fórmula estrutural das α -(*p*-fenilsulfonil)-acetofenonas-*p*-substituídas, sendo X ou Y = NO₂, H e OMe.

Estudos teóricos e de raio-X de algumas β -ceto-sulfonas, os quais incluem a α -arilsulfonilacetofenona-*p*-substituída 1, 4 e 7, em fase gasosa e no estado sólido, indicou que além das interações acima descritas existe uma estabilização adicional dos rotâmeros *gauche*, devido à interação eletrostática e de C.T. entre átomos de cargas opostas i.e. $O_{(SO_2)} \rightarrow C_{(CO)}$ e $O_{(CO)} \rightarrow S_{(SO_2)}$.

A fim de investigar a natureza da interação eletrostática que ocorre nas β -cetosulfonas realizou o estudo no IV de algumas α -(*p*-fenilsulfonil)acetofenonas-*p*-substituídas (VIII) alterando na posição *para* dos grupos fenacil e fenilsulfonil substituintes atraentes de elétrons (NO₂), hidrogênio e doadores de elétrons (OMe). Estes compostos modelos foram escolhidos levando-se em conta que as interações orbitalar e Coulômbica, os quais poderiam atuar nos rotâmeros *cis* e *gauche* dos compostos estudados, deveria ser diretamente afetada pelas variações na conjugação envolvendo substituintes em *para* nos grupos fenacil e fenilsulfonil, e conseqüentemente deve influenciar a estabilização dos referidos rotâmeros.

A razão de absorbância entre o componente de alta e baixa frequência para 1,2,5-8, e entre o componente de alta e a soma dos dois componentes de frequência mais baixa no composto 4 aumenta progressivamente de CCl₄ a clorofórmio e acetonitrila e para o composto 3 esta razão envolve somente os componentes de alta e baixa frequência. Este efeito do solvente e a ocorrência de duas ou três bandas na região do primeiro harmônico com frequência ca. de duas vezes a da fundamental e com quase mesmas razões de intensidades sugere fortemente que nos compostos 1-8 ocorre o isomerismo rotacional^{30,31} *cis*(IX)-*gauche*(X) (Figura 6).

Figura 6 - Conformações *cis*(IX) e *gauche* (X) para a α -(*p*-arilsulfonil) acetofenonas-*p*-substituídas.

Os cálculos *ab initio* ao nível 3-21G*¹⁰ para as α -arilsulfonilacetofenonas-*p*-substituídas 4,7 e 1 tem indicado que estes compostos existem, em fase gasosa, predominantemente na conformação *gauche*, e a análise de raio-X¹⁰, que este é o único conformero presente no estado sólido. Além disso, os compostos 4,7 e 1 possuem uma geometria *gauche* muito parecida com aquela obtida por Cálculo de Mecânica Molecular (MM) para as α -metilsulfonilacetofenonas³². De fato, a análise dos dados obtidos mostra que os ângulos diédricos θ e ϕ do rotâmero

gauche mais estável g_2 da α -metilsulfonilacetofenonas se assemelha aos ângulos diédricos obtidos por cálculo *ab initio* ao nível 3-21G* para o rotâmero *gauche* das α -arilsulfonilacetofenonas-*p*-substituídas¹⁰ 4,7 e 1 cujos valores são 94° e -60°, respectivamente. Conseqüentemente, tornou-se de interesse comparar as populações dos rotâmeros *cis/gauche* dos compostos 1-8 com aqueles obtidos por MM para a α -metilsulfonilacetofenona. As Estruturas XI, XII e XIII (Figura 7) exibem as geometrias dos rotâmeros g_1 , *cis* e g_2 respectivamente, por analogia às correspondentes α -metilsulfonilacetofenonas.

Portanto, da polaridade obtida por MM, é possível fazer atribuições mais precisas para os componentes das bandas dos compostos 1-8, baseado no efeito do solvente. O componente de frequência mais alta do dubleto ou tripleto deve corresponder ao rotâmero *cis*, o componente do meio do tripleto ao rotâmero *gauche* mais polar g_1 , e o de menor frequência ao rotâmero g_2 .

Figura 7 – Conformações mais estáveis para os rotâmeros *gauche*₁, *cis* e *gauche*₂ (estruturas XI, XII e XIII, respectivamente) para as α -(arylsulfonyl)-*p*-acetofenonas-*p*-substituídas em analogia às conformações obtida para as α -metilsulfonylacetofenona por Cálculo de Mecânica Molecular.

De fato os dados para o composto 4 mostra que indo-se de solvente não polar (CCl_4) para polar (CHCl_3 e CH_3CN), há um aumento no componente de frequência mais alta com uma simultânea diminuição das intensidades do componente do meio e de frequência mais baixa. Para o composto 3, o componente do meio desaparece indo-se de tetracloreto de carbono para acetonitrila, o qual corresponde ao rotâmero g_1 e ocorre uma diminuição no componente de frequência mais baixa, correspondente a g_2 e um aumento ao rotâmero mais polar *cis*. Para os compostos 1,2, 5-8 indo-se de tetracloreto de carbono para acetonitrila o componente de frequência mais alta do dubleto, o qual corresponde ao rotâmero mais polar *cis*, aumenta sua intensidade em detrimento do rotâmero menos polar g_2 , como esperado.

Para as acetofenonas das séries 1,3,6; 2,4,7 e 5,8 variando X de NO_2 a H e OMe com Y fixado, existe uma pequena mas consistente diminuição da razão *cis/gauche* para $\text{X}=\text{NO}_2$ e OMe em relação a $\text{X}=\text{H}$. Esta tendência indica que dentro destas séries o rotâmero *gauche* é ligeiramente mais estável quando $\text{X}=\text{NO}_2$ e OMe em comparação com $\text{X}=\text{H}$.

Este comportamento está de acordo com estudos anteriores em β -ceto-sulfonas alifáticas o qual indicou que ambas as interações orbitais $\pi_{\text{CO}}^*/\sigma_{\text{C-SO}_2}$ e $\pi_{\text{CO}}/\sigma_{\text{C-SO}_2}^*$, atuando em direções opostas, contribuem para a estabilização dos rotâmeros *gauche* como ilustrado na Figura 8.

A interação $\pi_{\text{CO}}^*/\sigma_{\text{C-SO}_2}$ prevalece sobre a $\pi_{\text{CO}}/\sigma_{\text{C-SO}_2}^*$ quando no grupo fenacila temos substituintes atraentes de elétrons e o inverso é observado para substituintes doadores de elétrons levando a uma predominância da interação $\pi_{\text{CO}}/\sigma_{\text{C-SO}_2}^*$ sobre a $\pi_{\text{CO}}^*/\sigma_{\text{C-SO}_2}$.

Figura 8- Diagrama qualitativo mostrando a interação $\pi^*_{CO}/\sigma^*_{C-SO_2}$ (a) e $\pi_{CO}/\sigma^*_{C-SO_2}$ (b) para o rotâmero *gauche* das α -(arilsulfonyl)acetofenonas-*p*-substituídas, variando X para o mesmo substituinte Y.

Com isso concluiu-se que ambas as interações estabilizam os rotâmeros *gauche* praticamente na mesma extensão, tanto com substituintes atraentes de elétrons quanto com substituintes doadores de elétrons, com X no grupo fenacila para um mesmo Y no grupo fenilsulfonyl. Contudo, a ligeira diminuição da estabilidade do rotâmero *gauche* quando X=H sugere que neste caso a somatória das interações $\pi^*_{CO}/\sigma^*_{C-SO_2}$ e $\pi_{CO}/\sigma^*_{C-SO_2}$ é ligeiramente menor que a observada nos extremos da séries i.e. X=NO₂ e OMe.

A análise dos dados mostrou também que nas séries das acetofenonas 8-6 (X=OMe e Y variando de NO₂ a OMe) existe uma progressiva diminuição da razão *cis/gauche*, nos três solventes, devido à progressiva estabilização do rotâmero *gauche* indo-se de substituintes atraentes de elétrons (NO₂) para doadores de elétrons (OMe). Além disso, a variação da população do rotâmero *gauche* nesta direção é mais pronunciada em solventes polares como clorofórmio (79 a 93%) e

acetonitrila (65 a 81%), que em solventes não polares como o tetracloreto de carbono (88 a 95%).

É esperado que ambos os orbital não perturbados σ_{C-S}^* e σ_{C-S} são estabilizados ou desestabilizados, quando o substituinte Y em *para* no grupo fenilsulfonil do composto metilfenilsulfona-*p*-substituída é um substituinte atraente de elétrons ou doador de elétrons, respectivamente, para o mesmo orbital não perturbado π_{CO} e π_{CO}^* das acetofenonas-*p*-substituídas. Com isso, as interações orbitales $\pi_{CO}^*/\sigma_{C-SO_2}$ e $\pi_{CO}/\sigma_{C-SO_2}^*$ devem seguir tendência oposta como mostrado na Figura 9.

Figura 9 - Diagrama qualitativo mostrando a interação $\pi_{CO}/\sigma_{C-SO_2}^*$ (a) e $\pi_{CO}^*/\sigma_{C-SO_2}$ (b) para o rotâmero *gauche* das α -(arilsulfonil)acetofenonas-*p*-substituídas, variando Y para o mesmo substituinte X.

Portanto quando Y=OMe, a interação $\pi_{CO}^*/\sigma_{C-SO_2}$ possuem seu valor máximo, enquanto a interação $\pi_{CO}/\sigma_{C-SO_2}^*$ possui um valor mínimo.

Por outro lado, quando $Y=NO_2$ um comportamento inverso é observado. Portanto a somatória das interações $\pi_{CO}^*/\sigma_{C-SO_2}$ e $\pi_{CO}/\sigma_{C-SO_2}^*$ deve estabilizar os rotâmeros *gauche* em uma extensão similar quando o substituinte na posição *para* no grupo fenilsulfonyl (Y) varie de NO_2 para H e OMe, para um X fixo (OMe). No caso da série 8-6 a estabilização pode ser atribuída à predominância da interação eletrostática $O_{(SO_2)} \rightarrow C_{(CO)}$ e interação de CT $O_{(CO)} \rightarrow S_{(SO_2)}$, o qual ocorre nos rotâmeros *gauche* das β -ceto-sulfonas (XIV, Figura 10). De fato, no caso das α -arilsulfonylacetofenonas-*p*-substituídas 7, 4 e 1 um dos átomos de oxigênio do grupo SO_2 aponta para o átomo de carbono do grupo carbonila, sendo que esta distância de átomos não-ligados é menor que a soma dos raios de van der Waals, e com isso, uma significativa interação eletrostática acoplada com a ocorrência de uma pequena transferência de carga entre o oxigênio e o átomo de carbono. Portanto, parece razoável admitir para todas as séries das α -arilsulfonylacetofenonas 1-8 que para substituintes doadores de elétrons ($Y=OMe$) há um aumento na densidade eletrônica do átomo de oxigênio do grupo sulfonila se aproximando do átomo de carbono carregado com carga positiva, o qual facilita a interação

Figura 10 – Conformação *gauche* das α -(arilsulfonyl)acetofenonas-*p*-substituídas mostrando as interações eletrostática e transferência de carga entre os átomos de oxigênio do grupo sulfonílico e o carbono carbonílico (interação forte) e o oxigênio carbonílico e o átomo de enxofre (interação fraca).

$O_{(SO_2)} \rightarrow C_{(CO)}$, estabilizando o rotâmero *gauche* . Por outro lado ,para substituintes atraentes de elétrons ($Y=NO_2$) há uma diminuição na densidade eletrônica do átomo de oxigênio do grupo sulfonila, o qual leva a uma menor estabilização do rotâmero *gauche* . Similar tendência também é observada, mas em menor extensão, para outras duas séries, **5-3** ($X=H$) e **2,1** ($X=NO_2$).

Em 1998, Olivato et al.¹⁵, com o objetivo de investigar as conformações de alguns sulfóxidos, efetuaram um estudo de algumas α -sulfinilacetofenonas $\phi C(O)CH_2S(O)R$ com $R=Me$ **1**, Et **2**, Pr^i **3**, ϕ **4** e Bu^t **5** através de espectroscopia do Infravermelho, cálculos *ab-initio* e difração de raio-X.

No caso de β -carbonil -sulfetos e -sulfonas, o confôrmero *gauche* é o mais estável para todos os derivados^{1,33}. Para os β -carbonil sulfóxidos $RC(O)CH_2S(O)R'$ o rotâmero *gauche* também é o mais estável para as acetonas-sulfóxidos ($R=Me$; R' =alquil, aril), porém o rotâmero *cis* é o mais estável para algumas acetofenonas-sulfóxidos (R =fenil; R' =Me, ϕ).

1.2 EVIDÊNCIAS MECANÍSTICAS DA OBTENÇÃO DOS ENOLFOSFATOS E DOS CETOFOSFONATOS DERIVADOS DAS ACETOFENONAS *para*-SUBSTITUÍDAS ATRAVÉS DA REAÇÃO DE α -HALOACETOFENONAS *para*-SUBSTITUÍDAS COM FOSFITO DE TRIETILA.

Em 1999, Adriana Reis ³⁶ estudou as reações das α -bromoacetofenonas-*para*-substituídas com fosfito de trietila em benzeno anidro à temperatura de refluxo do benzeno (ca. 80 °C) durante ca. 10 horas. Nessas condições observou-se a formação das α -dietoxifosforilacetofenonas-*p*-substituídas (I) e dos enolfosfatos correspondentes (II) (Esquema 1), havendo mudança da proporção isomérica à medida que se variou o substituinte na posição *para* do anel benzênico (Tabela 1).

Esquema 1

Tabela 1 - Proporção Isomérica, obtida por cromatografia gasosa, dos produtos da reação entre α -bromoacetofenonas-para-substituídas e o trietifosfíto, em refluxo de benzeno anidro durante ca. 10 horas.

Y	Enolfosfato (II) ^a	Cetofosfonato (I) ^a	σ_p ^b
CH ₃ O	13,2	82,8	-0,28
CH ₃	24,2	74,7	-0,14
H	42,0	58,0	0,0
Cl	62,6	37,4	-0,24
Br	58,0	42,0	-0,26
CN	86,6	13,4	-0,70
NO ₂	95,0	5,0	-0,81

^afração molar expressa em porcentagem; ^b dados da referência 50.

Os dados da Tabela 1 mostram que os grupos doadores de elétrons levam à formação preferencial dos cetofosfonatos (reação de Michael-Arbuzov), enquanto que grupos aceptores de elétrons favorecem a formação dos enolfostatos (produto da reação de Perkow). É digno de nota que as proporções isoméricas obtidas para as α -dietoxifosforilacetofenonas-para-substituídas e seus enolfosfatos correspondentes correlacionam-se linearmente com as constantes σ_p de Hammett (sendo $r = 0,993$; $sd = 4,45$; $n = 6$ para os cetofosfonatos e $r = 0,992$, $sd = 4,46$; $n = 6$ para os enolfosfatos).

O estado de transição (Estrutura III) do mecanismo proposto (Esquema 2) é mais ou menos estabilizado dependendo do substituinte na posição *para* do anel benzênico.

Esquema 2

De fato, cálculos recentes *ab-initio* na base 3-21G³⁷ de orbitais moleculares de acetofenonas contendo na posição *para* os grupos: nitro, hidrogênio e metoxila, indicam que tanto o orbital molecular antiligante de menor energia LUMO (que contém proporções variáveis de π^*_{CO}), como o orbital molecular antiligante de caráter principalmente π^*_{CO} apresentam afinidades eletrônicas crescentes indo-se em *para* de grupos doadores (OMe) à grupos atraentes (NO_2) de elétrons (Tabela 2).

Tabela 2 — Porcentagem de enolfosfato obtida na nas reações de fosfito de trietila com as α -bromoacetofenonas-*para*-substituídas, contendo em *para* os grupos nitro, hidrogênio e metoxila, e as afinidades eletrônicas dos orbitais principalmente π^*_{CO} e do LUMO das acetofenonas-*para*-substituídas correspondentes, obtidas a partir de cálculos *ab-initio* na base 3-21G^a.

Y	% Enolfosfato	π^*_{CO} ^a	LUMO ^a
NO ₂	95	5.66	0.55
H	42	5.96	2.5
OMe	13.2	6.23	2.78

^a em eV.

O exame da Tabela 2 mostra que a proporção de enolfosfato da acetofenona formada depende tanto da afinidade eletrônica do orbital π^*_{CO} quanto do LUMO. Embora os cálculos *ab-initio* na base 3-21G não tenham sido efetuados para as α -bromoacetofenonas-*para*-substituídas, pode-se em primeira aproximação admitir que a mesma tendência deve também ocorrer com esta classe de compostos. Assim sendo, pode-se concluir que quanto maior for a afinidade eletrônica do orbital π^*_{CO} , maior será a estabilidade do estado de transição (III) do Esquema 2 e, portanto, maior será a velocidade com que deve se formar o enolfosfato (V) em detrimento do cetofosfonato (IV). A discussão a seguir evidenciou esses fatos.

A Figura 1 mostra a interação do par de elétrons do orbital sp^3 (HOMO) do átomo de fósforo do fosfito de trietila com o lobo de mesma simetria do orbital π^*_{CO} das α -bromoacetofenonas-*para*-substituídas que conduz ao estado de transição (Estruturas III) do mecanismo proposto no Esquema 2.

Figura 1—Interação do par de elétrons do orbital sp^3 (HOMO) do átomo de fósforo do fosfíto de trietila com orbital π^*_{co} das α -bromoacetofenonas-para-substituídas

O diagrama qualitativo de energia da Figura 2 evidencia que a interação do par de elétrons isolado do fósforo (HOMO) do fosfíto de trietila com o LUMO (onde o orbital π^*_{co} contribui significativamente) das α -haloacetofenonas-para-substituídas, origina uma maior estabilização do par eletrônico sp^3 do fósforo quando o substituinte na posição para é o grupo nitro, e a menor estabilização quando o substituinte na mesma posição é o grupo metoxila. Por conseguinte, o estado de transição (III) do Esquema 2 será mais estabilizado quando a α -haloacetofenona apresentar em para o nitro grupo e menos estabilizada quando o grupo em para for o metoxila.

Figura 2 — Diagrama qualitativo de energia de orbitais de fronteira mostrando a interação do par de elétrons isolado do fósforo (HOMO) do fosfíto de trietila e o LUMO (onde o orbital π^*_{co} contribui significativamente) das α -haloacetofenonas-para-substituídas durante o ataque nucleofílico do fosfíto de trietila ao carbono carbonílico das α -haloacetofenonas-para-substituídas.

A visão de orbitais de fronteira da reação de adição nucleofílica entre o fosfito de trietila e as α -haloacetofenonas-para-substituídas pode ser também visualizada à luz da Teoria de Valência. A Figura 3 mostra o estado inicial (VI) e o estado de transição (VII e VIII) do ataque nucleofílico do par de elétrons isolado do fósforo do fosfito de trietila ao carbono carbonílico das α -haloacetofenonas-para-substituídas. As estruturas de ressonância (VII e VIII) do estado de transição mostram que o aumento da densidade eletrônica do carbono carbonílico será estabilizada quando o substituinte na posição para do grupo fenacila for um grupo atraente de elétrons e desestabilizada quando o substituinte for um grupo doador de elétrons.

Figura 3 — Esquema ilustrativo do ataque nucleofílico do átomo de fósforo do fosfito de trietila ao carbono carbonílico (VI) levando ao estado de transição (VII e VIII) onde a carga negativa do átomo de carbono é estabilizada por ressonância com o anel benzênico.

A Tabela 3 evidencia o efeito da natureza do átomo de halogênio no carbono- α à carbonila nas proporções dos enolfosfatos e cetofosfonatos obtidas na reação do fosfito de trietila com as α -haloacetofenonas-para-substituídas.

Tabela 3- Efeito do halogênio no carbono- α à carbonila para reação do fosfito de trietila com as α -haloacetofenonas-para-substituídas e as energias de ionização da ligação σ_{C-Hal} .

Y	X	Enolfosfato (II) ^a	Cetofosfonato (I) ^a	σ_p ^b
NO ₂	Cl	100	0	14,4
	Br	95	5	13,5
	I	82,4	17,6	12,5
H	Cl	94	6	14,4
	Br	42	58	13,5
	I	26	74	12,5
MeO	Cl	84,2	15,8	14,4
	Br	13,8	86,2	13,5
	I	0	100	12,5

^aEnergia de ionização da ligação C-Hal em eV; ^bReferência 54.

De fato, na reação do fosfito de trietila com as α -haloacetofenonas-para-substituídas em benzeno (solvente apolar) constata-se genericamente a formação exclusiva de enolfosfato e cetofosfonato, em proporções variáveis, dependendo tanto dos substituintes na posição para do anel benzênico, quanto do halogênio na posição α à carbonila. Levando-se em consideração o último fator mencionado, observa-se

um aumento progressivo da obtenção do enolfosfato, em detrimento do cetofosfonato, quanto pior for o grupo de partida. Assim sendo, quanto maior for a energia de ionização da ligação C-X (orbital σ_{C-X}) a substituição nucleofílica no carbono- α ocorre em menor extensão facilitando, portanto, a ocorrência da adição à carbonila e, por conseguinte, a formação de enolfosfato.

Os dados da Tabela 3 mostram a ocorrência de uma seletividade variável na formação do enolfosfato com a variação do grupo de partida em função da mudança do substituinte na posição *para* das α -haloacetofenonas. No caso do *para*-nitro derivado, evidencia-se uma pequena seletividade da formação do enolfosfato com a variação do grupo de partida (Equação 1). Para o derivado contendo o grupo metoxila na posição *para*, observa-se uma grande seletividade na formação de enolfosfato, em detrimento do cetofosfonato, com a variação do grupo de partida (Equação 3). Já no caso das α -haloacetofenonas não substituídas na posição *para* obtém-se um comportamento intermediário, porém mais próximo ao obtido no derivado com o grupo metoxila na posição *para* do anel benzênico (Equação 2). Os coeficientes angulares das equações 1-3 evidenciam esse comportamento.

$$[\% \text{ Enolfosfato}]_{\text{NO}_2} = 9,3 \text{ E.I. } \sigma_{C-\text{Hal}} - 33 \quad (r=0,97) \quad (\text{Equação 1})$$

$$[\% \text{ Enolfosfato}]_{\text{H}} = 35,4 \text{ E.I. } \sigma_{C-\text{Hal}} - 423 \quad (r=0,95) \quad (\text{Equação 2})$$

$$[\% \text{ Enolfosfato}]_{\text{MeO}} = 47,3 \text{ E.I. } \sigma_{C-\text{Hal}} - 556 \quad (r=0,92) \quad (\text{Equação 3})$$

No caso do *para*-nitro derivado, a conjugação entre o grupo nitro e o anel benzênico aumenta a afinidade eletrônica do carbono carbonílico, levando à diminuição da energia do estado de transição e facilitando, por conseguinte, o ataque nucleofílico do fosfito de trietila à este átomo (Figura 4) (Vide Estrutura III, Esquema 2).

Assim sendo a reação preferencial é a de adição do fosfito de trietila à carbonila que leva à formação do enolfosfato em detrimento da substituição nucleofílica no carbono- α . Essa proposição está de acordo com o fato de que ocorre uma pequena variação na proporção da formação de enolfosfato com a variação do grupo de partida para o para-nitro derivado conforme mostra a Tabela 3.

Figura 4- Ataque do fosfito de trietila às α -halogeno-para-nitroacetofenonas

No caso do para-metóxi derivado a maior seletividade constatada na Tabela 3 decorre do fato de que a conjugação entre o grupo para-metoxila e a carbonila do grupo fenacila torna o carbono carbonílico pouco eletrofílico, dificultando o ataque do fosfito de trietila a este átomo. Assim sendo, a reação competitiva ao ataque ao

carbono- α à carbonila que leva a formação do cetofosfonato via S_N2 torna-se a preferencial. Estes dados suportam o fato de que o aumento da conjugação interna leva ao aumento da energia de ativação para a formação do estado de transição (Figura 5) (Vide Estrutura III, Esquema 2), aumentando a barreira energética para ocorrer o ataque ao carbono carbonílico e obter enolfosfato. Portanto, a reação via S_N2 no carbono- α à carbonila que leva a formação do cetofosfonato é facilitada quanto melhor for o grupo de partida.

Figura 5 - Ataque do fosfito de trietila às α -halogeno-para-metóxiacetofenonas.

O conjunto dos dados acima apresentados, corroboram a proposta de que o mecanismo para a reação do fosfito de trietila com α -haloacetofenonas em meio aprótico (benzeno) se dá pelo ataque nucleofílico do fosfito de trietila ao carbono carbonílico ou ao carbono em α levando à formação do enolfosfato e do cetofosfonato, respectivamente.

CAPÍTULO 2

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

2.1 - ANÁLISE CONFORMACIONAL E INTERAÇÕES ELETRÔNICAS DOS COMPOSTOS CARBÔNÍLICOS α -DIETOXIFOSFORIL-SUBSTITUÍDOS

2.1.1 – Infravermelho

A Tabela 1 apresenta os valores de frequência de estiramento da carbonila para os compostos carbonílicos α -dietoxifosforil-substituídos 1-5, em solventes de polaridade crescente (n-C₆H₁₄, CCl₄, CHCl₃ e CH₃CN). Para toda a série estudada observa-se somente uma banda simétrica da carbonila tanto na região fundamental (em todos os solvente) como na região do 1º harmônico (em CCl₄). A Figura 1 ilustra este comportamento tomando-se o composto 1 como modelo.

Tabela 1 Frequências de estiramento da carbonila no espectro infravermelho dos compostos carbonílicos α -dietoxifosforilssubstituídos (EtO)₂P(O)CH₂C(O)X 1-5.

Comp.	X	n-Hexano	CCl ₄		CHCl ₃	CH ₃ CN
		ν/cm^{-1}	ν/cm^{-1}	ν/cm^{-1} ^a	ν/cm^{-1}	ν/cm^{-1}
1	Me	1723,7	1719,3	3416,0	1714,7	1716,1
2	ϕ	1689,0	1685,0	3351,0	1681,9	1683,4
3	OEt	1745,4	1740,8	3457,3	1735,0	1736,6
4	NEt ₂	1652,3	1646,5	3274,0	1636,8	1637,4
5	SEt	1691,1	1687,2	3351,2	1680,6	1683,7

^a 1º harmônico

Figura 1 -Bandas de estiramento da carbonila no espectro infravermelho da α -dietoxifosforil acetona **1** em : tetracloreto de carbono (—); clorofórmio (---) e acetonitrila (·····).

A Tabela 2 apresenta os valores de frequência de estiramento da carbonila do conformero *gauche* para os compostos carbonílicos α -etilsulfonil-substituídos^{2,5,9} **6-10** com concentração maior que 80% nos mesmos solventes que os compostos carbonílicos α -dietoxifosforil-substituídos **1-5** com exceção do *n*-hexano, pois as β -cetossulfonas não são solúveis neste solvente.

Tabela 2 Frequências de estiramento da carbonila no IV para os conformeros^a *gauche* dos compostos carbonílicos α -etilsulfonil substituídos $\text{EtSO}_2\text{CH}_2\text{C(O)-X}$ 6-10.

Comp.	X	CCl_4		CHCl_3	CH_3CN
		ν/cm^{-1}	$\nu/\text{cm}^{-1}{}^b$	ν/cm^{-1}	ν/cm^{-1}
6	Me	1720,5	3418,0	1720,0	1723,0
7	ϕ	1680,0	3340,0	1679,0	1682,0
8	OEt	1738,0	3449,0	1739,0	1743,0
9	NEt ₂	1650,0	3277,0	1644,0	1645,0
10	SEt	1678,0	3328,0	1677,5	1681,0

^aO conformero *gauche* é o mais abundante (conc. >80%). ^b1^o harmônico.

A Tabela 3 mostra as frequências de estiramento da carbonila para os compostos carbonílicos de referência 11-15.

Tabela 3 Frequências de estiramento da carbonila no espectro infravermelho dos compostos carbonílicos de referência $\text{CH}_3\text{C(O)-X}$ 11-15.

Comp.	X	CCl_4		CHCl_3	CH_3CN
		ν/cm^{-1}	$\nu/\text{cm}^{-1}{}^a$	ν/cm^{-1}	ν/cm^{-1}
11	Me	1718,5	3418,0	1711,5	1714,5
12	ϕ	1691,0	3358,0	1683,0	1693,0
13	OEt	1741,0	3438,0	1732,5	1736,6
14	NEt ₂	1650,0	3280,0	1640,0	1644,0
15	SEt	1695,0	3372,0	1687,0	1690,0

^a1^o harmônico

A existência de uma boa correlação entre a frequência da carbonila do conformero *gauche* predominante nos compostos carbonílicos α -etilsulfonil-substituídos 6-10 (Tabela 2) e as frequências da única banda para os α -dietoxifosforil derivados 1-5 (Tabela 1), em tetracloreto de carbono [$r=0.990$; $sd=5,8$ cm^{-1}], sugere que os β -carbonil-fosfonatos existem em solução unicamente na conformação *gauche* (Estrutura I).

A Tabela 4 apresenta os deslocamentos de frequência da carbonila ($\Delta\nu_{\text{CO}}$) para os compostos carbonílicos α -dietoxifosforil 1-5 e α -etilsulfonil 6-10 em relação aos compostos de referência 11-15, e também inclui as afinidades eletrônicas do orbital π^*_{CO} destes compostos. Esta Tabela mostra que o deslocamento de frequência para ambas as séries é negativo e ligeiramente positivo para o metil derivado 1 e 6. Além disso, os deslocamentos de frequência da carbonila para ambas as séries são razoavelmente bem correlacionadas ($r=0,912$) e seguem aproximadamente a afinidade eletrônica dos orbitais π^*_{CO} dos compostos de referência, excetuando-se o caso do metil derivado 1 e 6.

Os dados apresentados nesta tabela podem ser interpretados da seguinte forma:

A conformação dos β -carbonilfosfonatos deve ter uma geometria similar (Estrutura II) às das β -carbonilsulfonas (Estrutura III), ou seja, conformação *gauche*, cuja geometria foi previamente determinada por cálculos teóricos e difração de raio-X. Além disso, em analogia com trabalhos anteriores^{2,9,12,13} com β -ceto-sulfonas o deslocamento negativo ou pouco positivo da frequência da carbonila do confômero *gauche* para as β -carbonil sulfonas 6-10 e β -carbonil fosfonatos 1-5 pode ser atribuído à ocorrência simultânea da interação hiperconjugativa^{2,39} $\pi_{CO}^* / \sigma_{C-Het}$ e interação de transferência de carga. Estas interações devem prevalecer sobre o Efeito de Campo Indutivo F dos grupos dietoxifosforila- e etilsulfonila- ($F=0,55$)²³ levando a uma diminuição da frequência do rotâmero *gauche* dos compostos estudados em relação aos de referência.

II

III

Tabela 4 Deslocamento de frequência da carbonila ($\Delta\nu_{\text{CO}}$)^a para os compostos carbonílicos α -dietoxifosforil- (EtO)₂P(O)CH₂C(O)-X **1-5** e para os α -etilsulfonil- EtSO₂CH₂C(O)-X **6-10** substituídos, em CCl₄, e as afinidades eletrônicas (E_A)^b do orbital $\pi^*_{\text{C(O)X}}$ para os compostos carbonílicos de referência CH₃C(O)-X **11-15**.

Comp.	X	$\Delta\nu_{\text{CO}}/\text{cm}^{-1}$	Comp.	$\Delta\nu_{\text{CO}}/\text{cm}^{-1}$	E_A/eV^c
1-11	Me	+0,5	6-11	+2,0	1,26
2-12	ϕ	-6,0	7-12	-11,0	< 0
3-13	OEt	-1,2	8-13	-3,0	2,09
4-14	NEt ₂	-3,5	9-14	0,0	2,26
5-15	SEt	-7,8	10-15	-17,0	0,95

^a $\Delta\nu_{\text{CO}}$ refere-se à diferença: $\nu_{\text{composto carbonílico } \alpha\text{-fosforil ou } \alpha\text{-sulfonil-substituídos}} - \nu_{\text{composto de referência}}$

^b afinidade eletrônica obtida por intermédio da espectroscopia de Transmissão de elétrons;

^c dados da referência 7.

A Tabela 4 mostra que os deslocamentos mais negativos de frequência da carbonila *gauche* para os tioésteres 5 e 10 e acetofenonas 2 e 7 estão relacionados com a maior afinidade eletrônica π^*_{CO} dos compostos de referência correspondentes 15 e 12. Por outro lado, o menor deslocamento de frequência da carbonila para os ésteres 3 e 8, e amidas 4 e 9 estão associado às baixas afinidades eletrônicas dos compostos de referência correspondentes 13 e 14.

Esta tendência está de acordo com a proposição que as interações de transferência de carga $O_{(PO)} \rightarrow \pi^*_{CO}$ e $O_{(SO_2)} \rightarrow \pi^*_{CO}$ e interação hiperconjugativa $\pi^*_{CO} / \sigma_{C-Het}$ são os principais fatores de estabilização da conformação *gauche* (Estruturas II e III).

As frequências de estiramento de P=O (ν_{PO}) e O=S=O assimétrico (ν_{SO_2}) dos compostos carbonílicos α -dietoxifosforil 1-5 e α -etilsulfonil- 6-10, em tetracloreto de carbono, e os correspondentes deslocamentos de frequência ($\Delta\nu$) em relação aos compostos de referência 16 e 17, respectivamente, são apresentados na Tabela 5. Esta Tabela mostra que os deslocamentos positivos da frequência de estiramento assimétrica do grupo sulfonila ($\Delta\nu_{SO_2}$) para as β -carbonil-sulfonas são ca. 1,7 vezes menores que os deslocamentos positivos de frequência para o grupo fosforila ($\Delta\nu_{PO}$) para os β -carbonil-fosfonatos apesar do mesmo Efeito de Campo Indutivo do grupo C(O)X para cada par de compostos ($F \approx 0.30$)²³.

Este comportamento está de acordo com o maior deslocamento absoluto da carbonila *gauche* para as β -carbonil-sulfonas 6-10 em relação aos correspondentes valores para os β -carbonil-fosfonatos 1-5 (Tabela 4) e sugere fortemente que a interação de transferência de carga $O_{lp} \rightarrow \pi^*_{CO}$ para o rotâmero *gauche* das β -carbonil sulfonas é mais forte que a mesma interação para os mesmos rotâmeros dos β -carbonil-fosfonatos. De fato, a transferência de carga $O_{(SO_2)} \rightarrow \pi^*_{CO}$ mais forte que a transferência de carga $O_{(PO)} \rightarrow \pi^*_{CO}$ originaria nos compostos 6-10 uma maior diminuição na ordem da ligação de ambos os osciladores C=O e O=S=O e, desta maneira, em suas frequência, em comparação com os osciladores C=O e P=O para os compostos 1-5.

Tabela 5 Frequências de estiramento do grupo fosforila (ν_{PO}) e da banda assimétrica do grupo sulfonila (ν_{SO_2}) no espectro infravermelho dos compostos carbonílicos α -dietoxifosforil- $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-X}$ **1-5** e α -etilsulfonil- $\text{EtSO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-X}$ **6-10** substituídos, em CCl_4 , e os deslocamentos de frequência ($\Delta\nu$)^a em relação aos compostos de referências correspondentes **16** e **17**.

Comp.	X	$\nu_{\text{PO}}/\text{cm}^{-1}$	$\Delta\nu_{\text{PO}}/\text{cm}^{-1}$	Comp.	$\nu_{\text{SO}_2(\text{as})}/\text{cm}^{-1}$	$\Delta\nu_{\text{SO}_2(\text{as})}/\text{cm}^{-1}$
1	Me	1261	+15	6	1331	+10
2	ϕ	1267	+21	7	1332	+11
3	OEt	1270	+24	8	1335	+14
4	NEt ₂	1253	+7	9	1325	+4
5	SEt	1265	+19	10	1335	+14
16^b	—	1246	—	17^b	1321	—

^a Refere-se à diferença: ν composto carbonílico α -fosforil ou α -sulfonil-substituídos - ν composto de referência.
^b Refere-se aos compostos de referência $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{Me}$ **16** e Et_2SO_2 **17**, respectivamente.

2.1.2 – Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A Tabela 6 apresenta o deslocamento químico do carbono carbonílico, em clorofórmio-deuterado, para os α -fosforil derivados 1-5 e para os α -sulfonil derivados 6-10 ao lado da diferença ($\Delta\delta$) entre o deslocamento químico do composto carbonílico α -substituído e o deslocamento químico dos compostos de referência 11-15 para ambas as séries.

Constata-se nos dados de deslocamento químico do carbono carbonílico (δ_{CO}) que a variação do grupo X (onde X=Me, ϕ , OEt, SEt e NEt₂) proporciona um aumento da blindagem de ca. de 3,5 ppm dos compostos carbonílicos α -fosforil derivados em relação aos compostos carbonílicos de referência. Este comportamento pode ser atribuído à ocorrência simultânea do efeito -I do grupo dietoxifosforila com o efeito γ -*gauche* de blindagem do grupo P=O em relação ao carbono carbonílico. Este último dado corrobora a existência da interação de transferência de carga $O_{(PO)} \rightarrow \pi^*_{CO}$.

Apesar do mesmo Efeito de Campo Indutivo para os grupos dietilfosfonatos- e as etilsulfonas ($F \approx 0.55$)²³ existe um pequeno deslocamento para campo mais alto ($\Delta\delta$) de ca. 2.0 ppm dos α -fosforil derivados em relação aos α -sulfonil derivados. Este comportamento dá suporte à análise das frequências no Infravermelho que indicam que a interação de transferência de carga $O_{(PO)} \rightarrow \pi^*_{CO}$ nos rotâmeros *gauche* da série 1-5 é mais fraca que a interação de transferência de carga $O_{(SO_2)} \rightarrow \pi^*_{CO}$ nos mesmos rotâmeros da série 6-10.

Tabela 6 Deslocamento químico do carbono carbonílico (δ em ppm) no espectro RMN de ^{13}C dos compostos carbonílicos α -dietoxifosforil substituídos ($\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-X}$ **1-5**, α -etilsulfonil substituídos $\text{EtSO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-X}$ **6-10** e dos compostos carbonílicos de referência $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{X}$ **11-15**, em CDCl_3 – Me_4Si .

X	Comp.	δ_{CO}	Comp.	δ_{CO}	$\Delta\delta_{\text{CO}}^a$	Comp.	δ_{CO}	$\Delta\delta_{\text{CO}}^a$
Me	11	203,7	1	200,0	-3,7	6	198,0	-5,7
ϕ	12	196,7	2	192,0	-4,7	7	189,1	-7,6
OEt	13	169,8	3	165,8	-4,0	8	163,1	-6,7
NEt ₂	14	164,8	4	162,5	-2,3	9	161,4	-3,4
SEt	15	193,6	5	190,4	-3,2	10	188,2	-5,4

^a $\Delta\delta_{\text{CO}}$ refere-se à diferença: $\delta_{\text{composto carbonílico substituído}} - \delta_{\text{composto de referência}}$.

2.1.3 – Cálculos *ab-initio* e Difração de raio-X

A fim de confirmar a atribuição feita à única banda encontrada no infravermelho para os compostos carbonílicos α -dietoxifosforil 1-5 (Tabela 1) como sendo *gauche*, e para identificar melhor a geometria do rotâmero *gauche* deste compostos, foram feitos cálculos *ab-initio* no nível HF/6-31G** da α -dietoxifosforilacetona 1a (escolhido como representante da série de compostos estudados). Estes dados são apresentados na tabela 7 juntamente com os valores calculados para o único rotâmero estável da α -metilsulfonilacetona 6a que é o *gauche*.

Esta Tabela mostra a existência de dois rotâmeros *gauche* g_1 e g_2 mais estáveis para o composto 1a, sendo que a forma predominante possui uma concentração de ca. 87% . O ângulo diédrico α para ambos os rotâmeros é praticamente o mesmo, i.e. ca. 85° , mas os ângulos β são bastante diferentes (45.6° para g_1 e -165.3° para o rotâmero g_2).

Tabela 7 Energia relativa, concentração do conformero, momento de dipolo, ângulos diédricos para o conformero *gauche* (g) do (MeO)₂P(O)CH₂C(O)Me **1a** e MeC(O)CH₂SO₂Me **6a**, distâncias interatômicas de átomos não-ligados no nível HF/6-31G**, e a soma dos raios de van der Waals.

Compd.	Conf. ^a	E/kJ.mol ^{-1b}	p(%) ^c	Ângulos diédricos / ° ^d					O(1)...P(4)/ Å ^e	O(7)...C(2)/ Å ^f	O(6)...C(2)/ Å ^f
				μ/D	α	β	γ	γ'			
1a	g ₁	0,0	87,1	2,28	82,2	45,6	171,6	-81,8	3,331	3,976	3,416
	g ₂	4,78	12,9	2,41	88,2	-165,3	-37,6	68,4	3,459	3,065	3,234
Ângulos diédricos / ° ^e											
6a	g	0,0	>99	3,03	78,8	-70,3	44,9	174,5	2,973	3,298	

^aRefere-se à conformação *gauche*. ^bEnergia relativa, ^cFração molar do conformero em porcentagem. ^dα = O(1)-C(2)-C(3)-P(4); β = C(2)-C(3)-P(4)-O(5); γ = C(2)-C(3)-P(4)-O(7); γ' = C(2)-C(3)-P(4)-O(6). ^eα = O(1)-C(2)-C(3)-S(4); β = C(2)-C(3)-S(4)-C(5); γ = C(2)-C(3)-S(4)-O(6); γ' = C(2)-C(3)-S(4)-O(7). ^fSoma dos raios de van der Waals = 3.22Å. ^gSoma dos raios de van der Waals = 3.32Å.

A grande estabilidade do rotâmero g_I está de acordo com a geometria proposta (Estrutura IV) o qual segue um encurtamento intramolecular entre os átomos de oxigênio negativo do grupo fosforila ($q_O = -0.740e$) e o átomo de carbono positivo do grupo carbonila ($q_C = +0.498e$) (Tabela 8) em relação à soma dos raios de van der Waals ($3.128 \text{ \AA}$ e $3.22 \text{ \AA}$, respectivamente). Esta aproximação origina uma significativa interação de transferência de carga Coulômbica $O^{\delta-}_{PO} \rightarrow C^{\delta+}_{CO}$. Por outro lado, o contato entre o átomo de oxigênio negativo do grupo carbonila ($q_O = -0.523e$) e o átomo de fósforo positivo do grupo fosforila ($q_P = +1.577e$) é aproximadamente o mesmo que a soma dos raios de van der Waals ($3.331 \text{ \AA}$ and $3.32 \text{ \AA}$, respectivamente).

A partir dos ângulos diédricos da Tabela 7 podemos obter a conformação do α -sulfonil derivado **6a** (Estrutura VI) cuja geometria é muito próxima da encontrada para o α -dietoxifosforil derivado **1a** (Estrutura IV).

A análise da Tabela 7 mostra ainda que a distância entre o átomo de oxigênio carregado negativamente do grupo sulfonila ($q_O = -0.690e$) e o átomo de carbono carregado positivamente do grupo carbonila ($q_C = +0.513e$) (Tabela 8) $O_{(6)}...C_{(2)}$ no rotâmero g de **6a** (2.973 Å) é menor que a distância de $O_{(1)}...C_{(2)}$ (3.128 Å) no rotâmero g_I de **1a**, e ambas as distâncias são menores que a soma dos raios de van der Waals (3.22 Å). Além disso, a distância entre o átomo de oxigênio carregado negativamente do grupo carbonila ($q_O = -0.514e$) e o átomo de enxofre carregado positivamente do grupo sulfonila ($q_S = +1.457e$) $O_{(1)}...S_{(4)}$ no rotâmero g de **6a** é ligeiramente menor que a soma dos raios de van der Waals (3.298 Å and 3.32 Å).

Em conclusão, os dados de cálculos *ab-initio* 6-31G** para os compostos carbonílicos α -dietoxifosforil **1a** e α -metilsulfonil- **6a** corroboram com os dados de Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C para as séries α -fosforil **1-5** e α -sulfonil- **6-10**, indicando que ambas as séries de compostos existem, em fase gasosa e em solução na conformação *gauche* e que a interação de transferência de carga $O^{\delta-}_{SO_2} \rightarrow C^{\delta+}_{CO}$ para as β -carbonil sulfonas são mais fortes que a interação transferência de carga $O^{\delta-}_{PO} \rightarrow C^{\delta+}_{CO}$ para os β -carbonil fosfonatos.

Além disso, enquanto que no caso do conformero g_I de **1a** o átomo $O_{(PO)}$ é quem doa elétrons para o átomo de carbono carbonílico (Estrutura IV), no caso do conformero menos estável g_2 os dois átomos de oxigênio dos grupos alcóxilas $O_{(6)}$ e $O_{(7)}$ devem ser os doadores de elétrons para o átomo de carbono carbonílico (Estrutura V).

De fato, no caso do conformero g_2 de **1a** existe um encurtamento da distância entre o átomo de oxigênio do grupo etoxila carregado negativamente ($-0.717e$) $O_{(7)}$ e o átomo de carbono carregado positivamente ($+0.512e$) $C_{(2)}$ (Tabela 8) em relação à soma dos raios de van der Waals (3.065 Å e 3.32 Å,

Tabela 8 Cargas dos átomos (e) para $\text{MeC(O)CH}_2\text{X}$: $\text{X} = \text{P(O)(OMe)}_2$ **1a** e $\text{X} = \text{SO}_2\text{Me}$ **6a** por cálculos *ab initio* ao nível 6-31G^{**} (um sinal negativo indica um excesso de carga negativa).

Comp.	Conf.	e/C								
		O(5) _[PO]	O(6) _[OR]	O(7) _[OR]	P(4) _[PO]	C(2) _[CO]	O(1) _[CO]	O(6) _[SO2]	O(7) _[SO2]	S(4) _[SO2]
1a	g2	-0,740	-0,718	-0,700	+1,577	+0,498	-0,523			
	g1	-0,714	-0,716	-0,717	+1,574	+0,512	-0,520			
6a	g					+0,513	-0,514	-0,690	-0,672	+1,457

respectivamente). Entretanto, a distância entre O₍₆₎ (-0.716e) e C₍₂₎ (+0.512e) é maior que a soma dos raios de van der Waals (3.234 Å e 3.22 Å, respectivamente). Levando-se em conta que a energia de ionização do par isolado do oxigênio do grupo metoxila (12.0eV)²¹ é muito maior que a do par isolado do oxigênio do grupo fosforila (10.71eV)²¹ no metildimetilfosfonato (usado como composto de referência) parece razoável admitir que o rotâmero g₂ de **1a** é mais estabilizado por interação eletrostática e em menor extensão por interação de transferência de carga entre átomos de cargas opostas O^{δ-}_(OR) e C^{δ+}_{CO}.

Isto não está de acordo com a existência de um único conformero *gauche* em solução para os compostos carbonílicos α-dietoxifosforil 1-5 em solução de baixa constante dielétrica como o tetracloreto de carbono (Tabela 1), levando-se em conta que o rotâmero mais abundante g₁ em fase gasosa (ca. 87%) é menos polar que o rotâmero g₂ por ca. 0.1 Debye (Tabela 7).

Entretanto, analisando melhor, o rotâmero g_1 (Estrutura IV, pag.66) mostra que os dipolos P=O e C=O estão relativamente próximos um do outro enquanto que no rotâmero g_2 (Estrutura V, pag.66) os dipolos referidos estão praticamente em oposição. Portanto, mesmo em solvente com baixa constante dielétrica mas polarizável como o tetracloreto de carbono estabiliza o confômero g_1 em maior extensão que o confômero g_2 , levando ao desaparecimento do confômero g_2 em solução.

Finalmente, uma informação adicional a respeito da habilidade doadora de elétrons dos átomos de O_(PO) e O_(SO₂) foram obtidas pela análise do raio-X da α -metilsulfínilmetil fosfonato de dietila 18 o qual contém ambos grupos que estão sendo comparados, o dietóxifosforil- e o metilsulfonil- em uma mesma molécula, separados por um grupo metileno.

A Figura 2 e a Tabela 9 mostram que este modelo assume, no estado sólido, uma geometria *syn-clinal* ou uma *quasi-gauche* em relação aos dois ângulos diédricos α e γ cujos valores são -41.8° e -42.5° , respectivamente. Além disso, o átomo de oxigênio do grupo sulfonila O(1) está mais próximo do átomo de fósforo (P) por uma distância de 3.180Å o qual é significativamente menor que a soma dos raios de van der Waals (3.32Å). Por outro lado, o átomo de oxigênio do grupo fosforila O(3) está a uma distância do átomo de enxofre do grupo sulfonila (S) de 3.295Å cujo valor é ligeiramente menor que a soma dos raios de van der Waals (3.32Å).

A Tabela 9 também mostra que o confômero mais estável do composto 18a obtida por cálculos *ab-initio* HF/6-31G** é a *quasi-gauche* em relação aos ângulos diédricos α e γ e que este rotâmero tem praticamente os mesmos parâmetros geométricos obtidos pela difração de raio-X do metilsulfonil-metilfosfonato de dietila 18.

Figura 2- Estrutura da metilsulfonilmetilfosfonato de dietila obtida por intermédio de difração de Raio-X.

Tabela 9 Ângulos diédricos e distâncias de átomos não-ligados para a conformação com um mínimo de energia para (MeO)₂P(O)CH₂SO₂Me **18a** (Estrutura VII) ao nível HF/6-31G**, e os dados geométricos correspondentes para (EtO)₂P(O)CH₂SO₂Me **18** (Estrutura VIII) e a soma dos raios de van der Waals .

Comp.	Conf. ^b	Ângulos diédricos / ° ^a					P...O(1)/ Å ^c	P...O(2)/ Å ^c	S...O(3)/ Å ^c
		α	β	γ	γ'				
18	q-g	X-ray	-41,8(2)	74,4(2)	-42,5(2)	-170,3(2)	3,180(2)	4,203(2)	3,295(2)
18a	q-g	HF/6-31G**	-47,5	69,3	-46,2	-175,5	3,243	4,242	3,328

^a α = O(3)-P-C(2)-S; β = P-C(2)-S-C(1); γ = P-C(2)-S-O(1); γ' = P-C(2)-S-O(2).^b Refere-se à conformação *quasi-gauche*.

^c Soma dos raios de van der Waals = 3.32 Å. .

VII

VIII

Em conclusão, este composto modelo mostra que a transferência de carga $O_{(SO_2)} \rightarrow P_{(PO)}$ entre o oxigênio carregado negativamente do grupo sulfonila e o átomo de fósforo carregado positivamente do grupo fosforila é mais pronunciada que a interação de transferência de carga $O_{(PO)} \rightarrow S_{(SO_2)}$ entre o oxigênio carregado negativamente do grupo fosforila com o átomo de enxofre carregado positivamente do grupo sulfonila indicando que o átomo de oxigênio do grupo sulfonila $O_{(SO_2)}$ é melhor doador de elétrons nos compostos carbonílicos α -etilsulfonil 6-10 que o átomo de oxigênio $O_{(PO)}$ em relação ao orbital π^*_{CO} nos compostos carbonílicos α -dietoxifosforil 1-5.

Este comportamento não era esperado, ou seja, a habilidade doadora de elétrons do par isolado do oxigênio do grupo sulfonila $n_{O(SO_2)}$ ser melhor que o par isolado do oxigênio do grupo fosforila $n_{O(PO)}$ através do orbital π^*_{CO} . De fato, a basicidade do oxigênio do grupo fosforila obtida pela associação do fenol com o etilfosfonato de dietila em CCl_4 ($\Delta\nu_{OH} = 398\text{ cm}^{-1}$)⁴⁰ é mais do que duas vezes a basicidade do oxigênio do grupo sulfonila obtida pela associação do *p*-fluorfenol com dimetil sulfona, em CCl_4 ($\Delta\nu_{OH} = 154\text{ cm}^{-1}$)⁴¹.

Esta tendência pode ser entendida levando-se em conta que embora os compostos $MeP(O)(OMe)_2$ 19 e Me_2SO_2 20 apresentem energias de ionizações $n_{O(PO)}$ e $n_{O(SO_2)}$ muito próximas i.e. ca. 10.7 eV^{20-23} , o átomo de oxigênio fosforila possui uma grande carga negativa ($-0.743e$) em comparação com o átomo de oxigênio sulfonila ($-0.678e$), o qual justifica a medida de basicidade.

Contudo, verificando-se as geometrias dos confôrmeros g e g_I das α -metilsulfonilacetona **6a** (Estrutura IX) e α -dimetoxifosforil acetona **1a** (Estrutura X), respectivamente, podemos verificar que os ângulos α (78.8°) e γ (44.8°) para **6a** estão muito próximos dos ângulos α (82.2°) e β (45.6°) para **1a** (Tabela 7), mas o ângulo $\text{CH}_2\text{-S=O}$ (106.7°) e a distância da ligação S=O ($1.439\text{\AA}$) para **6a** são respectivamente menores que o ângulo $\text{CH}_2\text{-P=O}$ (113.8°) e a distância de ligação P=O ($1.459\text{\AA}$) para **1a**.

Portanto os parâmetros geométricos do confôrmero g de **6a** faz com que o átomo de oxigênio do grupo sulfonila se aproxime mais do átomo de carbono carbonílico ($2.973\text{\AA}$) do que o oxigênio do grupo fosforila se aproxima do carbono carbonílico ($3.128\text{\AA}$) na conformação g_I de **1a** decorrente dos seus parâmetros geométricos intrínsecos.

Este comportamento origina um melhor entrosamento entre o par isolado do $O_{(SO_2)}$ e o orbital π^*_{CO} do que o par isolado do $O_{(PO)}$ e o orbital π^*_{CO} , e deve ser o responsável pela maior habilidade doadora de elétrons do oxigênio do grupo sulfonila nos compostos 6-10 que do oxigênio do grupo fosforila nos compostos 1-5.

Em conclusão, esta propriedade intrínseca aos compostos estudados deve ser a responsável pela habilidade anormal doadora de elétrons do oxigênio do grupo sulfonila em relação ao oxigênio do grupo fosforila.

Uma comprovação adicional de que toda a série dos compostos carbonílicos α -dietoxifosforil-substituídos encontram-se na conformação *gauche* ou *quasi-gauche* foi obtida através de cálculos *ab initio* : HF/6-31G^{**}, DFT/6-31G^{**} e MP2/6-31G^{**} (para os compostos 1 e 4a). Deve-se salientar que os cálculos *ab initio* HF/6-31G^{**}, apresentados na Tabela 10, mostram que os compostos 1-3 e 5a com exceção da α -fosforil-acetamida 4a, forneceram dois confôrmeros *gauche* ou *quasi-gauche* de energia mínima, sendo o confôrmero mais estável aquele cujo ângulo α fica no intervalo de 45 a 65°.

Já, no caso da α -fosforil-acetamida 4a, obteve-se a conformação *cis* como sendo a mais estável em relação à conformação *gauche*. Como este resultado estava em desacordo com o conjunto de dados experimentais apresentados anteriormente, foram efetuados os cálculos *ab initio* na base DFT/6-31G^{**} para toda a série de carbonil-fosfonatos 1-5a e MP2/6-31G^{**} somente para os compostos 1 e 4a que estão apresentados na Tabela 11. De fato, no caso da α -fosforil-acetamida 4a houve uma inversão de estabilidade conformacional nas duas bases de cálculos, i.e., a conformação *gauche* realmente apresentou-se como sendo a mais estável na série.

Tabela 10 - Ângulos diédricos selecionados e mínimo de energia para as conformações *cis* e *gauche* para os compostos carbonílicos a-dietoxifosforil-substituídos (MeO)₂P(O)CH₂C(O)X **1a-5a** no nível HF/6-31G**.

Comp.	X	Conf. ^b	E/ KJ.mol ⁻¹	μ / D	P / %	Ângulos Diédricos / ° ^a			
						α	β	γ	γ'
1a	Me	<i>g</i> ₁	0,0	2,28	87,0	82,2	45,6	-81,8	171,6
		<i>g</i> ₂	4,78	2,41	13,0	88,2	-165,3		
2a	ϕ	<i>g</i> ₁	0,0	1,37	68,5	84,4	57,9	-70,2	-176,6
		<i>g</i> ₂	2,88	3,35	31,5	-84,8	159,8		
3a	OMe	<i>q-g</i>	0,0	1,73	93,1	56,0	50,0	-78,6	175,3
		<i>g</i>	6,67	3,15	6,9	116,9	-35,39		
4a	NMe ₂	<i>c</i>	0,0	4,08	74,0	17,6	64,3	-67,3	-172,5
		<i>g</i>	2,54	2,39	26,0	94,1	77,1	-49,0	-159,1
5a	SMe	<i>q-g</i>	0,0	2,06	86,7	44,9	52,9	-76,1	177,8
		<i>g</i>	5,04	2,50	13,3	-77,5	162,3		

^a α = O(1)-C(2)-C(3)-P(4); β = C(2)-C(3)-P(4)-O(5); γ = C(2)-C(3)-P(4)-O(7); γ' = C(2)-C(3)-P(4)-O(6).

Tabela 11 Ângulos diédricos selecionados para a conformação *gauche* mais estável para os compostos carbonílicos α -dietoxifosforil-substituídos $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{X}$ **1a-5a** nos níveis de cálculo DFT / 6-31G** e MP2 / 6-31G**.

Comp.	X	Nível de Cálculo	Ângulos Diédricos / ° ^a			
			α	β	γ	γ'
1a	Me	DFT	87,2	45,6	-82,9	172,3
		MP2	84,7	44,2	-83,8	171,5
2a	ϕ	DFT	90,5	63,7	-65,5	-170,1
3a	OMe	DFT	57,0	50,7	-78,8	176,9
4a	NMe ₂	DFT	96,9	78,7	-46,9	-157,0
		MP2	98,6	78,0	-46,7	-156,2
5a	SMe	DFT	50,1	52,2	-77,7	178,1

^a α = O(1)-C(2)-C(3)-P(4); β = C(2)-C(3)-P(4)-O(5); γ = C(2)-C(3)-P(4)-O(7); γ' = C(2)-C(3)-P(4)-O(6).

2.1.4 – Ultravioleta

A Tabela 12 apresenta os comprimentos de onda da transição $n \rightarrow \pi^*_{\text{CO}}$ dos compostos carbonílicos α -fosforilssubstituídos **1-5** em comparação com os dados dos compostos carbonílicos de referência **11-15**, em n-hexano.

O forte efeito indutivo $-I$ do grupo α -dietoxifosforila deveria estabilizar em maior extensão o nível de energia do par de elétrons isolado da carbonila ($n_{\text{O}(\text{CO})}$) do que o nível de energia do orbital π^*_{CO} . Esse comportamento deveria originar um efeito hipsocrômico da transição $n_{\text{O}(\text{CO})} \rightarrow \pi^*_{\text{CO}}$ dos compostos

carbonílicos dietoxifosforil substituídos em relação aos compostos carbonílicos de referência. No entanto, a introdução do grupo dietoxifosforila na posição α à carbonila origina um deslocamento batocrômico em relação aos compostos carbonílicos de referência. Este comportamento pode ser atribuído à ocorrência da interação hiperconjugativa entre os orbitais σ_{C-P}^* e da π_{CO}^* que estabiliza o orbital π_{CO}^* em maior extensão que o efeito $-I$ estabiliza o nível de energia $n_{O(CO)}$ (Figura 3).

Tabela 12 - Dados de UV para a transição $n \rightarrow \pi_{CO}^*$ da carbonila das $Y-CH_2C(O)-X$, em n-hexano.

Comp.	X	$\lambda_{Y=H}^a$	$\lambda_{Y=P(O)(OEt)_2}$	$\Delta\lambda^d$
1	Me	278(13)	285 (28)	7,0
2	ϕ	317 (43)	319,5 (62,3)	2,5
			330,0 (104) ^b	13,0
3	OEt	212 (62)	225 (104)	13,0
4	NEt ₂	_____c	_____c	_____c
5	SEt	234,5(407)	273 (77) ^b	38,5

^a λ em nm; ^b ombro; ^c absorção abaixo de 200 nm;

^d $\Delta\lambda = \lambda_{(EtO)_2P(O)CH_2C(O)X} - \lambda_{CH_3C(O)X}$

Figura 3 - Diagrama qualitativo de energia dos orbitais π^*_{CO} , n_O , σ^*_{C-P} dos compostos carbonílicos α -dietoxifosforilssubstituídos 1-5.

2.2- ESTUDO DOS COMPOSTOS FOSFORILADOS α -TIOSSUBSTITUÍDOS

Analogamente ao estudo da isomeria conformacional dos compostos carbonílicos α -dietoxifosforil-substituídos achou-se de interesse estudar na presente tese a isomeria conformacional dos compostos fosforilados α -tiossubstituídos $(RO)_2P(O)CH_2SO_nR'$ ($n = 1$ e 2 ; $R = Me$ e Et ; $R' = Me$ e Ph) através das espectroscopias IV e RMN de ^{31}P apoiados por cálculos *ab initio* nos níveis HF/3-21G* e HF/ 6-31G**.

A tabela 13 apresenta os cálculos *ab initio* dos α -metilsulfinil- e α -metilsulfonil-fosfonato de dietila indicando que os mesmos existem no estado gasoso em uma única conformação *quasi-gauche* (com um ângulo diédrico α entre 45° e 49° p/ $n=1$ e $n=2$ na base 3-21G* e 47° e 52° na base 6-31G**).

É digno de nota que as interações que estabilizam a referida conformação são: $O^{\delta-}_{(SO)} \rightarrow P^{\delta+}_{(PO)}$ e $O^{\delta-}_{(SO_2)} \rightarrow P^{\delta+}_{(PO)}$. De fato a tabela 13 mostra que distância interatômica entre o oxigênio sulfinílico ou sulfonílico e o fósforo do grupo fosforila nas duas bases de cálculos é significativamente menor (0,1 a 0,2 Å) do que a soma dos raios de van der Waals. Já a distância interatômica entre o oxigênio do grupo fosforila e o átomo de enxofre dos grupos sulfinila e sulfonila é próxima ou ligeiramente maior do que a soma dos raios de van der Waals. As Estruturas XII e XIII evidenciam este comportamento.

XII

XIII

Tabela 13- Ângulos diédricos selecionados^a e distâncias de átomos não ligados $\alpha = \text{O}(3)\text{-P-C}(4)\text{-S}$; $\beta = \text{P-C}(4)\text{-S-C}(3)$; $\gamma = \text{P-C}(4)\text{-S-O}(1)$; $\gamma' = \text{P-C}(4)\text{-S-O}(2)$ para a conformação de energia mínima da $(\text{EtO})_2\text{P(O)CH}_2\text{SO}_n\text{Me}$ no nível 3-21G e a soma dos raios relevantes de Van der Waals.

nível	n	μ	α^b	β^c	γ^d	γ^e	$\text{P} \cdots \text{O}(1)^f$	$\text{P} \cdots \text{O}(2)^g$	$\text{S} \cdots \text{O}(3)^h$
HF/3-21G*	1	2,93	48,91	-69,35	38,97	-----	3,149	-----	3,404
	2	4,43	-45,2	70,9	-43,4	-172,7	3,145	4,215	3,328
HF/6-31G**	1	3,09	51,63	-69,35	42,1	-----	3,258	-----	3,510
	2	4,35	-47,52	69,28	-46,22	-175,52	3,243	4,242	3,417
Soma dos raios de Van der Waals							3,32	3,32	3,32

^a Em relação às conformações de referência (Estrutura XIV e XV), ^{b-e} Em graus;

^{f-h} Em Angstrom.

XIV

XV

Os dados da tabela 14 dos cálculos *ab initio* no nível 3-21G* das α -metilsulfinil- e α -metilsulfonil- acetonas indicam que o conformero mais estável é o conformero *gauche* ($92,2^\circ < \alpha < 106,7^\circ$) e que as distâncias interatômicas $O_{(SO)} \dots C_{(CO)}$ e $O_{(SO_2)} \dots C_{(CO)}$ são significativamente menores do que a soma dos raios de van der Waals, i.e. de ca. 3,0Å. Analogamente ao caso dos α -tiofosforil derivados as distâncias interatômicas $O_{(CO)} \dots S_{(SO)}$ e $O_{(CO)} \dots S_{(SO_2)}$ são ligeiramente menores ou iguais à soma dos raios de van der Waals dos átomos envolvidos.

A tabela 15 apresenta os deslocamentos químicos de ^{31}P , as frequências de estiramento dos grupos fosforila ($\text{P}=\text{O}$), os deslocamento de frequência dos grupos fosforila ($\text{P}=\text{O}$) e carbonila ($\text{C}=\text{O}$) e a afinidade eletrônica do grupo $\text{C}(\text{O})\text{X}$ dos compostos carbonílicos α -dietoxifosforil substituídos 1-5 .

Como já foi discutido anteriormente existe uma correlação aproximada entre o abaixamento de frequência da carbonila em relação aos compostos de referência dos compostos carbonílicos α -dietoxifosforil-substituídos e a afinidade eletrônica do orbital π^*_{CO} dos compostos carbonílicos de referência. Este comportamento reflete diretamente a variação da extensão da interação eletrônica entre o oxigênio do grupo fosforila (O_{PO}) e o orbital π^*_{CO} da carbonila. É digno de nota que , tanto no caso da frequência de estiramento do grupo fosforila quanto o deslocamento químico de ^{31}P dos referidos compostos não foi observado uma variação significativa dos valores dos mesmos em função da variação do substituinte X ao longo da série.

Como é sabido nos compostos fosforílicos ($\text{O}=\text{PX}_3$)³⁰ a frequência de ν_{PO} não depende da conjugação direta entre o par de elétrons do heteroátomo (X) e o grupo fosforila, mas sim do somatório do efeito indutivo de X ligado ao grupo fosforila.

Tabela 14 - Ângulos diédricos selecionados^a e distâncias de átomos não-ligados para a conformação de energia mínima (*gauche*) de MeC(O)CH₂SO₂Me **6a** e MeC(O)CH₂S(O)Me **27** obtida no nível 3-21G* e a soma dos raios de van der Waals.

		Ângulos diédricos/ ^{ab}					
Comp.	Conf.	μ/D	α	β	γ	γ'	O(1)..S(4)/Å ^d
6a	g	2,87	80,9	-72,6	41,6	171,5	3,296
27	g	3,14	94,5	-69,5	41,9	----	3,461
Soma dos raios de van der Waals						3,22	3,32

^aEm relação às conformações de referência (Estruturas XVI e XVII); ^bα=O(1)-C(2)-C(3)-S(4); β=C(2)-C(3)-S(4)-Ar; γ = C(2)-C(3)-S(4)-O(6); γ' = C(2)-C(3)-S(4)-O(7); ^{c,d}Distâncias interatômicas de átomos não-ligados

XVI

XVII

Assim sendo, é bastante razoável constatar na tabela 15 que a interação eletrônica $n_{O(PO)}$ com o grupo carbonila não origina nenhuma variação significativa tanto da constante de força do grupo $P=O$ quanto da densidade de carga do átomo de fósforo do grupo fosforila. De fato a quase constância tanto dos deslocamentos químicos de ^{31}P como das frequências de ν_{PO} dos compostos α -dietoxifosforil carbonílicos 1-5 estão de pleno acordo com esta proposição.

Este comportamento está diretamente relacionado com o fato dos grupos $-C(O)X$ apresentarem em toda a série (1-5) um valor de efeito indutivo praticamente constante, i.e., $\sigma_I \approx 0,30$.

Já os dados da Tabela 16 dos metanofosfonatos de dietila- α -substituídos, mostram que uma variação acentuada do efeito indutivo do substituinte em α , ligado ao grupo fosforila, evidencia que tanto o deslocamento de ^{31}P quanto a frequência de ν_{PO} se correlacionam muito bem com os parâmetros σ_I do substituinte em α não levando em consideração as interações eletrônicas variáveis que ocorrem entre os substituintes em α e o fósforo do grupo fosforila.

Figura 4 – Correlação linear entre os parâmetros σ_I dos substituintes em α ao grupo fosforila e o deslocamento químico de fósforo 31 (δ_{31P}) para os metanofosfonatos de dietila- α -substituídos ($r=0,994$; $sd=1,19$ ppm).

Tabela 15 - Deslocamentos químicos de ^{31}P , frequências de estiramento dos grupos fosforila ($\text{P}=\text{O}$), deslocamento de frequência dos grupos fosforila ($\text{P}=\text{O}$) e carbonila ($\text{C}=\text{O}$) e afinidade eletrônica do grupo $\text{C}(\text{O})\text{X}$ dos compostos carbonílicos α -dietoxifosforil substituídos 1-5.

Comp	X	$\delta_{31\text{P}}$	ν_{PO}	$\Delta\nu_{\text{PO}}$	$\Delta\nu_{\text{CO}}$	AE
1	Me	15,4	1261	+15	+0,8	1,26
2	ϕ	15,6	1267	+21	-6,0	<0
3	OEt	15,5	1270	+24	-1,2	2,09
4	NEt_2	14,1	1253	+7	-3,5	2,26
5	SEt	17,0	1265	+19	-7,8	0,95

Tabela 16 - Frequências de estiramento do grupo fosforila ($\text{P}=\text{O}$), deslocamentos químicos de ^{31}P e constantes de Taft do substituinte em α dos metanofosfonatos de dietila α -substituídos $\text{X}-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$.

Comp.	X	$\delta_{\text{P}31}$	ν_{PO}	$\sigma_{\text{I}}^{\text{a}}$
16a	Me	32,6	1239	-0,05
21	SMe	20,0	1252,0	0,25
22	SOMe	11,7	1256,0	0,47
18	SO_2Me	7,5	1259,0	0,60
1	$\text{C}(\text{O})\text{Me}$	15,4	1261,0	0,33

^a referência 23

2.3 - CITOTOXICIDADE DE α -DIETOXIFOSFORIL -SULFÓXIDOS E -SULFONAS

A conformação mais estável, tanto do α -metilsulfinil- **18** quanto do α -metilsulfonyl- **22** fosfonato de dietila (vide tabela 13), obtida por intermédio de cálculos *ab initio* nos níveis HF/3-21G* e HF/6-31G** é a *quasi-gauche* (vide tabela 12) e que é análoga à conformação *gauche* predominante das α -fenisulfinil- **31** e α -fenisulfonyl- **27** acetonas (Tabela 14). Decorrente desta semelhança conformacional entre os β -cetossulfóxidos (I) e β -cetossulfonas(II) com os correspondentes β -fosforilsulfóxidos(III) e β -fosforilsulfonas (IV) e considerando-se que a série dos β -cetossulfóxidos e β -cetossulfonas apresentam uma citotoxicidade moderada em relação às células de linhagens leucêmicas humanas K562 (eritroleucemia), tumores de Erlich e células de linhagens e U937 (leucemia linfóide), estes dois últimos somente para os β -ceto-sulfóxidos, achou-se de interesse estudar a atividade citotóxica dos α -metilsulfinilmetil- e α -metilsulfonylmetil- fosfonatos de dietila em relação aos mesmos tipos de células tumorais.

Os β -ceto-sulfóxidos apresentam uma citotoxicidade moderada em relação às células tumorais mielocíticas K562 e U937 bem como em células tumorais de Erlich (Tabela 17). No caso da série das β -ceto-sulfonas constatou-se uma significativa atividade citotóxica em relação às células de tumores mielocíticos K562 cujos resultados estão apresentados nas tabelas 18 e 19.

Estes resultados foram obtidos após a contagem das células vivas e mortas de cada linhagem após a exposição às substâncias testadas. Assim, foram obtidas curvas usando a transformação denominada *probit*, o qual é um tratamento estatístico que transforma uma curva normal em uma linha reta. A partir desta reta pode-se determinar a concentração inibitória que mata 50% das células tumorais (CI50).

Tabela 17 – Valores de CI_{50}^a para os efeitos citotóxicos de α -(*p*-fenilsulfinil) acetonas $MeC(O)CH_2S(O)C_6H_4-X$ **26-29** em células tumorais de Ehrlich e células de tumor mielocítico (K562 e U937)

Comp.	X	Ehrlich	K562	U937
26	Cl	1,7	8,0	5,7
27	H	4,8	2,0	2,9
28	Me	4,8	1,0	2,9
29	OMe	3,2	0,9	1,8

^a Concentração inibitória 50% em $mol.dm^{-3}$ ($\times 10^{-3}$)

Tabela 18 – Valores de CI_{50}^a para os efeitos citotóxicos de α -(*p*-fenilsulfonyl) acetonas $MeC(O)CH_2SO_2C_6H_4-X$ **30-33** em células de tumor mielocítico (K562)

Comp.	X	K562
30	NO_2	1,2
31	H	— ^b
32	Me	2,5
33	OMe	0,5

^a Concentração inibitória 50% em $mol.dm^{-3}$ ($\times 10^{-3}$)

^b Sem efeito citotóxico aparente

Tabela 19 – Valores de CI_{50}^a para os efeitos citotóxicos de α -(*p*-etilsulfonyl) acetofenonas $X-C_6H_4C(O)CH_2SO_2Et$ **34-38** em células de tumor mielocítico (K562)

Comp.	X	K562
34	NO_2	0,6
35	CN	1,2
36	H	5,2
37	OMe	8,6
38	NH_2	— ^b

^a Concentração inibitória 50% em $mol.dm^{-3}$ ($\times 10^{-3}$)

^b Sem efeito citotóxico aparente

Os dados da citotoxicidade do α -metilsulfinilmetil- **18** e α -fenilsulfinilmetil- **24** fosfonato de dietila mostrados na tabela 20 indicam que os mesmos apresentam um efeito citotóxico bem menor do que aquele observado para os β -cetossulfóxidos (vide Tabela 17).

O α -metilsulfonilmetilfosfonato de dietila **22** (Tabela 21) apresenta uma atividade citotóxica similar em relação às duas séries de β -cetossulfonas. Já o α -fenilsulfonilmetilfosfonato de dietila **25** não apresentou nenhum efeito de citotoxicidade significativo em relação às células tumorais testadas.

Tabela 20 – Valores de CI_{50}^a para os efeitos citotóxicos de aril(alquil)-sulfinilmetilfosfonato de dietila $(EtO)_2P(O)CH_2S(O)R$ **22** e **24** em células tumorais de Ehrlich e células de tumor mielocítico (K562 e U937)

Comp.	R	Ehrlich	K562	U937
22	Me	9,0	32,7	28,0
24	Ph	14,6	11,5	24,3

^a Concentração inibitória 50% em $mol.dm^{-3}$ ($\times 10^{-3}$)

Tabela 21 – Valores de CI_{50}^a para os efeitos citotóxicos de aril(alquil)-sulfonilmetilfosfonato de dietila $(EtO)_2P(O)CH_2SO_2R$ **18** e **25** em células de tumor mielocítico (K562)

Comp.	R	K562
18	Me	3,2
25	Ph	----- ^b

^a Concentração inibitória 50% em $mol.dm^{-3}$ ($\times 10^{-3}$)

^b sem efeito citotóxico aparente.

2. 4 – PROPORÇÃO ISOMÉRICA DOS PRODUTOS DA REAÇÃO ENTRE O TRIETILFOSFITO E OS COMPOSTOS CARBONÍLICOS α -HALOSSUBSTITUÍDOS

A reação entre trietilfosfito em benzeno anidro, à temperatura de refluxo por 8 horas, e os compostos carbonílicos α -bromossustituídos dá origem a uma mistura de isômeros, cuja proporção depende do composto carbonílico α -bromossustituído utilizado e do substituinte ligado à carbonila (Esquema 1) .

Esta proporção isomérica foi alterada à medida que se variou o grupo ligado à carbonila ((EtO)₂P(O)CH₂C(O)-X, onde X=Me, ϕ , OEt, SEt e NEt₂), Tabela 21.

Tabela 22- Proporção isomérica dos produtos da reação entre os reagentes trietilfosfite e os compostos carbonílicos α -bromossustituídos $X-C(O)CH_2Br$, em refluxo de benzeno anidro durante 8 horas.

X	Enolfosfato ^a	Cetofosfonato ^a	A.E. (π^*_{CO}) ^{b,c}
Me	55,6	44,4	1,26
ϕ	42,0	58,0	~ 0
SEt	29,8	70,2	0,95
NEt ₂	0	100	2,09
O Et	0	100	2,26

^a fração molar expressa em porcentagem; ^b afinidade eletrônica dos compostos carbonílicos não substituídos obtida por intermédio da espectroscopia de captura de elétrons; ^c dados da referência 7.

Os dados da Tabela 22 mostram que substituintes doadores de elétrons como o OEt e o NEt₂ levam à formação dos cetofosfonatos (reação de Michael-Arbuzov), enquanto que grupos atraentes de elétrons favorecem a formação dos enolatos correspondentes (reação de Perkow). É digno de nota que as proporções isoméricas obtidas para os compostos carbonílicos α -dietoxifosforilssubstituídos e seus enolatos correspondentes correlacionam-se linearmente com a afinidade eletrônica de π^*_{CO} dos compostos carbonílicos não substituídos correspondentes (sendo $r=0,988$, $sd=4,03$) Figura 5.

Estes dados sugerem que a porcentagem de enolfosfato ou cetofosfonato depende da afinidade do orbital π^*_{CO} dos compostos carbonílicos α -bromossustituídos (Esquema 2).

Figura 5- Correlação linear entre as proporções isoméricas (em porcentagem) obtida para os enolatos dos cetofosfonatos correspondentes e as afinidades eletrônicas do grupo $-C(O)X$.

Deve-se salientar que este comportamento está em pleno acordo com o que foi constatado anteriormente (vide pag.54) onde também verificou-se que o produto da reação de α -bromoacetofenona-*p*-substituídas com trietilfosfito depende da afinidade eletrônica do orbital π^*_{CO} , corroborando a sugestão de que quanto maior a afinidade eletrônica do orbital π^*_{CO} maior será a estabilidade do estado de transição da rota b (Esquema 2), levando conseqüentemente à uma maior proporção do enolfosfato formado em detrimento do cetofosfonato correspondente.

Esquema 2

Capítulo 3

PARTE EXPERIMENTAL

3.1 PROCEDIMENTOS GERAIS EMPREGADOS NAS MEDIDAS ESPECTROSCÓPICAS.

3.1.1 Medidas no infravermelho.

As medidas no infravermelho foram registradas em um espectrômetro “Nicolet Magna 550 FT-IR”.

As medidas dos espectros em solução foram realizadas, utilizando os seguintes solventes espectroscópicos da Merk: CCl_4 , CH_3CN , CHCl_3 e $n\text{-C}_6\text{H}_{14}$.

As regiões de interesse analisadas nos espectros das α -dietoxifosforil-acetofenonas-para-substituídas foram:

- a) Região correspondente a transição fundamental da vibração de estiramento da carbonila ($1750\text{—}1600\text{ cm}^{-1}$).
- b) Região correspondente ao 1º harmônico da frequência da carbonila ($3500\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$).
- c) Região correspondente à frequência do estiramento do grupo fosforila (P=O) ($1200\text{ - }1300\text{ cm}^{-1}$).

3.1.1a Região correspondente à transição fundamental da vibração de estiramento da carbonila.

As bandas correspondentes à transição fundamental do estiramento da carbonila dos compostos em estudo foram analisadas no intervalo de frequência de $1750\text{ a }1600\text{ cm}^{-1}$ em solução de concentração cerca de $2,0 \times 10^{-2}\text{ mol.L}^{-1}$, nos

quatro solventes citados acima, utilizando-se uma cela de NaCl 0,519 mm de espessura. Os espectros foram registrados à temperatura ambiente.

As condições gerais nas quais as bandas foram registradas, sendo as mesmas para os 3 solventes, são:

- Número de varreduras (scans) por amostra: 256
- Numero de brancos (background) por amostra: 256
- Resolução: $1,0\text{ cm}^{-1}$

Deve-se salientar que o perfil simétrico da única banda da carbonila presente em cada composto, em todos os solventes, foi caracterizado por intermédio tanto do algoritmo matemático da auto-deconvolução de Fourier (FSD) , através do aplicativo OMNIC 1.1, bem como do registro da derivada segunda da banda da carbonila.

3.1.Ib Região correspondente à frequência do 1º harmônico da vibração de estiramento da carbonila.

As bandas correspondentes ao 1º harmônico da carbonila das α -dietoxifosforilacetofenonas-para-substituídas foram analisadas em solução do tetracloreto de carbono de concentração cerca de $2,0 \times 10^{-2}\text{ mol.L}^{-1}$, no intervalo do frequência de $3500\text{ a }3200\text{ cm}^{-1}$, utilizando-se uma cela de quartzo de 1,00 cm de espessura.

3.1.Ic Região correspondente à frequência da vibração do estiramento do grupo fosforila.

As bandas correspondentes à vibração do estiramento do grupo fosforila (P=O) foram analisadas no intervalo de frequência do $1300 - 1200\text{ cm}^{-1}$.

As condições de registro foram as mesmas utilizadas na transição fundamental da vibração de estiramento da carbonila.

3.1. 2 Pontos de fusão e análise elementar.

Os pontos de fusão foram determinados utilizando-se um aparelho de microfusão do tipo “Kofler”, dotado de um microscópio do tipo Dynamic Optics AHT. As análises elementares foram realizadas em um Analisador Elementar Perkin Elmer” modelo CC 2400 CHN.

Genericamente as análises elementares dos compostos carbonílicos α -dietoxifosforil-substituído apresentam um desvio da %C no intervalo de 5,0 - 8,5 ‰. No entanto, os dados espectrais de RMN de ^1H , ^{13}C e IV comprovam as estruturas desses compostos.

3.1. 3. Análises Cromatográficas.

Com a finalidade de monitorar as reações e ainda de determinar as proporções de cetofosfonatos e enolfosfatos obtidas nas reações de fosfito de trietila com os compostos carbonílicos α -bromo-substituídos, foram efetuadas análises cromatográficas em um cromatógrafo “Hewlett Packard” modelo 5890A, equipado com coluna Megabore HP-1 (0.53 mm x 5,0 m), detector de ionização de chama e nitrogênio como gás de arraste. Os cromatogramas foram obtidos utilizando-se as seguintes condições de análise:

- Temperatura do detector: 250 °C;
- Temperatura de injetor: 230 °C;
- Temperatura inicial: 80 °C;
- Temperatura final: 220 °C;
- Razão de aquecimento: 10 °C/min.

3.1. 4. Medidas no Ultravioleta.

Para as medidas no UV dos compostos carbonílicos α -dietoxifosforil-substituídos utilizou-se um espectrofotômetro “Hitachi” modelo U-2000. Usou-se também celas de quartzo de 1,0 cm de espessura.

Registrou-se os espectros dos compostos em n-hexano, usando-se concentrações em torno de 10^{-2} mol.L⁻¹, no intervalo de comprimento de onda de 200 a 400 nm. A impossibilidade da determinação exata das concentrações das soluções dos β -cetofosfonatos (I)-(5) em n-hexano decorre da baixa solubilidade dos mesmos no referido solvente.

3. 1.5 Medidas de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H, ¹³C e ³¹P.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H, ¹³C e ³¹P foram registrados em um espectrômetro “Brucker” modelo “AC-200”.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H foram obtidos em soluções de concentração em torno de $5 \cdot 10^{-1}$ mol.L⁻¹ em CDCl₃ e TMS como referência interna, usando-se radiofrequência de 200 MHz num campo magnético de 4,69 Tesla.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ¹³C foram obtidos em soluções de concentração em torno de 2,0 mol.L⁻¹ em CDCl₃ e TMS como referência interna, usando-se radiofrequência de 50 MHz num campo magnético de 4,69 Tesla.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^{31}P foram determinados em soluções de concentração em torno de $5 \cdot 10^{-1} \text{ mol.L}^{-1}$ em CDCl_3 e Ácido Fosfórico 85% ($\text{D}_2\text{O}/\text{d}_6\text{-Acetona}$) como referência interna usando-se radiofrequência de 80,96 MHz num campo magnético de 4,69 Tesla.

Os valores de deslocamentos químicos foram atribuídos em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (1) em hertz (Hz). As áreas dos picos dos espectros de RMN de ^1H foram obtidas por cálculos de integração e suas multiplicidades descritas do seguinte modo: s: singlete; d: dubleto; t: tripleto; m: multiplete.

3.2 REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS (PURIFICAÇÃO).

O fosfito de trietila (*Aldrich*, PE= 156°C) , o brometo de bromoacetila (*Aldrich*, PE= $147\text{-}150^\circ\text{C}$) foram secos com sulfato de magnésio e destilado a pressão reduzida. A α -bromoacetofenona (*Aldrich*, PF= $48\text{-}51^\circ\text{C}$) foi recristalizada e seca . O benzeno e acetona anidros foram obtidos empregando-se os procedimentos convencionais descritos na literatura⁴².

As medidas espectroscópicas foram realizadas utilizando os seguintes solventes: n-hexano, CCl_4 , CH_3CN e CHCl_3 e CDCl_3 (Merk, Uvasol).

3.3-Métodos Gerais de Preparação

3.3.1-Preparação dos compostos carbonílicos α -bromo-substituídos

3.3.1.1 - Preparação da α -bromo-acetato de etila e α -bromo-tioacetato

Procedimento A⁴²

Em um balão de fundo redondo tritubulado, munido com funil de adição, condensador de refluxo protegido com tubo secante de CaCl_2 , agitador magnético, adicionou-se etanol absoluto ou etanotiol (0,23 mol) ao brometo de bromoacetila (0,15mol) com resfriamento e proteção contra umidade. Depois aqueceu-se até 80°C , durante aproximadamente 3 horas. Adicionou-se uma solução de carbonato de sódio 5% até a reação básica e extraiu-se com éter o óleo que se separou. A solução etérea foi lavada com água até a neutralização e seca com sulfato de magnésio. O solvente foi eliminado e o produto bruto destilado à pressão reduzida.

3.3.2-Preparação dos compostos carbonílicos α -dietoxifosforil-substituídos

Procedimento B⁴³

Em um balão de fundo redondo tritubulado, munido com funil de adição, condensador de refluxo protegido com tubo secante de CaCl_2 , agitador magnético e passando N_2 continuamente, foram colocados 60 mmol de

composto carbonílico α -halossustituído em 60 mL de benzeno. A partir do funil de adição foram adicionados gota à gota 60 mmol de fosfito de trietila. A reação é efetuada à temperatura de refluxo do benzeno (aproximadamente 80°C) durante ca. de 8 horas. Ao término deste tempo, destilou-se o benzeno à pressão ambiente.

Encontra-se na Figura 1 a título de ilustração o cromatograma dos produtos da reação entre a α -bromoacetofenona e o fosfito de trietila, em refluxo de benzeno, após 8 horas de reação. A análise do cromatograma mostra que após 8 horas de reação ainda existe, além do enolfosfato (38,6%) e do cetofosfonato (56,1%), uma pequena porcentagem do fosfito de trietila (1,5%) e da α -bromoacetofenona (3,7%).

Os carbonil-fosfonatos obtidos nas reações de fosfito de trietila com compostos carbonílicos α -bromo-sustituídos foram purificados e separados por cromatografia em coluna, utilizando-se como fase estacionária sílica gel “Kieselgel 70-230 mesh da Aldrich”, na proporção de 30g de sílica para cada grama de composto, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano e acetona na proporção de 75%: 25% em volume, respectivamente.

Os carbonil-fosfonatos obtidos foram finalmente purificados por destilação à vácuo e todos encontram-se descritos na literatura

OBS- Os enolatos não foram obtidos puros, pois na época de sua obtenção não havia interesse no estudo dos mesmos. Este interesse surgiu posteriormente à execução da parte experimental da presente tese. As proporções isoméricas foram obtidas a partir dos cromatogramas, após a separação por coluna como descrito acima.

Figura 1 — Cromatograma em fase gasosa dos produtos de reação entre a α -bromoacetofenona e o fosfito de trietila, em refluxo de benzeno, após 8 horas de reação, evidenciando a presença de fosfito de trietila (t.r. 2,59 min), α -bromoacetofenona (t.r. 6,32 min), enolfosfato (t.r. 9,74 min) e cetofosfonato (t.r. 10,91 min).

3.3.3-Preparação dos alquil(aril)tiometilfosfonatos de dietila

Procedimento C⁴⁴

Em um balão de fundo redondo tritubulado, munido com funil de adição, condensador de refluxo protegido com tubo secante de CaCl_2 , agitador magnético e passando N_2 continuamente, foram colocados 30 mmol de fosfito de trietila. A partir do funil de adição foram adicionados gota à gota 30 mmol de cloreto de alquil(aril)tiometila. Após isto, a mistura reacional foi refluxada por 8 horas. Ao término deste tempo, destilou-se o produto bruto à pressão reduzida.

3.3.4- Preparação dos alquil(aril)sulfinilmetilfosfonatos de dietila

Procedimento D⁴⁵

Em um balão monotubulado de 50 mL, colocou-se o alquil(aril)tiofosfonato de dietila (1,62g; 8,13 mmol) dissolvidos em ácido acético glacial (1,95g; 32,52 mmol). Resfriou-se o sistema reacional até aproximadamente 10°C e em seguida adicionou-se lentamente água oxigenada a 30% (0,72g; 21,14 mmol). Ao término da adição agitou-se por aproximadamente 5 horas. Ao final da reação, diluiu-se a mistura reacional com diclorometano (30 mL) e adicionou-se lentamente carbonato de potássio (2,18g; 20,33 mmol), agitando-se fortemente o meio reacional por 45 minutos. Filtrou-se esta solução e secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio. Após evaporação do solvente e purificação em coluna cromatográfica (n-hexano/acetona 7,5: 2,5), obteve-se o produto desejado (85%), caracterizado por RMN ^1H .

3.3.5-Preparação de alquil(aril)sulfonilmetilfosfonatos de dietila

Procedimento E⁴⁶

Uma solução 50% em massa de H_2O_2 foi adicionada lentamente a uma solução de alquil(aril)tiofosfonato de dietila em ácido acético. A mistura reacional foi refluxada durante 1 hora e posteriormente adicionou-se sobre uma solução saturada de cloreto de sódio, a seguir extraiu-se três vezes com porções de diclorometano, foi neutralizada com carbonato de potássio e lavou-se 2 vezes com H_2O . Posteriormente, secou-se com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente. Na preparação do metilsulfonilmetilfosfonato de dietila, obteve-se um sólido que foi recristalizado com etanol. Já no caso do fenilsulfonilmetilfosfonato de dietila a purificação foi feita em coluna cromatográfica (n-hexano/acetona 7,5: 2,5).

3.3.6- Preparação de alquil-fosfonatos de dietila

Procedimento F⁴⁷

Em um balão equipado com condensador de refluxo foram adicionados 61 mmol de fosfíto de trietila e 61 mmol de iodeto de alquila e a mistura foi refluxada por 3 horas. O iodeto de alquila foi destilado à pressão atmosférica. O resíduo foi fracionado à pressão reduzida.

3.4 - Preparações

3.4.1- Preparação da α -bromopropanona⁴⁸

Em um balão de fundo redondo tritubulado, munido com funil de adição, condensador de refluxo protegido com tubo secante de CaCl_2 , agitador magnético, foram colocados através de um funil de separação, 160mL de água, 50 mL de acetona e 37,2mL de ácido acético glacial. Inicia-se a agitação e o sistema é aquecido a 70-80°C. Então, adiciona-se cuidadosamente 35,4mL (0,73mol) de bromo por intermédio do funil de separação. Esta adição deve levar de 1 a 2 horas para prevenir o acúmulo de bromo sem reagir. Quando a solução tornar-se

incolor, adicionar 80 mL de água fria (aproximadamente 10°C). Adiciona-se 100g de carbonato de sódio e um óleo é separado e seco com 80g de cloreto de cálcio. Depois de seco, o óleo é fracionado à pressão reduzida.

O rendimento é de 46%.

PE= 42-45°C / 10 mm de Hg (Lit⁴⁸ = 38-48°C / 13 mm de Hg)

3.4.2 Preparação da α -bromoacetato de etila

Procedimento A⁴²

Adicionou-se 10,58g (0,23mol) de etanol absoluto ao brometo de bromo acetila (30,28g , 0,15mol) .

Obteve-se um líquido incolor (R=71%).

PE= 54-56°C / 15 mm de Hg (Lit⁴²= 49-52°C / 13 mm de Hg)

3.4.3- Preparação da α -bromotioacetato de etila

Procedimento A⁴²

Adicionou-se 15,24g (0,30mol) de etanotiol ao brometo de bromo acetila (40,40g , 0,20mol) .

Obteve-se um líquido incolor (R=74%).

PE= 56-57°C / 9 mm de Hg (Lit⁴³ = 69-72°C / 12 mm de Hg)

3.4.4- Preparação da α -bromo-N,N-dietilacetamida

Em um balão de fundo redondo tritubulado, munido com funil de adição, condensador de refluxo protegido com tubo secante de CaCl_2 , agitador magnético, adicionou-se uma solução de brometo de bromo acetila (24,24g , 0,12mol) em 15 mL de éter anidro com 46,32g (0,24mol) de dietilacetamina em 30 mL de éter anidro sob agitação. Deixou-se a mistura reacional sob agitação por mais quinze minutos. Após este tempo, filtrou-se o sal de amina formado. O extrato etéreo foi lavado com água e seco com sulfato de magnésio anidro. O éter foi eliminado e o produto bruto destilado à pressão reduzida.

Obteve-se um líquido incolor (R=69%).

PE= 110-112°C / 3 mm de Hg (Lit⁴² = 135-137°C / 6 mm de Hg)

3.4.5- Preparação da α -dietoxifosforilpropanona⁴⁹

(Procedimento B)

Partiu-se de 11,62g (70mmol) de fosfito de trietila e 9,52 (70 mmol) de α -bromopropanona.

Obteve-se um líquido incolor (R=64%) através de uma coluna cromatográfica, usando-se como eluente n-hexano : acetona (75:25).

P.E. = 75-76°C/1,2 mm de Hg

RMN de ^1H (CDCl_3/TMS) : 1,35(t, 6H, $\text{J}=7$ Hz, $\text{P}(\text{O})-(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$), 2,33 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$), 3,1 (d, 2H, $\text{J}=22,8$ Hz, $\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})$), 4,19 (m, 4H, $-\text{P}(\text{O})-(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3/TMS): 16,30 ($\text{P}(\text{O})-(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$), 31,36 ($\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})-$), 43,32 ($-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})-$), 63,60($-\text{P}(\text{O})-(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$).

RMN de ^{31}P (ácido fosfórico): 15,37

Estrutura

3.4.6- Preparação da α -dietoxifosforilacetofenona⁵⁰

(Procedimento B)

Partiu-se de 9,69g (60mmol) de fosfito de trietila e 11,34g (60 mmol) de bromoacetofenona, dissolvidos em 120 mL de benzeno.

O produto bruto foi submetido a uma coluna de cromatografia, com n-hexano:acetona na proporção de 75:25 como eluente. Após a cromatografia, obtvemos um líquido incolor.

PE=143-145 °C/0,9 mm de Hg

RMN de ^1H (CDCl_3/TMS) : 1,28(t, 6H, $\text{J}=7$ Hz, $\text{P}(\text{O})-(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 3,65 (d, 2H, $\phi\text{-C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-P}(\text{O})\text{-}$), 4,10 (m, 4H, $\text{-P}(\text{O})-(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 7,5 a 8,0 (m, Ar).

RMN de ^{13}C (CDCl_3/TMS) : 16,2 ($\text{-P}(\text{O})-(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 38,5 ($\phi\text{-C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-P}(\text{O})\text{-}$), 62,7 ($\phi\text{-C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-P}(\text{O})-(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 128,6 a 136,5 ($\phi\text{-C}(\text{O})\text{-}$), 192 ($\phi\text{-C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-}$).

Estrutura

3.4.7 - Preparação do α -dietoxifosforilacetato de etila⁵¹

(Procedimento B)

Partiu-se de 11,62 g (70 mmol) de fosfito de trietila e 8,56g (70 mmol) de cloro-acetato de etila.

Obteve-se um líquido incolor (R=79%) através de destilação, à pressão reduzida, do produto bruto.

P.E.= 120-124°C/ 3,0 mm de Hg

RMN de ^1H (CDCl_3): 1,33 (m, 9H, $\text{J}=7\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-P(O)}$ e $-\text{C(O)-CH}_2-\text{CH}_3$); 2,96 (d, 2H, $\text{J}=22\text{ Hz}$, $-\text{C(O)-CH}_2-\text{P(O)}$) 4,19 (m, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-P(O)}$ e $-\text{C(O)-CH}_2-\text{CH}_3$);.

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14,13 ($-\text{C(O)-OCH}_2-\text{CH}_3$); 16,33 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-P(O)}$); 34,30 ($-\text{C(O)-CH}_2-\text{P(O)}$); 61,52 ($-\text{C(O)-CH}_2-\text{CH}_3$); 62,62 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-P(O)}$); 165,80 ($-\text{C(O)-}$).

Estrutura:

3.4.8 - Preparação da α -dietoxifosforiltioacetato de etila⁴³

(Procedimento B)

Partiu-se de 11,62g (70mmol) de fosfito de trietila e 13,70g de bromo-tioacetato de etila.

Obteve-se um líquido incolor (R=84%) através de destilação à pressão reduzida do produto bruto.

PE=121-124 °C/1,1 mm de Hg (Lit⁴³ = 114-116 °C/0,6 mm de Hg)

Estrutura

Análise Elementar

Esperado: C=36,84% ; H=7,46%

Obtido: C=37,71%; H=7,52%

3.4. 9 -Preparação do α - dietoxi fosforil-N.N-dietil acetamida^{51,52}

(Procedimento B)

Partiu-se de 11,62 g (70 mmol) de fosfito de trietila e 12,67g (70 mmol) de bromo-N,N-dietil acetamida.

Obteve-se um líquido incolor (R=61 %) através de destilação, à pressão reduzida, do produto bruto.

P.E. 140-145°C/ 2,3 mm de Hg

RMN de ^1H (CDCl_3): 1,15 (m, 6H, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$); 1,34(t, 6H, $\text{J}=7$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{P}(\text{O})$); 3,02 (d, 2H, $\text{J}=22$ Hz, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})$); 3,40 (m, 4H, $\text{J}=7$ Hz, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$); 4,16 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{P}(\text{O})$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 12,90($-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$); 15,44 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{P}(\text{O})$); 33,38 ($-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})$); 41,75 ($-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$); 62,50($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{P}(\text{O})$); 163,94 ($-\text{C}(\text{O})-$).

Análise Elementar:

Esperado: C=47,80%; H=8,83%

Obtido: C=47,31%; H=9,02%

Estrutura:

3.4.10 - Preparação do etilfosfonato de dietila⁴⁷

Em um balão equipado com condensador de refluxo foram adicionados 10,2 g (9,9 mL) de fosfito de trietila e 9,5g (18,5 mL) de iodeto de etila e a mistura foi refluxada por 3 horas. O iodeto de etila foi destilado à pressão atmosférica. O resíduo foi fracionado à pressão reduzida.

Obteve-se um líquido incolor (R=75%).

P.E.= 75°C / 8 mm de Hg (Lit⁴⁷ = 58,5°C/ 1,8 mm de Hg)

RMN de ^1H (CDCl_3): 1,15 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-P(O)}$); 1,33 (t, 6H, $\text{J}=7$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-P(O)}$); 1,72 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-P(O)}$); 4,10 (q, 4H, $\text{J}=7$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-P(O)}$);

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 16,10 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-P(O)}$); 16,13 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-P(O)}$); 19,82 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-P(O)}$); 61,10 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-P(O)}$);

Estrutura:

3.4.11 - Preparação do metilfosfonato de dietila⁵³

(Procedimento F)⁴⁷

Em um balão equipado com condensador de refluxo foram adicionados 10,2 g (9,9 mL) de fosfito de trietila e 8,65 g (3,80 mL) de iodeto de metila e a mistura refluxada por 3 horas. O iodeto de metila foi destilado e o resíduo fracionado à pressão reduzida.

Obteve-se um líquido incolor ($R=86\%$).

P.E.=62°C/8 mm de Hg

RMN de ^1H (CDCl_3/TMS): 1,35(t, 6H, $\text{H}_3\text{C-P(O)-(OCH}_2\text{CH}_3)$), 1,49 (d, 2H, $\text{J}=12$ Hz, $\text{CH}_3\text{-P(O)-(OCH}_2\text{CH}_3)$), 4,10 (m, 4H, $\text{J}=7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-P(O)-(OCH}_2\text{CH}_3)$).

Estrutura

3.4.12 - Preparação da metiltiometilfosfonato de dietila⁴⁴:

(Procedimento B)

Partiu-se de 5,14mL (30mmol) de fosfito de trietila e 2,51mL (30mmol) de cloreto de metiltiometila.

Obteve-se um líquido incolor (R=69%) através de destilação à pressão reduzida do produto bruto.

PE=85-89 °C/0,7 mm de Hg

RMN de ¹H (CDCl₃/TMS) : 1,36(t, 6H, J=7 Hz, H₃C-S-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)), 2,30 (s, 3H, H₃C-S-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)), 2,70 (d, 2H, J=12,5 Hz, H₃C-S-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)), 4,20 (m, 4H, H₃C-S-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)).

RMN de ^{13}C (CDCl_3/TMS) :16,44 ($\text{H}_3\text{C-S-CH}_2\text{-P(O)-(OCH}_2\text{CH}_3)$), 17,33 ($\text{H}_3\text{C-S-CH}_2\text{-P(O)-(OCH}_2\text{CH}_3)$), 27,33 ($\text{J}=150\text{Hz}, \text{H}_3\text{C-S-CH}_2\text{-P(O)-(OCH}_2\text{CH}_3)$), 62,61 ($\text{H}_3\text{C-S-CH}_2\text{-P(O)-(OCH}_2\text{CH}_3)$).

Estrutura

3.4.13 - Preparação da metilsulfinilmetilfosfonato de dietila⁴⁵:

(Procedimento C)

Partiu-se de 1,63g (8,13mmol) de metiltiometilfosfonato de dietila em 2 mL de ácido acético e 0,72mL de H_2O_2 .

Após purificação em coluna de cromatografia (eluente = n-hexano 75: acetona 25), obteve-se um líquido incolor (R=89%).

RMN de ^1H (CDCl_3/TMS) :1,38(t, 6H, $\text{J}=7\text{ Hz}, \text{H}_3\text{C-SO-CH}_2\text{-P(O)-(OCH}_2\text{CH}_3)$), 2,86 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C-SO-CH}_2\text{-P(O)-(OCH}_2\text{CH}_3)$), 3,36 (d, 2H, $\text{J}=20\text{ Hz}, \text{H}_3\text{C-SO-CH}_2\text{-P(O)-(OCH}_2\text{CH}_3)$), 4,22 (m, 4H, $\text{H}_3\text{C-SO-CH}_2\text{-P(O)-(OCH}_2\text{CH}_3)$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3/TMS) :16,35 ($\text{H}_3\text{C}-\text{SO}-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})-(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$), 41,17 ($\text{H}_3\text{C}-\text{SO}-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})-(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$), 51,30 ($\text{H}_3\text{C}-\text{SO}-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})-(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$), 63,00($\text{H}_3\text{C}-\text{SO}-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})-(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$).

Estrutura

3.4.14 - Preparação da metilsulfonilmetilfosfonato de dietila⁴⁶:

(Procedimento C)

Partiu-se de 0,50g (2,5mmol) de metiltiometilfosfonato de dietila em 0,5 mL de ácido acético e 3,6mL de H_2O_2 .

Obteve-se um sólido branco (R=89%).

PF=92-93 °C (Lit⁵⁶ = 96°C)

RMN de ^1H (CDCl_3/TMS) :1,38(t, 6H, $\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})-(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$), 3,22 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})-(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$), 3,32 (d, 2H, J=16 Hz, $\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})-(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$), 4,28 (m, 4H, J=7Hz, $\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})-(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3/TMS) :16,25 ($\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})-(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$), 42,67 ($\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})-(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$), 52,21 ($\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})-(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$), 63,70($\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})-(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$).

ξ

3.4.15 - Preparação da feniltiometilfosfonato de dietila⁴⁴:

(Procedimento B)

Partiu-se de 5,14mL (30mmol) de fosfito de trietila e 4,0mL (30mmol) de cloreto de feniltiometila.

Obteve-se um líquido incolor (R=68%) através de destilação à pressão reduzida do produto bruto.

PE=158-160 °C / 1,0 mm de Hg

RMN de ¹H (CDCl₃/TMS) :1,29(t, 6H, J=7 Hz, φ-S-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)), 3,20 (d, 2H, J=14 Hz, φ-S-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)), 4,16 (m, 4H, φ-S-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)), 7,16-7,45 (m, 5H, Ar).

RMN de ¹³C (CDCl₃/TMS) :16,38 (φ-S-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)), 28,42 (J=148Hz, φ-S-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)), 62,62(φ-S-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)), 126,78-135,62 (Ar)..

Estrutura

3.4.16 - Preparação da fenilsulfinilmetilfosfonato de dietila⁴⁵:

(Procedimento C)

Partiu-se de 2,11g (8,13mmol) de feniltiomietiofosfonato de dietila em 2mL de ácido acético e 0,72mL de H₂O₂.

Após purificação em coluna de cromatografia (eluente = n-hexano 75: acetona 25), obteve-se um líquido incolor (R=87%).

RMN de ¹H (CDCl₃/TMS) :1,30(t, 6H, J=7 Hz, ϕ -SO-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)), 3,35 (d, 2H, J=11 Hz, ϕ - SO-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)), 4,15 (m, 4H, ϕ - SO-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)), 7,53-8,00 (m, 5H, Ar).

RMN de ¹³C (CDCl₃/TMS) :16,27 (ϕ - SO-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)), 54,89 (ϕ -SO-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)), 62,90(ϕ - SO-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)), 124,28 a 131,73 (Ar).

Estrutura

3.4.17 - Preparação da fenilsulfonilmetilfosfonato de dietila⁴⁶:

(Procedimento C)

Partiu-se de 0,65g (2,5mmol) de feniltiometiofosfonato de dietila em 0,5 mL de ácido acético e 3,6mL de H₂O₂.

Obteve-se um líquido de alta viscosidade incolor (R=71%).

PE=175-181 °C / 1,2 mm de Hg

RMN de ¹H (CDCl₃/TMS) :1,29(t, 6H, J=7 Hz, ϕ -SO₂-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)), 3,79 (d, 2H, J=11 Hz, ϕ - SO₂-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)), 4,15 (m, 4H, ϕ - SO₂-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)), 7,34-8,01 (m, 5H, Ar).

RMN de ¹³C (CDCl₃/TMS) :16,20 (ϕ - SO₂-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)), 53,08 (ϕ - SO₂-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)), 63,35(ϕ - SO₂-CH₂-P(O)-(OCH₂CH₃)), 114,81 - 158,04 (Ar).

Análise Elementar:

Esperado: C= 45,21%; H= 5,82%;

Obtido: C= 44,64%; H= 5,53 %

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. P.R. Olivato e M.G. Mondino, *Phosphorus, Sulfur, Silicon and Relat. Elem.*, 1991, **59**, 219.
2. P.R. Olivato, S. A. Guerrero e E. A. Martins, *Phosphorus and Sulfur*, 1989, **44**, 9.
3. P.R. Olivato, B Wladislaw e S. A. Guerrero, *Phosphorus and Sulfur*, 1987, **33**, 135.
4. P.R. Olivato, E. Bonfada e R. Rittner, *Magn. Reson. Chem.*, 1992, **30**, 81.
5. P. R. Olivato, B. Wladislaw, S.A. Guerrero e D. Russowsky , *Phosphorus and Sulfur*, 1985, **24**, 225.
6. P.R. Olivato, F. Oike e J.C.D. Lopes, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 1990, **47**, 391.
7. D. Jones, A. Modelli, P.R.Olivato, M. Dal Colle, M. de Palo e G. Distefano, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1994, 1651.
8. P.R. Olivato, M. G. Mondino and M. Sakuragi (a ser publicado).
9. G. Distefano, M. Dal Colle, V. Bertolasi, P.R. Olivato, E. Bonfada e M. G. Mondino, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1991, 1195.
10. M. Dal Colle, V. Bertolasi, M de Palo, G. Distefano, D. Jones e P.R. Olivato, *J. Phys. Chem.*, 1995, **99**, 15011.
11. P.R. Olivato, S.A. Guerrero e R. Rittner, *Phosphorus, Sulfur, Silicon and Relat. Elem.*, 1997, **130**, 155.
12. P.R. Olivato, E. Bueno, S.A. Guerrero e J. Zukerman-Schpector, 18th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, Florence, Italy, 1998, Abstract Book p. 214.

13. P.R. Olivato, M.G. Mondino, M.H. Yreijo, B. Wladislaw, L. Marzorati, M.B. Bjorklund, G. Distefano, M.Dal Colle, G. Bombieri e A. Del Pra, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1998, 109.
14. P.R. Olivato, S.A. Guerrero e R. Rittner, *Phosphorus, Sulfur, Silicon and Relat. Elem.*, 2000, **156**, 255.
15. P.R. Olivato, S.A. Guerrero e J. Zukerman-Schpector, *Acta Crystallogr. B*, 2000, **56**, 112.
16. H. Schmidt, A. Schweig, F. Mathey e G. Mueller, *Tetrahedron*, 1975, **31**, 1287.
17. J. A. Tossell, J. H. Moore e J. C. Giordan, *Inorg. Chem.*, 1985, **24**, 1100.
18. J. C. Giordan, J. H. Moore, J. A. Tossell e W. Kaim, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 5600.
19. B. Solouki, H. Bock e R. Appel, *Chem. Ber.*, 1975, **108**, 897.
20. C. Müller e A. Schweig, *Tetrahedron*, 1973, **29**, 3973.
21. H. D. Martin, R. Iden, H. Landen, B. Mayer, G. Distefano, A. Modelli e R. Gleiter, *J. Electron Spectrosc. Relat. Phenom.*, 1986, **41**, 385.
22. S. Chattopadway, G. Findley e S.P. McGlyn, *J. Electron Spectrosc. Relat. Phenom.*, 1981, **24**, 27.
23. C. Hansh, A. Leo, D. Hoekman, "Exploring QSAR Hydrofobic, Electronic e Steric Constants", ACS Professional Reference Book, American Chemical Society, Washington, DC (1995).
24. P.R. Olivato e M. G. Mondino, *Phosphorus, Sulfur, Silicon and Relat. Elem.*, 1991, **59**, 219.
25. E. Bonfada, *Dissertação de Mestrado*, Instituto de Química da Universidade de São Paulo, 1989.
26. S. A. Guerrero, J.R.T. Barros, B. Wladislaw, R. Rittner e P. R. Olivato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1983, 1053.

27. M. J. S. Dewar, *Hyperconjugation*, Ronald Press, New York, 1982.
28. M.G. Mondino, *Dissertação de Mestrado*, Instituto de Química da Universidade de São Paulo, 1989.
29. G. Distefano, M. Dal Colle, M. de Palo, D. Jones, G. Bombieri, A. Del Pra, P.R. Olivato and M.G. Mondino, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1996, 1661.
30. L. J. Bellamy, *Advances Infrared Group Frequencies*, Chapman and Hall, London, 1978.
31. A. Gaset, L. Lafaille, A. Verdier e A. Lattes, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1968, 4108.
32. H. Lumbroso, D. M. Bertin, P. R. Olivato, E. Bonfada e M. G. Mondino, *J. Mol. Struct.*, 1989, **212**, 113.
33. E. Bueno, *Dissertação de Mestrado*, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 1996.
34. E. J. McAlduff, *Can. J. Chem.*, **58**, 622, 1980.
35. G. Distefano, G. Granozzi, R. Bertoncello, P. R. Olivato e S. A. Guerrero, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1987, 1459.
36. A.A. Reis, *Dissertação de Mestrado*, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 1999.
37. G. Distefano, A. Modelli and D. Jones (resultados não publicados).
38. H. R. Hudson, G. Keglevich, I. Petnenázy e L. Tóke, *Phosphorus and Sulfur*, 1987, **29**, 341.
39. P. R. Olivato and R. Rittner, *Rev. Heteroatom. Chem.*, 1996, **15**, 115.
40. J.E. Oliveira, MSc, Thesis, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, Brazil, 1980.
41. A. Chardin, Christian Laurence, Michel Berthelot and David G. Morris, *J. Chem. Soc.*, 1996, 1047.
42. A. I. Vogel, *Text-book of Pratical Organic Chemistry*, 4th Edition, 1978, 428.

43. H. J. Liu, P. A. Rose and D. J. Sasaki, *Can. J. Chem.*, 1991, **69**, 934.
44. Green, M., *J. Chem. Soc.*, 1963, 1324.
45. K. Ogura and Gen-Ichi. Tsuchinashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 2203, 1972.
46. E. H. Flynn, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 4594.
47. Ford-Moore, A. H. e B.J. Perry, *Org. Syntheses*, **31**, 34, 1951.
48. P.A. Levene, *Org. Synth.*, 1943, **2**, 88.
49. A. N. Pudovik and V. P. Avery'anova, *Zhur. Obshei Khim*, 1956, **26**, 1431. *Chem. Abstr.*, 1956, **50**, 14513
50. I. J. Borowitz, M. Anschel and S. Firstenberg, *J. Org. Chem.*, 1967, **32**, 1723.
51. A. J. Speziale and R. C. Freeman, *J. Org. Chem.*, 1958, **23**, 1883.
52. R. W. Balsiger, D. G. Jones and J. A. Montgomery, *J. Org. Chem.*, 1954, **24**, 434.
53. F.H. Wenzel Jr. e E.E. Rerd, *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, **59**, 1089.
54. H. Schimdt e A. Schueig, *Angew.Chem. Int. Ed.. English*, 1973, **12**, 307.
55. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, "*Purification of Laboratory Chemicals*, -3rd edition" , Oxford: Pergamon Press, 1998.

SUMÁRIO

A primeira parte da discussão de resultados desta tese relata o estudo da isomeria conformacional e das interações eletrônicas dos compostos carbonílicos α -dietoxifosforilsubstituídos $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{X}$ ($\text{X} = \text{Me}$, Ph , OEt , NEt_2 e SEt). Este estudo foi realizado através das espectroscopias no infravermelho, Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C e ^{31}P , apoiados por cálculos *ab initio* nas bases $\text{HF}/3-21\text{G}^*$ e $\text{HF}/6-31\text{G}^{**}$ e difração de raio-X.

As frequências de ν_{CO} da única banda no infravermelho dos β -carbonilfosfonatos $[\text{XC}(\text{O})\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2]$: $\text{X} = \text{Me}$ **1**, Ph **2**, OEt **3**, NEt_2 **4** and SEt **5**] (série **I**), se correlacionaram muito bem com as frequências de ν_{CO} do rotâmero *gauche* das correspondentes β -carbonil sulfonas $[\text{XC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Et}]$: $\text{X} = \text{Me}$ **6**, Ph **7**, OEt **8**, NEt_2 **9** and SEt **10**] (série **II**) concordando com os cálculos *ab initio* $6-31\text{G}^{**}$ de **1a** e **6a** ($\text{X} = \text{Me}$) que indicaram a existência de uma única conformação *gauche* (g_1) para a série **I** em solução.

Os deslocamentos negativos anormais de frequência da carbonila ($\Delta\nu_{\text{CO}}$) para ambas as séries segue aproximadamente a afinidade eletrônica do orbital π_{CO}^* dos compostos de referência $\text{MeC}(\text{O})\text{X}$ **11-15**. Estes dados sugerem que a conformação *gauche* das séries **I** e **II** deve possuir uma geometria semelhante.

O menor deslocamento positivo de frequência de estiramento assimétrico do grupo sulfonila ($\Delta\nu_{\text{SO}_2}$) em comparação com o do grupo fosforila ($\Delta\nu_{\text{PO}}$) e o maior deslocamento negativo da carbonila *gauche* das β -carbonil sulfonas **6-10** em relação aos valores dos β -carbonil fosfonatos **1-5** correspondentes estão de acordo com os deslocamentos químicos em

campo mais alto para a série II em relação à séries I. Estas tendências estão de acordo com o encurtamento da distância $O_{(SO_2)} \dots C_{(CO)}$ em relação a $O_{(PO)} \dots C_{(CO)}$ nos compostos **6a** e **1a**, respectivamente, e são discutidos em termos da interação de transferência de carga $O_{lp} \rightarrow \pi^*_{CO}$ o qual é mais forte para a série II que para I. Este comportamento inesperado indica que o átomo de oxigênio do grupo sulfonil do SO_2R é melhor doador de elétrons que o oxigênio do grupo fosforila $P(O)(OR)_2$. Contudo, parâmetros geométricos intrínsecos à molécula parecem ser os responsáveis por este comportamento. De fato, dados de difração de raio-X e cálculos *ab initio* de metilsulfonilmetil fosfonato de dietila $MeSO_2CH_2P(O)(OR)_2$ ($R = Et$, **18**, Me **18a**) apoiam esta análise.

As análises espectroscópicas e cálculos *ab initio* dos compostos alquil(aril)tiometil-fosfonatos de etila $(EtO)_2P(O)CH_2SO_nR$ ($R = Me$ e Ph) e suas formas mono- ($n=1$) e di- ($n=2$) oxigenadas mostraram que os mesmos encontram-se na conformação *quasi-gauche*.

Este estudo mostrou que tanto o deslocamento químico de ^{31}P quanto a frequência de ν_{PO} se correlacionam muito bem com os parâmetros indutivos (σ_I) do substituinte em α não levando em consideração as interações eletrônicas variáveis que ocorrem entre os substituintes em α e o fósforo do grupo fosforila.

Os dados de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C para os compostos da série I foram interpretados como sendo devido à ação simultânea do efeito $-I$ do grupo dietoxifosforila e da transferência de carga do oxigênio do grupo fosforila ao carbono carbonílico que se encontram na relação espacial *gauche*.

Os estudos de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C corroboraram os dados de Infravermelho indicando que a transferência de carga $O_{(PO)} \rightarrow$

π^*_{CO} nos rotâmeros *gauche* da série I é mais fraca que a interação de transferência de carga $O_{(SO_2)} \rightarrow \pi^*_{CO}$ no mesmo rotâmero da série II.

Os deslocamentos químicos de ^{31}P mostraram-se praticamente constante ao longo da série estudada (série I).

Os espectros ultravioleta dos compostos da série I indicaram que a introdução do grupo dietoxifosforila na posição α à carbonila origina um deslocamento batocrômico da transição $n \rightarrow \pi^*_{CO}$ em relação aos compostos carbonílicos de referência. Este comportamento pode ser atribuído a ocorrência da interação hiperconjugativa entre os orbitais σ^*_{C-P} e da π^*_{CO} que estabiliza o orbital π^*_{CO} em maior extensão que o efeito $-I$ estabiliza o nível de energia $n_{O(CO)}$.

Como decorrência da semelhança conformacional entre os β -ceto-sulfóxidos $[MeC(O)CH_2S(O)Ph-X]$ ($X=Cl, H, Me$ e OMe) e β -ceto-sulfonas $[MeC(O)CH_2SO_2Ph-X]$ ($X=NO_2, H, Me$ e OMe) e $X-Ph-C(O)CH_2SO_2Et$ ($X=NO_2, CN, H, OMe$ e NH_2) com os correspondentes β -fosforil-sulfóxidos $[(EtO)_2P(O)CH_2S(O)R]$ ($R= Me$ ou Ph) e β -fosforil-sulfonas $[(EtO)_2P(O)CH_2SO_2R]$ ($R= Me$ ou Ph) e considerando-se que a série dos β -ceto-sulfóxidos e β -ceto-sulfonas apresentam uma citotoxicidade moderada em relação às células de linhagens leucêmicas humanas K562 (eritroleucemia), tumores de Ehrlich e células de linhagens e U937 (leucemia linfóide), estes dois últimos somente para os β -ceto-sulfóxidos, achou-se de interesse estudar a atividade citotóxica dos α -metilsulfinil- α -metilsulfonyl- metanofosfonatos de dietila em relação aos mesmos tipos de células tumorais.

Os dados da citotoxicidade do α -metilsulfinil- e α -fenil-sulfinil-metanofosfonato de dietila indicaram que os mesmos apresentam um efeito citotóxico bem menor do que aquele observado nos β -ceto-sulfóxidos.

O α -metilsulfonilmetilfosfonato de dietila apresentou uma atividade citotóxica similar em relação às duas séries de β -cetossulfonas. Já o α -fenilsulfonilmetilfosfonato de dietila não apresentou nenhum efeito de citotoxicidade significativo em relação às células tumorais testadas.

Finalmente, esta tese relata também, o estudo das reações dos compostos carbonílico α -halossustituídos $X-C(O)CH_2-Hal$ X (X= Me , Ph , OEt , NEt_2 and SEt) com fosfíto de trietila em benzeno anidro à temperatura de refluxo de benzeno. Nessas condições observou-se a formação dos compostos carbonílicos α -dietoxifosforil-sustituídos $(EtO)_2P(O)CH_2C(O)X$ 1-5 e dos enolatos correspondentes $CH_2=C(X)[P(O)(EtO)_2]$, havendo mudança na proporção dos isômeros obtidos à medida que se varia o grupo ligado à carbonila. Os substituintes doadores de elétrons levam à formação preferencial dos cetofosfonatos (reação de Michael-Arbuzov) enquanto que substituintes atraentes de elétrons levam à formação preferencial de enolfosfatos (reação de Perkow).

Estes dados sugeriram que a adição nucleofílica à carbonila com a formação de enolfosfatos depende da afinidade eletrônica do orbital π^*_{CO} .

SUMMARY

The first part of the discussion of this thesis reports the conformational and electronic interaction study of some α -diethoxyphosphoryl-substituted carbonyl compounds $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{X}$ ($\text{X} = \text{Me}, \text{Ph}, \text{OEt}, \text{NEt}_2$ and SEt). This study was performed by means of infrared, ^{13}C and ^{31}P Nuclear Magnetic Resonance spectroscopies supported by $3\text{-}21\text{G}^*$ and $6\text{-}31\text{G}^{**}$ *ab initio* computations and X-ray diffraction.

The IR frequencies of the single ν_{CO} band of the β -carbonylphosphonates $[\text{XC}(\text{O})\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2; \text{X} = \text{Me} \textbf{1}, \text{Ph} \textbf{2}, \text{OEt} \textbf{3}, \text{NEt}_2 \textbf{4}$ and $\text{SEt} \textbf{5}]$ (series **I**), which correlate well with the ν_{CO} frequencies of the *gauche* rotamer of the corresponding β -carbonyl sulfones $[\text{XC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Et}; \text{X} = \text{Me} \textbf{6}, \text{Ph} \textbf{7}, \text{OEt} \textbf{8}, \text{NEt}_2 \textbf{9}$ and $\text{SEt} \textbf{10}]$ (series **II**) along with the *ab initio* $6\text{-}31\text{G}^{**}$ computations of **1a** and **6a** ($\text{X} = \text{Me}$) have indicated the existence of only a single *gauche* conformer (g_1) for series **I** in solution.

The abnormal negative carbonyl frequency shifts ($\Delta\nu_{\text{CO}}$) for both series follow approximately the electron affinities of the π^*_{CO} orbital of the parent carbonyl compounds $\text{MeC}(\text{O})\text{X}$ **11-15**. These data have suggested that the *gauche* conformations of series **I** and **II** should have similar geometry.

The less positive asymmetric stretching sulfonyl frequency shifts ($\Delta\nu_{\text{SO}_2}$) in comparison with the phosphoryl frequencies shifts ($\Delta\nu_{\text{PO}}$) and the larger negative carbonyl *gauche* shifts of the β -carbonyl sulfones **6-10** in relation to the corresponding values of the β -carbonyl phosphonates **1-5** are in line with the upfield carbonyl carbon chemical shifts for series **II** in

relation to series I. These trends are in agreement with the shorter $O_{(SO_2)} \dots C_{(CO)}$ contact in relation to the $O_{(PO)} \dots C_{(CO)}$ one in compounds **6a** and **1a**, respectively, and are discussed in terms of the $O_{lp} \rightarrow \pi^*_{CO}$ charge transfer which is stronger for series II than for I. This unexpected behaviour indicates that the sulfonyl oxygen atom of SO_2R group is a better electron donor than the phosphoryl oxygen atom of $P(O)(OR)_2$ group. However the intrinsic geometric parameters of $O=S-CH_2$ and $O=P-CH_2$ moieties seems to be responsible for this behaviour. In fact X-ray and *ab initio* calculations of dialkyl methylsulfonyl-methylphosphonate $MeSO_2CH_2P(O)(OR)_2$ ($R=Et$, **18**, Me **18a**) gives support to this analysis.

The spectroscopic analysis and *ab initio* computations of the diethyl alkyl(aryl)thiomethyl-phosphonates $(EtO)_2P(O)CH_2SO_nR$ ($R=Me$ and Ph) and their mono- ($n=1$) and di- ($n=2$) oxygenated derivatives, showed that the phosphoryl compounds assumes a *quasi-gauche* conformation.

This study showed that both ^{31}P chemical shifts and the ν_{PO} frequencies correlate well with the inductive effect (σ_I) of the α -substituents, not taking into account any electronic interaction which could occur between the α -substituents and the phosphoryl phosphorus atom.

The ^{13}C NMR data has been interpreted by the simultaneous occurrence of the -I effect and the charge transfer between the oxygen atom of this group and the carbonyl carbon atom in the *gauche* rotamer of the title compounds.

The ^{13}C NMR studies corroborated the infrared data indicating that the charge transfer $O_{(PO)} \rightarrow \pi^*_{CO}$ in the *gauche* rotamers of the serie I is poorer than the charge transfer $O_{(SO_2)} \rightarrow \pi^*_{CO}$ for the serie II. Furthermore, the ^{31}P chemical shifts are almost constant along the série I.

The ultraviolet spectra of compounds of the serie I showed that the introduction of the diethoxyphosphoryl group in the α position of the carbonyl compounds originate a bathochromic shift of the $n \rightarrow \pi^*_{CO}$ transition in relation to their parent carbonyl compounds. This behaviour was ascribed to the occurrence of the hyperconjugative interaction between the σ^*_{C-P} and π^*_{CO} orbitals which stabilize the π^*_{CO} orbital in a greater extension than the -I effect of the diethoxyphosphoryl group stabilizes the $n_{O(CO)}$ energy level.

Due to conformational similarity between the β -ketosulfoxides $MeC(O)CH_2S(O)Ph-X$ ($X=Cl, H, Me$ and OMe) and β -ketosulfones $MeC(O)CH_2SO_2Ph-X$ ($X=NO_2, H, Me$ and OMe) and $X-Ph-C(O)CH_2SO_2Et$ ($X=NO_2, CN, H, OMe$ and NH_2) with the β -phosphorylsulfoxides corresponding $(EtO)_2P(O)CH_2S(O)R$ ($R= Me$ ou Ph) and β -phosphorylsulfones $(EtO)_2P(O)CH_2SO_2R$ ($R= Me$ ou Ph) and considering that the β -ketosulfoxides and β -ketosulfones present a moderate cytotoxicity on human mieloid leukemia K562, on Ehrlich tumor cells and human monocytic cell line (U937), excepting the case of the two latter neoplastic cells which are sensitive to the β -ketosulfoxides, it became also of interest to test the cytotoxicity of the diethyl α -methyl(phenyl)sulfinyl- and α -methyl(phenyl)sulfonylmetane-phosphonates with respect to the above mentioned tumor cells.

The cytotoxicity data of the diethyl α -methylsulfinyl- and α -phenylsulfinyl- methanephosphonates indicated that the β -phosphorylsulfoxides exhibit a poorer cytotoxic effect in relation to the β -ketosulfoxides towards the tumor cells tried.

The diethyl α -methylsulfonyl methanephosphonates exhibit in relation to the β -ketosulfones a similar cytotoxic effect, while the

diethyl α -phenylsulfonyl-methanephosphonate did not show any apparent cytotoxic effect.

Finally, this thesis deals with the reactions of the α -halo-substituted carbonyl compounds $\text{Hal-CH}_2\text{-C(O)X}$ ($\text{X} = \text{Me}, \text{Ph}, \text{OEt}, \text{NEt}_2$ and SEt) with triethylphosphite in anhydrous benzene under reflux. These reactions gave variable proportions of α -diethoxyphosphoryl-substituted carbonyl compounds $(\text{EtO})_2\text{P(O)CH}_2\text{-C(O)X}$ ($\text{X} = \text{Me}, \text{Ph}, \text{OEt}, \text{NEt}_2$ and SEt) and the corresponding enolphosphates $[\text{CH}_2=\text{C(X)[P(O)(EtO)}_2]]$ with the changing of the substituent directly bonded to the carbonyl group.

The electron-donating substituents originate preferentially the β -ketophosphonates (Michael-Arbuzov product) while electron-withdrawing substituents gave mainly the enolphosphates (Perkow product).

These trends strongly suggest that the rate-limiting step of the reactions between the α -halo-substituted carbonyl compounds and triethylphosphite is the nucleophilic addition of the phosphorus lone pair to the carbonyl carbon leading to the obtention of the enolphosphates which in its turn depends on the electron-affinity of the π^*_{CO} orbital.