

## Síntese de Calcogenofosforoamidatos

ALESSANDRA KARINA BARBOSA GOMES<sup>1</sup>; DAVID BORBA LIMA<sup>2</sup>;  
EDER JOÃO LENARDÃO<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – alessandrakbg96@gmail.com

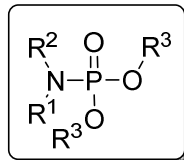
<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – davidborbalima@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – elenardao@uol.com.br

### 1. INTRODUÇÃO

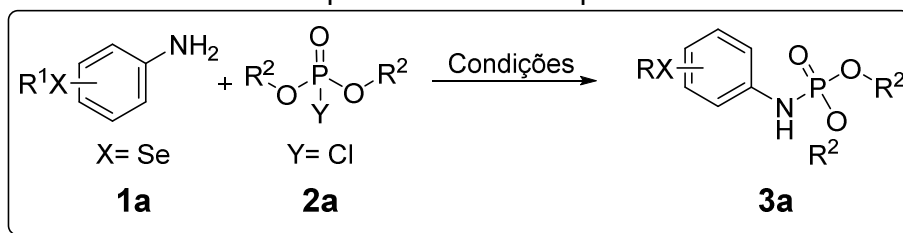
Os organocalcogênios são compostos que contêm em sua estrutura no mínimo um átomo calcogênio (O, S, Se, Te). Estes compostos são intermediários sintéticos versáteis na construção de moléculas mais complexas em síntese orgânica.<sup>1</sup> Além disso, estes são alvo de diversos estudos biológicos e farmacológicos, devido ao fato de apresentarem atividades tais como: atividade anticancerígena, antioxidante, antimicrobiana e antiviral.<sup>2</sup>

Outra classe de compostos que vem demonstrando grande interesse, são aqueles que possuem o grupo funcional fosforoamidato (Figura 1) devido a sua característica de grupo farmacofórico, o qual se faz presente em diversos produtos naturais biologicamente ativos, tais como: agrocina 84<sup>3</sup>, microcina C7<sup>4</sup>, fosmidosina<sup>5</sup> e fosaprepitante<sup>6</sup> que possuem atividades antifúngica, antitumoral e antiemético. Além disso, os fosforoamidatos são utilizados na indústria como pró-drogas farmacêuticas<sup>7</sup> e retardantes de fogo<sup>8</sup>.



**Figura 1**

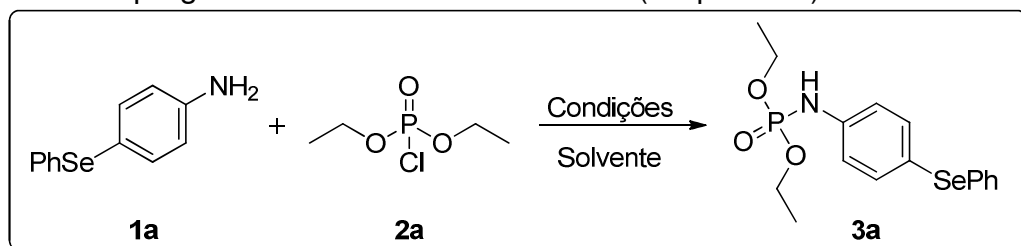
Com base na importância dos organocalcogênios e o grupo funcional fosforoamidato, o objetivo deste trabalho é a busca da síntese de organocalcogênios que contenham em sua estrutura o grupo funcional fosforoamidato, podendo dessa forma potencializar suas propriedades e atividades biológicas. A metodologia proposta para a síntese de fosforoamidatos funcionalizados com organocalcogenetos e descrita no esquema geral abaixo (Esquema 1), tal como, vale salientar que posteriormente os compostos sintetizados será encaminhado para avaliar suas potenciais atividades biológicas.



**Esquema 1.** Síntese de fosforoamidatos funcionalizados com organocalcogenetos.

## 2. METODOLOGIA

Inicialmente, a fim de investigar a melhor condição reacional, reagiu a selenoanilina **1a** com dietilclorofosfato **2a**, utilizando iodo molecular ( $I_2$ ) como catalisador e empregando o Glicerol como solvente (Esquema 2).



**Esquema 2.** Síntese do composto **3a**.

Primeiramente é adicionado em um tubo de ensaio, sob atmosfera e temperatura ambiente, 0,6 mmol do composto **1a** e 0,5 mmol do composto **2a**. Em seguida, foi adicionado 5 mol% do catalisador de  $I_2$  e 0,5 mL de glicerol. A reação foi conduzida por 30 minutos, monitorada por cromatografia em camada delgada, e passado esse tempo foi recebida com uma solução saturada de carbonato de sódio e extraída com acetato de etila. Os produtos foram separados por coluna cromatográfica e identificados por análise de CG/EM e RMN  $^1H$  e  $^{13}C$ .

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fim de identificar a melhor condição reacional para síntese do produto **3a** foi realizado a otimização das condições reacionais. Neste sentido, investigou-se quais solventes e quantidades catalíticas de  $I_2$  necessários para formação de **3a**, conforme apresentado na tabela de otimização abaixo (Tabela 1).

**Tabela 1.** Otimização das condições na síntese de calcogenofosforoamidatos.

Linha	Reagente 1	Reagente 2	Catalisador	Solvente	Rend.(%) <sup>a</sup>
1	 <b>1a</b>	 <b>2a</b>	$I_2$ (5 mol%)	Glicerol	74
2	<b>1a</b>	<b>2a</b>	$I_2$ (5 mol%)	THF	87
3	<b>1a</b>	<b>2a</b>	$I_2$ (5 mol%)	DMSO	34
4	<b>1a</b>	<b>2a</b>	$I_2$ (5 mol%)	DMF	67
5	<b>1a</b>	<b>2a</b>	$I_2$ (5 mol%)	$CH_2Cl_2$	86
6	<b>1a</b>	<b>2a</b>	$I_2$ (5 mol%)	$H_2O$	56
7	<b>1a</b>	<b>2a</b>	$I_2$ (10 mol%)	THF	79
8	<b>1a</b>	<b>2a</b>	$I_2$ (3 mol%)	THF	87
9	<b>1a</b>	<b>2a</b>	-	<b>THF</b>	<b>94</b>
10	 <b>4a</b>	<b>2a</b>	-	THF	78

(a) Todos os compostos foram isolados por coluna cromatográfica.

Inicialmente foi testado a reação utilizando 5 mol% de  $I_2$  como catalisador e 0,5 mL glicerol como solvente, onde o produto **3a** foi obtido com 74% de rendimento após isolado (Tabela 1, linha 1). A partir desse resultado foi fixada a quantidade catalítica de  $I_2$  e variou-se os solventes (Tabela 1, linha 2-6), onde observou-se que o THF demonstrou ser o melhor solvente para a síntese de **3a** com 87% de rendimento. Deste modo, fixou-se THF como solvente e variou-se a

quantidade de  $I_2$ , o qual para nossa surpresa a reação na ausência de  $I_2$  se obteve o melhor rendimento com 94% de **3a**, sendo esta a melhor condição reacional (Tabela 1, linha 9). Instigado por a reação ser conduzida na ausência de catalisador foi realizado a reação com a anilina **4a** para averiguar se há, ou não, efeito do substituinte selêniofenil ligado ao anel, o qual obteve-se um rendimento de 78% indicando que este substituinte pode supostamente induzir de alguma forma o anel, melhorando o rendimento da reação.

Desta forma, baseado nos estudos realizado até o momento, foi possível determinar a melhor condição reacional para a síntese do composto **3a**, utilizando-se os compostos **1a** e **2a** como reagentes e THF como solvente, na ausência de catalisador (Tabela 1, linha 9).

#### 4. CONCLUSÕES

Diante do que foi apresentado e pelos relatos da literatura os organocalcogênio e o grupo fosforamidatos apresentam uma grande importância e uma vasta aplicabilidade tanto na indústria como na síntese orgânica. O objetivo deste trabalho foi alcançado, uma vez que, foi possível a síntese do composto **3a** com bons rendimentos, sendo realizada desta forma a síntese de organocalcogenetos com o grupo fosforoamidatos em sua estrutura. Entretanto, os estudos para síntese deste produto estão em fase inicial, sendo ainda necessário avaliar outros métodos como a utilização da síntese em “*one-pot*”, o qual se demonstra mais vantajosa sinteticamente. Além disso, cabe também o estudo da variação do escopo reacional, averiguando como a reação se procede na utilização de outros substratos, bem como avaliar posteriormente os estudos biológicos dos mesmos.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277. (b) Gonçalves, L. C. C.; Lima, D. B.; Borba, P. M. Y.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 3480.
2. Orian, L.; Toppo, S. *Free Radical Biology and Medicine*. **2014**, *66*, 65.
3. Fraser, J.; Wilson, L.; Blundell, R.; Hayes, C.; *ChemComm*, **2013**, 49, 8919.
4. Tate, M. E.; M. J.; Roberts, W. P.; Kerr, A. *Nature* **1979**, *44*, 375.
5. Guijarro, J. I.; Gonzalez-Pastor, J. E.; Baleux, F.; Milan, J. L.; Castilla, M. A.; Rico, M.; Moreno, F.; Delepierre, M. J. *Biol. Chem.* **1995**, *270*, 23520.
6. Uramoto, M.; Kim, C.-J.; Shinya, K.; Kusakabe, H.; Isono, K. J. *Antibiot.* **1991**, *44*, 375.
7. Lasseter, K. C.; Gambale, J.; Jin, B.; Bergman, A.; Constnzer, M.; Dru, J.; Han, T. H.; Majumdar, A.; Evans, J. K.; Murphy, M. G. J. *Clin. Pharmacol.* **2007**, *47*, 834.
- 8(a) Hale, J. J.; Mills, S. G.; MacCoss, M.; Dorn, C. P.; Finke, P. E.; Budhu, R. J.; Reamer, R. A.; Huskey, S.-E. W.; Luffer-Atlas, D.; Dean, B. J.; McGowan, E. M.; Feeney, W. P.; Chiu, S.-H. L.; Cascieri, M. A.; Chicchi, G. G.; Kurtz, M. M.; Sadowski, S.; Ber, E.; Tattersall, F. D.; Rupniak, N. M. J.; Williams, A. R.; Rycroft, W.; Hargreaves, R.; Metzger, J. M.; MacIntyre, D. E. J. *Med. Chem.*, **2000**, *43*, 1234; (b) Serpi, M.; Bibbo, R.; Rat, S.; Roberts, H.; Hughes, C.; Caterson, B.; Alcaraz, M. J.; Gibert, A. T.; Verson, C. R. A.; McGuigan, C. J. *Med. Chem.*, **2012**, *55*, 4629.