

SÍNTESE DE CALCOGENOFOSFANATOS LIVRE DE CATALISADORES

YANKA ROCHA DE LIMA¹; DANIELA HEIDEMANN MAILAHN²
PATRICK CARVALHO NOBRE³; GELSON PERIN⁴; MARCIO SANTOS SILVA⁵

¹Universidade Federal de Pelotas – yankarocha@yahoo.com.br

²Universidade Federal de Pelotas – dani-hm@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – patricknobre92@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@ufpel.edu.br

⁵Universidade Federal de Pelotas – silva.ms@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

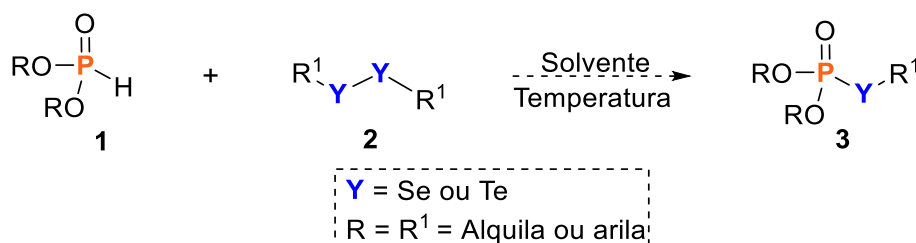
Nas últimas décadas houve um crescente interesse na síntese de organocalcogênicos especificamente compostos organosselênio, devido a atividades biológicas promissoras que estes apresentam, como por exemplo, atividades antifúngicas, anti-inflamatória, antifadiga, antiviral, entre outras. (JASTRZEBSKA, 2019)

Paralelamente os compostos organofosforados atraem grande atenção de grupos de pesquisa desde o século passado, devido sua analogia ao grupo fosfato (LOPIN, 2003). Tendo em vista que estes compostos apresentam funções importantes em sistemas vivos (MITRA, 2014), os mesmos estão associados com atividades antivirais, anticâncer e antimicrobianas (KADAM, 2000; LAKSHMAN, 2005; REDDY, 2003). Além disso, estes desempenham um papel importante em várias áreas das ciências dos materiais (EVANS, 2002) e em catálise na qual atuam como ligantes (BIRKHOLZ, 2009).

Especificamente, os calcogenofosfatos são intermediários sintéticos muito utilizados para a obtenção de uma variedade de produtos naturais e compostos estruturalmente complexos na química orgânica e na bioquímica (BLAZIS, 1995), além de serem de grande importância na indústria farmacêutica e ciência dos materiais devido às suas distintas propriedades químicas e biológicas (MUGESH, 2001), atividades antibacteriana, antifúngica, antiparasitária, hipnótica, analgésica, anestésica, tranquilizante, anti-inflamatório, atividades anti-histamínicas e anticâncer (WOODS, 1993).

A maioria das metodologias para síntese de selenofosfonatos tem envolvido o uso de reagentes sensíveis ao ar ou umidade o que resulta em um procedimento que deve ser realizado em condições restritas e que limita a sua aplicação (LOPIN, 2003; MASSON, 1993; CHEN, 2000; HARVEY, 1963) ou então tem empregado como catálise metais pesados e de transição (MITRA, 2014), utilizam reagentes tóxicos além de apresentarem baixo rendimento (XU, 2003).

Neste sentido, o presente trabalho tem objetivo estudar a reação entre fosfonatos de diorganoila **1** e dicalcogenetos de diorganoila **2** para obtenção de organofosfanatos **3** através de uma metodologia sintética livre de aditivos.



Esquema 1

2. METODOLOGIA

Em um tubo de ensaio de 10 mL, adicionou-se o fosfonato de diorganila **1a-d** (0,3 mmol), o dicalcogeneto de diorganoila **2** (0,125 mmol), DMSO (0,5 mL) e manteve-se sob agitação magnética a uma temperatura de 50° C e uma faixa de tempo de 0.5- 24.0 horas. As reações foram monitoradas por CCD até observado o consumo total dos materiais de partida. Posteriormente, à mistura reacional foi adicionado 50, 0 mL de água, extraída com acetato de etila (3 x 15,0 mL), a fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel 60A (0,060-0,200 mm-Across) usando hexano/ acetato de etila (80:20) como eluente. Todos os compostos foram caracterizados por espectrometria de massa e RMN ¹H e ¹³C.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente realizou-se um estudo para determinar a melhor condição reacional, onde primeiramente, fixou-se a quantidade de 0,125 mmol do composto **2a**, dimetilsufóxido (DSMO) como solvente a temperatura ambiente em frasco aberto, e avaliou-se a quantidade necessária do composto **1a**, utilizou-se 0,25 mmol e 0,30 mmol e observou-se um melhor resultado quando utilizado 0,30 mmol do composto **1a**, obtendo-se o produto **3a** em 91% de rendimento isolado após um tempo de 5,0 horas. Posteriormente, foi avaliada a influência da temperatura na velocidade da reação, variando de 25 °C á 90 °C e observou-se que a uma temperatura de 50 °C o produto **3a** foi obtido em 97% de rendimento isolado em apenas 2,0 horas.

Desta forma fixou-se a temperatura de 50 °C e passou-se a avaliar o melhor solvente, foram utilizado etanol, polietilenoglicol, água, glicerol, tetraidrofurano, dimetilformamida, acetonitrila e a não utilização de solvente. De uma forma geral, não foram obtidos resultados melhores quando comparados à utilização de DMSO como solvente. Portanto, foi escolhida como melhor condição reacional a utilização de 0,3 mmol do composto **1a**, 0,125 mmol do composto **2a**, DMSO como solvente a uma temperatura de 50 °C em frasco aberto.

Estabelecida a melhor condição reacional, foi explorada a versatilidade da metodologia, combinando diferentes fosfonatos de diorganoila **1** e disselenetos de diorganoila **2** com grupos doadores e retiradores de elétrons diretamente ligados ao anel aromático. Primeiramente, fixou-se o disseleneto de difenila **2a** e avaliou-se a influência do tamanho da cadeia carbonica ligado ao diorganoilfosfonato **1**, onde obteve-se o produto desejado em ótimos rendimentos, sendo necessário apenas um maior tempo reacional quando comparados ao produto **3a**. Avaliou-se também a influência de um grupo mais volumoso ligado ao fosfonato **1**, sendo utilizado o composto **1d** obtendo-se o produto desejado com 98% de rendimento isolado após 1,0 hora de reação. Posteriormente, fixou-se o composto **1a** e variou-se os grupos ligados ao anel aromático do composto **2**. Em todos os casos o produto desejado foi obtido em bons rendimentos, não sendo uma influência eletrônica dos grupos ligados ao anel aromático.

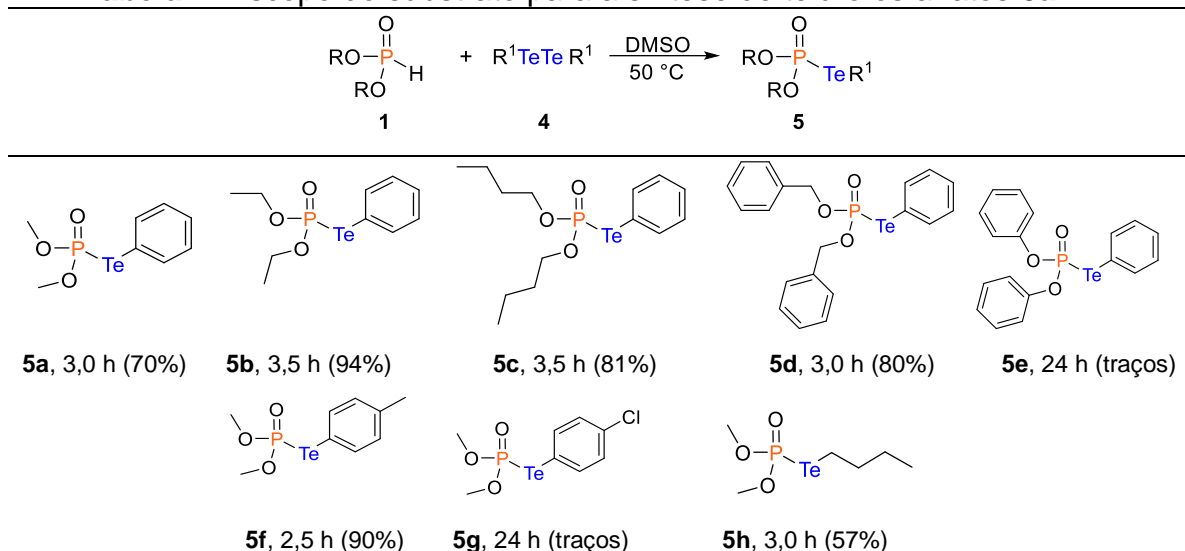
Tabela 1. Escopo do substrato para síntese de selenofosfonatos **3a-h**.^{a,b}

$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RO}-\text{P}-\text{H} \\ \mid \\ \text{RO} \end{array} + \text{R}^1\text{SeSeR}^1 \xrightarrow[50\text{ }^\circ\text{C}]{\text{DMSO}} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RO}-\text{P}-\text{SeR}^1 \\ \mid \\ \text{RO} \end{array} $			
1	2	3	
			3a , 2,0 h (97%)
			3b , 3,5 h (93%)
			3c , 3,0 h (98%)
			3d , 1,0 h (98%)
			3e , 2,0 h (89%)
			3f , 3,0 h (98%)
			3g , 2,5 h (96%)
			3h , 2,5 (82%)

^aReações realizadas utilizando fosfonato de diorganoila **1** (0,3 mmol), disseleneto de diorganoila **2** (0,125 mmol) e DMSO (0,5 mL) frasco aberto. ^b Rendimento do produto isolado.

Num segundo momento utilizou-se o ditelureto de difenila **4a** e obteve-se o produto desejado em um bom rendimento em um curto tempo reacional, posteriormente, avaliou-se a influencia da cadeia carbônica ligada ao diorganoilfosfonato a qual foram testados os fosfonato de dietila **1b** e o fosfonato de dibutila **1c** e em ambos os casos o produto desejado foi obtido em ótimos rendimentos, apenas com um maior tempo reacional quando comparados ao produto **5a**. Avaliou-se também a influência de um grupo mais volumoso ligado ao fosfonato **1**, utilizando o fosfonato de dibenzila **1d** obtendo-se o produto desejado em 80% de rendimento isolado após 3,0 horas de reação, quando utilizado o fosfanato de difenila **1e**; observou-se apenas traços do produto sendo inviável de quantificar o mesmo. Por fim, fixou-se o fosfonato de dimetila **1a** e variou-se os grupos diretamente ligados ao anel aromático do ditelureto de diorganoila **4**. Utilizou-se o ditelureto com grupo retirador de elétrons **4c**, o qual se obteve apenas traços do produto mesmo excedendo o tempo usual de reação. Nos demais casos obteve-se o produto desejado com bons rendimentos, observando uma pequena influência no rendimento caindo para 57% quando utilizado um ditelureto alifático **5h**.

Tabela 2. Escopo do substrato para a síntese de telurofosfanatos **5a-h**.^{a,b}



^a Reações realizadas utilizando dimetil fosfonato **1** (0,3 mmol), ditelureto **4** (0,125 mmol) e DMSO (0,5 mL) em frasco aberto. ^b Rendimentos isolados do produto.

4. CONCLUSÃO

Considerando os objetivos propostos e os resultados obtidos até o presente momento é possível afirmar que se desenvolveu uma metodologia alternativa para a síntese de organofosfanatos através da reação entre fosfonatos de diorganoila com disselenetos de diorganoila e diteluretos de diorganoila, sem a utilização de quaisquer aditivos. Obtendo um total de 21 exemplos com curtos tempos reacionais e rendimentos que variaram de bons a excelentes. Além de conseguir minimizar a geração de resíduos que o uso de catalisador pode trazer ao processo.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BIRKHOLZ, M. N.; FREIXA, Z.; VAN LEEUWEN, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 1099,38.
- BLAZIS, V. J.; KOELLER, K. J; SPILLING, C.D. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 931.
- CHEN, D.-J.; CHEN, Z.-C. *J. Chem. Res.* **2000**, 8, 370.
- EVANS, O. R.; MANKE, D. R.; LIN, W. *Chem. Mater.* **2002**, 14, 3866.
- HARVEY, R. G.; JACOBSON, H. I.; JENSEN, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1618.
- JASTRZEBSKA, I.; MELLEA, S.; SALERNO, V.; GRZES, P. A.; SIERGIEJCZYK, L.; NIEMIROWICZ-LASKOWSKA, K.; BUCKI, R.; MONTI, B. e SANTI, C. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, 20, 2121
- KADAM, S. S.; MAHADIK, K. R.; BOTHARA, K. G. *Princ. Med. Chem.* **2000**, 132-154.
- LOPIN, C.; GOUHIER, G.; GAUTIER, A.; PIETTRE, S. R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 26.
- LAKSHMAN, A. B.; GUPTA, R. L. *Ind. J. Chem.* **2005**, 152. 44B.
- MITRA, S.; MURKHERJEE, S.; SEN, S. K.; HARJA, A. *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters.* **2014**, 24, 2198-2201.
- MASSON, S.; SAINT-CLAIR, J.-F.; SAQUET, M. *Synthesis.* **1993**, 485.
- MUGESH, G; MONT. W. W. D.; SIES, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125–2180.
- REDDY, P. V. G.; REDDY, C. S.; Venugopal, M. J. *Heterocycl. Chem.* **2003**, 14, 509.
- WOODS, J. A.; HADFIELD, J. A.; MCGOWN, A. T.; FOX. B. W. *Bioorg. Med. Chem.* **1993**, 1, 333–340;
- XU, Q.; LIANG, C.-G.; HUANG, X. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 2777-2785.