

ESTUDOS INICIAIS PARA OBTENÇÃO DE FOSFOROSSELENOATOS UTILIZANDO ÁCIDOS ORGANOSSELENÍNICOS E IRRADIAÇÃO DE ULTRASSOM

LUCAS EMANUEL BELUZZO IAROCZ¹; JOSÉ EDMILSON RIBEIRO
NASCIMENTO²; PATRICK CARVALHO NOBRE³; MÁRCIO SANTOS SILVA⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – lucasiarocz@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – jedmilsonrn@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – patricknobre92@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – silva.ms@ufpel.edu.br

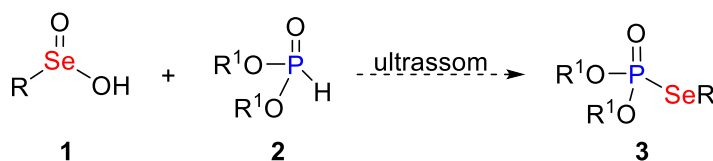
1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, tem sido crescente o interesse na química dos compostos de organosselênio devido, principalmente, à sua seletividade em reações em síntese orgânica (PERIN *et al*, 2016) como também por apresentarem atividades biológicas úteis (BARBOSA *et al*, 2016). Como exemplo, há o papel desempenhado como agentes antimicrobianos (MITRA *et al*, 2014) e anticancerígenos (POPA *et al*, 2018).

Paralelamente, os estudos relacionados a obtenção e aplicação de compostos organofosforados vem crescendo nos últimos anos, devido a estes apresentarem amplo uso em diversas áreas da química como, por exemplo, no campo da química medicinal (CHEN *et al*, 2012) além de serem aplicáveis também para o segmento da ciência dos materiais (EVANS *et al*, 2002). Estes compostos são participantes em processos de síntese orgânica (KEGLEVICH e GREINER, 2014), além de atuarem na química de ligantes (BIRKHOLZ *et al*, 2009).

De maneira mais específica, os compostos fosforocalcogenoatos podem apresentar atividades úteis, a exemplo do potencial como inseticida que pode ser explorado pela indústria agroquímica (XIE *et al*, 2013). Na literatura a síntese de fosforotioatos é bem difundida (LIU e LEE, 2014; WANG *et al*, 2017), entretanto, para a obtenção de fosforosselenenoatos existem poucos relatos na literatura. Os métodos mais recorrentes fazem uso de disselenetos de diorganoila e *H*-fosfonato, com uma rota sintética que costuma empregar o uso de base (CHEN *et al*, 2016) ou catálise metálica (GAO *et al*, 2009; MITRA *et al*, 2014;), por exemplo.

Desta forma, ao considerar um dos princípios do nosso grupo de pesquisa, que visa o desenvolvimento de novas metodologias para a obtenção de compostos organocalcogênios, o presente trabalho tem como objetivo realizar um estudo para a reação entre ácidos organosselenínicos **1** e *H*-fosfonatos **2**, buscando desenvolver uma metodologia sintética para a obtenção dos fosforosselenenoatos **3** utilizando irradiação de ultrassom (Esquema 1).



R = R¹ = alquila e arila

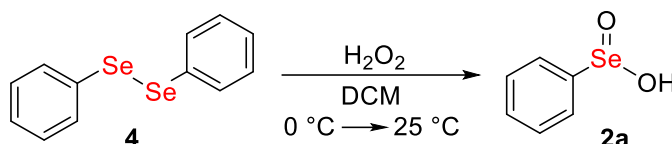
Esquema 1

2. METODOLOGIA

Inicialmente, fez-se necessário a síntese do ácido organosselenínico **1**, empregando-se uma metodologia descrita na literatura (SYPER e MŁOCHOWSKI, 1984).

Síntese do ácido benzosselenínico **2a**

Em um balão reacional de duas bocas de 25 ml, foi adicionado o disseleneto de difenila **4** (3 mmol) e diclorometano (3 mL) como solvente. A reação foi deixada sob agitação magnética a temperatura de 0 °C. Posteriormente, foi adicionado peróxido de hidrogênio (6 mmol) gota a gota. Após a adição, o sistema reacional foi aquecido até a temperatura de 25 °C e mantido sob agitação magnética por 0,5 horas. Em seguida ao término da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se o ácido benzenosselenínico **1a** em 80% de rendimento isolado (Esquema 2).



Esquema 2

Síntese do fosforosselenoato **3a**

Em um tubo de ensaio, foi adicionado o ácido benzenosselenínico **1a**, seguido por 0,5 mL do solvente e o fosfonato de dietila **2a**. A reação permaneceu sob irradiação de ultrassom e após o término da reação, a mesma foi finalizada com a adição de água destilada (2 mL). O produto foi extraído com acetato de etila (3x 5 mL), a fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4), filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto **3a** foi isolado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (60:40) como eluente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De posse dos materiais de partida, foi realizado um estudo de otimização de alguns parâmetros com o intuito de determinar a melhor condição reacional. Nesses testes foram estudados os efeitos da variação do solvente, do tempo, assim como das quantidades estequiométricas empregadas tanto do ácido benzenosselenínico **1a** quanto do *H*-fosfonato **2a**, no processo de síntese do fosforosselenoato **3a** de interesse.

Inicialmente, foram utilizados 0,25 mmol do ácido benzenosselenínico **1a**, 0,30 mmol do fosfonato de dietila **2a** e dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente, por um período de 0,5 h sob irradiação de ultrassom com amplitude de 60%. Desta forma, o produto **3a** foi obtido com 54% de rendimento isolado (Tabela 1, linha 1). Posteriormente foi avaliada a quantidade estequiométrica do composto **2a**, utilizando 0,50 mmol do mesmo e assim o produto de interesse foi obtido com 58% de rendimento isolado (Tabela 1, linha 2). Devido ao aumento pouco significativo

de rendimento, as quantidades molares fixadas foram de 0,25 mmol para o composto **1a** e 0,30 mmol para o composto **2a**.

Tabela 1: Otimização das condições reacionais para obtenção do composto **3a**.^a

Linha	1a (mmol)	2a (mmol)	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	0,25	0,30	DMSO	0,5	54
2	0,25	0,50	DMSO	0,5	58
3	0,25	0,30	DMF	0,5	40
4	0,25	0,30	Glicerol	0,5	-
5	0,25	0,30	EtOH	0,5	Traços
6	0,25	0,30	DMSO	1,0	50

^a Reação realizada utilizando o ácido benzenosselenínico **1a**, o fosfonato de dietila **2a** em 0,5 mL de solvente, sob irradiação de ultrassom com amplitude de 60%. ^b Rendimento do produto isolado.

Em seguida, foi avaliada a influência do solvente para obtenção do composto **3a**, sendo testados dimetilformamida (DMF), glicerol e etanol (Tabela 1, linhas 3-6). De uma maneira geral, não foram obtidos resultados melhores quando comparados a utilização de DMSO como solvente (Tabela 1, linhas 3-6 vs 1). Cabe destacar que com a utilização de DMF o produto **3a** foi obtido em 40% de rendimento isolado e a utilização de glicerol e etanol levaram a uma maior decomposição do ácido benzenosselenínico **1a** em disseleneto de difenila **4**, não obtendo-se assim o produto de interesse ou em quantidades traços, respectivamente. Dessa forma, foi fixado a utilização de DMSO como melhor solvente para esta reação.

Por fim, verificou-se a influência do tempo de irradiação de ultrassom, com a reação realizada por um período de 1 h. Entretanto, obteve-se o produto **3a** em apenas 50% de rendimento isolado (Tabela 1, linha 6). Logo, a melhor condição reacional até então obtida é utilizando 0,25 mmol do ácido benzenosselenínico **1a**, 0,30 mmol do fosfonato de dietila **2a** em DMSO como solvente por um período de 0,5 horas sob irradiação de ultrassom (Tabela 1, linha 2).

4. CONCLUSÕES

O estudo apresentado encontra-se em fase inicial, assim como as condições reacionais permanecem sob avaliação para determinar o melhor método para sintetizar o composto de interesse de modo eficiente. Até o momento, a partir dos resultados preliminares obtidos, é possível concluir que a método utilizada para a síntese desses compostos é viável e de fácil execução, com a obtenção de um produto com rendimento moderado. É válido ressaltar que nesse trabalho o uso do ultrassom aproxima o método da química verde, já que essa ferramenta permite uma redução do tempo reacional e, consequentemente, a economia energética.

Após a conclusão dos estudos de otimização, pretende-se realizar uma avaliação do escopo reacional, com o intuito de determinar a versatilidade do método para, posteriormente, submeter este trabalho a uma revista científica da área. Ademais, os compostos sintetizados serão submetidos à ensaios biológicos para avaliar sua aplicabilidade em áreas de interesse.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARBOSA, N. V.; NOGUEIRA, C. W.; NOGARA, P. A.; DE BEM, A. F.; ASCHNER M.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium compounds as mimics of selenoproteins and thiol modifier agents. **Metalomics**, v.9, p. 1703-1734, 2017.
- PERIN, G.; ALVES, D.; JACOB, R. G.; BARCELLOS, A. M.; SOARES, L. K.; LENARDÃO, E. J. Synthesis of Organochalcogen Compounds using Non-Conventional Reaction Media. **ChemistrySelect**, v. 1, p. 205-258, 2016.
- BIRKHOLZ, M. N.; FREIXA, VAN LEEUWEN, P. W. N. M. Bite angle effects of diphosphines in C–C and C–X bond forming cross coupling reactions. **Chemical Society Reviews**, v.38, p. 1099-1118, 2009.
- CHEN, S.; CHEN, J.; XU, X.; HE, Y.; Yi, R.; QIU, R. Calix[4]arene-assisted KOH-catalyzed synthesis of O,O-dialkyl-Se-arylphosphoroselenoates. **Journal of Organometallic Chemistry**, v.818, p. 123–127, 2016.
- CHEN, X.; KOPECKY, D. J.; MIHALIC, J.; JEFFRIES S.; MIN, X.; HEALTH, J.; DEIGNAN, J.; LAI, S.; FU, Z.; GUIMARAES, C.; SHEN, S.; LI, S.; JOHNSTONE, S.; THIBAUT, S.; XU, H.; CARDOZO, M.; SHEN W.; WALKER, N.; KAYSER, F.; WANG, Z.; Structure-Guided Design, Synthesis, and Evaluation of Guanine Derived Inhibitors of the eIF4E mRNA–Cap Interaction. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.55, p. 3837-3851, 2012.
- EVANS. O. R.; MANKE, D. R.; LIN, W. Homochiral Metal-Organic Frameworks Based on Transition Metal Bisphosphonates. **Chemistry of Materials**, v.14, p. 3866-3874, 2002.
- GAO, Y. X.; TANG, G.; CAO, Y.; ZHAO, Y. F. A Novel and General Method for the Formation of S-Aryl, Se-Aryl, and Te-Aryl Phosphorochalcogenoates. **Synthesis**, v.7, p. 1081-1086, 2009.
- KEGLEVICH, G.; GREINER, I. The Meeting of Two Disciplines: Organophosphorus and Green Chemistry. **Current Green Chemistry**, v.1, p. 2-16, 2014.
- LI, X. S.; HAN, Y. P.; ZHU, X. Y.; LI, M.; WEI, W. X.; LIANG, Y. M. Synthesis of Organophosphorus Compounds through CopperCatalyzed Annulation Involving C–O and C–P Bond Formations. **The Journal of Organic Chemistry**, v.82, p. 11636-11643, 2017.
- LIU, Y. C.; LEE, C. F. N-Chlorosuccinimide-promoted synthesis of thiophosphates from thiols and phosphonates under mild conditions. **Green Chemistry**, v.16, p. 357-364, 2014.
- MITRA, S.; MUKHERJEE, S.; SEN, S. K.; HAJRA, A. Environmentally benign synthesis and antimicrobial study of novel chalcogenophosphates. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v.24, p. 2198-2201, 2014.
- POPA, R. A.; LICARETE, E.; BANCIU, M.; SILVESTRU, A. Organoselenium compounds containing pyrazole or phenylthiazole groups: Synthesis, structure, tin(IV) complexes and antiproliferative activity. **Applied Organometallic Chemistry**, v.32, p. 1-10, 2018.
- SYPER, L.; MŁOCHOWSKI, J. A Convenient Oxidation of Halomethylarenes and Alcohols to Aldehydes with Dimethyl Selexonide and Potassium Benzeneselenite. **Synthesis**, v.9, p. 747-752, 1984.
- WANG, L.; YANG, S.; CHEN, L.; YUAN, S.; CHEN, Q.; HE, M. Y.; ZHANG, Z. H. Magnetically recyclable Cu-BTC@Fe₃O₄ composite-catalyzed C(aryl)–S–P bond formation using aniline, P(O)H compounds and sulfur power. **Catalysis Science and Technology**, v.7, p. 2356-2361, 2017.