

FOSFORILAÇÃO DESIDROGENATIVA DE NAFTÓIS FUNCIONALIZADOS COM ENXOFRE E SELÊNIO CATALISADA POR DITELURETO DE DIFENILA

LUCAS EMANUEL BELUZZO IAROCZ¹; DANIELA RODRIGUES ARAUJO²;
HELEN AFONSO GOULART³; MÁRCIO SANTOS DA SILVA⁴; GELSON PERIN⁵;
ANGELITA MANKE BARCELLOS⁶

¹Universidade Federal de Pelotas (UFPe) – lucasiarocz@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas (UFPe) – daniela.rodrigues@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas (UFPe) – helen.ufpel@gmail.com

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

⁵Universidade Federal de Pelotas (UFPe) – gelson_perin@ufpel.edu.br

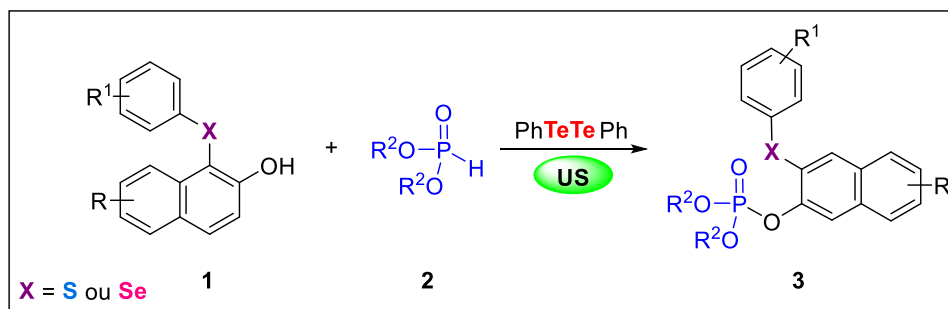
⁶ Universidade Federal de Pelotas (UFPe) – angelita.barcellos@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Os compostos organofosforados são de grande interesse na área de síntese orgânica, uma vez que podem ser empregados na prospecção de fármacos (RODRIGUES e GALLO-RODRIGUEZ, 2019) e na produção de retardantes de chamas (WENDELS et al., 2017) e pesticidas (POHANISH, 2015), bem como são úteis na química dos compostos macrocíclicos (MONDAL e BALAKRISHNA, 2021) e como ligantes de complexos metálicos (RAJ, 2015). Nesse sentido, os fosfonatos constituem uma classe de compostos sinteticamente relevantes, já que os seus derivados levam a derivados que são utilizados, por exemplo, nas formulações de produtos farmacêuticos e de fungicidas, herbicidas e inseticidas (HORSMAN e ZECHEL, 2017).

Outrossim, a química dos compostos organocalcogênicos atrai o interesse de diversos cientistas ao redor do mundo, haja vista que diversos compostos orgânicos que contêm enxofre, selênio e telúrio apresentam bioatividade como agentes anti-inflamatórios (VOSS et al., 2018), antidepressivos (CASARIL et al., 2018) e anti-protozoários (SENA-LOPES et al., 2017). Por conseguinte, a organocatálise é uma ferramenta que possibilita a obtenção de compostos e materiais por meio de uma rota catalítica eficiente e sustentável, o que permite que seja empregada em reações de síntese assimétrica de agroquímicos (SHARMA et al., 2021), fármacos (HAN et al., 2021) e uma série de heterociclos bioativos (VACHAN et al., 2019).

Sob essa perspectiva, a presente pesquisa objetiva desenvolver um método verde para promover a fosforilação desidrogenativa de naftóis funcionalizados com enxofre e selênio ao empregar a catálise com telurocompostos. Além do mais, a pesquisa visa explorar a sonoquímica, através da irradiação ultrassônica, como fonte alternativa de energia para a reação (Esquema 1).



Esquema 1

2. METODOLOGIA

2.1. Síntese do naftol funcionalizado com uma porção organoenxofre 1a

O naftol **1a** foi sintetizado através do método reportado na literatura química por LIMA et al. (2019), em que 1,20 mmol de β -naftol e 0,60 mmol de dissulfeto de difenila são adicionados em um tubo de ensaio, seguidos da adição de 0,6 mmol (50 mol%) de carbonato de potássio (K_2CO_3) e 4 mL de dimetilsulfóxido (DMSO). Na etapa seguinte, a mistura é submetida ao aquecimento de 100 °C sob agitação magnética por um período de quatro horas (4,0 h).

2.2. Síntese do composto funcionalizado com fósforo 3a

Primeiramente, adiciona-se 0,25 mmol do naftol **1a** e 2 mL de acetonitrila (MeCN) em um tubo de ensaio. Na etapa subsequente, adiciona-se 0,30 mmol do *H*-fosfonato de dietila **2a**, bem como transfere-se 0,025 mmol (10 mol%) de ditelureto de difenila e 0,25 mmol de fosfato de potássio (K_3PO_4) para o tubo de ensaio. Por último, deve-se manter a mistura sob irradiação ultrassônica na amplitude de 40% por um período de duas horas (2,0 h).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As atividades laboratoriais iniciaram pelo estudo de otimização das condições reacionais, com o intuito de estabelecer os parâmetros quantitativos adequados à síntese do composto de interesse **3a**, que acontece por meio de uma reação de fosforilação desidrogenativa no átomo de oxigênio da hidroxila ligada ao anel naltênico. Primeiramente, avaliou-se a performance da reação em meio convencional (Tabela 1, linha 1) e sob irradiação ultrassônica (Tabela 1, linha 2), onde constatou-se que o ultrassom possibilitou obter o composto de interesse com um rendimento de 81%. Na etapa subsequente, foi observado que o uso de um excesso do *H*-fosfonato de dietila aumentou o rendimento da reação para 90% (Tabela 1, linha 3). A variação dos solventes permitiu fixar a acetonitrila (MeCN) para a reação, pois o dimetilsulfóxido (DMSO), a dimetilformamida (DMF), o polietilenoglicol 400 (PEG-400) e o etanol (EtOH) não levaram à obtenção do composto **3a** com rendimentos superiores a 20% (Tabela 01, linhas 4 a 7). Outrossim, a avaliação de bases distintas evidenciou a eficácia do fosfato de potássio (K_3PO_4), já que o acetato de potássio (KOAc) e o carbonato de potássio (K_2CO_3) não demonstraram ser reagentes adequados à síntese, porque proporcionaram a formação do produto de interesse com os respectivos rendimentos de 35% e 24% (Tabela 1, linhas 8 e 9).

Na etapa seguinte, estudou-se o efeito da variação na quantidade de organocatalisador, o que demonstrou que 10 mol% de ditelureto de difenila permite sintetizar o composto **3a** com um rendimento satisfatório, haja vista que o uso de 5 mol% levou a um rendimento de 80% (Tabela 1, linha 10) e o uso de 15 mol% de organocatalisador não proporcionou alterações significativas e conduziu a um rendimento final de 91% (Tabela 1, linha 11). Nesse sentido, foi analisado o efeito da variação da quantidade de base, em que se utilizou 0,50 mmol de K_3PO_4 e foi possível observar que o aumento brusco desse reagente é prejudicial para a reação, uma vez que houve um decréscimo no rendimento do composto **3a**, que atingiu o valor final de 67% (Tabela 1, linha 12).

Sob essa perspectiva, cabe destacar que o disseleneto de difenila foi ineficaz na catálise da reação de fosforilação desidrogenativa, pois promoveu a síntese do

composto **3a** com um rendimento final de 30% (Tabela 1, linha 13). A reação não ocorreu na ausência do organocatalisador (Tabela 1, linha 14) ou na ausência da base (Tabela 1, linha 15). Por último, o estudo de variação de amplitude da irradiação ultrassônica mostrou que a reação pode ser realizada na amplitude de 40% e levar a um rendimento de 96% (Tabela 1, linha 16), assim como a redução do tempo reacional interfere de modo relevante na formação do produto, pois promove uma queda substancial no rendimento, que nessa situação foi de 75% (Tabela 1, linha 17).

Tabela 1. Estudo de otimização das condições reacionais para a síntese do composto **3a**^a

c1ccc(cc1)S(=O)(=O)c2ccccc2 + CCOP(=O)(OCC)OCC
 $\xrightarrow[\text{Solvente, US}]{\text{Catalisador, Base}}$
c1ccc(cc1)S(=O)(=O)Oc2ccccc2

1a **2a** **3a**

Linha	1a	2a	Catalisador	Base	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%)
1 ^b	0,25	0,25	(PhTe) ₂	K ₃ PO ₄	MeCN	24,0	8
2	0,25	0,25	(PhTe) ₂	K ₃ PO ₄	MeCN	2,0	81
3	0,25	0,30	(PhTe) ₂	K ₃ PO ₄	MeCN	2,0	90
4	0,25	0,30	(PhTe) ₂	K ₃ PO ₄	DMSO	2,0	20
5	0,25	0,30	(PhTe) ₂	K ₃ PO ₄	DMF	2,0	14
6	0,25	0,30	(PhTe) ₂	K ₃ PO ₄	PEG-400	2,0	-
7	0,25	0,30	(PhTe) ₂	K ₃ PO ₄	EtOH	2,0	-
8	0,25	0,30	(PhTe) ₂	KOAc	MeCN	2,0	35
9	0,25	0,30	(PhTe) ₂	K ₂ CO ₃	MeCN	2,0	24
10 ^c	0,25	0,30	(PhTe) ₂	K ₃ PO ₄	MeCN	2,0	80
11 ^d	0,25	0,30	(PhTe) ₂	K ₃ PO ₄	MeCN	2,0	91
12 ^e	0,25	0,30	(PhTe) ₂	K ₃ PO ₄	MeCN	2,0	67
13	0,25	0,30	(PhSe) ₂	K ₃ PO ₄	MeCN	2,0	30
14	0,25	0,30	-	K ₃ PO ₄	MeCN	2,0	-
15	0,25	0,30	(PhTe) ₂	-	MeCN	2,0	-
16^f	0,25	0,30	(PhTe)₂	K₃PO₄	MeCN	2,0	96
17	0,25	0,30	(PhTe) ₂	K ₃ PO ₄	MeCN	1,5	75

^aCondições reacionais: 0,25 mmol de tionaftol (**1a**), 0,25 mmol de *H*-fosfonato de dietila (**2a**), 10 mol% de organocatalisador, 0,25 mmol de base. 2 mL de solvente. Amplitude da irradiação ultrassônica igual a 60%. ^bReação em meio convencional (t.a.). ^c5 mol% de organocatalisador. ^d15 mol% de organocatalisador. ^e0,50 mmol de base. ^fAmplitude da irradiação ultrassônica igual a 40%.

Desse modo, a condição que apresenta os melhores parâmetros quantitativos para a síntese do composto de interesse **3a** está expressa na linha 16 da tabela 1, em que se utiliza 0,25 mmol do naftol **1a** e 0,30 mmol do *H*-fosfonato de dietila **2a**, como também se emprega 0,025 mmol (10 mol%) de ditelureto de difenila e 0,25 mmol de fosfato de potássio (K₃PO₄). Ademais, a reação é mantida sob irradiação ultrassônica na amplitude de 40% por um período de duas horas (2,0 h).

4. CONCLUSÕES

Logo, cabe destacar que a proposta de desenvolver um método verde para promover a fosforilação desidrogenativa de naftóis funcionalizados com calcogênios tem se mostrado promissora, uma vez que foi possível sintetizar de modo eficiente o composto **3a** através de uma condição reacional branda. Ademais, é válido mencionar que se objetiva avaliar a versatilidade do método através do estudo de escopo reacional com uma série de naftóis e *H*-fosfonatos, bem como

pretende-se realizar estudos de ciclo de catalisador e estudos voltados para a elucidação do mecanismo reacional.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CASARIL, A. M.; DOMINGUES, M.; BIRMANN, P. T.; LOURENÇO, D. A.; VIEIRA, B.; BEGNINI, K.; LENARDÃO, E. J.; COLLARES, T.; SEIXAS, F. K.; SAVEGNAGO, L. Selanylimidazopyridine Prevents Lipopolysaccharide-Induced Depressive-Like Behavior in Mice by Targeting Neurotrophins and Inflammatory/Oxidative Mediators. **Frontiers in Neuroscience**, Lausanne (Suíça), v. 12, p. 486-495, 2018.
- HAN, B.; HE, X.; LIU, Y.; HE, G.; PENG, C.; LI, J. Asymmetric organocatalysis: an enabling technology for medicinal chemistry. **Chemical Society Reviews**, Washington (Estados Unidos), v. 50, n. 3, p. 1522-1586, 2021.
- HORSMAN, G. P.; ZECHEL, D. L. Phosphonate Biochemistry, **Chemical Society Reviews**, Washington (Estados Unidos), v. 117, n. 8, p. 5704-5783, 2017.
- LIMA, D. B.; SANTOS, P. H. V.; FIORI, P.; BADSHAH, G.; LUZ, E. Q.; SECKLER, D.; RAMPON, D. S. Base-Promoted Direct Chalcogenylation of 2-Naphthols. **ChemistrySelect**, Weinheim (Alemanha), v. 4, n. 46, p. 13558-13563, 2019.
- MONDAL, D.; BALAKRISHNA, M.S. Recent advances in organophosphorus-chalcogen and organophosphorus-pincer based macrocyclic compounds and their metal complexes. **Dalton Transactions**, Londres (Reino Unido), v. 50, n. 19, p. 6382-6409, 2021.
- POHANISH, R. **Sittig's Handbook of Pesticides and Agricultural Chemicals**. Norwich (Estados Unidos): William Andrew, 2014. 2v.
- RAJ, J. G. J. Metal-organophosphine complexes: structure, bonding, and applications. **Reviews in Inorganic Chemistry**, Berlim (Alemanha), v. 35, n. 1, p. 25-56, 2015.
- RODRIGUEZ, J. B.; GALLO-RODRIGUEZ, C. The role of the phosphorus atom in drug design. **ChemMedChem**, Weinheim (Alemanha), v. 14, n. 2, p. 190-216, 2019.
- SENA-LOPES, A.; NEVES, R. N.; BEZERRA, F. S. B.; SILVA, M. T. O.; NOBRE, P. C.; PERIN, G.; ALVES, D.; SAVEGNAGO, L.; BEGNINI, K. R.; SEIXAS, F. K.; COLLARES, T.; BORSUK, S. Antiparasitic activity of 1,3-dioxolanes containing tellurium in *Trichomonas vaginalis*. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, Amsterdã (Países Baixos), v. 89, p. 284-287, 2017.
- SHARMA, S. K.; PANIRAJ, A. S. R.; TAMBE, Y. B. Developments in the Catalytic Asymmetric Synthesis of Agrochemicals and Their Synthetic Importance. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Washington (Estados Unidos), v. 69, n. 49, p. 14761-14780, 2021.
- VACHAN, B. S.; KARUPPASAMY, M.; VINOTH, P.; KUMAR, S. V.; PERUMAL, S.; VELLAISAMY, V.; MENÉNDEZ, J. C. Proline and its Derivatives as Organocatalysts for Multicomponent Reactions in Aqueous Media: Synergic Pathways to the Green Synthesis of Heterocycles. **Advanced Synthesis & Catalysis**, Hoboken (Estados Unidos), v. 362, n. 1, p. 87-110, 2019.
- VOSS, G. T.; OLIVEIRA, R. L.; SOUZA, J. F.; DUARTE, L. F. B.; FAJARDO, A. R.; ALVES, D.; LUCHESE, C.; WILHELM, E. A. Therapeutic and technological potential of 7-chloro-4-phenylselanyl quinoline for the treatment of atopic dermatitis-like skin lesions in mice. **Materials Science and Engineering: C**, Amsterdã (Países Baixos), v. 84, p. 90-98, 2018.
- WENDELS, S.; CHAVEZ, T.; BONNET, M.; SALMEIA, K.A.; GAAN, S. Recent Developments in Organophosphorus Flame Retardants Containing P-C Bond and Their Applications. **Materials**, Basel (Suíça), v. 10, n. 7, p. 784-815, 2017.