

Síntese dos Ésteres Amino N-ArilFosforamidatos. Relevantes Intermediários Constituintes de Compostos Bioativos.

Letícia Oliveira Dinalo (IC)*

Universidade Estadual de Goiás, Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo, Fazenda Barreiro do Meio, Anápolis- Go.

*leticiadinalo@yahoo.com.br

Resumo: Neste trabalho, foram feitas as tentativas de síntese do composto (3-aminofenil) fosforamidato, composto intermediário usado para síntese final das Iminas Aromáticas desejadas. A síntese consistiu nas tentativas de reações que utilizavam como reagentes: Fosfito de dibutila, excesso de diamina alifática, hexacloroetano, tetrabutylamônio e carbonato de potássio, mantendo-se a temperatura em torno de 0 °C utilizando banho de gelo. Durante a síntese, alguns imprevistos foram encontrados, no que diz respeito à etapa de purificação do produto final obtido, que somente após algumas tentativas de aperfeiçoamento, foi finalizada com sucesso, utilizando como solvente ideal o Éter de petróleo. O intermediário após ser purificado foi submetido às análises preliminares de Infra-Vermelho e Espectroscopia de RMN, assim como teve seu ponto de fusão medido. Assim, devido aos imprevistos causados pelas tentativas de purificação, ainda não houveram tentativas para a síntese das Iminas Aromáticas a partir de tal intermediário, porém, agora que esta foi finalizada, as mesmas continuarão.

Palavras-chave: Bases de Schiff. Fosforamidatos. Compostos Bioativos.

Introdução

O estudo dos organofosforados tem despertado um interesse grande de vários grupos de pesquisa nos últimos anos. Entre as diversas aplicações desses compostos pode-se citar o uso como reagente de flotação, matéria-prima na síntese de plásticos não inflamáveis, antioxidantes, plastificantes, aditivos para óleos lubrificantes e combustíveis hidrocarbônicos e, principalmente, como inseticidas e agentes biologicamente ativos tão requeridos no segmento farmacêutico (OLIVEIRA et al., 2012; QUIN, 2000;)

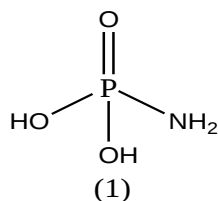
Entre os organofosforados, uma importante classe se destaca: a dos fosforamidatos, que se caracteriza pela presença de, pelo menos, um grupo $-PNR_1R_2$, sendo R_1 e R_2 grupamentos alquila ou arila.

Os fosforamidatos são extensivamente estudados devido às suas potenciais aplicações como inibidores da acetilcolinesterase e urease, inseticidas, herbicidas, retardadores de chama, anticancerígenos, anti-HIV, inibidores do vírus da hepatite C e agentes antimaláricos (OLIVEIRA, 2014).

Os especificamente fosforamidatos são organofosforados, derivados do ácido fosforamídico (Figura 1), bastante utilizados em vários processos biológicos e industriais.

Moléculas contendo a ligação P-N também são alvos de estudos há várias décadas em virtude da acentuada estabilidade desta ligação (CRUDDEN et al., 2001;).

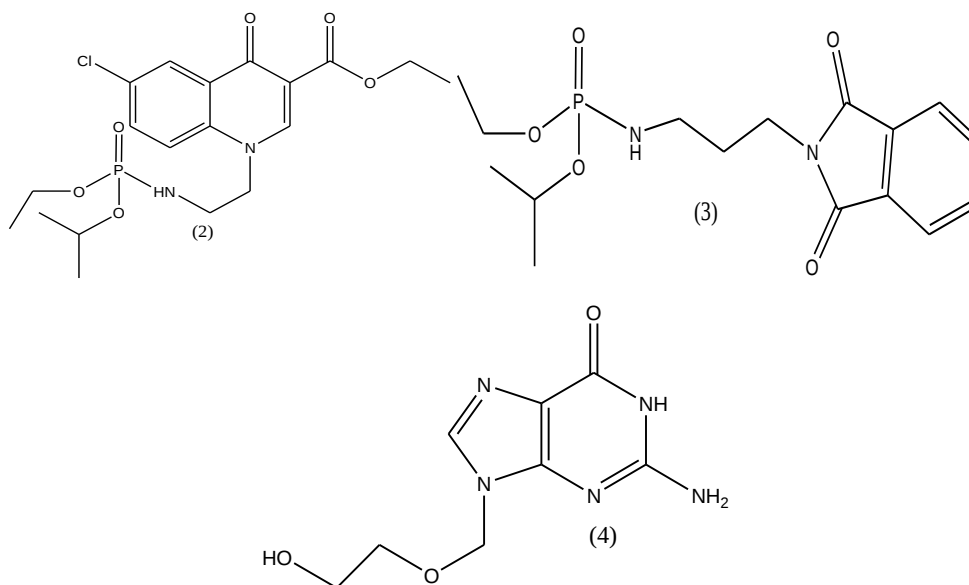
Figura 1. Estrutura do ácido fosforamídico.



Pela literatura, observou-se que Torres e colaboradores (2008), desenvolveram fosforamidatos derivados da carbetoxiquinolona (2) e ftalimida (3) (Figura 2).

Os compostos apresentaram baixa citotoxicidade e inibição do crescimento celular superiores ao Aciclovir (4), demonstrando também boa inibição do efeito citopático do HSV tipo 1 em cepas resistentes ao Aciclovir.

Figura 2. Derivados fosforamidatos carbetoxiquinolônico e ftalimídico.



Outro importante grupo de compostos orgânicos é o das bases de Schiff, iminas caracterizadas pela ligação $-C=N-$, e que podem ser obtidas através da condensação de aminas com aldeídos ou cetonas sob uma variedade de condições (BHAT et al., 1996).

Na medicina e na área farmacêutica, as bases de Schiff ganharam grande importância por causa das atividades biológicas e farmacológicas associadas a elas.

Esses compostos têm mostrado aplicações biológicas como atividade anti-tumoral, antibacteriana, antiviral, antituberculosa, antimalárica, vasorelaxante, analgésica, anticonvulsivante e antifúngica (BHARTI et al., 2010).

Deste modo, observa-se, ano após ano, a elevação do número de trabalhos com derivados ésteres do ácido fosforamídico, ligados a derivados imínicos (bases de schiff) (ATTANASI et al, 2005, 2008; AKGUR et al, 2003).

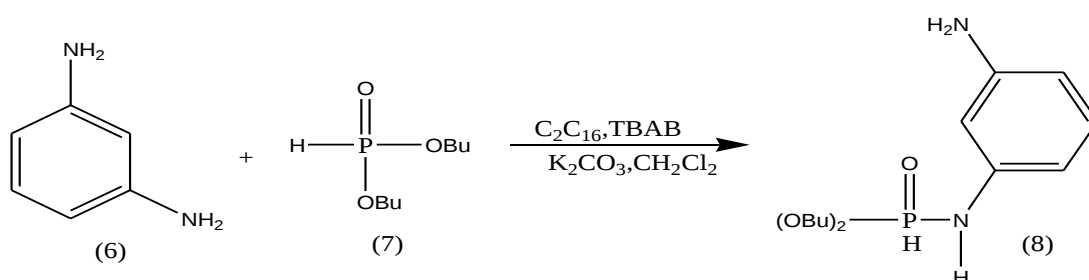
Explorando-se o potencial biológico dos fosforamidatos e das bases de Schiff e, ainda, em virtude da ampla aplicabilidade destes compostos, torna-se interessante o desenvolvimento de metodologias para obtenção de novos fosforamidatos associados a bases de Schiff capazes de serem hábeis frente a cepas de *Leishmania* resistentes.

Além disso, o Grupo de Pesquisa em Organofosforados-UEG vem trilhando, a cada ano, experiências no desenvolvimento de novos compostos fosforamídicos, capazes de serem associados aos mais variados sistemas moleculares de reconhecidas atividades biológicas.

Material e Métodos

A síntese para obtenção do composto dibutil (3-aminofenil) Fosforamidato (8), foi desenvolvida conforme o esquema reacional 1 descrito abaixo:

Esquema 1. Reação para obtenção do dibutil (3-aminofenil) Fosforamidato



Esta primeira etapa, foi uma adaptação da metodologia desenvolvida por De Souza (2006) (LAGES, 2016 SOUZA, 2006;) onde ocorreu uma reação entre Fosfito de dibutila (7), excesso de diamina alifática (6), hexacloroetano, Tetrabutylamônio e Carbonato de Potássio em Diclorometano.

Resultados e Discussão

Preliminarmente, foram executadas duas tentativas de síntese do dibutil (8).

Na primeira, preparou-se uma solução A que continha: *m*-fenilenodiamina (6), carbonato de potássio, brometo de Tetrabutylamônio em 10,0 mL de diclorometano. E uma, outra, solução B que continha fosfito de dibutila (7) e Hexacloroetano em 10 mL de diclorometano.

A solução A foi adicionada a um balão de reação, e a solução B foi adicionada à solução A, por 10 minutos a 0 °C (LAGES, 2016). O sistema, em seguida, foi mantido em refluxo, sob agitação e em banho de gelo, por 24 horas até todo 7 ser consumido. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada.

Em seguida, após extrações no processo de isolamento, as fases foram separadas. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio, e após remoção do solvente formou-se um óleo viscoso marrom claro muito impuro.

No processo de recristalização, após inúmeros testes, lançou-se mão do éter de petróleo como o solvente ideal, onde se obteve um sólido branco.

Assim feito, conseguiu-se um importante método de purificação de 8, onde tal purificação sempre foi a etapa limitante para a continuidade do projeto. O sólido apresentou PF na faixa entre 64-65 °C. As análises preliminares de Infra-Vermelho, apresentaram as bandas esperadas para derivados de organofosforados. As análises de RMN ^1H , ^{13}C e ^{31}P encontram-se em andamento.

Por falta de tempo hábil, ainda não foram desenvolvidas às etapas de síntese de iminas aromáticas, porém, as mesmas serão posteriormente desenvolvidas.

Considerações Finais

Diante dos resultados obtidos, pode-se concluir que a Síntese dos Ésteres Amino *m*-AriFosforamidatos pode ser possível de uma forma viável, onde se evidenciou a síntese do composto dibutil (3-aminofenil) Fosforamidato (8), que é o intermediário de fundamental importância para posterior síntese do produto final.

Apesar da falta de tempo hábil, e imprevistos encontrados ao decorrer do projeto, principalmente no que diz respeito à definição e reprodução da etapa de purificação, etapa esta que foi concluída com sucesso, as novas tentativas para síntese e purificação do produto final continuarão.

Agradecimentos

UEG, FAPEG e GPO-UEG

Referências

- BHAT, K.; CHANG, K. J.; AGGARWAL, M. D.; WANG, W. S.; PENN, B. G.; FRAZIER, D. O. Synthesis and characterization of various Schiff bases for nonlinear optical applications. **Materials Chemistry and Physics**. v. 44, n. 3, p.261-266, 1996.
- CRUDDEN, C. M.; ALLEN, D.; MIKOLUKA, M. D.; SUNA, J. Rhodium bisphosphine catalysts on mesoporous silica supports: new highly efficient catalysts for the hydrogenation of alkenes. **Chemical Communications**. v. 13, p. 1154-1155, 2001.
- LAGES, E. Síntese de novos fosforamidato derivados de bases de Schiff. Dissertação (Mestrado em Ciências Moleculares). **Universidade Estadual de Goiás**. 106 f, 2016.
- OLIVEIRA, F. M.; BARBOSA, L. C. A.; TEIXEIRA, R. R.; DEMUNER, A. J.; MALTHA, C. R. A.; PICANÇO, M. C.; SILVA, G. A.; DE PAULA, V. F. Synthesis and insecticidal activity of new phosphoramidates. **Journal of Pesticide Science**. v. 37, n. 1, p. 85-88, 2012.
- SOUZA, M. C.; MACEDO, W. P.; TORRES, T. S.; PEDROSA, L. F.; ALT, H. G. Selective monophosphorylation of aliphatic diamines. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**. v. 181, n. 8, p. 1885-1893, 2006.
- QIN, W.; LONG, S.; PANUNZIO, M.; BIONDI, S. Schiff bases: a short survey on an evergreen chemistry tool. **Molecules**. v. 18, n. 10, p. 12264-12289, 2013.
- QUIN, L.D. A guide to organophosphorus chemistry. John Wiley & Sons, New York, 2000.
- OLIVEIRA, F. M.; BARBOSA, L. C. A.; DEMUNER, A. J.; MALTHA, C. R. A.; PEREIRA, S. R.; HORTA, L. P.; MODOLO, L. V. Synthesis, molecular properties and DFT studies of new phosphoramidates as potential urease inhibitors. **Medicinal Chemistry Research**. v. 23, n. 12, p. 5174-5187, 2014.
- TORRES, T. S.; MACEDO, W. P.; PEDROSA, L. F.; SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, V. F.; CUNHA, A. C.; FOGEL, T.; SANTOS, F. C.; MARQUES, I.P.; PAIXAO, I. C. P.; SOUZA, M. C. Synthesis and anti-HSV-1 in vitro activity of new phosphoramidates with 4-oxoquinoline and phthalimidic nuclei. **Letters in Organic Chemistry**. v. 5, n. 8, p. 644-650, 2008.