

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
CÂMPUS ANÁPOLIS DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
MOLECULARES

EDUARDO BURGARELLI LAGES

SÍNTESE DE NOVOS FOSFORAMIDATOS DERIVADOS DE BASES DE SCHIFF

ANÁPOLIS - GO

2016

EDUARDO BURGARELLI LAGES

**SÍNTESE DE NOVOS FOSFORAMIDATOS
DERIVADOS DE BASES DE SCHIFF**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. William Pires de Macedo.

ANÁPOLIS - GO

2016

Lages, Eduardo Burgarelli.

Síntese de Novos Fosforamidatos Derivados de Bases de Schiff.
– 2016.

104 folhas. il figuras.

Orientador: Prof. Dr. William Pires de Macedo.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Goiás, 2016.

1. Fosforamidatos. 2. Bases de Schiff. 3. Fenilenodiamina. I.
Título.

SÍNTESE DE NOVOS FOSFORAMIDATOS DERIVADOS DE BASES DE SCHIFF

EDUARDO BURGARELLI LAGES

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências Moleculares do Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo, da Universidade Estadual de Goiás, apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Aprovada em 25/05/2016 por:



Prof. Dr. William Pires de Macedo (UEG)



Profa. Dra. Luciana Machado Ramos (UEG)



Prof. Dr. Luciano Moraes Lião (UFG)

ANÁPOLIS – GO
MAIO 2016

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela presença contínua em minha vida e por sempre me dar forças para superar as dificuldades.

Aos meus pais, Elizabeth e Hugo, pelo amor incondicional, apoio e por não medirem esforços para que eu chegasse até aqui.

Às minhas irmãs, Melina e Marina, pelo carinho e incentivo.

À minha querida Vó Naná (*in memoriam*) por ser um exemplo em minha vida, pelo amor e por todas as orações em meu favor.

Aos demais familiares, tios e primos, que sempre me apoiaram nesta trajetória.

Ao meu orientador, William, pela compreensão, credibilidade, paciência e atenção ao longo desses anos de convívio.

À professora Luciana, pelos ensinamentos e amizade.

À professora Máisa, pelo estímulo e auxílio em todos os momentos de dificuldade.

À professora Marilene, pela convivência harmoniosa e incentivo.

Aos membros da banca examinadora pelas valiosas considerações e sugestões para o enriquecimento e aprimoramento deste trabalho.

À Priscilla e Jéssika, por terem me recebido tão bem e estarem sempre dispostas a ajudar.

A todos meus amigos. Agradeço pela amizade que, apesar da distância ou dos poucos encontros, consegue manter-se forte e duradoura.

Aos amigos do Laboratório de Química Orgânica, pela amizade e por estarem sempre ao meu lado dando força e apoio.

À FAPEG pelo auxílio financeiro concedido neste trabalho.

“Todo caminho da gente é resvaloso.
Mas também, cair não prejudica
demais - a gente levanta, a gente
sobe, a gente volta!...
O correr da vida embrulha tudo, a
vida é assim: esquenta e esfria,
aperta e daí afrouxa, sossega e
depois desinquieta.
O que ela quer da gente é coragem.”
Guimarães Rosa

RESUMO

Os fosforamidatos são derivados do ácido fosforamídico que apresentam pelo menos um grupo $-P-NR_1R_2$, sendo R_1 e R_2 grupamentos alquila ou arila. Estes compostos são extensivamente estudados devido às suas potenciais aplicações, tais como antitumoral, leishmanicida e antiurease. Outro relevante grupo de compostos orgânicos é o das bases de Schiff, também conhecidas como iminas ou azometinas. As bases de Schiff ($C=N$) são potentes agentes biológicos e suas associações com outros grupamentos moleculares, também de reconhecidas atividades biológicas, podem gerar um novo conceito de produtos com ações farmacológicas. Explorando-se o potencial apresentado por estas duas classes de compostos, este trabalho teve como propósito sintetizar novos fosforamidatos derivados de bases de Schiff. Três intermediários aminoarilfosforamidatos inéditos (87a-c) foram obtidos através da reação de fosforilação da fenilenodiamina com o fosfito de dibutila em sistema bifásico sólido-líquido, empregando-se hexacloroetano, carbonato de potássio, brometo de tetrabutilamônio e diclorometano. A metodologia aplicada desenvolveu produtos sólidos com rendimentos que variaram de 68% a 90%. As análises de espectroscopia no infravermelho e ressonância magnética nuclear confirmaram as obtenções dos derivados monofosforilados da *o*-, *m*-, e *p*-fenilenodiamina. O derivado 87c, no entanto, mostrou-se contaminado com alguma impureza ou subproduto, assim, faz-se necessário uma melhor avaliação de seu processo de purificação. A reação de acoplamento entre o intermediário 87b e o benzaldeído ocorreu de acordo com a metodologia clássica para formação de iminas, resultando em um sólido amarelado com 47% de rendimento. Os dados preliminares de caracterização no infravermelho indicaram a presença dos grupamentos organofosforado e imínico. Os resultados de ressonância magnética nuclear, no entanto, foram inconclusivos.

Palavras-chave: fosforamidatos, bases de Schiff, fenilenodiamina.

ABSTRACT

The phosphoramidates are phosphoramidic acid derivatives having at least one -P-NR₁R₂ group, where R₁ and R₂ are alkyl or aryl groups. These compounds are extensively studied due to their potential applications, such as antitumor, antileishmanial and antiurease. Another important group of organic compounds is Schiff bases, also known as imines or azomethine. Schiff bases (C=N) are potent biological agents and their associations with other molecular groups also recognized biological activities can generate a new concept of products with pharmacological actions. Exploring the potential presented by these two classes of compounds, this study aimed to synthesize new phosphoramidates derived from Schiff bases. Three novel intermediates aminoaryl phosphoramidates (87a-c) were obtained by phosphorylation reaction of phenylenediamine with dibutyl phosphite in a solid-liquid biphasic system, using hexachloroethane, potassium carbonate, tetrabutylammonium bromide and dichloromethane. The methodology developed solids in yields ranging from 68% to 90%. The infrared spectroscopic analysis and nuclear magnetic resonance confirmed the monophosphorylated derivative of o-, m-, and p-phenylenediamine. The derivative 87c, however, proved to be contaminated with some impurity or by-product, so it is necessary to better assess its purification process. The coupling reaction between the intermediate 87b and benzaldehyde occurred according to the classical methodology for the formation of imines, resulting in a yellowish solid in 47% yield. The preliminary characterization data in the infrared indicated the presence of organophosphate and imine groups. The results of nuclear magnetic resonance, however, were inconclusive.

Keywords: phosphoramidates, Schiff bases, phenylenediamine.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Exemplos de organofosforados com aplicações industriais..... | 17 |
| Figura 2. Exemplos de organofosforados com atividades biológicas..... | 17 |
| Figura 3. Estrutura do ácido fosforamídico..... | 18 |
| Figura 4. Exemplos de fosforamidatos com aplicações diversas..... | 19 |
| Figura 5. Etapas de fosforilação da Zidovudina por quinases celulares..... | 20 |
| Figura 6. Derivados fosforamidatos com atividade antiviral superior à Zidovudina..... | 21 |
| Figura 7. Derivados fosforamidatos da 4'-azidocitidina..... | 21 |
| Figura 8. Derivados fosforamidatos carbetoxiquinolônico e ftalimídico..... | 22 |
| Figura 9. Estrutura do Sofosbuvir..... | 22 |
| Figura 10. Estrutura da Brivudina e seus derivados fosforamidatos..... | 23 |
| Figura 11. Compostos fosforamidatos com elevada atividade antitumoral..... | 24 |
| Figura 12. Estrutura do Ciprofloxacino e de derivados fosforamidatos com atividade antibacteriana..... | 24 |
| Figura 13. Fosforamidatos com alta atividade inibidora de urease..... | 25 |
| Figura 14. Dialquifosforilhidrazonas com atividade inibidora de tirosinase..... | 25 |
| Figura 15. Fosforamidatos derivados de mostardas nitrogenadas com atividades leishmanicida e antimalárica <i>in vitro</i> | 26 |
| Figura 16. Dialquifosforilhidrazonas com potente atividade leishmanicida..... | 26 |
| Figura 17. Bases de Schiff e seus análogos com diferentes atividades biológicas..... | 33 |
| Figura 18. Novos fosforamidatos derivados de bases de Schiff propostos..... | 34 |
| Figura 19. Espectro no IV do resíduo obtido no isolamento da fase aquosa após primeira tentativa de fosforilação da <i>o</i> -fenilenodiamina..... | 83 |
| Figura 20. Espectro no IV do resíduo obtido no isolamento da fase orgânica após primeira tentativa de fosforilação da <i>o</i> -fenilenodiamina..... | 84 |
| Figura 21. Espectro no IV do fosfito de dibutila (86)..... | 85 |
| Figura 22. Espectro no IV do dibutil (2-aminofenil)fosforamidato (87a)..... | 86 |
| Figura 23. Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz; CDCl ₃) do dibutil (2-aminofenil)fosforamidato (87a)..... | 87 |

| | |
|--|-----|
| Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) do dibutil (2-aminofenil)fosforamidato (87a)..... | 88 |
| Figura 25. Espectro de RMN de ^{31}P (202 MHz; CDCl_3) do dibutil (2-aminofenil)fosforamidato (87a)..... | 89 |
| Figura 26. Espectro no IV do dibutil (3-aminofenil)fosforamidato (87b)..... | 90 |
| Figura 27. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3) do dibutil (3-aminofenil)fosforamidato (87b)..... | 91 |
| Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) do dibutil (3-aminofenil)fosforamidato (87b)..... | 92 |
| Figura 29. Espectro de RMN de ^{31}P (202 MHz; CDCl_3) do dibutil (3-aminofenil)fosforamidato (87b)..... | 93 |
| Figura 30. Espectro no IV do tetrabutyl benzeno-1,4-diilbis(fosforamidato) (89)..... | 94 |
| Figura 31. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3) do tetrabutyl benzeno-1,4-diilbis(fosforamidato) (89)..... | 95 |
| Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) do tetrabutyl benzeno-1,4-diilbis(fosforamidato) (89)..... | 96 |
| Figura 33. Espectro de RMN de ^{31}P (202 MHz; CDCl_3) do tetrabutyl benzeno-1,4-diilbis(fosforamidato) (89)..... | 97 |
| Figura 34. Espectro no IV do dibutil (4-aminofenil)fosforamidato (87c)..... | 98 |
| Figura 35. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3) do dibutil (4-aminofenil)fosforamidato (87c)..... | 99 |
| Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) do dibutil (4-aminofenil)fosforamidato (87c)..... | 100 |
| Figura 37. Espectro de RMN de ^{31}P (202 MHz; CDCl_3) do dibutil (4-aminofenil)fosforamidato (87c)..... | 101 |
| Figura 38. Espectro no IV possivelmente do <i>m</i> -fosforamidato condensado ao benzaldeído..... | 102 |
| Figura 39. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3) possivelmente do <i>m</i> -fosforamidato condensado ao benzaldeído..... | 103 |
| Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) possivelmente do <i>m</i> -fosforamidato condensado ao benzaldeído..... | 104 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Principais assinalamentos do derivado 87a em espectroscopia no IV e RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P | 41 |
| Tabela 2. Principais assinalamentos do derivado 87b em espectroscopia no IV e RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P | 45 |
| Tabela 3. Principais assinalamentos do derivado 89 em espectroscopia no IV e RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P | 48 |
| Tabela 4. Principais assinalamentos do derivado 87c em espectroscopia no IV e RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P | 57 |
| Tabela 5. Diferentes bases empregadas na monofosforilação da <i>p</i> -fenilenodiamina | 59 |
| Tabela 6. Avaliação da velocidade de adição da solução de fosfito de dibutila. | 62 |
| Tabela 7. Resultados da fosforilação da <i>p</i> -fenilenodiamina em sistema hidroalcoólico..... | 63 |

LISTA DE ESQUEMAS

| | |
|---|----|
| Esquema 1. Síntese de fosforamidatos inicialmente reportada por Atherton, Openshawand e Todd..... | 27 |
| Esquema 2. Síntese de fosforamidato utilizando iodofórmio como halogenante..... | 28 |
| Esquema 3. Síntese de fosforamidatos utilizando sistema bifásico e catalisador de transferência de fase..... | 28 |
| Esquema 4. Fosforilação de aminas em sistema bifásico proposta por Zhao... | 29 |
| Esquema 5. Monofosforilação de diaminas alifáticas em etanol..... | 29 |
| Esquema 6. Síntese de arilfosforamidatos em sistema bifásico..... | 30 |
| Esquema 7. Síntese de fosforamidatos catalisada por cobre..... | 30 |
| Esquema 8. Síntese de fosforamidatos catalisada por iodo..... | 31 |
| Esquema 9. Rota proposta para a obtenção dos derivados fosforamidatos (84a-f)..... | 35 |
| Esquema 10. Reação de monofosforilação da <i>orto</i> -fenilenodiamina..... | 37 |
| Esquema 11. Reação de monofosforilação da <i>orto</i> -fenilenodiamina realizada sob aquecimento..... | 37 |
| Esquema 12. Reação de monofosforilação da <i>orto</i> -fenilenodiamina pela metodologia de Iliá..... | 39 |
| Esquema 13. Monofosforilação da <i>o</i> -fenilenodiamina em sistema bifásico empregando hexacloroetano..... | 43 |
| Esquema 14. Monofosforilação da <i>m</i> -fenilenodiamina em sistema bifásico empregando hexacloroetano..... | 44 |
| Esquema 15. Reação de monofosforilação da <i>para</i> -fenilenodiamina pela metodologia de Iliá..... | 46 |
| Esquema 16. Formação do derivado bisfosforilado da <i>p</i> -fenilenodiamina..... | 47 |
| Esquema 17. Monofosforilação da <i>p</i> -fenilenodiamina em sistema bifásico empregando hexacloroetano..... | 49 |
| Esquema 18. Mecanismo proposto para fosforilação de aminas segundo Atherton e Todd..... | 50 |

| | |
|---|----|
| Esquema 19. Mecanismo proposto para fosforilação de aminas segundo Steinberg..... | 51 |
| Esquema 20. Mecanismo proposto para fosforilação de aminas segundo Mitova, Koseva e Troev..... | 52 |
| Esquema 21. Metodologia proposta para monofosforilação da <i>p</i> -fenilenodiamina empregando THF e trietilamina..... | 53 |
| Esquema 22. Metodologia proposta para monofosforilação da <i>p</i> -fenilenodiamina empregando THF, trietilamina e excesso da diamina..... | 55 |
| Esquema 23. Monofosforilação da <i>p</i> -fenilenodiamina em sistema bifásico..... | 56 |
| Esquema 24. Metodologia proposta para monofosforilação da <i>p</i> -fenilenodiamina..... | 61 |
| Esquema 25. Metodologia proposta para monofosforilação da <i>p</i> -fenilenodiamina em sistema hidroalcoólico..... | 63 |
| Esquema 26. Metodologia proposta para acoplamento do <i>m</i> -fosforamidato ao benzaldeído..... | 26 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|--------------------------------|---|
| AZT | Zidovudina |
| AZT-MP | Zidovudina monofosfatada |
| AZT-DP | Zidovudina difosfatada |
| AZT-TP | Zidovudina trifosfatada |
| CCD | Cromatografia em camada delgada |
| CCl ₄ | Tetracloroeto de carbono |
| C ₂ Cl ₆ | Hexacloroetano |
| HBV | Vírus da Hepatite B |
| HCMV | Citomegalovírus Humano |
| HCV | Vírus da Hepatite C |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| HSV | Vírus da Herpes Simples |
| IV | Infravermelho |
| P.F. | Ponto de fusão |
| MALDI-TOF | Dessorção a laser assistida por matriz-tempo de voo |
| R _f | Fator de retenção |
| RMN | Ressonância Magnética Nuclear |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TBAB | Brometo de tetrabutílamônio |
| TMS | Tetrametilsilano |
| VZV | Vírus da varicela-zoster |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 14 |
| 2 REVISÃO BIBIOGRÁFICA..... | 16 |
| 2.1 ORGANOFOSFORADOS..... | 16 |
| 2.2.1 Fosforamidatos..... | 18 |
| 2.2.1.1 Fosforamidatos com atividades biológicas..... | 19 |
| 2.2.1.2 Métodos de síntese de fosforamidatos..... | 26 |
| 2.2 BASES DE SCHIFF..... | 31 |
| 3 OBJETIVOS..... | 34 |
| 4 METODOLOGIA..... | 35 |
| 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 36 |
| 5.1 SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIOS AMINOARILFOSFORAMIDATOS | 36 |
| 5.1.1 Tentativas de monofosforilação de diaminas por adaptação da metodologia de De Souza..... | 36 |
| 5.1.2 Tentativas de monofosforilação de diaminas por adaptação da metodologia de Iliá..... | 39 |
| 5.1.3 Tentativas de monofosforilação da <i>p</i> -diamina por modificações na metodologia..... | 53 |
| 5.2 SÍNTESE DE FOSFORAMIDATOS DERIVADOS DE BASES DE SCHIFF..... | 64 |
| 6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS..... | 66 |
| 7 PARTE EXPERIMENTAL..... | 68 |
| 7.1 MATERIAIS E EQUIPAMENTOS..... | 68 |
| 7.2 PROCEDIMENTOS GERAIS..... | 69 |
| 7.2.1 Obtenção dos intermediários aminoarilfosforamidatos..... | 69 |
| REFERÊNCIAS..... | 73 |
| ANEXOS..... | 82 |

1 INTRODUÇÃO

Os primeiros compostos organofosforados foram preparados por alquimistas na Idade Média, mas seu estudo sistemático teve início no século XIX, por Lassaigne em 1820, com a esterificação do ácido fosfórico. A química dos organofosforados teve um avanço importante no período após a segunda guerra mundial, motivado sobretudo pelas descobertas de potentes inseticidas a base de ésteres de ácidos fosfóricos e fosfônicos (DOS SANTOS et al., 2007).

O estudo dos organofosforados tem despertado grande interesse 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; WALSH et al., 1992). As aplicações industriais, juntamente com o aumento do uso de compostos de fósforo em síntese orgânica e na química de compostos organometálicos, têm contribuído para o rápido aumento na literatura à cerca dos organofosforados (BAUMGARTNER, 2014; OLIVEIRA et al., 2013).

Entre os organofosforados, uma importante classe se destaca: a das fosforamidas (ou fosforamidatos), que se caracteriza pela presença de, pelo menos, um grupo $-P-NR_1R_2$, 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, BARBOSA, ISMAIL, 2014).

A literatura tem mostrado bons resultados alcançados pela introdução de fosforamidas em diversas classes de fármacos, principalmente antivirais e antitumorais, levando à obtenção de substâncias com ótimas atividades biológicas. A presença desta subunidade, além de aumentar as propriedades farmacológicas, combina um perfil de resistência favorável com um excelente perfil farmacocinético (OLIVEIRA, BARBOSA, ISMAIL, 2014; SERGEEVA, CATHERS, 2003).

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 primárias com aldeídos ou cetonas sob uma variedade de condições (BHAT et al., 1996; BLAGUS et al., 2010).

As bases de Schiff e seus complexos metálicos são empregadas em uma variedade de aplicações: na química analítica, na absorção e no transporte de oxigênio, em catálise homogênea e heterogênea, em catálise assimétrica, como catalisadores para oxidação e polimerização de compostos orgânicos, vulcanização de borrachas e como pesticidas (BHUIYAN et al., 2010; CUI et al., 2012).

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 antitumoral, antibacteriana, antiviral, antituberculosa, antimalárica, vasorelaxante, analgésica, anticonvulsivante e antifúngica (BHARTI et al., 2010, DA SILVA et al., 2011; IBRAHIM et al., 2011; KAJAL et al., 2013).

Explorando-se o potencial apresentado pelos fosforamidatos e pelas bases de Schiff e, ainda, em virtude da ampla versatilidade e aplicabilidade destes compostos, torna-se interessante desenvolver metodologias sintéticas para obtenção de novos derivados fosforamidatos associados a bases de Schiff para serem avaliados quanto a sua atividade biológica.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ORGANOFOSFORADOS

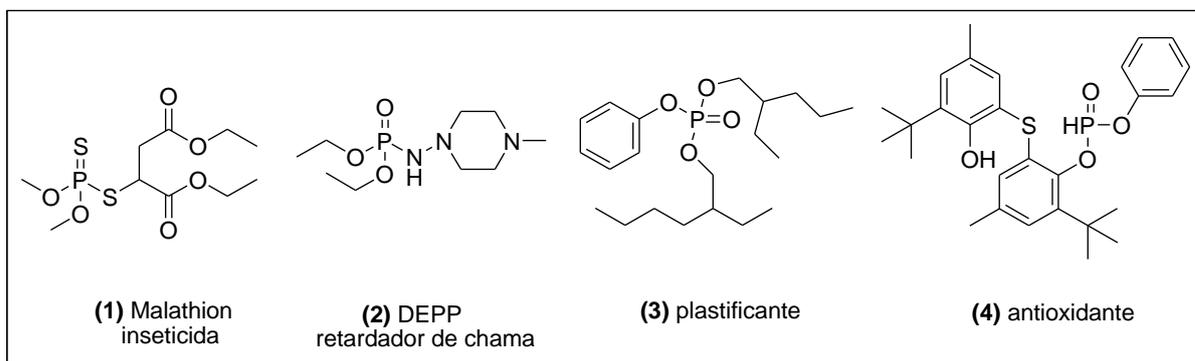
Os compostos de fósforo estão entre os precursores necessários à vida e estão presentes na natureza há muito tempo. São constituintes essenciais do protoplasma e possuem um papel importante para a manutenção dos seres vivos, por exemplo, como ácidos nucleicos, coenzimas, nucleotídeos, intermediários metabólicos e fosfatídeos (WESTHEIMER et. al., 1987).

A distribuição eletrônica com orbitais *d* acessíveis, além do fato de ser um átomo polarizável e de baixa a média eletronegatividade, permite ao fósforo constituir uma variedade de compostos orgânicos e inorgânicos (BAUMGARTNER, 2014).

Dentre os derivados fosforados estão compostos tri, tetra, penta e hexacoordenados. Essas múltiplas coordenações para o átomo de fósforo são possíveis devido a alguns fatores, tais como à alta nucleofilicidade dos compostos de fósforo trivalentes, alquilfosfitos e arilfosfinas, à forte ligação formada entre o átomo de fósforo e heteroátomos como O, S, N e halogênios, à capacidade do átomo de fósforo em estabilizar ânions adjacentes e também à sua capacidade de atuar como eletrófilo, o que confere elevada versatilidade aos compostos de fósforo (DOS SANTOS et al., 2007).

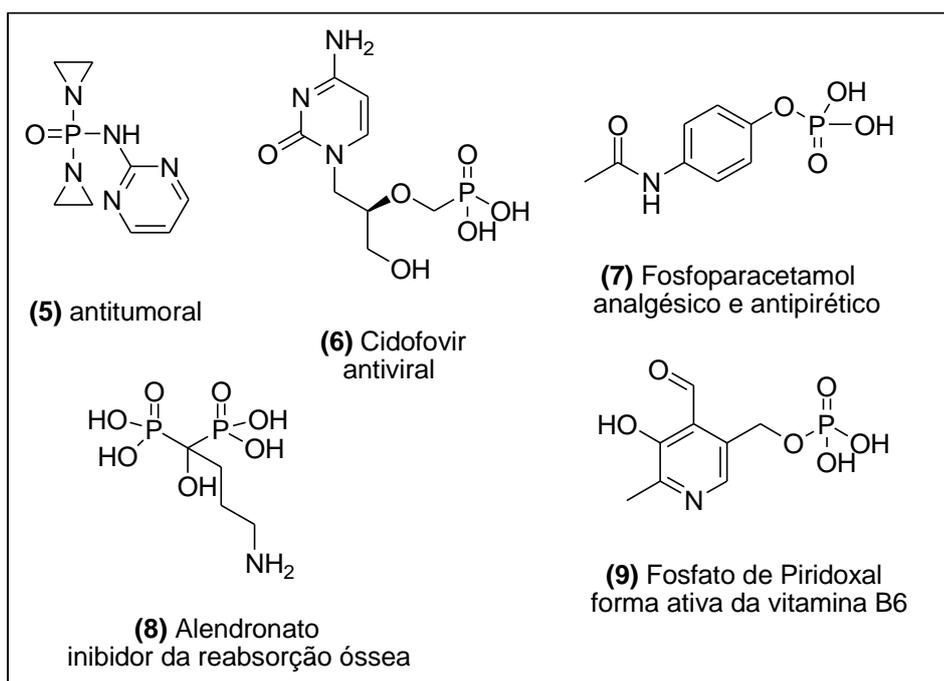
Os compostos organofosforados possuem uma enorme gama de aplicações, dentre elas a ação como pesticidas, retardadores de chama, aditivos de óleos lubrificantes e fluidos hidráulicos, aditivos para combustíveis, plastificantes, estabilizantes, antioxidantes e fertilizantes (**Figura 1**) (NGUYEN, KIM, 2008; OLIVEIRA et al., 2012).

Figura 1. Exemplos de organofosforados com aplicações industriais.



Além desta variedade de aplicações, aquela que têm despertado um interesse maior na química dos compostos de fósforo é a ação farmacológica (OLIVEIRA, BARBOSA, ISMAIL, 2014). Nesse sentido, destacam-se compostos com atividade antitumoral, antiviral, antifúngica, antibacteriana, antialérgica, anticolinesterásica, antiglaucoma, antiblastoma, anti-helmíntica, neurotrópica, antiarteriosclerose, analgésica, antiartrite, anti-hipoglicêmica, ação contra anemias e ainda os que são classificados como vitaminas e análogos a estas (**Figura 2**) (FERNADES, LEITE, LANÇAS, 2005; NOGUEIRA et al., 2011; YUDELEVICH, KOMAROV, IONIN, 1986).

Figura 2. Exemplos de organofosforados com atividades biológicas.

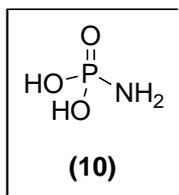


Vale ressaltar que as diferentes atividades biológicas dos compostos organofosforados estão relacionadas com características estruturais, tais como a natureza do heteroátomo ou grupo funcional ligado ao átomo de fósforo e variações em seu próprio estado de oxidação (DOS SANTOS et al., 2007; OLIVEIRA, BARBOSA, ISMAIL, 2014).

2.2.1 Fosforamidatos

Os fosforamidatos são organofosforados, derivados do ácido fosforamídico (10) (**Figura 3**), bastante utilizados em vários processos biológicos e industriais. Moléculas contendo a ligação P-N são alvos de estudos há várias décadas em virtude da acentuada estabilidade desta ligação (CRUDDEN et al., 2001; LY, WOOLLINS, 1998).

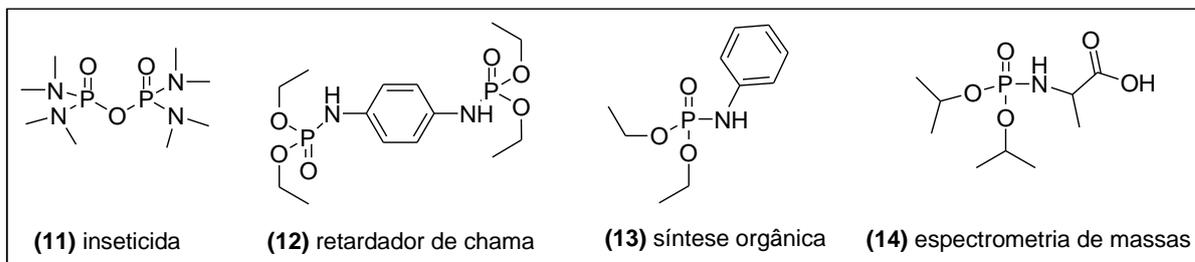
Figura 3. Estrutura do ácido fosforamídico.



O interesse pelos fosforamidatos tem crescido ao longo dos anos devido ao grande número de atividades e propriedades associadas a eles. Eles possuem aplicações agrícolas, como inseticidas (11) e herbicidas; na área industrial, como retardadores de chama (12), na produção de lubrificantes, fluidos hidráulicos e materiais plásticos; e no campo veterinário, como anti-helmínticos (ACTON, 2013; DEMKOWICZ et. al., 2016). Os fosforamidatos também desempenham um papel chave na síntese orgânica. Dialquil, dibenzil e difenil fosforamidatos são úteis como grupos protetores de aminas. N-aril fosforamidatos (13) têm sido utilizados como precursores na síntese de aziridinas, azetidinas, aminas, iminas e heterocíclicos. Na química analítica, podem ser utilizados para melhorar a eficiência de ionização e suprimir os efeitos de íons relacionados com a matriz em espectrômetros de massas MALDI-TOF (do inglês, *matrix assisted laser desorption ionization-time of flight*) (14)

(Figura 4) (DHINESHKUMAR, PRABHU, 2013; KIM et al., 2014; WANG et al., 2013).

Figura 4. Exemplos de fosforamidatos com aplicações diversas.



No entanto, entre as inúmeras aplicações dos fosforamidatos, aquelas que têm despertado maior interesse são as atividades biológicas associadas a eles, destacando-se compostos com propriedades antitumoral, antiviral, antibacteriana, antiprotozoária e inibidores de urease, como será mostrado a seguir (HAGGAM, CONRAD, BEIFUSS, 2009; JI et al., 2016; JIN, YAMAGUCHI, MIZUNO, 2013; OLIVEIRA, BARBOSA, ISMAIL, 2014; PEDROSA et al., 2014).

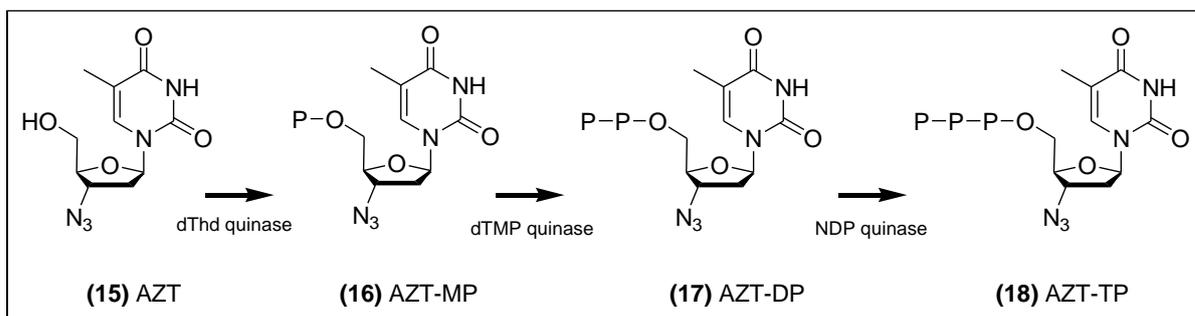
2.2.1.1 Fosforamidatos com atividades biológicas

Entre a gama de possibilidades para o desenvolvimento de fármacos antivirais, os fosforamidatos se apresentam com enorme potencial. Vários pesquisadores têm avaliado as atividades de fosforamidatos ligados covalentemente a nucleosídeos, uma estratégia conhecida como fosforamidato pró-nucleotídeo (DERUDAS et al. 2010; JORDHEIM et al., 2013; LOKSHA et al., 2016; MCGUIGAN et al., 2005).

Os análogos de nucleosídeos são considerados uma importante classe de inibidores da polimerase viral de vários alvos terapêuticos, especialmente o HCMV (citomegalovírus humano), HSV (vírus da herpes simples), HIV (vírus da imunodeficiência humana) e HBV (vírus da hepatite B). No entanto, para que os análogos de nucleosídeos apresentem atividade biológica é necessário que esses compostos sofram fosforilação *in vivo* por quinases celulares, convertendo-os na sua forma ativa trifosfatada, denominada nucleotídeos (DE CLERCQ, 2004; FURMAN,

BARRY, 1988). A **Figura 5** representa as etapas de fosforilação *in vivo* da Zidovudina (15), um inibidor nucleosídico da transcriptase reversa, até sua forma ativa trifosfatada (18).

Figura 5. Etapas de fosforilação da Zidovudina por quinases celulares (Adaptado de DE CLERCQ, 2004).



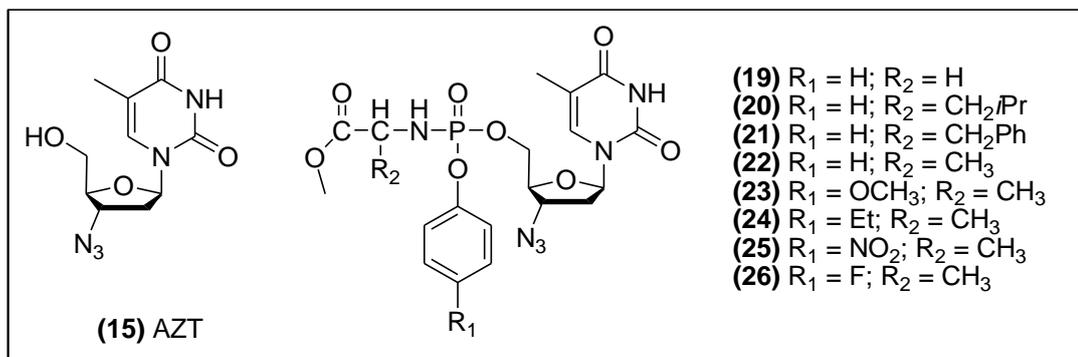
A ineficácia no processo de fosforilação devido à ausência de quinases celulares, por exemplo, acarreta menor atividade dos análogos de nucleosídeos e se constitui numa limitação do uso de muitos destes compostos como pró-fármacos (JORDHEIM et al., 2013; WAGNER, IYER, MCINTEE, 2000). Assim, a introdução de um grupamento fosforamidato na estrutura dos análogos de nucleosídeos confere maior caráter fosforilado à molécula, contribuindo para o processo total de conversão dos nucleosídeos em nucleotídeos, uma vez que elimina etapas iniciais do processo de fosforilação (LEISVUORI et al., 2010; SERPI et al., 2013).

Essa abordagem foi introduzida por McGuigan e colaboradores (1992) como uma forma de melhorar a eficiência terapêutica de alguns fármacos antivirais. No entanto, ao longo dos anos, estes análogos fosforilados representaram um avanço significativo não só nas terapias antivirais, mas também no combate ao câncer e às infecções bacterianas, principalmente (CHOU et al., 2007; OLIVEIRA, BARBOSA, ISMAIL, 2014; SERPI et al., 2013).

Inicialmente, McGuigan e colaboradores (1992) desenvolveram uma série de análogos fosforilados da Zidovudina (15) como potenciais pró-fármacos para liberação do nucleotídeo bioativo livre (**Figura 6**). Os compostos foram ativos na inibição do HIV em células deficientes em timidina quinase (dThd quinase), enquanto a Zidovudina mostrou-se praticamente inativa. Isso demonstra que a introdução do

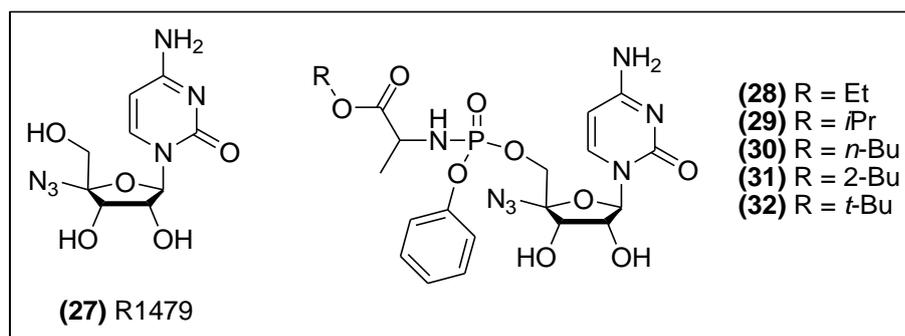
grupamento fosforamidato favorece as etapas subsequentes de fosforilação contribuindo para o aumento da atividade antiviral.

Figura 6. Derivados fosforamidatos com atividade antiviral superior à Zidovudina.



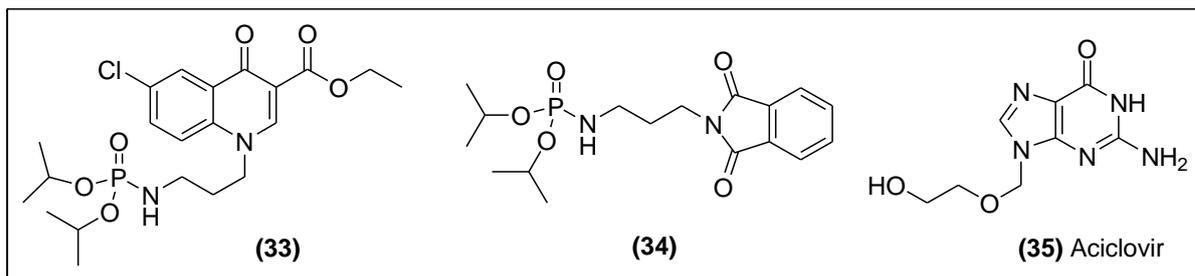
Posteriormente, os autores sintetizaram derivados fosforamidatos da 4'-azidocitidina (R1479) que foram eficazes na inibição do HCV (vírus da hepatite C). Os compostos mostraram-se 3 a 4 vezes mais potentes que o composto inicial, sem apresentar nenhuma toxicidade (**Figura 7**) (MCGUIGAN et al., 2009).

Figura 7. Derivados fosforamidatos da 4'-azidocitidina.



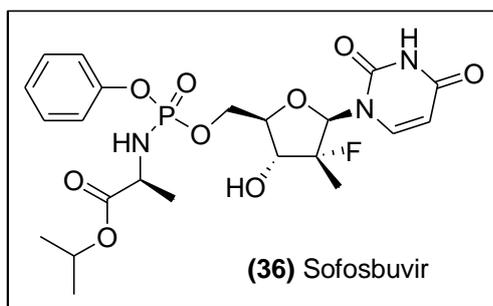
Torres e colaboradores (2008) desenvolveram derivados fosforamidatos com unidades estruturais carbetoquinolona (33) e ftalimida (34) (**Figura 8**). Os compostos apresentaram baixa citotoxicidade e inibição do crescimento celular superiores ao Aciclovir (35), demonstrando também boa inibição do efeito citopático do HSV tipo 1 em cepas resistentes ao Aciclovir.

Figura 8. Derivados fosforamidatos carbetoquinolônico e ftalimídico.



O sofosbuvir (36) (**Figura 9**) é um fármaco utilizado no tratamento da hepatite C aprovado pela agência reguladora norte-americana em dezembro de 2013. Este composto foi capaz de suprimir vários genótipos HCV em pacientes expostos ao fármaco por até 12 semanas sem causar qualquer efeito adverso grave. Ensaios clínicos revelaram uma taxa de cura de 90% quando sofosbuvir foi combinado com interferon peguilado e ribavirina. Em contrapartida, com o tratamento convencional, que utiliza apenas interferon peguilado e ribavirina, a taxa de cura é inferior a 50% (BHATIA et al., 2014; HERBST, REDDY, 2013).

Figura 9. Estrutura do Sofosbuvir.

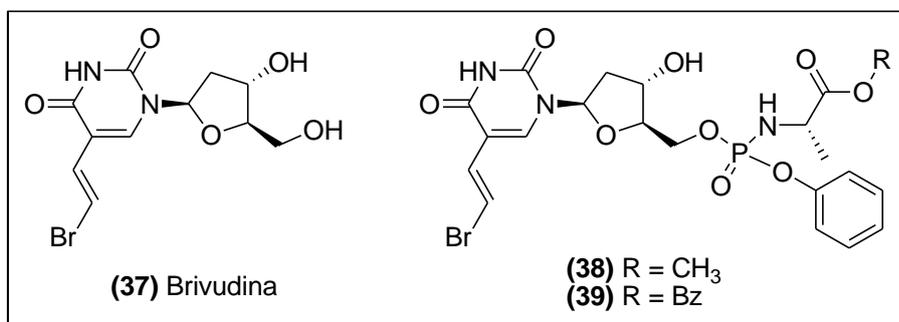


Fosforamidatos pró-nucleotídeos também tem sido utilizados como uma estratégia para o desenvolvimento de compostos com atividade antitumoral. Em geral, esta estratégia combina a vantagem da elevada solubilidade em água com a baixa toxicidade às células normais (BARANIAK et al., 2014; MCGUIGAN et al., 2013; YOO et al., 2008; WAGNER, IYER, MCINTEE, 2000).

A Brivudina (37) é um potente inibidor do HSV tipo 1 e do VZV (vírus da varicela-zoster) que serviu como modelo para o desenvolvimento recente de

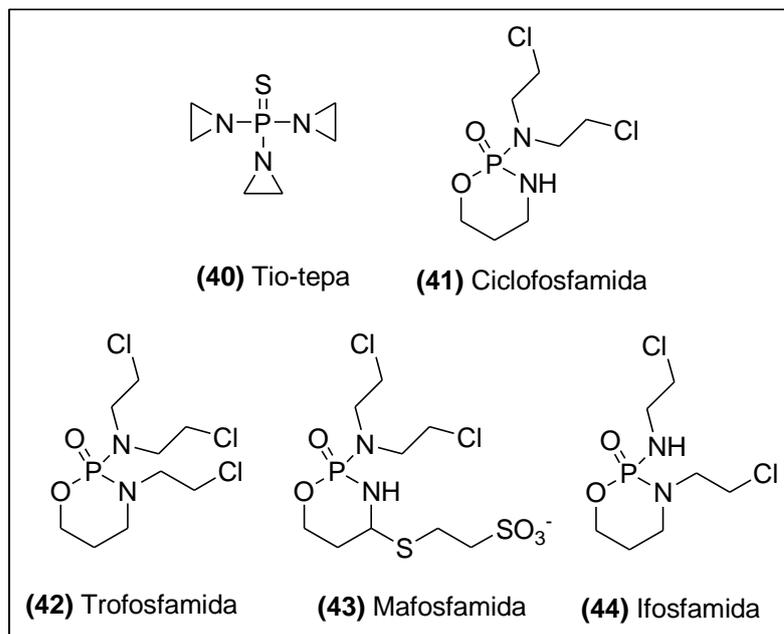
derivados mais ativos. A incorporação de um grupo fosforamido na molécula levou à descoberta da timentacina, também conhecida pela sigla NB1011 (38), um pró-fármaco anticancerígeno do monofosfato de brivudina. Este composto atua seletivamente em células tumorais que expressam níveis elevados de timidilato sintase (SERGEEVA, CATHERS, 2003). Por sua vez, a substituição do grupamento metil por benzil na timentacina aumentou a potência contra o câncer de cólon em 175 vezes (derivado 39) (**Figura 10**) (MCGUIGAN et al., 2005).

Figura 10. Estrutura da Brivudina e seus derivados fosforamidatos.



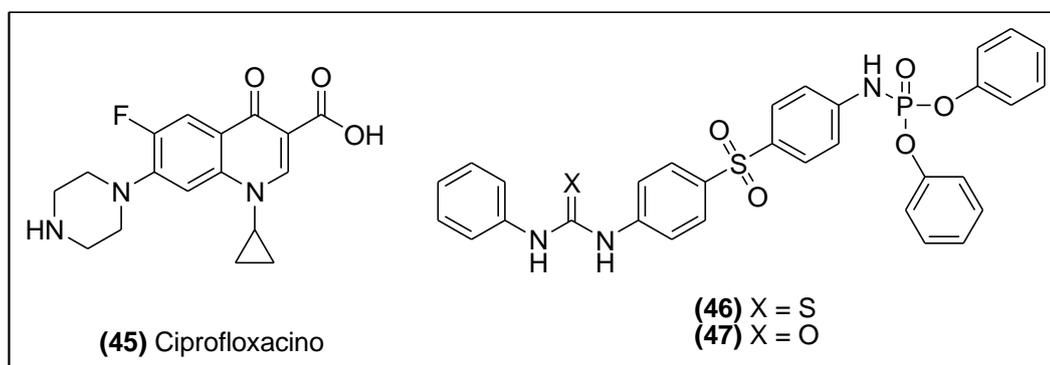
Outros exemplos notáveis de compostos que demonstram atividades antineoplásicas incluem trietileno-tiofosforamidas e ciclofosfamidas (**Figura 11**). O Tio-tepa (40) apresenta eficácia comprovada contra adenocarcinomas de mama e ovário, assim como carcinoma superficial e papilar de bexiga. A ciclofosfamida (41) é uma mostarda nitrogenada usada no tratamento de diversos tipos de câncer e que também possui importantes propriedades imunossupressoras. Alguns compostos derivados da ciclofosfamida são a Trofosfamida (42), a Mafosfamida (43) e a Ifosfamida (44), também utilizados como potentes antineoplásicos (CHEN, HAN, PENG, 2014; OLIVEIRA, BARBOSA, ISMAIL, 2014).

Figura 11. Compostos fosforamidatos com elevada atividade antitumoral.



Os fosforamidatos também têm sido empregados no desenvolvimento de compostos com atividade antibacteriana. Madhava e colaboradores (2012) sintetizaram difenil fosforamidatos (46 e 47) que, ao serem avaliados contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*, mostraram-se duas vezes mais eficazes que o Ciprofloxacino (45) (**Figura 12**).

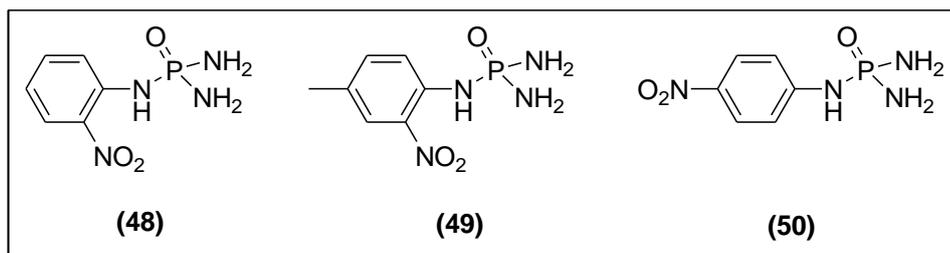
Figura 12. Estrutura do Ciprofloxacino e de derivados fosforamidatos com atividade antibacteriana.



Durante as buscas por novos inibidores de urease, os fosforamidatos têm mostrado excelentes atividades. Recentemente, Oliveira e colaboradores (2014)

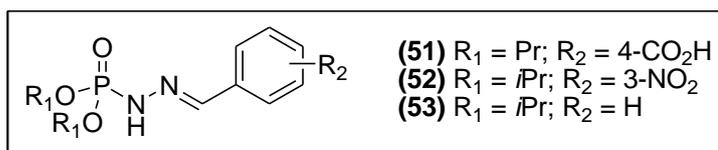
sintetizaram uma série de fosforamidatos aromáticos altamente ativos em concentrações nanomolares (**Figura 13**). Nenhuma relação estrutura-atividade foi claramente encontrada, porém estes compostos podem ser considerados como modelo promissor para a síntese de novos inibidores de urease.

Figura 13. Fosforamidatos com alta atividade inibidora de urease.



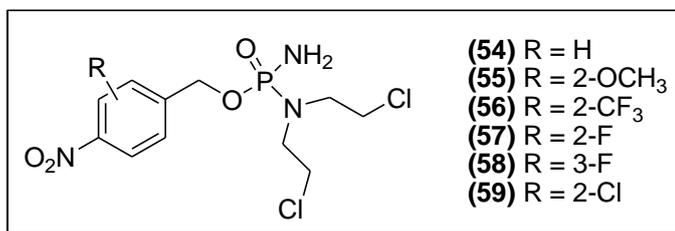
Caixeiro e colaboradores (2012) sintetizaram uma série de dialquilfosforilidrazonas que foram avaliadas como inibidores potenciais de tirosinase, a fim de serem empregadas no controle de desordens de pigmentação. Três compostos (**Figura 14**) foram os mais ativos da série, sendo de 3 a 7 vezes mais ativos que o ácido ascórbico, utilizado como controle.

Figura 14. Dialquilfosforilidrazonas com atividade inibidora de tirosinase.



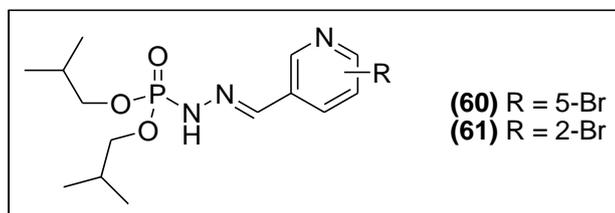
Fosforamidatos também têm sido explorados quanto a suas aplicações contra doenças tropicais, especialmente malária e leishmaniose (MARA et al., 2011; OLIVEIRA, BARBOSA, ISMAIL, 2014). Hu e colaboradores (2011) relataram a síntese de mostardas de fosforamidatos (**Figura 15**) que mostraram-se ativas *in vitro* contra *Trypanosoma brucei*, *T. cruzi* e *Leishmania major*. No entanto, os compostos apresentaram baixa biodisponibilidade devido à sua incapacidade em atravessar membranas celulares e, conseqüentemente, atingiram o local de ação do fármaco apenas em concentrações subterapêuticas durante os testes *in vivo*.

Figura 15. Fosforamidatos derivados de mostardas nitrogenadas com atividades leishmanicida e antimalárica *in vitro*.



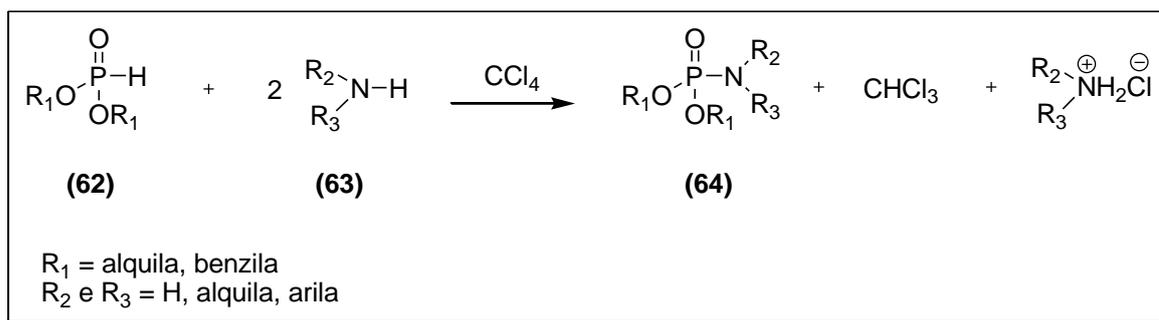
Recentemente, Da Matta e colaboradores (2015) sintetizaram e avaliaram a atividade leishmanicida *in vitro* de novas dialquilfosforilidrazonas. Alguns compostos apresentaram eficácia superior a 70% contra *Leishmania braziliensis* e *L. amazonensis*. Duas das moléculas mais ativas (**Figura 16**) foram testadas *in vivo* em camundongos infectados com *L. amazonensis*. Ambos os compostos foram capazes de promover a cura completa dos nódulos e úlceras dos animais.

Figura 16. Dialquilfosforilidrazonas com potente atividade leishmanicida.



2.2.1.2 Métodos de síntese de fosforamidatos

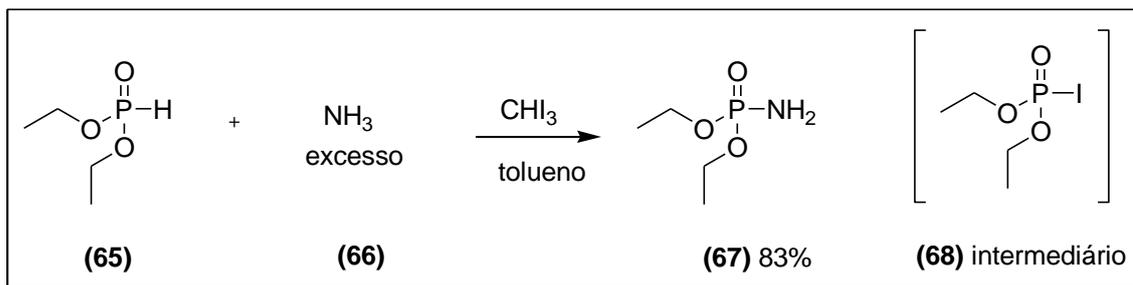
Os métodos de síntese de fosforamidatos foram descritos a partir de 1945 com uma série de trabalhos realizados por Atherton, Openshawand e Todd. Os autores publicaram a reação entre amônia, amins primárias ou secundárias com fosfito de dialquila ou dibenzila em presença de um agente doador de halogênio, tal como o tetracloreto de carbono (**Esquema 1**). Eles observaram que a reação não ocorria quando bases fracas, como a anilina, eram utilizadas, a menos que uma base mais forte, como uma amina terciária, fosse também adicionada (ATHERTON, OPENSHAW, TODD, 1945a; ATHERTON, TODD, 1947).

Esquema 1. Síntese de fosforamidatos inicialmente reportada por Atherton, Openshawand e Todd.

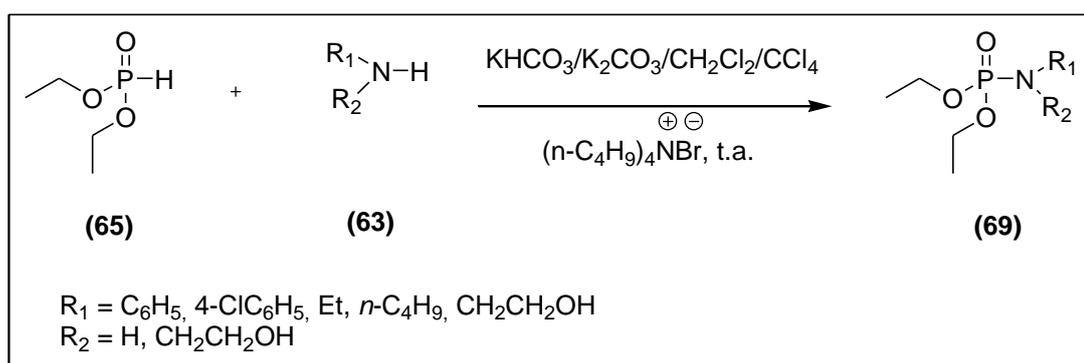
O método original desenvolvido por Atherton e Todd é útil para a fosforilação de amônia, porém apresenta alguns inconvenientes quando aminas primárias ou secundárias são fosforiladas: 1) de dois equivalentes de amina utilizados, um equivalente é perdido na forma do cloridrato correspondente; 2) o isolamento do sal da amina é trabalhoso e muitas vezes ineficaz; 3) quando fosfito de dibenzila é utilizado pode ocorrer mono desbenzilação parcial (BADDILEY et al., 1949; EDMUNDSON, 1971; ILIA et al., 2006).

Inúmeras modificações do método original foram introduzidas ao longo dos anos. Algumas das alterações baseiam-se na utilização de fontes alternativas de halogênio, tais como tetrabrometo de carbono, bromotriclorometano, pentacloroetano, hexacloroetano, iodofórmio e ácido tricloroisocianúrico (ACHARYA et al., 2005; ATHERTON, OPENSHAW, TODD, 1945b; MIELNICZAK, BOPUSIŃSKI, 2003).

Mielniczak e Bopusiński (2003) sintetizaram o fosforamidato esperado (67) em bom rendimento (83%) ao reagir amônia gasosa (66) com uma solução de fosfito de dietila (65) e iodofórmio em tolueno (**Esquema 2**). Os autores identificaram como intermediário dessa reação o iodofosfonato (68), um composto que se decompõe quando armazenado por algumas horas à temperatura ambiente.

Esquema 2. Síntese de fosforamidoato utilizando iodofórmio como halogenante.

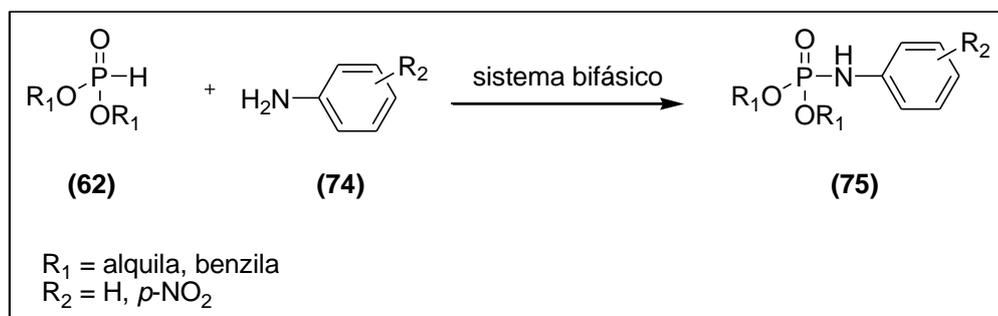
Outra modificação do método original foi publicada por Zwierzak em 1975. Ele constatou que a fosforilação de aminas poderia ser realizada em sistemas aquosos, desde que quantidades catalíticas (cerca de 5mol%) de catalisadores de transferência de fase, tais como cloreto de benziltriethylamônio (TEBAC) ou brometo de tetrabutylamônio (TBAB), fossem adicionados (**Esquema 3**). Assim, dietil *N*-alquil-(aril)-fosforamidatos foram preparados através deste método pela reação entre diferentes aminas e dietil fosfito com rendimentos satisfatórios (83 a 87%). Em muitos casos, o método de transferência de fase é mais eficiente e versátil quando comparado ao método original (ZWIERZAK, 1975).

Esquema 3. Síntese de fosforamidatos utilizando sistema bifásico e catalisador de transferência de fase.

Com pequenas modificações no método de Atherton e Todd, Zhao e colaboradores (1984) desenvolveram uma nova reação de fosforilação de aminas que utiliza meio aquoso em sistema bifásico com fosfito de diisopropila (70) e tetracloreto de carbono (**Esquema 4**). Estas modificações melhoraram

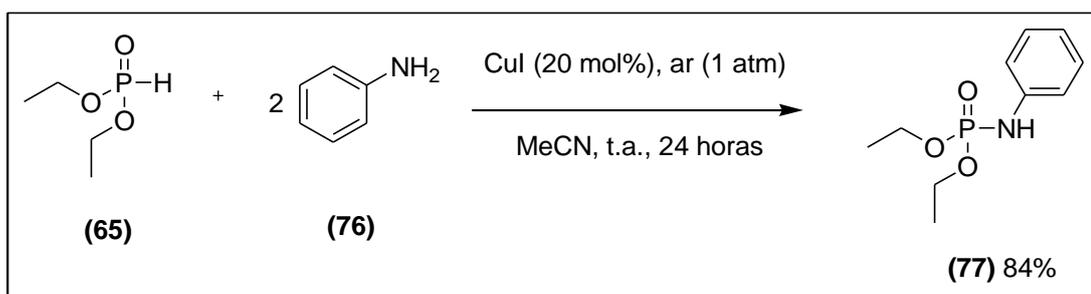
carbono, carbonato de potássio e um catalisador de transferência de fase (**Esquema 6**). Neste caso, os rendimentos variaram entre 50 e 81%.

Esquema 6. Síntese de arilfosforamidatos em sistema bifásico.

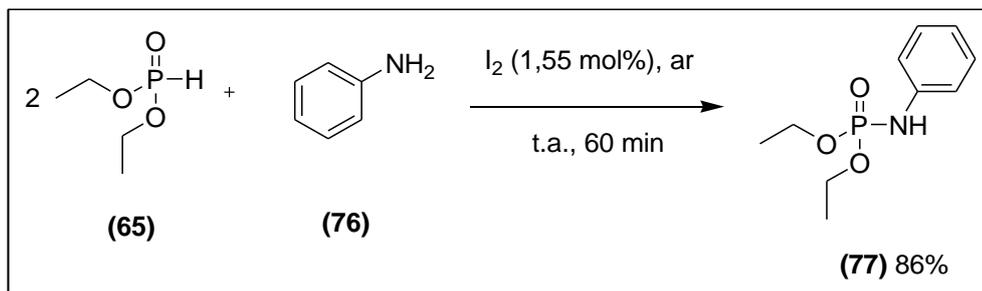


Em 2013, Fraser e colaboradores relataram a síntese de fosforamidatos a partir da reação entre fosfito de dietila (65) com aminas primárias e secundárias. Os autores empregaram quantidades catalíticas de CuI e o oxigênio presente no ar foi usado como oxidante (**Esquema 7**).

Esquema 7. Síntese de fosforamidatos catalisada por cobre.



Dar e colaboradores (2014) relataram um método eficiente para a formação de fosforamidatos a partir de aminas aromáticas e fosfitos de dialquila. Vários arilfosforamidatos foram obtidos à temperatura ambiente com rendimentos razoáveis a ótimos (28-88%), em uma reação sem solvente utilizando o sistema I_2/ar como catalizador-oxidante (**Esquema 8**).

Esquema 8. Síntese de fosforamidatos catalisada por iodo.

Cabe ressaltar que essas novas condições sintéticas devem ser vistas como uma extensão da reação de Atherton-Todd que possuem como vantagens a ausência de um agente clorado e, em muitos casos, a ausência de solventes. Embora no geral o rendimento dessas metodologias seja normalmente inferior, quando comparado às condições clássicas de Atherton-Todd, essas propostas abrem novas perspectivas para o desenvolvimento de processos sintéticos aliados a química verde.

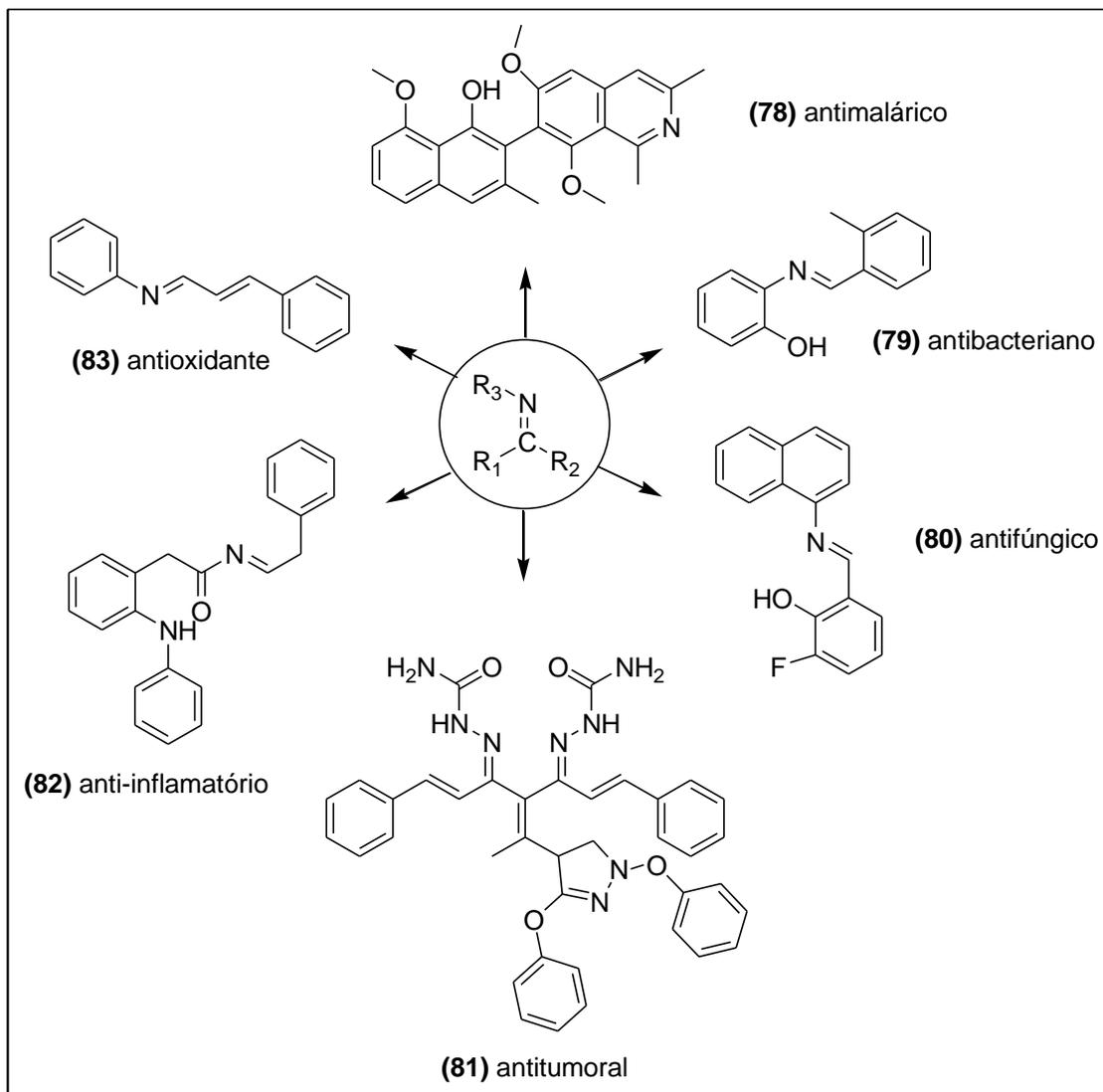
2.2 BASES DE SCHIFF

As bases de Schiff constituem uma importante classe de compostos orgânicos primeiramente relatados por Hugo Schiff em 1864 (ADABIARDAKANI, HAKIMI, KARGAR, 2012; QIN et al., 2013). A característica estrutural comum destes compostos é a presença do grupo azometina com fórmula geral $R_1R_2C=N-R_3$, em que R_3 é um grupo alquila, arila ou ainda grupos heterocíclicos. Estruturalmente, as bases de Schiff são análogos nitrogenados de um aldeído ou cetona em que o grupo carbonila é substituído por um grupo imina ou azometina (HUSSAIN et al., 2014; PRAKASH, ADHIKARI, 2011).

Devido a suas inúmeras propriedades, as bases de Schiff têm sido amplamente exploradas nas mais variadas aplicações. Elas são utilizadas como pigmentos e corantes, catalisadores, intermediários em síntese orgânica e como estabilizadores de polímeros (ARULMURUGAN, KAVITHA, VENKATRAMAN, 2010; IBRAHIM, SHARIF, 2007).

As bases de Schiff tem demonstrado também uma ampla gama de atividades biológicas, incluindo propriedades antibacteriana, antifúngica, antitumoral, anti-inflamatória, antioxidante e antimalárica (**Figura 17**) (DA SILVA et al., 2011; DHAR, TAPLOO, 1982; PRZYBYLSKI et al., 2009; SINHA et al., 2008). O grupamento imina presente nesses compostos tem revelado ser fundamental para suas atividades biológicas (HUSSAIN et al., 2014; SALIMON et al., 2010).

Figura 17. Bases de Schiff e seus análogos com diferentes atividades biológicas.



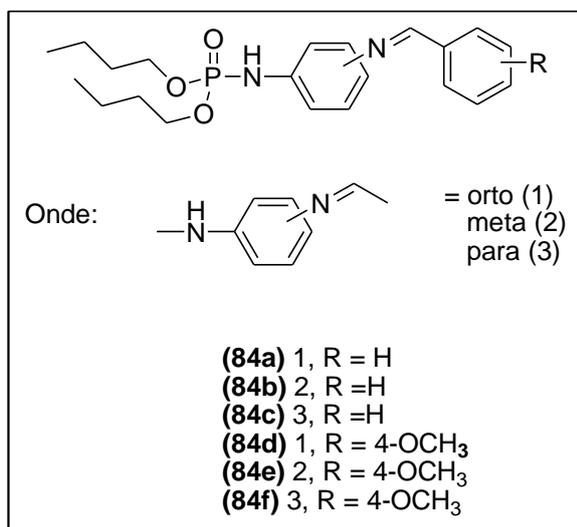
As bases de Schiff apresentam ainda um importante papel na química de coordenação, pois formam complexos estáveis com vários metais de transição. Como exemplo, têm-se a aplicação dessas substâncias na área de bioinorgânica, em que possibilitam a construção de modelos sintéticos de metaloproteínas e metaloenzimas (CUI et al., 2012; KUMAR, DHAR, SAXENA, 2009).

3 OBJETIVOS

Constituem os objetivos deste trabalho:

- ✓ Sintetizar intermediários aminoarilfosforamidatos inéditos e, posteriormente, acoplá-los a diferentes aldeídos aromáticos a fim de se obter derivados fosforamidatos análogos a bases de Schiff (84a-f), também chamados de imino-ésteres derivados do ácido fosforamídico (**Figura 18**).

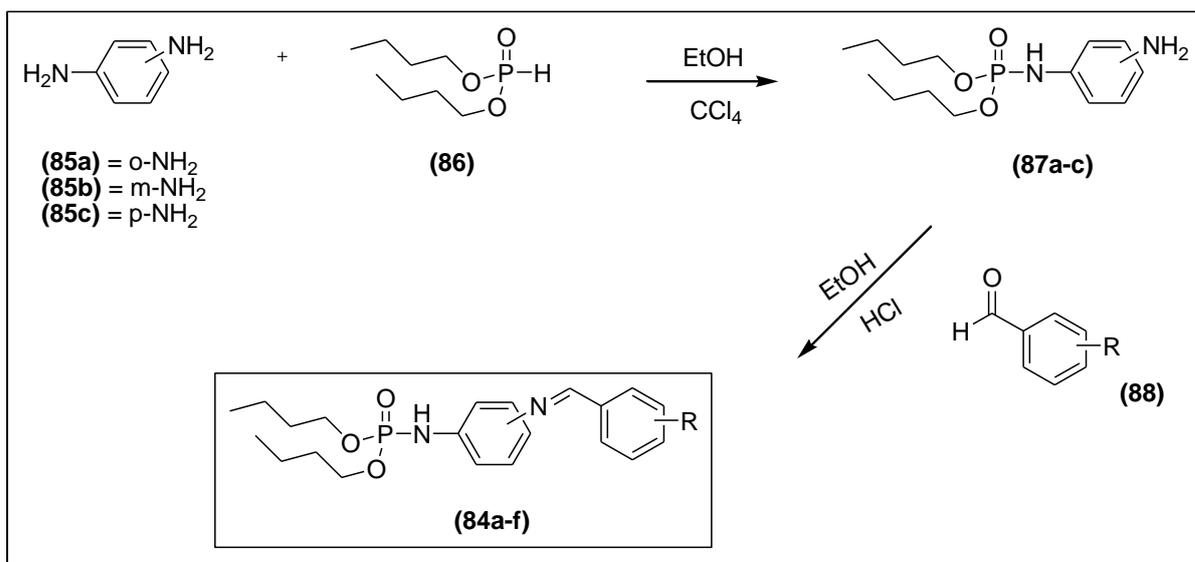
Figura 18. Novos fosforamidatos derivados de bases de Schiff propostos.



4 METODOLOGIA

A estratégia sintética proposta para obtenção dos imino-ésteres derivados do ácido fosforamídico (84a-f) está representada no **Esquema 9**.

Esquema 9. Rota proposta para a obtenção dos derivados fosforamidatos (84a-f).



Inicialmente, serão sintetizados os intermediários aminoarilfosforamidatos (87a-c) a partir da reação entre fenilenodiamina (85a-c) e o fosfito de dibutila (86). Esta primeira etapa consiste na monofosforilação de diaminas aromáticas, utilizando-se a metodologia descrita por De Souza (2006), que emprega tetracloreto de carbono e etanol. A condensação posterior de 87a-c com aldeídos aromáticos em condições clássicas de obtenção de iminas levará ao produto final desejado (84a-f).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIOS AMINOARILFOSFORAMIDATOS

5.1.1 Tentativas de monofosforilação de diaminas por adaptação da metodologia de De Souza

A monofosforilação de diaminas alifáticas foi descrita por De Souza através da reação entre fosfito de diisopropila, excesso de diamina e tetracloreto de carbono em etanol (**Esquema 5**). A principal característica deste método é o uso de outro solvente, além do tetracloreto de carbono, e a ausência de uma base de sacrifício, visto que a própria diamina atua como base.

De Souza verificou que o uso de quantidades estequiométricas da diamina e do fosfito de diisopropila conduzia principalmente ao produto bisfosforilado correspondente, recuperando-se parte da diamina. Os autores chegaram à conclusão de que um excesso de 2,5 mol de diamina deveria ser utilizado com o intuito de neutralizar o HCl formado e manter o pH do meio básico, catalisando a reação. Além disso, a velocidade de adição do fosfito de dialquila sobre a solução de diamina mostrou-se um parâmetro relevante, pois como a reação é exotérmica, o aumento da temperatura aumenta a probabilidade de formação do produto bisfosforilado. Assim, a adição não deve exceder 10 minutos, nem ultrapassar a faixa de temperatura entre 55-65 °C (DE SOUZA et al., 2006).

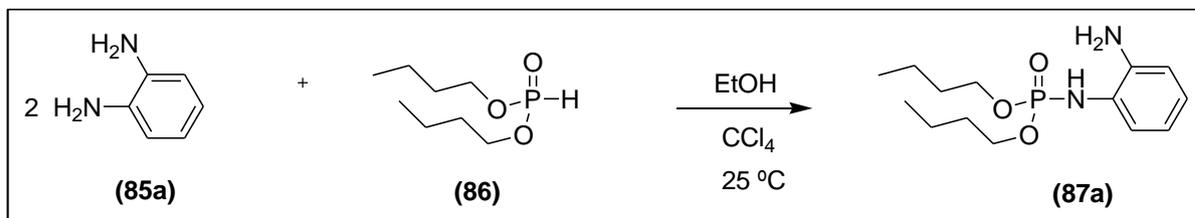
✓ Tentativas de monofosforilação da *orto*-fenilenodiamina

Realizou-se o procedimento descrito por De Souza utilizando-se a *o*-fenilenodiamina (85a) como primeira amina aromática a ser fosforilada pelo fosfito de dibutila (86).

Assim, uma solução de fosfito de dibutila (0,010 mol) em tetracloreto de carbono (10 mL) e etanol (5 mL) foi lentamente adicionada (10 minutos) a um sistema sob agitação contendo *o*-fenilenodiamina (0,020 mol) em etanol (15 mL), conforme o **Esquema 10**. O sistema foi mantido sob agitação à temperatura ambiente até consumo total do fosfito. O processo foi monitorado por cromatografia

em camada delgada (CCD) utilizando-se cromatoplaças de alumínio revestidas com sílica gel e acetato de etila como eluente.

Esquema 10. Reação de monofosforilação da *orto*-fenilenodiamina.

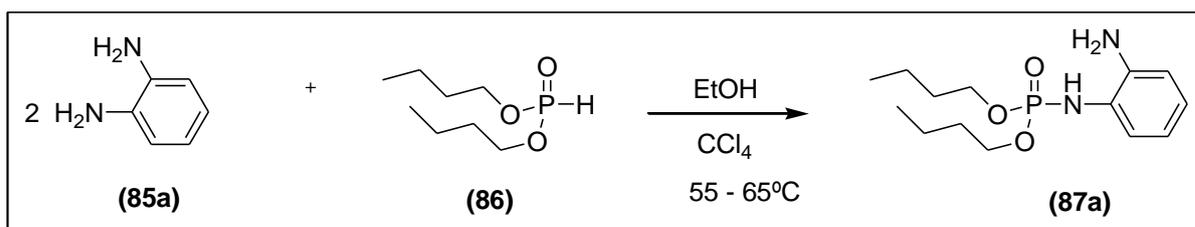


O excesso de diamina foi empregado, pois esperava-se que com a maior concentração da diamina no meio reacional, houvesse uma menor probabilidade de um possível produto monofosforilado formado reagir com um equivalente do agente fosforilante ainda sem reagir e gerar o produto bisfosforilado, em virtude da maior quantidade de diamina na solução.

Após 24 horas de tempo reacional, verificou-se pelas análises de CCD que o fosfito de dibutila não havia sido consumido. Além disso, não observou-se na placa cromatográfica a formação de nenhum produto.

Decidiu-se, então, utilizar aquecimento na faixa de 55-65 °C durante a adição do fosfito, a fim de atingir a energia de ativação necessária e promover a ocorrência da reação (**Esquema 11**). Optou-se por empregar aquecimento neste caso, embora De Souza afirme que o aumento da temperatura aumente a probabilidade de formação do produto bisfosforilado.

Esquema 11. Reação de monofosforilação da *orto*-fenilenodiamina realizada sob aquecimento.



Após 24 horas de reação, verificou-se pelas análises de CCD que parte do fosfito de dibutila havia sido consumido. Além disso, observou-se a presença de algumas novas manchas, diferentes dos materiais de partida, nas placas cromatográficas. Duas manchas apresentaram fator de retenção (R_f) inferior ao dos materiais de partida e apenas uma apresentou R_f superior. Manteve-se a reação por mais 24 horas, visto que ainda havia fosfito de dibutila no meio reacional, porém, após as 48 horas, nenhuma diferença foi notada em comparação ao tempo de 24 horas. Assim, interrompeu-se a reação e procedeu-se com o isolamento. Filtrou-se a mistura reacional em papel de filtro para remover os sais gerados. O filtrado foi recolhido e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. Adicionou-se 50 mL de água ao resíduo e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e removeu-se o solvente em evaporador rotatório.

A fim de verificar a presença de um possível produto na fase aquosa, esta foi também lavada com solvente orgânico. Inicialmente, reduziu-se o volume da fase aquosa com auxílio de secador. Em seguida, extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL), secou-se com Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório.

O isolamento da fase aquosa resultou em um sólido claro com ponto de fusão de 100-102 °C, semelhante ao ponto de fusão e R_f da *o*-fenilenodiamina. Este material não apresentou no espectro de absorção no IV as bandas de compostos organofosforados esperadas, como o estiramento da ligação P=O em cerca de 1228 cm^{-1} e estiramento de ésteres de organofosforados P-O entre cerca de 1050-970 cm^{-1} (**Figura 19, p. 83**).

A fase orgânica gerou um resíduo escuro com ponto de fusão de 90-94 °C. A análise de IV revelou as bandas de organofosforados esperadas, P=O (1197 cm^{-1}) e P-O (977 cm^{-1}). A banda de deformação angular de NH_2 , esperada na região entre 1650-1590 cm^{-1} pôde ser observada (1600-1625 cm^{-1}), bem como a banda correspondente ao estiramento da ligação N-H (3237, 3344 cm^{-1}) (**Figura 20, p. 84**). Os resultados de IV, juntamente com os de CCD, demonstraram que houve a formação de algum produto, no entanto, este ainda encontrava-se bastante contaminado com a diamina e o fosfito de dibutila.

Diante dos resultados obtidos, resolveu-se utilizar a metodologia descrita por Ilia para fosforilação da anilina em sistema bifásico. Ilia descreve três metodologias distintas, sendo que os melhores resultados foram alcançados em sistema bifásico do tipo sólido-líquido (ILIA et al., 2006).

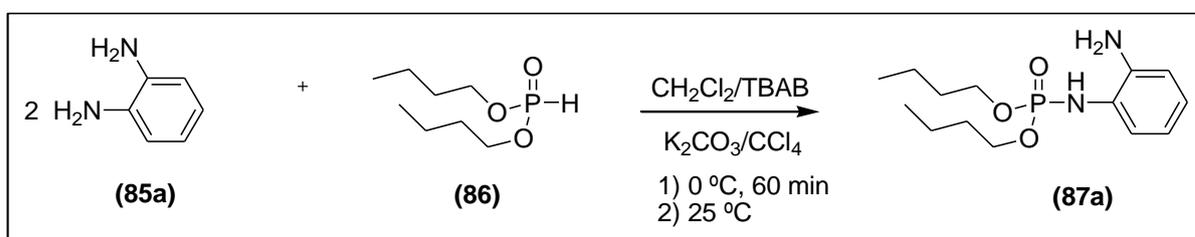
5.1.2 Tentativas de monofosforilação de diaminas por adaptação da metodologia de Ilia

✓ Tentativas de monofosforilação da *orto*-fenilenodiamina

Na tentativa de monofosforilação da *o*-fenilenodiamina pelas condições reacionais descritas por Ilia (2006), utilizou-se excesso da diamina aromática, com a relação molar de 2:1 entre a diamina e o fosfito de dibutila.

Assim, uma solução de fosfito de dibutila (0,010 mol) em tetracloreto de carbono (5 mL) e diclorometano (5 mL) foi lentamente adicionada (10 minutos) a um sistema sob agitação contendo *o*-fenilenodiamina (0,020 mol), carbonato de potássio (0,022 mol), brometo de tetrabutilamônio (0,062 mmol) e diclorometano (5 mL) (**Esquema 12**). O sistema foi mantido sob refrigeração utilizando-se banho de gelo. Após a adição ter sido concluída, a agitação foi mantida por 1 hora em banho de gelo e depois à temperatura ambiente até consumo total do fosfito. O processo foi monitorado por CCD. As análises foram realizadas em cromatoplaças de alumínio revestidas com sílica gel empregando-se acetato de etila como eluente.

Esquema 12. Reação de monofosforilação da *orto*-fenilenodiamina pela metodologia de Ilia.



Após 24 horas, verificou-se por CCD o consumo total do fosfito de dibutila. A reação foi interrompida e filtrou-se em papel de filtro para remover o carbonato de potássio e o cloreto de potássio gerado. A fase orgânica foi separada e tratada com

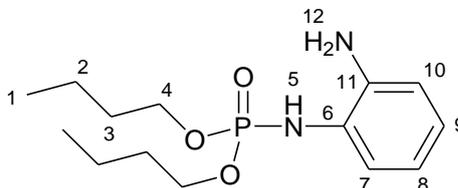
ácido clorídrico 3% para remover o excesso da diamina. Após as lavagens da fase orgânica com ácido clorídrico 3% (3 x 10 mL), água (2 x 10 mL) e evaporação do solvente, obteve-se um sólido marrom, que apresentou ponto de fusão de 75-77 °C, com 57% de rendimento.

Pela análise preliminar, a partir dos espectros de absorção no IV do fosfito de dibutila e do produto obtido, não se observou a banda de estiramento em cerca de 2427 cm^{-1} referente à ligação P-H da forma pentavalente do fosfito de dibutila, o que confirma o consumo deste material de partida. As bandas de estiramento das ligações P=O (1204 cm^{-1}) e P-O (980 cm^{-1}) do grupo fosforila, típico do composto organofosforado esperado, puderam ser identificadas. A banda em 3230 cm^{-1} foi atribuída à vibração de estiramento da ligação N-H da amina primária. Além disso, a banda correspondente à deformação angular (1656 cm^{-1}) do grupamento amino (NH_2 livre) também foi detectada (**Figuras 21 e 22, p. 85-86**).

Na **Tabela 1** são apresentados os principais assinalamentos observados nos espectros no IV e RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P (**Figuras 22, 23, 24 e 25, p. 86-89**).

Tabela 1. Principais assinalamentos do derivado 87a em espectroscopia no IV e RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P .

Dibutil (2-aminofenil)fosforamidatao (87a)



| RMN (δ em ppm, J em Hz) ^a | | | | IV (cm^{-1}) ^b |
|--|--------------------|---------------------------------|-----------------|--|
| Nº | ^{13}C | ^1H | ^{31}P | |
| 1 | 13,6 | 0,87 (6H, t, $J = 7,25$) | 4,45 | 3230 (largo ν_{NH}) 2961, 2874 ($\nu_{\text{CH sp}^3}$) 1656 (δ_{NH}) 1589, 1508, 1426 ($\nu_{\text{C=C}}$) 1292 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar-N}}}$) 1204 ($\nu_{\text{P=O}}$) 980 ($\nu_{\text{P-O}}$) 749 ($\gamma_{\text{=C-H}}$) |
| 2 | 18,7 | 1,34 (4H, sex, $J = 7,45$) | | |
| 3 | 32,2 | 1,61 (4H, qui, $J = 7,12$) | | |
| 4 | 66,5 | 4,04 (4H, m) | | |
| 5 | - | 6,39 (1H, d largo, $J = 8,50$) | | |
| 6 | 126,6 | - | | |
| 7 | 123,7 | 7,11 (1H, d, $J = 8,00$) | | |
| 8 | 119,5 ^c | 6,73 (2H, m) | | |
| 9 | 120,7 | 6,86 (1H, t, $J = 7,62$) | | |
| 10 | 117,1 ^c | 6,73 (2H, m) | | |
| 11 | 137,3 | - | | |
| 12 | - | 4,46 (2H, s largo) | | |

a) CDCl_3/TMS , 500 MHz (^1H), 125 MHz (^{13}C), 202 MHz (^{31}P).

b) FT-IR em modo ATR.

c) Os sinais podem estar trocados.

Os dois grupamentos *n*-butila foram caracterizados com base nos seguintes sinais, observados no espectro de RMN de ^1H : 0,87 ppm (6H, t, $J = 7,25$), 1,34 ppm (4H, sex, $J = 7,45$), 1,61 ppm (4H, qui, $J = 7,12$) e 4,04 ppm (4H, m). O anel aromático *orto*-dissubstituído foi caracterizado pelos sinais: 6,73 ppm (2H, m), 6,86 ppm (1H, t, $J = 7,62$) e 7,11 ppm (1H, d, $J = 8,00$). Os hidrogênios amínicos foram observados em 4,46 ppm (2H, s largo), enquanto o hidrogênio fosforamídico foi identificado em 6,39 ppm (1H, d largo, $J = 8,50$).

Essas atribuições foram embasadas em conceitos teóricos relacionados a aspectos eletrônicos dos compostos aromáticos, bem como na comparação com estruturas análogas descritas na literatura (PRETSCH, BUHLMANN, BADERTSCHER, 2009).

No espectro de RMN de ^{13}C foram evidenciados os seguintes sinais referentes aos grupamentos *n*-butila: 13,6 ppm, 18,7 ppm, 32,2 ppm e 66,5 ppm. O anel aromático *orto*-dissubstituído foi caracterizado pelos sinais: 117,1 ppm, 119,5 ppm, 120,7 ppm e 123,7 ppm. O carbono ligado ao grupamento fosforamido foi observado em 126,6 ppm, enquanto o carbono ligado ao grupo amino foi identificado em 137,3 ppm.

Deve-se ressaltar que os assinalamentos de alguns carbonos aromáticos podem estar trocados. Para a completa elucidação estrutural dos derivados obtidos faz-se necessário a utilização de técnicas bidimensionais, como HSQC e HMBC.

No espectro de RMN de ^{31}P observou-se o sinal principal em 4,45 ppm, o que indica a presença de apenas uma substância contendo fósforo na amostra.

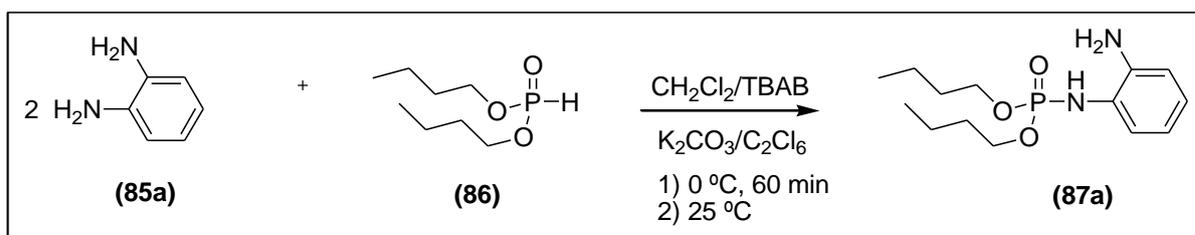
Durante a condução dos experimentos fez-se necessário substituir o agente halogenante tetracloreto de carbono por hexacloroetano, devido à descontinuidade na produção do tetracloreto de carbono pelo fabricante utilizado. Inicialmente, tentou-se utilizar um outro fabricante de tetracloreto de carbono, porém verificou-se que a reação não ocorria quando o novo fabricante era empregado.

A reação de fosforilação da *o*-fenilenodiamina com fosfito de dibutila, empregando-se a metodologia em sistema bifásico, foi realizada novamente utilizando-se hexacloroetano, a fim de verificar algum impacto na formação do produto.

Assim, uma solução de fosfito de dibutila (0,010 mol) e hexacloroetano (0,015 mol) em diclorometano (10 mL) foi lentamente adicionada (10 minutos) a um sistema sob agitação contendo *o*-fenilenodiamina (0,010 mol), carbonato de potássio (0,022 mol), brometo de tetrabutylamônio (0,062 mmol) e diclorometano (5 mL). O sistema foi mantido sob refrigeração utilizando-se banho de gelo. Após a adição ter sido concluída, a agitação foi mantida por 1 hora em banho de gelo e depois à temperatura ambiente até consumo total do fosfito (**Esquema 13**). O processo foi

monitorado por CCD, empregando-se cromatoplaças revestidas com sílica gel e acetato de etila como eluente.

Esquema 13. Monofosforilação da *o*-fenilenodiamina em sistema bifásico empregando hexacloroetano.



A fosforilação da *o*-fenilenodiamina usando hexacloroetano como agente halogenante também se processou em 24 horas. Após o consumo total do fosfito de dibutila, a reação foi interrompida e filtrou-se em papel de filtro. A fase orgânica foi separada e lavada com ácido clorídrico 0,2% (5 x 10 mL) e água (1 x 10 mL). Em seguida, secou-se com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. Obteve-se um sólido marrom, cujo ponto de fusão esteve entre $75\text{-}76\text{ }^\circ\text{C}$, com 90% de rendimento. Os dados de IV e RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P mostraram-se semelhantes àqueles encontrados para o produto monofosforilado anteriormente sintetizado.

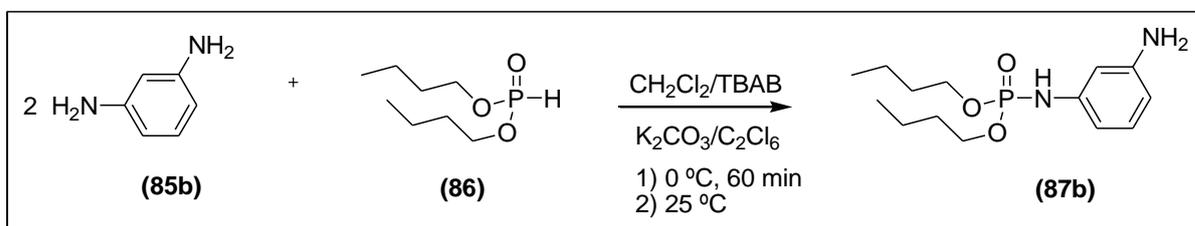
Vale ressaltar que esta reação apresentou rendimento superior ao da reação inicial com tetracloreto de carbono. No entanto, isto pode ser atribuído, pelo menos em partes, à otimização do processo de isolamento do produto. Sucessivas etapas de lavagem com ácido clorídrico diluído (no mínimo 5 x 10 mL) são necessárias durante o isolamento para a remoção do excesso de diamina empregado. Inicialmente, utilizava-se ácido clorídrico 3% (3 x 10 mL), porém, após algumas tentativas, concluiu-se que um maior número de lavagens com ácido clorídrico 0,2% (5 x 10 mL) era capaz de remover o excesso de diamina, além de minimizar as perdas do produto durante o processo.

✓ Tentativas de monofosforilação da *meta*-fenilenodiamina

A reação de fosforilação da *m*-fenilenodiamina com fosfito de dibutila foi realizada somente empregando-se hexacloroetano como agente halogenante. Durante os experimentos com tetracloreto de carbono, realizados no início do trabalho, constatou-se a degradação da matéria-prima *m*-fenilenodiamina, o que inviabilizou sua utilização naquele momento. Assim, uma nova matéria-prima foi adquirida para dar continuidade aos estudos.

Preparou-se a reação com a *m*-fenilenodiamina conforme o procedimento de monofosforilação descrito para a *o*-fenilenodiamina (**Esquema 14**). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 24 horas, quando verificou-se, por CCD, o consumo total do fosfito de dibutila. Então, interrompeu-se a reação e procedeu-se com o isolamento de maneira idêntica. Obteve-se um material pastoso de coloração preta com ponto de fusão de 64-65 °C e com rendimento de 68%.

Esquema 14. Monofosforilação da *m*-fenilenodiamina em sistema bifásico empregando hexacloroetano.

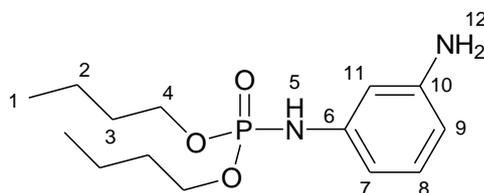


Pela análise de IV, puderam ser identificadas as bandas de estiramento das ligações P=O (1223 cm⁻¹) e P-O (992 cm⁻¹) do grupo fosforila, presente no composto organofosforado esperado. Em 3354 cm⁻¹ observou-se uma banda fina característica do estiramento da ligação N-H do grupamento amino (NH₂ livre). Observou-se ainda a banda (1608 cm⁻¹) correspondente à deformação angular de N-H da amina primária (**Figura 26, p. 90**).

A partir destes dados, acreditou-se que a reação tivesse formado o derivado monofosforilado, o que foi confirmado pelas análises de RMN de ¹H, ¹³C e ³¹P. Os principais assinalamentos observados estão descritos na **Tabela 2 (Figuras 26, 27, 28 e 29, p. 90-93)**.

Tabela 2. Principais assinalamentos do derivado 87b em espectroscopia no IV e RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P .

Dibutil (3-aminofenil)fosforamidato (87b)



| RMN (δ em ppm, J em Hz) ^a | | | | IV (cm^{-1}) ^b |
|--|--------------------|---------------------------------|-----------------|---|
| Nº | ^{13}C | ^1H | ^{31}P | |
| 1 | 13,5 | 0,87 (6H, t, $J = 7,50$) | 2,74 | 3354, 3216 (ν_{NH}) 2961, 2874 ($\nu_{\text{CH sp}^3}$) 1608 (δ_{NH}) 1495 ($\nu_{\text{C=C}}$) 1306 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar-N}}}$) 1223 ($\nu_{\text{P=O}}$) 992 ($\nu_{\text{P-O}}$) 784 ($\gamma_{\text{=C-H}}$) |
| 2 | 18,7 | 1,35 (4H, sex, $J = 7,45$) | | |
| 3 | 32,2 | 1,62 (4H, qui, $J = 7,00$) | | |
| 4 | 66,4 | 4,02 (4H, m) | | |
| 5 | - | 6,40 (1H, d largo, $J = 7,75$) | | |
| 6 | 145,2 ^c | - | | |
| 7 | 109,6 ^d | 6,63 (1H, m) | | |
| 8 | 130,0 | 7,02 (1H, t, $J = 8,00$) | | |
| 9 | 105,4 | 6,51 (2H, m) | | |
| 10 | 140,9 ^c | - | | |
| 11 | 109,0 ^d | 6,51 (2H, m) | | |
| 12 | - | 4,81 (2H, s largo) | | |

a) CDCl_3/TMS , 500 MHz (^1H), 125 MHz (^{13}C), 202 MHz (^{31}P).

b) FT-IR em modo ATR.

c, d) Os sinais podem estar trocados.

Os dois grupamentos *n*-butila foram caracterizados com base nos seguintes sinais, observados no espectro de RMN de ^1H : 0,87 ppm (6H, t, $J = 7,50$), 1,35 ppm (4H, sex, $J = 7,45$), 1,62 ppm (4H, qui, $J = 7,00$) e 4,02 ppm (4H, m). O anel aromático *meta*-dissubstituído foi caracterizado pelos sinais: 6,51 ppm (2H, m), 6,63 ppm (1H, m) e 7,02 ppm (1H, t, $J = 8,00$). Os hidrogênios amínicos foram observados em 4,81 ppm (2H, s largo), enquanto o hidrogênio fosforamídico foi identificado em 6,40 ppm (1H, d largo, $J = 7,75$).

No espectro de RMN de ^{13}C foram evidenciados os seguintes sinais referentes aos grupamentos *n*-butila: 13,5 ppm, 18,7 ppm, 32,2 ppm e 66,4 ppm. O anel aromático *meta*-dissubstituído foi caracterizado pelos sinais: 105,4 ppm, 109,0 ppm, 109,6 ppm e 130,0 ppm. O carbono ligado ao grupamento amino foi observado em 140,9 ppm, enquanto o carbono ligado ao grupo fosforamidato foi identificado em 145,2 ppm.

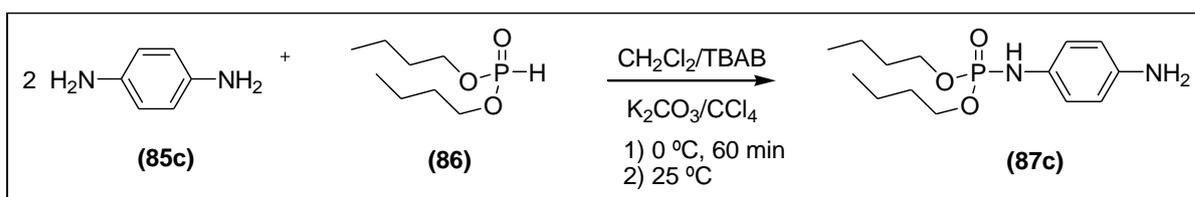
No espectro de RMN de ^{31}P observou-se um sinal principal em 2,74 ppm, além de um sinal secundário em 2,54 ppm.

✓ Tentativas de monofosforilação da *para*-fenilenodiamina

Inicialmente, a mesma técnica de monofosforilação da *o*-fenilenodiamina empregando tetracloreto de carbono foi também utilizada com a *p*-fenilenodiamina para a obtenção do derivado 87c.

Assim, uma solução de fosfito de dibutila (0,010 mol) em tetracloreto de carbono (5 mL) e diclorometano (5 mL) foi lentamente adicionada (10 minutos) a um sistema sob agitação contendo *p*-fenilenodiamina (0,020 mol), carbonato de potássio (0,022 mol), brometo de tetrabutilamônio (0,062 mol) e diclorometano (5 mL) (**Esquema 15**). O sistema foi mantido sob refrigeração utilizando-se banho de gelo. Após a adição ter sido concluída, a agitação foi mantida por 1 hora em banho de gelo e depois à temperatura ambiente até consumo total do fosfito. O processo foi monitorado por CCD, empregando-se cromatoplaças revestidas com sílica gel e acetato de etila como eluente.

Esquema 15. Reação de monofosforilação da *para*-fenilenodiamina pela metodologia de Iliá.



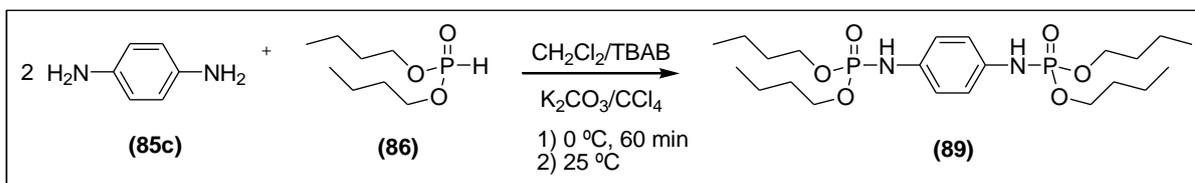
Após as 24 horas de tempo reacional, verificou-se por CCD o consumo total do fosfito de dibutila. Assim, a reação foi interrompida e tratada com ácido clorídrico

0,2% para remover o excesso da diamina. Após sucessivas lavagens da fase orgânica com ácido clorídrico diluído (5 x 10 mL), água (1 x 10 mL) e evaporação do solvente, obteve-se um sólido marrom com ponto de fusão entre 81-83 °C.

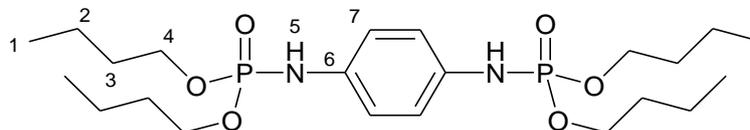
O composto apresentou, no espectro de absorção no IV, as bandas de estiramento das ligações P=O (1209 cm⁻¹) e P-O (991 cm⁻¹) referentes ao grupo fosforila. Em 3168 cm⁻¹ verificou-se uma banda que foi atribuída ao estiramento da ligação N-H da amina secundária. Não foram observadas bandas variando entre 1650-1590 cm⁻¹, regiões características de deformações angulares do grupamento NH₂ livre (**Figura 30, p. 94**).

A partir destas observações, sugeriu-se que a reação entre a *p*-fenilenodiamina e o fosfito de dibutila tivesse gerado o produto bisfosforilado (89) (**Esquema 16**).

Esquema 16. Formação do derivado bisfosforilado da *p*-fenilenodiamina



As análises de RMN de ¹H, ¹³C e ³¹P confirmaram a formação do derivado bisfosforilado com 90% de rendimento. Os principais assinalamentos observados estão demonstrados na **Tabela 3 (Figuras 30, 31, 32 e 33, p. 94-97)**.

Tabela 3. Principais assinalamentos do derivado 89 em espectroscopia no IV e RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P .**Tetrabutil benzeno-1,4-diilbis(fosforamidato) (89)**

| Nº | RMN (δ em ppm, J em Hz) ^a | | | IV (cm^{-1}) ^b |
|----|--|---------------------------------|-----------------|---|
| | ^{13}C | ^1H | ^{31}P | |
| 1 | 13,5 | 0,87 (12H, t, $J = 7,25$) | 3,80 | 3168 (ν_{NH}) 2959, 2872 ($\nu_{\text{CH sp}^3}$) 1515, 1466 ($\nu_{\text{C=C}}$) 1209 ($\nu_{\text{P=O}}$) 991 ($\nu_{\text{P-O}}$) |
| 2 | 18,7 | 1,35 (8H, sex, $J = 7,45$) | | |
| 3 | 32,2 | 1,62 (8H, qui, $J = 7,12$) | | |
| 4 | 66,3 | 4,03 (8H, m) | | |
| 5 | - | 6,30 (2H, d largo, $J = 9,50$) | | |
| 6 | 134,0 | - | | |
| 7 | 118,5 | 6,90 (4H, s) | | |

a) CDCl_3/TMS , 500 MHz (^1H), 125 MHz (^{13}C), 202 MHz (^{31}P).

b) FT-IR em modo ATR.

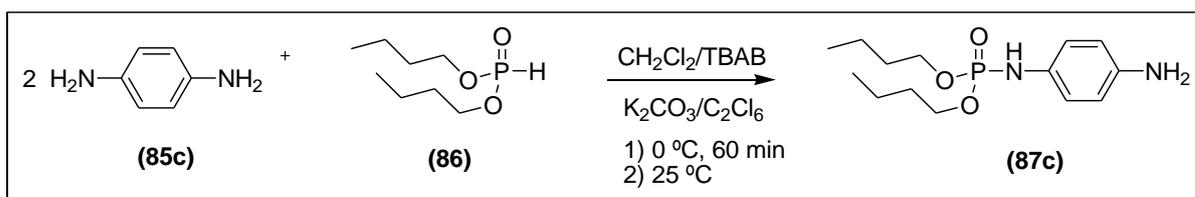
Os grupamentos *n*-butila foram caracterizados com base nos seguintes sinais, observados no espectro de RMN de ^1H : 0,87 ppm (12H, t, $J = 7,25$), 1,35 ppm (8H, sex, $J = 7,45$), 1,62 ppm (8H, qui, $J = 7,12$) e 4,03 ppm (8H, m). Os quatro hidrogênios aromáticos do anel *para*-dissubstituído apresentaram-se como um simpleto em 6,90 ppm (4H, s). Os hidrogênios fosforamídicos foram identificados em 6,30 ppm (2H, d largo, $J = 9,50$).

No espectro de RMN de ^{13}C foram evidenciados os seguintes sinais referentes aos grupamentos *n*-butila: 13,5 ppm, 18,7 ppm, 32,2 ppm e 66,3 ppm. O anel aromático *para*-dissubstituído foi caracterizado pelo sinal em 118,5 ppm, enquanto os carbonos ligados aos grupamentos fosforamidatos foram identificados em 134,0 ppm.

O espectro de RMN de ^{31}P apresentou um sinal principal em 3,80 ppm, embora outros sinais inferiores também tenham sido observados.

Apesar da reação entre a *p*-fenilenodiamina e o fosfito de dibutila em sistema bifásico ter fornecido o produto bisfosforilado (89), esta metodologia foi realizada novamente utilizando-se hexacloroetano (**Esquema 17**), a fim de verificar se haveria alguma diferença no produto formado ou no rendimento obtido.

Esquema 17. Monofosforilação da *p*-fenilenodiamina em sistema bifásico empregando hexacloroetano.

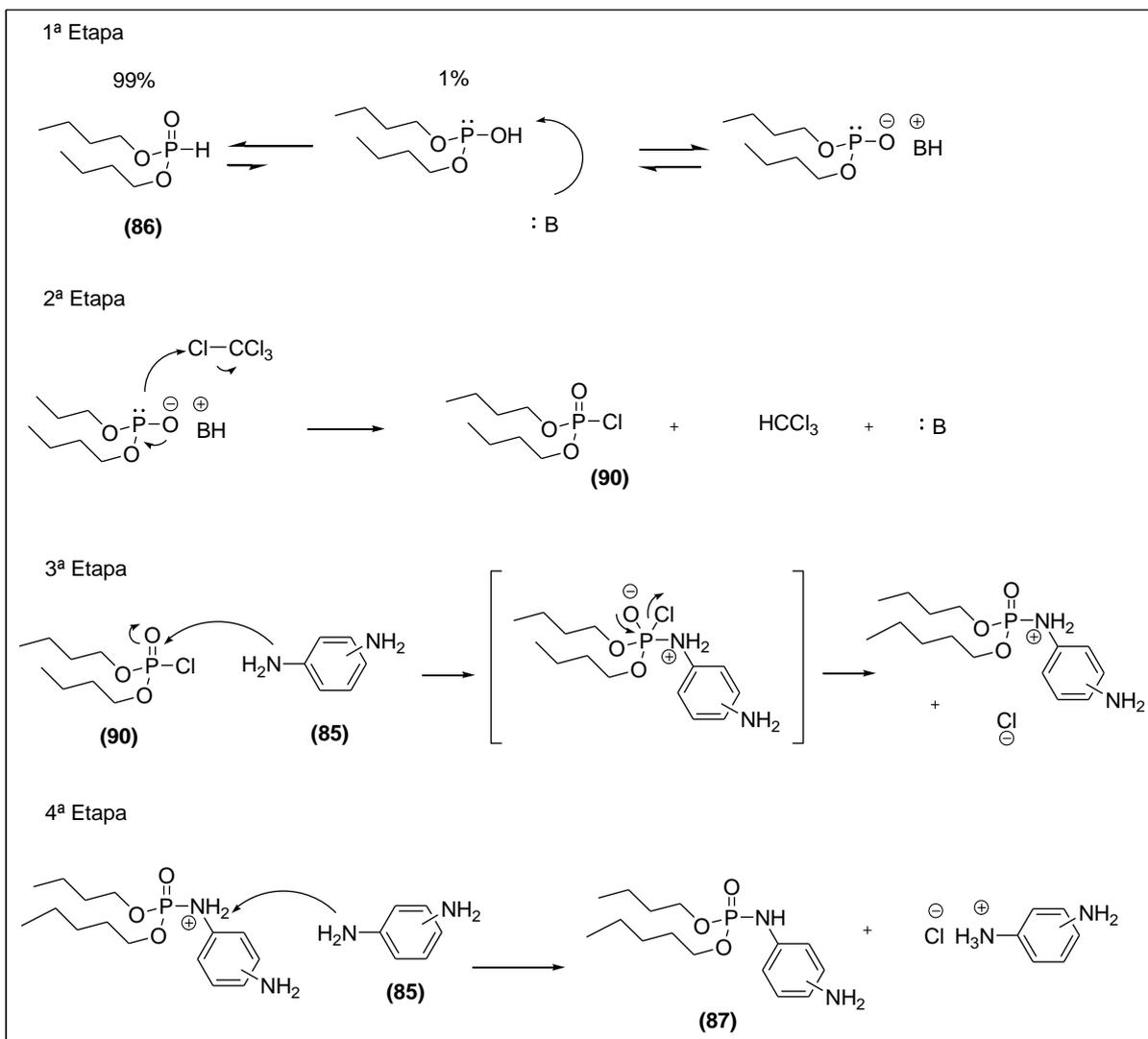


Novamente, a reação se processou em 24 horas e, após o tratamento da solução reacional conforme o procedimento anterior, obteve-se um sólido marrom com ponto de fusão entre 81-82 °C e com rendimento de 87%. Os dados de IV e RMN de ¹H, ¹³C e ³¹P do produto isolado mostraram-se semelhantes àqueles encontrados para o derivado bisfosforilado (89) anteriormente sintetizado.

A partir destes resultados tentou-se implementar modificações no procedimento experimental que pudessem levar ao derivado monofosforilado da *p*-fenilenodiamina, visto que a obtenção deste produto não havia sido possível até o momento.

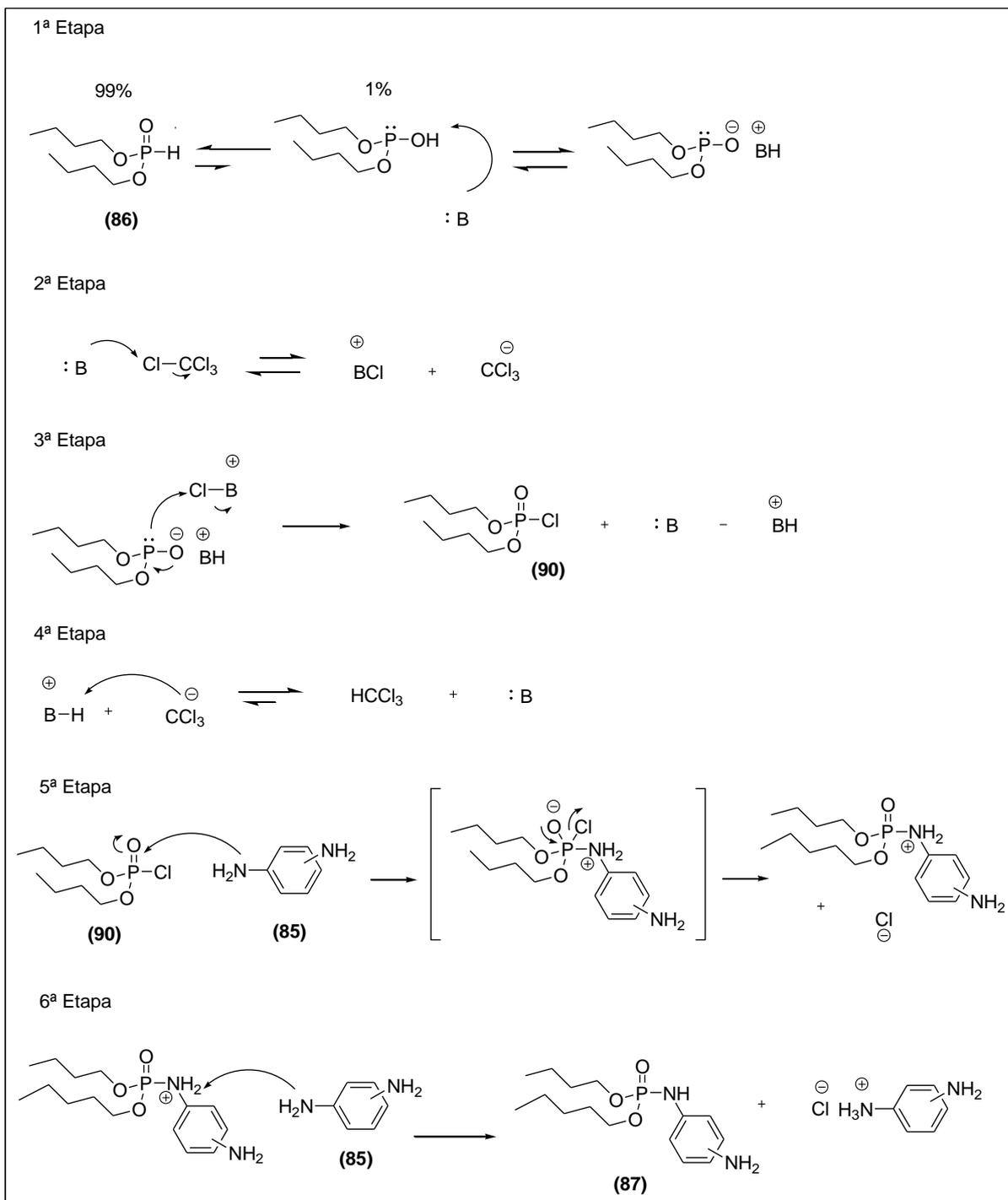
Vale ressaltar que a obtenção do produto monofosforilado (87) estava creditada à proposta mecanística descrita no **Esquema 18**.

O fosfito de dibutila (86) encontra-se em equilíbrio com sua forma trivalente, a qual apresenta um hidrogênio ácido em meio aquoso. Este hidrogênio ácido é abstraído pela base B, formando o sal correspondente. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico do fósforo ao átomo de cloro do tetracloreto de carbono, gerando o intermediário clorofosfonato de dibutila (90) *in situ*. Posteriormente, há o ataque nucleofílico da diamina (85) ao fósforo do intermediário clorofosfonato (90), que por fim leva à formação do aminoarilfosforamidato (87).

Esquema 18. Mecanismo proposto para fosforilação de aminas segundo Atherton e Todd.

Este mecanismo foi proposto por Atherton e Todd na década de quarenta, sendo até hoje aceito pela comunidade científica (ATHERTON, OPENSHAW, TODD, 1945a; ATHERTON, TODD, 1947). No entanto, ao longo dos anos algumas propostas diferentes foram abordadas para a formação do intermediário clorofosfonato (90).

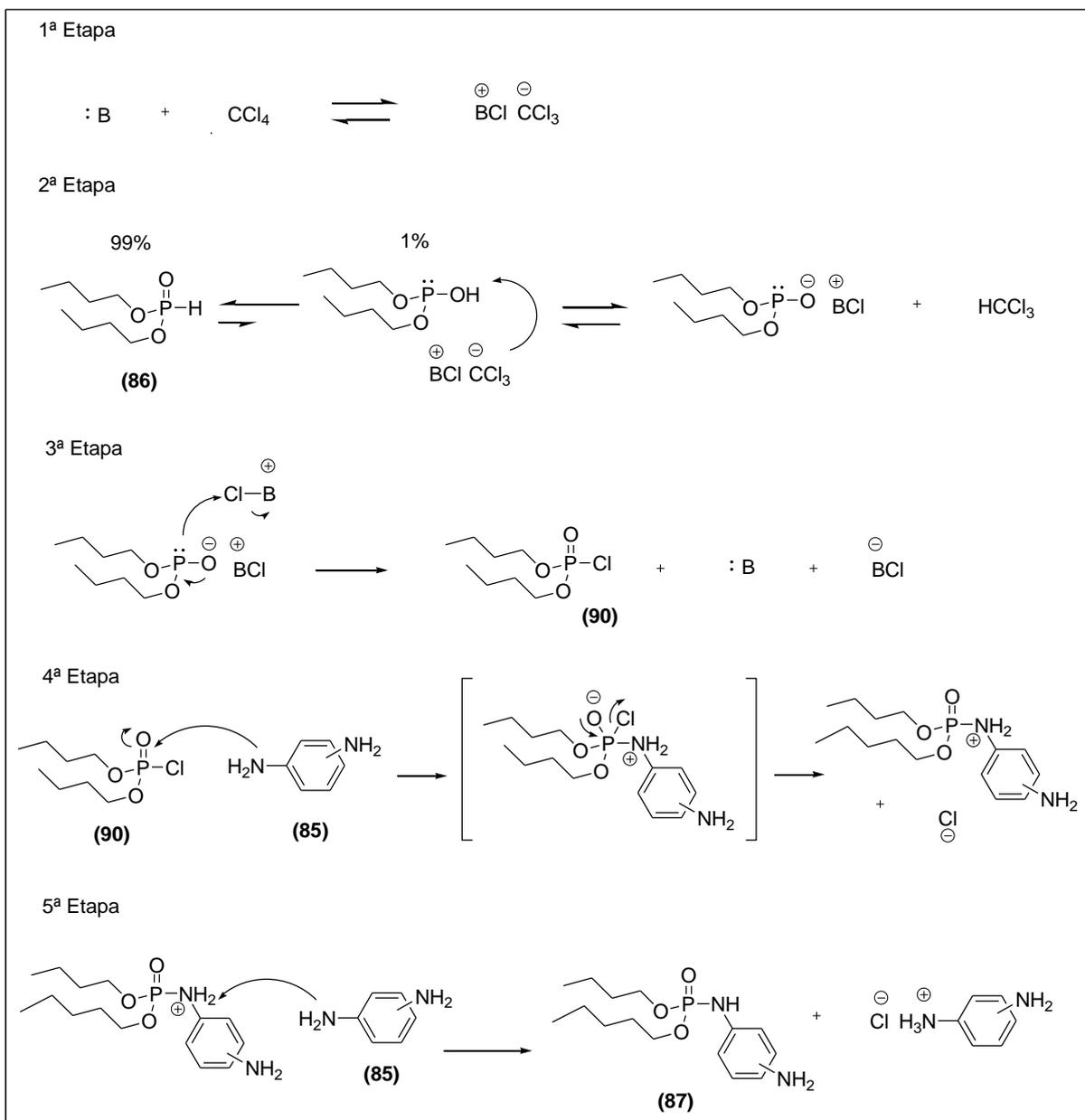
Em 1950, Steinberg sugeriu que a formação do intermediário clorofosfonato poderia ocorrer de duas formas: a primeira delas seria conforme já proposto por Atherton e Todd (**Esquema 18**); na segunda maneira, a etapa divergente envolveria o ataque nucleofílico da base ao átomo de cloro do tetracloreto de carbono (**Esquema 19**).

Esquema 19. Mecanismo proposto para fosforilação de aminas segundo Steinberg.

Recentemente, Mitova, Koseva e Troev (2014) propuseram um novo mecanismo para a reação de Atherton-Todd. Inicialmente, haveria a formação de um sal entre a base e o tetracloreto de carbono. Em seguida, o fosfito de dibutila seria desprotonado pelo ânion triclorometano. Ocorreria, então, o ataque nucleofílico do fósforo ao átomo de cloro, gerando o intermediário clorofosfonato de dibutila (90) *in*

situ. A partir deste ponto, o mecanismo seguiria as mesmas etapas já abordadas pelos autores anteriores (**Esquema 20**).

Esquema 20. Mecanismo proposto para fosforilação de aminas segundo Mitova, Koseva e Troev.

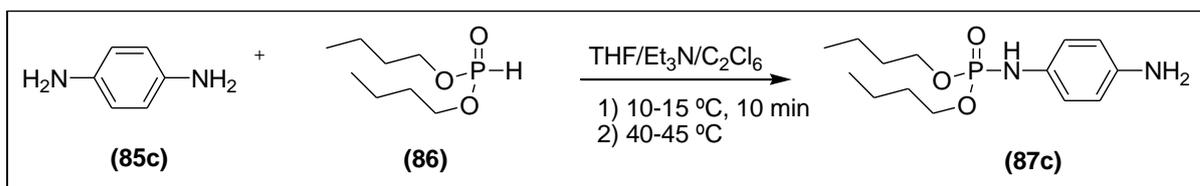


5.1.3 Tentativas de monofosforilação da *p*-diamina por modificações na metodologia

Inicialmente, empregou-se uma adaptação da metodologia descrita por Madhava e colaboradores (2012) na tentativa de monofosforilação da *p*-fenilenodiamina. Utilizou-se a relação estequiométrica de 1:1:1 entre o fosfito de dibutila, a *p*-fenilenodiamina e a trietilamina, usada como base da reação; e também a adição lenta do fosfito (10 minutos), conforme a referência.

Assim, a solução de fosfito de dibutila (0,010 mol) e hexacloroetano (0,015 mol) em THF (10 mL) foi lentamente adicionada a uma solução contendo *p*-fenilenodiamina (0,010 mol) e trietilamina (0,010 mol) em THF (10 mL). Durante a adição, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 10-15 °C e, concluída a adição do fosfito, a temperatura foi lentamente aumentada para 40-45 °C (**Esquema 21**). O progresso da reação foi monitorado por CCD, empregando-se cromatoplaças revestidas com sílica gel e acetato de etila como eluente.

Esquema 21. Metodologia proposta para monofosforilação da *p*-fenilenodiamina empregando THF e trietilamina.



Após 6 horas de reação, as análises por CCD já indicavam a formação de um produto com o mesmo R_f do derivado bisfosforilado. Após 108 horas, ainda era possível observar nas placas cromatográficas a presença de pequena quantidade de fosfito e diamina. Em virtude do longo tempo reacional, interrompeu-se a reação e procedeu-se com o isolamento. O solvente foi rota-evaporado e o resíduo foi solubilizado em 20 mL de clorofórmio. A fase orgânica foi lavada com solução de ácido clorídrico diluído (5 x 10 mL), água (1 x 10 mL) e seca com sulfato de sódio anidro. Após rota-evaporação do solvente, um produto de coloração marrom e ponto de fusão de 81-83 °C foi obtido.

O espectro de absorção no IV revelou as bandas de estiramento das ligações P=O (1211 cm^{-1}) e P-O (980 cm^{-1}) referentes ao grupo fosforila. Em 3172 cm^{-1} verificou-se uma banda larga que foi atribuída ao estiramento da ligação N-H da amina secundária. Não foram observadas as bandas características de deformação angular do grupamento NH_2 livre entre $1650\text{-}1590\text{ cm}^{-1}$. Diante desses resultados, sugeriu-se, mais uma vez, a formação do derivado bisfosforilado (89) com rendimento bruto de 43%.

Em razão do tempo reacional prolongado, alterou-se a relação estequiométrica para 1:1:2 entre a diamina, o fosfito de dibutila e a trietilamina, respectivamente. Conforme o mecanismo da reação, um mol da base é utilizado para desprotonar um mol do fosfito, gerando o intermediário dialquil clorofosfonato *in situ*. Decidiu-se utilizar o dobro de trietilamina, pois o material de partida empregado foi o fosfito de dibutila, diferentemente de Madhava, que já utilizava a matéria-prima difenil clorofosfonato.

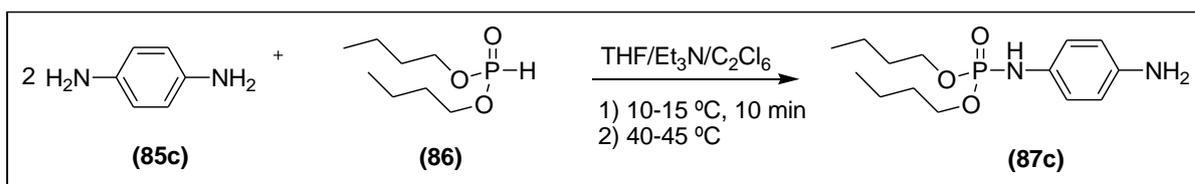
Assim, realizou-se a reação conforme o procedimento anterior. Após 48 horas, as análises por CCD não indicaram a presença do fosfito no meio reacional, mas somente a presença da diamina e de um produto com R_f semelhante ao do derivado bisfosforilado. Após isolamento, obteve-se um sólido marrom com ponto de fusão entre $80\text{-}82\text{ }^\circ\text{C}$. O espectro de absorção no IV revelou as bandas de estiramento das ligações P=O (1213 cm^{-1}) e P-O (989 cm^{-1}) referentes ao grupo fosforila. A banda em 3203 cm^{-1} foi associada ao estiramento da ligação N-H da amina secundária. Em 1615 cm^{-1} observou-se uma banda que poderia ser referente à deformação angular de N-H da amina primária, contudo as bandas de estiramento características do grupamento NH_2 livre não foram visualizadas. Novamente, os dados de IV, R_f e ponto de fusão sugeriram a formação do produto bisfosforilado (89) com rendimento bruto de 70%.

Tentou-se, ainda, utilizar excesso da *p*-fenilenodiamina, conforme as estratégias de monofosforilação descritas anteriormente. Acredita-se que o produto monofosforilado seja o primeiro a ser formado na reação (produto cinético), e o produto bisfosforilado, por sua vez, seja o produto mais estável (produto termodinâmico). Assim, o produto monofosforilado seria formado primeiro no meio reacional e, dependendo das condições, sofreria uma segunda fosforilação para formar o produto termodinamicamente mais estável.

Baseando-se nessa linha de pensamento, seria mais fácil impedir que o produto monofosforilado se convertesse no produto bisfosforilado se houvesse no meio reacional um excesso de diamina.

Assim, a relação estequiométrica empregada foi de 2:1:2 entre a diamina, o fosfito de dibutila e a trietilamina, respectivamente. Preparou-se a reação de maneira análoga a anterior (**Esquema 22**) e, após 48 horas, constatou-se pelas análises por CCD a ausência do fosfito. Já as manchas correspondentes ao excesso de diamina e a um produto semelhante ao derivado bisfosforilado foram reveladas na placa cromatográfica.

Esquema 22. Metodologia proposta para monofosforilação da *p*-fenilenodiamina empregando THF, trietilamina e excesso da diamina.



Um produto com coloração marrom e ponto de fusão entre 80-82 °C foi obtido com 90% de rendimento. O espectro de absorção no IV revelou as bandas de estiramento das ligações P=O (1216 cm⁻¹) e P-O (979 cm⁻¹) referentes ao grupo fosforila. A banda em 3189 cm⁻¹ foi associada ao estiramento da ligação N-H da amina secundária. Em 1619 cm⁻¹ verificou-se uma banda que poderia ser atribuída à deformação angular de N-H da amina primária, no entanto as bandas de estiramento características do grupamento NH₂ não foram visualizadas. Novamente, os dados de IV sugeriram a possível formação do derivado bisfosforilado (89), o que foi corroborado pelo R_f e ponto de fusão semelhantes ao do produto bisfosforilado obtido anteriormente.

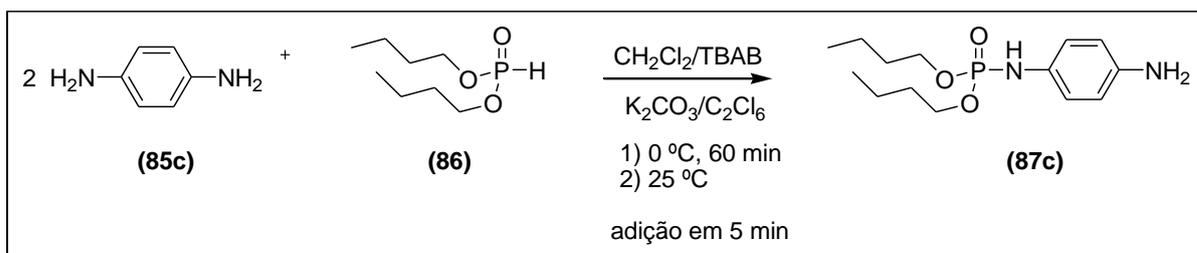
Diante desses resultados, decidiu-se empregar novamente a metodologia descrita por Iliá realizando-se algumas modificações nas condições reacionais.

Pensando, ainda, na hipótese do derivado monofosforilado ser o primeiro a se formar na reação, acreditou-se que talvez o aumento na velocidade de adição do fosfito sobre a diamina pudesse favorecer a formação do produto cinético. Isto

porque, ao adicionar a solução de fosfito mais rapidamente, uma maior quantidade do agente fosforilante estaria disponível no meio reacional para reagir com a diamina, que encontrava-se em excesso, por sua vez. Assim, haveria menor probabilidade de uma mesma molécula de diamina reagir com duas moléculas de fosfito, levando ao derivado bisfosforilado.

Desta forma, a primeira proposta avaliada foi a adição da solução de fosfito sobre a solução de diamina por um período de cerca de 5 minutos. As demais condições reacionais foram idênticas àquelas descritas anteriormente para as reações em sistema bifásico (**Esquema 23**).

Esquema 23. Monofosforilação da *p*-fenilenodiamina em sistema bifásico.



Após 24 horas, verificou-se pelo monitoramento por CCD o consumo total do fosfito de dibutila. Assim, interrompeu-se a reação e procedeu-se com o isolamento lavando-se a fase orgânica com solução de ácido clorídrico 0,2% (5 x 10 mL) e água (1 x 10 mL). Obteve-se um produto de coloração marrom com ponto de fusão de 81-82 °C. O espectro de absorção no IV deste composto apresentou algumas diferenças em relação ao produto bisfosforilado sintetizado anteriormente, principalmente quanto às bandas de estiramento da ligação N-H. Verificaram-se as bandas de estiramento das ligações P=O (1210 cm⁻¹) e P-O (989 cm⁻¹) referentes ao grupo fosforila. A banda em 3364 cm⁻¹ foi atribuída ao estiramento da ligação N-H do grupamento NH₂. Em 3203 cm⁻¹ observou-se uma banda de estiramento referente à ligação N-H da amina secundária. A banda de deformação angular de N-H do grupamento NH₂ livre não mostrou-se bem definida entre 1650-1590 cm⁻¹ (**Figura 34, p. 98**).

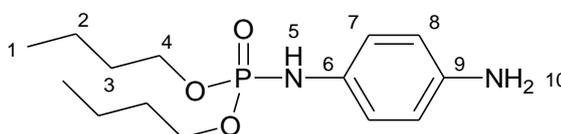
Acreditou-se que o produto isolado pudesse ser o derivado monofosforilado (87c), no entanto o ponto de fusão e R_f mostraram-se semelhantes ao do derivado

bisfosforilado (89) já obtido. Surpreendentemente, as análises de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P revelaram a formação do composto monofosforilado, porém contaminado com alguma impureza ou subproduto.

Na **Tabela 4** são apresentados os principais assinalamentos observados nos espectros de IV e RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P (**Figuras 34, 35, 36 e 37, p. 98-101**).

Tabela 4. Principais assinalamentos do derivado 87c em espectroscopia no IV e RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P .

Dibutil (4-aminofenil)fosforamidato (87c)



| Nº | RMN (δ em ppm, J em Hz) ^a | | | IV (cm^{-1}) ^b |
|----|--|---------------------------------|-----------------|---|
| | ^{13}C | ^1H | ^{31}P | |
| 1 | 13,6 | 0,87 (6H, t, $J = 7,50$) | 4,10 | 3364, 3203 (ν_{NH}) 2959, 2873 ($\nu_{\text{CH sp}^3}$) 1518, 1479 ($\nu_{\text{C=C}}$) 1210 ($\nu_{\text{P=O}}$) 989 ($\nu_{\text{P-O}}$) 826 ($\gamma_{\text{=C-H}}$) 780 ($\gamma_{\text{=C-C}}$) |
| 2 | 18,7 | 1,35 (4H, sex, $J = 7,45$) | | |
| 3 | 32,2 | 1,62 (4H, qui, $J = 7,00$) | | |
| 4 | 66,2 | 4,02 (4H, m) | | |
| 5 | - | 6,28 (1H, d largo, $J = 9,50$) | | |
| 6 | 134,0 | - | | |
| 7 | 132,1 | 6,86 (2H, d, $J = 8,50$) | | |
| 8 | 118,5 | 6,66 (2H, d, $J = 8,50$) | | |
| 9 | 139,7 | - | | |
| 10 | - | c | | |

a) CDCl_3/TMS , 500 MHz (^1H), 125 MHz (^{13}C), 202 MHz (^{31}P).

b) FT-IR em modo ATR.

c) Sinal não observado.

Os dois grupamentos *n*-butila foram caracterizados com base nos seguintes sinais, observados no espectro de RMN de ^1H : 0,87 ppm (6H, t, $J = 7,50$), 1,35 ppm

(4H, sex, $J = 7,45$), 1,62 ppm (4H, qui, $J = 7,00$) e 4,02 ppm (4H, m). O anel aromático *para*-dissubstituído foi caracterizado pelos sinais: 6,66 ppm (2H, d, $J = 8,50$) e 6,86 ppm (2H, d, $J = 8,50$). O hidrogênio fosforamídico foi identificado em 6,28 ppm (1H, d largo, $J = 9,50$). Os hidrogênios referentes ao grupo NH_2 livre não foram observados.

No espectro de RMN de ^{13}C foram evidenciados os seguintes sinais referentes aos grupamentos *n*-butila: 13,6 ppm, 18,7 ppm, 32,2 ppm e 66,2 ppm. O anel aromático *para*-dissubstituído foi caracterizado pelos sinais em 118,5 ppm e 132,1 ppm. O carbono ligado ao grupamento fosforamidato foi observado em 134,0 ppm, enquanto o carbono ligado ao grupo amino foi identificado em 139,7 ppm. Os dois sinais intensos em 116,8 ppm e 119,5 ppm foram atribuídos a alguma impureza ou subproduto presentes na amostra.

No espectro de RMN de ^{31}P observou-se um sinal principal em 4,10 ppm, além de um sinal secundário em 3,79 ppm.

Os resultados de caracterização por RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P indicaram a formação do derivado monofosforilado (87c), porém contaminado com alguma impureza ou subproduto, tendo-se cogitado, inclusive, a formação de pequena quantidade do derivado bisfosforilado (89) na reação. Assim, faz-se necessário uma melhor avaliação do processo de purificação do intermediário monofosforilado (87c). Essa metodologia forneceu um rendimento bruto de 74% calculado para 87c.

Outras modificações na metodologia foram sugeridas a fim de fornecer o derivado monofosforilado (87c) com maior grau de pureza, livre da presença de contaminantes ou subprodutos. Dentre essas modificações, avaliou-se a substituição da base utilizada na reação.

Associou-se a velocidade da reação de fosforilação com a velocidade de desprotonação do fosfito de dibutila, conforme o mecanismo da reação apresentado anteriormente. Assim, utilizando-se uma base mais fraca, a desprotonação do fosfito ocorreria de forma mais lenta. Isso poderia levar a formação de derivados monofosforilados, assumindo-se que à medida que o fosfito fosse desprotonado, uma molécula de diamina fosse fosforilada.

Simultaneamente, realizaram-se três experimentos variando-se a base empregada: bicarbonato de potássio sólido, solução aquosa de bicarbonato de

potássio e trietilamina. A solução de fosfito de dibutila e hexacloroetano em diclorometano foi adicionada (5 minutos) a um sistema sob agitação contendo *p*-fenilenodiamina, base, brometo de tetrabutilamônio e diclorometano. O sistema foi mantido sob refrigeração utilizando-se banho de gelo. Após a adição ter sido concluída, a agitação foi mantida por 1 hora em banho em gelo e depois à temperatura ambiente até consumo total do fosfito. O processo foi monitorado por CCD, utilizando-se cromatoplasmas revestidas com sílica gel e acetato de etila como eluente.

Na reação empregando trietilamina, após 1 hora de agitação foi possível observar o consumo de grande parte do fosfito de dibutila e a formação acentuada de um produto. A reação foi mantida por 24 horas, até não se observar mais vestígios de fosfito na placa cromatográfica. Já as reações utilizando solução aquosa de bicarbonato de potássio e bicarbonato de potássio sólido disperso no meio reacional se processaram mais lentamente. Os tempos reacionais bem como os rendimentos brutos e a faixa de fusão dos produtos isolados estão descritos na **Tabela 5**.

Tabela 5. Diferentes bases empregadas na monofosforilação da *p*-fenilenodiamina.

| Entrada | Base | Tempo Reacional | Rendimento (%) | Faixa de Fusão (°C) |
|---------|--------------------------------|-----------------|----------------|---------------------|
| 1 | K ₂ CO ₃ | 24 h | 74 | 80-82 |
| 2 | Et ₃ N | 24 h | 72 | 79-81 |
| 3 | KHCO ₃ (aq) | 72 h | 61 | 80-81 |
| 4 | KHCO ₃ | 96 h | 52 | 80-82 |

Avaliando-se o pKa do ácido carbônico (pKa = 6,37), cuja base conjugada é o ânion bicarbonato, o bicarbonato (pKa = 10,25), cuja base conjugada é o ânion carbonato, e da trietilamina protonada (pKa = 10,78), cuja base conjugada é a trietilamina, tem-se que a trietilamina é uma base ligeiramente mais forte que o carbonato e este, por sua vez, é uma base mais forte que o bicarbonato. Estes dados de basicidade foram condizentes com os resultados experimentais encontrados. A utilização de trietilamina e carbonato de potássio permitiu tempos

reacionais menores e com melhores rendimentos. Além disso, quando empregou-se uma solução aquosa de bicarbonato de potássio a reação ocorreu mais rapidamente em comparação com o bicarbonato sólido disperso no meio, visto que houve um ganho de solubilidade da base.

Todos os compostos apresentaram no espectro de absorção no IV as bandas de estiramento das ligações P=O (1210 cm^{-1}) e P-O (990 cm^{-1}) referentes ao grupo fosforila. A banda fina em torno de $3364\text{-}3363\text{ cm}^{-1}$ foi associada ao estiramento da ligação N-H da amina primária, enquanto em $3207\text{-}3181\text{ cm}^{-1}$ verificou-se a banda de estiramento da ligação N-H da amina secundária. Não foi observada a banda característica de deformação angular do grupamento NH_2 livre.

Vale ressaltar que, por CCD, não houve diferença significativa de R_f entre os derivados monofosforilado e bifosforilado da *p*-fenilenodiamina. Além disso, os pontos de fusão de ambos os compostos mostraram-se bastante próximos. Assim, a confirmação da formação de cada derivado só é possível após a análise dos espectros de RMN.

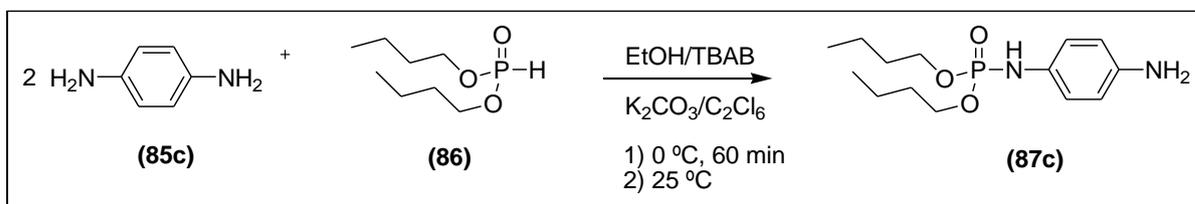
Os dados de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P para os produtos obtidos a partir das três reações mostram-se semelhantes aos encontrados anteriormente, indicando a formação do derivado monofosforilado, porém mais uma vez contaminado com alguma impureza ou subproduto.

Partiu-se, então, para a modificação do solvente, alterando-se diclorometano por etanol. A escolha por etanol foi baseada na metodologia de De Souza (2006), que utiliza esse solvente nas reações de monofosforilação de diaminas alifáticas. Avaliou-se, novamente, o efeito da velocidade de adição da solução de fosfito sobre a diamina.

Assim, uma solução de fosfito de dibutila (0,010 mol) e hexacloroetano (0,015 mol) em etanol (15 mL) foi adicionada rapidamente (5 minutos) ou em jato contínuo (2 minutos) a um sistema sob agitação contendo *p*-fenilenodiamina (0,020 mol), carbonato de potássio (0,022 mol), brometo de tetrabutilamônio (0,062 mmol) e etanol (10 mL). O sistema foi mantido sob refrigeração utilizando-se banho de gelo. Após a adição ter sido concluída, a agitação foi mantida por 1 hora em banho de gelo e depois à temperatura ambiente até consumo total do fosfito (**Esquema 24**). O

processo foi monitorado por CCD, utilizando-se cromatoplacas revestidas com sílica gel e acetato de etila como eluente.

Esquema 24. Metodologia proposta para monofosforilação da *p*-fenilenodiamina.



Durante o decorrer de ambas as reações verificou-se o escurecimento das mesmas, fato que não ocorria quando diclorometano era utilizado. Após 48 horas, as análises por CCD indicaram o consumo total do fosfito de dibutila. Dessa forma, interromperam-se as reações e procedeu-se com o isolamento. Evaporou-se a solução reacional obtendo-se no balão de fundo redondo um resíduo preto. Este foi solubilizado em 20 mL de clorofórmio e lavado com solução de ácido clorídrico 0,2% (1 x 10 mL). No entanto, devido à coloração escura da fase orgânica, não foi possível realizar o procedimento de extração, pois a separação de fases não foi evidenciada. Tentou-se lavar o sistema com solução saturada de cloreto de sódio a fim de tornar nítida a separação das fases orgânica e aquosa, porém não obteve-se sucesso.

Assim, essas reações foram repetidas e estabeleceu-se o tempo reacional em virtude do escurecimento das mesmas, e não mais pelo consumo do fosfito de dibutila. As reações foram interrompidas no momento em que o escurecimento era iniciado, mesmo que as análises por CCD ainda indicassem a presença do fosfito. Ainda assim, o resíduo obtido após a evaporação do solvente apresentou coloração escura. Solubilizou-se esse resíduo em 20 mL de clorofórmio e lavou-se por três vezes com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 10 mL), o que resultou no clareamento da fase orgânica. Posteriormente, lavou-se a fase orgânica com solução de ácido clorídrico diluído (5 x 10 mL) e evaporou-se o solvente, obtendo-se sólidos pretos. Os tempos reacionais, rendimentos brutos calculados e a faixa de fusão dos produtos isolados estão descritos na **Tabela 6**.

Tabela 6. Avaliação da velocidade de adição da solução de fosfito de dibutila.

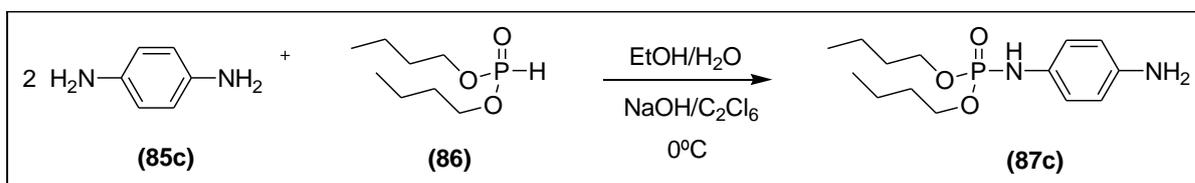
| Entrada | Tempo de Adição | Tempo Reacional | Rendimento (%) | Faixa de Fusão (°C) |
|---------|-----------------|-----------------|----------------|---------------------|
| 1 | 5 min | 3 h | 55 | 80-83 |
| 2 | 2 min | 6 h | 59 | 82-84 |

Ambos os compostos apresentaram no espectro de absorção no IV as bandas de estiramento das ligações P=O (1210 cm^{-1}) e P-O (989 cm^{-1}) referentes ao grupo fosforila. A banda em torno de 3363 cm^{-1} foi associada ao estiramento da ligação N-H da amina primária, enquanto a banda entre $3208\text{-}3206\text{ cm}^{-1}$ foi atribuída ao estiramento da ligação N-H da amina secundária. Já a banda característica de deformação angular do grupamento NH_2 livre não mostrou-se bem definida. Com bases nestes resultados preliminares, acreditou-se que o derivado monofosforilado tivesse sido formado. Os dados de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P confirmaram a obtenção do derivado monofosforilado (87c), porém ainda contaminado com alguma impureza ou subproduto.

Em uma nova tentativa, propôs-se a utilização de um sistema hidroalcoólico contendo hidróxido de sódio, conforme utilizado por Rodrigues e colaboradores (2010) para a síntese de dialquilfosforilidrazinas.

Assim, a solução de fosfito de dibutila (0,010 mol) e hexacloroetano (0,015 mol) em etanol (15 mL) foi adicionada a um sistema sob agitação contendo *p*-fenilenodiamina (0,020 mol), hidróxido de sódio (0,020 mol), etanol (5 mL) e água (10 mL). Durante as reações avaliou-se o efeito da velocidade de adição da solução de fosfito sobre a diamina. O sistema foi mantido sob refrigeração utilizando-se banho de gelo (**Esquema 25**). O processo foi monitorado por CCD, empregando-se cromatoplaças revestidas com sílica gel e acetato de etila como eluente.

Esquema 25. Metodologia proposta para monofosforilação da *p*-fenilenodiamina em sistema hidroalcoólico.



De maneira análoga ao que ocorreu na reação anterior, nesta nova metodologia empregando etanol também verificou-se o escurecimento da solução reacional praticamente após a adição do fosfito ter sido concluída. As análises por CCD indicaram o rápido consumo do fosfito. Após o término da reação, o isolamento foi realizado de maneira semelhante ao descrito anteriormente, exceto pela lavagem da fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio. Não foi necessário realizar esta lavagem, pois, embora a solução reacional tenha apresentado coloração escura, durante a lavagem com ácido clorídrico 0,2% conseguiu-se visualizar com nitidez a separação de fases. Os tempos reacionais, rendimentos brutos e as faixas de fusão dos produtos isolados estão demonstrados na **Tabela 7**.

Tabela 7. Resultados da fosforilação da *p*-fenilenodiamina em sistema hidroalcoólico.

| Entrada | Tempo de Adição | Tempo Reacional | Rendimento (%) | Faixa de Fusão (°C) |
|---------|-----------------|-----------------|----------------|---------------------|
| 1 | 5 min | 15 minutos | 46 | 72-74 |
| 2 | 2 min | 5 minutos | 48 | 78-80 |

Os compostos isolados de ambas as reações apresentaram no espectro de absorção no IV as bandas de estiramento das ligações P=O (1210 cm⁻¹) e P-O (989 cm⁻¹) referentes ao grupo fosforila. A banda de estiramento da ligação N-H referente ao grupamento NH₂ livre também foi observada em 3363 cm⁻¹. Associou-se a banda entre 3211-3207 cm⁻¹ ao estiramento da ligação N-H da amina secundária. Não foi detectada claramente a banda característica de deformação angular do grupamento

NH₂ livre. Com base no espectro de IV sugeriu-se a formação do derivado monofosforilado.

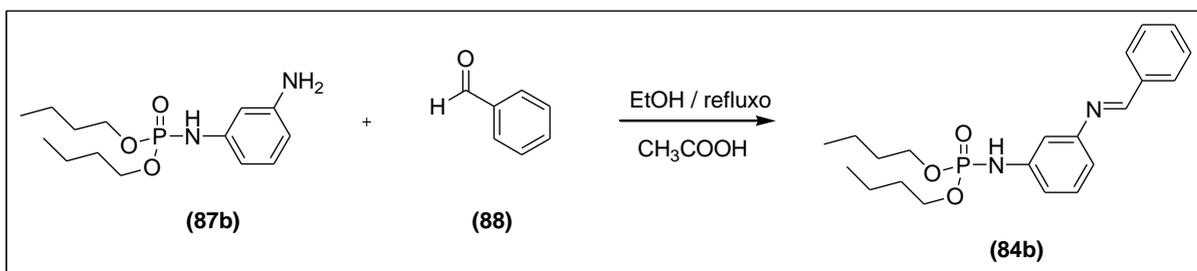
Os dados de RMN de ¹H, ¹³C e ³¹P confirmaram a obtenção do derivado monofosforilado (87c), porém ainda contaminado com alguma impureza ou subproduto.

5.2 SÍNTESE DE FOSFORAMIDATOS DERIVADOS DE BASES DE SCHIFF

De posse dos intermediários aminoarilfosforamidatos (87a-c) partiu-se para a síntese dos fosforamidatos derivados de bases de Schiff (84), utilizando-se uma metodologia clássica para a formação de iminas (NAEIMI, SAFARI, HEIDARNEZHAD, 2007; SINGH, PAUL, PRAMANIK, 2014). Empregou-se o derivado *m*-fosforamidato (87b) como o primeiro composto a ser acoplado ao aldeído aromático.

A um balão de fundo redondo contendo *m*-fosforamidato (0,001 mol; 0,300 g), etanol (5 mL) e três gotas de ácido acético glacial, sob agitação e refluxo, adicionou-se uma solução contendo benzaldeído (0,001 mol; 0,106 g) e etanol (5 mL) (**Esquema 26**). O sistema foi mantido sob agitação e refluxo até consumo total do benzaldeído. O processo foi monitorado por CCD, empregando-se cromatoplaças revestidas com sílica gel e acetato de etila como eluente.

Esquema 26. Metodologia proposta para acoplamento do *m*-fosforamidato ao benzaldeído.



Após 3 horas de reação, verificou-se por CCD o consumo do benzaldeído. O sistema foi resfriado à temperatura ambiente e, em seguida, adicionou-se solução de

bicarbonato de sódio (10%) a fim de neutralizar a mistura reacional. A solução resultante foi transferida para um béquer contendo 20,0 mL de água destilada gelada em um banho de gelo. A solução foi mantida sob refrigeração e, após 24 horas, observou-se a formação de precipitado, o qual foi recolhido por filtração e lavado com etanol gelado. Obteve-se um sólido levemente amarelado que apresentou ponto de fusão de 112-114 °C e 47% de rendimento.

Pela análise preliminar, a partir do espectro de absorção no IV, observou-se as bandas de estiramento das ligações P=O (1245 cm^{-1}) e P-O (980 cm^{-1}) do grupo fosforila, típico do composto organofosforado esperado. A banda em 3212 cm^{-1} foi atribuída à vibração de estiramento da ligação N-H da amina primária. A banda em 1602 cm^{-1} foi atribuída à vibração de estiramento da ligação C=N, característica em compostos imínicos (**Figura 38, p. 102**).

O composto foi analisado por RMN de ^1H e ^{13}C a fim de confirmar a obtenção do *m*-fosforamidato condensado ao benzaldeído. No entanto, os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C não apresentaram qualidade satisfatória, comprometendo a confiabilidade das integrações no espectro de ^1H e a visualização dos sinais no espectro de ^{13}C (**Figuras 39 e 40, p. 103-104**). Acredita-se que isso possa ter ocorrido devido a não solubilização adequada da amostra no solvente empregado (CDCl_3).

6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

- ✓ O presente trabalho levou à obtenção de quatro compostos inéditos, sendo eles: (2-aminoaril)-éster dibutílico do ácido fosforamídico (87a), (3-aminoaril)-éster dibutílico do ácido fosforamídico (87b), (1,4-fenilenobis)-éster tetrabutílico do ácido fosforamídico (89) e o (4-aminoaril)-éster dibutílico do ácido fosforamídico (87c), este último contaminado principalmente com o subproduto bis do processo de fosforilação da diamina.
- ✓ As reações para a obtenção do derivado monofosforamidato da *o*-fenilenodiamina apresentaram rendimentos de 57% e 90%, utilizando-se tetracloreto de carbono e hexacloroetano, respectivamente, como agente halogenante. Essa diferença no rendimento, pode ser atribuída, pelo menos em partes, a melhorias no processo de isolamento que foram implementadas no decorrer do trabalho.
- ✓ O monofosforamidato da *m*-fenilenodiamina foi obtido com rendimento de 68% utilizando-se hexacloroetano como agente halogenante.
- ✓ A reação com a *p*-fenilenodiamina forneceu o produto monofosforilado, porém contaminado com alguma impureza ou subproduto. Assim, faz-se necessário uma melhor avaliação do processo de purificação deste intermediário.
- ✓ A reação de acoplamento entre o intermediário *m*-fosforamidato (87b) e o benzaldeído foi realizada sob condições clássicas de obtenção de iminas. Um possível fosforamidato derivado de base de Schiff, caracterizado preliminarmente por IV, foi obtido com 47% de rendimento. No entanto, as análises de RMN realizadas foram inconclusivas quanto à elucidação estrutural do composto.
- ✓ Como perspectivas tem-se a conclusão da elucidação estrutural dos compostos sintetizados, empregando-se as técnicas de RMN bidimensional e espectrometria de massas.

- ✓ Espera-se ainda dar continuidade nas reações de acoplamento entre os intermediários aminoarilfosforamidatos (87a-c) e aldeídos aromáticos e, futuramente, avaliar as atividades biológicas dos compostos obtidos.

7 PARTE EXPERIMENTAL

7.1 MATERIAIS E EQUIPAMENTOS

Os solventes e reagentes empregados foram adquiridos com grau de pureza adequado e utilizados sem purificação prévia.

As reações foram monitoradas por CCD, utilizando-se cromatoplasmas de alumínio recobertas com sílica gel contendo indicador de fluorescência (sílica gel 60 F₂₅₄ - Merck). As placas foram eluídas com acetato de etila e reveladas com vapores de iodo.

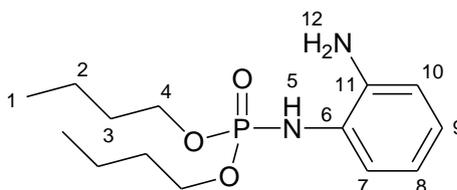
Aparelhos utilizados para caracterização dos compostos:

- ✓ Espectrômetro de Infravermelho PerkinElmer Frontier FT-IR . Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados através do acessório de refletância total atenuada. Os valores das absorções foram expressos em número de onda, utilizando-se como unidade o centímetro recíproco (cm⁻¹).
- ✓ Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear Bruker Avance III - 500, ¹H 500 MHz, ¹³C 125 MHz e ³¹P 202 MHz. Os espectros de RMN foram obtidos utilizando-se tetrametilsilano (TMS) como padrão interno e CDCl₃ como solvente.
- ✓ Os pontos de fusão foram determinados em aparelho digital de ponto de fusão MQAPF-301 e não foram corrigidos.

7.2 PROCEDIMENTOS GERAIS

7.2.1 Obtenção dos intermediários aminoarilfosforamidatos

Síntese do dibutil (2-aminofenil)fosforamidato (87a)



(87a)

A um balão de fundo redondo contendo *o*-fenilenodiamina (0,020 mol; 2,16 g), carbonato de potássio (0,022 mol; 3,0 g), brometo de tetrabutilamônio (0,062 mmol; 0,02 g) e diclorometano (5 mL), sob agitação, adicionou-se lentamente uma solução contendo fosfito de dibutila (0,010 mol; 1,95 mL) e hexacloroetano (0,015 mol; 3,55 g) em diclorometano (10 mL). O tempo de adição foi de cerca de 10 minutos. O sistema foi mantido sob refrigeração utilizando-se banho de gelo. Após a adição ter sido concluída, a agitação foi mantida por 1 hora em banho de gelo e depois por mais 23 horas à temperatura ambiente, até consumo total do fosfito de dibutila. Filtrou-se a mistura em papel de filtro para remover o carbonato de potássio e o cloreto de potássio gerados. O filtrado foi transferido para funil de separação e lavado com ácido clorídrico 0,2% (5 x 10 mL) e água (1 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e filtrou-se. Removeu-se o solvente em evaporador rotatório obtendo-se 2,69 g do derivado monofosforilado (90% de rendimento).

P.F.: 75-76 °C.

IV (cm⁻¹): 3230 (V_{NH} largo); 2961, 2874 (V_{CH sp3}); 1656 (δ_{NH}); 1589, 1508, 1426 (V_{C=C}); 1292 (V_{C_{Ar}-N}); 1204 (V_{P=O}); 980 (V_{P-O}); 749 (γ_{=C-H}).

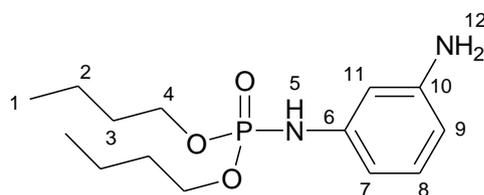
RMN ¹H (δ/ppm; multi; J/Hz; CDCl₃; 500 MHz): 7,11 (d; 1H; H-7; J = 8,00); 6,86 (t; 1H; H-9; J = 7,62); 6,73 (m; 2H; H-8 + H-10); 6,39 (d largo; 1H; H-5; J = 8,50); 4,46 (s

largo; 2H; H-12); 4,04 (m; 4H; H-4); 1,61 (qui; 4H; H-3; $J = 7,12$); 1,34 (sex; 4H; H-2; $J = 7,45$); 0,87 (t; 6H; H-1; $J = 7,25$).

RMN ^{13}C (δ /ppm; CDCl_3 ; 125 MHz): 137,3 (C-11); 126,6 (C-6); 123,7 (C-7); 120,7 (C-9); 119,5 (C-8); 117,1 (C-10); 66,5 (C-4); 32,2 (C-3); 18,7 (C-2); 13,6 (C-1).

RMN ^{31}P (δ /ppm; CDCl_3 ; 202 MHz): 4,45.

Síntese do dibutil (3-aminofenil)fosforamidato (87b)



(87b)

A um balão de fundo redondo contendo *m*-fenilenodiamina (0,020 mol; 2,16 g), carbonato de potássio (0,022 mol; 3,0 g), brometo de tetrabutilamônio (0,062 mmol; 0,02 g) e diclorometano (5 mL), sob agitação, adicionou-se lentamente uma solução contendo fosfito de dibutila (0,010 mol; 1,95 mL) e hexacloroetano (0,015 mol; 3,55 g) em diclorometano (10 mL). O tempo de adição foi de cerca de 10 minutos. O sistema foi mantido sob refrigeração utilizando-se banho de gelo. Após a adição ter sido concluída, a agitação foi mantida por 1 hora em banho de gelo e depois por mais 23 horas à temperatura ambiente, até consumo total do fosfito de dibutila. Filtrou-se a mistura em papel de filtro para remover o carbonato de potássio e o cloreto de potássio gerados. O filtrado foi transferido para funil de separação e lavado com ácido clorídrico 0,2% (5 x 10 mL) e água (1 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e filtrou-se. Removeu-se o solvente em evaporador rotatório obtendo-se 2,05 g do derivado monofosforilado (68% de rendimento).

P.F.: 64-65 °C.

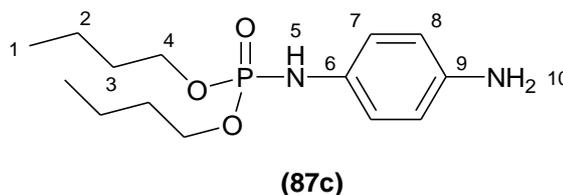
IV (cm^{-1}): 3354, 3216 (ν_{NH}); 2961, 2874 ($\nu_{\text{CH sp}^3}$); 1608 (δ_{NH}); 1495 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$); 1306 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{N}}$); 1223 ($\nu_{\text{P}=\text{O}}$); 992 ($\nu_{\text{P}-\text{O}}$); 784 ($\gamma_{=\text{C}-\text{H}}$).

RMN ^1H (δ/ppm ; multi; J/Hz ; CDCl_3 ; 500 MHz): 7,02 (t; 1H; H-8; $J = 8,00$); 6,63 (m; 1H; H-7); 6,51 (m; 2H; H-9 + H-11); 6,40 (d largo; 1H; H-5; $J = 7,75$); 4,81 (s largo; 2H; H-12); 4,02 (m; 4H; H-4); 1,62 (qui; 4H; H-3; $J = 7,00$); 1,35 (sex; 4H; H-2; $J = 7,45$); 0,87 (t; 6H; H-1; $J = 7,50$).

RMN ^{13}C (δ/ppm ; CDCl_3 ; 125 MHz): 145,2 (C-6); 140,9 (C-10); 130,0 (C-8); 109,6 (C-7); 109,0 (C-11); 105,4 (C-9); 66,4 (C-4); 32,2 (C-3); 18,7 (C-2); 13,5 (C-1).

RMN ^{31}P (δ/ppm ; CDCl_3 ; 202 MHz): 2,74.

Síntese do dibutil (4-aminofenil)fosforamidato (87c)



A um balão de fundo redondo contendo *p*-fenilenodiamina (0,020 mol; 2,16 g), carbonato de potássio (0,022 mol; 3,0 g), brometo de tetrabutilamônio (0,062 mmol; 0,02 g) e diclorometano (5 mL), sob agitação, adicionou-se uma solução contendo fosfito de dibutila (0,010 mol; 1,95 mL) e hexacloroetano (0,015 mol; 3,55 g) em diclorometano (10 mL). O tempo de adição foi de cerca de 5 minutos. O sistema foi mantido sob refrigeração utilizando-se banho de gelo. Após a adição ter sido concluída, a agitação foi mantida por 1 hora em banho de gelo e depois por mais 23 horas à temperatura ambiente, até consumo total do fosfito de dibutila. Filtrou-se a mistura em papel de filtro para remover o carbonato de potássio e o cloreto de potássio gerados. O filtrado foi transferido para funil de separação e lavado com ácido clorídrico 0,2% (5 x 10 mL) e água (1 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e filtrou-se. Removeu-se o solvente em evaporador rotatório obtendo-se 2,21 g do derivado monofosforilado, porém contaminado com alguma impureza ou subproduto (74% de rendimento bruto).

P.F.: 81-82 °C.

IV (cm^{-1}): 3364, 3203 (ν_{NH}); 2959, 2873 ($\nu_{\text{CH sp}^3}$); 1518, 1479 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$); 1210 ($\nu_{\text{P}=\text{O}}$); 989 ($\nu_{\text{P-O}}$); 826 ($\gamma_{=\text{C-H}}$); 780 ($\gamma_{=\text{C-C}}$).

RMN ^1H (δ/ppm ; multi; J/Hz ; CDCl_3 ; 500 MHz): 6,86 (d; 2H; H-7; $J = 8,50$); 6,66 (d; 2H; H-8; $J = 8,50$); 6,28 (d largo; 1H; H-5; $J = 9,50$); 4,02 (m; 4H; H-4); 1,62 (qui; 4H; H-3; $J = 7,00$); 1,35 (sex; 4H; H-2; $J = 7,45$); 0,87 (t; 6H; H-1; $J = 7,50$).

RMN ^{13}C (δ/ppm ; CDCl_3 ; 125 MHz): 139,7 (C-9); 134,0 (C-6); 132,1 (C-7); 118,5 (C-8); 66,2 (C-4); 32,2 (C-3); 18,7 (C-2); 13,6 (C-1).

RMN ^{31}P (δ/ppm ; CDCl_3 ; 202 MHz): 4,10.

REFERÊNCIAS

ACHARYA, J.; GUPTA, A. K.; SHAKYA, P. D.; KAUSHIK, M. P. Trichloroisocyanuric acid: an efficient reagent for the synthesis of dialkyl chlorophosphates from dialkyl phosphites. **Tetrahedron Letters**. v. 46, n. 32, p. 5293-5295, 2005.

ACTON, A. A. Phosphorus compounds - advances in research and application. 2013 ed. Atlanta: Scholarly Editions, 2013. 646 p.

ADABIARDAKANI, A.; HAKIMI, M.; KARGAR, H. Cinnamaldehyde Schiff base derivatives: a short review. **World Applied Programming**. v. 2, n. 11, p. 472-476, 2012.

ARULMURUGAN, S.; KAVITHA, H. P.; VENKATRAMAN, B. R. Biological activities of Schiff base and its complexes: a review. **Rasayan Journal of Chemistry**. v. 3, n. 3, p. 385-410, 2010.

ATHERTON, F. R.; OPENSHAW, H. T.; TODD, A. R. Studies on phosphorylation. Part I. Dibenzyl chlorophosphonate as a phosphorylating agent. **Journal of the Chemical Society**. p. 382-385, 1945a.

ATHERTON, F. R.; OPENSHAW, H. T.; TODD, A. R. Studies on phosphorylation. Part II. The reaction of dialkyl phosphites with polyhalogen compounds in presence of bases. A new method for the phosphorylation of amines. **Journal of the Chemical Society**. p. 660-663, 1945b.

ATHERTON, F. R.; TODD, A. R. Studies on phosphorylation. Part III. Further observations on the reaction of phosphites with polyhalogen compounds in presence of bases and its application to the phosphorylation of alcohols. **Journal of the Chemical Society**. p. 674-678, 1947.

BADDILEY, J.; CLARK, V. M.; MICHALSKI, J. J.; TODD, A. R. Studies on phosphorylation. Part V. The reaction of tertiary bases with esters of phosphorous, phosphoric, and pyrophosphoric acids. A new method of selective debenzilation. **Journal of the Chemical Society**. p. 815-821, 1949.

BARANIAK, J.; PIETKIEWICZ, A.; KACZMAREK, R.; RADZIKOWSKA, E.; KULIK, K.; KROLEWSKA, K.; CIESLAK, M.; KRAKOWIAK, A.; NAWROT, B. N-Acyl-phosphoramidates as potential novel form of gemcitabine prodrugs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v. 22, n. 7, p. 2133-2140, 2014.

BAUMGARTNER, T. Insights on the design and electron-acceptor properties of conjugated organophosphorus materials. **Accounts of Chemical Research**. v. 47, n. 5, p. 1613-1622, 2014.

BHARTI, S. K.; NATH, G.; TILAK, R.; SINGH, S. K. Synthesis, anti-bacterial and anti-fungal activities of some novel Schiff bases containing 2,4-disubstituted thiazole ring. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 45, n. 2, p. 651-660, 2010.

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 non-linear optical applications. **Materials Chemistry and Physics**. v. 44, n. 3, p. 261-266, 1996.

BHATIA, H. K.; SINGH, H.; GREWAL, N.; NATT, N. K. Sofosbuvir: a novel treatment option for chronic hepatitis C infection. **Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics**. v. 5, n. 4, p. 278-284, 2014.

BHUIYAN, M. D. H.; TESHOME, A.; GAINSFORD, G. J., ASHRAF, M.; CLAYS, K.; ASSELBERGHS, I.; KAY, A. J. Synthesis, characterization, linear and non-linear optical (NLO) properties of some Schiff's bases. **Optical Materials**. v. 32, n. 6, p. 669-672, 2010.

BLAGUS, A.; CINČIĆ, D.; FRIŠČIĆ, T.; KAITNER, B.; STILINOVIĆ, V. Schiff Bases Derived From Hydroxyaryl Aldehydes: Molecular and Crystal Structure, Tautomerism, Quinoid Effect, Coordination Compounds. **Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering**. v. 29, n. 2, p. 117-138, 2010.

CAIXEIRO, J. M. R.; GONÇALVES, V. T.; DE OLIVEIRA, M. C. C.; SANT'ANNA, C. M. R.; RUMJANEK, V. M.; DA COSTA, J. B. N. Dialkylphosphorylhydrazones as potent tyrosinase inhibitors. **Journal of the Brazilian Chemical Society**. v. 23, n. 5, p. 804-809, 2012.

CHEN, W.; HAN, Y.; PENG, X. Aromatic nitrogen mustard-based prodrugs: activity, selectivity, and the mechanism of DNA cross-linking. **Chemistry - A European Journal**. v. 20, n. 24, p. 7410-7418, 2014.

CHOU, T. F.; BARANIAK, J.; KACZMAREK, R.; ZHOU, X.; CHENG, J.; GHOSH, B.; WAGNER, C. R. Phosphoramidate pronucleotides: a comparison of the phosphoramidase substrate specificity of human and *Escherichia coli* histidine triad nucleotide binding proteins. **Molecular Pharmaceutics**. v. 4, n. 2, p. 208-217, 2007.

CRUDDEN, C. M.; ALLEN, D.; MIKOLUKA, M. D.; SUNA, J. Rhodium bis-phosphine catalysts on mesoporous silica supports: new highly efficient catalysts for the hydrogenation of alkenes. **Chemical Communications**. v. 13, p. 1154-1155, 2001.

CUI, Y.; DONG, X.; LI, Y.; LI, Z.; CHEN, W. Synthesis, structures and urease inhibition studies of Schiff base metal complexes derived from 3,5-dibromosalicylaldehyde. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 58, p. 323-331, 2012.

DA MATTA, C. B. B.; DE QUEIROZ, A. C.; SANTOS, M. S.; ALEXANDRE-MOREIRA, M. S.; GONÇALVES, V. T.; DEL CISTIA, C. N.; SANT'ANNA, C. M. R.; DA COSTA, J. B. N. Novel dialkylphosphorylhydrazones: synthesis, leishmanicidal evaluation and theoretical investigation of the proposed mechanism of action. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 101, p. 1-12, 2015.

DA SILVA, C. M.; DA SILVA, D. L.; MODOLO, L. V.; ALVES, R. B.; DE RESENDE, M. A.; MARTINS, C. V. B.; FÁTIMA, A. Schiff bases: a short review of their antimicrobial activities. **Journal of Advanced Research**. v. 2, n. 1, p. 1-8, 2011.

DAR, B. A.; DANGROO, N. A.; GUPTA, A.; WALI, A.; KHUROO, M. A.; VISHWAKARMA, R. A.; SINGH, B. Iodine catalyzed solvent-free cross-dehydrogenative coupling of arylamines and H-phosphonates for the synthesis of N-arylphosphoramidates under atmospheric conditions. **Tetrahedron Letters**. v. 55, n. 9, p. 1544-1548, 2014.

DE CLERCQ, E. Antiviral drugs in current clinical use. **Journal of Clinical Virology**. v. 30, n. 2, p. 115-133, 2004.

DE 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.

DEMKOWICZ, S.; RACHON, J.; DASKO, M.; KOZAK, W. Selected organophosphorus compounds with biological activity. Applications in medicine. **RSC Advances**. v. 6, n. 9, p. 7101-7112, 2016.

DERUDAS, M.; BRANCALE, A.; NAESENS, L.; NEYTS, J.; BALZARINI, J.; MCGUIGAN, C. Application of the phosphoramidate ProTide approach to the antiviral drug ribavirin. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v. 18, n. 7, p. 2748-2755, 2010.

DHAR, D. N.; TAPLOO, C. L. Schiff bases and their applications. **Journal of Scientific and Industrial Research**. v. 41, n. 8, p. 501-506, 1982.

DHINESHKUMAR, J.; PRABHU, K. R. Cross-hetero-dehydrogenative coupling reaction of phosphites: a catalytic metal-free phosphorylation of amines and alcohols. **Organic Letters**. v. 15, n. 23, p. 6062-6065, 2013.

DOS SANTOS, V. M. R.; DONNICI, C. L.; DA COSTA, J. B. N.; CAIXEIRO, J. M. R. Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. **Química Nova**. v. 30, n. 1, p. 159-170, 2007.

EDMUNDSON, R. S. Phosphorylation of diamines. **Journal of the Chemical Society C: Organic**. p. 3614-3617, 1971.

FERNANDES, C.; LEITE, R. S.; LANÇAS, F. M. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. **Química Nova**. v. 28, n. 2, p. 274-280, 2005.

FRASER, J.; WILSON, L. J.; BLUNDELL, R. K.; HAYES, C. J. Phosphoramidate synthesis via copper-catalysed aerobic oxidative coupling of amines and H-phosphonates. **Chemical Communications**. v. 49, n. 79, p. 8919-8921, 2013.

FURMAN, P. A.; BARRY, D. W. Spectrum of antiviral activity and mechanism of action of zidovudine. An overview. **The American Journal of Medicine**. v. 85, n. 2A, p. 176-181, 1988.

HAGGAM, R.; CONRAD, J.; BEIFUSS, U. Practical and reliable synthesis of dialkyl N-arylphosphoramidates with nitroarenes as substrates. **Tetrahedron Letters**. v. 50, n. 48, p. 6627-6630, 2009.

HERBST, D. A.; REDDY, K. R. Sofosbuvir, a nucleotide polymerase inhibitor, for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. **Expert Opinion on Investigational Drugs**. v. 22, n. 4, p. 527-536, 2013.

HU, L.; WU, X.; HAN, J.; CHEN, L.; VASS, S. O.; BROWNE, P.; HALL, B. S.; BOT, C.; GOBALAKRISHNAPILLAI, V.; SEARLE, P. F.; KNOX, R. J.; WILKINSON, S. R. Synthesis and structure-activity relationships of nitrobenzyl phosphoramidate mustards as nitroreductase-activated prodrugs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v. 21, n. 13, p. 3986-3991, 2011.

HUSSAIN, Z.; YOUSIF, E.; AHMED, A.; ALTAIE, A. Synthesis and characterization of Schiff's bases of sulfamethoxazole. **Organic and Medicinal Chemistry Letters**. v. 4, n. 1, p. 1-4, 2014.

IBRAHIM, M. N.; SHARIF, S. A. I.; EL-TAJORY, A. N.; ELAMARI, A. A. Synthesis and antibacterial activities of some Schiff bases. **E-Journal of Chemistry**. v. 8, n. 1, p. 212-216, 2011.

IBRAHIM, M. N.; SHARIF, S. E. A. Synthesis, characterization and use of Schiff bases as fluorimetric analytical reagents. **E-Journal of Chemistry**. v. 4, n. 4, p. 531-535, 2007.

ILIA, G.; PETRIC, M.; MACARIE, L.; ILIESCU, S.; POPA, A. The phosphorylation of aniline derivatives in biphasic systems. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**. v. 181, n. 7, p. 1717-1723, 2006.

JI, Q.; GE, Z.; GE, Z.; CHEN, K.; WU, H.; LIU, X.; HUANG, Y.; YUAN, L.; YANG, X.; LIAO, F. Synthesis and biological evaluation of novel phosphoramidate derivatives of coumarin as chitin synthase inhibitors and antifungal agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 108, p. 166-176, 2016.

JIN, X.; YAMAGUCHI, K.; MIZUNO, N. Copper-catalyzed oxidative cross-coupling of H-phosphonates and amides to N-acylphosphoramidates. **Organic Letters**. v. 15, n. 2, p. 418-421, 2013.

JORDHEIM, L. P.; DURANTEL, D.; ZOULIM, F.; DUMONTET, C. Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases. **Nature Reviews Drug Discovery**. v. 12, n. 6, p. 447-464, 2013.

KAJAL, A.; BALA, S.; KAMBOJ, S.; SHARMA, N.; SAINI, V. Schiff bases: a versatile pharmacophore. **Journal of Catalysts**. v. 2013, p. 1-14, 2013.

KIM, H.; PARK, J.; KIM, J. G.; CHANG, S. Synthesis of phosphoramidates: a facile approach based on the C–N bond formation via Ir-catalyzed direct C–H amidation. **Organic Letters**. v. 16, n. 20, p. 5466-5469, 2014.

KUMAR, S.; DHAR, D. N.; SAXENA, P. N. Applications of metal complexes of Schiff bases - a review. **Journal of Scientific and Industrial Research**. v. 68, p. 181-187, 2009.

LEISVUORI, A.; AIBA, Y.; LONNBERG, T.; POIJARVI-VIRTA, P.; BLATT, L.; BEIGELMANB, L.; LONNBERGA, H. Chemical and enzymatic stability of amino acid derived phosphoramidates of antiviral nucleoside 5'-monophosphates bearing a biodegradable protecting group. **Organic & Biomolecular Chemistry**. v. 8, n. 9, p. 2131-2141, 2010.

LOKSHA, Y. M.; PEDERSEN, E. B.; LA COLLA, P.; LODDO, R. Facile synthesis of the NNRTI microbicide MC-1220 and synthesis of its phosphoramidate prodrugs. **Organic & Biomolecular Chemistry**. v. 14, n. 3, p. 940-946, 2016.

LY, T. Q.; WOOLLINS, J. D. Bidentate organophosphorus ligands formed via P-N bond formation: synthesis and coordination chemistry. **Coordination Chemistry Reviews**. v. 176, n. 1, p. 451-481, 1998.

MADHAVA, G.; SUBBAIAH, K. V.; SREENIVASULU, R.; RAJU, C. N. Synthesis of novel urea and thiourea derivatives of diphenylphosphoramidate and their antimicrobial activity. **Der Pharmacia Lettre**. v. 4, n. 4, p. 1194-1201, 2012.

MARA, C.; DEMPSEY, E.; BELL, A.; BARLOW, J. W. Synthesis and evaluation of phosphoramidate and phosphorothioamidate analogues of amiprofos methyl as potential antimalarial agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v. 21, n. 20, p. 6180-6183, 2011.

MCGUIGAN, C.; BOURDIN, C.; DERUDAS, M.; HAMON, N.; HINSINGER, K.; KANDIL, S.; MADELA, K.; MENEGHESSO, S.; PERTUSATI, F.; SERPI, M.; SLUSARCZYK, M.; CHAMBERLAIN, S.; KOLYKHALOV, A.; VERNACHIO, J.; VANPOUILLE, C.; INTROINI, A.; MARGOLIS, L.; BALZARINI, J. Design, synthesis

and biological evaluation of phosphorodiamidate prodrugs of antiviral and anticancer nucleosides. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 70, p. 326-340, 2013.

MCGUIGAN, C.; HARRIS, S. A.; DALUGE, S. M.; GUDMUNDSSON, K. S.; MCLEAN, E. W.; BURNETTE, T. C.; MARR, H.; HAZEN, R.; CONDREAY, L. D.; JOHNSON, L.; DE CLERCQ, E.; BALZARINI, J. Application of phosphoramidate pronucleotide technology to abacavir leads to a significant enhancement of antiviral potency. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 48, n. 10, p. 3504-3515, 2005.

MCGUIGAN, C.; KELLEHER, M. R.; PERRONE, P.; MULREADY, S.; LUONI, G.; DAVERIO, F.; RAJYAGURU, S.; LE POGAM, S.; NAJERA, I.; MARTIN, J. A.; KLUMPP, K.; SMITH, D. B. The application of phosphoramidate ProTide technology to the potent anti-HCV compound 4'-azidocytidine (R1479). **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v. 19, n. 15, p. 4250-4254, 2009.

MCGUIGAN, C.; PATHIRANA, R. N.; MAHMOOD, N.; DEVINE, K. G.; HAY, A. J. Aryl phosphate derivatives of AZT retain activity against HIV1 in cell lines which are resistant to the action of AZT. **Antiviral Research**. v. 17, n. 4, p. 311-321, 1992.

MIELNICZAK, G.; BOPUSIŃSKI, A. Iodoform, a new reagent in the Todd-Atherton reaction. **Synthetic Communications**. v. 33, n. 22, p. 3851-3859, 2003.

MITOVA, V.; KOSEVA, N.; TROEV, K. Study on the Atherton-Todd reaction mechanism. **RSC Advances**. v. 4, n. 110, p. 64733-64736, 2014.

NAEIMI, H.; SAFARI, J.; HEIDARNEZHAD, A. Synthesis of Schiff base ligands derived from condensation of salicylaldehyde derivatives and synthetic diamine. **Dyes and Pigments**. v. 73, n. 2, p. 251-253, 2007.

NGUYEN, C.; KIM, J. Thermal stabilities and flame retardancies of nitrogen-phosphorus flame retardants based on bisphosphoramidates. **Polymer Degradation and Stability**. v. 93, n. 6, p. 1037-1043, 2008.

NOGUEIRA, A. J. M.; LIMAI, M. E. F.; DA COSTA, J. B. N.; ALVES, E. S. S.; DOS ANJOS, D. O.; VANNIER-SANTOS, M. A.; LANFREDI-RANGEL, A. Síntese, caracterização e estudo da atividade inibitória de novas dialquilfosforilarilidrazonas sobre o crescimento de tripanossomatídeos. **Química Nova**. v. 34, n. 8, p. 1365-1369, 2011.

OLIVEIRA, F. M.; BARBOSA, L. C. A.; DEMUNER, A. J.; MALTHA, C. R. A.; FERNANDES, S. A.; CARNEIRO, J. W. M.; CORRÊA, R. S.; DORIGUETTO, A. C. Spectroscopic and dynamic NMR study, X-ray crystallography and DFT calculations of two phosphoramidates: $(C_4H_3O_2)P(O)(Cl)C_6H_{14}N$ and $(C_4H_3O_2)P(O)(C_6H_{11}NH)_2$. **Journal of Molecular Structure**. v. 1046, p. 64-73, 2013.

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.

OLIVEIRA, F. M.; BARBOSA, L. C. A.; ISMAIL, F. M. D. The diverse pharmacology and medicinal chemistry of phosphoramidates - a review. **RSC Advances**. v. 4, n. 36, p. 18998-19012, 2014.

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.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. Introdução à espectroscopia. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010. 692 p.

PEDROSA, L. F.; MACEDO, W. P.; FURTADO, A. C. R.; GUEDES, G. P.; BORGES, J. C.; RESENDE, J. A. L. C.; VAZ, M. G. F.; BERNARDINO, A. M. R.; SOUZA, M. C. Synthesis and characterization of new 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine phosphoramidate derivatives. **ARKIVOC**. v. 4, p. 38-50, 2014.

PRAKASH, A.; ADHIKARI, D. Application of Schiff bases and their metal complexes: a review. **International Journal of ChemTech Research**. v. 3, n. 4, p. 1891-1896, 2011.

PRETSCH, E.; BUHLMANN, P.; BADERTSCHER, M. Structure determination of organic compounds: tables of spectral data. 4th. ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009. 420 p.

PRZYBYLSKI, P.; HUCZYŃSKI, A.; PYTA, K.; BRZEZINSKI, B.; BARTL, F. Biological properties of Schiff bases and azo derivatives of phenols. **Current Organic Chemistry**. v. 13, n. 2, p. 124-148, 2009.

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. 1st. ed. New York: John Wiley & Sons, 2000. 394 p.

SALIMON, J.; SALIH, N.; IBRAHEEM, H.; YOUSIF, E. Synthesis of 2-N-salicylidene-5-(substituted)-1,3,4-thiadiazole as potential antimicrobial agents. **Asian Journal of Chemistry**. v. 22, n. 7, p. 5289-5296, 2010.

SERGEEVA, M. V.; CATHERS, B. E. Cellular transformation of the investigational new anticancer drug NB1011, a phosphoramidate of 5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine, results in modification of cellular proteins not DNA. **Biochemical Pharmacology**. v. 65, n. 5, p. 823-831, 2003.

SERPI, M.; MADELA, K.; PERTUSATI, F.; SLUSARCZYK, M. Synthesis of phosphoramidate prodrugs: ProTide approach. **Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry**. chapter 15, unit 15.5, 2013.

SINGH, T. S.; PAUL, P. C.; PRAMANIK, H. A. R. Fluorescent chemosensor based on sensitive Schiff base for selective detection of Zn²⁺. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**. v. 121, p. 520-526, 2014.

SINHA, D.; TIWARI, A. K.; SINGH, S.; SHUKLA, G.; MISHRA, P.; CHANDRA, H.; MISHRA, A. K. Synthesis, characterization and biological activity of Schiff base analogues of indole-3-carboxaldehyde. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 43, n. 1, p. 160-165, 2008.

STEINBERG, G. M. Reactions of dialkyl phosphites. Synthesis of dialkyl chlorophosphates, tetraalkyl pyrophosphates, and mixed orthophosphate esters. **The Journal of Organic Chemistry**. v. 15, n. 3, p. 637-647, 1950.

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.

WAGNER, C. R.; IYER, VV.; MCINTEE, E. J. Pronucleotides: toward the in vivo delivery of antiviral and anticancer nucleotides. **Medicinal Research Reviews**. v. 20, n. 6, p. 417-451, 2000.

WALSH, E. N.; GRIFFITH, E. J.; PARRY, R. W.; QUIN, L. D. Phosphorus chemistry: developments in American science. 1st. ed. Washington: American Chemical Society, 1992. 285 p.

WANG, G.; YU, Q.; CHEN, S.; YU, X. Copper-catalyzed aerobic oxidative cross-coupling of arylamines and dialkylphosphites leading to N-arylphosphoramidates. **Tetrahedron Letters**. v. 54, n. 46, p. 6230-6232, 2013.

WESTHEIMER, F. H. Why Nature Chose Phosphates. **Science**. v. 235, n. 4793, p. 1173-1178, 1987.

YOO, C. B.; VALENTE, R.; CONGIATU, C.; GAVAZZA, F.; ANGEL, A.; SIDDIQUI, M. A.; JONES, P. A.; MCGUIGAN, C.; MARQUEZ, V. E. Activation of p16 gene

silenced by DNA methylation in cancer cells by phosphoramidate derivatives of 2'-deoxyzebularine. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 51, n. 23, p. 7593-7601, 2008.

YUDELEVICH, V. I.; KOMAROV, E. V.; IONIN, B. I. Organophosphorus drugs. **Pharmaceutical Chemistry Journal**. v. 19, n. 6, p. 382-397, 1986.

ZHAO, Y.; XI, S.; SONG, A.; JI, G. Phosphoryl as a novel amino protecting group for Friedel-Crafts acylation of N-[2-(3,4-dialkoxyphenyl)ethyl] glycine. **The Journal of Organic Chemistry**. v. 49, n. 23, p. 4549-4551, 1984.

ZWIERZAK, A. Phase-transfer-catalyzed phosphorylation of amines in an aqueous system. **Synthesis**. v. 8, p. 507-509, 1975.

ANEXOS

Figura 19. Espectro no IV do resíduo obtido no isolamento da fase aquosa após primeira tentativa de fosforilação da o-fenilenodiamina.

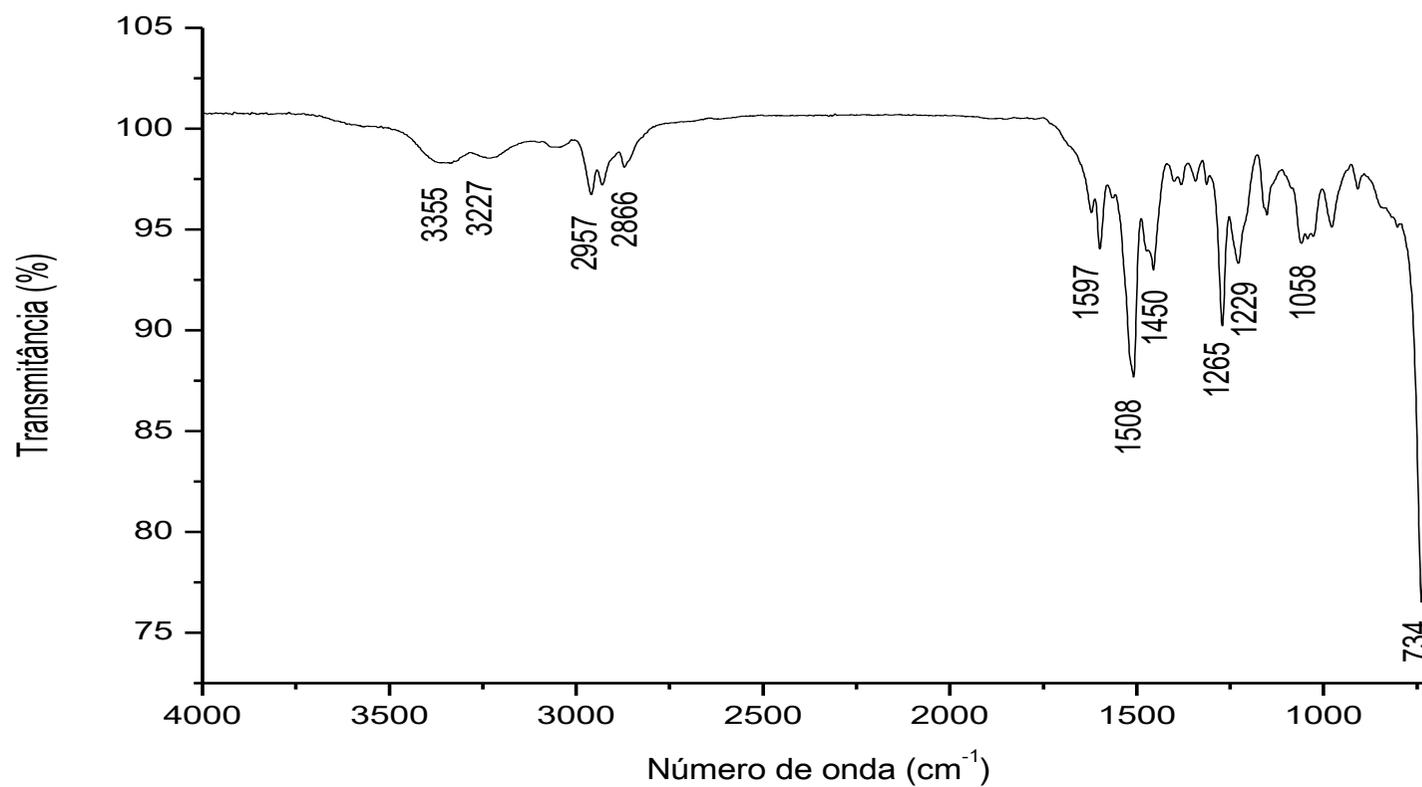


Figura 20. Espectro no IV do resíduo obtido no isolamento da fase orgânica após primeira tentativa de fosforilação da *o*-fenilenodiamina.

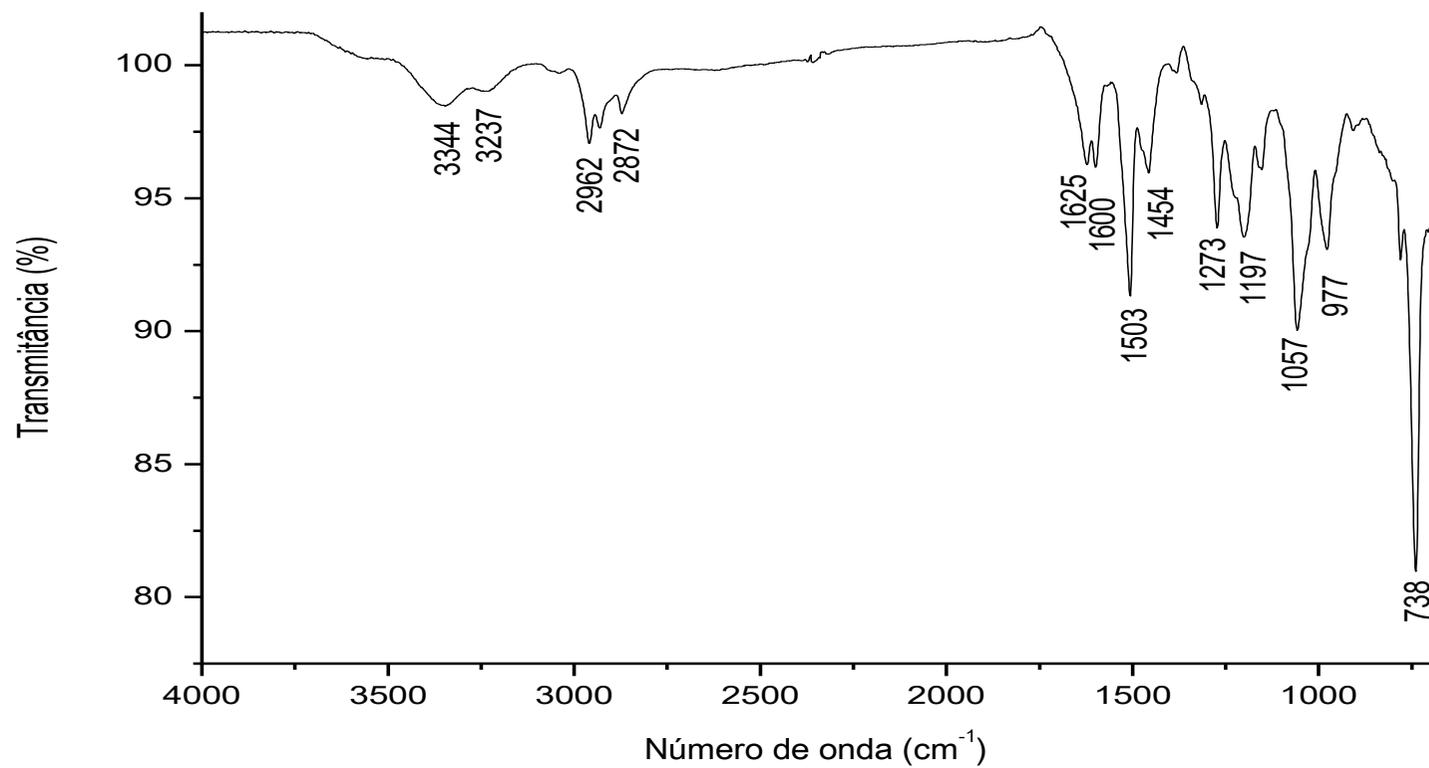


Figura 21. Espectro no IV do fosfito de dibutila (86).

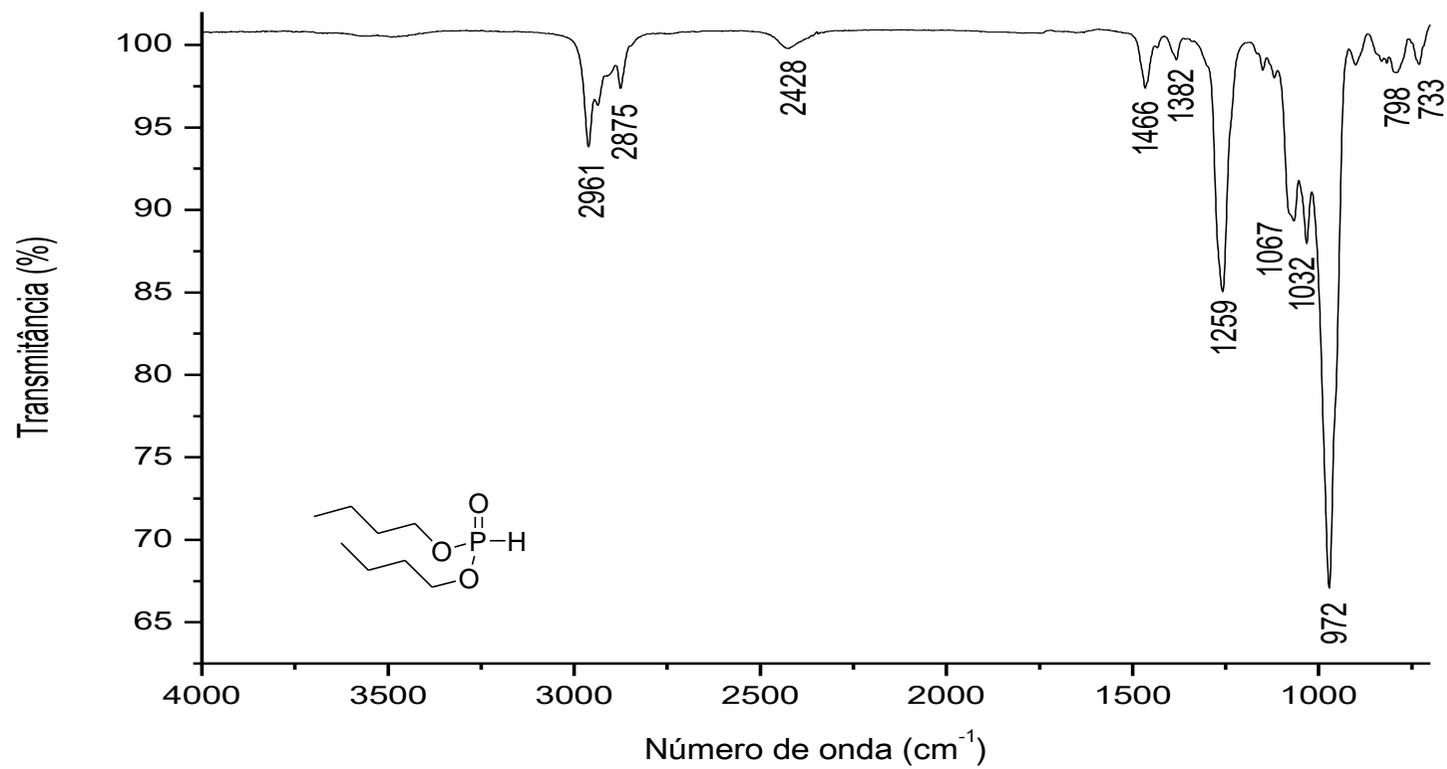


Figura 22. Espectro no IV do dibutil (2-aminofenil)fosforamidato (87a).

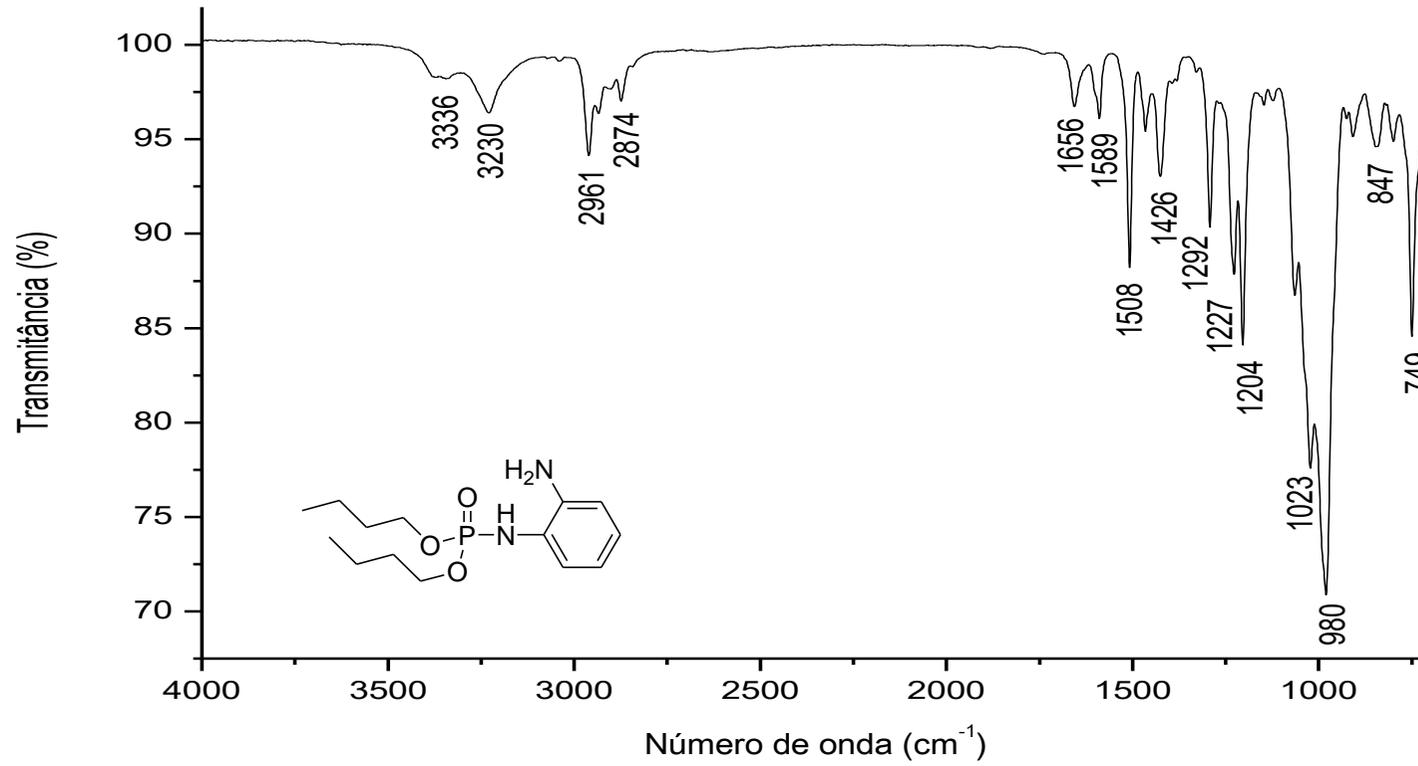


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3) do dibutil (2-aminofenil)fosforamidato (87a).

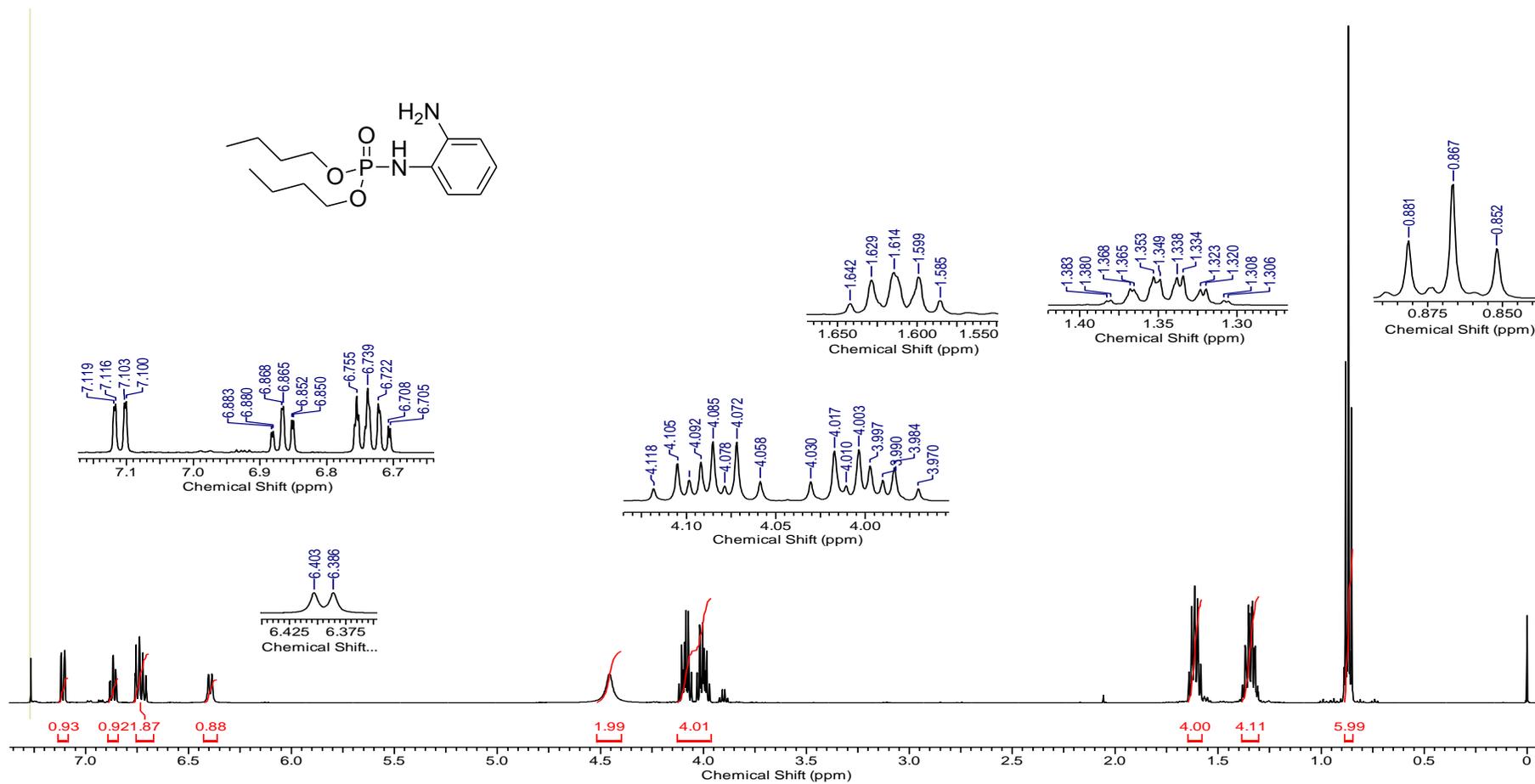


Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) do dibutil (2-aminofenil)fosforamidata (87a).

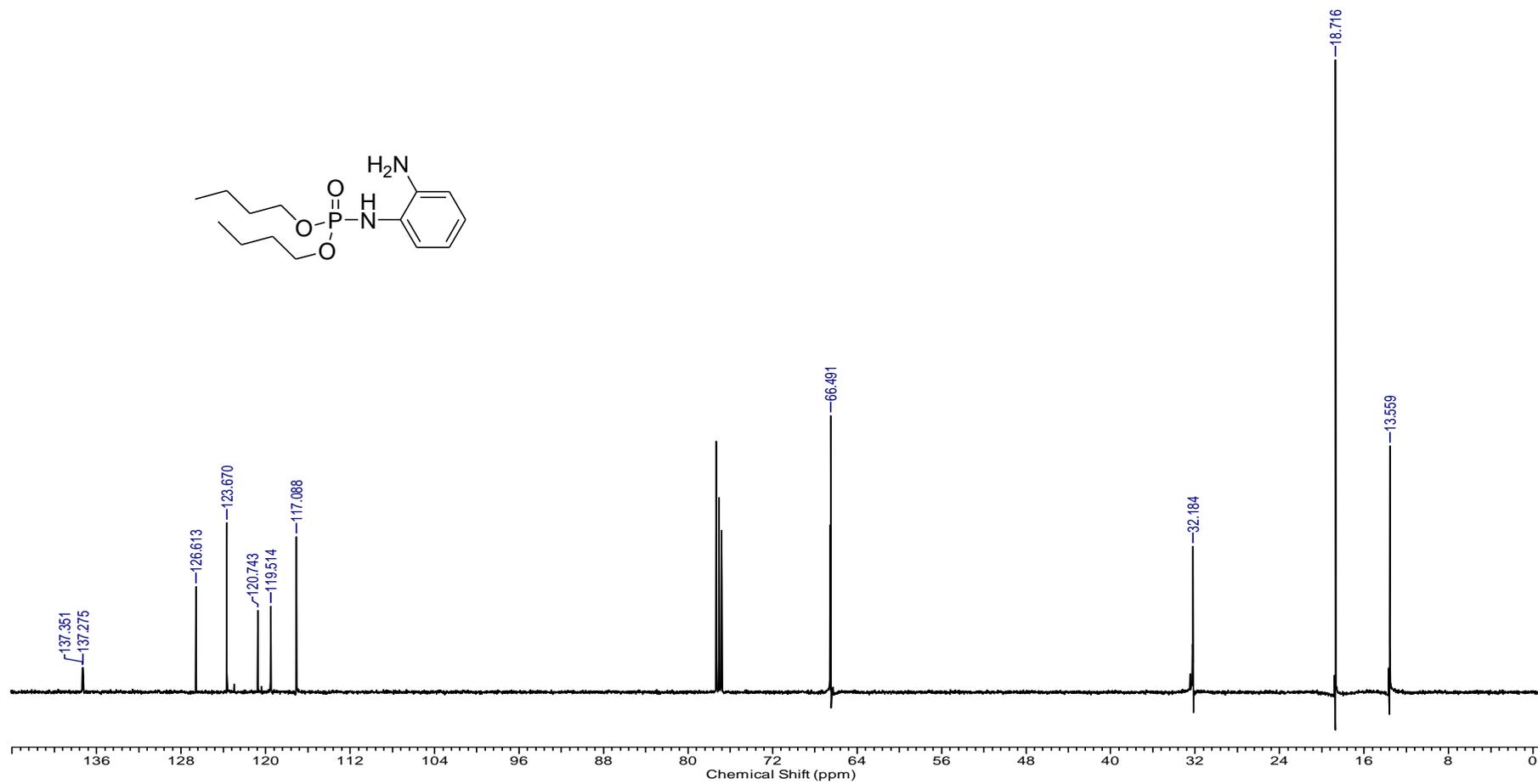


Figura 25. Espectro de RMN de ^{31}P (202 MHz; CDCl_3) do dibutil (2-aminofenil)fosforamidato (87a).

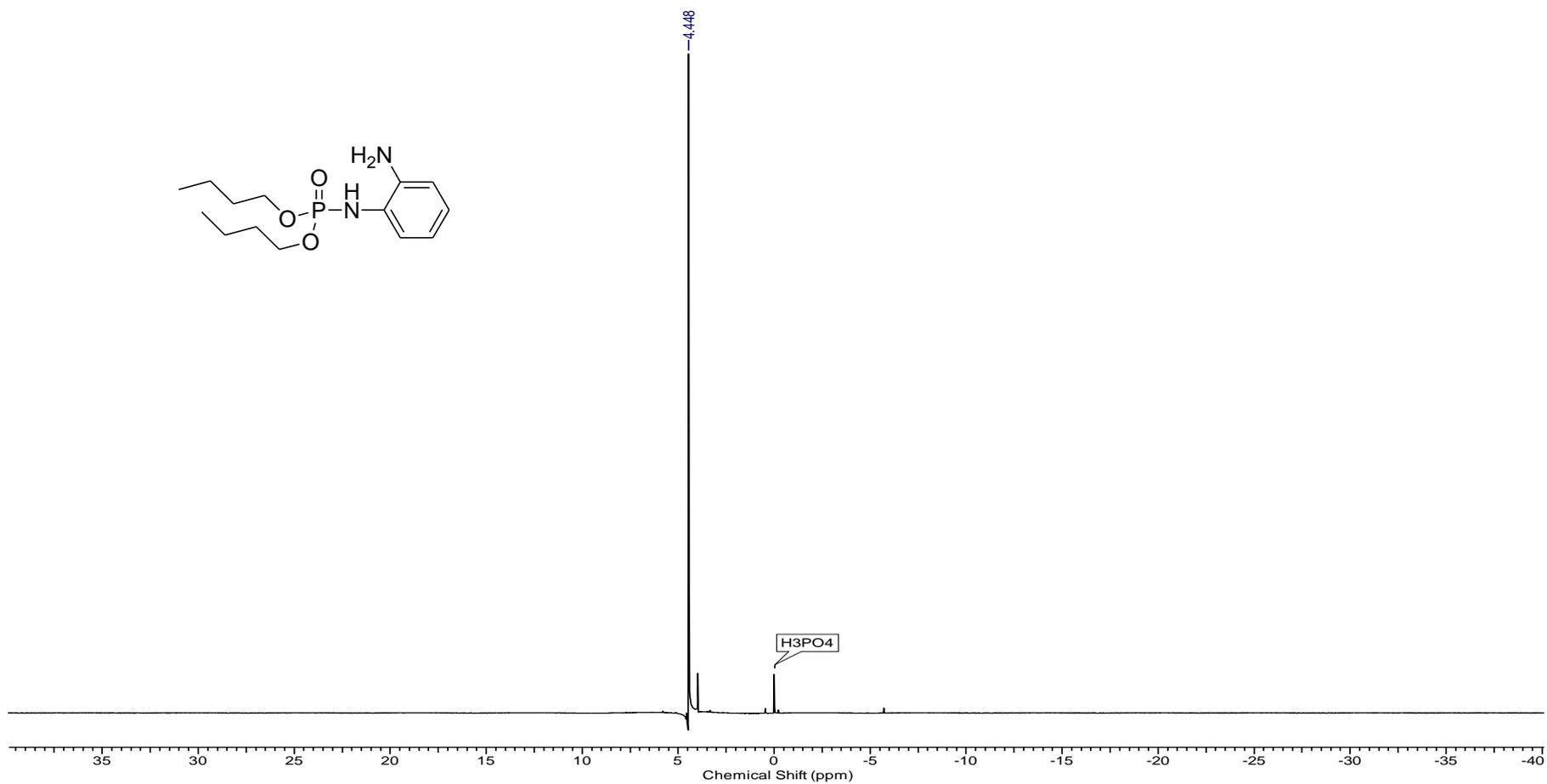


Figura 26. Espectro no IV do dibutil (3-aminofenil)fosforamidato (87b).

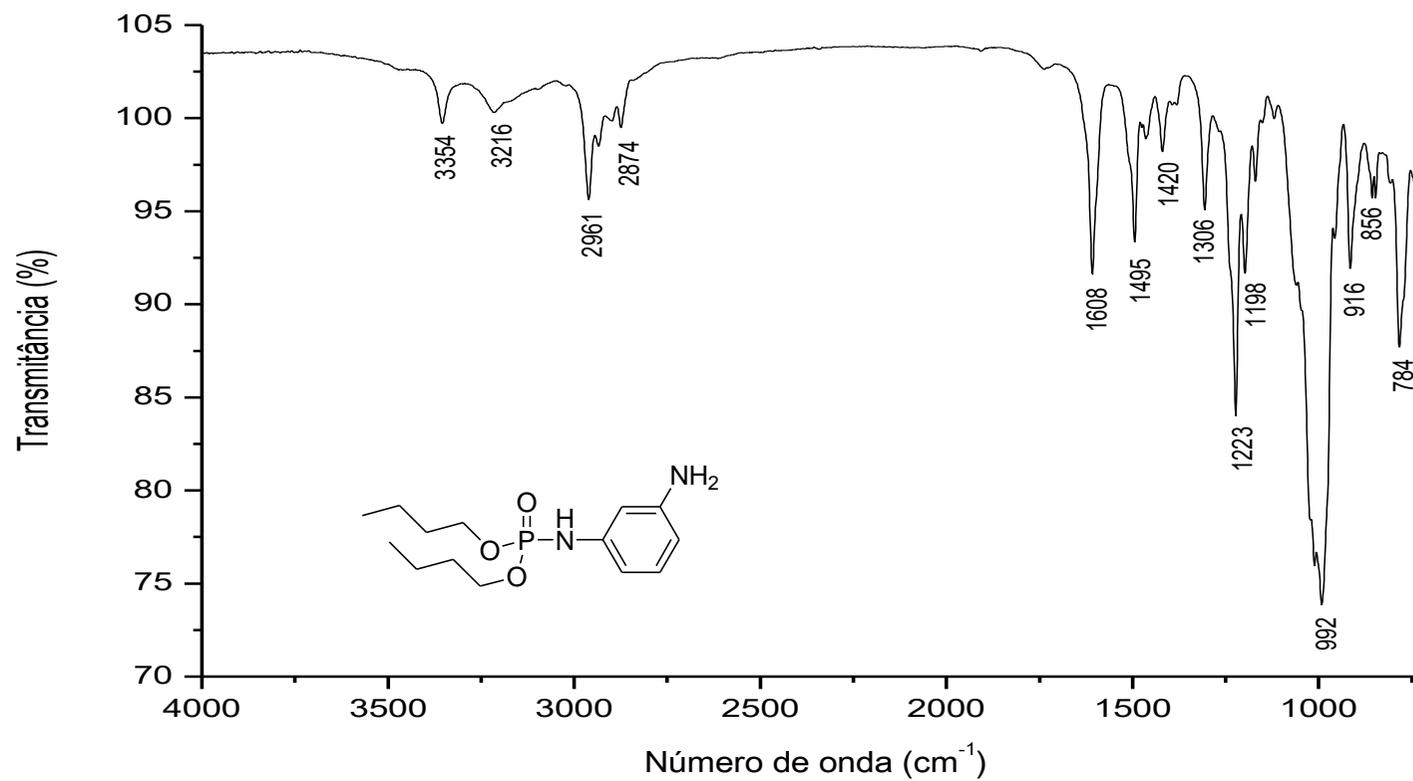


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3) do dibutil (3-aminofenil)fosforamidata (87b).

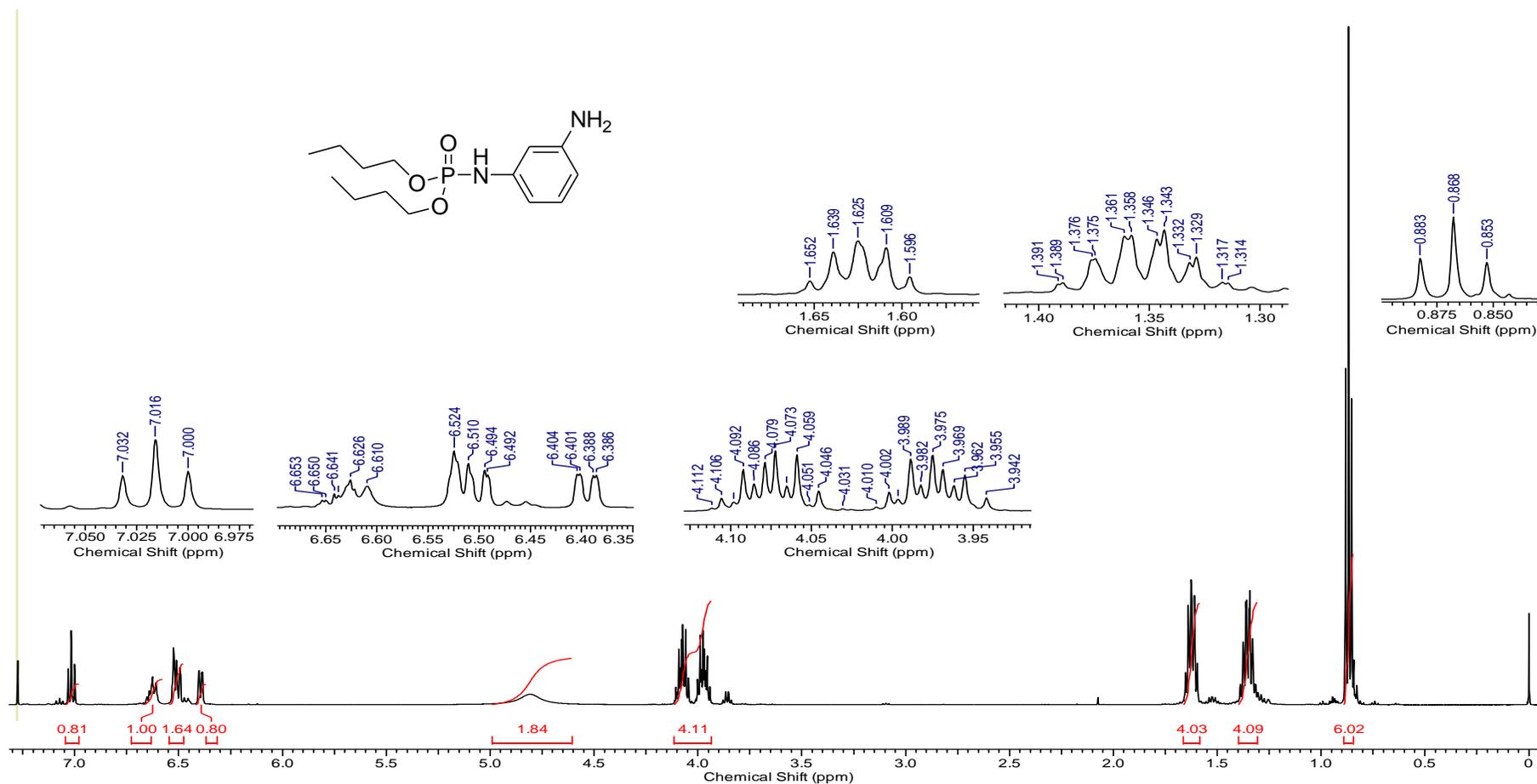


Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) do dibutil (3-aminofenil)fosforamidatao (87b).

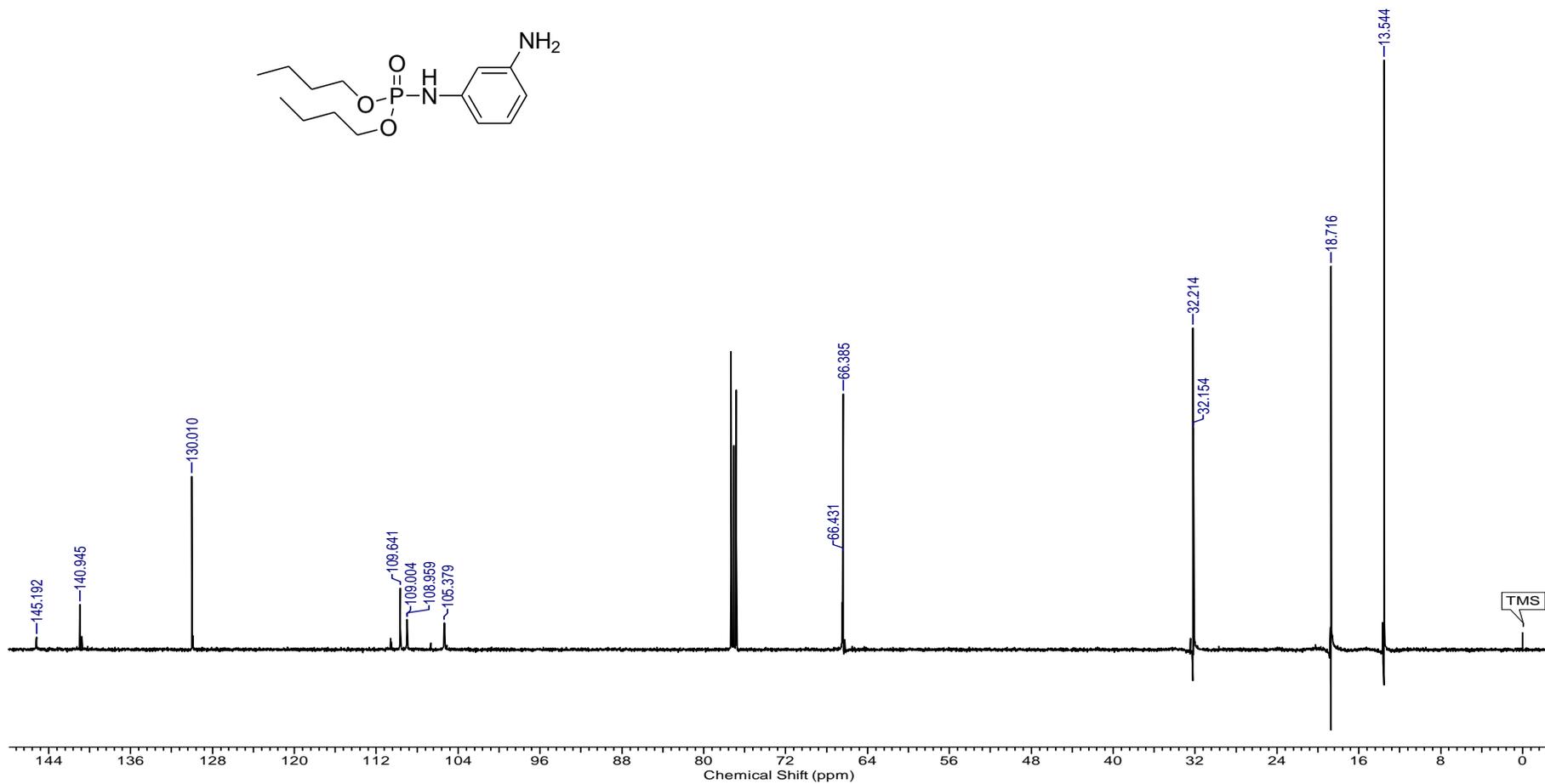


Figura 29. Espectro de RMN de ^{31}P (202 MHz; CDCl_3) do dibutil (3-aminofenil)fosforamidato (87b).

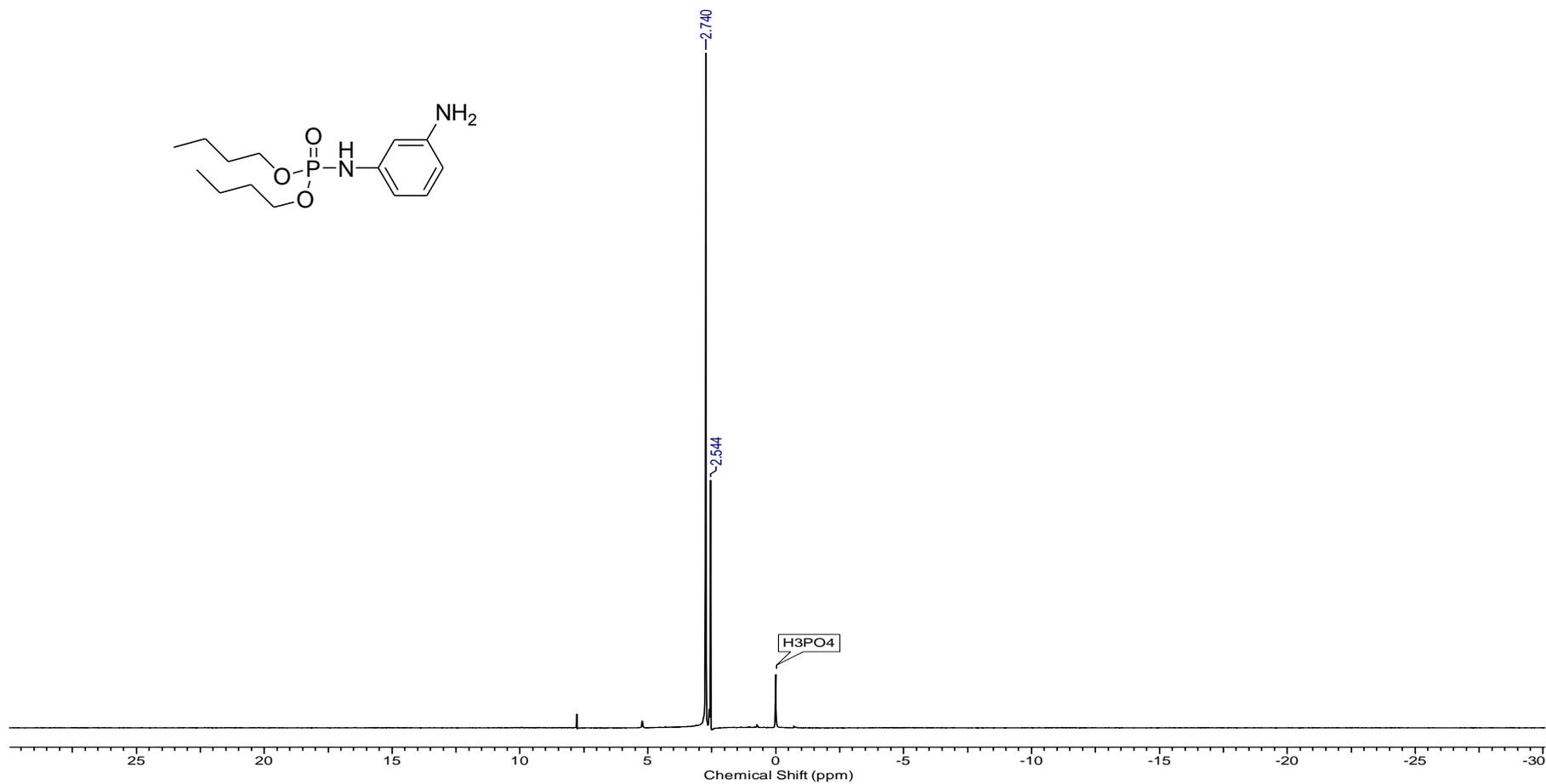


Figura 30. Espectro no IV do tetrabutil benzeno-1,4-diilbis(fosforamidato) (89).

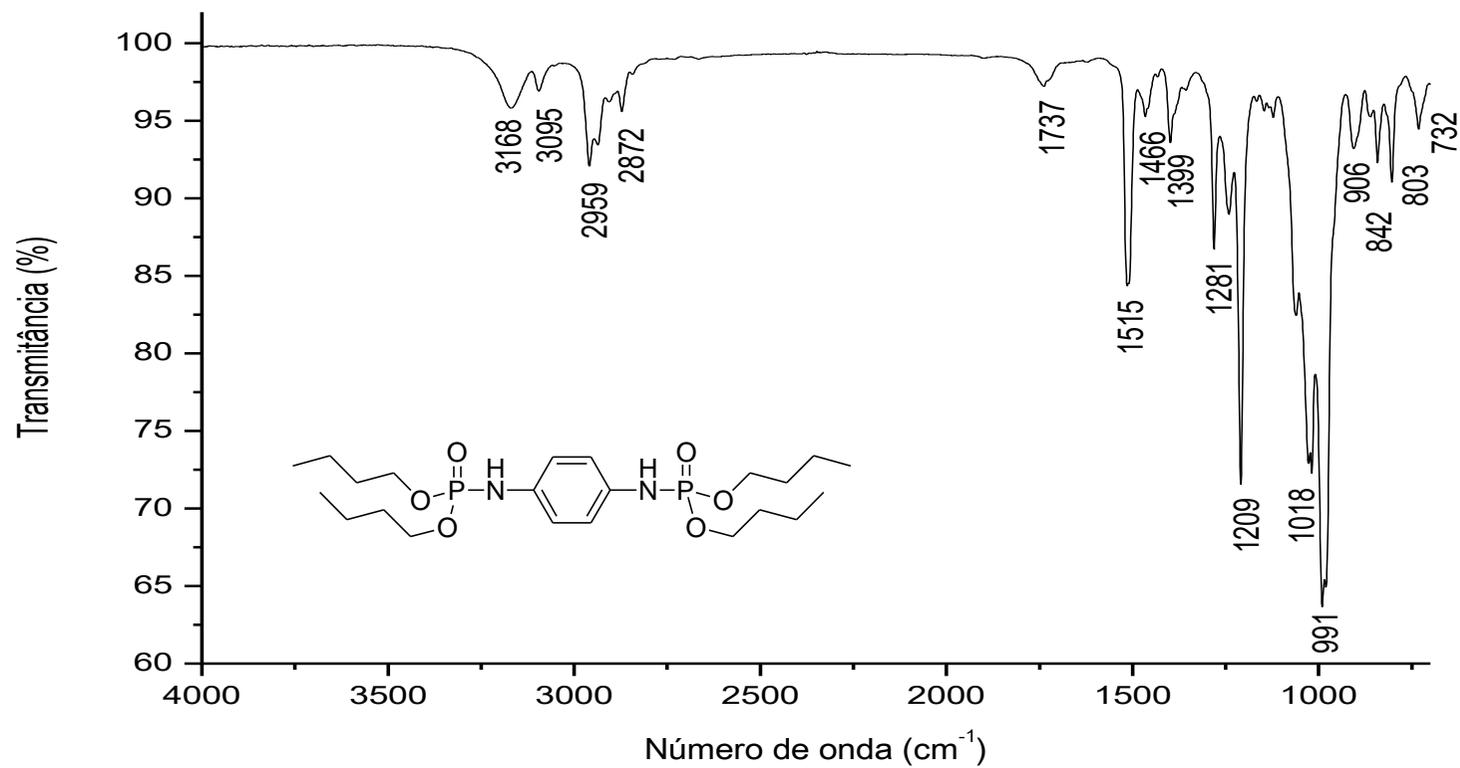


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3) do tetrabutyl benzeno-1,4-diilbis(fosforamidato) (89).

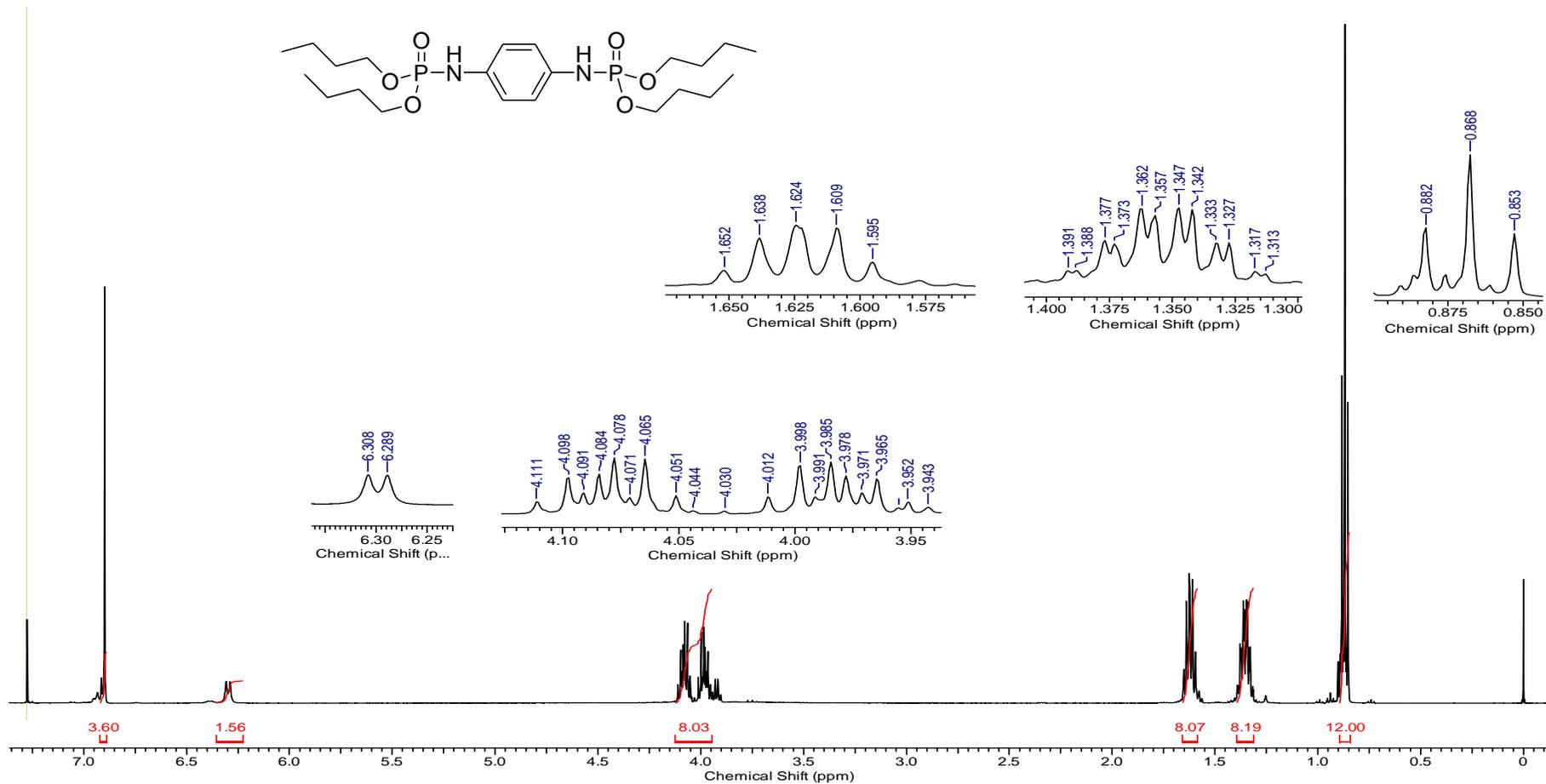


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) do tetrabutil benzeno-1,4-diilbis(fosforamidato) (89).

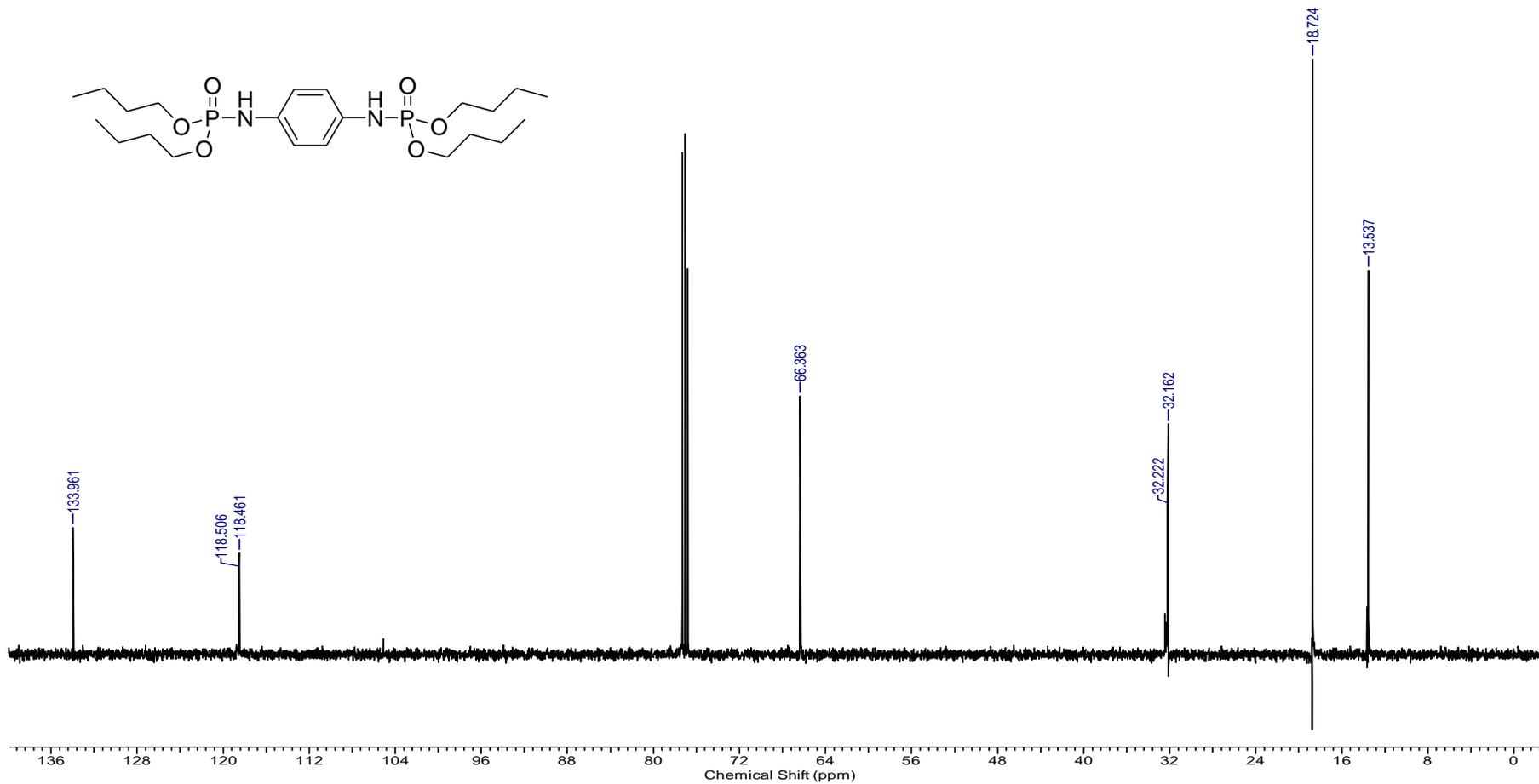


Figura 33. Espectro de RMN de ^{31}P (202 MHz; CDCl_3) do tetrabutil benzeno-1,4-diilbis(fosforamidato) (89).

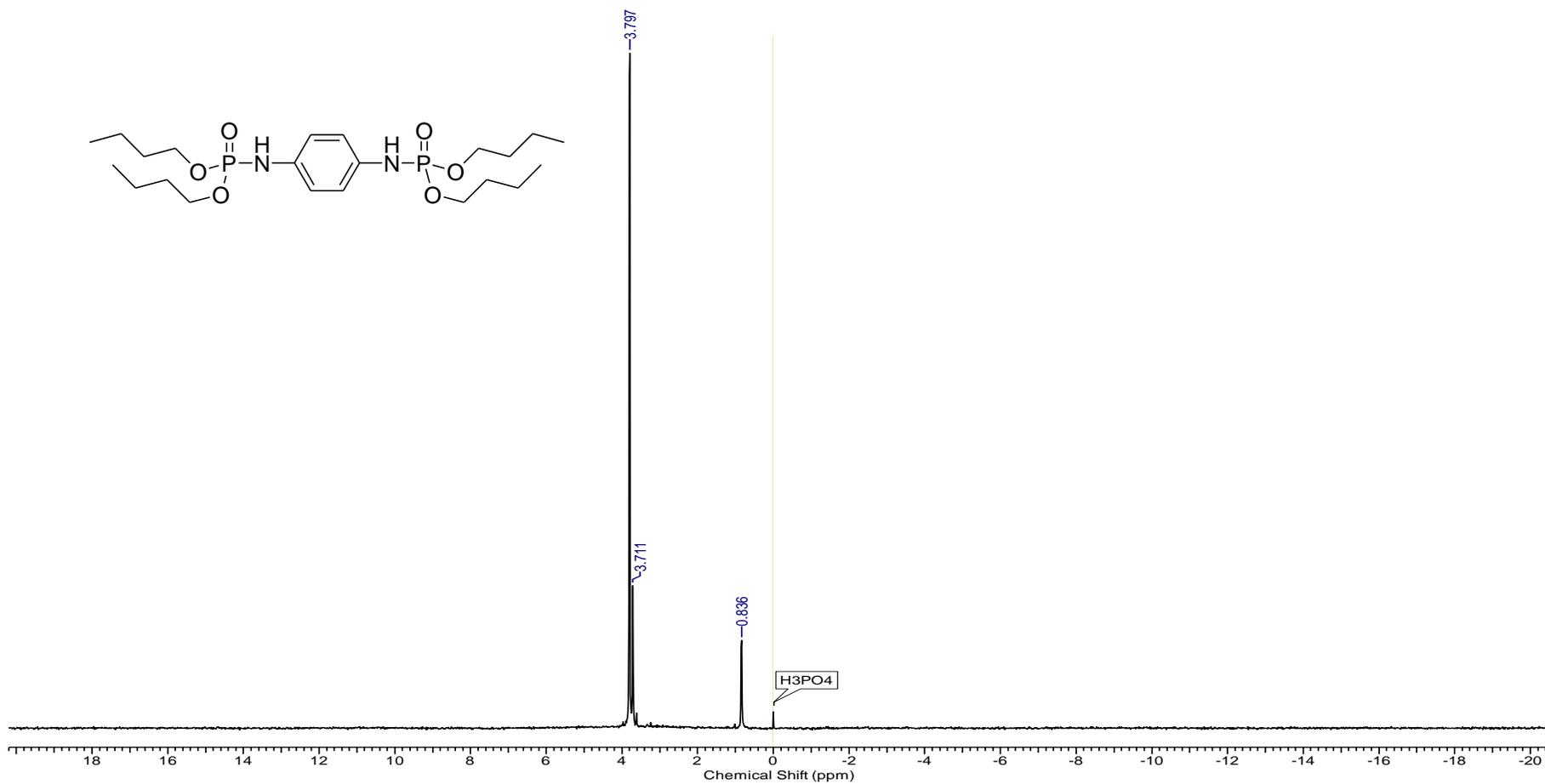


Figura 34. Espectro de IV do dibutil (4-aminofenil)fosforamidato (87c).

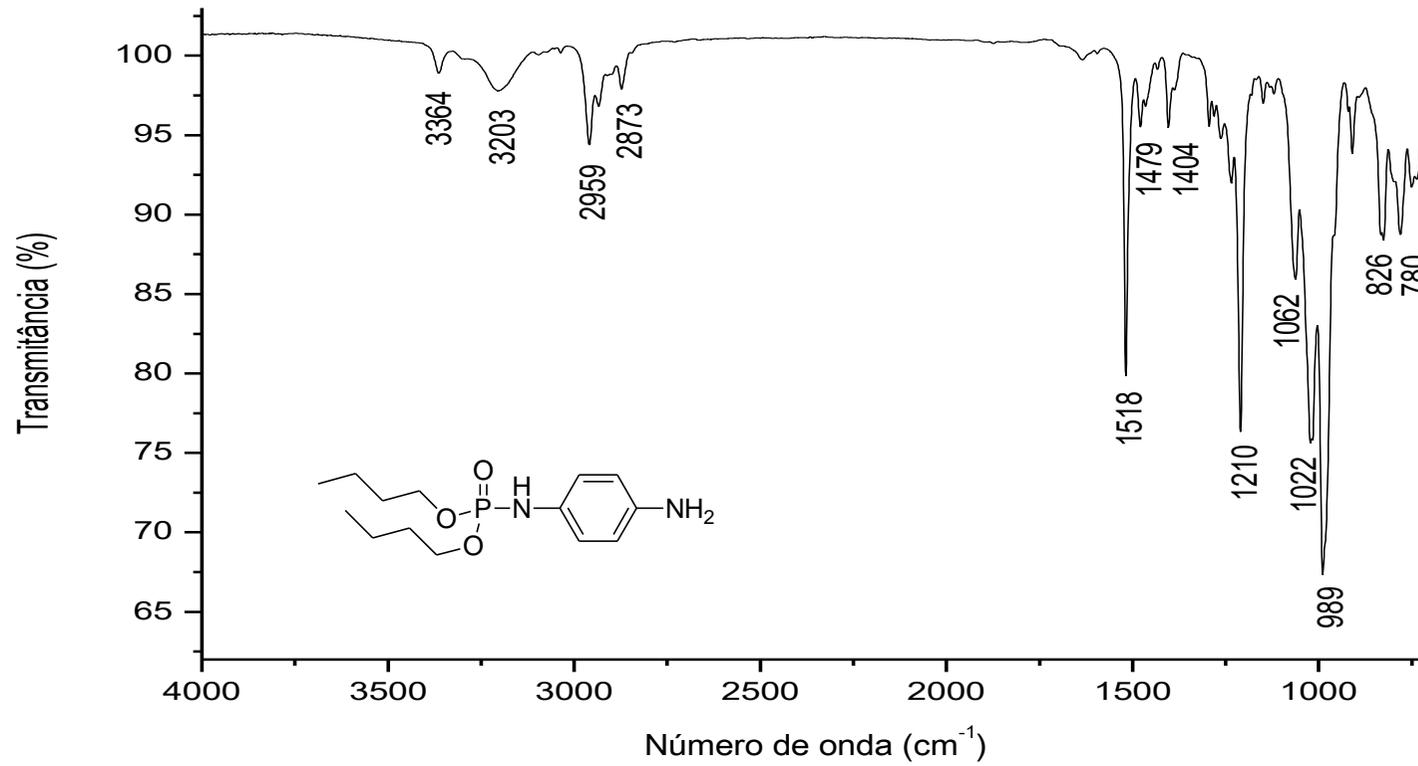


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3) do dibutil (4-aminofenil)fosforamidata (87c).

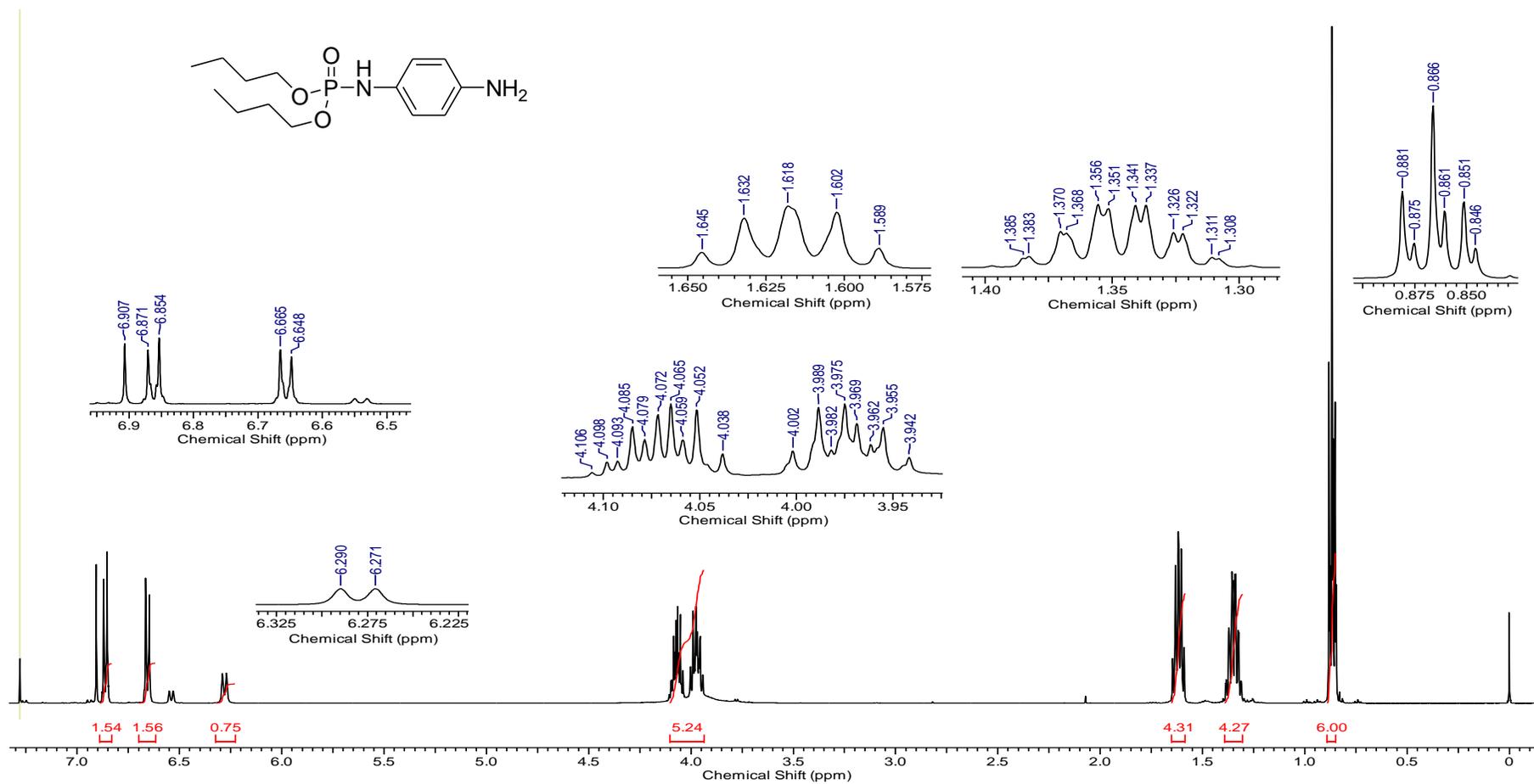


Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) do dibutil (4-aminofenil)fosforamidatao (87c).

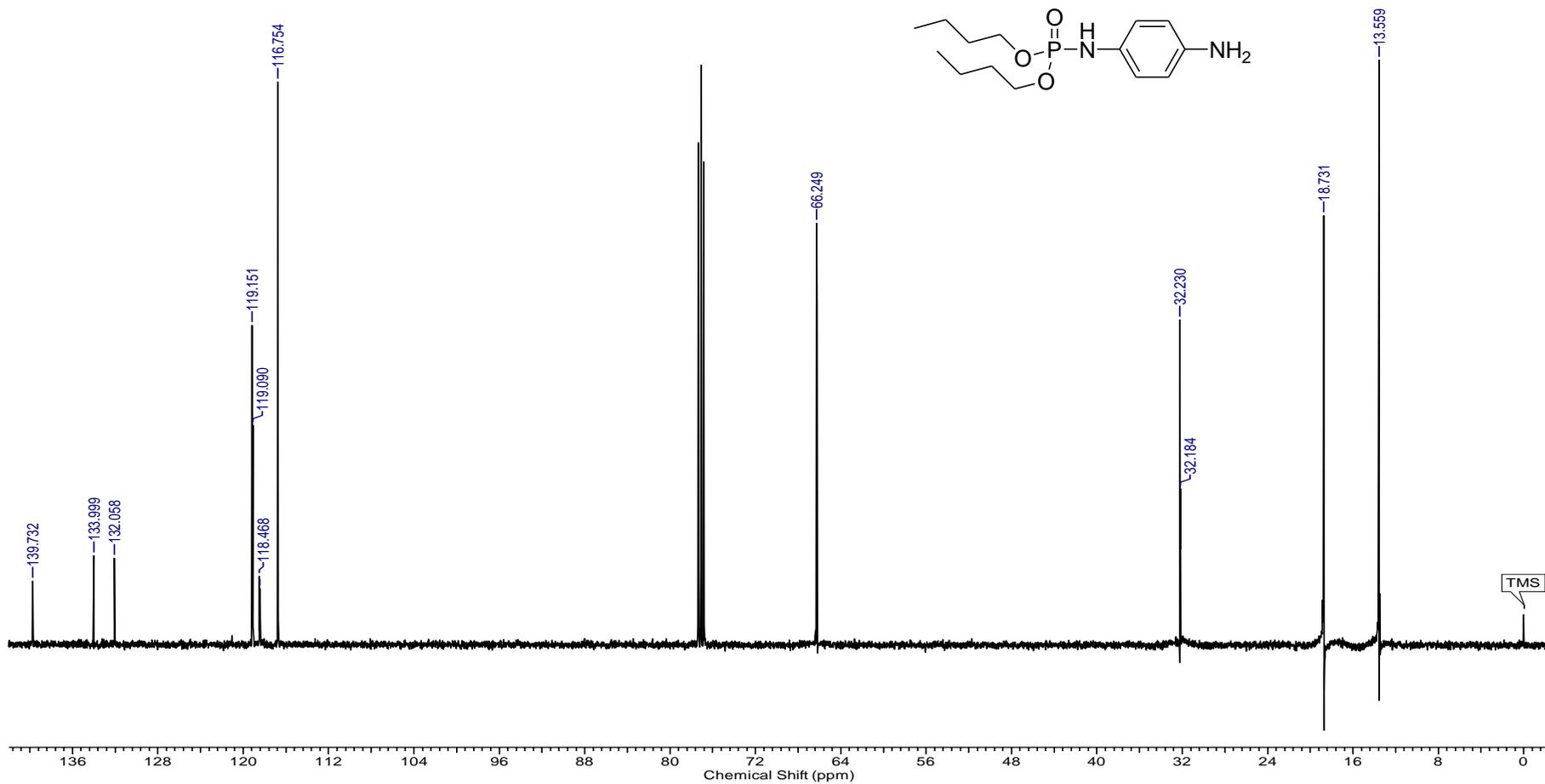


Figura 37. Espectro de RMN de ^{31}P (202 MHz; CDCl_3) do dibutil (4-aminofenil)fosforamidato (87c).

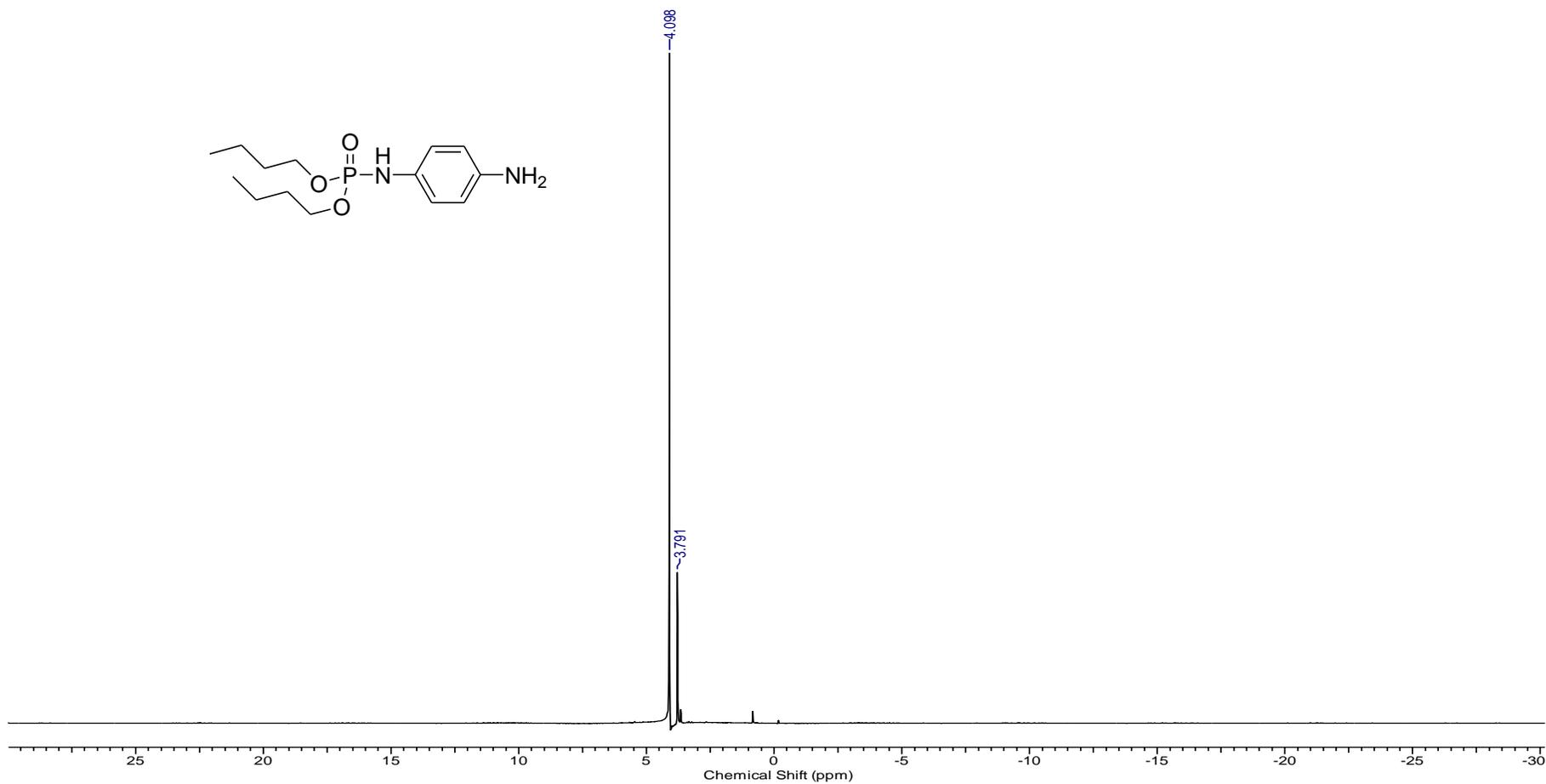


Figura 38. Espectro de IV possivelmente do *m*-fosforamidata condensado ao benzaldeído.

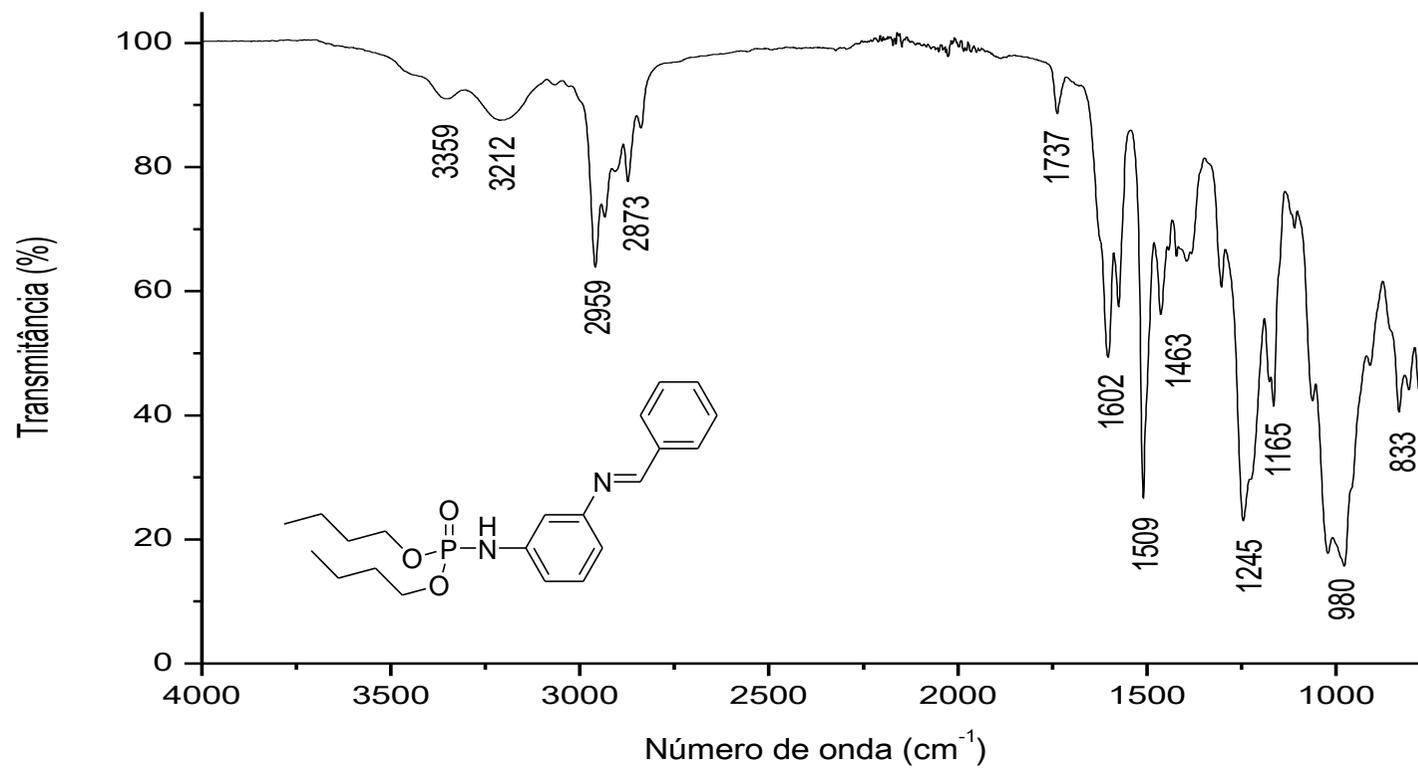


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3) possivelmente do *m*-fosforamidato condensado ao benzaldeído.

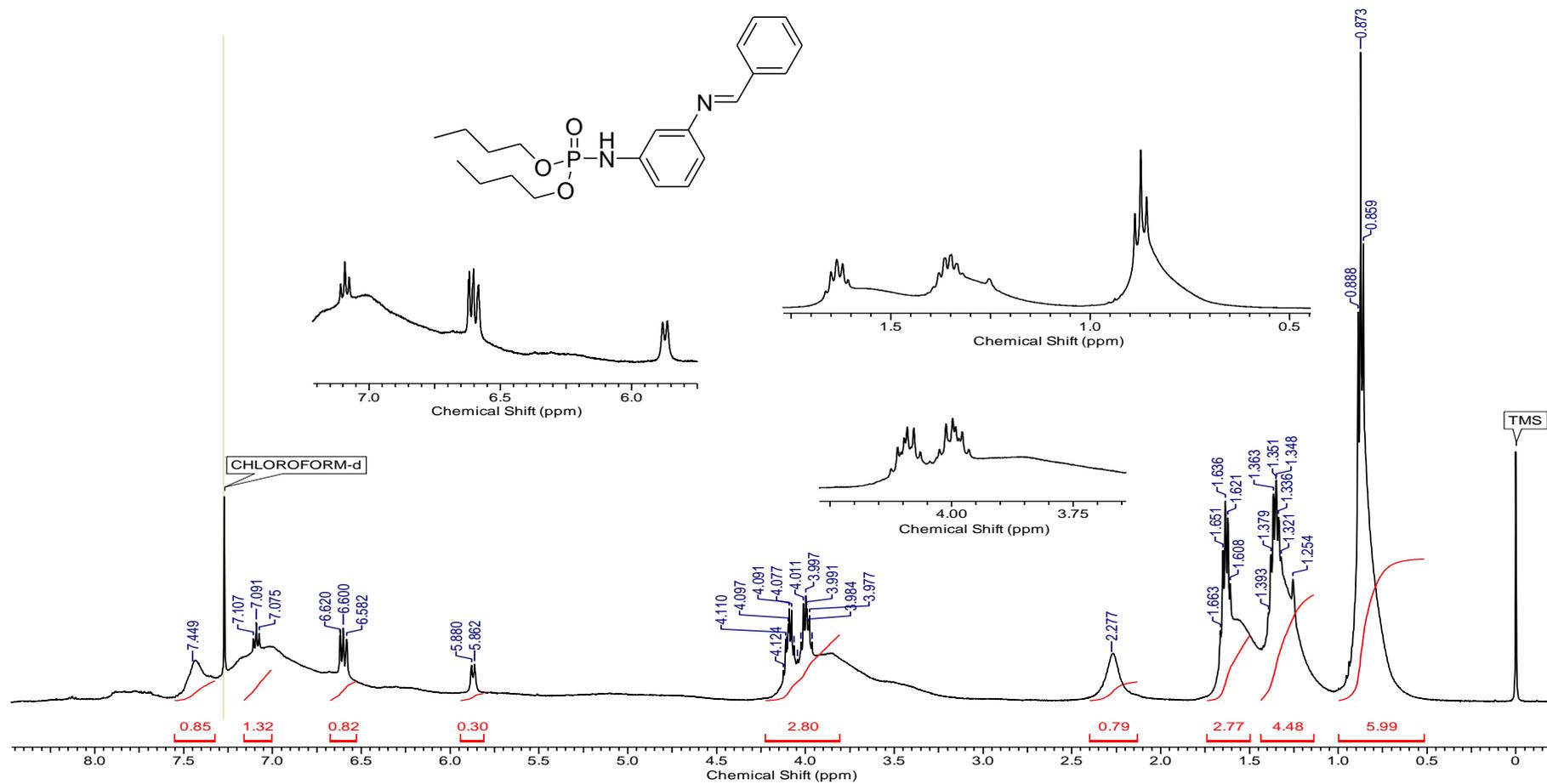


Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) possivelmente do *m*-fosforamidato condensado ao benzaldeído.

