

## SÍNTESE DE COMPOSTOS ORGANOSSULFURADOS COM EMPREGO DE SAIS DE BUNTE: UMA PROPOSTA QUÍMICA E AMBIENTALMENTE FAVORÁVEL

*Maira Regina Giehl*

*Universidade Federal da Fronteira Sul*

*maira.giehl@hotmail.com*

*Benhur Godoi*

*Universidade Federal da Fronteira Sul*

*benhur.godoi@uffs.edu.br*

*Eixo 01: Ciências Exatas e da Terra*

**Resumo:** Diante das potencialidades dos compostos orgânicos, principalmente de compostos organossulfurados, tem-se a necessidade de desenvolver metodologias mais limpas e ambientalmente favoráveis para viabilizar a obtenção dessas substâncias. Dessa maneira, a pesquisa baseia-se no desenvolvimento de uma metodologia sintética alternativa, utilizando de Sais de Bunte, sistema reacional com atmosfera ambiente e sem a utilização de sais de metais de transição para viabilizar a preparação de  $\alpha$ -organiltiocetonas. Inicialmente, serão realizados estudos para a determinação dos melhores parâmetros de reação para promover o processo de síntese. Subsequentemente, com as condições ideais de reação estabelecidas, almeja-se estudar a generalidade da metodologia sintética desenvolvida, aplicando este sistema reacional para a síntese de uma série de  $\alpha$ -organiltiocetonas diferentemente funcionalizadas, as quais são estruturalmente promissoras quanto ao seu potencial farmacológico.

**Palavras-chave:** Síntese Orgânica. Sais de Bunte. Química Verde. Reação de Tiolação.

### Introdução

Os organocalcogênios são versáteis e apresentam grande potencial na síntese orgânica, além de um número significativo ser reconhecido por apresentar aplicações em química medicinal, uma vez que possuem propriedades biológicas e farmacológicas importantes, como anti-inflamatória, antiviral, antimicrobiana e anticonvulsivante (TIEKINK 2012; MANJARE, 2014). Dentre os organocalcogênios, uma classe que merece destaque são os compostos sulfurados, pois podem apresentar atividades farmacológicas interessantes e atuar no combate de doenças que afetam a qualidade de vida. O Clopidogrel, a Esomeprazol e o Duloxetina são exemplos dessa classe, sendo que o primeiro é conhecido pelo uso na prevenção de trombose (PLOSKER, 2007), o segundo destaca-se no tratamento e controle de

doenças do refluxo gastroesofágico e na erradicação de infecções por *H. pylori* em pacientes com úlcera duodenal (SCOTT, 2002). Já a terceira substância é usada clinicamente para tratar distúrbios relacionados à norepinefrina, como a depressão, transtornos de ansiedade generalizada e fibromialgia (KNADLER, 2011).

Em virtude da grande importância e aplicabilidade dos compostos derivados de organocalcogênios, principalmente contendo enxofre em sua estrutura, o interesse no desenvolvimento de métodos sintéticos para a preparação dessa classe de substâncias é constante. Nesse sentido, diversos protocolos vêm sendo estudados para este fim, destacando-se as estratégias sintéticas que envolvem processos reacionais eficientes mas que demandam alto valor energético, reagentes de custo elevado, como determinados sais de metais de transição, e com odores desagradáveis, como dicalcogenetos de diorganoíla (fontes de S, Se e Te), bem como o uso de solventes orgânicos voláteis e tóxicos (NAWAZ, 2010; PERIN, 2016; ARISAWA, 2019).

Uma alternativa que vêm a contornar esses inconvenientes foi descrita pela primeira vez por Hans Bunte em 1874 e consiste no preparo de tiosulfatos orgânicos, os quais receberam seu nome (DISTLER, 1967). Os sais de Bunte **1** são uma fonte alternativa para os reagentes de organoenxofre, sendo facilmente preparados através da reação de haletos de alquila ou arila com tiosulfato de sódio. Estes compostos são sólidos cristalinos, facilmente manipuláveis, estáveis ao ar, não apresentam mau cheiro e são obtidos a partir de materiais disponíveis comercialmente e de baixo custo (REEVES, 2014). No âmbito da química orgânica sintética, tem crescido o interesse pelo desenvolvimento de protocolos com emprego de condições de reação menos agressivas ao ambiente, havendo a necessidade do desenvolvimento de metodologias mais limpas, envolvendo a utilização de reagentes em quantidades catalíticas e de baixo custo de produção, estáveis ao ambiente e a umidade e sistemas livres de metais de transição.

## OBJETIVOS

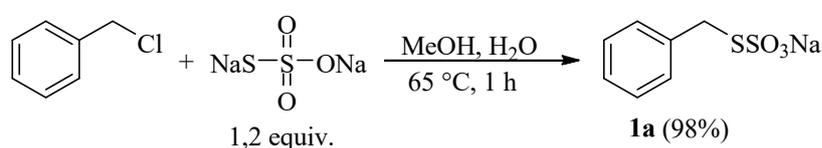
A pesquisa tem como objetivo principal desenvolver uma metodologia sintética para a formação de acetilacetonas sulfuradas **2** utilizando Sais de Bunte **1** como uma fonte de organoenxofre de fácil acesso, estável e livre de odores desagradáveis. A partir da metodologia desenvolvida, pretende-se concretizar a preparação de uma série de novas moléculas com potencial aplicação farmacológica.

## METODOLOGIA

## Preparação dos Sais de Bunte 1

A síntese de compostos de organossulfurados iniciou-se pela síntese do Sal de Bunte **1a**, uma vez que se deseja explorar alternativas aos convencionais tióis e dissulfetos de diorganoíla de alto custo, instáveis e fétidos. Essa síntese foi realizada por uma metodologia já conhecida e que consiste em uma reação de substituição nucleofílica alifática a partir de haletos de alquila e tiosulfato de sódio em metanol e água (proporção 3:1) a temperatura de 65 °C por 1 hora. Essa leva a formação dos *S*-alquil sulfurotioatos de sódio **1a** (REEVES et al., 2014) (Esquema 1).

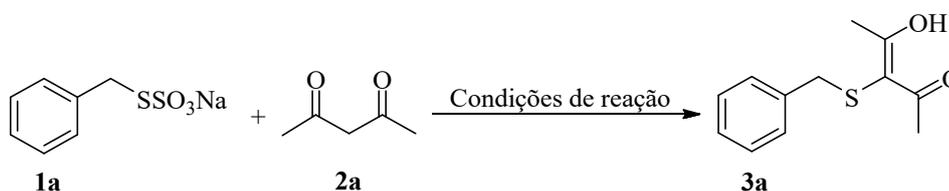
Esquema 1.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Com o sal de Bunte **1a** disponível, realizou-se a otimização dos parâmetros reacionais avaliando-se a influência de parâmetros como, solvente, base (inorgânica ou orgânica) e temperatura ideal (Esquema 2), visando corroborar com princípios da “química verde”, de modo a encontrar uma condição ideal para promover a tiolação da 1,3-pentanonona **2a**.

Esquema 2.



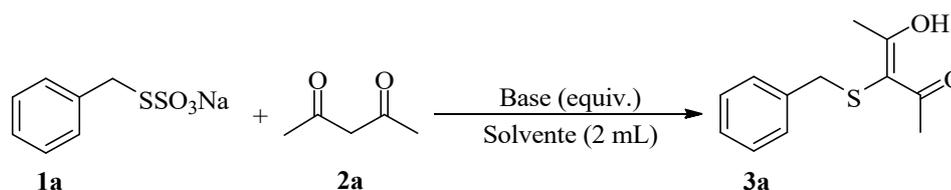
Fonte: Elaborado pelo autor.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em virtude da importância de derivados de organo enxofre vinculado ao potencial farmacológico dessa classe de substâncias, torna-se relevante o desenvolvimento de novos protocolos e metodologias que viabilizem a sua síntese. Diante do preparo prévio do Sal de

Bunte **1a** e da disponibilidade da acetilacetona simétrica **2a**, obtida comercialmente, iniciaram-se os estudos sistemáticos a fim de selecionar a melhor condição de reação para obtenção da  $\alpha$ -organiltiocetona **3a**. Assim, realizou-se uma avaliação da influência de parâmetros como bases, quantidades do Sal de Bunte **1a**, atmosfera de reação, solventes e temperatura, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1 – Avaliação dos parâmetros de reação para obtenção de  $\alpha$ -organiltiocetona **3a**<sup>a</sup>.



#	<b>1a</b> (equiv.)	Base (equiv.)	Solvente	Tempo (h)	Rend. (%)
1	2	NaOH (1,5)	Tolueno	1	53
2	2	NaOH (1,5)	Tolueno	1,5	69
3	2	NaOH (1,5)	Tolueno	2	72
4	2	NaOH (1,5)	Tolueno	2,5	72
5	2	NaOH (1)	Tolueno	2	65
6	2	NaOH (2)	Tolueno	2	63
7	2	KOH (1,5)	Tolueno	2	43
8	2	NaHCO <sub>3</sub> (1,5)	Tolueno	2	-
9	2	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5)	Tolueno	2	-
10	2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5)	Tolueno	2	7
11	1	NaOH (1,5)	Tolueno	2	45
12	1,5	NaOH (1,5)	Tolueno	2	61
13	1,75	NaOH (1,5)	Tolueno	2	69
14	2	NaOH (1,5)	Hexano	2	- <sup>b</sup>
15	2	NaOH (1,5)	THF	2	Traços <sup>b</sup>
16	2	NaOH (1,5)	Benzeno	2	- <sup>c</sup>
17	2	NaOH (1,5)	Etanol	2	Traços <sup>c</sup>
18	2	NaOH (1,5)	DMSO	2	- <sup>d</sup>
19	2	NaOH (1,5)	DMF	2	- <sup>d</sup>
20	2	NaOH (1,5)	Tolueno	2	66 <sup>e</sup>
21	2	NaOH (1,5)	Tolueno	2	20 <sup>c</sup>
22	2	NaOH (1,5)	Tolueno	2	77 <sup>d</sup>
23	2	NaOH (1,5)	Tolueno	2	72 <sup>f</sup>

(a) Condição de reação: Acetilacetona **2a** (0,25 mmol), atmosfera ambiente, 100 °C; (b) 70 °C; (c) 80 °C; (d) 110 °C; (e) Atmosfera inerte (argônio); (f) 3 ml.

Inicialmente verificou-se a adequação do tempo reacional fazendo uso de 2 equivalentes do Sal de Bunte **1a**, 1,5 equivalentes de NaOH, tolueno (2 mL) como solvente, atmosfera ambiente e temperatura de 100 °C (Tabela 1, reações 1-4), onde percebeu-se

resultados semelhantes para os tempos de 2 h e 2,5 h de reação, optando-se pelo menor tempo reacional que forneceu o produto **3a** com 72% de rendimento.

Em seguida, com o tempo reacional fixado, avaliou-se a influência de diferentes quantidades de NaOH, observando-se um decréscimo no rendimento da reação (Tabela 1, reações 5-6). Considerando que a reação para formação de  $\alpha$ -organiltiocetona **3a** inicia com a remoção do hidrogênio mais ácido presente no grupo metileno entre as duas carbonilas, verificou-se a influência do uso de bases distintas (Tabela 1, reações 7-10). Assim, realizou-se experimentos utilizando 1,5 equivalentes de diferentes bases como KOH, NaHCO<sub>3</sub>, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Diferentemente do esperado, o experimento utilizando uma base forte resultou em um decréscimo acentuado no rendimento (Tabela 1, reação 7), já com emprego de bases inorgânicas mais fracas mostrou-se ineficiente (Tabela 1, reações 8-10), sendo que se obteve o produto desejado somente com Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, em um rendimento de 7% (Tabela 1, reação 9).

Subsequentemente, verificou-se que o uso de quantidades inferiores a 2 equivalentes do Sal de Bunte **1a** acarretaram em uma diminuição da eficiência do processo (Tabela 1, reações 11-13). A reação provou ser extremamente sensível a natureza do solvente (Tabela 1, reações 14-19). Solventes como hexano, benzeno, dimetilsulfóxido (DMSO) e dimetilformamida (DMF) mostraram total incompatibilidade com o sistema reacional, impossibilitando a obtenção do produto desejado. Com o emprego de THF e etanol apenas traços do produto foram observados. Cabe destacar que para realização destes testes utilizou-se a temperatura conforme os pontos de ebulição característicos de cada solvente.

Avaliou-se, também, a influência de uma atmosfera de reação inerte, realizando-se um experimento em um sistema livre de umidade e oxigênio, em atmosfera de argônio, mantendo-se os parâmetros que até o momento haviam demonstrado melhores resultados (Tabela 1, reação 20). Neste caso, observou-se um leve decréscimo do rendimento do processo, obtendo-se o produto **3a** com 66% de rendimento.

Buscando ter melhor resultado, estudou-se a influência da temperatura (Tabela 1, reações 21-22). Com a utilização de 80 °C, observou-se uma redução brusca no rendimento (20%) e, ao elevar a temperatura reacional para 110 °C, obteve-se o produto com 77% de rendimento. Por fim, verificou-se que a utilização de uma mistura de reação mais diluída (3 mL de solvente) não influenciou positivamente o processo (Tabela 1, reação 23).

Analisando os resultados obtidos nestes experimentos, constatou-se que a melhor condição para a obtenção da  $\alpha$ -organiltiocetona **3a** consiste na utilização do Sal de Bunte **1a** (2 equiv.) como fonte de enxofre, NaOH (1,5 equiv.) como base, tolueno (2 mL) como solvente, atmosfera ambiente e tempo reacional de 2 h. Através dessa condição a  $\alpha$ -organiltiocetona **3a** foi isolada em 77% de rendimento.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desenvolveu-se satisfatoriamente um novo protocolo sintético para a preparação da  $\alpha$ -organiltiocetona **3a** em um curto período de tempo reacional fazendo uso do Sal de Bunte como fonte de enxofre, sendo assim uma alternativa interessante aos tradicionais dicalcogenetos de diorganoíla, que são instáveis ao ambiente e apresentam odor desagradável. A partir dos resultados, pretende-se avaliar a generalidade e a abrangência do protocolo sintético utilizando-se de Sais de Bunte **1** diferentemente substituídos com o intuito de validar e comprovar a versatilidade da metodologia desenvolvida.

## REFERÊNCIAS

- ARISAWA, M.; YAMAGUCHI, M. Rhodium-Catalyzed Synthesis of Organosulfur Compounds using Sulfur. *Synlett*, v. 30, n. 14, p. 1621-1631, 2019.
- DISTLER, H. The Chemistry of Bunte Salts. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 6, n. 6, p. 544, 1967.
- KNADLER, M. P.; LOBO, E.; CHAPPELL, J.; BERGSTROM, R. Duloxetine. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 50, n. 5, p. 281-294, 2011.
- MANJARE, S. T.; KIM, Y.; CHURCHILL, D. G. Selenium- and Tellurium-Containing Fluorescent Molecular Probes for the Detection of Biologically Important Analytes. *Accounts Of Chemical Research*, v. 47, n. 10, p. 2985-2998, 2014.
- NAWAZ, M.; SHER, M.; LANGER, P. Synthesis of Organosulfur Compounds Based on Cyclocondensation Reactions of 3-Arylthio-1-silyloxy-1,3-butadienes and 1,3-Bis(silyloxy)-1,3-butadienes. *Synlett*, v. 2010, n. 16, p. 2383-2391, 2010.
- PERIN, G.; ALVES, D.; JACOB, R. G.; BARCELLOS, A. M.; SOARES, L. K.; LENARDÃO, E. J. Synthesis of Organochalcogen Compounds using Non-Conventional Reaction Media. *Chemistryselect*, v. 1, n. 2, p. 205-258, 2016.
- PLOSKER, G. L.; A LYSENG-WILLIAMSON, K. Clopidogrel. *Drugs*, v. 67, n. 4, p. 613-646, 2007.
- REEVES, J. T.; CAMARA, K.; HAN, Z. S.; XU, Y.; LEE, H.; BUSACCA, C. A.; SENANAYAKE, C. H. The Reaction of Grignard Reagents with Bunte Salts: a thiol-free synthesis of sulfides. *Organic Letters*, v. 16, n. 4, p. 1196-1199, 2014.
- SCOTT, L. J.; DUNN, C. J.; MALLARKEY, G.; SHARPE, M. Esomeprazole. *Drugs*, v. 62, n. 10, p. 1503-1538, 2002.
- TIEKINK, E. R. T. Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds: opportunities yet unrealised. *Dalton Transactions*, v. 41, n. 21, p. 6390, 2012.

**AGRADECIMENTOS:** CNPq; Capes Edital nº 174/GR/UFGS/2022; UFGS Edital nº 121/GR/UFGS/2021