

## ESTUDO METODOLÓGICO DA REDUÇÃO DE SAIS DE BUNTE VISANDO A OBTENÇÃO DE SULFETOS SIMÉTRICOS E NÃO SIMÉTRICOS<sup>1</sup>

Vitor Emanuel Simette Zerger<sup>2</sup>, Rogério Aparecido Gariani<sup>3</sup>, Bianca Rauffmann<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Vinculado ao projeto “Preparo e aplicação de seleno- e teluro-derivados de aza-BODIPY: quimiossensores fluorescentes na região do infravermelho próximo.”

<sup>2</sup> Graduado no Curso de Licenciatura em Química – CCT – Bolsista PROBIC/UDESC

<sup>3</sup> Orientador, Departamento de Química – CCT – [rogerio.gariani@udesc.br](mailto:rogerio.gariani@udesc.br).

<sup>4</sup> Acadêmica do Curso de Licenciatura em Química – CCT

A investigação das atividades biológicas dos compostos organossulfurados demonstram extraordinário potencial na área da saúde, especialmente no tratamento de diversas doenças infecciosas, devido às propriedades bioativas, incluindo propriedades antimicrobianas, antioxidantes e potencial benefício para a saúde [1].

Compostos organossulfurados, os sais de Bunte constituem uma classe específica de organossulfurados que veem despertando interesse significativo da comunidade científica. Eles surgem como uma alternativa as metodologias convencionais para a obtenção de sulfetos, tais como organometálicos e tióis que possuem odor desagradáveis. Os sais de Bunte apresentam como sólidos cristalinos, sem odor e de fácil manipulação, sem a necessidade de atmosfera inerte. O preparo do sal de Bunte mais utilizado envolve a reação entre o tiosulfato de sódio ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ), um composto de baixo custo e sem odor, e um haleto de alquila, fornecendo os sais de Bunte com rendimentos geralmente satisfatórios. [2]

Este estudo concentra-se na produção de sulfetos dissimétricos derivados de sais de Bunte, utilizando uma metodologia que exclui compostos organometálicos, atmosfera inerte e solventes derivados do petróleo. O principal objetivo é a síntese de sais de Bunte na dihidropirimidinona (DHPM), visando potencializar a atividade biológica já conhecida das DHPM [3].

O estudo metodológico para preparação das DHPM-Bunte ocorre em 4 etapas, conforme a síntese geral apresentada na figura 1.

A primeira etapa envolveu a obtenção das DHPM (1) através de uma reação multicomponente, utilizando benzaldeído, ureia, acetoacetato de etila, HCL, etanol como solvente e cloreto de ferro como catalisador. A reação procedeu em 5h em condições de refluxo e forte agitação. Após isso, a reação foi vertida em um béquer com gelo, filtrada a vácuo e recristalizada em etanol PA. O produto foi obtido como um sólido branco em 83% de rendimento. O produto foi caracterizado via CG-EM e RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e DEPT135.

Na segunda etapa, ocorreu a bromação da posição 6 da DHPM (1), a reação iniciou-se dissolvendo o composto 1 em clorofórmio, seguida da adição de Br<sub>2</sub> diluído em de clorofórmio. A reação ficou sob agitação de temperatura ambiente (t.a.) durante 3h, ao fim, o conteúdo da reação foi colocado em um funil de separação e lavado com 2x30mL da solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e 1x30mL de água destilada, em seguida secou a fase orgânica com MgSO<sub>4</sub>, filtrou e evaporou o solvente, fornecendo 68% de rend. do produto 2 (caracterizado via RMN).

A terceira etapa ocorreu a formação do sal de Bunte (3), pela dissolução do tiosulfato de sódio em metanol e água destilada a temperatura de 65°C, em seguida foi adicionado o DHPM 2 deixando reagir por 1,5h. Ao término, o solvente foi evaporado com 30g de sílica gel, o produto ficou impregnado na sílica para posterior purificação em coluna cromatográfica. Foi utilizado

acetato de etila puro para retirar a impureza, e em seguida metanol, para retirar o produto 3. O procedimento forneceu um rendimento de 95% e com caracterização por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ .

A etapa final, consistiu na síntese do dissulfetos simétricos e sulfeto dissimétrico. Nesta etapa, o composto 3 foi colocado sob atmosfera inerte, o solvente (etanol/água) foi adicionada até a completa solubilização do composto. Posteriormente, o redutor (rongalite) e a base ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) foram adicionados. Ao gerar o tiolato ( $\text{R-S}^-$ ) após 2 horas, a solução tornou-se turva. O recipiente foi então aberto, para a formação do dissulfeto simétrico e um rendimento de 59% e caracterizado via HRMS, FTIR e RMN.

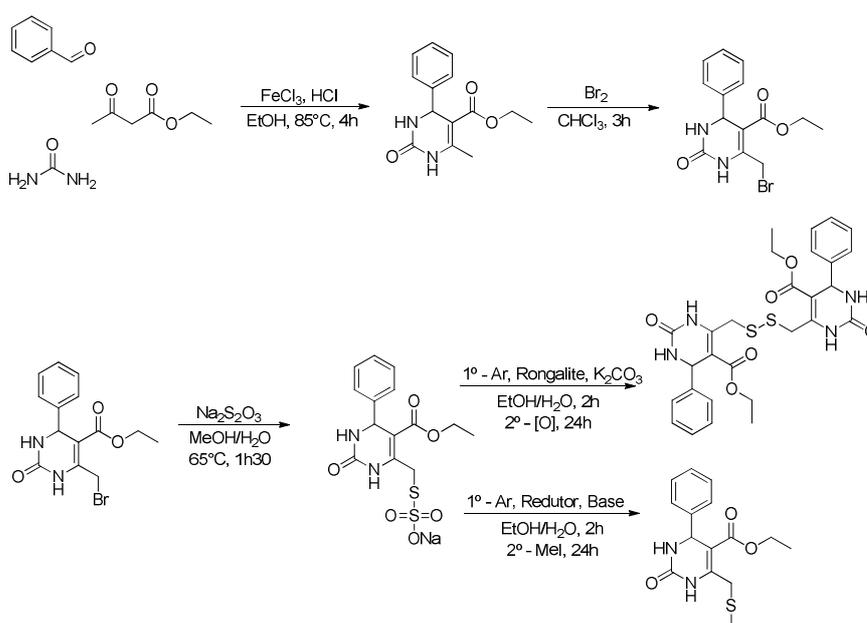
Com a confirmação do dissulfeto simétrico pela geração do tiolato, iniciou-se o preparo dos sulfetos dissimétricos, contudo depois da redução com rongalite formando o tiolato ( $\text{RS}^-$ ) foi adicionado iodo metano como eletrófilo e a reação foi mantida sob agitação por 24 horas. O produto foi extraído com acetato, seco com  $\text{MgSO}_4$  e posteriormente purificado por cromatografia em coluna, resultando em um rendimento de 30% do produto 5, o qual foi caracterizado via HRMS e RMN.

Com a preparação da DHPM-S-Me (5) composto modelo, outras variáveis foram avaliadas: o redutor, a estequiometria, a temperatura e o solvente, conforme apresentado na Tabela 1.

Ao analisarmos os dados da tabela 1, fica evidente que a melhor condição reacional para a obtenção do composto 5 esta na entrada 5. No entanto, considerando a utilização de 8 equivalentes de redutor para um incremento de 7% no rendimento, essa opção não se mostra economicamente viável quanto a condição obtida na entrada 4, que torna-se mais atraente. Todavia, a introdução do diclorometano como solvente foi adotada após avaliar o solvente da extração, que resultou em um aumento no rendimento de 34% para 48%, tornando-se uma opção mais atrativa.

Como perspectivas futuras, serão investigados outros haletos de alquila para compreensão da metodologia proposta. A variação dos eletrófilos também serão avaliados, tais como, aceptores de Michael, epóxidos, cloretos de acila e/ou anidridos, para obtenção de uma gama de exemplos a serem enviados para avaliação biológicas desses compostos obtidos.

**Figura 1. Síntese Geral**



**Tabela 1.** *Estudo Metodológico para formação do composto 5.*

Entrada	Redutor	Estequiometria Redutor/Base	Temperatura	Solvente	Rendimento (%)
1	Rongalite/K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1:4	24°C	EtOH/H <sub>2</sub> O	30
2	Borohidreto de Sódio	1:0	24°C	EtOH/H <sub>2</sub> O	18
3	Ditionito de Sódio/K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1:1	24°C	EtOH/H <sub>2</sub> O	0
<b>4</b>	<b>Rongalite/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	<b>4:4</b>	<b>24°C</b>	<b>EtOH/H<sub>2</sub>O</b>	<b>34, 48*</b>
5	Rongalite/K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	8:4	24°C	EtOH/H <sub>2</sub> O	41
6	Rongalite/K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4:0	24°C	EtOH/H <sub>2</sub> O	17
7	Rongalite/K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	8:0	24°C	EtOH/H <sub>2</sub> O	34
8	Rongalite/K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4:4	60°C	EtOH/H <sub>2</sub> O	5
9	Rongalite/K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4:4	24°C	PEG400	8
10	Rongalite/K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4:4	24°C	DMSO	15
11	Rongalite/K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4:4	24°C	DMF	12

\*Rendimento obtido através da extração com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

**Palavras-chave:** Síntese. Bunte. Sulfetos

### Referências

1. El Bcheraoui, C. et al. *Journal of the American Medical Association.*, 319, 1248–1260, 2018
2. WANG, M. et al. *Aldrichimica Acta*, v. 53, p. 19-25, 2020.
3. MATOS, L. et al. A. *European journal of medicinal chemistry*, v. 143, p. 1779, 2018.