

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
CURSO SUPERIOR DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

BRUNA ADRIANE FARY

**SÍNTESE DO S-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)-3,4,5-
TRIMETOXIBENZENOSULFONOTIOATO**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

APUCARANA
2014

BRUNA ADRIANE FARY

**SÍNTESE DO S-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)-3,4,5-
TRIMETOXIBENZENOSULFONOTIOATO**

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação, como requisito parcial para a Conclusão do Curso Superior de Licenciatura em Química da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, campus Apucarana.

Orientador: Prof. Dr. Lilian Tatiani
Dusman Tonin
Co-Orientador: Prof. Dr. Edson dos Anjos
dos Santos

APUCARANA
2014

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Prof^a. Dra. Lilian Tatiani DusmanTonin
Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Orientador

Prof^a. Dra. Alessandra Machado Baron
Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Membro

Prof. Me. Rafael Block Samulewski
Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Membro

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à minha família, minha base. Minha mãe Marcina, uma pessoa melíflua, que esteve me confortando em todos os momentos dessa jornada, cuidando e me amando a quilômetros de distância. Ao meu pai Jari, meu professor de química predileto, pelo constante incentivo em buscar o conhecimento e permanecer firme no caminho que escolhi. A minha avó Lídia, minha segunda mãe, por todas as sopas com pitadas de amor e carinho. Ao meu avô Ervino (*in memorium*) que deve estar em algum lugar sentindo orgulho por todas minhas conquistas. Ao meu irmão Victor, por sempre me esperar chegar em casa para ficar perto de mim.

Ao meu parceiro e companheiro Leonardo, por toda paciência e por sempre estar ao meu lado em todos os momentos.

A todos os meus amigos que me acompanharam nessa jornada, tornando meus dias mais suportáveis e muito mais agradáveis, compartilhando comigo muitos momentos que estão eternizados em minhas lembranças. Agradeço em especial a minha amiga Regeane, que mesmo com toda distância em quilômetros, sempre esteve por perto, me apoiando e mostrando que amizades podem ser eternas. Também agradeço aos meus amigos de faculdade: Angelica, Washington, Ana P., Tayssa e Maria Gabriela, por todo crescimento que alcançamos juntos, por todas as dificuldades superadas e por todas as alegrias das conquistas. Agradeço a minha amiga de república Bruna S. por toda força e parceria nesses anos de graduação e aprendizado de vida.

Ao Prof. Dr. Edson dos Anjos dos Santos, por sempre ser muito agradável, paciente e sincero. Obrigada por todo conhecimento compartilhado e por toda dedicação. Agradeço também a Prof^a. Dra. Lilian Tatiani Dusman Tonin, por toda atenção e auxílio prestado para a realização desse trabalho. A Prof^a. Dra. Alessandra Machado Baron, por ser uma amiga querida e uma grande professora. A Prof^a. Me. Angélica Cristina Rivelini, por ter insistido em mim e mostrado novos horizontes. Ao Prof. Me. Rafael Block Samulewski, por ter sido muito importante na reta final da minha formação, obrigada por toda atenção. Aos demais professores, que sempre foram muito gentis em compartilhar tudo o que sabiam, sou grata por todo conhecimento de química e de vida compartilhados.

Nem tão longe que eu não possa ver
Nem tão perto que eu possa tocar
Nem tão longe que eu não possa crer
Que um dia chego lá
Nem tão perto que eu possa acreditar
Que o dia já chegou

(Engenheiros do Hawaii)

RESUMO

FARY, Bruna. Síntese do S-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5-trimetoxibenzenosulfonotioato. 2014. 37 f. Trabalho de Conclusão de Curso – Curso Superior de Licenciatura em Química, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Apucarana, 2014.

Nos dias atuais nota-se a existência de uma alteração no perfil de morbimortalidade da população brasileira, onde a ocorrência das doenças infectocontagiosas vem diminuindo e colocando as doenças crônico-degenerativas como novo centro de atenção dos problemas de doença e morte. O câncer é uma doença crônico-degenerativa que causa inúmeras mortes, por isso torna-se necessário à busca por novas terapias e compostos mais potentes que possam auxiliar no tratamento quimioterápico da doença. Nesse sentido, é necessário desenvolver compostos que possuam atividades biológicas, como é o caso dos tiosulfonatos e tiosulfonatos de arila, que contém em sua estrutura átomos de enxofre e possuem, também, atividades antitumorais. A classe dos tiosulfonatos de arila possui um amplo campo de atividade biológica, porém poucas metodologias utilizam apenas tióis como material de partida. Esses compostos possuem também, atividades biológicas como: acaricidas, antimicrobianos, fungicidas e inseticidas, o que pode ser uma alternativa interessante para indústria, pois certos inseticidas sintéticos são muito tóxicos ao ser humano e ao meio ambiente. Nesse presente trabalho foi sintetizado um tiosulfonato de arila, utilizando uma rota sintética simples, a partir do acoplamento de tióis. Para a síntese do tiol foram realizadas reações tomando como material de partida uma amina. Os compostos obtidos foram analisados utilizando a técnica de RMN de ^1H e ^{13}C . Este trabalho obteve o tiosulfonato de arila S-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5-trimetoxibenzenosulfonotioato, com rendimento de 19,2 %, sendo um composto inédito na literatura. Posteriormente ele será submetido a ensaios biológicos.

Palavras-chave: tiosulfonatos de arila, xantato, tiol, atividade biológica.

ABSTRACT

Fary, Bruna. Synthesis of S- (3,4,5-trimethoxyphenyl) -3,4,5-trimethoxybenzenosulfonotioato. 2014. 37 f. Trabalho de Conclusão de Curso – Curso Superior de Licenciatura em Química. Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR. Apucarana, 2014.

Nowadays note the existence of a change in morbidity and mortality profile of the Brazilian population, where the occurrence of infectious diseases has decreased and putting chronic degenerative diseases such as new center of attention of illness and death issues. Cancer is a chronic degenerative disease that causes many deaths, so it is necessary to search for new therapies and more potent compounds that can assist in chemotherapy treatment. Therefore, it is necessary to develop compounds which possess biological activities, as is the case of the aryl thiosulfonates and thiosulfonates containing sulfur atoms in their structure and have also antitumor activity. The class of aryl thiosulfonates has a wide field of biological activity, but few methods use only thiols as starting material. These compounds have also biological activities such as acaricides, antimicrobials, fungicides and insecticides, which can be an interesting alternative for industry, because synthetic insecticides are highly toxic to humans and the environment. In this present work was synthesized one new aryl thiosulfonate thiols from the coupling. The synthesis of the thiol reactions were performed using as starting material an amine. The compounds obtained were analyzed and all samples were subjected to RMN ^1H ^{13}C spectroscopy. This paper was obtained in the aryl thiosulfonate S-(3,4,5-trimethoxyphenyl) -3,4,5-trimethoxybenzenosulfonotioato, with a yield of 19.2%, and a novel compound in the literature. Later it will be subjected to biological assays.

Keywords: thiosulfonates of aryl, xanthate, thiol, biological activity.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACN	Acetonitrila
AcOEt	Acetato de etila
$\text{Al}(\text{H}_2\text{PO}_4)_3$	Diidrogenofosfato de alumínio
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
EtOH	Etanol
HCl	Ácido Clorídrico
HNO_3	Ácido Nítrico
NaCl	Cloreto de sódio
NaHCO_3	Bicarbonato de sódio
NaOH	Hidróxido de sódio
NaNO_2	Nitrito de sódio
Na_2SO_4	Sulfato de sódio
MgSO_4	Sulfato de magnésio
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
δ	Deslocamento químico
J	Constante de acoplamento

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVO	12
2.1	OBJETIVO GERAL	12
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	12
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
3.1	TIOSSULFONATOS E TIOSSULFONATOS DE ARILA	14
3.1.1	Estruturas dos tiossulfonatos e tiossulfonatos de arila	14
3.1.2	Métodos de obtenção de tiossulfatos	15
3.1.3	Aplicações e atividades biológicas de tiossulfonatos.....	18
4	METODOLOGIA	20
4.1	MATERIAL E MÉTODOS.....	20
4.2	Procedimentos experimentais	20
4.2.1	Síntese do O-etil-S-(3,4,5-trimetoxifenil)tiossulfito (8)	21
4.2.2	Síntese do 3,4,5-trimetoxibenzenotiol (9)	22
4.2.3	Síntese do S-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5-trimetoxibenzenosulfonotioato (10)	23
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	24
5.1	SÍNTESE DO COMPOSTO (10)	24
5.2	IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) DE ¹ H E DE ¹³ C	25
5.2.1	O-etil-S-(3,4,5-trimetoxifenil)tiossulfito (8)	25
5.2.2	3,4,5-trimetoxibenzenotiol (9)	28
5.2.3	S-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5-trimetoxibenzenosulfonotioato (10)	30
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
	REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

O processo de urbanização populacional, industrialização, avanços na ciência e tecnologia, entre outros fatores, acaba por gerar ao Brasil mudanças em seu perfil demográfico. Essas mudanças unem-se aos novos estilos de vida e a exposição, ainda mais intensa, a fatores de risco próprios do mundo contemporâneo. Como consequência, há uma alteração no perfil de morbimortalidade diminuindo a ocorrência das doenças infectocontagiosas e colocando as doenças crônico-degenerativas como novo centro de atenção dos problemas de doença e morte da população brasileira (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Um exemplo de doença crônico-degenerativa é o câncer, que ocorre quando células perdem o controle da divisão e desenvolvimento e inicia-se uma proliferação celular em excesso. Esse excesso tem como consequência a formação de tumores benignos e/ou malignos (VOET e VOET, 2013).

Segundo o projeto Globocan 2012, da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC, do inglês *International Agency for Research on Cancer*), da Organização Mundial da Saúde (OMS), houve, em 2012, 14,1 milhões de casos novos de câncer e um total de 8,2 milhões de mortes por câncer, em todo o mundo. Em 2030, a estimativa é de 21,4 milhões de casos novos de câncer e 13,2 milhões de mortes por câncer no mundo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Devido ao aumento de novos casos e do número de mortes causadas por câncer, é necessário à busca por novas terapias e compostos mais potentes que possam auxiliar no tratamento quimioterápico da doença.

Nesse sentido o desenvolvimento de novos compostos que possuam atividades biológicas se torna importante, como é o caso dos tiossulfonatos e tiossulfonatos de arila, que se destacam pelo seu amplo espectro de atividades biológicas, incluindo atividades antitumorais. Essa classe de compostos ainda possui atividades biológicas como: acaricidas, antimicrobianos, fungicidas e inseticidas. Essas características tornam esses compostos atrativos para a indústria e para a química medicinal, pois eles podem auxiliar tanto no tratamento do câncer como no controle de pragas em lavouras (KHODYUK, 2013).

As perdas econômicas, devido às pragas, são no valor de bilhões de dólares e nas mais diversas atividades agrícolas. Dentre essas pragas, há a espécie *Anagastakuehniella* (Zeller) que é popularmente conhecida como traça da farinha do Mediterrâneo (MACEDO et al., 2010). Ela se alimenta de farinha e grãos, sendo economicamente importante, pois pode provocar muitos danos nos moinhos de farinha. Essa praga é encontrada no mundo inteiro e o controle desses insetos de modo geral, exige o uso de inseticidas sintéticos que são tóxicos aos seres humanos e prejudiciais ao meio ambiente (MACEDO et al., 2006). Entretanto, os tiosulfonatos são uma alternativa interessante no controle de crescimento e mortalidade desse tipo de praga (SANTOS et al., 2012).

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Obtenção de um novo tiosulfonato de arila com potencial de atividade biológica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter o tiosulfonato de arila S-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5-trimetoxibenzenosulfonotioato através das reações propostas;
- Purificar os compostos obtidos através de técnicas cromatográficas;
- Analisar e identificar as estruturas dos compostos obtidos através de técnicas espectroscópicas.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O elemento químico enxofre, do latim *sulfur*, representado pela letra “S”, é um elemento conhecido há muito tempo, sendo citado no Gênesis e na Ayurveda (medicina não alopática indiana). Na pré-história o homem utilizou esse elemento como pigmento para pintar cavernas e, em eras remotas, era utilizado como medicamento para tônicos especiais. Há relatos que um dos seus usos industriais mais antigos deve-se aos egípcios que em 1600 a.C., utilizavam SO₂ (queima do enxofre) para clarear o algodão. Seu uso em explosivos data de 500 d.C. na China e, depois, no preparo do “fogo grego”, usado em guerras na Idade Média (PEIXOTO, 2002). Os alquimistas tentaram, sem obter sucesso, introduzir a cor amarela do enxofre no chumbo, na esperança de obter ouro (RUSSELL, 2009).

O enxofre é um constituinte essencial, embora menos frequente, de certas proteínas. Está presente nos aminoácidos cisteína e metionina (Figura 1).

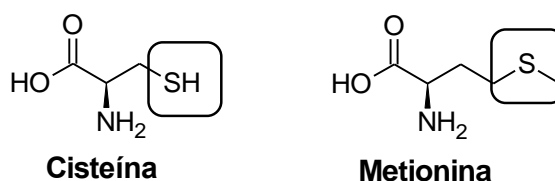


Figura 1- Estrutura molecular dos aminoácidos cisteína e metionina.
 Fonte: autoria própria

A cisteína contém em sua estrutura, um grupo tiol (em destaque na Figura 1), sendo o único entre os vinte aminoácidos que, com frequência, forma uma ligação dissulfeto (S₂²⁻) com outra cisteína através da oxidação de seus grupos tióis. A ligação dissulfeto é importante para a formação estrutural das proteínas, pois ela pode unir cadeias polipeptídicas diferentes ou estabelecer ligações cruzadas entre dois resíduos de cisteína na mesma cadeia. Já a estrutura da metionina conta com uma cadeia lateral tiol éter, como destacado na Figura 1 (VOET e VOET, 2013).

O elemento em questão tem uma versatilidade interessante. A existência de vários estados de valência do enxofre promove seletivas e novas formas de afetar a oxidação, desidratação e auxilia na formação de ligações carbono-carbono. O

enxofre possui capacidade para estabilizar alterações positivas ou negativas de cargas no carbono adjacente, fato importante para o desenvolvimento de uma nova maneira de realizar a formação da ligação carbono-carbono. Estas propriedades continuam a expandir novas reações e sequências que facilitam o desenvolvimento de síntese total de complexas moléculas (TROST, 1978).

Além dos aminoácidos que contém enxofre, há outros compostos que possuem esse elemento em sua estrutura como os tioossulfonatos e tioossulfonatos de arila.

3.1 TIOSSULFONATOS E TIOSSULFONATOS DE ARILA

3.1.1 Estruturas dos tioossulfonatos e tioossulfonatos de arila

Os tioossulfonatos representam uma vasta classe de compostos organo-sulfurosos (ZEFIROF et al., 1993) e sua fórmula estrutural geral está representada na Figura 2, onde R_1 e R_2 podem assumir qualquer grupo alquil e aril.

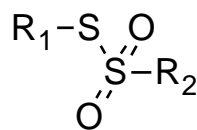


Figura 2- Estrutura molecular base dos tioossulfonatos.
Fonte autoria própria.

Os tioossulfonatos de arila pertencem a uma subclasse dos tioossulfonatos, possuindo estrutura semelhante a eles (Figura 2). O que caracteriza as moléculas dos tioossulfonatos de arila é justamente a presença de grupos aril, especificamente grupos aromáticos, como mostrado em destaque na Figura 3.

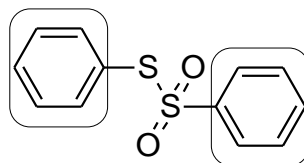


Figura 3- Estrutura molecular base dos tiosulfonatos de arila.
Fonte: autoria própria

A tendência não-metálica típica de ganhar elétrons é uma característica do átomo de enxofre, em que o único íon simples que forma é o sulfeto S^{2-} . Ele apresenta, na maioria de seus compostos, estados de oxidação positivos, onde compartilha elétrons com elementos mais eletronegativos, como o oxigênio. Os estados de oxidação mais comuns desse elemento em seus compostos são 2-, 4+ e 6+. O compartilhamento de dois elétrons com um ou dois elementos mais eletropositivos ou o ganho de dois elétrons, formando o íon sulfeto, correspondem ao estado de oxidação 2-. O compartilhamento de quatro elétrons com átomos mais eletronegativos corresponde ao estado 4+, já o estado de oxidação 6+ indica que todos os seis elétrons de valência são utilizados na ligação (RUSSEL, 2009).

Logo o estado de oxidação dos enxofres em um tiosulfonato de arila (Figura 3) são 2- (sulfeto, -S-) e 6+ (sulfona -SO₂). A geometria desse grupo é semelhante a do ácido sulfúrico (H₂SO₄), onde ambos possuem geometria tetraédrica.

3.1.2 Métodos de obtenção de tiosulfatos

A síntese para a obtenção dos tiosulfonatos de arila é objeto de estudo desde o início do século passado (BORGESTROM, BOST E BROWN, 1930). Devido ao interesse e a busca por novas estruturas é necessário desenvolver, também, novas metodologias para síntese.

As sínteses dos tiosulfonatos de arila, como já mencionadas, são conhecidas na literatura, mas poucas delas fazem o uso apenas de tióis como material de partida (SANTOS et al. 2012). A grande parte dos reagentes utilizados é complexa como, por exemplo, a oxidação de tióis com peroximonossulfato de tetrabutylamônio (TBAO) catalisada por mesotetrafenilporfirina manganês (Mn(TPP)OAc) e imidazol (IRANPOOR; MOHAJER; REZAEIFARD, 2004), ou ainda

com nitrato de cério $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ (CAI et al., 2010). Ainda na literatura, encontra-se o acoplamento de tióis com ácidos arilsulfônicos (BANDGAR; PANDIT, 2004) ou com ácidos arilsulfínicos (OAE et al., 1980) e também com cloretos de sulfonila (LIU; ZHANG, 2003).

A conversão de tióis a seus apropriados tiosulfonatos de arila é seletiva e metodologias que utilizam o mesmo reagente são escassas na literatura. Entretanto há uma busca por sínteses destes tipos de moléculas utilizando propostas sintéticas inovadoras, incluindo a preparação de compostos halogenados, envolvendo essa classe, para estudos de atividade biológica (KHODYUK, 2013).

As rotas sintéticas para a preparação dos tiosulfonatos (Figura 4), geralmente requerem o acoplamento de tióis com ácidos arilsulfônicos (BANDGAR; PANDIT, 2004), ácidos arilsulfínicos (OAE et al., 1980) ou cloretos de sulfonila (MAHIEU et al., 1986). Os tiosulfonatos podem ser sintetizados, também, por oxidação de dissulfetos (BONIFÁCIO; MORGADO; SCHERF, 2010) e tiosulfinatos (CAI et al., 2010). No entanto, há poucos relatos, na literatura, de preparação de tiosulfonatos de arila, a partir de tióis, com bons rendimentos (CAI et al., 2010; IRANPOOR; MOHAJER; REZAEIFARD, 2004).

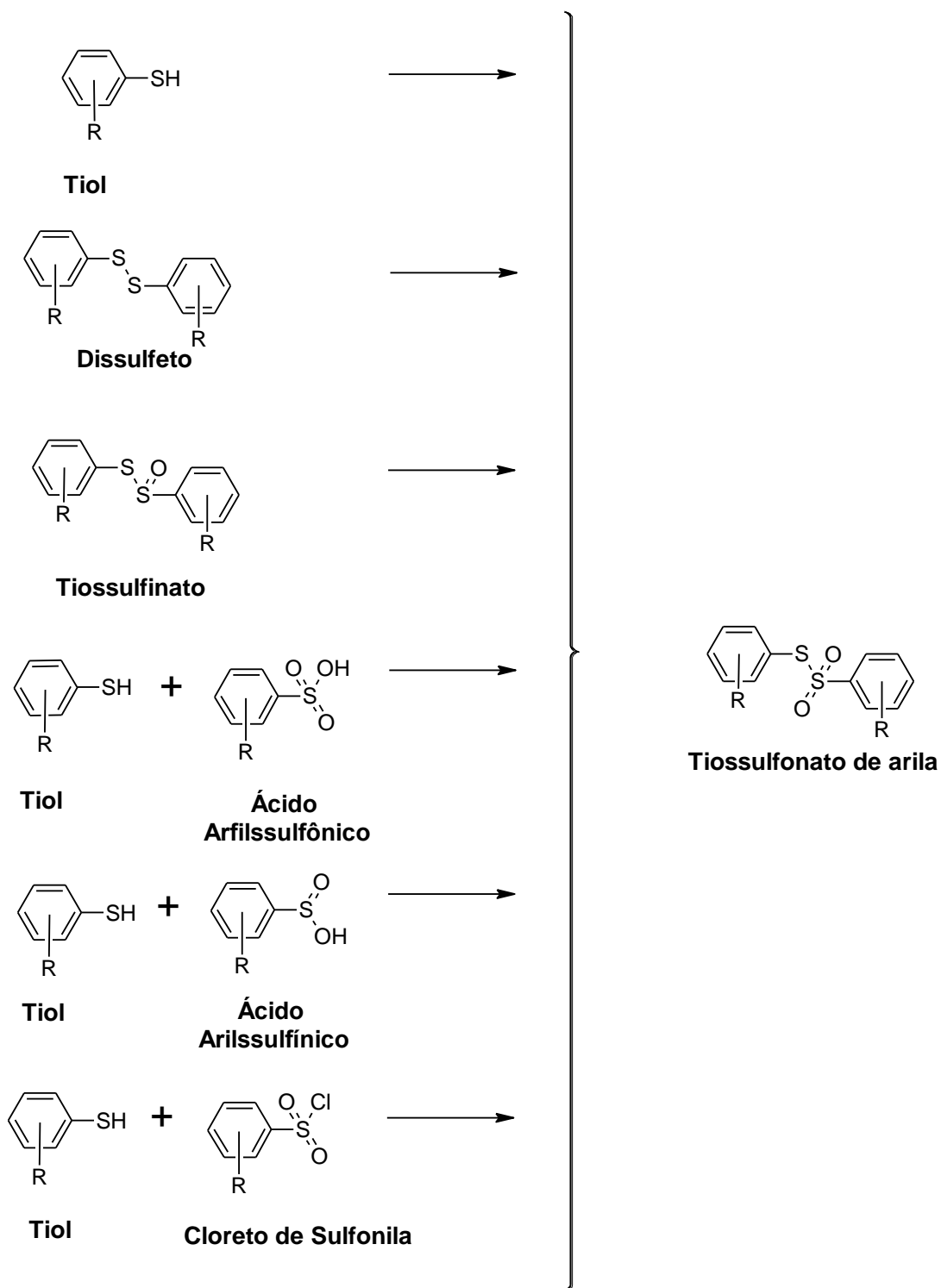


Figura 4- Reações para obtenção de tiosulfonatos de arila.
Fonte: autoria própria.

Na literatura são encontrados relatos de uma nova aplicação, proposta por Santos et al. (2012). Os autores utilizaram nitrato de prata (AgNO_3) com trifluoreto de boro eterato ($\text{BF}_3\text{-OEt}_2$) e diidrogenofosfato de alumínio ($\text{Al}(\text{H}_2\text{PO}_4)_3$) como reagentes

seletivos e eficazes para o acoplamento oxidativo do tiofenol(1), 4-metiltiofenol (2) e 4-metoxitiofenol (3) para formação dos seus correspondentes tiosulfonatos de arila: S-fenilbenzenosulfonotioato(4), S-(4-metilfenil)-4 metilbenzenosulfonotioato(5), S-(4-metoxifenil)-4 metoxibenzenosulfonotioato(6), como mostrados na Figura 5.

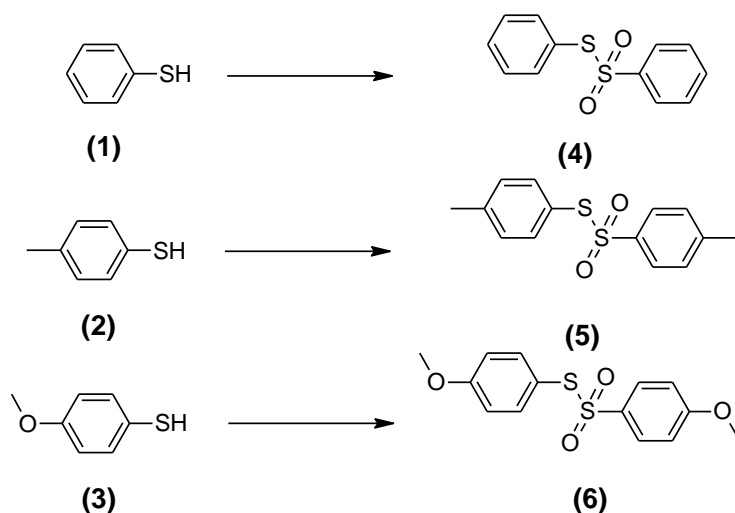


Figura 5- Estruturas moleculares dos tióis 1, 2, 3 e dos tiosulfonatos de arila 4, 5, 6.
Fonte: autoria própria.

Khodyuk (2013) adaptou o procedimento descrito por Santos et al. (2012), com a utilização de tióis dissolvidos em acetonitrila (ACN) anidra e com o uso de dihidrogenofosfato de alumínio ($\text{Al}(\text{H}_2\text{PO}_4)_3$) e ácido nítrico (HNO_3), obtendo excelentes rendimentos.

3.1.3 Aplicações e atividades biológicas de tiosulfonatos

Nas diversas áreas da química sintética, farmacêutica e até mesmo na produção de polímeros, os sulfonatos e tiosulfonatos de arila apresentam diversas propriedades interessantes (LIU; ZHANG, 2003).

Os tiosulfonatos de arila 4, 5 e 6 (Figura 5) são similares a compostos com atividade nematicida e bactericida (TADA et al., 1988), acaricida (LEE, KUEM e PARK, 1997), citotóxica e fungicida (LANGLER, BAERLOCKER e PENN, 2001) e

foram submetidos a testes de atividade inseticida, contra a larva da traça da farinha do mediterrâneo (SANTOS et al., 2012). Essa larva é um inseto praga da espécie *Anagasta kuehniella* (Zeller), que ataca diversas culturas agrícolas e se acumula também nos moinhos de farinha formando teias que favorecem o acúmulo de outros insetos, comprometendo também a safra de grãos armazenados (MACEDO et al., 2010).

Os testes de atividade inseticida, realizados com esses compostos, em larvas, apresentaram resultados promissores (SANTOS et al., 2012). Entretanto, o mecanismo pelo qual exerce seu efeito citotóxico não está bem elucidado, encontram-se sob análise.

Compostos tiosulfonatos e tiossulfonatos de arila são relatados na literatura, por possuírem atividade antitumoral. Alguns exemplos de compostos que já tiveram sua atividade citotóxica testada são os: *S*-fenilmetanossulfonotionato, *S*-4-bromofenil metanossulfonotionato e o metil 4-[(metiltio) sulfonil] benzoato (Figura 6), que foram testados diante de duas linhagens de células tumorais de câncer humano: o câncer de mama e o câncer de pulmão (GAO et al., 2011).

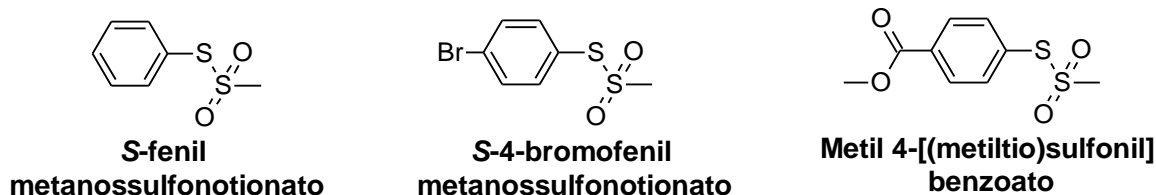


Figura 6- Tiossulfonatos citotóxicos.
Fonte: (GAO et al., 2011).

Há também, estudos recentes de síntese e do uso de complexos de ouro com tiossulfonatos, para aplicações na medicina, voltado para a área da quimioterapia (ROMBKE, 2013).

Como já mencionado, os tiossulfonatos possuem um amplo campo de atividade biológica. Porém, poucas metodologias utilizam apenas tióis como material de partida. Nesse sentido, o presente projeto pretende sintetizar um tiossulfonato de arila a partir de um tiol.

4 METODOLOGIA

4.1 MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho experimental foi desenvolvido no Laboratório de Química Orgânica da UTFPR-AP. Os procedimentos foram realizados com o uso de vidrarias comuns de laboratório.

As duas primeiras etapas seguiram as metodologias de síntese descritas por Santos (2011) e a última etapa foi baseada na metodologia descrita por Khodyuk (2013), conforme ilustra a Figura 7.

As análises cromatográficas em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se cromatofolhas de alumínio de sílica gel 60 F₂₅₄ da marca Macherey-Nagel. Foi utilizado também, para a visualização dos componentes nas análises em CCD, câmara ultravioleta (UV) (254 nm) e nebulização de uma solução de vanilina (1 %) contendo MeOH/H₂O/H₂SO₄ (4,5:4,5: 1) seguido de aquecimento. O produto final foi purificado através de cromatografia em placa preparativa utilizando sílica gel 60 F₂₅₄ (Macherey-Nagel) e eluída com uma mistura de hexano/AcOEt 6:4.

Todas as amostras submetidas aos experimentos de RMN de ¹H e ¹³C foram dissolvidas em CDCl₃ (clorofórmio deuterado) e o TMS (tetrametilsilano) usado como referência interna. As análises foram realizadas em um aparelho de RMN modelo Bruker AVANCE DPX-300, sendo os espectros de RMN de ¹H obtidos em 300 MHz e de ¹³C em 75 MHz. As análises foram realizadas na Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS).

4.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

A Figura 7 demonstra a rota sintética utilizada para a obtenção do tiosulfonato de arila: S-(3,4,5- trimetoxifenil)-3,4,5 trimetoxibenzenosulfonotioato (10).

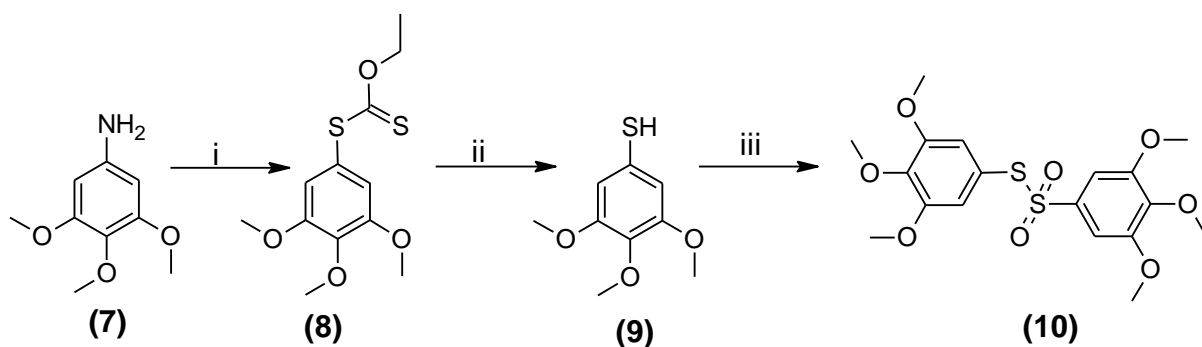
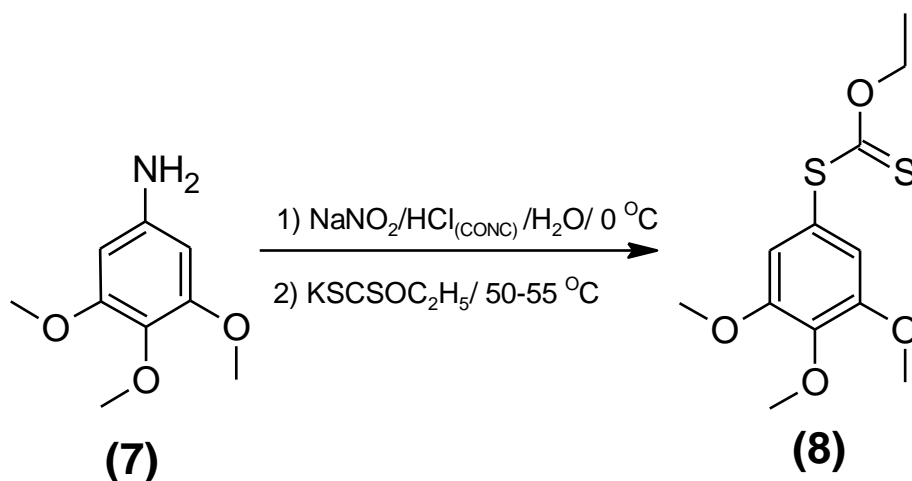


Figura 7- Obtenção do composto de interesse (10). i) 1) NaNO_2 , $\text{HCl}_{(\text{conc.})}$, H_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 10 min; 2) EtOCS_2K , $50\text{-}55\text{ }^\circ\text{C}$, 40 min; ii) EtOH , NaOH , $65\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h e 30 min; iii) $\text{Al}(\text{H}_2\text{PO}_4)_3$, ACN , HNO_3 , $85\text{ }^\circ\text{C}$, 1h.

Fonte: autoria própria.

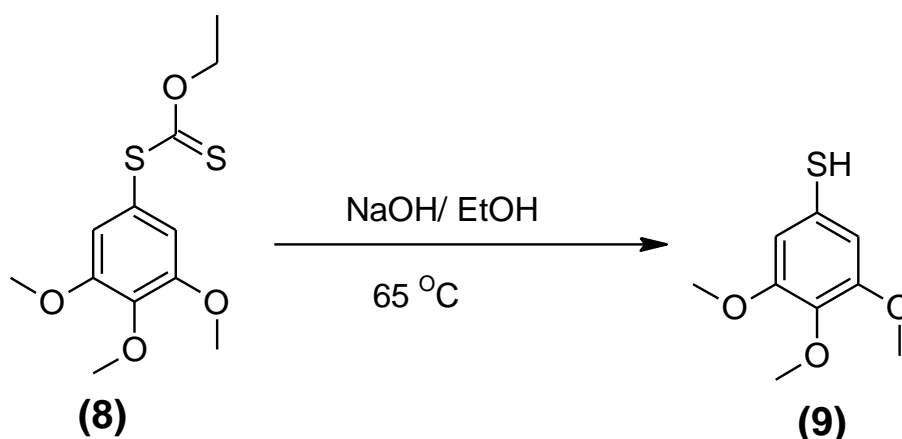
4.2.1 Síntese do O-etil-S-(3,4,5-trimetoxifenil)tiosulfito (8)



Inicialmente foi realizada a síntese do xantato (8) através de uma reação de substituição nucleofílica aromática. Em um balão, resfriado em banho de gelo, colocou-se o composto (7) (0,3 g, 1,639 mmol) e HCl concentrado (0,45 mL)

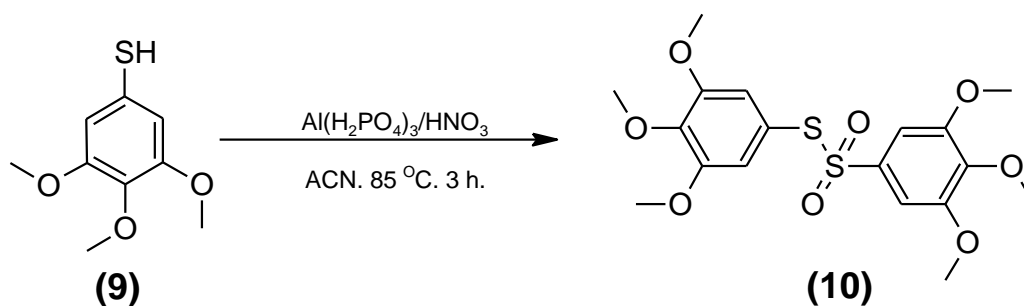
dissolvidos em H₂O destilada (1,2 mL). A mistura foi agitada durante 1 min e aos poucos, foram acrescentadas 113 mg de NaNO₂ (1,639mmol). A mistura foi agitada por mais 10 min a 0°C. Em outro balão, contendo EtOCS₂K (0,26 g, 1,639 mmol) dissolvidos em H₂O destilada (1,2 mL), foi adicionado gota a gota a solução contendo o sal de diazônio, preparada anteriormente. A reação foi aquecida a 50°C-55°C durante 40 min, sendo acompanhada por CCD (eluente: hexano/AcOEt 1:1, revelador: luz UV). A reação foi resfriada a t.a. (temperatura ambiente) e adicionou-se uma solução de NaOH_(aq) 20%, na intenção de elevar o pH a 7. A mistura foi transferida para um funil de separação onde extraiu-se com AcOEt (2x30 mL). A fase orgânica foi lavada com H₂O destilada (30 mL) e solução saturada de NaCl_(aq) (30 mL) e em seguida seco sobre MgSO₄, retirando-se o solvente em um evaporador rotativo IKA® HB 05.06.CN. Obteve-se o produto na forma de um sólido amarelado. Não foi possível calcular com precisão o rendimento, pois o composto não estava totalmente seco. Para secá-lo necessitaria de uma temperatura muito alta no evaporador rotativo, o que poderia vir a decompor a amostra. Uma solução seria a utilização de um liofilizador, para retirada completa de água. A estrutura do composto obtido foi elucidada através da análise por RMN de ¹H e ¹³C.

4.2.2 Síntese do 3,4,5-trimetoxibenzenotiol (**9**)



Posteriormente o xantato (**8**) foi submetido a uma hidrólise em meio básico para a obtenção do tiol (**9**). Em um balão foi adicionado o composto (**8**) (1,832 g, 6,36 mmol) dissolvido em EtOH (39,4 mL). Em seguida, foi acrescentado solução de $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (23,61 mL). A reação foi aquecida a 65°C por 1h e 50 min, sendo acompanhada por CCD (eluente: hexano/AcOEt 1:1, revelador: luz UV). A reação foi resfriada a t.a. e adicionou-se uma solução de $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 3% até $\text{pH}=3$. A mistura foi transferida para um funil de separação e extraiu-se com AcOEt (2x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (50 mL) e seca com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi retirado utilizando um evaporador rotativo e a mistura foi purificada em coluna cromatográfica sílica gel 60 (0,063-0,2 mm / 70-230 mesh, MACHEREY-NAGEL) e eluída com hexano/AcOEt 7:3. Obteve-se o produto na forma de um sólido amarelado. Partindo do composto (**8**) úmido, obteve-se um rendimento, de aproximadamente 23% (0,5152g) do tiol. Sua estrutura foi elucidada através da análise por RMN de ^1H e ^{13}C .

4.2.3 Síntese do S-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5-trimetoxibenzenosulfonotioato (**10**)



A etapa final foi a realização da reação do tiol (**9**) para obtenção do tiosulfonato de arila (**10**) utilizando dihidrogenofosfato de alumínio em ácido nítrico. Em um balão contendo (**9**) (300 mg, 1,5 mmol), dissolvidos em ACN anidra (3,0 mL), $\text{Al}(\text{H}_2\text{PO}_4)_3$ (3,0 mg, $7,5 \cdot 10^{-3}$ mmol), sob agitação, foi adicionado lentamente 0,14 mL de HNO_3 concentrado. A reação permaneceu sob agitação e aquecimento (85°C) por aproximadamente 3 horas. A mistura reacional foi transferida para um funil

de separação e extraíu-se com AcOEt (1 x 50 mL). O pH foi elevado a 7 pela adição da solução de $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$. A fase orgânica foi lavada com H_2O destilada (30 mL) e solução saturada de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$. O solvente foi retirado com um evaporador rotativo e o produto final foi purificado através de cromatografia em placa preparativa utilizando sílica gel 60 F₂₅₄ e eluída com uma mistura de hexano/AcOEt 6:4. Obteve-se o produto na forma de um sólido branco com rendimento de 19% (62 mg, 0,144 mmol) e sua estrutura foi elucidada através da análise por RMN de ^1H e ^{13}C .

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 SÍNTESE DO COMPOSTO (10)

Conforme apresentado anteriormente, (Figura 7) a síntese do composto S-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5-trimetoxibenzenosulfonato (**10**), foi realizada em três etapas, partindo do composto 4-amino-1,2,3-trimetoxibenzeno (3,4,5-trimetoxianilina) (**7**).

Através das análises dos compostos obtidos e purificados, foi observado a formação do produto (**10**), com um rendimento de 19,2 %, sendo um composto ainda não relatado na literatura, ou seja, inédito.

A Figura 8 demonstra o mecanismo da reação para obtenção de um tiosulfonato de arila a partir de um tiol. A reação se inicia com a polarização do enxofre, que interage com ácido de Lewis e sofre diminuição de sua densidade eletrônica. Para que a ligação enxofre-enxofre ocorra é necessário que o par de elétrons livre do outro átomo de enxofre ataque o enxofre do complexo enxofre-boro, formando assim, a ligação desejada com desprotonação de ambas. Para formar uma ligação oxigênio-enxofre, utiliza-se a ação do agente oxidante seguida de rearranjo, o que resulta na formação de um intermediário, um anel de quatro membros. Quando ocorre a formação da ligação dupla enxofre-oxigênio, ocasiona uma quebra homolítica da ligação sigma enxofre-enxofre, resultando em radicais arilssulfonila. Esses radicais proporcionam a ligação oxigênio-enxofre e depois formação do produto final por rearranjo de ligações (KHODYUK, 2013).

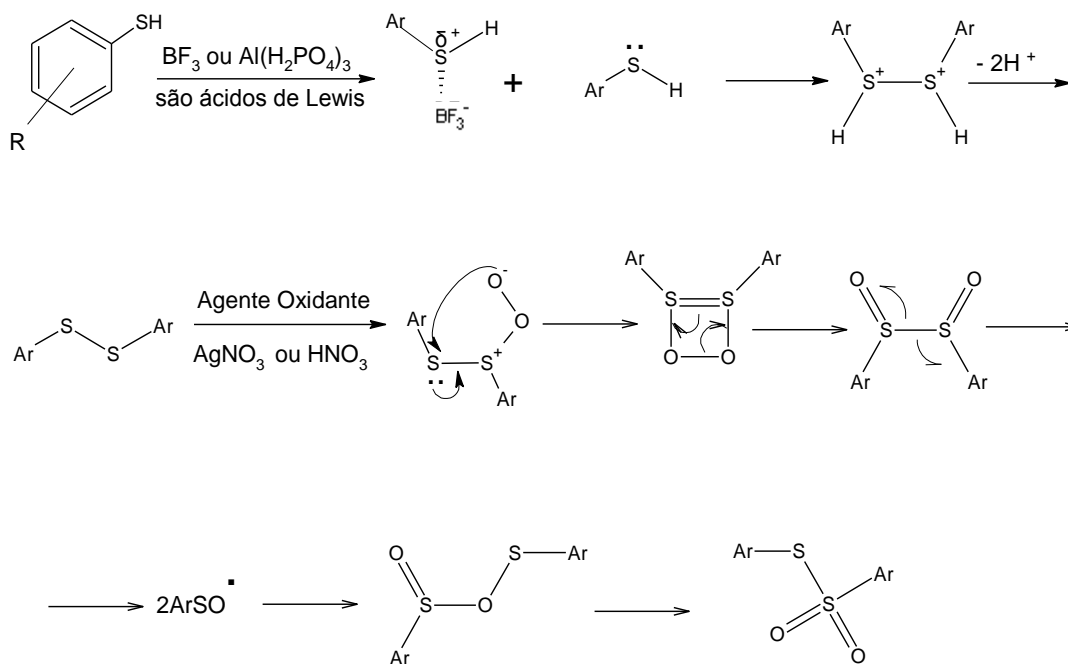


Figura 8- Mecanismo para a reação de acoplamento de tióis para a obtenção de compostos tiosulfonatos de arila.
Fonte: KHODYUK, 2013.

5.2 IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) DE ¹H E DE ¹³C

5.2.1 O-etil-S-(3,4,5-trimetoxifenil)tiosulfito (**8**)

O espectro de RMN de ¹H do composto (**8**) está mostrado na Figura 9, juntamente com a estrutura numerada.

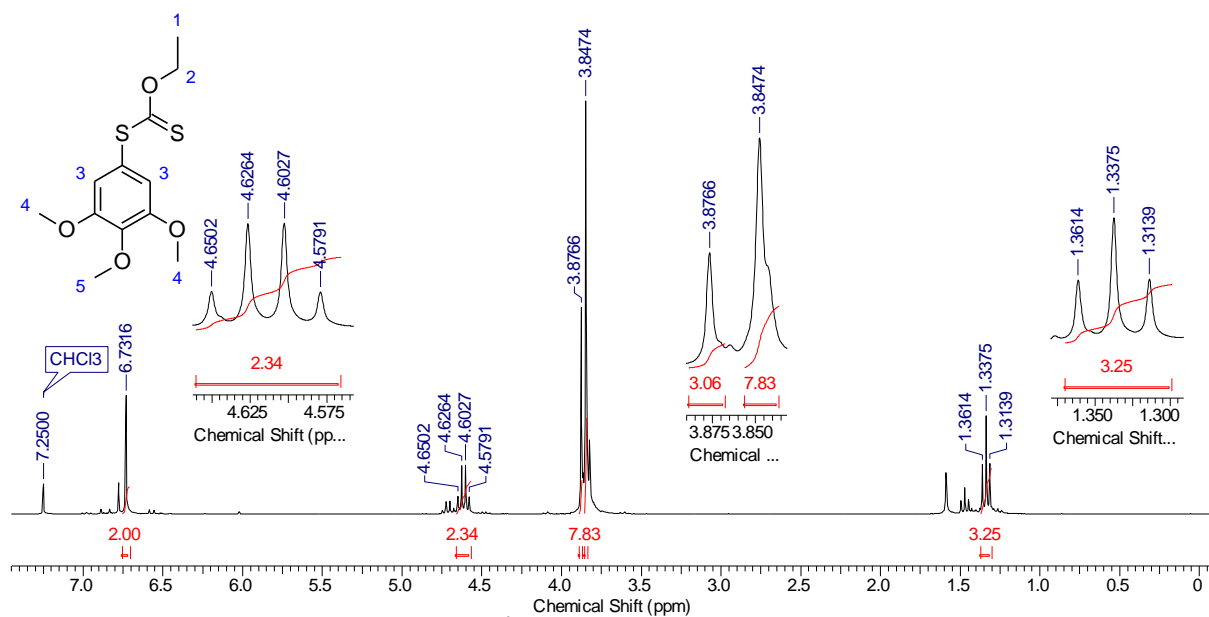


Figura 9- Espectro de RMN de ¹H do O-etil-S-(3,4,5-trimetoxifenil)tiossulfito (8).

Os deslocamentos químicos (δ_H) foram atribuídos conforme a numeração da estrutura do derivado (8) mostrado na Figura 10, e encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Atribuição dos sinais de RMN de ¹H do O-etil-S-(3,4,5-trimetoxifenil)tiossulfito (8)

H	δ_H	Multiplicidade (integral)	J (constante de acoplamento)
1	1,33	<i>t</i> (3H)	7,1 Hz
2	4,60	<i>q</i> (2H)	7,1 Hz
3	6,73	<i>s</i> (2H)	-
4	3,84	<i>s</i> (6H)	-
5	3,87	<i>s</i> (3H)	-

O espectro de RMN de ¹³C do O-etil-S-(3,4,5-trimetoxifenil)tiossulfito (8) está mostrado na Figura 10, atribuídos conforme a numeração da estrutura do composto (8).

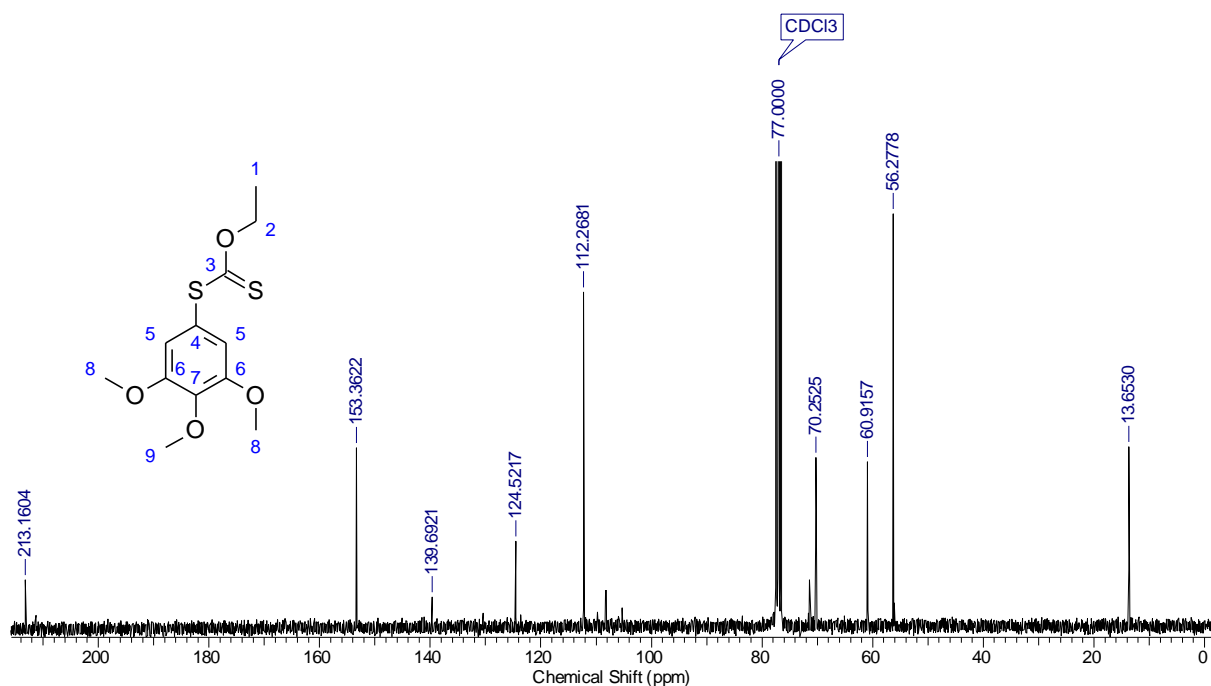


Figura 10- Espectro de RMN de ^{13}C do O-etil-S-(3,4,5-trimetoxifenil)tiosulfito (8).

Os valores de deslocamentos químicos dos carbonos (δ_{C}) do composto (8) encontram-se apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Atribuição dos sinais de RMN de ^{13}C do O-etil-S-(3,4,5-trimetoxifenil)tiosulfito (8).

C	δ_{C} (ppm)
1	13,6 (CH ₃)
2	70,2 (CH ₂)
3	213,1 (C)
4	124,5 (C)
5	112,2 (2CH)
6	153,3 (2C)
7	139,6 (C)
8	56,2 (2CH ₃)
9	60,9 (CH ₃)

A adição do grupo (SCSOCH₂CH₃) no composto **(7)** foi confirmada pela presença dos sinais em δ_H 1,33 (triplete) e δ_H 4,60 (quarteto) referentes aos hidrogênios H-1 e H-2, respectivamente, e δ_C = 13,6, δ_C 70,2 e δ_C 213,1, referentes aos carbonos C-1, C-2 e C-3, respectivamente, comprovando a formação do composto **(8)**.

5.2.2 3,4,5-trimetoxibenzenotiol **(9)**

O espectro de RMN de ¹H do composto **(9)** está mostrado na Figura 11, atribuídos conforme a numeração da estrutura do derivado **(9)**.

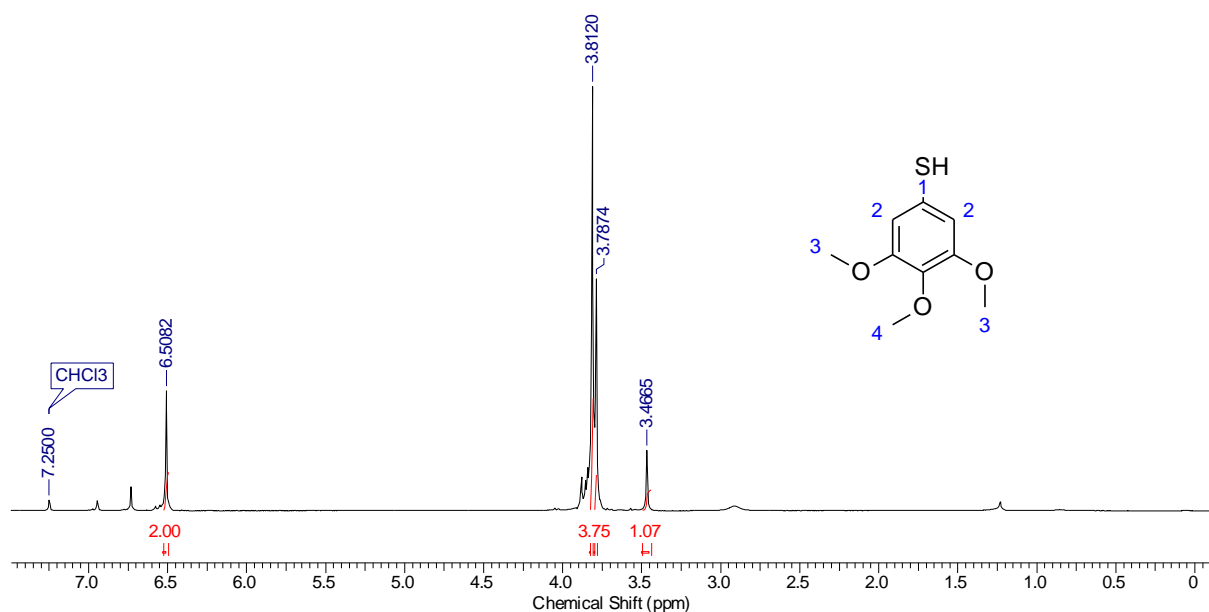


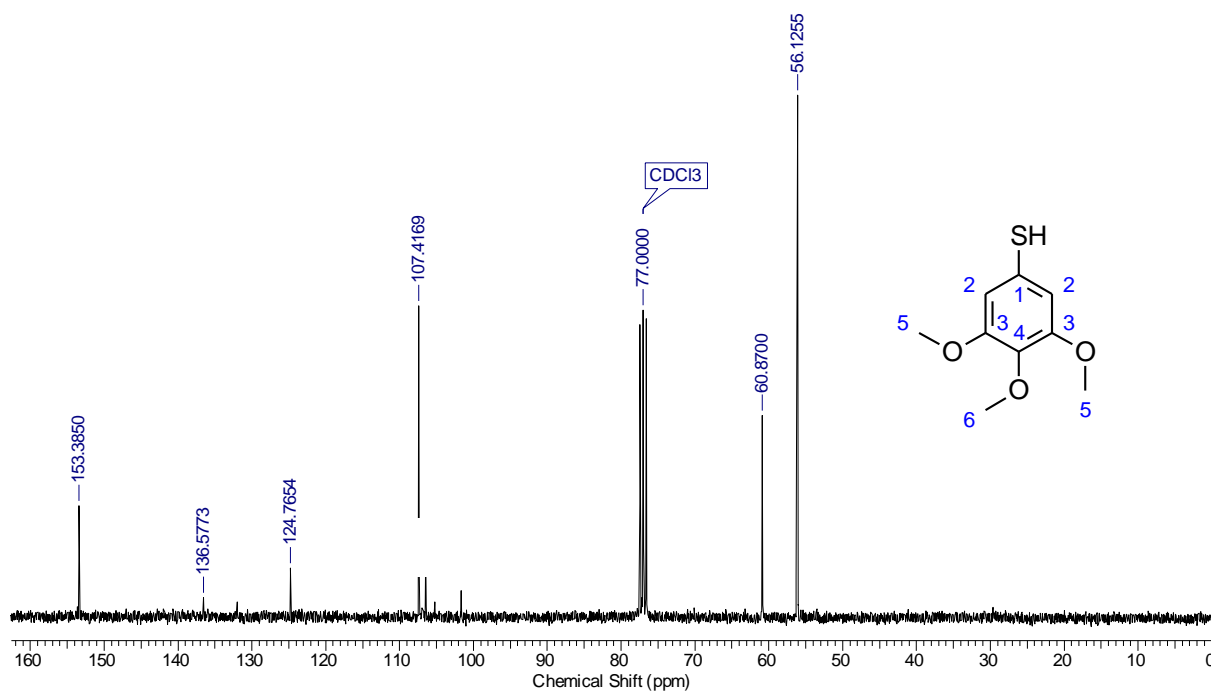
Figura 11- Espectro de RMN de ¹H do 3,4,5-trimetoxibenzenotiol **(9)**.

Os valores de deslocamento químico (δ_H) para o composto **(9)** encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3 - Atribuição dos sinais de RMN de ^1H do 3,4,5-trimetoxibenzenotiol (**9**).

H	δ_{H}	Multiplicidade (integral)
1	3,46	s (1H)
2	6,50	s(2H)
3	3,81	s(6H)
4	3,78	s (3H)

O espectro de RMN de ^{13}C do 3,4,5-trimetoxibenzenotiol (**9**) está mostrado na Figura 12, atribuídos conforme a numeração da estrutura do composto (**9**).

Figura 12- Espectro de RMN de ^{13}C do 3,4,5-trimetoxibenzenotiol (**9**).

Os valores de deslocamentos químicos dos carbonos (δ_{C}) do composto (**9**) encontram-se expressos na Tabela 4.

Tabela 4 - Atribuição dos sinais de RMN de ^{13}C do 3,4,5-trimetoxibenzenotiol (**9**)

C	δ_c (ppm)
1	124,7 (C)
2	107,4 (2CH)
3	153,3 (2C)
4	136,5 (C)
5	56,1 (2CH ₃)
6	60,8 (CH ₃)

A formação do composto (**9**) foi confirmada pela presença do simpleto δ_{H} 3,46 atribuído ao SH, além da ausência dos sinais em δ_{H} 1,33 e δ_{H} 4,60 e δ_{C} 15,6, δ_{C} 70,2 e δ_{C} 213,1 referentes aos grupo SCSOCH₂CH₃ do composto (**8**). Os hidrogênio de H-4 são mais deslocados que H-3, pois ele sofre mais o efeito de desblindagem.

5.2.3 S-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5-trimetoxibenzenosulfonotioato (**10**)

O espectro de RMN de ^1H do S-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5-trimetoxibenzenosulfonotioato (**10**) está mostrado na Figura 13, atribuídos conforme a numeração da estrutura do composto (**10**).

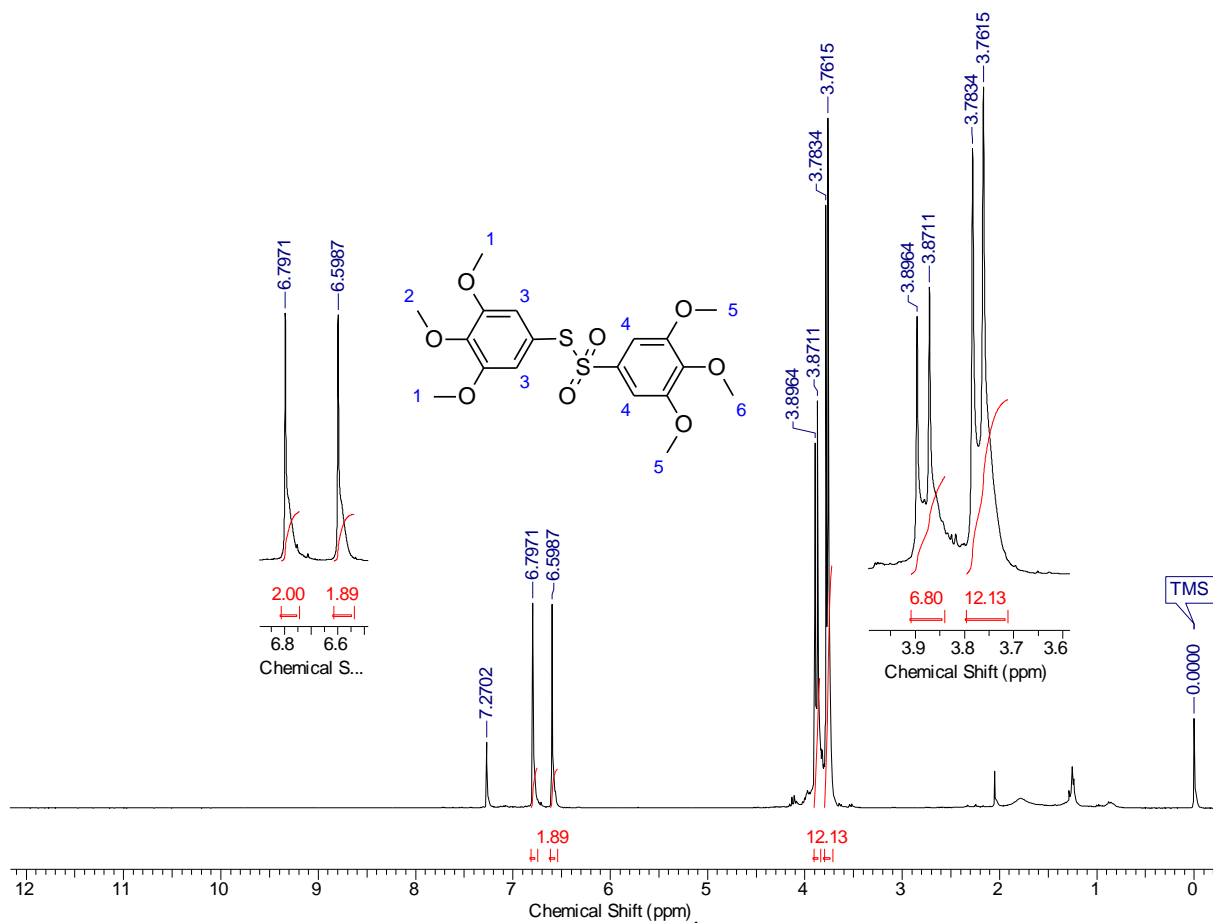


Figura 13- Espectro de RMN de ¹H do S-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5-trimetoxibenzenosulfonato (10).

Os valores de deslocamento químico (δ_H) para o composto (10) encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5 - Atribuição dos sinais de RMN de ¹H do S-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5-trimetoxibenzenosulfonato (10).

H	δ_H	Multiplicidade (integral)
1	3,76	s (6H)
2	3,87	s (3H)
3	6,59	s (2H)
4	6,79	s (2H)
5	3,78	s (6H)
6	3,89	s (3H)

O espectro de RMN de ^{13}C do S-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5-trimetoxibenzenosulfonotioato (**10**), está mostrado na Figura 14, atribuídos conforme a numeração da estrutura do composto (**10**).

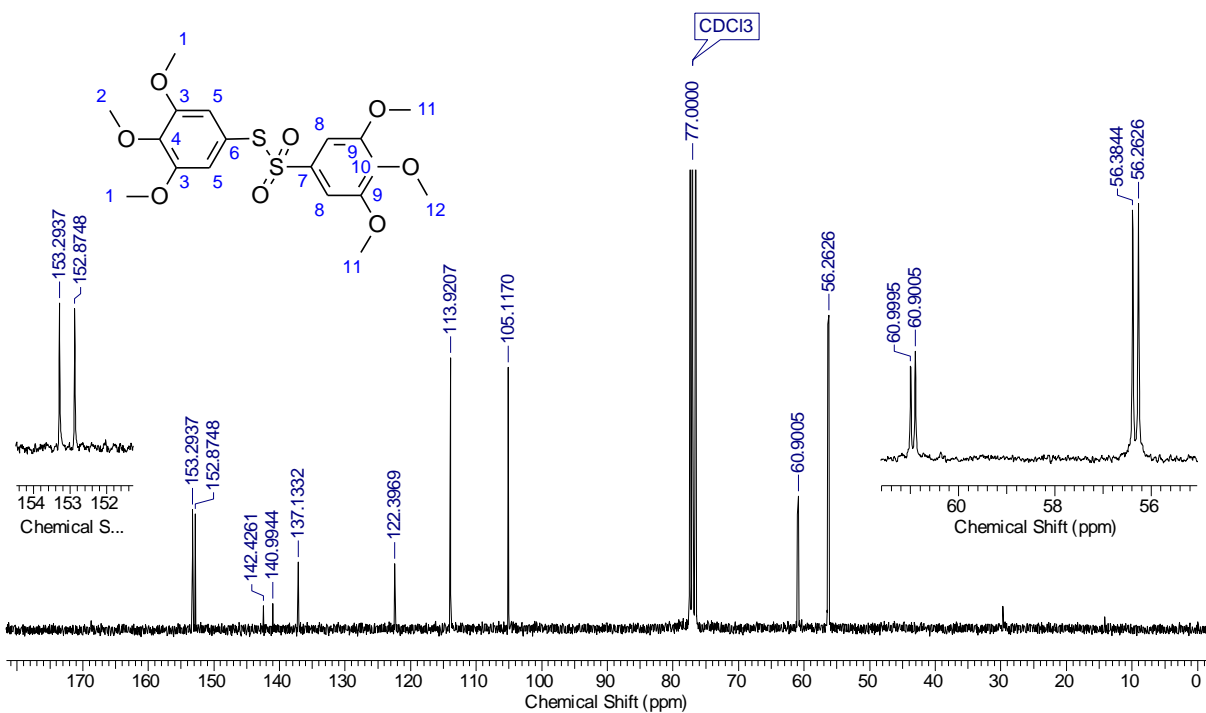


Figura 14- Espectro de RMN de ^{13}C do S-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5-trimetoxibenzenosulfonotioato (**10**).

Os valores de descolamentos químicos dos carbonos (δ_{C}) do composto (**10**) encontram-se expressos na Tabela 6.

Tabela 6 - Atribuição dos sinais de RMN de ^{13}C do S-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5-trimetoxibenzenosulfonotioato (10).

C	δ_c (ppm)
1	56,2 (2CH ₃)
2	60,9 (CH ₃)
3	152,8 (2C)
4	140,9 (C)
5	105,1 (2CH)
6	122,3 (C)
7	137,1 (C)
8	113,9 (2CH)
9	153,2 (2C)
10	142,4 (C)
11	56,3 (2CH ₃)
12	61,0 (CH ₃)

A formação do composto (10) foi confirmada pela ausência do sinal em δ_H 3,46, referente ao grupo SH do composto (9) e pela presença dos simpletos em δ_H 6,79, δ_H 3,78 e δ_H 3,89, referente ao hidrogênios H4-6 e dos carbonos C7-C12 em δ_C 137,1, δ_C 113,9, δ_C 153,2, δ_C 142,2, δ_C 53,3 e δ_C 61,0 atribuídos aos carbonos do grupo 3,4,5-trimetóxfenil.

Com as técnicas de RMN de ^1H e ^{13}C , foi possível confirmar as estruturas dos compostos intermediários (8) e (9) e do composto final (10).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em busca de sintetizar um novo protótipo para agentes farmacêuticos, a síntese de tiosulfonatos de arila pode ser uma alternativa muito promissora, devido ao amplo campo de atividades biológicas que estes possuem (SANTOS et al., 2012).

As metodologias para a síntese de tiosulfonatos de arila são escassas, e poucas utilizam apenas tióis como material de partida. O inovador procedimento de síntese, para obtenção dos tiosulfonatos de arila, proposto por Khodyuk (2013), mostrou-se um método eficaz para acoplamento de tióis e a formação de tiosulfonatos de arila, um resultado promissor podendo servir de base para futuros estudos e investigações de outras condições de reação e métodos de purificação, que possam resultar em melhores rendimentos. Assim, obtivemos o *S*-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5-trimetoxibenzenosulfonotioato (**10**), um composto ainda não descrito na literatura que será submetido futuramente a ensaios biológicos, como por exemplo, atividade antitumoral.

REFERÊNCIAS

BANDGAR, B.P.; PANDIT, S.S. Direct synthesis of thiosulfonic S-esters from sulfonic acids using cyanuric chloride under mild conditions. **Journal of Sulfur Chemistry**.v.25, p. 347–350, 2004.

BONIFÁCIO, V.D.B.; MORGADO, J.; SCHERF, U. Synthesis of thiosulfonate-bridgedbromofluorene end-capping reagents. **Synlett**, v.9, p.1333–1336, 2010.

BORGSTROM, P.; BOST, R. W.; BROWN, D. F.; **Bibliography of organic sulfur compounds**. Baltimore: The Lord Baltimore Press, 1930.

CAI, M.T.; et al. CAN/I2-catalyzed chemoselective synthesis of thiosulfonates by oxidation of disulfides or thiols. **Chemistry Letters**.v.39, p.368–369, 2010.

GAO, F.; et al. A New Synthesis of Cytotoxic Thiosulfonates and the First Synthesis of Deuterated Thiosulfonates. **German National Library of Science and Technology**. v. 22, p.3635-3638, 2011.

IRANPOOR, N.; MOHAJER, D.; REZAEIFARD, A.R. Rapid and highly chemoselective biomimetic oxidation of organosulfur compounds with tetrabutylammoniumperoxymonosulfate in the presence of manganese meso-tetraphenylporphyrin and imidazole. **Tetrahedron Letters**. v.45, p.3811–3815, 2004.

KHODYUK, R. G. D. **Síntese, caracterização estrutural e atividade biológica de ariltiosulfonatos halogenados**. 2013. Dissertação (mestrado em Química) Programa de Pós Graduação em Química - Mestrado e Doutorado, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2013.

LANGLER, R. F.; BAERLOCKER, F. J.; PENN, L. Z. **Preparation and testing of sulfur-containing compounds as antifungal and antiproliferative agents**. WO 2001062668 A2, 2001.

LEE, S.; KUEM, Y. S.; PARK, C. Han'guk Nonghwa Hakhoechi. **Agr Chem Biotechnol**,v.40, p.249, 1997.

LIU, Y.; ZHANG, Y.; Temperature-controlled selective reduction of arenesulfonyl chlorides promoted by samarium metal in DMF. **Tetrahedron Letters**, v. 44, p. 4291-4294, 2003.

MACEDO, M. L. R.; et al. Comparative Biochemistry and Physiology A. **An International Journal**, v. 146, p. 486, 2006.

MACEDO, M. L. R.; et al. Adenanthrapavonina trypsin inhibitor retard growth of *Anagastakuehniella* (Lepidoptera:Pyralidae). **Archives of Insect Biochemistry and Physiology**, v.73, p.213, 2010.

MAHIEU, J.P.; et al. Synthesis of new thiosulfonates and disulfides from sulfonyl chlorides and thiols. **Synthetic Communications**, v.16, p.1709–1722, 1986.

MINISTERIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativas 2014: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Inca, 2014.

OAE, S.; et al. Facile reduction of sulfinic acid to disulfide with thiol and chlorotrimethylsilane. **Chemistry Letters**, v. 9, p. 1193–1196, 1980.

PEIXOTO, E.M.A. Elemento químico: enxofre, **Química nova na escola**, n. 16, p. 51, 2002.

ROMBKE, P.; et al. Gold(I) thiosulfonate complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 347, p.123-128. 2003.

RUSSELL, J. B.; **Química Geral**. 2 ed. v. 2. São Paulo: Pearson Makron Books, 2009.

SANTOS, E. D. A. D. et al. Synthesis Method for Thiosulfonate and Report of Its Insecticidal Activity in *Anagasta kuehniella* (Lepidoptera: Pyralidae). **International Journal of Molecular Sciences**, v. 13, p. 15241-15251, 2012.

TADA, M.; HIROE, Y.; KIYOHARA, S.; SUZUKI, S. Nematicidal and antimicrobial constituents from *Allium grayi* Regel and *Allium fistulosum* L. var. *caespitosum*. **Agricultural and Biological Chemistry**, v.52, p.2383,1988.

TROST, B. M.; alpha.-Sulfonylated carbonyl compounds in organic synthesis. **Chemical Reviews**, v.78, p. 363–382, 1978.

VOET, D.; VOET, J. G. **Bioquímica**. 4.ed. Porto Alegre: Artmed,2013.

ZEFIROF, N. S.; ZYK, N. V.; BELOGLAZKINA, E. K.; KUTATELADZE, A. G. **Sulfur Reports**,v. 14, p. 223, 1993.