

OXIDAÇÃO DE SULFETOS A SULFONAS UTILIZANDO CATALISADORES A BASE DE FERRO

Palavras-Chave: SULFONAS, OXIDAÇÃO, CATALISADORES A BASE DE FERRO

Autores(as):

MARIA LUÍZA FACUNDO E SILVA – IQ/UNICAMP

Prof. Dr. EMILIO CARLOS DE LUCCA JÚNIOR – IQ/UNICAMP

1. INTRODUÇÃO:

As sulfonas são um grupo caracterizado pela presença de um átomo de enxofre ligado a dois átomos de oxigênio (O=S=O) e a dois grupos alquila. Historicamente, um marco para o início do uso desse grupo funcional em medicamentos foi em 1941 quando o médico norte-americano Guy Faget descobriu o poder terapêutico das sulfonas através de experiências desenvolvidas no hospital de Carville, no estado de Louisiana, EUA.¹

Portanto, as sulfonas são estruturas de extrema relevância que estão presentes em diversos campos de aplicação, principalmente dentro da indústria farmacêutica, desde a síntese de antibacterianos e anti-inflamatórios, como a dapsona (4-4'-diaminodifenilsulfona, DDS),⁴ um importante medicamento usado no tratamento de distúrbios dermatológicos, até a síntese de 4-(ariloil)fenilmetilsulfona, que são inibidores de ciclooxigenase⁵ em pesquisas envolvendo atividade anti-inflamatória e efeito antitumoral *in vitro*.

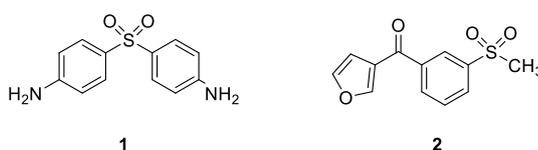


Figura 1. Exemplos de moléculas com grupo sulfona em sua estrutura.

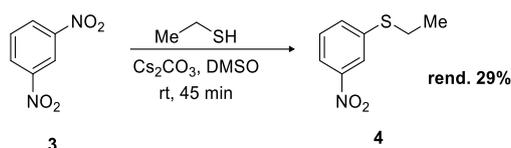
Devido a sua importância, diversas metodologias foram desenvolvidas a fim de sintetizar sulfonas, como, por exemplo, por meio de acoplamento C—S ou oxidação de sulfetos. O procedimento de acoplamento direto C—S, apesar de fornecer um amplo escopo de substratos, apresenta condições de reação adversas, como reações envolvendo altas temperaturas e baixa economia de átomos. Uma segunda opção seria a oxidação de sulfetos a sulfonas usando agentes oxidantes como óxido nítrico, diferentes óxidos metálico, iodo hipervalente, halogenados ou per-halogenados,⁸ contudo esses

procedimentos apresentam limitação como alta toxicidade, excesso de reagentes e baixa quimiosseletividade.⁹

2. METODOLOGIA

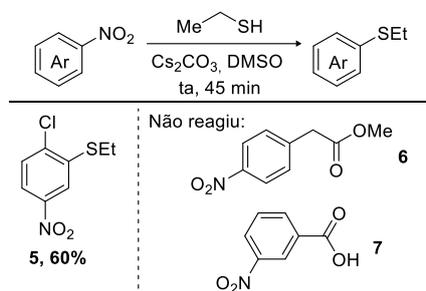
2.1. Síntese dos substratos

Para a síntese de substratos aromáticos foi escolhido um composto aromático com dois grupos nitros, esperando que, ao reagir com o etanotiol, na presença de Cs_2CO_3 , um deles fosse substituído por um grupo com enxofre, como mostrado no esquema a seguir:



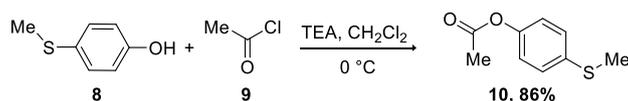
Esquema 1. Síntese do sulfeto **2**.

Além do composto **4**, outros substratos foram produzidos através de substituições nucleofílicas utilizando etanotiol entre os reagentes. Foi possível obter o substrato **5**, com 60% de rendimento, utilizando essa metodologia. Porém, seguindo as mesmas condições reacionais para os reagentes **6** e **7**, não houve a formação do composto desejado, como pode ser observado no esquema a seguir:



Esquema 2. Síntese de outros substratos.

Também foi realizado a acetilação do composto **8** e a alquilação do tiofenol.



Esquema 3. Síntese de outros substratos aromáticos.⁶

2.2. Oxidação para a obtenção de sulfonas

A oxidação foi realizada em meio ácido (AcOH) e solução de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) 50% em água, utilizando $\text{Fe}(\text{MEP})$, FeCl_2 e FeCl_3 como catalisadores. Inicialmente, o substrato de interesse foi

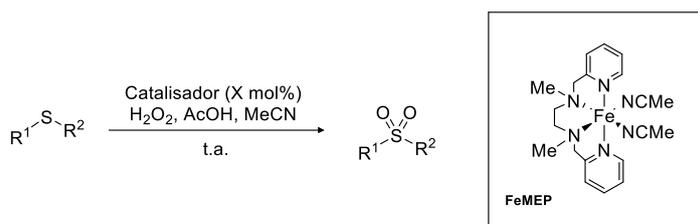
solubilizado em CH₃CN com agitação em temperatura ambiente. Em seguida, foi preparada uma solução com CH₃CN, AcOH e Fe(MEP), a qual foi adicionada ao substrato, e uma solução de H₂O₂ em CH₃CN, que também foi adicionada ao substrato. Após dez minutos, essas mesmas soluções foram adicionadas novamente. Por fim, passados dez minutos após a segunda adição das soluções descritas anteriormente, o produto da oxidação foi concentrado e purificado.

Utilizando Fe(MEP) como catalisador, através de evidências experimentais foi possível observar que duas adições iterativas de catalisador 1 mol% são suficientes para que um rendimento superior a 90% seja alcançado para a obtenção das sulfonas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Através dos testes realizados com os diferentes substratos, utilizando três catalisadores diferentes, os resultados obtidos foram os seguintes:

Tabela 1. Resultados preliminares das reações de oxidação.



Substrato	Catalisador	Mol% catalisador	H ₂ O ₂ (eq)	Rend. (%)
	FeCl ₂	(3x) 5	3,6	27
	FeCl ₃	(3x) 5	3,6	55
	Fe(MEP)	(2x) 1	2,4	>99
	Fe(MEP)	(1x) 2	1,2	0
	Fe(MEP)	(2x) 1	2,4	91

Por meio dos resultados preliminares, conseguimos observar que o uso do Fe(MEP) nas oxidações para a produção de sulfonas tem se mostrado eficiente frente ao uso de outros catalisadores, como o FeCl₂ e o FeCl₃. Contudo, ainda serão necessários mais experimentos para que possa ser comprovada a sua eficiência e aplicabilidade, incluindo os estudos com os substratos **4**, **5** e **10**, que já

foram produzidos e precisam ser oxidados para terem os rendimentos analisados por meio desse método.

Com relação à oxidação do benzil fenil sulfeto, último substrato da tabela, o resultado observado foi surpreendente, por não ser esperado que apenas o enxofre fosse oxidado, mas também que ocorressem outras oxidações nos anéis aromáticos, como é mostrado na literatura que aborda a conversão de anéis aromáticos em sistemas do tipo benzofenonas.^{10,11} Isso pode ser justificado pela baixa carga catalítica empregada nas reações e, devido a esse resultado com 91% de rendimento, outros substratos com essa mesma problemática serão investigados, tais como olefinas e alcinos.

4. CONCLUSÕES:

Foram obtidos excelentes rendimentos para a oxidação de sulfetos e diversos substratos foram sintetizados. Apesar dos resultados aparentarem satisfatórios, é necessária a ampliação do escopo reacional para que mais substratos consigam ser estudados e o método validado, o que será mais dedicado na parte final do projeto.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Keila Auxiliadora Carvalho Professora. **Discussões em torno da reconstrução do significado da lepra no período pós-sulfônico, Minas Gerais, na década de 1950.** Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri. Rodovia MGT 367, km 583, n.5000 39100-000 – Diamantina – MG – Brasil, v.22, n.2, abr.-jun., p.541-557, 2015.
- (2) Anuradha Subramaniam, Swaminathan Sethuraman. **Polímeros Biomédicos Naturais e Sintéticos.** School of Chemical & Biotechnology, Centre for Nanotechnology & Advanced Biomaterials (CeNTAB), SASTRA University, Thanjavur, India, 2014.
- (3) IRSHAD AHMAD, Shagufta. **Sulfones: uma importante classe de compostos orgânicos com diversas atividades biológicas.** Universidade Americana de Ras Al Khaimah, Ras Al Khaimah, Emirados Árabes Unidos. Int J Pharm Pharm Sci, Vol 7, Edição 3, 19-27, 2015.
- (4) Y.Isabel Zhu PhD, Matthew J. Stiller MD. **Dapsone and sulfones in dermatology: Overview and update.** Journal of the American Academy of Dermatology. Volume 45, Issue 3, Pages 420-434, September 2001.
- (5) Youssef Harrak, Giovanni Casula, Joan Basset, Gloria Rosell, Salvatore Plescia, Demetrio Raffa, Maria Grazia Cusimano, Ramon Pouplana Maria Dolors Pujol. **Anti-Inflammatory Activity, and**

- in Vitro Antitumor Effect of a Novel Class of Cyclooxygenase Inhibitors: 4-(Aryloyl)phenyl Methyl Sulfones**, *J. Med. Chem.*, 53, 6560–6571, 2010.
- (6) Uetake, Yuta. **Rhodium-catalyzed ipso-borylation of alkylthioarenes via C-S bond cleavage**. *Organic Letters*, 18(11), 2758-2761, 2016.
- (7) Elpida Skolia, Petros L. Gkizis, Nikolaos F. Nikitas and Christoforos G. Kokotos. **Photochemical aerobic oxidation of sulfides to sulfoxides: the crucial role of wavelength irradiation**. *Green Chem*, 24, 10, 4108-4118, 2022.
- (8) S. Matavos-Aramyan, S. Soukhakian, M. H. Jazebizadeh, **Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.**, **195**, 181–193, 2020.
- (9) Y. Li, X. Jiang, *Green Oxidation in Organic Synthesis*, **John Wiley & Sons Ltd.**, Chapter 12, 2019.
- (10) Zhao J.; Nanjo, T.; de Lucca, E. C.; White, M. C., **Chemoselective methylene oxidation in aromatic molecules**. *Nature chemistry*, 11 (3), 213-221, 2019.
- (11) Bigi, M. A.; Reed, S. A.; White, M. C., **Diverting non-haem iron catalysed aliphatic C-H hydroxylations towards desaturations**. *Nature chemistry*, 3 (3), 216, 2011.