

OXIDAÇÃO DE SULFETOS A SULFONAS UTILIZANDO CATALISADORES A BASE DE FERRO

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

Autores(as):

ANNA BEATRIZ FACUNDO E SILVA – IQ/UNICAMP

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

1. INTRODUÇÃO:

Sulfonas são estruturas presentes em inúmeros campos de aplicação e de grande interesse tanto para a indústria farmacêutica quanto para a síntese orgânica como um todo. Elas podem ser encontradas, por exemplo, em drogas anticâncer como a bicalutamida, uma droga alternativa muito atraente no tratamento de câncer de próstata;^{1a} antibióticos como o Tiamphenicol, um quimioterápico de amplo espectro antibacteriano;^{1b} herbicidas como o Cafenstrole;^{1c} e polímeros de alta performance como o polietérsulfone^{1d} (Figura 1).

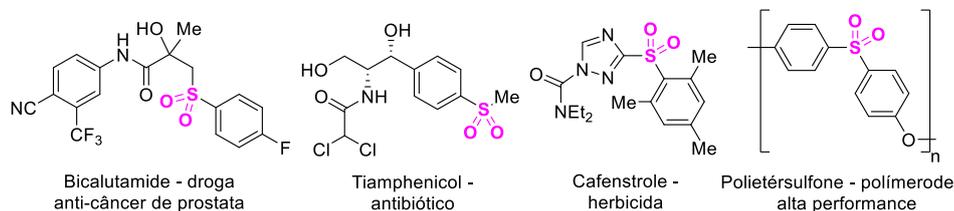


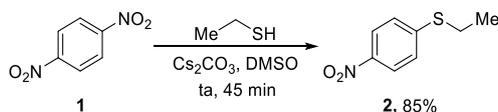
Figura 1. Exemplos de moléculas com grupo sulfona em sua estrutura.

A síntese de sulfonas pode ser feita de diversas maneiras,² como através da oxidação de sulfetos (ou sulfóxidos), em reações envolvendo cloretos de sulfonila, pela captura eletrofílica de sais de ácido sulfínico ou na adição de radicais sulfonila a alcenos ou alcinos. Contudo, cada uma das metodologias citadas possui determinadas limitações, tais como alta toxicidade e problemas com escalabilidade. Sendo assim, propomos nesse trabalho uma nova metodologia utilizando um catalisador de ferro com uma baixa carga catalítica.

2. METODOLOGIA

2.1. Síntese do substrato modelo

Para a síntese de substratos aromáticos foi escolhido, a princípio, o composto nitroaromático **1** para reagir com um tiol na presença de Cs_2CO_3 .⁶ Por meio dessa reação foi obtido o sulfeto **2** em 85% de rendimento (Esquema 1).



Esquema 1. Síntese do substrato usado na otimização da reação de oxidação.

2.2. Oxidação

Para a oxidação foi utilizado um meio ácido (AcOH), solução de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) 50% em água, diferentes catalisadores descritos abaixo e investigamos dois métodos de adição: o iterativo⁴ e o lento.⁵

O método iterativo,⁴ adaptado do procedimento desenvolvido por Chen e White em 2007, consiste em adicionar à mistura de 0,1 mmol do substrato dissolvido em 0,2 mL de solvente:

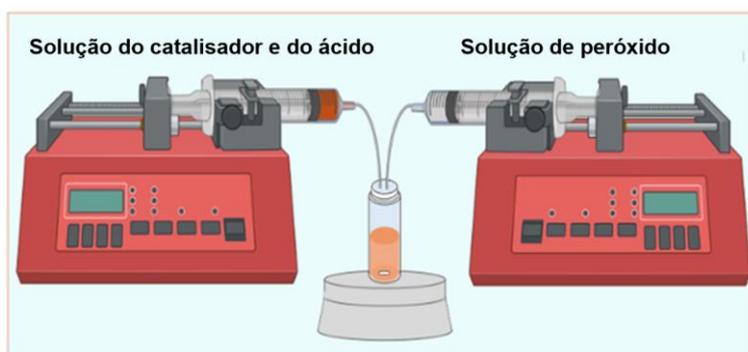
- A solução de 1 mol% de catalisador e 0,05 mmol de ácido carboxílico diluídos em 0,1 mL;
- A solução de 0,12 mmol de H_2O_2 50% em H_2O diluída em 0,92 mL de solvente durante 60-75 segundos.

A reação permanece 10 minutos e ambas as adições são feitas mais duas vezes, totalizando 30 minutos de reação. O solvente é removido à pressão reduzida e a mistura filtrada em *plug* de sílica para a retirada do catalisador com acetato de etila.



Esquema 2. Método de adição iterativa.

Já na adição lenta⁵ é usada uma bomba de seringa, representada abaixo na figura 3. Para esse tipo de adição o substrato deve ser dissolvido em MeCN e é necessário preparar duas soluções, uma do catalisador com ácido e outra de peróxido, sendo que cada uma delas deve ser colocada em uma seringa diferente e adicionadas com uma velocidade de $3 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$ no vial com o substrato sob agitação constante.



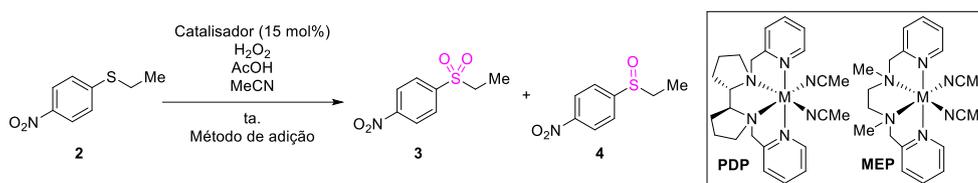
Esquema 3. Método de adição lenta.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

3.1. Resultados preliminares

Através da variação de diversos parâmetros reacionais, tais como catalisador, ácido carboxílico, equivalentes de oxidante e catalisador, método de adição e temperatura, conseguimos otimizar a oxidação dos sulfetos a sulfonas, atingindo altos rendimentos para os produtos de interesse.

Tabela 1. Resultado preliminares da otimização da reação de oxidação.



Entrada	Catalisador	Mol% catalisador	H ₂ O ₂ (eq)	Método de adição	Rend. 3 (%)	Rend. 4 (%)
1	Sem	-	3,6	Iterativa	0	39
2 ^a	Mn(PDP)	3 x 5	4,5	Lenta	0	23
3	Mn(PDP)	3 x 5	4,5	Lenta	19	26
4 ^{a, b}	Mn(PDP)	15	4,5	Lenta	25	32
5	Fe(PDP)	3 x 5	1,2	Iterativa	51	41
6	Fe(PDP)	15	4,5	Lenta	67	0
7	Fe(PDP)	3 x 5	3,6	Iterativa	98	0
8	Fe(MEP)	3 x 5	3,6	Iterativa	92	0
9	Fe(MEP)	2 x 1	2,4	Iterativa	quant	0

^a 0° C ao invés de ta; ^b Ácido isobutírico ao invés de Ácido acético.

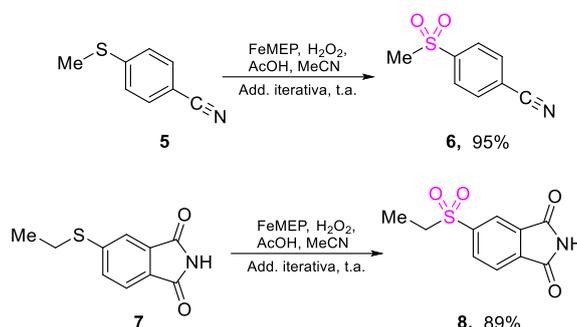
Foi possível constatar que as adições iterativas geraram maior rendimento para a sulfona que as adições lentas (entrada 6 e 7, Tabela 1), assim como a troca do metal no catalisador, onde a oxidação utilizando Fe(PDP) forneceu um rendimento superior à realizada com Mn(PDP) (entrada 3 e 6). Por fim, substituindo Fe(PDP) por Fe(MEP), altos rendimentos foram obtidos (entrada 9). Assim, foi possível inferir que catalisadores de ferro tetracoordenados com nitrogênio se mostraram mais eficientes nessa oxidação, já que geram um oxidante de ferro altamente eletrofílico na forma de ferro-oxo.

Na sequência, reduziu-se a carga de Fe(MEP) para 2 mol% do catalisador e rendimentos quantitativos foram obtidos (Entrada 9).

A entrada 9 foi escolhida como a melhor condição para prosseguir com os estudos catalíticos, uma vez que o Fe(MEP) possui um ligante mais barato que o Fe(PDP).

3.2 Escopo Reacional

Uma vez que obtivemos as condições reacionais ideais de reação, começamos a aplicar a oxidação em diferentes moléculas, a fim de comprovar a robustez da técnica. Primeiramente, aplicamos a metodologia otimizada na molécula **5** e obtivemos como produto a sulfona **6** com rendimento de 95%. Utilizando o mesmo procedimento, oxidamos a ftalimida **7** e produzimos a sulfona **8** em 89% de rendimento.



- **Esquema 2.** Escopo reacional da oxidação de sulfetos a sulfonas. Condição reacional: 1 mol% de Fe(PDP), 0,1 mmol de AcOH e 0,24 mmol de H₂O₂ (50% em H₂O).

Futuramente, demais moléculas serão submetidas a essa metodologia a fim de compreendermos a tolerância do método.

4. CONCLUSÕES:

Até o momento, a metodologia se apresentou eficiente e robusta. Porém, precisamos realizar mais estudos, com novas moléculas, para afirmar com maior segurança os limites da nossa estratégia.

BIBLIOGRAFIA

- (1) a) *J. Urol.* **2000**, *164*, 1579–1582; b) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1988**, *28*, 83–100; c) *Naturforsch. C.* **2001**, *56*, 781–786; d) *High Perform. Polym.*, William Andrew, Norwich, NY. **2008**;
- (2) Dr. Shi Nee Lou, Melvin Choon Heng See, Sean Lim, Prof. Neeraj Sharma, Prof. Jason Scott, Prof. Da-Wei Wang, Prof. Rose Amal, Prof. Yun Hau Ng. **2021**, *14*, 22, 4878-4903;
- (3) Kondoh, A; Yorimitsu, H; Oshima, K. *Tetrahedron.* **2005**, *62* (2006) 2357–2360;
- (4) S. Chen, M; Christina White, M. *Science.* **2007**, *318*, 783;

- (5) A. Vermeulen, N; Mark S. Chen, M; Christina White, M. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 16, 3078-3084;
- (6) Kondoh, A; Yorimitsu, H; Oshima, K. *Tetrahedron*. **2005**, 62 (2006) 2357–2360;