OXIDAÇÃO DE SULFETOS A SULFONAS UTILIZANDO CATALISADORES A BASE DE FERRO

Palavras-Chave: SULFONAS, OXIDAÇÃO, CATÁLISE

Autores(as):

ANNA BEATRIZ FACUNDO E SILVA – IQ/UNICAMP

PROF. DR. EMILIO CARLOS DE LUCCA JÚNIOR – IQ/UNICAMP

1. INTRODUÇÃO:

Sulfonas são estruturas de grande interesse tanto para a indústria farmacêutica quanto para a síntese orgânica. Esse grupo funcional pode ser encontrado, por exemplo, na bicalutamida, uma droga alternativa utilizada no tratamento de câncer de próstata;[1] no tianfenicol, um quimioterápico de amplo espectro antibacteriano;[2] herbicidas como no cafenstrol;[3] e polímeros de alta performance como na polietersulfona (***Figura 1***).[4]

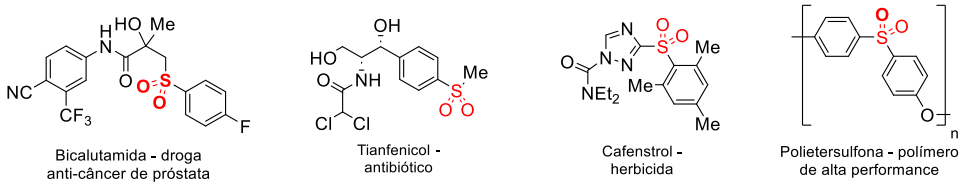
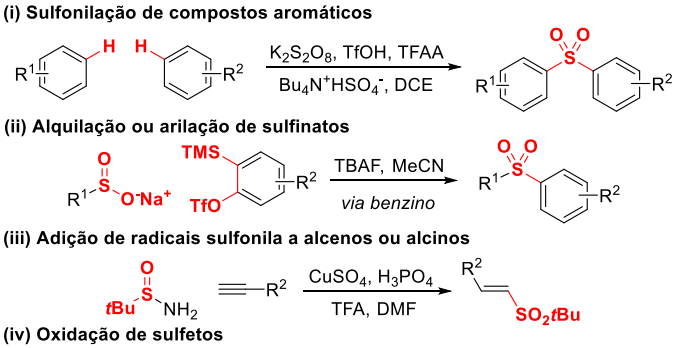


Figura 1. *Exemplos de moléculas com grupo sulfona em sua estrutura.*

A síntese de sulfonas pode ser feita por diversas metodologias, dentre elas (i) sulfonilação de compostos aromáticos,[5] (ii) alquilação ou arilação de sulfinatos,[6] (iii) adição de radicais sulfonila a alcenos ou alcinos[7] ou (iv) oxidação de sulfetos,[8] como exemplificado no ***Esquema 1***. Contudo, os principais métodos de oxidação de sulfetos contam com desvantagens como, por exemplo, excesso de agente oxidante, altas temperaturas ou longos tempos reacionais para a obtenção de rendimentos sinteticamente úteis.

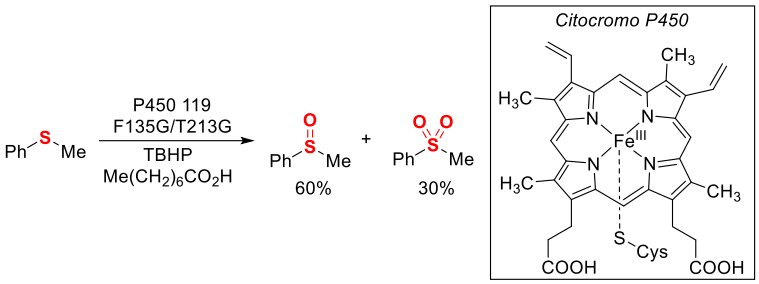


Uréia-H_2O_2, 85 °C	87%
H_2O_2, NbC (4 mol%), EtOH, 60 °C	92%
$KMnO_4/MnO_2$, rt	83–93%
30% aq H_2O_2, 75 °C	68%
NaOCl, ácido cianúrico (10 mol%), tolueno, rt	96%

Esquema 1. *Síntese de sulfonas por diferentes metodologias.*

Atualmente, já são relatadas também reações de oxidação de sulfetos catalisadas por meio de citocromos P450, proteínas que contêm ferro,[9] os quais constituem uma grande família de enzimas cisteinato-heme, que estão presentes em diversas formas de vida e que desempenham um papel fundamental na oxidação de moléculas em sistemas biológicos.[10,11]

Em todas essas enzimas cisteinato-heme, o grupo prostético é constituído de uma protoporfirina-IX de ferro (III) coordenada à proteína pelo átomo de enxofre de um ligante de cisteína proximal (***Esquema 2***). Estudos mais recentes indicam que o intermediário oxo-ferro(IV) porfirina pode agir como agente oxidante em sulfetos.[12]



Esquema 2. *Reação de oxidação com enzimas do citocromo P450.*

Diante de todos esses precedentes na literatura, conjecturamos que a utilização de sistemas biomiméticos de citocromos P450 poderiam ser utilizados no desenvolvimento de uma metodologia catalítica extremamente branda para a oxidação de sulfetos a sulfonas.

Dessa forma, para a otimização da reação de oxidação de sulfetos, foram escolhidos catalisadores de ferro com os ligantes PDP[13,14] e MEP (***Figura 2***).[15,16] Esses ligantes do tipo L contribuem para formar e estabilizar espécies do tipo oxo-ferro que são fortes oxidantes.

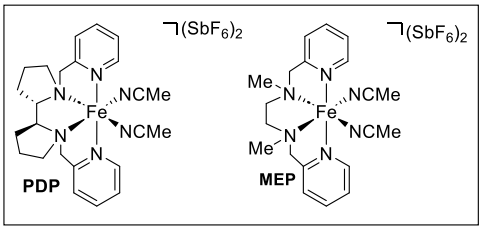


Figura 2. *Catalisadores utilizados.*

2. METODOLOGIA

Para as oxidações com Fe(MEP) e Fe(PDP), dois métodos de adição são reportados na literatura. O método lento consiste na adição separada da solução de oxidante e de catalisador com o auxílio de uma bomba de seringa. Já o método iterativo,[14] representado na ***Figura 3***, consiste em adicionar à mistura de 0,3 mmol do substrato dissolvido em 0,6 mL de solvente:

- Uma solução de 1 mol% de catalisador e 0,05 mmol de ácido carboxílico diluídos em 0,3 mL de MeCN;
- Uma solução de 0,12 mmol de H_2O_2 50% em H_2O diluída em 2,76 mL de MeCN durante 60–75 segundos.

A reação permanece 10 minutos sob agitação constante, quando então ambas as adições são feitas uma vez mais, com um segundo intervalo de agitação de 10 minutos, totalizando 20 minutos de reação.

O solvente é removido à pressão reduzida e o produto de interesse é isolado por meio de cromatografia em sílica *flash*.[17]

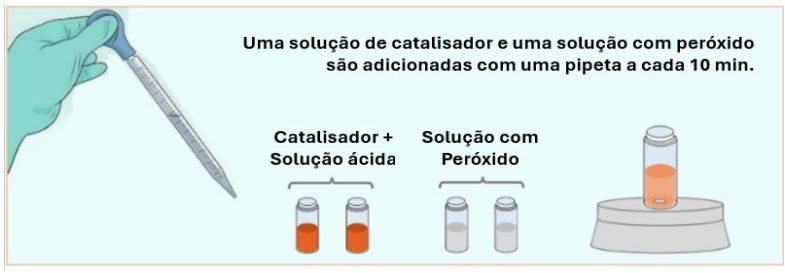


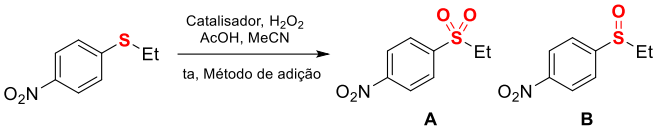
Figura 3. *Método de adição iterativa.*

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

3.1. Resultados preliminares

Utilizando como base condições reacionais reportadas na literatura para reações de oxidação de ligações C—H, os seguintes parâmetros reacionais foram avaliados: catalisador, ácido carboxílico,[16] equivalentes de oxidante e catalisador, método de adição e temperatura. Dessa forma, foi possível atingir altos rendimentos para essa oxidação, como mostrado na ***Tabela 1***.

Tabela 1. *Resultados preliminares da otimização da reação de oxidação.*



Entrada	Catalisador	Mol% catalisador	H_2O_2 (eq)	Método de adição	Rend. A (%)	Rend. B (%)
1	Sem	-	3,6	Iterativa	0	39
2	Mn(PDP)	15	4,5	Lenta	19	26
3[a,b]	Mn(PDP)	15	4,5	Lenta	25	32
4	Fe(PDP)	15	4,5	Lenta	67	0
5	Fe(PDP)	3 x 5	3,6	Iterativa	98	0
6	Fe(MEP)	3 x 5	3,6	Iterativa	92	0
7	Fe(MEP)	2 x 1	2,4	Iterativa	99	0
8	$FeCl_2$	3 x 5	3,6	Iterativa	0	27
9	$FeCl_3$	3 x 5	3,6	Iterativa	0	55

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

Na entrada **1** da tabela, notou-se que na ausência do catalisador, H_2O_2 não é capaz de promover a oxidação total do sulfeto à sulfona. Também foi possível constatar que a troca do metal no catalisador forneceu maior rendimento para a sulfona, onde a oxidação utilizando Fe(PDP) propiciou um rendimento superior à realizada com Mn(PDP) (entrada **2**, **3** e **4**), assim como o uso de adições iterativas acarretaram maiores rendimentos para a sulfona do que as adições lentas (entradas **4** e **5**). Substituindo Fe(PDP) por Fe(MEP) e reduzindo a carga catalítica para 2 mol%, obteve-se rendimento quantitativo (entradas **6** e **7**). Por fim, sais de ferro simples como $FeCl_2$ e $FeCl_3$ também não foram capazes de promover a formação da sulfona em altos rendimentos (entrada **8** e **9**).

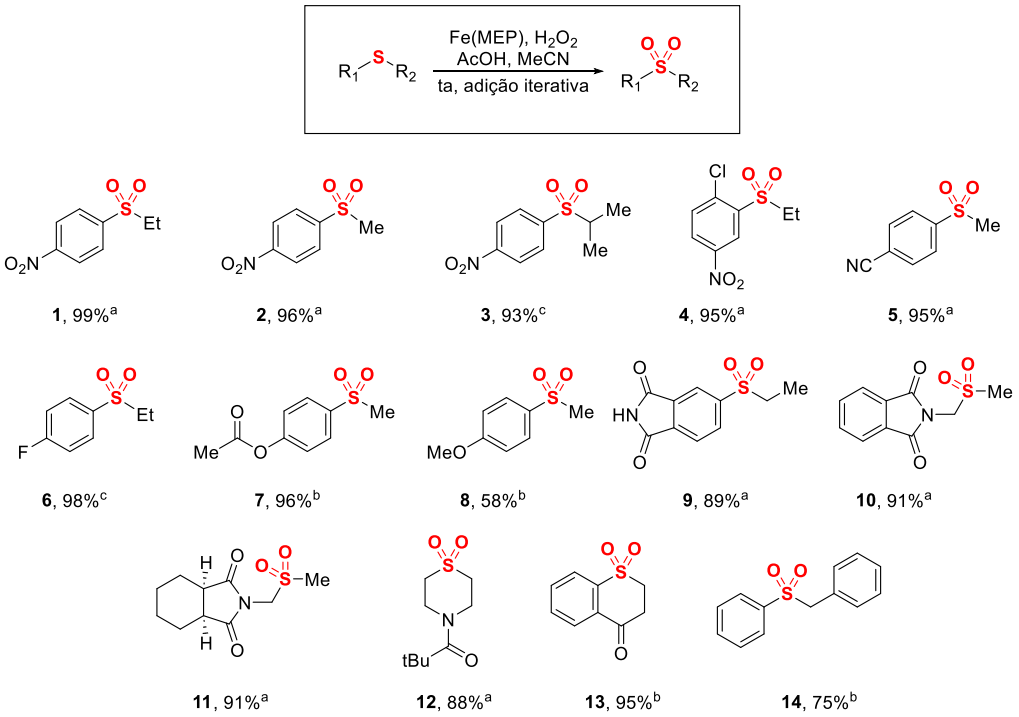
Dessa forma, analisando os dados obtidos, foi possível inferir que catalisadores de ferro tetracoordenados com nitrogênio se mostraram mais eficientes nessa oxidação, já que geram uma espécie de ferro altamente eletrofílica e fortemente oxidante chamada de oxo-ferro (Fe=O).

A entrada **7** 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 as condições reacionais ideais foram determinadas, aplicamos nossa metodologia em algumas moléculas (***Esquema 5***). Tanto sulfetos contendo grupos retiradores de elétrons (compostos **1** a **5** e **13**) quanto doadores de elétrons (compostos **6** e **7**) foram prontamente oxidados em altos rendimentos (92–99%). O alto rendimento observado em compostos aromáticos com grupos doadores de elétrons foi surpreendente, uma vez que sistemas catalíticos a base de oxo-ferro são conhecidos por converter esse tipo de sistema em benzoquinonas.[18] O que provavelmente aconteceu com o composto **8**, que possui um grupo doador de elétrons mais eficiente que os demais citados, e apresentou um rendimento intermediário (58%).

Imidas também foram suportadas por essa metodologia, levando à formação das respectivas sulfonas em 91% de rendimento. Adicionalmente, tanto sulfetos ligados diretamente no anel aromático (composto **9**) quanto ligados em cadeias alifáticas (compostos **10** e **11**) foram oxidados em excelentes rendimentos. Amidas também foram toleradas, uma vez que o derivado **12** da tiomorfolina foi oxidado em 88% de rendimento. Finalmente, o composto **14** que, além de ser aromático, apresenta posições benzílicas, foi oxidado em 75% de rendimento sem a observação de subprodutos de oxidações laterais.



Esquema 3. *Oxidação de sulfetos catalisada por Fe(MEP). [a]Com 2 x 1mol% Fe(MEP); [b]Com 2 x 5mol% Fe(MEP); [c]Com 3 x 1mol% Fe(MEP).*

4. CONCLUSÕES:

Até o momento, a metodologia criada utilizando um catalisador biomimético ao citocromo P450, Fe(MEP), se apresentou eficiente e robusta para a oxidação de sulfetos a sulfonas. Conseguiu-se, por meio dela, realizar a oxidação de muitas moléculas com propriedades eletrônicas distintas, com elevados rendimentos, à temperatura ambiente e com um curto tempo reacional. Porém, precisamos realizar mais estudos, abrangendo moléculas mais complexas do que as escolhidas até o momento, para afirmar com maior segurança os limites da nossa estratégia.

BIBLIOGRAFIA

[1] P. Iversen, C. J. Tyrrell, A. V. Kaisary, J. B. Anderson, H. Van Poppel, T. L. Tammela, M. Chamberlain, K. Carroll, I. Melezinek, *The Journal of Urology* **2000**, *164*, 1579-1582.

[2] A. A. Yunis, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **1988**, *28*, 83-100.

[3] V. T. Kasumov, B. Karabulut, I. Kartal, F. Köksal, *Zeitschrift für Naturforschung B* **2001**, *56*, 778-786.

[4] J. K. Fink, *High Performance Polymers*, William Andrew, **2008**.

[5] Y. Yang, Z. Chen, Y. Rao, *Chemical Communications* **2014**, *50*, 1503715040.

[6] V. G. Pandya, S. B. Mhaske, *Organic Letters* **2014**, *16*, 3836-3839.

[7] Z. Liu, X. Chen, J. Chen, L. Qu, Y. Xia, H. Wu, H. Ma, S. Zhu, Y. Zhao, *RSC Advances* **2015**, *5*, 71215-71218.

[8] R. S. Varma, K. P. Naicker, *Organic Letters* **1999**, *1*, 189-192; A. Shaabani, P. Mirzaei, S. Naderi, D. G. Lee, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11415-11420; M. Jereb, *Green Chemistry* **2012**, *14*, 3047-3052; M.

Kirihara, A. Itou, T. Noguchi, J. Yamamoto, *Synlett* **2010**, *2010*, 15571561; N. Fukuda, T. Ikemoto, *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 4629-4631.

[9] I. G. Denisov, T. M. Makris, S. G. Sligar, I. Schlichting, *Chemical Reviews* **2005**, *105*, 2253-2278.

[10] B. Meunier, S. P. De Visser, S. Shaik, *Chemical Reviews* **2004**, *104*, 3947-3980.

[11] P. Rydberg, U. Ryde, L. Olsen, *Journal of Chemical Theory and Computation* **2008**, *4*, 1369-1377.

[12] W. Lai, S. Shaik, *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 5444-5452; X. Wei, C. Zhang, X. Gao, Y. Gao, Y. Yang, K. Guo, X. Du, L. Pu, Q. Wang, *ChemistryOpen* **2019**, *8*, 1076-1083.

[13] M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2007**, *318*, 783-787.

[14] N. A. Vermeulen, M. S. Chen, M. C. White, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 30783084.

[15] T. Okuno, S. Ito, S. Ohba, Y. Nishida, *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1997**, 3547-3551; S. Yu, C.-X. Miao, D. Wang, S. Wang, C. Xia, W. Sun, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2012**, *353*, 185-191.

[16] M. C. White, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 7194-7195.

[17] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *The Journal of Organic Chemistry* **1978**, *43*, 2923-2925.

[18] J. Zhao, T. Nanjo, E. C. de Lucca, M. C. White, *Nature chemistry* **2019**, *11*, 213-221.