

DIMETILDIOXIRANO. 1. OXIDAÇÃO DE COMPOSTOS DE ENXOFRE

Denise Curi, Vera L. Pardini e Hans Viertler

Instituto de Química - Universidade de São Paulo - Av. Prof. Lineu Prestes, 748 - 05508-900 - São Paulo - SP

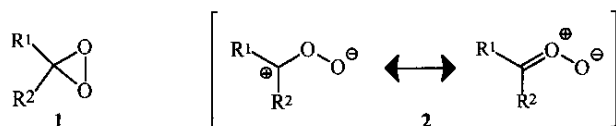
Recebido em 10/10/97; aceito em 25/3/98

DIMETHYLDIOXIRANE (DMD). 1. OXIDATION OF SULFUR COMPOUNDS. A brief review of the chemistry of dimethyldioxirane is presented. This article specifically foccus on the preparation of dimethyldioxirane, its chemical reactivity, and specially on the oxidation of sulfur compounds.

Keywords: dimethyldioxirane; oxidation of sulfur compounds; cyclic peroxides.

1. INTRODUÇÃO

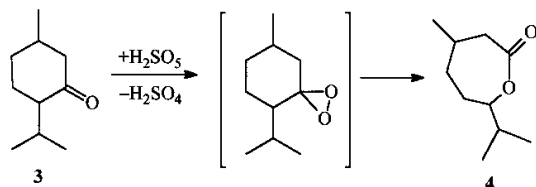
Dioxiranos **1** (Fig. 1), peróxidos cíclicos de 3 membros¹, são oxidantes bastante seletivos e suaves frente aos produtos de oxidação. Facilmente preparados a partir de substâncias comercialmente disponíveis esses oxidantes não constituem uma ameaça ao meio-ambiente.



- 1a:** R¹ = R² = H
1b: R¹ = R² = Me
1c: R¹ = Me; R² = CF₃
1d: R¹ = R² = CF₃

Figura 1

Já em 1899, Baeyer e Villiger propuseram que um dioxirano poderia ser o intermediário formado na oxidação da mentona **3** à lactona **4** através do emprego do ácido peroximono-sulfúrico (ácido de Caro; Esquema 1)². Posteriormente, contrariando a proposição de Baeyer e Villiger, Doering e Dorfman³ mostraram, através de estudos com ¹⁸O, que a oxidação de cetonas por peroxiácidos não envolvia a formação de dioxirano como intermediário.



Esquema 1

Durante muito tempo dioxiranos foram postulados como intermediários em reações de oxidações, com pouca ou nenhuma evidência de sua existência. A dicotomia existente entre dioxiranos e os seus isômeros óxidos carbonílicos **2** (Fig. 1) dificultou a reunião de evidências não ambíguas da participação de dioxiranos em reações químicas.

Cálculos teóricos⁵⁻⁹ e dados espectroscópicos¹⁰⁻¹⁵ estabeleceram inequivocadamente que dioxiranos **1** e óxidos carbonílicos **2** são espécies isoméricas separadas por uma elevada barreira energética. Bach e colaboradores^{6,7}, através de cálculos *ab initio*, encontraram para a interconversão do dioxirano **1a** (R¹ = R² = H) no respectivo óxido carbonílico **2a** uma barreira energética na faixa de 29,7 a 54,1 kcal.mol⁻¹. Empregando-se o nível QCISD(+)/6-31G*/MP2/6-31G* eles observaram que a energia de ativação para a epoxidação do etileno é de 16,7 kcal.mol⁻¹ para **1a** e de 11,9 kcal.mol⁻¹ para **2a**. Cremer e colaboradores⁸ estimaram, também através de cálculos *ab initio*, os calores de formação (ΔH_f°) de **1a** e **2a** como sendo 6,0 e 30,2 kcal.mol⁻¹, respectivamente.

Murray e Jeyaraman⁴ mostraram que soluções de dioxiranos podiam ser preparadas e usadas em uma variedade de reações sinteticamente úteis, o que despertou a atenção pela química destes peróxidos cíclicos

O isolamento de dioxiranos em solução permitiu que dados espectroscópicos fossem obtidos, confirmando então a estrutura cíclica desta classe de compostos. A Tabela 1 apresenta dados de RMN de alguns dioxiranos^{1c}.

O fato de apenas 1 sinal (singlete) ser observado no espectro de RMN ¹⁷O confirma que dioxiranos são espécies químicas diferentes de óxidos carbonílicos, uma vez que estes deveriam apresentar 2 sinais^{1c}. Outros dados estruturais e espectroscópicos do **DMD** são mostrados na Figura 2^{1a}.

2. PREPARAÇÃO DE DIOXIRANOS

Os métodos mais eficientes e mais práticos para se obter

Tabela 1. Dados de RMN de alguns dioxiranos R¹R²CO₂^{1c}.

Dioxirano	R ¹	R ²	¹ H	Deslocamento químico (ppm) ^a ¹³ C	¹⁷ O	¹⁹ F
1b (DMD)	CH ₃	CH ₃	1,65	22,6 (CH ₃) 102,3 (C)	302 (s)	—
1c	CF ₃	CH ₃	1,97	14,51 (CH ₃) 97,32 (C) 122,20 (CF ₃)	297 (s)	-81,5 (s)
1d	CF ₃	CF ₃	—	—	—	-76,8 (s)

^aDeslocamentos químicos relativos à Me₄Si para ¹H e ¹³C; à acetona para ¹⁷O; à CFCl₃ para ¹⁹F.

dioxiranos envolvem o uso de perácidos^{1b}, particularmente o ácido monoperoxissulfúrico, e somente estes serão discutidos neste artigo.

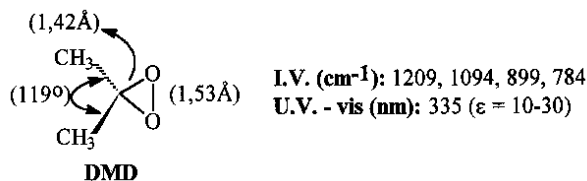
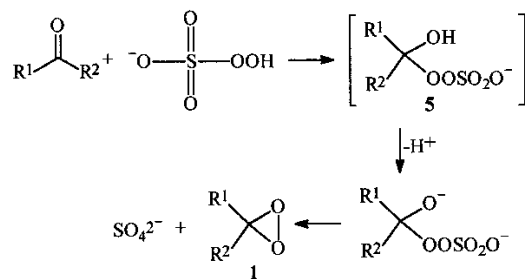


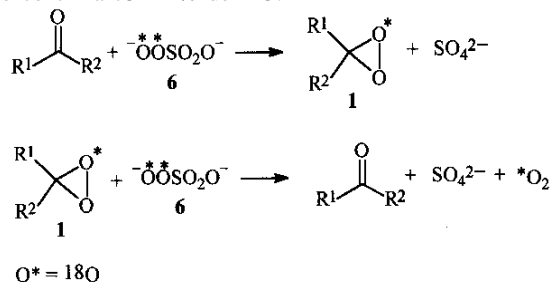
Figura 2. Dados estruturais (obtidos por cálculos teóricos) e espectrais para DMD.

2.1. Geração *in situ*

Em 1974, Montgomery¹⁶ observou que certas cetonas aumentavam a velocidade de decomposição do ácido monoperoxissulfúrico (ácido de Caro). Além disso ele descobriu que algumas reações de oxidação por carato eram catalisadas pela presença de cetonas quando em pH maior que 7. Estas observações levaram-no a propor que o ânion monoperoxissulfato reagia com a cetona para dar o aduto **5** (Esquema 2)², o qual forneceria o dioxirano **1** pela perda de H⁺ seguida de ciclização intramolecular e liberação de SO₄²⁻ (Esquema 2)². Deste modo, trabalhando em meio ligeiramente alcalino Montgomery fez renascer a idéia de que dioxiranos poderiam estar envolvidos em reações de oxidação de cetonas pelo ácido monoperoxissulfúrico.



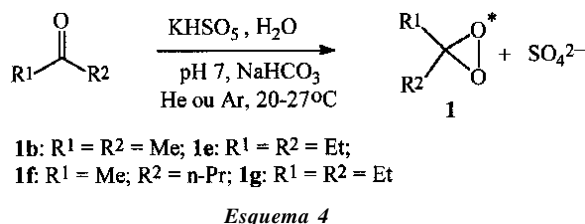
Em 1979, Edwards e colaboradores¹⁷ confirmaram a presença de dioxiranos no sistema carato/cetona, utilizando uma combinação de experimentos de cinética e marcação isotópica com ¹⁸O. As reações foram feitas em meio aquoso contendo a cetona, o carato e o substrato. Uma oxidação eficiente requeria um controle de pH em 7,5 uma vez que uma queda brusca de rendimento foi observada quando empregou-se soluções com pH maiores que 7,5. Esta última observação foi explicada postulando-se um aumento na concentração do diânion **6**, o qual poderia atacar o dioxirano formado gerando O₂ (Esquema 3). Os resultados obtidos com carato duplamente marcado (OSO₂-¹⁸O-¹⁸OH) sustentam esta hipótese. O ataque do carato marcado à cetona deveria fornecer dioxirano com 50% de ¹⁸O. Quando o segundo carato marcado ataca o dioxirano, como mostrado no esquema 3, o oxigênio produzido deveria conter 75% de ¹⁸O. De fato, o oxigênio liberado continha 73 ± 2% de ¹⁸O.



Uma outra observação feita por Edwards e colaboradores¹⁷ foi que, com a maioria das cetonas usadas, havia uma competição com a reação de Bayer-Villiger. Com a ciclohexanona o produto principal foi a γ-butirolactona porém com a ciclohexanona somente uma pequena quantidade do produto de oxidação de Baeyer-Villiger foi observado em pH 7 mas, a pH 9 este aumentou para 15-30%. Edwards e colaboradores^{17,18} também mostraram que o método de preparação *in situ* de dioxiranos poderia ser usado para realizar uma série de reações de transferência de átomo de oxigênio. Por exemplo, olefinas foram estereoespecificamente *syn* epoxidadas em altos rendimentos. Dioxiranos gerados *in situ*, em especial **DMD**, foram empregados para oxidar alcinos, alcenos, piridinas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, sulfetos e sulfóxidos^{1,4}.

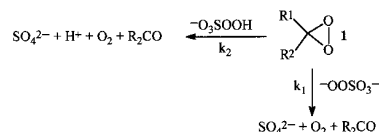
2.2. Isolamento de dioxiranos

Em 1985, Murray e Jeyaraman⁴ descreveram a preparação de soluções de dialquildioxiranos voláteis de baixo peso molecular a partir de uma solução aquosa tamponada (pH 7) contendo o carato e a dialquilecetona correspondente (Esquema 4). Passando-se um fluxo de um gás inerte através da mistura reacional à pressão reduzida (150-300 Torr), o vapor cetona/dioxirano é arrastado para um recipiente resfriado à -78°C onde é condensado, obtendo-se os dioxiranos dissolvidos nas cetonas precursoras (0,06-0,12M)^{4,13,14,19}. Embora a solução de **DMD** decomponha-se lentamente à 25°C (estável por 7 horas), ela pode ser guardada à -20°C por várias semanas sem apreciável decomposição^{4,14}.



Dimetildioxirano **DMD**, em solução, mostrou o mesmo comportamento químico que a espécie gerada *in situ* pelo sistema carato/acetona^{4,13}.

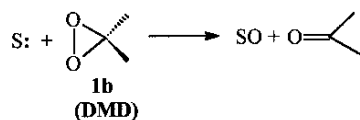
Uma grande vantagem em se conseguir isolar os dioxiranos está na sua menor decomposição pela ação do carato. Dioxiranos podem ser atacados por duas espécies: ⁻O₃SOOH e ⁻O₃SOO⁻ (Esquema 5). Embora ambas espécies sejam nucleófilos efetivos, o peroxiânion é aproximadamente 25 vezes mais reativo que o peroxiácido (k₁ >> k₂), porém desde que o pKa do ⁻O₃SOOH é ~9,4, em pH 7 é o perácido que predomina e a velocidade de decomposição é diminuída^{1a}.



Mais recentemente, Messeguer e colaboradores²⁰ descreveram um procedimento que permite obter soluções mais concentradas de **DMD** em outros solventes que não as respectivas cetonas. Deste modo após diluição da solução de **DMD** em acetona⁴ com água, o **DMD** é extraído com CH₂Cl₂, CHCl₃ ou CCl₄. A fase orgânica é então lavada com tampão de fosfato fornecendo soluções até 0,6 M de **DMD** livres de acetona.

3. REATIVIDADE QUÍMICA

A principal característica de um dioxirano é a sua capacidade de transferir um átomo de oxigênio a uma variedade de compostos contendo elétrons π ou pares de elétrons não compartilhados (Esquema 6). Aparentemente, a fraqueza da ligação O-O, aliada à tensão do anel de três membros, torna este processo particularmente favorável¹.



Esquema 6

Devido à versatilidade de sua reatividade química, dioxiranos, em especial dimetildioxirano **1b** (DMD) e mais recentemente metil(trifluorometil)dioxirano **1c**, constituem uma nova classe de reagentes transferidores de oxigênio bastante eficientes, os quais são químio-, regio- e estereosseletivos, suaves frente aos produtos de oxidação e capazes de reagir em meio neutro. A Figura 3 mostra as possíveis transformações capazes de serem efetuadas com o emprego de **DMD** e/ou **1c**.

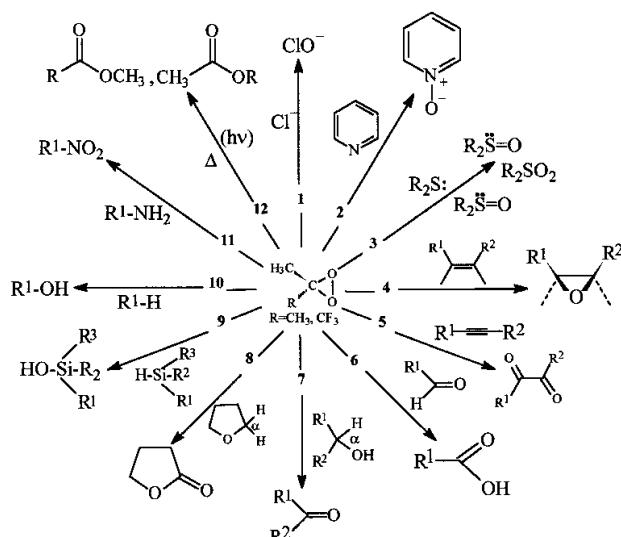


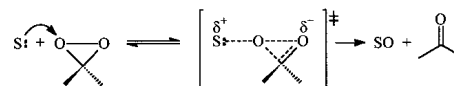
Figura 3

Neste artigo serão apresentadas as reações de **DMD** com compostos de enxofre. Entretanto, antes de considerarmos cada transformação do ponto de vista sintético alguns aspectos mecanísticos devem ser discutidos.

Em analogia à química de 1,2-dioxetanos²¹, reações de **DMD** com $(EtO)_3P$ e $(EtO)_2S$ não fornecem produtos de inserção (fosforanas e sulfuranas cíclicas), os quais são obtidos quando os mesmos são tratados com 1,2-dioxetanos à baixa temperatura ($-50^\circ C$)^{1e}.

Estudos de cinética de reações realizadas com dioxiranos em solução nas respectivas cetonas mostraram que a velocidade da reação depende tanto da concentração do dioxirano como do substrato, segundo uma cinética de 2^a ordem total¹. Estes dados sugerem que o estado de transição se processa através de um mecanismo concertado, semelhante ao estado de transição "borboleta" de Bartlett proposto para a epoxidação de alcenos por perácidos² (Esquema 7).

Efeitos de substituintes na velocidade de oxidação de sulfetos e sulfóxidos^{22,23}, assim como de alguns alcenos²⁴⁻²⁶, com **DMD** forneceram valores negativos para ρ indicando o caráter eletrofílico do **DMD**. Alguns destes valores são mostrados na Tabela 2.

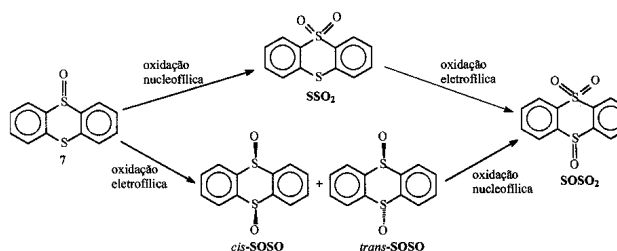


Esquema 7

Tabela 2. Valores da constante ρ de Hammet para reações com **DMD**.

Substrato	Solvente	T ($^\circ C$)	ρ^{1+}
	acetona	23	-0,90
	acetona	30	-1,03
	acetona	20	-1,53
	acetona	20	-0,77
	acetona CHCl ₃	20 0	-0,76 -1,00

Adam e colaboradores²⁸ empregaram tiantreno-5-óxido **7** como uma sonda para determinar o caráter eletrofílico de dioxiranos (Esquema 8). Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 3. O caráter eletrofílico do oxidante é determinado através do parâmetro de transferência de oxigênio X_{SO} , o qual é definido pela equação 1 (Esquema 8). O ataque ao sítio eletrofílico (sulfóxido) é dado em função da fração molar do produto SSO_2 . Deste modo, X_{SO} igual a zero para um oxidante com total caráter eletrofílico, ao passo que para um oxidante com completo caráter nucleofílico X_{SO} igual a um^{28a}.



$$X_{SO} = \frac{n_{SO}}{(n_{SO} + n_{SO})} = \frac{(n_{SSO_2} + n_{SOSO_2})}{(n_{SSO_2} + n_{SOSO_2}) + (n_{SOSO} + n_{SOSO_2})} \quad (1)$$

$n_{SO} = (n_{SSO_2} + n_{SOSO_2})$ oxidação total do sulfóxido (SO)
 $n_S = (n_{SOSO} + n_{SOSO_2})$ oxidação total do sulfeto (S)

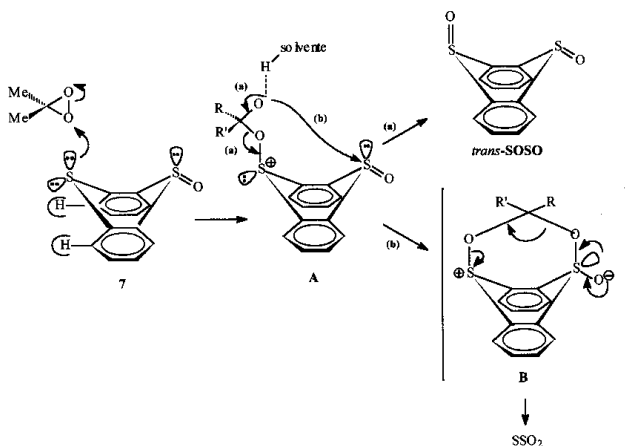
Esquema 8

Os exemplos mostrados na Tabela 3 mostram o caráter eletrofílico de dioxiranos, com valores de $X_{SO} \leq 0,13$ (exemplos de 1 a 6). Os exemplos 7 e 8 indicam que óxidos carbonílicos, gerados *in situ* por fotooxigenação dos correspondentes diazoalcenos¹⁰⁻¹², são oxidantes nucleofílicos. Os exemplos 9-10 e 11-12 apenas confirmam que oxidantes nucleofílicos apresentam X_{SO} próximo de 1,0, e para oxidantes eletrofílicos X_{SO} próximo de zero, respectivamente.

Tabela 3. Dados de X_{SO} para oxidação de **7** com **DMD** e outros oxidantes^{28b}.

	Oxidante	Solvente	T (°C)	Distribuição dos produtos (%)			X_{SO}	
				SSO_2	$SOSO_2$	$SOSO_2$		
				<i>cis</i>	<i>trans</i>			
1)	DMD	CH ₂ Cl ₂	-50	6,8	3,1	90	0,1	0,07
2)	DMD	CH ₂ Cl ₂	0	12	3,9	84	0,3	0,13
3)	DMD	CH ₂ Cl ₂ /MeOH (1:1)	0	8,8	16	75	0	0,09
4)	DMD	CH ₂ Cl ₂ /AcOH (1:1)	0	6,5	13	80	0	0,07
5)	1c	CH ₂ Cl ₂	-78	0,8	3,1	96	0,2	0,01
6)	1c	CH ₂ Cl ₂	0	2,8	3,9	85	8,1	0,10
7)	(<i>p</i> -An) ₂ C=N ₂ / ¹ O ₂	CH ₂ Cl ₂ /MeCN(2:9)	-20	100	0	0,1	0	0,88
8)	Ph ₂ C=N ₂ / ¹ O ₂	CH ₂ Cl ₂ /MeCN(2:9)	-20	85	0	6,5	8,9	0,86
9)	KO ₂ ^{28a}	benzeno	20	100	<1,0	<1,0	<1,0	1,00
10)	^t BuOOK ^{28a}	benzeno	20	99,7	0,3	<1,0	<1,0	0,99
11)	H ₂ O ₂ , HClO ₄ ^{28a}	CH ₂ Cl ₂	20	1,8	93,8	4,4	0,06	0,06
12)	^t BuOOH, HCl _(g) ^{28a}	CH ₂ Cl ₂	20	3,8	96,2	<1,0	0,06	0,06

É interessante notar na Tabela 3 que solventes próticos implicam na redução da quantidade formada do produto SSO_2 e $SOSO_2$, e aumentam a proporção do produto *trans*- $SOSO_2$. Diminuição da temperatura também resulta no aumento do produto *trans*- $SOSO_2$. Estes resultados levaram Adam e colaboradores^{28b} a proporem uma transferência de oxigênio *trans*-anular como fonte adicional da sulfona SSO_2 (Esquema 9).



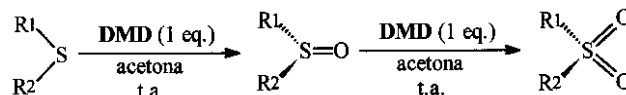
Esquema 9

Deste modo, ataque do par de elétrons do sulfeto ao dioxirano levaria ao intermediário **A**. Este poderia levar ao produto *trans*- $SOSO_2$ por eliminação de cetona (caminho **a**) ou, através do oxigênio carregado negativamente, adicionar-se nucleofilicamente ao sulfóxido gerando **B** (caminho **b**) o qual, por sua vez, forneceria a sulfona SSO_2 . Em meio prótico, o intermediário **A** seria protonado, bloqueando o ataque nucleofílico ao sulfóxido. A formação do bis-sulfóxido *trans*- $SOSO_2$ indica que o par de elétrons pseudo-axial de **7** (Esquema 9) é atacado preferencialmente devido ao impedimento estérico na vizinhança do par de elétrons pseudo-equatorial gerado pelos hidrogênios dos anéis aromáticos^{28b}.

3.1. Oxidação de compostos de enxofre

Murray e colaboradores^{4,22} mostraram que tanto sulfetos como sulfóxidos poderiam ser eficientemente oxidados por **DMD** em solução (Esquema 10). Apesar da reação ser quantitativa, a oxidação de sulfetos é muito mais rápida que a de

sulfóxidos. Por exemplo, a oxidação de *p*-toluil-metil-sulfeto é aproximadamente 10^3 vezes mais rápida que a do respectivo sulfóxido (Tabela 4), o que justifica seu emprego na determinação da concentração de soluções de **DMD**¹.



Esquema 10

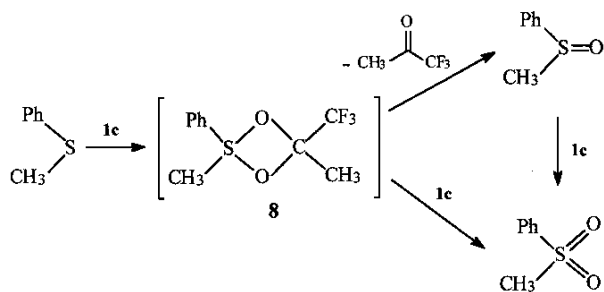
Tabela 4. Constante de velocidade de 2ª ordem total para a oxidação de compostos com pares de elétrons não-compartilhados^{1e}.

Composto	k_2 (m ⁻¹ .s ⁻¹)
CH ₃ -C ₆ H ₄ -S-CH ₃	8,9 x 10 ³
CH ₃ -C ₆ H ₄ -S(=O)-CH ₃	26
H ₃ C-S(=O)-CH ₃	1,1 x 10 ²
	3,9

Apesar de estudos teóricos de orbitais moleculares *ab initio* terem mostrado que em fase gasosa a oxidação de sulfóxidos a sulfonas ($\Delta E^\ddagger = 9,6$ kcal.mol⁻¹) pelo dioxirano **1a** é preferida à oxidação de sulfetos a sulfóxidos ($\Delta E^\ddagger = 24,4$ kcal.mol⁻¹)³⁰, quando foram considerados efeitos de solvente, através do modelo eletrostático de Kirkwood-Onsager³¹, observou-se que a oxidação de sulfetos a sulfóxidos continuava a ser preferida³⁰. Esse resultado estava de acordo com os resultados experimentais de Murray e colaboradores^{4,22}. O estado de transição para a oxidação de sulfetos apresentou um momento de dipolo ($\mu = 7,01$ D) maior que o estado de transição para a oxidação de sulfóxidos ($\mu = 2,20$ D), sugerindo que em solventes polares como acetona, a oxidação de sulfetos seria mais estabilizada e, portanto, preferida à oxidação de sulfóxidos³⁰.

Asensio e colaboradores³² observaram que, diferentemente de **DMD**, a oxidação de sulfetos com metil(trifluorometil)-dioxirano **1c**, gerado *in situ*, levava preferencialmente à formação de sulfonas mesmo na presença de excesso do sulfeto.

Através dos resultados de estudos de competição entre sulfetos e sulfóxidos, e do emprego de ^{18}O -hidrato de 1,1,1-trifluoroacetona (reagente ácido usado para captar intermediários polares), sugeriu-se a participação do sulfurano cíclico **8** como intermediário neste processo oxidativo (Esquema 11)³².



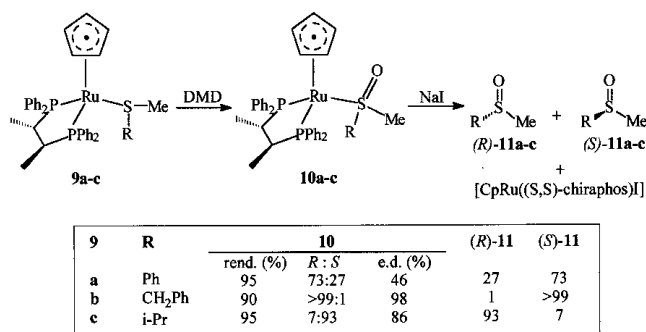
Esquema 11

Em 1989 Colonna e Gaggero³³ descreveram a preparação de sulfóxidos quirais empregando soro de albumina de boi como auxiliar quiral e **DMD** gerado *in situ*. A Tabela 5 mostra alguns sulfóxidos preparados por este método com os respectivos excessos enantioméricos (e.e.).

Tabela 5. Oxidação de sulfetos a sulfóxidos com **DMD** gerado *in situ* na presença de soro de albumina de boi.

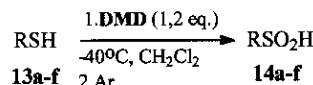
Sulfeto	Rendimento (%)	Configuração Absoluta	e.e. (%)
Ph-S- ⁱ Pr	56	(+)-(R)	79
Ph-S- ⁱ Bu	70	(+)-(R)	73
Ph-S-Me	98	(-)-(S)	7
Ph-S-C ₆ H ₁₁	45	(+)-(R)	52
<i>p</i> -toluil-S-Me	77	(-)-(S)	32
<i>p</i> -toluil-S-Et	68	(-)-(S)	64

Mais recentemente, Schenk e colaboradores³⁴ relataram a oxidação por **DMD** em solução, de sulfetos coordenados a complexos de metais de transição enantiomericamente puros, fornecendo os respectivos sulfóxidos quirais em altos rendimentos e excelentes excessos diastereoméricos (e.d.). Deste modo a oxidação de **9a-c** levou à formação de **10a-c** segundo o Esquema 12. A descomplexação de **9a-c** e **10a-c** através de refluxo em acetona com NaI, forneceu os respectivos sulfóxidos (**R**)-**11a-c** e (**S**)-**11a-c**, com retenção de configuração no enxofre ((**S**)-**10a** forneceu (**R**)-**11a**) (Esquema 12)³⁴.



Esquema 12

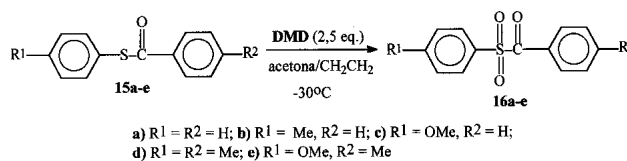
Em 1993, Gu e Harpp³⁵ relataram que **DMD** é capaz de oxidar tiois alifáticos aos respectivos ácidos sulfínicos em ótimos rendimentos. Deste modo, os tiois **13a-f** foram transformados nos ácidos **14a-f** quando primeiramente tratados com 1,2 equivalentes de **DMD** em diclorometano à -40°C sob N_2 , e posteriormente expostos ao ar (Esquema 13). Os autores observaram que o emprego de 2 equivalentes de **DMD** levava aos respectivos ácidos sulfônicos³⁵. No caso de benzil-mercaptana e *p*-tio cresol eles notaram a formação de vários sub-produtos como dissulfetos, tiosulfonatos, ácido sulfônico, e até mesmo benzaldeído³⁵.



R	Rend. (%)
a) CH ₃ CH ₂	73
b) CH ₃ (CH ₂) ₂	74
c) (CH ₃) ₂ CH	90
d) CH ₃ (CH ₂) ₃	84
e) (CH ₃) ₃ C	95
f) CH ₃ (CH ₂) ₄	96

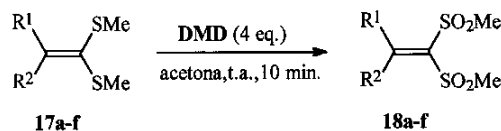
Esquema 13

Quando tioésteres **15a-e** foram oxidados com 2,5 equivalentes de **DMD** à -30°C , as respectivas α -oxo-sulfonas **16a-e** foram obtidas quantitativamente (Esquema 14)³⁶. Entretanto, emprego de apenas 1 equivalente de **DMD** levou a uma mistura 1:1 de **16a-e** e **15a-e**, não sendo detectado o respectivo α -oxo-sulfóxido³⁶. Nesse caso, os autores sugerem um possível desproporcionamento do α -oxo-sulfóxido no tioéster de partida e na respectiva α -oxo-sulfona³⁶.



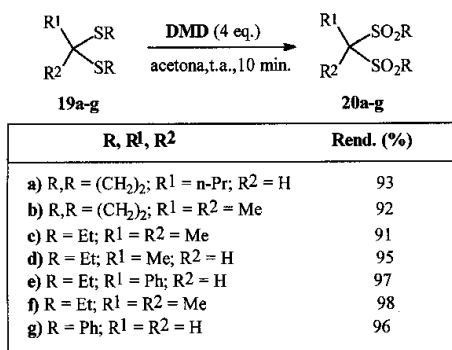
Esquema 14

A oxidação de ceteno-S,S-acetais **17a-f** e de tioacetais **19a-g** com 4 ou mais equivalentes de **DMD** levou às respectivas bis-sulfonas **18a-f** e **20a-g** em rendimentos superiores a 90% (Esquema 15 e 16)³⁷. Os autores não observaram a formação dos respectivos epóxidos nas oxidações dos ceteno-S,S-acetais **17a-f**, mesmo quando 5 equivalentes de **DMD** foram empregados³⁷.



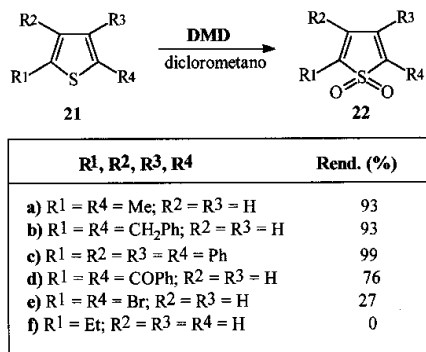
R ¹ , R ²	Rend. (%)
a) R ¹ = <i>n</i> -Pr; R ² = H	92
b) R ¹ = <i>n</i> -Pr; R ² = Me	95
c) R ¹ = Ph; R ² = H	92
d) R ¹ = Ph; R ² = Me	95
e) R ¹ = R ² = Ph	97
f) R ¹ , R ² = (CH ₂) ₅	98

Esquema 15



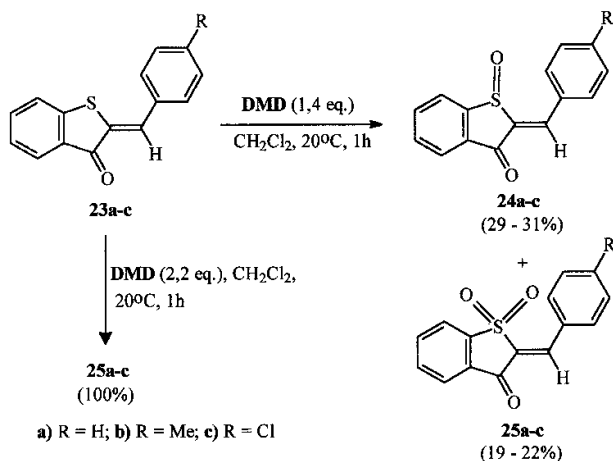
Esquema 16

De grande interesse é a oxidação de tiofenos²¹ com **DMD** em diclorometano³⁸, a qual fornece os respectivos tiofenos 1,1-dióxidos **22** em excelentes rendimentos (Esquema 17) quando R¹, R⁴ e/ou R², R³ são grupos doadores. Tiofenos 1,1-dióxidos são dienos deficientes em elétrons bastante úteis em reações de Diels-Alder de demanda reversa de elétrons³⁹ e em reações de cicloadição [6 + 4] com aminofulvenos, as quais levam aos respectivos azulenos⁴⁰.



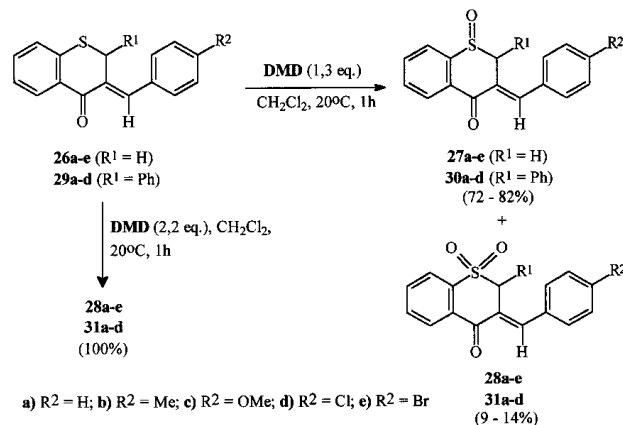
Esquema 17

Adam e colaboradores⁴¹ observaram que a oxidação de (*Z*)-1-tioauronas **23a-c** com **DMD** fornecia uma mistura dos respectivos sulfóxidos **24a-c** e sulfonas **25a-c** quando era empregado 1,3-1,4 equivalentes do oxidante (Esquema 18). Com 2,2 equivalentes as sulfonas **25a-c** eram obtidas quantitativamente⁴¹.



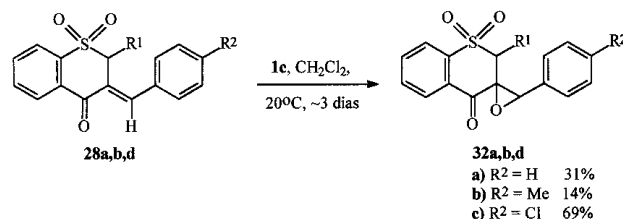
Esquema 18

No caso de (*E*)-3-aryliden-1-tiocromononas **26a-e** e de (*E*)-3-aryliden-1-tioflavan-4-onas **29a-d**, o emprego de 1,3 equivalentes levou à formação dos respectivos sulfóxidos **27a-e** e **30a-d** em ótimos rendimentos, com a formação das sulfonas **28a-e** e **31a-d** correspondentes em rendimentos menores que 14% (Esquema 19)⁴¹. Quando foram utilizados 2,2 equivalentes de **DMD** as respectivas sulfonas **28a-e** e **31a-d** foram isoladas quantitativamente⁴¹.



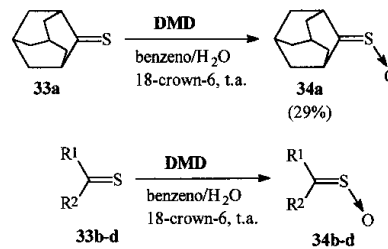
Esquema 19

Em nenhum momento os autores observaram a formação dos respectivos epóxidos⁴¹. Somente quando as sulfonas **28** foram tratadas com excesso de metil(trifluorometil)dioxirano **1c** (mais reativo que **DMD**) durante aproximadamente 3 dias é que os respectivos epóxidos **32** foram obtidos (Esquema 20). Entretanto, as sulfonas **25** e **31** não reagiram com **1c** mesmo após vários dias.



Esquema 20

A reação de **DMD** com compostos tiocarbônicos tem recebido uma grande atenção. Nojima e colaboradores⁴² observaram que a oxidação das tiocetonas **33a-d** com **DMD** gerado *in situ* levava à formação dos respectivos S-óxidos **34a-d** em 29-97% de rendimento (Esquema 21). Esta metodologia se mostrou excelente para os derivados de tiobenzofenonas **33b** e **33c**, sendo que no caso do derivado alifático e estericamente impedido **33d**, o respectivo S-óxido foi obtido em baixo rendimento (Esquema 21).



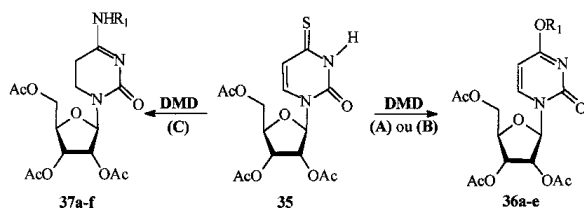
b) R¹ = R² = *p*-MeOC₆H₄ (97%); c) R¹ = R² = *p*-MeC₆H₄ (79%);
d) R¹ = R² = *t*Bu (33%)

Esquema 21

Saladino e colaboradores⁴³ empregaram **DMD** para preparar uma série de nucleosídeos pirimidínicos e purínicos a partir dos respectivos tionucleosídeos. Por exemplo, tratamento de 2',3',5'-tri-O-acetil-4-tiouridina **35** com 1,2 equivalentes de **DMD** em diclorometano à 25°C forneceu 2',3',5'-tri-O-acetiluridina **36a** em bom rendimento (Esquema 22, Tabela 6).

Quando **35** foi oxidado com **DMD** (solução em acetona) em CH₂Cl₂/MeOH as respectivas 4-alcoxiuridinas **36b-e** foram obtidas, também em bons rendimentos (Esquema 22, Tabela 6)^{43b}.

Os derivados citidínicos **37a-f** foram obtidos quando a reação com **DMD** foi feita na presença das respectivas aminas primárias e amônia (Esquema 22, Tabela 7)^{43b}.



a) R¹ = H; b) R¹ = Me; c) R¹ = Et; d) R¹ = nPr; e) R¹ = nBu; f) R¹ = *p*-toluol

Condições:

A. DMD em acetona; CH₂Cl₂, 25°C;

B. DMD em acetona; CH₂Cl₂/álcool (1:1 v/v), 25°C;

C. DMD em acetona; amina (1 eq.), 25°C;

Esquema 22

Tabela 6. Reação de 2',3',5'-tri-O-acetil-4-tiouridina **35** com **DMD**.

R ¹	Produto	Rendimento (%)
H	36a	95
Me	36b	70
Et	36c	65
ⁿ Pr	36d	70
ⁿ Bu	36e	75

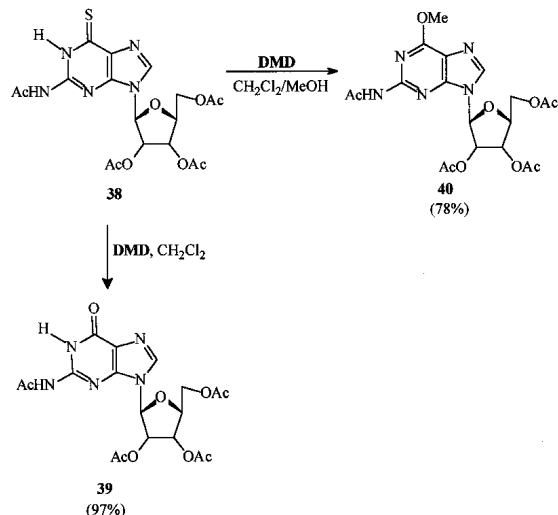
Tabela 7. Reação de 2',3',5'-tri-O-acetil-4-tiouridina **35** com **DMD** na presença de amônia e aminas.

Amina	R ¹	Produto	Rendimento (%)
NH ₃	H	37a	73
MeNH ₂	Me	37b	64
EtNH ₂	Et	37c	75
ⁿ PrNH ₂	ⁿ Pr	37d	55
ⁿ BuNH ₂	ⁿ Bu	37e	58
<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ NH ₂	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	37f	69

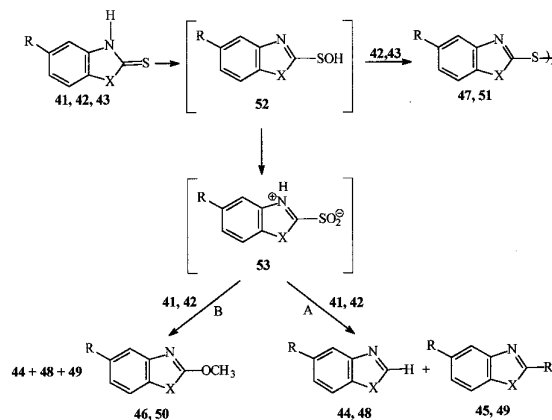
A oxidação de 2-acetamido-6-tio-9-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribose)-purina **38** com **DMD** levou à formação de **39** quando feita em CH₂Cl₂ e à **40** quando realizada em CH₂Cl₂-MeOH (1:1 v/v) (Esquema 23)^{43b}.

Saladino e colaboradores⁴⁴ também relataram a formação de benzoimidazóis, benzoxazóis e benzotiazóis substituídos em C-2 a partir da oxidação de 2-mercapto-benzoeteroazóis com **DMD**. Estes produtos são de grande interesse devido às suas atividades antivirais, antibacterianas e herbicidas⁴⁵. O Esquema 24 e a Tabela 8 apresentam um resumo dos resultados obtidos por Saladino e colaboradores⁴⁴. Os autores propõem a formação do ácido sulfênico **52** como intermediário. Este poderia reagir com outra molécula do substrato levando ao dissulfeto (**47**, **51**), ou ser oxidado ao ácido sulfínico **53**, o qual por sua vez forneceria os produtos **44-46** e **48-50**, dependendo do solvente empregado. É interessante notar que no caso do 2-mercapto benzotiazol **43**,

o único produto formado é o dissulfeto correspondente **51**, independente do solvente utilizado.



Esquema 23



41, 44, 46: R = Me; X = NH

42, 47, 48, 50: R = H; X = O

43, 51: R = H; X = S

45: R = Me; R¹ = OH; X = NH

49: R = H; R¹ = CH₂COCH₃; X = O

Condições:
A. DMD (1,5 eq.), CH₂Cl₂, 25°C
B. DMD (1,5 eq.), CH₃OH, 25°C

Esquema 24

Tabela 8. Oxidação de 2-mercapto-benzoeterazóis.

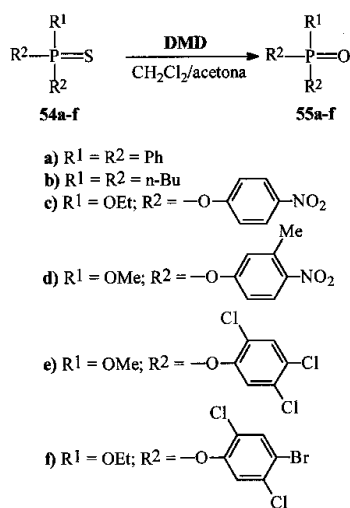
Substrato	Método	Produtos	Rendimento (%)
41	A	44	75
		45	traços
41	B	46	74
		44	20
42	A	47	42
		48	18
42	B	49	37
		50	72
		48	11
43	A	49	13
		51	95
43	B	51	88

Condições:

A: DMD (1,5 eq. de solução em acetona seca com MgSO₄), CH₂Cl₂, 25°C

B: DMD (1,5 eq. de solução em acetona), CH₃OH, 25°C

Um último exemplo de reações de compostos de enxofre com **DMD** é a conversão quantitativa do grupo tiosforil em fosforil (Esquema 25)⁴⁶. Esta conversão tem um papel importante na bioativação de diversos fosforotioatos usados como inseticidas, levando à formação de inibidores de acetilcolinesterase⁴⁶. Deste modo, a reação de **54a-f** com **DMD** se constitui um método bastante simples e eficiente de se obter padrões destes metabólitos.



Esquema 25

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dimetildioxirano (**DMD**) tem sido amplamente utilizado em reações de oxidação. O número de publicações empregando **DMD**, e também metil-(trifluorometil)dioxirano **1c**, como oxidantes de diversas classes de compostos é crescente. A facilidade na sua preparação, seja *in situ* ou em solução, aliada ao fato de serem agentes transferidores de oxigênio bastante eficientes, químico-, regio- e estereosseletivos, suaves frente aos produtos de oxidação, capazes de reagirem em meio neutro e não prejudiciais ao meio-ambiente, tem atraído grande atenção na química destes peróxidos cíclicos. Estudos mecanísticos comprovaram o caráter eletrofílico do **DMD**. Vários compostos de enxofre foram oxidados com **DMD**. Geralmente o emprego de 1 ou 2 equivalentes do oxidante fornecem, respectivamente, os sulfóxidos ou sulfonas correspondentes em altíssimos rendimentos. Vários nucleosídeos pirimidínicos e purínicos foram obtidos através do tratamento dos respectivos tionucleosídeos com solução de **DMD**.

REFERÊNCIAS

1. Para outras revisões veja: a) Curci, R. Em "Advances in Oxygenated Process"; Baumstark, A. L., Ed.; JAI: Greenwich, CT; **1990**, vol. 2, cap. 1; b) Murray, R. W.; *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1187; c) Adam, W.; Curci, R.; Edwards, J. O.; *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 205; d) Dyker, G.; *J. Prakt. Chem.* **1995**, 337, 162; e) Curci, R.; Dinoi, A.; Rubino, M. F.; *Pure & Appl. Chem.* **1995**, 67, 811; f) Adam, W.; Hadjjarapoglou, L.; *Top. Curr. Chem.* **1993**, 164, 45.
2. Bayer, A.; Villiger, V.; *Chem. Ber.* **1899**, 32, 3625.
3. Doering, W. E.; Dorfman, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 5595.
4. Murray, R. W.; Jeyaraman, R.; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2847.
5. Cremer, D.; Schmidt, T.; Sander, W.; Bischof, P.; *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2515.
6. Bach, R. D.; Andrés, J. L.; Owensby, A. L.; Schlegel, H. B.; McDowall, J. J. W.; *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7207.

7. Bach, R. D.; Owensby, A. L.; Andrés, J. L.; Schlegel, H. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7031.
8. Cremer, D.; Gauss, J.; Kraka, E.; Stanton, J. F.; Bartlett, J.; *Chem. Phys. Lett.* **1993**, 209, 547.
9. Cantos, M.; Merchán, M.; Tomás-Vert, F.; Roos, B. O.; *Chem. Phys. Lett.* **1994**, 229, 181.
10. Sander, W.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 344.
11. Bucher, G.; Sander, W.; *Chem. Ber.* **1992**, 125, 1851.
12. Sander, W.; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 121.
13. Cassidei, L.; Fiorentino, M.; Sciacovelli, R. M. O.; Curci, R.; *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 699.
14. Adam, W.; Chan, Y.-Y.; Cremer, D.; Gauss, J.; Schentzow; Schindler, M.; *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2800.
15. Mello, R.; Fiorentino, M.; Sciacovelli, R.M.O.; Curci, R.; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3890.
16. Montgomery, R. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7820.
17. Edwards, J. O.; Pater, R. H.; Curci, R.; Di Furia, F.; *Photochem. Photobiol.* **1979**, 30, 63.
18. Curci, R.; Fiorentino, M.; Tioisi, L.; Edwards, J. O.; Pater, R. H.; *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4758.
19. Adam, W.; Bialas, J.; Hadjjarapoglou, L.; *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2377.
20. Ferrer, M.; Gibert, M.; Sánchez-Baeza, F.; Messeguer, A.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3585.
21. Para exemplos veja: a) Harding, L. B.; Goddard, W. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 7180; b) Gauss, J.; Cremer, D.; *Chem. Phys. Lett.* **1987**, 133, 420; c) Bach, R. D.; Andrés, J. L.; Owensby, A. L.; Schlegel, H. B.; McDowall, J. J. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7207; d) Cremer, D.; Gauss, J.; Kraka, E.; Stanton, J. F.; Bartlett, J.; *Chem. Phys. Lett.* **1993**, 209, 547.
22. Murray, R. W.; Jeyaraman, R.; Pillay, M. K.; *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 746.
23. Ballisteri, F. P.; Tomaselli, G. A.; Toscano, R. M.; Bonchio, M.; Conte, V.; DiFuria, F.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8041.
24. a) Baumstark, A. L.; McCloskey, C. J.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3311; b) Baumstark, A. L.; Vasquez, P. C.; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3437.
25. Murray, R. W.; Shiang, D. L.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1990**, 349.
26. Baumstark, A. L.; Harden Jr., D. B.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7615.
27. Curci, R.; Edwards, J. O. Em "Organic Peroxides"; Swern, D., Ed.; Wiley-Interscience: New York, 1970, vol. 1, cap. 4.
28. a) Adam, W.; Haas, W.; Lohray, B.B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6202; b) Adam W.; Golsch, D.; Goith, F.C.; *Chem. Eur.* **1996**, 2, 255 (Ver *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35).
29. Adam, W.; Golsch, D.; *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1111.
30. McDowall, J. J. W.; *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2861.
31. a) Kirkwood, J. G.; *J. Chem. Phys.* **1934**, 2, 351; b) Onsager, L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1486; c) Issacs, N. S. Em "Physical Organic Chemistry", Longman: Essex; Wiley: New York, 1987, cap. 5.
32. Asensio, G.; Mello, R.; González-Núñez, M. E.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2299.
33. Colonna, S.; Gaggero, N.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6233.
34. Schenk, W. A.; Frisch, J.; Adam, W.; Prechtel, F.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1609.
35. Gu, D.; Harpp, D. N.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 67.
36. Adam, W.; Hadjjarapoglou, L.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 469.
37. Curi, D.; Pardini, V. L.; Viertler, H.; Baumstark, A. L.; Harden Jr., D. B.; *Heteroatom Chem.* **1994**, 5, 555.
38. Miyahara, Y.; Inazu, T.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5955.
39. Para revisão veja: a) Raasch, M. S. Em "Chemistry of Heterocyclic Compounds", Gronowitz, S., Ed.; John Wiley & Sons, New York, 1985, vol. 44, part 1, p. 571;

- b) Benders, P. H.; Reinhoudt, D. N.; Trompenaars, W. P.; *ibidem*, p. 671.
40. a) Copland, D.; Leaver, D.; Menzies, W. B.; *Tetrahedron Lett.* **1977**, 639; b) Reiter, S. E.; Dunn, L. C.; Houk, K. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4199; c) Mukherjee, D.; Dunn, L. C.; Houk, K. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 251.
41. Adam, W.; Golsch, D.; Hadjarapoglou, L.; Lévai, A.; Nemes, C.; Potanay, T.; *Tetrahedron* **1994**, 50, 13113.
42. Tabuchi, T.; Nojima, M.; Kusabayashi, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1991**, 3043.
43. a) Crestini, C.; Saladino, R.; Bernini, R.; Mincione, E.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7785; b) Saladino, R.; Mincione, E.; Crestini, C.; Mezzetti, M.; *Tetrahedron* **1996**, 52, 6759.
44. Frachey, G.; Crestini, C.; Bernini, R.; Saladino, R.; Mincione, E.; *Heterocycles* **1994**, 38, 2621.
45. Skinner, W. A.; Gualtiere, F.; Brody, G.; Fieldsteel, A. H.; *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 546.
46. Sánchez-Baeza, F.; Durand, G.; Barceló, D.; Messeguer, A.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3359.