

Maria Luiza Ambros von Holleben e Cristina Maria Schuch

Instituto de Química - Departamento de Química Orgânica - UFRGS - Av. Bento Gonçalves, 9500 - Campus do Vale - 91501-970 - Porto Alegre - RS

Recebido em 2/4/96; aceito em 13/6/96

ACTIVATING AGENTS OF THE HYDROGEN PEROXIDE IN THE EPOXIDATION OF UNFUNCTIONALIZED ALKENES. A general overview about the more useful activating agents of the hydrogen peroxide in the epoxidation of unfunctionalized alkenes, focusing mechanistic proposals. Moreover, reactivity and stereochemistry, including the stereogenic effect of the hydroxyl group is presented.

Keywords: epoxidation; unfunctionalized alkenes; hydrogen peroxide.

1. INTRODUÇÃO

Epóxidos ou oxiranos são versáteis intermediários em síntese orgânica que são preparados através de uma variedade de materiais de partida e que podem gerar, simultaneamente, até dois carbonos quirais¹⁻⁵. Devido a polaridade e a tensão do anel de três membros, os epóxidos são suscetíveis a reações com um grande número de nucleófilos, eletrófilos, ácidos, bases, com agentes redutores e alguns agentes oxidantes¹. Destas reações, a adição de nucleófilos a epóxidos, gerando produtos 1,2-dissubstituídos, tem sido a mais estudada⁶ e a mais utilizada em síntese orgânica^{1,5}.

Reagentes epoxidantes são as substâncias químicas responsáveis pela inserção do oxigênio numa ligação dupla carbono-carbono formando um epóxido. Mais recentemente, estes compostos também têm sido obtidos pela ação de sistemas enzimáticos, os quais são capazes de epoxidar enantiosseletivamente olefinas não-funcionalizadas⁷.

O peróxido de hidrogênio tem sido o reagente epoxidante mais utilizado porém, devido a sua baixa eletrofilicidade, necessita ser ativado para reagir com uma olefina. Esta ativação, usualmente, é feita pela conjugação do grupo hidroperóxido com ligações múltiplas ou pela ação de um catalisador metálico.

Há referências quanto a utilização de reagentes epoxidantes com alta reatividade como as dioxiranas⁸ e os complexos de flúor⁹, contudo os perácidos orgânicos, onde a ativação do peróxido de hidrogênio ocorre pela conjugação com um resto acil de um ácido carboxílico, ainda são os reagentes clássicos para a epoxidação de olefinas não-funcionalizadas. Outros tipos de perácidos, como o ácido peroxibenzenosselenínico, que é gerado *in situ* pela reação entre o ácido benzenosselenínico com peróxido de hidrogênio e apresenta rendimentos entre 35-85% na epoxidação deste tipo de olefinas, também têm sido utilizados¹⁰.

Uma alternativa interessante é a ativação do peróxido de hidrogênio por compostos neutros como as nitrilas, capazes de gerar *in situ* espécies epoxidantes altamente reativas que agem em meio levemente alcalino, evitando a abertura do epóxido no meio reacional.

Em olefinas portadoras de grupo hidroxila nas posições α , β ou γ (álcoois alílicos, *homo*-alílicos ou *bis-homo*-alílicos), catalisadores metálicos combinados com peróxido de hidrogênio ou hidroperóxidos orgânicos são os reagentes epoxidantes mais eficientes.

Neste trabalho serão apresentados os agentes ativadores do peróxido de hidrogênio mais utilizados na epoxidação de olefinas não-funcionalizadas, abordando propostas mecanísticas, reatividade e estereoquímica e o efeito estereogênico da

hidroxila em olefinas portadoras deste grupo funcional em carbono α , β ou γ .

2. PERÁCIDOS

Os perácidos são reagentes orgânicos capazes de transformar olefinas em epóxidos, através da reação abaixo (equação 1), conhecida desde 1908 e denominada de "Reação de Prilaschajew"^{11a,b}.



Perácidos alifáticos, como os ácidos perfórmico, peracético, trifluorperacético, monopermaleico, persuccínico e outros, são preparados em solução, através da reação do ácido ou anidrido correspondente com peróxido de hidrogênio. Destes, os ácidos trifluorperacético e monopermaleico são oxidantes poderosos, porém pouco estáveis à temperatura ambiente¹².

Perácidos aromáticos, como o ácido perbenzóico e seus derivados contendo grupos elétron-retiradores^{13a,b}, são gerados a partir da reação entre os respectivos derivados de ácido com peróxido de hidrogênio ou hidroperóxido de sódio. Os perácidos aromáticos são, em geral, mais estáveis do que os alifáticos, podendo até serem isolados na forma de um sólido cristalino, como é o caso do ácido *m*-cloroperbenzóico (MCPBA), que contém cerca de 85% de perácido na sua forma cristalina¹⁴.

Perácidos suportados em polímeros têm sido preparados a partir de carboxi-resinas tratadas com peróxido de hidrogênio e são utilizados na epoxidação de diferentes olefinas^{15a,b}.

O perácido mais utilizado e disponível comercialmente é o ácido *m*-cloroperbenzóico (MCPBA), um reagente potencialmente explosivo, o que dificulta o seu transporte e sua utilização em reações de larga escala^{16a-d}. Outro perácido bastante utilizado é o ácido monopermaleico que, comercialmente, encontra-se disponível na forma de monopermaleato de magnésio (MMPP) (Fig. 1), muito estável e com reatividade similar a outros perácidos orgânicos, inclusive MCPBA^{17,18}.

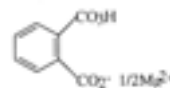


Figura 1. Estrutura do MMPP

A epoxidação de olefinas com perácidos é usualmente realizada em solventes apróticos de baixa polaridade, como diclorometano, clorofórmio, benzeno, *etc.* Mais recentemente,

têm sido utilizados sistemas bifásicos de solventes, como diclorometano/água, em epoxidação com MCPBA^{16c} ou apenas água em epoxidações com MCPBA^{16b} ou com MMPP¹⁷.

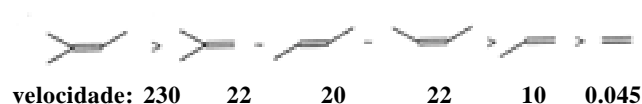
2.1. Mecanismo

Tem sido proposto que a epoxidação de olefinas com perácidos ocorre através de um mecanismo bimolecular eletrofílico, onde o mesmo estaria numa estrutura cíclica, estabilizada por uma ponte de hidrogênio intramolecular, formando um quelato¹⁹(Fig. 2).



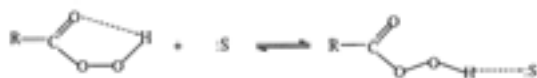
Figura 2. Estrutura de quelato do perácido¹⁹.

A principal evidência para este mecanismo é o aumento da velocidade da reação, tanto pela presença de grupos substituintes elétron-retiradores no perácido que aumentam a eletrofilicidade da ligação O-O, como de grupos substituintes elétron-doadores na olefina que aumentam a nucleofilicidade da ligação dupla carbono-carbono. Em um estudo sobre o efeito da nucleofilicidade de olefinas na velocidade da epoxidação, foi observada a seguinte ordem de reatividade²⁰:



A semelhança das velocidades de reação em olefinas dissustituídas, geminal e vicinal, levaram os autores deste trabalho a considerar que a reação de epoxidação com perácidos seria insensível a efeitos estéricos²⁰. Em outro trabalho foi constatado que na epoxidação de alquenos tensionados dissustituídos e trissustituídos com MCPBA, estes últimos são os mais reativos e que os isômeros cíclicos *trans* são mais reativos do que os respectivos isômeros *cis*²¹.

Outra evidência que reforça a proposta do mecanismo eletrofílico foi a observação de que a epoxidação era afetada mais fortemente pela basicidade do solvente do que pela sua polaridade, uma vez que solventes capazes de destruir uma ponte de hidrogênio intramolecular, como mostrado no Esquema 1, diminuíram a velocidade da reação²².



Esquema 1. Formação de uma ponte de hidrogênio intermolecular entre o perácido e um solvente básico, com destruição do quelato²².

Este comportamento foi considerado como uma forte evidência de que uma estrutura cíclica, estabilizada por ponte de hidrogênio intramolecular seria requerida no estado de transição para a epoxidação da olefina²⁰.

Para o estado de transição da epoxidação de alquenos por perácidos, diferentes geometrias têm sido sugeridas, oriundas de diferentes propostas mecanísticas.

A bimolecularidade e estereoespecificidade da epoxidação de olefinas com perácidos tem sido, geralmente, racionalizada pela estrutura de transição *Butterfly*, proposta por Bartlett (Fig. 3)^{23,24}.

Nesta proposta mecanística, a olefina atacaria nucleofílicamente o perácido, que estaria numa forma cíclica estabilizada por ponte de hidrogênio intramolecular, levando a um estado de transição simétrico, onde os elétrons π estariam deslocalizados

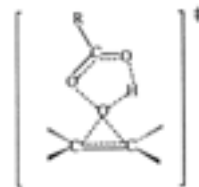


Figura 3. Estado de transição simétrico para a epoxidação de olefinas com perácidos^{23,24}.

e o próton seria transferido ao O carbonílico ao mesmo tempo que as ligações C-O seriam formadas, levando ao epóxido e ao ácido carboxílico, num processo concertado.

Outra proposta mecanística foi apresentada por Waters que considerou o ataque do cátion hidroxila (^+OH) do perácido, que estaria numa forma acíclica, sobre a olefina, levando a uma geometria não-simétrica para o estado de transição, formando o epóxido protonado e o ânion carboxilato^{23,24}(Fig. 4).

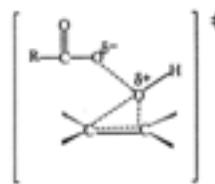


Figura 4. Estado de transição não-simétrico para a epoxidação de olefinas com perácidos^{23,24}.

Efeitos isotópicos secundários de deutério, revelaram uma distinção entre os átomos de carbono de aril-etenos (onde os hidrogênios vinílicos foram substituídos por deutérios) durante a transferência do O do perácido, reforçando a idéia de que um estado de transição não-simétrico pudesse estar envolvido no mecanismo da epoxidação. Com base nestes resultados, Hanzlik também sugeriu uma geometria não-simétrica para o estado de transição²⁵, conforme mostrado na figura 5.

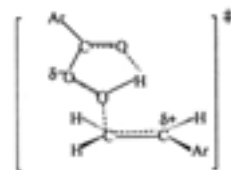


Figura 5. Geometria para o estado de transição da epoxidação de aril-etenos com ácidos perbenzóico substituídos²⁵.

Um estado de transição envolvendo uma adição 1,3-dipolar, foi proposto por Kwart, que considerou o ataque de um óxido de hidrocarbonil do perácido ao dipolarófilo olefínico (Fig. 6), com a transferência do oxigênio terminal do perácido para a olefina, ao mesmo tempo que o ácido carboxílico correspondente seria formado²⁶.



Figura 6. Estado de transição envolvendo uma adição 1,3-dipolar para a epoxidação de uma olefina por um perácido²⁶.

Estudos de Orbital Molecular (OM) com métodos de cálculo *ab initio* das diferentes propostas para o estado de transição

(Fig. 3-6), indicaram que as geometrias não-simétricas (Fig. 4 e 5) são energeticamente mais favoráveis do que a geometria simétrica (Fig. 3) e que o estado de transição envolvendo adição 1,3-dipolar (Fig. 6) teria uma energia intermediária a estes casos²³.

A influência do solvente sobre o estado de transição foi estudada por Plesnicar, que sugeriu que o estado de transição para a epoxidação de olefinas com perácidos, na presença de solventes orgânicos básicos oxigenados, envolveria um complexo perácido-solvente, onde o perácido estaria estabilizado por uma ponte de hidrogênio intermolecular entre o H hidroperóxido e o oxigênio do solvente²⁴ (Fig. 7).

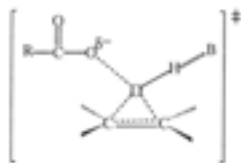


Figura 7. Estado de transição para a epoxidação da olefina por perácidos na presença de solventes básicos oxigenados²⁴.

Este estado de transição seria do tipo transferência de carga e a baixa reatividade dos perácidos nestes solventes estaria associada à perda de eletrofilicidade do átomo de oxigênio que é transferido à olefina, devido à dispersão de carga negativa²⁴.

As geometrias sugeridas para o estado de transição no mecanismo da epoxidação de olefinas por perácidos são suportadas por evidências experimentais e por cálculos de OM²⁷. Porém, independentemente da geometria envolvida no estado de transição, é aceito que a olefina aproxima-se do perácido ao longo de uma reta definida pelo eixo da ligação O-O, assemelhando-se a uma reação SN₂ entre o oxigênio terminal do perácido e a ligação dupla da olefina, com o oxigênio sendo transferido sem a detecção de intermediários²⁰.

Interpretando a transferência do O eletrofílico do perácido para a olefina através da Teoria de Orbitais de Fronteira (TOF), esta envolveria a interação entre o orbital π da ligação dupla (HOMO) da olefina e o orbital σ* da ligação O-O (LUMO) do perácido (Fig. 8), resultando na formação do epóxido²⁰.

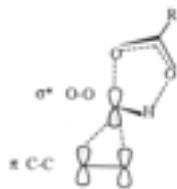
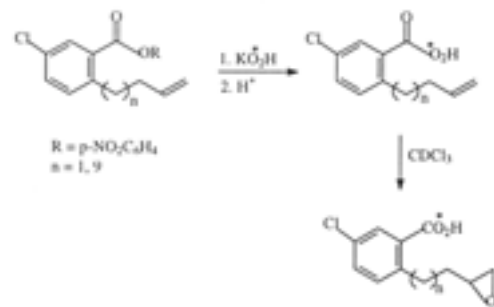


Figura 8. Alinhamento dos orbitais σ* da ligação O-O (LUMO) e π da ligação dupla C-C (HOMO) para a reação de epoxidação²⁰.

Esta reação poderia ser classificada como uma reação pericíclica, do tipo quelotrópica, uma subclasse das ciclo-adições, onde as duas novas ligações são feitas sobre um mesmo átomo, neste caso o oxigênio²⁸.

Beak e col., considerando que diferentes geometrias no oxigênio terminal do hidroperóxido estão envolvidas no estado de transição tipo *Butterfly* (Fig. 3) e no estado de transição resultante de uma adição 1,3-dipolar (Fig. 6), realizaram experimentos com uma série de perácidos olefinicos, gerados *in situ* a partir do éster correspondente²⁹, de acordo com o esquema 2.

Os resultados obtidos por estes autores foram consistentes com a geometria esperada para o estado de transição do tipo *Butterfly*, descartando completamente o estado de transição 1,3-dipolar.



Esquema 2. Epoxidação de perácidos olefinicos²⁹.

2.2. Estereoquímica

A estereoquímica da formação de epóxidos é extremamente importante, devido à utilidade sintética destes compostos, principalmente na formação de produtos 1,2-dissubstituídos pelo ataque de agentes nucleofílicos que gera produtos de adição *anti* ao oxigênio e até dois carbonos quirais, em uma só etapa de reação.

2.2.1. Olefinas não-funcionalizadas

Na epoxidação de olefinas não-funcionalizadas com perácidos opticamente ativos, a indução assimétrica é, em geral, baixa²⁰. A utilização do ácido mono-peroxicanfórico (MPCA) (Fig. 9) como um agente oxidante assimétrico levou a excessos enantioméricos máximos de 9% na epoxidação do E-estireno, quando uma solução com excesso de um dos estereoisômeros do MPCA foi utilizada³⁰.

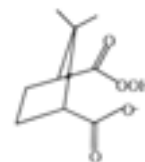
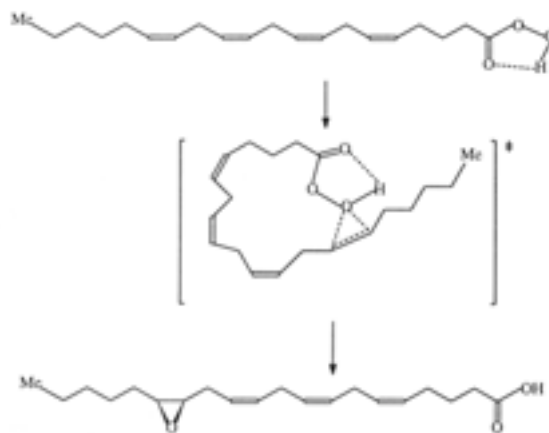


Figura 9. Estrutura do MPCA³⁰.

Esta ausência de estereosseletividade foi atribuída à impossibilidade de interação estérica entre o grupo substituinte do perácido e a ligação π não-funcionalizada.

Alta estereosseletividade na epoxidação intramolecular do ácido araquidônico (*cis*-5,8,11,14-tetraenóico) pelo ácido peroxiaraquidônico, gerado *in situ* a partir do correspondente ácido, foi observada por Corey³¹ (Esquema 3).



Esquema 3. Epoxidação intramolecular do ácido araquidônico³¹.

Neste caso, um confôrmero cíclico, com rotação restringida pelas três ligações duplas adicionais, estaria envolvido no estado de transição resultando numa epoxidação interna com a formação de um único estereoisômero. Esta explicação se fundamenta no fato de que, quando MCPBA foi utilizado como epoxidante do ácido araquidônico, uma mistura de estereoisômeros foi obtida³¹.

Perácidos com estruturas rígidas, como as estruturas abaixo, mostraram uma maior seletividade para a epoxidação de olefinas *cis* dissustituídas, de acordo com a tabela 1¹⁹.

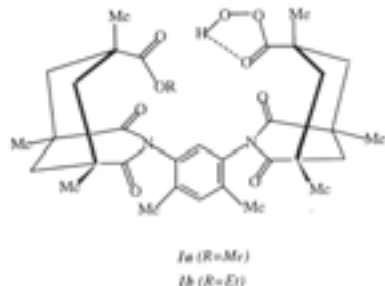


Tabela 1. Seletividade *cis/trans* para a epoxidação de olefinas dissustituídas com o perácido **1a** e **1b**¹⁹:

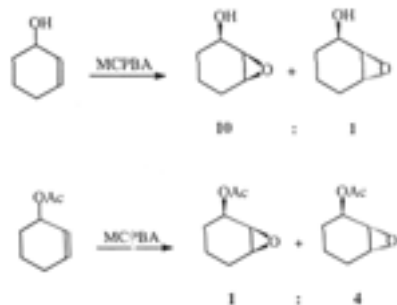
Perácido	2-octenos	t-BuC(H)=C(H)Et
1a	5.6	4.0
1b	7.7	7.8
MCPBA	1.2	1.0

Conforme pode ser observado na tabela acima, a estrutura volumosa e rígida dos perácidos **1a** e **1b** aumenta a seletividade para a epoxidação de olefinas *cis* em relação à epoxidação com o MCPBA. Em outro estudo comparativo, o efeito estérico destes perácidos (**1a** e **1b**) também pôde ser detectado pela preferência para a epoxidação da olefina menos impedida, *cis*-2-octeno, em relação ao *cis*-dimetil-ciclo-hexeno, ao contrário do que foi verificado para o MCPBA, que não demonstrou nenhuma preferência pela olefina *cis*¹⁹.

2.2.2. Olefinas Hidroxiladas

Um grupo hidroxila na posição α (álcoois alílicos) de uma olefina pode dirigir a estereoquímica do ataque do perácido para a face *sin* a este grupo funcional.

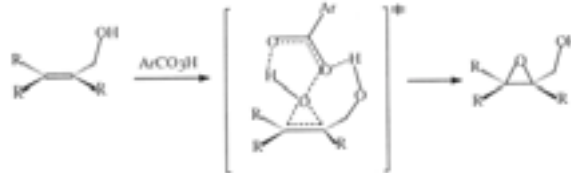
Este comportamento foi constatado por Henbest, em 1959, que observou que na epoxidação de álcoois alílicos cíclicos com ácidos perbenzóicos, a formação do epóxido *sin* era verificada apenas no caso do derivado hidroxilado, enquanto que no derivado acetato o isômero *anti* era o produto majoritário³² (Esquema 4).



Esquema 4. Efeito *sin* da hidroxila sobre a epoxidação da olefina alílica³².

O efeito da hidroxila na estereosseletividade da epoxidação, conhecido como “efeito Henbest”, foi explicado através de um

estado de transição, onde a formação de uma ponte de hidrogênio entre o grupo hidróxi-alílico e um dos oxigênios do perácido dirige o reagente para a face *sin* ao grupo hidroxila³² (Esquema 5).



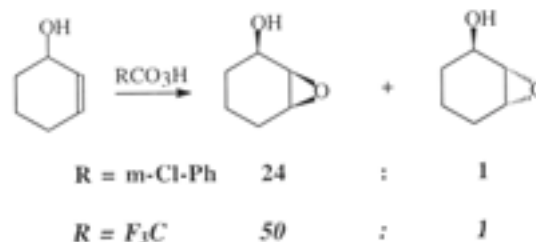
Esquema 5. Mecanismo proposto para o “efeito Henbest”.

Na tabela 2, encontram-se os resultados observados para a epoxidação estereosseletiva de álcoois alílicos cíclicos com ArCO₃H (Ar=Ph ou *m*-Cl-Ph) usando benzeno como solvente³³.

Comparando-se as velocidades da epoxidação de algumas olefinas com ácido perbenzóico (Tabela 3), observa-se que as olefinas hidróxi, metóxi e acetóxi substituídas na posição alílica reagem mais lentamente do que o ciclo-hexeno.

Esta diminuição da velocidade da reação é atribuída à diminuição da nucleofilicidade da ligação π do alqueno, pela presença do oxigênio em posição alílica. Interações estéricas causadas por substituintes volumosos alílicos também devem ser consideradas na diminuição da velocidade desta reação.

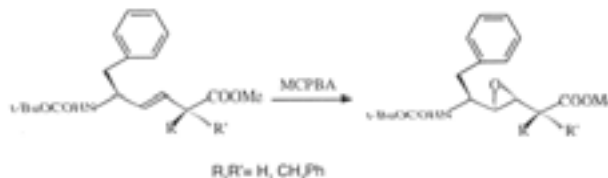
Segundo McKittrick e col.³⁴ a força ácida do perácido também teria importância na estereoquímica da epoxidação de álcoois alílicos. Estes autores verificaram que na epoxidação destas olefinas, o ácido trifluorperacético apresentou maior controle estereoquímico favorável ao produto *sin* do que o MCPBA (Esquema 6).



Esquema 6. Estereosseletividades na epoxidação do 2-ciclo-hexeno-1-ol com MCPBA e com o ácido trifluorperacético³⁴.

Além da hidroxila, outros grupos funcionais, como as amidas, uréias e uretanas, também são capazes de dirigirem a estereoquímica do ataque do perácido à ligação dupla, quando em posição alílica³³. Resultados da epoxidação de olefinas cíclicas contendo estes grupos, com ácido perbenzóico estão apresentados na tabela 4.

A estereosseletividade na epoxidação de olefinas, contendo grupos funcionais carbamato e éster, respectivamente em posições α, α' -alílicas, foi observada na epoxidação com MCPBA³⁵, de acordo com o Esquema 7.



Esquema 7. Epoxidação estereosseletiva de uma olefina α, α' -dissustituída com MCPBA³⁵.

Asensio e col., verificaram que sais de alquêniamônio podem ser epoxidados estereosseletivamente com MCPBA³⁶ (Esquema 8).

Tabela 2. Seletividade na epoxidação de álcoois cíclicos alílicos com ácidos perbenzóicos³³.

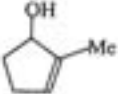
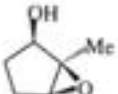
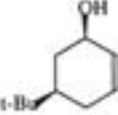
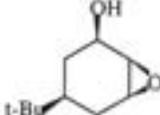
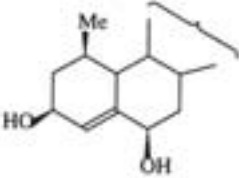
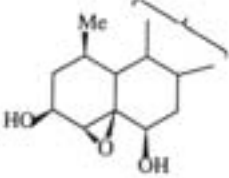
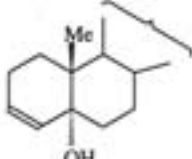
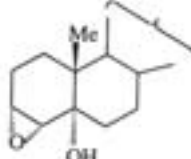
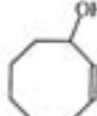
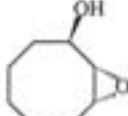
Substrato	Produto Majoritário	Seletividade (<i>sin:anti</i>)
		20 : 1
		24 : 1
		altamente seletivo
		altamente seletivo
		altamente seletivo

Tabela 3. Velocidades relativas da epoxidação de algumas olefinas cíclicas substituídas em relação ao ciclo-hexeno³³.




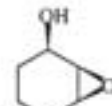

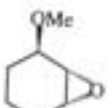
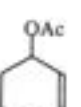
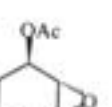
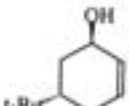
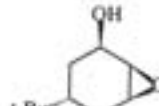
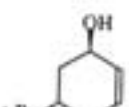
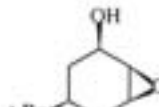
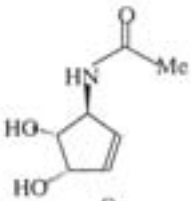
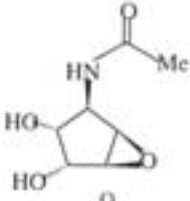
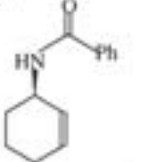
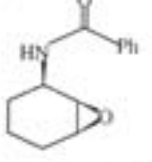
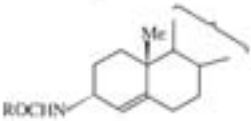
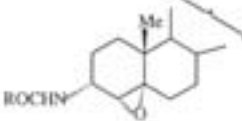
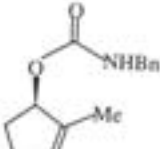
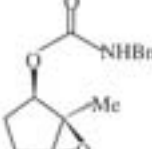
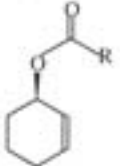
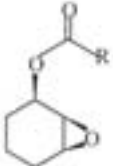
Substrato	Produto Majoritário	velocidade relativa (k)
		1.00
		0.55
		0.067
		0.046
		0.10
		0.75

Tabela 4. Epoxidação de olefinas cíclicas portadoras de grupos diretores amida, uréia e uretana³³.

Substrato	Produto Majoritário	Seletividade (<i>sin:anti</i>)
		altamente seletivo
		altamente seletivo
		R = NHAc (2 : 1) R = NH ₂ (altamente seletivo) R = Me (altamente seletivo)
		20 : 1
		R = NH ₂ (3 : 1) R = NMe ₂ (10 : 1)



Esquema 8. Epoxidação estereosseletiva do sal de 2-ciclohexenilamônio com MCPBA³⁶.

Para explicar este resultado os autores sugeriram um estado de transição (Fig. 10), onde a ponte de hidrogênio entre o grupo amônio em posição *pseudo-equatorial* e o oxigênio do perácido dirige o ataque *sin* à olefina.

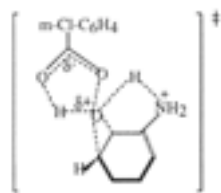


Figura 10. Estado de transição para a epoxidação do sal de 2-ciclohexenilamônio com MCPBA³⁶.

3. CATALISADORES METÁLICOS

O peróxido de hidrogênio e peróxidos orgânicos, como o hidroperóxido de *tert*-butila (TBHP), são capazes de epoxidar olefinas na presença de catalisadores metálicos³⁷⁻³⁹ (equações 2-4).

Entre os metais utilizados na catálise da epoxidação de



(Eq.2)



(Eq.3)



(Eq.4)

olefinas não-funcionalizadas e hidróxi-funcionalizadas estão Ti, Zr, Hf, V, Nb, Ta, Cr, Mo, W, Mn, Tc, Re, Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, Cu, Au e Ag³⁷.

De especial importância catalítica são titânio (IV), vanádio (V), molibdênio (VI) e tungstênio (VI). Estes metais são ácidos de Lewis em seu mais alto estado de oxidação (d^0) e, por isso, possuem um baixo potencial de redox e são lábeis à substituição de ligantes. Complexos de metais de transição em alto estado de oxidação facilitam a heterólise de peróxido de hidrogênio e peróxidos de alquila, formando com estes últimos complexos metal de transição-hidroperóxido de alquila que, do ponto de vista sintético, são de maior utilidade do que os análogos com peróxido de hidrogênio, devido à sua maior solubilidade em solventes não-polares³⁷⁻⁴⁰.

3.1. Olefinas não-funcionalizadas

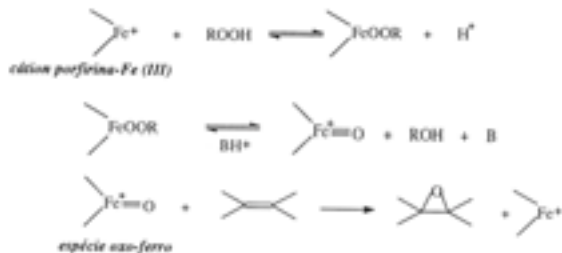
A catálise por metais é um importante recurso para a síntese assimétrica, especialmente na epoxidação de álcoois alílicos. Entretanto, a epoxidação de olefinas não-funcionalizadas ainda

é um desafio, levando ao desenvolvimento de catalisadores que dispensem a hidroxila alílica para pré-coordenar o metal e dirigir o ataque do oxigênio eletrofílico ao alqueno.

Catalisadores que possuem ligantes quirais, capazes de imporem assimetria ao centro metálico, através de interações não-ligantes com o substrato, são as porfirinas metálicas⁴¹ e os complexos *salen* metálicos⁴²⁻⁴⁴.

Porfirinas de Fe, Cr e Mn são utilizadas como catalisadores na epoxidação de alquenos com hidroperóxidos, mimetizando o sistema enzimático citocromo P-450, onde o possível oxidante seria um complexo *porfirina-oxo-ferro*⁴⁵.

O mecanismo da epoxidação de um alqueno com hidroperóxido de alquila, catalisada por uma porfirina-Fe (III), envolveria a clivagem do hidroperóxido com a formação de uma espécie *oxo-ferro*, a qual seria a responsável pela transferência do oxigênio para a olefina⁴⁶, de acordo com o esquema 9.



Esquema 9. Mecanismo da epoxidação de um alqueno por uma porfirina-Fe (III)⁴⁶.

Olefinas não-funcionalizadas foram epoxidadas com catalisadores de vanádio (V)⁴⁷, tungstênio⁴⁸ e rênio (VII)⁴⁹ na presença de peróxido de hidrogênio ou TBHP, fornecendo nenhuma ou moderada estereosseletividade.

Colletti e col.^{50a,b}, obtiveram excessos enantioméricos de até 22% na epoxidação de alquenos alifáticos e aromáticos utilizando metalocenos quirais de Nb e Ti como catalisadores homogêneos.

3.2. Olefinas Hidroxiladas

A epoxidação de olefinas funcionalizadas pelo grupo hidróxi, nas posições α , β ou γ , respectivamente, álcoois alílicos, *homo*-alílicos e *bis-homo*-alílicos, utilizando o sistema TBHP/catalisador metálico tem merecido especial destaque nas últimas décadas.

Ao contrário do que ocorre na epoxidação com perácidos, onde a presença do grupo hidroxila diminui a reatividade da olefina, as epoxidações metal-catalisadas mostram um excepcional aumento na velocidade com álcoois alílicos, *homo*-alílicos e *bis-homo*-alílicos, sendo portanto estes substratos mais reativos do que os análogos olefínicos não-funcionalizados.

3.2.1. Mecanismo e Estereoquímica

Sharpless³⁸ propôs que a reação onde o catalisador é um alcóxido de vanádio (V) ocorre através de um ciclo catalítico como mostrado na figura 11. Neste ciclo, o catalisador complexa-se com o álcool alílico e com o TBHP, fornecendo o intermediário **A** que se transformará em **B** e **C**, ambos neutros, os quais são os intermediários envolvidos na etapa lenta do mecanismo que é a transferência do oxigênio à olefina e que define a estereoquímica do epóxi-álcool formado.

O mecanismo da epoxidação assimétrica de álcoois alílicos com TBHP, utilizando como catalisador um sistema tartarato de Ti (IV) também foi estudado por Sharpless^{51a-c}. A indução assimétrica é realizada pelo tartarato de dietila, um catalisador disponível e de baixo custo que, conforme o enantiômero utilizado (Esquema 10), dirige a adição do oxigênio para uma ou outra face do plano definido pela olefina, levando a excessos enantioméricos de 90-95% e rendimentos químicos de 70-87%^{51a}.

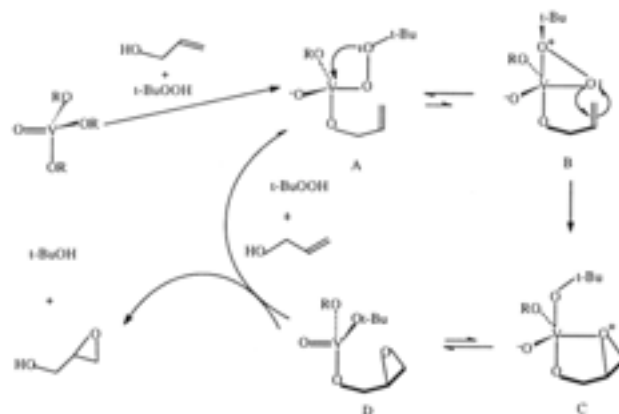
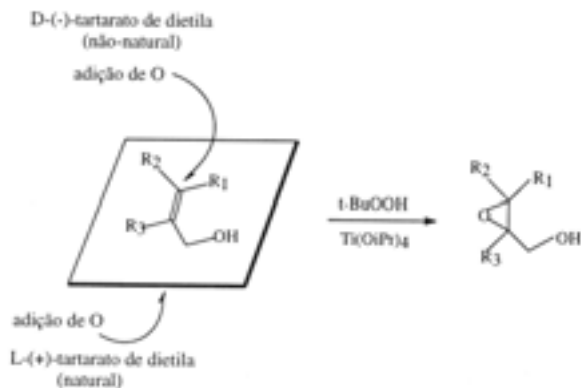


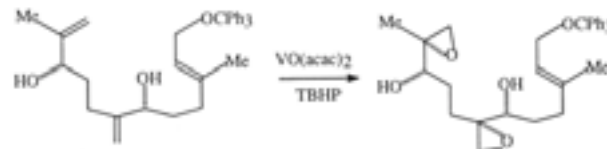
Figura 11. Proposta mecanística para a epoxidação de um álcool alílico com TBHP, catalisada por um alcóxido de vanádio³⁸.



Esquema 10. Indução assimétrica na epoxidação de álcoois alílicos com o sistema tartarato de dietila-Ti(OiPr)₄ / TBHP^{51a}.

Na epoxidação de álcoois alílicos e *homo*-alílicos, derivados do ciclo-hexeno, são observadas estereosseletividades *syn* e velocidades de reação superiores àquelas obtidas com MCPBA, quando catalisadores de Mo e V são utilizados, com TBHP como oxidante³³ (Tabela 5).

Na epoxidação de álcoois alílicos acíclicos a estereosseletividade obtida com os catalisadores de vanádio e molibdênio combinados com TBHP, também são superiores àquelas obtidas com perácidos para os mesmos substratos⁵². A epoxidação estereosseletiva *syn* de álcoois alílicos acíclicos é a etapa-chave na síntese do hormônio dl-C₁₈-*Cecropia juvenile*, num processo *one-pot*^{52,53} (Esquema 11).


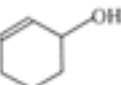
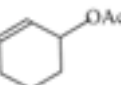
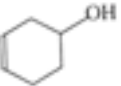


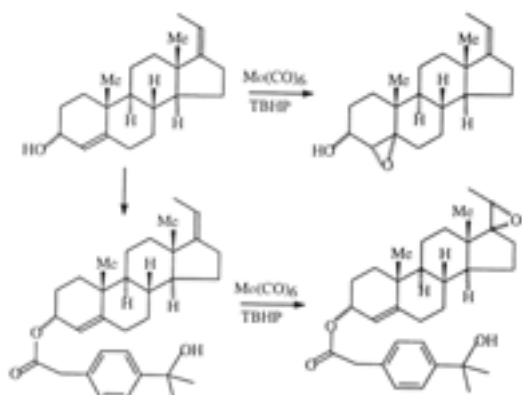
Esquema 11. Etapa-chave da síntese do hormônio dl-C₁₈-*Cecropia juvenile*^{52,53}.

Breslow e Maresca⁵⁴ utilizaram o sistema Mo(CO)₆/TBHP na epoxidação estereosseletiva de um esteróide portador de ligações duplas de diferentes nucleofilidades, conforme mostrado no esquema 12. Para dirigir o ataque à olefina *exo*-cíclica, a menos reativa, o recurso foi adicionar um grupo volumoso próximo à olefina *endo*-cíclica, através da esterificação da hidroxila alílica.

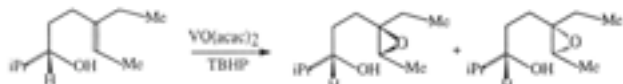
Fukuyama e col.⁵⁵, verificaram que álcoois *bis-homo*-alílicos também podem ser epoxidados com o sistema VO(acac)₂ / TBHP, levando a altas estereosseletividades *syn* (9:1) de acordo com o esquema 13.

Tabela 5. Velocidades relativas (k_{rel}) e estereosseletividades para a epoxidação de derivados do ciclo-hexeno³³.

Substrato	MCPBA k_{rel} (<i>sin:anti</i>)	Mo(CO) ₆ k_{rel} (<i>sin:anti</i>)	VO(acac) ₂ k_{rel} (<i>sin:anti</i>)
	1.00	1.00	1.00
	0.55 (92 : 8)	4.50 (98:2)	200 (98:2)
	0.046 (92 : 8)	0.07 (40:60)	-
	0.42 (60 : 40)	11.0 (98:2)	10.0 (98:2)



Esquema 12. Epoxidação química e estereosseletiva de esteróides com o sistema Mo(CO)₆ / TBHP⁵⁴.



Esquema 13. Estereosseletividade na epoxidação de álcoois bis-homolílicos⁵⁵.

Os confôrmeros abaixo foram propostos para explicar a estereosseletividade preferencial observada nestas olefinas (Fig. 12).

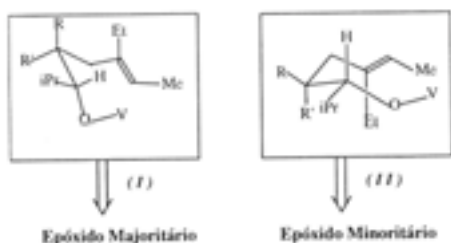


Figura 12. Confôrmeros utilizados para explicar a estereosseletividade favorável ao estereoisômero *sin* na epoxidação de álcoois bis-homolílicos⁵⁵.

Na figura 12, o confôrmero (I) teria as condições estéricas, estereoeletrônicas e geométricas adequadas para a epoxidação estereosseletiva da olefina portadora de grupo hidroxila no carbono γ .

4. INTERMEDIÁRIOS REATIVOS

Nesta classe de reagentes epoxidantes incluem-se aqueles que apresentam um tempo de vida muito curto para serem isolados ou detectados por técnicas até então disponíveis, sendo gerados *in situ* no meio reacional pela ação de diversos agentes ativadores sobre o peróxido de hidrogênio. Esta ativação ocorre através da conjugação do íon hidroperóxido com múltiplas ligações duplas, à semelhança do que ocorre nos perácidos orgânicos, onde o grupo acila aumenta a eletrofilicidade da ligação O-O. Estes "intermediários reativos" têm se mostrado eficientes reagentes epoxidantes de olefinas (Esquema 14) e a potencialidade de sua utilização é avaliada em relação à reatividade na formação do epóxido e à facilidade de separação do subproduto obtido na epoxidação.



Esquema 14. Ação de um agente ativador sobre a H₂O₂ gerando um "intermediário reativo" epoxidante.

Reagentes como o carbonilditriazol e *orto*-carbonato de etila foram utilizados na epoxidação de olefinas, fornecendo rendimentos moderados na formação de epóxidos^{56,57}. Isocianatos⁵⁶⁻⁵⁸ (2), cianatos^{56,57} (3) e carbodiimidas⁵⁹ (4) que geram *in situ* intermediários reativos epoxidantes, cujas estruturas estão representadas na figura 13, também têm sido utilizados.

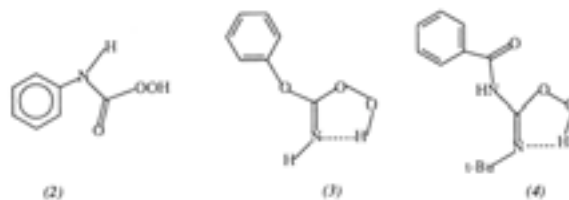
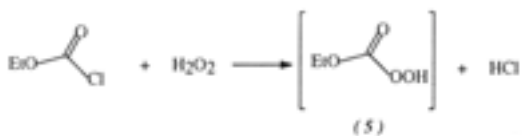


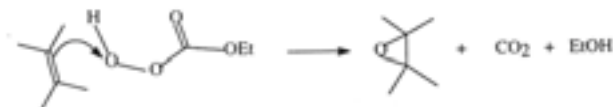
Figura 13. Alguns intermediários reativos utilizados na epoxidação de olefinas⁵⁶⁻⁵⁹.

Derivados de ácidos O-alkil-peroxicarbônicos, como o ácido O-benzil-monoperoxicarbônico⁶⁰, são reagentes epoxidantes que liberam CO₂ e o álcool correspondente como subprodutos de reação. Bach e col.⁶¹, utilizaram o ácido O-etil-peroxicarbônico (5), gerado através da reação entre o clorofornato de etila e peróxido de hidrogênio, para epoxidar olefinas (Esquema 15).



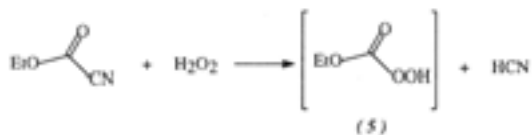
Esquema 15. Formação do ácido *O*-etil-peroxicarbônico (5)⁶¹.

O intermediário **5** não pôde ser isolado, mas sua formação é inferida através da formação do epóxido, a qual somente seria possível com uma adequada “ativação” do peróxido de hidrogênio, que neste caso ocorreria pela conjugação com o cloroformato de etila. O mecanismo proposto para a epoxidação de olefinas com este intermediário seria também através de um ataque nucleofílico da olefina sobre o O eletrofílico, similarmente ao mecanismo da epoxidação com perácidos⁶¹ (Esquema 16).



Esquema 16. Mecanismo para a epoxidação de uma olefina pelo ácido *O*-etil-peroxicarbônico (5)⁶¹.

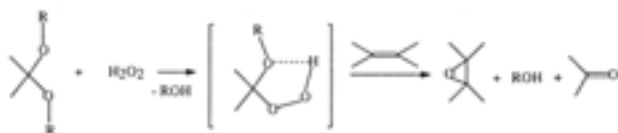
O intermediário, ácido *O*-etil-peroxicarbônico, também pode ser gerado através da reação entre o cianoformato de etila e peróxido de hidrogênio, liberando HCN como subproduto⁶² (Esquema 17).



Esquema 17. Formação do intermediário **5** através da reação entre cianoformato de etila e peróxido de hidrogênio⁶².

Utilizando cianoformatos quirais na epoxidação do 1-fenil-4-metil-3-penteno (**6**), Masaki obteve excessos enantioméricos de 3-20%⁶² (Tabela 6).

Hidroperóxidos α -substituídos⁶³⁻⁶⁵, gerados a partir da reação de *orto*-ésteres com H₂O₂, também foram utilizados na epoxidação de olefinas, de acordo com o esquema 18.



Esquema 18. Formação de hidroperóxidos α -substituídos, a partir da reação de *orto*-ésteres com peróxido de hidrogênio.

Hidroperóxidos capazes de realizar epoxidação intramolecular (**7**) e epoxidação assimétrica (**8**) também foram investigados⁶³⁻⁶⁵. Hidroperóxidos α -carbonílicos como o **9** levaram a

Tabela 6. Rendimentos químicos e excessos enantioméricos (e.e.) para a epoxidação da olefina **6** com cianoformatos quirais⁶².

Estrutura do Cianofornato	Ph	nC ₆ H ₁₃	
Rendimento (%)	69	74	76
e.e. (%)	3	13	20

rendimentos em epóxidos de 3-99% com diferentes olefinas, apresentando comportamento químico semelhante aos perácidos⁶⁵.

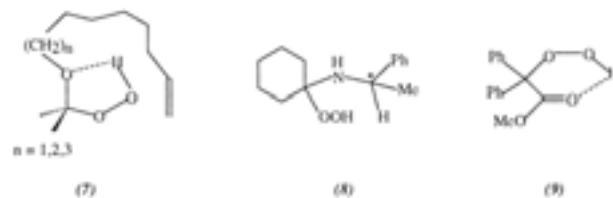
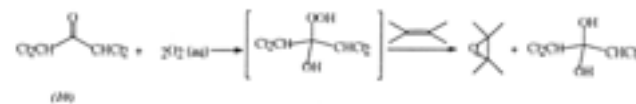


Figura 14. Hidroperóxidos α -substituídos utilizados na epoxidação de olefinas⁶³⁻⁶⁵.

A adição de peróxido de hidrogênio a cetonas, tal como a 1,1,3,3-tetracloroacetona (**10**), leva à formação de um intermediário, o 2-hidroperoxi-1,1,3,3-tetracloro-2-propanol (**11**), o qual age como oxidante de olefinas⁶⁶, de acordo com o esquema 19.



Esquema 19. Epoxidação de olefinas com o intermediário **11**, gerado a partir da ativação do peróxido de hidrogênio com 1,1,3,3-tetracloroacetona⁶⁶.

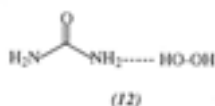
Rendimentos de 38-67% foram obtidos na epoxidação de diferentes olefinas não-funcionalizadas com este intermediário⁶⁶. Na epoxidação de álcoois alílicos cíclicos, utilizando o intermediário **11**, foram obtidas as estereosseletividades apresentadas na tabela 7.

Tabela 7. Epoxidação de álcoois alílicos cíclicos com o intermediário **11**⁶⁶:

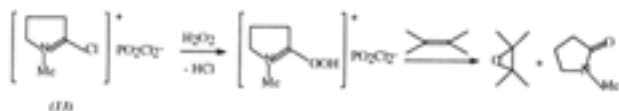
Substrato	Produto Majoritário	Seletividade (<i>sin</i> : <i>anti</i>)
		2 : 1
		1 : 99

Nesta tabela observam-se estereosseletividades semelhantes àquelas obtidas com os perácidos, onde também ocorre uma preferência para a formação do epóxido *sin*, com o derivado hidroxilado do ciclo-hexeno, e uma predominância do epóxido *anti*, com o derivado hidroxilado do ciclo-octeno.

O complexo uréia-peróxido de hidrogênio (UHP) (**12**), combinado com anidridos de ácido, tem sido usado para epoxidar olefinas não-funcionalizadas e hidróxi-funcionalizadas levando a rendimentos entre 66-88%⁶⁷.



O reagente de Vilsmeier (13), na presença de peróxido de hidrogênio, gera um intermediário (14) capaz de epoxidar olefinas não-funcionalizadas com rendimentos entre 27-95%⁶⁸ (Esquema 20).



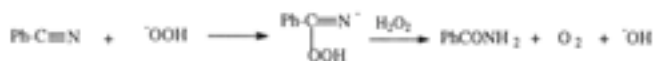
Esquema 20. Epoxidação de olefinas com o reagente de Vilsmeier ativado (14)⁶⁸.

4.1. Sistema Nitrila/Peróxido de Hidrogênio

Radziszewski em 1884, verificou que em soluções fracamente básicas, nitrilas sofriam hidrólise para formar amidas na presença de peróxido de hidrogênio. A estequiometria da reação sugeria que o peróxido de hidrogênio sofria oxidação-redução, com simultânea hidratação da nitrila⁶⁹ (equação 5).

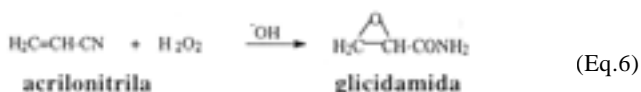


Wiberg^{70a,b} examinou a cinética desta reação e propôs um mecanismo envolvendo a formação de um intermediário na etapa lenta da reação, formado pelo ataque do íon hidroperoxido ao carbono nitrílico (Esquema 21).



Esquema 21. Proposta mecanística de Wiberg para a hidrólise da nitrila, em meio básico, na presença de H₂O₂^{70a,b}.

Payne⁷¹ observou que a acrilonitrila quando tratada com peróxido de hidrogênio, em meio básico formava glicidamida como único produto com 65-70% de rendimento (equação 6).

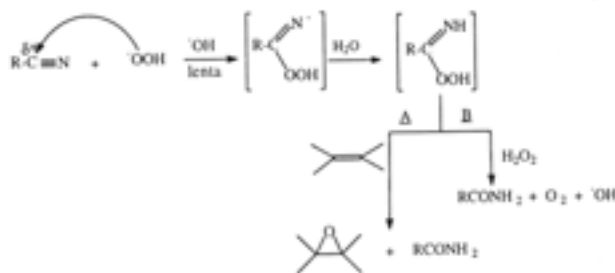


A partir desta observação, nitrilas passaram a ser usadas como coreatantes na oxidação e epoxidação de vários substratos orgânicos, tais como olefinas, acroleína, piridinas e cianopiridinas^{71,72}. As condições reacionais desenvolvidas por este autor e que usualmente ainda são empregadas, utilizam metanol como solvente, pH 8-10, agitação magnética e temperatura ambiente.

4.1.1. Mecanismo

Payne^{71,72}, propôs que a espécie oxidante seria um intermediário muito reativo para ser isolado, denominado ácido peroxicarboximídico, gerado *in situ* no meio reacional, com metanol como solvente. A etapa lenta da reação seria a formação deste intermediário, que reagiria rapidamente com um substrato redutor, oxidando-o (Esquema 22).

Na primeira etapa deste processo, a determinante da velocidade, o ânion hidroperoxido, formado pela reação entre o peróxido de hidrogênio e a base, ataca nucleofilicamente o carbono do grupo ciano.



Esquema 22. Mecanismo proposto por Payne para a epoxidação de olefinas (caminho A) com o ácido peroxicarboximídico⁷¹.

Na segunda etapa do processo, a olefina (caminho A) seria um melhor redutor do que o peróxido de hidrogênio (caminho B) formando, preferencialmente, o epóxido. Nesta proposta mecanística, a amida seria um produto oriundo de ambos os caminhos A ou B, os quais seriam competitivos.

A reação de oxidação do peróxido de hidrogênio pelo intermediário, do ácido peroxicarboximídico, foi estudada por McIsaac e col.⁷³, através de experimentos com H₂O₂ duplamente marcado com o isótopo ¹⁸O. A proposta destes autores, baseada nos resultados experimentais, considerou três possibilidades mecanísticas para esta reação. Na 1ª possibilidade, o íon hidroperoxido duplamente marcado atacaria o C *sp*² do intermediário (Fig. 15-a), formando O₂ sem o isótopo ¹⁸O. Na 2ª possibilidade, o íon hidroperoxido atacaria nucleofilicamente o oxigênio eletrofílico do perácido (Fig. 15-b), formando O₂ duplamente marcado com o isótopo ¹⁸O. Na 3ª possibilidade, o ânion peroxicarboximídico atacaria nucleofilicamente o peróxido de hidrogênio, formando O₂ com 50% do isótopo ¹⁸O (Fig. 15-c).



Figura 15-a. 1ª possibilidade mecanística para a etapa de redução do intermediário.

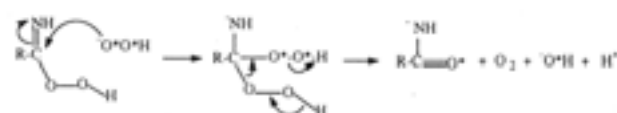


Figura 15-b. 2ª possibilidade mecanística para a etapa de redução do intermediário.

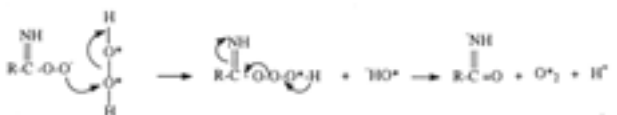


Figura 15-c. 3ª possibilidade mecanística para a etapa de redução do intermediário.

Como foram obtidos 81% de O₂ sem o isótopo ¹⁸O, o qual seria proveniente da primeira possibilidade mecanística, os autores concluíram que a segunda e a terceira possibilidades estariam ocorrendo simultaneamente à primeira, a qual seria a preferencial⁷³.

Para a epoxidação da olefina, Bach e col. estudaram teoricamente, por cálculos *ab initio*, as estruturas e barreiras rotacionais do ácido peroxicarboximídico (R=H)⁷⁴. Comparando estes cálculos com os cálculos realizados para o ácido peroxicarboximídico, verificaram que os efeitos estruturais e eletrônicos entre este perácido e o ácido peroxicarboximídico eram similares. Utilizando esta analogia com os perácidos, onde é

sugerido que uma estrutura cíclica estabilizada por uma ponte de hidrogênio intramolecular estaria envolvida no estado de transição²⁰, estes autores propuseram uma estrutura cíclica semelhante a que ocorreria com o ácido peroxifórmico para o ácido peroxiformimídico (Fig. 16).

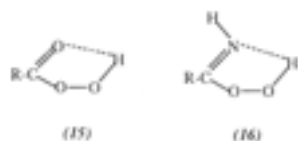


Figura 16. Estruturas do ácido peroxifórmico (15) e do ácido peroxiformimídico (16), estabilizadas por ponte de hidrogênio intramolecular^{74,75}.

A geometria do estado de transição, por analogia ao mecanismo eletrofílico proposto por Bartlett para os perácidos^{23,24}, envolveria esta espécie cíclica que deveria ter uma estereoquímica adequada para a transferência do próton ao N imídico, ao mesmo tempo que as ligações C-O seriam formadas⁷⁴ (Fig. 17).



Figura 17. Estado de transição para a epoxidação de um alqueno por um ácido peroxicarboximídico⁷⁴.

A cinética da epoxidação de estirenos com o sistema nitrila/ H_2O_2 , em metanol, catalisada por um *buffer* de fosfato foi estudada por Ogata⁷⁶ que propôs um estado de transição onde o intermediário, ácido peroxicarboximídico, estaria estabilizado pelo íon fosfato, formando um complexo altamente impedido para a epoxidação da olefina (Fig. 18).

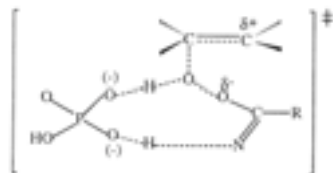


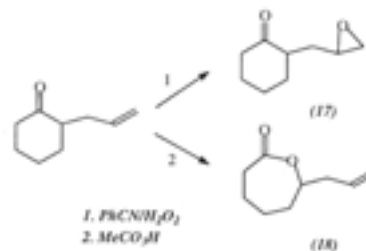
Figura 18. Estado de transição para a epoxidação de um alqueno com o complexo intermediário-fosfato⁷⁶.

Este autor observou que um aumento da polaridade e da constante dielétrica do meio, provocado pela adição de água ao solvente metanol, aumentava a velocidade da reação, o que seria devido ao favorecimento da dissociação do complexo intermediário-fosfato no meio mais polar, facilitando o ataque do ácido peroxicarboximídico livre à olefina⁷⁶.

4.1.2. Reatividade

Payne⁷⁷ observou que o sistema $PhCN/H_2O_2$, em meio básico, epoxidava seletivamente a ligação dupla de 2-alil-ciclo-hexanonas, formando epóxi-cetonas (17), sem formar lactonas (18), como ocorre com os perácidos, em uma reação de Baeyer-Villiger (Esquema 23).

Na epoxidação de olefinas portadoras de ligações duplas de diferentes nucleofilidades, como o R-(+)-limoneno (19) e o 4-vinil-ciclo-hexeno (20), o sistema $PhCN/H_2O_2$ não foi seletivo, ao contrário do que ocorre na epoxidação com perácidos⁷⁸ (Fig. 19).



Esquema 23. Produtos da reação da 2-(propenil)-ciclo-hexanona com o ácido peroxibenzimidico e com o ácido peracético⁷⁷.

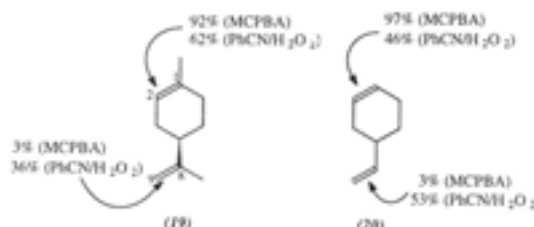


Figura 19. Sítios de ataque do MCPBA e do ácido peroxibenzimidico na epoxidação do R-(+)-limoneno (19) e 4-vinil-ciclo-hexeno (20)⁷⁸.

Esta ausência de quimiosseletividade foi atribuída à alta reatividade do intermediário, ácido peroxibenzimidico, gerado *in situ* durante a reação. Esta estratégia sintética tem sido utilizada na obtenção dos 8,9-epóxi-p-ment-1-enos, a partir do R-(+)-limoneno, de difícil acesso por outros métodos sintéticos^{79,80}, fornecendo 60% de rendimento em monoepóxidos, numa mistura 1:1 com 1,2-epóxi-p-ment-8-enos. Holleben e col.⁸¹ ao utilizarem o sistema acetonitrila/ H_2O_2 na epoxidação deste terpeno, obtiveram 50% de 1,2 e 8,9-epóxi-p-ment-1-enos, também numa proporção 1:1.

A ausência de quimiosseletividade na epoxidação com os ácidos peroxicarboximídicos têm levado a considerá-los mais reativos do que os perácidos correspondentes.

A reatividade dos ácidos peroxicarboximídicos, gerados de nitrilas aromáticas, foi estudada por Ogata⁷⁶. Esta reatividade foi avaliada pelo consumo de peróxido de hidrogênio e mostrou-se aumentada pelo efeito de substituintes eletrorretiradores no anel aromático, em reações catalisadas por um *buffer* de fosfato. Este efeito não foi observado em estudo recente realizado por Holleben e col.^{82a,b}, onde a reatividade foi medida pela concentração do epóxido formado.

Arias e col.⁸³ verificaram que a tricloroacetonitrila apresentava reatividade semelhante à benzonitrila quando o solvente usual, metanol, foi substituído por uma mistura bifásica de solventes diclorometano/água. Holleben e col.⁸⁴ observaram a quimiosseletividade do sistema tricloroacetonitrila/ H_2O_2 na epoxidação do R-(+)-limoneno, a qual é semelhante a observada com MCPBA, mostrando a menor reatividade do mesmo em relação aos outros sistemas RCN/H_2O_2 conhecidos (Fig. 19). Estes autores também verificaram a não formação de epóxidos quando o solvente utilizado é metanol, devido a metanólise da tricloroacetonitrila.

4.1.3. Estereoquímica

Na epoxidação de metilen-ciclo-hexanos de estrutura rígida, a estereoquímica dos epóxidos *exo*-cíclicos formados mostrou que, utilizando perácidos como epoxidantes, o ataque é predominantemente *axial* e quando o sistema $PhCN/H_2O_2$ é utilizado a predominância é do ataque *equatorial*⁸⁵ (Fig. 20).

Esta estereoquímica foi atribuída ao menor impedimento estérico na aproximação do reagente mais volumoso (ácido peroxibenzimidico) pelo lado menos impedido, *equatorial*. O ataque *axial*, apesar de ser mais impedido estericamente, levaria

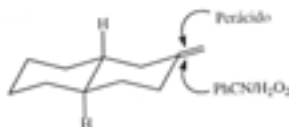


Figura 20. Estereoquímica preferencial para o ataque do perácido e do ácido peroxibenzimidico na epoxidação de olefinas *exo*-cíclicas rígidas⁸⁵.

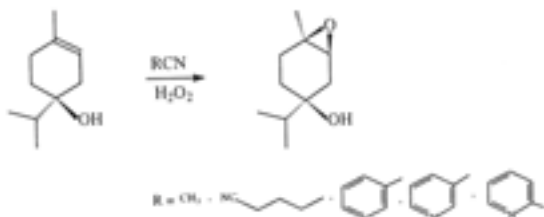
ao produto mais estável, sendo a estereoquímica preferencial para o ataque do perácido, que é um reagente menos volumoso e pode se aproximar mais da ligação C=C, sem sofrer interações estéricas com os substituintes β -axiais⁸⁵. Estereoquímica semelhante foi obtida por Ballantine e Sykes na epoxidação de sistemas *exo*-cíclicos rígidos, na síntese de esteróides⁸⁶.

O sistema benzonitrila/H₂O₂ foi utilizado na síntese de precursores de carbo-hidratos, levando a bons rendimentos em sistemas olefínicos sensíveis a perácidos⁸⁷. Na tabela 8 estão sumarizados os resultados obtidos para a estereoquímica *sin* a epoxidações, onde pode-se observar que a estereoquímica *sin* ao grupo metóxi-álílico foi ligeiramente preferencial, ao contrário do que ocorre quando MCPBA é utilizado como epoxidante. Este autor atribui esta estereoquímica à baixa estereoespecificidade do intermediário reativo, ácido peroxibenzimidico⁸⁷.

Tabela 8. Epoxidação de derivados da piranose e furanose com o sistema benzonitrila/H₂O₂.

Substrato	Produto Majoritário	<i>sin:anti</i>
		1.8 : 1
		0 : 10
		1.5 : 1

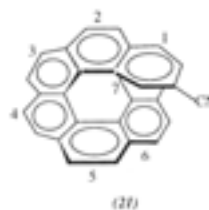
Na epoxidação estereosseletiva de olefinas cíclicas 4-hidroxi-funcionalizadas, como o terpinen-4-ol, foi utilizado o sistema nitrila/H₂O₂ levando à estereosseletividades *sin* ao grupo hidroxila de 40 : 1 até 75 : 1⁸⁸ (Esquema 24).



Esquema 24. Produto majoritário na epoxidação do terpinen-4-ol com o sistema nitrila/peróxido de hidrogênio⁸⁸.

Indução assimétrica foi observada quando o 2-ciano-hepta-heliceno(21) opticamente ativo, foi utilizado na epoxidação de olefinas não-funcionalizadas⁸⁹.

Na epoxidação do E-estilbeno e do 1'- α -metil-estireno com o sistema 2-ciano-hepta-heliceno/H₂O₂, foram obtidos excessos enantioméricos de 97-99% e rendimentos químicos de 84-92%, na presença de metanol como solvente e H₂O₂ a 98%⁸⁹.



Olefinas não-funcionalizadas foram epoxidadas enantiosseletivamente pelo sistema acetonitrila/H₂O₂⁹⁰, numa reação catalisada pelo anticorpo 20B11, na presença de um *buffer* aquoso de fosfato, em meio neutro. Os excessos enantioméricos obtidos para olefinas *homo*-benzílias foram superiores a 98%⁹¹ (Esquema 25).



Esquema 25. Epoxidação enantiosseletiva de olefinas *homo*-benzílias pelo ácido peroxiacetimidico, catalisada pelo anticorpo 20B11⁹¹.

O sistema acetonitrila/H₂O₂ também foi utilizado na síntese de triepóxidos diastereoisoméricos, a partir de uma olefina acíclica funcionalizada (22) sensível à ação de perácidos⁹² (Esquema 26).



Esquema 26. Epoxidação da olefina acíclica funcionalizada (22) com o sistema acetonitrila/H₂O₂⁹².

A epoxidação da olefina na configuração *treo* (22) levou à formação de dois diastereoisômeros com configuração *mano* (23) e *ido* (24), numa relação de 1:3, respectivamente, mostrando a potencialidade deste sistema epoxidante no acesso a olefinas estericamente impedidas e sensíveis ao meio ácido⁹².

5. CONCLUSÕES

O perácidos são os reagentes químicos mais utilizados na epoxidação de olefinas não-funcionalizadas. O mecanismo eletrofílico bimolecular não é questionado, porém diferentes geometrias para o estado de transição têm sido propostas, onde a geometria do estado de transição *Butterfly* é a mais comumente aceita. O estado de transição resultante de uma reação 1,3-dipolar, pela proximidade do grupo R do perácido com a olefina, poderia levar a uma indução assimétrica, o que não é observado com estes reagentes. A epoxidação assimétrica com perácidos só é observada em álcoois alílicos, onde a hidroxila atua como centro estereogênico, mas diminui a reatividade da ligação olefínica. Para estes substratos, os catalisadores metálicos são os reagentes mais eficientes por serem mais reativos e estereosseletivos.

Entre os demais ativadores do peróxido de hidrogênio, as nitrilas constituem uma alternativa interessante para epoxidar olefinas não-funcionalizadas, pois ao contrário dos outros

recursos para isto utilizados, atuam em meio básico e produzem um composto neutro (uma amida) como produto secundário. Devido a estas características, o sistema RCN/H₂O₂ seria o mais indicado para epoxidar olefinas sensíveis a ácidos e para evitar a abertura do anel oxirano. O mecanismo desta reação é proposto ser semelhante à epoxidação com perácidos, onde o ácido peroxicarboximídico, que é a espécie oxidante, reagiria com a olefina via um estado de transição *Butterfly*. Contudo, as reações com o sistema RCN/H₂O₂ ocorrem em metanol, um solvente polar e prótico, e em meio básico, onde poderia haver dificuldade para a manutenção da ponte de hidrogênio intramolecular. Também tem sido sugerido que a reatividade destes sistemas na epoxidação de olefinas pode ser inferida por analogia com os perácidos e que a presença de grupos elétron-retiradores na nitrila aumentariam sua reatividade. Contudo, resultados experimentais obtidos recentemente discordam desta última afirmação.

O potencial sintético do sistema RCN/H₂O₂ para a epoxidação de olefinas não-funcionalizadas e a escassez de estudos sistemáticos sobre este assunto são um estímulo para a elaboração de uma pesquisa mais aprofundada sobre este reagente epoxidante.

AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem a FAPERGS o apoio financeiro e a CAPES a bolsa de mestrado de C.M.S..

6. REFERÊNCIAS

- Smith, J. G.; *Synthesis* **1984**, 629.
- Marron, B. E.; Nicolau, K. C.; *Synthesis* **1989**, 537.
- Löfström, C. M. G.; Ericsson, A. M.; Bourrinet, L.; Juntunem, S. K.; Bäckvall, J. E.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3586.
- Soulié, J.; Péricaud, F.; Lallemand, J. Y.; *Tetrahedron Asymm.* **1995**, *6*, 1367.
- Ciaccio, J. A.; Stanescu, C.; Bontemps, J.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1431.
- Harder, S.; Lenthe, J. H.; Hommes, N. J. R. E.; Schleyer, P. R.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2508.
- Allain, E. J.; Hager, L. P.; Deng, L.; Jacobsen, E. N.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4415.
- Yang, D.; Wong, M. K.; Yip, Y. C.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3887.
- Rozen, S.; Kol, M.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5155.
- Grieco, P. A.; Yokoyama, Y.; Gilman, S.; Nishizawa, M.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2034.
- a) Swern, D.; *Chem. Rev.* **1949**, *45*, 1. b) Swern, D.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1692.
- Emmons, W. D.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3468.
- a) Vilkas, M.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 1401. b) Rostetter, W. H.; Richard, T. J.; Lewis, M. D.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3163.
- Schwartz, N. N.; Blumbergs, J. H.; *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1976.
- a) Harrison, C. H.; Hodge, P.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1976**, *6*, 605. b) Takagi, T.; *J. Polymer Sci. (B), Polymer Lett.* **1967**, *5*, 1031.
- a) Romeo, S.; Rich, D. H.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7187. b) Fringuelli, F.; Germani, R.; Pizzo, F.; Savelli, G.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1427. c) Anderson, W. K.; Veysoglu, T.; *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2267. d) Camps, F.; Coll, J.; Messeguer, A.; Pericàs, M. A.; *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3895.
- Fringuelli, F.; Germani, R.; Pizzo, F.; Santinelli, F.; Savelli, G.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1198.
- Brougham, P.; Cooper, M. S.; Cummerson, D. A.; Heaney, H.; Thompson, N.; *Synthesis* **1987**, 1015.
- Rebek, J.; Marshall, L.; McManis, J.; Wolak, R.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1649.
- Rebek, J.; *Heterocycles* **1981**, *15*, 517.
- Shea, K. J.; Kim, J. S.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3044.
- Curci, R.; DiPrete, R. A.; Edwards, J. O.; Modena, G.; *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 740.
- Plesnicar, B.; Tasevski, M.; Azman, A.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 743.
- Plesnicar, B.; Menart, V.; Hodosek, M.; Koller, J.; Kovac, F.; Skerjanc, J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1986**, 1397.
- Hanzlik, R. P.; Scheerer, G. O.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5231.
- Kwart, H.; Starcher, P. S.; Tinsley, S. W.; *Chem. Commun.* **1967**, 335.
- Bach, R. D.; Owensby, A. L.; Gonzalez, C.; Schlegel, B. H.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1994**, *113*, 2338.
- Fleming, I.; In *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; John Wiley & Sons, Ed.; New York, 1976.
- Woods, K. W.; Beak, P.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6281.
- Pirkle, W. H.; Rinaldi, P. L.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2080.
- Corey, E. J.; Niwa, H.; Falck, J. R.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1586.
- Henbest, H. B.; Wilson, R. A. L.; *J. Chem. Soc.* **1957**, 1958.
- Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C.; *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.
- McKittrick, B. A.; Ganem, B.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4895.
- Jenmalm, A.; Berts, W.; Li, Y. L.; Luthman, K.; Csöreg, I.; Hacksell, U.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1139.
- Asensio, G.; Mello, R.; Bernardini, C. B.; Núñez, M. E. G.; Castellano, G.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3692.
- Jorgensen, K. A.; *Chem. Ver.* **1989**, *89*, 431.
- Sharpless, K. B.; Verhoeven, T. R.; *Aldrich. Acta* **1979**, *12*, 63.
- Mimoun, H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 734.
- Bach, R. D.; Wolber, G. J.; Coddens, B. A.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6098.
- Bruice, T. C.; *Aldrich. Acta* **1988**, *21*, 87.
- Zhang, W.; Jacobsen, E. N.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2296.
- Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063.
- Meunier, B.; Guilmet, E.; DeCarvalho, M. E.; Poilblane, R.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6668.
- Ostovic, D.; Bruice, T. C.; *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 314.
- Traylor, T. G.; Tsuchiya, S.; Byun, Y. S.; Kim, C.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2775.
- Laszlo, P.; Levart, M.; Singh, G. P.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3167.
- Venturello, C.; D'Aloisio, R.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1553.
- Herrmann, W. A.; Fischer, R. W.; Marz, D. W.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1638.
- a) Colletti, S. L.; Halterman, R. L.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1005. b) Colletti, S. L.; Halterman, R. L.; *J. Organomet. Chem.* **1993**, *455*, 99.
- a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974. b) Woodward, S. S.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 106. c) Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 113.
- Tanaka, S.; Yamamoto, H.; Nozaki, H.; Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C.; Cutting, J. D.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5254.

53. Yasuda, A.; Tanaka, S.; Yamamoto, H.; Nozaki, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1701.
54. Breslow, R.; Maresca, L. M.; *Tetrahedron Lett.* **1977**, 623.
55. Fukuyama, T.; Vranesic, B.; Negri, D. P.; Kishi, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2741.
56. Rebek, J.; Wolf, S.; Mossman, A.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 180.
57. Rebek, J.; McCready, R.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1485.
58. Matsumura, N.; Sonoda, N.; Tsutsumi, S.; *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2029.
59. Krishnan, S.; Kuhn, D. G.; Hamilton, G. A.; *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1369.
60. Coates, R. M.; Williams, J. W.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3054.
61. Bach, R. D.; Klein, M. W.; Ryntz, R. A.; Holubka, J. W.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2569.
62. Masaki, Y.; Miura, T.; Mukai, I.; Itoh, A.; Oda, H.; *Chem. Lett.* **1991**, 1937.
63. Rebek, J.; McCready, R.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5602.
64. Heggs, R. P.; Ganem, B.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2484.
65. Rebek, J.; McCready, R.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1001.
66. Stark, C. J.; *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2089.
67. Cooper, M. S.; Heaney, H.; Newbold, A. J.; Sanderson, W. R. *Synlett* **1990**, 533.
68. Rodriguez, J.; Dulcère, J. P.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 469.
69. Radziszewski, B.; *Ber.* **1884**, *17*, 1289.
70. a) Wiberg, K. B.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3961.
b) Wiberg, K. B.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2519.
71. a) Payne, G. B.; Williams, P. H.; *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 651. b) Payne, G. B.; Deming, P. H.; Williams, P. H.; *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 659.
72. Payne, G. B.; *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 668.
73. McIsaac, J. J. E.; Ball, R. E.; Behrman, E. J.; *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3048.
74. Lang, T. J.; Wolber, G. J.; Bach, R. D.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3275.
75. Bach, R. D.; Willis, C. L.; Lang, T. J.; *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1239.
76. Ogata, Y.; Sawaki, Y.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 194.
77. Payne, G. B.; *Tetrahedron* **1962**, *18*, 763.
78. Carlson, R. G.; Behn, N. S.; Cowles, C.; *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3832.
79. Kergomard, A.; Veschambre, H.; *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2215.
80. Carman, R. M.; DeVoss, J. J.; Greenfield, K. L.; *Aust. J. Chem.* **1986**, *39*, 441.
81. Holleben, M. L. A. von; Schuch, C. M.; *Epoxidação do Limoneno com CH₃CN/H₂O₂*, 16^a Reunião Anual da SBQ, Caxambu, M. G., Brasil, 1993, IC-86.
82. Holleben, M. L. A. von; Schuch, C. M.; DeToni, F.; Ely, F.; Livotto, P. R.; *Reatividade Química de Nitrilas na Epoxidação do Cicloexeno*, 18^a Reunião Anual da SBQ, Caxambu, M. G., Brasil, 1995, QO-052. b) Holleben, M. L. A. von; Schuch, C. M.; Livotto, P. R.; *Experimental and Theoretical Study of the Reactivity of the RCN/H₂O₂ System on the Epoxidation Reaction*, 5th European Symposium on Organic Reactivity, Santiago de Compostela, Espanha, 1995, 95.
83. Arias, L. A.; Adkins, S.; Nagel, C. J.; Bach, R. D.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 888.
84. Holleben, M. L. A. von; Schuch, C. M.; submetido à publicação.
85. Carlson, R. G.; Behn, N. S.; *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1363.
86. Ballantine, J. D.; Sykes, P. J.; *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 731.
87. Gagnieu, C. H.; Grouiller, A. V.; *J. Chem. Soc. Perkin I* **1982**, 1009.
88. Frank, W. C.; *USA Patent* **1990**, 4, 946, 973.
89. BenHassine, B.; Gorsane, M.; Geerts-Evrard, F.; Pecher, J.; Martin, R. H.; Castelet, D.; *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 547.
90. Bach, R. D.; Knight, J. W.; *Org. Synth.* **1981**, *60*, 63.
91. Koch, A.; Reymond, J. L.; Lerner, R. A.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 803.
92. Köll, P.; Oelting, M. Kopf, J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 242.