

OXIDAÇÕES COM N-BROMO-SUCCINAMIDA

Regina T. de Mattos, Elizabeth R. Lachter e Adelina Costa Neto

Projeto Xistoquímica, Departamento de Química Orgânica
Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro

recebido em 24/02/84

1. INTRODUÇÃO

A N-Bromo-succinamida (NBS) tem tido um grande uso como agente de bromação alílica e benzílica desde a publicação, em 1942, dos trabalhos de Ziegler (1), em que o uso deste reagente foi estudado com detalhes em reações via radical livre. Até o momento é o único agente halogenante que atua por radical livre e que apresenta esta especificidade.

Além da grande vantagem da especificidade, este reagente pode ser facilmente sintetizado (por bromação da succinamida em solução alcalina), a reação envolve solventes comuns (tetracloreto de carbono, benzeno, heptano, etanol, clorofórmio etc.), de baixo custo, facilmente acessíveis, é de fácil realização e não apresenta problemas de alta periculosidade.

A NBS, além do uso como agente de bromação alílica e benzílica, tem sido também empregada como agente desidrogenante e oxidante.

A desidrogenação pela NBS envolve abstração de HBr após a halogenação, a qual pode ser espontânea ou induzida (por adição de piridina, quinolina e γ -colidina, acetato de potássio, carbonato de potássio ou carbonato de lítio).

A atuação como agente específico de bromação alílica tem grande importância em sistemas cíclicos, uma vez que promove a introdução de uma dupla ligação suplementar permitindo a obtenção de dienos e trienos conjugados e conseqüentemente aromatização em compostos cíclicos. Este método tem sido muito empregado no campo dos produtos naturais.

Como agente de oxidação, em comparação com outros oxidantes comuns (permanganato de potássio, ácido crômico, dicromato de potássio etc.), a NBS apresenta a vantagem de permitir um maior controle no número de produtos obtidos, permitindo inclusive a oxidação estereosseletiva, pelo que tem sido muito usada no campo dos esteróides.

Outro uso importante da NBS em reações de oxidação é na degradação de aminoácidos (α e β), peptídeos e proteínas. A maior contribuição ao conhecimento destas clivagens pela NBS foi o trabalho de Witkop (2), que representou um avanço importante na determinação de estruturas de peptídeos. Witkop (2) utilizou a especificidade da NBS na ruptura de ligações que envolvem grupos carboxila da tirosina e triptofano em cadeias peptídicas.

Serão discutidos neste trabalho aspectos da ação oxidante da NBS sobre compostos orgânicos mais comuns, conforme especificado nos tópicos abordados no sumário.

2. DISCUSSÃO

A) Oxidação de Grupos Funcionais

A-1) Álcoois

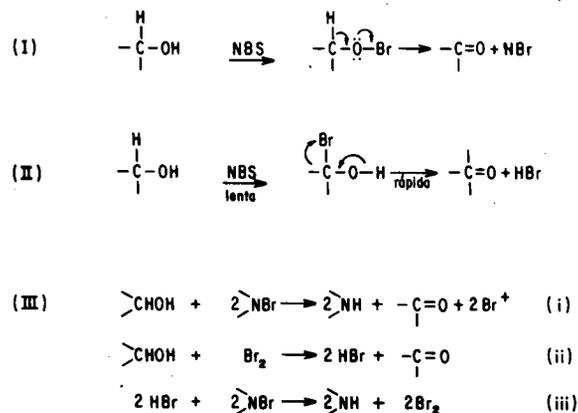
a) Aspectos Gerais:

Álcoois secundários são oxidados rapidamente pela NBS, enquanto que álcoois primários alifáticos não reagem. A velocidade de oxidação de um álcool depende não só da sua estrutura, mas também das condições em que é realizada a reação (3). Álcoois terciários são inertes frente à oxidação com este reagente e muitas vezes são usados como solventes (4). Álcoois benzílicos primários e secundários, nos quais a hidroxila esteja ligada ao carbono adjacente ao anel, são oxidados facilmente, com bons rendimentos, pela NBS, a, respectivamente, aldeídos e cetonas. Álcoois cíclicos secundários também reagem prontamente, fornecendo as cetonas correspondentes.

O uso de um iniciador para a reação nem sempre é necessário. Quando em meio polar a reação procede via um íon bromo positivo e não via radical livre. Várias interpretações para a cinética e mecanismo destas reações de oxidação têm sido especuladas.

Foi sugerido, inicialmente, que a oxidação de álcoois pela NBS deveria proceder via um hipobromito de alquila (5) (Esquema 1, I).

Esquema 1

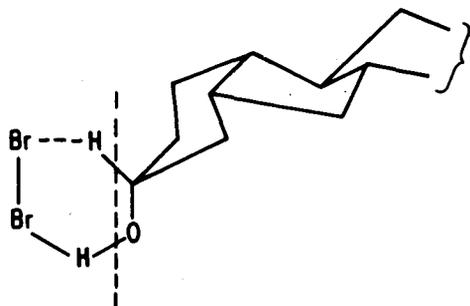


Lecomte e Gault (6) propuseram um outro mecanismo, o qual envolvia a substituição por um bromo, de um dos hidrogênios ligados ao carbono que contem a hidroxila (Esquema 1, II).

O fato de éter etilbenzílico ser oxidado rapidamente a aldeído benzóico, pela NBS, sugere que a proposta I seja falsa, uma vez que, neste caso, o hipobromito não pode ser formado. A estereosseletividade na oxidação de hidroxilas alcólicas equatoriais e axiais em estruturas esteroidais favorece a proposta II, uma vez que as hidroxilas axiais são oxidadas preferencialmente. Se a clivagem de uma ligação carbono-hidrogênio é rompida pela aproximação do agente oxidante na etapa lenta da reação, a maior vulnerabilidade do hidrogênio na posição equatorial terá como consequência que álcoois axiais sejam oxidados mais facilmente.

Laugbein e Sternert (7) estudando a cinética de oxidação, com NBS, da 3,17- α -dihidroxi-21-bromo-pregnano-11, 20-diona concluíram que a oxidação é feita por bromo molecular, formado por uma reação autocatalítica (Esquema 1, III). Segundo esses autores a etapa determinante da velocidade da reação seria a clivagem do hidrogênio secundário (como íon hidreto) após ataque à hidroxila alcóolica por uma molécula de bromo já que no Esquema 2, a etapa iii é 10^4 vezes mais rápida do que a etapa ii.

Esquema 2



Thiagarajan e Venkatasubramanian (8, 9) estudaram a cinética de oxidação de álcoois secundários com NBS e utilizaram o 2-propanol como padrão. A cinética foi acompanhada por iodometria através da NBS em excesso. Análise dos dados indica uma cinética total de segunda ordem, primeira ordem em NBS e primeira ordem em álcool (8, 9, 10). O gráfico para a cinética da reação, porém, mostra que a reação é composta de duas reações de segunda ordem, sendo a primeira comparativamente mais lenta que a segunda, que por sua vez passa a acontecer após um estágio determinado da reação.

Inicialmente a solução apresenta coloração amarela conseqüente da liberação de Br_2 , que, uma vez formado, compete com a NBS na reação de oxidação, o que pode ser verificado pelos seguintes fatos:

(i) As constantes de velocidade de segunda ordem para a oxidação dos mesmos álcoois com Br_2 possuem valores bem próximos dos encontrados para a segunda parte da oxidação com NBS.

(ii) Adição inicial da KBr inibe completamente a primeira parte da reação seguindo-se uma cinética de segunda ordem.

As constantes de velocidade são aproximadamente as mesmas que as obtidas para o segundo estágio da reação e também muito próximas das encontradas para as oxidações com Br_2 .

(iii) Adição inicial de succinamida reduz as constantes de velocidade de ambos os estágios da reação, (a adição) de succinamida reduz a concentração da espécie oxidante, ativa o Br^+ ou protona a NBS no equilíbrio, reduzindo a velocidade em ambos os casos).

(iv) A adição de acetato mercúrico suprime o segundo estágio (o Hg^{+2} impede a formação de Br_2 "in situ").

(v) Variação na concentração de acetato mercúrico acima de um determinado valor não modificou a constante de velocidade enquanto que em concentração abaixo de 0,004M, a concentração de Hg^{+2} não é suficientemente alta para fixar todo o Br^- produzido, e como consequência ocorre evolução de Br_2 .

Efeitos estruturais

Em função das observações descritas anteriormente, o estudo do efeito da estrutura em reações de oxidação de álcoois alifáticos com NBS foi realizado com adição inicial de $Hg(DAC)_2$ 0,01416M em mistura ácido acético e H_2O (70:30). As ordens de reatividades, descritas abaixo devem ser vistas, portanto, como decorrentes apenas da oxidação de álcoois com a NBS.

Álcoois alifáticos

Em álcoois alifáticos foi observada a seguinte ordem de reatividade:

- 1) 2-propanol < 2-butanol < 2-pentanol < 2-hexanol < 2-octanol.
- 2) 2-propanol > 1-n-butoxi-2-propanol > 1-metoxi-2-propanol > 1,3-dicloro-2-propanol.

Tal ordem de reatividade foi exatamente a encontrada para a oxidação da mesma série de álcoois com Br_2 .

Enquanto o aumento progressivo da cadeia hidrocarbônica aumenta a velocidade da reação, grupos substituintes eletronegativos têm efeito contrário. O gráfico de Taft para a oxidação com a NBS mostra que o valor de ρ^* (-2,56) é aproximadamente o mesmo encontrado para a oxidação com Br_2 ($\rho^* = -2,23$), a não ser em alguns casos, como, por exemplo, para o 1-fenil-2-propanol, que possui um comportamento anômalo frente à oxidação com NBS.

Álcoois benzílicos e alicíclicos

As constantes de velocidade de segunda ordem para a oxidação do α -feniletanol, 1-naftil-metil-carbinol, 2-naftil-metil-carbinol, benzidrol e 4-clorobenzidrol mostram que a presença do grupo arila (fenila ou naftila) no centro de reação aumenta a velocidade, provavelmente devido à estabili-

zação por ressonância no estado de transição. A sequência de reatividade é praticamente a mesma observada para oxidações com Br_2 . O efeito de substituintes foi estudado para o orto-, meta- e para-nitro, orto e para-cloro, para-metil, e orto- e para-metoxi- derivados do álcool benzílico (9, 11). O gráfico de Hammett do $\log K_2$ versus δ foi linear e a constante de Hammett $\rho = -1,77$. O valor negativo de ρ sugere a formação de carbono deficiente de elétrons no estado de transição. A ordem de reatividade encontrada foi a seguinte: para-nitro < meta-nitro < para-fluor < para-cloro < H.

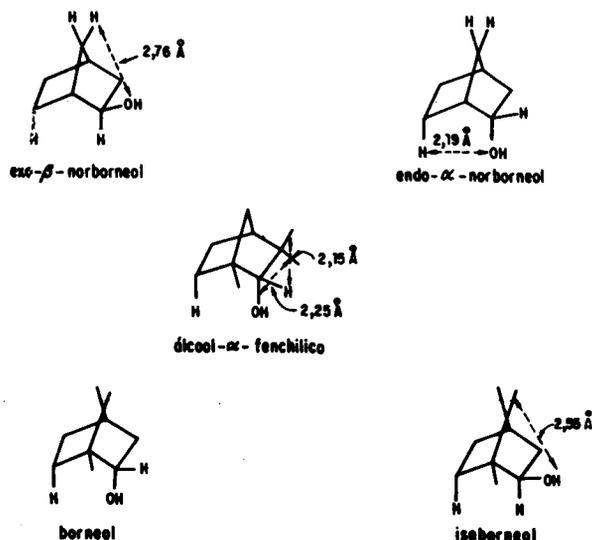
Um paralelismo entre oxidações com Br_2 e NBS foi também observado para álcoois alicíclicos. É interessante notar que as velocidades de oxidação de álcoois alicíclicos, com exceção de ciclopentanol, estão correlacionadas com as frequências de estiramento de carbonila das cetonas correspondentes em ambas as oxidações, isto é, com Br_2 e NBS. Este fato permite inferir que o estado de transição já possui um caráter de carbonila considerável para ambas as reações. No estudo dos 4-t-butil-ciclo-hexanóis cis e trans (conformacionalmente puros) a oxidação com NBS também apresentou um comportamento similar ao da oxidação com Br_2 para os mesmos compostos. O isômero cis (com grupo hidroxila axial) é oxidado pouco mais rapidamente que o isômero trans (com grupo hidroxila equatorial), o que sugere um estado de transição cíclico.

Ácidos bicíclicos

A oxidação do borneol, isborneol, endo-norborneol, exo-norborneol e álcool α -fenchílico com NBS segue a mesma ordem de reatividade observada para as oxidações com Br_2 :

exo (β)-norborneol (1,0) < borneol (3,6) < endo (α)-norborneol (6,0) < isborneol (10,0) < álcool-fenchílico (12,0) (Esquema 3)

Esquema 3



A maior reatividade dos endo-norborneóis é provavelmente conseqüente do alívio da tensão entre a hidroxila endo e os hidrogênios endo C_4 e C_5 e também, parcialmente, ao impedimento estérico à aproximação da molécula oxidante ao hidrogênio endo no β -norborneol. Por outro lado, a molécula exo (isborneol) é oxidada 3 vezes mais rapidamente que a molécula endo (borneol) na série (2,2,1)-trimetil-biciclo-2-heptanol. A grande interação entre a hidroxila e o grupo dimetil geminado (C_7) é aliviada no estado de transição, o que provoca um aumento de reatividade destes compostos. A maior velocidade do álcool α -fenchílico deve ser vista, em parte, como conseqüente do grande alívio de tensão de hidroxila endo e dos dois grupos metila no C_3 .

As energias de ativação são aproximadamente as mesmas para os álcoois isômeros, mostrando que os processos de clivagem de ligação são essencialmente os mesmos e que a diferença nas velocidades está relacionada aos diferentes graus de alívio de tensão no estado de transição em relação às moléculas reagentes.

3. CONCLUSÕES

Thiagarajan e Venkatasubramanian (9) fizeram analogias entre as oxidações com Br_2 e com NBS para uma mesma série de álcoois:

(i) A correlação da energia livre para a oxidação de álcoois secundários com Br_2 e com NBS na presença de acetato mercúrico, indica um mecanismo similar para ambas.

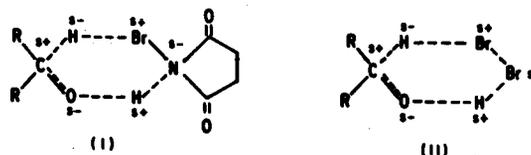
(ii) Tanto a oxidação com NBS quanto a oxidação com Br_2 estão relacionadas com as frequências de estiramento do grupo carbonila.

(iii) Ambas as oxidações são insensíveis à configuração estereoquímica, isto é, as velocidades de reação dos ciclohexanóis cis e trans são aproximadamente as mesmas.

(iv) Em todas as reações de oxidação estudadas foi observada entropia altamente negativa, o que sugere um estado de transição ordenado.

Em função dos fatos expostos acima, Thiagarajan e Venkatasubramanian (9) propuseram um estado de transição cíclico (Esquema 4, I), semelhante ao proposto por Laugbein e Sternert (7) (esquema 2).

Esquema 4

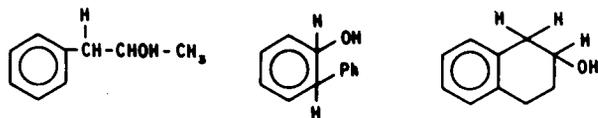


No caso de álcoois que possuam um anel arila ligado ao centro de reação, a carga positiva no átomo de carbono será estabilizada por ressonância.

O comportamento anômalo de 1-fenil-2-propanol, trans-2-fenil-ciclohexanol, e β -tetralol sugere que as oxidações com NBS e Br_2 destes substratos procedem por mecanismos diferentes. A presença de um grupo fenila no átomo de carbono adjacente ao centro de reação retarda a oxidação com

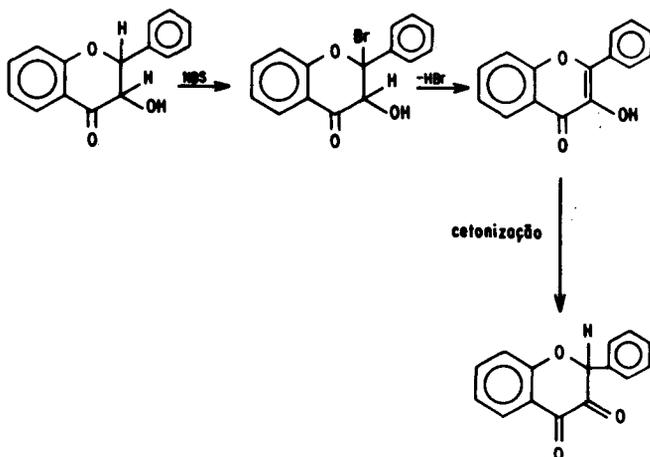
o Br_2 , enquanto que na oxidação com a NBS o efeito é inverso. A oxidação destes álcoois procede via bromação no átomo de carbono benzílico (Esquema 5) e é facilitada pela presença de grupos fenila adjacentes. Uma vez que, em alguns casos, produtos bromados não são isolados, supõe-se que ocorra uma rápida desidrobromação com formação da cetona correspondente.

Esquema 5



Mecanismo semelhante foi proposto para a oxidação degradativa do dihidroflavonol a flavonol (12) embora Marathe (13), com base na oxidação de álcoois secundários, tenha proposto que ocorra oxidação direta no carbono alcólico (Esquema 6).

Esquema 6



b) Oxidações Seletivas

O caráter altamente estereosseletivo da oxidação com NBS em condições brandas tem sido aproveitado no campo dos esteróis (13,14,15).

A estereosseletividade está diretamente relacionada ao solvente empregado; acetona aquosa e dioxana aquosa oferecem um alto grau de seletividade. Álcool t-butílico ou o sistema álcool t-butílico-piridina proporcionam um aumento na intensidade de reação e uma diminuição na seletividade; no caso, a piridina atua como aceptor, removendo o brometo de hidrogênio formado (3).

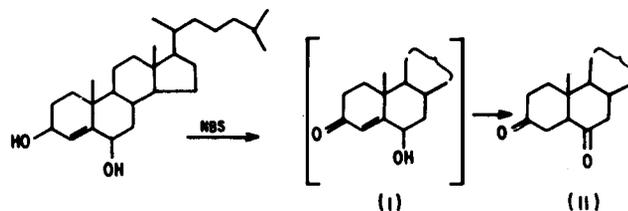
A oxidação do ácido cólico com NBS em condições seletivas (3) forneceu somente o produto decorrente da oxidação da hidroxila 7- α ; o ácido desoxicólico foi submetido às mesmas condições sem que houvesse oxidação das hidroxilas do carbono 3 e do carbono 4; em álcool t-butílico porém, as 3 hidroxilas foram oxidadas. Oxidações com ácido

crômico e Br_2 em solução aquosa alcalina também oxidam preferencialmente o carbono 7, mas com oxidações sucessivas as posições 3 e 12 são também atacadas.

Exemplo que ilustra a estereosseletividade da NBS em condições brandas é a oxidação do 3 β , 5 α , 6 β -colestano-triol, na qual apenas o grupo hidroxila 6 β é oxidado seletivamente, permanecendo inalteradas as demais hidroxilas (14).

Outra aplicação da NBS como agente oxidante é na oxidação seletiva de álcoois alicíclicos. O 3 β , 6 β -colestano-diol (esquema 7), por exemplo, com duas hidroxilas alcólicas, foi oxidado a 3,6-colestanodiona com 42% de rendimento. Na reação foi isolado com 17% de rendimento o composto I (Esquema 7) que é provavelmente o intermediário da reação. O grupo hidroxila 3 β (quase equatorial) é oxidado preferencialmente e o grupo no carbono 6 β (quase axial) permanece intacto, não havendo formação da diona. A oxidação inicial da hidroxila do carbono 3 β deve ocorrer em função de uma conformação aproximadamente cadeira para o anel A no diol insaturado; no diol saturado correspondente somente o grupo 6 β (axial) é afetado (16).

Esquema 7



A-2) Hidrocarbonetos

a) Olefinas

A ação da NBS sobre olefinas pode ocorrer diretamente na dupla ligação, com formação de epóxidos via haloidrinas, ou em posição alílica.

Oxidação na dupla ligação

A conversão de olefinas a haloidrinas e subsequente desidrobromação é tida como um processo oxidativo e constitui um excelente método para epoxidação indireta (3).

Bromoidrinas são geralmente preparadas por adição (trans) de ácido hipobromoso (HOBr) a uma dupla olefínica. NBS em meio aquoso tem sido muito usada como fonte de HOBr produzindo bromoidrinas na faixa de 30-80% de rendimento (17). Usualmente as bromoidrinas não são isoladas, a mistura reacional é tratada diretamente com álcali aquoso fornecendo o epóxido. Este método tem a vantagem de fornecer um produto de grande pureza além de exigir pouco tempo de reação em relação aos demais processos de epoxidação (com peroxiácidos, por exemplo). A reação com o 1-metil-ciclohexeno dá 50% do epóxido puro, enquanto que com ácidos perbenzóico e monopertfálico fornece quantidades apreciáveis de 2-metil-ciclohexanona como sub-produto. Existem, porém, casos em que cetonas isômeras são formadas via bromoidrinas (17,18).

O método tem sido aplicado também a um grande núme-

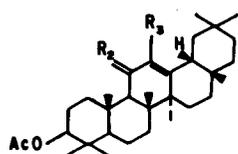
ro de esteróides e os epóxidos então formados freqüentemente são convertidos a produtos nos quais o anel oxidado é aberto (por fluoreto de hidrogênio, por exemplo).

Oxidação alílica

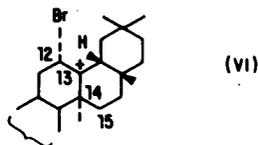
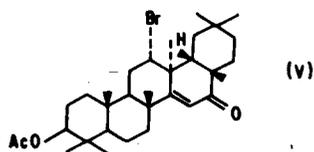
A introdução de um grupo hidroxila alílico pela NBS envolve geralmente a conversão, via formato ou acetato, do brometo resultante em álcoois (3). Um exemplo do método é a obtenção do 5-Br-3-p-menteno a partir do 3-p-menteno em clorofórmio e luz ultravioleta. O dl-trans-5-hidroxi-3-p-menteno foi obtido a partir do brometo após tratamento com formiato de sódio e carbonato de sódio em metanol (19). Embora a bromação em tetracloreto de carbono de grupos metileno alílicos se passe geralmente com bons rendimentos, para o caso do 1-p-menteno e do 3-p-menteno rendimentos maiores foram obtidos em clorofórmio e luz ultravioleta.

A preparação dos 11-oxotriterpenos α e β insaturados pela oxidação com ácido crômico dos compostos insaturados correspondentes pode ser substituída com vantagem pela oxidação com NBS. Tratamento do composto I (esquema 8) com este reagente (20) em dioxana aquosa produz quantidades variáveis do oxoderivado (II) (20 a 60%), juntamente com os compostos III, IV e V. Todas as estruturas são consistentes com as propriedades espectroscópicas observadas e são mecanisticamente aceitáveis. O ataque inicial do lado α em (I) no carbono 12 deve originar a formação de um carbênio (VI, Esquema 8). O produto IV pode ser obtido por eliminação de um próton no carbono 12, seguida por hidroxilação alílica. O produto (V) pode se originar da migração de um grupo metila do carbono 14 para o carbono 13, eliminação de um próton do carbono 15 e subsequente oxidação alílica.

Esquema 8



	R ₂	R ₃
I	H ₂	H
II	O	H
III	α -OH, H	H
IV	α -OH, H	Br

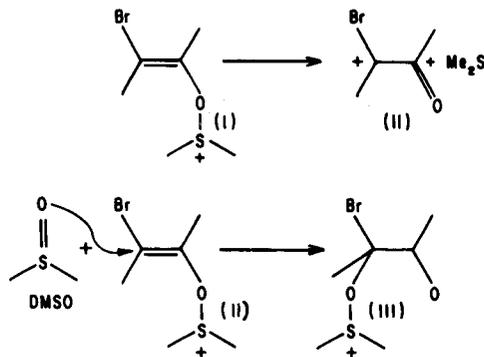


b) Acetilenos

Os acetilenos, de um modo geral, são convertidos, por reação com NBS, aos compostos α -dicarbonilados corres-

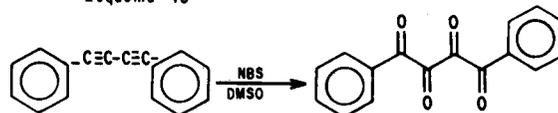
pondentes. O di-fenilacetileno é oxidado a benzila em dimetilsulfóxico (DMSO), com rendimentos quase quantitativos, à temperatura ambiente e Wolfe (21) propôs a formação de um cátion vinila bromado que reage com o solvente dando formação a um cátion oxisulfonium (I) (Esquema 9) seguida de uma competição entre a hidrólise e a eliminação do dimetilsulfeto, unimolecular (I \rightarrow II) ou bimolecular (I) + DMSO \rightarrow (III); posterior perda de bromo e eliminação de dimetilsulfeto daria a α -dicetona como produto final.

Esquema 9



A oxidação do 1,4-difenilbutadieno com NBS (com dois moles equivalentes de NBS, em DMSO, à temperatura ambiente por 45 horas ou a 100°C por 2 horas) forneceu a difeniltetracetona (Esquema 10).

Esquema 10

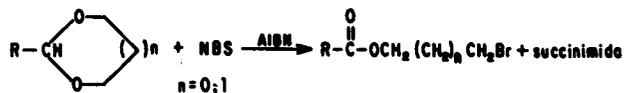


A-3) Acetais

Prug (22) estudou a conversão de acetais por tratamento com NBS na presença de 2,2-azobisisobutironitrila (AIBN) em condições brandas de reação.

No caso de acetais cíclicos os ésteres sempre contêm bromo, o que não acontece quando a oxidação é feita com acetais de cadeia aberta (Esquema 11). O bromo indica onde ocorreu a clivagem no anel de acetal. Melhores rendimentos foram obtidos com benzeno como solvente do que com o tetracloreto de carbono.

Esquema 11

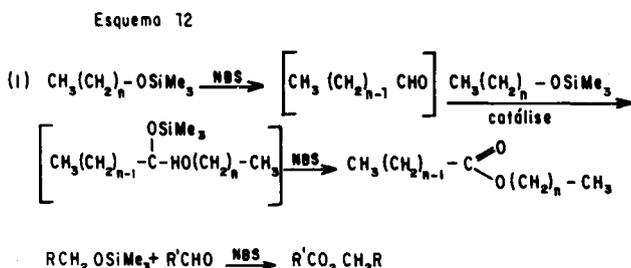


A-4) Silil-Éteres

A oxidação de éteres trimetilsilícios de álcoois primários

e secundários com NBS dão respectivamente ésteres e cetonas (23). O solvente geralmente usado é a piridina ou a trimetilamina e a reação é feita em presença de radiação solar.

Newman (23) propôs que a reação envolva a formação do aldeído correspondente, que é então convertido a acetal, que por sua vez reage rapidamente dando o produto final (Esquema 12, I).

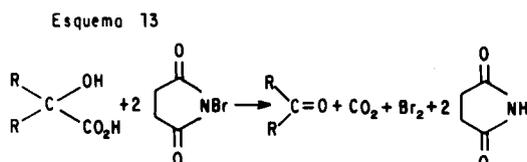


Comprovando esta hipótese a adição de aldeído ao meio reacional dá produção de ésteres mistos (esquema 12, II), obtendo-se rendimentos na faixa de 40-80%.

B) Clivagens Oxidativas

B-1) Ligação Carbono-Carbono: ácidos carboxílicos

Os ácidos fórmico, oxálico e seus homólogos reagem com NBS em solução aquosa produzindo CO_2 e HBr (24). Ácidos alifáticos hidroxilados fornecem aldeídos e cetonas com um átomo de carbono a menos (Esquema 13).



Ácidos glicólico, láctico, mandélico e benzílico produziram respectivamente formaldeído, acetaldeído, benzaldeído e benzofenona (25).

A degradação oxidativa do ácido fenilacético por NBS em tetracloreto de carbono fornece benzaldeído, enquanto ácidos policarboxílicos formam aldeídos e cetonas (3).

B-2) Ligação Carbono-Nitrogênio

a) Aminas

Aminas terciárias quando tratadas com NBS dão formação a aldeídos e aminas secundárias, frequentemente com bons rendimentos. A reação foi realizada em dioxana aquosa (26), benzeno (27), e em tetracloreto de carbono, em refluxo ou a baixas temperaturas na presença de um iniciador (28).

A desalquilação de aminas terciárias cíclicas pelo tratamento com NBS ocorre com baixos rendimentos. Na N-metil-piperidina apenas 1-2% do grupo metila foi convertido a formaldeído (3).

Grupos arila ligados diretamente ao nitrogênio são bromados na posição para e algumas halogenações não seletivas e desidrohalogenações foram observadas para compostos aromáticos.

b) Aminoácidos e Peptídeos

A degradação oxidativa de α -aminoácidos por NBS em meio aquoso envolve clivagem de ambas as ligações, carbono-carbono e carbono-nitrogênio. Alanina, por exemplo, foi oxidada e acetaldeído com 50% de rendimento. Fenilglicina forneceu 25 a 40% de benzaldeído (3). O efeito da adição de PdCl_2 , da mudança do pH e da concentração de NBS em tais oxidações foi estudada por Luck (29). A presença de PdCl_2 aumenta a velocidade da reação, enquanto que a mudança no pH não causa modificação apreciável.

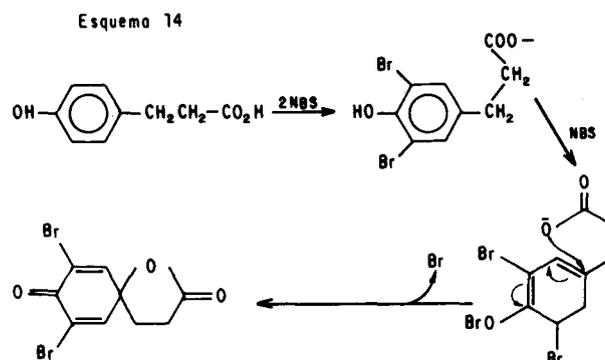
O tratamento de α -aminoácidos com NBS gera aldeídos e nitrilas como produtos, havendo também desprendimento de CO_2 e N_2 . O rendimento em nitrila é maior para aminoácidos com cadeias longas, enquanto que os de cadeia menores fornecem maiores rendimentos nos respectivos aldeídos. A formação de aldeído é acompanhada de quantidade equivalente de amônia que posteriormente é oxidada a N_2 pela NBS. Um mínimo de dois moles de NBS é consumido por mol de aminoácido e maiores consumos são atribuídos à presença de outros grupos funcionais na molécula. Triptofano e tirosina requerem maiores quantidades de NBS do que os demais aminoácidos.

Clivagem de ligação carbono-nitrogênio também ocorre quando β -aminoácidos reagem com NBS em solução aquosa formando intermediários bromados e moléculas que contêm dois átomos de carbono a menos (30).

NBS tem sido também usada em oxidações que envolvem clivagem de ligações peptídicas. Os sais de prata da N-acetilnorleucina e N-acetilfenilalanina reagem com NBS fornecendo 40-55% de rendimento em n-valeraldeído e fenilacetaldeído, respectivamente.

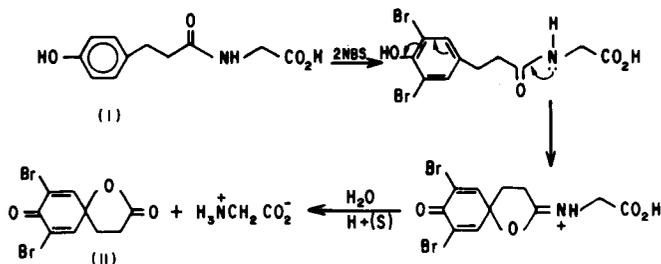
Witkop (2,31,32,33,34) e seus colaboradores usaram a NBS para clivar especificamente ligações do grupo carboxila de tirosina e triptofano.

O ácido 3-(p-hidroxi)-fenilpropiónico (ácido florético) (esquema 14, I) por tratamento com NBS fornece o composto II (Esquema 14). A reação envolve uma participação entre o anel fenólico e o ânion carboxilato dando formação de lactona.



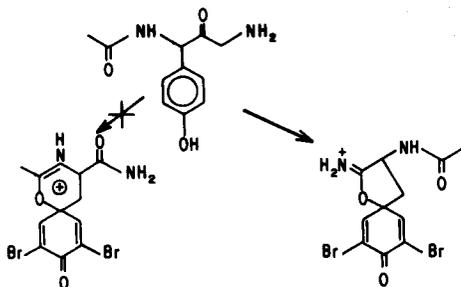
A participação de ligações peptídicas em reações de lactonização foi demonstrada pela conversão do composto I (Esquema 15) na lactona por clivagem e formação de glicina (80%). O melhor rendimento foi obtido em ácido acético ou ácido mineral diluído.

Esquema 15



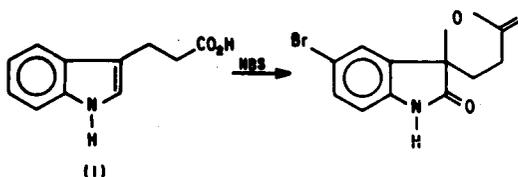
A presença do grupo acilamino na posição α a um sistema do tipo ácido florético não influi na clivagem em tais oxidações. As clivagens que envolvem ligações tirosil-nitrogênio ocorrem de preferência às clivagens acetil-nitrogênio, uma vez que a participação do anel de cinco membros é favorecida em relação à formação de um anel espiro de seis membros (Esquema 16).

Esquema 16



A transformação do ácido indol-3-propiónico (Esquema 17, I) na lactona do ácido 5-bromodioxindol (II) por bromação oxidativa com NBS envolve participação intramolecular.

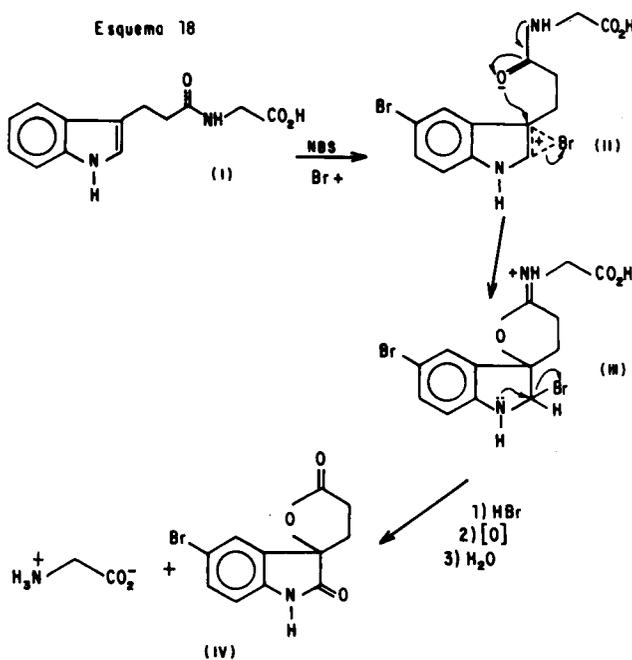
Esquema 17



A clivagem da ligação peptídica provavelmente procede por um mecanismo análogo ao proposto para a formação do composto II (Esquema 17) a partir de I (Esquema 18). A interação da carbonila do grupo amida com a posição 3 do íon bromônio hipotético II, fornece o sal da iminolactona III, que, após nova oxidação por excesso de reagente, dá a

indolinina intermediária. Hidrólise da iminolactona instável fornece a lactona IV.

Esquema 18



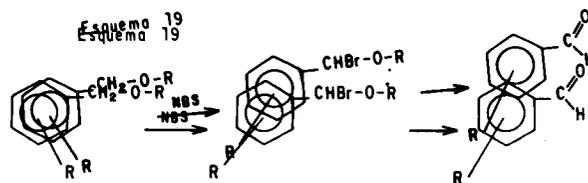
Grupos eletronegativos ligados ao grupamento amida influenciam no tautomerismo amida \rightleftharpoons imidol e impedem a participação intramolecular e eliminação. A p-nitroanilida do ácido indol-3-propiónico, por exemplo, não é clivada pelo tratamento com NBS.

A ruptura de ligações por NBS aumenta marcadamente quando realizada em acetato de lítio, provavelmente em consequência do decréscimo da atividade da água em soluções salinas concentradas; nestas condições, a abertura do anel do íon bromônio intermediário pela água não compete efetivamente com a participação intramolecular do grupo imidol.

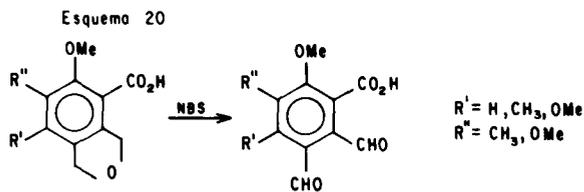
Aminoácidos que contêm enxofre (cistina e metionina) e o grupo imidazola (histidina) reagem rapidamente com NBS (35). As ligações tirosil-peptídeo, porém, podem ser clivadas mesmo na presença destes grupos se for usado excesso de reagente.

B-3) Ligações Carbono-Oxigênio

Éteres benzílicos reagem com NBS em tetracloreto de carbono via radical livre, dando bons rendimentos nos benzaldeídos correspondentes (Esquema 19) (28). Éteres alílicos não reagem nestas condições e éteres fenílicos produzem orto e para-bromofenil éteres.

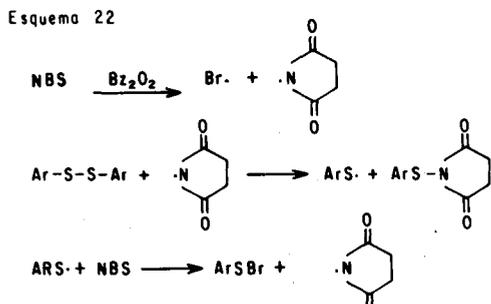


Newbold (36) estudou a obtenção de ftalaldeídos a partir de éteres benzílicos por tratamento em solução aquosa (esquema 20). A oxidação da meconina (I) a ácido opiânico (II) (Esquema 21) envolve o mesmo tipo de reação.



B-4) Ligações que Envolvem Enxofre

Grupos mercapto são oxidados a dissulfetos quando tratados com NBS em tetracloreto de carbono (37). A clivagem oxidativa de dissulfetos aromáticos com NBS na presença de peróxido de benzofila fornece como produtos N-arilmercaptosuccinamida (Esquema 22).

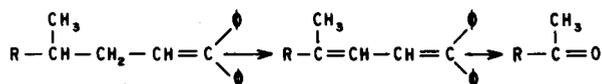


C) Ação Indireta da NBS em Reações de Oxidação

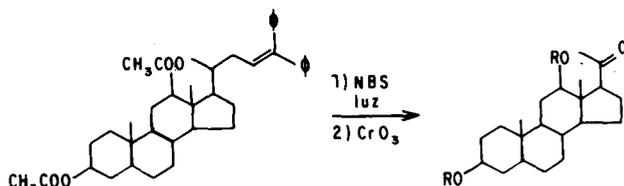
A oxidação de derivados do difeniletileno a metil-cetonas faz uso da NBS como agente de bromação, obtendo-se

derivados bromados que são oxidados posteriormente, geralmente com CrO_3 (38). Reação envolve substituição de um hidrogênio terciário por um bromo. Posterior eliminação e oxidação fornece a metil cetona derivada (Esquemas 23 e 24).

Esquema 23



Esquema 24



3. CONCLUSÃO

Os aspectos mais importantes do reagente NBS em reações de oxidação envolvem:

- Como agente oxidante: a estereoespecificidade deste quando em condições brandas, pelo que é muito utilizado no estudo dos esteróis.
- Como reagente de clivagem específica de ligações: a determinação de estruturas de peptídeos.
- Como agente de ação indireta: a oxidação de compostos bromados mais susceptíveis, em relação aos não bromados, à ação de outros oxidantes.

Um aspecto a explorar é a possibilidade de utilização deste composto como agente de funcionalização de cadeias hidrocarbônicas através da bromação específica de carbonos terciários.

Um panorama global da atuação da NBS está resumido no quadro anexo.

Quadro Sinóptico da Reação da NBS com Compostos Orgânicos

Substrato	Produto	Condições	Observações
1) Álcoois a) alifáticos secundários b) benzílicos b ₁) primários b ₂) secundários c) esteroidais	a) cetonas b ₁) benzaldeído b ₂) cetonas c) oxo-derivados	a e b) meio polar; temp.: 45-50°C (I) AcOH-H ₂ O (70: 30) (II) AcOH-H ₂ O (70: 30) na presença de Hg (OAc) ₂ c) (I) condições brandas: acetona aquosa e dioxana aquosa (III) álcool t-butílico ou álcool t-butílico e piridina	- álcoois primários e secundários não reagem. - a e b) em meio polar a reação envolve um íon bromo positivo. (I) após algum tempo de reação Br ₂ formado "in situ" compete com a NBS na oxidação. c) (I) produtos de estereosseletividade; (II) perda da estereosseletividade.

Quadro Sinóptico (cont.)

Substrato	Produto	Condições	Observações
2) Olefinas	a) epóxidos b) álcoois alílicos	a) meio aquoso e posterior tratamento com álcali aquoso b) solvente: CHCl_3 ; luz ultravioleta. Posterior tratamento com formiato ou acetato e carbonato de sódio	a) ação na dupla olefínica: ataque por parte do HOBr formado no meio. Vantagem: pureza dos produtos e menor tempo de reação. b) reação via radical livre. – outros solventes empregados: tetracloreto de carbono e benzeno.
3) Acetileno	α -dicarbonilados	– solvente: DMSO ; temp.: $25^\circ/48\text{hr}$ ou $100^\circ/2\text{hr}$	– o solvente participa na reação.
4) Acetais	– ésteres	– condições brandas: CCl_4 ou benzeno; temp.: $35^\circ/45^\circ$ – presença de AIBN	– reação via radical livre – com benzeno melhores rendimentos são obtidos
5) Éteres silícicos a) primários b) secundários	a) ésteres b) cetonas	– solvente: piridina ou trimetilamina – presença de radiação solar – temp.: 0°	– aldeídos são formados durante a reação – em presença de aldeídos são formados ésteres mistos
6) Ácidos carboxílicos a) ácido fórmico, ácido oxálico e derivados de maior peso molecular b) α -hidroxiácidos	a) CO_2 e HBr b) CO_2 , HBr e aldeídos ou cetonas com menos átomos de carbono	meio aquoso	– ácido fenilacético produz benzaldeído quando a reação é realizada em tetracloreto de carbono
7) Aminas – terciárias	– aminas secundárias e aldeídos	– várias foram empregadas: 1) dioxana aquosa; refluxo 2) benzeno; refluxo 3) CCl_4 ; 3 ₁) refluxo 3 ₂) UV 3 ₃) Bz_2O_2	– aminas terciárias cíclicas fornecem menores rendimentos – aminas aromáticas são bromadas em posição-para
8) Aminoácidos	– aldeídos e nitrila	meio aquoso	– rendimento em nitrila é maior para aminoácidos de cadeia longa, enquanto que os de menor cadeia fornecem maior rendimento em aldeído
9) Éteres a) alílicos b) fenílicos c) benzílicos	a) não reagem b) orto e para-bromofenil-éteres c) benzaldeídos	solvente: CCL_4	– reação via radical livre
10) Grupos com enxofre a) mercapto b) dissulfetos aromáticos	a) dissulfetos b) N-aril-mercapto-succinamida	a) solvente: CCl_4 b) solvente: CCl_4 ; presença de Bz_2O_2	– reação via radical livre

Bibliografia

- ¹ K. Ziegler, A. Spath, E. Schaaf, W. Schumann, E. Winkelmann, *Ann* 551: 80, 1942.
- ² B. Witkop, *Advan. Protein Chem.* 16: 221, 1961.
- ³ R. Filler, *Chem. Rev.* 63: 21, 1963.
- ⁴ M.F. Hebbelynck, *Ind. Chim. Belge*, 16: 483, 1951.
- ⁵ P.F. Kruse, K.L. Geurkin, *Anal. Chem.* 26: 1319, 1954
- ⁶ J. Lecomte, H. Gault, 238: 2538, 1954. C.R.H. Acad. Sci.
- ⁷ G. Langbein, B. Sternert, *Chem. Ber.* 95: 1873, 1962.
- ⁸ N. Venkatasubramanian, V. Thiagarajan, *Can. J. Chem.* 47(4): 694, 1969.
- ⁹ N. Venkatasubramanian, V. Thiagarajan, *Indian J. Chem.* 8: 909, 1970.
- ¹⁰ N. Venkatasubramanian, V. Thiagarajan, *Tetrahedron Lett.* (35): 3349, 1967.
- ¹¹ N. Venkatasubramanian, N.S. Srinivasan, *Indian J. Chem.* 10: 1014, 1972.
- ¹² N. Venkatasubramanian, V. Thiagarajan, *Indian J. Chem.* 7: 830, 1969.
- ¹³ S. Rajagopalan, L.F. Fieser, *J. Amer. Chem. Soc.* 71: 3935, 1949.
- ¹⁴ S. Rajagopalan, L.F. Fieser, *J. Amer. Chem. Soc.* 71: 3939, 1949.
- ¹⁵ N. Venkatasubramanian, N.S. Scrinicasan, *Indian J. Chem.* 9: 726, 1971.
- ¹⁶ M.A. Romero, *J. Org. Chem.* 22: 1267, 1967.
- ¹⁷ C.D. Guss, R. Rosenthal, *J. Amer. Chem. Soc.* 77: 2549, 1955.
- ¹⁸ M.G. Marathe, B.J. Ghiya, *Indian J. Chem.* 3: 420, 1965.
- ¹⁹ A.K. Macbeth, B. Milligan, J.S. Shannon, *J. Chem. Soc.* 2574, 1953.
- ²⁰ J.B. Thomson, B.W. Finucane, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 1856, 1972.
- ²¹ S. Wolfe, W.R. Pilgrim, T.F. Garrard, P. Chamberlain, *Can. J. Chem.* 49: 1099, 1971.
- ²² J.D. Prugh, W.C. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* (13): 1351, 1966.
- ²³ Newman, *J. Org. Chem.* 43(9): 371, 1978.
- ²⁴ M.Z. Barakat, M.F. Abdel-Wahab, M.M. El-Sadr, *Anal. Chem.* 27: 536, 1955.
- ²⁵ M.Z. Barakat, M.F. Abdel-Wahab, *J. Amer. Chem. Soc.* 75: 5731, 1953.
- ²⁶ S. Dunstan, H.B. Herbest, *J. Chem. Soc.* 4905, 1957.
- ²⁷ L. Horner, E.H. Winkelman, *Angew. Chem.* 71: 349, 1959.
- ²⁸ M. Okawara, H. Sato, E. Imoto, *J. Chem. Soc. Japan Ind. Chem. Sect.* 60: 1146, 1957.
- ²⁹ J.M. Luck, N. Konigsberg, G. Stevenson, *J. Biol. Chem.* 236(5): 1341, 1960.
- ³⁰ L. Birkhofer, R. Brune, *Chem. Ber.* 90: 2536, 1957.
- ³¹ B. Witkop, N.M. Green, M. Funatsu, *J. Amer. Chem. Soc.* 86: 1846, 1964.
- ³² N. Izumiya, J.E. Francis, A.V. Robertson, B. Witkop, *J. Amer. Chem. Soc.* 84: 1702, 1962.
- ³³ G.L. Schmir, L.A. Cohen, *J. Amer. Chem. Soc.* 83: 723, 1961.
- ³⁴ B. Witkop, A. Patchornik, W.B. Lawson, *J. Amer. Chem. Soc.* 82: 5923, 1960.
- ³⁵ G. Wilson, L.A. Cohen, *J. Amer. Chem. Soc.* 85: 560, 1963.
- ³⁶ G.T. Newbold, J. Blair, W.R. Logan, *J. Chem. Soc.* 2443, 1956.
- ³⁷ M.Z. Barakat, M.F. Abdel-Wahab, *Monatsh. Chem.* 88: 692, 1957.
- ³⁸ Djerassi, C., *Chem. Rev.* 43: 271, 1948.

REVISÃO

SÍNTESE DE ALCALÓIDES DA QUINA

Octavio Augusto Ceva Antunes

Instituto de Química
URFJ, CT Bl. A - Ilha do Fundão-RJ 21910

Recebido em 12/12/83
Nº 56/83

1. RESUMO E OBJETIVO

No século XVII, uma planta que era usada pelos índios, no Peru, contra a malária e era por eles chamada Quina, foi levada para a Espanha e utilizada, segundo o mito, no tratamento da condessa de Cinchon, que daquele mal padecia. Após a cura, a droga difundiu-se pela Europa e foi chamada *Cinchona* por Lineu, quando na descrição da primeira espécie.

A planta foi estudada e após o isolamento dos alcalóides, partiu-se para a determinação estrutural.

Décadas depois, devido à contribuição de dezenas de pesquisadores, as estruturas foram, então, propostas e posteriormente confirmadas com a síntese da diidroquinina realizada por Rabe e a da quinina, por Woodward e Doering.

Recentemente, diversos pesquisadores têm utilizado outros métodos e desenvolvido novas técnicas para a síntese destes alcalóides.

Tentaremos abordar, na presente revisão, um breve histórico do isolamento e elucidação de estruturas dos alcalóides da Quina e, outrossim, descrever os métodos usados para a síntese de quinina, quinidina, cinchonidina e cinchonina.