

N-HALOSSACARINAS: REAGENTES ÚTEIS (E ALTERNATIVOS) EM SÍNTESE ORGÂNICA

Soraia P. L. de Souza, Joaquim F. M. da Silva e Marcio C. S. de Mattos

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CP 68545, 21945-970 Rio de Janeiro - RJ, Brasil

Recebido em 28/2/05; aceito em 14/10/05; publicado na web em 5/5/06

N-HALOSACCHARINS: USEFUL (AND ALTERNATIVE) REAGENTS IN ORGANIC SYNTHESSES. *N*-halosaccharins proved to be useful and alternative reagents for diverse organic transformations, such as halogenation of aromatic compounds, benzylic and α -carbonylic positions, cohalogenation of alkenes, oxidation of secondary alcohols, etc. Their preparation from saccharin, a cheap and readily available starting material, is simple.

Keywords: *N*-halosaccharin; oxidation; halogenation.

INTRODUÇÃO

As *N*-haloamidas formam uma classe de compostos de grande interesse para a química orgânica sintética, pois são fontes de halogênios eletrofílicos que podem ser empregados em diversas reações¹. Dentro dessa classe, destacam-se as *N*-halossuccinimidas² (Figura 1a), que são as mais estudadas, conhecidas e comercialmente disponíveis e, em muito menor extensão, as *N*-haloftalimidas³ (Figura 1b). O caráter eletrofílico do halogênio nas *N*-haloimidas é acentuado porque o nitrogênio está ligado a duas carbonilas, tornando-o mais eletronegativo e, conseqüentemente, a ligação N-X é mais polar.

Compostos similares, onde uma das carbonilas é substituída por um grupo sulfona, são os derivados da sacarina (Figura 1c). Como o grupo sulfona é mais eletroatraente que a carbonila, o nitrogênio torna-se ainda mais eletronegativo e a ligação N-X ainda mais polar. Desta forma, nas *N*-halossacarinas o halogênio está muito mais disponível como eletrófilo que em outras *N*-haloimidas. Além disso, as *N*-halossacarinas são mais estáveis, tanto na forma cristalina quanto em soluções⁴.

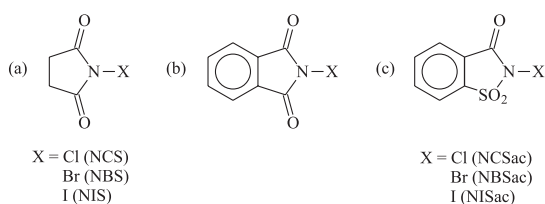


Figura 1. Estruturas das *N*-halossuccinimidas (a), *N*-haloftalimidas (b) e *N*-halossacarinas (c)

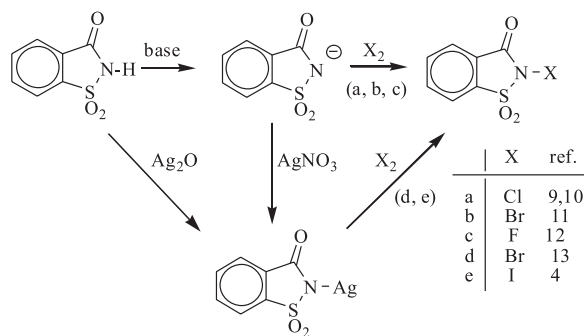
Pitman *et al.*⁵ observaram uma correlação quantitativa de proporção inversa entre o valor de pKa de imidas e a capacidade de cloração da respectiva *N*-cloroimida. Assim, fazendo-se um paralelo entre os valores de pKa da succinimida (9,62) e da sacarina (1,30) tem-se que as *N*-halossacarinas são agentes halogenantes mais potentes que as *N*-halossuccinimidas correspondentes⁶.

Embora NCSac e NBSac sejam bastante empregadas em química analítica como agentes oxidantes em diversas determinações titrimétricas⁷, as *N*-halossacarinas têm sido relativamente pouco

exploradas como reagentes em química orgânica sintética. Assim, o objetivo deste trabalho é mostrar a preparação e algumas aplicações de *N*-halossacarinas como agentes químicos em reações de transformações em química orgânica.

PREPARAÇÃO DE N-HALOSSACARINAS

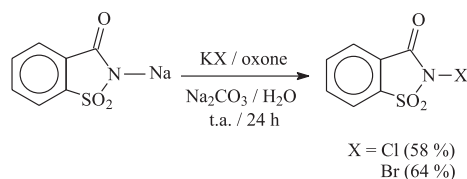
A metodologia clássica para preparação de *N*-haloimidas consiste no tratamento de um sal da imida (geralmente sódio ou prata) com o halogênio correspondente em meio aquoso⁸. Essa metodologia pode ser estendida para a preparação de *N*-halossacarinas, sendo, inclusive, a utilizada por Chattaway⁹ há 100 anos para preparação da primeira *N*-halossacarina, a NCSac, através do borbulhamento de cloro em uma solução aquosa e gelada de sacarinato de sódio. Desta forma, em geral, as *N*-halossacarinas têm sido preparadas a partir de sacarinato de sódio (ou prata) com halogênios em diferentes condições¹⁰⁻¹³ (Esquema 1). Todavia, outras metodologias alternativas e mais elaboradas também estão descritas na literatura^{12,14-16}.



Esquema 1

As metodologias citadas acima utilizam reagentes tóxicos, corrosivos (como os halogênios^{9-12,14}) ou não disponíveis comercialmente (fluoroxissulfato de céscio¹², bisimidato de feniliodo(III)¹⁶, etc), o que torna problemática a preparação das *N*-halossacarinas em maior escala. Além disso, a cada dia se torna mais atraente o emprego dos preceitos da “química limpa”, tais como processos químicos simples e que utilizam reagentes aceitáveis ao meio am-

biente, seguros, atóxicos e facilmente disponíveis¹⁷. Desenvolve-mos uma metodologia alternativa, eficiente, segura e limpa para preparação de NCSac e NBSac através da reação de sacarinato de sódio com haletos de sódio em presença de oxone® (2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄) e água como solvente¹⁸ (Esquema 2). Embora através dessa metodologia as *N*-halossacarinas tenham sido obtidas em rendimentos moderados, o isolamento do meio reacional foi extremamente fácil (uma simples filtração) e os produtos obtidos com alta pureza (> 96%).



Esquema 2

N-halossacarinas como agentes de halogenação

No início da década de 1980, pesquisadores indianos publicaram alguns estudos sobre a cinética de reações de halogenação de anéis aromáticos ativados com NCSac¹⁹ e NBSac²⁰. Uma comparação para a bromação de *p*-nitroanisol com Br₂, NBS e NBSac em solução aquosa de ácido acético a 50% mostrou que a velocidade relativa decrescia na seguinte ordem: NBSac > NBS > Br₂ (Tabela 1) e que NBSac é *ca.* 11 vezes mais reativa que NBS e *ca.* 18 vezes mais reativa que Br₂²⁰.

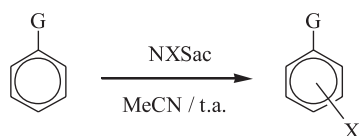
Tabela 1. Reatividade relativa de bromação do *p*-nitroanisol²⁰

| Reagente | 10 ³ k ₁ (s ⁻¹) | Reatividade relativa ^a |
|-----------------|---|-----------------------------------|
| Br ₂ | 1,05 | 1,0 |
| NBS | 1,77 | 1,7 |
| NBSac | 19,1 | 18,2 |

^a Condições reacionais: [substrato] = [Br₂] = [NBS] = [NBSac] = 0,002 M; sol. aq. AcOH 50%; 303 K.

Recentemente foi relatado que anéis aromáticos ricos em elétrons (anisol, acetanilida, etc) podem ser eficientemente halogenados em condições suaves pelas *N*-halossacarinas^{4,21} (Esquema 3). A reação de anéis aromáticos monossustituídos com NCSac forneceu uma mistura de produtos de cloração nas posições *o* e *p*, enquanto que as reações com NBSac e NISac forneceram exclusivamente a halogenação na posição *p* em relação ao substituinte do anel. Por outro lado, anéis não ativados ou fracamente desativados (como o clorobenzeno) só são reativos pelo sistema NXSac / HF (X = Cl ou Br), enquanto que anéis desativados (nitrobenzeno) não reagem²².

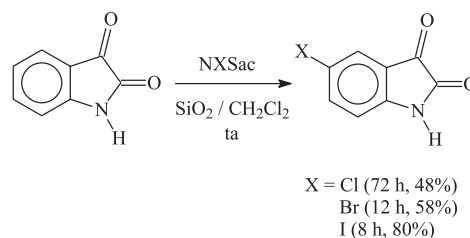
Um resultado interessante foi por nós obtido quando estudamos a halogenação da isatina em meio heterogêneo (SiO₂), pois



G = OMe, NHAc, NMe₂
X = Cl (53 - 79%), ref. 21
Br (60 - 75%), ref. 21
I (80 - 81%), ref. 4

Esquema 3

foram formadas exclusivamente as 5-haloisatinas correspondentes, precursoras de compostos com atividade farmacológica²³ (Esquema 4).



Esquema 4

As halogenações radiculares alílica e benzílica com *N*-halossacarinas têm sido estudadas por diversos autores. Para que essas reações ocorram é necessário que se tenha uma cisão homolítica na ligação N-X produzindo o radical do halogênio. No caso da *N*-bromossacarina essa ligação é muito polar e assume caráter de um ácido forte. Assim, a cisão preferencial é a heterolítica, produzindo o íon bromônio e tornando NBSac um fraco agente de bromação radicalar. Por outro lado, a *N*-clorossacarina é um ótimo agente de cloração alílica, visto que a ligação N-Cl é bem menos polar, o que facilita a cisão homolítica^{10,11}, pois o átomo de cloro é mais eletro-negativo que o átomo de bromo.

A cloração alílica de alquenos pela NCSac em presença de iniciadores de radicais (peróxido de benzofila ou AIBN) fornece os cloretos de alila correspondentes em baixos rendimentos¹⁰ (por ex., 3-clorociclohexeno em 30% a partir do ciclohexeno).

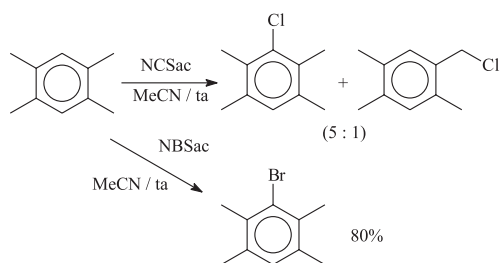
Em contrapartida, a halogenação benzílica do tolueno (e outros substratos) em presença de um iniciador de radicais fornece o respectivo haleto de benzila eficientemente, sendo os melhores resultados obtidos com NCSac¹⁰ que com NBSac, que, por sua vez, é mais eficiente que a NBS¹⁴, como mostrado na Tabela 2. Embora mais lenta, a mesma reação pode ser iniciada pela luz, sendo, mais uma vez comprovada a maior eficiência da NBSac em relação a NBS (73 x 3%, respectivamente, após 6 h)²⁴.

Tabela 2. Halogenação benzílica do tolueno em presença de peróxido de benzofila

| Reagente | t (min) | % | Ref. |
|----------|---------|----|------|
| NCSac | 10 | 86 | 10 |
| NBSac | 15 | 75 | 14 |
| NBS | 45 | 65 | 14 |

Com os resultados mostrados acima, fica fácil compreender porque quando estudamos a cloração do dureno (1,2,4,5-tetrametilbenzeno) com NCSac obtivemos a incorporação de cloro no anel aromático (reação eletrofílica) e no grupo metila (reação radicalar), enquanto que a reação do dureno com NBSac forneceu exclusivamente a bromação do anel aromático (reação eletrofílica)²¹ (Esquema 5).

Sanchez e Fumarola²⁴ compararam a bromação α -carbonílica de cetonas com NBSac e NBS em presença de um gerador de radicais, e observaram, mais uma vez, que os melhores resultados eram obtidos pelo emprego da NBSac (Tabela 3).



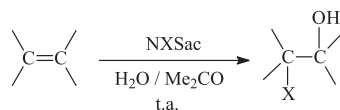
Esquema 5

Tabela 3. Bromação α -carbonílica de cetonas²⁴

| Substrato | t (h) | Rend. produto (%) | |
|-----------|-------|-------------------|-------|
| | | NBS | NBSac |
| | 2,25 | 50 | 67 |
| | 5 | 71 | 85 |
| | 48 | 11 | 20 |

A co-halogenação (halogenação em presença de um solvente nucleofílico²⁵) de alquenos com nucleófilos oxigenados é facilmente obtida através das N-halossacarinas (Tabela 4). As reações geralmente são limpas, rápidas com rendimentos muito bons e o produto apresenta regioquímica tipo Markovnikov, sendo que quando o alqueno é cíclico o produto formado é o de adição *anti*^{4,21}.

Tabela 4. Co-halogenação de alquenos

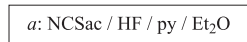
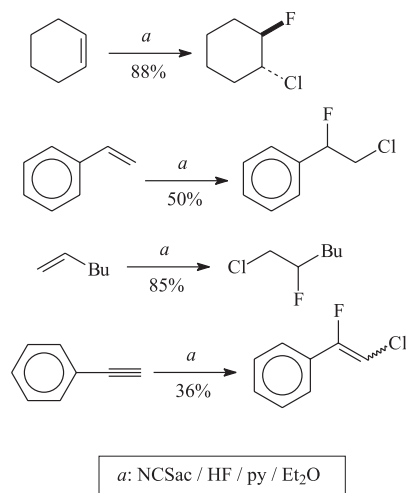


| Produto | X | t (min) | % | Ref. |
|---------|----|---------|-----------------|------|
| | Cl | 30 | 80 | 21 |
| | Br | 30 | 82 | 21 |
| | I | 15 | 90 | 4 |
| | Cl | 10 | 71 | 21 |
| | Br | 10 | 66 | 21 |
| | I | 10 | 97 | 4 |
| | Cl | 45 | 74 ^a | 21 |
| | Br | 35 | 76 ^a | 21 |
| | I | 120 | 34 ^a | 4 |

^aProduto principal (ca. 3:1 em relação ao regioisômero).

Dolenc e Sket²⁶ estudaram o sistema NCSac-HF/Py em éter etílico com alquenos e alquinos e obtiveram produtos clorofluo-

rados, geralmente de difícil obtenção (Esquema 6). Na reação com alquenos a adição é do tipo Markovnikov com bons rendimentos, enquanto que os alquinos fornecem misturas de produtos em rendimentos consideravelmente menores.

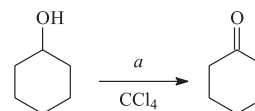


Esquema 6

N-halossacarinas como agentes oxidantes

A NCSac e a NBSac têm sido usadas como oxidantes de diversos compostos orgânicos. A NCSac sofre cisão heterolítica originando o íon clorônio, que é um oxidante mais forte que o íon bromônio¹⁰. Pode-se observar essa diferença entre as reações com NCSac e NBSac na Tabela 5, onde se nota uma diferença no tempo, na temperatura e no rendimento do produto. A oxidação de álcoois é melhor com NCSac que com NBSac, nem tanto devido ao rendimento (que tem pouca diferença em alguns casos), mas devido ao tempo e à temperatura reacional menores que as observadas com NCSac.

Tabela 5. Oxidação de ciclohexanol



| a | t (min) | % | Ref. |
|-----------------|---------|----|------|
| NCSac / t.a. | 5 | 88 | 10 |
| NBSac / refluxo | 120 | 70 | 11 |
| NBS / refluxo | 240 | 60 | 11 |

Além dos álcoois secundários, Bachhawat *et al.* estudaram também as oxidações de glicóis, ácidos α -hidroxilados e amino-ácidos com NCSac¹⁰ e NBSac¹¹, sendo alguns exemplos apresentados na Tabela 6. Nestas oxidações, os autores observaram que ocorriam clivagem de ligações C-H (álcoois secundários), C-C (glicóis e ácidos α -hidroxilados) e C-N (amino-ácidos), sendo que nos últimos casos foram observados produtos com diminuição da cadeia carbônica.

Em analogia às reações com NCS e NBS²⁷, foi publicada recentemente a regeneração de compostos carbonilados em excelentes rendimentos, a partir da reação de oximas com NBSac²⁸ em presença de micro-ondas (Tabela 7).

Tabela 6. Oxidações com NCSac e NBSac

| Oxidação | Reagente | Rend (%) | Ref. |
|----------|----------|----------|------|
| | NCSac | 85 | 10 |
| | NBSac | 90 | 11 |
| | NCSac | 74 | 10 |
| | NBSac | 60 | 10 |
| | NBSac | 68 | 11 |
| | NBSac | 79 | 11 |
| | NCSac | 84 | 10 |
| | NBSac | 90 | 11 |
| | NBSac | 73 | 11 |
| | NBSac | 98 | 11 |

Tabela 7. Reação de oximas com NBSac²⁸

| Produto | t (min) | % |
|---------|---------|------|
| | | |
| PhCHO | 2 | 94,6 |
| | 2 | 96,5 |
| | 2,5 | 92 |
| | 3 | 90 |
| | 2 | 95,2 |

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

As *N*-halossacarinas apresentam uma química semelhante à das *N*-halosuccinimidas, embora sejam relativamente pouco exploradas em síntese orgânica (dentre elas, a NISac é a menos empregada). Em-

bora ainda não estejam disponíveis comercialmente no Brasil, elas podem ser preparadas a partir da sacarina, uma matéria-prima barata e facilmente disponível no mercado nacional.

Assim, devido à facilidade de obtenção e grande reatividade, as *N*-halossacarinas podem e devem ser consideradas como alternativa às *N*-halosuccinimidas em diversas reações orgânicas.

AGRADECIMENTOS

S. P. L. de Souza agradece ao CNPq pela bolsa de mestrado.

REFERÊNCIAS

- Filler, R.; *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 21.
- Koval', I.V.; *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 301.
- Kirch, A.; Luning, U.; *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 129; Soundararajan, R.; Krishnamurthy, S.; Srinivasan, V. S.; Balasubramanian, T. R.; *J. Organomet. Chem.* **1983**, *255*, 295; Hadjiarapoglou, L.; Spyroudis, S.; Varvoglis, A.; *Synthesis* **1983**, 207.
- Dolenc, D.; *Synlett* **2000**, 544.
- Pitman, I. H.; Dawn, H. S.; Higuchi, T.; Hussain, A. A.; *J. Chem. Soc. B* **1969**, 1230.
- Fairbanks, A. J.; Aloui, M.; *Synlett* **2001**, 797.
- Kumar, K. G.; Indrasenan, P.; *Analyst* **1988**, *113*, 1369; Das, C. M.; Indrasenan, P.; *Indian J. Chem., Sect. A: Inorg., Bio-inorg., Phys., Theor. Anal. Chem.* **1987**, *26*, 717; Chauhan, R. P. S.; Ahmed, I.; Kumar, A.; *Asian J. Chem.* **1995**, *7*, 667; Das, C. M.; *Talanta* **1991**, *38*, 347.
- Skell, P. S.; McBain, D. S.; Govindaraj, N.; Day, J. C.; Tanko, J. M.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4959.
- Chattaway, F. D.; *J. Chem. Soc.* **1905**, *87*, 1882.
- Bachhawat, J. M.; Koul, A. K.; Prashad, B.; Ramegowda, N. S.; Narang, C. K.; Mathur, N. K.; *Indian J. Chem.* **1973**, *11*, 609.
- Bachhawat, J. M.; Mathur, N. K.; *Indian J. Chem.* **1971**, *9*, 1335.
- Gakh, A. A.; Romaniko, S. V.; Ugrak, B. I.; Fainzilberg, A. A.; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7447.
- Ziegler, K.; Spath, A.; Schaaf, E.; Schumann, W.; Winkelmann, E.; *J. Liebigs Ann. Chem.* **1942**, *551*, 80.
- Sanchez, E. I.; Fumarola, M. J.; *Synthesis* **1976**, 736.
- Zajc, B.; *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1779.
- Papadopoulou, M.; Varvoglis, A.; *J. Chem. Res. (S)* **1983**, 66.
- da Silva, F. M.; de Lacerda, P. S. B.; Jones Jr., J.; *Quim. Nova* **2005**, *28*, 103; Prado, A. G. S.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 738; San Gil, R. A. S.; Merat, L. M. O. C.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 779; Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 123; Dupont, J.; *Quim. Nova* **2000**, *23*, 825; Sanseverino, A. M.; *Quim. Nova* **2000**, *23*, 102.
- de Souza, S. P. L.; da Silva, J. F. M.; de Mattos, M. C. S.; *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 935.
- Anandasundaresan, P.; Panchatsharam, V. S.; Nagarajan, K.; Balasubramanian, V.; Venkatasubramanian, N.; *Indian J. Chem., Sect. A: Inorg., Bio-inorg., Phys., Theor. Anal. Chem.* **1980**, *19*, 576.
- Srinivasan, S. P.; Gnanapragasam, N. S.; *J. Indian Chem. Soc.* **1983**, *LX*, 1106.
- de Souza, S. P. L.; da Silva, J. F. M.; de Mattos, M. C. S.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 832.
- Mozek, I.; Sket, B.; *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2513.
- de Souza, S. P. L.; da Silva, J. F. M.; de Mattos, M. C. S.; *Heterocycl. Commun.* **2003**, *9*, 31.
- Sanchez, E. I.; Fumarola, M. J.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1588.
- Sanseverino, A. M.; da Silva, F. M.; Jones Jr., J.; de Mattos, M. C. S.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 637.
- Dolenc, D.; Sket, B.; *Synlett* **1995**, 327.
- Bandgar, B. P.; Kunde, L. B.; Thote, J. L.; *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1149.
- Khazaei, A.; Manesh, A. A.; *Synthesis* **2004**, 1739.