

## SÍNTESE DE 2-TRIALOACETIL-CICLOEXANONAS E -PENTANONAS: UM ESTUDO COMPARATIVO DOS RENDIMENTOS DE REAÇÃO DE ENOLÉTERES, CETAIS E ENAMINAS FRENTE À TRIALOMETILACETILANTES

Alex F. C. Flores, Geonir M. Siqueira, Rogerio Freitag, Nilo Zanatta e Marcos A. P. Martins\*  
Departamento de Química - Universidade Federal de Santa Maria - 97119-900 - Santa Maria - RS

Recebido em 30/11/93; cópia revisada em 16/3/94

The reactivity of enolethers 1a,b, acetals 2a,b and enamines 3a,b, derived from cyclohexanone and cyclopentanone with trichloroacetyl chloride and trifluoroacetic anhydride to obtain  $\beta$ -alkoxyvinylketones (4,5) or  $\beta$ -diketones (5,7), were compared. The best results were obtained with cyclohexanone enol ether derivative 1a (yield 67-72%) and for cyclopentanone acetal derivative 2b (yield 70-75%).

Keywords: enol ethers; acylation of; vinylketones.

### INTRODUÇÃO

A haloacetilação de enoléteres acíclicos, inicialmente descrita por Effenberger e col.<sup>1,2</sup>, Hojo e col.<sup>3,4</sup> e, mais recentemente, por nosso grupo de pesquisa<sup>5</sup>, leva a obtenção de  $\beta$ -alcoxivinilalometilcetonas ou  $\beta$ -dicetonas, as quais tem sido utilizadas como precursores na síntese regio-seletiva de compostos heterocíclicos com anéis de 5 e 6 membros haloetil-substituídos<sup>5,6</sup>.

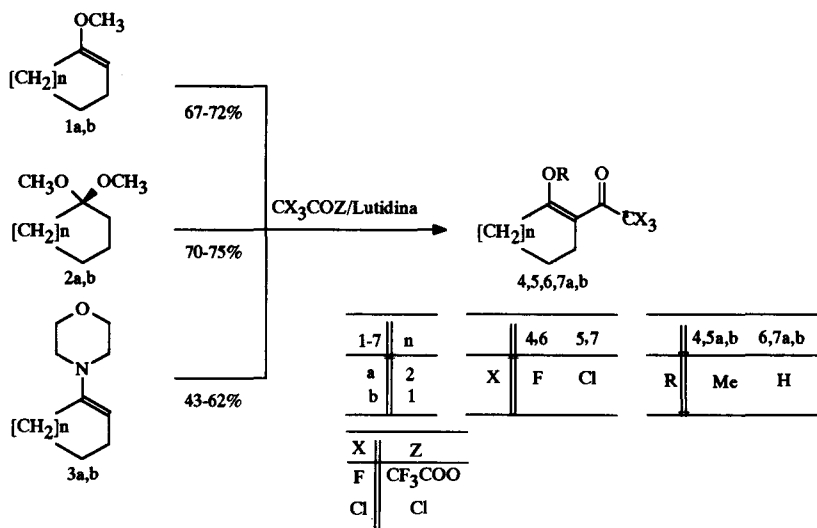
Entretanto, não foi encontrada na literatura a descrição de reações de acilação de enoléteres derivados de ciclo-alcanonas, tão pouco a acilação das enaminas correspondentes, com acilantes derivados de ácidos haloacéticos<sup>7</sup>. Igualmente a haloacetilação de enoléteres gerados *in situ* a partir de cetais, tema de recente publicação<sup>8</sup> de nosso grupo de pesquisa, não foi ainda explorada para substratos derivados de ciclo-alcanonas.

Neste trabalho foi realizado um estudo comparativo das reações de haloacetilação dos enoléteres 1a,b, cetais 2a,b e enaminas 3a,b derivados da cicloexanona e ciclopentanona com cloreto de tricloroacetila e com anidrido trifluoroacético, visando demonstrar qual rota e/ou substrato é mais adequado em cada tipo de reação. Os produtos obtidos nestas reações foram as  $\beta$ -alcoxiviniltrialometilcetonas 4,5a,b e as respectivas 2-acil-cicloalcanonas 6,7a,b (Esquema).

### APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os precursores, cetais, enoléteres e enaminas foram obtidos de acordo com técnicas já descritas na literatura<sup>9,10</sup>. As reações de enoléteres com agentes acilantes com forte potencial eletrofílico, como cloreto de tricloroacetila ou anidrido trifluoroacético, são análogas as reações de enaminas com acilantes ordinários, como por exemplo cloreto de acetila ou anidrido acético. Geralmente é utilizado piridina, e menos comumente 2,6-lutidina como uma base auxiliar, para evitar o desencadeamento de reações de polimerização do enoléter<sup>2,5</sup>. Os reagentes são usados em quantidades equimolares, dependendo do caso pode ser usado um leve excesso do enoléter<sup>5</sup> ou do acilante<sup>1</sup>. Em todos os casos apresentados na literatura, na acilação de enoléteres de cadeia aberta, o produto obtido foi uma  $\beta$ -alcoxivinilalometilcetona.

As reações de 1a,b com anidrido trifluoroacético usando o método desenvolvido em nosso laboratório para reações de acilação<sup>5</sup>, forneceram as  $\beta$ -alcoxiviniltrialometilcetonas 4a,b em bons rendimentos (Tabela 1). O uso de 2,6-lutidina ao invés de piridina como base auxiliar não alterou significativamente o resultado da reação. Entretanto, as reações com cloreto de tricloroacetila levou a resultados distintos para 1a e 1b. O enoléter 1a reage com cloreto de tricloroacetila em presença



Esquema

Tabela 1. Constantes físicas dos compostos 4-7a,b.

Composto	Precursor	n	X	R	Rendimento (%) <sup>a</sup>	p.e./mBar [p.f.]
4a	Enoléter	1	F	Me	67	106-109/10
	Cetal	1	F	Me	65	
4b	Enoléter	0	F	Me	65	97-99/10
	Cetal	0	F	Me	70	
5a	Enoléter	1	Cl	H	72	[88-90] <sup>b</sup>
	Cetal	1	Cl	H	70	
5b	Enoléter	0	Cl	Me	60	óleo
	Cetal	0	Cl	Me	75	
6a	Enamina	1	F	H	60	80-81/10
6b	Enamina	0	F	H	62	66-67/10
7a	Enamina	1	Cl	H	43	[88-90]
7b	Enamina	0	Cl	H	51	[75-77]

<sup>a</sup>Rendimento do produto isolado. Análises elementares satisfatórias.

<sup>b</sup>O composto isolado foi a  $\beta$ -dicetona 7a.

de piridina ou 2,6-lutidina formando a  $\beta$ -alcoxiviniltriclorometilcetona 5a. No entanto, este composto sofre hidrólise para a  $\beta$ -dicetona 7a durante o processo de isolamento do produto da reação. Já o enoléter 1b ao reagir com o mesmo acilante em presença de 2,6-lutidina, formou o composto 5b. Este composto permanece na forma de  $\beta$ -alcoxiviniltriclorometilcetona mesmo depois do processo de isolamento que envolve lavagens com água acidulada.

A acilação dos cetais fora inicialmente utilizada por nós<sup>8</sup> em casos onde, nas condições de rotina, houve dificuldades no isolamento do enoléter. Assim, as condições reacionais utilizadas foram muito semelhantes àquelas requeridas para acilação de enoléteres, porém, com uma relação estequiométrica de 2:1 entre o acilante e o cetal, uma vez que há o consumo de parte do acilante na formação do enoléter *in situ* que, a seguir, sofrerá acilação levando à  $\beta$ -alcoxivinilalometilcetona.

As reações de acilação dos cetais 2a,b com os dois acilantes levaram a rendimentos na mesma faixa (Tabela 1), porém houve dificuldades na purificação do composto 5b, devido a presença de tricloroacetato de metila na mistura reacional que, junto com o composto anterior forma uma mistura de difícil separação, sendo necessária assim uma separação por cromatografia em coluna.

As condições experimentais para as reações de acilação de enaminas derivadas de cicloalcanonas foram descritas por Stork e col.<sup>10</sup> e Hünig e col.<sup>11</sup>. Nestas reações foram utilizados acilantes derivados de ácidos carboxílicos não substituídos reagindo com derivados de morfolino-enaminas e trietilamina como base auxiliar, clorofórmio ou benzeno como solventes. A hidrólise do sal intermediário resultante foi feita com ácido clorídrico em concentração apropriada, sendo obtidas  $\beta$ -dicetonas em bons rendimentos.

As enaminas 3a,b reagiram com o anidrido trifluoracético e cloreto de tricloroacetila formando as respectivas  $\beta$ -dicetonas 6,7a,b. As reações foram conduzidas a temperaturas entre -10 e 0°C, devido a maior reatividade dos acilantes usados, em relação ao cloreto de acetila por exemplo. As reações com o anidrido trifluoracético podem ser conduzidas em presença de piridina ou de 2,6-lutidina, em éter etílico ou clorofórmio como solventes, sem diferenças consideráveis nos rendimentos das reações. Nas reações com cloreto de tricloroacetila os melhores rendimentos foram obtidos com o uso de 2,6-lutidina. Por outro lado, o uso de trietilamina causou uma diminuição sensível no rendimento.

## CONCLUSÃO

Considerando que a síntese do enoléter derivado da ciclohexanona é eficiente fornecendo excelentes rendimentos, levando ao composto com elevada pureza através de apenas uma destilação fracionada antes da reação; para a obtenção dos substratos  $\beta$ -dieletrófilos derivados da ciclohexanona, o enoléter 1a foi o reagente mais adequado. Embora a acilação do cetal 2a também leve a bons rendimentos, esta síntese é desfavorecida economicamente quando levada em conta a relação estequiométrica 2:1 do acilante e cetal, bem como as condições mais drásticas necessárias para acilação de cetais<sup>8</sup>. Por outro lado, a acilação da respectiva enamina 3a, além de fornecer menores rendimentos utiliza condições experimentais mais laboriosas, a mistura de produtos obtidos foi sempre mais impura, isolamento do produto requer maiores cuidados, como por exemplo, o controle de pH das soluções de lavagem.

O fator limitante para a acilação do enoléter 1b, derivado da ciclopentanona, está justamente na obtenção deste enoléter que é muito trabalhosa e exige bastante tempo e eficiência nas destilações, levando sempre à obtenção de uma mistura de cetal e enoléter. Assim, os melhores resultados foram obtidos quando na acilações do cetal 2b, chegando a rendimentos muito semelhantes àquelas obtidos na acilação do enoléter 1b. Por outro lado a acilação da respectiva enamina 3b foi bastante desfavorecida pelos mesmos motivos mencionados para os derivados da ciclohexanona.

## EXPERIMENTAL

### 1. Acilação dos Enoléteres 1a,b - Procedimento Geral

Em um balão de 50ml foi adicionado o acilante, cloreto de tricloroacetila ou anidrido trifluoracético (51 mmol), e clorofórmio (10 ml). Esta solução foi resfriada em banho de gelo e sal até -10°C e sob agitação magnética foi gotejada lentamente uma solução de 2,6-lutidina purificada (51 mmol) e do enoléter (50 mmol) em clorofórmio (10 ml).

Esta mistura foi deixada sob agitação por 8-12h. Após este tempo a mistura reacional foi diluída com mais clorofórmio e lavada com solução de HCl 0,5N (3x50ml), e com água. A solução de clorofórmio foi seca com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro. O solvente foi evaporado e o produto foi seco sob vácuo. Os compostos fluorados 4a,b foram purificados por destilação sob pressão reduzida (Pontos de ebulição na Tabela 1 e dados de RMN <sup>13</sup>C Tabela 2). O composto 5a, durante o processo de isolamento foi todo hidrolisado para a  $\beta$ -dicetona 7a, sendo obtido como um sólido cristalino que, a seguir, foi purificado por recristalização em hexano (Ponto de fusão na Tabela 1 e dados de RMN <sup>13</sup>C na Tabela 2). O composto 5b foi obtido como um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel, e uma mistura de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: hexano (2:1) como eluente.

### 2. Acilação dos Cetais 2a,b - Procedimento Geral

Os cetais 2a,b foram acilados pelo mesmo procedimento descrito anteriormente para os enoléteres, observando porém, a estequiometria 2:1:2 entre o acilante:cetal:base auxiliar.

### 3. Acilação das Enaminas 3a,b - Procedimento Geral

Em balão de 250ml foi adicionado o acilante, cloreto de tricloroacetila ou anidrido trifluoracético (51 mmol) e clorofórmio seco (100 ml), esta solução foi resfriada em banho de gelo e sal até -10°C. A seguir, sob agitação, foi gotejada lentamente uma solução da enamina (50 mmol) e 2,6-lutidina (51 mmol) em clorofórmio (50ml). Depois de 5-8h foi adicionado 50ml de ácido clorídrico 20% e a mistura foi aquecida até 50°C por 1h. Em seguida as fases foram separadas, a fase orgânica foi

**Tabela 2.** Dados de RMN <sup>13</sup>C (0,5 M em CDCl<sub>3</sub>/TMS, 298K)<sup>a</sup> das β-alcoxiviniltrialometilcetonas **4a,b** e **5b** e das 2-trialoacetilcicloalcanonas **6,7a,b**.

Comp.	δ ppm/[J <sub>C,F</sub> (Hz)]								
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	OMe
<b>4a</b>	170,14	110,2	23,98	21,75	21,75	25,72	181,26 [35,62]	116,76 [289,35]	54,26
<b>4b</b>	177,3	107,8	28,24	19,04	31,55	-	175,26 [35,75]	116,42 [290,0]	58,25
<b>5b</b>	177,29	104,7	30,65	19,44	30,86	-	175,6	97,14	57,86
<b>6a</b>	189,52	104,7	21,63 [3,15]	20,70	22,10	31,6	179,32 [34,15]	117,33 [285,0]	-
<b>6b</b>	209,5	110,5 [1,6]	25,0 [1,80]	20,2	36,61	-	158,54 [37,0]	118,58 [280,0]	-
<b>7a</b>	204,55	58,8	32,61	23,9	27,4	41,6	186,18	96,23	-
<b>7b</b>	210,91	54,6	31,81	21,3	38,3	-	187,38	96,23	-
<b>7b<sup>b</sup></b>	193,36	104,7	29,21	20,13	33,67	-	180,29	95,07	-

<sup>a</sup> 0,5M CDCl<sub>3</sub>/TMS, 308K, Espectrômetro de RMN Bruker AC-80, 80,13MHz (<sup>1</sup>H) e 20,15MHz (<sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Forma enólica.

lavada com água (5 x 50ml) e com solução saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 x 100ml) e novamente com água. A fase aquosa foi levada até pH 5-6, por adição de mais Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e foi extraída com clorofórmio. Os extratos de clorofórmio foram secos com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro. O solvente foi evaporado e o produto foi seco sob vácuo. As dicetonas fluoradas **6a,b** foram purificadas por destilação a pressão reduzida (p.e. Tabela 1, dados de RMN <sup>13</sup>C Tabela 2). As β-dicetonas cloradas **7a,b** apresentaram-se como sólidos cristalinos que foram purificados por recristalização em hexano (Pontos de Fusão na Tabela 1 e dados de RMN <sup>13</sup>C na Tabela 2).

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e à Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (GTZ) e as bolsas do CNPq para M. A. P. Martins, N. Zanatta (de Pesquisa), A. F. C. Flores, G. M. Siqueira e R. Freitag (de Mestrado).

#### REFERÊNCIAS

1. Effenberger, F. *Chem. Ber.*; (1965), **98**, 226.
2. Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K.; Ziegler, T.; *Chem. Ber.* (1982), **115**, 2766.
3. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S.; *Chem. Letters* (1976), 499.
4. Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuschi, T.; *Synthesis* (1986), 1013.
5. Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P.; *Synthesis*, (1991), 483.
6. Pacholski, I.L.; Blanco, I.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; *J. Braz. Chem. Soc.* (1991), 418.
7. Whitesell, J. K.; Whitesell, M. A.; *Synthesis*, (1983), 517.
8. Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins M. A. P.; *Quím. Nova*, (1994), **17**, 24.
9. Wohl, R.A.; *Synthesis* (1974), 38.
10. Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrel, R.; *J. Am. Chem. Soc.* (1963), **85**, 207.
11. Hünig, S.; Benzing, E.; Lücke, E.; *Chem. Ber.* (1957), 2833.