

## SÍNTESE DE $\beta$ -CETOÉSTERES CÍCLICOS: NOVO PROCEDIMENTO PARA CICLIZAÇÕES DE DIECKMANN EMPREGANDO $\text{AlCl}_3$ E TRIETILAMINA<sup>#</sup>

Emerson P. Peçanha

Instituto de Química - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ

Eliezer J. Barreiro e Carlos A. M. Fraga\*

Faculdade de Farmácia - Universidade Federal do Rio de Janeiro - CP 68006 - 21944-910 - Rio de Janeiro - RJ

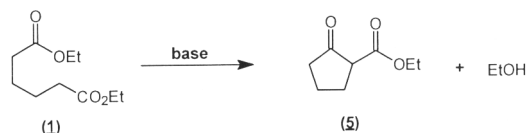
Recebido em 13/8/96; aceito em 6/11/96

**SYNTHESIS OF  $\beta$ -KETO ESTERS: NEW EASY PROCEDURE FOR DIECKMANN CYCLIZATION EMPLOYING ALUMINUM CHLORIDE AND TRIETHYLAMINE.** In this communication we describe a new methodology to Dieckmann cyclization of diethyl adipate (**1**) and diethyl pimelate (**3**) applying "push-pull" strategy using anhydrous aluminium trichloride and triethylamine in dichloromethane at room temperature. This method is very efficient, simple, safe and reproducible, giving the corresponding cyclic  $\beta$ -keto ester derivatives in 84% and 71% yield, respectively.

**Keywords:** Dieckmann cyclization; cyclopentanone derivatives; cyclohexanone derivatives.

### INTRODUÇÃO

Derivados  $\beta$ -cetoésteres são importantes síntons na construção de moléculas orgânicas complexas, devido à presença de sítios eletrofílicos e nucleofílicos na mesma unidade estrutural<sup>1</sup>. Dentre as metodologias usualmente empregadas na construção deste sistema<sup>2</sup>, destaca-se aquela desenvolvida originalmente por Dieckmann para a síntese de  $\beta$ -cetoésteres cíclicos explorando a condensação, catalisada por base, de diésteres de ácidos dicarboxílicos<sup>3,4,5</sup> (Esquema 1).



Esquema 1: Ciclização intramolecular do éster etílico do ácido adípico (**1**)<sup>3,4</sup>.

As condições experimentais usualmente empregadas para promover estas ciclizações são geralmente drásticas, envolvendo reagentes de manipulação difícil e perigosa como sódio metálico<sup>6,7</sup>, potássio metálico<sup>8</sup> ou hidreto de sódio<sup>9</sup>, como ilustra a tabela 1. As condições clássicas consistem na adição do diéster sobre sódio fundido em refluxo de tolueno<sup>7</sup>. O produto cíclico, na forma do sal sódico, se apresenta insolúvel no meio reacional, formando uma massa viscosa na qual partículas de sódio metálico podem ficar inclusas, tornando o procedimento perigoso, na etapa de isolamento. O uso de sistemas com agitação magnética é altamente desaconselhável neste tipo de reação, já que, de modo geral, estes não têm a capacidade de manter a homogeneidade necessária ao meio reacional, levando a perda de rendimento e aumento do risco de acidentes<sup>7</sup>.

Bons resultados são obtidos neste procedimento, empregando-se uma metodologia que consiste na adição do diéster a potássio coloidal, o qual é obtido pela irradiação ultra-sônica do metal em tolueno (Tabela 1)<sup>8</sup>. Embora esta metodologia leve à obtenção dos  $\beta$ -cetoésteres em altos rendimentos, ela apresenta uma série de inconvenientes, como a reatividade do reagente, a necessidade do emprego de aparelhos de ultra-som

e, principalmente, a limitação da escala reacional e a difícil reprodutibilidade da técnica.

Novas metodologias para a ciclização de Dieckmann, utilizando triflato de titânio(IV)<sup>10</sup> ou ácidos de Lewis<sup>11</sup> em presença de aminas terciárias, foram descritas recentemente (Tabela 1). O uso de triflato de titânio(IV) resulta em alta regioseletividade na ciclização de diésteres assimétricos<sup>10</sup>, da mesma forma que ácidos de Lewis, como cloreto ou brometo de magnésio. Esta metodologia, entretanto, não logrou sucesso na ciclização de sistemas simples como o adipato de dimetila<sup>11</sup>, permitindo a recuperação total do material de partida ao final de 18h de reação.

Neste trabalho descrevemos uma metodologia simples de obtenção, em bons rendimentos, de  $\beta$ -cetoésteres cíclicos, como 2-carboxi-ciclopentanona (**5**) e 2-carboxi-ciclohexanona (**7**), utilizando condições reacionais brandas, seguras e de fácil manipulação. Estes  $\beta$ -cetoésteres cíclicos são matérias-primas para a síntese de novas substâncias bioativas em desenvolvimento no laboratório, como um novo  $8\omega$ -análogo de prostaciclina<sup>15,16,17</sup> (**9**) e uma nova família de antagonistas bicíclicos do fator de agregação plaquetária (**10**)<sup>18</sup> (Figura 1).

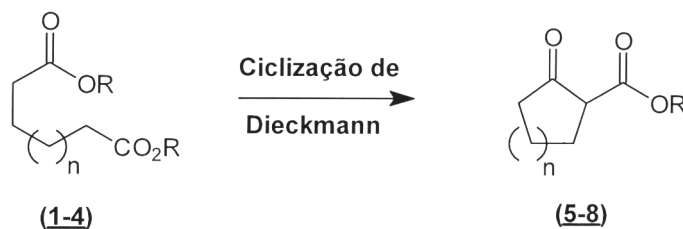
### RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pelo exposto, considerando os resultados previamente descritos na literatura, nós resolvemos investigar a utilização de ácido de Lewis, de baixo custo e fácil manipulação, como o cloreto de alumínio, na ciclização de Dieckmann do adipato de dietila (**1**) e do pimelato de dietila (**3**)<sup>19</sup>. Adicionalmente, a metodologia desenvolvida emprega trietilamina como base, com o objetivo de formar um sistema do tipo "push-pull", o qual, através do mecanismo proposto no esquema 2, opera na ciclização dos diésteres (**1**) e (**3**), levando aos correspondentes  $\beta$ -cetoésteres cíclicos (**5**) e (**7**), em elevados rendimentos, como descreve a tabela 2.

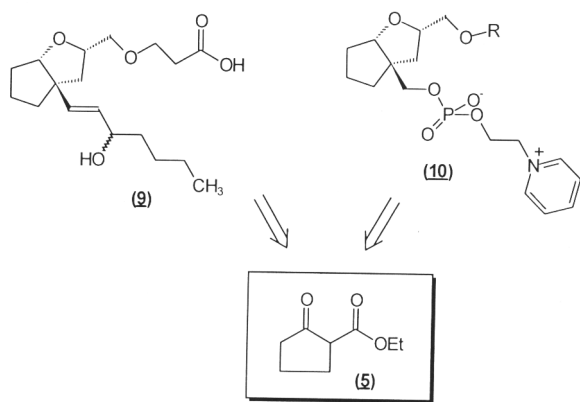
O procedimento experimental empregado consiste em adicionar a um balão contendo 0,26 moles de  $\text{AlCl}_3$  anidro (2,6 equiv.) uma solução de 0,1 mol do diéster em 200 ml de diclorometano. A mistura é resfriada à 0°C, sob agitação magnética, e então são gotejados 0,26 moles de trietilamina (2,6

<sup>#</sup> Este trabalho representa a contribuição # 18 do LASSBio (Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas) - UFRJ.

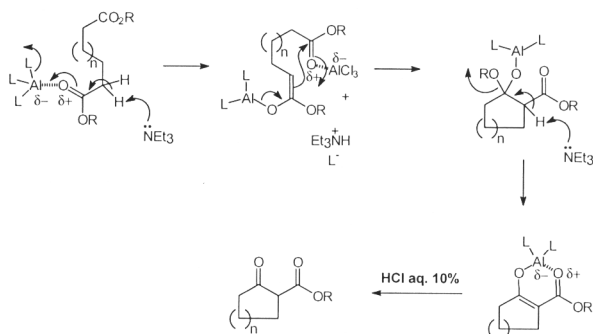
**Tabela 1.** Síntese de ciclopentanonas e ciclohexanonas funcionalizadas via ciclização de Dieckmann.



Composto	n	R	Metodologia de Ciclização	Produto	R (%)	Referência
1	1	Et	NaOEt, EtOH	5	70	12
1	1	Et	Mg(OEt) <sub>2</sub>	5	(—)	13
1	1	Et	NaNH <sub>2</sub>	5	70-80	14
2	1	Me	NaNH <sub>2</sub>	6	(—)	5
1	1	Et	Na, tolueno	5	71	6,7
2	1	Me	Na, tolueno	5	74-81	5
3	2	Et	Na, tolueno	7	60	7
1	1	Et	NaH, DMSO	5	65-75	9
1	1	Et	K, tolueno, )))	5	83	8
3	2	Et	K, tolueno, )))	7	75	8
2	1	Me	TiCl <sub>2</sub> (OTf) <sub>2</sub> , trietilamina	6	80	10
4	2	Me	TiCl <sub>2</sub> (OTf) <sub>2</sub> , trietilamina	8	51	10
2	1	Me	MgCl <sub>2</sub> , Et <sub>3</sub> N, MeCN	6	0	11
2	1	Me	MgBr <sub>2</sub> , Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -MeCN (1:1)	6	0	11

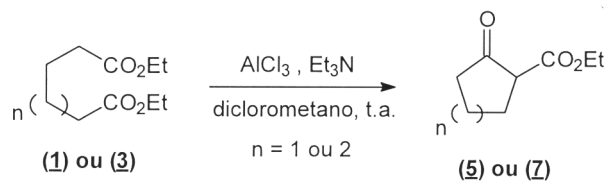


**Figura 1:** 2-carboetoxiciclopentanona (5) como matéria-prima para a síntese de novas substâncias bioativas<sup>17,18</sup>.



**Esquema 2.** Proposta para o mecanismo da ciclização de Dieckmann empregando AlCl<sub>3</sub> e trietilamina<sup>20</sup>.

**Tabela 2.** Obtenção dos β-cetoésteres cíclicos (5) e (7) empregando a nova metodologia de ciclização de Dieckmann com cloreto de alumínio e trietilamina (TEA) em diclorometano.



Composto	n	Tempo Reacional (h)	Rendimento (%)
1	1	1	84
3	2	2,5	71

equiv.) através de um funil de adição. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente pelo tempo descrito na tabela 2 e, em seguida, 200 ml de uma mistura 1:1 de HCl aq. 10% e gelo são adicionados lentamente. A mistura obtida é extraída com diversas porções de diclorometano (4 x 80 ml), os extratos orgânicos são reunidos, secos com sulfato de sódio anidro e concentrados em evaporador rotatório.

## CONCLUSÃO

Esta nova metodologia para a ciclização de Dieckmann apresenta uma série de vantagens em relação aos procedimentos anteriormente descritos na literatura, dentre as quais podemos destacar:

1- A maior segurança no procedimento, já que não são

- empregados reagentes pirofóricos ou explosivos como hidretos ou metais alcalinos;
- 2- A grande praticidade na execução experimental, já que não há a necessidade do tratamento prévio de solventes, reagentes ou do diéster de partida, além de não se fazer necessário o uso de condições anodras. Não há restrição quanto ao tipo de agitação empregada, já que o meio reacional apresenta-se perfeitamente homogêneo, permitindo o emprego seguro de agitação magnética;
  - 3- A elevada reprodutibilidade da reação. As condições experimentais foram testadas em escala de 1 a 100 mmol, sendo os produtos obtidos em ótimos rendimentos.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores são gratos ao CNPq (Br. #50.1105/94-3) a FUJB-UFRJ (Br., #6276-6) pelo apoio financeiro, e ao CNPq pelas bolsas concedidas (EPP, CAMF e EJB).

#### REFERÊNCIAS E NOTAS

1. Para uma revisão recente sobre a preparação e o emprego de  $\beta$ -ceto ésteres em síntese orgânica, veja: Benetti, S.; Romagnoli, R.; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1065.
2. Hauser, C. R.; Hudson, B. E.; *Organic Reactions* **1942**, *1*, 274.

3. Dieckmann, W.; *Ber.* **1894**, *27*, 102.
4. Dieckmann, W.; *Ann.* **1901**, *317*, 93.
5. Schaefer, J. P.; Bloomfield, J. J.; *Organic Reactions* **1967**, *15*, 1.
6. Nicole, L.; Berlinguet, L.; *Can. J. Chem.* **1962**, *40*, 3535.
7. Pinkney, P. S.; *Organic Synthesis Coll. Vol. II*, **1943**, 116.
8. Luche, J. L.; Petrier, C.; Dupuy, C.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 753.6.
9. Blomfield, J. J.; Fennessey, P. V.; *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 2273.
10. Tanabe, Y.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1917.
11. Tamai, S.; Ushirogochi, H.; Sano, S.; Nagao, Y.; *Chemistry Lett.* **1995**, 295.
12. Reed, R. I.; Thornley, M. B.; *J. Chem. Soc.* **1954**, 2148.
13. Laukkanen, L. P.; *Suomen Kemistilehti* **1958**, *31B*, 134; *C.A.* **1958**, *52*, 17130b.
14. Haller, A.; Cornubert, R.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1926**, *39*, 1726.
15. Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *Synth. Comm.* **1995**, *25*, 1133.
16. Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *Chirality* **1996**, *8*, 305.
17. Fraga, C. A. N.; Barreiro, E. J.; *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 2157.
18. Peçanha, E. P., Tese de Doutorado, em preparação.
19. Adquirido de Aldrich Co., Milwaukee, USA.
20. Adaptado de: Deshmukh, M. N.; Gangakhedkar, K. K.; Sampath Kumar, U.; *Synth. Comm.* **1996**, *26*, 1657.