



Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC
Centro de Ciências Físicas e Matemáticas- CFM
Departamento de Química
Laboratório 303

Hexabromoacetona como agente tribromoacetilante de álcoois e como mediadora na conversão de ácidos carboxílicos em amidas, na presença de trifenilfosfina.

ROSANE KOLLING

Florianópolis, fevereiro de 2009.

**Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC
Centro de Ciências Físicas e Matemáticas- CFM
Departamento de Química
Laboratório 303**

Hexabromoacetona como agente tribromoacetilante de álcoois e como mediadora na conversão de ácidos carboxílicos em amidas, na presença de trifetilfosfina.

ROSANE KOLLING

Dissertação apresentada como um dos requisitos à obtenção do grau de Mestre, Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina

Orientador: Prof. Dr. César Zucco

Co-orientador: Prof. Dr. Hugo Gallardo

Florianópolis, fevereiro de 2009.

Rosane Kolling

Hexabromoacetona como agente tribromoacetilante de álcoois e como mediadora na conversão de ácidos carboxílicos em amidas, na presença de trifenilfosfina

Esta dissertação foi julgada e aprovada para a obtenção do título de **Mestre em Química** no **Programa de Pós-Graduação em Química** da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 13 de Março de 2009.

Prof. Dr. Ademir Neves
Coordenador do Programa

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. César Zucco
Orientador

Prof. Dr. José Carlos Gesser

Prof. Dr. Hugo Gallardo
Co-orientador

Prof. Dr. Antonio Carlos Joussef

Prof^a. Dra. Maria da Graça
Nascimento

Dedico este trabalho àqueles que fizeram com que eu sempre visse os estudos como algo muito importante: meu pai e minha mãe.

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. César Zucco e co-orientador Prof. Dr. Hugo Gallardo pelos ensinamentos repassados.

Aos amigos de laboratório: Fabricio, Aline, Kelly, Marcelo, Welman, Juan, Brunno, Caio, Renato.

Ao Fabrício Gava Menezes pelo seu apoio, ensinamentos e discussões sobre o trabalho. José C. Gesser e Josiel B. Domingos pelos ensinamentos que contribuíram para a conclusão deste trabalho.

Ao meu namorado Rodrigo pela sua atenção, amor e sua família pelo carinho.

Aos meus pais e todos os meus irmãos, por acreditarem em min.

A todos os professores do Departamento de Química da UFSC pelos conhecimentos repassados, que fizeram com que eu chegasse até aqui.

À Universidade Federal de Santa Catarina pela oportunidade e suporte.

Ao CNPq CAPES pelo auxílio financeiro.

Central de análise.

Sumário

1	Introdução	1
1.1	Apresentação.....	1
1.2	Hexacloroacetona (HCA):	1
1.2.1	Reações de HCA com água.....	2
1.2.2	Tricloroacetilação de álcoois por HCA.....	2
1.2.3	Tricloroacetilação de aminas por HCA.....	3
1.2.4	Obtenção de compostos heterociclos a partir das reações de HCA com dinucleófilos de nitrogênio, oxigênio e enxofre	3
1.2.5	Uso de HCA como agente clorante de álcoois, ácidos carboxílicos e enaminas.	6
1.3	Hexabromoacetona (HBA)	7
1.4	Aplicações sintéticas dos tribromoacetatos	9
2	Justificativas e objetivos do trabalho	11
3	Parte Experimental.....	12
3.1	Reagentes	12
3.2	Equipamentos:.....	12
3.3	Secagens de Reagentes.	13
3.3.1	Secagem do Acetato de Sódio.....	13
3.3.2	Secagem dos álcoois.	14
3.4	Preparação da Hexabromoacetona (HBA).....	14
3.5	Procedimento geral para a preparação dos tribromoacetatos de alquila	15
4	Resultados e Discussões	22
4.1	Preparação e caracterização da HBA.....	22
4.2	Tribromoacetilação de álcoois por HBA	24
4.3	HBA como mediadora na conversão de ácidos carboxílicos em amidas.....	29
5	Conclusões	34
6	Referências Bibliográficas	35
	Anexos	38

Lista de Figuras

Figura 1.	Representação da estrutura molecular <i>Ortep</i> da HBA.....	22
Figura 2.	Empacotamento na rede cristalina da HBA.....	24
Figura 3.	Espectro de IV (KBr) do tribromoacetato de etila, 2	26
Figura 4.	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do tribromoacetato de <i>n</i> -propila, 3	27
Figura 5.	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do tribromoacetato de <i>n</i> -butila, 4	28
Figura 6.	Espectro de RMN ^1H (400 MHz em CDCl_3) N-(sec-butil)benzamida, 8	32
Figura 7.	Ampliação da Figura 6 na região entre 0,8 ppm e 2,0 ppm.....	32
Figura 8.	Espectro de RMN ^1H (400 MHz em DMSO) 3,5-dinitro-N-fenilbenzamida 14	33
Figura 9.	Ampliação da Figura 8 na região entre 8,0 ppm e 9,5 ppm.....	33

Lista de Tabelas

Tabela 1. Comprimento das ligações na HBA.....	23
Tabela 2. Ângulos das ligações da HBA.....	23
Tabela 3. Otimização do método para formação de tribromoacetato de metila	25
Tabela 4. Rendimentos dos tribromoacetatos de alquila.....	26
Tabela 5. Conversão, mediada por HBA, de ácidos carboxílicos em amidas.....	30
Tabela 6. Caracterização das amidas por IV.....	31

Índice de Abreviaturas

HBA - hexabromoacetona

HCA - hexacloroacetona

DMF - dimetilformamida

CDCl₃ - clorofórmio deuterado

DMSO - Dimetilsulfóxido

IV - infravermelho

RMN ¹H - ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN ¹³C - ressonância magnética nuclear de carbono

CCD - cromatografia de camada delgada

S - singleto

d – dubleto

t – tripleto

dt- duplo tripleto

q – quarteto

J – acoplamento

ppm – parte por milhão

v – numero de ondas

L – largo

h – hora

min – minuto

Å – Angstrom

Resumo

Diversas classes de compostos carbonilados α -trihalogenados têm sido reportados na literatura como reagentes bastante versáteis em síntese orgânica. Destacam-se as aplicações sintéticas da hexacloroacetona, um reagente altamente versátil que já foi extensamente pesquisado. Todavia, sua análoga estrutural, hexabromoacetona (HBA), tem sido muito pouco reportada. No presente trabalho, a HBA foi testada como agente tribromoacetilante de álcoois e como mediadora na conversão de ácidos carboxílicos em amidas, na presença de trifetilfosfina, a partir de reações com aminas. A HBA, não disponível comercialmente, foi preparada pelo método de Gilbert e caracterizada por p.f., IV, RMN de ^{13}C e cristalografia de raios-X. A reação de HBA com álcoois, na presença de DMF, levou à formação dos respectivos tribromoacetatos de alquila apenas para álcoois pouco impedidos estereamente (metanol, etanol, *n*-propanol, *n*-butanol, *n*-pentanol e álcool iso-amílico), com rendimentos entre 55 % e 65 %, dependendo da estrutura do álcool. Os produtos, obtidos na forma de óleos incolores, foram caracterizados por IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . O método de tribromoacetilação de álcoois por HBA pode ser considerado bom comparando-se com outros reportados na literatura. As reações de ácidos carboxílicos (aromáticos e alifáticos) com aminas (aromáticas e alifáticas), mediadas por HBA, na presença de trifetilfosfina, em condições suaves, tem como produto as respectivas amidas, com rendimentos de 53 % a 90 %. As amidas, em sua maioria, sólidas e conhecidas, foram caracterizadas por ponto de fusão, IV e RMN de ^1H . O método de obtenção de amidas mediadas por HBA tem, principalmente em função das condições suaves de reação, grande perspectiva de aplicabilidade sintética.

Palavras-chaves: hexabromoacetona, agente tribromoacetilante, tribromoacetatos de alquila, trifetilfosfina, síntese de amidas.

Abstract

Several classes of α -trihalogenated carbonyl compounds have been reported in literature as versatile reagents in organic synthesis. Synthetic applications of the hexachloroacetone have already been extensively studied. However, its structural analogous hexabromoacetone (HBA) has been rarely reported. In this work, HBA was tested as tribromoacetylating agent of alcohols and as mediator in the conversion of carboxylic acids into amides with amines, in the presence of triphenylphosphine. HBA was prepared by the Gilbert's method and characterized by melting point, IR, ^{13}C NMR and X-ray crystallography. Reaction of HBA with less sterically hindered alcohols (methanol, ethanol, *n*-propanol, *n*-butanol, *n*-pentanol and iso-amyl alcohol), in presence of DMF, produced alkyl tribromoacetates with yields varied from 55 % to 65 %. These colorless oil products were characterized by IR, ^1H NMR and ^{13}C NMR. The present tribromoacetylation method of alcohols by HBA can be considered very useful as compared to those reported in the literature. Reactions of carboxylic aromatic and aliphatic acids with aromatic and aliphatic amines, mediated by HBA, in the presence of triphenylphosphine, afforded amides under mild conditions, with yields from 53 % to 90 %. The solid amides were characterized by melting point, IR and ^1H NMR. This amide preparation method, mediated by HBA, has high applicability mainly due the mild reaction conditions.

Keywords: hexabromoacetone, tribromoacetylating agent, alkyl tribromoacetates, triphenylphosphine, preparation of amides.

1 Introdução

1.1 Apresentação

Compostos carbonílicos α -trialogenados tem sido reportados na literatura como reagentes bastantes versáteis em síntese orgânica. Nesse contexto, o grupo de Catálise e Mecanismos de Reações Orgânicas da UFSC possui considerável experiência nos trabalhos envolvendo tal classe de compostos, tendo publicado em torno de duas dezenas de artigos em diferentes jornais científicos.

Explorando a classe de compostos acima mencionada, os trabalhos mais recentes deste Grupo de Pesquisa envolveram as reações da hexacloroacetona (HCA) com diferentes nucleófilos, levando á obtenção de diferentes classes de compostos. A HCA é um reagente amplamente pesquisado por diferentes grupos de pesquisa, e, no item 1.2, será feito um breve relato acerca da mesma, e, principalmente, de suas aplicações sintéticas.

O presente trabalho tem por objetivo explorar o uso da hexabromoacetona (HBA) como um reagente alternativo para tribromoacetilação de alcoóis e seu uso como mediador da conversão de ácidos carboxílicos em amidas. A relevância dos estudos com a HBA tem origem nos resultados obtidos para a sua análoga HCA. No item 1.3 faremos uma revisão sobre o processo de síntese da HBA e suas poucas aplicações sintéticas reportadas.

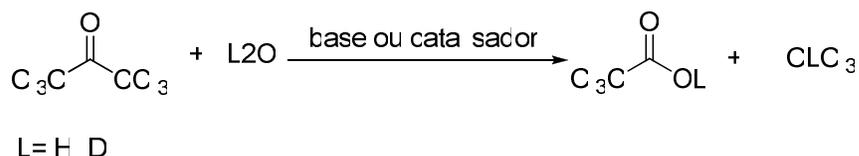
No item 1.4, serão apresentados relatos da literatura envolvendo o uso de tribromoacetatos de alquila para obtenção de diferentes classes de compostos orgânicos. Ésteres α -tribromados são produtos esperados das reações entre HBA e alcoóis.

1.2 Hexacloroacetona (HCA):

Conforme mencionado, a produção literária envolvendo a HCA é extensa, vindo desde a década de 60. A HCA é um líquido incolor, que requer reagentes tóxicos (em especial cloro gasoso) e métodos trabalhosos para sua preparação em laboratório¹, mas que é disponível comercialmente.

1.2.1 Reações de HCA com água

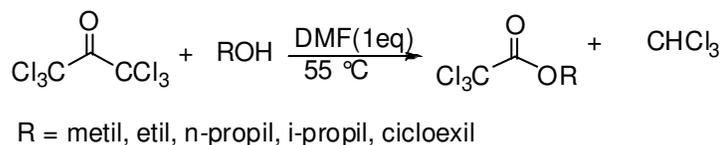
As reações de HCA com água² ou água deuterada^{3,4}, em presença de porções catalíticas de diferentes bases ou óxidos, produzem, respectivamente, ácido tricloroacético e clorofórmio ou ácido tricloroacético deuterado e clorofórmio deuterado (Esquema 1).



Esquema 1

1.2.2 Tricloroacetilação de álcoois por HCA

A HCA reage com álcoois alquílicos (metanol, etanol, *n*-propanol, *i*-propanol e cicloexanol), na presença de solventes captadores de prótons, tais como o dimetilsulfóxido, piridina, e dimetilformamida (DMF), em quantidades equimolares, para produzir tricloroacetatos de alquila em condições neutras, com rendimentos⁵ de 74% a 98% (Esquema 2).



Esquema 2

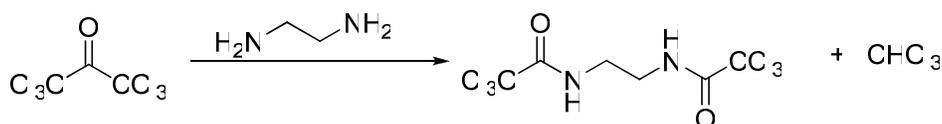
O mecanismo segue a reação do halofórmio, sendo que o ataque dos álcoois à carbonila se torna menos efetivo em função do aumento do impedimento estérico provocado pela cadeia alquílica dos álcoois. Os álcoois primários são mais reativos que os secundários. Com álcoois terciários não ocorre reação para formação do respectivo

tricloroacetato. Na ausência dos aceptores de proton, as reações de HCA com álcoois não produzem os tricloroacetatos de alquila, todavia, estudos de RMN de ^{13}C indicaram que ocorre rápida formação de hemiacetal nas reações com álcoois primários⁵.

1.2.3 Tricloroacetilação de aminas por HCA

A HCA reage com aminas alifáticas, primárias e secundárias, e aromáticas, em clorofórmio, sob refluxo, para produzir as tricloroacetamidas com bons rendimentos. As reações envolvendo aminas secundárias cíclicas, como piperidina, pirrolidina e morfolina, ocorrem de forma bastante rápida, requerendo que sejam executada a uma temperatura de -10°C ⁶.

Di-tricloroacetamidas podem ser preparadas a partir das reações de quantidades equimolares de HCA e diaminas alifáticas, na ausência de solvente, quase instantaneamente, com rendimentos de 82% a 94%. (Esquema 3).

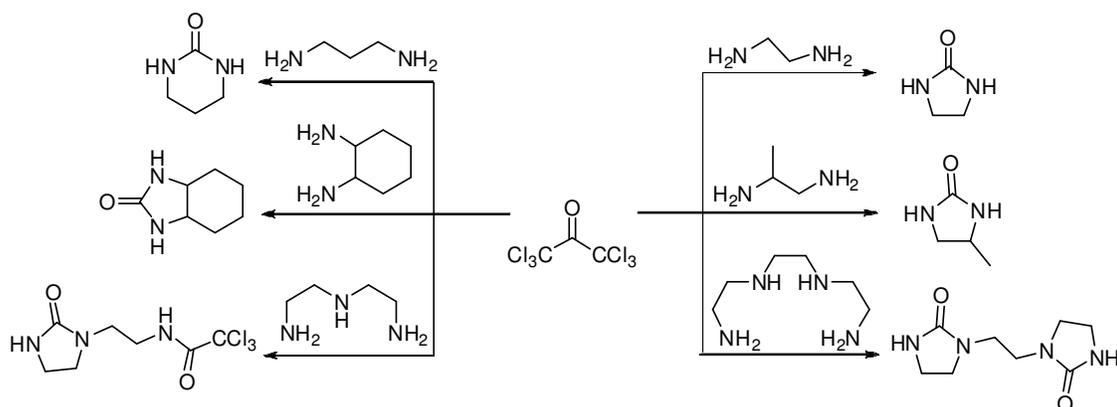


Esquema 3

1.2.4 Obtenção de compostos heterociclos a partir das reações de HCA com dinucleófilos de nitrogênio, oxigênio e enxofre

Dall'Oglio e colaboradores realizaram um estudo completo envolvendo as reações de HCA com diaminas, com poliaminas alifáticas e aromáticas, e com 2-aminotiofenol, obtendo, além das di-tricloroacetamidas apresentadas no item 1.2.3, uma série de diferentes compostos heterociclos, especialmente quando as reações foram realizadas sob energia de ultrassom.

Assim, adicionando-se HCA a um excesso de diaminas e poliaminas alifáticas, uréias cíclicas são obtidas com rendimentos de 40% a 80 %, após 24 horas de reação sob agitação magnética em temperatura ambiente^{7,8} (Esquema 4).



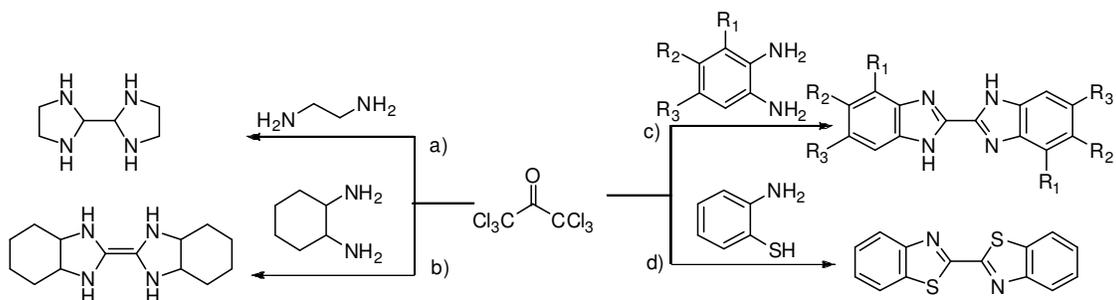
Esquema 4

O análogo sulfurado da uréia cíclica apresentado no Esquema 4, etilenoditiocarbonato, é obtido com 72% pela reação da HCA com 1,2-etanoditiol, sob energia de ultrassom⁸.

As reações de obtenção de heterociclos sem carbonila, sob energia ultrassônica, estão apresentadas no Esquema 5. Em a), pela reação entre HCA e etilenodiamina, foi obtido o heterociclo 2,2'-bisimidazolina, com rendimento de 60%, em 12 horas. É interessante notar que quando a di-tricloroacetamida, obtida no Esquema 3, é colocada para reagir com excesso de amina, também é formada a 2,2'-bisimidazolina.⁸

Em b), reagindo-se HCA com 1,2-diaminociclohexano, após 16 horas de reação, foi obtido 2,2'-bis(4,5-ciclohexano)-2-imidazolidineno com o rendimento^{7,8} de 52%.

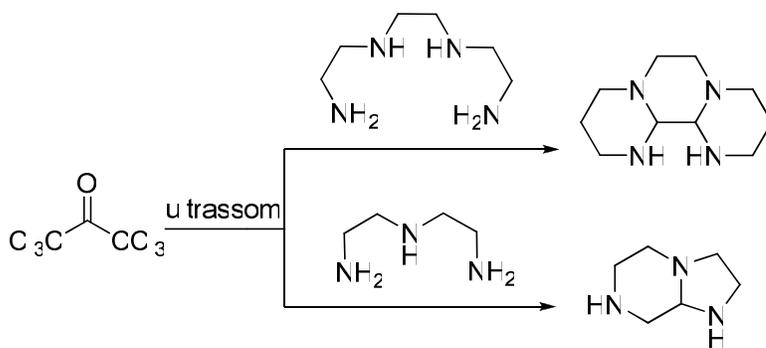
Em c) e d), a HCA reagiu com *o*-fenilenodiamina e 2-aminotiofenol, respectivamente, e foram obtidos como produtos 2,2'-bisbenzimidazóis, com rendimentos de 50 % a 84 %, em tempos de 30 min a 3 horas, dependendo do grupo substituinte do anel, e 2,2'-bisbenzotiazol, com rendimento de 75 %, após 30 minutos de reação.⁸



- a) 2,2'-bisimidazolina - rendimento 60%, 12 h.
 b) 2,2'-bis(4,5-ciclohexano)-2-imidazolidineno – rendimento 52%, 16 h.
 c) 2,2'-bisbenzimidazóis - rendimentos de 50 % a 84 %, 30 min a 3 h, dependendo do grupo substituinte do anel. ($R_1 = R_2 = R_3 = H$; $R_1 = H, R_2 = R_3 = CH_3$; $R_1 = R_3 = H, R_2 = CH_3$; $R_1 = OH, R_2 = R_3 = H$; $R_1 = R_3 = H, R_2 = Cl$; $R_1 = R_3 = H, R_2 = OCH_3$;)
 d) 2,2'-bisbenzotiazol, rendimento 75 %, 30 min.

Esquema 5

Além dos compostos apresentados no Esquema 5, foram também sintetizados a partir da hexafluoroacetona e poliaminas alifáticas, conforme Esquema 6, os produtos 1,4,7-triazabicyclo [4,3,0] nonano, com rendimento de 72%, e 1,4,8,11-tetrazatriciclo[4,2,4,0]tetradecano, com rendimento de 71%. Ambas as reações foram realizadas sob energia de ultrassom.



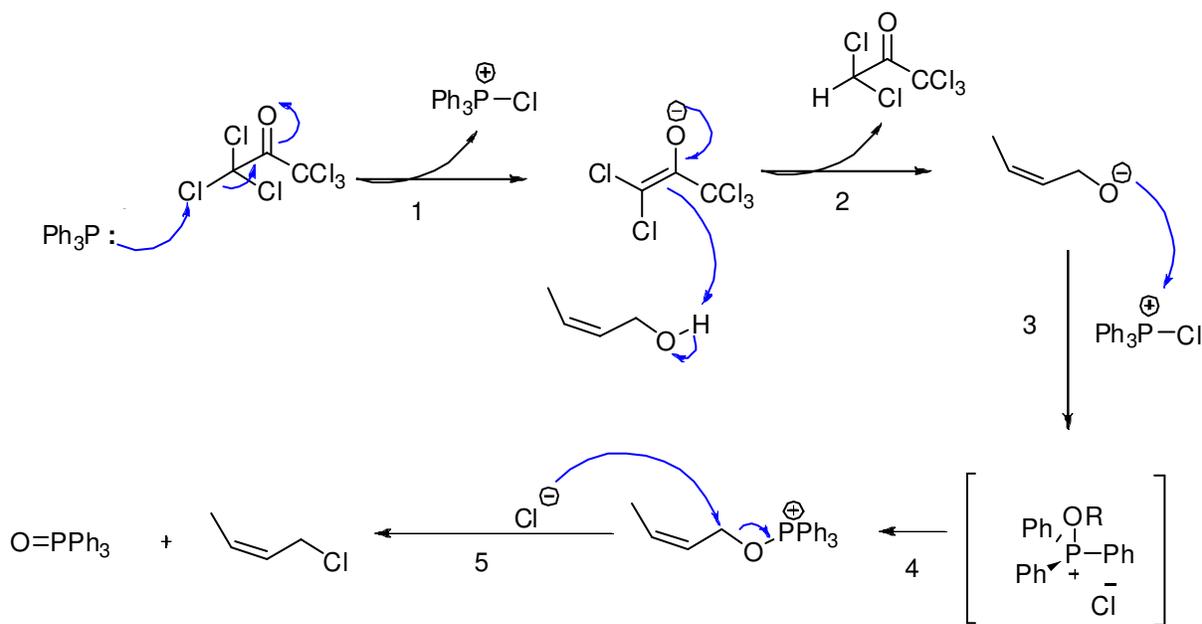
Esquema 6

Recentemente, foi reportado que as reações de HCA com diálcoois vicinais, sob energia de microondas, levam à formação de carbonatos de alquila cíclicos e clorofórmio, com rendimentos quantitativos⁹.

1.2.5 Uso de HCA como agente clorante de álcoois, ácidos carboxílicos e enaminas.

Outra aplicação importante da HCA, e que vem sendo intensamente explorada em síntese orgânica, é a atuação como fonte de cloro positivo (íon clorônio), que a torna um reagente clorante de álcoois⁹ e ácidos carboxílicos⁹, por exemplo. O método, reportado pela primeira vez em 1977¹⁰, requer que as reações sejam realizadas na presença de trifenilfosfina. O mecanismo postulado é apresentado¹¹ no Esquema 7.

Para essas reações podem ser utilizados outros agentes para substituir a HCA, como tetrahalometilas^{9,12-14}, tricloroacetatos de alquila^{9,12}, tricloro acetamidas^{9,12}, tribromoacetatos de alquila^{13,14}, ácidos tricloroacético¹⁴ e hexabromoacetona¹⁴.



Esquema 7

Como mostrado no Esquema 7, primeiramente acontece o ataque do par de elétrons do fósforo a um átomo de cloro da HCA. Pela remoção do cloro catiônico, passo 1, forma-se um enolato que, sendo uma espécie básica, é capaz de remover o próton do álcool alílico, conforme registrado no passo 2 do Esquema 7. No passo 3, o alcóxido alílico ataca o fósforo com densidade de carga positiva, formando o intermediário sal de

fosfônio. Este passo da reação tem dois aspectos interessantes: neutralização de cargas e formação de uma ligação P-O, extremamente forte. Nos passos 4 e 5 ocorre a exclusão de cloreto do sal de fosfônio, seguido do ataque do ânion, via S_N2 , ao carbono ligado ao oxigênio do cátion recém formado, levando à formação do haleto de alila e do subproduto óxido de trifenilfosfina.

Chavasiri e colaboradores⁹, explorando a reatividade de diferentes agentes clorantes, confirmaram que a presença de grupos elétrons-atraentes ligados ao carbono carbonílico faz com que o poder de cloração de compostos α -trialogenados seja maior, o que está de acordo com o mecanismo proposto, uma vez que o ataque nucleofílico da trifenilfosfina é favorecido pela densidade de carga positiva sobre o átomo de cloro. Essa informação pôde ser comprovada, experimentalmente, uma vez que, para essas reações, a HCA e a tricloroacetona foram considerados agentes clorantes mais efetivos, comparado com 3,3,3 tricloroacetamida e alguns tricloroacetatos de alquila, sendo que as reações foram realizadas nas mesmas condições⁹.

Ainda, nas reações de enaminas com HCA são formadas α -clorocetonas, após a captura do íon clorônio pela dupla ligação, seguida da hidrólise ácida do intermediário^{15,16}.

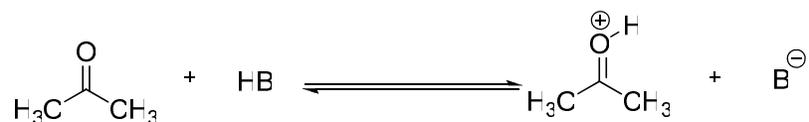
1.3 Hexabromoacetona (HBA)

A HBA é um composto orgânico que possui uma carbonila cetônica ligada a dois grupos tribromometila, que foi muito pouco explorada em síntese orgânica. A HBA é um sólido de cor branca, disponível comercialmente, mas com um alto valor agregado. A HBA pode ser facilmente preparada pelo método de Gilbert¹⁷, pela reação entre acetona e bromo líquido em uma solução de ácido acético/acetato de sódio, sob refluxo por 1 hora.

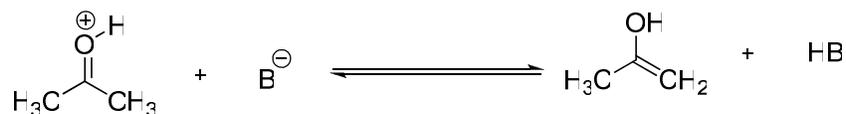
A bromação da acetona ocorre por um mecanismo via enol, catalisado por ácido, conforme apresentado no Esquema 8, que se repete seis vezes. A etapa 2 é consequência do caráter ácido dos hidrogênios α à carbonila, cuja força diretriz leva à formação da espécie enólica. Assim, na presença de ácido, a bromação ocorre por meio de lenta formação de um enol, seguida de reação rápida deste com o bromo. Na acetona ocorre a

bromação múltipla, devido ao fato de que após cada bromação os hidrogênios remanescentes se tornam mais ácidos, resultando na hexabromação¹⁸.

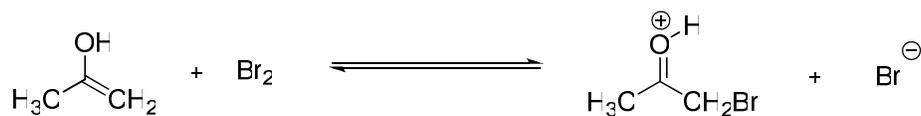
Etapa 1 (rápida):



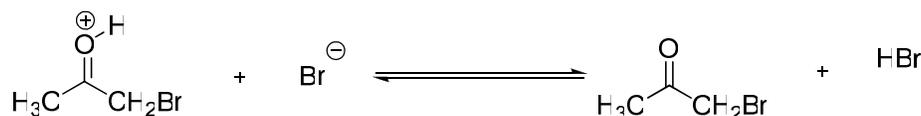
Etapa 2 (lenta):



Etapa 3 (rápida):



Etapa 4 (rápida):

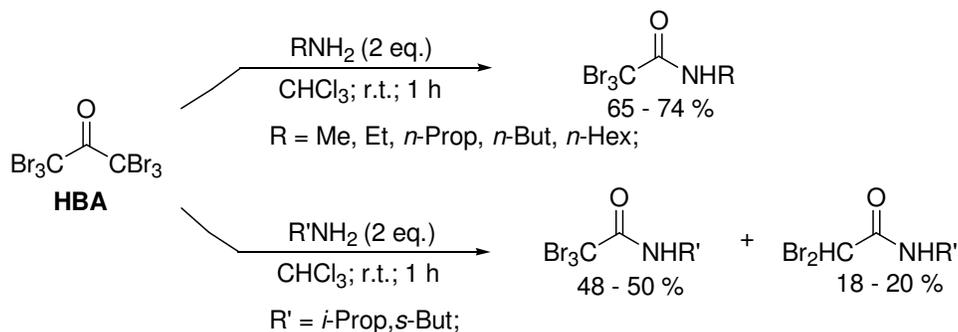


Esquema 8

Existe um grande número de evidências que suportam o mecanismo apresentado no Esquema 8. A velocidade de halogenação é independente da identidade do halogênio. A cloração, a bromação e a iodação de uma dada cetona ocorrem na mesma velocidade, indicando que a mesma etapa limitante está envolvida e que o halogênio não participa desta etapa¹⁹. A halogenação catalisada por ácido é de cinética de segunda ordem e segue a lei: velocidade da reação = k [cetona] [HB]. Ou seja, a velocidade de halogenação depende apenas das concentrações da cetona e do ácido, sendo independente da concentração de halogênio¹⁹.

Reações da HBA com nucleófilos, em geral, praticamente não são reportadas na literatura. Um trabalho²⁰ desenvolvido por nosso grupo de pesquisa relatou que as reações de HBA com aminas primárias, com pouco impedimento estéreo, levam à formação de N-alkil tribromoacetamidas com rendimentos de 65% a 74% (metilamina,

etilamina, *n*-propilamina, *n*-butilamina e *n*-hexilamina) e de 48% a 50% para aminas um pouco mais impedidas estericamente (*i*-propilamina e *s*-butilamina), conforme apresentado no Esquema 9. Com *t*-butilamina e piperidina as tribromoacetamidas não foram obtidas as correspondentes amidas.

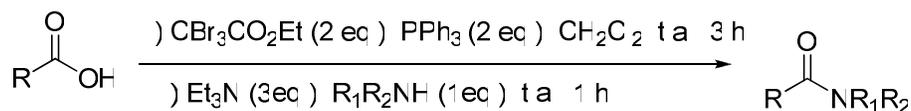


Esquema 9

Ainda, de forma similar à HCA, recentemente, a HBA foi relatada ser um excelente agente bromante de álcoois, levando à formação de brometo de alquila, na presença de trifetilfosfina¹⁴.

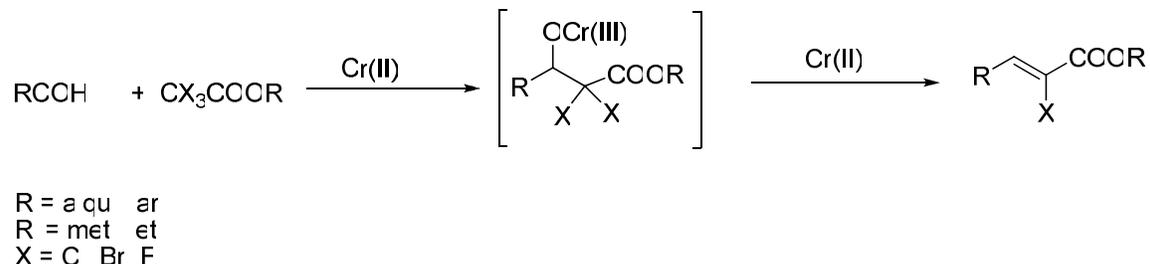
1.4 Aplicações sintéticas dos tribromoacetatos

Da mesma forma que a HCA, diferentes compostos carbonílicos α -trialogenados, (ésteres, amidas, nitrila) na presença de trifetilfosfina, são utilizados para conversões de álcoois e ácidos carboxílicos em haletos de alquila, e de ácido, respectivamente. Nesse contexto, um trabalho recente, utilizando tribromoacetatos de etila, destaca que após a formação de brometo de ácido, o mesmo pode ser convertido nas respectivas amidas, em suaves condições, a partir de uma reação *in situ* com aminas¹³. Os rendimentos foram considerados bons. O Esquema 10 é um resumo do método.



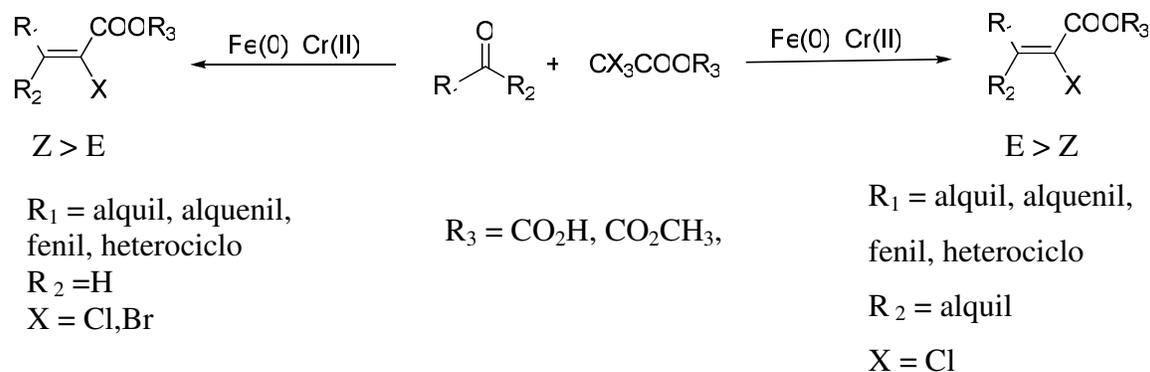
Esquema 10

Em 2003, Falck e colaboradores²¹ concluíram que a condensação entre aldeídos e trialogenoacetatos de alquila, mediados por Cr(II), levava à obtenção de (Z)- α -haloacrilatos com ótimos rendimentos e estereosseletividade, sendo que como intermediários das reações foram isoladas dihalodrininas com rendimentos de 75% a 84% (Esquema 11).



Esquema 11

Como extensão desse trabalho, o mesmo Grupo²² investigou o uso de aldeídos e cetonas na condensação de diferentes compostos α -trialogenados, mediada por Cr(II) e Fe(0), como alternativa menos agressiva ao meio ambiente. Como resultados foram obtidos ácidos carboxílicos, ésteres e nitrilas α,β -insaturadas- α -halogenados com altos rendimentos. Novamente, a estereosseletividade se mostrou bastante alta para as condensações envolvendo os aldeídos, em favor do isômero Z, todavia, para as condensações com cetonas, a estereosseletividade foi menor e em favor do isômero E (Esquema 12).



Esquema 12

2 Justificativas e objetivos do trabalho

Novas metodologias sintéticas são alvo de contínuas buscas na Química. Sob essa ótica, o presente trabalho, que explora o uso da HBA em síntese orgânica, é justificado pelo baixo número de trabalhos na literatura envolvendo a HBA, aliado ao fato de que os estudos de nosso grupo de pesquisa terem rendido bons resultados com as reações envolvendo o análogo HCA e diferentes nucleófilos⁸. Dessa forma, pretende-se dar continuidade à série de estudos realizados com compostos contendo o grupo CX₃, especialmente CBr₃, de acordo com os trabalhos citados na introdução, sobretudo em função de resultados altamente expressivos obtidos para a HCA. Conforme visto na introdução, pode ser considerado surpreendente o fato da HBA praticamente não ter sido explorada em síntese orgânica, contrariamente à sua correlata HCA. De partida, coloca-se que uma das vantagens de métodos sintéticos a partir da HBA, em relação à sua correlata HCA, é a facilidade de sua manipulação, já que se trata de um sólido estável (para estocagem) e não higroscópico, enquanto a HCA é um líquido com forte odor e facilmente hidrolisável.

Portanto, os objetivos do trabalho podem ser enunciados como:

- 1) Preparar e caracterizar a HBA.
- 2) Verificar o comportamento de HBA frente a diferentes álcoois, primários e secundários, no intuito do desenvolvimento de metodologia sintética para obtenção de tribromoacetatos de alquila.
- 3) Verificar a atuação da HBA como mediadora da conversão de ácidos carboxílicos em amidas, na presença de trifenilfosfina, adaptando-se procedimentos descritos na literatura.
- 4) Purificar e caracterizar os compostos por técnicas espectroscópicas de RMN ¹H e ¹³C, IV e Raios-X.

3 Parte Experimental

3.1 Reagentes

- Acetona - CLAE - Sigma-Aldrich
- Bromo líquido - PA - Riedel
- Ácido acético glacial - PA - Vetec
- Acetato de sódio - PA - Nuclear
- Álcoois: metanol - PA - F. Maia, etanol - PA - F. Maia, *n*-propanol - PA - F. Maia, *n*-butanol - PA - Backer, *n*-pentanol - PA - F. Maia e álcool *iso*-amílico - PA - F. Maia
- Hexano - PA - Nuclear
- Dimetilformamida - PA - Sigma
- Clorofórmio deuterado - Cambridge Isotope Laboratories-INC
- DMSO - deuterado - CIL
- Acetato de etila - PA - Vetec
- Aminas: *sec*-butilamina - PA - Vetec, *n*-butilamina - PA - Vetec, *t*-butilamina, trietilamina - PA - Vetec, anilina - PA - Vetec, ciclohexilamina - PA - Vetec, *p*-(*n*-butil)anilina - PA - Vetec.
- Ácido *p*-metoxi-benzóico - PA - Aldrich, Ácido *p*-nitro-benzóico - PA - Aldrich, Ácido benzóico, Ácido 2,4-nitro-benzóico - PA - Aldrich, Ácido butírico - PA - Vetec, Acido propanóico - PA - Vetec
- Sílica Gel, Merck 60, 70 – 230 mesh, 60Å - Sigma Aldrich

3.2 Equipamentos:

Os seguintes equipamentos foram utilizados para a síntese e purificação dos compostos:

- Aparelho de ponto de fusão Microquímica MQAPF-301.
- Balança Boeckel P11 5.
- Bomba de vácuo Primar.

- Rotavapor Büchi RE 111.
- Destilador horizontal (kugelhor) Aldrich.
- Raio-X Enraf-Nonius CAD-4 difratômetro monocromáticos com Mo-Ka radiação (0,71069 Å).

As técnicas de análises utilizadas para identificação dos compostos foram as seguintes:

Espectroscopia de IV: os espectros foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin Elmer, FTIR 16 PC, e as amostras foram analisadas em pastilhas de KBr.

Espectroscopia de RMN (ressonância magnética nuclear): os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro Mercury-400BB, com TMS como padrão interno, DMSO e CDCl_3 como solventes.

3.3 Secagens de Reagentes.

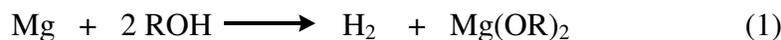
Para a síntese da hexabroacetona foi necessária a secagem do acetato de sódio e para as reações de tribromoacetilação a dos álcoois. Ambas seguiram metodologias descritas na literatura^{23,24}.

3.3.1 Secagem do Acetato de Sódio.

Em um cadinho de porcelana, foram adicionados 30,0g (0,366 mol) de acetato de sódio. Aqueceu-se, em bico de bunsen, até que toda a água fosse evaporada e o acetato de sódio fundisse. Tomou-se o cuidado para que o sólido não atingisse temperaturas muito altas, pois poderia ocorrer a decomposição. Deixou-se solidificar o sal fundido e, ainda quente, foi pulverizado e colocado, em seguida, em um balão com ácido acético glacial para a síntese da HBA.

3.3.2 Secagem dos álcoois.

O método utilizado foi por tratamento com magnésio ativado por iodo²⁴. As reações envolvidas neste procedimento são:



A reação 1, representada na equação 1, se processa rapidamente, contanto que o magnésio tenha sido ativado pelo iodo. O magnésio é ativado provavelmente pela formação do complexo MgI_2 , bastante solúvel em álcoois²⁵. Na reação seguinte (equação 2), é gerado hidróxido de magnésio altamente insolúvel em álcoois.

A um balão de 100 mL, ajustado a um condensador com um tubo dessecador (contendo cloreto de cálcio anidro entre tampões de lã de vidro) foram adicionados 0,28 g de magnésio e 0,027 g de iodo, seguidos de 5 mL de etanol. A mistura foi aquecida até que o iodo fosse consumido, e adicionou-se, então, 50,0 mL do álcool. A mistura foi refluxada durante 30 minutos, sendo o álcool destilado, posteriormente, por destilação fracionada. Este procedimento foi utilizado para todos os álcoois secos.

3.4 Preparação da Hexabromoacetona (HBA)

Em um balão de 500 mL, foram adicionados 27 g (0,3294 mol) de acetato de sódio anidro e 75,0 mL (1,31 mol) de ácido acético glacial. Aqueceu-se a mistura até 90°C, quando ocorre total solubilização do sal. Resfriou-se a solução a 58°C, adicionaram-se 3,5 mL (0,047 mol) de acetona seca e 20 mL (0,389 mol) de bromo, lentamente, por meio de um funil de adição. O sistema foi mantido em refluxo, por 1 h, entre 90-95 °C. Após o resfriamento da mistura reacional a temperatura ambiente, foram adicionados 500 mL de água. Filtrou-se o precipitado da solução resultante e, em seguida,

procedeu-se a recristalização em hexano, quando foram obtidos cristais brancos. O rendimento foi de 62%.

Caracterização:

IV (KBr), cm^{-1} : 1728; 1763; 557.

RMN ^{13}C (CDCl_3), ppm: 171,90; 22,90.

p.f.: 108°C (lit. 107°C - 109°C)¹⁷.

A estrutura tridimensional foi determinada por cristalografia de Raios-x. A Tabela com os dados cristalinos e de refinamento está no Anexo 1.

3.5 Procedimento geral para a preparação dos tribromoacetatos de alquila

A um balão de 20 mL, foram adicionados 0,0067 mol (1,20 equivalente) dos respectivos álcoois e 0,43 mL de DMF (5,60 mmol, 1,0 equivalente). Após a adição de 3,0 g (5,60 mmol, 1,0 equivalente) de HBA, a solução foi agitada a 60 °C, por 10 a 20 h. O consumo total da HBA foi verificado por CCD, utilizando-se sílica como fase estacionária e hexano como fase móvel. Os produtos foram purificados por destilação à pressão reduzida em um destilador horizontal (Kugelrohr), ou por coluna cromatográfica de sílica gel como fase estacionária e hexano como fase móvel, resultando na obtenção de óleos transparentes, com rendimentos de 55 % a 65 %.

Caracterização dos tribromoacetatos de alquila:

Tribromoacetato de metila, 1:

IV (KBr), cm^{-1} : 2955; 1751; 610.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ (ppm): 4,01 (s,3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 28,56; 56,28; 163,00.

Rendimento: 65 %.

Ponto de ebulição: 55 °C a 12 mmHg.

*Tribromoacetato de etila, **2**:*

IV (KBr), cm^{-1} : 609; 756; 1749; 2983.

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 4,44 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 1,41 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 13,95; 29,70; 66,00; 162,37.

Rendimento: 65 %.

Ponto de ebulição: 60 °C a 12 mmHg

*Tribromoacetato de n-propila, **3**:*

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 4,31 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz); 1,77 (m, 2H); 1,02 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm):10,49; 21,96; 29,76; 71,33; 162,39

Rendimento: 60 %.

Ponto de ebulição: 75 °C a 12 mmHg.

*Tribromoacetato de n-butila, **4**:*

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 0,97 (t, 3H, $J = 6,4$ Hz); 1,46 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 4,37 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz).

RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm):13,86; 19,15; 29,76; 30,46; 69,70; 162,41.

Rendimento: 62 %.

Ponto de ebulição: 90 °C a 12mmHg.

*Tribromoacetato de n-pentila, **5**:*

IV (KBr), cm^{-1} : 2957; 1751; 610; 758.

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 4,35 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz); 1,77 (m, 2H); 1,39 (m, 4H); 0,92 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

Rendimento: 58 %.

Ponto de ebulição: 110 °C a 12mmHg.

*Tribromoacetato de iso-amila, **6**:*

IV (KBr), cm^{-1} : 2958; 1752; 610, 759.

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 4,39 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz); 1,79 (m, 1H); 1,66 (m, 2H); 0,97 (s, 6H, $J = 6,8$ Hz).

Rendimento: 55 %.

Ponto de ebulição: 160 °C a 12mmHg.

3.6 Procedimento geral para a preparação das amidas.

Em um balão de 5 mL, foram adicionados, nesta ordem, 0,3 equivalente de hexabromoacetona (HBA), 1,5 equivalente de trifenilfosfina e 2,0 mL de diclorometano. A essa solução foi adicionado 1,0 equivalente do respectivo ácido, agitando-se por uma hora em temperatura ambiente. Após esse tempo, foram adicionados à solução 3 equivalentes de trietil amina e, posteriormente, 1 equivalente das respectivas aminas, mantendo-se a agitação, em temperatura ambiente, por 15 min. A reação foi acompanhada por CCD. Os produtos sólidos foram purificados por coluna de sílica gel e eluente hexano/acetato de etila (4:1, v/v). Rendimentos entre 53 % a 91 %.

Caracterização das amidas:

N-butilbenzamida, **7**:

IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3316, 2958, 1638, 1542, 1309, 696.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH, Ar), 7.54-7.46 (m, 1H, CH, Ar), 7.44-7.35 (m, 2H, CH, Ar), 6.32 (L, 1H, NH), 3.45 (dt, $J = 6$ Hz e 7.3 Hz, 2H, CH₂), 1.66-1.54 (m, 2H, CH₂), 1.47-1.33 (m, 2H, CH₂), 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃).

Rendimento: 86 %.

óleo (lit. óleo)²⁶

N-(*sec*-butil)benzamida, **8**:

IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3305, 2968, 1631, 1536, 1302, 697.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.80-7.72 (m, 2H, CH, Ar), 7.54-7.47 (m, 1H, CH, Ar), 7.46-7.39 (m, 2H, CH, Ar), 5.89 (L, 1H, NH), 4.20-4.08 (m, 1H, CH), 1.64-1.53 (m, 2H, CH₂), 1.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 0.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH₃).

Rendimento: 72 %.

Ponto de fusão: 83 °C (Lit.²⁷ 84-85 °C).

N-(*tert*-butil)benzamida, **9**:

IV (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}) 3324, 2970, 1638, 1538, 1310, 717, 698.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.74-7.69 (m, 2H, CH, Ar), 7.53-7.37 (m, 3H, CH, Ar), 5.93 (br, 1H, NH), 1.47 (s, 9H, CH_3).

Rendimento: 70 %.

Ponto de fusão: 120 °C (Lit.²⁸ 123 °C).

N-ciclohexilbenzanida, **10**:

IV (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}) 3237, 2924, 1630, 1557, 1329, 697.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.79-7.72 (m, 2H, CH, Ar), 7.52-7.46 (m, 1H, CH, Ar), 7.45-7.39 (m, 2H, CH, Ar), 6.01 (br, 1H, NH), 4.07-3.91 (m, 1H, CH), 2.12-1.97 (m, 2H, CH_2), 1.84-1.60 (m, 3H, CH_2), 1.51-1.35 (m, 2H, CH_2), 1.30-1.14 (m, 3H, CH_2).

Rendimento: 75 %.

Ponto de fusão: 148 °C (Lit.¹³ 148-149 °C)

N-fenilbenzamida, **11**:

IV (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}) 3341, 3046, 1660, 1526, 1437, 1318, 747, 685.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.92-7.84 (m, 2H, CH, Ar), 7.80 (br, 1H, NH), 7.72-7.12 (m, 8H, CH, Ar).

Rendimento: 85 %.

Ponto de fusão: 163 °C (Lit.²⁹ 161-163 °C)

N-(4-butilfenil)benzamida, **12**:

IV (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}) 3322, 2921, 1649, 1523, 1408, 1316, 822, 636.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.87 (dd, $J = 8.4$ Hz e 1.2 Hz, 2H, CH, Ar), 7.60-7.45 (m, 5H, CH, Ar), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, CH, Ar), 2.60 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH_2), 1.64-1.55 (m, 2H, CH_2), 1.41-1.30 (m, 2H, CH_2), 0.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3).

Rendimento: 89 %.

Ponto de fusão: 122 °C (Lit.³⁰ 123-124 °C)

*4-nitro-N-fenilbenzamida, **13**:*

IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3290, 3088, 1652, 1538, 1346, 761, 723, 694.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.57 (br, 1H, NH), 8.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH, Ar), 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH, Ar), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH, Ar), 7.39 (dd, *J* = 8.4 and 7.8 Hz, 2H, CH, Ar), 7.15 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar).

Rendimento: 81 %.

Ponto de fusão: 208 °C (Lit.³¹ 210 °C).

*3,5-dinitro-N-fenilbenzamida, **14**:*

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3323, 3088, 1651, 1597, 1536, 1349, 918, 854, 760, 694.

RMN ¹H (400 MHz, dmsO-d₆) δ (ppm) 10.87 (s, 1H, NH), 9.19-9.17 (m, 2H, CH, Ar), 9.03-9.00 (m, 1H, CH, Ar), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH, Ar), 7.42 (dd, *J* = 8.2 Hz e 7.3 Hz, 2H, CH, Ar), 7.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH, Ar).

Rendimento: 82 %.

Ponto de fusão: 234 °C (Lit.³² 236-239 °C).

*N,N-dietilbenzamida, **15**:*

IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 2973, 1630, 1427, 1292, 1095, 705.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.45-7.30 (m, 5H, CH, Ar), 3.54 (br, 2H, CH₂), 3.23 (br, 2H, CH₂), 1.24 (br, 3H, CH₃), 1.08 (br, 3H, CH₃).

Rendimento: 70 %

óleo (Lit.²⁶. Óleo)

*N-ciclohexil-4-metoxibenzamida, **16**:*

IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3303, 2933, 1683, 1629, 1604, 1507, 1260, 1177, 1028, 841, 772.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, CH, Ar), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, CH, Ar), 5.87 (br, 1H, NH), 3.87 (s, 3H, CH₃), 4.03-3.92 (m, 1H, CH), 2.11-1.94 (m, 2H, CH₂), 1.85-1.71 (m, 2H, CH₂), 1.50-1.31 (m, 2H, CH₂), 1.28-1.10 (m, 4H, CH₂).

Rendimento: 83 %.

Ponto de fusão: 158-159 °C (Lit.³³ 159-162 °C).

4-metoxi-N-fenilbenzamida, 17:

IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3337, 3050, 1635, 1599, 1527, 1436, 1249, 1029, 753, 691.

*RMN*¹*H* (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.85 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H, CH, Ar), 7.74 (br, 1H, NH), 7.66-7.60 (m, 2H, CH, Ar), 7.70-7.34 (m, 2H, CH, Ar), 7.17-7.11 (m, 1H, CH, Ar), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH, Ar), 3.85 (s, 3H, CH₃).

Rendimento: 90 %.

Ponto de fusão: 169 °C (Lit.³⁴ 170-171 °C).

N-(4-butilfenil)-4-metoxibenzamida, 18:

IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3329, 2963, 2931, 1654, 1520, 1411, 1252, 1184, 1035, 823, 763.

*RMN*¹*H* (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH, Ar), 7.68 (br, 1H, NH), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH, Ar), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH, Ar), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH, Ar), 3.88 (s, 3H, CH₃), 2.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.64-1.58 (m, 2H, CH₂), 1.40-1.30 (m, 2H, CH₂), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃)

Rendimento: 91 %.

Ponto de fusão: 144 °C (Lit.³⁵ 145 °C).

N-fenilacetamida, 19:

IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3299, 3196, 1664, 1601, 1557, 1434, 1323, 754, 595.

*RMN*¹*H* (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH, Ar), 7.32 (dd, *J* = 7.8 e 7.6 Hz, 2H, CH, Ar), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH, Ar), 2.18 (s, 3H, CH₃).

Rendimento: 60 %.

Ponto de fusão: 113 °C (Lit.³¹ 115 °C).

N-fenilpropanamida, 20:

IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3260, 3138, 2978, 1670, 1603, 1551, 1443, 1385, 758, 695.

*RMN*¹*H* (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH, Ar), 7.32 (t, *J* = 8.2 e 7.6 Hz, 2H, CH, Ar), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH, Ar), 2.40 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH₂), 1.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H, CH₃).

Rendimento: 57 %.

Ponto de fusão: 100-101 °C (Lit.³⁶ 103-104 °C).

N-fenilbutanamida, **21**:

IV (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}) 3287, 3259, 3196, 2961, 1657, 1599, 1545, 1501, 1442, 761.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH, Ar), 7.33 (dd, $J = 8.0$ Hz e 8.0 Hz, 2H, CH, Ar), 7.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH, Ar), 2.35 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, CH_2), 1.83-1.73 (m, 2H, CH_2), 1.02 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H, CH_3).

Rendimento: 53 %

Ponto de fusão: 92-93 °C (Lit.³⁷ 93-94 °C).

4 Resultados e Discussões

4.1 Preparação e caracterização da HBA

Após a reação da acetona com bromo líquido em uma solução de acetato de sódio/ácido acético (Esquema 1) foi obtido um sólido branco, solúvel em clorofórmio, caracterizado como HBA. O rendimento, em média, foi de 70 %, um pouco abaixo do valor indicado na literatura¹⁷, de 75 %.

O espectro de infravermelho (anexo 2.1) da HBA não apresenta sinais relativos aos hidrogênios da acetona. São observadas três bandas características, sendo a da carbonila, em 1728 cm^{-1} , uma banda intensa. As outras bandas são referentes às ligações entre bromo e carbono e se localizam em 763 cm^{-1} e 557 cm^{-1} .

O espectro de RMN de ^1H da HBA (Anexo 2.2) também não apresenta sinal referente a acetona, confirmando a substituição de todos os hidrogênios da acetona por bromo, *i.e.*, ocorreu a hexabromação (hidrogênios da acetona não bromada, s, em 2,17 ppm).

O espectro RMN de carbono apresenta dois sinais, sendo um correspondente a carbonila, em 173,4 ppm, (acetona, carbonila em 207,07 ppm) e o outro em 24,4 ppm, correspondente aos carbonos bromados (acetona, CH_3 em 30,92 ppm).

A HBA foi obtida na forma de monocristais possíveis de serem estudados por cristalografia de raio-x. A figura 1 apresenta um *Ortep* da HBA.

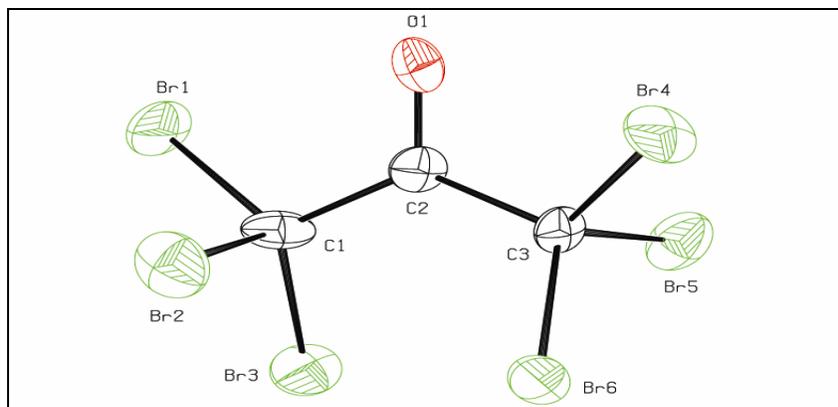


Figura 1. Representação da estrutura molecular *Ortep* da HBA.

A Tabela 1 apresenta os valores de comprimentos de ligação entre os átomos. A ligação C=O é a mais curta, como esperado, por ser uma ligação dupla, medindo 1,22(3) Å. As ligações C-C medem em média 1,53(3) Å, enquanto que as ligações C-Br medem entre 1,92(2) Å e 1,98(2) Å e são mais longas (C-Br de haleto de alquila mede 1,94 Å) devido ao raio atômico do bromo.

Tabela 1. Comprimento das ligações na HBA

Tipo de ligação	Comprimento (Å)	Tipo de ligação	Comprimento (Å)
C-Br	1,92(2)	C- C	1,52(3)
C-Br	1,93(2)	C-Br	1,95(2)
C-Br	1,98(2)	C-Br	1,945(18)
C-O	1,22(3)	C-Br	1,926(19)
C-C	1,53(3)		

A Tabela 2 apresenta os ângulos das ligações Br-C-Br variando de 105,9(9)° a 109,8(10)°, podendo ser considerados típicos de hibridização sp^3 . Já os ângulos C-C-Br variam de 104,6(14)° a 117,1(13)° e esta diferença pode estar relacionada com o empacotamento do sólido ou à repulsão estérica. As ligações C-C-C e C=O possuem ângulos variando de 124,7(17)° e 117,1(13)°, respectivamente, confirmando o caráter sp^2 da carbonila.

Tabela 2. Ângulos das ligações da HBA.

Tipo das ligações	Angulo °	Tipo das ligações	Angulo °
C-C-Br	110,2(13)	C-C-C	124,7(17)
C-C-Br	116,1(16)	C-C-Br	105,6(12)
Br-C-Br	108,0(11)	C-C-Br	117,1(13)
C-C-Br	104,6(14)	Br-C-Br	109,8(10)
Br-C-Br	108,5(12)	C-C-Br	109,0(13)
Br-C-Br	109,2(9)	Br-C-Br	109,3(9)
O-C-C	118,1(19)	Br-C-Br	105,9(9)
O-C-C	117,2(19)		

A Figura 2 apresenta o empacotamento na rede cristalina da HBA. O cristal não apresenta *habitus* cristalino definido e se caracteriza pela maciez, o que é concordante com o empacotamento da estrutura na qual se observa que as moléculas estão unidas somente pela atuação das forças de van der Waals.

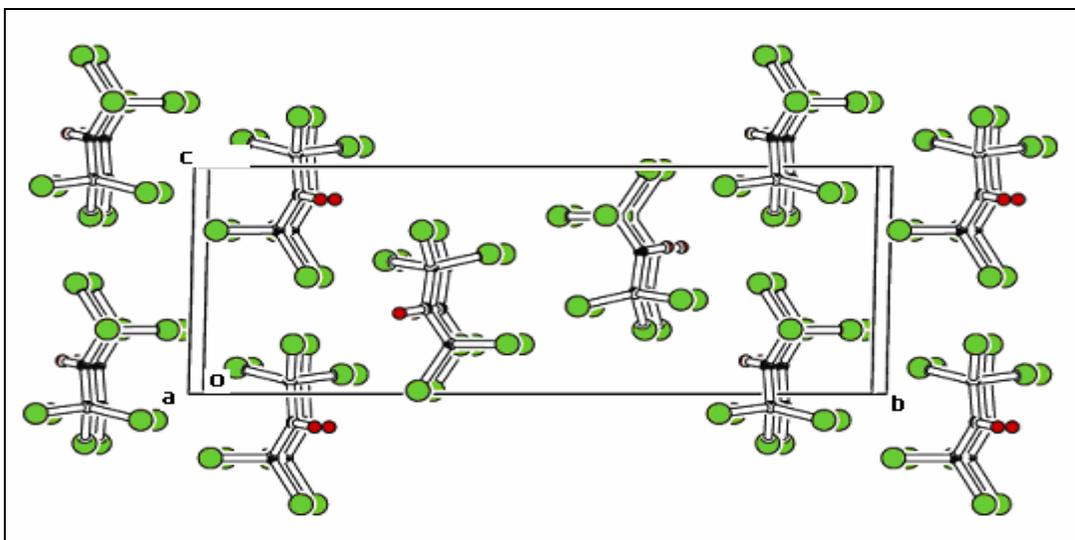


Figura 2. Empacotamento na rede cristalina da HBA.

Observa-se que as moléculas de HBA estão perfeitamente empilhadas na direção do eixo cristalográfico a.

4.2 Tribromoacetilação de álcoois por HBA

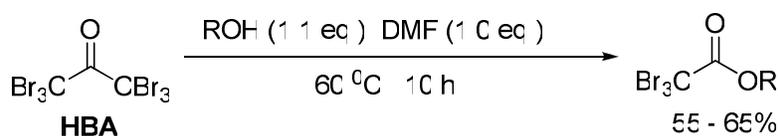
Após a obtenção do reagente de partida (HBA), começou-se o estudo das reações de alcoólise, sendo o metanol o primeiro álcool utilizado. Após 10 a 20 horas de reação, foi obtido um óleo escuro, sendo purificado por coluna cromatográfica de sílica como fase estacionária e hexano como fase móvel. Pelo fato do produto ser um óleo, foi medido o ponto de ebulição por destilação horizontal (Kugelrohr), à pressão reduzida, o qual pôde ser utilizado, também, para a purificação. A Tabela 3 mostra a relação estequiométrica utilizada baseada nos melhores rendimentos e nos menores tempos de reação. O método foi aplicado a todas as reações. O Esquema 2 apresenta as reações para

obtenção dos tribromoacetatos de alquila, que foram obtidos com rendimentos entre 55 % e 65 %.

Considerando que o melhor rendimento foi obtido com a equivalência 1,0 de DMF, Tabela 3, as demais reações foram realizadas com essa relação e nas condições gerais apresentadas no Esquema 13.

Tabela 3. Otimização do método de formação de tribromoacetato de metila.

composto	Tempo (h)	Equivalentes de DMF	Rendimento (%)
TBA metila	12	0,5	64
TBA metila	10	1	65
TBA metila	5	3	38



R = met et *n*-prop *n*-but *iso*-am *n*-pent

Esquema 13

Na Tabela 4 estão apresentados os rendimentos após a purificação das reações de esterificação. Os melhores (rendimentos) foram obtidos para os álcoois metílico e etílico, 65%. As reações com álcool benzílico, que é um álcool primário, mas o anel aromático volumoso não houve formação do produto esperado. Os álcoois secundários, *iso*-propanol e cicloexanol, também não produziram os respectivos tribromoacetatos esperados. Todavia, foi verificado, por CCD, o consumo total da HBA nesses casos.

Tabela 4. Rendimentos dos tribromoacetatos de alquila.

composto	Álcool	Rendimento (%)
<u>1</u>	Metanol	65
<u>2</u>	Etanol	65
<u>3</u>	<i>n</i> -Propanol	60
<u>4</u>	<i>n</i> -Butanol	62
<u>5</u>	<i>n</i> -Pentanol	58
<u>6</u>	Álcool <i>i</i> -amílico	55

Todas as reações de HBA com os álcoois formaram um subproduto. Análises de IV, RMN H, DEPT e p.f. (75°C) confirmam ser a pentabromoacetona.

Os tribromoacetatos foram obtidos na forma de óleo incolor e foram caracterizados por IV e RMN de ^1H e de ^{13}C .

Na Figura 3, espectro de IV do composto 2, verificam-se as bandas das ligações C-H em torno de 2983 cm^{-1} , a ligação C-O da carbonila do éster é observada em 1749 e da ligação C-O em 1226 cm^{-1} . As bandas relativas às ligações C-Br são observadas em 756 e 609 cm^{-1} .

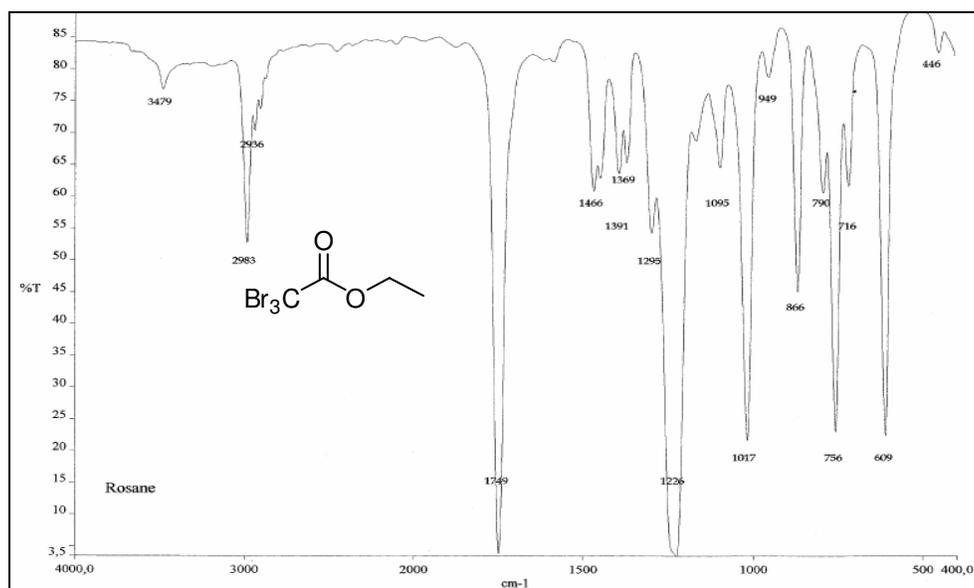
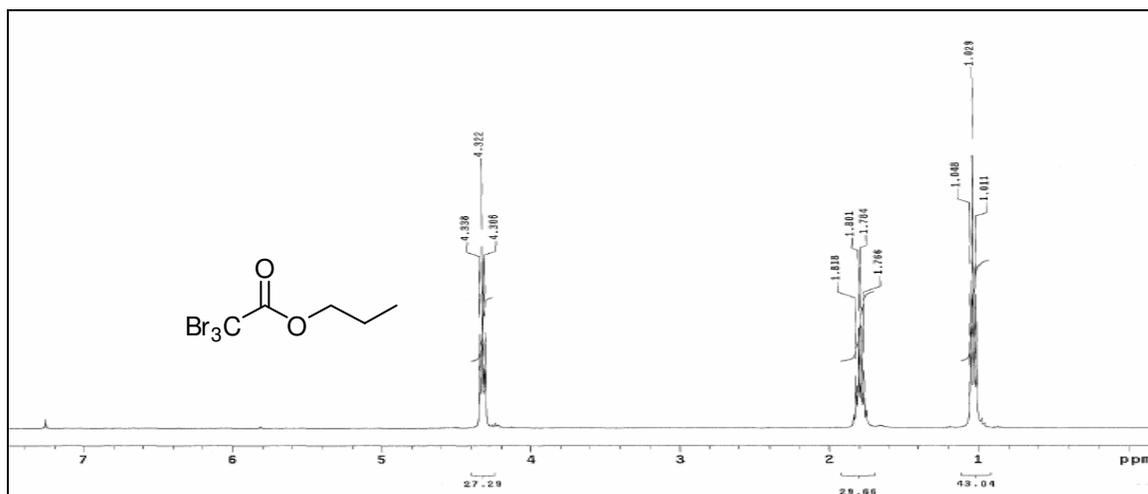


Figura 3. Espectro de IV (KBr) do tribromoacetato de etila, 2.

Os demais espectros de IV encontram-se no Anexo 3, os quais mostram a banda do C=O bem intensa entre 1749 e 1752. Podem ser observadas, também, as bandas de C-H entre 2955 e 2983 cm^{-1} e as referentes a deformação C-O entre 1221 e 1235 cm^{-1} . Há duas bandas referentes aos estiramentos C-Br: uma entre 609 e 610 cm^{-1} e outra entre 756 e 759 cm^{-1} .

Similarmente aos espectros de IV, os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos tribromoacetatos de alquila também seguem um padrão, com pequenas variações de deslocamentos químicos. Dessa forma, as análises de RMN ^1H dos tribromoacetatos apresentam os sinais das metilenas, CH_2 , próximos à carbonila, entre 4,31 e 4,44 ppm e os sinais relativos às metilas, CH_3 , entre 0,97 e 1,41 ppm, exceção à metila do tribromoacetato (de metila) que localiza-se em 4,01 ppm. Todos os espectros encontram-se no anexo 3.

Como exemplo, a Figura 4 apresenta o espectro de RMN de ^1H do composto **3**, que apresenta um triplete da metilena, CH_2 , próximo a carbonila, em 4,31 ppm, com constante de acoplamento de 6,4 Hz, um multipletto em 1,77 ppm referente ao outro grupo CH_2 , e um triplete em 1,02 ppm, com constante de acoplamento de 7,4 Hz, referente aos hidrogênios do grupo metila.



Os espectros de RMN de ^{13}C dos tribromoacetatos estão no Anexo 3. Pode-se observar que a carbonila desloca-se entre 162,37 e 163,00 ppm e os carbonos tribromados

entre 28,56 e 29,76 ppm. Os carbonos relativos aos grupos metilas localizam-se entre 10,48 e 13,95 ppm, com exceção da metila do tribromoacetato de metila que foi observada em 56,28 ppm. As metilenas adjacentes ao oxigênio têm sinais entre 66,00 e 71,33 ppm. As metilenas situadas intermediariamente às cadeias carbônicas apresentam sinais entre 19,15 e 30,46 ppm.

Exemplificado para o composto **4**, o espectro de RMN de ^{13}C da Figura 5 apresenta o carbono carbonílico em 162,4 ppm e o carbono da metilena próxima da carbonila com deslocamento 69,7 ppm, o carbono do grupo CBr_3 em 29,8 ppm, e os demais carbonos em 30,4, 19,2 e 13,9 ppm.

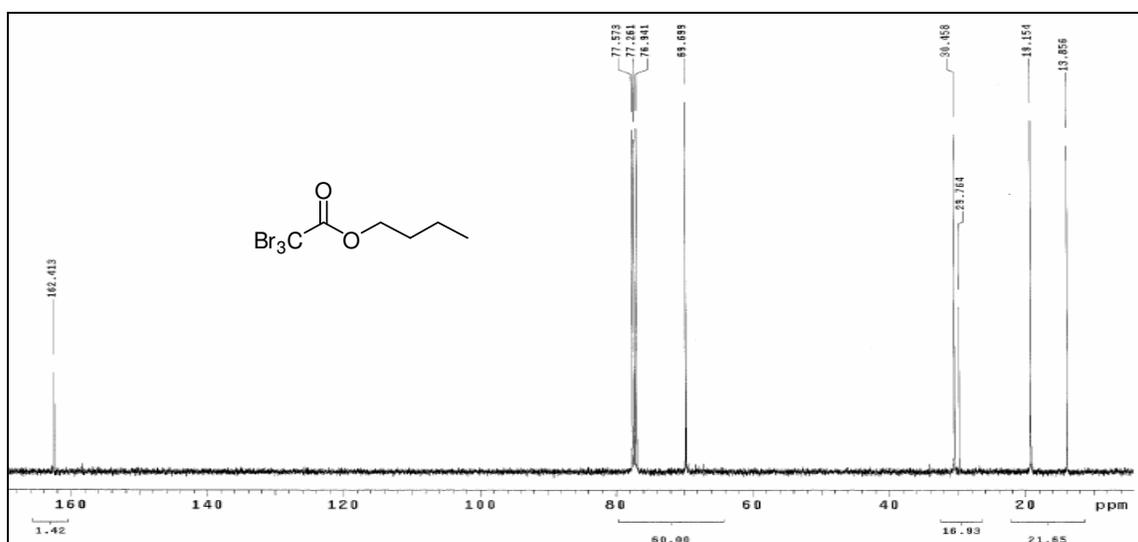


Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do tribromoacetato de *n*-butila, **4**.

É importante salientar que os espectros de RMN de ^{13}C foram decisivos para a caracterização dos produtos obtidos, pois mostraram dois carbonos a mais nos ésteres do que nos álcoois de origem. Ainda, comparando-se os valores de deslocamento químico do espectro de RMN de ^{13}C do composto **1** (literatura³⁸), com os obtidos experimentalmente, confirma-se a estrutura proposta.

Na literatura são encontrados poucos métodos para a síntese de tribromoacetatos de alquila. Entre eles estão a esterificação do ácido tribromoacético, reportada por Tomioka e colaboradores, mas sem detalhes experimentais³⁹, e por Velichko e colaboradores na presença de cloreto de acetila³⁸; a oxidação do tetrabromoetano sob

refluxo por 90 h, e posterior reação com o álcool, com rendimento de 79 % na primeira etapa e 88 % na segunda⁴⁰; pela alcoólise do brometo de tribromoacetila, um composto instável à luz, que requer brometo de fosforila para ser preparado e que deve ser sempre destilado antes da reação⁴¹.

Comparativamente aos métodos encontrados na literatura, pode-se considerar este, desenvolvido a partir da HBA como sendo bom, sobretudo, levando-se em conta o curto tempo necessário de reação e a facilidade de purificação dos produtos.

4.3 HBA como mediadora na conversão de ácidos carboxílicos em amidas.

Trabalhos reportados na literatura envolvendo o uso de campestos carbonílicos α -trialogenados¹² serviram de inspiração para testar a HBA como mediadora na conversão de ácidos carboxílicos em amidas, via formação *in situ* de brometo de ácido, conforme mostrado anteriormente no Esquema 10. Foram realizadas reações envolvendo ácidos carboxílicos alquílicos (alquil = metil, etil e propil), ácido benzóico e 4-metoxibenzóico com aminas secundárias (alquílicas) e primárias (alquílicas e aromáticas). As reações foram conduzidas na presença de trifenilfosfina, reagente necessário para a formação do brometo de ácido, conforme mecanismo apresentado no Esquema 7. A Tabela 5 resume os resultados obtidos para a formação das amidas.

Tabela 5. Conversão, mediada por HBA, de ácidos carboxílicos em amidas.

$$\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{OH} \xrightarrow[\text{PPh}_3(1.5 \text{ eq})]{\text{HBA}(3 \text{ eq}), \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt } 1 \text{ h}} \left[\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{Br} \right] \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N}(3 \text{ eq})]{\text{RR}'\text{NH}(1 \text{ eq}), \text{rt } 15 \text{ min}} \text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}$$

composto	R	R'	R''	Rend. (%)	p.f. (°C)	
					Exp.	Lit.
<u>7</u>	Ph	<i>n</i> -But	H	86	-*	-
<u>8</u>	Ph	<i>s</i> -But	H	72	83	84-85
<u>9</u>	Ph	<i>t</i> -But	H	70	120	123
<u>10</u>	Ph	<i>c</i> -Hex	H	75	148	148-149
<u>11</u>	Ph	Ph	H	85	163	161-163
<u>12</u>	Ph	4- <i>n</i> -But-Ph	H	89	122	123-124
<u>13</u>	Ph	4-NO ₂ -Ph	H	81	208	210
<u>14</u>	Ph	3,5-diNO ₂ -Ph	H	82	234	236-239
<u>15</u>	Ph	Et	Et	70	-*	-
<u>16</u>	4-MeO-Ph	<i>c</i> -Hex	H	83	158-159	159-162
<u>17</u>	4-MeO-Ph	Ph	H	90	169	170-171
<u>18</u>	4-MeO-Ph	4- <i>n</i> -But-Ph	H	91	144	145
<u>19</u>	Me	Ph	H	60	113	115
<u>20</u>	Et	Ph	H	57	100-101	103-104
<u>21</u>	<i>n</i> -Prop	Ph	H	53	92-93	93-94

* produto obtido na forma de óleo.

A maioria das amidas preparadas é reportada na literatura, logo seus pontos de fusão puderam ser comparados conforme citado na parte experimental os da literatura, o que facilitou a caracterização (Tabela 5). Além disso, essas amidas também foram caracterizada RMN de ¹H e por IV. Na Tabela 6, podem ser observadas as principais bandas dos espectros de infravermelho, referentes às ligações N-H, 3237-3341 cm⁻¹, C-H, 2849-2978 cm⁻¹, e carbonila, 1630-1689 cm⁻¹. Essas frequências estão acordo com a literatura.⁴²

Tabela 6. Principais bandas nos espectros de IV.

composto	N-H (cm ⁻¹)	C-H(cm ⁻¹)	C=O(cm ⁻¹)
<u>7</u>	3316	2958, 2931	1638
<u>8</u>	3305	2968, 2928	1631
<u>9</u>	3324	2970	1638
<u>10</u>	3237	2924, 2849	1630
<u>11</u>	3341	-	1660
<u>12</u>	3322	2921, 2851	1649
<u>13</u>	3323	-	1651
<u>14</u>	3290	-	1652
<u>15</u>	-	2973, 2937	1630
<u>16</u>	3303	2933, 2856	1689
<u>17</u>	3337	2958	1655
<u>18</u>	3329	2963, 2931	1654
<u>19</u>	3295		1663
<u>20</u>	3260	2978	1670
<u>21</u>	3285	2960, 2930	1660

Os deslocamentos químicos, a multiplicidade dos sinais e a integração dos sinais relativos aos hidrogênios dos espectros de RMN ¹H dos compostos **7-21**, Anexo 3, reafirmam as estruturas propostas para as amidas. Assim, nas Figuras 6 e 7, espectro do composto N-(*sec*-butil)benzamida, **8**, pode ser observado, em 0,97 ppm, um tripleto referente à metila adjacente ao CH₂. Um dubleto em 1,24 ppm, referente ao deslocamento da outra metila, cujo vizinho é um CH. Em 1,58 ppm observa-se um quinteto referente a metileno, CH₂, e em 4,14 ppm aparece um multiplete referente ao C-H. Os hidrogênios aromáticos aparecem entre 7,43 ppm e 7,76 ppm. A ligação N-H apresenta um deslocamento em 5,88 ppm.

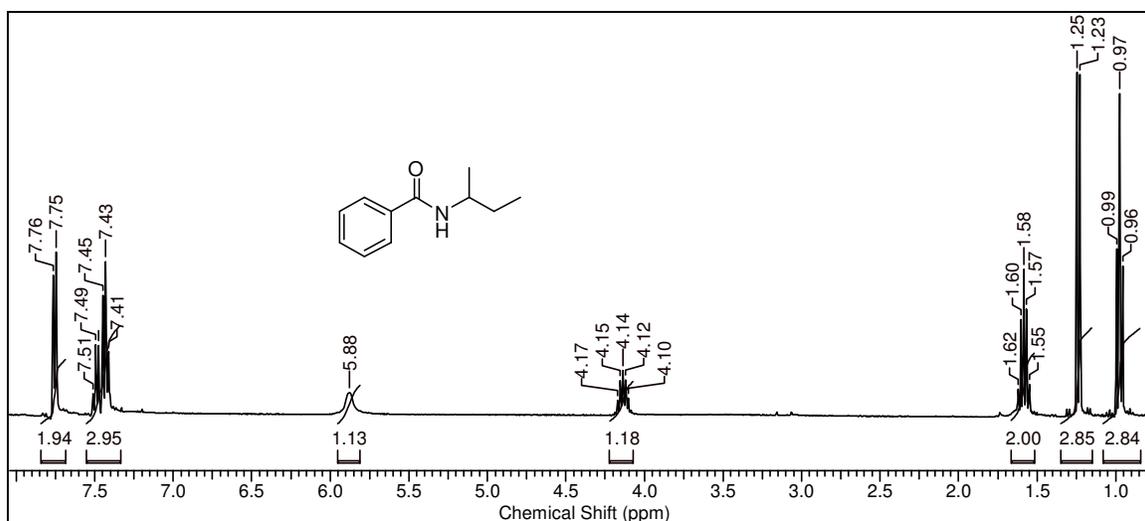


Figura 6. Espectro de RMN ^1H (400 MHz em CDCl_3) N-(sec-butil)benzamida, **8**.

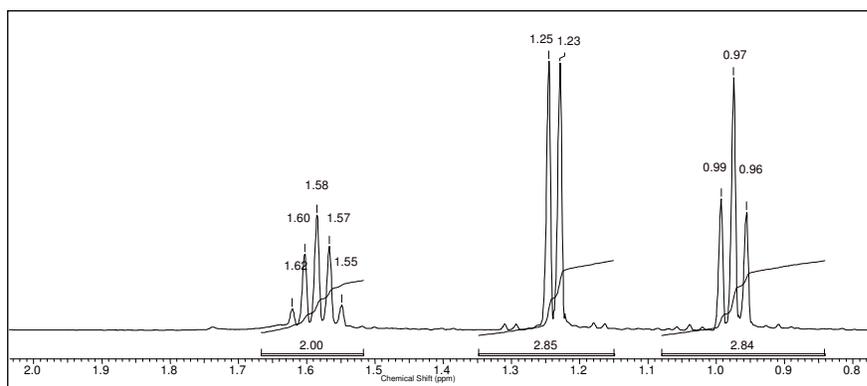


Figura 7. Ampliação da Figura 6 na região entre 0,8 ppm e 2,0 ppm.

A Figura 8 e 9 apresentam o espectro de RMN de ^1H do composto **14**. Em 7,19, 7,42 e 7,79 ppm, estão os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos do anel ligado ao nitrogênio; em 9,01 e 9,16 ppm são observados os deslocamentos dos hidrogênios do anel aromático ligado à carbonila. O hidrogênio da ligação N-H é observado em 10,87 ppm.

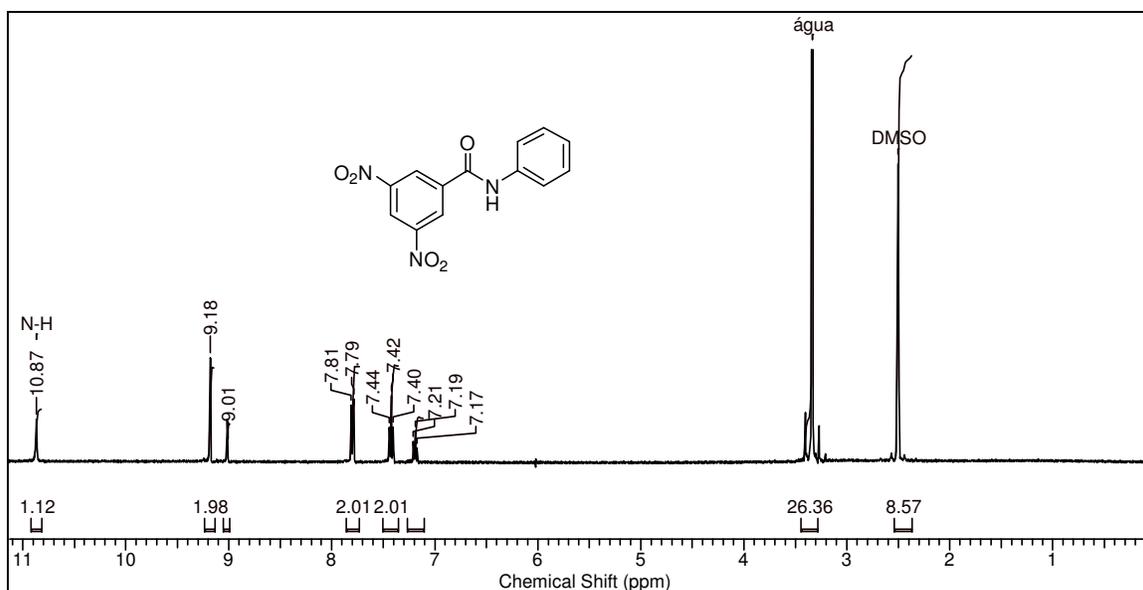


Figura 8. Espectro de RMN ^1H (400 MHz em DMSO) 3,5-dinitro-N-fenilbenzamida **14**.

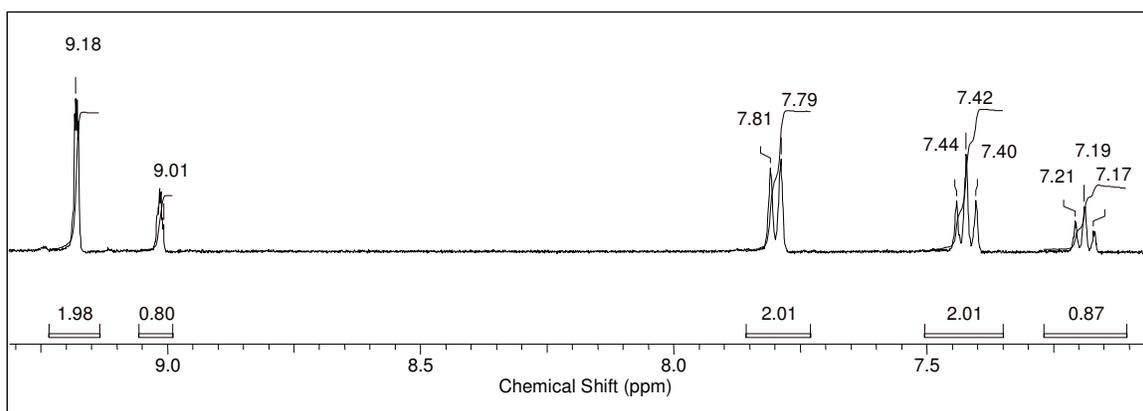


Figura 9. Ampliação da Figura 8 na região entre 8,0 ppm e 9,5 ppm.

As integrais dos espectros de RMN ^1H também ajudaram para a validação das estruturas propostas para todos os compostos estudados. Isto podem ser observados nas figuras apresentadas anteriormente e nos anexos.

Neste trabalho desenvolvido sobre a HBA, ela se mostrou um reagente bastante versátil. Devido a essa versatilidade, uma das propostas de continuidade do trabalho é o estudo de reações de HBA com diaminas e também com nucleófilos de enxofre.

5 Conclusões

- A HBA foi preparada e caracterizada por ponto de fusão, IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e cristalografia de raios-X.

- A alcoólise da HBA, na presença de DMF, apresentou rendimentos moderados para bons para as reações envolvendo os álcoois pouco impedidos estericamente (metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, n-pentanol e álcool iso-amílico). As reações com álcool benzílico e álcoois secundários, não produziram os tribromoacetatos esperados. Comparando com métodos disponíveis na literatura, a obtenção de tribromoacetatos de alquila a partir da alcoólise da HBA mostra-se método eficaz, porém, limitado a álcoois pouco impedidos estericamente. Os tribromoacetatos de alquila foram caracterizados por IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C .

- A HBA, na presença de trifenilfosina, mostrou-se uma boa mediadora na conversão de ácidos carboxílicos aromáticos e alifáticos em amidas, com aminas aromáticas e alifáticas. As reações ocorrem em condições suaves, com rendimentos de 53 % a 90 %. As amidas foram caracterizadas por ponto de fusão, IV e RMN de ^1H .

6 Referências Bibliográficas

1. Beilsteins Handbuck der Organischen Chimie, 1, 657, **1918**.
2. Kissa, E. *Anal. Chem.* **1983**, 55(8), 1222.
3. Dall'Oglio, E.L. Preparação do Deuterolclorofórmio. Relatório de iniciação científica. (CNPQ), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, **1989**.
4. Hagen, H.M von der **1968**, GE 1 271100.(abstract).
5. Freedlander, R.S; Bryson, T.A.; Dunlap, R.B.; Schulman, E.M.; Lewis C. A. Jr; *J.Org.Chem.* **1981**, 46(17), 3519.
6. Bew, C.; Joshi, V. O. D.; Gray, J.; Kaye, P. T.; Meakins, G. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 4, 945.
7. Rezende, M.C.; Marques, C.A.; Dall'Oglio, E.L.; Zucco, C. *Liebigs Ann., Recueil.* **1997**, 5, 925.
8. a) Dall'Oglio, E.L. *Reações da hexacloroacetona com nucleófilos e nitrogênio, enxofre e oxigênio: efeitos de ultra-som e microondas*. Florianópolis, **2002**. Tese (Dr. em Química Orgânica) – Universidade Federal de Santa Catarina.
b) Rezende, M. C.; Dall'Oglio E. L.; Zucco C.; *Tetrahedron Letters*, **1996**, 37, 5265-5268.
9. Plempnanupat, W.; Chantarasriwong, O.; Taboonpong, P.; Jang, D. O.; Chavasiri, W.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, 223.
10. Magid, R. M.; Fruchey, O. S.; Johson, W. L. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 35, 2999.
11. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, 1st ed., Oxford University Press, New York, **2001**.
12. Pluempanupat, W.; Chavasiri, W.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6821.
13. Kang, D.H.; Joo, T.Y.; Lee, E.H. ; Chaysripongkul, S.; Chavasiri, W.; Jang, D.O.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5693.
14. Tongkate, P.; Pluempanupant, W.; Chavasiri, W.; *Tetrahedron lett.* **2008**, 49, 1146.
15. Schulman, E. M.; Laskovics, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99(22), 6672.
16. Schulman, E. M.; Laskovics, F. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 759.

17. Gilbert, E.E.; *Tetrahedron*, **1969**, 25, 1801.
18. Solomons, G. T. W.; Fryhle, C. B.; *Química Orgânica 2*; 7 ed; Editora LTC-**2002**.
19. McMurry, J.; *Química orgânica*; 6 ed., São Paulo, **2005**.
20. Menezes, F. G.; *Parte I: Reações de Hexabromoacetona-HBA- com aminas e Parte II: Derivados de β, β' -bis(heteroaril)acrilodinitrila e [1,2,5]tiadiazol[3,5-g]quinoxalina: síntese e uso na obtenção de compostos de interesse tecnológicos*. Florianópolis, **2007**, Qualificação (Doutorando em Química Orgânica) – Universidade Federal de Santa Catarina.
21. Falck, J. R.; Barma, D. K.; Kundu, A.; Zhang, H.; Mioskowski, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3218.
22. Mioskowski, C.; Falck, J. R.; Bejot, R.; Barma, D. K.; Bandyopadhyay, A.; Joseph, S. *J. Am. Chem.* **2006**, 71, 8178.
23. Vogel, A. I.; Furniss, B. S.; *Vogel's Text Book of Practical Organic Chemistry* 5 ed.; New York: Longmann Scientific & technical, **1989**, 340.
24. Cotton, F. A.; Wilkinson, G.; *Química Inorgânica* ; São Paulo: livros técnicos e científicos, **1978**, pág. 241.
25. Hans, J. J.; Driver R. W.; Burke S. D.; *J. Org. Chem.* **2000**, 65(7), 2114.
26. Cannon, G.W.; Grebber, K.K; Hsu, Y. *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 516.
27. Foot, J.S.; Kanno, H.; Giblin, G.M.P.; Taylor, R.J.K. *Synthesis* **2003**, 7, 1055.
28. Hauser, C.R.; Hoffenberg, D.S.; *J. Org. Chem.* **1955**, 20, 1482.
29. Kunes, J.; Balsanek, V.; Pour, M.; Waisser, K.; Kaustova, J.; *Il Farmaco* **2002**, 57, 777.
30. Olah, G.A.; Narang, S.C.; Garcia-Luna, A. *Synthesis* **1980**, 8, 661.
31. Cline, G.W.; Hanna, S.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3087.
32. Joo, T.Y.; Chavasiri, W.; Jang, D.O. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 48, 285.
33. Ito, S.; Tanaka, Y.; Kakehi, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 859.
34. Rondeau, R.E.; Berwick, M.A.; Steppel, R.N.; Serve, M.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 1096.
35. Ramalingan, C.; Park, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4536.
36. Natta, G.; Pino, P.; Ercoli, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4496.

37. Velichko, F. K.; Dostovalova, V. I.; Vinogradova, L. V.; Freidlina, R. Kh. *Organic Magnetic Resonance*, **1980**, 13(6), 442.
38. Izawa, Y.; Ishiguro, K.; Tomioka, H; *Bull. Chem. Soc. Jpn*; **1983**, 56, 951.
39. Bayatyan, R. B.; Bayatyan, B. E.; Saakyan, L. A.; *Russ. J. of Applied Chem.* **2006**, 79, 11,1849.
40. Leahy, J. W.; *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; **2001**, Chichester, UK.
41. Silverstein, M. R; Webster, X. F.; *Identificação Espectroscópica de Compostos Orgânicos*; 6^a ed. **2000**.

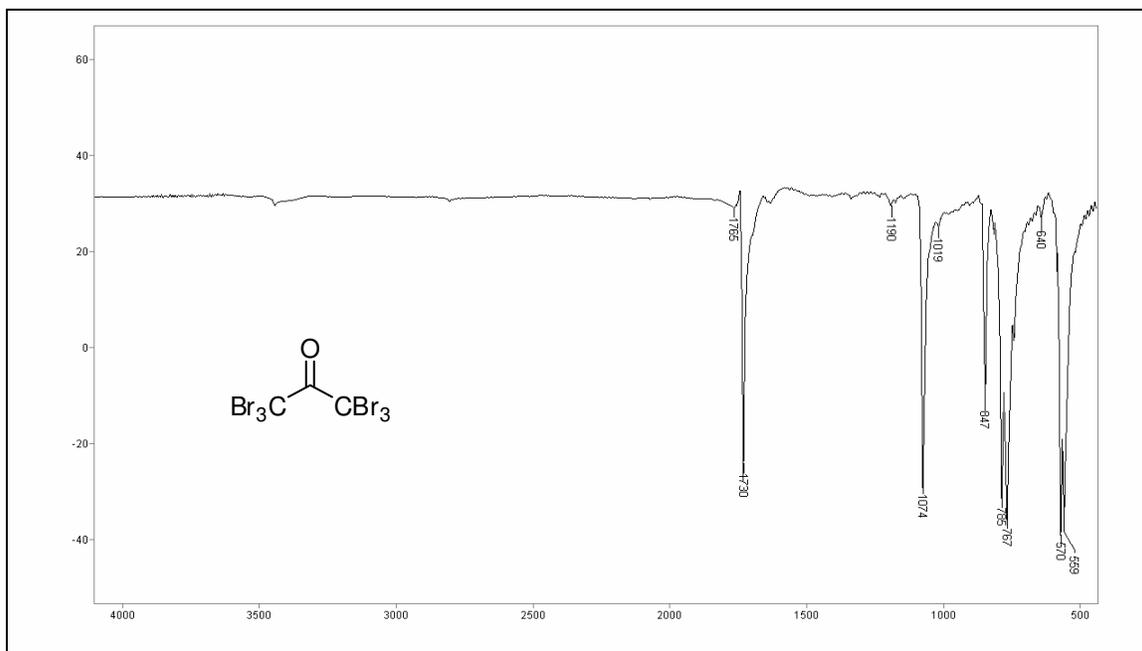
Anexos

Anexo 1: dados cristalográficos da HBA

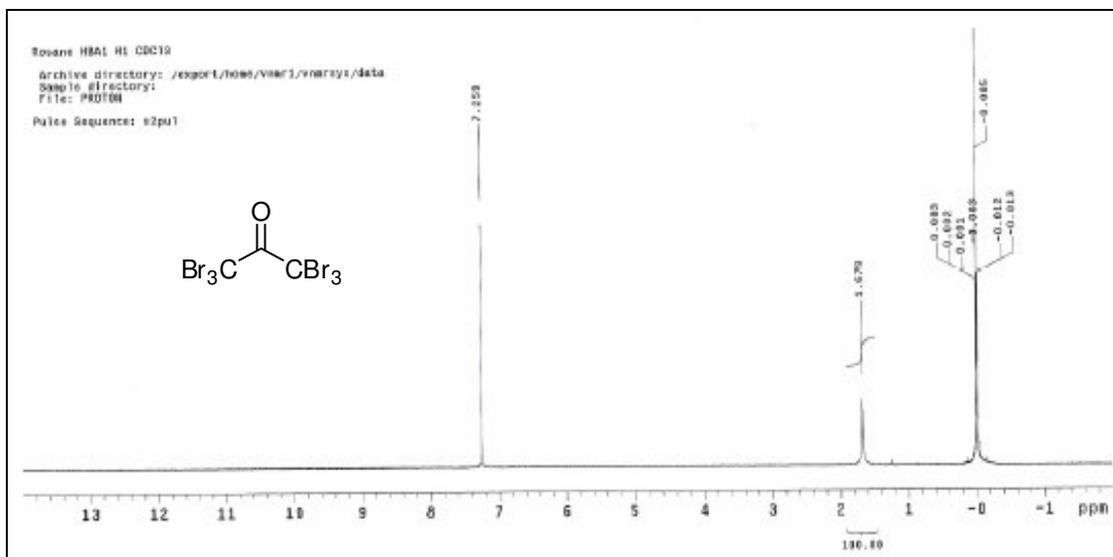
Dados cristalinos e refinamentos para hexabromoacetona (HBA)

Fórmula	C ₃ Br ₆ O
Massa molar(g.mol ⁻¹)	531.49
Temperatura (K)	293(2)
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclinico P 2 ₁ /n
a(Å)	6.292(7)
B(Å)	20.619(1)
B	107.88(1)°
C(Å)	8.242(1)
Volume (Å) ³	1017.6(11)
Z, Densidade calculada g.cm ⁻¹	4/3,469
Coeficiente de absorção	23.611 mm ⁻¹
F(000)	944
Dimensões do cristal (mm)	0.33 x 0.33 x 0.10
Reflexões coletadas /únicas	1908
Correção de absorção	Psi-scan
Máx. e min. de transmissão	0.101 e 0.015
Intervalo de θ (coleta) (°)	1.98 para 24.98°.
Método de refinamento	Mínimo-quadrados/matriz completa em F ²
Número de parâmetros refinados	92
Goof	0.958
Índice R final [I>2 σ (I)]	R1 = 0,0986; wR2 = 0,2309
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,1876; wR2 = 0,2574
Densidade eletrônica residual (e.Å ⁻³)	1.943 e -2.719
Coeficiente de extinção	0.013(2)

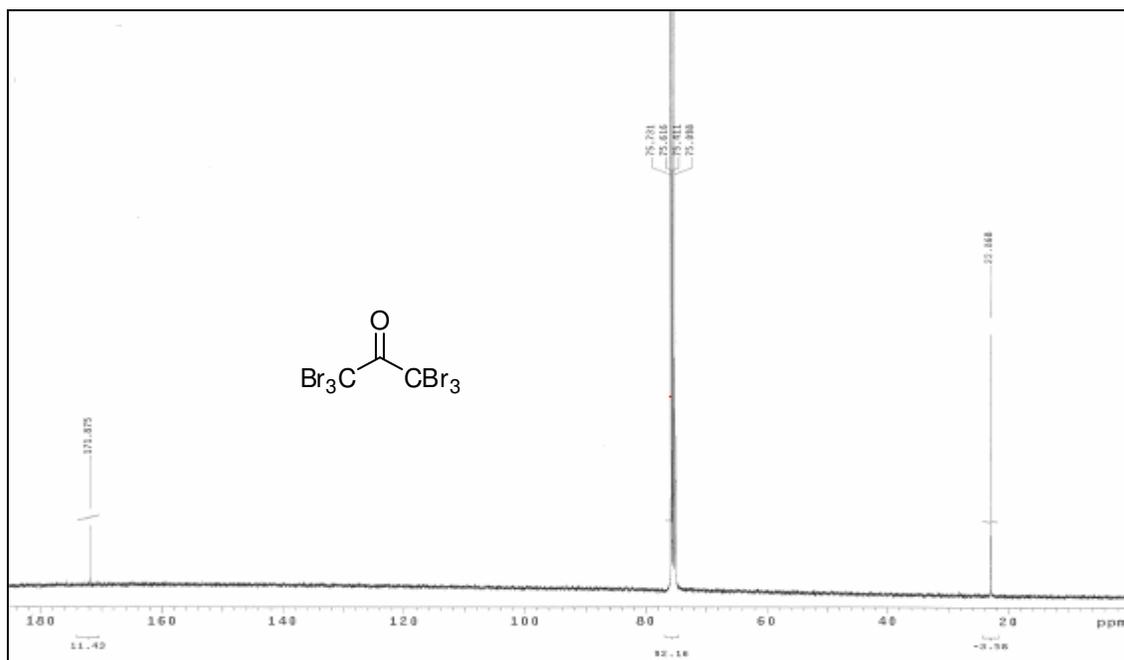
Anexo 2 – Espectros da HBA



Anexo 2.1 Espectro de IV (pastilha de KBr) hexabromoacetona.

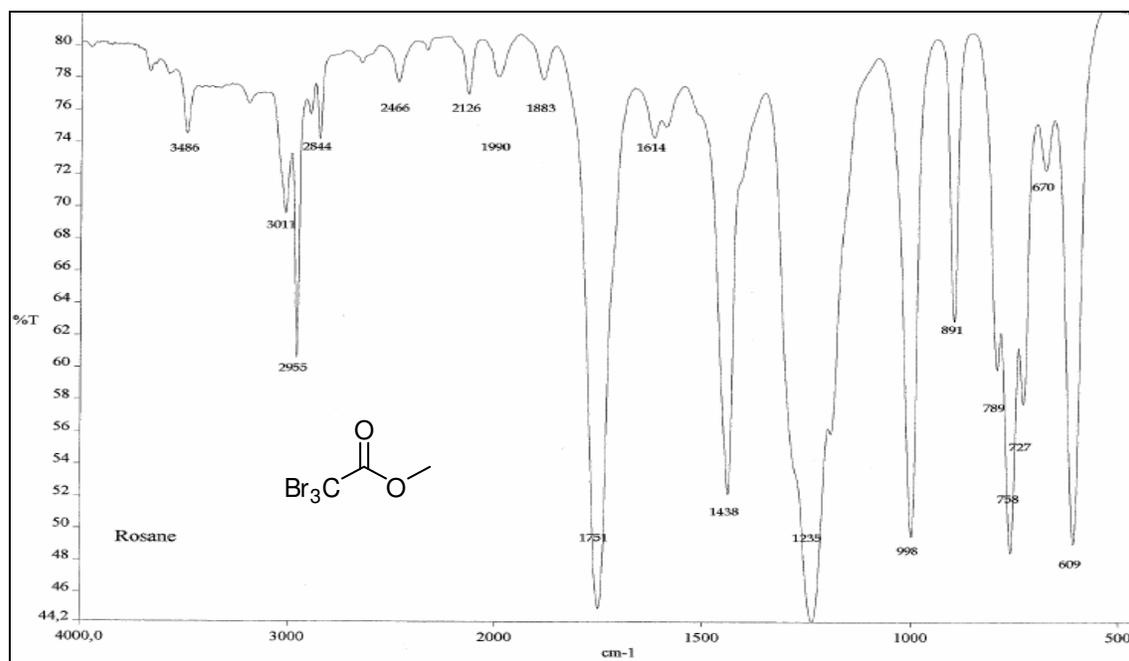


Anexo 2.2 Espectro de RMN ^1H (400 MHz em CDCl_3) da hexabromoacetona.

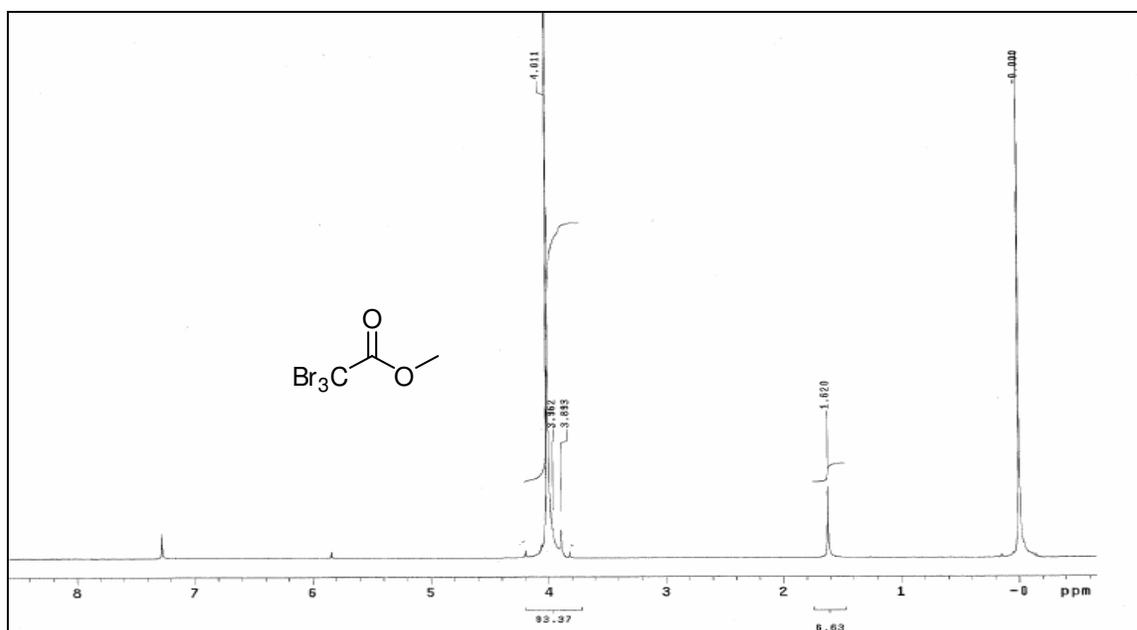


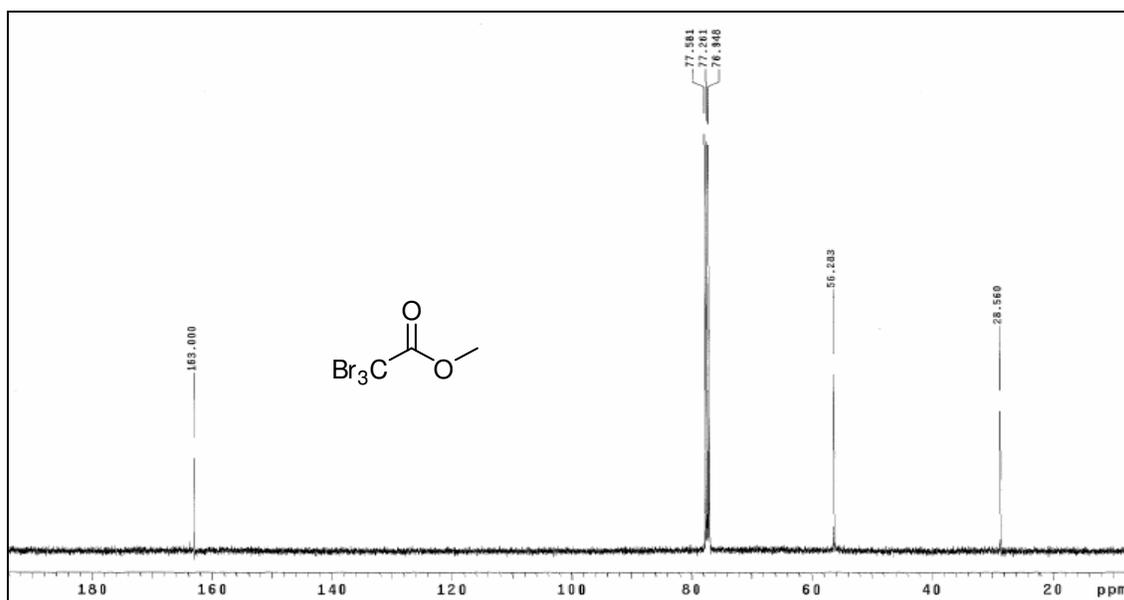
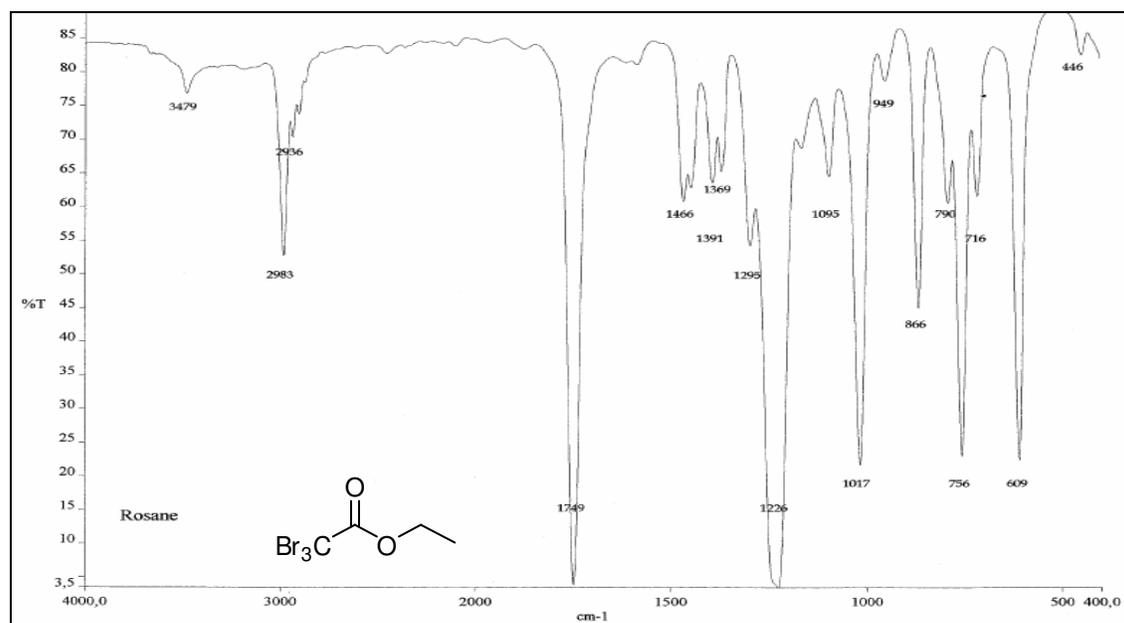
Anexo 2.3 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz em CDCl_3) da hexabromoacetona.

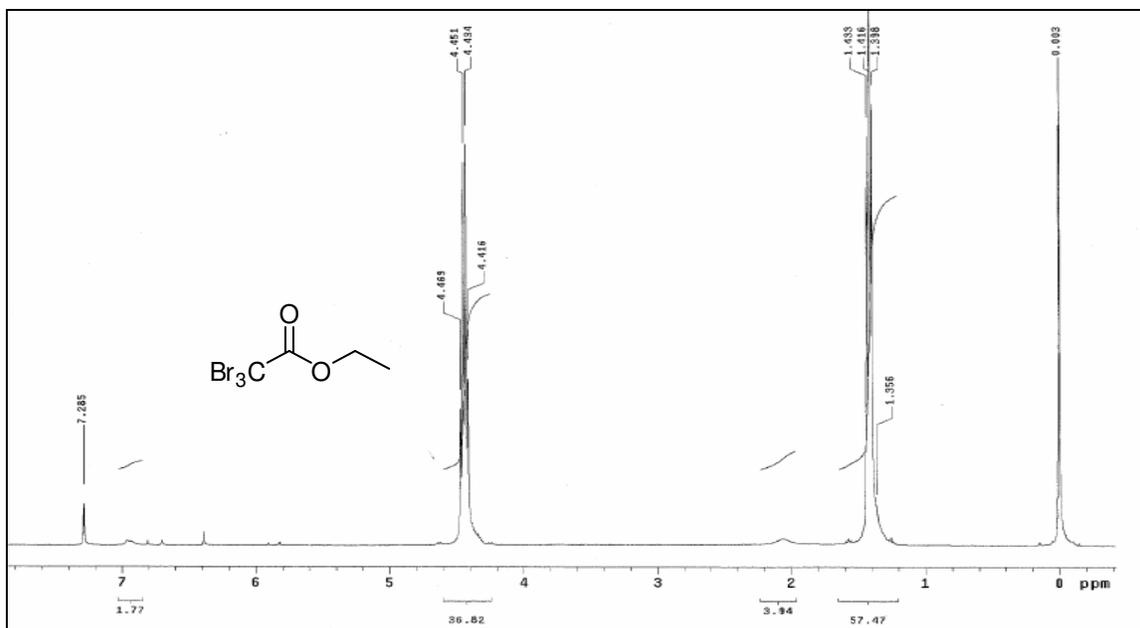
Anexo 3: espectros dos tribromoacetatos de alquila.



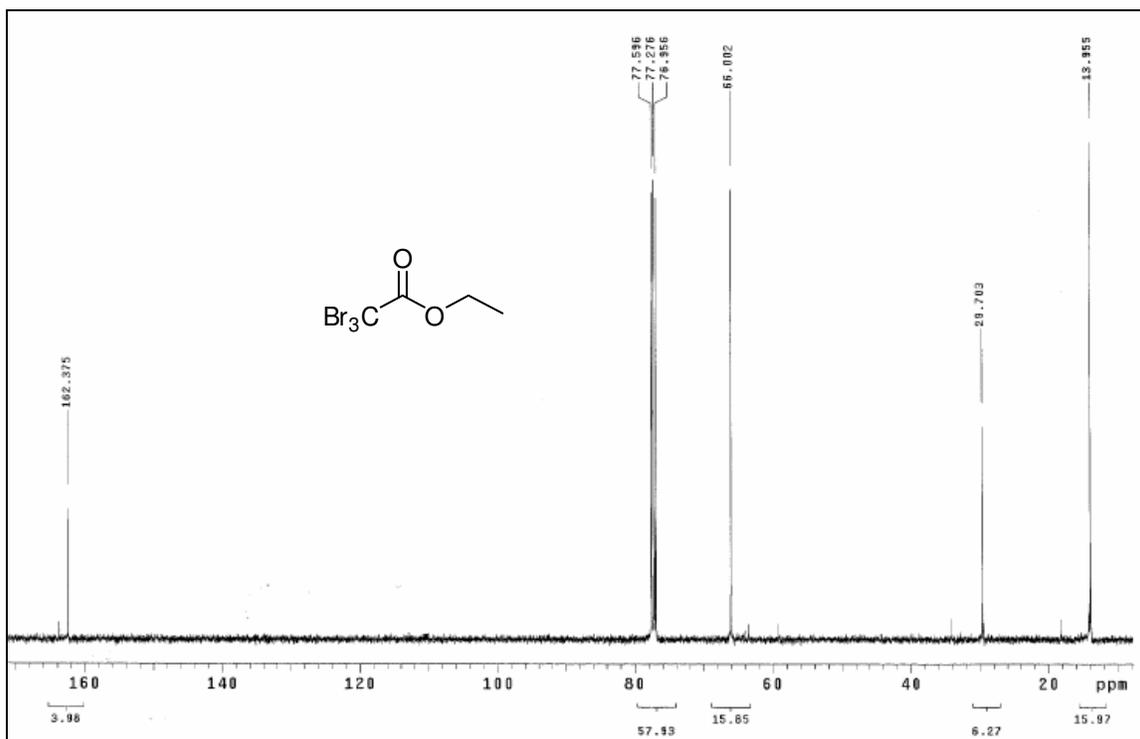
Anexo 3.1 Espectro de IV(pastilha de KBr) do tribromoacetato de metila, **1**.



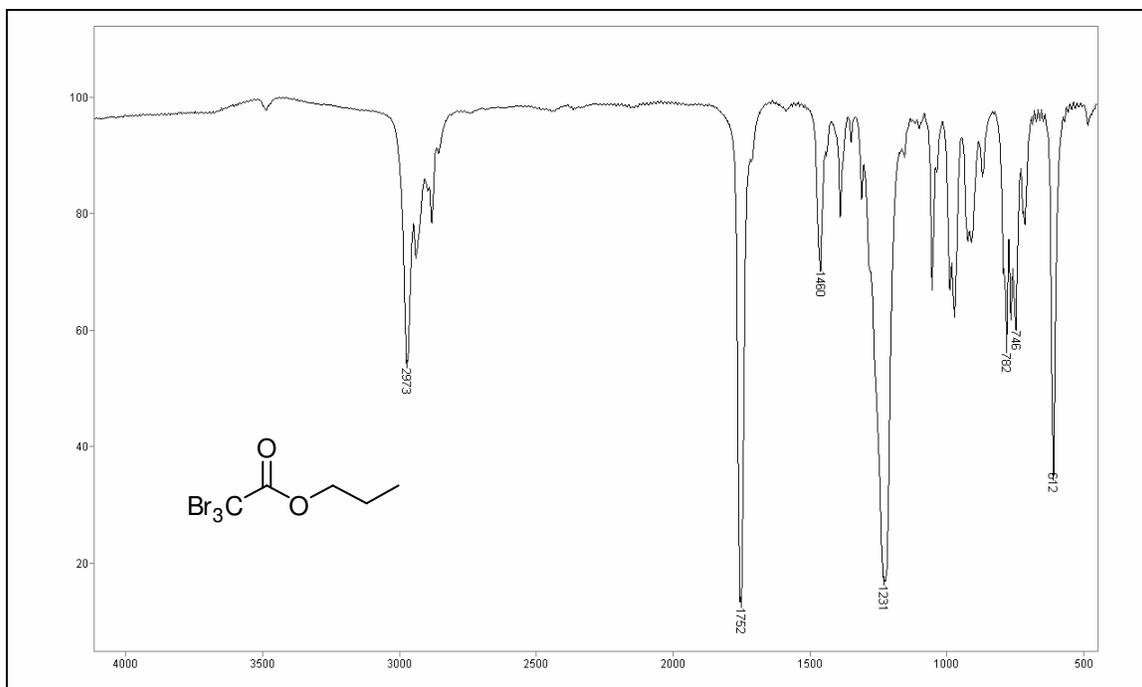
Anexo 3.2 Espectro de RMN ^1H (400 MHz em CDCl_3) do tribromoacetato de metila, 1.Anexo 3.3 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz em CDCl_3) do tribromoacetato de metila, 1.Anexo 3.4 Espectro de IV (pastilha de KBr) do tribromoacetato de etila, 2.



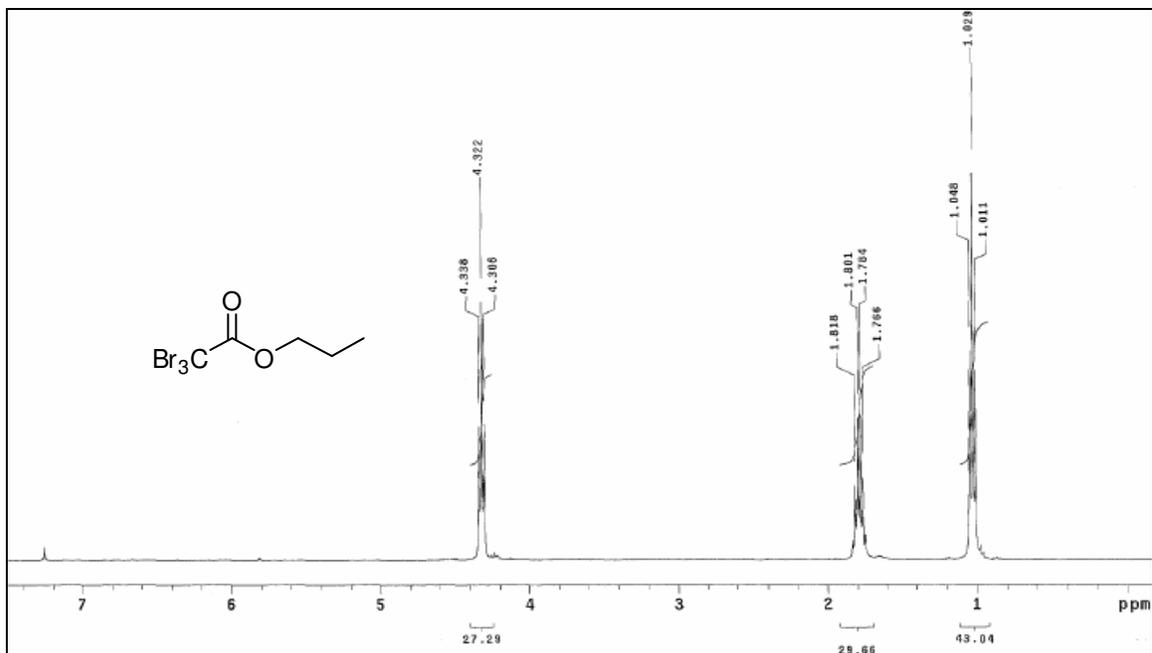
Anexo 3.5 Espectro de RMN ^1H (400 MHz em CDCl_3) do tribromoacetato de etila, 2.



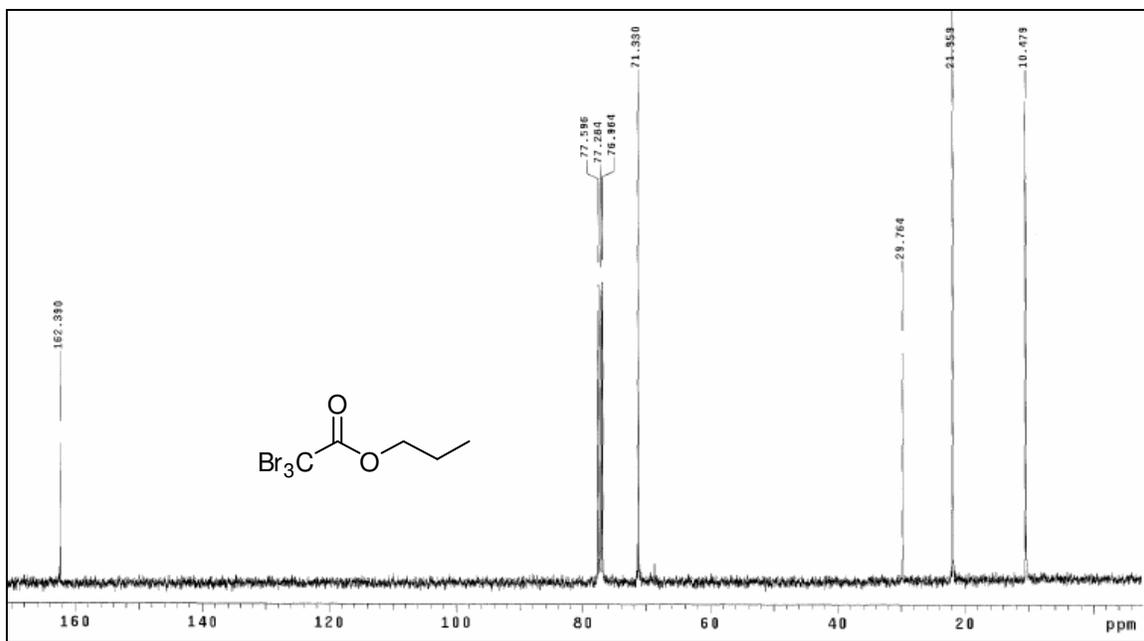
Anexo 3.6 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz em CDCl_3) do tribromoacetato de etila, 2.



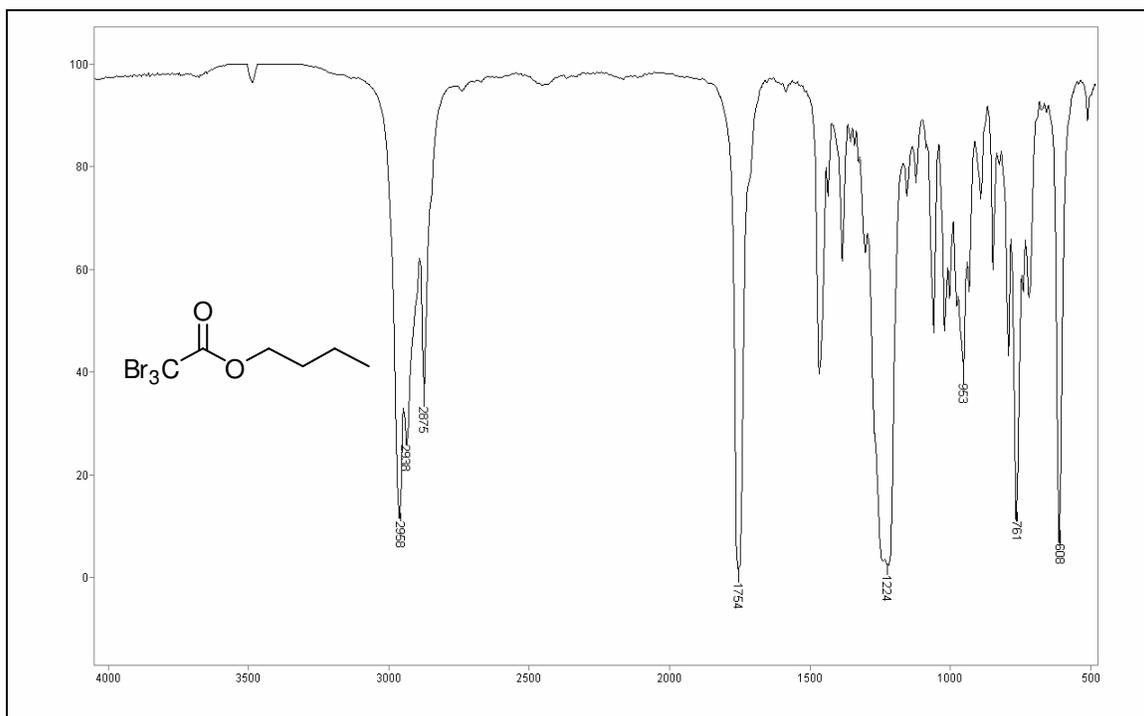
Anexo 3.7 Espectro de IV (pastilha de KBr) do tribromoacetato de n-propila, **3**.



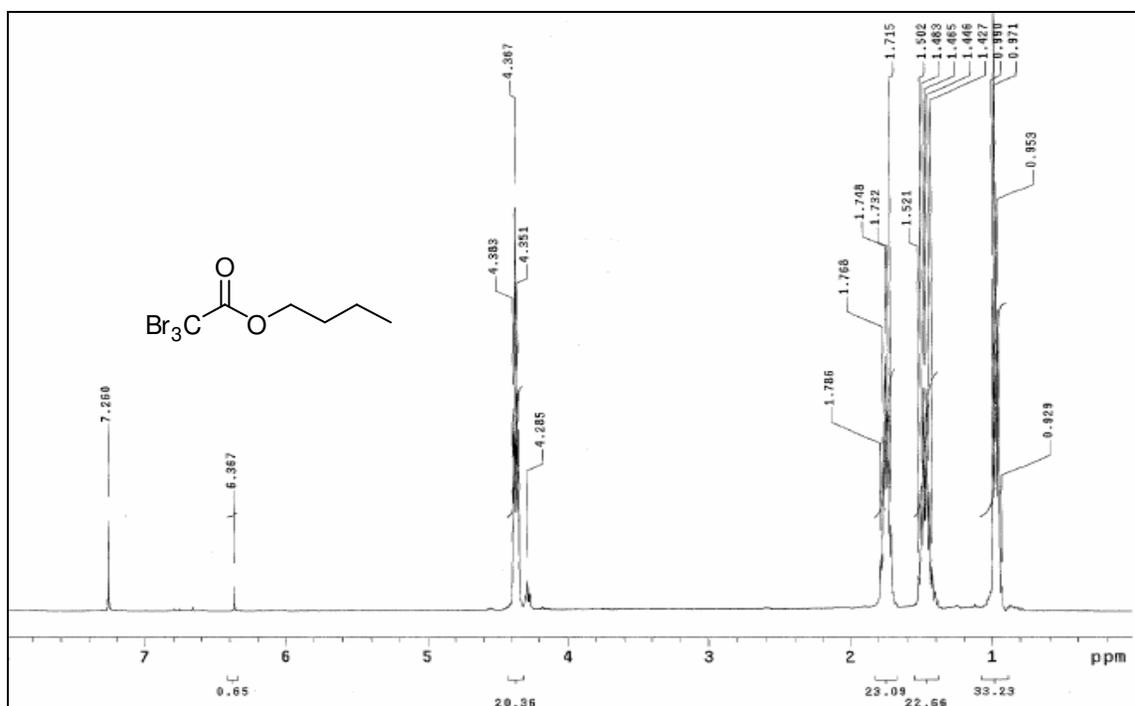
Anexo 3.8 Espectro de RMN ¹H (400 MHz em CDCl₃) do tribromoacetato de propila, **3**.



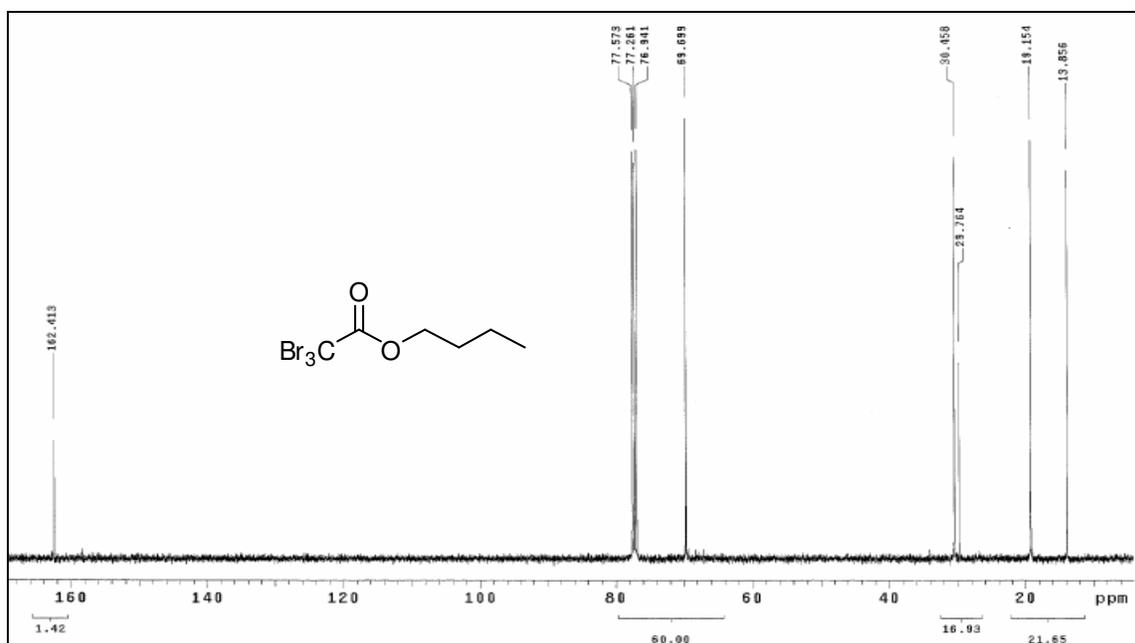
Anexo 3.9 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz em CDCl_3) do tribromoacetato de propila, 3.



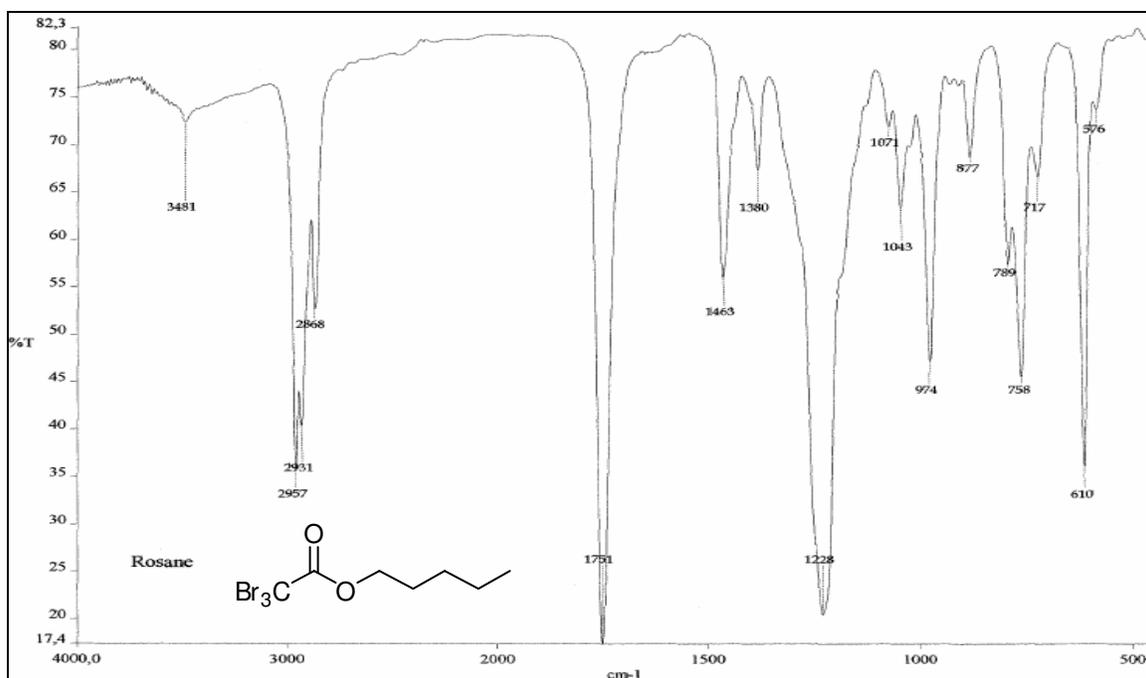
Anexo 3.10 Espectro de IV (pastilha de KBr) do tribromoacetato de *n*-butila, 2.



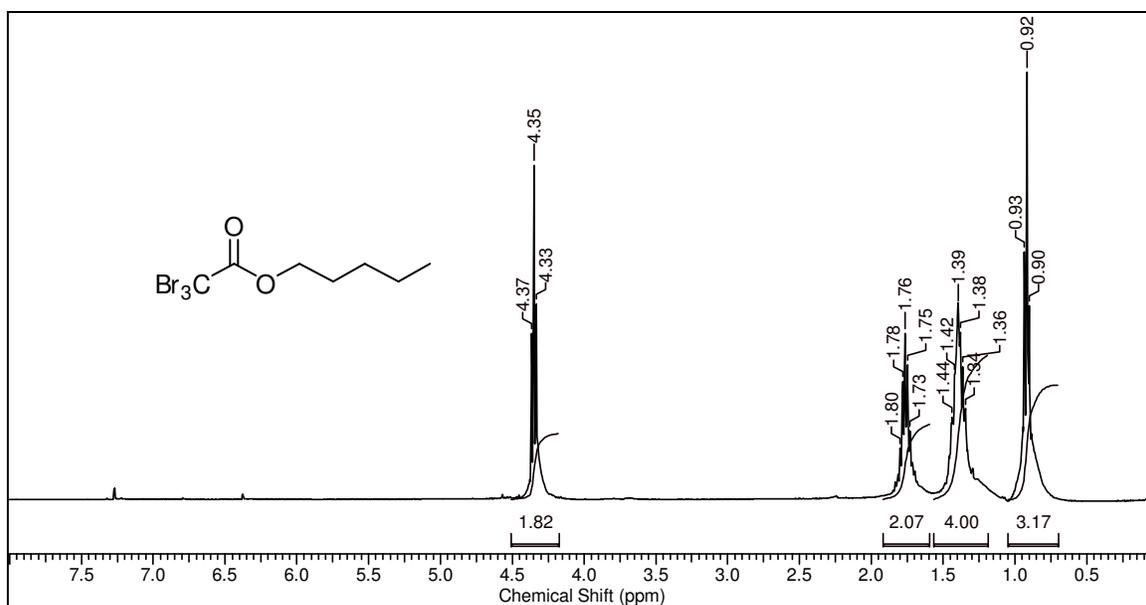
Anexo 3.11 Espectro de RMN ^1H (400 MHz em CDCl_3) do tribromoacetato de *n*-butila, 4.



Anexo 3.12 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz em CDCl_3) do tribromoacetato de *n*-butila, 4.

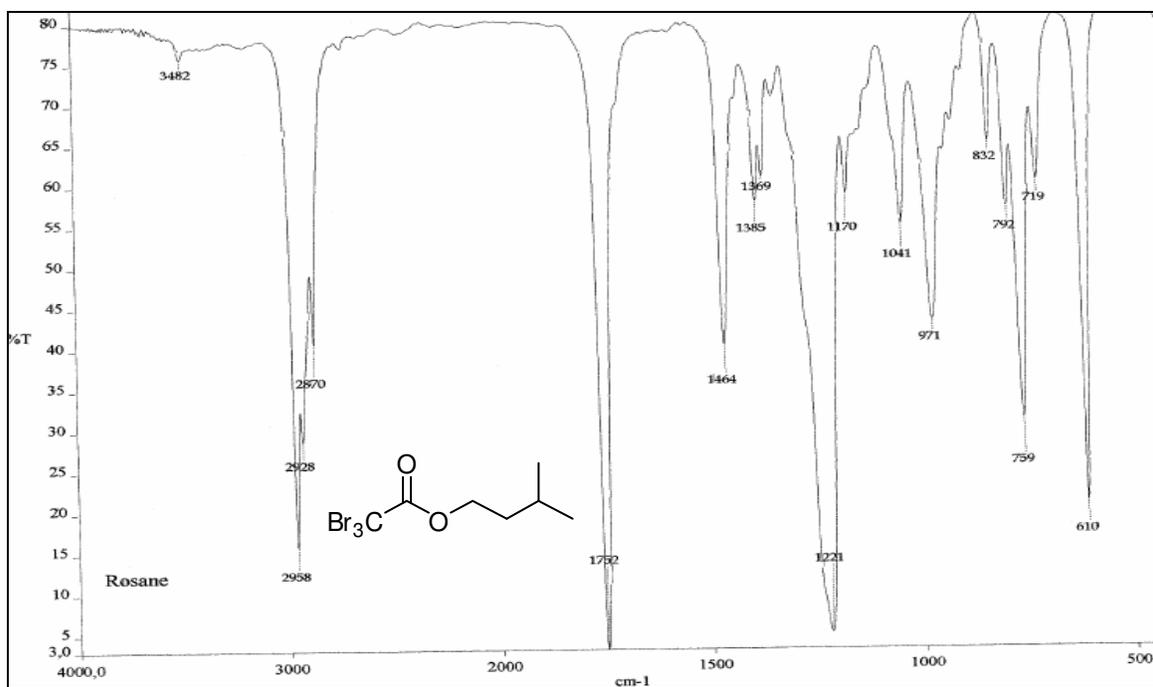


Anexo 3.13 Espectro de IV(pastilha de KBr) do tribromoacetato de *n*-pentila, 5.

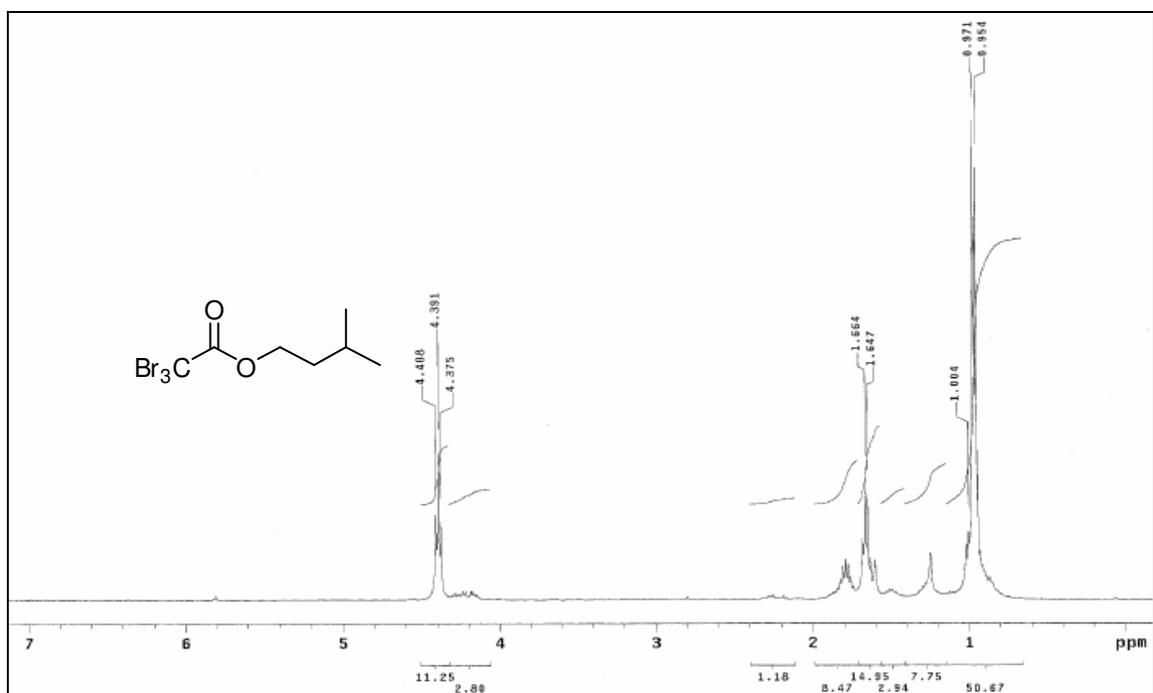


Anexo 3.14 Espectro de RMN ¹H (400 MHz em CDCl₃) do tribromoacetato de *n*-pentila,

5.



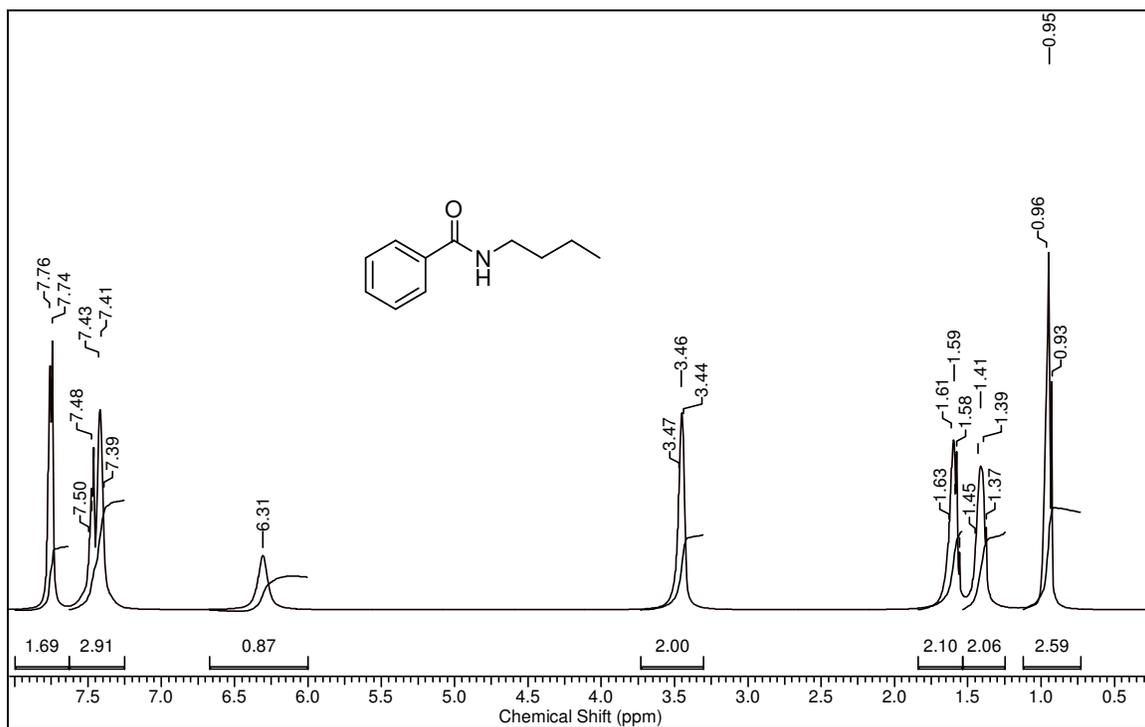
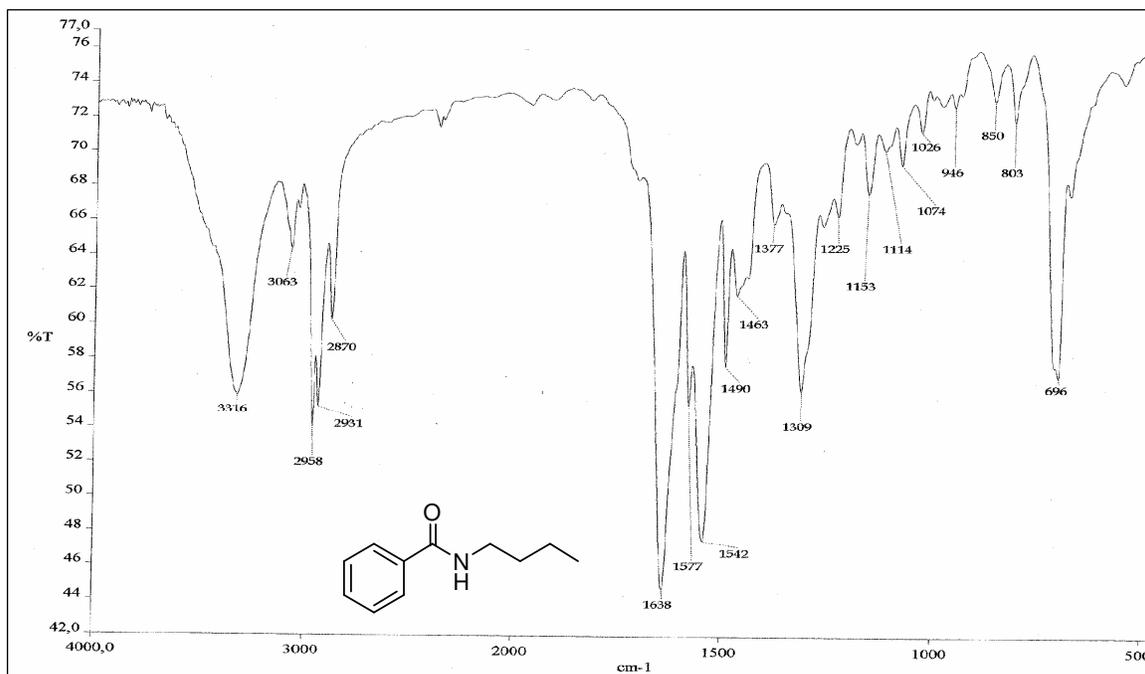
Anexo 3.15 Espectro de IV (pastilha de KBr) do tribromoacetato de *iso*-amila, 6.

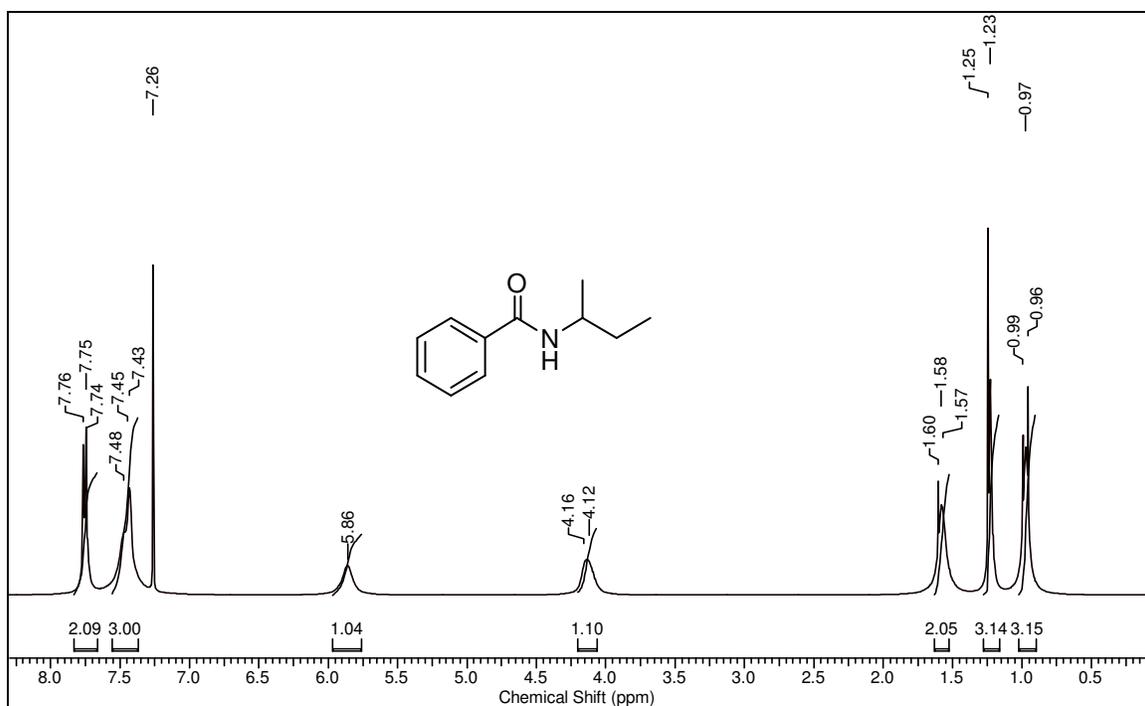


Anexo 3.16 Espectro de RMN ¹H (400 MHz em CDCl₃) do tribromoacetato de *iso*-amila,

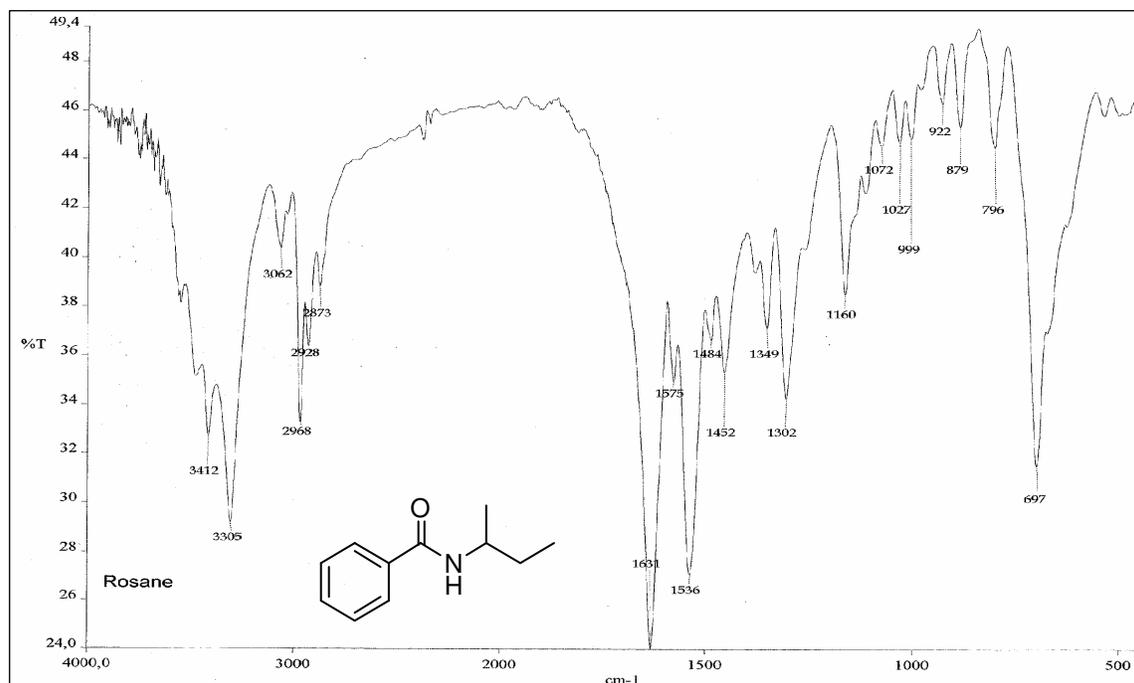
6.

Anexo 3: espectros das amidas

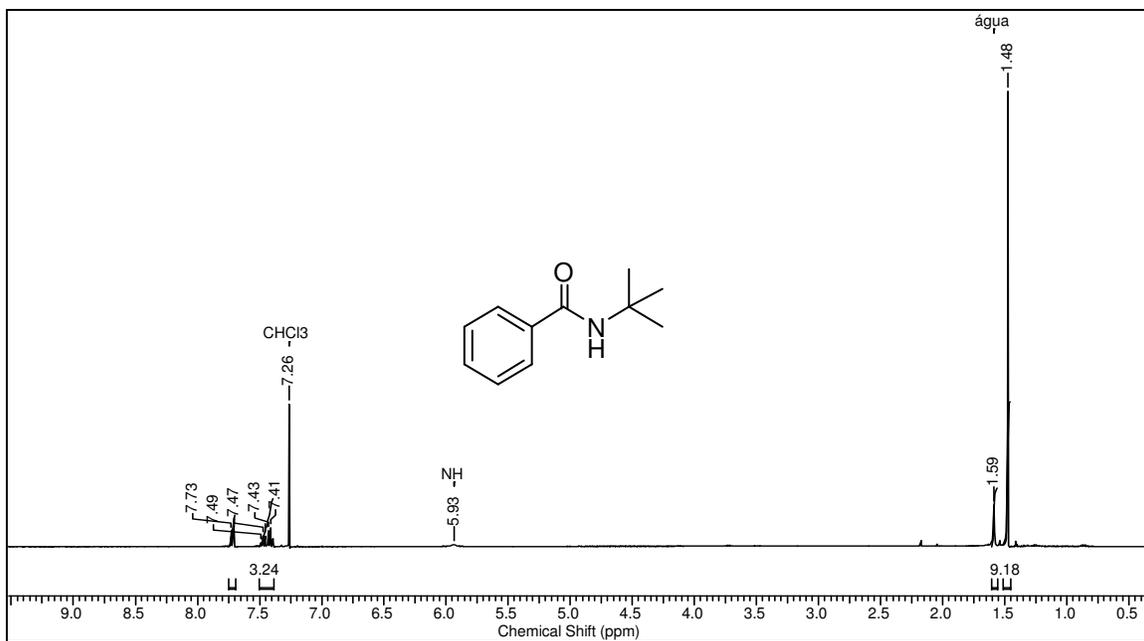
Anexo 3.1 Espectro de RMN ^1H (400 MHz em CDCl_3) N-butilbenzamida, **7**.Anexo 3.2 Espectro de IV (pastilha de KBr) N-butilbenzamida, **7**.



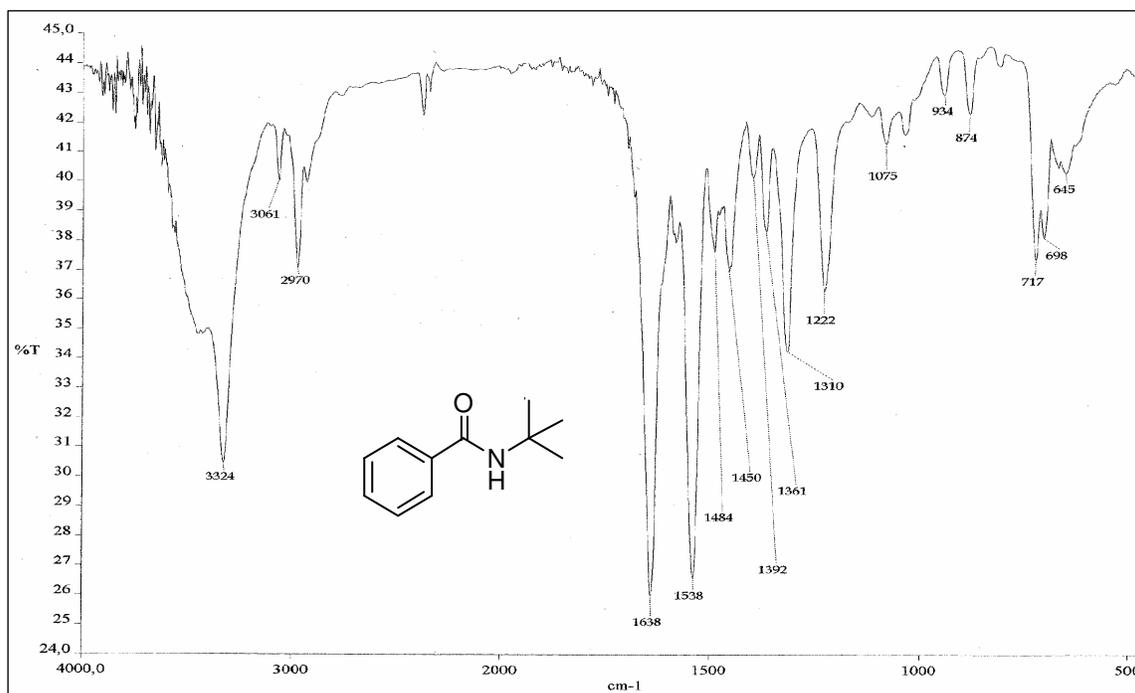
Anexo 3.3 Espectro de RMN ^1H (400 MHz em CDCl_3) N-(*sec*-butil)benzamida, **8**.



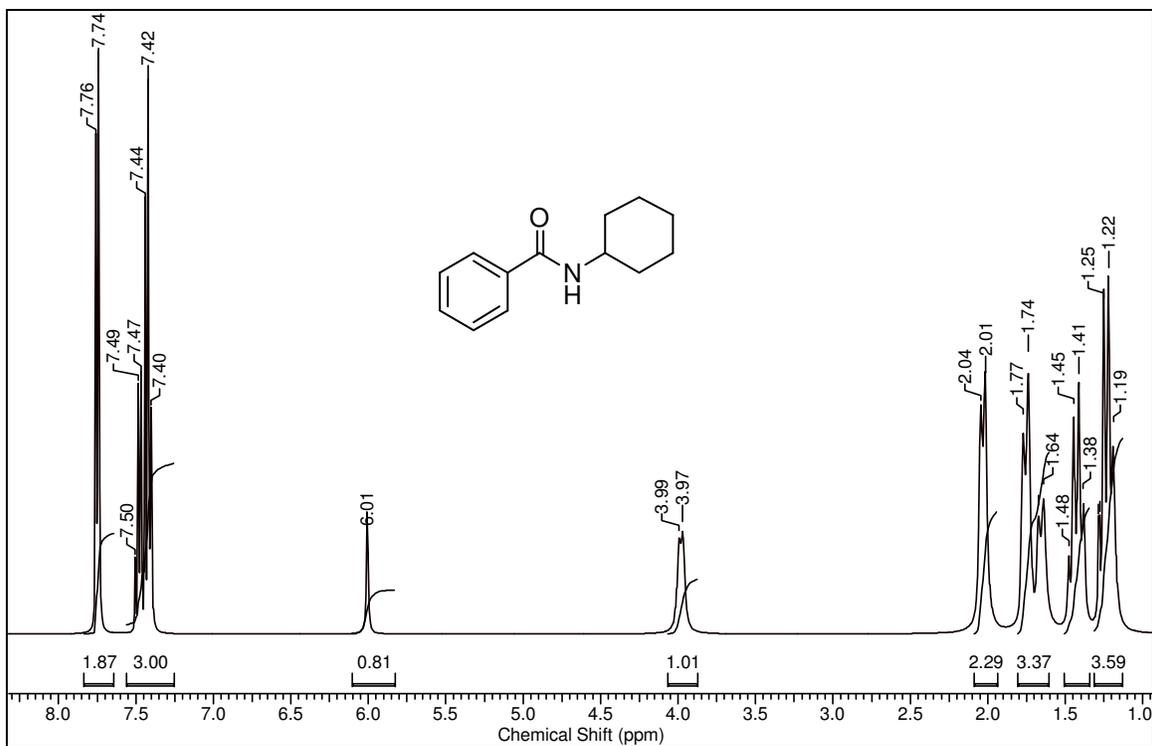
Anexo 3.4 Espectro de IV (pastilha de KBr) N-(*sec*-butil)benzamida, **8**.



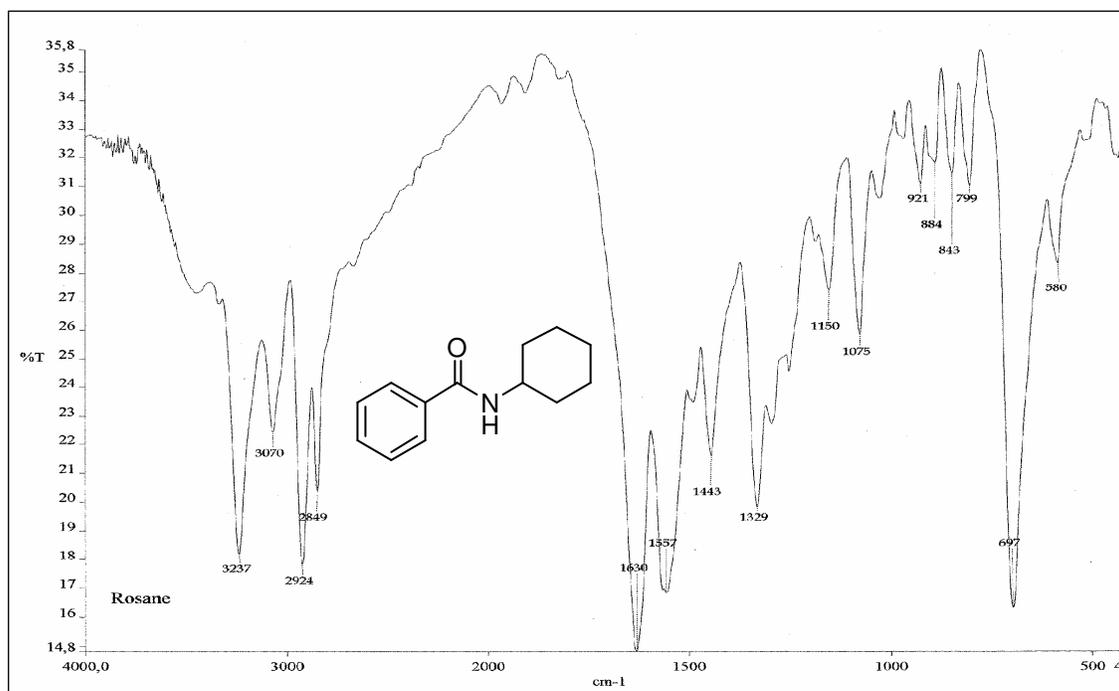
Anexo 3.5 Espectro de RMN ^1H (400 MHz em CDCl_3) N-(*terc*-butil)benzamida, **9**.



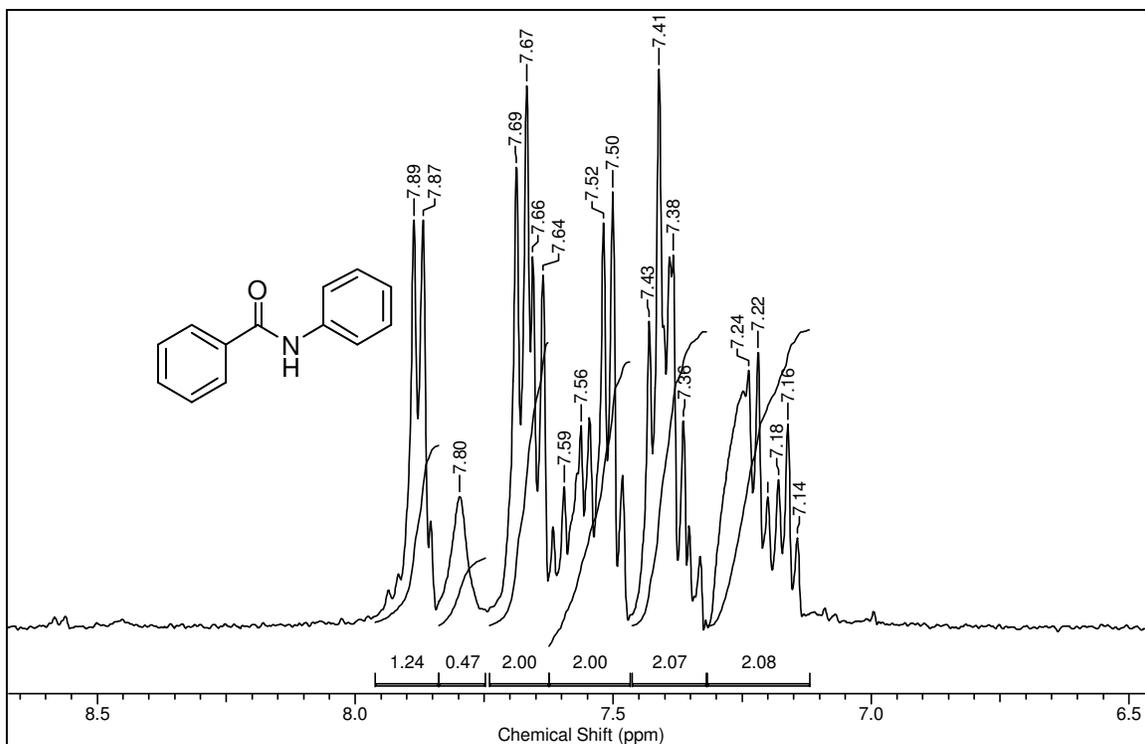
Anexo 3.6 Espectro de IV (pastilha de KBr) N-(*terc*-butil)benzamida, **9**.



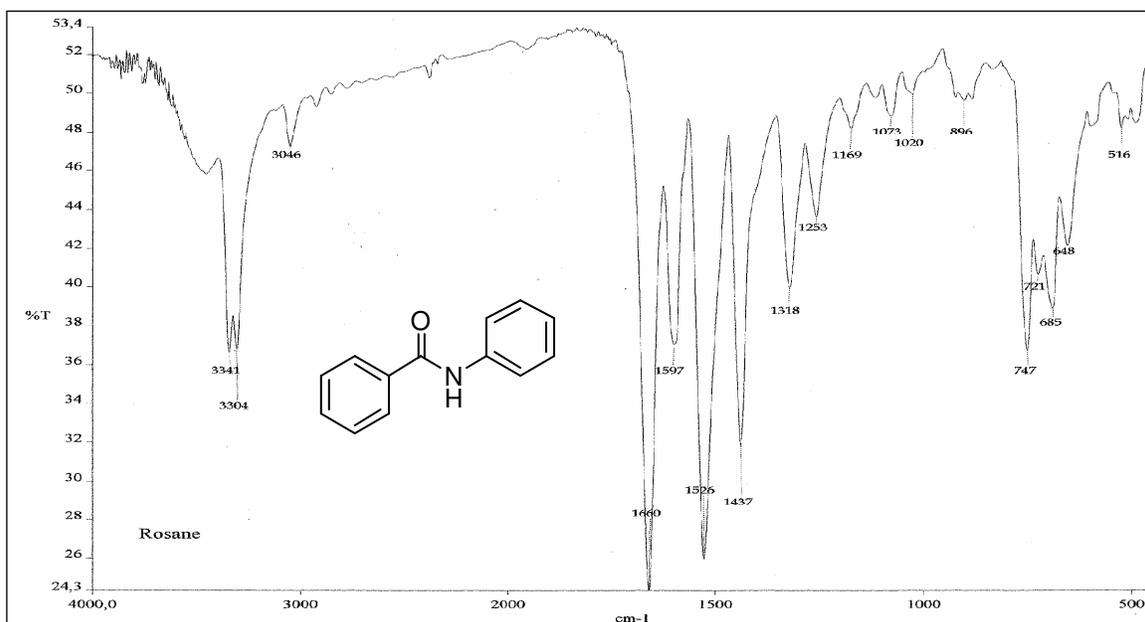
Anexo 3.7 Espectro de RMN ^1H (400 MHz em CDCl_3) N-ciclohexilbenzamida, **10**.



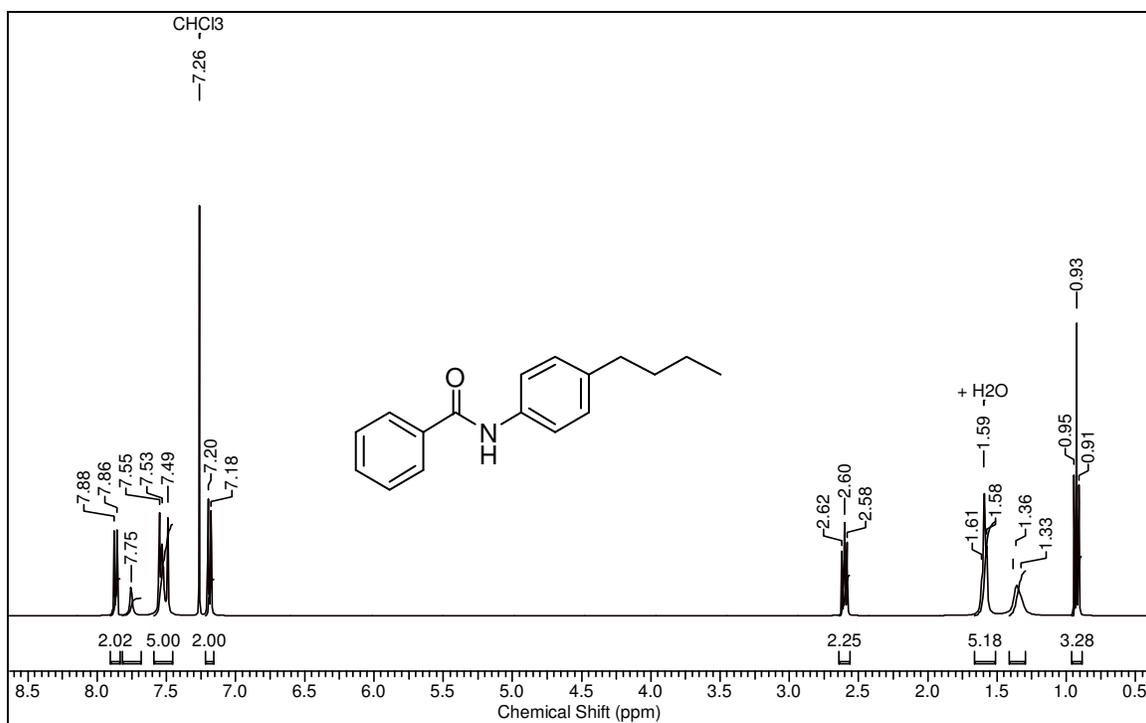
Anexo 3.8 Espectro de IV (pastilha de KBr) N-ciclohexilbenzamida, **10**.



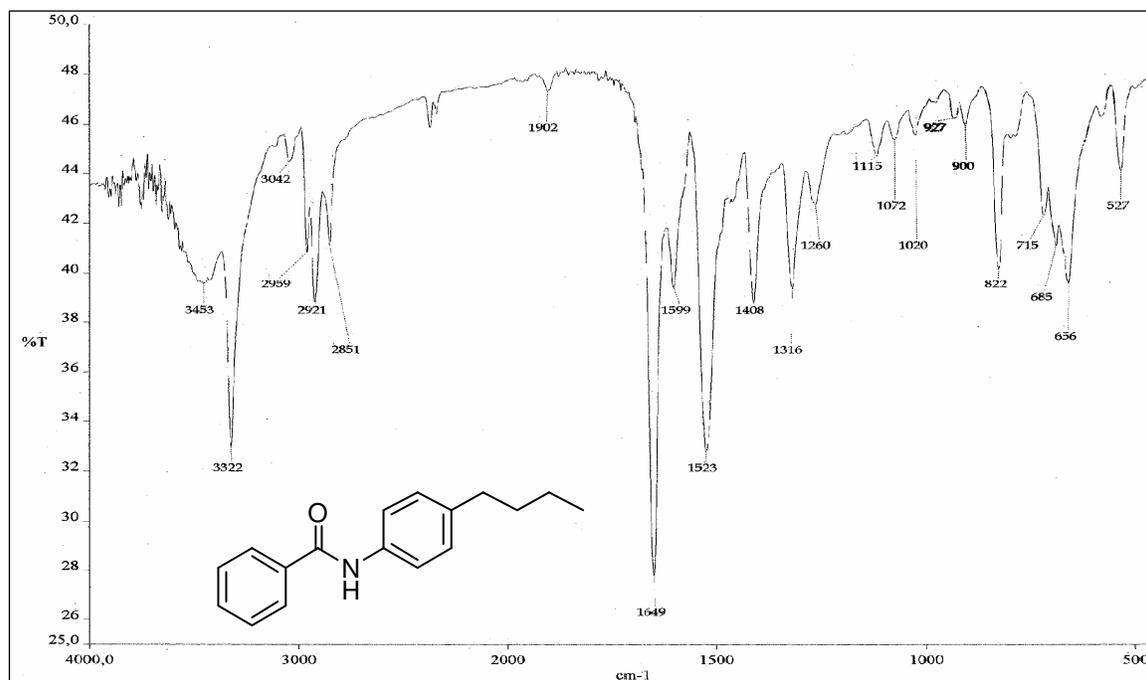
Anexo 3.9 Espectro de RMN ^1H (400 MHz em CDCl_3) N-fenilbenzamida **11**.



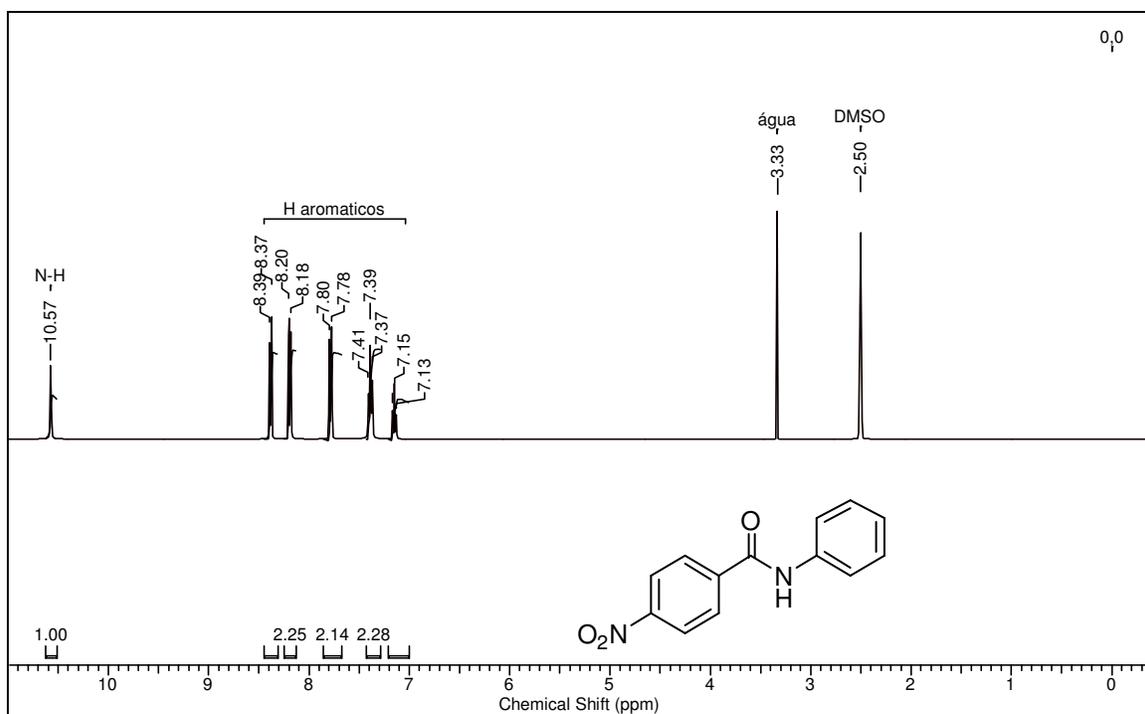
Anexo 3.10 Espectro de IV (pastilha de KBr) N-fenilbenzamida **11**.



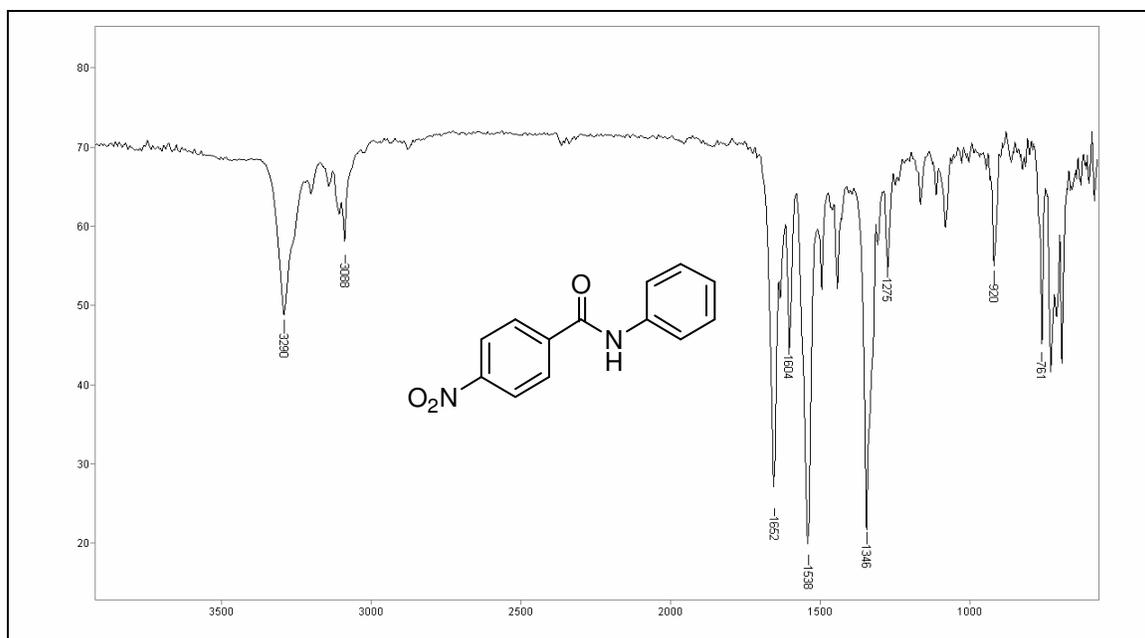
Anexo 3.11 Espectro de RMN ¹H (400 MHz em CDCl₃) N-(4-butilfenil)benzamida **12**.



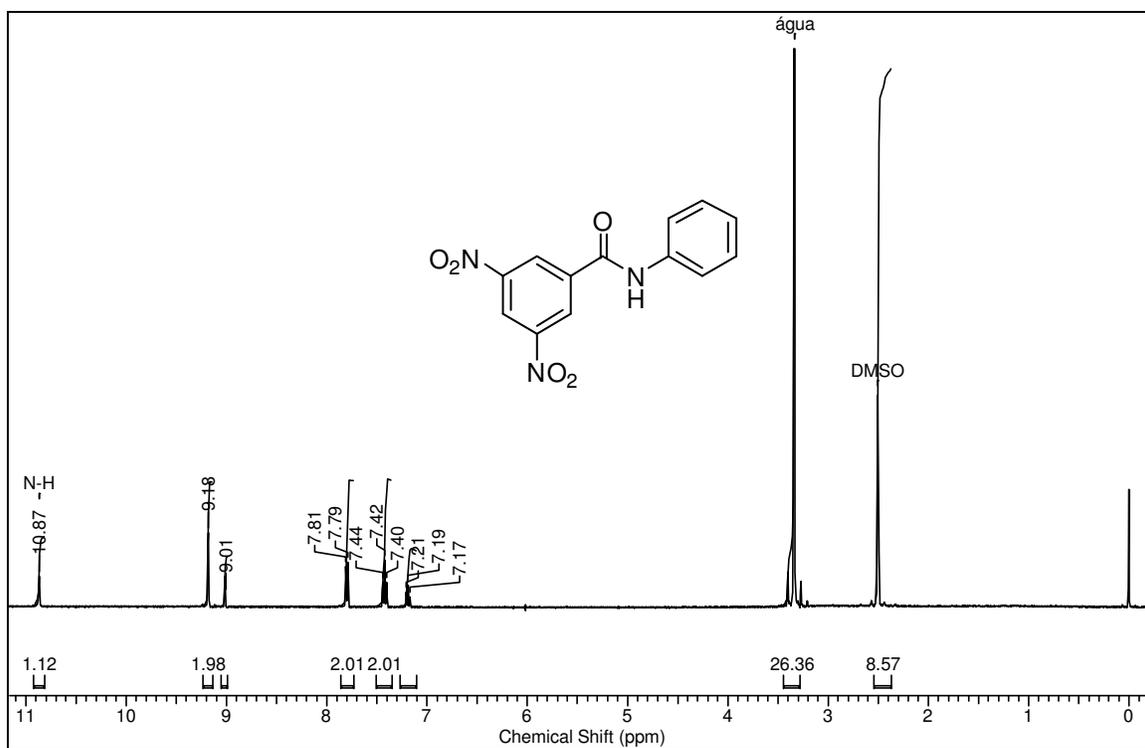
Anexo 3.12 Espectro de IV (pastilha de KBr) N-(4-butilfenil)benzamida **12**.



Anexo 3.13 Espectro de RMN ^1H (400 MHz em DMSO) 4-nitro-N-fenilbenzamida **13**.

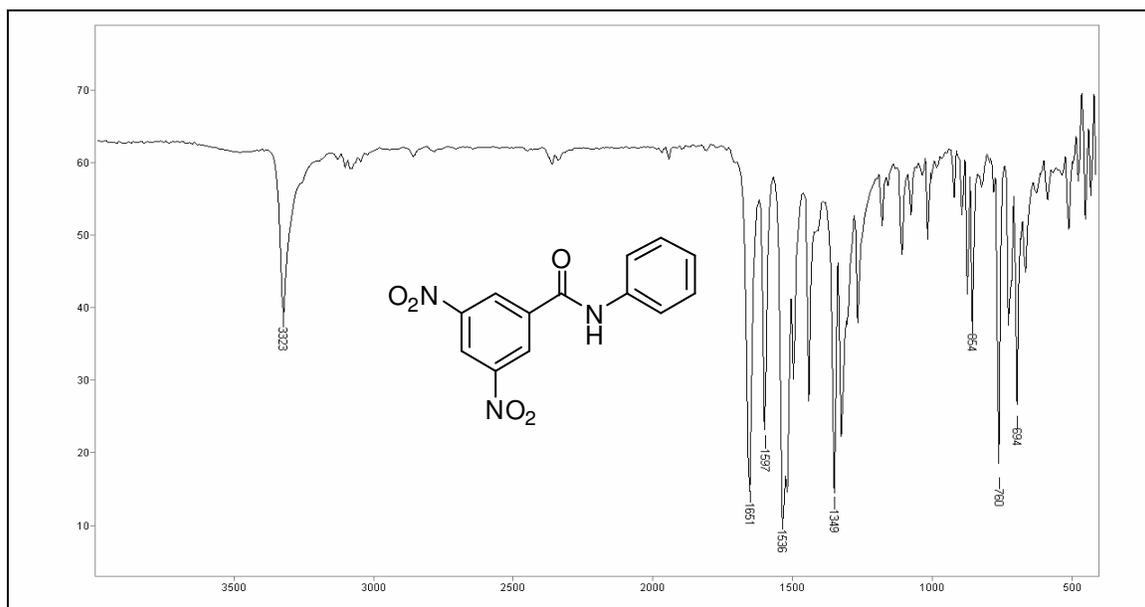


Anexo 3.14 Espectro de IV (pastilha de KBr) 4-nitro-N-fenilbenzamida, **13**.

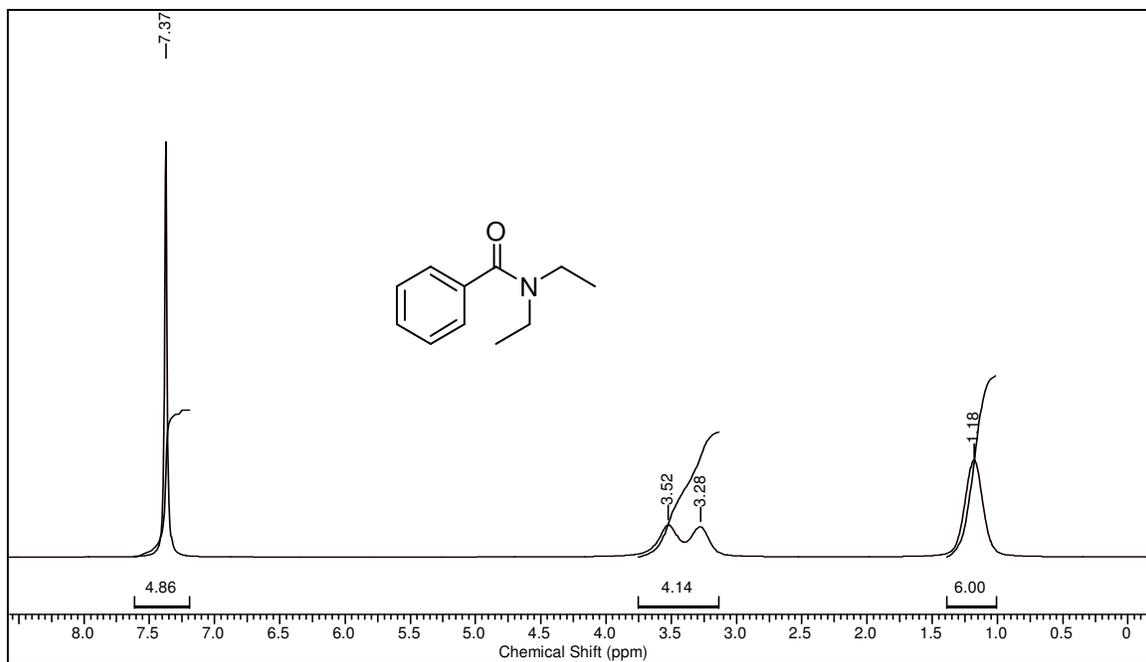


Anexo 3.15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz em DMSO) 3,5-dinitro-N-fenilbenzamida,

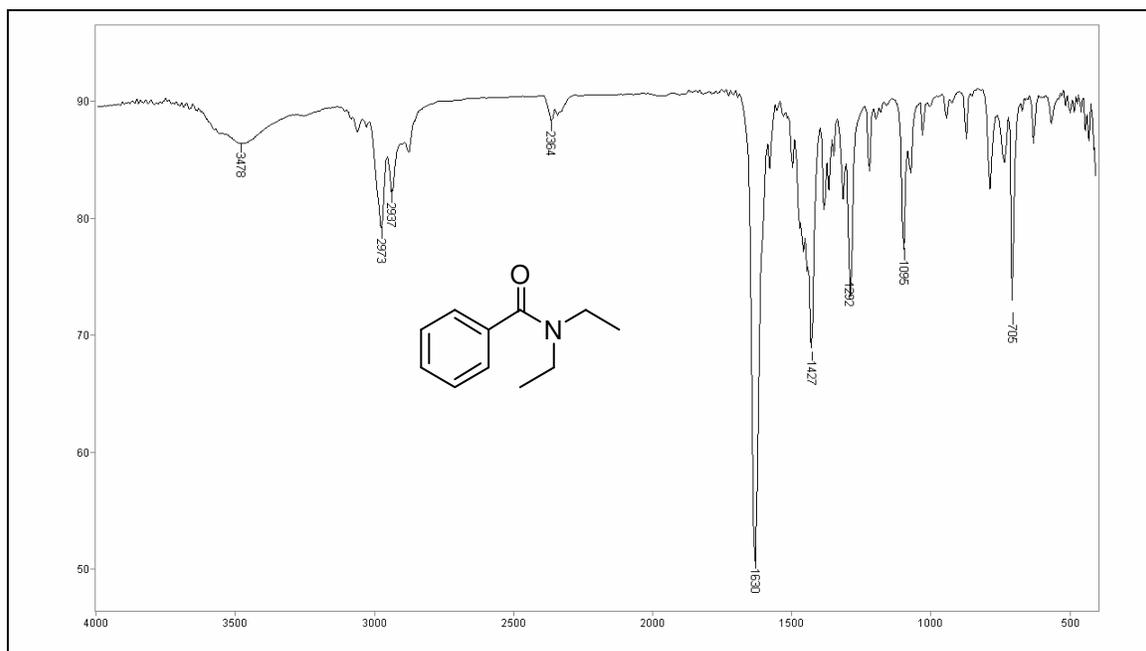
14.



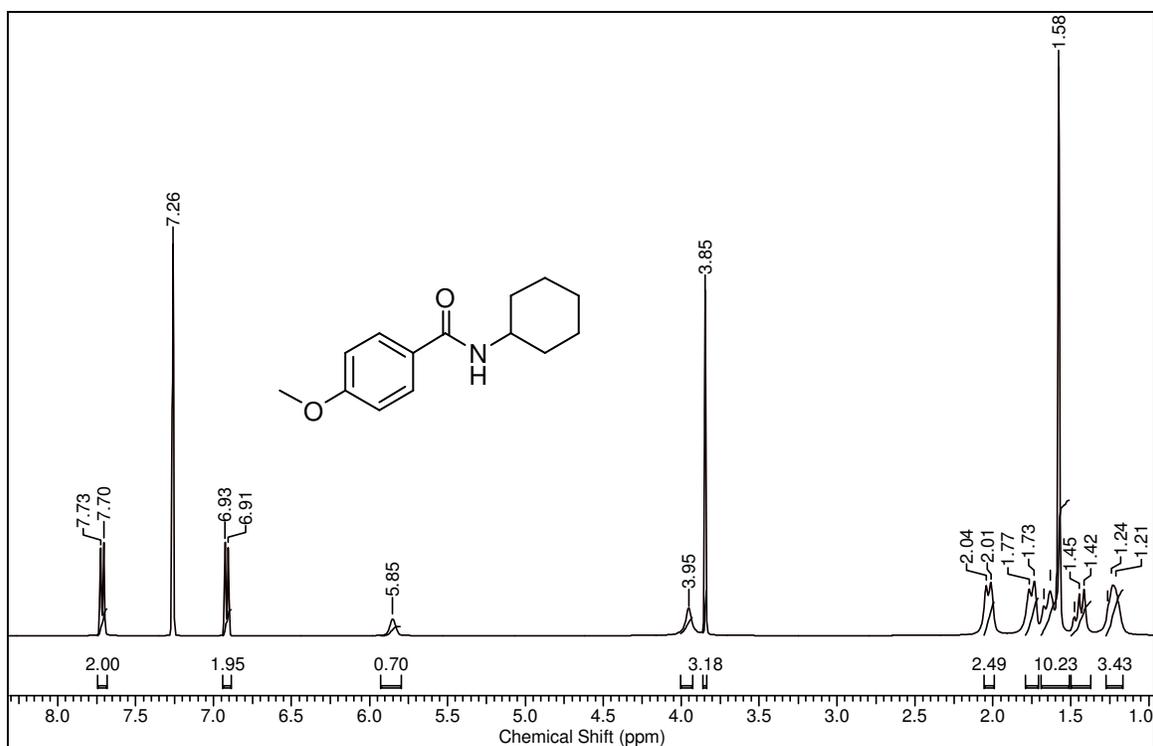
Anexo 3.16 Espectro de IV (pastilha de KBr) 3,5-dinitro-N-fenilbenzamida **14.**



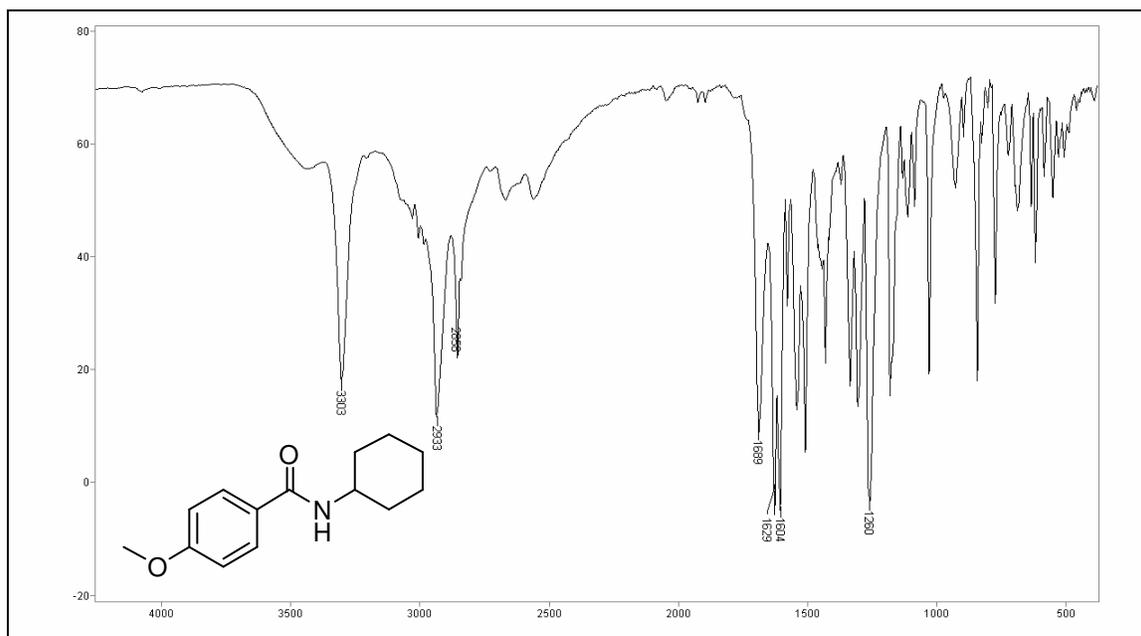
Anexo 3.17 Espectro de RMN ^1H (400 MHz em CDCl_3) *N,N*-dietilbenzamida **15**.



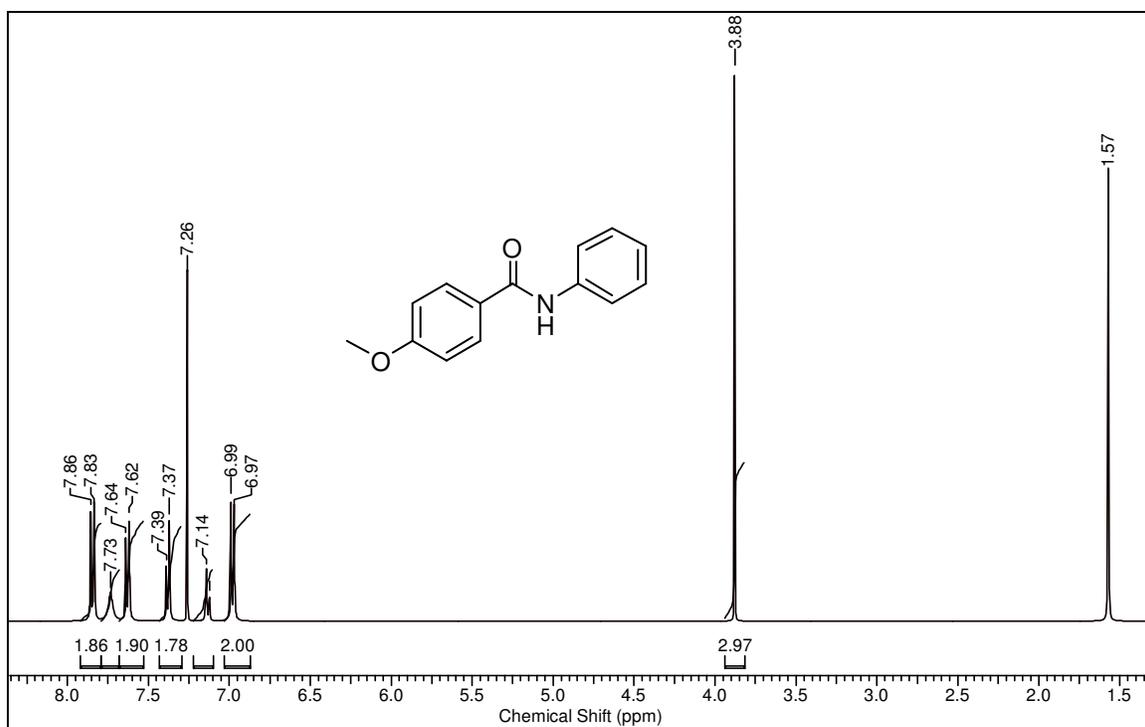
Anexo 3.18 Espectro de IV (pastilha de KBr) *N,N*-dietilbenzamida **15**.



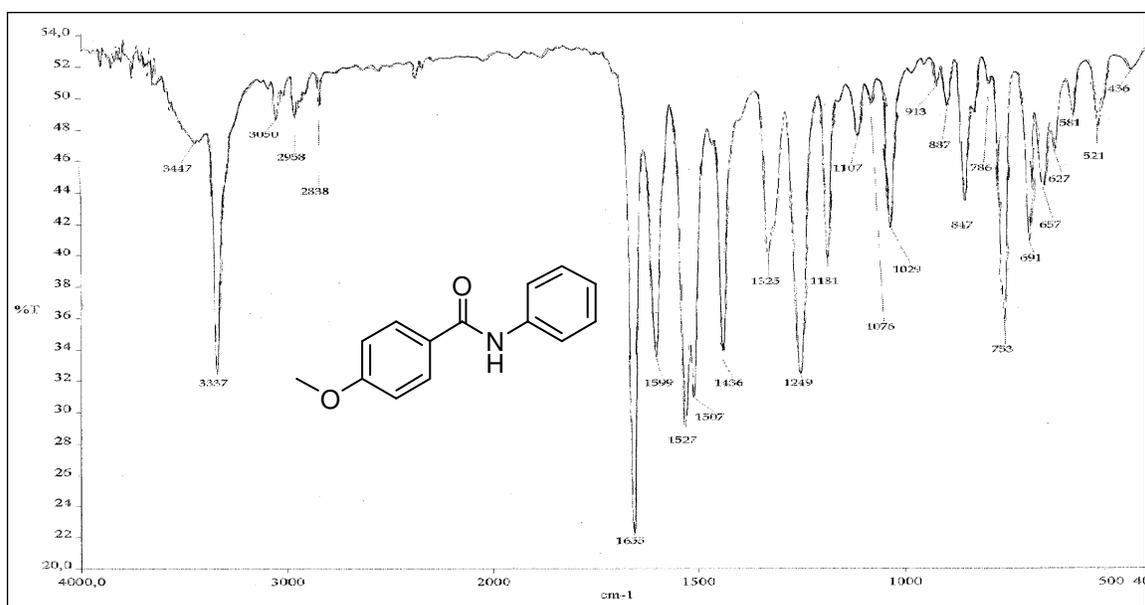
Anexo 3.19 Espectro de RMN ^1H (400 MHz em CDCl_3) N-ciclohexil-4-metoxibenzamida **16**.



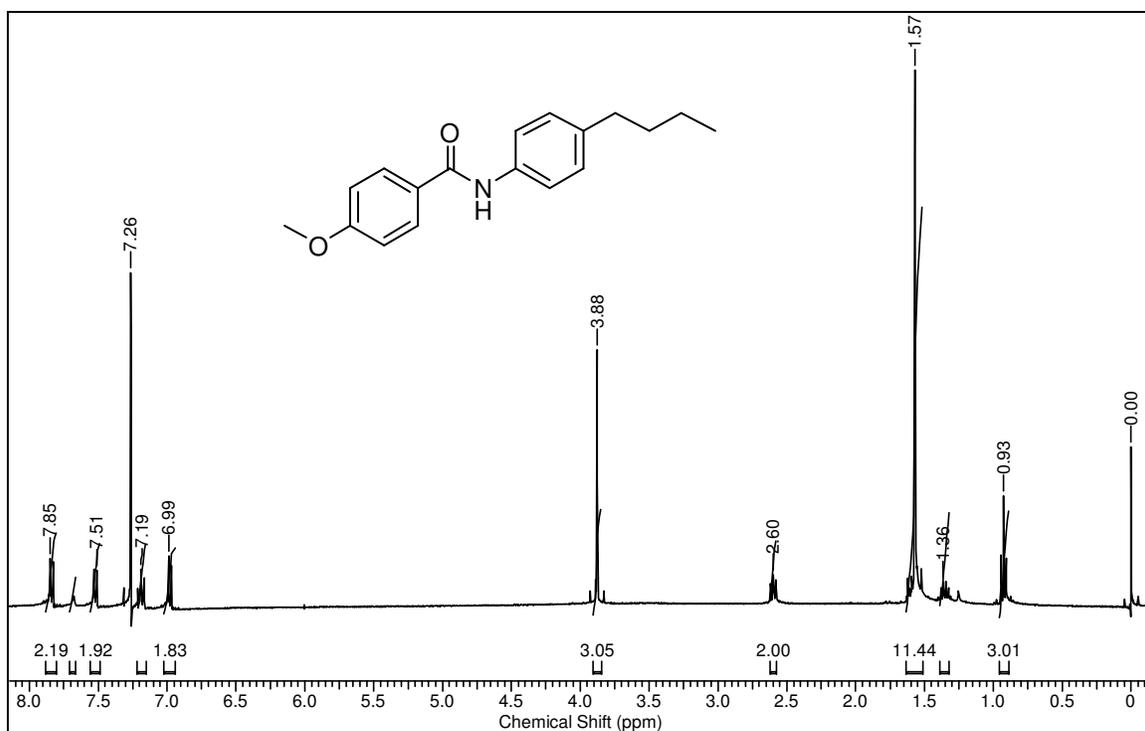
Anexo 3.20 Espectro de IV (pastilha de KBr) N-ciclohexil-4-metoxibenzamida **16**.



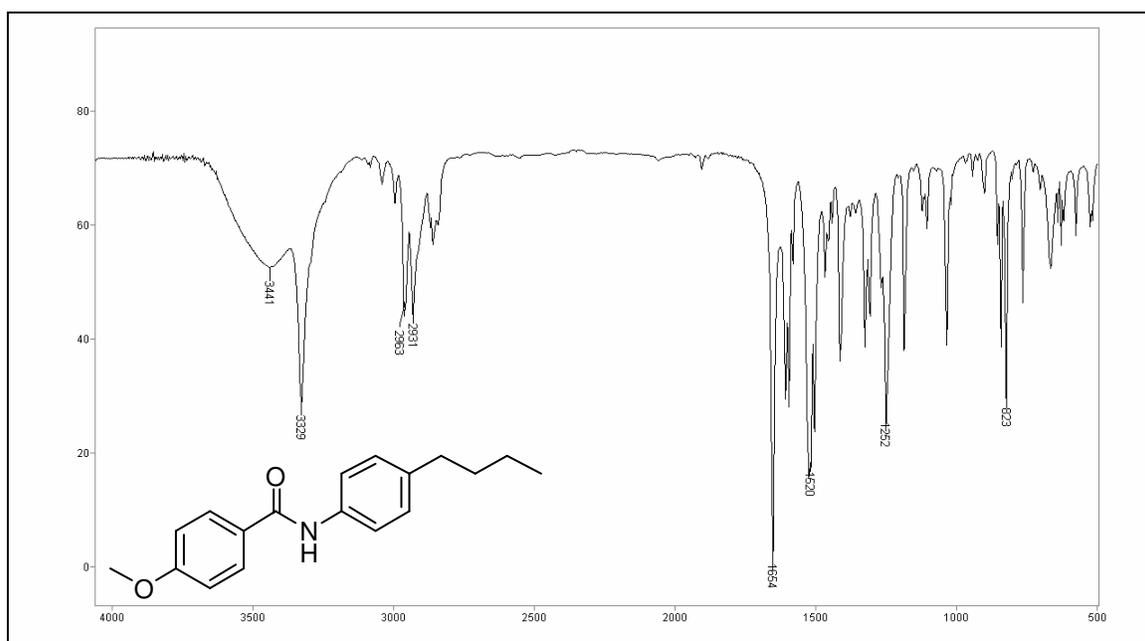
Anexo 3.21 Espectro de RMN ^1H (400 MHz em CDCl_3) 4-metoxi-N-fenilbenzamida **17**.



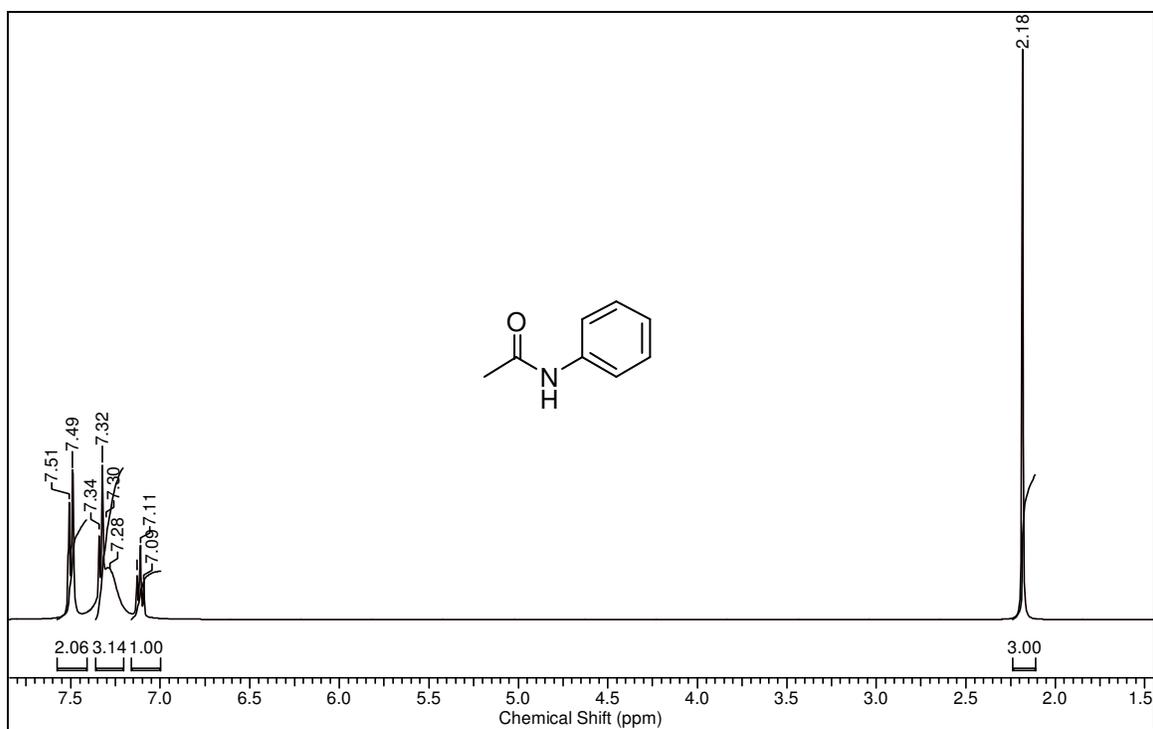
Anexo 3.22 Espectro de IV (pastilha de KBr) 4-metoxi-N-fenilbenzamida **17**.



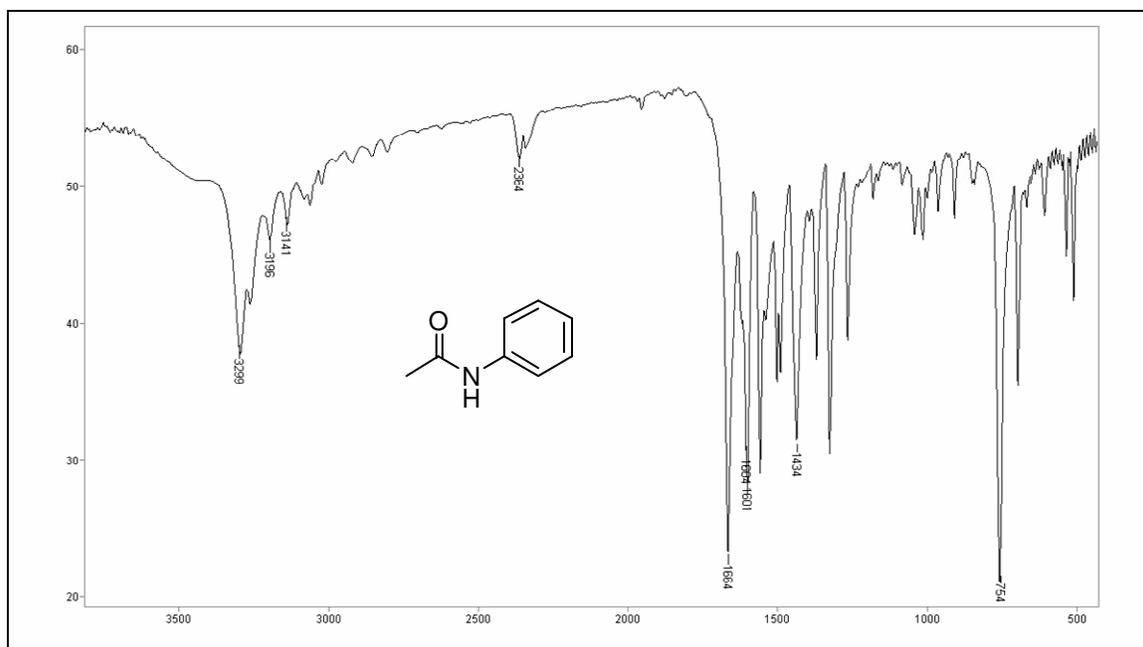
Anexo 3.23 Espectro de RMN ^1H (400 MHz em CDCl_3) N-(4-butilfenil)-4-metoxibenzamida **18**.



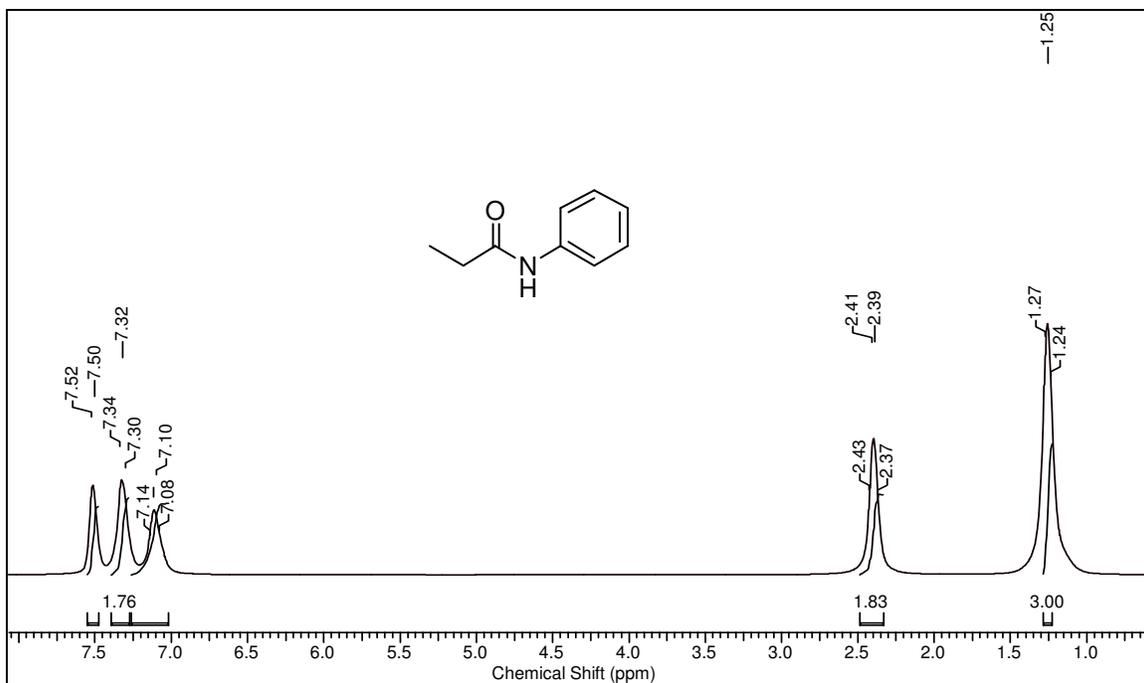
Anexo 3.24 Espectro de IV (pastilha de KBr) N-(4-butilfenil)-4-metoxibenzamida **18**.



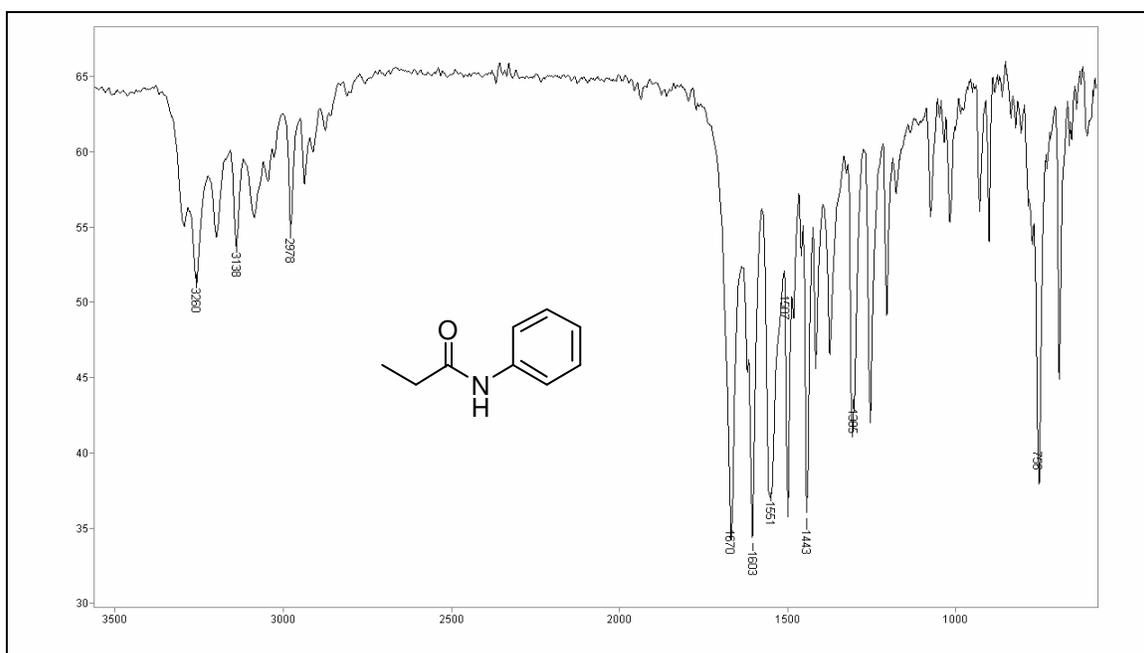
Anexo 3.25 Espectro de RMN ^1H (400 MHz em CDCl_3) N-fenilacetamida **19**.



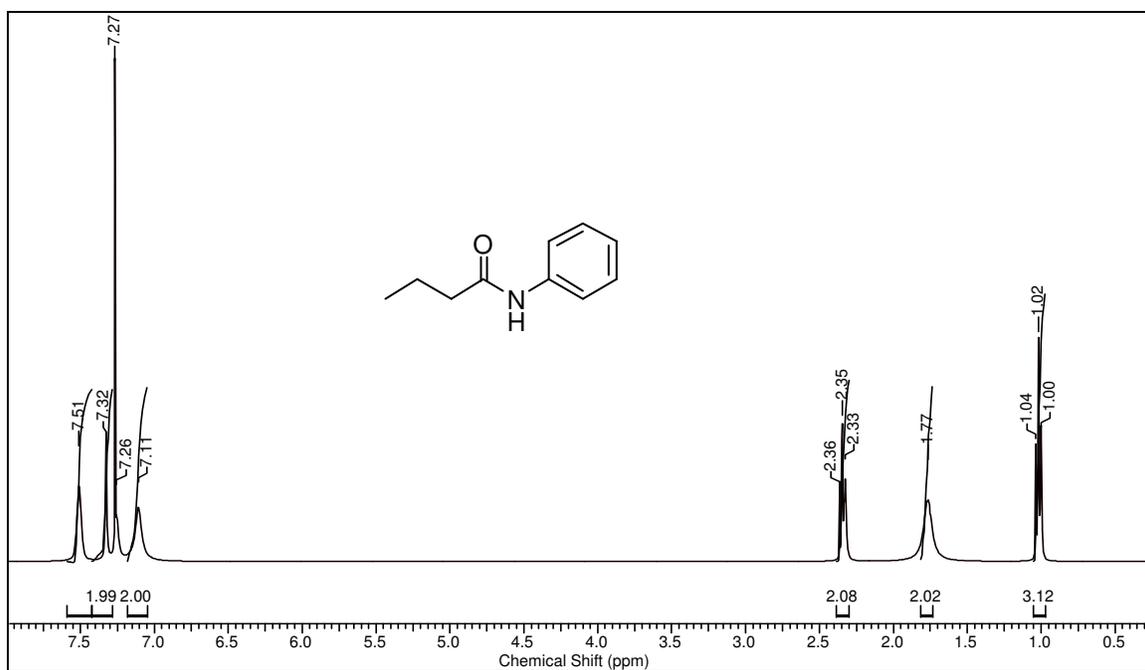
Anexo 3.26 Espectro de IV (pastilha de KBr) N-fenilacetamida **19**.



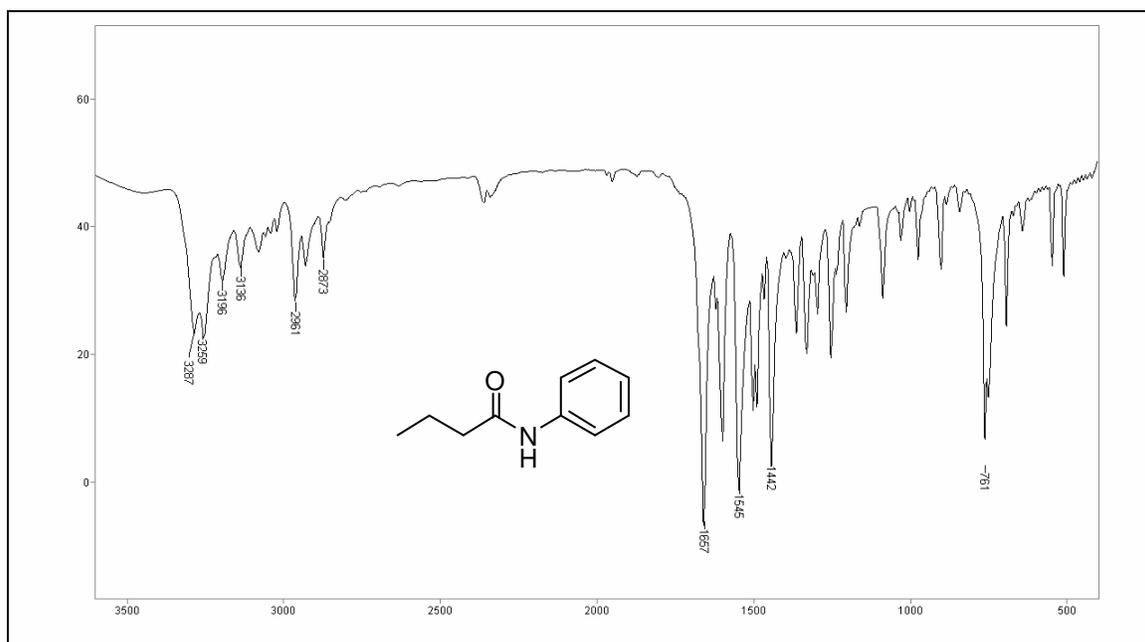
Anexo 3.27 Espectro de RMN ^1H (400 MHz em CDCl_3) N-fenilpropanamida **20**.



Anexo 3.28 Espectro de IV (pastilha de KBr) N-fenilpropanamida **20**.



Anexo 3.29 Espectro de RMN ^1H (400 MHz em CDCl_3) N-fenilbutanamida **21**.



Anexo 3.30 Espectro de IV (pastilha de KBr) N-fenilbutanamida **21**.



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetlet

Hexabromoacetone as tribromoacetylating agent of alcohols and amines and as mediator in the conversion of carboxylic acids into amides in the presence of triphenylphosphine

Fabrício G. Menezes, Rosane Kolling, Adailton J. Bortoluzzi, Hugo Gallardo*, César Zucco*

Chemistry Department, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, SC 88040-900, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 January 2009
Revised 9 March 2009
Accepted 11 March 2009
Available online 18 March 2009

Keywords:

Hexabromoacetone
Tribromoacetylation
Alcohols
Amines
Carboxylic acids
Triphenylphosphine
Amides

ABSTRACT

Hexabromoacetone has been used as an alternative tribromoacetylating agent of primary alcohols and amines and as mediator in the conversion of carboxylic acids into amides in the presence of triphenylphosphine. The reactions have been performed under mild conditions with moderate to good yields. All the products have been adequately characterized by their physical and spectroscopic properties.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The α -trihalogenated carbonyl compounds have been reported as very useful versatile reagents in organic synthesis. Two trichlorinated methyl groups attached to a carbonyl carbon form hexachloroacetone (HCA), a reagent which has been intensively studied with interesting results. Noteworthy examples are the trichloroacetylation of alcohols¹ and amines,² the mediator role of HCA in the conversion of alcohols into alkyl halides³ and of carboxylic acids into amides.^{3a,4} HCA reactions with aliphatic and aromatic diamines lead to the obtainment of the respective diamides and cyclic ureas, together with heterocyclic compounds without the carbonyl group, such as bisimidazolidine, tetrahydrobisbenzimidazolidene, and bisbenzimidazole derivatives, particularly in reactions conducted under ultrasonic energy.⁵ When HCA was reacted with vicinal glycols, in the presence of different catalysts, alkylene carbonates and chloroform were obtained.⁶ Also, HCA was found to be a precursor for formation of $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha'$ -tetrachloro-substituted[3.2.1]bicyclic compounds.⁷

This Letter reports on our initial studies involving the use of an HCA analog, hexabromoacetone, HBA, as an alternative tribromoacetylating agent for both primary alcohols and amines, and as a mediator in the conversion of carboxylic acids into amides in the presence of triphenylphosphine. HBA is not commercially avail-

able, but it is easily prepared via the Gilbert's method.⁸ Although known since 1969, it is very seldom cited as a reagent in organic synthesis, except for its ability to act as a mediator in the conversion of alcohols to alkyl halides.⁹

The alkyl tribromoacetates prepared can be converted into different *Z*- α -bromoacrylates (known for their stereoselectivity),¹⁰ and act in the conversion of carboxylic acid into amides with high yield under mild conditions.¹¹ The tribromoacetamides have practically not been explored in organic synthesis, in contrast to the trichloroacetamides, which can, for example, be converted into carbamates,¹² and mediate conversion of alcohols into alkyl chloride^{3b} and obtention of *Z*- α -chloroacrylamides.^{10c} Another application of α -trihalogenated carbonyl compounds is the use of alkyl trichloroacetate to get polysubstituted chlorocyclopropanes,¹³ 2-substituted-1,3-dithiane,¹⁴ and trihalo-containing acetylenes and azoles.¹⁵

After the preparation of the HBA by the Gilbert's method⁸ it was characterized through the melting point, elemental CHN analysis, IR, ¹³C NMR, and X-ray crystallographic analysis (Fig. 1).^{16,17}

The reactions of HBA with 1.1 equiv of alcohol (methanol, ethanol, *n*-propanol, *n*-butanol, *n*-pentanol, and *i*-amyl alcohol) in the presence of 1.0 equiv of dimethylformamide (acting as a proton sponge), at 60 °C, provided, after 10 h of reaction, the respective alkyl tribromoacetates (**1–6**) with yields between 55% and 65%, depending on the alcohol structure.¹⁸ The purification of alkyl tribromoacetates was carried out by column chromatography on

* Corresponding authors. Tel.: +55 48 37219544; fax: +55 48 37216850.
E-mail addresses: hugo@qmc.ufsc.br, hugo.gallardo@pq.cnpq.br (H. Gallardo), czucco@qmc.ufsc.br, czucco@fapesc.sc.gov.br (C. Zucco).

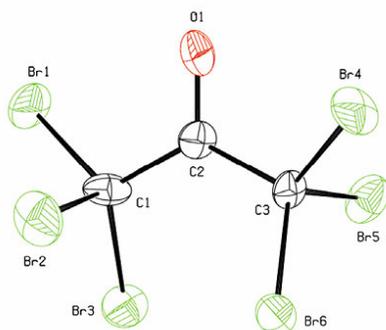


Figure 1. Molecular structure of HBA.

silica gel, using hexane–chloroform mixtures as the eluent. Table 1 summarizes the results obtained for the HBA alcoholysis. The tribromoacetates were obtained as colorless oils, and characterized through IR, ^1H , ^{13}C and DEPT NMR, and MS. From reactions of HBA with benzyl alcohol and with the secondary alcohols *i*-propanol and cyclohexanol, under the same experimental conditions, the respective tribromoacetates were not isolated, despite verifying the consumption of HBA through TLC analysis.

The formation of alkyl tribromoacetates and *N*-alkyl tribromoacetamides proceeds by a typical addition–elimination mechanism which begins with a nucleophilic addition of alcohols and amines, respectively, to the carbonyl group of HBA and finishes with the departure of Br_3C^- , as the leaving group, thus forming bromoform. In the reaction involving tribromoacetates formation DMF functions as a proton sponge species.

When HBA is reacted with 2 equiv of amine, in chloroform, the 2,2,2-tribromo-*N*-alkylacetamides (**7**, **8**, **10**, **12**) are obtained in yields varying from 65% to 74% for the slightly sterically hindered amines (ethylamine, *n*-propylamine, *n*-butylamine, and *n*-hexylamine), after 1 h of reaction, at room temperature.¹⁹ Under the same experimental conditions, the reactions with the primary amines *i*-propylamine and *s*-butylamine, which are more sterically hindered, the 2,2,2-tribromo-*N*-alkylacetamides (**9a**, **11a**) were obtained with yields between 48% and 50%. However, there were also isolated 2,2-dibromo-*N*-alkylacetamides (**9b**, **11b**), with 15% and 20% yields, respectively. The sterically hindered amines would rather prefer, to some extent, a bromonium abstraction than a carbonyl group addition. Such a reaction should form the pentabromoacetone, through the respective enol, which goes then to **9b** and **11b** acetamides by the respective amine reactions.

The purifications of the products were carried out by column chromatography on silica gel, using hexane–chloroform mixtures

Table 1
Tribromoacetylation of alcohols with HBA

Entry	Alcohol	Yield (%)
1	Methanol	65
2	Ethanol	65
3	<i>n</i> -Propanol	60
4	<i>n</i> -Butanol	62
5	<i>n</i> -Pentanol	58
6	<i>i</i> -Amyl alcohol	55

as the eluent. Table 2 summarizes the results of the reaction of HBA with the amines. Under the same experimental conditions, the reactions of HBA with the bulky primary (*t*-butylamine) and secondary (piperidine) amines did not provide the respective amides, and the consumption of a great part of the HBA was not verified by TLC. The products of the reactions of HBA with the amines were obtained in the form of white solids, after recrystallization from 5:1 (v/v) hexane:chloroform, and were characterized through the melting point, elemental CHN analysis, and IR and ^1H , ^{13}C and DEPT NMR spectroscopies.

The spectral data of the alkyl tribromoacetates and the tri-, and di-bromo-*N*-alkylacetamides are very similar, following the same line, thus facilitating the characterization, particularly by IR and NMR. All products have had their purity verified by TLC and GC analysis.

The role of HBA as a mediator in the conversion of carboxylic acids into the respective amides was tested via formation, *in situ*, of bromide acid, as previously reported for other carbonyl α -tribrominated compounds.¹¹ Reactions between benzoic and aliphatic carboxylic acids with the different aromatic and aliphatic amines were carried out in the presence of HBA/triphenylphosphine (0.3/1.5 equiv in proportion to the carboxylic acids and amines) as a brominating agent.²⁰ This method is a mixture of those already known, involving the use of ethyl tribromoacetate in the formation of amides,¹¹ and of HBA in the formation of alkyl halides from alcohols.⁹ The amides (**13–27**) were obtained in yields of 53% to 91%. It is observed that, Table 3, aromatic acids are giving better yields than aliphatic acids. However, controlled experiments carried out on acetic acid (0.5 g, 8.3 equiv, and 1.0 g, 16.6 equiv) that yields the amide fall within the range observed for aromatic acids, 75% and 85%, respectively. So it is reasonable to conclude that the initial amount of aliphatic acid is affecting the product yield, since losses of aliphatic amides, during the purification process, are greater than those of aromatic ones.

The products, most of them already known, were characterized through melting point, IR, and ^1H NMR, and the data are in agreement with those reported in the literature.

The aims of this study were to find better experimental conditions for the tribromoacetylation of alcohols and amines, to explore other acids, amines, and nucleophiles (such as thioalcohols) to be converted into amides and thiocarbamates, and to extend the studies previously carried out with HCA and diamines,⁵ to HBA.

In summary, HBA was shown to be a good tribromoacetylating agent for primary alcohols and amines, both slightly sterically hindered, under mild conditions. In the reactions with *i*-propylamine and *s*-butylamine, the 2,2-dibromo-*N*-alkylacetamide subproducts were obtained along with 2,2,2-tribromo-*N*-alkylacetamides. Furthermore, HBA acting as a brominating agent, in the presence of

Table 2
Di- and tri-bromoacetylation of primary amines with HBA

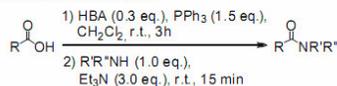
Entry	Amine	Yield (%)	
		TBACA ^a	DBACA ^b
7	Ethylamine	74	—
8	<i>n</i> -Propylamine	70	—
9(a,b)	<i>i</i> -Propylamine	50	15
10	<i>n</i> -Butylamine	69	—
11(a,b)	<i>s</i> -Butylamine	48	20
12	Hexylamine	65	—

^a Isolated 2,2,2-tribromo-*N*-alkylacetamides.

^b Isolated 2,2-dibromo-*N*-alkylacetamides.

Table 3

Conversion of aliphatic and benzoic acids into the respective amides mediated by hexabromoacetone/triphenylphosphine



Entry	R	R'	R''	Yield (%)
13	Ph	n-But	H	86
14	Ph	s-But	H	72
15	Ph	t-But	H	70
16	Ph	c-Hex	H	75
17	Ph	Ph	H	85
18	Ph	4-n-But-Ph	H	89
19	Ph	4-NO ₂ -Ph	H	81
20	Ph	3,5-DiNO ₂ -Ph	H	82
21	Ph	Et	Et	70
22	4-MeO-Ph	c-Hex	H	83
23	4-MeO-Ph	Ph	H	90
24	4-MeO-Ph	4-n-But-Ph	H	91
25	Me	Ph	H	60
26	Et	Ph	H	57
27	n-Prop	Ph	H	53

triphenylphosphine, gave good results in the conversion of benzoic acids into the respective amines.

Acknowledgments

The authors are grateful to the Brazilian entities UFSC, CAPES, INCT-cat, and FAPESC. Also, we would like to thank Dr. Faruk Nome and Dr. Jacks P. Priebe for the GC and GC–MS analysis.

References and notes

- Freedlander, R. S.; Bryson, T. A.; Dunlap, R. B.; Schulman, E. M.; Lewis, C. A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3519.
- Bew, C.; de Joshi, V. O.; Gray, J.; Kaye, P. T.; Meakins, G. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, *4*, 945.
- (a) Chavasiri, W.; Pluemanupat, W.; Chantarasriwong, O.; Taboonpong, P.; Jan, D. O. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 223; (b) Pluemanupat, W.; Chavasiri, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6821; (c) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, 1st ed.; Oxford University Press: New York, 2001, pp 608–609; (d) McGlinchey, M. J.; Brook, M. A.; Balducci, S. *Organometallics* **2005**, *24*, 2617; (e) Deslongchamps, P.; Bourque, E.; Phoenix, S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4149; (f) Conte, G.; Ely, F.; Gallardo, H. *Liq. Cryst.* **2005**, *32*, 1213; (g) Magid, R. M.; Fruchey, O. A.; Johnson, W. L. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *35*, 2999.
- Werbovetz, K. A.; Li, C.; Fotie, J.; Yakovich, A. J.; Mukherjee, M. S.; Delfin, D. A.; Mahasenan, K. V.; Morgan, R. E.; Endeshaw, M. M.; George, T. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6071.
- (a) Zucco, C.; Rezende, M. C.; Dall'Oglio, E. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5265; (b) Zucco, C.; Rezende, M. C.; Marques, C. A.; Dall'Oglio, E. L. *Liebigs Ann., Recueil* **1997**, *5*, 925; (c) Zucco, C.; Rezende, M. C.; Dall'Oglio, E. L. *Synth. Comm.* **2001**, *31*, 607; (d) Dall'Oglio, E. L.; Caro, M. S. B.; Gesser, J. C.; Zucco, C.; Rezende, M. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 251; (e) Cristiano, R.; Vieira, A. A.; Ely, F.; Gallardo, H. *Liq. Cryst.* **2006**, *33*, 381; (f) Dall'Oglio, E. L.; Salmoria, G. V.; Gallardo, H.; Neves, A.; Rezende, M. C.; Zucco, C. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 411.
- (a) Gordon, E.P.; Elesina, L.N.; Enakaeva, V.G.; Mitrokhin, A.M.; Poddubnyi, I.S. RU Patent 2,309,935, 2007; CAN 147:522096; (b) Gordon, E.P.; Elesina, L.N.; Enakaeva, V.G.; Mitrokhin, A.M.; Poddubnyi, I.S. RU Patent 2,309,934, 2007; CAN 147:504235.
- Föhlich, B.; Reiner, S. *Molecules* **2004**, *9*, 1.
- Gilbert, E. E. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 1801.
- Chavasiri, W.; Pluemanupat, W.; Tongkate, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1146.
- (a) Mioskowski, C.; Falck, J. R.; Bejot, R.; Barma, D. K.; Bandyopadhyay, A.; Joseph, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8178; (b) Falck, J. R.; Barma, D. K.; Kundu, A.; Zhang, H.; Mioskowski, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3218; (c) Bartulin, J.; Belmar, J.; Gallardo, H.; Leon, G. *J. Het. Chem.* **1994**, *31*, 561; (d) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Diaz, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2934.
- Jang, D. O.; Chavasiri, W.; Kang, D. H.; Joo, T. Y.; Lee, E. H.; Chaysirongkul, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5693.
- Nishikawa, T.; Urabe, D.; Tomita, M.; Tsujimoto, T.; Iwabuchi, T.; Isobe, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3263.
- Paugam, J. P.; Oudeyer, S.; Léonel, E.; Sulpice-Gaillet, C.; Nédélec, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1583.
- Rivera, N. G.; Becerril, D. C.; Guadarrama-Pérez, M.; Covarrubias-Zuñiga, A.; Avila-Zárraga, J. G.; Romero-Ortega, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1201.
- Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935.
- Hexabromoacetone, HBA: mp 108 °C (Lit.⁸ 109 °C). IR (KBr) ν 1725, 1070, 763, 563. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.6 (C=O), 24.8 (CB₂). Anal. Calcd for C₃OBr₃: C, 6.78. Found: C, 6.82. Yield: 70%.
- X-ray crystallographic data: An irregular block was cut off from a soft crystal and selected for crystallographic measurements. X-ray analysis was carried out on an Enraf-Nonius CAD-4 diffractometer with monochromatic Mo-K α radiation (0.71069 Å), at room temperature. Cell parameters were determined from 25 centered reflections in the θ range 3.93–12.20°. One thousand nine hundred and eight poorly diffracted intensities were collected using the ω - 2θ scan method, of which 1790 (R_{int} = 0.1170) are unique and 1020 with $[I > 2\sigma(I)]$, with θ angle ranging from 1.98° to 25.00°. Due to high absorption coefficient of HBA, a numerical absorption correction should be indicated. However, once the selected crystal had an irregular shape, the empirical absorption correction (ψ -scan) was applied with better results with respect to numerical absorption correction. All atoms were refined with anisotropic thermal parameters. Crystal data: formula: C₃Br₃O, FW = 531.49, monoclinic, $P2_1/n$, a = 6.292(7) Å, b = 20.619(1) Å, c = 8.242(1) Å, β = 107.88(1)°, V = 107.88(1) Å³, Z = 4, ρ_{calc} = 3.469 Mg/m³, μ = 23.611 mm⁻¹, $F(0, 0, 0)$ = 944, ψ -scan transmission factors: 0.015 and 0.101, parameters = 92, GOOF (F^2) = 0.958, R_1 [$I > 2\sigma(I)$] = 0.0986, wR_2 (all data) = 0.2574. Crystallographic data (excluding structure factors) for the structure in this Letter have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication number CCDC 713085. Copies of the data can be obtained, free of charge, on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK, (fax: +44-(0)1223-336033 or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- General procedure for obtention of alkyl 2,2,2-tribromoacetates: The following reagents were placed in a round-bottomed flask: 6.70 mmol of the respective alcohols (methanol, ethanol, n-propanol, n-butanol, n-pentanol, and i-amyl alcohol), previously dried by traditional methods,²¹ and 0.43 mL of DMF (5.60 mmol). After that 3.00 g (5.64 mmol) of HBA was added and the solution was stirred at 60 °C, for 10 h. The products were purified by column chromatography on silica gel using hexane–chloroform mixtures as the eluent. The products were obtained as transparent oils, with yields of 55% to 65%. Methyl tribromoacetate, **1**: IR (KBr) ν 2955, 1751, 1235, 758, 609. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.01 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.0, 56.3, 28.6 (Lit.²⁴ 161.8, 55.8, 28.4). MS: m/z 310 (M⁺), 250.8, 230.9, 171.9, 92.9, 78.9, 59.0. Yield: 65%.
- General procedure for the reactions of HBA with amines: obtention of 2,2,2-tribromo-N-alkylacetamides or mixtures of 2,2,2-tribromo-N-alkylacetamides and 2,2-dibromo-N-alkylacetamides: Firstly, 1 g (1.88 mmol) of HBA was added portionwise to a round-bottomed flask containing 3.76 mmol of amine (ethylamine, n-propylamine, i-propylamine, n-butylamine, s-butylamine, and hexylamine), previously distilled,²⁵ in 5 mL of chloroform. The solution was then maintained under magnetic stirring at room temperature for 1 h, monitored by TLC. After the total consumption of HBA, the chloroform was eliminated in a rotavapor, and the residue was dried and purified by column chromatography on silica gel using mixtures of hexane–chloroform as the eluent, providing the respective pure brominated acetamides after evaporation of the solvent and recrystallization in 5:1 (v/v) hexane–chloroform. 2,2,2-tribromo-N-isopropylacetamide, **9a**: mp 80–81 °C (Lit.²⁴ 80 °C). IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) 3302, 2970, 1662, 1518, 1238, 1141, 750, 682, 596. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.65 (br, 1H, NH), 4.15–4.04 (m, 1H, CH), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 161.6 (C=O), 44.6 (CH), 37.5 (CB₂), 22.2 (CH₃). DEPT (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 44.6 (CH), 22.2 (CH₃). Anal. Calcd for C₅H₉NOBr₃: C, 17.78; H, 2.39; N, 4.15. Found: C, 17.65; H, 2.50; N, 4.25. Yield: 50%. 2,2-dibromo-N-isopropylacetamide, **9b**: mp 149–150 °C. IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) 3282, 2971, 1654, 1551, 1458, 1194, 788, 676, 596. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.32 (br, 1H, NH), 5.79 (s, 1H, CHBr₂), 4.12–3.96 (m, 1H, CH), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.8 (C=O), 43.2 (CH), 37.1 (CHBr₂), 22.3 (CH₃). DEPT (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 43.2 (CH), 37.1 (CHBr₂), 22.3 (CH₃). Anal. Calcd for C₅H₉NOBr₂: C, 23.19; H, 3.50; N, 5.41. Found: C, 23.27; H, 3.59; N, 5.47. Yield: 15%.
- General procedure for obtention of amides from carboxylic acids mediated by HBA: Firstly, 1.00 mmol of carboxylic acid was added to a solution containing 0.16 g (0.30 mmol) of HBA and 0.394 g (1.50 mmol) of triphenylphosphine, in 2 mL of dry dichloromethane. The solution was stirred at room temperature for 1 h, and then 0.31 g (3.00 mmol) of triethylamine and 1.00 mmol of the different amines were added. The solution was kept under stirring for 15 min at room temperature. The solution was then diluted in 20 mL dichloromethane and washed with water. The organic phase was dried with anhydride magnesium sulfate, the solvent evaporated in a rotavapor, and the residue purified by column chromatography on silica gel, using 4:1 (v/v) mixture of hexane:ethyl acetate in order to obtain the pure amides.
- (a) Vogel, A. I. in *Vogel's Text Book of Practical Organic Chemistry*; Furniss, B. S., Hannaford, A. J., Smith, P. W. G., Tatchell, A. R., Eds., 5th ed.; Longman Scientific and Technical, 1989; pp 400–403; (b) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. In *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd ed.; Pergamon Press, 1988; p 84, 107, 174, 217, 264.
- Velichko, F. K.; Dostovalova, V. I.; Vinogradova, L. V.; Freidlina, R. K. *Org. Magn. Reson.* **1980**, *13*, 442.
- Ethylamine was used as aqueous solution.
- Nyquist, R.A.; McLachlan, R.D. US Patent 3,206,509, 1965; *Chem. Abstr.* **1965**, *63*:P 13090d.