

SÍNTESE DE β -ARIL- β -METÓXIVINILTRIALOMETILCETONAS: ACILAÇÃO DE CETAIS

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

Recebido em 27/3/93; cópia revisada em 28/8/93

The synthesis of β -aryl- β -methoxyvinyl trihalomethylketones [1,1,1-trihalo-4-aryl-4-methoxy-3-buten-2-ones] **2,3a-g** from the acylation of *p*-substituted acetophenone acetals **1a-g** with trichloroacetyl chloride or trifluoroacetic anhydride are reported (Yields: 80-94 %).

Keywords: acetals; acylation of acetals; vinylketones.

INTRODUÇÃO

β -Alcoxivinilalometil cetonas ou enoléteres halometil-acilados têm sido usados como precursores na síntese regio-seletiva de compostos heterocíclicos com anéis de 5 e de 6 membros^{1,2}. As principais vantagens desses compostos em relação à compostos β -dicarbonílicos estão na (1) reatividade diferenciada dos dois carbonos eletrofílicos - reações de condensação com dinucleófilos de regioquímica definida; e (2) a possibilidade de ter um grupo halometil na molécula - composto heterocíclico funcionalizado^{1,2}.

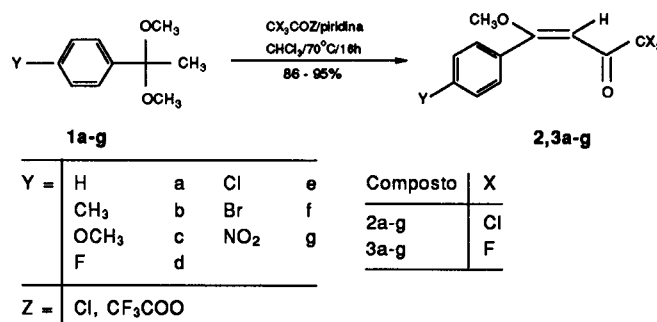
Usualmente a rota de síntese de β -alcoxivinilalometilcetonas normalmente envolve a reação de enoléteres com acilantes derivados de ácidos haloacéticos em presença de piridina¹. Tendo em vista que enoléteres predominantemente são preparados a partir de cetonas ou aldeídos (via cetais)³, a obtenção destes compostos têm dois fatores limitantes: (1) em alguns casos é um processo muito demorado e o produto de difícil purificação/isolamento, e (2) há a possibilidade de reações secundárias deste composto quando em presença de quantidades catalíticas de ácido¹.

A acilação do enoléter gerado *in situ* a partir de cetais, já mencionada por Hojo e col.⁴⁻⁵, pode ser uma rota alternativa para a obtenção de β -alcoxivinilcetonas. Este procedimento tem como vantagem principal, além de diminuir uma etapa de reação, a geração do enoléter intermediário *in situ*, evitando reações laterais comuns a este tipo de composto, como por exemplo hidrólise, polimerização⁶. Entretanto, não foi realizado ainda um estudo sistemático demonstrando as possibilidades de acilação de cetais com diferentes reatividades.

Este trabalho descreve a reação de acilação de cetais de acetofenonas *p*-substituídas com cloreto de tricloroaceta e com anidrido trifluoroacético, visando demonstrar a aplicabilidade da técnica para substratos com diferentes reatividades (Esquema). As β -aril- β -metoxiviniltrialometilcetonas [1,1,1-trialo-4-aryl-4-metóxi-3-buten-2-onas] **2, 3a-g** obtidas têm sido utilizadas como precursores na síntese de isoxazóis e pirazóis halometil-aril-substituídos⁷.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

As condições reacionais requeridas para a síntese das β -aril- β -metoxiviniltrialometilcetonas **2, 3a-g** a partir da acilação dos cetais derivados de acetofenonas *p*-substituídas **1a-g**, envolveram a presença de piridina, e o acilante na proporção de 2:1 em relação ao cetal, em clorofórmio como solvente (Esquema).



Foram realizados testes visando a diminuição da quantidade de acilante a ser utilizado. Entretanto, quando a relação acilante:cetal chegava próximo de 1:1, foi obtido o 1,3,5-triarilbenzeno como produto principal. A presença deste produto é explicada pela condensação de três moléculas da acetofenona *p*-substituída, de forma análoga à síntese do mesitileno⁸.

Assim, para a obtenção dos compostos clorados **2a-g**, o cetal **1** foi gotejado sobre o acilante a temperatura ambiente, sendo a seguir elevada a temperatura até o refluxo brando do solvente. Para a obtenção dos compostos fluorados **3a-g**, tendo em vista o baixo ponto de ebulição do anidrido trifluoroacético, a temperatura de reação foi mantida em 40°C.

O melhor tempo de reação foi determinado através de um acompanhamento por cromatografia gasosa, que consistiu na observação do aparecimento do produto em alíquotas retiradas da mistura reacional em intervalos de tempo regulares. Foi constatado que após 16 horas de reação os produtos **2, 3a-g** isolados mostraram os melhores rendimentos.

A purificação dos produtos foi realizada através da eluição dos mesmos em coluna com sílica, levando a obtenção dos compostos **2, 3a-g** com alto grau de pureza, dispensando assim uma possível destilação sob pressão reduzida.

O mecanismo da reação provavelmente envolve primeiro a utilização de uma molécula de acilante na formação do enoléter, com a conseqüente saída do trialoacetato de metila. A seguir, uma segunda molécula do acilante reage com o enoléter para formar a β -aril- β -metoxiviniltrialometilcetona. A piridina no meio reacional funciona como base para a neutralização do ácido clorídrico (quando o acilante é cloreto de tricloroaceta) ou ácido trifluoroacético (quando o acilante é o anidrido trifluoroacético), resultantes das duas etapas reacionais.

A partir da Tabela 1, pode ser constatado que o efeito de *p*-substituintes elétron-aceptores é no sentido de uma ligeira diminuição no rendimento da reação de acilação dos cetais. Entretanto, quando foram testadas condições para a obtenção dos enoléteres intermediários a partir dos cetais das acetofe-

Tabela 1. Rendimentos e constantes físicas das β -aril- β -metoxiviniltrialometilcetonas **2**, **3a-g**.

Composto	Y	X	Rendimento ^a (%)	p.f. ^b (°C)
2a	H	Cl	92	85-86
3a		F	88	óleo
2b	CH ₃	Cl	90	47
3b		F	90	óleo
2c	OCH ₃	Cl	94	57-58
3c		F	80	55-56
2d	F	Cl	92	54-55
3d		F	89	óleo
2e	Cl	Cl	91	114
3e		F	86	óleo
2f	Br	Cl	90	90
3f		F	80	48
2g	NO ₂	Cl	83	110
3g		F	81	98

^a Rendimento do produto isolado. Análise elementar satisfatória. Análises realizadas na Universität Stuttgart, Alemanha.

^b Determinado em aparelho Kofler REICHERT-THERMOVAR (termômetro não aferido).

Tabela 2. Dados de δ de RMN de ¹H/¹³C (0,5M em CDCl₃/TMS, 298 K)^a das β -aril- β -metoxiviniltrialometilcetonas **2**, **3a-g**, (J_{C,F}[Hz]).

Composto	H3	OMe (C-4)	C1	C2	C3	C4	OMe (C-4)
2a	^b 6,17	3,91	97,9	178,8	90,8	177,2	57,0
b	^b 6,15	3,93	97,9	178,5	90,2	177,1	56,7
	^c 6,41	4,00					
c	^b 6,11	3,91	98,2	178,6	89,8	177,0	56,9
	^c 6,42	4,04					
d	^b 6,18	3,94	97,9	178,9	90,8	176,0	57,1
e	^b 6,17	3,91	97,8	178,7	91,1	175,8	57,1
f	^b 6,17	3,90	97,7	178,7	91,0	175,7	57,1
g	^b 6,29	4,00	97,3	178,8	92,2	174,2	57,5
3a	^b 5,79	3,79	116,7 (q)	177,2 (q)	91,6	178,2	56,9
	^c 6,05	3,94	[292,5]	[33,8]			
b	^b 5,78	3,88	116,8 (q)	177,2 (q)	91,4	178,3	57,1
	^c 6,06	4,02	[292,3]	[33,6]			
c	^b 5,75	3,78	116,9 (q)	177,0 (q)	90,7	177,8	55,1
	^c 6,06	4,07	[292,4]	[33,7]			
d	^b 5,81	3,84	116,8 (q)	177,1 (q)	91,6	176,8	56,9
	^c 6,04	4,00	[292,4]	[33,6]			
e	^b 5,81	3,86	116,7 (q)	177,3 (q)	91,9	176,7	57,2
	^c 6,05	4,00	[292,4]	[33,9]			
f	^b 5,82	3,92	116,6 (q)	177,3 (q)	92,1	176,7	57,3
			[292,4]	[33,8]			
g	^b 5,95	4,00	116,4 (q)	177,5 (q)	93,1	175,2	57,7
			[292,0]	[34,3]			

^a Obtido em um aparelho BRUKER AC-80 de 80.13 MHz para ¹H; 20.15 MHz para ¹³C.

^b Isômero E.

^c Isômero Z. Devido a baixa concentração deste isômero não foi possível obter dados confiáveis de ¹³C nas condições de equipamento de RMN disponível.

nonas *p*-substituídas, os resultados demonstraram que, nas condições padrão empregadas para a obtenção de enoléteres^{1,3}, era muito difícil o isolamento dos mesmos (rendimento < 20%) quando o anel aromático continha um grupo substituinte elétron-doador (Y= Me, OMe). No caso do anel não substituído ou contendo grupo substituinte elétron-aceptor (Y= H, NO₂) o enoléter intermediário foi facilmente isolado. Estes resultados mostram a importância da formação do enoléter apenas *in situ*, evitando assim as reações laterais que ocorrem na obtenção de enoléteres, como no caso de compostos que têm em sua estrutura um anel aromático contendo grupos substituintes elétron-doadores.

Os compostos **2a**, **d-g**, **3g** mostraram a presença apenas do isômero E. Por outro lado, nos compostos **2b**, **c**, **3a-f** foi constatada a presença do isômero Z em baixas concentrações (no máximo 10%). Trabalhos anteriores de estudo da configuração E/Z de β -alcoxiviniltrialometilcetonas^{1, 9} semelhantes, já mostraram esta predominância do isômero E. Este fato foi explicado pela melhor interação de ressonância ('push-pull resonance interaction') entre o grupo aceptor CX₃CO— e o grupo doador —OR no isômero de estrutura E, do que no isômero de estrutura Z⁹.

CONCLUSÃO

Enquanto a síntese das β -alcoxivinilalometilcetonas **2**, **3a-g** a partir de enoléteres está limitada por fatores como dificuldade na obtenção/isolamento deste precursor, bem como reações laterais do mesmo em meio ácido, os resultados obtidos neste trabalho demonstram que a acilação de enoléteres obtidos *in situ*, a partir de cetais, é um método alternativo eficiente para a síntese de **2**, **3a-g** contornado tais limitações.

EXPERIMENTAL

Síntese das β -aril- β -metoxiviniltrialometilcetonas 2,3a-g

Procedimento Geral

Em um balão de 100ml equipado com agitação magnética, contendo o acilante (66,3mmol, cloreto de tricloroacetila ou anidrido trifluoroacético) foi gotejado lentamente, a temperatura ambiente, uma mistura do cetil 1 (30,1mmol), piridina absoluta (66,3mmol) e 30ml de clorofórmio. A seguir, foi adaptado no balão de reação um condensador de refluxo (refrigerado com uma mistura acetona/água \cong -20°C), e aquecido até refluxo brando do clorofórmio (2a-g) ou temperatura de 40°C (3a-g). Após 16 horas de refluxo, a mistura reacional foi filtrada em um funil sinterizado, contendo 10g de sílica (Kieselgel 60, 0,0040-0,063mm, 230-400 mesh astm), com vácuo de trompa d'água. O filtrado foi lavado com uma solução de ácido clorídrico 0,5N (3x100ml), água destilada (2x100ml) e, finalmente extraído com clorofórmio. A fase orgânica, depois de seca com carbonato de sódio anidro, foi filtrada, e depois eluída em coluna (40 cm de comprimento; 2,5 cm de diâmetro) contendo 30g de sílica. Após a evaporação do solvente o produto 2 ou 3 obtido em alto grau de pureza foi seco sob vácuo. Constantes físicas e rendimentos dos compostos 2, 3a-g estão na Tabela 1 e dados de RMN de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ na Tabela 2.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio financeiro dado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (GTZ).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colla, A.; Martins, M.A.P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P.; *Synthesis*, (1991), 483.
2. Pacholski, I.; Blanco, I.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; *J.Braz.Chem.Soc.*, (1991), 2, 118
3. Wohl, R.A.; *Synthesis*, (1974), 38.
4. Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuchi, T.; Nishigaki, T.; *Synthesis*, (1986), 340.
5. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E.; *Synthesis*, (1986), 1013.
6. Fischer, P.; "Enolethers-Struture, Synthesis and Reactions" in *The Chemistry of Functional Groups, Supplement E, Part 2* Wiley-Interscience, (1980).
7. Resultados não publicados.
8. *Beilstein*, (1922), 5, 406.
9. Fischer, P.; Clar, G.; Colla, A.; Martins, M.A.P.; *Quím. Nova*, (1988), 11, 348.