



Universidade Federal da Grande Dourados
Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia
Programa de Pós-graduação em Química

Síntese limpa promovida por ultrassom de 5-alkilideno-2-pirrolidinonas derivadas do ácido levulínico

Dissertação de Mestrado

Mestranda: Márcia Silvana Freire Franco

Orientador: Prof. Dr. Lucas Pizzuti

Dourados-MS

2013

SÍNTESE LIMPA PROMOVIDA POR ULTRASSOM DE 5-
ALQUILIDENO-2-PIRROLIDINONAS DERIVADAS DO ÁCIDO
LEVULÍNICO

por

Márcia Silvana Freire Franco

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Química
da Universidade Federal da Grande Dourados, como requisito parcial
para a obtenção do grau de MESTRE EM QUÍMICA.

Dourados - MS

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA, APROVA A DISSERTAÇÃO

SÍNTESE LIMPA PROMOVIDA POR ULTRASSOM DE 5-ALQUILIDENO-2-
PIRROLIDINONAS DERIVADAS DO ÁCIDO LEVULÍNICO

Elaborada por

MÁRCIA SILVANA FREIRE FRANCO

COMO REQUISITO PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE **MESTRE EM**
QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA:



Prof. Dr. Lucas Pizzuti (Orientador-UFGD)
Presidente da Banca Examinadora



Prof. Dr. Euclésio Simionatto
Membro Examinador (UEMS)



Prof. Dr. Pablo Machado
Membro Examinador (PUC-RS)

Dourados, 22 de março de 2013.

A arte de viver depende da sua capacidade de sonhar. Lute pelo seu sonho e faça o impossível acontecer.

A Deus por estar comigo todos os momentos, por ser o responsável por cada batida do meu coração.

Aos meus pais, **Pedro** e **Maria**, e irmãos, **Pedro** e **Letícia**, pelo amor e dedicação.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	17
2. OBJETIVOS.....	20
2.1. Objetivo geral.....	20
2.2. Objetivos específicos.....	20
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	21
3.1. Química Verde.....	21
3.2. Sonoquímica.....	22
3.3. Metodologias sintéticas para a obtenção de 5-alkilideno-2- pirrolidinas.....	25
3.3.1 <i>Adição intramolecular de nitrogênio nucleofílico à ligação tripla acetilênica.....</i>	<i>25</i>
3.3.2 <i>A partir de lactonas.....</i>	<i>28</i>
3.3.3 <i>Formação de 5-alkilideno-pirrolidin-2-onas via Grignard.....</i>	<i>29</i>
3.3.4 <i>Adição intramolecular de nitrogênio nucleofílico à carbonila.....</i>	<i>31</i>
3.3.5 <i>Outras formas de obtenção de 5-alkilideno-2-pirrolidinas.....</i>	<i>32</i>
3.4. Ácido levulínico.....	34
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	39
4.1 Reagentes e solventes utilizados.....	40
4.2 Equipamentos utilizados.....	40
4.2.1 <i>Ultrassonicador.....</i>	<i>40</i>
4.2.2 <i>Cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massas (CG/EM)...</i>	<i>40</i>
4.2.3 <i>Espectrômetros de Ressonância Magnética Nuclear.....</i>	<i>40</i>
4.2.4 <i>Ponto de fusão.....</i>	<i>40</i>
4.3 Métodos Experimentais.....	40
4.3.1 <i>Procedimento de síntese do 7,7,7-trifluoro-4-metoxi-6-oxo-4- heptenoato de metila (I).....</i>	<i>40</i>
4.3.2 <i>Procedimento de síntese dos ésteres de aminoácidos (2a,b).....</i>	<i>41</i>
4.3.3 <i>Procedimento geral de síntese dos compostos 3a,b e 4c-j.....</i>	<i>41</i>
4.4 Dados físicos e espectroscópicos selecionados para os compostos 3a,b e 4c-j.....	42
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	49
5.1 Obtenção do precursor do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de	

metila (1).....	49
5.2 Resultados das reações do 7,7,7-triflor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila com aminas primárias alquílicas e arílicas.....	50
5.3 Proposta de mecanismo da reação do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila com aminas primárias.....	57
5.4 Caracterização espectroscópica dos compostos 3a,b e 4e-t.....	57
6. CONCLUSÕES.....	61
REFERÊNCIAS.....	62
ANEXO I – ESPECTROS DE RMN DE ¹H E ¹³C.....	66
ANEXO II – ESPECTROS DE MASSAS DE BAIXA RESOLUÇÃO.....	103

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus por estar ao meu lado desde os primeiros rabiscos de minha vida. Agradeço a Deus ainda por ter me dado saúde, oportunidade e acima de tudo por ter ouvido minhas preces mesmo no meu silêncio. Por ter visto estradas onde eu não enxergava, me convencido, me recordado, me ensinado, me encontrado quando tinha perdido a direção. Por ter o dom de ouvir segredos mesmo sem lhe falar, por me escutar quando eu clamei.

Em segundo lugar agradeço meus pais, Pedro de Melo Franco e Maria Freire Franco, por me terem dado a vida, por acreditarem em mim e terem um amor sem limites por mim. Aos meus irmãos Pedro e Letícia pelo apoio e pelo amor concedido. Agradeço a Angélica Maria A. Botassari, pelo seu grande apoio psicológico e pela doação nos momentos difíceis, pelos sorrisos nos meus momentos de vitória.

Aos meus tios Clara Franco, Paulo Mendes, João Franco, Vilma Bucher e Iraci Bucher pelo grande suporte que me deram no meu momento de preparação para o ingresso no mestrado.

Ao professor Lucas Pizzuti por ter apostado em mim, confiado e me orientado nesta importante etapa, que foi o mestrado.

Ao professor Alex F. C. Flores da UFSM e toda sua equipe de pesquisa, pelo suporte dado para que uma etapa da minha pesquisa se desenvolvesse.

Ao professor Flavio da Silva Emery, por ter disponibilizado alguns dos reagentes utilizados na síntese de nossas moléculas.

Aos meus amigos (anjos que Deus coloca em nossos caminhos) Maria Letícia, Carla Peres, Glaucia Eberhardt, Andriana Junko, Bruna P. Khun, Lis R. V. Favarin e todos do nosso grupo de pesquisa, do nosso laboratório e todas as meninas do LMH.

Aos professores Euclésio Simionatto e Gleison Casagrande que foram minha banca de qualificação.

À equipe da coordenação do Mestrado em Química da UFGD, pelo apoio.

À equipe de técnicos dos laboratórios de química geral da FACET.

Ao CNPq e à CAPES pelo apoio financeiro.

RESUMO

SÍNTESE LIMPA PROMOVIDA POR ULTRASSOM DE 5-ALQUILIDENO-2-PIRROLIDINONAS DERIVADAS DO ÁCIDO LEVULÍNICO

Autora: Márcia Silvana Freire Franco

Orientador: Prof. Dr. Lucas Pizzuti

Este trabalho descreve a síntese de 5-alkilideno-2-pirrolidinonas através de reações entre 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptanoato de metila e aminas primárias alquílicas e arílicas. As reações foram realizadas em etanol em condições ultrassônicas, em tempos que variaram de 30 a 120 minutos, dependendo do substituinte alquila ou arila utilizado. As 5-alkilideno-2-pirrolidinonas obtidas a partir de aminas alquílicas tiveram bons rendimentos e os compostos foram obtidos em tempo de 30 a 90 minutos. O produto obtido da reação com anilina foi obtido em excelente rendimento em tempo de 105 minutos. Já com as anilinas substituídas os rendimentos variaram de ruim a excelente. Aminas alquílicas com substituintes volumosos não formaram o produto de ciclização (aminas **2a** e **2b**) ou formaram mistura de produto ciclizado (5-alkilideno-2-pirrolidinonas) e não ciclizado (β -enaminocetona) nos casos das aminas **2c** e **2d**. Todos os produtos foram identificados através de técnicas de RMN de ^1H e ^{13}C , Espectrometria de Massas e Infravermelho.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS

FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA

Dourados, 22 de março de 2013.

Abstract

CLEAN SYNTHESIS PROMOTED ULTRASSONIC OF 5-ALKYLIDENE-2-PYRROLIDINONE DERIVATIVE OF LEVULINIC ACID

Author: Márcia Silvana Freire Franco

Advisor: Prof. Dr. Lucas Pizzuti

This work describes the 5-alkylidene-2-pyrrolidinone synthesis by the reaction of methyl 7,7,7-trifluoro-4-methoxy-6-oxo-4-heptenoate and alkyl- and arylamines. The reaction was carried out using ethanol as solvent under ultrasonic conditions. When alkylamines were allowed to react, the 5-alkylidene-2-pyrrolidinones were obtained in good yields after 30-90 minutes of sonication. The reaction of aniline resulted in an excellent yield after 105 minutes. Reactions of substituted anilines yielded the products in a range of bad to excellent yields. Alkyl amines that contain bulky groups did not show cyclization (amines **2a** and **2b**) or gave mixtures that contain the cyclic product (5-alkylidene-2-pyrrolidinone) and the acyclic intermediate (β -enaminoketone) in the cases of **2c** and **2d**. All products were identified by ^1H and ^{13}C NMR, mass spectrometry and infrared spectroscopy.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA

Dourados, 22 de março de 2013.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1,2-DCE - Dicloroetano

AgOTf - Trifluorometanosulfonato de prata

AL - Ácido levulínico

APTS - Ácido *p*-tolueno sulfônico

Ar - Arila

BioNCES - Nova entidade química bioativa

Bn - Benzila

Bu - Butila

DBU - 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno

DMF - *N,N*-Dimetilformamida

EM - Espectrometria de Massas

EMAR - Espectrometria de Massas de Alta Resolução

EMBR - Espectrometria de Massas de Baixa Resolução

Et - Etil

EtOAc - Acetato de etila

EtOH - Etanol

IV - Espectroscopia de Infravermelho

LHMDS - Bis(trimetilsilil)amideto de prata

Me - Metila

MeCN - Acetonitrila

OEt - Etoxila

OMe - Metoxila

Ot-Bu - Tert-butoxila

PF - Ponto de fusão

Ph - Fenila

Pr - Propila

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

t.a. - Temperatura ambiente

TBAF - Fluoridreto de tetrabutylamônia

TEA - Trietilamina

TFAA - Ácido trifluoroacético

THF - Tetrahydrofurano

TMS - Tetrametilsilano

TMSOTf - Trifluorometanosulfonato de trimetilsilil

US - Ultrassom

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas de fármacos que contêm anéis heterocíclicos.....	17
Figura 2: Estruturas de pirrolidinonas com atividade nootrópica.	18
Figura 3: Níveis de frequência do som.	22
Figura 4: Regiões distintas de efeitos químicos e mecânicos da cavitação.	23
Figura 5: Estrutura do ácido 4-oxopentanóico ou ácido levulínico.	34
Figura 8: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-(4-clorofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (4q).	58
Figura 9: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-(4-clorofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (4q).	58
Figura 10: Espectro de massas de baixa resolução da 1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (4j).	59
Figura 11: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, do 7,7,7-trifluor-4-[(1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino]-6-oxohept-4-enoato de metila (3a).	67
Figura 12: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, do 7,7,7-trifluor-4-[(1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino]-6-oxohept-4-enoato de metila (3a).	68
Figura 13: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, do 7,7,7-trifluor-4-[(1-metoxi-3-(metiltio)-1-oxopropan-2-il)amino]-6-oxohept-4-enoato de metila (3b).	69
Figura 14: Expansão do espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, do 7,7,7-trifluor-4-[(1-metoxi-3-(metiltio)-1-oxopropan-2-il)amino]-6-oxohept-4-enoato de metila (3b).	70
Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, do 7,7,7-trifluor-4-[(1-metoxi-3-(metiltio)-1-oxopropan-2-il)amino]-6-oxohept-4-enoato de metila (3b).	71
Figura 16: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, do 2-[2-oxo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il]acetato de metila (4e).	72
Figura 17: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, do 2-[2-oxo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il]acetato de metila (4e).	73
Figura 18: Espectro de RMN de ^1H , em DMSO a 400 MHz, da 2-[2-oxo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il]acetamida (4f).	74
Figura 19: Espectro de RMN de ^{13}C , em DMSO a 100 MHz, da 2-[2-oxo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il]acetamida (4f).	75
Figura 20: Espectro DEPT 135, em DMSO a 100 MHz, da 2-[2-oxo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il]acetamida (4f).	76

Figura 21: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-propil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (4g).	77
Figura 22: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-propil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (4g).	78
Figura 23: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-(2-cloroetil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4h).	79
Figura 24: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-(2-cloroetil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4h).	80
Figura 25: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-butil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (4i).	81
Figura 26: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-butil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (4i).	82
Figura 27: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (4j).	83
Figura 28: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (4j).	84
Figura 29: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4k).	85
Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4k).	86
Figura 31: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-[3-(trifluormetil)fenil]-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4l).	87
Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-[3-(trifluormetil)fenil]-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4l).	88
Figura 33: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-(3-metoxifenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4m).	89
Figura 34: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-(3-metoxifenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4m).	90
Figura 35: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-(4-toluil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4n).	91
Figura 36: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-(4-toluil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4n).	92
Figura 37: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-(4-fluorfenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4p).	93

Figura 38: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-(4-fluorfenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4p).	94
Figura 39: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-(4-clorofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4q).	95
Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-(4-clorofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4q).	96
Figura 41: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4r).	97
Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4r).	98
Figura 43: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-(2,4-dimetilfenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4s).	99
Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-(2,4-dimetilfenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4s).	100
Figura 45: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4t).	101
Figura 46: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4t).	102
Figura 47: Espectro de massas do 7,7,7-trifluor-4-(1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-6-oxohept-4-enoato de metila (3a).	104
Figura 48: Espectro de massas do 7,7,7-trifluor-4-(1-metoxi-3-(metiltio)-1-oxopropan-2-ilamino)-6-oxohept-4-enoato de metila (3b).	104
Figura 49: Espectro de massas do 2-(2-oxo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il)acetato de metila (4e).	105
Figura 50: Espectro de massas da 2-(2-oxo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il)acetamida (4f).	105
Figura 51: Espectro de massas da 1-propil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4g).	106
Figura 52: Espectro de massas da 1-(2-cloroetil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4h).	106
Figura 53: Espectro de massas da 1-butil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4i).	107
Figura 54: Espectro de massas da 1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4j).	107

Figura 55: Espectro de massas da 1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4k).	108
Figura 56: Espectro de massas da 5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1-(3-(trifluormetil)fenil)pirrolidin-2-ona (4l).	108
Figura 57: Espectro de massas da 5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (4m).	109
Figura 58: Espectro de massas da 1-(4-toluil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4n).	109
Figura 59: Espectro de massas da 1-(4-metoxifenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4o).	110
Figura 60: Espectro de massas da 1-(4-fluorfenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4p).	110
Figura 61: Espectro de massas da 1-(4-clorofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4q).	111
Figura 62: Espectro de massas da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4r).	111
Figura 63: Espectro de massas da 1-(2,4-dimetilfenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4s).	112
Figura 64: Espectro de massas da 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (4t).	112

1. INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos constituem uma numerosa família de moléculas que apresenta destacada importância nos sistemas biológicos e, por isso, são alvos constantes de pesquisas das ciências químicas e das mais diversas áreas tecnológicas, com destaque para a química de materiais, indústria farmacêutica e agroquímica.¹ A química medicinal, especialista em planejar e descobrir moléculas biologicamente ativas, é baseada na química dos heterociclos. Vários dos fármacos mais rentáveis para a indústria farmacêutica mundial são constituídos por anéis heterocíclicos, tais como a Dipirona, o Celecoxib e o Piracetam, mostrados na **Figura 1**.²

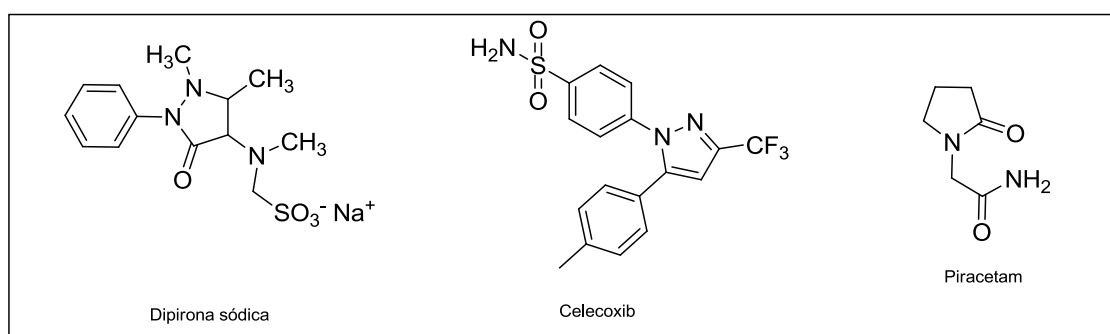


Figura 1: Estruturas de fármacos que contêm anéis heterocíclicos.

Atento a esta realidade, nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo e adaptando rotas sintéticas visando à obtenção de heterociclos estrategicamente substituídos com aplicação potencial ou análogos estruturais de compostos com aplicação conhecida que fornecem, ainda, possibilidades de derivatizações para outras estruturas. Dessa forma, nosso trabalho tem sido direcionado à obtenção de precursores versáteis e posterior aplicação destes na síntese de compostos heterocíclicos.³⁻⁶ Paralelamente, nos últimos anos, temos focado no desenvolvimento de rotas sintéticas ambientalmente corretas, baseadas na aplicação de solventes limpos e fontes alternativas de ativação das reações, com especial destaque à utilização do ultrassom.⁷ Diversos trabalhos têm demonstrado o valor do ultrassom na promoção de reações para a obtenção de heterociclos.^{8,9}

A síntese de heterociclos através de condições não tradicionais (via microondas e ultrassônica) vem sendo aplicada com a finalidade de diminuir os efeitos agressivos ao meio ambiente. Por conta dos benefícios adquiridos, em particular pela sonocatálise, o emprego do ultrassom em processos químicos tem aumentado, inclusive em síntese em larga escala.¹⁰ Tal interesse leva em consideração a possibilidade de alguns processos sonoquímicos ocorrerem em meio aquoso, contrastando com a realidade de algumas décadas atrás, onde se utilizava

solventes, catalisadores e reagentes altamente tóxicos sob condições drásticas para que as reações ocorressem, gerando resíduos tóxicos ao meio ambiente.⁷

Em especial, heterociclos de cinco membros, com o nitrogênio como heteroátomo, estão vastamente presentes em produtos naturais e possuem significativa importância por conta de suas propriedades medicinais. As 2-pirrolidinonas, pirrolonas e pirrolidinas têm ressaltada importância dentre este tipo de heterociclos, por serem estruturas encontradas em alcalóides e toxinas.¹¹ As pirrolidinonas podem ser encontradas em produtos naturais isolados de esponjas marinhas, algas, bactérias, em um reduzido número de plantas e fungos.^{12,13}

A pirrolidinona (2-oxopirrolidina) é objeto de pesquisas a mais de três décadas devido a seu efeito nootrópico, neuroprotetor pós-traumático e ação anti-epilética. Extensos estudos do modo de ação das pirrolidinonas demonstraram diversas ações farmacológicas, podendo cada uma delas possuir um modo de ação diferente.¹⁴ O piracetam foi o primeiro da classe a ser sintetizado pelo psicólogo e químico Corneliu Giurgea, em 1964, sendo classificado como nootrópico.¹⁵ O termo nootrópico foi utilizado pela primeira vez por Cornélio para se referir a uma droga que melhoraria as capacidades intelectuais do ser humano, já que tal termo é derivado do grego e *nous*, mente, *trepein*, guiar. Cerca de 1600 pirrolidonas foram sintetizadas e mais de 300 destas estão em fase de estudos pré-clínicos, sendo licenciados o piracetam e análogos como aniracetam, pramiracetam, oxiracetam e levetiracetam.¹⁴ (Figura 2).

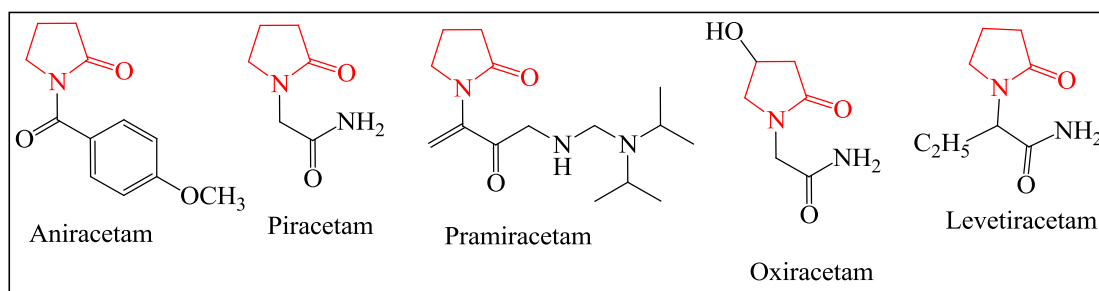


Figura 2: Estruturas de pirrolidinonas com atividade nootrópica.

Recentemente, sintetizamos uma série de pirrolidinonas através da reação de ciclo condensação de aminas primárias com compostos 1,4-dieletrofilicos derivados do ácido levulínico. As moléculas-alvo foram obtidas com rendimentos satisfatórios, porém o método empregado utilizou altas temperaturas, tempos de reação prolongados e acetonitrila como solvente. Além disso, para garantir a pureza dos produtos foram necessárias etapas de purificação por recristalização ou cromatografia em coluna.^{16,17} Estes fatores confrontam os

princípios econômicos e ambientais vigentes pois tornam o processo caro, não seguro e poluente. Portanto, apesar da existência de diversos métodos de síntese de pirrolidinonas, o desenvolvimento de novos métodos mais eficientes ainda é uma área de pesquisa relevante. Neste sentido, o ultrassom aparece como uma alternativa promissora, pois combina o baixo custo do equipamento com diversas vantagens ambientalmente importantes, tais como reações rápidas, limpas e com melhores rendimentos do que os métodos tradicionais.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Várias rotas sintéticas são traçadas com o intuito de descobrir um maior número de moléculas biologicamente ativas, devido ao grande interesse nos possíveis efeitos farmacológicos das pirrolidinonas. Seguindo esta linha, este trabalho tem como objetivo principal obter derivados de 5-alquilideno-2-pirrolidinonas através de reações entre 7,7,7-trifluoro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila e aminas primárias alquílicas e arílicas, utilizando irradiação ultrassônica.

2.2. Objetivos específicos

- utilizar o ultrassom para promover a reação entre o 7,7,7-trifluoro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila e aminas primárias alquílicas e arílicas, visando a obtenção de 5-alquilideno-2-pirrolidinonas trifluormetiladas;

- identificar e caracterizar os produtos obtidos através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN de ^1H e ^{13}C) e Espectrometria de Massas (EM).

3. REVISÃO DA LITERATURA

Com a finalidade de posicionar o presente trabalho com alguns termos da síntese orgânica, este capítulo tem por objetivo apresentar referências relacionadas aos métodos utilizados para a obtenção de moléculas funcionalmente similares às sintetizadas no desenvolvimento desta dissertação.

3.1. Química Verde

A conscientização da necessidade de proteção dos recursos naturais por meio da otimização do consumo de energia e do desenvolvimento de processos ambientalmente sustentáveis, tem guiado as ações tanto do setor privado como governamental da sociedade. Por conseguinte, tanto a indústria quanto a academia buscam o desenvolvimento de tecnologias limpas para aplicação nos processos industriais e na pesquisa acadêmica, respectivamente.⁸

Tabela 1: Os 12 Princípios da Química Verde e suas descrições.

Princípio	Descrição
1. Prevenção	Evitar produção de resíduos ao invés de tratar ou limpar após sua geração.
2. Economia de átomos	Desenvolver metodologias, onde todos os átomos do material de partida sejam incorporados no produto final.
3. Síntese de produtos menos perigosos	Procurar sínteses que utilizem ou gerem substâncias com pouca ou nenhuma toxicidade a saúde humana e ao meio ambiente.
4. Desenho de processos seguros	Os produtos químicos devem realizar a função desejada e ao mesmo tempo não serem tóxicos.
5. Solventes e auxiliares mais seguros	Solventes, agentes de separação, secantes e outros sempre que possível devem ser evitados, ou quando utilizados serem inócuos
6. Busca pela eficiência de energia	A energia utilizada nos processos químicos precisa ser reconhecida pelo seu impacto ambiental e econômico e deve ser minimizada. Se possível realizar os processos químicos a temperatura e pressão ambiente.
7. Uso de fontes renováveis de matéria-prima	Quando tecnicamente e economicamente viável, utilizar matéria-prima renovável.
8. Evitar a formação de derivados	O uso de bloqueadores, protetores/desprotetores, modificações temporárias por processos físicos e químicos deve ser evitado, pois estas etapas precisam de reagentes adicionais e podem gerar resíduos.
9. Catálise	Reagentes em quantidades catalíticas (seletivos se possível) são melhores do que reagentes utilizados em quantidades estequiométricas.
10. Desenho para a degradação	Os reagentes químicos devem ser desenhados de tal forma que, ao final de sua função, se fragmentem em produtos de degradação inócua e não permaneçam no ambiente.
11. Análise em tempo real para a prevenção da poluição	Consiste no desenvolvimento futuro de metodologias analíticas que viabilizem o controle e monitoramento dentro do processo, em tempo real, antes da formação de substâncias tóxicas.
12. Química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes	Substâncias assim como a maneira como uma substância é utilizada em um processo químico devem ser estudadas no intuito de minimização do potencial para acidentes químicos.

Neste sentido, com o objetivo de fornecer orientações claras para o desenvolvimento de novas tecnologias sintéticas e processos químicos, com o intuito de reduzir o impacto ambiental, no início da década de 1990, foram elaboradas algumas diretrizes que se agrupam nos 12 Princípios da Química Verde, apresentados na **Tabela 1**.¹⁸ Neste contexto, a química orgânica realiza inúmeras investigações de rotas sintéticas não tradicionais, como reações livres de solventes, técnicas alternativas de ativação (micro-ondas ou ultrassom), substituição de solventes orgânicos voláteis por água, líquidos iônicos ou CO₂ supercrítico.¹⁹

3.2. Sonoquímica

O termo sonoquímica é utilizado para descrever reações onde é utilizada a energia sonora para que ocorram modificações químicas. A sonoquímica requer somente a presença de um líquido para que a energia seja transmitida da fonte para o meio reacional, enquanto o uso de microondas requer espécies dipolares, na eletroquímica é necessária a presença de meio de condução e na fotoquímica materiais cromóforos.⁷

As ondas de frequência ultrassônica ultrapassam o limite da audição humana que se encontra entre 20 Hz e 20 KHz (**Figura 3**).

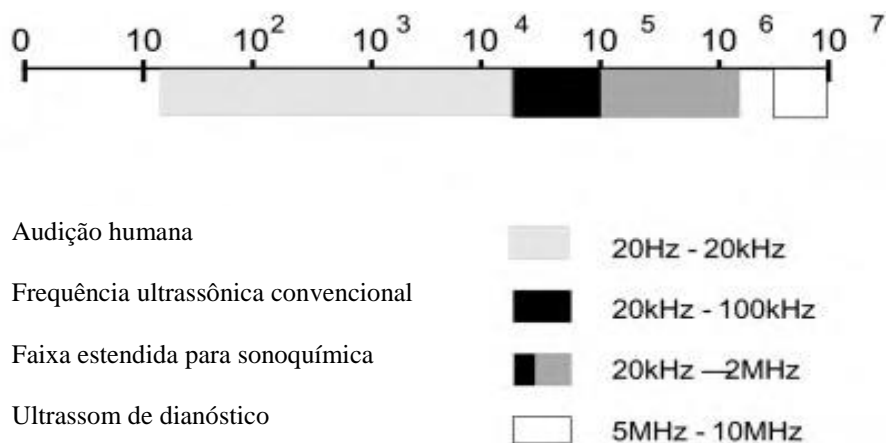


Figura 3: Níveis de frequência do som.

O potencial sonoquímico foi identificado há setenta anos e em 1940 dois artigos foram publicados abordando as aplicações do ultrassom em polímeros e em processos químicos. Em 1960, o ultrassom era utilizado na limpeza de materiais na metalurgia e na química laboratorial.⁷ O maior interesse da sonoquímica está no fato de como o ultrassom realiza as transformações químicas, diferente dos métodos tradicionais que utilizam pressão, calor e luz. O meio de ativação ultrassônico ocorre via bolhas cavitacionais, que destroem as forças

atrativas das moléculas na fase líquida. A formação das bolhas cavitacionais é causada pelos ciclos de compressão e rarefação. Este fenômeno causa uma queda súbita momentânea da pressão no interior do líquido que leva à formação de pequenas bolhas gasosas oscilantes. Segundo a teoria do Hot-Spot, as bolhas crescem a cada ciclo, até atingirem um tamanho instável que causa a sua implosão violenta. Este processo gera pontos de temperaturas e pressões extremas que funcionam como microrreatores no meio.⁷

Os efeitos químicos e mecânicos da cavitação ocorrem em três regiões distintas (**Figura 4**):

- Dentro da bolha (microrreator com temperatura de 5000K e pressão em torno de 1700atm segundo a teoria “Hot Spot”);
- No líquido adjacente a bolha, onde a temperatura não é tão alta;
- Meio vicinal as bolhas onde o choque de ondas produz o colapso.

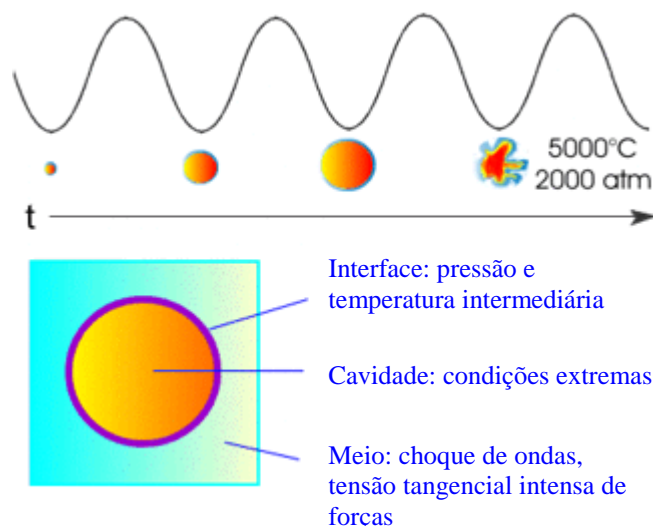


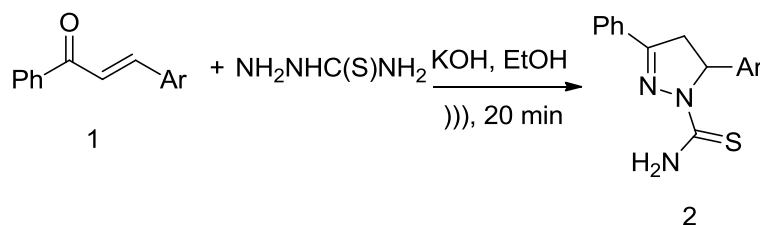
Figura 4: Regiões distintas de efeitos químicos e mecânicos da cavitação.

Os equipamentos mais utilizados como fonte de ultrassom na química orgânica sintética são os banhos de ultrassom e as sondas ultrassônicas, com frequências operacionais de 40 e 20 KHz, respectivamente. Apesar de ser mais barato, o banho ultrassônico transmite ao meio reacional apenas uma pequena quantidade da energia acústica emitida. A sonda ultrassônica é mais eficiente, já que a energia acústica é transmitida diretamente ao meio reacional, além de ter a possibilidade de ajuste de potência.⁷

Os trabalhos que marcam o início da sonoquímica moderna foram publicados em 1978 e 1980. O primeiro se refere à desalogenação redutiva de dibromocetonas com mercúrio

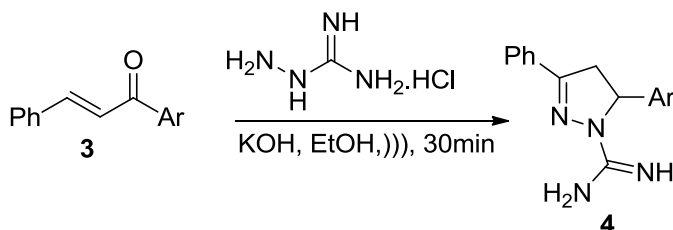
disperso por ultrassom e o segundo descreve a preparação sonoquímica de organolítio, reagente de Grignard e suas reações com grupos carbonila.²⁰

Recentemente, o ultrassom tem sido utilizado na síntese de diversas classes de moléculas orgânicas, especialmente compostos heterocíclicos. Neste sentido, a literatura apresenta vários trabalhos de revisão que demonstram a importância do ultrassom no desenvolvimento de metodologias limpas de síntese, com vantagens evidentes sobre as técnicas tradicionais.⁷⁻⁹ Paralelamente, nosso grupo de pesquisa tem contribuído enormemente nesta área. Em 2009, apresentamos a síntese promovida por ultrassom de tiocarbamoilpirazóis utilizando etanol como solvente em apenas 20 minutos (**Esquema 1**). Os rendimentos obtidos foram semelhantes aos descritos na literatura quando os compostos foram sintetizados por aquecimento térmico convencional.³



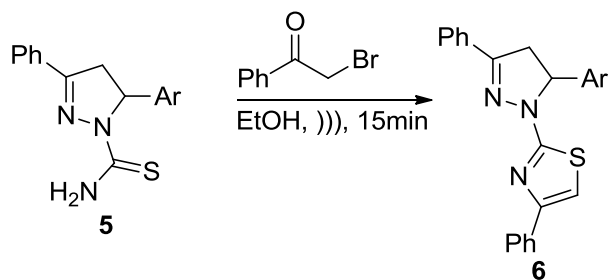
Esquema 1

Em continuidade a esta linha de pesquisa, em 2010, realizamos a ciclocondensação de chalconas com cloridrato de aminoguanidina promovida por ultrassom e obtivemos uma série de carboxamidinopirazóis (**Esquema 2**). A reação foi completada após 30 minutos de sonicação e forneceu os produtos puros, sem etapas de purificação.⁴



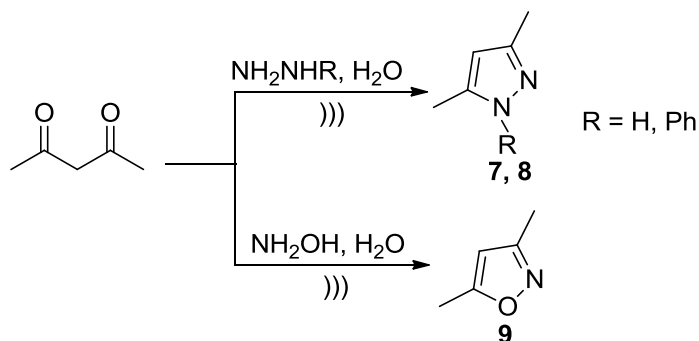
Esquema 2

Em 2011, aplicamos a irradiação ultrassônica na ativação da reação de ciclocondensação entre tiocarbamoilpirazóis e 2-bromoacetofenona, formando os sistemas bi-heterocíclicos pirazolil-tiazóis em tempos de 15 minutos e bons rendimentos (**Esquema 3**).⁵



Esquema 3

Adicionalmente, utilizamos o ultrassom na síntese em larga escala dos pirazóis **7** e **8** e do isoxazol **9** estruturalmente simples utilizando água como solvente (**Esquema 4**). A técnica mostrou-se eficiente e promoveu a reação com ótimos rendimentos e tempos curtos.⁶



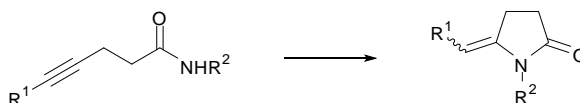
Esquema 4

3.3 Metodologias sintéticas para a obtenção de 5-alkilideno-2-pirrolidinonas

Esta seção apresenta algumas metodologias de síntese de 5-alkilideno-2-pirrolidinonas, as quais são o objetivo central deste trabalho.

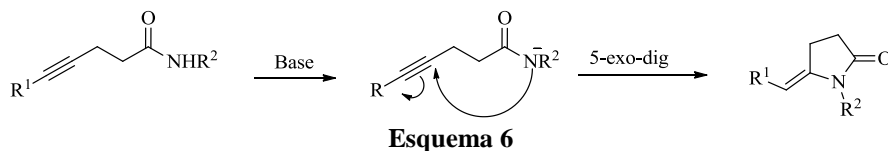
3.3.1 Adição intramolecular de nitrogênio nucleofílico à ligação tripla acetilênica

A adição intramolecular de nitrogênio nucleofílico à ligação tripla acetilênica resulta na formação de vários compostos *N*-heterociclos com destacada importância na química orgânica sintética. Particularmente, a síntese de 5-alkilideno-2-pirrolidinonas pode ser acessada a partir de alquinilamidas em processos de ciclização intramolecular do tipo NCCCC, na presença de bases ou metais de transição, conforme o **Esquema 5**.²¹

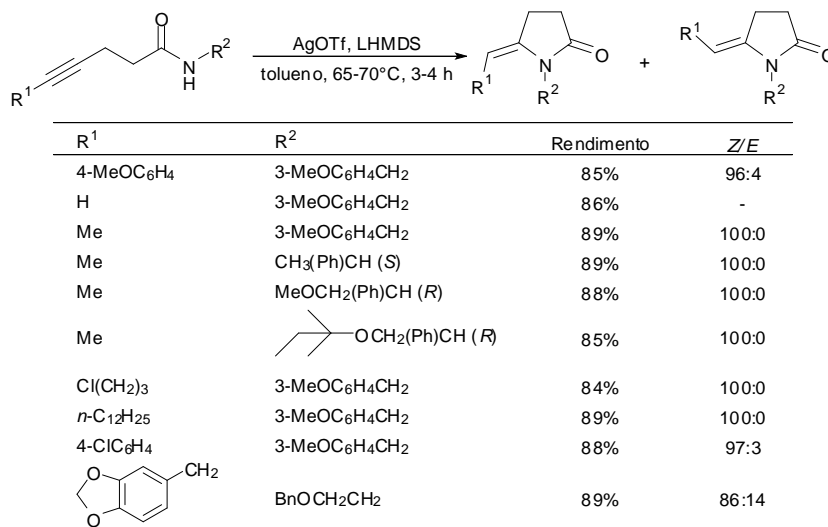


Esquema 5

O mecanismo de formação de 5-alkilideno-pirrolidin-2-onas (**Esquema 6**), fruto da ciclização intramolecular do tipo NCCCC, segue o processo 5-exo-dig onde, após ter seu hidrogênio removido por uma base, o nitrogênio ataca o carbono mais interno formando o anel (exo), onde o carbono atacado é um átomo (sp) digonal (dig).

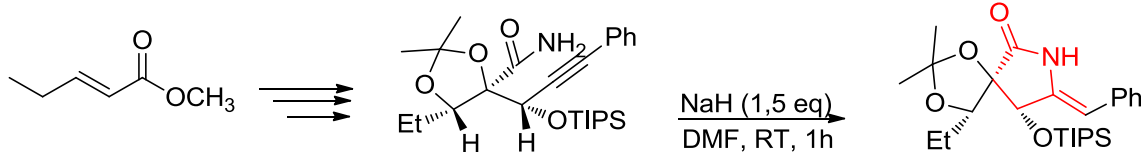


Koseki e colaboradores realizaram a ciclização intramolecular de β -alquínilpropanamidas para a formação de 5-alkilideno-2-pirrolidinonas em ótimos rendimentos sob condições básicas, utilizando o sistema catalítico AgOTf/LHMDS (**Esquema 7**).^{21,22} Este método é particularmente importante pois possibilitou a utilização de alquinos terminais, alquil- e aril-substituídos o que o torna uma estratégia geral e eficiente para a síntese das moléculas-alvo.



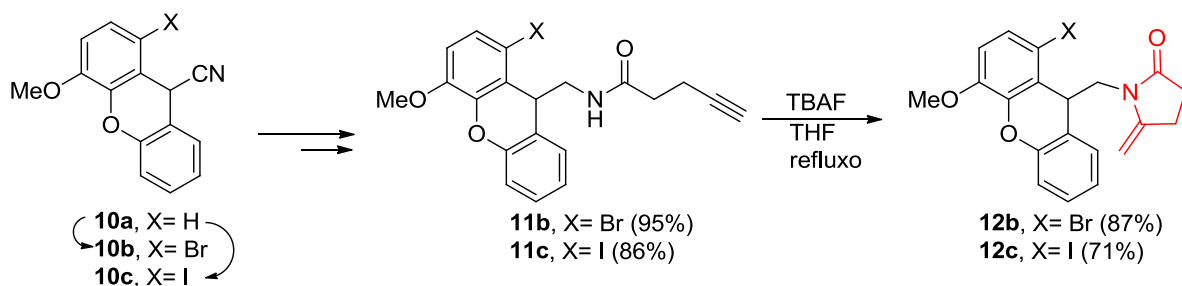
Esquema 7

Durante a síntese total do produto natural azaspireno, Hayashi e colaboradores sintetizaram um intermediário sintético 5-alkilideno-2-pirrolidinonas. Tal pirrolidinona foi formada pela reação de uma amida com uma ligação tripla, na presença de NaH em DMF (**Esquema 8**).²³



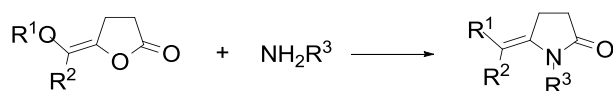
Esquema 8

Partindo do pressuposto de ser o 1-*aril*-3-benzazepino a unidade farmacofórica responsável pela atividade biológica da (-)-clavazepina, La Fuente e colaboradores realizaram a síntese de vários análogos sintéticos de tal produto, onde um dos intermediários consistiu dos produtos **12b** e **12c** que possuem a unidade 5-*alquilideno*-2-pirrolidinona. A reação de formação desses intermediários consistiu na ciclocondensação do tipo 5-*exo-dig* das moléculas **11b** e **11c**, estas advindas de **10a**, **10b** e **10c**, utilizando TBAF como base e THF como solvente (**Esquema 9**).²⁴



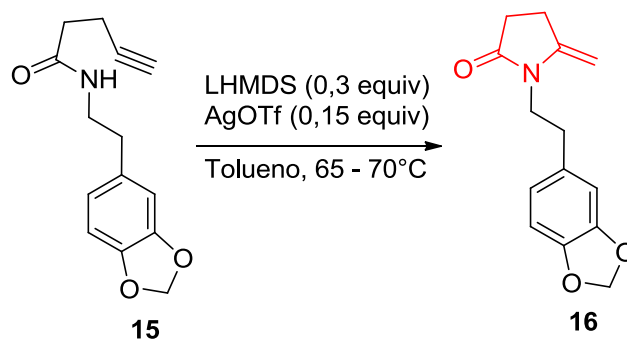
Esquema 9

Reações 5-*exo-dig* também foram relatadas por Bacchi e colaboradores na formação de 5-*alquilideno*-2-pirrolidinona partindo de uma carbonilação oxidativa da 4-*in-1*-ona **13**, catalizada por Pd(I).²⁵ A tripla ligação foi ativada pela coordenação do paládio, sendo em seguida atacada nucleofilicamente pelo nitrogênio amídico formando a molécula **14** (2-pirrolidinona) como uma mistura isomérica de 4% do isômero E, e 83% do isômero Z, como pode ser visualizado no **Esquema 10**.



Esquema 10

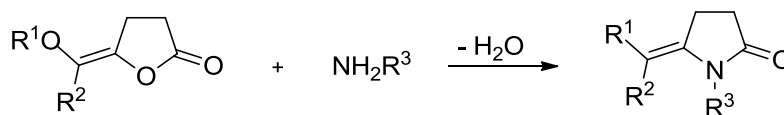
Koseki e colaboradores obtiveram o intermediário sintético 5-*alquilideno*-2-pirrolidinona **16** ao realizarem a síntese da Cefalotaxina, baseado no íon *N*-*aciliminium* terciário, partindo da alquilinilamida **15** (**Esquema 11**).²⁶



Esquema 11

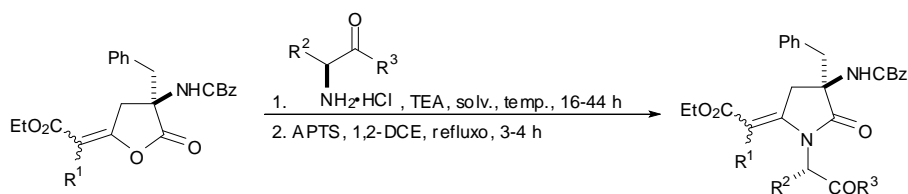
3.3.2 A partir de lactonas

As 5-alkilideno-2-pirrolidinonas podem ser sintetizadas a partir de lactonas alquilideno-substituídas conforme a reação geral apresentada no **Esquema 12**.



Esquema 12

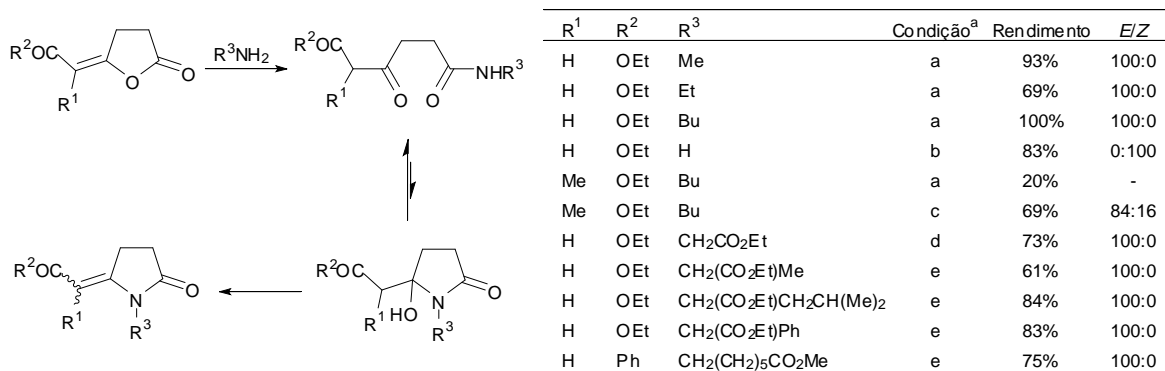
Esta metodologia foi apresentada por Abell e Taylor visando a síntese de análogos de dipeptídeos, pela reação de lactonas com aminoácidos (**Esquema 13**).^{27,28}



R ¹	R ²	R ³	Solvente	Temperatura	Rendimento	EZ
Br	H	OEt	CH ₂ Cl ₂	t.a.	65%	85:15
H	H	OEt	1,2-DCE	refluxo	54%	100:0
H	Me	OMe	1,2-DCE	refluxo	78%	100:0
H	H	O ^t -Bu	1,2-DCE	refluxo	95%	100:0
H	H	NHCH ₂ CO ₂ Et	1,2-DCE	refluxo	64%	100:0

Esquema 13

O mesmo grupo de pesquisadores estendeu o alcance desta metodologia para aminas primárias e outros derivados de aminoácidos (**Esquema 14**).²⁹ As lactonas reagem com aminas ou derivados de aminoácidos para formar enamidas ou hidroxilactamas sob condições drásticas. Em seguida, ocorre a desidratação pelo ácido *p*-toluenossulfônico dando origem às 5-alkilideno-2-pirrolidinonas.



^aCondição:

(a) R³NH₂, peneira molecular 4 Å, 1,2-DCE, 65°C, 3-4 d

(b) 1. R³NH₂, EtOH, t.a., 5 h; 2. peneira molecular 4 Å, 1,2-DCE, 65°C, 72 h

(c) 1. R³NH₂, CH₂Cl₂ ou 1,2-DCE, t.a., 16 h; 2. APTS, 1,2-DCE, refluxo, 10 h

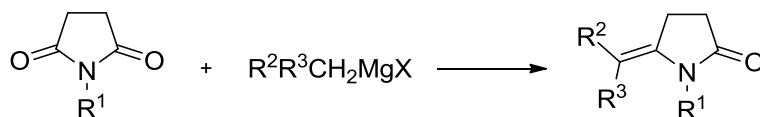
(d) 1. R³NH₂, TEA, CH₂Cl₂ t.a., 16 h; 2. APTS, benzeno, refluxo, 2 h

(e) 1. R³NH₂, TEA, CH₂Cl₂ t.a., 16 h; 2. APTS, 1,2-DCE, refluxo, 20-43 h

Esquema 14

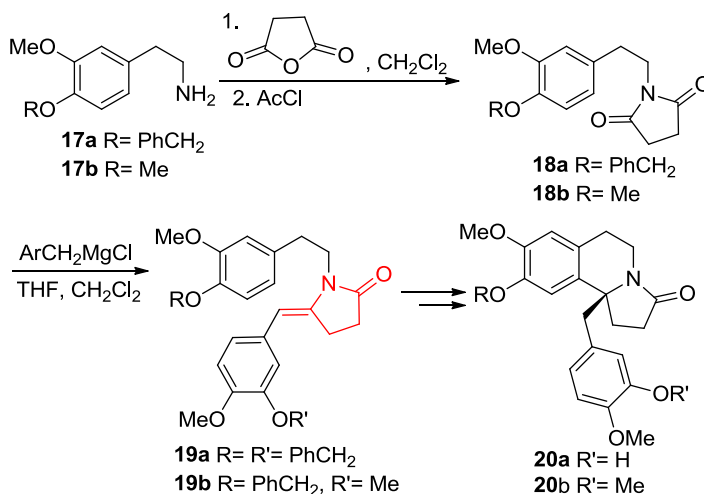
3.3.3 Formação de 5-alkilideno-pirrolidin-2-onas via Grignard

Outra forma de sintetizar derivados de 5-alkilideno-pirrolidin-2-onas é através de reações de Grignard envolvendo precursores pirrolidin-2,5-dionas, conforme o **Esquema 15**.



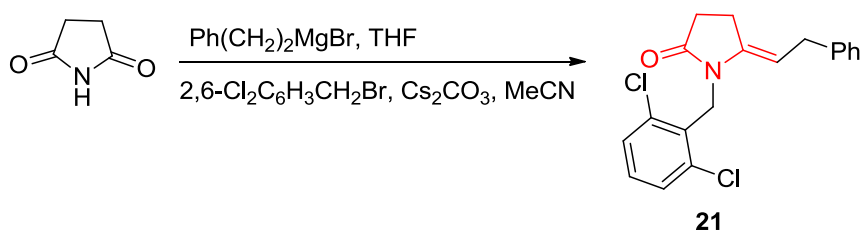
Esquema 15

Burnett e Hart, visando determinar se efeitos conformacionais podem influenciar potencialmente no particionamento da benziltetrahydroisoquinolina em morninanas e aporfinas, via acoplamento oxidativo, sintetizaram os compostos **20**, onde os intermediários **19** possuem a função 5-alkilideno-2-pirrolidinona (**Esquema 16**).³⁰



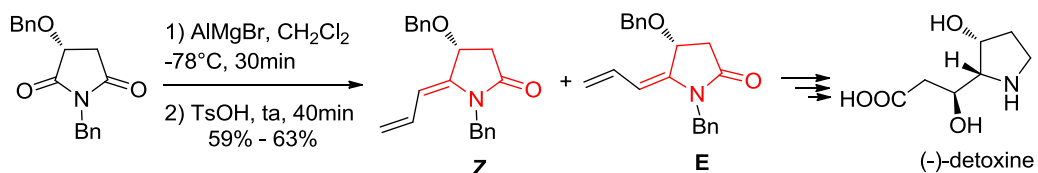
Esquema 16

As spiroaminas representam a peça chave de subunidades importantes de produtos naturais como a cefalotoxina, crisotrina e a lecopodena. Tais peças podem ser obtidas via ciclização de íons *N*-aciliminium. Com tal conhecimento Bailey e colaboradores demonstraram a síntese de formação de spiroactamas. Em uma de suas alternativas sintéticas os autores obtiveram um intermediário com a função 5-alkilideno-2-pirrolidinona (**Esquema 17**).³¹

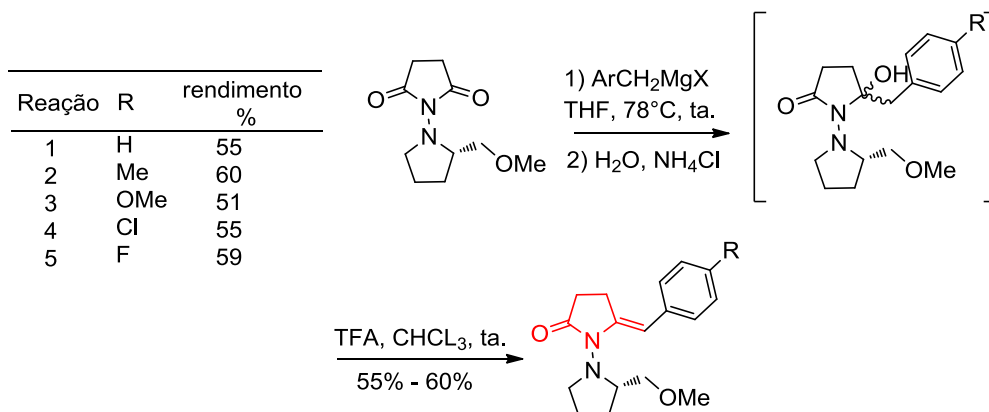


Esquema 17

Atentos a importante bioatividade de moléculas cíclicas amino diol vicinais, Xiang Zhou e colaboradores utilizaram como material de partida para a obtenção de tais produtos, moléculas 5-alkilideno-2-pirrolidinonas que foram facilmente obtidas de malimidas como pode ser observado no esquema a baixo (**Esquema 18**).³²



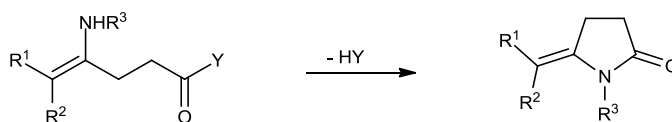
Lebrun e colaboradores realizaram a síntese de 5-arylmetilpirrolidin-2-onas e 2-arylmetilpirrolidinonas visando o seu potencial de aplicabilidade, utilizando vários reagentes arilmetil de Grignard para a obtenção de tais produtos (**Esquema 19**).³³



Esquema 19

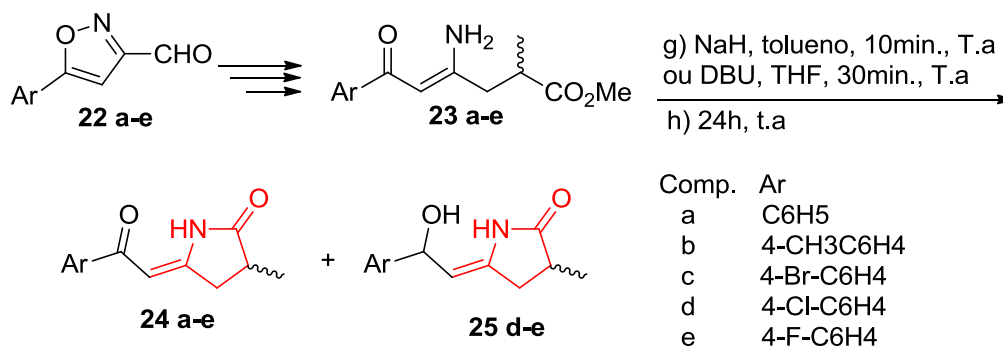
3.3.4 Adição intramolecular de nitrogênio nucleofílico à carbonila

Outra rota geral para a obtenção de pirrolidinonas 5-alkilideno-substituídas envolve a reação de ciclização intramolecular do tipo CCCCN entre grupamentos amino e carbonilas conforme o **Esquema 20**.



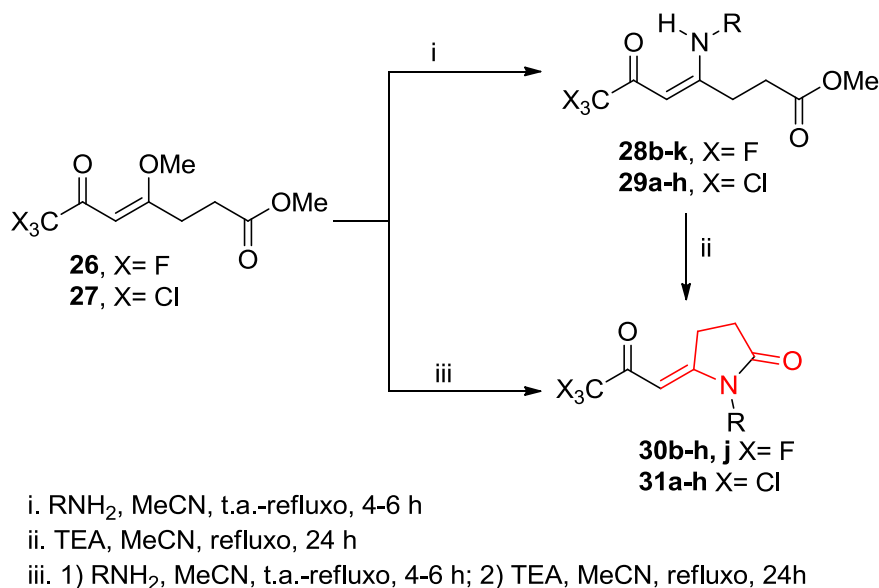
Esquema 20

Devido a importância dos heterociclos de cinco membros com o nitrogênio como heteroátomo, Singh e colaboradores propuseram a síntese de 2-pirrolidinonas partindo de 3-isoxazolecarbaldeído substituídos (**22a-e**), que ao passar por várias reações químicas chegou a enamionas (**23a-e**) que passaram por ciclização intramolecular entre um grupo amino e um éster (**Esquema 21**).¹¹ A reação levou a formação de dois produtos separáveis, sendo o produto principal a 2-pirrolidinona (**24a-e**).



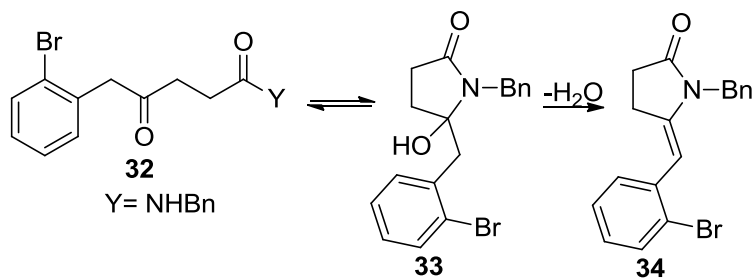
Esquema 21

Flores e colaboradores realizaram a síntese de uma série de 1-[alquil(aril)]-5-(3,3,3-trialo-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas a partir da ciclicização intramolecular de 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas, como disposto no **Esquema 22**.¹⁷



Esquema 22

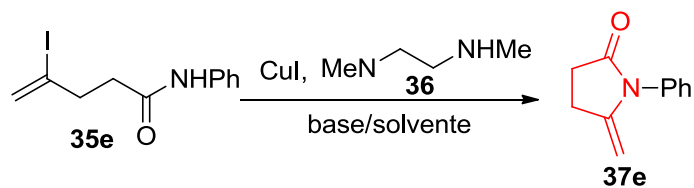
Cropper et al. 2009 realizaram a síntese de uma pirrolidinona (**34**) a partir da ciclicização de **32** sob refluxo de tolueno, passando pelo intermediário **33** que foi desidratado para a obtenção de **34** (**Esquema 23**).³⁴



Esquema 23

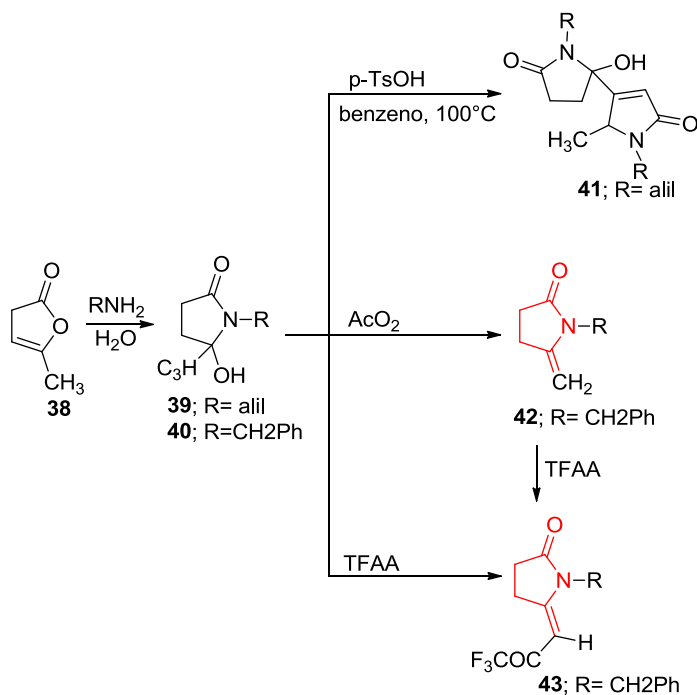
3.3.5 Outras formas de obtenção de 5-alquilideno-2-pirrolidinonas

Tianshun Hu e colaboradores realizaram a síntese de um correspondente γ -lactama **37e** em rendimentos quantitativo. A reação foi catalizada pelo cobre com vinilação intramolecular de iodoenamidas como retrata a tabela a baixo (**Esquema 24**).³⁵



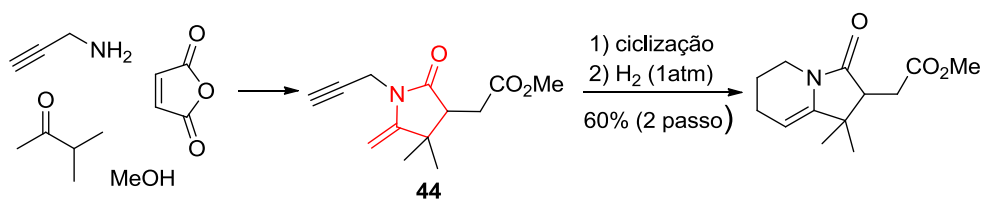
Esquema 24

A reação da lactona **38** com alquilaminas em meio aquoso formou 5-hidroxi-5-metilpirrolidinonas (**39,40**). Ao tratar **39** com *p*-TsOH em benzeno a 100°C formou-se o dímero **41**. Por outro lado, a reação de **40** com anidrido trifluoroacético (TFAA) formou a enamida **43**, pelo processo de eliminação/acilação. Outra rota para a formação de **43** foi o tratamento de **40** com anidrido acético formando **42** que foi tratado com TFAA (Esquema 25).^{36,37}



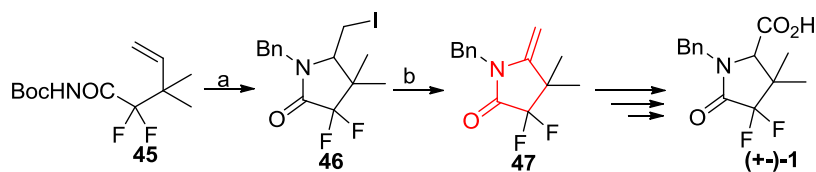
Esquema 25

Kim e Lee ressaltaram a importância das enaminas como precursores em síntese e relataram várias vias sintéticas utilizando enaminas, na qual uma delas consiste na formação da enamina *N*-propargila **44** em um único passo envolvendo a reação de três componentes (Esquema 26).³⁸



Esquema 26

Buscando uma síntese mais segura e barata de moléculas inibidoras de proteases HIV de segunda geração, Chen e colaboradores propuseram a síntese da estrutura chave (+-)-**1** para a formação do bloco molecular inibidor de proteases. Um dos passos sintéticos envolve a formação do produto de eliminação **47** que consiste basicamente em uma 5-alkilideno-2-pirrolidinona (**Esquema 27**).³⁹



(a) (i) TMSOTf, NEt₃, hexanes; (ii) I₂, CH₃CN, 90%; (b) DBU, EtOAc, refluxo

Esquema 27

3.4 Ácido levulínico

Considerando a importância de processos ambientalmente sustentáveis, a utilização de materiais de partida oriundos de fontes renováveis na química sintética deve ser buscada na elaboração de estratégias para a obtenção de novos produtos. Neste contexto, a celulose aparece como uma importante fonte de matérias primas para a indústria química com especial destaque para a glicose, xilose, etanol, alcoóis poli-hidratados e furfural. Além destes, dentre os produtos da hidrólise da celulose se encontra o ácido 4-oxopentanóico ou ácido levulínico (AL) (**Figura 5**).⁴⁰

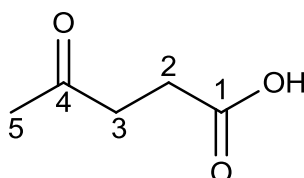
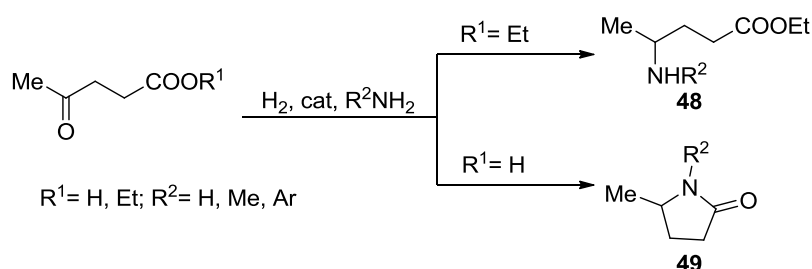


Figura 5: Estrutura do ácido 4-oxopentanóico ou ácido levulínico.

A produção em escala industrial do ácido levulínico é realizada pelo processamento da madeira e de sobras da produção agrícola.⁴¹ O ácido levulínico possui um alto potencial sintético, incluindo a síntese de compostos heterocíclicos saturados e insaturados, cetonas e

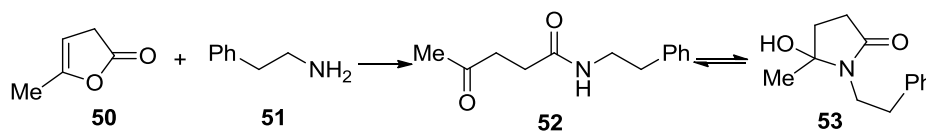
dicetonas. Os sítios reativos do ácido 4-oxopentanoico são os carbonos da carbonila e carboxila que atuam como 1,4-dieletrófilos e também os carbonos C2, C3 e C5 que são centros nucleofílicos (**Figura 5**).

Uma variedade bastante grande de reações envolvendo os diferentes aspectos da reatividade do AL são descritos na literatura.⁴¹ Reações envolvendo nitrogênios nucleofílicos e o ácido levulínico resultam em heterociclações. Um exemplo deste tipo de reação consiste na aminação redutiva do grupo carbonila do ácido levulínico via reação de Knoop-Oesterlin.⁴² Esta reação é catalisada por Co, Ni e Pd, resultando nos produtos ácido imino (**48**) ou derivados 5-metil-2-pirrolidinona (**49**), dependendo porém, do grupo carboxila estar protegido ou não (**Esquema 28**).⁴¹



Esquema 28

As amidas formadas pela reação entre o AL e aminas além de possuírem relevante valor biológico, chamam a atenção por sua habilidade de ciclização.⁴³ Como exemplo tem-se a reação entre a fenilalanina (**51**) e a lactona insaturada (**50**) formando a amida instável (**9**) que fica em equilíbrio com a pirrolidinona (**52**) correspondente em uma proporção **52:53** em torno de 1:2 (**Esquema 29**).^{44,45}

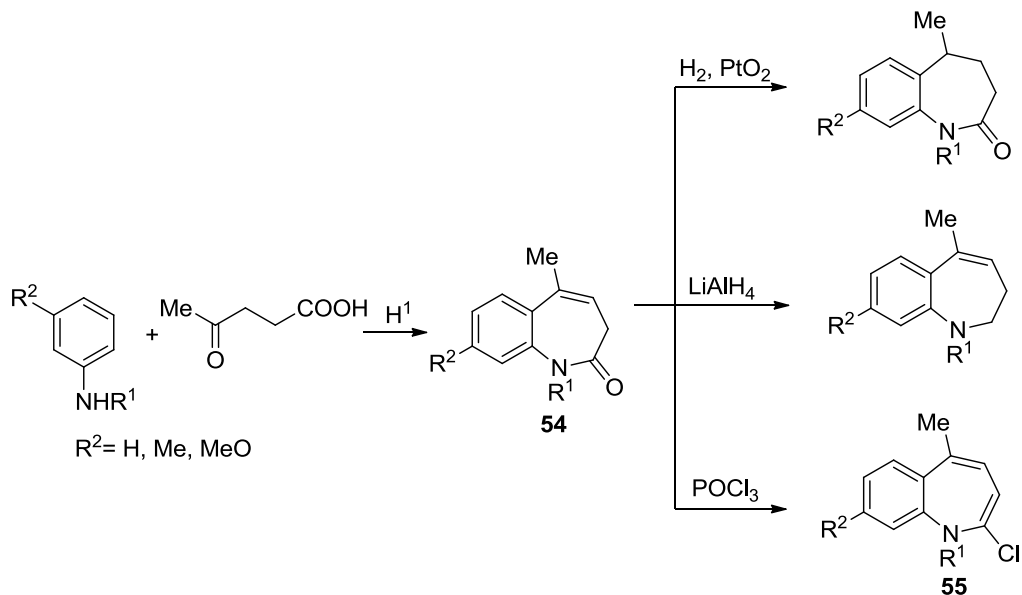


Esquema 29

Reações do AL ou de lactonas **50** com anilinas resultam em derivados benzoazepinonas **54**, onde o caminho de hidrogenação da mesma (**54**) depende do reagente utilizado (**Esquema 30**). Quando o PtO₂ é utilizado para a hidrogenação há a formação de uma ligação saturada entre os C(4) = C(5) do anel azepina. A redução do grupo carbonila à um grupo metileno é possível ao tratar as benzoazepinonas (**54**) com LiAlH₄. As

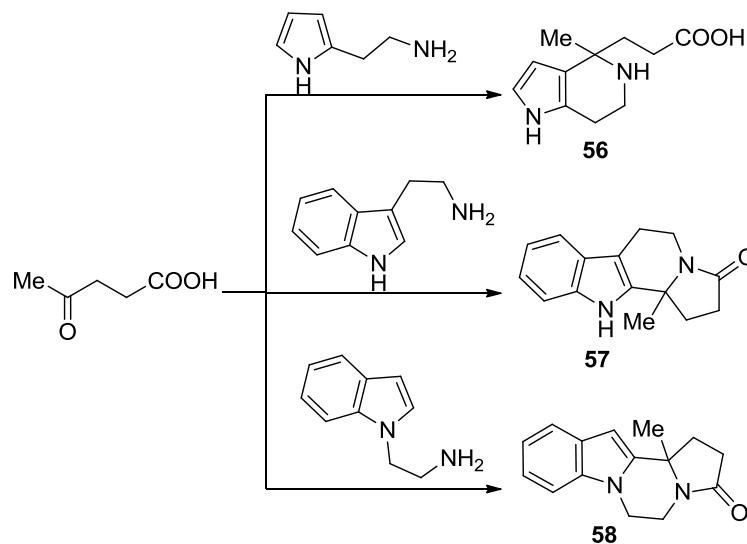
benzoazepinonas cloro-substituídas **55**, são produzidas com o tratamento de **54** com POCl_3 .⁴⁶

47



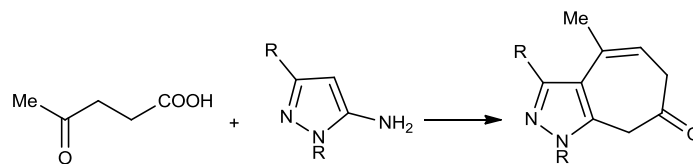
Esquema 30

As reações de AL com derivados contendo grupos 2-aminoetil pirroles produz moléculas as quais dependem da posição do grupo 2-aminoetil no anel (**Esquema 31**).^{48,49}



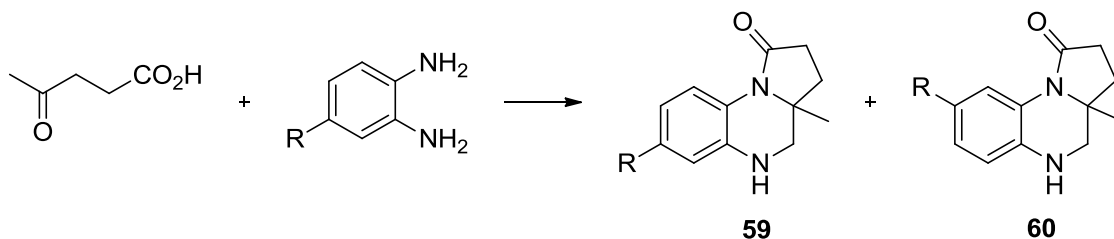
Esquema 31

A reação entre o AL e 5-aminopirrazóis resulta em 4-metil-6*H*-7,8-dihidropirazol[3,4-*b*]azepi-7-onas substituídas (**Esquema 32**).⁵⁰



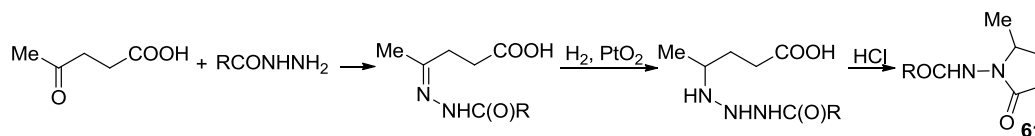
Esquema 32

Várias outras reações envolvendo o AL podem ser realizadas, como por exemplo, a reação entre os derivados da *o*-fenilenodiamina e o ácido levulínico resulta na formação em rendimentos isoméricos das pirrolbenzoimidazonas **59** e **60** (Esquema 33).⁵¹



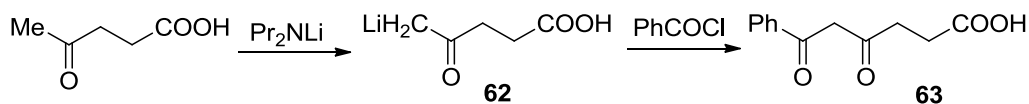
Esquema 33

A reação entre o ácido levulínico e hidrazidas de ácido nicotínicos ou isonicotínicos resulta na síntese de N-ácil-pirrolidonas **61** (Esquema 34).⁵²



Esquema 34

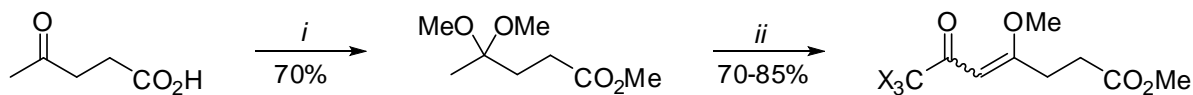
Outro aspecto importante da reatividade do AL que diz respeito ao trabalho apresentado nesta dissertação envolve a formação de derivados 1,4,6-trieletrofílicos a partir de reações de acilação. Como exemplo, o Esquema 35 apresenta a reação do AL com diisopropilamida de lítio que resulta no composto organolítio **62**, o qual, ao reagir com cloreto de benzoíla forma o ácido 6-fenil-4,6-dioxohexanóico **63**, uma molécula 1,4,6-trieletrofílica.⁵³



Esquema 35

Recentemente, nosso grupo de pesquisa explorou o potencial sintético do AL utilizando-o como material de partida para a síntese dos sistemas 1,4,6-trieletrofílicos 7,7,7-

trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila.¹⁷ Inicialmente, O AL reagiu com 2,5 equivalentes de trimetil ortoformiato levando à esterificação e acetalização em um único passo. Em seguida o 4,4-dimetoxipentanoato de metila foi acilado com anidrido trifluoracético e cloreto de tricloroacetila (**Esquema 36**).¹⁷



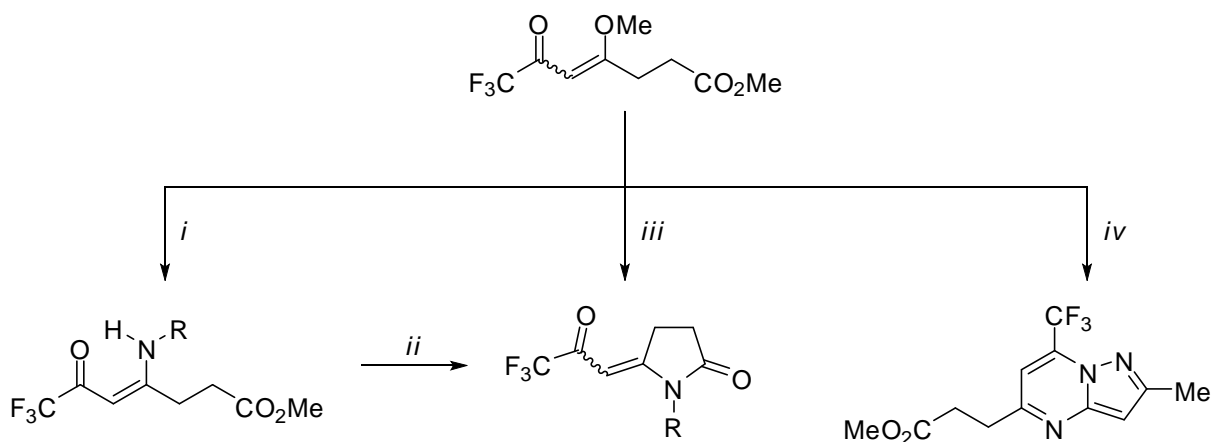
X = F, Cl

i. 2,5 CH(OMe)₃, *p*-TsOH, t.a., 24 h.

ii. (CF₃CO)₂O ou CCl₃COCl, piridina, CH₂Cl₂ ou CHCl₃, -10 a 0°C (4 h), t.a., 20 h.

Esquema 36

Nesse mesmo trabalho, os 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila foram utilizados na obtenção de 7,7,7-trifluor-4-amino-6-oxo-4-heptenoatos de metila para posterior transformação destes intermediários em 1-alkil(aril)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas, via ciclização intramolecular catalisada por trietilamina (**Esquema 37**).¹⁷



R = *n*-Pr, Bn, CH₂CH₂Ph, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-H₂NC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄

i. RNH₂, MeCN, t.a.-refluxo, 4-6 h

ii. TEA, MeCN, refluxo, 24 h

iii. 1) RNH₂, MeCN, t.a.-refluxo, 4-6 h; 2) TEA, MeCN, refluxo, 24 h

iv. 3-amino-5-metilpirazol, MeCN, refluxo, 6 h

Esquema 37

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Reagentes e solventes utilizados

- Acetato de etila P.A.
- Acetonitrila
- Clorofórmio
- Etanol
- Metanol
- Piridina
- Sulfato de magnésio
- Ácido clorídrico
- Água destilada
- Cloreto de tionila
- Anilina (purificada por destilação)
- Benzilamina
- 4-Toluidina
- 2,4-Dimetilanilina
- 4-Metoxianilina
- 3-(Trifluorometil)anilina
- Propilamina
- 4-Fluoranilina
- Cloridrato de 4-cloroetilamina
- 4-Cloro-3-nitroanilina
- 3-Anisidina
- Nitroanilina
- 4-Bromoanilina
- *n*-Butilamina
- Cloridrato de glicinamida
- Glicina
- L-valina
- L-metionina
- Fenilalanina
- Alanina

- Anidrido trifluoroacético
- 4,4-dimetoxipentanoato de metila

4.2 Equipamentos utilizados

4.2.1 Ultrassonicador

Realizou-se as reações em um probe conectado ao processador ultrassônico Sonics Vibracell de 500 W operando em frequência de 20 KHz.

4.2.2 Cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massas (CG/EM)

Os cromatogramas e espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massas marca Varian, modelo GC-431/MS-210. Para a fragmentação dos compostos no espectrômetro de massas, os mesmos foram bombardeados com feixe de elétrons de 70 eV. As amostras foram dissolvidas em acetato de etila e injetadas a fluxo constante de 1 ml/min com hélio como gás de arraste.

4.2.3 Espectrômetros de Ressonância Magnética Nuclear

Para a obtenção dos espectros de RMN foram utilizados dois espectrômetros distintos, marca Bruker, sendo um DPX200, operando em 200,13 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C , e outro DPX400, operando a 400,14 MHz para ^1H e 100,62 para ^{13}C , ambos localizados no Departamento de Química da UFSM. As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e utilizou-se o tetrametilsilano (TMS) a 0,1% como referência interna.

4.2.4 Ponto de fusão

Na determinação dos pontos de fusão foram utilizados capilares abertos em um aparelho da marca Instrutherm, utilizando termômetro não aferido.

4.3 Métodos Experimentais

4.3.1 Procedimento de síntese do 7,7,7-trifluoro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (I)

Em um balão de 250 mL com duas bocas, conectado a um funil de adição de 100 mL, foi adicionado o anidrido trifluoroacético (42,0 g, 200 mmol) em clorofórmio (30 mL). Ao funil, foi adicionado o 4,4-dimetoxipentanoato de metila (17,6 g, 100 mmol) e a piridina (15,8

g, 200 mmol) em clorofórmio (30 mL). A adição do 4,4-dimetoxipentanoato de metila e piridina ao cloreto de tricloroacetila foi feita, sob agitação e gota a gota, a temperatura de 0°C. Após a adição, a reação foi deixada sob agitação durante 16 h a temperatura de 25°C. A reação foi lavada com uma solução de HCl 1,0 M (1 x 30 mL) e água destilada (2 x 30 mL). Após a secagem com sulfato de magnésio anidro e filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório a pressão reduzida. O resíduo com aspecto oleoso obtido após a evaporação do solvente foi destilado a pressão reduzida, apresentando uma temperatura de ebulição de 75°C a uma pressão de 0,95 mbar.

4.3.2 Procedimento de síntese dos ésteres de aminoácidos (2a-e)

Em um balão de 50 mL de duas bocas pesou-se 30 mmol de aminoácido, em seguida adicionou-se 50 mL de metanol seco e iniciou-se a agitação magnética à 0°C. Em quanto isso adicionou-se 60 mmol de cloreto de tionila (SOCl₂) ao balão, com o auxílio de uma seringa, sendo a adição feita gota a gota. Após a adição do SOCl₂ iniciou-se o aquecimento até a temperatura de refluxo (60°C) por 6 h. Ao término de 6 horas de refluxo a reação foi transferida à um balão reacional de uma boca e o metanol foi rotaevaporado a pressão reduzida. Adicionou-se ao balão mais 50 mL de metanol e a realizou-se novamente a rotaevaporação, sendo tal procedimento repetido até a eliminação do odor característico do SOCl₂. Em seguida adicionou-se 50 mL de diclorometano ao balão e a reação foi novamente rotaevaporada obtendo assim o aminoácido esterificado.

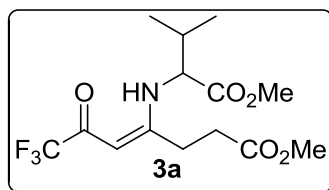
4.3.3 Procedimento geral de síntese dos compostos 3a,b e 4e-t

Com o auxílio de um frasco e uma balança analítica pesou-se 0,24 g (1 mmol) do 7,7,7-trifluoro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila. Em uma proveta mediu-se 20 mL de etanol e adicionou-se ao frasco contendo o 7,7,7-trifluoro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila. Ao mesmo frasco foi adicionado 1 mmol da amina apropriada e 1 mmol de trietilamina (TEA). A sonda ultrassônica foi então introduzida na reação e foi realizada a sonicação por 30-105 minutos, dependendo do substituinte da amina. Em seguida realizou-se uma extração com 20 mL de AcOEt e lavou-se com água destilada (3 x 15 mL). Separou-se a fase orgânica, secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. Os produtos **3a**, **3b** e **4f** não necessitaram de purificação. Os produtos **4k** e **4q** foram recristalizados em hexano a quente e gotas de diclorometano. Os demais produtos foram purificados em coluna de sílica gel, utilizando mistura de acetato de etila e hexano como

eluyente, nas proporções 15:7 para **4e**, 7:1 para **4g** e **4i**, 4:1 para **4h**, **4j**, **4m**, **4n**, **4p**, **4s** e **4t**, 5:1 para **4l**, 7:3 para **4o** e 20:1-20:7 para **4r**.

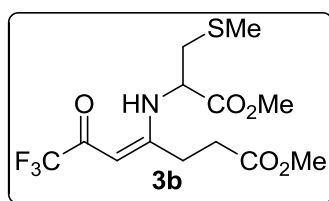
4.4 Dados físicos e espectroscópicos selecionados para os compostos **3a,b** e **4e-t**

7,7,7-trifluor-4-(1-metoxi-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-6-oxo-4-heptenoato de metila (3a):



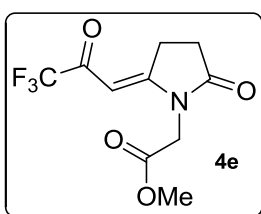
Rendimento: 85%; óleo amarelado; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 11,39 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,60 (m, 4H), 2,33 (oct, 1H, $J = 6,3$ Hz), 1,05 (t, 6H, $J = 7,4$ Hz); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 177,0 (q, $J_{\text{CF}} = 33,0$ Hz), 171,6, 170,7, 170,3, 117,5 (q, $J_{\text{CF}} = 288,6$ Hz), 88,3, 62,0, 52,6, 52,1, 31,6, 26,8, 19,0, 17,6; CG/MS [m/z (%): 340 (M+1, 18), 339 (M, 5), 280 (100), 270 (19), 248 (32), 69 (8), 59 (23).

7,7,7-trifluor-4-(1-metoxi-3-(metiltio)-1-oxopropan-2-ilamino)-6-oxo-4-heptenoato de metila (3b):



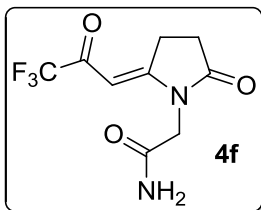
Rendimento: 89%; óleo amarelado; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 11,26 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,72-2,53 (m, 6H), 2,11 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 177,0 (q, $J_{\text{CF}} = 33,2$ Hz), 171,6, 171,0, 170,6, 117,3 (q, $J_{\text{CF}} = 288,4$ Hz), 88,4 (q, $J_{\text{CF}} = 1,5$ Hz), 54,5, 53,0, 52,1, 31,6, 31,5, 29,7, 26,8, 15,1; CG/MS [m/z (%): 372 (M+1, 15), 371 (M, 7), 324 (13), 228 (80), 196 (88), 178 (33), 134 (30), 69 (27), 61 (100).

2-[2-oxo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il]acetato de metila (4e):



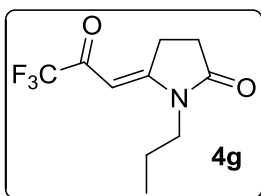
Resultados: 83%; sólido amarelado; PF 111-112°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,69 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,44-3,40 (m, 2H), 2,73-2,70 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ ppm 178,8 (q, J_{CF} = 34,4 Hz), 176,4, 167,4, 166,2, 116,2 (q, J_{CF} = 293,4 Hz), 91,4, 52,9, 41,8, 27,1, 26,8; CG/MS [m/z (%]): 265 (M, <5), 245 (23), 206 (24), 196 (100), 168 (85), 138 (37), 108 (65), 69 (15).

2-[2-oxo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il]acetamida (**4f**):



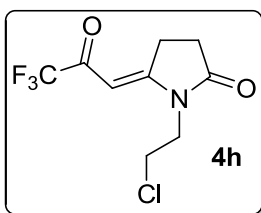
Rendimento: 81%; sólido esbranquiçado; PF 192-195°C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7,57 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,66-2,64 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 177,2, 177,0 (q, J_{CF} = 32,5 Hz), 171,0, 166,6, 116,2 (q, J_{CF} = 292,5 Hz), 89,9, 42,9, 27,1, 26,8; CG/MS [m/z (%]): 250 (M, <5), 230 (65), 205 (30), 181 (100), 163 (54), 136 (32), 124 (58), 108 (83), 69 (55), 43 (60).

1-propil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (**4g**):



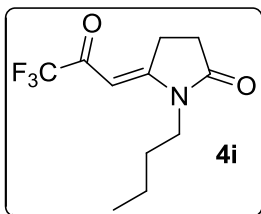
Rendimento: 94%; óleo amarelado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,85 (s, 1H), 3,58 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,37-3,33 (m, 2H), 2,65-2,62 (m, 2H), 1,64 (sext, 2H, J = 7,5 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,4 Hz); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ ppm 178,8 (q, J_{CF} = 33,9 Hz), 177,2, 168,6, 116,5 (q, J_{CF} = 291,5 Hz), 91,0, 42,6, 27,3, 26,8, 19,9, 11,2; CG/MS [m/z (%]): 235 (M, 10), 236 (M+1, 22), 166 (100), 138 (15), 124 (30), 68 (37);

1-Cloroetil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (**4h**):



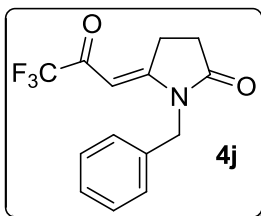
Rendimento: 88%; óleo avermelhado; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 5,95 (s, 1H), 3,97 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,70 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,40-3,37 (m, 2H), 2,68-2,64 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 178,9 (q, $J_{\text{CF}} = 34,3$ Hz), 176,9, 167,8, 116,4 (q, $J_{\text{CF}} = 291,4$ Hz), 91,6, 42,5, 39,2, 27,2, 26,9; CG/MS [m/z (%): 255 (M, <5), 256 (M+1, <5), 220 (33), 186 (100), 130 (45), 69 (12).

1-butil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxoropilideno)-2-pirrolidinona (4i):



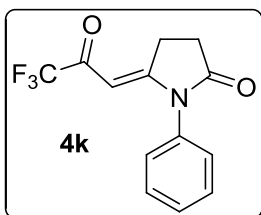
Rendimento: 65%; óleo amarelo; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 5,85 (s, 1H), 3,60 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,36-3,33 (m, 2H), 2,65-2,61 (m, 2H), 1,58 (quint, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,37 (sext, 2H, $J = 7,3$ Hz), 0,97 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 178,8 (q, $J_{\text{CF}} = 33,8$), 177,1, 168,5, 116,5 (q, $J_{\text{CF}} = 291,5$ Hz), 90,9, 40,8, 28,5, 27,3, 26,8, 20,1, 13,5; CG/MS [m/z (%): 250 (M, 5), 193 (25), 180 (75), 152 (100), 138 (45), 110 (65), 69 (65).

1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (4j):



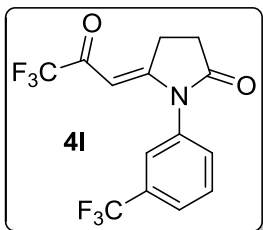
Rendimento: 83%; sólido amarronzado; PF 98-100°C; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,37-7,28 (m, 3H), 7,24-7,22 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,37-3,33 (m, 2H), 2,72-2,69 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 178,6 (q, $J_{\text{CF}} = 34,1$ Hz), 177,2, 167,7, 133,9, 129,0, 128,3, 127,4, 116,3 (q, $J_{\text{CF}} = 292,0$ Hz), 92,2, 44,7, 27,3, 26,7; CG/MS [m/z (%): 283 (M, 18), 214 (100), 186 (25), 91 (80), 69 (7).

1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (4k):



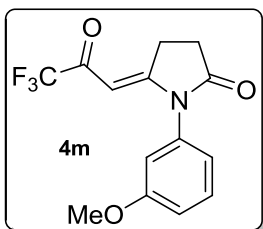
Rendimento: 95%; sólido esbranquiçado; PF 146-149°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,58-7,48 (m, 3H), 7,21-7,18 (m, 2H), 5,66 (s, 1H), 3,54-3,50 (m, 2H), 2,83-2,80 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ ppm 179,2 (q, *J*_{CF} = 34,1 Hz), 176,5, 169,2, 133,2, 130,2, 129,8, 127,2, 116,4 (q, *J*_{CF} = 291,4 Hz), 92,7, 27,8, 27,0; CG/MS [*m/z* (%)]: 269 (M, 6), 200 (100), 172 (44), 144 (15), 77 (18), 51 (18).

1-(3-trifluorfenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (4l):



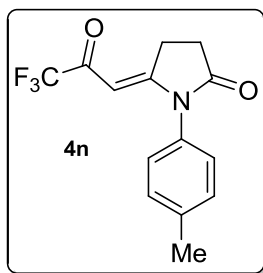
Rendimento: 59%; sólido branco; PF 84-86°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,79 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,72 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 5,64 (s, 1H), 3,57-3,53 (m, 2H), 2,87-2,83 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ ppm 179,2 (q, *J*_{CF} = 34,6 Hz), 176,1, 168,2, 133,8, 132,9 (q, *J*_{CF} = 33,5 Hz), 130,9, 130,8 (q, *J*_{CF} = 1,0 Hz), 126,7 (q, *J*_{CF} = 3,7 Hz), 124,6 (q, *J*_{CF} = 3,8 Hz), 123,2 (q, *J*_{CF} = 272,6 Hz), 116,2 (q, *J*_{CF} = 291,2 Hz), 92,9, 27,8, 27,0; CG/MS [*m/z* (%)]: 337 (M, <5), 268 (100), 240 (50), 145 (9), 192 (4), 69 (12)

1-(3-metoxifenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (4m):



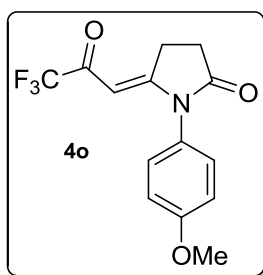
Rendimento: 61%; sólido amarelado; PF 105-106°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,46 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,04 (dd, 1H, *J* = 2,2 Hz, *J* = 8,4 Hz), 6,77 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 6,71 (t, 1H, *J* = 2,1 Hz), 5,69 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,53-3,49 (m, 2H), 2,83-2,79 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ ppm 179,2 (q, *J*_{CF} = 34,2 Hz), 176,4, 169,1, 160,9, 134,2, 130,9, 119,1, 116,3 (q, *J*_{CF} = 291,4 Hz), 115,5, 113,0, 92,9, 55,5, 27,8, 27,0; CG/MS [*m/z* (%)]: 299 (M, <5), 230 (100), 202 (>5), 69 (8).

1-(4-metilfenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (4n):



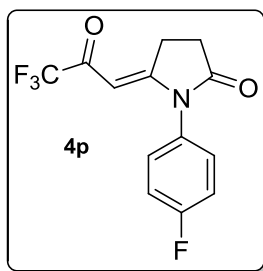
Rendimento: 55%, sólido esbranquiçado; PF 139-140°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,34 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,06 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 5,66 (s, 1H), 3,51-3,48 (m, 2H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,43 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ ppm 179,1 (q, *J*_{CF} = 34,1 Hz), 176,7, 169,5, 139,9, 130,7, 130,4, 126,8, 116,3 (q, *J*_{CF} = 291,4 Hz), 92,6, 27,7, 26,9, 21,1; CG/MS [*m/z* (%)]: 283 (M, 58), 214 (100), 186 (30), 158 (10), 91 (12).

1-(4-metoxifenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (4o):



Rendimento: 64%; sólido esbranquiçado; PF 88-90°C; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,09 (s, 2H), 7,07 (s, 2H), 5,66 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,54-3,46 (m, 2H), 2,84-2,77 (m, 2H); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ ppm 179,1 (q, *J*_{CF} = 34,2 Hz), 177,1, 169,8, 160,2, 128,2, 125,3, 115,3, 116,3 (q, *J*_{CF} = 291,2 Hz), 92,7, 55,5, 27,7, 26,9; CG/MS [*m/z* (%)]: 299 (M, 100), 230 (88), 202 (18), 188 (18), 159 (10).

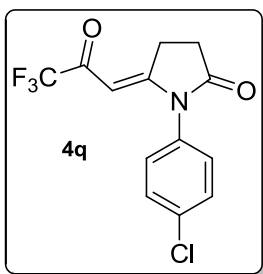
1-(4-fluorofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (4p):



Rendimento: 45%; cristais amarelados; PF 141-144°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,27-7,17 (m, 4H), 5,63 (s, 1H), 3,53-3,50 (m, 2H), 2,83-2,80 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ ppm 179,1 (q, *J*_{CF} = 34,4 Hz), 176,5, 169,0, 162,9 (d, *J*_{CF} = 250,8 Hz), 129,2 (d, *J*_{CF}

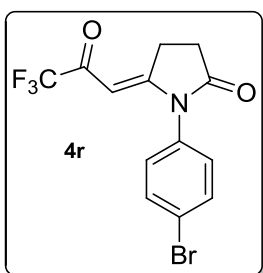
= 9,0 Hz), 129,0 (d, $J_{CF} = 3,3$ Hz), 117,3 (d, $J_{CF} = 23,2$ Hz), 116,2 (q, $J_{CF} = 291,3$ Hz), 92,7, 27,7, 26,9; CG/MS [m/z (%): 287 (M, 10), 288 (M+1, <5), 218 (100), 190 (50), 69 (9).

1-(4-clorofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (4q):



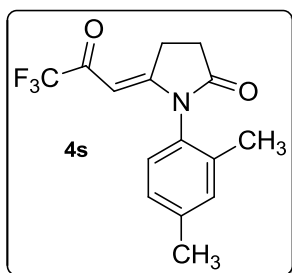
Rendimento: 60%; sólido esbranquiçado; PF 163-165°C; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,53 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,15 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 5,65 (s, 1H), 3,52-3,48 (m, 2H), 2,82-2,78 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 179,1 (q, $J_{CF} = 34,4$ Hz), 176,3, 168,7, 135,8, 131,5, 130,4, 128,5, 116,2 (q, $J_{CF} = 291,3$ Hz), 92,7, 27,7, 26,9; CG/MS [m/z (%): 303 (M, 47), 305 (M+2, 13), 234 (100), 206 (27), 178 (8), 143 (7), 111 (7), 75 (15).

1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (4r):



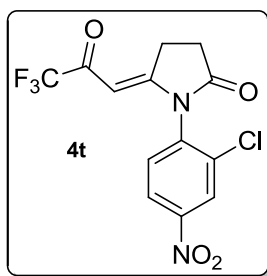
Rendimento: 59%; sólido marrom claro; PF 156-160°C; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,70 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz) 7,09 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 5,66 (s, 1H), 3,53-3,49 (m, 2H), 2,83-2,80 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 179,1 (q, $J_{CF} = 34,4$ Hz), 176,3, 168,6, 133,5, 132,0, 128,8, 123,9, 116,2 (q, $J_{CF} = 291,4$ Hz), 92,8, 27,8, 26,9; CG/MS [m/z (%): 347 (M, 22), 349 (M+2, 15), 278 (100), 252 (22), 171 (17), 69 (17).

1-(2,4-dimetilfenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (4s):



Rendimento: 51%; sólido branco; PF 141-143°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,20 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 6,94 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 5,44 (s, 1H), 3,54-3,50 (m, 2H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ ppm 179,1 (q, *J*_{CF} = 34,3 Hz), 176,5, 169,0, 140,3, 134,9, 132,4, 129,2, 128,4, 127,2, 116,2 (q, *J*_{CF} = 291,34 Hz), 92,5, 27,7, 27,0, 21,1, 17,0; CG/MS [*m/z* (%)]: 297 (M, 100), 298 (M+1, 8), 228 (100), 200 (52), 187 (20).

1-(2-cloro-4-nitrofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (4t):

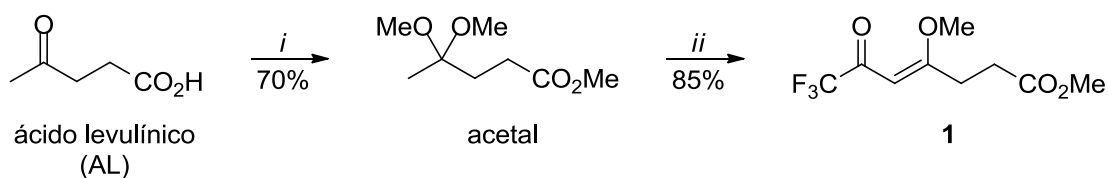


Rendimento: 25%; sólido amarelado; PF 198-199°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,84 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,78 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,43 (dd, 1H, *J* = 2,4 Hz, *J* = 8,6 Hz), 5,70 (s, 1H), 3,57-3,53 (m, 2H), 2,88-2,84 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ ppm 178,1 (q, *J*_{CF} = 34,8 Hz), 175,3, 167,3, 148,6, 133,8, 132,4, 132,0, 128,8, 125,1, 116,1 (q, *J*_{CF} = 291,2 Hz), 93,1, 27,7, 26,9; CG/MS [*m/z* (%)]: 348 (M, <5), 349 (M+1, <5), 279 (100), 233 (55), 205 (10), 69 (11).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Obtenção do precursor 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (1)

O ácido 4-oxopentanóico ou ácido levulínico foi utilizado como material de partida para a obtenção do precursor 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **1** através da reação de acetalização da carbonila cetônica, seguida pela acilação com anidrido trifluoracético do enoléter gerado *in situ* a partir do acetal, conforme procedimento descrito por Oliveira em sua Dissertação de Mestrado⁵⁴ e mostrado no **Esquema 38**. Vale ressaltar que o ácido levulínico é um produto de origem vegetal, originado da hidrólise da celulose, sendo, portanto, oriundo de fonte renovável.⁴¹

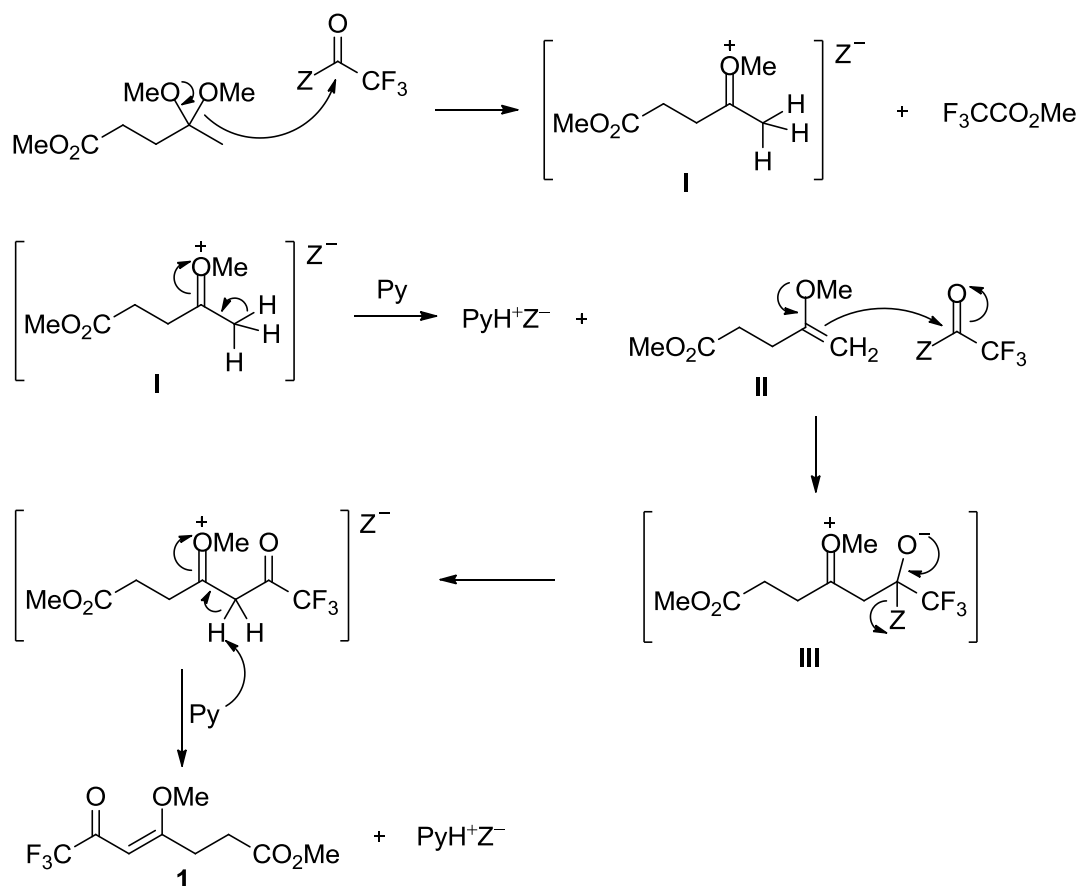


i. 2,5 CH(OMe)₃, *p*-TsOH, t.a., 24 h

ii. (CF₃CO)₂O, piridina, CH₂Cl₂ ou CHCl₃, -10 a 0°C (4 h), t.a. (20 h)

Esquema 38

O mecanismo de reação da etapa de acilação consiste, inicialmente, no ataque do oxigênio de um grupo metoxil do acetal ao carbono carbonílico do acilante e formação do trialoacetato de metila e do intermediário **I** (**Esquema 39**). Este perde um próton alfa para a piridina, formando o enoléter **II**. Existem duas possibilidades para a formação do intermediário enoléter. A primeira consiste na formação do enoléter mais substituído (termodinâmico). A segunda é a formação do enoléter cinético pela retirada do hidrogênio metílico do acetal. As condições utilizadas neste trabalho favoreceram somente a formação do segundo. Na sequência, ocorre o ataque nucleofílico do enoléter ao carbono carbonílico de outra molécula de acilante, levando ao intermediário **III**. Finalmente, acontece a regeneração da carbonila e a posterior perda de um próton para outra molécula de piridina, formando o produto **1**.



Esquema 39

5.2 Resultados das reações do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila com aminas primárias alquílicas e arílicas

Com a finalidade de escolher as condições mais apropriadas para promover a reação de obtenção dos derivados pirrolidinonas, a reação mostrada no **Esquema 40** foi realizada sob as diferentes condições apresentadas na **Tabela 2**. A análise dos dados da **Tabela 2** mostra que etanol e água foram os meios que possibilitaram a formação do derivado pirrolidinona **4k** em proporção satisfatoriamente maior que o derivado β -enaminocetona **3k**, Experimentos 3 e 4. Ao comparar-se os rendimentos dos produtos obtidos nestes dois solventes (**Tabela 2**, Experimentos 3 e 4) nota-se que a reação realizada em etanol forneceu o melhor rendimento, apesar da presença de uma pequena quantidade da β -enaminocetona **3k** que pode ser separada por cromatografia em coluna. Portanto, baseado nestes resultados, o etanol foi o solvente escolhido para a realização das reações.

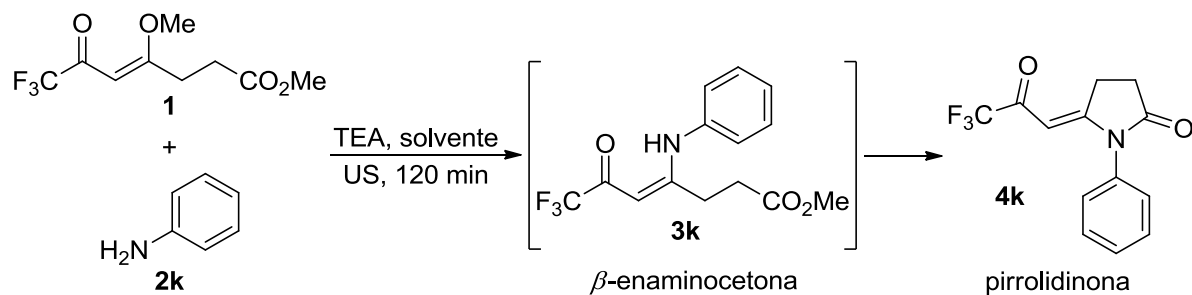


Tabela 2: Efeito do solvente na reação do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**1**) com a anilina (**2k**) sob irradiação ultrassônica.

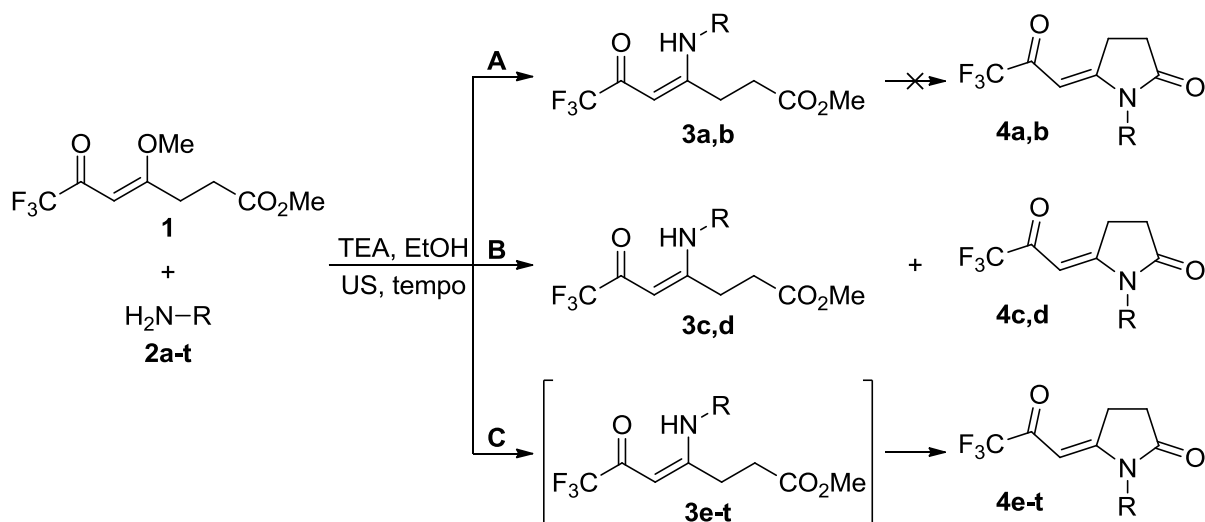
Experimento	Solvente	Tempo (min)	Proporção (%) ^a		Rendimento (%)
			β -enaminocetona	pirrolidinona	
1	MeCN	120	76	24	- ^b
2	CHCl ₃	120	42	58	- ^b
3	EtOH	120	1	99	95
4	H ₂ O	120	0	100	16

^aProporção calculada por cromatografia gasosa.

^bRendimento não calculado.

O **Esquema 41** e a **Tabela 3** apresentam as reações de obtenção das β -enaminocetonas (**3**) e pirrolidinonas (**4**) a partir da reação do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**1**) com aminas primárias (**2**) sob irradiação ultrassônica, bem como os detalhes das condições reacionais empregadas e rendimentos obtidos.

Como pode ser observado na **Tabela 3**, Experimento 1, quando o 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**1**) foi submetido à reação com 1 equivalente do cloridrato do 2-amino-3-metilbutanoato de metila (**2a**), na presença de 1 equivalente de trietilamina (TEA), usando etanol como solvente e sob irradiação ultrassônica, obteve-se o derivado β -enaminocetona **3a** como produto exclusivo, com rendimento de 85%, após 60 minutos. Como o resultado esperado desta reação era o produto cíclico **4a**, oriundo da ciclização intramolecular da β -enaminocetona **3a**, a proporção de TEA foi aumentado para 2 equivalentes e a reação repetida utilizando as mesmas condições anteriores (Experimento 2). Novamente, foi obtida unicamente a β -enaminocetona **3a**, com rendimento de 81%. No Experimento 3, utilizou-se uma base mais forte (1,1 equivalente de KOH) nas condições dos Experimentos 1 e 2 e, mais uma vez, obteve-se exclusivamente o produto **3a**, com rendimento de 85%.



Esquema 41

Tabela 3: Síntese de β -enaminocetonas (**3**) e pirrolidinonas (**4**) a partir da reação do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**1**) com aminas primárias (**2**) sob irradiação ultrassônica.

Experimento	Aminas (2a-t)	TEA (eq)	Tempo (min)	Produtos (3a,b e 4e-t)	Rendimento (%)
1		1	60		85
2		2	60		81
3		- ^a	60		85
4		1	60		89
5		1	120	3c + 4c	- ^b
6		1	120	3d + 4d	- ^b

Tabela 3: Síntese de β -enaminocetonas (**3**) e pirrolidinonas (**4**) a partir da reação do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**1**) com aminas primárias (**2**) sob irradiação ultrassônica. (*continuação*)

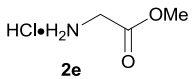
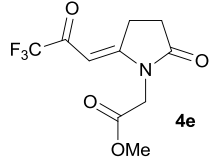
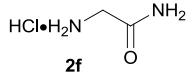
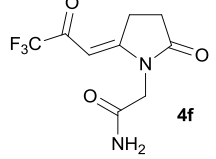
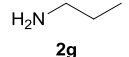
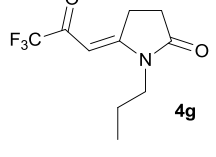
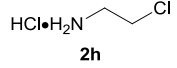
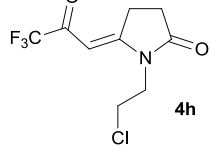
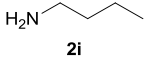
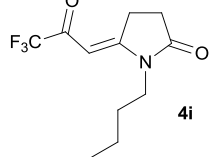
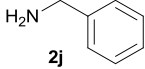
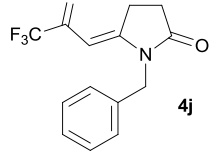
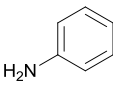
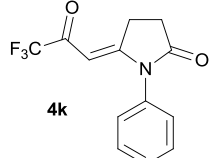
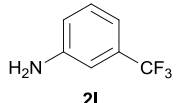
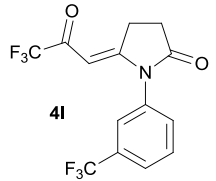
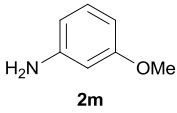
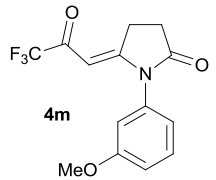
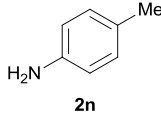
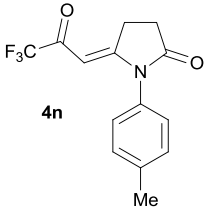
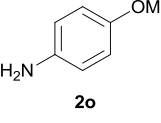
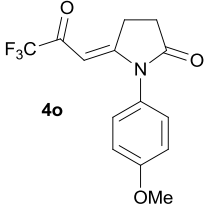
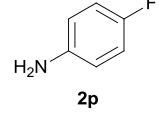
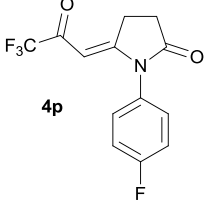
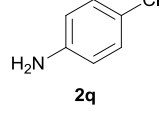
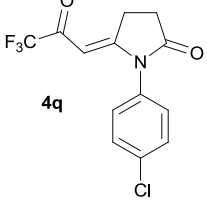
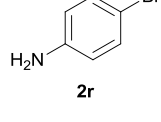
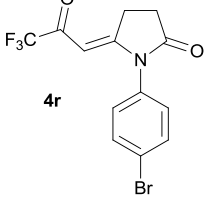
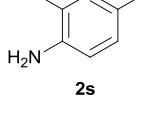
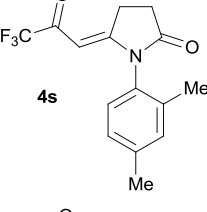
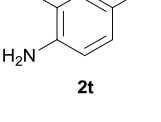
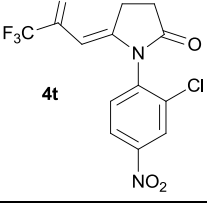
Experimento	Aminas (2a-t)	TEA (eq)	Tempo (min)	Produtos (3a,b e 4e-t)	Rendimento (%)
7		1	90		83
8		1	60		81
9		1	30		94
10		1	30		88
11		1	45		65
12		1	60		83
13		1	105		95
14		1	60		59
15		1	90		61

Tabela 3: Síntese de β -enaminocetonas (**3**) e pirrolidinonas (**4**) a partir da reação do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**1**) com aminas primárias (**2**) sob irradiação ultrassônica. (*continuação*)

Experimento	Aminas (2a-t)	TEA (eq)	Tempo (min)	Produtos (3a,b e 4e-t)	Rendimento (%)
16		1	120		55
17		1	60		64
18		1	120		45
19		1	60		60
20		1	90		59
21		1	120		51
22		1	120		25

^aUtilizou-se KOH (1,1 eq).

^bProdutos não isolados.

Resultado similar foi obtido quando o 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**1**) foi submetido à reação com 1 equivalente do cloridrato do 2-amino-3-(metiltio)propanoato de metila (**2b**), na presença de 1 equivalente de TEA, usando etanol como solvente e sob irradiação ultrassônica (Experimento 4). Nestas condições, obteve-se a β -enaminocetona **3b**, com rendimento de 89%. Porém, quando utilizou-se os cloridratos dos aminoésteres derivados da alanina (**2c**) e da fenilalanina (**2d**), mesmo após 120 minutos de sonicação, obteve-se misturas dos produtos enaminocetonas e pirrolidinonas **3c** e **4c** e **3d** e **4d**, respectivamente, conforme determinado por cromatografia gasosa (Experimentos 5 e 6, respectivamente). Tais misturas não puderam ser separadas por cromatografia em coluna e os rendimentos não foram calculados.

Conforme o Experimento 7, quando o 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**1**) foi levado à sonicação com 1 equivalente do cloridrato do aminoacetato de metila derivado da glicina (**2e**), na presença de 1 equivalente de TEA, usando etanol como solvente, obteve-se o derivado 5-alkilideno-2-pirrolidinona **4e** desejado, em rendimento de 83%, após 90 minutos. Similarmente, a sonicação em etanol durante 60 minutos do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**1**) com 1 equivalente do cloridrato da glicinamida (**2f**), na presença de 1 equivalente de TEA, levou à formação da pirrolidinona **4f** com rendimento de 81% (Experimento 8). A comparação de tais resultados (Experimentos 7 e 8) com aqueles obtidos nos Experimentos 1 a 6 faz sugerir que a reação é fortemente influenciada pelo volume do substituinte alquílico ligado ao nitrogênio da amina.

Tal constatação ganha força analisando-se os resultados dos Experimentos 9 a 12 descritos a seguir, nos quais foram empregadas aminas alquílicas. Quando o 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**1**) reagiu sob irradiação ultrassônica com 1 equivalente da *n*-propilamina (**2g**), na presença de 1 equivalente de TEA e etanol como solvente, obteve-se a pirrolidinona de interesse **4g**, em ótimo rendimento de 94% (Experimento 9). Resultados similares foram obtidos nas reações das aminas alquílicas cloridrato de 2-cloro-etilamina (**2h**) (Experimento 10), *n*-butilamina (**2i**) (Experimento 11) e benzilamina (**2j**) (Experimento 12), a partir das quais foram obtidas as pirrolidinonas de interesse **4h**, **4i** e **4j**, respectivamente, em rendimentos variando de 65 a 88%.

Com a finalidade de expandir o escopo e testar o alcance das reações, foram realizados experimentos utilizando aminas arílicas com variados padrões de substituição. Neste sentido, a análise do Experimento 13 mostra que a reação da anilina (**2k**) com o 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**1**) na presença de 1 equivalente de TEA em etanol,

forneceu o produto de interesse **4k** com rendimento de 95%, mas exigiu 105 minutos de sonicação para se completar. Este resultado demonstra que a anilina apresenta uma reatividade menor frente à reação de ciclização, quando comparada às aminas alquílicas pouco volumosas.

O emprego de derivados de anilina com substituintes retiradores ou doadores de elétrons na posição 3, tais como a 3-(trifluormetil)anilina (**2l**) e a 3-metoxianilina (**2m**) não mostraram diferenças significativas nos resultados (Experimentos 14 e 15, respectivamente). Em ambos os casos, os produtos ciclizados **4l** e **4m**, respectivamente, foram obtidos em rendimentos satisfatórios de 59 e 61%.

Da mesma forma, quando as anilinas 4-substituídas **2n-r** reagiram sob ultrassom com o 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**1**) na presença de 1 equivalente de TEA em etanol, as 5-alkilideno-2-pirrolidionas derivadas **4n-r** foram obtidas com rendimentos de 45 a 90% (Experimentos 16 a 20). Nestes casos, também não foi observado um padrão da influência dos grupos retiradores e doadores de elétrons.

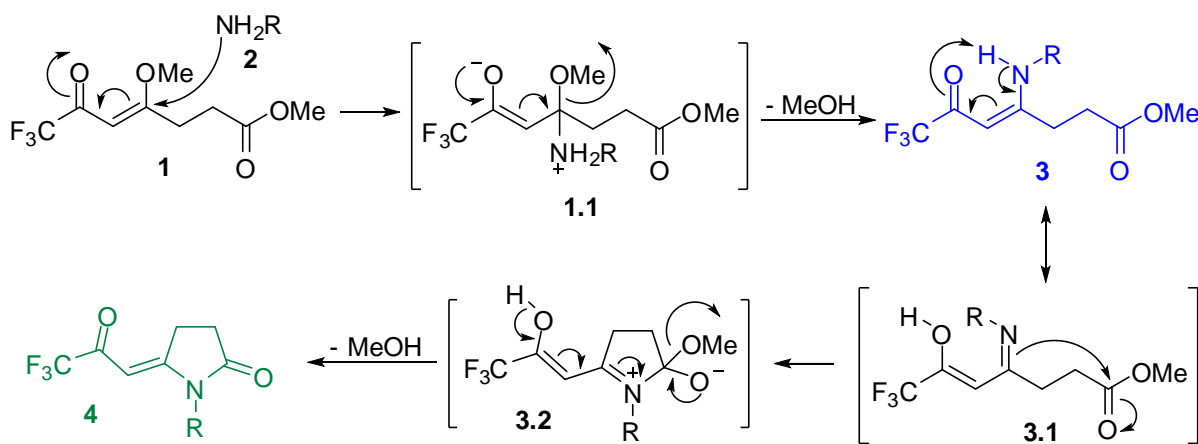
Finalmente, as reações das anilinas 2,4-dissubstituídas **2s** e **2t** forneceram unicamente os produtos cíclicos **4s** e **4t**, respectivamente, porém demandaram tempos de 120 minutos e resultaram em rendimentos bastante baixos de 50 e 25% (Experimentos 21 e 22).

Em trabalho prévio do nosso grupo de pesquisa, foi descrita a síntese das moléculas **4j**, **4k**, **4n**, **4q** e **4r** utilizando condições convencionais. Inicialmente, foram realizadas as reações de anilinas arílicas com o 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila usando acetonitrila como solvente, sem a adição de base. O resultado de tais reações foi a obtenção das β -enaminocetonas correspondentes após 6 horas de refluxo. As mesmas condições foram testadas para obtenção das β -enaminocetonas utilizando a anilina e a benzilamina, porém houve formação de mistura do produto de interesse e do produto da cíclico.¹⁷

A importância do ultrassom pode ser evidenciado ao compararmos ainda os resultados obtidos quando são utilizadas as aminas arílicas 4-cloro-, 4-metil- e 4-bromo-substituídas, onde foram necessárias 6 horas de reação sob temperatura de refluxo para a formação das β -enaminocetonas. Para obter as 2-pirrolidionas similares às sintetizadas nesta dissertação, foi necessário a utilização de trietilamina como base catalisadora, acetonitrila como solvente e 24 horas de refluxo.¹⁷ Destaca-se aqui a grande importância do ultrassom para a diminuição do tempo reacional de obtenção das moléculas 5-alkilideno-2-pirrolidionas.

5.3 Proposta de mecanismo da reação do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila com aminas primárias

O **Esquema 42** apresenta uma proposta para o mecanismo da reação do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**1**) com aminas primárias **2**. O processo inicia com o ataque do nitrogênio do grupo amino ao carbono beta do composto **1**, formando o intermediário **1.1** que, por sua vez, elimina metanol para formar a β -enaminocetona intermediária **3**. Em seguida, dependendo da amina utilizada, pode ocorrer a formação do intermediário imino **3.1** que permite a rotação do grupamento trifluorcarbonílico em torno da ligação C4-C5, e a adição nucleofílica intramolecular do nitrogênio ao carbono da função éster, gerando o intermediário **3.2**. Este perde mais uma molécula de metanol para formar o produto cíclico 5-alkilideno-2-pirrolidinona **4**.¹⁶



5.4 Caracterização espectroscópica dos compostos 3a,b e 4e-t

As β -enaminocetonas **3a,b** e as 5-alkilideno-2-pirrolidinonas **4e-t** foram identificadas por RMN de ^1H e ^{13}C e por espectrometria de massas. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C e as principais fragmentações observadas nos espectros de massas dos compostos da série encontram-se na Seção 4.4.

A fim de ilustrar a análise dos dados de RMN de ^1H , foi selecionado o espectro do composto **4q** (**Figura 6**), no qual são observados os hidrogênios aromáticos como dois dubletos em 7,53 e 7,15 ppm. O hidrogênio vinílico aparece como um singlete em 5,65 ppm. Os sinais correspondentes aos hidrogênios metilênicos do anel pirrolidínico aparecem como dois multipletes em 3,52-3,48 e 2,82-2,78.

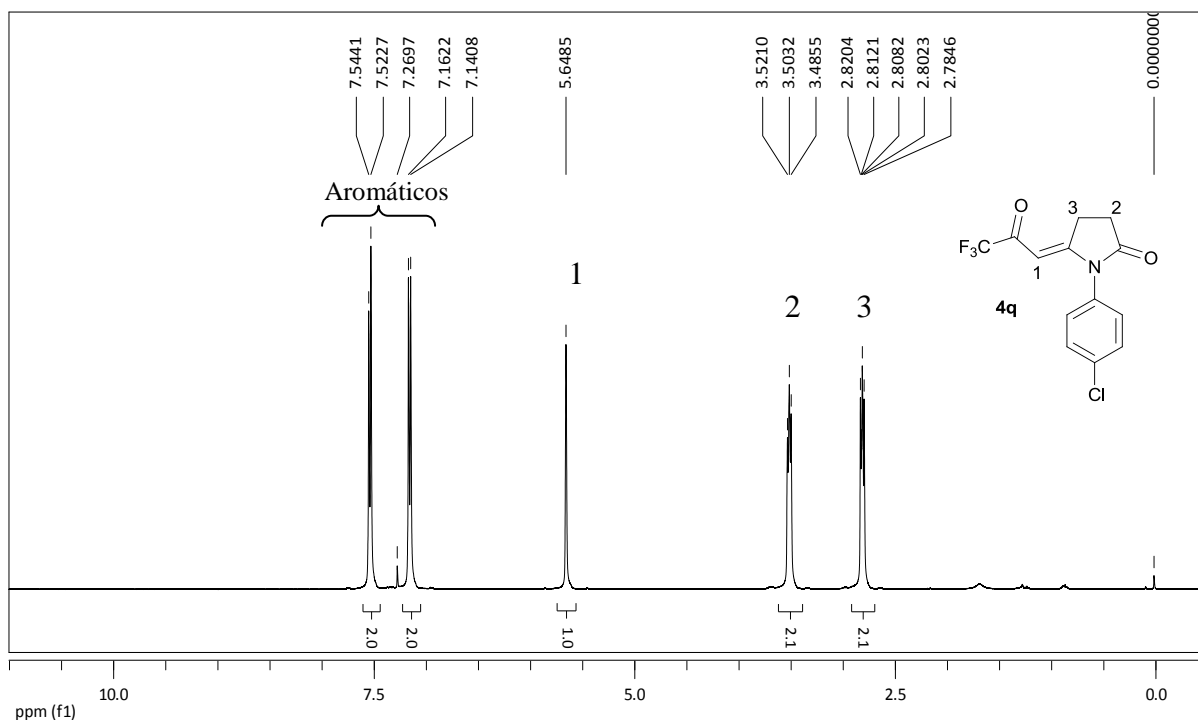


Figura 6: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-(4-clorofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (**4q**).

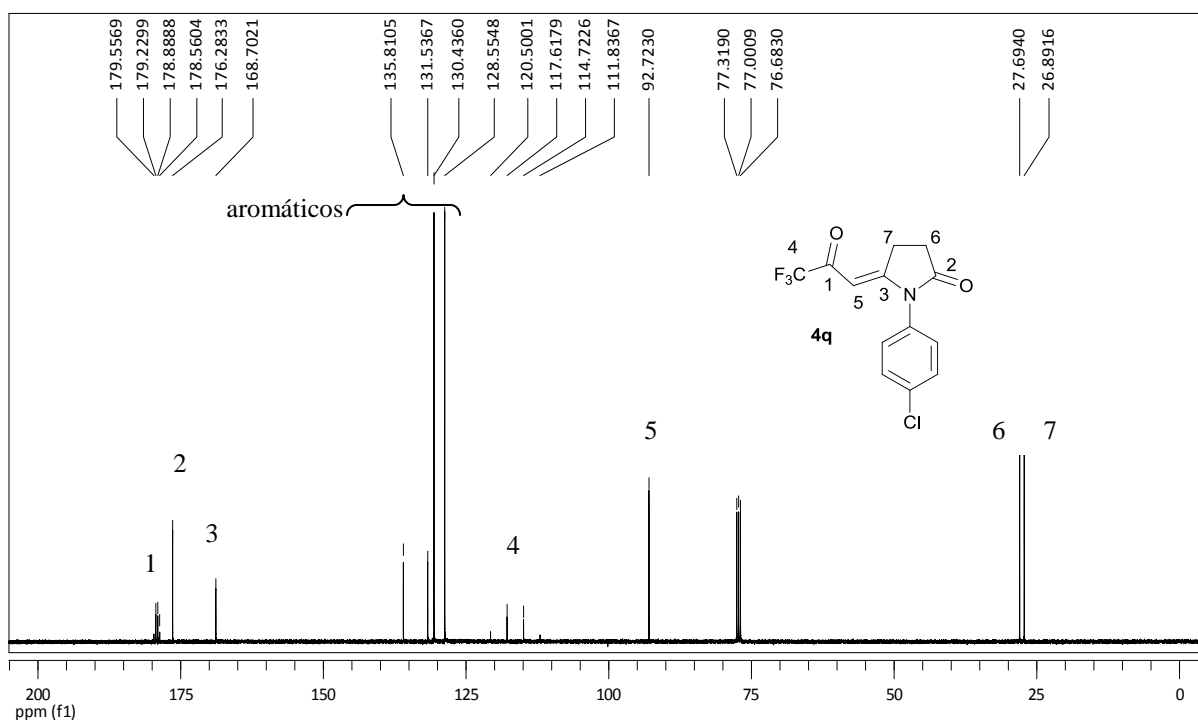


Figura 7: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-(4-clorofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (**4q**).

Na região de campo baixo do espectro de RMN ^{13}C do mesmo composto (**Figura 7**), observa-se um quarteto em 179,1 ppm ($J_{\text{CF}} = 34,4$ Hz) referente ao carbono carbonílico ligado ao grupamento CF_3 . Os carbonos do ciclo ligados ao átomo de nitrogênio são observados em

176,3 e 168,7 ppm. Na região de 135,8 a 128,5 apareceram os picos referentes aos carbonos aromáticos. O pico do carbono do grupamento trifluormetil é observado em 116,2 ppm na forma de um quarteto ($J_{CF} = 291,3$ Hz), enquanto o sinal do carbono vínico aparece em 92,7 ppm. Mais blindados, aparecem os sinais dos carbonos metilênicos do anel, em 27,7 e 26,9 ppm.

A **Figura 8** abaixo apresenta o espectro de massas de baixa resolução do composto **4j**, para fim de demonstração.

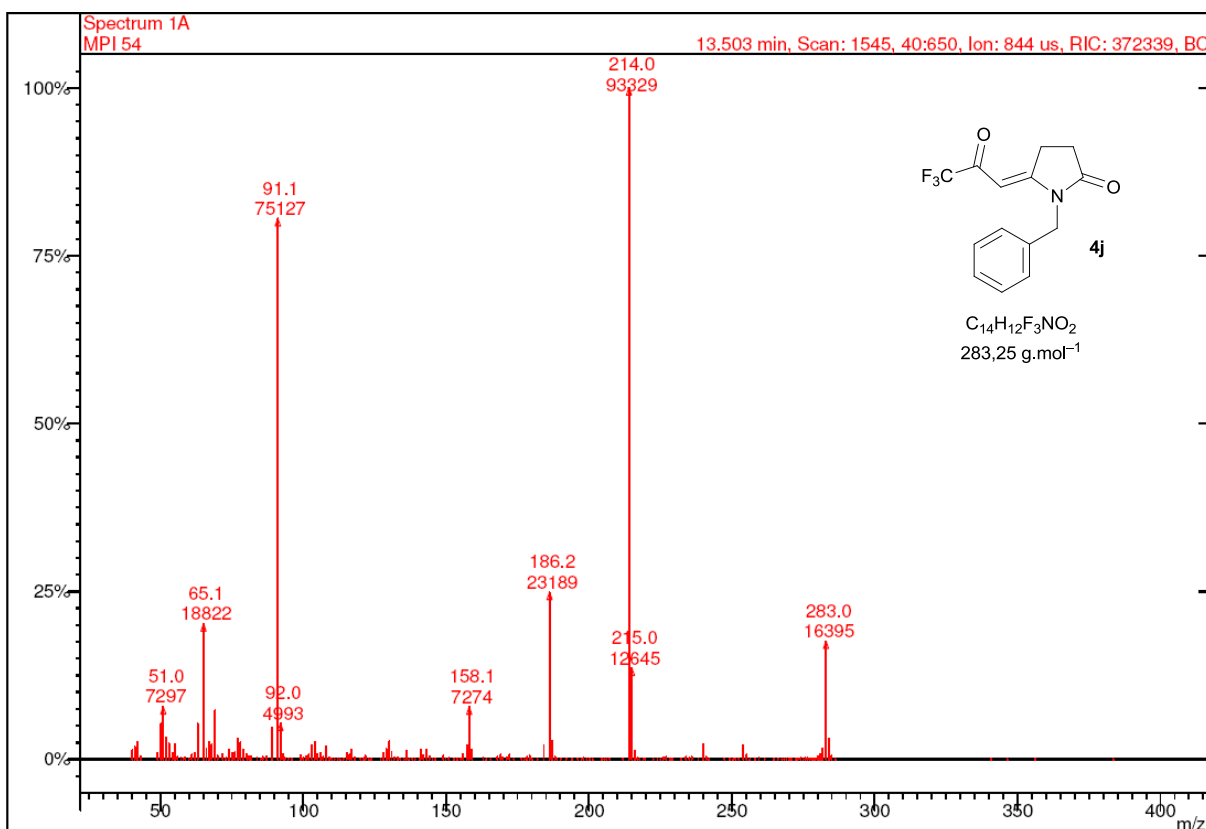
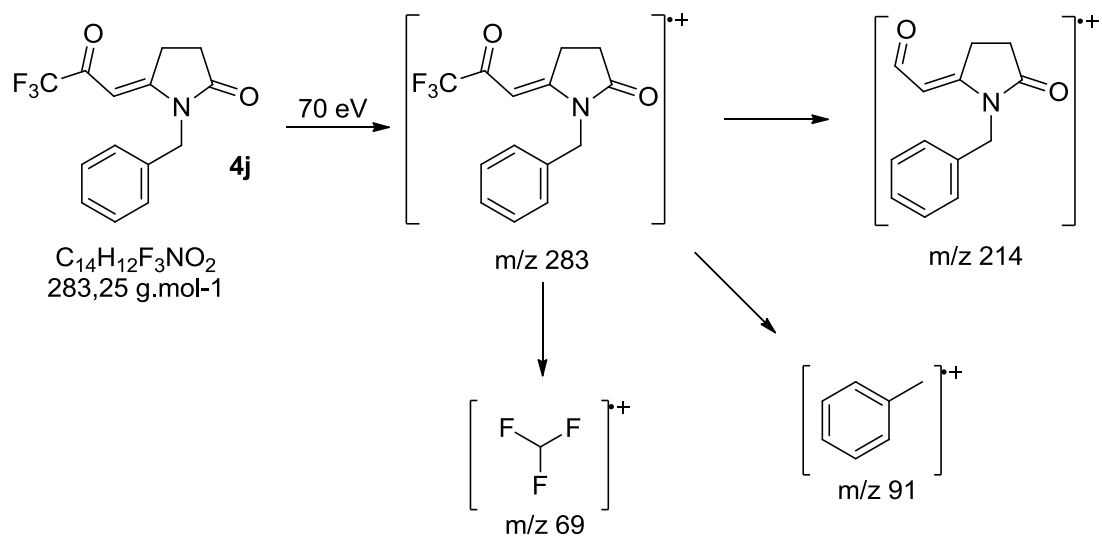


Figura 8: Espectro de massas de baixa resolução da 1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidiona (**4j**).

No espectro observa-se o pico referente ao íon molecular com m/z 283. O pico base (m/z 214) é referente ao fragmento oriundo da perda do grupamento trifluormetil. Com base nos dados obtidos, foi elaborada a proposta de fragmentação do composto **4j**, mostrada no **Esquema 43**.



Esquema 43

6 CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos propostos inicialmente, conclui-se que foi desenvolvida uma rota *one pote* eficiente para a obtenção e isolamento de 5-alkilideno-2-pirrolidinonas utilizando o ultrassom. Esta metodologia sonoquímica foi mais eficiente que as técnicas convencionais. Dentre as vantagens, pode-se afirmar que as reações obedecem a algumas das determinações estabelecidas pelos princípios da Química Verde, levando em consideração que o tempo reacional foi curto se comparado ao tempo demandado para síntese de produtos similares realizada por outras técnicas. Utilizou-se o etanol como solvente oriundo de fontes renováveis e não tóxico, o ácido levulínico (proveniente também de fontes renováveis) como material de partida de todas as reações realizadas, a reação ocorreu em uma única etapa, onde praticamente todo o material de partida utilizado foi incorporado ao produto final.

Porém, a metodologia não foi capaz de promover a formação dos produtos 5-alkilideno-2-pirrolidinonas quando a amina utilizada apresenta substituintes alquílicos volumosos. Nestes casos os produtos obtidos foram os derivados β -enaminocetonas ou misturas destas com o produto cíclico.

Destaca-se, também, o fato de terem sido preparadas moléculas com estruturas análogas àquelas de compostos nootrópicos já comercializados ou que estão em testes pré-clínicos como Piracetam, Oxiracetam e Nebracetam. Neste sentido, o fato de todas as moléculas sintetizadas possuírem o grupo CF_3 em sua estrutura aumenta o potencial de atividade biológica das mesmas no sistema nervoso central.

Além disso, as moléculas sintetizadas são versáteis quanto a possibilidade de derivatizações, as quais podem ter seus substituintes (como bromo, cloro, metoxila) substituídos por possíveis grupos que possam ser mais adequados se comprovada alguma ação biológica perante futuros testes de atividade.

Finalmente, através das técnicas de identificação utilizadas, observou-se que os produtos sintetizados apresentam dados espectroscópicos condizentes com suas estruturas e de acordo com estruturas similares descritas na literatura.

REFERÊNCIAS

1. Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. *Quim. Nova* 29 (2006) 569.
2. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; Miranda, A. L. P.; Rodrigues, C. R. *Quim. Nova* 25 (2002) 129.
3. Pizzuti, L.; Piovesan, A. P.; Flores, A. F. C.; Quina, F. H.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* 16 (2009) 728.
4. Pizzuti, L.; Martins, P. L. G.; Ribeiro, B. A.; Quina, F. H.; Pinto, E.; Flores, A. F. C.; Venzke, D.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* 17 (2010) 34.
5. Venzke, D.; Flores, A. F. C.; Quina, F. H.; Pizzuti, L.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* 18 (2011) 370.
6. Silva, F. A. N.; Galluzzi, M. P.; Albuquerque, B.; Pizzuti, L.; Gressler, V.; Rivelli, D. P.; Barros, S. B. M.; Pereira, C. M. P. *Lett. Drug Des. Discov.* 6 (2009) 323.
7. Mason, J. T.; Lorimer J. P. *Applied Sonochemistry: The Uses of Power Ultrasound in Chemistry and Processing.* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2002.
8. Pizzuti, L.; Franco, M. S. F.; Flores, A. F. C.; Quina, F. H.; Pereira, C. M. P. Recent Advances in the Ultrasound-Assisted Synthesis of Azoles. Em: *Green Chemistry – Environmentally Benign Approaches.* pg 81-102. InTech, Rijeka, 2012.
9. Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* 65 (2009) 2619.
10. Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Soc. Rev.* 35 (2006) 180.
11. Singh, V.; Saxena, R.; Batra, S. *J. Org. Chem.* 70 (2005) 353.
12. Li, J.; Liu, S.; Niu, S.; Zhuang, W.; Che, Y. *J. Nat. Prod.* 72 (2009) 2184.
13. Cardellina, J. H.; Moore, R. E. *Tetrahedron Lett.* 22 (1979) 2007.
14. Shorvon, S. *Lancet* 358 (2001) 1885.
15. Giurgea, C. E.; Greindl, M. G.; Preat, S. *Acta Psychiatr. Bel.* 83 (1983) 349.

16. Pizzuti, L. Síntese de 1*H*-Pirazóis usando irradiação de ultra-som e de 2-pirrolonas derivadas do ácido levulínico. Tese de doutorado. Santa Maria – RS. **2008**.
17. Flores, A. F. C.; Flores, D. C.; Oliveira, G.; Pizzuti, L.; da Silva, R. M. S.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* 19 (**2008**) 184.
18. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabaloub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* 26 (**2003**) 123.
19. Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.* 39 (**2010**) 301.
20. Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Soc. Rev.* 35 (**2006**) 180.
21. Koseki, Y.; Kusano, S.; Nagasaka, T. *Tetrahedron Lett.* 39 (**1998**) 3517.
22. Koseki, Y.; Kusano, S.; Ichi, D.; Yoshida, K.; Nagasaka, T. *Tetrahedron* 56 (**2000**) 8855.
23. Hayashi, Y.; Shoji, M.; Yamaguchi, S.; Mukaiyama, T.; Yamaguchi, J.; Takeya, H.; Osada, H. *Org. Lett.* 5 (**2003**) 2287.
24. de la Fuente, M. C.; Domínguez, D. *J. Org. Chem.* 72 (**2007**) 8804.
25. Bacchi A.; Costa M.; Della Cà N.; Gabriele B.; Salerno G, Cassoni S. *J. Org. Chem.* 70 (**2005**) 4979.
26. Koseki Y.; Sato H.; Watanabe Y.; Nagasaka T. *Org. Lett.*, 4 (**2002**) 888.
27. Abell, A. D.; Taylor, J. M. *J. Org. Chem.* 58 (**1993**) 14.
28. Abell, A. D.; Oldham, M. D.; Taylor, J. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (**1995**) 953.
29. Abell, A. D.; Oldham, M. D.; Taylor, J. M. *J. Org. Chem.* 60 (**1995**) 1214.
30. Burnett, D. A.; Hart, D. *J. Org. Chem.* 52 (**1987**) 5662.
31. Bailey, P. D.; Morgan, K. M.; Smith, D. I.; Vernon, J. M. *Tetrahedron* 59 (**2003**) 3369.
32. Zhou, X.; Liu, W.; Ye, J.; Huang, P. *J. Org. Chem.* 72 (**2007**), 8904.
33. Lebrun, S.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Tetrahedron* 14 (**2003**) 2625.

34. Cropper, E. L.; Yuen, A.; Agnes, F. A.; White, A. J. P.; Kuok, K. *Tetrahedron* 65 (2009) 525.
35. Tianshun, H.; Chaozhong, L. *Org. Lett.* 7 (2005) 2035.
36. Rashatasakhon, P.; Padwa, A. *Org. Lett.* 5 (2003) 189.
37. Padwa, A.; Rashatasakhon, P.; Rose, M. J. *J. Org. Chem.* 68 (2003) 5139.
38. Hahn, K.; Chulbom, L. *J. Am. Chem. Soc.* 19 (2006).
39. Chen, L.; Kim, M. Y.; Kucera, D. J.; Harrison, K. E.; Bahmanyar, S.; Scott, J. M., Yazbeck, D. J. *J. Org. Chem.* 71 (2006) 5468.
40. Sunjic, V.; Horvat, J.; Klaic, K, B. *Ind.* 33 (1984) 599.
41. Timokhin, B. V.; Baransky, V. A.; Eliseeva G. D. *Russ. Chem. Rev.* 68 (1999) 73.
42. Huffman, C. W.; Skelly, W. G. *Chem. Rev.* 63 (1963) 632.
43. BRD P. 2 515 146; *Chem. Abstr.* 86 (1977) 947.
44. Maryanoff, B. E.; McComsey, D. F. *Tetrahedron Lett.* (1979) 3797.
45. Maryanoff, B. E.; McComsey, D. F.; Duhl-Emswiler, B. J. *J. Org. Chem.* 48 (1983) 5062.
46. Bertho, A. *Chem. Ber.* 90 (1957) 29.
47. Bowie, J. H.; Hayes, R. N.; Mitcas, S.; Prager, H. *Aust. J. Chem.* 39 (1986) 529.
48. Wawzonek, S.; Nordstrom, J. D. *J. Med. Chem.* 8 (1965) 265.
49. Gatta, F.; Chiavarelli, S. *Farmaco, Ed. Sci.* 30 (1975) 631;
50. Sharma, S.; Lynch, B. M.; Can, L. *J. Chem.* 57 (1979) 3034.
51. Chimirri, A.; Grasso, S.; Monforte, P.; Romeo, G. *Heterocycles* 27 (1988) 93.
52. Reiter, J.; Barkozy, J.; Pallagi, I. J. *Heterocycl. Chem.* 30 (1993) 1325.
53. W V Murray, W. V.; Wachter, M. P. *J. Org. Chem.* 55 (1990) 3424.

- 54.** Oliveira, G. Síntese de 1-[aril(heteroaril)]-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-pirrolidino)pirrolidin-2-onas a partir do ácido 4-oxopentanóico. Dissertação de Mestrado. Santa Maria – RS, **2005**.

ANEXO I
ESPECTROS DE RMN DE ^1H E ^{13}C

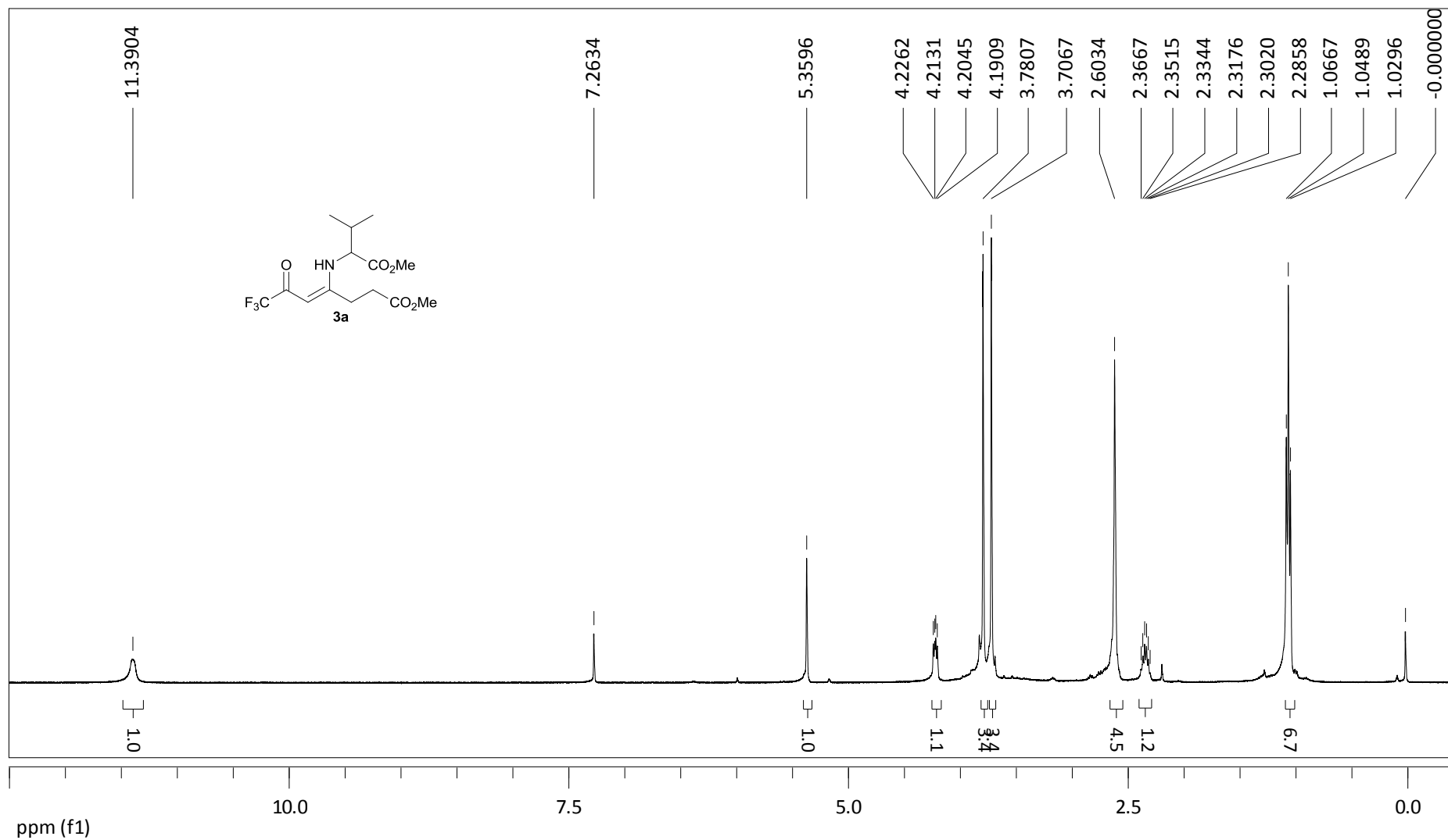


Figura 9: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, do 7,7,7-trifluor-4-[(1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino]-6-oxohept-4-enoato de metila (**3a**).

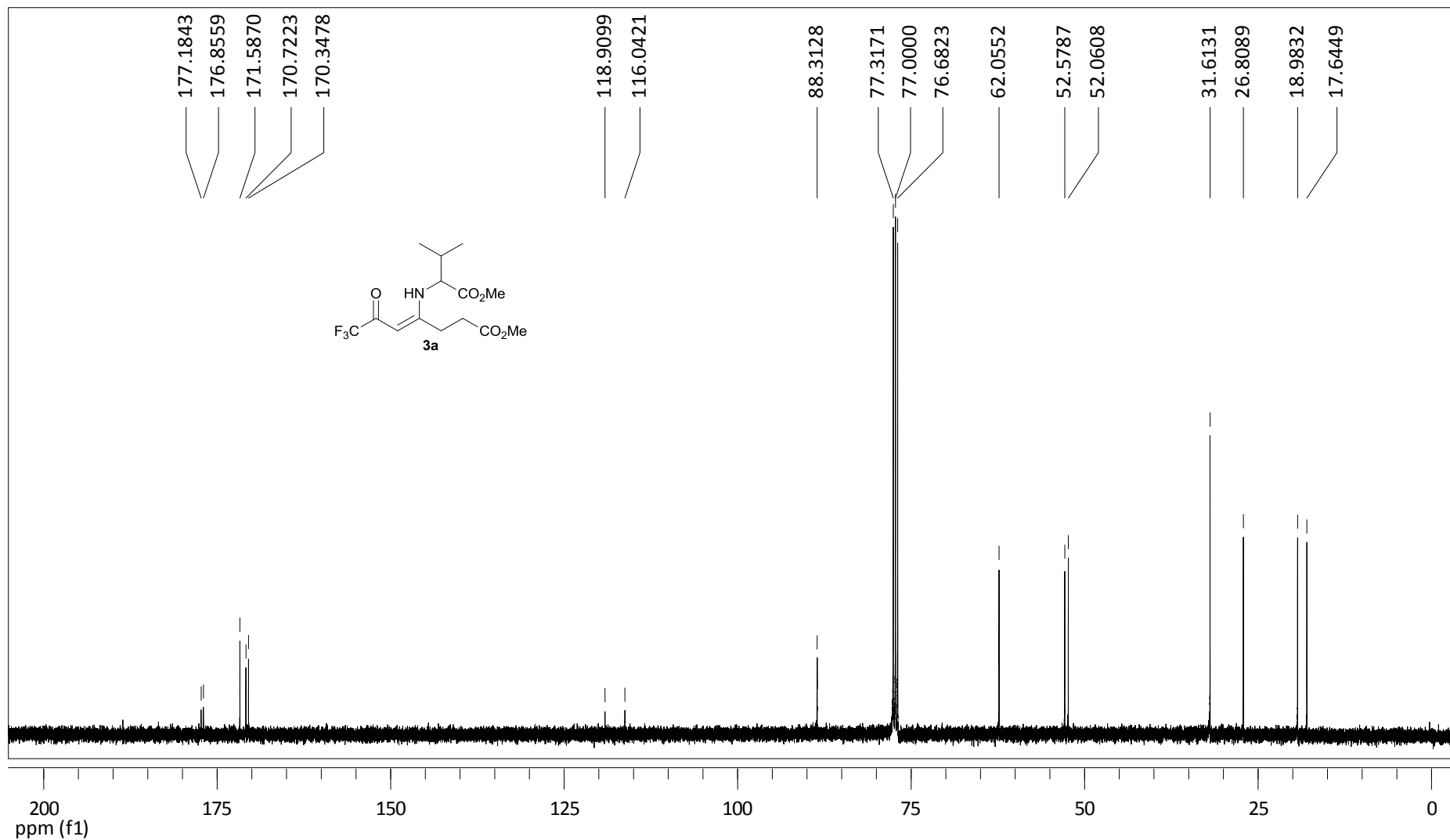


Figura 10: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, do 7,7,7-trifluor-4-[(1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino]-6-oxohept-4-enoato de metila (**3a**).

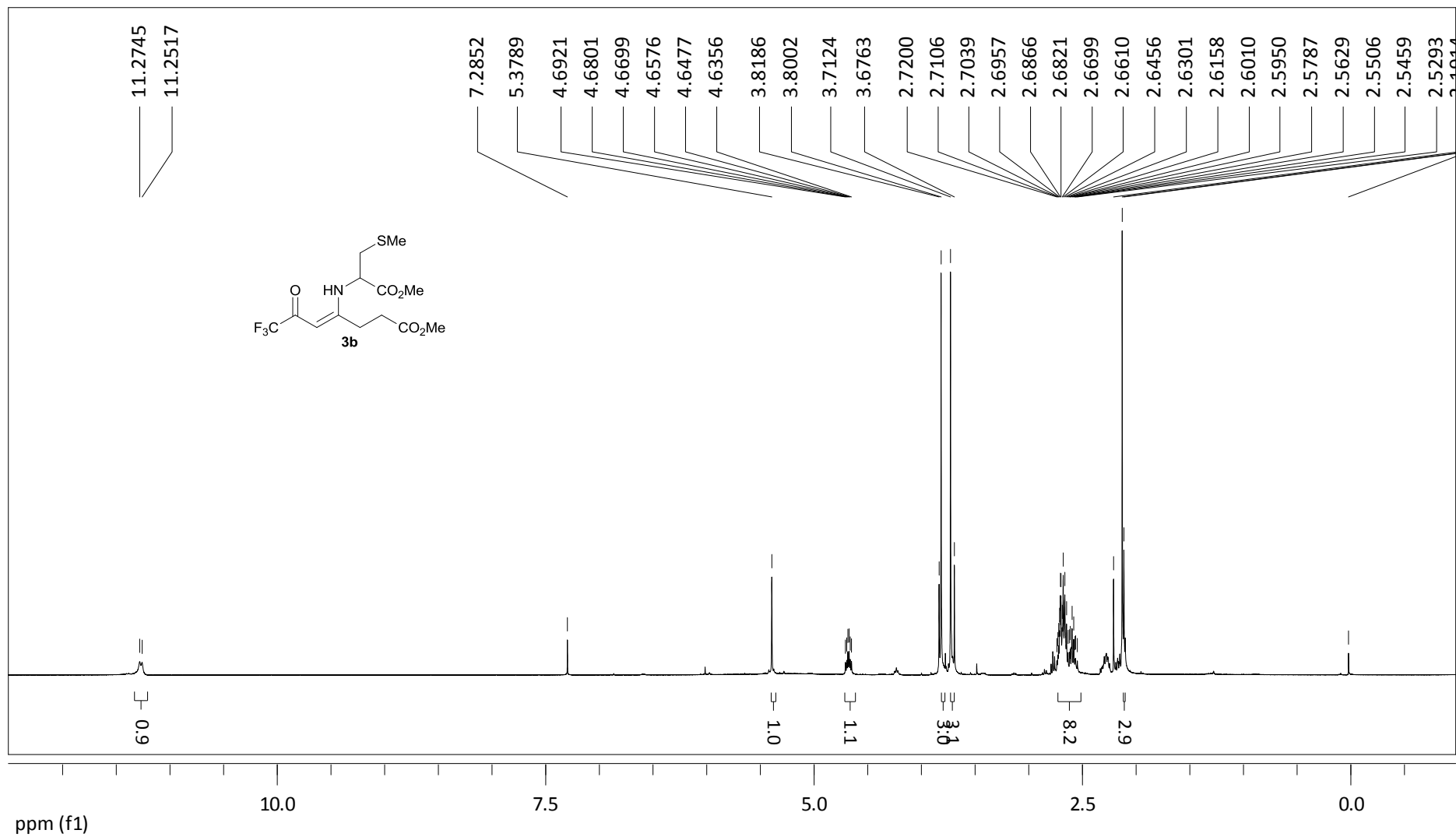


Figura 11: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, do 7,7,7-trifluor-4-[(1-metoxi-3-(metilitio)-1-oxopropan-2-il)amino]-6-oxohept-4-enoato de metila (**3b**).

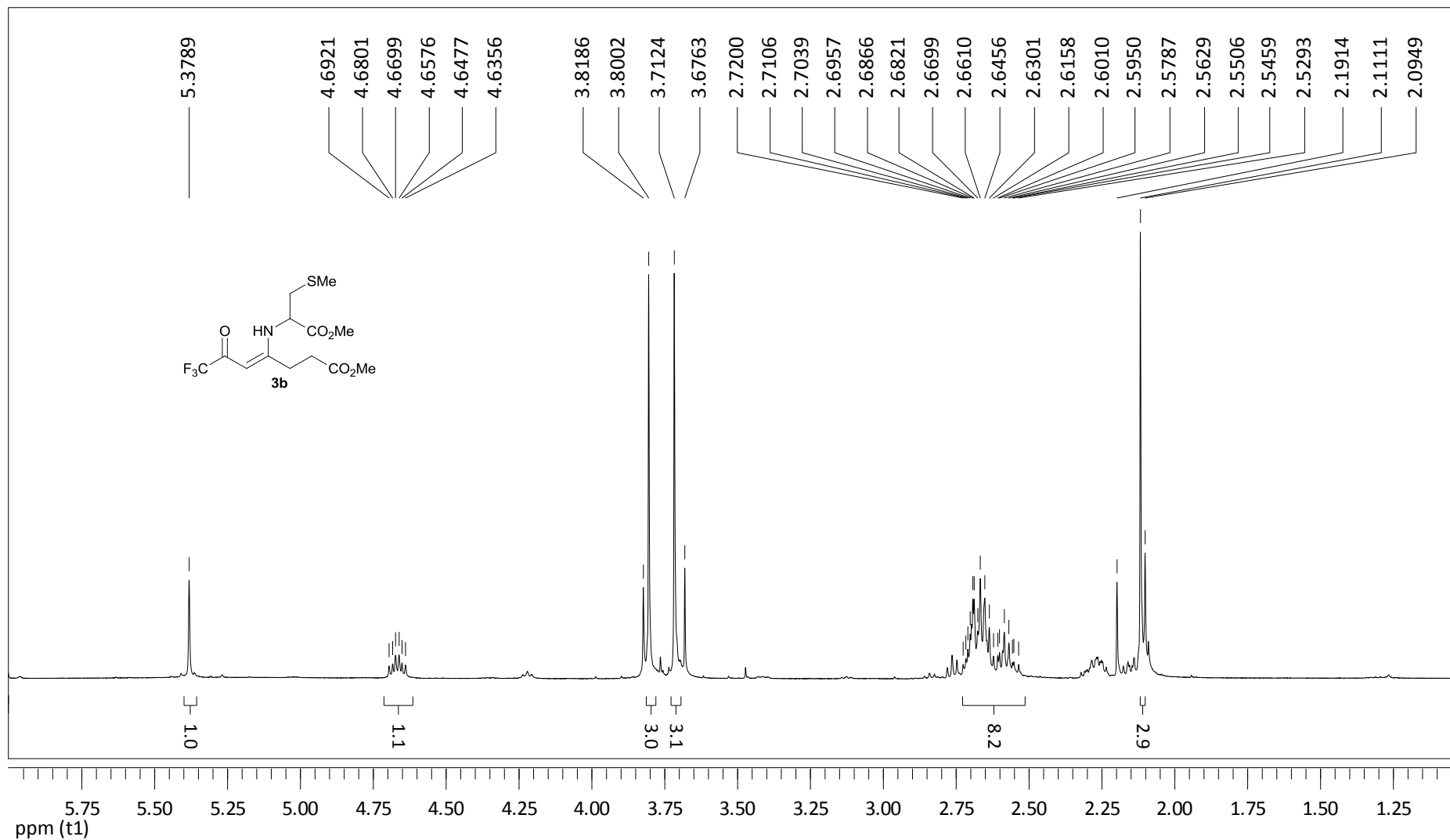


Figura 12: Expansão do espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, do 7,7,7-trifluor-4-[(1-metoxi-3-(metiltio)-1-oxopropan-2-il)amino]-6-oxohept-4-enoato de metila (**3b**).

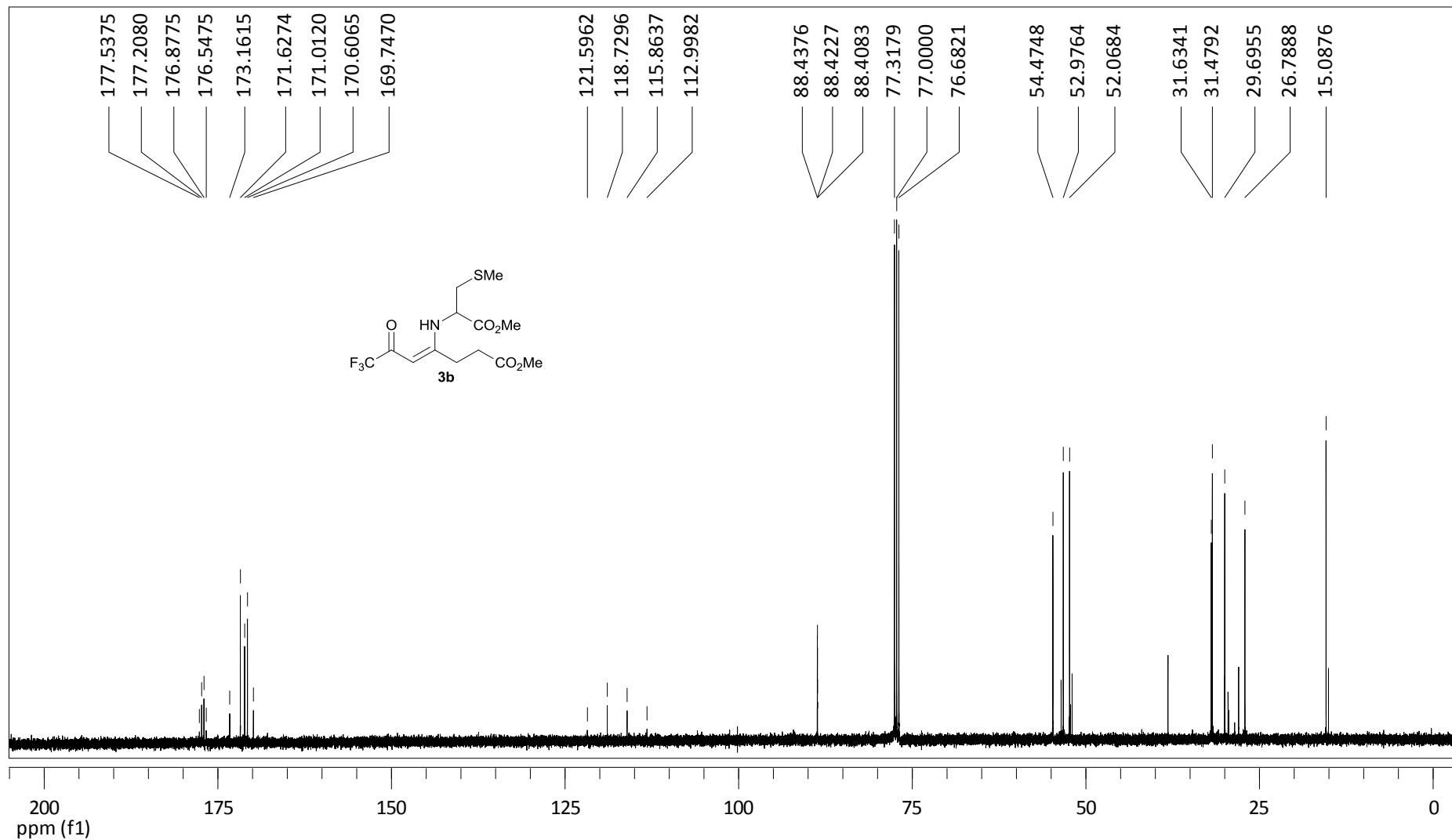


Figura 13: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, do 7,7,7-trifluor-4-[(1-metoxi-3-(metiltio)-1-oxopropan-2-il)amino]-6-oxohept-4-enoato de metila (**3b**).

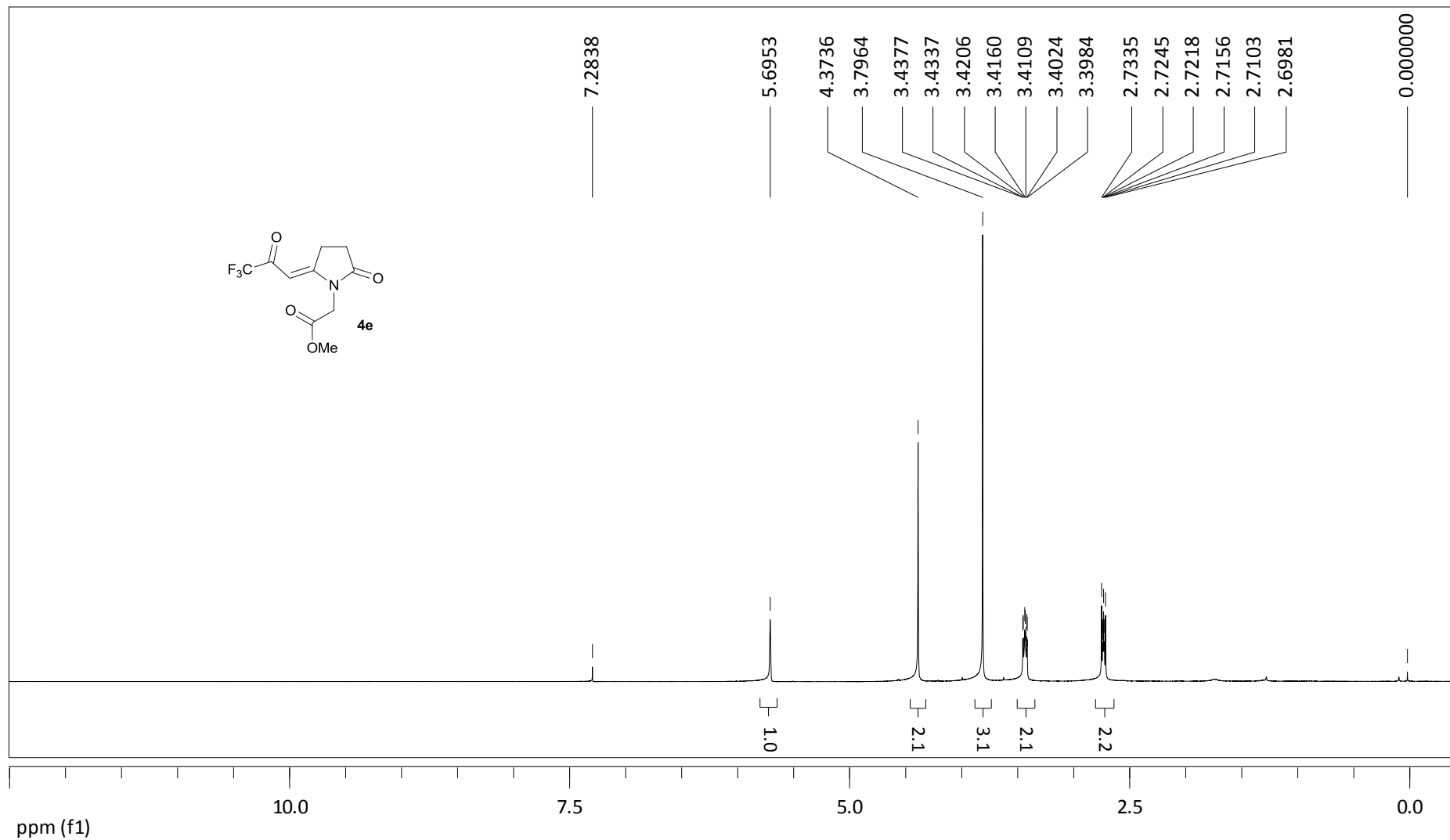


Figura 14: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, do 2-[2-oxo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il]acetato de metila (**4e**).

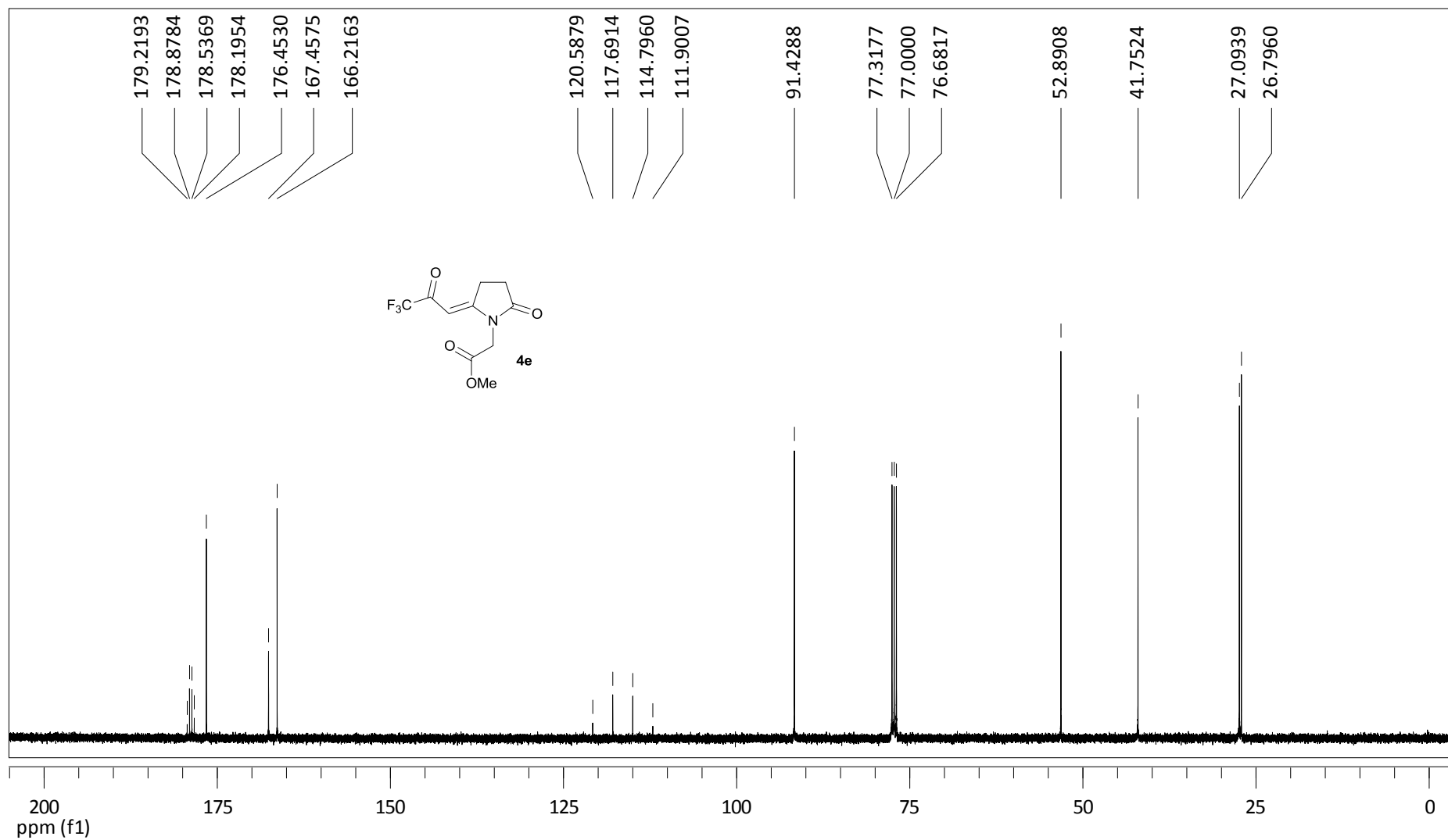


Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, do 2-[2-oxo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il]acetato de metila (**4e**).

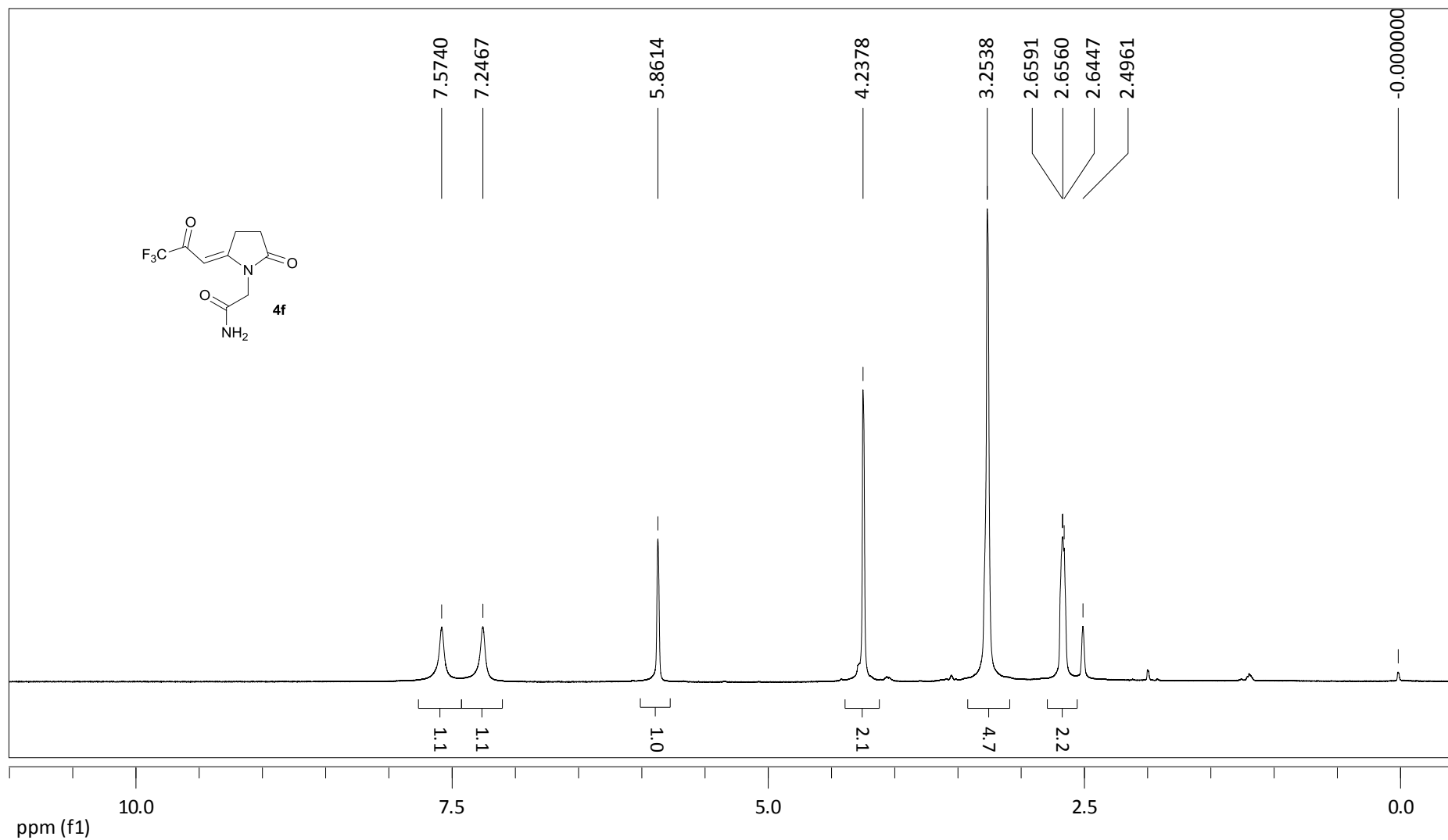


Figura 16: Espectro de RMN de ^1H , em DMSO a 400 MHz, da 2-[2-oxo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il]acetamida (**4f**).

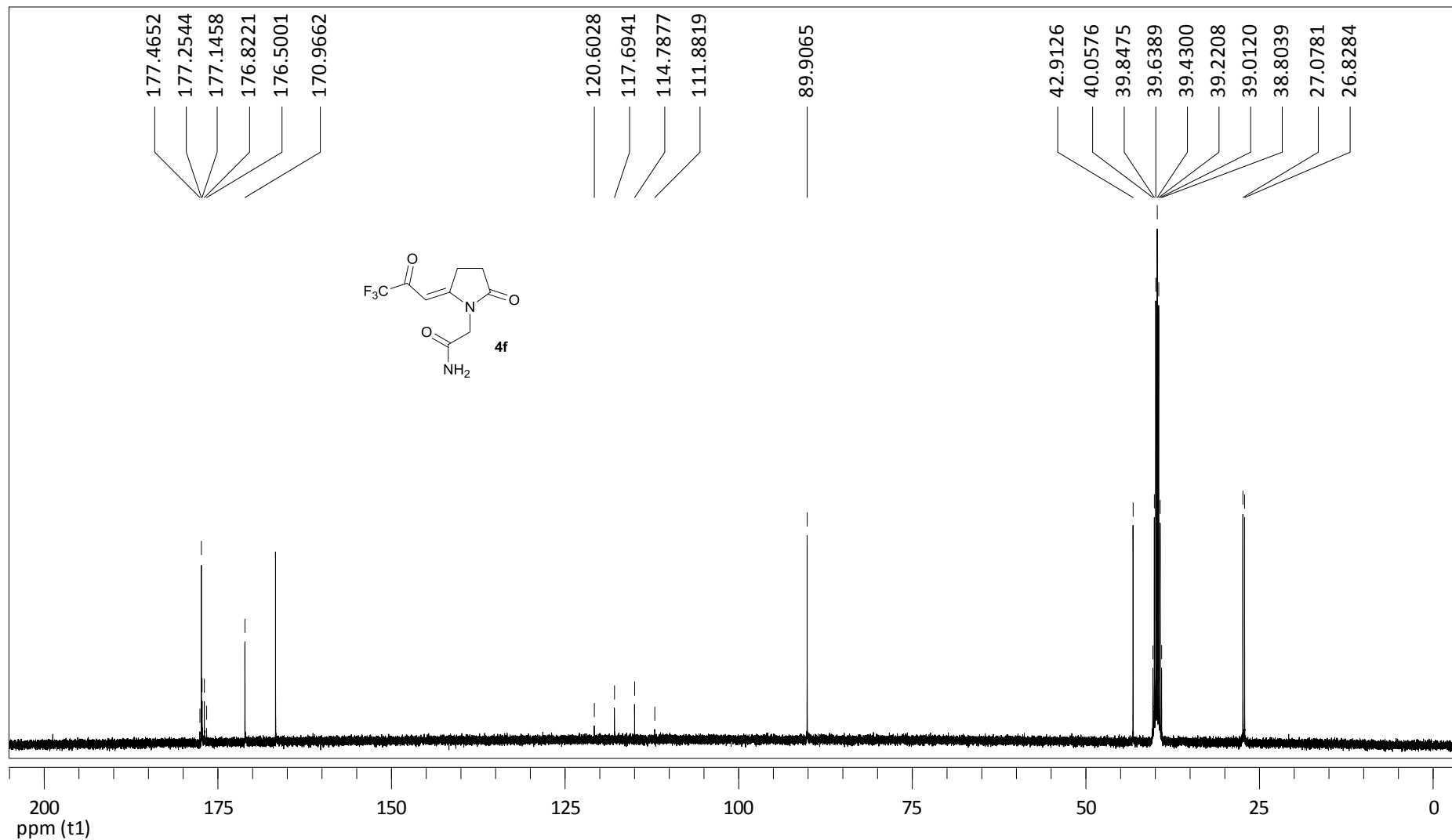


Figura 17: Espectro de RMN de ^{13}C , em DMSO a 100 MHz, da 2-[2-oxo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il]acetamida (**4f**).

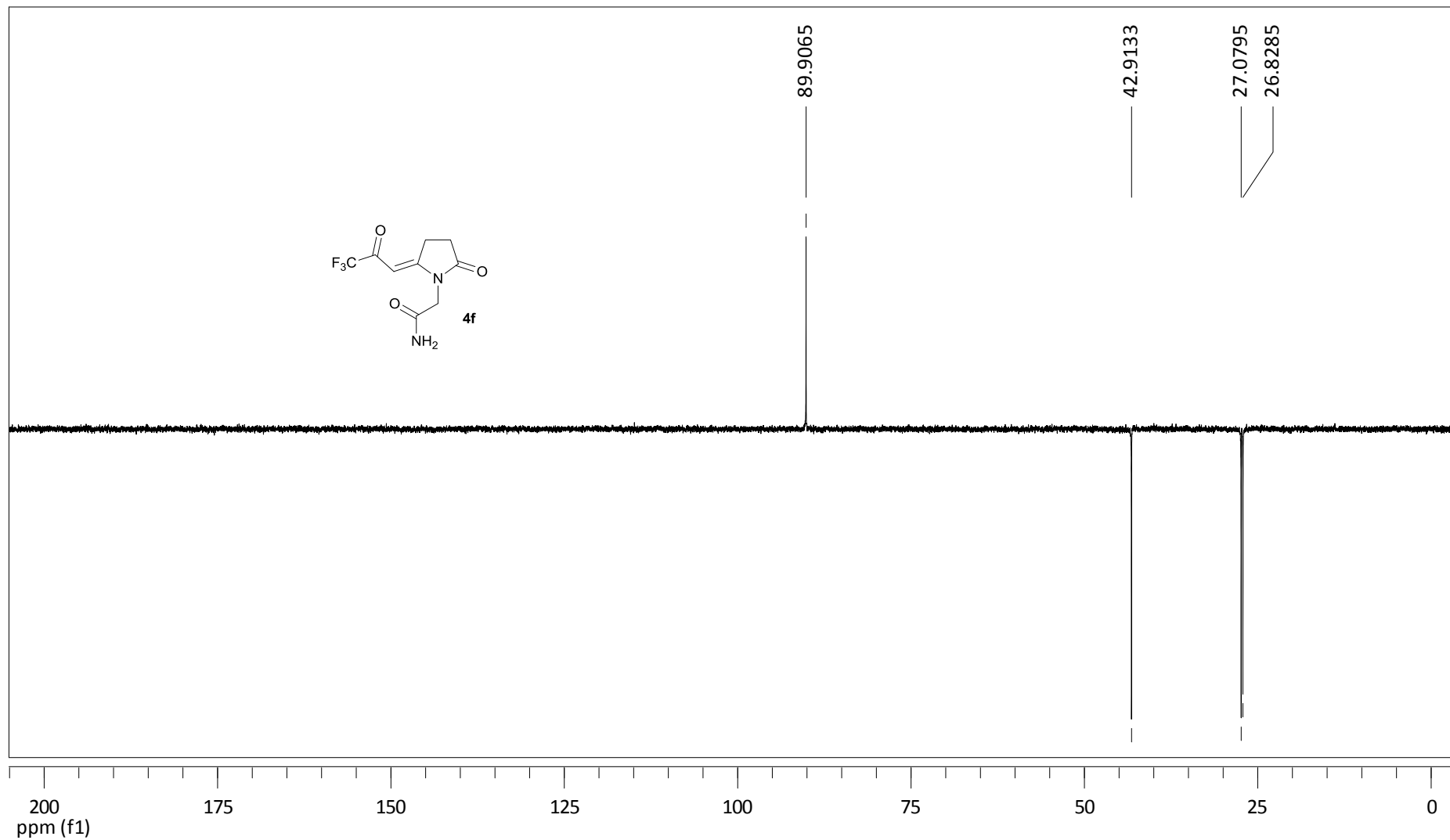


Figura 18: Espectro DEPT 135, em DMSO a 100 MHz, da 2-[2-oxo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il]acetamida (**4f**).

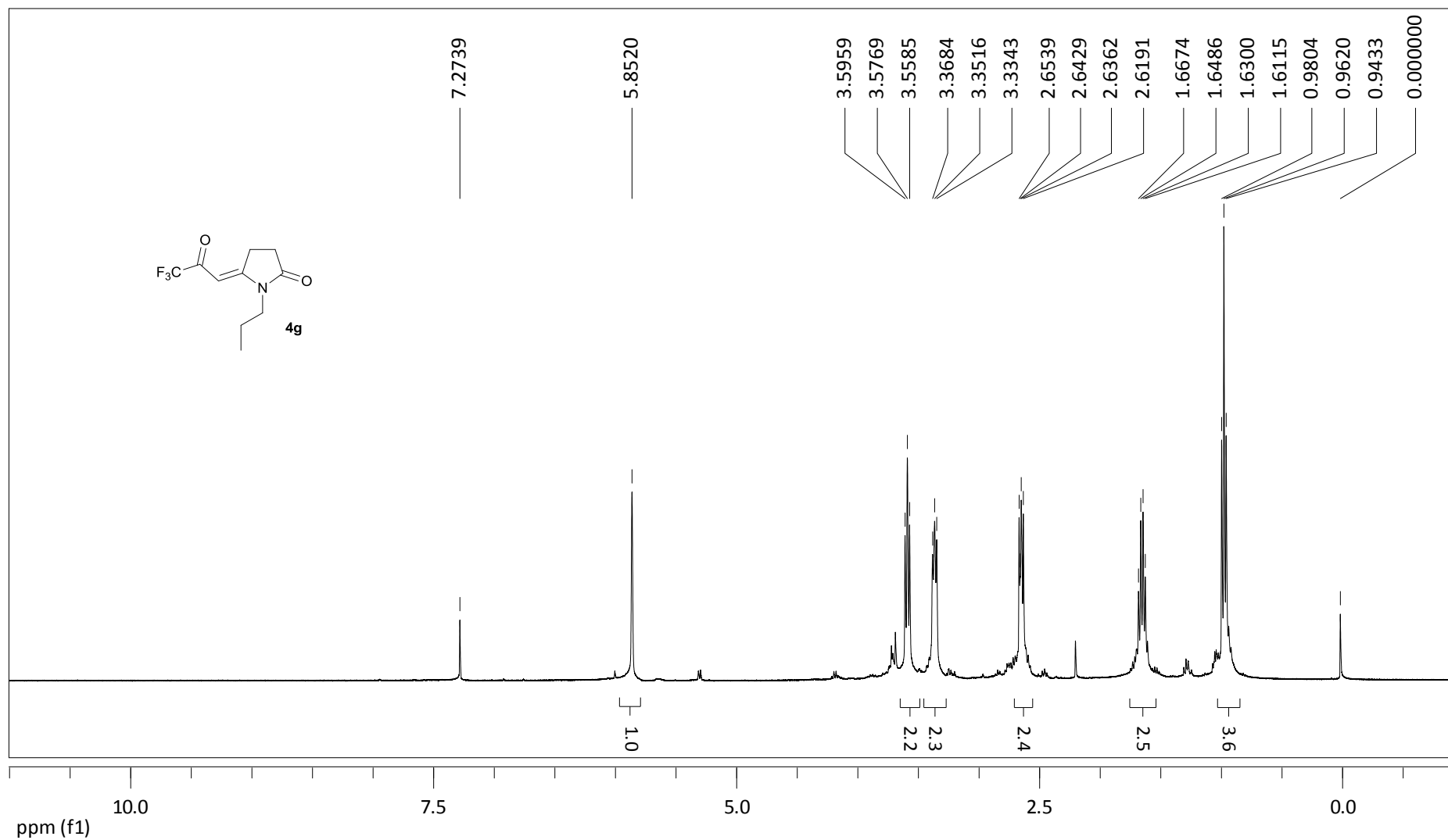


Figura 19: Espectro de RMN de ¹H, em CDCl₃ a 400 MHz, da 1-propil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (**4g**).

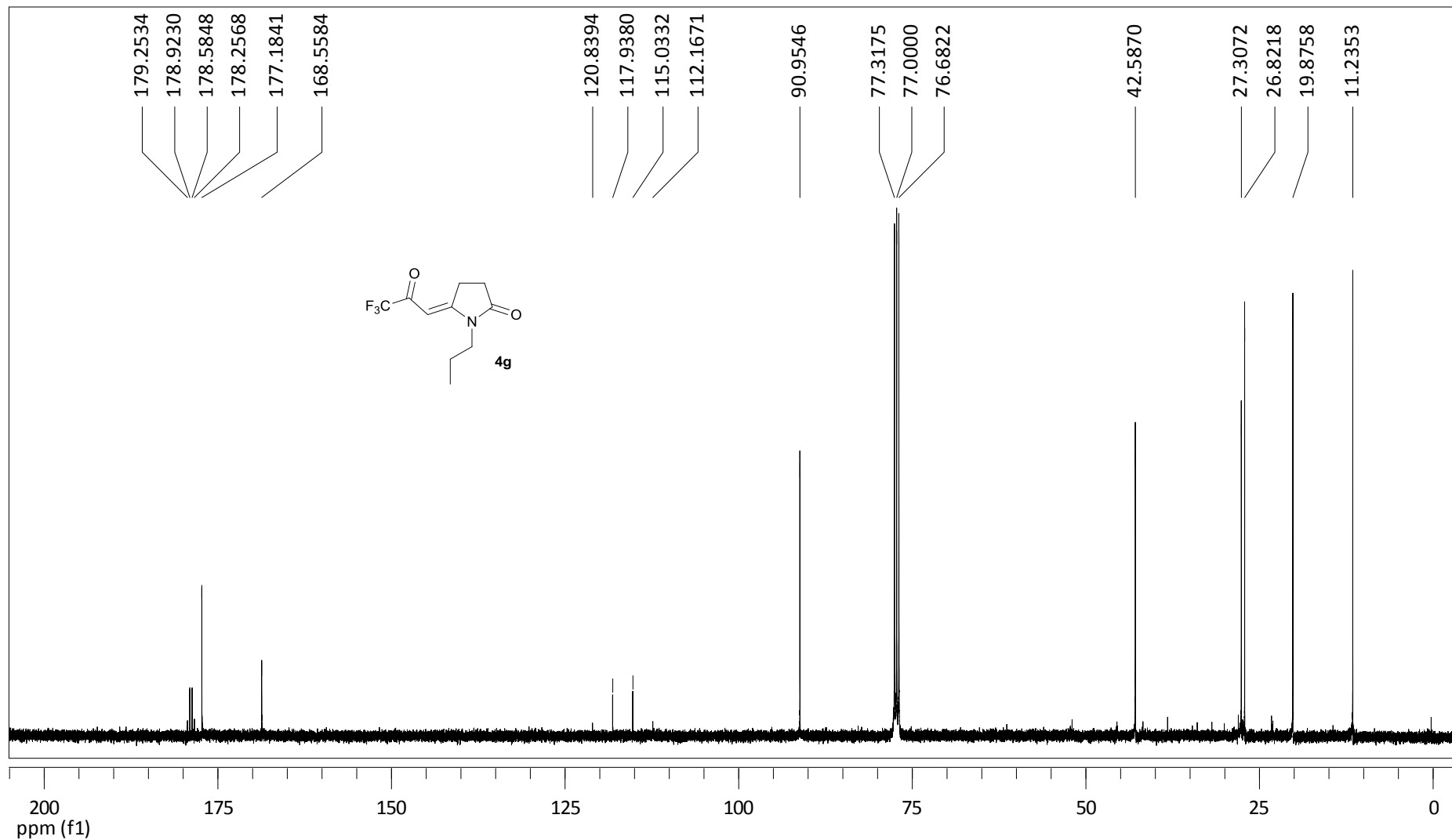


Figura 20: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-propil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidiona (**4g**).

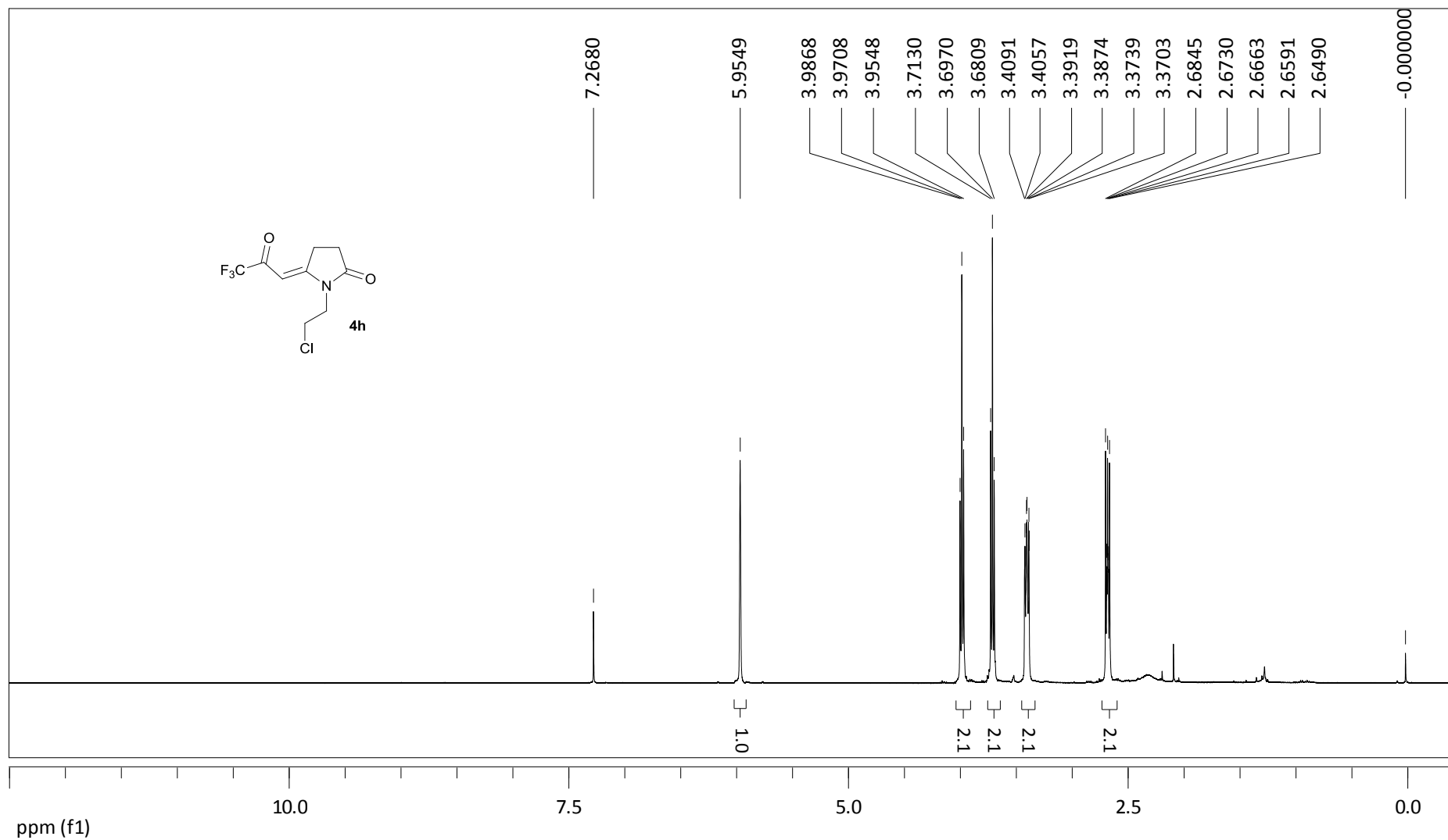


Figura 21: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-(2-cloroetil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4h**).

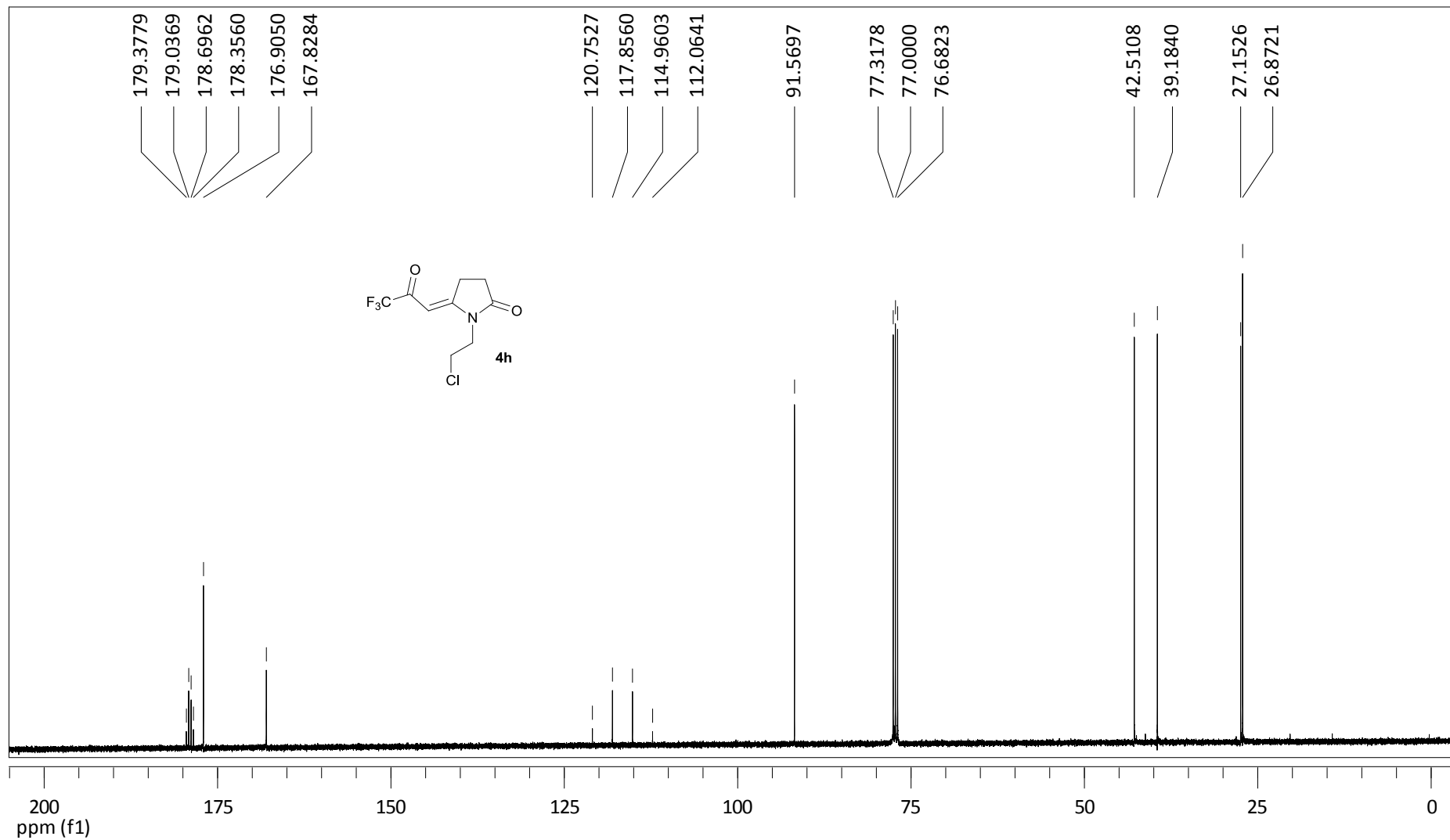


Figura 22: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-(2-cloroetil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4h**).

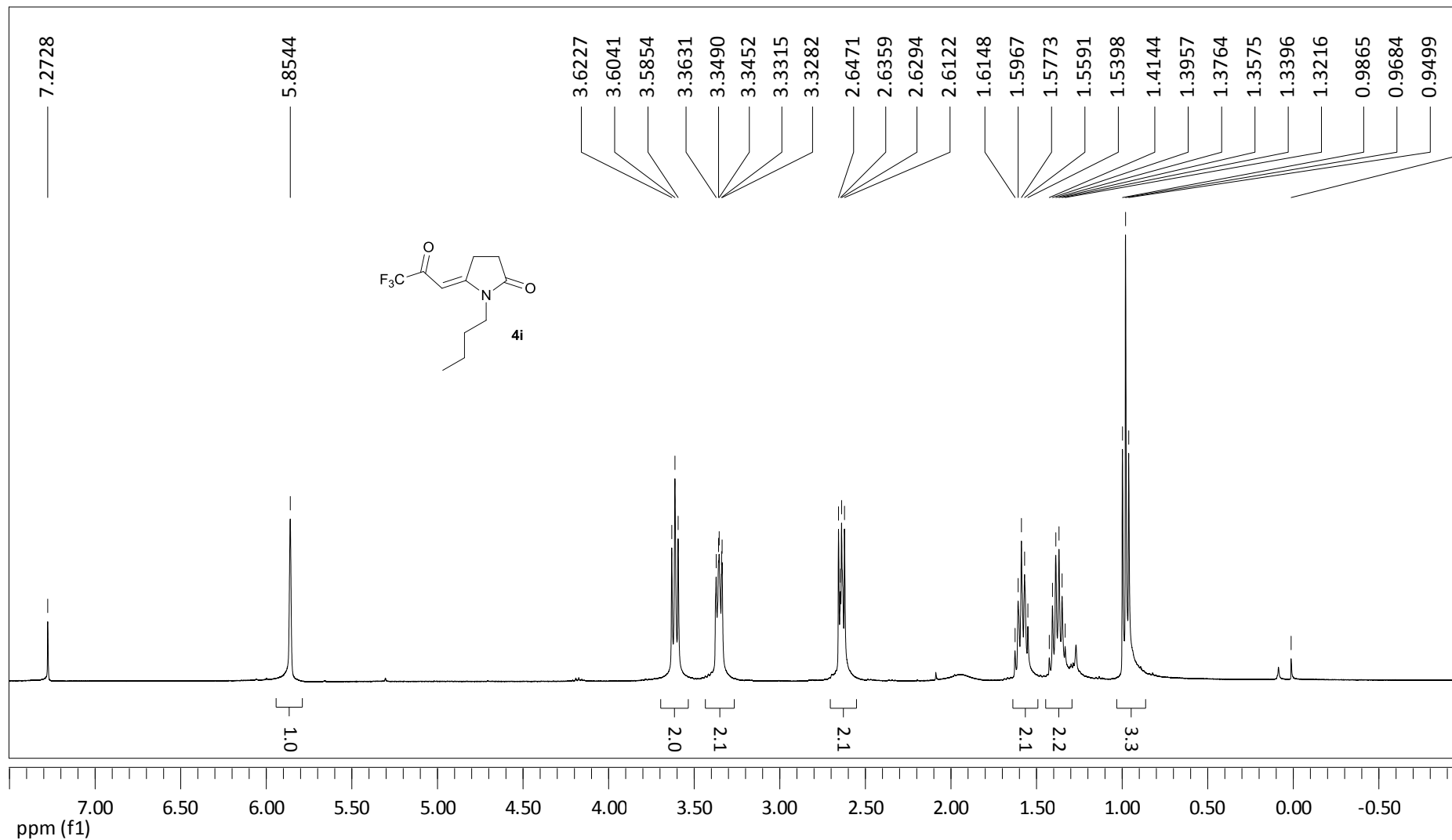


Figura 23: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-butil-5-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (**4i**).

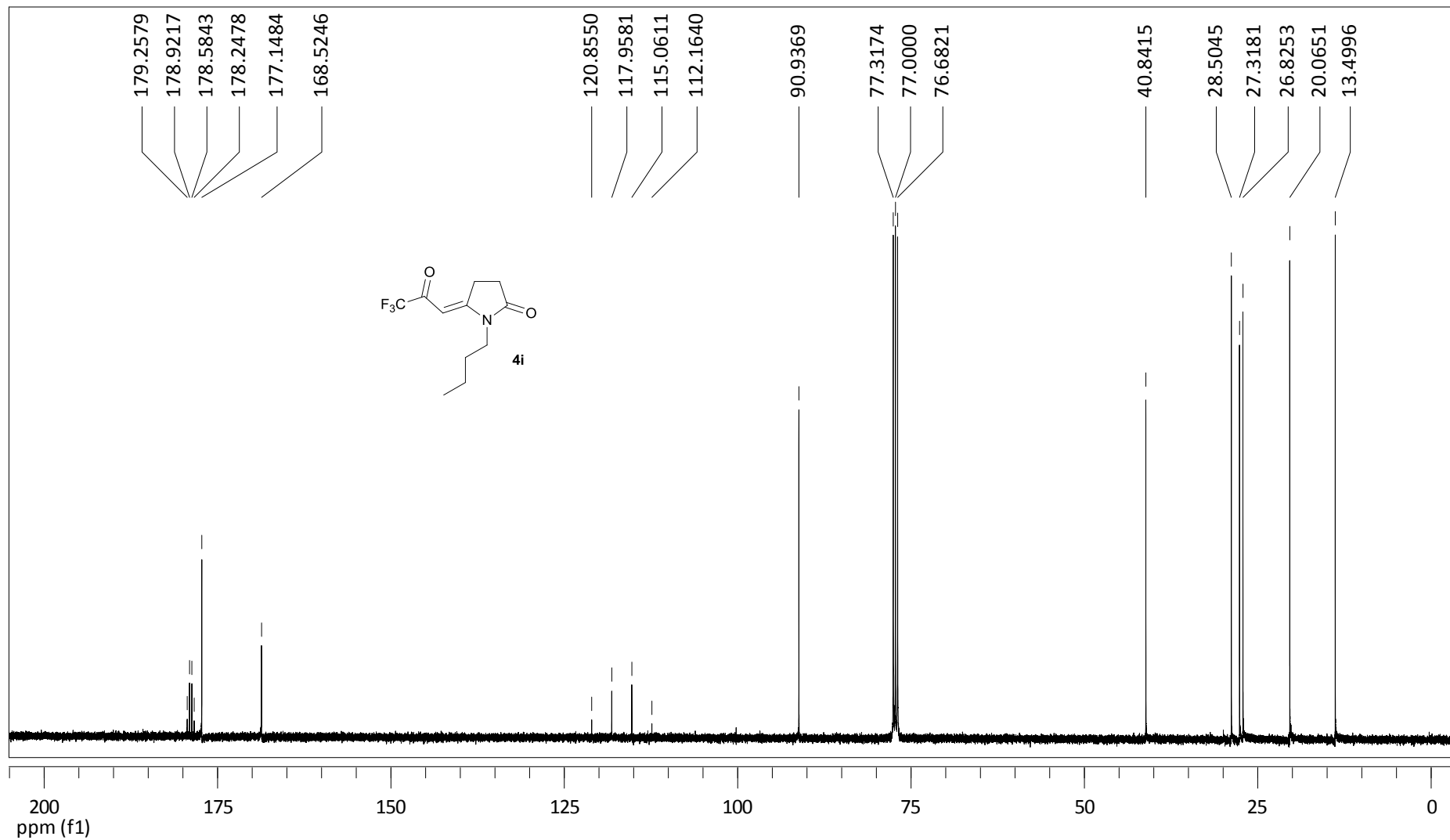


Figura 24: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-butil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (**4i**).

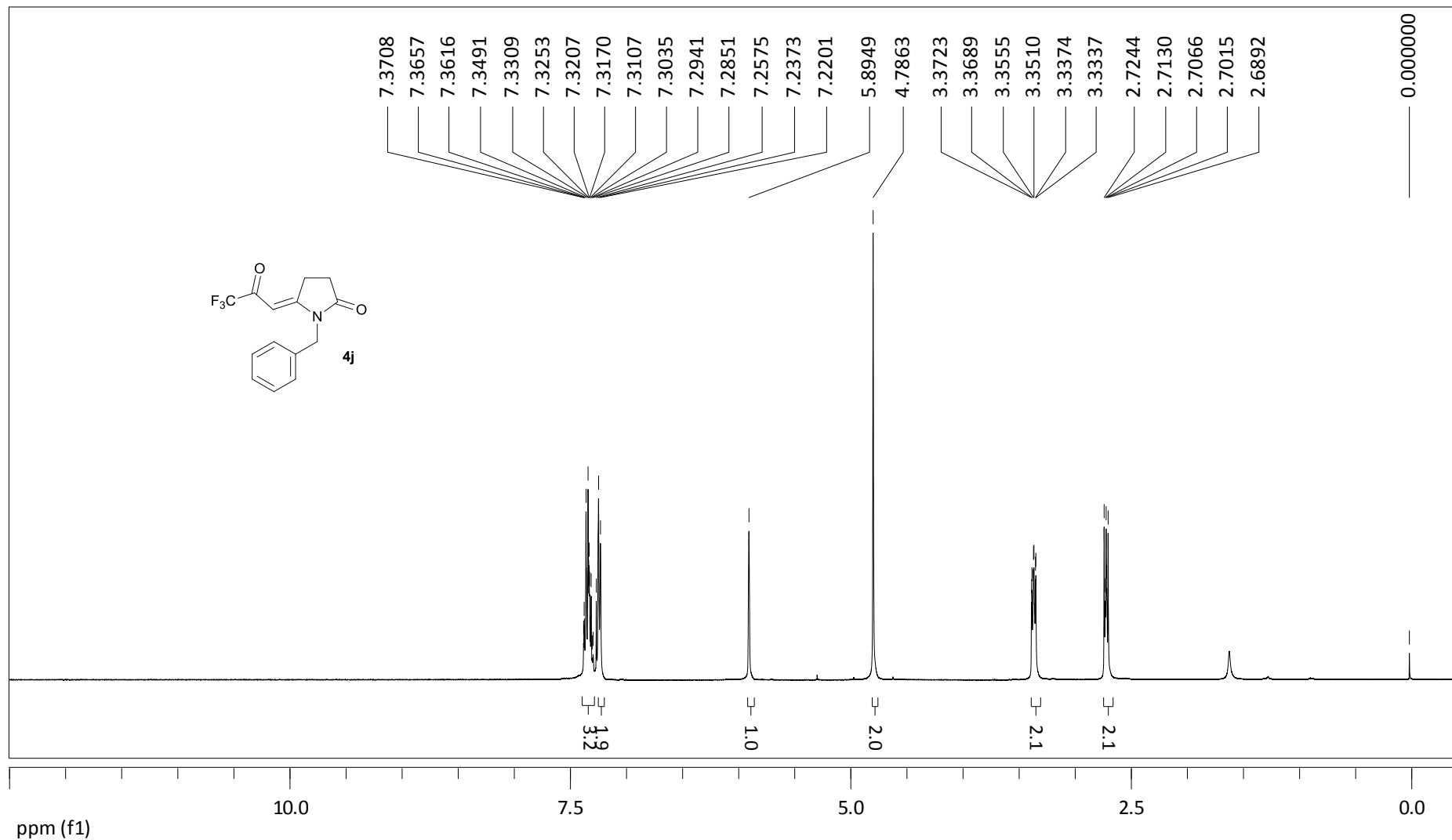


Figura 25: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-benzil-5-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (**4j**).

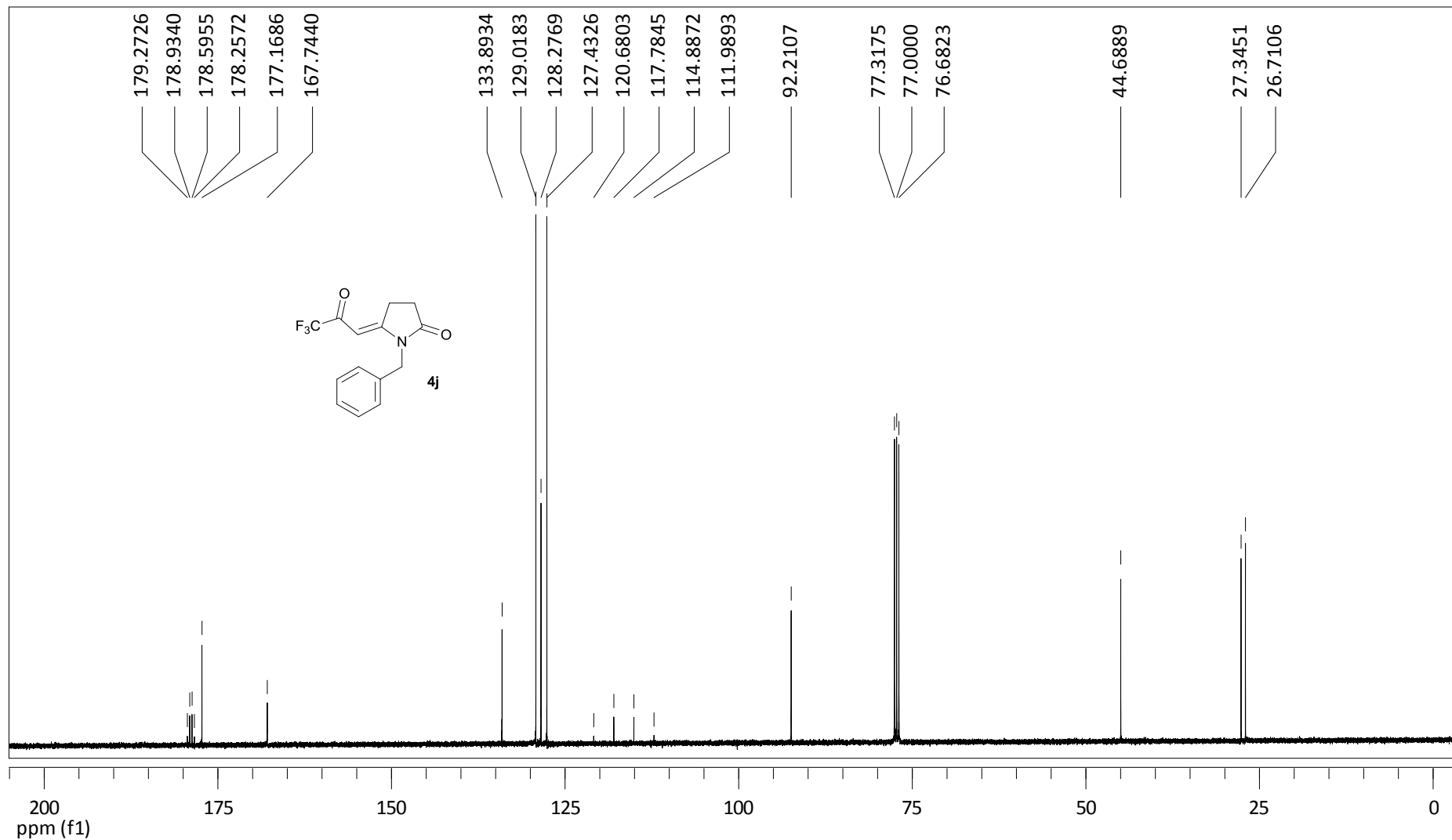


Figura 26: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-2-pirrolidinona (**4j**).

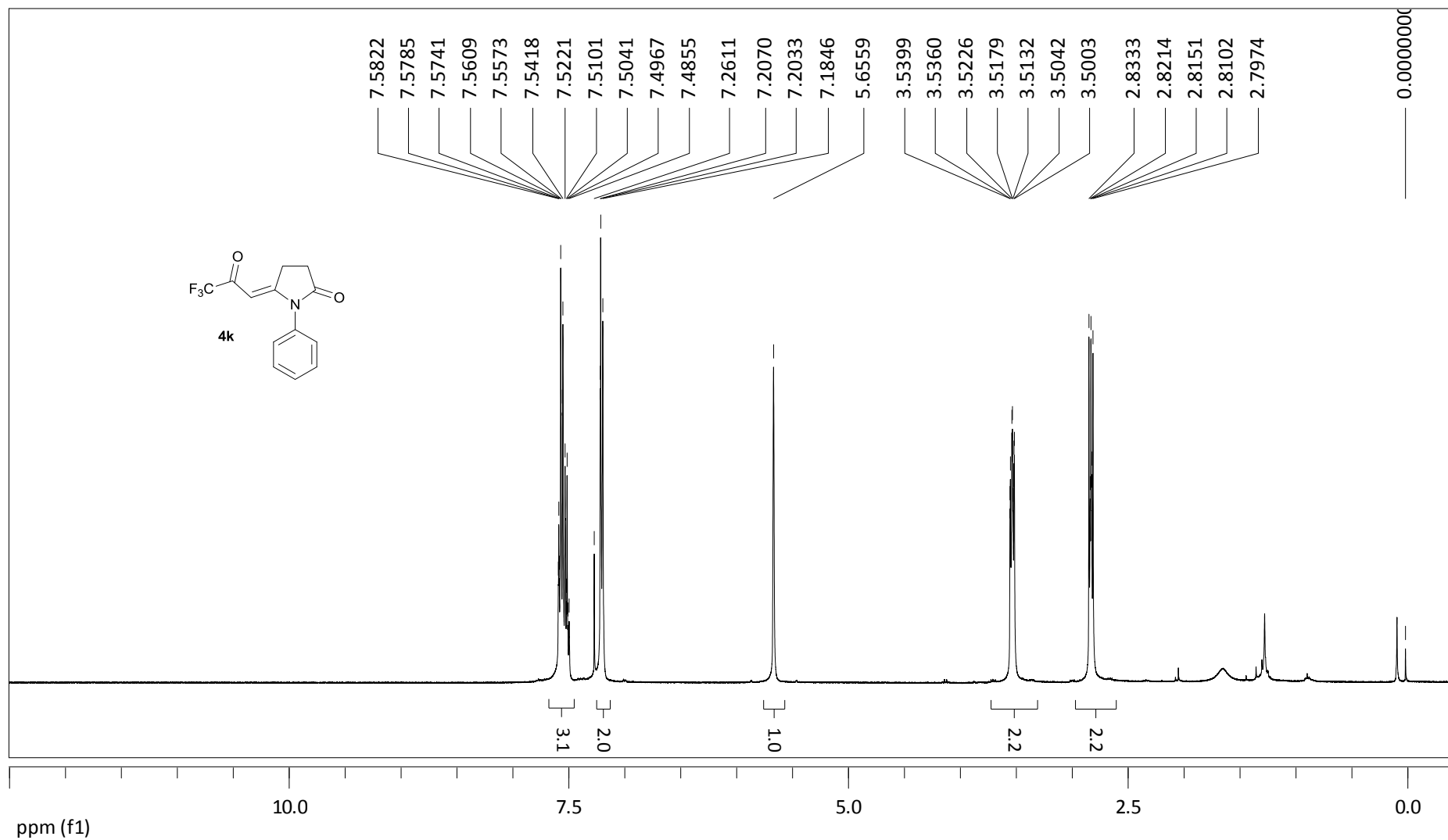


Figura 27: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4k**).

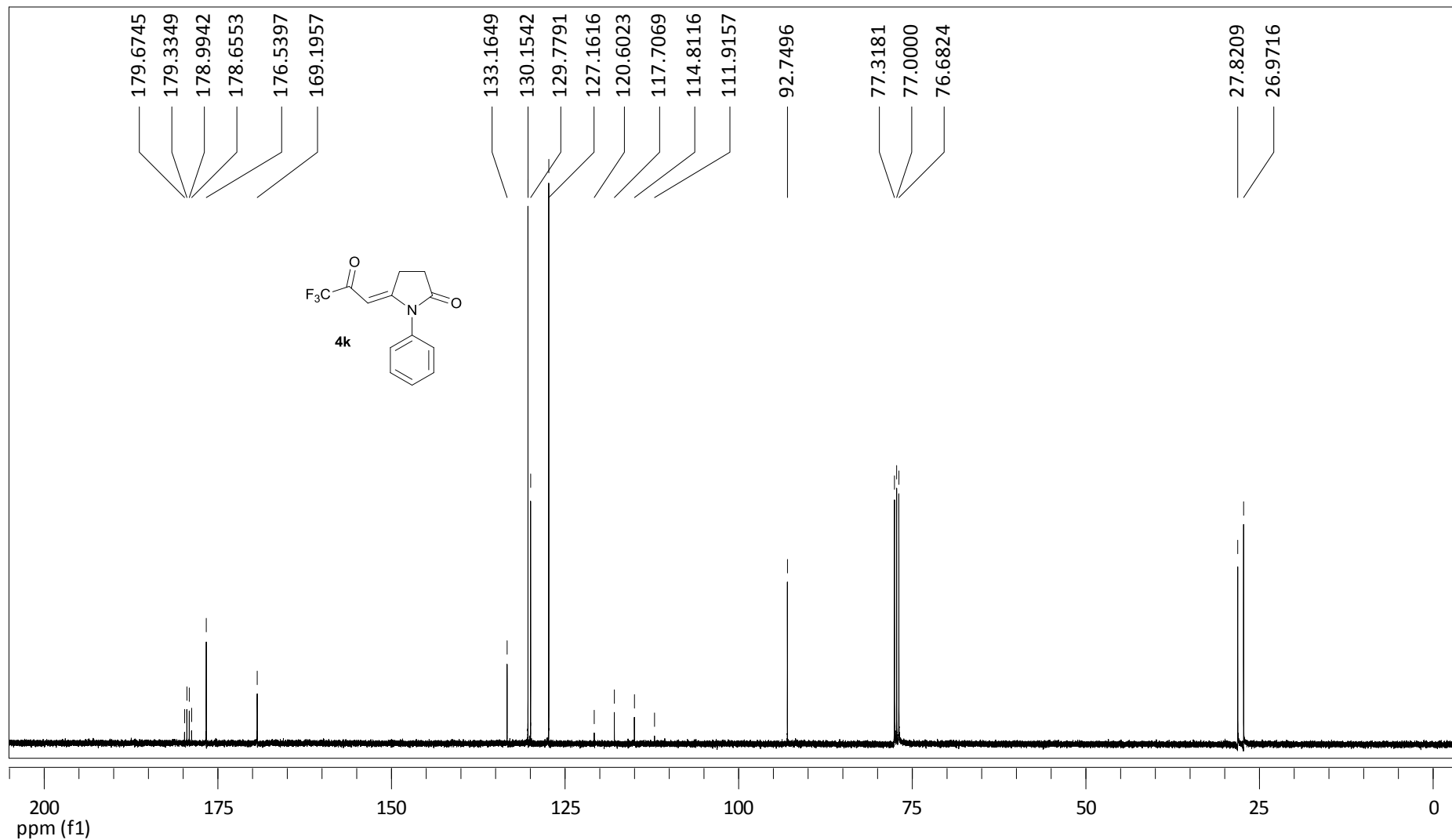


Figura 28: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4k**).

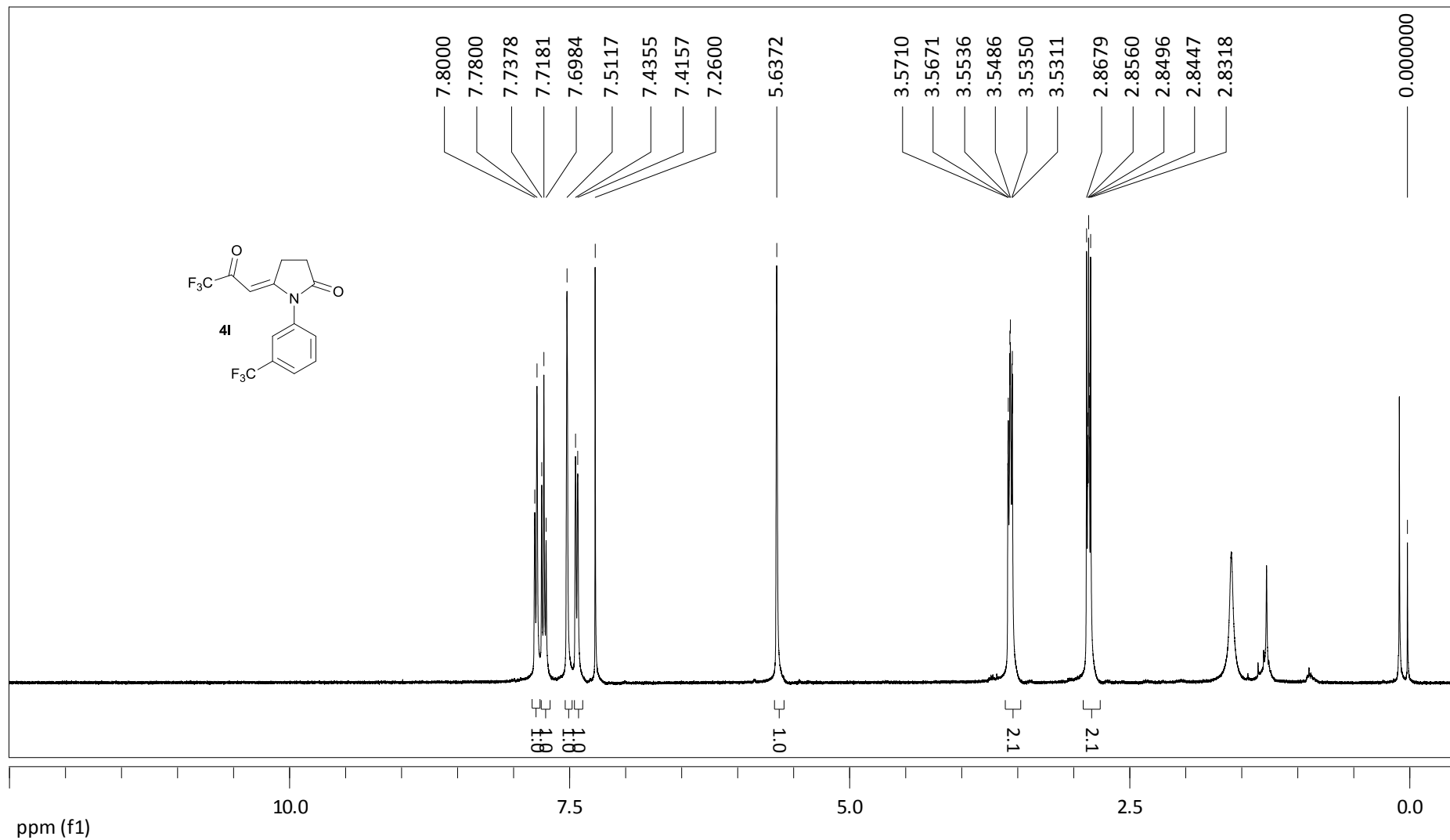


Figura 29: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-[3-(trifluorometil)fenil]-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4I**).

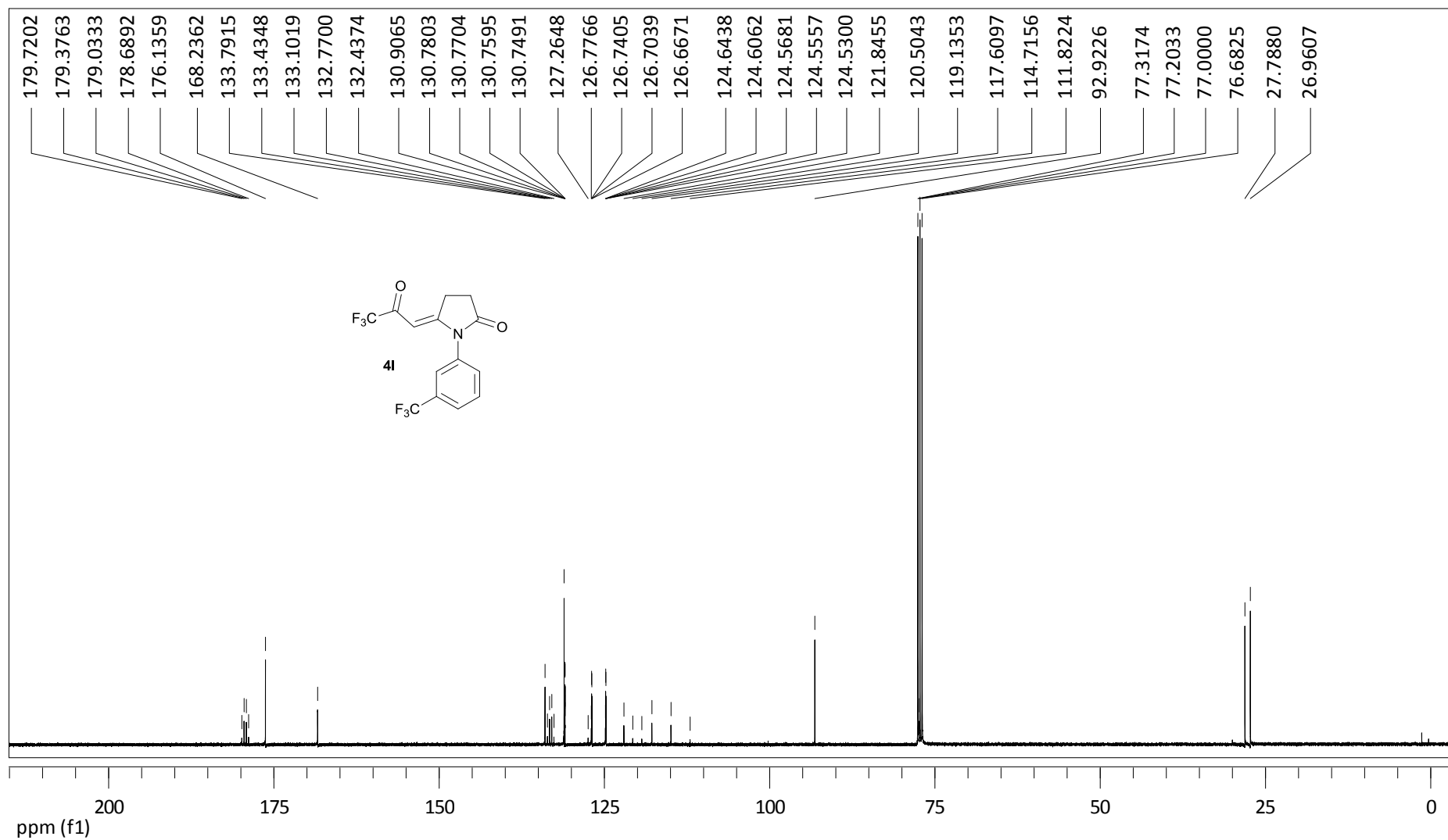


Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-[3-(trifluormetil)fenil]-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4l**).

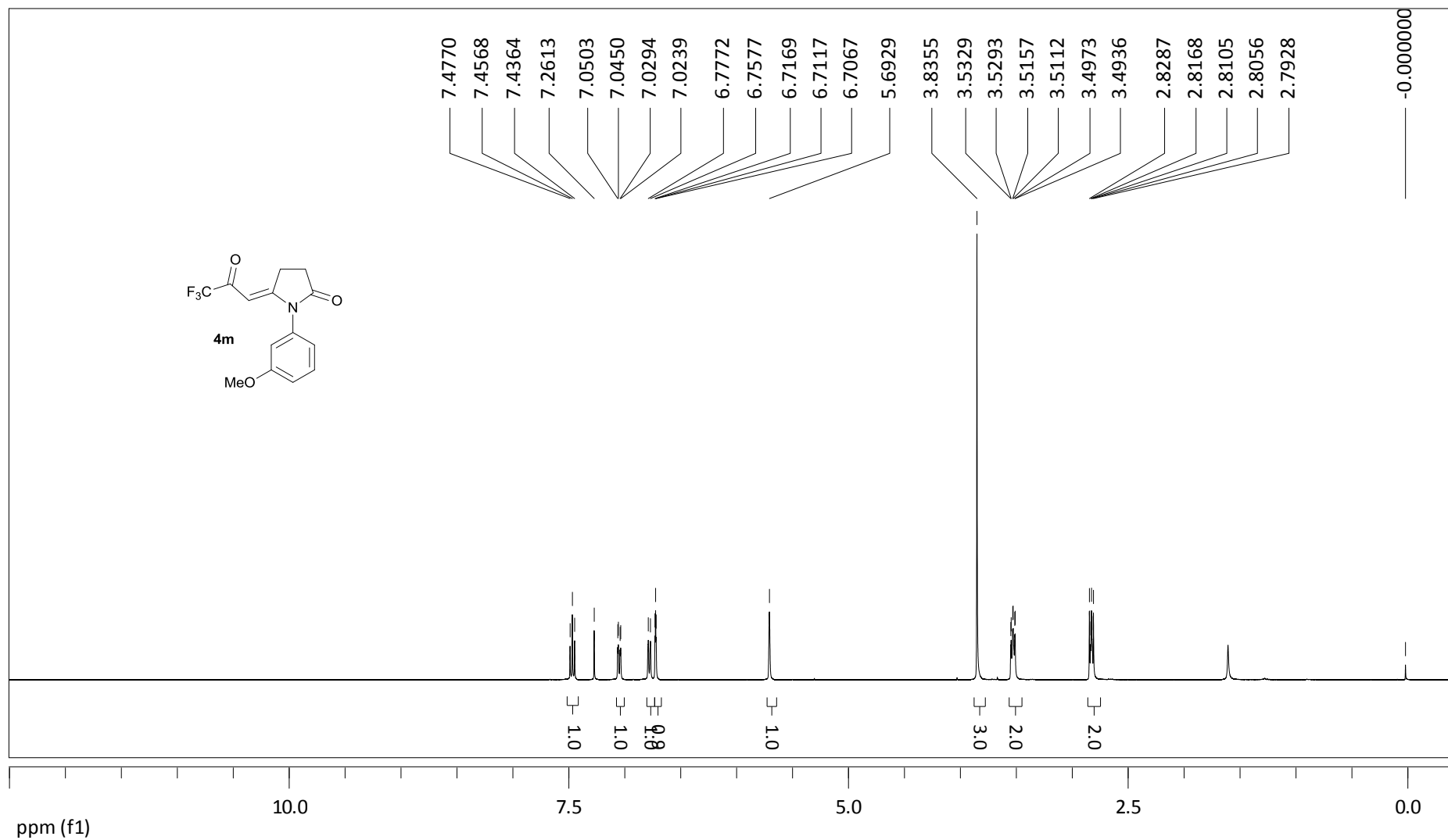


Figura 31: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-(3-metoxifenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4m**).

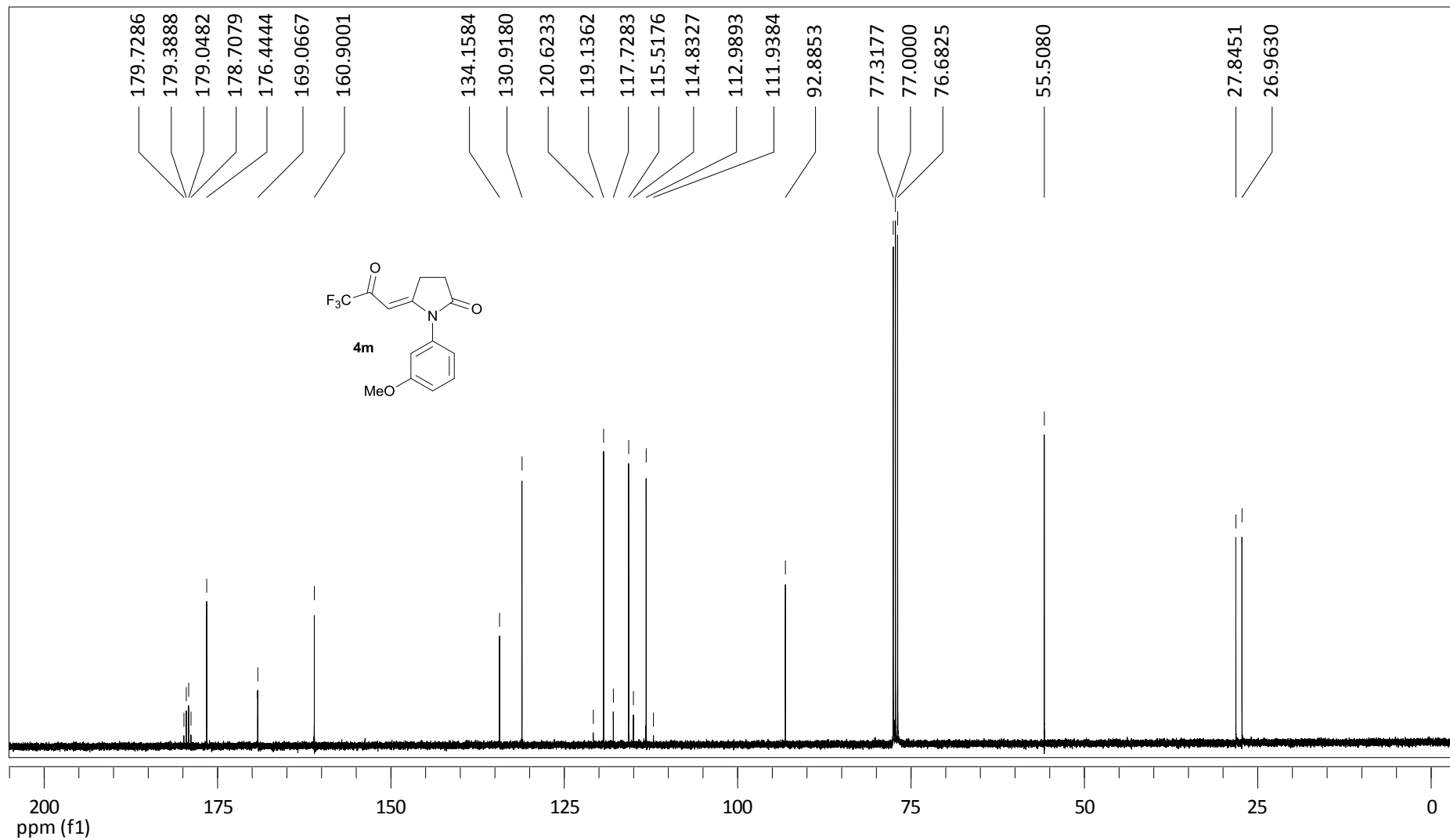


Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-(3-metoxifenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4m**).

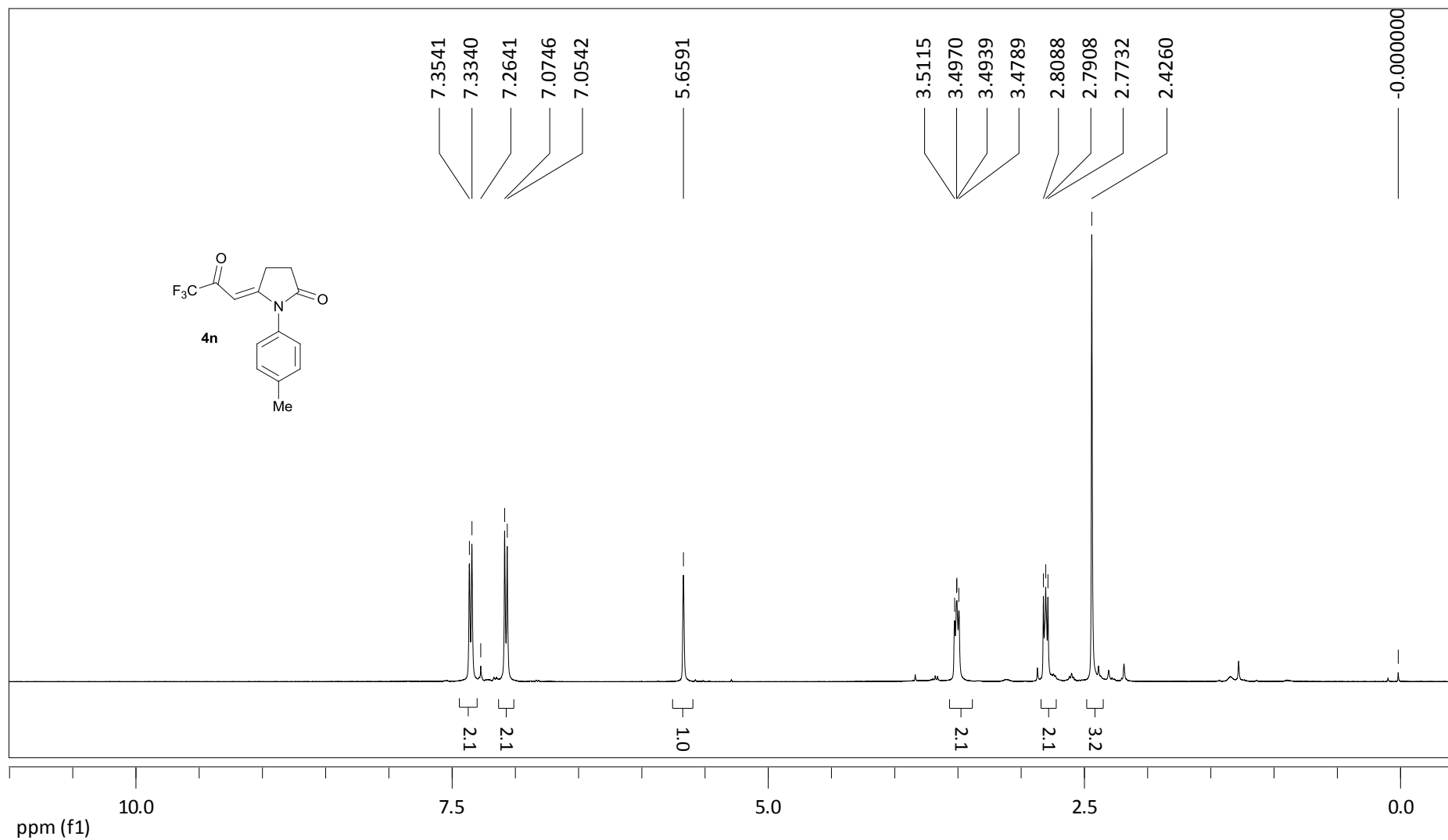


Figura 33: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-(4-toluil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4n**).

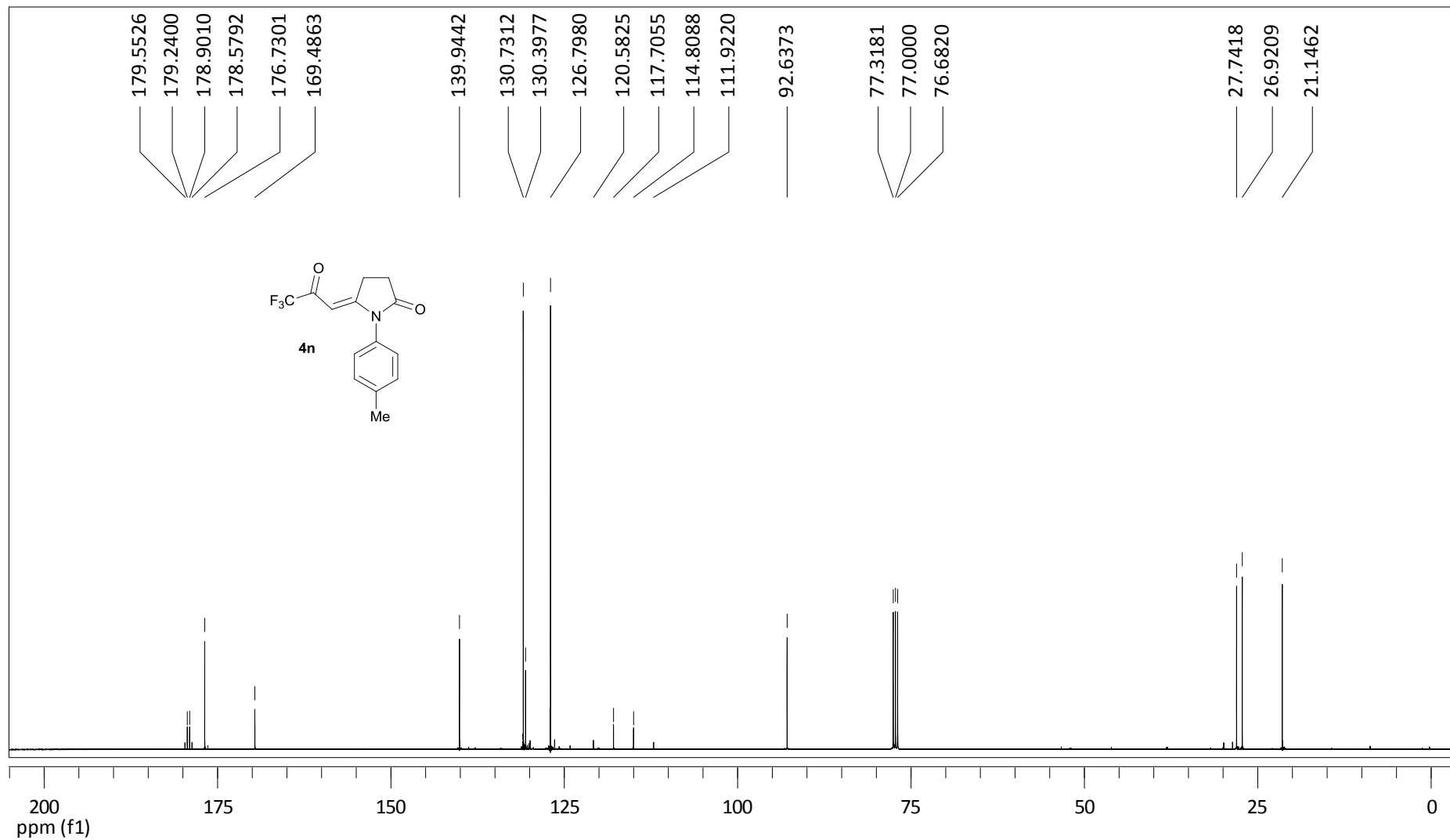


Figura 34: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-(4-toluil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4n**).

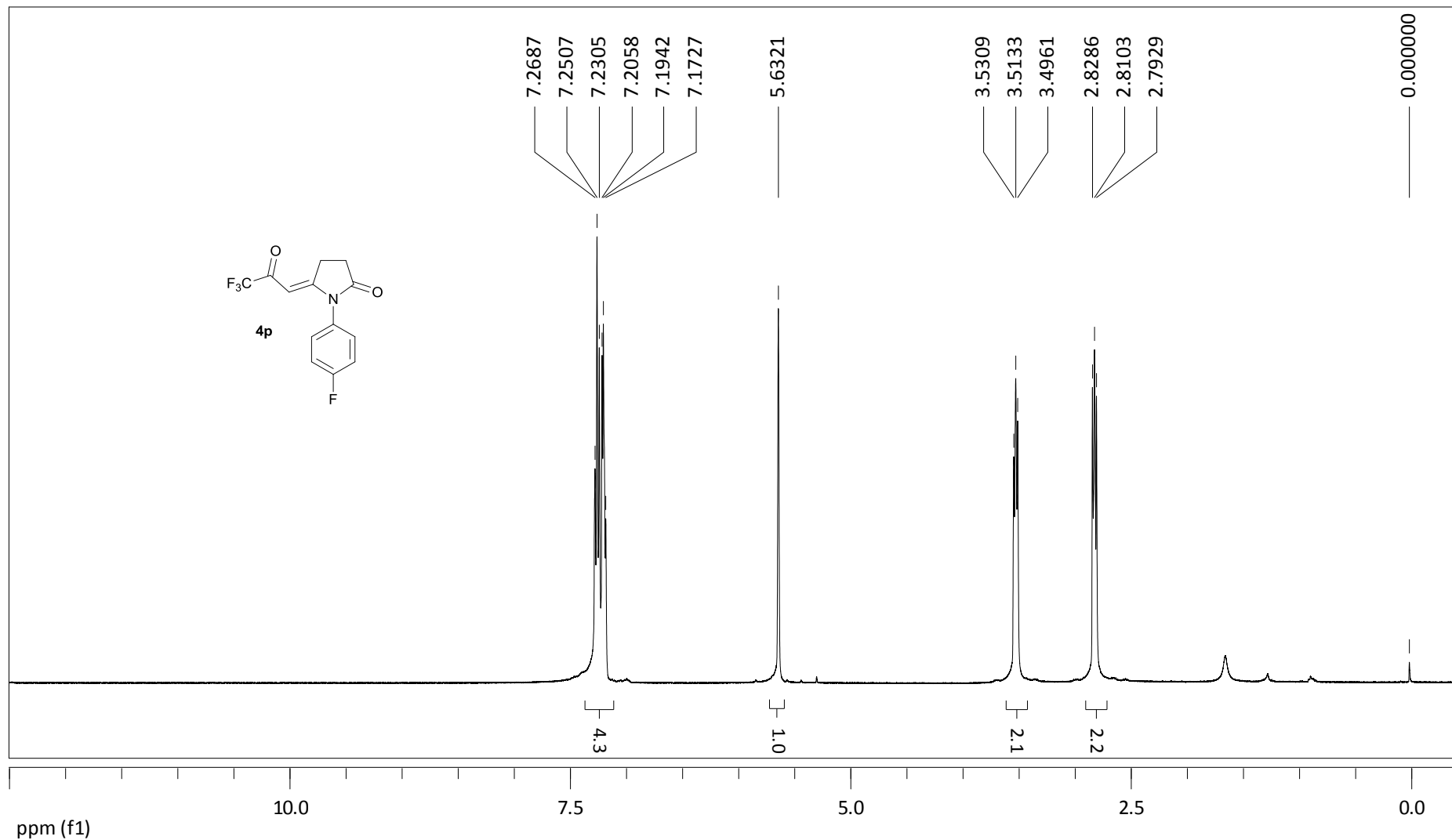


Figura 35: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-(4-fluorfenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4p**).

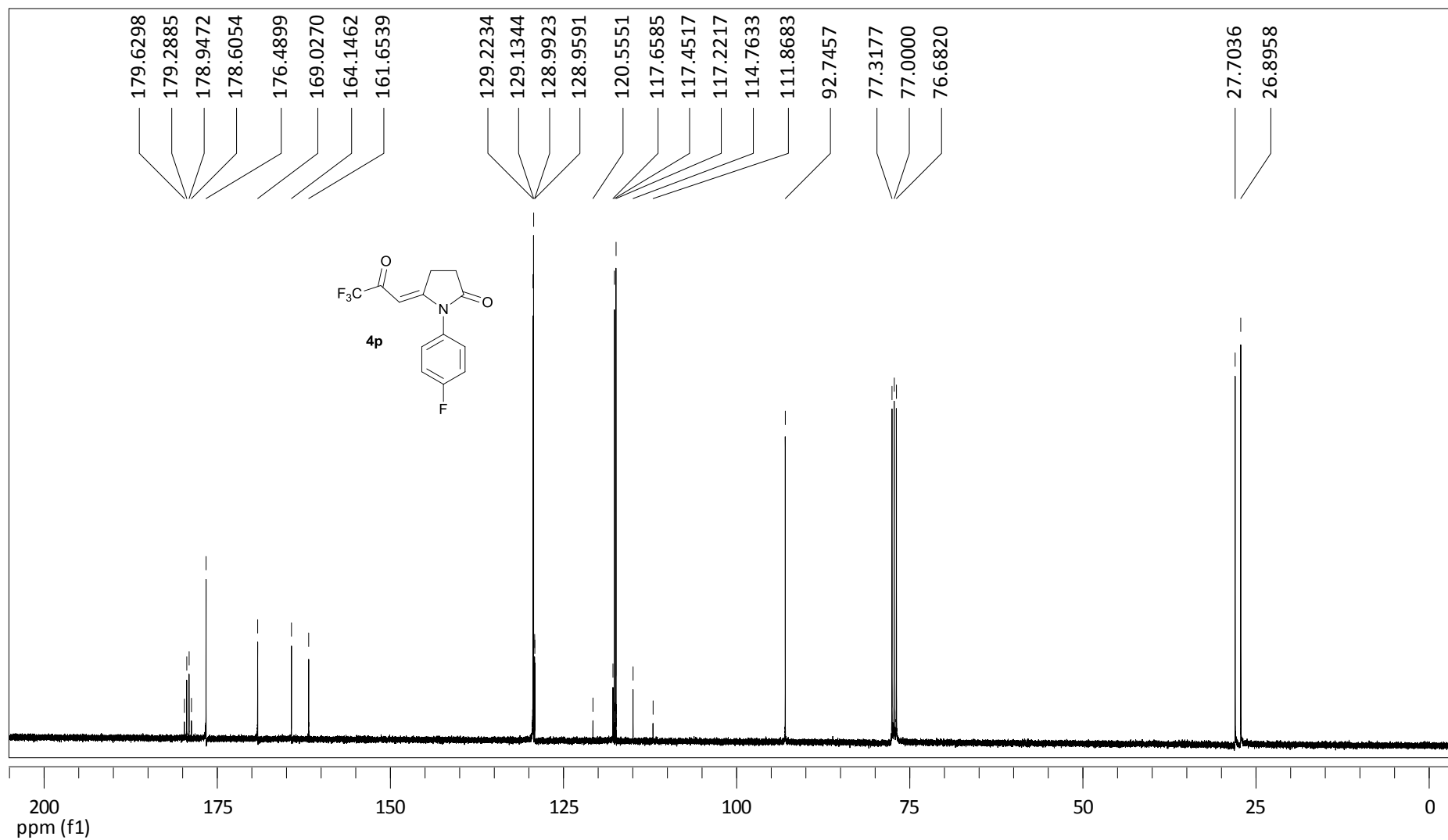


Figura 36: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-(4-fluorfenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4p**).

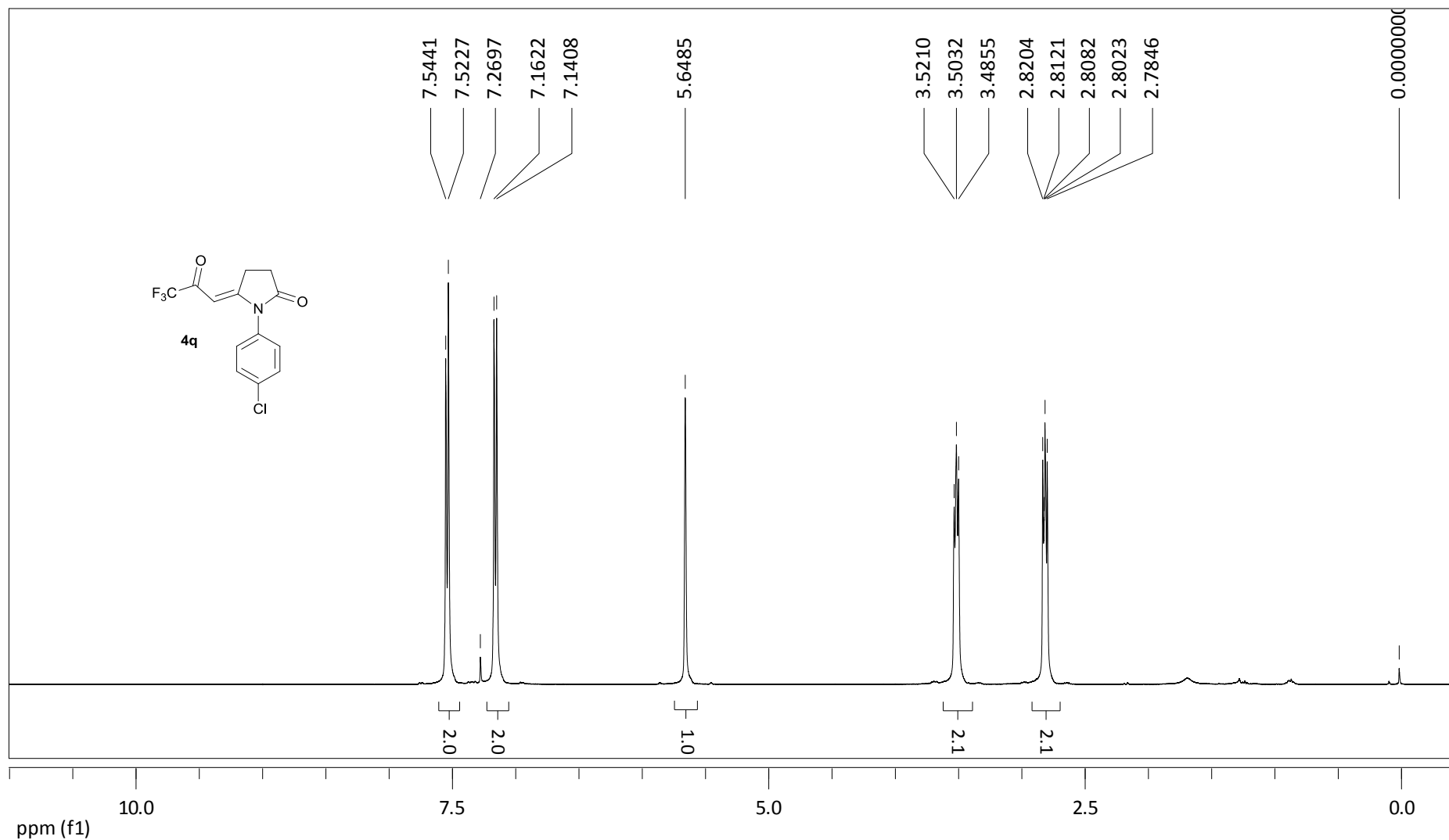


Figura 37: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-(4-clorofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4q**).

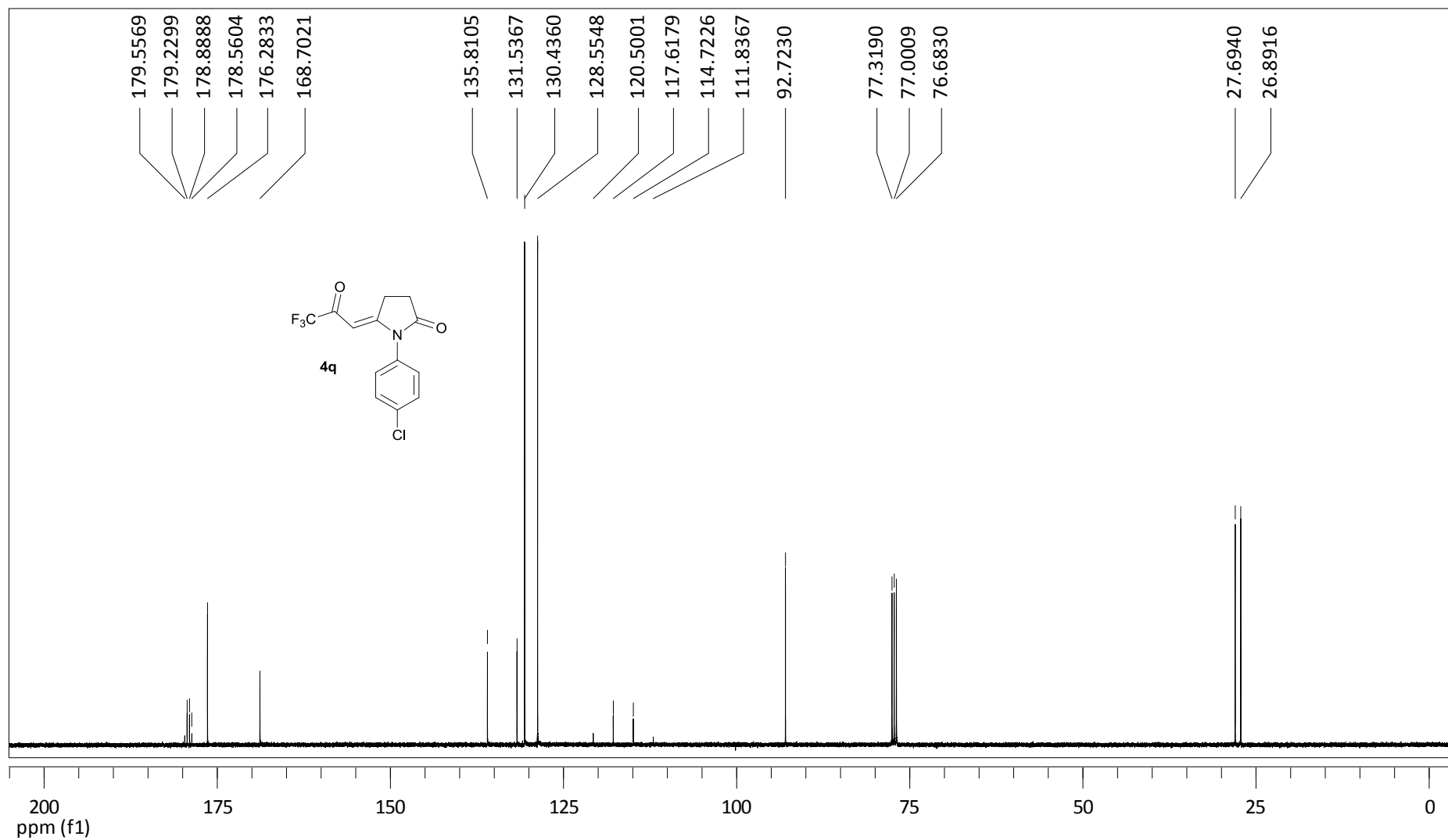


Figura 38: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-(4-clorofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4q**).

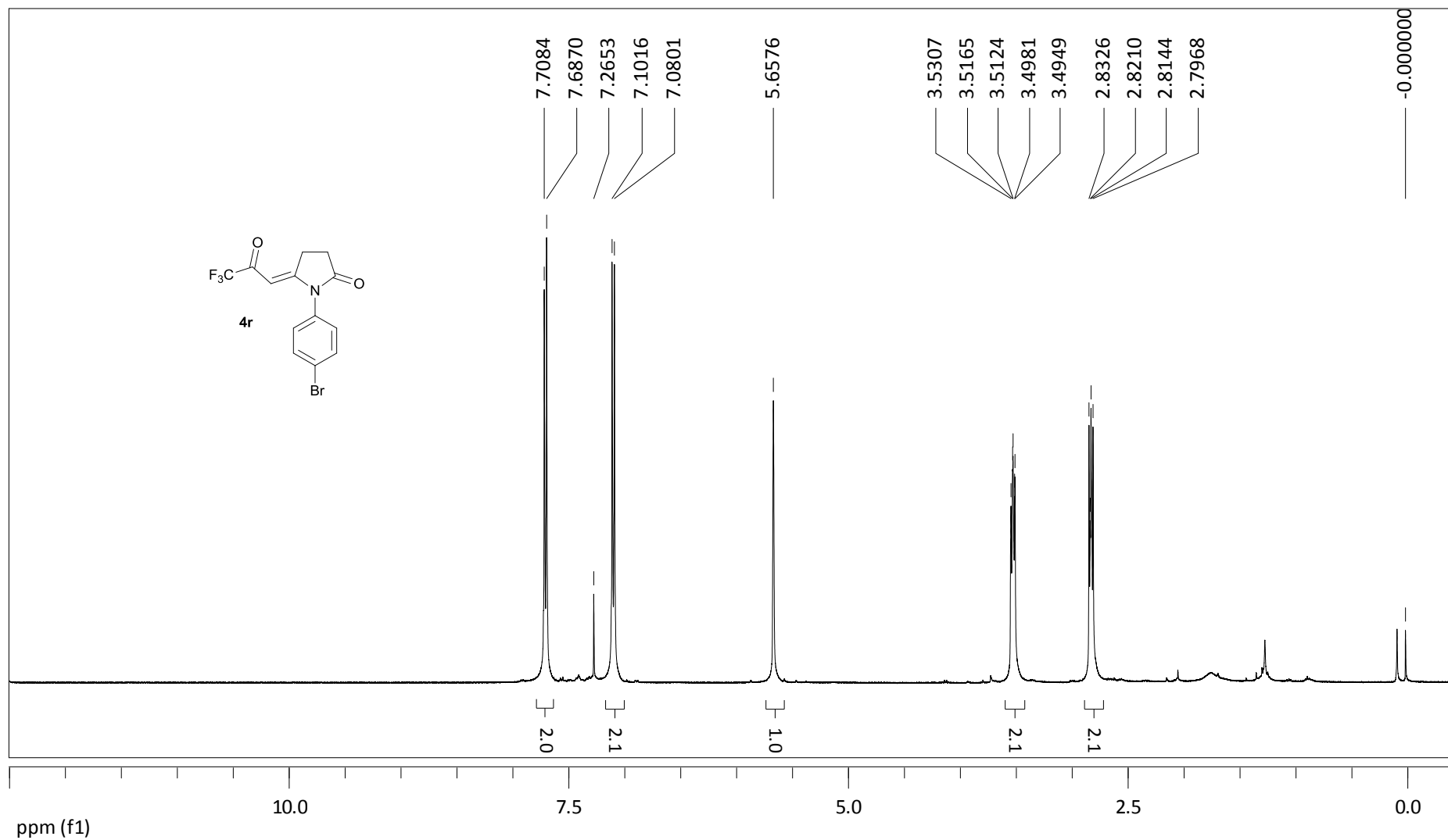


Figura 39: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4r**).

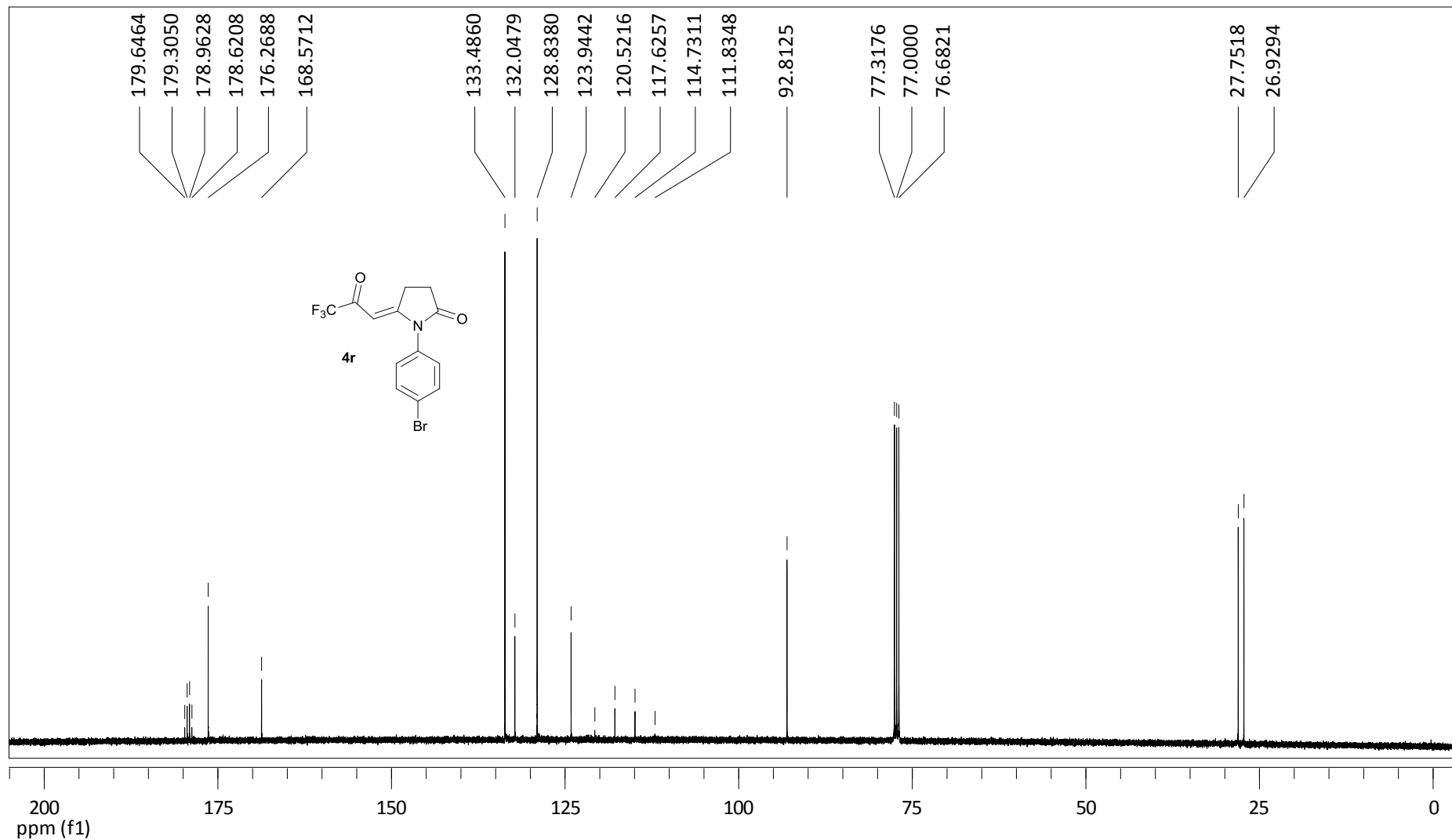


Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4r**).

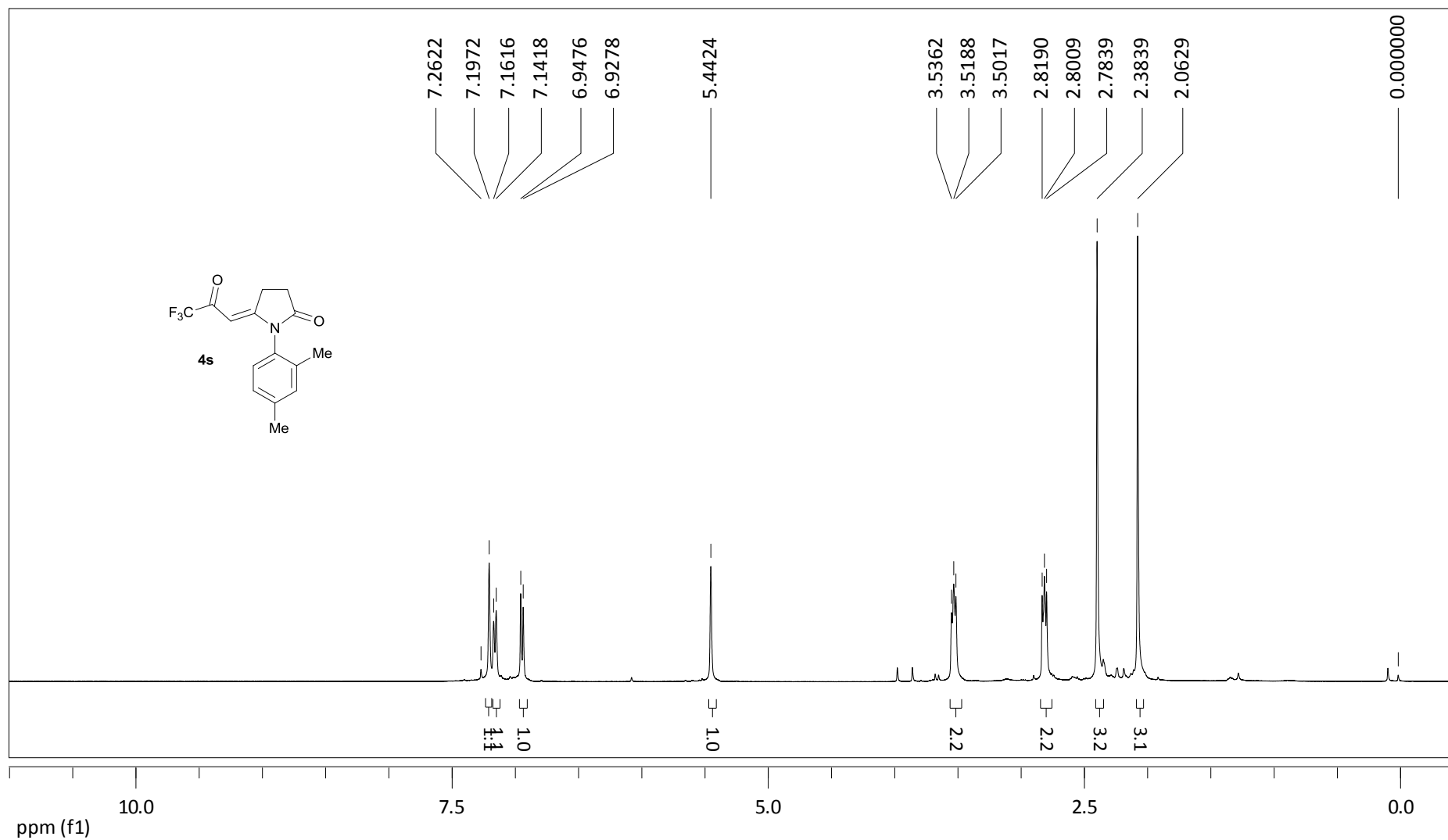


Figura 41: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-(2,4-dimetilfenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4s**).

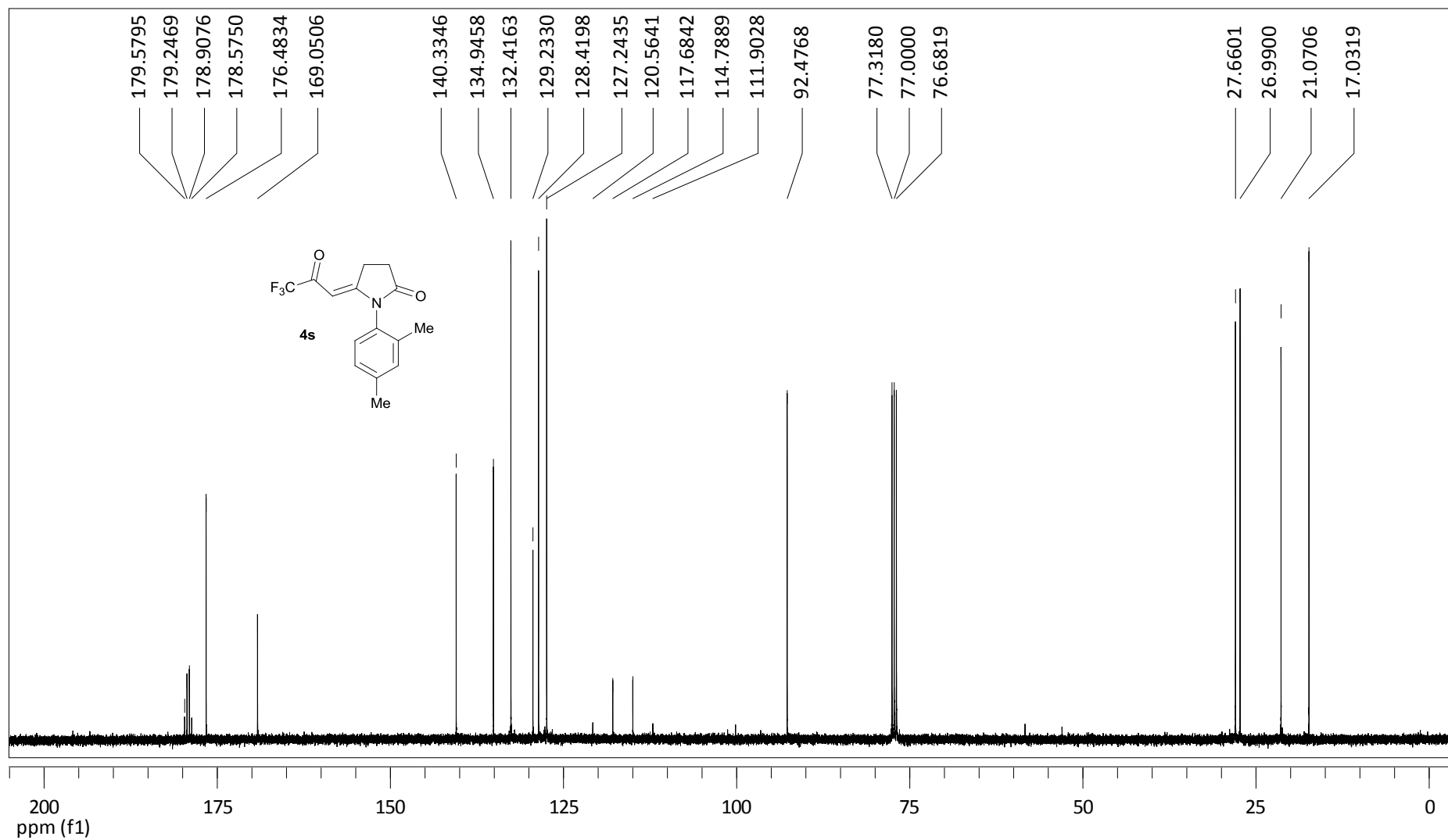


Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-(2,4-dimetilfenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4s**).

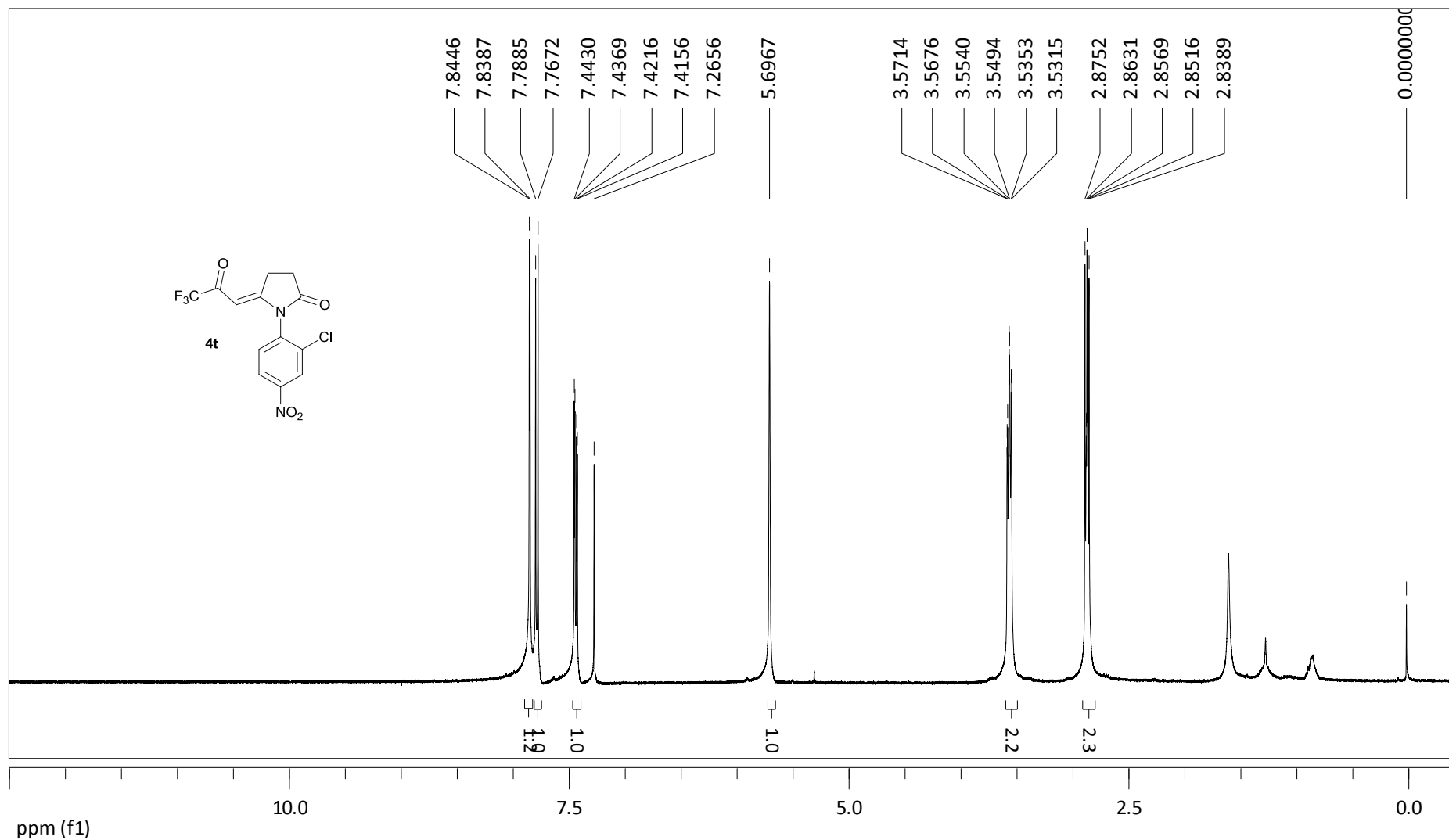


Figura 43: Espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 a 400 MHz, da 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4t**).

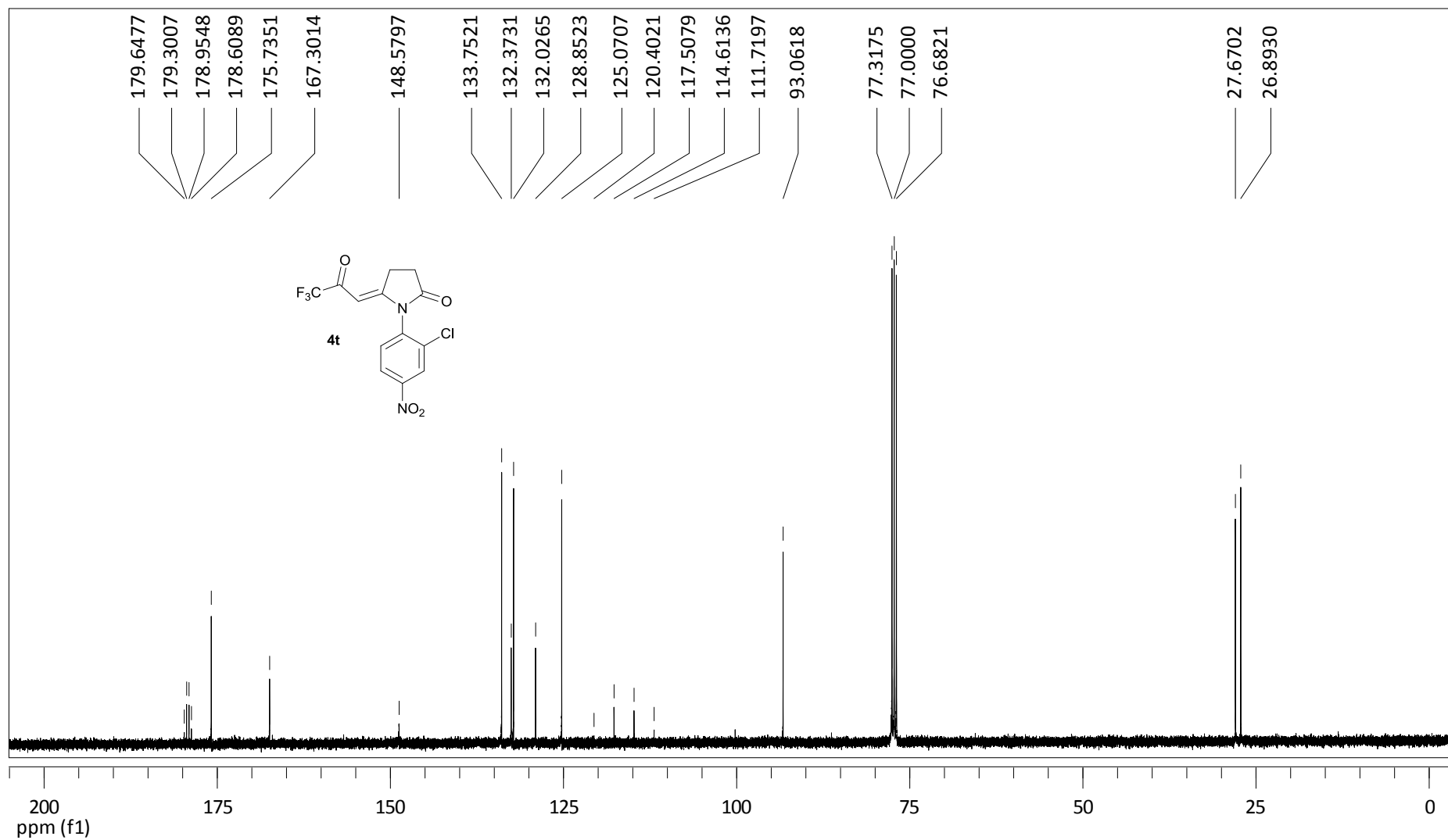


Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 a 100 MHz, da 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4t**).

ANEXO II
ESPECTROS DE MASSAS

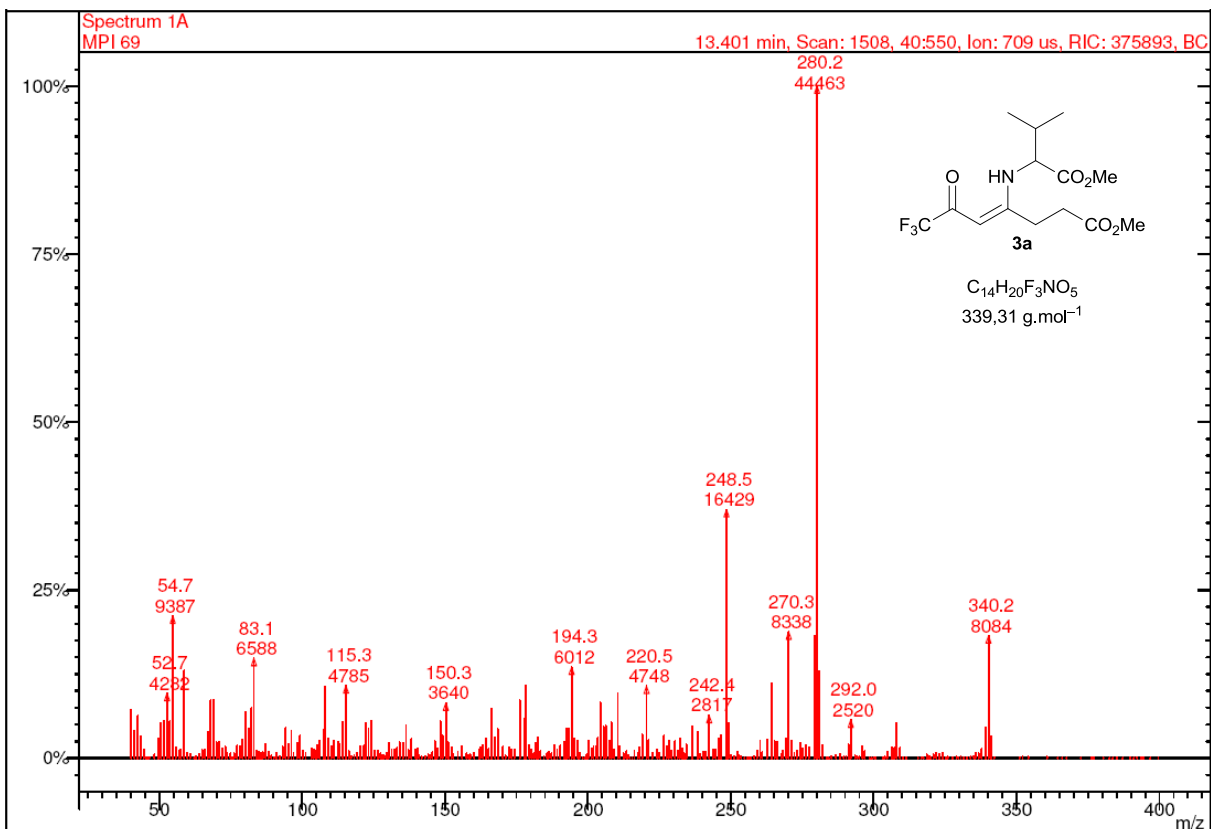


Figura 45: Espectro de massas do 7,7,7-trifluor-4-(1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-6-oxohept-4-enoato de metila (**3a**).

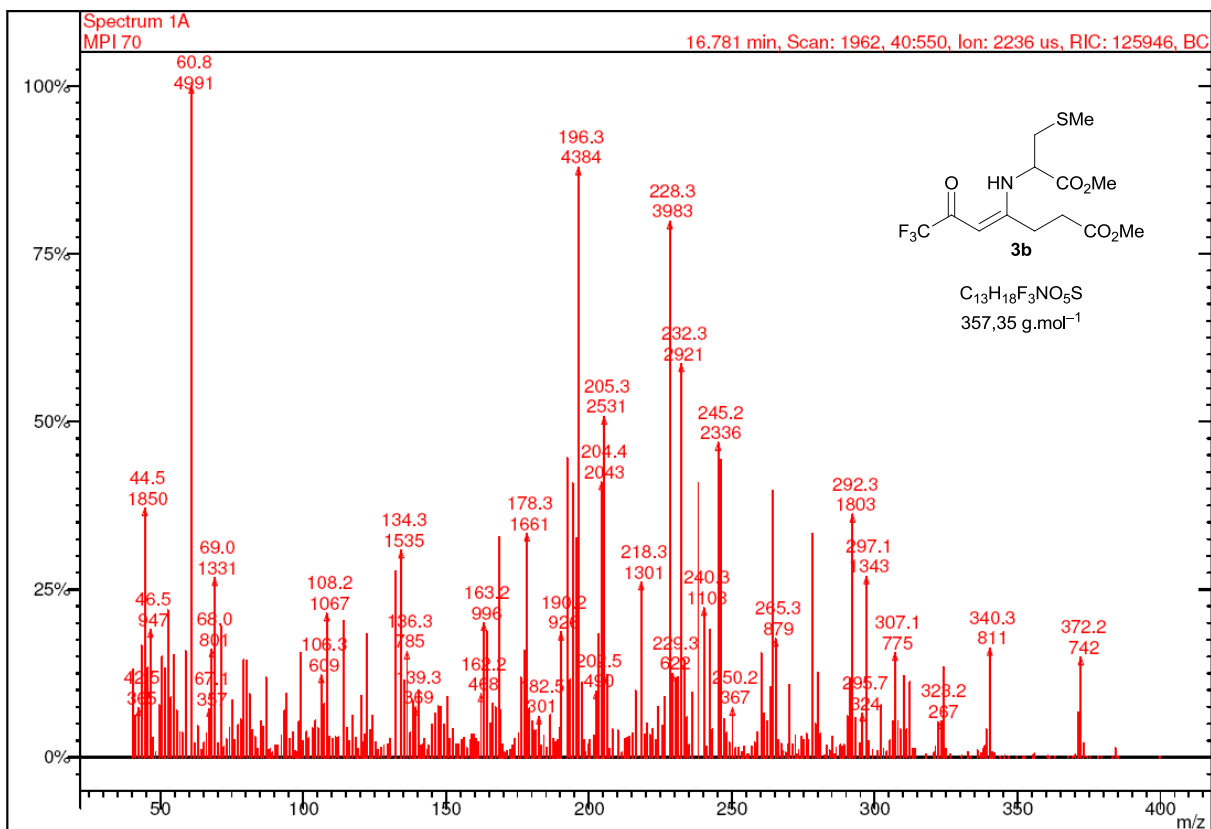


Figura 46: Espectro de massas do 7,7,7-trifluor-4-(1-metoxi-3-(metiltio)-1-oxopropan-2-ilamino)-6-oxohept-4-enoato de metila (**3b**).

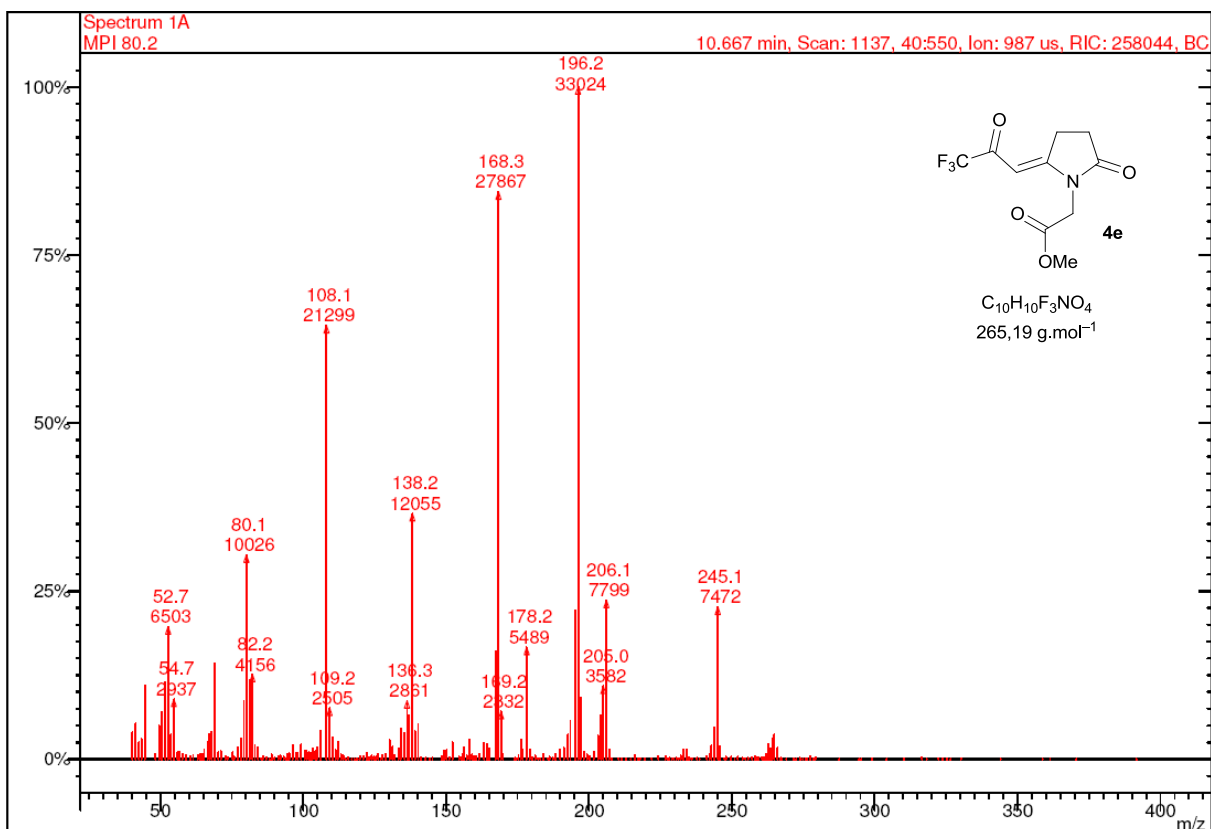


Figura 47: Espectro de massas do 2-(2-oxo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il)acetato de metila (4e).

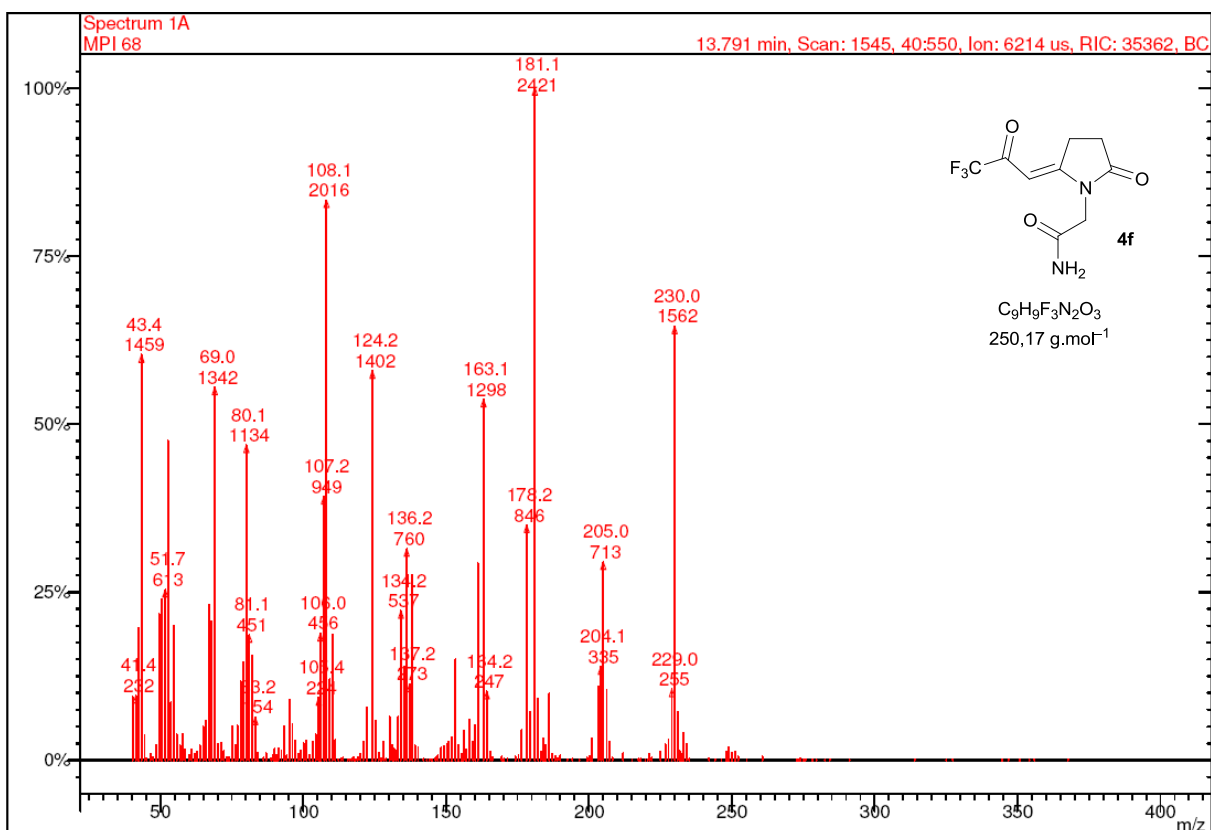


Figura 48: Espectro de massas da 2-(2-oxo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il)acetamida (4f).

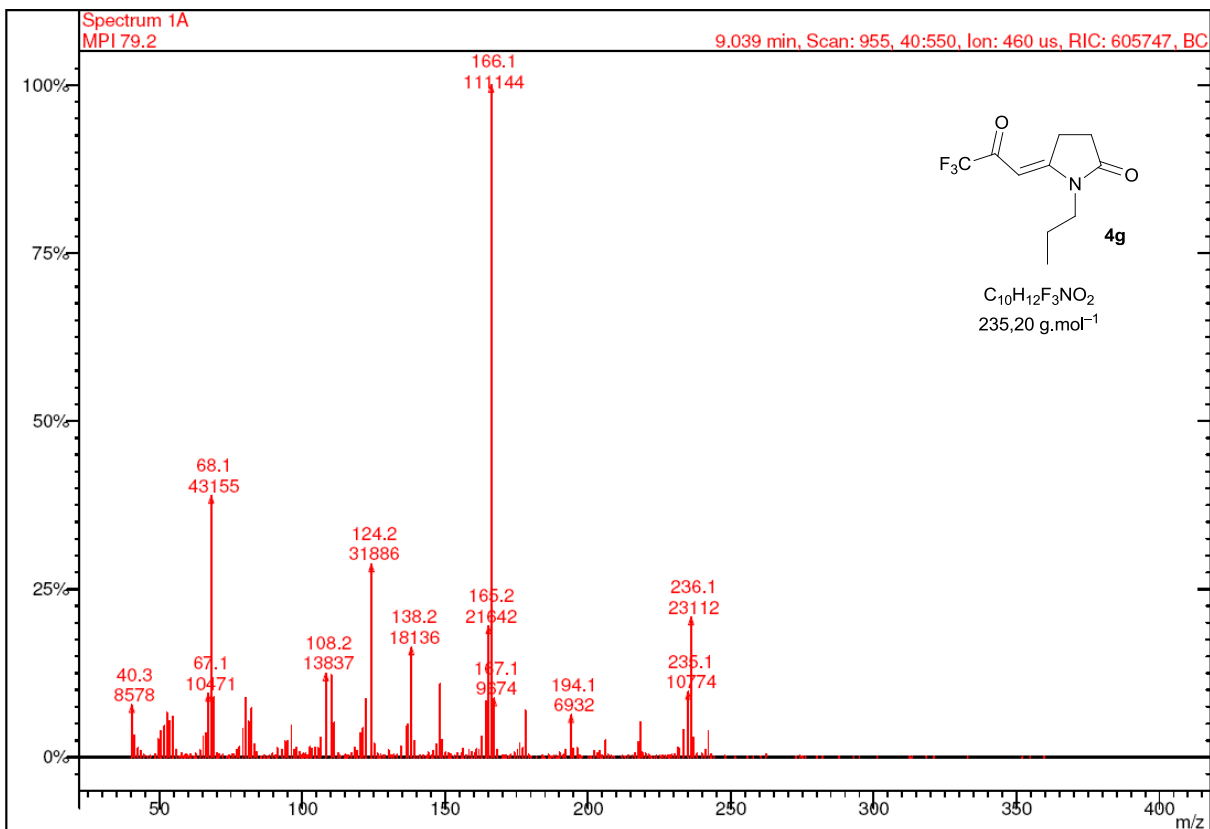


Figura 49: Espectro de massas da 1-propil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4g**).

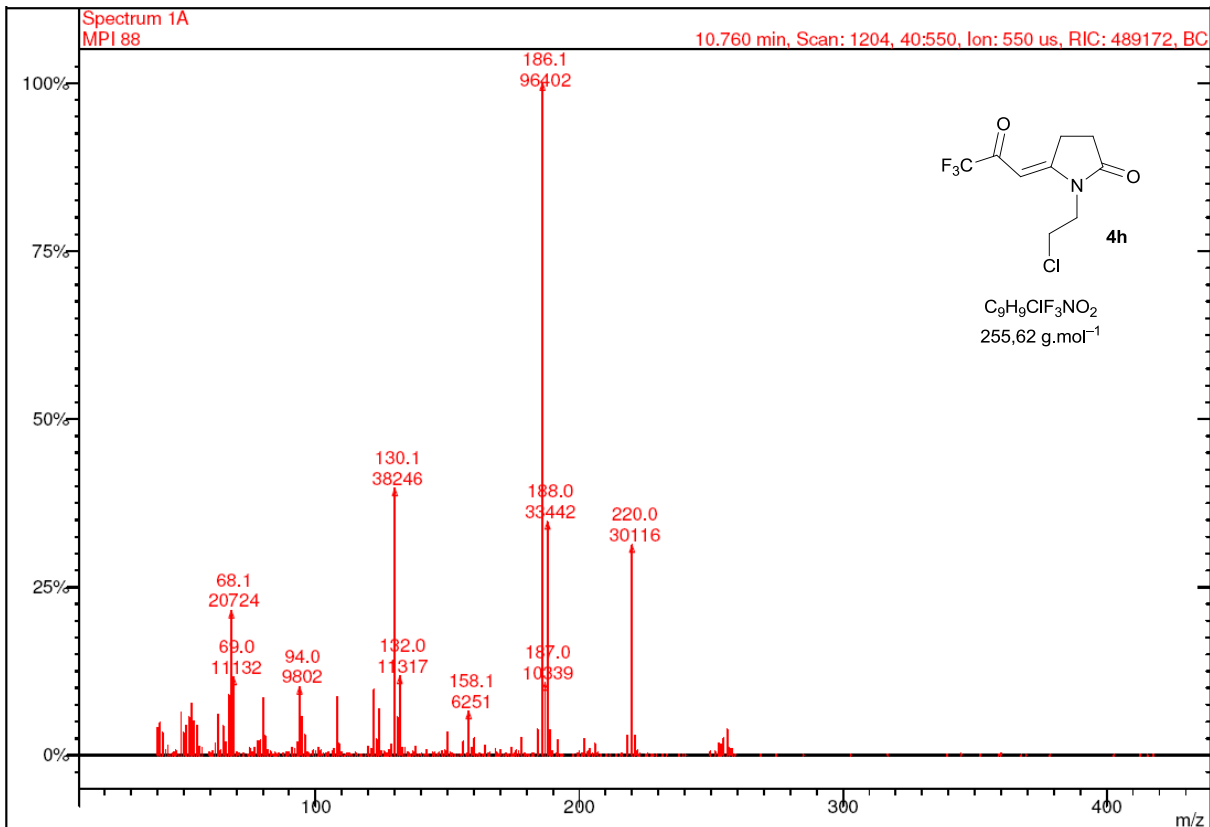


Figura 50: Espectro de massas da 1-(2-cloroetil)-5-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4h**).

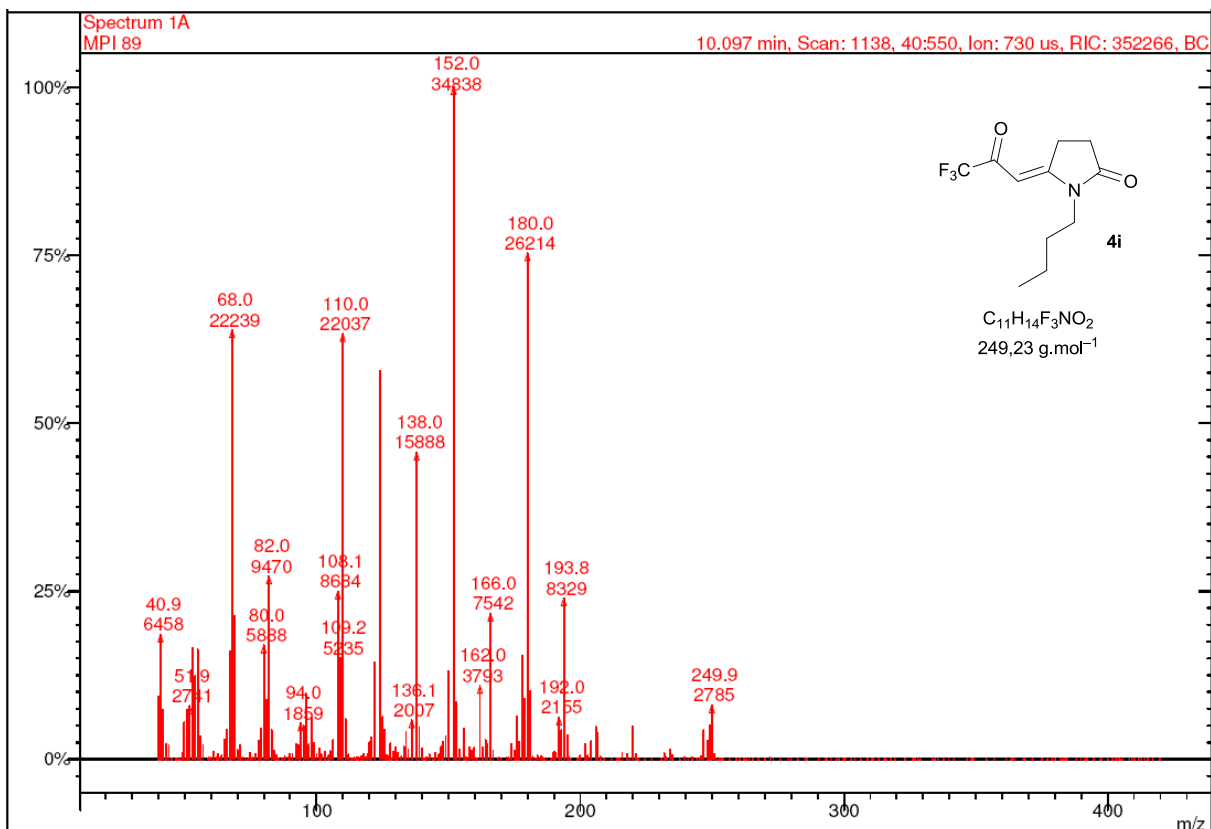


Figura 51: Espectro de massas da 1-butil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4i**).

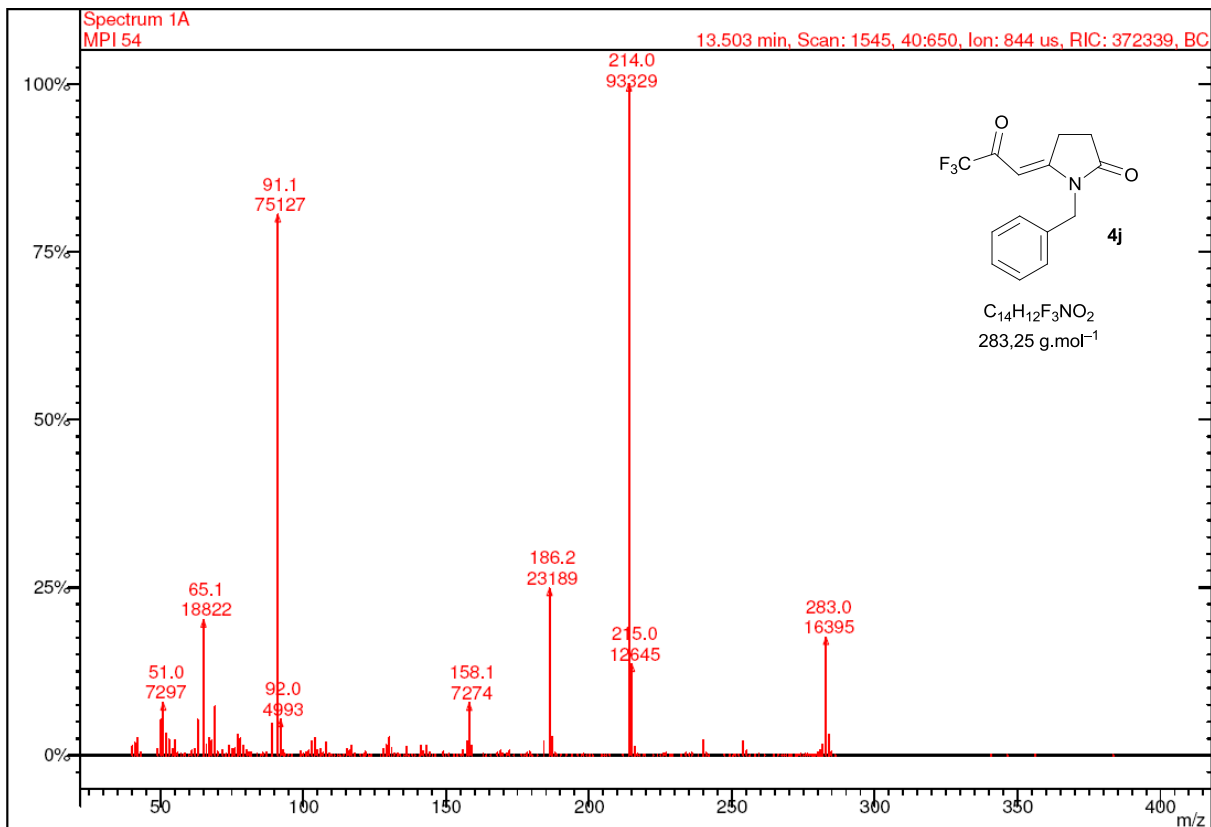


Figura 52: Espectro de massas da 1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4j**).

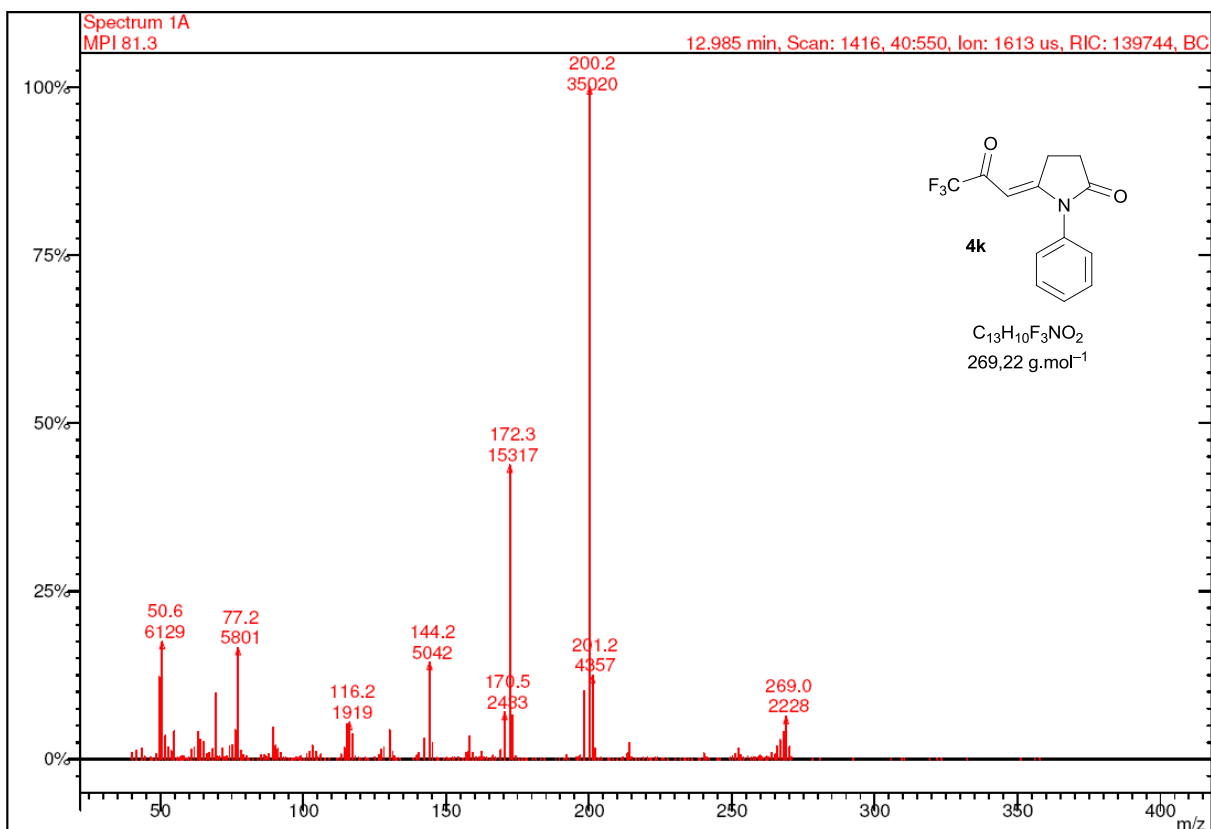


Figura 53: Espectro de massas da 1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4k**).

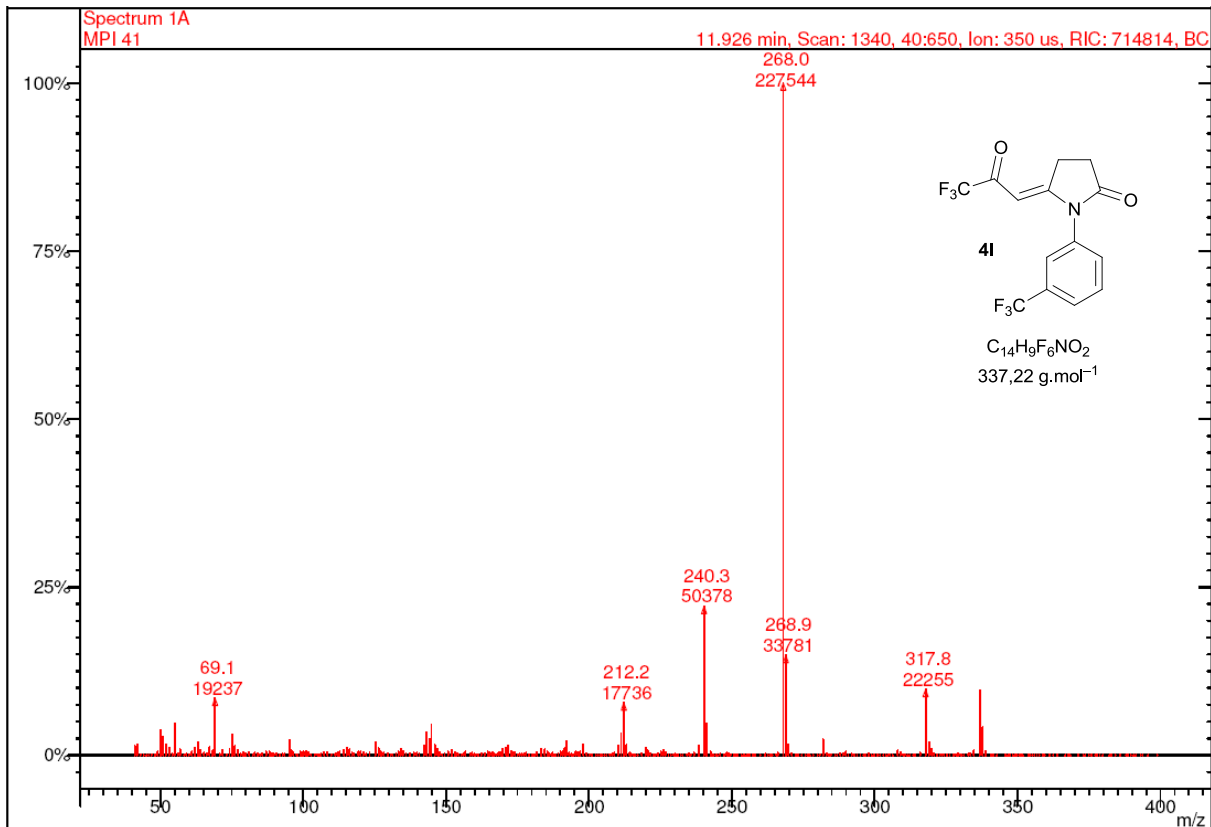


Figura 54: Espectro de massas da 5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona (**4l**).

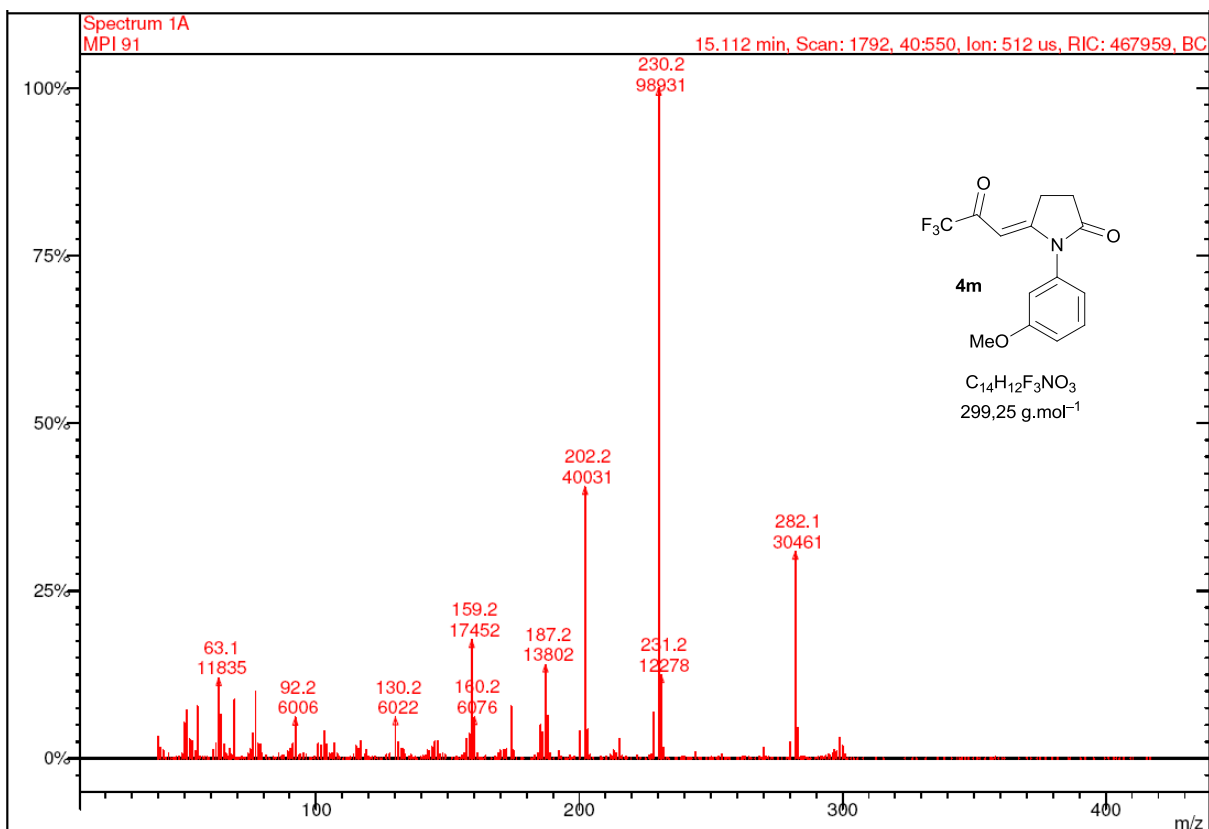


Figura 55: Espectro de massas da 5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (**4m**).

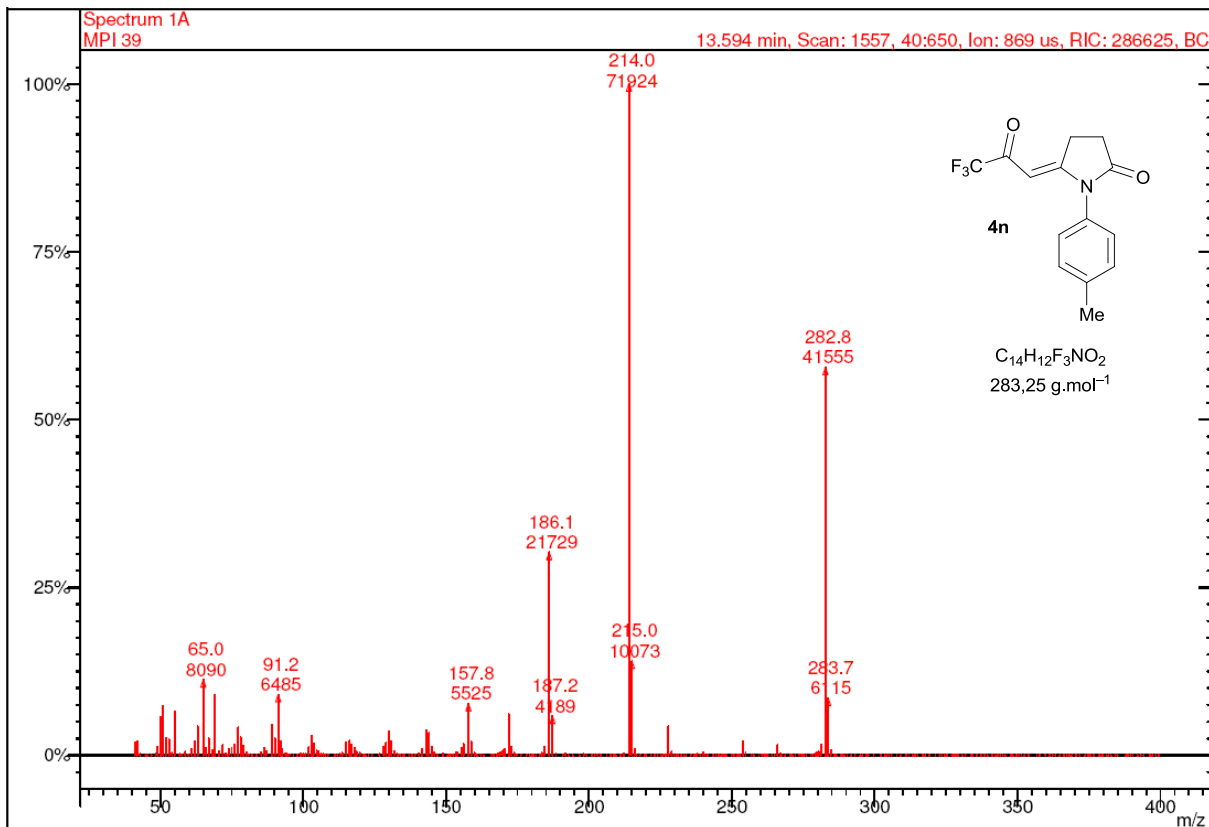


Figura 56: Espectro de massas da 1-(4-toluil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4n**).

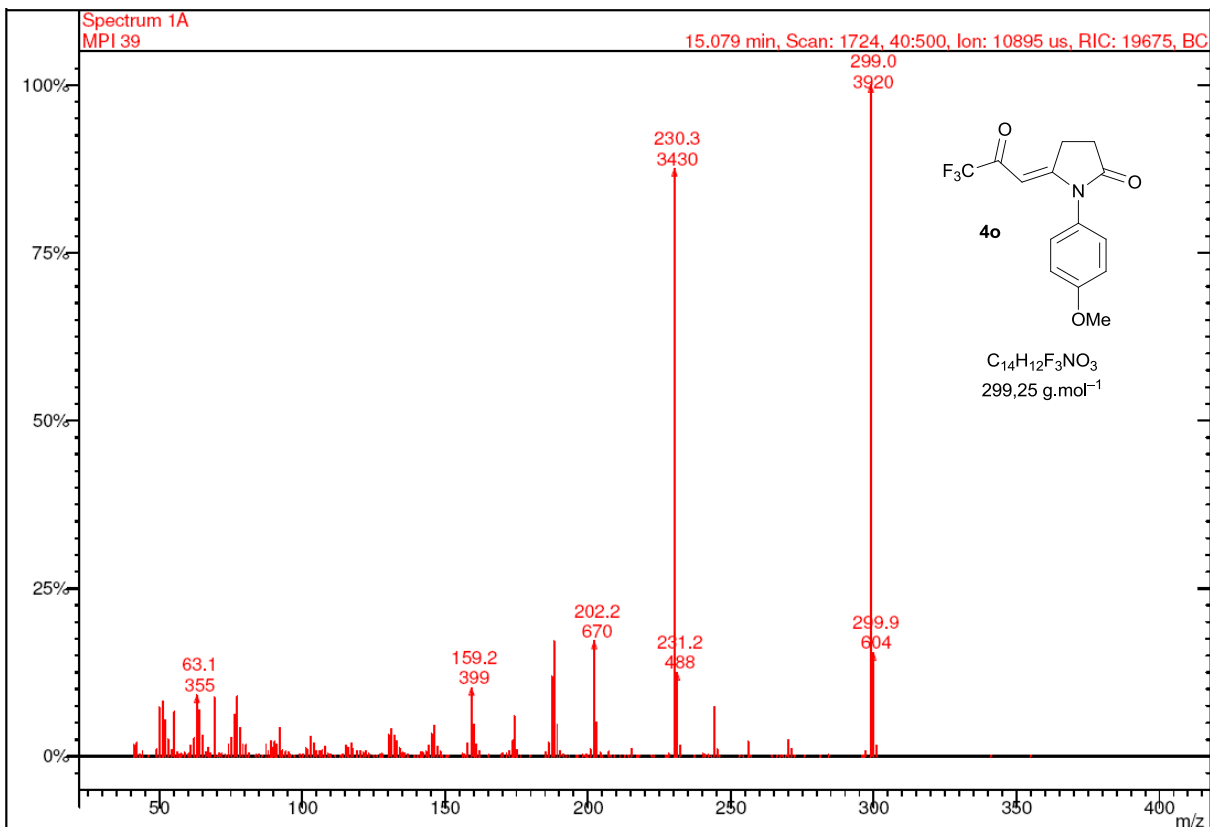


Figura 57: Espectro de massas da 1-(4-metoxifenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4o**).

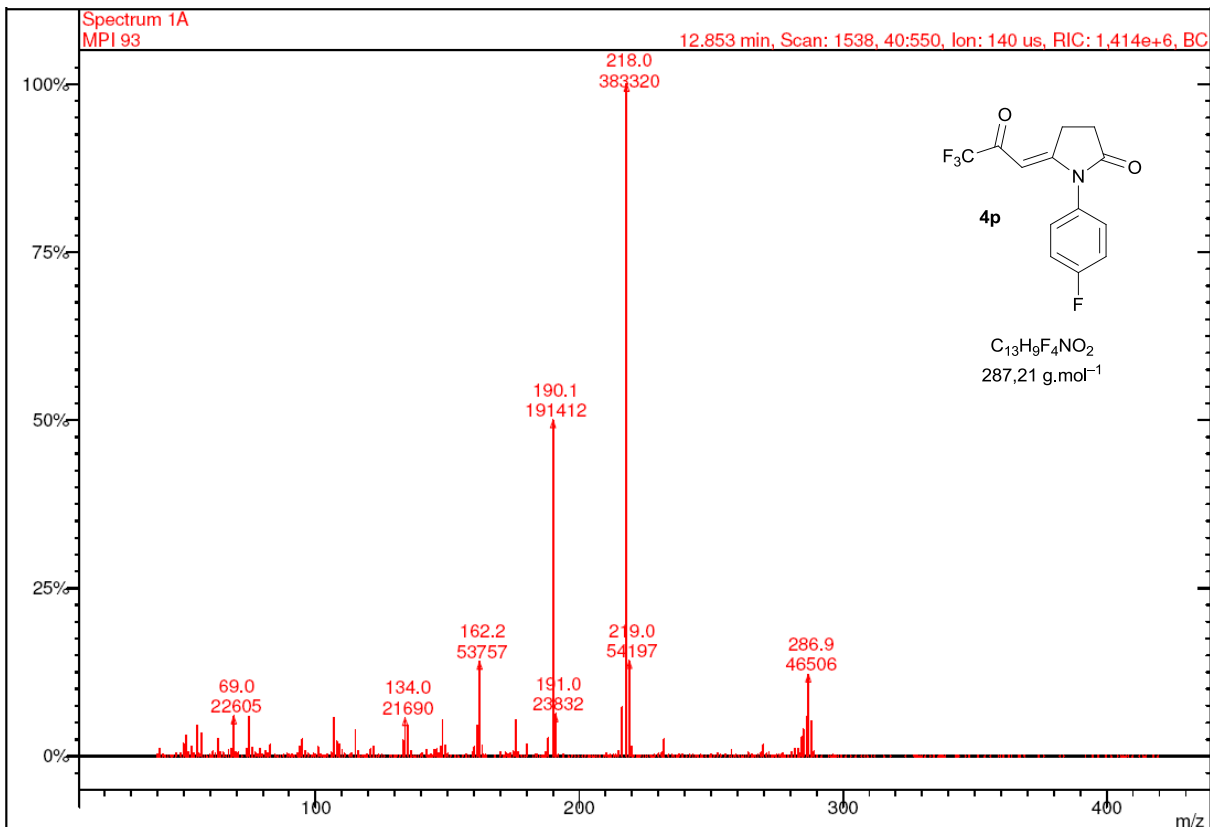


Figura 58: Espectro de massas da 1-(4-fluorfenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4p**).

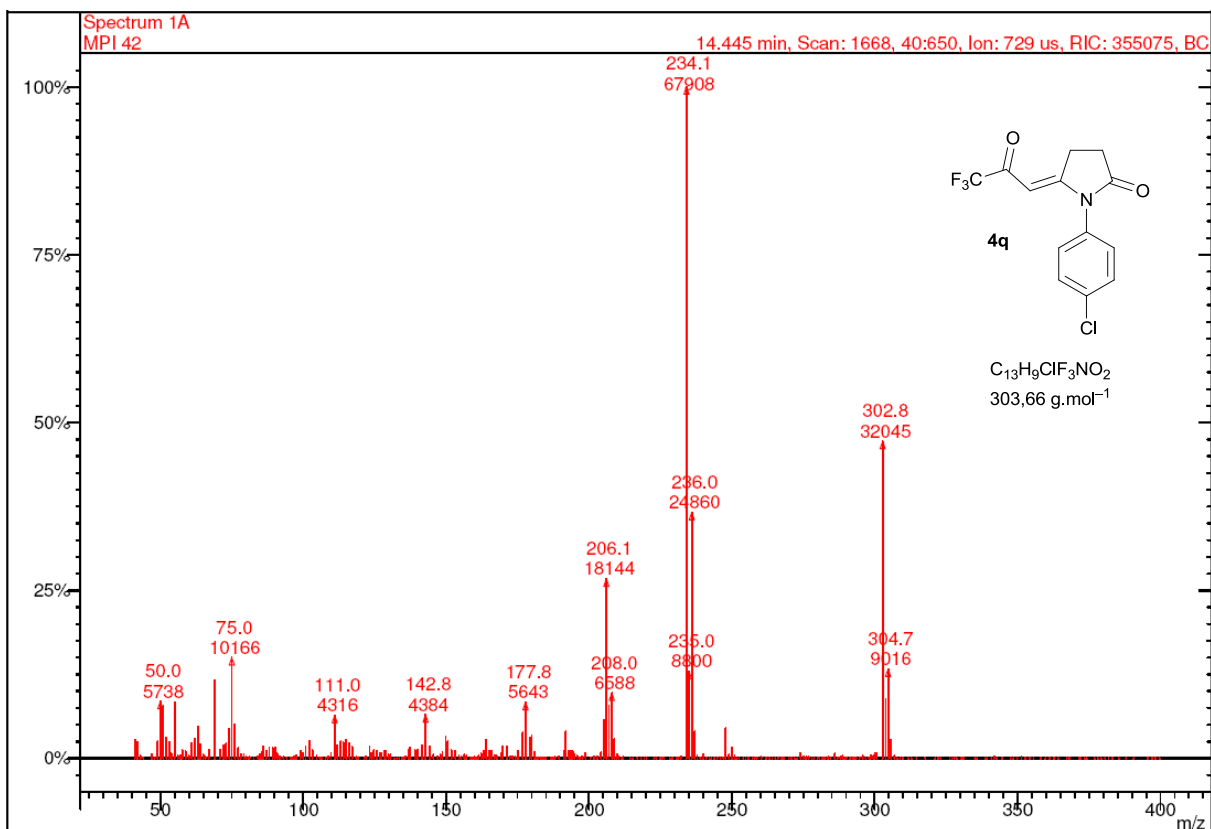


Figura 59: Espectro de massas da 1-(4-clorofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4q**).

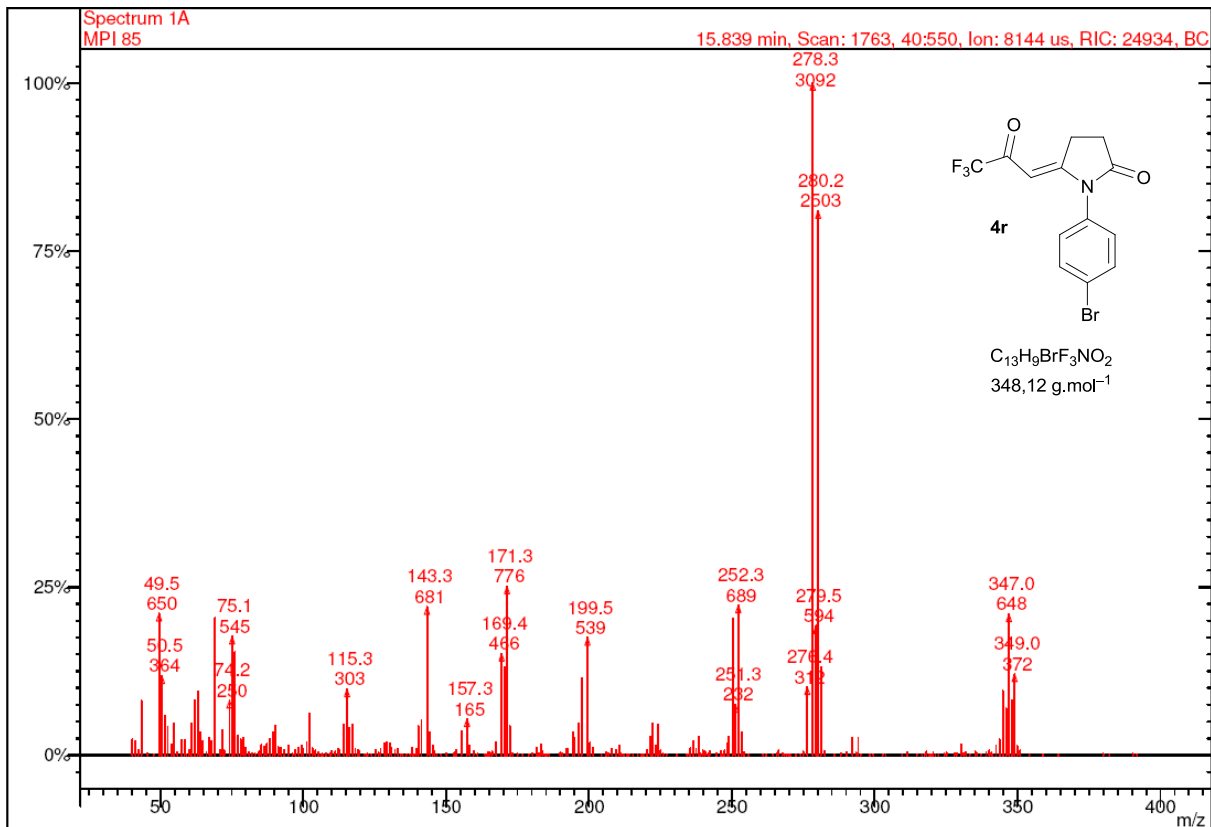


Figura 60: Espectro de massas da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4r**).

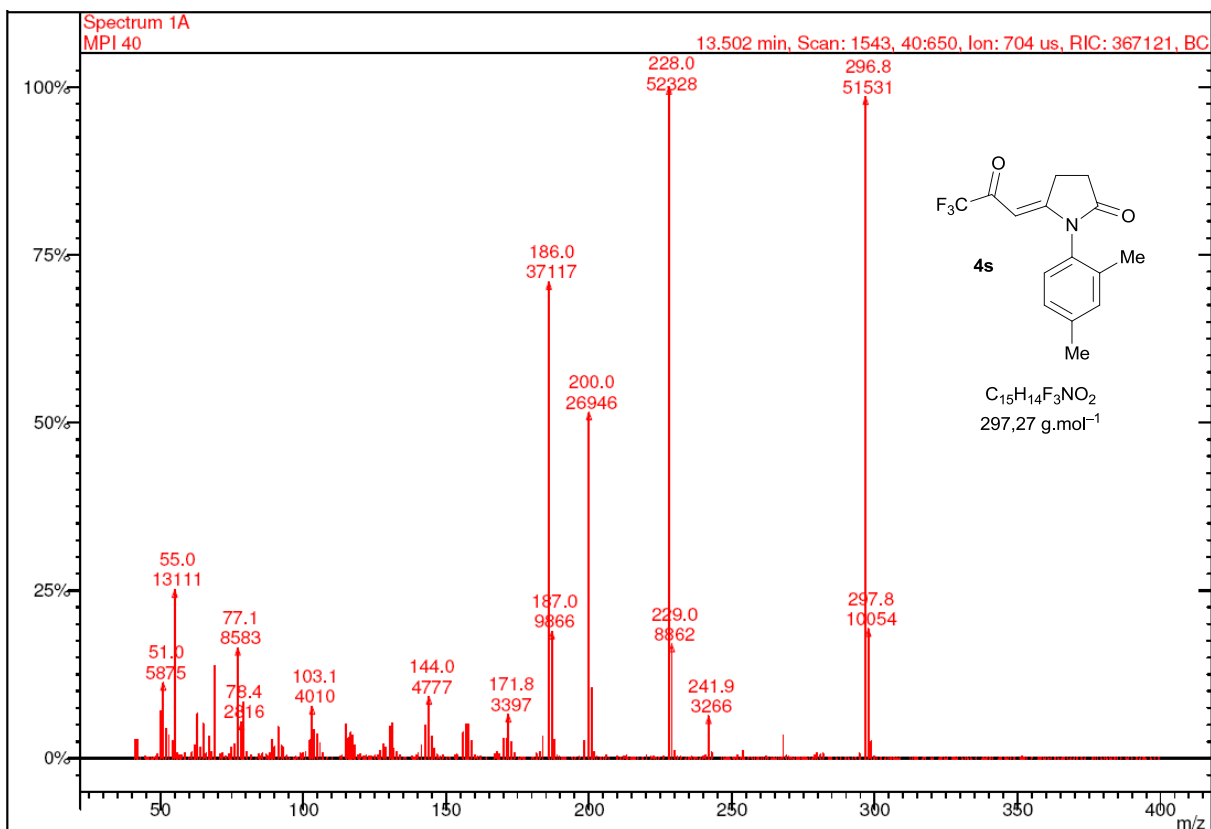


Figura 61: Espectro de massas da 1-(2,4-dimetilfenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4s**).

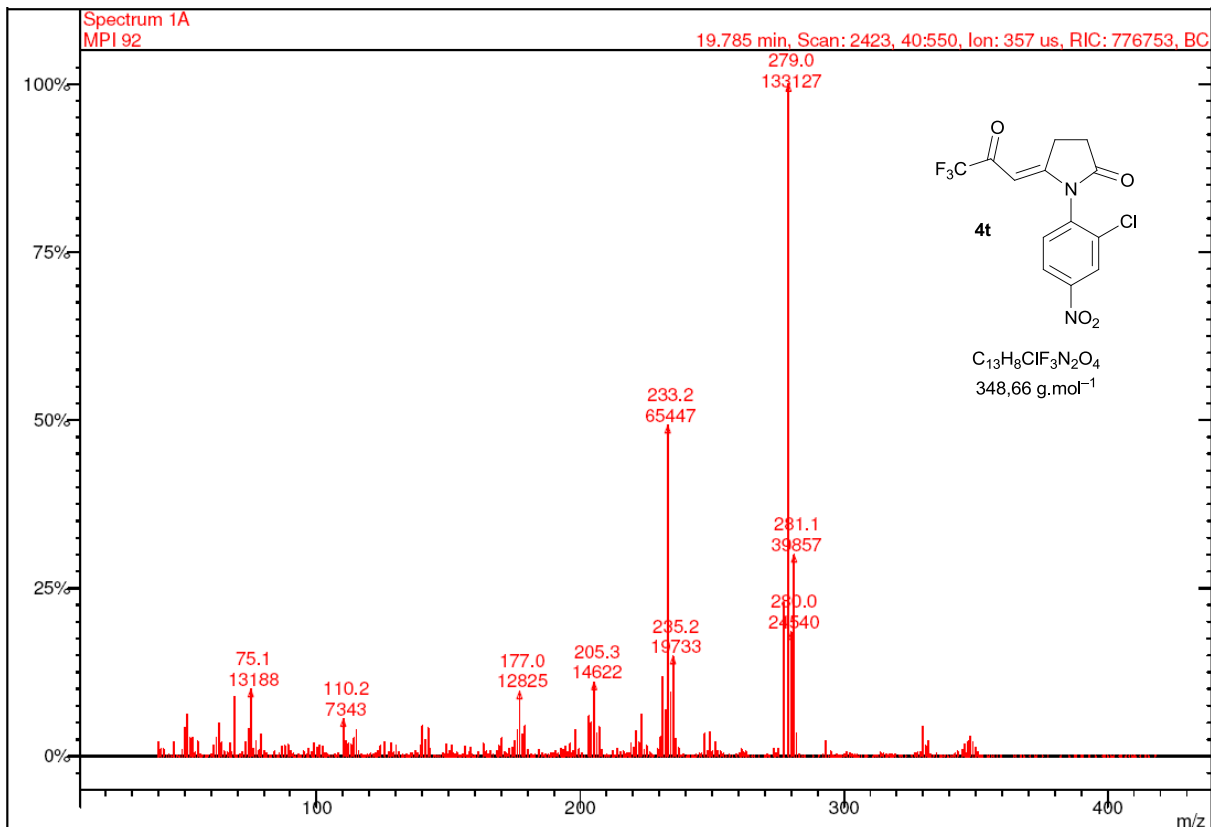


Figura 62: Espectro de massas da 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**4t**).