



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**SÍNTESE DE 1-[ARIL(HETEROARIL)]-5-(3,3,3-  
TRIFLUOR-2-OXO-PROPILIDENO)PIRROLIDIN-2-  
ONAS A PARTIR DO ÁCIDO 4-OXOPENTANÓICO**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Graciela Aparecida de Oliveira**

PGPQ

Santa Maria, RS – Brasil

2005

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

SÍNTESE DE 1-[ARIL(HETEROARIL)]-5-(3,3,3-TRIFLUOR-2-OXO-  
PROPILIDENO)PIRROLIDIN-2-ONAS A PARTIR DO ÁCIDO 4-OXOPENTANÓICO

por

Graciela Aparecida de Oliveira

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Química – área de concentração em Química Orgânica – da Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito parcial pra a obtenção do grau de MESTRE EM QUÍMICA.

Santa Maria, RS – Brasil

2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA, APROVA A DISSERTAÇÃO**

SÍNTESE DE 1-[ARIL(HETEROARIL)]-5-(3,3,3-TRIFLUOR-2-OXO-  
PROPILIDENO)PIRROLIDIN-2-ONAS A PARTIR DO ÁCIDO 4-OXOPENTANÓICO

Elaborada por  
**GRACIELA APARECIDA DE OLIVEIRA**

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

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

Prof. Dr. Marcos A. P. Martins – Orientador – UFSM

---

Prof. Dr. Alex F. C. Flores – UFSM

---

Prof. Dr. Nilo Zanatta – UFSM

Santa Maria, 31 de Outubro de 2005.

“Tem coisas que têm seu valor  
Avaliado em quilates, em cifras e fins  
E outras não têm o apreço  
Nem pagam o preço que valem pra mim

...

Sempre que eu quero, revejo os meus dias  
E as coisas que eu posso, eu mudo ou arrumo  
Mas deixo bem quietas as boas lembranças  
Vidinha que é minha, só pra o meu consumo.”

Gujo Teixeira/Luiz Marengo

A **Deus**, por estar comigo até nos momentos em que eu não estava com Ele e me conduzir a mais esta vitória. Aos meus pais, **Nelson** e **Luciana**, e ao meu irmão **Elias** pelo amor, paciência e credibilidade a mim dedicados.

Ao professor **Marcos Martins**, pela oportunidade e orientação, muito obrigada.

Aos queridos **Alex e Darlene Flores**, pela co-orientação e atenção, o meu eterno agradecimento.



## AGRADECIMENTOS

Aos professores Hélio Bonacorso e Nilo Zanatta, pela colaboração no exame de qualificação desta dissertação.

Aos funcionários da coordenação da pós-graduação, Ademir e Valéria, pelo empenho, atenção e disponibilidade sempre que dúvidas surgiram.

As minhas amigas Fernanda Rosa e Rubia Silva, pela amizade já de longa data, que foi intensificada nesse período de “família” que passamos juntas. Muitas vezes não demonstrei, mas esta amizade foi imprescindível nos momentos de desânimo e tristeza, assim como na hora de compartilhar alegrias.

Aos colegas e amigos do laboratório: Luciana, Elisandra, Clarissa, Lucas, Pablo, Marcelo, Digão (Rodrigo Mayer), Gabriela, Emerson, Paulo, Menino João, Pâmela, Carol, Magale, Juliana e Alexandre, pela convivência diária e paciência nos momentos tensos. Um agradecimento especial ao “Menino João”, pelos vários pequenos favores prestados no decorrer deste trabalho.

Aos colegas e funcionários do RMN, pela dedicação no desenvolvimento de meus espectros, especialmente nas pessoas de Maria Angélica, Fernanda Rosa, Lucas Pizzuti, Rodrigo Mayer, Michelle Budke e Rogério Lourega.

Aos funcionários do NAPO, pelas análises de CG/MS, especialmente ao Thiago, pela paciência e atenção.

Aos colegas dos laboratórios dos professores Hélio Bonacorso e Nilo Zanatta, pelos pequenos e grandes empréstimos, que tiveram grande contribuição para a realização deste trabalho. Também pela descontração e conversas nos corredores.

As entidades financiadoras CAPES, CNPq e FAPERGS pelo suporte financeiro à pesquisa.

## RESUMO

**SÍNTESE DE 1-[ARIL(HETEROARIL)]-5-(3,3,3-TRIFLUOR-2-OXO-PROPILIDENO)PIRROLIDIN-2-ONAS****Autora: Graciela Aparecida de Oliveira****Orientador: Prof. Marcos A. P. Martins**

Este trabalho descreve a síntese de uma série de 1-[aril(heteroaril)]-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-onas a partir da reação de ciclização intramolecular de 7,7,7-trifluor-4[aril(heteroaril)amino]-6-oxo-4-heptenoatos de metila. Estes compostos foram obtidos em três etapas: i) acetalização do ácido 4-oxopentanóico com trimetilortoformiato em presença de ácido p-toluenossulfônico; ii) a seguir o acetal foi acilado com cloreto de tricloro acetila ou anidrido trifluoracético para obtenção de 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila e 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila, respectivamente; iii) a reação de 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila com aminas primárias (RNH<sub>2</sub>, onde R = benzil, fenetil, fenil, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, pirid-2-il, isoxazol-3-il) levou a obtenção dos 7,7,7-trifluor-4[aril(heteroaril)amino]-6-oxo-4-heptenoatos de metila com rendimentos de 57 a 95%.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA  
Santa Maria, 31 de Outubro de 2005.

**ABSTRACT****SYNTHESIS OF 1-[ARYL(HETEROARYL)]-5-(3,3,3-TRIFLUORO-2-OXO-PROPYLIDENE)PYRROLIDIN-2-ONES****Author: Graciela Aparecida de Oliveira****Advisor: Prof. Marcos A. P. Martins**

The synthesis of a series of ten 1-[aryl(heteroaryl)]-5-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropilideno) pyrrolidin-2-ones by intramolecular cyclocondensation reaction of methyl 7,7,7-trifluoro-4-[aryl(heteroaryl)amino]-6-oxo-4-heptanoates in excellent yields (69-95%) is reported. The methyl heptanoate intermediates were obtained in three sequential steps: (i) acetalization of 4-oxopentanoic acid with trimethyl orthoformate; (ii) acetylation of the acetal with trifluoroacetic anhydride; (iii) reaction of methyl 7,7,7-trifluoro-4-methoxy-6-oxo-4-heptanoate with primary amines [R – NH<sub>2</sub>, where R = PhCH<sub>2</sub>, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, Ph, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, pyrid-2-yl, isoxazol-2-yl) to obtain methyl 7,7,7-trifluoro-4-[aryl(heteroaryl)amino]-6-oxo-4-heptanoates in moderate to good yields (57 – 95%).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

Santa Maria, October, 31, 2005.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- LMDS – hexametildisilazano de lítio  
Glic-OEt.HCl – cloridrato de glicinato de etila  
PTSA – ácido p-toluenossulfônico  
1,2-DCE – 1,2-dicloroetano  
TMEDA – N, N, N', N'-tetrametilenodiamina  
LDA – diisopropilamideto de lítio  
THF – tetraidrofurano  
TFA – ácido trifluoracético  
DMF – dimetilformamida  
EDC – N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarboxidiimida  
DMSO – dimetilsulóxido  
DMDO – dimetildioxirano  
EDTA – ácido etilenodiaminotetraacético

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 3.1</b>	Nomenclatura dos compostos <b>1, 2, 3, 4, 5a-j</b> e <b>6a-i</b> .....	20
<b>Tabela 3.2</b>	Pontos de fusão e rendimentos dos compostos <b>3</b> e <b>4</b> .....	24
<b>Tabela 3.3</b>	Condições reacionais testadas para a síntese dos compostos <b>5a-j</b>	34
<b>Tabela 3.4</b>	Condições reacionais aplicadas na síntese dos compostos <b>5a-j</b>	34
<b>Tabela 3.5</b>	Fórmula e Peso Molecular, Análise Elementar, Pontos de fusão e Rendimentos dos compostos <b>5a-j</b> .....	35
<b>Tabela 3.6</b>	Dados de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C dos compostos <b>5a-j</b> .....	38
<b>Tabela 3.7</b>	Principais fragmentos ionizados para os compostos <b>5a-j</b> a uma energia de 70 eV .....	41
<b>Tabela 3.8</b>	Condições reacionais testadas para a síntese dos compostos <b>6a-g,i</b> e <b>7</b> .....	43
<b>Tabela 3.9</b>	Fórmula e Peso Molecular, Análise Elementar, Pontos de fusão e Rendimentos dos compostos <b>6a-g,i</b> e <b>7</b> .....	44
<b>Tabela 3.10</b>	Dados de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C dos compostos <b>6a-g,i</b> e <b>7</b> .....	49
<b>Tabela 3.11</b>	Principais fragmentos ionizados para os compostos <b>6a-g,i</b> e <b>7</b> a uma energia de 70 eV .....	52

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.1</b>	Rolipram .....	1
<b>Figura 1.2</b>	Ácido 4-oxopentanóico .....	2
<b>Figura 3.1</b>	Numeração dos compostos .....	19
<b>Figura 3.2</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto 4,4-dimetoxipentanoato de metila ( <b>2</b> ) .....	22
<b>Figura 3.3</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o composto 4,4-dimetoxipentanoato de metila ( <b>2</b> ) .....	23
<b>Figura 3.4</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>3</b> ) .....	25
<b>Figura 3.5</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o composto 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>3</b> ).....	26
<b>Figura 3.6</b>	Espectro de massas para o composto 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>3</b> ) .....	27
<b>Figura 3.7</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>4</b> ) .....	28
<b>Figura 3.8</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o composto 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>4</b> ).....	29
<b>Figura 3.9</b>	Espectro massas para o composto 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>4</b> ) .....	30
<b>Figura 3.10</b>	Sítios eletrofílicos do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>4</b> ) .....	31
<b>Figura 3.11</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto 7,7,7-trifluor-4-(4-cloroanilino)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5f</b> ) .....	36
<b>Figura 3.12</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o composto 7,7,7-trifluor-4-(4-cloroanilino)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5f</b> ) .....	37
<b>Figura 3.13</b>	Espectro de massas para o composto 7,7,7-trifluor-4-(benzilamino)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5a</b> ) .....	41
<b>Figura 3.14</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto 1-fenetil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6b</b> ) .....	45
<b>Figura 3.15</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o composto 1-fenetil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6b</b> ) .....	46
<b>Figura 3.16</b>	Espectro de RMN COSY para o composto 1-fenetil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona .....	47
<b>Figura 3.17</b>	Espectro de RMN HMQC para o composto 1-fenetil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona .....	48
<b>Figura 3.18</b>	Espectro de Massas do composto ( <i>E</i> )-1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6a</b> ) .....	52

<b>Figura 3.19</b>	Espectro de Massas do composto (Z)-7,7,7-trifluor-4-(fenetilamino)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5b</b> ) .....	67
<b>Figura 3.20</b>	Espectro de Massas do composto (Z)-7,7,7-trifluor-4-(anilino)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5c</b> ) .....	68
<b>Figura 3.21</b>	Espectro de Massas do composto (Z)-7,7,7-trifluor-4-(toluidino)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5d</b> ) .....	68
<b>Figura 3.22</b>	Espectro de Massas do composto (Z)-7,7,7-trifluor-4-(anisidino)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5e</b> ) .....	69
<b>Figura 3.23</b>	Espectro de Massas do composto (Z)-7,7,7-trifluor-4-(benzilamino)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5f</b> ) .....	69
<b>Figura 3.24</b>	Espectro de Massas do composto (Z)-7,7,7-trifluor-4-(4-bromoanilino)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5g</b> ) .....	70
<b>Figura 3.25</b>	Espectro de Massas do composto (Z)-7,7,7-trifluor-4-(4-aminoanilino)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5h</b> ) .....	70
<b>Figura 3.26</b>	Espectro de Massas do composto (Z)-7,7,7-trifluor-4-(pirid-2-il)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5i</b> ).....	71
<b>Figura 3.27</b>	Espectro de Massas do composto (Z)-7,7,7-trifluor-4-(5-metilisoxazol-3-il)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5j</b> ) .....	71
<b>Figura 3.28</b>	Espectro de massas para o composto 1-fenetil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6b</b> ).....	72
<b>Figura 3.29</b>	Espectro de Massas do composto (E)-1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6c</b> ) .....	73
<b>Figura 3.30</b>	Espectro de Massas do composto (E)-1-(4-toluil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6d</b> ) .....	73
<b>Figura 3.31</b>	Espectro de Massas do composto (E)-1-(4-anisidil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6e</b> ) .....	74
<b>Figura 3.32</b>	Espectro de Massas do composto (E)-1-(4-clorofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6f</b> ) .....	74
<b>Figura 3.33</b>	Espectro de Massas do composto (E)-1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6g</b> ) .....	75
<b>Figura 3.34</b>	Espectro de Massas do composto (E)-1-(pirid-2il)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6i</b> ) .....	75
<b>Figura 3.35</b>	Espectro de Massas do composto 1,4-Bis-[5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)-2-oxo-pirrolidin-1-il]benzeno ( <b>7</b> ) .....	76
<b>Figura 3.36</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H para o composto 7,7,7-trifluor-4-benzilamino-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5a</b> ) .....	84
<b>Figura 3.37</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C{H} para o composto 7,7,7-trifluor-4-benzilamino-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5a</b> ) .....	85
<b>Figura 3.38</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H para o composto 7,7,7-trifluor-4-fenetilamino-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5b</b> ) .....	86

<b>Figura 3.39</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o composto 7,7,7-trifluor-4-fenetilamino-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5b</b> ) .....	87
<b>Figura 3.40</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto 7,7,7-trifluor-4-anilino-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5c</b> ).....	88
<b>Figura 3.41</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o composto 7,7,7-trifluor-4-anilino-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5c</b> ) .....	89
<b>Figura 3.42</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto 7,7,7-trifluor-4-(4-toluidino)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5d</b> ) .....	90
<b>Figura 3.43</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o composto 7,7,7-trifluor-4-(4-toluidino)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5d</b> ) .....	91
<b>Figura 3.44</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto 7,7,7-trifluor-4-(4-anisidino)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5e</b> ) .....	92
<b>Figura 3.45</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o composto 7,7,7-trifluor-4-(4-anisidino)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5e</b> ) .....	93
<b>Figura 3.46</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto 7,7,7-trifluor-4-(4-bromoanilino)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5g</b> ) .....	96
<b>Figura 3.47</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o composto 7,7,7-trifluor-4-(4-bromoanilino)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5g</b> ) .....	97
<b>Figura 3.48</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto 7,7,7-trifluor-4-(4-aminoanilino)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5h</b> ) .....	98
<b>Figura 3.49</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o composto 7,7,7-trifluor-4-(4-aminoanilino)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5h</b> ) .....	99
<b>Figura 3.50</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto 7,7,7-trifluor-4-(pirid-2-il)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5i</b> ) .....	100
<b>Figura 3.51</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o composto 7,7,7-trifluor-4-(pirid-2-il)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5i</b> ).....	101
<b>Figura 3.52</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto 7,7,7-trifluor-4-(5-metilisoaxol-3-il)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5j</b> ) .....	102
<b>Figura 3.53</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o composto 7,7,7-trifluor-4-(5-metilisoaxol-3-il)-6-oxo-4-heptenoato de metila ( <b>5j</b> ) .....	103
<b>Figura 3.54</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto 1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6a</b> ) .....	104
<b>Figura 3.55</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o composto 1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6a</b> ).....	105
<b>Figura 3.56</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto 1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6c</b> ) .....	108
<b>Figura 3.57</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o composto 1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6c</b> ) .....	109
<b>Figura 3.58</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto 1-(4-toluil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6d</b> ) .....	110
<b>Figura 3.59</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o composto 1-(4-toluil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6d</b> ) .....	111



<b>Figura 3.60</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto 1-(4-metoxifenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6e</b> ) .....	112
<b>Figura 3.61</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o composto 1-(4-metoxifenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6e</b> ) .....	113
<b>Figura 3.62</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto 1-(4-clorofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6f</b> ) .....	114
<b>Figura 3.63</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o composto 1-(4-clorofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6f</b> ) .....	115
<b>Figura 3.64</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6g</b> ) .....	116
<b>Figura 3.65</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o composto 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6g</b> ) .....	117
<b>Figura 3.66</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto 1-(pirid-2-il)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6i</b> ) .....	118
<b>Figura 3.67</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o composto 1-(pirid-2-il)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona ( <b>6i</b> ) .....	119
<b>Figura 3.68</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto 1,4-Bis-[5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)-2-oxo-pirrolidin-1-il]benzeno ( <b>7</b> ) .....	120
<b>Figura 3.69</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o composto 1,4-Bis-[5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)-2-oxo-pirrolidin-1-il]benzeno ( <b>7</b> ) .....	121

## SUMÁRIO

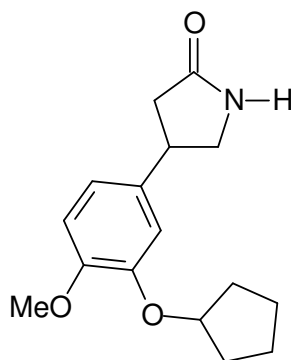
<b>1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS .....</b>	<b>1</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Aplicação do ácido 4-oxopentanóico em síntese orgânica<sup>27</sup> .....</b>	<b>4</b>
2.1.1 <i>Reações envolvendo os carbonos C2, C3 e C5.....</i>	4
2.1.2 <i>Reações envolvendo a carboxila.....</i>	6
2.1.3 <i>Reações na carbonila.....</i>	7
<b>2.2 Síntese de Alquilidenopirrolidinonas.....</b>	<b>11</b>
<b>2.3 Síntese de <math>\beta</math>-Alcoxivinil Trialometil Cetonas a partir da Acilação de Enoléteres e Acetais.....</b>	<b>16</b>
<b>3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....</b>	<b>19</b>
<b>3.1 Numeração e nomenclatura dos compostos .....</b>	<b>19</b>
3.1.1 <i>Numeração dos compostos.....</i>	19
3.1.2 <i>Nomenclatura dos compostos 2, 3, 4, 5a-j e 6a-h .....</i>	20
<b>3.2 Reação de acetalização do ácido 4-oxopentanóico: síntese de 4,4-dimetoxipentanoato de metila (2).....</b>	<b>21</b>
<b>3.3 Reação de acilação do 4,4-dimetoxipentanoato de metila (2): síntese de 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (3) e 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (4).....</b>	<b>24</b>
<b>3.4 Reações de adição-eliminação no 7,7,7trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (4): Síntese de 7,7,7-trifluor-4-[aril(heteroaril)amino]-6-oxo-4-heptenoato de metila (5a-j).....</b>	<b>31</b>
<b>3.5 Reações de ciclização intramolecular em 7,7,7-trifluor-4[aril(heteroaril)amino]-6-oxo-4-heptenoatos de metila (5a-h): Síntese de 1-[aril(heteroaril)]-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-onas (6a-h)...</b>	<b>42</b>
<b>4 CONCLUSÕES .....</b>	<b>53</b>
<b>5 SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO .....</b>	<b>54</b>

<b>6 METODOLOGIA EXPERIMENTAL .....</b>	<b>55</b>
<b>6.1 Métodos de Identificação e Determinação de Pureza.....</b>	<b>55</b>
6.1.1 <i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....</i>	55
6.1.2 <i>Ponto de Fusão .....</i>	56
6.1.3 <i>Cromatografia Gasosa-CG/MS .....</i>	56
<b>6.2 Reagentes e Solventes Utilizados.....</b>	<b>56</b>
<b>6.3 Procedimentos Experimentais .....</b>	<b>57</b>
6.3.1 <i>Procedimento para síntese de 4,4-dimetoxipentanoato de metila (2) .....</i>	57
6.3.2 <i>Procedimento para a síntese de 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (3) e 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (4) .....</i>	57
6.3.3 <i>Procedimento geral para síntese dos 7,7,7-trifluor-4[aminoaril(heteroaril)]-6-oxo-4-heptenoatos de metila 5a-j .....</i>	58
6.3.4 <i>Procedimento geral para síntese das 1-[aril(heteroaril)]-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-onas 6a-g, i e 1,4-bis[5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)-2-oxo-pirrolidin-1-il]benzeno 7 .....</i>	58
6.3.4.1 <i>Síntese das 1-[aril(heteroaril)]-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-onas 6a-g, i a partir dos 7,7,7-trifluor-4[aminoaril(heteroaril)]-6-oxo-4-heptenoatos de metila 5a-g, i .....</i>	58
6.3.4.2 <i>Síntese das 1-[aril(heteroaril)]-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-onas 6a-g, i e 1,4-bis- [5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)-2-oxo-pirrolidin-1-il]benzeno 7 em uma etapa a partir do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (4) .....</i>	59
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>60</b>

## 1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heterocíclicos – sejam eles de origem natural ou sintética – desempenham um importante papel nas Ciências Biológicas e Tecnológicas. Como exemplo significativo temos que 67% dos compostos listados na base de dados do *Comprehensive Medicinal Chemistry (CMC)* contêm anéis heterocíclicos em sua estrutura. Como conseqüência da expressividade de tais compostos, o desenvolvimento de novas metodologias e otimização de métodos já conhecidos para síntese de heterociclos continuam norteando a Química Orgânica Sintética.<sup>1</sup>

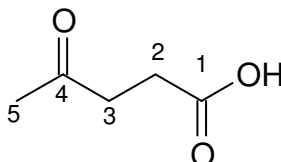
Entre os heterociclos existentes podemos destacar as pirrolidinonas, que são o objeto de estudo deste trabalho. Compostos que apresentam o sistema pirrolidínico estão amplamente distribuídos na natureza, podendo ser encontrados, por exemplo, em microorganismos e esponjas marinhas.<sup>2</sup> Também são encontradas na estrutura do peptídeo histrelina, usado no tratamento da puberdade precoce.<sup>3</sup> Entre as pirrolidinonas sintéticas, que já possuem propriedades farmacológicas comprovadas, está o Rolipram, utilizado como agente antidepressivo (Figura 1.1).<sup>4</sup>



**Figura 1.1** Rolipram

Inserido nesse contexto, nosso grupo de pesquisa – o NUQUIMHE (Núcleo de Química de Heterociclos) – vem trabalhando há quase duas décadas no desenvolvimento de rotas sintéticas para obtenção de precursores<sup>5-17</sup> e compostos heterocíclicos halometilados. Entre os heterociclos sintetizados por nosso grupo encontram-se pirrolidinonas,<sup>18,19</sup> isoselenazóis,<sup>20</sup> isoxazóis,<sup>21-27</sup> pirazóis,<sup>28-39</sup> cátion pirazolíneo,<sup>40-42</sup> piridinas,<sup>43</sup> pirimidinas,<sup>44-52</sup> tiazinas,<sup>53</sup> tiazóis,<sup>54</sup> quinolinas,<sup>55</sup> e diazepinos.<sup>56-58</sup>

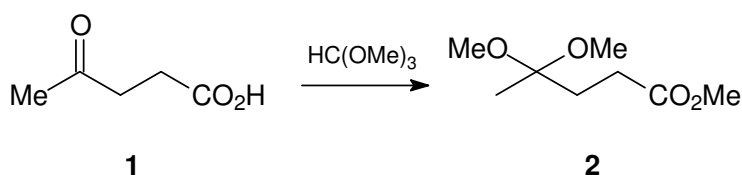
O ácido 4-oxopentanoico ou Ácido Levulínico (Figura 1.2) é um composto de fácil acesso, pois é um dos compostos resultantes da hidrólise da celulose. A molécula do ácido 4-oxopentanoico apresenta um grande potencial sintético devido a presença de dois grupos funcionais de alta reatividade. Além da carboxila do ácido (C1) possui também uma carbonila cetônica (C4); isto torna o ácido 4-oxopentanoico um importante intermediário em síntese orgânica.<sup>59a</sup>



**Figura 1.2** Ácido 4-oxopentanoico

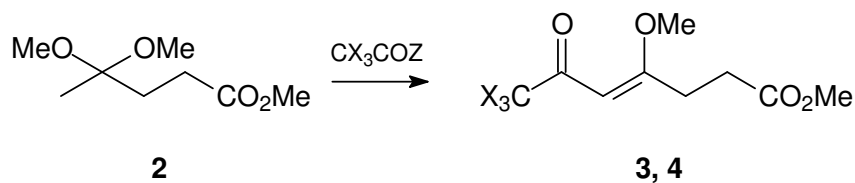
Considerando o potencial sintético do ácido 4-oxopentanoico, a importância dos compostos heterocíclicos e a ampla experiência de nosso grupo de pesquisa em transformações de grupamentos carbonila por acetalização e posterior funcionalização com halogênios, esta dissertação apresenta os estudos realizados a partir do ácido 4-oxopentanoico visando a obtenção de compostos heterocíclicos trialometilados. Com base no que foi supracitado os objetivos estabelecidos para este trabalho foram os seguintes:

1. Estudo do comportamento do ácido 4-oxopentanoico frente às condições reacionais de acetalização (Esquema 1.1);



**Esquema 1.1**

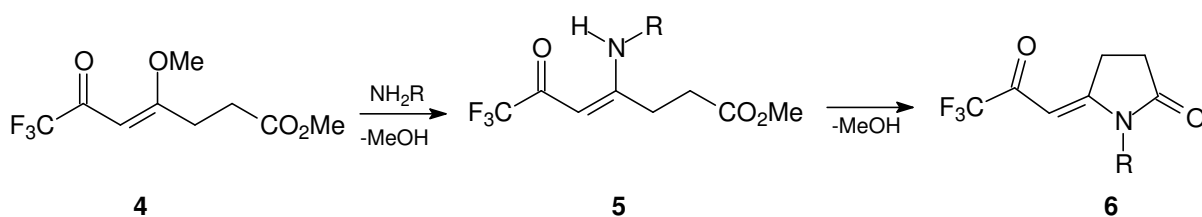
2. Estudo do comportamento do éster 4,4-dimetoxipentanoato de metila frente às condições reacionais de acilação (Esquema 1.2);



Composto	X	Z
<b>3</b>	Cl	Cl
<b>4</b>	F	CF <sub>3</sub> COO

**Esquema 1.2**

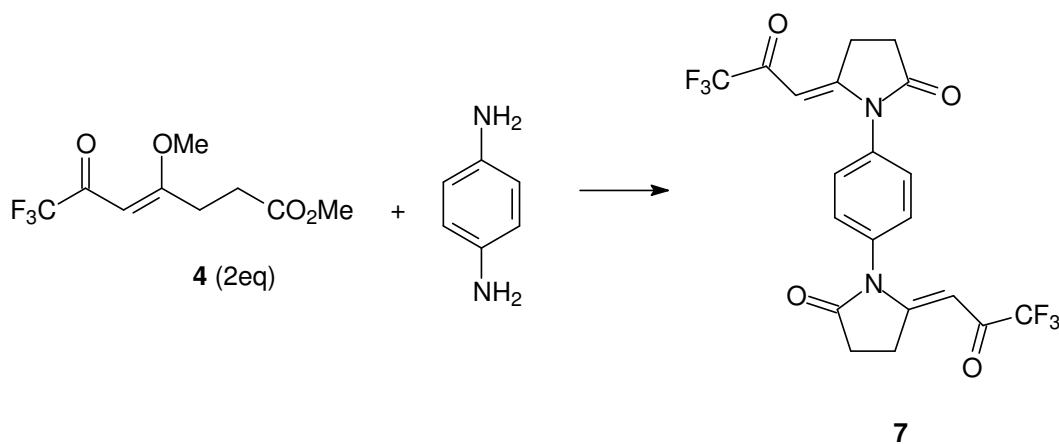
3. Síntese de alquilidenpirrolidinonas trifluormetiladas derivadas do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**4**) (Esquema 1.3);



R = benzil, fenetil, fenil, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, pirid-2-il, isoxazol-3-il

**Esquema 1.3**

4. Síntese de 1,4-Bispirrolidinil-benzeno a partir da reação de **4** com 1,4-fenilenodiamina (Esquema 1.4).

**Esquema 1.4**

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Neste capítulo será apresentada uma breve revisão da literatura, que abordará as principais aplicações do ácido 4-oxopentanóico em síntese orgânica, exemplos de metodologias utilizadas na síntese de alquilidenopirrolidinonas e os principais trabalhos desenvolvidos pelo NUQUIMHE na acilação de compostos carbonílicos com acilantes halogenados.

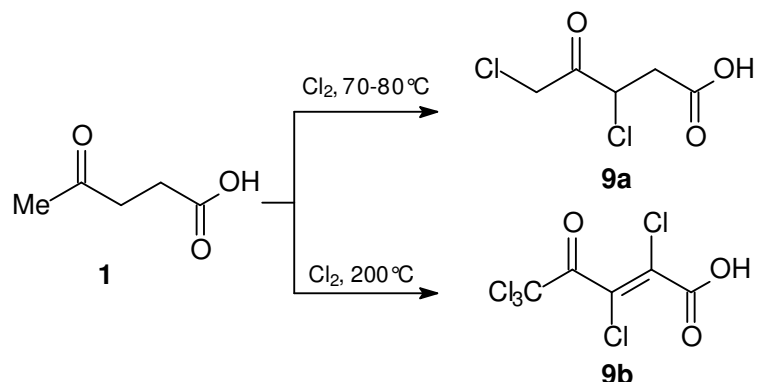
### 2.1 Aplicação do ácido 4-oxopentanóico em síntese orgânica<sup>59a-u</sup>

O ácido 4-oxopentanóico pode participar de reações que envolvam seus dois sítios eletrofílicos (carbonila e carboxila) separadamente, reações atuando como 1,4-dieletrófilo e ainda de reações envolvendo os carbonos C2, C3 e C5 (Figura 1.2, p2). A seguir estão representados alguns exemplos destas reações.

#### 2.1.1 Reações envolvendo os carbonos C2, C3 e C5

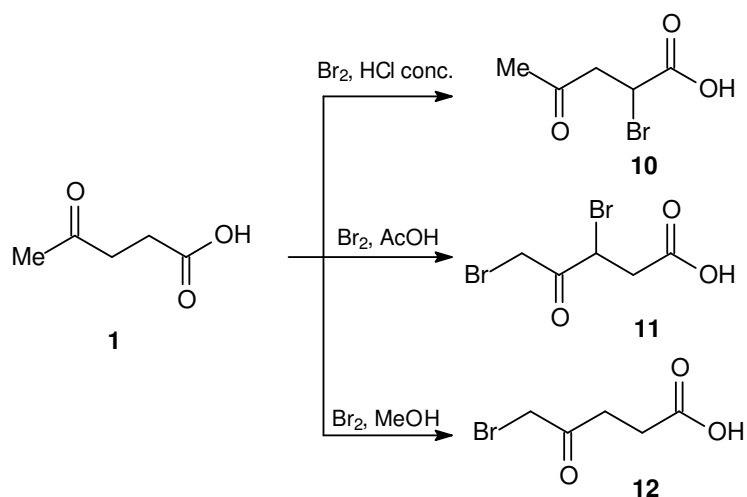
Devido ao fato dos dois grupos metilenos (carbonos C2 e C3) do ácido 4-oxopentanóico se encontrarem entre uma carbonila e uma carboxila, estes possuem sua reatividade diferenciada; podem sofrer reações de cloração e bromação com facilidade, levando a haletos orgânicos muito úteis como intermediários em síntese orgânica.

O produto obtido na cloração do ácido 4-oxopentanóico depende diretamente da temperatura em que se processou a reação, temperaturas moderadas levam ao ácido 3,5-dicloro-4-oxopentanóico, enquanto que temperaturas mais elevadas levam ao ácido 2,3,5,5,5-pentacloro-4-oxo-pentenóico (Esquema 2.1).<sup>59b</sup>



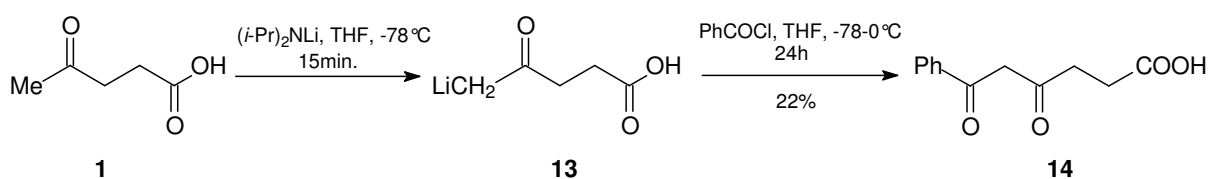
Esquema 2.1

Para as reações de bromação o meio reacional é determinante. A variação de solvente é suficiente para obtenção de diferentes derivados bromados do ácido 4-oxopentanoico (Esquema 2.2).<sup>59c,d,e</sup> A literatura consultada não traz dados referentes as rendimentos para as reações de halogenação.



Esquema 2.2

O grupo metil, ligado à carbonila, se mostra ativo em reações de metalação; o tratamento do ácido 4-oxopentanoico com diisopropilamido de lítio, por exemplo, fornece um organólítio que em reação com cloreto de benzoíla leva ao ácido 6-fenil-4,6-dioxoexanoico (Esquema 2.3).<sup>59f</sup>

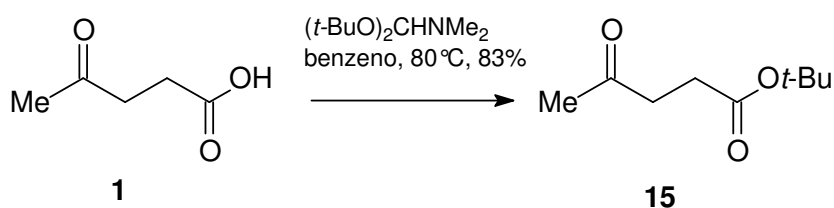


Esquema 2.3



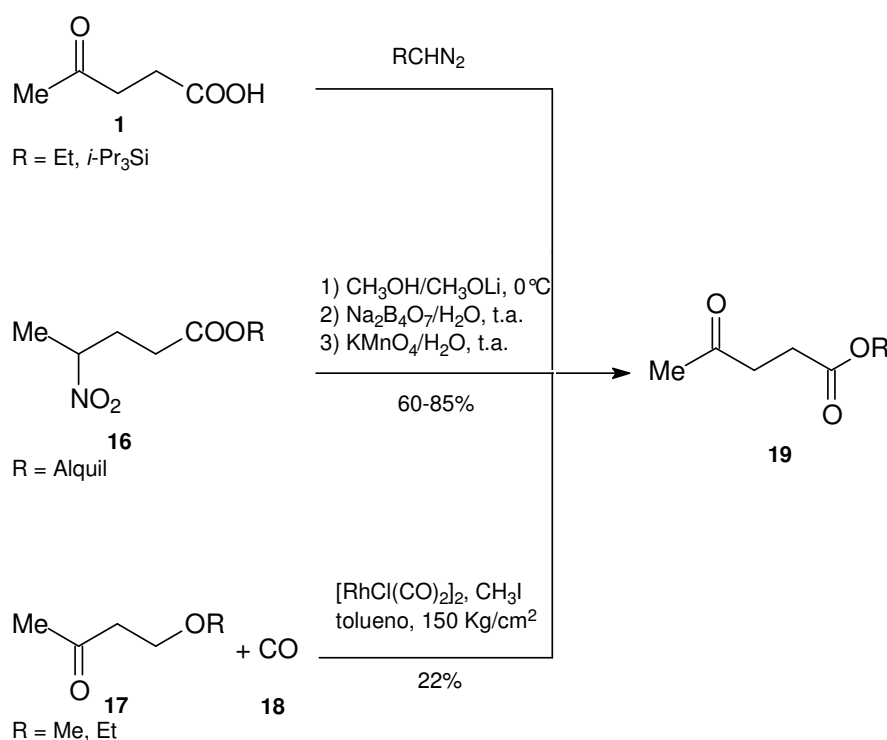
### 2.1.2 Reações envolvendo a carboxila

Uma importante reação envolvendo o grupo carboxila do ácido 4-oxopentanóico é a de esterificação, pois os ésteres levulínicos possuem vasta aplicação sintética. A formação de ésteres de álcoois primários ocorre à temperatura ambiente em soluções do ácido 4-oxopentanóico no respectivo álcool. Para síntese de ésteres de álcoois terciários normalmente são usados outros reagentes, por exemplo, o dimetilformamida *t*-butil acetal (Esquema 2.4).<sup>59g</sup>



**Esquema 2.4**

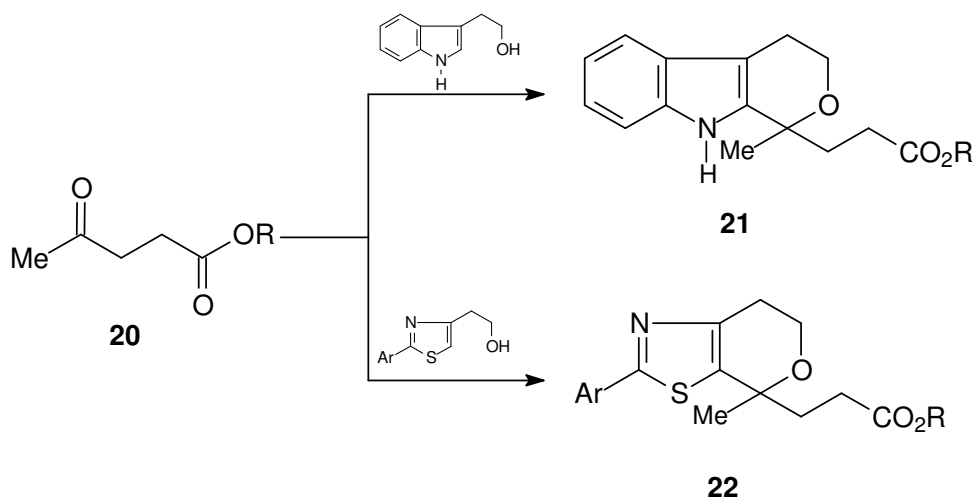
Existem outros métodos pra obtenção de ésteres levulínicos, entre os principais estão a reação do ácido 4-oxopentanóico com diazometano, Reação de Ned em nitrocompostos e carbonilação catalítica de 4-alcóxibutan-2-onas com ródio (Esquema 2.5).<sup>59h,i,j</sup>



**Esquema 2.5**

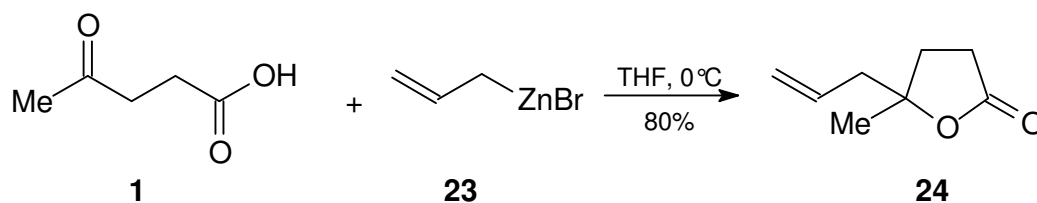
### 2.1.3 Reações na carbonila

Através da reação do ácido 4-oxopentanóico com tiazolil e indoliletanol, podem ser obtidos tetraidropiranos como os compostos **21** e **22**, não estando disponíveis as condições reacionais na literatura consultada (Esquema 2.6).<sup>59k</sup>



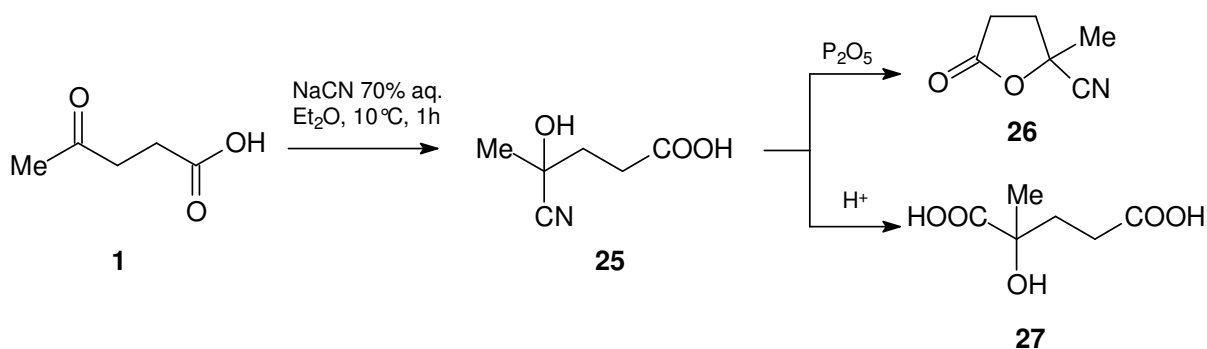
Esquema 2.6

Frente a compostos organometálicos o grupo carbonila do ácido 4-oxopentanóico pode sofrer adição nucleofílica, por exemplo, a reação com brometo de alilzinco fornece a 5-alil- $\gamma$ -valerolactona abaixo com rendimento de 80%.<sup>59a</sup>



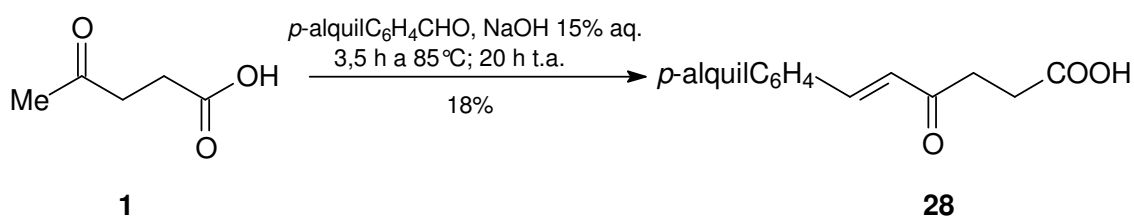
Esquema 2.7

Também é possível a formação de cianidrinas no grupo carbonila do ácido 4-oxopentanóico pela reação com cianetos ou ácido cianídrico. Estas cianidrinas, pela ação de agentes desidratantes podem chegar à 5-ciano- $\gamma$ -valerolactona **26**. A hidrólise da cianoidrina leva ao ácido 2-hidróxi-2-metilglutárico **27** (Esquema 2.8).<sup>59l</sup>



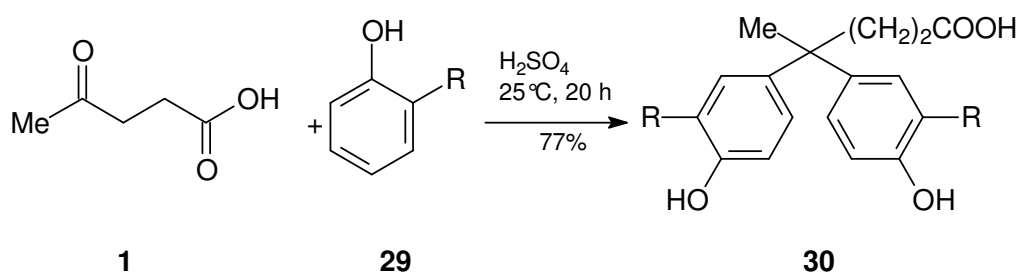
Esquema 2.8

Reações de condensação aldólica, sob condições de Claisen, entre o ácido 4-oxopentanoico e aldeídos aromáticos e heterocíclicos levam a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados. A condensação entre benzaldeído ou análogos e o 4-oxopentanoico ocorre facilmente, fornecendo ácidos 6-aryl-4-oxoexen-5-óico (Esquema 2.9).<sup>59m</sup>



Esquema 2.9

Assim, como aldeídos e cetonas, sob catálise ácida, o ácido 4-oxopentanoico sofre condensações com fenóis e naftóis levando a formação de ácidos 4,4-diarilvaléricos (Esquema 2.10).<sup>59n</sup>

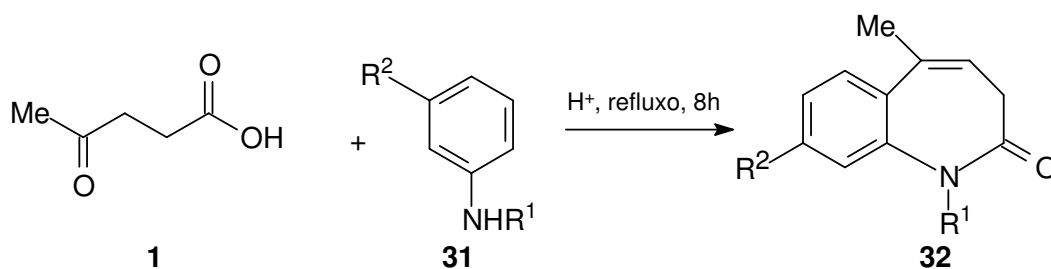


R = H, Me

Esquema 2.10

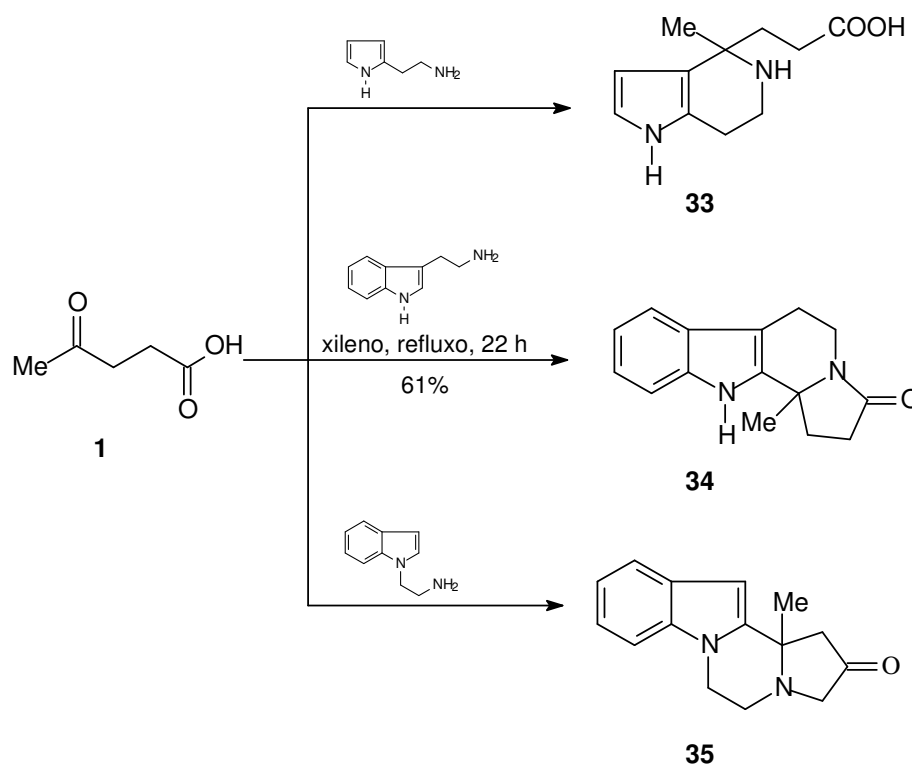
Normalmente as reações envolvendo ácido 4-oxopentanoico e substratos que contenham nitrogênio não param na adição nucleofílica a carbonila ou na formação da amida correspondente, acabam formando heterociclos. Benzoazepinonas, por

exemplo, podem ser obtidas a partir da reação do 4-oxopentanóico com anilinas em meio ácido (Esquema 2.11).<sup>59o</sup>



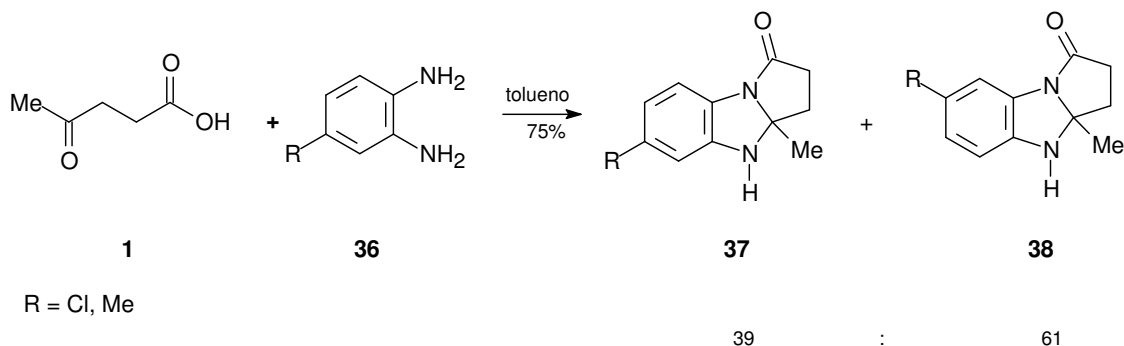
Esquema 2.11

A reação entre derivados pirrólicos 2-aminoetil substituídos e ácido 4-oxopentanóico pode levar a diferentes produtos, dependendo da posição em que se encontra o substituinte 2-aminoetil. No caso do 2-(2-aminoetil)pirrol o produto obtido é um derivado da 1*H*-pirrolo[3,2*c*]piridina. Quando é usado 3-(2-aminoetil)indol ou *N*-(2-aminoetil)indol há formação de heterociclos com quatro anéis fundidos (Esquema 2.12).<sup>59p,q</sup>



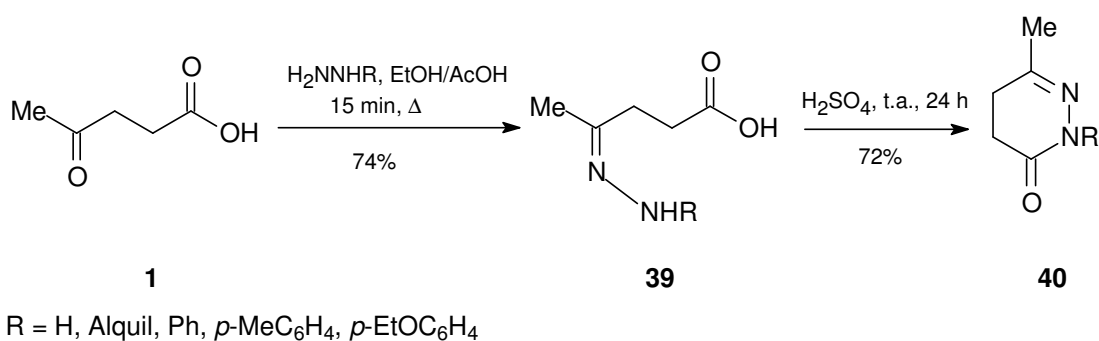
Esquema 2.12

Derivados da *o*-fenilenodiamina reagem com o ácido 4-oxopentanóico levando a uma mistura isomérica de pirrolo benzimidazolonas (Esquema 2.13).<sup>59r</sup>



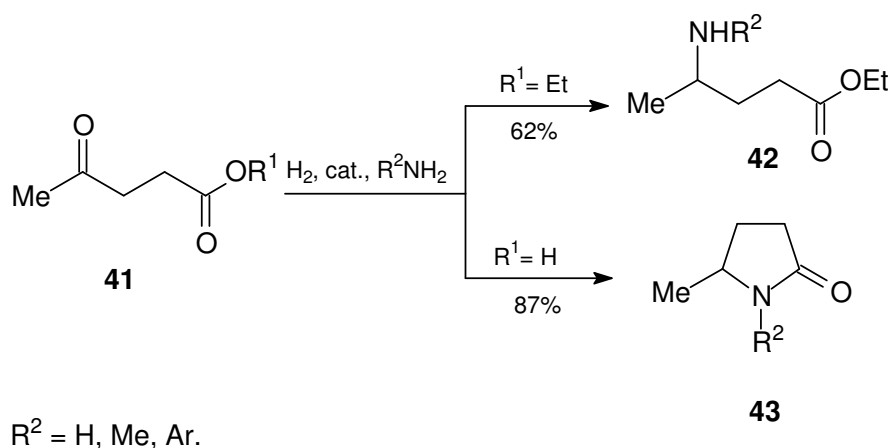
Esquema 2.13

Frente a hidrazinas, ésteres levulínicos reagem formando as hidrazonas correspondentes, que então sofrem ciclocondensação para formação de diidropiridazinonas (Esquema 2.14).<sup>59s</sup>



Esquema 2.14

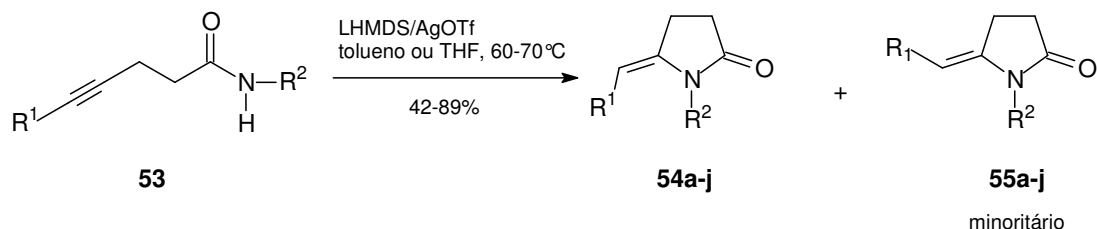
Um exemplo de síntese de pirrolidinonas, objetivo deste trabalho, a partir do ácido 4-oxopentanoico é a aminação reductiva de Knoop-Osterlin que – catalisada por Co, Ni ou Pd – resulta na formação do aminoácido correspondente ou de 5-metil-2-pirrolidinonas, dependendo do grupo que protege a carboxila (Esquema 2.15).<sup>59t,u</sup>



Esquema 2.15



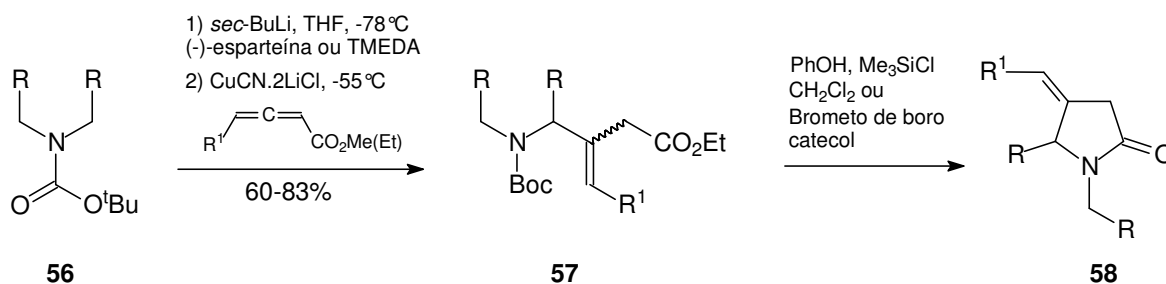
triflato de prata (AgOTf) associado à base levou a formação apenas do isômero Z (Esquema 2.17).



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>a</b>	4-MeOPh	3-MeO-Benzil
<b>b</b>	4-MeOPh	CH(Ph)CH <sub>2</sub> OTBS ( <i>R</i> )
<b>c</b>	Me	3-MeO-Benzil
<b>d</b>	Me	CH(Ph)CH <sub>3</sub> ( <i>S</i> )
<b>e</b>	Me	CH(Ph)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ( <i>R</i> )
<b>f</b>	Me	CH(Ph)CH <sub>2</sub> O <sup>t</sup> Bu
<b>g</b>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> Cl	3-MeO-Benzil
<b>h</b>	<i>n</i> -C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	3-MeO-Benzil
<b>i</b>	H	3-MeO-Benzil

**Esquema 2.17**

Em 1999, *Dieter e Lu*<sup>62</sup> obtiveram 4-alkilideno-2-pirrolidinonas em 2 passos sintéticos, ocorrendo inicialmente uma adição conjugada entre o reagente  $\alpha$ -alkilcuprato e um éster alênico; em um segundo passo ocorre a deproteção do carbamato e lactamização do composto, levando a alkilidenopirrolidinona **58**. A rota utilizada apresentou completo controle da regioquímica e estereoquímica (Esquema 2.18).

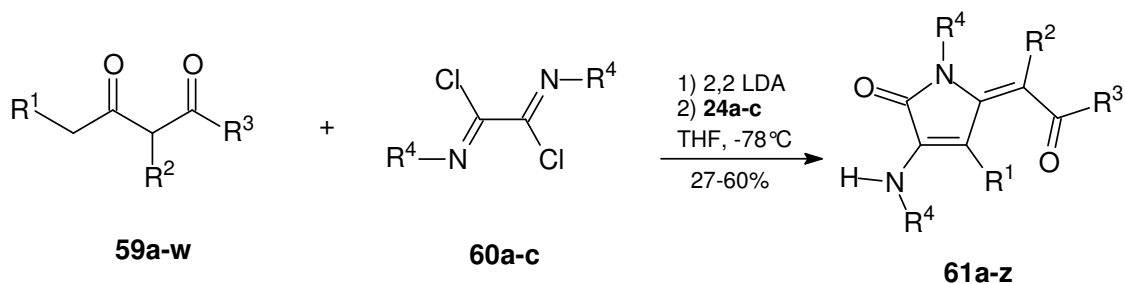


R = Me

R<sup>1</sup> = Me, Ph, *i*-Pr, Dimetil

**Esquema 2.18**

Döring e Langer,<sup>63</sup> em 2001 promoveram a síntese régio- e diasterosseletiva de *N*-aril-5-alkilideno-5*H*-pirrol-2-onas através da reação entre um diânion 1,3-dicarbonílico e um composto aza-análogo do cloreto oxálico (**60a-c**). Os substituintes do 1,3-dicarbonílico (**59**) foram variados sistematicamente, levando a uma grande variedade de alkilidenopirrolidinonas (**61a-z**) (Esquema 2.19).

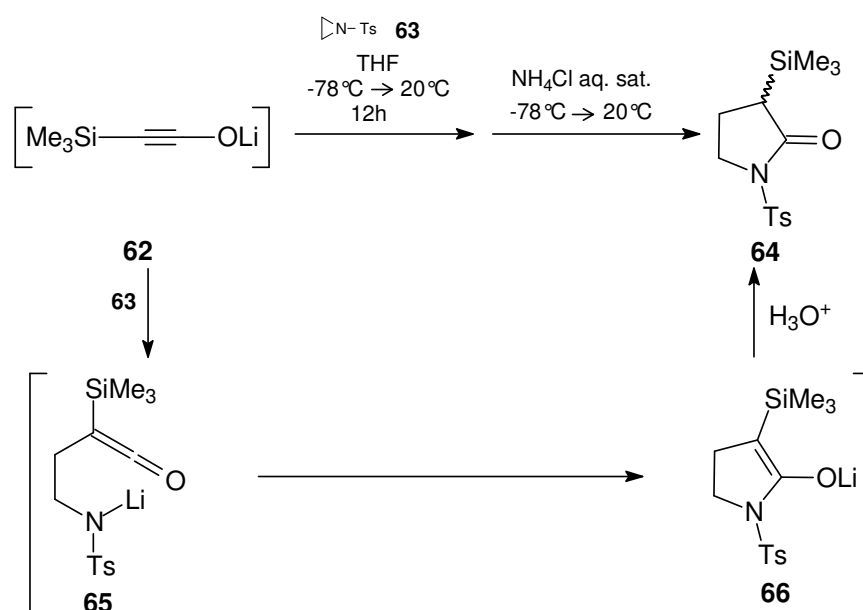


	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>a</b>	H	OEt	H	<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>b</b>	H	OEt	H	Ph
<b>c</b>	H	OEt	H	Tol
<b>d</b>	H	Me	H	Tol
<b>e</b>	H	Me	H	Ph
<b>f</b>	H	NH( <i>o</i> -Tol)	H	Tol
<b>g</b>	H	NEt <sub>2</sub>	H	Ph
<b>h</b>	H	Ph	H	Ph
<b>i</b>	H	OEt	Me	Ph
<b>j</b>	H	OEt	Et	Ph
<b>k</b>	Me	OMe	H	Ph
<b>l</b>	Et	OEt	H	Ph
<b>m</b>	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	H	Ph
<b>n</b>	H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		Ph
<b>o</b>	Me	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		Ph
<b>p</b>	H	-OCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -		Ph
<b>q</b>	H	-OCH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -		Ph
<b>r</b>	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		Ph
<b>s</b>	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		Ph
<b>t</b>	H	-(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>u</b>	H	-(C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>v</b>	H	-O(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-		<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>w</b>	H	-NMe(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-		Ph
<b>x</b>	H	-(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub> -		Ph
<b>y</b>		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>z</b>		-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

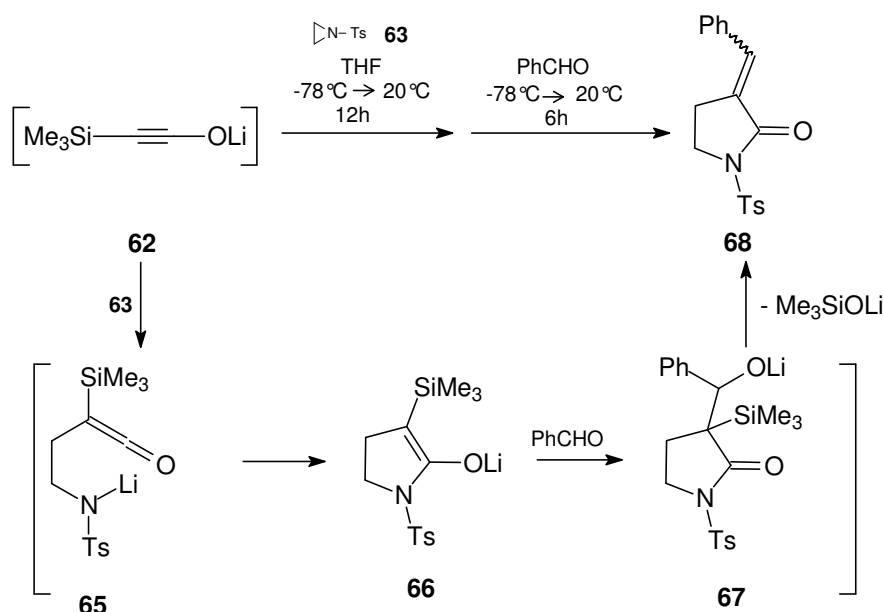
Esquema 2.19



Em 2001, *Murai e col.*,<sup>64</sup> apresentaram a síntese de uma série de 2-pirrolidinonas através da reação de sililolato de lítio com aziridinas substituídas. O sililolato de lítio **62** foi preparado pela reação de silildiazometano lítio com monóxido de carbono, conforme trabalhos anteriores dos mesmos autores. As reações de formação das  $\gamma$ -lactamas ocorreram pela adição de *N*-tosil aziridinas ao sililolato em solução de tetraidrofurano-hexano a  $-78^\circ\text{C}$  e tiveram como “*quench*” a adição de solução saturada de cloreto de amônio ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) (Esquema 2.20). Os autores sintetizaram  $\alpha$ -vinilideno- $\gamma$ -lactamas, através da reação de Olefinação de Peterson do intermediário enolato lactama de lítio **66** (Esquema 2.21).

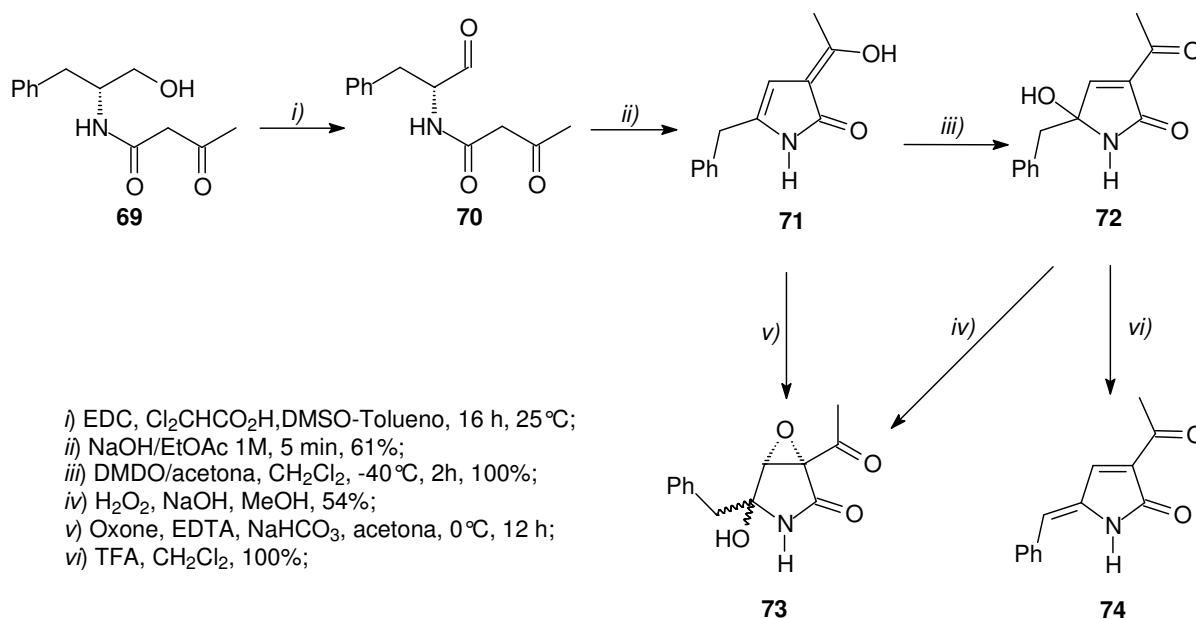


Esquema 2.20



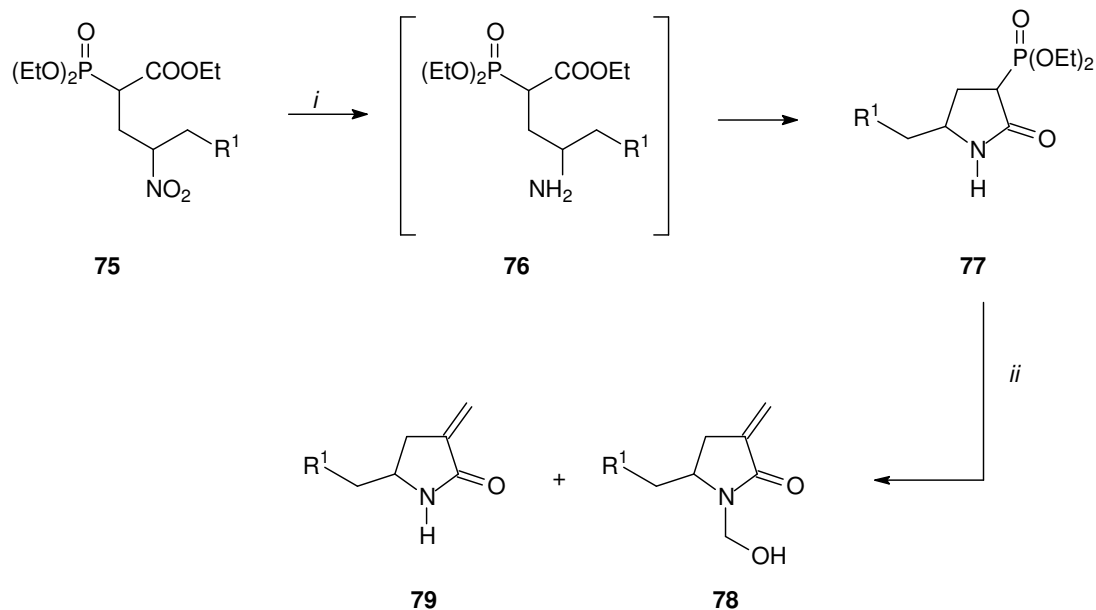
Esquema 2.21

*Snider e Neubert*,<sup>65</sup> em 2004, apresentaram uma nova rota para síntese de 3-acil-5-hidroxi-3-pirrolin-2-onas e 3-acil-3,4-epoxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas. Partindo do fenilalaninol foi gerada a acetoacetamida **69**, que através de uma modificação da oxidação de Moffat forneceu o aldeído **70**; o tratamento deste com base levou a pirrolin-2-ona **71**, a partir da qual foram obtidos os compostos desejados (Esquema 2.22).



**Esquema 2.22**

Em 2004, *Janecki e col.*,<sup>66</sup> sintetizaram uma série de  $\alpha$ -alquilideno- $\gamma$ -lactamas derivadas de 2-dietoxifosforil-4-nitroalcanoatos. Para obtenção destes compostos, foi feita uma redução do grupo nitro catalisada por paládio. O produto da redução sofre ciclização espontânea, levando a lactama **77**. A olefinação deste composto foi possível através da reação com formaldeído em hidreto de sódio e THF. Estas condições levaram a mistura de pirrolidinonas **78** e **79**, que foram separadas por cromatografia em sílica gel (Esquema 2.23).



$\text{R}^1 = \text{H, Me, } n\text{-Bu, Ph, 3,4-dimetoxifenil}$

i)  $\text{NH}_4\text{HCO}_2$ , 10% Pd/C, MeOH-THF, 0 °C - t.a., 24 h

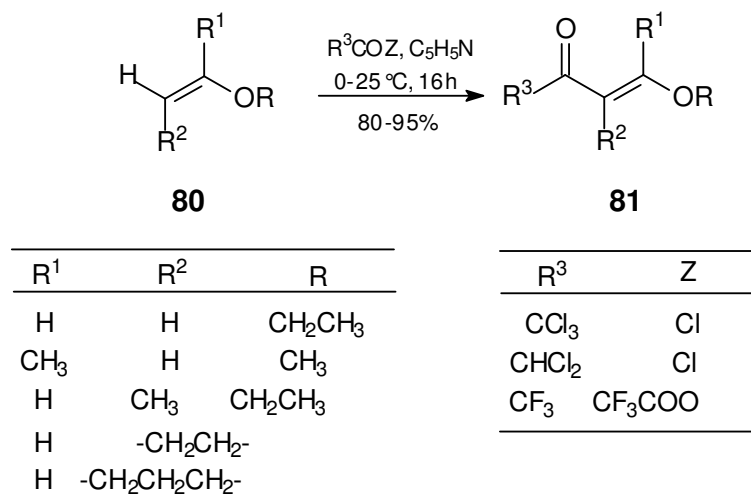
ii) a: NaH, THF; b:  $(\text{CH}_2\text{O})_n$ , refluxo, 1h, 40-76%

**Esquema 2.23**

### 2.3 Síntese de $\beta$ -Alcoxivinil Trialometil Cetonas a partir da Acilação de Enoléteres e Acetais

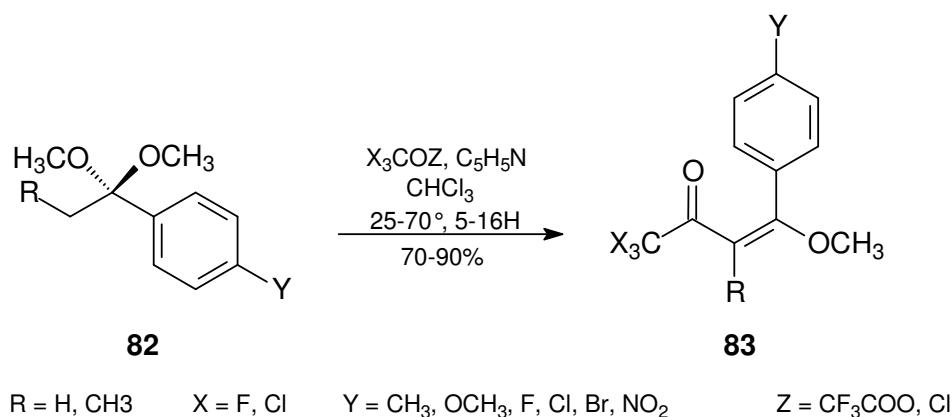
Desde a metade da década de 80, o NUQUIMHE vem aplicando de maneira sistemática a metodologia de acilação de enoléteres e acetais com acilantes halogenados para obtenção de 1,1,1-trialo-3-alkil(aril)-4-alcoxi-3-alken-2-onas.

*Martins e col.*,<sup>5,6</sup> desenvolveram uma metodologia para síntese de 1,1,1-trialo-3-alkil(aril)-4-alcoxi-3-alken-2-onas pela acilação de enoléteres com anidrido trifluoracético, cloreto de tricloro acetila e cloreto de dicloro acetila. Os acilantes trialogenados levaram a compostos com alta pureza, já o cloreto de dicloro acetila não apresentou alta eficiência, em alguns casos não formando os compostos desejados (Esquema 2.24).



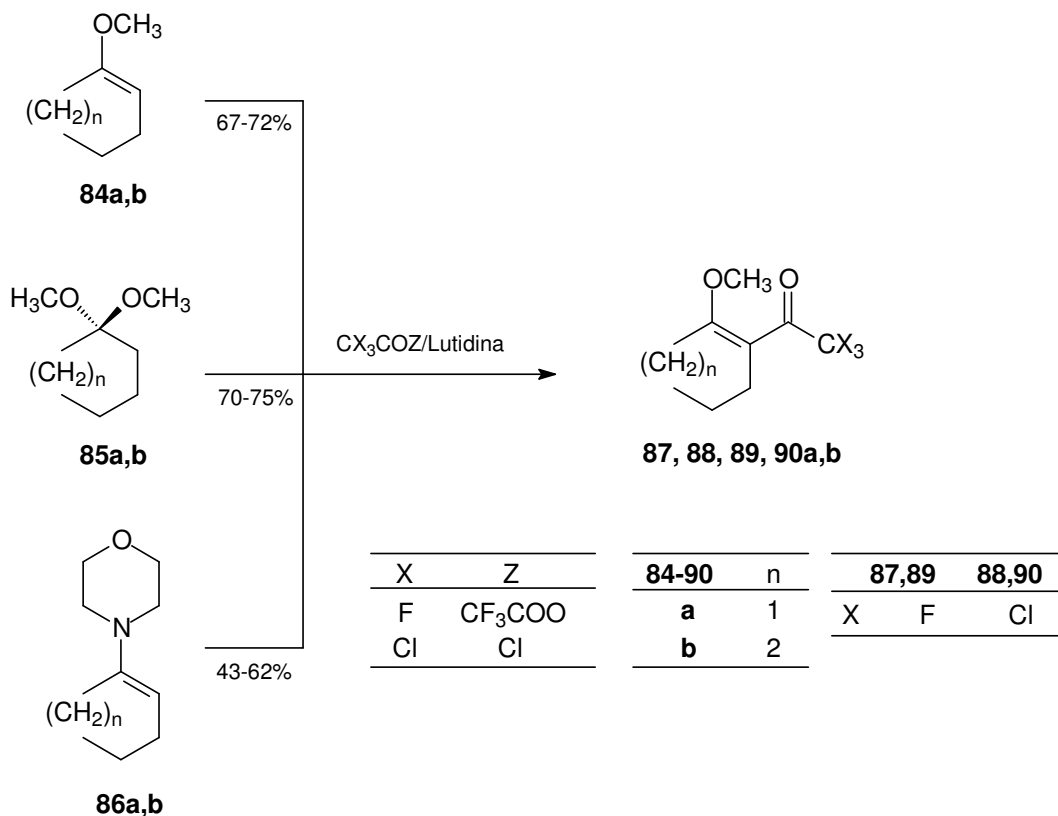
Esquema 2.24

O NUQUIMHE, ampliando o método de obtenção de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas, desenvolveu e otimizou a acilação de acetais derivados da acetofenona <sup>7</sup> (Esquema 2.25).



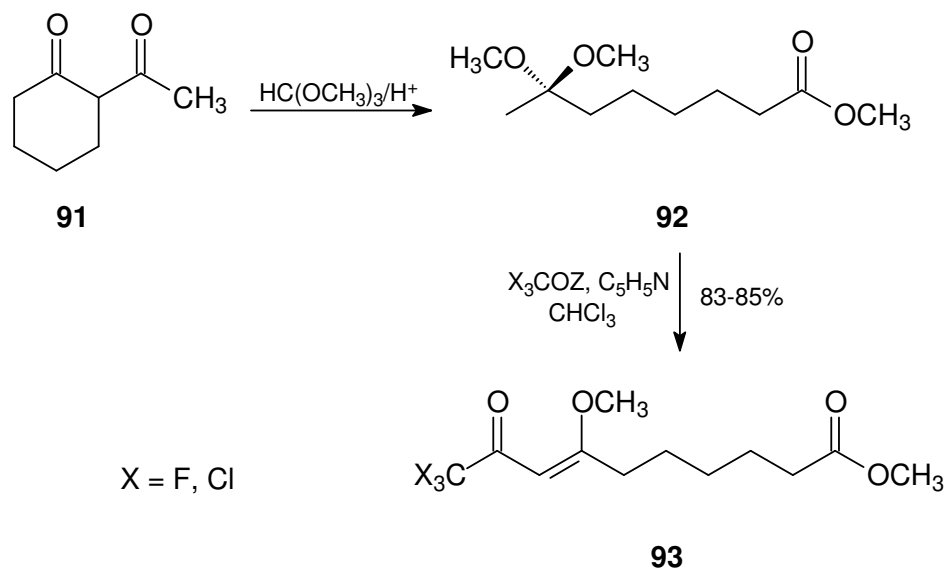
Esquema 2.25

Em 1994, *Martins e col.*<sup>8</sup> apresentaram a síntese de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas cíclicas, realizando também um estudo comparativo entre a reações de acilação de acetais, enoléteres e enaminas (Esquema 2.26). O estudo mostrou que a acilação de acetais e enoléteres leva a rendimentos semelhantes, sendo que a vantagem do enoléter é a utilização de quantidade equimolar de acilante. A acilação de enaminas apresentou menores rendimentos e exigiu condições reacionais mais laboriosas.



Esquema 2.26

Em 1999, Martins e col.<sup>9</sup> descreveram a acilação do acetal 7,7-dimetoxi-octanoato de metila, derivado da 1,3-dicetona 2-acetil ciclohexanona. A obtenção regioespecífica de 10,10,10-trialo-9-oxo-7-metoxi-7-decenoato de metila demonstra a versatilidade do método para síntese de vinil cetonas com cadeia lateral funcionalizada (Esquema 2.27).



Esquema 2.27

### 3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentadas a numeração e a nomenclatura utilizada para série de compostos sintetizados, seguido pela descrição e discussão da metodologia empregada e resultados de cada etapa deste trabalho.

Será descrita a rota sintética utilizada para a obtenção do 4,4-dimetoxipentanoato de metila (**2**) a partir do ácido 4-oxo pentanóico (**1**), assim como as reações de acilação a que este composto foi submetido, fornecendo os compostos 7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (**3**) e 7,7,7-trifluor-6-oxo-4-heptenoato de metila (**4**). Também serão apresentados e discutidos os resultados de reações entre o 7,7,7-trifluor-6-oxo-4-heptenoato de metila (**4**) e aminas primárias para obtenção dos (*Z*)-7,7,7-trifluor-4[aril(heteroaril)amino]-6-oxo-4-heptenoatos de metila (**5a-j**) e a partir destas as 1-(aril)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**6a-h**) e do 1,4-bispirrolidinil benzeno derivado da 1,4-fenilenodiamina (**7**).

#### 3.1 Numeração e nomenclatura dos compostos

##### 3.1.1 Numeração dos compostos

A numeração adotada para os compostos neste trabalho está representada na Figura 3.1

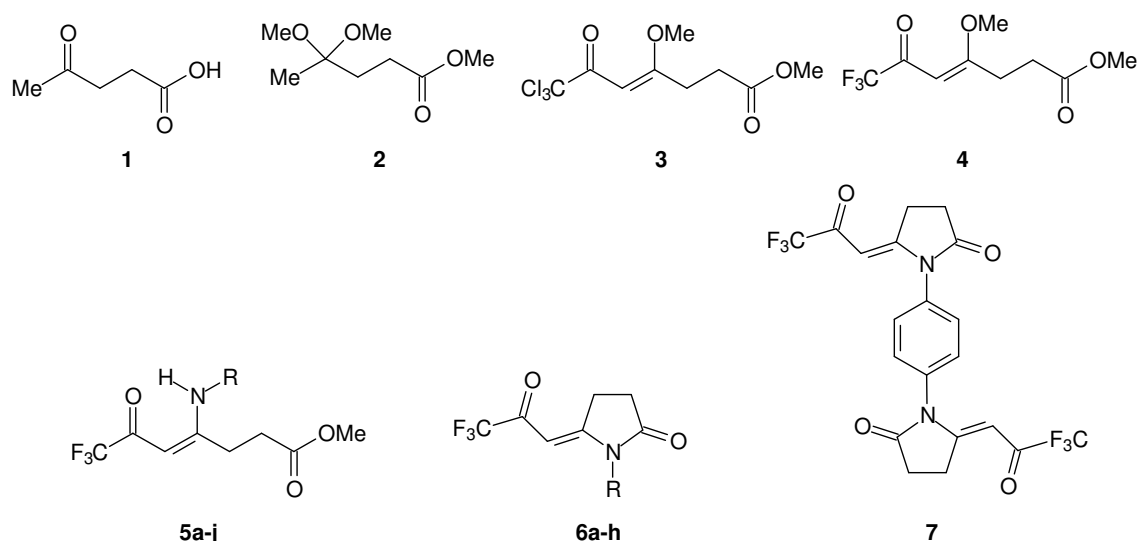


Figura 3.1 Numeração dos compostos

## 3.1.2 Nomenclatura dos compostos 2, 3, 4, 5a-j e 6a-h

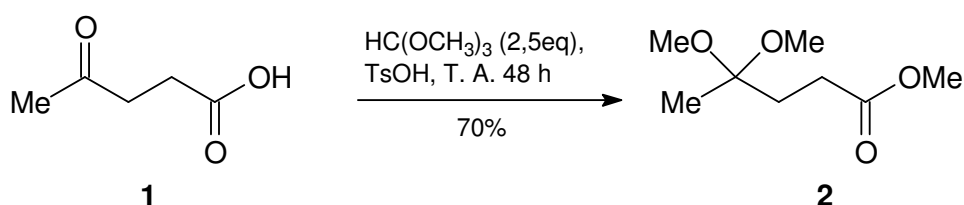
A Tabela 3.1 mostra a nomenclatura de acordo com o *Chemical Abstracts* para os compostos sintetizados neste trabalho.

**Tabela 3.1** Nomenclatura dos compostos 1, 2, 3, 4, 5a-j e 6a-g

Comp.	Nomenclatura
1	Ácido 4-oxopentanóico
2	4,4-dimetoxipentanoato de metila
3	7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila
4	7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila
5a	(Z)-7,7,7-trifluor-4-(benzilamino)-6-oxo-4-heptenoato de metila
5b	(Z)-7,7,7-trifluor-4-(fenetilamino)-6-oxo-4-heptenoato de metila
5c	(Z)-7,7,7-trifluor-4-(anilino)-6-oxo-4-heptenoato de metila
5d	(Z)-7,7,7-trifluor-4-(4-toluidino)-6-oxo-4-heptenoato de metila
5e	(Z)-7,7,7-trifluor-4-(4-anisidino)-6-oxo-4-heptenoato de metila
5f	(Z)-7,7,7-trifluor-4-(4-cloroanilino)-6-oxo-4-heptenoato de metila
5g	(Z)-7,7,7-trifluor-4-(4-bromoanilino)-6-oxo-4-heptenoato de metila
5h	(Z)-7,7,7-trifluor-4-(4-aminoanilino)-6-oxo-4-heptenoato de metila
5i	(Z)-7,7,7-trifluor-4-(2-aminopiridina)-6-oxo-4-heptenoato de metila
5j	(Z)-7,7,7-trifluor-4-(5-metil-3-aminoisoxazol)-6-oxo-4-heptenoato de metila
6a	1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona
6b	1-fenetil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona
6c	1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona
6d	1-(4-toluil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona
6e	1-(4-anisidil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona
6f	1-(4-clorofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona
6g	1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona
6h	1-(pirid-2-il)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona
7	1,4-Bis-[5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)-2-oxo-pirrolidin-1-il]benzeno

### 3.2 Reação de acetalização do ácido 4-oxopentanóico: síntese de 4,4-dimetoxipentanoato de metila (2)

Para a reação de acetalização do ácido 4-oxopentanóico (**1**), inicialmente foram testadas as condições utilizadas em nossos laboratórios para acetalização de cetonas em geral, onde são usadas quantidades equimolares do substrato e de trimetil ortoformiato, sob catálise de ácido *p*-tolueno sulfônico. Para estas condições não foi possível identificar a formação do acetal na posição 4 do ácido 4-oxopentanóico, mas apenas a esterificação da função ácido levando ao 4-oxopentanoato de metila. Através deste resultado foi possível observar que a reação prioritária é a de esterificação da carboxila. Sendo assim, optou-se por usar excesso de trimetil ortoformiato, para obtenção do 4,4-dimetoxipentanoato de metila (**2**). O uso de uma relação 2,5:1 de trimetil ortoformiato em relação ao ácido 4-oxopentanóico, sob catálise de ácido *p*-tolueno sulfônico, levou ao 4,4-dimetoxipentanoato de metila (**2**) com rendimento de 70% (Esquema 3.1). O composto foi purificado por destilação a pressão reduzida (ver parte experimental).

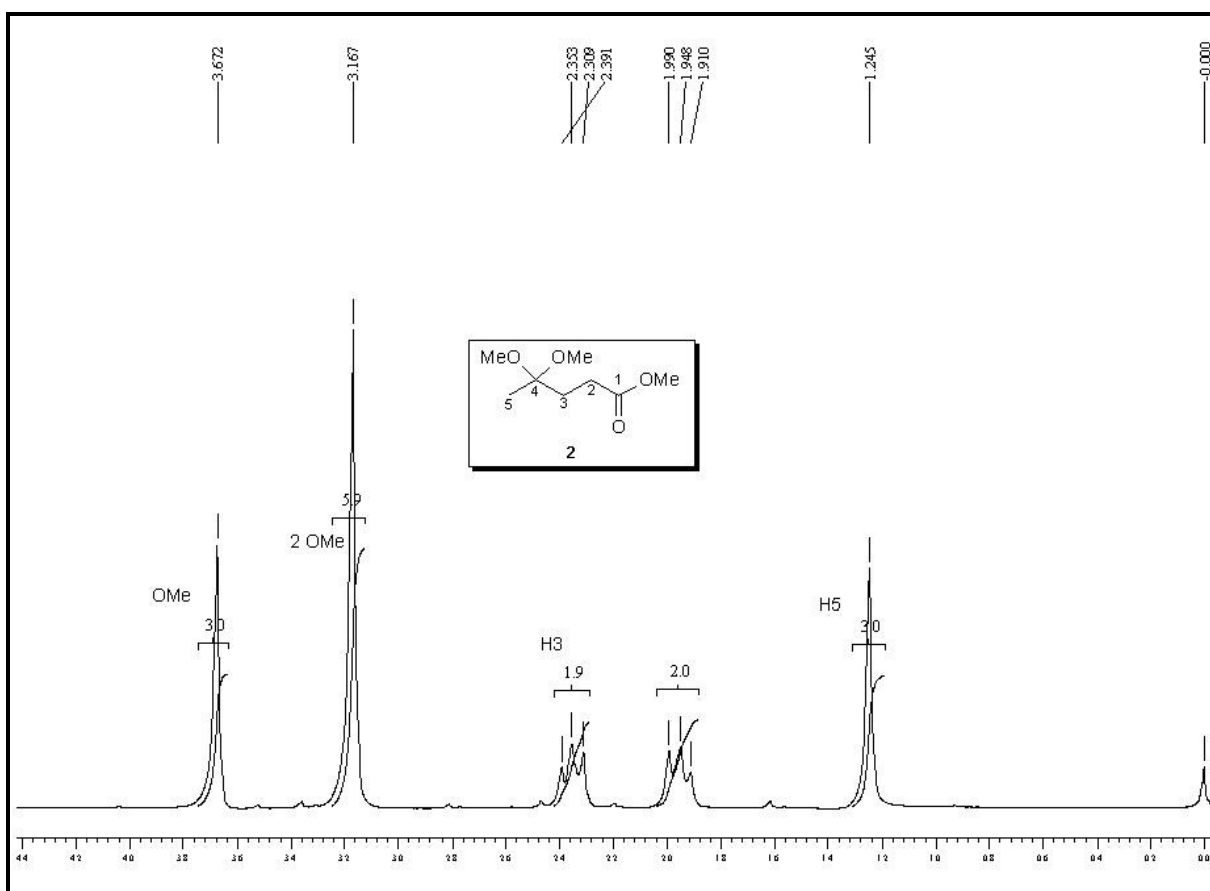


Esquema 3.1

A metodologia apresentada para a síntese do 4,4-dimetoxipentanoato de metila mostrou-se de fácil aplicação e também vantajosa pelo fato de promover a acetalização e esterificação do ácido 4-oxopentanóico em um só passo reacional.

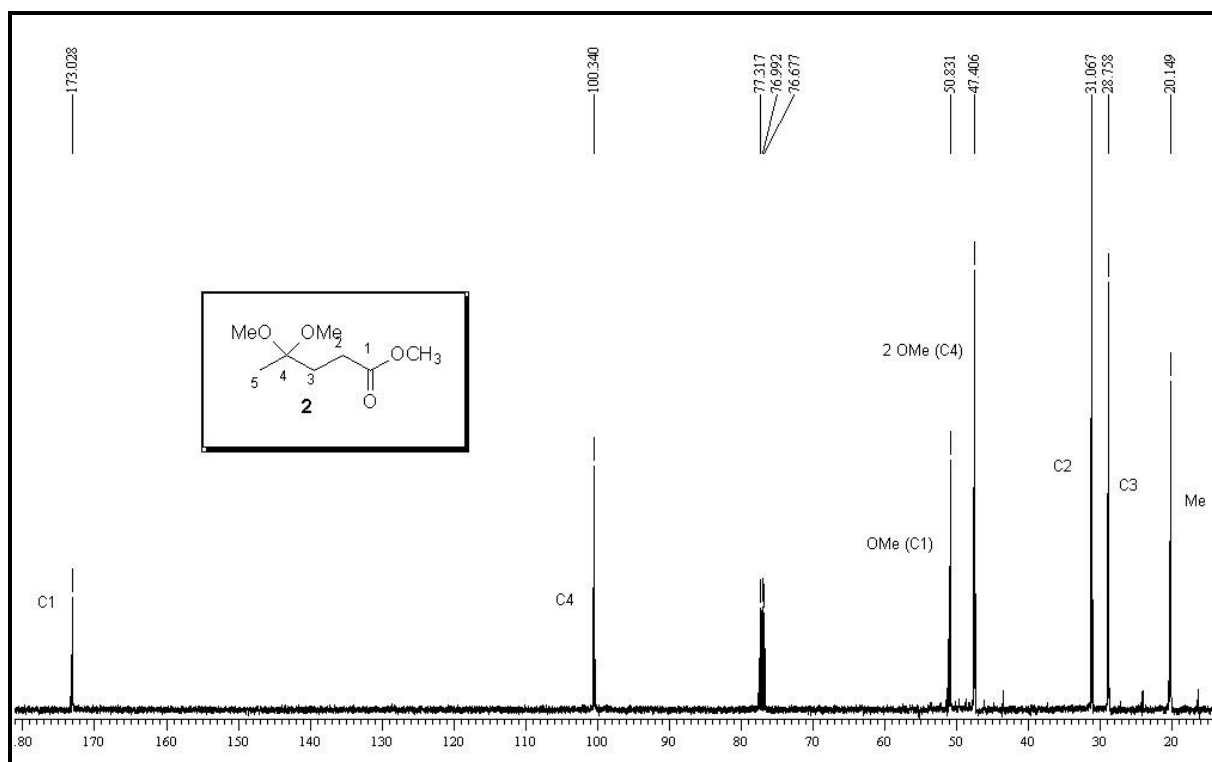


A identificação do composto foi feita por espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . O espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **2**, mostrou um singlete em 3,67 ppm referente aos sinais dos hidrogênios da metoxila da função éster; um singlete em 3,17 ppm referente aos 6 hidrogênios das duas metoxilas do acetal; dois tripletos referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos C2 e C3, um em 2,35 ppm e outro em 1,95 ppm; um singlete em 1,25 ppm referente aos 3 hidrogênios da metila (Figura 3.2).



**Figura 3.2** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz registrado em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  do composto 4,4-dimetoxipentanoato de metila **2**.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **2**, mostrou um sinal em 173,0 ppm para o carbono carbonílico; sinal em 100,3 ppm referente ao carbono 4; sinais em 50,8 e 47,4 referentes as metoxilas do éster e do acetal, respectivamente; sinais em 31,1 e 28,8 ppm referentes aos carbonos C2 e C3; sinal em 20,2 ppm referente ao carbono da metila (Figura 3.3).

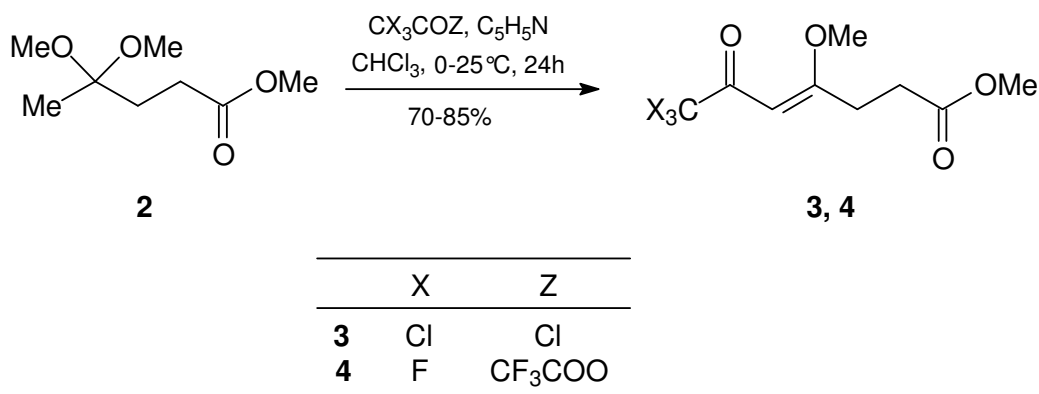


**Figura 3.3** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz registrado em  $\text{CDCl}_3$  do composto 4,4-dimetoxipentanoato de metila (**2**).

### 3.3 Reação de acilação do 4,4-dimetoxipentanoato de metila (2): síntese de 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (3) e 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (4)

A técnica empregada para obtenção do 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (3) e do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (4), a partir do 4,4-dimetoxipentanoato de metila (2), foi a técnica de acilação de acetais, que está descrita na literatura e foi otimizada por nosso grupo de pesquisa (Esquema 3.2).

Frente às condições de acilação, O 4,4-dimetoxipentanoato de metila (2) apresentou comportamento semelhante aos acetais já utilizados em nossos laboratórios, apresentando bons rendimentos.<sup>7-11</sup>



Esquema 3.2

O composto 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (4) foi purificado por destilação a pressão reduzida. As propriedades físicas e rendimentos para os compostos 3 e 4 estão sumarizados na Tabela 3.2.

Tabela 3.2 Pontos de ebulição e rendimentos dos compostos 3 e 4

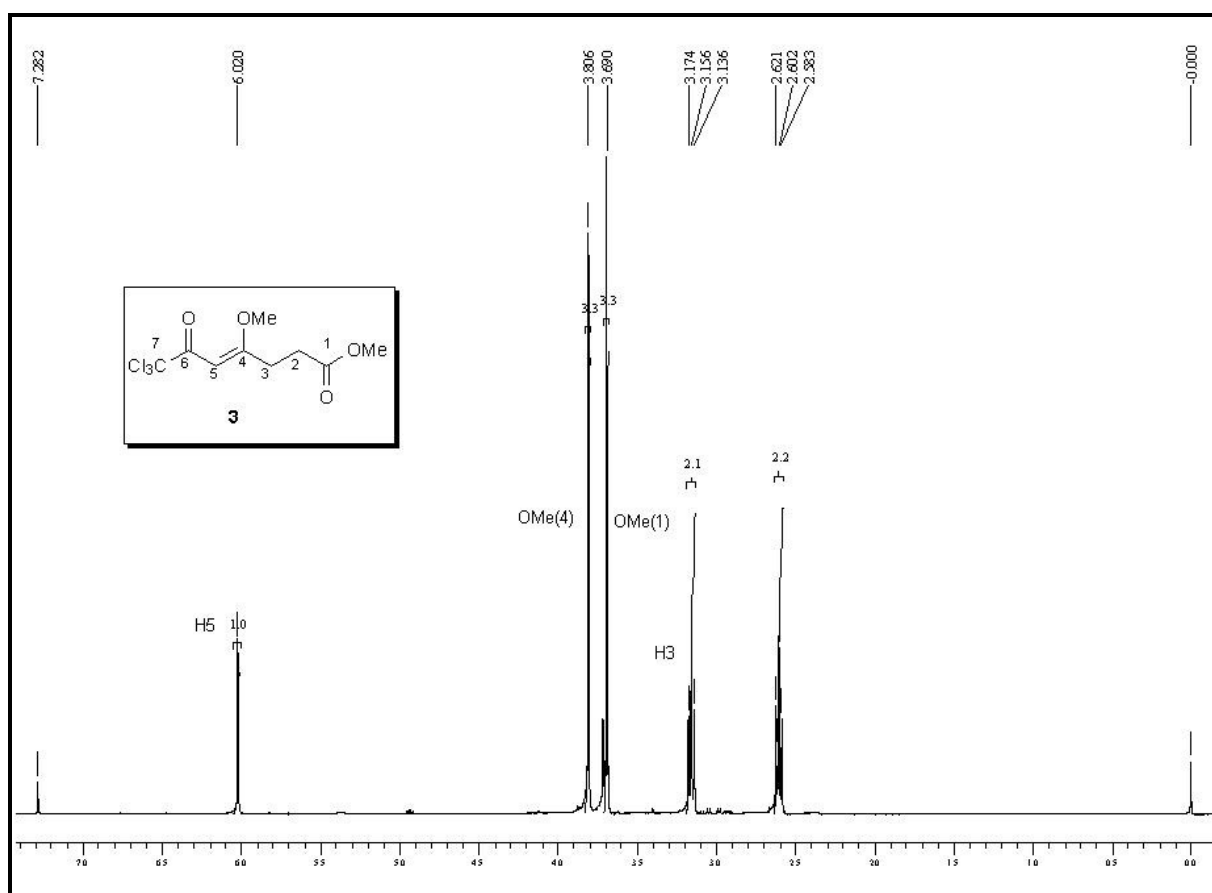
Composto	Fórmula Molecular P. M. (g.mol <sup>-1</sup> )	P. E. (°C/mbar)	Rend. (%) <sup>a</sup>
<b>3</b>	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 289,54	- <sup>b</sup>	85
<b>4</b>	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 240,18	75/0,95	70

<sup>a</sup>Rendimentos dos compostos isolados

<sup>b</sup>Composto não foi destilado

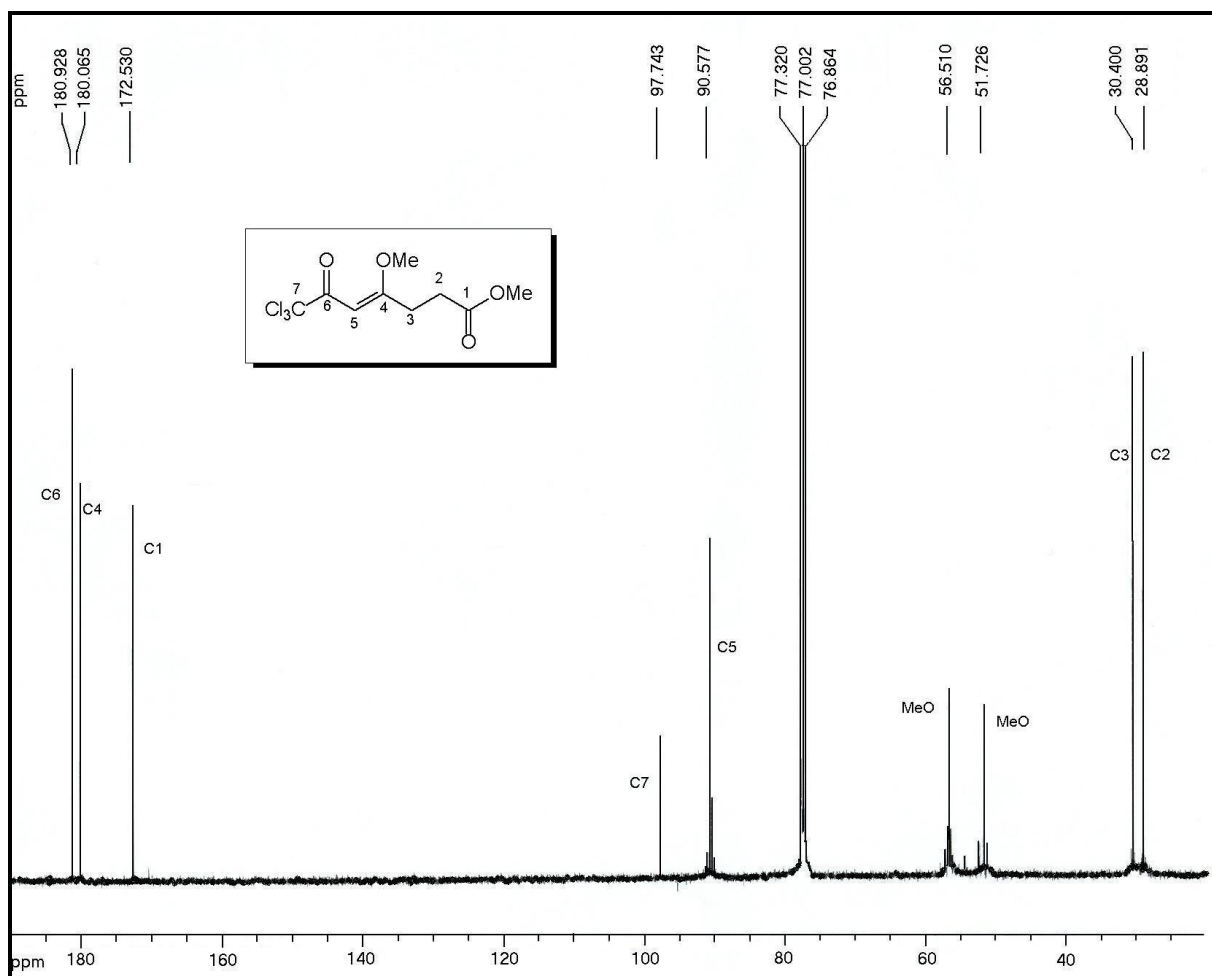
Os compostos foram identificados por Espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  e por Espectrometria de Massas CG/MS.

Para o composto 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**3**) o espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (Figura 3.4) apresentou um singlete em 6,02 ppm referente ao hidrogênio ligado ao carbono vinílico; dois singletos em 3,81 e 3,69 ppm referentes aos 3 hidrogênios da metoxila da função éster e aos 3 hidrogênios da metoxila ligada ao carbono C4, respectivamente; dois tripletos, em 3,16 e 2,60 ppm, referentes aos 4 hidrogênios ligados aos carbonos C2 e C3.



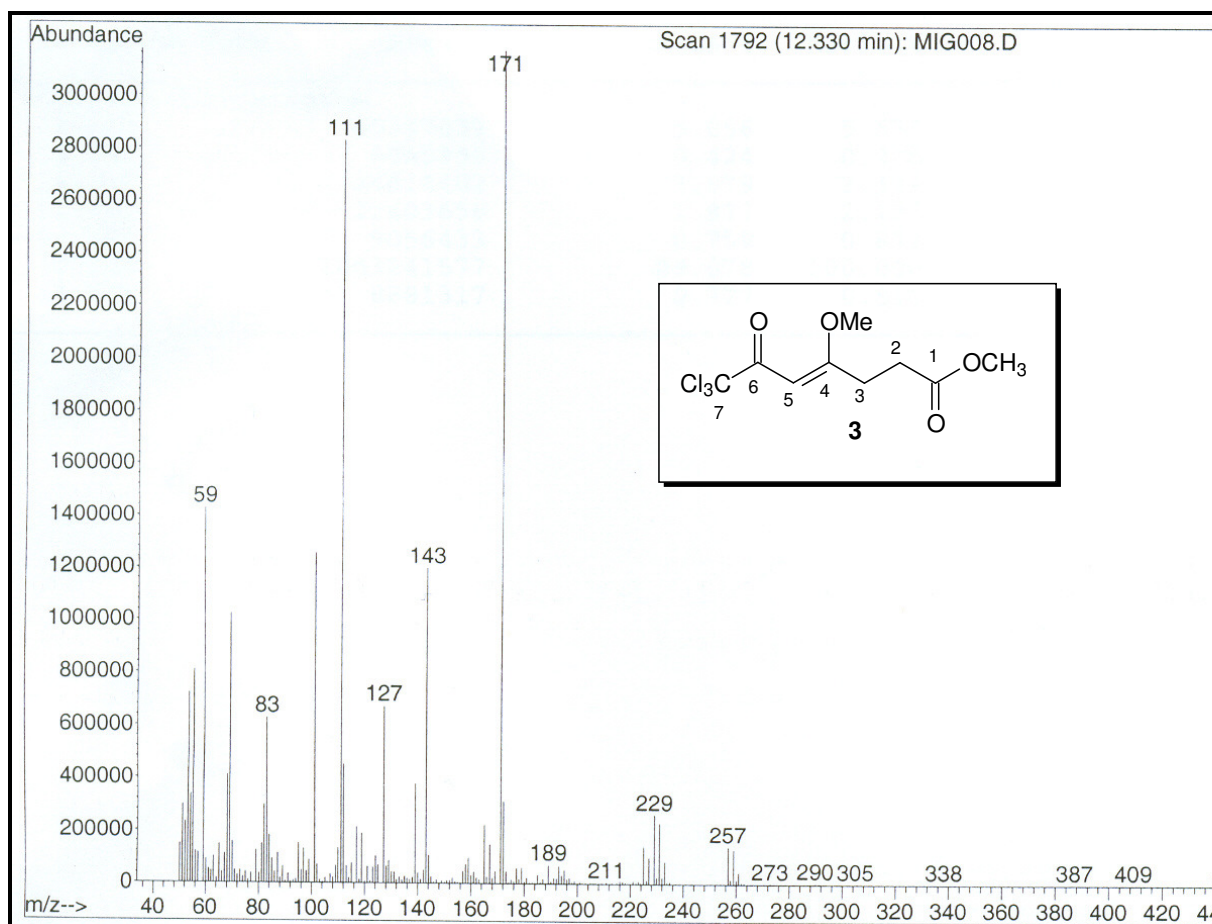
**Figura 3.4** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz registrado em  $\text{CDCl}_3$  do composto 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**3**)

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  (Figura 3.5) apresentou sinais em 180,9 ppm referente ao carbono carbonílico C6; em 180,1 ppm referente ao carbono C4; em 172,5 ppm referente ao carbono carbonílico C1; em 97,7 ppm referente ao  $\text{CDCl}_3$ ; sinal em 90,6 ppm referente ao carbono vinílico hidrogenado C5; em 56,5 e 51,7 ppm referentes as metoxilas e sinais em 30,4 e 28,9 ppm referentes aos carbonos C3 e C2.



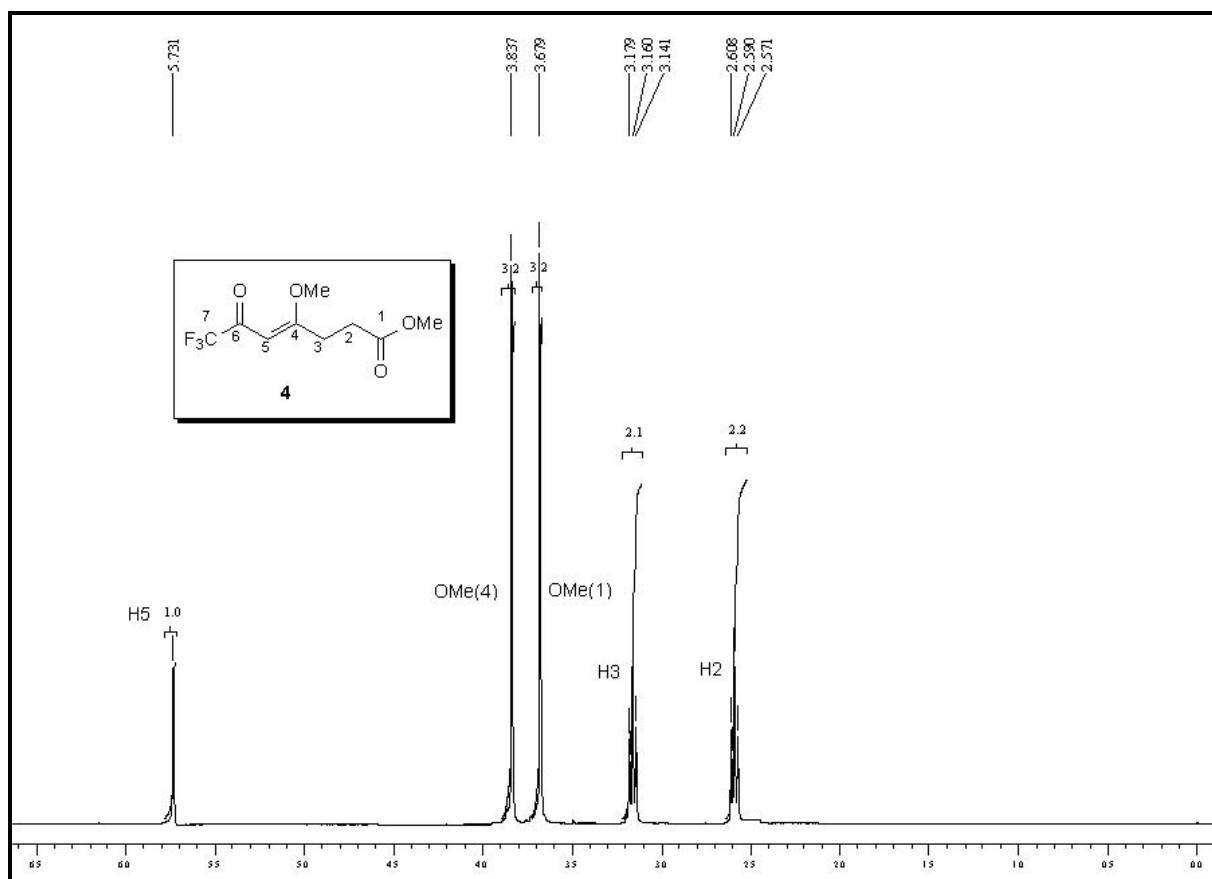
**Figura 3.5** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  a 100MHz registrado em  $\text{CDCl}_3$  do composto 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**3**)

O espectro de massas do composto **3** (Figura 3.6), apresenta uma série de fragmentos ionizados, entre os principais estão: um íon de massa 257 referente a perda de um grupo OMe ( $M^+ - 31$ ); íon de massa 171 referente a perda do grupo  $CCl_3$  ( $M^+ - 117$ ) e íon de massa 143 referente a perda do grupo tricloroacetil ( $M^+ - 145$ ).



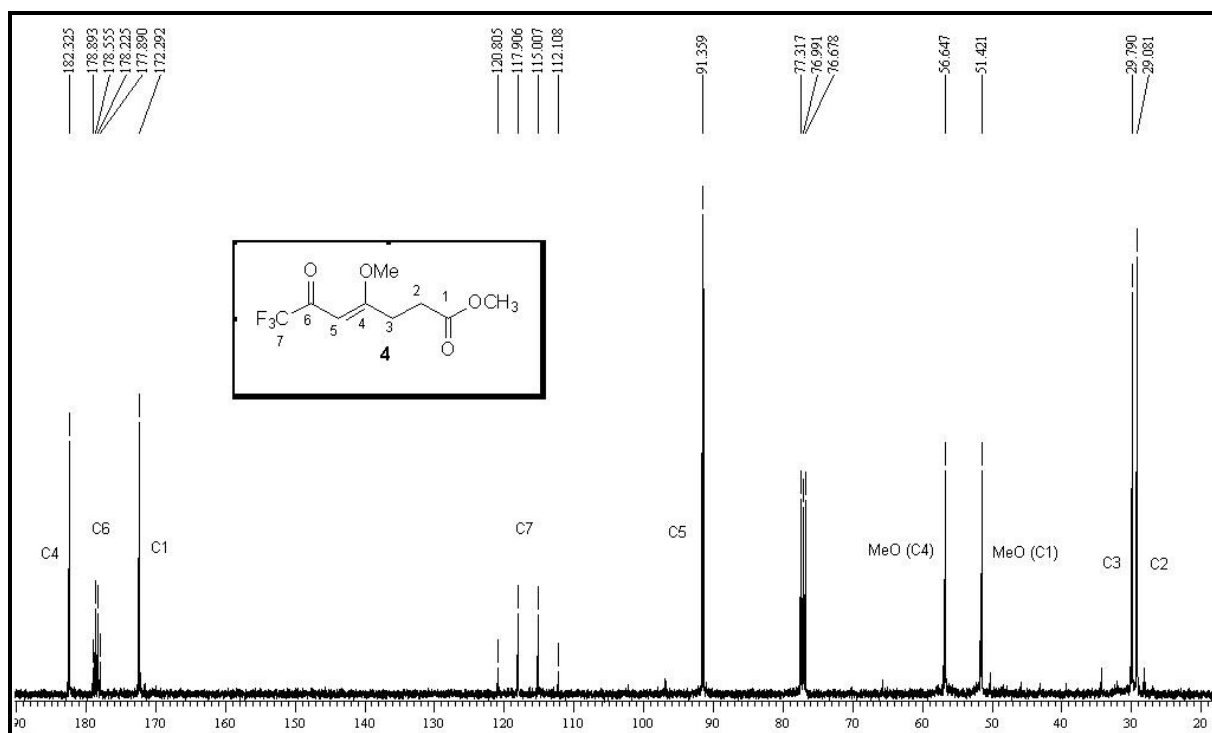
**Figura 3.6** Espectro de Massas para o composto 7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (**3**)

Para o composto 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**4**) o espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 3.7) apresentou um singlete em 5,73 ppm referente ao hidrogênio ligado ao carbono vinílico; dois singletos em 3,84 e 3,68 ppm referentes aos hidrogênios das metoxilas da função éster e ligada ao carbono C4, respectivamente; dois tripletos, em 3,16 e 2,59 ppm, referentes aos 4 hidrogênios ligados aos carbonos C3 e C2, respectivamente.



**Figura 3.7** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz registrado em  $\text{CDCl}_3$  do composto 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**4**)

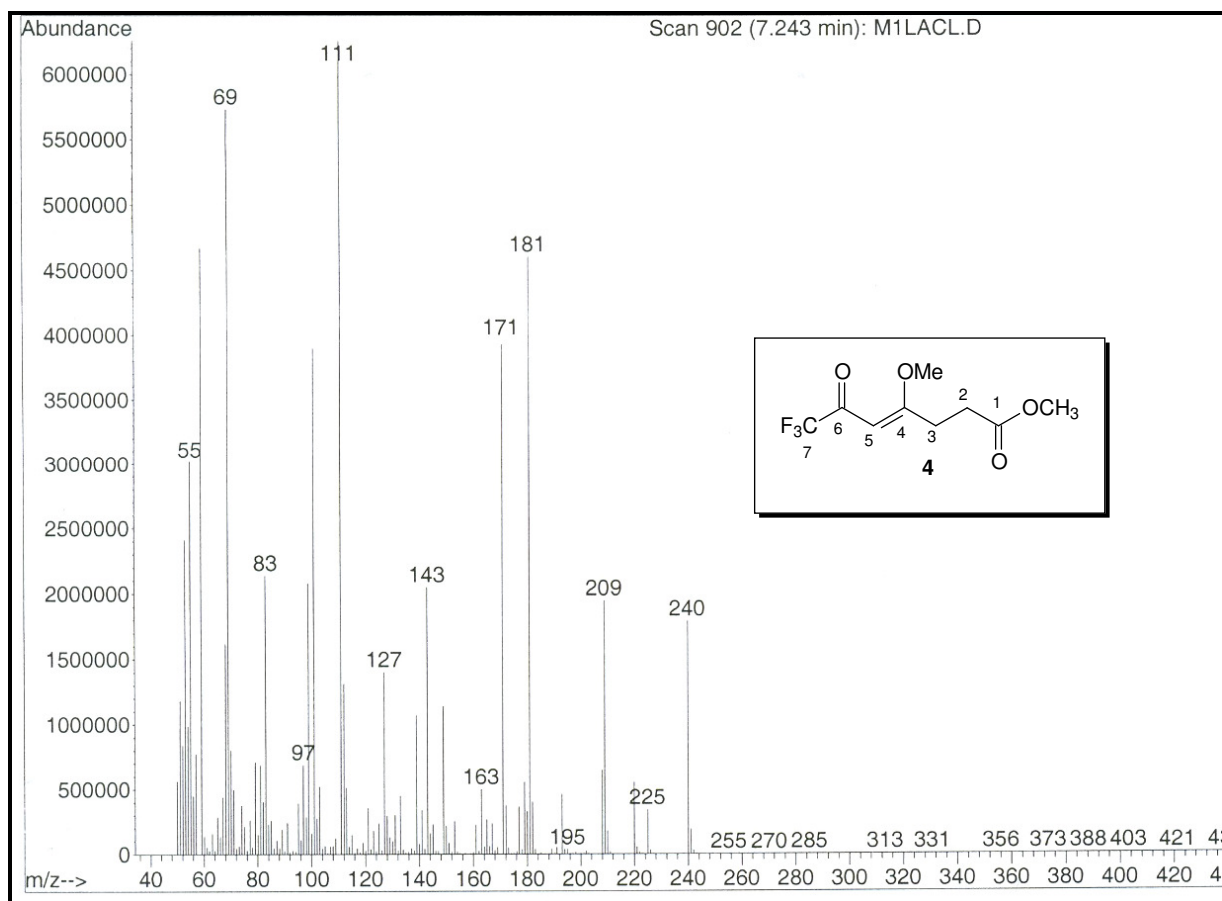
O espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  (Figura 3.8) para o composto **4** apresentou sinais em 182,3 ppm referente ao carbono C4; quarteto em 178,4 ppm referente ao carbono C6; em 172,3 ppm referente ao carbono carbonílico C1; quarteto em 116,5 ppm referente ao carbono C7; em 91,4 ppm referente ao carbono C5; em 56,6 e 51,4 ppm referentes as metoxilas e sinais em 29,8 e 29,1 ppm referentes aos carbonos C2 e C3.



**Figura 3.8** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  [H] a 400MHz registrado em  $\text{CDCl}_3$  do composto 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**4**)



O espectro de massas do composto **4** (Figura 3.9), apresenta uma série de fragmentos ionizados, entre os principais estão: um íon de massa 240 referente ao íon molecular; íon de massa 171 referente a perda do grupo  $\text{CF}_3$  ( $\text{M}^+ - 69$ ); íon de massa 143 referente a perda do grupo trifluoracetil ( $\text{M}^+ - 97$ ) e íon de massa 69, referente ao grupo  $\text{CF}_3$ .



**Figura 3.9** Espectro de Massas para o composto 7,7,7-trifluoro-6-oxo-4-heptenoato de metila (**4**)

Os compostos obtidos, 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila **3** e **4**, apresentam em sua estrutura 3 sítios eletrofílicos, os carbonos C1, C2 e C3 (Figura 3.10). Assim, pode atuar como 1,3-dieletrófilo (C4 e C6) e 1,4-dieletrófilo (C1 e C4), neste último caso podendo ser utilizado como bloco [CCCC] na síntese de heterociclos de 5 membros, como na síntese de Paal-Knorr <sup>67a,b</sup> para pirróis e derivados.

Neste trabalho, com o objetivo de estudar a reatividade como 1,4-dieletrófilo para estes compostos, optou-se por isolar os intermediários acíclicos, produto da adição de aminas primárias ao 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila.

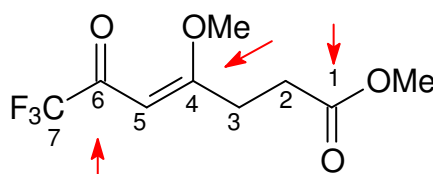
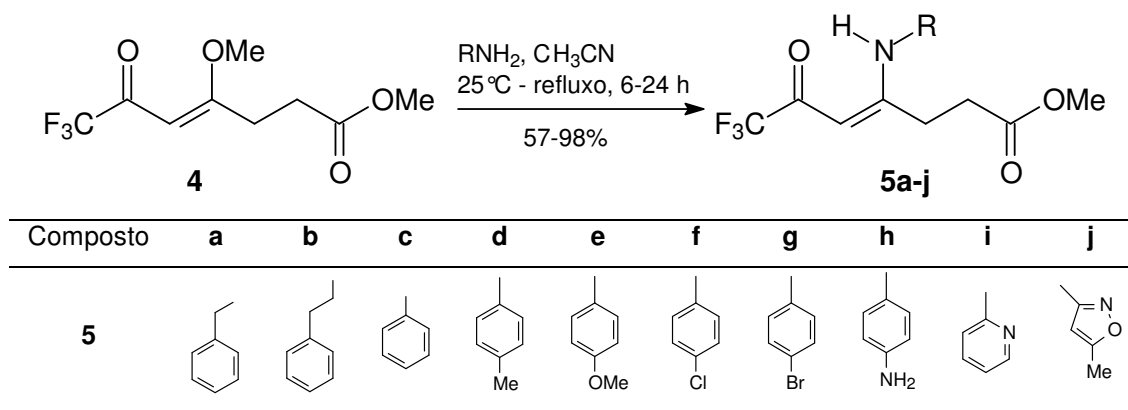


Figura 3.10 Sítios eletrofílicos dos 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila

### 3.4 Reações de adição-eliminação no 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**4**): Síntese de 7,7,7-trifluor-4-[aril(heteroaril)amino]-6-oxo-4-heptenoato de metila (**5a-j**)

A série de enamino compostos **5a-j** foi obtida através da reação de substituição no composto **4** com várias aminas aril(heteroaril) substituídas (Esquema 3.3). As condições utilizadas para síntese destes compostos tiveram como base os trabalhos já desenvolvidos em nossos laboratórios para obtenção de  $\beta$ -enamino compostos a partir de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas. <sup>15-17, 68</sup>



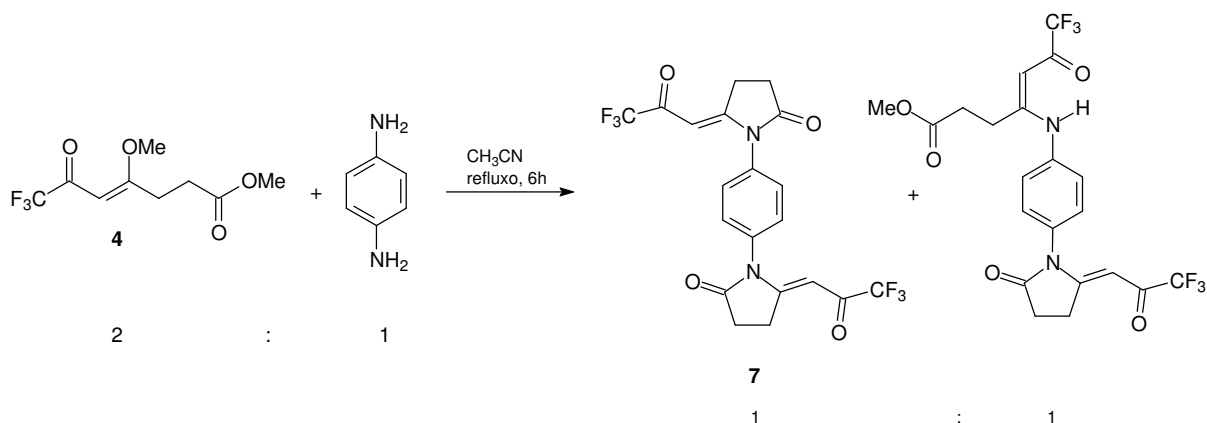
Esquema 3.3

Inicialmente as condições foram testadas para a reação entre o composto **4** e a 4-metoxianilina. Para uma adição lenta da 4-metoxianilina em acetonitrila ao composto **4**, seguido de 4 h de refluxo, foi observado através da análise de dados de RMN  $^1\text{H}$  que a reação não foi completa, restando 4-metoxianilina e 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila. Quando a mistura reacional foi deixada em refluxo durante 6 h foi possível observar a totalidade da reação, não restando 4-metoxianilina e 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila. Estas condições foram aplicadas à maioria das aminas.

Para a benzilamina, fenetilamina e anilina foi observado que, sob estas condições, não havia a formação apenas dos respectivos composto **5a**, **5b** e **5c**. Através da análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  foi possível identificar uma pequena quantidade do produto da reação de ciclização intramolecular do respectivo enamino composto, as 2-pirrolidinonas **6a**, **6b** e **6c**. Sendo assim, para que fosse possível isolar os compostos **5a**, **5b** e **5c** foram testadas condições reacionais que substituíssem o refluxo por temperatura de 25 °C. Quando foi utilizado tempo reacional de 24 h e temperatura de 25 °C para a anilina, não se observou a formação da 1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**6c**), apenas o composto 7,7,7-trifluor-4(anilino)-6-oxo-4-heptenoato de metila (**5c**). Estas condições também foram aplicadas a benzilamina e fenetilamina, fornecendo os compostos **5a** e **5b**, respectivamente.

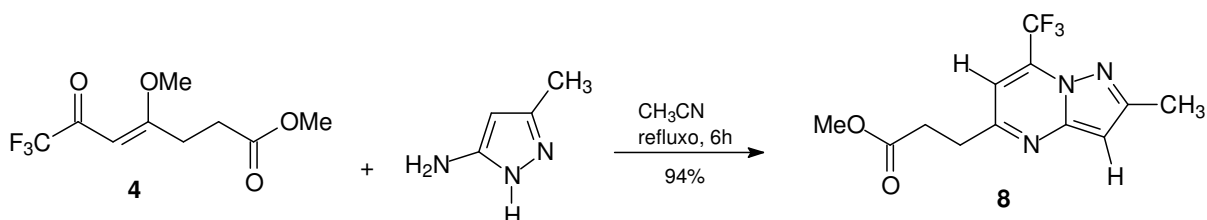
Para o 3-amino-5-metilisoxazol, 6 h de refluxo em acetonitrila não foram suficientes para que a reação de formação do 7,7,7-trifluor-4-(5-metil-3-aminoisoxazol)-6-oxo-4-heptenoato de metila (**5j**) fosse completa. Aumentando o tempo de refluxo para 12 h foi possível observar a completa reação de substituição do grupo metoxila do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**4**) pelo 3-amino-5-metilisoxazol.

Quando foi usado dois equivalentes de 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**4**) para um equivalente de 1,4-fenilenodiamina se observou a formação de uma mistura de compostos (Esquema 3.4), não sendo possível a obtenção de um bis-enamino composto.



Esquema 3.4

Para a reação entre o 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**4**) e o 3-amino-5-metilpirazol se observou que estas condições reacionais levam a formação exclusiva do produto de ciclocondensação, a pirazolopirimidina **8**, não sendo possível isolar a enaminocetona intermediária (Esquema 3.5).



Esquema 3.5

As condições reacionais testadas e os respectivos produtos estão sumarizados na Tabela 3.3.

**Tabela 3.3** Condições reacionais testadas para síntese dos compostos **5a-j**.

Comp.	RNH <sub>2</sub>	Relação (eq)	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Produto (Relação)
4	4-metoxianilina	1:1	Acetonitrila	4	Refluxo	RNH <sub>2</sub> + <b>4+5e</b>
4	4-metoxianilina	1:1	Acetonitrila	6	Refluxo	<b>5e</b>
4	Anilina	1:1	Acetonitrila	6	Refluxo	<b>5c+6c</b> (4:1)
4	Benzilamina	1:1	Acetonitrila	6	Refluxo	<b>5a+6a</b> (1:2)
4	Fenetilamina	1:1	Acetonitrila	6	Refluxo	<b>5b+6b</b> (10:1)
4	Anilina	1:1	Acetonitrila	24	25°C	<b>5c</b>
4	Benzilamina	1:1	Acetonitrila	24	25°C	<b>5a</b>
4	Fenetilamina	1:1	Acetonitrila	24	25°C	<b>5b</b>
4	3-amino-5-metilisoxazol	1:1	Acetonitrila	6	Refluxo	RNH <sub>2</sub> + <b>4+5j</b>
4	3-amino-5-metilisoxazol	1:1	Acetonitrila	12	Refluxo	<b>5j</b>

Sendo assim, as condições utilizadas na síntese dos compostos 5a-j estão descritas na Tabela 3.4.

**Tabela 3.4** Condições reacionais aplicadas na síntese dos compostos **5a-j**.

Comp.	Relação (acilado/amina)	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimentos
<b>5a-c</b>	1:1	Acetonitrila	24	25	57-76
<b>5d-i</b>	1:1	Acetonitrila	6	Refluxo	74-95
<b>5j</b>	1:1	Acetonitrila	12	Refluxo	95

A maioria dos compostos foi obtida, após evaporação da acetonitrila sob pressão reduzida, na forma de óleos de coloração escura, sendo necessário a cristalização em hexano. Embora os compostos **5f**, **5g** e **5j** apresentarem-se sólidos após evaporação do solvente, foram recristalizados em hexano. Os rendimentos, pontos de fusão e análise elementar para os compostos **5a-j** estão descritos na Tabela 3.5.

**Tabela 3.5** Análise Elemental, Pontos de Fusão e Rendimentos dos compostos **5a-j**

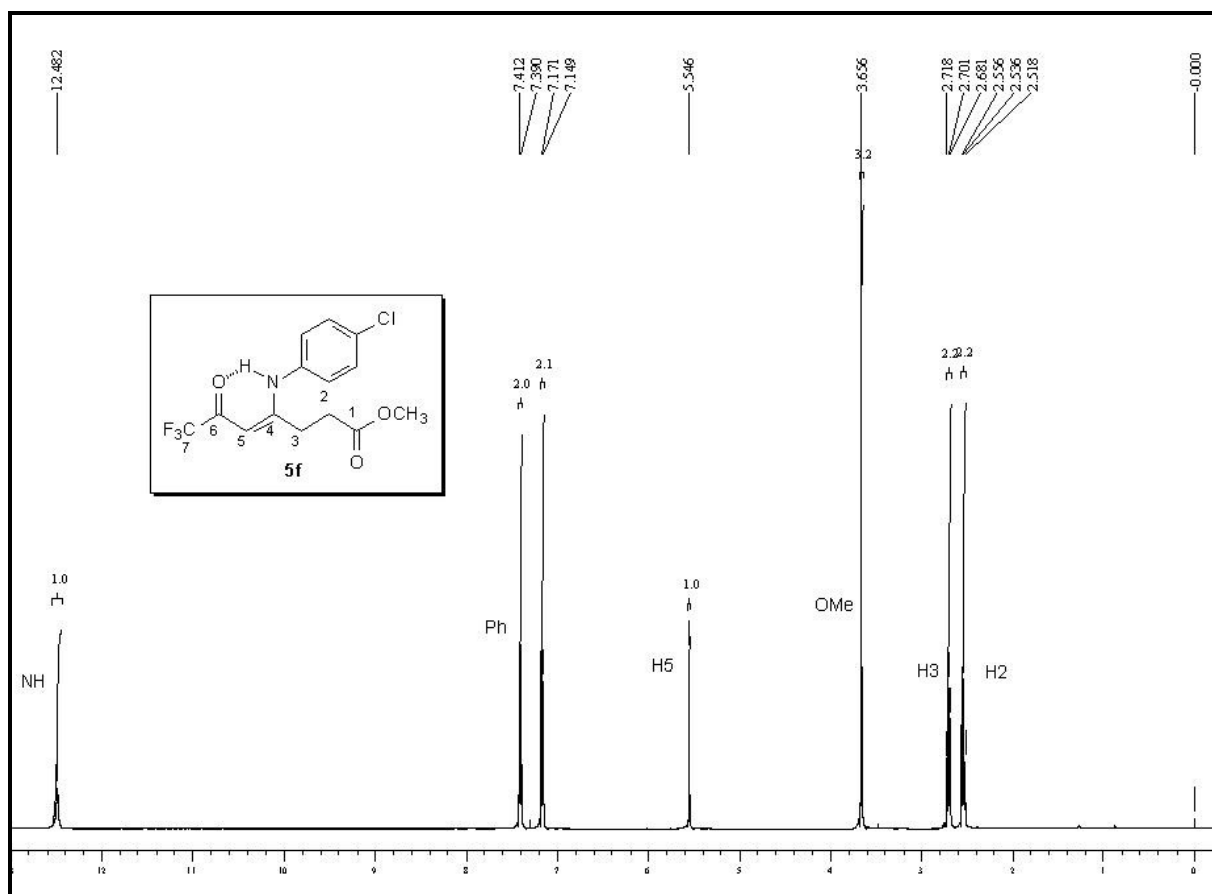
Comp.	Fórmula Molecular PM (g.mol <sup>-1</sup> )	Análise Elemental (%)			Rend. <sup>a</sup> (%)	P. F. (°C)
		Calculado/experimental				
		C	H	N		
<b>5a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> 315,29	57,14	5,11	4,44	57	- <sup>b</sup>
		-	-	-		
<b>5b</b>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> 329,32	58,36	5,51	4,25	92	- <sup>b</sup>
		-	-	-		
<b>5c</b>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> 301,27	55,82	4,68	4,65	76	51-53
		56,07	4,65	4,35		
<b>5d</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> 315,29	57,14	5,11	4,44	92	43-45
		55,48	4,91	3,75		
<b>5e</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> 331,29	54,38	4,87	4,23	74	52-54
		54,25	4,93	3,78		
<b>5f</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> 335,71	50,09	3,90	4,71	98	81-83
		50,18	3,91	3,97		
<b>5g</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> BrF <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> 379,00	44,23	3,45	3,68	95	76-79
		44,37	3,44	3,47		
<b>5h</b>	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 316,28	53,17	4,78	8,86	85	113-115
		-	-	-		
<b>5i</b>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 302,25	51,66	4,34	9,27	95	65-68
		52,41	4,18	9,30		
<b>5j</b>	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 306,24	47,06	4,28	9,15	95	68-70
		46,87	4,09	8,98		
<b>8</b>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 278,24	50,18	4,21	14,63	94	124-125
		50,35	4,02	13,51		

<sup>a</sup> Rendimento bruto<sup>b</sup> Compostos obtidos na forma de óleos

A identificação dos compostos **5a-j** foi feita através da análise de dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C{H} e de Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrômetro de Massas.

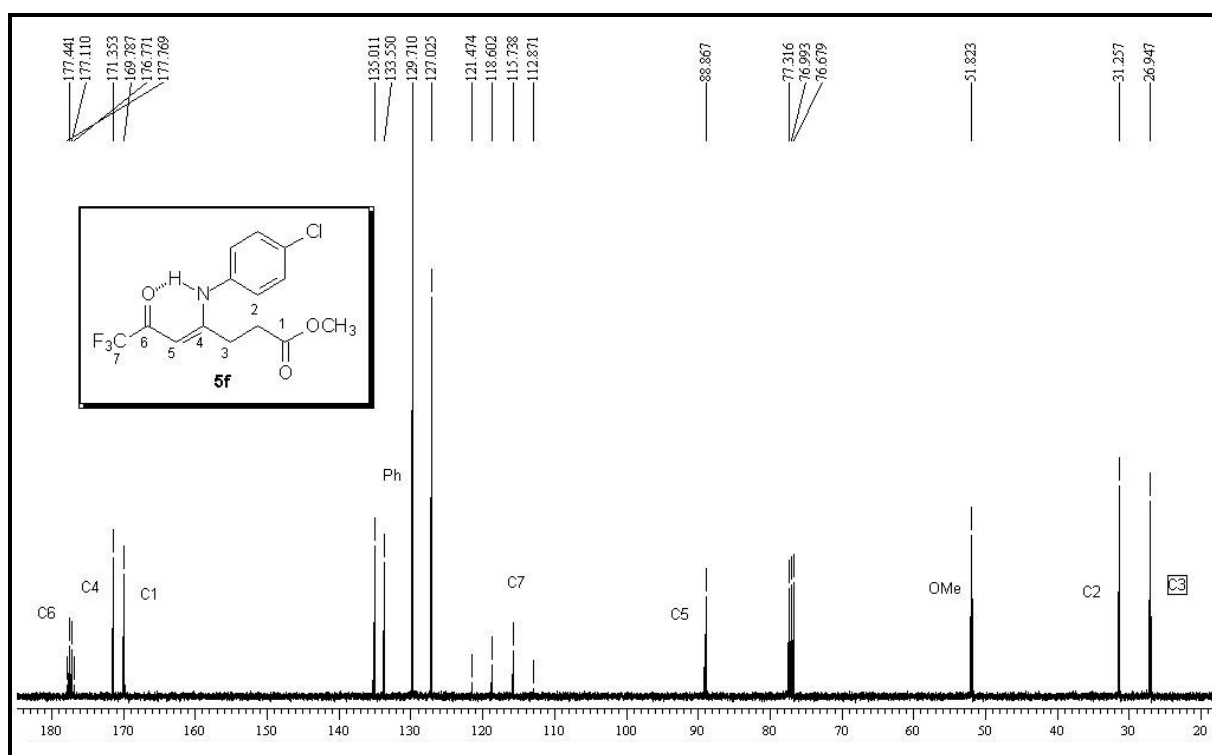
Para ilustrar a interpretação dos dados espectroscópicos dos compostos **5a-j** foram selecionados os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  do composto **5f**.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (Figura 3.11) para o composto **5f** apresentou um singlete em 12,48 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio; dois dubletos 7,41 e 7,15 ppm referente aos 4 hidrogênios do anel aromático substituído na posição 4; um singlete em 5,55 ppm referente ao hidrogênio ligado ao carbono vinílico; um singlete em 3,66 ppm referente aos 3 hidrogênios da metoxila da função éster; dois tripletos, em 2,70 e 2,54 ppm, referentes aos 4 hidrogênios ligados aos carbonos C3 e C2.



**Figura 3.11** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz registrado em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  do composto 7,7,7-trifluor-4-(4-cloroanilino)-6-oxo-4-heptenoato de metila (**5f**)

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  em  $\text{CDCl}_3$  (Figura 3.12) para o composto **5f** apresentou um quarteto em 177,3 ppm referente ao carbono carbonílico vizinho ao grupo  $\text{CF}_3$ , com  $^2J_{\text{C-F}} = 33,2$  Hz; sinais em 171,4 e 169,8 ppm referentes a carbonila do éster e ao carbono vinílico C4; sinais em 135,0; 133,6; 129,7 e 127,1 ppm referentes aos 6 carbonos do anel aromático; um quarteto em 117,2 ppm referente ao  $\text{CF}_3$ , com  $^1J_{\text{C-F}} = 288,2$  Hz; sinal em 88,9 ppm referente ao carbono vinílico C5; sinal em 51,8 ppm referente ao carbono da metoxila e dois sinais em 31,3 e 26,9 ppm referentes aos carbonos C2 e C3.

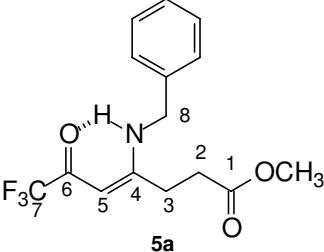
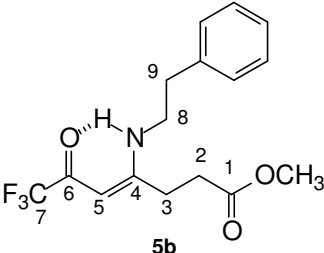
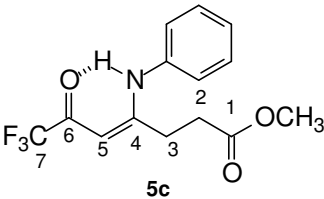
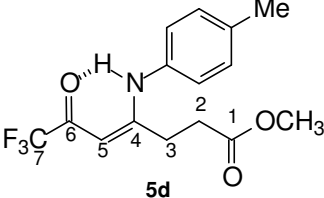
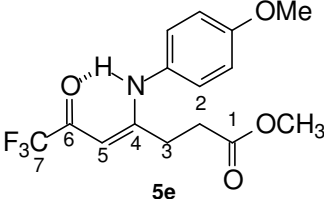
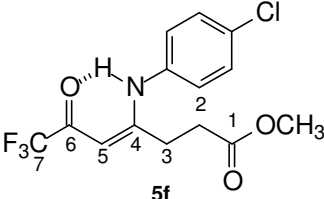
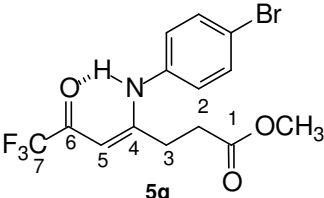


**Figura 3.12** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  a 100MHz registrado em  $\text{CDCl}_3$  do composto 7,7,7-trifluoro-4-(4-cloroanilino)-6-oxo-4-heptenoato de metila (**5f**)

As variações dos deslocamentos químicos nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  encontrada para os demais compostos são devidas aos diferentes substituintes. A Tabela 3.6 mostra em detalhes os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os compostos **5a-j**.

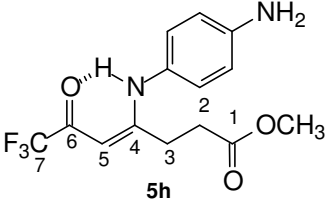
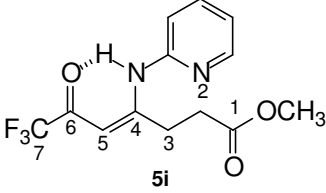
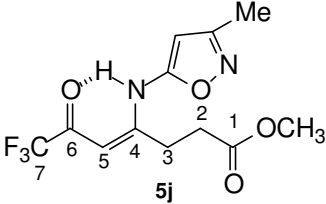
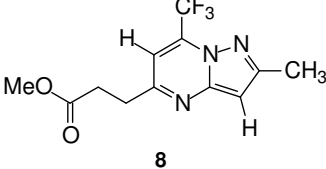


Tabela 3.6 Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos 5a-j<sup>a</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ (m, n $^\circ\text{H}$ , $J$ = Hz, identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ (m, $J$ = Hz, identificação)
	11,49 (s, 1H, NH); 7,38-7,26 (m, 5H, Ph); 5,37 (s, 1H, H5); 4,61 (d, 2H, H8); 3,69 (s, 3H, OMe); 2,71 (m, 2H); 2,58 (m, 2H).	176,2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,2$ , C6); 171,6 (C4); 171,2 (C1); 135,9, 129,0, 128,1, 126,9 (Ph); 117,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288,2$ , C7); 87,6 (C5); 51,9 (OMe); 47,2 (C8); 31,2 (C3); 26,7 (C4).
	11,27 (s, 1H, NH); 7,31-7,18 (m, 5H, Ph); 5,25 (s, 1H, H5); 3,66 (s, 3H, OMe); 2,64 (m, 2H); 2,94 (t, 2H, $J = 6,9$ ); 2,54 (m, 4H).	175,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,5$ , C6); 171,5 (C4); 171,1 (C1); 173,2; 128,6; 128,6; 126,8 (Ph); 117,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288,2$ , C7); 87,1 (C5); 51,7 (OMe); 44,9 (C8); 36,0 (C9); 31,0 (C2); 26,3 (C3).
	12,58 (s, 1H, NH); 7,48-7,14 (m, 5H, Ph); 5,54 (s, 1H, H5); 3,64 (s, 3H, OMe); 2,72 (t, 2H, $J = 6,9$ , H3); 2,53 (t, 2H, $J = 6,9$ , H2).	177,0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,2$ ); 171,5 (C4); 170,0 (C1); 136,4; 129,6; 127,1; 125,7 (Ph); 117,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288,2$ , C7); 88,6 (C5); 51,8 (OMe); 31,4 (C2); 27,1 (C3).
	12,51 (s, 1H, NH); 7,23 (d, 2H, $J = 8,5$ ; Ph); 7,07 (d, 2H, $J = 8,5$ Ph); 5,51 (s, 1H, H5); 3,66 (s, 3H, OMe); 2,70 (t, 2H); 2,52 (t, 2H); 2,38 (s, 1H, Me)	176,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,2$ , C6); 170,6 (C4); 170,0 (C1); 137,9; 133,8; 130,2; 125,6 (Ph); 117,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288,9$ , C7); 88,5 (C5); 51,9 (OMe); 31,4 (C2); 27,1 (C3); 20,9 (Me).
	12,42 (s, 1H, NH); 7,11 (d, 2H, $J = 8,8$ ; Ph); 6,93 (d, 2H, $J = 8,8$ Ph); 5,50 (s, 1H, H5); 3,83 (s, 3H, OMe); 3,66 (s, 3H, OMe-C1); 2,66 (t, 2H, $J = 8$ , H3); 2,51 (t, 2H, $J = 8$ , H2);	176,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,2$ , C6); 171,6 (C4); 170,5 (C1); 159,1; 129,2; 127,2; 114,8 (Ph); 117,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288,2$ , C7); 88,4 (C5); 55,5 (OMe); 51,9 (OMe-C1); 31,5 (C2); 27,2 (C3).
	12,48 (s, 1H, NH); 7,40 (d, 2H, $J = 8,8$ , Ph); 7,16 (d, 2H, $J = 8,5$ , Ph); 5,55 (s, 1H, H5); 3,66 (s, 3H, OMe); 2,70 (t, 2H, $J = 7,8$ , H3); 2,54 (t, 2H, $J = 7,8$ , H2)	177,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,2$ , C6); 171,4 (C4); 169,8, (C1); 135,0; 133,5; 129,7; 127,0 (Ph); 117,2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288,2$ , C7); 88,9 (C5); 51,8 (OMe); 31,3 (C2); 26,9 (C3)
	12,48 (s, 1H, NH); 7,56 (d, 2H, $J = 8,5$ , Ph); 7,10 (d, 2H, $J = 8,5$ , Ph); 5,55 (s, 1H, H5); 3,67 (s, 3H, OMe); 2,70 (t, 2H, $J = 6,7$ , H3); 2,54 (t, 2H, $J = 6,7$ , H2)	177,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,9$ , C6); 171,4 (C4); 169,7 (C4); 135,4; 132,7; 127,3; 121,4 (Ph); 117,1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288,9$ , C7); 88,9 (C5); 51,9 (OMe); 31,2 (C2); 26,9 (C3).

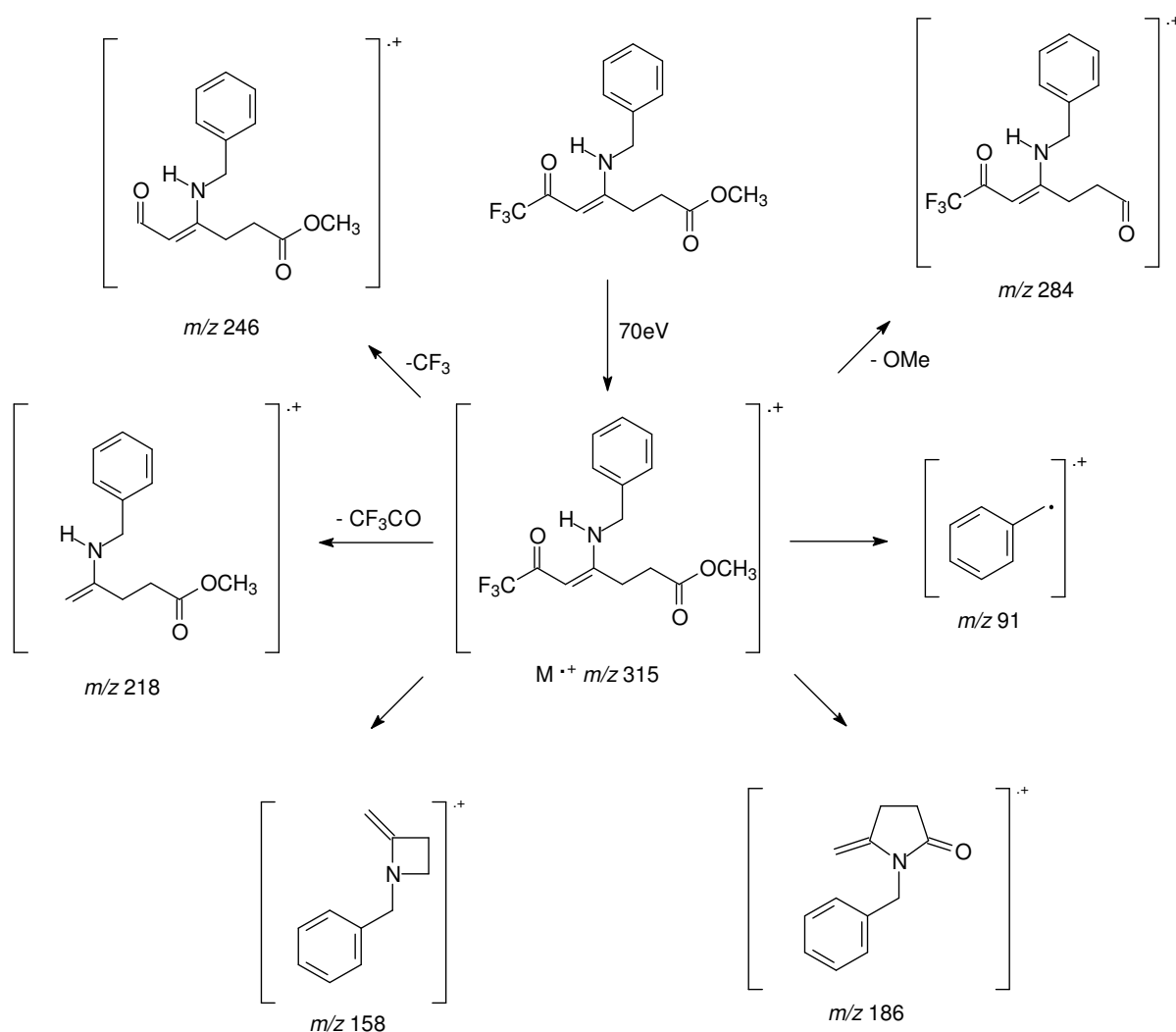
<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em Espectrômetro BRUKER DPX 400 com SF 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e SF 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$

**Tabela 3.6** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **5a-j** (continuação)

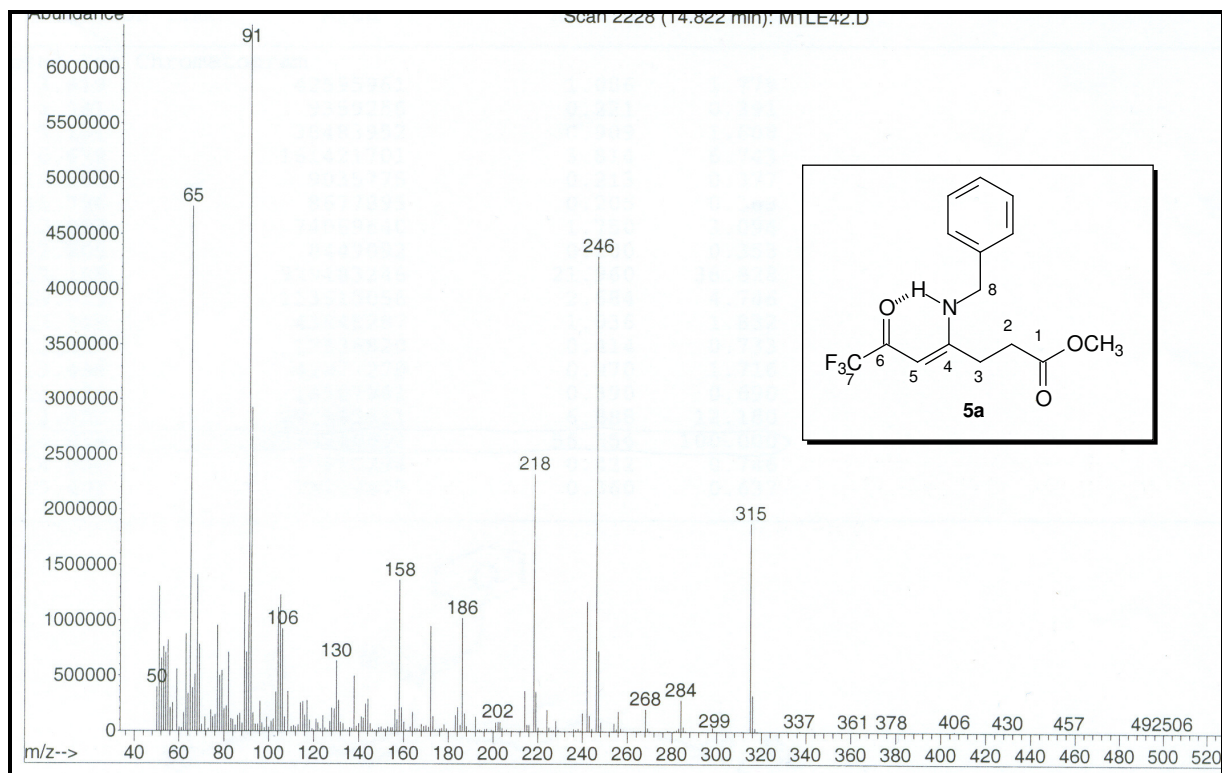
Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ (m, n $^\circ\text{H}$ , $J$ = Hz, identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ (m, $J$ = Hz, identificação)
 5h	12,36 (s, 1H, NH); 6,96 (d, 2H, $J$ = 8,5, Ph), 6,68 (d, 2H, $J$ = 8,5, Ph), 5,47 (s, 1H, H5), 3,66 (s, 3H, OMe), 2,66 (t, 2H, $J$ = 7,3, H3), 2,50 (t, 2H, $J$ = 7,3, H2)	177,6,6 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,2, C6); 171,7 (C4); 170,8 (C1); 146,3; 126,9; 115,4 (Ph); 117,5 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 288,2, C7); 88,2 (C5); 51,9 (OMe); 31,5 (C2); 27,2 (C3).
 5i	12,88 (s, 1H, NH); 8,37, 7,71, 7,09, 7,00 (4H, piridil); 5,61 (s, 1H, H5); 3,70 (s, 3H, OMe); 3,33 (t, 2H, $J$ = 7,3, H3); 2,76 (t, 2H, $J$ = 7,3, H2)	177,8 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,9, C6); 172,1 (C4); 168,7 (C1); 151,1; 148,3; 138,4; 120,2; 115,5 (Piridil); 117,0 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 288,9, C7); 92,5 (C5); 51,5 (OMe); 32,3 (C2); 29,5 (C3)
 5j	12,38 (s, 1H, NH); 5,98 (s, 1H, isoxazolil); 5,68 (s, 1H, H5); 3,70 (s, 3H, OMe); 3,13 (t, 2H, $J$ = 7,3, H3); 2,72 (t, 2H, $J$ = 7,3, H2); 2,43 (s, 3H, Me)	178,5 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,9, C6); 171,6 (C4); 170,7 (C1); 168,3; 157,6; 96,7 (isoxazolil); 116,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 288,2, C7); 92,2 (C5); 51,5 (OMe); 31,3 (C2); 29,4 (C3); 11,9 (Me).
 8	6,99 (s, 1H); 6,51 (s, 1H); 3,69 (s, 3H, OMe); 3,20 (t, 2H); 2,91 (t, 2H); 2,55 (s, 3H, Me)	172,9; 159,1; 156,4; 133,3 (q); 119,4 (q); 105,7; 96,9; 51,8 (OMe); 32,4; 31,2; 14,7.

<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em Espectrômetro BRUKER DPX 400 com SF 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e SF 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$

A análise dos espectros de massas para os compostos **5a-j** mostra que além do pico relativo ao íon molecular, também são encontrados os seguintes fragmentos para esta série de compostos: pico relativo a perda de metoxila ( $M^+ - 31$ ); pico relativo a perda do grupo trifluormetil ( $M^+ - 69$ ) e pico relativo a perda do grupo trifluoroacetil ( $M^+ - 97$ ). Para alguns compostos também é possível observar picos relativos ao anel aromático substituído. Uma proposta de fragmentação para os compostos desta série está representada no Esquema 3.6 e pode ser observada no espectro de massas do composto **5a**, Figura 3.13. Os principais fragmentos para a série **5a-j** estão descritos na Tabela 3.6.



Esquema 3.6



**Figura 3.13** Espectro de Massas para o composto 7,7,7-trifluor-4(benzilamino)-6-oxo-4-heptenoato de metila (**5a**)

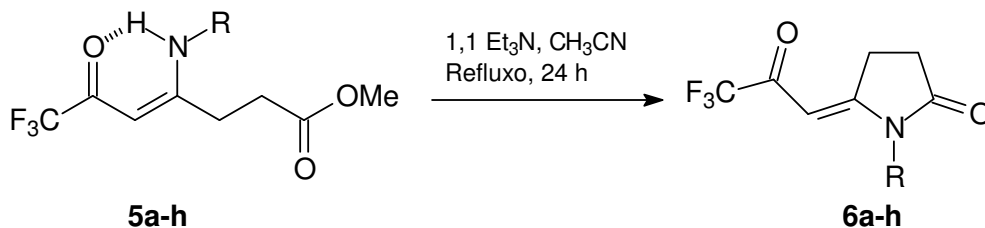
**Tabela 3.7** Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **5a-j** a uma energia de 70 eV

	MS [m/z(%)]
<b>5a</b>	315 (M <sup>+</sup> , 29), 284 (5), 246 (68), 218 (36), 91 (100), 65 (75).
<b>5b</b>	329 (M <sup>+</sup> , 38), 298 (23), 238 (92), 206 (92), 178 (84), 104 (100), 77 (39).
<b>5c</b>	301 (M <sup>+</sup> , 39), 270 (19), 200 (82), 172 (78), 144 (48), 130 (49), 77 (100).
<b>5d</b>	315 (M <sup>+</sup> , 61), 284 (16), 228 (25), 214 (100), 186 (73), 158 (34), 144 (41), 91 (59), 65 (40).
<b>5e</b>	331 (M <sup>+</sup> , 100), 300 (15), 272 (24), 230 (78), 202 (38), 160 (27), 132 (13), 92 (13).
<b>5f</b>	335 (M <sup>+</sup> , 31), 304 (14), 276 (18), 234 (100), 206 (96), 178 (60), 143 (39), 111 (81), 75 (82), 55 (40).
<b>5g</b>	379 (M <sup>+</sup> , 69), 348 (21), 310 (34), 278 (100), 250 (52), 231 (57), 199 (61), 172 (70), 143 (86), 76 (77).
<b>5h</b>	316 (M <sup>+</sup> , 100), 285 (-OMe, 10), 257 (-CO <sub>2</sub> Me, 15), 215 (36), 187 (33), 173 (32), 92 (19).
<b>5i</b>	271 (M <sup>+</sup> - OMe, 34), 233 (21), 205 (100), 173 (98), 131 (88), 96 (18), 78 (97), 51 (38).
<b>5j</b>	306 (M <sup>+</sup> , 4), 275(18), 237(100), 205 (60), 149 (43), 135 (47), 119 (46), 68 (58).

Através da reação do 7,7,7-trifluor-6-oxo-4-heptenoato de metila com esta série de aminas, foi evidenciado que mesmo possuindo um terceiro sítio eletrofílico, estes novos compostos apresentam a mesma reatividade das demais 1,1,1-trifluoro-4-oxo-4-alqueno-2-onas já sintetizadas por nosso grupo de pesquisa na formação de enamino compostos.

### 3.5 Reações de ciclização intramolecular em 7,7,7-trifluoro-4[aril(heteroaril)amino]-6-oxo-4-heptenoatos de metila (5a-h): Síntese de 1-[aril(heteroaril)]-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-onas (6a-h)

As reações para síntese de alquilidenopirrolidinonas **6a-i** foram desenvolvidas paralelamente às reações de obtenção dos compostos **5a-i**. Foram feitas tentativas de ciclização do enamino composto isolado, utilizando base e refluxo. O Esquema 3.6 descreve as condições reacionais para a ciclização intramolecular dos enamino compostos **5a-i**.

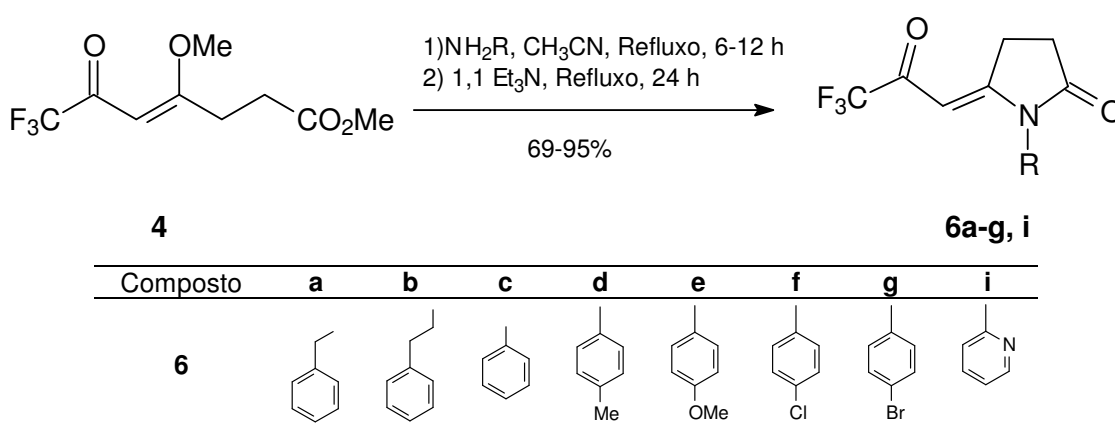


Composto	a	b	c	d	e	f	g	i
5, 6								

Esquema 3.6

Os compostos **5d**, **5e** e **5g** foram submetidos às condições de adição de base e refluxo em etanol (metanol), seguido por extração em clorofórmio. Em todos os casos observou-se a formação de um líquido de coloração escura e consistência viscosa. A mistura mostrou-se de difícil identificação, ficando evidente apenas que a reação mais favorecida era a de transesterificação quando usado etanol como solvente. Simultaneamente a estas tentativas, foi observado na síntese dos compostos **5a** e **5b** diretamente a ciclização intramolecular quando em refluxo de acetonitrila. Também foi observado na reação entre o 7,7,7-trifluor-6-oxo-4-

heptenoato de metila (**4**) e 4-metilanilina, que ao continuar o refluxo em acetonitrila após as 6 h necessárias para formação do composto **5d** iniciava-se a formação de uma pequena quantidade do produto resultante de ciclização intramolecular, o composto **6d**. Com base nesses resultados, foram feitas novas tentativas de reação em uma etapa a partir do 7,7,7-trifluor-6-oxo-4-heptenoato de metila (**4**), onde foi possível observar a formação dos compostos da série **6a-g, i** (Esquema 3.7).



Esquema 3.7

As condições reacionais testadas e os respectivos produtos estão sumarizados na Tabela 3.7.

**Tabela 3.8** Condições reacionais testadas para síntese dos compostos **6a-g, i**.

Comp.	Base	Relação (eq)	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Produto	Rend. (%)
<b>5e</b>	Et <sub>3</sub> N	1:1,1	Etanol	20	Refluxo	<sup>a</sup>	-
<b>5d</b>	DBU	1:1	Metanol	24	Refluxo	<sup>a</sup>	-
<b>5g</b>	DBU	1:1	Metanol	24	Refluxo	<sup>a</sup>	-
<b>5d</b>	-	-	Acetonitrila	60	Refluxo	<b>5d + 6d</b>	<sup>c</sup>
<b>5g</b>	Et <sub>3</sub> N	1:1,1	Acetonitrila	24	Refluxo	<b>6g</b>	94
<b>4<sup>b</sup></b>	Et <sub>3</sub> N	1:1,1	Acetonitrila	30	Refluxo	<b>6g</b>	95

<sup>a</sup>Produto não identificado

<sup>b</sup>Reação em uma etapa, sem isolar composto **5g**

<sup>c</sup>Mistura 5:1

Depois de observado que a reação de ciclização intramolecular ocorria em acetonitrila, optou-se por não isolar o enamino composto, mas utilizar a reação em uma etapa a partir do 7,7,7-trifluor-6-oxo-4-heptenoato de metila (**4**); a reação foi

extraída em diclorometano e água. Estas condições apresentaram rendimentos semelhantes aos obtidos quando usado o enamino composto isolado e purificado.

A reação entre o 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**4**) e a 1,4-fenilenodiamina, usando uma relação de 2:1 e as condições de refluxo em acetonitrila e trietilamina promoveu a ciclização nos dois grupamentos amino, formando o composto 1,4-Bis-[5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)-2-oxo-pirrolidin-1-il]benzeno (**7**).

Os compostos foram obtidos na forma de sólidos de coloração escura e foram purificados por recristalização. Os rendimentos, pontos de fusão e análise elementar para os compostos **6a-g,i** e **7** estão descritos na Tabela 3.8.

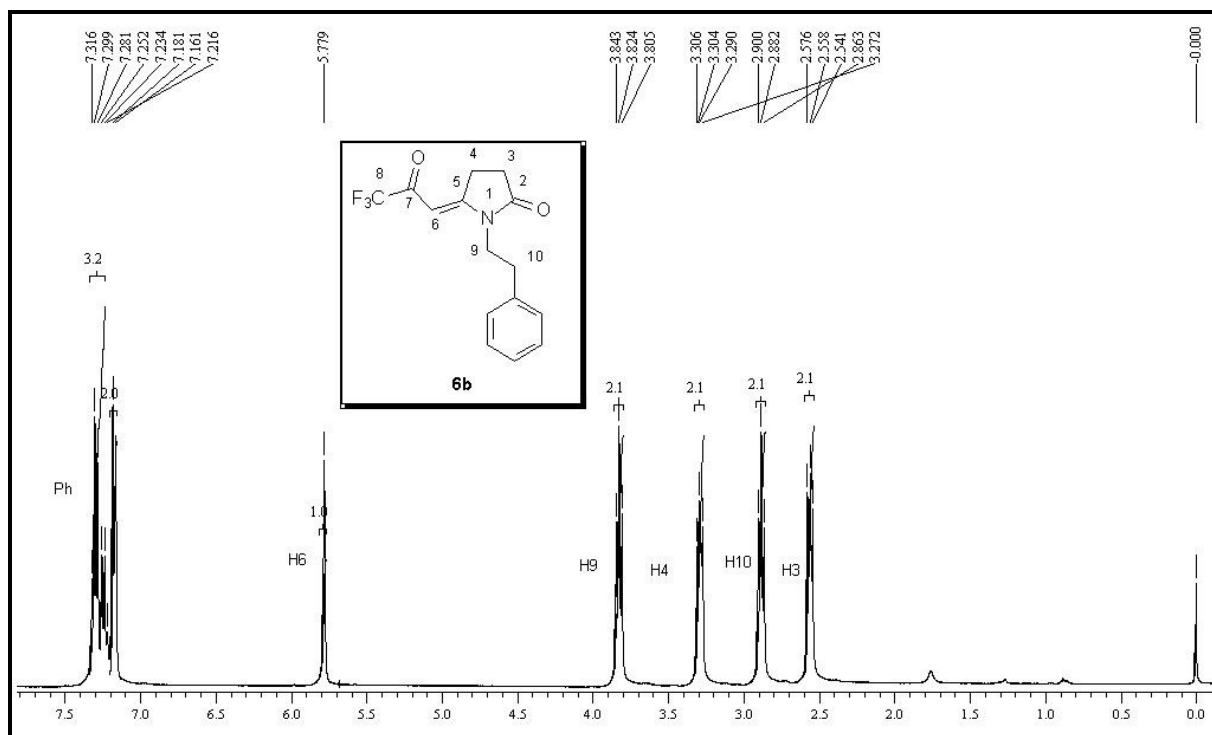
**Tabela 3.9** Análise Elementar, Pontos de Fusão e Rendimentos dos compostos **6a-g,i** e **7**

Comp.	Fórmula Molecular PM (g.mol <sup>-1</sup> )	Análise Elementar (%) Calculado/experimental			Rend. <sup>a</sup> (%)	P. F. (°C)
		C	H	N		
<b>6a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> 283,25	59,37	4,27	4,94	69	96-99
		64,10	4,01	5,43		
<b>6b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> 297,28	60,61	4,75	4,71	87	103-105
		60,41	4,60	4,47		
<b>6c</b>	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> 269,22	58,00	3,74	5,20	77	146-149
		57,48	3,81	4,90		
<b>6d</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> 283,25	59,37	4,27	4,94	86	129-131
		59,28	4,38	4,69		
<b>6e</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> 299,25	56,19	4,04	4,68	91	87-90
		55,71	4,10	4,31		
<b>6f</b>	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> 303,67	51,42	2,99	4,61	70	163-165
		-	-	-		
<b>6g</b>	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> BrF <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> 348,12	44,85	2,61	4,02	95	151-153
		44,05	2,63	3,25		
<b>6i</b>	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 270,21	53,34	3,36	10,37	73	165-167
		-	-	-		
<b>7</b>	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 460,33	52,18	3,07	6,09	71	256-259
		-	-	-		

<sup>a</sup> Rendimento bruto

A identificação dos compostos **6a-g,i** e **7** foi feita através de dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e por Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrômetro de Massas. Para uma melhor interpretação dos dados espectroscópicos dos compostos **6a-g,i** foram selecionados os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **6b**.

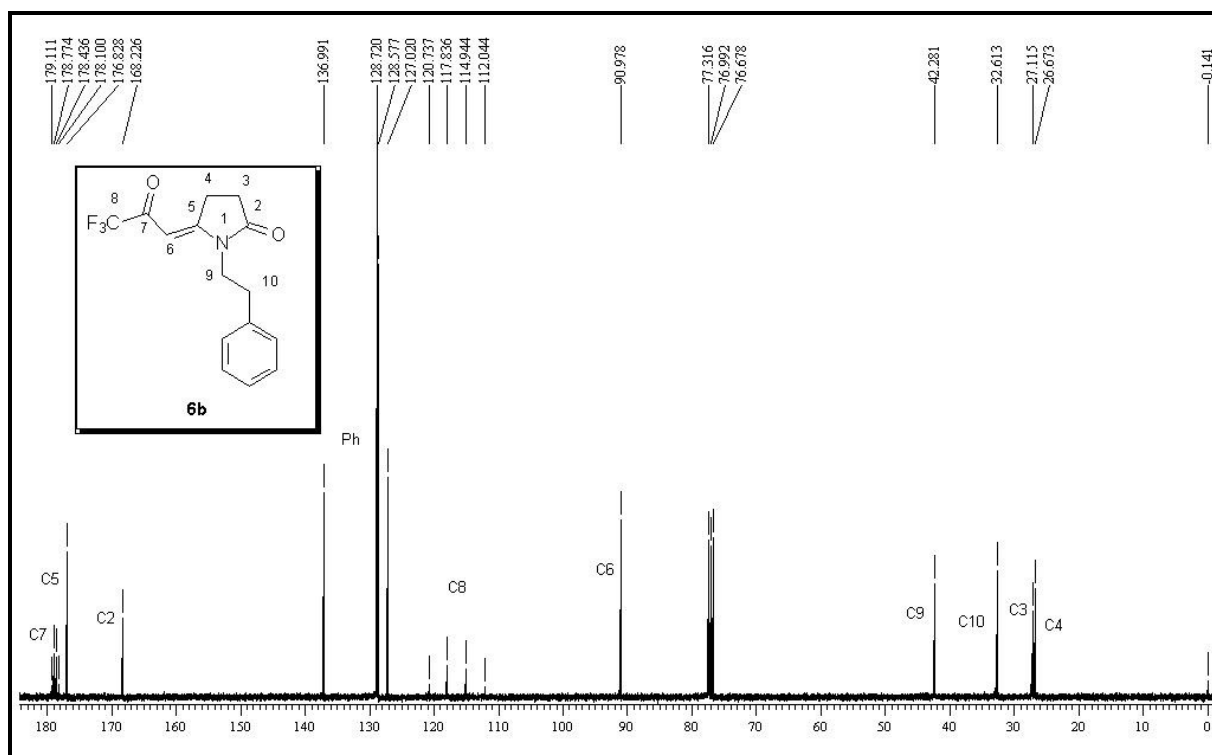
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (Figura 3.14) para o composto **6b** apresentou um multipletto de 7,32 a 7,16 ppm referente aos 5 hidrogênios do anel aromático; um singletto em 5,78 ppm referente ao hidrogênio ligado ao carbono vinílico; um triplete em 3,82 ppm referente a 2 hidrogênios ligados ao carbono C1'; um triplete em 3,29 ppm referente a 2 hidrogênios ligados ao carbono C4; um triplete em 2,88 referente a 2 hidrogênios ligados ao carbono C2' e uma multipletto em 2,56 ppm referente aos 2 hidrogênios ligados ao carbono C3.



**Figura 3.14** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz registrado em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  do composto 1-fenetil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona (**6b**)



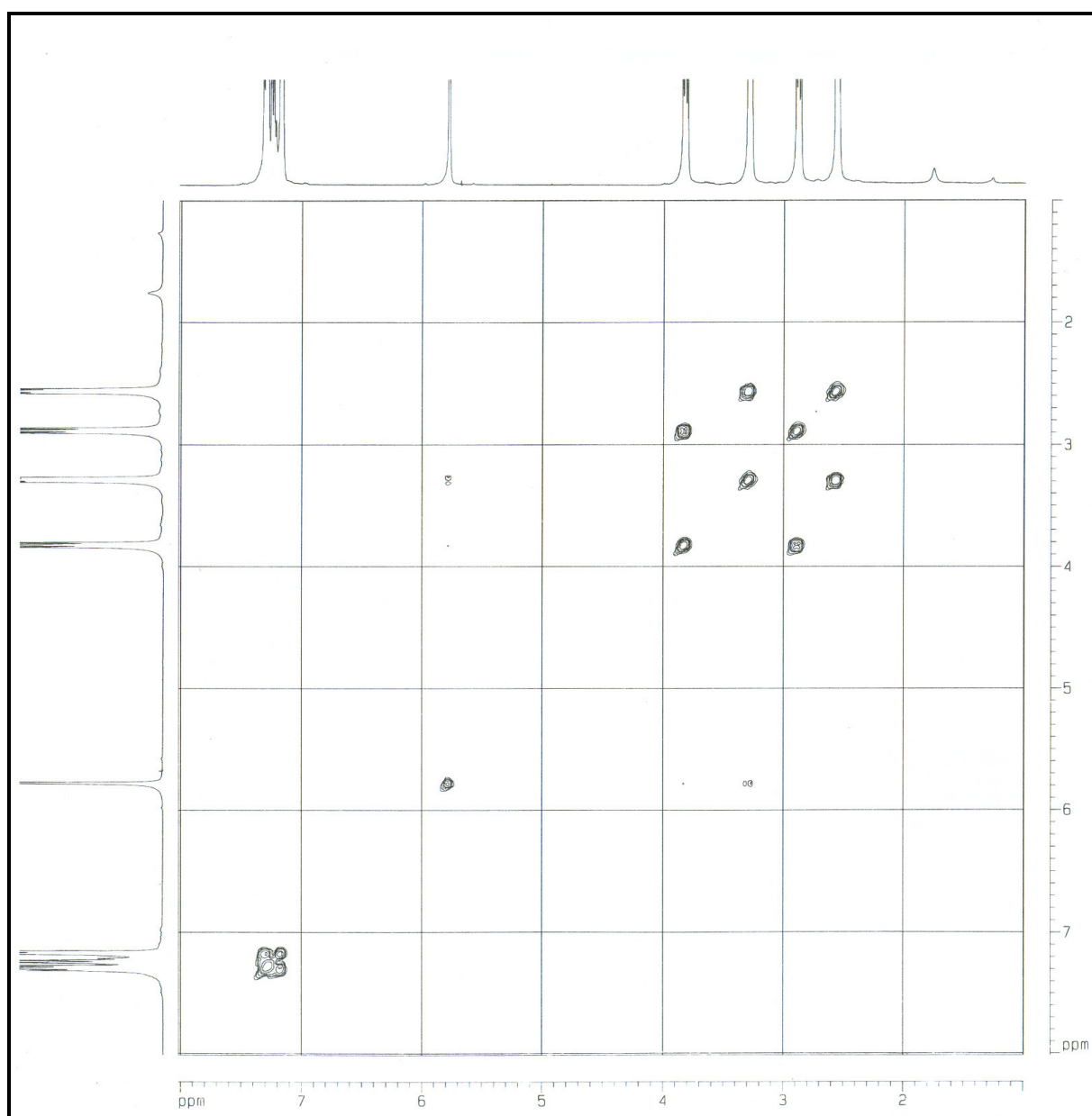
O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (Figura 3.15) para o composto **6b** apresentou um quarteto em 178,61 ppm referente ao carbono carbonílico vizinho ao grupo  $\text{CF}_3$ , com  $^2J_{\text{C-F}}=33,9$  Hz; sinal em 176,83 ppm referente ao carbono C2; sinal em 168,23 ppm referente ao carbono C5; sinais em 136,99, 128,72, 128,58 e 127,02 ppm referentes aos 6 carbonos do anel aromático; um quarteto em 116,39 ppm referente ao  $\text{CF}_3$ , com  $^1J_{\text{C-F}}=291,7$  Hz; sinal em 90,98 ppm referente ao carbono vinílico C6; sinal em 42,28 ppm referente ao carbono C1'; sinal em 32,61 ppm referente ao carbono C2' e dois sinais em 27,12 e 26,67 ppm referentes aos carbonos C3 e C4.



**Figura 3.15** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  a 100MHz registrado em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  do composto 1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona (**6b**)

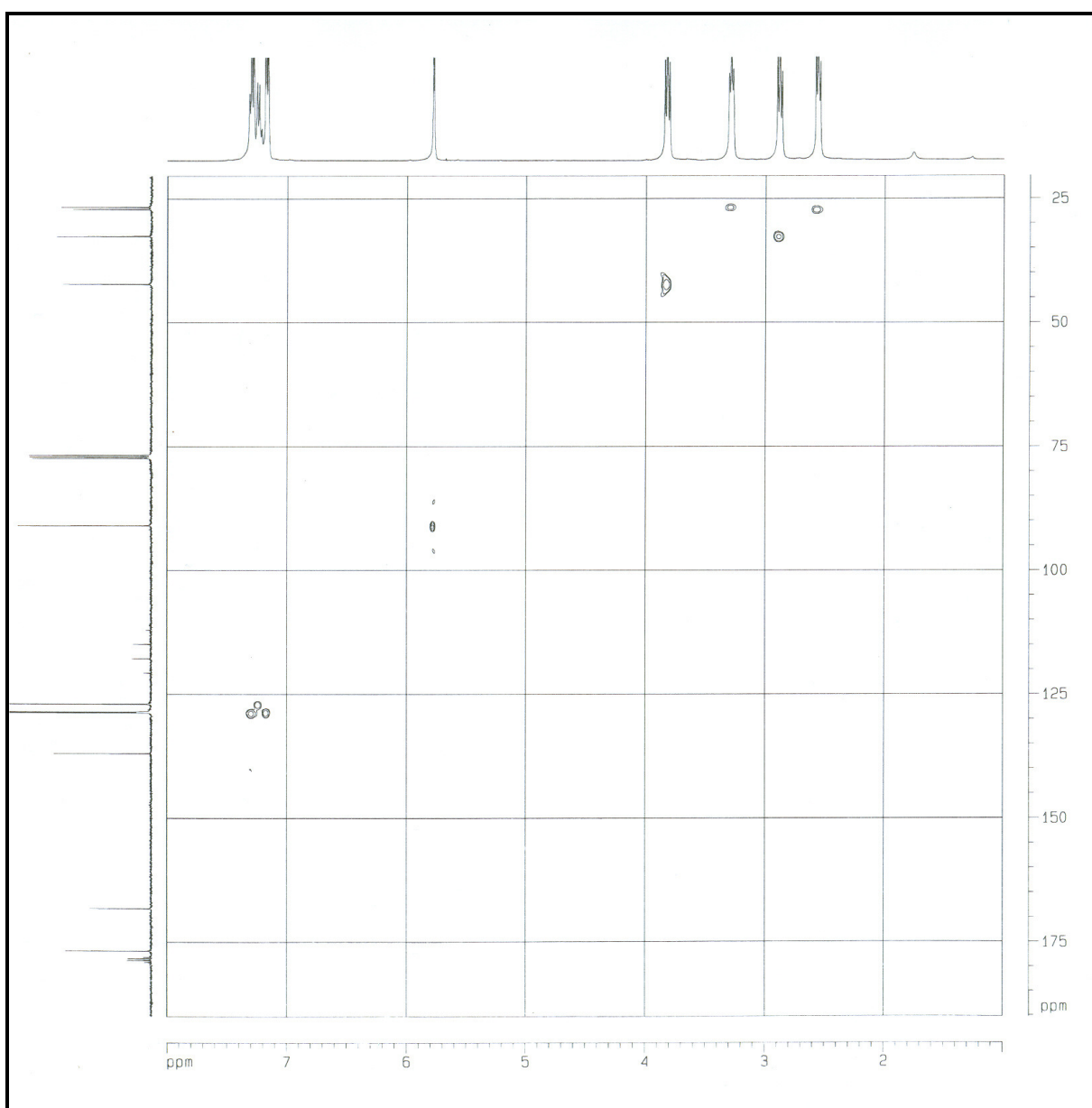
Para a atribuição dos deslocamentos químicos referentes aos hidrogênios e carbonos do composto **6b**, foram realizados experimentos de RMN 2D do tipo COSY (*Correlation Spectroscopy*) e HMQC (*Heteronuclear Multiple Quantum Coherence*).

O espectro de RMN COSY para o composto **6b** (Figura 3.16), possibilitou a atribuição dos sinais que se encontram na região entre 3,82 e 2,56 ppm do espectro de RMN  $^1\text{H}$ . Para o tripleto situado em 3,29 ppm, o espectro de COSY mostra que estes dois hidrogênios possuem acoplamento com os dois hidrogênios de deslocamento 2,56 ppm e um pequeno acoplamento com o hidrogênio vinílico, de deslocamento em 5,78 ppm; evidenciando que este sinal refere-se aos hidrogênios ligados ao carbono C4. Logo, o sinal em 2,56 ppm refere-se aos hidrogênios ligados ao carbono C3.



**Figura 3.16** Espectro de RMN COSY, registrado em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  para o composto 1-fenetil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona (**6b**)

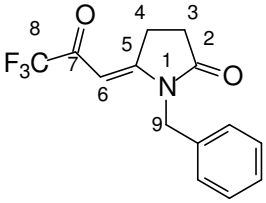
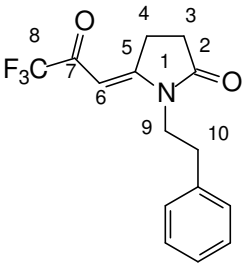
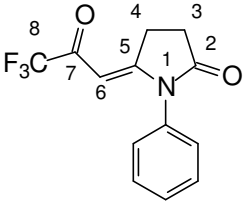
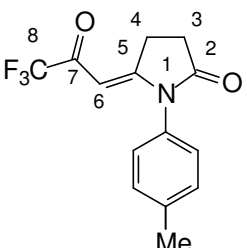
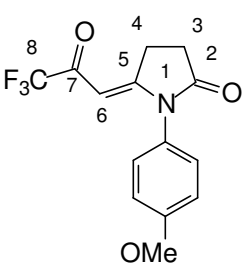
A atribuição dos deslocamentos químicos para os carbonos foi possível através da análise do espectro de RMN HMQC (Figura 3.17), o qual correlaciona espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . O deslocamento em 26,67 ppm foi atribuído ao carbono C4, no espectro de RMN HMQC se observa um acoplamento entre este carbono e os hidrogênios de deslocamento 3,29 ppm. Da mesma maneira, se observa os acoplamentos entre os hidrogênios H3 (2,56 ppm), H2' (2,88 ppm) e H1' (3,82 ppm) com os carbonos C3 (27,12 ppm), C2' (36,61 ppm) e C1' (42,28 ppm) respectivamente.



**Figura 3.17** Espectro de RMN HMQC, registrado em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  para o composto 1-fenetil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-ona (**6b**)

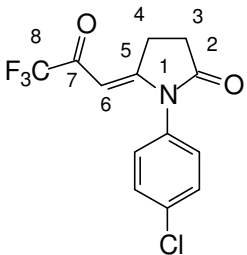
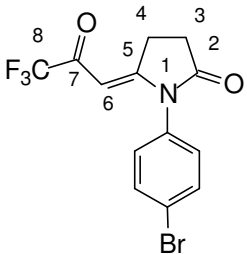
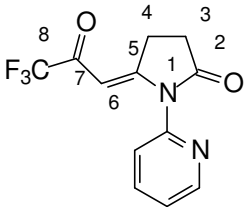
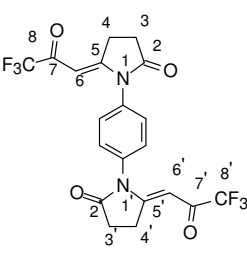
As variações dos deslocamentos químicos nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  encontrada para os demais compostos são devidas aos diferentes substituintes. A Tabela 3.9 mostra em detalhes os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os compostos **6a-g,i** e **7**. Todos os espectros foram feitos em  $\text{CDCl}_3$ .

**Tabela 3.10** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **6a-g,i** e **7<sup>a</sup>**

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ ppm (m, n $^\circ\text{H}$ , $J$ = Hz, identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ ppm (m, $J$ = Hz, identificação)
 <p><b>6a</b></p>	7,35-7,21 (m, 3H, Ph); 7,24-7,22 (m, 2H, Ph); 5,89 (s, 1H, H6); 4,79 (s, 2H); 3,33 (m, 2H, H4); 2,67 (m, 2H, H3).	178,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,9$ , C7); 177,1 (C5); 167,8 (C2); 133,9, 128,9, 128,1, 127,3 (Ph); 116,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,7$ , C8); 92,0 (C6); 44,5 (C9); 27,2 (C3); 26,6 (C4).
 <p><b>6b</b></p>	7,32-7,16 (m, 5H, Ph); 5,78 (s, 1H, H6); 3,82 (t, 2H, $J = 7,3$ , H9); 3,29 (t, 2H, $J = 6,3$ , H4); 2,88 (t, 2H, $J = 7,4$ , H10); 2,56 (t, 2H, $J = 7$ , H3).	178,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,9$ , C7); 176,8 (C5); 168,2 (C2); 137,0, 128,7, 128,6, 127,0 (Ph); 116,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,7$ , C8); 91,0 (C6); 42,3 (C9); 32,6 (C10); 27,1 (C3); 26,7 (C4).
 <p><b>6c</b></p>	7,59-7,49 (m, 3H, Ph); 7,21-7,19 (m, 2H, Ph); 5,66 (s, 1H, H6); 3,53 (t, 2H, $J = 7$ , H4); 2,83 (t, 2H, $J = 7$ , H3).	179,2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,9$ , C7); 176,5 (C5); 169,2 (C2); 133,2, 130,1, 129,8, 127,1 (Ph); 116,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,7$ , C8); 92,7 (C6); 27,8 (C3); 26,9 (C4).
 <p><b>6d</b></p>	7,34 (d, 2H, $J = 8,4$ , Ph); 7,06 (d, 2H, $J = 8,4$ , Ph); 5,66 (s, 1H, H6); 3,50 (t, 2H, $J = 7,2$ , H4); 2,80 (t, 2H, $J = 7,2$ , H3); 2,43 (s, 3H, Me).	179,0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,9$ , C7); 176,7 (C5); 169,5 (C2); 139,9, 130,7, 130,4, 126,8 (Ph); 116,2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291$ , C8); 92,6 (C6); 27,7 (C3); 26,9 (C4); 21,1 (Me).
 <p><b>6e</b></p>	7,11 (d, 2H, $J = 9,1$ , Ph); 7,05 (d, 2H, $J = 9,1$ , Ph); 5,66 (s, 1H, H6); 3,87 (s, 3H, OMe); 3,50 (t, 2H, $J = 6,5$ , H4); 2,81 (t, 2H, $J = 7,1$ , H3).	178,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,9$ , C7); 176,6 (C5); 169,7 (C2); 160,3, 128,2, 125,6, 115,3 (Ph); 116,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,7$ , C8); 92,4 (C6); 55,4 (OMe); 27,6 (C3); 26,8 (C4).

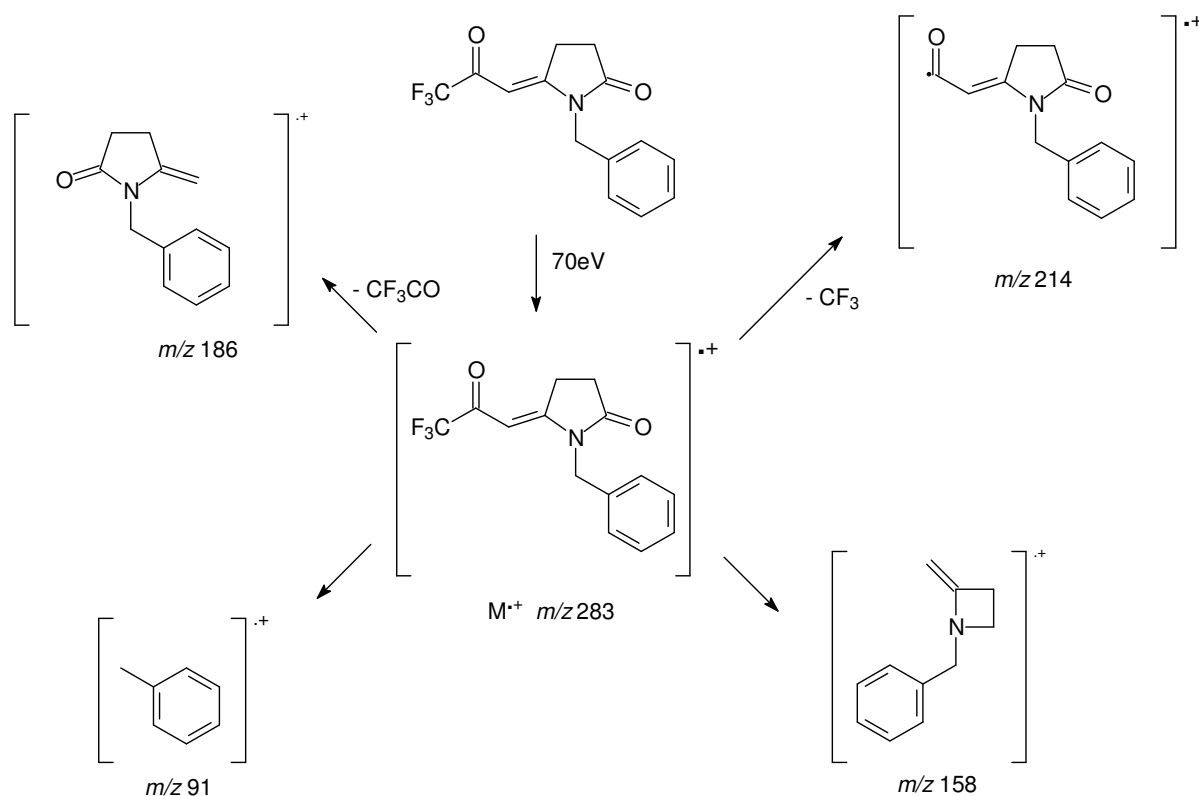
<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em Espectrômetro BRUKER DPX 400 com SF 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e SF 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$

**Tabela 3.10** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **6a-g,i** e **7<sup>a</sup>** (continuação)

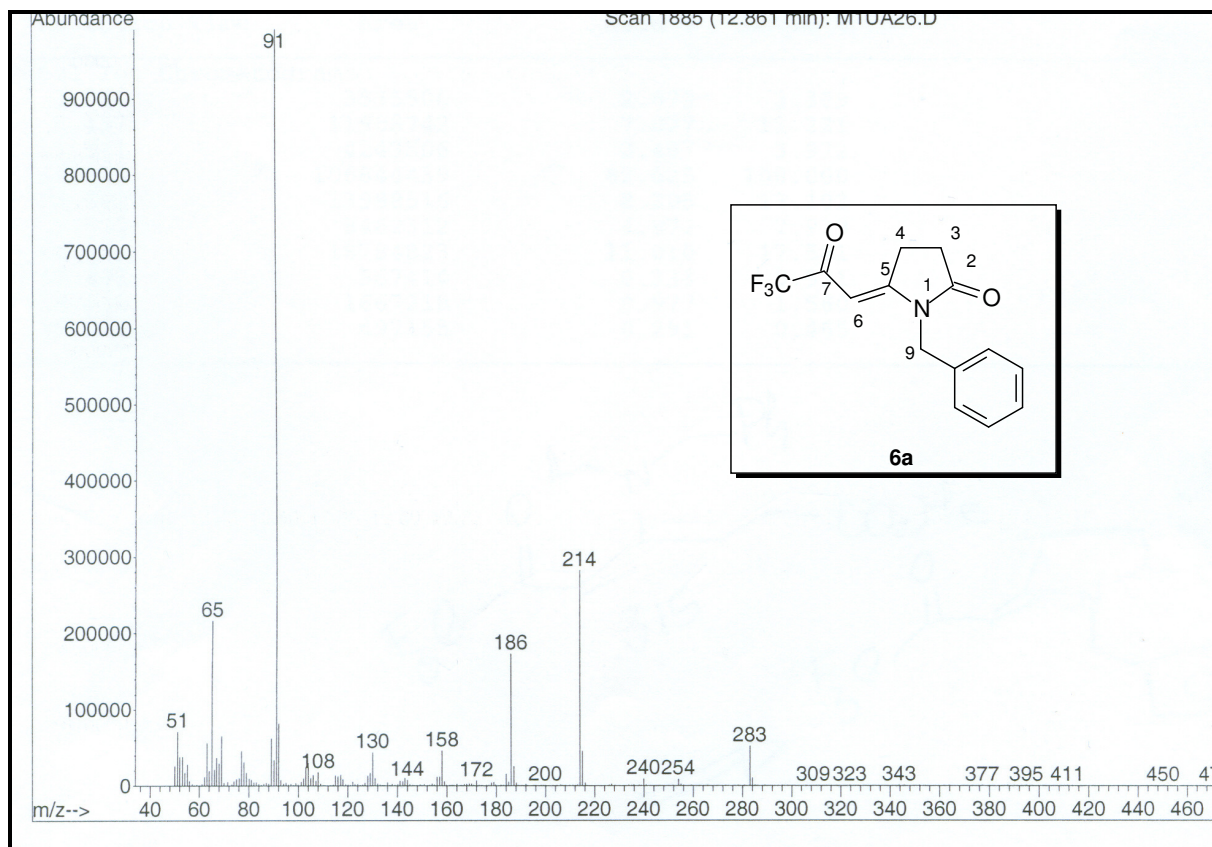
Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ ppm (m, n $^\circ\text{H}$ , $J$ = Hz, identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ ppm (m, $J$ = Hz, identificação)
 <p><b>6f</b></p>	7,54 (d, 2H, $J$ = 8,6, Ph); 7,16 (d, 2H, $J$ = 8,5, Ph); 5,66 (s, 1H, H6); 3,52 (t, 2H, $J$ = 7,1, H4); 2,82 (t, 2H, $J$ = 7,1, H3)	178,0 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34,6, C7); 176,3 (C5); 168,7 (C2); 135,8; 131,5; 130,4; 128,5 (Ph); 116,2 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 291,1); 92,7 (C6); 27,7 (C3); 26,9 (C4).
 <p><b>6g</b></p>	7,70 (d, 2H, $J$ = 8,5, Ph); 7,09 (d, 2H, $J$ = 8,5, Ph); 5,66 (s, 1H, H6); 3,52 (t, 2H, $J$ = 6,8, H4); 2,82 (t, 2H, $J$ = 7,2, H3)	179,2 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34,6, C7); 176,2 (C5); 168,5 (C2); 133,5; 132,1; 128,8; 124,0 (Ph); 116,2 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 291,7, C8); 92,9 (C6); 27,8 (C3); 26,9 (C4).
 <p><b>6i</b></p>	8,69, 7,96, 7,46, 7,36 (piridil); 5,94 (s, 1H, H6); 3,54 (m, 2H, H4); 2,84 (t, 2H, $J$ = 7,3, H3)	179,2 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,9, C7) 176,2 (C5); 167,1 (C2); 150,1, 147,3, 139,1, 124,6, 122,5 (Piridil); 116,2 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 291, C8), 93,7 (C6); 28,0 (C3); 26,9 (C4).
 <p><b>7</b></p>	7,4 (s, 4H, Ph); 5,77 (s, 2H); 3,57 (m, 4H); 2,88 (m, 4H).	179,3 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34,6, C7 e C7') 176,2 (C5 e C5'); 168,2 (C2 e C2'); 134,2; 129,1 (Ph); 116,2 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 291, C8 e C8') 93,0 (C6 e C6'); 27,8 (C3 e C3'); 26,9 (C4 e C4).

<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em Espectrômetro BRUKER DPX 400 com SF 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e SF 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$

A análise dos espectros de massas para os compostos **6a-g,i** e **7** mostra que além do pico relativo a massa do íon molécular, os principais fragmentos encontrados para esta série de compostos são: pico relativo a perda do grupo trifluormetil ( $M^+ - 69$ ) e pico relativo a perda do grupo trifluoroacetil ( $M^+ - 97$ ). Para alguns compostos também é possível observar picos relativos ao anel aromático substituído. Uma proposta de fragmentação para os compostos desta série está representada no Esquema 3.8 e pode ser observado no espectro de massas do composto **6a**, Figura 3.18. Os principais fragmentos para a série **6a-g,i** e **7** estão descritos na Tabela 3.6.



Esquema 3.8



**Figura 3.18** Espectro de Massas para o composto 1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**6a**)

**Tabela 3.11** Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **6a-g,i** e **7** a uma energia de 70 eV.

	MS [m/z(%)]
<b>6a</b>	283 ( $M^+$ , 5), 214 ( $M^+ - CF_3$ , 28), 186 ( $M^+ - COCF_3$ , 17), 91 (100%), 65 (22).
<b>6b</b>	297 ( $M^+$ , <5), 228 ( $M^+ - CF_3$ , 24), 178 (<5), 104 (100), 77 (13)
<b>6c</b>	269 ( $M^+$ , 13), 200 ( $M^+ - CF_3$ , 100), 172 ( $M^+ - COCF_3$ , 68), 144 (29), 77 (69), 51 (41).
<b>6d</b>	283 ( $M^+$ , 24), 214 ( $M^+ - CF_3$ , 100), 186 ( $M^+ - COCF_3$ , 53), 158 (17), 91 (43).
<b>6e</b>	299 ( $M^+$ , 53), 230 ( $M^+ - CF_3$ , 100), 202 ( $M^+ - COCF_3$ , 28), 188 (31), 159 (24), 131 (14), 77 (21).
<b>6f</b>	303 ( $M^+$ , 23), 234 ( $M^+ - CF_3$ , 100), 206 ( $M^+ - COCF_3$ , 62), 178 (21), 143 (23), 111 (28), 75 (41).
<b>6g</b>	347 ( $M^+$ , 29), 278 ( $M^+ - CF_3$ , 100), 250 ( $M^+ - COCF_3$ , 29), 222 (14), 199 (37), 143 (39), 76 (41).
<b>6i</b>	201 ( $M^+ - CF_3$ , 18), 173 ( $M^+ - COCF_3$ , 100), 145 (20), 131 (43), 78 (Piridil, 52), 69 (8).
<b>7</b>	460 ( $M^+$ , 36), 391 ( $M^+ - CF_3$ , 100), 363 ( $M^+ - COCF_3$ , 9), 161 (19), 143 (15), 69 (15), 55 (33)

## 4 CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos propostos para este trabalho e a análise dos resultados obtidos, foi possível concluir que:

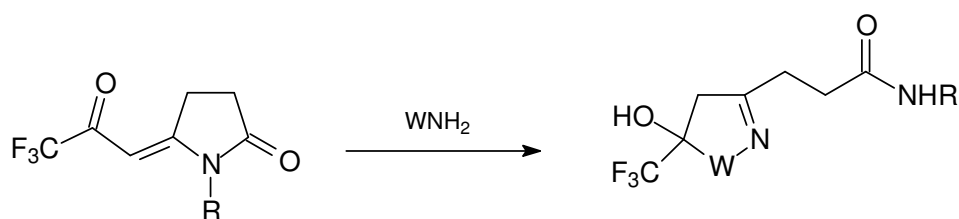
- A acetalização do ácido 4-oxopentanóico com trimetil ortoformiato mostrou-se como um método eficiente e vantajoso, pois, além de acetalizar promove também a esterificação;
- O produto da acetalização do ácido 4-oxopentanóico sofre acilação com acilantes halogenados, de acordo com as técnicas amplamente utilizadas pelo NUQUIMHE, levando aos compostos 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**3**) e 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**4**);
- A reação entre o 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**4**) e aril(heteroaril)aminas primárias evidenciou ser o carbono C4 centro mais eletrofílico da molécula e que este atua como eficiente bloco CCCC na síntese de pirrolidinonas, semelhante a síntese de Paal-Knorr;
- A obtenção de 1-aryl(heteroaryl)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-onas através da ciclização intramolecular das enaminoacetonas **5a-j**, por ser regioespecífica, mostra-se vantajosa em relação às várias técnicas descritas na literatura onde há formação de mistura de isômeros.



## 5 SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

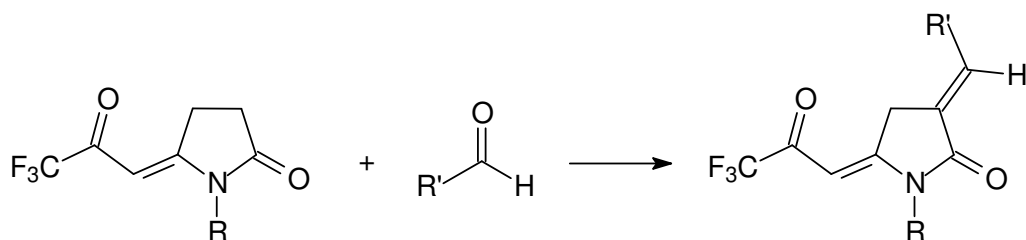
1) Estudo sobre a configuração *E* ou *Z* para as 1-[aril(heteroaril)]-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-onas através de Espectroscopia de RMN em duas dimensões e Difração de Raios-X;

2) Reações entre as 1-[aril(heteroaril)]-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-onas e dinucleófilos para obtenção de compostos heterocíclicos com cadeia lateral funcionalizada;



W = OH, NH<sub>2</sub>, NPh

3) Condensações aldólicas entre as 1-[aril(heteroaril)]-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-onas e aldeídos;



## 6 METODOLOGIA EXPERIMENTAL

### 6.1 Métodos de Identificação e Determinação de Pureza

#### 6.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX 200, que opera a 200,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$  e/ou BRUKER DPX 400, que opera a 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX 200, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX 200 foram: SF 200,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$ ; largura de pulso 9,9  $\mu\text{s}$  para  $^1\text{H}$  e 19,5  $\mu\text{s}$  para  $^{13}\text{C}$ ; tempo de aquisição 3,9 s para  $^1\text{H}$  e 2,8 s para  $^{13}\text{C}$ ; janela espectral 2400 Hz para  $^1\text{H}$  e 11500 Hz para  $^{13}\text{C}$ ; número de varreduras de 8 a 32 para  $^1\text{H}$  e 2000 a 20000 para  $^{13}\text{C}$ , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para  $^1\text{H}$  e 0,17994 para  $^{13}\text{C}$ . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01 ppm.

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX 400, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX 400 foram: SF 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$ ; largura de pulso 8,0  $\mu\text{s}$  para  $^1\text{H}$  e 13,7  $\mu\text{s}$  para  $^{13}\text{C}$ ; tempo de aquisição 6,5 s para  $^1\text{H}$  e 7,6 s para  $^{13}\text{C}$ ; janela espectral 2400 Hz para  $^1\text{H}$  e 11500 Hz para  $^{13}\text{C}$ ; número de varreduras de 8 a 32 para  $^1\text{H}$  e 2000 a 20000 para  $^{13}\text{C}$ , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para  $^1\text{H}$  e 0,371260 para  $^{13}\text{C}$ . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01 ppm.

### 6.1.2 Ponto de Fusão

Para determinação dos pontos de fusão dos compostos sintetizados foi utilizado aparelho KOFER REICHERT THERMOVAR. Os pontos de fusão não foram corrigidos.

### 6.1.3 Cromatografia Gasosa-CG/MS

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um Espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com injetor automático 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de Ph Me Siloxane) – temperatura máxima de 325 °C – (30mx0,32mm., 0,25 µm). Fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura inicial do injetor de 250 °C; seringa de 10 µL, com injeção de 1 µL; Temperatura inicial do forno de 70 °C/min e após aquecimento de 12 °C/min até 280 °C/min. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no Espectrômetro de Massas.

## 6.2 Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para síntese dos compostos deste trabalho, foram de qualidade técnica ou para análise e, quando necessário, purificados ou secos de acordo com procedimentos usuais de laboratório.<sup>69</sup>

## 6.3 Procedimentos Experimentais

### 6.3.1 Procedimento para síntese de 4,4-dimetoxipentanoato de metila (2)

A uma balão de 100 mL foi adicionado o ácido 4-oxopentanóico (11,61 g, 100 mmol), trimetilortoformiato (26,5 g, 250 mmol) e quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno sulfônico (0,005 mol/mol de substrato). Após 48h o meio reacional foi neutralizado com carbonato de sódio (1 g), seguido de filtração. O filtrado foi destilado a pressão reduzida, apresentando temperatura de ebulição de 45 °C a uma pressão de 0,95 mbar. Dados de RMN encontram-se na seção 3.2 (p. 25).

### 6.3.2 Procedimento para a síntese de 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (3) e 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (4)

A um balão de 250 mL com duas bocas, conectado a um funil de adição de 100 mL, foi adicionado o cloreto de tricloro acetila (36,2 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 tricloro acetila foi feita, sob agitação e gota a gota, a temperatura de 0 °C. Após a adição, a mistura reacional foi deixada sob agitação durante 16 h a temperatura de 25 °C. A mistura reacional 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.

Para a síntese do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (4) foi utilizado o mesmo procedimento, no entanto, o óleo 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.

### 6.3.3 Procedimento geral para síntese dos 7,7,7-trifluor-4[aminoaril(heteroaril)]-6-oxo-4-heptenoatos de metila **5a-j**

A um balão de 25 mL, contendo o 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (0,480 g, 2 mmol) diluído em acetonitrila (5mL), sob agitação e a 25 °C, foi adicionada uma solução de amina (RNH<sub>2</sub>) (2 mmol) em acetonitrila (10 mL). Após a adição, a mistura foi aquecida a temperatura de refluxo (80 °C) e mantida sob agitação por 6 h (16 h para o composto **5j**). O solvente foi evaporado em evaporador rotatório a pressão reduzida e os produtos obtidos foram recristalizados em hexano. Os sólidos cristalinos foram filtrados, fornecendo os compostos **5d-j**.

Para síntese dos compostos **5a-c**, após a adição da solução de amina (RNH<sub>2</sub>) em acetonitrila (10 mL), a mistura reacional foi deixada sob agitação a 25 °C por 24 h. Após o término do tempo reacional o solvente foi evaporado em evaporador rotatório a pressão reduzida e os sólidos obtidos foram recristalizados em hexano a quente e carvão ativo.

Propriedades físicas e rendimentos dos compostos encontram-se na Tabela 3.4 (p. 36). Dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e de Espectroscopia de Massas encontram-se na Tabela 3.5 (p. 39) e na Tabela 3.6 (p. 41), respectivamente.

### 6.3.4 Procedimento geral para síntese das 1-[aril(heteroaril)]-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-onas **6a-g, i** e 1,4-bis[5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)-2-oxo-pirrolidin-1-il]benzeno **7**

#### 6.3.4.1 Síntese das 1-[aril(heteroaril)]-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-onas **6a-g, i** a partir dos 7,7,7-trifluor-4[aminoaril(heteroaril)]-6-oxo-4-heptenoatos de metila **5a-g, i**

A um balão de 25 mL, contendo o 7,7,7-trifluor-4[aminoaril(heteroaril)]-6-oxo-4-heptenoatos de metila (2 mmol) diluído em de acetonitrila (5 mL), sob agitação e a 25 °C, foi adicionada (gotejando) trietilamina (1,1 equivalente). A mistura foi colocada em refluxo por 24h. Após o término do tempo reacional, o solvente foi

evaporado em evaporador rotatório a pressão reduzida, A reação foi extraída em diclorometano e lavada com solução de HCl 1,0 M (3 x 30 mL) . A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado a pressão reduzida. Os sólidos obtidos foram recristalizados em hexano a quente e carvão ativo.

6.3.4.2 Síntese das 1-[aril(heteroaril)]-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-onas **6a-g, i** e 1,4-bis- [5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)-2-oxo-pirrolidin-1-il]benzeno **7** em uma etapa a partir do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**4**)

A um balão de 25 mL, contendo o 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (0,480 g, 2 mmol) diluído em de acetonitrila (5 mL), sob agitação e a 25 °C, foi adicionada uma solução de amina (RNH<sub>2</sub>) (2 mmol) em de acetonitrila (10 mL). Após a adição, a mistura foi aquecida à temperatura de refluxo (80 °C) e mantida sob agitação por 24 h. Terminadas as 24 h de refluxo, trietilamina (1,1 equivalente) foi adicionada (gotejando) a mistura. A mistura foi novamente colocada em refluxo por mais 24h. Após o término do tempo reacional, o solvente foi evaporado em evaporador rotatório a pressão reduzida, A reação foi extraída em diclorometano e lavada com solução de HCl 1,0 M (3 x 30 mL) . A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado a pressão reduzida. Os sólidos obtidos foram recristalizados em hexano a quente e carvão ativo.

Para síntese do composto **7** foi utilizada relação de 2:1 do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**4**) em relação a 1,4-fenilenodiamina.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bur, S. K.; Padwa, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, Pag.
2. Daferner, M.; Anke, T.; Sterner, O. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7781.
3. Lui, N.; Bassner, B. (Bayer A-G., Germany) (C1.C07D207/26), (1996).
4. Zahn, H. T.; Huang, Y.; Jin, S.-L. C.; Frith, S. A.; Suvarna, N.; Conti, M.; O'Donnel, J. M. *Neuropsychopharmacology*, **2002**, *27*, 588.
5. Martins, M. A. P.; Colla, A.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483.
6. Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739.
7. Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 24.
8. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 298.
9. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synlett*, **1999**, 789.
10. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.
11. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177.
12. Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.
13. Martins, M. A. P.; Sinhorin, A.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353.
14. Martins, M.A.P.; Emmerich, D.J.; Pereira, C.M.P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935.
15. Zanatta, N.; Squizani, A.M.C.; Fantinel, L.; Nachtigall, F.M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2002**, *16*, 2409.
16. Bonacorso, H. G.; Wentz, A.P.; Bittencourt, S.R.T.; Marques, L.M.L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 335.

17. Zanatta, N.; Barichello, R.; Pauletto, M.M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 961.
18. Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Cortelini, M. F.; Beux, S.; Santos, A. P.D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 2404.
19. Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Loro, E.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 107, 149.
20. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta N. *Synthesis* **2002**, 2220.
21. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 731.
22. Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bonacorso, H. B.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1619.
23. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R. A.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1223.
24. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 837.
25. Martins, M. A. P.; Sinhorin, A.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synthesis* **2001**, 1959.
26. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 293.
27. Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A.; Blanco, R. F.; Peres, R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7005.
28. Braibante, M.E.F.; Clar, G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 1159;
29. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 23.
30. Bonacorso, H. G.; Oliveira, M.R.; Wentz, A.P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A.B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 345.
31. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1457.
32. Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, 1505.
33. Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Comm.* **2002**, 32, 1585.



34. Bonacorso, H. G.; Lewandowski, H.; Drekenner, R. L.; Costa, M. B.; Pereira, C. M. P.; Wastowski, A. D.; Peppe, C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *122*, 159.
35. Martins, M.A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261.
36. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Moura, S.; Sinhorin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2003**, 2353.
37. Bonacorso, H. G.; Lang, E.S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorganic Chem. Commun.* **2003**, *6*, 646.
38. Bonacorso, H. G.; Muniz, M.N.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroatom Chem.* **2003**, *14*, 132.
39. Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 217.
40. Martins, M.A.P.; Pereira, C.M.P.; Sinhorin, A.P.; Bastos, G.P.; Zimmermann, N.E.K.; Rosa, A.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 419.
41. Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C.M. P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 69.
42. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669.
43. Zanatta, N.; Barrichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **1999**, 765.
44. Madruga, C. C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 735.
45. Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 509.
46. Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Ellenshon, R.; Marques, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 451.
47. Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1213.
48. Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2855.

49. Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315.
50. Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2003**, 894.
51. Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29.
52. Martins, M.A.P.; Teixeira, M.V.M.; Cunico, W.; Scapin, E.; Mayer, R.; Pereira, C.M.P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Peppe, C.; Yuan, Y.F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8991.
53. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1431.
54. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A.D.; Muniz, M.N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, *8*, 1079.
55. Bonacorso, H. G.; Duarte, S. H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 1037.
56. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9155.
57. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 45.
58. Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Comm.* **2002**, *32*, 3225.
59. (a) Timokhin, B. V.; Baransky, V. A.; Eliseeva, G. D. *Russian Chem. Rev.* **1999**, *68*, 73; (b) Motoki, C. *J. Chem. Soc. Jpn. Pure Chem.* **1961**, *82*, 256; (c) Nesterova, B.; Angelova, J.; Simova, E. *Foramatsyia* **1991**, *41*, 5; (d) Kleson, A. *Arch. Kem.* **1957**, *11*, 285; (e) Ha, H-J; Lee, S-K; Ha, J-L. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2557; (f) Murray, W. V.; Watcher, M. P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3424; (g) Widmer, U. *Synthesis* **1983**, 135; (h) Soderquist, J. A.; Miranda, E. I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4905; (i) Ballini, R.; Petrini, M.; Rosini, G. *Synthesis*, **1987**, 711; (j) Matsui, I. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1107; (k) Phillip, A. H.; Humber, L. G. *Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 413; (l) Gal, A. E.; Avakian, S.; Martin, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4181; (m) Picha, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3155; (n) Bader, A. A.; Kontowic, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4465; (o) Bertho, A. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 29; (p) Wawzonek, S.; Noerdstrom, J. D. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 265; (q) Gatta, F.; Chiavarelli, S. *Farmaco* **1975**, *30*, 631; (r) Chimirri, A.;

- Grasso, S.; Monforte, P.; Romeo, G. *Heterocycles* **1988**, *27*, 93: (s) FR P. 5482M; (t) US P. 3235562; (u) Celmer, W. D.; Solomons, I. A. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3221.
60. Taylor, J. M.; Abell, A. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 14.
61. Nagasaka, T.; Koseki, Y.; Kusano, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3517.
62. Dieter, R. K.; Lu, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4011.
63. Langer, P.; Döring, M. *Synlett*, **2001**, 1437.
64. Murai, S.; Iwamoto, K.; Chatani, N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 174.
65. Snider, B.; Neubert, B. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8953.
66. Janecki, T.; Blaszczyk, E.; Krawczyk, H. *Synlett*, **2004**, 2685.
67. (a) Paal, C. *Ber.* **1885**, *18*, 367; (b) Knorr, L. *Ber.* **1885**, *18*, 299.
68. (a) Cunico, W. J. F. *Tese de Doutorado*, Universidade Federal de Santa Maria, **2004**. (b) Drekenner, R. L. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Santa Maria, **2005**.
69. Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Edition, Pergamon Press, New York, **1996**.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)