



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
NÚCLEO DE QUÍMICA DE HETEROCICLOS**

**SÍNTESE DE 1-ARIL-4-[(DIMETILAMINO)METILENO]  
PIRROLIDINO-2,3,5-TRIONAS UTILIZANDO  
IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Pâmela Schütz de Vargas**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2011**

**SÍNTESE DE 1-ARIL-4-[(DIMETILAMINO)METILENO] PIRROLIDINO-  
2,3,5-TRIONAS UTILIZANDO IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS**

**Pâmela Schütz de Vargas**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Química.**

**Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2011**


A Comissão Examinadora, abaixo assinada,  
aprova a Dissertação de Mestrado

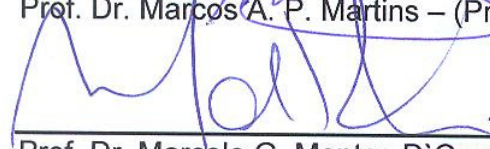
**SÍNTESE DE 1-ARIL-4-  
[(DIMETILAMINO)METILENO]PIRROLIDINO-2,3,5-  
TRIONAS UTILIZANDO IRRADIAÇÃO DE MICRO-  
ONDAS**

elaborada por  
**Pâmela Schütz de Vargas**

Como requisito parcial para a obtenção do grau de  
**Mestre em Química**

**Comissão Examinadora:**

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Marcos A. P. Martins – (Presidente/Orientador) – UFSM

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Marcelo G. Montes D'Oca – FURG

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Luciano Dornelles – UFSM

Santa Maria, 24 de Fevereiro de 2011.

*Aos meus pais*  
**Jucelir e Carmem**, que muitas vezes sacrificaram seus sonhos  
para realizar os meus, o meu reconhecimento e admiração  
Ao meu irmão **Pablo** e ao meu amado filho **Carlos Eduardo**  
por todo amor, paciência e carinho.

*Ao **Ricardo**, meu amor, por todo apoio  
no decorrer deste trabalho, pela paciência,  
incentivo, companheirismo e carinho.*

*Ao Prof. Dr. **Marcos A. P. Martins**  
pela oportunidade de realizar este  
trabalho, orientação  
e exemplo profissional.*

## **AGRADECIMENTOS**

A todo corpo docente da pós-graduação em química, em especial ao Prof. Dr. Nilo Zanatta e ao Prof. Dr. Luciano Dornelles, pela contribuição direta ou indireta na realização deste trabalho, pela disponibilidade de participar do exame de qualificação e pelas sugestões.

À aluna de iniciação científica Mariane Rotta pela colaboração no trabalho experimental, convivência e amizade.

Aos colegas e amigos de laboratório, Mara Marzari, Kelvis Longhi, Lilian Buriol, Dayse Moreira, Clarissa Frizzo, Patrick Campos, Glauber R. Lima, Carolini Baccin, Liziê Prola, Jeferson Trindade, Ricardo Munich, Mariane Rotta, Alexandre Meyer, Mariléia Zanatta, Taiana Munchen, Guilherme Caleffi, Letícia Rodrigues e aos colegas antigos: Fernanda Rosa, Pablo Machado, Marcelo Rossatto, Lucas Pizzuti, Gabriela Fiss e a outros tantos que já passaram pelo laboratório do Prof. Marcos, obrigada pela convivência e aprendizado.

Aos colegas dos laboratórios dos professores Helio Bonacorso, Nilo Zanatta e Alex Flores, pelos empréstimos de materiais.

À Coordenação do Programa de Pós-graduação em Química, em especial ao funcionário Ademir Sartori, pela competência e paciência.

Aos funcionários do NAPO, pela competência na realização das análises de CG/EM.

As entidades financiadoras FATEC, CAPES, CNPq e FAPERGS pelo financiamento à pesquisa.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Nomenclatura dos compostos <b>3a-j</b> .....	27
<b>Tabela 2.</b>	Condições reacionais testadas para a otimização da reação de ciclização da enaminodicetona <b>2</b> com anilina através do método convencional.....	32
<b>Tabela 3.</b>	Rendimentos dos compostos <b>3a-j</b> através do método convencional.....	33
<b>Tabela 4.</b>	Condições reacionais testadas para a otimização da reação de ciclização da enaminodicetona <b>2</b> com anilina, usando irradiação de micro-ondas.....	36
<b>Tabela 5.</b>	Rendimentos dos compostos <b>3a-j</b> , utilizando irradiação de micro-ondas.....	38
<b>Tabela 6.</b>	Pontos de fusão e análise elementar das 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas.....	41
<b>Tabela 7.</b>	Dados de RMN de $^1\text{H}$ e de $^{13}\text{C}$ das 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas <b>3a-j</b> .....	45
<b>Tabela 8.</b>	Dados de espectrometria de massas dos compostos <b>3a-j</b> a partir da ionização química positiva.....	48
<b>Tabela 9.</b>	Dados cristalográficos e refinamento da estrutura do composto <b>3a</b> .....	98
<b>Tabela 10.</b>	Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros de substituição de equivalência isotrópica ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para o composto <b>3a</b> .....	99
<b>Tabela 11.</b>	Comprimento de ligação (Å) e ângulos [ $^\circ$ ] para o composto <b>3a</b> .....	100
<b>Tabela 12.</b>	Parâmetros de substituição anisotrópica ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para o composto <b>3a</b> .....	101
<b>Tabela 13.</b>	Ângulos de torção para o composto <b>3a</b> .....	102



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Estrutura da 1 <i>H</i> -4-Carbamoil-pirrolidino-2,3,5-triona.....	3
<b>Figura 2.</b>	Derivados de pirrolidino-2,3,5-triona, substituídos no carbono 4.....	8
<b>Figura 3.</b>	Centros nucleofílicos e eletrofílicos presentes na enaminona.....	9
<b>Figura 4.</b>	Formação de pirrolidino-2,3,5-triona através da oxazolidino-2,3-diona..	14
<b>Figura 5.</b>	Derivado da pirrolidino-2,3,5-triona com dupla exocíclica no carbono 4	19
<b>Figura 6.</b>	Representação da onda eletromagnética.....	22
<b>Figura 7.</b>	Representação do espectro eletromagnético.....	23
<b>Figura 8.</b>	Representação dos centros eletrofílicos da enaminodicetona.....	29
<b>Figura 9.</b>	Mecanismo proposto para reação entre enaminodicetona e aminas.....	40
<b>Figura 10.</b>	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>3a</b> em CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz.....	42
<b>Figura 11.</b>	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>3a</b> em CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz.....	44
<b>Figura 12.</b>	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>3a</b> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz.....	44
<b>Figura 13.</b>	Fragmentos ionizados obtidos para o composto <b>3a</b> .....	49
<b>Figura 14.</b>	ORTEP obtido a partir da difração de raios-X do monocristal da 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas <b>3a</b> .....	51
<b>Figura 15.</b>	Centros eletrofílicos das 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas que podem sofrer ataque nucleofílico.....	56
<b>Figura 16.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do ( <i>E</i> )-1-Fenil-4-[(dimetilamino)metileno]-pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3a</b> ) em CDCl <sub>3</sub> , 200MHz.....	71
<b>Figura 17.</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do ( <i>E</i> )-1-Fenil-4-[(dimetilamino)metileno]-pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3a</b> ) em CDCl <sub>3</sub> , 50MHz.....	72
<b>Figura 18.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do ( <i>E</i> )-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(3-tolil)pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3b</b> ) em CDCl <sub>3</sub> , 200MHz.....	73
<b>Figura 19.</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do ( <i>E</i> )-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(3-tolil)pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3b</b> ) em CDCl <sub>3</sub> , 50MHz.....	74

<b>Figura 20.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do ( <i>E</i> )-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(3-metoxifenil)pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3c</b> ) em $\text{CDCl}_3$ , 200MHz.....	75
<b>Figura 21.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do ( <i>E</i> )-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(3-metoxifenil)pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3c</b> ) em $\text{DMSO}-d_6$ , 50MHz.....	76
<b>Figura 22.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do ( <i>E</i> )-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(3-hidroxifenil)pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3d</b> ) em $\text{DMSO}-d_6$ , 200MHz.....	77
<b>Figura 23.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do ( <i>E</i> )-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(3-hidroxifenil)pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3d</b> ) em $\text{DMSO}-d_6$ , 50MHz.....	78
<b>Figura 24.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do ( <i>E</i> )-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(4-tolil)pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3e</b> ) em $\text{CDCl}_3$ , 200MHz.....	78
<b>Figura 25.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do ( <i>E</i> )-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(4-tolil)pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3e</b> ) em $\text{DMSO}-d_6$ , 50MHz.....	80
<b>Figura 26.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do ( <i>E</i> )-1-(4-Fluorfenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3f</b> ) em $\text{DMSO}-d_6$ , 200MHz.....	81
<b>Figura 27.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do ( <i>E</i> )-1-(4-Fluorfenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3f</b> ) em $\text{DMSO}-d_6$ , 100MHz.....	82
<b>Figura 28.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do ( <i>E</i> )-1-(4-Clorofenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3g</b> ) em $\text{DMSO}-d_6$ , 200MHz.....	83
<b>Figura 29.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do ( <i>E</i> )-1-(4-Clorofenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3g</b> ) em $\text{DMSO}-d_6$ , 100MHz.....	84
<b>Figura 30.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do ( <i>E</i> )-1-(4-Bromofenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3h</b> ) em $\text{DMSO}-d_6$ , 200MHz.....	85
<b>Figura 31.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do ( <i>E</i> )-1-(4-Bromofenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3h</b> ) em $\text{DMSO}-d_6$ , 100MHz.....	86
<b>Figura 32.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do ( <i>E</i> )-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(4-nitrofenil)pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3i</b> ) em $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz.....	87
<b>Figura 33.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do ( <i>E</i> )-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(4-nitrofenil)pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3i</b> ) em $\text{DMSO}-d_6$ , 100MHz.....	88

<b>Figura 34.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do ( <i>E</i> )-1-(4-Acetilfenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3j</b> ) em DMSO- $d_6$ , 200MHz.....	89
<b>Figura 35.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do ( <i>E</i> )-1-(4-Acetilfenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3j</b> ) em DMSO- $d_6$ , 50MHz.....	90
<b>Figura 36.</b>	Espectro de Massas do ( <i>E</i> )-1-Fenil-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3a</b> ).....	92
<b>Figura 37.</b>	Espectro de Massas do ( <i>E</i> )-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(3-toluil)pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3b</b> ).....	92
<b>Figura 38.</b>	Espectro de Massas do ( <i>E</i> )-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(3-metoxifenil)pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3c</b> ).....	93
<b>Figura 39.</b>	Espectro de Massas do ( <i>E</i> )-1-(3-hidroxifenil)-4-[(Dimetilamino)metileno]-pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3d</b> ).....	93
<b>Figura 40.</b>	Espectro de Massas do ( <i>E</i> )-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(4-toluil)pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3e</b> ).....	94
<b>Figura 41.</b>	Espectro de Massas do ( <i>E</i> )-1-(4-Fluorfenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3f</b> ).....	94
<b>Figura 42.</b>	Espectro de Massas do ( <i>E</i> )-1-(4-Clorofenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3g</b> ).....	95
<b>Figura 43.</b>	Espectro de Massas do ( <i>E</i> )-1-(4-Bromofenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3h</b> ).....	95
<b>Figura 44.</b>	Espectro de Massas do ( <i>E</i> )-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(4-nitrofenil)pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3i</b> ).....	96
<b>Figura 45.</b>	Espectro de Massas do ( <i>E</i> )-1-(4-Acetilfenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona ( <b>3j</b> ).....	96

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Bn	Benzila
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMFDMA	<i>N,N</i> -dimetilformamida dimetil acetal
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOH	Etanol
MC	Método Convencional
<i>J</i>	Constante de acoplamento
MC	Método Convencional
MeCN	Acetonitrila
MO	Micro-ondas
ORTEP	Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program
NUQUIMHE	Núcleo de Química de Heterociclos
p.e.	Ponto de Ebulição
p.f.	Ponto de Fusão
PDC	<i>Pyridinium dichromate</i>
Ph	Fenila
ppm	Partes por milhão
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
t.a.	Temperatura Ambiente
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento Químico em ppm

## RESUMO

Dissertação de Mestrado  
Programa de Pós-Graduação em Química  
Universidade Federal de Santa Maria

### SÍNTESE DE 1-ARIL-4-[(DIMETILAMINO)METILENO] PIRROLIDINO-2,3,5-TRIONAS UTILIZANDO IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS

AUTORA: Pâmela Schütz de Vargas  
ORIENTADOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, 24 Fevereiro de 2011.

A síntese de uma série de 4-(dimetilamino)metileno-1-aril-pirrolidino-2,3,5-triona foi realizada a partir da reação de ciclocondensação da  $\beta$ -enaminodicetona [ $\text{Cl}_3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{=CHNMe}_2)\text{C}(\text{O})\text{CO}_2\text{Et}$ ] com derivados da anilina [R = Ph, 3-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-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-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeCO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]. As condições reacionais utilizadas para a síntese das pirrolidino-2,3,5-trionas envolveram técnicas ambientalmente corretas, como o uso de irradiação de micro-ondas, empregando uma relação molar da  $\beta$ -enaminodicetona e da amina de 1:1.1, respectivamente e solvente não halogenado. A reação foi realizada em curtos períodos de reação (12-16 min) e os produtos foram obtidos com rendimentos de moderados a bons (50-76%). Além disso, foram demonstradas as vantagens da utilização do método de irradiação de micro-ondas sobre o método convencional de aquecimento térmico.

**Palavras-chave:** irradiação de micro-ondas, enaminodicetona, reação de ciclocondensação, pirrolidino-2,3,5-triona.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
Dissertação de Mestrado  
Santa Maria, Fevereiro de 2011

## ABSTRACT

Master Dissertation  
Post-Graduate Program in Chemistry  
Universidade Federal de Santa Maria

### MICROWAVE-ASSISTED SYNTHESIS OF 1-ARYL-4 [(DIMETHYLAMINO) METHYLENE] PYRROLIDINE-2,3,5-TRIONE

AUTHOR: Pâmela Schütz de Vargas  
ADVISOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, 24<sup>th</sup> february 2011.

The synthesis of a series of 1-aryl-4-[(dimethylamino)methylene] pyrrolidine-2,3,5-trione from the cyclocondensation reaction between  $\beta$ -enaminodiketone [Cl<sub>3</sub>C(O)C(=CHNMe<sub>2</sub>)C(O)CO<sub>2</sub>Et] and aniline derivatives [R = Ph, 3-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-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-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeCO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>] was performed.

The reaction conditions used to synthesize the pyrrolidine-2,3,5-triones involved environmentally benign techniques, as the use of microwave irradiation, employing the reactants  $\beta$ -enaminodiketone and amine in a molar ratio of 1:1.1, respectively, and a non-halogenated solvent. The reaction was carried out with short time (12-16 min) and the products were obtained in moderate to good yields (50-76%). In addition, the advantages of using the microwave irradiation method in comparison to the conventional thermal heating were demonstrated.

**Keywords:** microwave irradiation, enaminodiketone, cyclocondensation reaction, pyrrolidine-2,3,5-trione.

## SUMÁRIO

<b>Resumo</b> .....	xiii
<b>Abstract</b> .....	xiv
<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	1
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	7
2.1. Síntese de $\beta$ -enaminocetonas.....	9
2.2. Acilação de $\beta$ -enamino compostos.....	10
2.3. Síntese de pirrolidino-2,3,5-trionas substituídas no Carbono 4.....	13
2.4. Síntese de pirrolidino-2,3,5-trionas com dupla exocíclica no Carbono 4.....	19
2.5. Micro-ondas na síntese orgânica.....	22
<b>3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	25
3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos.....	26
3.2. Síntese de Pirrolidino-2,3,5-trionas <b>3a-j</b> .....	29
3.3. Identificação estrutural das pirrolidino-2,3,5-trionas <b>3a-j</b> .....	42
<b>4. CONCLUSÕES</b> .....	52
<b>5. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO</b> .....	55
<b>6. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	57
6.1. Equipamentos.....	58
6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	58
6.1.2. Difração de Raios-X.....	58
6.1.3. Ponto de Fusão.....	59
6.1.4. Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM.....	59
6.1.5. Análise elementar.....	59
6.1.6. Aparelho de micro-ondas.....	60

6.2. Reagentes e Solventes Utilizados.....	60
6.3. Técnicas de Síntese.....	60
6.3.1. Procedimento para síntese de 5,5,5-tricloro-3-dimetilamino metileno-2,4-dioxopentanoato <b>2</b> .....	60
6.3.2. Procedimento geral para síntese das 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas <b>3a-j</b> utilizando método convencional de aquecimento.....	61
6.3.3. Procedimento para a síntese das 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas <b>3a-j</b> utilizando irradiação de micro-ondas.....	61
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b> .....	62
<b>Anexo 1</b> .....	70
<b>Anexo 2</b> .....	91
<b>Anexo 3</b> .....	97



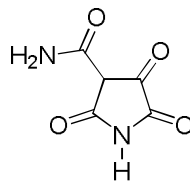
---

## **Introdução e Objetivos**

## 1. Introdução e objetivos

A química dos compostos heterocíclicos constitui uma das maiores divisões da química orgânica clássica.<sup>1</sup> A sua imensa importância se deve ao papel fundamental que esses compostos têm no desenvolvimento da sociedade, uma vez que possui aplicações em inúmeras áreas. São os principais constituintes de produtos naturais, vitaminas, pigmentos, materiais genéticos, hormônios e fármacos naturais e sintéticos.<sup>2</sup> A atividade farmacológica, por sua vez, é a principal área de aplicação desses compostos, uma vez que grande parte dos fármacos utilizados na clínica contém em suas estruturas anéis heterocíclicos. Nesse campo de pesquisa, alguns dos avanços mais significativos foram alcançados devido ao planejamento e aos ensaios realizados com novas estruturas provenientes da otimização de rotas sintéticas inovadoras, às quais têm conduzido a heterociclos apropriadamente funcionalizados.

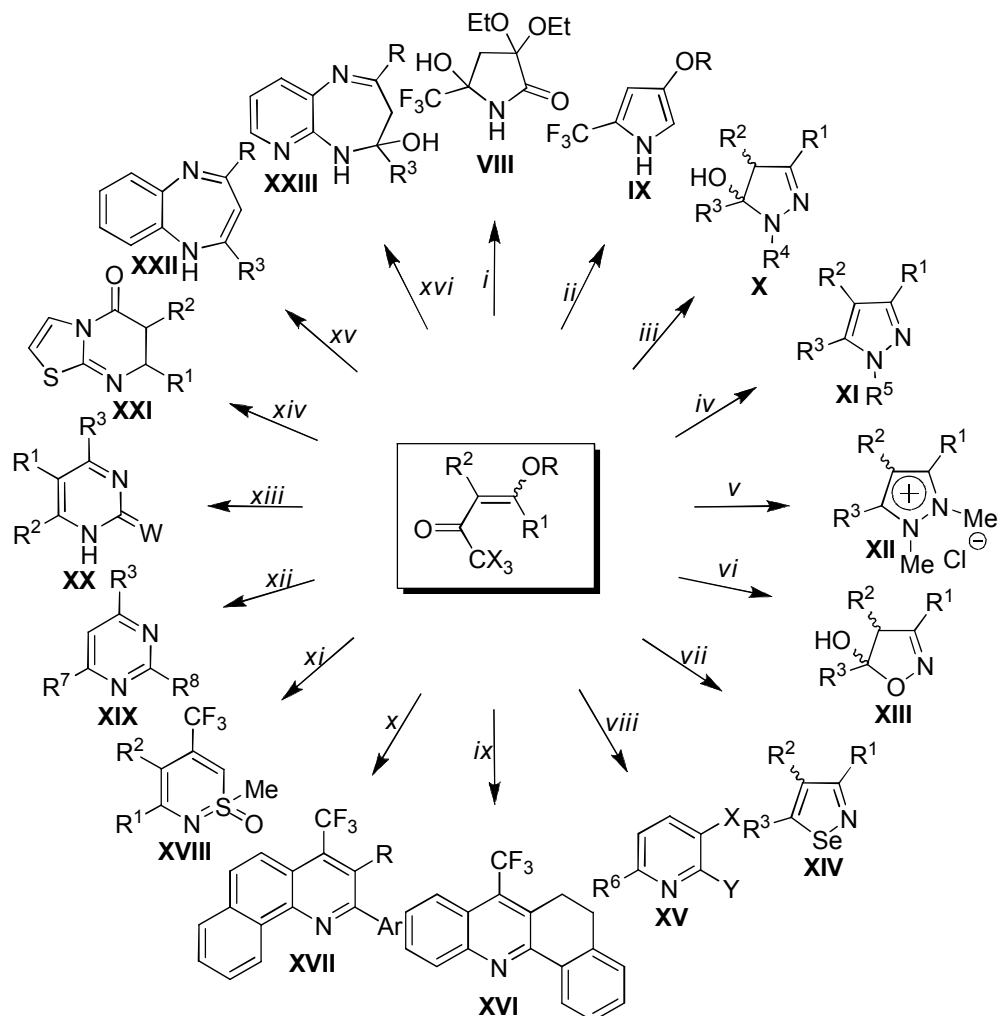
As pirrolidino-2,3,5-trionas são conhecidas na literatura desde 1891, seus derivados tem grande aplicação na indústria, isso se deve ao fato de serem facilmente manipulados para conseguir modificações desejadas dos seus grupos funcionais. São importantes compostos heterocíclicos e apresentam atividade farmacológica como antibacteriana, antifúngica e antiviral. Sais de sódio e cálcio da 1*H*-4-Carbamoil-pirrolidino-2,3,5-triona são usados contra *Cândida albicans* (**Figura 1**). Os sais de pirrolidino-2,3,5-trionas com substituintes no carbono 4, tem sido usados, desde 1958, em reagentes analíticos para separação de metais em minérios, agentes pesticidas ou fungicidas. Entretanto, o maior interesse nesses compostos é devido a sua versatilidade e aplicação como blocos precursores na química de heterociclos, a reação desses compostos com uma variedade de diaminas leva a formação de núcleos pirrolidíneos fundidos com heterociclos de cinco a oito membros.<sup>3</sup>



**Figura 1.** Estrutura da 1*H*-4-Carbamoil-pirrolidino-2,3,5-triona.

O Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) está, há duas décadas, desenvolvendo rotas sintéticas para a obtenção de precursores de heterociclos halometilados.<sup>4</sup> Os primeiros estudos visaram a otimização da reação de acilação através de acilações de enoléteres, acetais e enaminas com acilantes halogenados para a obtenção das 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas.

Desde então, estes precursores têm sido aplicados em reações com diferentes nucleófilos, mostrando uma regioquímica bem definida para fechamento de heterociclos,<sup>5</sup> (**Esquema 1**). Outra aplicação das 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas é na síntese de  $\beta$ -aminovinil cetonas (enaminonas). As enaminonas halometil substituídas podem ser facilmente obtidas a partir das correspondentes  $\beta$ -alcoxivinil halometil cetonas por substituição do grupo alcóxido pelo grupo amino.<sup>6,7</sup> Nosso grupo de pesquisa também tem desenvolvido metodologias para a síntese de enaminonas com substituintes arila e heteroarila, através da condensação de metil cetonas com *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA).<sup>8,9</sup>



<i>i</i> :	Ref. 10	<i>v</i> :	Ref. 5m	<i>ix</i> :	Ref. 16	<i>xiii</i> :	Ref. 18
<i>ii</i> :	Ref. 11	<i>vi</i> :	Ref. 4a,d, 5j, 14, 15	<i>x</i> :	Ref. 17	<i>xiv</i> :	Ref. 19
<i>iii</i> :	Ref. 4e, 5c-d,j,n-p, 12	<i>vii</i> :	Ref.4l	<i>xi</i> :	Ref. 4g	<i>xv</i> :	Ref. 20
<i>iv</i> :	Ref. 4e,5a-b, 13	<i>viii</i> :	Ref. 21	<i>xii</i> :	Ref. 18	<i>xvi</i> :	Ref. 20c

R	
R	H, Me, Ph
R <sup>1</sup>	H, alquila, CH <sub>2</sub> N <sub>3</sub> , arila, heteroarila
R <sup>2</sup>	H, alquila
R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -, -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
R <sup>3</sup>	CF <sub>3</sub> , CCl <sub>3</sub> , CHCl <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> Et
R <sup>4</sup>	CHO, CO <sub>2</sub> Me, CONH <sub>2</sub> , CSNH <sub>2</sub> , 2-pirazoil, 2-furoil, 2-tenoil, 2-isonicotinoil, 2-piridil, Ph, Me-4-PhSO <sub>2</sub>
R <sup>b</sup>	H, Me, Ph
R <sup>6</sup>	Cl, CCl <sub>3</sub> , CF <sub>3</sub>
R <sup>8</sup>	SMe, Me, arila, NH <sub>2</sub> ,

X	CO <sub>2</sub> Me, CN
Y	OH, NHNHCOR (R = alquila, arila)
W	W = O, S
Z	Z = C, N

Esquema 1

As enaminonas são reagentes versáteis devido a sua aplicação como 1,3-dieletrófilos (carbono carbonílico e carbono- $\beta$ ) e como nucleófilo (nitrogênio e/ou carbono- $\alpha$ ). Assim, a reação desses compostos com eletrófilos, tais como, cloretos de acila e anidrido trifluoracético, pode levar a enaminonas *C*-aciladas ( $\beta$ -enaminodicetonas) e/ou *N*-aciladas.<sup>22,23</sup>

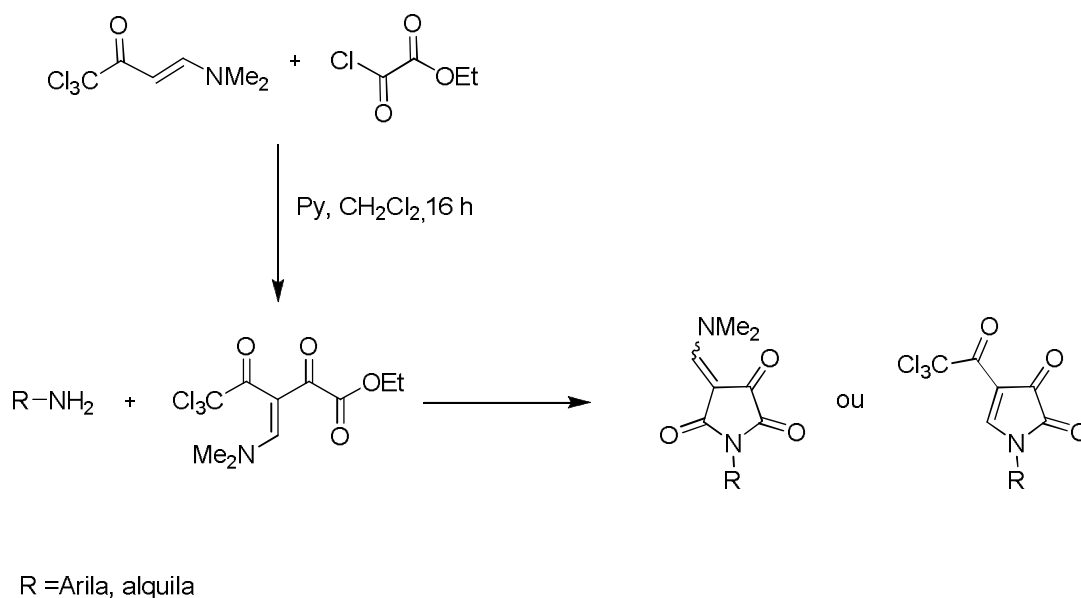
As  $\beta$ -enaminodicetonas e seus análogos, tem se mostrado importantes precursores na síntese de heterociclos poli-funcionalizados. Recentemente, o NUQUIMHE utilizou esses compostos para a obtenção regioseletiva de sistemas heterocíclicos. A reatividade das  $\beta$ -enaminodicetonas tem sido testada com *NN*-dinucleófilos (hidrazinas) e *NCN*-dinucleófilos (amidinas e 3-amino-5-metil-pirazol) os quais levaram a formação regioseletiva de uma série de carboxietil-pirazóis,<sup>24</sup> carboxietil-pirimidinas<sup>25</sup> e pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas,<sup>26</sup> respectivamente.

O desenvolvimento de novas metodologias e o emprego estratégico de métodos conhecidos para a síntese de compostos heterocíclicos, desde os mais simples aos mais complexos como os poli-funcionalizados, constituem um importante campo da química orgânica sintética. Entretanto, é de fundamental importância desenvolver alternativas sintéticas para evitar ou minimizar a geração de resíduos.

Buscando aperfeiçoar os métodos de síntese, considerando razões econômicas e ambientais, a utilização de energia de micro-ondas tem se mostrado como uma poderosa ferramenta para o desenvolvimento de métodos novos e eficientes para efetuar transformações químicas de maneira rápida na síntese orgânica.<sup>27</sup> Em muitos exemplos, a aplicação de irradiação de micro-ondas mostrou redução nos tempos de reação e melhorou os rendimentos dos produtos obtidos.<sup>28</sup> Uma das principais metas para a aplicação dessas metodologias, que está sendo cada vez mais utilizada na indústria e nos laboratórios de pesquisa, é a busca por um desenvolvimento mais sustentável.

Assim, considerando as questões descritas e a experiência do nosso grupo de pesquisa na síntese de enaminonas e em reações de acilação utilizando cloretos de ácido e o interesse do nosso grupo de pesquisa na síntese de novos blocos precursores, bem como a aplicação destes na síntese regioseletiva de novos heterociclos poli-funcionalizados, o presente trabalho tem por objetivos principais:

**1** – estudo da regioquímica das reações de  $\beta$ -enaminodicetona com aminas primárias, a partir da reação de ciclocondensação do tipo [4+1], visando a obtenção de novas pirrolidino-2,3,5-trionas ou pirrolo-2,3-dionas poli-funcionalizadas. A  $\beta$ -enaminodicetona foi preparada a partir da reação de acilação da enaminona com cloreto de etil oxalila (**Esquema 2**).



## Esquema 2

**2** – Realizar uma comparação entre a utilização da metodologia convencional com a irradiação de micro-ondas;

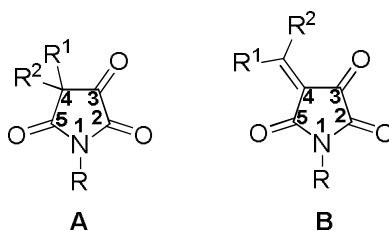
**3** – Caracterizações das estruturas moleculares dos compostos inéditos através de métodos experimentais (Ressonância Magnética Nuclear, Difractometria de Raios-X e Espectrometria de Massas).

---

## Revisão da Literatura

## 2. Revisão da Literatura

Esta revisão da literatura tem o objetivo de evidenciar as referências relacionadas mais especificamente com os estudos realizados neste trabalho. Primeiramente, serão mostrados os principais métodos de síntese para as  $\beta$ -enaminodicetonas e os métodos de síntese para as pirrolidino-2,3,5-trionas, as descrições das metodologias estará limitada a formação de pirrolidino-2,3,5-trionas substituídas no carbono 4 (**A**) e pirrolidino-2,3,5-trionas com dupla exocíclica no carbono 4 (**B**), (**Figura 2**). Posteriormente, será descrita uma breve revisão sobre a utilização de micro-ondas em síntese.

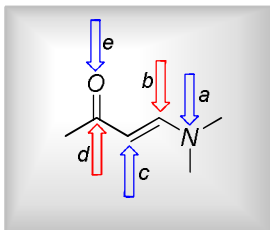


**Figura 2.** Derivados de pirrolidino-2,3,5-triona, substituídos no carbono 4.



## 2.1. Síntese de $\beta$ -enaminocetonas

A classe de compostos denominada *enaminonas* (**Figura 3**) é representada por compostos que apresentam um sistema conjugado, o qual pode ser considerado como uma enamina de um composto 1,3-dicarbonílico.



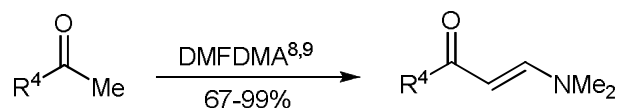
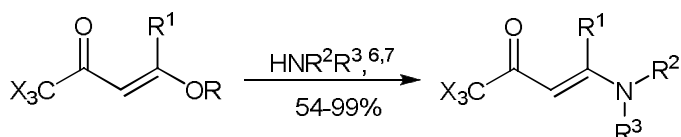
**Figura 3.** Centros nucleofílicos e eletrofílicos presentes na enaminona.

Estes sistemas contêm três centros nucleofílicos: no nitrogênio (**a**), no carbono- $\alpha$  ao grupo carbonila (**c**) e no oxigênio carbonílico (**e**); e dois centros eletrofílicos: no carbono- $\beta$  ao grupo carbonila (**b**) e no carbono carbonílico (**d**). Assim, enaminonas podem sofrer ataques eletrofílico e nucleofílico, o que confere a estas espécies características peculiares.<sup>29</sup>

Enaminonas são compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos, derivados de  $\beta$ -dicetonas,  $\beta$ -ceto ésteres e outros compostos  $\beta$ -dicarbonílicos. Os representantes mais comuns desta classe são  $\beta$ -enamino cetonas e  $\beta$ -enamino ésteres, também chamados de amidas vinílogas e carbamatos ou uretanas vinílogas, respectivamente; denominações como  $\beta$ -aminoenona, *acilvinilamina* e *acilenamina* também são encontradas na literatura.<sup>29a</sup>

Enaminonas são reagentes versáteis, facilmente obtidos e a química de enaminonas tem recebido considerável atenção nos últimos anos. São importantes intermediários sintéticos, particularmente na química de heterociclos. Heterociclos sintetizados a partir de enaminonas incluem alcalóides carbazoloquinonas,<sup>30</sup> benzo[a]quinolizinas tricíclicas,<sup>31</sup> pirróis,<sup>32</sup> benzodiazepinos,<sup>33</sup> pirimidinas,<sup>34</sup> pirazóis<sup>35</sup> e isoxazóis.<sup>9</sup>

Os pesquisadores de nosso grupo de pesquisa, Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), sintetizaram enamionas a partir da reação das 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas com diferentes aminas primárias e secundárias<sup>6,7</sup> e também através da reação de diferentes cetonas com *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA)<sup>8,9</sup> (**Esquema 3**).



R = Me, Et

R<sup>1</sup> = H, Me, OEt

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, alquila, arila, heteroarila

R<sup>4</sup> = arila, heteroarila

X = Cl, F

### Esquema 3

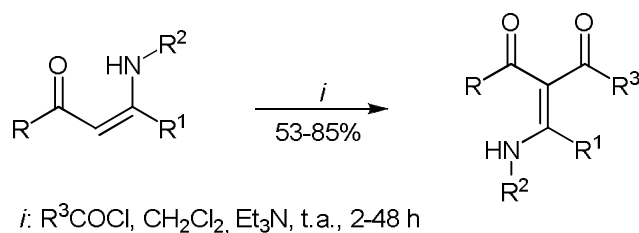
## 2.2. Acilação de $\beta$ -enamino compostos

Reações entre  $\beta$ -enamino compostos e eletrófilos, tais como cloretos de acila e anidrido trifluoracético, vem sendo descritas na literatura. Estas reações são conhecidas como acilação de  $\beta$ -enamino compostos e os produtos obtidos podem ser utilizados como precursores na síntese de novos compostos heterocíclicos, como por exemplo, pirazóis<sup>24</sup> e pirimidinas.<sup>23</sup>

Dados a partir da literatura demonstraram que a regioseletividade da reação de acilação de  $\beta$ -enamino compostos depende da estrutura, da reatividade dos reagentes e das condições de reação.<sup>36,37</sup> Em geral, a acilação de enamino ésteres fornece exclusivamente o produto de *C*-acilação,<sup>38</sup> enquanto que a acilação de enamino cetonas leva a uma mistura dos compostos *C*-acilados e *N*-acilados<sup>10</sup>. Este

resultado pode ser atribuído a menor nucleofilicidade do carbono- $\alpha$  na enamino cetona do que no enamino éster.

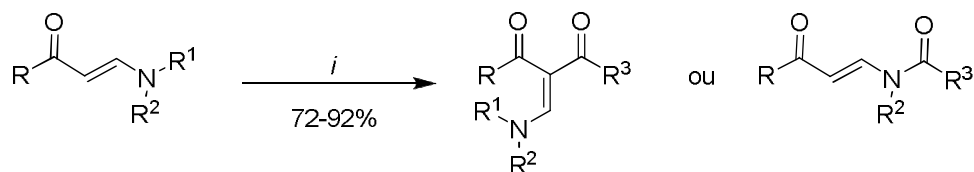
Venkov e Angelov,<sup>23</sup> em 2003, relataram a reação de acilação de  $\beta$ -enamino compostos com derivados de cloreto de acila. A acilação de enamino cetonas, enamino amidas e enamino ésteres na presença de bases tais como trietilamina ou piridina, levou a obtenção dos correspondentes produtos *C*-acilados. Os resultados demonstraram que a reação de acilação não foi possível para a enamino cetona com grupo R fortemente retirador de elétrons como o grupo triclorometila (R = CCl<sub>3</sub>, **Esquema 4**).



R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Me	Me	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	Me	Me	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CCl <sub>3</sub>
OEt	Me	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	Me	Me	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CCl <sub>3</sub>
OEt	Ph	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	Me	Me	PhCH <sub>2</sub>	CCl <sub>3</sub>
NHPh	Ph	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	Me	Me	Pr	CCl <sub>3</sub>
NH <sub>2</sub>	Me	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	Me	Me	Et	CCl <sub>3</sub>
NHPh	Me	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	NHPh	Me	Et	Ph
NEt <sub>2</sub>	Me	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	NHPh	Me	Et	4-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
Me	Me	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CCl <sub>3</sub>	NHPh	Me	Et	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>

#### Esquema 4

Em 2007, Rosa e col.<sup>39</sup> publicaram a reação de acilação de enamionas com anidrido trifluoracético e com cloreto de etil oxalila. A reação foi realizada em uma relação molar 1:1 (acilante e enamionas), em presença de 1 equiv. de piridina e em diclorometano (seco) como solvente, durante 15 h (**Esquema 5**). Mesmo quando a nucleofilicidade do carbono- $\alpha$  da enamionas foi diminuída por grupamentos fortemente retiradores de elétrons (R = CCl<sub>3</sub>; CF<sub>3</sub>), a reação de *C*-acilação ocorreu em bons rendimentos (75-80%). Acilação das enamionas com anidrido trifluoracético e com cloreto de etil oxalila mostrou-se como um importante método para a síntese de novos blocos precursores polifuncionalizados.

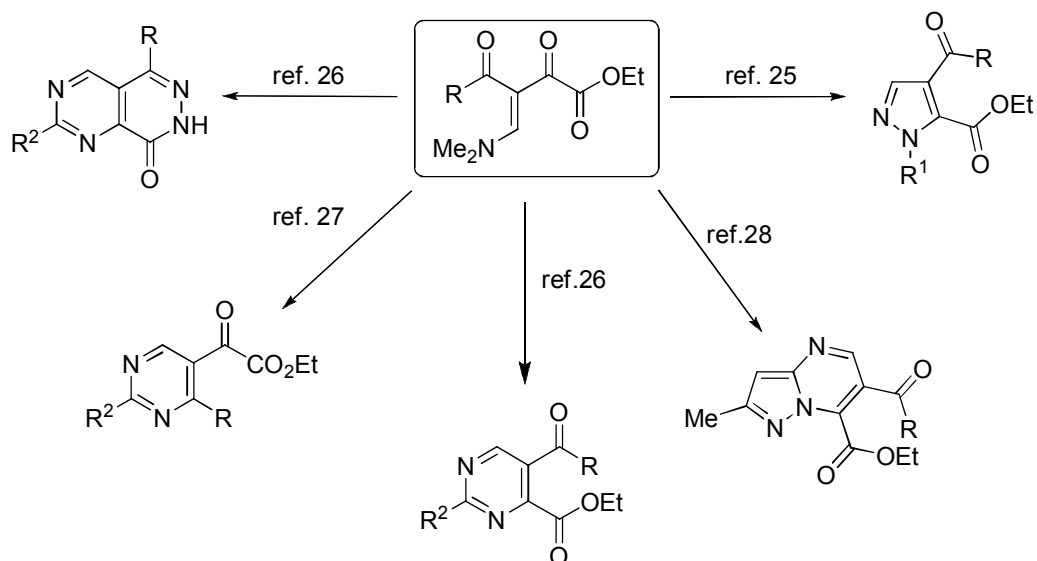


*i* : piridina, (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O ou ClC(O)CO<sub>2</sub>Et, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0-40 °C

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Ph	Me	Me	CO <sub>2</sub> Et	CF <sub>3</sub>	H	Ph	CO <sub>2</sub> Et
Ph	Me	Me	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	Ph	CF <sub>3</sub>
Ph	H	Ph	CO <sub>2</sub> Et	CF <sub>3</sub>	H	4-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et
Ph	H	Ph	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	4-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>
4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me	CO <sub>2</sub> Et	CF <sub>3</sub>	H	Bn	CO <sub>2</sub> Et
4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me	CO <sub>2</sub> Et	CF <sub>3</sub>	H	Bn	CF <sub>3</sub>
4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me	CO <sub>2</sub> Et	CF <sub>3</sub>	Me	Me	CF <sub>3</sub>
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me	CO <sub>2</sub> Et	CF <sub>3</sub>	Me	Me	CO <sub>2</sub> Et
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me	CO <sub>2</sub> Et	CCl <sub>3</sub>	Me	Me	CO <sub>2</sub> Et
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me	CF <sub>3</sub>	CCl <sub>3</sub>	Me	Me	CF <sub>3</sub>
4-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me	CO <sub>2</sub> Et	CCl <sub>3</sub>	H	Ph	CO <sub>2</sub> Et
4-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me	CF <sub>3</sub>	CCl <sub>3</sub>	H	Ph	CF <sub>3</sub>
tien-2-il	Me	Me	CO <sub>2</sub> Et				
tien-2-il	Me	Me	CF <sub>3</sub>				

### Esquema 5

A reatividade das  $\beta$ -enaminodietonas com R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>Et, derivadas do cloreto de etil oxalila, vem sendo estudada através da reação de ciclocondensação com diferentes dinucleófilos, do tipo *NN* e *NCN*, **Esquema 6**.

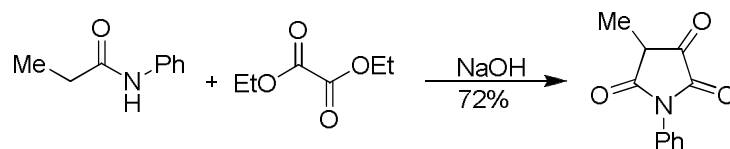


Esquema 6

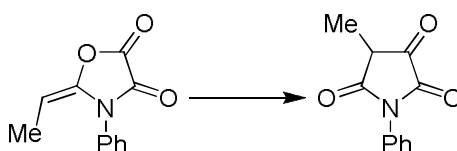
### 2.3. Síntese de pirrolidino-2,3,5-trionas substituídas no Carbono 4

Pirrolidino-2,3,5-trionas são importantes compostos heterocíclicos, os quais apresentam atividades farmacológicas como antivirais, antibióticas e antifúngicas.<sup>4</sup> Entretanto, esses compostos são de considerável interesse devido sua fácil preparação e seu uso como blocos construtores na química de heterociclos. A obtenção de pirrolidino-2,3,5-trionas com substituintes na posição 4 e *N* substituintes (posição 1) têm sido preparadas praticamente através da condensação de oxalato de etila ou cloreto de oxalila com acetamidas substituídas.

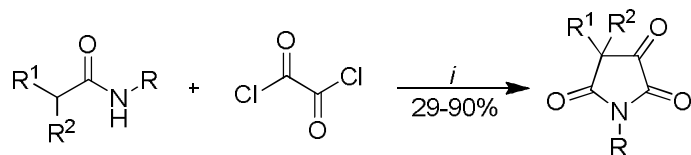
No final do século XIX (1891), Wislicenus<sup>40</sup> publicou pela primeira vez a síntese de uma pirrolidino-2,3,5-triona através da reação de condensação entre *N*-fenilpropionamida e oxalato de dietila (**Esquema 7**). Em 1915, Figge<sup>41</sup> sintetizou o mesmo composto empregando cloreto de oxalila.

**Esquema 7**

Em 1920, Stolle e Luther<sup>42</sup> demonstraram que a reação de *N*-fenilpropionamida com cloreto de oxalila levava a formação de oxazolidino-2,3-diona. Os autores observaram que esse composto após tratamento com etanol, no processo de recristalização, rearranjava na correspondente pirrolidino-2,3,5-triona (**Figura 4**).

**Figura 4.** Formação de pirrolidino-2,3,5-triona através da oxazolidino-2,3-diona

Foi só três décadas mais tarde (1950) que Skinner e Perkins<sup>43</sup> prepararam uma série de pirrolidino-2,3,5-trionas utilizando acetamidas alquílicas e arílicas com cloreto de oxalila (**Esquema 8**). O material de partida foi obtido através da reação de aminas com cloretos de ácidos. Os autores verificaram que as pirrolidino-2,3,5-trionas com substituintes aromáticos, principalmente na posição 1, apresentaram melhores rendimentos que aquelas com grupos alquílicos. Eles atribuíram esses resultados a dois fatores: maior estabilidade do anel na presença de grupos aromáticos na posição 1 e, resistência ao fechamento do anel pirrolidínico na presença de substituintes alquílicos, uma vez que formou-se como subproduto cloretos do ácido oxálico.

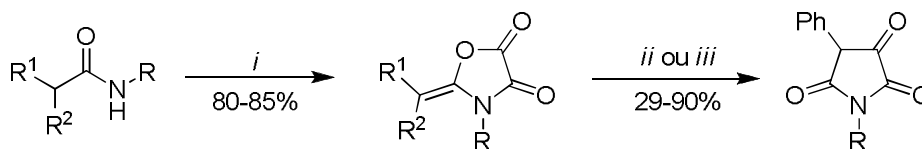


*i*: Benzeno, 60 °C, 8-24h

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
Et	Et	Et	Ph-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Et	<i>s</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
<i>i</i> -Pr	Et	Et	Et	Et	Ph
Ph	Et	Et	Ph	Et	Ph
Bn	Et	Et	Ph	Et	Ph
Ph-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Et	Et	Bn	Et	Ph
Et	Et	Bu	Ph-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Et	Ph
<i>i</i> -Pr	Et	Bu	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	Ph
Ph	Et	Bu	Et	Ph	Ph
Bn	Et	Bu	Et	Ph	Ph
Ph-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Et	Bu	Bn	Ph	Ph
Et	Et	<i>s</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Ph-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Ph	Ph
Ph	Et	<i>s</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	Ph	Ph
Bn	Et	<i>s</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Ph	Ph	H

### Esquema 8

Sheehan e Corey<sup>44</sup> demonstraram interesse na síntese de pirrolidino-2,3,5-trionas, pois tinham o objetivo de comprovar a estrutura desses compostos. Para isso reagiram cloreto de oxalila com fenilacetamida monossustituídas. Através da reação foram sintetizadas oxazolidino-dionas e não a forma isomérica, pirrolidino-2,3,5-triona. Esses compostos só foram obtidos após tratamento das oxazolidino-dionas com base (**Esquema 9, i**). Mais tarde em 1979, Szabo e *col.*<sup>45</sup> prepararam pirrolidino-2,3,5-trionas com substituinte difenila na posição 4, através dessa rota sintética (**Esquema 9, iii**)



*i*: (COCl)<sub>2</sub>, Benzeno, 60 °C, 8-24h;

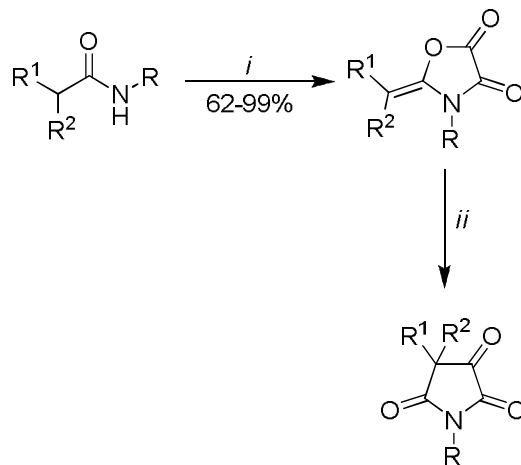
*ii*: piridina, EtOH, refluxo, 12h; R =Et, Bu, c-Hex; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Ph

*iii*: NaOH, dioxano/benzeno (1:1), 45 min; R = CH<sub>2</sub>CONHPh, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H

## Esquema 9

Skinner e Ludwig,<sup>46</sup> em 1956, também publicaram pirrolidino-2,3,5-trionas empregando o rearranjo de oxazolidino-2,3-dionas em refluxo de etanol (**Esquema 10**). A síntese das oxazolidino-2,3-dionas ocorreu através da reação de diferentes anilidas com cloreto de oxalila e os produtos obtidos tiveram bons rendimentos (62-99%). O rendimento das pirrolidino-2,3,5-trionas foram quantitativos aos das correspondentes oxazolidino-2,3-dionas.



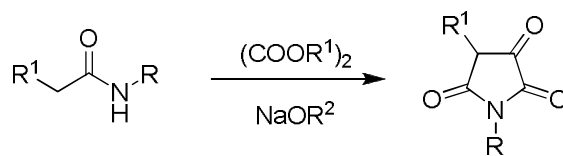


*i*: (COCl)<sub>2</sub>, refluxo, 15 min.  
*ii*: refluxo de etanol

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
Ph	Bn	Ph	H	Ph	Et
Ph	Ph	Et	H	Et	Et
Et	Ph	Ph	H	Ph	Ph
Me	Ph	Ph	Ph	Ph	H
Ph	Et	Et	Ph	Ph	Ph
Et	Et	Et	Ph	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	

### Esquema 10

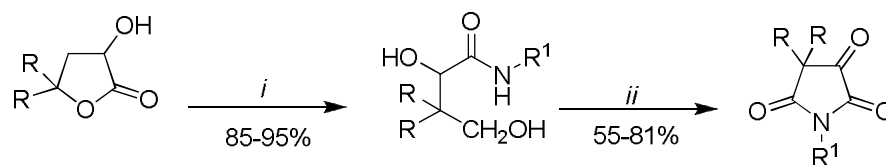
Em 1958, Howard e *col.*<sup>47</sup> sintetizaram pirrolidino-2,3,5-triona a partir de oxalato de dimetila e acetamidas com substituintes acil, ciano, carboxietil, funcionalizando assim a posição 4 das pirrolidino-2,3,5-trionas (**Esquema 11**). Os autores não informaram os rendimentos.



R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
H	CONH <sub>2</sub>	H
H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Me
3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NHCO	Et
Ph	CONHPh	
Ph	COCH <sub>3</sub>	
CONHC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CONHC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	

### Esquema 11

Em 1979, Corey e Schmidt<sup>48</sup> obtiveram pirrolidino-2,3,5-trionas através de uma rota alternativa, a reação consistiu na clivagem de uma lactona racêmica por amina e após oxidação com PDC (*pyridinium dichromate*) em DMF. No mesmo ano, Szabo e *col.*<sup>45</sup> prepararam pirrolidino-2,3,5-trionas através dessa rota para posteriormente serem estudadas em reações de hidrogenação catalítica (**Esquema 12**).



*i*: R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>, MeOH, refluxo, 2h;

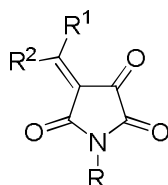
*ii*: PDC, DMF, t.a., 24h.

R	Me	Et		
R <sup>1</sup>	Et	Bu	c-Hex	Bz

### Esquema 12

## 2.4. Síntese de pirrolidino-2,3,5-trionas com dupla exocíclica no Carbono 4

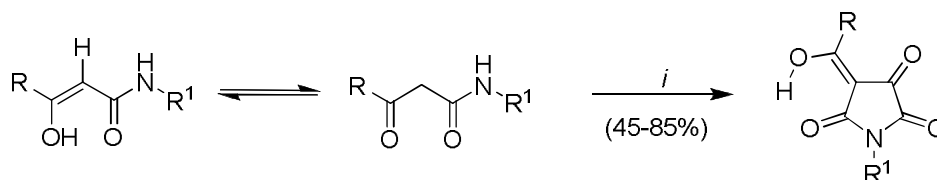
As posições 1 e 4 das pirrolidino-2,3,5-trionas foram sujeitas a muitas modificações estruturais com a finalidade de estudar sua atividade biológica e também sua aplicação como blocos precursores na síntese de compostos heterocíclicos (**Figura 5**).



**Figura 5.** Derivado da pirrolidino-2,3,5-triona com dupla exocíclica no carbono 4.

Zankowska-Jasinska e *col.*<sup>49</sup> investigaram intensivamente a síntese de pirrolidino-2,3,5-trionas no período de 1973-80, através de metodologias que envolveram 3-hidróxi-3-arylacrilamidas em reações de acilação.

A ciclocondensação de 3-hidróxi-3-arylacrilamidas com cloreto de oxalila, em refluxo de benzeno, levou a formação de metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas em bons rendimentos (**Esquema 13**). Esta metodologia foi particularmente útil para a síntese de uma série de pirrolidino-2,3,5-trionas com dupla exocíclica.



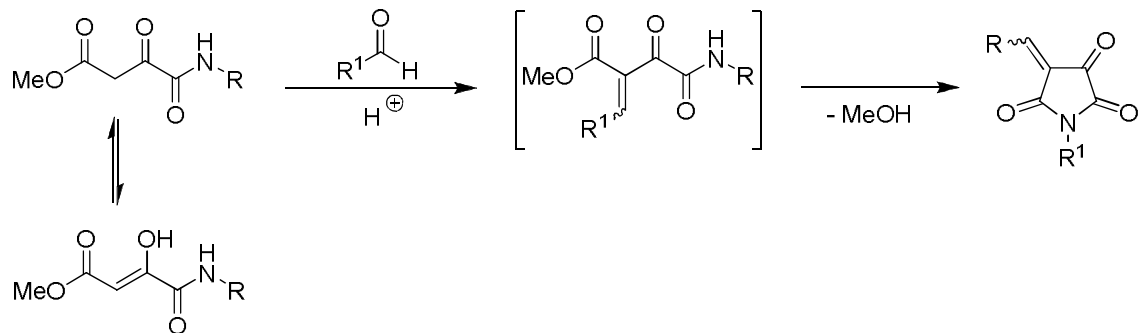
*i*: (COCl)<sub>2</sub>, refluxo benzeno;

R = Ph, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

R<sup>1</sup> = Ph

### Esquema 13

Em 1987, Augustin e Jeschke<sup>50</sup> publicaram a reação de condensação de amidas com aldeídos. Os produtos apresentados no **Esquema 14** foram obtidos após reação em benzeno, durante 3-24 horas, com rendimentos moderados.

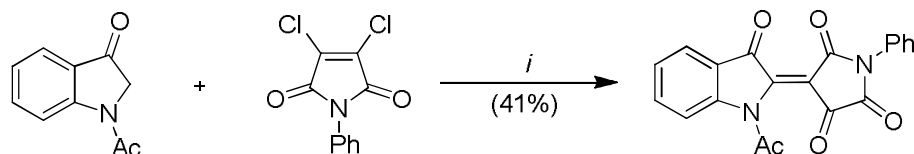


R	R <sup>1</sup>	Rend. (%)
Ph	Ph	49
4-(Me <sub>2</sub> N)-Ph	Ph	84
Fur-2-il	Ph	20
Ph	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	40
4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20
4-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	21

R	R <sup>1</sup>	Rend. (%)
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	44
3-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	43
4-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	43
4-(Me <sub>2</sub> N)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	39
PhCHCH	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	35

### Esquema 14

Uma nova rota de síntese de pirrolidino-2,3,5-triona foi proposta por Katritzky e *col.*<sup>51</sup> em 1988. O composto foi preparado a partir da reação de 3,4-dicloro-*N*-fenilmaleimida com *N*-acil indolin-3-ona (**Esquema 15**).

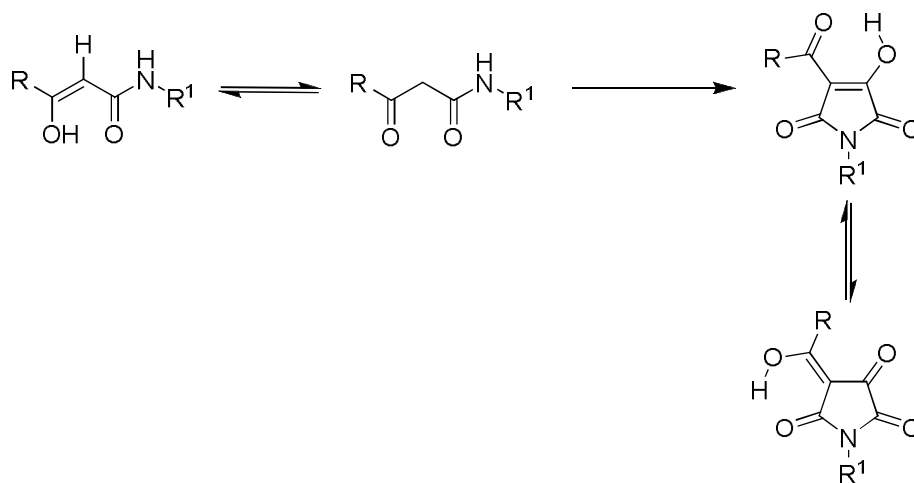


*i*: NEt<sub>3</sub>, DMF, 120 °C, 48h

### Esquema 15

No ano de 1996, Saalfrank e *col.*<sup>52</sup> realizaram a mesma reação que Zankowaska-Jasinska, utilizando uma metodologia diferente. A reação de *C,N*

acilação entre 3-hidróxi-3-arylacrilamidas e cloreto de oxalila foi realizada em éter dietílico a 0 °C e forneceu o produto 3-hidróxi-pirrolino-2,5-diona (**Esquema 16**). No entanto, as análises dos dados de RMN <sup>1</sup>H mostraram que a 3-hidróxi-pirrolino-2,5-diona estava em equilíbrio com a pirrolidino-2,3,5-triona.



*i*:  $(\text{COCl})_2$ , éter etílico, 0 °C.

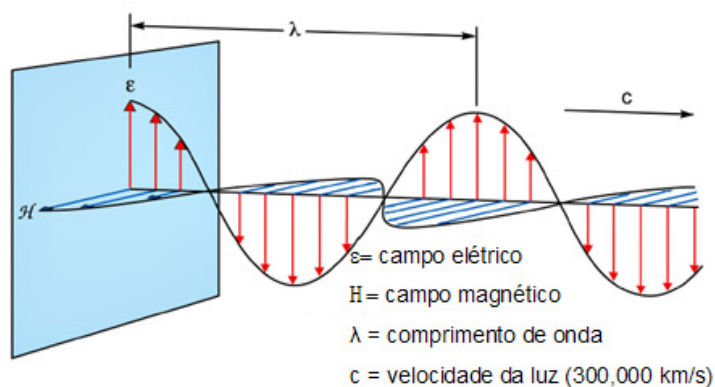
R = Ph, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

R<sup>1</sup> = Ph

### Esquema 16

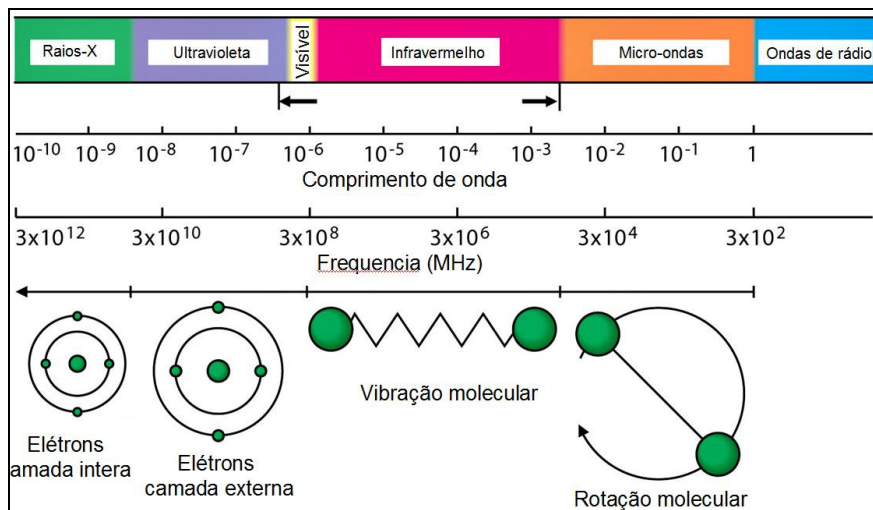
## 2.5. Micro-ondas na síntese orgânica

As micro-ondas são ondas eletromagnéticas não-ionizantes, com freqüências que se encontram entre 0,3 e 300 GHz, as quais correspondem a comprimentos de onda de 1 mm a 1 m (**Figura 6**).



**Figura 6.** Representação da onda eletromagnética (Figura adaptada da Ref. [53]).

A região de micro-ondas situa-se entre a de infravermelho e a de ondas de rádio, no espectro eletromagnético. As freqüências de trabalho dos aparelhos de MO para uso doméstico e industrial têm se fixado em 2450 MHz.<sup>53</sup> Nesta região de energia eletromagnética, apenas a rotação molecular é afetada, e não a estrutura molecular. Esta energia de micro-ondas consiste em um campo elétrico e magnético, onde apenas o campo elétrico transfere energia para aquecer uma substância.



**Figura 7.** Representação do espectro eletromagnético (Figura adaptada da Ref. [53]).

Na **figura 7**, podem ser observados os diversos comprimentos das ondas eletromagnéticas que, dependendo da sua aplicação atingem elétrons em sua forma interna ou externa, vibrações moleculares ou rotações de moléculas. No caso das micro-ondas, a energia promove a rotação das moléculas, podendo efetivar as reações orgânicas.

O aquecimento por micro-ondas, ou aquecimento dielétrico, ocorre através de dois mecanismos principais, onde a energia eletromagnética é transformada em calor. O mecanismo mais importante ocorre através da orientação por dipolo-dipolo, as moléculas polares sob irradiação de micro-ondas tendem a se reorientarem de acordo com a mudança rápida do campo. Quando se aplica uma irradiação de micro-ondas a um material, as componentes elétricas e magnéticas mudam rapidamente ( $\sim 2,4 \times 10^9$ ) por segundo a uma frequência de 2,45 GHz e as moléculas não podem responder rapidamente, mudando de direção, o que eleva a fricção e tem como consequência um aumento no aquecimento. No segundo mecanismo, chamado de condução iônica, o calor é gerado através de perdas por fricção, que acontecem pela migração de íons dissolvidos quando sob a ação de um campo eletromagnético. Essas perdas de energia dependem do tamanho, da carga, condutividade dos íons dissolvidos em base à interação destes com o solvente.

Diferentemente do aquecimento tradicional, a magnitude do aquecimento no caso das MO depende das características dielétricas das substâncias. No processo de aquecimento convencional, a energia é transferida para o material, por transmissão, condução e radiação de calor, a partir das superfícies do material. Por outro lado, a energia no aquecimento por MO é liberada diretamente dos materiais, por interação molecular com o campo eletromagnético.

A existência ou não do efeito das micro-ondas continua a ser uma área de considerável debate e muitas pesquisas. A maioria das publicações geradas atualmente, relativas às aplicações das micro-ondas na síntese orgânica, aborda estudos de reações feitas na ausência de solventes.<sup>28b,c</sup> A existência do efeito específico das micro-ondas não foi comprovada até o presente momento. Todavia, por meio das evidências observadas no estudo de reações químicas em condições idênticas em banho de óleo e micro-ondas, pode-se inferir que há uma relação clara entre o mecanismo de reação e a seletividade e a reatividade das reações sob irradiação de micro-ondas.<sup>54</sup>

Todavia, apesar dos debates atuais, o emprego da energia das micro-ondas oferece vantagens únicas que podem ser intensamente exploradas, já que a síntese em micro-ondas pode ser aplicada a qualquer esquema de reação, possibilitando trajetórias mais rápidas, melhorando rendimentos e propiciando uma produção mais limpa. Sobretudo, cria novas possibilidades de transformações químicas.<sup>53</sup>



---

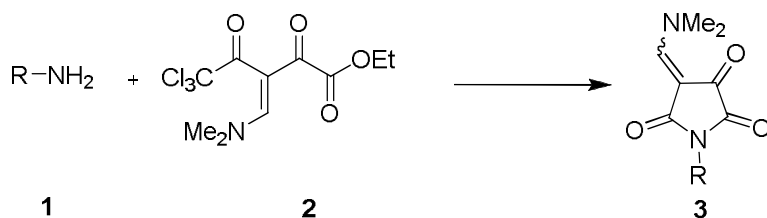
## **Apresentação e Discussão dos Resultados**

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Neste capítulo serão apresentadas a nomenclatura e a numeração dos compostos sintetizados neste trabalho. Posteriormente, será detalhada a metodologia sintética bem como a identificação estrutural dos mesmos.

#### 3.1 Numeração e nomenclatura dos Compostos

A numeração estabelecida para as anilinas e seus derivados foi **1**, utilizando letras **a-j** para variações em R e para a enaminodicetona (5,5,5-tricloro-3-dimetilamino metileno-2,4-dioxopentanoato), o número **2** e para o produto formado, o número **3**.



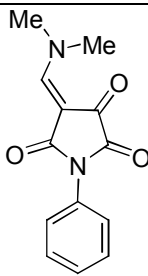
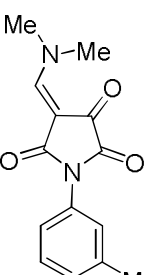
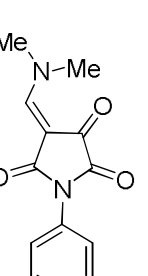
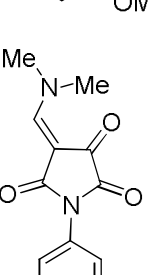
	a	b	c	d	e
R	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

	f	g	h	i	j
R	4-F-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-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeCO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

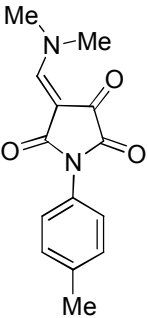
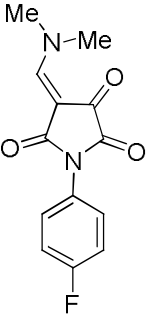
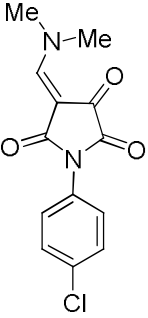
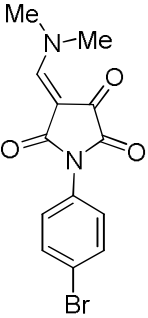
**Esquema 17**

A nomenclatura segundo o *Chemical Abstracts* para os compostos sintetizados é apresentada na **Tabela 1**.

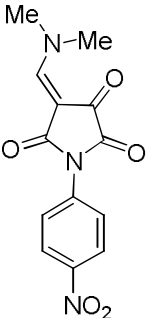
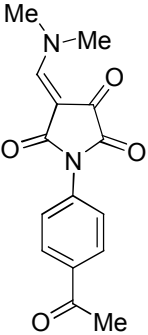
**Tabela 1.** Nomenclatura dos compostos **3a-j**.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
3a		( <i>E</i> )-1-Fenil-4-[(dimetilamino)metileno]-pirrolidino-2,3,5-triona
3b		( <i>E</i> )-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(3-tolil)pirrolidino-2,3,5-triona
3c		( <i>E</i> )-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(3-metoxifenil)pirrolidino-2,3,5-triona
3d		( <i>E</i> )-1-(3-hidroxifenil)-4-[(Dimetilamino)metileno]-pirrolidino-2,3,5-triona

**Tabela 1.** Nomenclatura dos compostos **3a-j**, (continuação).

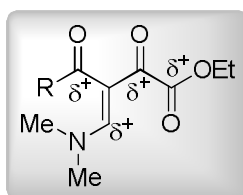
Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>3e</b>		( <i>E</i> )-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(4-tolil)pirrolidino-2,3,5-triona
<b>3f</b>		( <i>E</i> )-1-(4-Fluorfenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona
<b>3g</b>		( <i>E</i> )-1-(4-Clorofenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona
<b>3h</b>		( <i>E</i> )-1-(4-Bromofenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona

**Tabela 1.** Nomenclatura dos compostos **3a-j**, (continuação).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
3i		( <i>E</i> )-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(4-nitrofenil)pirrolidino-2,3,5-triona
3j		( <i>E</i> )-1-(4-Acetilfenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona

### 3.2 Síntese de Pirrolidino-2,3,5-trionas

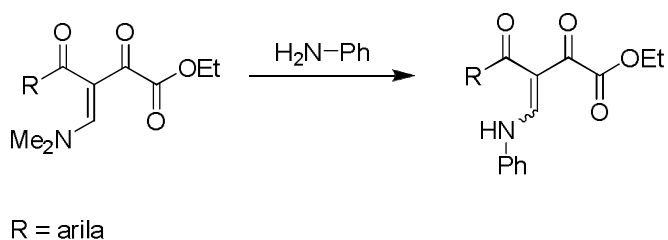
O NUQUIMHE desenvolveu a síntese de  $\beta$ -enaminodicetonas, através da reação de acilação de uma série de  $\beta$ -enaminonas com cloreto de etil oxalila.<sup>39</sup> Estes compostos são importantes blocos precursores de heterociclos, pois possuem em sua estrutura quatro centros eletrofílicos que podem reagir com diferentes nucleófilos (**Figura 8**).



R = CX<sub>3</sub>, arila e heteroarila

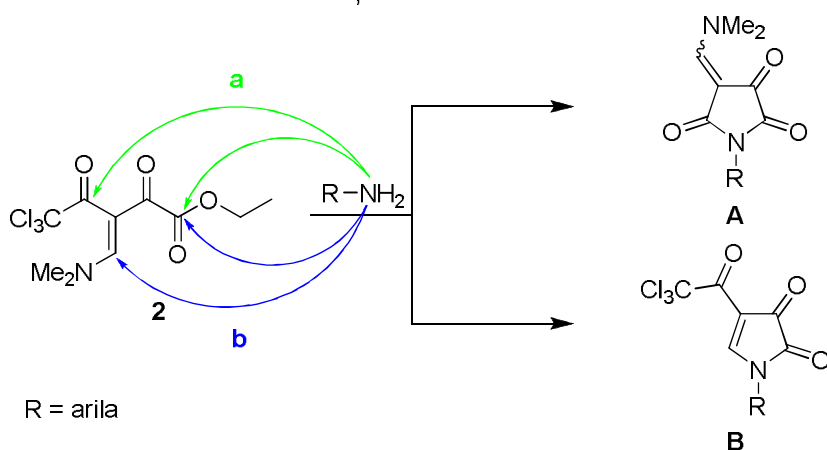
**Figura 8.** Representação dos centros eletrofílicos da enaminodicetona.

Assim, considerando os diferentes centros eletrofílicos da enaminodicetona e a sua importância como intermediários sintéticos na química de heterociclos, este trabalho investigou a reatividade desses compostos com aminas primárias como agentes nucleofílicos. Testes preliminares demonstraram que a reação de anilina com as enaminodicetonas, substituídas com grupos arila, levou a formação do produto de substituição no carbono  $\beta$  (**Esquema 18**). Portanto, na reação das enaminodicetonas com aminas primárias, apenas a enaminodicetona que apresenta o grupo triclorometila (**2**) como substituinte foi empregada.



### Esquema 18

A reação entre a enaminodicetona **2** e aminas primárias sugere que a reação de ciclocondensação poderia ter diferentes caminhos reacionais, levando à obtenção de, pelo menos, dois compostos diferentes (**Esquema 19**). No caminho (**a**), a reação ocorreria através de um primeiro ataque nucleofílico no carbono carbonílico do grupo triclorometila e o segundo ataque no carbono carbonílico do grupo éster, formando assim o composto **A**, uma pirrolidino-2,3,5-triona. No caminho reacional (**b**), o ataque inicial ocorreria no carbono  $\beta$  da enaminodicetona e posteriormente no carbono carbonílico do grupo éster, levando a formação da pirrolo-2,3-diona **B**.



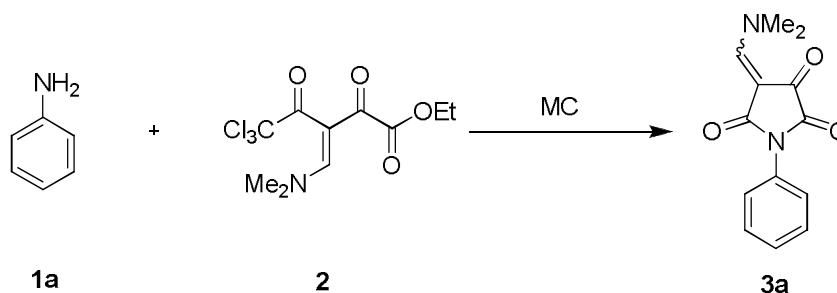
### Esquema 19

Tendo em vista as desvantagens e limitações dos métodos descritos na literatura<sup>50,55</sup> para formação de pirrolidino-2,3,5-trionas, como as reações em longos tempos reacionais, as quais fornecem produtos com baixos rendimentos e misturas de compostos isoméricos, além da utilização de solventes moleculares tóxicos como benzeno e dioxano, neste trabalho foram testadas metodologias que visam a diminuição do tempo de reação bem como a utilização de técnicas limpas e mais brandas para a obtenção desses compostos.

Através da reação de ciclocondensação entre a enaminodicetona **2** com aminas primárias aromáticas observou-se que ocorreu a formação dos heterociclos 4-(dimetilamino)metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas **3**, mostrados no caminho reacional (**a**). Não foi observada, em nenhuma das condições reacionais testadas, a formação das pirrolo-2,3-dionas (**B**).

Inicialmente, a reação de ciclocondensação da enaminodicetona **2** foi testada com anilina em diferentes condições reacionais com o objetivo de estabelecer a melhor metodologia para a obtenção das 4-(dimetilamino)metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas através do método convencional (**Tabela 2**).

**Tabela 2.** Condições reacionais testadas para a otimização da reação de ciclização da enaminodicetona **2** com anilina através do método convencional de aquecimento.



Reação	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	EtOH	78	1	- <sup>a</sup>
2	EtOH	78	3	- <sup>a</sup>
3	EtOH	78	5	50 <sup>d</sup>
4	EtOH	78	7	43
5	EtOH	t.a	7	61 <sup>c</sup>
6	EtOH	t.a.	8	46
7	MeCN	82	8	32
8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	8	25
9	EtOH	78	8	65
10	EtOH	78	16	39 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> recuperação do material de partida;

<sup>b</sup> formação da mistura de **3a/2** na proporção de 1:1, respectivamente. Essa razão foi determinada por RMN <sup>1</sup>H através da integração da área do sinal do hidrogênio vinílico, com base no consumo do composto **2** e o aparecimento do composto **3a**.

<sup>c</sup> formação da mistura de **3a/2** na proporção de 10:1, respectivamente (determinado como no item b);

<sup>d</sup> formação da mistura de **3a**/enaminona, reação de retro-Claisen. Verificado por RMN <sup>1</sup>H através do aparecimento dos hidrogênios vinílicos da enaminona e a ausência dos sinais da etoxila de **2**.

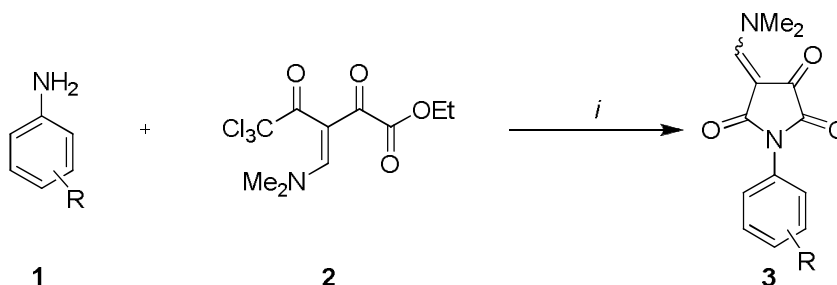
No primeiro momento, verificou-se que a reação entre a anilina e a enaminodicetona realizada em refluxo de EtOH durante 1 e 3 h não levou formação do produto **3a**, ocorrendo apenas a recuperação do material de partida (**Tabela 2**, reação 1 e 2). Em 5 h de reação, começou aparecer o produto **3a**, no entanto, ainda verificou-se a presença da enaminodicetona, (**Tabela 2**, reação 3). A reação também foi testada utilizando etanol, temperatura ambiente, nos tempos de 7 e 8 horas, (**Tabela 2**, reações 6 e 7). Nessas reações foi observado que ocorreu apenas formação de **3a** em 8 h, porém o rendimento foi baixo. A formação do produto ocorreu quando a reação foi realizada em refluxo de EtOH, 7 h (**Tabela 2**, reação 4). Entretanto, o produto foi obtido em um rendimento moderado (43%), então outros



solventes como MeCN e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foram testados, mas neste caso foi verificado que com esses solventes os rendimentos diminuíram para 32 e 25%, respectivamente (**Tabela 2**, reações 7 e 8). A melhor metodologia para a obtenção da 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-triona **3a** foi quando a reação ocorreu em uma relação molar de 1:1,1, em refluxo de etanol e tempo reacional de 8 h (**Tabela 2**, reação 9). Em tempo superior de reação ocorre a formação de **3a**, entretanto o rendimento diminuiu consideravelmente e começou a formação da enaminona, produto de uma típica reação de retro-Claisen.

Após a otimização da reação entre a enaminodietona e anilina, através do método convencional de aquecimento, a melhor condição estabelecida foi estendida para os demais substratos da série. Os resultados estão apresentados na **Tabela 3**.

**Tabela 3.** Rendimentos dos compostos **3a-j** através do método convencional.



*i*: EtOH, refluxo, 8-16h.

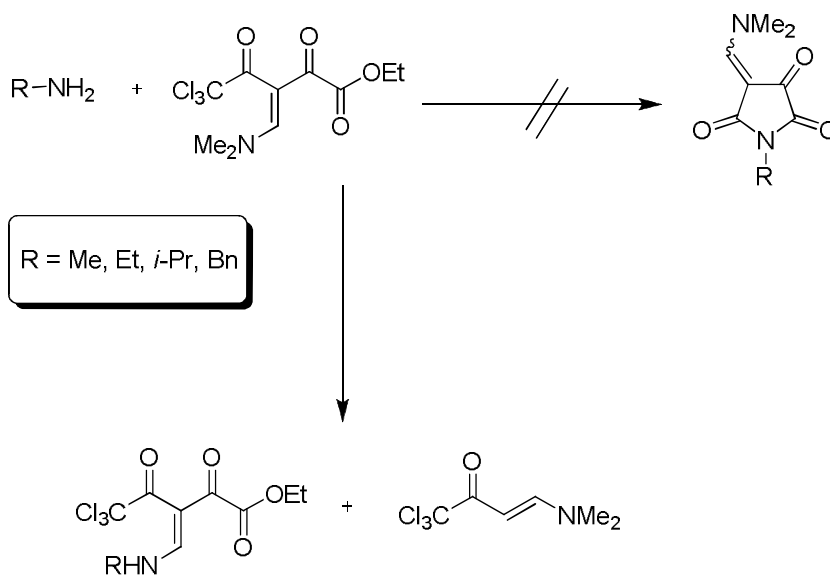
Reação	Composto	R	Tempo (h)	Rend.(%)
1	<b>3a</b>	H	8	65 <sup>a</sup>
2	<b>3b</b>	3-Me	8	45 <sup>a</sup>
3	<b>3c</b>	3-OMe	8	54 <sup>a</sup>
4	<b>3d</b>	3-OH	9	35 <sup>a</sup>
5	<b>3e</b>	4-Me	8	46 <sup>b</sup>
6	<b>3f</b>	4-F	8	65 <sup>b</sup>
7	<b>3g</b>	4-Cl	8	55 <sup>b</sup>
8	<b>3h</b>	4-Br	8	53 <sup>b</sup>
9	<b>3i</b>	4-NO <sub>2</sub>	16	35 <sup>a</sup>
10	<b>3j</b>	4-COMe	9	29 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> rendimento do produto após recristalização;

<sup>b</sup> rendimento do produto obtido na forma de um precipitado.

Analisando os resultados obtidos pode-se concluir que os rendimentos foram próximos aos de compostos semelhantes descritos na literatura.<sup>50</sup> Grupos como nitro e acila tornam a anilina menos reativa e, quando esses substituintes estavam ligados ao anel aromático, as 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas foram obtidas em menores rendimentos e foi necessário um tempo maior de reação (**Tabela 3**, reação 9, 10). Por outro lado, bons rendimentos foram alcançados para os compostos **3a** e **3f**, sendo de 65% para os dois compostos.

Reações com aminas alifáticas também foram testadas, entretanto, a reação da enaminodicetona com metilamina, etilamina, isopropilamina e benzilamina não levaram a formação das correspondentes 4-(dimetilamino)metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas, mesmo quando se empregou tempos superiores. Apenas foi possível observar a formação do produto de substituição no carbono  $\beta$  e também a formação da enaminona, produto da reação de retro-Claisen, (**Esquema 20**).



**Esquema 20**

Na tentativa de melhorar os resultados obtidos através da síntese convencional, a formação de 4-(dimetilamino)metileno-pirrolidino-2,3,5-triona foi também realizada sob irradiação de micro-ondas.

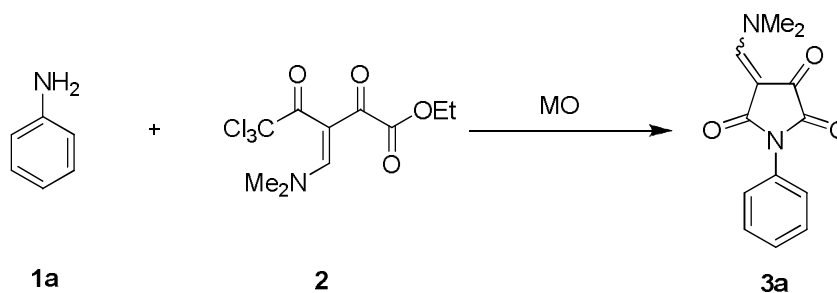
O uso de Micro-ondas na síntese orgânica atende os princípios da adoção de uma “Química Sustentável”. A busca por processos químicos mais baratos, mais rápidos e que não dependam de um solvente para ocorrer, tem grande contribuição para que se desenvolvam processos menos poluentes. Entretanto, na maioria dos casos, o maior interesse no uso de micro-ondas em síntese orgânica é devido a diminuição do tempo de reação.

Além disso, a utilização de micro-ondas tem se mostrado uma poderosa ferramenta para o desenvolvimento de novas metodologias, mais rápidas e versáteis na síntese orgânica. Em muitos exemplos, a aplicação de irradiação de micro-ondas reduziu o tempo de reação e melhorou os rendimentos dos produtos obtidos.<sup>28</sup>

O emprego de energia de micro-ondas na síntese de pirrolidino-2,3,5-trionas apresenta-se como método inovador que visa melhorar os rendimentos dos produtos e diminuir os tempos reacionais em comparação com a metodologia convencional.

Através da irradiação de micro-ondas, a reação de ciclização foi inicialmente testada usando a enaminodicetona **2** e anilina numa relação molar de 1:1,1, respectivamente, na ausência de solvente. A temperatura utilizada para essa reação foi de 60 °C, durante o tempo de 5 min. Nesse primeiro teste não foi observado a formação do produto **3a**, no entanto, ocorreu a reação de retro-Claisen que levou a decomposição da enaminodicetona **2**, retornando para a enaminona (**Tabela 4**).

A escolha do solvente pode ser um fator significativo nas reações feitas em micro-ondas já que ocorre interação direta dessa energia com as moléculas do solvente e uma das principais características a ser considerada é a sua polaridade. Solvente com maior polaridade tem melhor capacidade de converter energia de micro-ondas em energia térmica e quanto mais polar a mistura reacional maior será a capacidade de interação e mais rápido ocorre o aumento da temperatura no meio de reação.<sup>38</sup> Levando em conta essas considerações, a reação entre anilina **1a** e a enaminodicetona **2** foi testada em diferentes solventes, temperatura e tempo reacional.

**Tabela 4.** Condições reacionais testadas para a otimização da reação de ciclização da enaminodiketona **2** com anilina, usando irradiação de micro-ondas.

Reação	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rendimento (%)
1	-	60	5	- <sup>a</sup>
2	MeCN	60	12	32
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	60	12	15
4	EtOH	60	10	50 <sup>b</sup>
5	EtOH	50	12	48
6	EtOH	80	12	52 <sup>c</sup>
7	EtOH	100	12	55 <sup>c</sup>
<b>8</b>	<b>EtOH</b>	<b>50</b>	<b>13</b>	<b>76</b>
9	MeCN	50	13	52
10	EtOH	50	20	55 <sup>c</sup>
11	EtOH	60	12	66
12	EtOH	60	13	58 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> recuperação do material de partida;

<sup>b</sup> formação da mistura de **3a/2** na proporção de 10:1, respectivamente. Essa razão foi determinada por RMN <sup>1</sup>H através da integração da área do sinal do hidrogênio vínico, com base no consumo do composto **2** e o aparecimento do composto **3a**.

<sup>c</sup> formação da mistura de **3a**/enaminona/substituição β;

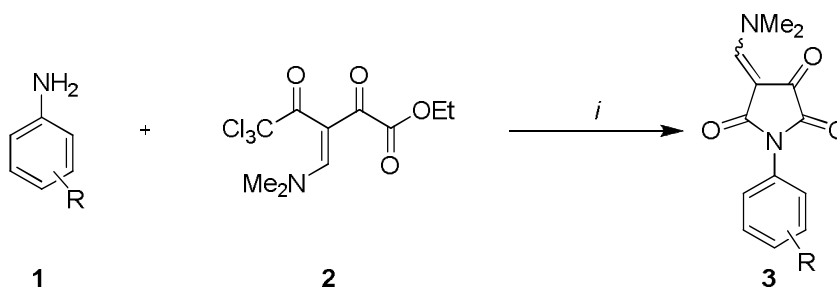
<sup>d</sup> formação da mistura de **3a**/enaminona, na proporção de 10:1, respectivamente, reação de retro-Claisen. Verificado por RMN <sup>1</sup>H através do aparecimento dos hidrogênios vínicos da enaminona e a ausência dos sinais da etoxila de **2**.

O melhor resultado foi obtido quando se utilizou etanol como solvente, temperatura de 50 °C e 13 min (**Tabela 4**, reação 8), para essa condição reacional o produto **3a** foi obtido na forma de um sólido escuro, que após ser recristalizado teve um rendimento de 76%. Etanol mostrou-se o melhor solvente para essa reação, isso pode estar associado à sua maior habilidade de absorção de energia de micro-ondas em comparação com MeCN e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, que são considerados solventes de média e baixa capacidade de conversão, respectivamente <sup>41</sup> (**Tabela 4**, reações 2 e 3).

A utilização de temperaturas superiores a 60 °C também levou à formação do produto **3a**, mas nessas condições começaram aparecer sub-produtos como a enaminona. Quando se utilizou temperatura de 80 e 100 °C o produto **3a** foi obtido com um decréscimo no rendimento e foi observado preferencialmente a formação da enaminona, produto de retro-Claisen e também traços do produto da substituição em  $\beta$  (**Tabela 4**, reação 7 e 8).

Após estabelecer as melhores condições para a reação utilizando energia de micro-ondas, a metodologia foi aplicada para as demais aminas aromáticas e dependendo do substituinte da amina foi necessário um tempo maior para a formação das 4-(dimetilamino)metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas **3a-j**, assim como na metodologia convencional. Os rendimentos foram moderados a bons e os compostos **3a-d, i, j** necessitaram de recristalização. Os compostos **3e-h** foram obtidos na forma de um precipitado sendo apenas filtrados e lavados com EtOH, não necessitando de qualquer purificação adicional.

Os resultados obtidos para a metodologia, utilizando irradiação de micro-ondas estão apresentados na **Tabela 5**.

**Tabela 5.** Rendimentos dos compostos **3a-j**, utilizando irradiação de micro-ondas.

*i* : MO, EtOH, 50 °C, 12-16 min.

Reação	Composto	R	Tempo (min)	Rend. (%)
1	<b>3a</b>	H	13	76 <sup>a</sup>
2	<b>3b</b>	3-Me	13	67 <sup>a</sup>
3	<b>3c</b>	3-OMe	13	69 <sup>a</sup>
4	<b>3d</b>	3-OH	16	70 <sup>a</sup>
5	<b>3e</b>	4-Me	13	73 <sup>b</sup>
6	<b>3f</b>	4-F	13	72 <sup>b</sup>
7	<b>3g</b>	4-Cl	13	62 <sup>b</sup>
8	<b>3h</b>	4-Br	13	62 <sup>b</sup>
9	<b>3i</b>	4-NO <sub>2</sub>	12	50 <sup>a</sup>
10	<b>3j</b>	4-COMe	13	58 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> rendimento do produto após recristalização;

<sup>b</sup> rendimento do produto obtido na forma de um precipitado.

Em todos os casos os rendimentos das 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas foram superiores quando utilizou-se irradiação de micro-ondas quando comparado com a metodologia convencional.

Observando a utilização de energia de micro-ondas verificou-se que os melhores resultados foram obtidos quando na posição 4 ou 3 da anilina estavam presentes substituintes que possuem efeito mesomérico (+M). Grupos doadores tornam a anilina mais básica fazendo com que o par de elétrons não compartilhado do nitrogênio esteja mais disponível para a reação, nesse caso, verificou-se que os rendimentos foram de 73% quando se utilizou a 4-toluidina (**Tabela 5**, reação 5) e 67% quando a 3-toluidina (**Tabela 5**, reação 2) foi usada. Isso demonstra que o efeito é menor na posição meta. Do mesmo modo, os substratos **3c** e **3d** (**Tabela 5**, reações 3 e 4) apresentaram rendimentos semelhantes, 69 e 70%, sendo que o

produto **3c** necessitou de um tempo de reação de 16 min. O melhor rendimento para a reação, com substituinte retirador de elétrons, foi obtido utilizando o substrato **2f** (**Tabela 5**, reação 6). Embora o substituinte flúor seja um grupo retirador de elétrons por efeito indutivo, apresenta pares de elétrons não compartilhados que podem entrar em ressonância com o anel aromático (efeito mesomérico, +M), diminuindo a ressonância do par de elétrons do nitrogênio.

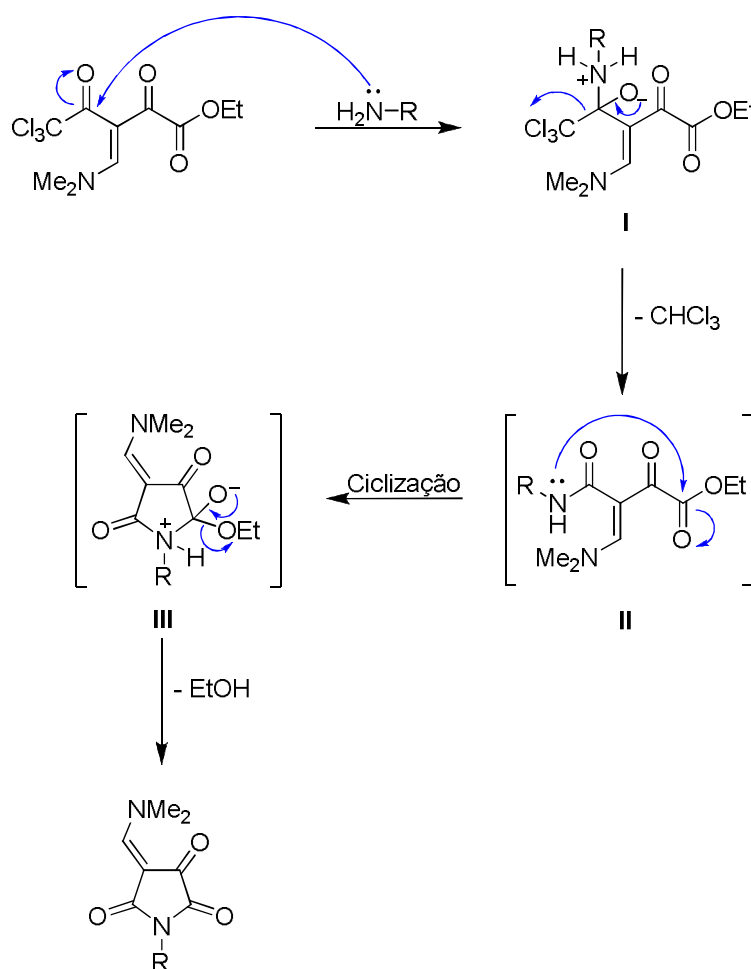
Os menores rendimentos foram obtidos quando os grupo nitro e acila estavam presentes na posição 4 da anilina. Embora os rendimentos para esses substratos foram de 50 e 58%, respectivamente, ainda assim tiveram um melhora significativa em relação aos rendimentos obtidos através da metodologia convencional de aquecimento, 35 e 29%, (**Tabela 5**, reações 9 e 10 vs **Tabela 3**, reações 9 e 10).

A reação do substrato com o grupo nitro foi realizada em 12 minutos porque após esse tempo de reação verificou-se um decréscimo acentuado na formação da 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-triona **3i** e ocorreu a formação do produto de retro-Claisen. Os grupos retiradores de elétrons tornam a anilina menos nucleofílica e influenciaram diretamente na reatividade. A introdução do grupo nitro na posição 4 do anel permite que o par de elétrons do nitrogênio seja deslocado através da ressonância, diminuindo a densidade eletrônica do nitrogênio e, conseqüentemente torna-o menos reativo.

Substratos com substituintes na posição 2 da anilina (2-Me e 2-Cl), também foram utilizados, entretanto nessas reações não ocorreu a formação da correspondente 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-triona, apenas foi identificado através do espectro de RMN  $^1\text{H}$  que ocorreu substituição do grupo  $\text{NMe}_2$  da  $\beta$ -enaminodictona pela amina em questão. Isso pode estar relacionado ao impedimento estérico provocado por esses grupos na etapa de ciclização. Do mesmo modo que no método convencional, reações com aminas alifáticas utilizando irradiação de micro-ondas, não levaram a formação das 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas mesmo quando se empregou tempos superiores, isso pode estar relacionado com a diminuição da estabilidade do anel da pirrolidinona com esses substituintes na posição 1. Após o término da reação foi possível observar novamente a formação do produto de substituição no carbono  $\beta$ , bem como a formação da enaminona.

A formação da pirrolidino-2,3,5-triona pode ser explicada através do mecanismo proposto na **Figura 9**. Inicialmente ocorre uma reação de

adição/eliminação, em que o grupo amino ataca o carbono carbonílico do grupo  $\text{CCl}_3$ , tendo em vista que esse carbono apresenta maior eletrofilicidade quando comparado com o carbono carbonílico do grupo éster da enaminodicetona **2**, levando à formação do intermediário **I**, o qual sofre eliminação de uma molécula de  $\text{CHCl}_3$  formando o intermediário **II**. Assim, a subsequente heterociclização procede com o segundo ataque do grupo amino ao carbono carbonílico do grupo éster, que ao perder  $\text{EtOH}$  forma a 4-(dimetilamino)metileno pirrolidino-2,3,5-triona. (**Figura 9**).



**Figura 9.** Mecanismo proposto para reação entre enaminodicetona e aminas.



As constantes físicas e a análise elementar dos compostos **3a-j** estão listados na **Tabela 6**.

**Tabela 6.** Pontos de fusão e análise elementar das 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas.

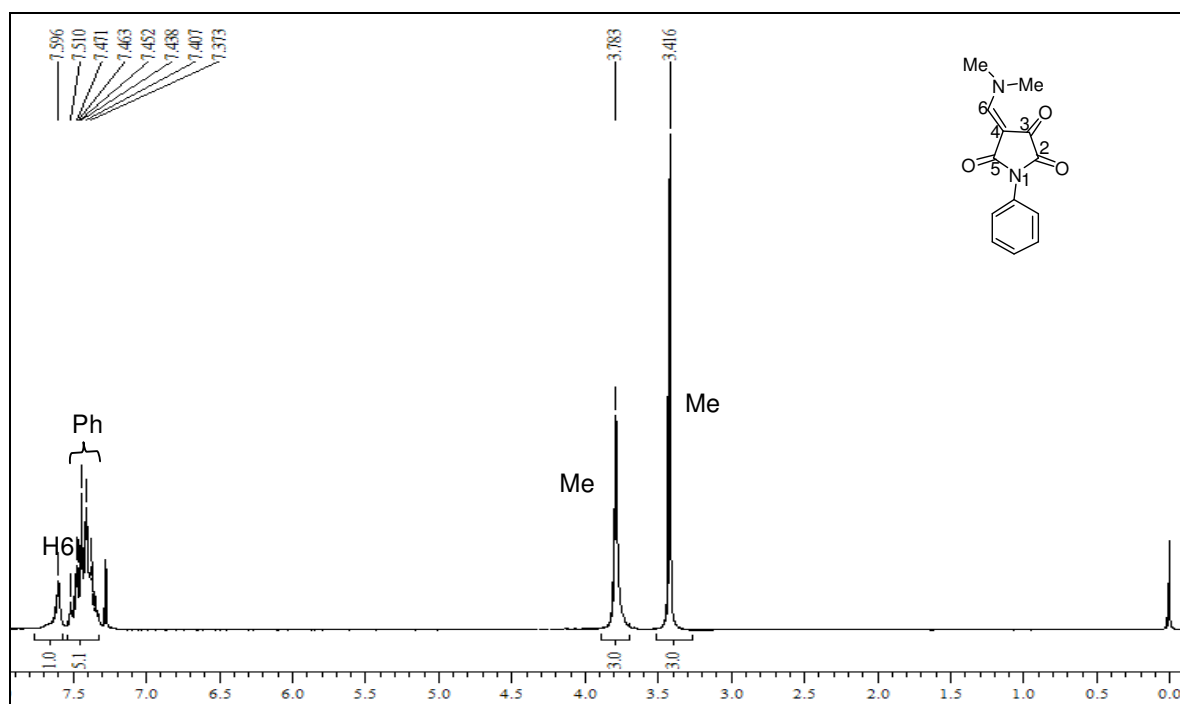
Composto	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C)	Análise elementar (%)		
			Calculado/experimental		
			C	H	N
<b>3a</b>	$C_{13}H_{12}N_2O_3$ 244,25	153-155	63,93	4,95	11,47
			64,06	4,75	11,17
<b>3b</b>	$C_{14}H_{14}N_2O_3$ 258,27	143-145	65,11	5,46	10,58
			64,90	5,47	10,80
<b>3c</b>	$C_{14}H_{14}N_2O_4$ 274,27	157-159	61,31	5,14	10,21
			61,39	5,15	10,14
<b>3d</b>	$C_{13}H_{12}N_2O_4$ 260,25	196-198	60,00	4,65	10,76
			59,94	4,65	10,51
<b>3e</b>	$C_{14}H_{14}N_2O_3$ 258,27	134-136	65,11	5,46	10,85
			65,30	5,30	10,42
<b>3f</b>	$C_{13}H_{11}FN_2O_3$ 262,24	200-202	59,54	4,23	10,68
			59,29	3,99	10,31
<b>3g</b>	$C_{13}H_{11}ClN_2O_3$ 278,69	183-186	56,03	3,78	10,05
			55,98	3,91	9,46
<b>3h</b>	$C_{13}H_{11}BrN_2O_3$ 323,14	198-200	48,32	3,43	8,67
			48,30	3,40	8,37
<b>3i</b>	$C_{13}H_{11}N_3O_5$ 289,24	200-202	53,98	3,83	14,53
			53,95	3,94	13,72
<b>3j</b>	$C_{15}H_{14}N_2O_4$ 286,28	203-205	62,93	4,93	9,79
			62,22	4,87	9,43

### 3.3 Identificação estrutural das pirrolidino-2,3,5-trionas **3a-j**

A identificação das 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas **3a-j** sintetizadas neste trabalho foi feita através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , Difração de Raios-X em monocristal (composto **3a**) e Espectrometria de Massas.

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **3a-j** foram observados dois sinais das metilas do grupamento  $\text{NMe}_2$  como dois singletos, um com deslocamento químico no intervalo de 3,41-3,77 ppm, e outro singlete com deslocamento químico no intervalo de 3,66-3,81 ppm. O sinal do hidrogênio vinílico foi observado no intervalo 7,58-7,79 ppm. Os grupamentos arila apresentaram sinais característicos para cada um deles e em suas regiões do espectro, 6,76-8,35 ppm.

Para exemplificar, a **Figura 10** mostra os sinais dos hidrogênios do composto **3a**. O espectro apresenta dois singletos referentes a cada grupo  $\text{NMe}_2$ , em 3,42 e 3,78 ppm, o hidrogênio vinílico encontra-se em 7,60 ppm, e os demais sinais na faixa de 7,37-7,71 ppm pertencem aos hidrogênios do grupo fenila.



**Figura 10.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz.

Do mesmo modo, nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **3a-j** foi possível verificar os dois sinais característicos para os carbonos metílicos ligados ao nitrogênio, os quais foram obtidos na faixa de 43,3-43,9 e 47,6-48,4 ppm. Os carbonos vinílicos, os quais foram obtidos na faixa de 92,5-93,1 ppm para o C-4 e 153,3-154,0 ppm para o C-6. Os grupamentos arila, apresentaram sinais característicos para cada um deles e em suas regiões do espectro, 112,8-163,5 ppm.

Outros sinais característicos desses compostos são os carbonos carbonílicos do grupo imida e o carbono carbonílico do grupo cetona. Estes sinais foram obtidos em uma região bem próxima um do outro. O sinal com deslocamento químico na faixa de 161,5-162,6 ppm foi atribuído para o carbono carbonílico do grupo imida (C2), vizinho ao carbono carbonílico da cetona. O carbono carbonílico do grupo imida (C5), por sua vez, só foi possível observar no espectro quando se utilizou  $\text{CDCl}_3$  como solvente. Para os compostos **3a** e **3b** o deslocamento químico para o carbono carbonílico C5 foi de 170,6 ppm. Para os demais compostos utilizou-se  $\text{DMSO}-d_6$  como solvente e verificou-se que o sinal do carbono C5 não apareceu nos espectros dos compostos **3c-j**. O mesmo caso ocorreu para o carbono carbonílico da cetona (C3).

Para os compostos **3a** e **3b** observou-se o sinal correspondente ao carbono (C3) em 173,9 ppm, nos compostos **3c-j** este sinal não apareceu. Para os compostos **3c-j** verificou-se que os carbonos carbonílicos C-5 e C-3 são coalescentes. A **Figura 11** mostra as atribuições dos sinais de carbono para o composto **3a** utilizando  $\text{CDCl}_3$  e a **Figura 12** mostra os sinais do composto **3a** utilizando  $\text{DMSO}-d_6$ .

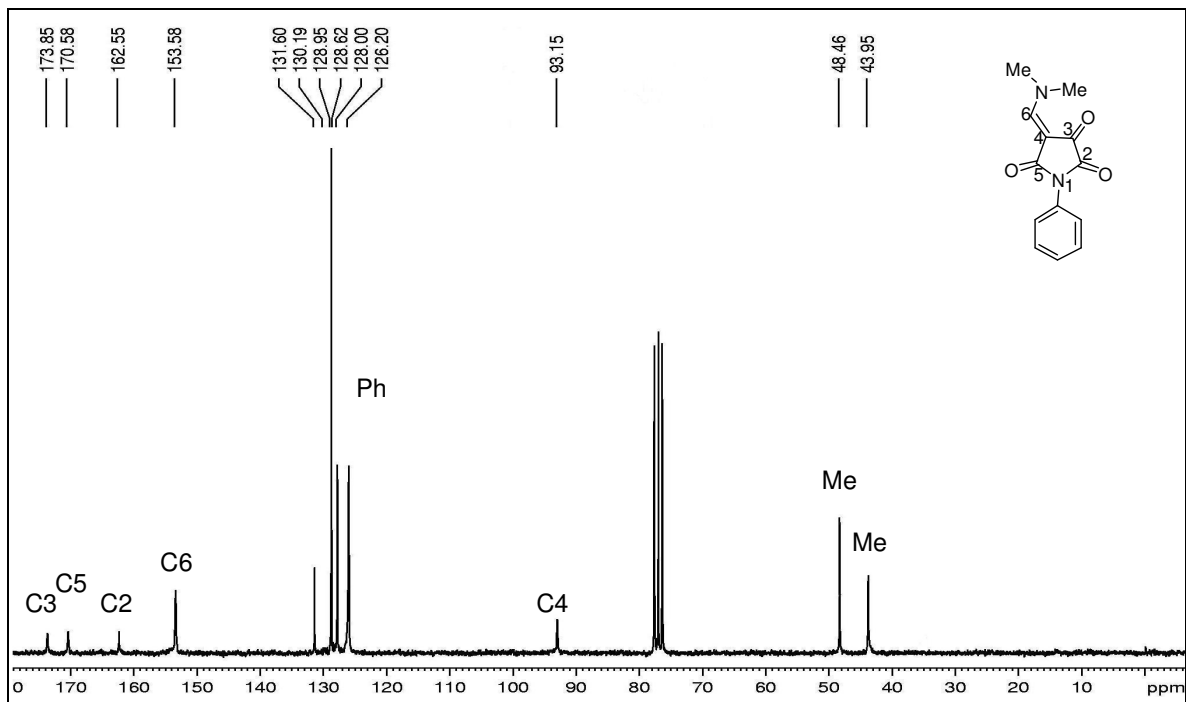


Figura 11. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz.

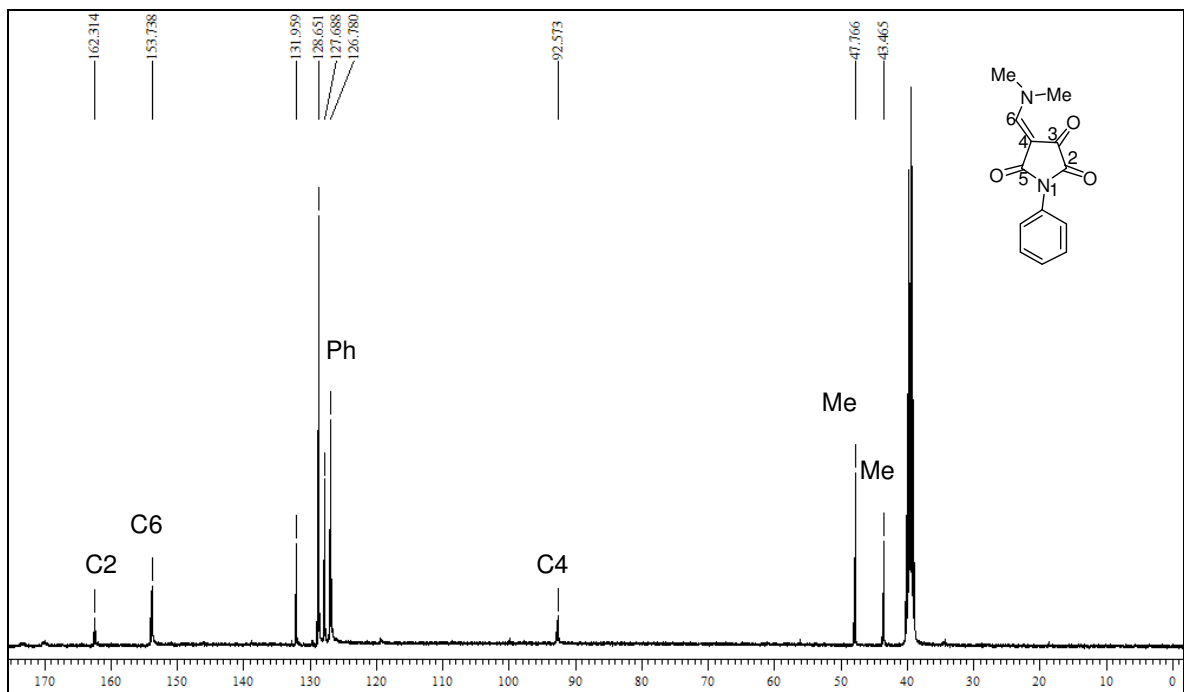


Figura 12. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** em  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz.

As estruturas das 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas **3a-j** foram comprovadas por análise espectroscópica de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e seus dados estão apresentados na **Tabela 7**.

**Tabela 7.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  das 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas **3a-j**.

Composto	Estrutura	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ , $J$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , $J_{\text{CF}}$ (Hz)
<b>3a</b>		(200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 3,42 (s, 3H, NMe); 3,78 (s, 3H, NMe); 7,36-7,51 (m, 5H, Ph); 7,60 (s, 1H, H6).	(50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 43,9 (NMe); 48,5 (NMe); 93,1 (C4); 126,2; 128,0; 128,6; 129,0; 130,2; 131,6 (Ph); 153,6 (C6); 162,6 (C2); 170,6 (C5); 173,9 (C3).
<b>3b</b>		(200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 2,39 (s, 3H, Me); 3,41 (s, 3H, NMe); 3,78 (s, 3H, NMe); 7,16-7,39 (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,59 (s, 1H, H6).	(50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 21,3 (Me); 43,9 (NMe); 48,4 (NMe); 93,2 (C4); 123,2; 126,7; 128,7; 128,8; 131,2; 138,9 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 153,3 (C6); 162,5 (C2); 170,6 (C5); 173,9 (C3).
<b>3c</b>		(200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 3,41 (s, 3H, NMe); 3,77 (s, 3H, NMe); 3,81 (s, 3H, OMe); 6,90-6,99 (m, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,32-7,40 (t, $J = 8,2$ 1H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,59 (s, 1H, H6).	(50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 43,5 (NMe); 47,8 (NMe); 55,3 (OMe); 92,6 (C4); 112,8; 113,3; 119,1; 129,5; 133,1; 159,3 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 153,8 (C6); 162,3 (C2).
<b>3d</b>		(200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 3,44 (s, 3H, NMe); 3,65 (s, 3H, NMe); 6,76 (m, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,21-7,30 (t, $J = 7,9$ 1H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,73 (s, 1H, H6); 9,71 (s, 1H, OH).	(50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 43,7 (NMe); 47,9 (NMe); 92,7 (C4); 114,0; 114,9; 117,6; 129,5; 132,9; 157,6 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 153,9 (C6); 162,4 (C2).

**Tabela 7.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  das 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas **3a-j**, (continuação).

Composto	Estrutura	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ , $J$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , $J_{\text{CF}}$ (Hz)
<b>3e</b>		(200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 2,38 (s, 3H, Me); 3,41 (s, 3H, NMe); 3,78 (s, 3H, NMe); 7,26 (s, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,58 (s, 1H, H6).	(50MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 20,7 (Me), 43,5 (NMe), 47,7 (NMe), 92,6 (C4), 126,6; 129,1; 129,3; 137,2 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 153,7 (C6); 162,4 (C2).
<b>3f</b>		(200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 3,45 (s, 3H, NMe); 3,66 (s, 3H, NMe); 7,28-7,45 (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,75 (s, 1H, H6).	(50MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 43,5 (NMe), 47,8 (NMe); 92,6 (C4); 115,3; 115,8; 128,2; 128,8; 129,0; 163,5 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 153,7 (C6); 162,3 (C2).
<b>3g</b>		(200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 3,45 (s, 3H, NMe); 3,66 (s, 3H, NMe); 7,38-7,42 (d, $J = 8,7$ 2H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,54-7,58 (d, $J = 8,7$ 2H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,75 (s, 1H, H6).	(100MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 43,3 (NMe), 47,6 (NMe); 92,5 (C4); 128,1; 128,4; 130,7; 131,9 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 153,7 (C6); 161,8 (C2).
<b>3h</b>		(200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 3,45 (s, 3H, NMe); 3,65 (s, 3H, NMe); 7,32-7,36 (d, $J = 8,6$ 2H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,67-7,71 (d, $J = 8,6$ 2H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,75 (s, 1H, H6).	(100MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 43,3 (NMe), 47,6 (NMe), 92,5 (C4), 120,2; 128,4; 131,1; 131,4 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 153,7 (C6); 161,8 (C2).

**Tabela 7.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  das 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas **3a-j**, (continuação).

Composto	Estrutura	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ , $J$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , $J_{\text{CF}}$ (Hz)
<b>3i</b>		(200 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 3,48 (s, 3H, NMe); 3,68 (s, 3H, NMe); 7,71-7,73 (d, $J = 9,2$ 2H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8,33-8,35 (d, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,79 (s, 1H, H6).	(100MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 43,4 (NMe); 47,7 (NMe); 92,5 (C4); 123,6; 124,9; 125,9; 126,7 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 154,0 (C6); 161,5 (C2).
<b>3j</b>		(200 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 2,61 (s, 1H, Me); 3,47 (s, 3H, NMe); 3,67 (s, 3H, NMe); 7,53-7,57 (d, $J = 8,4$ 2H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8,04-8,09 (d, $J = 8,4$ 2H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,78 (s, 1H, H6).	(50MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 26,7 (Me); 43,5 (NMe); 47,8 (NMe); 92,6 (C4); 126,4; 128,4; 135,4; 136,0 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 154,0 (C6); 162,0 (C2); 197,2 (CO).

A obtenção do espectro de massas foi realizada utilizando a técnica de ionização química no modo positivo empregando metano como gás reagente. Os dados obtidos a partir dos espectros de massas das 4-(dimetilamino)metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas **3a-j** (**Tabela 8**) mostraram uma fragmentação padrão.

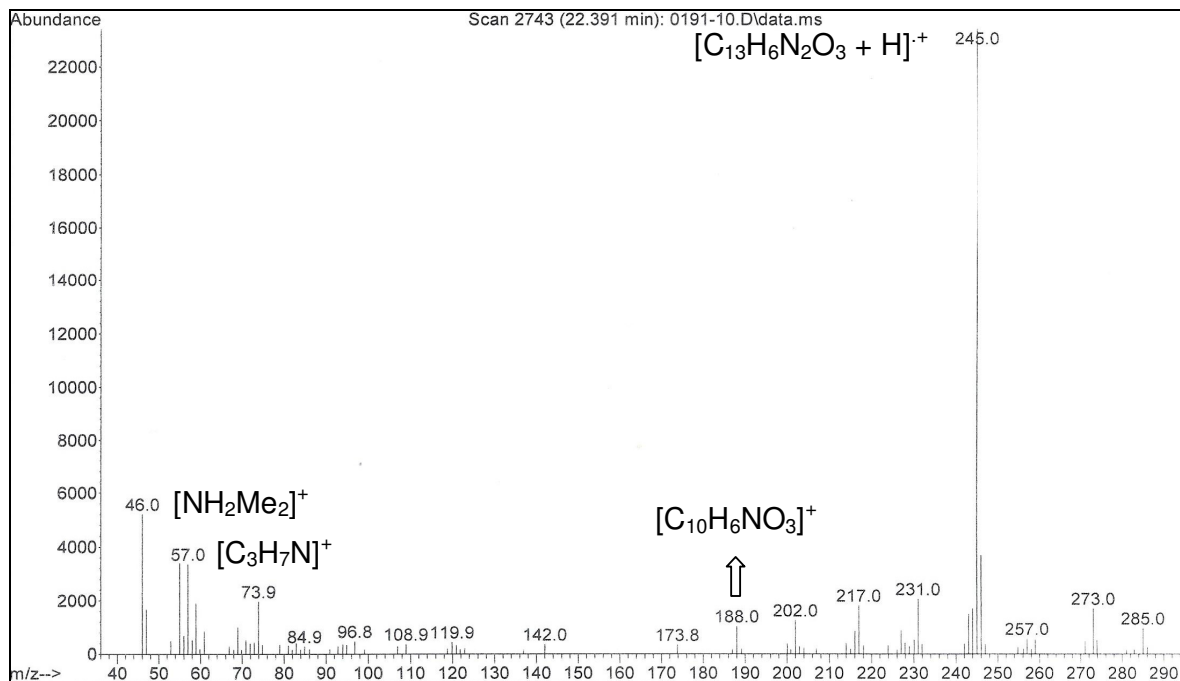
**Tabela 8.** Dados de espectrometria de massas dos compostos **3a-j** a partir da ionização química positiva.

Composto	MS <sup>a</sup> [m/z (%)]
<b>3a</b>	245 ([M + H] <sup>+</sup> , 100); 231 (9, -Me); 217 (8, -CO), 202 (6); 57 (14, C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> N <sup>+</sup> ); 46 (22, Me <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ).
<b>3b</b>	259 ([M + H] <sup>+</sup> , 100), 245 (7, -Me), 231 (9, -CO), 216 (3), 57 (12, C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> N <sup>+</sup> ), 46 (10, Me <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ).
<b>3c</b>	275 ([M + H] <sup>+</sup> , 100), 261 (8, -Me), 232 (9), 247 (8, -CO), 57 (50, C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> N <sup>+</sup> ), 55, (49, C <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ), 46 (56, Me <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ).
<b>3d</b>	261 ([M + H] <sup>+</sup> , 100), 247 (10), 233 (11), 218 (7), 95 (10), 69 (17, C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sup>+</sup> ), 57 (72, C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> N <sup>+</sup> ), 46 (36, Me <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ).
<b>3e</b>	259 ([M + H] <sup>+</sup> , 100), 245 (5, -Me), 231 (8, -CO), 216 (4), 57 (5, C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> N <sup>+</sup> ), 46 (5, Me <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ).
<b>3f</b>	263 ([M + H] <sup>+</sup> , 100), 235 (9, -CO), 160 (8), 142 (3).
<b>3g</b>	279 ([M + H] <sup>+</sup> , 100), 265 (10, -Me), 251 (13, -CO), 236 (6), 57 (32, C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> N <sup>+</sup> ), 46 (18, C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> N <sup>+</sup> ).
<b>3h</b>	323 ([M + H] <sup>+</sup> , 100), 297 (11), 245 (20, -Br), 216 (13), 57 (5, C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> N <sup>+</sup> ), 46 (5, C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> N <sup>+</sup> ).
<b>3i</b>	238 (100, C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> <sup>+</sup> ), 157 (30), 98 (?C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> ON <sup>+</sup> ), 70 (45).
<b>3j</b>	164 (8, C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> <sup>+</sup> ), 136 (88, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub> N <sup>+</sup> ), 69 (2, C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sup>+</sup> ), 55 (70), 57 (100, C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> N <sup>+</sup> ).

<sup>a</sup> Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

Os íons moleculares [M + H]<sup>+</sup> se mostraram estáveis e para os compostos **3a-h** esses íons foram detectados como o pico base. Outra característica comum desses compostos é a presença de picos iônicos de  $m/z = 57$  e  $46$  [NH<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>]<sup>+</sup> exceto para **3f**. A **figura 13** mostra as fragmentações para o composto **3a**.





**Figura 13.** Fragmentos ionizados obtidos para os compostos **3a**.

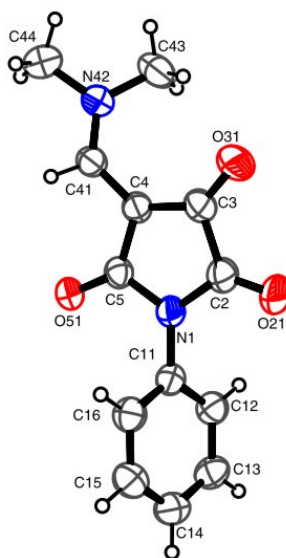
Outra característica dos compostos **3a-h** é a perda dos seguintes fragmentos:

- (I) u.m.a. 15, correspondendo à perda de Me;
- (II) u.m.a. 28 referente à perda de CO
- (III) u.m.a. 43 referente à perda de CONH.

Para os compostos **3i** e **3j**, não foi observado o fragmento referente ao íon molecular, e as quebras foram um pouco diferenciadas. O composto **3i** apresentou como pico base o íon de  $m/z = 238$ , correspondendo à perda de CO e Me e o composto **3j** teve como pico base o íon de  $m/z = 57$ , sendo os principais fragmentos os íons de  $m/z = 136$  e 55.

Finalmente, a confirmação da estrutura das 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas **3a-j**, foi feita por Difração de Raios-X. O ORTEP<sup>56</sup> apresentado na **Figura 14** foi obtido a partir da difração de raios-X do monocristal da 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-triona **3a**. A partir deste experimento foi possível confirmar a configuração *E* da ligação dupla exocíclica C(4)=C(41). O anel heterocíclico de cinco membros foi encontrado essencialmente planar com o desvio do RMS de 0,0240 Å. O fragmento enamina C(41)N(42)C(43)C(44) também mostrou ser essencialmente planar com o desvio do plano do RMS de 0,0143 Å. O ângulo interplanar encontrado entre o anel da maleimida e o fragmento C(41)N(42)C(43)C(44) foi de 21,74(21)° e o ângulo interplanar encontrado entre o anel heterocíclico e a fenila foi de 60,10(10)°. Este ângulo encontrado entre o heterociclo e a fenila pode indicar a ausência de ressonância entre os anéis.

Os comprimentos de ligação encontrados para os grupos C=O foi de 1,206(4), 1,226(3) e 1,213(3) Å para C(2)=O(21), C(3)=O(31) e C(5)=O(51), respectivamente, indicando uma maior ressonância eletrônica para a carbonila C(3)=O(31) devido a conjugação com o porção enamina formando um fragmento enamina. A planaridade deste sistema pode ser verificada através do ângulo diedro O(31)C(3)C(4)C(41) de 1,6(7)°. O ângulo diedro O(51)C(5)C(4)C(41) apresentou um valor de 3,6(5)° indicando uma menor planaridade do fragmento enamida resultando em uma menor conjugação por este fragmento. Outro dado que corrobora a maior ressonância eletrônica do fragmento enamina, comparado ao fragmento enamida, se dá através da análise dos comprimentos de ligação para C(3)-C(4) de 1,421(4) Å e C(4)-C(5) de 1,452(4) Å. A ligação simples C(3)-C(4) tem um caráter de ligação dupla mais acentuado que a ligação C(4)-C(5). Os comprimentos de ligação encontrados para C(4)=C(41) e C(41)-N(42) foi de 1,398(4) e 1,316(4) Å indicando a existência da ressonância eletrônica. Também foi observada uma diferença acentuada nos comprimentos de ligação para N(1)-C(2) de 1,380(4) Å e N(1)-C(5) de 1,419(4) Å.



**Figura 14.** ORTEP<sup>56</sup> obtido a partir da difração de raios-X do monocristal da (*E*)-1-Fenil-4-[(dimetilamino)metileno]-pirrolidino-2,3,5-triona **3a**.

---

**Conclusões**

#### 4. Conclusões

De acordo com os objetivos propostos e analisando os resultados obtidos neste trabalho, as seguintes conclusões podem ser apresentadas:

- A reação de ciclocondensação entre a  $\beta$ -enaminodicetona **2** (3-Tricloroacetil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila) e aminas primárias foi altamente regioseletiva, levando à obtenção das 4-(dimetilamino)metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas **3a-j** para as condições estabelecidas. Não se observou a formação de pirrolo-2,3-dionas;
- A estrutura desses compostos indica que na reação de ciclocondensação da enaminodicetona com as respectivas aminas, ocorreu primeiramente, o ataque do grupo amino no carbono carbonílico do grupo triclorometila, ocorrendo a eliminação de  $\text{CHCl}_3$ . A subsequente heterociclicização acontece com o segundo ataque do grupo amino ao carbono carbonílico do grupo éster, que ao perder EtOH forma a 4-(dimetilamino)metileno pirrolidino-2,3,5-triona;
- Não foi possível obter as pirrolidino-2,3,5-trionas quando utilizou-se aminas alquílicas e aminas aromáticas com substituinte na posição 2 do anel;
- A metodologia que utiliza irradiação de micro-ondas, desenvolvida neste trabalho, permitiu uma maior eficiência quando comparada ao método convencional e a métodos descritos na literatura, pois melhorou os rendimentos e também ocorreu a diminuição do tempo reacional. Reduzindo assim, os custos e tempo nas práticas laboratoriais.
- Os compostos sintetizados apresentam um interessante potencial sintético, podendo ser utilizados como blocos precursores de heterociclos fundidos, pois possuem em sua estrutura quatro centros eletrofílicos passíveis de sofrer ataque nucleofílico.

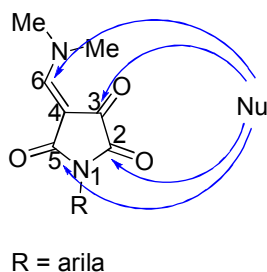
- As técnicas de Ressonância Magnética Nuclear, espectrometria de massas e difração de Raios-X, foram importantes para a elucidação da estrutura, sendo que a difração de Raios-X permitiu confirmar a configuração *E* da ligação dupla exocíclica nas pirrolidino-2,3,5-trionas.

---

## **Sugestões para Continuidade do Trabalho**

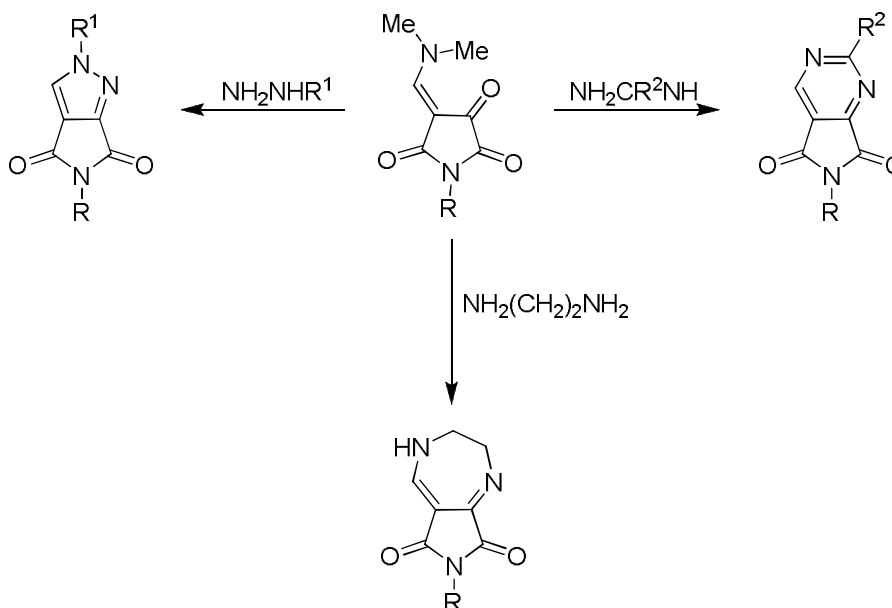
## 5. Sugestões para continuidade do trabalho

As pirrolidino-2,3,5-trionas são blocos precursores versáteis na síntese de compostos heterocíclicos com anéis fundidos em sua estrutura. Esse sistema apresenta quatro posições, C-2, C-3, C-5 e C-6, suscetíveis ao ataque de nucleófilos (**Figura 15**).



**Figura 15.** Centros eletrofílicos das 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas que podem sofrer ataque nucleofílico.

Sugere-se então, testar a reatividade das 4-(dimetilamino)metileno-1-aryl-pirrolidino-2,3,5-trionas com dinucleófilos como diaminas, hidrazinas e amidinas, visando à formação altamente regioseletiva de núcleos pirrolidínicos fundidos com anéis heterocíclicos de cinco, seis e sete membros.





---

## **6. Parte Experimental**

## 6. Parte Experimental

### 6.1. Equipamentos

#### 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 (Departamento de Química-UFSM), que opera a 200,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$  e/ou BRUKER DPX-400 (Departamento de Química-UFSM), 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 ( $\text{DMSO-d}_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,23 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  $\pm 0,01$  ppm.

#### 6.1.2. Difração de Raios-X

A análise de difração de Raios-X do composto **3a**, foi realizada em monocristal em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação  $\text{Mo-K}\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) instalado no Departamento de Química da UFSM. Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97.<sup>56</sup>

Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides restantes foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos

anisotrópicos. As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram, então, localizadas a partir das densidades encontradas no mapa de Fourier. As projeções gráficas foram construídas utilizando-se o programa *ORTEP3 for Windows*.<sup>56</sup>

#### 6.1.3. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho digital MQAPF-302, no Nuquimhe, Departamento de Química-UFSM

#### 6.1.4. Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (GC/MS), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane) – temperatura máxima de 325 °C – (30 m x 0.32 mm., 0.25 µm). Fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 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. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado Ionização Química (CI) no modo positivo no Espectrômetro de Massas. O aparelho está localizado no NAPO (Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas).

#### 6.1.5. Análise elementar

As análises elementares para os compostos foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo.

### 6.1.6. Aparelho de micro-ondas

Os experimentos foram realizados em um Micro-ondas para síntese Discover CEM, usando o modo de operação com resfriamento simultâneo, localizado no NAPO.

## 6.2. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e os solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação foram de qualidade técnica ou P.A., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.<sup>57</sup>

## 6.3. Técnicas de Síntese

### 6.3.1. Procedimento para síntese de 5,5,5-tricloro-3-dimetilamino metileno-2,4-dioxopentanoato

A uma solução contendo cloreto de etil oxalila (2,45 mL, 22 mmol) em diclorometano seco (30 mL) sob agitação e a 0 °C foi adicionado, lentamente, uma solução da enaminona (4,330 g, 20 mmol), piridina (1,912 g, 22 mmol) em diclorometano seco (20 mL). Após o término da adição a mistura foi deixada voltar à temperatura ambiente, em seguida, foi aquecida até 40 °C e agitada 15 h. Depois de completado o tempo reacional a mistura foi lavada com uma solução 10% HCl/H<sub>2</sub>O (1 x 20 mL) e com água destilada (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. O produto foi obtido sem necessidade de purificação.

*6.3.2. Procedimento geral para síntese das 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas **3a-j** utilizando método convencional de aquecimento*

Uma mistura do composto *5,5,5-tricloro-3-dimetilamino metileno-2,4-dioxopentanoato **2*** (0,633 g, 2 mmol) e anilina (0,205 g, 2,2 mmol) em refluxo de etanol (5 mL) ficou sob agitação por 8 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com água (20 mL), extraído com diclorometano (3 x 20 mL) e a fase orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio anidro. A seguir, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e foi obtido o produto na forma de um sólido, recristalizado em hexano a quente, (rendimento dos compostos – **Tabela 3**). Quando ocorreu a precipitação do produto, o sólido formado foi filtrado, lavado com etanol (5 mL) e seco sob vácuo. As pirrolidino-2,3,5,-trionas foram obtidas com alto grau de pureza sem necessidade de purificação.

*6.3.3. Procedimento para a síntese das 4-metileno-pirrolidino-2,3,5-trionas **3a-j** utilizando irradiação de micro-ondas*

Em um tubo de ensaio foi adicionada a enaminodicetona **2** (2 mmol) juntamente com etanol (1 mL), após adicionou-se a anilina (2,2 mmol) em etanol (1 mL). A solução foi então submetida à irradiação de micro-ondas por 12-16 minutos. Ao final do procedimento, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com água (20 mL), extraído com diclorometano (3 x 20 mL) e a fase orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio anidro. A seguir, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e foi obtido o produto na forma de um sólido, recristalizado em hexano a quente, (rendimento dos compostos – **Tabela 5**). Quando ocorreu a precipitação do produto, o sólido formado foi filtrado, lavado com etanol (5 mL) e seco sob vácuo. As pirrolidino-2,3,5,-trionas **3e-h** foram obtidas com alto grau de pureza sem necessidade de purificação posterior.

---

## **Bibliografia**

## 7. BIBLIOGRAFIA

- [1] (a) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: New York, **1984**; Vol. 6, pp 235–332. (b) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scrive, E. F. V., Eds.; Pergamon: New York, **1996**; Vol. 1-8; (c) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777. (d) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391. (e) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
- [2] Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As bases moleculares de Ação dos Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**, p. 53-81.
- [3] Zaleska, B.; Lis, S. *Synthesis* **2001**, 811.
- [4] (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. (b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 24. (c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 298. (d) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739. (e) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177. (f) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309. (g) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1431. (h) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synthesis* **2001**, 1959. (i) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (j) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315. (l) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2220. (m) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; 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. (n) 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.

- [5] (a) Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159 (b) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis*, **1995**, 1491. (c) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23. (d) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B. de; Höerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345. (e) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1457 (f) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, *10*, 1505. (g) Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1585. (h) 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. (i) 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. (j) 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. (l) Bonacorso, H. G.; Lang, E.S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 646. (m) Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669. (n) Bonacorso, H. G.; Muniz, M. N.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroat. Chem.* **2003**, *14*, 132. (o) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Silva, L. B.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 631. (p) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 408. (q) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lorega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Höerner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1066. (r) Martins, M.



- A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Cunico, W. ; Bonacorso, H. G. ; Zanatta, N. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2008**, *5*, 53.
- [6] Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Brondani, S.; Peres, R. L.; Zimmermann, N.; Rosa, F. A.; Fiss, G. F.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthesis* **2006**, *9*, 1485.
- [7] Martins, M. A. P.; Peres, R. L.; Fiss, G. F.; Dimer, F. A.; Mayer, R.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1486.
- [8] Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Rosa, F. A.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1375.
- [9] Rosa, F. A.; Machado, P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 879.
- [10] Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29.
- [11] Zanatta, N.; Scheneider, J. M. F. M.; Scheneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. B.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 6996.
- [12] Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Drekenner, R. L.; da Silva, L. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 132.
- [13] Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5005.
- [14] )Martins, M. A. P.; Flores, A.F.C.; Bastos, G. P.; Sinhoin, A.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 293.
- [15] (a) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 731; (b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1619; (c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R. A.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1223; (d) Martins, M. A. P.; Sinhoin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synthesis*, **2001**, *13*, 1959; (e) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhoin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R. L.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 7005; (f) Martins, M. A. P.; Neto, M.; Sinhoin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Comm.*

- 2002**, 32, 425; (g) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Brondani, S.; Emmerich, D.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 123, 249.
- [16] Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodrigues, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 1384.
- [17] Bonacorso, H. G.; Duarte, S. H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 1037.
- [18] (a) Madruga, C. C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 735; (b) Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 509; (c) Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Ellenshon, R.; Marques, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 451; (d) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 1213; (e) Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 2855; (f) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2003**, 6, 894; (g) Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 120, 29; (h) 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; (i) Bonacorso, H. B.; Costa, M. B.; Lopes, I. S.; Oliveira, M. R.; Drekenner, R. L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 3055; (j) Bonacorso, H. G.; Martins, D. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2005**, 809; (k) Bonacorso, H. G.; Righi, F. J.; Rodrigues, I. R.; Cechinel, C. A.; Costa, M. B.; Wastowski, A. D.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 229; (l) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 573; (m) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Scapin, E.; Emmerich, D. J.; Fiss, G. F.; Rosa, F. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Lett. Org. Chem.* **2006**, 3, 358; (n) Flores, D. C.; Fiss, G. F.; Wbatuba, L. S.; Martins, M. A. P.; Burrow, R. A.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2006**, 14, 2349.

- [19] Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315.
- [20] (a) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 9155; (b) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4835; (c) Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2005**, *126*, 3225.
- [21] Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 765.
- [22] (a) Soufyane, M.; van den Broek, S.; Khamliche, L.; Mirand, C. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2445. (b) Soufyane, M.; Mirand, C.; Lévy, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7737. (c) Berber, H.; Soufyane, M.; Mirand C.; Schmidt S.; Aubertin A.-M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7369. (d) Berber, H.; Soufyane, M.; Santillana-Hayat, M.; Mirand, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9233.
- [23] Venkov, A. P.; Angelov, P. A. *Synthesis* **2003**, 2221.
- [24] Rosa, F. A.; Machado, P.; Vargas, P. S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synlett* **2008**, 1673.
- [25] Rosa, F. A.; Machado, P.; Fiss, G. F.; Vargas, P. S.; Fernandes, T. S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2008**, 3969.
- [26] Rosa, F. A.; Acilenaminonas: Síntese e aplicação na obtenção de pirazóis, pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas e pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas. 2008. 280f. Tese (Doutorado em Química)- Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2008.
- [27] Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Silveira, C. C. *Química Nova* **2003**, *26*, 129.
- [28] (a) Loupy, A.; Petit .; Hamelin, J.; Texier-Boullet, F.; Jacquault, P.; Mathe, D. *Synthesis* **1998**, 1213. (b) Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563. (c) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Buriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140.
- [29] (a) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quím. Nova* **2004**, *27*, 89. (b) Elassar, A-Z. A.; El Khair, A. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8463. (c) Stanovnik, B.; Svete, J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2433.
- [30] Murphy, W. S.; Bertrand, M. *J. Chem.Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 4115.
- [31] Kirschbaum, S.; Waldmann, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4936.

- [32] Trautwein, A. W.; Jung, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8263.
- [33] Nishimura, N.; Koyano, Y.; Sugiura, M.; Maeba, I. *Heterocycles* **1999**, *51*, 803.
- [34] Yu H. B.; Huang, W. Y. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *84*, 65.
- [35] Katritzky, A. R.; Fang, Y.; Donkor, A.; Xu, J. *Synthesis* **2000**, 2029.
- [36] Valès, M.; Lokshin, V.; Pèpe, G.; Samat, A.; Guglielmetti, R. *Synthesis* **2001**, 2419.
- [37] Barun, O.; Chakrabarti, S.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4457.
- [38] (a) Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Costa, C. C.; Martins, D. B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8079. (b) Hogenkamp, D. J.; Johnstone, T. B. C.; Huang, J.-C.; Li, W.-Y.; Tran, M.; Whittemore, E. R.; Bagnera, R. E.; Gee, K. W. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3369.
- [39] Rosa, F. A.; Machado, P.; Rossatto, M.; Vargas, P. S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synlett* **2007**, 3165.
- [40] Wislicenus, W.; Sattler, W. (**1891**, apud Zaleska, B.; Lis, S. *Synthesis* **2001**, p. 812).
- [41] Figeo, T. (**1915**, apud Zaleska, B.; Lis, S. *Synthesis* **2001**, p. 812).
- [42] Stolle, R.; Luther, M. (**1920**, apud Zaleska, B.; Lis, S. *Synthesis* **2001**, p. 812).
- [43] Skinner, G. S.; Perkins, J. F. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5569.
- [44] Corey, E. J.; Sheehan, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 360.
- [45] Szabo, A.; Künzle, N.; Mallat, T.; Baiker, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 61.
- [46] Skinner, G. S.; Ludwig, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4656.
- [47] Howard, E. G.; Kotch, A.; Lindsey, R. V. Jr.; Putnam, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3924.
- [48] Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *5*, 399.
- [49] (a) Zankowska-Jasińska, W.; Eilmès, J. *Rocz. Chem.* **1973**, *47*, 2235. (b) Zankowska-Jasińska, W.; Zaleska, B.; Walocha, K. *Zesz. Nauk., Uniw. Jagiellon., Pr. Chem.* **1973**, *18*, 137. (c) Zankowska-Jasińska, W.; Eilmès, J. *Rocz. Chem.* **1976**, *50*, 1059. (d) Zankowska-Jasińska, W.; Zaleska, B.; Walocha, K. *Zesz. Nauk., Uniw. Jagiellon., Pr. Chem.* **1976**, *21*, 135. (e)

- Zankowska-Jasińska, W.; Zaleska, B.; Walocha, K. *Rocz. Chem.* **1977**, *51*, 915. (f) Zankowska-Jasińska, W.; Eilmes, J.; Zaleska, B. *Rocz.Chem.* **1977**, *51*, 1617.
- [50] Augustin, M.; Jeschke, P. *J. Prakt. Chem.* **1987**, *329*, 649.
- [51] Katritzky, A. R.; Li, Q. L.; Fan, W. Q. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1287.
- [52] Saalfrank, R. W.; Hörner, B.; Reck, S.; Nachtral, J.; Peters, E. M.; Peters, K.; von Schnerung, H. G. *Z. Naturforsch., B:Chem. Sci.* **1996**, *51*, 1084.
- [53] Hayes, B. L. *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing: Matthews, NC, **2002**.
- [54] Loupy, A.; Perreux, L.; Liagre, M.; Burle, K.; Moneuse *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 161.
- [55] (a) Zankowaska-Jasinska, W. Ostrowaska, K. B. *J. Prakt. Chem.* **1991**, *333*, 619. (b) Ostrowaska, K. *Monatsh. Chem.* **2002**, *133*, 249.
- [56] Sheldrick, G. M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, **1997**.
- [57] Perrin, D. D; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Edition, Ed. Pergamon Press:New York, **1996**.

---

## **ANEXO 1**

**Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos obtidos nessa dissertação**

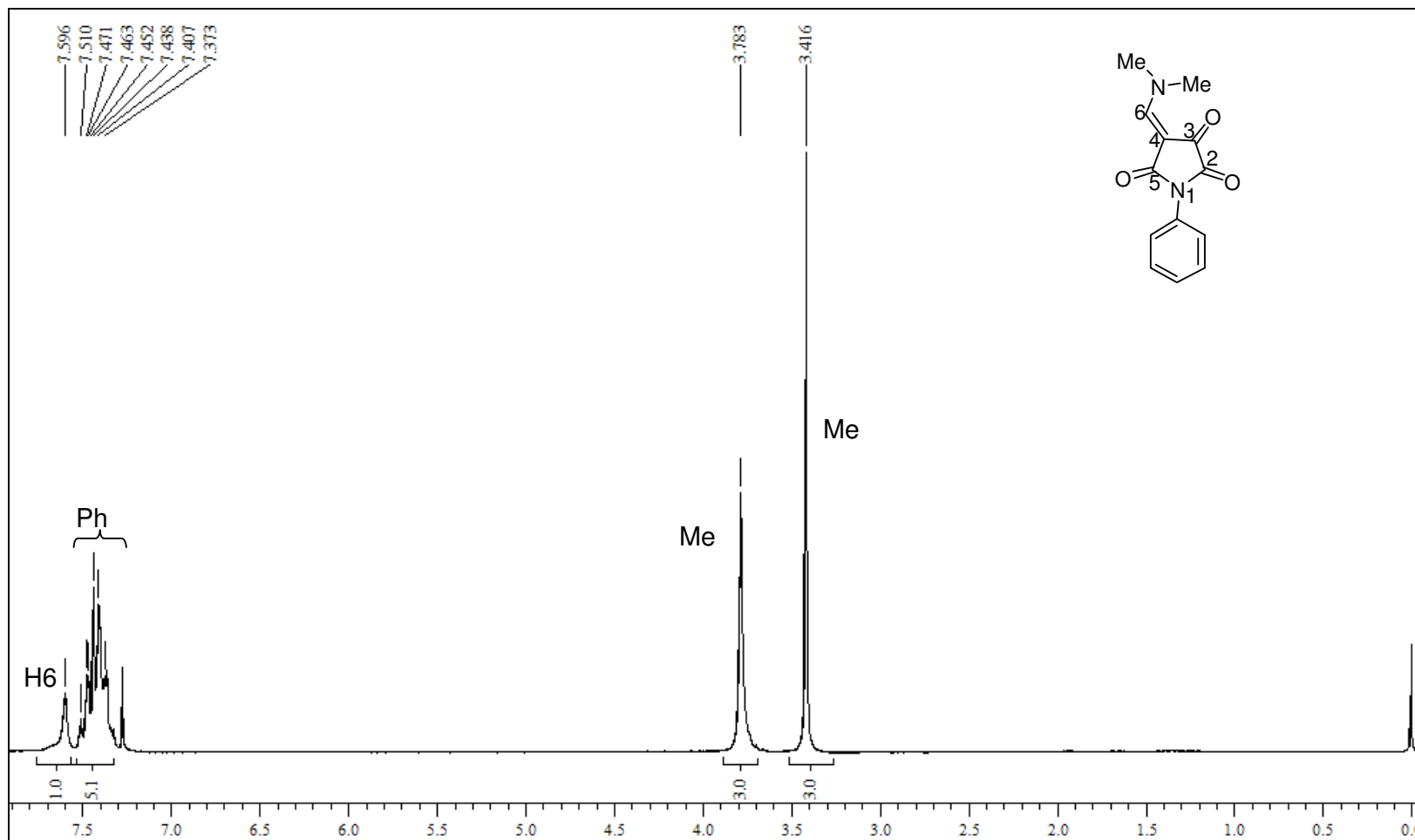


Figura 16. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do *(E)*-1-Fenil-4-[(dimetilamino)metileno]-pirrolidino-2,3,5-triona (**3a**) em  $\text{CDCl}_3$ . 200MHz.

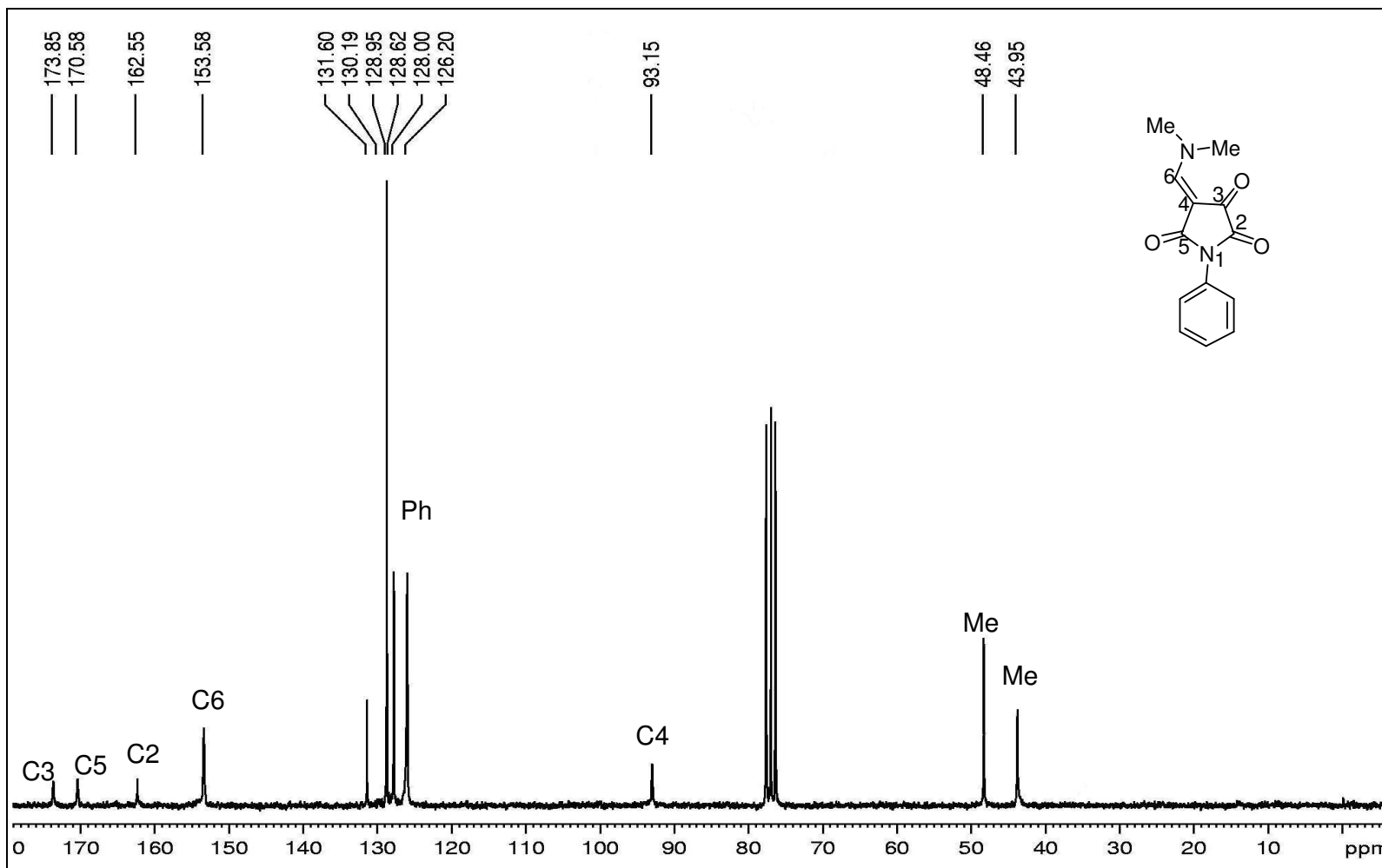


Figura 17. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (*E*)-1-Fenil-4-[(dimetilamino)metileno]-pirrolidino-2,3,5-triona (3a) em CDCl<sub>3</sub>. 50MHz.



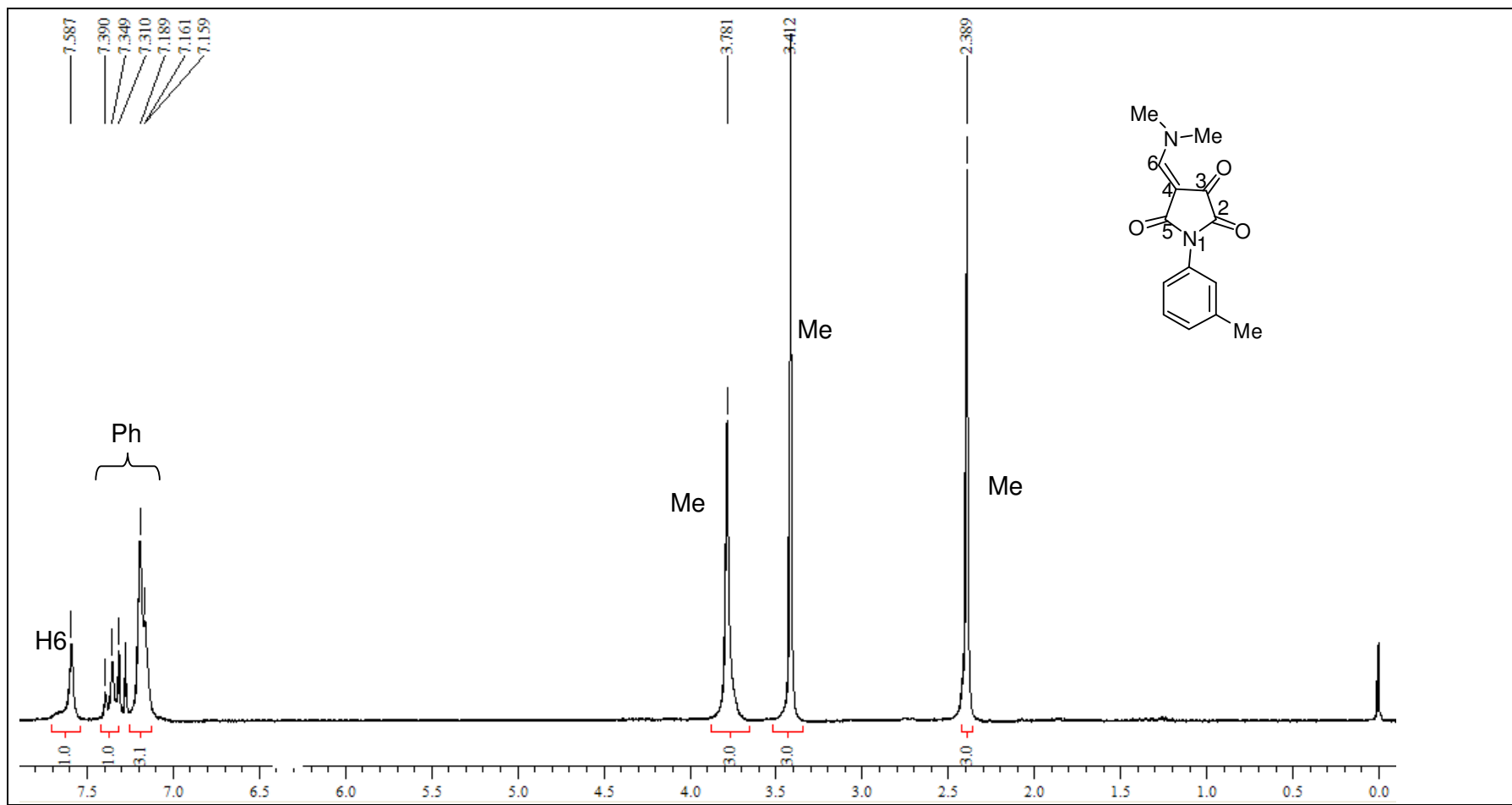


Figura 18. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do (E)-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(3-tolil)pirrolidino-2,3,5-triona (3b) em CDCl<sub>3</sub>. 200MHz.

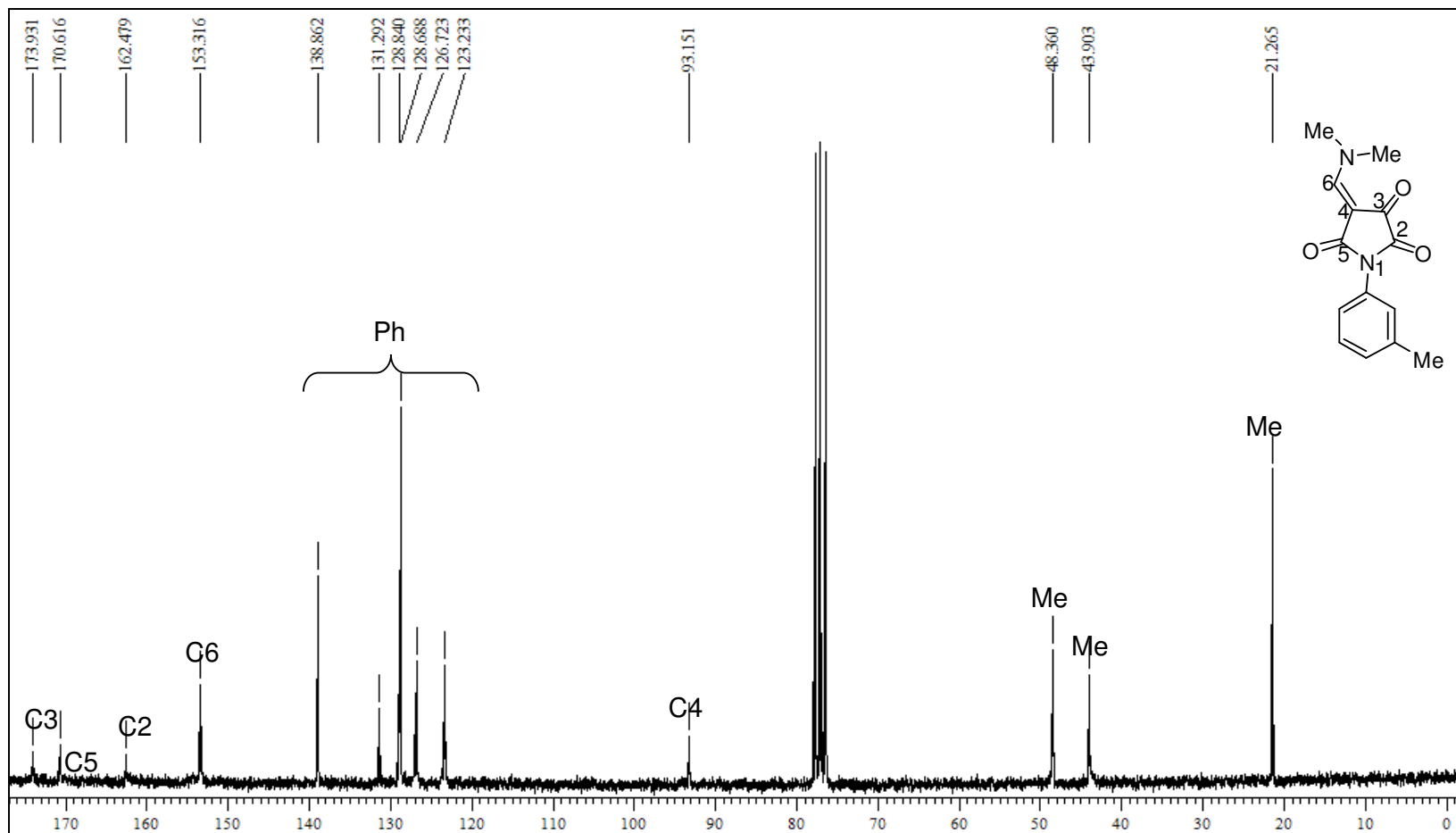


Figura 19. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do (*E*)-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(3-tolil)pirrolidino-2,3,5-triona (3b) em  $\text{CDCl}_3$ . 50MHz.

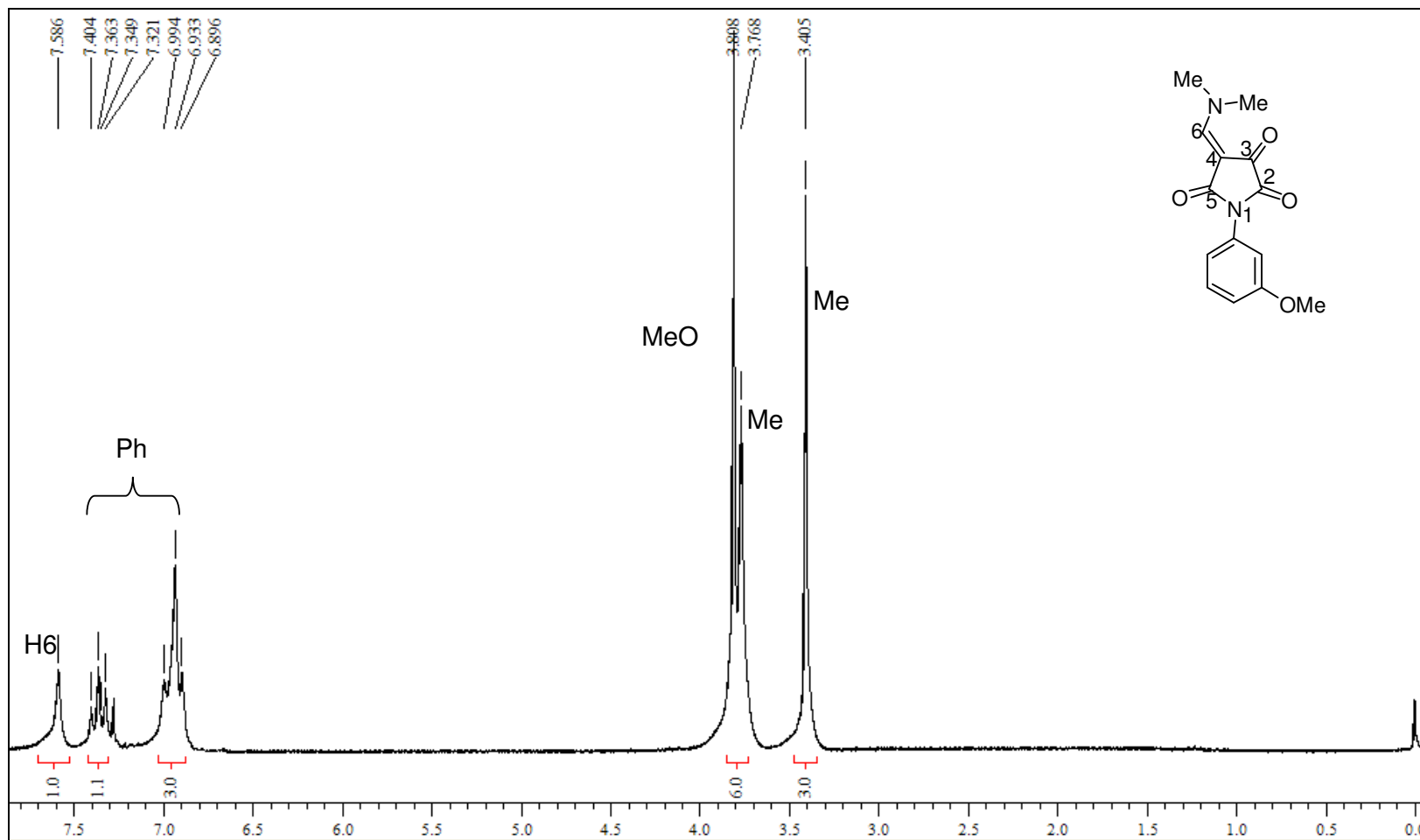


Figura 20. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do (*E*)-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(3-metoxifenil)pirrolidino-2,3,5-triona (3c) em CDCl<sub>3</sub>. 200MHz.

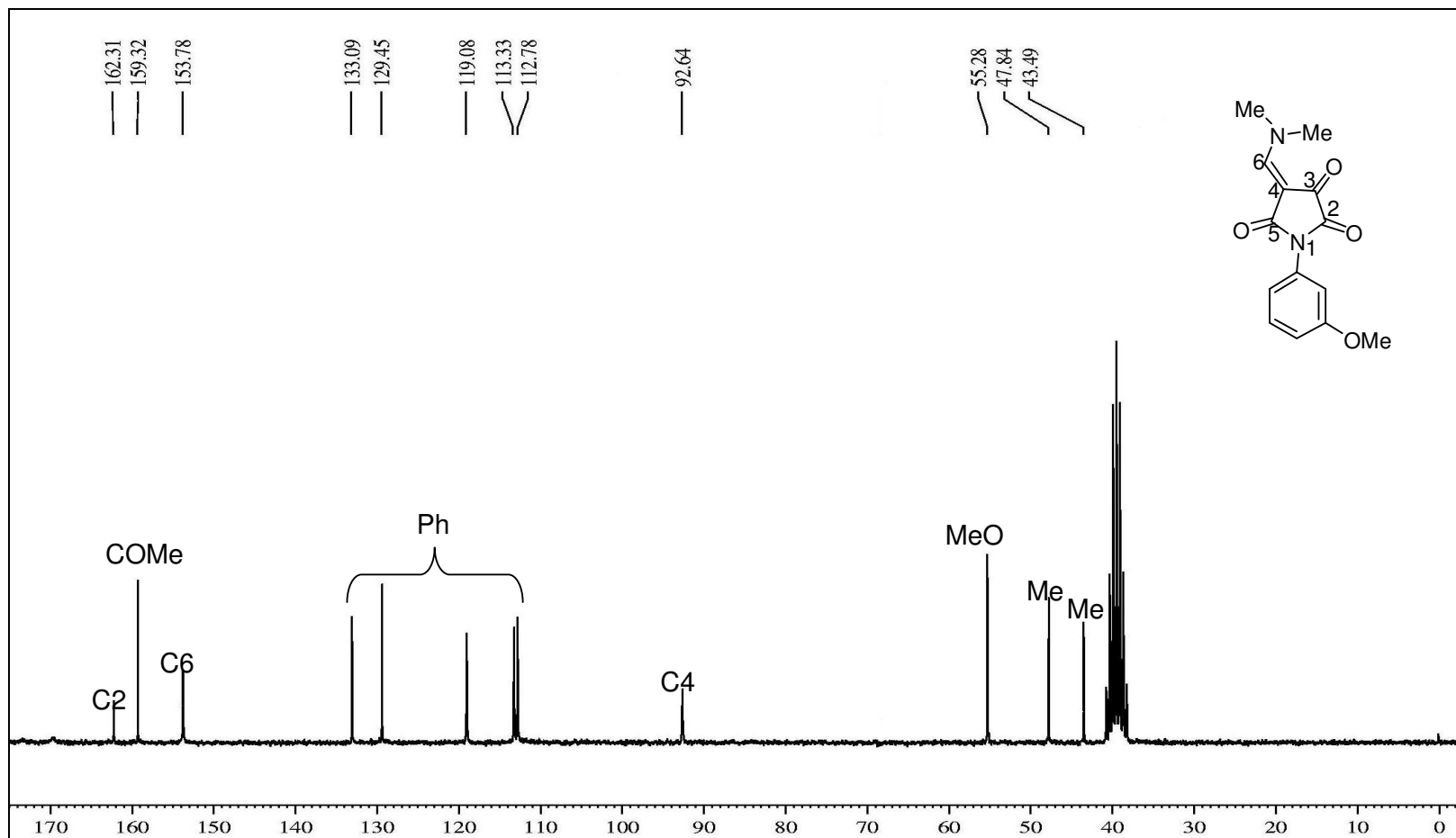


Figura 21. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do (*E*)-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(3-metoxifenil)pirrolidino-2,3,5-triona (3c) em  $\text{DMSO-}d_6$ -50MHz.

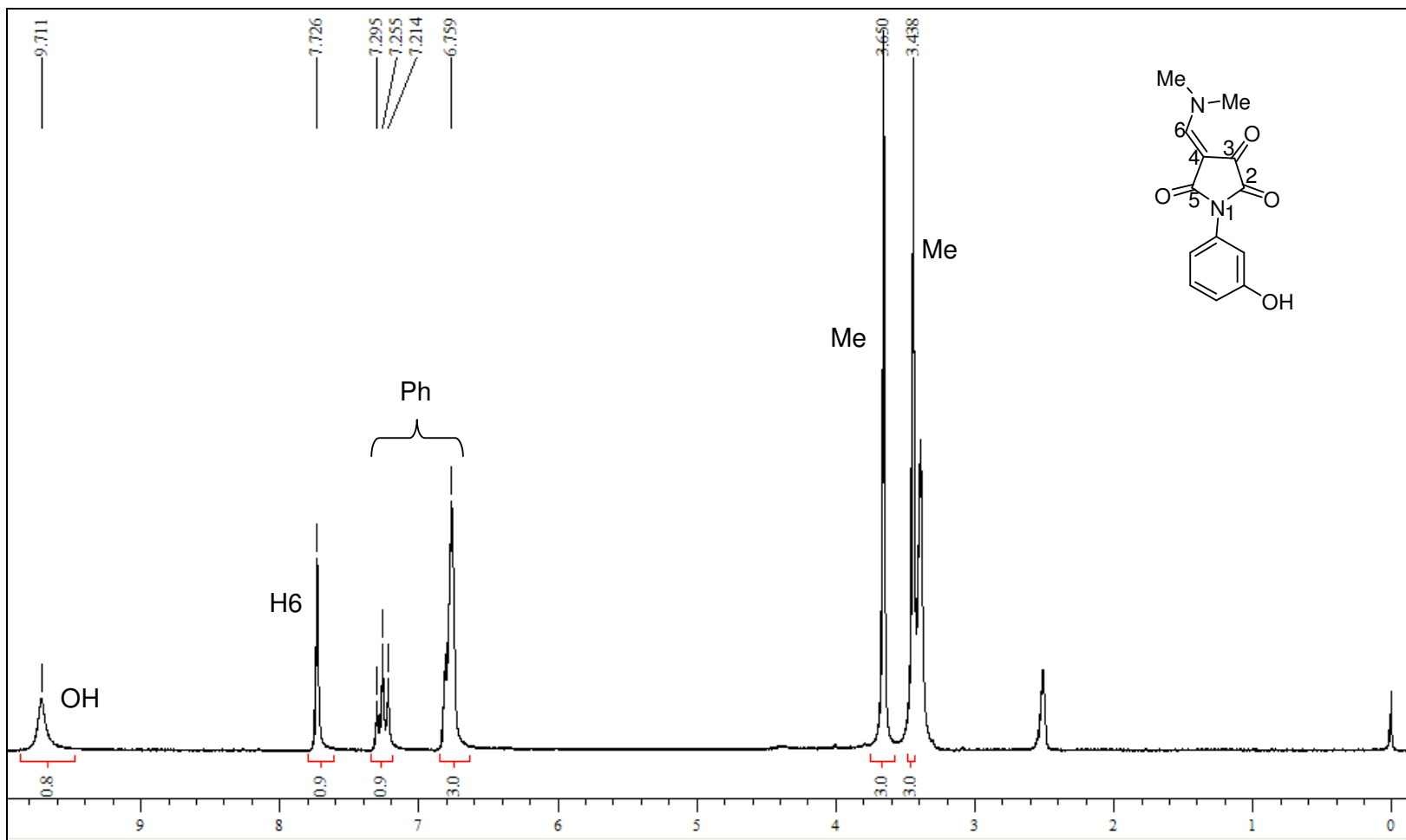


Figura 22. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do (*E*)-1-(3-hidroxifenil)-4-[(Dimetilamino)metileno]-pirrolidino-2,3,5-triona (3d) em DMSO-*d*<sub>6</sub>. 200MHz.

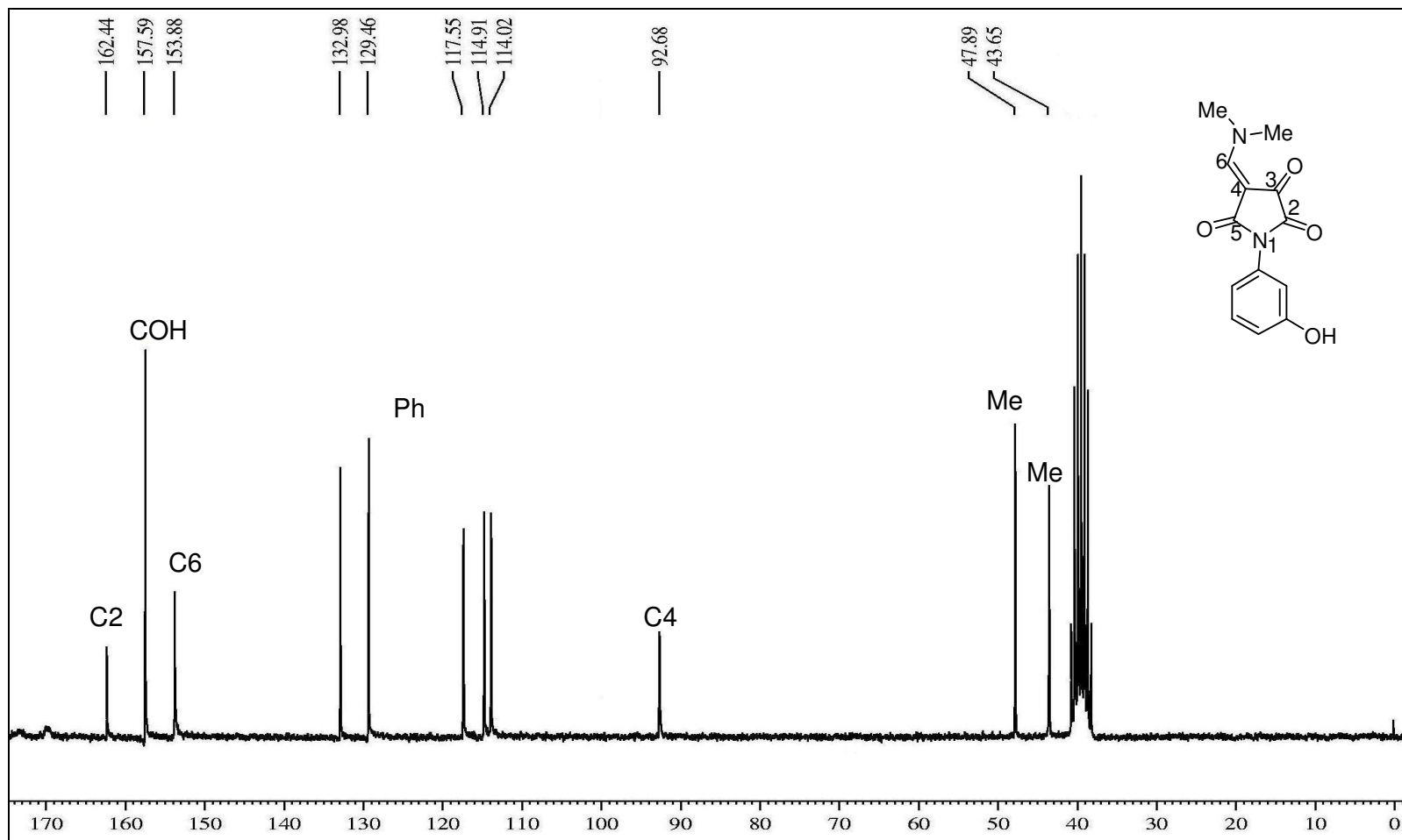


Figura 23. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do (*E*)-1-(3-hidroxifenil)-4-[(Dimetilamino)metileno]-pirrolidino-2,3,5-triona (3d) em  $\text{DMSO-}d_6$ . 50MHz.

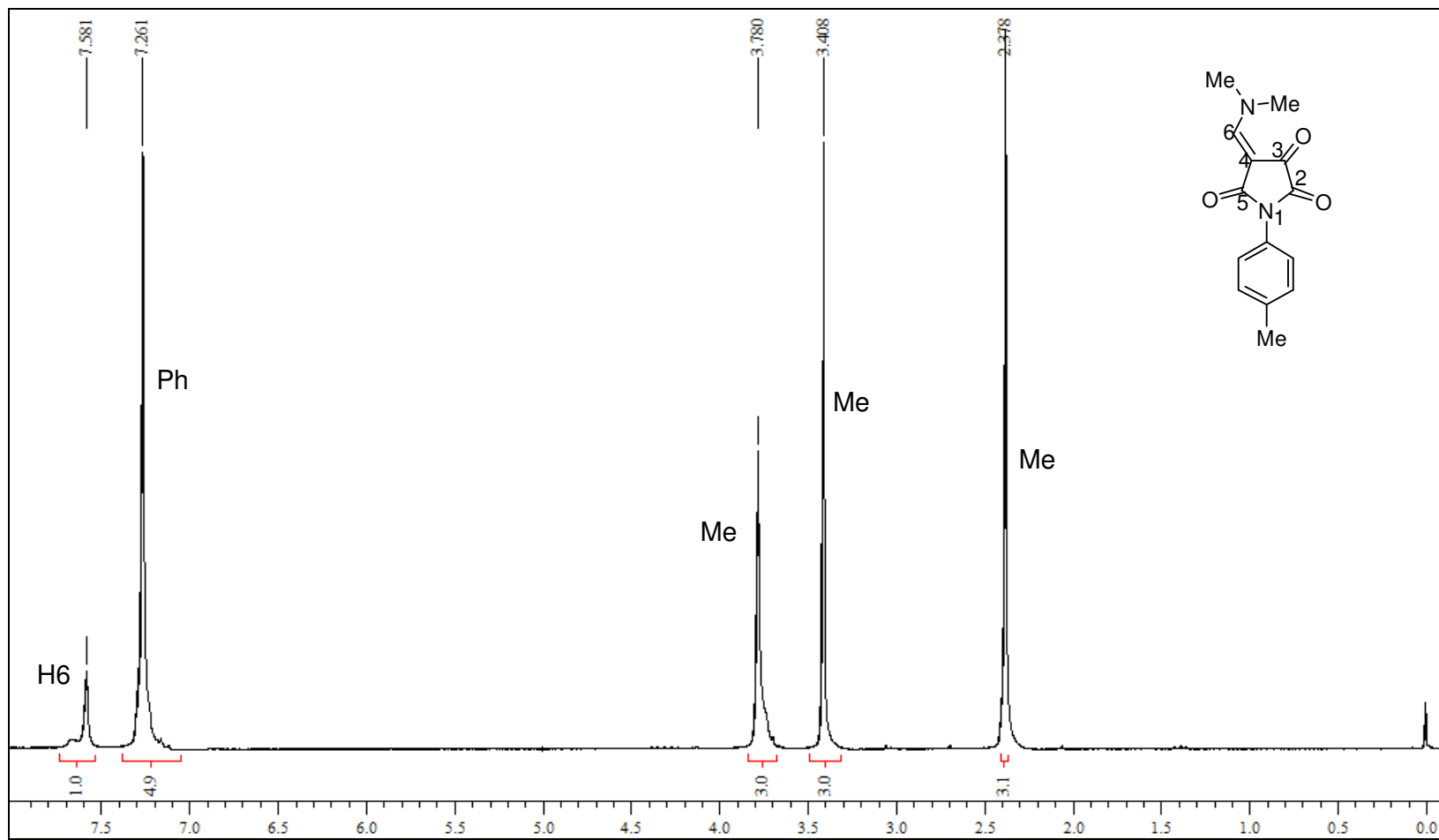


Figura 24. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do (*E*)-4-(((Dimetilamino)metileno)-1-(4-toluil)pirrolidino-2,3,5-triona (3e) em CDCl<sub>3</sub>. 200MHz

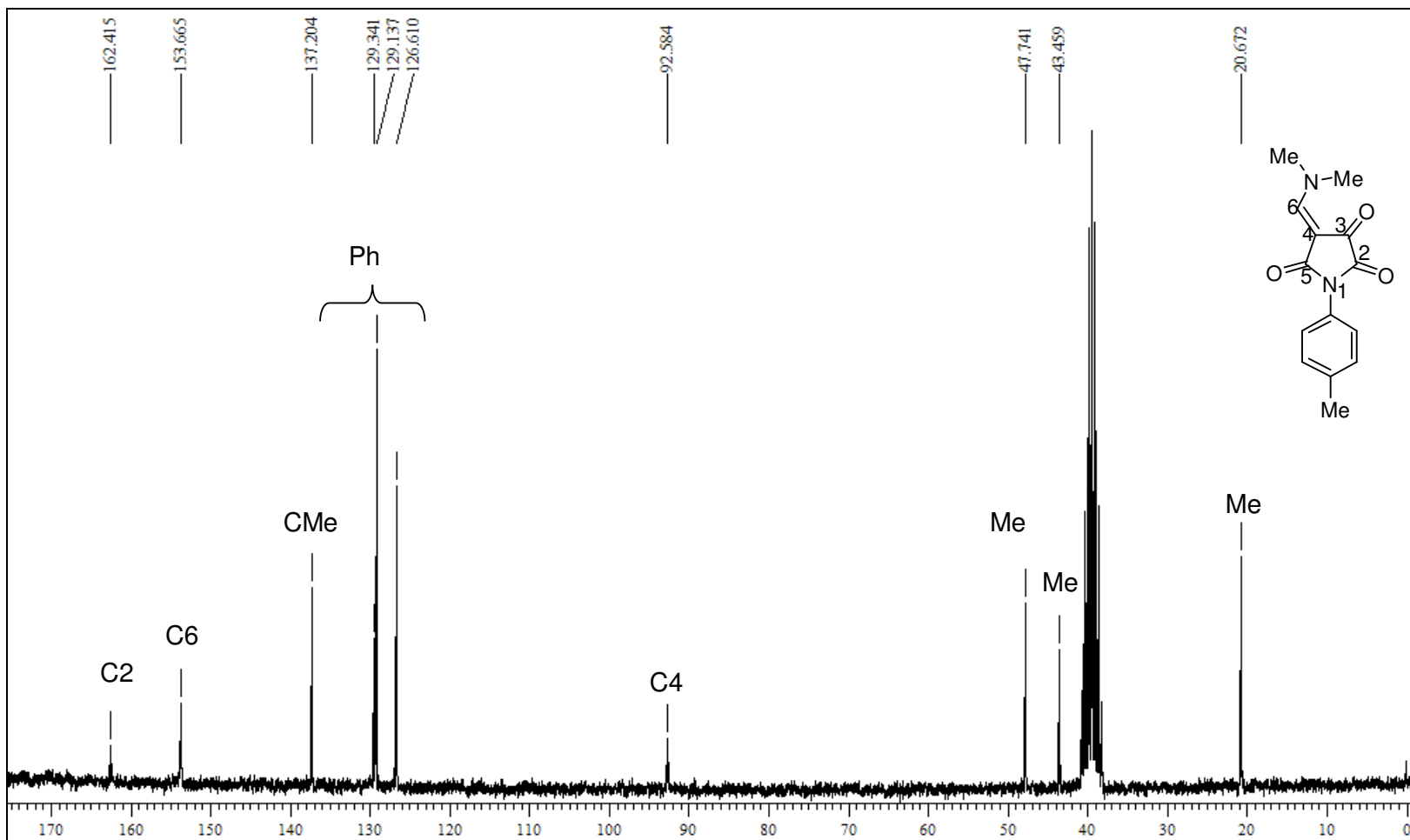


Figura 25. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do (*E*)-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(4-tolil)pirrolidino-2,3,5-triona (3e) em  $\text{DMSO-}d_6$ . 50MHz.



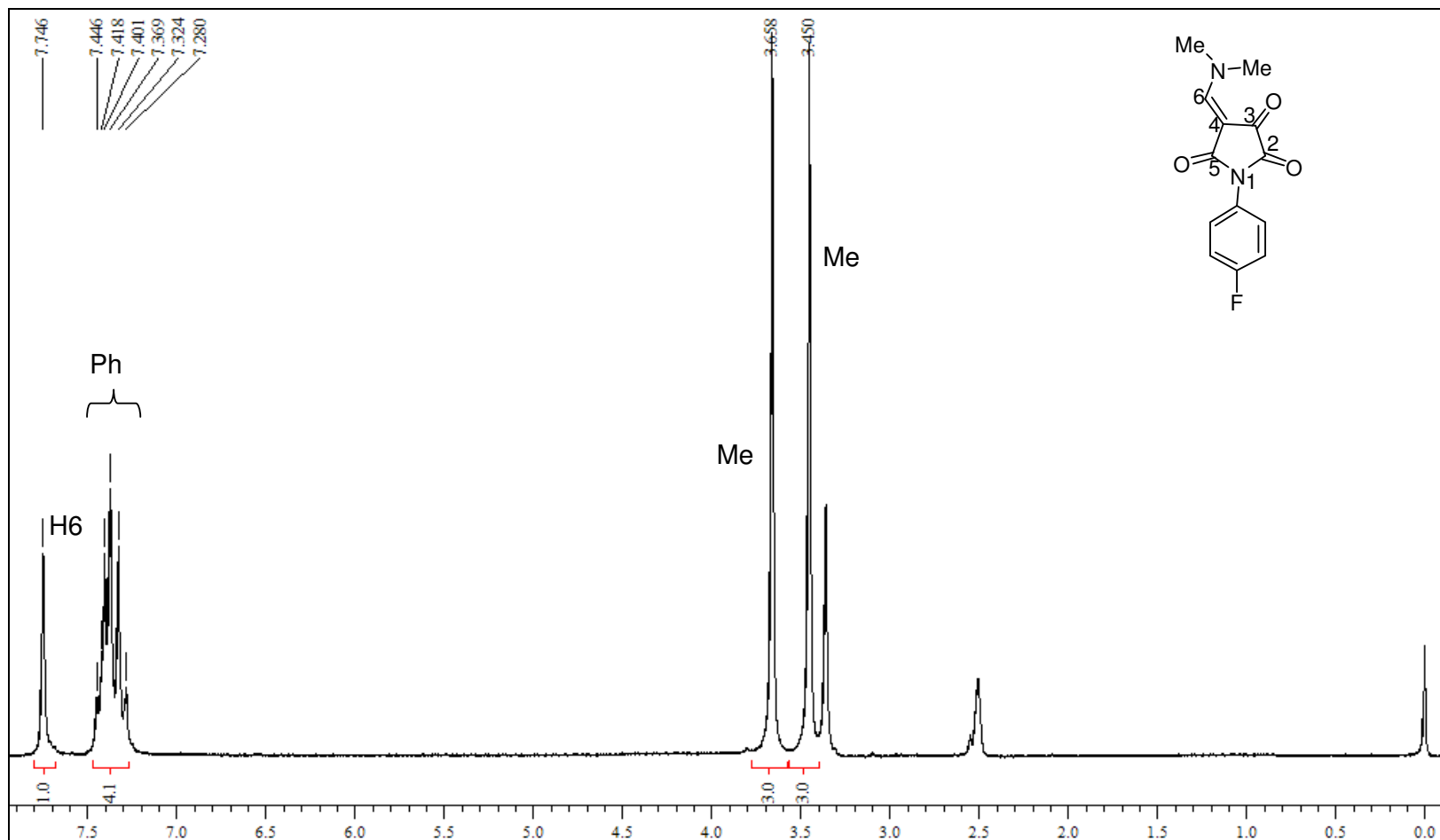


Figura 26. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do (*E*)-1-(4-Fluorfenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona (**3f**) em  $\text{DMSO-}d_6$ , 200MHz.

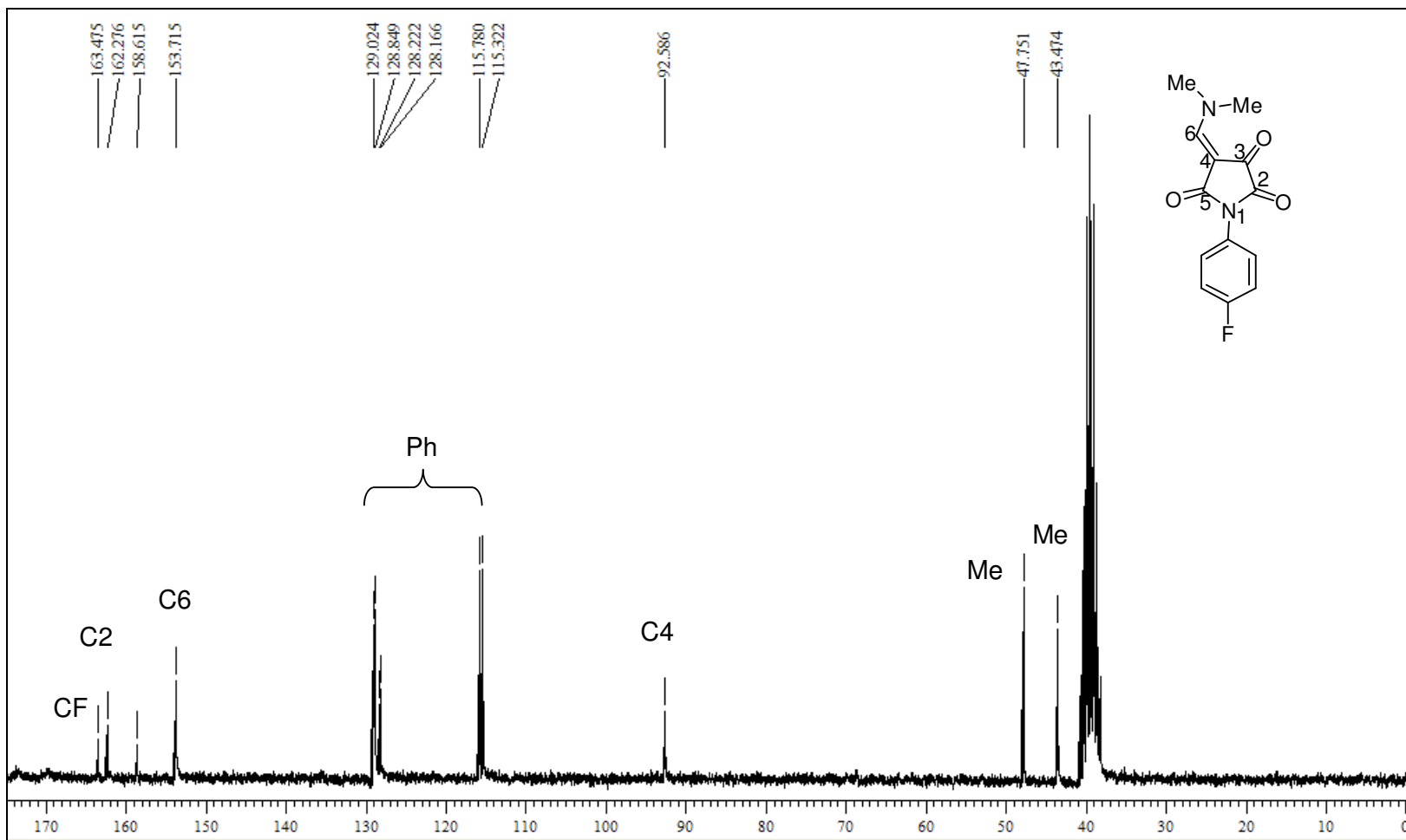


Figura 27. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do (*E*)-1-(4-Fluorfenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona (3f) em  $\text{DMSO-}d_6$ . 200MHz.

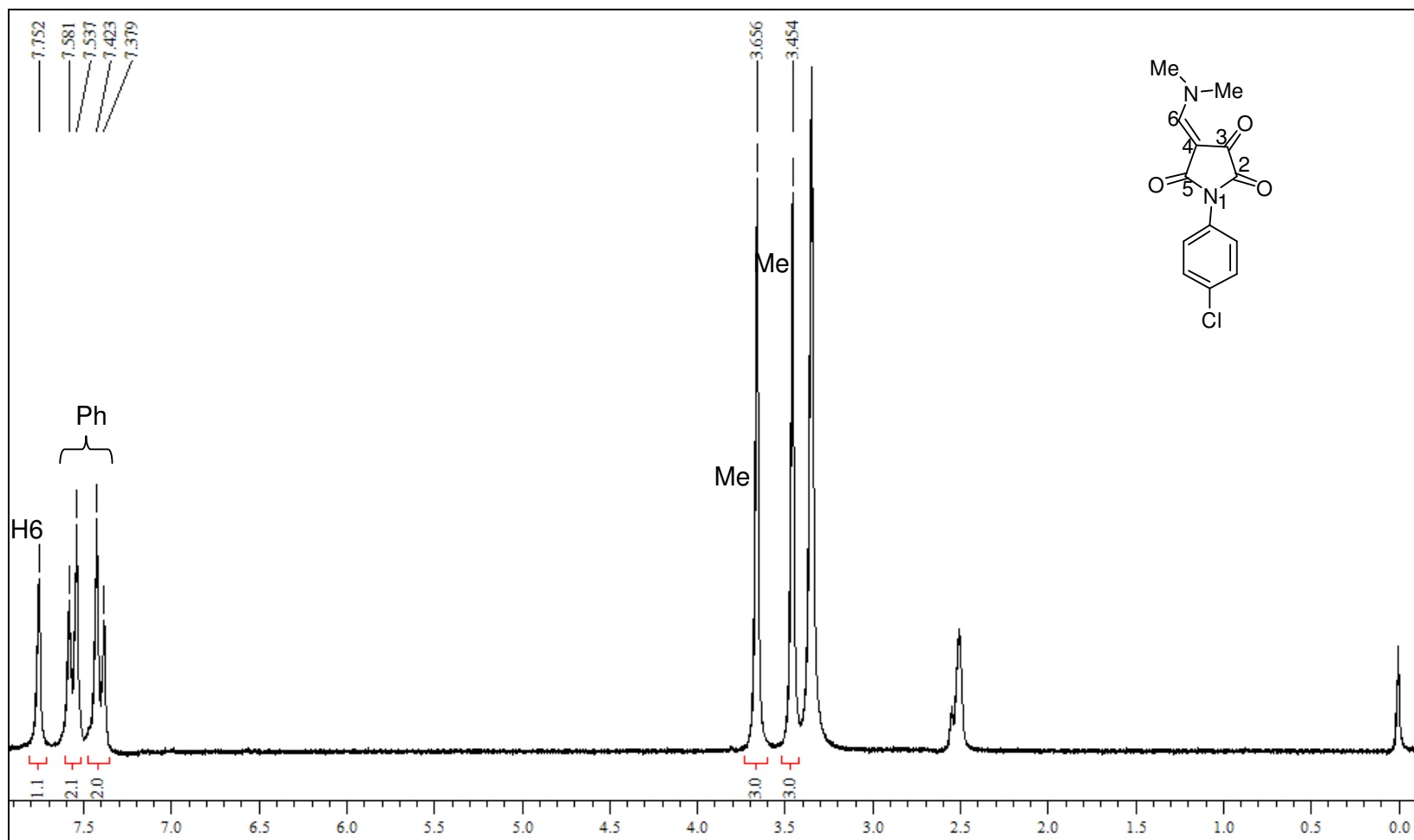


Figura 28. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do (*E*)-1-(4-Clorofenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona (3g) em DMSO-*d*<sub>6</sub>. 200MHz.

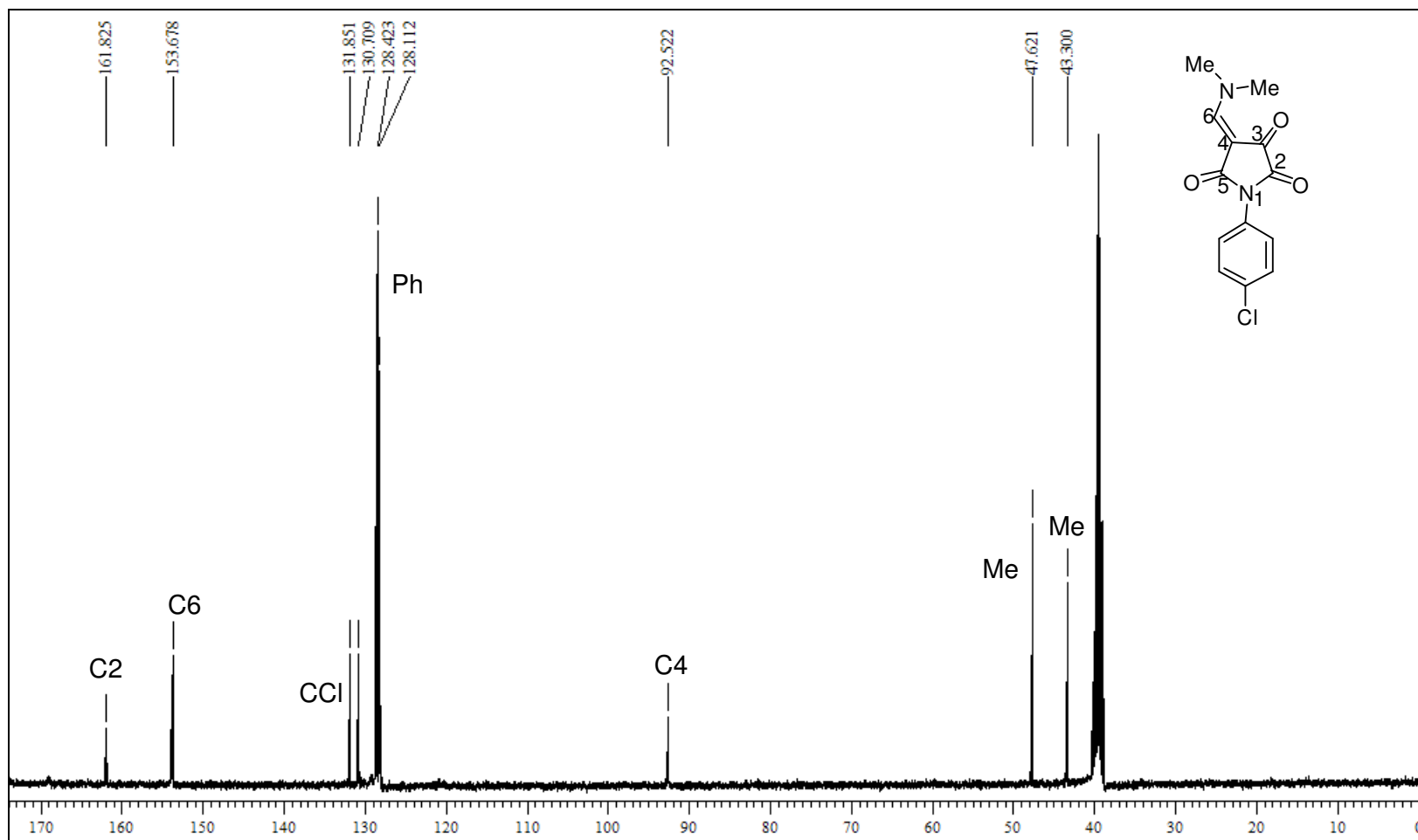


Figura 29. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do (E)-1-(4-Clorofenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona (3g) em  $\text{DMSO-}d_6$ . 100MHz.

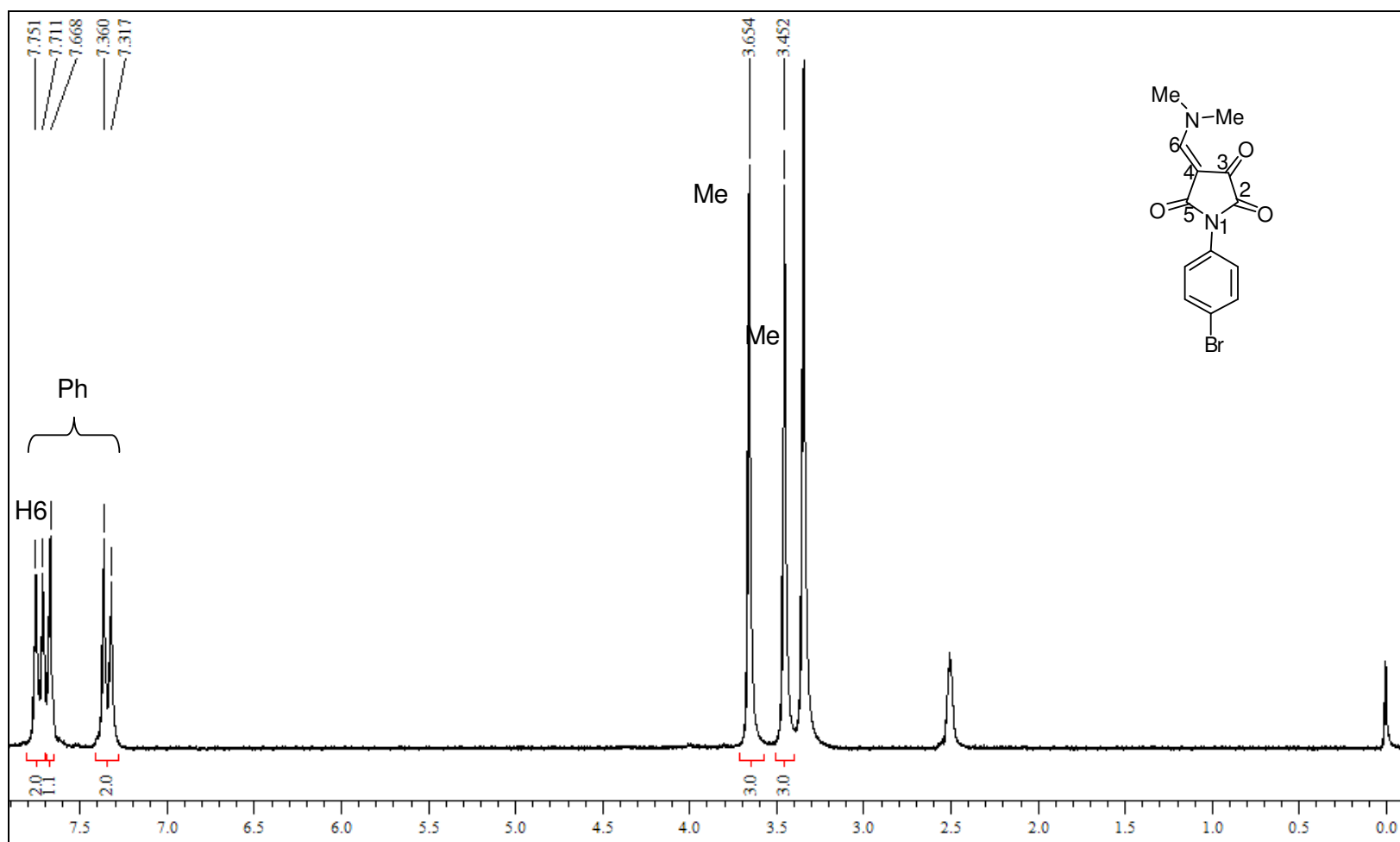


Figura 30. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do  $(E)$ -1-(4-Bromofenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona (3h) em  $\text{DMSO-}d_6$ . 200MHz

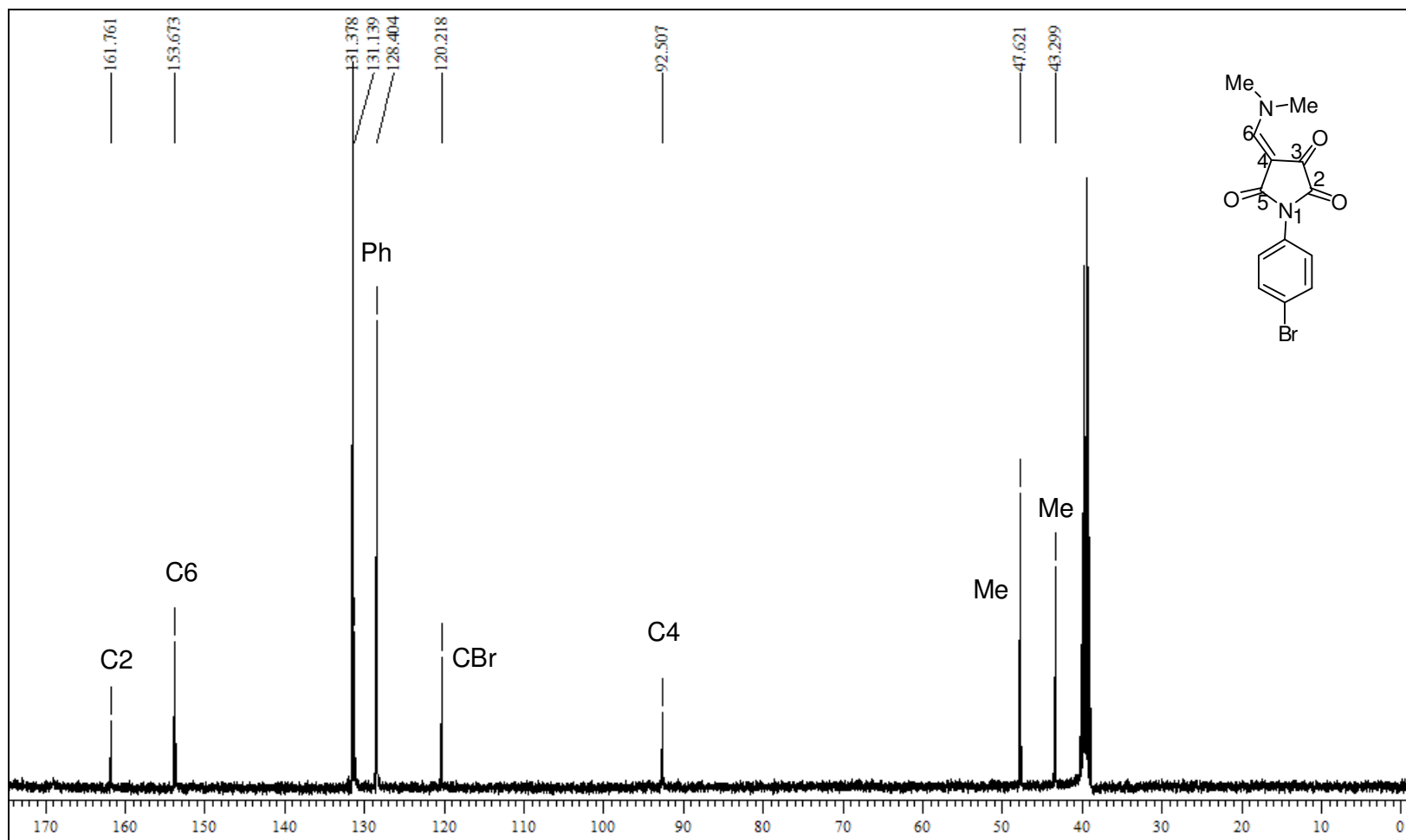


Figura 31. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do (*E*)-1-(4-Bromofenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona (**3h**) em  $\text{DMSO-}d_6$ . 100MHz.

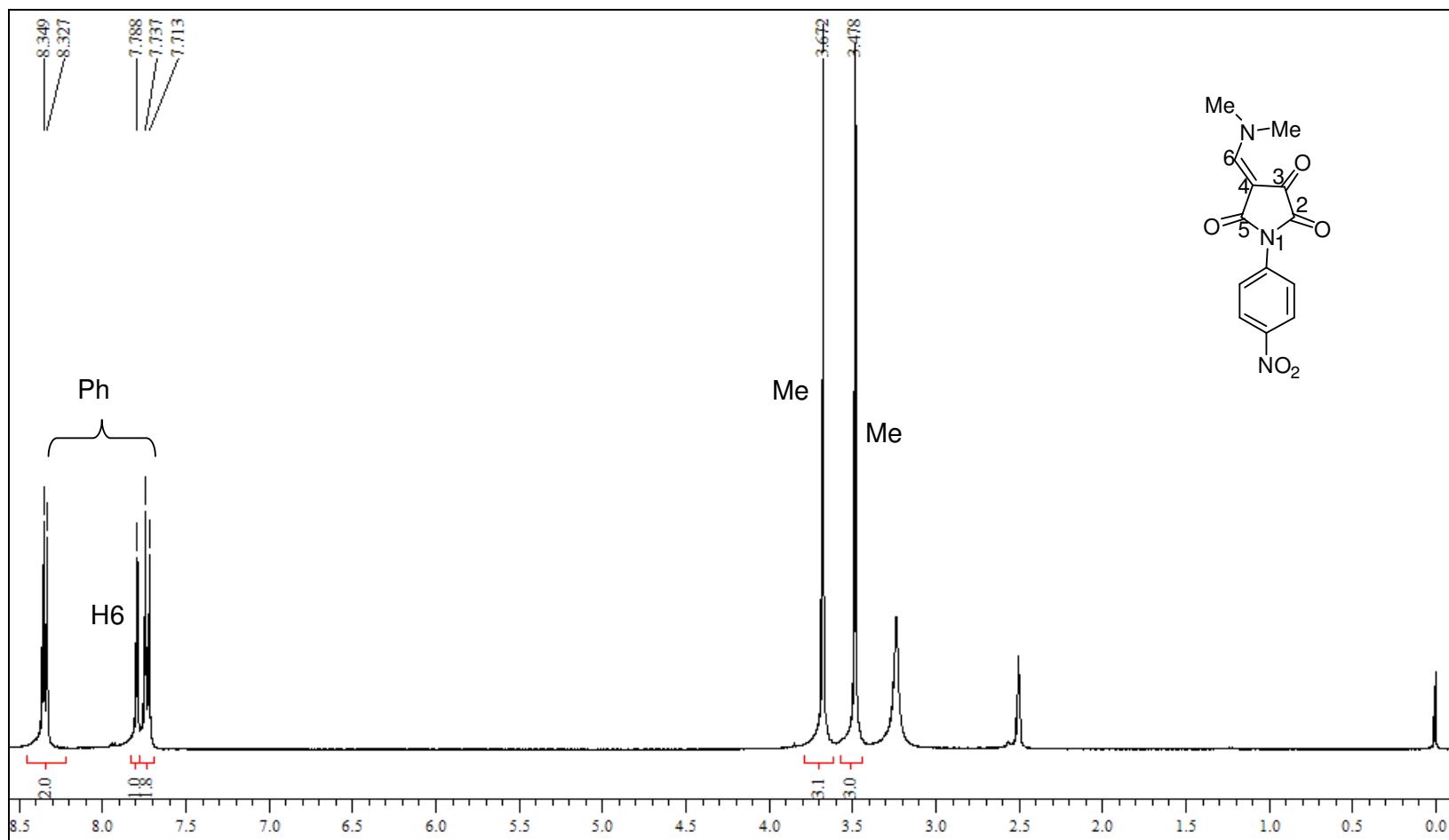


Figura 32. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do (*E*)-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(4-nitrofenil)pirrolidino-2,3,5-triona (**3i**) em  $\text{DMSO-}d_6$ . 400MHz.

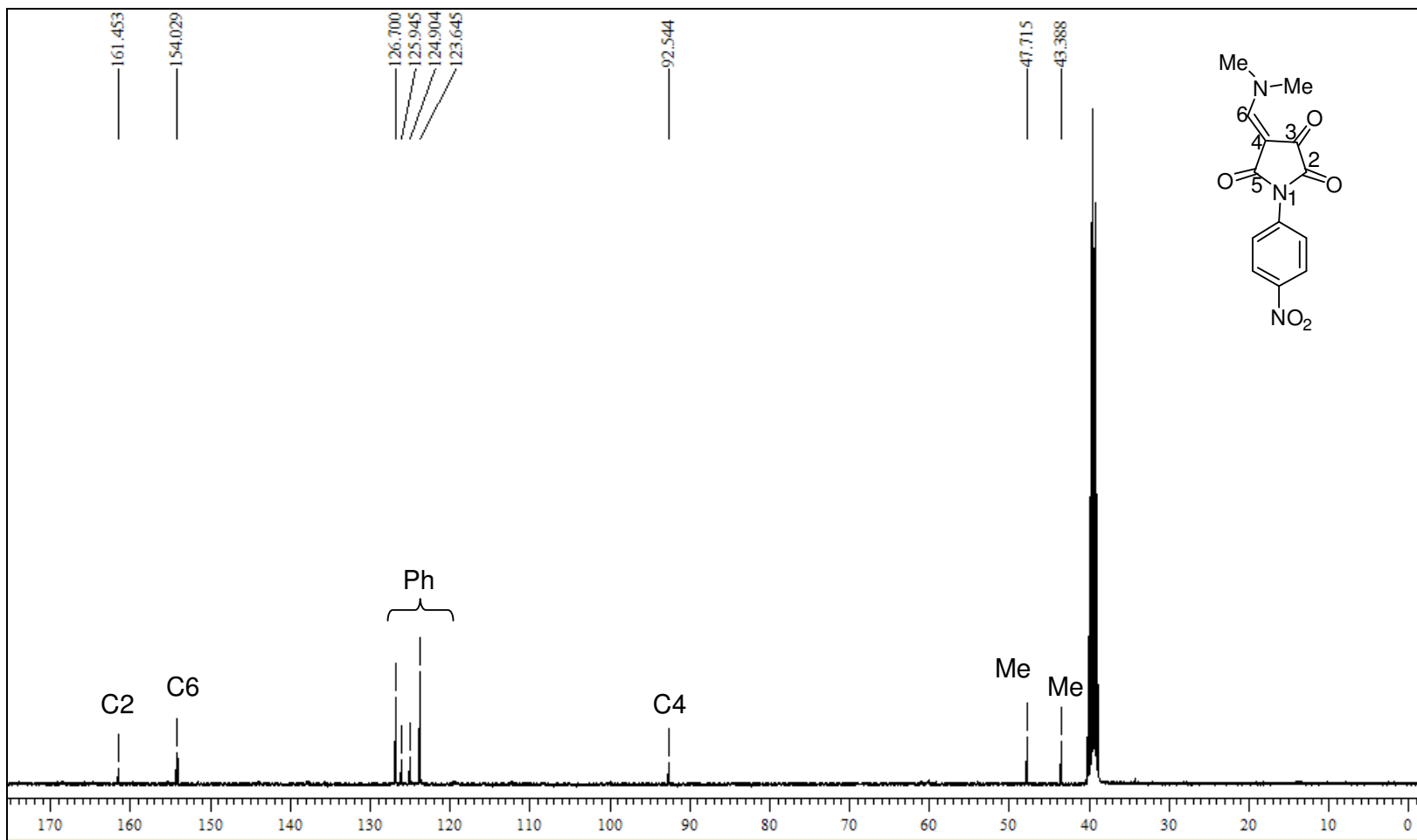


Figura 33. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do (E)-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(4-nitrofenil)pirrolidino-2,3,5-triona (3i) em  $\text{DMSO-}d_6$ . 100MHz.



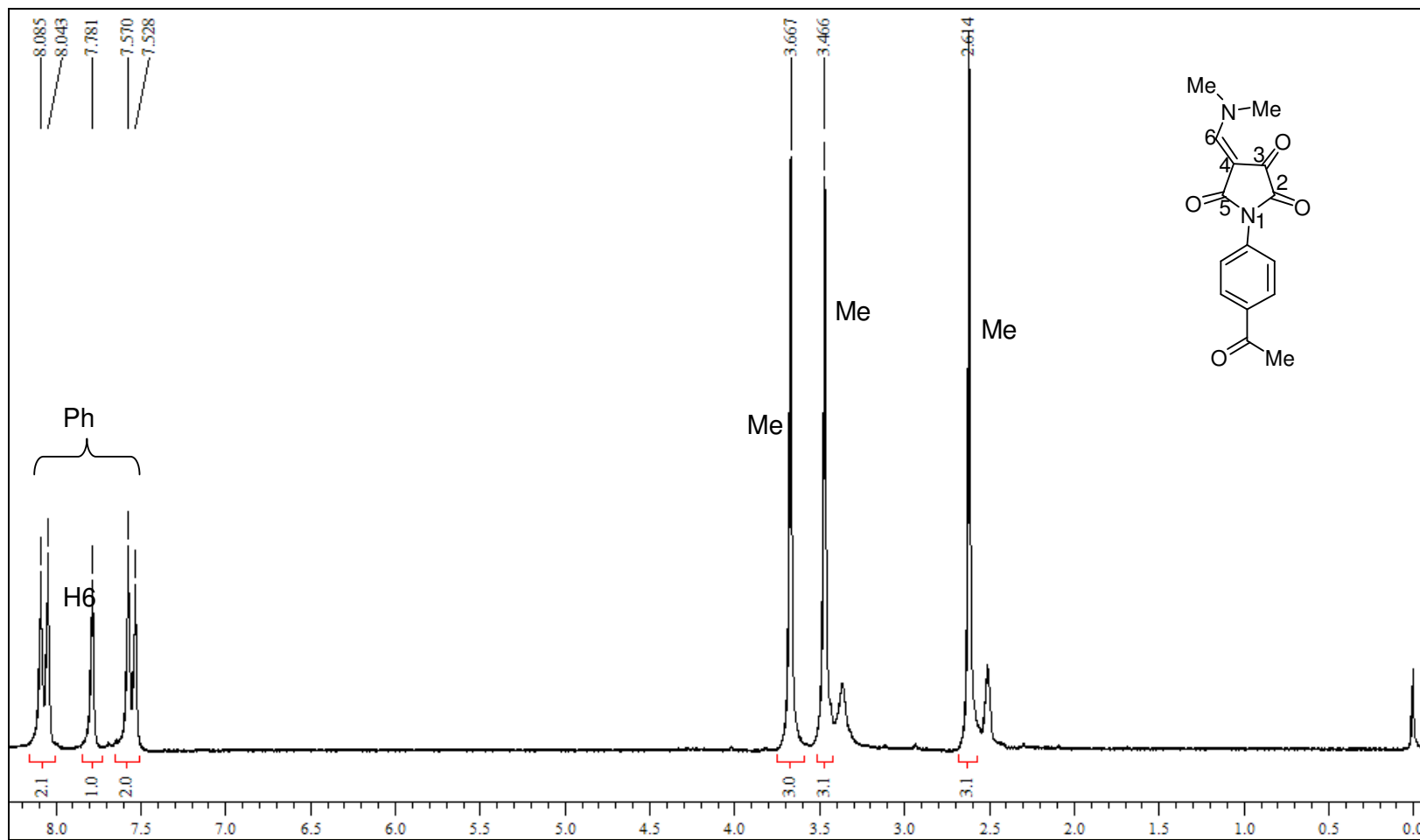


Figura 34. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do (*E*)-1-(4-Acetilfenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona (3j) em  $\text{DMSO-}d_6$ . 200MHz.

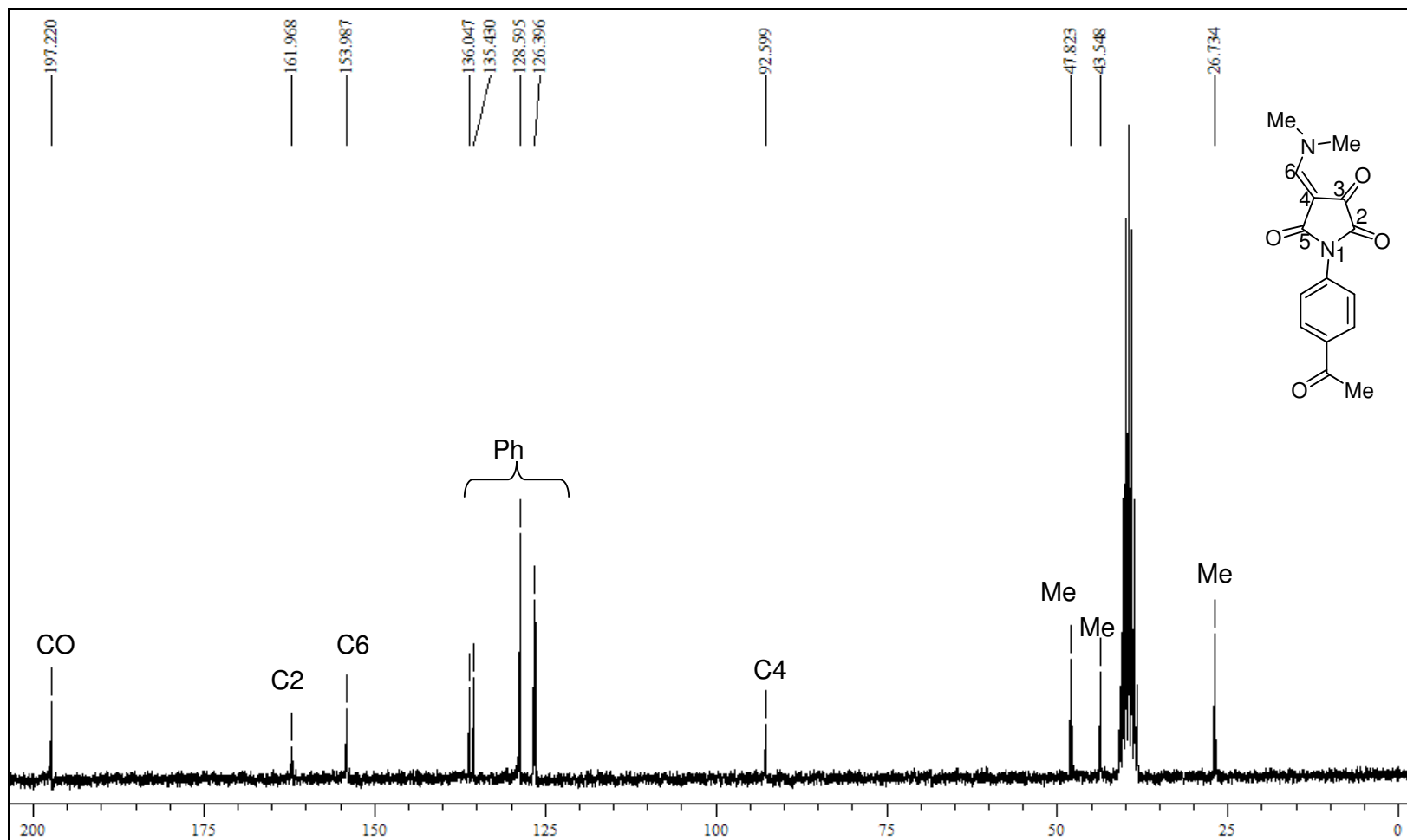
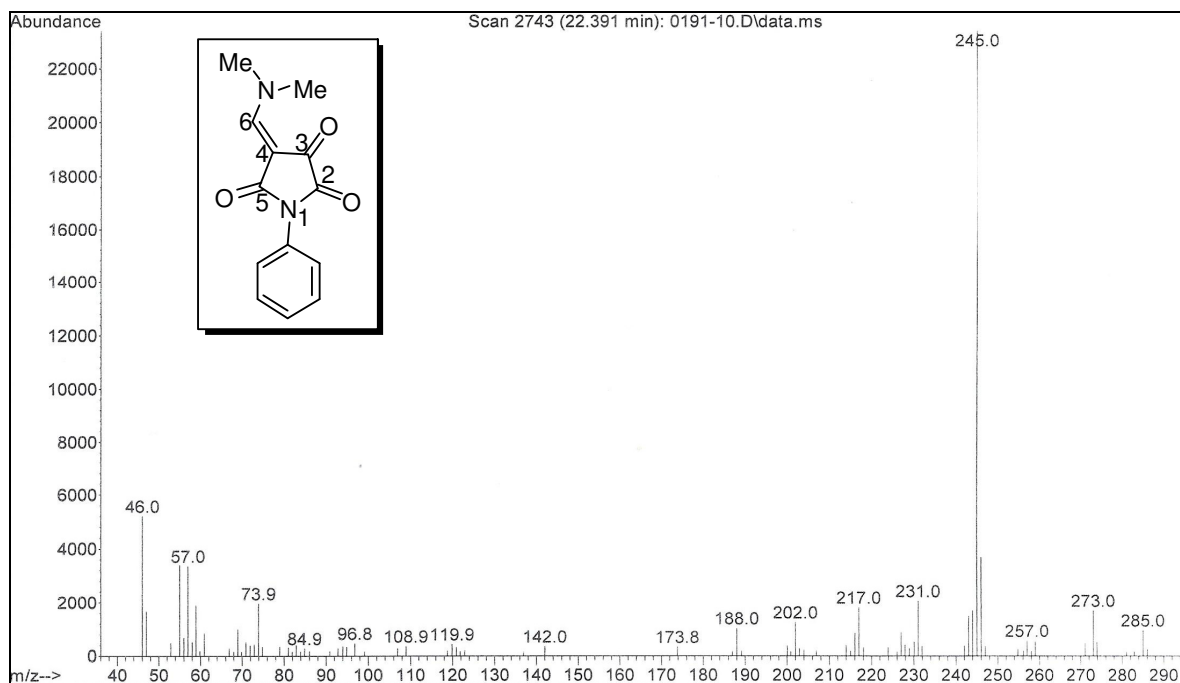


Figura 35. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do (*E*)-1-(4-Acetilfenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona (3j) em  $\text{DMSO-}d_6$ -50MHz.

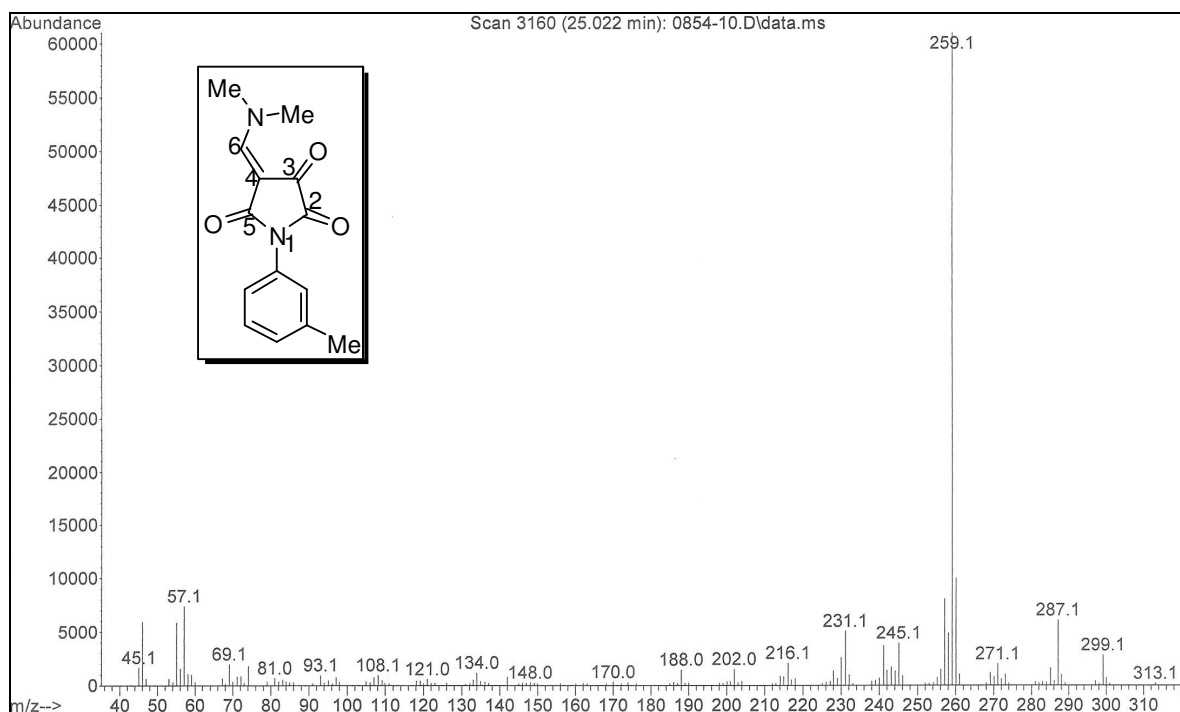
---

## **ANEXO 2**

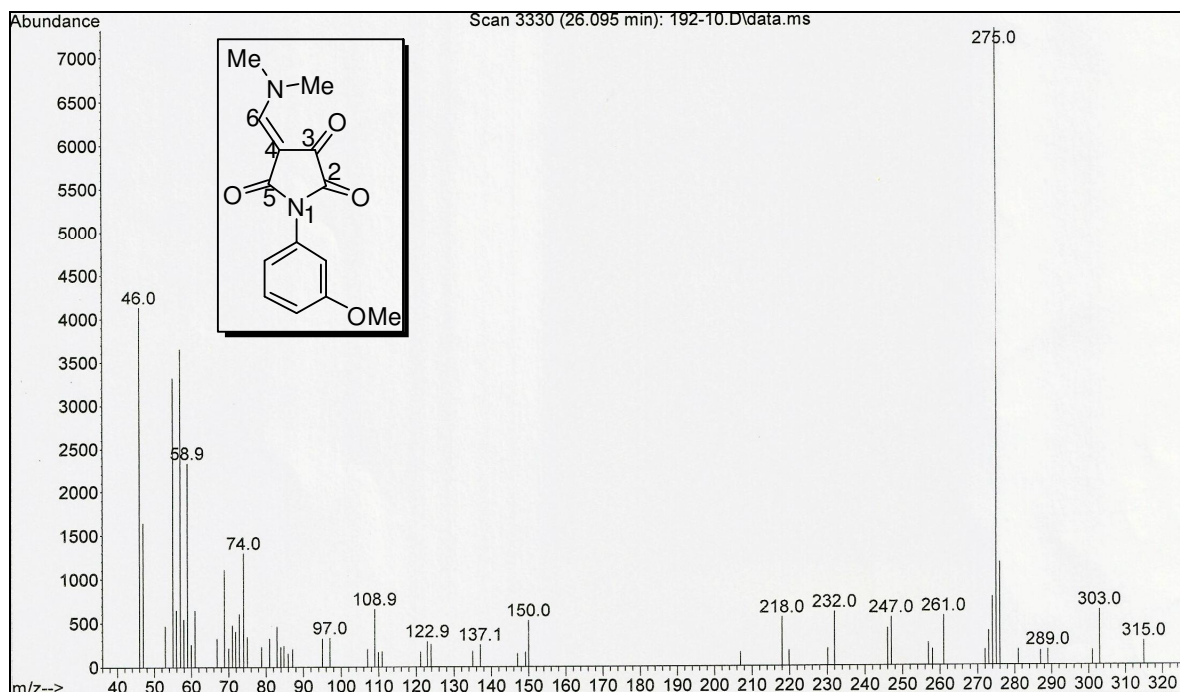
**Espectros de Massas dos compostos obtidos nessa dissertação**



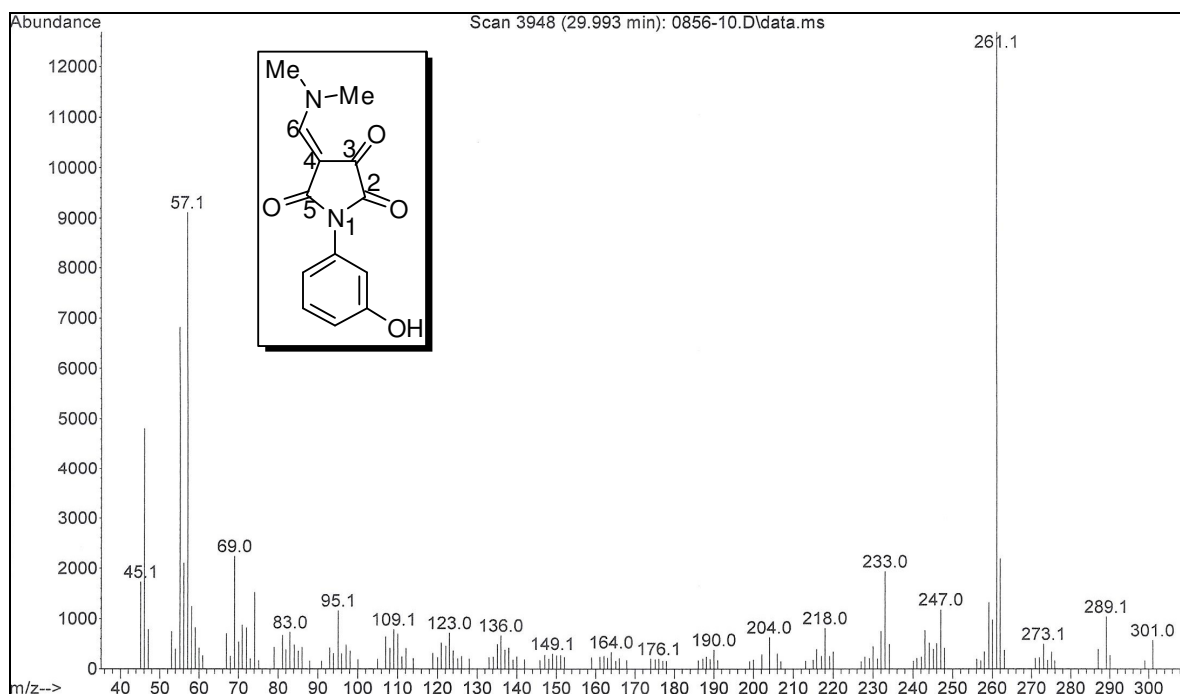
**Figura 36. Espectro de massas do (*E*)-1-Fenil-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona (3a)**



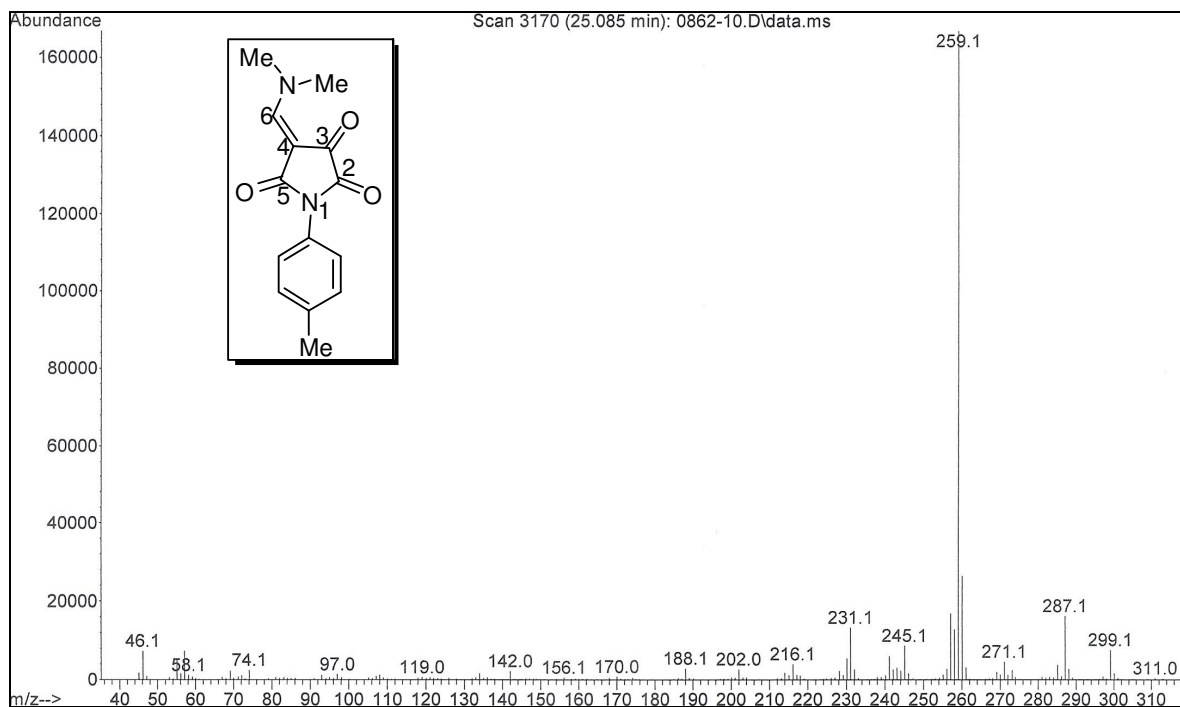
**Figura 37. Espectro de Massas do (*E*)-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(3-toluil)pirrolidino-2,3,5-triona (3b)**



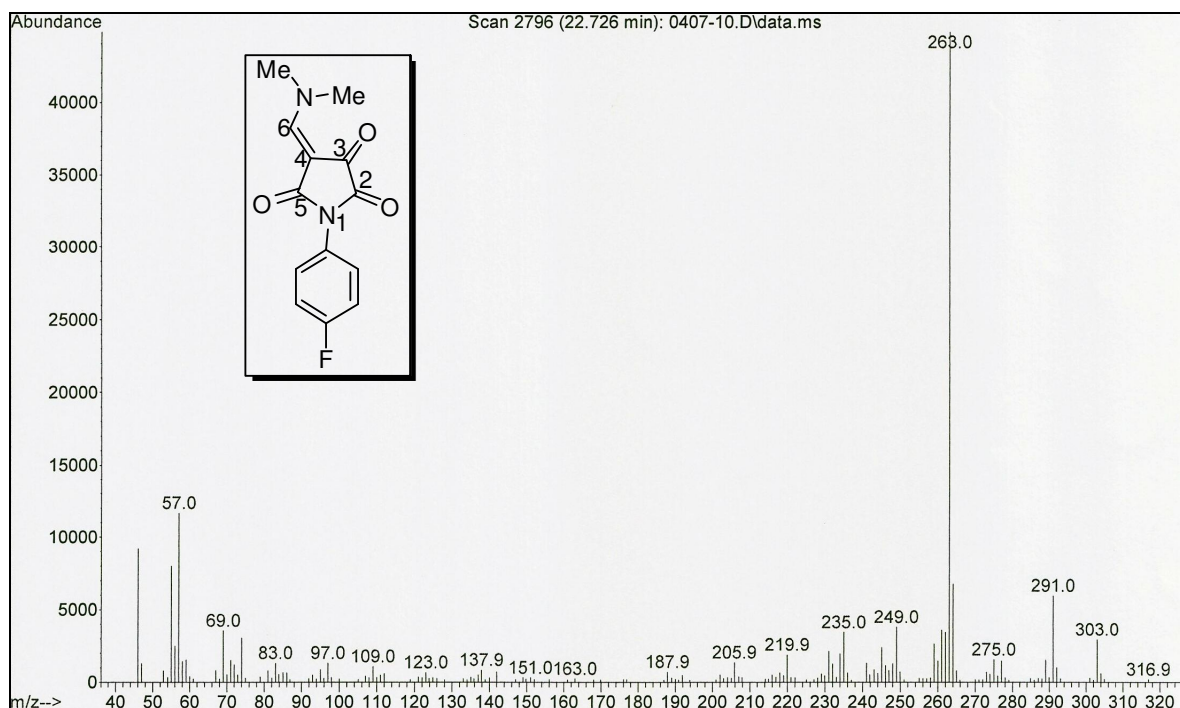
**Figura 38. Espectro de Massas do (E)-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(3-metoxifenil)pirrolidino-2,3,5-triona (3c)**



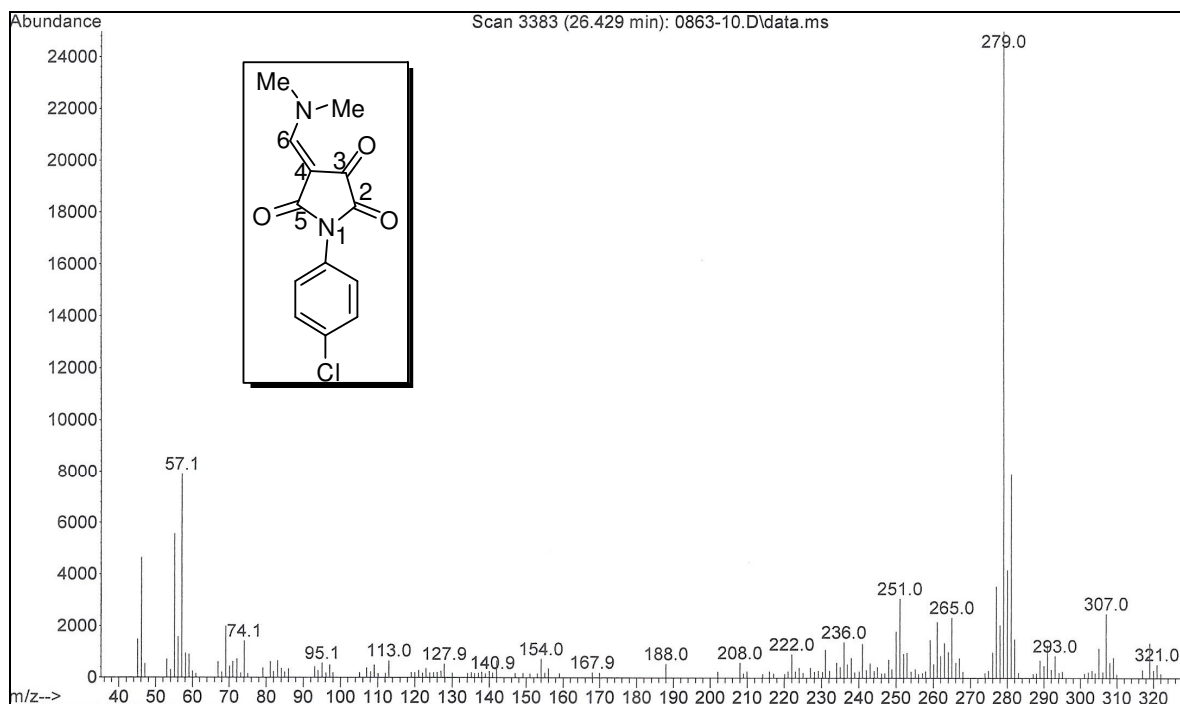
**Figura 39. Espectro de Massas do (E)-1-(3-hidroxifenil)-4-[(Dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona (3d)**



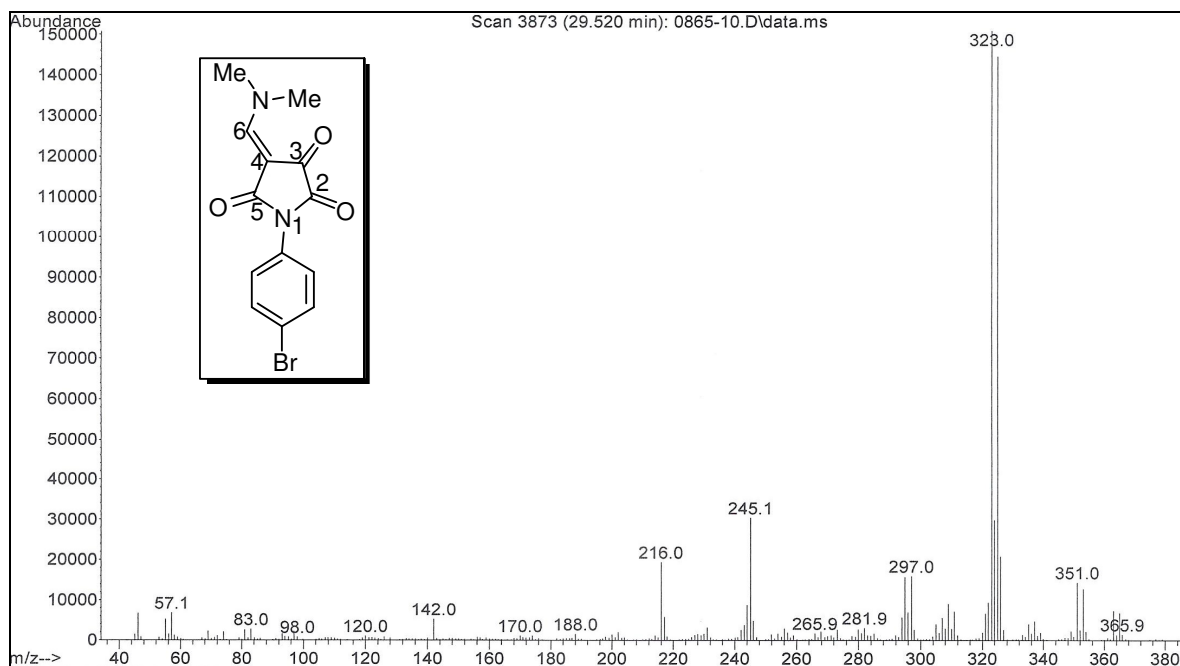
**Figura 40. Espectro de Massas do (E)-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(4-toluil)pirrolidino-2,3,5-triona (3e)**



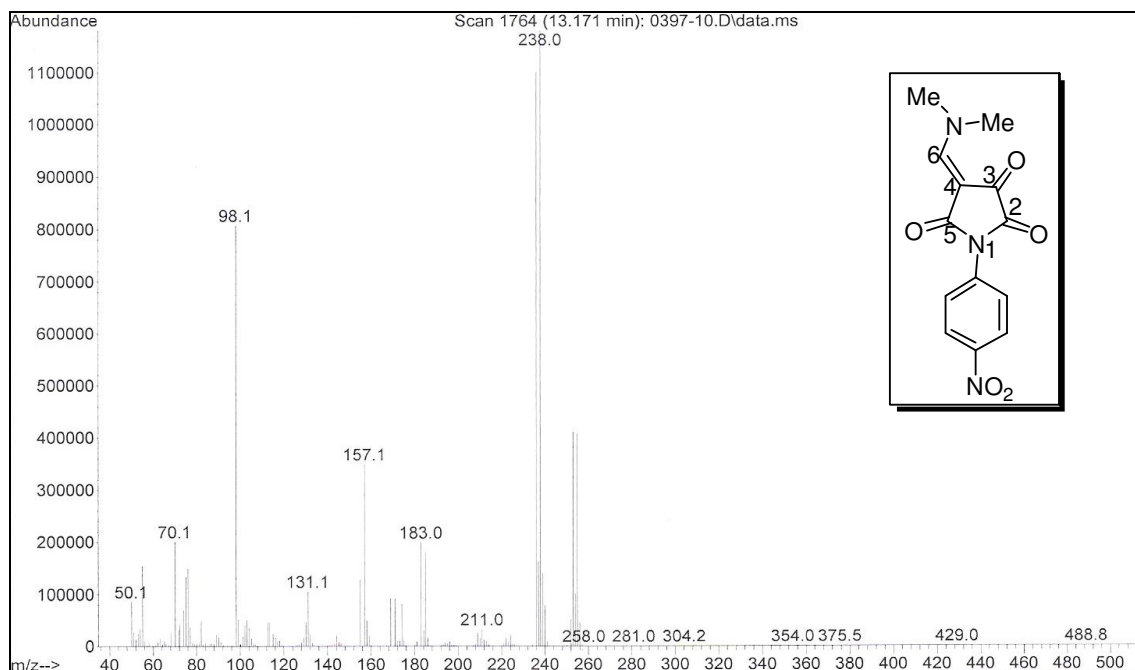
**Figura 41. Espectro de Massas do (E)-1-(4-Fluorfenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona (3f)**



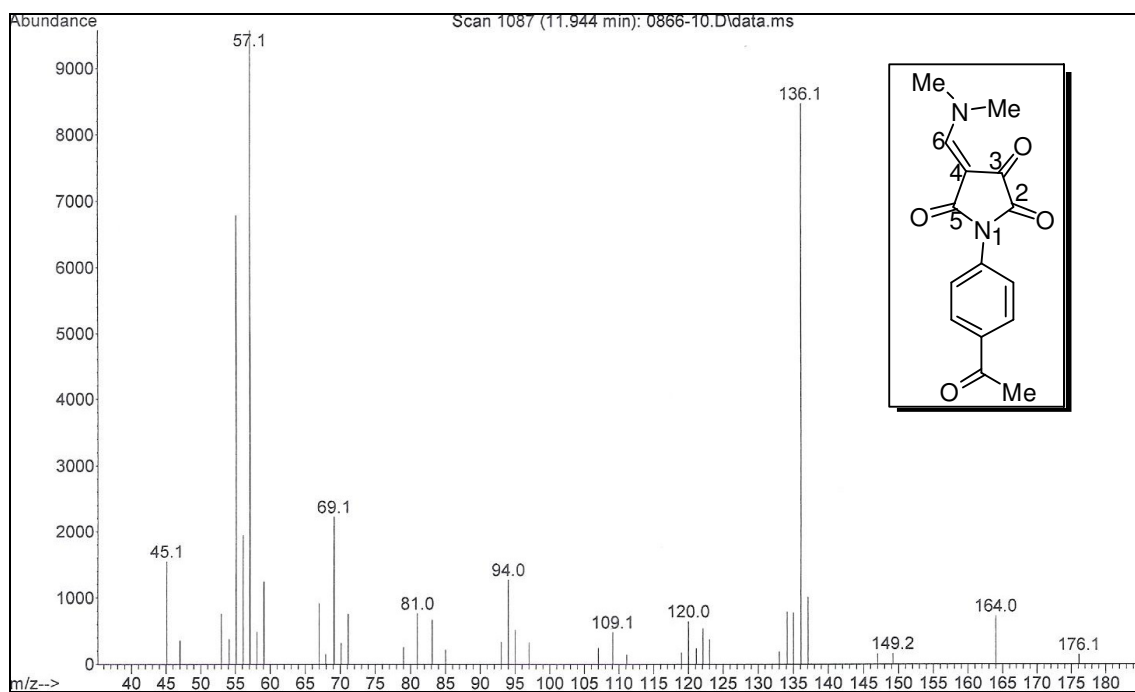
**Figura 42. Espectro de Massas do (E)-1-(4-Clorofenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona (3g)**



**Figura 43. Espectro de Massas do (E)-1-(4-Bromofenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona (3h)**



**Figura 44. Espectro de Massas do (E)-4-[(Dimetilamino)metileno]-1-(4-nitrofenil)pirrolidino-2,3,5-triona (3i)**



**Figura 45. Espectro de Massas do (E)-1-(4-Acetilfenil)-4-[(dimetilamino)metileno]pirrolidino-2,3,5-triona (3j)**



---

## **ANEXO 3**

### **Dados cristalográficos do composto 3a**

**Tabela 9.** Dados cristalográficos e refinamento da estrutura do composto **3a**

Identification code	<b>3a</b>
Empirical formula	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Formula weight	244.25
Temperature	296(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, P2(1)2(1)2(1) a = 6.7919(3) Å alpha = 90 deg.
Unit cell dimensions	b = 8.7413(5) Å beta = 90 deg. c = 20.1484(10) Å gamma = 90deg.
Volume	1196.21(10) Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	4, 1.356 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.098 mm <sup>-1</sup>
F(000)	512
Crystal size	0.51 x 0.32 x 0.05 mm
Theta range for data collection	2.02 to 24.71 deg.
Limiting indices	-7<=h<=7, -10<=k<=8, -23<=l<=23
Reflections collected / unique	13039 / 2019 [R(int) = 0.0419]
Completeness to theta = 24.71	99.7 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	1.000000 and 0.834069
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	2019 / 0 / 164
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.027
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0555, wR2 = 0.1392
R indices (all data)	R1 = 0.0747, wR2 = 0.1587
Absolute structure parameter	0.00
Extinction coefficient	0.098(12)
Largest diff. peak and hole	0.338 and -0.341 e.Å <sup>-3</sup>

**Tabela 10.** Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros de substituição de equivalência isotrópica ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para o composto **3a**

	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U(eq)</b>
O(21)	12491(4)	5515(4)	3753(1)	107(1)
C(2)	10955(5)	4939(4)	3920(2)	70(1)
O(51)	7589(3)	3720(3)	5083(1)	64(1)
N(1)	10247(3)	4835(3)	4560(1)	56(1)
C(11)	11196(4)	5496(3)	5131(1)	53(1)
C(5)	8460(4)	3994(3)	4571(1)	53(1)
N(42)	5554(4)	2060(3)	3261(1)	64(1)
C(41)	6195(4)	2784(3)	3791(1)	56(1)
C(4)	7966(4)	3563(3)	3896(1)	54(1)
C(12)	13103(4)	5071(4)	5282(2)	60(1)
C(13)	14005(5)	5722(4)	5831(2)	67(1)
C(14)	13045(5)	6765(4)	6212(2)	71(1)
C(15)	11157(5)	7195(4)	6045(2)	76(1)
C(16)	10222(5)	6567(3)	5506(2)	64(1)
O(31)	9563(4)	4298(4)	2861(1)	101(1)
C(3)	9409(5)	4198(4)	3466(2)	67(1)
C(44)	3559(6)	1444(5)	3251(2)	88(1)
C(43)	6765(6)	1729(5)	2694(2)	95(1)

**Tabela 11.** Comprimento de ligação (Å) e ângulos [°] para o composto **3a**

Comprimento de ligação		Ângulo de ligação	
O(21)-C(2)	1.206(4)	C(41)-N(42)-C(43)	123.6(3)
C(2)-N(1)	1.380(4)	C(43)-N(42)-C(44)	116.5(3)
C(2)-C(3)	1.536(5)	N(42)-C(41)-C(4)	129.9(3)
O(51)-C(5)	1.213(3)	N(42)-C(41)-C(12)#1	102.8(2)
N(1)-C(5)	1.419(4)	C(4)-C(41)-C(12)#1	86.93(18)
N(1)-C(11)	1.440(4)	N(42)-C(41)-H(41)	115.1
C(11)-C(16)	1.373(4)	C(4)-C(41)-H(41)	115.1
C(11)-C(12)	1.382(4)	C(12)#1-C(41)-H(41)	78.6
C(5)-C(4)	1.452(4)	C(41)-C(4)-C(3)	133.8(3)
N(42)-C(41)	1.316(4)	C(41)-C(4)-C(5)	117.8(2)
N(42)-C(43)	1.437(4)	C(3)-C(4)-C(5)	108.1(3)
N(42)-C(44)	1.459(4)	C(11)-C(12)-C(13)	118.6(3)
C(41)-C(4)	1.398(4)	C(11)-C(12)-H(12)	120.7
C(41)-C(12)#1	3.376(4)	C(13)-C(12)-H(12)	120.7
C(41)-H(41)	0.9300	C(14)-C(13)-C(12)	121.0(3)
C(4)-C(3)	1.421(4)	C(14)-C(13)-H(13)	119.5
C(12)-C(13)	1.386(4)	C(12)-C(13)-H(13)	119.5
C(12)-H(12)	0.9300	C(13)-C(14)-C(15)	119.4(3)
C(13)-C(14)	1.359(5)	C(13)-C(14)-H(14)	120.3
C(13)-H(13)	0.9300	C(15)-C(14)-H(14)	120.3
C(14)-C(15)	1.378(5)	C(16)-C(15)-C(14)	121.0(3)
C(14)-H(14)	0.9300	C(16)-C(15)-H(15)	119.5
C(15)-C(16)	1.373(4)	C(14)-C(15)-H(15)	119.5
C(15)-H(15)	0.9300	C(15)-C(16)-C(11)	119.0(3)
C(16)-H(16)	0.9300	C(15)-C(16)-H(16)	120.5
O(31)-C(3)	1.226(3)	C(11)-C(16)-H(16)	120.5
C(44)-H(44A)	0.9600	O(31)-C(3)-C(4)	133.8(3)
C(44)-H(44B)	0.9600	O(31)-C(3)-C(2)	120.3(3)
C(44)-H(44C)	0.9600	C(4)-C(3)-C(2)	105.9(3)
C(43)-H(43A)	0.9600	N(42)-C(44)-H(44A)	109.5
C(43)-H(43B)	0.9600	N(42)-C(44)-H(44B)	109.5
C(43)-H(43C)	0.9600	H(44A)-C(44)-H(44B)	109.5
O(21)-C(2)-N(1)	126.2(3)	N(42)-C(44)-H(44C)	109.5
O(21)-C(2)-C(3)	126.9(3)	H(44A)-C(44)-H(44C)	109.5
N(1)-C(2)-C(3)	106.9(3)	H(44B)-C(44)-H(44C)	109.5
C(2)-N(1)-C(5)	110.3(2)	N(42)-C(43)-H(43A)	109.5
C(2)-N(1)-C(11)	124.3(2)	N(42)-C(43)-H(43B)	109.5
C(5)-N(1)-C(11)	125.3(2)	H(43A)-C(43)-H(43B)	109.5
C(16)-C(11)-C(12)	121.0(3)	N(42)-C(43)-H(43C)	109.5
C(16)-C(11)-N(1)	119.8(3)	H(43A)-C(43)-H(43C)	109.5
C(12)-C(11)-N(1)	119.2(3)	H(43B)-C(43)-H(43C)	109.5
O(51)-C(5)-N(1)	122.2(3)		
O(51)-C(5)-C(4)	129.3(3)		
N(1)-C(5)-C(4)	108.5(2)		

**Tabela 12.** Parâmetros de substituição anisotrópica ( $A \times 10^3$ ) para o composto **3a**

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(21)	85(2)	162(3)	72(2)	11(2)	14(1)	-56(2)
C(2)	65(2)	85(2)	59(2)	10(2)	4(2)	-12(2)
O(51)	56(1)	83(1)	53(1)	-4(1)	10(1)	-6(1)
N(1)	50(1)	68(1)	50(1)	4(1)	2(1)	-4(1)
C(11)	48(1)	56(2)	55(2)	5(1)	0(1)	-1(1)
C(5)	48(2)	57(2)	53(2)	2(1)	3(1)	5(1)
N(42)	64(2)	74(2)	54(1)	-6(1)	0(1)	-1(1)
C(41)	58(2)	61(2)	49(2)	-3(1)	1(1)	4(2)
C(4)	52(2)	60(2)	50(2)	1(1)	2(1)	2(1)
C(12)	57(2)	57(2)	68(2)	-3(2)	0(1)	5(1)
C(13)	55(2)	72(2)	73(2)	1(2)	-13(2)	4(2)
C(14)	72(2)	72(2)	69(2)	-5(2)	-8(2)	-6(2)
C(15)	77(2)	76(2)	75(2)	-15(2)	7(2)	5(2)
C(16)	58(2)	65(2)	69(2)	0(2)	-2(2)	7(2)
O(31)	112(2)	143(3)	47(1)	11(1)	4(1)	-41(2)
C(3)	68(2)	82(2)	51(2)	6(2)	2(2)	-3(2)
C(44)	78(2)	106(3)	80(2)	-11(2)	-14(2)	-13(2)
C(43)	113(3)	115(3)	56(2)	-18(2)	14(2)	-18(3)

**Tabela 13.** Ângulos de torção para o composto **3a**

---

O(21)-C(2)-N(1)-C(5)	-176.0(4)
C(3)-C(2)-N(1)-C(5)	4.4(3)
O(21)-C(2)-N(1)-C(11)	4.2(5)
C(3)-C(2)-N(1)-C(11)	-175.3(3)
C(2)-N(1)-C(11)-C(16)	119.8(3)
C(5)-N(1)-C(11)-C(16)	-59.9(4)
C(2)-N(1)-C(11)-C(12)	-58.3(4)
C(5)-N(1)-C(11)-C(12)	122.0(3)
C(2)-N(1)-C(5)-O(51)	178.1(3)
C(11)-N(1)-C(5)-O(51)	-2.1(4)
C(2)-N(1)-C(5)-C(4)	-1.4(3)
C(11)-N(1)-C(5)-C(4)	178.3(3)
C(43)-N(42)-C(41)-C(4)	10.4(5)
C(44)-N(42)-C(41)-C(4)	-174.5(3)
C(43)-N(42)-C(41)-C(12)#1	-86.4(3)
C(44)-N(42)-C(41)-C(12)#1	88.7(3)
N(42)-C(41)-C(4)-C(3)	19.5(6)
C(12)#1-C(41)-C(4)-C(3)	123.5(4)
N(42)-C(41)-C(4)-C(5)	-167.8(3)
C(12)#1-C(41)-C(4)-C(5)	-63.7(2)
O(51)-C(5)-C(4)-C(41)	3.6(5)
N(1)-C(5)-C(4)-C(41)	-176.9(3)
O(51)-C(5)-C(4)-C(3)	178.0(3)
N(1)-C(5)-C(4)-C(3)	-2.5(3)
C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	1.6(4)
N(1)-C(11)-C(12)-C(13)	179.7(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.5(5)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-0.8(6)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	1.1(6)
C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	0.0(5)
C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	-1.3(5)
N(1)-C(11)-C(16)-C(15)	-179.4(3)
C(41)-C(4)-C(3)-O(31)	1.6(7)
C(5)-C(4)-C(3)-O(31)	-171.7(4)
C(41)-C(4)-C(3)-C(2)	178.2(3)
C(5)-C(4)-C(3)-C(2)	5.0(3)
O(21)-C(2)-C(3)-O(31)	-8.2(6)
N(1)-C(2)-C(3)-O(31)	171.3(4)
O(21)-C(2)-C(3)-C(4)	174.6(4)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-5.8(4)

---