

## Introdução

Pirrolidonas **1** são estruturas encontradas em inúmeras moléculas contendo atividade biológica. Nosso grupo de pesquisa tem interesse na síntese de pirrolidonas por  $\gamma$ -lactamização que consiste numa reação entre sulfiliminas como **2** e cetenos.<sup>1</sup> Este projeto tem como objetivo a síntese da aldeído-pirrolidona **1** que será utilizada como precursora para construção de derivados contendo a porção lactama com potencial atividade antimicrobiana frente ao painel ESKAPE.

## Resultados e Discussões

Reação de álcool propargílico (**3**) com etanotiol (**4**), na presença de carbonato de potássio como base, em DMF, por 1h a temperatura ambiente, resultou na formação de uma mistura de dois produtos. Diferentes tempos reacionais e proporções entre os reagentes foram testados para maximizar a obtenção do composto desejado **5** (tabela). Primeiro, utilizou-se excesso do tiol **4** levando a uma baixa seletividade. Empregando-se **4** como reagente limitante e tempo inferior a 1h, diminui-se a formação de subprodutos. Assim, o sulfeto **5** foi obtido em 70% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica e caracterizado por RMN-<sup>1</sup>H.<sup>2</sup>

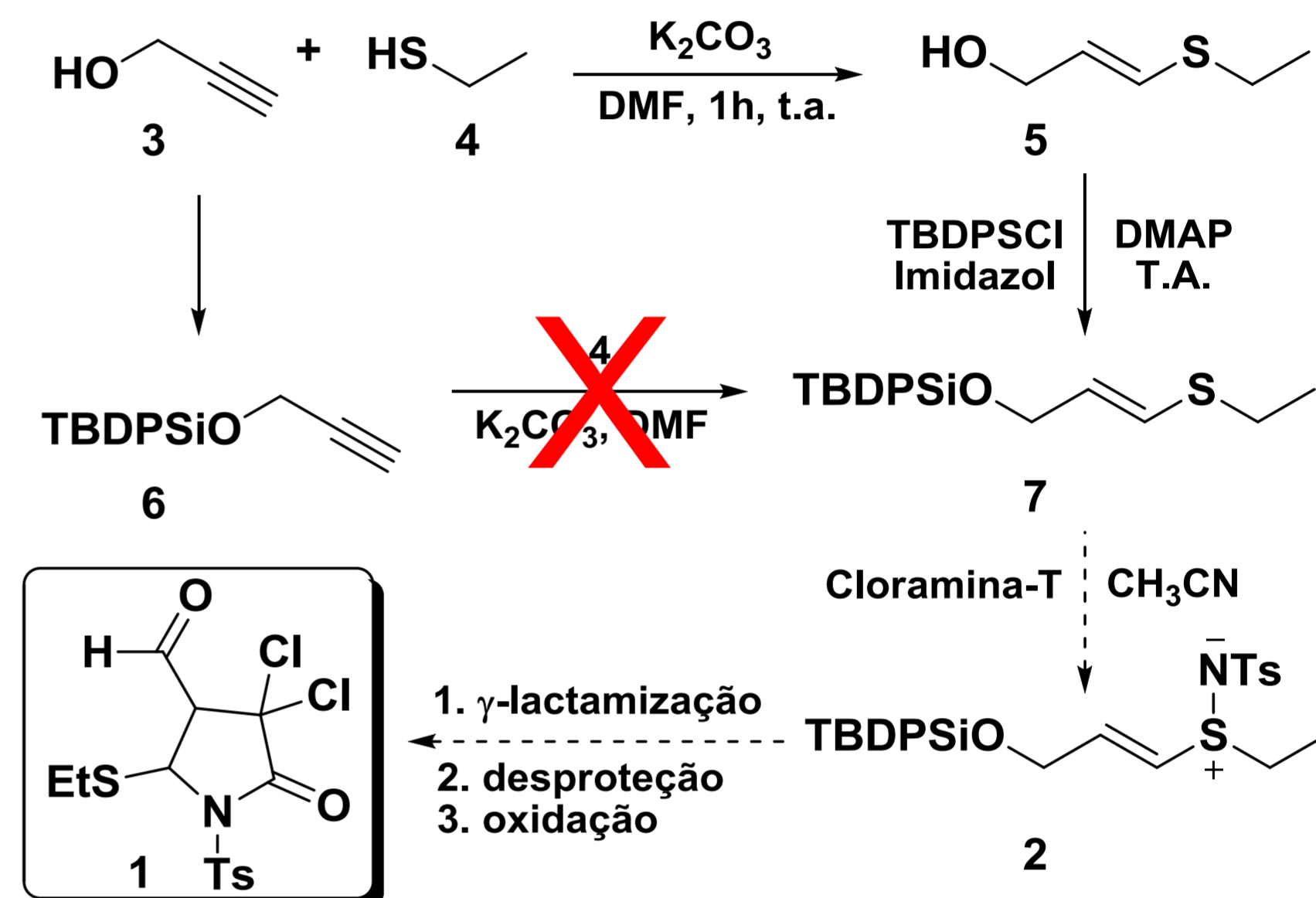
**Tabela.** Determinação das condições reacionais para preparação do sulfeto **5**.

Tempo de reação (h)	Equivalência do álcool <b>3</b>	Equivalência do tiol <b>4</b>	Rendimento <b>5</b> (%) <sup>*</sup>
24	1	1,3	1-2
48	1	1,3	5
3,5	1	1	8
1	1,2	1	70

<sup>\*</sup>Após purificação por coluna cromatográfica.

Então **5** foi deixado reagir por 5h, a temperatura ambiente, com TBDSiCl, na presença de imidazol e DMAP, em diclorometano para gerar o sulfeto-álcool-sililado **6**. Infelizmente, até o momento, não conseguimos obter o produto desejado. Novas tentativas estão sendo realizadas controlando-se a presença de água no meio reacional que pode estar dificultando a reação.

Alternativamente, testou-se a possibilidade de obter-se **6** a partir da reação direta do álcool alílico protegido **7** com o tiol **4**. Assim, tratamento de **3** com TBDSiCl, na presença de imidazol e DMAP, em diclorometano levou ao álcool sililado **6** em 56% de rendimento. Subsequente reação de **6** com o tiol **4**, nas mesmas condições anteriores, não levaram ao produto desejado **5**.



**Esquema.** Proposta de preparação do aldeído-pirrolidona **1** e síntese de seus precursores.

Etapas seguintes consistem na reação entre o álcool protegido **7** e cloramina-T, em acetonitrila, para resultar na consequente sulfilimina **2** que será utilizada como material de partida para reação de  $\gamma$ -lactamização. Subsequente desproteção do grupo silil e oxidação levará ao aldeído-pirrolidona **1**. Todos os compostos sintetizados também serão avaliados frente aos patógenos do painel ESKAPE em nosso grupo.

## Conclusão

A preparação do sulfeto **5** mostrou-se bastante rápida e eficiente. Porém, sua purificação foi trabalhosa por envolver coluna cromatográfica cujo subproduto é de difícil separação, especialmente quando a reação foi repetida em maior escala. A etapa de proteção encontra-se em andamento através do teste de novas rotas sintéticas.

## Agradecimentos



## Referências

<sup>1</sup>Silveira, G. P.; Marino, J. P. J. *Org. Chem.* **2013**, *78*, 3379.

<sup>2</sup>MacInnes, I.; Schorstein, D. E.; Suckling, C. J. *J.C.S Perkin I* **1981**, 1103.