

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE QUÍMICA BACHARELADO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Brenda Gabriele Trindade dos Santos

**SÍNTESE DE 3-(TRIFLUORMETIL)-4*H*-PIRIDO[1,2-*a*]PIRIMIDIN-4-
ONAS 2-SUBSTITUÍDAS VIA REAÇÃO DE TRIFLUORMETILAÇÃO
USANDO MFSDA**

Santa Maria, RS
2019

Brenda Gabriele Trindade dos Santos

**SÍNTESE DE 3-(TRIFLUORMETIL)-4*H*-PIRIDO[1,2-*a*]PIRIMIDIN-4-
ONAS 2-SUBSTITUÍDAS VIA REAÇÕES DE TRIFLUORMETILAÇÃO
USANDO MFSDA**

Trabalho de Conclusão apresentado ao
Curso de Química Bacharelado da
Universidade Federal de Santa Maria
(UFSM) como requisito parcial à obtenção
do **Grau de Bacharel em Química.**

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Santa Maria, RS
2019

Brenda Gabriele Trindade dos Santos

**SÍNTESE DE 3-(TRIFLUORMETIL)-4*H*-PIRIDO[1,2-*a*]PIRIMIDIN-4-
ONAS 2-SUBSTITUÍDAS VIA REAÇÃO DE TRIFLUORMETILAÇÃO
USANDO MFSDA**

Trabalho de Conclusão apresentado ao
Curso de Química Bacharelado da
Universidade Federal de Santa Maria
(UFSM) como requisito parcial à obtenção
do **Grau de Bacharel em Química**.

Aprovada em 25 de novembro de 2019:

**Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso
(Presidente/Orientador)**

Wilian Carvalho da Rosa (UFSM)

Santa Maria, RS
2019

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos que de alguma forma me ajudaram e me inspiraram para chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e meus irmãos, os quais foram cruciais para minha persistência para chegar até aqui. Agradeço aos meus amigos, que me ajudaram a enxergar o mundo com outros olhos e fizeram eu me tornar um ser humano melhor e aprender a evoluir.

Aos professores que foram inspiradores e mostraram como é possível conseguir ir além e atingir objetivos que antes eram inimagináveis. Agradeço principalmente ao meu orientador, por ter me acolhido em seu grupo de pesquisa e acreditado em meu trabalho.

Aos colegas de laboratório pelos ensinamentos e pela imensa ajuda nessa última etapa da graduação.

Ao Wilian por ter aceito ser minha banca e ser uma pessoa de ótima convivência, mesmo que por pouco tempo.

Aos meus animaizinhos, principalmente à fosfina, a qual convive comigo diariamente e – não sei como – me aguenta e me ajudou a recuperar as energias nas várias vezes que eu estava esgotada.

Agradeço infinitamente a todos – não foram poucos – que de alguma forma ou de outra me ajudaram a chegar até aqui, sem vocês eu certamente não conseguiria nada na vida, nada que valesse a pena.

À coordenação do curso de química, especialmente ao secretário Henrique Faccin, por ter me auxiliado e me direcionado pelo melhor caminho para estar aqui hoje.

Ao CNPq, CAPES, FATEC pelo auxílio financeiro.

RESUMO

SÍNTESE DE 3-(TRIFLUORMETIL)-4*H*-PIRIDO[1,2-*a*]PIRIMIDIN-4-ONAS 2-SUBSTITUÍDAS VIA REAÇÃO DE TRIFLUORMETILAÇÃO USANDO MFSDA

AUTORA: Brenda Gabriele Trindade dos Santos

ORIENTADOR: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

O presente trabalho de conclusão de curso objetiva realizar um estudo de viabilidade sintética visando desenvolver um procedimento satisfatório para obtenção do novo composto 2-fenil-3-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**4b**) utilizando MFSDA como reagente nucleofílico de trifluormetilação. Este procedimento no futuro poderá ser utilizado para a síntese de séries de compostos similares com passos reacionais reduzidos.

Inicialmente, a síntese de uma série de 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas 2-substituídas (**2a-d**) foi realizada a partir da ciclocondensação entre (*Z*)-1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-alquil(aril)-but-3-en-2-onas (**1a-d**), sendo R = CH₃, C₆H₅, *p*-CH₃-C₆H₄, *p*-NO₂-C₆H₄, e o dinucleófilo 2-aminopiridina baseado em uma metodologia descrita na literatura, resultando no isolamento de uma série de quatro estruturas contendo o núcleo "4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona" com rendimentos de 55-81%.

Posteriormente, visando a síntese de derivados 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas 3-bromo substituídos (**3**), realizou-se a halogenação dos respectivos heterociclos **2a-d** através da substituição eletrofílica do hidrogênio ligado ao C-3 por bromo empregando NBS como pré-requisito essencial para a posterior trifluormetilação. As reações de bromação forneceram os produtos 3-bromo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas 2-substituídos (**3a-d**) como intermediários sintéticos com rendimentos de 45-82 %, sendo destes **3c** e **3d** compostos inéditos na literatura.

Finalmente, foram realizadas reações de trifluormetil inerção utilizando o derivado (**3b**) como exemplo e empregando MFSDA como agente trifluormetilante

nucleofílico, CuI como catalisador e HMPA como aditivo. Essa condição reacional otimizada propiciou o isolamento do composto 2-fenil-3-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**4b**) em 30% de rendimento. Os compostos obtidos foram caracterizados estruturalmente por técnicas de RMN de ¹H, ¹³C e ¹⁹F e GC-MS.

Palavras-chave: Trifluormetilação, pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas, NBS, MFSDA.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF 2-SUBSTITUTED 3-(TRIFLUOROMETHYL)-4*H*-PYRIDO[1,2-*a*]PYRIMIDIN-4-ONE BY TRIFLUOROMETHYLATION REACTION USING MFSDA

AUTHOR: Brenda Gabriele Trindade dos Santos

ADVISOR: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

The present work aims to perform a synthetic feasibility study following a satisfactory procedure to obtain a novel compound denominated 2-phenyl-3-(trifluoromethyl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one (**4b**) by using MFSDA as a nucleophilic trifluoromethylation reagent. This procedure in the future may be used for the synthesis of similar compounds with reduced reaction steps.

Initially, the synthesis of a series of 2-substituted 4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones from the cyclocondensation between (*Z*)-1,1,1-trichloro-4-methoxy-4-alkyl(aryl)-but-3-alken-2-ones, wherein R = CH₃, C₆H₅, *p*-CH₃-C₆H₄, *p*-NO₂-C₆H₅, and the dinucleophile 2-aminopyridine based on a methodology described in the literature, resulting in the isolation of a series of 4 structures containing the “4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one” nucleus in 55-81% yields.

Subsequently, aiming to synthesize 3-bromo substituted 4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one derivatives (**3**), the respective heterocycles **2a-d** were halogenated by electrophilic substitution of hydrogen from C-3 per bromine employing NBS as an essential prerequisite for subsequent trifluoromethylation. The bromination reactions provided the 2-substituted 3-bromo-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones (**3a-d**) as synthetic intermediates in 45-82% yields, being **3c** and **3d** unpublished compounds in the literature.

Finally, trifluoromethyl insertion reactions were performed using derivative (**3b**) as an example and employing MFSDA as a nucleophilic trifluoromethylating agent, CuI as a catalyst and HMPA as an additive. This optimized reaction condition afforded the isolation of 2-phenyl-3-(trifluoromethyl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one (**4b**) in 30%

yield. The obtained compounds were structurally characterized by ^1H , ^{13}C and ^{19}F NMR and GC-MS.

Keywords: Trifluoromethylation, pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones, NBS, MFSDA.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de medicamentos contendo o substituinte trifluormetila (CF ₃)..	16
Figura 2. Exemplos de fármacos contendo o núcleo pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.....	18
Figura 3. Espectro de RMN ¹ H de 2b	31
Figura 4. Espectro de massas (GC-Cl) de 2b	32
Figura 5. Principais fragmentos de 2b	32
Figura 6. Espectro de RMN ¹ H de 3b	35
Figura 7. Espectro de RMN ¹³ C de 3b	35
Figura 8. Espectro de massas (GC-Cl) de 3b	36
Figura 9. Principais fragmentos de 3b	36
Figura 10. Espectro de RMN ¹ H de 4b	39
Figura 11. Espectro de RMN ¹³ C de 4b	40
Figura 12. Espectro de RMN ¹⁹ F de 4b	40
Figura 13. Espectro de massas (GC-Cl) de 4b	41
Figura 14. Principais fragmentos de 4b	41
Figura 15. Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C{ ¹ H} de 2a	54
Figura 16. Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C{ ¹ H} de 2b	55
Figura 17. Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C{ ¹ H} de 2c	56
Figura 18. Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C{ ¹ H} de 2d	57
Figura 19. Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C{ ¹ H} de 3a	58
Figura 20. Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C{ ¹ H} de 3b	59
Figura 21. Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C{ ¹ H} de 3c	60
Figura 22. Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C{ ¹ H} de 3d	61
Figura 23. Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C{ ¹ H} de 4b	62
Figura 24. Espectro de RMN de ¹⁹ F de 4b	63

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.	19
Esquema 2.	19
Esquema 3.	21
Esquema 4.	21
Esquema 5.	21
Esquema 6.	22
Esquema 7.	22
Esquema 8.	23
Esquema 9.	24
Esquema 10.	24
Esquema 11.	25
Esquema 12.	26
Esquema 13.	26
Esquema 14.	27
Esquema 15.	27
Esquema 16.	28
Esquema 17.	30
Esquema 18.	31
Esquema 19.	33
Esquema 20.	34
Esquema 21.	37
Esquema 22.	43
Esquema 23.	44
Esquema 24.	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições reacionais de trifluormetilação de **3b**.....37

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em Camada Delgada
GCMS	Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
Δ	Deslocamento Químico
TMS	Tetrametilsilano
NAPO	Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas
NUQUIMHE	Núcleo de Química de Heterociclos
t.a.	Temperatura Ambiente (20 – 25 °C)
h	Hora
ppm	Partes por milhão
Rend.	Rendimento
Col.	Colaboradores
Py	Piridina
EtOH	Etanol
CF ₃	Trifluormetil
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
MFSDA	Acetato de 2,2-difluor-2fluorsulfonilmetila
CHCl ₃	Clorofórmio
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
DMF	Dimetilformamida
DMSO-d ⁶	Dimetilsulfóxido deuterado
Et ₃ N	Trietilamina
HMPA	Hexametilfosforamida

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	16
2. REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1 Síntese de 4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-onas.....	20
2.2 Síntese de heterociclos halogenados	23
2.3 Síntese de compostos heterocíclicos trifluormetilados	25
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	28
3.1 Síntese de (<i>Z</i>)-1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-alkil(aril)-but-3-en-2-onas (1a-d)	28
3.2 Síntese de 4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-onas (2a-d) 2-substituídas.....	29
3.2.1 Mecanismo de formação das 4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-onas 2a-d	32
3.3 Síntese das 3-bromo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-onas 2-substituídas (3a-d)	32
3.3.1 Mecanismo para bromação e síntese de 3a-d	36
3.4 Síntese de 2-fenil-3-(trifluormetil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (4b).....	36
3.4.1 Mecanismo proposto para a trifluormetilação e síntese de 2-fenil-3-(trifluormetil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (4b)	41
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
5. PROGNÓSTICOS	44
6. MATERIAIS E MÉTODOS	45
6.1 Reagentes e solventes utilizados	45
6.1.1 Reagentes.....	45
6.1.2 Solventes	45
6.2 Equipamentos utilizados.....	45
6.2.1 Espectroscopia de RMN.....	45
6.3 Procedimentos experimentais sintéticos.....	46
6.3.1 Síntese das 4-alkil(aril)-4-metóxi-1,1,1-tricloro-3-alken-2-onas (1a-d).....	46
6.3.2 Síntese de 4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-onas 2-substituídas (2a-d)	46
6.3.2.1 2-Metil-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (2a):.....	46
6.3.2.2 2-Fenil-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (2b):	47
6.3.2.3 2-(4-Toluil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (2c):	47
6.3.2.4 2-(4-Nitrofenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (2d):	47
6.3.3 Síntese de 3-bromo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-onas 2-substituídas (3a-d).....	48
6.3.3.1 3-Bromo-2-metil-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (3a):.....	48
6.3.3.2 3-Bromo-2-fenil-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (3b):	49
6.3.3.3 3-Bromo-2-(4-toluil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (3c):	49

6.3.3.4 3-Bromo-2-(4-nitrofenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (3d):	50
6.3.4 Síntese de 2-fenil-3-(trifluormetil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (4b)	50
7. ANEXOS	52
7.1 Espectros de RMN obtidos neste trabalho.....	52
7.1.1 Espectros de RMN ¹ H, ¹³ C e ¹⁹ F obtidos neste trabalho	53
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos orgânicos flúor-substituídos são amplamente estudados devido a sua grande aplicação na área farmacológica. Cerca de 20-25% dos medicamentos comerciais possuem pelo menos um átomo de flúor em sua composição^[1] e 40% de novos compostos que estão na fase clínica III são também organofluorados^[2], o que salienta a sua influência nas propriedades bioativas destes compostos.

A presença do átomo de flúor altera as propriedades físico-químicas do composto, podendo aumentar as interações eletrostáticas com um determinado receptor. Além disso, causa efeitos de indução e ressonância eletrônica que resultam em um comportamento químico e bioquímico atípico dessas moléculas.^[3]

A partir disso, pode-se dizer que estas propriedades são bastante evidenciadas quando há a presença do grupamento trifluormetila (CF_3), o qual causa também um aumento considerável da lipofilicidade das moléculas, melhorando em muitos casos a permeabilidade celular, promovendo uma permanência maior no metabolismo^[4], assim, aumentando a eficiência de medicamentos, como exemplos os destacados antiemético *Emend*[®]^[5], fungicida *Tifluzamida*[®]^[6], agente antirretroviral *Efavirenz*[®]^[7] e antidepressivo *Fluoxetina*[®]^[8] (Figura 1).

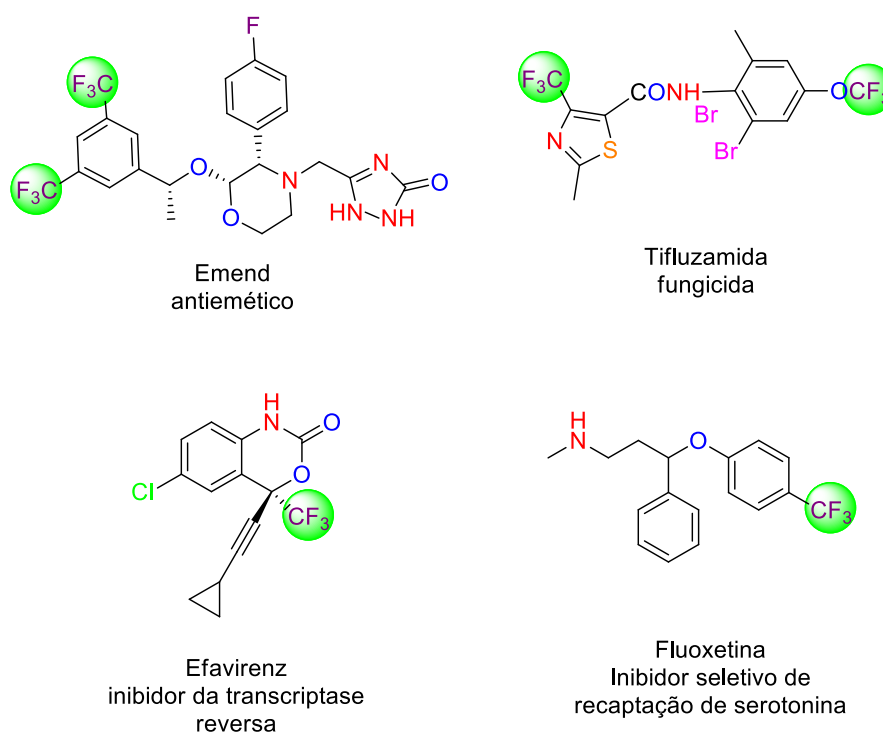


Figura 1. Exemplos de medicamentos contendo o substituinte trifluormetila (CF_3).

Para a síntese de compostos trifluormetilados, pode-se fazer a utilização de blocos construtores que já possuem o grupamento CF_3 em sua estrutura, porém possuem limitação do escopo reacional e na maioria dos casos não há controle da regioseletividade^[9]. Por outro lado, pode-se sintetizar estes compostos a partir da inserção do grupo $-\text{CF}_3$ por reagentes trifluormetilantes em estruturas

A inserção do grupamento trifluormetila (CF_3) pode ser realizada de forma eletrofílica^[10], nucleofílica^[11] ou radicalar^[12]. Estas inserções são efetuadas majoritariamente pela formação *in situ* de complexos intermediários $[\text{Cu}-\text{CF}_3]$.^[13]

A inserção radicalar tem como exemplo haletos de trifluormetila ($\text{CF}_3\text{-X}$, $\text{X} = \text{Cl}$, Br , I), com destaque para o CF_3I , o qual pode sofrer homólise da ligação C-I para a liberação do radical CF_3 após irradiação ou aquecimento e ser então adicionado a alcenos formando alcanos substituídos^[12].

Um exemplo de inserção eletrofílica é a utilização do reagente de Umemoto^[10], o qual é aplicável a variados tipos de reações sob condições básicas tais como trifluormetilação de β -cetoésteres na posição α , de indóis na posição 2, de derivados fenólicos, alcoólicos e de ácidos sulfônicos.

A trifluormetilação nucleofílica está atualmente inclusa nas fontes mais populares de CF_3 devido questões de rendimento e seletividade e pode ser obtida por derivados de silício com fórmula geral CF_3SiR_3 ($\text{R} = \text{alquila}$), um exemplo conhecido é o reagente de Ruppert CF_3SiMe_3 , utilizado largamente para a trifluormetilação de carbonilas e haletos de arila.^[11]

Outro método que vem sendo largamente utilizado e está ganhando reconhecimento por sua eficácia, baixo custo e necessidade de condições mais brandas que a maioria dos métodos já existentes é via acetato de 2,2-difluor-2-fluorsulfonilmetila (MFSDA), o qual permite a substituição de um átomo de halogênio de haletos de arila por CF_3 .^[14]

Por outro lado, estudos mostram que pelo menos 70% dos medicamentos comerciais possuem núcleos heterocíclicos em sua estrutura, desses, 90% contêm pelo menos um átomo de nitrogênio.^[15] Entre essas classes heterocíclicas, as pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas, estão inclusas em medicamentos comerciais como *Pemirolast*®^[16], *Rimazolium*®^[17], *Ramastine*®^[18], *Risperidona*®^[19] e *Lusaperidone*®^[20], como visto na Figura 2.

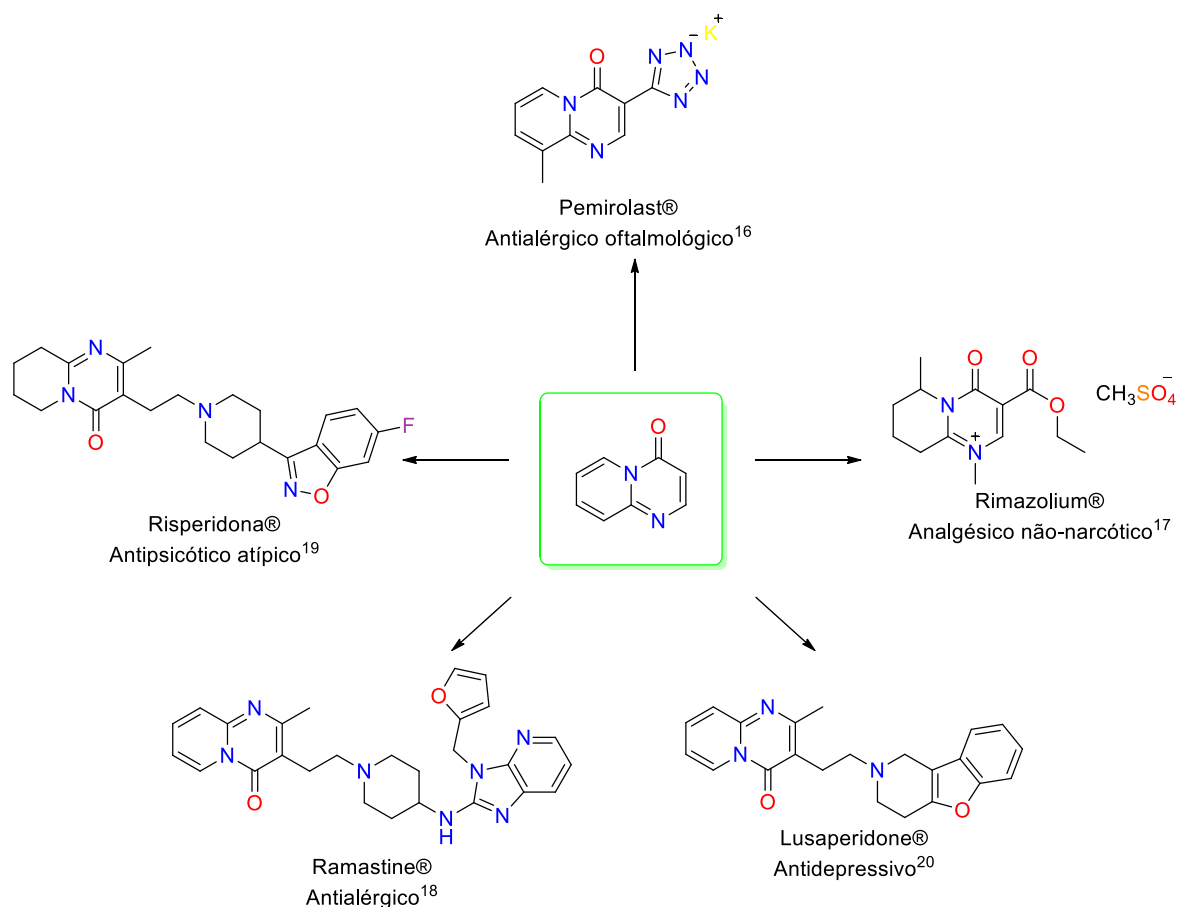


Figura 2. Exemplos de fármacos contendo o núcleo pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

Além das aplicações farmacológicas citadas anteriormente, estudos recentes também relatam pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas com atividades anticancerígena^[21], inseticida^[22] e antitrombótica^[23], o que ressalta a importância destes núcleos heterocíclicos.

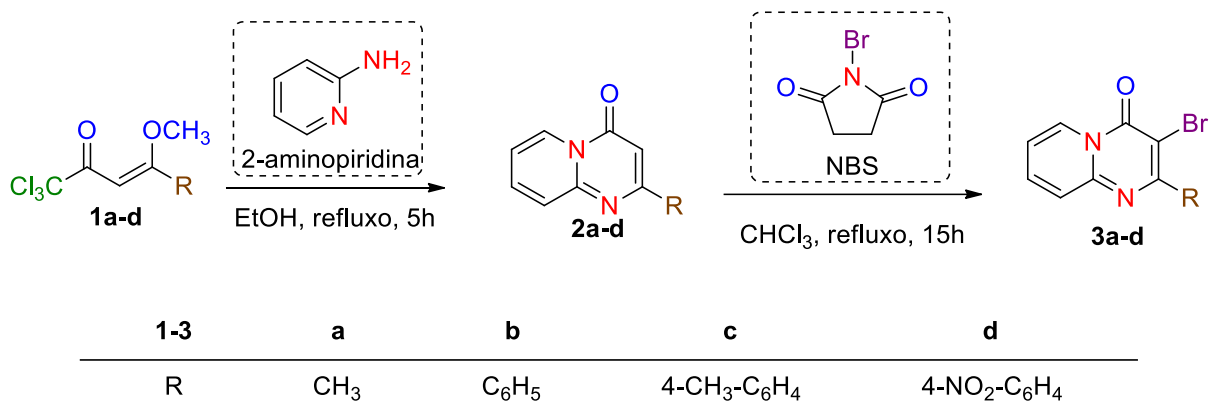
O interesse sintético destes heterociclos cresceu paralelamente ao aumento de publicações que relatam atividades biológicas em moléculas que contêm este núcleo, o que resulta numa demanda de metodologias mais brandas e com possibilidade de expandir a estrutura a fim de explorar novas inserções e acoplamentos.

Os objetivos específicos deste trabalho:

- I. Sintetizar e caracterizar uma série de quatro exemplares de 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas (**2a-d**) a partir da reação de ciclocondensação [3+3] envolvendo os 1,3-dieletrófilos denominados 4-metóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas (**1a-d**) e o 1,3-dinucleófilo 2-aminopiridina, a partir de uma

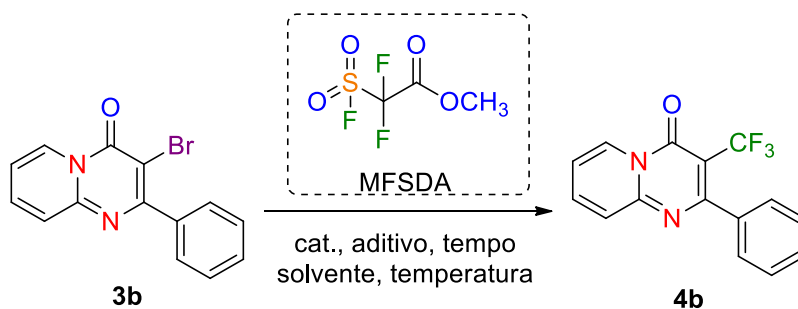
metodologia já descrita na literatura^[24]. Após a obtenção e purificação dos heterociclos **2a-d**, realizar a reação de bromação empregando a *N*-bromosuccinimida (NBS) de acordo com a literatura^[25].

Esquema 1.



- II. Avaliar a possibilidade sintética para a obtenção de um novo composto heterocíclico trifluormetilado através da reação do composto **3b** com o reagente trifluormetilante denominado MFSDA. A substituição do átomo de bromo no composto **3b** pelo grupamento -CF₃ deverá fornecer um composto-alvo **4b**, na etapa final da rota sintética.

Esquema 2.



2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura contempla tópicos diretamente relacionados com os estudos realizados neste trabalho. Desta forma, inicialmente serão relatados os trabalhos envolvendo a síntese e a importância de pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas a partir de diferentes metodologias. Na sequência, serão descritos os principais trabalhos que demonstram a síntese de heterociclos bromados como intermediários sintéticos. Por fim, serão apresentados os principais trabalhos referentes a aplicações de reagentes trifluormetilantes na formação de compostos contendo o grupamento -CF₃.

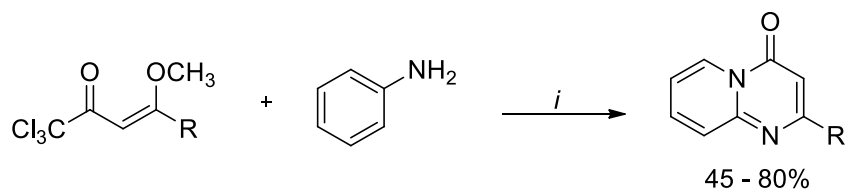
2.1 Síntese de 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas

As 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas, as quais estão inclusas em uma grande variedade de medicamentos com atividades biológicas diversas e na química orgânica sintética vem sendo cada vez mais estudadas. A estrutura da mesma possui diferentes centros de reatividade, como em destaque a posição C-3 nucleofílica, a qual pode ser derivatizada por acoplamentos e inserções fornecendo assim novas estruturas com potencial para a química medicinal.

Devido a sua grande aplicação farmacológica, é de suma importância que ao longo dos anos sejam desenvolvidos novos métodos de síntese a fim de uma obtenção com um escopo que pode-se variar em quaisquer posições do anel piridopirimidínico.

Em 2006, Bonacorso e colaboradores reportaram uma síntese fácil e eficiente de uma série de 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas 2-substituídas utilizando como bloco construtores as β-alcoxivinil-triclorometil-cetonas e o dinucleófilo 2-aminopiridina sob condições brandas com EtOH_{anidro} em refluxo durante 5h, obtendo assim rendimentos de 45-80% para substituintes alílicos e arílicos ativados e desativados eletronicamente.^[24]

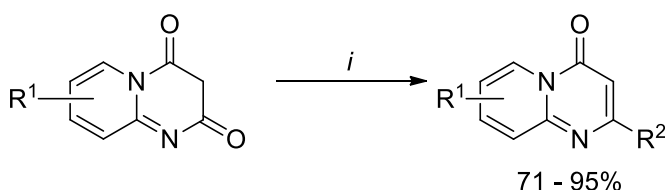
Esquema 3.



i = EtOH_{anidro}, refluxo, 5h.
R = alquilas, arilas

Guchhait e colaboradores, em 2015, publicaram sobre uma nova metodologia de formação de pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas a partir de piridopirimidin-2,4-dionas por ativação-arilação da ligação C-O enólica via catálise de paládio com ácidos borônicos, obtendo rendimentos de 71-95%.^[26]

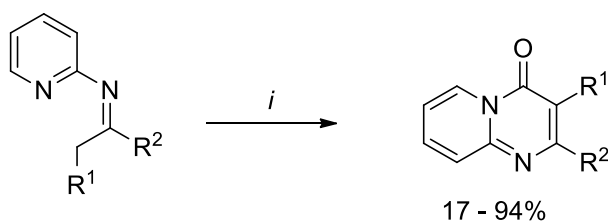
Esquema 4.



i = *p*-TsCl, K₂CO₃, 1,4-dioxano, H₂O, R₂B(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, 100°C, 1-1,5h.
R¹ = arilas, alquilas, H
R² = arilas

Neste mesmo ano, Xie e colaboradores realizaram a cicloamidação carbonilativa de cetoiminas utilizando como catalisadores de sais de paládio e de cobre sob atmosfera de CO, obtendo as pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas 2-substituídas com rendimentos de 17-94%.^[27]

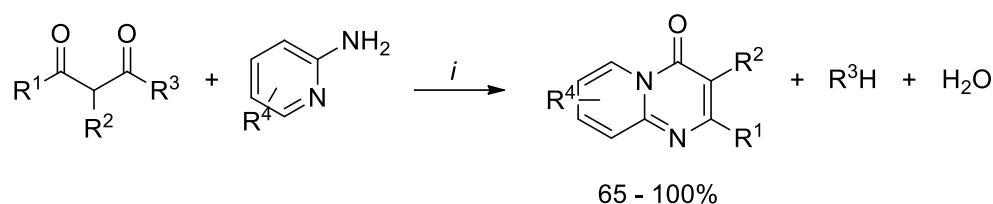
Esquema 5.



i = Pd(OAc)₂, Cu(OAc)₂, CO (1 atm), KI, DABCO, DMF, 100°C, 24h.
R¹ = Me
R² = arilas, heteroarilas

Ainda em 2015, Roslan e colaboradores reportaram uma metodologia de síntese de pirido[1,2-*a*]pirimidin4-onas substituídas sem a utilização de solvente catalisada por bismuto (III) a partir da condensação da 2-aminopiridina com variados β-oxo-ésteres com rendimentos de 65-100%. [28]

Esquema 6.

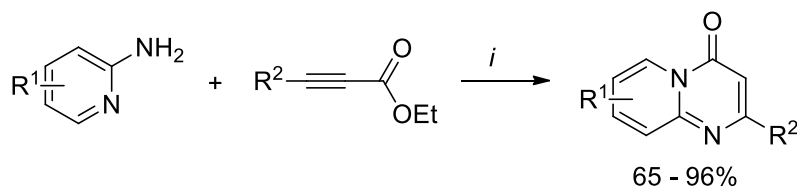


i = 5 mol% BiCl₃, 100°C, 3h.

R¹⁻⁴ = alquilas, arilas, heteroarilas, ciclos entre R²-R³, ...

Chen e colaboradores, em 2016, realizaram a ciclização intermolecular catalisada por prata entre 2-aminopiridina e alcinoatos com rendimentos de 65 a 96% para pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas com ampla variação de grupos funcionais inseridos nesta posição. [29]

Esquema 7.



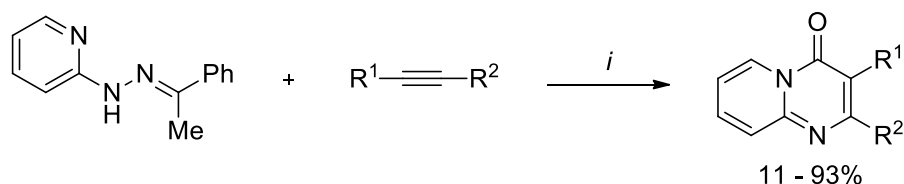
i = AgSO₃CF₃, PhCl, 120°C, 24h.

R¹ = H, Me, Cl, F, I, éster, CF₃

R² = Me, arilas, heteroarilas

Em 2018, Liang e colaboradores relatam a anelação carbonilativa ativada por quelação promovida por catalisadores relativamente baratos e não-tóxicos de manganês entre (*E*)-2-(2-(1(feniletileno)hidrazinil)piridina e alcinos substituídos sob atmosfera de monóxido de carbono com rendimentos entre 11-93%. [30]

Esquema 8.



$i = \text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$, PhMe, 100°C, 16h, CO (1 atm).

$\text{R}^{1-2} = \text{H}$, alquilas, arilas, heteroarilas, ésteres, ...

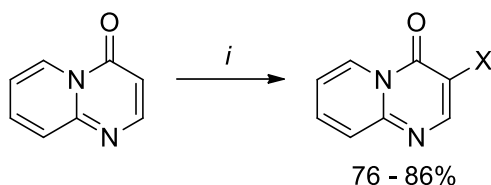
2.2 Síntese de heterociclos halogenados

Heterociclos halogenados são de suma importância como intermediários sintéticos, a inserção do halogênio promove uma maior reatividade da estrutura tornando seu substrato suscetível a um ataque nucleofílico. O bromo é considerado um bom grupo abandonador e devido a isso é amplamente utilizado em halogenações para posterior reações de acoplamento C-C como de Suzuki-Miyaura, Sonogashira e Heck, bem como a trifluormetilação.

Em comparação com outros halogênios o bromo é considerado o segundo melhor grupo abandonador, caracterizado por sua fraca basicidade e seu grande raio, que por sua vez permite uma maior distribuição e estabilização da carga negativa. Os derivados de iodo são melhores grupos abandonadores entre os halogênios, estes por sua vez têm um custo bastante elevado e necessitam de condições mais restritas para a sua inserção.

A partir disso, em 2011, Molnár estudou a funcionalização de pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas com reações de acoplamento C-C, e como intermediário sintético, relatou a síntese de 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas 3-halogenadas a partir de *N*-halosuccinimida [NXS (X = Cl, Br, I)] em tolueno com duração de 0,5-2h obtendo rendimentos de 76 – 86%. [31]

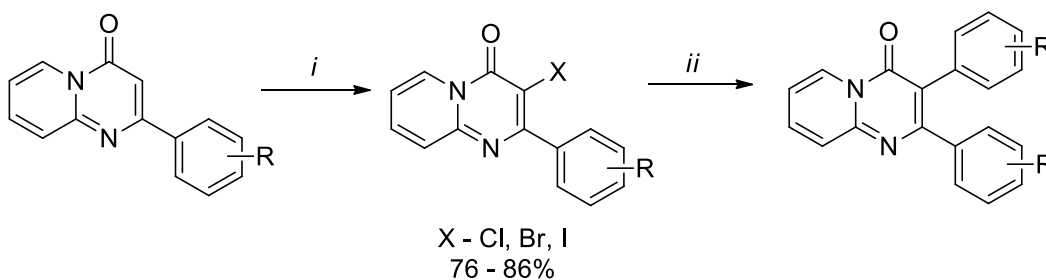
Esquema 9.



i = NXS, tolueno, 0,5 - 2h.
X = Cl, Br, I

Em 2014, Del Turco e colaboradores sintetizaram novos derivados de 2,3-difenil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona que inibem disfunções na célula endotelial e promovem proliferação de células de músculo liso. Para a síntese destes derivados, foi utilizada a 2-(3,4-dimetoxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona sob refluxo em clorofórmio com *N*-bromosuccinimida até o consumo do material de partida. A reação foi acompanhada por CCD, realizando posteriormente a purificação por recristalização em EtOH. Estes bromo-derivados foram utilizados em acoplamentos de Suzuki-Miyaura para a posterior inserção de arilas substituídas constituindo assim o produto final. [32]

Esquema 10.



i = NXS (X = Cl, Br, I), CHCl₃, aprox. 15h.

ii = Pd(PPh₃)₂Cl₂, EtOH/tolueno, ácido arilborônico, Na₂CO₃ aq. 2M, tempo determinado por CCD
R = H, OMe

2.3 Síntese de compostos heterocíclicos trifluormetilados

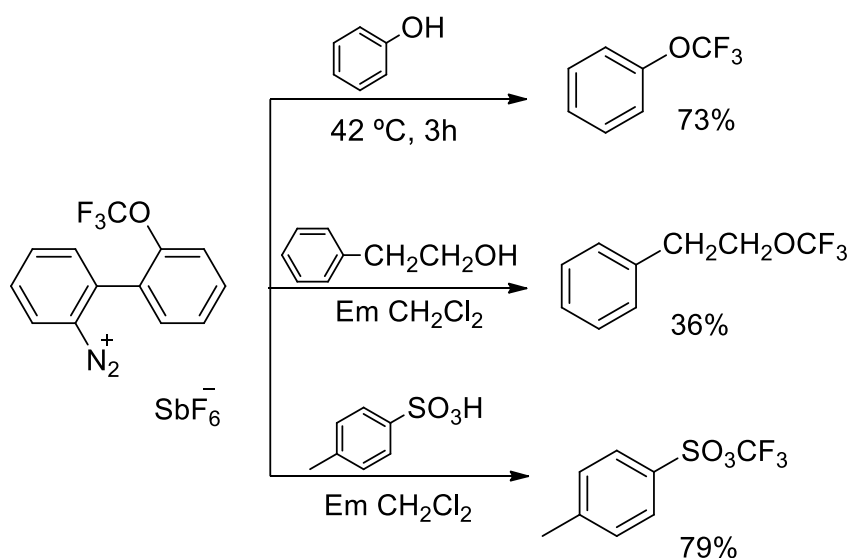
A inserção do grupamento trifluormetila leva um aumento da lipofilicidade da estrutura – promovendo uma maior permanência no organismo em casos bioquímicos – além da expressiva influência das propriedades eletronegativa do flúor e de seus efeitos de ressonância e indução, fatores que conciliados provocam um comportamento atípico da estrutura muitas vezes aumentando a eficiência do medicamento.^[33]

Neste sentido, a obtenção de compostos trifluormetilados segue protocolos que principalmente realizam a funcionalização dos substratos através da inserção de $-CF_3$ com agentes trifluormetilantes ou promover a síntese direta de estruturas contendo blocos construtores já trifluormetilados.

Para sua inserção geralmente são utilizados reagentes trifluormetilantes que podem ser eletrofílicos^[10], nucleofílicos^[11] e radicalares^[12]. Porém, diversos destes métodos necessitam de condições extremas e reagentes bastantes caros.

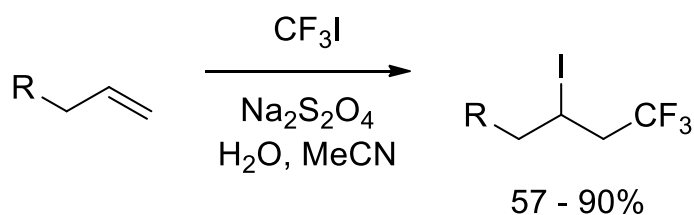
Um exemplo de inserção eletrofílica é a utilização do reagente de Umemoto, o qual possibilita a substituição do hidrogênio eletrofílico de fenóis, álcoois e ácidos sulfônicos pelo grupamento $+CF_3$ com rendimentos de 36-79% para os exemplos a seguir (Esquema 11).

Esquema 11.



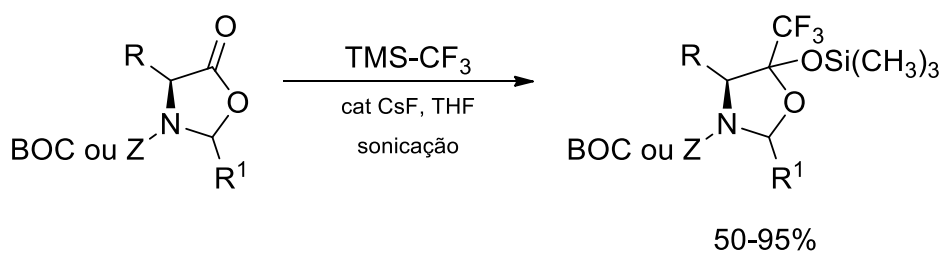
Um método de inserção radicalar que pode-se citar tem como exemplo o CF_3I , que na presença de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, H_2O e MeCN permite a adição do grupamento CF_3 radicalar a alkenos, formando alcanos substituído com rendimentos de 57-90%, como descrito na literatura^[11]

Esquema 12.



A trifluormetilação nucleofílica que está atualmente inclusa nas fontes mais populares de CF_3 é a obtida por derivados de silício com fórmula geral CF_3SiR_3 ($\text{R} =$ alquila), um exemplo conhecido é o reagente de Ruppert CF_3SiMe_3 , utilizado largamente para a trifluormetilação de carbonilas e haletos de arila.^[12]

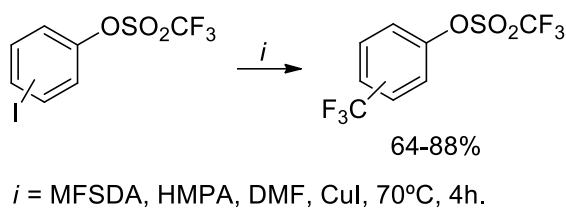
Esquema 13.



Devido ao alto custo do método anterior, uma forma de trifluormetilação nucleofílica que está gradativamente sendo mais usada é a partir do reagente trifluormetilante MFSDA, o qual utiliza como catalisador sais de cobre e não necessitam de condições rígidas para a inserção de $-\text{CF}_3$ na estrutura previamente halogenada.

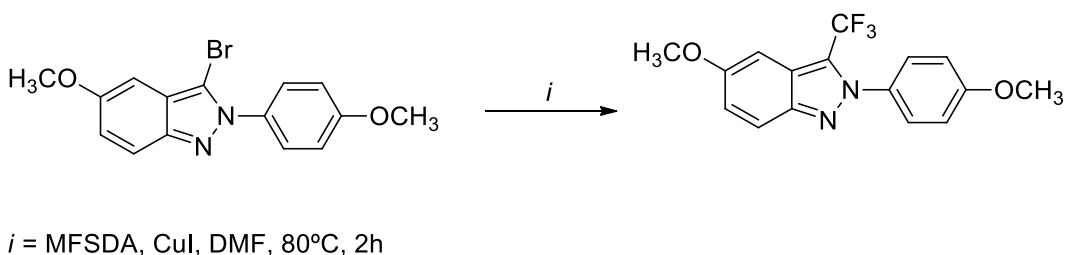
Em 1997, Qing e colaboradores sintetizaram os primeiros ariltriflatos trifluormetilados a partir da trifluormetilação de iodo-ariltriflatos via MFSDA na presença de CuI e HMPA em DMF a 70°C , obtendo rendimentos de 84, 88 e 64% para *-orto*, *-meta* e *-para* substituições respectivamente. ^[34]

Esquema 14.



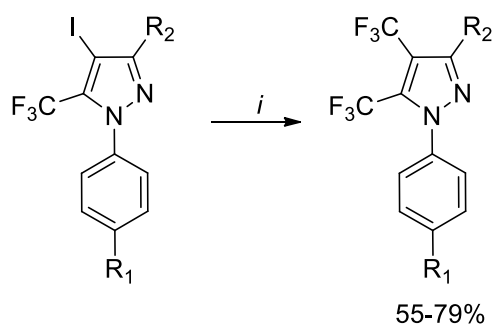
Em 2005, De Angelis e colaboradores sintetizaram ligantes altamente seletivos para receptores β de estrogênio baseados em indazóis e um de seus exemplos é composto de um bromo-indazol derivado, o qual é trifluormetilado utilizando MFSDA, CuI em DMF durante 2h, rendendo 34%. [35]

Esquema 15.



Em 2019, Junges e colaboradores sintetizaram novos compostos bis-(trifluormetil)-1*H*-pirazóis 1,3-dissubstituídos por meio de uma eficiente reação de trifluormetilação na posição C-4 de anéis 1-aryl-3-(alquil/aryl)-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis desativados eletronicamente, utilizando MFSDA com rendimentos de 55-79%. [36]

Esquema 16.



$i = \text{MFSDA, CuI, HMPA, DMF}_{\text{anidra}}, 80^{\circ}\text{C, Ar, 24h.}$
 $R^1 = \text{H, F, Cl}$
 $R^2 = \text{alquilas, arilas}$

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Síntese de (Z)-1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-alquil(aril)-but-3-en-2-onas (1a-d)

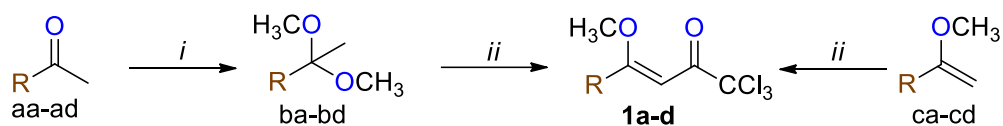
Os compostos (Z)-1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-alquil(aril)-but-3-en-2-onas (**ba-bd**) são obtidos a partir, primeiramente, pela formação dos acetais provenientes de cetonas (**aa-ad**) conforme procedimentos da literatura.^[37] Esta reação de acetalização inicial emprega a respectiva cetona (100 mmol) e ortoformiato de trimetila (100 mmol) além de quantidades catalíticas do ácido *p*-toluenossulfônico em CH₃OH anidro (60 mL) em um sistema flambado e acoplado a um tubo secante, em repouso por 24h a temperatura ambiente. Após a finalização da reação, o produto é seco com Na₂CO₃, filtrado e o solvente é evaporado sob pressão reduzida. Após é feita a purificação por destilação ou recristalização de acordo com o substituinte.

Com o término da formação do acetal, é feita a sua acilação conforme metodologias descritas pelo grupo NUQUIMHE as quais são baseadas nas publicações de Effenberger e colaboradores^[38]. Em um balão de 250 mL com agitação magnética contendo cloreto de tricloroacetila (100 mmol) é gotejada a partir de um funil de adição de líquidos uma mistura do acetal **bb- bd** (50 mmol), piridina_{anidra} (100 mmol) e clorofórmio_{anidro} (50 mL). A seguir, é adaptado um condensador de refluxo ao balão e a mistura é aquecida a refluxo brando. Após 16h de refluxo, a reação é extraída (3x100 mL com HCl 0,5 M; 2x100 mL de H₂O destilada e por fim com clorofórmio). Após, a fase orgânica é seca com Na₂CO₃ _{anidro}, filtrada e têm seu solvente evaporado sob baixa pressão.

Após completa adição do acetal, a temperatura é elevada até a ebulição e assim permanece durante 24h. Então é feita a extração com água ácida (HCl_{aquoso} 10%) e CHCl₃, a fase orgânica é seca com Na₂CO₃, o solvente é evaporado sob pressão reduzida, para enfim realizar a purificação de acordo o substituinte, como descrito pela literatura.

No caso do substituinte CH₃ (**1a**), é feita a acilação direta via enol éter utilizando as mesmas condições de acilação com cloreto de tricloroacetila dos demais substituintes, modificando-se apenas a estequiometria (1:1:2 – acetal : acilante : piridina).

Esquema 17.



i = *p*-CH₃C₆H₄SO₃H, HC(OCH₃)₃, CH₃OH, 25°C, 24h.

ii = CCl₃COCl, py, CHCl₃ anidro, 61°C, 24h.

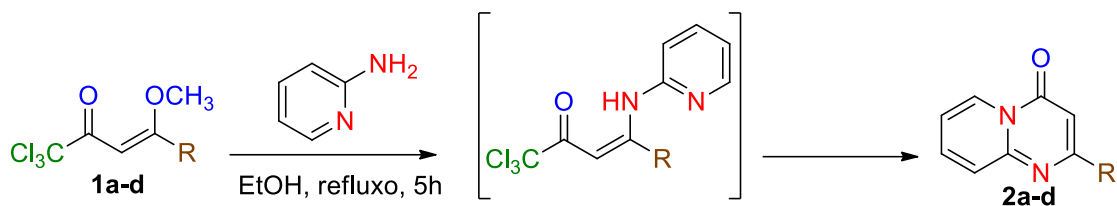
1	a	b	c	d
R	CH ₃	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄
Rend.	70%	92%	90%	83%

3.2 Síntese de 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas 2-substituídas

A partir das reações de ciclocondensações [3+3] entre os compostos 4-metóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas (**1a-d**) e 2-aminopiridina, realizou-se a síntese dos compostos 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas (**2a-d**) como descrito na literatura pelo grupo NUQUIMHE (esquema 1)^[24].

A uma solução sob agitação de 4-alcóxi-4-alkil(aril)-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona **1a-d** (5 mmol) em 15 mL de EtOH_{anidro}, foi adicionada a 2-aminopiridina (5 mmol) a temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 5 horas a 80 - 85 °C. Após o tempo reacional, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto 2^a foi purificado por recristalização em uma mistura de acetato de etila e *n*-hexano (3:1). Os compostos 2b-d precipitaram após o tempo reacional e foram isolados por filtração e purificado por recristalização em uma mistura de etanol e *n*-hexano (3:1).

Esquema 18.



1-2	a	b	c	d
R	CH ₃	C ₆ H ₅	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-NO ₂ -C ₆ H ₄
Rend.	66%	81%	70%	55%

A identificação dos compostos 2a-d foi realizada por RMN ¹H e ¹³C e por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas. Os espectros de RMN foram registrados em CDCl₃ utilizando TMS como referência interna.

O espectro de RMN ¹H do composto 2-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**2b**) mostra a presença dos hidrogênios aromáticos com destaque ao H-3, o qual possui um singleto em 6,91 ppm e este será de fundamental importância para a diferenciação e comprovação da etapa seguinte de bromação (Figura 3).

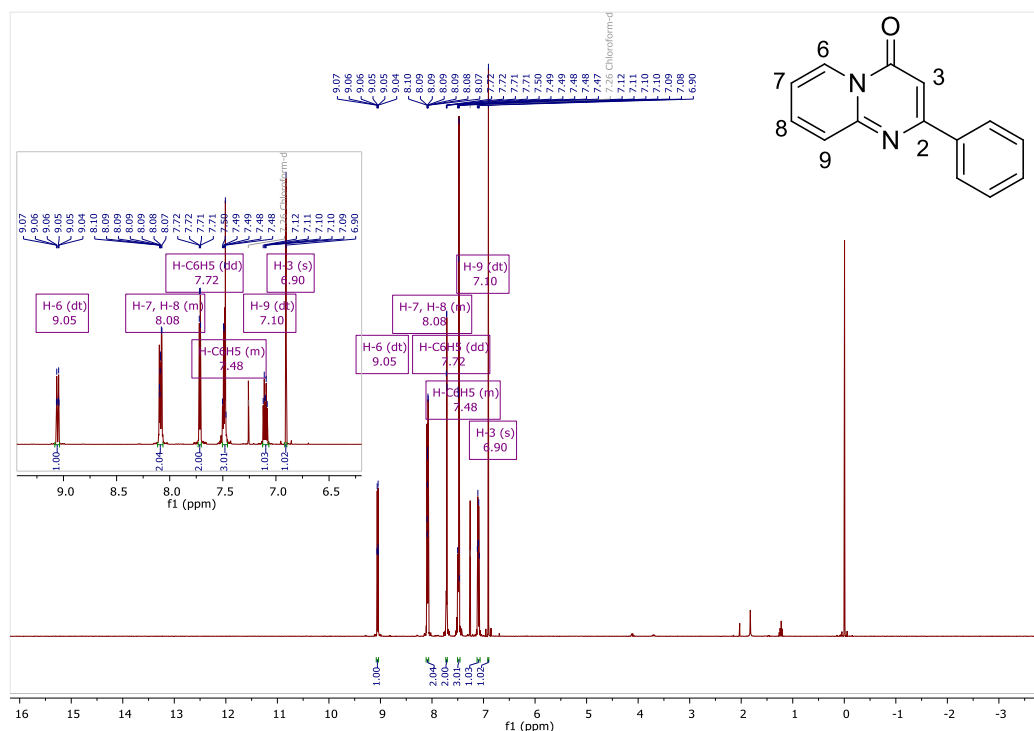


Figura 3. Espectro de RMN ¹H de 2b.

O espectro de massas do composto **2b** apresenta o íon molecular como pico base de m/z 222,1 e a seguir o pico de m/z 194,1 referente a saída do grupamento carbonílico do heterociclo de acordo com as Figuras 4 e 5.

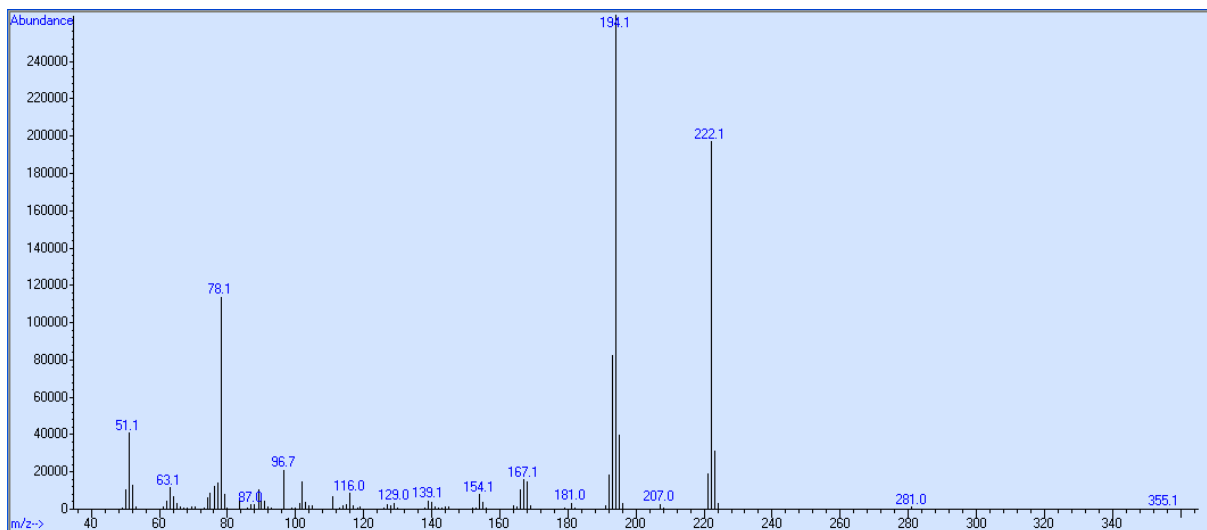


Figura 4. Espectro de massas (GC-Cl) de 2-fenil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**2b**)

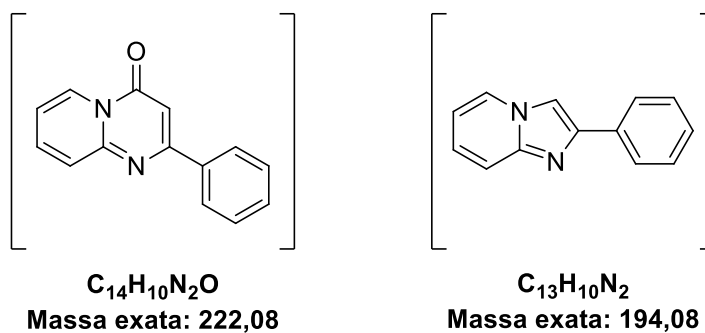
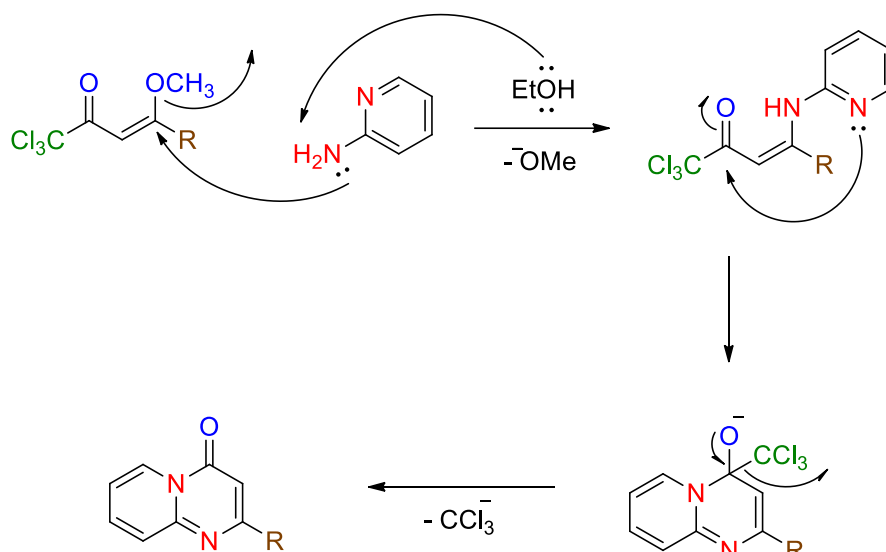


Figura 5. Principais fragmentações de **2b**.

3.2.1 Mecanismo de formação das 4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas 2a-d.

Esquema 19.



O mecanismo de obtenção de 4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas foi sugerido baseado no artigo de Bonacorso e colaboradores^[24], o qual sugere um primeiro ataque nucleofílico da amina primária no carbono mais eletrofílico da vinil cetona com eliminação do grupamento -OMe na forma de MeOH, e formação do intermediário β -enaminocetônico. Posteriormente, o nitrogênio piridínico ataca o carbono carbonílico causando um rearranjo de cargas e posterior eliminação do grupo -CCl₃ para estabilizar a estrutura e promover a aromaticidade do sistema.

3.3 Síntese das 3-bromo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas 2-substituídas (3a-d)

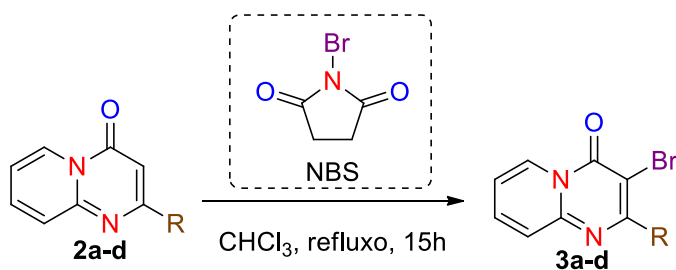
A síntese dos derivados bromados **3a-d** tem por objetivo alcançar a reatividade necessária para a posterior inserção do grupo trifluormetila, a qual ocorrerá através de uma substituição nucleofílica do átomo de bromo (grupo abandonador) pelo -CF₃ usando o reagente trifluormetilante MFSDA.

A bromação destes compostos é feita de acordo com a literatura^[32] utilizando NBS (*N*-bromosuccinimida). Assim, de maneira geral, em um balão reacional, são adicionados a respectiva 4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona **2a-d** (1 mmol) e o NBS (1 mmol) em CHCl₃ (10 mL) sob refluxo e agitação magnética durante 15h. Após

transcorrido o tempo reacional, o solvente é removido sob pressão reduzida e os produtos são recristalizados em EtOH. Os compostos **3c-d** são inéditos na literatura.

Os rendimentos de bromação destes compostos variaram entre 45-82% e estes valores demonstram a forte influência do grupamento inserido no substituinte R. Um destaque é o baixo rendimento obtido para o substituinte -NO₂, que por ser desativante e promover um efeito mesomérico “-M” minimiza a reatividade do anel, o que diminui a formação do produto bromado.

Esquema 20.



2-3	a	b	c	d
R	CH ₃	C ₆ H ₅	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-NO ₂ -C ₆ H ₄
Rend.	60%	82%	70%	45%

A identificação dos compostos **3a-d** foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {¹H} e foram registrados em CDCl₃ (com exceção ao **3d**, o qual foi registrado em DMSO-*d*⁶) utilizando TMS como referência interna.

O espectro de RMN ¹H do composto 3-bromo-2-fenil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**3b**) mostra os dubletos referentes aos H-6 e H-7 em 9,08 e 7,19 ppm respectivamente, além do desaparecimento do singlete referente ao H-3 e os demais hidrogênios heteroarílicos demonstrados na Figura 6.

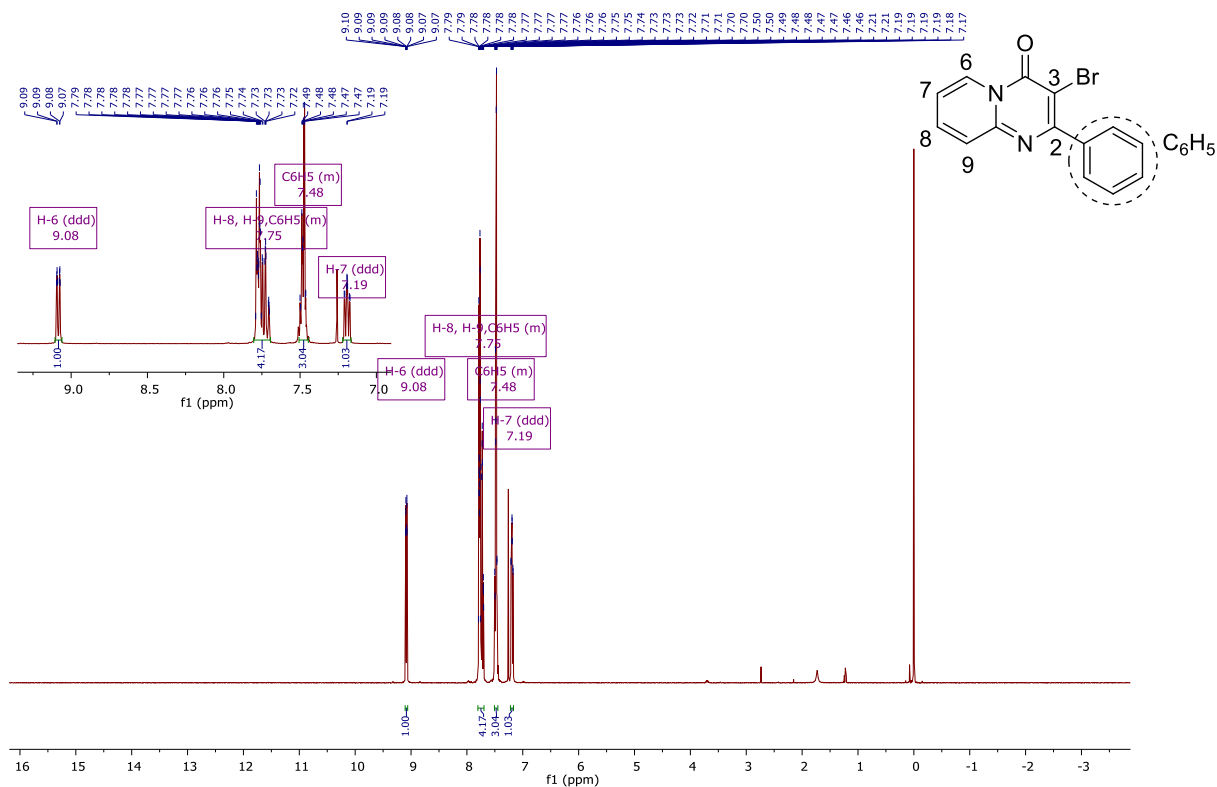


Figura 6. Espectro de RMN ^1H de **3b**.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** mostra a blindagem do C-3 em 101,23 ppm em relação ao **2b** devido a presença do bromo, além da presença dos demais hidrogênios heteroarílicos e fenílicos (Figura 7).

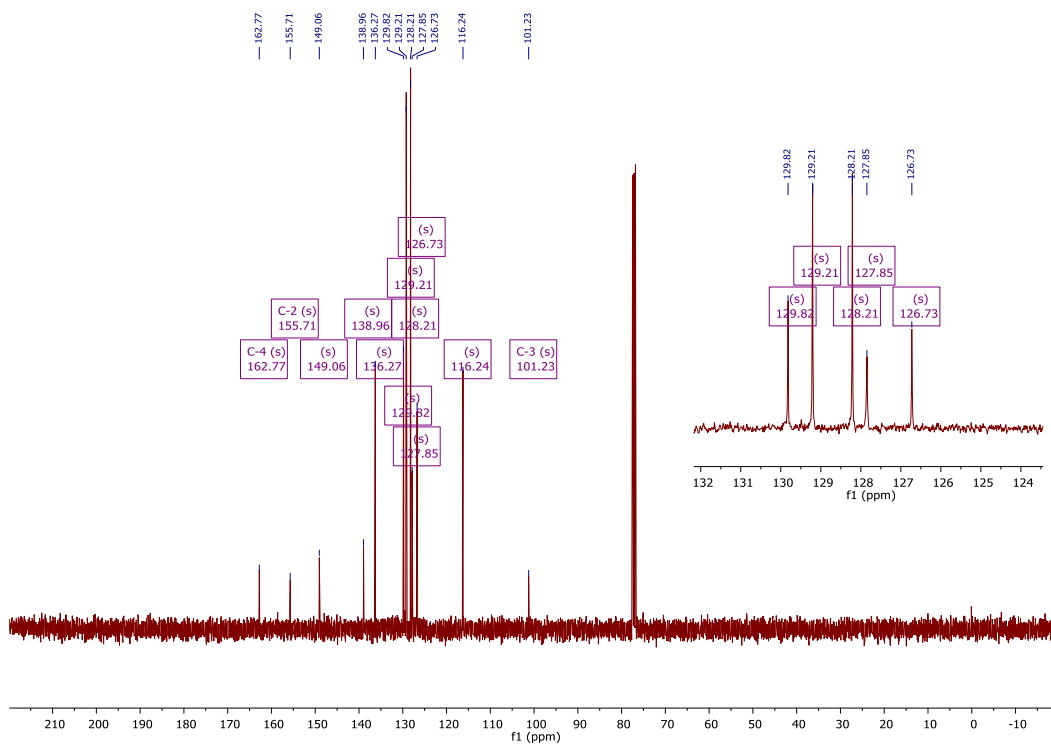


Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C de **3b**.

O espectro de massas do composto **3b** apresenta pico base referente ao íon molecular com m/z 300,0 e outro destaque referente a fragmentação do grupamento carbonílico do heterociclo, com m/z 272,0. Além destes, identifica-se a presença dos íons correspondentes a perda do bromo das fragmentações previamente citadas, com m/z 221,1 e m/z 192,1, todos estes identificados e ilustrados nas Figuras 8 e 9 respectivamente.

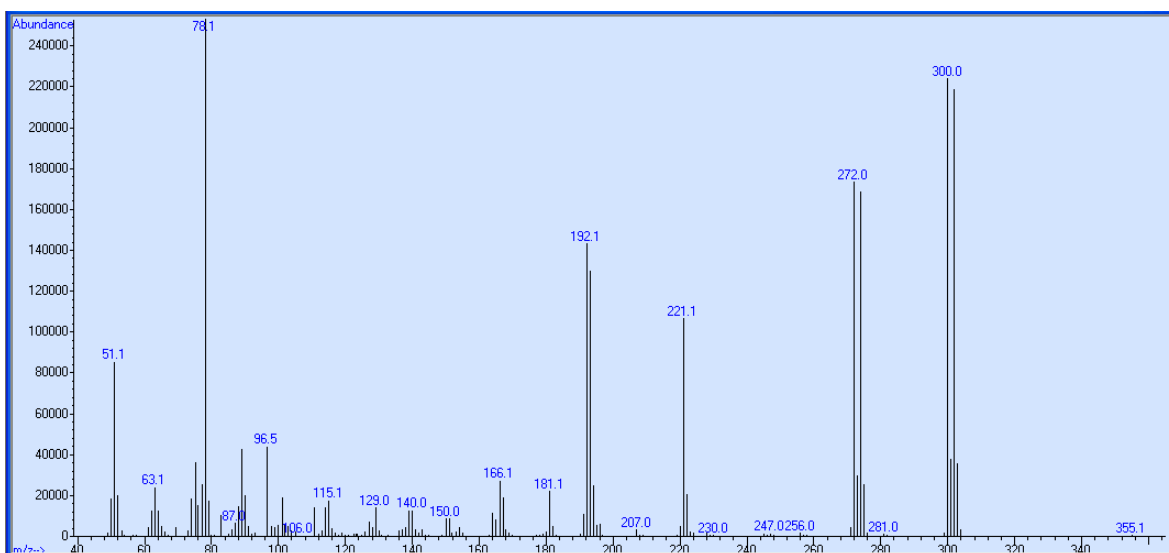


Figura 8. Espectro de massas (GC-Cl) de 3-bromo-2-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**3b**).

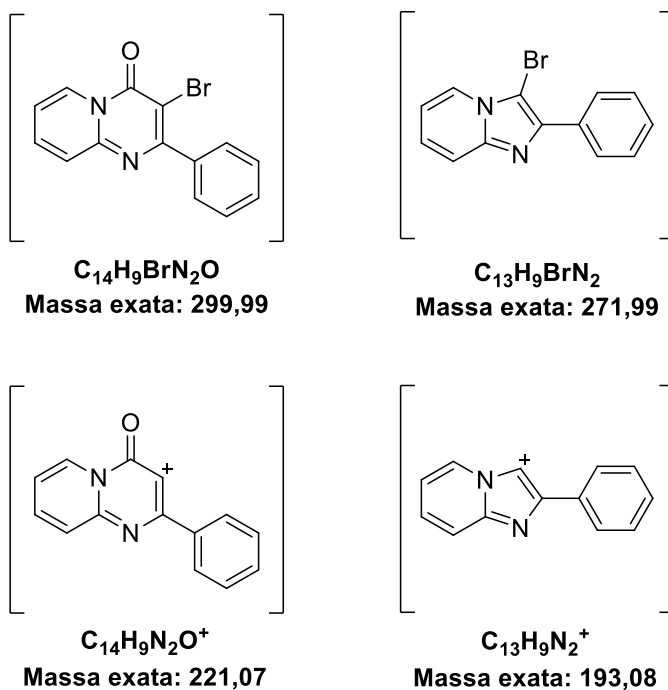
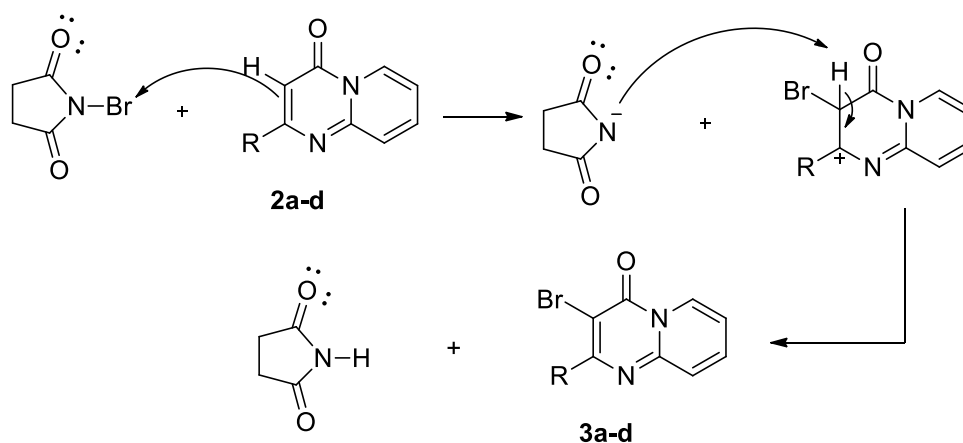


Figura 9. Principais fragmentações de **3b**.

3.3.1 Mecanismo para bromação e síntese de 3a-d.

O mecanismo de bromação das piridopirimidinonas **2a-d** 3-bromo substituídas sugere que há primeiramente um ataque da ligação dupla de **2** em que ocorre a captura do bromo eletrofílico do NBS, causando a formação de um carbono sp^3 na estrutura de **2**, deixando assim o nitrogênio do agente bromante negativo. Após, o nitrogênio negativo provindo do NBS captura o hidrogênio ácido da estrutura, reestruturando a aromaticidade do sistema formando **3**, e neutralização da agora succinimida.

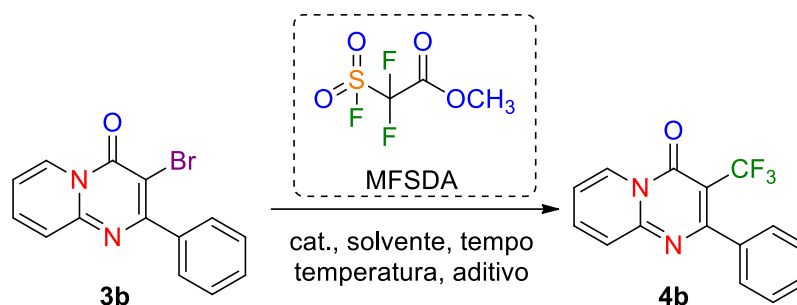
Esquema 21.



3.4 Síntese de 2-fenil-3-(trifluormetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (4b)

A síntese do produtos final trifluormetilado (**4b**) foi feita através da reação entre o composto bromado (**3b**) com o MFSDA e sais de cobre como catalisadores para a formação do complexo $[CuCF_3]$ responsável pela trifluormetilação. Para uma melhor eficiência da reação, foi feita então uma otimização da mesma de acordo com a **Tabela 1**.

Tabela 1. Otimização das condições reacionais de trifluormetilação de **3b**.



Reação	Tempo (h)	Aditivo ^[b]	Rendimento
1 ^[a]	2	-	20 %
2	2	2 mmol	23 %
3 ^[c]	2	2 mmol	18 %
4	6	2 mmol	30%
5 ^[d]	12	2 mmol	-

Condições reacionais: **3b** (0,5mmol), DMF anidro (2,5 mL), CuI (0,5 mmol), MFSDA (2,5 mmol). [35]

[a] De acordo com a literatura para heterociclos semelhantes.

[b] HMPA (hexametilfosforamida).

[c] Sob atmosfera de argônio.

[d] Foi obtido mistura com difícil separação cromatográfica.

Primeiramente, utilizou-se uma metodologia encontrada na literatura para a trifluormetilação de heterociclos bromados semelhantes estruturalmente^[34]. Sendo procedida a reação entre **3b** (0,5 mmol), o MFSDA (2,5 mmol) e utilizando CuI (0,5 mmol) em DMF_{anidra} (2,5 mL). Neste procedimento (Tabela 1 – Reação 1), obteve-se um sólido branco com rendimento de 20% após purificação por cromatografia em coluna (sílica gel 60, eluente = Acetato de Etila : *n*-Hexano, 30:70).

Em sequência, foi realizado o estudo da adição do aditivo HMPA (Tabela 1 – Reação 2), porém obteve-se um rendimento de somente 23% após coluna cromatográfica. Salienta-se que a função do HMPA seria a de estabilizar o complexo [Cu-CF₃]^[11] para a posterior inserção do grupo CF₃ no heterociclo em substituição ao bromo.

Em continuação, foi feita a análise da influência da atmosfera frente a reação (Tabela 1 – Reação 3). Nesse sentido, foi utilizado atmosfera inerte de argônio sob as condições da Reação 2 (Tabela 1). Entretanto, foi obtido um rendimento ainda menor

(18%), o que demonstra que a atmosfera inerte dificulta o processo redox do ciclo do cobre para a trifluormetilação.

Por fim, o estudo do tempo reacional nas reações 4 e 5 mostrou que para uma duração de 6h (Tabela 1 – Reação 4) a reação resultava em um rendimento mais satisfatório de 30% e em 12h (Tabela 1 – Reação 5), por CCD, foi evidenciado uma pequena quantidade de produto. Entretanto, o produto não pôde ser isolado devido a formação de uma mistura de difícil purificação por cromatografia.

Então, de acordo com a Tabela 1, o melhor rendimento obtido até o momento foi na condição reacional desenvolvida na Reação 4 (30%), a qual será utilizada posteriormente para a trifluormetilação dos compostos **3a**, **3c-d** obtendo-se futuramente novas estruturas contendo o grupamento trifluormetila.

A identificação do composto **4b** foi realizada por RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, ^{19}F e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas. Os espectros de RMN foram registrados em CDCl_3 utilizando TMS como referência interna.

O espectro de RMN ^1H do composto 3-(trifluormetil)-2-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**4b**) mostra o dubleto característico do H-6 em 9,10 ppm e os demais hidrogênios da porção heterocíclica e arílica, e com boa separação e identificação do H-7 com dubleto em 7,21 ppm (Figura 10).

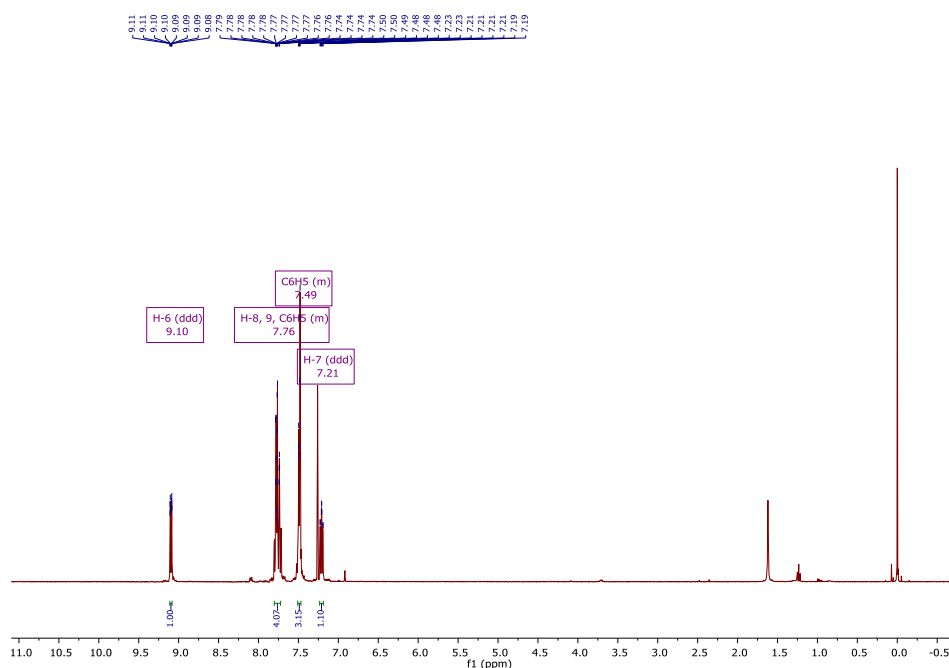


Figura 10. Espectro de RMN ^1H de **4b**.

Já no espectro de RMN ^{13}C do composto **4b**, observa-se os picos referentes aos carbonos heteroarílicos, a presença do pico do carbono do grupamento trifluormetila e principalmente a blindagem do C-3 que sofre um deslocamento comparado com o **3b** (Figura 11).

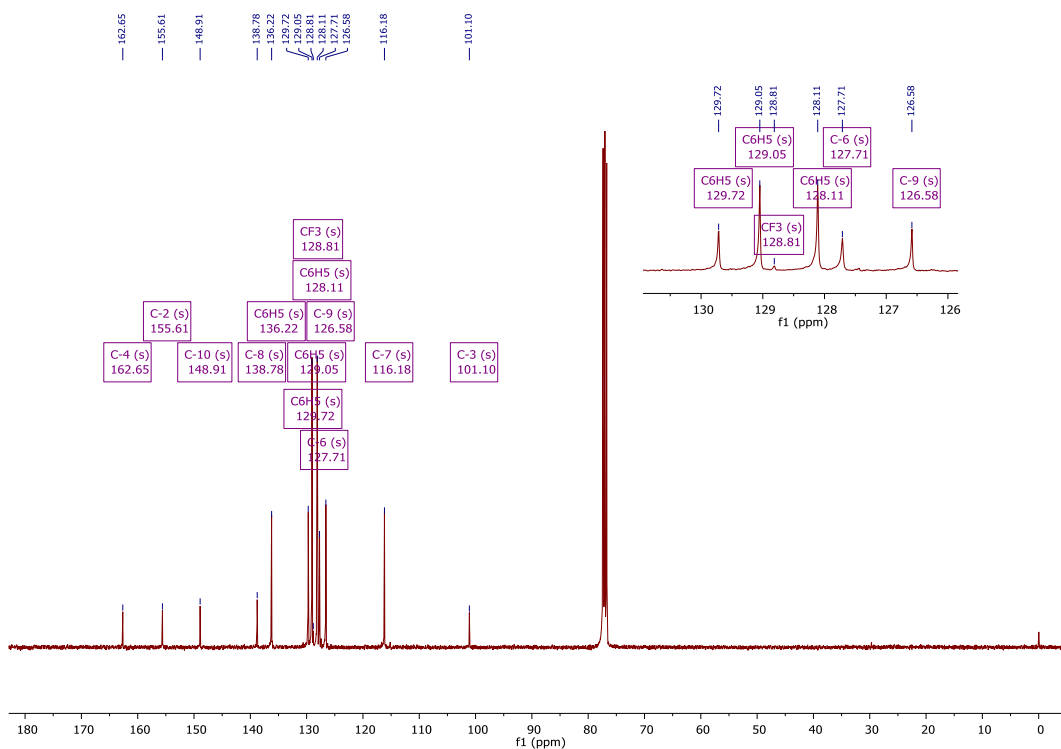


Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C de **4b**.

Por fim, no espectro de RMN ^{19}F do composto **4b**, identifica-se o sinal referente ao grupamento trifluormetila em -55,54 ppm mostrado na Figura 12.

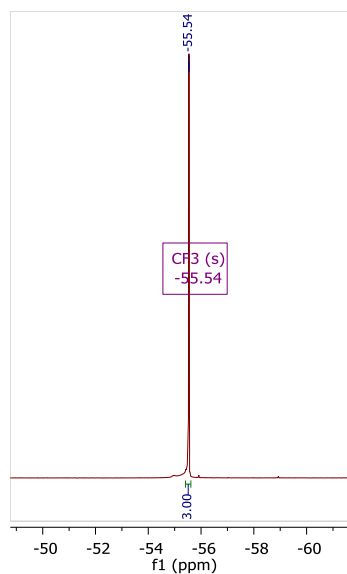


Figura 12. Espectro de RMN ^{19}F de **4b**.

O espectro de massas do composto **4b** apresenta três picos em destaque, o primeiro deles referente ao íon molecular como pico base de m/z 290,1 o segundo referente a perda de um flúor do grupamento CF_3 com m/z 271,1 e o terceiro referente a fragmentação e perda do grupamento carbonílico do heterociclo com m/z 262,1, todos identificados e ilustrados nas Figuras 13 e 14 respectivamente.

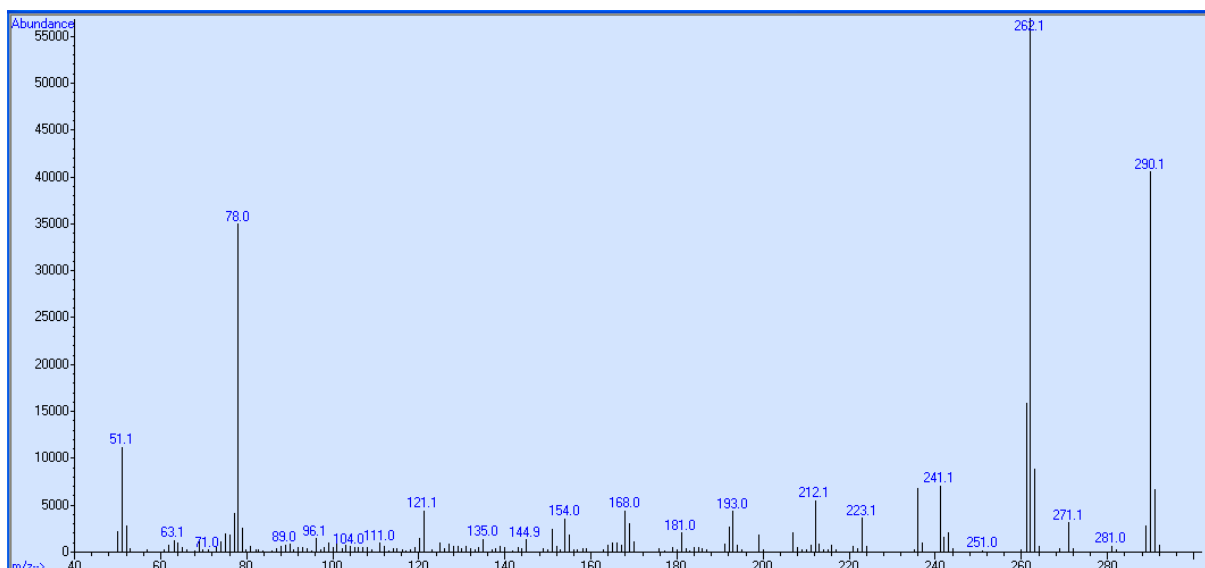


Figura 13. Espectro de massas (GC-MS) de 3-(trifluorometil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**4b**).

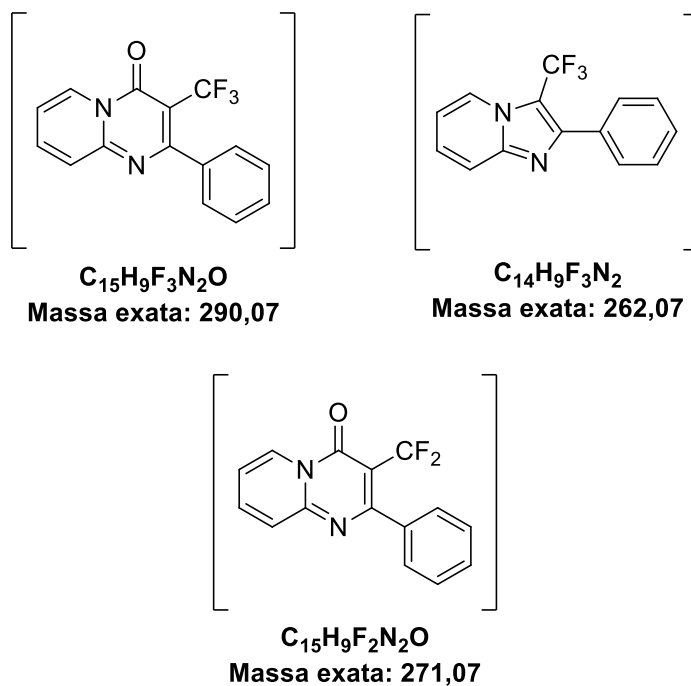


Figura 14. Principais fragmentações de **4b**.

3.4.1 Mecanismo proposto para a trifluormetilação e síntese de 2-fenil-3-(trifluormetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (4b)

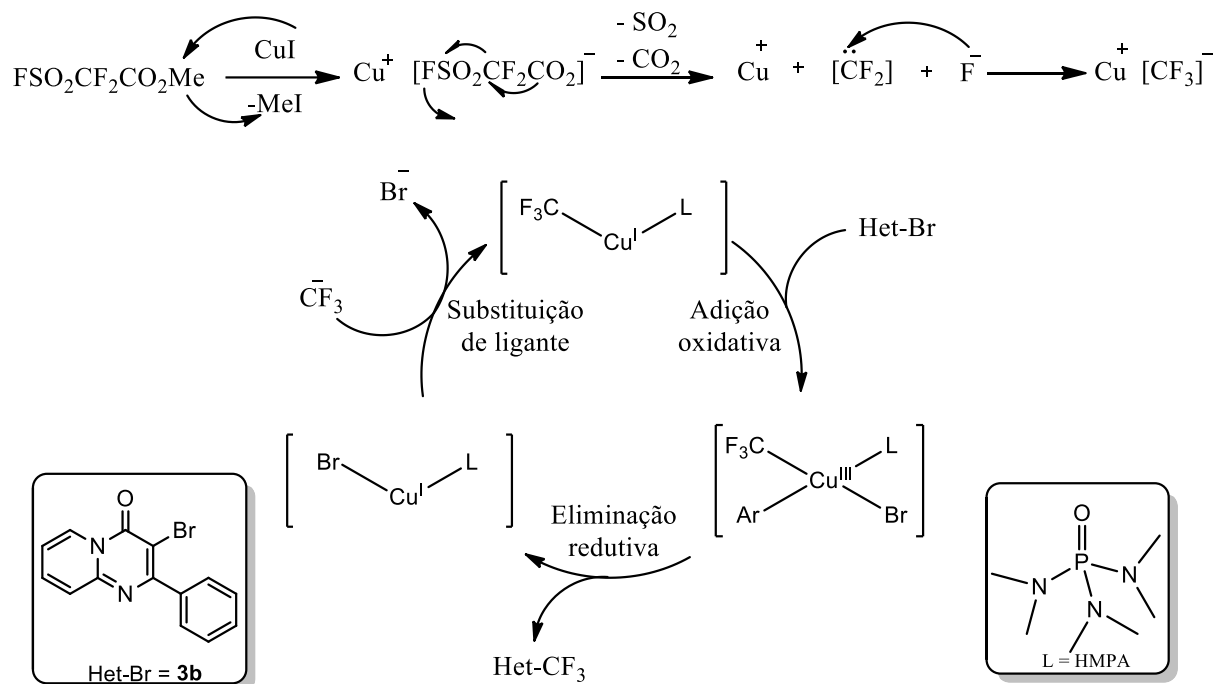
O mecanismo proposto para a síntese de **4b** a partir do haleto orgânico **3b** foi baseado em dados da literatura e está de acordo com o Esquema 19. Primeiramente, com a adição de CuI frente ao MFSDA, o mesmo sofre a eliminação de $[\text{CH}_3^+]$ formando MeI . A espécie aniônica $[\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2]^-$ é estabilizada pelo Cu^+ e a mesma sofre uma deslocalização de carga devido à alta eletronegatividade do flúor, o que acarreta na formação de SO_2 e CO_2 , além de F^- e de $[:\text{CF}_2]$ que por ataque nucleofílico do F^- gera a espécie reativa nucleofílica $[\text{CF}_3]^-$.^[39]

Com a formação do ânion trifluormetila, o mesmo sofre uma interação com o Cu^+ formando um complexo $[\text{CuCF}_3]$ e como descrito pela literatura, o ligante HMPA promove a estabilização deste complexo, iniciando assim, o ciclo catalítico do cobre. **X**

Após a formação do complexo estabilizado com HMPA, é adicionado o composto **3b** e o complexo sofre uma adição oxidativa. A ligação Het-Br é rompida, sendo que ambos entram na esfera de coordenação do metal e este por sua vez tem um aumento de seu número de oxidação para Cu^{III} .

Espécies de Cu^{III} são relativamente instáveis, então ocorre uma eliminação redutiva afim do cobre retornar ao estado Cu^{I} e para isso é feita a eliminação do composto **4b**. Considerando que o HMPA é um ligante que estabiliza o intermediário $[\text{CuCF}_3]$, acontece uma substituição de ligante, em que o brometo é substituído por um novo ânion $[\text{CF}_3]^-$, reestabelecendo assim o complexo inicial.

Esquema 22.

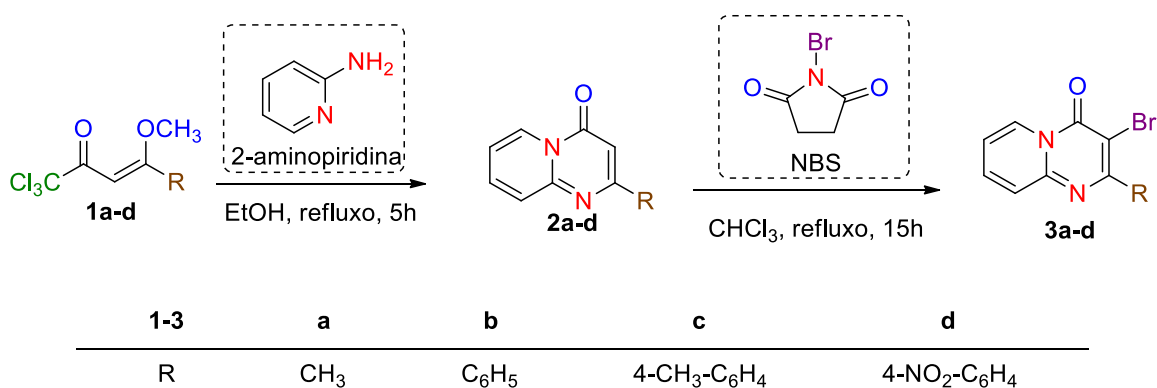


4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos objetivos propostos e os resultados obtidos, pode-se concluir que:

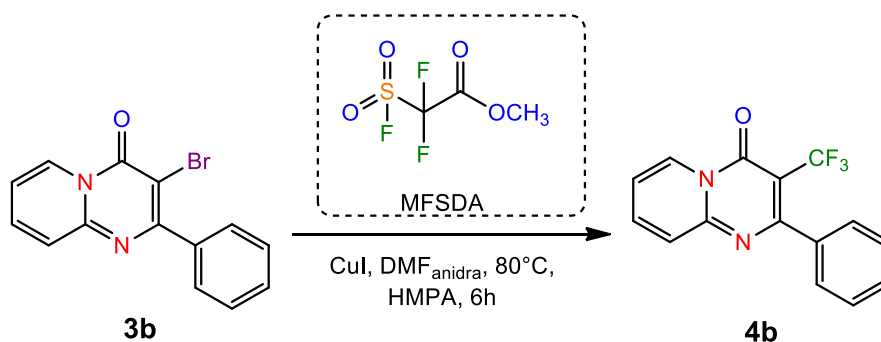
- ✓ Foi possível realizar a síntese e elucidação estrutural de uma série de 3-bromo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas (**3a-d**) sendo **3c-d** compostos inéditos, a partir de técnicas já descritas pelo grupo NUQUIMHE e posterior estudo bibliográfico para inserção de bromo em pirimidinonas do tipo **2a-d**.

Esquema 23.



- ✓ Após a síntese da série **3**, foi possível avaliar a possibilidade sintética para a obtenção de um novo composto heterocíclico trifluormetilado através da reação do composto **3b** com o reagente trifluormetilante MFSDA. A substituição do átomo de bromo no compostos **3b** pelo grupamento -CF₃ forneceu o composto-alvo **4b**, na etapa final da rota sintética, demonstrando assim a viabilidade sintética deste método para a construção de uma série.

Esquema 24.



5. PROGNÓSTICOS

Com base nos objetivos deste trabalho e nos resultados obtidos, tem-se como prognóstico:

- I. Procurar elevar o rendimento da reação de trifluormetilação que está no patamar atual de 30% a partir da utilização de NIS e ampliar a síntese de uma série maior de compostos trifluormetilados para além de **4a-d**, promovendo a variação de substituintes além da posterior caracterização completa destes compostos por RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F , GC/MS, difração de raios-x em monocristais, etc...
- II. Realizar testes biológicos para obter suas atividades frente a ambientes bioquímicos (antioxidante, inibição enzimática...) e microbiológicos.
- III. Redigir um artigo científico internacional apresentando os resultados sintéticos e biológicos a partir dos resultados já obtidos e que estão em fase de estudo e ampliação de escopo.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Reagentes e solventes utilizados

Para o desenvolvimento deste trabalho foram utilizados reagentes e solventes com qualidade técnica ou P.A. e/ou foram purificados segundo metodologias usuais de laboratório. A seguir estão descritos os reagentes e solventes utilizados.

6.1.1 Reagentes

2-Metóxi-prop-1-eno, acetofenona, *p*-metilacetofenona, *p*-nitroacetofenona, trimetilortoformiato, ácido *p*-toluenossulfônico, carbonato de sódio, sulfato de sódio, solução 10% de HCl, cloreto de tricloro acetila, carbonato de sódio, sulfato de sódio, trietilamina, 2-aminopiridina, NBS, MFSDA, HMPA, CuI.

6.1.2 Solventes

Água destilada, Etanol destilado sob magnésio e iodo, Etanol absoluto P.A., Metanol destilado sob magnésio e iodo, Metanol P.A., Clorofórmio destilado sob P₂O₅, Clorofórmio P.A., Clorofórmio deuterado, Piridina destilada sob hidróxido de potássio, Dimetilsulfóxido deuterado, Dimetilformamida anidra, Acetato de Etila P.A., *n*-hexano destilado, tetrametilsilano (TMS).

6.2 Equipamentos utilizados

6.2.1 Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN de ¹H, ¹³C {¹H} e ¹⁹F foram registrados em um espectrômetro BRUKER DPX-400 e/ou BRUKER AVANCE III DPX-600, realizados no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear – Lab. RMN, anexo ao prédio 18 e Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas – NAPO, prédio 15 ambos do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil.

Os dados de ¹H, ¹³C {¹H} e ¹⁹F registrados no aparelho BRUKER DPX-400 ou BRUKER AVANCE III DPX-600, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 298 – 323 K, em clorofórmio deuterado (CDCl₃) ou dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

6.3 Procedimentos experimentais sintéticos

6.3.1 Síntese das 4-alcóxi-4-alkil(aril)-1,1,1-tricloro-3-alken-2-onas (1a-d)

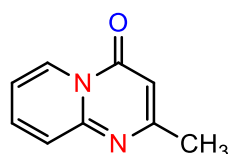
A síntese das 4-alcóxi-4-alkil(aril)-1,1,1-tricloro-3-alken-2-onas (**1a-d**) foi feita a partir de metodologias descritas pelo grupo NUQUIMHE já reportadas na literatura.^[28, 29]

6.3.2 Síntese de 4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas 2-substituídas (2a-d)

A síntese destes heterociclos foi feita de acordo com metodologias descritas pelo grupo NUQUIMHE^[1].

A uma solução sob agitação de 4-alcóxi-4-alkil(aril)-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona **1a-d** (5 mmol) em 15 mL de EtOH_{anidro}, foi adicionada a 2-aminopiridina (5 mmol) a temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 5 horas a 80 - 85 °C. Após o tempo reacional, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto **2a** foi purificado por recristalização em uma mistura de acetato de etila e *n*-hexano (3:1). Os compostos **2b-d** precipitaram após o tempo reacional e foram isolados por filtração e purificado por recristalização em uma mistura de etanol e *n*-hexano (3:1).

6.3.2.1 2-Metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**2a**):



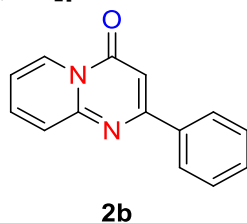
2a

Sólido branco, rendimento 66%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,02 (d, 1H, H-6), 7,69 (t, 1H, H-7), 7,57 (t, 1H, H-9), 7,07 (t, 1H, H-8), 6,32 (s, 1H, H-3), 2,46 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ = 165,25 (C-2), 157,76 (C-4), 150,81 (C-9a), 135,91 (C-7), 127,25 (C-6), 125,88 (C-9), 114,72 (C-8), 103,22 (C-3), 24,55 (CH₃).

6.3.2.2 2-Fenil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (2b):

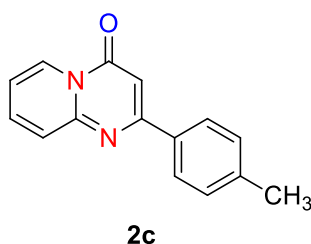


Sólido amarelado, rendimento 81%.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 9,06 (dt, 1H, H-6), 8,12 – 8,07 (m, 2H, C_6H_5), 7,72 (dd, 2H, C_6H_5), 7,51 – 7,46 (m, 3H, C_6H_5 , H-7, H-9), 7,11 (dt, 1H, H-8), 6,91 (s, 1H, H-3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ = 162,17 (C-2), 158,71 (C-4), 151,17 (C-9a), 137,43 (C_6H_5), 136,18 (C-7), 130,72 (C-6), 128,90 (C_6H_5), 127,54 (C_6H_5), 127,40 (C_6H_5), 126,90 (C-9), 115,21 (C-8), 100,19 (C-3).

6.3.2.3 2-(4-Toluil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (2c):

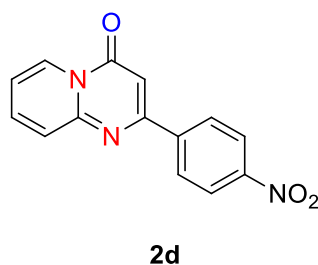


Sólido amarelado, rendimento 70%.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,81 (s, 1H), 7,69 – 7,65 (m, 2H), 7,37 – 7,34 (m, 1H), 2,49 (s, 3H, CH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ = 142,24 (C-2), 138,50 (C-4), 137,29, 129,59, 127,24, 124,62 (C-3), 21,16 (CH_3).

6.3.2.4 2-(4-Nitrofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (2d):



Sólido amarelado, rendimento 55%.

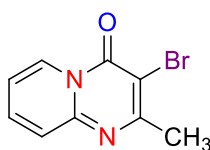
^1H RMN (399 MHz, CDCl_3) δ = 9,11 (dt, 1H, H-6), 8,38 – 8,26 (m, 3H, C_6H_5), 7,86 – 7,77 (m, 2H, H-7, H-9), 7,21 (ddd, 1H, H-8), 6,96 (s, 1H, H-3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ = 159,37 (C-2), 158,31 (C-4), 151,26 (C- NO_2), 143,27 (C-10), 136,71 (C-7), 128,34 (C_6H_5), 127,42 (C-6), 126,91 (C-9), 123,87 (C_6H_5), 115,74 (C-8), 101,12 (C-3).

6.3.3 Síntese de 3-bromo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas 2-substituídas (3a-d)

A síntese das 3-bromo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas 2-substituídas (**3a-d**) foi feita a partir da literatura em heterociclos semelhantes. Em um balão contendo a respectiva 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona 2-substituída **2a-d** (1 mmol) em clorofórmio (9 mL), foi adicionado a N-bromosuccinimida (1 mmol) e a reação foi levada a temperatura de refluxo e mantida assim durante 15h. Após o tempo reacional, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e os produtos brutos foram purificados por recristalização em etanol.

6.3.3.1 3-Bromo-2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (3a):



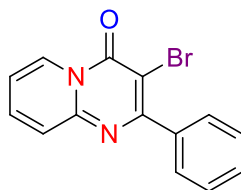
3a

Sólido branco amarelado. Rendimento: 60%

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 9,04 (ddd, 1H), 7,76 (ddd, 1H), 7,62 (ddd, 1H), 7,18 (ddd, 1H), 2,68 (s, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ = 163,60, 154,53, 148,66, 136,08, 127,67, 125,85, 115,80, 102,28, 25,84 (CH_3).

6.3.3.2 3-Bromo-2-fenil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (3b):



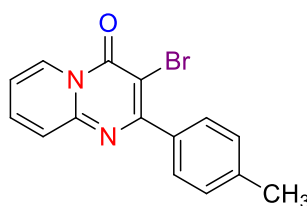
3b

Sólido branco. Rendimento: 82%

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 9,08 (ddd, 1H, H-6), 7,80 – 7,70 (m, 4H, H-8, H-9, C_6H_5), 7,52 – 7,45 (m, 3H, C_6H_5), 7,19 (ddd, 1H, H-7).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ = 162,77 (C-4), 155,71 (C-2), 149,06, 138,96, 136,27, 129,82, 129,21, 128,21, 127,85, 126,73, 116,24, 101,23 (C-3).

6.3.3.3 3-Bromo-2-(4-toluil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (3c):



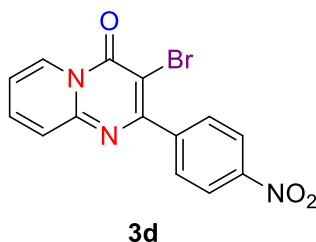
3c

Sólido branco. Rendimento: 70%.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,79 – 7,75 (m, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 2,45 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 129,57, 129,42, 128,70, 128,43, 127,75, 127,17, 126,83, 21,27 (CH_3).

6.3.3.4 3-Bromo-2-(4-nitrofenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (3d):

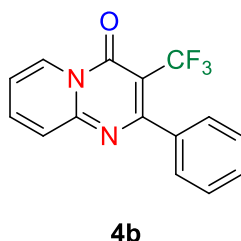


Sólido branco. Rendimento: 45%

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,06 – 8,99 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,39 – 8,34 (m, 2H), 8,10 – 8,01 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,84 – 7,78 (m, 1H), 7,46 (dtd, 1H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 138,63, 130,81, 129,05, 126,57, 124,20, 123,64, 118,08.

6.3.4 Síntese de 2-fenil-3-(trifluorometil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (4b)



A um balão de duas bocas flambado e acoplado a um condensador de refluxo, foi adicionado a temperatura ambiente e sob agitação magnética os reagentes na seguinte sequência: composto **3b** (0,5 mmol; 150,6 mg), DMF_{anidra} (2,5 mL), HMPA (2 mmol; 0,35 mL), CuI (0,5 mmol; 95 mg) e então MFSDA (2,5 mmol; 0,32 mL). A reação foi aquecida e mantida a 70 °C durante 6h. Após o tempo reacional, a reação foi filtrada e o sobrenadante teve seu solvente evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O extrato bruto purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel) usando uma mistura de acetato de etila : *n*-hexano (30:70 v/v) como eluente. O produto trifluorometil substituído **4b** foi obtido sob forma de um sólido de coloração branca com rendimento de 30%.

^1H RMN (399 MHz, CDCl₃) δ = 9,12 (ddd, 1H, H-6), 7,84 – 7,73 (m, 4H, H-8, H-9, C₆H₅), 7,54 – 7,48 (m, 2H, C₆H₅), 7,23 (ddd, 1H, H-7).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ = 162,65 (C-4), 155,61 (C-2), 148,91 (C-10), 138,78 (C-8), 136,22, 129,72, 129,05, 128,11, 127,71, 126,58, 116,18 (C-7), 101,10 (C-3).

^{19}F RMN (565 MHz, CDCl_3) δ = -55,54 (CF_3).

7. ANEXOS

7.1 Espectros de RMN obtidos neste trabalho

7.1.1 Espectros de RMN ^1H , ^{13}C e ^{19}F obtidos neste trabalho

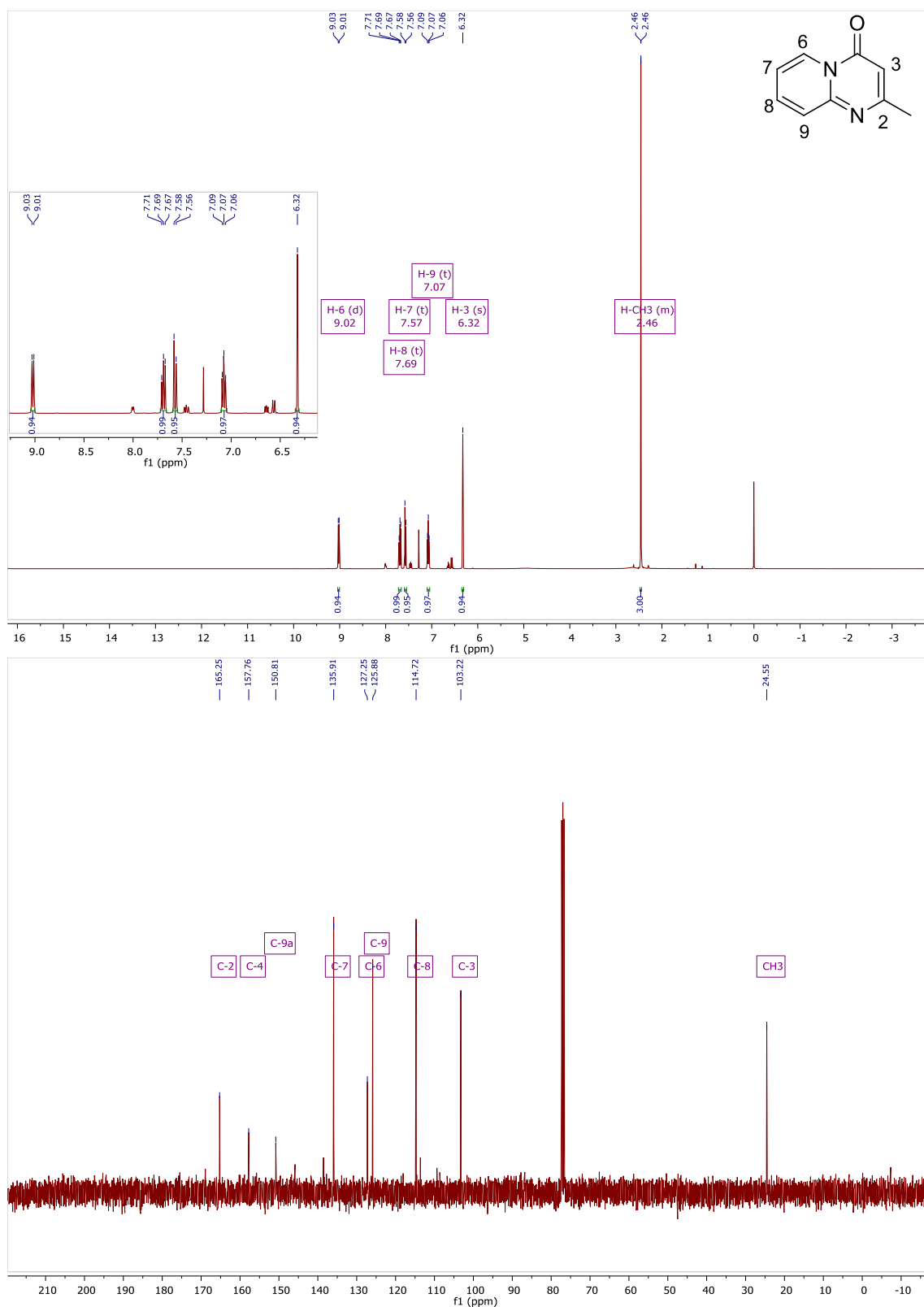


Figura 15. Espectros de RMN de ^1H a 400 MHz e de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**2a**) registrados em CDCl_3 .

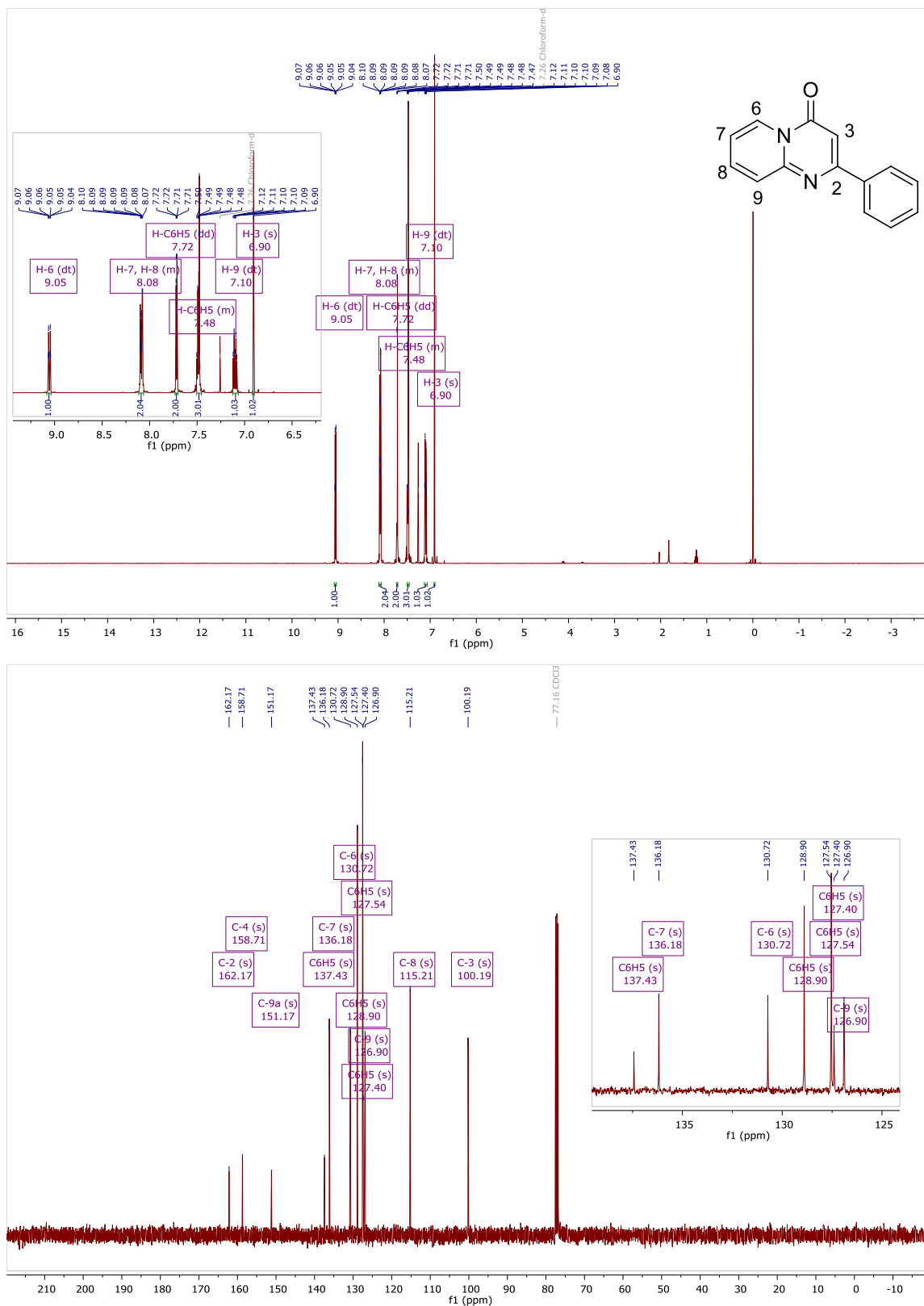


Figura 16. Espectros de RMN de ¹H a 400 MHz e RMN de ¹³C {¹H} a 100 MHz de 2-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**2b**) registrados em CDCl₃.

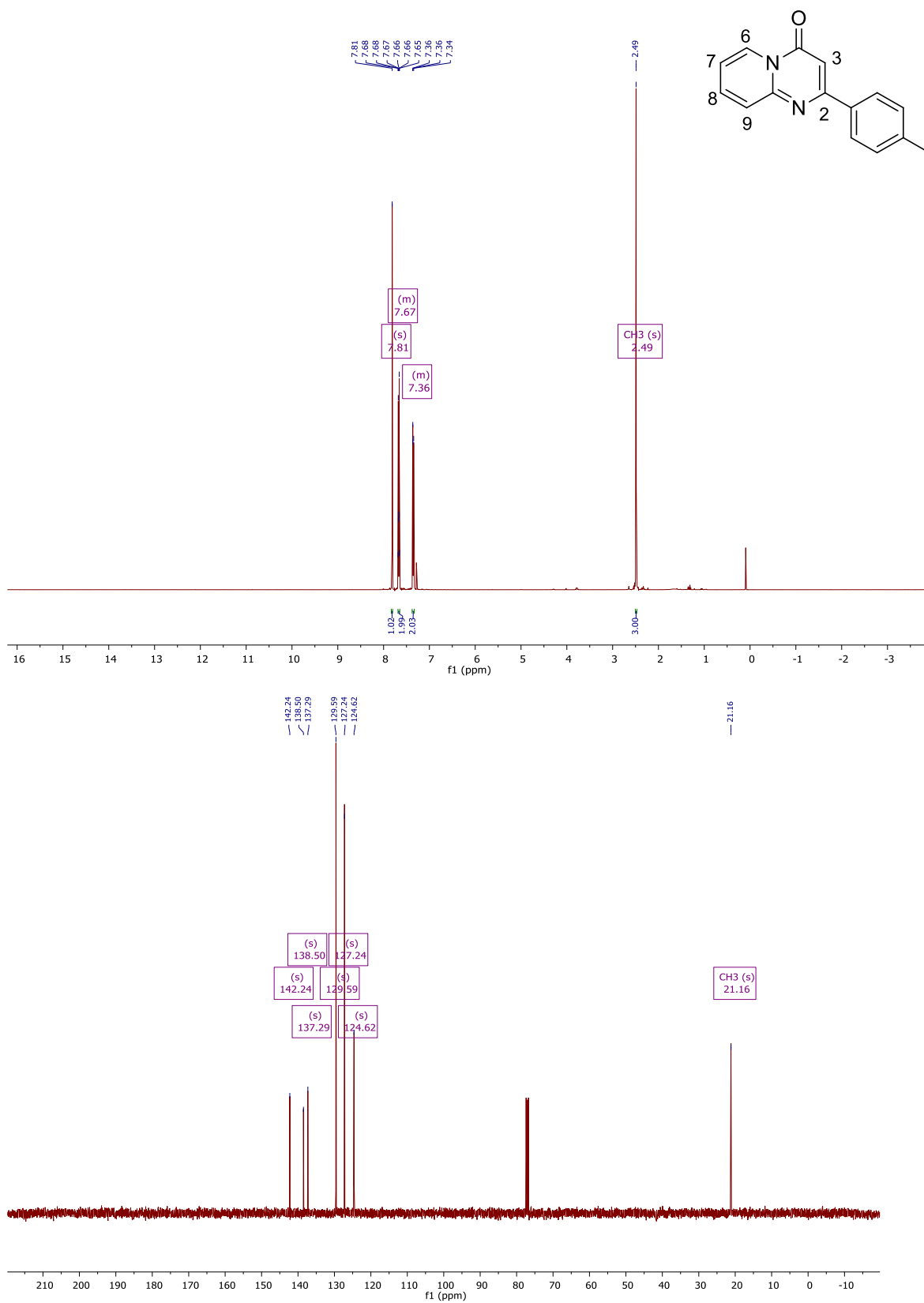


Figura 17. Espectros de RMN de ¹H a 400 MHz e RMN de ¹³C {¹H} a 100 MHz de (p-toluidl)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**2c**) registrados em CDCl₃.

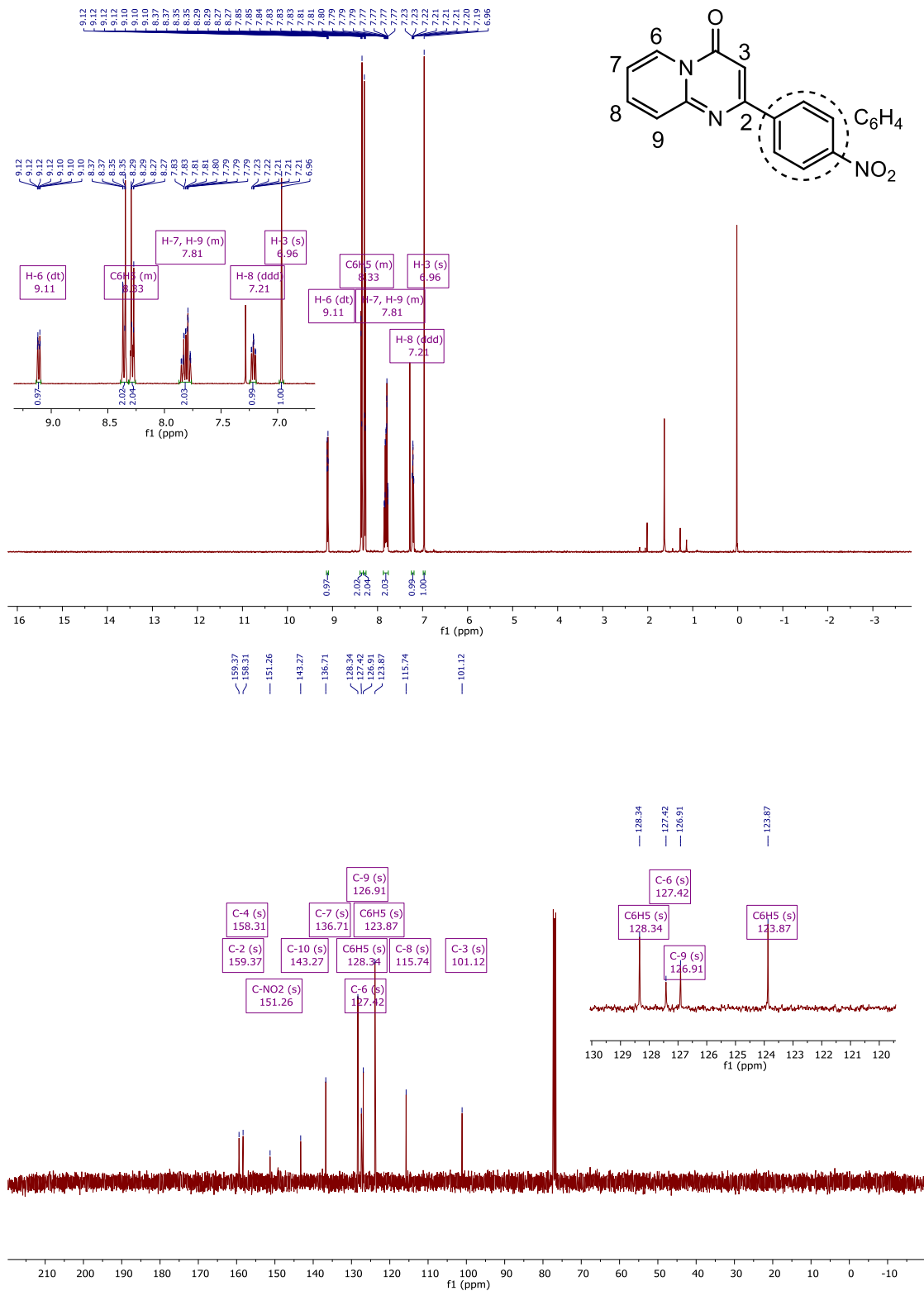


Figura 18. Espectros de RMN de ^1H a 400 MHz e RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 2-(4-nitrofenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**2d**) registrados em CDCl_3 .

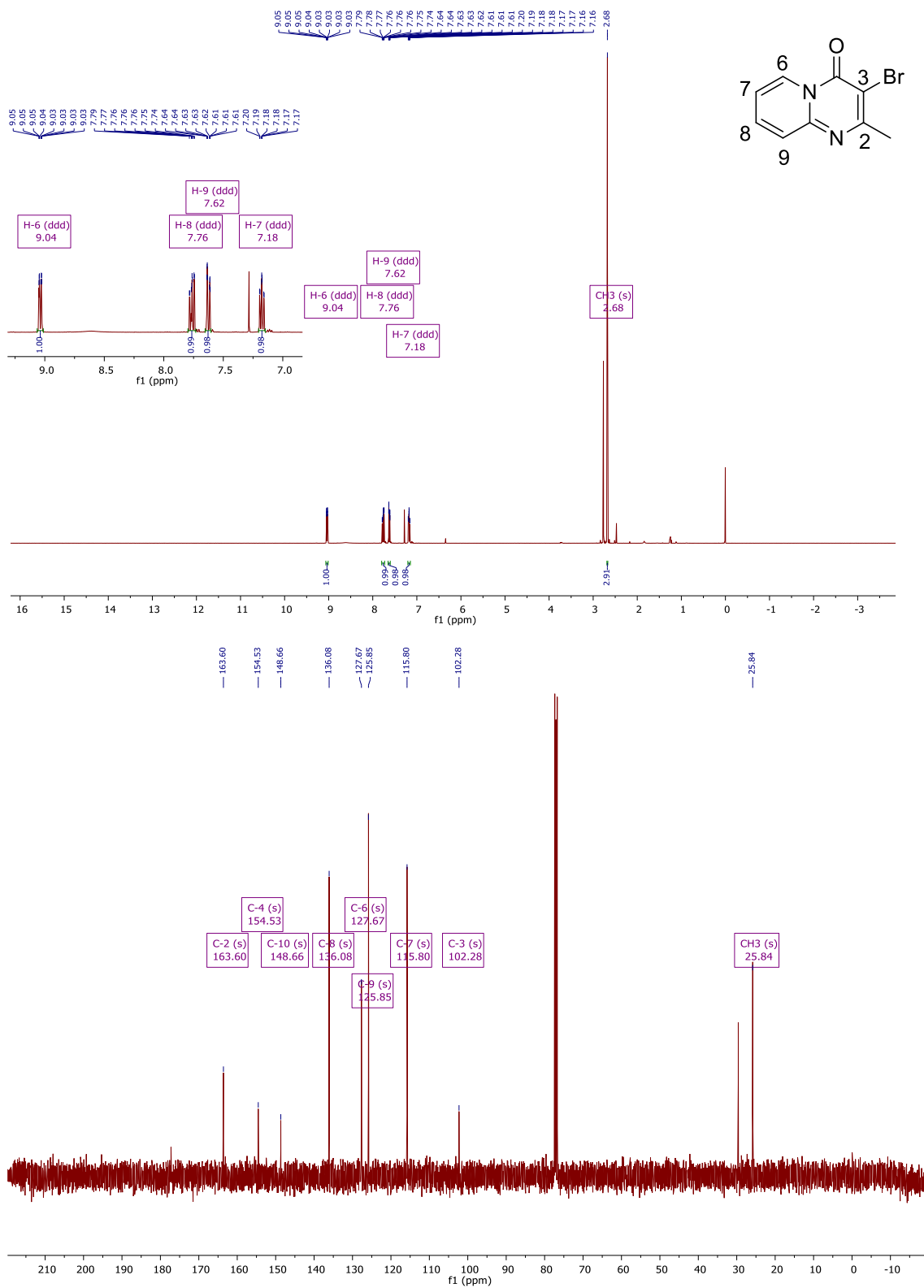


Figura 19. Espectros de RMN de ¹H a 400 MHz e RMN de ¹³C {¹H} a 100 MHz de 3-bromo-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**3a**) registrados em CDCl₃.

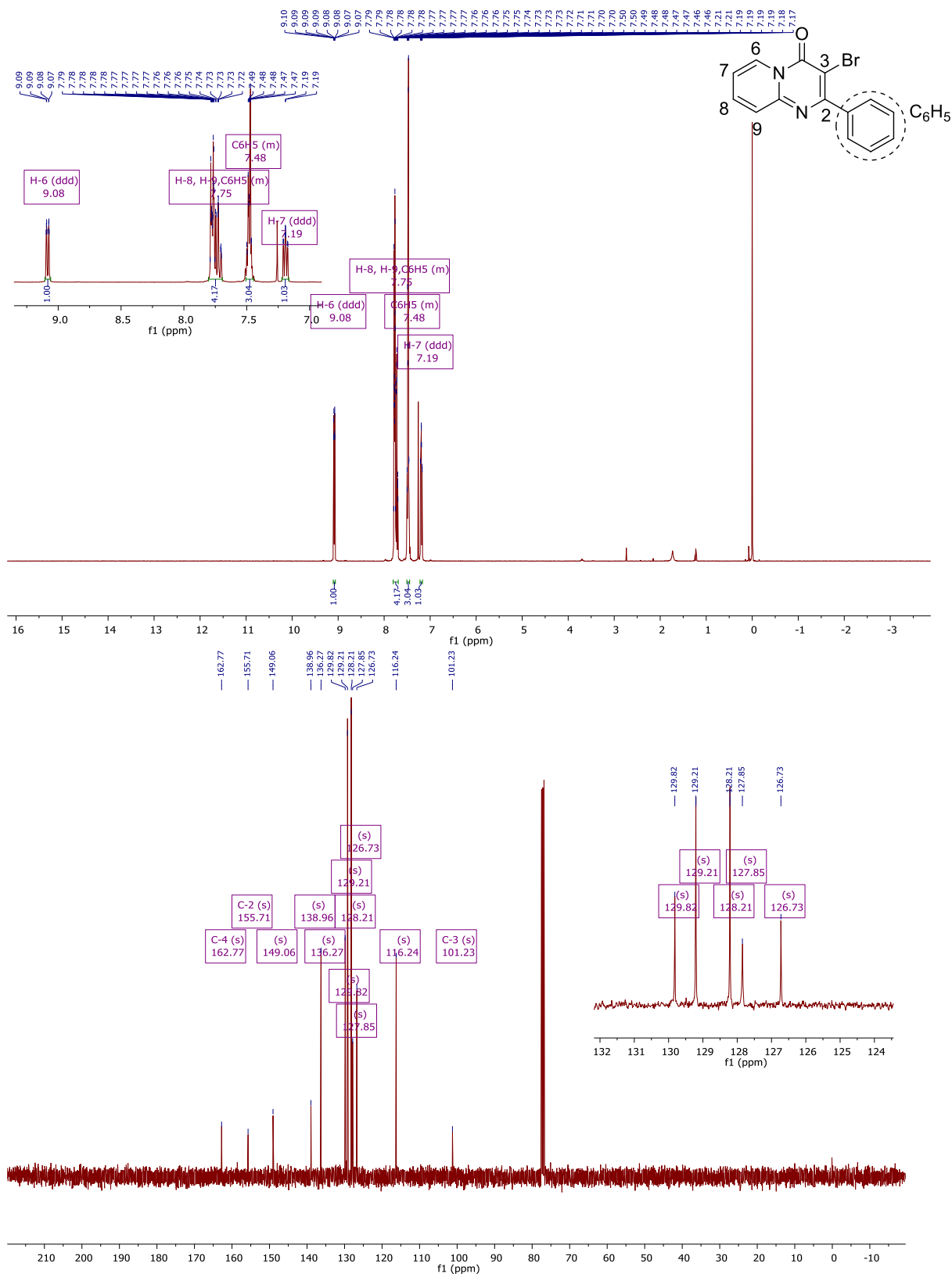


Figura 20. Espectros de RMN de ¹H a 400 MHz e RMN de ¹³C {¹H} a 100 MHz de 3-bromo-2-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**3b**) registrados em CDCl₃.

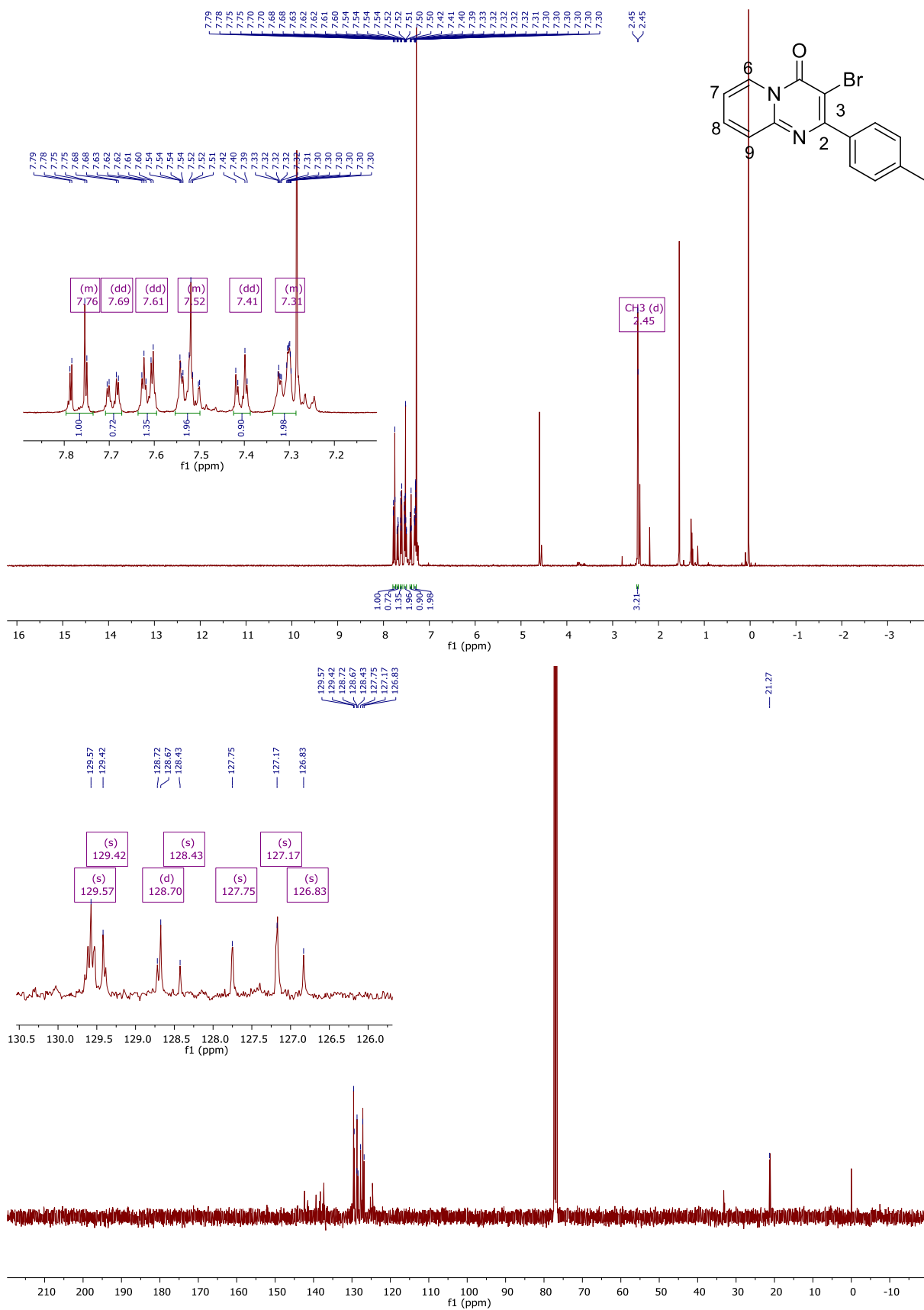


Figura 21. Espectros de RMN de ¹H a 400 MHz e RMN de ¹³C {¹H} a 100 MHz de 3-bromo-2-(*p*-toluil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**3c**) registrados em CDCl₃.

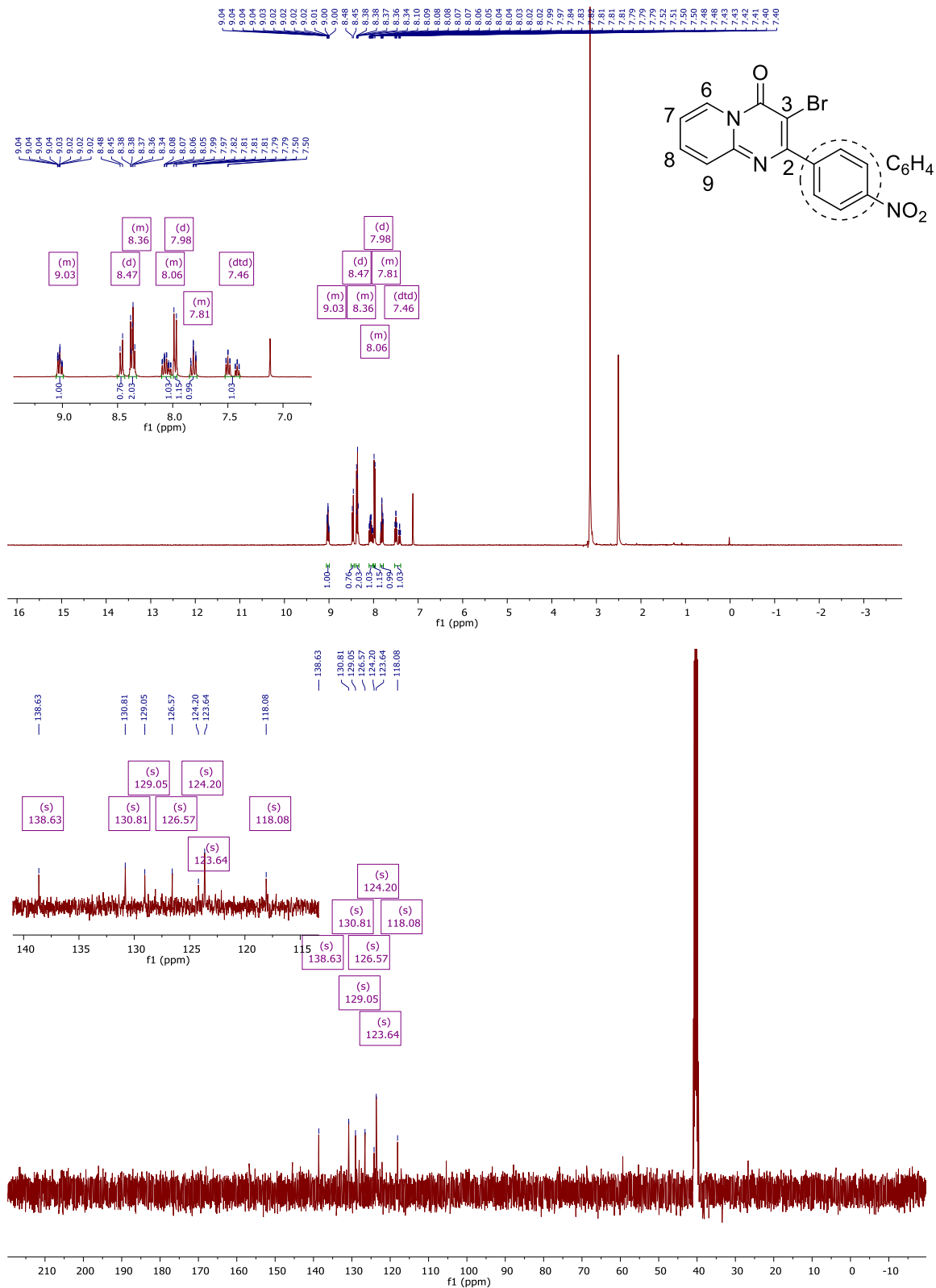


Figura 22. Espectros de RMN de ¹H a 400 MHz e RMN de ¹³C {¹H} a 100 MHz de 3-bromo-2-(4-nitrometil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**3d**) registrados em DMSO-d₆.

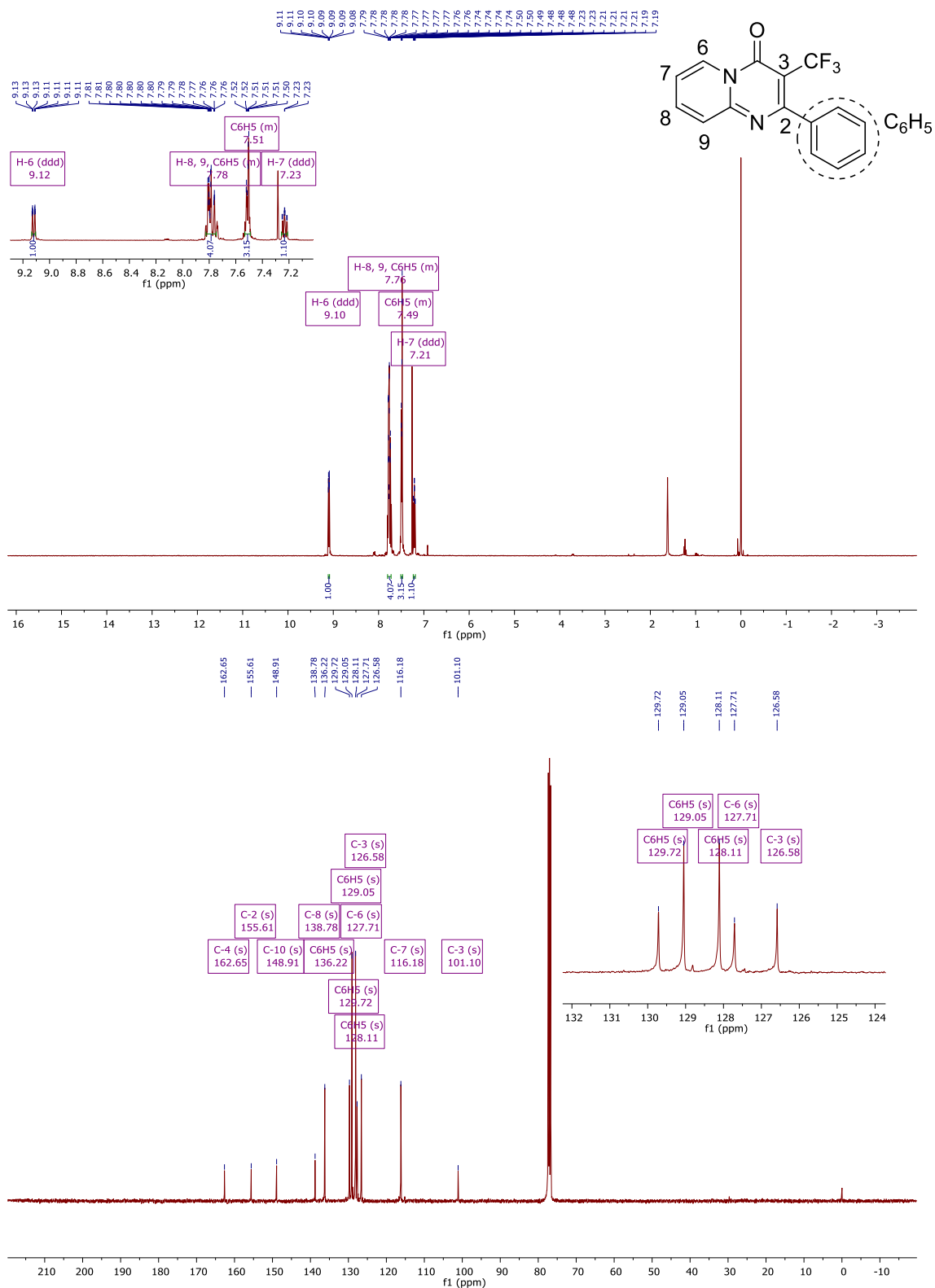


Figura 23. Espectros de RMN de ¹H a 400 MHz e RMN de ¹³C {¹H} a 100 MHz de 3-(trifluorometil)-2-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**4b**) registrados em CDCl₃.

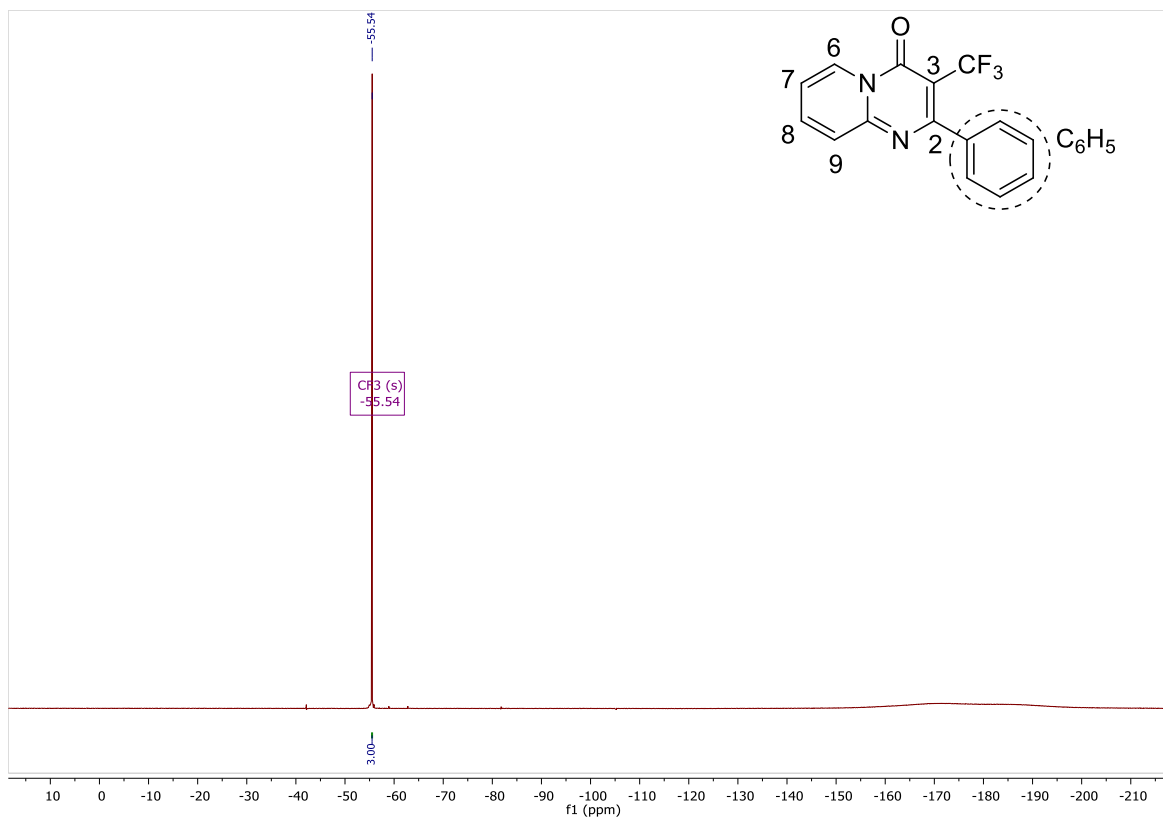


Figura 24. Espectro de RMN de ^{19}F a 565 MHz de 3-(trifluorometil)-2-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**4b**) registrados em CDCl_3 .

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *2*, 320.
2. Zhou, Y., Wang, J., Gu, Z., Wang, S., Zhu, W., Aceña, J. L., Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422.
3. Alonso, C., Martínez de Marigorta, E., Rubiales, G., Palacios, F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1847.
4. Zhang, C.-P.; Wang, Z.-L.; Chen, Q.-Y.; Zhang, C.-T.; Gu, Y.-C.; Xiao, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1896.
5. Patel, P., Leeder, J. S., Piquette-Miller, M., Dupuis, L. L. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2017**, *83*, 2148.
6. Rejeb, S. B., Cléroux, C., Lawrence, J. F., Geay, P.-Y., Wu, S., Stavinski, S. *Anal. Chim. Acta*, **2001**, *432*, 193.
7. De Clercq, E. *Rev. Med. Virol.* **2009**, *19*, 287.
8. Wong, D. T.; Bymaster, F. P.; Engleman, E. A. *Life Sci.* **1995**, *57*, 411.
9. Roy, S., Gregg, B. T., Gribble, G. W., Le, V.-D., Roy, S. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 2161.
10. Umemoto, T. *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 1757.
11. Walter, M. W., Adlington, R. M., Baldwin, J. E., Chuhan, J., & Schofield, C. J. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 7761.
12. Prakash, G. K. S., & Yudin, A. K. *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 757.
13. Li, G., Zhang, C., Song, C., Ma, Y. *Beil. J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 155.
14. Clarke, S. L., McGlacken, G. P. *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 1219.
15. Mendonça Jr, F. J. B. Dissertação de mestrado, *UFPE*. **2003**.
16. D. G. Shulman, L. Amdahl, C. Washington, and A. Graves, *Clin. Ther.*, **2003**, *25*, 1096.
17. S. Fürst, K. Gyires, and J. Knoll, *Arzneim. Forsch.* **1988**, *38*, 552.
18. Awouters, F., Vermeire, J., Smeyers, F., Vermote, P., van Beek, R., & Niemegeers, C. J. E. *Drug Develop. Res.*, **1986**, *8*, 95.
19. Fenton, C.; Scott, L. J. *CNS Drugs* **2005**, *19*, 429.
20. L. E. J. Kennis, F. P. Bischoff et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *10*, 71.

21. Priyadarshani, G., Nayak, A., Amrutkar, S. M., Das, S., Guchhait, S. K., Kundu, C. N., & Banerjee, U. C. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, 7, 1056.
22. Zhang W. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2016**, 16.
23. Jackson, S. P. et al, *Nat. Med.* **2005**, 11, 507.
24. 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. of Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 229.
25. Del Turco, S., Sartini, S., Sentieri, C., Saponaro, C., Navarra, T., Dario, B., Basta, G. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 72, 102.
26. Guchhait, S. K., Priyadarshani, G. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 6342.
27. Xie, Y., Chen, T., Fu, S., Jiang, H., & Zeng, W. *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 9377.
28. Roslan, I. I., Lim, Q.-X., Han, A., Chuah, G.-K., & Jaenicke, S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 2015, 2351.
29. Chen, Z., Wen, Y., Ding, H., Luo, G., Ye, M., Liu, L., & Xue, J. *Tetrahedron Lett.*, **2017**, 58, 13.
30. Liang, Y.-F., Steinbock, R., Münch, A., Stalke, D., & Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 5384.
31. Mólnar A., PhD Thesis, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem (Universidade de Tecnologia e Economia de Budapeste), **2011**, Budapeste.
32. Del Turco, S. Sartini, S. Sentieri, C. Saponaro, C. Navarra, T. Dario, B. Basta, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 72, 102.
33. Qing, F.-L., Fan, J., Sun, H.-B., & Yue, X.-J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 20, 3053.
34. Li, G., Zhang, C., Song, C., & Ma, Y. *Beilstein J. Org. Chem.* 2018, 14, 155.
35. De Angelis, M., Stossi, F., Carlson, K. A., Katzenellenbogen, B. S., & Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 1132.
36. Junges, A.F., Pittaluga, E.P., Zanatta, N., Martins, M.A.P., Bonacorso, H.G., *Tetrahedron Lett.*, **2019**, 60, 1385.
37. Wohl, R. A., *Synthesis*, **1974**, 38.
38. Effenberger, F.; Maier, R.; Schönwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, 115, 2766.