



Dissertação de Mestrado

RELAÇÕES DE β -ALCOXIVINIL TRIALOMETIL CETONAS COM 2-AMINOPIRIDINA

Fernando José Righi

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2004

Fernando José Righi

**REAÇÕES DE β -ALCOXIVINIL TRIALOMETIL CETONAS
COM 2-AMINOPIRIDINA**

Dissertação de Mestrado

UFSM

Santa Maria, RS - Brasil

2004

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

A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA, APROVA A
DISSERTAÇÃO

**REAÇÕES DE β -ALCOXIVINIL TRIALOMETIL CETONAS
COM 2-AMINOPIRIDINA**

ELABORADA POR

FERNANDO JOSÉ RIGHI

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

Comissão examinadora:

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador / UFSM

Prof^a Dr^a. Ionara Irion Dacol / UFSM

Prof. Dr. Alex Fabiani Flores / UFSM

Santa Maria – RS, 30 de Novembro de 2004.

Se eu pudesse...

Se eu pudesse deixar algum presente a você,
deixaria aceso o sentimento de amar
a vida dos seres humanos.

A consciência de aprender tudo
o que foi ensinado pelo tempo a fora.
Lembraria os erros que foram cometidos
para que não mais se repetissem.

A capacidade de escolher novos rumos.

Deixaria para você, se pudesse,
o respeito àquilo que é indispensável:

Além do pão, o trabalho.

Além do trabalho, a ação.

E, quando tudo mais faltasse,

um segredo:

O de buscar no interior de si mesmo

a resposta e a força para

encontrar a saída.

Mahatma Gandhi

“E, sem a menor dúvida, agradeço à minha família, que é onde tudo tem origem: a vida, a educação, os valores... A meus pais, **Belino** e **Leda**, que foram o meu porto seguro, a minha irmã **Claudia** e sobrinha **Laisa**, dedico a vocês este trabalho. Obrigado por estarem sempre comigo”

“Aos colegas-amigos pelas interações nas dúvidas, incentivos, superação nos momentos difíceis e contribuições: *Caroline Helena, Cesar, Deise, Jeferson, Hans, Lia, Marcos Alexandre, Marcos Vinicius, Maria Helena, Rafael Guadanin, Rina, Rosa...*”

“Ao Professor Dr. Helio Gauze Bonacorso, pela riquíssima oportunidade que me proporcionou, com paciência, acreditou, questionou, sugeriu e orientou este trabalho, também por muito contribuir para minha formação.

Muito Obrigado”

“Por fim, agradeço a Deus, por ter atingido esta importante etapa da minha vida com saúde e rodeado de colegas e amigos”

AGRADECIMENTOS

Ao final de mais uma etapa, nos lembramos de todas as pessoas que incentivaram e/ou contribuíram de alguma forma direta e indireta, para que este trabalho se tornasse uma realidade.

Aos colegas de laboratório, meu reconhecimento pela colaboração, incentivo e saudável convivência: Arci, Alexandre, Demétrius, Hilário, Isadora, Letícia, Marli, Renata, Roberta, Rogério.

Aos colegas e amigos dos laboratórios vizinhos, pela força e por auxílios diversas vezes prestados em especial: Adilson Sinhoin, Adriano O. da Rosa, Claudião, Daniel, Emerson, João, Leonardo, Lucas, Marcelo, Martin, Nilo Zimmermann, Pablo, Paulo Beck, Rodrigo, Rodrigo Peres, Sérgio, Sidnei, Simone Amaral, Victor Leidens, Vinicius F. Giglio e Wilson.

Também pela amizade sincera e ajuda valiosa na execução deste trabalho, ao Cleber e Michelle, muito obrigado.

A todos os amigos sinceros.

Aos professores: Prof. Dr. Marcos A. P. Martins, Prof. Dr. Nilo Zanatta, Prof. Dr. Ademir Farias Morel pelo auxílio quanto aos ensinamentos de Química.

Agradecimento especial a Prof^a. Dr^a. Ionara Irion Dacol e ao Prof. Dr. Alex Fabiani Flores pela ajuda prestada na qualificação e como banca examinadora desta dissertação.

Ao Ademir S. Sartóri e à Valéria Velasquez pela atenção, interesse e por trabalharem fazendo uso de tanta simpatia; a entidade financiadora CAPES, pela concessão da bolsa de pesquisa.

A todos o meu muito obrigado.

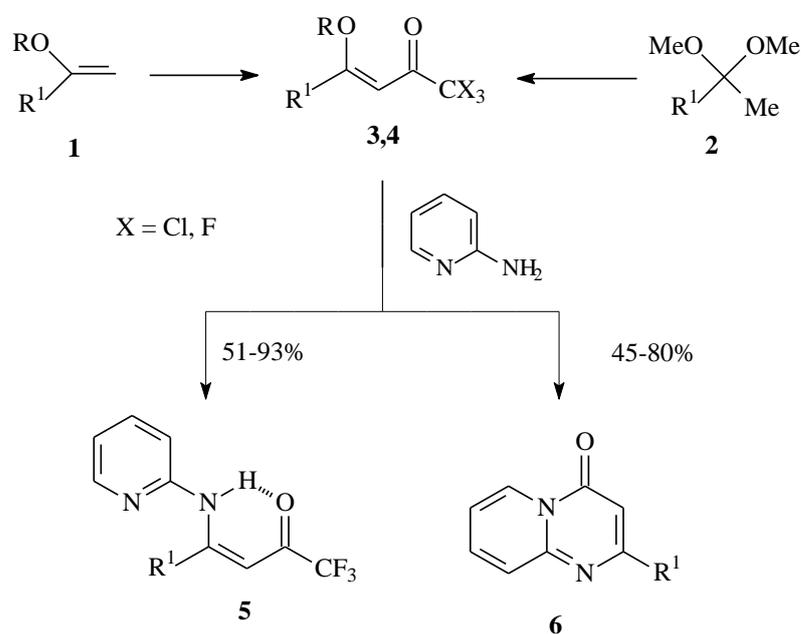
RESUMO

REAÇÕES DE β -ALCOXIVINIL TRIALOMETIL CETONAS COM 2-AMINOPIRIDINA

Autor: Fernando José Righi

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Este trabalho descreve a síntese e caracterização de uma série de *N*-[1-alkuil(aril)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-alkenil]-2-aminopiridina (**5**) e 2-alkuil(aril)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**6**), a partir de reações de monossustituição ou de ciclocondensação de 1,1,1-trialo-4-alkuil(aril)-4-alcoxi-3-alken-2-onas (**3,4**) com 2-aminopiridina, respectivamente.



As 1,1,1-trialo-4-metoxi(etoxi)-3-alken-2-onas (**3,4**), onde R = Me, Et e R¹ = H, Me, Ph, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh, 4-MePh, 4-OMePh e 4-NO₂Ph foram obtidas a partir de reações de trifluor e tricloroacetilação de enoléteres (**1**) ou de acetais (**2**) derivados de cetonas acíclicas.

As reações de 1,1,1-trifluor-4-alquil(aril)-4-alcoxi-3-alquen-2-onas (**3**) com 2-aminopiridina, não levaram a obtenção do respectivo 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas, mas sim ao isolamento de *N*-[1-alquil(aril)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-alquenil]-2-aminopiridinas (**5**), com rendimentos de 51-93%. Entretanto, as reações regioespecíficas de ciclocondensação empregaram 1,1,1-tricloro-4-alquil(aril)-4-alcoxi-3-alquen-2-onas (**4**) e 2-aminopiridina, e foram conduzidas sob refluxo de etanol, levando a síntese de 2-alquil(aril)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**6**), com rendimentos entre 45-80%. Os compostos sintetizados foram caracterizados por experimentos de RMN de ¹H, ¹³C, uni e bi-dimensionais e sua pureza comprovada por análise elementar.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA
SANTA MARIA, NOVEMBRO DE 2004
BRASIL

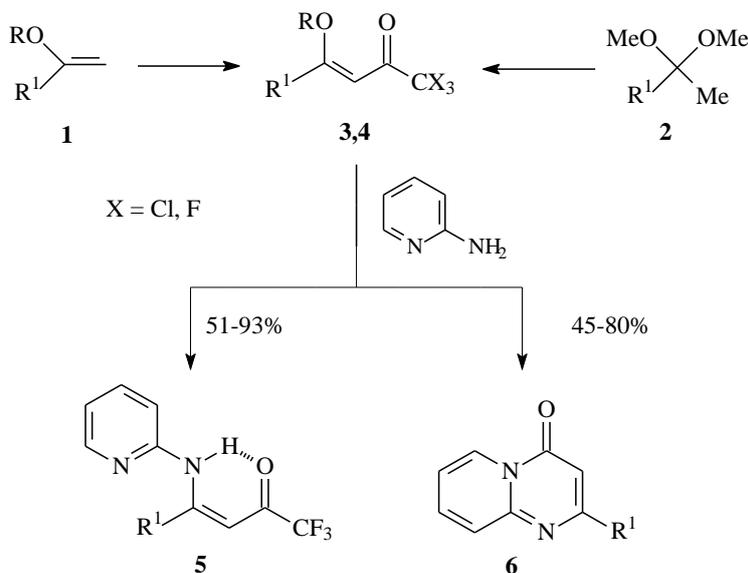
ABSTRACT

REACTION OF β -ALKOXYVINYL TRIHALOMETHYL KETONES WITH 2-AMINOPYRIDINE

Author: Fernando José Righi

Advisor: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

This work describe the synthesis and characterization of a series of *N*-[1-alkyl(aryl)-3-oxo-4,4,4-trifluoro-1-alkenyl]-2-aminopyridines (**5**) and 2-alkyl(aryl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one (**6**), from the substitution or cyclocondensation reaction of 1,1,1-trihalo-4-alkyl(aryl)-4-alkoxy-3-alken-2-ones (**3,4**) with 2-aminopyridine, respectively.



The 1,1,1-trihalo-4-methoxy(ethoxy)-3-alken-2-ones (**3,4**), were R = Me, Et and R¹ = H, Me, Ph, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh, 4-MePh, 4-OMePh e 4-NO₂Ph were obtained from trifluoro and trichloroacetylation reactions of enoethers (**1**) or acetals (**2**) derived of acyclic ketones.

The reactions of 1,1,1-trifluoro-4-alkyl(aryl)-4-alkoxy-3-alken-2-ones (**3**) with 2-aminopyridine, don't lead the respective 4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones, but the

isolation of *N*-[1-alkyl(aryl)-3-oxo-4,4,4-trifluoro-1-alkenyl]-2-aminopyridines (**5**), in 51-93% yields. However, the regioespecific cyclocondensation reaction used 1,1,1-trichloro-4-alkyl(aryl)-4-alkoxy-3-alken-2-ones (**4**) and 2-aminopyridine, and were carried out in ethanol under reflux, leading the synthesis of 2-alkyl(aryl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one (**6**), in 45-80% yields. The compounds were characterized by ¹H, ¹³C, uni and bi-dimensional NMR experiments, and the purity these compounds proved by elemental analysis.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
POST-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY
MASTER DISSERTATION IN CHEMISTRY
SANTA MARIA, NOVEMBER – 2004
BRAZIL

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	VIII
RESUMO	IX
ABSTRACT	XI
I. ÍNDICE DE TABELAS	XV
II. ÍNDICE DE FIGURAS	XVI
III. LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	XIX
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1. Síntese de 1,1,1-trialo-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alken-2-onas	5
2.2. Síntese de β -enamino cetonas.....	9
2.3. Síntese de 4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	17
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	24
3.1. Apresentação dos Compostos	24
3.1.1. Numeração dos Compostos	24
3.1.2. Nomenclatura dos Compostos 3a-h ; 4a-i ; 5a-h ; 6a-i ;	25
3.2. Síntese das 1,1,1-trialo-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alken-2-onas (3a-h ; 4a-i).....	27
3.3. Reações de 1,1,1-trifluor-4-alkil(aril)-4-alcoxi-3-alken-2-ona (3a-h) com 2- aminopiridina.....	28
3.3.2. Purificação dos compostos 5a-h	31
3.3.3. Identificação dos compostos 5a-h	32
3.3.3.1. Configuração das Enaminocetonas 5a-h	35
3.3.4. Proposta mecanística para a reação de 1,1,1-trifluor-4-alkil(aril)-4-alcoxi- 3-buten-2-onas com 2-aminopiridina.....	37
3.4. Reação de ciclização de 1,1,1-tricloro-4-alkil(aril)-4-alcoxi-3-buten-2-onas com 2-aminopiridina. Obtenção de 2-alkil(aril)-pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6a-i).....	41
3.4.1 Purificação dos compostos 6a-i	44
3.4.2. Identificação do compostos 6a-i	45
3.4.3. Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 2-alkil(aril)- pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6a-i)	53

4. PARTE EXPERIMENTAL	55
4.1. Reagentes e Solventes Utilizados.....	55
4.2. Aparelhos Utilizados	55
4.2.1. Espectroscopia de RMN.....	55
4.2.2. Ponto de fusão.....	56
4.2.3. Cromatografia gasosa-HP-CG/MS.....	56
4.2.4. Análise elementar.....	56
4.2.5. Microondas	57
4.3. Técnicas Experimentais	57
4.3.1. Técnica Geral de Acilação de Enoléteres	57
4.3.2. Técnica Geral de Acilação de Acetais.....	58
4.3.3. Síntese de <i>N</i> -[1-alkuil(aril)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (5a-h).....	58
4.3.3.1. Meio Reacional Diclorometano (5a-h)	58
4.3.3.2. Meio Reacional Água (5a).....	58
4.3.3.3. Meio Reacional Água (5b-h).....	59
4.3.4. Síntese de 2-alkuil(aril)-pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6a-i)	59
5. CONCLUSÃO	60
ANEXO I - Dados de RMN ¹ H e ¹³ C (5a-h; 6a-i).....	61
ANEXO II - Dados de espectrometria de massas (5a-h; 6a-i).....	79

I. ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos 3a-h ; 4a-i ; 5a-h ; 6a-i	25
Tabela 2. Otimização de síntese de <i>N</i> -[1-fenil-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (5c).....	30
Tabela 3. Otimização de síntese de <i>N</i> -[3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (5a).....	31
Tabela 4. Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos 5a-h . 32	
Tabela 5. Dados de RMN de ¹ H, ¹³ C e espectrometria de massas para os compostos 5a-h	35
Tabela 6. Ciclização intramolecular de <i>N</i> -[3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (5c).....	40
Tabela 7. Otimização de síntese de 2-fenil-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6c).	44
Tabela 8. Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos 6a-i . .	44
Tabela 9. Dados de RMN de ¹ H, ¹³ C e espectrometria de massa para os compostos 6a-i	51

II. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Sistema conjugado β -enamino cetonas	9
Figura 2. Espectro de RMN ^1H registrado em CDCl_3 à 200 MHz do composto <i>N</i> -[1-(4-clorofenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (5e).	33
Figura 3. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ registrado em CDCl_3 à 100,61 MHz do composto <i>N</i> -[1-(4-clorofenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (5e).	34
Figura 4. Espectro de RMN ^1H registrado em CDCl_3 à 200 MHz do composto 2-(4-clorofenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6e).	46
Figura 5. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ registrado em CDCl_3 à 100,61 MHz do composto 2-(4-clorofenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6e).	47
Figura 6. Espectro de RMN DEPT 135 registrado em CDCl_3 do composto 2-(4-clorofenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6e).	48
Figura 7. Espectro de RMN HMBC e parte ampliada da janela espectral, registrado em CDCl_3 do composto 2-(4-clorofenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6e).	49
Figura 8. Espectro de RMN HMQC e parte ampliada da janela espectral, registrado em CDCl_3 do composto 2-(4-clorofenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6e).	50
Figura 9. Espectros registrados em CDCl_3 de (a) RMN ^1H à 200 MHz e (b) ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz do composto <i>N</i> -[3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (5a).	62
Figura 10. Espectros registrados em CDCl_3 de (a) RMN ^1H à 200 MHz e (b) ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz do composto <i>N</i> -[4-oxo-5,5,5-trifluor-2-penten-2-il]-2-aminopiridina (5b).	63
Figura 11. Espectros registrados em CDCl_3 de (a) RMN ^1H à 200 MHz e (b) ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz do composto <i>N</i> -[1-fenil-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (5c).	64
Figura 12. Espectros registrados em CDCl_3 de (a) RMN ^1H à 200 MHz e (b) ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz do composto <i>N</i> -[1-(4-fluorfenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (5d).	65
Figura 13. Espectros registrados em CDCl_3 de (a) RMN ^1H à 200 MHz e (b) ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz do composto <i>N</i> -[1-(4-clorofenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (5e).	66

Figura 14. Espectros registrados em CDCl ₃ de (a) RMN ¹ H à 200 MHz e (b) ¹³ C { ¹ H} à 100,61 MHz do composto <i>N</i> -[1-(4-bromofenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (5f).	67
Figura 15. Espectros registrados em CDCl ₃ de (a) RMN ¹ H à 200 MHz e (b) ¹³ C { ¹ H} à 100,61 MHz do composto <i>N</i> -[1-(4-metilfenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (5g).	68
Figura 16. Espectros registrados em CDCl ₃ de (a) RMN ¹ H à 200 MHz e (b) ¹³ C { ¹ H} à 100,61 MHz do composto <i>N</i> -[1-(4-metoxifenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (5h).	69
Figura 17. Espectros registrados em DMSO-d ₆ de (a) RMN ¹ H à 200 MHz e (b) ¹³ C { ¹ H} à 100,61 MHz do composto 4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6a).	70
Figura 18. Espectros registrados em CDCl ₃ de (a) RMN ¹ H à 200 MHz e (b) ¹³ C { ¹ H} à 100,61 MHz do composto 2-metil-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6b).	71
Figura 19. Espectros registrados em CDCl ₃ de (a) RMN ¹ H à 200 MHz e (b) ¹³ C { ¹ H} à 100,61 MHz do composto 2-fenil-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6c).	72
Figura 20. Espectros registrados em CDCl ₃ de (a) RMN ¹ H à 200 MHz e (b) ¹³ C { ¹ H} à 100,61 MHz do composto 2-(4-fluorfenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6d).	73
Figura 21. Espectros registrados em CDCl ₃ de (a) RMN ¹ H à 200 MHz e (b) ¹³ C { ¹ H} à 100,61 MHz do composto 2-(4-clorofenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6e).	74
Figura 22. Espectros registrados em CDCl ₃ de (a) RMN ¹ H à 200 MHz e (b) ¹³ C { ¹ H} à 100,61 MHz do composto 2-(4-bromofenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6f).	75
Figura 23. Espectros registrados em CDCl ₃ de (a) RMN ¹ H à 200 MHz e (b) ¹³ C { ¹ H} à 100,61 MHz do composto 2-(4-metilfenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6g).	76
Figura 24. Espectros registrados em CDCl ₃ de (a) RMN ¹ H à 200 MHz e (b) ¹³ C { ¹ H} à 100,61 MHz do composto 2-(4-metoxifenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6h).	77
Figura 25. Espectros registrados em DMSO-d ₆ de (a) RMN ¹ H à 200 MHz e (b) ¹³ C { ¹ H} à 100,61 MHz do composto 2-(4-nitrofenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6i).	78
Figura 26. Espectro de Massas do composto: <i>N</i> -[3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (5a) e <i>N</i> -[4-oxo-5,5,5-trifluor-2-penten-2-il]-2-aminopiridina (5b). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.	80

Figura 27. Espectro de Massas do composto: <i>N</i> -[1-fenil-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (5c) e <i>N</i> -[1-(4-fluorfenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (5d). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.....	81
Figura 28. Espectro de Massas do composto: <i>N</i> -[1-(4-clorofenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (5e) e <i>N</i> -[1-(4-bromofenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (5f). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.....	82
Figura 29. Espectro de Massas do composto: <i>N</i> -[1-(4-metilfenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (5g) e <i>N</i> -[1-(4-metoxifenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (5h). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.....	83
Figura 30. Espectro de Massas do composto: 4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6a) e 2-metil-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6b). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.....	84
Figura 31. Espectro de Massas do composto: 2-fenil-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6c) e 2-(4-fluorfenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6d). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.....	85
Figura 32. Espectro de Massas do composto: 2-(4-clorofenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6e) e 2-(4-bromofenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6f). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.....	86
Figura 33. Espectro de Massas do composto: 2-(4-metilfenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6g) e 2-(4-metoxifenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6h). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.....	87
Figura 34. Espectro de Massas do composto: 2-(4-nitrofenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona (6i). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.....	88

III. LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

δ = deslocamento químico

calc. = calculado

CG/MS = Cromatografia Gasosa acoplada ao detector seletivo de massas.

CDCl_3 = clorofórmio deuterado

d = dubleto

dd = duplo-dubleto

DMSO- d_6 = Dimetil sulfóxido deuterado

exp. = experimental

h = horas

HMBC = Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HMQC = Heteronuclear Multiple Quantum Correlation

$^1J_{\text{C-F}}$ = Constante de acoplamento carbono-flúor a uma ligação de distância

$^2J_{\text{C-F}}$ = Constante de acoplamento carbono-flúor a duas ligações de distância

$^3J_{\text{C-F}}$ = Constante de acoplamento carbono-flúor a três ligações de distância

$^4J_{\text{C-F}}$ = Constante de acoplamento carbono-flúor a quatro ligações de distância

$^1J_{\text{H-H}}$ = Constante de acoplamento hidrogênio-hidrogênio a uma ligação de distância

m = multiplete (sobreposição de sinais)

MO = Microondas

P_2O_5 = Pentóxido de sódio

P.f. = Ponto de fusão

Ph = Fenil

Piridina = $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$

p.m. = peso molecular

PPA = Ácido polifosfórico

PTSA = Ácido *p*-tolueno sulfônico

q = quarteto

Rend. = Rendimento

RMN ^1H = Ressonância magnética nuclear de hidrogênios

RMN ^{13}C = Ressonância magnética nuclear de carbonos

s = singleto

as = singleto alargado

t.a. = temperatura ambiente

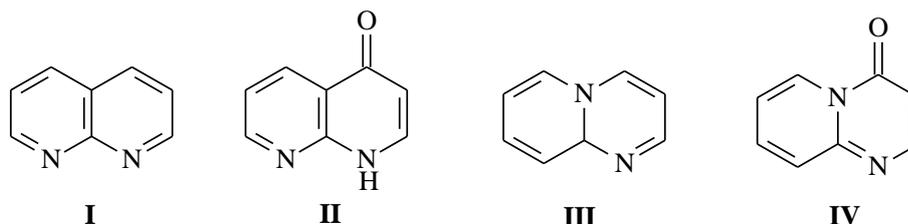
TMS = Tetrametil Silano

t = tripleto

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A utilização e importância dos compostos heterocíclicos têm-se afirmado ao longo dos anos pela sua elevada aplicabilidade nos mais variados campos da Química. Desta forma, a pesquisa de novos métodos de síntese de heterociclos contendo nitrogênio é de grande importância para o desenvolvimento de novos compostos com possível aplicação farmacêutica ou na indústria agroquímica.¹

Bipiridinas condensadas como naftiridinas (**I**), naftiridinonas (**II**), pirido[1,2-*a*]pirimidinas (**III**) e 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinonas (**IV**), compõem uma classe de heterociclos nitrogenados e são de grande interesse em síntese orgânica, não só pela importância sintética, mas também por serem compostos com comprovada atividade biológica.



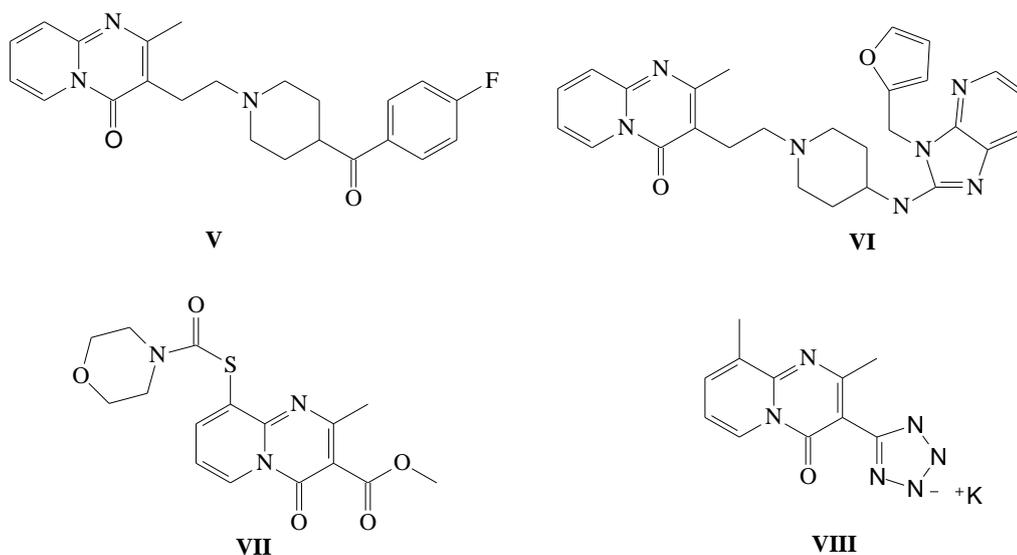
Devido a grande quantidade de derivados de pirido[1,2-*a*]pirimidinas e naftiridinas, estes compostos apresentam ampla aplicabilidade na Química Farmacêutica, sendo utilizados como agente antibacterial,^{2a} anti-inflamatório,^{2b} antialérgico,^{2c} atividade antissecreção,^{2c} anti-tuberculose^{2d} e micobacterial.^{2e}

¹ Abbiati, G.; Beccalli, E. M.; Brogini, G.; Zoni, C.; *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9887.

² (a) Sherlock, M.; Kaminski, J.; Lee, T.; Wong, S.; Kreutner, W.; Bryant, R.; McPhail, A.; *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 2108. (b) Kuroda, T.; Suzuki, F.; *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 28, 2029. (c) Santilli, A.; Scotese, A.; Bauer, R.; Bell, S.; *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 2270. (d) Ferrarini, P. L.; Manera, C.; Mori, C.; Badawneh, M.; Saccomanni, G.; *Il Fármaco*, **1998**, 53, 741. (e) Badawneh, M.; Manera, C.; Mori, C.; Saccomanni, G.; Ferrarini, P. L.; *Il Fármaco*, **2002**, 57, 631. (f) Hawes, E. M.; Gorecki, D. K. J.; Gedir, R. G.; *J. Med. Chem.*, **1977**, 20 (6), 838. (g) Gorecki, D. K. J.; Hawes, E. M.; *J. Med. Chem.*, **1977**, 20, 124. (h) Ferrarini, P. L.; Mori, C.; Calderone, V.; Calzolari, L.; Nieri, P.; Saccomanni, G.; Martinotti, E.; *Eur. J. Med. Chem.*, **1999**, 34, 505. (i) Ferrarini, P. L.; Mori, C.; Badawneh, M.; Calderone, V.; Calzolari, L.; Loffredo, T.; Martinotti, E.; Saccomanni, G.; *Eur. J. Med. Chem.*, **1998**, 33, 383. (j) Ferrarini, P. L.; Mori, C.; Badawneh, M.; Calderone, V.; Greco, R.; Manera, C.; Martinelli, A.; Nieri, P.; Saccomanni, G.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, 35, 815. (k) Ferrarini, P. L.; Mori, C.; Manera, C.; Martinelli, A.; Mori, F.; Saccomanni, G.; Barili, P. L.; Betti, L.; Giannaccini, G.; Trincavelli, L.; Lucacchini, A.; *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 2814. (l) Barlin, G. B.; Tan, W.-L.; *Aust. J. Chem.*, **1984**, 37, 1065.

atividade diurética,^{2f} mas com deficiente efeito kaliurético,^{2g} agente antihipertensivo,^{2h-j} potente e seletivo antagonista da adenosina A₁^{2k} e antimalárico.^{2l} Também, tem sido reportado desde a década de 70, a capacidade dessas moléculas em formar complexos com metais, tais como Rutênio,^{3a} Paládio,^{3b} Platina,^{3b} Ferro,^{3c} Molibdênio,^{3d} Ródio, Níquel, Cobre, Cádmio. Estes complexos metálicos, até o momento, são utilizados para estudos de seu comportamento químico e análise estrutural.

Especificamente, pesquisas recentes apresentam 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas como estruturas químicas com ampla atividade biológica, sendo assim, de grande interesse a pesquisa sobre novos derivados desta classe. A Medicina Moderna utiliza para a profilaxia de doenças os seguintes derivados: pirenperona – tranqüilizante (**V**), barmastina – agente antialérgico (**VI**), antiulcerativo (**VII**) e pemirolast – agente antialérgico (**VIII**).⁴



³ (a) Mintert, M.; Sheldrick, W. S.; *Inorganica Chimica Acta*, **1995**, 236, 13. (b) Oskui, B.; Mintert, M.; Sheldrick, W. S.; *Inorganica Chimica Acta*, **1999**, 287, 72. (c) Cavanaugh, M. A.; Cappel, V. M.; Alexander, C. J.; Good, M. L.; *Inorganic Chemistry*, **1976**, 15 (11), 2615. (d) Sheldrick, W. S.; Mintert, M.; *Inorganica Chimica Acta*, **1994**, 219, 23.

⁴ Harriman, G. C. B.; Min Zhang, S. C.; Crowe, A.; Bennett, R. A.; Parsons, I.; *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 3659.

Nas últimas décadas pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos da UFSM (NUQUIMHE) tem desenvolvido a síntese de 1,1,1-trialo-4-alquil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alquen-2-onas a partir da haloacilação de enoléteres^{5, 6, 7, 8, 9} e acetais^{10, 11, 12, 13} como precursores na síntese de compostos heterocíclicos. Estudos realizados demonstraram até o momento, que a presença de um substituinte halometil em um precursor traz como efeito direto, na maioria das vezes, o estabelecimento de uma regioquímica bem definida no fechamento de anéis^{5,12,17}. Também, observa-se que a existência de um substituinte halometil em um heterociclo tem possibilitado a funcionalização dos mesmos, gerando grupo carboxila substituintes.¹⁴

Por outro lado, denota-se atualmente que um dos principais problemas na indústria química está relacionado com a utilização de solventes orgânicos em seus processos, manufatura, transporte, estoque, manuseio e descarte. Assim, a substituição de solventes orgânicos, como meio reacional, por água é de grande interesse no que diz respeito a síntese orgânica, visto que minimiza o impacto ambiental, além de influenciar positivamente para o baixo custo e apresentar menor periculosidade operacional.¹⁵

Considerando que existe uma importância para o desenvolvimento na síntese de compostos acíclicos e heterocíclicos trialometil substituídos, devido sua grande aplicabilidade na indústria farmacêutica e agroquímica, o presente trabalho tem o seguinte objetivo (Esquema 1):

⁵ Martins, M.A.P.; Zoch, A.N.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1995**, 32, 739.

⁶ Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K.H.; Ziegler, T.; *Chem. Ber.*, **1982**, 115, 2766.

⁷ Effenberger, F.; Schonwalder, K.H.; *Chem. Ber.*, **1984**, 117, 3270.

⁸ Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuschi, T.; *Synthesis*, **1986**, 4, 340.

⁹ Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E.; *Synthesis*, **1986**, 12, 1013 e 1016.

¹⁰ Siqueira, G.M.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; *Química Nova*, **1994**, 17, 24.

¹¹ Martins, M.A.P.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C.; Siqueira, G.M.; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4309.

¹² 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.

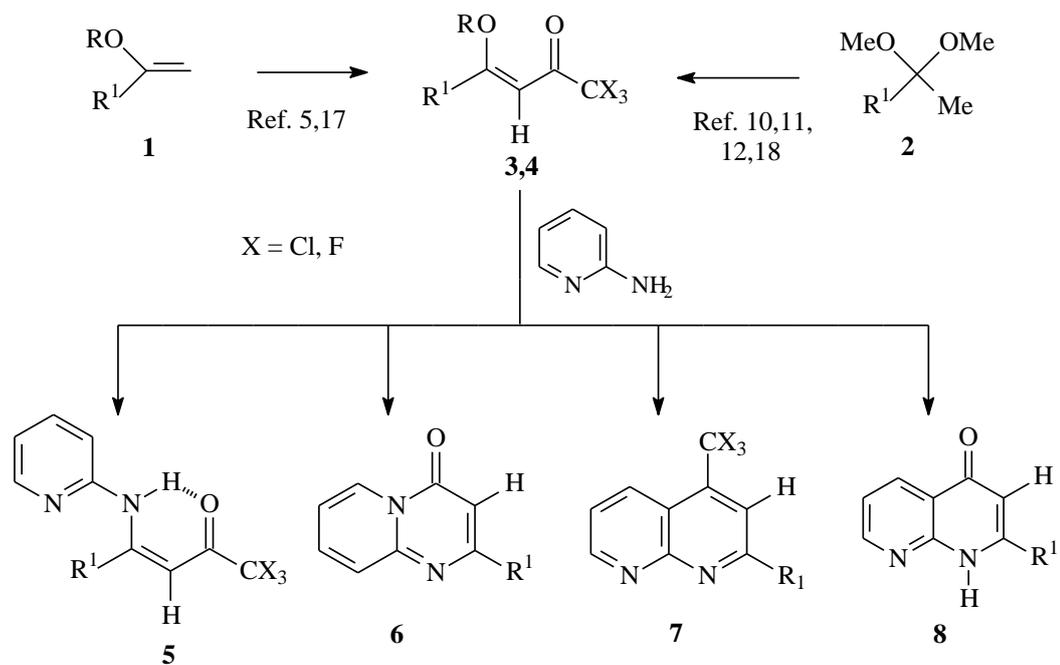
¹³ Flores, A.F.C.; Siqueira, G.M.; Freitag, A.R.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; *Química Nova*, **1994**, 17, 298.

¹⁴ Zucco, C.; Lima, C. F.; Resende, M. C.; Vianna, J. F.; Nome, F.; *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 5356.

¹⁵ Lindstrom, U. M.; *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2751.

1. Estudar reações de 1,1,1-trialo-4-alkil(aril)-4-alcoxi-3-alken-2-onas (**3,4**), derivadas de enoléteres (**1**) ou acetais (**2**) com 2-aminopiridina, procurando isolar compostos enaminocetônicos *N*-[1-alkil(aril)-3-oxo-4,4,4-trialo-1-alkenil]-2-aminopiridinas (**5**) ou heterociclos (**6-8**).

Esquema 1



	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R	Et	Me							
R¹	H	Me	Ph	4-FPh	4-ClPh	4-BrPh	4-MePh	4-OMePh	4-NO ₂ Ph

2. REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura desta dissertação está estruturada de modo a mostrar as referências que estão mais especificamente relacionadas com a pesquisa desenvolvida.

Assim, será apresentado primeiramente uma revisão sobre o trabalho do grupo NUQUIMHE sobre a síntese de 1,1,1-trialo-4-alcoxi-4-alquil(aril)-3-alquen-2-onas e enaminonas derivadas. E por fim aspectos químicos sobre 2-aminopiridina relacionados a obtenção de heterociclos derivados.

2.1. Síntese de 1,1,1-trialo-4-alquil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alquen-2-onas

A reação de enoléteres com acilantes derivados de ácidos haloacéticos foi inicialmente publicada por Effenberger e col.^{6,7} e posteriormente por Hojo e col.^{8,9}

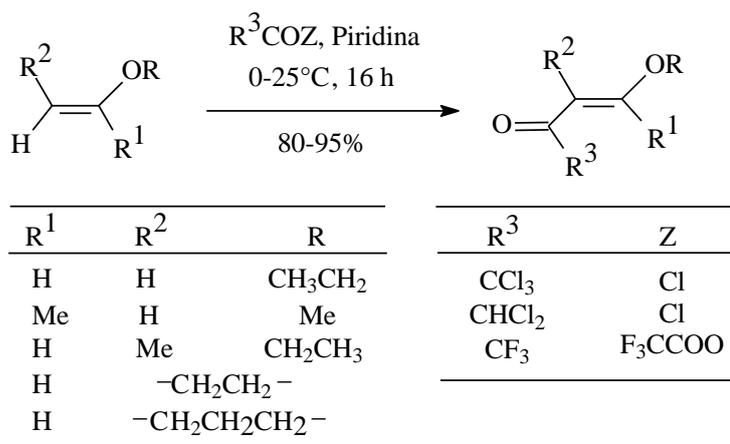
Empregando ortoformiato de metila em catálise ácida, Wohl¹⁶ desenvolveu uma possibilidade de síntese de acetais derivados de acetofenonas. Mais tarde, Hojo e col.^{8,9} realizaram, as primeiras publicações de acilação de acetais. Esta reação envolveu a acilação de acetais com agentes acilantes derivados de ácidos trihaloacéticos, em presença de piridina, levando à obtenção de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas 4-fenil substituídas, sendo necessário um tempo de reação de 3 horas à temperatura ambiente para a totalização da reação.

A principal vantagem das 1,1,1-trifluor-4-alquil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alquen-2-onas ou enoléteres halometilacilados em relação a compostos β -dicarbonílicos, para a obtenção de compostos heterociclos com anéis de 5, 6 e 7 membros, está na reatividade diferenciada dos dois carbonos eletrofílicos. Ou seja, reações de condensação com dinucleófilos levam a uma regioquímica definida e ainda apresenta a possibilidade de ter um grupo halometil na molécula - composto heterocíclico funcionalizado.

¹⁶ Wohl, R.A.; *Synthesis*, **1974**, 38.

A partir da década de 80, o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria - tem aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres com acilante halogenados. Reações de acilação de enoléteres foram otimizadas para a preparação de 1,1,1-trialo-4-alkuil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alkuen-2-onas com alto grau de pureza, em quantidades molares. Assim, em primeiro momento, foram obtidas 1,1,1-trialo-4-alkuil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alkuen-2-onas em altos rendimentos, reagindo uma série de enoléteres com anidrido trifluoracético e com cloreto de tricloroacetila^{10,17} (Esquema 2). A mesma série de enoléteres foi acilada com cloreto de dicloroacetila,⁵ porém com este agente acilante foram necessárias condições de reação mais drásticas e alguns enoléteres não formaram as β -alcoxivinil diclorometil cetonas previstas.

Esquema 2



A obtenção de 1,1,1-trialo-4-alkuil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-buten-2-onas foi ampliada e sistematizada a partir da acilação direta de acetais derivados de acetofenonas¹⁰ e propiofenonas¹⁸ *p*-substituídas, com excelentes rendimentos dos

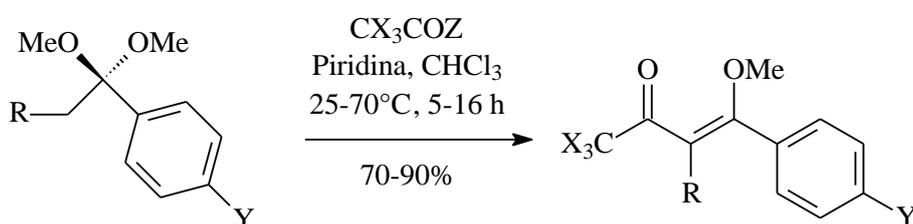
¹⁷ Colla, A.; Clar, G.; Martins, M.A.P.; Krimmer, S.; Fisher, P.; *Synthesis*, **1991**, 6, 483.

¹⁸ a) Leão, L.L.M.; *Dissertação de Mestrado*, **2001**, Departamento de Química, UFSM, Brasil. b) Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 120, 29.

produtos isolados. Esta metodologia teve por base trabalhos desenvolvidos por Knorr¹⁹ e Hojo e col.²⁰

A preparação de 1,1,1-trialo-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-buten-2-onas envolveu reações de acilação de acetais de acetofenonas *p*-substituídas ou enoléteres com anidrido trifluoroacético ou cloreto de tricloroacetila, em piridina e por um tempo de 16 horas (Esquema 3).^{5, 10}

Esquema 3



R= H, Me; X= F, Cl; Z= CF_3COO , Cl; Y= H, Me, OMe, F, Cl, Br, NO_2 ;

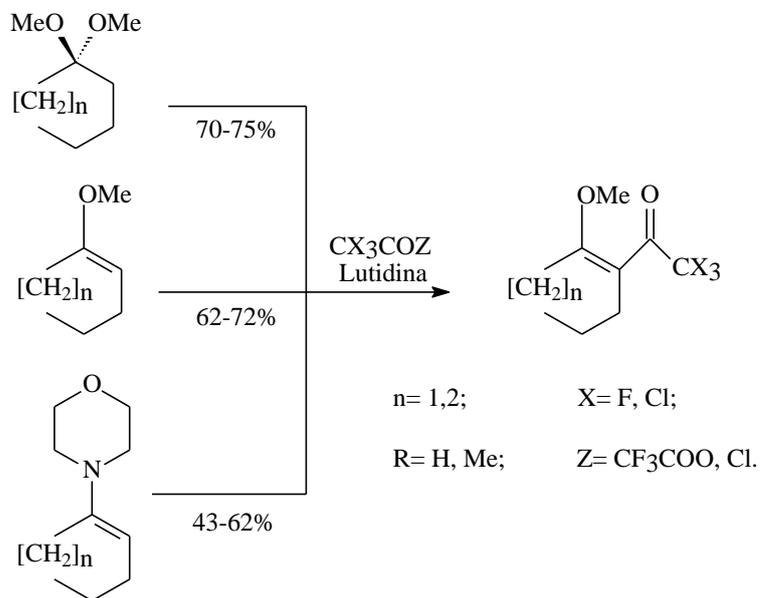
Em trabalho sistemático de acilação de enoléteres foram usados também derivados da ciclohexanona e da ciclopentanona.¹³ Foram comparados os rendimentos de reação de acilação de enaminas, enoléteres e acetais derivados das cicloalcanonas (

Esquema 4), onde se constatou que o melhor método é a utilização do enoléter, que levou aos produtos de uma maneira mais econômica e procedimento experimental mais simples.

¹⁹ Knorr, L.; *Ann. Chem.*, **1887**, 279, 219.

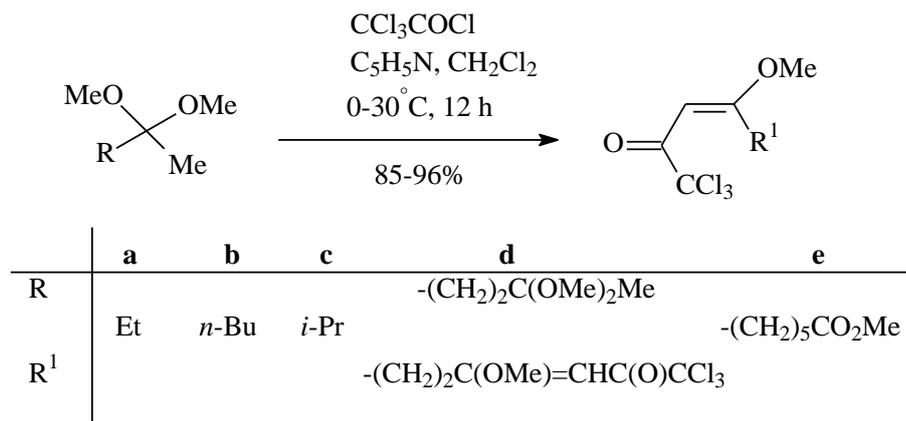
²⁰ Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S.; *Chemistry Lett*, **1976**, 499.

Esquema 4

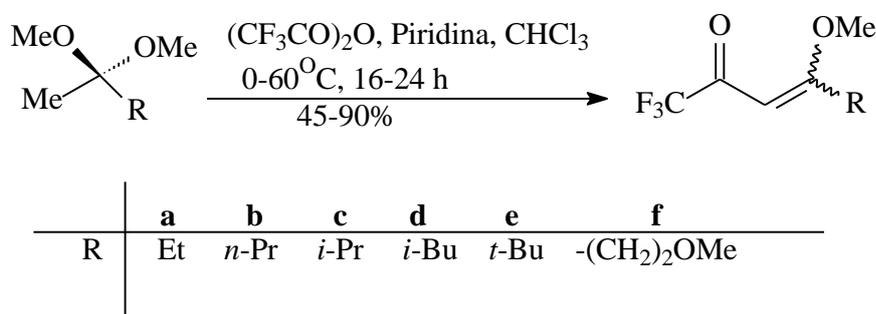


Os trabalhos mais recentes publicados pelo NUQUIMHE apresentam à obtenção de 1,1,1-trialo-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-buten-2-onas a partir de acetais obtidos de alkil cetonas. Martins e col.¹¹ obtiveram 1,1,1-tricloro-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-buten-2-onas (Esquema 5) e Bonacorso e col.¹² obtiveram 1,1,1-trifluor-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-buten-2-onas (Esquema 6).

Esquema 5



Esquema 6



2.2. Síntese de β-enamino cetonas

A classe de compostos denominada enaminona é representada por compostos que apresentam o sistema conjugado do tipo descrito na Figura 1, e são derivados principalmente de β-dicetonas, β-cetoésteres, β-alcoxivinil cetonas e outros compostos 1,3-dicarbonílicos. Os representantes mais comuns desta classe são β-enamino cetonas e β-enamino ceto ésteres, também chamados de amidas vínilogas e carbamatos.²¹ Estes compostos são intermediários sintéticos versáteis podendo formar pirróis,²² piridinas²³ ou reagir com acetilenos.²⁴ Ainda são

²¹ Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C.; *Quim. Nova*, **2004**, *27*, 89.

²² (a) Hojo, M.; Okada, E.; Masuda, R.; Inoue, R. *Synthesis* **1992**, 533. (b) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1557.

²³ (a) Tietze, L.-F.; Brüggemann, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* **1979**, *18*, 540. (b) Dantchev, D. K.; Ivanov, I. C. *Synthesis* **1981**, 227. (c) Gordeev, M. F.; Patel, D. V.; Wu, J.; Gordon, E. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4643.

²⁴ Mellor, J. M.; Andrew, R. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7261.

utilizados para a síntese de pigmentos, heterociclos, medicamentos e como grupo protetor de aminas na síntese de peptídeos.^{22-24,30}

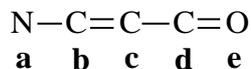
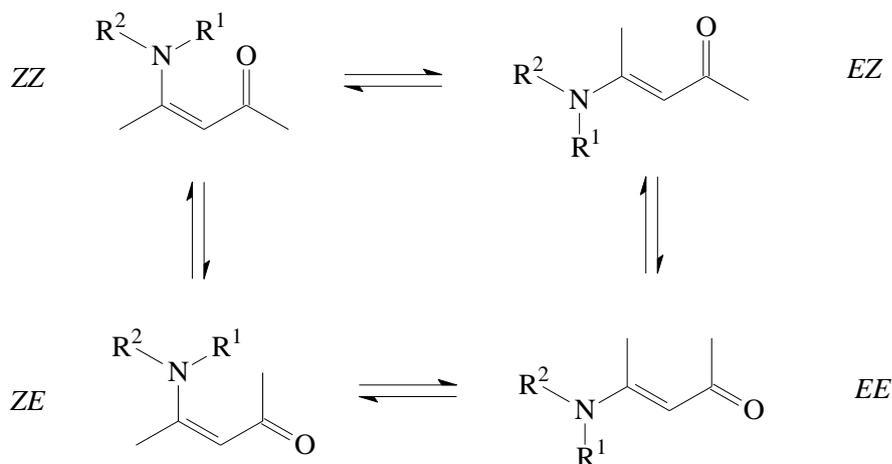


Figura 1. Sistema conjugado β -enamino cetonas

Estes sistemas contêm três centros nucleofílicos, no oxigênio carbonílico (**e**), no nitrogênio (**a**) e no carbono α ao grupo carbonila (**c**) e dois centros eletrofílicos no carbono carbonílico (**d**) e no carbono β ao grupo carbonila (**b**), susceptíveis ao ataque eletrofílico e nucleofílico respectivamente. A reatividade destes compostos varia de acordo com os substituintes ligados aos átomos de carbono e nitrogênio, ocasionando uma alteração tanto na densidade eletrônica dos centros reativos como na conformação do sistema. Para informações mais detalhadas ver referência 24.

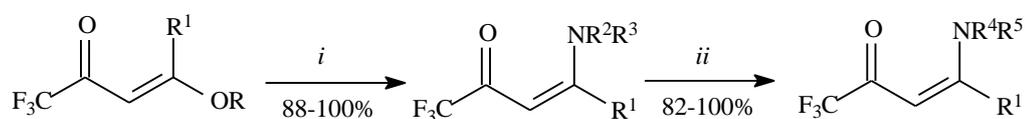
O efeito mesomérico em enamionas é responsável pela coexistência de isômeros conformacionais e configuracionais, devido a restrita rotação de ligações σ e a atenuação da barreira de isomerização da ligação olefínica. O tipo e o volume do substituinte em enamionas acíclicas podem favorecer uma determinada forma isomérica,²¹ conforme Esquema 7.

Esquema 7



Em 1989, Hojo e col.²⁵ estudaram reações entre β-alcoxivinil trifluormetil cetonas e aminas primárias e secundárias obtendo com ótimos rendimentos as enamionas correspondentes (Esquema 8).

Esquema 8



i: NHR^2R^3 , MeCN, t.a., 2-5 horas;

ii: NHR^4R^5 , MeCN, t.a., 5-30 minutos;

R = Me, Et

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}, \text{Me}$

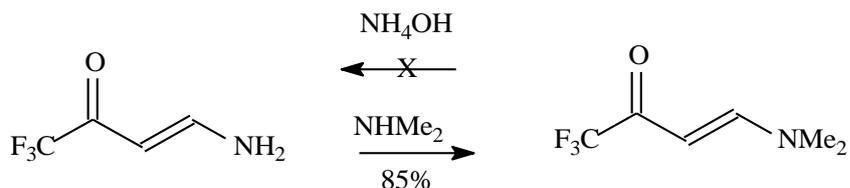
$\text{R}^4 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, i\text{-Pr}, \text{Ph}, 4\text{-OMePh}, 4\text{-NO}_2\text{Ph}, \text{PhCH}_2$

$\text{R}^5 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, \text{PhCH}_2$

Também foram testadas a reatividade destas enamionas frente a substituição nucleofílica por diferentes aminas. Seus estudos demonstraram que a reação depende da basicidade do grupo amino de saída e da basicidade do grupo de ataque, por exemplo, a dietilamina não pode ser substituída por NH_2 , porém o NH_2 pode ser substituído pela dietilamina (Esquema 9).

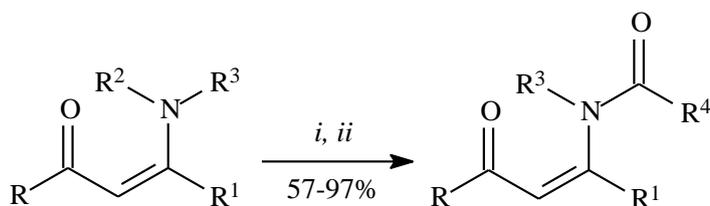
²⁵ Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E.; Sakaguchi, S.; Narumiya, H.; Morimoto, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6173.

Esquema 9



Neste mesmo ano, Tietze e col.²⁶ apresentaram a reação de aminas primárias e secundárias com 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-ona e 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-bromo-3-buten-2-ona. Tietze também mostra a *N*-acilação das enaminonas monoalquiladas ou $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ com cloretos de acila (Esquema 10).

Esquema 10



i: NHR^3R^4 , THF, 20-60°C, algumas horas;

ii: R^4COCl , *p*-dimetilamino, piridina, Et_3N , THF / *t*-butil metil eter (1:1), N_2 , 0°C – t.a., 1-12 h;

$\text{R} = \text{CHCl}_2, \text{CCl}_3, \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{Et}$

$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Br}$

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}$

$\text{R}^3 = \text{H}, \text{Me}, \text{CH}_2\text{Ph}, \text{CH}(\text{Me})\text{Ph}$

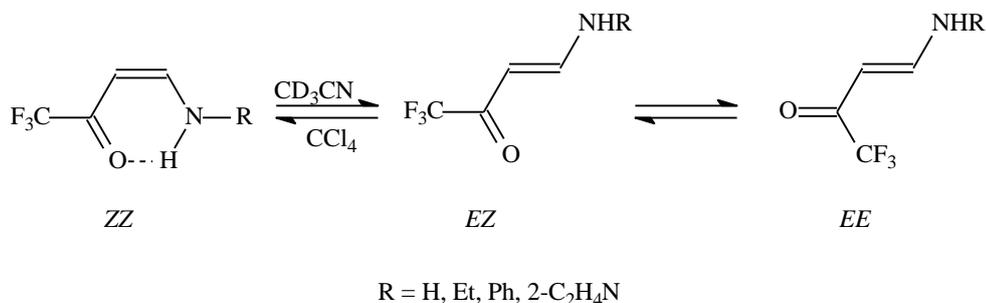
$\text{R}^4 = \text{Ph}, \text{MeO}_2\text{C}, \text{EtO}_2\text{C}, 4\text{-NO}_2\text{Ph}$

Gerus e col.²⁷ realizaram estudos de RMN (^1H e ^{19}F) e infra-vermelho com o objetivo de avaliar a configuração das enaminonas. Seus estudos demonstraram que a configuração da enaminona depende da amina substituinte e da polaridade do solvente. Aminas primárias (alquil ou aril) podem formar ligação de hidrogênio intramolecular com a carbonila ligada ao grupo CF_3 resultando numa

²⁶ Tietze, L. F.; Bergmann, A.; Brill, G.; Brüggemann, K.; Hartfiel, U.; Voss, E.; *Chem. Ber.*, **1989**, *122*, 83.

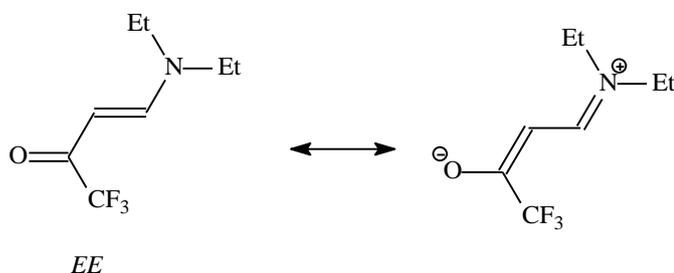
estável estrutura cíclica de seis membros (*ZZ*). A constante de acoplamento dos prótons olefínicos desta configuração é de 7 Hz. Solventes apolares (CCl_4) mostram apenas a configuração *Z* enquanto que em solventes mais polares (acetonitrila) observa-se a presença da enaminona *E* (20-25%) (Esquema 11).

Esquema 11



A enaminona proveniente de aminas secundárias apresenta a configuração *E-s-E*. A observação no espectro de RMN de ^1H de sinais diferentes para a dietilamina é explicada pela rotação restrita na ligação C-N. Isto ocorre devido à conjugação do par eletrônico do nitrogênio na molécula. (Esquema 12)²⁸

Esquema 12



Posteriormente, Hojo e col. sintetizaram 1,1,1-trifluor-4-etoxi-4-amino-3-buten-2-onas (*O,N*-acetais) a partir da reação da β -dietoxi vinil cetona com diferentes aminas (Esquema 13).²⁹ A β -dietoxi em contato com excesso de aminas

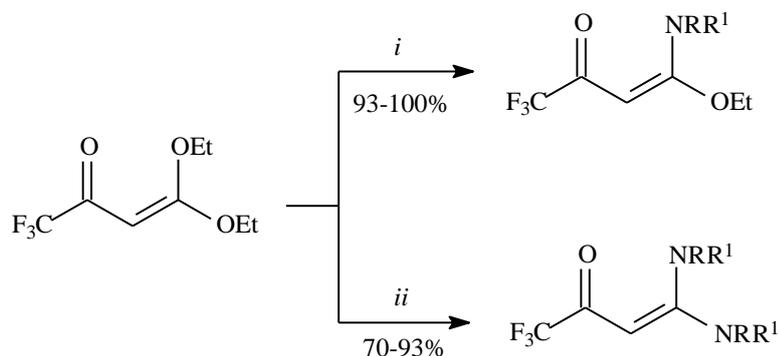
²⁷ Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Vdovenko, S. I.; Yagupol'akii, Y. L.; Kukhar, V. P.; *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, **1991**, 1623.

²⁸ (a) Ostercamp, D. L.; *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1633. (b) Kozerski, L.; Philipsborn, W. V.; *Helv. Chim. Acta*, **1982**, *65*, 2077.

²⁹ Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E.; Yamamoto, H.; Morimoto, K.; Okada, K.; *Synthesis*, **1990**, 195.

primárias (1:8), forma diretamente as 1,1,1-trifluor-4,4-diamino-3-buten-2-onas simétricas (*N,N*-acetais). Reações em excesso de aminas secundárias formaram misturas complexas não identificadas pelo autor. Também não ocorreu a formação de *N,N*-acetais assimétricos quando *O,N*-acetais reagiram com diferentes aminas. Neste caso ocorreu apenas a substituição entre os grupos aminos formando novos *O,N*-acetais.

Esquema 13



i: 1-2 equivalentes NHRR¹, MeCN, t. a., 18 horas;

ii: excesso NHRR¹, MeCN, t. a., 18 horas;

R = H, Me, Ph, 4-MePh, 4-OMePh, 4-ClPh, α -naftil, β - naftil;

R¹ = H, Me;

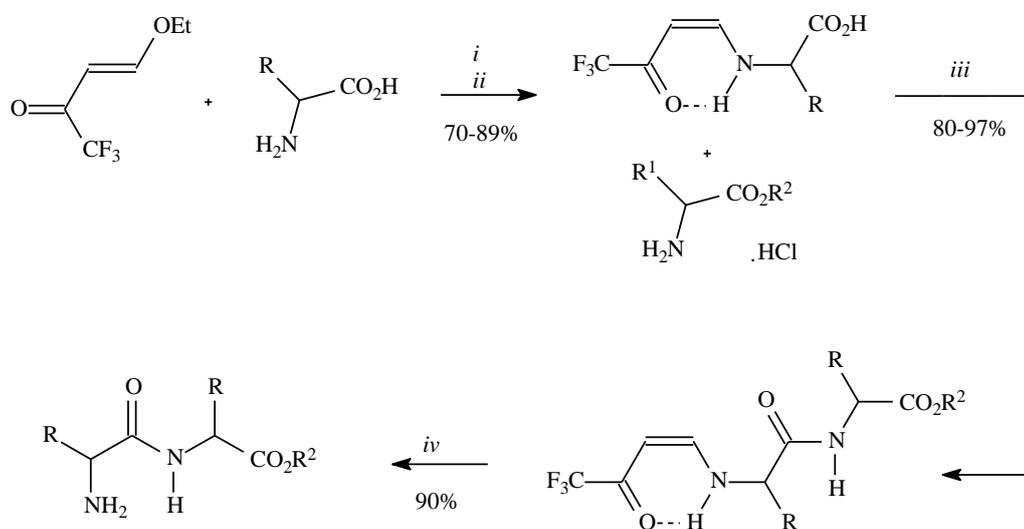
As 1,1,1-trifluor-4-etoxi-3-buten-2-onas podem ser usada como grupo protetor na síntese de peptídios.³⁰ A reação com aminoácidos ocorre facilmente a temperatura ambiente em meio alcalino não ocorrendo a racemização do aminoácido protegido (Esquema 14). O aminoácido protegido reage com outro amino ácido formando o dipeptídio. A remoção do grupo protetor ocorre em condições brandas na presença de ácido clorídrico 3N. Zanatta e col.³¹

³⁰ Gorbunova, M. G.; Gerus, I. I.; Galushko, S. V.; Kukhar, V. P. *Synthesis*, **1991**, 207.

³¹ Zanatta, N.; Squizani, A. M. C.; Fantinel, L.; Nachtigall, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2002**, 2409.

aumentaram o escopo desta reação utilizando precursores 1,1,1-tricloro(flúor)-4-alcoxi-3-alkil-2-onas obtendo resultados satisfatórios.

Esquema 14



i: NaOH, H₂O, t. a., 1-3 horas

ii: 6N HCl (pH 3)

iii: DCC, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C até t. a., 1 hora

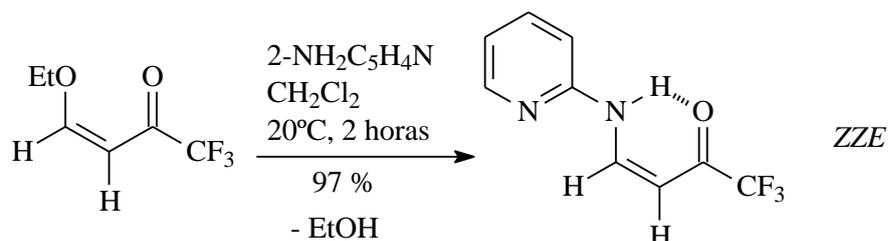
iv: 3N HCl, dioxano, t. a., 10 horas

R	R¹	R²
Me	H	H
<i>i</i> -Pr	H	Et
CH ₂ CH ₂ CO ₂ Bu- <i>t</i>	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu
CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	-	-
Bn	Bn	Me

Gerus e col.³² ao reagirem β-alcoxivinil trifluormetil cetona derivada do etilvinil éter com 2-aminopiridina, em diclorometano, obtiveram a β-aminovinil trifluormetil cetona. Para a totalização da reação é necessário um tempo reacional de 2 horas, à temperatura ambiente (Esquema 15) Dados obtido a partir de experimentos de RMN (¹H, ¹³C e ¹⁹F) e IR destes compostos, indicam a presença de forte ligação de hidrogênio intramolecular. Desta forma, compostos aminocetônicos na configuração *Z* apresentam constante de acoplamento de 7 Hz, enquanto que na configuração *E* J_{HH} 12 Hz.

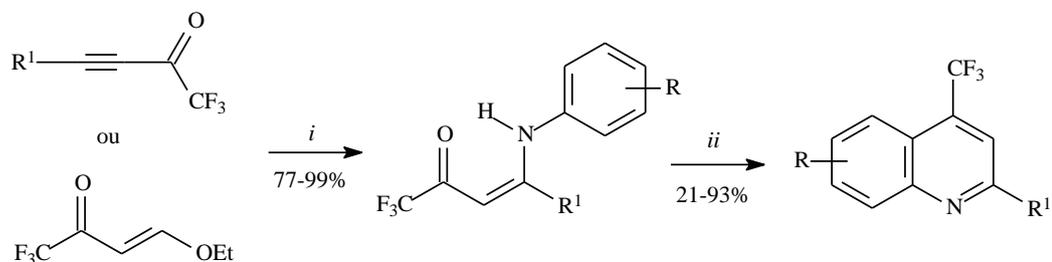
³² Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Vdovenko, S. I.; Yagupol'skii, Y. L.; Kukhar', V. P.; *J. Org. Chem. USSR*, **1990**, 26, 1623.

Esquema 15



Em 1990, Linderman e col.³³ sintetizaram trifluormetil quinolinas usando como precursores enaminonas provenientes da reação entre 1,1,1-trifluor-4-etoxi-3-buten-2-ona ou trifluoracetil acetilenos e aminas aromáticas (Esquema 16).

Esquema 16



i: ArNH_2 , MeOH, t. a.;

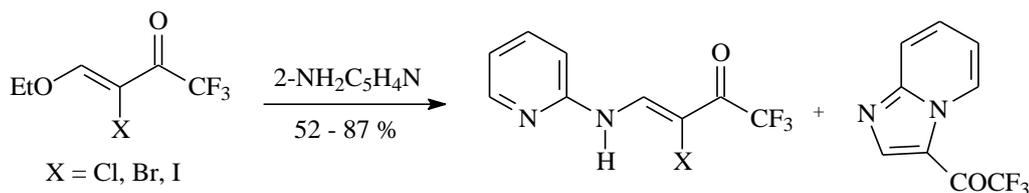
ii: ácido fosfórico, 165°C , 3 horas;

Em 2002, Kacharova e col.³⁴ realizaram várias reações entre α -haloenonas e 1,3-dinucleófilos, com o objetivo de obter anel heterociclíco de 5 membros contendo o grupo trifluor acetil. Inicialmente ocorre α -halogenação do éter vinil polifluoracilado, e posteriormente reação com 2-aminopiridina, em DMF, sob uma temperatura de 80°C , durante 2 horas. Após o término do tempo reacional, ocorre precipitação dos produtos em água e constatou-se uma mistura da enaminona com imidazo[1,2-*a*]piridina (proporção 1:3), com rendimentos de 52-87%. (Esquema 17)

³³ Linderman, R. J.; Kirollos, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2689.

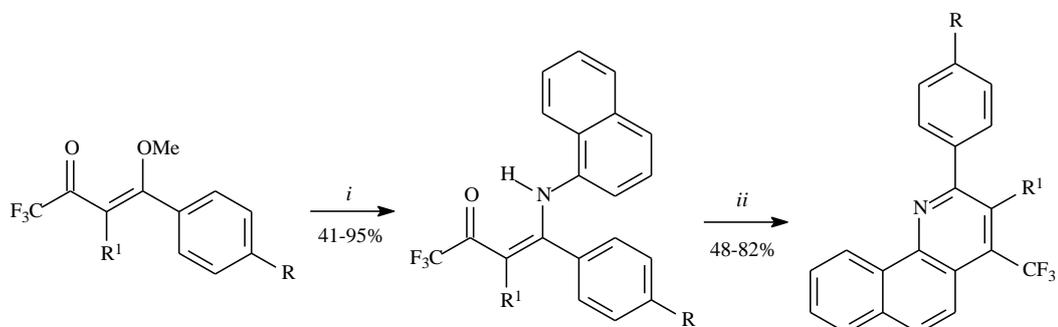
³⁴ Kacharova, L. M.; Gerus, I. I.; Kacharov, A. D.; *J. Fluorine Chem.*, **2002**, *117*, 193.

Esquema 17



Recentemente, Bonacorso e col.³⁵ sintetizaram benzo quinolinas trifluormetiladas reagindo a 1,1,1-trifluor-4-amino-4-aryl-3-buten-2-onas com naftilamina, obtendo a enaminona, um importante intermediário e seguidamente, obtendo o heterociclo em meio PPA (Esquema 18).

Esquema 18



i: naftilamina, CHCl_3 , refluxo, 16-24 horas;

ii: PPA, 90-120°C, 3-16 horas;

R = H, Me;

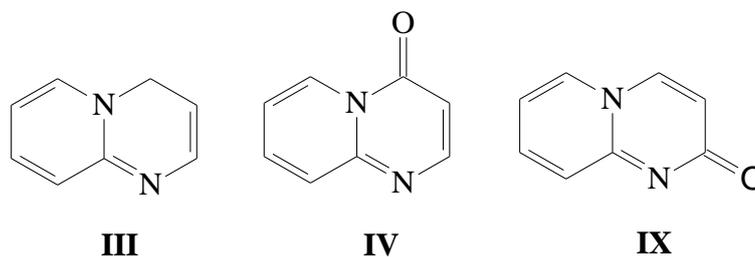
R¹ = H, Me, F, Cl, Br, OMe, NO₂;

2.3. Síntese de 4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

Devido a diversidade de aplicação das pirido[1,2-*a*]pirimidinas, várias vias sintéticas foram pesquisadas e desenvolvidas ao longo dos anos. Entretanto, a maioria das rotas sintéticas parte da reação entre aminopirimindas substituídas com malonatos e compostos 1,3-dicarbonílicos. Dependendo do material de partida

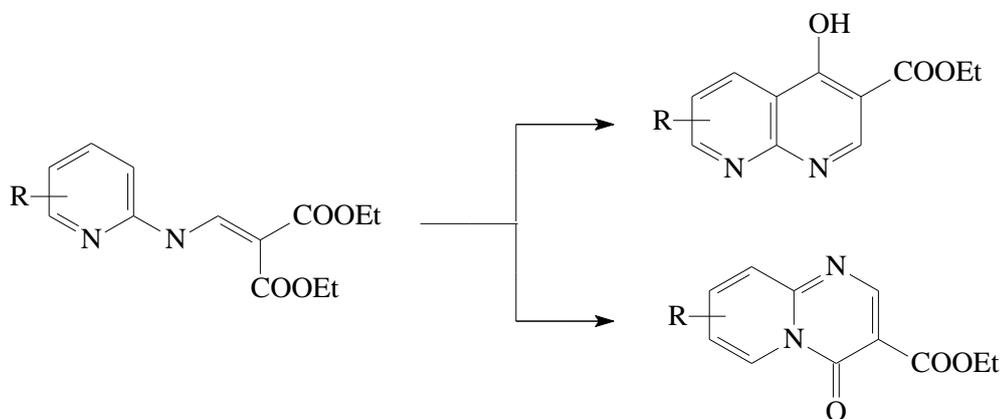
³⁵ Bonacorso, H. G.; Duarte, S. H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 1037.

utilizado, pode ser sintetizado pirido[1,2-*a*]pirimidina (**III**) e regioisômeros, como 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**IV**) e 2*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-2-ona (**IX**).⁴



Lappin,³⁶ em 1948 inicialmente realizou reação de substituição entre 2-aminopiridina e etoximetilenomalonato de etila, (Esquema 19) à temperatura de 110 °C, por 30 minutos, isolando 2-piridilaminoetileno malonato. Na etapa seguinte, ocorre reação de ciclização do piridilamino malonato em solução de NaOH (10%) obtendo mistura de 3-carbetoxi-4-hidroxi-1,8-naftiridina e 3-carbetoxi-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona.

Esquema 19

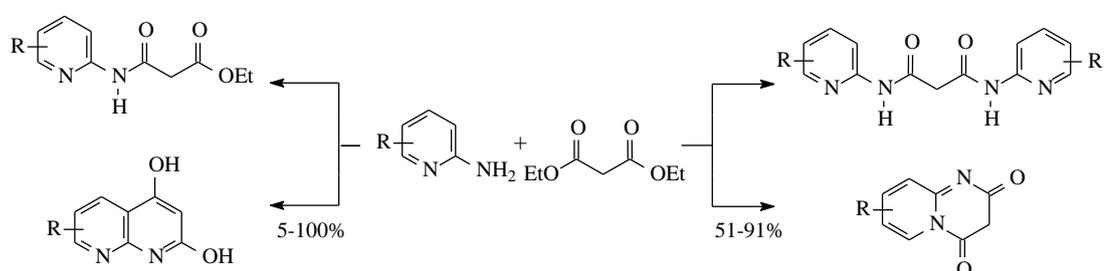


R = H, 4-Me, 5-Me, 6-Me, 4-Cl, 5-Cl, 5-Br, 6-Br, 4-OEt, 6-OEt

³⁶ Lappin, G. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 3348.

Em 1950, Lappin e col.³⁷ isolaram pirido[1,2-*a*]pirimidin-2,4-diona e naftiridina, partindo de 2-aminopiridina e malonato de etila, à 300°C, sob vácuo. Utilizando esta via sintética, primeiramente foi isolado a enamida, com posterior ciclização. A ciclização pode ocorrer por três vias: sem solvente (método A), utilizando éter difenílico como solvente (método B) e por técnica de sublimação (método C). Observa-se ainda, que somente é obtido 1,8-naftiridina, quando na posição 6 do anel pirimidínico apresentar um forte grupo ativante (Esquema 20).

Esquema 20

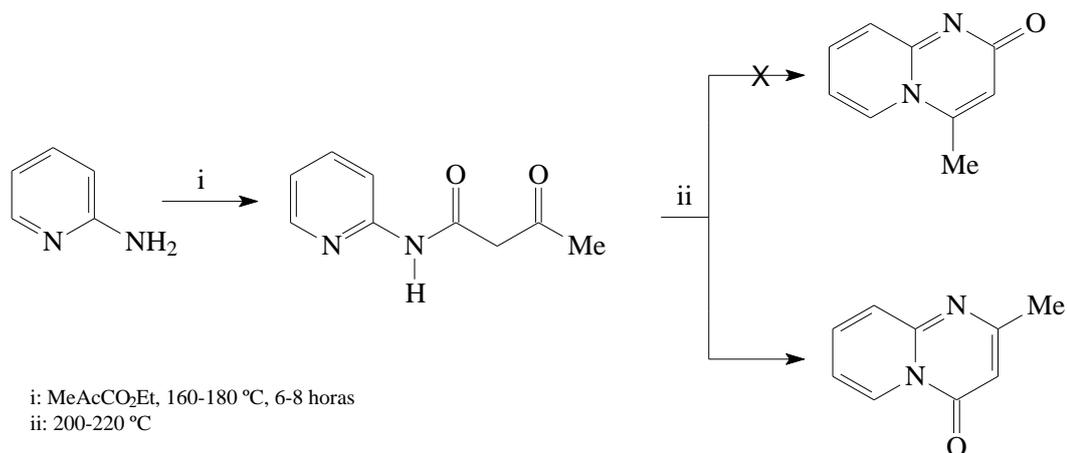


Antaki e Petrow,³⁸ na tentativa de obter 2*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-2-ona sintetizaram 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, partindo de 2-aminopiridina com 1,3-dicarbonílico (Esquema 21).

³⁷ Lappin, G. R.; Petersen, Q. R.; Wheeler, C. E.; *J. Org. Chem.*, **1950**, *15*, 377.

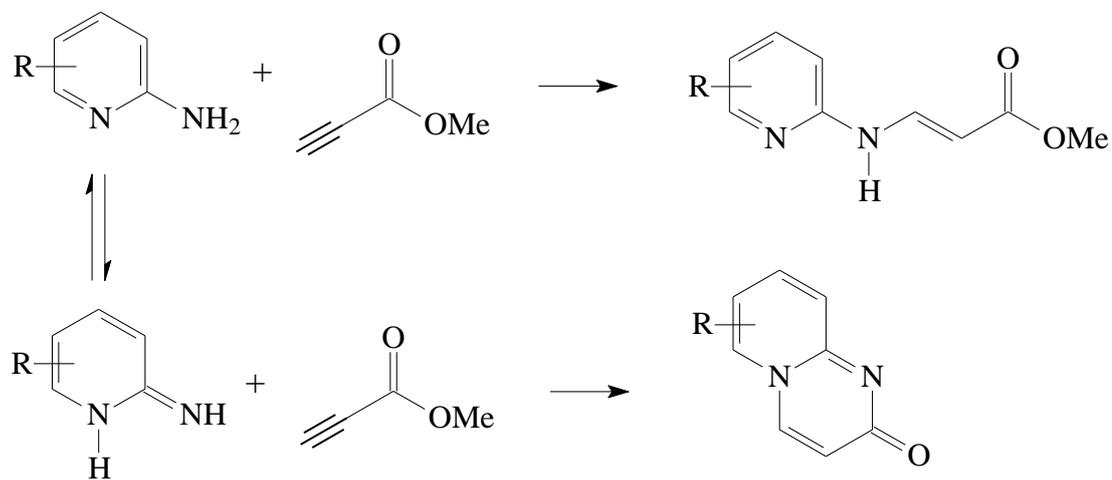
³⁸ Antaki, H.; Petrow, V.; *J. Chem. Soc.*, **1951**, 551.

Esquema 21



Lappin e col.³⁹ reagiram 2-aminopiridina substituída com propiolato de metila, em éter a temperatura ambiente, isolaram não somente 2*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-2-ona, mas também uma quantidade do produto acíclico. Porém, quando o substituinte está na posição 6 do anel pirimidíno, é isolado somente 2*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-2-ona (Esquema 22).

Esquema 22

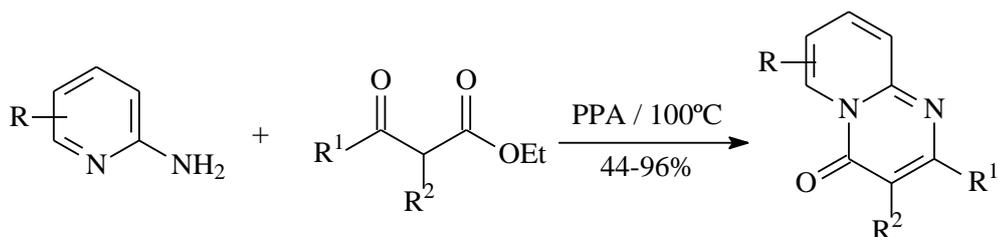


R= H, 3-Me, 4-Me, 5-Me, 6-Me

³⁹ Lappin, G. R.; *J. Org. Chem.*, **1961**, 26 (7), 2350.

Em 1968, Shur e Israelstam⁴⁰ obtiveram, em passo reacional único, vários pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas, através da reação de condensação de 2-aminopiridina com β-cetoésteres em meio PPA, à temperatura de 100°C. Após 1 hora, o meio reacional foi neutralizado com NaOH (Esquema 23).

Esquema 23



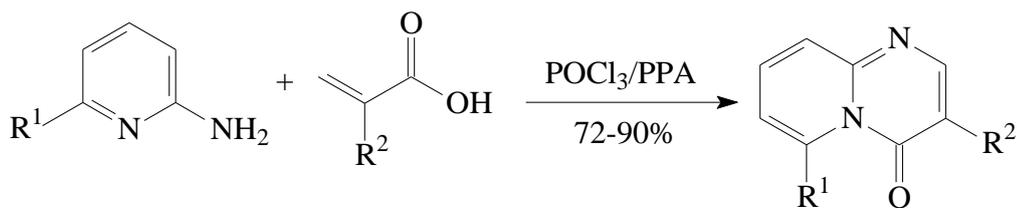
R = H, 6-Me, 6,8-Me, 7-Me, 9-Me, 7-Cl, 7-Br, 7,9-Br

R¹ = Me, Ph, CH₂Cl

R² = H, Me, Cl, Ph

Náray-Szabó e col.⁴¹ em 1974 apresentaram a síntese de 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas partindo da ciclização de 2-piridilamino acrilatos, em catálise ácida (POCl₃ – PPA), por 3-6 horas, à temperatura de 135-140 °C (Esquema 24).

Esquema 24



R¹ = H, Me

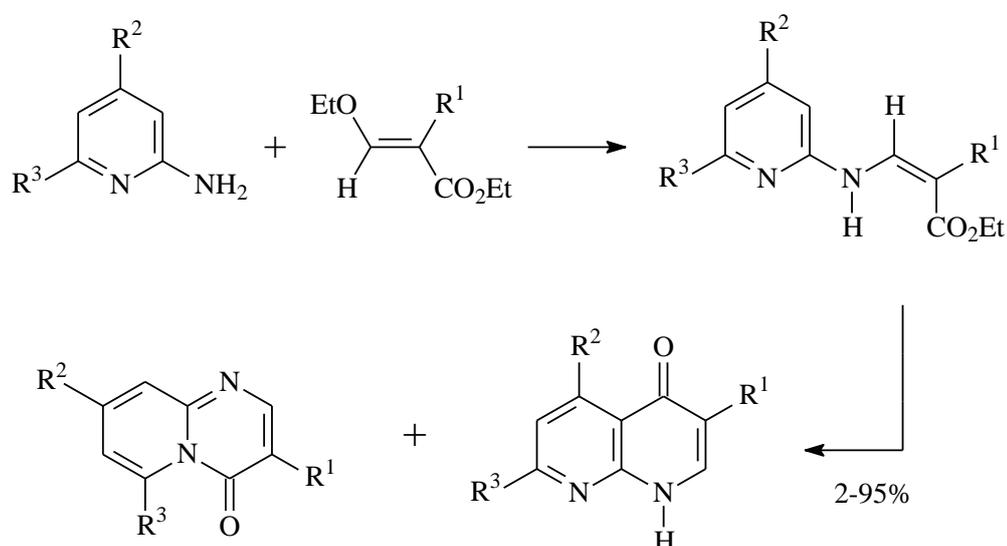
R² = H, Me, Ph, CONH₂, CO₂H

⁴⁰ Shur, M.; Israelstam, S. S.; *J. Org. Chem.*, **1968**, 33 (8), 3015.

⁴¹ Náray-Szabó, G.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; *J. Chem. Soc.*, **1974**, 1753.

Hermez e col.,⁴² em reação de substituição entre malonato de etila com aminopiridinas substituídas, isolaram 2-piridilaminoetileno malonato de etila. Em contraste com dados da literatura, quando foram realizadas reações de ciclização das enaminonas, utilizando parafina líquida (Método A), Dowtherm A (Método B) ou POCl₃ – PPA (Método C), isolaram não somente 1,8-naftiridinas-3-carboxilato, mas também pirido[1,2-*a*]pirimidina (Esquema 25).

Esquema 25

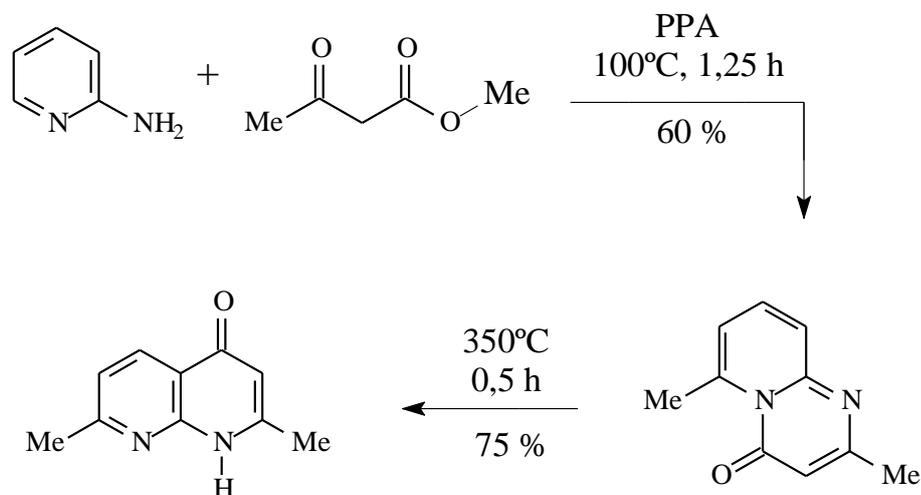


Chandler e col.⁴³ (Esquema 26) reagiram 6-metil-2-aminopiridina com compostos 1,3-dicarbonílicos, em acetoacetato de etila, em meio PPA e sintetizaram 2,2-dimetil-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona. Após aquecimento de 2,2-dimetil-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, observa-se a formação de naftiridinas substituídas.

⁴² Hermez, I.; Mészáros, Z.; Vasvári-Debreczy, L.; Horváth, A.; Horváth, G.; Pongor-Csákvári, M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1977**, 7, 789.

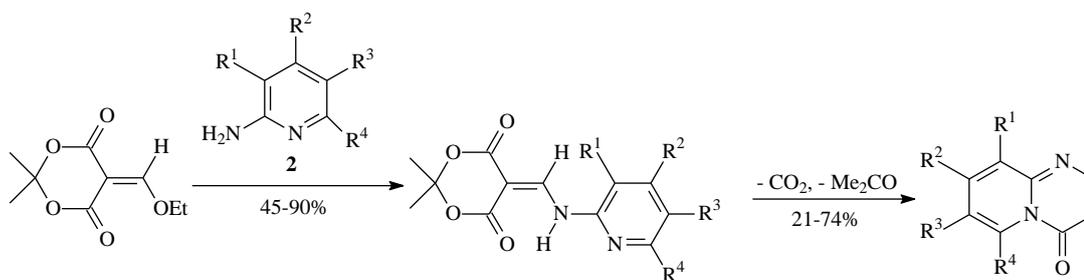
⁴³ Chandler, C. J.; Deady, L. W.; Reiss, J. A.; Tzimos, V.; *J. Heterocycl. Chem.*, **1982**, 19, 1017.

Esquema 26



Mais recentemente, Ravina e col.⁴⁴ partindo de malonato substituído e 2-aminopiridina, sintetizaram 4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidinona. A reação inicial ocorre em etanol, à temperatura ambiente, obtendo a enamina acíclica, com ótimos rendimentos. A ciclização ocorre via técnica de sublimação, onde ocorre a abertura do anel dioxano e posterior descarboxilação (Esquema 27).

Esquema 27



$R^1 = \text{H, Me, Et, Cl, Br}$

$R^2 = \text{H, Me, Et}$

$R^3 = \text{H, Cl, Br, NO}_2$

$R^4 = \text{H, Me}$

⁴⁴ Ravina, I.; Zicane, D.; Petrova, M.; Gudriniece, E.; Kalejs, U.; *Chem. Heterocicl. Comp.*, **2002**, 38 (7), 836.

⁴⁵Lourega, R. V. Dissertação de Mestrado, **2002**, UFSM.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir, será apresentado a numeração e a nomenclatura dos compostos sintetizados, bem como a discussão da otimização das condições reacionais, purificação e identificação dos compostos, envolvendo três etapas principais.

Na primeira etapa deste trabalho, uma série de dezessete 1,1,1-trialo-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alken-2-onas (**3**, **4**) foram sintetizadas a partir da acilação direta de acetais e enoléteres, conforme metodologia descrita por Hojo e col. e sistematizada por Martins e col.

Na seqüência desta dissertação, apresenta-se uma nova série de *N*-[1-alkil(aril)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridinas (**5**), a partir de reações de monossustituição envolvendo 1,1,1-trifluor-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alken-2-onas (**3**) e 2-aminopiridina, em meio orgânico utilizando diclorometano como solvente como também em meio aquoso.

Em uma segunda etapa apresenta-se dados sobre a ciclização das enamionas (**5**) sob várias condições reacionais.

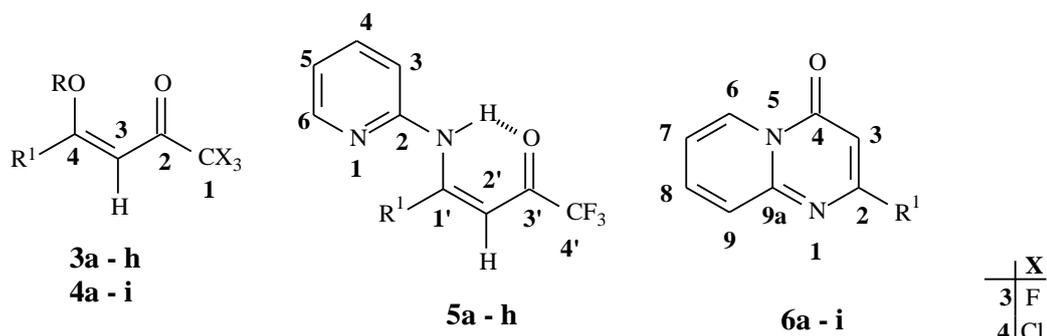
A etapa final, apresenta reações de ciclização entre 1,1,1-tricloro-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alken-2-onas (**4**) e 2-aminopiridina, na qual observou-se a eliminação do grupo triclorometila ($-CCl_3$), levando a obtenção de uma série de pirido[1,2-*a*]pirimidinonas (**6**).

3.1. Apresentação dos Compostos

3.1.1. Numeração dos Compostos

O critério adotado para a numeração dos compostos sintetizados está representada no Esquema 28.

Esquema 28



Compostos 3 - 6	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R¹	H	Me	Ph	4-FPh	4-ClPh	4-BrPh	4-MePh	4-MeOPh	4-NO ₂ Ph

3.1.2. Nomenclatura dos Compostos 3a-h; 4a-i; 5a-h; 6a-i;

A nomenclatura segundo o *Chemical Abstract*, para os compostos obtidos está representada na Tabela 1.

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos 3a-h; 4a-i; 5a-h; 6a-i.

Composto	Nomenclatura
3a	1,1,1-trifluor-4-etoxi-3-buten-2-ona
3b	1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-penten-2-ona
3c	1,1,1-trifluor-4-fenil-4-metoxi-3-buten-2-ona
3d	1,1,1-trifluor-4-(4-fluorfenil)-4-metoxi-3-buten-2-ona
3e	1,1,1-trifluor-4-(4-clorofenil)-4-metoxi-3-buten-2-ona
3f	1,1,1-trifluor-4-(4-bromofenil)-4-metoxi-3-buten-2-ona
3g	1,1,1-trifluor-4-(4-metilfenil)-4-metoxi-3-buten-2-ona
3h	1,1,1-trifluor-4-(4-metoxifenil)-4-metoxi-3-buten-2-ona
4a	1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-ona
4b	1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-penten-2-ona

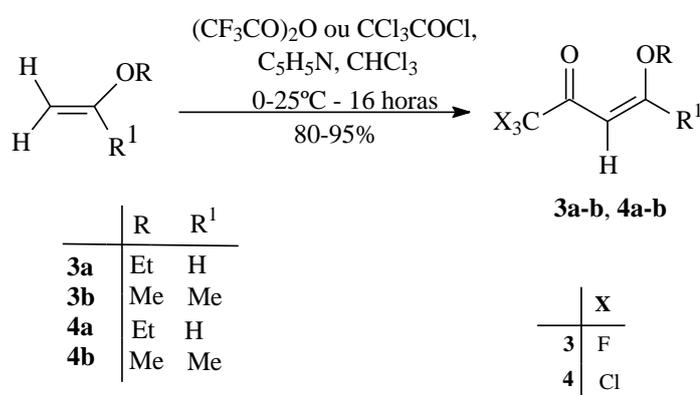
(Continuação) **Tabela 1.** Nomenclatura dos compostos **3a-h; 4a-i; 5a-h; 6a-i.**

Composto	Nomenclatura
4c	1,1,1-tricloro-4-fenil-4-metoxi-3-buten-2-ona
4d	1,1,1-tricloro-4-(4-fluorfenil)-4-metoxi-3-buten-2-ona
4e	1,1,1-tricloro-4-(4-clorofenil)-4-metoxi-3-buten-2-ona
4f	1,1,1-tricloro-4-(4-bromofenil)-4-metoxi-3-buten-2-ona
4g	1,1,1-tricloro-4-(4-metilfenil)-4-metoxi-3-buten-2-ona
4h	1,1,1-tricloro-4-(4-metoxifenil)-4-metoxi-3-buten-2-ona
4i	1,1,1-tricloro-4-(4-nitrofenil)-4-metoxi-3-buten-2-ona
5a	<i>N</i> -[3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina
5b	<i>N</i> -[4-oxo-5,5,5-trifluor-2-penten-2-il]-2-aminopiridina
5c	<i>N</i> -[1-fenil-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina
5d	<i>N</i> -[1-(4-fluorfenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina
5e	<i>N</i> -[1-(4-clorofenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina
5f	<i>N</i> -[1-(4-bromofenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina
5g	<i>N</i> -[1-(4-metilfenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina
5h	<i>N</i> -[1-(4-metoxifenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina
6a	4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona
6b	2-metil-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona
6c	2-fenil-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona
6d	2-(4-fluorfenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona
6e	2-(4-clorofenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona
6f	2-(4-bromofenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona
6g	2-(4-metilfenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona
6h	2-(4-metoxifenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona
6i	2-(4-nitrofenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona

3.2. Síntese das 1,1,1-trialo-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alkuen-2-onas (3a-h; 4a-i)

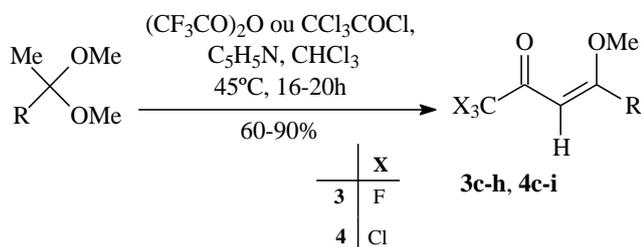
As 1,1,1-trialo-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alkuen-2-onas (**3a-b**; **4a-b**), foram sintetizadas através de reações de acilação direta de enoléteres com anidrido trifluoroacético e cloreto de tricloroacetila, em presença de piridina, conforme metodologia descrita por Martins e col.(Esquema 29)^{5,17}

Esquema 29



Os compostos 1,1,1-trialo-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alkuen-2-onas (**3c-h**; **4c-i**), foram sintetizados a partir da acilação direta de acetais, conforme metodologia desenvolvida por Hojo e col.^{8,9} e sistematizada por Martins e col. (Esquema 30)^{10,17,18}

Esquema 30



3,4	c	d	e	f	g	h	i
R	Ph	4-FPh	4-ClPh	4-BrPh	4-MePh	4-MeOPh	4-NO ₂ Ph

A reação de acilação foi realizada empregando-se uma mistura de acetal ou enoléter, piridina e clorofórmio seco em um balão sob banho de gelo. Somente então foi adicionado vagorosamente o anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloroacetila. Os compostos obtidos foram purificados por destilação sob pressão reduzida (**3a-h**) ou recristalizados em metanol (**4a-i**) e com rendimentos similares aos descritos na literatura.

3.3. Reações de 1,1,1-trifluor-4-alquil(aril)-4-alcoxi-3-alquen-2-ona (3a-h) com 2-aminopiridina

Como o objetivo inicial desta dissertação, foram estudadas as reações de adição/eliminação (monossubstituição) envolvendo 1,1,1-trifluor-4-alquil(aril)-4-alcoxi-3-alquen-2-ona (**3c**) e 2-aminopiridina em dois meios reacionais distintos, ou seja, em presença de solvente orgânico (diclorometano) e em meio aquoso.

Considerando resultados já publicados na literatura onde, reações entre β -alcoxivinil trialometil cetonas e dinucleófilos como ortofenilenodiamino, naftilaminas,³⁵ 2-aminotiazol,^{12,45} que permitiram o isolamento de enamino cetonas derivadas de um primeiro passo reacional e, de acordo com um único trabalho publicado envolvendo a reação entre 1,1,1-trifluor-4-etoxi-3-buten-2-ona (**3a**) e 2-aminopiridina,³² tentou-se também nesta dissertação, sistematizar esta síntese, a qual será descrita nos tópicos a seguir.

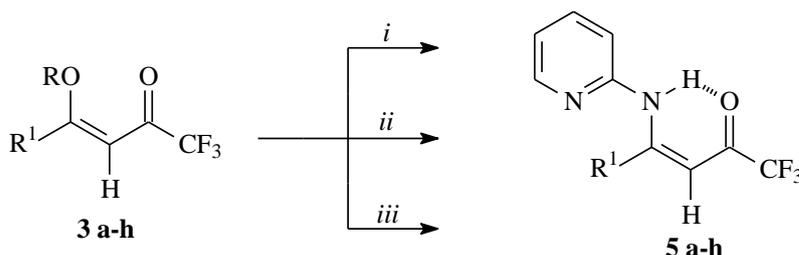
Em uma segunda fase, foram estudadas condições reacionais na tentativa de obter heterociclos trifluormetil substituídos a partir de reações de ciclocondensação intramolecular das enamino cetonas obtidas no primeiro passo reacional.

3.3.1. Síntese de *N*-[1-alkuil(aril)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5a-h**)

Os compostos **5a-h** foram sintetizados a partir de reações de adição/eliminação entre 1,1,1-trifluor-4-alkuil(aril)-4-alcoxi-3-alquen-2-onas (**3a-h**) com 2-aminopiridina. Metodologias desenvolvidas pelo NUQUIMHE^{12,35,45} e dados da literatura³²⁻³⁴ foram utilizados como base para a síntese desses novos enamino compostos.

As condições reacionais para a reação de monossustituição foram determinadas inicialmente partindo do composto **3c**, o qual em presença de 2-aminopiridina levou a formação de *N*-[1-fenil-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5c**) (Esquema 31).

Esquema 31



i = **3a-h**, 2-NH₂C₅H₄N, CH₂Cl₂, t. a., 2 horas.

ii = **3a**, 2-NH₂C₅H₄N, H₂O, t.a. (20-25°C), 2 horas.

iii = **3b-h**, 2-NH₂C₅H₄N, H₂O, 80-90°C, 2 horas.

Compostos 3, 5	a	b	c	d	e	f	g	h
R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R¹	H	Me	Ph	4-FPh	4-ClPh	4-BrPh	4-MePh	4-MeOPh

Primeiro experimentou-se a obtenção do composto **5c**, empregando-se diclorometano a temperatura ambiente, conforme metodologia descrita por Gerus e col.,³² o qual sintetizou o composto *N*-[3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5a**) sob condições semelhantes em 97% de rendimento. Foram testadas várias condições reacionais com o objetivo de otimizar esta etapa

sintética, em diclorometano e também em água. A Tabela 2 mostra com detalhes a otimização de síntese do composto **5c**, utilizando diclorometano e água.

Tabela 2. Otimização de síntese de *N*-[1-fenil-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5c**).

Reação	Composto 3c (mol)	2-NH ₂ C ₅ H ₄ N (mol)	Solvente	Tempo (horas)	Temperatura	Rendimentos ^[a] %
1	1	1	H ₂ O	2	80-90⁰C	68
2	1	1	H ₂ O	5	80-90 ⁰ C	67
3	1	1	CH₂Cl₂	2	t. a.	85
4	1	1	CH ₂ Cl ₂	5	t. a.	83

[a] Rendimento do produto isolado.

Através de CCD (Cromatografia de Camada Delgada) determinou-se que os melhores tempos reacionais foram obtidos, quando as reações executadas em condições equimolares, por 2 horas, à temperatura ambiente (20-25⁰C), com solvente diclorometano. Em água, obteve-se o melhor rendimento quando o tempo reacional foi de 2 horas a temperatura de 80-90⁰C, ocorrendo a precipitação do composto sem necessidade de extração mas sim, filtração, demonstrando ser a melhor condição para a obtenção do composto **5c** neste solvente.

Porém, para a obtenção de **5a**, utilizando como solvente diclorometano e empregando quantidades equimolares, à temperatura ambiente (20-25⁰C) por 2 horas, demonstrou ser a melhor condição reacional para a obtenção deste composto. A reação executada em água foi desnecessário refluxo, onde obteve-se os melhores rendimentos a temperatura ambiente (20-25⁰C) por 2 horas. A Tabela 3 descreve a otimização de síntese do composto *N*-[3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5a**).

Tabela 3. Otimização de síntese de *N*-[3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5a**).

Reação	Composto 3a (mol)	2-NH ₂ C ₅ H ₄ N (mol)	Solvente	Tempo (horas)	Temperatura	Rendimentos ^[a] %
1	1	1	CH₂Cl₂	2	20-25⁰C (t.a.)	78
2	1	1	CH ₂ Cl ₂	5	20-25 ⁰ C (t.a.)	77
3	1	1	CH ₂ Cl ₂	8	20-25 ⁰ C (t.a.)	64
4	1	1	CH ₂ Cl ₂	2	refluxo	49
5	1	1	CH ₂ Cl ₂	5	refluxo	39
6	1	1	CH ₂ Cl ₂	8	refluxo	32
7	1	1	H₂O	2	20-25⁰C (t.a.)	70
8	1	1	H ₂ O	5	20-25 ⁰ C (t.a.)	56
9	1	1	H ₂ O	8	20-25 ⁰ C (t.a.)	64
10	1	1	H ₂ O	2	refluxo	42
11	1	1	H ₂ O	5	refluxo	53
12	1	1	H ₂ O	8	refluxo	32

[a] Rendimento do produto isolado.

Dessa maneira após a síntese dos compostos **5a** e **5c** utilizando como solvente água e diclorometano, os demais compostos desta série (**5b-d-h**) foram sintetizados empregando diclorometano a temperatura ambiente por 2 horas. Entretanto para β -alcoxivinil trifluormetil cetonas 4-substituídas constatou-se que em meio aquoso, os melhores rendimentos foram obtidos quando as reações foram executadas á temperatura de 80-90°C também por 2 horas.

3.3.2. Purificação dos compostos 5a-h

Os compostos **5a-h**, depois de isolados do meio reacional (ver parte experimental) foram recristalizados em hexano e se apresentaram como sólidos com coloração variando do branco ao laranja, estáveis e com rendimentos de 62 a 93% quando originadas de reações em diclorometano como solvente e de 51 a 84% quando sintetizados em meio aquoso. Os compostos sintetizados apresentaram alto grau de pureza, sendo caracterizados por RMN de ¹H, ¹³C, espectrometria de massas. A pureza dos compostos foi confirmada por análise

elementar (C, H, N). A Tabela 4 mostra os rendimentos otimizados, os pontos de fusão e dados de análise elementar para os compostos **5a-h**.

Tabela 4. Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos **5a-h**.

Compostos	Rend. (%)		P.f. (°C)	Fórmula Molecular p.m. (g/mol)	Análise Elementar (%)		
	[a] (CH ₂ Cl ₂)	(H ₂ O)			[b]	Calc. / Exp.	C
5a	78	55	71-72	C ₉ H ₇ F ₃ N ₂ O	50,01	3,26	12,96
	97 ^[c]		78-79 ^[c]	216,16	50,13	3,38	12,84
5b	62	52	66-67	C ₁₀ H ₉ F ₃ N ₂ O	52,18	3,94	12,17
				230,19	52,49	3,94	12,24
5c	85	68	82-83	C ₁₅ H ₁₁ F ₃ N ₂ O	61,65	3,79	9,59
				292,26	61,43	3,91	9,92
5d	93	57	91-92	C ₁₅ H ₁₀ F ₄ N ₂ O	58,07	3,25	9,03
				310,25	58,11	3,37	8,96
5e	85	84	96-97	C ₁₅ H ₁₀ ClF ₃ N ₂ O	55,15	3,09	8,57
				326,71	55,43	3,31	8,43
5f	84	51	107-108	C ₁₅ H ₁₀ BrF ₃ N ₂ O	48,54	2,72	7,55
				371,16	48,89	2,85	7,38
5g	77	58	52-53	C ₁₆ H ₁₃ F ₃ N ₂ O	62,74	4,28	9,15
				306,29	62,91	4,43	9,12
5h	69	71	68-69	C ₁₆ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂	59,63	4,07	8,69
				322,29	59,26	4,09	8,02

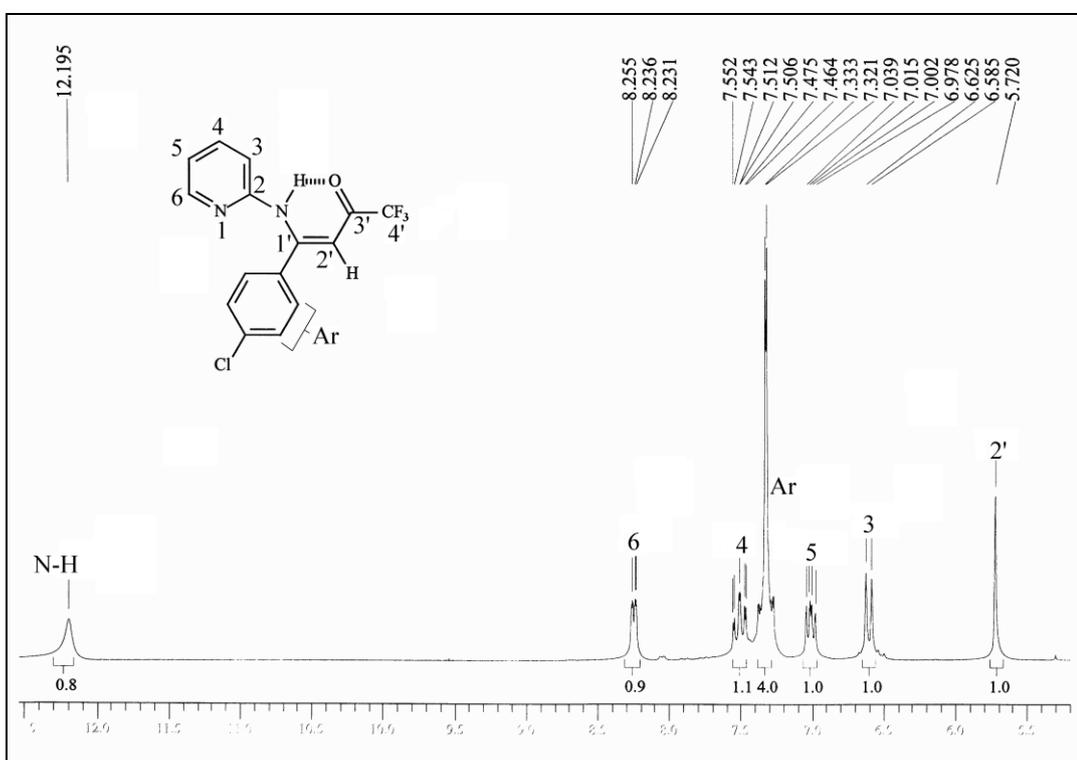
[a] Rendimento dos compostos isolados considerando reações executadas em CH₂Cl₂ ou H₂O. [b] Pontos de fusão não corrigidos. [c] Composto descrito na literatura 32.

3.3.3. Identificação dos compostos **5a-h**

A identificação dos compostos **5a-h** foi feita por RMN ¹H, ¹³C, cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas e por comparação com dados de compostos similares já conhecidos.³²⁻³⁵ Os espectros de RMN ¹H e ¹³C

foram registrados em CDCl_3 utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

O espectro de RMN ^1H , para o composto **5e** (Figura 2) mostrou um singlete na região de 12,19 ppm, referente ao deslocamento do hidrogênio ligado ao nitrogênio; dubletos em 8,24 ppm com $J= 4,8$ Hz e 6,60 ppm com $J= 7,9$ Hz, e dois tripletos em 7,51 ppm com $J= 7,7$ Hz e 7,01 ppm com $J= 7,4$ Hz, referentes aos hidrogênios ligados respectivamente ao C-6, C-3, C-4 e C-5 da aminopiridina; multipletto em 7,33 ppm referente aos quatro hidrogênios do anel aromático; e um singlete em 5,72 ppm referente ao hidrogênio vinílico.



No espectro de RMN de ^{13}C do composto **5e** (Figura 3), o C-3' mostrou um sinal em 183,9 ppm na forma de quarteto com $^2J_{\text{CF}} = 33,9$ Hz; o C-4' trifluormetílico em 122,4 ppm apresentou um quarteto com um $^1J_{\text{C-F}} = 289,6$ Hz; o C-1' apresentou um sinal em 168,7 ppm; o C-2' apresentou um sinal em 126,0 ppm; o C-2, C-3, C-4, C-5, C-6 da aminopiridina mostrou respectivamente um

sinal em 156,7; 99,9; 143,2; 122,1; 154,3 ppm; e os carbonos quaternários do anel aromático apresentaram os sinais de deslocamento em 142,3 e 138,5 ppm e os carbonos terciários em 134,7 e 134,5 ppm.

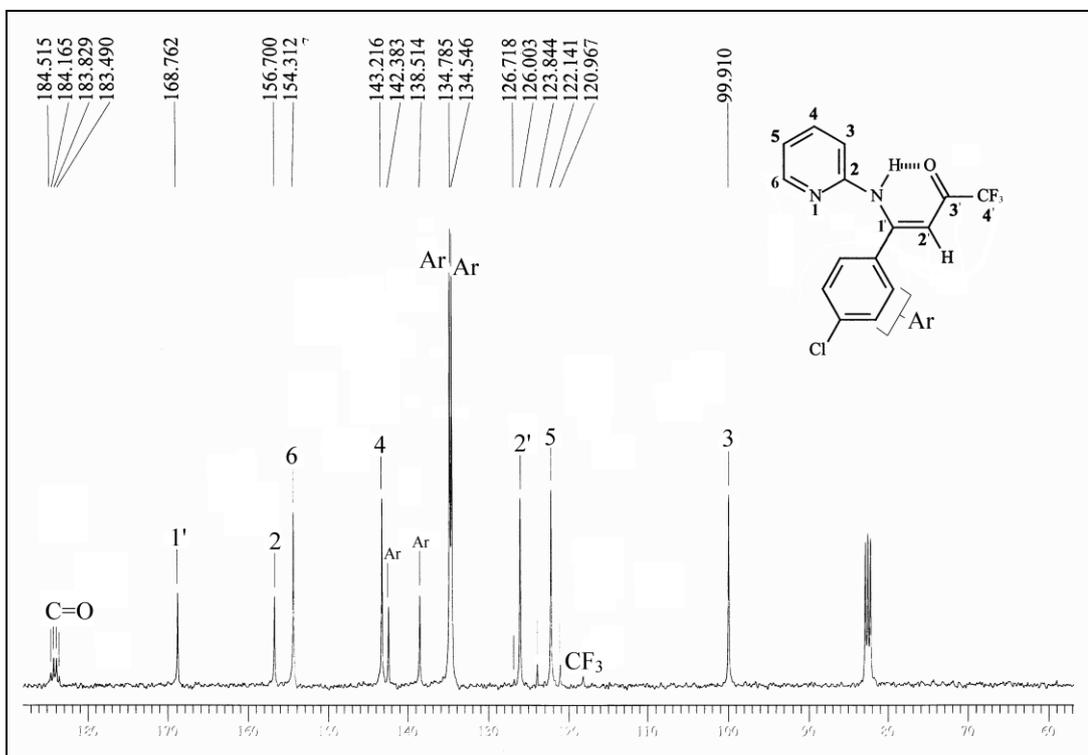


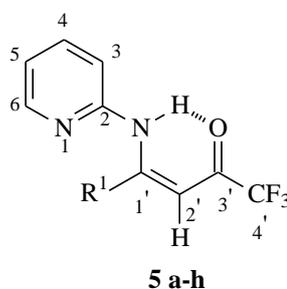
Figura 3. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ registrado em CDCl_3 à 100,61 MHz do composto *N*-[1-(4-clorofenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5e**).

A variação nos deslocamentos químicos nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C , encontrada para os demais compostos, foi atribuída levando em consideração o efeito do substituinte R^1 . A Tabela 5 mostra, em detalhes, os deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C , para os compostos **5a-h**, sendo que os demais espectros de RMN ^1H , ^{13}C e espectrometria de massas desses compostos encontram-se no Anexo 1 e Anexo 2.

3.3.3.1. Configuração das Enaminocetonas 5a-h

A análise do espectro de RMN de ^1H do composto **5a** ($\text{R}^1 = \text{H}$) mostra uma constante de acoplamento de aproximadamente 7,7 Hz entre H-1' e H-2', demonstrando o acoplamento típico para hidrogênios em posição cis, sugerindo uma conformação Z para ligação C-1' e C-2', conforme dados descritos na literatura.^{27,45} O sinal referente ao N-H em 11,7 ppm, sinal típico de moléculas onde existe ponte de hidrogênio ligado ao nitrogênio e o oxigênio carbonílico, sugerindo assim que o composto **5a** tenha conformação ZZE.

Tabela 5. Dados de RMN de ^1H , ^{13}C e espectrometria de massas para os compostos **5a-h**.



Composto	RMN- ^1H , δ (ppm), J_{HH} (Hz) / RMN- ^{13}C , δ (ppm), J_{CF} (Hz) / MS [m/z (%)]
5a	11,72 (s, 1H, NH); 8,45 (dd, $J=7,7$, 1H, H-1'); 8,35 (d, $J=4,3$, 1H, H-6); 7,68 (t, $J=7,7$, 1H, H-4); 7,07 (t, $J=7,2$, 1H, H-5); 6,89 (d, $J=8,2$, 1H, H-3); 5,73 (d, $J=7,7$, 1H, H-2'). 180,28 (C-3', $^2J_{\text{CF}}=33,9$); 150,17 (C-2); 148,71 (C-1'); 147,98 (C-6); 138,67 (C-4); 120,24 (C-2'); 116,71 (CF ₃ , $^1J_{\text{CF}}=288,9$); 112,11 (C-5); 90,96 (C-3). 216 (M ⁺ , 59), 147 (74), 119 (100), 78 (98), 51 (44). 12,91 (s, 1H, NH); 8,39 (d, $J=4,6$, 1H, H-6); 7,71 (t, $J=7,7$, 1H, H-4); 7,09 (t, $J=7,4$, 1H, H-5); 7,01 (d, $J=7,9$, 1H, H-3); 5,58 (s, 1H, H-2'), 2,60 (s, 3H, CH ₃).
5b	177,29 (C-3', $^2J_{\text{CF}}=33,2$); 167,18 (C-2); 151,56 (C-1'); 148,29 (C-6); 138,26 (C-4); 120,28 (C-2'); 117,21 (CF ₃ , $^1J_{\text{CF}}=288,2$); 115,85 (C-5); 93,42 (C-3); 22,41 (CH ₃). 230 (M ⁺ , 6), 161 (20), 133 (100), 78 (71), 51 (17).

(Continuação) **Tabela 5.** Dados de RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas para os compostos **5a-h**.

Composto	RMN- ^1H , δ (ppm), J_{HH} (Hz) / RMN- ^{13}C , δ (ppm), J_{CF} (Hz) / MS [m/z (%)]
	12,23 (s, 1H, NH); 8,26 (d, $J=5,6$, 1H, H-6); 7,39 (m, 6H, H-4, Ph); 6,98 (t, $J=7,2$, 1H, H-5); 6,47 (d, $J=8,2$, 1H, H-3); 5,74 (s, 1H, H-2').
5c	178,26 (C-3', $^2J_{\text{CF}}=33,9$); 164,49 (C-1'); 151,40 (C-2); 148,76 (C-6); 137,42 (C-4); 134,34 (C _q -Ph); 130,75 (CH-Ph); 128,79 (CH-Ph); 127,87 (CH-Ph); 120,28 (C-2'); 117,00 (CF ₃ , $^1J_{\text{CF}}=289,6$); 115,57 (C-5); 94,26 (C-3). 292 (M ⁺ , 1), 223 (11), 195 (100), 78 (74), 51 (24).
	12,20 (s, 1H, NH); 8,26 (d, $J=4,5$, 1H, H-6); 7,49 (d, $J=7,5$, 1H, H-4); 7,38 (m, 2H, H-5, Ph); 7,02 (m, 3H, Ph); 6,58 (m, 1H, H-3); 5,72 (s, 1H, H-2').
5d	178,44 (C-3', $^2J_{\text{CF}}=33,2$); 163,98 (d, $^1J=252,1$, F-Ph); 163,44 (C-1'); 151,32 (C-2); 148,84 (C-6); 137,70 (C-4); 130,54 (d, $^4J=3,5$, F-Ph); 130,11 (d, $^3J=9,1$, F-Ph); 120,43 (C-2'); 117,01 (CF ₃ , $^1J_{\text{CF}}=288,2$); 116,74 (C-5); 115,85 (d, $^2J=22,6$, F-Ph); 94,39 (C-3). 310 (M ⁺ , 1), 241 (13), 213 (100), 78 (70), 51 (14).
	12,19 (s, 1H, NH); 8,24 (d, $J=4,8$, 1H, H-6); 7,51 (m, $J=7,7$, 1H, H-4); 7,33 (m, 4H, Ph); 7,01 (t, $J=7,4$, 1H, H-5); 6,60 (d, $J=7,9$, 1H, H-3); 5,72 (s, 1H, H-2').
5e	183,90 (C-3', $^2J_{\text{CF}}=33,9$); 168,76 (C-1'); 156,70 (C-2); 154,31 (C-6); 143,21 (C-4); 142,38 (C _q -Ph); 138,51 (C _q -Ph); 134,78 (CH-Ph); 134,55 (CH-Ph); 126,00 (C-2'); 122,41 (CF ₃ , $^1J_{\text{CF}}=289,6$); 122,14 (C-5); 99,91 (C-3). 326 (M ⁺ , 1), 257 (9), 229 (100), 78 (14), 51 (6).
	12,18 (s, 1H, NH); 8,24 (d, $J=4,7$, 1H, H-6); 7,51 (m, 3H, H-4, Ph); 7,24 (d, $J=8,7$, 2H, Ph); 7,01 (t, $J=7,0$, 1H, H-5); 6,61 (d, $J=8,2$, 1H, H-3); 5,71 (s, 1H, H-2').
5f	178,50 (C-3', $^2J_{\text{CF}}=36,0$); 163,24 (C-1'); 151,09 (C-2); 148,74 (C-6); 137,73 (C-4); 134,41 (C _q -Ph); 131,96 (CH-Ph); 129,39 (CH-Ph); 125,15 (C _q -Ph); 120,42 (C-2'); 116,86 (CF ₃ , $^1J_{\text{CF}}=292,4$); 115,41 (C-5); 94,37 (C-3). 371 (M ⁺ , 1), 302 (7), 273 (100), 78 (67), 51 (14).

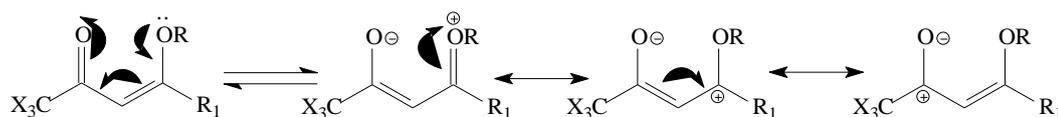
(Continuação) **Tabela 5.** Dados de RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas para os compostos **5a-h**.

Composto	RMN- ^1H , δ (ppm), J_{HH} (Hz) / RMN- ^{13}C , δ (ppm), J_{CF} (Hz) / MS [m/z (%)]
5g	12,11 (s, 1H, NH); 8,21 (d, $J=4,4$, 1H, H-6); 7,38 (t, $J=7,7$, 1H, H-4); 7,17 (m, 2H, Ph); 6,90 (t, $J=7,0$, 1H, H-5); 6,42 (d, $J=7,2$, 1H, H-3); 5,64 (s, 1H, H-2'). 178,01 (C-3', $^2J_{\text{CF}}=33,0$); 164,63 (C-1'); 151,55 (C-2); 148,72 (C-6); 141,42 (C-4); 137,33 (C _q -Ph); 131,25 (C _q -Ph); 129,48 (CH-Ph); 127,85 (CH-Ph); 120,20 (C-2'); 117,05 (CF ₃ , $^1J_{\text{CF}}=287,5$); 116,75 (C-5); 93,97 (C-3). 305 (M ⁺ , 1), 237 (5), 209 (100), 78 (27), 51 (5).
5h	12,18 (s, 1H, NH); 8,30 (d, $J=4,6$, 1H, H-6); 7,45 (t, $J=7,7$, 1H, H-4); 7,31 (d, $J=8,7$, 2H, Ph); 6,99 (t, $J=7,2$, 1H, H-5); 6,86 (d, $J=8,5$, 2H, Ph), 6,52 (d, $J=8,2$, 1H, H-3); 5,73 (s, 1H, H-2'). 177,85 (C-3', $^2J_{\text{CF}}=34,6$); 164,30 (C-1'); 161,83 (C _q -Ph); 151,79 (C-2); 148,77 (C-6); 137,34 (C-4); 129,73 (CH-Ph); 126,21 (C _q -Ph); 120,18 (C-2'); 117,11 (CF ₃ , $^1J_{\text{CF}}=289,6$); 116,81 (C-5); 93,74 (C-3); 55,26 (CH ₃). 253 (M ⁺ , 5), 225 (100), 78 (46), 51 (10).

3.3.4. Proposta mecanística para a reação de 1,1,1-trifluor-4-alkuil(aril)-4-alcoxi-3-buten-2-onas com 2-aminopiridina

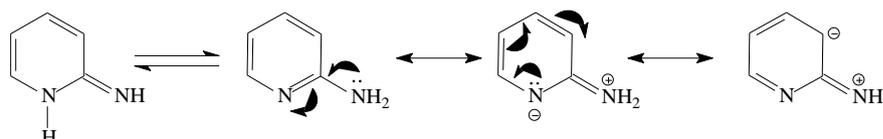
Considerando os resultados obtidos em diversos trabalhos sobre a reatividade das 1,1,1-trifluor-4-alkuil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alkuen-2-onas (**3a-h**), que indicam que há dois centros eletrofílicos (o carbono carbonílico e o carbono olefínico C-4) espera-se uma maior reatividade na posição β , devido ao grupo alcóxi que polariza a nuvem eletrônica em direção a carbonila. Deduz-se então, que o C-4 em presença de nucleófilos é um centro eletrófilo mais reativo que a carbonila. (Esquema 32)

Esquema 32



Por sua vez, a 2-aminopiridina possui três centros nucleofílicos mais reativos. O grupo amino exocíclico, o nitrogênio endocíclico e o carbono 3 do anel piridínico (Esquema 33), os quais mostram grande reatividade em presença de sítios eletrofílicos.

Esquema 33

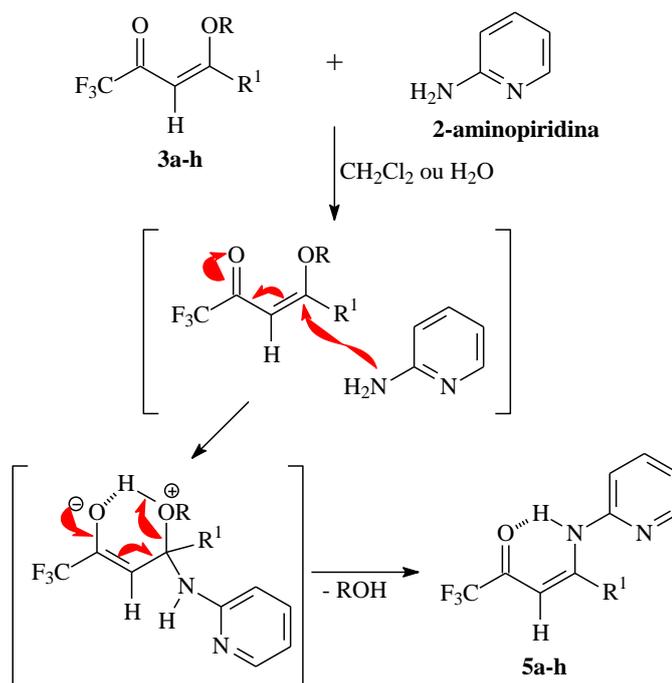


Esta reatividade diferenciada dos três centros nucleofílicos das aminopiridinas, pode ser explicada pela presença do grupo amino, através do efeito- α , pois apresenta, um par de elétrons disponível.

Kacharova e col.³⁴ estudaram o mecanismo reacional de α -haloenonas com 2-aminopiridina. Foi constatado que se obtêm α -haloaminonas ou imidazopirimidinas, dependendo da natureza do átomo α -halogênio e do solvente (Esquema 17).

A partir das considerações anteriores, pode-se propôr o mecanismo para a reação de monossustituição que leva à obtenção de *N*-[1-alkil(aril)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5a-h**). O Esquema 34 mostra proposta mecanística para a reação entre 1,1,1-trifluor-3-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alken-2-onas (**3a-h**) e 2-aminopiridina.

Esquema 34



3.3.5. Ciclização de *N*-[1-alkuil(aril)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina

Após a síntese dos compostos **5a-h**, visando obter ciclizações intramoleculares, as quais poderia levar a interessantes heterociclos, empregou-se várias condições reacionais, as quais encontram-se listadas na Tabela 6.

A partir de dados da literatura^{35,38,40,45} para reações similares, experimentou-se primeiramente reações envolvendo o composto **5c** com ácido polifosfórico (PPA) com e sem solvente, variando-se a temperatura e o tempo reacional. Infelizmente polimerizações foram obtidas. Posteriormente, empregou-se reações em POCl_3 sob refluxo. Finalmente, foram estudadas reações com PTSA, K10, PTSA com K10, TiCl_4 e ZnCl_2 , as quais também não obtiveram êxito para obtenção de heterociclos.

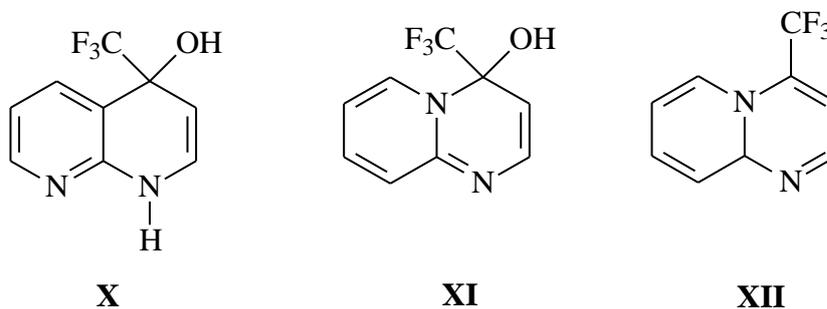
Tabela 6. Ciclização intramolecular de *N*-[3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5c**).

Reagente	Solvente	Tempo Reacional	Temperatura
PPA (2g P ₂ O ₅ 2ml H ₃ PO ₄)	[a]	3 horas	120°C
PPA (1,5g P ₂ O ₅ 1ml H ₃ PO ₄)	Etanol	2 horas	78°C
PPA (1,5g P ₂ O ₅ 1ml H ₃ PO ₄)	Etanol	2 horas	130°C
PPA (1,8g P ₂ O ₅ 1,2ml H ₃ PO ₄)	Etanol	24 horas	110°C
12ml POCl ₃ 3g P ₂ O ₅	[a]	20 horas	90°C
1,5ml POCl ₃ 2,4g P ₂ O ₅	[a]	16	90°C
0,04g PTSA / MO	tolueno	10 min	14 watt
0,2g K10	[a]	10 min	14 watt
0,04g PTSA / K10	tolueno	2 horas	refluxo
5 eq TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	2 horas	refluxo
ZnCl ₂	DMSO	35 horas	150°C

[a] Reação sem solvente orgânico

Os resultados negativos obtidos para a ciclização do composto **5c**, revelam a existência de uma dificuldade reacional nessas condições, a qual pode estar indicando o comportamento químico desta enaminona em meio ácido e sob aquecimento.

Segundo dados da literatura para ciclizações similares, três estruturas cíclicas seriam esperadas para este tipo de reação (**X**, **XI** e **XII**).



A estrutura **X**, uma 1,8-naftiridina, seria derivada de uma substituição aromática intramolecular envolvendo o carbono 3 da piridina e o carbono

carbonílico. A estrutura **XI**, uma pirido[1,2-*a*]pirimidina, seria resultante da ataque nucleofílico do nitrogênio piridínico ao carbono carbonílico do composto **5c**. A estrutura **XII** seria derivada de **XI** pela eliminação de uma molécula de água.

Acredita-se que a dificuldade de eliminação de H₂O na estrutura **XI**, a qual levaria a um sistema não aromático, seja o fator determinante para a não formação do composto **XII**.

A obtenção da estrutura **X** apresenta uma aparente maior facilidade para eliminação de H₂O e formação de um sistema mais conjugado. Entretanto, dados iniciais obtidos para reações de ciclização envolvendo β-alcoxivinil triclorometil cetonas, demonstraram que o caminho reacional envolvido não leva a síntese de 1,8-naftiridinas (**X**), mas sim a pirido[1,2-*a*]pirimidinona (**IV**).

3.4. Reação de ciclização de 1,1,1-tricloro-4-alkil(aril)-4-alcoxi-3-buten-2-onas com 2-aminopiridina. Obtenção de 2-alkil(aril)-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (6a-i)

Com o objetivo subsequente a esta dissertação, passou a estudar as reações entre 1,1,1-tricloro-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alken-2-onas (**4a-i**) e 2-aminopiridina.

A literatura mostra que em 1968 Shur e Israelstam⁴⁰ (Esquema 23) obtiveram uma série de 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona quando aqueceram 1 mmol de 2-aminopiridinas com 1,5 mmol de β-cetoésteres, à 100°C por 1 hora na presença de PPA, em quantidades de quatro a seis equivalentes. Esta metodologia levou a síntese de 2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**6b**) em 96% de rendimento.

Apesar de alguns autores postularem a síntese de isômero 4-metil-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-2-ona como produto principal, Antaki e Petrow³⁸ (Esquema 21) demonstraram que somente o isômero 2-metil-4-ceto é formado. Esta

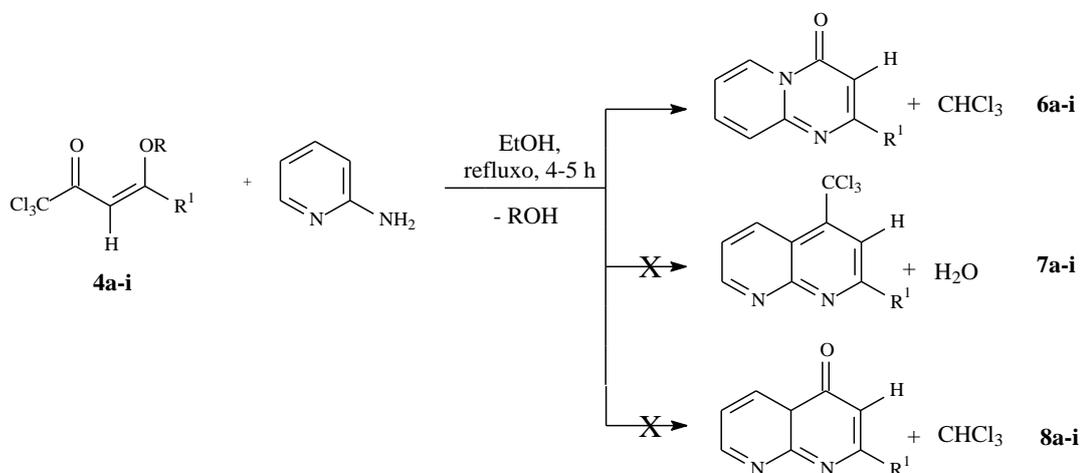
constatação é resultado da reação de 2-bromopiridina com β -aminocrotonato de etila, realizada pelos mesmos autores.

Nesta dissertação, inicialmente procederam-se reações visando o isolamento de um possível intermediário sintético enaminoacetônico e análogo estruturalmente a **5a-h**. Foram feitas várias reações com objetivo de isolamento das enamionas a partir das 1,1,1-tricloro-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alken-2-onas, porém sem resultados. Posteriormente, a partir dos resultados negativos para a obtenção de enamionas, onde foi utilizado diclorometano como solvente, efetuaram-se reações visando a ciclização direta. Este procedimento baseou-se em resultados obtidos por Bonacorso e col.,⁴⁵ o qual obteve tiazolo-pirimidinonas a partir de reações entre β -alcoxivinil triclorometil cetonas e 2-aminotiazol, em refluxo de etanol, de 5 a 30 horas, com rendimentos de 45-89%.

De acordo com dados da literatura,^{36,37,42,43} era esperado a obtenção de dois possíveis heterociclos: pirido[1,2-*a*]pirimidinas (**6**) e/ou 1,8 naftiridinas (**7-8**) (Esquema 35). Porém a partir de dados de RMN de ¹H, ¹³C, Dept 135, HMBC e HMQC, constatou-se a formação de pirido[1,2-*a*]pirimidinona como única classe heterocíclica.

Assim, como descrito por Bonacorso e col.,⁴⁵ também nesta dissertação, β -alcoxivinil triclorometil cetonas originaram pirimidinonas condensadas pela eliminação de uma molécula de álcool devido ao ataque inicial da 2-aminopiridina e uma molécula de CHCl₃ pela ciclização intramolecular na fase final da reação.

Esquema 35



Compostos 4, 6-8	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R¹	H	Me	Ph	4-FPh	4-ClPh	4-BrPh	4-MePh	4-MeOPh	4-NO ₂ Ph
R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me

As condições reacionais para a ciclocondensação foram determinadas inicialmente para o composto 2-fenil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**6c**), a partir de 1,1,1-tricloro-4-fenil-4-metoxi-3-buten-2-onas (**4c**) com 2-aminopiridina.

Foram testadas várias condições reacionais com o objetivo de otimizar esta etapa sintética. Primeiramente para obtenção do composto **6c**, a reação foi realizada em diclorometano a temperatura ambiente por 2 horas, não ocorrendo formação do produto. Após com mesmo solvente, fez-se refluxo por um período de 2 a 5 horas e obteve-se o produto com baixos rendimentos.

Nas tentativas posteriores, a partir de acompanhamento das reações por CCD, determinou-se que as melhores condições foram obtidas, quando as reações foram executadas empregando os reagentes em quantidades equimolares, em meio etanólico, por 4 a 5 horas a temperatura de refluxo.

Os demais compostos **6a,b,d-i** foram obtidos utilizando-se as condições otimizadas para o composto **6c**, ou seja, em meio etanol a temperatura de refluxo, em tempo reacional de 5 horas. A Tabela 7 mostra as condições de otimização de síntese de 2-fenil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**6c**).

Tabela 7. Otimização de síntese de 2-fenil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**6c**)

Reação	Composto 4c (mol)	2-NH ₂ C ₅ H ₄ N (mol)	Solvente	Tempo (horas)	Temperatura (°C)	Rendimentos ^[a] (%)
1	1	1	CH ₂ Cl ₂	2	20-25 (t.a.)	25
2	1	1	CH ₂ Cl ₂	2	refluxo	50
3	1	1	CH ₂ Cl ₂	5	refluxo	53
4	1	1	EtOH	4-5	refluxo	80

[a] Rendimento do produto isolado.

3.4.1 Purificação dos compostos 6a-i

Os compostos **6a-i** depois de isolados do meio reacional (ver parte experimental), foram recristalizados em: acetato de etila e hexano (3:1) **6a-b**; etanol e hexano (3:1) **6c-i**; e se apresentaram como sólidos brancos e amarelos, estáveis, com rendimentos de 45 a 80 %. A Tabela 8 mostra os rendimentos otimizados, os pontos de fusão e os dados de análise elementar para os compostos **6a-i**.

Tabela 8. Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos **6a-i**.

Composto	Rend. (%) [a]	P.f. (°C) [b]	Fórmula Molecular p.m. (g/mol)	Análise Elementar (%)		
				Calc./Exp. C	H	N
6a	62	110-111	C ₈ H ₆ N ₂ O 146,15	[d]		
6b	66 96 ^[c]	118-119 123-124 ^[c]	C ₉ H ₈ N ₂ O 160,18	67,49	5,03	17,49

(Continuação) **Tabela 8.** Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos **6a-i**.

Composto	Rend. (%) [a]	P.f. (°C) [b]	Fórmula Molecular p.m. (g/mol)	Análise Elementar (%)		
				Calc./Exp. C	H	N
6c	80	145-146	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O 222,25	[d]		
6d	65	201-202	C ₁₄ H ₉ FN ₂ O 240,24	70,00	3,78	11,66
				69,88	3,90	11,49
6e	68	203-204	C ₁₄ H ₉ ClN ₂ O 256,69	65,51	3,53	10,91
				65,27	3,67	10,85
6f	71	200-201	C ₁₄ H ₉ BrN ₂ O 301,14	55,84	3,01	9,30
				55,55	3,14	9,06
6g	70	199-200	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O 236,27	[d]		
6h	45	157-158	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ 252,27	71,42	4,79	11,10
				71,25	4,91	10,98
6i	55	217-218	C ₁₄ H ₉ N ₃ O ₃ 267,24	62,92	3,39	15,72
				63,03	3,55	15,83

[a] Rendimento dos compostos isolados. [b] Pontos de fusão não corrigidos. [c] Composto descrito na literatura 40. [d] Dados em fase de aquisição.

3.4.2. Identificação do compostos **6a-i**

A identificação dos compostos **6a-i** foi feita por RMN ¹H, ¹³C, HMQC, HMBC, DEPT 135, cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas e considerando também dados de literatura^{35,38,40} para compostos já conhecidos. Os espectros de RMN ¹H e ¹³C foram registrados em: CDCl₃ para os compostos **6b-h**; DMSO-d₆ para os compostos **6a,i**; utilizando tetrametil silano (TMS) como referência interna.

O espectro de RMN ^1H para o composto **6e** (Figura 4) mostrou dubleto na região de 9,07 ppm com $J= 9,9$ Hz referente ao H-6, um dubleto com $J= 8,7$ Hz na região de 8,03 ppm referente a dois hidrogênios da fenila, um multipletto na região de 7,75 referente ao H-7 e H-9. Na região de 7,47 ppm, dubleto referente a dois hidrogênios da fenila com $J= 8,7$ Hz. O H-8 e H-3 apresentaram multipletto e singletto na região de 7,15 ppm e 6,88 ppm respectivamente.

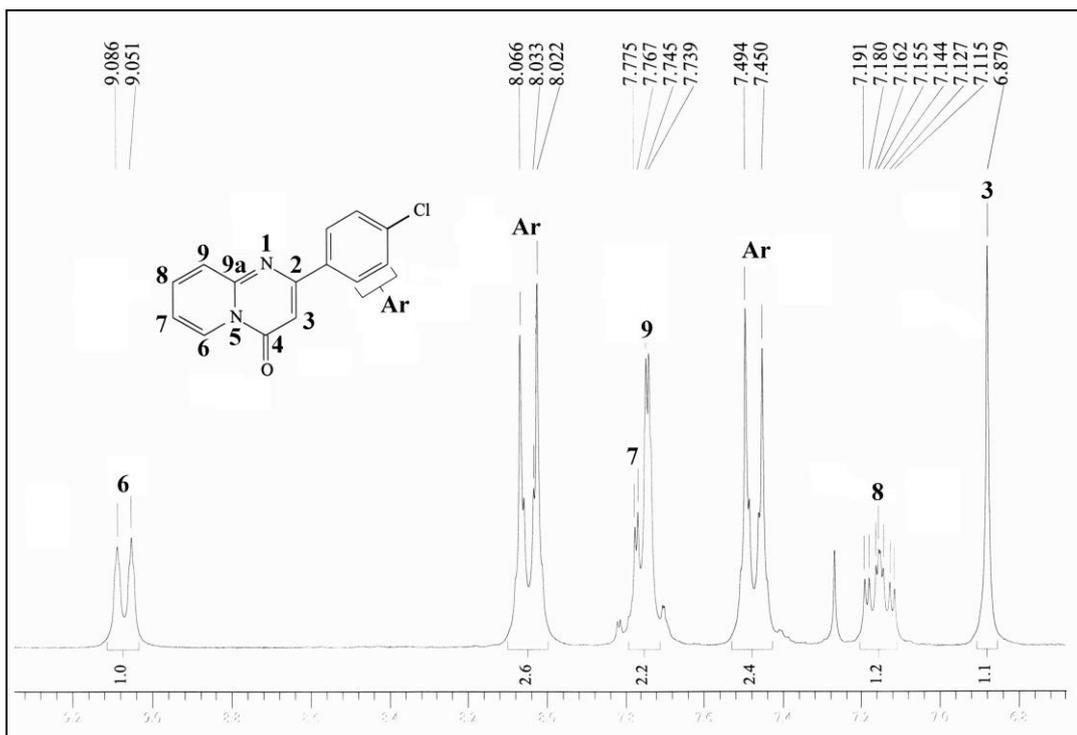


Figura 4. Espectro de RMN ^1H registrado em CDCl_3 à 200 MHz do composto 2-(4-clorofenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**6e**).

O espectro de RMN de ^{13}C do composto **6e** (Figura 5) mostrou na região de 160,52 ppm um sinal referente ao C-2. O carbono carbonílico apresenta um sinal na região de 158,35 ppm e o C-9a na região de 150,91 ppm. Os carbonos da fenila apresentaram sinal na região de 136,76 ppm e 135,53 ppm para os carbonos quaternários e 128,86 ppm e 128,59 ppm para os carbonos terciários. Na região de 136,20 ppm, mostrou sinal do C-7 e em 127,18 ppm e 126,60 ppm para os C-6 e

C-9. Os C-8 e C-3 apresentaram sinal na região de 115,17 ppm e 99,68 ppm respectivamente.

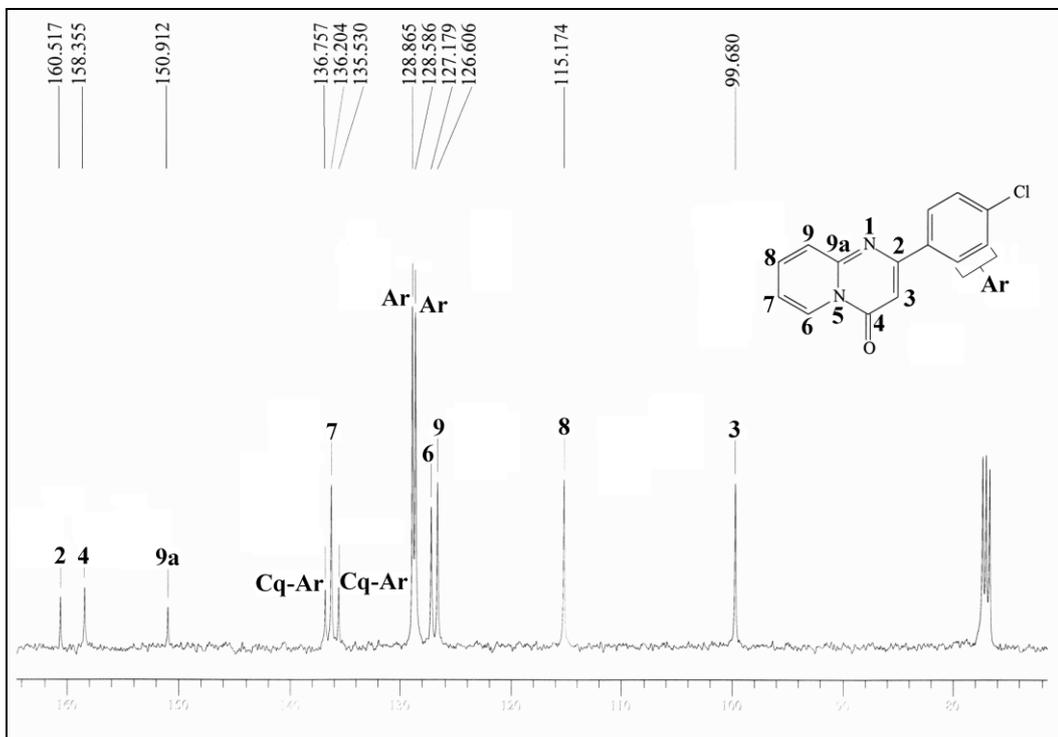


Figura 5. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ registrado em CDCl_3 à 100,61 MHz do composto 2-(4-clorofenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**6e**).

Através do experimento de DEPT 135 (Figura 6) foi possível caracterizar com precisão os carbonos terciários C-3, C-6, C-7, C-8, C-9 e fenílicos presentes na estrutura do composto **5e**. Como informação complementar, este experimento não apresentou sinais para os carbonos C-2, C-4, C-9a e para os dois carbonos quaternários pertencentes a fenila.

Caso as reações de ciclocondensação tivessem levado a 1,8-naftiridinonas, o sinal relativo ao C-9 não seria observado no experimento de RMN Dept 135 (Figura 6), pois o sistema 1,8-naftiridinona apresenta 4 carbonos terciários enquanto que pirido[1,2-a]pirimidinonas apresentam 5 carbonos terciários.

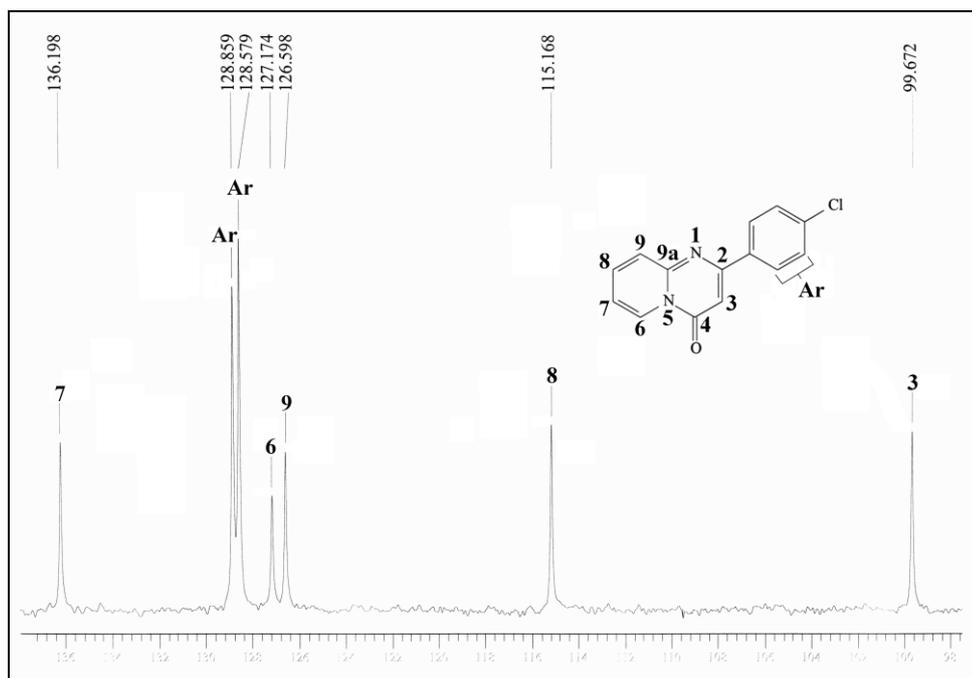


Figura 6. Espectro de RMN DEPT 135 registrado em CDCl_3 do composto 2-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**6e**).

Os espectros de RMN de 2D como HMBC e HMQC foram de suma importância para a elucidação das estruturas dos compostos sintetizados. A correlação entre os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C serviu como base para a interpretação destes. A Figura 7 e 8 mostram os espectros de HMQC e HMBC. A análise geral dos espectros uni e bidimensionais permitiram confirmar que as moléculas heterocíclicas sintetizadas nesta etapa da dissertação correspondem a 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas e não a 1,8-naftiridinas.

A distinção entre os isômeros 2-ceto e 4-ceto foi realizada através do experimento de RMN bidimensional (HMBC, Figura 7), o qual mostra o acoplamento entre o H-6 e o carbono carbonílico C-4.

A variação nos deslocamentos químicos nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C , encontrada para os demais compostos, foi atribuída ao efeito dos substituintes R^1 . A Tabela 9 mostra, em detalhes, os deslocamentos químicos de ^1H , ^{13}C e espectrometria de massas, respectivamente, para os compostos **6a-i**.

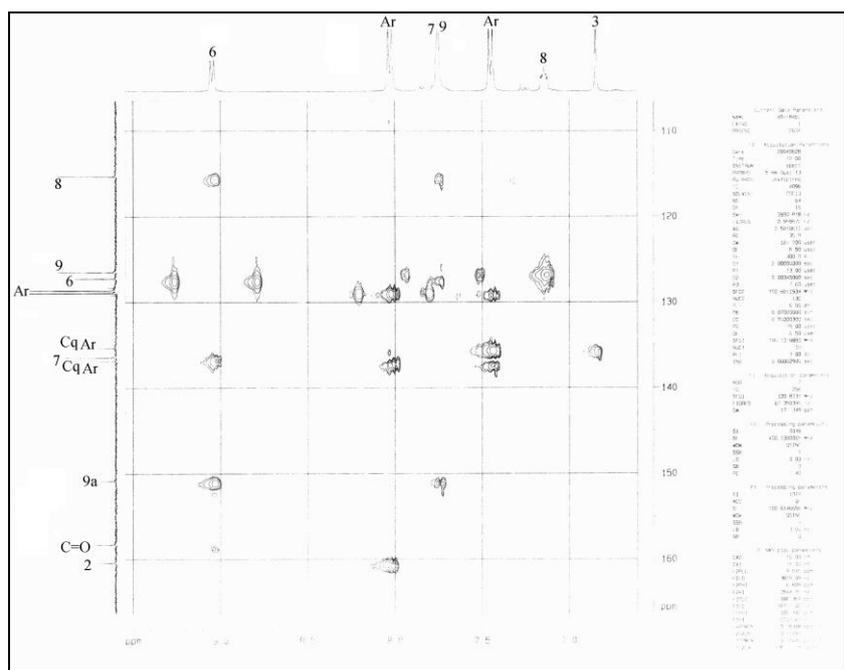
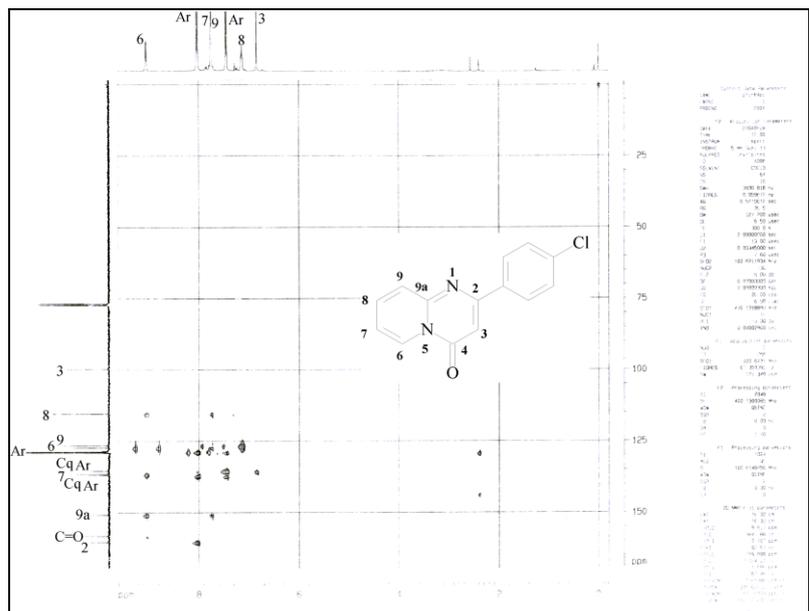


Figura 7. Espectro de RMN HMBC e parte ampliada da janela espectral, registrado em CDCl₃ do composto 2-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (6e).

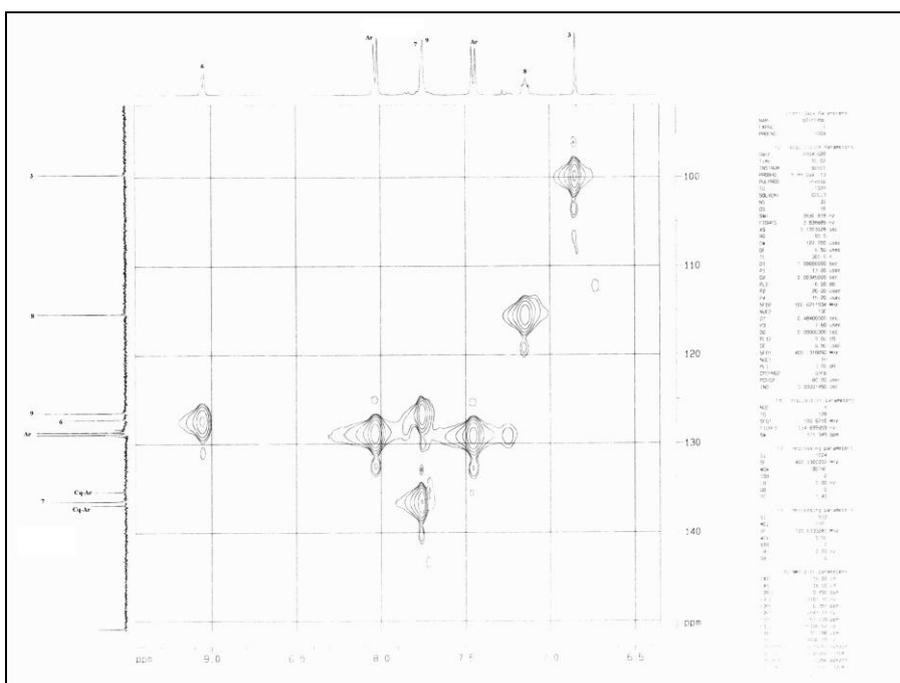
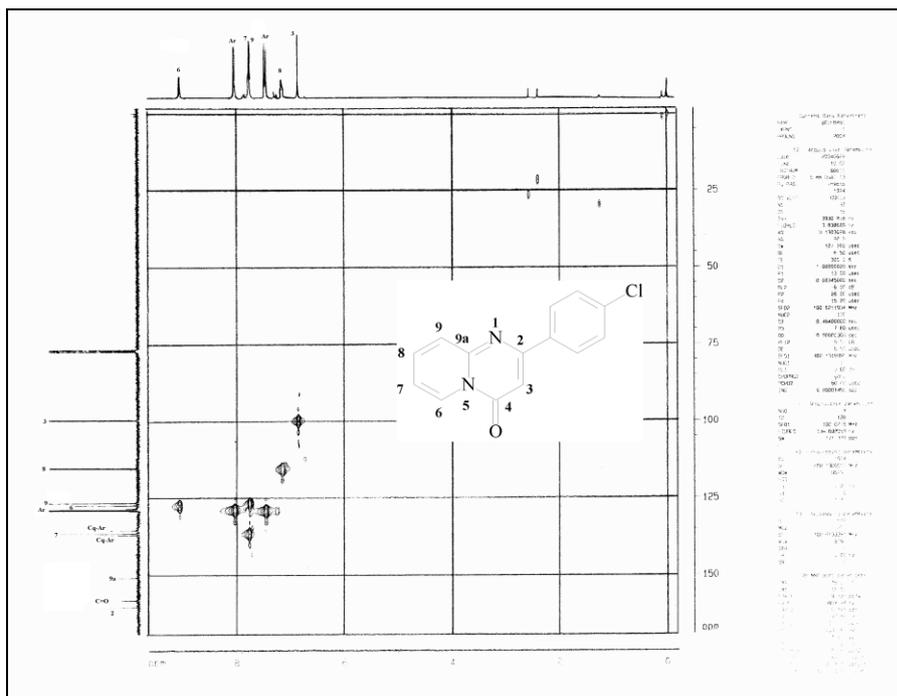
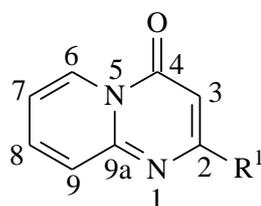


Figura 8. Espectro de RMN HMQC e parte ampliada da janela espectral, registrado em CDCl_3 do composto 2-(4-clorofenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**6e**).

Tabela 9. Dados de RMN de ^1H , ^{13}C e espectrometria de massas para os compostos **6a-i**.



Composto	RMN- ^1H , δ (ppm), J_{HH} (Hz) / RMN- ^{13}C , δ (ppm), J_{CF} (Hz) / MS [m/z (%)]
6a	8,85 (t, $J=12,5$, 1H, H-2); 8,35 (d, $J=3,5$, 1H, H-6); 7,80 (m, $J=8,0$, 1H, H-7); 7,10 (m, $J=7,0$, 1H, H-9); 7,02 (m, $J=8,0$, 1H, H-8); 6,29 (d, $J=13,0$, 1H, H-3). 151,20 (C-2); 148,19 (C-4); 146,81 (C-9a); 138,68 (C-7); 118,93 (C-6); 111,50 (C-9); 97,36 (C-8); 91,45 (C-3). 147 (M^+ , 57), 119 (100), 78 (75), 51 (41) 9,03 (d, $J=7,0$, 1H, H-6); 7,73 (t, $J=7,6$, 1H, H-7); 7,59 (d, $J=8,8$, 1H, H-9); 7,12 (t, $J=6,7$, 1H, H-8); 6,34 (s, 1H, H3); 2,47 (s, 3H, CH_3).
6b	165,02 (C-2); 157,55 (C-4); 150,46 (C-9a); 135,99 (C-7); 126,94 (C-6); 125,55 (C-9); 114,78 (C-8); 102,99 (C-3); 24,41 (CH_3). 160 (M^+ , 57), 131(100), 78 (75), 51 (41) 9,06 (d, $J=7,0$, 1H, H-6); 8,09 (m, 2H, Ph); 7,75 (m, 2H, Ph); 7,49 (m, 3H, Ph, H-7, H-9); 7,13 (m, 1H, H-8); 6,91 (s, 1H, H3).
6c	161,67 (C-2); 158,29 (C-4); 150,78 (C-9a); 136,99 ($\text{C}_q\text{-Ph}$); 135,9 (C-7); 130,4 (C-6); 128,55 (CH-Ph); 127,21 (CH-Ph); 127,03 (CH-Ph); 126,48 (C-9); 114,93 (C-8); 99,7 (C-3). 222 (M^+ , 97), 194 (100), 78 (88), 51 (43) 9,05 (d, $J=7,0$, 1H, H-6); 8,10 (t, 2H, Ph); 7,75 (d, 2H, Ph); 7,17 (t, 2H, Ph, H-7, H-9); 7,13 (m, 1H, H-8); 6,84 (s, 1H, H3).
6d	164,47 (d, $^1J=251,4$, F-Ph); 160,68 (C-2); 158,35 (C-4); 150,92 (C-9a); 136,38 (C-7); 133,13 (d, $^4J=2,8$, F-Ph); 129,46 (d, $^3J=9,1$, F-Ph); 127,27 (C-6); 126,50 (C-9); 115,75 (d, $^2J=21,1$, F-Ph); 115,23 (C-8); 99,55 (C-3). 240 (M^+ , 47), 212 (100), 78 (65), 51 (20)

(Continuação) **Tabela 9.** Dados de RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas para os compostos **6a-i**.

Composto	RMN- ^1H , δ (ppm), J_{HH} (Hz) / RMN- ^{13}C , δ (ppm), J_{CF} (Hz) / MS [m/z (%)]
	9,07 (d, $J=6,9$, 1H, H-6); 8,03 (d, $J=8,7$, 2H, Ph); 7,75 (m, 2H, H-7, H-9); 7,47 (d, $J=8,7$, 2H, Ph); 7,15 (m, 1H, H-8); 6,88 (s, 1H, H3).
6e	160,51 (C-2); 158,35 (C-4); 150,91 (C-9a); 136,75 (C _q -Ph); 136,20 (C-7); 135,53 (C _q -Ph); 128,86 (CH-Ph); 128,58 (CH-Ph); 127,18 (C-6); 126,60 (C-9); 115,17 (C-8); 99,68 (C-3). 256 (M ⁺ , 47), 228 (100), 78 (73), 51 (33)
	9,05 (d, $J=7,1$, 1H, H-6); 7,96 (d, $J=8,4$, 2H, Ph); 7,75 (m, 2H, H-7, H-9); 7,62 (d, $J=8,6$, 2H, Ph); 7,14 (m, 1H, H-8); 6,86 (s, 1H, H3).
6f	160,62 (C-2); 158,37 (C-4); 150,96 (C-9a); 136,41 (C-7); 135,95 (C _q -Ph); 131,93 (CH-Ph); 128,91 (CH-Ph); 127,29 (C-6); 126,59 (C-9); 125,35 (C _q -Ph); 115,33 (C-8); 99,77 (C-3). 301 (M ⁺ , 47), 272 (85), 78 (100), 51 (49)
	9,01 (d, $J=7,0$, 1H, H-6); 7,97 (d, $J=8,2$, 2H, Ph); 7,67 (m, 2H, H-7, H-9); 7,27 (d, $J=8,0$, 2H, Ph); 7,05 (m, 1H, H-8); 6,86 (s, 1H, H3); 2,39 (s, 3H, CH ₃).
6g	161,57 (C-2); 158,31 (C-4); 150,61 (C-9a); 140,74 (C-7); 135,86 (C _q -Ph); 133,98 (C _q -Ph); 129,23 (CH-Ph); 127,04 (CH-Ph); 126,88 (C-6); 126,34 (C-9); 114,83 (C-8); 99,15 (C-3), 21,19 (CH ₃). 236 (M ⁺ , 66), 208 (100), 78 (32), 51 (11)
	9,04 (d, $J=7,0$, 1H, H-6); 8,07 (d, $J=8,9$, 2H, Ph); 7,72 (m, 2H, H-7, H-9); 7,09 (m, 1H, H-8); 7,0 (d, $J=8,9$, 2H, Ph); 6,84 (s, 1H, H3); 3,87 (s, 3H, CH ₃).
6h	161,75 (C-2); 161,27 (C-4); 158,41 (C-9a); 150,76 (C _q -Ph); 136,08 (C-7); 129 (C _q -Ph); 128,9 (CH-Ph); 127,16 (C-6); 126,38 (C-9); 114,06 (CH-Ph); 114,87 (C-8); 98,6 (C-3), 55,32 (CH ₃). 252 (M ⁺ , 87), 223 (100), 78 (75), 51 (28)

(Continuação) **Tabela 9.** Dados de RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas para os compostos **6a-i**.

Composto	RMN- ^1H , δ (ppm), J_{HH} (Hz) / RMN- ^{13}C , δ (ppm), J_{CF} (Hz) / MS [m/z (%)]
	9,01 (d, $J=6,9$, 1H, H-6); 8,22 (m, 4H, Ph); 7,74 (m, 2H, H-7, H-9); 7,15 (m, 1H, H-8); 6,87 (s, 1H, H3).
6i	157,87 (C-2); 157,65 (C-4); 150,78 (C-9a); 148,55 (C _q -Ph); 142,72 (C _q -Ph); 138,14 (C-7); 128,49 (CH-Ph); 127,07 (C-6); 126,34 (C-9); 123,77 (CH-Ph); 116,74 (C-8); 100,15 (C-3). 267 (M ⁺ , 89), 239 (77), 192 (100), 78 (96), 51 (41)

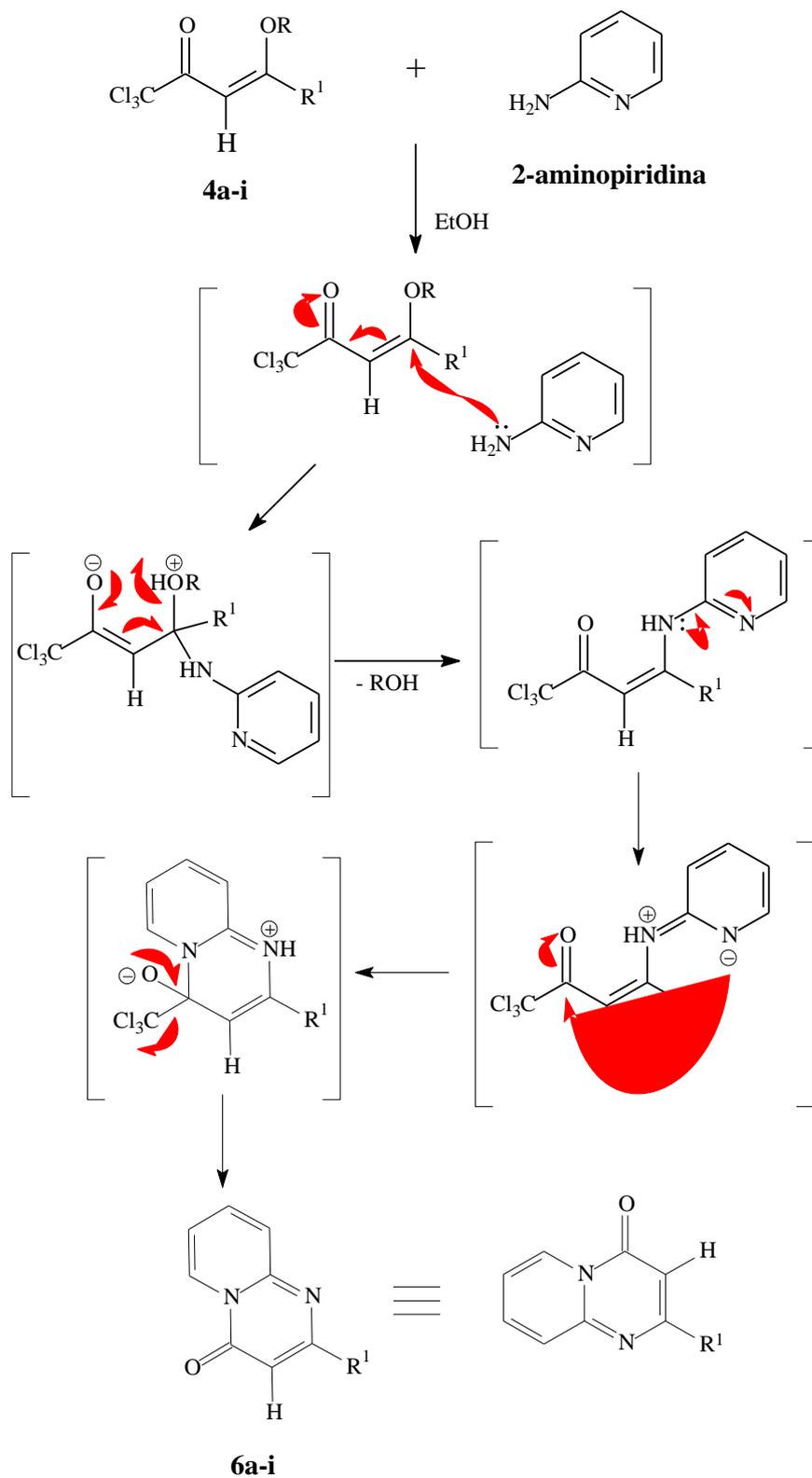
3.4.3. Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 2-alkil(aril)-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**6a-i**)

Embora não tenha-se isolado enaminocetonas triclorometil substituídas, o mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 4*H*-2-alkil(aril)-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**6a-i**) é inicialmente semelhante ao mecanismo proposto para a obtenção dos compostos *N*-[1-alkil(aril)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5a-h**).

Assim esta proposta sugere que inicialmente são obtidas *N*-[1-alkil(aril)-3-oxo-4,4,4-tricloro-1-buten-1-il]-2-aminopiridinas, as quais ciclizam a 2-alkil(aril)-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas (**6a-i**) intramolecularmente com eliminação de CHCl_3 .

O Esquema 36, mostra a proposta mecanística para a reação de ciclização de 1,1,1-tricloro-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alken-2-onas (**4a-i**) e 2-aminopiridina.

Esquema 36



4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo, foram de qualidade técnica ou p.a., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.

4.2. Aparelhos Utilizados

4.2.1. Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . Os espectros de RMN de HMBC e HMQC foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-400.

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300K, 0,5M em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13MHz para ^1H e 50,32MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 9,9 μs para (^1H) e 19,5 μs para (^{13}C); tempo de aquisição 3,9s para (^1H) e 2,8s para (^{13}C); janela espectral 2400Hz para (^1H) e 11500Hz para (^{13}C); número de varreduras de 8 a 32 para (^1H) e 2000 a 20000 para (^{13}C); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para (^1H) e 0,17994 para (^{13}C). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm.

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300K, 0,5M em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no

espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13MHz para ^1H e 100,61MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 8,0 μs para (^1H) e 13,7 μs para (^{13}C); tempo de aquisição 6,5s para (^1H) e 7,6s para (^{13}C); janela espectral 2400Hz para (^1H) e 11500Hz para (^{13}C); número de varreduras de 8 a 32 para (^1H) e 2000 a 20000 para (^{13}C); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para (^1H) e 0,371260 para (^{13}C). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm.

4.2.2. Ponto de fusão

Os pontos de fusão dos compostos sintetizados **5a-h** e **6a-i** foram determinados em capilar aberto, utilizando um aparelho digital MQAPF - 302 com termômetro não aferido.

4.2.3. Cromatografia gasosa-HP-CG/MS

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo gasoso da HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane)- Temperatura máxima de 325°C - (30mx0.32mm., 0.25 μm). Fluxo de gás Hélio de 2mL/min, pressão de 5.05psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10 μL , com injeção de 1 μL ; Temperatura inicial do forno de 70 °C por 1min e após aquecimento de 12°C por min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70ev no espectrômetro de Massas.

4.2.4. Análise elementar

Os dados de análise elementar CHN foram obtidos em um analisador Perkin-Elmer 2400, no Instituto de Química da USP, São Paulo.

4.2.5. Microondas

As reações realizadas sob irradiação de microondas procederam em aparelho Microondas ME27 – Electrolux, com as seguintes especificações: capacidade 27 litros, entrada de energia (V/Hz) 127/60 – 220/60, potência de saída de magnetron 900W, frequência de microondas 2450 MHz, potência de consumo 1500 W e corrente (A) 14 (127V) – 8 (220V).

4.3. Técnicas Experimentais

4.3.1. Técnica Geral de Acilação de Enoléteres

Após refluxo por 1 hora sobre LiAlH_4 , o volume equivalente de enoléter (60 mmol) foi destilado diretamente em um funil de adição, que já continha piridina absoluta (60 mmol) e 20-30 mL de éter etílico seco. Após, o funil foi imediatamente colocado sobre o balão da reação contendo anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloro acetila (60 mmol). O balão reacional foi preparado previamente, tampado e colocado em banho de gelo, com o objetivo de evitar formação de vapores ácidos que induzem a polimerização do enoléter.

A seguir, foi adicionado o enoléter e a piridina, gota a gota sobre o anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloro acetila, sob agitação magnética. Após a adição o banho de gelo foi removido e a mistura reacional ficou sob agitação por 16 horas. Ao término do tempo de reação, o sal formado foi filtrado em funil de Büchner e a solução foi lavada com água ácida 0,1N e seca com sulfato de sódio anidro e então filtrado. Após a evaporação do solvente, o óleo residual foi purificado por destilação à pressão reduzida em um microdestilador. Os compostos **1a-b** foram obtidos em alto grau de pureza em bons rendimentos.

4.3.2. Técnica Geral de Acilação de Acetais

Em um balão de 100 mL de uma boca, à temperatura ambiente e sob agitação magnética, contendo anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloro acetila (66,3 mmol) foi adicionado, gota a gota, uma mistura de cetil (30,1 mmol), piridina absoluta (66,3 mmol) e 20-30 ml de clorofórmio anidro. Após a adição, ao balão reacional adaptou-se uma coluna de refluxo e o sistema foi aquecido a uma temperatura de 45°C. Após 16 horas a mistura reacional foi filtrada e lavada com uma solução HCl 1,0 N. Após a secagem com carbonato de sódio anidro os compostos **2a-h** foram filtrados e a seguir o solvente foi removido em rota-evaporador e o produto recristalizado em metanol.

4.3.3. Síntese de *N*-[1-alkil(aril)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5a-h**)

4.3.3.1. Meio Reacional Diclorometano (**5a-h**)

A um balão de 50 mL de uma boca, 1,1,1-trifluor-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-buten-2-onas **3** (**3a-h**) (5 mmol) diluído em 25 mL de diclorometano, sob agitação magnética e temperatura ambiente, foi adicionado a 2-aminopiridina (5 mmol). A mistura reacional foi deixada à temperatura ambiente (20-25°C) por 2 horas. Após o término do tempo reacional, o solvente foi retirado em rota-evaporador e os produtos obtidos foram recristalizados em hexano.

4.3.3.2. Meio Reacional Água (**5a**)

A um balão de 50 mL de uma boca, adiciona-se 1,1,1-trifluor-4-etoxi-3-buten-2-ona (**3a**) (5 mmol), 2-aminopiridina (5 mmol) e 25 mL de água. A

mistura reacional foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente (20-25°C), por 2 horas. Após o tempo reacional, o produto **5a** formado, foi extraído com diclorometano e o solvente foi retirado em rota-evaporador. O sólido obtido foi recristalizado em hexano.

4.3.3.3. Meio Reacional Água (5b-h)

A um balão de 50 mL de uma boca com 1,1,1-trifluor-4-alquil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alquen-2-onas (**3b-h**) (5 mmol) diluído em 25 mL de água, sob agitação magnética, foi adicionado a 2-aminopiridina (5 mmol). A mistura reacional foi deixada a temperatura de refluxo (80-90°C) por 2 horas para obter os compostos **5b-h**. Após o término do tempo reacional, o produto sólido foi filtrado e recristalizado em hexano.

4.3.4. Síntese de 2-alquil(aril)-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (6a-i)

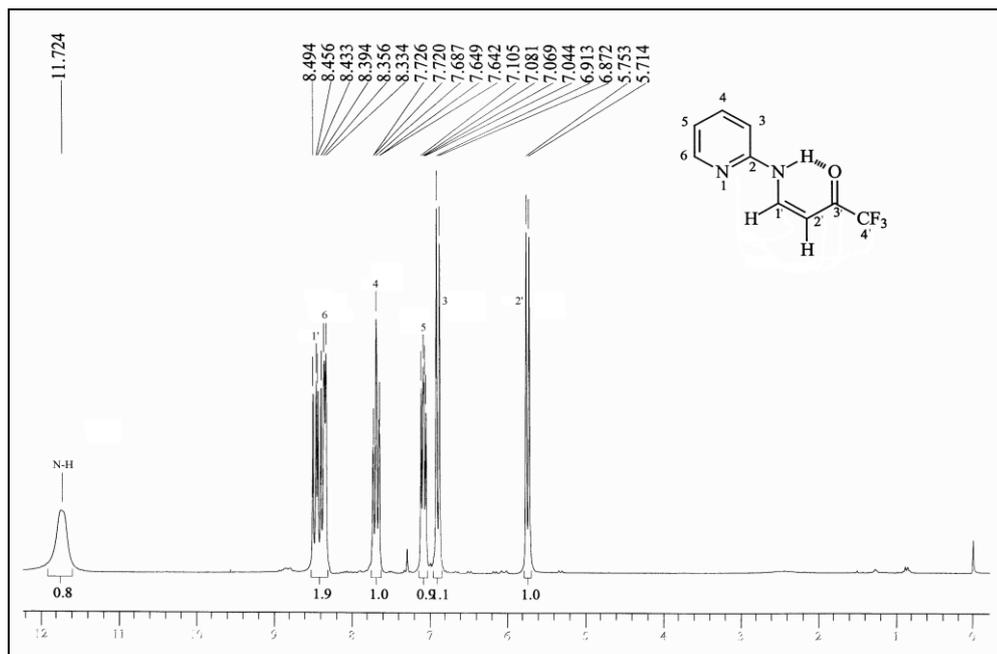
A um balão de 50 mL de uma boca, com 1,1,1-tricloro-4-alquil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alquen-2-onas (**4a-i**) (5 mmol), foi adicionado 2-aminopiridina (5 mmol) e 15 mL de etanol seco. A mistura reacional foi deixada sob agitação magnética à uma temperatura de refluxo (80°C), por 4-5 horas para obter os compostos **6a-i**. Para os compostos **6a,b**, após o tempo reacional, o solvente foi retirado no rota-evaporador e os produtos foram recristalizados com acetato de etila e hexano (3:1). Os compostos **6c-i**, após o tempo reacional, precipitaram, foram então filtrados e recristalizados em etanol e hexano (3:1).

5. CONCLUSÃO

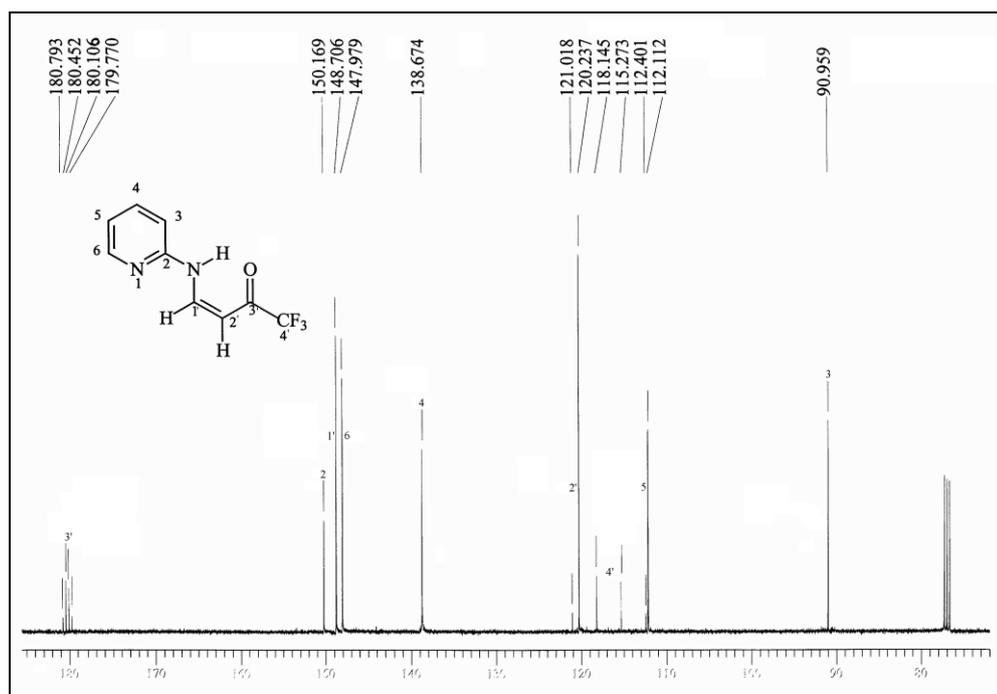
De acordo com os objetivos propostos, e analisando os resultados obtidos neste trabalho, pode-se chegar as seguintes conclusões:

- 1) As reações de 1,1,1-trifluor-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-buten-2-onas (**3a-h**) com 2-aminopiridina ocorrem de forma regioespecífica levando à obtenção de novos *N*-[1-alkil(aril)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5a-h**) com rendimentos de 62-93% em solvente orgânico (diclorometano) e de 51-84% em meio aquoso.
- 2) As reações de ciclização de *N*-[1-alkil(aril)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5a-h**) com os métodos empregados nesta dissertação (PPA, POCl₃, PTSA, K10) não obtiveram êxito.
- 3) Não foi possível o isolamento do intermediário sintético monossustituído derivado de 1,1,1-tricloro-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-buten-2-onas (**4a-i**) com 2-aminopiridina.
- 4) Reações de 1,1,1-tricloro-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-buten-2-onas (**4a-i**) com 2-aminopiridina em meio alcóolico, levaram em um passo reacional a obtenção de uma série de 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona com rendimento de 45-80%.
- 5) As técnicas uni e bidimensionais de RMN de ¹H, ¹³C, DEPT 135, HMQC e HMBC foram de fundamental importância para a caracterização de todos os compostos obtidos neste trabalho.

ANEXO I

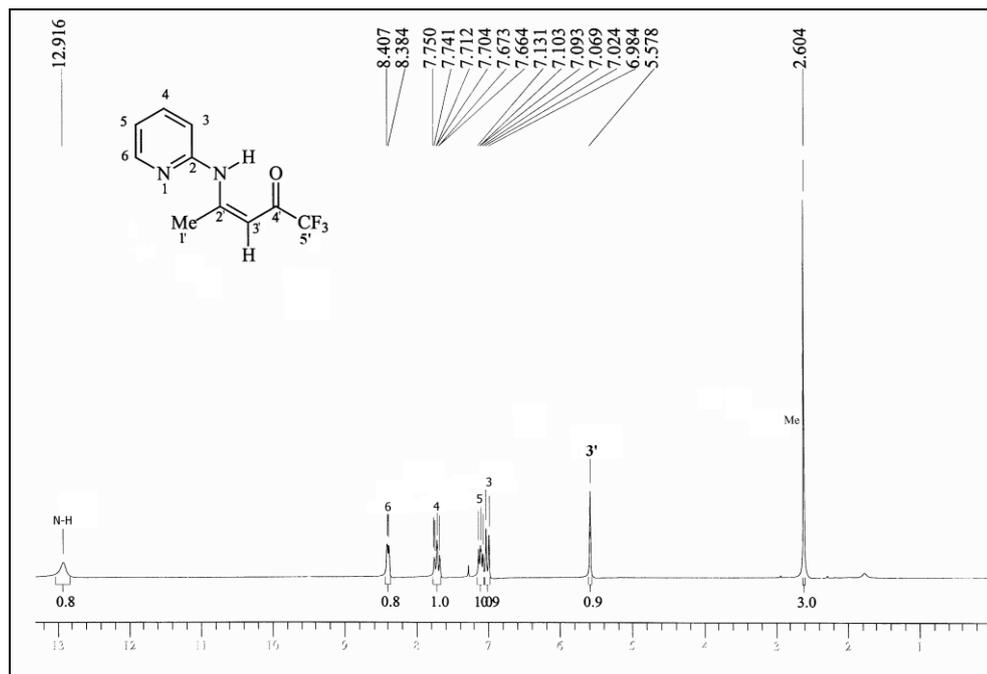


(a)

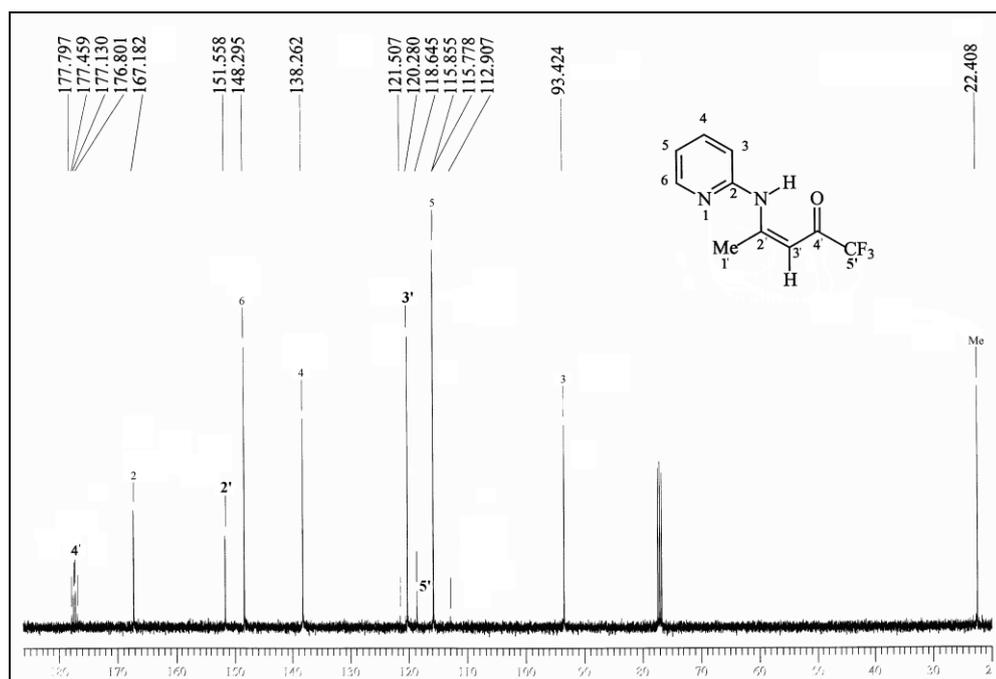


(b)

Figura 9. Espectros registrados em CDCl_3 de (a) RMN ^1H à 200 MHz e (b) ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz do composto *N*-[3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5a**).

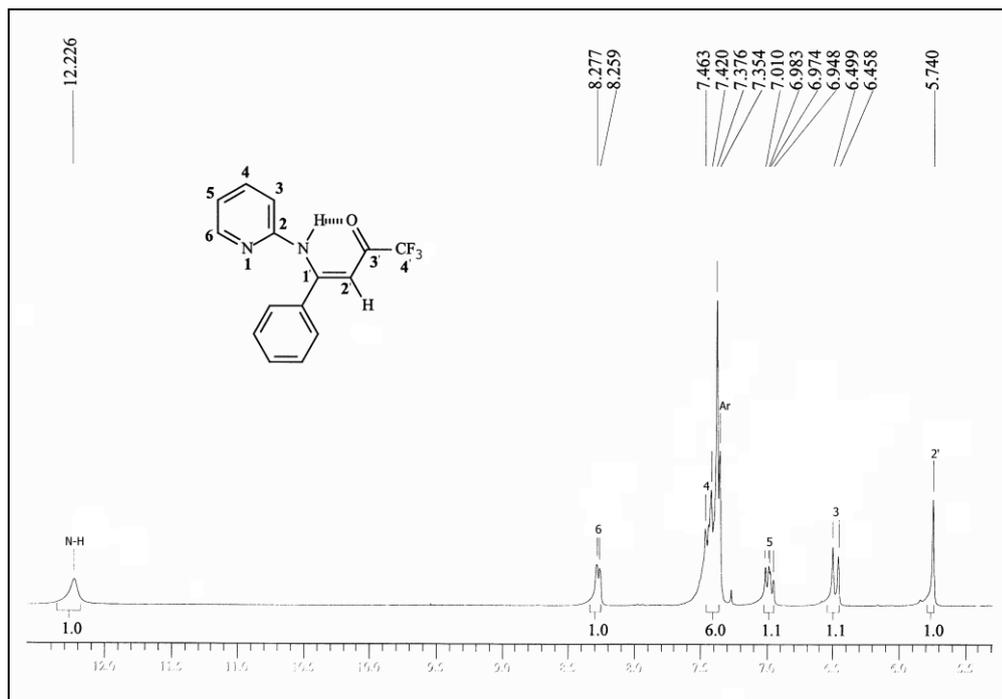


(a)

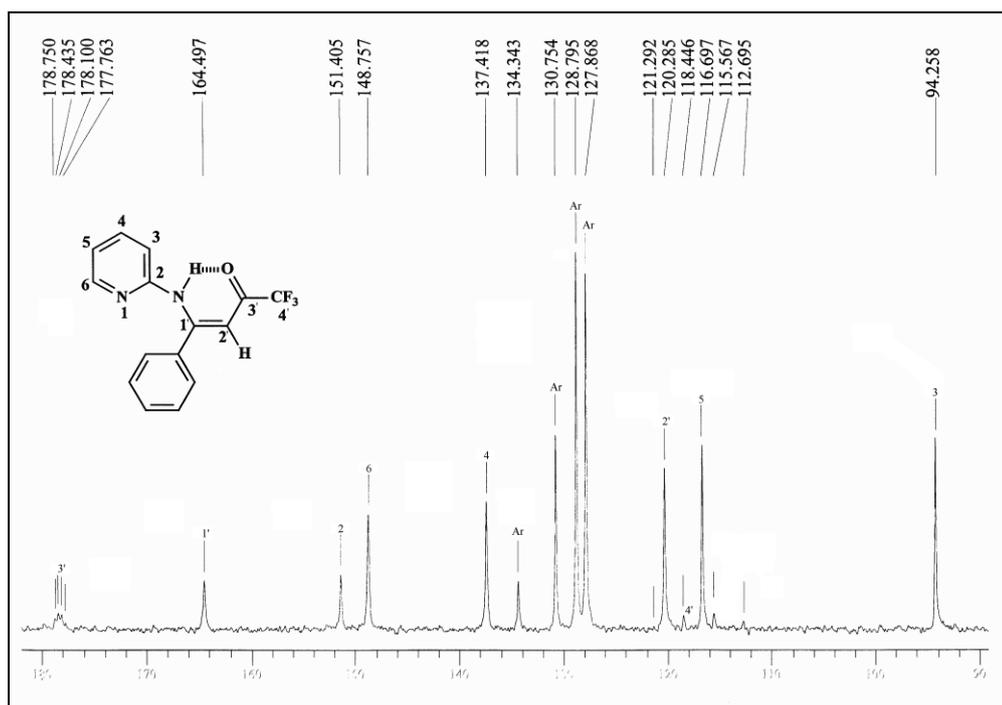


(b)

Figura 10. Espectros registrados em CDCl_3 de (a) RMN ^1H à 200 MHz e (b) ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz do composto *N*-[4-oxo-5,5,5-trifluor-2-penten-2-il]-2-aminopiridina (**5b**).

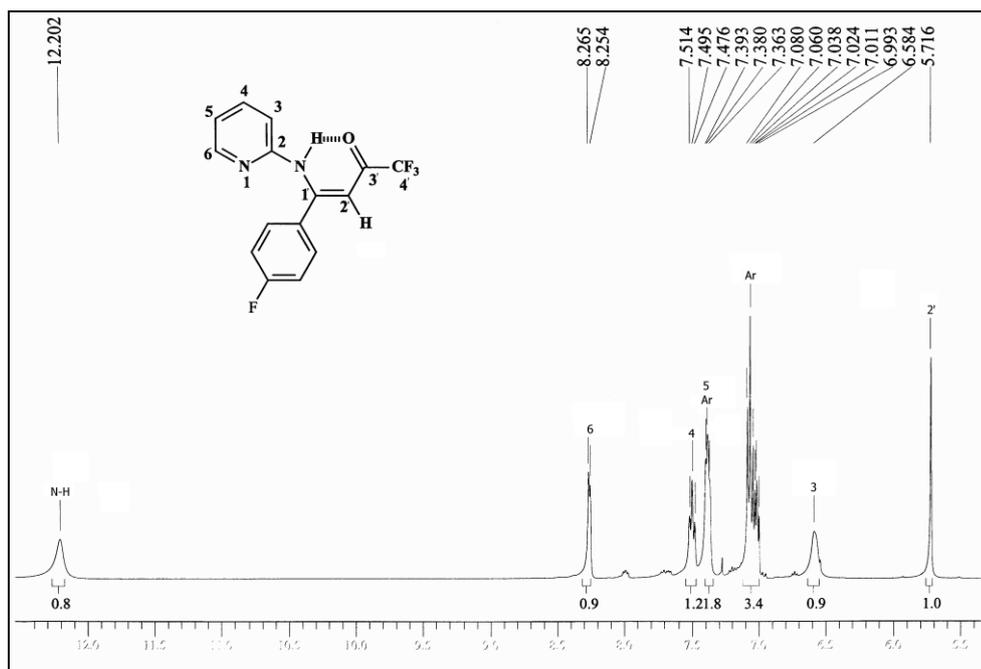


(a)

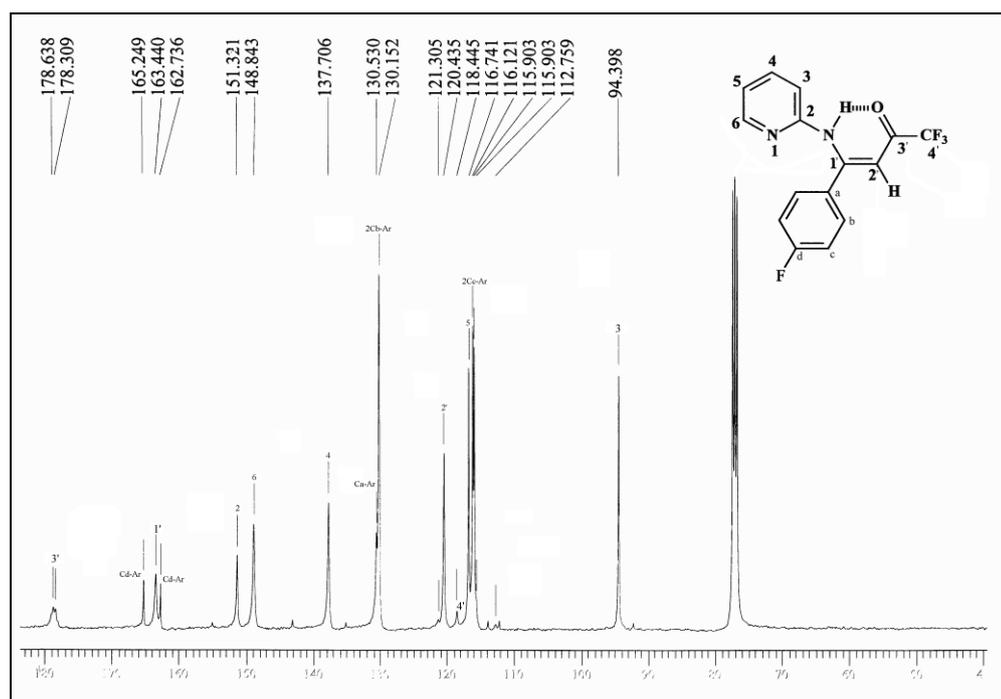


(b)

Figura 11. Espectros registrados em CDCl₃ de (a) RMN ¹H à 200 MHz e (b) ¹³C {¹H} à 100,61 MHz do composto *N*-[1-fenil-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5c**).

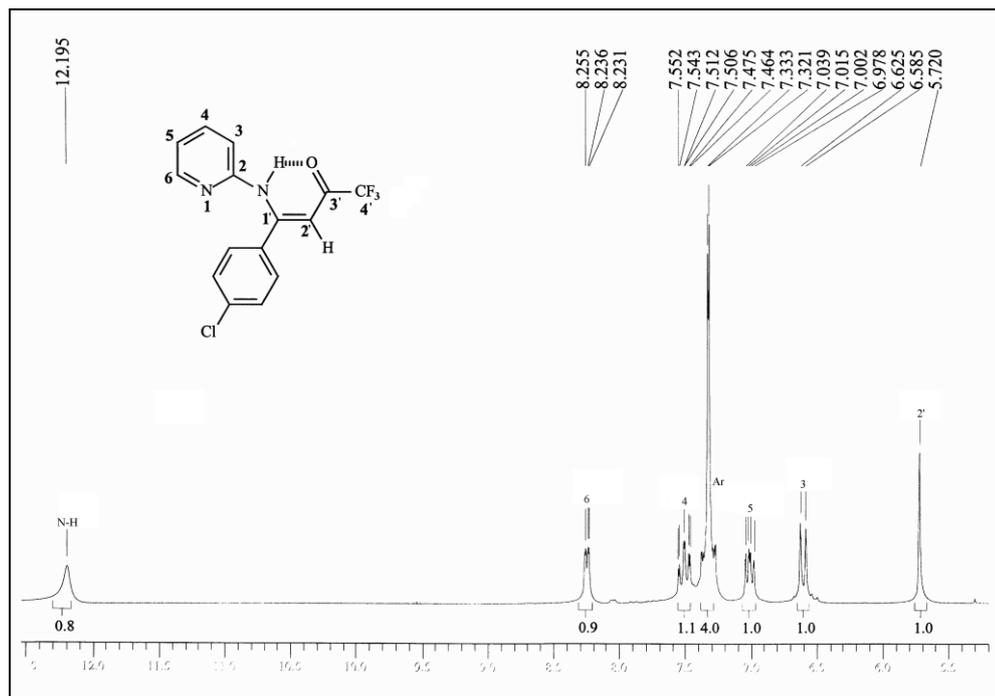


(a)

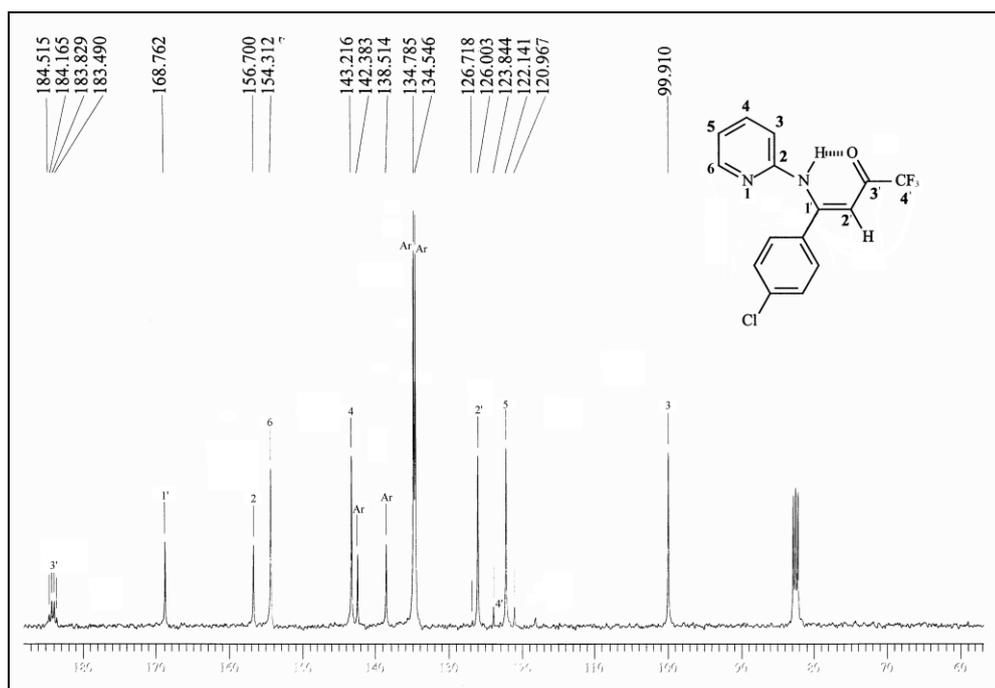


(b)

Figura 12. Espectros registrados em CDCl₃ de (a) RMN ¹H à 200 MHz e (b) ¹³C {¹H} à 100,61 MHz do composto *N*-[1-(4-fluorfenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5d**).

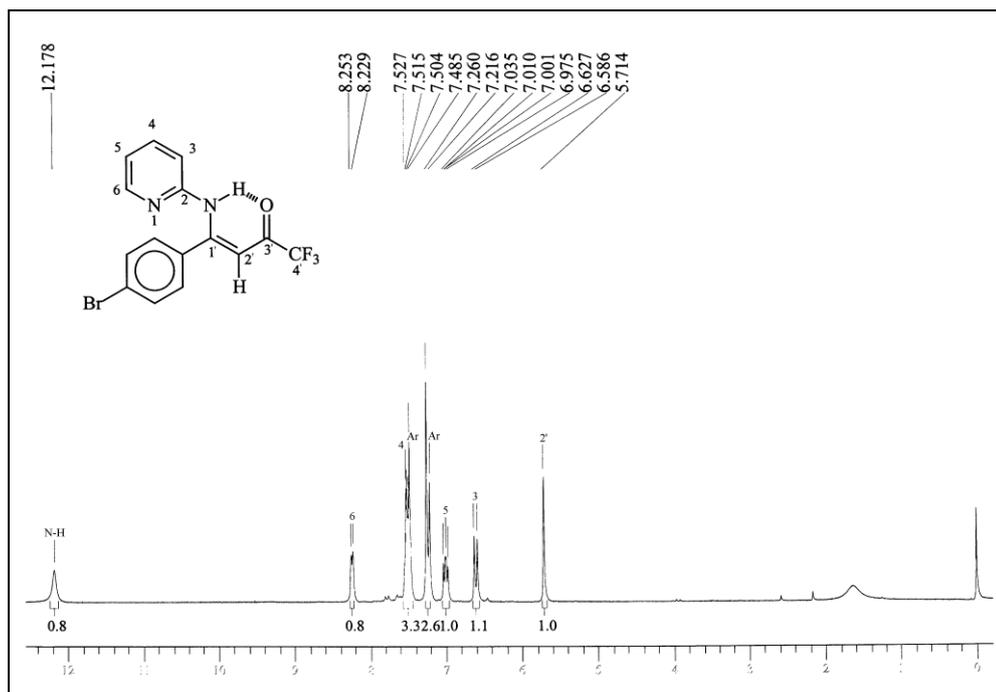


(a)

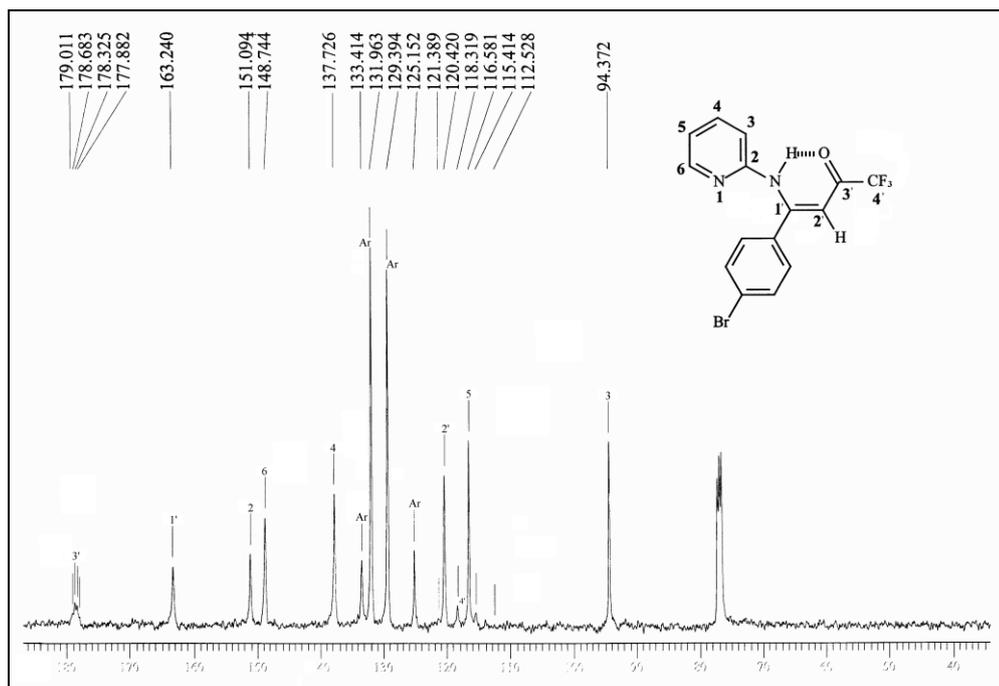


(b)

Figura 13. Espectros registrados em CDCl₃ de (a) RMN ¹H à 200 MHz e (b) ¹³C {¹H} à 100,61 MHz do composto *N*-[1-(4-clorofenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5e**).

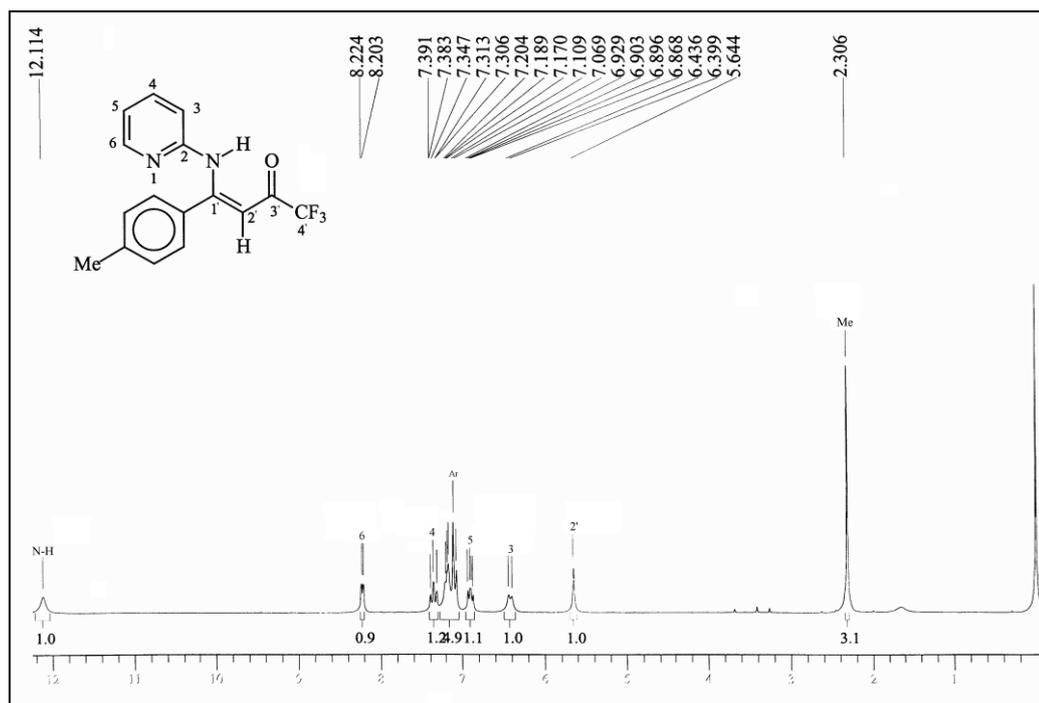


(a)

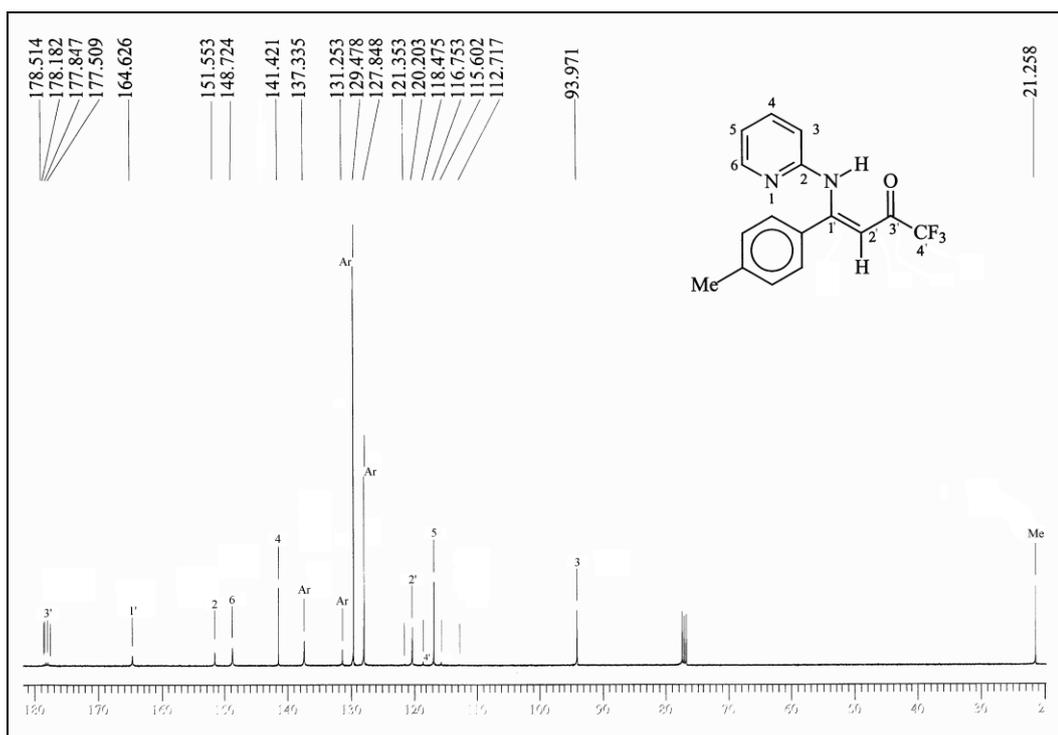


(b)

Figura 14. Espectros registrados em CDCl_3 de (a) RMN ^1H à 200 MHz e (b) ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz do composto *N*-[1-(4-bromofenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5f**).

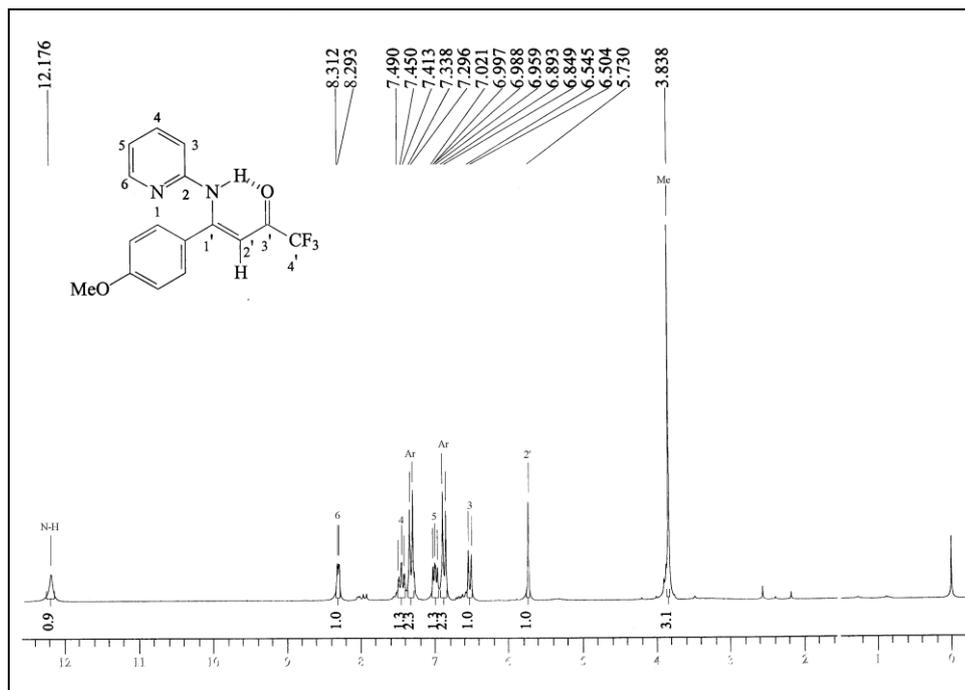


(a)

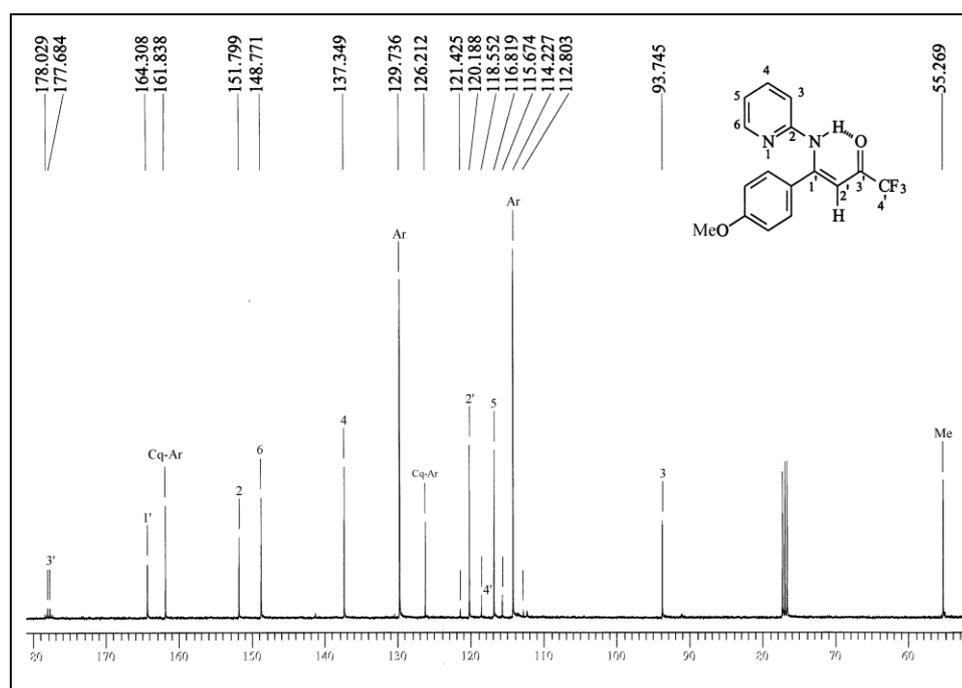


(b)

Figura 15. Espectros registrados em CDCl₃ de (a) RMN ¹H à 200 MHz e (b) ¹³C {¹H} à 100,61 MHz do composto *N*-[1-(4-metilfenil)-3-oxo-4,4,4-triflor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5g**).



(a)



(b)

Figura 16. Espectros registrados em CDCl_3 de (a) RMN ^1H à 200 MHz e (b) ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz do composto *N*-[1-(4-metoxifenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5h**).

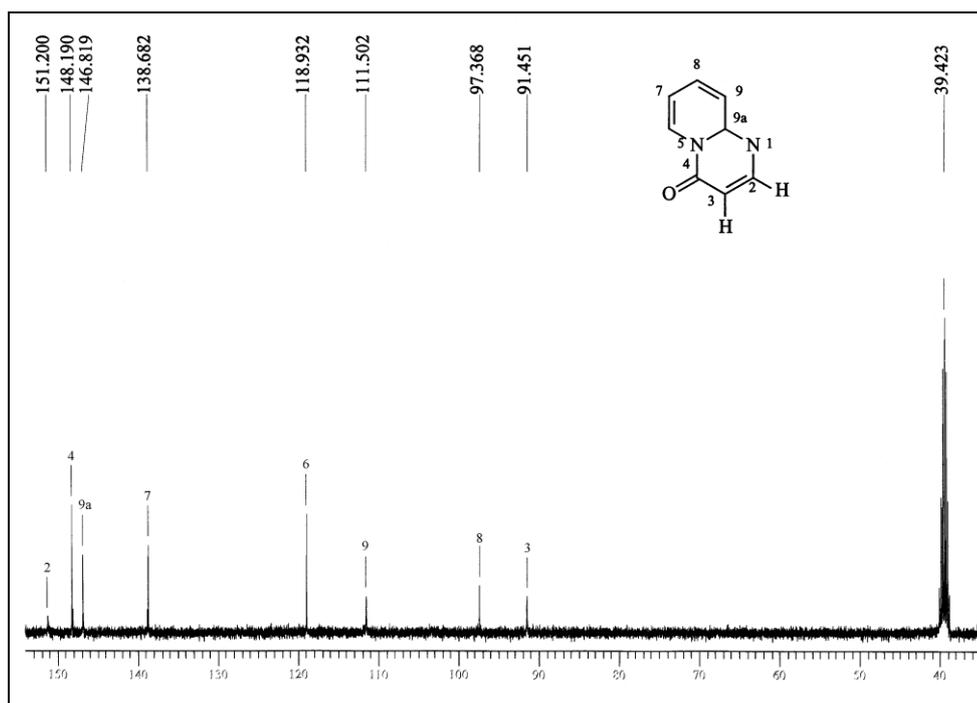
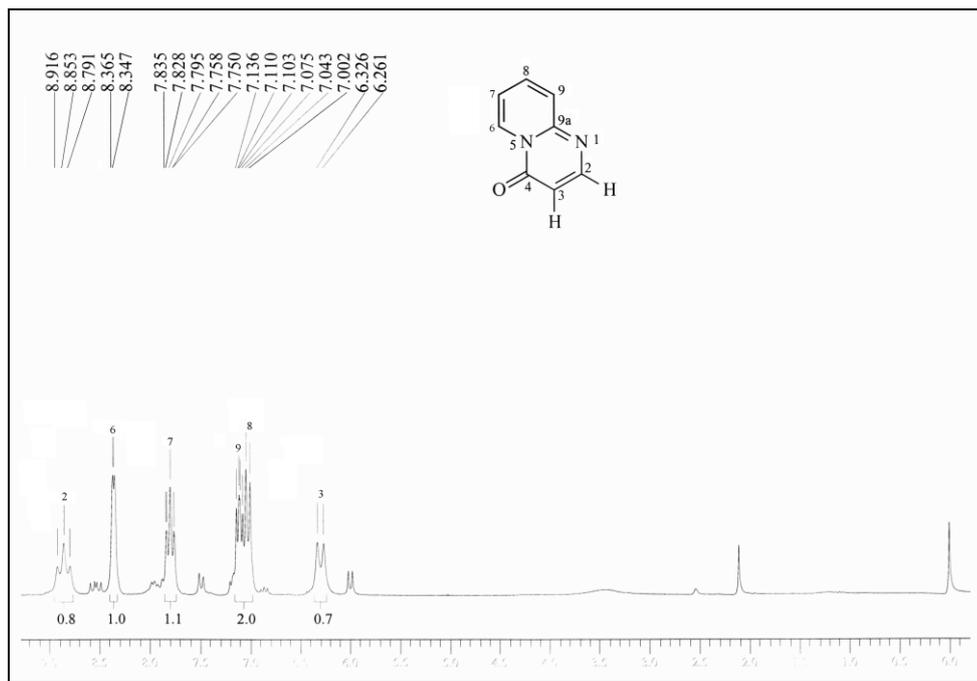
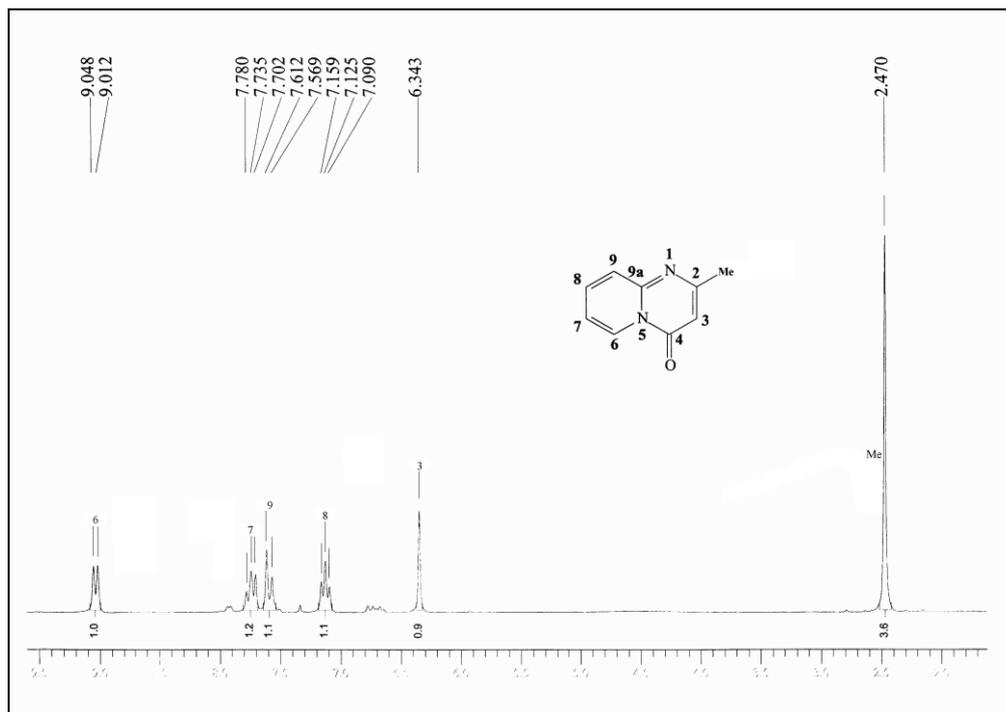
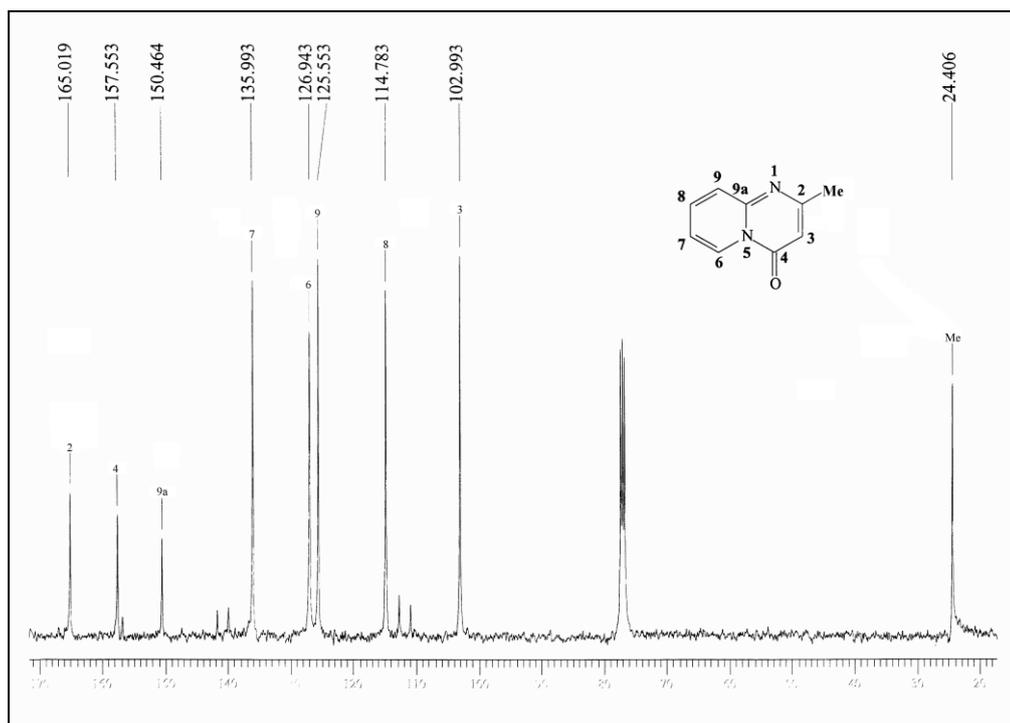


Figura 17. Espectros registrados em DMSO- d_6 de (a) RMN ^1H à 200 MHz e (b) ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz do composto 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**6a**).

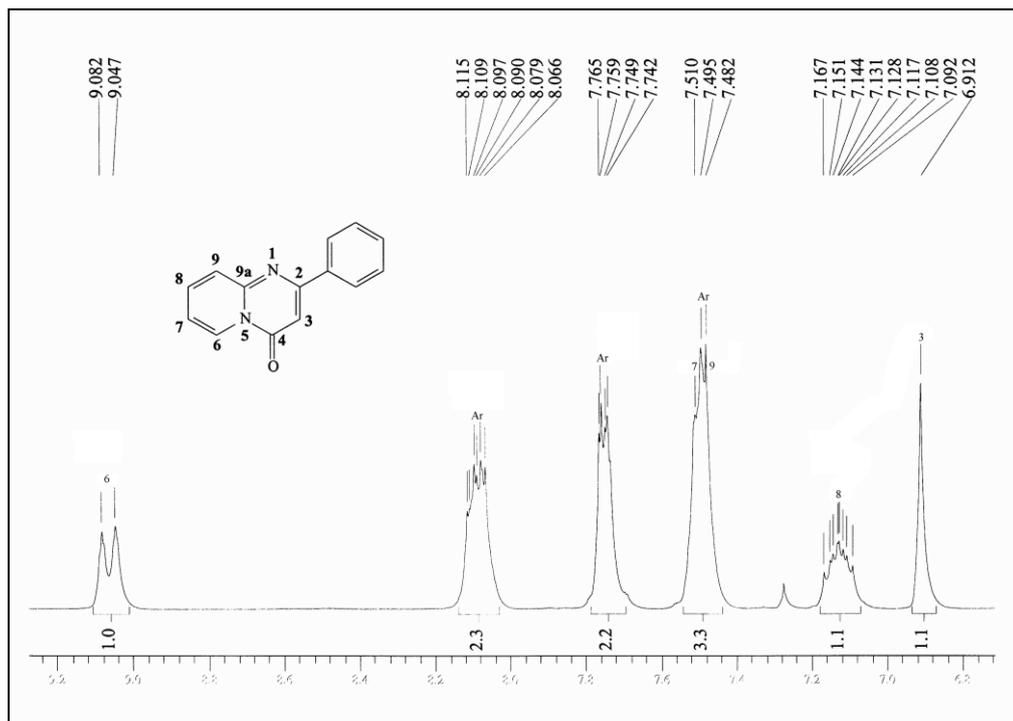


(a)

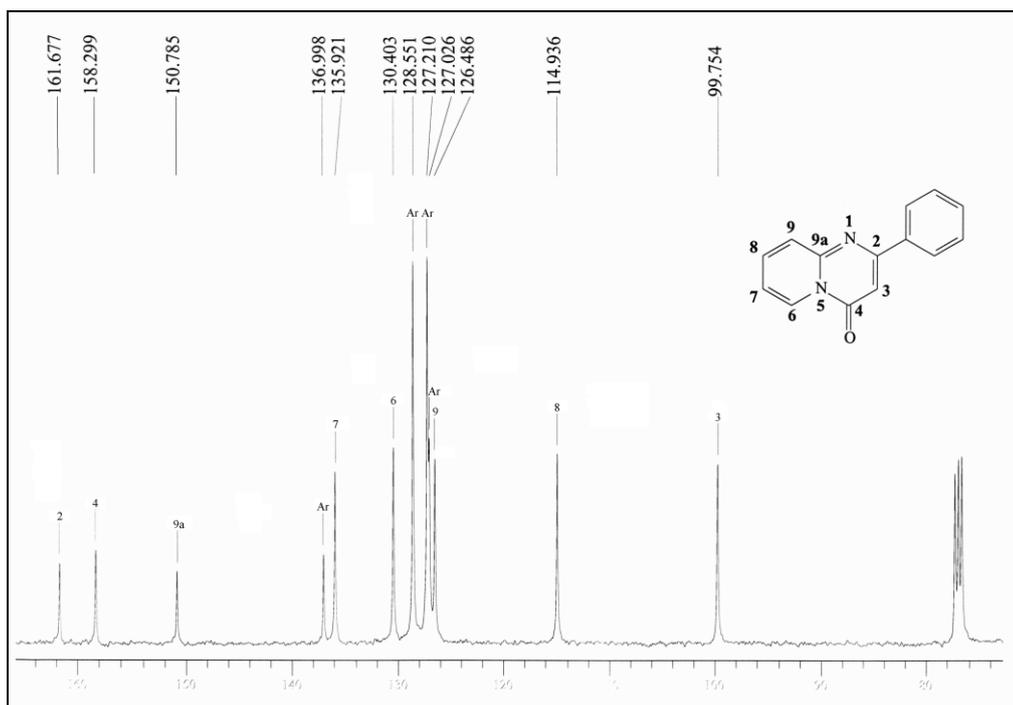


(b)

Figura 18. Espectros registrados em CDCl_3 de (a) RMN ^1H à 200 MHz e (b) ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz do composto 2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**6b**).

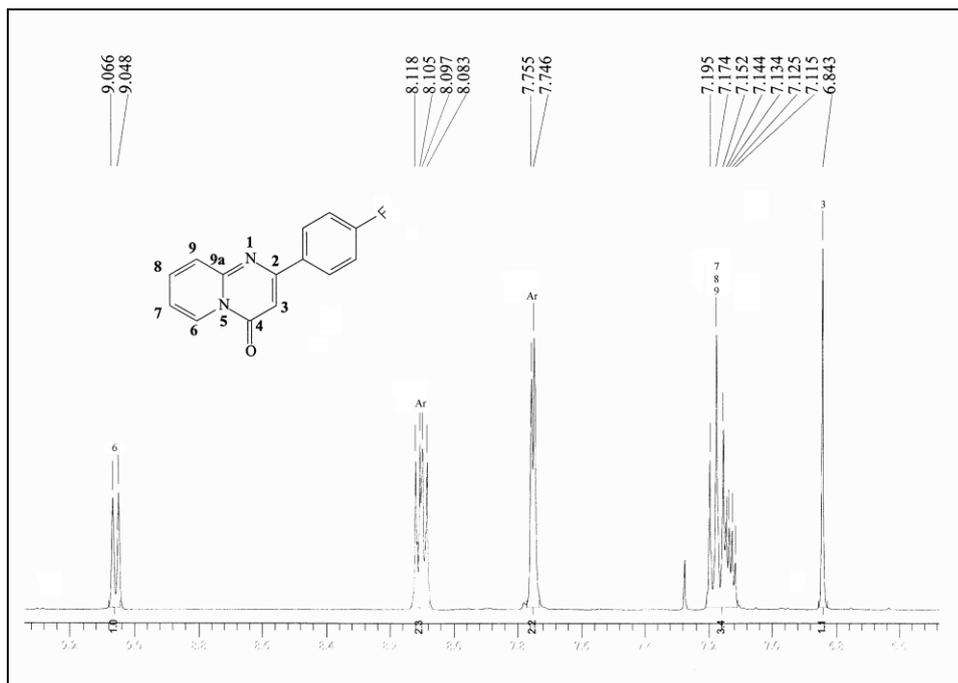


(a)

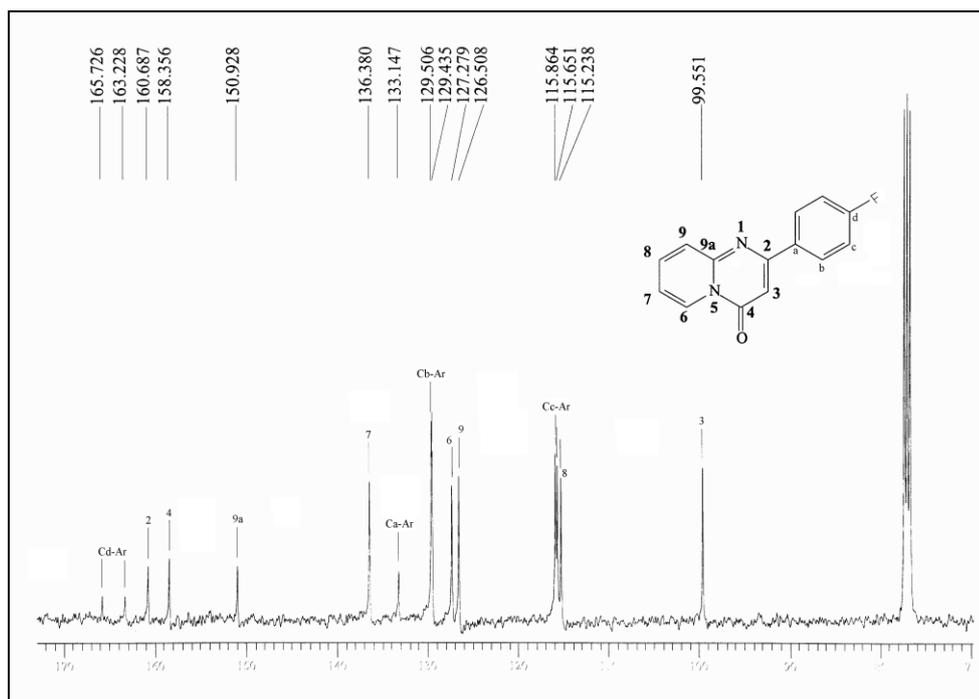


(b)

Figura 19. Espectros registrados em CDCl_3 de (a) RMN ^1H à 200 MHz e (b) ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz do composto 2-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**6c**).

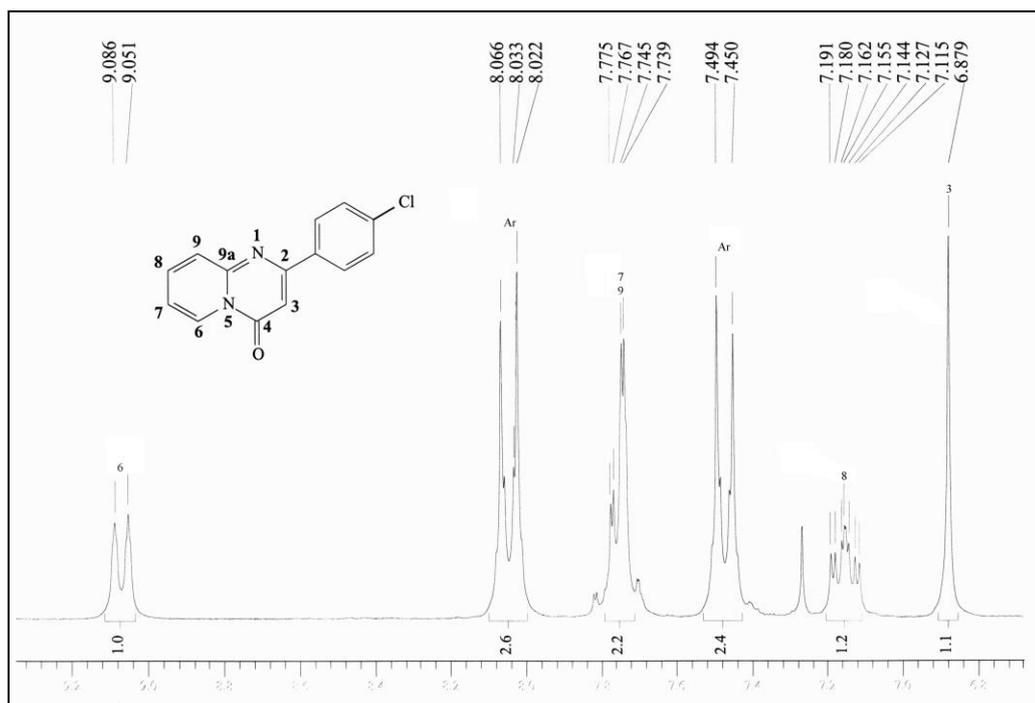


(a)

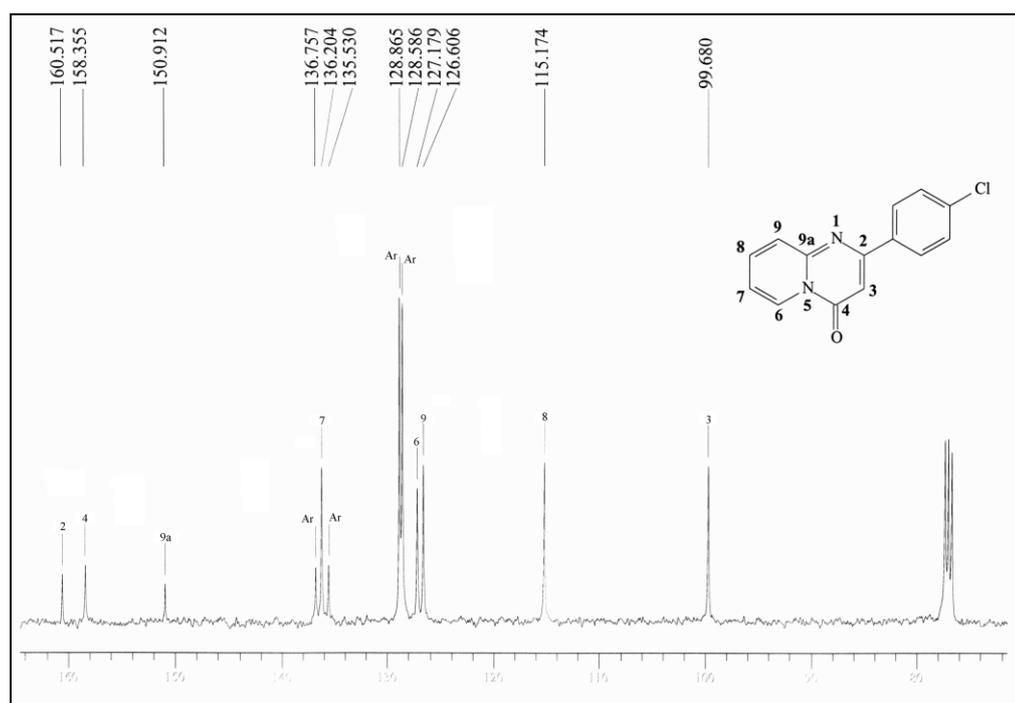


(b)

Figura 20. Espectros registrados em CDCl_3 de (a) RMN ^1H à 200 MHz e (b) ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz do composto 2-(4-fluorfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (6d).

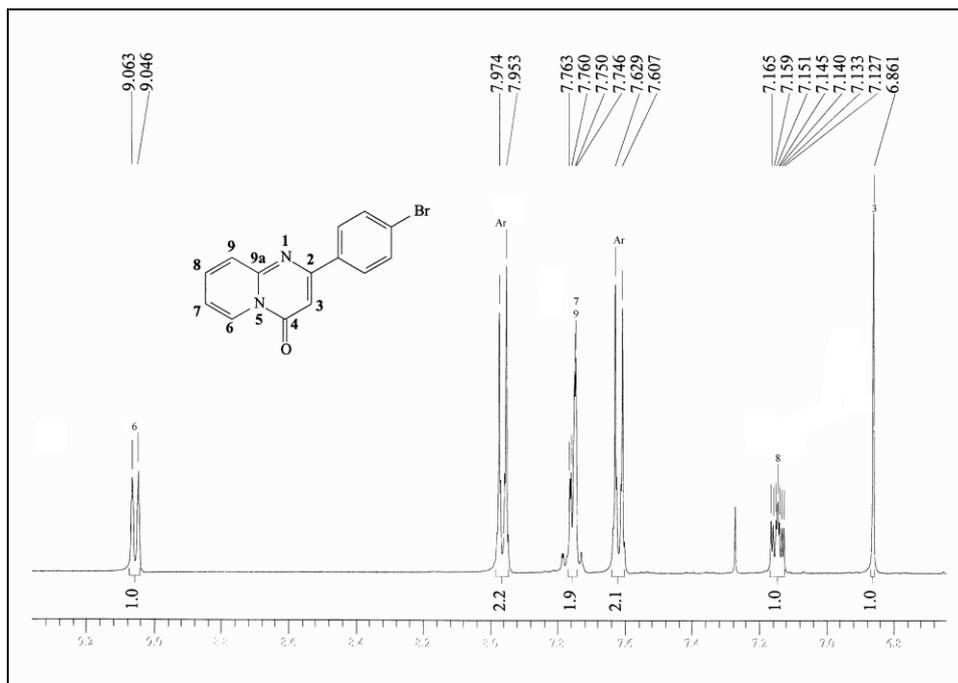


(a)

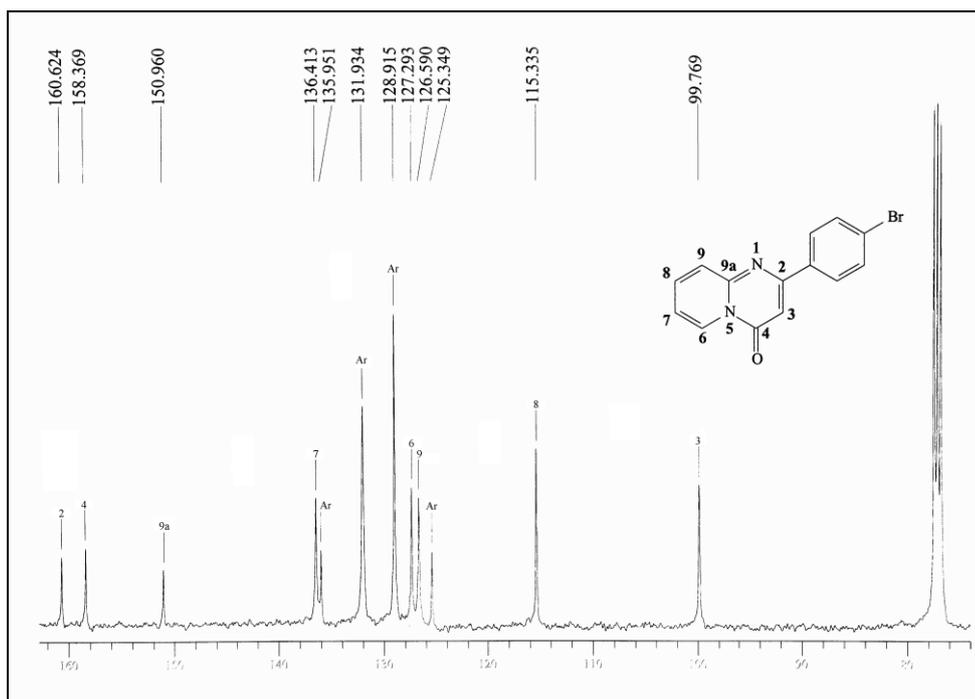


(b)

Figura 21. Espectros registrados em CDCl_3 de (a) RMN ^1H à 200 MHz e (b) ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz do composto 2-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**6e**).

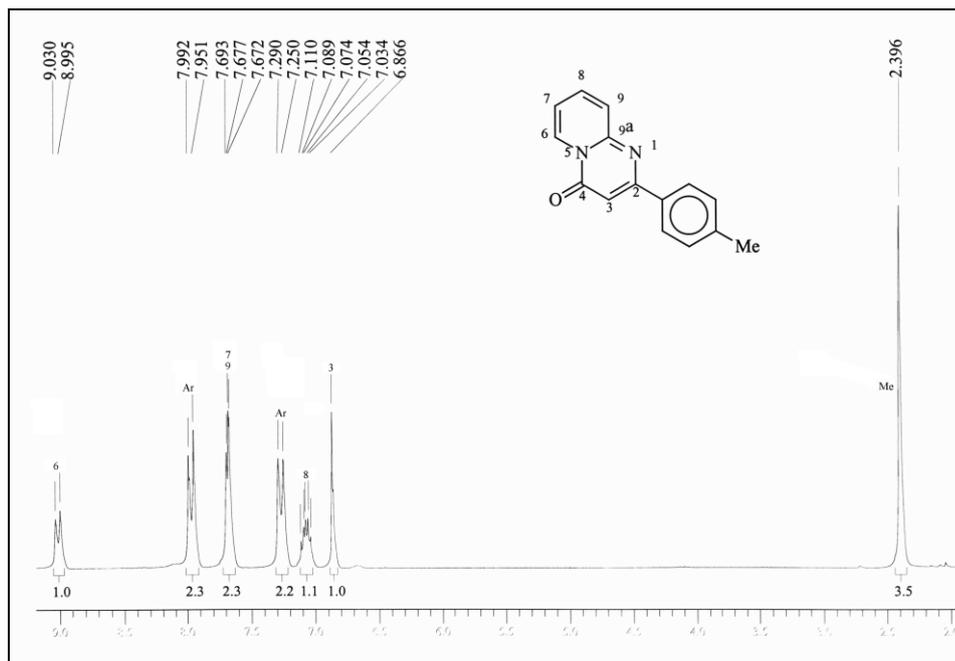


(a)

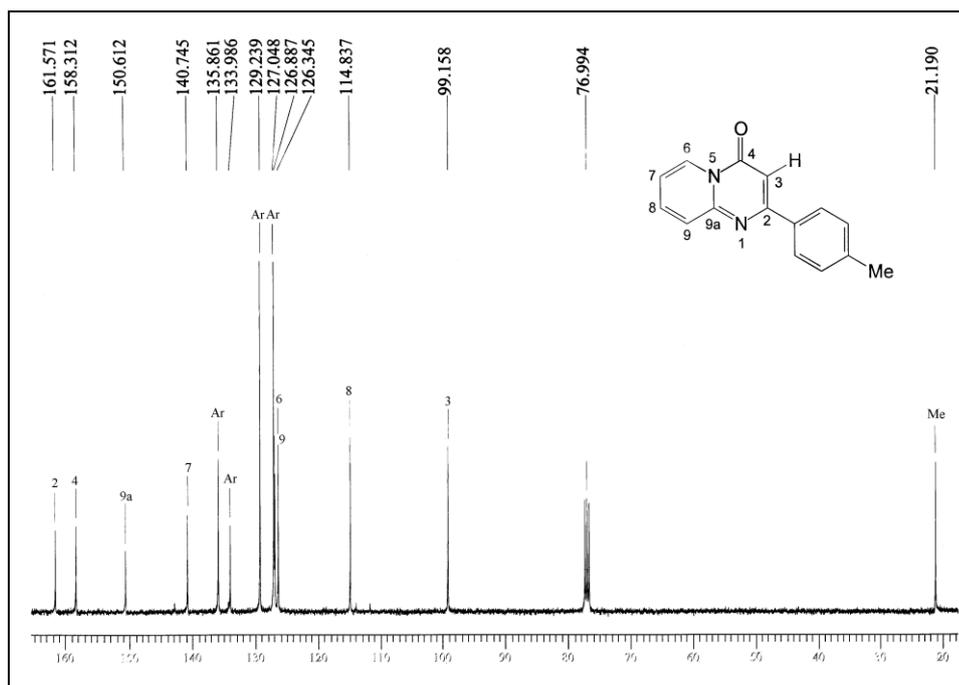


(b)

Figura 22. Espectros registrados em CDCl_3 de (a) RMN ^1H à 200 MHz e (b) ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz do composto 2-(4-bromofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**6f**).

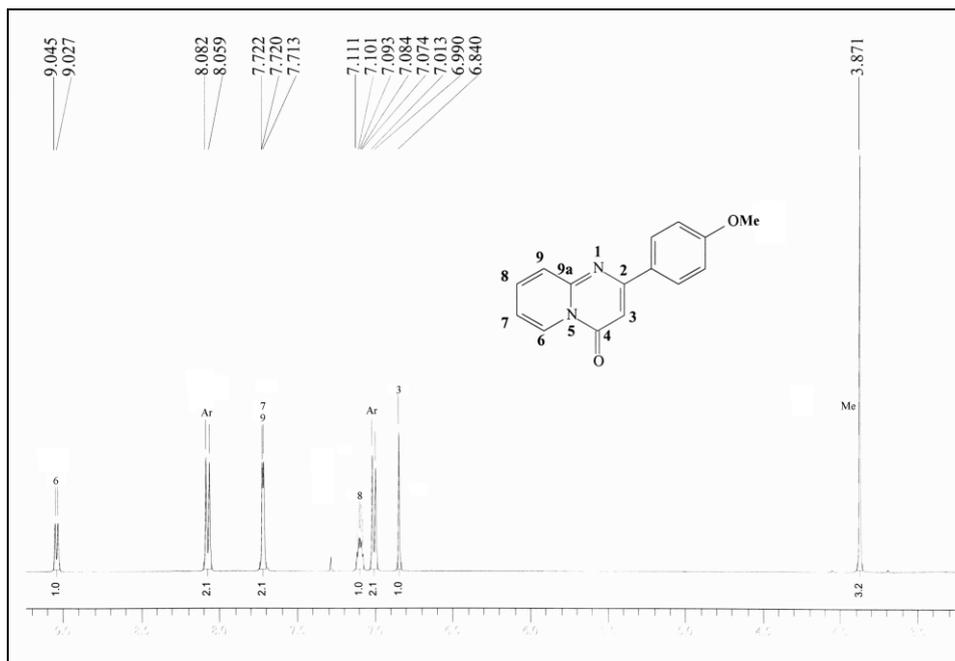


(a)

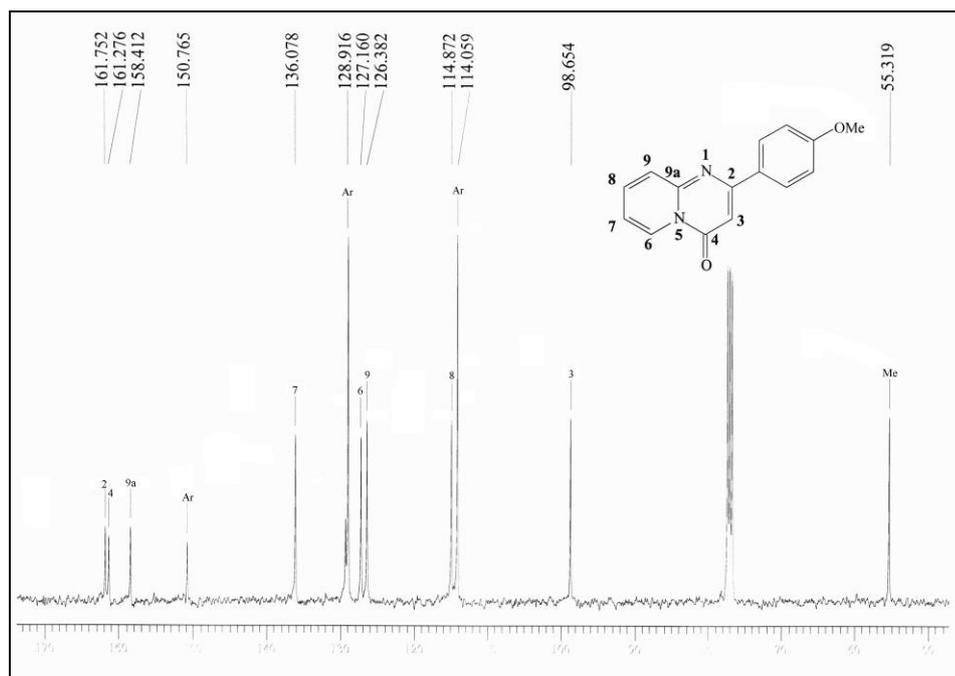


(b)

Figura 23. Espectros registrados em CDCl_3 de (a) RMN ^1H à 200 MHz e (b) ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz do composto 2-(4-metilfenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**6g**).

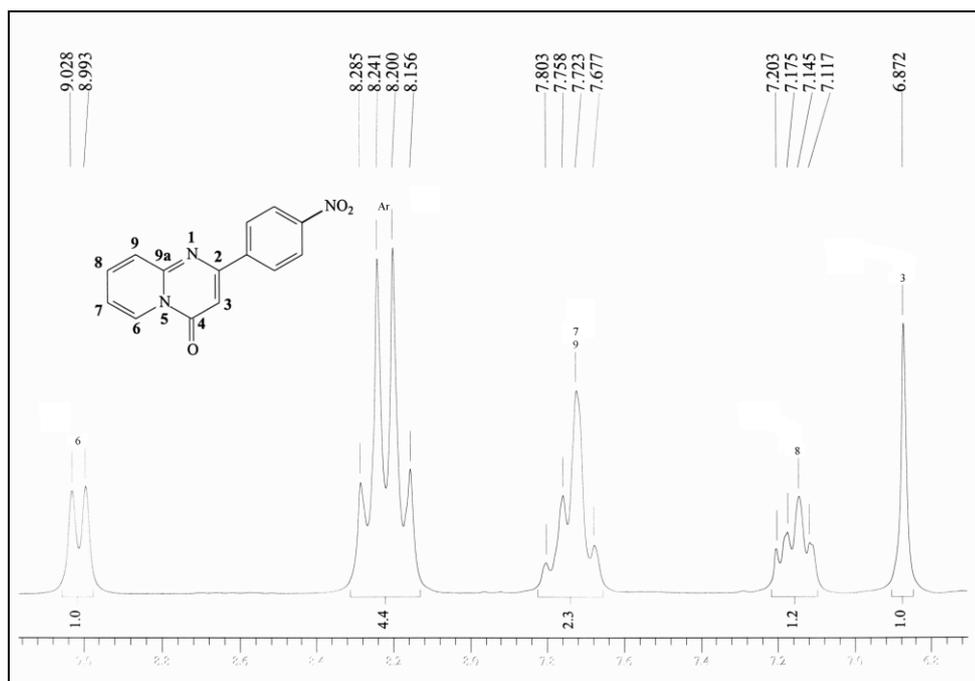


(a)

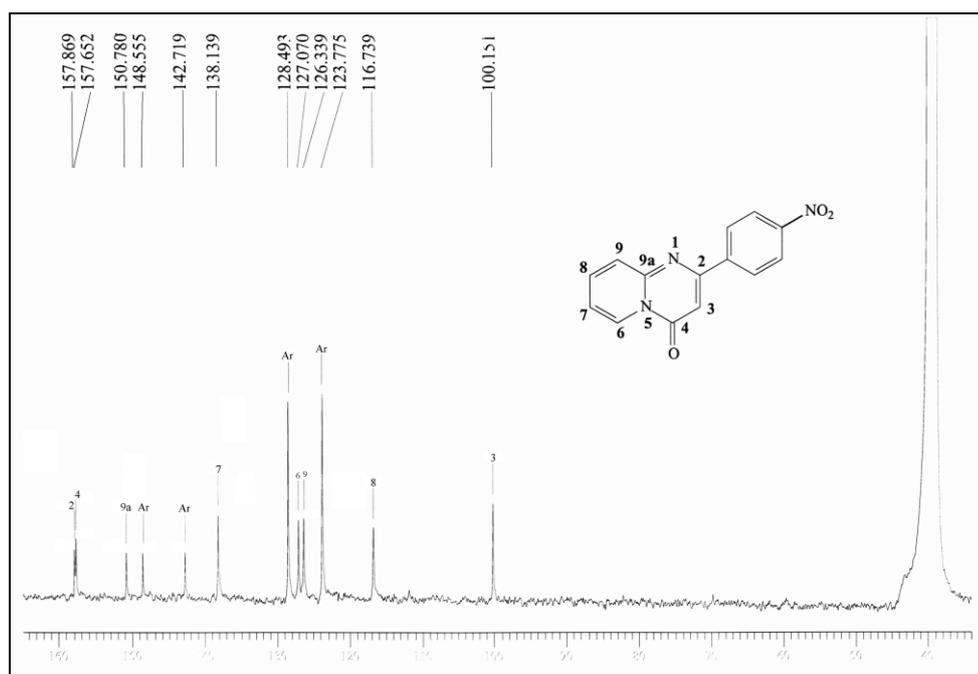


(b)

Figura 24. Espectros registrados em CDCl_3 de (a) RMN ^1H à 200 MHz e (b) ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz do composto 2-(4-metoxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**6h**).



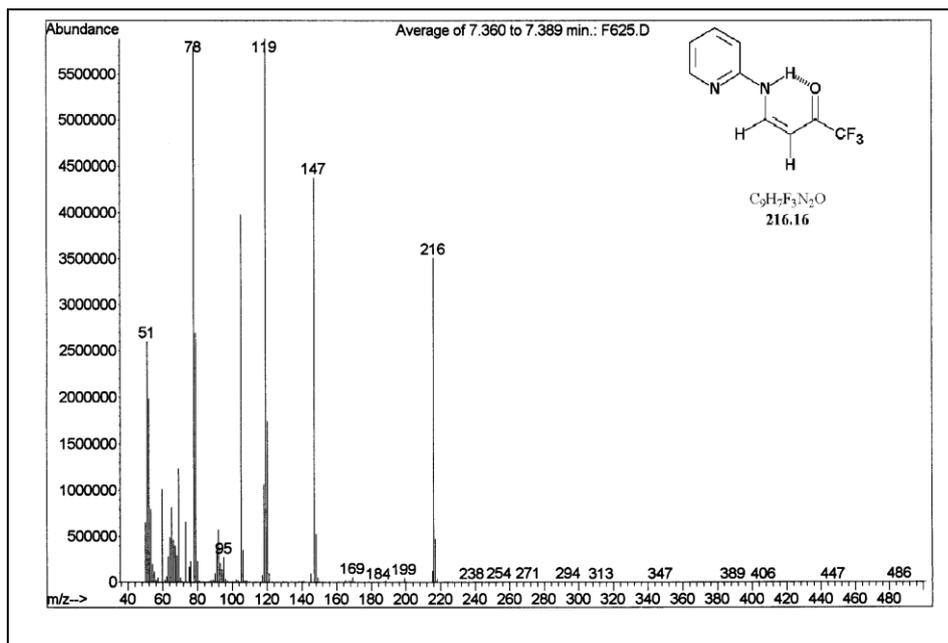
(a)



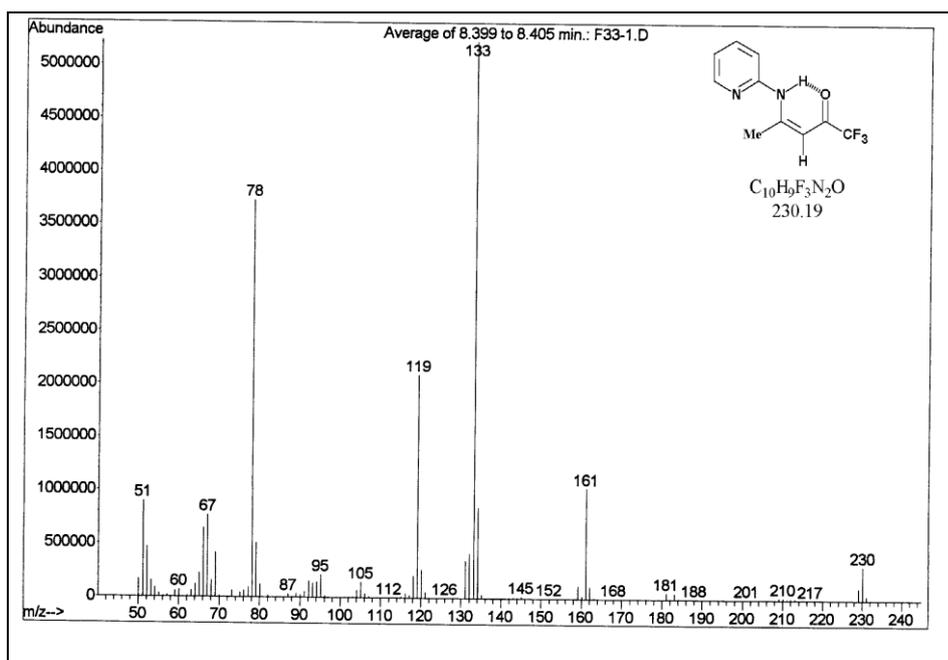
(b)

Figura 25. Espectros registrados em DMSO- d_6 de (a) RMN ^1H à 200 MHz e (b) ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz do composto 2-(4-nitrofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**6i**).

ANEXO II

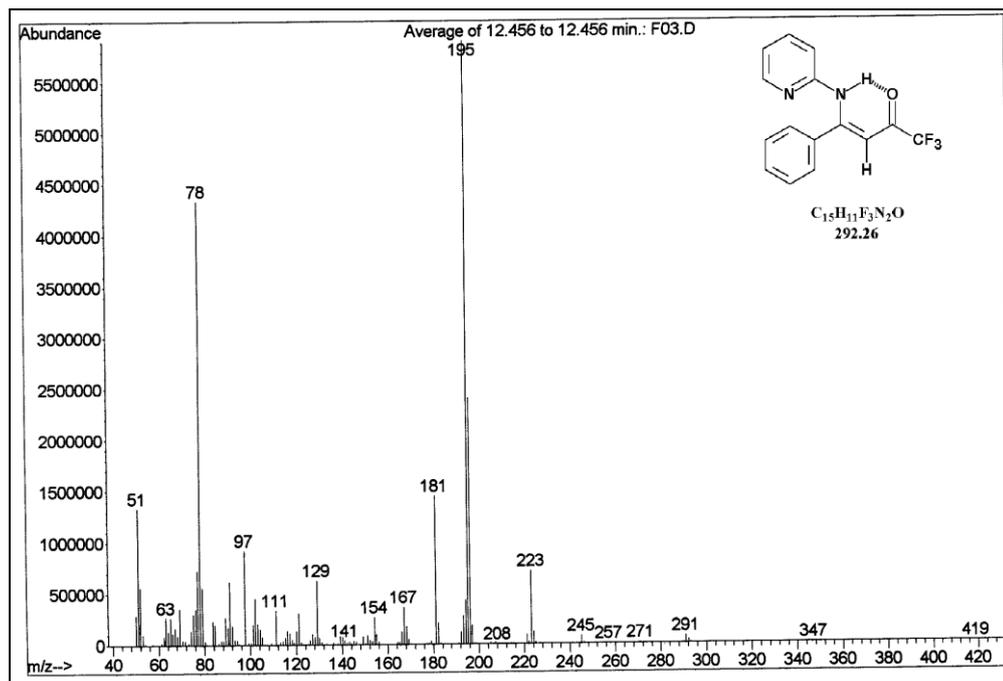


(5a)

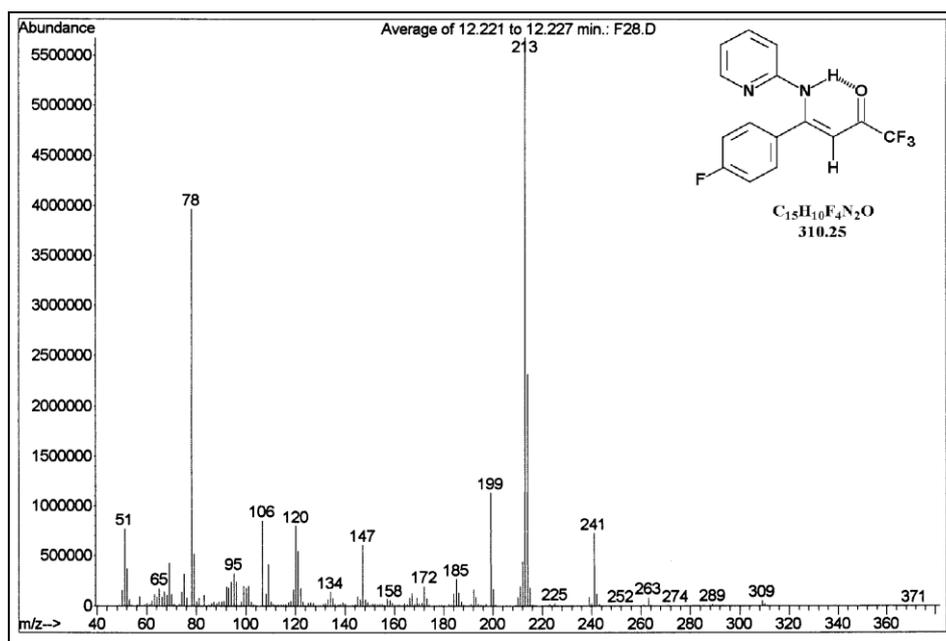


(5b)

Figura 26. Espectro de Massas do composto: *N*-[3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5a**) e *N*-[4-oxo-5,5,5-trifluor-2-penten-2-il]-2-aminopiridina (**5b**). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

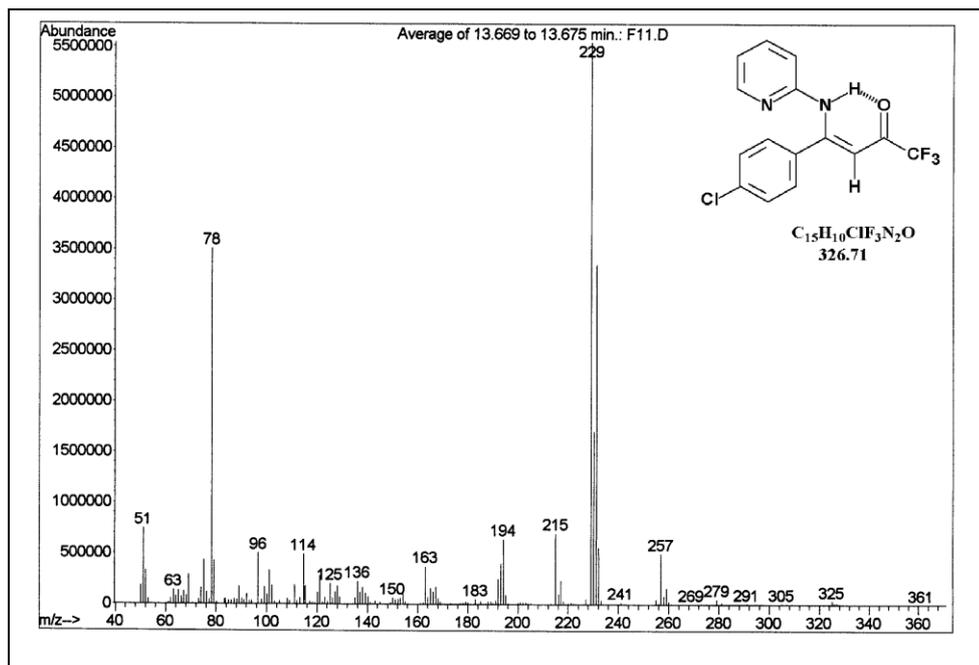


(5c)

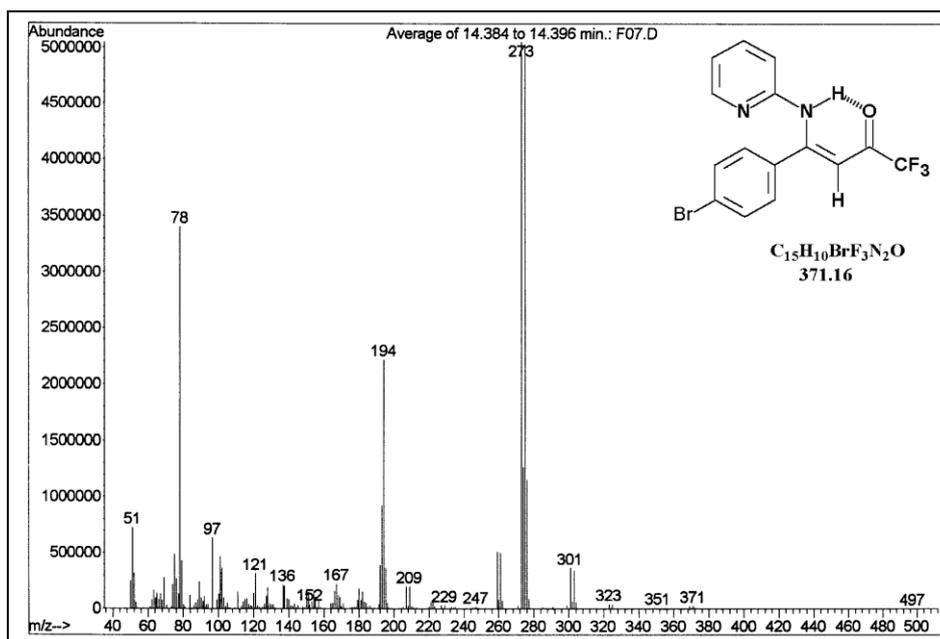


(5d)

Figura 27. Espectro de Massas do composto: *N*-[1-fenil-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5c**) e *N*-[1-(4-fluorfenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5d**). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

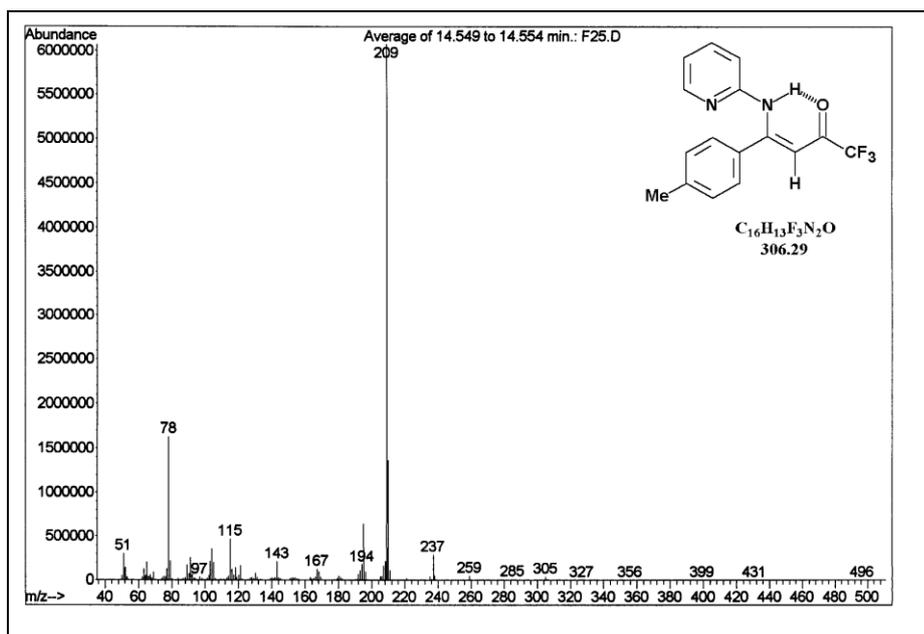


(5e)

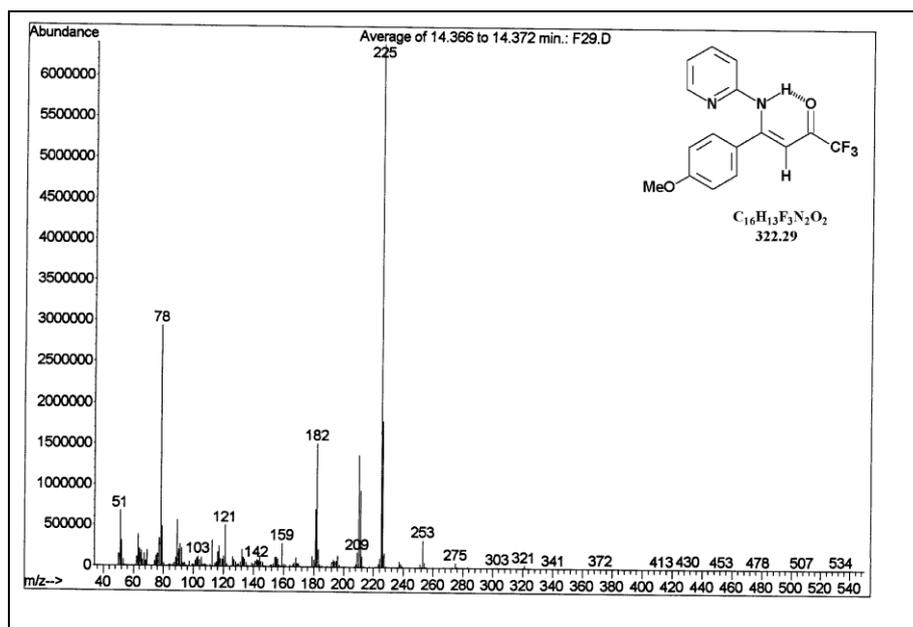


(5f)

Figura 28. Espectro de Massas do composto: *N*-[1-(4-clorofenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5e**) e *N*-[1-(4-bromofenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5f**). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

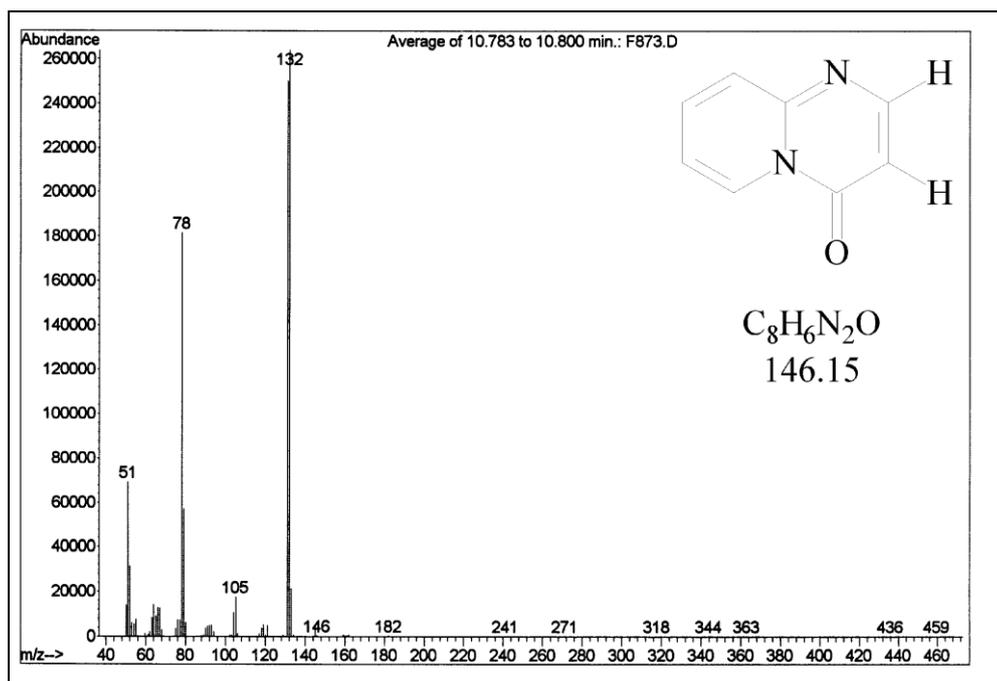


(5g)

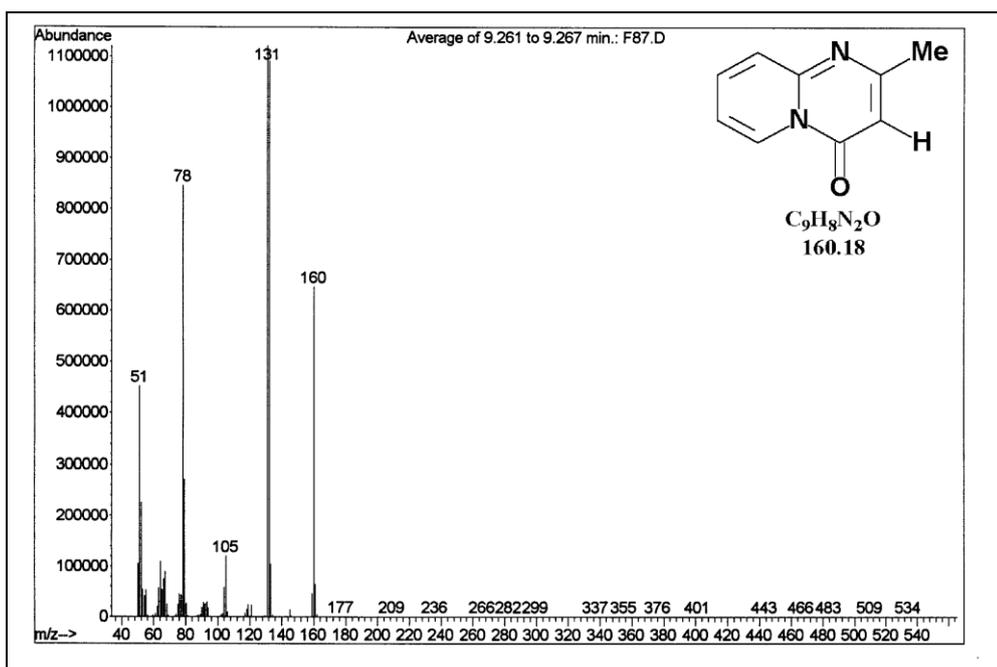


(5h)

Figura 29. Espectro de Massas do composto: *N*-[1-(4-metilfenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5g**) e *N*-[1-(4-metoxifenil)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina (**5h**). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

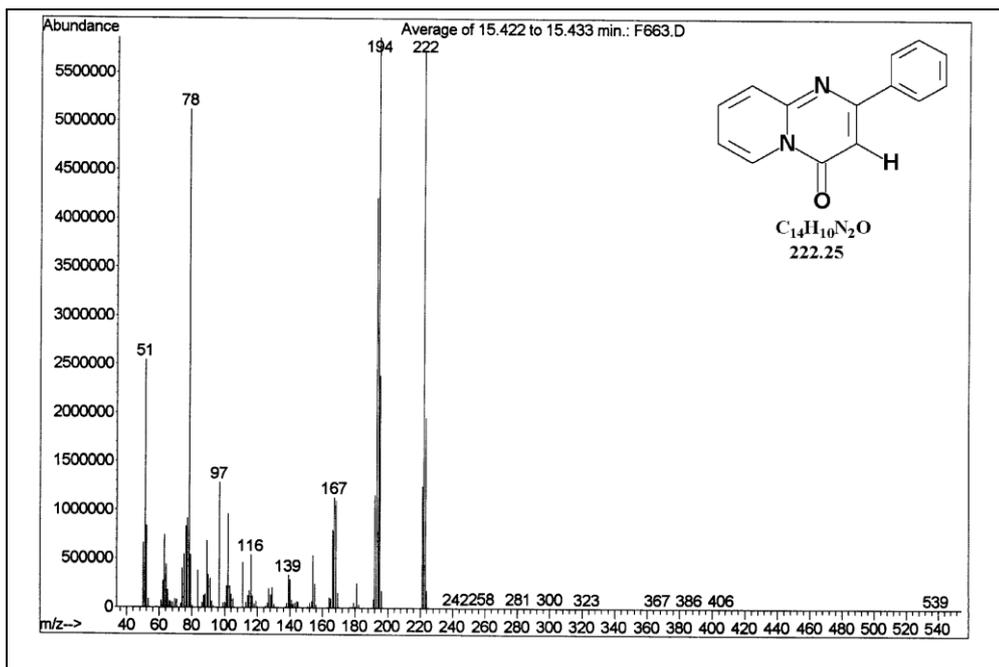


(6a)

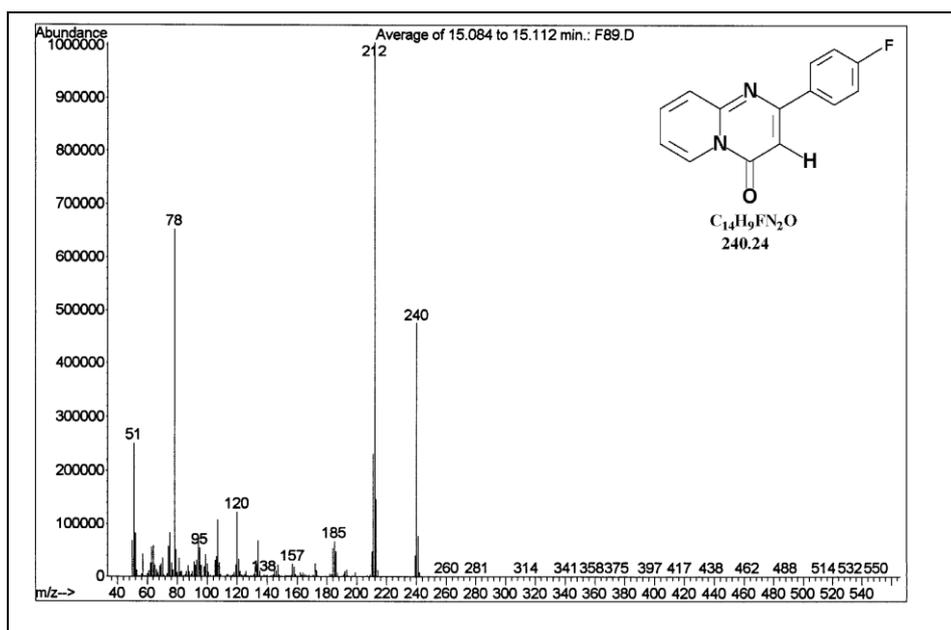


(6b)

Figura 30. Espectro de Massas do composto: 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (6a) e 2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (6b). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

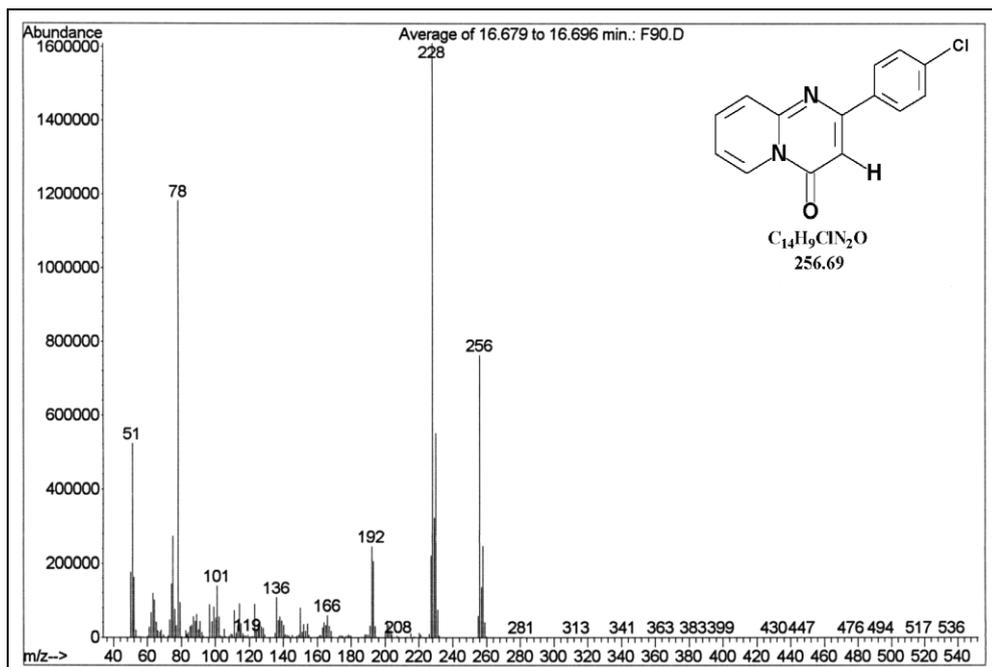


(6c)

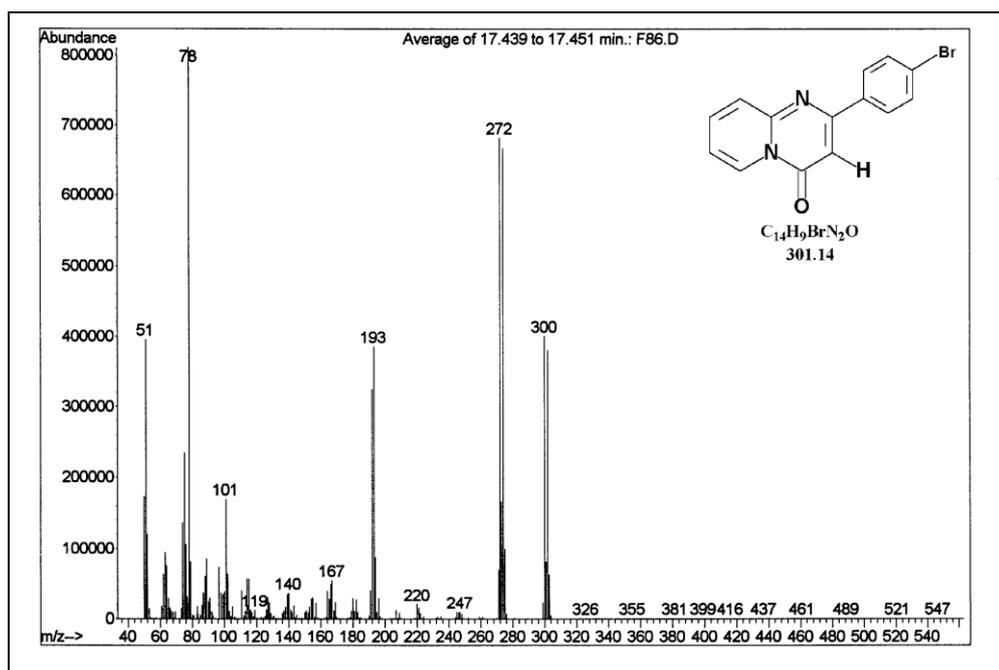


(6d)

Figura 31. Espectro de Massas do composto: 2-fenil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**6c**) e 2-(4-fluorfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**6d**). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

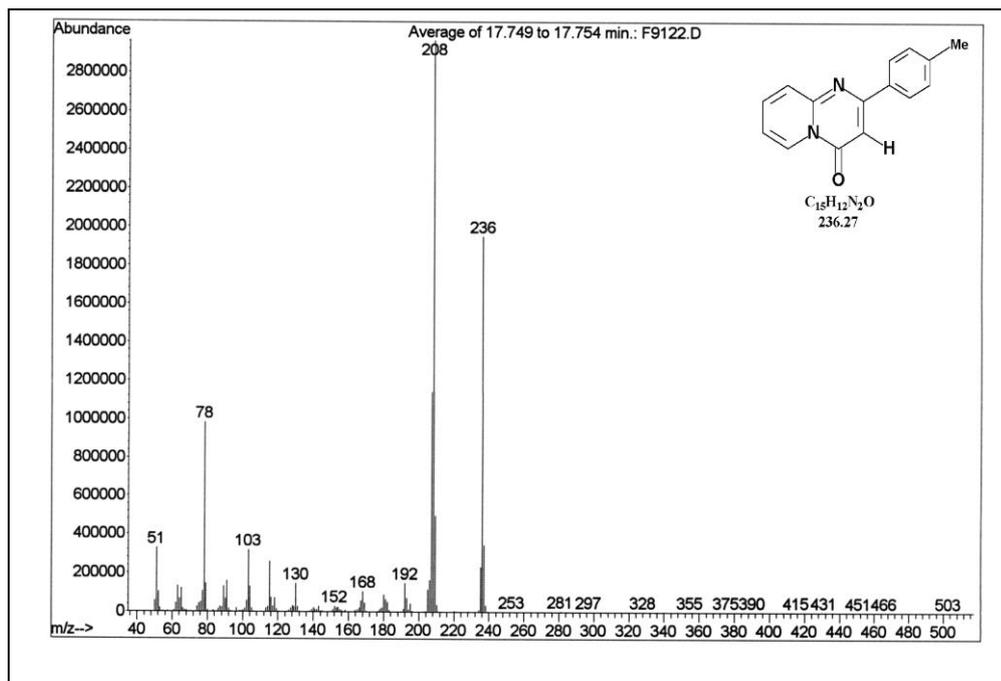


(6e)

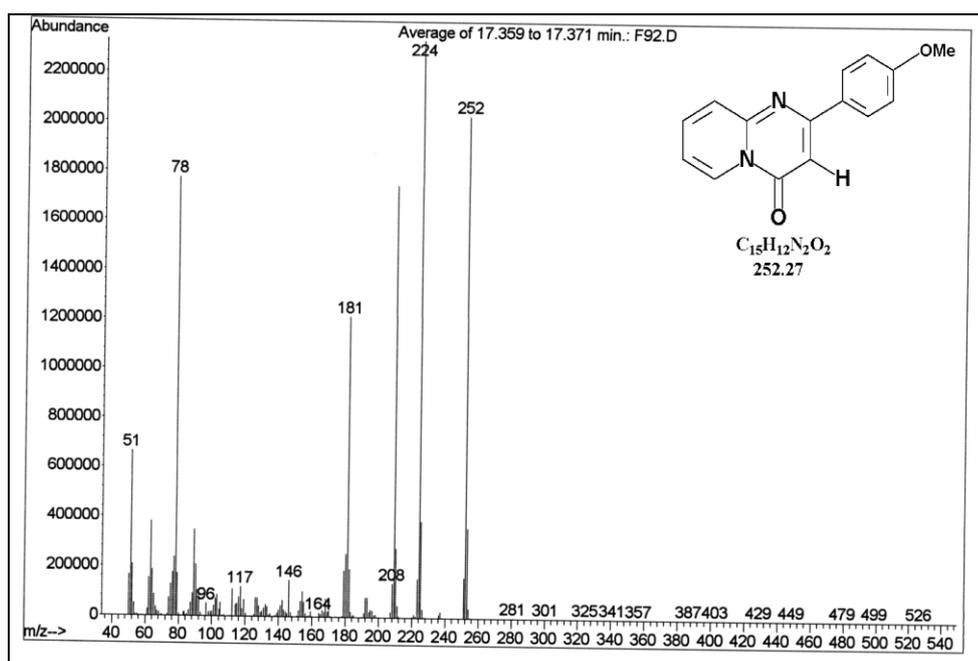


(6f)

Figura 32. Espectro de Massas do composto: 2-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**6e**) e 2-(4-bromofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**6f**). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

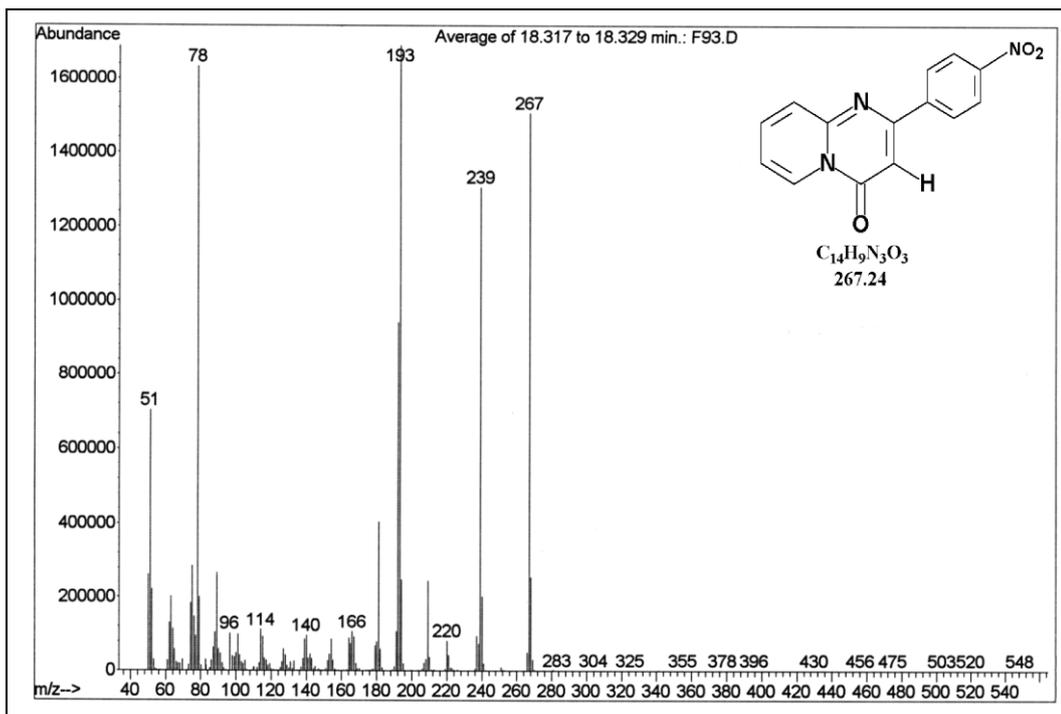


(6g)



(6h)

Figura 33. Espectro de Massas do composto: 2-(4-metilfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**6g**) e 2-(4-metoxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (**6h**). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.



(6i)

Figura 34. Espectro de Massas do composto: 2-(4-nitrofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (6i). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.