



**REATIVIDADE DE 2-AMINO-HETEROCICLOS FRENTE
AO ETOXI-METILENOMALONATO DE DIETILA NA
SÍNTESE TRICOMPONENTE DE
 β -ENAMINODICARBONÍLICOS E SÍNTESE
TELESCÓPICA DE PIRIDOPIRIMIDINONAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Bruna Costa Cerqueira

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Salvador-BA, fevereiro de 2022.



**REATIVIDADE DE 2-AMINO-HETEROCICLOS FRENTE
AO ETOXI-METILENOMALONATO DE DIETILA NA
SÍNTESE TRICOMPONENTE DE
 β -ENAMINODICARBONÍLICOS E SÍNTESE
TELESCÓPICA DE PIRIDOPIRIMIDINONAS.**

Bruna Costa Cerqueira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

**Modelo de ficha catalográfica fornecido pelo
Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA
para ser confeccionada pelo autor**

Costa Cerqueira, Bruna

Reatividade de 2-amino-heterociclos frente ao etoxi-
metilenomalonato de dietila na síntese tricomponente de β -
enaminodicarbonílicos e síntese telescópica de
piridopirimidinonas / Bruna Costa Cerqueira. -- SALVADOR, 2022.
99 f. : il

Orientador: Silvio do Desterro Cunha.

Dissertação (Mestrado - Programa de pós-graduação em
Química) -- Universidade Federal da Bahia, Instituto de
Química, 2022.

1. síntese tricomponente; 2- β -enaminodicarbonílicos; 3-
pirido-pirimidinonas; 4-reação telescópica. I. do Desterro
Cunha, Silvio.



TERMO DE APROVAÇÃO

BRUNA COSTA CERQUEIRA

"REATIVIDADE DE 2-AMINO-HETEROCICLOS FRENTE AO ETOXIMETILENOMALONATO DE DIETILA NA SÍNTESE TRICOMPONENTE DE B-ENAMINODICARBONÍLICOS E SÍNTESE TELESCÓPICA DE PIRIDOPIRIMIDINONAS"

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre(a) em Química, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Ronan Batista

Doutorado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Tiago Lima da Silva

Doutorado em Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Salvador, 11 de fevereiro de 2022.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| AGRADECIMENTOS | i |
| RESUMO | ii |
| ABSTRACT | ii |
| LISTA DE ESQUEMAS | iv |
| LISTA DE FIGURAS | v |
| ABREVIATURAS E SÍMBOLOS | vi |
| 1 Introdução | 1 |
| 1.1 Etoxi-metilenomalonado de dietila (EMME) | 1 |
| 1.2 Compostos enaminodicarbonílicos | 6 |
| 1.3 Reações multicomponentes | 8 |
| 1.3.1 Reações one-pot | 9 |
| 2 Objetivos | 11 |
| 3 Resultados e Discussão | 12 |
| 3.1 Síntese dos β-enaminodicarbonílicos | 12 |
| 3.2 Ciclização dos β-enaminodicarbonílicos | 15 |
| 3.3 Síntese tricomponente dos β-enaminodicarbonílicos ... | 21 |
| 3.4 Análise termodinâmica, cinética e mecanística de síntese tricomponente dos β-enaminodicarbonílicos | 26 |
| 3.4.1 Análise de Hammett | 32 |
| 3.5 Reação tricomponente com a 2-aminopirimidina | 36 |
| 3.6 Reação tricomponente com anilinas | 38 |
| 4 Conclusões | 41 |
| 5 Parte experimental | 43 |
| 5.1 Métodos e equipamentos | 43 |
| 5.2 Síntese do etoxi metilenomalonato de dietila (EMME) . . | 43 |
| 5.3 Síntese dos β-enaminodicarbonílicos | 44 |
| 5.4 Ciclização do núcleo pirido-pirimidinona | 47 |
| 5.5 Síntese dos β-enaminodicarbonílicos via reação tricomponente | 49 |
| 5.6 Estudo reacional da síntese dos β-enaminodicarbonílicos | 52 |
| 5.7 Reação tricomponente com a 2-aminopirimidina | 53 |
| 5.8 Reação tricomponente com anilinas | 54 |
| 5.9 Reação telescópica | 55 |

| | | |
|----------|-------------------------|-----------|
| 6 | Referências..... | 56 |
| 7 | Anexos | 59 |

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, por todo apoio, incentivo e carinho. Vocês foram o principal motivo por tudo isso. Dedico esse trabalho aos dois. Agradeço também à minha irmã Camila, pela confiança e apoio.

Em especial agradeço ao meu namorado Rodrigo, por todo apoio, paciência, e pela confiança em minha capacidade, muitas vezes mais do que eu! Obrigada pela ajuda, pelas conversas sobre química, e principalmente, obrigada por acreditar em mim.

Agradeço também aos meus colegas do GPSQ, com quem convivi esse tempo, por toda ajuda necessária quando comecei, pelo apoio moral e por todos os momentos de alegria.

Em especial, agradeço ao meu orientador professor Silvio Cunha, pela confiança e dedicação que sempre teve comigo desde o começo. Quando o conheci, no laboratório onde trabalhava com seus alunos, percebi que também queria fazer parte daquilo. Muito obrigada por tudo.

Agradeço também ao Programa de Pós-graduação em Química da UFBA e ao CNPq pela concessão da bolsa.

RESUMO

Estratégias sintéticas são sempre necessárias para o desenvolvimento de metodologias, visando alcançar importantes moléculas de maneira mais sustentável. Desse modo, o emprego de reações multicomponentes, *one pot* e sínteses telescópicas, podem ser utilizadas nesse aspecto. O etoxi-metilenomalonato de dietila, é um importante eletrófilo para a síntese heterociclos polifuncionalizados, podendo ser utilizado em diversos tipos de transformações químicas, além de ser um atrativo bloco construtor na síntese de compostos carbonílicos. O presente trabalho buscou investigar a reatividade de 2-amino-heterocíclos frente ao etoxi-metilenomalonato de dietila, precursores de β -enaminodicarbonílicos, via reação tricomponente. Os β -enaminodicarbonílicos foram sintetizados com rendimentos de 75% à 90%, a partir 2-aminopiridinas, malonato de dietila e trietil ortoformiato, condição inédita para síntese dessas moléculas. Além disso, produtos cíclicos foram acessados ao submeter esses reagentes a condições brandas, alcançando núcleos pirido-pirimidinonas via reação telescópica. Com isso, sem a necessidades de sintetizar, isolar e purificar intermediários, as reações tricomponentes e telescópicas são metodologias mais eficazes e ambientalmente mais sustentáveis.

Palavras-chave: síntese tricomponente; β -enaminodicarbonílicos; pirido-pirimidinonas; reação telescópica.

ABSTRACT

Synthetic strategies are always necessary for the development of methodologies, aiming to reach important molecules in a more sustainable way. Thus, the use of multicomponent reactions, one pot and telescopic synthesis, can be used in this aspect. Diethyl ethoxy-methylene malonate is an important electrophile for the synthesis of polyfunctionalized heterocycles, and can be used in different types of chemical transformations, in addition to being an attractive building block in the synthesis of carbonyl compounds. The present work aimed to investigate the reactivity of 2-amino-heterocycles against diethyl ethoxy-methylene malonate, precursors of β -enaminodicarbonyl, via a three-component reaction. The β -enaminodicarbonyls were synthesized with yields from 75% to 90%, from 2-aminopyridines, diethyl malonate and triethyl orthoformate, an unprecedented condition for the synthesis of these molecules. Furthermore, cyclic products were accessed by subjecting these reagents to mild conditions, reaching pyrido-pyrimidinone nuclei via telescopic reaction. Thus, without the need to synthesize, isolate and purify intermediates, tricomponent and telescopic reactions are more efficient and more environmentally sustainable methodologies.

Keywords: three-component synthesis; β -enaminodicarbonyls; pyrido-pyrimidinones; telescopic reaction.

LISTA DE ESQUEMAS

| | |
|---|----|
| Esquema 1: Reação de substituição nucleofílica vinílica com o EMME. ⁶ | 2 |
| Esquema 2: Mecanismo da reação de Gould-Jacobs | 3 |
| Esquema 3: Estrutura genérica para β -enamino dicetonas, e possível regioseletividade de ciclização. ⁴⁴ | 7 |
| Esquema 4: Síntese de pirimidinas derivadas do β -enamino dicetonas simétricas. ⁴⁴ | 7 |
| Esquema 5: Esquema reacional de formação da pirido-pirimidin-4-imina. ⁴⁵ | 8 |
| Esquema 6: Síntese dominó da tropinona. ⁵⁰ | 9 |
| Esquema 7: Metodologia geral descrita por Strecker. ⁵² | 10 |
| Esquema 8: Proposta mecanística de formação do β -enaminodicarbonílico. ... | 13 |
| Esquema 9: β -enaminodicarbonílicos obtidos via reação bicomponente. | 14 |
| Esquema 10: Métodos reacionais para ciclização. a, ^{22,24,55} b, ⁶¹ c, ⁶⁰ d (este trabalho). | 16 |
| Esquema 11: Proposta mecanística para a ciclização com ácido acético. | 16 |
| Esquema 12: pirido-pirimidinonas obtidas. | 17 |
| Esquema 13: Caminho reacional de formação de quinolonas via reação tricomponente proposto do Bai e colaboradores. ¹⁵ | 21 |
| Esquema 14: Mecanismo de formação de pirimidobenzotiazóis via reação multicomponente. ⁶³ | 22 |
| Esquema 15: Esquema reacional da síntese tricomponente dos β -enaminodicarbonílicos. | 22 |
| Esquema 16: β -enaminodicarbonílicos, obtidos via reação tricomponente. Rendimentos da literatura pelo método bicomponente: 5a,5c',5e,5h e 5j. ⁸ 5b e 5f. ⁶⁰ 5g e 5i. ⁶⁴ | 24 |
| Esquema 17: Reação tricomponente estudada. | 26 |
| Esquema 18: Proposta mecanística para a formação do β -enaminodicarbonílico via reação tricomponente. | 35 |
| Esquema 19: Comparação dos métodos reacionais para acessar o β -enaminodicarbonílico (8) a partir da 2-aminopirimidina (7). a ⁷¹ 82% de rendimento; b- este trabalho 67% de rendimento | 36 |
| Esquema 20: Reações sem êxito submetidas ao mesmo método tricomponente em micro-ondas. | 37 |
| Esquema 21: Reação tricomponente com anilina pelo método de Bai e colaboradores. ⁷² | 38 |
| Esquema 22: Moléculas sintetizadas via reação tricomponente e núcleos formados pela ciclização utilizando ácido acético. | 43 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1: Estrutura química do etoxi-metilenomalonato de dietila, com destaque em seus centros eletrofílicos..... | 1 |
| Figura 2. Esquema geral de heterociclos formados com o EMME: A ⁷ B ⁶ C ⁶ D ⁸ E ⁹ F ¹⁰ G ² H ¹¹ | 2 |
| Figura 3. Ácido nalidíxico..... | 3 |
| Figura 4: Exemplos de fármacos contendo o núcleo pirido-pirimidin-4-ona. (Adaptado ⁴¹)..... | 5 |
| Figura 5: Similaridades de alguns centros reativos das moléculas: A- β-enaminodicarbonila e B- enaminona. (em verde: centros eletrofílicos; seta vermelho: centro nucleofílico)..... | 6 |
| Figura 6: Fármacos que podem ser acessados via o intermediário β-enaminodicarbonílico..... | 12 |
| Figura 7: Piridinas que não reagiram via reação bicomponente..... | 14 |
| Figura 8: Espectro de RMN de ¹ H (500MHz em CDCl ₃) de 5a..... | 15 |
| Figura 9: Intermediários que não sofreram ciclização..... | 17 |
| Figura 10: Espectro de RMN de ¹ H (500MHz em CDCl ₃) da molécula 6a | 18 |
| Figura 11: Ampliação dos espectros de RMN de ¹ H (500MHz em CDCl ₃) das moléculas 5a e 6a | 19 |
| Figura 12: 1- espectro de RMN ¹ H (500MHz em CDCl ₃) da molécula 6a' (reação telescópica); 2- espectro de RMN ¹ H (500MHz em CDCl ₃) da síntese convencional (Esquema 12)..... | 25 |
| Figura 13: Relação de quantidade de produto formado ao longo do tempo..... | 28 |
| Figura 14: Análise da variação da taxa de velocidade em função do inverso da temperatura. O gráfico superior representa a análise de Arrhenius e o inferior, a análise de Eyring..... | 29 |
| Figura 15: (A) Superfície de rendimento da reação; (B) análise termodinâmica dos termos entálpico e entrópico em função das temperaturas reacionais..... | 31 |
| Figura 16: Sistema de numeração da substância 2-aminopiridina, de acordo com a IUPAC e sistemática utilizada neste trabalho para a análise de Hammett. | 32 |
| Figura 17: Análise de Hammett adaptada da influência do substituinte do composto 2-aminopiridina sobre a efetividade da reação. | 33 |
| Figura 18: Espectro de RMN de ¹ H (500MHz em CDCl ₃) da molécula 8 e ampliação..... | 37 |
| Figura 19: Espectro de RMN de ¹ H (500MHz em CDCl ₃) e ampliação da molécula 10. | 39 |
| Figura 20: Possíveis centros eletrofílicos da molécula 10'. | 40 |

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

d- Dubleto

dd- Duplo dubleto

dt- Duplo tripleto

EWG- electron withdrawing group (em português: grupo retirador de elétrons)

EMME-Etoximetilenomalonato de dietila

EtOH- Etanol

h- Horas

HOMO- Highest Occupied Molecular Orbital (em português: orbital molecular ocupado de mais alta energia)

IV- Infravermelho

J- Constante de acoplamento (Hz)

LUMO- Lowest unoccupied molecular orbital (em português: orbital molecular desocupado de mais baixa energia)

m- Multiplete

min. -Minuto

M.O. -Micro-ondas

MeCN- Acetonitrila

Prot.- Prototropismo

RMN de ¹³C- Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RMN de ¹H- Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN -Ressonância Magnética Nuclear

t -Tripleto

TLC- thin layer chromatography (em português: cromatografia em camada delgada)

t.a.- Temperatura ambiente

ρ – constant de Hammett (adimensional)

1 INTRODUÇÃO

1.1 Etoxi-metilenomalonato de dietila (EMME).

A maioria dos compostos biologicamente ativos possuem estruturas complexas e são heterociclos formados por mais de um heteroátomo. Diante dessa perspectiva o etoxi-metilenomalonato de dietila, (EMME), é um versátil eletrófilo para a síntese heterociclos polifuncionalizados, podendo ser utilizado em diversos tipos de transformações químicas. É um atrativo bloco construtor na síntese de compostos carbonílicos, de grande interesse para a síntese de compostos farmacologicamente relevantes,^{1,2} e sua estrutura não apresenta isômeros *E* e *Z*, com isso os produtos resultantes apresentam somente uma configuração em relação à dupla ligação, situação favorável para ciclizações intramoleculares.³

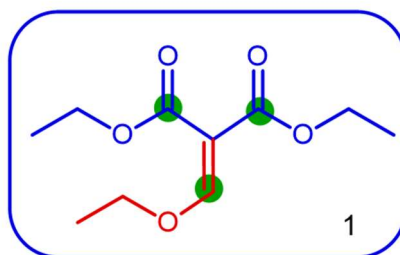


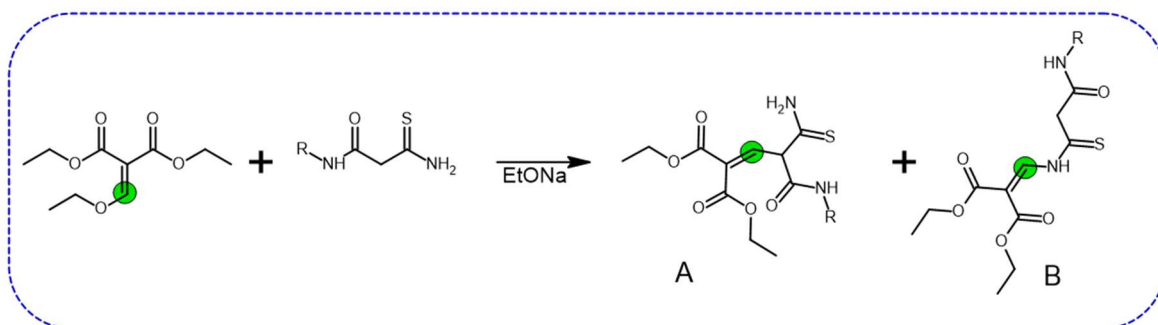
Figura 1: Estrutura química do etoxi-metilenomalonato de dietila, com destaque em seus centros eletrofilicos.

Sua reatividade, é resultante de três centros eletrofilicos, a qual permite realizar reações como aceptores de Michael.^{1,4} As reações de Michael são convencionalmente caracterizadas pela adição de nucleófilos (doadores de Michael) à olefinas ativadas (aceptores de Michael).⁵ No EMME, o carbono vinílico é altamente ativado pelos grupos retiradores de densidade eletrônica, com os quais, tanto por efeito indutivo quanto por efeito mesomérico estabilizam o intermediário formado, além de contar com um bom grupo de saída.

A síntese do EMME é comumente realizada por meio da condensação do malonato de dietila com o ortoformiato de etila, podendo ser alcançada por

outros malonatos ativados e ortoformatos. Entretanto, é também obtido comercialmente.⁵

Seu centro eletrofílico no carbono vinílico, possibilita uma ampla utilização em reações substituição nucleofílica vinílica ⁶, no qual o produto de substituição, em geral, pode gerar ciclizações intramoleculares com a participação da carbonila, como nas reações com tioamidas (Esquema 1). A Figura 2, mostra outros exemplos encontrados na literatura.



Esquema 1: Reação de substituição nucleofílica vinílica com o EMME.⁶

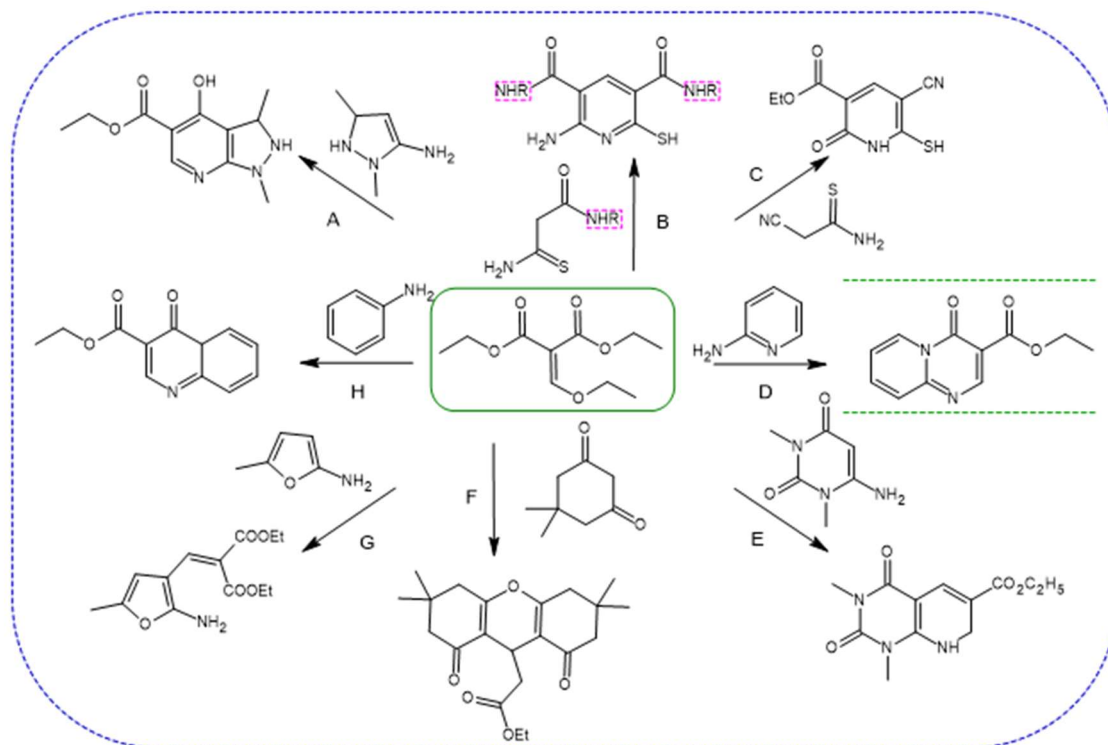
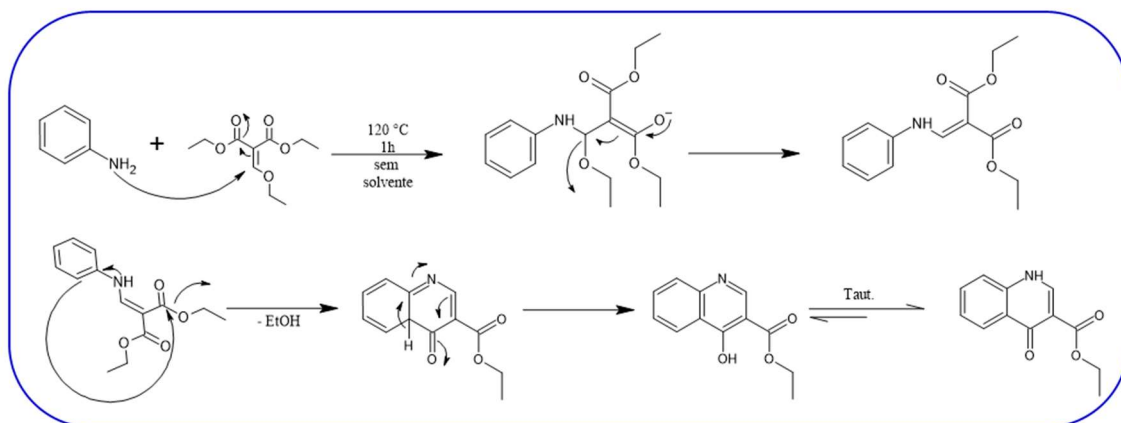


Figura 2. Esquema geral de heterociclos formados com o EMME: A⁷ B⁶ C⁶ D⁸ E⁹ F¹⁰ G² H¹¹.

Devido à grande diversidade sintética, o EMME é utilizado em diversas reações conhecidas, dentre elas destaca-se a importante reação de

Gould-Jacobs (Esquema 2) para a síntese de quinolonas, na qual consiste na adição de anilina com o etoxi metilenomalonato de dietila seguido de uma ciclização. ¹¹⁻³²



Esquema 2: Mecanismo da reação de Gould-Jacobs

As 4-quinolonas, apresentam um grande interesse na síntese de blocos construtores compostas por fármacos com estruturas semelhantes. A descoberta do ácido nalidíxico, (Figura 3), foi o primeiro derivado de quinolona isolado no anos 60 como produto secundário na síntese da cloroquina ao longo do desenvolvimento da pesquisa de agentes antimaláricos ^{11,22,33}. Atualmente, existem mais de 10 mil derivados do ácido nalidíxico, mas apenas 20 derivados são comercializados ³⁴.

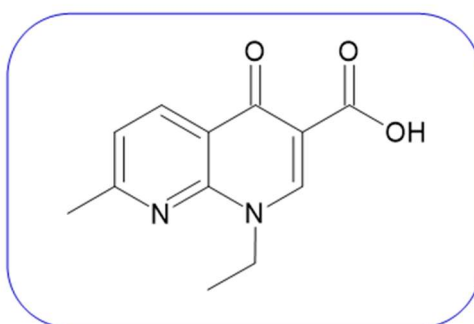


Figura 3. Ácido nalidíxico.

A primeira síntese de 3-carboxi-quinolin- 4(1H)-ona foi reportada por Niementowski em 1894.¹¹ O tratamento de acetofenona com anilina orto-substituída forneceu a 3- carboxi-quinolin-4(1H)-ona em baixo rendimento (5%). Após este trabalho, e com a descoberta da atividade biológica do núcleo

benzopiridona, diversas estratégias sintéticas foram desenvolvidas. Estes procedimentos tiveram como foco aumentar o rendimento das reações, reduzir o tempo reacional, facilitar o isolamento dos produtos e sintetizar derivados com maior espectro de ação biológica.

A 3-carboxi-quinolin-4(1H)-ona, é um heterociclo constituído por um núcleo benzo- γ -piridona, esse núcleo é importante e compõe uma das principais classes de agente antimicrobianos ^{11,24,35,36}, antifúngicos ¹¹, antitumorais ^{11,37,38}, antivirais ^{19,32}, entre outras funções farmacológicas.

As estratégias de síntese descritas na literatura para este núcleo, são basicamente, a própria reação de Gould-Jacobs ¹², na utilização da anilina substituída e a EMME, e a ciclização ocorre à elevadas temperaturas, com o éter difenílico e Donwterm ® A, que é um fluido de transferência de calor composto por uma mistura de éter difenílico e bifenila.⁸ A reação de Grohe-Heitzer, no tratamento do cloreto de ácido com metilenomalonato de dietila, entretanto, demanda de mais etapas, e a Reação de Baylis-Hillman, na síntese a partir do aduto de Baylis-Hillman, porém além demais etapas fornece rendimentos baixos.

11

Outra versatilidade do EMME, é para sínteses dos núcleos pirido-pirimidinas, no qual está presente em diversos fármacos comercializados, como mostra a Figura 4.

A ciclização, que leva tanto do núcleo quinolona quanto do núcleo piridopirimidina, normalmente requer altas temperaturas (>350°C) utilizando solventes com elevados ponto de ebulição como Éter difenílico e Dowtherm.

8,22,24,39,40

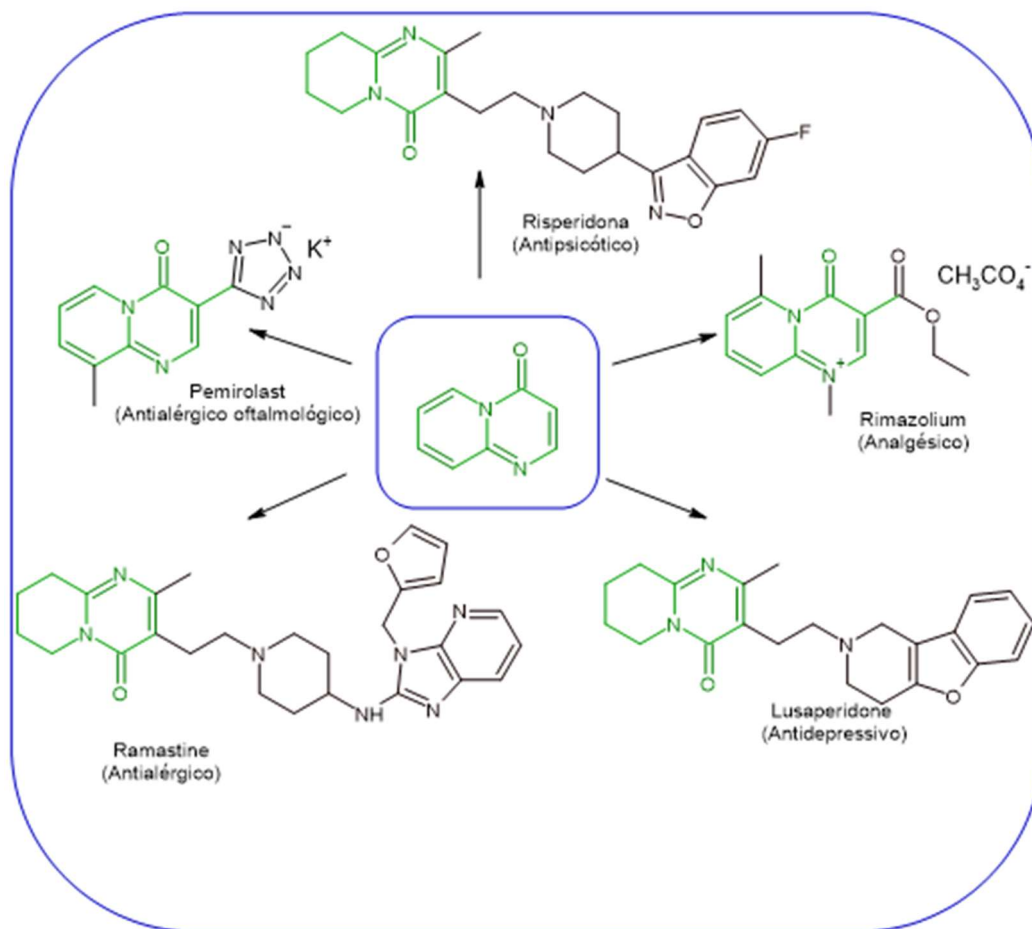


Figura 4: Exemplos de fármacos contendo o núcleo pirido-pirimidin-4-ona. (Adaptado⁴¹)

Diante desses diversos problemas que a utilização do éter difenílico pode causar, como sua toxicidade ⁴² e dificuldade na purificação, a sua substituição por um ácido orgânico (ácido acético), mais sustentável, de fácil remoção nesta etapa de ciclização é favorável, assim como a redução da temperatura para uma condição reacional mais branda, de temperaturas superiores à 260 °C para 150 °C em micro-ondas.

Esse tipo de ciclização térmica é usado extensivamente na síntese de heterociclos, que neste trabalho o foco será na síntese do núcleo piridopirimidina.

1.2 Compostos enaminodicarbonílicos

Os compostos enaminodicarbonílicos, ou simplesmente, enaminodicarbonilas (Figura 5 A), também são uma classe de enaminonas (Figura 5 B) (compostos do tipo β - enamino carbonílicos derivados de blocos construtores de moléculas complexas e intermediários sintéticos devido a sua diversa funcionalidade. As enaminonas são compostos químicos que apresentam um grupo amino ligado por meio de uma ligação C=C a um grupo carbonila, possui sítios nucleofílicos e eletrofílicos. A carbonila conjugada com a enamina, confere estabilidade à molécula que para que possa ser preparada e armazenada para ser posteriormente empregada.⁴³

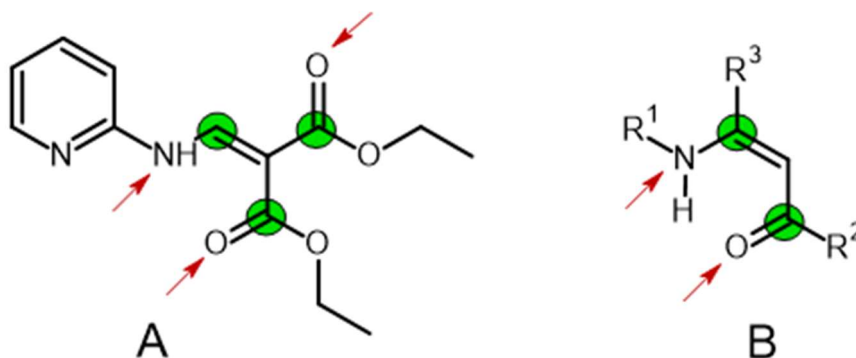
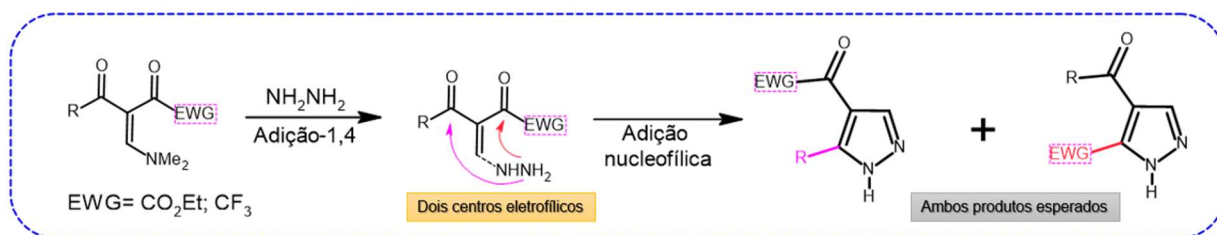


Figura 5: Similaridades de alguns centros reativos das moléculas: A- β -enaminodicarbonila e B-enaminona. (em verde: centros eletrofílicos; seta vermelho: centro nucleofílico).

As β -enaminodicarbonilas são bastante versáteis do ponto de vista sintético, pois apresentam diferentes sítios reativos o que lhe proporcionam ser uma molécula multifuncional. Mittersteiner e colaboradores (2020)⁴⁴ destacaram a relevância e multifuncionalidade dessa molécula, esse intermediário sintético tem sido amplamente utilizado no últimos 60 anos como materiais de partida para a síntese de triazóis, tetrazóis, furano, além de anéis de seis membros, como piridinas, pirimidinas, quinolinas.

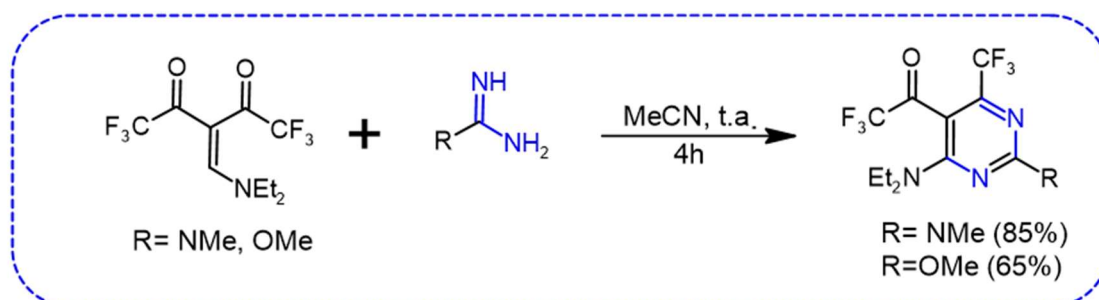
Ao falar em reatividade dessas moléculas, é possível perceber no Esquema 3 abaixo, que ela possui três centros eletrofílicos. Ao reagir com um nucleófilo de nitrogênio (hidrazina ou aminas), primeiro deve ocorrer uma adição conjugada 1,4, seguida de adição nucleofílica à carbonila. No entanto, a

molécula não é simétrica e existem duas possibilidades de formação do produto, visto que há duas carbonilas distintas, o que pode fornecer produtos diferentes.



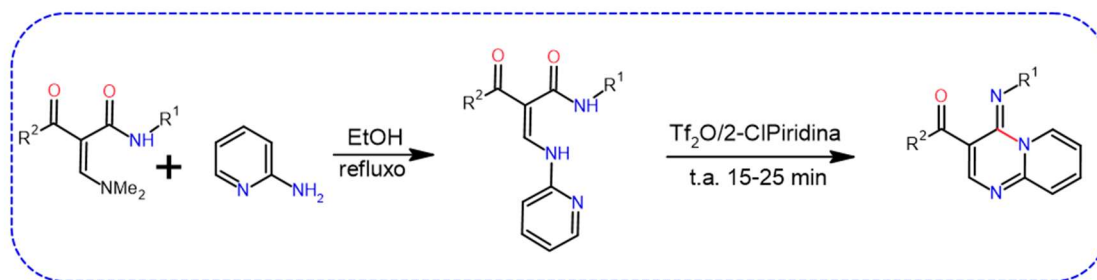
Esquema 3: Estrutura genérica para β -enamino dicetonas, e possível regioseletividade de ciclização.⁴⁴

Além disso, heterociclos de 6 membros também podem ser formados a partir de β -enaminodicarbonilas. Essa síntese (Esquema 4) utilizou uma β -enamino dicetona simétrica para acessar o núcleo pirimidina, reagindo com N,N-dimetil guanidina em acetonitrila que forneceu 5-trifluoroacetil-4-trifluorometil pirimidinas com rendimentos moderados a bons (65–85%).⁴⁴



Esquema 4: Síntese de pirimidinas derivadas do β -enamino dicetonas simétricas.⁴⁴

Rao e colaboradores (2020),⁴⁵ utilizaram um β -enaminodicarbonílico como intermediário para uma síntese quimiosseletiva, direta e eficiente de pirido-pirimidin-4-iminas mediada por anidrido triflico na presença de 2-cloropiridina (Esquema 5).



Esquema 5: Esquema reacional de formação da pirido-pirimidin-4-imina.⁴⁵

Esses heterociclos bicíclicos N-fundidos estão presentes em diversos produtos naturais e drogas sintéticas comerciais, e muitos potenciais fármacos e produtos agroquímicos ainda podem ser descobertos e estudados, pois esta família de moléculas bicíclicas possui atividade antiaterosclerótica, antipirética, antipsicótica, antialérgica, além de propriedades antidepressivas e analgésicas.⁴⁶

Assim, percebendo a importância de construir estes β -enaminodicarbonílicos, na qual possibilitam a construção de vários heterociclos nitrogenados densamente funcionalizados, é nessa perspectiva que este trabalho propõe desenvolver uma metodologia sustentável para sintetizar essas moléculas.

1.3 Reações multicomponentes

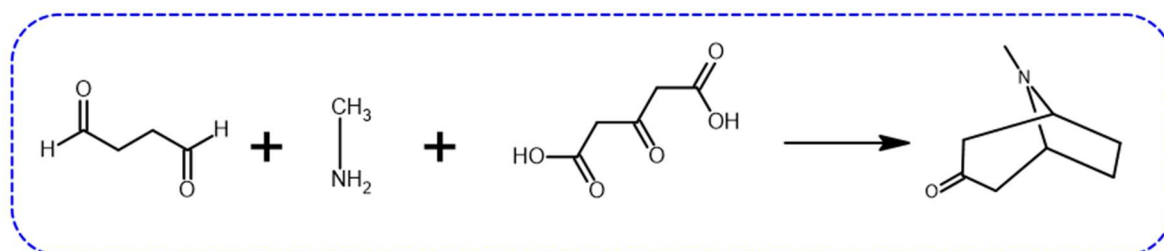
As otimizações nas sínteses químicas já são bastante utilizadas principalmente no setor industrial, com o objetivo de eliminar etapas e resíduos, diminuindo tempo, custo e desperdício. Reações em fluxo, sistema de retroalimentação e uso de catalisadores, são alguns dos princípios para se obter maior eficácia. Além disso, reações multicomponentes vêm crescendo tanto no setor industrial na manufatura de um composto,⁴⁷ quanto em pequena escala na atividade laboratorial.

Desse mesmo modo, os problemas ambientais são uma das maiores preocupações a nível mundial, devido a geração de resíduos industriais. Por isso, a química verde com seus doze princípios, já bastante discutidos no meio acadêmico, surge como uma diretriz para um desenvolvimento mais sustentável.

1.3.1 Reações one-pot

Muitas são as classificações para as reações *one pot* (único frasco), temos as reações multicomponentes, a tipo dominó, cascata, *tandem* e telescópicas.

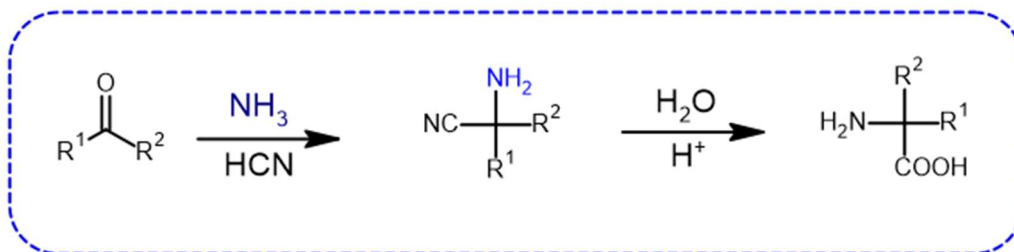
Andrade e Mattos,⁴⁸ abordam diferentes definições para cada tipo de reação e como se dá seu processo. Por exemplo, uma reação do tipo dominó há sucessões de transformações químicas que envolvem a formação de duas ou mais ligações ao mesmo tempo, sendo necessário que a etapa posterior seja consequência da etapa anterior.⁴⁸ Tietze⁴⁹ destaca que uma reação dominó tem como principal objetivo de realizar com eficiência várias ligações sequenciais sem isolar os intermediários, alterar as condições de reação, ou adicionar reagentes, o que diminuiria a quantidade de trabalho, e seria ecologicamente e economicamente favorável. A primeira reação dominó empregada na síntese de um produto natural foi realizada por Schöpf e Robinson,⁵⁰ no qual sintetizaram uma tropinona bicíclica, que é um componente estrutural de vários alcaloides, como cocaína e atropina (Esquema 6).



Esquema 6: Síntese dominó da tropinona.⁵⁰

As reações multicomponentes são reações convergentes nas quais três ou mais materiais de partida, reagem para formar um produto, no qual a maioria dos átomos estão presentes no produto final.⁵¹ Essa economia atômica é essencial nas etapas de purificação, no qual a quantidade de resíduos eliminados será ínfima, o que corrobora com os parâmetros sustentáveis da química verde. Além disso, os rendimentos tendem a ser melhores, pois haverá menos etapas de purificação, o que poderia acarretar perda da matéria.⁵² Quando são envolvidos três reagentes, denomina-se de reação tricomponente, e sua primeira síntese foi realizada por Strecker⁵³ com uma mistura de

acetaldeído, ácido cianídrico e amônia, fornecendo uma aminonitrila que podendo ser facilmente transformada em um aminoácido.⁵⁴



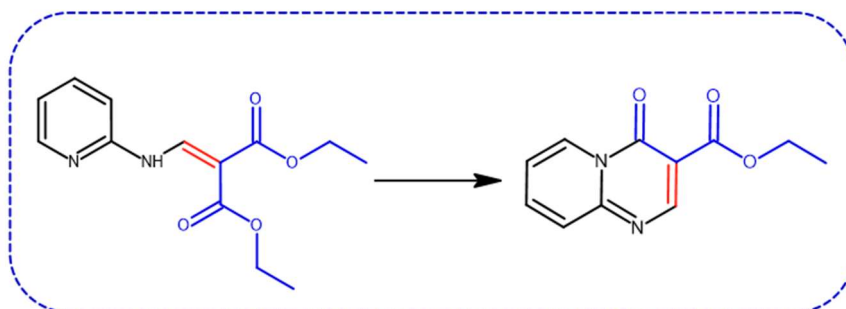
Esquema 7: Metodologia geral descrita por Strecker.⁵²

A reação telescópica é uma abordagem interessante para executar múltiplas transformações pela adição em sequência de reagentes sem a necessidade de isolar intermediários sintéticos. O termo telescópico surge do sentido conotativo da palavra, afim de reduzir algo como analogia ao instrumento da astronomia, na química, seria a redução do número de vasos. No tópico 3.3 deste trabalho, será discutido a reação telescópica realizada.

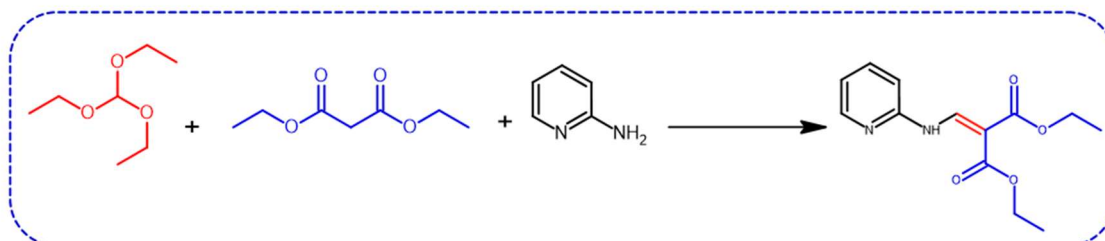
2 OBJETIVOS

I- Avaliar a reatividade de 2-amino-heterociclos frente ao etoximetilenomalonato de dietila;

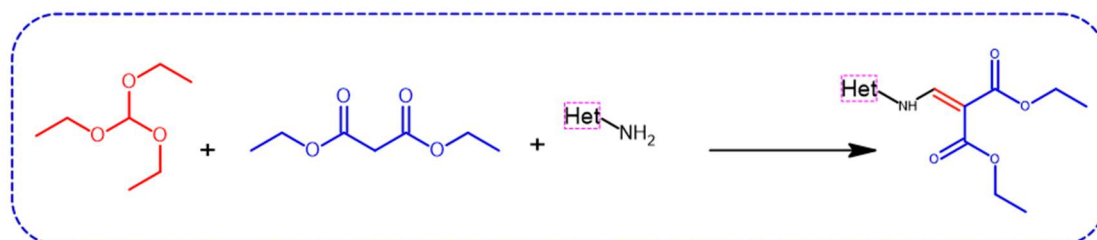
II- Desenvolver um método de ciclização mais sustentável e eficaz que os descritos na literatura, dos β -enaminodicarbonílicos para obtenção das pirido-pirimidinonas;



III- Desenvolver um método reacional tricompente para obtenção dos β -enaminodicarbonílicos;



IV- Testar o método tricompente e avaliar sua eficácia para outros nucleófilos nitrogenados.



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O sistema enaminona amplamente estudado pelos trabalhos do GPSQ, tanto por métodos sintéticos convencionais (refluxo e micro-ondas), quanto pelos mais moderno (mecanoquímica). Neste trabalho, o sistema enaminona foi tentativamente acessado por um método tricomponente, para se obter um β -enaminodicarbonílico utilizando aminas aromáticas e/ou heterocíclica, e em seguida submetida a uma ciclização intramolecular, podendo assim estudar o seu comportamento em diferentes meios reacionais.

3.1 Síntese dos β -enaminodicarbonílicos

Os β -enaminodicarbonílicos sintetizados neste trabalho, são comumente utilizados para a síntese de moléculas biologicamente ativas e farmacologicamente relevantes, podem ser intermediários sintéticos para os núcleos quinolonas, como o Ácido Nalidíxico ¹¹ primeiro derivado de quinolona sintetizado, e núcleos pirido-pirimidina, como o Pemirolast ⁴¹, medicamento comercial (Figura 6).

Cerca de 70% dos medicamentos comerciais são heterociclos e desses, 90% possuem pelo menos um átomo de nitrogênio em sua estrutura, o que reafirma a importância da síntese desses heterociclos polifuncionalizados. ⁴¹

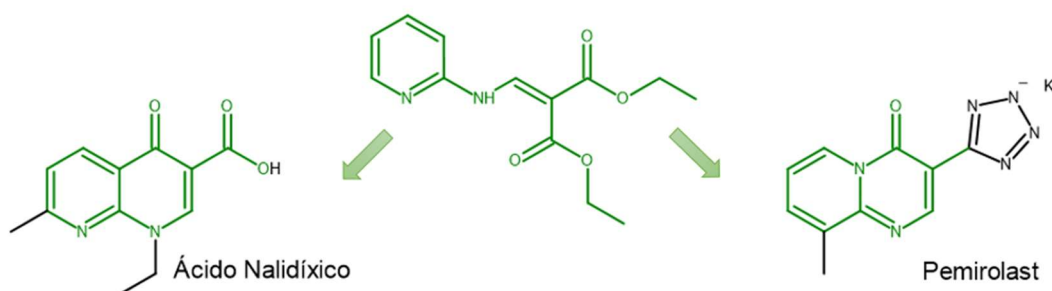
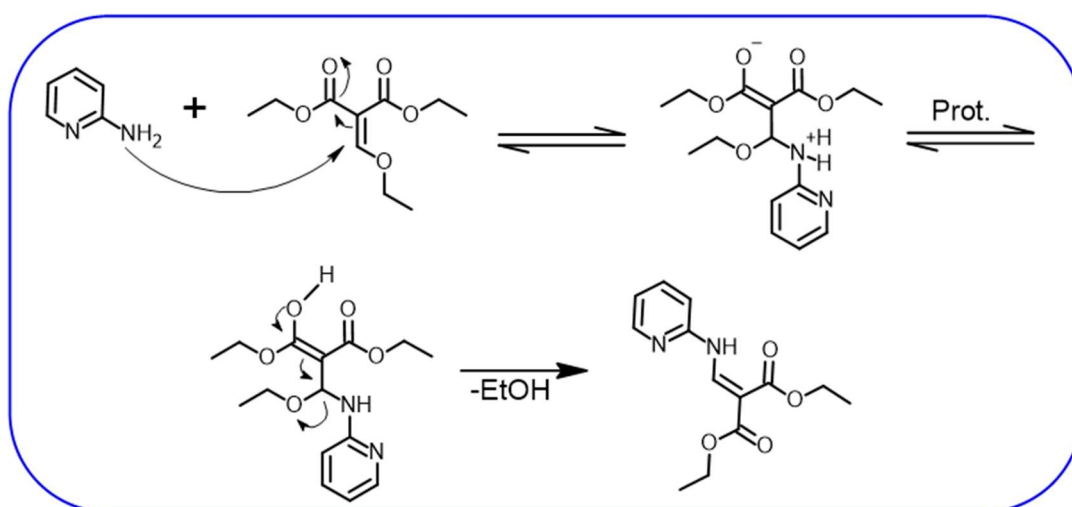


Figura 6: Fármacos que podem ser acessados via o intermediário β -enaminodicarbonílico.

Com o objetivo de estudar o método de ciclização posteriormente, a síntese para os β -enaminodicarbonílicos consiste na reação regioseletiva entre a 2-aminopiridina e a EMME. O método empregado nessa síntese, já é descrito na literatura ^{39,55} e seu mecanismo ocorre por uma adição nucleofílica pelo NH₂ da 2-aminopiridina à olefina ativada, seguido da eliminação de uma molécula de etanol, como descrito no Esquema 8. O EMME, foi previamente sintetizado por uma complexa reação entre o malonato de dietila com o ortoformiato de etila.

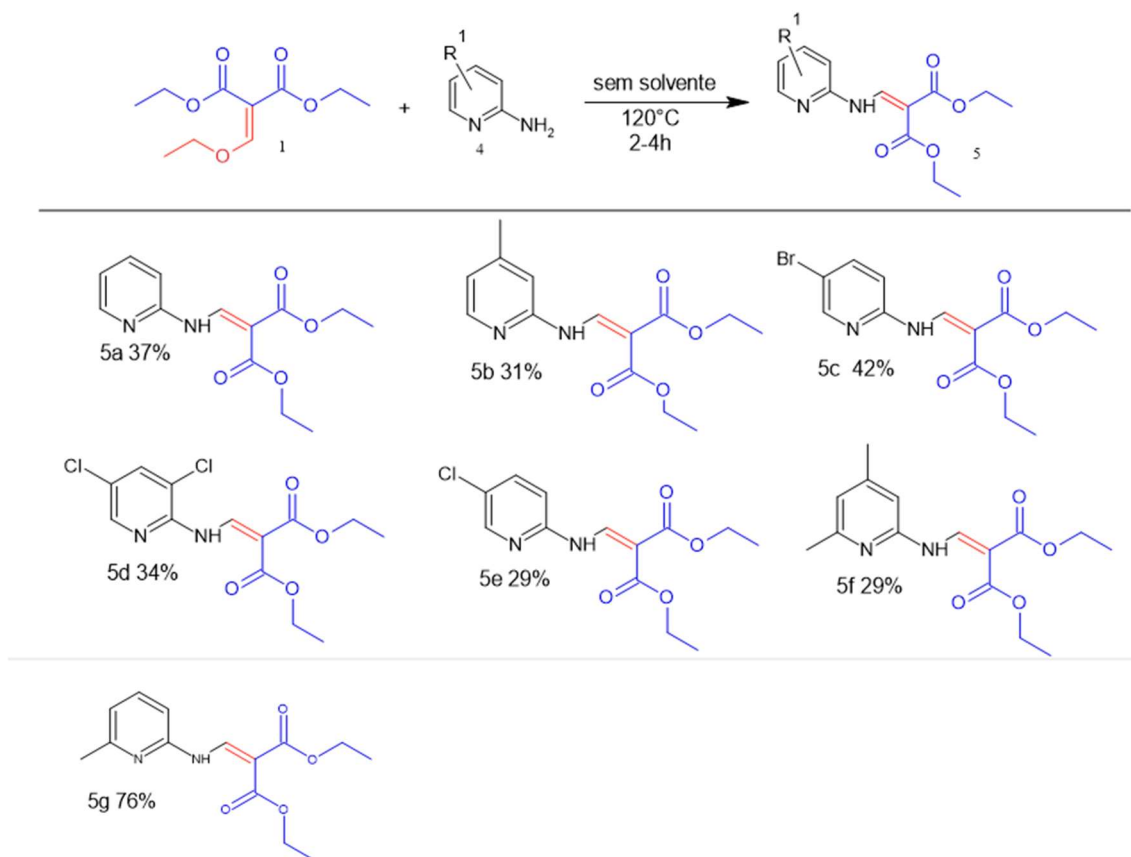


Esquema 8: Proposta mecanística de formação do β -enaminodicarbonílico.

Nesse sentido, é de suma importância desenvolver novas metodologia sintéticas a fim de acessar este núcleo. Inicialmente, neste trabalho, os β -enaminodicarbonílicos foram sintetizados sob aquecimento em refluxo, acompanhadas por TLC, variando-se as 2-aminopiridinas, numa síntese bicomponente (Esquema 9). Foram sintetizadas sete moléculas, sendo a molécula 5d inédita.

Todos foram caracterizados por ponto de fusão, infravermelho e RMN de ¹H e ¹³C. O método de síntese bicomponente desse intermediário já é descrito na literatura por diversos autores com rendimentos de moderados a bons.^{22,24,37,39,56-60}

O derivado piridínico 3-OH não foi consumido na reação, o que posteriormente pode ser empregado uma purificação prévia desse reagente. As moléculas com os derivados 3-NO₂ e 5-NO₂, também não foram possíveis de serem acessados, o efeito fortemente retirador de elétrons do grupo nitro fornece um nucleófilo mais fraco (Figura 7).



Esquema 9: β -enaminodicarbonílicos obtidos via reação bicomponente.

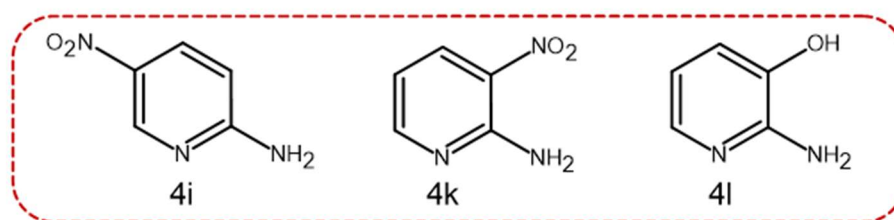


Figura 7: Piridinas que **não** reagiram via reação bicomponente.

Foi possível elucidar sua estrutura química, no espectro de RMN ¹H (Figura 8), pela existência dos sinais e principalmente pelo acoplamento entre o hidrogênio N-H e o hidrogênio olefínico, como dois dubletos integrados para um hidrogênio cada, em 11.08 ppm e 9.15 ppm respectivamente com uma constante

de acoplamento de $J=12\text{Hz}$. Os sinais das duas etoxilas também estão presentes e são distinguíveis, apresentando-se como um duplo triplete em 1,34 ppm integrado para seis hidrogênios, e um duplo quarteto em 4,27 ppm, integrado para quatro hidrogênios. A ligação de hidrogênio que ocorre entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio e uma das carbonilas desloca o sinal da respectiva etoxila deixando-a mais desprotegida.⁶¹

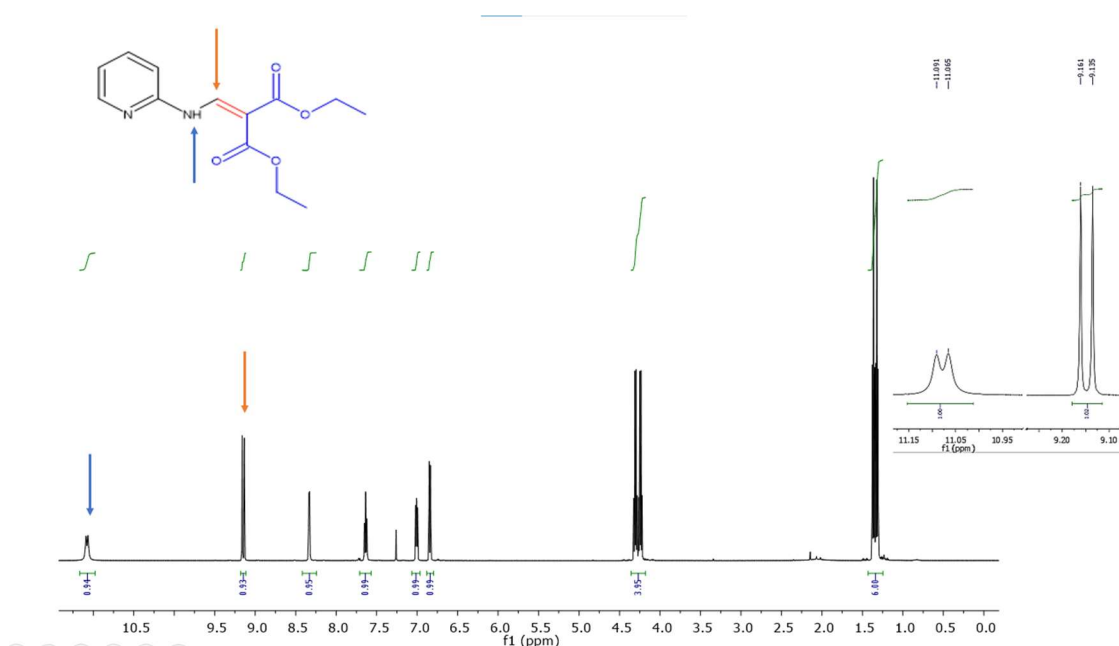
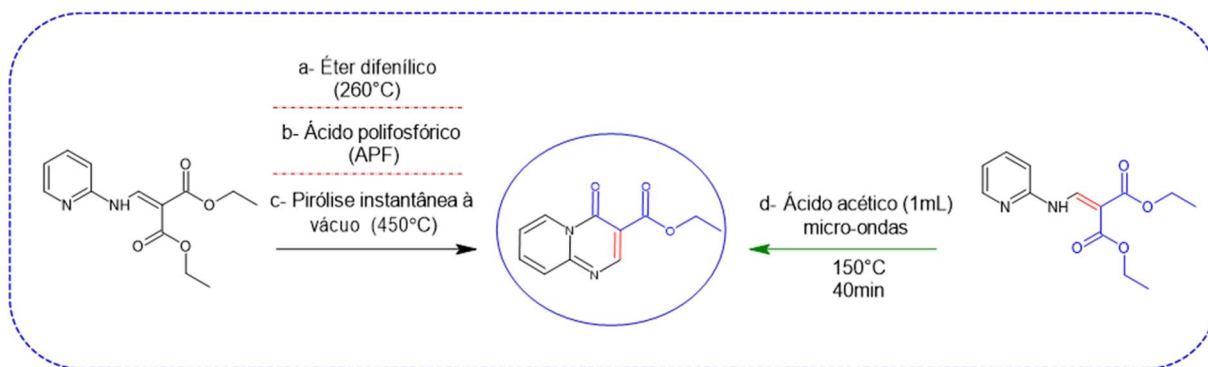


Figura 8: Espectro de RMN de ^1H (500MHz em CDCl_3) de 5a.

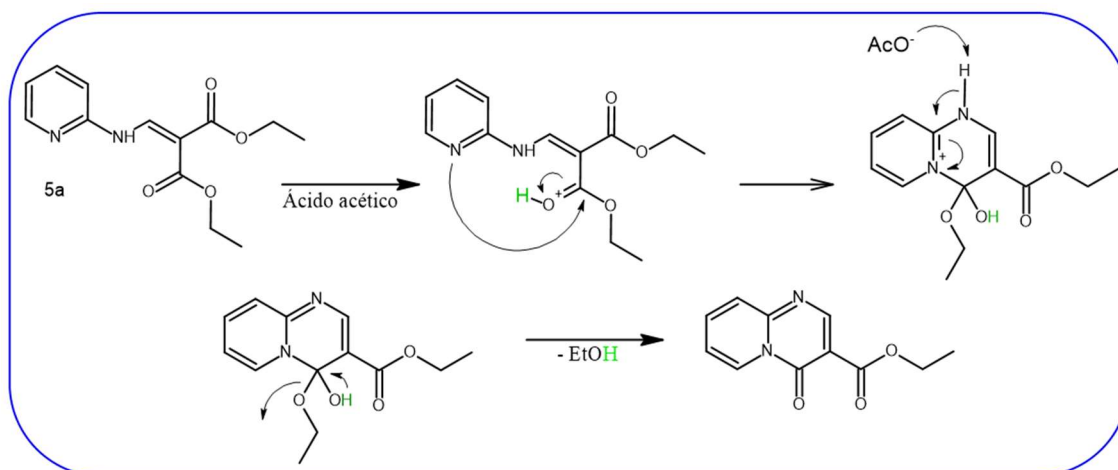
3.2 Ciclização dos β -enaminodicarbonílicos

Os β -enaminodicarbonílicos são altamente funcionalizados podendo, a partir deles, realizar diferentes reações. Neste trabalho, foi possível acessar o núcleo pirido-pirimidinona por meio de ciclização intramolecular desses intermediários isolados, por um método diferente do descrito na literatura, que consiste na mudança do solvente, de éter difenílico ou o ácido polifósforico, pelo ácido acético.



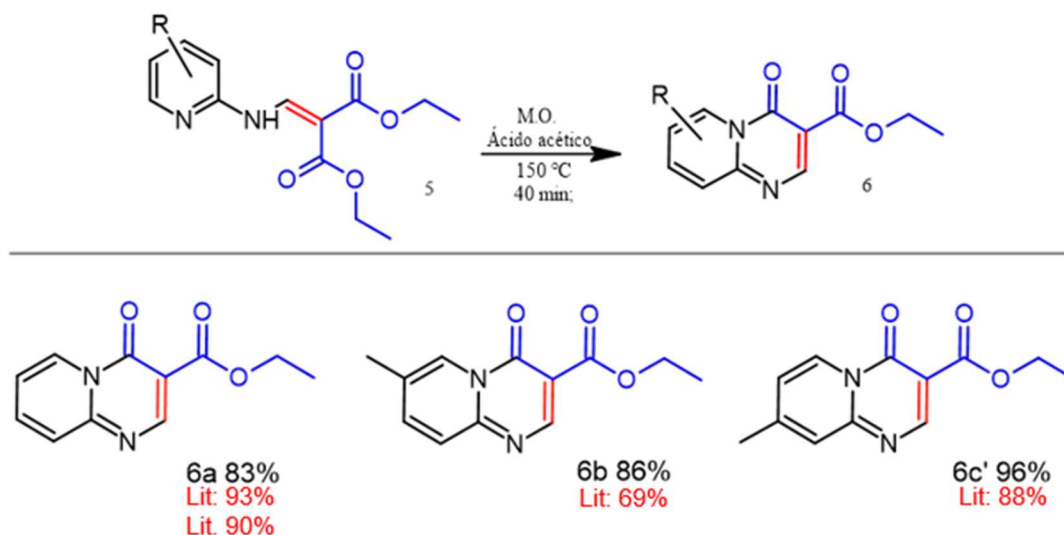
Esquema 10: Métodos reacionais para ciclização. a,^{22,24,55} b,⁶² c,⁶⁰ d (este trabalho).

O ácido acético foi selecionado como solvente por ele atuar também como fonte de hidrogênio no meio reacional protonando o EMME, o que faz diminuir a densidade eletrônica do carbono carbonílico diminuindo a energia do LUMO e facilitando a interação com o HOMO do nitrogênio piridínico à carbonila ativada, e em seguida a ciclização da molécula seguido da eliminação de uma molécula de etanol (Esquema 11).



Esquema 11: Proposta mecanística para a ciclização com ácido acético.

Com isso, foi possível acessar três moléculas cíclicas a **6a**, **6b** e **6c**, com bons rendimentos. As demais moléculas **5c-e** também foram submetidas ao mesmo método de ciclização, entretanto recuperava-se o material de partida. A justificativa é o fato dos substituintes bromo, cloro e dicloro, serem retiradores de elétrons, diminuindo a capacidade nucleofílica do nitrogênio, não avançando a reação. Com as moléculas **5f** e **5g**, também não ocorreram ciclizações, apesar de terem grupos doadores (metila), o impedimento estérico na posição 6 do anel piridínico, impede o ataque do nitrogênio.



Esquema 12: pirido-pirimidinonas obtidas. Rendimentos da literatura com éter difenílico: 6a,^{8,60} 6b,⁶⁰ 6c'.⁸

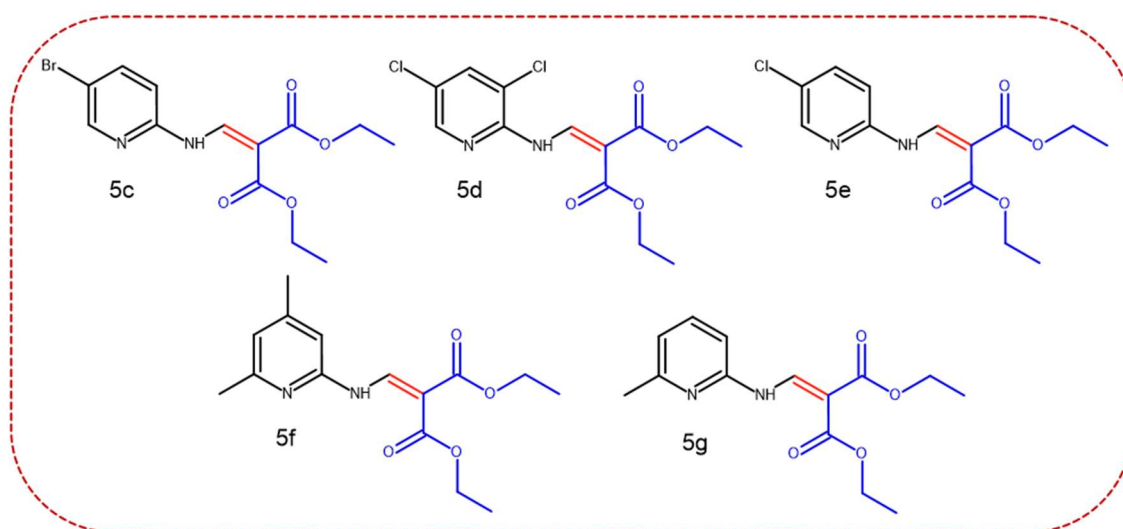


Figura 9: Intermediários que não sofreram ciclização.

As moléculas **6a**, **6b** e **6c** foram caracterizadas por ponto de fusão, infravermelho RMN de ¹H e ¹³C, cujos dados foram comparados com a literatura.⁶⁰ A figura abaixo apresenta o espectro de RMN de ¹H obtido da molécula **6a**.

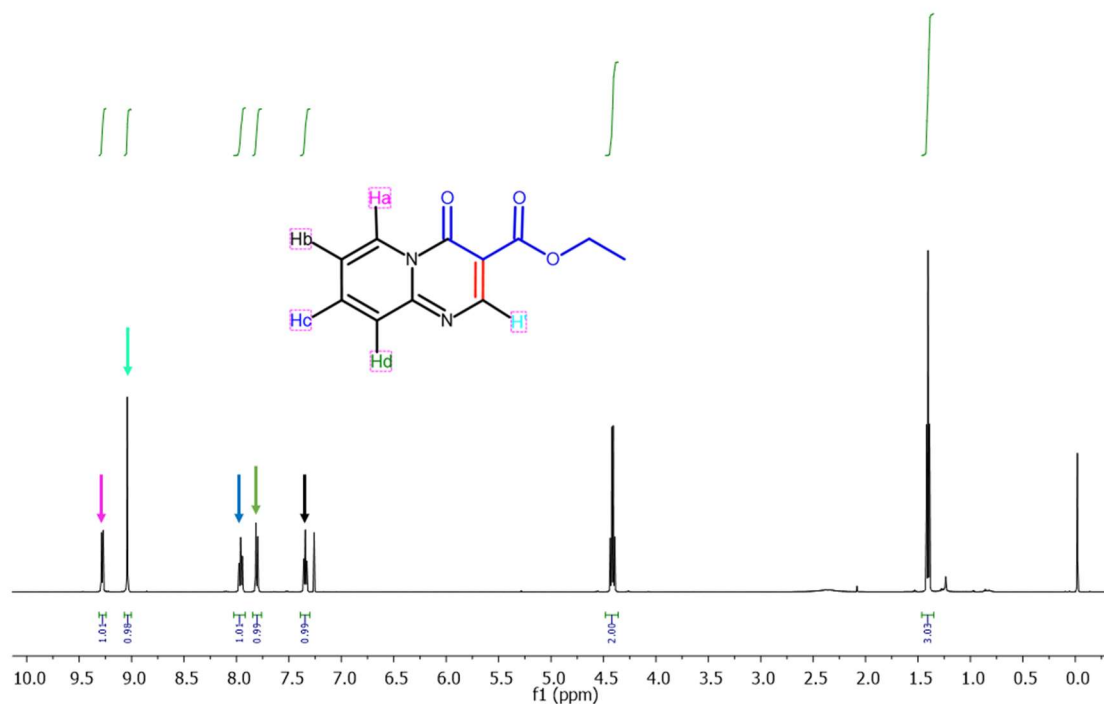


Figura 10: Espectro de RMN de ^1H (500MHz em CDCl_3) da molécula **6a**.

Acompanhada por TLC durante a reação, a ciclização da molécula foi confirmada e elucidada com o espectro de RMN de ^1H e ^{13}C . A diferença entre os dois espectros das moléculas **5a** e **6a**, pode ser notada com o desaparecimento do sinal do hidrogênio N-H, e o hidrogênio olefínico se apresenta como um singleto, destacados na Figura 11.

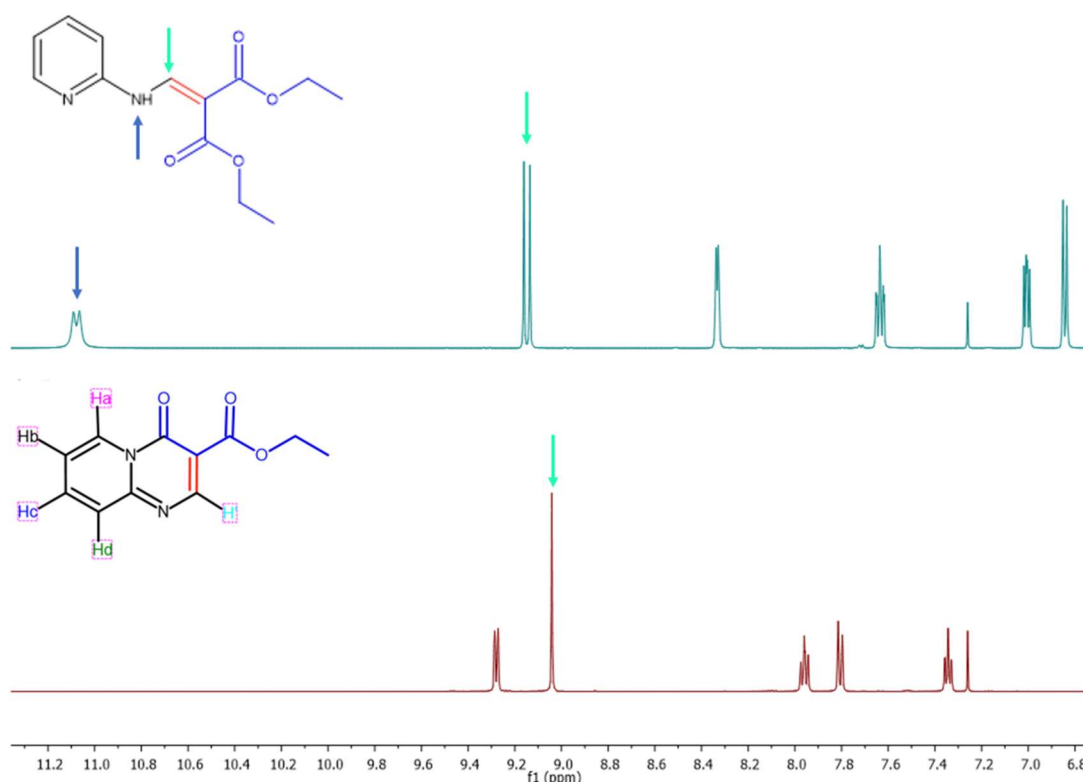


Figura 11: Ampliação dos espectros de RMN de ^1H (500MHz em CDCl_3) das moléculas **5a** e **6a**.

Essa nova metodologia de ciclização desenvolvida foi mais eficiente, mais branda e mais sustentável quando comparados com as da literatura. A Tabela 1 mostra comparações com os dois métodos mais utilizados para a síntese deste núcleo, com ácido polifosfórico e o éter difenílico. É possível perceber que há uma redução da temperatura, um melhor rendimento e, principalmente, o uso de um solvente menos tóxico.

Tabela 1: Comparações dos parâmetros reacionais para os métodos mais utilizados a literatura para a obtenção do núcleo piridopirimidina.

| Parâmetros | Temperatura $^{\circ}\text{C}$ | Tempo, min | Rendimento, % |
|-----------------------------------|--------------------------------|------------|---------------|
| Ácido polifosfórico ⁶³ | 170-190 | 30 | ni* |

Éter difenílico^{8,24,39} 260 30-60 56-81

| | | | |
|----------------------|-----|----|----|
| Ácido acético | 150 | 40 | 84 |
|----------------------|-----|----|----|

ni* não informado pelos autores.

Dada a importância da ciclização com ácido acético, por ser um solvente orgânico, mais “verde”, solúvel em água e de fácil remoção, foi realizado um estudo da variação da temperatura e forma de aquecimento para avaliar seu efeito no rendimento. Outras condições também foram testadas, entretanto sem sucesso (Tabela 2). Assim, a melhor condição reacional foi à uma temperatura de 150 °C, em micro-ondas durante 40 minutos com ácido acético como solvente.

Tabela 2: Avaliação dos parâmetros reacionais realizados neste trabalho.

| Condição reacional | Tempo | Solvente | Rendimento (%) |
|-----------------------------|--------------|----------------------|-----------------------|
| Refluxo (118 °C) | 3:30h | Ácido acético | 80 |
| Micro-ondas (118 °C) | 40min | Ácido acético | 43 |
| Micro-ondas (150 °C) | 40min | Ácido acético | 84 |
| Micro-ondas (200 °C) | 40min | Ácido acético | 63 |
| Micro-ondas (150 °C) | 60min | Etanol | *s.r |
| Micro-ondas (150 °C) | 60min | Etanol/ácido acético | *s.r |
| Mecanoquímica | 5h | ----- | *s.r |
| (600RPM) | | | |

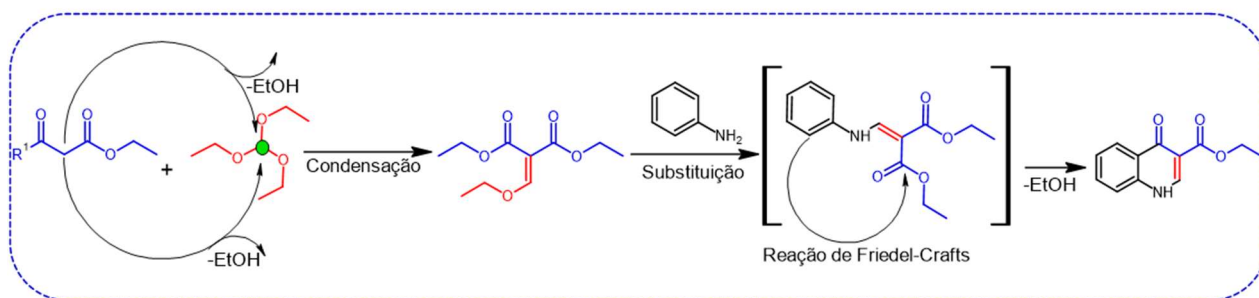
*s.r = sem reação

3.3 Síntese tricomponente dos β -enaminodicarbonílicos

Os métodos de síntese dos β -enaminodicarbonílicos já são conhecidos e são realizadas por meio da condensação da 2-aminopiridina e o EMME. Entretanto, a preparação do EMME demanda tempo, purificações e os demais reagentes em sua preparação, que são o cloreto de zinco e anidrido acético, além de coluna cromatográfica ou destilação à pressão reduzida, isso quando não obtido comercialmente.

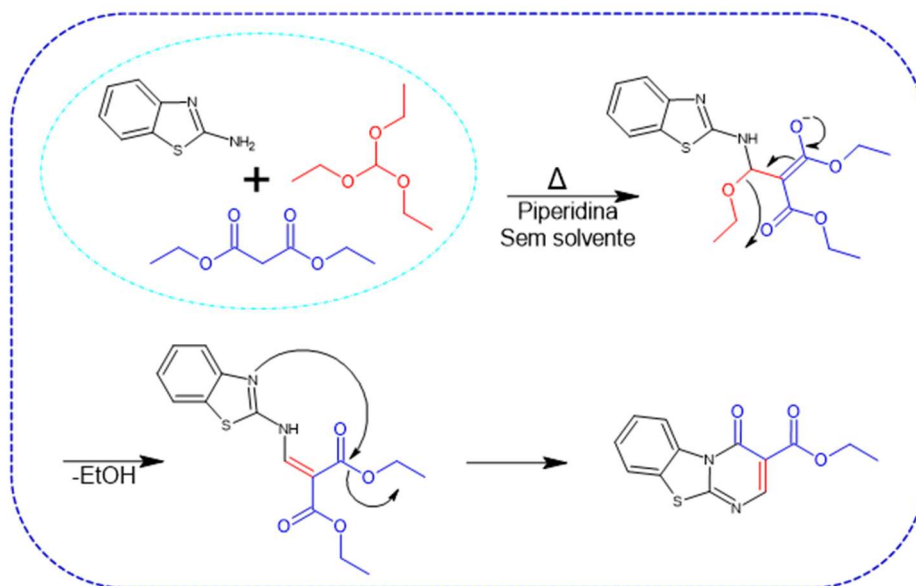
A literatura traz algumas reações para moléculas similares na qual há formação do EMME *in situ*, utilizando malonato de dietila e o ortoformiato de trietila, envolvendo outros nucleófilos, como anilinas,¹⁵ e benzotiazóis.⁶⁴

No trabalho de Bai e colaboradores,¹⁵ quinolonas foram sintetizadas por um método tricomponente *one-pot*, sem adição de catalisadores em um reator a alta pressão. O intermediário, também β -enaminodicarbonílico não é isolado, nesse caso, o processo se deu por uma reação cascata até o núcleo quinolona (Esquema 13).



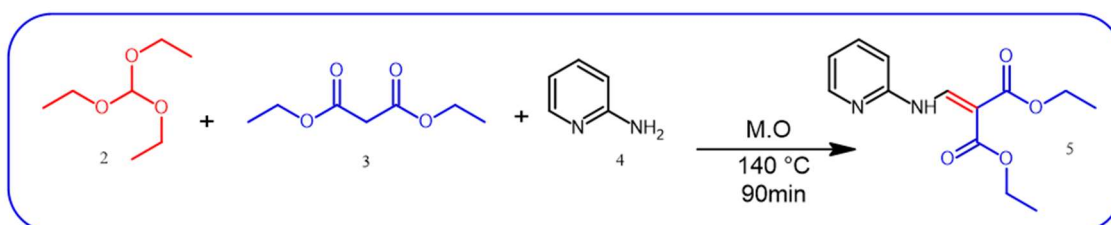
Esquema 13: Caminho reacional de formação de quinolonas via reação tricomponente proposto do Bai e colaboradores.¹⁵

Trabalhos recentes (2021) por Prajapat e colaboradores,⁶⁴ no qual realizaram a síntese multicomponente de pirimidobenzotiazóis, empregaram também via reação de Gould-Jacobs, utilizando o malonato de dietila, o ortoformiato de trietila e derivados de 2-aminobenzotiazol em refluxo, sem solvente, e piperidina como catalisador (Esquema 14).



Esquema 14: Mecanismo de formação de pirimidobenzotiazóis via reação multicomponente. ⁶⁴

Nesse sentido, desenvolver um método de síntese tricomponente para os β -enaminodicarbonílicos tornou-se fundamental. Com isso, foi realizada uma síntese tricomponente *one-pot* envolvendo o malonato de dietila e o ortoformiato de trietila, e a 2-aminopiridina, em micro-ondas para verificar a formação do β -enaminodicarbonílicos (Esquema 15). A temperatura investigada para a reação foi baseada na condição de síntese do EMME, e assim foi variada de 120°C à 140°C. A reação foi acompanhada por TLC até o consumo total da 2-aminopiridina e formação do produto, comparando com o produto da reação bicomponente.



Esquema 15: Esquema reacional da síntese tricomponente dos β -enaminodicarbonílicos.

O produto foi caracterizado por ponto de fusão, infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C , confirmando sua estrutura química.

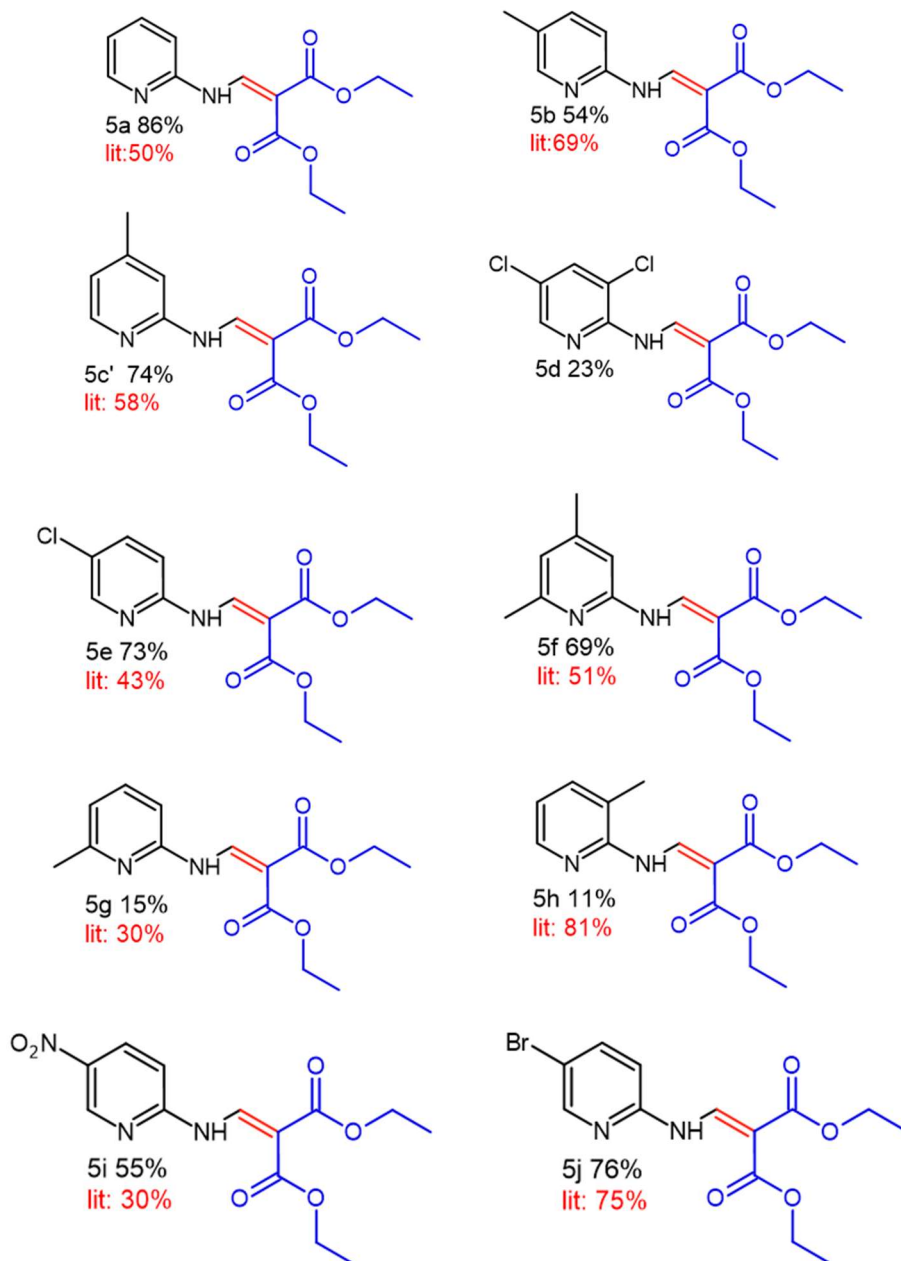
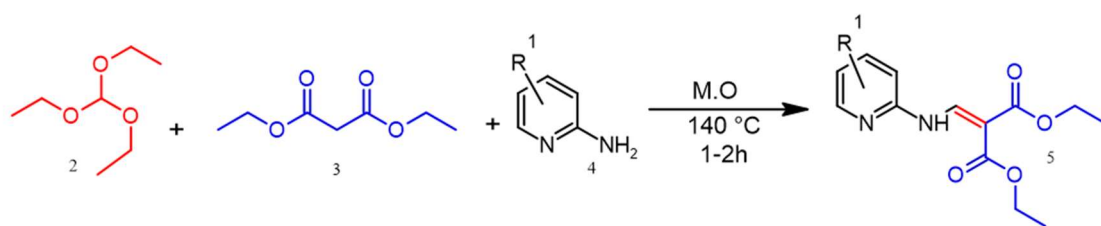
Essa síntese tricomponente one-pot mostrou-se mais profícua frente as reações similares descritas da literatura, como a não utilização de catalisadores.⁶⁴

Com a condição ideal da reação em mãos, à 140°C, partimos para explorar a generalidade do método nessa transformação. Com isso, foi possível sintetizar 10 moléculas, com rendimentos de moderado a bons, sendo algumas delas com rendimentos superiores que nas reações bicomponente (Esquema 16) além da síntese da molécula inédita 5d, via reação tricomponente.

A reação tricomponente do β -enaminodicarbonílico para este trabalho envolve a formação do EMME *in situ*. Assim, foi desenvolvido um método inédito para a síntese dos β -enaminodicarbonílicos, por meio da reação tricomponente one-pot sem uso de solventes ou catalisadores, envolvendo os dois reagentes do EMME, o malonato de dietila e o ortoformiato de trietila, e derivados de 2-aminopiridinas, em micro-ondas, obtendo bons rendimentos e purificações simples.

Otimizações no método como estudo da temperatura, tempo e potência podem ser feitos futuramente para melhorar o rendimento de alguns derivados.

Diante disso, o presente trabalho reúne aspectos relevantes e atuais do ponto de vista sintético, de como acessar uma molécula altamente funcionalizada, os β -enaminodicarbonílico, a partir de reações multicomponentes.



Esquema 16: β -enaminodicarbonílicos, obtidos via reação tricomponente. Rendimentos da literatura pelo método bicomponente: 5a,5c',5e,5h e 5j.⁸ 5b e 5f.⁶⁰ 5g e 5i.⁶⁵

Com esta descoberta e otimização dos métodos da síntese tricomponente one-pot para os β -enaminodicarbonílicos (aquecimento em micro-ondas à 140°C por 90 min), e de ciclização com ácido acético (aquecimento em micro-ondas à 150°C por 40 min), foi possível planejar uma síntese do tipo telescópica para acessar a piridopirimidinona (6a) (Figura 12-1) sem a necessidade de isolar e purificar o intermediário 5a.

A síntese telescópica é o processo de eliminar uma etapa química através da adição sequencial de reagentes sem o isolamento de intermediários, seja de separação ou purificação, reduzindo o número de etapas, diminuindo a complexidade, custos e uso de solventes.⁴⁷ O termo telescópico se refere a um único vaso, como o termo por meio do consumo dos reagentes e formação dos produtos *in situ*.

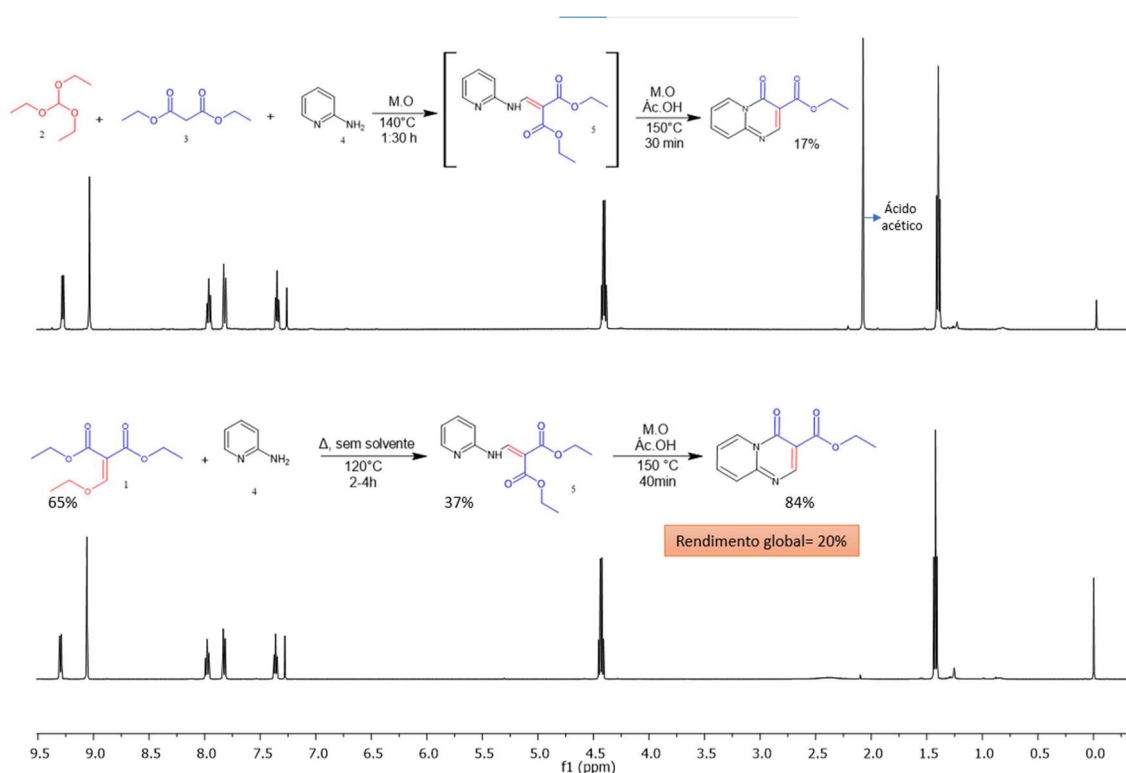
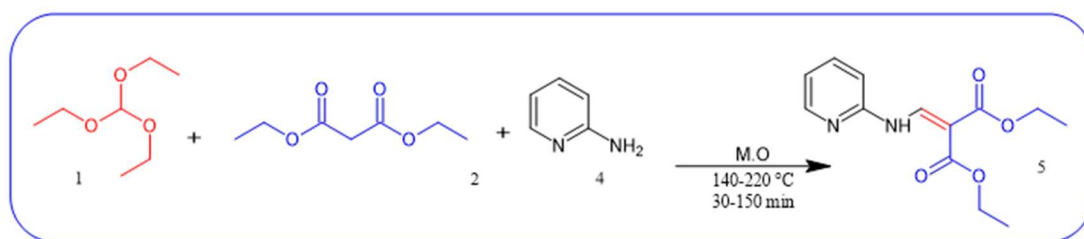


Figura 12: 1- espectro de RMN ¹H (500MHz em CDCl₃) da molécula 6a' (reação telescópica); 2- espectro de RMN ¹H (500MHz em CDCl₃) da síntese convencional (Esquema 12).

Essas otimizações reacionais são de grande importância para o avanço da síntese química, pois são altamente sustentáveis, evitando o consumo de solventes em purificações e a geração de resíduos.

3.4 Análise termodinâmica, cinética e mecanística de síntese tricomponente dos β -enaminodicarbonílicos

A síntese em micro-ondas é versátil, amplamente utilizada e vários parâmetros podem ser modificados, como temperatura, tempo e potência para obter parâmetros termodinâmicos acerca da reação. Percebendo esse aspecto, um estudo foi realizado para síntese tricomponente (Esquema 17) dos β -enaminodicarbonílicos com objetivo de encontrar os parâmetros termodinâmicos que justifiquem os rendimentos obtidos em cada situação estudada. Com isso, foram realizadas 20 reações em micro-ondas variando tempo e temperatura, no qual seus produtos foram isolados e seus rendimentos calculados (Tabela 3). A entrada **14** foi a melhor condição encontrada, com um rendimento de **86%**, utilizando uma temperatura de 160°C durante 120min.



Esquema 17: Reação tricomponente estudada.

Tabela 3: Estudo das condições reacionais.

| Entrada | Temperatura (°C) | Tempo (min) | Rendimento (%) | Massa (g) | [P1], mol.dm⁻³ |
|----------------|-------------------------|--------------------|-----------------------|------------------|----------------------------------|
| 1 | 140 | 30 | 6 | 0,0295 | 0,1686 |
| 2 | 160 | 30 | 33 | 0,1759 | 1,0054 |
| 3 | 200 | 30 | 35 | 0,1841 | 1,0523 |
| 4 | 220 | 30 | 23 | 0,1218 | 0,6962 |
| 5 | 140 | 60 | 40 | 0,2095 | 1,1975 |
| 6 | 160 | 60 | 58 | 0,3078 | 1,7593 |
| 7 | 200 | 60 | 46 | 0,242 | 1,3832 |
| 8 | 220 | 60 | 31 | 0,1635 | 0,9345 |
| 9 | 140 | 90 | 53 | 0,2795 | 1,5976 |
| 10 | 160 | 90 | 66 | 0,35 | 2,0005 |
| 11 | 200 | 90 | 60 | 0,317 | 1,8119 |
| 12 | 220 | 90 | 35 | 0,1852 | 1,0586 |
| 13 | 140 | 120 | 80 | 0,4224 | 2,4144 |
| 14 | 160 | 120 | 86 | 0,4571 | 2,6127 |
| 15 | 200 | 120 | 72 | 0,3777 | 2,1589 |

| | | | | | |
|-----------|------------|------------|-----------|--------|--------|
| 16 | 220 | 120 | 48 | 0,2528 | 1,4450 |
| 17 | 140 | 150 | 51 | 0,2688 | 1,5364 |
| 18 | 160 | 150 | 65 | 0,3438 | 1,9651 |
| 19 | 200 | 150 | 60 | 0,3151 | 1,8011 |
| 20 | 220 | 150 | 41 | 0,2162 | 1,2358 |

Para os fins de cálculo, a reação foi analisada a partir da formação do composto 5 (produto acíclico, aqui denominado P1). Para isso, a cinética considerada foi a de *pseudo*-ordem zero.⁶⁶ uma vez que a formação do produto independe da concentração dos reagentes.⁶⁷ Assim, a equação representativa do mecanismo cinético, para cada temperatura estabelecida para estudo foi:

$$\frac{d[P1]}{dt} = +k_{obs}[P1]^{\alpha} \quad \text{Eq. 01}$$

Para uma situação onde $\alpha = 0$, observa-se,

$$\frac{d[P1]}{dt} = +k_{obs} \Rightarrow \int_{P1_0}^{P1_f} d[P1] = \int_{t_0}^{t_f} dt \quad \text{Eq. 02}$$

O que resulta em,

$$[P1] = k_{obs} \cdot t \quad \text{Eq. 03}$$

Onde considerou-se $t_0 = 0$ e $[P1]_0 = 0$.

Com os dados de massa, dispostos na Tabela 3, e volume dos reagentes líquidos, calculou-se a concentração do produto ao longo do tempo. Empregando a Eq. 03, obteve-se a correlação gráfica entre a variação da concentração do produto [P1] em função do tempo de reação (t). A análise por regressão linear permitiu estimar o valor da constante observada de velocidade de formação do produto para cada temperatura estudada. Assim, obteve-se a Figura 13 onde, para fins de cálculo, a regressão linear foi realizada considerando a faixa de tempo entre 30 a 120 min, visto que houve um decréscimo de produto formado no $t = 150$ min, independente da temperatura envolvida. Esta redução abrupta pode ser justificada pela degradação de um dos reagentes envolvidos ou do produto.

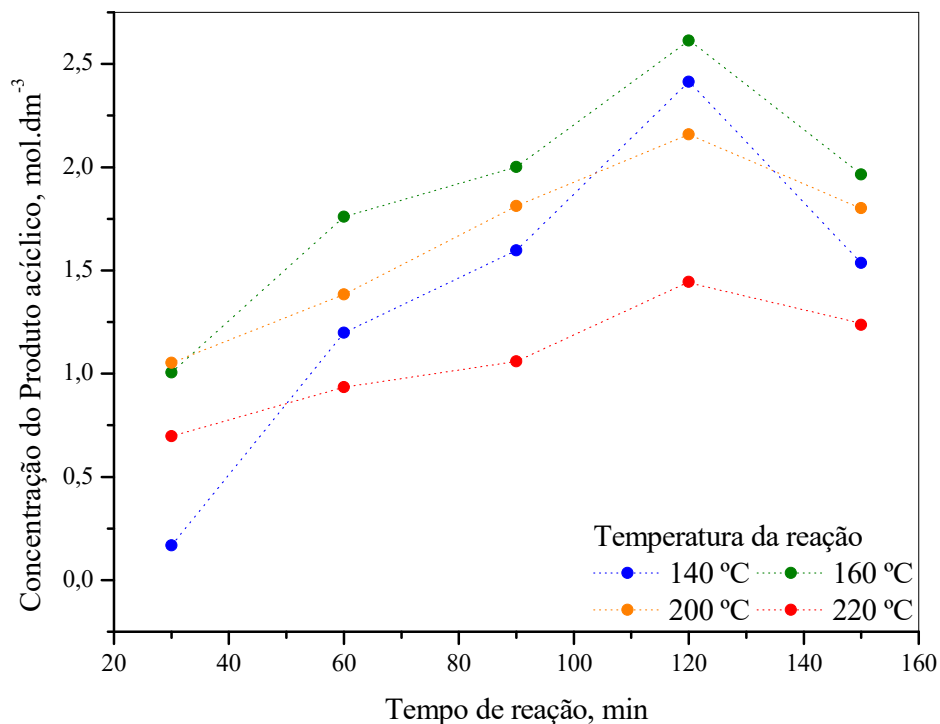


Figura 13: Relação de quantidade de produto formado ao longo do tempo.

Os dados cinéticos obtidos pela análise gráfica da Figura 13 estão apresentados na Tabela 4 a seguir.

Tabela 4: Dados experimentais obtidos para a reação estudada e pela análise dos resultados apresentados na Figura 13.

| Temperatura, °C | 140 | 160 | 200 | 220 |
|--|---------|---------|---------|--------|
| Temperatura, K | 413,15 | 433,15 | 473,15 | 493,15 |
| Constante de velocidade (k_{obs}), mol.dm ⁻³ . min ⁻¹ | 0,02379 | 0,01688 | 0,01249 | 0,0079 |
| Coefficiente de correlação, R^2 | 0,96 | 0,95 | 0,99 | 0,94 |

^a Análise realizada na faixa de tempo de reação entre 30 a 120 min.

A partir dos valores de constante de velocidade observada (k_{obs}) para a formação do produto em cada temperatura estudada, foi possível correlacionar

estes dados de acordo com a Equação de Arrhenius (Eq. 04) para obter a energia de ativação da reação (E_a) e, também, de acordo com a Equação de Eyring (Eq. 05), para a obtenção dos parâmetros termodinâmicos da reação ΔH^\ddagger e ΔS^\ddagger .

De acordo com os valores apresentados na Tabela 4, realizou-se a análise de Arrhenius e de Eyring, cujas representações estão dispostas na Figura 14.

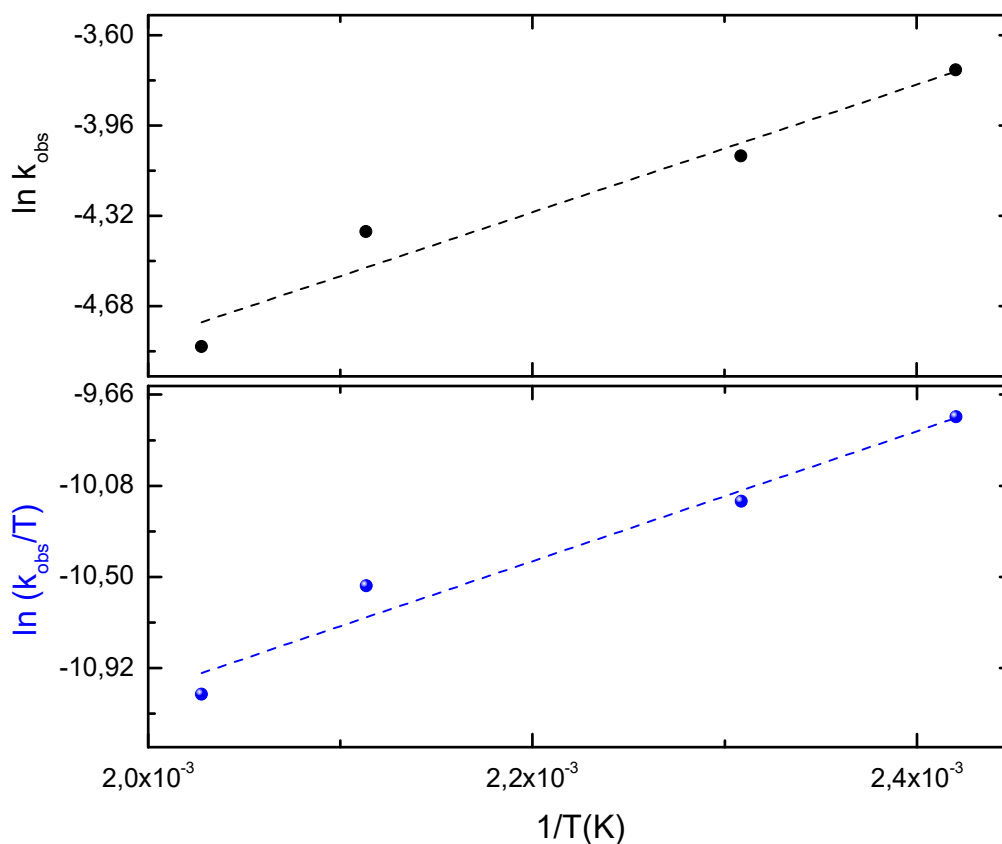


Figura 14: Análise da variação da taxa de velocidade em função do inverso da temperatura. O gráfico superior representa a análise de Arrhenius e o inferior, a análise de Eyring.

Aplicando o processo de regressão linear sobre as correlações apresentadas na Figura 14 e analisando conforme as equações 04 e 05, respectivamente, renderam as equações 04-A e 05-A.

$$\ln k_{obs} = \ln A - \left(\frac{E_a}{R} \right) \cdot T^{-1} \quad \text{Eq. 04}$$

$$\ln k_{obs} = -9,90436 + 2544,83123 \cdot T^{-1} ; \quad R^2 = 0,93 \quad \text{Eq. 04-A}$$

$$\ln[k_{obs}/T(K)] = \ln \left(\frac{k_B}{h} \right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \left(\frac{\Delta H^\ddagger}{R} \right) \cdot T^{-1} \quad \text{Eq. 05}$$

$$\ln[k_{obs}/T(K)] = -17,01771 + 2995,52271 \cdot T^{-1} ; R^2 = 0,94 \quad \text{Eq. 05-A}$$

A análise de Arrhenius (Eq. 04) sobre a Equação 4-A rendeu o valor de energia de ativação (E_a), sendo estimada em 21.157,72 J.mol⁻¹.

Já a análise de Eyring (Eq. 05) sobre a Equação 5-A rendeu os valores dos parâmetros termodinâmicos de ativação, a entropia de ativação e a entalpia de ativação. Os valores obtidos foram $\Delta S^\ddagger = -339,026 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ e $\Delta H^\ddagger = 24.904,78 \text{ J.mol}^{-1}$ ($\cong 24,9 \text{ kJ.mol}^{-1}$).

Os valores obtidos de energia de ativação (E_a) e entalpia de ativação (ΔH^\ddagger) deixaram evidente se tratar de uma reação muito endotérmica, porém, sendo necessária uma organização molecular de tal modo que a reação se processe com eficiência.⁶⁸ Uma análise termodinâmica dentro da faixa de temperatura estudada mostrou que, para o melhor rendimento obtido, há uma relação entropia-entalpia de ativação adequada para que o rendimento do produto P1 (composto 5) seja máximo (Figura 15).

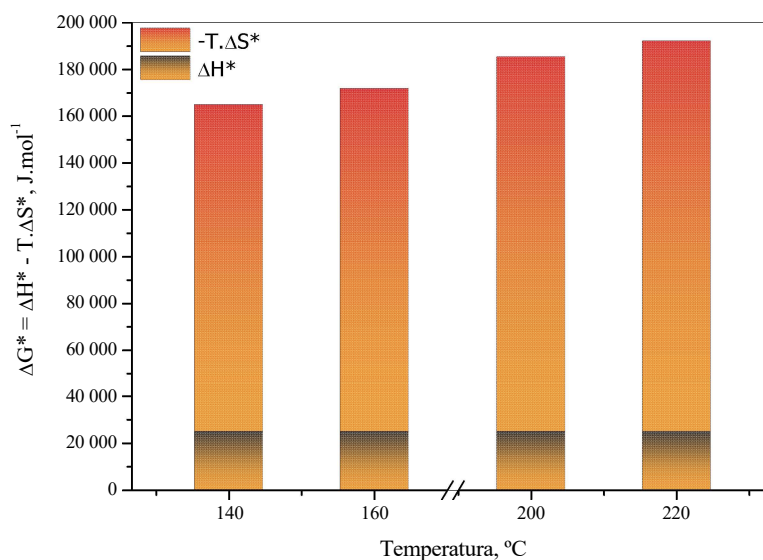
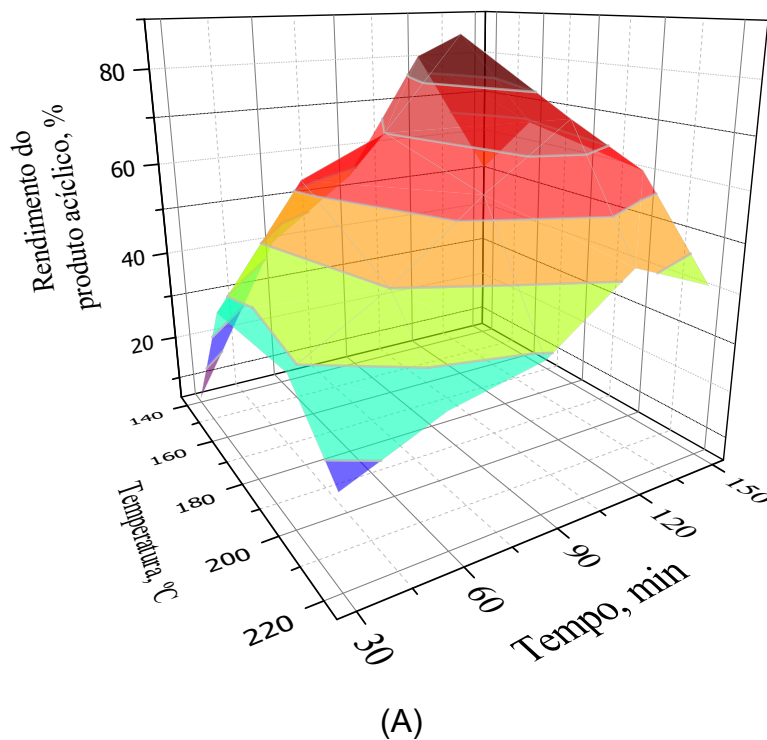


Figura 15: (A) Superfície de rendimento da reação; (B) análise termodinâmica dos termos entálpico e entrópico em função das temperaturas reacionais.

Ao avaliar a Figura 15 B, percebe-se que há pouca diferença no termo entrópico entre as temperaturas de 140 °C e 160 °C. Acima de 160 °C, esse valor começa a ser muito elevado, causando a ineficiência da reação. Ao comparar os rendimentos obtidos após 2 horas de reação à 140 °C e à 160 °C (Figura 13 e Figura 15 A), observou-se uma alteração pouco significativa de rendimento. Isso,

de certa forma, implica que a elevação de temperatura não é o principal fator para uma reação mais eficiente, mesmo se tratando de uma reação fortemente endotérmica. Valores muito negativos de entropia de ativação indicam a combinação de duas moléculas para gerar uma nova entidade, o que, por sua vez, exige organização molecular, tornando o termo entrópico o fator que governa a reação,⁶⁸ como mostrado na **Figura 15 B**.

3.4.1 Análise de Hammett

A numeração dos grupos substituintes do composto 2-aminopiridina segue a ordem estabelecida pela IUPAC, ou seja, a numeração se dá em relação ao nitrogênio do anel aromático e, neste caso, seguido pelo grupo amino. Todavia, para uma análise estimada sobre o efeito do substituinte, uma correlação aproximada e qualitativa usando a teoria de Hammett foi utilizada para avaliar como o efeito do substituinte influencia a efetividade da reação. Por isso, considerando que a reação se processa através de um mecanismo onde o NH₂ da 2-aminopiridina, que é o sítio reacional para obtenção do produto 5a, a utilização do parâmetro sigma (σ) de Hammett foi adaptada considerando a porção da molécula onde a reação, efetivamente, ocorreu, ou seja, a atribuição de valores de sigma (σ) de Hammett foi considerada em relação ao grupo amino, conforme ilustrado na Figura 16.

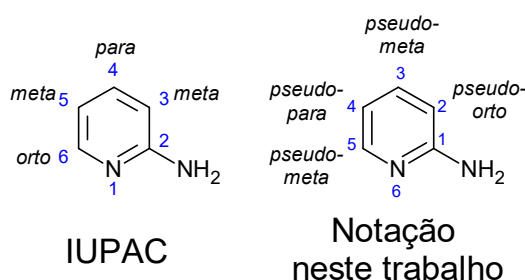


Figura 16: Sistema de numeração da substância 2-aminopiridina, de acordo com a IUPAC e sistemática utilizada neste trabalho para a análise de Hammett.

Correlacionando os valores de rendimento dos produtos 5(a-j) - conforme apresentado no Esquema 16 - e os valores tabelados de sigma (σ) de Hammett,⁶⁹ obteve-se a relação apresentada na Figura 17.

A Figura a seguir apresenta a correlação obtida empregando as aproximações supracitadas.

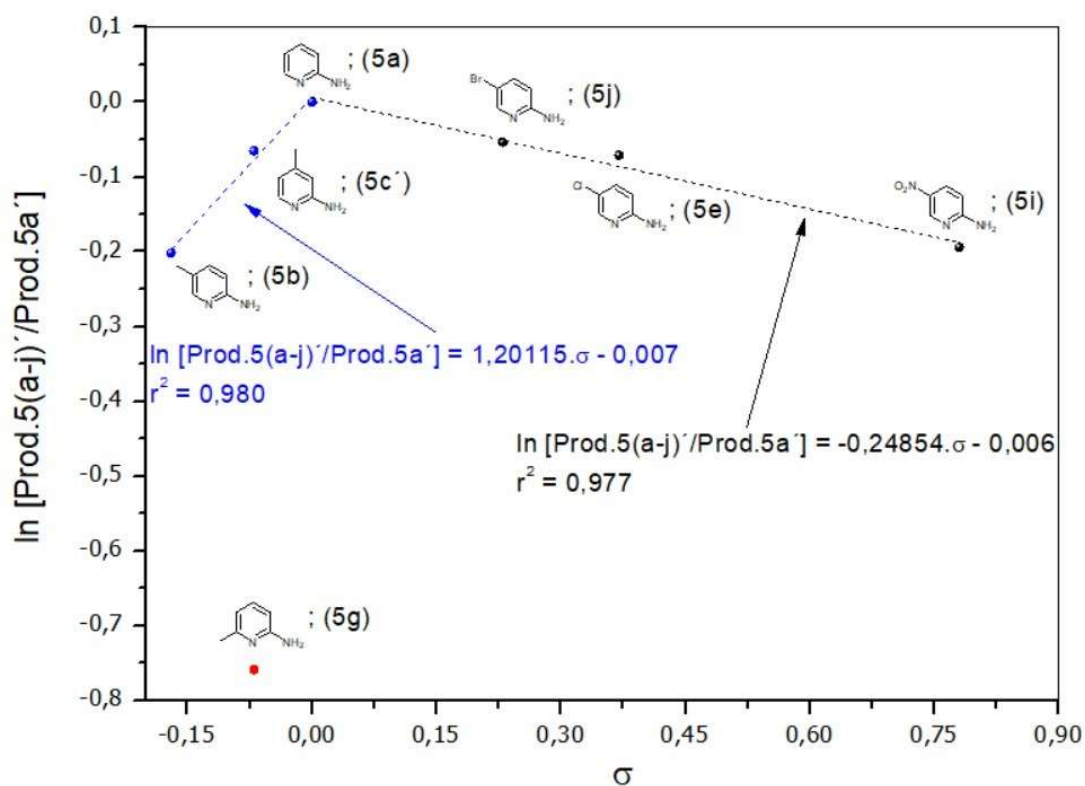


Figura 17: Análise de Hammett adaptada da influência do substituinte do composto 2-aminopiridina sobre a efetividade da reação.

Ainda que a análise aqui apresentada seja uma adaptação da teoria de Hammett, a Figura 17 mostra um comportamento não usual para o sistema estudado. Em geral, o uso da teoria de Hammett gera correlações lineares ascendentes ($\rho > 0$) ou descendentes ($\rho < 0$), indicando o efeito eletrônico de substituintes em sistemas reacionais (em geral, sistemas aromáticos) sobre o sítio de reação de uma dada classe de moléculas em um mecanismo composto pelas mesmas etapas e mesma etapa determinante de reação. Correlações não-lineares são raras, mas podem acontecer. Algumas correlações não-lineares são aquelas do tipo concavidade para baixo (concave downward), concavidade para cima (concave upward) e mudança contínua (continuous change).⁷⁰

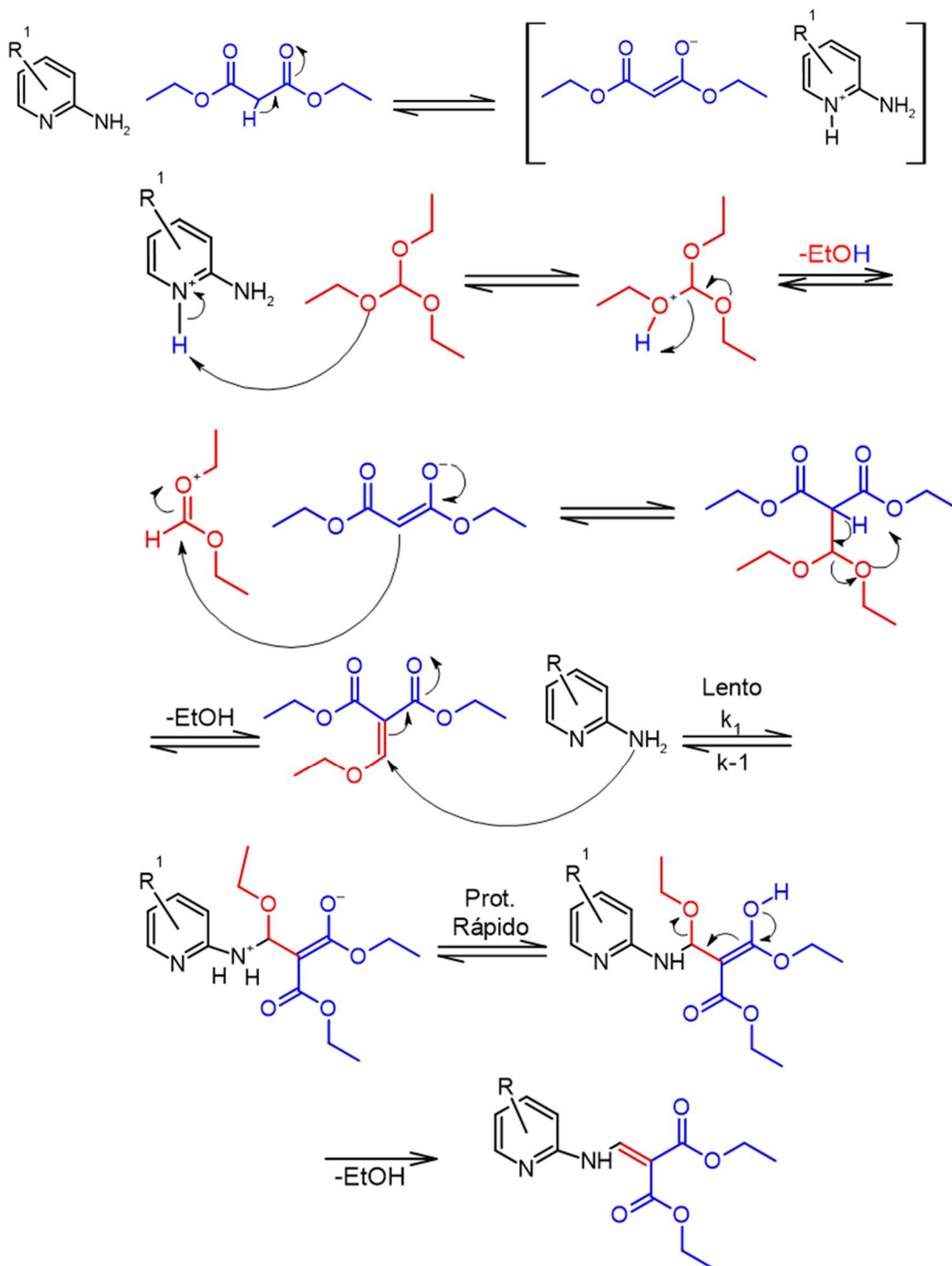
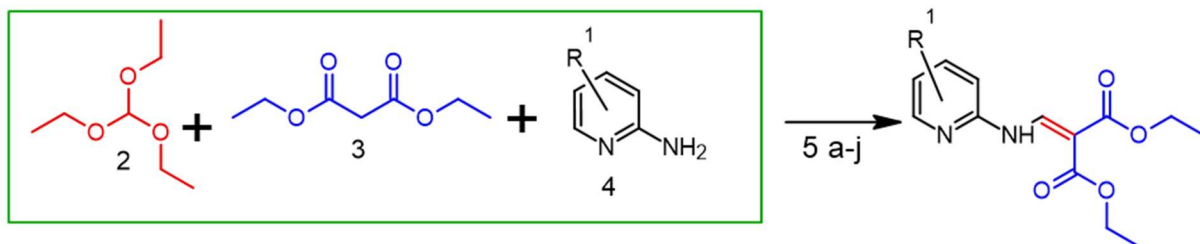
A correlação observada na Figura 17 trata de um caso de concavidade para baixo, o que indica uma mudança de mecanismo ou uma mudança da etapa

determinante da reação à medida que se altera o tipo de substituinte. Nestes casos, a constante de velocidade observada (para este estudo, não foi realizado uma análise cinética) é composta pela associação das diferentes constantes das diferentes etapas do mecanismo. É de se esperar que, na reação em estudo, o sistema passe por diferentes etapas comparativamente ao mecanismo conhecido da reação bicomponente.⁸ Neste trabalho, a reação parece sofrer uma influência positiva quando se passa de substituintes doadores de densidade eletrônica (grupo metil) para a reação controle ($R = -H$) em uma primeira etapa. Todavia, em uma etapa seguinte, a presença de substituintes retiradores de elétrons parece prejudicar a formação do produto, prejudicando sua capacidade nucleofílica. Esse comportamento indica que a etapa determinante da reação (RDS) muda ao longo da série de substituintes estudada.

Vale salientar que não foi identificado nenhum trabalho anterior envolvendo estudos desta natureza em sistemas tricomponentes como este ora descrito. Entretanto, estudos distintos apresentando o mesmo tipo de comportamento foi descrito na literatura na qual a hipótese aqui apresentada está em acordo com as conclusões do referido estudo⁷¹.

Considerando os resultados termodinâmicos obtidos e o comportamento reacional da reação na presença de derivados da 2-aminopiridina, a proposta mecanística no Esquema 18 pode ser considerada plausível para explicar a formação do produto obtido.

Considerando o comportamento observado na Figura 17, a passagem de substituinte doador de elétrons ($-CH_3$) para grupo retirador de elétrons (por exemplo, $-H$), favorece a reação. Adicionalmente, pode haver uma inversão da etapa determinante de reação, a adição de Michael, diminuindo a capacidade nucleofílica do NH_2 ao passo que se altera a natureza do grupo retirador de elétrons no substituinte na 2-aminopiridina.⁶⁹

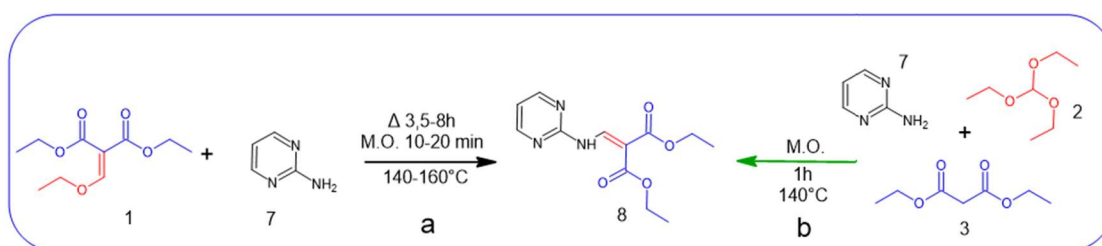


Esquema 18: Proposta mecânica para a formação do β -enaminodicarbonílico via reação tricomponente.

3.5 Reação tricomponente com a 2-aminopirimidina

A condição tricomponente empregada para as 2-aminopirimidinas, foi estendida para outros nucleófilos afim de investigar a potencialidade da formação do eletrófilo EMME em meio reacional e ampliar o escopo do método para outros heterociclos.

Bayramoglu e colaboradores,⁷² (Esquema 19 à esquerda) sintetizaram o derivado β -enaminodicarbonílico pelo método convencional bicomponente, por aquecimento em refluxo e micro-ondas, isolando a molécula 8. A 2-aminopirimidina foi testada com o mesmo método desenvolvido neste trabalho e os resultados foram comparados com a os da literatura por ponto de fusão infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C .



Esquema 19: Comparação dos métodos reacionais para acessar o β -enaminodicarbonílico (8) a partir da 2-aminopirimidina (7). a⁷² 82% de rendimento; b- este trabalho 67% de rendimento .

Com o espectro de RMN de ^1H abaixo, foi possível elucidar a estrutura química da molécula. Esse derivado segue o mesmo padrão de sinais dos demais β -enaminodicarbonílicos com as 2-aminopirimidinas. O dubleto integrado para um hidrogênio do N-H em 10,95 ppm acoplado com o sinal dubleto do hidrogênio olefínico em 9,08 ppm com uma constante $J=12,7\text{Hz}$. Essa molécula apresenta uma pseudo-simetria, portanto os dois hidrogênios ligados ao anel da piridina apontados em verde são magneticamente equivalentes por coincidência, pois estão dispostos simetricamente, apresentando-se como um dubleto em 8,53 ppm integrado pra 2 hidrogênios, acoplado com o hidrogênio com a seta rosa, no qual apresenta-se como um tripleto, integrado para um hidrogênio, em 6,99 ppm, com uma constante de acoplamento $J= 4,8\text{Hz}$.

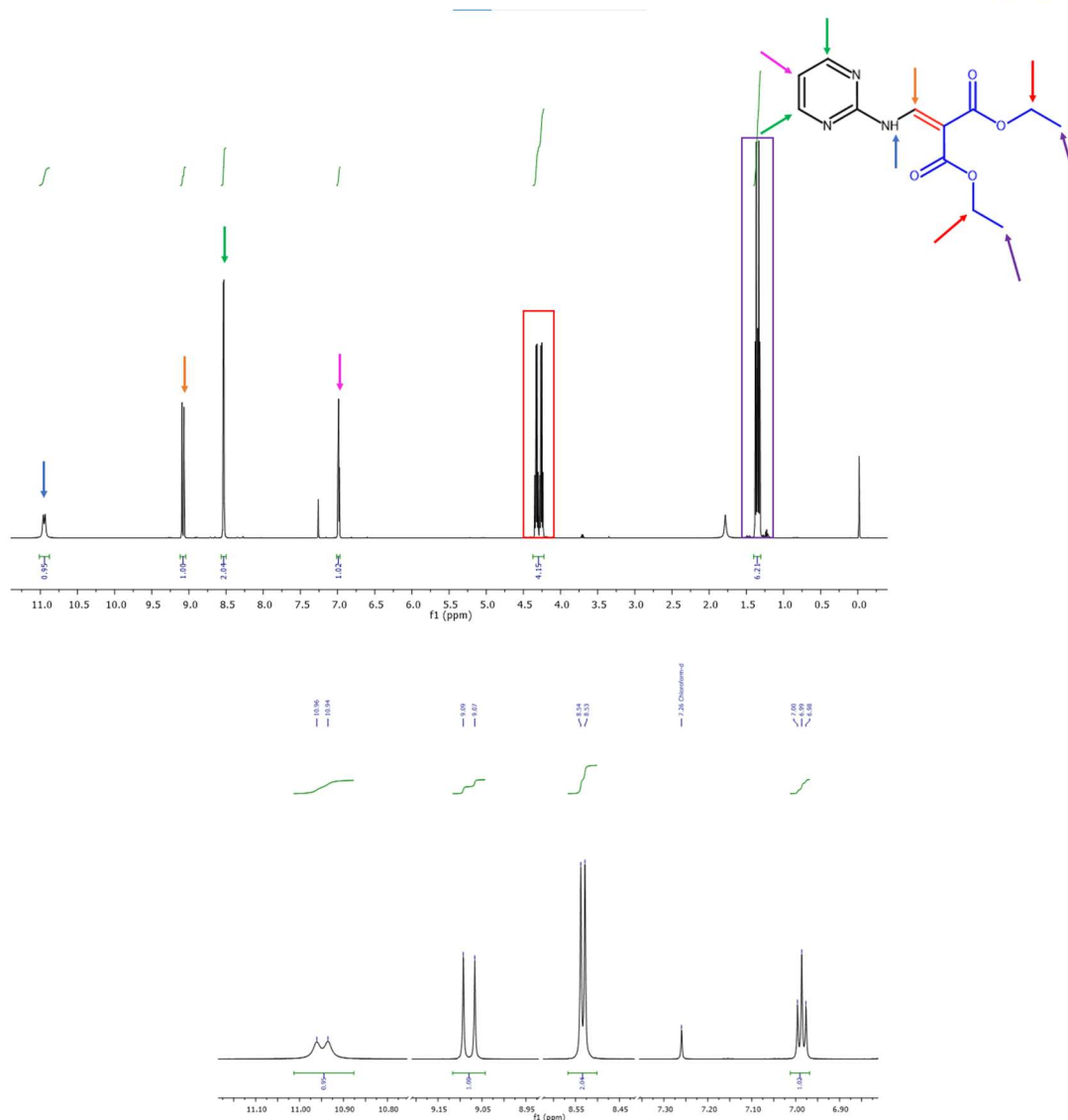
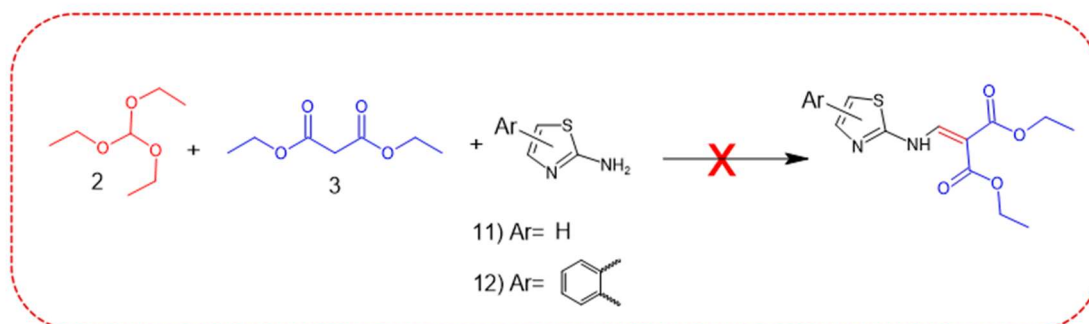


Figura 18: Espectro de RMN de ^1H (500MHz em CDCl_3) da molécula 8 e ampliação.

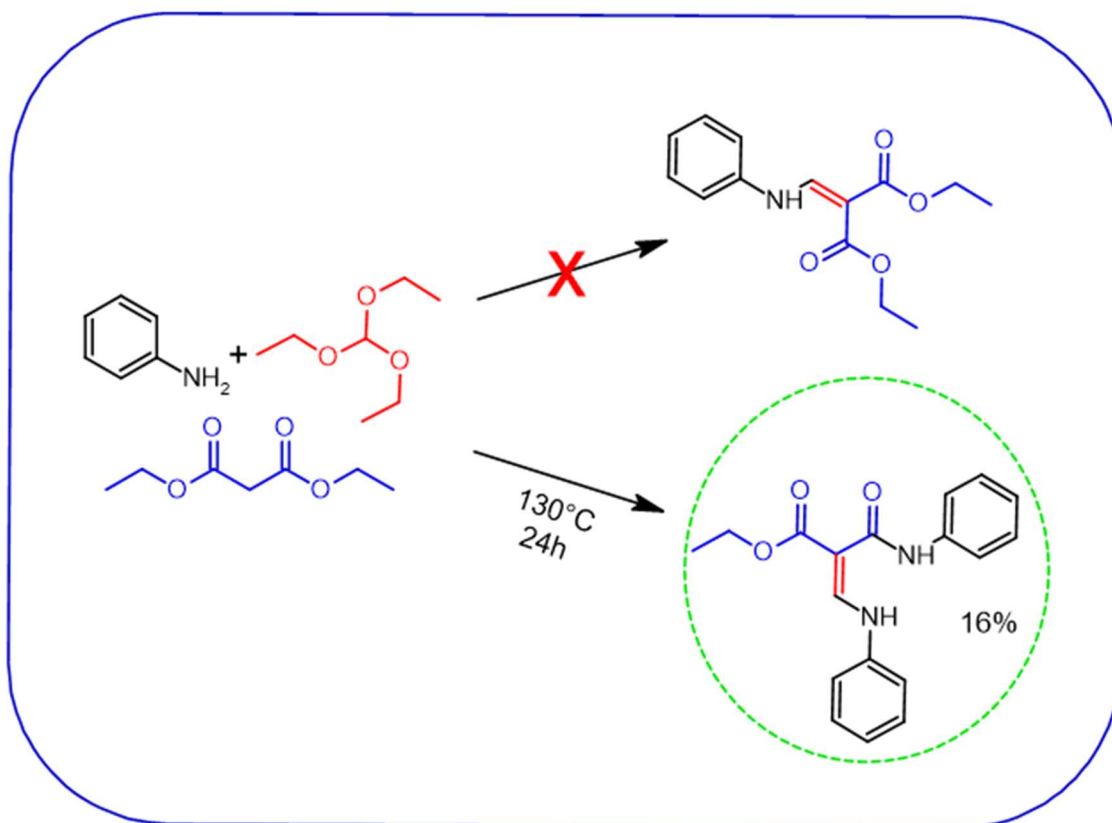
O tiazol e o benzotiazol também foram submetidos ao mesmo método tricomponente em micro-ondas, entretanto, não houve formação do produto esperado, e sim a formação de mistura complexa no TLC e as análises de RMN de ^1H e ^{13}C foram inconclusivas.



Esquema 20: Reações sem êxito submetidas ao mesmo método tricomponente em micro-ondas

3.6 Reação tricomponente com anilinas

Ainda para testar a eficácia do método, e com a contribuição do trabalho de Bai e colaboradores,¹⁵ optou-se por estender o método e utilizar as anilinas como nucleófilo na reação tricomponente, esperando obter também derivados de β -enaminodicarbonílico com as anilinas. Entretanto, ao avaliar os resultados de RMN de ^1H e ^{13}C na Figura 19, percebeu-se que a reação não prosseguiu como as 2-aminopiridinas estudadas, e sim uma nova molécula altamente funcionalizada havia se formado. Duas moléculas de anilina foram adicionadas no EMME, também gerado *in situ* como nas demais reações, uma por adição de Michael e outra por uma substituição nucleofílica acílica.



Esquema 21: Reação tricomponente com anilina pelo método de Bai e colaboradores.⁷³

A estrutura química foi elucidada através do espectro de RMN de ^1H e ^{13}C e é possível perceber a presença de apenas um grupo etoxila. Os hidrogênios do CH_3 em 1,38 ppm apresenta-se como um tripleto e os do CH_2 em 4,31 ppm como um quarteto com uma constante de acoplamento de $J=7,1\text{Hz}$.

O hidrogênio olefínico aparece em 8,59 ppm como um dubleto acoplado com uma constante de $J=12,8\text{Hz}$ com o hidrogênio ligado ao carbono vinílico em 12,34 ppm. O hidrogênio N-H da anilina ligada à carbonila apresenta-se com um singlete em 10,89 ppm, e aparecem os 10 hidrogênio dos dois anéis aromáticos.

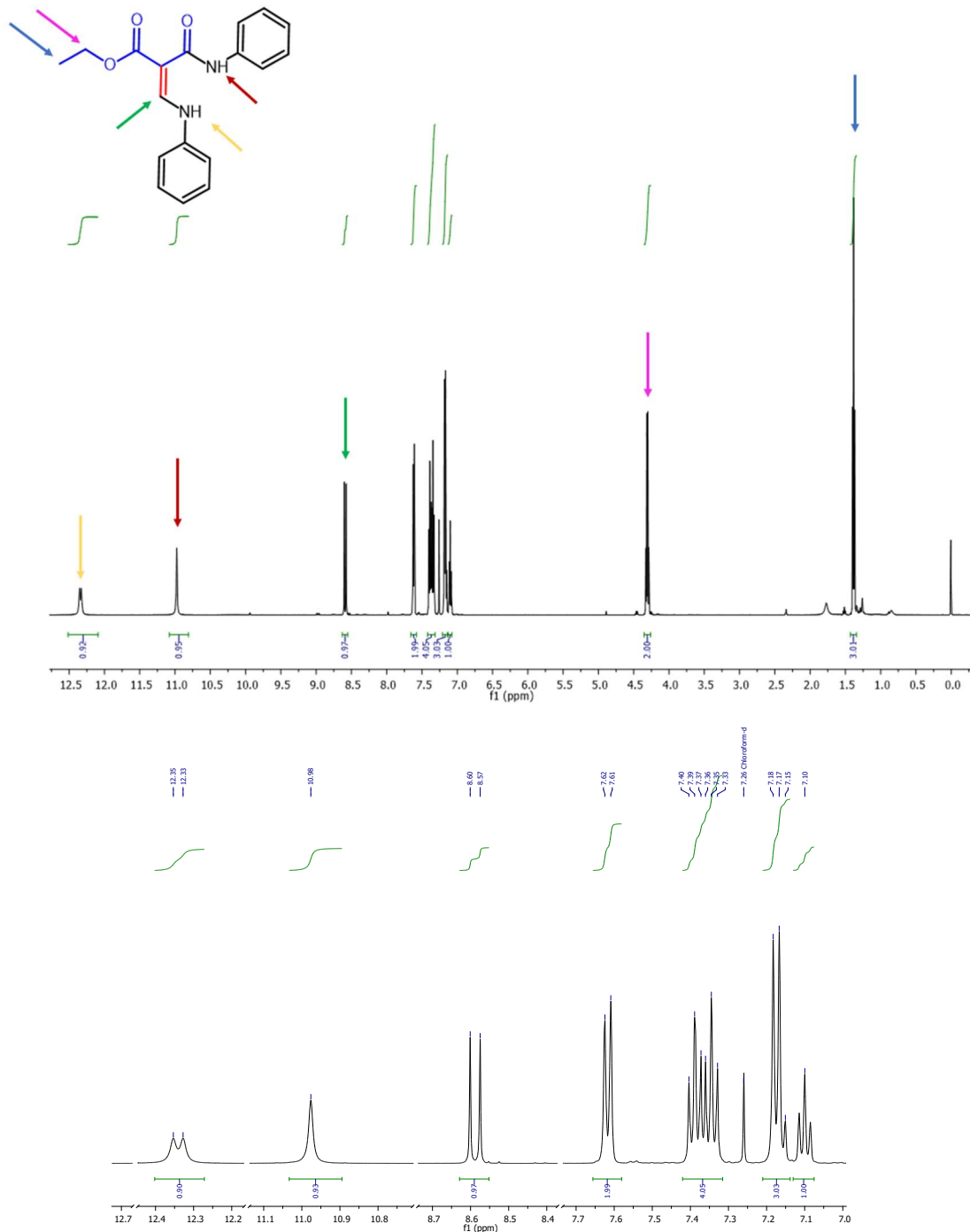


Figura 19: Espectro de RMN de ^1H (500MHz em CDCl_3) e ampliação da molécula 10.

Apesar do produto não ter sido o esperado, essa nova molécula é altamente funcionalizada e foi acessada por uma rota sintética simples e sustentável, oriunda de uma reação tricomponente em refluxo. Seus três centros eletrofílicos distintos possui diferentes reatividades, e esta molécula pode ser manipulada por diversas possibilidades de síntese.

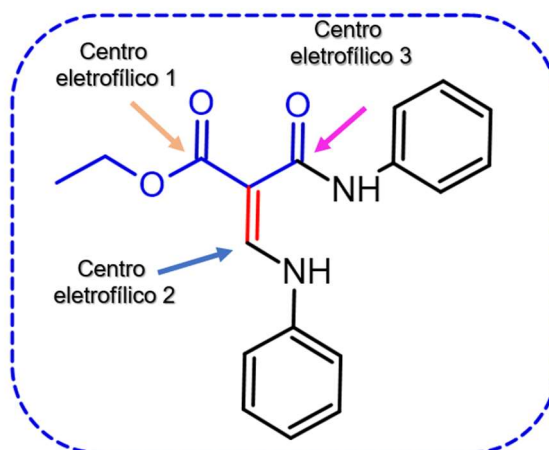


Figura 20: Diferentes centros eletrofílicos da molécula 10'.

A condição de micro-ondas, seguindo o mesmo método aplicado às 2-aminopiridinas e 2-aminopirimidina, também foi testado, entretanto, os resultados de RMN de ^1H e ^{13}C foram inconclusivos, não houve formação do mesmo produto. Seu método sintético pode ser futuramente aprimorado com o objetivo de melhorar o seu rendimento por novos meios reacionais, além de ampliar seu escopo para derivados de anilina ou com anilinas diferentes em uma reação cascata.

4 CONCLUSÕES

No presente trabalho foi possível aplicar um novo método para a ciclização dos β -enaminodicarbonílicos com o objetivo de acessar o núcleo pirido-pirimidinona por um método mais sustentável e em condições mais brandas que as descritas na literatura, com o uso do ácido acético em micro-ondas. Com isso, foram acessadas três moléculas cíclicas variando as 2-aminopiridinas.

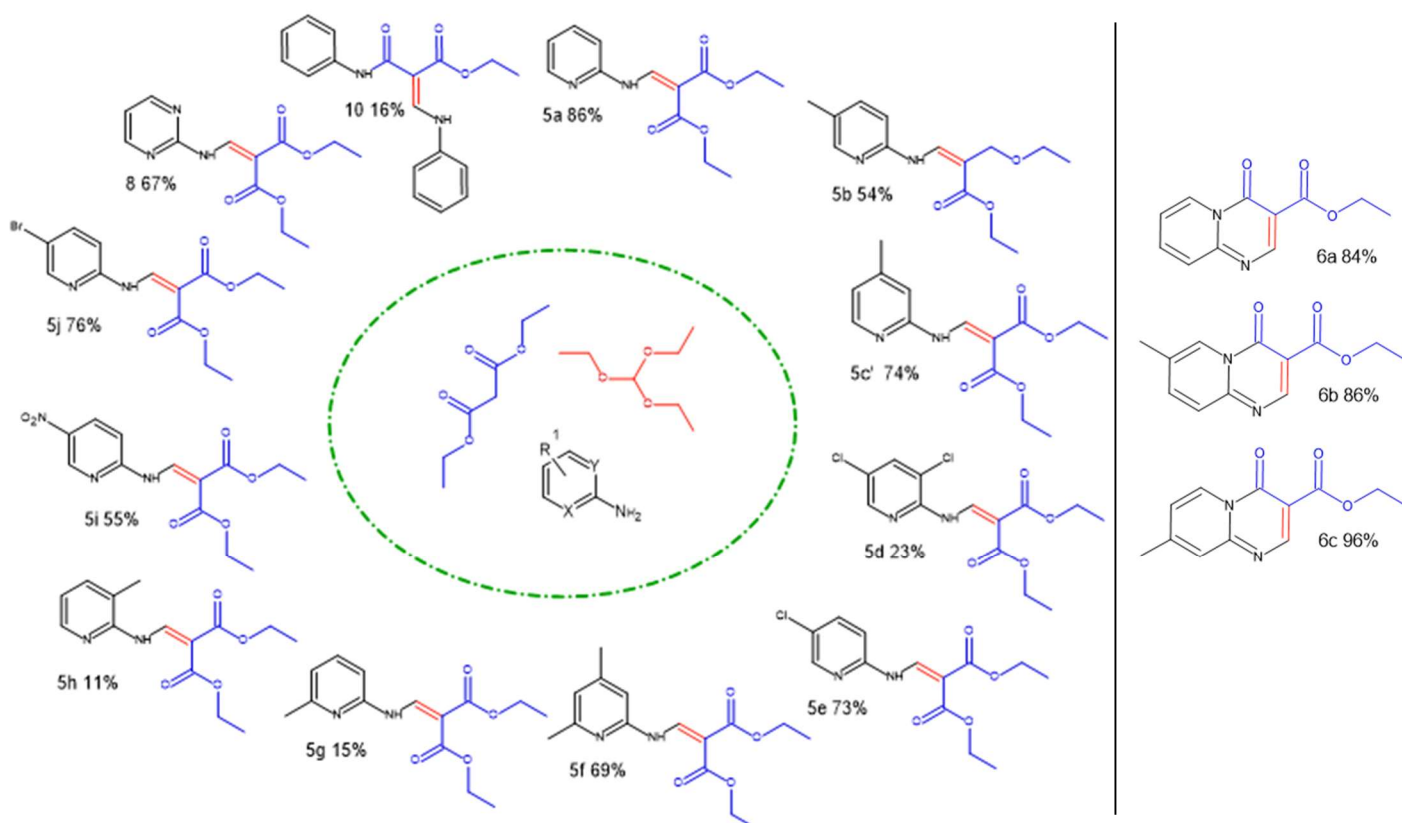
Nessa perspectiva de aperfeiçoamento de reações mais sustentáveis, os intermediários β -enaminodicarbonílicos foram sintetizados por uma rota inédita, via reação tricomponente em micro-ondas, na qual dez moléculas foram sintetizada, isoladas e caracterizadas confirmando sua estrutura química, sendo uma delas inédita (5d).

Percebendo essa descoberta tricomponente da formação do intermediário, uma abordagem telescópica foi realizada para o alcance a molécula cíclica, que foi obtida com 17% de rendimento. Rendimento esse considerado bom, quando comparado com o rendimento global de 20% da reação clássica, na qual se passa por 3 etapas até a molécula cíclica, utilizando mais solventes, nas purificações e gerando mais resíduos.

Um estudo sistemático da reação tricomponente foi conduzido com o acompanhamento do rendimento da reação ao longo do tempo para diferentes cenários reacionais. A partir dos resultados obtidos, foi possível estudar a termodinâmica do estado de transição e encontrar os parâmetros de ativação da reação. Adicionalmente, um estudo com derivados da 2-aminopiridina foi realizado e, com a análise de Eyring e de Hammett foi possível propor um mecanismo mais bem fundamentado nos aspectos energéticos para explicar a eficiência observada para esta reação. Os resultados indicaram se tratar de uma reação fortemente endotérmica com valores elevados de ΔH^\ddagger e E_a , porém, com uma compensação do termo entrópico ($-T.\Delta S^\ddagger$), justificando os melhores resultados na faixa entre 140 a 160 °C.

De forma complementar, o estudo empregando a teoria de Hammett, ainda que de forma adaptada, apresentou uma correlação não-linear, indicando se tratar de uma reação envolvendo um mecanismo complexo, cujo efeito do substituinte pareceu interferir na etapa determinante da reação, mostrando uma mudança de comportamento, diferentemente do mecanismo que rege a reação bicomponente

Por fim, para expandir o método, foram utilizados outros nucleófilos nitrogenados com o objetivo de empregar a técnica. Assim, a 2-aminopirimidina foi utilizada com o mesmo padrão reacional, e a estrutura foi confirmada por RMN de ^1H e ^{13}C formando uma β -enaminodicarbonila via reação tricomponente. Também foi utilizado a anilina como outro nucleófilo a ser testado, entretanto, um novo padrão reacional foi detectado, duas moléculas de anilina foram adicionadas ao EMME gerado *in situ*, formando assim um novo eletrófilo altamente funcionalizado, e agora com diferentes centros eletrofílicos. Dessa maneira, 12 moléculas foram sintetizadas via reação tricomponente one pot, e 3 núcleos pirido-pirimidinonas foram formados por um método de ciclização mais sustentável utilizando ácido acético.



Esquema 22: Moléculas sintetizadas via reação tricomponente e núcleos formados pela ciclização utilizando ácido acético.

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Métodos e equipamentos

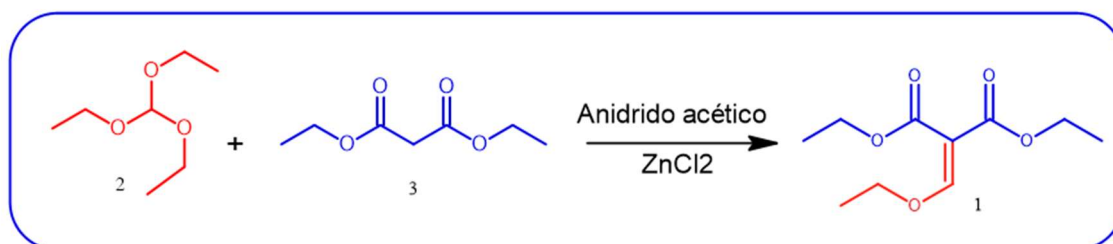
As reações em micro-ondas, foram realizadas no aparelho da marca CEM Discover SP monomode usando um tubo Pyrex de 10 mL para reações fechadas e com barra de agitação magnética, as temperaturas foram ajustadas em cada caso reacional.

Os espectros na região do infravermelho foram realizados no equipamento FT-IR Modelo IRAffinity-1 da Marca Shimadzu, com números de onda em cm^{-1} , no qual as amostras foram preparadas como pastilhas sólidas de KBr.

Os pontos de fusão foram feitos no equipamento Microquímica MQAPF 301.

Os espectros de RMN de ^1H (500 MHz) e ^{13}C (125 MHz) foram adquiridos no aparelho da marca Bruker Avance III, e os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm. Na aquisição destes espectros foram utilizados os solventes CDCl_3 , DMSO-D_6 . O tetrametilsilano (TMS) ou o sinal do solvente deuterado, foram mantidos como referência no espectro. As tabulações no espectro foram apresentadas na ordem do número de núcleo, sendo designado o sinal de multiplicidade (s- singlete; d- dubleto; t- tripleto; q- quarteto; m- multiplete; sl- sinal largo) e a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

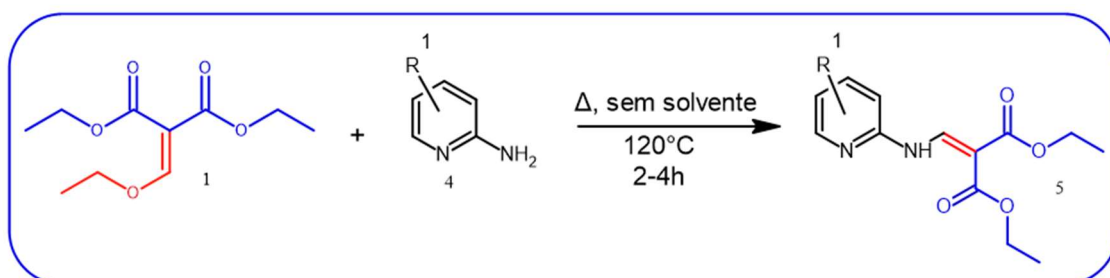
5.2 Síntese do etoxi metilenomalonato de dietila (EMME).



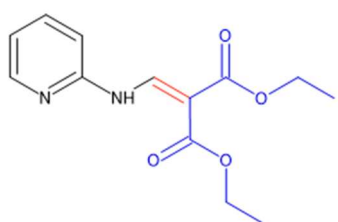
Em um balão, foram adicionados 3,92 mL (24 mmol) do ortoformiato de trietila (2), 3,18 mL (20 mmol) do malonato de dietila (3), 4,72 (50 mmol) do

anidrido acético e 5 mol% do cloreto de zinco 0,136 g, submetidos ao aquecimento (130°C) e agitação magnética por 5 horas. Após o término da reação, o resíduo de etanol e ácido acético foram evaporados no evaporador rotativo. Para remoção dos resíduos de reagentes, foi feita uma coluna cromatográfica utilizando-se sílica-gel Merck (60 mesh) e os eluentes utilizados foram hexano e acetato de etila 7:3(v/v), sendo previamente destilados, e foi obtido um líquido ligeiramente amarelo com 65% de rendimento.

5.3 Síntese dos β -enaminodicarbonílicos

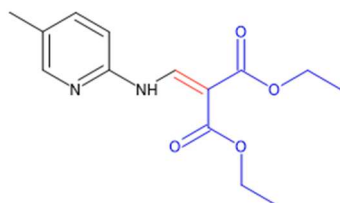


Em um balão reacional de 25mL, foi adicionado 0,6480 g (3 mmol) da EMME (1) e 0,2821 g (3 mmol) da 2-aminopiridina (4), em seguida, foi submetido ao aquecimento (120°C) com agitação magnética por um período de 2h à 4h. A reação foi acompanhada por TLC até que todos os reagentes fossem consumidos. Após esse período, o bruto reacional foi deixado no freezer até que houvesse formação total de sólido. O sólido foi então triturado, filtrado, lavado com etanol gelado, e recristalizado com hexano e acetato de etila, quando necessário.



5a

Condições: 2-amino piridina: 0,2821 g (3 mmol);
 EMME: 0,6480 g 3 mmol;
 T = 2h
 Sólido amarelo, 37% de rendimento.
 PF = 61,8-64 °C (Lit. 67,5-68 °C.⁸)
 IV (KBr)= 3275, 1691, 1678 1649, 1597, 1247 cm⁻¹.
 RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11.08 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.64 (td, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.27 (dq, J = 30.3, 7.1 Hz, 4H), 1.34 (dt, J = 21.0, 7.1 Hz, 6H).



5b

Condições: 2-amino-5metil piridina: 0,3245g (3 mmol);

EMME: 0,6480 (3 mmol);

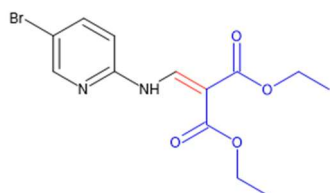
T=4h

Sólido amarelo, 31% de rendimento (0,4369g).

PF = 108,7-110,8 °C (Lit. 112-115 °C.⁶⁰)

IV (KBr)= 3275, 1693, 1680, 1650, 1600, 1247 cm¹.

RMN de ¹H: 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.32 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 11.45 (s, 1H), 11.07 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 9.24 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 12.0 Hz, 4H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 – 7.39 (m, 4H), 6.79 (dd, J = 24.4, 8.2 Hz, 3H), 4.54 – 4.04 (m, 11H), 2.29 (t, J = 4.4 Hz, 12H), 1.35 (dt, J = 21.5, 7.1 Hz, 16H).



5c

Condições: 2-amino-5-bromo piridina: 3 mmol;

EMME: 0,6481g 3 mmol;

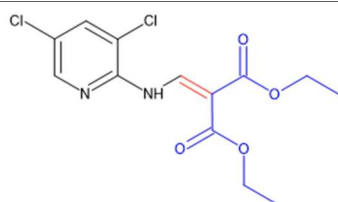
T = 4h

Sólido branco, 42% de rendimento (0,4315g)

PF = 99,4-103,4 °C

IV = 3273,1693, 1678, 1651, 1604, 1249 cm¹.

RMN de ¹H= 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.10 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.28 (dq, J = 27.6, 7.1 Hz, 4H), 1.35 (dt, J = 19.3, 7.1 Hz, 6H).



5d

Condições: 2-amino-3,5-dicloro piridina: 0,489g (3 mmol)

EMME: 0,6481g (3 mmol)

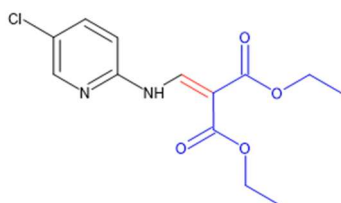
T = 18h

Sólido branco, 34% de rendimento (0,295g).

PF = 110,1-112,8 °C

IV =3165, 1693, 1687, 1651, 1616, 1261.

RMN de ¹H= 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.57 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.31 (dq, J = 38.0, 7.1 Hz, 4H), 1.36 (dt, J = 20.3, 7.1 Hz, 6H).



5e

Condições: 2-amino-5-cloro piridina: 0,3856g (3 mmol);

EMME: 0,6481g (3 mmol);

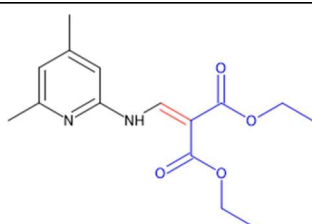
T = 4h

Sólido branco, 29 %de rendimento (0,2619g).

PF = 127,8-130,9 °C

IV = 3273, 1693, 1678, 1649, 1604, 1247.

RMN de ^1H = ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.12 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.29 (dq, J = 27.9, 7.1 Hz, 4H), 1.35 (dt, J = 19.8, 7.1 Hz, 6H).



5f

Condições: 2-amino-4,6-dimetil piridina: 0,3665g (3 mmol);

EMME: 0,6481g (3 mmol);

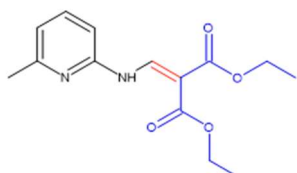
T = 20h

Sólido branco, 25% de rendimento (0,1864g).

PF = 95,8-97,2 °C (Lit. 96-98 °C)⁶⁰

IV = 1253, 1689, 1645, 1614, 1246.

RMN de ^1H = ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.99 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.28 (dq, J = 25.4, 7.1 Hz, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.35 (dt, J = 18.1, 7.1 Hz, 6H).



5g

Condições: 2-amino-6-metil piridina: 0,324g (3 mmol);

EMME: 0,6481g (3 mmol);

T = 4h

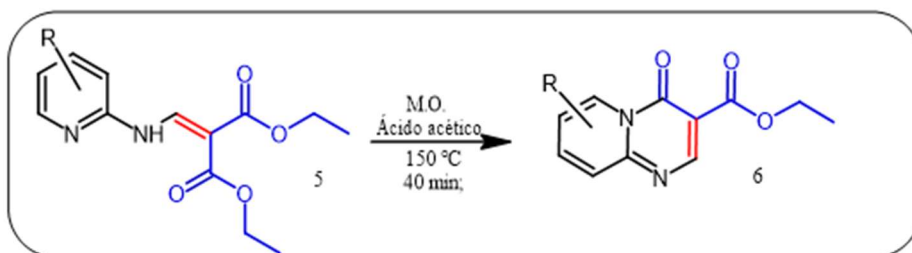
Sólido amarelo claro, 76% de rendimento (0,212g).

PF = 103,6-106,0 °C (Lit. 106-112 °C⁶⁰).

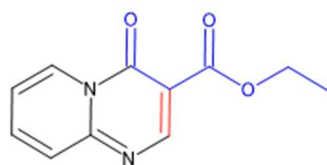
IV = 3269, 1691, 1674, 1645, 1610, 1251 cm^{-1} .

RMN de ^1H = ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.05 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (dq, J = 25.5, 7.1 Hz, 4H), 2.50 (s, 3H), 1.35 (dt, J = 18.2, 7.1 Hz, 6H).

5.4 Ciclização do núcleo pirido-pirimidinona.



Em um tudo reacional de micro-ondas de 10 mL, foi adicionado 100 mg do intermediário 5 e 1-2 mL de ácido acético glacial, e foi submetido à reação nas seguintes condições: 150 °C, 300W de potência durante 40 minutos. A reação foi analisada por TLC (hexano/acetato de etila) até total conversão do reagente. Ao resfriar, à temperatura ambiente, um sólido foi formado. O produto foi filtrado e lavado com etanol gelado para a retirada do excesso de ácido acético, e recristalizado com hexano e acetato de etila, quando necessário.



6a

Condições: Composto 5a: 100mg do composto 5a;

1 mL de ácido acético.

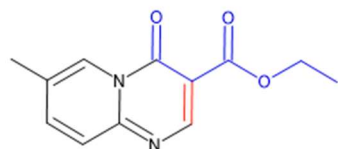
MO: 300 w, 150 °C. T = 40 min

Substância 6a Sólido amarelo, 84% de rendimento (0,0686g).

PF = 107,9-108,6 °C (Lit. 110-111 °C ⁸)

IV = 1735, 1670, 1627, 1489 e 1111 cm⁻¹.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (dd, J = 7.1, 0.6 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.96 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H).



6b

Condições: 200mg do composto 5b

2 mL de ácido acético.

MO: 300 w, 150 °C. T = 40 min

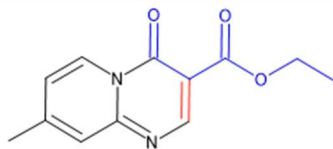
Sólido amarelo, 86% rendimento (0,1425g).

PF = 135,9-138,9 °C (Lit. 136-139 °C ⁶⁰).

IV (KBr)= 1720,1693, 1483, 1296, 1151 e 1026 cm⁻¹.

RMN de ¹H= 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.75 (dd, J =

44.5, 8.4 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.11 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 1.40 (t, J = 6.4 Hz, 3H).



6c

Condições: 0,1093g do composto 7c'

1 mL de ácido acético.

MO: 300 w, 150 °C. T = 40 min

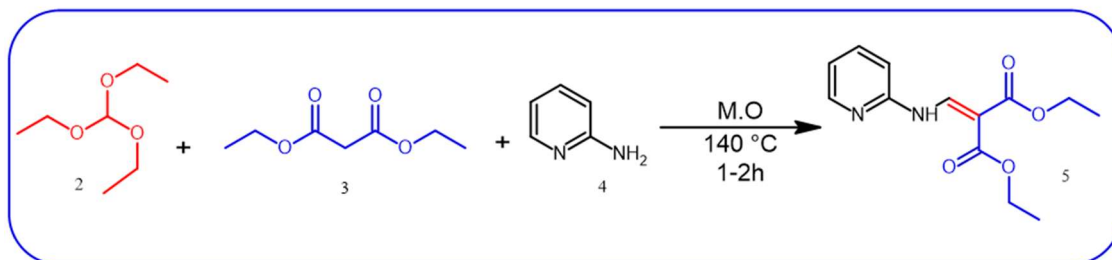
Sólido amarelo, 96% de rendimento (0,0835g).

PF = 128,8-131,7 °C

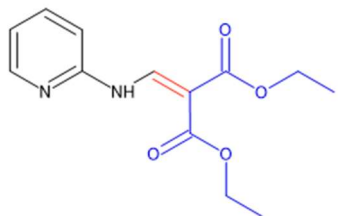
IV = 1720, 1693, 1483, 1296, 1151, 1026 cm^{-1} .

RMN de ^1H = ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

5.5 Síntese dos β -enaminodicarbonílicos via reação tricomponente



Em um tubo de micro-ondas de 10mL, foi adicionado 0,366 mL (2,2 mmol) do ortoformiato de trietila (1), 0,304 mL (2 mmol) do malonato de dietila (2) e 0,188g (2mmol) da 2-aminopiridina (4), em seguida, foi submetido ao aquecimento (120°C) reator de micro-ondas com uma barra de agitação magnética por um período de 1,5h. A reação foi acompanhada por TLC até que todos os reagentes fossem consumidos. Após esse período, o bruto reacional foi deixado no freezer até que houvesse formação total de sólido. O sólido foi então triturado, filtrado, lavado com etanol gelado, e recristalizado com hexano e acetato de etila, quando necessário.



5^a

Condições: 2-amino piridina: 0,188g (2 mmol);
Ortoformiato de trietila: 0,366 mL 2,2 mmol;
Malonato de dietila: 0,304 mL (2,0 mmol).

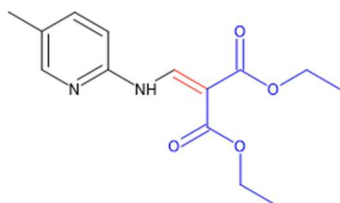
MO: 300 w, 160 °C. T = 2h

Sólido amarelo, 86% de rendimento(0,4224g).

PF = 63,5-65,4 °C (Lit. 67,5-68 °C.⁸)

IV (KBr)= 3273, 1693, 1678 1651, 1597, 1246 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)= δ 11.10 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.65 (td, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.1, 5.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.28 (dq, J = 30.8, 7.1 Hz, 4H), 1.35 (dt, J = 21.5, 7.1 Hz, 6H).



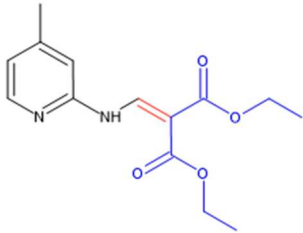
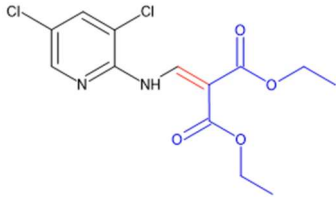
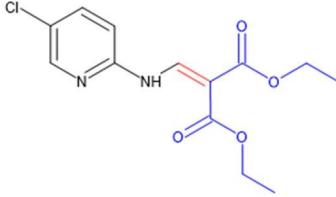
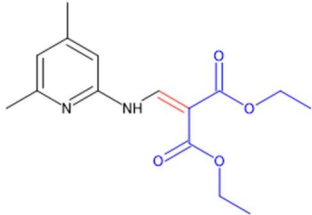
5^b

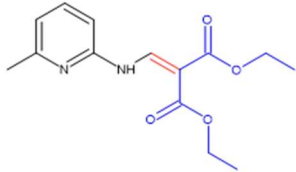
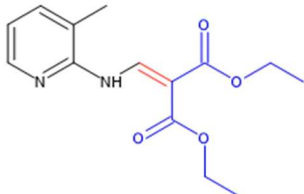
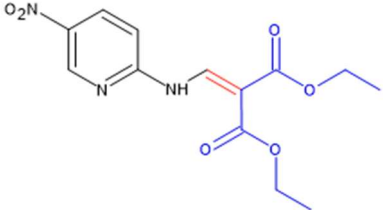
Condições: 2-amino-5metil piridina: 0,43256g (4 mmol);
Ortoformiato de trietila: 0,732 mL 4,4 mmol;
Malonato de dietila: 0,608 mL (4,0 mmol).

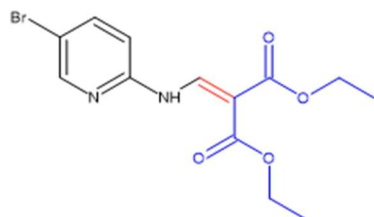
MO: 300 w, 140 °C. T = 2h

Sólido amarelo, 54% de rendimento (0,5964g).

PF = 110,7-113,5 °C (Lit. 112-115 °C.⁶⁰)

| | |
|---|---|
|  <p style="text-align: right;">5c'</p> | <p>IV (KBr)= 3272, 1691, 1679, 1652, 16, 1247 cm¹.</p> <p>Condições: 2-amino-4-metil piridina: 2 mmol; Ortoformiato de trietila: 0,366 mL 2,2 mmol; Malonato de dietila: 0,304 mL (2,0 mmol).</p> <p>MO: 300 w, 140 °C. T = 2h</p> <p>Sólido branco amarelado, 74% de rendimento (0,4133g)</p> <p>PF = 107,4-109,1 °C</p> <p>IV (KBr) = 3275,1693, 1678, 1651, 1600, 1249 cm¹.</p> <p>RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) = δ 11.07 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.28 (dq, J = 30.1, 7.1 Hz, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.35 (dt, J = 21.8, 7.1 Hz, 6H).</p> |
|  <p style="text-align: right;">5d</p> | <p>Condições: 2-amino-3,5-dicloro piridina: 0,652g (4 mmol) Ortoformiato de trietila: 0,732 mL 4,4 mmol; Malonato de dietila: 0,608 mL (4,0 mmol).</p> <p>MO: 300 w, 140 °C. T = 2h</p> <p>Sólido branco, 23% de rendimento (0,3059g).</p> <p>PF = 152,9-155,0 °C</p> <p>IV =3165, 1697, 1685, 1647, 1618, 1265.</p> |
|  <p style="text-align: right;">5e</p> | <p>Condições: 2-amino-5-cloro piridina: 0,5142g (4 mmol) Ortoformiato de trietila: 0,732 mL 4,4 mmol; Malonato de dietila: 0,608 mL (4,0 mmol).</p> <p>MO: 300 w, 140 °C. T = 2h</p> <p>Sólido branco, 73 %de rendimento (0,8704g).</p> <p>PF = 128,8-127,3 °C (Lit. 131-132 °C⁸).</p> <p>IV = 3273, 1693, 1678, 1649, 1600, 1247.</p> |
|  <p style="text-align: right;">5f</p> | <p>Condições: 2-amino-4,6-dimetil piridina: 0,4325g (4 mmol) Ortoformiato de trietila: 0,732 mL 4,4 mmol; Malonato de dietila: 0,608 mL (4,0 mmol).</p> <p>MO: 300 w, 140 °C. T = 1h</p> <p>Sólido branco de 69% rendimento (0,1612g).</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>PF = 92,7-94,2 °C (Lit. 96-98 °C)⁶⁰</p> <p>IV = 1246, 1689, 1647, 1612, 1246.</p> |
|  <p style="text-align: right;">5g</p> | <p>Condições: 2-amino-6-metil piridina: 0,1621g (2 mmol);</p> <p>Ortoformiato de trietila: 0,366 mL 2,2 mmol; Malonato de dietila: 0,304 mL (2,0 mmol). MO: 300 w, 140 °C. T = 1,5h</p> <p>Sólido amarelo claro, 14% de rendimento (0,212g).</p> <p>PF = 104,5-108,1 °C (Lit. 106-112 °C ⁶⁰).</p> <p>IV = 3269, 1691, 1674, 1645, 1612, 1251cm⁻¹.</p> |
|  <p style="text-align: right;">5h</p> | <p>Condições: 2-amino-3-metil piridina: 0,2163 g (2 mmol);</p> <p>Ortoformiato de trietila: 0,366 mL 2,2 mmol; Malonato de dietila: 0,304 mL (2,0 mmol).</p> <p>MO: 300 w, 140 °C. T = 2h</p> <p>Sólido amarelo, 11% de rendimento (0,0617g).</p> <p>PF = 139,9-142,5 °C</p> <p>IV = 3230, 1681,1645, 1616, 1585, 1247cm⁻¹.</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11.41 – 11.26 (m, 1H), 9.29 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 4.29 (dq, J = 35.6, 7.1 Hz, 4H), 2.37 – 2.33 (m, 4H), 1.36 (dt, J = 23.2, 7.1 Hz, 6H).</p> |
|  <p style="text-align: right;">5i</p> | <p>Condições: 2-amino-5-nitro piridina: 0,2782 g (2 mmol);</p> <p>Ortoformiato de trietila: 0,366 mL 2,2 mmol; Malonato de dietila: 0,304 mL (2,0 mmol).</p> <p>MO: 300 w, 140 °C. T = 2h</p> <p>Sólido amarelo, 55% de rendimento (0,3392g).</p> <p>PF = 166,5-168,9 °C (Lit. 169-170 °C⁷⁴)</p> <p>IV = 3248, 1693,1678, 1651, 1608, 1249cm⁻¹.</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 12.55 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 12.01 (s, 1H), 11.35 (d, J = 12.0 Hz, 8H), 9.20 (d, J = 2.6 Hz, 9H), 9.09 (d, J = 12.2 Hz, 8H), 8.43 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 9H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 8H), 4.31 (dd, J = 24.9, 7.1 Hz, 35H), 1.37 (dt, J = 14.4, 7.1 Hz, 52H).</p> |



5j

Condições: 2-amino-5-bromo piridina:
0,346 g (2 mmol);
Ortoformiato de trietila: 0,366 mL 2,2 mmol;
Malonato de dietila: 0,304 mL (2,0 mmol).

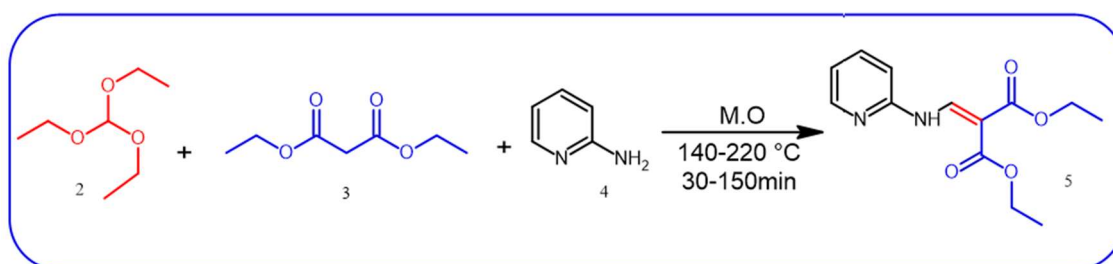
MO: 300 w, 140 °C. T = 2 h

Sólido branco, 76% de rendimento
(0,5221g).

PF = 120,7-124,2 °C

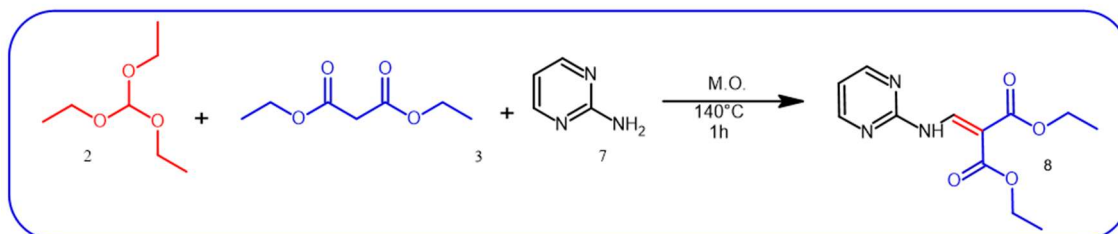
IV = 3230, 1681,1645, 1616, 1585, 1247cm⁻¹.

5.6 Estudo reacional da síntese dos β-enaminodicarbonílicos

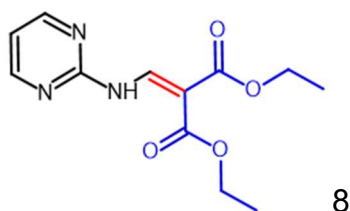


Em um tubo de micro-ondas de 10mL, foi adicionado 0,366 mL (2,2 mmol) do ortoformiato de trietila, 0,304 mL (2 mmol) do malonato de dietila e 0,188g (2mmol) da 2-aminopiridina, em seguida, foi submetido ao aquecimento com a temperatura desejada pelo período desejado, como descrito na tabela abaixo. Ao término da reação, o bruto reacional foi deixado no freezer até que houvesse formação total de sólido. O sólido foi então triturado, filtrado, lavado com etanol gelado, e recristalizado com hexano e acetato de etila, quando necessário.

5.7 Reação tricomponeente com a 2-aminopirimidina



Em um tubo de micro-ondas de 10mL, foi adicionado 0,366 mL (2,2 mmol) do ortoformiato de trietila, 0,304 mL (2 mmol) do malonato de dietila e 0,1920g (2mmol) da 2-aminopirimidina, em seguida, foi submetido ao aquecimento à 140 °C, no reator de micro-ondas com uma barra de agitação magnética por 1h. Ao término da reação, o bruto reacional foi deixado no freezer até que houvesse formação total de sólido. O sólido foi então triturado, filtrado, lavado com etanol gelado.



8

Condições: 2-aminopirimidina 0,1904g (2 mmol);
Ortoformiato de trietila: 0,366 mL 2,2 mmol;
Malonato de dietila: 0,304 mL (2,0 mmol).

MO: 300 w, 140 °C. T = 1h

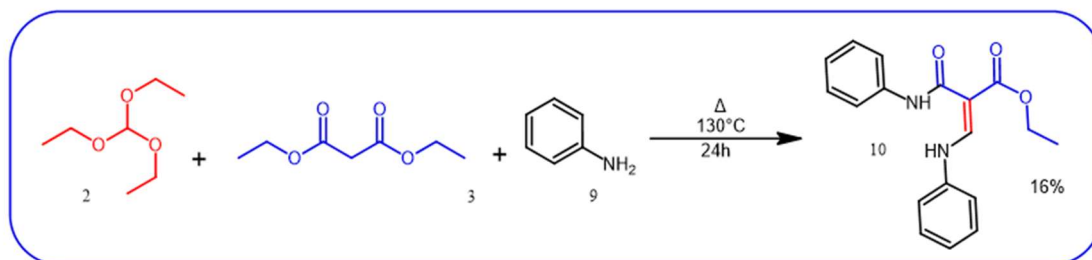
Sólido amarelo, 67% de rendimento (0,3529g).

PF = 113,0-114,8 °C (Lit. 115-116 ⁷²)

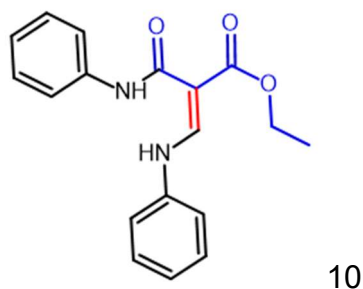
IV = 3286, 1687,1647, 1608, 1591, 1560 cm⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10.95 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.29 (dq, J = 33.0, 7.1 Hz, 4H), 1.35 (dt, J = 17.2, 7.1 Hz, 6H).

5.8 Reação tricomponente com anilinas



Em um balão reacional de 10 mL foi adicionado 0,366 mL (2,2 mmol) do ortoformiato de trietila, 0,304 mL (2 mmol) do malonato de dietila e 0,1825 mL (2mmol) da anilina, em seguida, foi submetido ao aquecimento à 130 °C no sistema em refluxo, com uma barra de agitação magnética por 24h. A reação foi acompanhada por TLC até que todos os reagentes fossem consumidos. Ao término da reação, o bruto reacional foi deixado no freezer até que houvesse formação total de sólido. O sólido foi então filtrado e recristalizado com hexano e acetato de etila.



Condições: anilina 0,1825 (2 mmol); Ortoformiato de trietila: 0,366 mL 2,2 mmol; Malonato de dietila: 0,304 mL (2,0 mmol).

Aquecimento em refluxo, 130°C. T = 24h

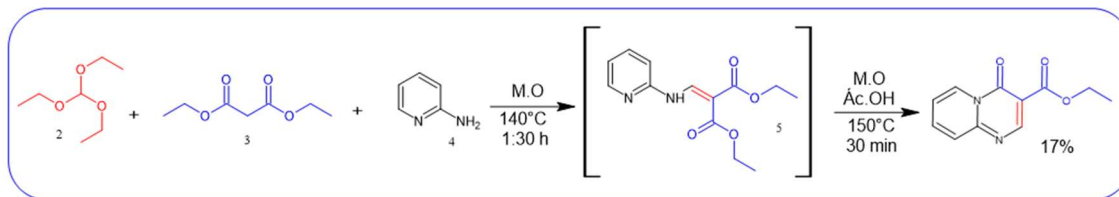
Sólido branco, 16% de rendimento (0,0498g).

PF = 115,2-117,3 °C

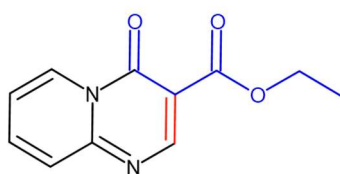
IV = 3234, 3176,1681, 1639, 1620,1591,1261 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)= δ 12.34 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.59 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (dt, J = 21.7, 7.8 Hz, 4H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 7.10 (s, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

5.9 Reação telescópica



Em um tudo de micro-ondas de 10 mL, foi adicionado 0,366 mL (2,2 mmol) do ortoformiato de trietila, 0,304 mL (2 mmol) do malonato de dietila e 0,1920g (2mmol) da 2-aminopiridina, em seguida, foi submetido ao aquecimento à 140 °C, no reator de micro-ondas com uma barra de agitação magnética por 1:30h. Ao término do período, foi adicionado 1 mL de ácido acético no mesmo franco, e submetido novamente ao reator à 150 °C durante 30min. O bruto reacional foi deixado no freezer até que houvesse formação total de sólido. O sólido foi então triturado, filtrado, lavado com etanol gelado.



11

**Condições: 2-aminopiridina 0,188 (2 mmol);
Ortoformiato de trietila: 0,366 mL 2,2 mmol;
Malonato de dietila: 0,304 mL (2,0 mmol).**

1- MO: 300 w, 140 °C. T = 1:30h

2-MO: 300w, 150 °C T=40min

Sólido amarelo, 17% de rendimento (0,0769g).

PF =109,1-110,7 °C (Lit. 110-111 °C ⁸)

IV = 1737, 1678, 1627, 1489 e 1112 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 9.04 (s, 2H), 8.01 – 7.92 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

6 REFERÊNCIAS

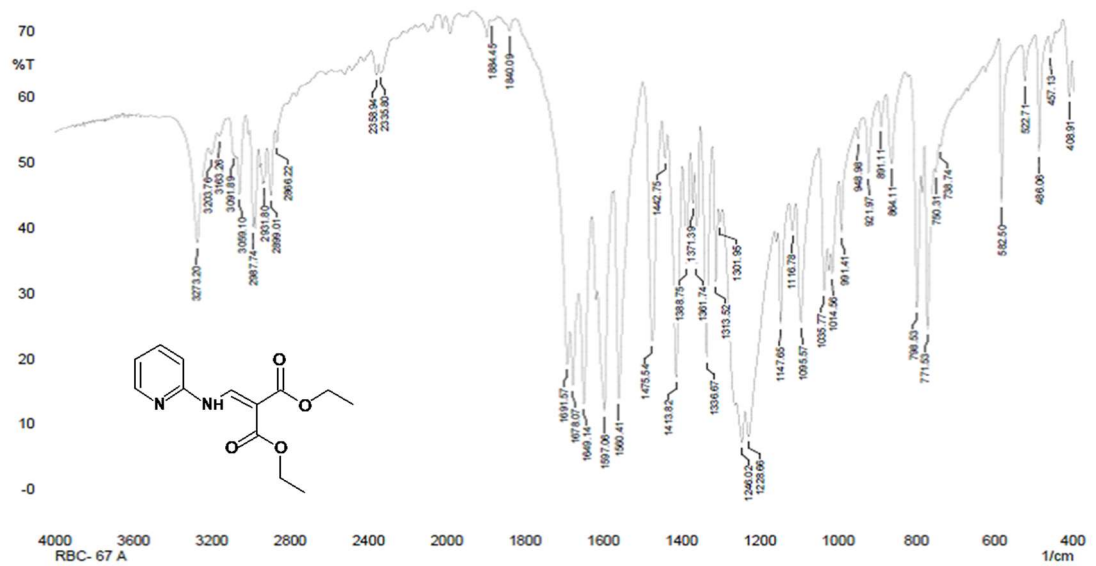
1. Černuchová, P.; Vo-Thanh, G.; Milata, V.; Loupy, A.; Jantová, S.; Theiszová, M.; *Tetrahedron* 2005, **64**, 177.
2. Kargar, M.; Hekmatshoar, R.; Mostashari, A. J.; *J. Iran. Chem. Soc.* 2012, **9**, 4.
3. Lins, G. O. W.; Síntese de heterociclos benzolil-quinolínicos como precursores de análogos de nucleosídeos e sondas biológicas fluorescentes via ESIPT, Universidade Federal do Rio Grande do Sul: Porto Alegre, 2006.
4. Tiwari, S.; Ahmad, A.; Singh, V. K.; *Indian J. Chem. -Section B* 2020, **59**, 1586.
5. Kaczor, A.; Matosiuk, D.; *Curr. Org. Chem.* 2005, **9**, 1237.
6. Tkachev, R. P.; Bityukova, O. S.; Dyachenko, V. D.; Tkacheva, V. P.; Dyachenko, A. D.; *Russ. J. Gen. Chem.* 2007, **77**, 116.
7. Billaud, E. M. F.; Maisonia-Besset, A.; Rbah-Vidal, L.; Vidal, A.; Besse, S.; Béquignat, J.-B.; Decombat, C.; Degoul, F.; Audin, L.; Deloye, J.-B.; Dollé, F.; Kuhnast, B.; Madelmont, J.-C.; Tarrit, S.; Galmier, M.-J.; Borel, M.; Auzeloux, P.; Miot-Noirault, E.; Chezal, J.-M.; *Eur. J. Med. Chem.* 2015, **92**, 818.
8. Mane, U. R.; Li, H.; Huang, J.; Gupta, R. C.; Nadkarni, S. S.; Giridhar, R.; Naik, P. P.; Yadav, M. R.; *Bioorg. Med. Chem.* 2012, **20**, 6296.
9. Bulicz, J.; Bertarelli, D. C. G.; Baumert, D.; Fülle, F.; Müller, C. E.; Heber, D.; *Bioorg. Med. Chem.* 2006, **14**, 2837.
10. Ramsden, C. A.; Milata, V.; *Adv. Heterocycl. Chem.* 2006, **92**, 1.
11. Putarov, N. B.; Carvalho, E. M.; Aguiar, A. P.; *Rev. Virtual Quim.* 2014, **6**, 374.
12. Gould, R. G.; Jacobs, W. A.; *J. Am. Chem. Soc.* 1939, **61**, 2890.
13. Marra, R. K. F.; *Synlett* 2010, **17**, 2679.
14. Liu, S.; Li, J.; Lin, J.; Liu, F.; Liu, T.; Huang, C.; *Org. Biomol. Chem.* 2020, **18**, 1130.
15. Bai, H.; Liu, F.; Wang, X.; Wang, P.; Huang, C.; *ACS Omega* 2018, **3**, 11233.
16. Malvacio, I.; Vera, D.; Moyano, E.; *Curr. Microw. Chem.* 2014, **1**, 52.
17. Malvacio, I.; Moyano, E. L.; Vera, D. M. A.; *RSC Adv.* 2016, **6**, 83973.
18. Forezi, L. D. S. M.; Tolentino, N. M. C.; De Souza, A. M. T.; Castro, H. C.; Montenegro, R. C.; Dantas, R. F.; Oliveira, M. E. I. M.; Silva, F. P.; Barreto, L. H.; Burbano, R. M. R.; Abrahim-Vieira, B.; De Oliveira, R.; Ferreira, V. F.; Cunha, A. C.; Boechat, F. D. C. S.; De Souza, M. C. B. V.; *Molecules* 2014, **19**, 6651.
19. Forezi, L. da S. M.; Ribeiro, M. M. J.; Marttorelli, A.; Abrantes, J. L.; Rodrigues, C. R.; Castro, H. C.; Souza, T. M. L.; Boechat, F. da C. S.; de Souza, A. M. T.; de Souza, M. C. B. V.; *Eur. J. Med. Chem.* 2020, **194**.
20. Gajbhiye, A.; Chaturvedi, L.; *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2013, **5**, 223.
21. Carta, A.; Bua, A.; Corona, P.; Piras, S.; Briguglio, I.; Molicotti, P.; Zanetti, S.; Laurini, E.; Aulic, S.; Fermeglia, M.; Pricl, S.; *Eur. J. Med. Chem.* 2019, **161**, 399.
22. Leslie, R.; Leeb, E.; Smith, R. B.; *J. Chem. Educ.* 2012, **89**, 144.
23. Winter, R. W.; Kelly, J. X.; Smilkstein, M. J.; Dodean, R.; Hinrichs, D.; Riscoe, M. K.; *Exp. Parasitol.* 2008, **118**, 487.

24. Smith, R. B.; Faki, H.; Leslie, R.; *Synth. Commun.* 2011, **41**, 1492.
25. Zewge, D.; Chen, C. Y.; Deer, C.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L.; *J. Org. Chem.* 2007, **72**, 4276.
26. Kalaria, P. N.; Karad, S. C.; Raval, D. K.; *Eur. J. Med. Chem.* 2018, **158**, 917.
27. Shaik, A.; Angira, D.; Thiruvencatam, V.; *J. Mol. Struct.* 2019, **1192**, 178.
28. Lengyel, L.; Nagy, T. Z.; Sipos, G.; Jones, R.; Dormán, G.; Üрге, L.; Darvas, F.; *Tetrahedron Lett.* 2012, **53**, 738.
29. Hepnarova, V.; Korabecny, J.; Matouskova, L.; Jost, P.; Muckova, L.; Hrabínova, M.; Vykoukalova, N.; Kerhartova, M.; Kucera, T.; Dolezal, R.; Nepovimova, E.; Spilovska, K.; Mezeiova, E.; Pham, N. L.; Jun, D.; Staud, F.; Kaping, D.; Kuca, K.; Soukup, O.; *Eur. J. Med. Chem.* 2018, **150**, 292.
30. Mori, S.; Inuma, H.; Manaka, N.; Ishigami-Yuasa, M.; Murayama, T.; Nishijima, Y.; Sakurai, A.; Arai, R.; Kurebayashi, N.; Sakurai, T.; Kagechika, H.; *Eur. J. Med. Chem.* 2019, **179**, 837.
31. López Rivilli, M. J.; Turina, A. V.; Bignante, E. A.; Molina, V. H.; Perillo, M. A.; Briñon, M. C.; Moyano, E. L.; *Bioorg. Med. Chem.* 2018, **26**, 3967.
32. Marra, R. K. F.; Kümmerle, A. E.; Guedes, G. P.; Barros, C. de S.; Gomes, R. S. P.; Cirne-Santos, C. C.; Paixão, I. C. N. P.; Neves, A. P.; *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2020, **30**.
33. Leshner, G. Y.; Froelich, E. J.; Gruett, M. D.; Bailey, J. H.; Brundage, R. P.; *J. Med. Pharm. Chem.* 1962, **5**, 1063.
34. Massari, S.; Daelemans, D.; Manfroni, G.; Sabatini, S.; Tabarrini, O.; Pannecouque, C.; Cecchetti, V.; *Bioorg. Med. Chem.* 2009, **17**, 667.
35. Bella, M.; Schultz, M.; Milata, V.; Koariková, K.; Breza, M.; *Tetrahedron* 2010, **66**, 8169.
36. Oniscu, C.; Dumitrascu, A.; Curteanu, S.; Pintilie, L.; Cernatescu, C.; Mocanu, A.; *Rom. Biotechnol. Lett.* 2007, **12**, 3089.
37. Luo, Z.; Valeru, A.; Penjarla, S.; Liu, B.; Khan, I.; *Synth. Commun.* 2019, **49**, 1.
38. Boteva, A. A.; Krasnykh, O. P.; *Chem. Heterocycl. Compd.* 2009, **45**, 757.
39. A. Fadda, A.; M. El Defrawy, A.; A. El-Hadidy, S.; *Am. J. Org. Chem.* 2012.
40. Lowe, P. A.; *Compr. Heterocycl. Chem.* 1984, **2**, 581.
41. dos Santos, B. G. T.; SÍNTESE DE 3-(TRIFLUORMETIL)-4H-PIRIDO[1,2-a]PIRIMIDIN-4-ONAS 2-SUBSTITUÍDAS VIA REAÇÃO DE TRIFLUORMETILAÇÃO USANDO MFSDA, 2019.
42. Annuniação, D.; Almeida, F.; Hara, E.; Grassi, M.; Sodré, F.; *Quim. Nova* 2018, **41**, 782.
43. Kascheres, C. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* 2003, **14**, 945.
44. Mittersteiner, M.; Andrade, V. P.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; *European J. Org. Chem.* 2020, **41**, 6405.
45. Bhujanga Rao, C.; Zhang, N.; Hu, J.; Wang, Y.; Liang, Y.; Zhang, R.; Yuan, J.; Dong, D.; *J. Org. Chem.* 2020, **85**, 4695.
46. Bhujanga Rao, C.; Zhang, N.; Hu, J.; Wang, Y.; Liang, Y.; Zhang, R.; Yuan, J.; Dong, D.; *J. Org. Chem.* 2020, **85**, 4695.
47. Machado, A. A. S. C.; *Quim. Nov.* 2011, **34**, 1862.

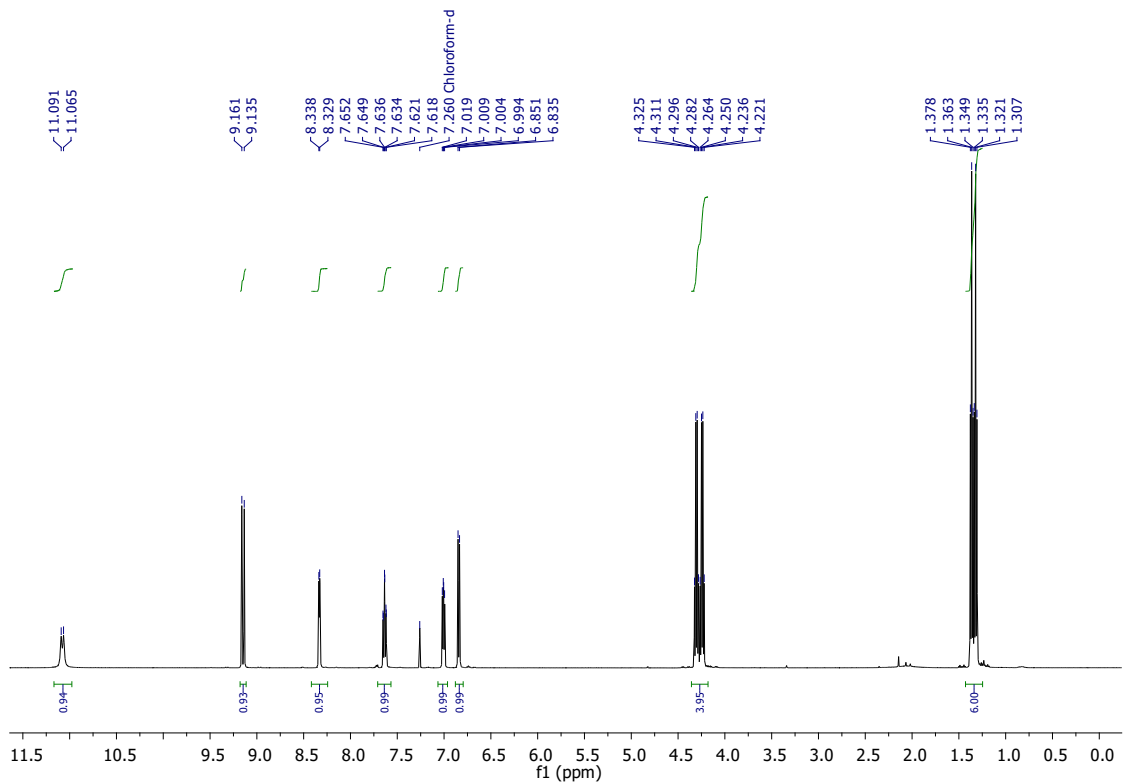
48. De Andrade, V. S. C.; De Mattos, M. C. S.; *Quim. Nov.* 2021, **44**, 912.
49. Tietze, L. F.; *Chem. Rev.* 1996, **96**, 115.
50. Robinson, R.; *J. Chem. Soc. Trans.* 1917, **111**, 762.
51. Heravi, M.; Zadsirjan, V.; *Recent Adv. Appl. Name React. Multicomponent React.* 2020, 139.
52. Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2011, **50**, 6234.
53. Strecker, A.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1850, **75**, 27.
54. Rogerio, K. R.; Vitória, F.; Kümmerle, A. E.; Graebin, C. S.; *Rev. Virtual Quim* 2016, **8**, 1934.
55. Mane, U. R.; Li, H.; Huang, J.; Gupta, R. C.; Nadkarni, S. S.; Giridhar, R.; Naik, P. P.; Yadav, M. R.; *Bioorg. Med. Chem.* 2012, **20**, 6296.
56. Del Turco, S.; Quattrini, L.; Colucci, R.; Gaggini, M.; La Motta, C.; Basta, G.; *Saudi Pharm. J.* 2019, **27**, 1174.
57. Chen, Z.; Wen, Y.; Ding, H.; Luo, G.; Ye, M.; Liu, L.; Xue, J.; *Tetrahedron Lett.* 2017, **58**, 13.
58. Sadeghzadeh, S. M.; Zhiani, R.; *J. Organomet. Chem.* 2018, **868**, 47.
59. Tsoung, J.; Bogdan, A. R.; Kantor, S.; Wang, Y.; Charaschanya, M.; Djuric, S. W.; *J. Org. Chem.* 2017, **82**, 1073.
60. Wernik, M.; Hartmann, P. E.; Sipos, G.; Darvas, F.; Boese, A. D.; Dallinger, D.; Kappe, C. O.; *European J. Org. Chem.* 2020, **45**, 7051.
61. Scheiner, S.; *Molecules* 2016, **21**, 1426.
62. Chaitanya, M. V. S. R. K.; Dubey, P. K.; *Heterocycl. Commun.* 2013, **19**, 49.
63. Shaik, A.; Palaniswamy, P.; Thiruvenkatam, V.; *J. Mol. Struct.* 2021, **1224**.
64. Prajapat, P.; Pappula, V. N.; Vaghani, H.; Gupta, S.; Samota, J.; Talesara, G. L.; 2021.
65. Richardson, A.; McCarty, F. J.; *J. Med. Chem.* 1972, **15**, 1203.
66. Atkins, P. W.; de Paula, J.; *Physical Chemistry*; Company, W. H. F. and, Ed.; 9^a ed.; Oxford University Press: New Jersey, USA, 2010.
67. Arnaut, L.; Formosinho, S.; Burrows, H.; *Chemical Kinetics*; Elsevier, Ed.; 1st ed.; Elsevier: Netherlands, 2007.
68. Anslyn, E. V.; Anslyn, V.; Dougherty, D. A.; Dougherty, E. V.; Books, U. S.; *Modern Physical Organic Chemistry*; University Science Books, 2006.
69. Eric V. Anslyn; Dennis A. Dougherty; *Modern Physical Organic Chemistry*; 1st Editio.; University Science Books: USA, 2006.
70. Schreck, J. O.; *J. Chem. Educ.* 1971, **48**, 103.
71. Radhakrishnan, K.; Srinivasan, C.; Shunmugasundaram, A.; Thanulingam, T. L.; *Indian J. Chem.* 1996, **35(A)**, 401.
72. Bayramoğlu, D.; Güllü, M.; *Polycycl. Aromat. Compd.* 2021.
73. Bai, H.; Liu, F.; Wang, X.; Wang, P.; Huang, C.; *ACS Omega* 2018, **3**, 11233.
74. Richardson, A.; McCarty, F. J.; *J. Med. Chem.* 1972, **15**, 1203.

7 ANEXOS

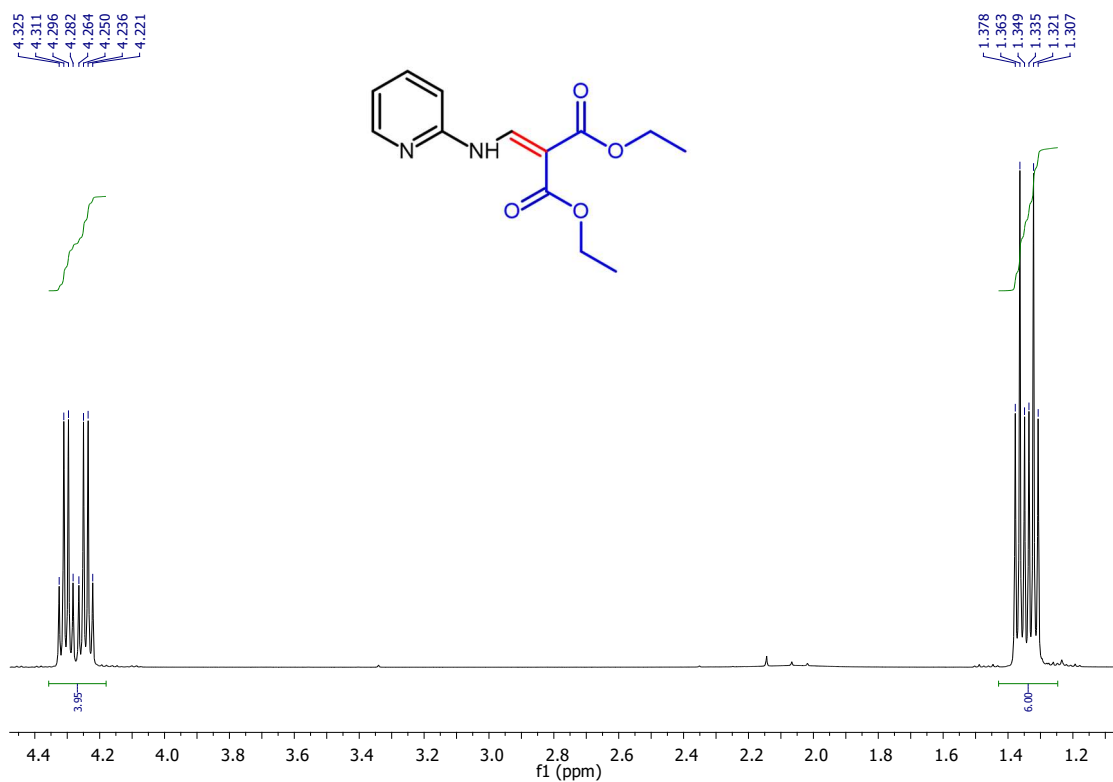
SHIMADZU



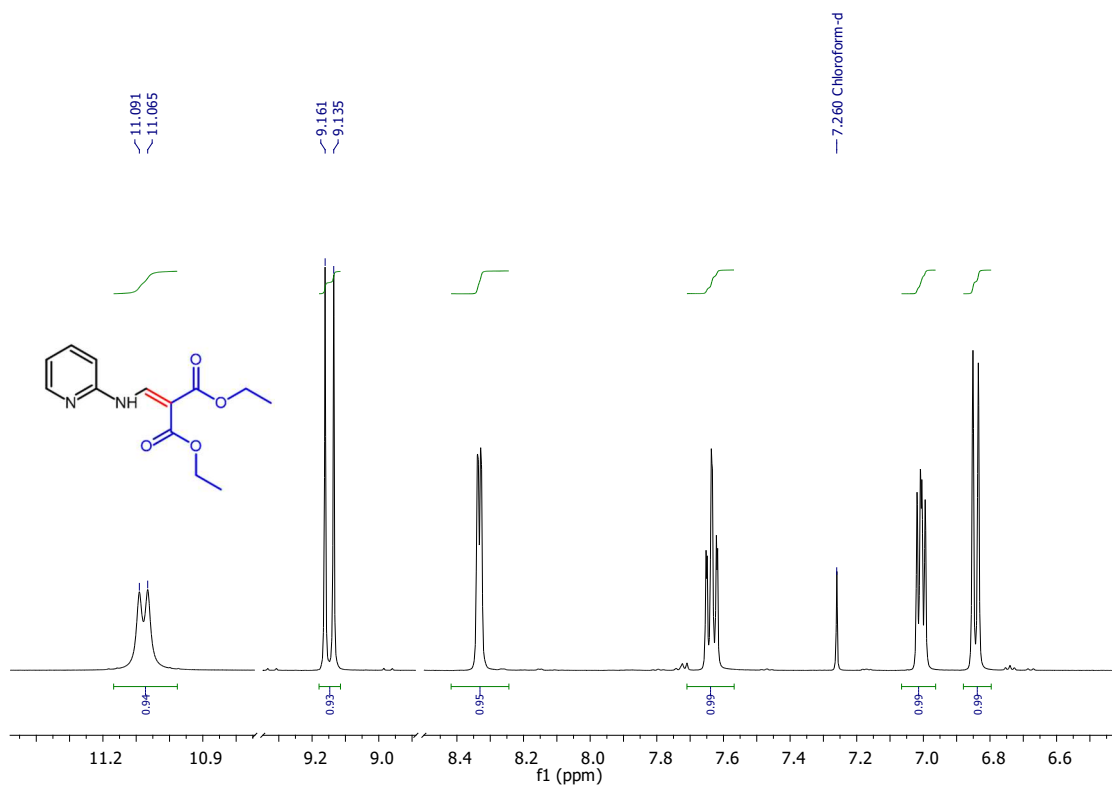
Espectro de Infravermelho (KBr) de 5a.



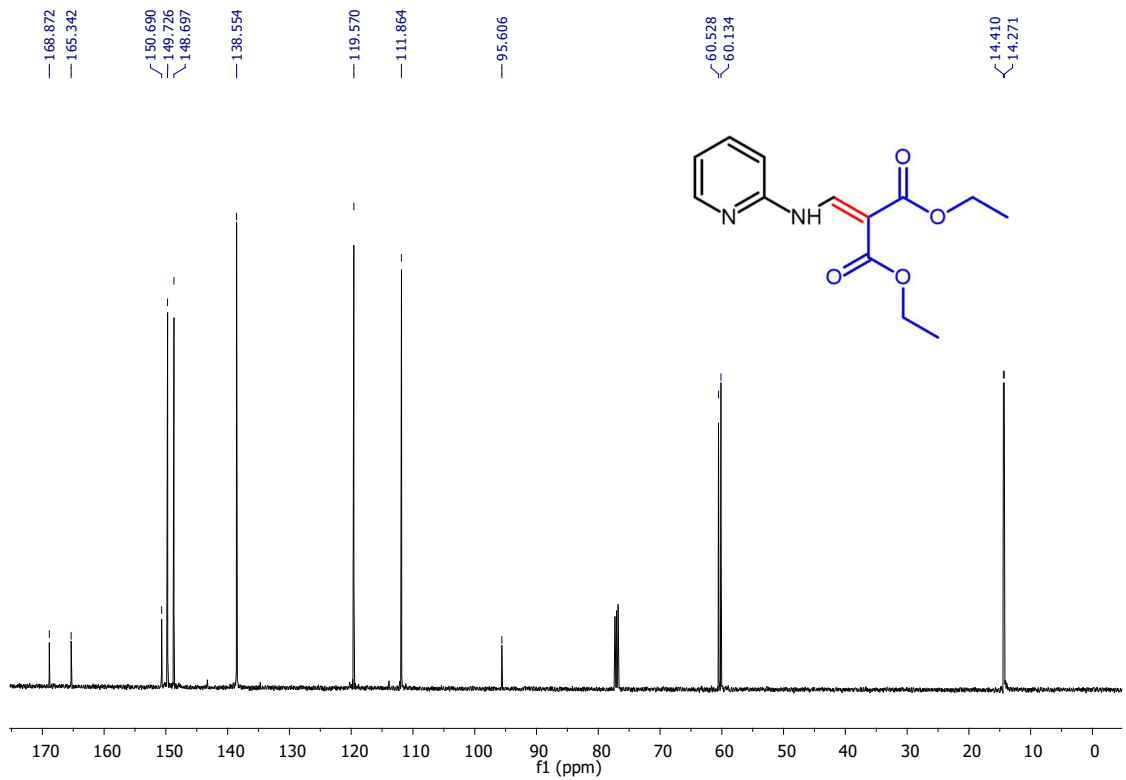
Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) de 5a.



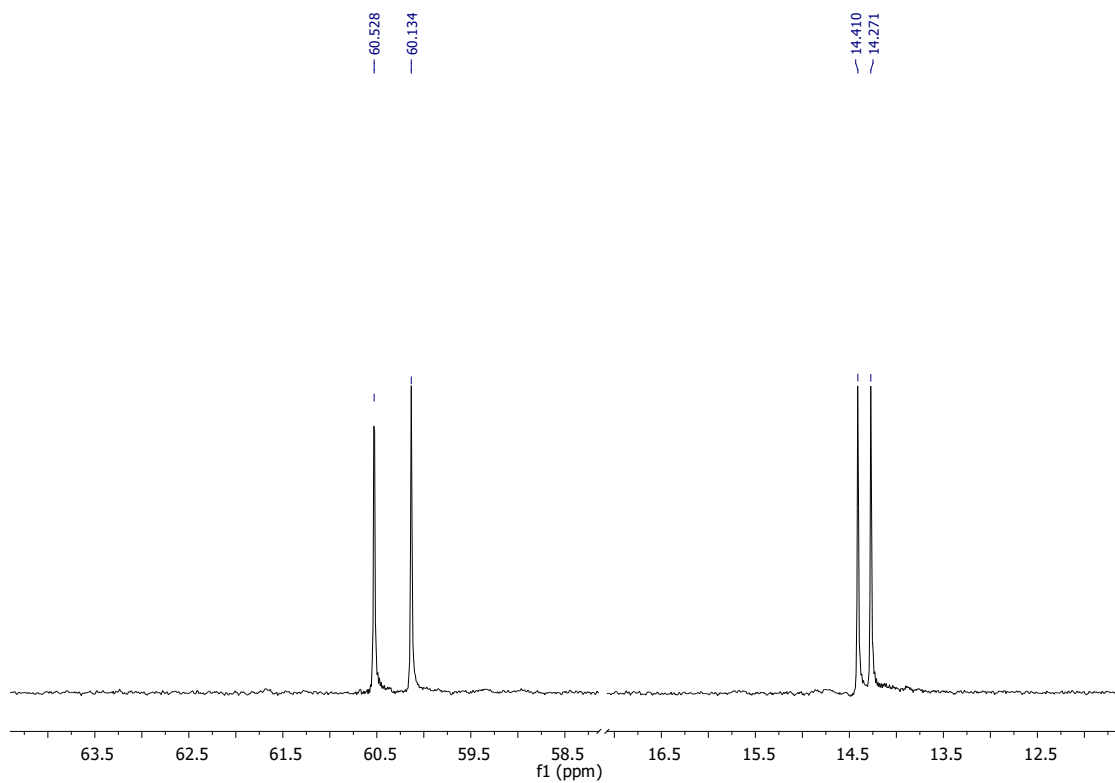
Expansão do espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) de **5a**.



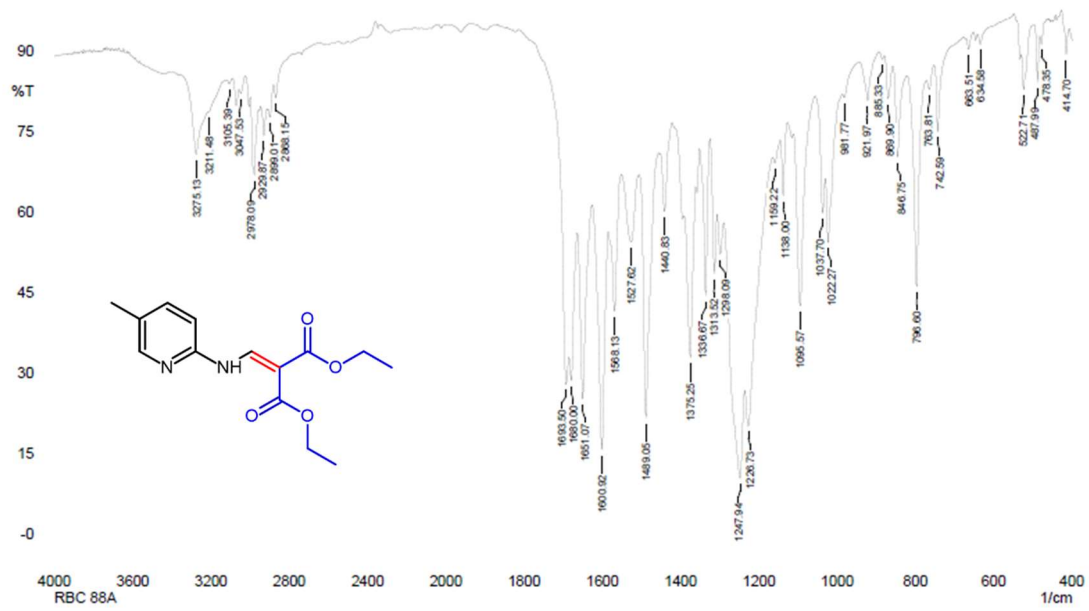
Expansão do espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) de **5a**.



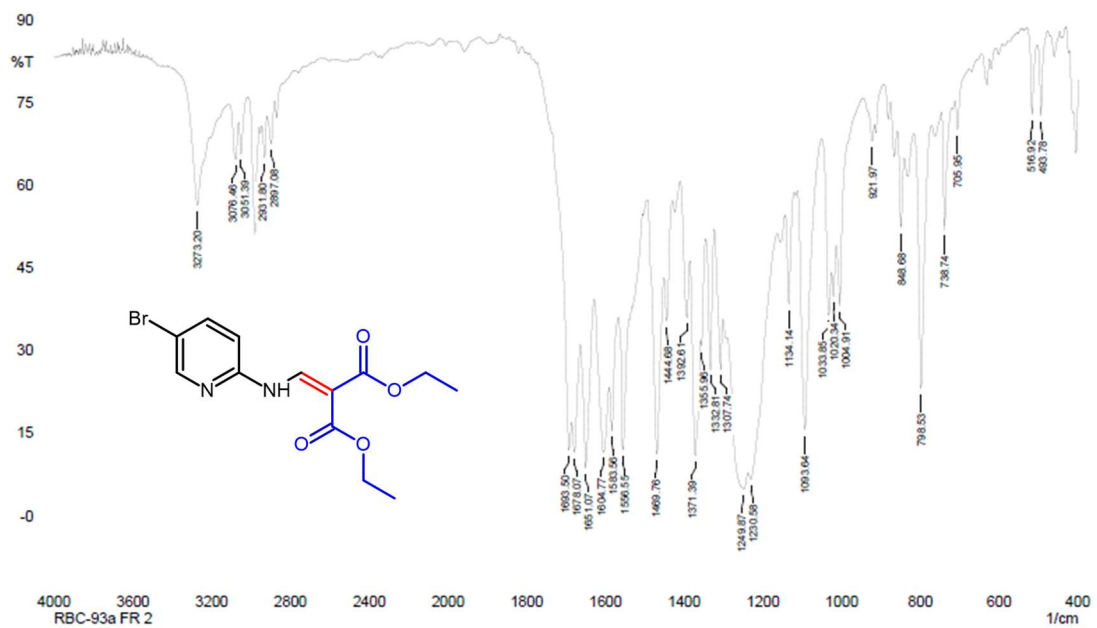
Espectro de RMN de ^{13}C (125MHz, CDCl_3) de **5a**.



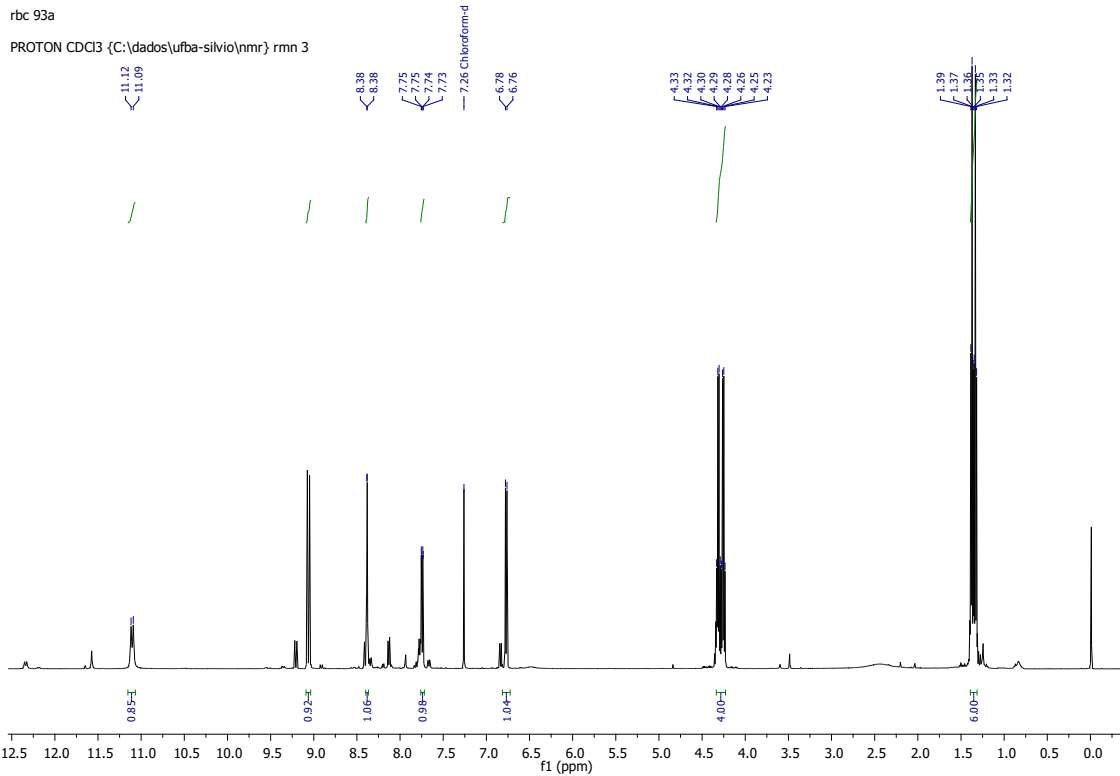
Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (125MHz, CDCl_3) de **5a**.



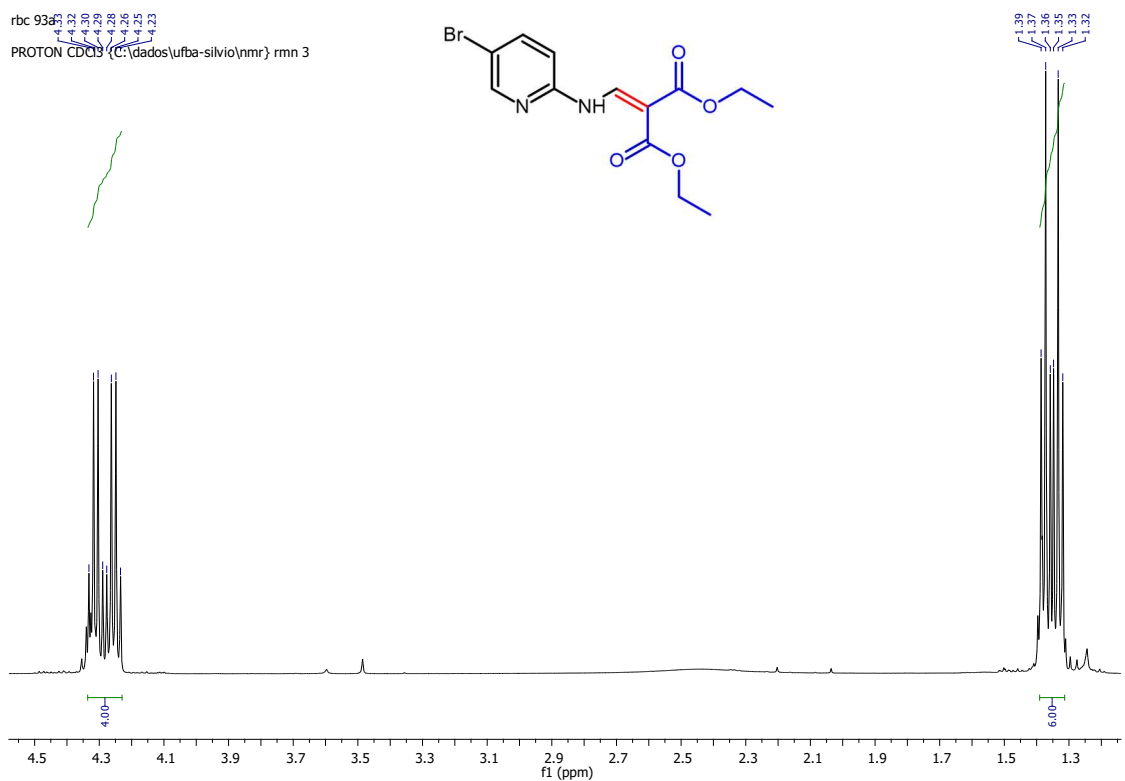
Espectro de Infravermelho (KBr) de **5b**.



Espectro de Infravermelho (KBr) de **5c**.



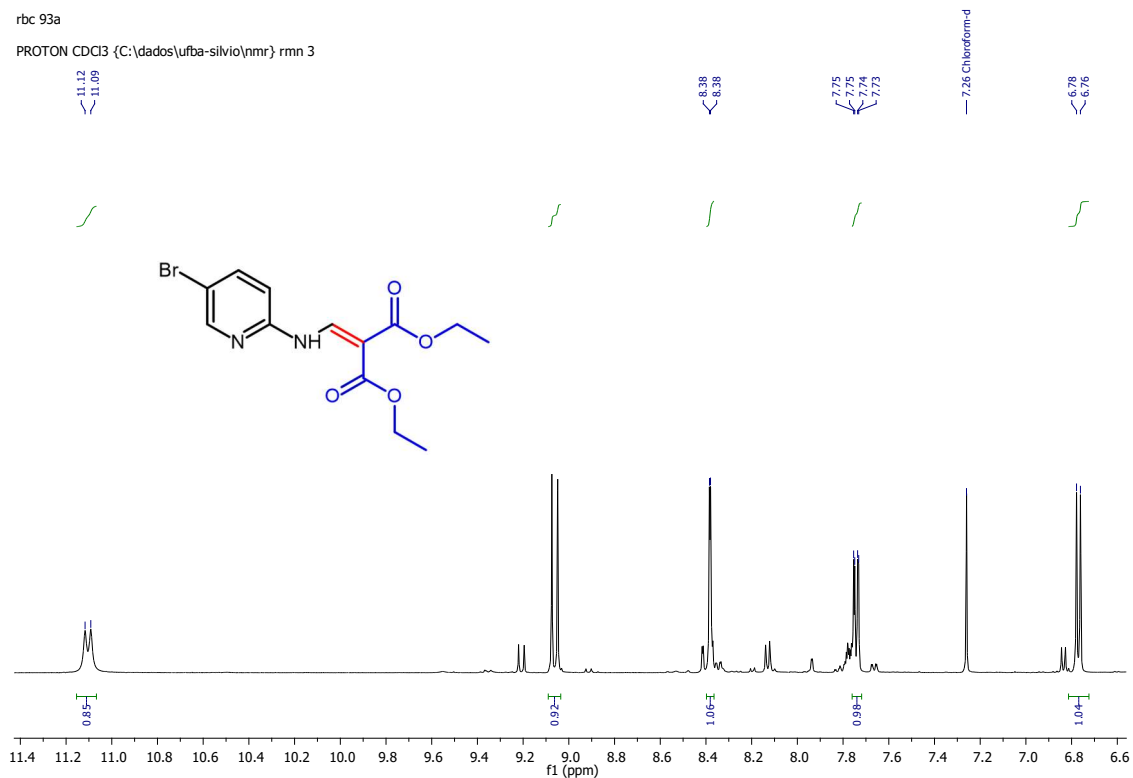
Espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **5c**.



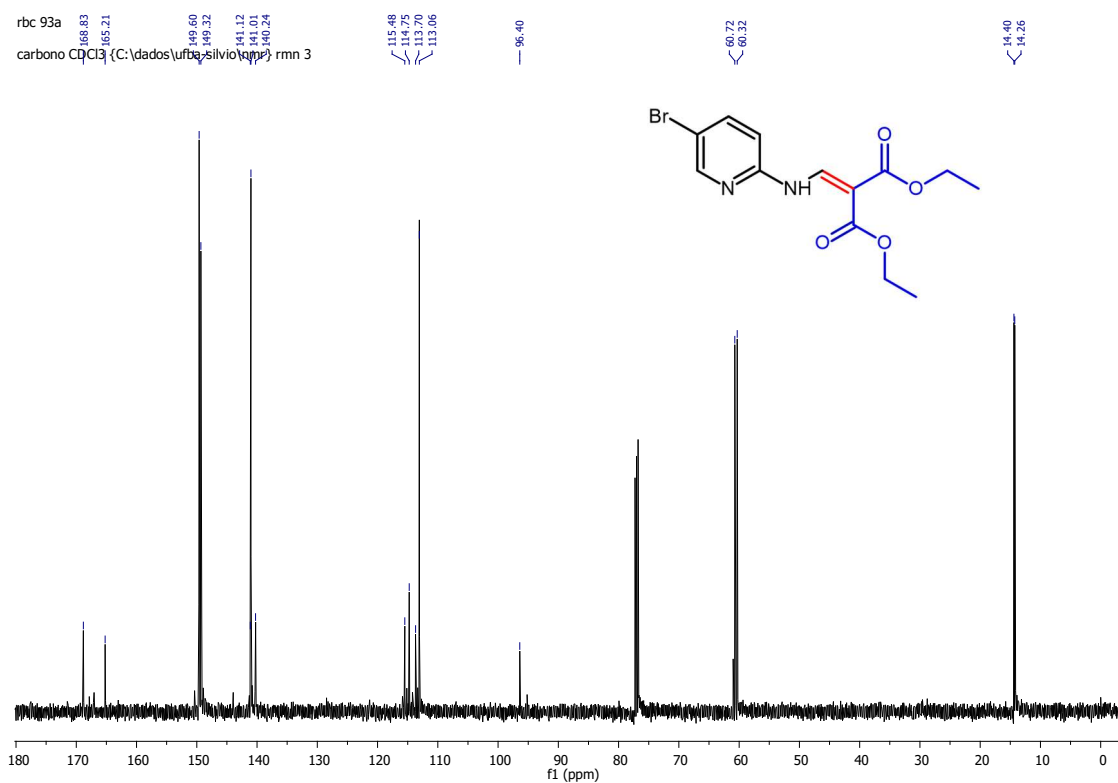
Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **5c**.

rbc 93a

PROTON CDCl₃ {C:\dados\ufba-silvio\nmr} rnm 3

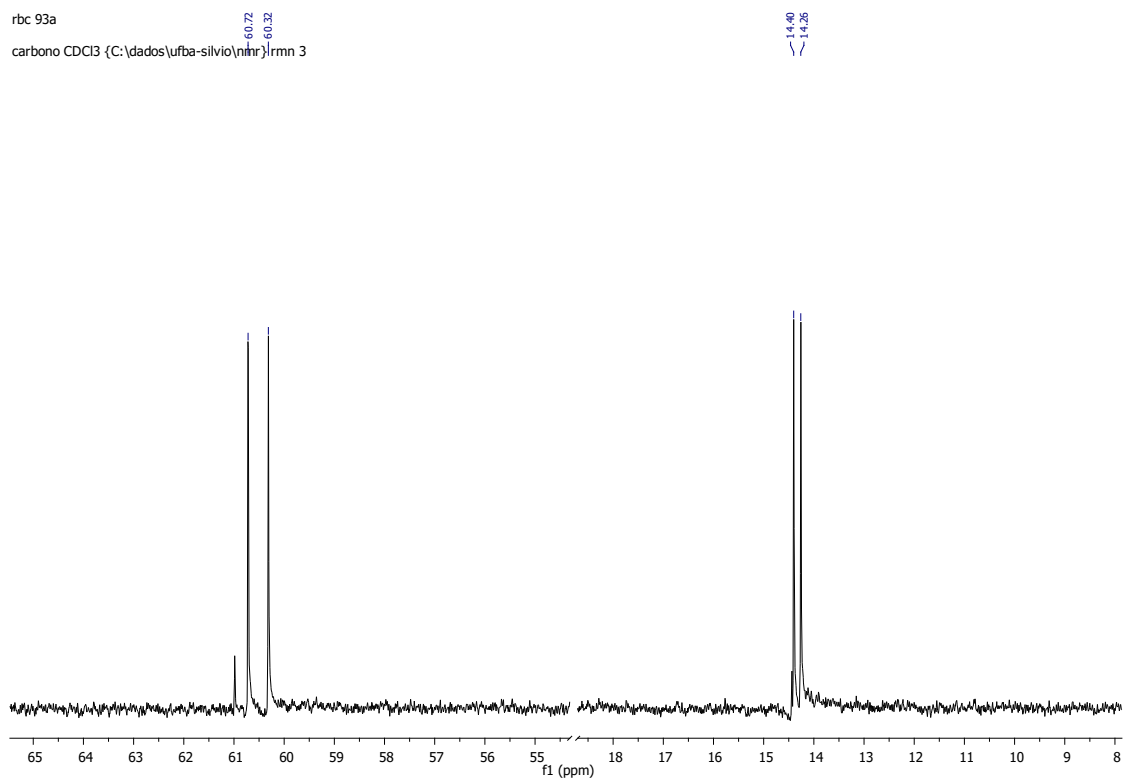


Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **5c**.

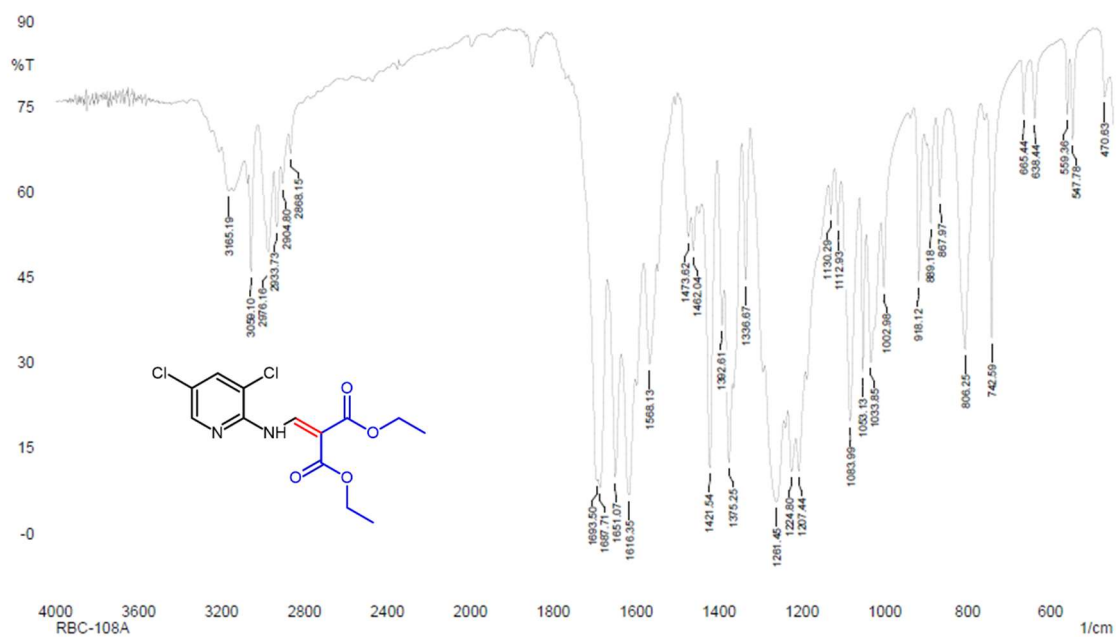


Espectro de RMN de ¹³C (125MHz, CDCl₃) de **5c**.

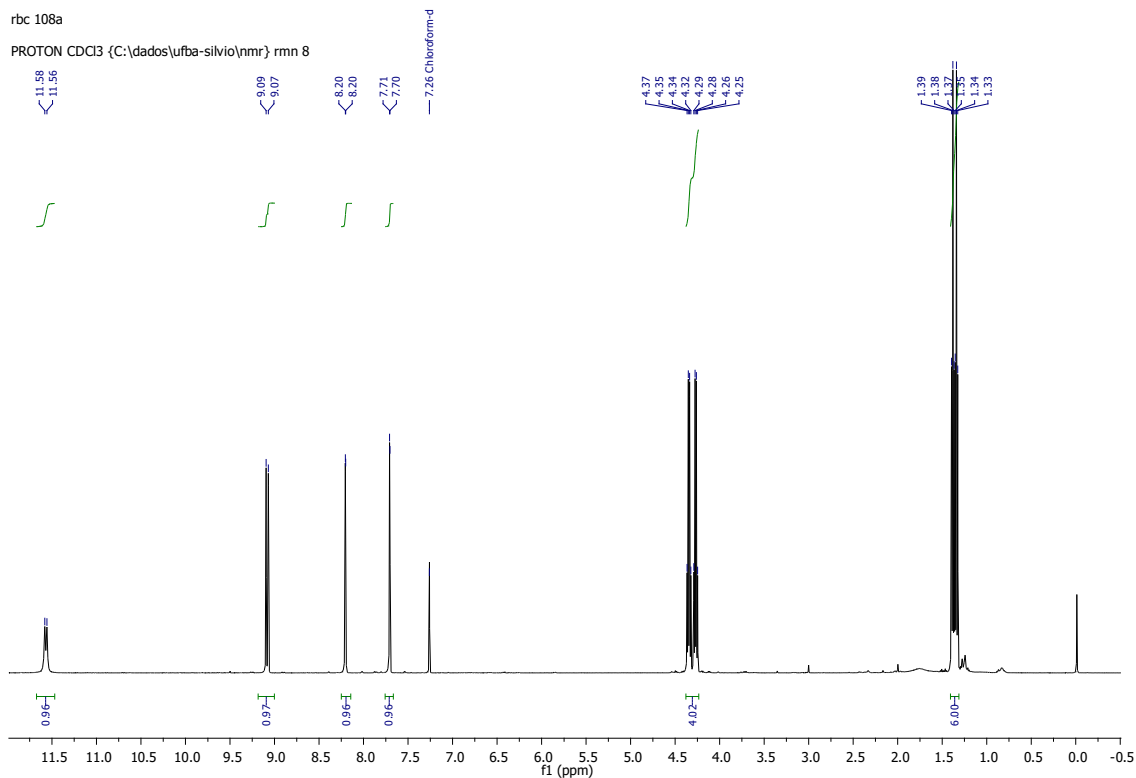
rbc 93a
 carbono CDCl₃ {C:\dados\ufba-silvio\nhmr}f1.rmn 3



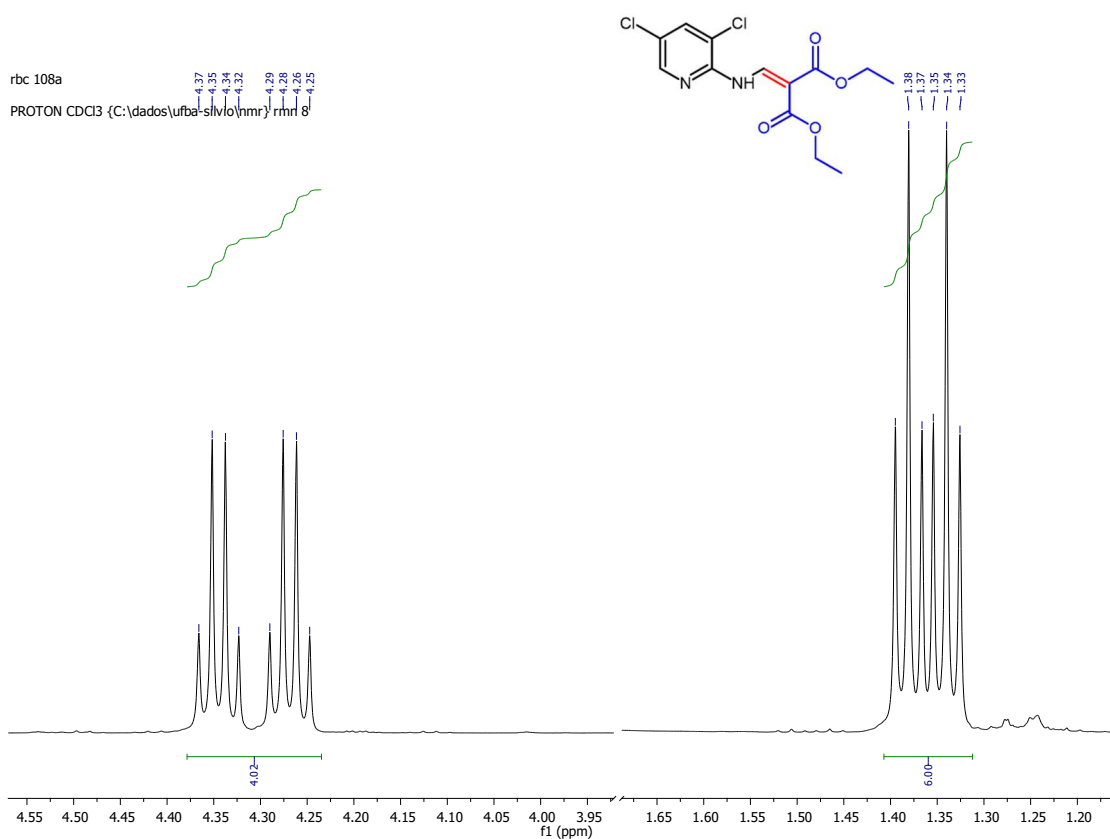
Expansão do espectro de RMN de ¹³C (125MHz, CDCl₃) de **5c**.



Espectro de Infravermelho (KBr) de **5d**.



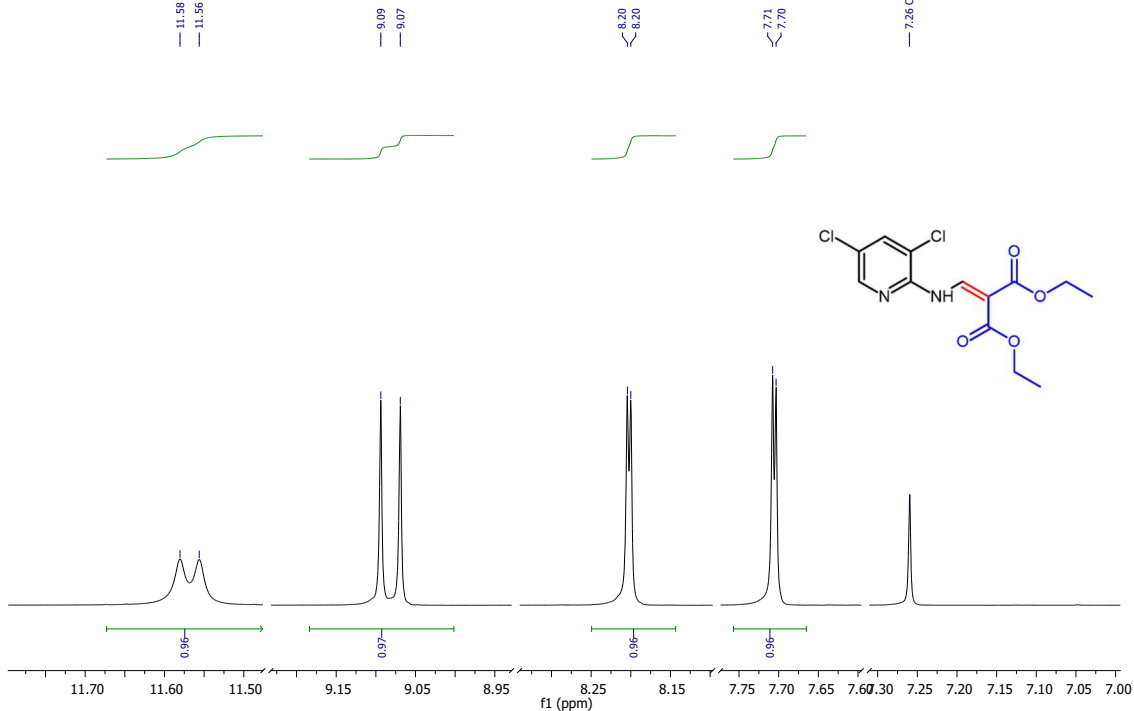
Espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **5d**.



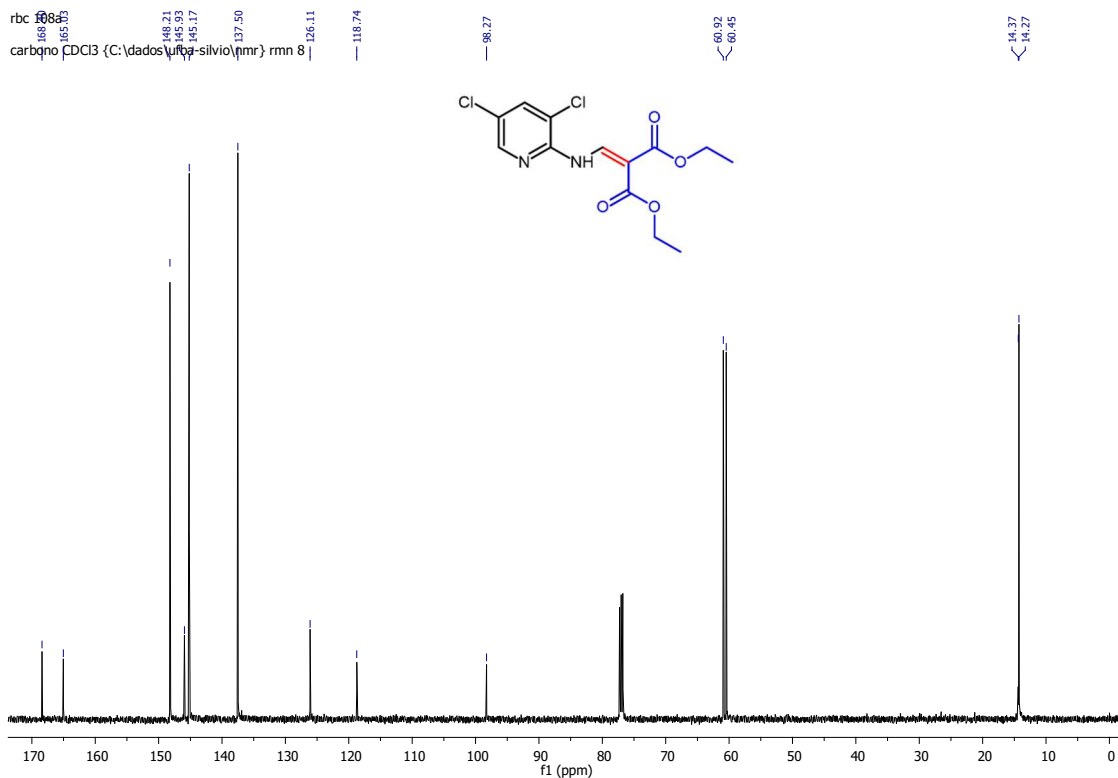
Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **5d**.

rbc 108a

PROTON CDCl₃ (C:\dados\ufba-silvio\nmr) rmn 8

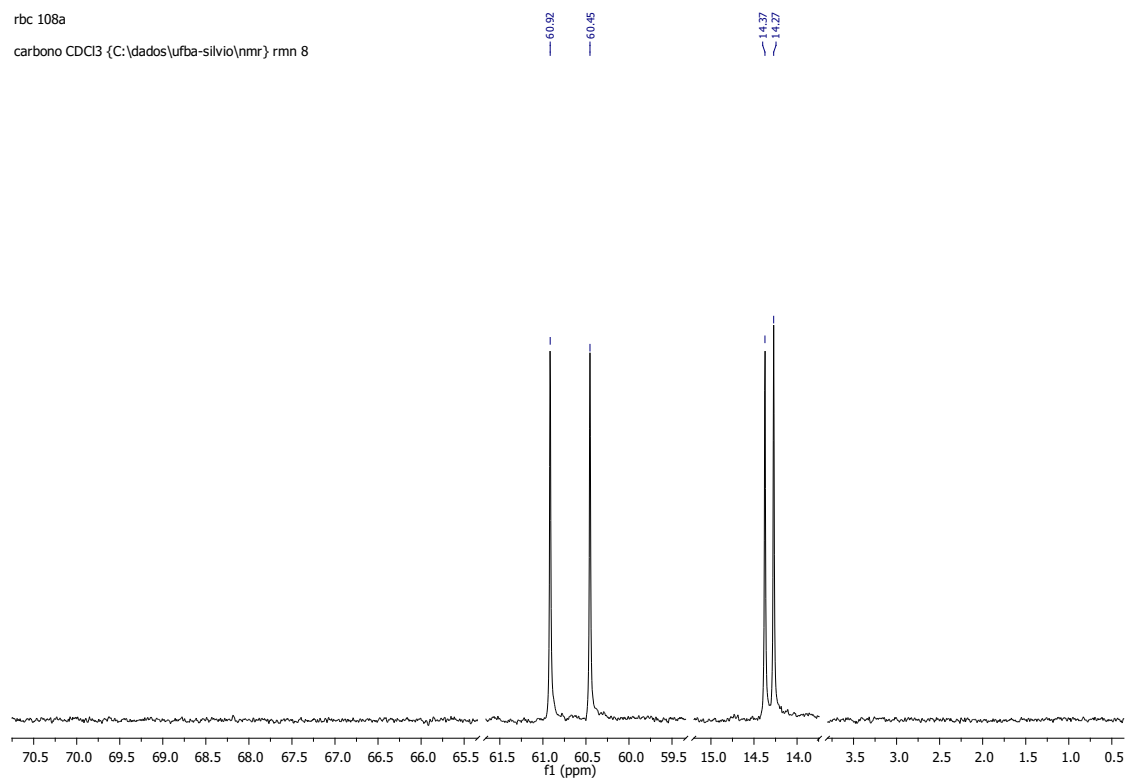


Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **5d**.

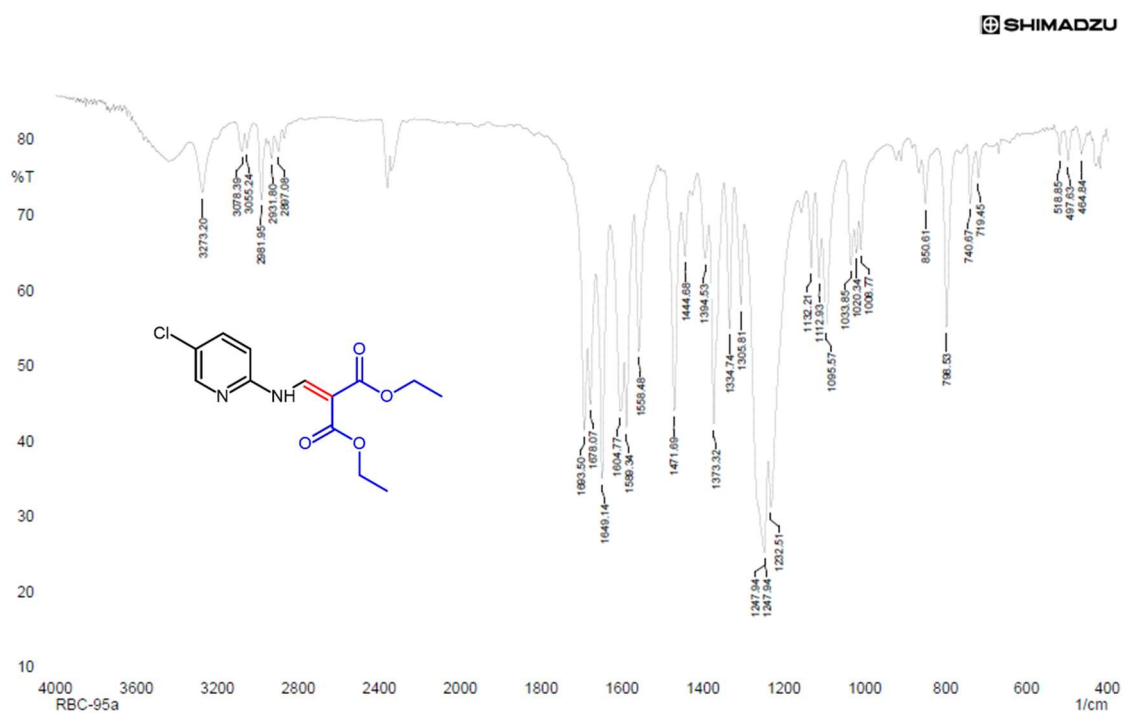


Espectro de RMN de ¹³C (125MHz, CDCl₃) de **5d**.

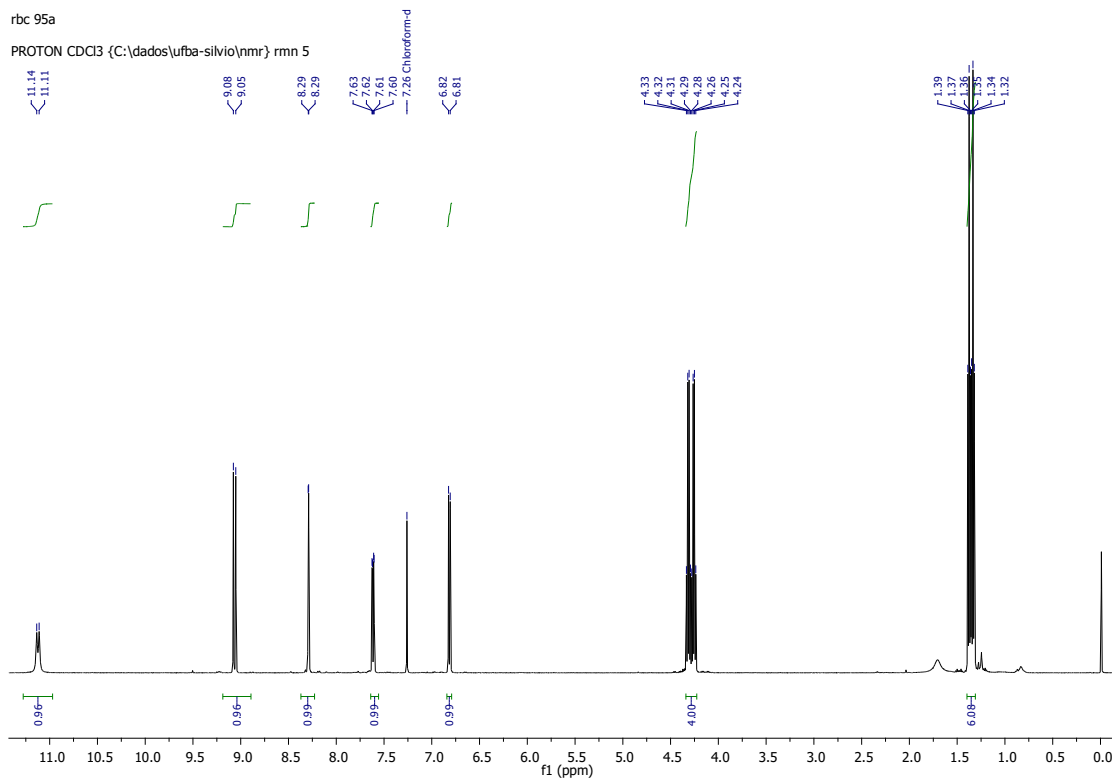
rbc 108a
 carbono CDCl₃ {C:\dados\ufba-silvio\nmr} rmn 8



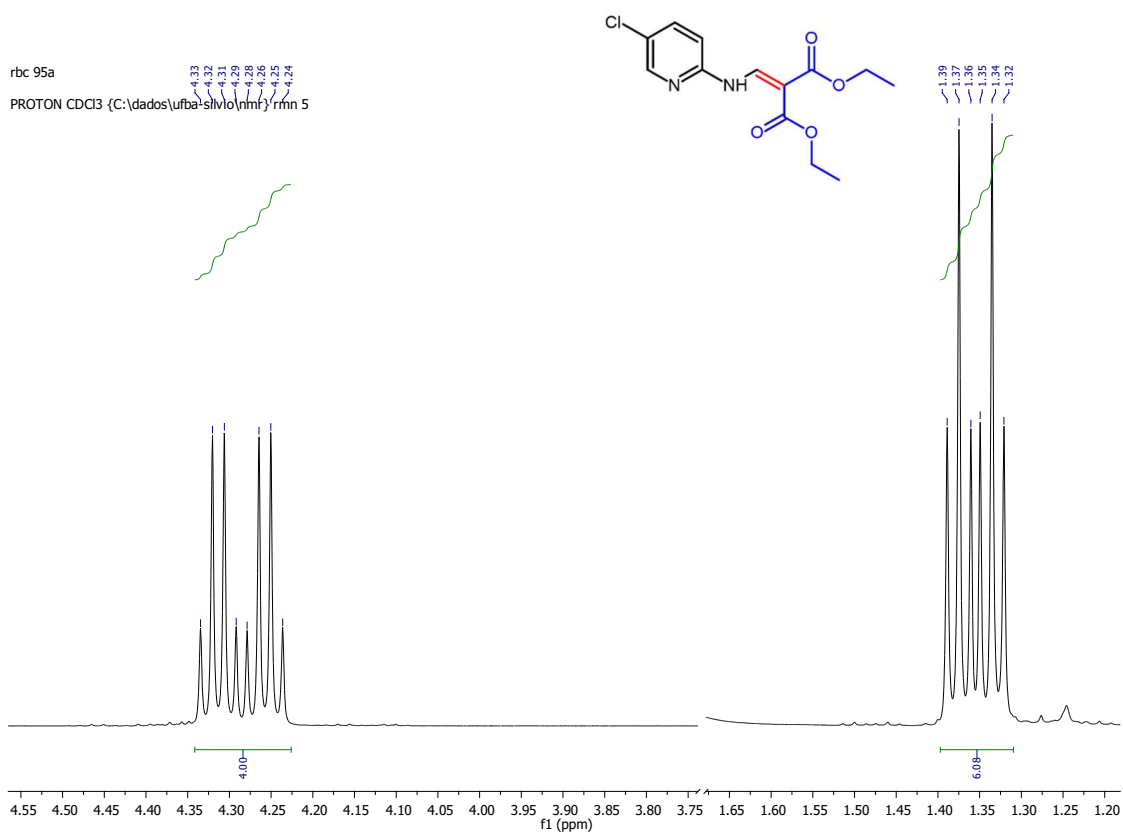
Expansão do espectro de RMN de ¹³C (125MHz, CDCl₃) de **5d**.



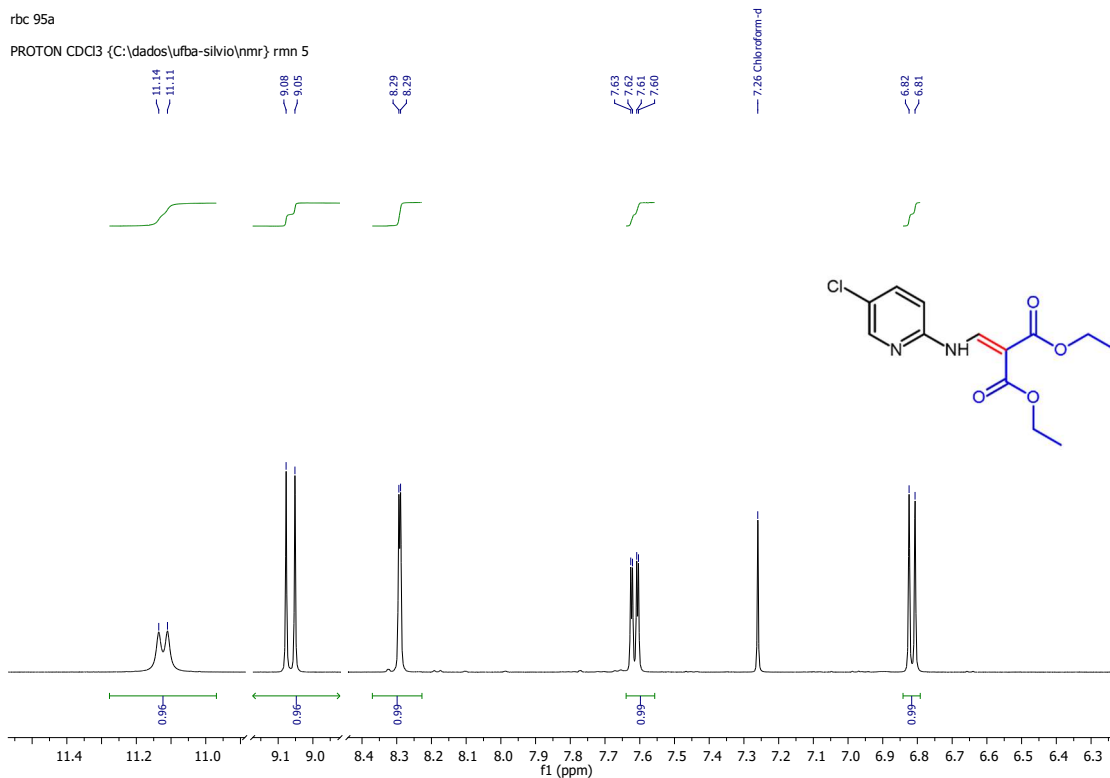
Espectro de Infravermelho (KBr) de **5e**.



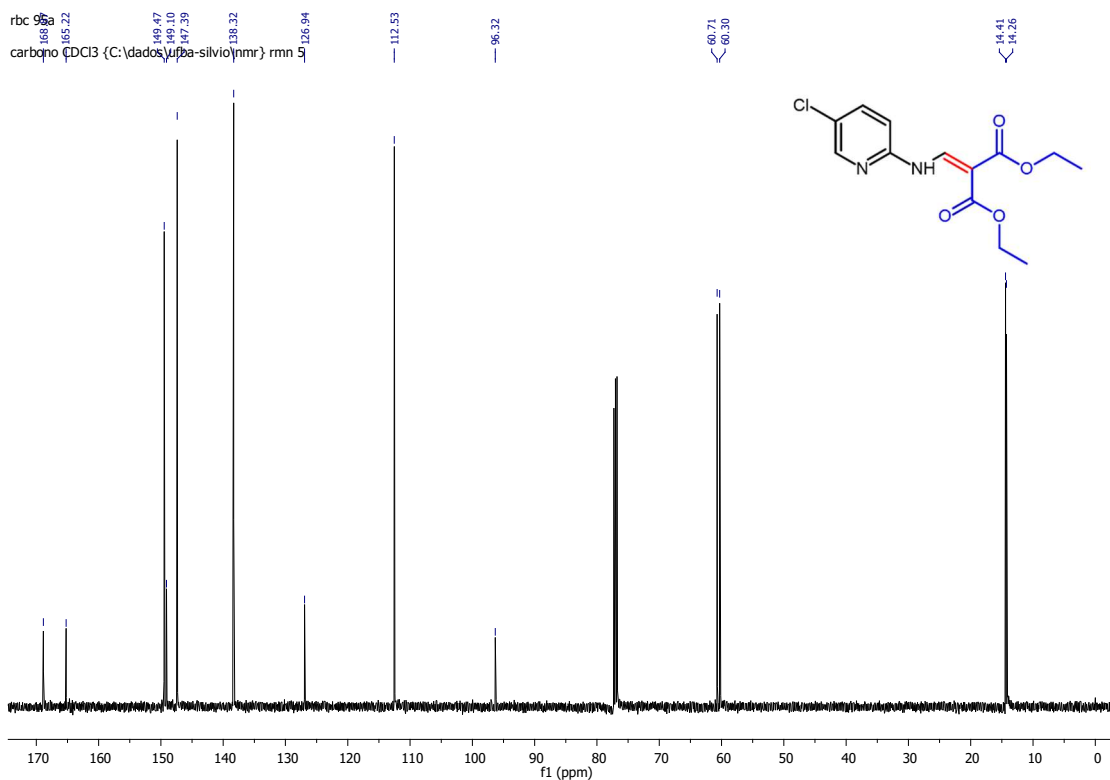
Espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **5e**.



Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **5e**.



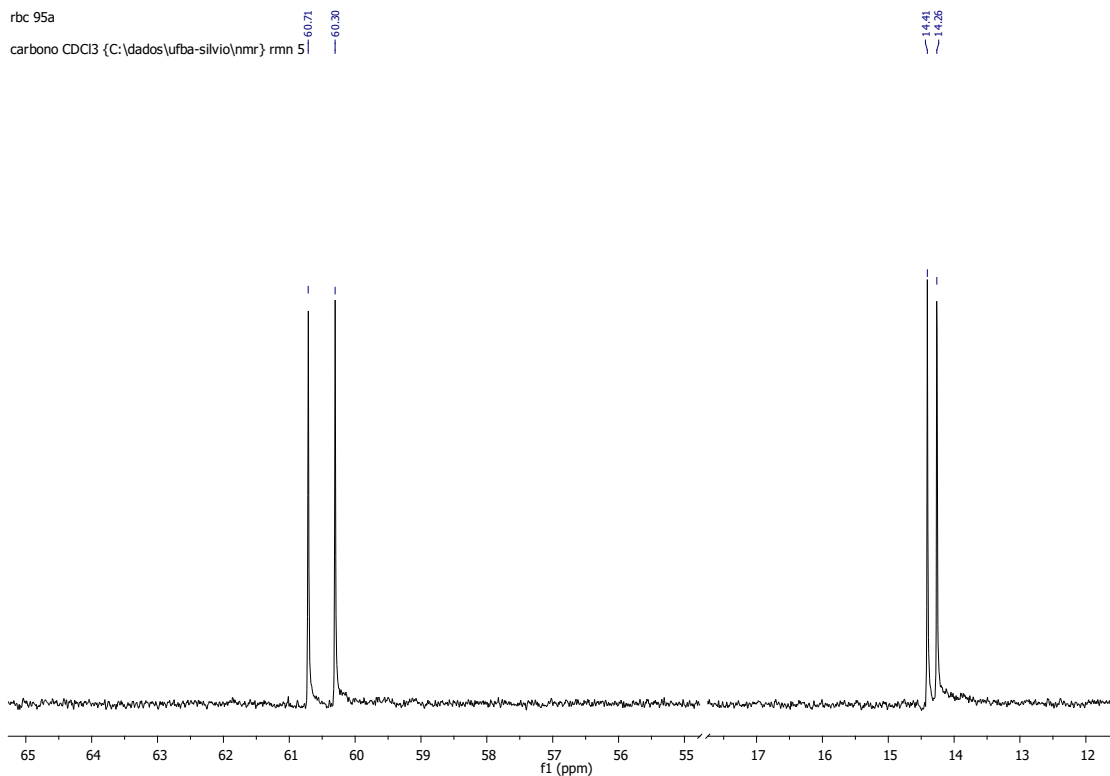
Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **5e**.



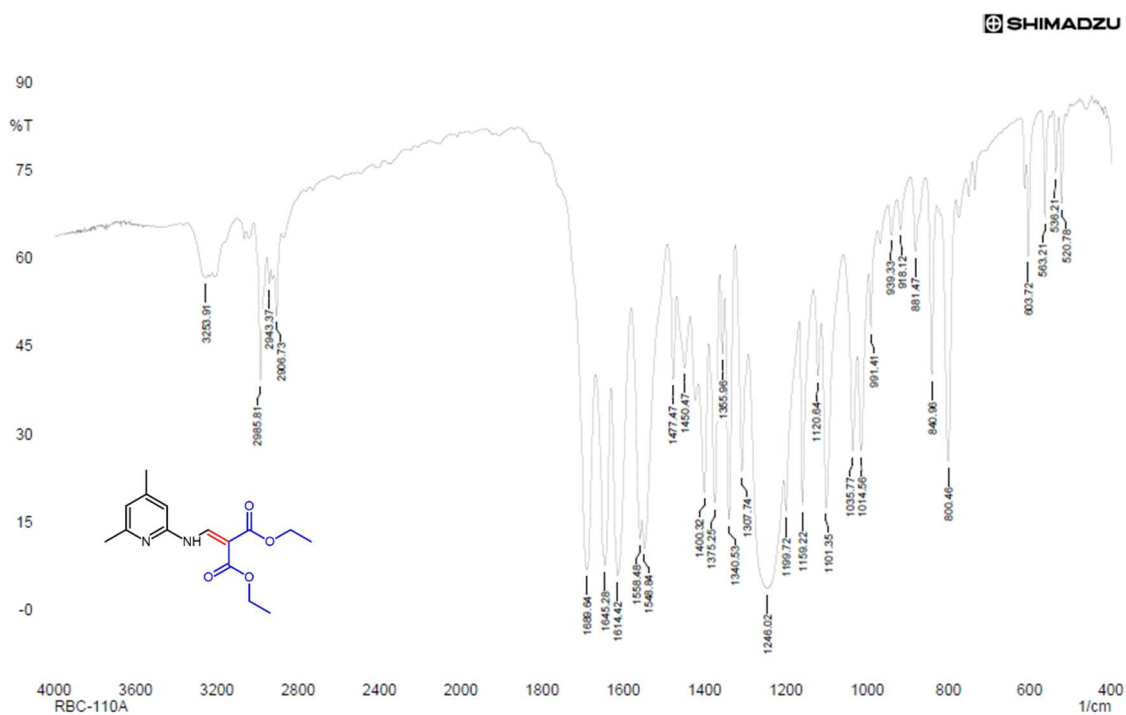
Espectro de RMN de ¹³C (125MHz, CDCl₃) de **5e**.

rbc 95a

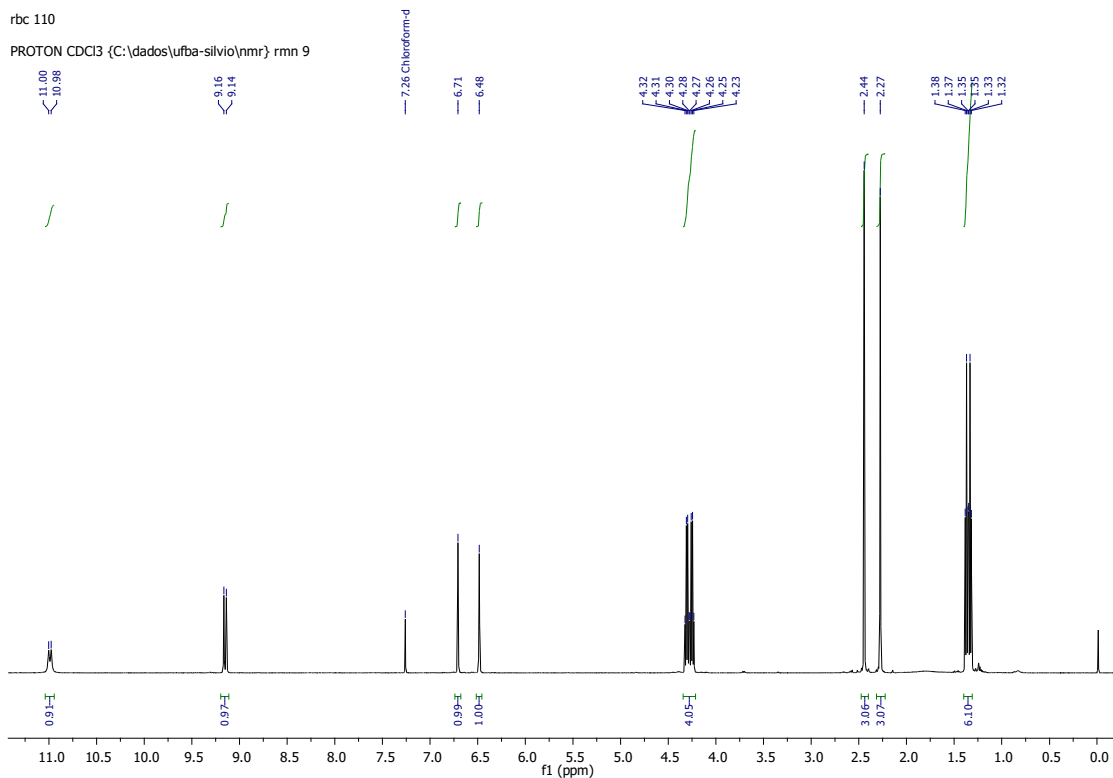
carbono CDCl₃ (C:\dados\ufba-silvio\nmr} rnm 51



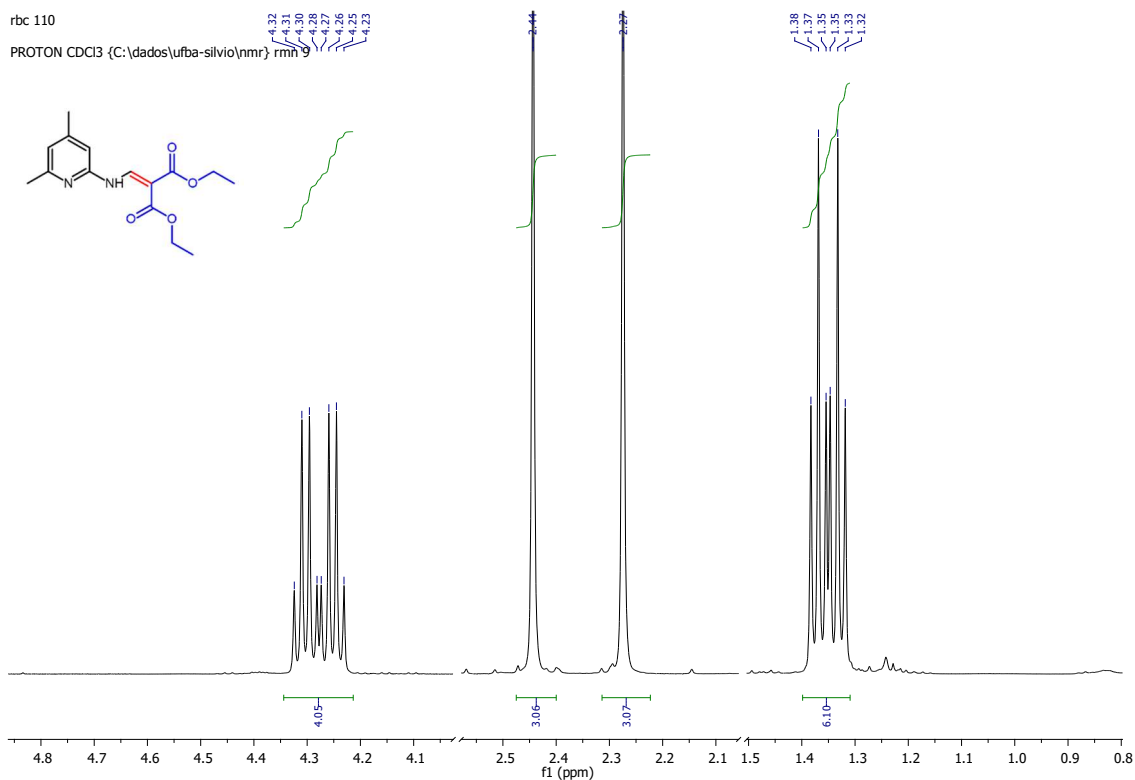
Expansão do espectro de RMN de ¹³C (125MHz, CDCl₃) de **5e**.



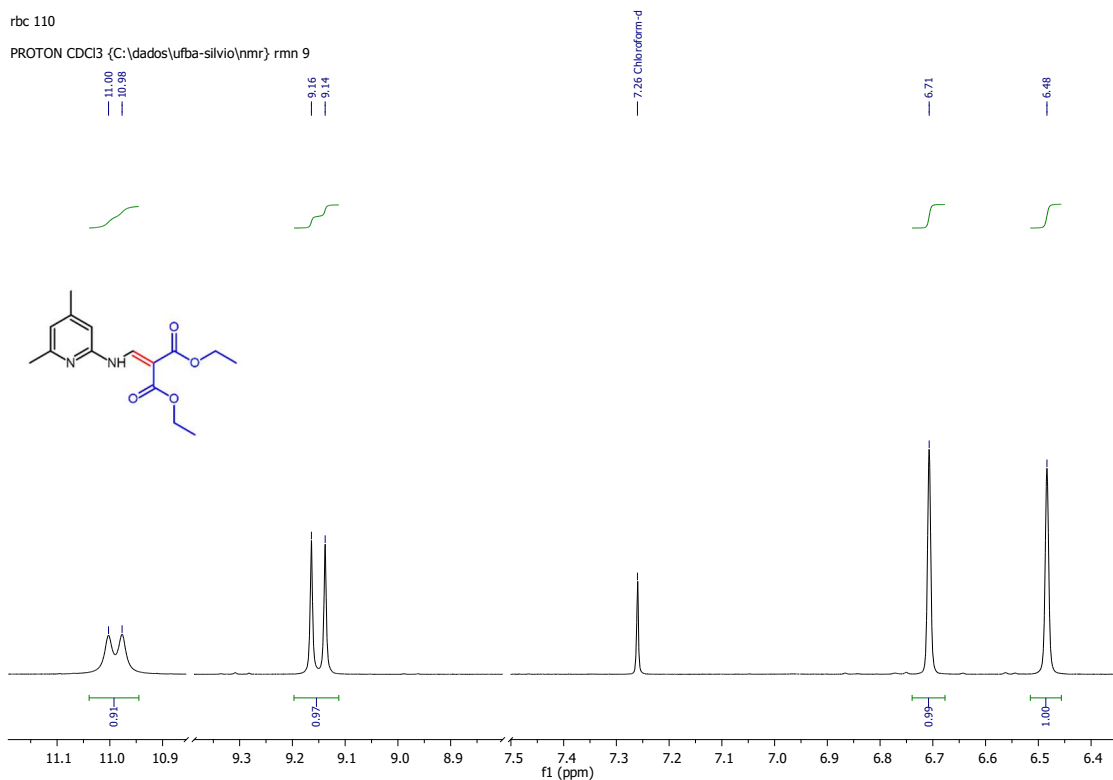
Espectro de Infravermelho (KBr) de **5f**.



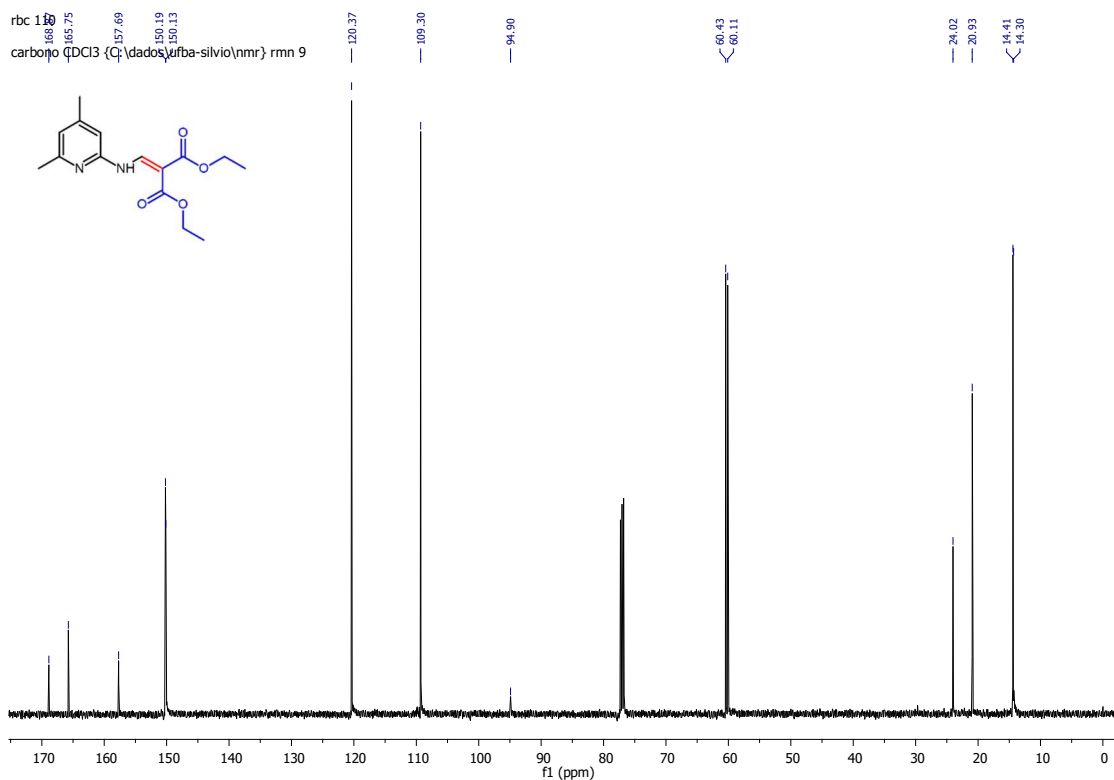
Espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **5f**.



Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **5f**.

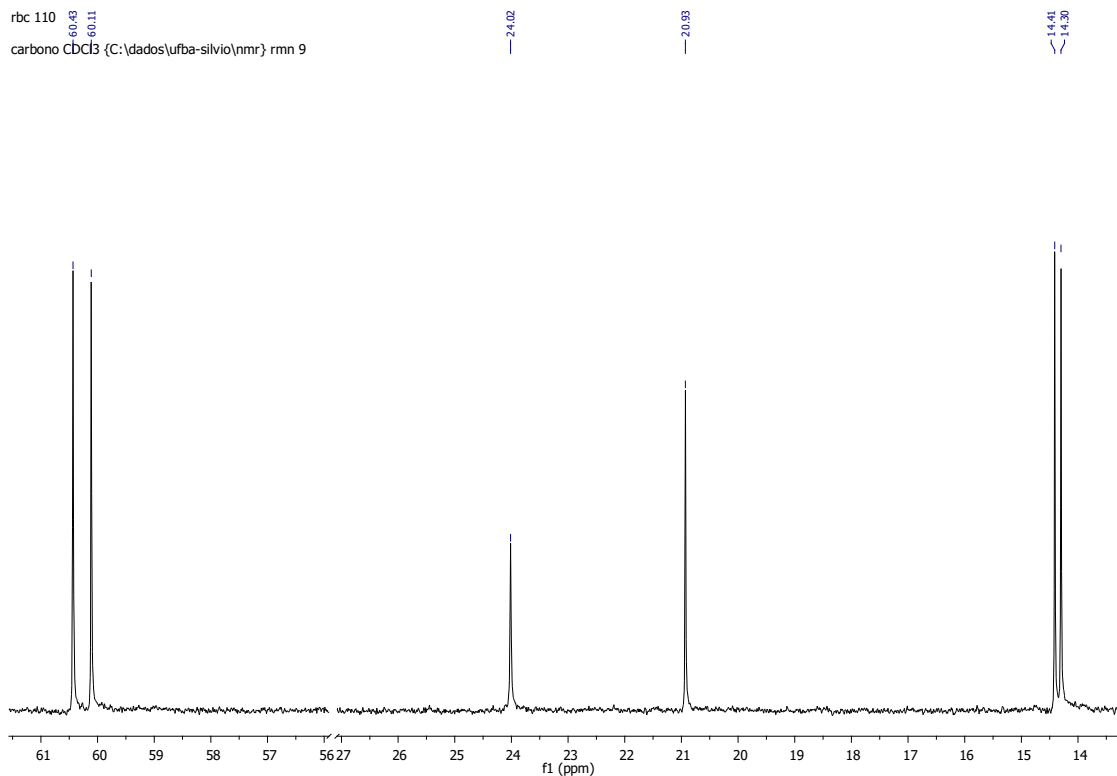


Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **5f**.

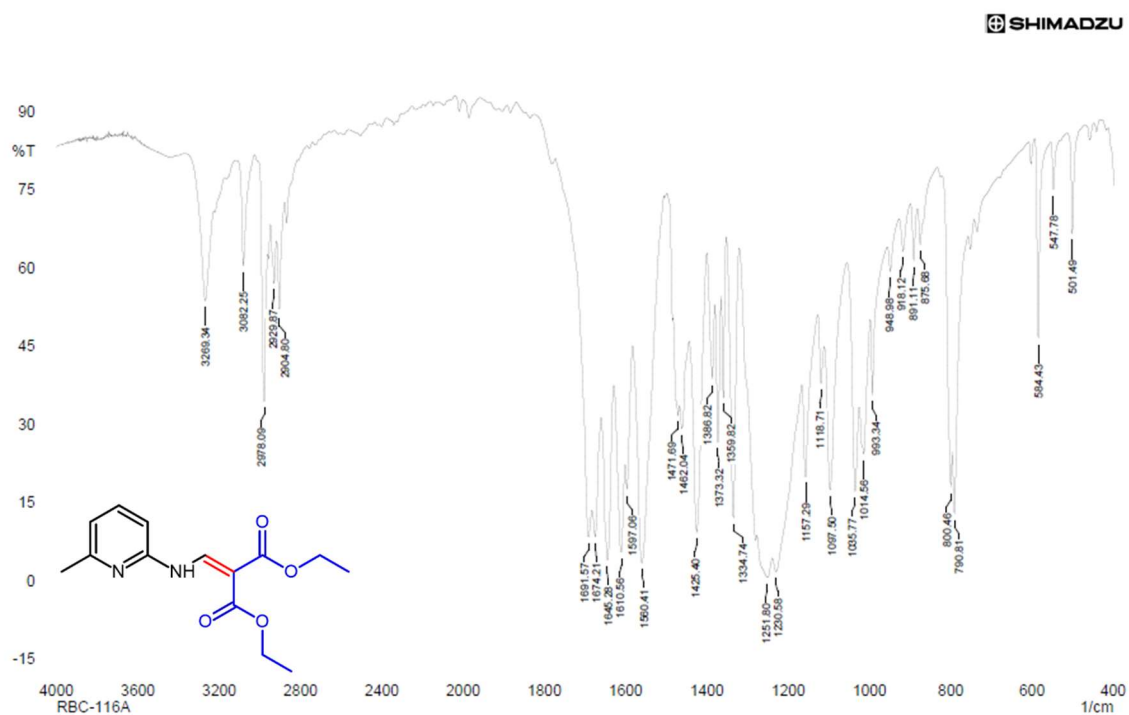


Espectro de RMN de ¹³C (125MHz, CDCl₃) de **5f**.

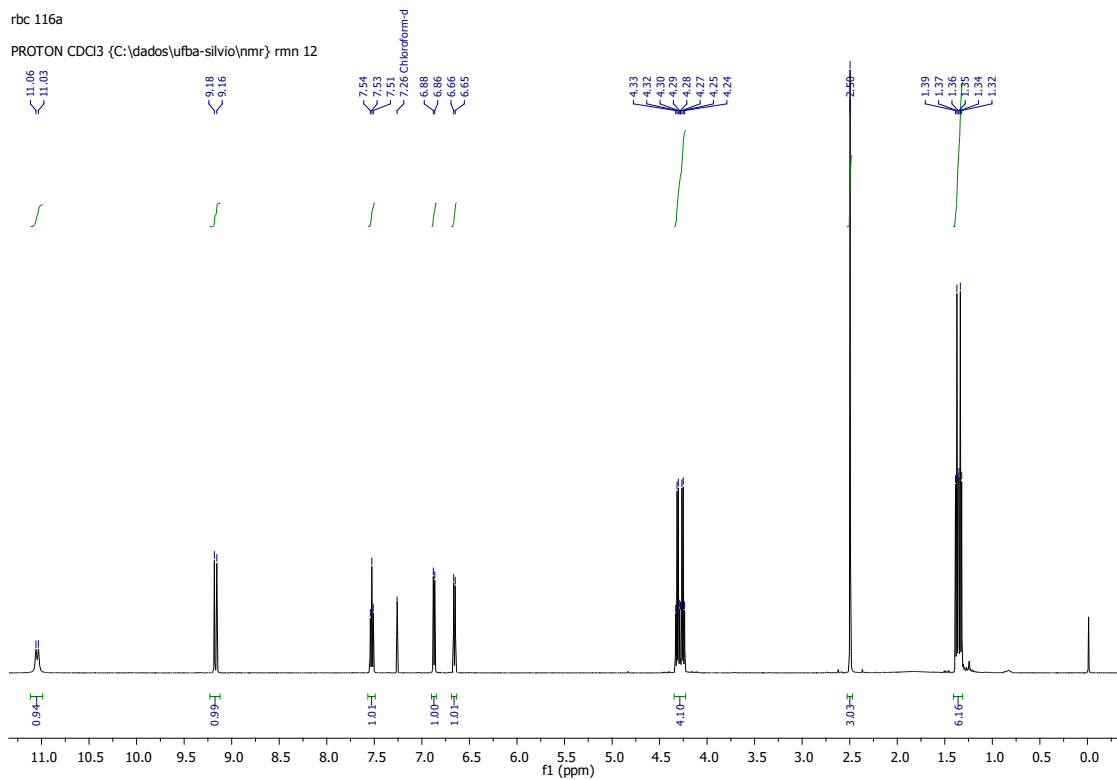
rbc 110
 carbono CDCl₃ (C:\dados\ufba-silvio\nmr) rnm 9



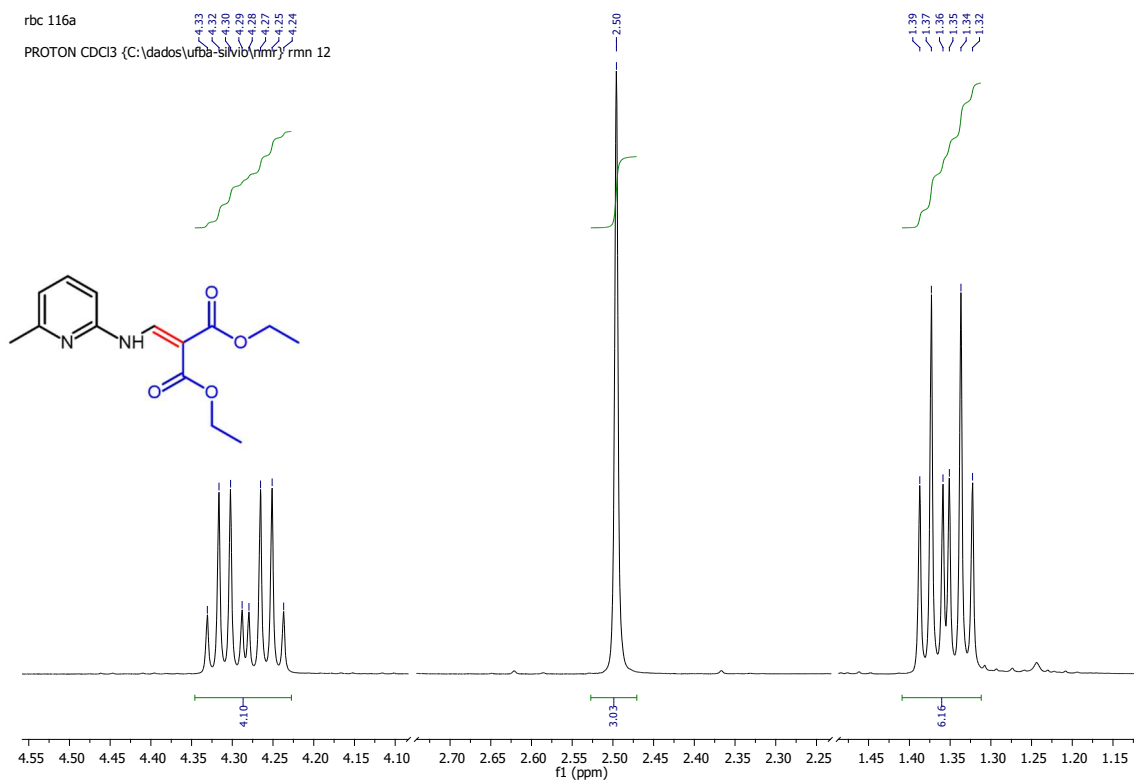
Expansão do espectro de RMN de ¹³C (125MHz, CDCl₃) de **5f**.



Espectro de Infravermelho (KBr) de **5g**.



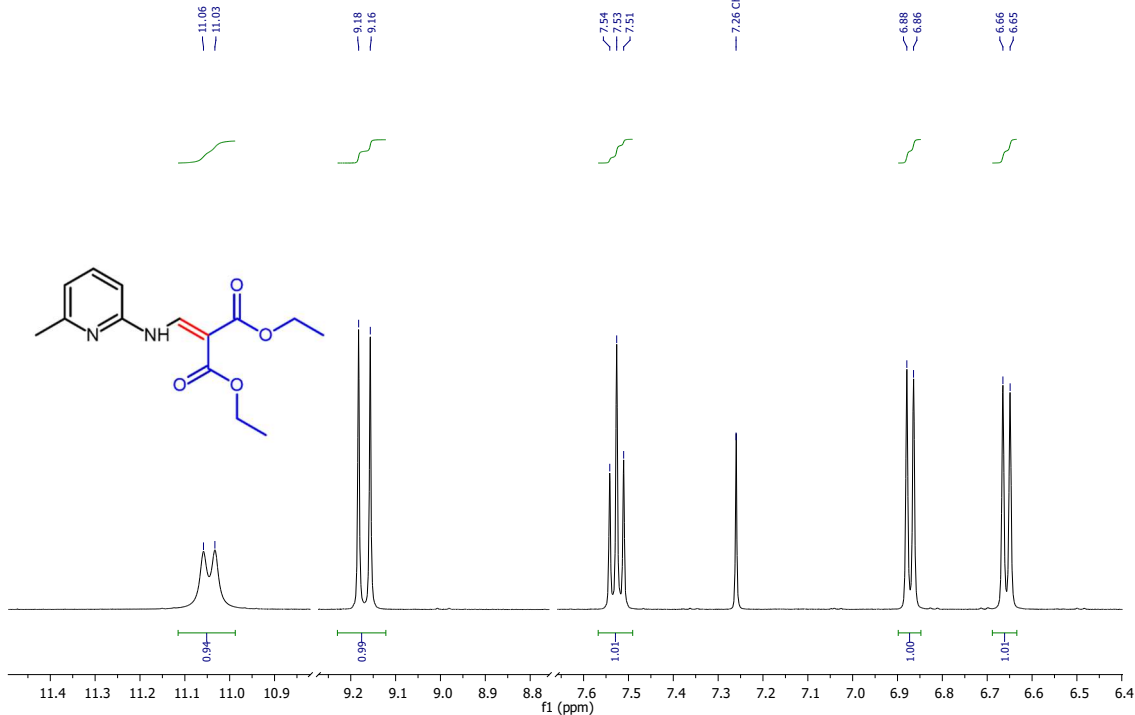
Espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **5g**.



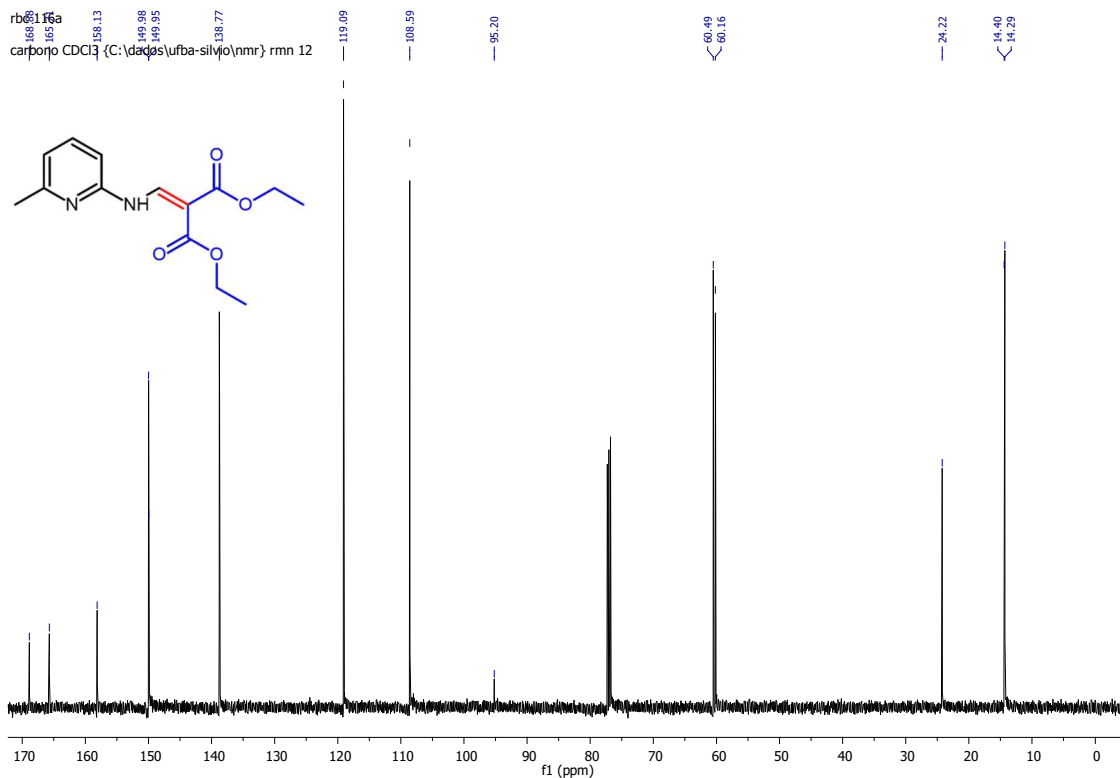
Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **5g**.

rbc 116a

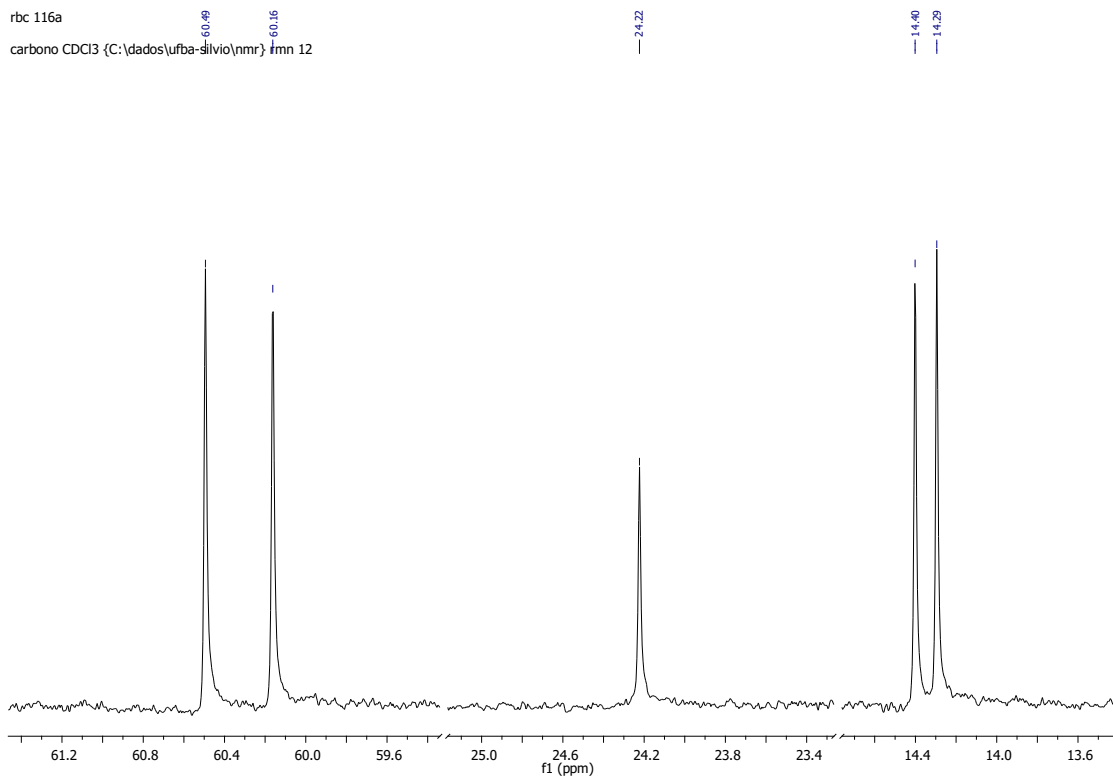
PROTON CDCl₃ {C:\dados\ufba-silvio\nmr} rnm 12



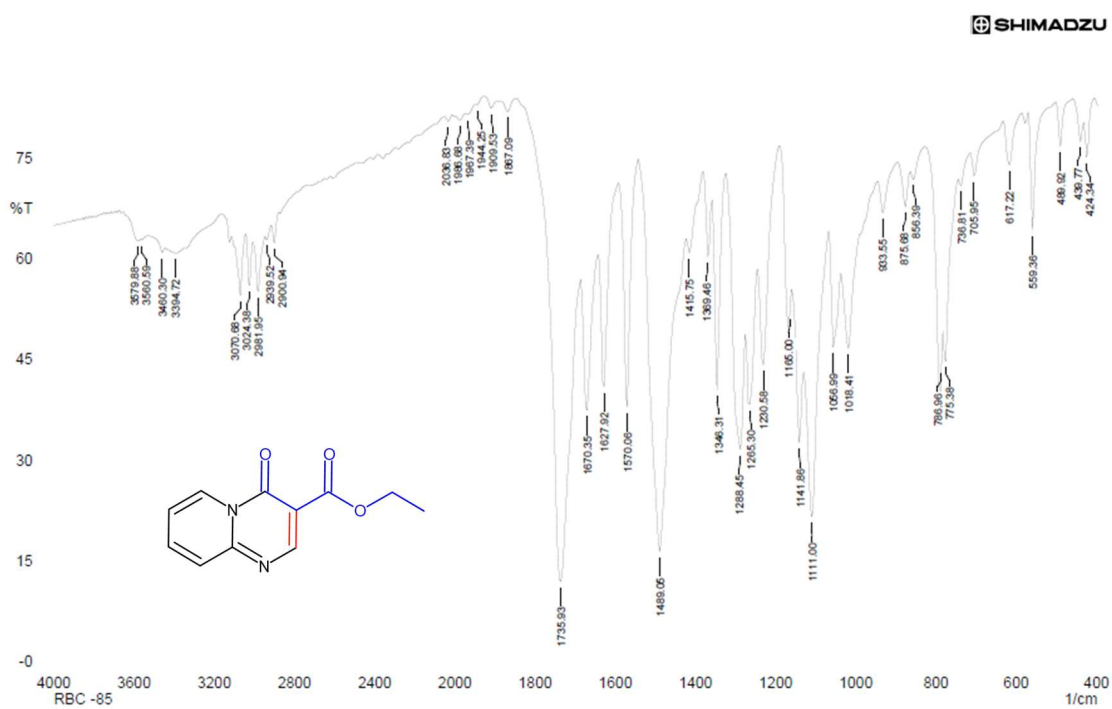
Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **5g**.



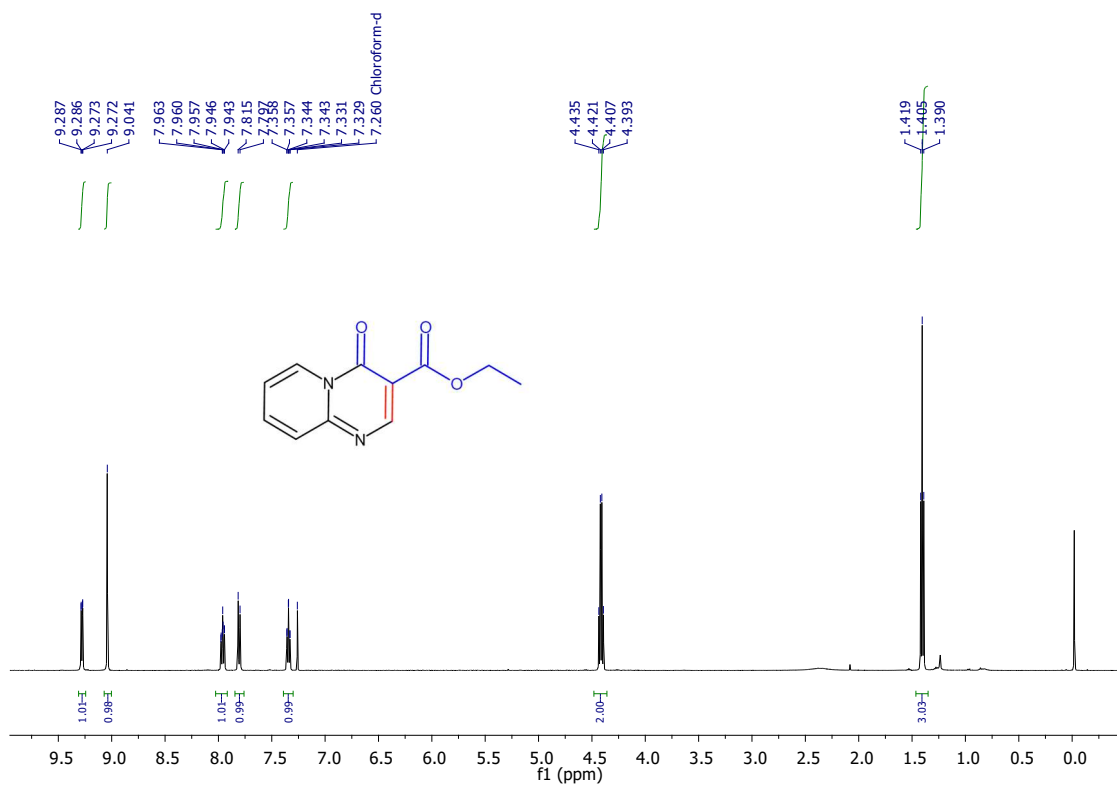
Espectro de RMN de ¹³C (125MHz, CDCl₃) de **5g**.



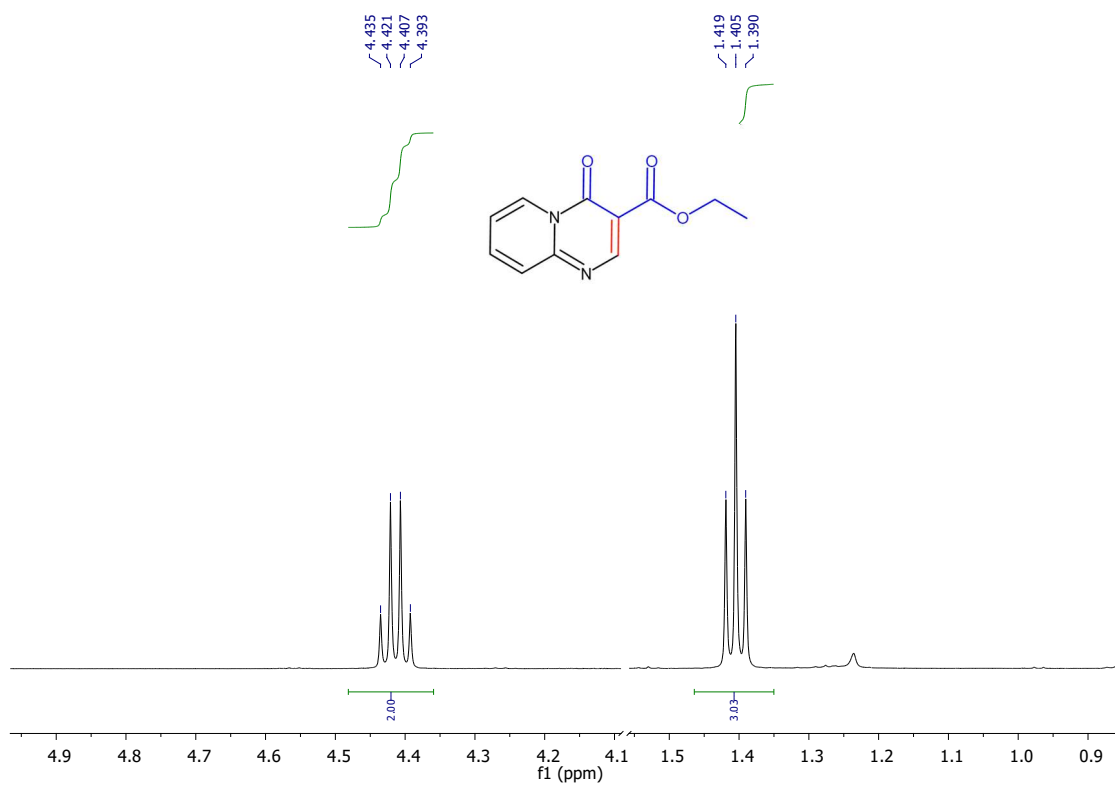
Expansão do espectro de RMN de ¹³C (125MHz, CDCl₃) de **5g**.



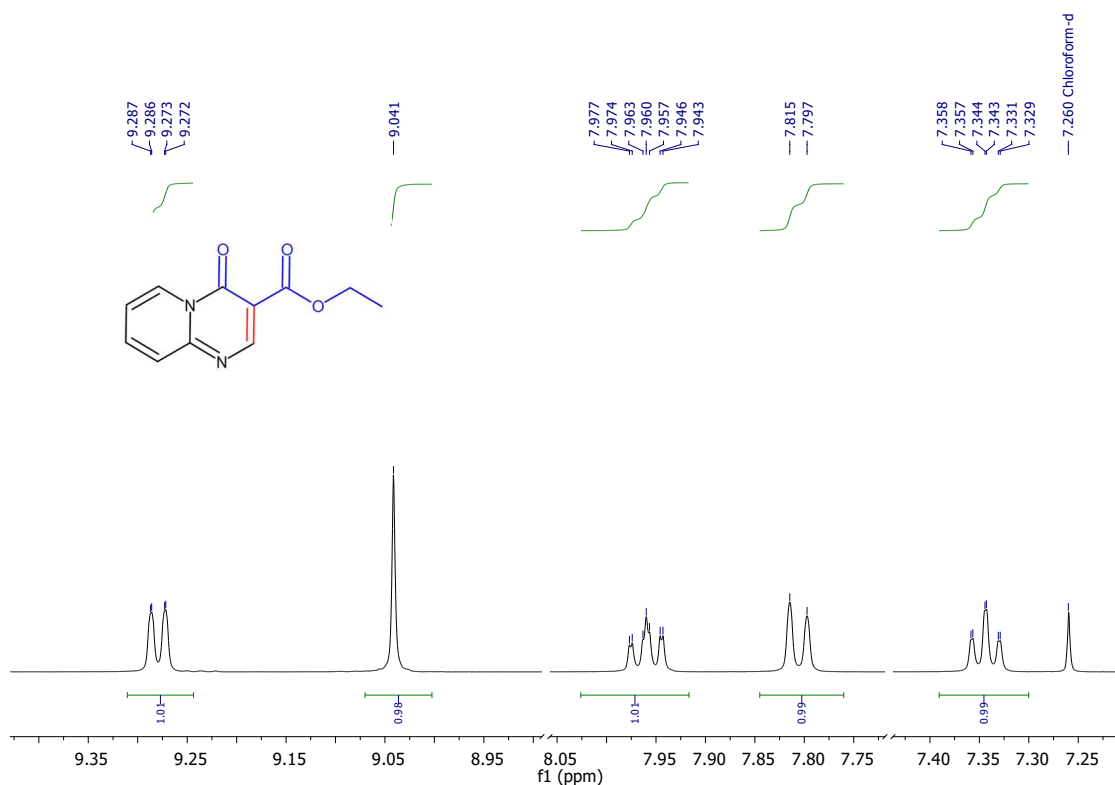
Espectro de Infravermelho (KBr) de **6a**.



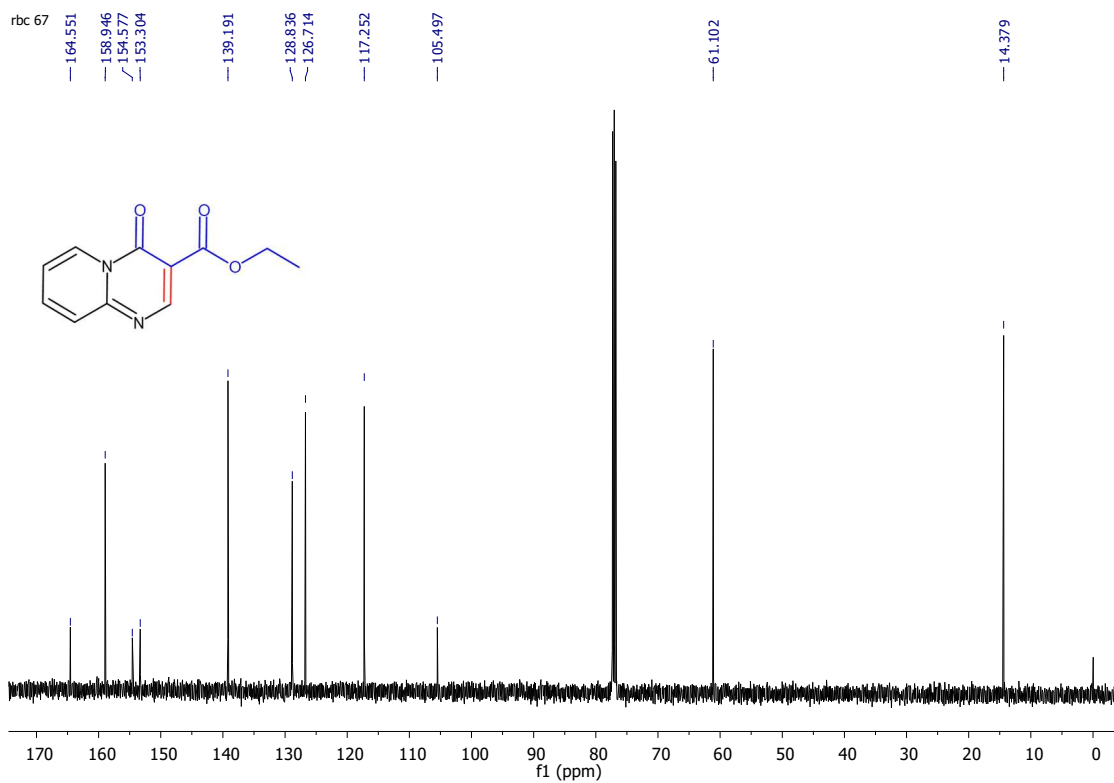
Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) de **6a**.



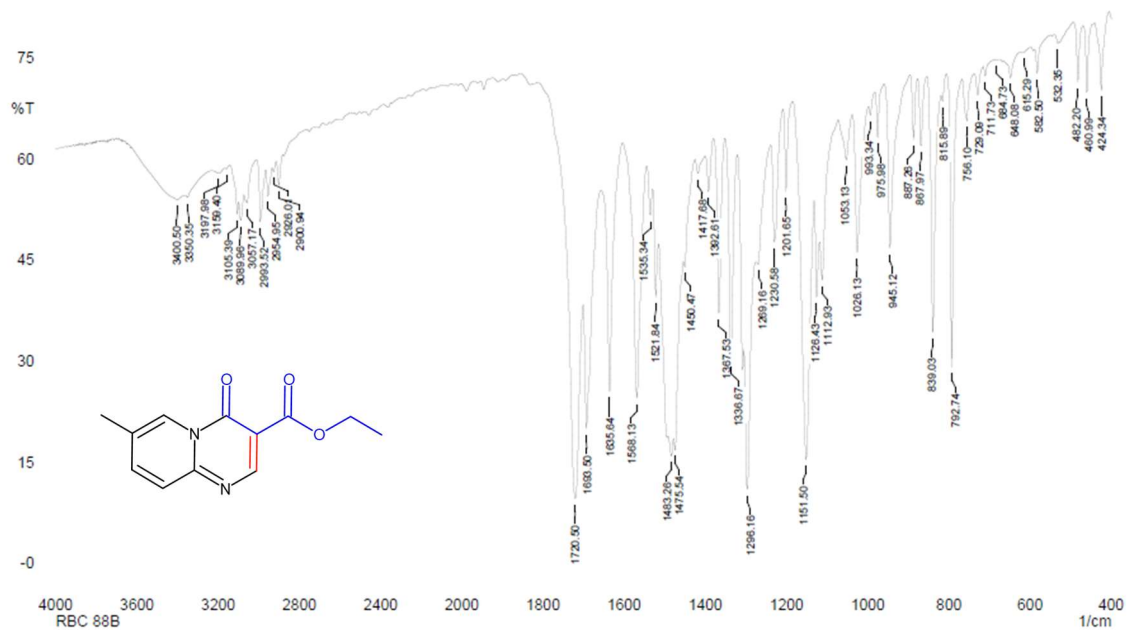
Expansão do espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) de **6a**.



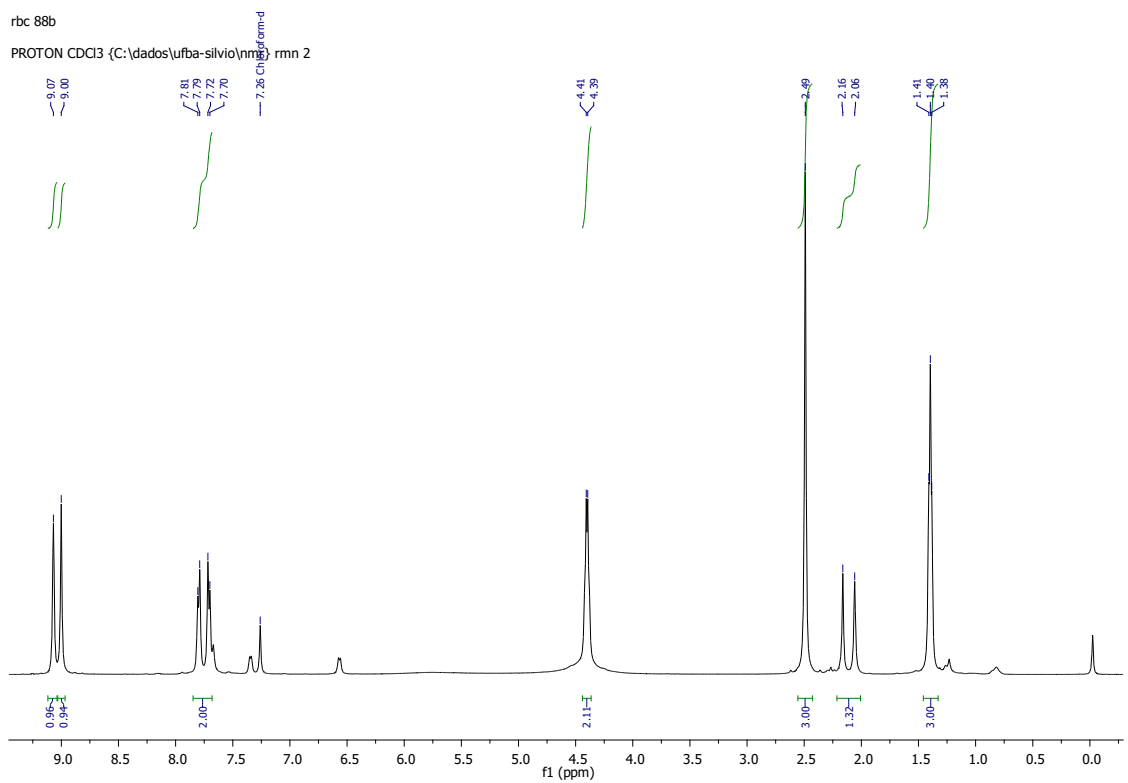
Expansão do espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) de **6a**.



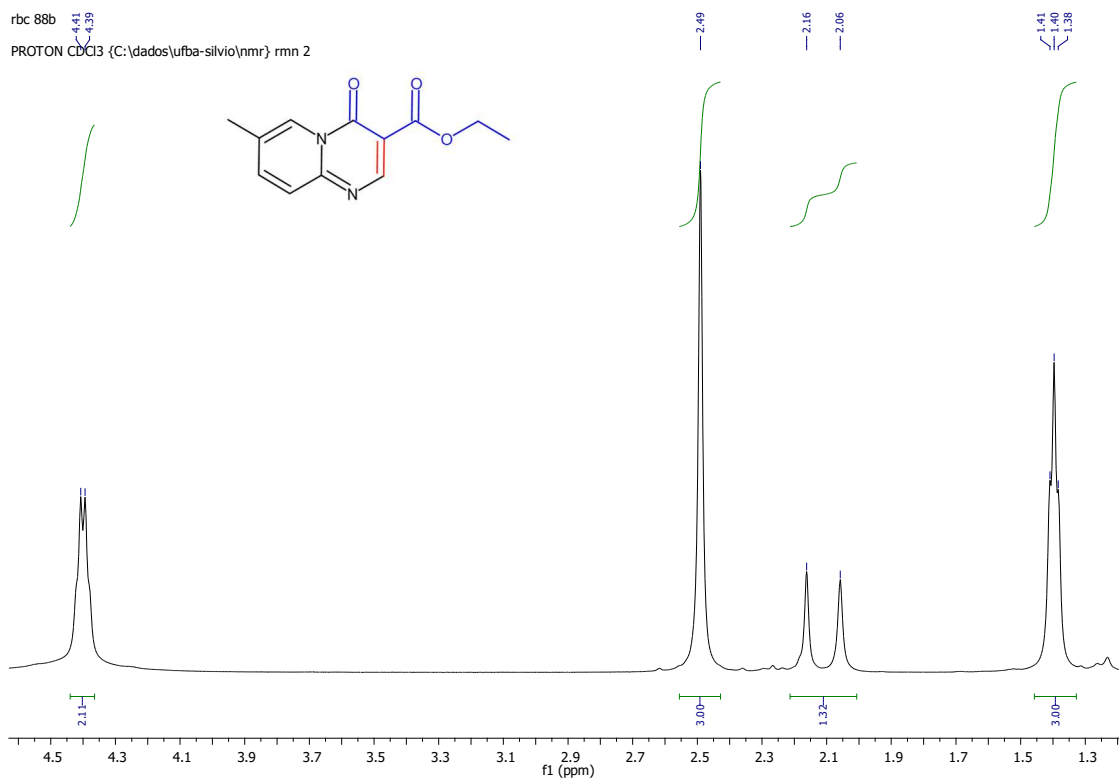
Espectro de RMN de ^{13}C (125MHz, CDCl_3) de **6a**.



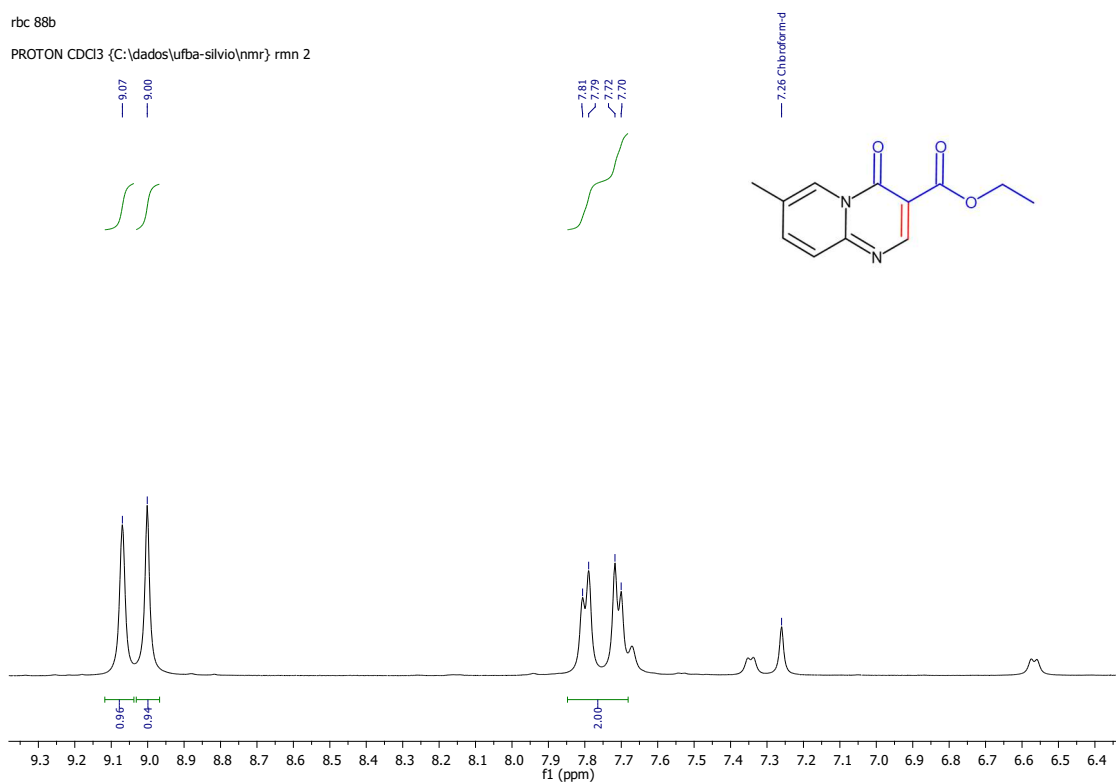
Espectro de Infravermelho (KBr) de **6b**.



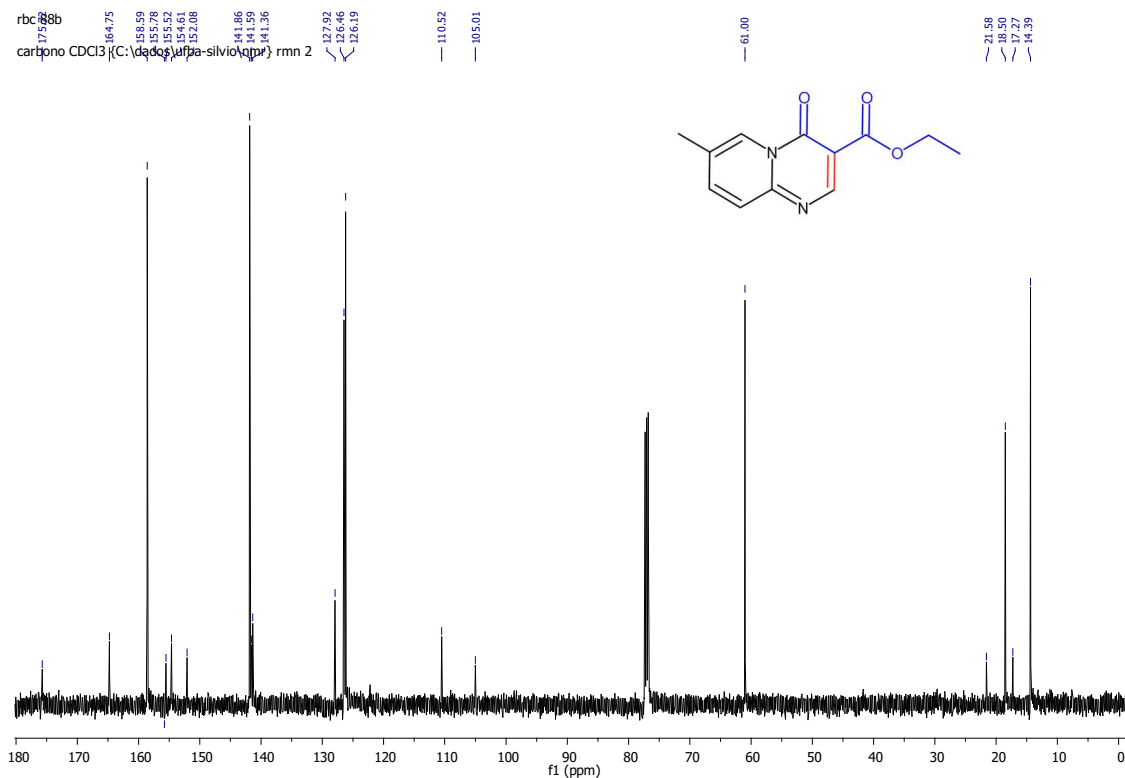
Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) de **6b**.



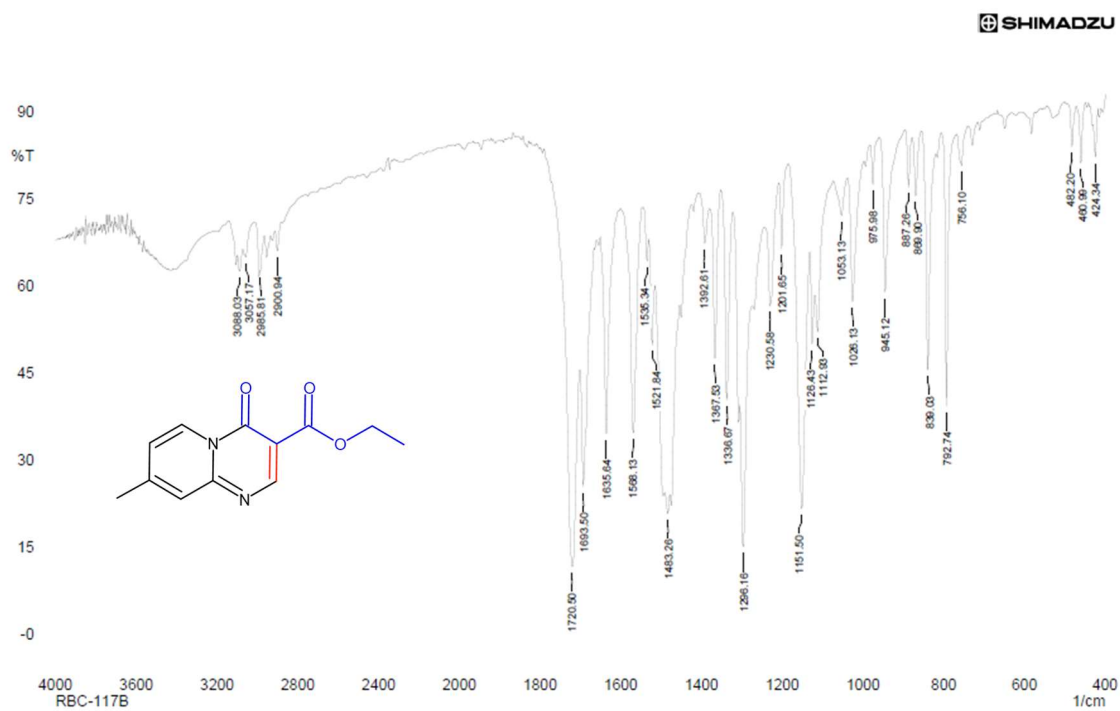
Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **6b**.



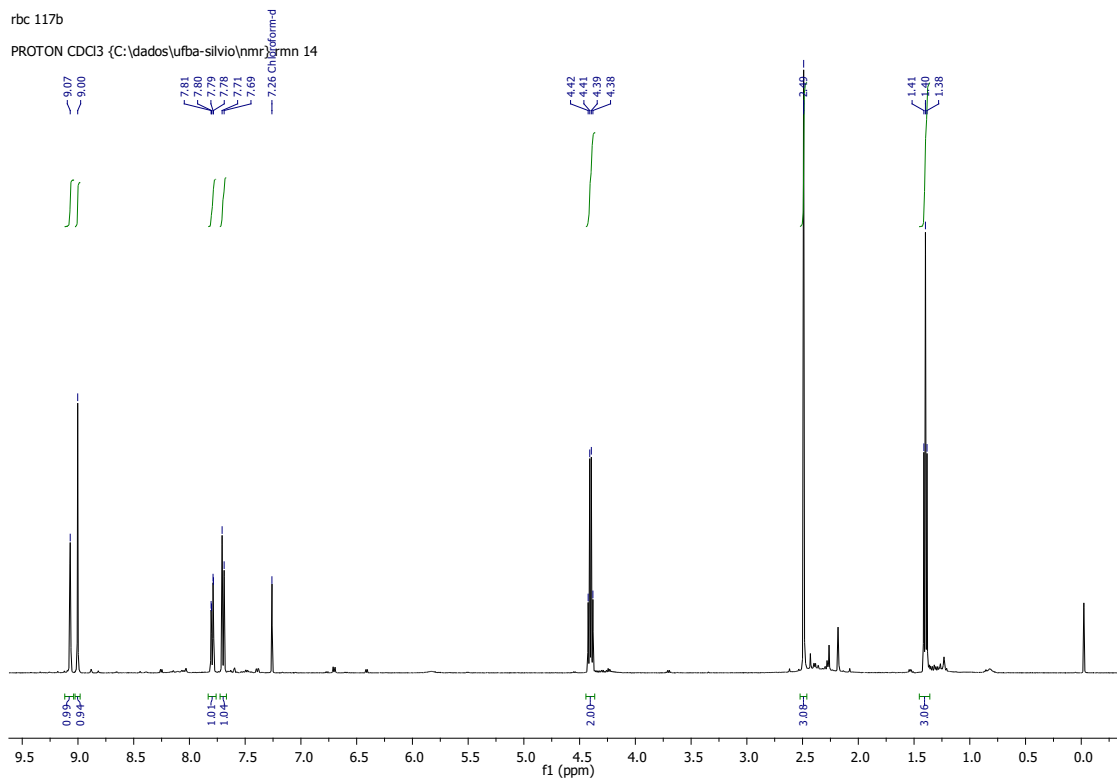
Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **6b**.



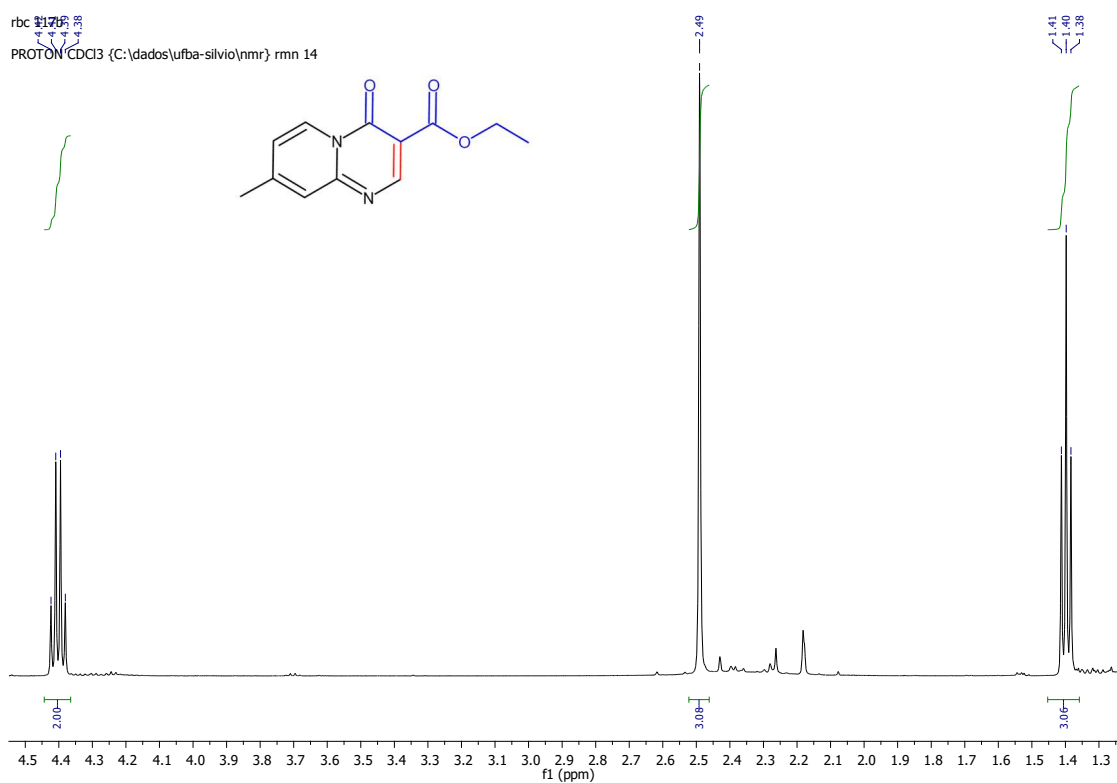
Espectro de RMN de ¹³C (125MHz, CDCl₃) de **6b**.



Espectro de Infravermelho (KBr) de **6c'**.



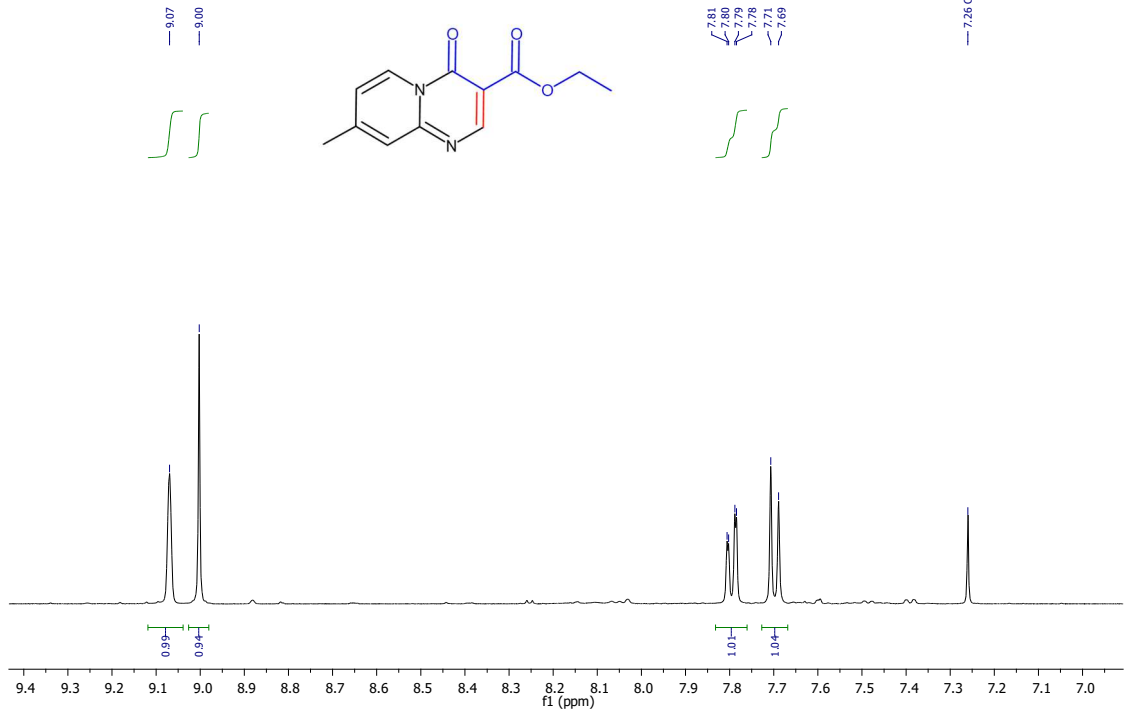
Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) de **6c**.



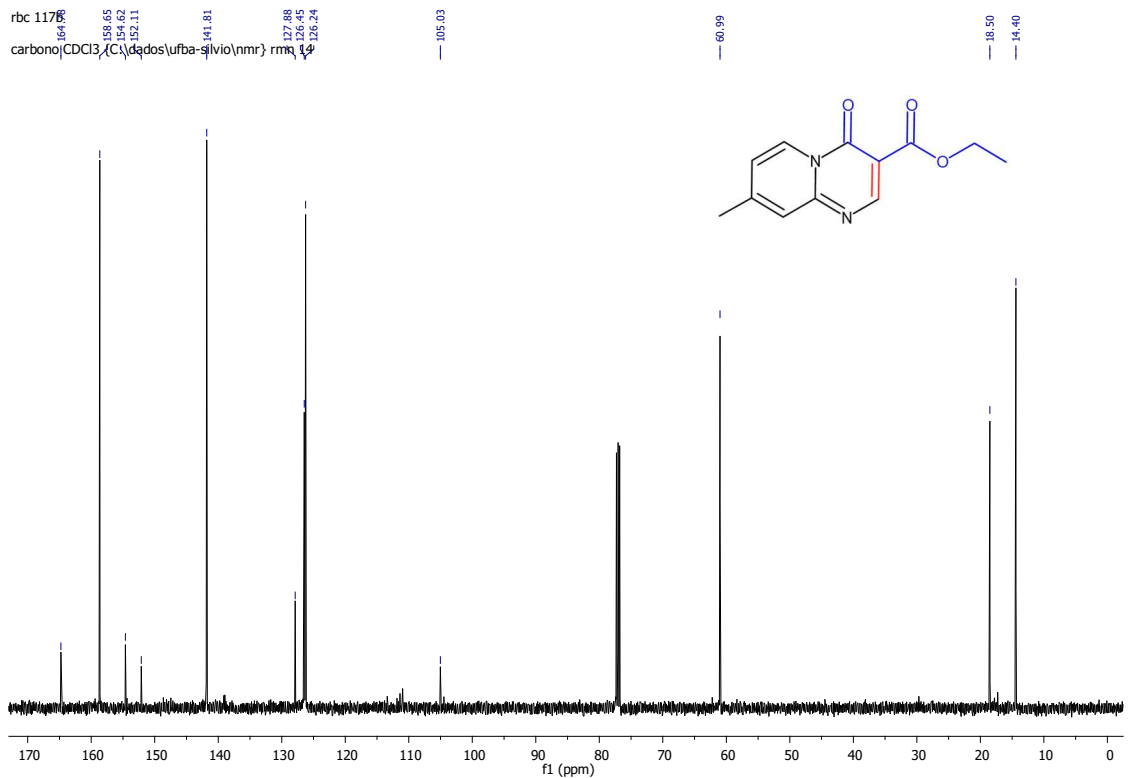
Expansão do espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) de **6c**.

rbc 117b

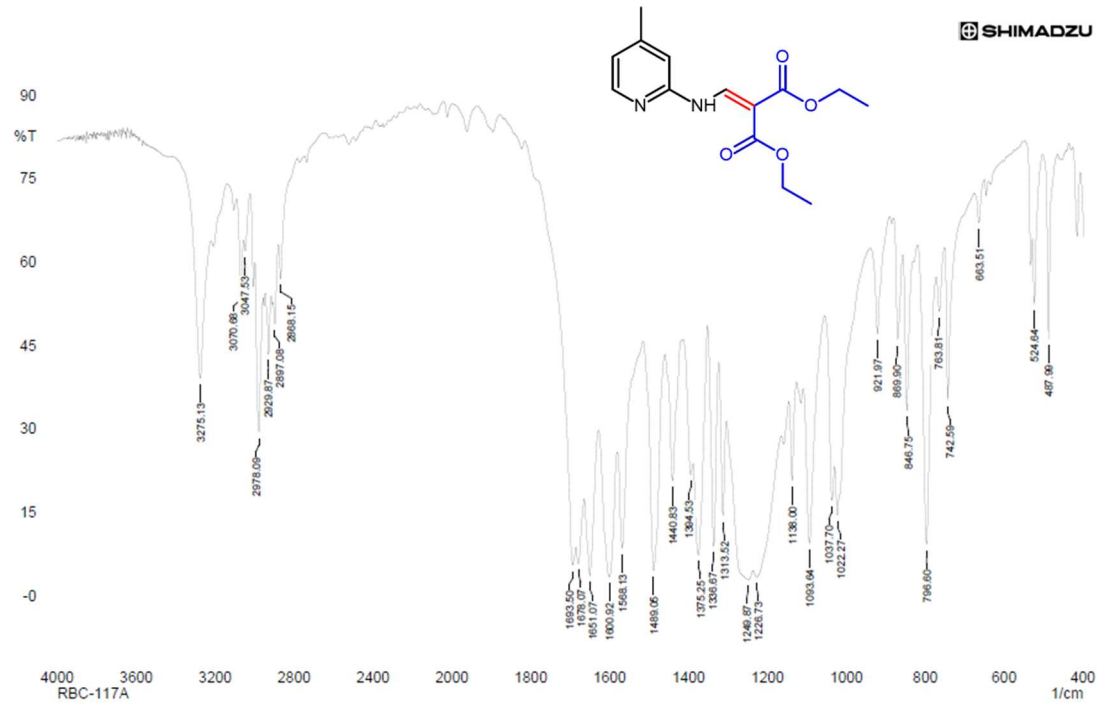
PROTON CDCl₃ {C:\dados\ufba-silvio\nmr} rmn 14



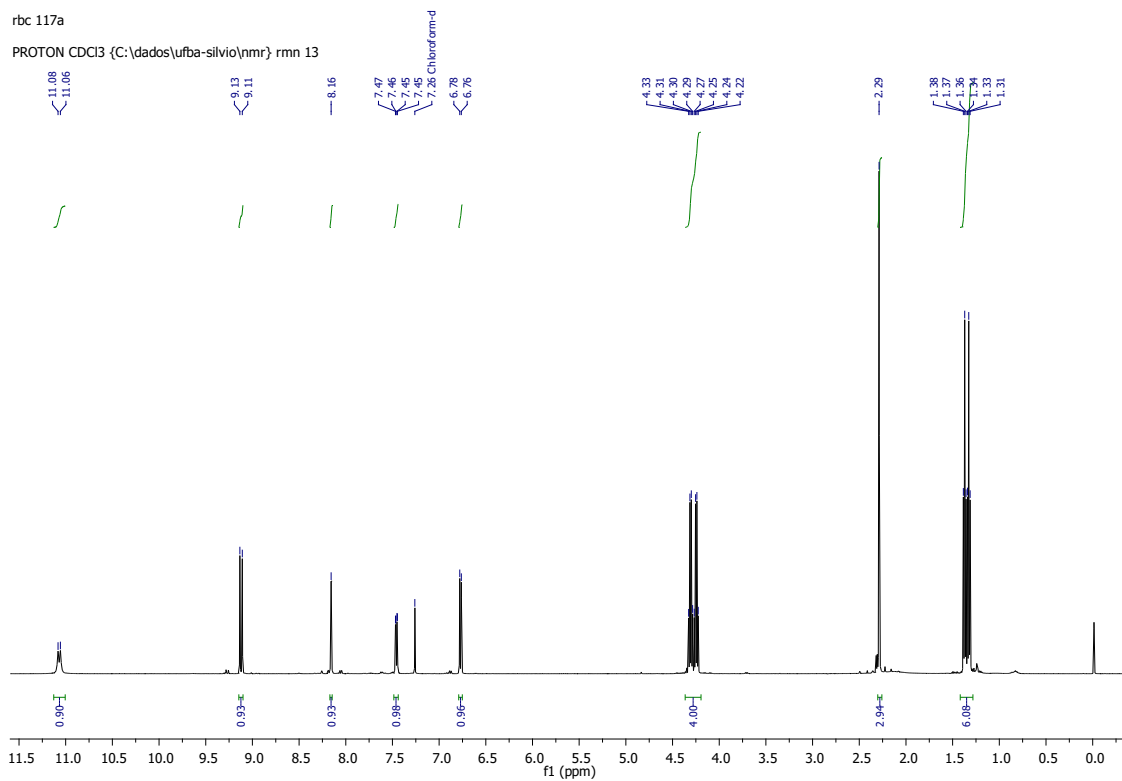
Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **6c**.



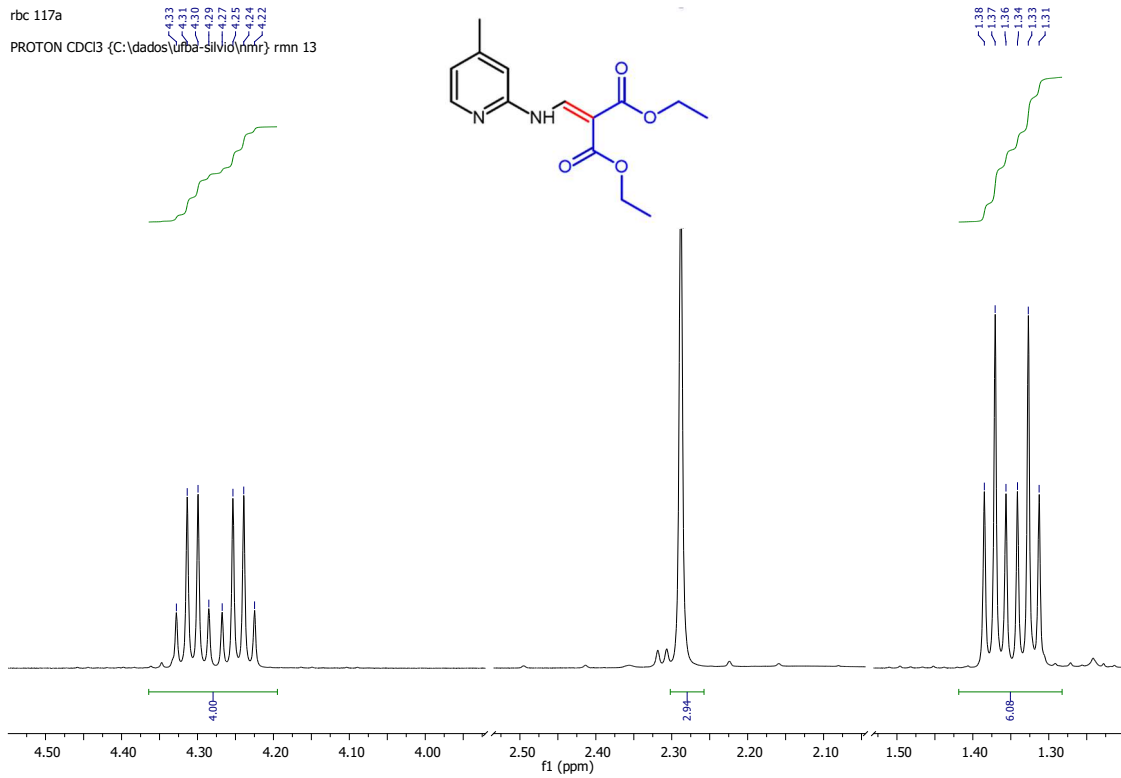
Espectro de RMN de ¹³C (125MHz, CDCl₃) de **6c**.



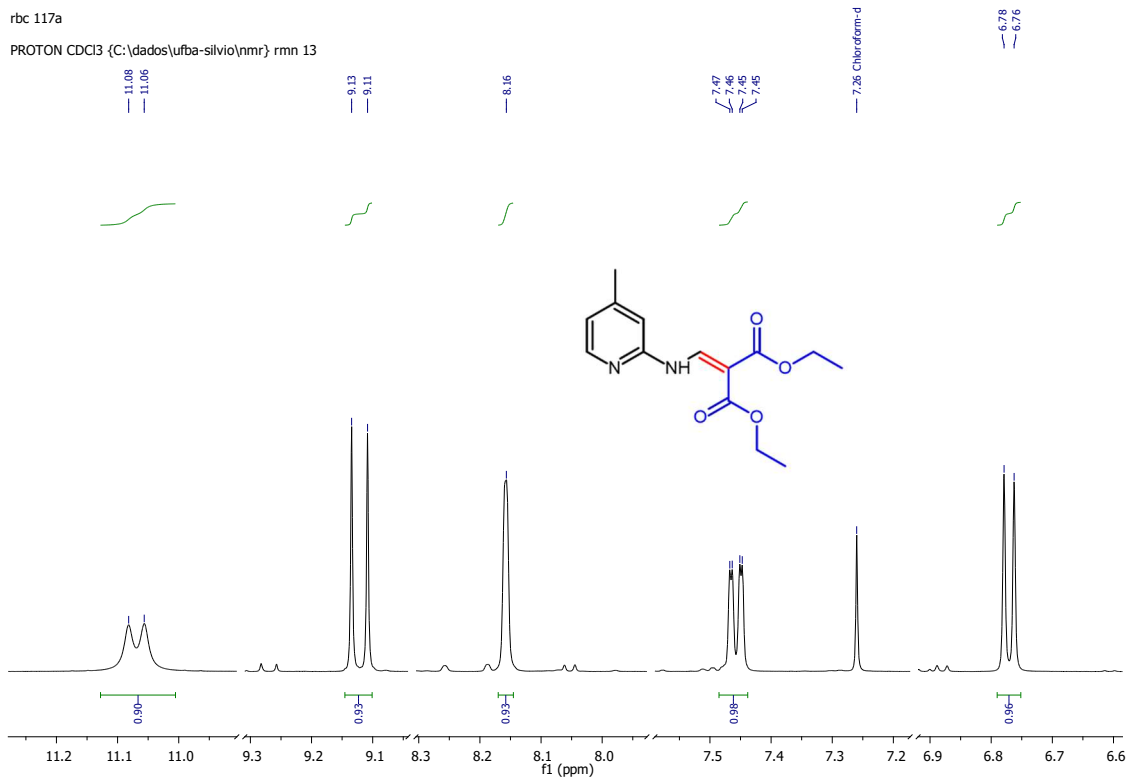
Espectro de Infravermelho (KBr) de **5c'**.



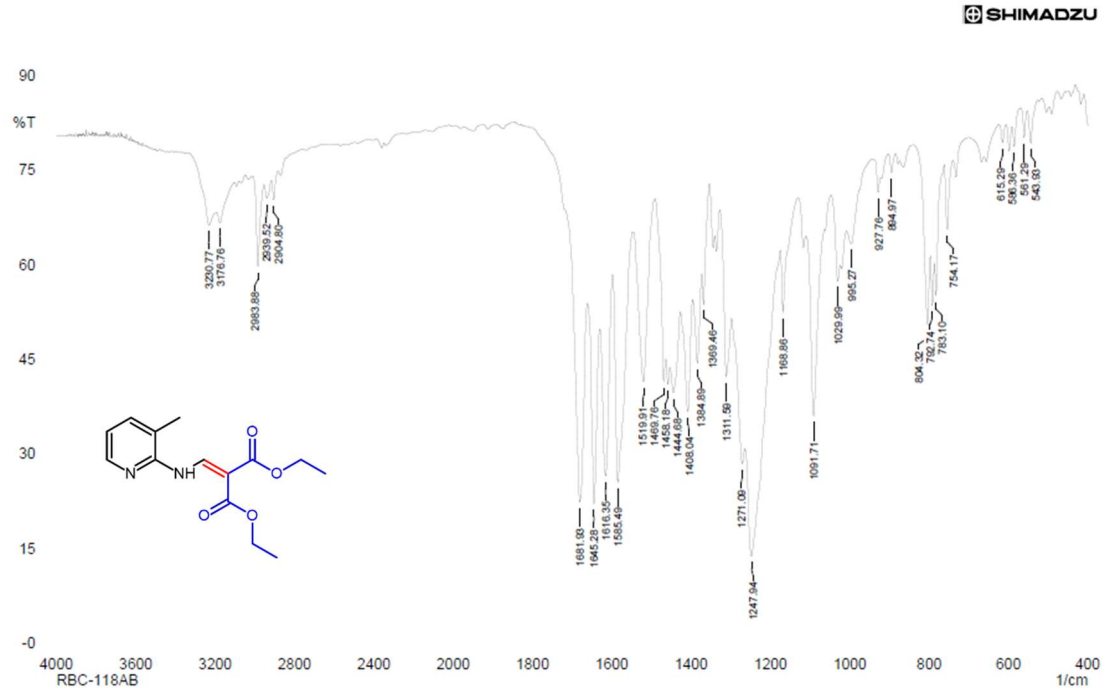
Espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **5c'**



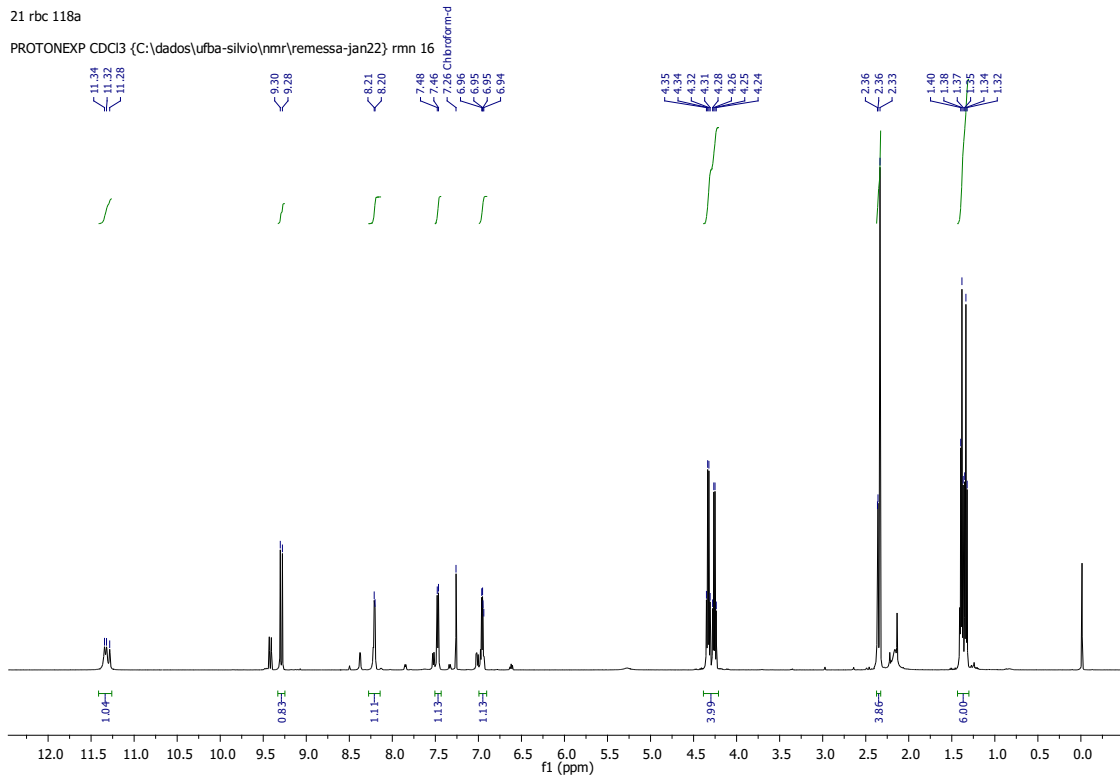
Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **5c'**



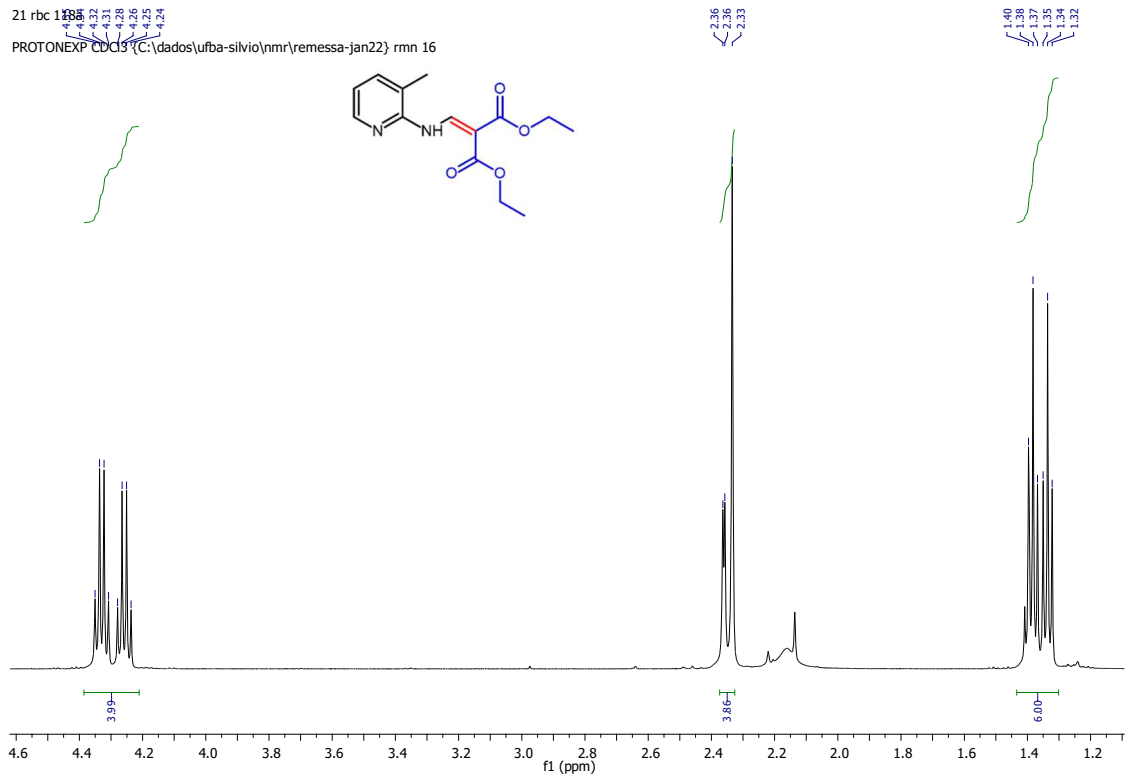
Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **5c'**



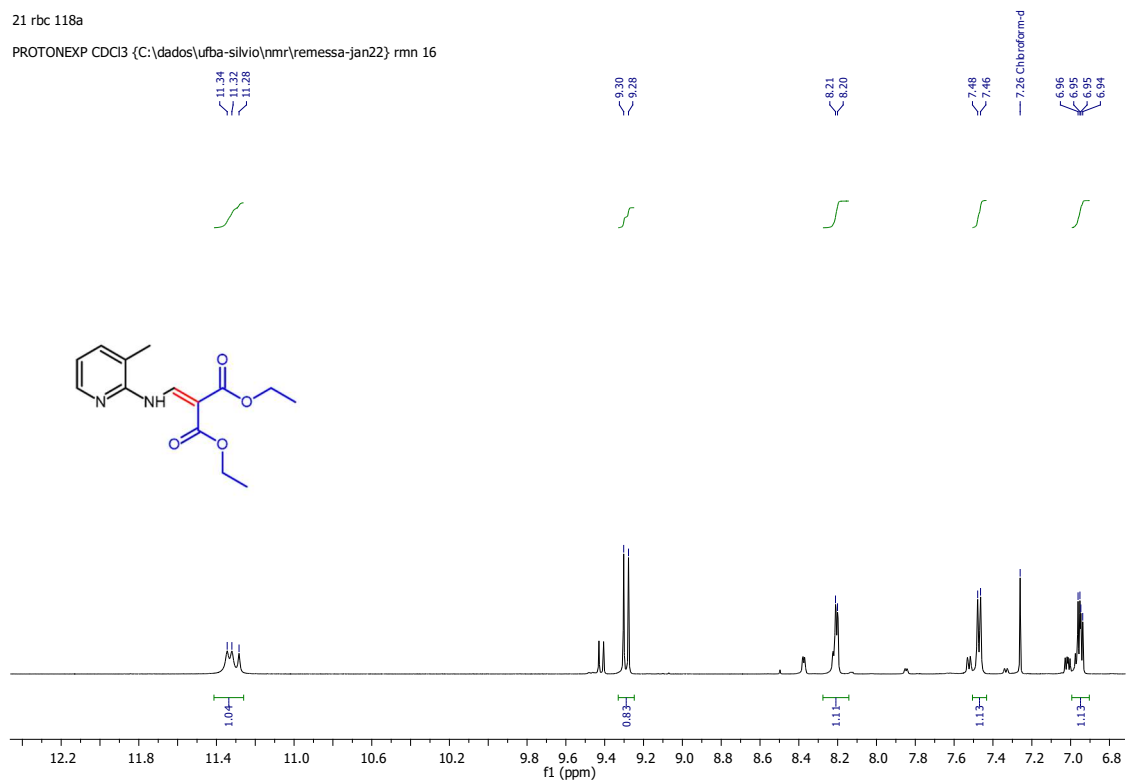
Espectro de Infravermelho (KBr) de **5h**.



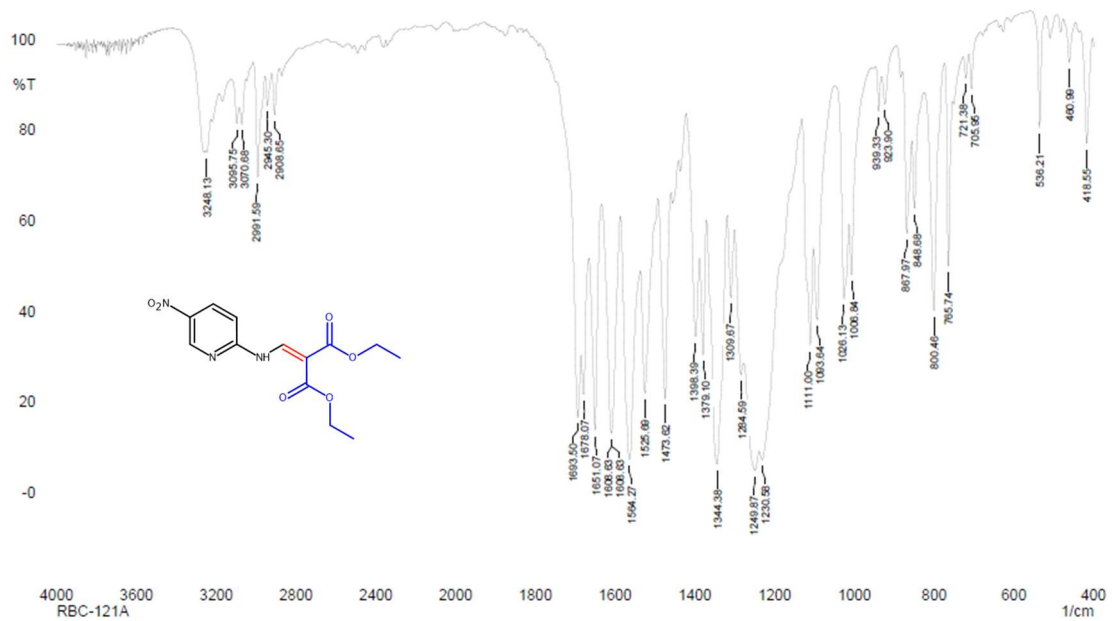
Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) de **5h**.



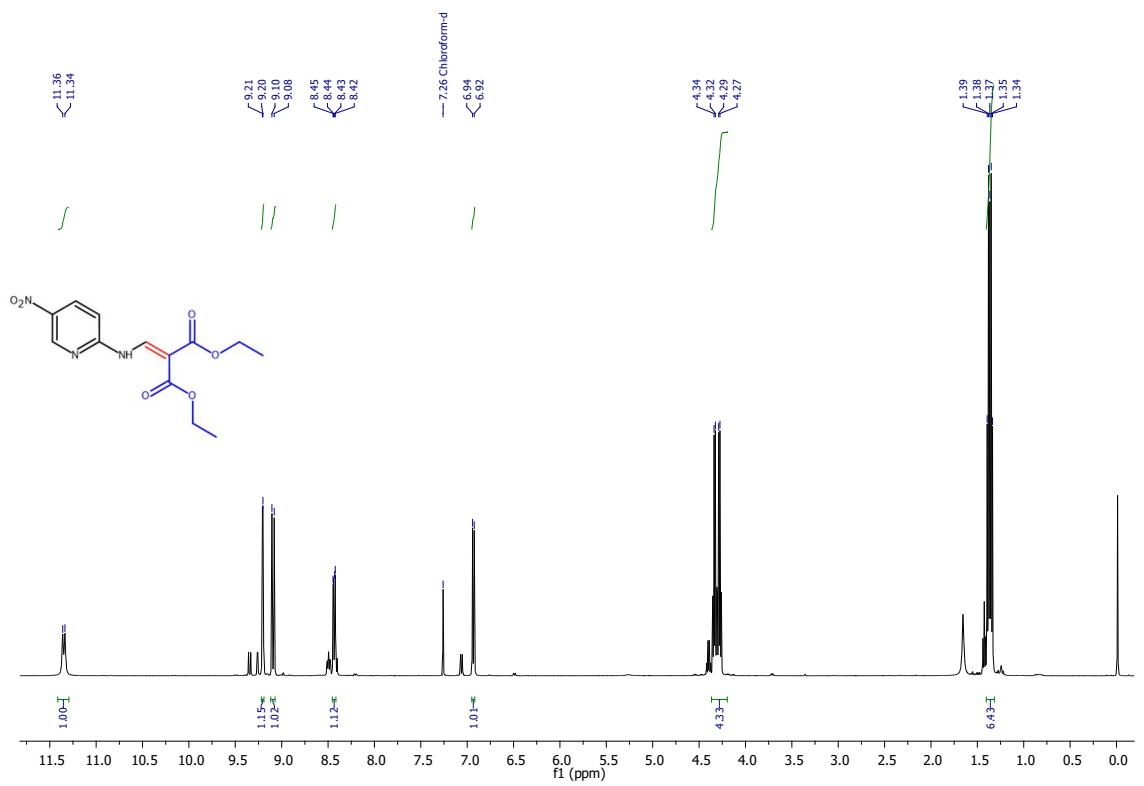
Expansão do espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) de **5h**.



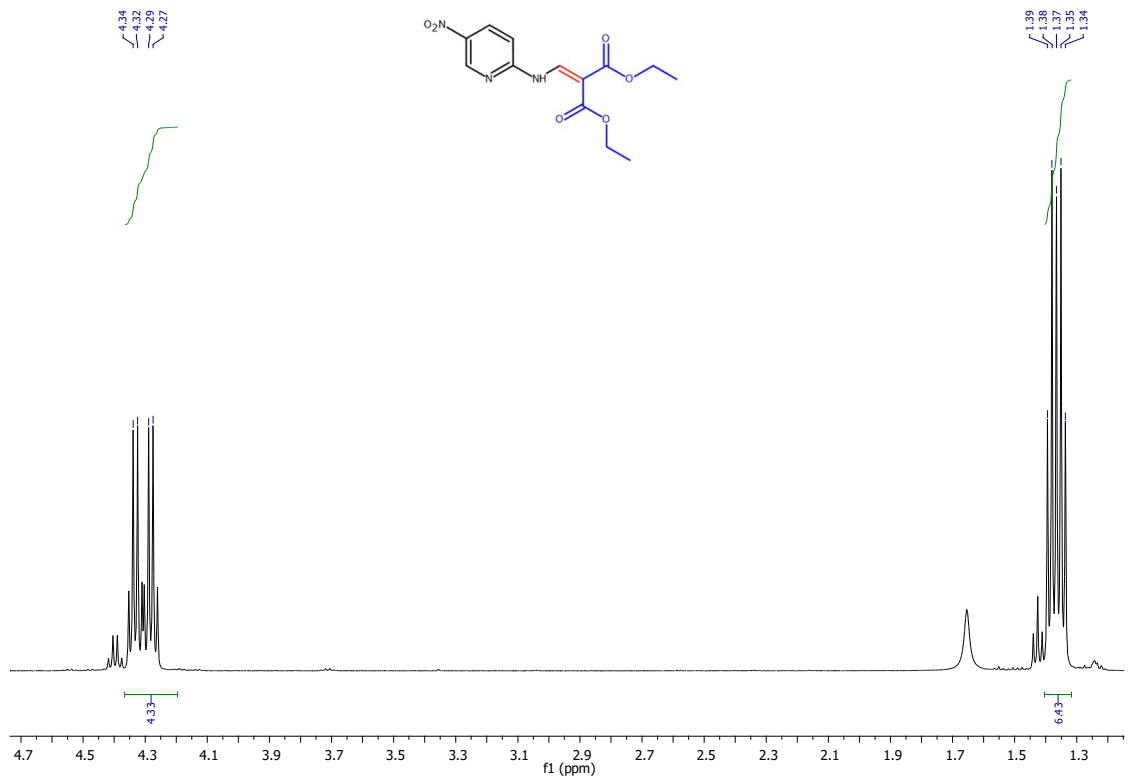
Expansão do espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) de **5h**.



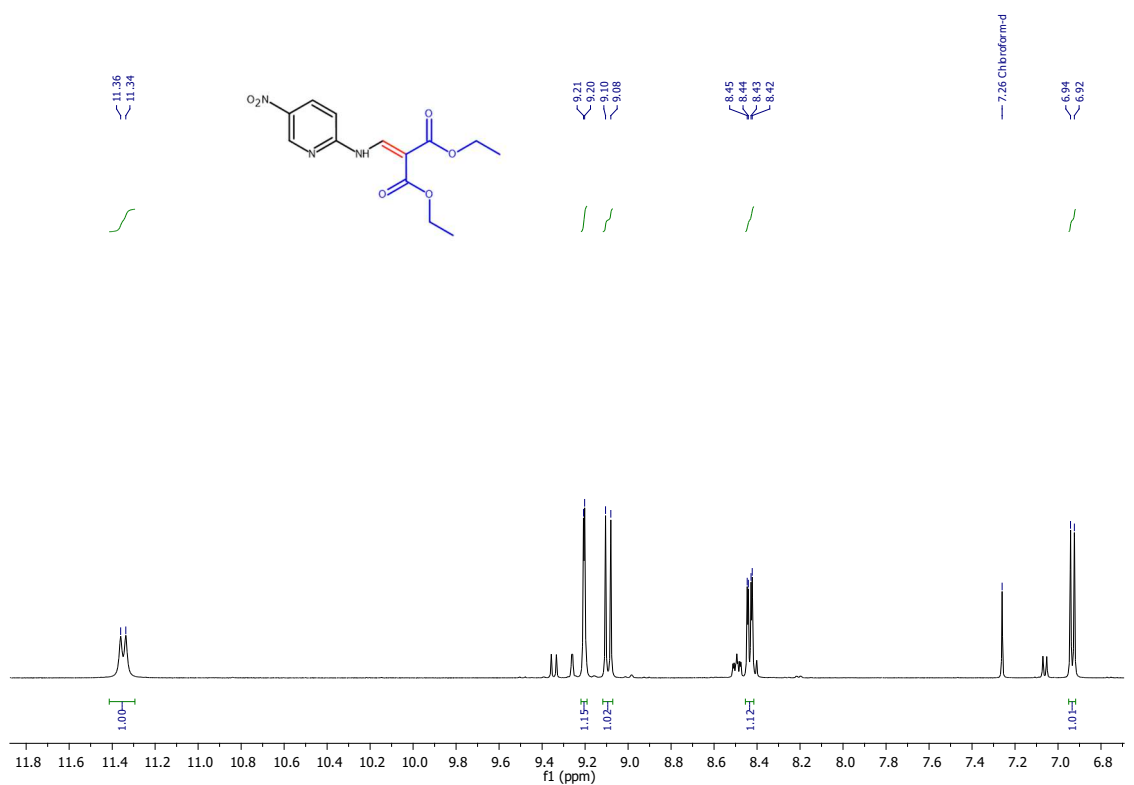
Espectro de Infravermelho (KBr) de **5i**.



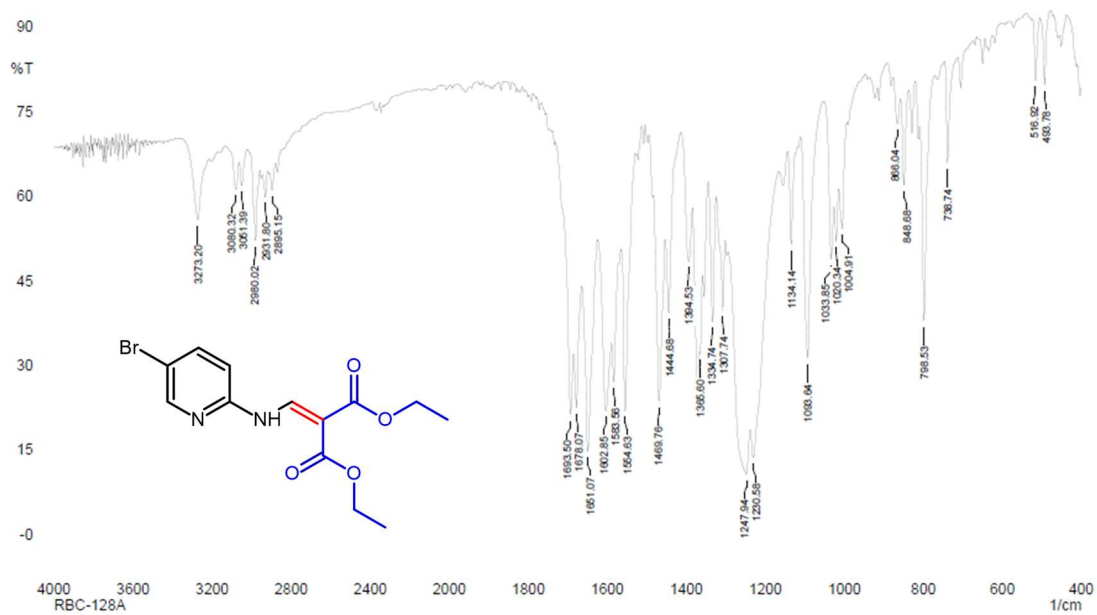
Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) de **5i**.



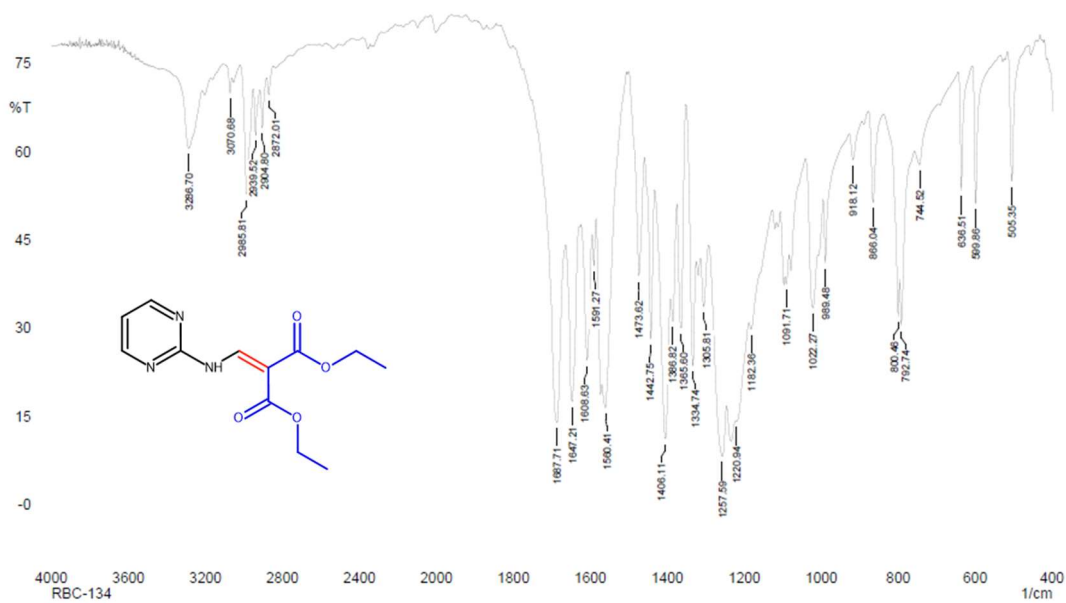
Expansão do espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) de **5i**.



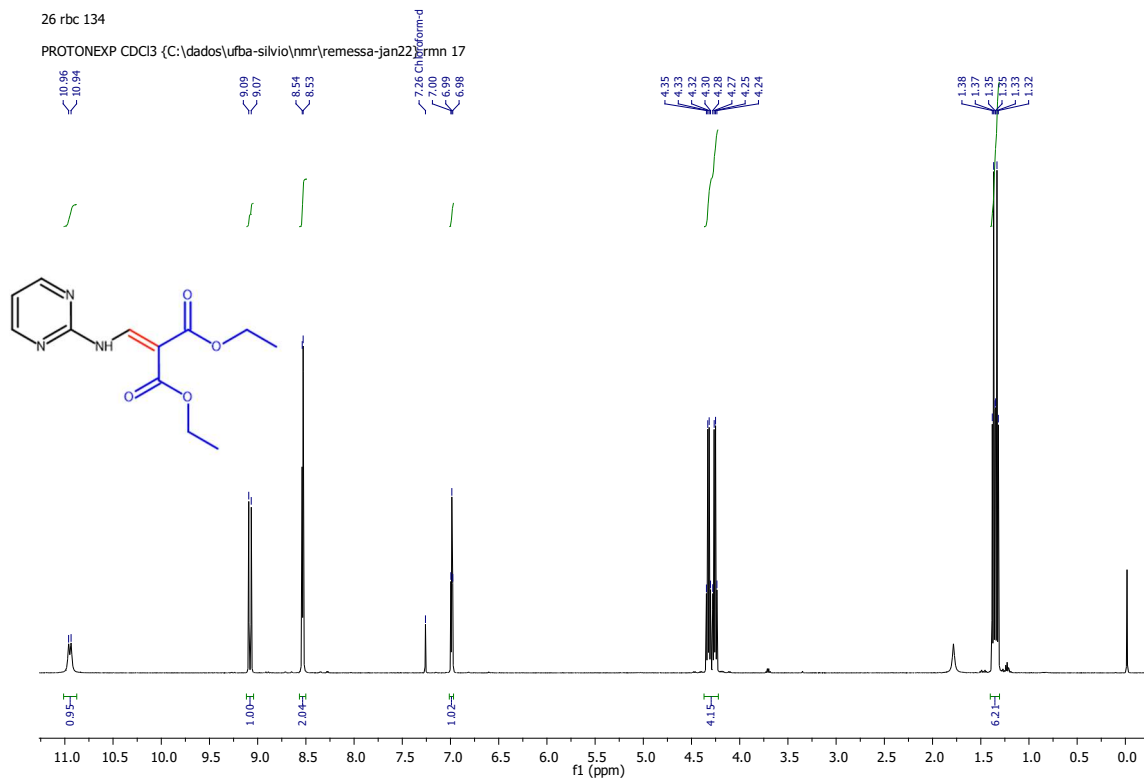
Expansão do espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) de **5i**.



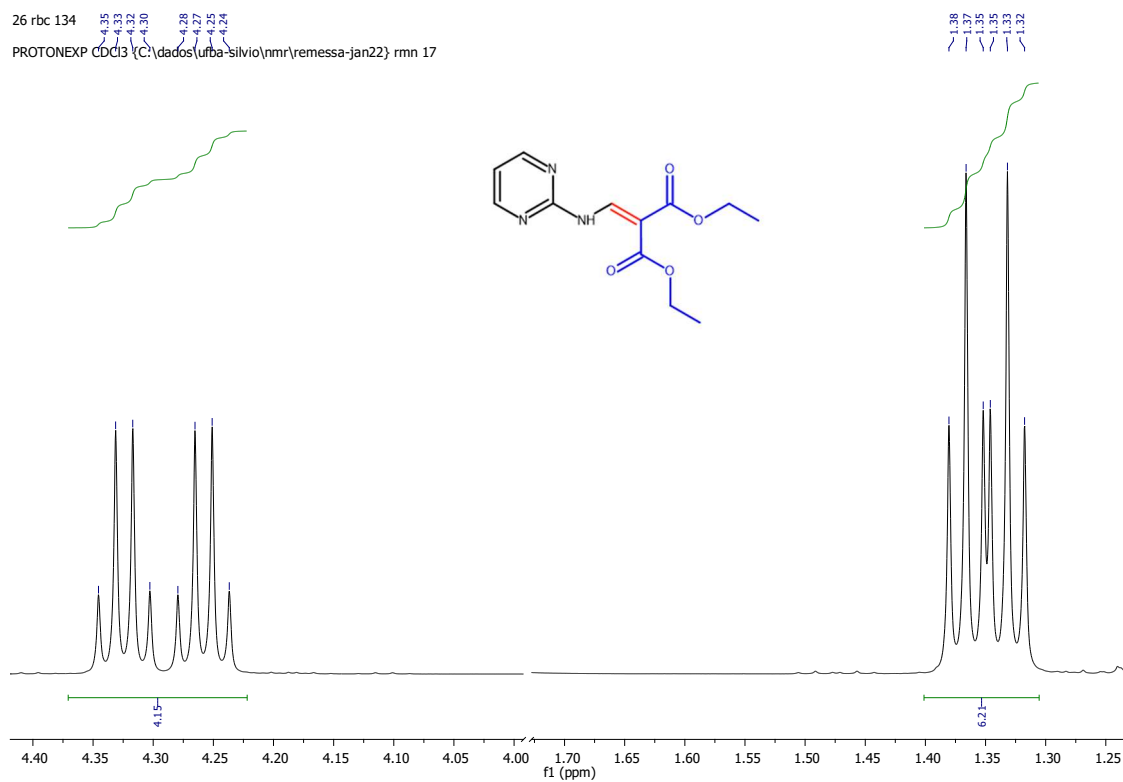
Espectro de Infravermelho (KBr) de **5j**.



Espectro de Infravermelho (KBr) de **8'**.



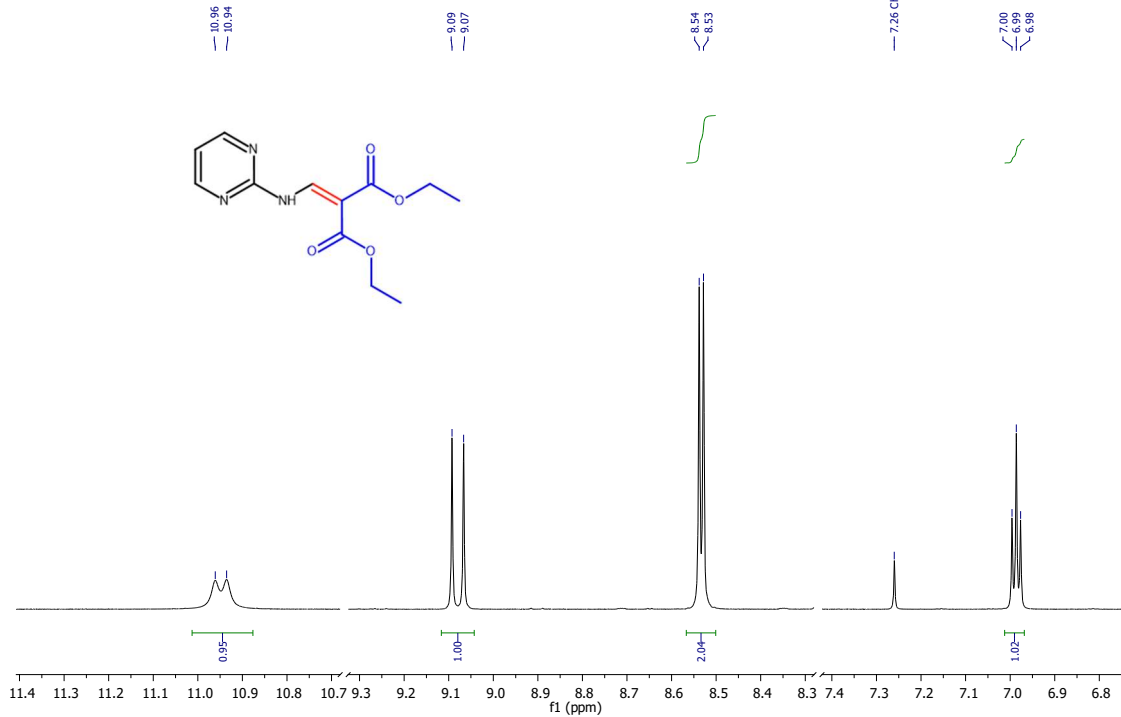
Espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **8**.



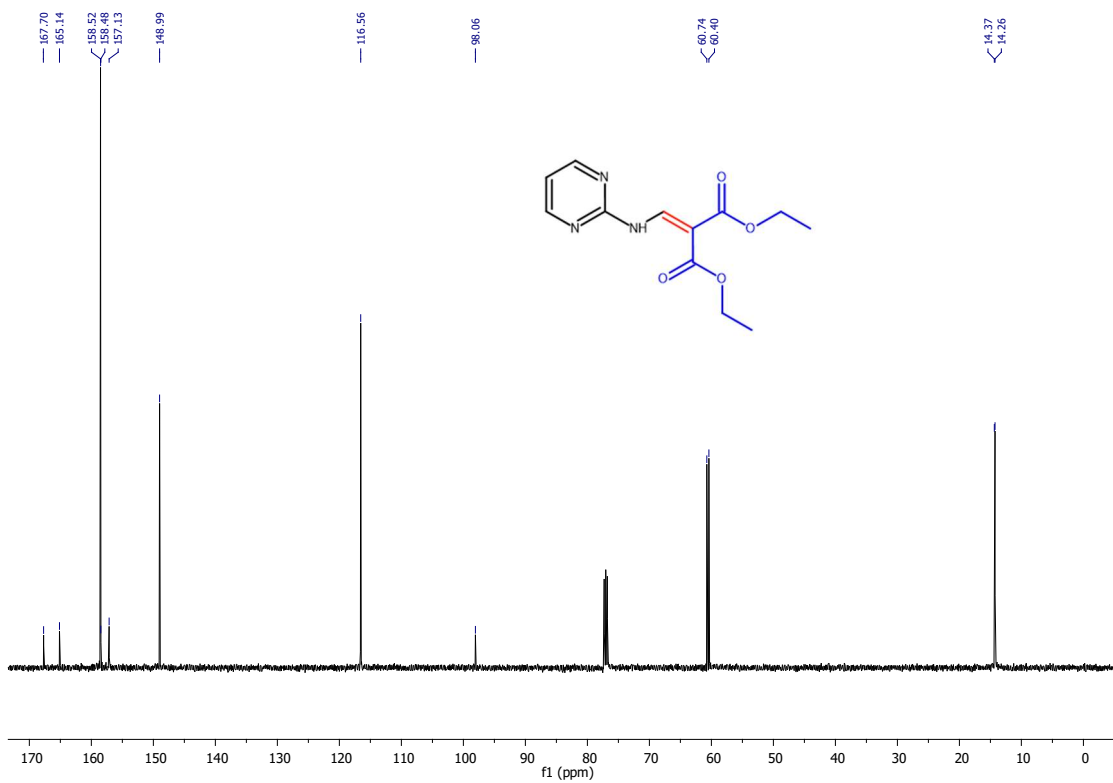
Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **8**.

26 rbc 134

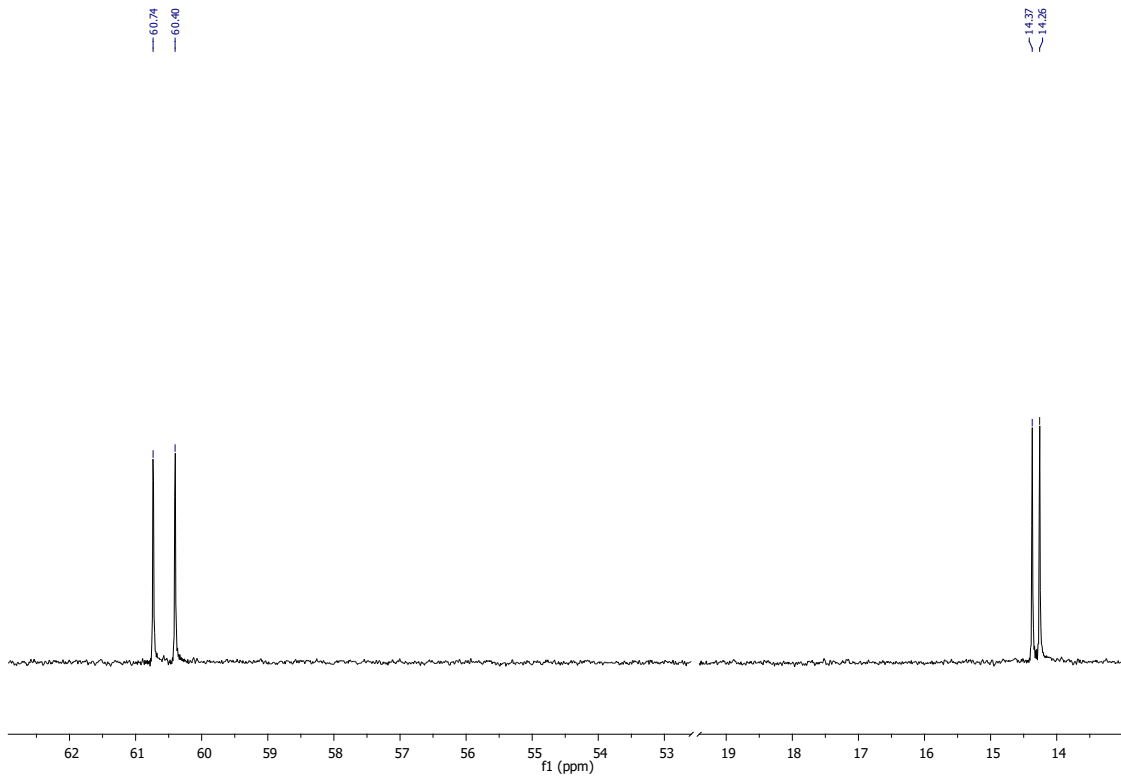
PROTONEXP CDCl3 {C:\dados\ufba-silvio\nmr\remessa-jan22} rnm 17



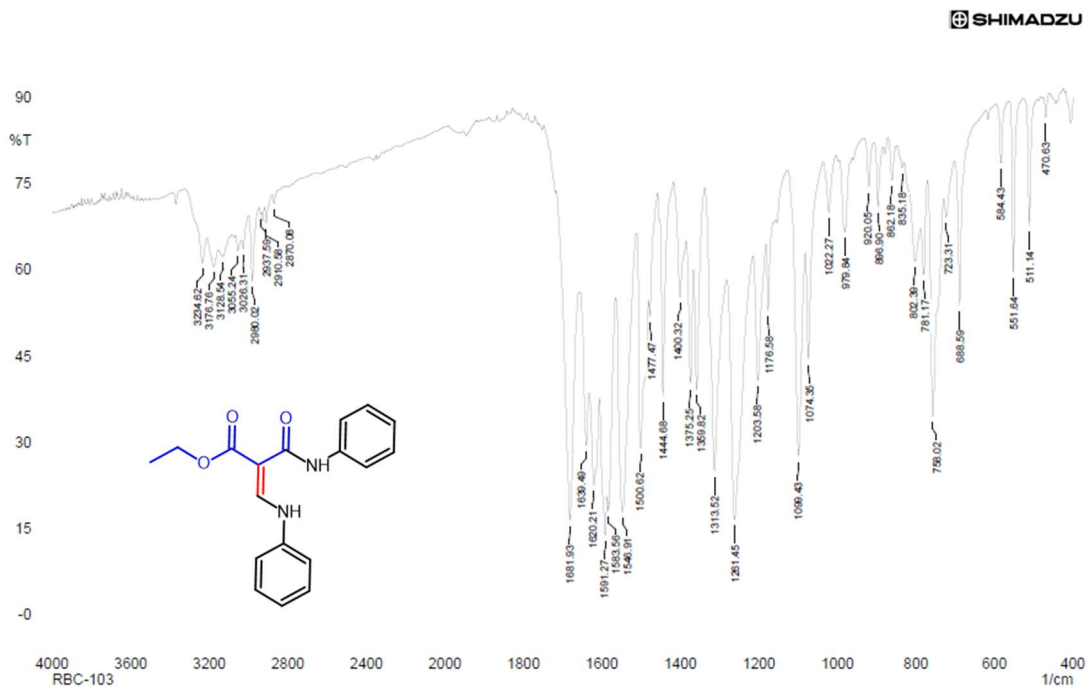
Expansão do espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) de **8**.



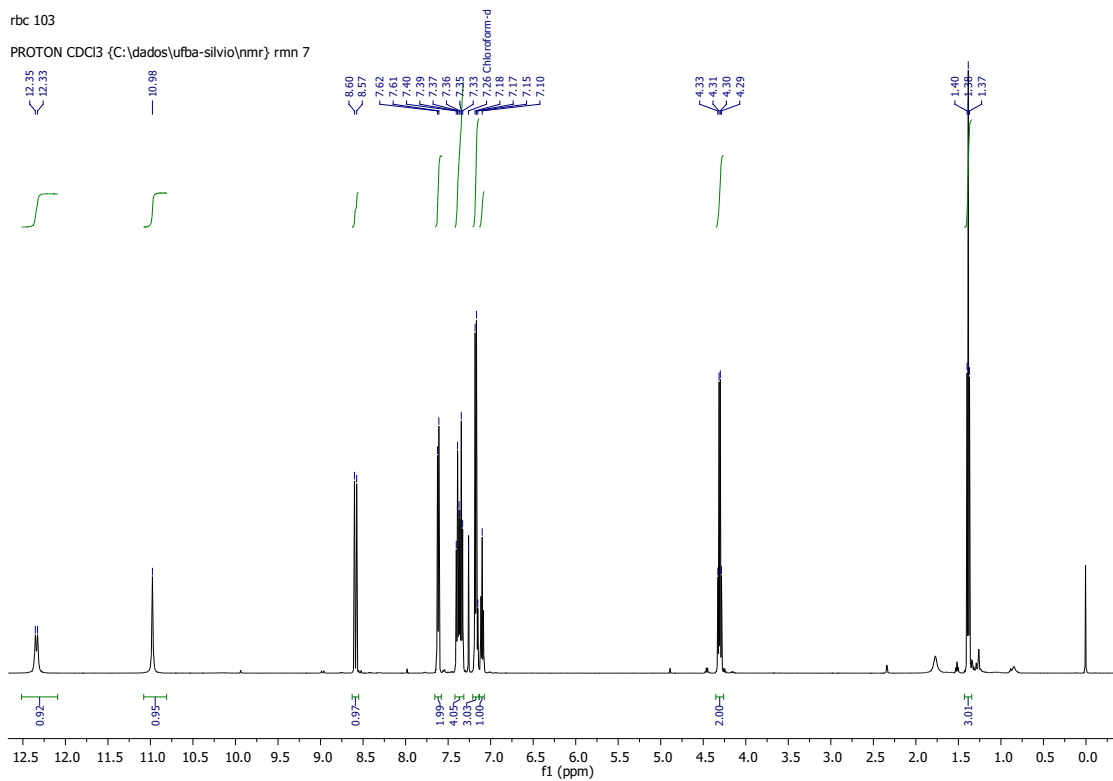
Espectro de RMN de ^{13}C (125MHz, CDCl_3) de **8**.



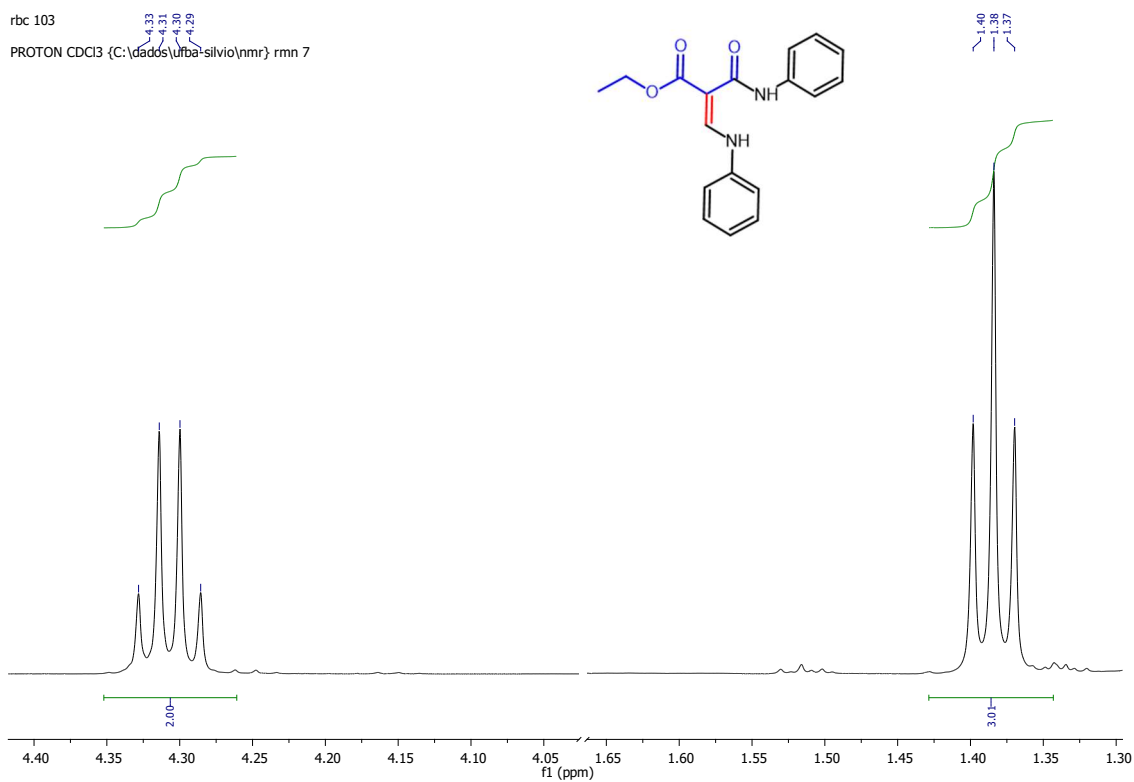
Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (125MHz, CDCl_3) de **8**.



Espectro de Infravermelho (KBr) de **10'**.



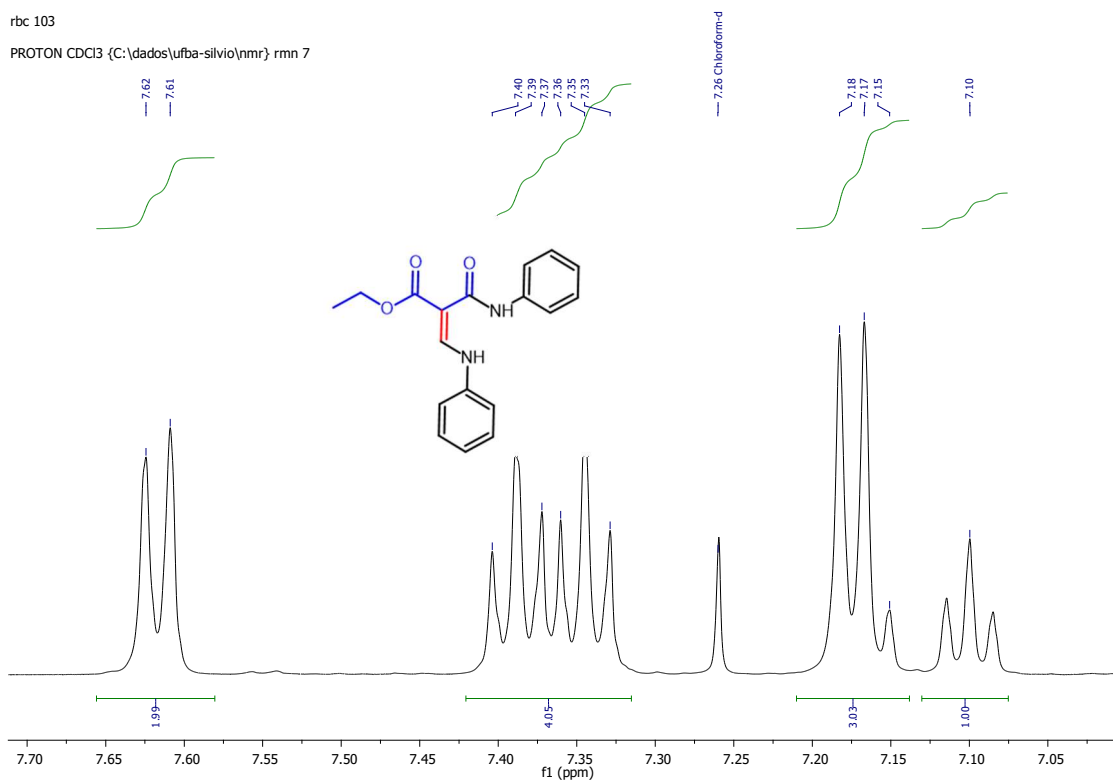
Espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **10**.



Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **10**.

rbc 103

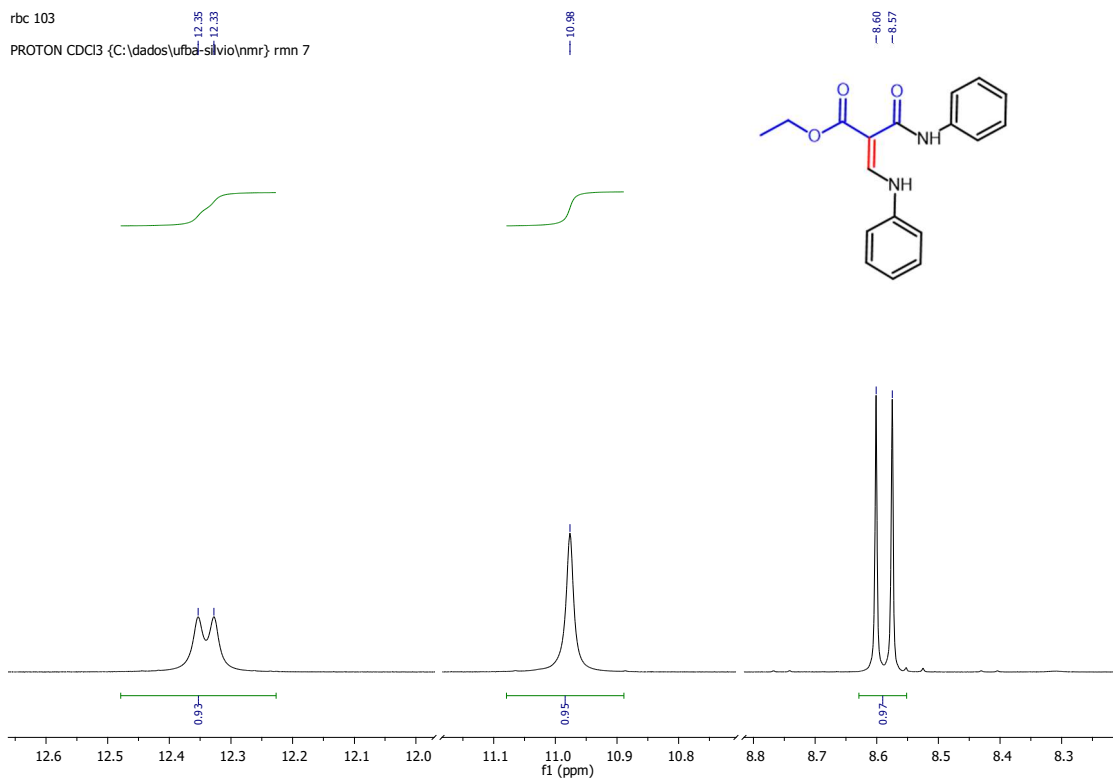
PROTON CDCl₃ {C:\dados\ufba-silvio\nmr} rmn 7



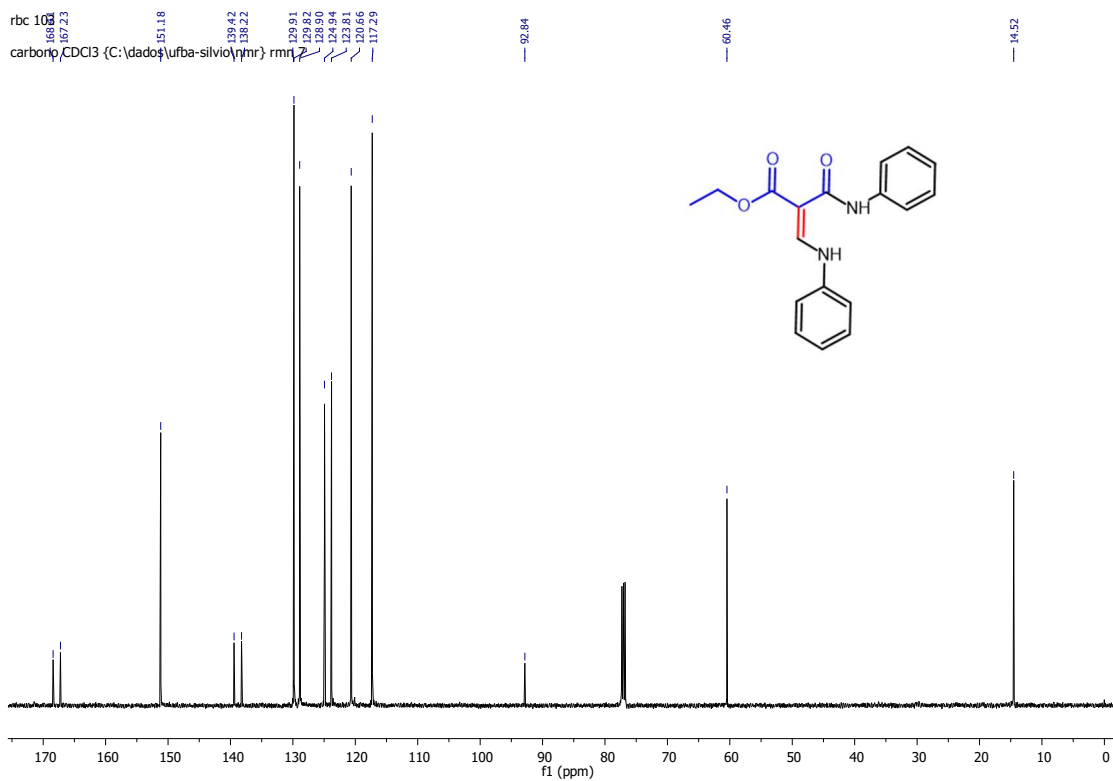
Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **10**.

rbc 103

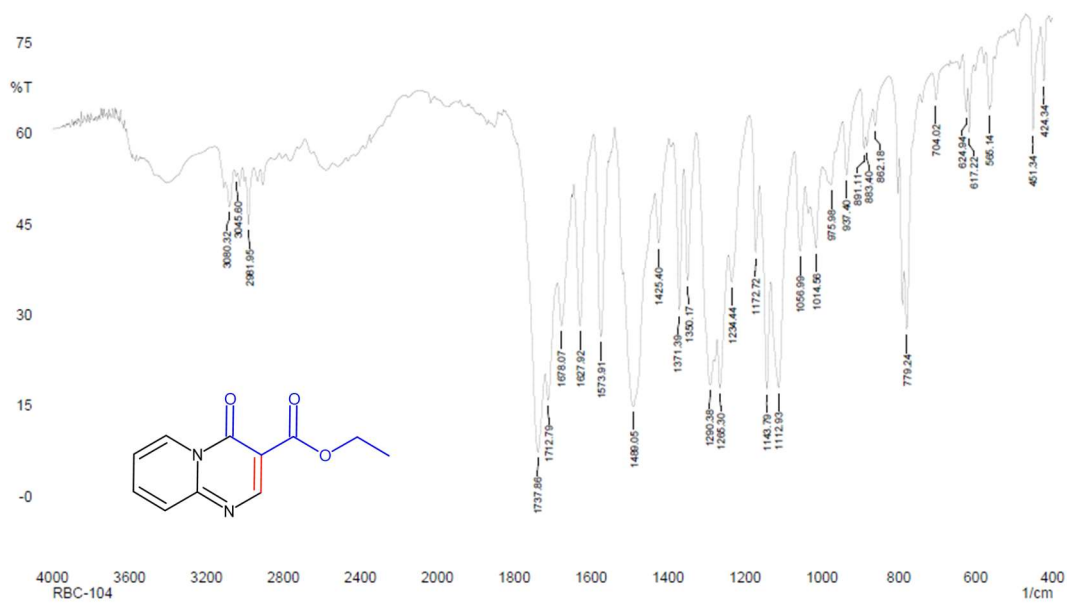
PROTON CDCl₃ {C:\dados\ufba-silvio\nmr} rmn 7



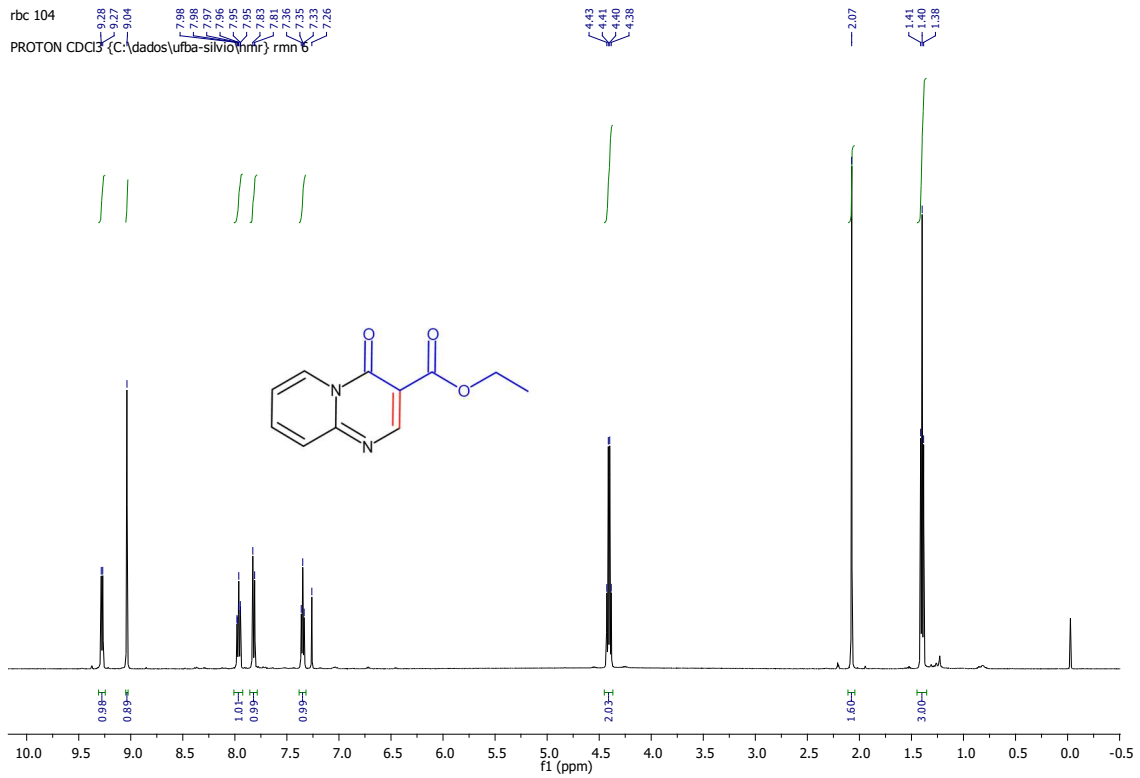
Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **10**.



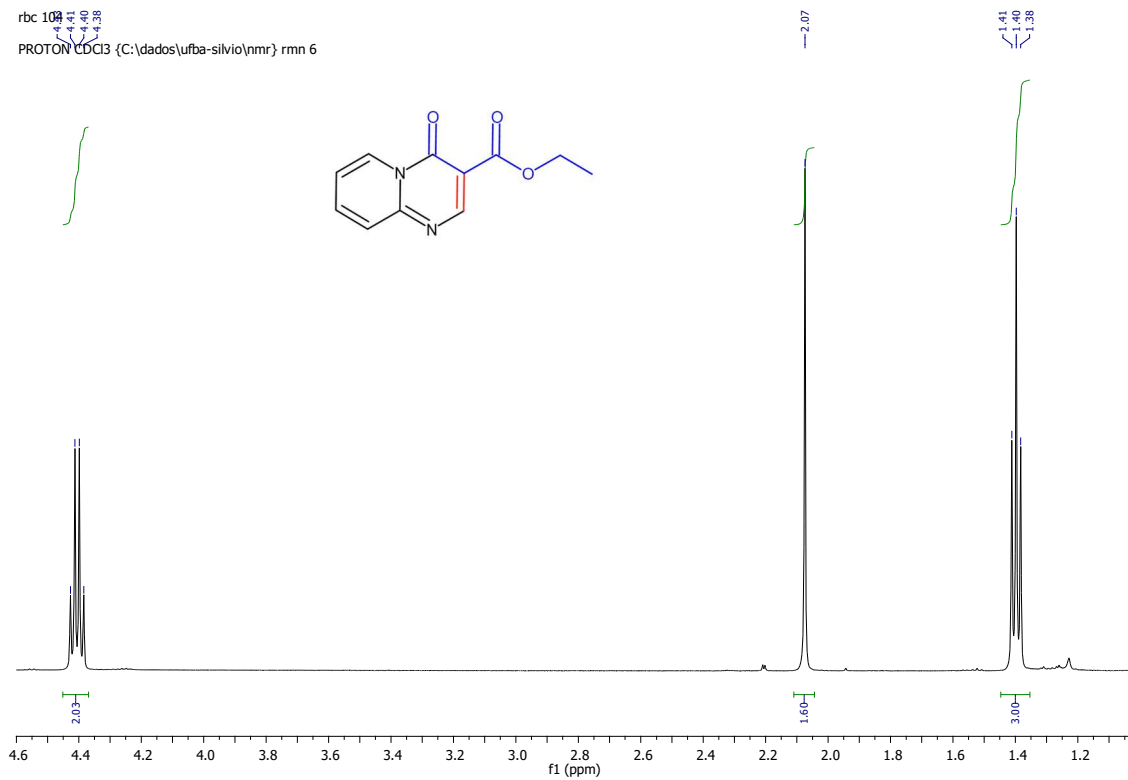
Espectro de RMN de ^{13}C (125MHz, CDCl_3) de **10**.



Espectro de Infravermelho (KBr) de **11**.



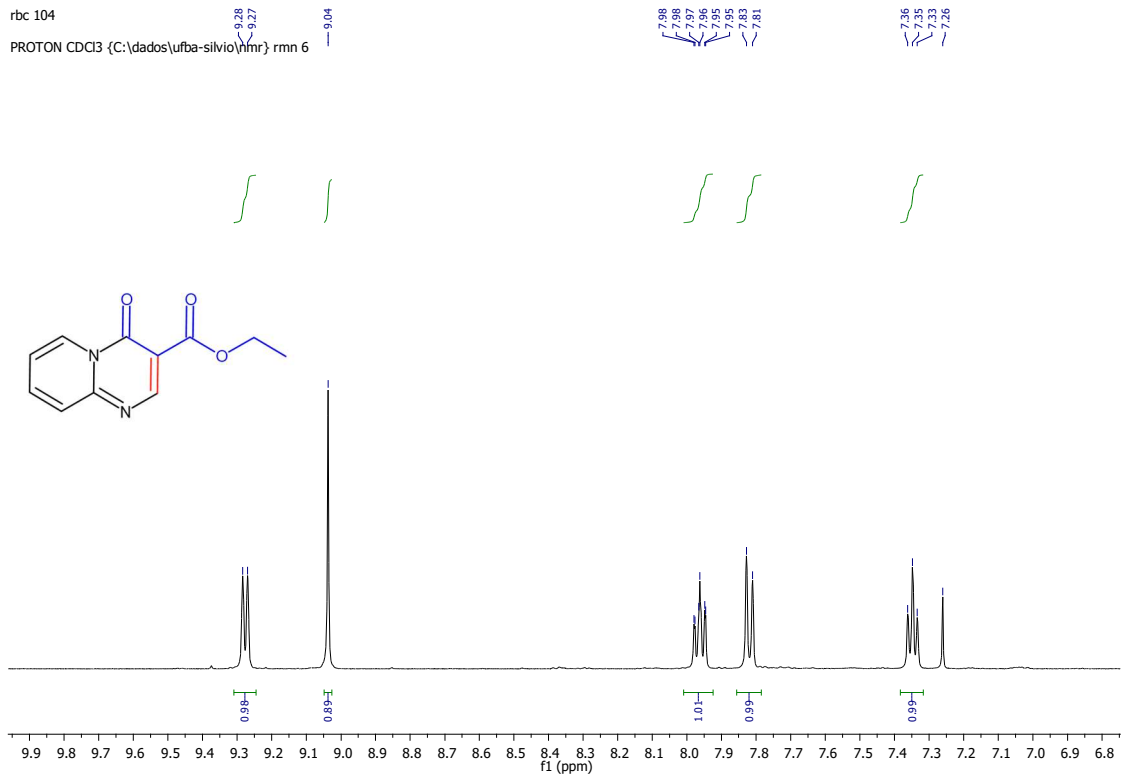
Espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **11**.



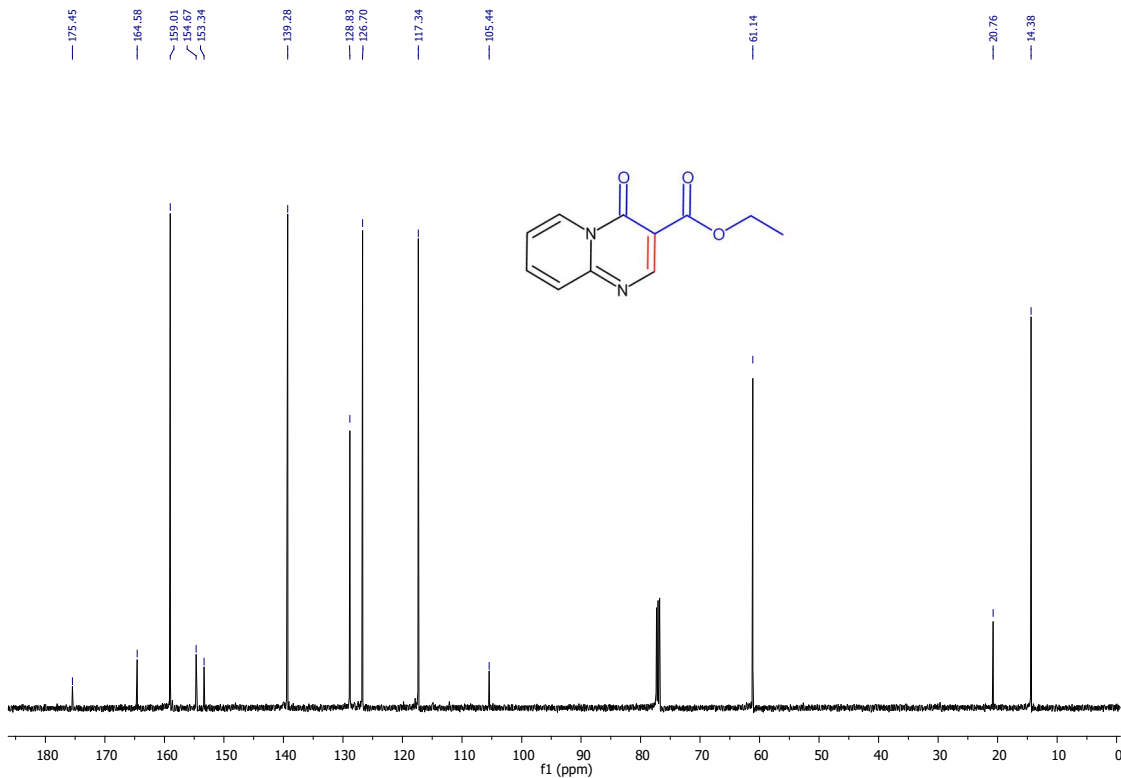
Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de **11**.

rbc 104

PROTON CDCl₃ (C:\dados\ufba-silvio\nmr) rnm 6



Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) de 11.



Espectro de RMN de ¹³C (125MHz, CDCl₃) de 11.