

**ROBERTA LOPES DREKENER**

**SÍNTESE DE 7-TRIFLUORMETIL- 5,6-DIIDROBENZO[*c*]ACRIDINAS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**UFSM  
SANTA MARIA, RS-BRASIL.  
2005**

# SÍNTESE DE 7-TRIFLUORMETIL- 5,6-DIIDROBENZO[*c*]ACRIDINAS

por

**ROBERTA LOPES DREKENER**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química - área de concentração em Química Orgânica - da Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **MESTRE EM QUÍMICA**.

Santa Maria, RS – Brasil.

2005

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

**A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA,  
APROVA A DISSERTAÇÃO**

SÍNTESE DE 7-TRIFLUORMETIL- 5,6-DIIDROBENZO[*c*]ACRIDINAS

Elaborada por  
ROBERTA LOPES DREKENER

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

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador – UFSM

---

Prof. Dr. Antônio Luis Braga - UFSM

---

Prof. Dr. Nilo Zanatta – UFSM

Santa Maria, 28 de Fevereiro de 2005.

"Descobri como é bom chegar, quando se tem paciência. E para se chegar onde quer que seja, aprendi que não é preciso dominar a força, mas a razão. É preciso, antes de mais nada, querer. Um dia é preciso parar de sonhar, tirar os planos da gaveta e, de algum modo, recomeçar..."

Amyr Klink

A meus pais **Volnei** e **Marlene**, e ao meu  
irmão **Cleiton** pelo incentivo, apoio,  
confiança e principalmente amor.

Ao Prof. Dr. **Hélio Gauze Bonacorso** os  
meus sinceros agradecimentos pela sua  
competente orientação.

## AGRADECIMENTOS

Aos colegas e amigos de laboratório: Arci, Alexandre, Cleber, Demétrius, Fernando, Gisele, Marlí, Michelle, Renata, Rogério e Tatiana pelo apoio, dedicação, amizade e convivência.

Aos professores Dr. Nilo Zanatta e Dr. Antônio L. Braga pela colaboração e participação no processo de qualificação e defesa desta dissertação.

A coordenação do curso de Pós-Graduação em Química e aos funcionários: Ademir Sartori e Valéria Velasquez.

Aos colegas e funcionários do RMN pelo esforço e paciência quando do desenvolvimento dos meus espectros, principalmente nas pessoas de Maria Angélica, Michelle Budke, Rogério Lourega e Sidnei Moura.

Aos demais amigos da Química: Helena, Paulo Beck, Paulo Muraro, Rodrigo Peres, Wilson Cunico e Sidnei Moura, pela convivência e amizade, principalmente Fabiane Manke e Graciane Marim que comprovam o valor da amizade, em todas as horas.

Aos colegas dos laboratórios dos professores Marcos Martins e Nilo Zanatta, pelas conversas sobre química e convivência.

Ao Departamento de Química, ao Setor de Química e as entidades financiadoras CAPES, CNPq.

A minha avó Maria e a Débora, obrigada.

E a todos os amigos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

## RESUMO

## SÍNTESE DE 7-TRIFLUORMETIL-5,6-DIIDROBENZO[c]ACRIDINAS

Autora: Roberta Lopes Drekenner

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Este trabalho descreve as reações de 1-metoxi-2-trifluoracetil-3,4-didro-naftaleno (**4**) com anilinas substituídas **5a-j** para obter uma série de N-aryl-2-trifluoracetil-3,4-didronaftalenos (**6a-j**). O composto **6a-j** sofre reação de ciclização intramolecular formando uma nova série de 7-trifluormetil-5,6-didrobento[c]acridinas (**7a-j**).

O composto **4** foi obtido por reação de trifluoracetilação da mistura de compostos acetal **2** e enoléter **3** derivados da  $\alpha$ -tetralona **1**, com anidrido trifluoracético.

A reação de 1-metoxi-2-trifluoracetil-3,4-didro-naftaleno (**4**) com anilinas **5a-j**, em quantidade molar 1:1, foi realizada em acetonitrila a 81°C por 6 horas levando aos compostos **6a-j** em 68-78% de rendimento.

A síntese de 7-trifluormetil-5,6-didrobento[c]acridinas (**7a-j**) foi realizada via reação de ciclização intramolecular de **6a-j** na presença de ácido polifosfórico (PPA), sem solvente a 110°C por 24 horas, em 44-82%. Outros ácidos de Lewis como TiCl<sub>4</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/POCl<sub>3</sub>, POCl<sub>3</sub> ou CF<sub>3</sub>COOH e trietilamina foram utilizados para obter **7a**, entretanto somente a reação utilizando PPA levou a resultados positivos.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
Santa Maria, 28 de fevereiro de 2005.

## ABSTRACT

## SYNTHESIS OF 7-TRIFLUOROMETHYL- 5,6-DIHYDROBENZO[*c*]ACRIDINES

Author: Roberta Lopes Drekener

Advisor: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

This work describes the reactions of 1-methoxy-2-trifluoroacetyl-3,4-dihydro-naphthalene (**4**) with substituted anilines **5a-j** to obtain a series of N-aryl-2-trifluoroacetyl-3,4-diidronaphthalenes (**6a-j**). Intramolecular cyclization of **6a-j** furnished a novel series of substituted 7-trifluoromethyl-5,6-dihydrobenzo[*c*]acridines (**7a-j**).

Coumpond **4** was obtained from the trifluoroacetylation reaction of the mixture of acetal (**2**) and enoléter (**3**) derived from ketone  $\alpha$ -tetralone (**1**) with trifluoroacetic anhydride.

The reactions of 1-methoxy-2-trifluoroacetyl-3,4-dihydro-naphthalene (**4**) with anilines **5a-j**, in molar ratio 1:1, were carried out in acetonitrile at 81°C for 6 hours leading to the compounds **6a-j** in 68-87%.

The synthesis of 7-trifluoromethyl-5,6-dihydrobenzo[*c*]acridines (**7a-j**) were carried out by intramolecular cyclization reaction of **6a-j** in the presence of polyphosphoric acid (PPA), in abscence of organic solvent at 110°C for 24 hours, in 44-82%. Others Lewis acid such as TiCl<sub>4</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/POCl<sub>3</sub>, POCl<sub>3</sub> or CF<sub>3</sub>COOH and triethylamine were employed to obtain **7a**, however only the reactions using PPA gave positive results.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY

Santa Maria, 28<sup>th</sup> February, 2005.

## SUMÁRIO

I. INDICE DE FIGURAS.....	XIII
II. INDICE DE TABELAS.....	XVIII
III. LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS .....	XIX
 1.INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
 2. REVISÃO DA LITERATURA.....	6
2.1.Acilação de Enoléteres e Acetais. Síntese de 1,1,1-Trialo-3-alquil(aril)-4-alcoxi-3-buten-2-onas.....	6
2.2.Utilização de 1,1,1-Trialo-3-alquil(aril)-4-alcoxi-3-buten-2-onas na Síntese de Heterociclos.....	12
2.3. Obtenção de Acridinas e Derivados Benzo Substituídos.....	17
 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....	26
3.1. Apresentação dos Compostos.....	27
3.1.1. Numeração dos compostos .....	27
3.1.2. Nomenclatura dos compostos <b>1, 2, 3, 4, 5-7a-j</b> .....	27
3.2. Síntese de 1-Metoxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno ( <b>4</b> ).....	29
3.2.1. Purificação do composto <b>4</b> .....	30
3.2.2. Identificação do composto <b>4</b> .....	31
3.3. Síntese de N-Aril-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno ( <b>6a-j</b> ).....	35
3.3.1. Purificação do composto <b>6a-j</b> .....	37
3.3.2. Identificação do composto <b>6a-j</b> .....	38

3.4. Síntese de 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[ <i>c</i> ]acridinas ( <b>7a-j</b> ).....	50
3.4.1. Purificação do composto <b>7a-j</b> .....	53
3.3.2. Identificação do composto <b>7a-j</b> .....	54
3.3.3. Mecanismo proposto para a síntese dos compostos <b>7a-j</b> .....	67
4. MATERIAIS E MÉTODOS .....	68
4.1. Reagentes e Solventes utilizados.....	68
4.2. Aparelhos utilizados .....	68
4 .2.1. Espectroscopia de RMN.....	68
4.2.2. Ponto de Fusão.....	69
4.2.3. Análise elementar.....	69
4.2.4. Cromatografia gasosa-HP-CG/MS .....	69
4.3. Técnicas Experimentais.....	70
4.3.1. Procedimentos para a síntese dos compostos <b>2</b> e <b>3</b> .....	70
4.3.2. Procedimento para a síntese de 1-Metoxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno ( <b>4</b> ).....	70
4.3.3. Procedimento para a síntese de N-Aril-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftalenos ( <b>6a-j</b> ).....	71
4.3.4. Procedimento para a síntese de 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[ <i>c</i> ]acridinas ( <b>7a-j</b> ) .....	76
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES.....	81

6. ANEXO I: Espectros de massa dos compostos obtidos nesta dissertação.....	82
7. ANEXO II: Espectros de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } dos compostos obtidos nesta dissertação.....	93

## I - ÍNDICE DE FIGURAS.

<b>Figura 1:</b>	Numeração dos compostos sintetizados: <b>1; 2; 3; 4; 5-7a-j</b> .....	27
<b>Figura 2:</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz registrado em $\text{CDCl}_3$ /TMS do composto 1-Metoxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno ( <b>4</b> ).....	32
<b>Figura 3:</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100 MHz registrado em $\text{CDCl}_3$ /TMS do composto 1-Metoxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno ( <b>4</b> ).....	33
<b>Figura 4:</b>	Espectro de massas do composto 1-Metoxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno ( <b>4</b> ) .....	34
<b>Figura 5:</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz registrado em $\text{CDCl}_3$ /TMS do composto N-Aril-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6a</b> ) .....	39
<b>Figura 6:</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100 MHz registrado em $\text{CDCl}_3$ /TMS do Composto N-Aril-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6a</b> ).....	40
<b>Figura 7:</b>	Espectro de RMN HMQC, registrado em $\text{CDCl}_3$ /TMS (espectrômetro Bruker 400 MHz) do composto N-fenil-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno ( <b>6a</b> ) .....	42
<b>Figura 8:</b>	Expansão do espectro de RMN HMQC do composto <b>6a</b> .....	43
<b>Figura 9:</b>	Espectro de RMN de HMBC, registrado em $\text{CDCl}_3$ /TMS (espectrômetro Bruker 400 MHz) do composto N-fenil-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno ( <b>6a</b> ).....	44
<b>Figura 10:</b>	Expansão do espectro de RMN HMBC do composto <b>6a</b> .....	45
<b>Figura 11:</b>	Espectro de Massas do compostos N-fenil-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno ( <b>6a</b> ).....	48
<b>Figura 12:</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz registrado em $\text{CDCl}_3$ /TMS do composto 7-Trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7a</b> ).....	55
<b>Figura 13:</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100 MHz registrado em $\text{CDCl}_3$ /TMS do composto 7-Trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7a</b> ).....	56
<b>Figura 14:</b>	Espectro de DEPT 135 a 100 MHz, registrado em $\text{CDCl}_3$ / TMS do composto 7-Trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7a</b> ).....	57
<b>Figura 15:</b>	Espectro de RMN HMQC, registrado em $\text{CDCl}_3$ /TMS (espectrômetro Bruker 400 MHz) do composto 7-Trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7a</b> ) .....	59

<b>Figura 16:</b>	Expansão do espectro de RMN HMQC do composto <b>7a</b> .....	60
<b>Figura 17:</b>	Espectro de RMN HMBC, registrado em CDCl <sub>3</sub> /TMS (espectrômetro Bruker 400 MHz) do composto 7-Trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7a</b> ).....	60
<b>Figura 18:</b>	Expansão do espectro de RMN HMBC do composto <b>7a</b> .....	62
<b>Figura 19:</b>	Espectro de Massas do compostos 7-Trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7a</b> ).....	65
<b>Figura 20:</b>	Espectro de massas do composto 1-Metoxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno ( <b>4</b> ) .....	83
<b>Figura 21:</b>	Espectro de massas do composto N-fenil-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6a</b> ).....	83
<b>Figura 22:</b>	Espectro de massas do composto N-(4'-metilfenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6b</b> ).....	84
<b>Figura 23:</b>	Espectro de massas do composto N-(2'-metilfenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6c</b> ).....	84
<b>Figura 24:</b>	Espectro de massas do composto N-(4'-bromofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6d</b> ).....	85
<b>Figura 25:</b>	Espectro de massas do composto N-(2'-bromofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6e</b> ).....	85
<b>Figura 26:</b>	Espectro de massas do composto N-(4'-clorofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6f</b> ).....	86
<b>Figura 27:</b>	Espectro de massas do composto N-(4'-fluorfenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6g</b> ).....	86
<b>Figura 28:</b>	Espectro de massas do composto N-(2'-hidroxifenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6i</b> ).....	87
<b>Figura 29:</b>	Espectro de massas do composto N-(4'-metoxifenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6j</b> ).....	87
<b>Figura 30:</b>	Espectro de massas do composto 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7a</b> ).....	88
<b>Figura 31:</b>	Espectro de massas do composto 9-metil-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7b</b> ).....	88
<b>Figura 32:</b>	Espectro de massas do composto 11-metil-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7c</b> ).....	89

<b>Figura 33:</b>	Espectro de massas do composto 9-bromo-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7d</b> ).....	89
<b>Figura 34:</b>	Espectro de massas do composto 11-bromo-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7e</b> ).....	90
<b>Figura 35:</b>	Espectro de massas do composto 9-cloro-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7f</b> ).....	90
<b>Figura 36:</b>	Espectro de massas do composto 9-fluor-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7g</b> ).....	91
<b>Figura 37:</b>	Espectro de massas do composto 11-hidroxi-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7i</b> ).....	91
<b>Figura 38:</b>	Espectro de massas do composto 9-metoxi-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7j</b> ).....	92
<b>Figura 39:</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz registrado em $\text{CDCl}_3$ /TMS do composto 1-Metoxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno ( <b>4</b> ) .....	94
<b>Figura 40:</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100 MHz registrado em $\text{CDCl}_3$ /TMS do composto 1-Metoxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno ( <b>4</b> ).....	94
<b>Figura 41:</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto N-fenil-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6a</b> ).....	95
<b>Figura 42:</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100 MHz do composto N-fenil-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6a</b> ).....	95
<b>Figura 43:</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto N-(4'-metilfenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6b</b> ).....	96
<b>Figura 44:</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100 MHz do composto N-(4'-metilfenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6b</b> ).....	96
<b>Figura 45:</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto N-(2'-metilfenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6c</b> ).....	97
<b>Figura 46:</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100 MHz do composto N-(2'-metilfenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6c</b> ).....	97
<b>Figura 47:</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto N-(4'-bromofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6d</b> ).....	98
<b>Figura 48:</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100 MHz do composto N-(4'-bromofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6d</b> ).....	98
<b>Figura 49:</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto N-(2'-bromofenil)-2-	

trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6e</b> ).....	99
<b>Figura 50:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100 MHz do composto N-(2'-bromofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6e</b> ).....	99
<b>Figura 51:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto N-(4'-clorofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6f</b> ).....	100
<b>Figura 52:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100 MHz do composto N-(4'-bromofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6f</b> ).....	100
<b>Figura 53:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto N-(4'-clorofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6g</b> ).....	101
<b>Figura 54:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100 MHz do composto N-(4'-clorofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6g</b> ).....	101
<b>Figura 55:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto N-(2'-hidroxifenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6i</b> ).....	102
<b>Figura 56:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100 MHz do composto N-(2'-hidroxifenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6i</b> ).....	102
<b>Figura 57:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto N-(4'-metoxifenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6j</b> ).....	103
<b>Figura 58:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100 MHz do composto N-(4'-metoxifenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina ( <b>6j</b> ).....	103
<b>Figura 59:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7a</b> ).....	104
<b>Figura 60:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100 MHz do composto 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7a</b> ).....	104
<b>Figura 61:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz do composto 11-metil-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7b</b> ).....	105
<b>Figura 62:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100 MHz do composto 11-metil-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7b</b> ).....	105
<b>Figura 63:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz do composto 9-metil-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7c</b> ).....	106
<b>Figura 64:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100 MHz do composto 9-metil-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7c</b> ).....	106
<b>Figura 65:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz do composto 11-bromo-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina ( <b>7d</b> ).....	107

- Figura 66:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 100 MHz do composto 11-bromo-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7d**).....107
- Figura 67:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200 MHz do composto 9-bromo-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7e**).....108
- Figura 68:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 100 MHz do composto 9-bromo-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7e**).....108
- Figura 69:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200 MHz do composto 11-cloro-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7f**).....109
- Figura 70:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 100 MHz do composto 11-cloro-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7f**).....109
- Figura 71:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200 MHz do composto 11-fluor-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7g**).....110
- Figura 72:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 100 MHz do composto 11-fluor-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7g**).....110
- Figura 73:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200 MHz do composto 9-hidroxi-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7i**).....111
- Figura 74:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 100 MHz do composto 9-hidroxi-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7i**).....111
- Figura 75:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200 MHz do composto 11-metoxi-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7j**).....112
- Figura 76:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 100 MHz do composto 11-metoxi-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7j**).....112

## II - ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b>	Nomenclatura dos compostos <b>1, 2, 3, 4, 5-7a-j</b> .....	28
<b>Tabela 2:</b>	Rendimentos, pontos de fusão, dados de massas e análise elementar para o composto <b>4</b> .....	31
<b>Tabela 3:</b>	Condições reacionais para a síntese do composto <b>6a (4a + 5a)</b> .....	36
<b>Tabela 4:</b>	Rendimentos, pontos de fusão e análise elementar para os compostos <b>6a-j</b> .....	37
<b>Tabela 5:</b>	Correlações $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ observadas no espectro HMQC do composto <b>6a</b> .....	41
<b>Tabela 6:</b>	Dados espetrais de RMN de $^1\text{H}$ para os compostos <b>6a-j</b> .....	46
<b>Tabela 7:</b>	Dados espetrais de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ para os compostos <b>6a-j</b> .....	47
<b>Tabela 8:</b>	Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos <b>6a-j</b> .....	49
<b>Tabela 9:</b>	Otimização das condições reacionais para a síntese de 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridinas <b>7a</b> .....	51
<b>Tabela 10:</b>	Variação das condições reacionais para a síntese de 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridinas <b>7a</b> utilizando ácido trifluoracético em $\text{CHCl}_3$ .....	51
<b>Tabela 11:</b>	Variação da condições reacionais para a síntese de 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridinas <b>7a</b> .....	52
<b>Tabela 12:</b>	Rendimentos, pontos de fusão e análise elementar para os compostos <b>7a-j</b> .....	53
<b>Tabela 13:</b>	Correlações $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ observadas no espectro HMQC do composto <b>7a</b> .....	58
<b>Tabela 14:</b>	Dados espetrais de RMN de $^1\text{H}$ para os compostos <b>7a-j</b> .....	63
<b>Tabela 15:</b>	Dados espetrais de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ para os compostos <b>7a-j</b> .....	64
<b>Tabela 16:</b>	Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos <b>7a-j</b> .....	66

### III - LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.

IUPAC - International Union of Pure and Applied Chemistry

CG - Cromatografia Gasosa

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

P.E. - Ponto de ebulação

P.F - Ponto de fusão

t.a. - Temperatura ambiente

RMN  $^1\text{H}$  - Ressonância magnética nuclear de hidrogênios

RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } - Ressonância magnética nuclear de carbonos totalmente desacoplado

HMBC - Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HMQC - Heteronuclear Multiple Quantum Correlation

$\delta$  - deslocamento químico

$^1\text{J}_{\text{C-F}}$  - constante de acoplamento carbono-flúor a uma ligação de distância

$^1\text{J}_{\text{H-H}}$  - constante de acoplamento hidrogênio-hidrogênio a uma ligação de distância

s - singlet

sa - singleto alargado

d - doubleto

dd - duplo-doubleto

t - tripleto

q - quarteto

m - multiplet (sobreposição de sinais)

C<sub>A</sub>- carbonos do anel da anilina

C<sub>N</sub>- carbonos aromáticos do anel naftalênico

H<sub>A</sub>- hidrogênios do anel da anilina

H<sub>N</sub>- hidrogênios aromáticos do anel naftalênico

DME- dimetóxi etano

DMSO, d<sub>6</sub> - dimetil sulfóxido deuterado

THF – Tetra hidrofurano

TMS - Tetrametil Silano

PPA- Ácido polifosfórico

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Os compostos heterocíclicos são largamente encontrados na natureza e são essenciais para a vida, fazendo parte do metabolismo de todas as células vivas. Por exemplo, as bases pirimidínicas e purínicas do material genético DNA, os amino ácidos essenciais prolina, histidina, triptofano, as vitaminas riboflavina, piridoxina e as famílias B<sub>12</sub> e E, são compostos heterocíclicos.<sup>1</sup>

Entre os fármacos clinicamente utilizados muitos são heterociclos, sendo produtos naturais como os antibióticos penicilina e cefalosporina, e alcalóides como morfina e reserpina. A maioria dos fármacos são heterociclos sintéticos e vem sendo utilizados como antitumorais, analgésicos, hipnóticos, vaso pressores, entre outras aplicações. Heterociclos ainda encontram aplicação na agricultura como pesticidas, inseticidas e herbicidas, na indústria como tintas, copolímeros, solventes, antioxidantes, etc. e como intermediários em síntese orgânica.<sup>1</sup> Em síntese orgânica vários heterociclos apresentam-se como intermediários sintéticos como acetais cíclicos.

Na química de heterociclos, os compostos que apresentam grupos trialometil como substituintes têm mostrado grande importância, tanto do ponto de vista sintético atuando com intermediários químicos como do ponto de vista biológico apresentando atividade biofarmacológica.<sup>2, 3</sup> A presença destes grupos halometílicos induz a mudanças na reatividade do anel, nas propriedades espectroscópicas<sup>4-6</sup> e na sua atividade biológica.<sup>7-</sup>

<sup>14</sup> Um grupo trifluormetil na molécula provoca uma diminuição da densidade de elétrons e da basicidade da molécula, e acentua a eletrofilicidade dos grupos funcionais vizinhos, devido a alta eletronegatividade do átomo de flúor. Em muitos sistemas, a substituição de um grupo metil por um grupo trifluormetil faz com que ocorra um aumento da

1. Katritzki, A. R.; Rees, E. F. V. S.; Scriven, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, II*, Elservier Science Ed., New York, **1996**, vol 5.

2. Leadneer, D.; Mitchen, L. A. *Organic Chemistry of Drugs Synthesis*, A Wiley Interscience Publication Jonh Wiley & Sons, New York, **1997**, vol. 1-3.

3. Arriba, A. F.; Gómez-Casajús, L. A.; Cavalcante, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, 318, 341.

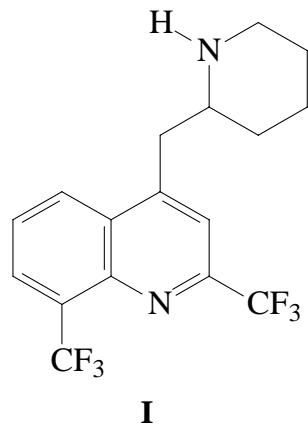
4. Martins, M. A. P.; Martins, A. C. L. *Magn. Reson. Chem.* **1994**, 32, 614.

5. Martins, M. A. P.; Freiteg, R.; Zanatta, N. *Spectroscopy Lett.* **1994**, 27, 1227.

6. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R. A.; Siqueira , G. M.; Zanatta, N. *New Advances in Analytical Techniques*, Harwood Academic Publishers, Amsterdam, **2000**, Vol. I, 605.

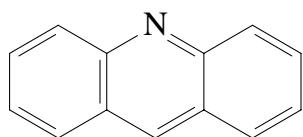
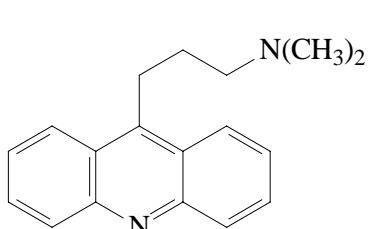
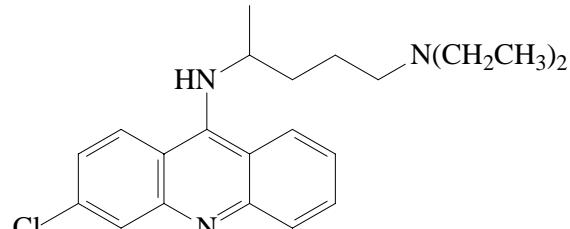
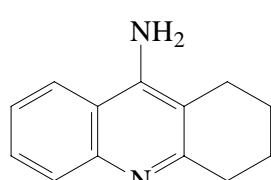
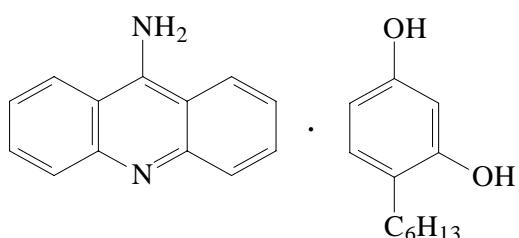
lipofilicidade ( $\pi_{CF_3} = 1.07$  versus  $\pi_{CH_3} = 0.5$ )<sup>15-17</sup>. Este aumento na lipofilicidade significa que o fármaco pode ser absorvido e transportado com mais facilidade nos sistemas biológicos, devido a uma maior permeabilidade nas membranas celulares, levando a uma melhora das propriedades farmacocinéticas das novas drogas.

Um fármaco que vem sendo utilizado na química medicinal como agente antimalarial, devido à crescente resistência a medicamentos já existentes, é a mefloquina (I), que apresenta em sua estrutura dois grupos  $CF_3$ .



- 
- 7. Bizzi, A.; Codegoni, A. M.; Garattini, S.; *Il Farmaco* **1967**, *12*, 909.
  - 8. Bellotti, T.; Connor, D.; Flynn, D. L.; Kostlan, C. R.; Nies, D. *Patente da Warner-Lambert Co.*; Chem Abstr. **1998**, *108*, 131808r.
  - 9. Izhii, T.; Shimotori, H.; Ishikaawa, K.; *Patente da Mitsui Toatsu Chemical.*; Chem. Abstr. **1990**, *112*, 35854q.
  - 10. Gaede, B. J.; McDermott, L. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 49.
  - 11. Ishii, S.; Yagi, K.; Umehara, T.; Kudo, M.; Nawamaki, T.; Watanabe, S., *Jap. Pat.* 02,129,171, **1990**; *Chem Abstr.* **1990**, *113*, 172014a.
  - 12. Shimori, H.; Izhii, T.; Yamazaki, H.; Yanase, Y.; Tanaka, Y.; *Ger. Pat.* 3, 713, 774, **1987**; *Chem Abstr.* **1988**, *108*, 112445.
  - 13. Buntain, I. G.; Hatton, L. R.; Hawkins, D.; Pearson, C. J.; Roberts, D. A.; *Eur. Pat. Appl.* 295, **117**, **1988**; *Chem Abstr.* **1990**, *112*, 35845n.
  - 14. Meazza, G.; Zanardi, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 365.
  - 15. Filler, R. *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications.*; Banks, R.E. (ed), Ellis Horwood, London, **1979**.
  - 16. Arnone, A.; Berbardi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I.I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2809.
  - 17. Lin P., Jiang J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635.

Entre a vasta gama de heterociclos conhecidos, podemos enfatizar as benzo[*b*]quinolinas, denominadas acridinas (**II**). Estes compostos vem sendo utilizados como antidepressivos e tranquilizantes<sup>18</sup> (**III**), como antimalariais<sup>19</sup> (**IV**) (comercializado pelo nome de Atabrine®), contra o mal de Alzheimer<sup>20</sup> (**V**), como antifungico<sup>21</sup> (**VI**) (comercializado em uma mistura 1:1 com 4-hexilresorcinol), entre outras aplicações.

**II****III****IV****V****VI**

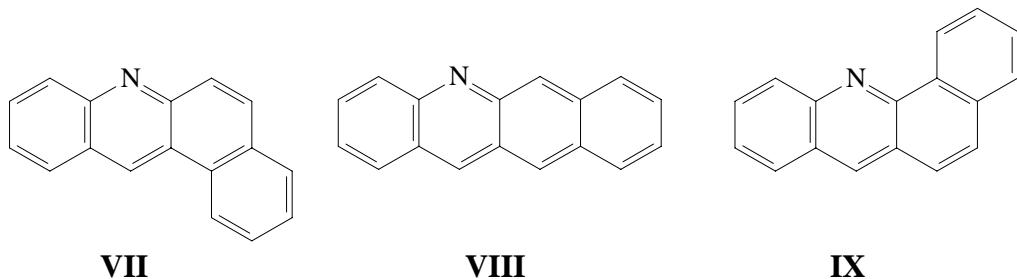
As acridinas podem ser substituídas por um anel benzênico, levando a formação de naftilquinolinas. Estes compostos são denominados benzo[*a*]acridinas (**VII**), benzo[*b*]acridinas (**VIII**) e benzo[*c*]acridinas (**IX**).

18. Zirkle, C. L. (Smith Kline and French Laboratories); U.S. Pat. 3131190, **1964**; *Chem Abstr.* **1964**, *61*, 4326a.

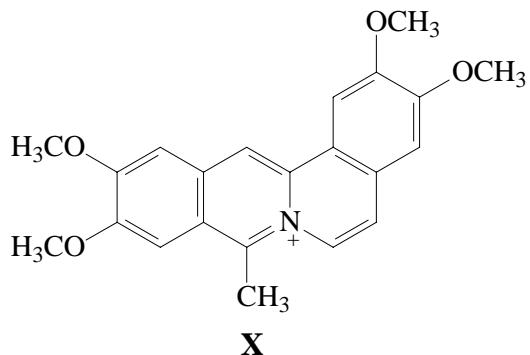
19. Mietzsch, F.; Mauss, H.; U.S. Pat. 2113357, **1938**; *Chem Abstr.* **1938**, *32*, 4286.

20. *Drugs Future* **1991**, *16*, 1067.

21. *The Merck Index*, 11<sup>th</sup> edition; S. Budavari Ed.; Merck Rahway, N.J.; **1989**, 120.



Nos últimos anos muita atenção tem sido dispensada a síntese de acridinas e seus benzo derivados devido a sua grande extensão de aplicações como agentes terapêuticos, principalmente envolvendo atividades antitumorais.<sup>22-24</sup> Acridinas benzo[*a*] e benzo[*c*] substituídas vem sendo testadas como drogas antitumorais, e podem ser consideradas bioisosteros da coralina (**X**).<sup>24</sup> A possibilidade de acridinas serem utilizadas como antitumorais, consiste em parte na possibilidade destes compostos se intercalarem com o DNA, devido a uma parte da molécula ser planar ou semi-planar.<sup>24</sup>



Em 2002, nosso grupo de pesquisa, Núcleo de Química de Heterociclos (NuQuimHe), desenvolveu uma estratégia para a síntese de benzo[*h*]quinolinas através de ciclização intramolecular dos intermediários N-(2-alquil-1-aryl-3-oxo-4,4,4-trifluor-but-1-en-1-il)-1-naftilaminas em meio ácido polifosfórico.<sup>25</sup> Como uma ampliação deste método o presente estudo descreve uma nova rota sintética visando a síntese de 7-trifluormetil-5,6-

22. Antonini, I.; Polucci, P.; Magnano, A.; Cacciamani, D.; Konieczny, M. T.; Paradziej-Lukowicz, P.; Martelli, S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2003**, *11*, 399.

23. Filloux, N.; Galy, J.-P. *Synlett* **2001**, 1137.

24. Makhey, D.; Yu, C.; Liu, A.; Liu, L. F.; LaVoie, E. J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2000**, *8*, 1171.

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

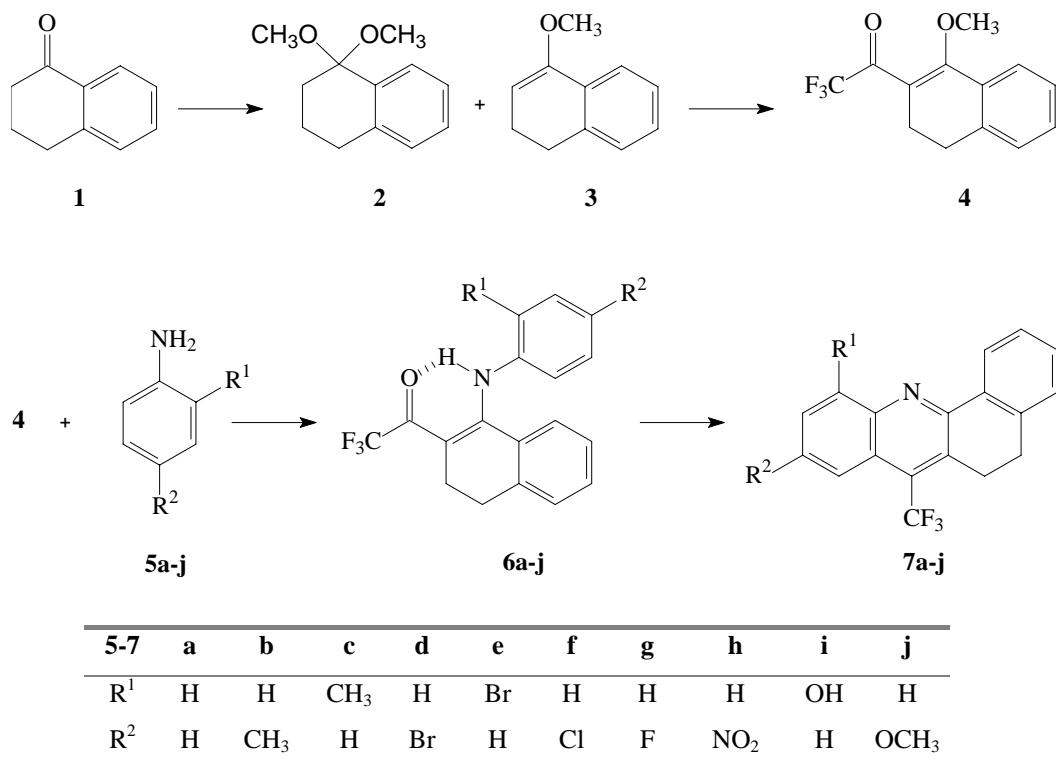
diidro-benzo[*c*]acridinas, uma vez que esta estratégia pode ser aplicada a novas  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas e a anilinas substituídas.

Esta rota sintética permite a obtenção de acridinas benzo substituídas parcialmente hidrogenadas com grande variação dos substituíntes na posição 9 e 11 de maneira econômica através da utilização de diferentes anilinas.

Assim, para esta dissertação foram traçados os seguintes objetivos:

- Sintetizar uma série de N-aryl-2-trifluoracetil-3,4-diidro-1-naftilaminas (**6**) derivadas da  $\alpha$ -tetralona (**1**), por meio de reações de acetalização e acilação;
- Sintetizar 7-trifluormetil-5,6-diidro-benzo[*c*]acridinas (**7**) a partir de reações de ciclocondesação intramolecular dos compostos **6**.

### Esquema 1:





## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Nesta revisão da literatura serão abordadas as principais referências que estão relacionadas de maneira específica aos assuntos aqui apresentados.

Inicialmente, serão descritos trabalhos sob a síntese de  $\beta$ -alcoxivinil halometil cetonas a partir de acetais e enoléteres, e seu uso na síntese de heterociclos. A seguir serão abordados trabalhos sobre reações de síntese de acridinas, principalmente derivados benzo[*c*] substituídos.

### **2.1. Acilação de Enoléteres e Acetais. Síntese de 1,1,1-Trialo-3-alquil(aril)-4-alcoxi-3-buten-2-onas**

A reação de acilação de enoléteres com derivados de ácidos haloacéticos foi inicialmente publicada por Effemberger e colaboradores.<sup>26,27</sup>

Em 1986, Hojo e colaboradores<sup>28,29</sup> descreveram a acilação de acetais derivados da acetofenona e da acetona com anidridos dicloro, tricloro e trifluoracético, onde juntamente com o acilante foi utilizado piridina. Inicialmente, a obtenção de acetais e enoléteres utilizando trimetil ortoformiato com catálise ácida, foi descrita por Wohl<sup>30</sup> em 1974.

A partir da metade da década de 80, o Núcleo de Química de Heterociclos (NuQuimHe), tem aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres e acetais com acilantes halogenados. Uma série de 1,1,1-trialo-3-alquil-4-alcoxi-3-buten-2-onas foi obtida pela otimização das condições reacionais descritas na literatura. Quando foram empregados anidrido trifluoracético e cloreto de tricloro acetila<sup>31</sup> foi possível a obtenção dos compostos com alta pureza. Entretanto o uso de cloreto de dicloro acetila<sup>32,33</sup> para a mesma série de enoléteres, não apresentou alta eficiência, sendo necessárias

26. a) Maier, R. *Diplomabier*, Universidade de Stuttagard, 1964. b) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K.H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, 115, 2766.

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

28. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013.

29. Hojo, M.; Kamitori, Y.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuch, T.; Nishigaki, T. *Synthesis* **1986**, 340.

30. Wohl, R. A. *Synthesis* **1974**, 38.

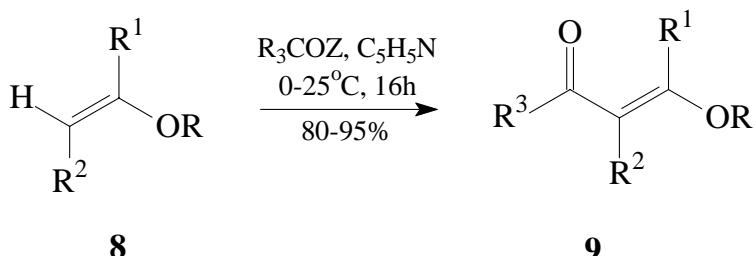
31. Martins, M. A. P.; Colla, A.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483.

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

33. Zoch, A. N.; *Dissertação de Mestrado*, **1990**, Departamento de Química, UFSM, Brasil

condições reacionais mais drásticas do que as previstas, e alguns enoléteres não formaram as  $\beta$ -alcoxivinil diclorometil cetonas (Esquema 2).

**Esquema 2:**



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R
H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
H		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
H		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -

R <sup>3</sup>	Z
CCl <sub>3</sub> ,	Cl
CHCl <sub>2</sub>	Cl
CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> COO

O método de obtenção de 1,1,1-trihalo-3-alquil(aril)-4-metóxi(etóxi)-3-buten-2-onas foi ampliada pelo NuQuimHe a partir da acilação direta de acetais derivados de acetofenonas<sup>34</sup> e propiofenonas<sup>35, 36</sup>. Esta metodologia teve por base trabalhos desenvolvidos por Knorr<sup>37</sup> e Hojo e col.<sup>38</sup> (Esquema 3).

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

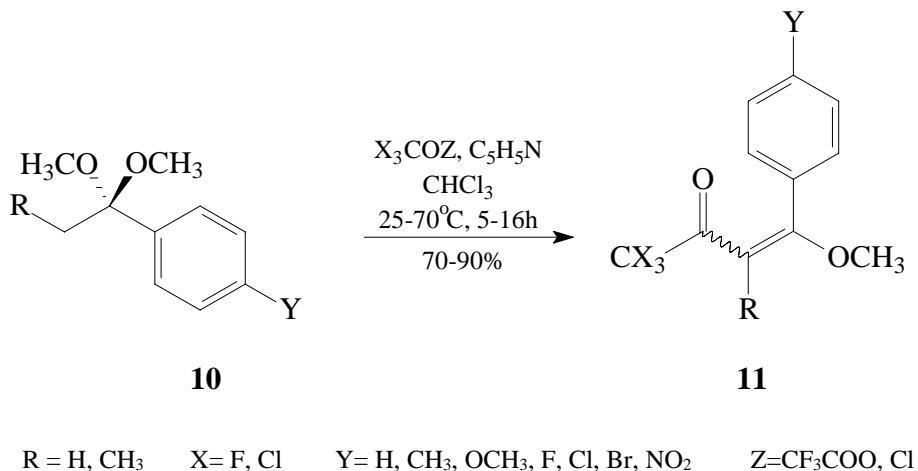
35. Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 120, 29.

36. Leão, L. L. M. *Dissertação de Mestrado*, **2001**, Departamento de Química, UFSM, Brasil.

37. Knorr, L. *Ann Chem.* **1987**, 279, 219.

38. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsu, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.

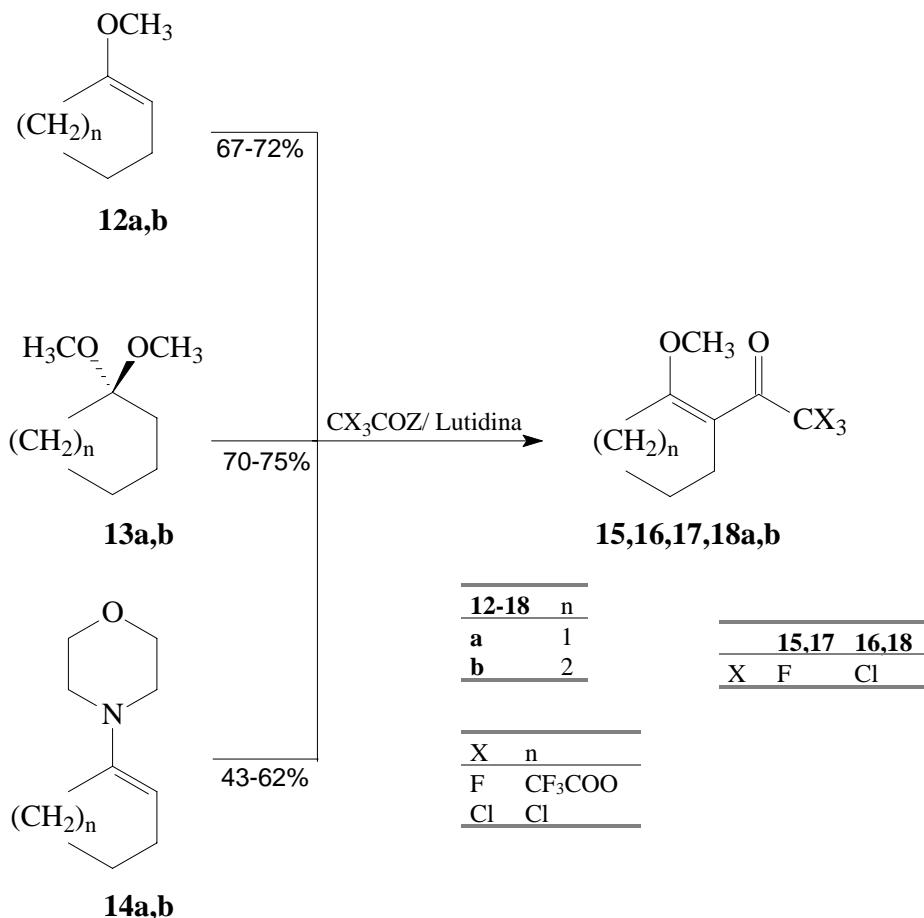
### **Esquema 3:**



Também em 1994, o NuQuimHe apresentou a síntese de  $\beta$ -alcovinil trialometil cetonas cíclicas, onde foi realizado um estudo comparativo entre as reações de acilação de acetais, enoléteres e enaminas (Esquema 4).<sup>39</sup> Este estudo constatou que a acilação tanto de enoléteres quanto de acetais apresentam rendimentos semelhantes, sendo a acilação de enoléteres mais econômica, uma vez que utiliza quantidade equimolar de enoléter e acilante, enquanto a acilação de acetais torna necessário o uso de 2 equivalentes de acilante para 1 equivalente de acetal, para a acilação de enaminas foram observados rendimentos menores, e condições reacionais mais laboriosas foram necessárias.

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

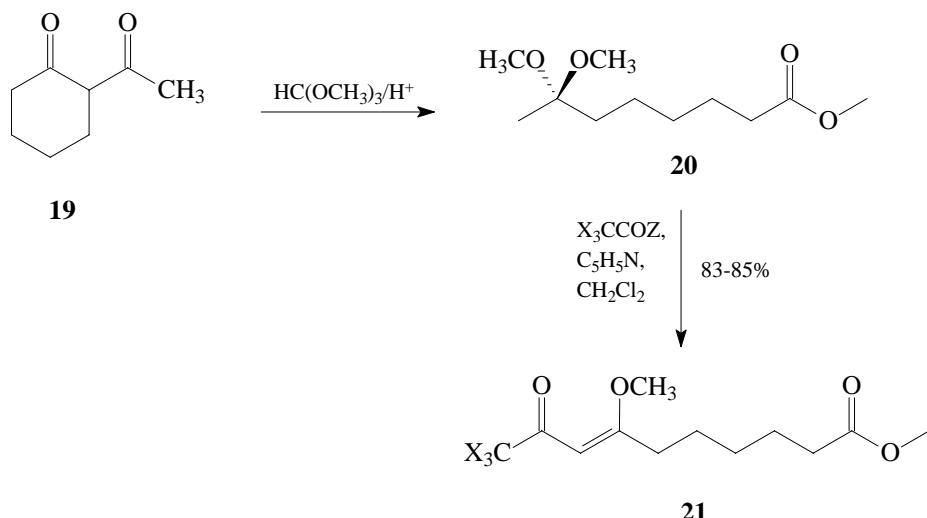
**Esquema 4:**



Em 1999, Martins e col.<sup>40</sup> descreveram a acilação do acetal 7,7-dimetoxi-octanoato, derivado da dicetona 2-acetil-hexanona. A obtenção regioespecífica de 10,10,10-trialo-9-oxo-7-metóxi-7-decanoato de metila demonstra a versatilidade do método para síntese de vinil cetonas com cadeia funcionalizada (Esquema 5).

40. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synlett* **1999**, 6, 789.

**Esquema 5:**



Nenajdenko e col.<sup>41</sup> descreveram, em 1997, a síntese de várias trifluormetil cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas a partir de diferentes precursores, e a utilização destes na síntese de heterociclos.

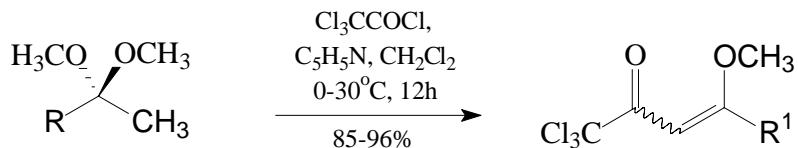
Martins e col.<sup>42</sup> e Bonacorso e col.<sup>43</sup> demonstraram a síntese de 1,1,1-trialo-3-alquil-4-metóxi-3-buten-2-onas triclorometiladas (Esquema 6) e trifluormetiladas (Esquema 7), respectivamente. Em ambas as sínteses os precursores foram acetais derivados de alquil metil cetonas.

41. Nenajdenko, V. G.; Sanin, A. V.; Balenkova, E. S. *Molecules* **1997**, 2, 146.

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

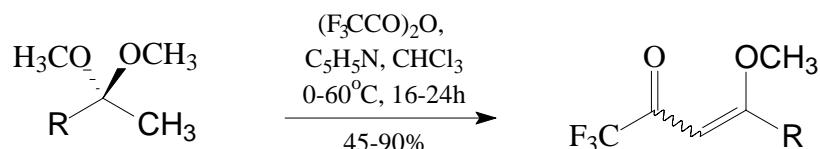
43. Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 177.

## **Esquema 6:**



	<b>22</b>		<b>23</b>		
<b>22-23</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>
R	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
R <sup>1</sup>				-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(OCH <sub>3</sub> )=CHC(O)CCl <sub>3</sub>	

### **Esquema 7:**



<b>24-25</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>
R	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>



## 2.2. Utilização de 1,1,1-Trialo-3-alquil(aril)-4-alcoxi-3-alquen-2-onas na Síntese de Heterociclos.

A partir da década de 90 o Núcleo de Química de Heterociclos (NuQuimHe) vêm desenvolvendo metodologias para utilização de 1,1,1-trialo-3-alquil(aril)-4-alcoxi-3-alquen-2-onas na síntese de heterociclos.

A versatilidade destes sistemas se deve em parte a diferença de reatividade entre o carbono  $\beta$ -carbonílico e o carbono carbonílico possibilitando a obtenção de compostos heterocíclicos de maneira regio-específica. A mesma diferença de reatividade é observada para compostos dicarbonílicos que possuam um grupamento trialometil em uma de suas carbonilas

Uma outra vantagem na utilização destes sistemas é a possibilidade de obtenção de enamino-cetonas trifluormetiladas, que são importantes intermediários em vários tipos de síntese. Estes intermediários são obtidos por reações de adição-eliminação, pelo ataque do átomo de nitrogênio de uma amina, por exemplo, ao carbono  $\beta$ -carbonílico, ocorrendo a saída de uma molécula de álcool.

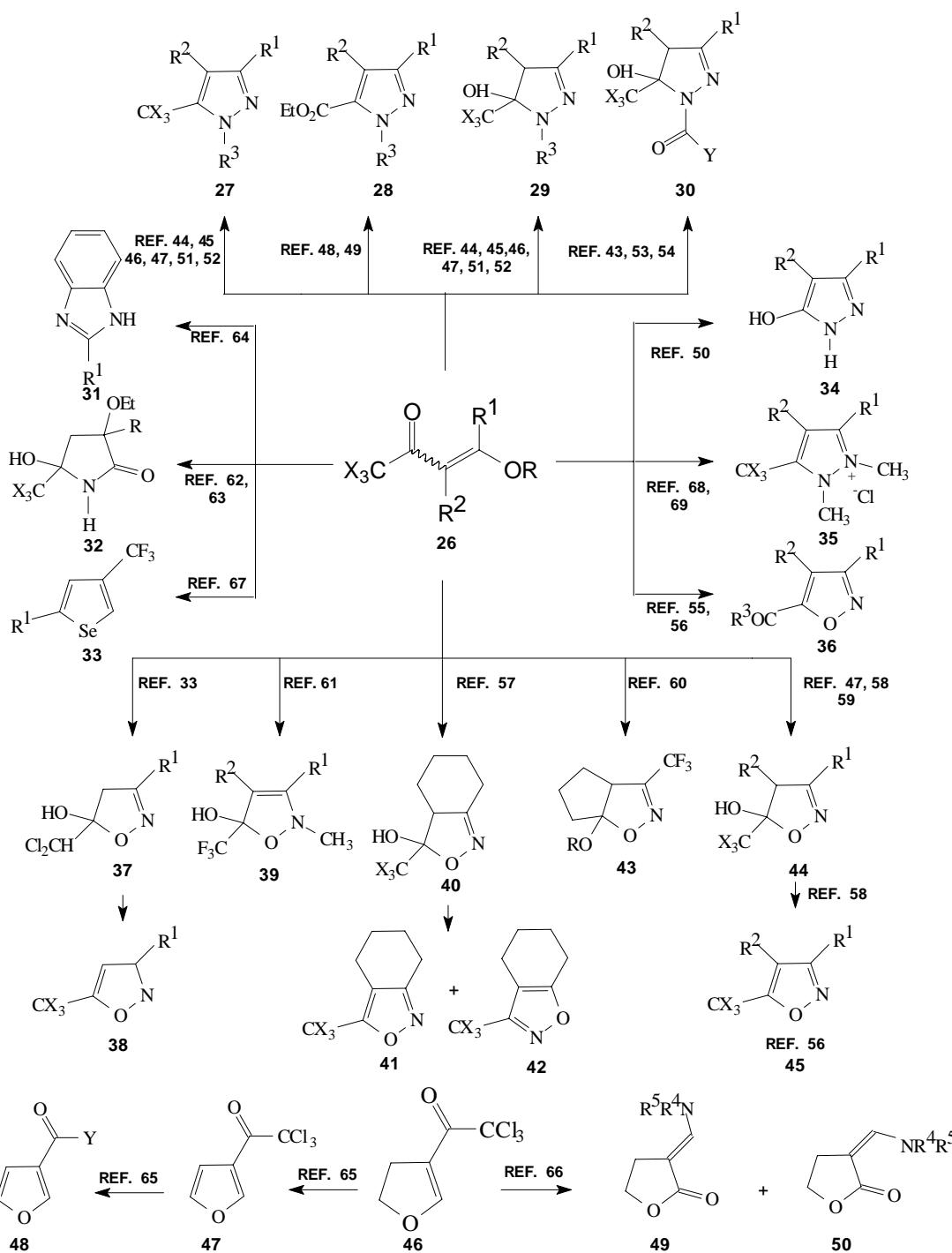
De uma maneira geral, o NuQuimHe tem utilizado as  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas, e seus análogos dicarbonílicos obtidos após hidrólise das mesmas, em reações com dinucleófilos do tipo 1,2, 1,3 ou 1,4 levando a formação de heterociclos de 5 como pirazóis,<sup>44-52</sup> pirazolinas,<sup>43-47, 51-54</sup> isoxazóis,<sup>33, 55-58</sup> isoxazolininas,<sup>33,47,52,57-61</sup>

- 25. Bonacorso, H. G.; Duarte, S. H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 1037.
- 33. Zoch, A. N.; *Dissertação de Mestrado*, **1990**, Departamento de Química, UFSM, Brasil.
- 35. Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 120, 29.
- 44. Pereira, C. M. P. *Tese de Doutorado*, UFSM, Brasil, **2004**.
- 43. Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 177.
- 45. Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, 30, 1159.
- 46. Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthetic Commun.* **2002**, 32(10), 1585.
- 47. Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Cunico, W.; Rossato, M.; Pereira, C. M. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4935.
- 48. Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491.
- 49. Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 217.
- 50. Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5005.
- 51. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6669.
- 52. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthetic Commun.* **2000**, 30, 1457.

pirrolidinonas,<sup>62,63</sup> imidazóis,<sup>64</sup> furanos,<sup>65</sup> lactonas,<sup>66</sup> isoselenazóis,<sup>67</sup> íons pirazolinicos,<sup>68,69</sup> (Esquema 8). Heterociclos de 6 e 7 membros, como piridinas,<sup>70</sup> pirimidinas,<sup>71-74</sup> pirimidinonas,<sup>35,52,75-79</sup> tiopirimidinonas,<sup>75,80</sup> tiazinas,<sup>81</sup> benzoquinolinas,<sup>25</sup> diazepinos<sup>82,83</sup> (Esquema 9) e também bis heterociclos<sup>84-89</sup> trialometil substituídos (Esquema 10). Sendo que o grupamento  $\text{CCl}_3$  em alguns casos ainda pode ser derivatizado para carboxilas.

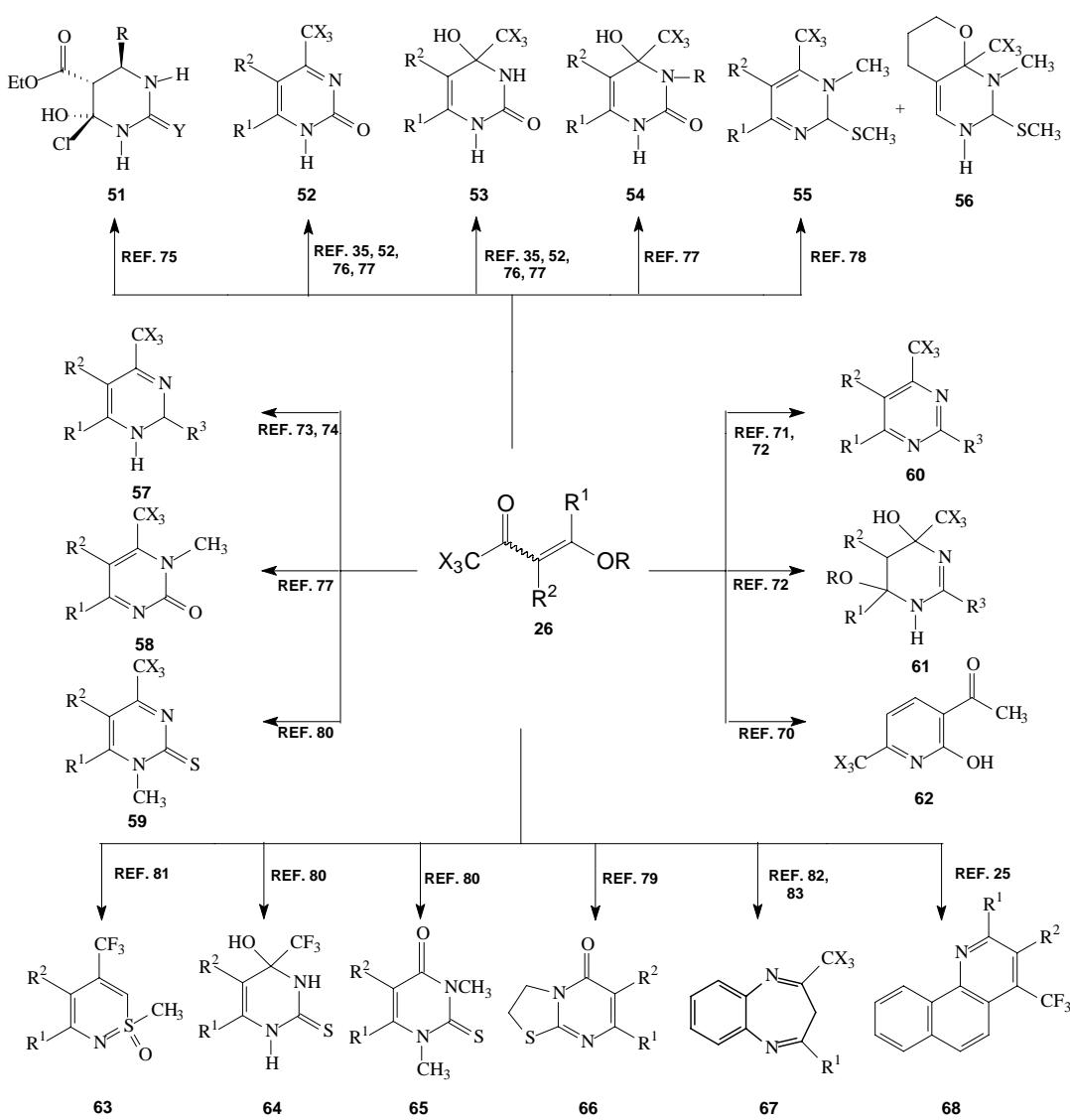
53. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 23.
54. Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Oliveira, A. B.; Höerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 345.
55. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 293.
56. Martins, M. A. P.; Neto, M.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthetic Comm.* **2002**, 32(3), 425.
57. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 731.
58. Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1619.
59. Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R.; Bonacorso, H.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7005.
60. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R. A.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1223.
61. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 837.
62. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 123, 261.
63. Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Cortelini, M. F. M.; Beux, S.; Santos, A. P. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 2404.
64. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 45.
65. Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S. C.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5689.
66. Zanatta, N.; Barichello, R.; Pauletto, M. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 961.
67. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta N. *Synthesis* **2002**, 15.
68. Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2002**, 118, 69.
69. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthetic Commun.* **2002**, 32(3), 419.
70. Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 765.
71. Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 509.
72. Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Ellenshon, R.; Marques, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 451.
73. Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Loro, E.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 107, 149.
74. Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Comm.* **2001**, 31, 2855.
75. Martins, M. A. P.; Teixeira, M. V. M.; Cunico, W.; Scapim, E.; Mayer, R.; Pereira, C. M. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Peppe, C., Yuan, Y.-F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8991.
76. Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Blanco, I.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, 2, 118.
77. Zanatta, N.; Blanco, I.; Pacholski, L.; Martins, M. A. P. *Química Nova* **1993**, 16, 15.

**Esquema 8:**



78. Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 735.  
 79. Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9315.  
 80. Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G. ; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 1213.  
 81. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T; Lourega, R. V. ; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1431.

**Esquema 9:**



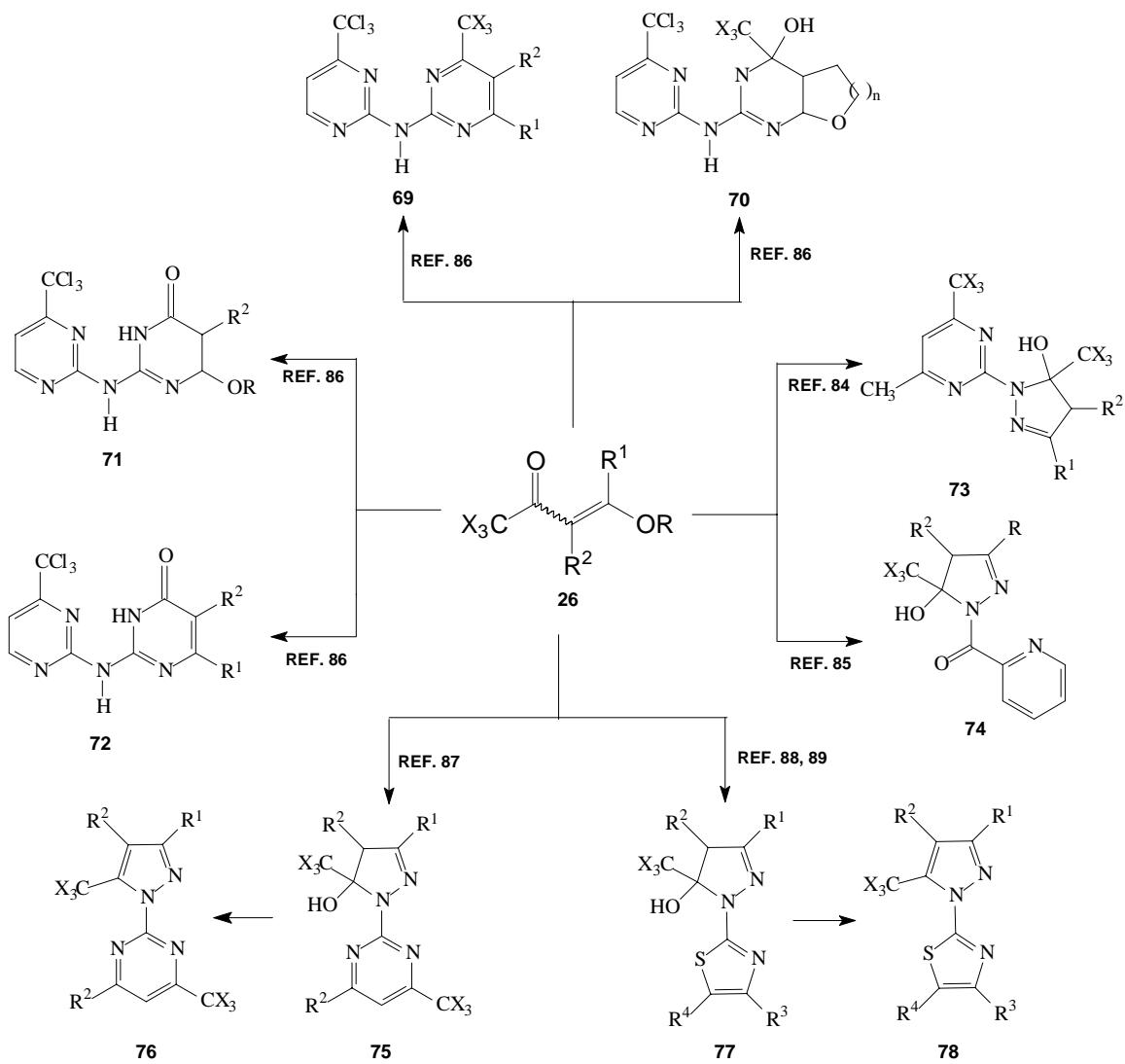
82. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9155.

83. Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthetic Commun.* **2002**, 32, 3233.

84. Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2003**, 894.

85. Bonacorso, H. G.; Lewandowiski, H.; Drekenner, R. L.; Costa, M. B.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Peppe, C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 122, 159.

**Esquema 10:**



86. Zanatta, N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 943.

87. Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1505.

88. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Muniz, M. N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 1079.

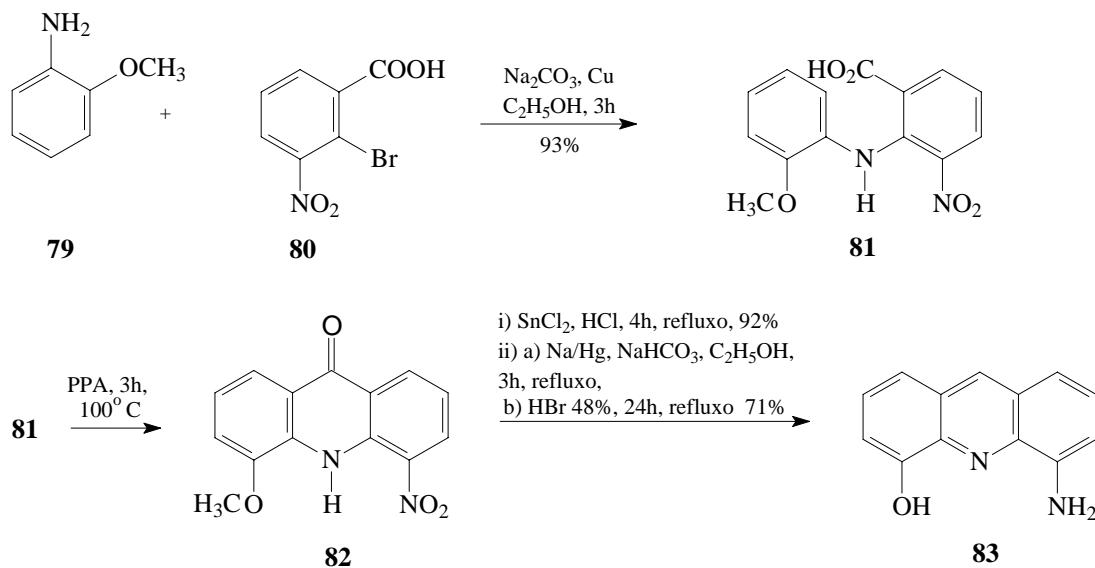
89. Bonacorso, H. G.; Muniz, M. N.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroatom Chem.* **2003**, *14*, 132.

### 2.3. Obtenção de Acridinas e Derivados Benzo Substituídos

As reações de ciclização visando a obtenção de acridinas são, na maioria das vezes, realizadas via adição eletrofílica aromática, sendo dificilmente obtidas por outros métodos<sup>90</sup>. A etapa de formação do intermediário, anterior a ciclização, é geralmente uma condensação de Ullmann (reação entre uma amina aromática e um ácido benzóico), uma reação de Friendlaender (reação entre o-aminobenzoldeído e uma cetona ou aldeído) ou uma reação de adição-eliminação que leva a N-aryl-naftilaminas, envolvendo anilinas e N-alquil-naftilaminas. Para a etapa de ciclização é comum a presença no meio racional de ácidos de Lewis, como ácido polifosfórico (PPA),  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , entre outros.

Issmaili e col.<sup>91</sup> descreveram uma rota sintética envolvendo uma condensação de Ullmann entre *o*-anisidina e ácido 2-bromo-3-nitrobenzóico. A etapa de ciclização utilizou PPA levando a uma acridinona. Subsequentemente a acridinona **82** deu origem a 4-amino-5-metoxi-acridina através de reações de redução (Esquema 11).

**Esquema 11:**

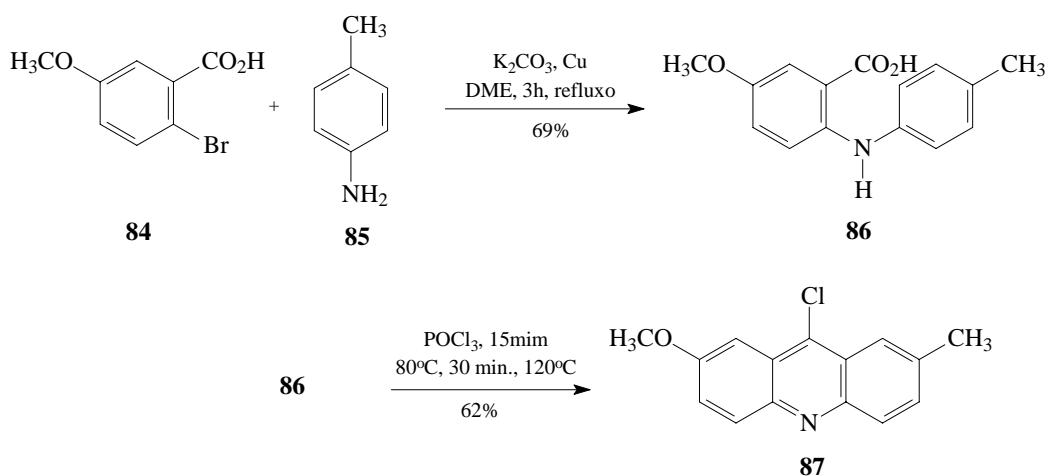


90. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E.; Tomifugi, T.; Imazaki, N. *Synthesis* **1990**, 1135.

91. Issmaili, S.; Boyer, G.; Galy, J.-P. *Synlett* **1999**, 641.

O mesmo tipo de reação inicial foi apresentada na rota desenvolvida por Filloux e Galy<sup>23</sup> para a síntese de 2-metil-7-metoxi-9-cloro-acridina. Após a condensação de Ullmann, a ciclização intramolecular ocorreu em  $\text{POCl}_3$ , com rendimento de 62% (Esquema 12).

**Esquema 12:**

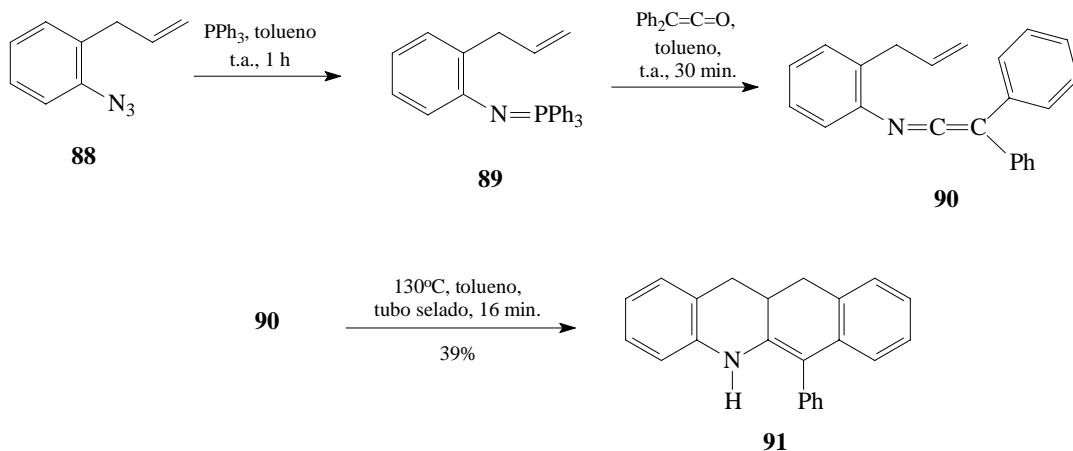


Alajarín e col.<sup>92</sup> descreveram a síntese de uma tetraidrobenzo[*b*]acridina, obtida por uma cicloadição intramolecular [4+2], com rendimento na etapa de ciclização de 39% (Esquema 13).

23. Filloux, N.; Galy, J.-P. *Synlett* **2001**, 1137.

92. Alajarín, M.; Vidal, A.; Ortín, M.-M.; Tovar, F. *Synthesis* **2002**, 2393.

**Esquema 13:**

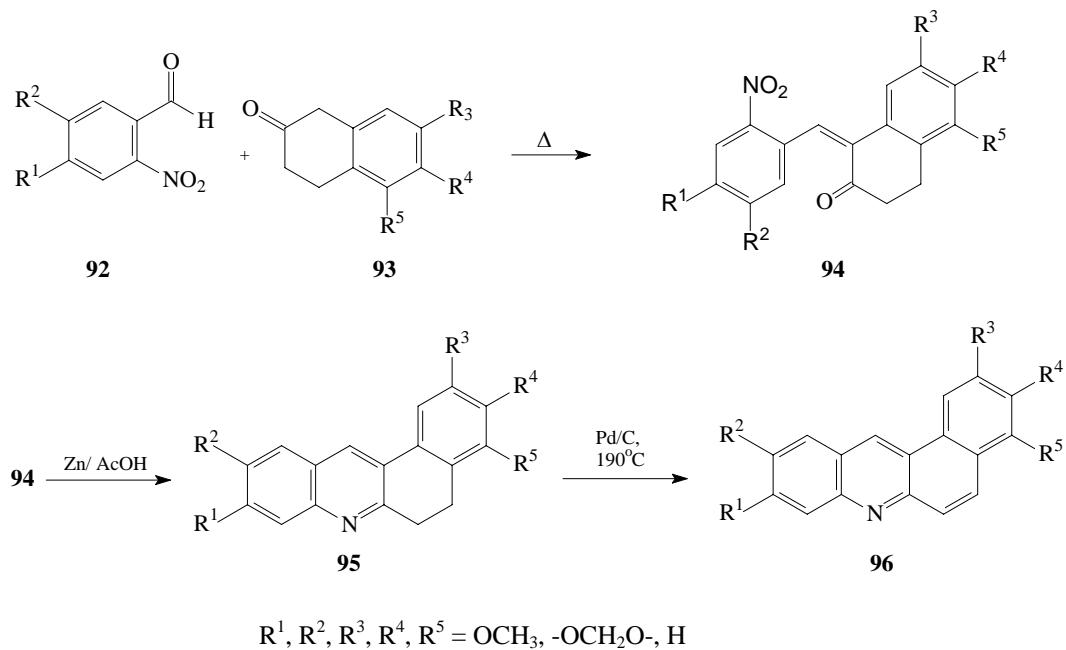


Makhey e col.<sup>24</sup> publicaram a síntese de uma série de 5,6-diidrobenzo[*a*]acridinas e seus correspondentes compostos desidrogenados derivados da 2-tetralona (Esquema 14). Neste artigo os autores realizaram um estudo destes compostos como antitumorais, sendo que as benzo[*a*]acridinas apresentaram resultados iniciais promissores quanto a esta atividade.

---

24. Makhey, D.; Yu, C.; Liu, A.; Liu, L. F.; LaVoie, E. J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2000**, *8*, 1171.

**Esquema 14:**

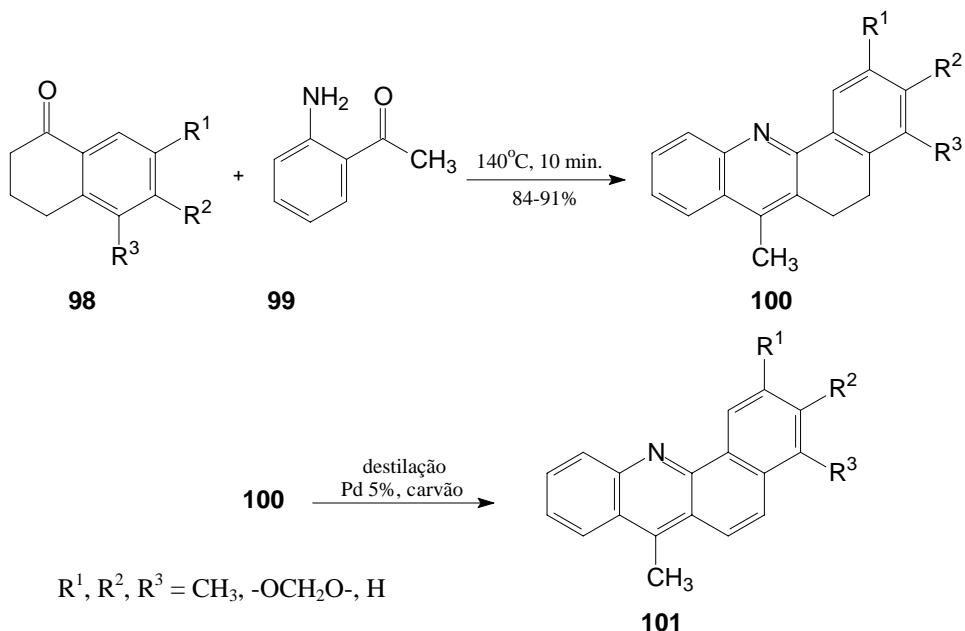


A síntese de benzo[*c*]acridina foi publicada em 1983 por Croisy-Delcey e col.<sup>93</sup> onde 7-metil-5,6-diidrobenzo[*c*]acridinas foram obtidas utilizando reação de Friedlaender-Kempter. A desidrogenação a 7-metil-benzo[*c*]acridina foi realizada por destilação sob Pd 5% em carvão (Esquema 15).

---

93. Croisy-Delcey, M.; Croisy, A.; Zadjela, F.; Lhoste, J.-M. *J. Med. Chem.*, **1983** 26, 303.

**Esquema 15:**

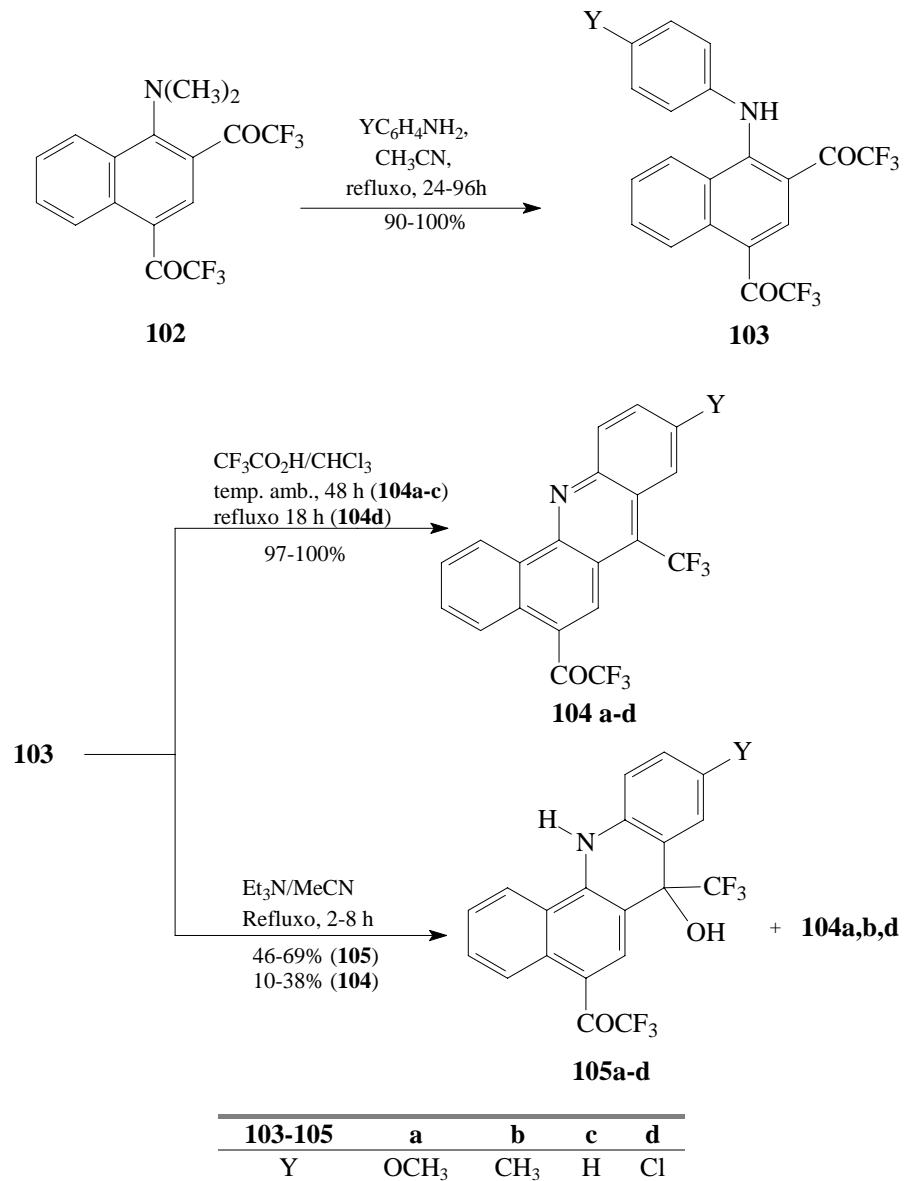


Hojo e col.<sup>90</sup> descreveram a síntese de benzo[*c*]acridinas e diidrobenzo[*c*]acridinas a partir de N-aryl-2,4-bis(trifluoracetil)-1-naftilaminas, derivadas da N,N-dimetil-naftilamina. Para a etapa de ciclização, quando foi utilizado ácido trifluoracético em clorofórmio, houve a formação de benzo[*c*]acridinas 5-trifluoracetil substituídas com rendimentos de 97-100%. Quando os autores utilizaram trietilamina em acetonitrila, os produtos resultantes formaram uma mistura de benzo[*c*]acridinas e 7-hidroxi-7,12-dihidrobenzo[*c*]acridinas (Esquema 16).

---

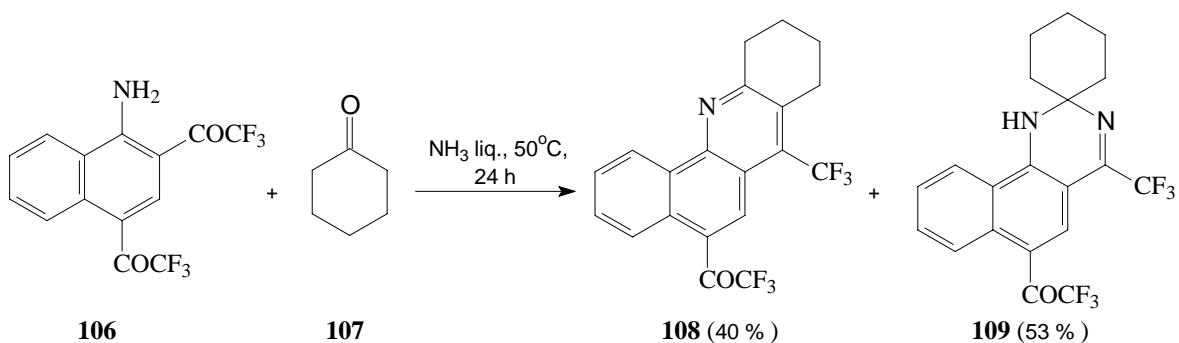
90. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E.; Tomifugi, T.; Imazaki, N. *Synthesis* **1990**, 1135.

**Esquema 16:**



Em 1998, Okada e col.<sup>94</sup> desenvolveram uma metodologia para a síntese de quinolinas a partir de cetonas utilizando amônia líquida. Esta reação levou a obtenção de uma mistura dos compostos tetraidrobenzo[*c*]acridina **108**, com rendimento de 40%, e diidropirimidina com rendimento de 53 % (Esquema 17).

**Esquema 17:**

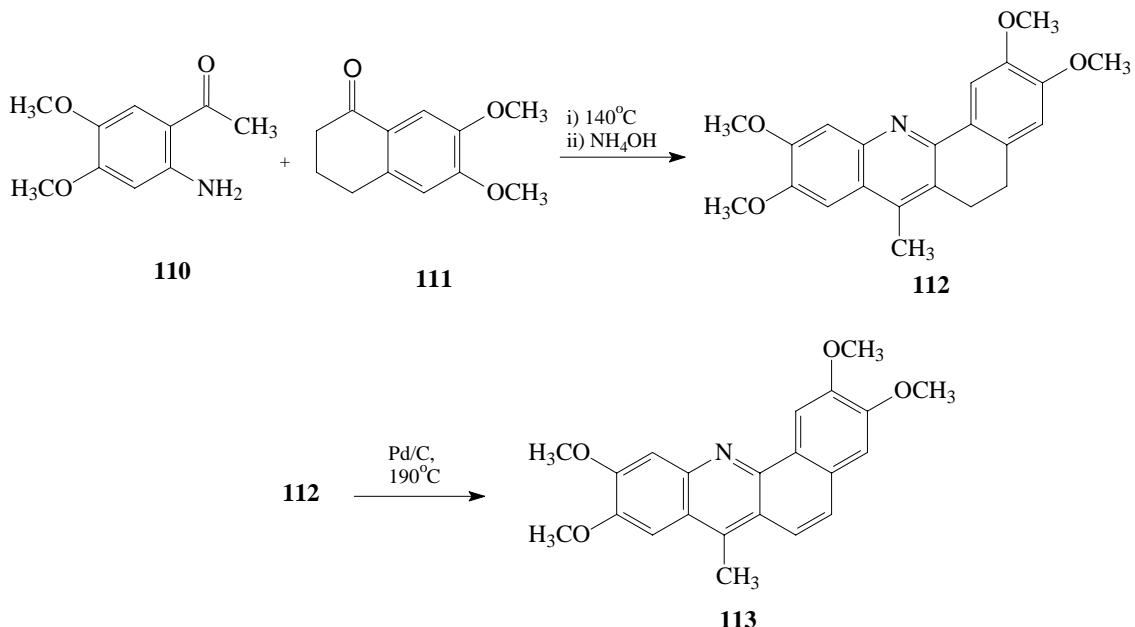


Makhey e col.<sup>24</sup> também descreveram a síntese de 2,3,9,10-tetrametoxi-7-metil-5,6-diidrobenzo[*c*]acridina e seu correspondente oxidado 2,3,9,10-tetrametoxi-7-metilbenzo[*c*]acridina derivados da 6,7-dimetoxi-1-tetralona com 2-amino-4,5-dimetoxi-acetofenona. A reação para obtenção do composto diidrogenado ocorreu a  $140^\circ\text{C}$  com adição de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A posterior desidrogenação foi realizada com Pd/C (Esquema 18).

24. Makhey, D.; Yu, C.; Liu, A.; Liu, L. F.; LaVoie, E. J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2000**, 8, 1171.

94. Okada, E.; Tsukushi, N.; Huang, T.-K.; Tone, H.; Gotoh, N.; Takeuchi, H.; Hojo, M. *Heterocycles* **1998**, 48, 95.

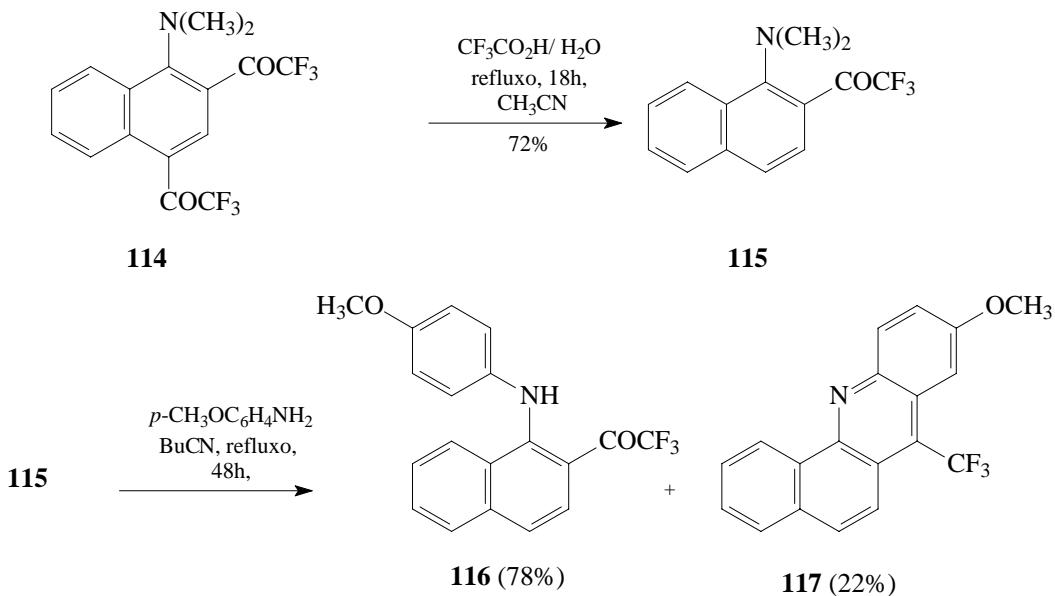
**Esquema 18:**



Mais recentemente, em 2003, Okada e col.<sup>95</sup> descreveram a síntese de 6-trifluormetil-8-metoxi-benzo[*c*]acridina. A rota descrita pelos autores consistiu em partir da naftilamina e obter N-aryl-2,4-bis(trifluoracetil)-1-naftilaminas. Na etapa seguinte ocorreu a remoção o grupo trifluoracetil da posição 4. Posteriormente, o ataque do nucleófilo *p*-metoxi-anilina à naftilamina trifluormetilada conduziu a uma mistura do composto acíclico naftilamina N-aryl substituído e da benzo[*c*]acridina, com rendimentos de 78 e 22%, respectivamente (Esquema 19).

95. Okada, E.; Otsuki, Y.; Shinohara, M.; Médebielle, M.; Shimizu, Y.; Takeuchi, H.; *Tetrahedron Lett.* **2003** *44*, 741.

**Esquema 19:**





### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo será descrita, detalhadamente, a rota sintética para obtenção de 5,6-diidrobenzo[*c*]acridinas (**7a-j**) derivadas da cetona cíclica tetralona (**1**).

Na primeira etapa serão apresentados os resultados obtidos para a síntese de 1-metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno (**4**) conforme metodologia desenvolvida por Effemberger e col.<sup>26, 27</sup>, Hojo e col.<sup>28, 29, 38</sup> e sistematizada por Martins e col.<sup>31</sup>, obtendo assim uma nova trifluormetilvinil cetona cíclica.

Na seqüência, será descrita a obtenção dos intermediários N-aryl-2-trifluoracetil-3,4-diidro-naftilaminas (**6**), a partir de reações de adição-eliminação do composto 1-metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidro-naftaleno (**4**) com anilinas *ortho*- ou *para*-susbtituídas (**5a-j**). Em uma etapa subseqüente será aplicada uma metodologia já utilizada em nosso grupo de pesquisa<sup>25</sup>, para ciclização dos compostos **6a-j**, levando a um nova série de benzo[*c*]acridinas (**7a-j**).

Inicialmente serão apresentadas a numeração e a nomenclatura dos compostos sintetizados.

---

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

26. a) Maier, R. *Diplomabier*, Universidade de Stuttagard, **1964**. b) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K.H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766.

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

28. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013.

29. Hojo, M.; Kamitori, Y.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuch, T.; Nishigaki, T. *Synthesis* **1986**, 340.

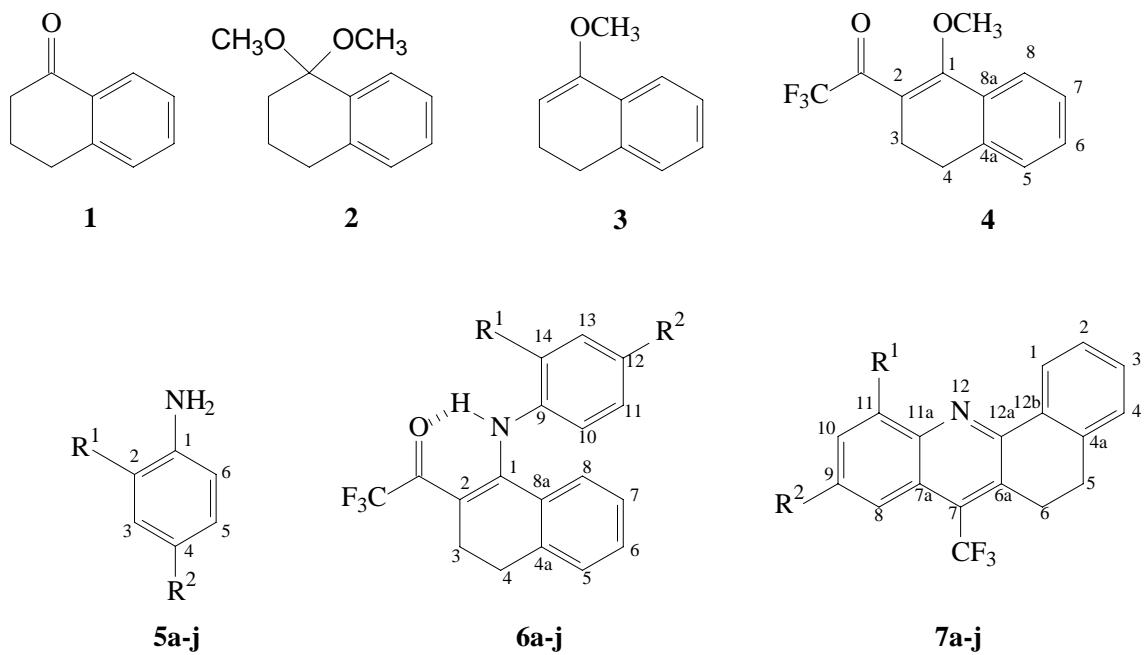
31. Martins, M. A. P.; Colla, A.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483.

38. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsu, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.

### 3.1. Apresentação dos compostos

#### 3.1.1. Numeração dos compostos

A numeração dos compostos que foi adotada neste trabalho está representada no Esquema 1 e na Figura 1.



**Figura 1:** Numeração dos compostos **1, 2, 3, 4, 5-7a-j.**

#### 3.1.2. Nomenclatura dos compostos **1, 2, 3, 4, 5-7a-j**

A nomenclatura para os compostos em questão, segundo o Chemical Abstract, está listada na Tabela 1.

**Tabela 1:** Nomenclatura dos compostos **1, 2, 3, 4, 5-7aj**

Composto	Nomenclatura
<b>1</b>	$\alpha$ -tetralona
<b>2</b>	1-metoxi-3,4-diidronaftaleno
<b>3</b>	1,1-dimetoxi-1,2,3,4-tetraidronaftaleno
<b>4</b>	1-metoxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno
<b>5a</b>	Anilina
<b>5b</b>	4-metilanilina
<b>5c</b>	2-metilanilina
<b>5d</b>	4-bromoanilina
<b>5e</b>	2-bromoanilina
<b>5f</b>	4-cloroanilina
<b>5g</b>	4-fluoranilina
<b>5h</b>	4-nitroanilina
<b>5i</b>	2-hidroxianilina
<b>5j</b>	4-metoxianilina
<b>6a</b>	N-fenil-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina
<b>6b</b>	N-(4'-metilfenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina
<b>6c</b>	N-(2'-metilfenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina
<b>6d</b>	N-(4'-bromofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina
<b>6e</b>	N-(2'-bromofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina
<b>6f</b>	N-(4'-clorofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina
<b>6g</b>	N-(4'-fluorfenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina
<b>6h</b>	N-(4'-nitrofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina
<b>6i</b>	N-(2'-hidroxifenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina
<b>6j</b>	N-(4'-metoxifenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina
<b>7a</b>	7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina
<b>7b</b>	9-metil-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina
<b>7c</b>	11-metil-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina
<b>7d</b>	9-bromo-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina
<b>7e</b>	11-bromo-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina
<b>7f</b>	9-cloro-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina

---

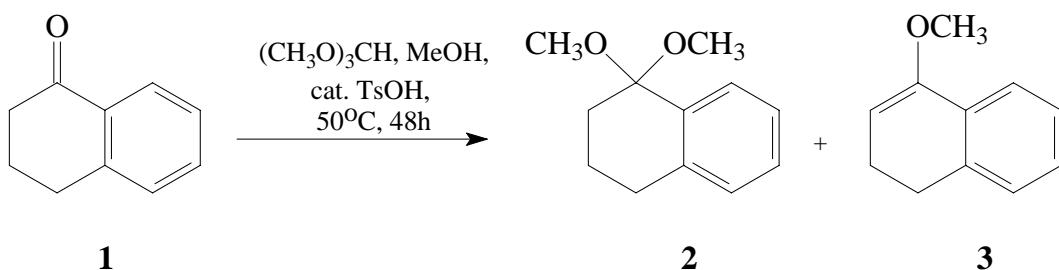
<b>7g</b>	9-fluor-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina
<b>7h</b>	9-nitro-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina
<b>7i</b>	11-hidroxi-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina
<b>7j</b>	9-metoxi-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina

---

### 3.2. Síntese de 1-Metoxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno (4).

A reação de acetalização da cetona ciclícica tetralona, utilizando trietil ortoformiato a 25°C, em metanol, com catálise de ácido *p*-toluenosulfônico, levou a uma mistura dos compostos **2** e **3**. Para separar esta mistura de produtos foi utilizada destilação a pressão reduzida, entretanto os dois compostos apresentaram pontos de ebulação semelhantes, sendo inviável sua separação. Como o método de destilação não se mostrou eficiente, as condições reacionais foram alteradas, na tentativa de obter um único produto. Foi escolhido então por aquecer o meio reacional a 50°C, e obter unicamente o enoléter, uma vez que Wohl<sup>30</sup> descreveu a formação do enoléter derivado da ciclohexanona, a partir do aquecimento, em coluna de refluxo, do respectivo acetal. Entretanto, os derivados da  $\alpha$ -tetralona apresentaram um comportamento diferente dos derivados da ciclohexanona, sendo obtida uma mistura dos produtos acetal **2** e enoléter **3** (Esquema 20).

**Esquema 20:**

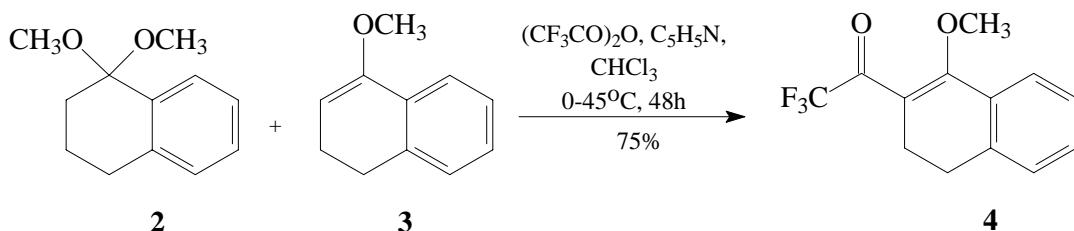


A mistura de acetal e enoléter não foi separada, e ambos sofreram reação de acilação, levando ao composto 1-metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno (**4**). O

30. Wohl, R. A. *Synthesis* **1974**, 38

composto **4** foi sintetizado através de uma reação da mistura do acetal **2** e do enoléter **3** com anidrido trifluor acético, em presença de piridina, conforme metodologia descrita por Effenberger e col.<sup>26, 27</sup>, Hojo e col.<sup>28, 29, 38</sup> e sistematizada por Martins e col.<sup>31</sup> (Esquema 21), onde para fim de cálculos estequiométricos a mistura foi considerada como contendo unicamente o composto acetal **2**, uma vez que este necessita uma relação molar de 1:2 com relação ao acilante anidrido trifluoracético.

**Esquema 21**



### 3.2.1. Purificação do composto **4**

O composto **4**, após ser isolado do meio reacional (ver parte experimental), apresentou-se como um líquido escuro, sendo necessário o uso de destilação a pressão reduzida para sua purificação. Após destilação a 110°C a 1,5mbar, o composto **4** apresentou-se como um líquido amarelo pouco viscoso e com rendimento de 75% (com relação ao composto **1**). A Tabela 2 mostra as constantes físicas, fórmula e peso molecular, principais íons no CG-MS, rendimento e análise elementar do composto **4**.

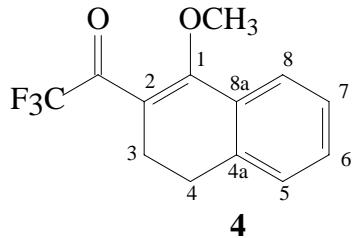
- 
26. a) Maier, R. *Diplomabier*, Universidade de Stuttagard, **1964**. b)Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K.H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766.  
 27. Effenberger, F.; Schonwalder, K.H. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3270.  
 28. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013.  
 29. Hojo, M.; Kamitori, Y.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuch, T.; Nishigaki, T. *Synthesis* **1986**, 340.  
 31. Martins, M. A. P.; Colla, A.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483.  
 38. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsu, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.

**Tabela 2:** Rendimentos, pontos de ebulação, dados de espectroscopia de Massas e análise elementar para o composto **4**.

Rend. <sup>a</sup> (%)	Fórmula Molecular PM (g/mol)	P. E. (°C/mbar)	CG-MS mz (%)	Análise Elementar (%)	
				Calc/ Experimental	
				C	H
	$C_{13}H_{11}F_3O_2$	110/1,5	256 ( $M^+$ , 24), 187 (100), 159 (6), 144 (24), 69 (18)	60,94 60,80	4,33 4,34
<b>4</b>	75	256,22			

<sup>a</sup> Rendimento do composto purificado, com relação ao composto **1**.

### 3.2.2. Identificação do composto **4**



A identificação do composto **4** foi feita por RMN  $^1H$ ,  $^{13}C$  { $^1H$ } e por espectrômetria de Massas. O espectro de RMN  $^1H$  em  $CDCl_3$  (Figura 2), para o composto **4** mostrou um multiplet na região de 7,60-7,24 ppm, referente aos sinais dos hidrogênios aromáticos; um singlet em 3,85 ppm, relativo aos três hidrogênios do grupo metoxila e dois multipletos, um de 2,84 a 2,77 ppm, correspondente ao hidrogênio da posição 4; outro na região de 2,66-2,59 ppm, relativo ao hidrogênio da posição 3.

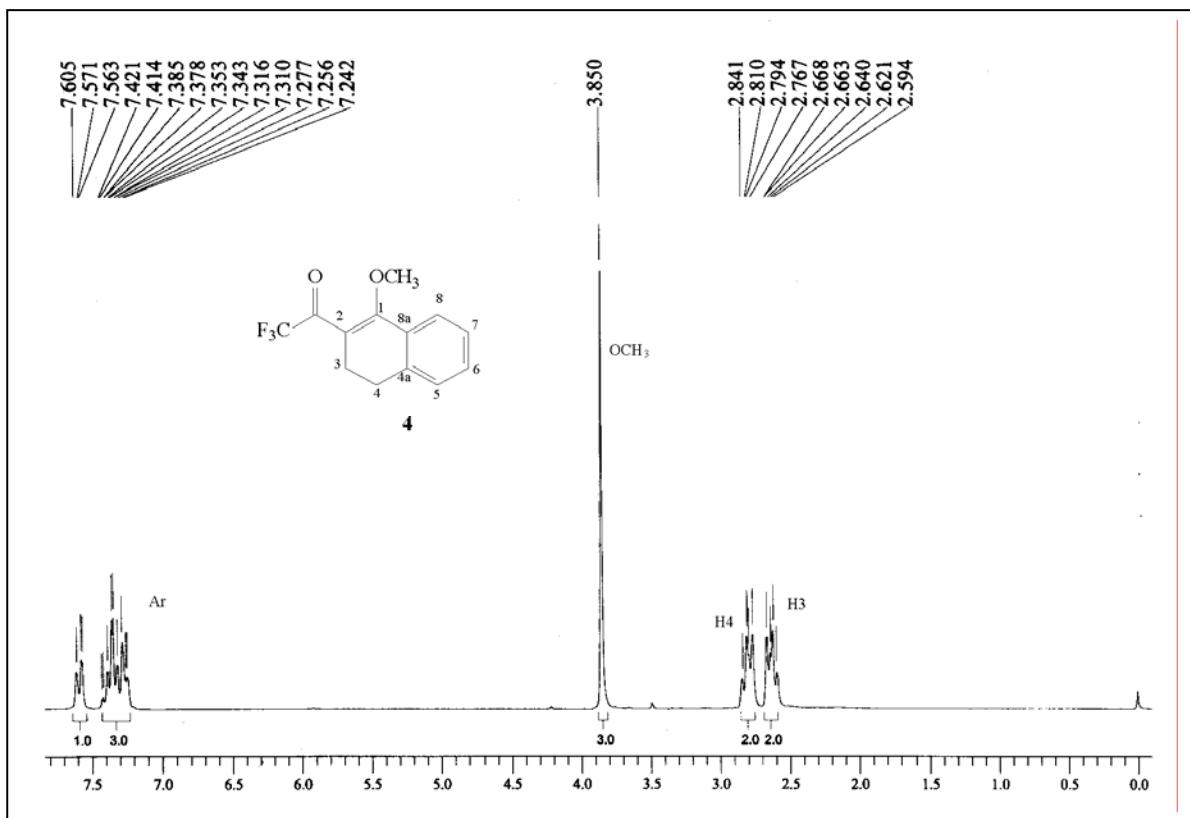


Figura 2: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz registrado em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  do composto 1-metoxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno (**4**).

No espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  do composto **4** em  $\text{CDCl}_3$  (Figura 3), o carbono carbonílico apresentou um quarteto em 180,8 ppm com um  $^2J_{\text{C}-\text{F}}=36$  Hz; o carbono vinílico C1, um sinal em 165,3; os carbonos aromáticos apresentaram 6 sinais em 140,8; 131,1, 129,0; 127,9; 125,3 e 120,91. O carbono trifluormetílico em 116,6 ppm apresentou um quarteto com um  $^1J_{\text{C}-\text{F}}=288$ ; o carbono vinílico C2 apresentou um sinal em 116,0 ppm; o carbono do grupo metoxila apresentou um sinal em 61,6 ppm; o sinal do carbono 4 deu um sinal em 27,5 ppm e o carbono 3 apresentou um sinal em 22,9 ppm.

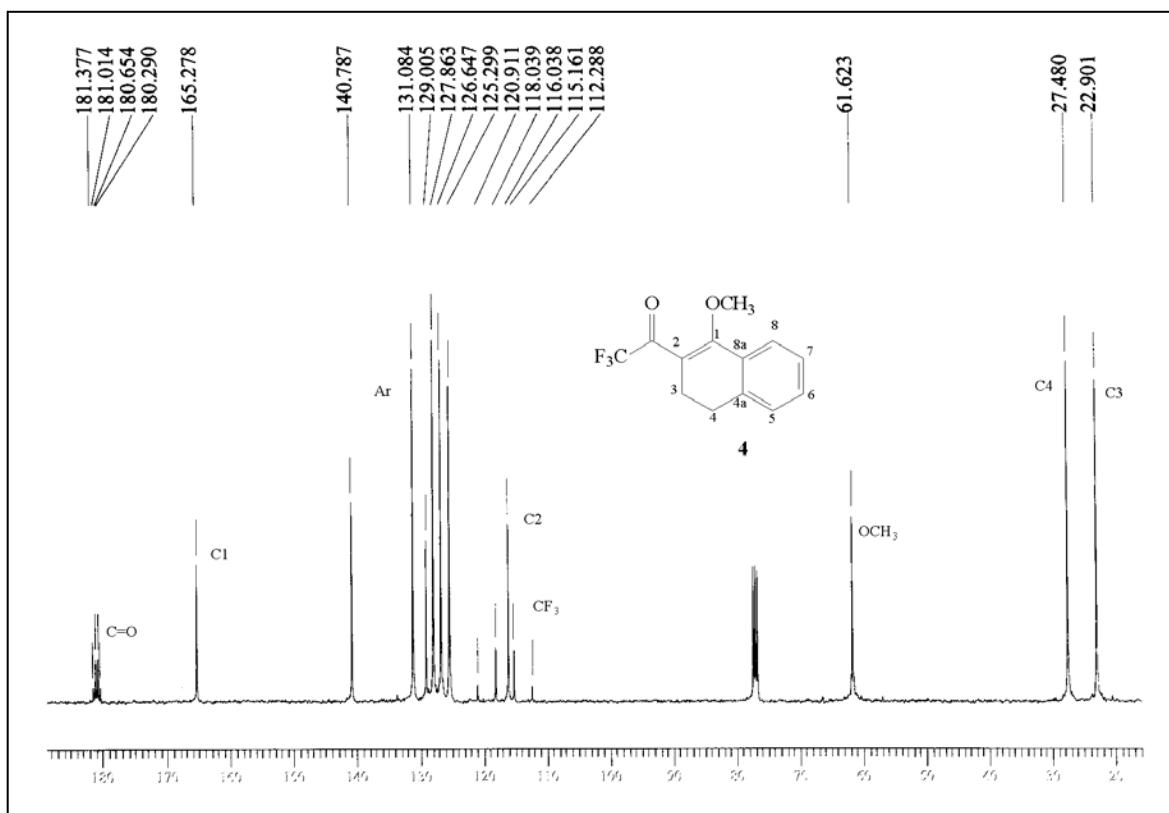


Figura 3: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 100MHz registrado em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  do composto 1-metoxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno **4**.

O espectro de massas do composto **4** (Figura 4) mostra uma série de fragmentos ionizados quando utilizada uma energia de 70 ev. Os principais fragmentos são: um íon de massa 256 referente ao íon molecular, um íon de massa 187 resultante da perda do grupo  $\text{CF}_3$  ( $M^+ - 69$ ); o sinal relativo ao íon de massa 159 resultante da perda do grupo trifluoracetil ( $M^+ - 97$ ) e o íon de massa 69, referente ao grupo  $\text{CF}_3$ .

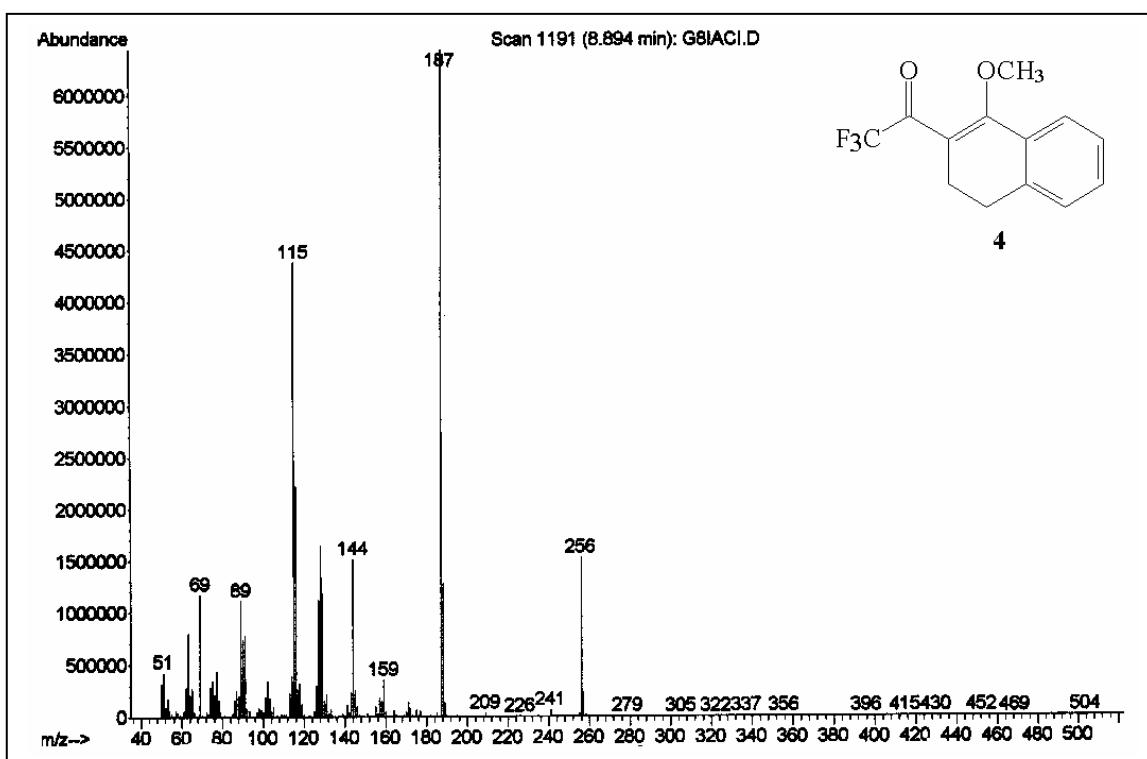
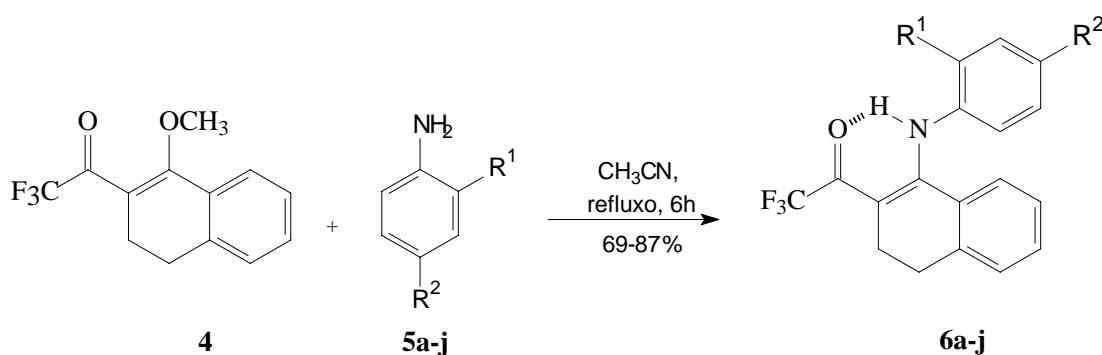


Figura 4: Espectro de Massas do composto 1-metoxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno (4).

### 3.2. Síntese N-Aril-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilaminas (6a-j)

As reações de adição-eliminação de anilinas substituídas (**5a-j**) à 1-metoxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno (**4**) estão descritas no Esquema 22.

**Esquema 22:**



<b>5,6</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h</b>	<b>i</b>	<b>j</b>
$\text{R}^1$	H	H	$\text{CH}_3$	H	Br	H	H	H	OH	H
$\text{R}^2$	H	$\text{CH}_3$	H	Br	H	Cl	F	$\text{NO}_2$	H	$\text{OCH}_3$

Hojo e col.<sup>90</sup> descreveram a síntese de N-aryl-1,4-bis(trifluoracetil)-naftalenos pela reação de N,N-dimetil-naftilamina com anilinas substituídas, utilizando refluxo de acetonitrila por 24-96 horas. Bonacorso e col.<sup>25</sup> descreveram reações de adição-eliminação de naftilamina em 1,1,1-trialometil-3-alquil-4-aryl-4-alcoxi-3-buten-2-onas utilizando clorofórmio, a 60°C por 16 horas. Com base nestes dois trabalhos, outras condições reacionais foram testadas para a síntese do composto **6a**. Avaliou-se o tempo reacional, o solvente ( $\text{CH}_3\text{CN}$  ou  $\text{CHCl}_3$ ) e a forma de adição dos reagentes, utilizando sempre temperatura de refluxo após adição da anilina (Tabela 3).

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

90. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E.; Tomifushi, T.; Imazaki, N. *Synthesis* **1990**, 1135.

**Tabela 3:** Condições reacionais para síntese do composto **6a** (**4 + 5a**)<sup>a</sup>.

<b>Tempo</b> <b>(horas)</b>	<b>Rendimento (%)</b>		<b>Adição</b>
	<b>CH<sub>3</sub>CN</b>	<b>CHCl<sub>3</sub></b>	
4	61	39	Lenta
6	73	59	Lenta
8	70	50	Lenta
12	65	40	Lenta
6	54	42	Única
12	52	40	Única
24	61	45	Única
48	75	50	Única

<sup>a</sup> Relação molar 1:1 entre **4** e **5a**, utilizando temperatura de refluxo do solvente após adição da anilina

Quando a adição de anilina **5a** sobre **4**, foi realizada de uma única vez, tanto em clorofórmio quanto em acetonitrila, foi evidenciado que ocorriam reações paralelas, levando a um meio reacional escuro, e após evaporação do solvente o produto não cristalizava, sendo um óleo. Para o composto **6a** cristalizar foi necessário uma purificação prévia por cromatografia em coluna com sílica gel, utilizando hexano como eluente, seguido de uma cristalização em metanol. Quando a anilina **5a** foi adicionada lentamente, diluída no mesmo solvente utilizado na reação, foi observado um meio reacional mais límpido, e após a evaporação do solvente o composto sólido **6a** precipitou. O processo de recristalização de **6a** foi realizado em metanol com sucesso.

O aumento do tempo reacional monstrou uma influência positiva até 6 horas, porém quando a reação ocorreu em 8 horas, não foi evidenciada nenhuma melhora de rendimento. A partir de 8 horas o meio reacional se tornava muito escuro, provavelmente devido a reações paralelas, ocasionando uma queda no rendimento.

O solvente que apresentou melhores rendimentos foi acetonitrila, num tempo reacional de 6 horas e com adição lenta da anilina **5a**. Estas condições foram ampliadas para a série de compostos **6a-j**. Sendo que o composto **6h** não foi obtido mesmo com o aumento do tempo reacional para 24h, em temperatura de refluxo do solvente. A presença do grupo nitro deve ser responsável pela falta de reatividade da anilina **5h** e dificuldade de

reação com **4**. Para o restante da série a variação dos substituintes não apresentou influência nos rendimentos obtidos (ver Tabela 4).

### 3.2.1. Purificação do composto **6a-j**

Os compostos **6a-j**, após serem isolados do meio reacional (ver parte experimental), foram recristalizados em metanol, sendo todos sólidos de cor amarela.

A Tabela 4 mostra as constantes físicas, fórmula e peso molecular, rendimento e análise elementar do composto **6a-j**.

**Tabela 4:** Rendimentos, pontos de fusão e análise elementar para o composto **6a-j**.

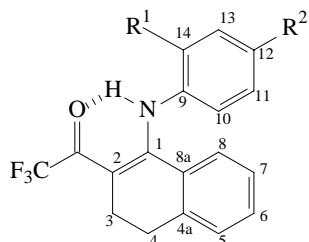
Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rend. (%) <sup>a</sup>	Fórmula Molecular PM (g/mol)	PF(°C) <sup>b</sup>	Análise elementar (%)		
						Calculado/ experimental		
						C	H	N
<b>6a</b>	H	H	73	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> NO 317,31	72 – 73	68,13	4,45	4,45
<b>6b</b>	H	CH <sub>3</sub>	78	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO 331,34	130 – 133	68,88	4,87	4,23
<b>6c</b>	CH <sub>3</sub>	H	77	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO 331,34	98 – 100	68,88	4,87	4,23
<b>6d</b>	H	Br	70	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> BrF <sub>3</sub> NO 396,21	174 – 176	54,57	3,31	3,54
<b>6e</b>	Br	H	68	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> BrF <sub>3</sub> NO 396,21	110 – 112	54,57	3,31	3,54
<b>6f</b>	H	Cl	75	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> ClF <sub>3</sub> NO 351,75	104 – 105	61,46	3,73	3,98
<b>6g</b>	H	F	71	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> F <sub>4</sub> NO 336,3	105 – 107	64,48	3,91	4,18
<b>6h</b>	H	NO <sub>2</sub>	-	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 362,3	-	-	-	-
<b>6i</b>	H	OH	72	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	125 – 126	64,86	4,23	4,20

				333,31		65,26	4,24	4,30
<b>6j</b>	H	OCH <sub>3</sub>	87	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	165 – 166	65,70	4,64	4,03
				347,34		65,47	4,58	3,98

<sup>a</sup>Rendimento dos produtos recristalizados

<sup>b</sup>Os pontos de fusão não foram corrigidos.

### 3.2.2. Identificação dos compostos **6a-j**



**6a-j**

A identificação dos compostos **6a-j** foi feita através de dados de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}, HMBC e por Cromatografia Gasosa acoplada ao espectrômetro de Massas. O espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> (Figura 4), para o composto **6a** apresentou um singuleto em 13,09 ppm referente ao NH; um dupbleto em 7,26 ppm referente a dois hidrogênios aromáticos, três multipletos na região de 7,23 -7,19; 7,14-7,10; 6,94-6,92 ppm referentes a 2, 2 e 3 hidrogênios aromáticos; um multipleto na região entre 2,82-2,79 ppm referente ao hidrogênio H4 e um multipleto na região 2,61-2,58 correspondente ao hidrogênio H3.

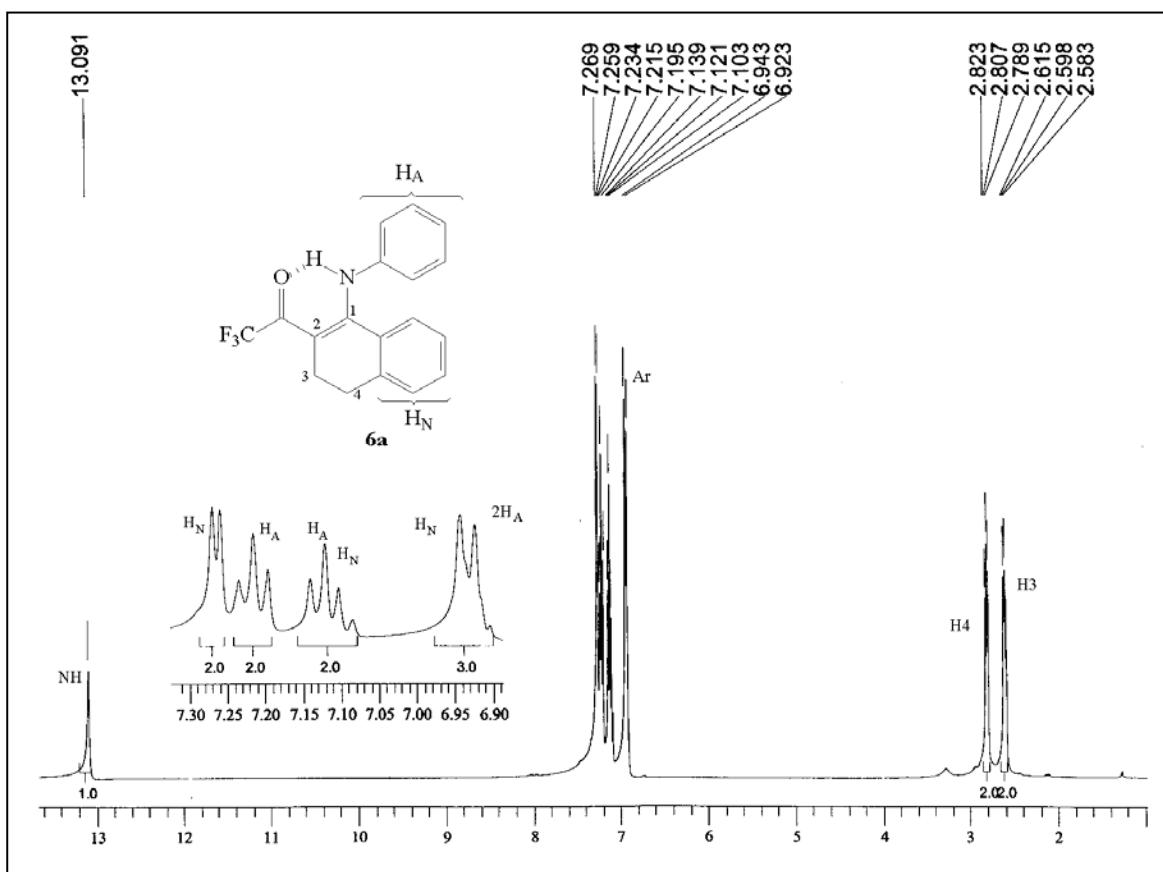


Figura 5: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz registrado em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  do composto N-fenil-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilaminas (**6a**).

O espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  do composto **6a** em  $\text{CDCl}_3$  (Figura 5) apresentou um quarteto em 176.2 ppm referente ao carbono carbonílico, com  $^2J_{\text{C}-\text{F}}=31,6$ , um sinal em 160.0 ppm referente ao carbono vinílico C1, 6 sinais 141,9; 131,0; 127.9; 127.7; 125.5 e 125.3 referentes aos átomos de carbono aromáticos naftalênicos ( $\text{C}_\text{N}$ ), 4 sinais 140,2; 129,2; 129,1; 123,7 ppm correspondentes aos 6 carbonos do anel aromático da anilina ( $\text{C}_\text{A}$ ), um quarteto em 118.1 ppm, com  $^1J_{\text{C}-\text{F}}=288,1$ , referente ao  $\text{CF}_3$ , um sinal em 103.4 ppm referente ao C2, um sinal em 29.5 ppm correspondente a C4, e um quarteto em 21.5 ppm com  $^4J_{\text{C}-\text{F}}=3,5$ , referente a C3.

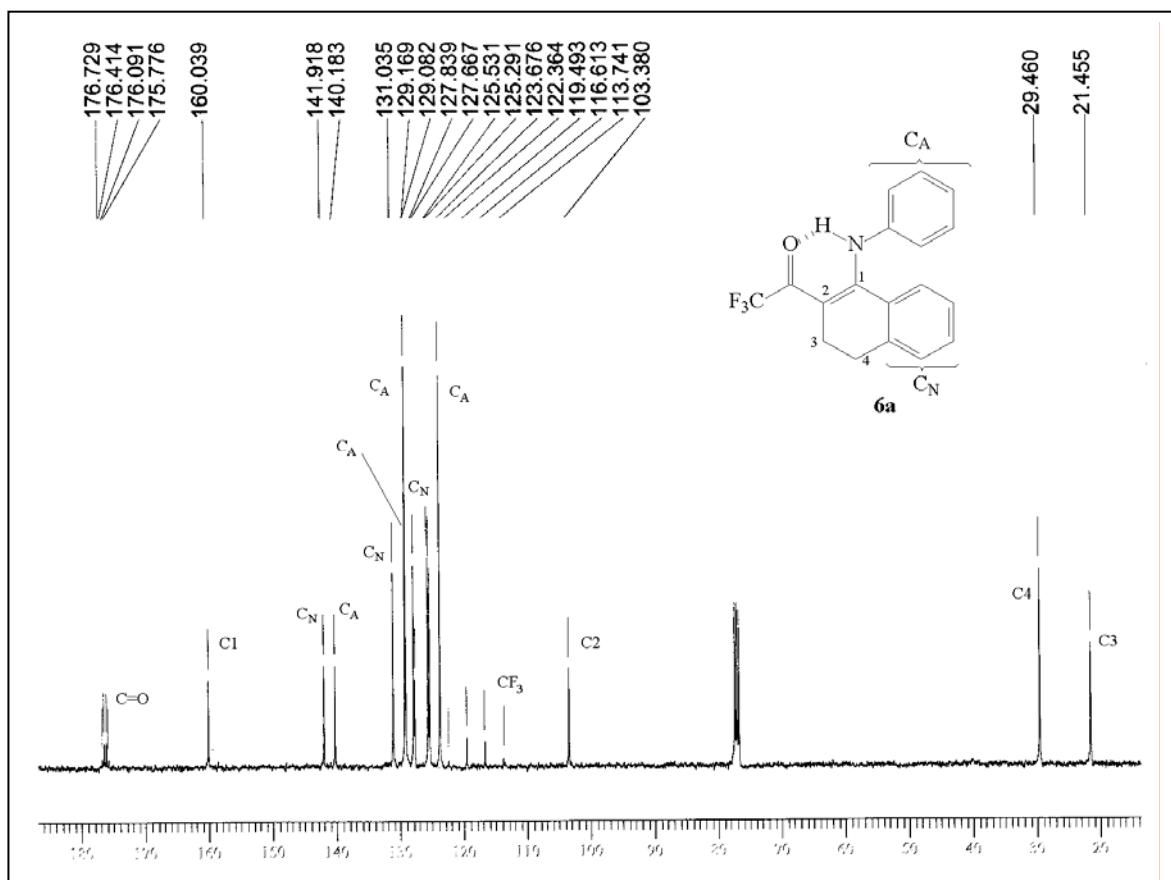


Figura 6: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 100MHz, registrado em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  do composto N-fenil-3,4-diidronaftilaminas (**6a**).

A atribuição dos deslocamentos químicos do composto **6a** para hidrogênios e carbonos foi realizada por RMN 2D HMQC (Figura 7 e Figura 8) e HMBC (Figura 9 e Figura 10) e dados já desritos na literatura<sup>25</sup>.

A correlação entre os átomos de carbono e hidrogênio foi observada no espectro HMQC (Tabela 5).

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

**Tabela 5:** Correlações  $^{13}\text{C}$  /  $^1\text{H}$  observadas no espectro HMQC do composto **6a**

$\delta$ RMN $^{13}\text{C}$ {H} (ppm)	$\delta$ RMN $^1\text{H}$ (ppm)
176,2	- <sup>a</sup>
160,0	- <sup>a</sup>
141,9	- <sup>a</sup>
140,2	- <sup>a</sup>
131,0	7,26
129,2	7,14-7,10
129,1	7,23-7,19
127,9	7,26
127,7	- <sup>a</sup>
125,5	6,94-6,92
125,3	7,14-7,10
123,7	6,94-6,92
118,1	- <sup>a</sup>
103,4	- <sup>a</sup>
29,5	2,82-2,79
21,5	2,61-2,58

<sup>a</sup> Carbonos não hidrogenados

A atribuição do sinais C3, H3 e C4, H4 foi realizada inicialmente observando o espectro de HMBC, onde as principais correlações a serem observadas são a do hidrogênio H3 com o carbono carbonílico, com os carbonos vinílicos C1 e C2 e com o carbono C4, e também as correlações do hidrogênio H4 com o carbono vinílico C2 e com o carbono C3. A atribuição dos sinais de RMN para os hidrogênios e carbonos aromáticos do anel naftalênico foi realizada observando no espectro de HMBC o acoplamento do H4 com os sinais em 125,3; 125,5; 140,1; e 131,0 ppm. Os hidrogênios em 7,26 ppm (correspondentes ao sinal em 131,0 e 127,9 ppm) acoplam com os carbonos com deslocamentos de 125,3; 125,5; 127,7; 127,9 e 141,0 ppm.

A atribuição dos sinais de hidrogênio e carbonos do anel aromático ligado ao nitrogênio foi realizada observando a intensidade dos sinais no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } em 123,7 e 129,1 ppm, que apresentam o dobro da intensidade dos demais sinais, e que representam os carbonos 10 e 14, 11 e 13. O sinal em 129,1 ppm correlaciona com os dois

hidrogênios em 7,23 ppm (HMQC), que acopla com os carbonos em 123,7; 129,2 e 140,2 ppm (HMBC).

A atribuição de cada sinal não foi possível devido a sobreposição de sinais dos hidrogênios aromáticos.

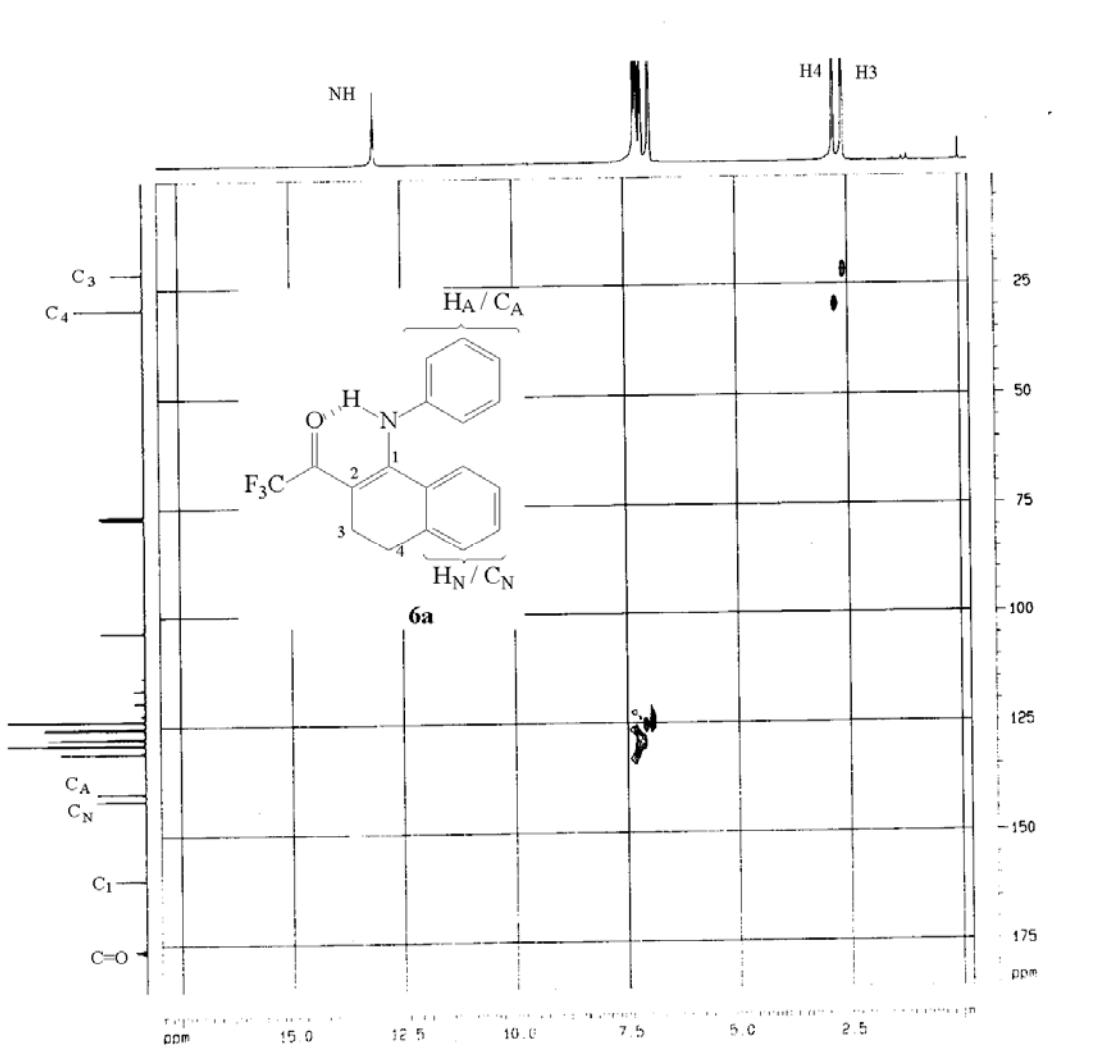


Figura 7: Espectro de RMN HMQC, registrado em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  (espectrômetro Bruker 400 MHz) do composto N-fenil-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilaminas (**6a**).

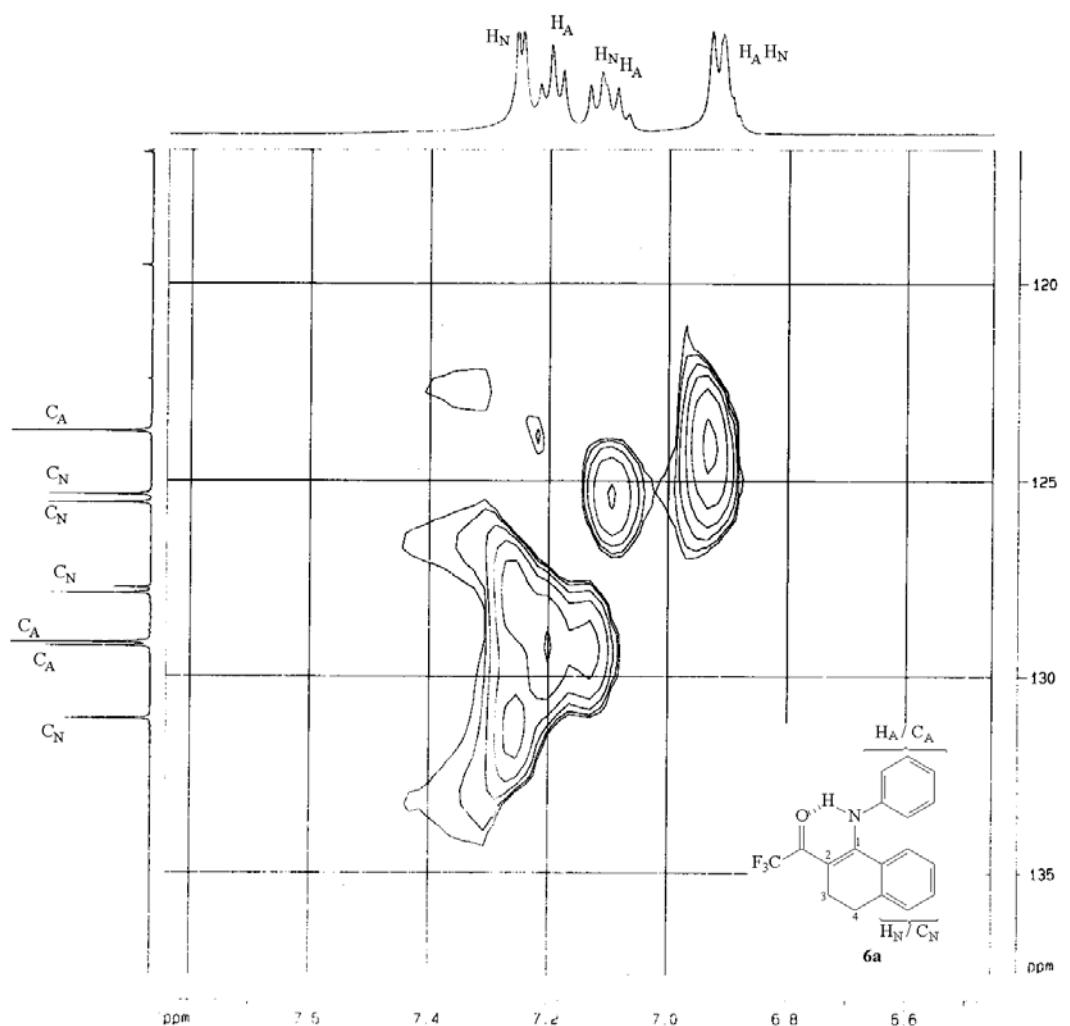


Figura 8: Expansão do espectro de RMN HMQC do composto **6a**.

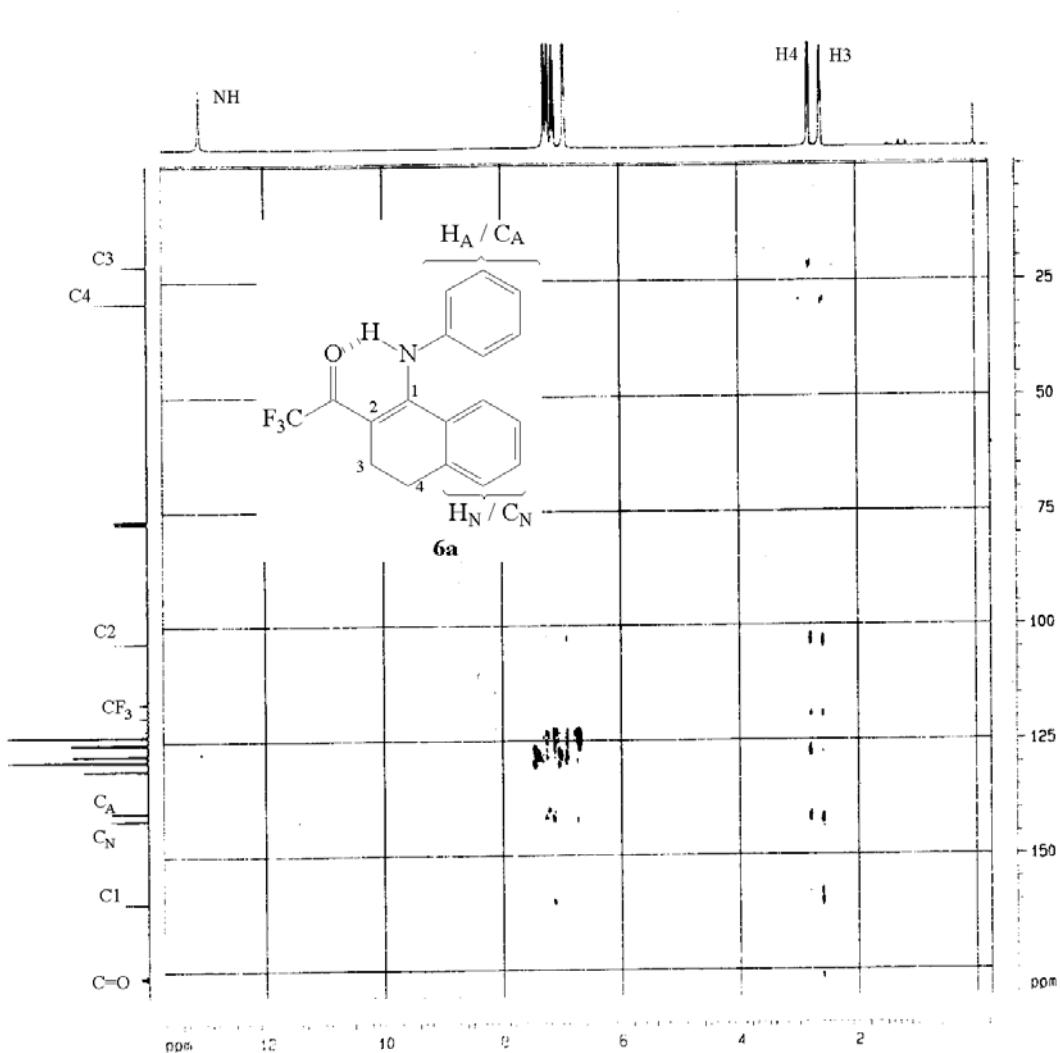


Figura 9: Espectro de RMN HMBC, registrado em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  (espectrômetro Bruker 400 MHz) do composto N-fenil-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilaminas (**6a**).

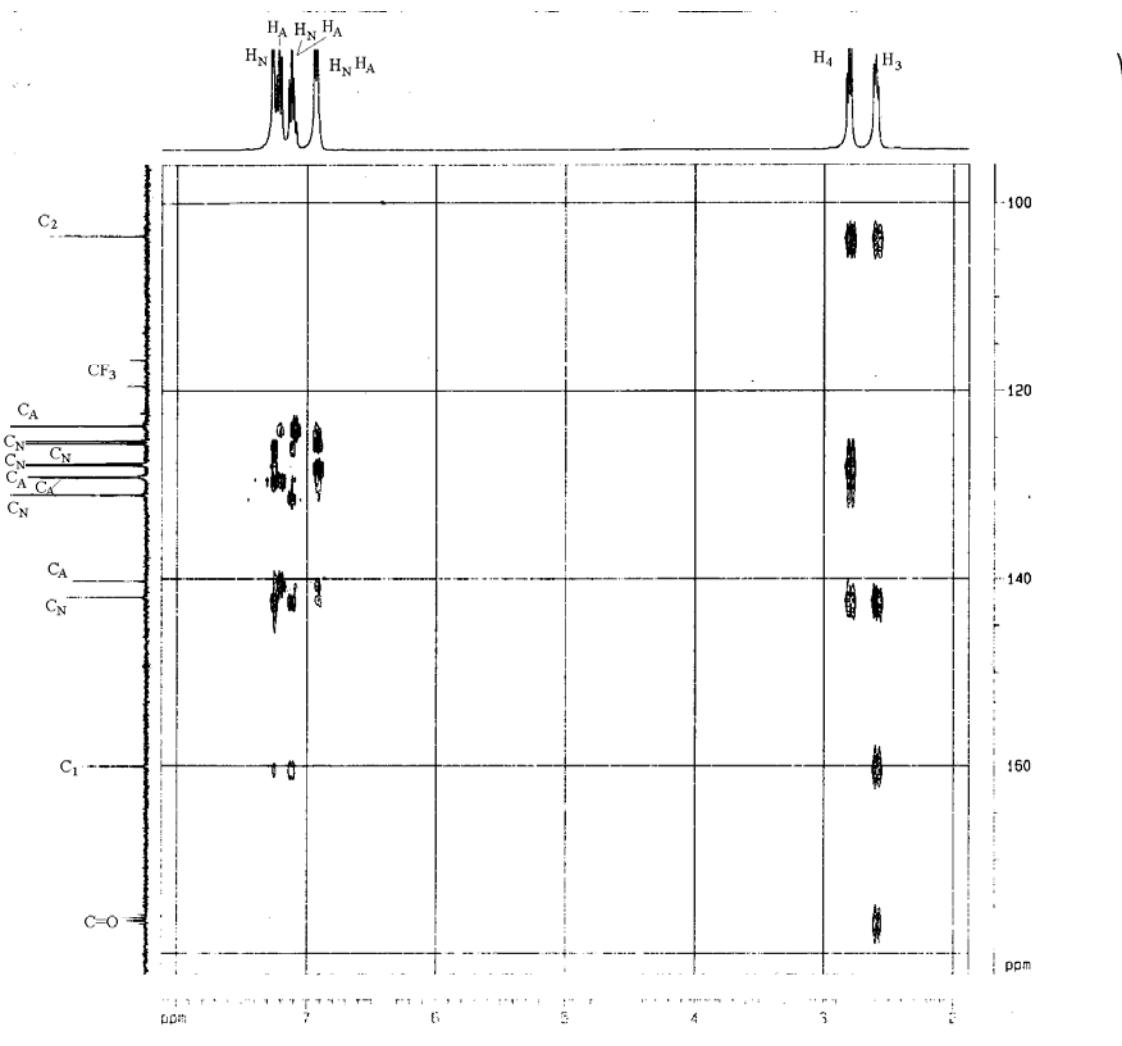


Figura 10: Expansão do espectro de RMN HMBC do composto **6a**.

A variação dos deslocamentos químicos nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  encontrada para os demais compostos foi atribuída ao efeito dos substituintes  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$ . As Tabelas 6 e 7 mostram em detalhes os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }, respectivamente para os compostos **6a-j**. Todos os espectros foram realizados em  $\text{CDCl}_3$ , com exceção do composto **6i**, realizado em  $\text{DMSO}-d_6$ .

**Tabela 6:** Dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  para os compostos **6a-j**.

	<b>RMN-<math>^1\text{H}</math>, <math>\delta</math> (ppm), <math>J</math> (Hz)<sup>a</sup></b>
<b>6a</b>	13,09 (s, 1H, NH), 7,26 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 4$ , 2H <sub>N</sub> ); 7,23 – 7,19 (m, 2H, 2H <sub>A</sub> ); 7,14 – 7,10 (m, 2H, H <sub>N</sub> ,H <sub>A</sub> ); 6,94 – 6,92 (m, 3H, 2H <sub>A</sub> , H <sub>N</sub> ); 2,82 – 2,79 (m, 2H, H4); 2,61 – 2,58 (m, 2H, H3).
<b>6b</b>	13,16 (s, 1H, NH), 7,26 – 7,25 (m, 2H, Ar); 7,14 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 8$ , Ar); 7,02 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8$ , Ar); 6,95 – 6,92 (m, 1H, Ar); 6,83 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8$ , Ar); 2,81 – 2,79 (m, 2H, H4); 2,61 – 2,59 (m, 2H, H3); 2,29 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).
<b>6c</b>	13,16 (s, 1H, NH), 7,26 – 7,21 (m, 3H, Ar); 7,08 – 7,04 (m, 1H, Ar); 6,99 – 6,96 (m, 2H, Ar); 6,92 – 6,90 (m, 1H, Ar); 6,70 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 8$ , Ar); 2,83 – 2,80 (m, 2H, H4); 2,63 – 2,60 (m, 2H, H3); 2,35 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).
<b>6d</b>	12,89 (s, 1H, NH), 7,34 – 7,27 (m, 8H, Ar); 7,12 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 8$ , Ar); 7,01 – 6,97 (m, 1H, Ar); 6,80 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8$ , Ar); 2,83 – 2,79 (m, 2H, H4); 2,62 – 2,58 (m, 2H, H3).
<b>6e</b>	12,75 (s, 1H, NH), 7,62 – 7,59 (m, 1H, Ar); 7,29 – 7,27 (m, 2H, Ar); 7,04 – 6,95 (m, 4H, Ar); 6,70 (dd, 1H, $J_{\text{H-H}} = 8$ , $J_{\text{H-H}} = 1,5$ , Ar); 2,84 – 2,81 (m, 2H, H4); 2,64 – 2,61 (m, 2H, H3).
<b>6f</b>	12,92 (s, 1H, NH), 7,30 – 7,28 (m, 2H, Ar); 7,18 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8$ , Ar); 7,12 (d, $J_{\text{H-H}} = 8$ , Ar); 7,00 – 6,96 (m, 1H, Ar); 6,86 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8$ , Ar); 2,83 – 2,79 (m, 2H, H4); 2,62 – 2,58 (m, 2H, H3).
<b>6g</b>	13,04 (s, 1H, NH), 7,28 – 7,27 (m, 2H, Ar); 7,09 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 8$ , Ar); 6,98 – 6,91 (m, 5H, Ar); 2,82 – 2,79 (m, 2H, H4); 2,61 – 2,58 (m, 2H, H3).
<b>6h</b>	-
<b>6i</b>	12,93 (s, 1H, NH), 10,11 (s, 1H, OH), 7,36 – 7,33 (m, 2H, Ar); 7,14 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 8$ , Ar); 7,04 – 7,01 (m, 2H, Ar); 6,78 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 8$ , Ar); 6,65 (t, 1H, $J_{\text{H-H}} = 8$ , Ar); 2,84 – 2,81 (m, 2H, H4); 2,52 – 2,49 (m, 2H, H3).
<b>6j</b>	13,23 (s, 1H, NH), 7,27 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 2$ , Ar); 7,13 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 8$ , Ar); 6,96 – 6,92 (m, 1H, Ar); 6,89 – 6,87 (m, 2H, Ar); 6,76 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8$ , Ar), 3,76 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 2,81 – 2,78 (m, 2H, H4), 2,60 – 2,57 (m, 2H, H3).

<sup>a</sup> Espectros realizados em espectrômetro Bruker DPX 400, 400,13 MHz para  $^1\text{H}$ , em CDCl<sub>3</sub>, exceto para **6i** realizado em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

**Tabela 7:** Dados espetrais de RMN de  $^{13}\text{C}$  para os compostos **6a-j**

<b>RMN-<math>^{13}\text{C}</math> {<math>^1\text{H}</math>}, <math>\delta</math> (ppm), <math>J</math> (Hz)<sup>a</sup></b>	
<b>6a</b>	176,2 (q, $^2J_{\text{C-F}}=32$ , C=O); 160,0 (C1); 141,91; 131,0; 127,9; 127,7; 125,5; 125,3 (6C, C <sub>N</sub> ); 140,2; 129,2; 129,1; 123,7 (6C, C <sub>A</sub> ); 118,1 (q, $^1J_{\text{C-F}}=288$ , CF <sub>3</sub> ); 103,4 (C2); 29,5 (C4); 21,5 (q, $^4J_{\text{C-F}}=3$ , C3).
<b>6b</b>	175,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}=32$ , C=O); 160,3 (C1), 142,1; 131,0; 129,2; 127,8; 125,6 (6C, C <sub>N</sub> ); 137,6; 135,3; 129,8; 123,7 (6C, C <sub>A</sub> ); 118,2 (q, $^1J_{\text{C-F}}=288$ , CF <sub>3</sub> ); 103,0 (C2); 29,6 (C4); 21,5 (q, $^4J_{\text{C-F}}=3$ , C3); 20,8 (CH <sub>3</sub> ).
<b>6c</b>	176,0 (q, $^2J_{\text{C-F}}=32$ , C=O); 161,1 (C1), 141,9; 131,5; 128,1; 127,8; 125,6; 125,3 (6C, C <sub>N</sub> ); 139,0; 131,0; 128,6; 126,4; 125,9 (6C, C <sub>A</sub> ); 118,3 (q, $^1J_{\text{C-F}}=288$ ); 102,7 (C2); 29,7 (C4); 21,5 (q, $^4J_{\text{C-F}}=3$ , C3); 18,1 (CH <sub>3</sub> ).
<b>6d</b>	176,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}=32$ , C=O); 159,6 (C1), 141,9; 131,3; 129,1; 128,0; 127,4; 125,8 (6C, C <sub>N</sub> ); 139,5; 132,2; 125,1; 118,3 (6C, C <sub>A</sub> ); 117,9 (q, $^1J_{\text{C-F}}=289$ , CF <sub>3</sub> ); 104,2 (C2); 29,4 (C4); 21,4 (q, $^4J_{\text{C-F}}=3$ , C3).
<b>6e</b>	177,3 (q, $^2J_{\text{C-F}}=32$ , C=O); 159,4 (C1), 141,6; 131,2; 127,9; 127,6; 126,2; 125,8 (6C, C <sub>N</sub> ); 139,4; 133,3; 128,7; 128,0; 126,3; 117,6 (6C, C <sub>A</sub> ); 117,9 (q, $^1J_{\text{C-F}}=290$ , CF <sub>3</sub> ); 104,7 (C2); 29,4 (C4); 21,4 (q, $^4J_{\text{C-F}}=3$ , C3).
<b>6f</b>	176,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}=32$ , C=O), 159,7 (C1), 141,9; 131,3; 129,1; 128,0; 127,5; 125,8 (6C, C <sub>N</sub> ); 139,0; 130,7; 129,3; 124,8 (6C, C <sub>A</sub> ); 117,9 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$ , CF <sub>3</sub> ), 104,2 (C2), 29,4 (C4), 21,5 (q, $^4J_{\text{C-F}}=3$ , C3).
<b>6g</b>	175,6 (q, $^2J_{\text{C-F}}=32$ , C=O), 160,4 (C1), 157,4; 133,0; 125,1; 114,4 (6C, C <sub>A</sub> ); 142,1; 130,9; 129,1; 127,8; 127,7; 125,5 (6C, C <sub>N</sub> ); 118,2 (q, $^1J_{\text{C-F}}=288$ , CF <sub>3</sub> ); 102,5 (C2); 55,2 (OCH <sub>3</sub> ); 29,6 (C4); 21,5 (q, $^4J_{\text{C-F}}=3$ , C3).
<b>6h</b>	-
<b>6i</b>	173,7 (q, $^2J_{\text{C-F}}=31$ , C=O); 160,6 (C1), 149,9; 127,6; 127,0; 126,8; 119,0; 116,2 (6C, C <sub>A</sub> ); 141,7; 131,2; 127,8; 127,7; 125,5; 125,1 (6C, C <sub>N</sub> ); 118,1 (q, $^1J_{\text{C-F}}=290$ , CF <sub>3</sub> ); 101,7 (C2); 28,7 (C4); 21,1 (q, $^4J_{\text{C-F}}=3$ , C3).
<b>6j</b>	175,6 (q, $^2J_{\text{C-F}}=32$ , C=O), 160,4 (C1), 157,4; 133,0; 129,1; 114,4 (6C, C <sub>A</sub> ); 142,1; 130,9; 127,8; 127,7; 125,5; 125,1 (6C, C <sub>N</sub> ); 118,2 (q, $^1J_{\text{C-F}}=288$ , CF <sub>3</sub> ); 102,5 (C2); 55,2 (OCH <sub>3</sub> ); 29,6 (C4); 21,5 (q, $^4J_{\text{C-F}}=3$ , C3).

<sup>a</sup> Espectros realizados em espectrômetro Bruker DPX 400, 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ , em CDCl<sub>3</sub>, exceto para **6i** realizado em DMSO-d<sub>6</sub>.

Os espectros de massas dos compostos **6a-j**, apresentaram uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos encontrados para a série de compostos são: o íon molecular; o pico relativo a perda do grupo trifluorometil ( $M^+ - 69$ ); o pico referente a perda do grupo trifluoracetil ( $M^+ - 97$ ), o pico relativo anel diidronaftaleno (128) e o pico referente ao anel naftaleno nitrogenado (143). Alguns compostos desta série apresentam os picos relativos ao anel aromático substituído, e em alguns casos podemos observar o pico referente ao grupo  $CF_3$  (69) e referente ao grupo trifluoracetil  $C(O)CF_3$  (97). A Figura 10 mostra um espectro característico desta série de compostos, tendo como exemplo o espectro de massas do composto **6a**. Os principais fragmentos encontrados para a série de compostos **6a-j** estão descritos na Tabela 8.

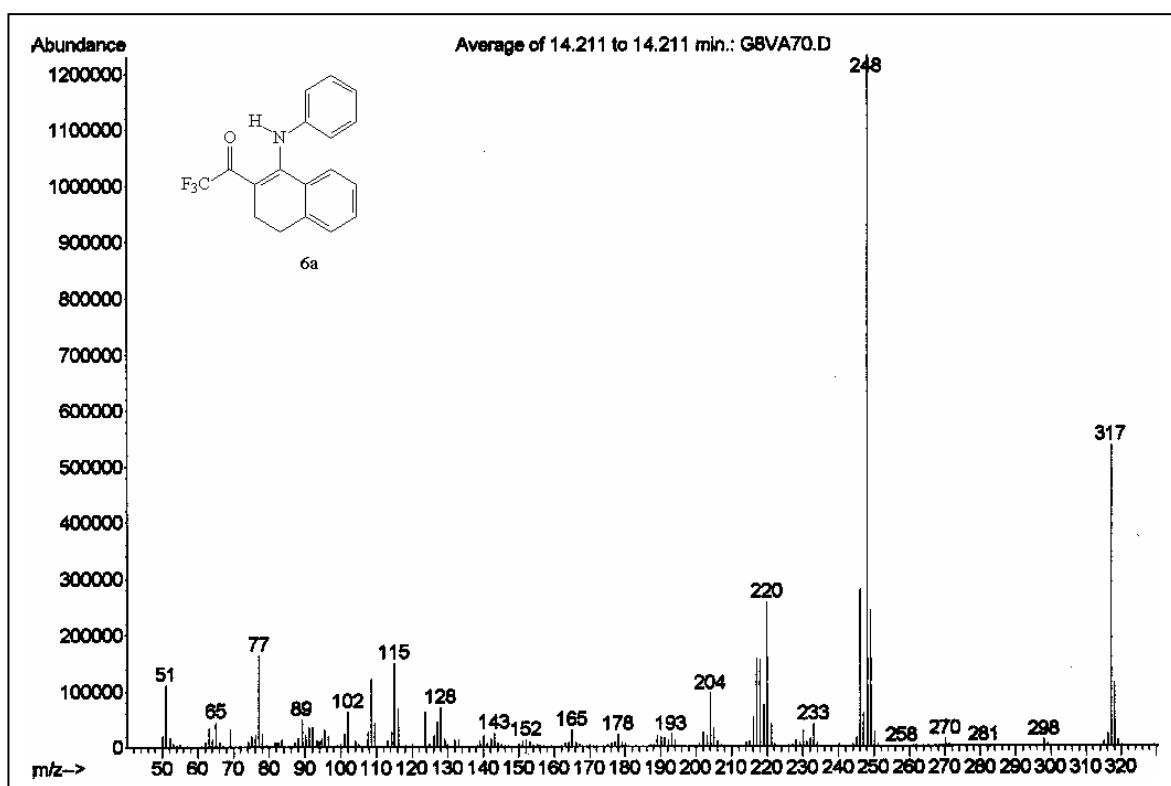


Figura 11: Espectro de Massas do composto N-fenil-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilaminas **6a**.

**Tabela 8:** Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **6a-j** a uma energia de 70 eV.

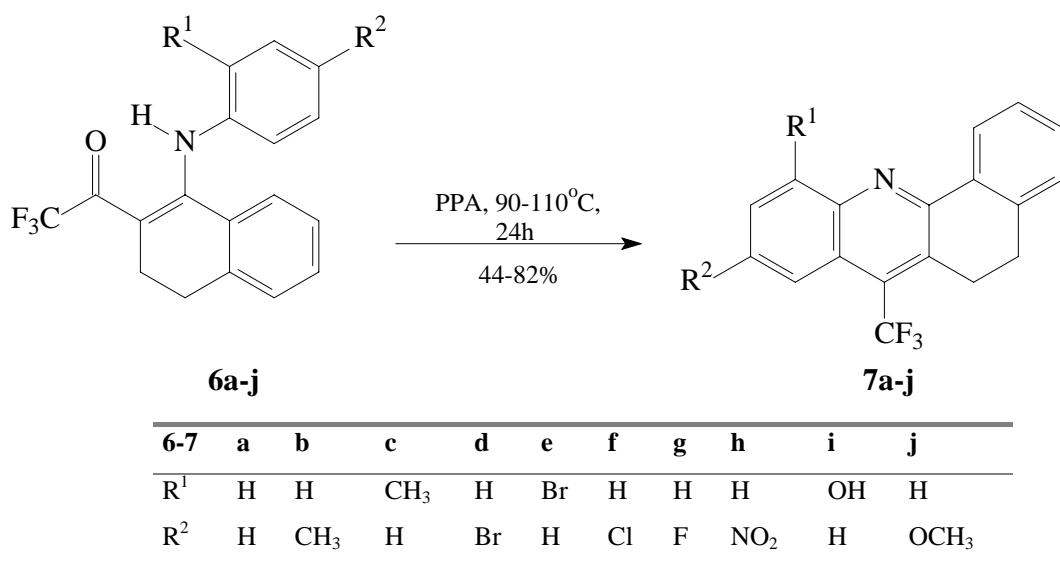
	MS [m/z (%)]
<b>6a</b>	317 ( $M^+$ , 44), 248 (100), 220 (26), 143 (3), 128 (8), 97 (3), 92 (3), 69 (3).
<b>6b</b>	331 ( $M^+$ , 62), 262 (100), 234 (29), 218 (16), 143 (2), 91 (1), 69 (2).
<b>6c</b>	331 ( $M^+$ , 45), 262 (100), 234 (28), 218 (24), 143 (3), 91 (17), 69 (10).
<b>6d</b>	397 ( $M^++2$ , 37), 395 ( $M^+$ , 38), 326 (49), 246 (100), 218 (36), 76 (9), 69 (6).
<b>6e</b>	397 ( $M^++2$ , 18), 395 ( $M^+$ , 19), 326 (24), 316 (41) 246 (100), 219 (39), 76 (6), 69 (4).
<b>6f</b>	351 ( $M^+$ , 48), 282 (100), 254 (18), 218 (19), 143 (2), 76 (4), 69 (3).
<b>6g</b>	335 ( $M^+$ , 93), 266 (100), 238 (41), 143 (5), 95 (13), 76 (4).
<b>6h</b>	-
<b>6i</b>	333 ( $M^+$ , 100), 264 (22), 236 (83), 220 (16), 143 (5), 97 (12), 69 (85).
<b>6j</b>	347 ( $M^+$ , 77), 278 (100), 250 (18), 220 (3), 143 (3).



### 3.4. Síntese 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (7a-j)

As 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridinas **7a-j** foram sintetizadas através de uma reação de ciclização intramolecular das N-fenil-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilaminas **6a-j** em meio ácido polifosfórico, conforme mostra o Esquema 23:

**Esquema 23:**



As condições reacionais foram determinadas inicialmente para a síntese do composto **7a**, variando o tempo reacional na metodologia já apresentada por Bonacorso e col.<sup>25</sup> para a ciclização de benzo[h]quinolinas. A variação das condições reacionais e os rendimentos obtidos estão apresentados na Tabela 9.

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

**Tabela 9:** Otimização das condições reacionais para a síntese de 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridinas **7a** utilizando PPA (110°C)<sup>a</sup>.

Tempo (horas)	Rendimento (%)
3	37
6	40
12	53
24	78
48	30

<sup>a</sup> Reação a partir de **6a**.

Para esta metodologia, determinou-se que o melhor tempo reacional foi de 24h a uma temperatura de 110°C.

Testou-se outras condições reacionais, onde variou-se o ácido de Lewis, para ciclização intramolecular das naftilaminas **6a-j**. Inicialmente foi testado o uso de ácido trifluoracético, já descrito por Hojo e col.<sup>90</sup>. O tempo reacional e a temperatura foram variados, entretanto o produto **7a** não foi obtido (Tabela 10).

**Tabela 10:** Variação das condições reacionais para a síntese de 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridinas **7a** utilizando ácido trifluoracético em CHCl<sub>3</sub><sup>a</sup>.

Tempo (horas)	Temperatura (°C)	Rend (%)
3	61	- <sup>b</sup>
6	61	- <sup>b</sup>
12	61	- <sup>b</sup>
24	61	- <sup>b</sup>
48	61	- <sup>b</sup>
48	t.a.	- <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Reação a partir de **6a**.

<sup>b</sup> Recuperou-se o material de partida

---

90. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E.; Tomifushi, T.; Imazaki, N. *Synthesis* **1990**, 1135.

Além do ácido trifluoracético, também foi testado o uso de  $\text{TiCl}_4$ ,<sup>96</sup>  $\text{ZnCl}_2$ ,<sup>97</sup>  $\text{Et}_3\text{N}$ ,<sup>90</sup>  $\text{P}_2\text{O}_5/\text{POCl}_3$ <sup>98</sup> e  $\text{POCl}_3$ <sup>99</sup>, e em nenhuma reação o produto **7a** foi obtido (Tabela 11).

**Tabela 11:** Variação de metodologias para a síntese de 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridinas **7a**<sup>a</sup>.

Metodologia	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rend (%)
PPA	Etanol	48	78	- <sup>b</sup>
$\text{TiCl}_4$	Diclorometano	14	24	- <sup>b</sup>
$\text{ZnCl}_2$	DMSO	48	100	- <sup>b</sup>
$\text{Et}_3\text{N}$	Acetonitrila	36	81	- <sup>b</sup>
$\text{P}_2\text{O}_5/\text{POCl}_3$	Hexano	24	106	- <sup>c</sup>
$\text{POCl}_3$	-	24	106	- <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Reação a partir de **6a**. <sup>b</sup> Recuperou-se o material de partida. <sup>c</sup> Formação de subprodutos

Os compostos **7a-j** foram obtidos pela utilização da metodologia com PPA sem solvente, a 110°C por 24h.

A análise dos resultados obtidos nos permitiu observar os efeitos de ativação ou desativação dos substituintes do anel aromático que atua como nucleófilo na etapa de ciclização demonstrou uma pequena influência (ver tabela 12). Isto pode ser evidenciado com a comparação dos rendimentos obtidos para a ciclização dos compostos metil substituídos (**7b**, 75%) e cloro substituídos (**7f**, 61%). O efeito desativante do anel foi mais observado para os substituintes bromo (**7d**, 50%) e flúor (**7g**, 59%), e o efeito ativante foi mais observado para o grupamento hidroximetil (**7j**, 82%).

Já comparando os resultados obtidos para um mesmo substituinte na posição *ortho* ou *para* do anel aromático foi observado menores rendimentos para substituintes na posição *ortho*, evidenciando um impedimento estérico maior para esta posição. Analisando os compostos metil e bromo substituídos observou-se que o composto 9-metil (**7b**) substituído foi obtido com rendimento de 75%, já o 11-metil substituído (**7c**) apresentou

90. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E.; Tomifuji, T.; Imazaki, N. *Synthesis* **1990**, 1135.

96. Soufyane, M.; Mirand, C.; Lévy, J. *Tetrahedrone Lett.* **1993**, 34, 7737.

97. Chen, J.; Selvin, P. R. *Journal of Photochemistry and Photobiology A*. **2000**, 135, 27.

98. Tyvorski, V. I.; Bodrov, D. N.; Kulinkovich, O. G.; Aelterman, W.; Kimpe, N. D. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7313.

99. Poszavacz, L.; Simig, G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8573.

67% de rendimento. O mesmo foi observado para o átomo de bromo com rendimento de 50% (9-bromo) e de 44% (11-bromo).

### 3.3.1. Purificação dos compostos 7a-j

Os compostos **7a-j** após serem isolados do meio reacional (ver parte experimental) foram obtidos na forma de sólidos e foram recristalizados em etanol. A Tabela 12 mostra as constantes físicas, fórmula e peso molecular, rendimento e análise elementar dos composto **7a-j**.

**Tabela 12:** Rendimentos, P.F. e análise elementar para o composto **7a-j**.

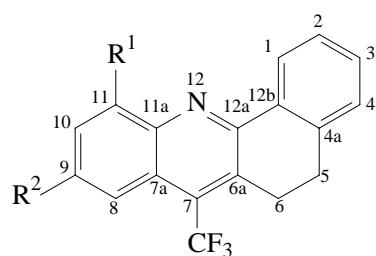
Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rend. <sup>a</sup> (%)	Fórmula Molecular PM (g/mol)	PF(°C) <sup>b</sup>	Análise elementar (%)		
						Calculado/ experimental		
						C	H	N
<b>7a</b>	H	H	75	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N 299,29	81-83	72,24	4,04	4,68
<b>7b</b>	H	CH <sub>3</sub>	75	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N 313,32	106-108	72,84	4,50	4,47
<b>7c</b>	CH <sub>3</sub>	H	67	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N 313,32	132-134	72,84	4,50	4,47
<b>7d</b>	H	Br	50	C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> BrF <sub>3</sub> N 378,19	142-143	57,17	2,93	3,70
<b>7e</b>	Br	H	44	C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> BrF <sub>3</sub> N 378,19	144-145	57,17	2,93	3,70
<b>7f</b>	H	Cl	61	C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> ClF <sub>3</sub> N 333,74	130-132	64,78	3,32	4,20
<b>7g</b>	H	F	59	C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> F <sub>4</sub> N 317,29	116-118	68,14	3,49	4,41
<b>7h</b>	H	NO <sub>2</sub>	-	C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	-	-	-	-
<b>7i</b>	H	OH	61	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO 315,29	128-130	68,57	3,84	4,44
						68,30	3,84	4,25

<b>7j</b>	H	OCH <sub>3</sub>	82	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> NO	161-163	69,30	4,28	4,25
				329,32		69,07	4,55	4,13

<sup>a</sup> Rendimento dos produtos recristalizados.

<sup>b</sup> Os pontos de fusão realizados em termometro não aferido.

### 3.3.2. Identificação do composto 7a-j



**7a-j**

A identificação dos compostos **7a-j** foi feita através de dados de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}, HMQC, HMBC e por espectrometria de Massas. O espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> (Figura 12), para o composto **7a** apresentou um multiplo na região de 8,48-8,46 ppm, referente ao hidrogênio H1; um multiplo na região de 8,18-8,15 ppm relativo aos hidrogênios H8 e H11; um multiplo em 7,67-7,63 ppm referente ao hidrogênio H10; um multiplo em 7,53-7,49 ppm referente ao hidrogênio H9; um multiplo em 7,40-7,31 ppm, referente a dois hidrogênios H4 e H3, um multiplo em 7,21-7,19 ppm relacionado ao hidrogênio H2, um multiplo na região de 3,33-3,30 ppm referente aos hidrogênios H6 e um multiplo em 2,91-2,88 ppm referente aos hidrogênios H5.

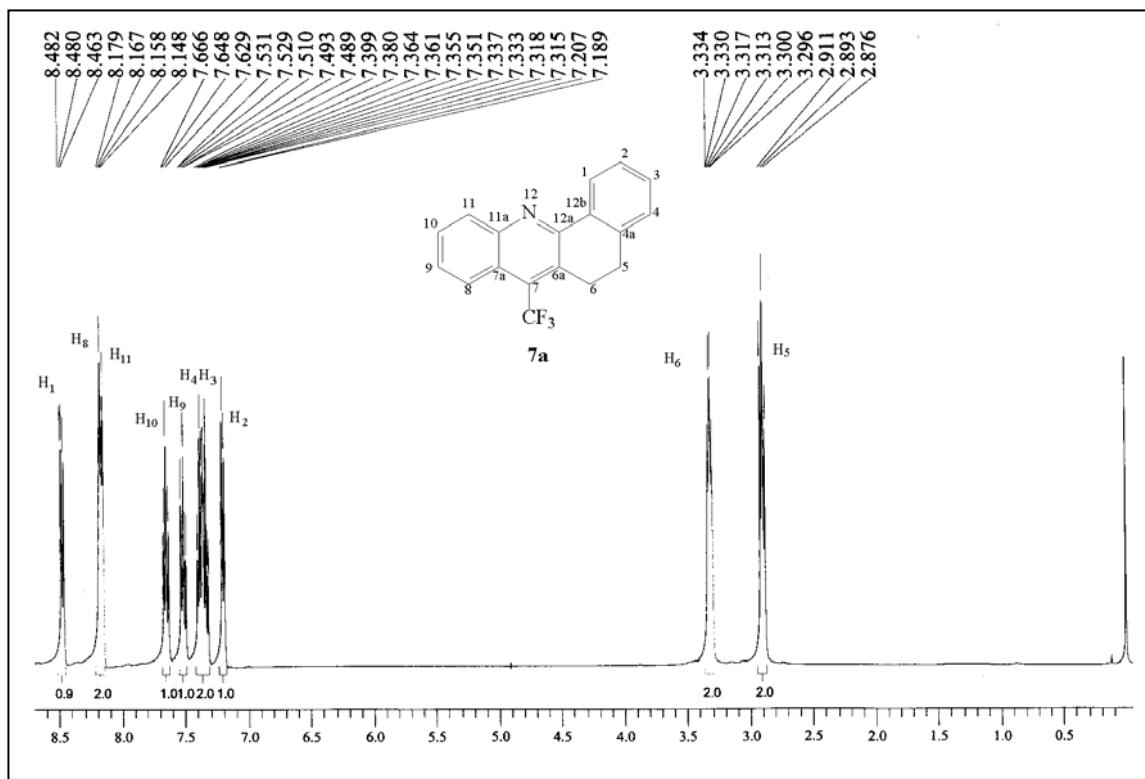


Figura 12: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz registrado em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  do composto 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7a**).

O espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  do composto **7a** em  $\text{CDCl}_3$  (Figura 13) apresentou os sinais dos carbonos aromáticos em 153,2 (C12a); 147,4 (C11a); 138,8 (C4a); 133,9 (C12b); 130,5 (C6a); 130,3 (C11); 130,1 (C3); 129,0 (C10); 127,4 (C9); 127,3 (C4); 127,2 (C2); 126,7 (C1) e 123,0 (C7a). O carbono C8 acopla com os três átomos de flúor apresentando-se como um quarteto em 123,9 ppm com  $^4J_{\text{C-F}} = 5$  Hz. O quarteto em 130,6 ppm corresponde ao C7 com  $^2J_{\text{C-F}} = 29$  Hz, e o quarteto em 125,1 ppm corresponde ao carbono  $\text{CF}_3$  com  $^1J_{\text{C-F}} = 276$  Hz. O sinal em 27,3 ppm é referente ao carbono C5, e o quarteto em 26,2 ppm corresponde ao carbono C6, com  $^3J_{\text{C-F}} = 5$  Hz.

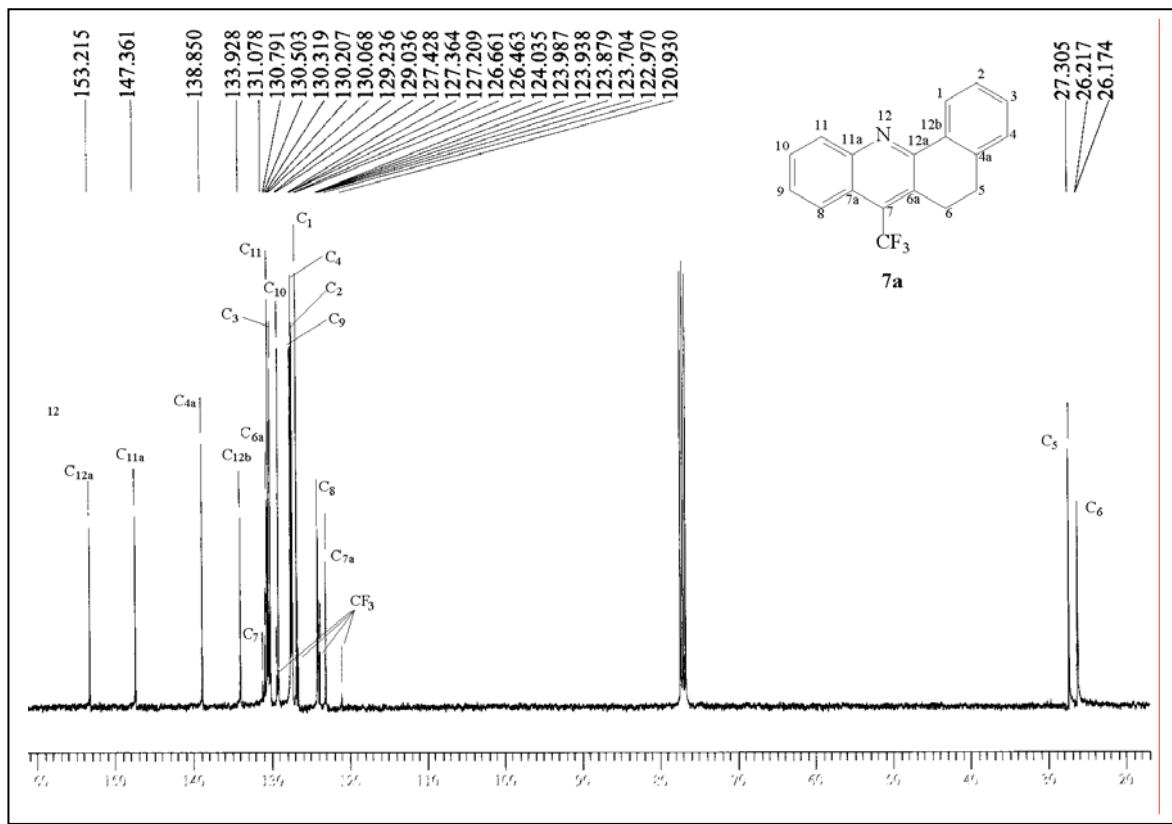


Figura 13: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 400MHz, registrado em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  do composto 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7a**).

Os espectro de DEPT 135 (Figura 14) mostrou os oito sinais referentes aos carbonos CH aromáticos, sendo que o carbono C8 aparece como um quarteto na região de 123,9 com um  $^4J_{C-F}=5$  Hz. Os carbonos metilênicos C5 e C6 aparecem em fase invertida em campo mais alto a 27,3 e 26,2, respectivamente. O carbono C6 aparece como um quarteto com  $^4J_{C-F}=5$  Hz.

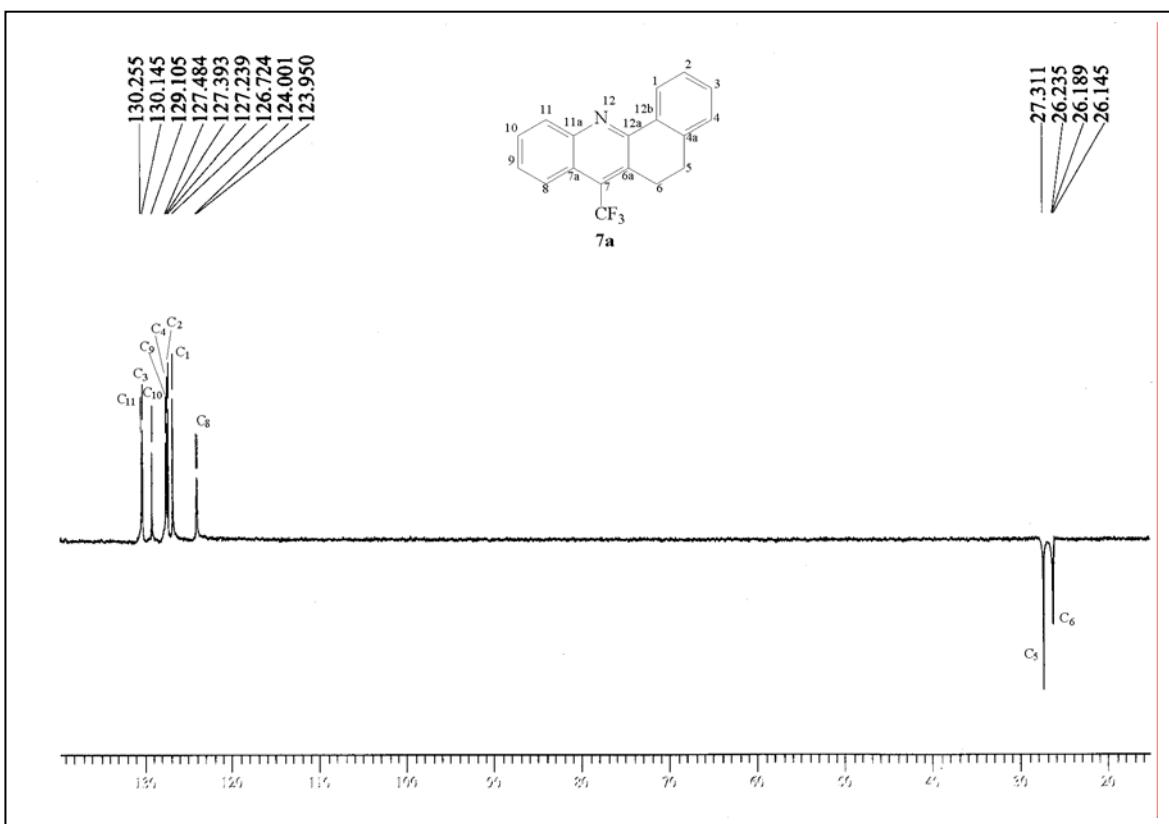


Figura 14: Espectro de DEPT 135 a 100MHz, registrado em CDCl<sub>3</sub>/ TMS do composto 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7a**).

A atribuição dos deslocamentos químicos do composto **7a** foi realizada por RMN 2D HMQC (Figura 15 e Figura 16) e HMBC (Figura 17 e Figura 18). As correlações diretas hidrogênio-carbono para este composto e observadas no espectro HMQC estão descritas na tabela 13.

**Tabela 13:** Correlações  $^{13}\text{C}$  /  $^1\text{H}$  observadas no espectro HMQC do composto **7a**.

$\delta$ RMN $^{13}\text{C}$ {H} (ppm)	$\delta$ RMN $^1\text{H}$ (ppm)
153,2	- <sup>a</sup>
147,3	- <sup>a</sup>
138,8	- <sup>a</sup>
133,9	- <sup>a</sup>
130,6	- <sup>a</sup>
130,5	- <sup>a</sup>
130,3	8,18-8,15
130,1	7,40-7,31
129,0	7,67-7,63
127,4	7,53-7,49
127,3	7,40-7,31
127,2	7,21-7,19
126,7	8,48-8,46
125,1	- <sup>a</sup>
123,9	8,18-8,15
123,0	- <sup>a</sup>
27,3	2,91-2,88
26,2	3,33-3,30

<sup>a</sup>Carbonos não hidrogenados.

Para o composto **7a**, inicialmente foram atribuídos os sinais de carbonos que apresentam acoplamento com o átomo de flúor, com uma, duas e quatro ligações de distância. O sinal em 26,2 ppm com  $^4J_{\text{C-F}} = 4$  Hz é relativo ao carbono C6, o sinal em 123,9 ppm também com  $^4J_{\text{C-F}}=5$  Hz corresponde ao carbono C8, o sinal em 125,1 ppm com  $^1J_{\text{C-F}}=276$  Hz é relativo ao carbono do grupo  $\text{CF}_3$  e o sinal em 130,6 ppm, com  $^2J_{\text{C-F}}=29$  Hz corresponde ao carbono C7. Com base nesta atribuição inicial, foi observado o espectro de HMBC, o qual possibilita a observação dos acoplamentos à duas, três e quatro ligações entre os átomos de carbono e hidrogênio. O hidrogênio H8 acopla com os carbonos C11(130,3 ppm), C10 (129,0 ppm), C7a (123,0 ppm), C7 (130,6 ppm) e C6a (130,5 ppm). O hidrogênio H11 acopla com C10 (129,0 ppm) e C9 (127,4 ppm). Os carbonos C12a (153,2 ppm) e C11a (147,4 ppm), diretamente ligados ao átomo de nitrogênio, foram

atribuídos pelo acoplamento do sinal em 147,4 ppm com o hidrogênio correspondente a H8 (8,18-8,15 ppm), e do acoplamento do sinal em 153,2 ppm com o hidrogênio correspondente ao H6 (3,33-3,30 ppm).

Os carbonos não hidrogenados C7a, C6a, C4a e C12a foram atribuídos pelo acoplamento de C7a com H11, H8 e H9, de C6a com H8, H6 e H5, de C4a com H1, H3, H6 e H5 e de C12a com H1 e H6.

O carbono e hidrogênio da posição 1 foi atribuído pelo acoplamento do hidrogênio H1 (8,48-8,46 ppm) com os carbonos C6a, C4a e C12a. O hidrogênio H1 acopla também com C3 (130,1 ppm) e C4 (127,3 ppm). O C4 acopla ainda com H2 (7,21-7,19).

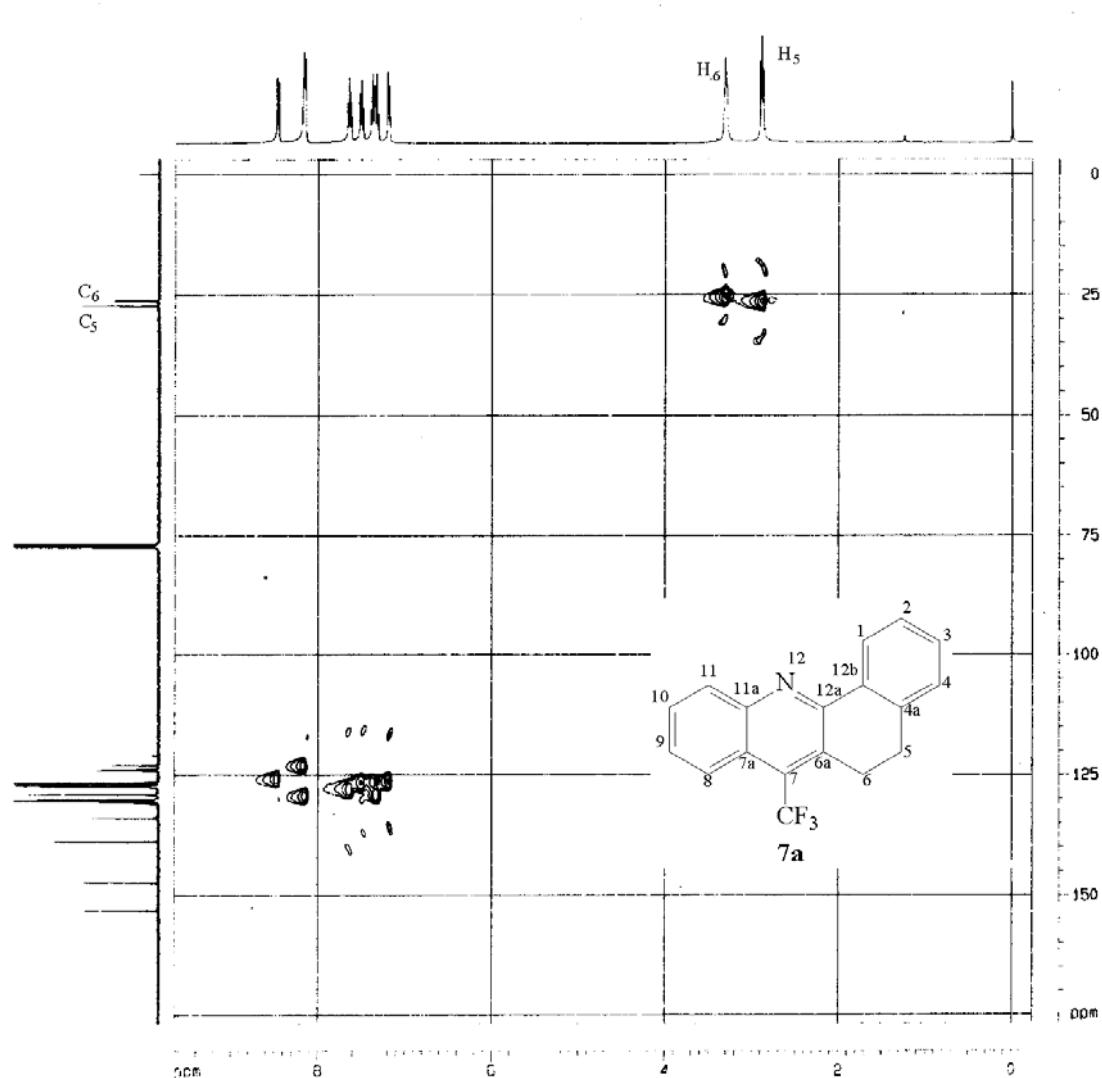


Figura 15 : Espectro de RMN HMQC, registrado em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  (espectrômetro Bruker 400 MHz) do composto 7-Trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7a**).

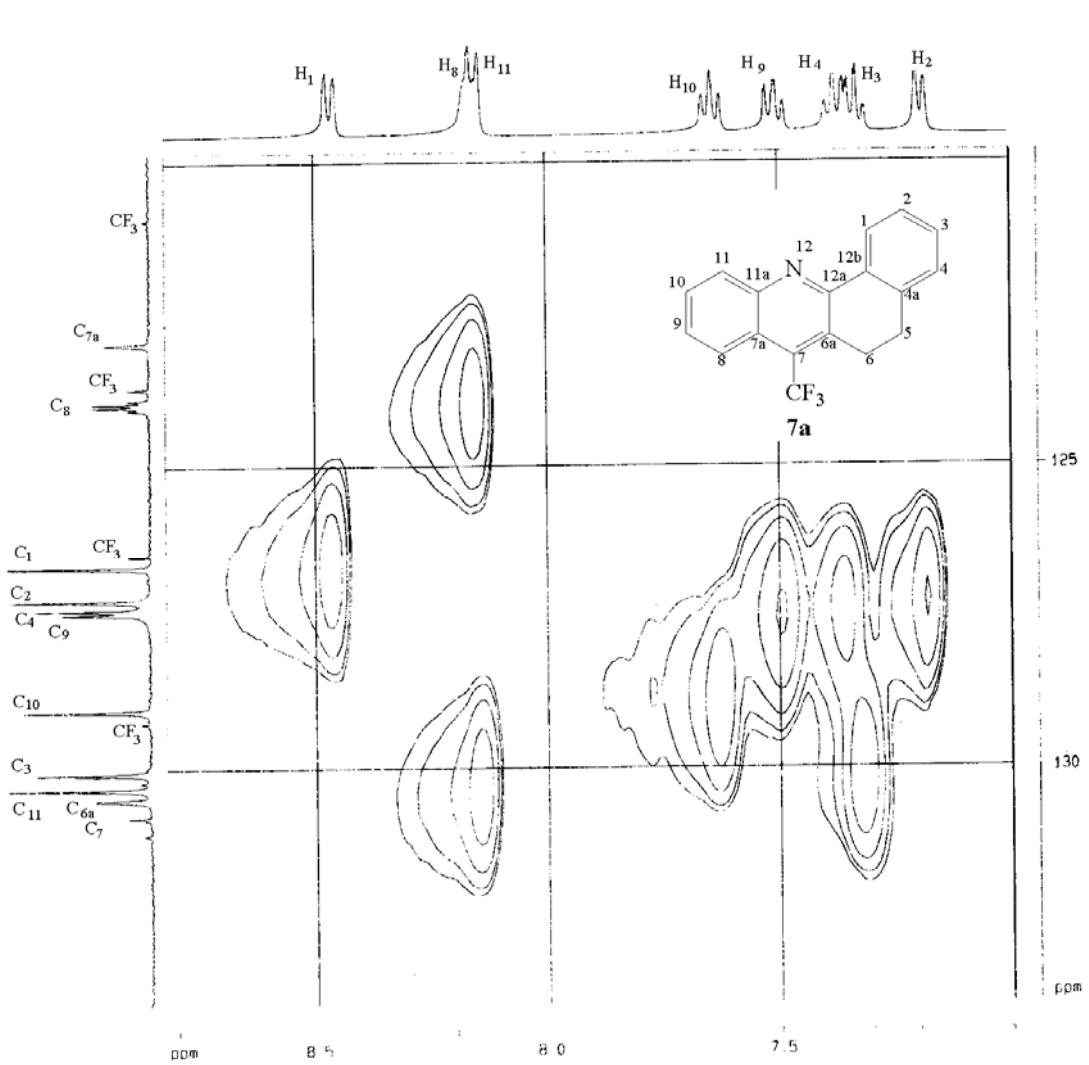


Figura 16: Expansão do espectro de HMQC do composto **7a**.

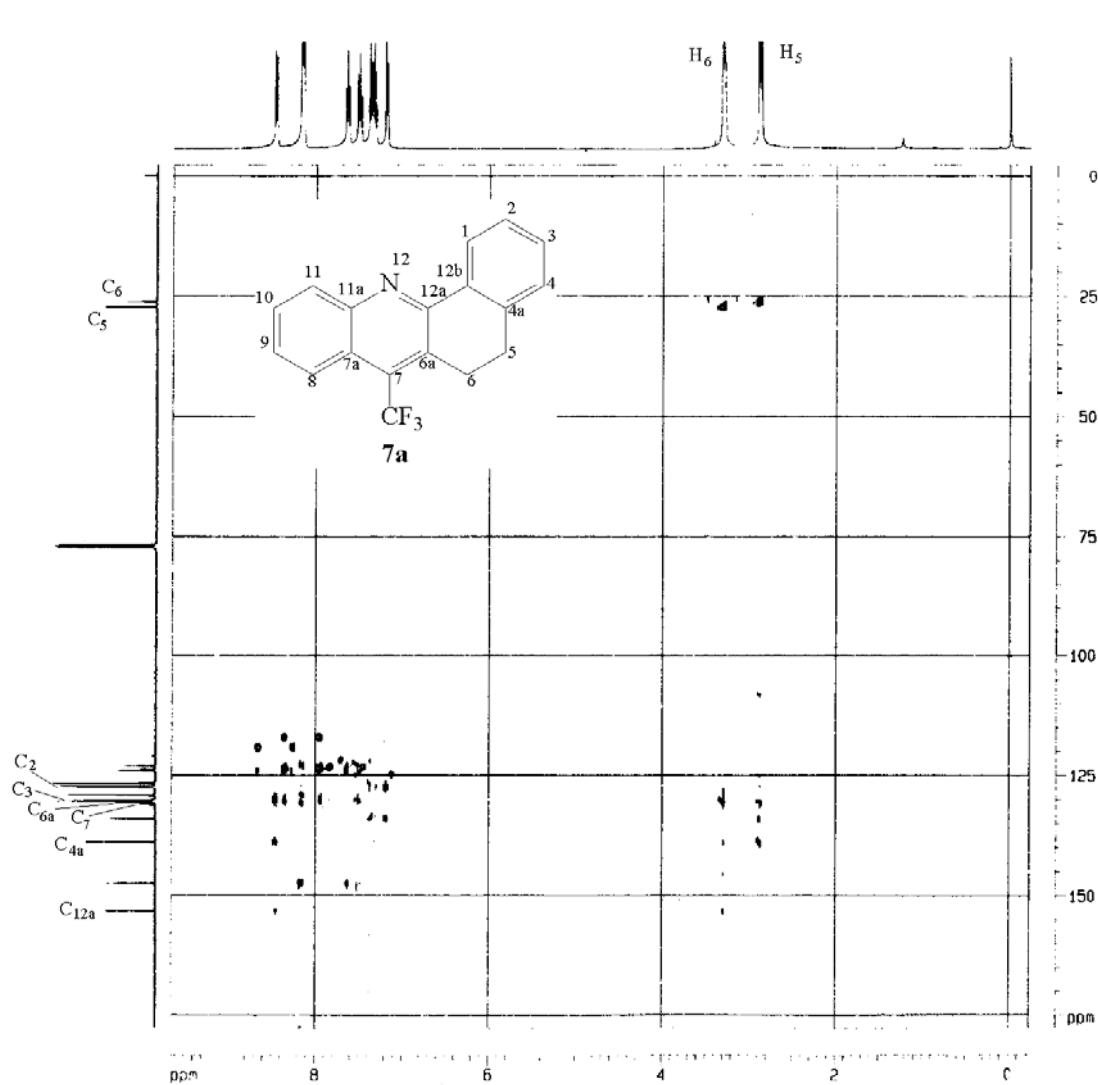


Figura 17: Espectro de HMBC, registrado em CDCl<sub>3</sub>/TMS (espectrômetro Bruker 400 MHz) do composto 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7a**).

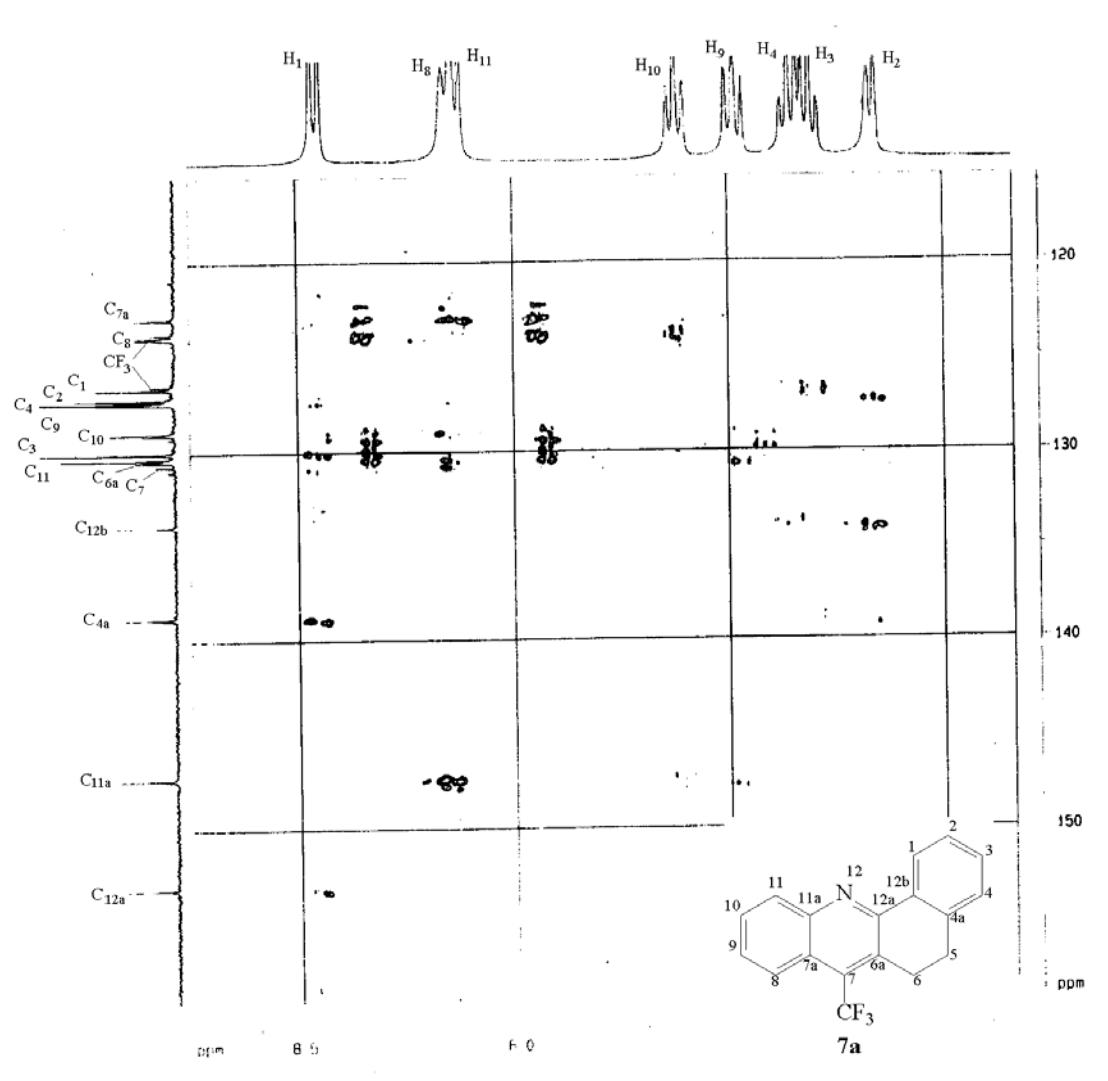


Figura 18: Expansão do espectro de HMQC do composto **7a**.

A variação dos deslocamentos químicos nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $^1\text{H}$ ) encontrados para os demais compostos, ocorre devido ao efeito dos substituintes  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$ . As Tabelas 14 e 15 mostram os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , respectivamente, para os compostos **7a-j**, atribuídos por analogia aos resultados encontrados para o composto **7a**. Todos os espectros foram realizados em  $\text{CDCl}_3$ , com exceção do composto **7i**, realizado em  $\text{DMSO}-d_6$ .

**Tabela 14:** Dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  para os compostos **7a-j**.

	<b>RMN-<math>^1\text{H}</math>, <math>\delta</math> (ppm), <math>J</math> (Hz)<sup>a</sup></b>
<b>7a<sup>b</sup></b>	8,48-8,46 (m, 1H, Ar); 8,18-8,15 (m, 2H, Ar); 7,64 (t, 1H, $J_{\text{H-H}} = 4$ Hz, Ar); 7,53-7,49 (m, 1H, Ar); 7,40-7,31 (m, 1H, Ar); 7,20 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, Ar); 3,33-3,20 (m, 2H, H6); 2,91-2,88 (m, 2H, H5).
<b>7b</b>	8,46-8,42 (m, 1H, Ar); 8,03 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, Ar); 7,93 (as, 1H, Ar); 7,50-7,19 (m, 3H, Ar); 3,33-3,27 (m, 2H, H6); 2,92-2,85 (m, 2H, H5); 2,51 (s, 3H, $\text{CH}_3$ ).
<b>7c</b>	8,53-8,48 (m, 1H, Ar); 8,03-7,99 (m, 1H, Ar); 7,52-7,29 (m, 4H, Ar); 7,22-7,18 (m, 1H, Ar); 3,36-3,29 (m, 2H, H6); 2,94-2,86 (m, 5H, H5 e $\text{CH}_3$ ).
<b>7d</b>	9,49-9,37 (m, 2H, Ar); 9,03 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 9$ Hz, Ar); 8,78 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 9$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2$ Hz, Ar); 8,46-8,25 (m, 3H, Ar); 4,40-4,34 (m, 2H, H6), 4,00-3,94 (m, 2H, H5).
<b>7e</b>	8,65-8,60 (m, 1H, Ar); 8,18-8,03 (m., 2H, Ar); 7,48-7,35 (m, 3H, Ar); 7,27-7,25 (m, 1H, Ar); 3,44-3,36 (m, 2H, H6); 3,01-2,94 (m, 2H, H5).
<b>7f</b>	8,42-8,39 (m, 1H, Ar); 8,14-8,01 (m, 1H, Ar); 8,03 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 9$ Hz, Ar); 7,58 (dd, 1H, $J_{\text{H-H}} = 2$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 9$ Hz, Ar); 7,39-7,35 (m, 2H, Ar); 7,23-7,19 (m, 1H, Ar); 3,33-3,27 (m, 2H, H6); 2,94-2,87 (m, 2H, H5).
<b>7g</b>	8,44-8,39 (m, 1H, Ar); 8,16-8,09 (m, 1H, Ar); 7,81 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 11$ Hz, Ar); 7,48-7,20 (m, 3H, Ar); 7,24-7,20 (m, 1H, Ar); 3,35-3,29 (m, 2H, H6), 2,94-2,87 (m, 2H, H5).
<b>7h</b>	-
<b>7i</b>	9,91 (s, 1H, OH), 8,85-8,81 (m, 1H, Ar); 7,58-7,19 (m, 6H, Ar); 3,32 (sa, 2H, H6); 2,99-2,93 (m, 2H, H5).
<b>7j</b>	8,45-8,41 (m, 1H, Ar); 8,07 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 9$ Hz, Ar); 7,46-7,23 (m, 5H, Ar); 3,93 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ); 3,36-3,30 (m, 2H, H5); 2,96-2,89 (m, 2H, H6).

<sup>a</sup> Espectros realizados em espetrômetro Bruker DPX 200, 200,13 MHz para  $^1\text{H}$ , em  $\text{CDCl}_3$ , exceto para **6i** realizado em  $\text{DMSO}-d_6$ .

<sup>b</sup> Espectros realizados em espetrômetro Bruker DPX 400, 400,13 MHz para  $^1\text{H}$ , em  $\text{CDCl}_3$ .

**Tabela 15:** Dados espetrais de RMN de  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } para os compostos **7a-j**

<b>RMN-<math>^{13}\text{C}</math> {<math>^1\text{H}</math>}, <math>\delta</math> (ppm), <math>J</math> (Hz)<sup>a</sup></b>	
<b>7a</b>	153,2 (C12a); 147,4 (C11a); 138,8 (C4a); 133,9 (C12b); 130,5 (C6a); 130,3 (C11); 130,1 (C3); 130,6 (q, $^2J_{\text{C-F}}=29$ , C7); 129,0 (C10); 127,4 (C9); 127,3 (C4); 127,2 (C2); 126,7 (C1); 125,1 (q, $^1J_{\text{C-F}}=276$ , CF <sub>3</sub> ); 123,9 (q, $^4J_{\text{C-F}}=5$ , C8); 123,0 (C7a); 27,3 (C5); 26,2 (q, $^4J_{\text{C-F}}=4$ , C6).
<b>7b</b>	152,3 (C12a); 146,0 (C11a); 138,7 (C4a); 137,5 (C9); 134,0 (C12b); 131,2 (C3); 130,4 (C6a); 130,0 (C11); 129,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}=29$ , C7); 129,8 (C10); 127,3 (C4); 127,2 (C2); 126,5 (C1); 125,2 (q, $^1J_{\text{C-F}}=277$ , CF <sub>3</sub> ); 123,0 (C7a); 122,9 (q, $^4J_{\text{C-F}}=6$ , C8); 27,4 (C5); 26,2 (q, $^4J_{\text{C-F}}=4$ , C6); 22,2 (CH <sub>3</sub> ).
<b>7c</b>	151,7 (C12a); 146,3 (C11a); 138,7 (C4a); 138,0 (C11); 134,5 (C12b); 130,7 (q, $^2J_{\text{C-F}}=29$ , C7); 129,8 (C6a); 129,2 (C10); 127,2 (C4 e C2); 126,6 (C1); 125,2 (q, $^1J_{\text{C-F}}=276$ , CF <sub>3</sub> ); 122,9 (C7a); 121,9 (C8); 27,3 (C5); 26,1 (q, $^4J_{\text{C-F}}=4$ , C6); 18,4 (CH <sub>3</sub> ).
<b>7d</b>	153,6 (C12a); 145,9 (C11a); 138,8 (C4a); 133,6 (C12b); 132,6 (C10); 131,8 (C11); 131,5 (C3); 130,4 (C6a); 129,8 (q, $^2J_{\text{C-F}}=26$ , C7); 127,4 (C4); 127,3 (C2); 126,6 (C1); 126,3 (q, $^4J_{\text{C-F}}=4$ , C8); 124,7 (q, $^1J_{\text{C-F}}=277$ , CF <sub>3</sub> ); 123,9 (C7a); 121,9 (C9); 27,1 (C5); 26,2 (q, $^4J_{\text{C-F}}=4$ , C6).
<b>7e</b>	153,7 (C12a); 144,0 (C11a); 138,7 (C4a); 133,6 (C12b); 132,8 (C10); 131,3 (C3); 130,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}=29$ , C7); 130,3 (C6a); 127,4 (C4); 127,1 (C2); 126,2 (C1); 124,7 (q, $^1J_{\text{C-F}}=277$ , CF <sub>3</sub> ); 124,2 (C8); 123,7 (C7a); 27,0 (C5); 26,0 (C6).
<b>7f</b>	153,3 (C12a); 145,6 (C11a); 138,7 (C4a); 133,5 (C12b); 131,7 (C11); 131,4 (C10); 130,2 (C3); 129,9 (C6a); 129,7 (q, $^2J_{\text{C-F}}=30$ , C7); 127,3 (C4); 127,2 (C2); 126,5 (C1); 124,7 (q, $^1J_{\text{C-F}}=277$ , CF <sub>3</sub> ); 123,3 (C7a); 123,1 (q, $^4J_{\text{C-F}}=5$ , C8); 27,1 (C5); 26,1 (C6).
<b>7g</b>	161,0 (d, $^1J_{\text{C-F}}=246$ , C9); 152,7 (C12a); 144,5 (C11a); 138,7 (C4a); 133,7 (C12b); 132,7 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8$ , C11); 131,5 (C6a); 130,3 (q, $^2J_{\text{C-F}}=31$ , C7); 130,1 (C3); 127,4 (C4); 127,3 (C2); 126,5 (C1); 124,8 (q, $^1J_{\text{C-F}}=277$ , CF <sub>3</sub> ); 123,6 (C7a); 119,2 (d, $^2J_{\text{C-F}}=25$ , C10); 108,3 (d, $^2J_{\text{C-F}}=24$ , C8); 27,2 (C5); 26,2 (C6).
<b>7h</b>	-
<b>7i</b>	153,5 (C12a); 150,7 (C11a); 138,6 (C4a); 137,3 (C11); 133,1 (C12b); 131,0 (C6a); 130,0 (C9); 129,3 (q, $^2J_{\text{C-F}}=29$ , C7); 129,0 (C3); 127,1 (C4); 127,0 (C2); 126,9 (C1); 124,8 (q, $^1J_{\text{C-F}}=277$ , CF <sub>3</sub> ); 122,9 (C7a); 113,3 (q, $^4J_{\text{C-F}}=5$ , C8); 111,2 (C10); 26,3 (C5); 25,5 (q, $^4J_{\text{C-F}}=4$ , C6).

**7j** 158,5 (C9); 150,9 (C12a); 143,5 (C11a); 138,4 (C4a); 134,0 (C12b); 131,6 (C11); 130,9 (C6a); 129,7 (C3); 129,5 (q,  $^2J_{C-F}=29$ , C7); 127,4 (C4); 127,2 (C2); 126,3 (C1); 125,3 (q,  $^1J_{C-F}=277$ , CF<sub>3</sub>); 124,2 (C7a); 121,6 (C10); 102,8 (C8); 55,4 (OCH<sub>3</sub>); 27,4 (C5); 26,3 (q,  $^4J_{C-F}=3$ , C6).

<sup>a</sup> Espectros realizados em espectrômetro Bruker DPX 400, 100,62 MHz para <sup>13</sup>C, em CDCl<sub>3</sub>, exceto para **6i** realizado em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Os espectros de massas dos compostos **7a-j**, apresentaram alguns fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos obtidos em toda a série de compostos **7a-j** são o íon molecular e o pico relativo a perda do grupo trifluormetil (M<sup>+</sup>-69). A Figura 19 mostra um espectro característico desta série de compostos, tendo como exemplo o espectro de massas do composto **7a**. Os principais fragmentos encontrados para a série de compostos **7a-j** estão descritos na Tabela 16.

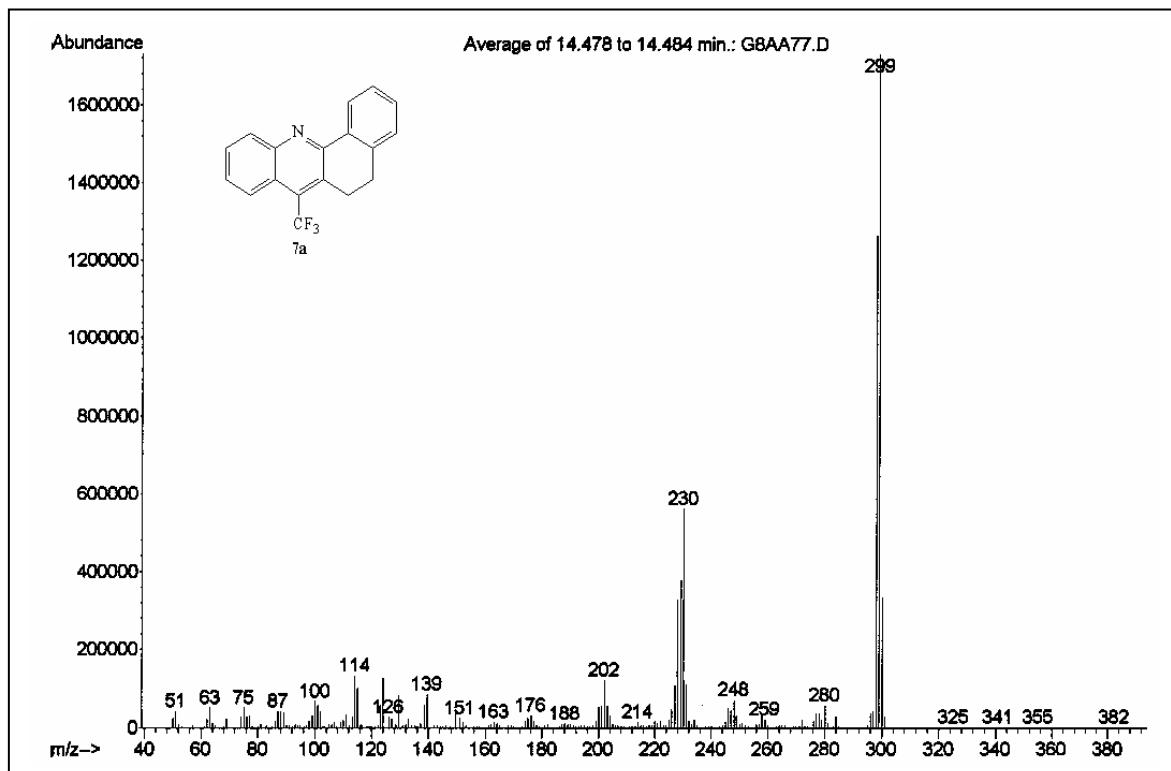


Figura 19: Espectro de Massas do composto 7-trifluormetil-5,6-dihdrobenzo[c]acridina (**7a**).

**Tabela 16:** Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **7a-j** a uma energia de 70 eV.

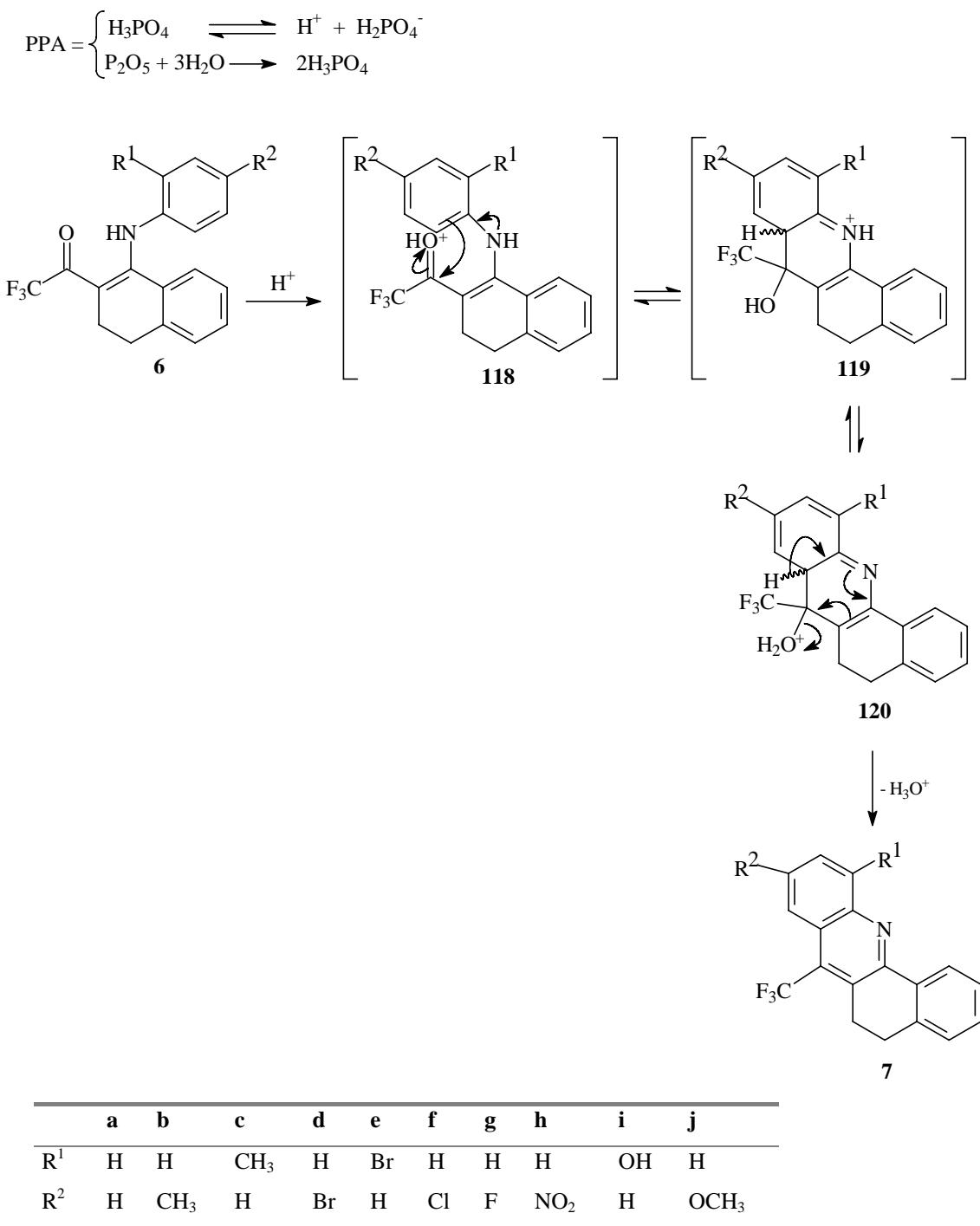
	MS [m/z (%)]
<b>7a</b>	299 ( $M^+$ , 100), 230 (33)
<b>7b</b>	313 ( $M^+$ , 100), 244 (24)
<b>7c</b>	313 ( $M^+$ , 100), 244 (25)
<b>7d</b>	377 ( $M^+$ , 100), 308 (13)
<b>7e</b>	377 ( $M^+$ , 100), 308 (26)
<b>7f</b>	333 ( $M^+$ , 100), 264 (20)
<b>7g</b>	317 ( $M^+$ , 100), 248 (46)
<b>7h</b>	-
<b>7i</b>	315 ( $M^+$ , 100), 287 (7)
<b>7j</b>	329 ( $M^+$ , 100), 260 (5)

### 3.3.3. Mecanismo proposto para a síntese dos compostos **7a-j**

O mecanismo proposto para a síntese dos compostos **7a-j** utilizando meio PPA consiste em uma reação de ciclização intramolecular dos compostos **6a-j**. O mecanismo desta ciclização é de Substituição Eletrofílica Aromática, envolvendo o anel aromático ligado ao átomo de nitrogênio e a carbonila do grupo trifluoracetil.

O PPA no meio reacional se dissocia liberando  $H^+$  que atua como ácido de Lewis aumentando a eletrofilicidade do carbono carbonílico. Após o ataque do par de elétrons do anel aromático a carbonila ocorre a formação do íon arênio **119**, que após a perda de uma molécula de água e restituição do meio ácido leva aos compostos ciclizados benzo[c]acridinas **7a-j**.

**Esquema 24:**





## 4. MATERIAIS E MÉTODOS.

### 4.1. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo, foram de qualidade técnica ou P.A., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório<sup>100</sup>.

### 4.2. Aparelhos Utilizados.

#### 4.2.1. Espectroscopia de RMN

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

Os dados de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300K, 0,5M em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>) ou clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13MHz para <sup>1</sup>H e 50,32MHz para <sup>13</sup>C; lock interno pelo <sup>2</sup>D; largura de pulso 9,9μs para (<sup>1</sup>H) e 19,5μs para (<sup>13</sup>C); tempo de aquisição 3,9s para (<sup>1</sup>H) e 2,8s para (<sup>13</sup>C); janela espectral 2400Hz para (<sup>1</sup>H) e 11500Hz para (<sup>13</sup>C); número de varreduras de 8 a 32 para (<sup>1</sup>H) e 2000 a 20000 para (<sup>13</sup>C); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para (<sup>1</sup>H) e 0,17994 para (<sup>13</sup>C). A reproduzibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm.

Os dados de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300K, 0,5M em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>) ou clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13MHz para <sup>1</sup>H e 100,61MHz para <sup>13</sup>C; lock interno pelo <sup>2</sup>D; largura de pulso 8,0μs para (<sup>1</sup>H) e

---

100. Perrin, D.D.; Armarego, L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Edition, Pergamon Press, New York, NW, 1996.

13,7 $\mu$ s para ( $^{13}\text{C}$ ); tempo de aquisição 6,5s para ( $^1\text{H}$ ) e 7,6s para ( $^{13}\text{C}$ ); janela espectral 2400Hz para ( $^1\text{H}$ ) e 11500Hz para ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras de 8 a 32 para ( $^1\text{H}$ ) e 2000 a 20000 para ( $^{13}\text{C}$ ); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ( $^1\text{H}$ ) e 0,371260 para ( $^{13}\text{C}$ ). A reproduzibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm.

#### *4.2.2. Ponto de fusão*

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho KOFLER REICHERT-THERMOVAR, (termômetro não aferido).

#### *4.2.3. Análise elementar*

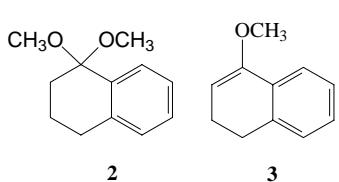
As análises elementares para os compostos **4**, **6a-j**, **7a-j** foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo.

#### *4.2.4. Cromatografia gasosa-HP-CG/MS*

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

### 4.3. Técnicas Experimentais

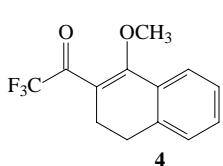
#### 4.3.1. Procedimento para a síntese dos compostos **2** e **3**



A um balão de 100 ml foi adicionado  $\alpha$ -tetralona (14,62 g, 100 mmol), ortoformiato de trimetila (15,92 g, 150 mmol), metanol (30 ml) e quantidades catalíticas de ácido p-tolueno sulfônico.

A mistura reacional foi aquecida a 60°C. Após 48 h, o meio reacional foi neutralizado com 1 g de carbonato de sódio, seguido de filtração e evaporação do solvente em evaporador rotatório a pressão reduzida. O óleo resultante foi destilado a pressão reduzida a 85°C, a 2.2 mbar.

#### 4.3.2. Procedimento para a síntese de 1-metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno (**4**)



Em um balão de 100 mL de uma boca, à temperatura ambiente e sob agitação magnética, contendo mistura de acetal e enoléter (sendo considerado ambos como acetal) (5,77 g, 30 mmol), piridina absoluta (5,33 mL, 66 mmol) e clorofórmio anidro (20-30 mL) foi adicionado, gota a gota, anidrido trifluoracético (9,18 mL, 66 mmol). Após a adição, ao balão reacional adaptou-se uma coluna de refluxo e o sistema foi aquecido a uma temperatura de 45°C. Após 16 horas a mistura reacional foi lavada com uma solução HCl 1,0 N (3 X 30ml). Após a secagem com sulfato de sódio anidro e filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório a pressão reduzida. O óleo resultante foi destilado a uma temperatura de 110°C, a uma pressão de 1.5mbar. O produto foi obtido com rendimento de 75% (com relação ao composto **1**).

Líquido amarelo, P.E. 110°C / 1,5mbar.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta$  = 7,60-7,24 (m, 4H, Ar); 3,85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 2,84-2,77 (m, 2H, H4); 2,67-2,59 (m, 2H, H3).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta$  = 180,8 (q,  $^2J_{\text{CF}} = 36$ , C=O); 140,8 (C1); 131,1; 129,0; 127,9; 126,8; 125,3; 120,9; 118,0 (6C, Ar); 116,6 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 288$ ,  $\text{CF}_3$ ); 116,0 (C2); 61,6 ( $\text{OCH}_3$ ); 27,5 (C4); 22,9 (C3).

CG-MS (EI, 70 Ev):  $m/z$ (%) = 256 ( $\text{M}^+$ , 24), 187 (100), 159 (6), 144 (24), 69 (18).

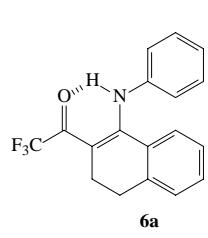
Anal. Elem. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (256,22). Calculado: C 60,94; H 4,33%. Experimental: C 60,80; H 4,34%.

#### *4.3.3. Procedimento geral para a síntese de N-aryl-2-trifluoracetil-3,4-diidro-naftilaminas (6a-j)*

A um balão de 100 mL de duas boca, contendo 1-metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno **4** (10 mmol) diluído em 25 mL de acetonitrila anidra, sob agitação magnética e temperatura ambiente, foi adicionado uma solução de anilina **5a-j** (10 mmol) em 10 mL de acetonitrila. A mistura reacional aquecida sob agitação por 6 horas a temperatura de refluxo (65<sup>0</sup>C). Após o término do tempo reacional o solvente foi evaporado em evaporador rotatório a pressão reduzida, e os sólidos obtidos foram recristalizados em metanol.

Os sólidos cristalinos foram filtrados, obtendo os compostos **6a-j**.

#### **N-fenil-2-trifluoroacetil-3,4-diidro-naftilamina (6a)**



Sólido amarelo, rend. 73%, P.F. 72 – 73 °C.

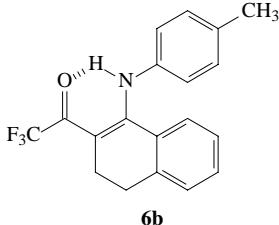
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) (DPX 400 MHz) δ = 13,09 (s, 1H, NH), 7,26 (d, 2H, J<sub>H-H</sub> = 4, 2H<sub>N</sub>); 7,23 – 7,19 (m, 2H, 2H<sub>A</sub>); 7,14 – 7,10 (m, 2H, H<sub>N</sub>,H<sub>A</sub>); 6,94 – 6,92 (m, 3H, 2H<sub>A</sub>, H<sub>N</sub>); 2,82 – 2,79 (m, 2H, H4); 2,61 – 2,58 (m, 2H, H3).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) (DPX 400 MHz) δ = 176,2 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>=32, C=O); 160,0 (C1); 141,91; 131,0; 27,9; 127,7; 125,5; 125,3 (6C, C<sub>N</sub>); 140,2; 129,2; 129,1; 123,7 (6C, C<sub>A</sub>); 118,1 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>=288, CF<sub>3</sub>); 103,4 (C2); 29,5 (C4); 21,5 (q, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 3, C3).

CG-MS (EI, 70 Ev): *m/z*(%) = 317 (M<sup>+</sup>,44), 248 (100), 220 (26), 143 (3), 128 (8), 97 (3), 92 (3), 69 (3).

Anal. Elem. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO (317,31). Calculado: C 68,13; H 4,45; N 4,45%. Experimental: C 67,98; H 4,28; N 4,31%.

**N-(4'-metilfenil)-2-trifluoroacetil-3,4-diidro-naftilamina (6b)**



Sólido amarelo, rend. 78%, P.F. 130 – 133 °C.

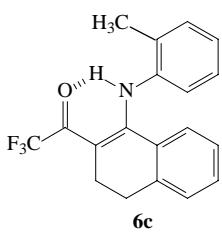
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta = 13,16$  (s, 1H, NH), 7,26 – 7,25 (m, 2H, Ar); 7,14 (d, 1H,  $J_{\text{H-H}} = 8$ , Ar); 7,02 (d, 2H,  $J_{\text{H-H}} = 8$ , Ar); 6,95 – 6,92 (m, 1H, Ar); 6,83 (d, 2H,  $J_{\text{H-H}} = 8$ , Ar); 2,81 – 2,79 (m, 2H, H4); 2,61 – 2,59 (m, 2H, H3); 2,29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta = 175,9$  (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32$ , C=O); 160,3 (C1), 142,1; 131,0; 129,2; 127,8; 125,6 (6C,  $\text{C}_N$ ); 137,6; 135,3; 129,8; 123,7 (6C,  $\text{C}_A$ ); 118,2 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 288$ ,  $\text{CF}_3$ ); 103,0 (C2); 29,6 (C4); 21,5 (q,  $^4J_{\text{C-F}} = 3$ , C3); 20,8 ( $\text{CH}_3$ ).

CG-MS (EI, 70 Ev):  $m/z$ (%) = 331 ( $\text{M}^+, 62$ ), 262 (100), 234 (29), 218 (16), 143 (2), 91 (1), 69 (2).

Anal. Elem.  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$  (331,34). Calculado: C 68,88; H 4,87; N 4,23%. Experimental: C 68,43; H 4,87; N 4,11%.

**N-(2'-metilphenil)-2-trifluoroacetil-3,4-diidro-naftilamina (6c)**



Sólido amarelo, rend. 77%, P.F. 98 – 100 °C.

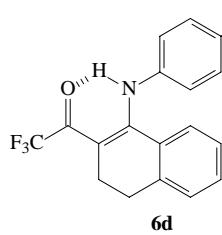
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta = 13,16$  (s, 1H, NH), 7,26 – 7,21 (m, 3H, Ar); 7,08 – 7,04 (m, 1H, Ar); 6,99 – 6,96 (m, 2H, Ar); 6,92 – 6,90 (m, 1H, Ar); 6,70 (d, 1H,  $J_{\text{H-H}} = 8$ , Ar); 2,83 – 2,80 (m, 2H, H4); 2,63 – 2,60 (m, 2H, H3); 2,35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta = 176,0$  (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32$ , C=O); 161,1 (C1), 141,9; 131,5; 128,1; 127,8; 125,6; 125,3 (6C,  $\text{C}_N$ ); 139,0; 131,0; 128,6; 126,4; 125,9 (6C,  $\text{C}_A$ ); 118,3 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 288$ ); 102,7 (C2); 29,7 (C4); 21,5 (q,  $^4J_{\text{C-F}} = 3$ , C3); 18,1 ( $\text{CH}_3$ ).

CG-MS (EI, 70 Ev):  $m/z$ (%) = 331 ( $\text{M}^+, 45$ ), 262 (100), 234 (28), 218 (24), 143 (3), 91 (17), 69 (10).

Anal. Elem.  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$  (331,34). Calculado: C 68,88; H 4,87; N 4,23%. Experimental: C 68,69; H 4,97; N 4,26%.

**N-(4'-bromofenil)-2-trifluoroacetil-3,4-diidro-naftilamina (6d)**



Sólido amarelo, rend. 70%, P.F. 174 – 176 °C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta$  = 12,89 (s, 1H, NH), 7,34 – 7,27 (m, 8H, Ar); 7,12 (d, 1H,  $J_{H-H} = 8$ , Ar); 7,01 – 6,97 (m, 1H, Ar); 6,80 (d, 2H,  $J_{H-H} = 8$ , Ar); 2,83 – 2,79 (m, 2H, H4); 2,62 – 2,58 (m, 2H, H3).

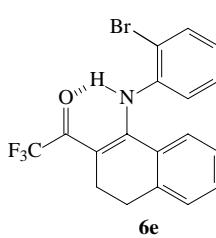
$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta$  = 176,9 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32$ , C=O); 159,6 (C1), 141,9; 131,3; 129,1; 128,0; 127,4; 125,8 (6C,  $C_N$ ); 139,5; 132,2; 129,1; 125,1; 118,3 (4C,  $C_A$ ); 117,9 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 289$ ,  $\text{CF}_3$ ); 104,2 (C2); 29,4 (C4); 21,4 (q,  $^4J_{\text{C-F}} = 3$ , C3).

CG-MS (EI, 70 Ev):  $m/z$ (%) = 397 ( $M^+ + 2$ , 37), 395 ( $M^+$ , 38), 326 (49), 246 (100), 218 (36), 76 (9), 69 (6).

Anal. Elem.  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{NO}$  (396,21) . Calculado: C 54,57; H 3,31; N 3,54%.

Experimental: C 54,17; H 3,34; N 3,39%.

**N-(2'-bromofenil)-2-trifluoroacetil-3,4-diidro-naftilamina (6e)**



Sólido amarelo, rend. 68%, P.F. 110 – 112 °C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta$  = 12,75 (s, 1H, NH), 7,62 – 7,59 (m, 1H, Ar); 7,29 – 7,27 (m, 2H, Ar); 7,04 – 6,95 (m, 4H, Ar); 6,70 (dd, 1H,  $J_{H-H} = 8$ ,  $J_{H-H} = 1,5$ , Ar); 2,84 – 2,81 (m, 2H, H4); 2,64 – 2,61 (m, 2H, H3).

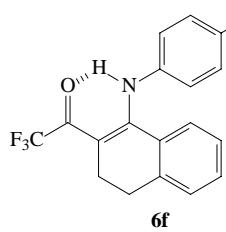
$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta$  = 177,3 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32$ , C=O); 159,4 (C1), 141,6; 131,2; 127,9; 127,6; 126,2; 125,8 (6C,  $C_N$ ); 139,4; 133,3; 128,7; 128,0; 126,3; 117,6 (6C,  $C_A$ ); 117,9 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 290$ ,  $\text{CF}_3$ ); 104,7 (C2); 29,4 (C4); 21,4 (q,  $^4J_{\text{C-F}} = 3$ , C3).

CG-MS (EI, 70 Ev):  $m/z$ (%) = 397 ( $M^+ + 2$ , 18), 395 ( $M^+$ , 19), 326 (24), 316 (41), 246 (100), 219 (39), 76 (6), 69 (4).

Anal. Elem. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{NO}$  (396,21). Calculado: C 54,57; H 3,31; N 3,54%.

Experimental: C 54,33; H 3,29; N 3,33%.

**N-(4'-clorofenil)-2-trifluoroacetil-3,4-diidro-naftilamina (6f)**



Sólido amarelo, rend. 75%, P.F. 104 – 105 °C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta$  = 12,92 (s, 1H, NH), 7,30 – 7,28 (m, 2H, Ar); 7,18 (d, 2H,  $J_{H-H} = 8$ , Ar); 7,12 (d,  $J_{H-H} = 8$ , Ar); 7,00 – 6,96 (m, 1H, Ar); 6,86 (d, 2H,  $J_{H-H} = 8$ , Ar); 2,83 – 2,79 (m, 2H, H4); 2,62 – 2,58 (m, 2H, H3).

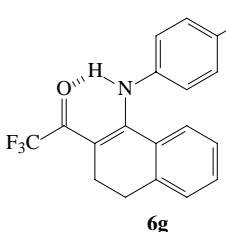
$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta$  = 176,9 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32$ , C=O), 159,7 (C1), 141,9; 131,3; 129,1; 128,0; 127,5; 125,8 (6C,  $C_N$ ); 139,0; 130,7; 129,3; 124,8 (6C,  $C_A$ ); 117,9 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 287$ ,  $\text{CF}_3$ ), 104,2 (C2), 29,4 (C4), 21,5 (q,  $^4J_{\text{C-F}} = 3$ , C3).

CG-MS (EI, 70 Ev):  $m/z$ (%) = 351 ( $M^+$ , 48), 282 (100), 254 (18), 218 (19), 143 (2), 76 (4), 69 (3).

Anal. Elem.  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{ClNO}$  (351,75). Calculado: C 61,46; H 3,73; N 3,98%.

Experimental: C, 68,14; H, 3,69; N, 3,91%.

**N-(4'-fluorofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidro-naftilaminae (6g)**



Sólido amarelo, rend. 71%, P.F. 105 – 107 °C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta$  = 13,04 (s, 1H, NH), 7,28 – 7,27 (m, 2H, Ar); 7,09 (d, 1H,  $J_{H-H} = 8$ , Ar); 6,98 – 6,91 (m, 5H, Ar); 2,82 – 2,79 (m, 2H, H4); 2,61 – 2,58 (m, 2H, H3).

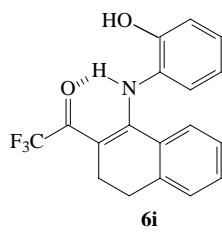
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta$  = 176,5 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32$ , C=O), 160,1 (C1), 160,2 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 246$ , C12); 142,1; 131,1; 129,1; 128,0; 127,5; 125,7; (6C,  $C_N$ ); 136,4 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 3$ , C9); 125,4 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8$ , 2C, C10 e C14); 118,0 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 288,9$ ,  $\text{CF}_3$ ); 116,0 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 23$ , 2C, C11 e C13); 103,4 (C2); 29,5 (C4); 21,4 (q,  $^4J_{\text{C-F}} = 3$ , C3).

CG-MS (EI, 70 Ev):  $m/z$ (%) = 335 ( $M^+$ , 93), 266 (100), 238 (41), 143 (5), 95 (13), 76 (4).

Anal. Elem.  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}$  (336,31). Calculado: C 64,48; H 3,91; N 4,18%. Experimental: C 64,27; H 3,92; N 4,16%.

**N-(4'-nitrofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidro-naftilamina (6h):** não foi obtido

**N-(2'-hidroxifenil)-2-trifluoroacetil-3,4-diidro-naftilamina (6i)**



Sólido violeta, rend. 72%, P.F. 125 – 126 °C.

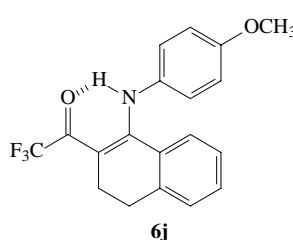
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta$  = 12,93 (s, 1H, NH), 10,11 (s, 1H, OH), 7,36 – 7,33 (m, 2H, Ar); 7,14 (d, 1H,  $J_{\text{H-H}}=8$ , Ar); 7,04 – 7,01 (m, 2H, Ar); 6,78 (d, 1H,  $J_{\text{H-H}}=8$ , Ar); 6,65 (t, 1H,  $J_{\text{H-H}}=8$ , Ar); 2,84 – 2,81 (m, 2H, H4); 2,52 – 2,49 (m, 2H, H3).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta$  = 173,7 (q,  $^2J_{\text{C-F}}=31$ , C=O); 160,6 (C1), 149,9; 127,6; 127,0; 126,8; 119,0; 116,2 (6C, C<sub>A</sub>); 141,7; 131,2; 127,8; 127,7; 125,5; 125,1 (6C, C<sub>N</sub>); 118,1 (q,  $^1J_{\text{C-F}}=290$ , CF<sub>3</sub>); 101,7 (C2); 28,7 (C4); 21,1 (q,  $^4J_{\text{C-F}}=3$ , C3).

CG-MS (EI, 70 Ev):  $m/z$ (%) = 333 (M<sup>+</sup>, 100), 264 (22), 236 (83), 220 (16), 143 (5), 97 (12), 69 (85).

Anal. Elem. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (333,31). Calculado: C 64,86; H 4,23; N 4,20%. Experimental: C 65,26; H 4,24; N 4,30%.

**N-(4'-metoxifenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidro-naftilamina (6j)**



Sólido amarelo, rend. 87%, P.F. 165 – 166 °C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta$  = 13,23 (s, 1H, NH), 7,27 (d, 1H,  $J_{\text{H-H}}=2$ , Ar); 7,13 (d, 1H,  $J_{\text{H-H}}=8$ , Ar); 6,96 – 6,92 (m, 1H, Ar); 6,89 – 6,87 (m, 2H, Ar); 6,76 (d, 2H,  $J_{\text{H-H}}=8$ , Ar), 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,81 – 2,78 (m, 2H, H4), 2,60 – 2,57 (m, 2H, H3).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta$  = 175,6 (q,  $^2J_{\text{C-F}}=32$ , C=O), 160,4 (C1), 157,4; 133,0; 125,1; 114,4 (6C, C<sub>A</sub>); 142,1; 130,9; 129,1; 127,8; 127,7; 125,5 (6C, C<sub>N</sub>); 118,2 (q,  $^1J_{\text{C-F}}=288$ , CF<sub>3</sub>); 102,5 (C2); 55,2 (OCH<sub>3</sub>); 29,6 (C4); 21,5 (q,  $^4J_{\text{C-F}}=3$ , C3).

CG-MS (EI, 70 Ev):  $m/z$ (%) = 347 (M<sup>+</sup>, 77), 278 (100), 250 (18), 220 (3), 143 (3).

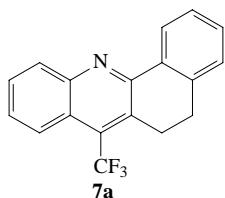
Anal. Elem. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (347,34). Calculado: C 65,70; H 4,64; N 4,03%. Experimental: C 65,47; H 4,58; N 3,98%.

#### 4.3.4. Procedimento geral para a síntese de 5,6-diidro-benzo[c]acridinas (**7a-j**).

A um balão de 100 mL de uma boca, com agitação magnética, foi adicionado pentóxido de fósforo e ácido fosfórico, na proporção de 3,0g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> e 2ml H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (PPA). Uma coluna de refluxo foi adicionada e sob agitação o sistema foi aquecido a uma temperatura de 90°C, obtendo uma solução homogênea. O composto N-aryl-2-trifluoracetil-3,4-diidro-naftilamina (**6a-j**) (10 mmol) foi adicionado sobre esta mistura, deixando-a reagir por 24 horas a 120°C. Após, o sistema foi resfriado e sob agitação 10ml de água destilada juntamente com 10 ml de clorofórmio foram acrescentados a mistura reacional. Estando o resíduo solúvel, foi realizada extração com clorofórmio (5X10ml) utilizando em uma ampola de separação. A fase orgânica foi lavada com uma solução de hidróxido de sódio a 10% (3X10ml) e com água destilada (2X15ml).

A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, e após filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório a pressão reduzida. Os sólidos obtidos **7a-j** foram recristalizados em etanol a quente.

#### **7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (7a)**



Sólido amarelado, rend. 75%, P.F. 81 – 83 °C.

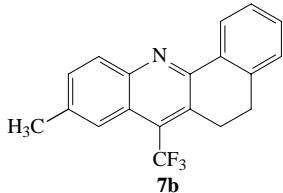
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (DPX 400 MHz) δ = 8,48-8,46 (m, 1H, Ar); 8,18-8,15 (m, 2H, Ar); 7,64 (t, 1H, J<sub>H-H</sub> = 4 Hz, Ar); 7,53-7,49 (m, 1H, Ar); 7,40-7,31 (m, 1H, Ar); 7,20 (d, 1H, J<sub>H-H</sub> = 8 Hz, Ar); 3,33-3,20 (m, 2H, H6); 2,91-2,88 (m, 2H, H5).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) (DPX 400 MHz) δ = 153,2 (C12a); 147,4 (C11a); 138,8 (C4a); 133,9 (C12b); 130,5 (C6a); 130,3 (C11); 130,1 (C3); 130,6 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>=29, C7); 129,0 (C10); 127,4 (C9); 127,3 (C4); 127,2 (C2); 126,7 (C1); 125,1 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>=276, CF<sub>3</sub>); 123,9 (q, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub>=5, C8); 123,0 (C7a); 27,3 (C5); 26,2 (q, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub>= 4, C6).

CG-MS (EI, 70 Ev): *m/z*(%) = 299 (M<sup>+</sup>, 100); 230 (33).

Anal. Elem. C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N (299,29). Calculado: C 72,24; H 4,04; N 4,68%. Experimental: C 71,72; H 3,97; N 4,45%.

**9-metil-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (7b)**



Sólido amarelado, rend. 75%, P.F. 106 – 108 °C.

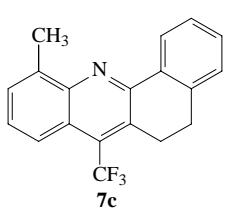
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 200 MHz)  $\delta$  = 8,46-8,42 (m, 1H, Ar); 8,03 (d, 1H,  $J_{\text{H-H}} = 8$  Hz, Ar); 7,93 (as, 1H, Ar); 7,50-7,19 (m, 3H, Ar); 3,33-3,27 (m, 2H, H6); 2,92-2,85 (m, 2H, H5); 2,51 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta$  = 152,3 (C12a); 146,0 (C11a); 138,7 (C4a); 137,5 (C9); 134,0 (C12b); 131,2 (C3); 130,4 (C6a); 130,0 (C11); 129,9 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 29$ , C7); 129,8 (C10); 127,3 (C4); 127,2 (C2); 126,5 (C1); 125,2 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 277$ ,  $\text{CF}_3$ ); 123,0 (C7a); 122,9 (q,  $^4J_{\text{C-F}} = 6$ , C8); 27,4 (C5); 26,2 (q,  $^4J_{\text{C-F}} = 4$ , C6); 22,2 ( $\text{CH}_3$ ).

CG-MS (EI, 70 Ev):  $m/z$ (%) = 313 ( $\text{M}^+$ , 100); 244 (24).

Anal. Elem.  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}$  (313,32). Calculado: C 72,84; H 4,50; N 4,47%. Experimental: C 72,64; H 4,55; N 4,49%.

**11-metil-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (7c)**



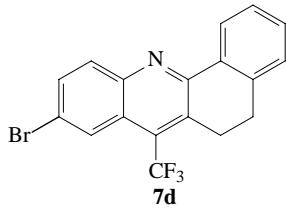
Sólido amarelo escuro, rend. 67%, P.F. 132 – 134 °C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 200 MHz)  $\delta$  = 8,53-8,48 (m, 1H, Ar); 8,03-7,99 (m, 1H, Ar); 7,52-7,29 (m, 4H, Ar); 7,22-7,18 (m, 1H, Ar); 3,36-3,29 (m, 2H, H6); 2,94-2,86 (m, 5H, H5 e  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta$  = 151,7 (C12a); 146,3 (C11a); 138,7 (C4a); 138,0 (C11); 134,5 (C12b); 130,7 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 29$ , C7); 129,8 (C6a); 129,2 (C10); 127,2 (C4 e C2); 126,6 (C1); 125,2 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 276$ ,  $\text{CF}_3$ ); 122,9 (C7a); 121,9 (C8); 27,3 (C5); 26,1 (q,  $^4J_{\text{C-F}} = 4$ , C6); 18,4 ( $\text{CH}_3$ ).

Anal. Elem.  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}$  (313,32). Calculado: C 72,84; H 4,50; N 4,47%. Experimental: C 72,40; H 4,56; N 4,61%.

**9-bromo7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (7d)**



Sólido cinza, Rend. 50%, P.F. 142 – 143 °C.

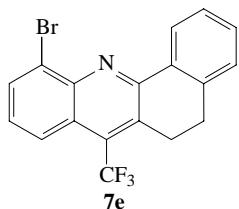
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 200 MHz)  $\delta$  = 9,49-9,37 (m, 2H, Ar); 9,03 (d, 1H,  $J_{\text{H-H}}=9$  Hz, Ar); 8,78 (d, 1H,  $J_{\text{H-H}}=9$  Hz,  $J_{\text{H-H}}=2$  Hz, Ar); 8,46-8,25 (m, 3H, Ar); 4,40-4,34(m, 2H, H6), 4,00-3,94 (m, 2H, H5).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta$  = 153,6 (C12a); 145,9 (C11a); 138,8 (C4a); 133,6 (C12b); 132,6 (C10); 131,8 (C11); 131,5 (C3); 130,4 (C6a); 129,8 (q,  $^2J_{\text{C-F}}=26$ , C7); 127,4 (C4); 127,3 (C2); 126,6 (C1); 126,3 (q,  $^4J_{\text{C-F}}=4$ , C8); 124,7 (q,  $^1J_{\text{C-F}}=277$ ,  $\text{CF}_3$ ); 123,9 (C7a); 121,9 (C9); 27,1 (C5); 26,2 (q,  $^4J_{\text{C-F}}=4$ , C6).

CG-MS (EI, 70 Ev):  $m/z$ (%) = 377 ( $\text{M}^+$ , 100); 308 (13).

Anal. Elem.  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{N}$  (378,19): C 57,17; H 2,93; N 3,70%. Experimental: C 57,68; H 3,30; N 3,51%.

**11-bromo7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (7e)**



Sólido cinza, rend. 44%, P.F. 144 – 145 °C.

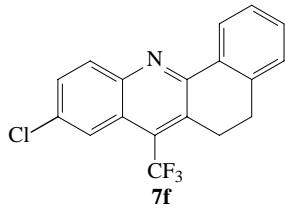
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 200 MHz)  $\delta$  = 8,65-8,60 (m, 1H, Ar); 8,18-8,03 (m., 2H, Ar); 7,48-7,35 (m, 3H, Ar); 7,27-7,25 (m, 1H, Ar); 3,44-3,36 (m, 2H, H6); 3,01-2,94 (m, 2H, H5).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta$  = 153,7 (C12a); 144,0 (C11a); 138,7 (C4a); 133,6 (C12b); 132,8 (C10); 131,3 (C3); 130,9 (q,  $^2J_{\text{C-F}}=29$ , C7); 130,3 (C6a); 127,4 (C4); 127,1 (C2); 126,2 (C1); 124,7 (q,  $^1J_{\text{C-F}}=277$ ,  $\text{CF}_3$ ); 124,2 (C8); 123,7 (C7a); 27,0 (C5); 26,0 (C6).

CG-MS (EI, 70 Ev):  $m/z$ (%) = 377 ( $\text{M}^+$ , 100); 308 (26).

Anal. Elem.  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{N}$  (378,19). Calculado: C 57,17; H 2,93; N 3,70%. Experimental: C 57,02; H 2,93; N 3,73%.

**9-cloro-7-trifluorometil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (7f)**



Sólido cinza, rend. 61%, P.F. 130 – 132 °C.

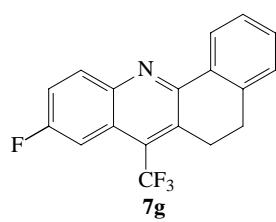
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 200 MHz)  $\delta$  = 8,42-8,39 (m, 1H, Ar); 8,14-8,01 (m, 1H, Ar); 8,03 (d, 1H,  $J_{\text{H-H}}=9$  Hz, Ar); 7,58 (dd, 1H,  $J_{\text{H-H}}=2$  Hz,  $J_{\text{H-H}}=9$  Hz, Ar); 7,39-7,35 (m, 2H, Ar); 7,23-7,19 (m, 1H, Ar); 3,33-3,27 (m, 2H, H6); 2,94-2,87 (m, 2H, H5).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta$  = 153,3 (C12a); 145,6 (C11a); 138,7 (C4a); 133,5 (C12b); 131,7 (C11); 131,4 (C10); 130,2 (C3); 129,9 (C6a); 129,7 (q,  $^2J_{\text{C-F}}=30$ , C7); 127,3 (C4); 127,2 (C2); 126,5 (C1); 124,7 (q,  $^1J_{\text{C-F}}=277$ ,  $\text{CF}_3$ ); 123,3 (C7a); 123,1 (q,  $^4J_{\text{C-F}}=5$ , C8), 27,1 (C5), 26,1 (C6).

CG-MS (EI, 70 Ev):  $m/z$ (%) = 333 ( $\text{M}^+$ , 100); 264 (20).

Anal. Elem.  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}$  (333,74). Calculado: C 64,78; H 3,32; N 4,20%. Experimental: C 64,54; H 3,38; N 4,13%.

**9-fluoro-7-trifluoromethyl-5,6-dihydrobenzo[c]acridine (7g)**



Sólido marrom, rend. 59%, P.F. 116 – 118 °C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 200 MHz)  $\delta$  = 8,44-8,39 (m, 1H, Ar); 8,16-8,09 (m, 1H, Ar); 7,81 (d, 1H,  $J_{\text{H-H}}=11$  Hz, Ar); 7,48-7,20 (m, 3H, Ar); 7,24-7,20 (m, 1H, Ar); 3,35-3,29 (m, 2H, H6), 2,94-2,87 (m, 2H, H5).

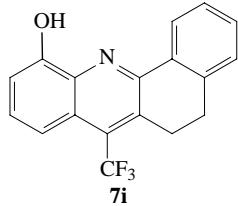
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (DPX 400 MHz)  $\delta$  = 161,0 (d,  $^1J_{\text{C-F}}=246$ , C9); 152,7 (C12a); 144,5 (C11a); 138,7 (C4a); 133,7 (C12b); 132,7 (d,  $^3J_{\text{C-F}}=8$ , C11); 131,5 (C6a); 130,3 (q,  $^2J_{\text{C-F}}=31$ , C7); 130,1 (C3); 127,4 (C4); 127,3 (C2); 126,5 (C1); 124,8 (q,  $^1J_{\text{C-F}}=277$ ,  $\text{CF}_3$ ); 123,6 (C7a); 119,2 (d,  $^2J_{\text{C-F}}=25$ , C10); 108,3 (d,  $^2J_{\text{C-F}}=24$ , C8); 27,2 (C5); 26,2 (C6).

CG-MS (EI, 70 Ev):  $m/z$ (%) = 317 ( $\text{M}^+$ , 100); 248 (46).

Anal. Elem.  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}$  (317,29). Calculado: C 68,14; H 3,49; N 4,41%. Experimental: C 68,16; H 3,78; N 4,43%.

**9-nitro-7-trifluorometil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (7h):** não foi obtido.

**11-hidroxi-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (7i)**



Sólido violeta, rend. 61%, P.F. 128 – 130 °C.

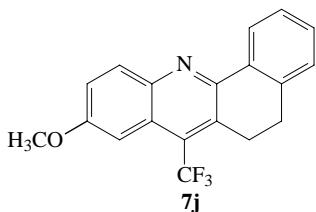
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) (200 MHz) δ = 9,91 (s, 1H, OH), 8,85-8,81 (m, 1H, Ar); 7,58-7,19 (m, 6H, Ar); 3,32 (sa, 2H, H6); 2,99-2,93 (m, 2H, H5).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) (DPX 400 MHz) δ = 153,5 (C12a); 150,7 (C11a); 138,6 (C4a); 137,3 (C11); 133,1 (C12b); 131,0 (C6a); 130,0 (C9); 129,3 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>=29, C7); 129,0 (C3); 127,1 (C4); 127,0 (C2); 126,9 (C1); 124,8 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>=277, CF<sub>3</sub>); 122,9 (C7a); 113,3 (q, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub>=5, C8); 111,2 (C10); 26,3 (C5); 25,5 (q, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub>=4, C6).

CG-MS (EI, 70 Ev): *m/z*(%) = 329 (M<sup>+</sup>, 100); 260 (5).

Anal. Elem. C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO (315,29). Calculado: C 68,57; H 3,84; N 4,44%. Experimental: C 68,30; H 3,84; N 4,25%.

**9-metoxi-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (7j)**



Sólido salmão, rend. 82%, P.F. 161 – 163 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (DPX 200 MHz) δ = 8,45-8,41 (m, 1H, Ar); 8,07 (d, 1H, J<sub>H-H</sub>=9 Hz, Ar); 7,46-7,23 (m, 5H, Ar); 3,93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,36-3,30 (m, 2H, H5); 2,96-2,89 (m, 2H, H6).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) (DPX 400 MHz) δ = 158,5 (C9); 150,9 (C12a); 143,5 (C11a); 138,4 (C4a); 134,0 (C12b); 131,6 (C11); 130,9 (C6a); 129,7 (C3); 129,5 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>=29, C7); 127,4 (C4); 127,2 (C2); 126,3 (C1); 125,3 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>=277, CF<sub>3</sub>); 124,2 (C7a); 121,6 (C10); 102,8 (C8); 55,4 (OCH<sub>3</sub>); 27,4 (C5); 26,3 (q, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub>=3, C6).

CG-MS (EI, 70 Ev): *m/z*(%) = 329 (M<sup>+</sup>, 100); 260 (5).

Anal. Elem. C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO (329,32). Calculado: C 69,30; H 4,28; N 4,25%. Experimental: C 69,07; H 4,55; N 4,13%.

## 5. CONSIDERAÇÕES GERAIS E CONCLUSÕES

Tendo como parâmetro os objetivos desta dissertação, e a análise da Apresentação e Discussão dos Resultados, conclui-se que:

- Através dos procedimentos adotados nesta dissertação não foi possível o isolamento na forma pura, tanto do acetal **2** quanto do enoléter **3**;
- A mistura envolvendo o acetal **2** e o enoléter **3** foi possível de acilação e possibilitou a obtenção de 1-metoxi-3,4-diidronaftaleno (**4**) com rendimento de 75%;
- A reação de adição-eliminação de anilinas ao composto **4** ocorreu de forma satisfatória levando a série de enaminocetonas trifluormetil substituídas **6a-j** com bons rendimentos (68-87%), exceto para o composto **6h**, derivado da *para*-nitroanilina **5h**, o qual não pode ser obtido de acordo com o método desenvolvido nesta dissertação;
- Desenvolveu-se uma nova estratégia eficiente para a síntese de 5,6-diidrobenzo[c]acridinas trifluormetiladas, sendo que a rota escolhida permite fácil introdução de uma série de substituintes nas posições 9 e 11 das benzo[c]acridinas, partindo-se de anilinas convenientemente substituídas;
- A obtenção de 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridinas **7a-j** via reações de ciclocondensação intramolecular dos compostos N-Aril-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilaminas **6a-j** foi possível somente em meio PPA, embora tenham sido utilizados outros ácidos de Lewis ou meio básico como catálise;
- As espectroscopias de RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }, RMN DEPT 135 e RMN – 2D HMQC e HMBC foram ferramentas importantes na atribuição dos sinais e na determinação das estruturas dos compostos obtidos.

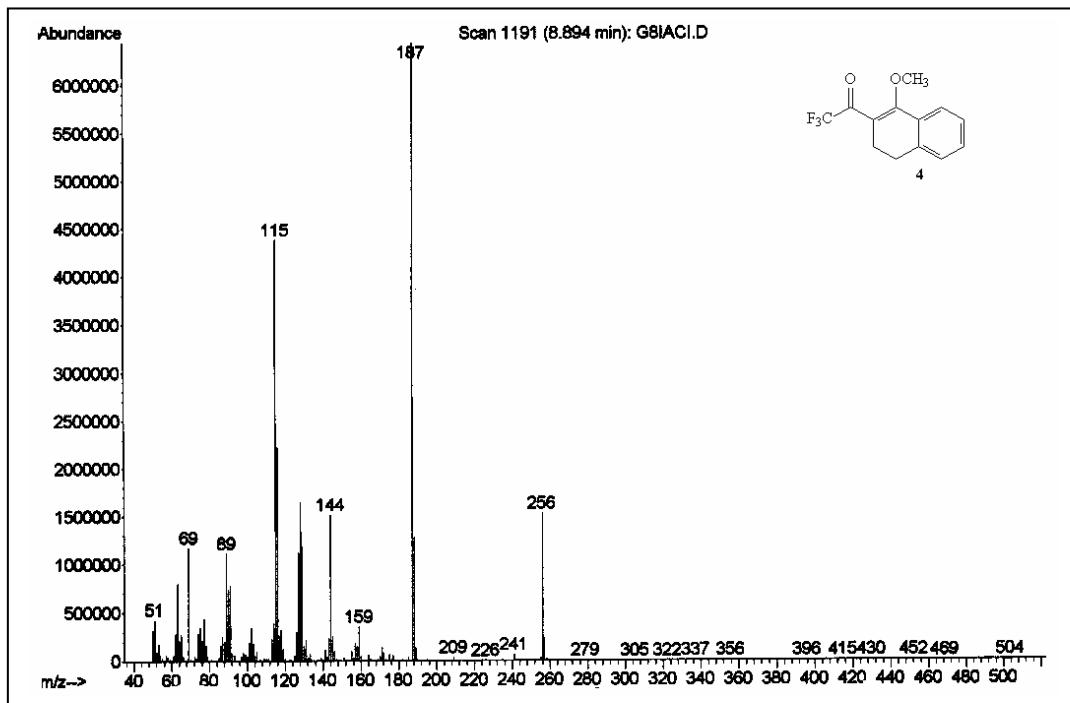


Figura 20: Espectros de massas do composto 1-Metoxi-2-trifluoroacetil-3,4-diidronaftaleno (**4**).

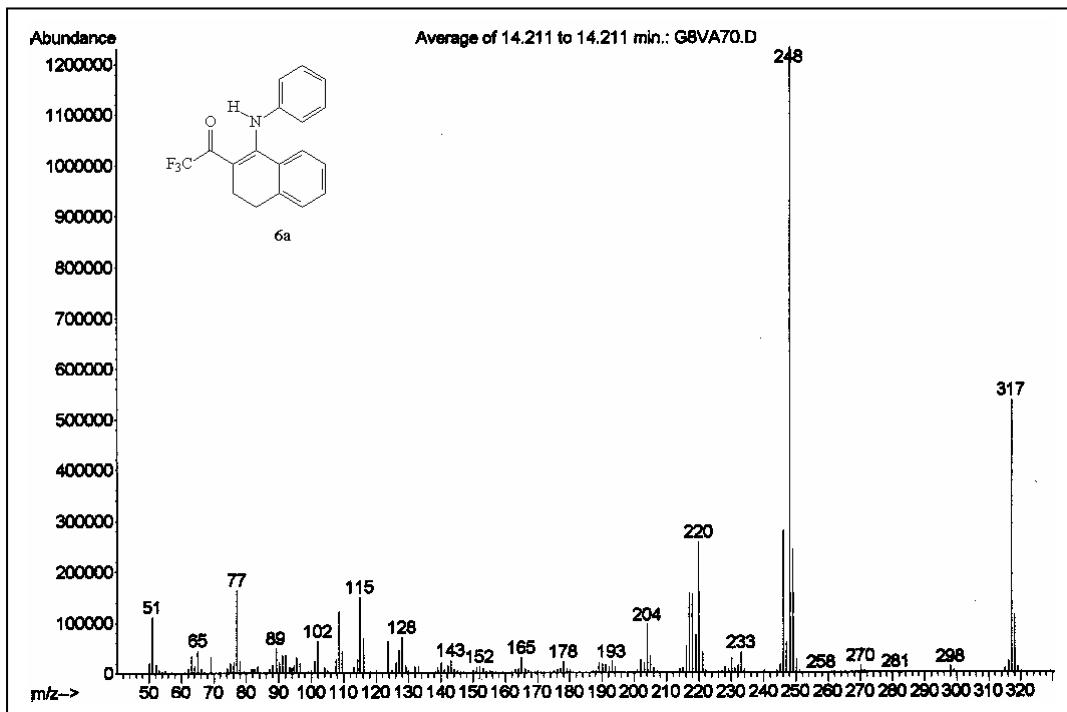


Figura 21: Espectros de massas do composto N-fenil-2-trifluoroacetil-3,4-diidronaftilamina (**6a**).

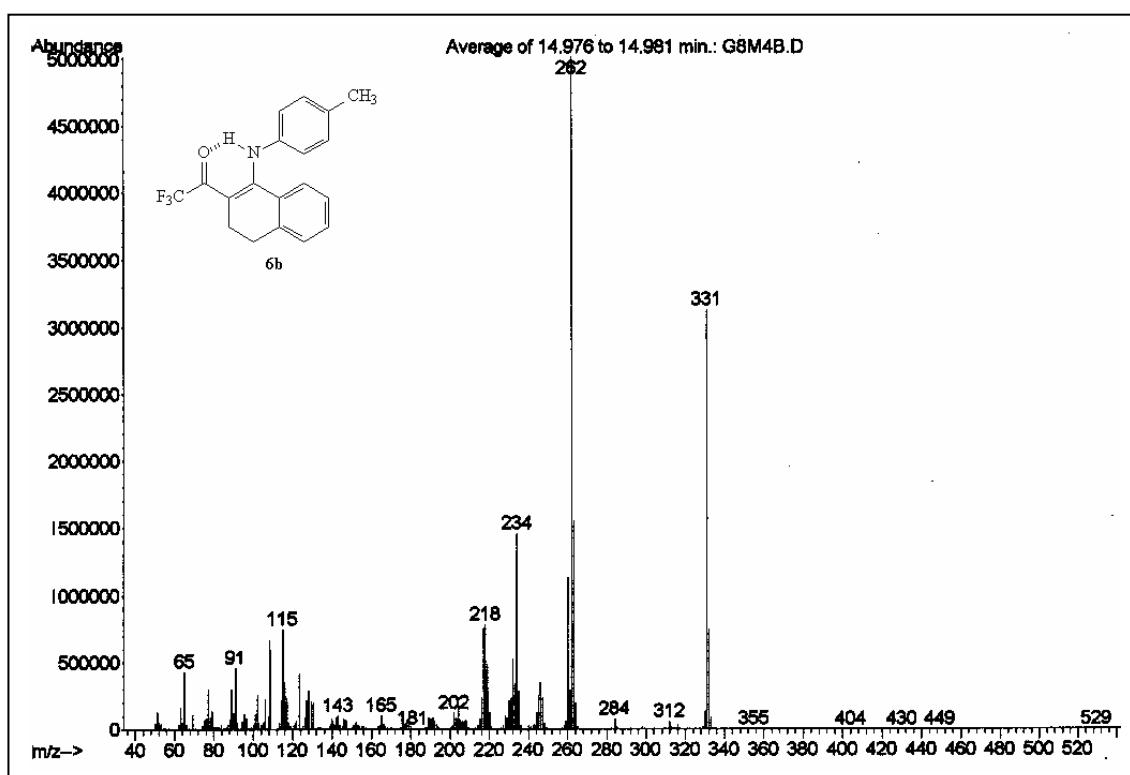


Figura 22: Espectros de massas do composto N-(4'-metilfenil)-2-trifluoroacetil-3,4-diidronaftilamina (**6b**).

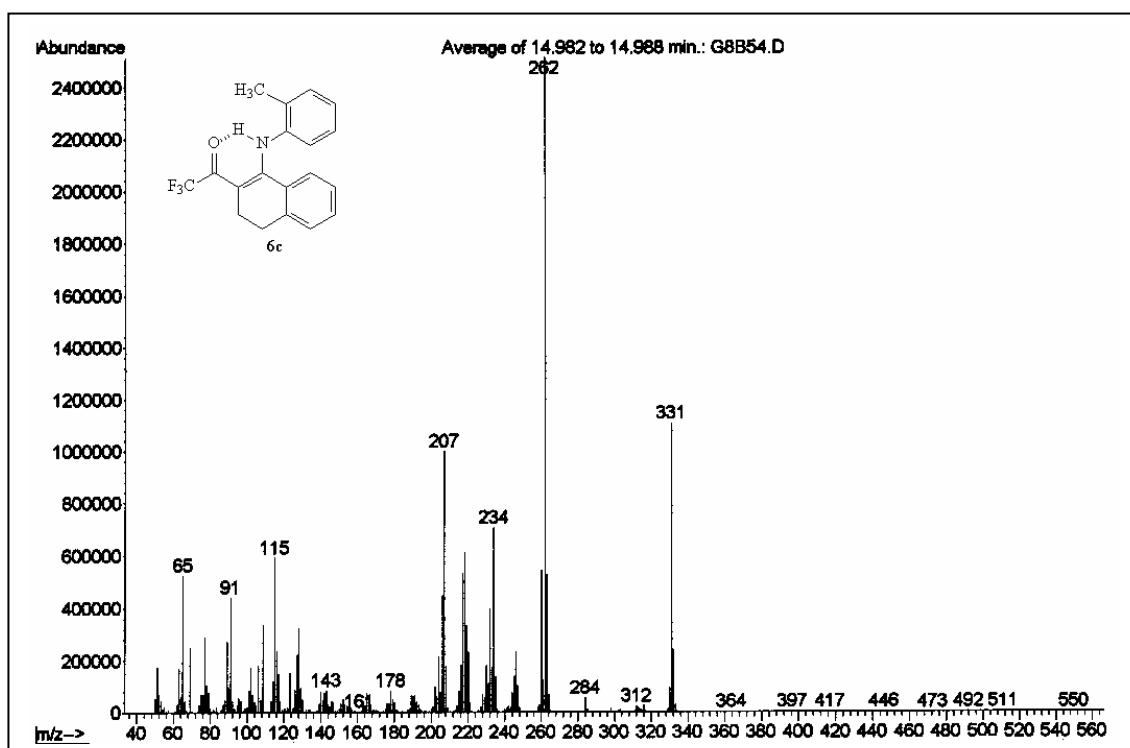


Figura 23: Espectros de massas do composto N-(2'-metil fenil)-2-trifluoroacetil-3,4-diidronaftilamina (**6c**).

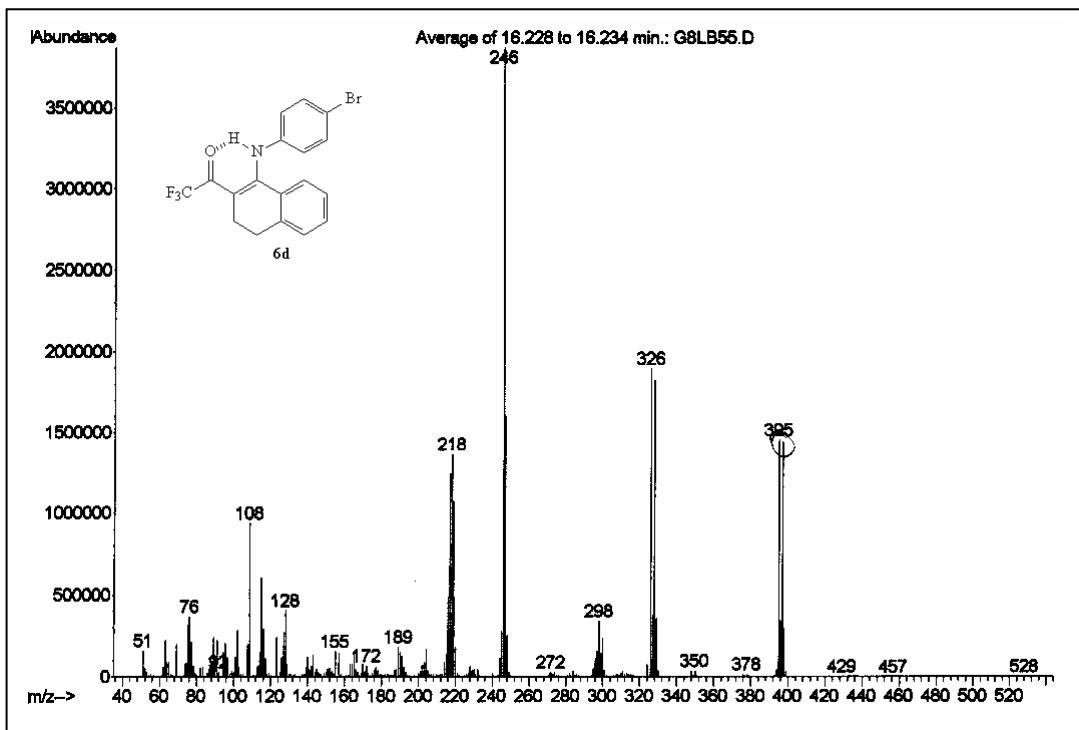


Figura 24: Espectros de massas do composto N-(4'-bromofenil)-2-trifluoroacetil-3,4-dihidronaftilamina (**6d**).

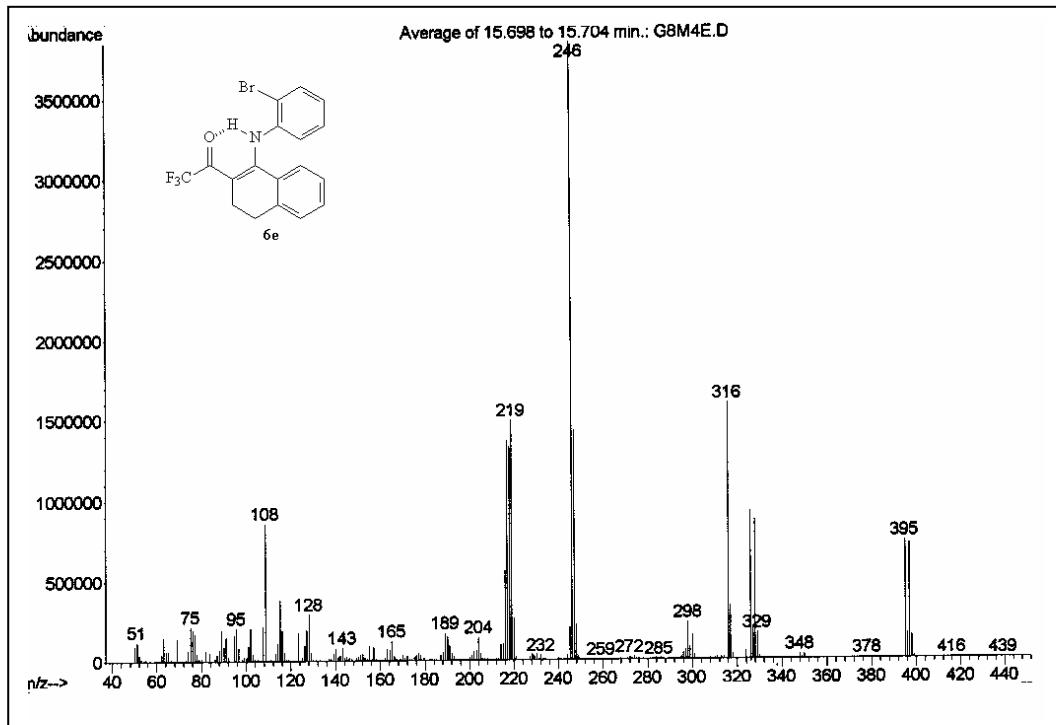


Figura 25: Espectros de massas do composto N-(2'-bromofenil)-2-trifluoroacetil-3,4-dihidronaftilamina (**6e**).

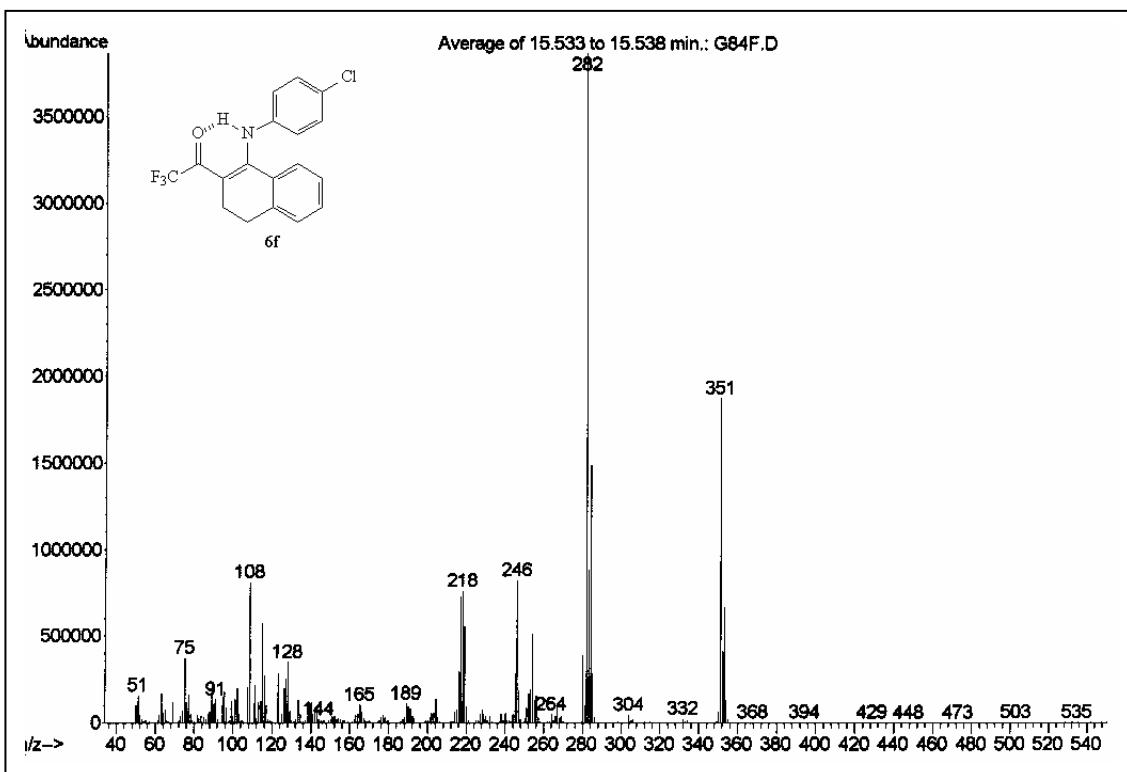


Figura 26: Espectros de massas do composto N-(4'-clorofenil)-2-trifluoroacetil-3,4-diidronaftilamina (**6f**).

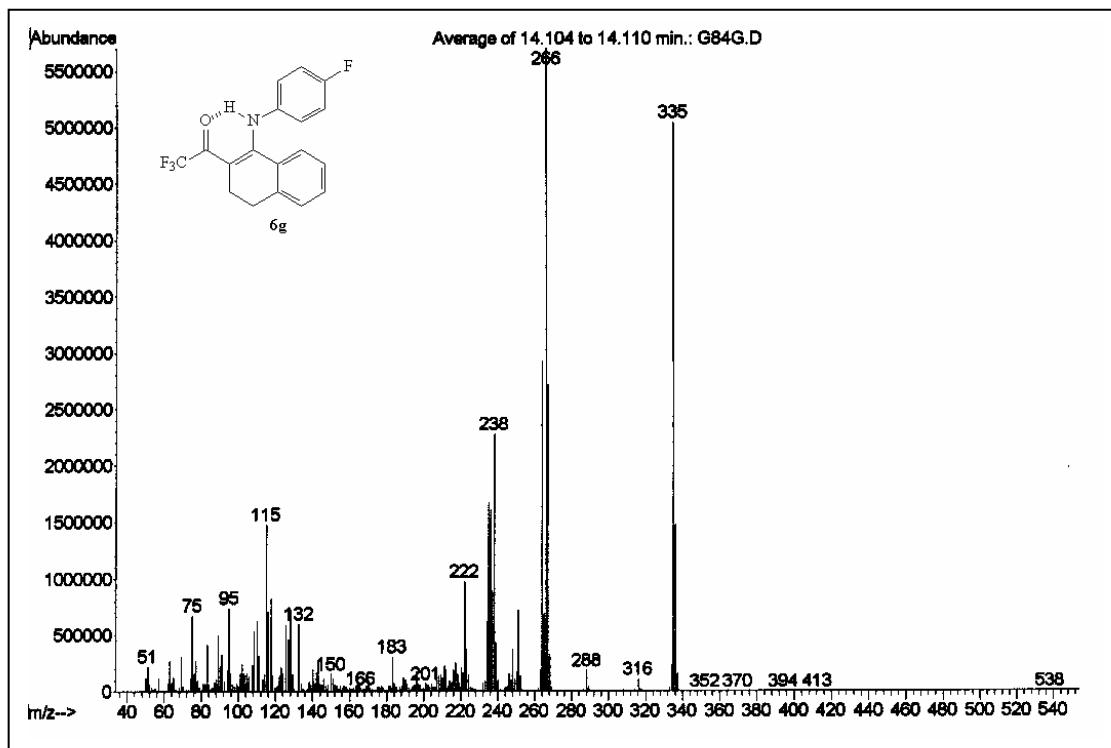


Figura 27: Espectros de massas do composto N-(4'-fluorfenil)-2-trifluoroacetil-3,4-diidronaftilamina (**6g**).

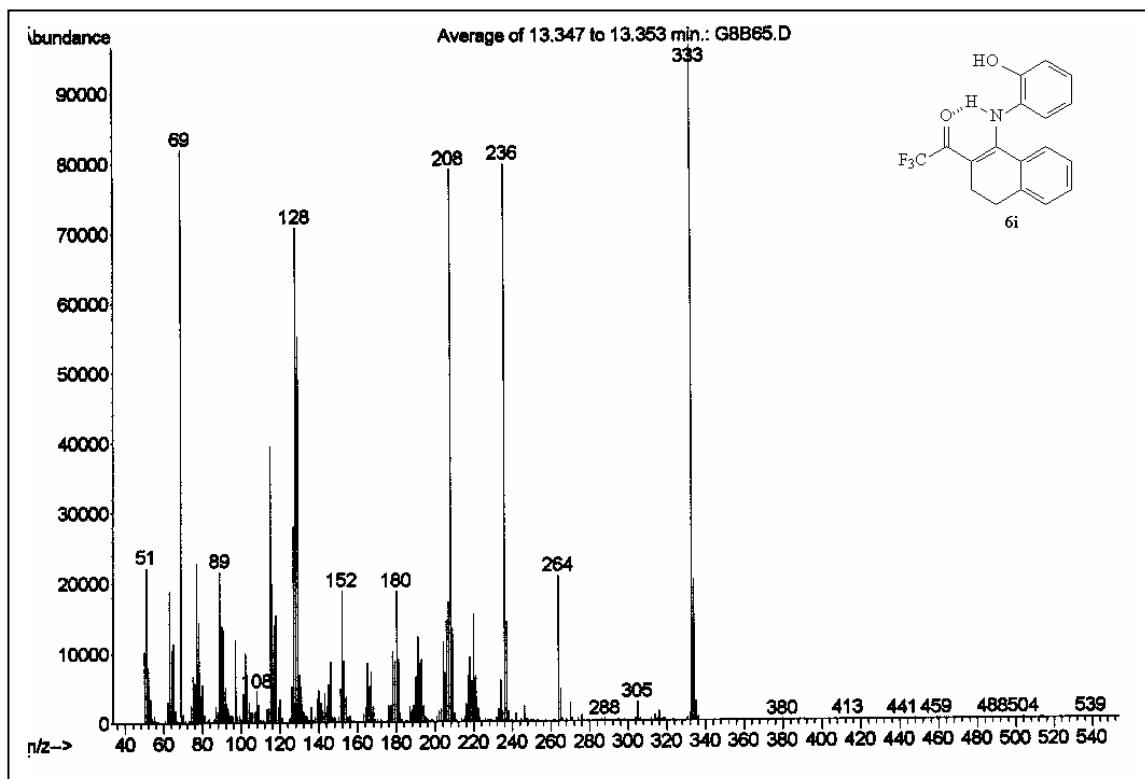


Figura 28: Espectros de massas do composto N-(2'-hidroxifenil)-2-trifluoroacetil-3,4-diidronaftilamina (**6i**).

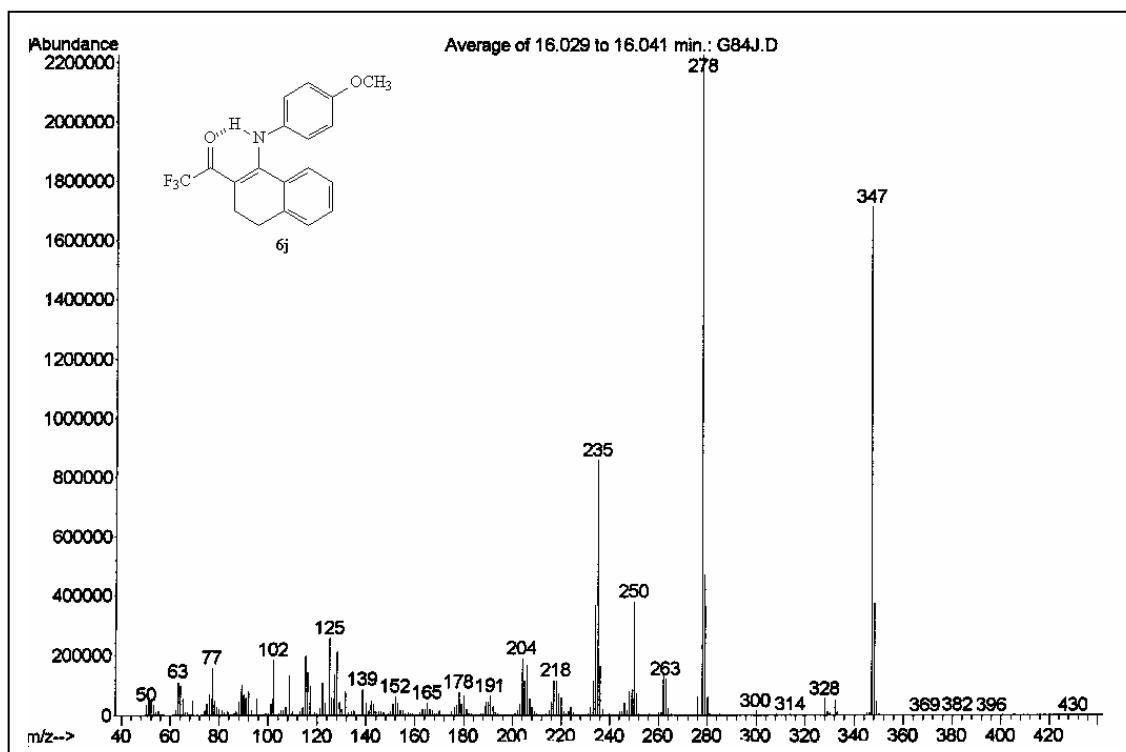


Figura 29: Espectros de massas do composto N-(4'-metoxifenil)-2-trifluoroacetil-3,4-diidronaftilamina (**6j**).



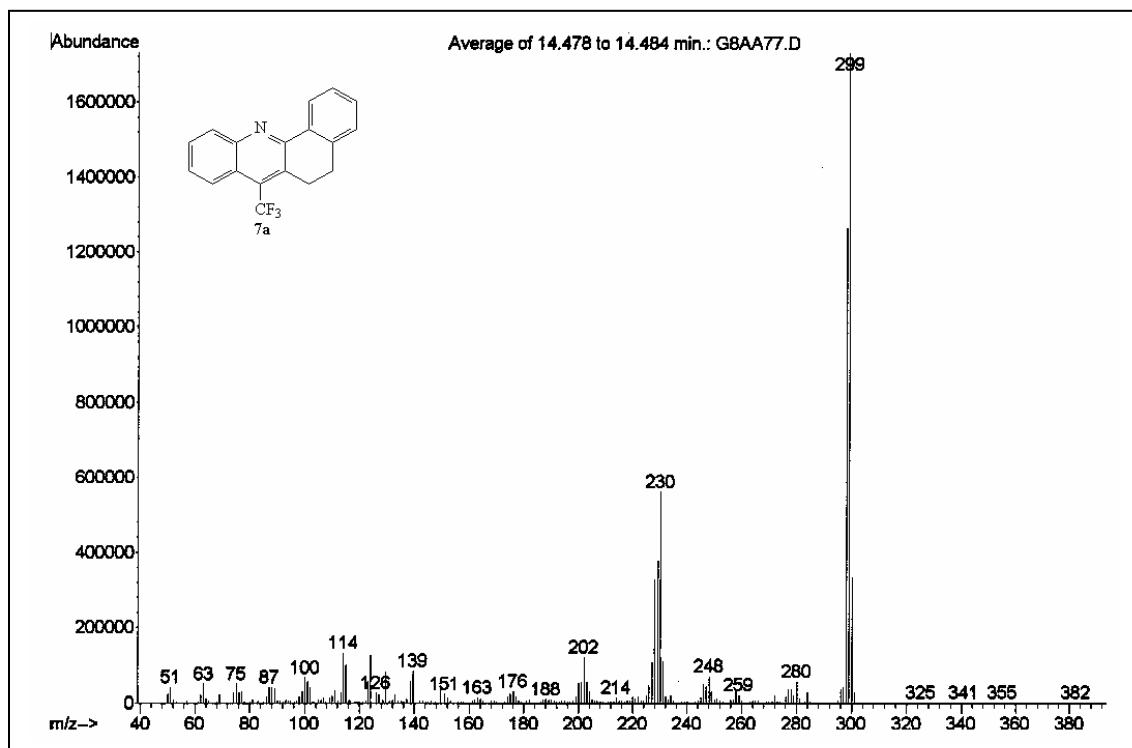


Figura 30: Espectros de massas do composto 7-trifluoracetil-5,6-dihidrobenzo[c]acridina (**7a**).

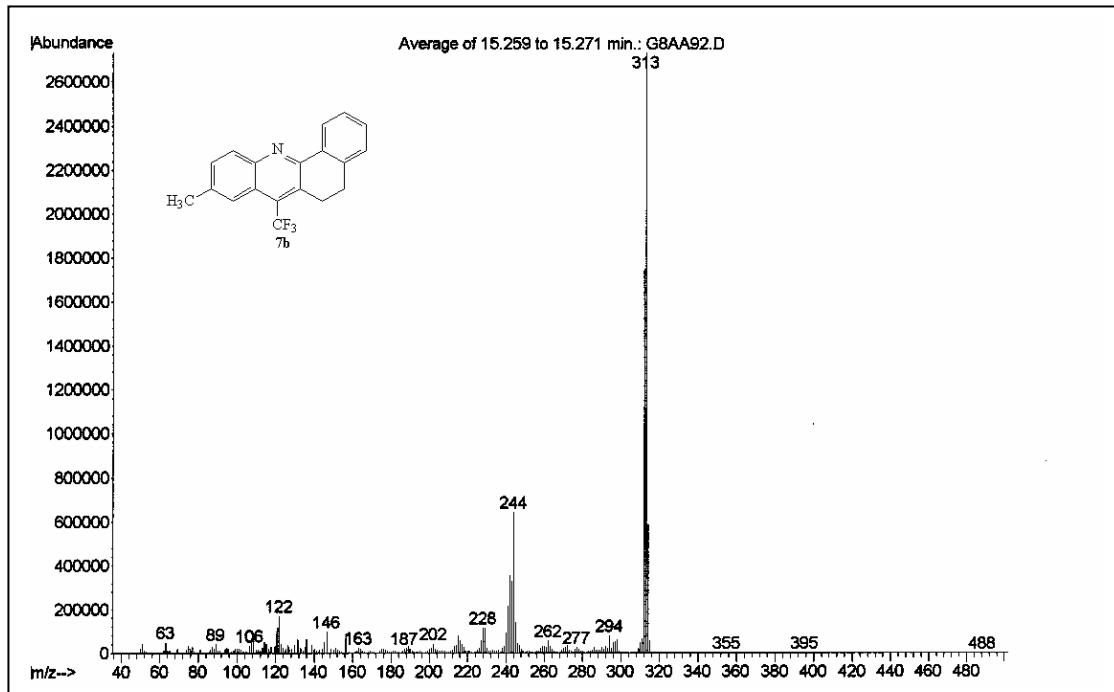


Figura 31: Espectros de massas do composto 9-metil-7-trifluoracetil-5,6-dihidrobenzo[c]acridina (**7b**)

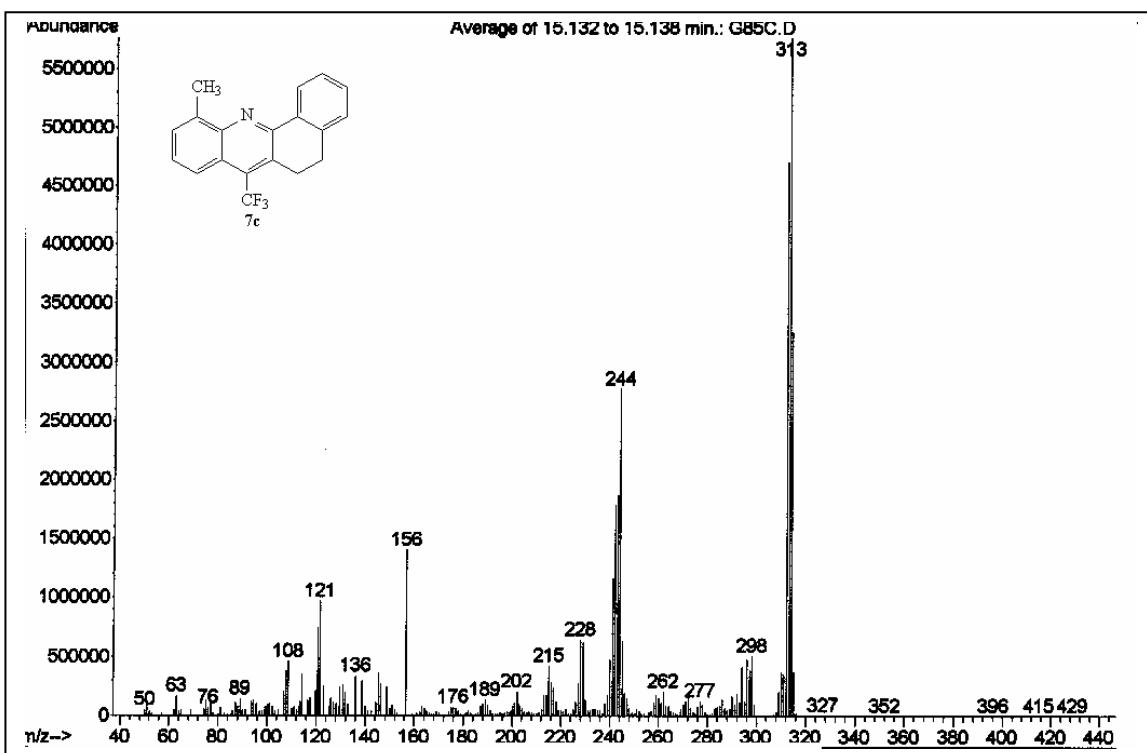


Figura 32: Espectros de massas do composto 11-metil-7-trifluoracetil-5,6-dihdrobenzo[c]acridina (7c)

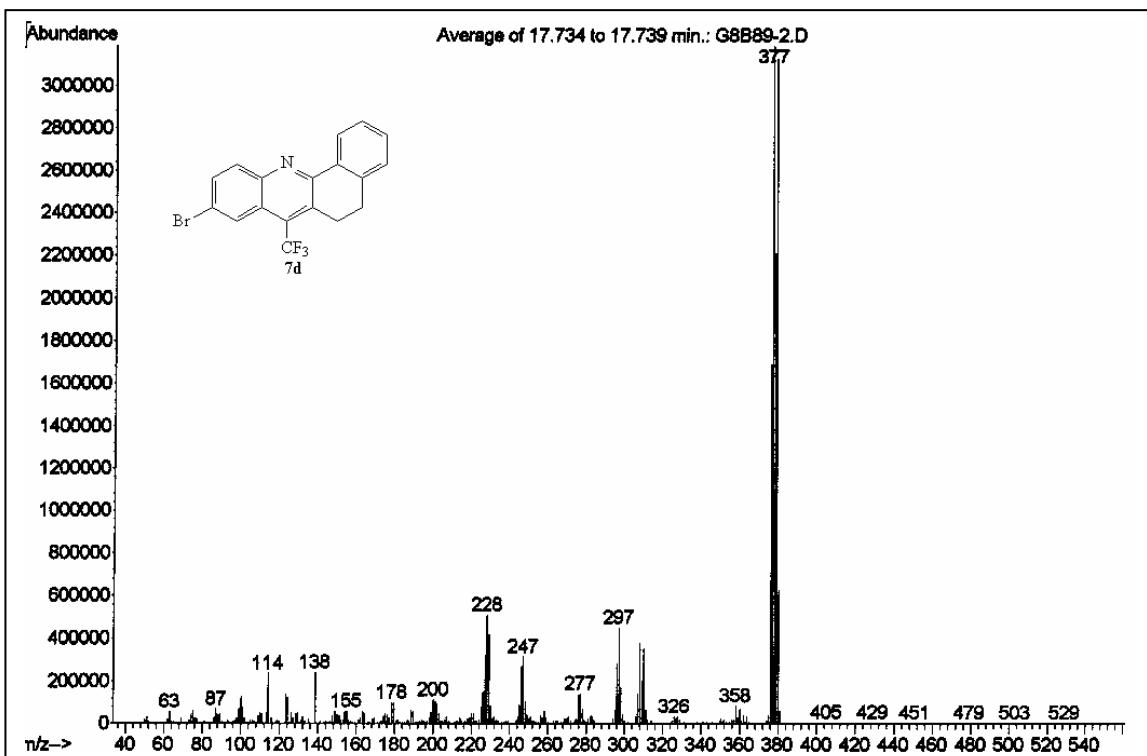


Figura 33: Espectros de massas do composto 9-bromo-7-trifluoracetil-5,6-dihdrobenzo[c]acridina (7d).

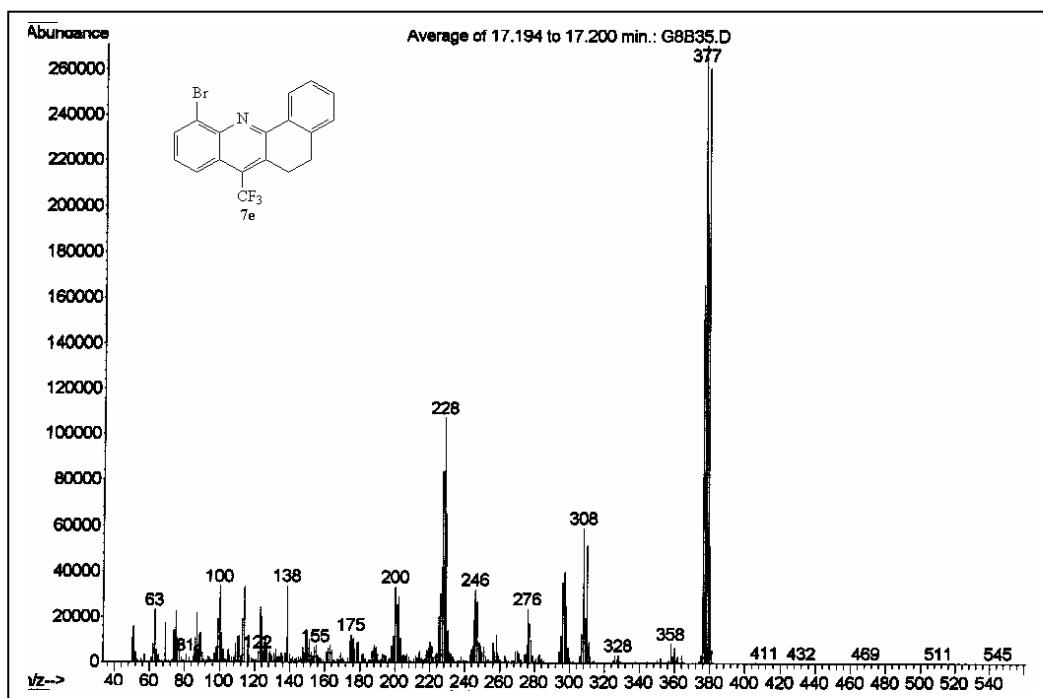


Figura 34: Espectros de massas do composto 11-bromo-7-trifluoracetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (7e).

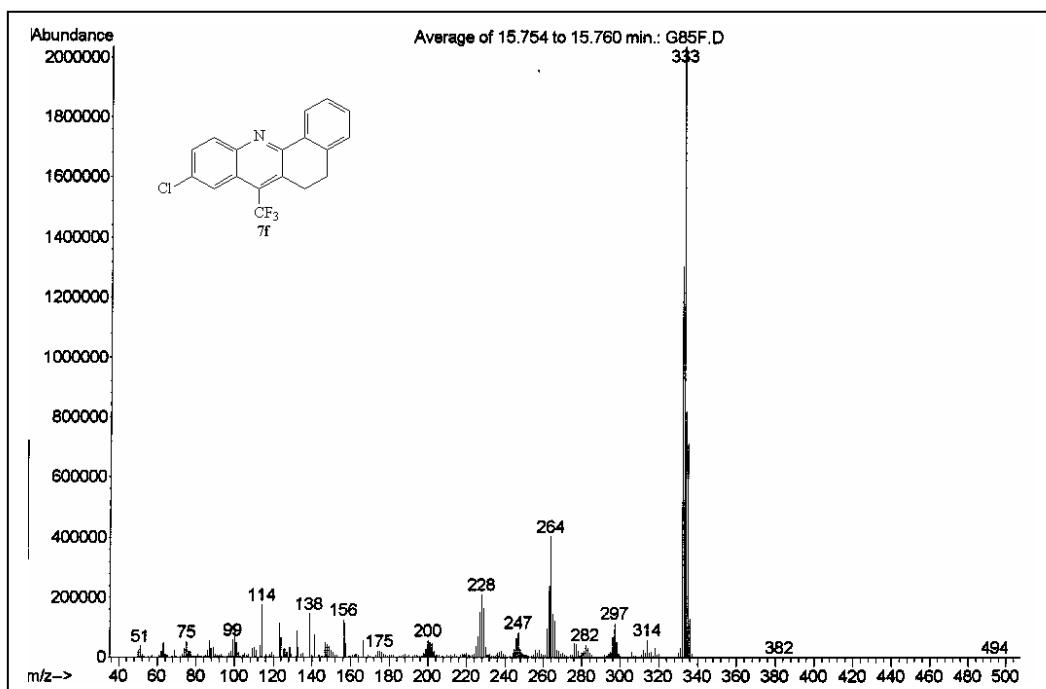


Figura 35: Espectros de massas do composto 9-cloro-7-trifluoracetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (7f).

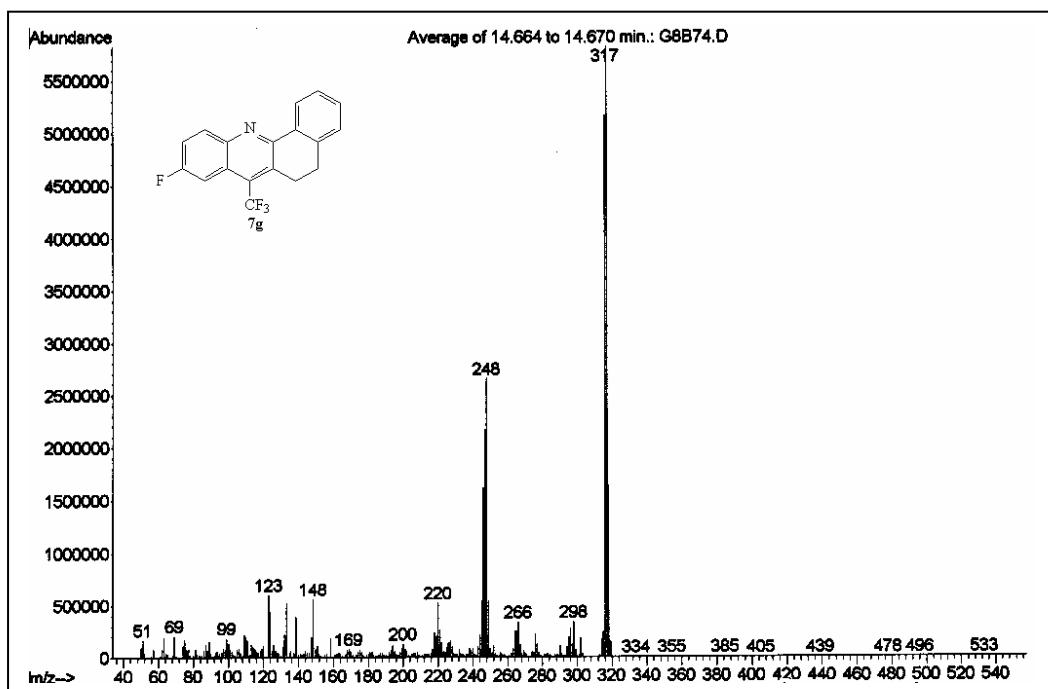


Figura 36: Espectros de massas do composto 9-fluor-7-trifluoracetil-5,6-dihidrobenzo[c]acridina (7g).

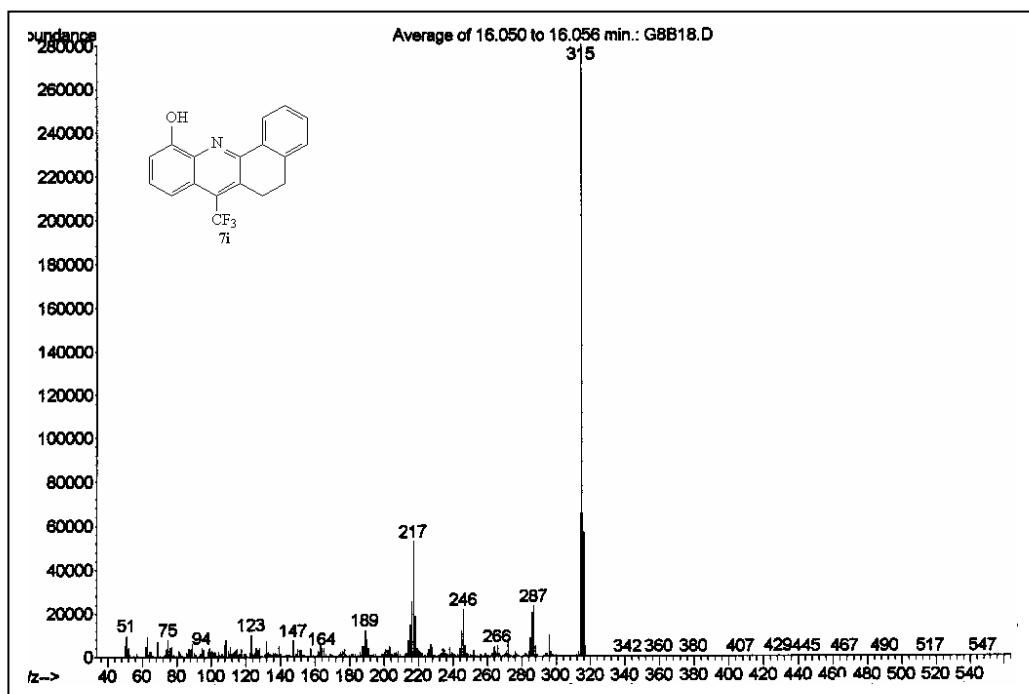


Figura 37: Espectros de massas do composto 11-hidroxi-7-trifluoracetil-5,6-dihidrobenzo[c]acridina (7i).

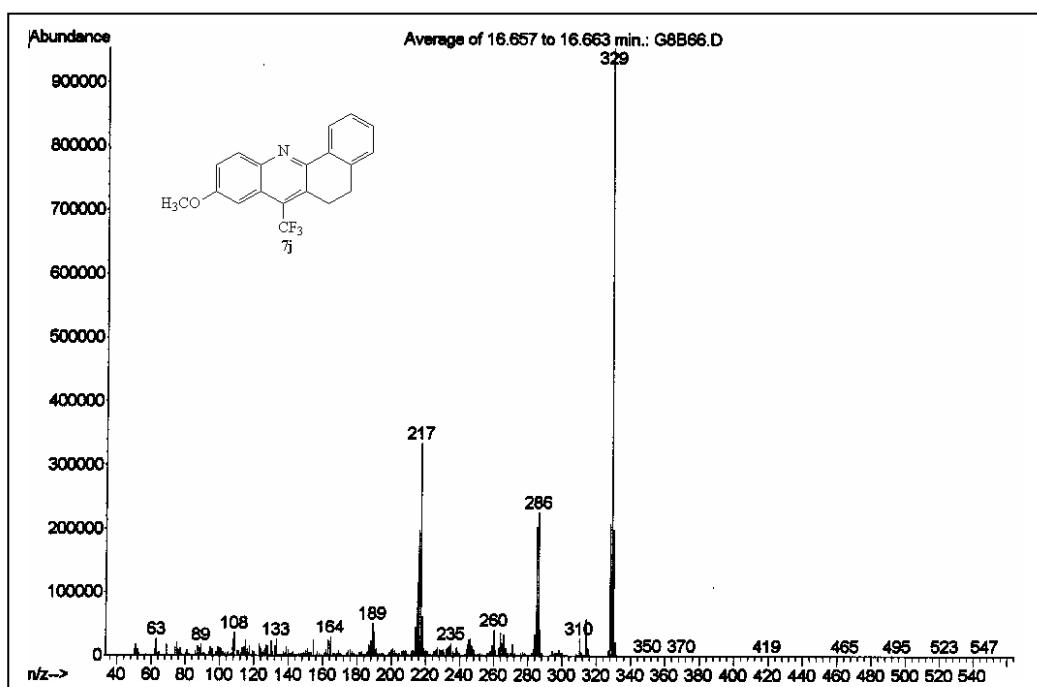


Figura 38: Espectros de massas do composto 9-metoxi-7-trifluoracetil-5,6-dihidrobenzo[c]acridina (**7j**).



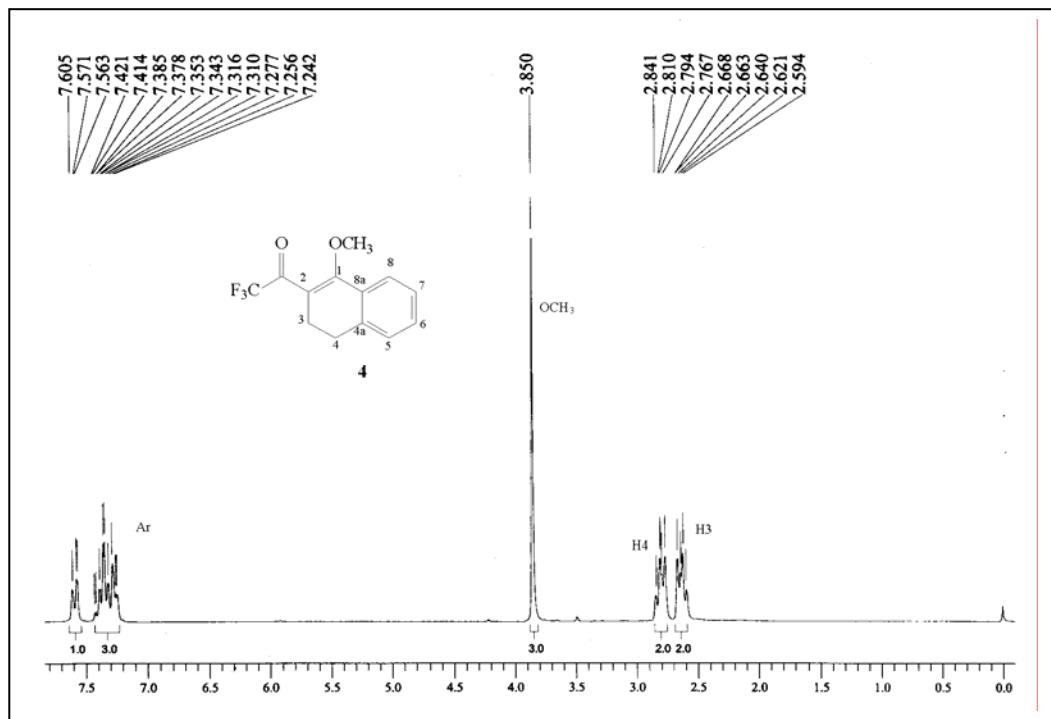


Figura 39: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50,13 MHz registrado em  $\text{CDCl}_3$  /TMS do composto 1-Metoxi-2-trifluoracetil-3,4-dihydrofuran (4).

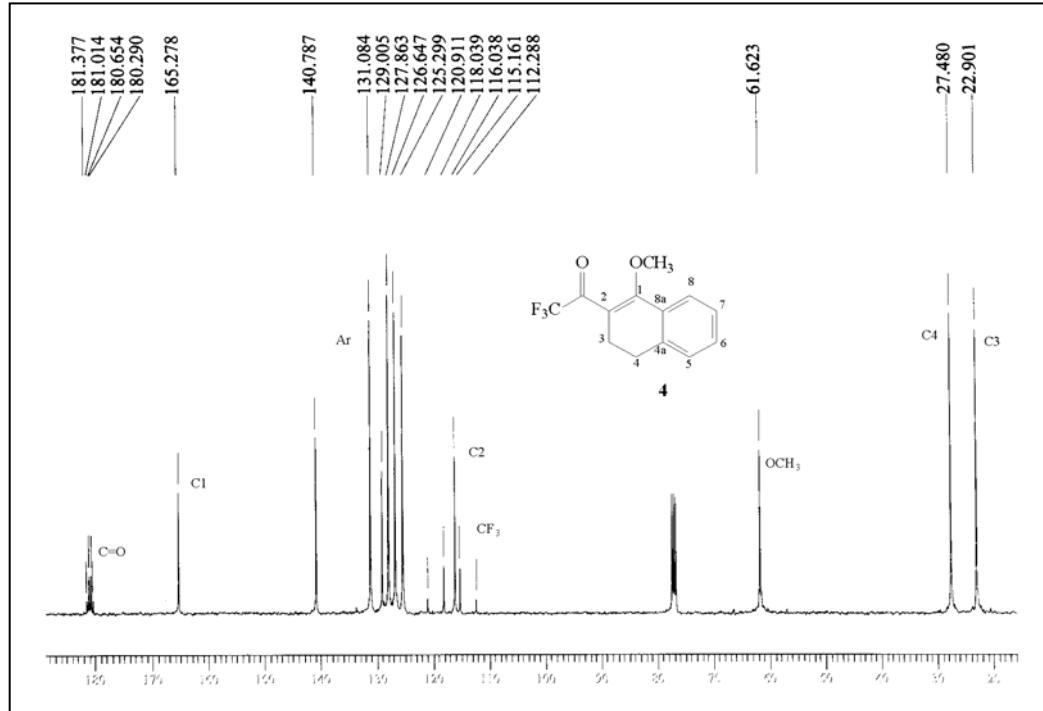


Figura 40: Espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100 MHz registrado em  $\text{CDCl}_3$  /TMS do composto 1-Metoxi-2-trifluoracetil-3,4-dihydrofuran (4).

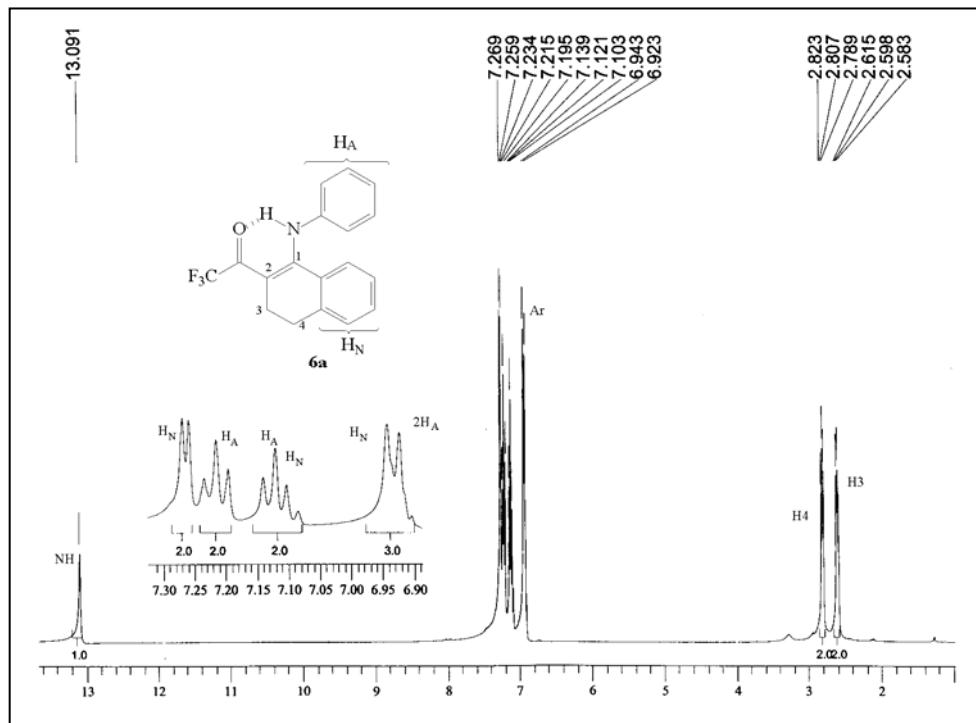


Figura 41: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto N-fenil-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina (**6a**).

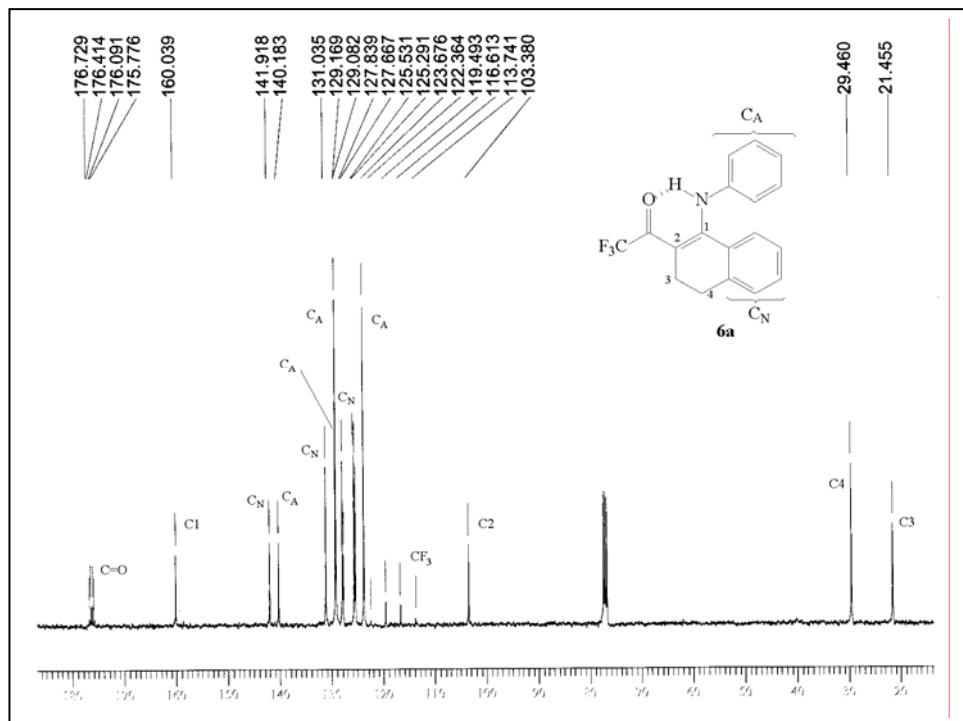


Figura 42: Espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto N-fenil-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina (**6a**).

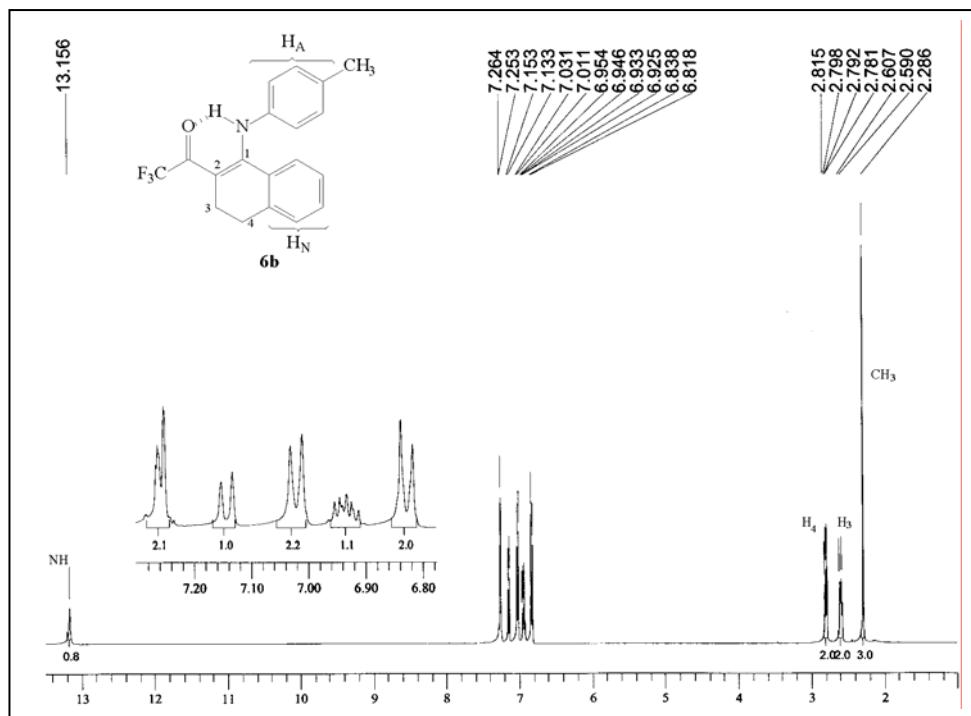


Figura 43: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto N-(4'-metilfenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina (**6b**).

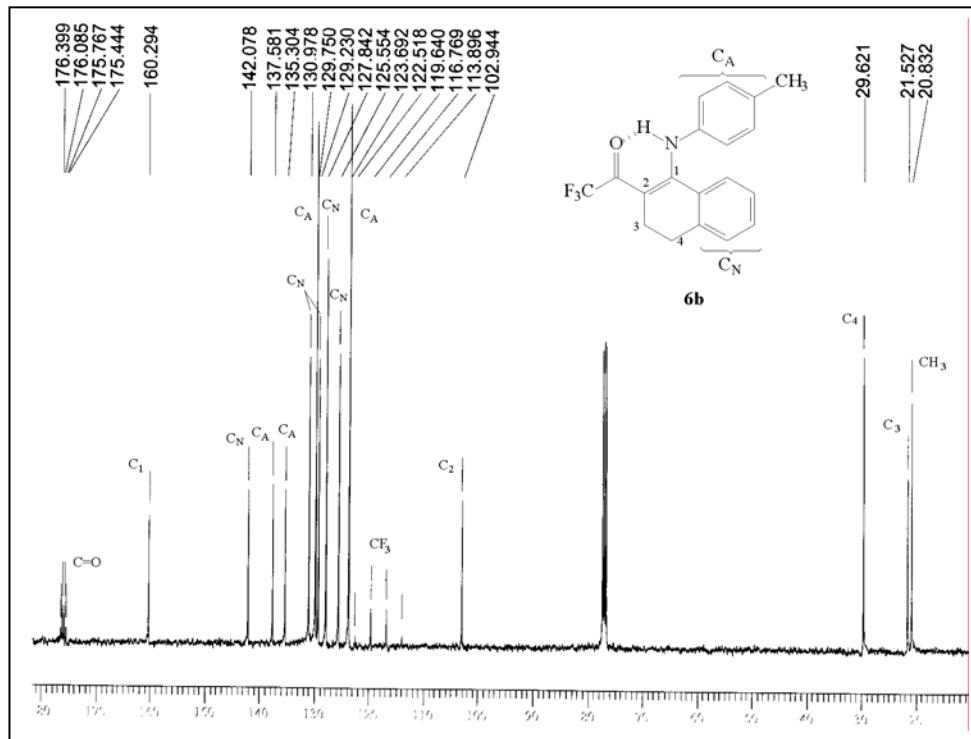


Figura 44: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto N-(4'-metilfenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina (**6b**).

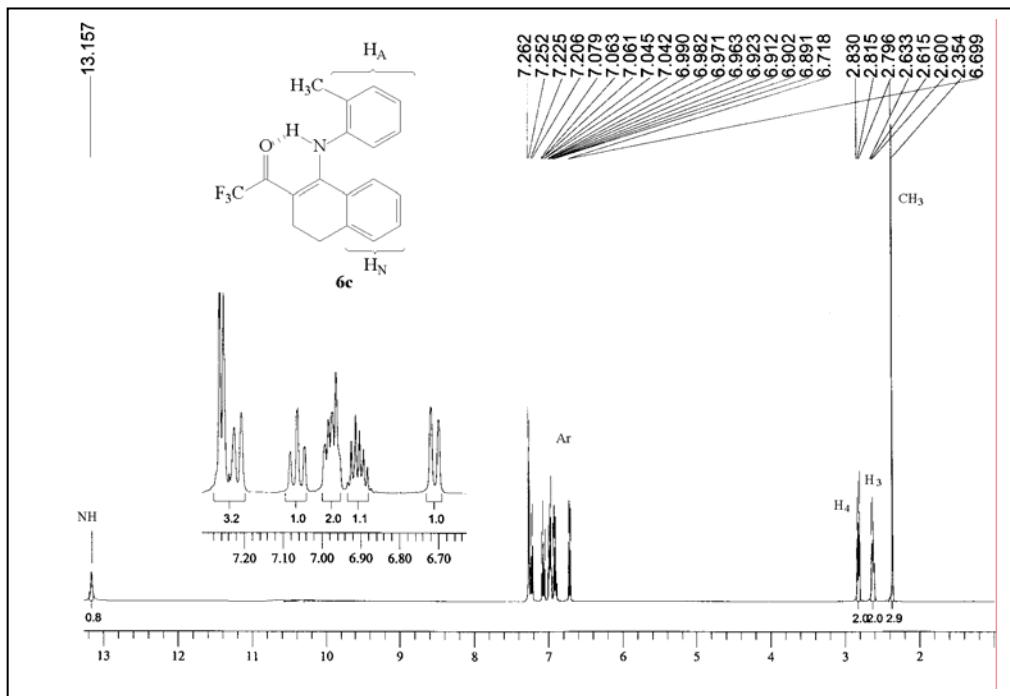


Figura 45: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto N-(2'-metilfenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina (**6c**).

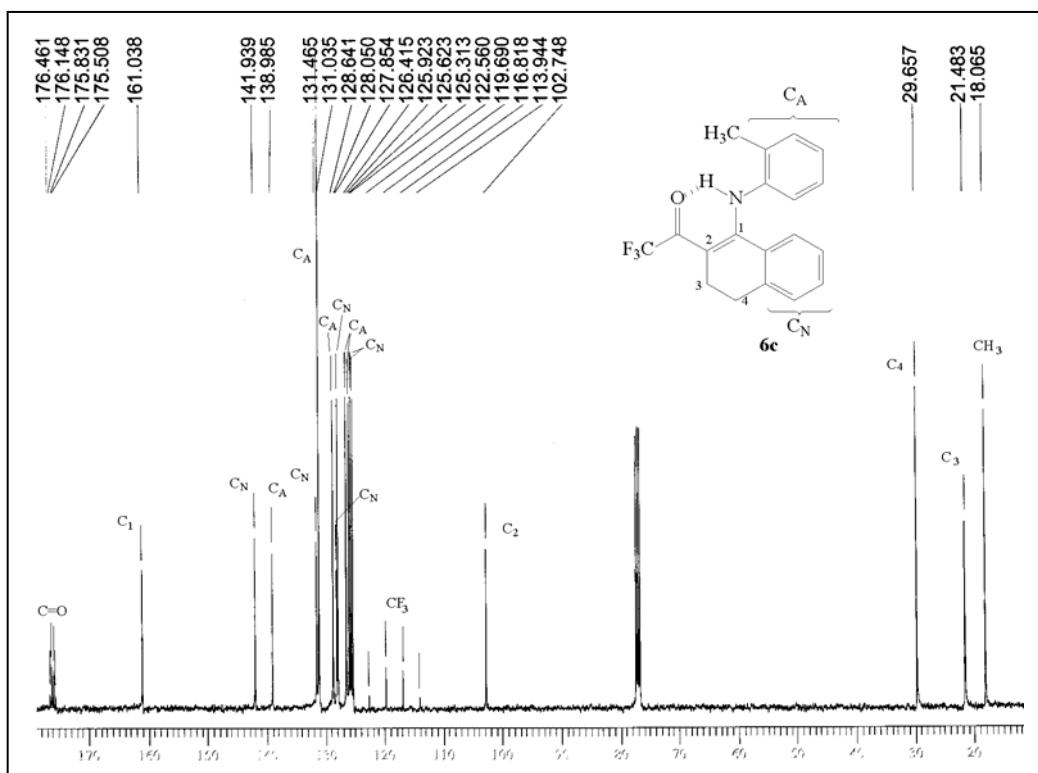


Figura 46: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto N-(2'-metilfenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina (**6c**).

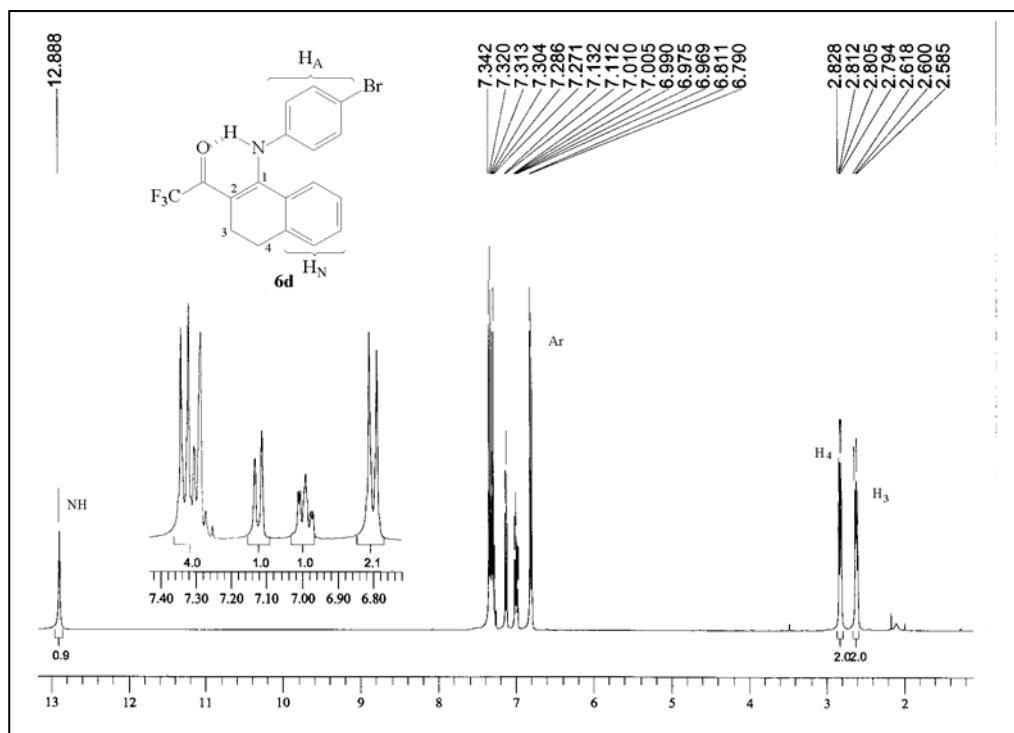


Figura 47: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto N-(4'-bromofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina (**6d**).

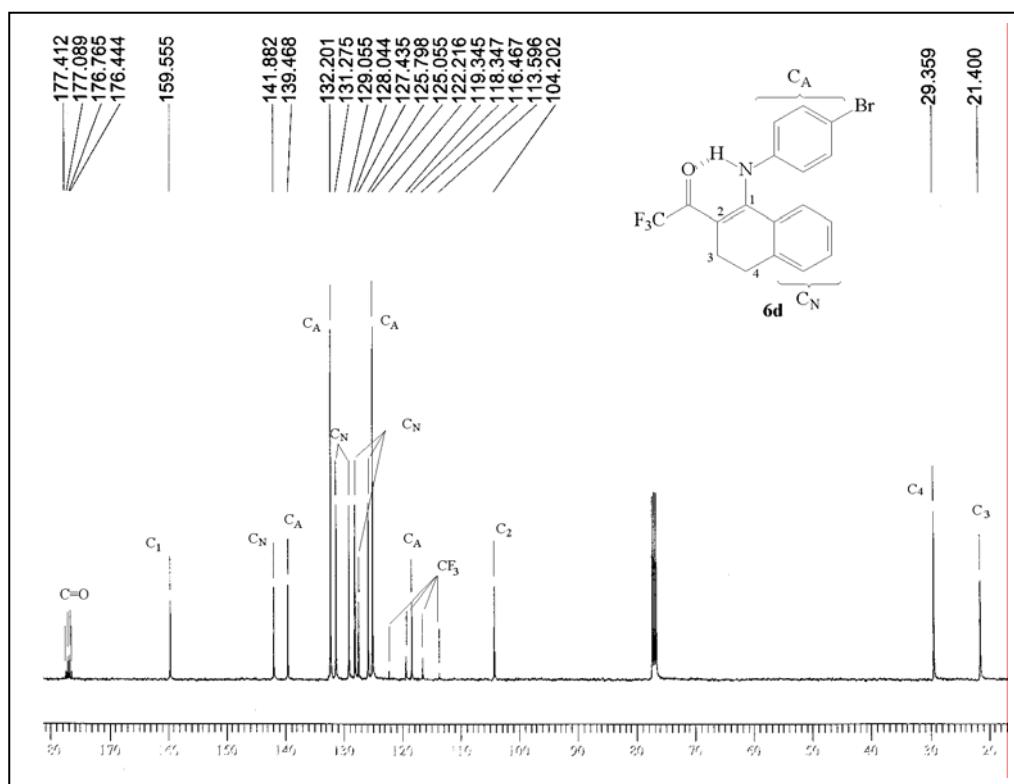


Figura 48: Espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto N-(4'-bromofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina (**6d**).

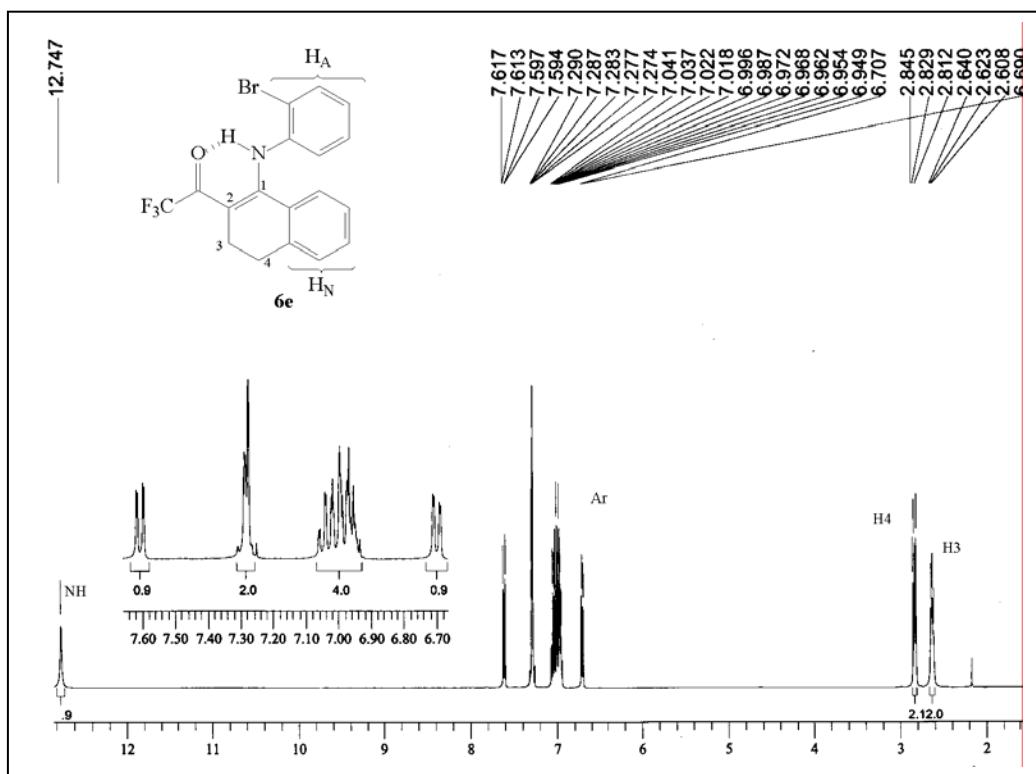


Figura 49: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto N-(2'-bromofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina (**6e**).

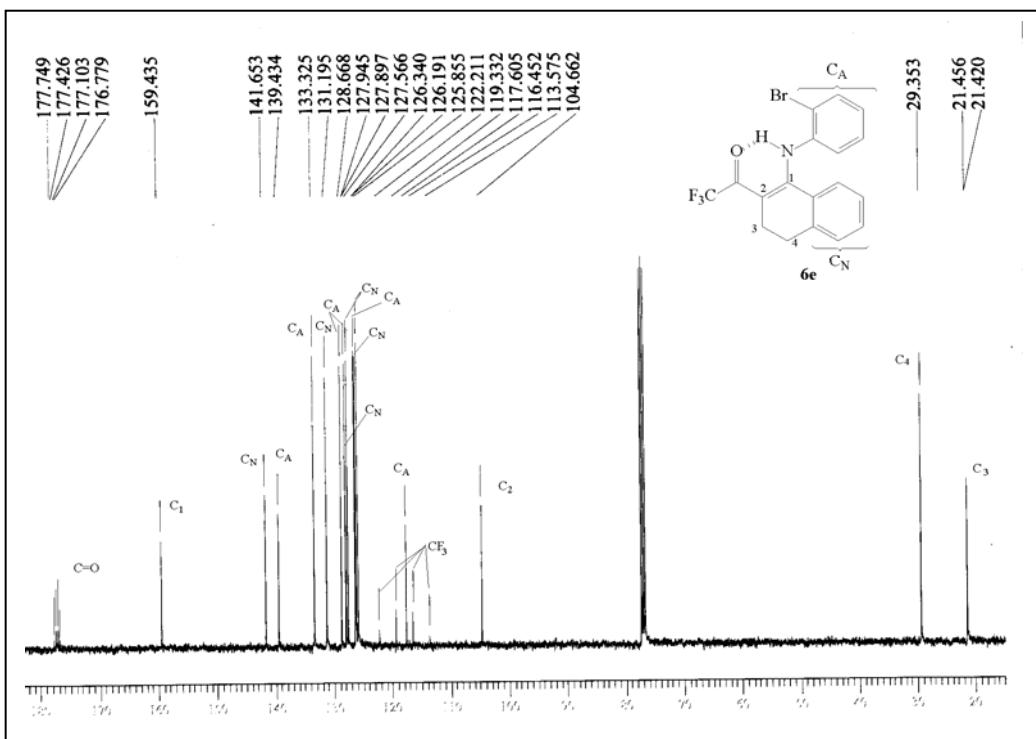


Figura 50: Espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto N-(2'-bromofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina (**6e**).

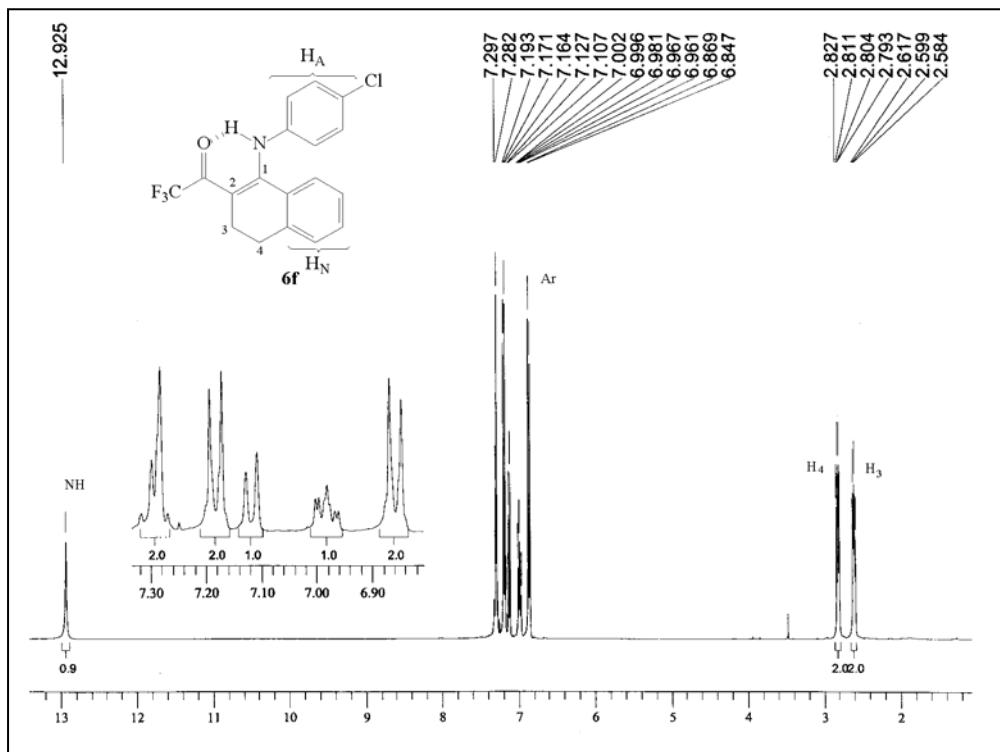


Figura 51: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto N-(4'-clorofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina (**6f**).

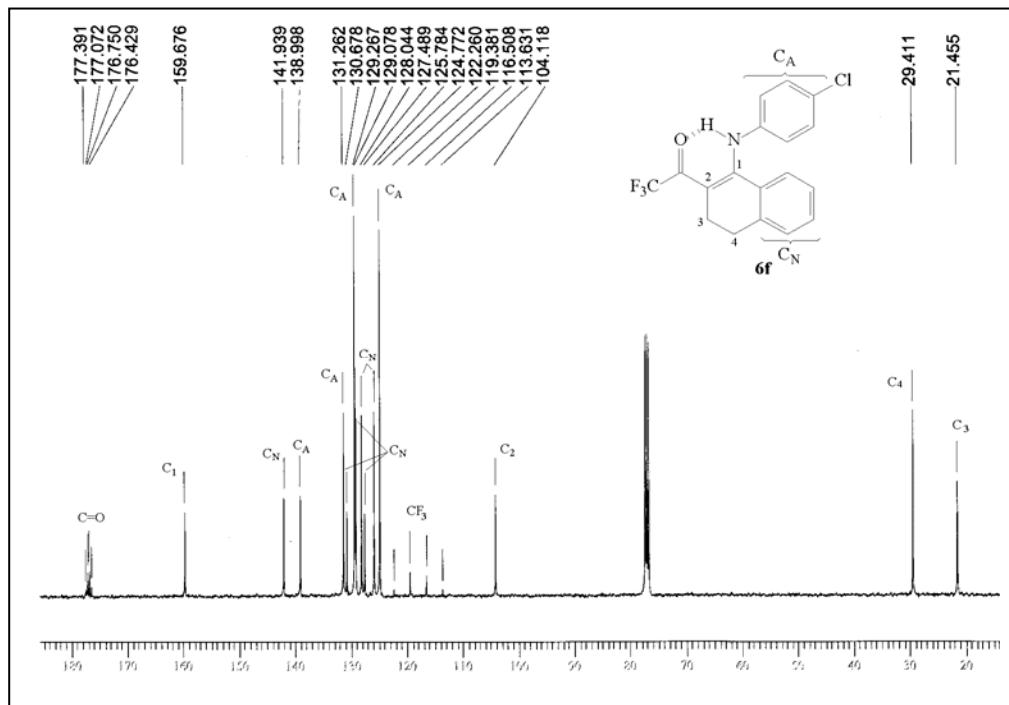


Figura 52: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 100 MHz do composto N-(4'-bromofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina (**6f**).

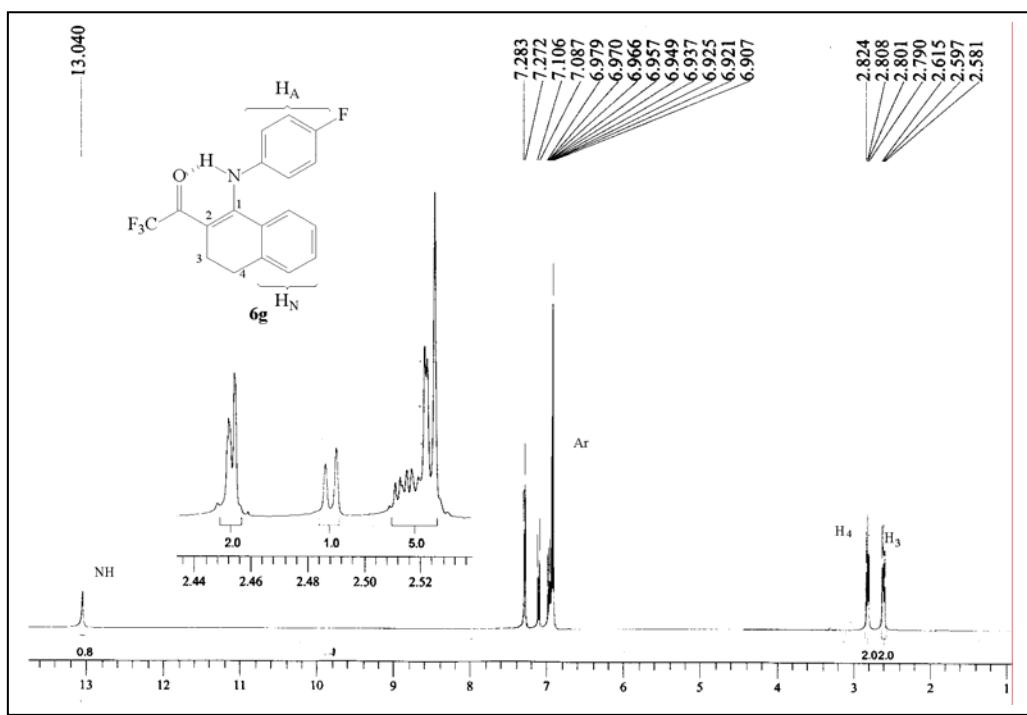


Figura 53: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto N-(4'-clorofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina (**6g**).

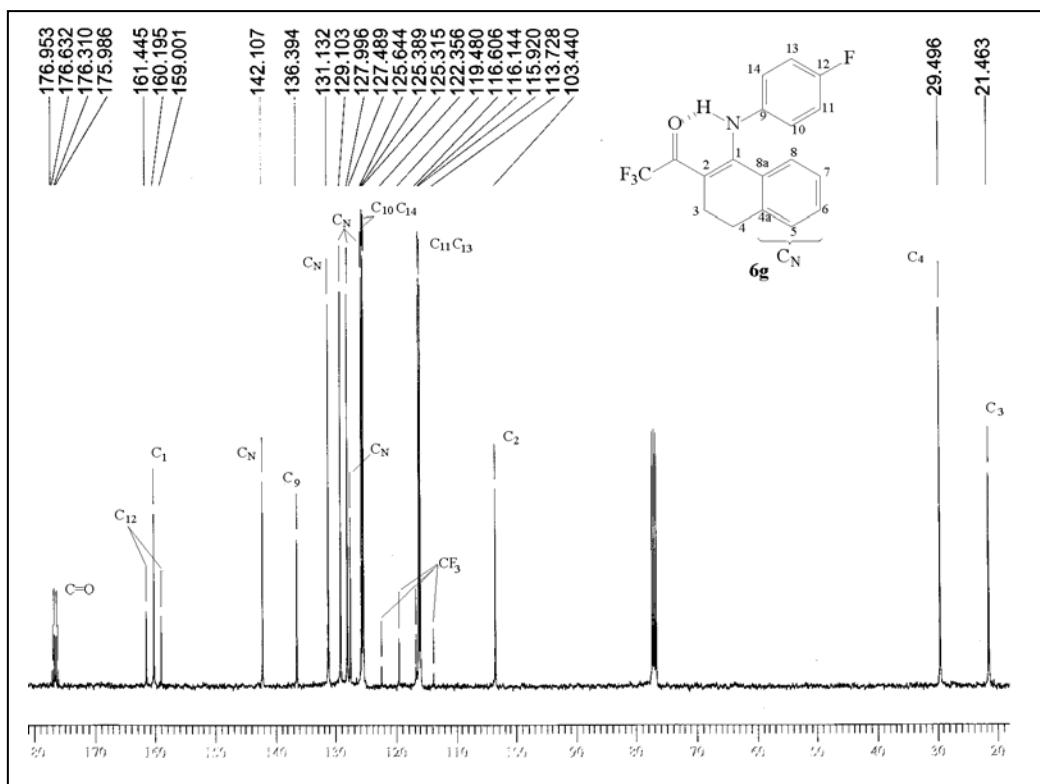


Figura 54: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto N-(4'-clorofenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina (**6g**).

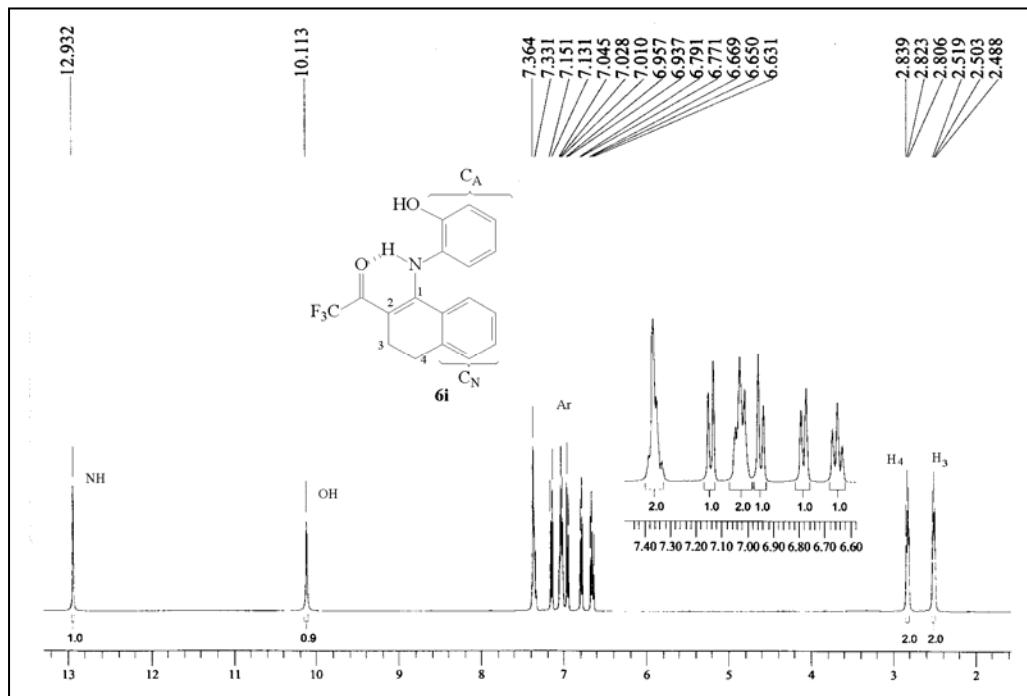


Figura 55: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto N-(2'-hidroxifenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina (**6i**).

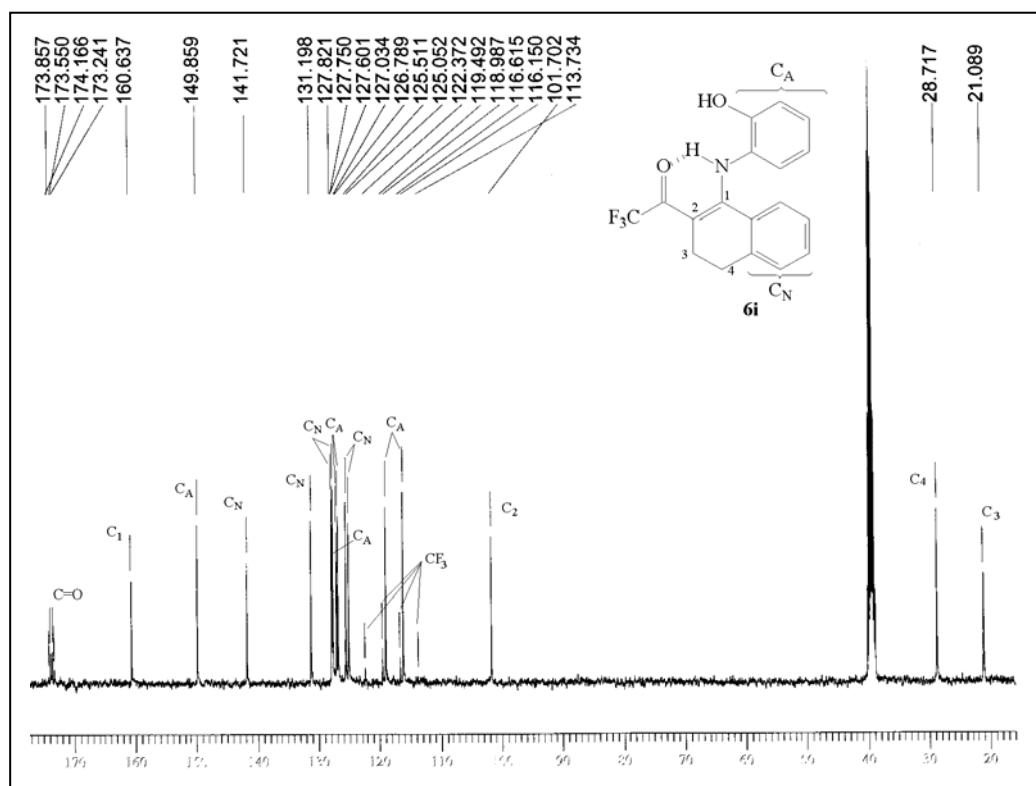


Figura 56: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 100 MHz do composto N-(2'-hidroxifenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina (**6i**).

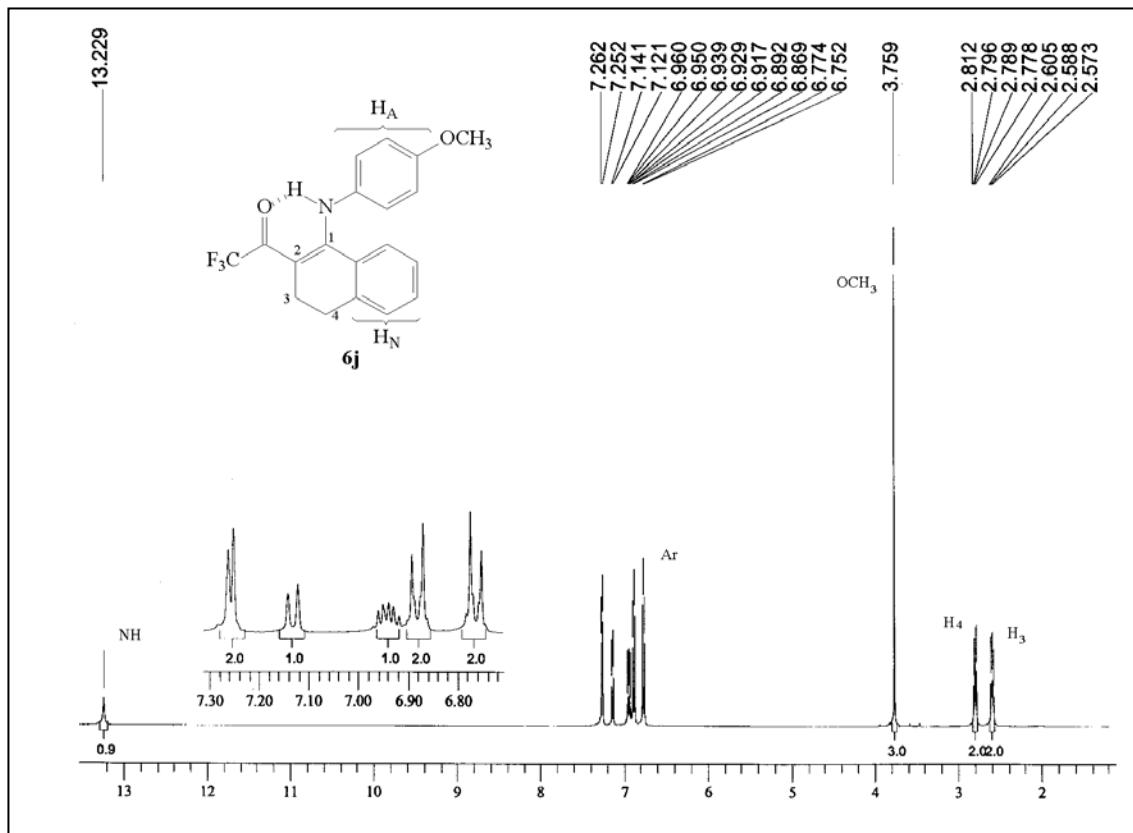


Figura 57: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto N-(4'-metoxifenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina (**6j**).

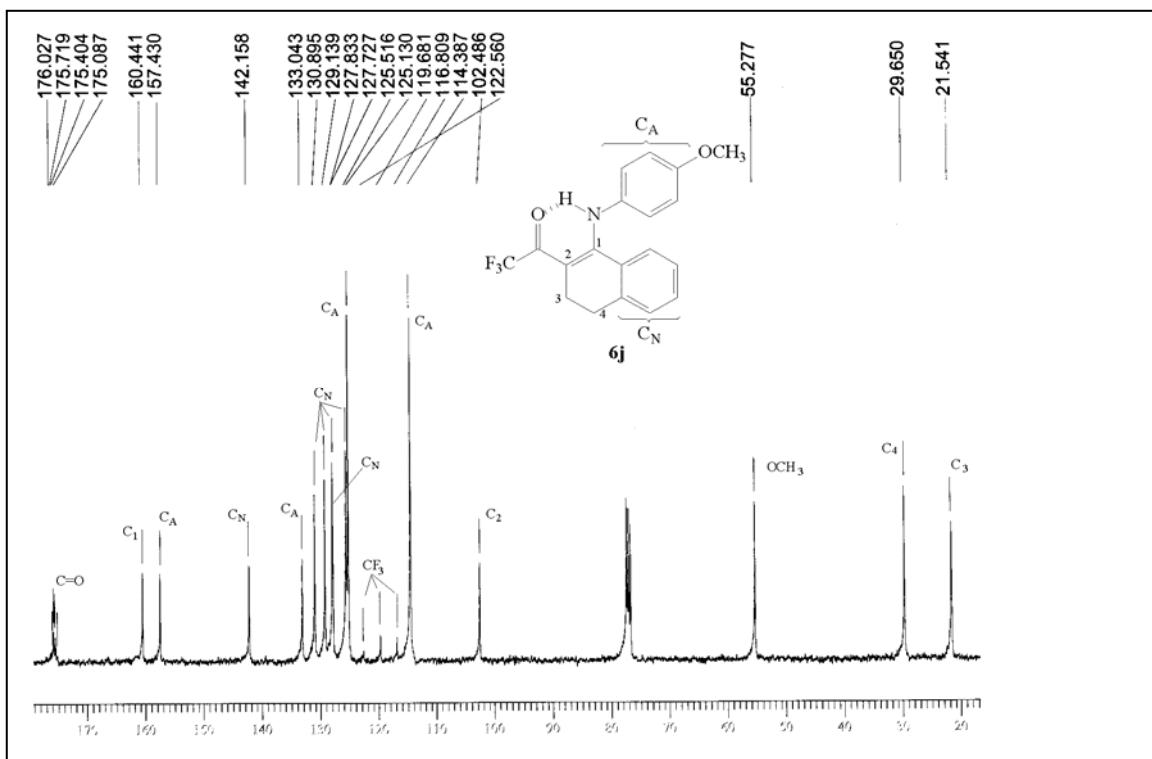


Figura 58: Espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto N-(4'-metoxifenil)-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilamina (**6j**).



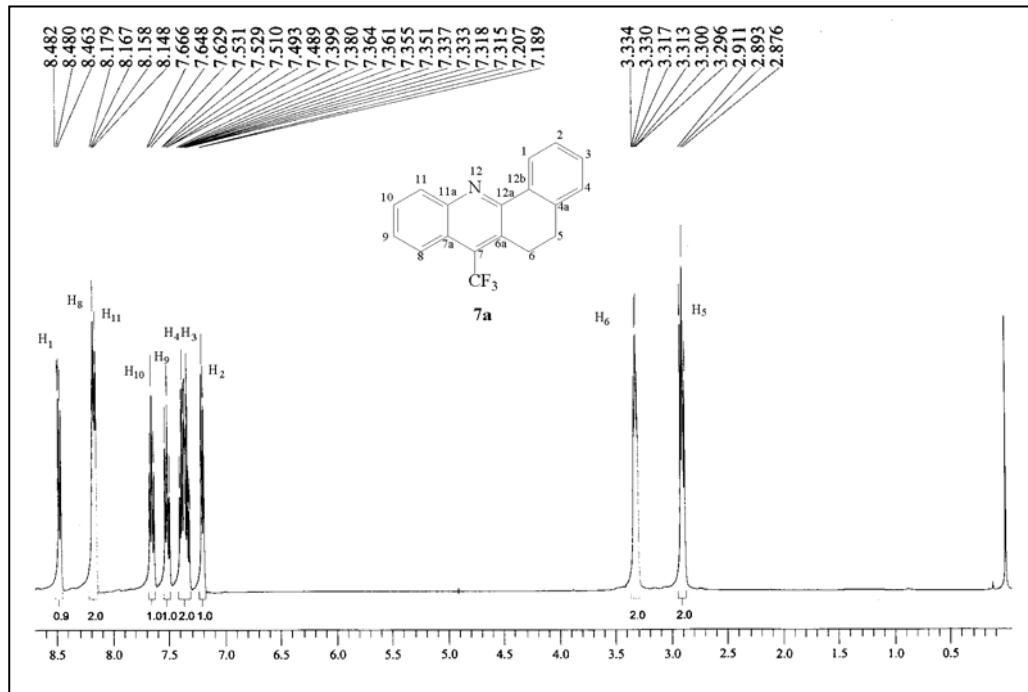


Figura 59: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7a**).

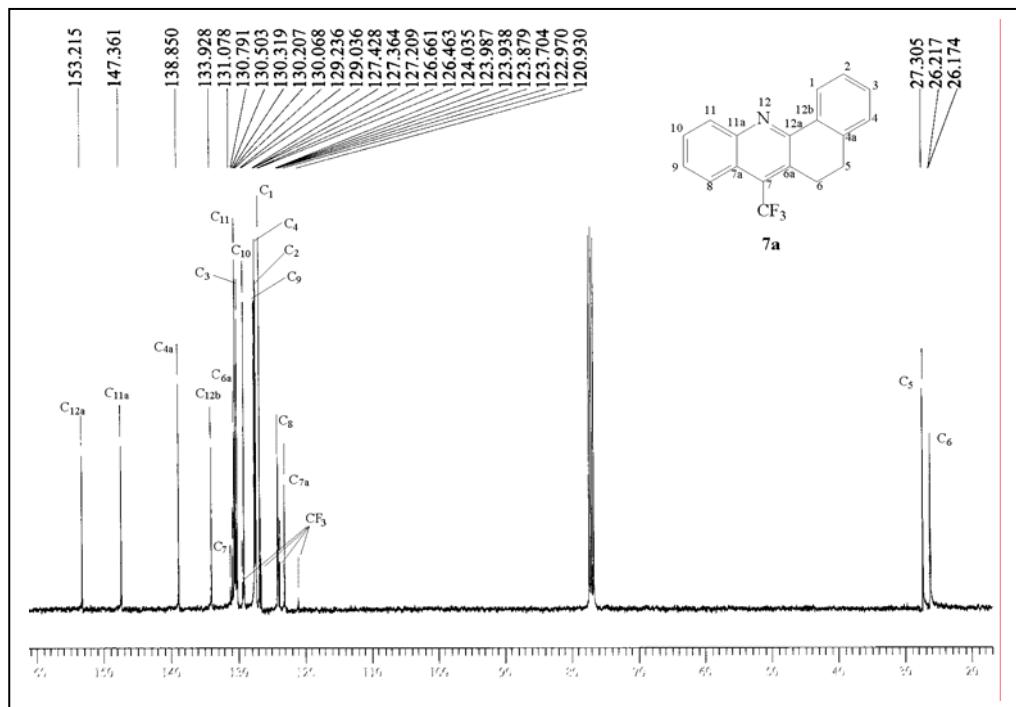


Figura 60: Espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7a**).

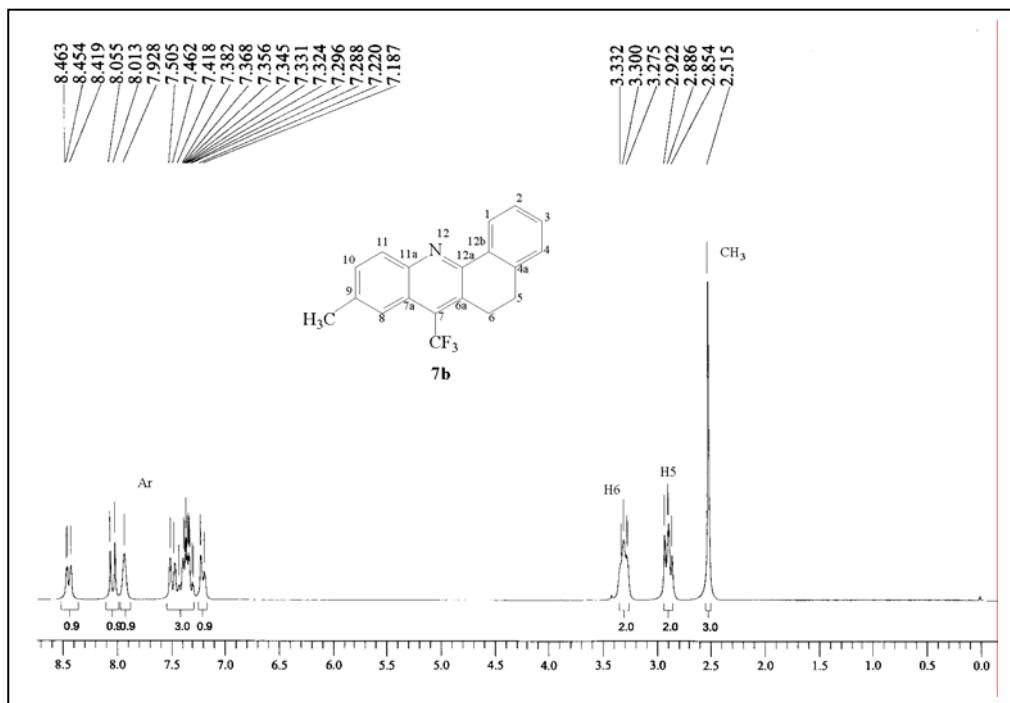


Figura 61: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200 MHz do composto 11-metil-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7b**).

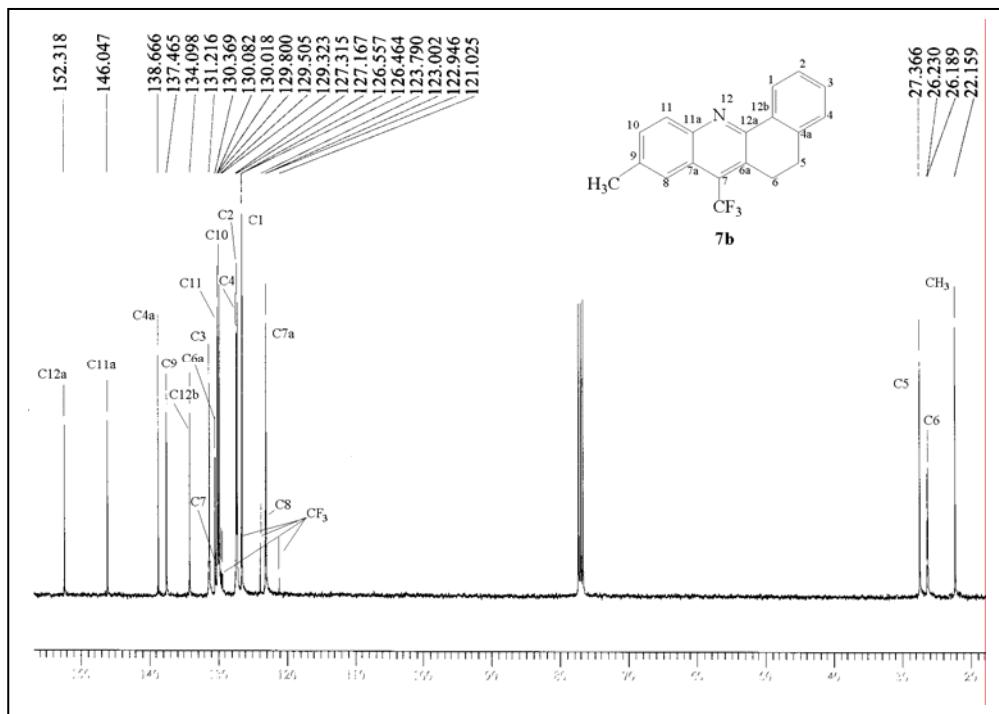


Figura 62: Espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 11-metil-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7b**).

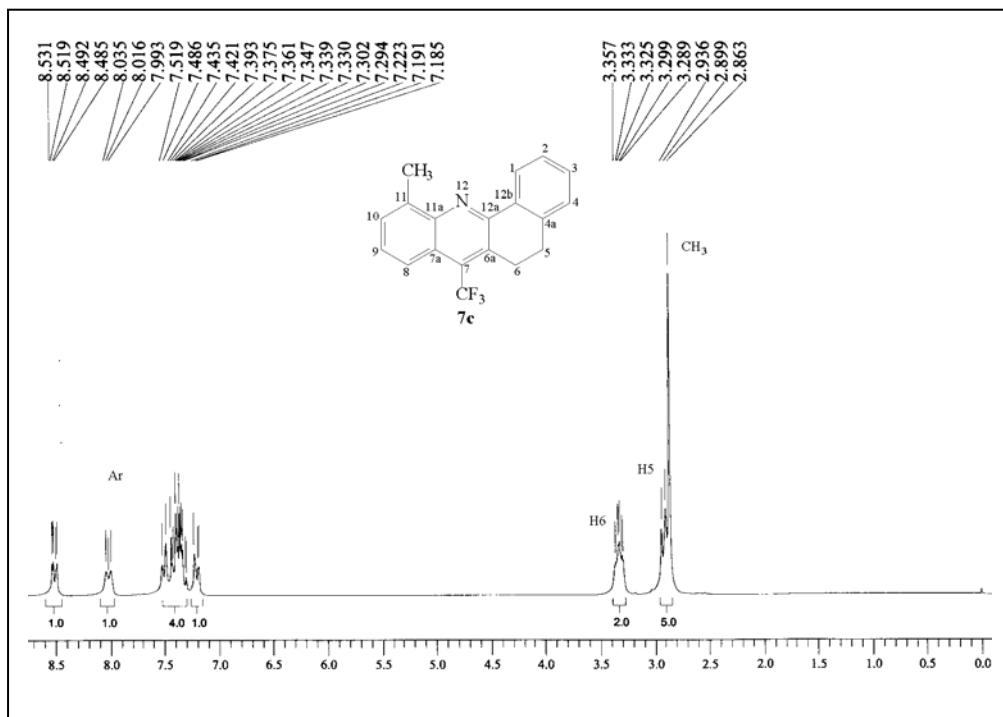


Figura 63: Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200 MHz do composto 9-metil-7-trifluormetil-5,6-dihidrobenzo[c]acridina (**7c**).

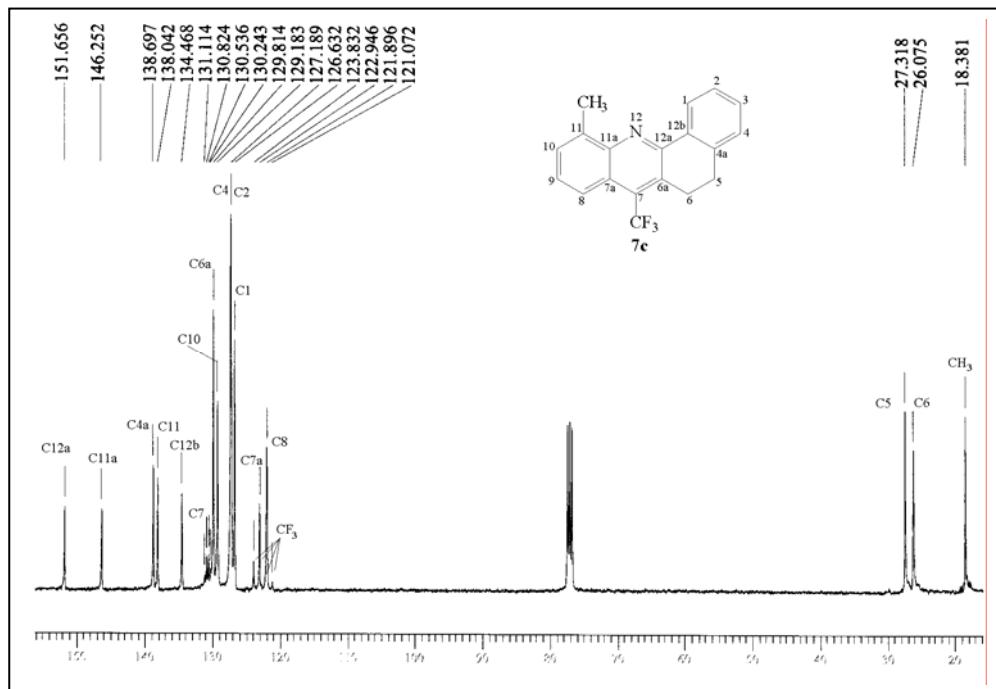


Figura 64: Espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100 MHz do composto 9-metil-7-trifluormetil-5,6-dihidrobenzo[c]acridina (**7c**).

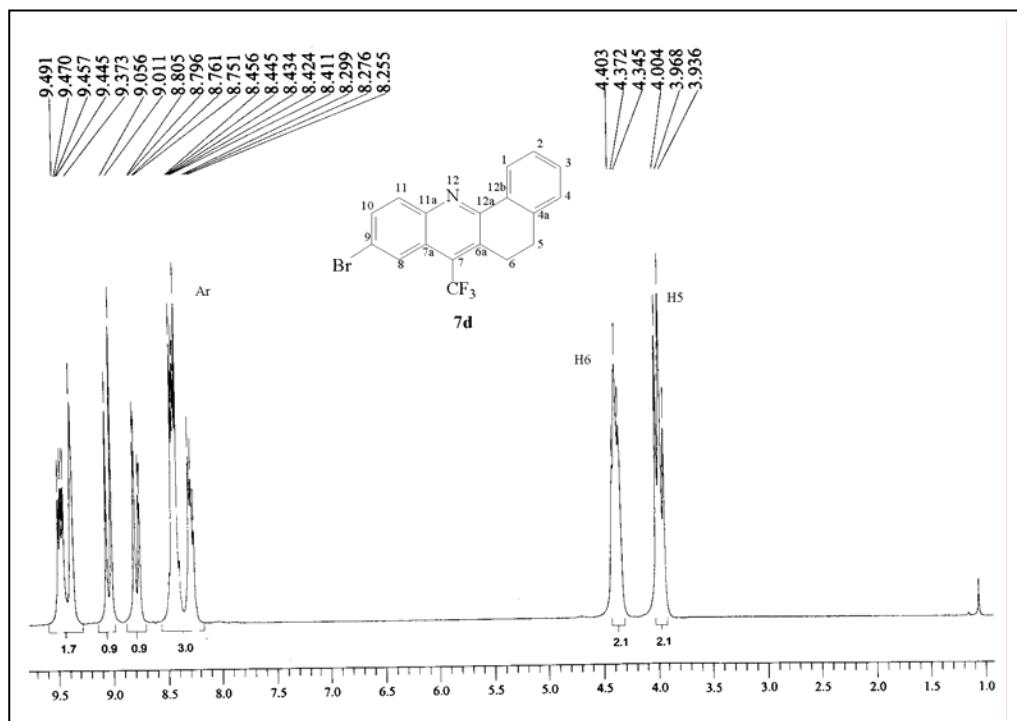


Figura 65: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200 MHz do composto 11-bromo-7-trifluormetil-5,6-dihdrobenzo[c]acridina (**7d**).

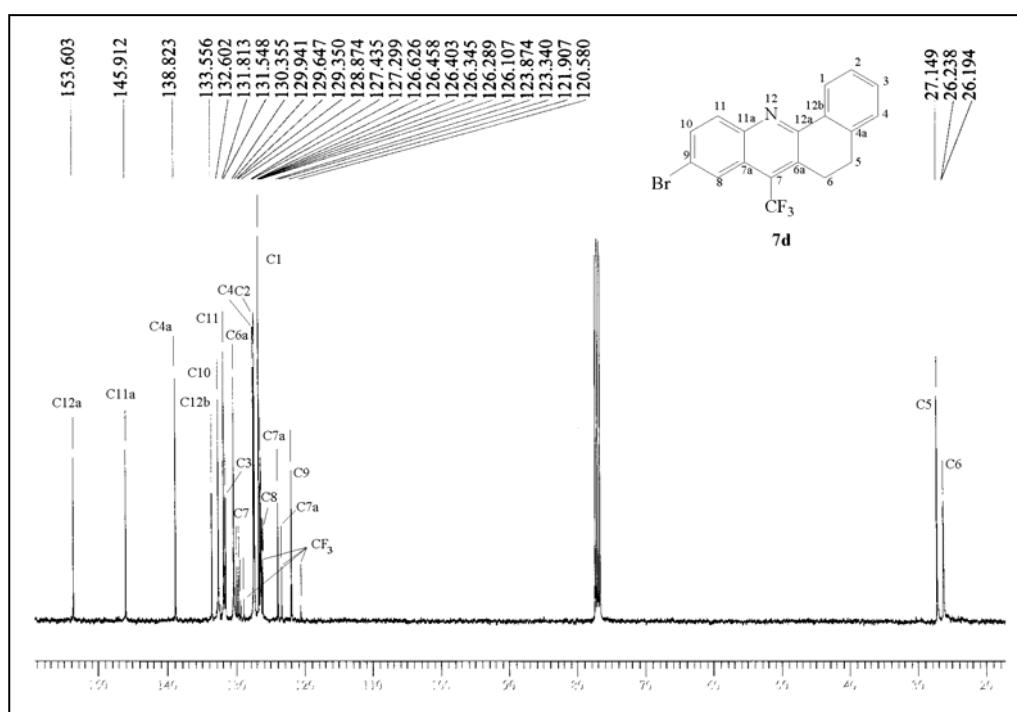


Figura 66: Espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 11-bromo-7-trifluormetil-5,6-dihdrobenzo[c]acridina (**7d**).

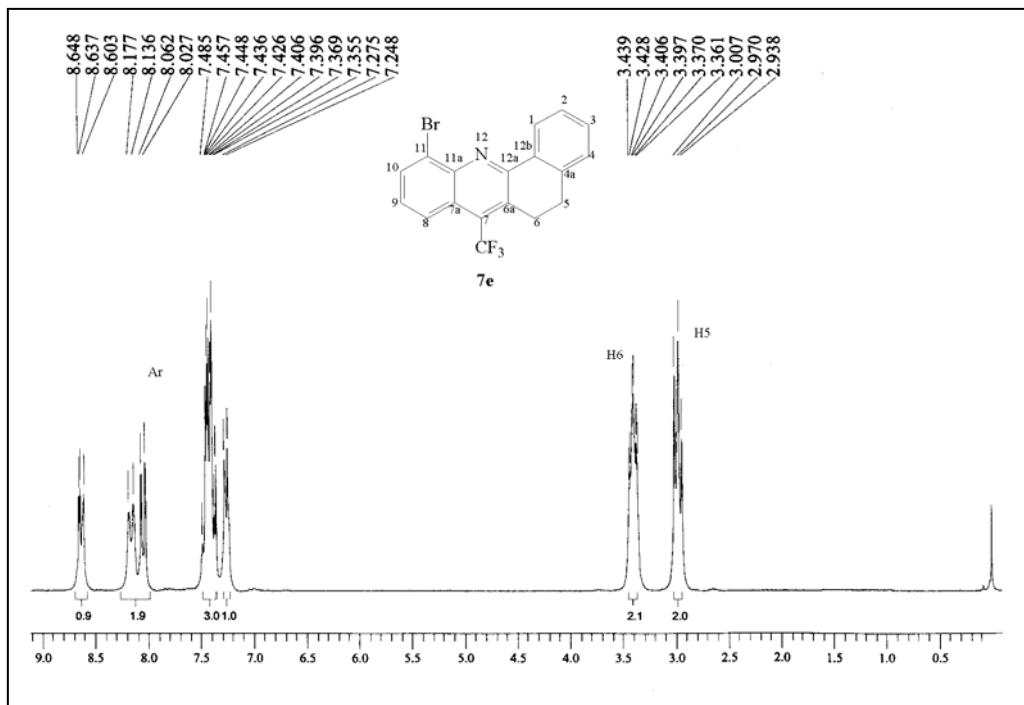


Figura 67: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200 MHz do composto 9-bromo-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7e**).

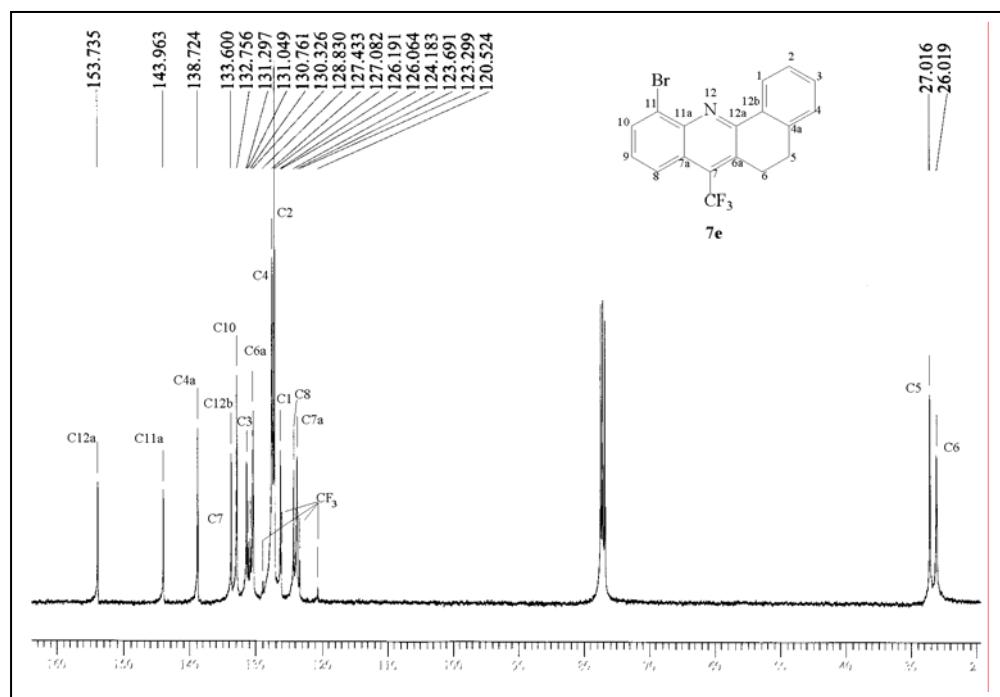


Figura 68: Espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 9-bromo-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7e**).

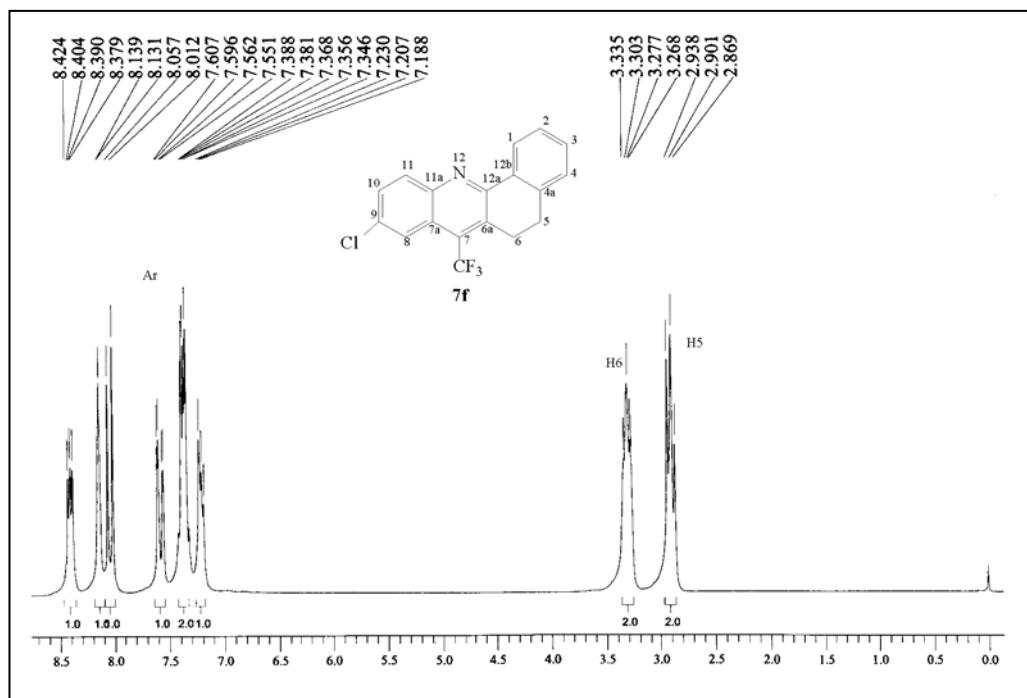


Figura 69: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200 MHz do composto 11-cloro-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7f**).

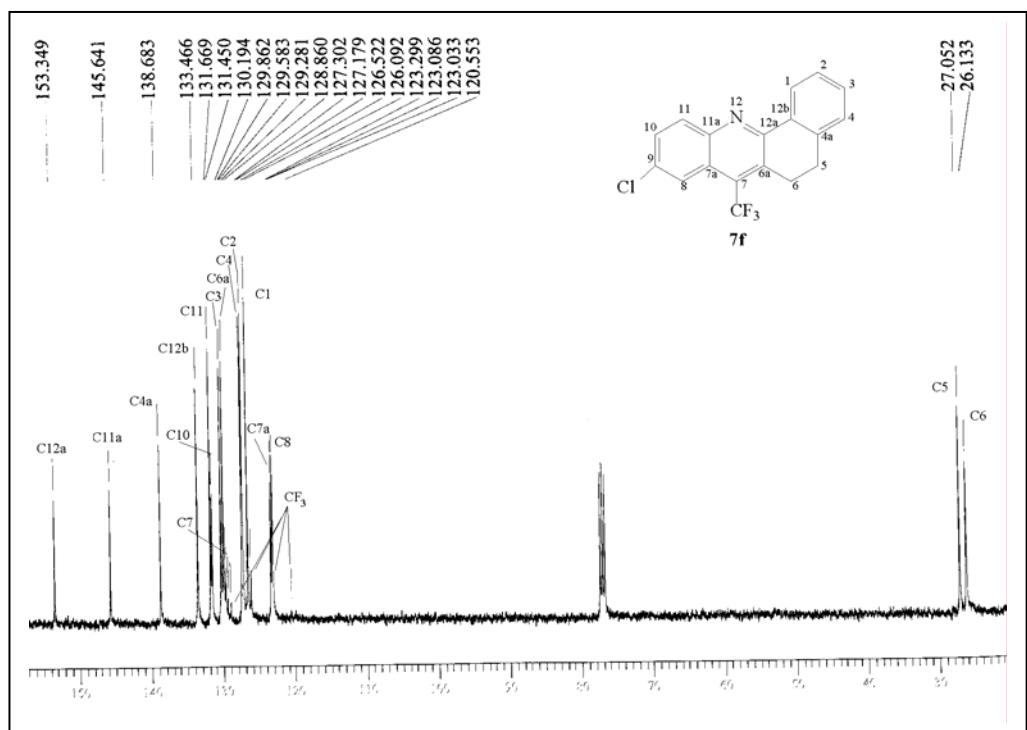


Figura 70: Espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 11-cloro-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7f**).

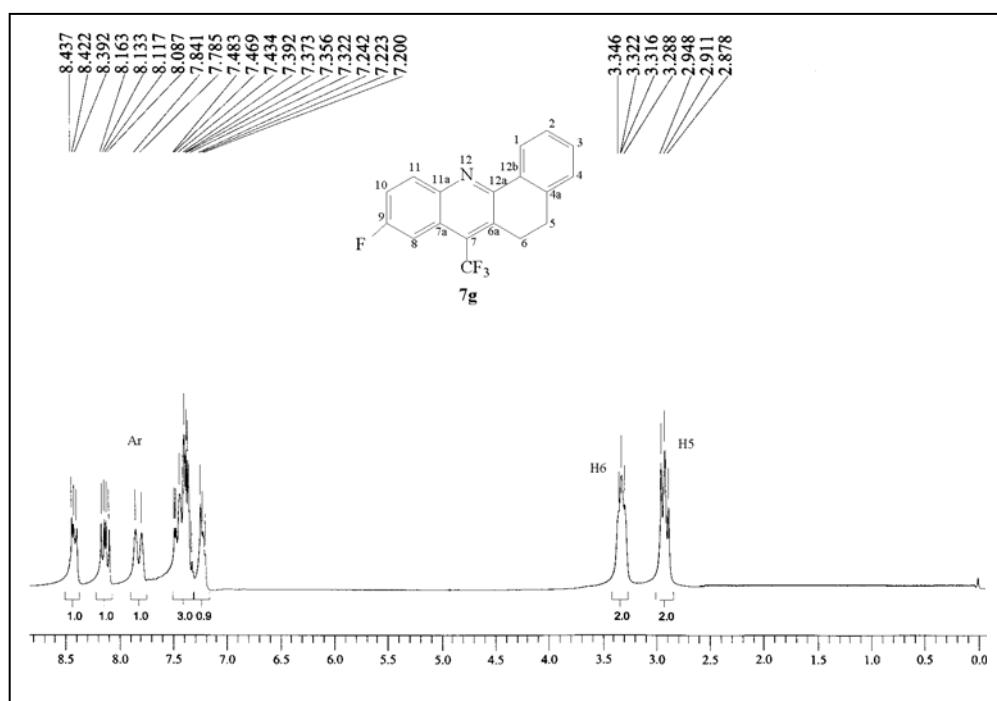


Figura 71: Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200 MHz do composto 11-fluor-7-trifluormetil-5,6-dihidrobenzo[c]acridina (**7g**).

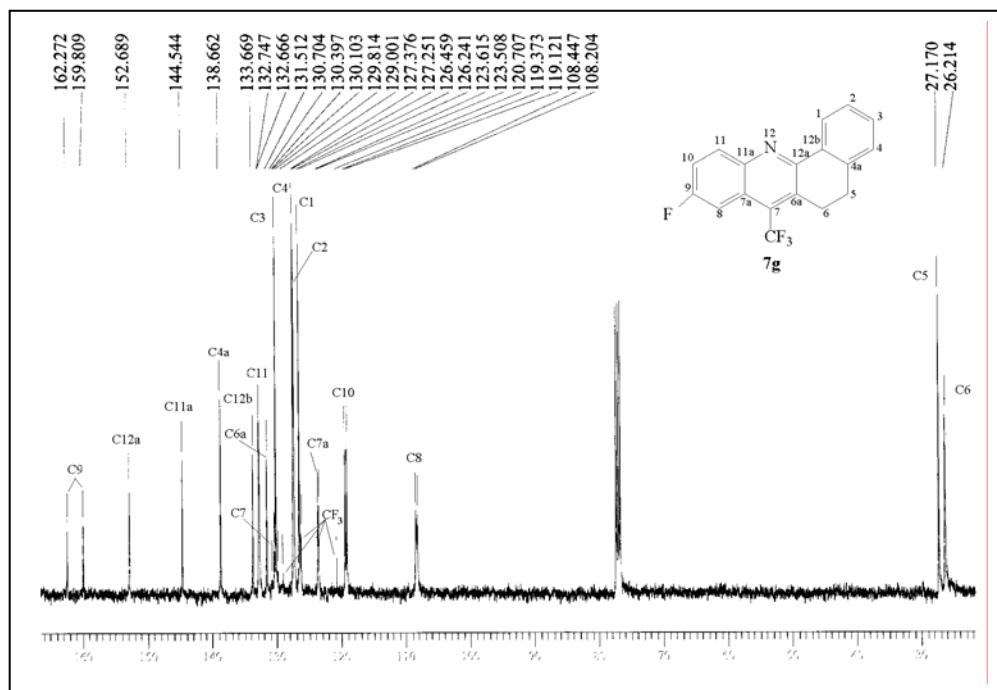


Figura 72: Espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100 MHz do composto 11-fluor-7-trifluormetil-5,6-dihidrobenzo[c]acridina (**7g**).

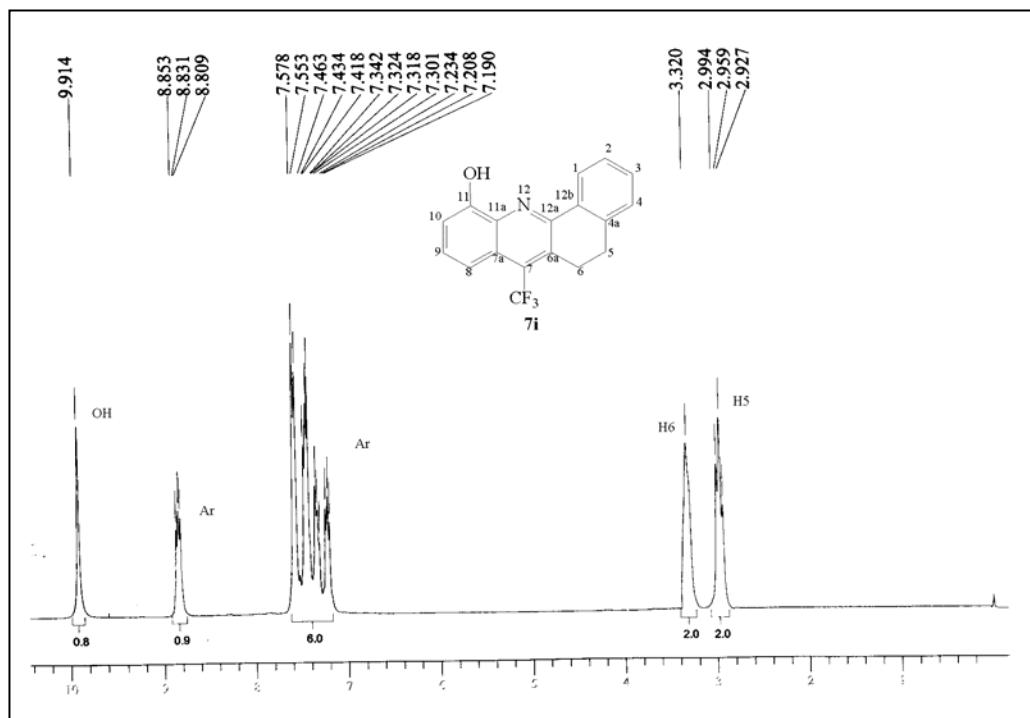


Figura 73: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200 MHz do composto 9-hidroxi-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7i**).

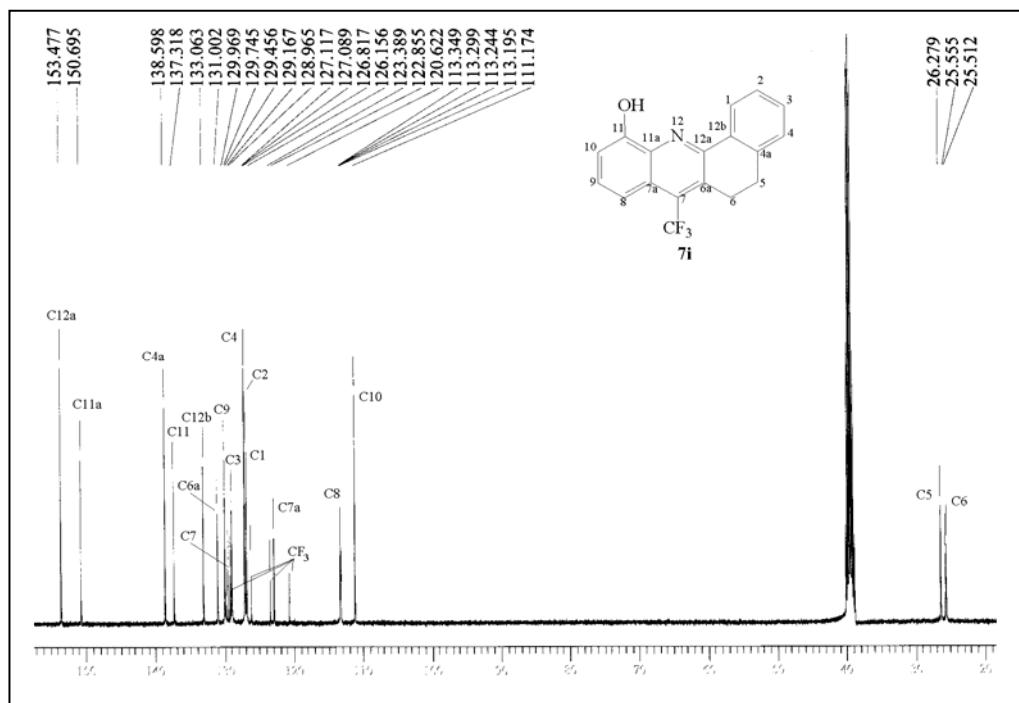


Figura 74: Espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 9-hidroxi-7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**7i**).

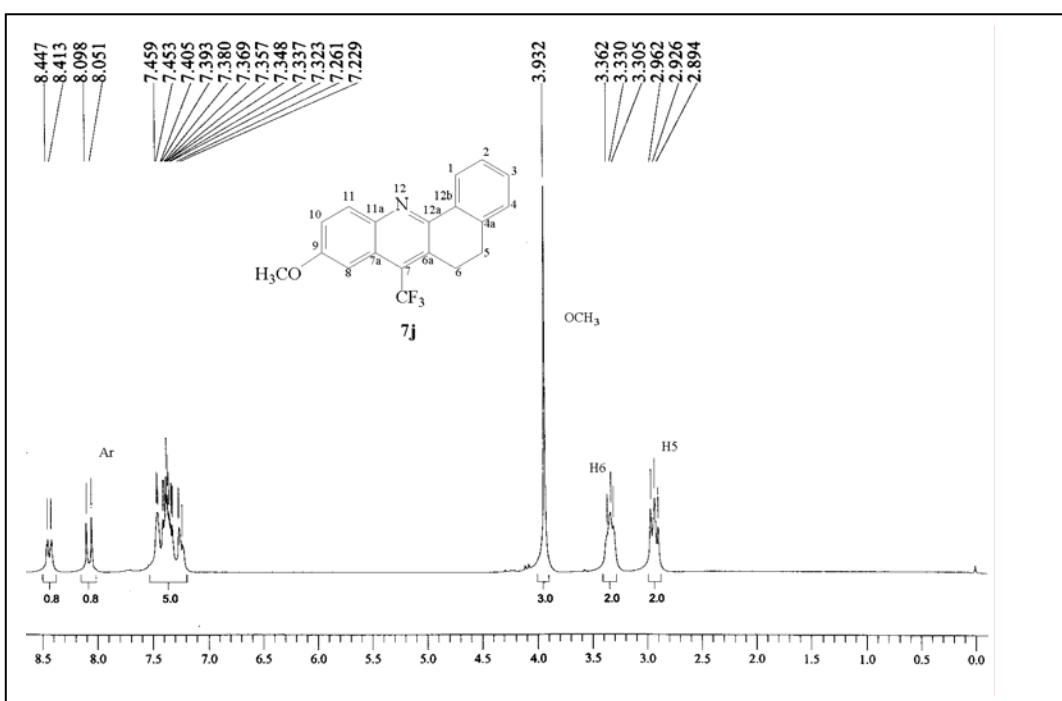


Figura 75: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200 MHz do composto 11-metoxi-7-trifluormetil-5,6-dihidrobenzo[c]acridina (**7j**).

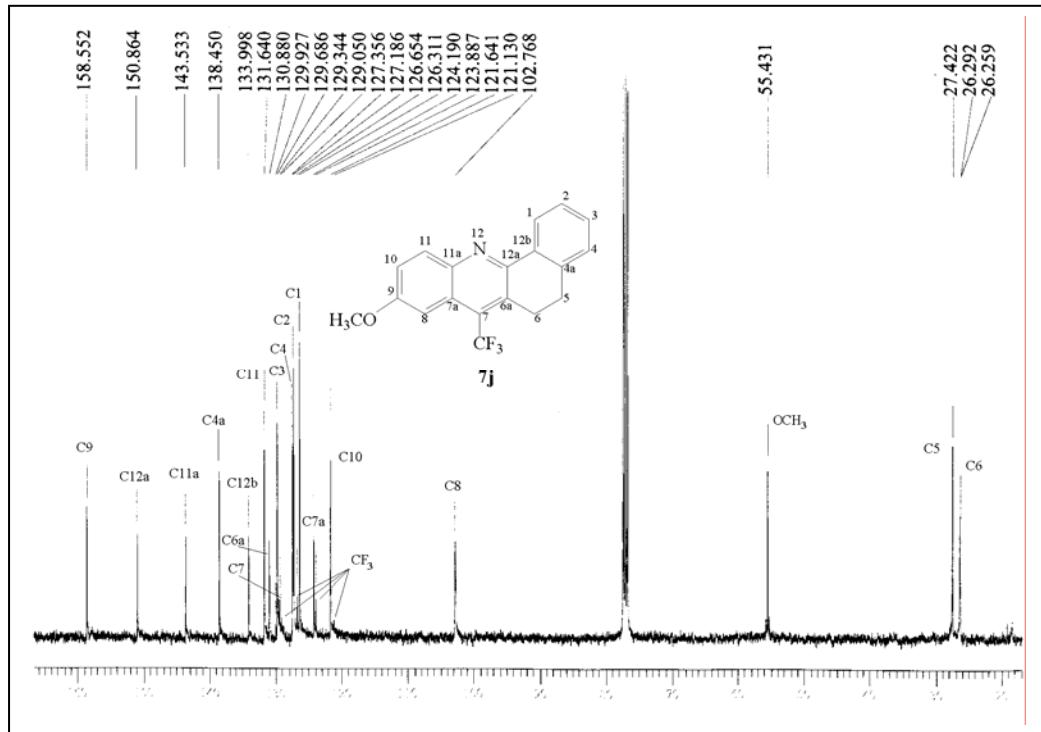


Figura 76: Espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 11-metoxi-7-trifluormetil-5,6-dihidrobenzo[c]acridina (**7j**)