



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**SÍNTESE DE NOVAS AZINAS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS E
DERIVADOS A PARTIR DE REAÇÕES DE HETEROCICLIZAÇÃO DE
TRIFLUORACETIL ENOL ÉTERES COM DIAMINO ARENOS**

TESE DE DOUTORADO

ROSÁLIA ANDRIGHETTO

Santa Maria-RS, Brasil

2013

**SÍNTESE DE NOVAS AZINAS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS E
DERIVADOS A PARTIR DE REAÇÕES DE HETEROCICLIZAÇÃO DE
TRIFLUORACETIL ENOL ÉTERES COM DIAMINO ARENOS**

ELABORADA POR

ROSÁLIA ANDRIGHETTO

Tese apresentada como requisito parcial à
obtenção do Grau de **Doutor em Química** ao
Curso de Doutorado do Programa de Pós-
Graduação em Química da Universidade
Federal de Santa Maria – RS.

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Santa Maria

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, **APROVA** a Tese de Doutorado

**SÍNTESE DE NOVAS AZINAS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS E
DERIVADOS A PARTIR DE REAÇÕES DE HETEROCICLIZAÇÃO DE
TRIFLUORACETIL ENOL ÉTERES COM DIAMINO ARENOS**

ELABORADA POR:
ROSÁLIA ANDRIGHETTO

Como requisito parcial para a obtenção do Grau de **DOUTOR em QUÍMICA**.

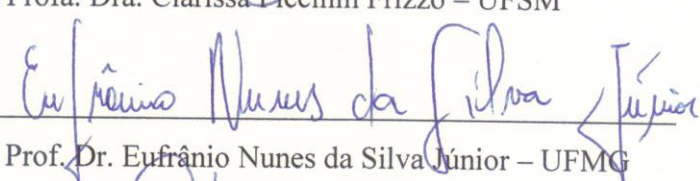
COMISSÃO EXAMINADORA:



Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador – UFSM



Prof. Dra. Clarissa Piccinin Frizzo – UFSM



Prof. Dr. Eufrânio Nunes da Silva Júnior – UFMG



Prof. Dr. Gilson Rogério Zeni – UFSM



Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues – UFSM

Santa Maria – RS, 13 de dezembro de 2013.

Dedico esta tese...

À minha família que sempre me incentivou a alcançar meus objetivos.
Em especial aos meus pais Osvaldir e Janete, aos meus irmãos, Samir e Eduardo.
A vocês, por todo amor e dedicação, muito obrigada!

Ao meu noivo Andrew, essencial em minha vida, por todo amor, carinho e dedicação. Muito obrigada pelo constante apoio, compreensão, paciência e incentivo ao longo desta caminhada.
Amo muito você!

Ao Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso pela orientação, incentivo, apoio, pelo espaço cedido em seu laboratório de pesquisa e pelo constante suporte, proporcionando a realização deste trabalho,
meu agradecimento sincero!

AGRADECIMENTOS

Aos colegas e amigos de laboratório Andrizia, Carson, Chaiene, Everton, Fábio D., Fábio M., Felipe, Franciele, Gean, Letícia, Maiara, Melissa, Susiane e Tainara pela amizade, colaboração para o bom funcionamento do laboratório e por proporcionarem um ambiente de trabalho agradável. Em especial, aos alunos de iniciação Felipe e Nicolás pela colaboração na execução do trabalho experimental.

Aos colegas e amigos integrantes do grupo de pesquisa NUQUIMHE e demais laboratórios da UFSM.

A todo o corpo docente da Pós-Graduação da UFSM, em especial aos professores Marcos Antônio Pinto Martins e Nilo Zanatta pelo suporte, sugestões e ensinamentos.

Aos professores Luciano Dornelles, Wilson João Cunico Filho e Rogério Vécia Lourega pela colaboração e participação no processo de qualificação.

Aos professores Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues, Clarissa Piccinin Frizzo, Gilson Rogério Zeni e Eufrânio Nunes da Silva Júnior pela colaboração e participação no processo de defesa.

A todos os funcionários do NAPO pelas análises de CG/EM.

A todos os operadores do RMN de, em especial à funcionária Maria Angélica Lima.

Ao Departamento de Química da UFSM e as entidades financiadoras (CAPES, CNPq, FAPERGS).

A coordenação do curso de Pós-Graduação em Química, por todo o auxílio. Em especial, aos funcionários Ademir Sartori e Valéria Velásquez, pelo constante apoio e dedicação, a vocês o meu agradecimento sincero.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE TABELAS.....	xxi
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xxv
RESUMO.....	xxv
1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	29
2 REVISÃO DA LITERATURA	44
2.1 Precursores 4-Alcóxi-4-alquila[arila(heteroarila)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas e 2-Trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos.....	44
2.2 Síntese de β -Enamino Cetonas Trifluormetil Substituídas	46
2.3 Síntese de Heterociclos a partir de Reações entre Diaminas Aromáticas e 1,3-Dieletrófilos	52
2.3.1 Síntese de Naftiridinas partir de Aminopiridinas	53
2.3.2 Síntese de Derivados Quinolínicos Trifluormetil Substituídos.....	62

3	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	71
3.1	Numeração e Nomenclatura dos Compostos	74
3.2	Reações de 4-Alcóxi-4-alkila[arila(heteroarila)]-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (1) com Diamino Arenos	84
3.2.1	Reações de 4-Alcóxi-4-alkila[arila(heteroarila)]-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (1a-i) com o Dinucleófilo 1,3-Fenilenodiamina (1,3-FDA)	85
3.2.2	Reações de β -Alcoxivinil Trifluormetil Cetonas 1a-i e 2-Trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos 1j-1 com o Dinucleófilo 2,6-Diaminopiridina (2,6-DAP)	88
3.2.2.1	Síntese de 2-amino-1,8-naftiridinas 4a-i	89
3.2.2.1.1	Purificação do composto (3Z)-4-(3-aminopiridin-2-ilamino)-1,1,1-trifluór-3-penten-2-ona (3b)	93
3.2.2.1.2	Identificação espectroscópica do composto (3Z)-4-(3-aminopiridin-2-ilamino)-1,1,1-trifluór-3-penten-2-ona (3b).....	93
3.2.2.1.3	Espectrometria de massas do composto (3Z)-4-(3-aminopiridin-2-ilamino)-1,1,1-trifluór-3-penten-2-ona (3b).....	96
3.2.2.1.4	Purificação dos compostos 2-amino-1,8-naftiridinas 4a-i	98
3.2.2.1.5	Identificação espectroscópica dos compostos 2-amino-1,8-naftiridinas 4a-i	99
3.2.2.1.6	Espectrometria de massas dos compostos 2-amino-1,8-naftiridinas 4a-i	104
3.2.2.2	Síntese de 2-amino-cicloalca[<i>b</i>]1,8-naftiridinas 4j-1	106
3.2.2.2.1	Purificação do composto 2-(6-aminopiridin-2-ilamino)-1-trifluoracetil-ciclopent-1-eno (3j)	107
3.2.2.2.2	Identificação espectroscópica do composto 2-(6-aminopiridin-2-ilamino)-1-trifluoracetil-ciclopent-1-eno (3j).....	108
3.2.2.2.3	Espectrometria de massas do composto 2-(6-aminopiridin-2-ilamino)-1-trifluoracetil-ciclopent-1-eno (3j).....	110
3.2.2.2.4	Purificação dos compostos 2-amino-cicloalca[<i>b</i>]1,8-naftiridinas (4j-1)	112
3.2.2.2.5	Identificação espectroscópica dos compostos 2-amino-cicloalca[<i>b</i>]1,8-naftiridinas 4j-1	112

3.2.2.2.6	Espectrometria de massas dos compostos 2-amino-cicloalca[<i>b</i>]1,8-naftiridinas 4j-l	116
3.2.2.3	Reações de diazotização: Síntese dos compostos 1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-onas 6 e 2-hidróxi-1,8-naftiridinas 7	117
3.2.2.3.1	Purificação dos compostos 1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-onas 6 e 2-hidróxi-1,8-naftiridinas 7	124
3.2.2.3.2	Identificação espectroscópica dos compostos 1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-onas 6 e 2-hidróxi-1,8-naftiridinas 7	125
3.2.2.3.3	CG/EM das 1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-onas 6 e 2-hidróxi-1,8-naftiridinas 7	131
3.2.2.3.4	Reações de derivatização das 1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-onas trifluormetil substituídas	137
3.2.2.3.4.1	Purificação dos compostos 7-cloro-1,8-naftiridinas 8c-f , 8i	139
3.2.2.3.4.2	Identificação espectroscópica dos compostos 7-cloro-1,8-naftiridinas 8c-f , 8i	140
3.2.2.3.4.3	Espectrometria de massas dos compostos 7-cloro-1,8-naftiridinas 8c-f , 8i	143
3.2.3	Reações de β-Alcoxivinil Trifluormetil Cetonas 1a-i com o Dinucleófilo 2,6-Diaminotolueno (2,6-DAT).....	144
3.2.3.1	Mecanismo proposto para a reação de β-alcoxivinil trifluormetil cetonas (1a-i) com 2,6-diaminotolueno.....	147
3.2.3.2	Purificação das enaminonas 9a-f	149
3.2.3.3	Identificação espectroscópica das enaminonas 9a-f	150
3.2.3.4	Configuração das enaminonas 9a-f	154
3.2.3.5	Espectrometria de massas das enaminonas 9a-f	155
3.2.3.6	Ciclização das enaminonas 9a-f	157
3.2.3.7	Purificação dos compostos 7-aminoquinolinas trifluormetil substituídos 10b-i	159
3.2.3.8	Identificação dos compostos 7-aminoquinolinas trifluormetil substituídos 10b-i	161
3.3	Sistemas <i>N</i> -Heterotricíclicos: Reações de 4-Alcóxi-4-alquila[arila(heteroarila)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (1) com Diamino Arenos (2:1 eq.).....	167

3.4	Reações de Derivatização dos Amino-heterociclos Naftiridínicos 4 e Quinolínicos 10	175
3.4.1	Reações de <i>N</i> -acilação: Amidas e Imidas (Acíclicas e Cíclicas) Heterociclo-Substituídas.....	175
3.4.1.1	Síntese de Amidas/Imidas Acíclicas Heterociclo-substituídas	177
3.4.1.1.1	Purificação dos compostos 17-19	179
3.4.1.1.2	Identificação dos compostos naftiridínicos <i>N</i> -acetil substituídos 17	181
3.4.1.1.3	Identificação das imidas acíclicas quinolinil-substituídas 18	183
3.4.1.1.4	Identificação dos compostos quinolínicos <i>N</i> -trifluoracetil substituídos 19	185
3.4.1.1.5	Espectrometria de massas dos compostos naftiridínicos <i>N</i> -acetil substituídos 17	190
3.4.1.1.6	Espectrometria de massas das imidas acíclicas quinolinil-substituídas 18	191
3.4.1.1.7	Espectrometria de massas dos compostos quinolínicos <i>N</i> -trifluoracetil substituídos 19	193
3.4.1.2	Síntese de Imidas Cíclicas Heterociclo-substituídas.....	194
3.4.1.2.1	Purificação do composto pirrolidin-2,5-diona CF ₃ -naftiridinil-substituído 20e	196
3.4.1.2.2	Identificação do composto pirrolidin-2,5-diona CF ₃ -naftiridinil-substituído 20e .	197
3.4.1.2.3	Espectrometria de massas do composto 20e	199
3.4.1.3	Síntese de Sistemas Poliheterocíclicos: Quinolinas CF ₃ - e Poliheteroarilas-substituídas	201
3.4.1.3.1	Síntese dos compostos CF ₃ -quinolinil-substituídos 21i , 24i e 25i	201
3.4.1.3.2	Purificação dos compostos CF ₃ -quinolinil-substituídos 21i , 24i e 25i	204
3.4.1.3.3	Identificação do composto pirrolidin-2,5-diona CF ₃ -quinolinil-substituído 21i	205
3.4.1.3.4	Espectrometria de massas do composto 21i	207
3.4.1.3.5	Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C { ¹ H} dos compostos 21i , 24i e 25i	209
3.4.2	Reações de <i>C</i> -Oxidação: Síntese de Carbaldeídos CF ₃ -Quinolinil-substituído	210
3.4.2.1	Purificação do composto 27i	214
3.4.3.2	Identificação do composto 27i	214

3.4.3	Amino-heterociclos 4 e 10 em Reações Multicomponentes	221
3.4.4	Síntese de Filamentos Lineares com Potencial Emprego para a Síntese de Rotaxanos	224
3.4.4.1	Purificação dos compostos 29	226
3.4.4.2	Identificação do composto 29im	227
3.5	Considerações Gerais da Reatividade de 1,3-FDA, 2,6-DAP e 2,6-DAT frente à 4-Alcóxi-4-4-alkuila[arila(heteroarila)]-1,1,1-triflúor-3-alkuen-2-onas (1a-i)	229
4	CONCLUSÕES	232
4.1	Sugestões para a Continuidade do Trabalho	236
5	MATERIAL E MÉTODOS	238
5.1	Reagentes, Solventes e Sais Desidratantes Utilizados	238
5.2	Aparelhos Utilizados	239
5.2.1	Espectroscopia de RMN de	239
5.2.2	Ponto de Fusão	239
5.2.3	Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas (CG/EM).....	239
5.2.4	Análise Elementar	240
5.3	Procedimentos Experimentais Sintéticos	240
5.3.1	Síntese de Acetais e Síntese de 4-Alcóxi-4-alkuila[arila(heteroarila)]-1,1,1-triflúor-3-alkuen-2-onas (1a-l)	240
5.3.2	Reações Empregando 2,6-Diaminopiridina como Precursor Dinucleofílico	240
5.3.2.1	Síntese de (Z)-N-(5,5,5-triflúor-4-oxo-2-penten-2-il)-2,6-diaminopiridina (3b)... ..	240
5.3.2.2	Síntese de 2-(6-aminopiridin-2-ilamino)-1-trifluoracetil-ciclopent-1-eno (3j).....	241
5.3.2.3	Síntese de 7-4-alkuila[arila(heteroarila)]-2-amino-5-trifluormetil-1,8-naftiridinas (4a-i).....	241
5.3.2.4	Síntese de 2-amino-5-trifluormetil-7,8-diidro-6H-ciclopenta[b][1,8]naftiridina (4j).....	242
5.3.2.5	Síntese de 2-amino-5-trifluormetil-cicloalca[b][1,8]naftiridinas (4k, 4l).....	242
5.3.3	Reações Empregando 2,6-Diaminotolueno como Precursor Dinucleofílico	244

5.3.3.1	Síntese de (Z)-N-(oxotrifluoralquenil)-2,6-diaminotoluenos 9a-f	244
5.3.3.2	Síntese de 2-alquila(arila)-7-amino-4-trifluormetil-8-metilquinolinas (10b-f).....	244
5.3.3.3	Síntese de 7-amino-2-arila(heteroarila)-4-trifluormetil-8-metilquinolinas (10g-i)	245
5.3.3.4	Síntese de 7-amino-2-arila(heteroarila)-4-trifluormetil-8-metilquinolinas (14)	245
5.3.5	Reações de Derivatização.....	246
5.3.5.1	Síntese de 2-acetilamino-7-arila(heteroarila)-5-trifluormetil-1,8-naftiridinas (17c-e, 17-i)	246
5.3.5.2	Síntese de 7-diacetilamino-2-arila(heteroarila)-4-trifluormetil-8-metilquinolinas (18c-e, 18-i)	246
5.3.5.3	Síntese de 7-trifluoracetilamino-2-arila(heteroarila)-4-trifluormetil-8-metilquinolinas (19c-e, 19i).....	247
5.3.5.4	Síntese de 1-(7-(4-bromofenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)pirrolidin-2,5-diona (20e)	247
5.3.5.5	Síntese de N-(4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolin-7-il)pirrolidin-2,5-diona (21i).....	248
5.3.5.6	Síntese de 2-(4-(trifluormetil)-8-metil-2-(2-tienil)-quinolin-7-il)isoindolina-1,3-diona (24i)	248
5.3.5.7	Síntese de 3-(4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)-quinolin-7-il)oxazolidin-2-ona (25i)	249
5.3.5.8	Síntese de N-acetil-N-(8-formil-4-trifluormetil-2-(2-tienil)quinolin-7-il)acetamida (27i).....	249
5.3.5.9	Síntese de 7-[(benzilideno)amino]-4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolinas (29)	250
7 ANEXO I		251

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Importantes classes de compostos que contêm o átomo de nitrogênio.....	29
Figura 2 – Estrutura molecular de quinolinas com propriedades farmacológicas comprovadas.....	30
Figura 3 – Estrutura molecular de quinolinas substituídas com atividade antimalárica.	31
Figura 4 – Derivados naftiridínicos com propriedades farmacológicas comprovadas.....	33
Figura 5 – Exemplos de compostos heterocíclicos trifluormetilados.....	34
Figura 6 – Estrutura genérica de 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos.	45
Figura 7 – Estrutura genérica para um sistema conjugado β -enamino carbonílico.....	47
Figura 8 – Conformações possíveis para compostos β -enamino carbonílicos.	48
Figura 9 – Estrutura genérica de β -enamino compostos <i>N</i> -aril substituídos.....	53
Figura 10 – Estruturas genéricas referentes à classe dos heterociclos naftiridínicos.	53
Figura 11 – Representação estrutural da quelação do isômero 1,8-naftiridina com cátions (Mz^+).....	54
Figura 12 – Representação das interações entre 2-amino-1,8-naftiridinas e citosina ou timina no DNA. ^{88d}	55

Figura 13 – Representação das estruturas de ressonância presentes nos intermediários sintéticos empregados na síntese de 1,8-naftiridinas ou pirido-pirimidinas. ⁸²	57
Figura 14 – Visão genérica das principais seções deste estudo.....	73
Figura 15 – Espectro de RMN de ¹ H à 200,13 MHz de (3Z)-4-(3-aminopiridin-2-ilamino)-1,1,1-trifluór-3-penten-2-ona (3b), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	94
Figura 16 – Espectro de RMN de ¹³ C à 100,61 MHz de (3Z)-4-(3-aminopiridin-2-ilamino)-1,1,1-trifluór-3-penten-2-ona (3b), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	95
Figura 17 – Espectro de massas de (3Z)-4-(3-aminopiridin-2-ilamino)-1,1,1-trifluór-3-penten-2-ona (3b).	97
Figura 18 – Espectro de RMN de ¹ H à 200,13 MHz de 2-amino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (4d), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	100
Figura 19 – Espectro de RMN de ¹³ C { ¹ H} à 106,61 MHz de 2-amino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (4d), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	101
Figura 20 – Espectro de massas de 2-amino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (4d).	105
Figura 21 – Espectro de RMN de ¹ H à 200,13 MHz do composto 2-(6-aminopiridin-2-ilamino)-1-trifluoracetil-ciclopent-1-eno (3j), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	108
Figura 22 – Espectro de RMN de ¹³ C { ¹ H} à 100,61 MHz do composto 2-(6-aminopiridin-2-ilamino)-1-trifluoracetil-ciclopent-1-eno (3j), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	109
Figura 23 – Espectro de massas de 2-(6-aminopiridin-2-ilamino)-1-trifluoracetil-ciclopent-1-eno (3j).	111
Figura 24 – Espectro de RMN de ¹ H à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>][1,8]-naftiridina (4j), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	113
Figura 25 – Espectro de RMN de ¹ H à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>][1,8]-naftiridina (4j), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	114
Figura 26 – Espectro de massas de 2-amino-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>][1,8]naftiridina (4j).	117
Figura 27 – A) Representação de duas classes de reações envolvendo sais de diazônio. B) Exemplo de um azocorante.....	118

Figura 28 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-ona (6e), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	126
Figura 29 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 100,61 MHz de 7-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-ona (6e), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	127
Figura 30 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-(4-bromofenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-ol (7e), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	128
Figura 31 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 100,61 MHz de 7-(4-bromofenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-ol (7e), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	129
Figura 32 – Espectro de RMN de 2D HSQC à 100,61 MHz de 7-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-ona (6e), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	130
Figura 33 – Espectro de RMN de 2D HSQC à 100,61 MHz de 7-(4-bromofenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-ol (7e), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	131
Figura 34 – Espectro de massas de 7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-ona (6d).	132
Figura 35 – Espectro de massas de 7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2-ol (7d).	134
Figura 36 – Estrutura molecular de <i>azacompostos</i> clorados com atividade antimalárica....	137
Figura 37 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-7-trifluormetil-1,8-naftiridina (8e), registrado em CDCl ₃	140
Figura 38 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 100,61 MHz de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-7-trifluormetil-1,8-naftiridina (8e), registrado em CDCl ₃	141
Figura 39 – Espectro de massas de 7-cloro-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-1,8-naftiridina (8d).	144
Figura 40 – Estrutura e numeração dos compostos 9a-f	150
Figura 41 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de (3 <i>Z</i>)-4-(3-amino-2-metilnilino)-1,1,1-triflúor-4-(4-fluorfenil)-3-buten-2-ona (9d), registrado em CDCl ₃	151
Figura 42 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 106,61 MHz (3 <i>Z</i>)-4-(3-amino-2-metilnilino)-1,1,1-triflúor-4-(4-fluorfenil)-3-buten-2-ona (9d), registrado em CDCl ₃	152
Figura 43 – Espectro de massas de (3 <i>Z</i>)-4-(3-amino-2-metilnilino)-1,1,1-triflúor-4-(4-fluorfenil)-3-buten-2-ona (9d).	156

Figura 44 – Ácido polifosfórico (PPA).	157
Figura 45 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-amino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (10d), registrado em CDCl_3	162
Figura 46 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 7-amino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (10d), registrado em CDCl_3	163
Figura 47 – Espectro de massas de 7-amino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (10d).	167
Figura 48 – Representação genérica da hidrólise, formação do análogo dicarbonílico e regeneração do precursor aminoquinolínico 10	171
Figura 49 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de (Z)-4-(4-bromofenil)-1,1,1-trifluor-4-((8-metil-2-(2-tienil)-4-(trifluormetil)quinolin-7-il)amino)but-3-en-2-ona (14ie), registrado em CDCl_3	173
Figura 50 – Estrutura molecular do fármaco Paracetamol e do ansiolítico Pagoclone.	175
Figura 51 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-acetilamino-7-fenil-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (17c), registrado em $\text{DMSO}-d_6$	181
Figura 52 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 2-acetilamino-7-fenil-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (17c), registrado em $\text{DMSO}-d_6$	182
Figura 53 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-diacetilamino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (18d), registrado em CDCl_3	183
Figura 54 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 7-diacetilamino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (18d), registrado em CDCl_3	184
Figura 55 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-trifluoracetilamino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (19d), registrado em $\text{DMSO}-d_6$	185
$\text{DMSO}-d_6$	186
Figura 56 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 400,13 MHz de 7-trifluoracetilamino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (19d), registrado em $\text{DMSO}-d_6$	186
Figura 57 – Espectro de massas de 2-acetilamino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (17d).	191

Figura 58 – Espectro de massas de 2-acetilamino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (18i).....	192
Figura 59 – Espectro de massas de 2-(4-bromofenil)-7-trifluoracetilamino-4-trifluormetil-8-metilquinolina (19e).....	194
Figura 60 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 1-(7-(4-bromofenil)-5-(trifluormetil)1,8-naftiridin-2-il)pirrolidin-2,5-diona (20e), registrado em CDCl_3	197
Figura 61 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 100,61 MHz de 1-(7-(4-bromofenil)-5-(trifluormetil)1,8-naftiridin-2-il)pirrolidin-2,5-diona (20e), registrado em CDCl_3	198
Figura 62 – Espectro de massas de 1-(7-(4-bromofenil)-5-(trifluormetil)1,8-naftiridin-2-il)pirrolidin-2,5-diona (20e).	200
Figura 63 – Representação genérica do esquema para a obtenção dos heterociclos.....	201
Figura 64 – Espectro de RMN de 2D HSQC à 100,61 MHz de 3-(4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)-quinolin-7-il)oxazolidin-2-ona (25i), registrado em $\text{DMSO}-d_6$	204
Figura 65 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 1-(4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil) quinolin-7-il)pirrolidin-2,5-diona (21i), registrado em CDCl_3	206
Figura 66 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 100,61 MHz de 1-(4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolin-7-il)pirrolidin-2,5-diona (21i), registrado em $\text{DMSO}-d_6$	207
Figura 67 – Espectro de massas de 1-(4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolin-7-il)pirrolidin-2,5-diona (21i).	208
Figura 68 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de <i>N</i> -acetil- <i>N</i> -(8-formil-4-trifluormetil-2-(2-tienil)quinolin-7-il)acetamida (27i), registrado em $\text{DMSO}-d_6$	215
Figura 69 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de <i>N</i> -acetil- <i>N</i> -(8-formil-4-trifluormetil-2-(2-tienil)quinolin-7-il)acetamida (27i), registrado em $\text{DMSO}-d_6$	216
Figura 70 – Espectro de massas do composto <i>N</i> -acetil- <i>N</i> -(8-formil-4-trifluormetil-2-(2-tienil)quinolin-7-il)acetamida (27i).	217
Figura 71 – Representação genérica da proposta sintética de rota alternativa para a obtenção de filamentos lineares 36-38	224
Figura 72 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-(2-hidroxibenzilideneamino)-8-metil-4-trifluormetil-2-(2-tienil)quinolina (29im), registrado em CDCl_3	227

Figura 73 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 100,61 MHz de 7-(2-hidroxi-benzilidene-amino)-8-metil-4-trifluorometil-2-(2-tienil)quinolina (29im), registrado em DMSO- d_6	228
Figura 74 – Estrutura química dos precursores sintéticos.....	229
Figura 76 – Representação geral dos compostos sintetizados e descritos em artigos científicos. ⁵⁶⁻⁵⁹	235
Figura 77 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de (3Z)-4-(3-aminopiridin-2-ilamino)-1,1,1-trifluór-3-penten-2-ona (3b), registrado em DMSO- d_6	252
Figura 78 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de (3Z)-4-(3-aminopiridin-2-ilamino)-1,1,1-trifluór-3-penten-2-ona (3b), registrado em DMSO- d_6	252
Figura 79 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz do composto 2-(6-aminopiridin-2-ilamino)-1-trifluoracetil-ciclopent-1-eno (3j), registrado em DMSO- d_6	253
Figura 80 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 100,61 MHz do composto 2-(6-aminopiridin-2-ilamino)-1-trifluoracetil-ciclopent-1-eno (3j), registrado em DMSO- d_6	253
Figura 81 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-7-trifluorometil-1,8-naftiridina (4a), registrado em CDCl_3	254
Figura 82 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 106,61 MHz de 2-amino-7-trifluorometil-1,8-naftiridina (4a), registrado em CDCl_3	254
Figura 83 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluorometil-7-metil-1,8-naftiridina (4b), registrado em DMSO- d_6	255
Figura 84 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 106,61 MHz de 2-amino-5-trifluorometil-7-metil-1,8-naftiridina (4b), registrado em DMSO- d_6	255
Figura 85 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-7-fenil-5-trifluorometil-1,8-naftiridina (4c), registrado em DMSO- d_6	256
Figura 86 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 106,61 MHz de 2-amino-7-fenil-5-trifluorometil-1,8-naftiridina (4c), registrado em DMSO- d_6	256
Figura 87 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluorometil-1,8-naftiridina (4d), registrado em DMSO- d_6	257
Figura 88 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 106,61 MHz de 2-amino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluorometil-1,8-naftiridina (4d), registrado em DMSO- d_6	257

Figura 89 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-7-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (4e), registrado em DMSO- d_6	258
Figura 90 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 106,61 MHz de 2-amino-7-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (4e), registrado em DMSO- d_6	258
Figura 91 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-7-(4-metilfenil)-1,8-naftiridina (4f), registrado em DMSO- d_6	259
Figura 92 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 106,61 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-7-(4-metilfenil)-1,8-naftiridina (4f), registrado em DMSO- d_6	259
Figura 93 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-7-(4-metoxifenil)-1,8-naftiridina (4g), registrado em DMSO- d_6	260
Figura 94 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 106,61 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-7-(4-metoxifenil)-1,8-naftiridina (4g), registrado em DMSO- d_6	260
Figura 95 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-7-(2-furila)-1,8-naftiridina (4h), registrado em DMSO- d_6	261
Figura 96 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 106,61 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-7-(2-furila)-1,8-naftiridina (4h), registrado em DMSO- d_6	261
Figura 97 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-7-(2-tienil)-1,8-naftiridina (4i), registrado em DMSO- d_6	262
Figura 98 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 106,61 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-7-(2-tienil)-1,8-naftiridina (4i), registrado em DMSO- d_6	262
Figura 99 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>][1,8]-naftiridina (4j), registrado em DMSO- d_6	263
Figura 100 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>][1,8]-naftiridina (4j), registrado em DMSO- d_6	263
Figura 101 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-6,7,8,9-tetraidrobenzo[<i>b</i>][1,8]naftiridina (4k), registrado em DMSO- d_6	264
Figura 102 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-6,7,8,9-tetraidrobenzo[<i>b</i>][1,8]naftiridina (4k), registrado em DMSO- d_6	264
Figura 103 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-fenil-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-ona (6c), registrado em DMSO- d_6	265

Figura 104 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-fenil-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-ona (6c), registrado em DMSO- d_6	265
Figura 105 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-ona (6d), registrado em DMSO- d_6	266
Figura 106 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 100,61 MHz de 7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-ona (6d), registrado em DMSO- d_6	266
Figura 107 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-ona (6e), registrado em DMSO- d_6	267
Figura 108 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 100,61 MHz de 7-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-ona (6e), registrado em DMSO- d_6	267
Figura 109 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 5-trifluormetil-7-(4-metilfenil)-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-ona (6f), registrado em DMSO- d_6	268
Figura 110 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 100,61 MHz de 5-trifluormetil-7-(4-metilfenil)-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-ona (6f), registrado em DMSO- d_6	268
Figura 111 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 5-trifluormetil-7-(2-tienil)-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-ona (6i), registrado em DMSO- d_6	269
Figura 112 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 100,61 MHz de 5-trifluormetil-7-(2-tienil)-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-ona (6i), registrado em DMSO- d_6	269
Figura 113 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-(4-bromofenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-ol (7e), registrado em DMSO- d_6	270
Figura 114 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 100,61 MHz de 7-(4-bromofenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-ol (7e), registrado em DMSO- d_6	270
Figura 115 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 5-trifluormetil-7-(4-metilfenil)-1,8-naftiridin-2-ol (7f), registrado em DMSO- d_6	271
Figura 116 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 100,61 MHz de 5-trifluormetil-7-(4-metilfenil)-1,8-naftiridin-2-ol (7f), registrado em DMSO- d_6	271
Figura 117 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 5-trifluormetil-7-(2-tienil)-1,8-naftiridin-2-ol (7i), registrado em DMSO- d_6	272
Figura 118 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 100,61 MHz de 5-trifluormetil-7-(2-tienil)-1,8-naftiridin-2-ol (7i), registrado em DMSO- d_6	272

Figura 119 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-cloro-2-fenil-4-trifluormetil-1,8-naftiridina (8c), registrado em CDCl_3 .	273
Figura 120 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 7-cloro-2-fenil-4-trifluormetil-1,8-naftiridina (8c), registrado em CDCl_3 .	273
Figura 121 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-cloro-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-1,8-naftiridina (8d), registrado em CDCl_3 .	274
Figura 122 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 7-cloro-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-1,8-naftiridina (8d), registrado em CDCl_3 .	274
Figura 123 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-4-trifluormetil-1,8-naftiridina (8e), registrado em CDCl_3 .	275
Figura 124 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-4-trifluormetil-1,8-naftiridina (8e), registrado em CDCl_3 .	275
Figura 125 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-cloro-4-trifluormetil-2-(4-metilfenil)-1,8-naftiridina (8f), registrado em CDCl_3 .	276
Figura 126 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 7-cloro-4-trifluormetil-2-(4-metilfenil)-1,8-naftiridina (8f), registrado em CDCl_3 .	276
Figura 127 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilanilino)-1,1,1-triflúor-3-buten-2-ona (9a), registrado em CDCl_3 .	277
Figura 128 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilanilino)-1,1,1-triflúor-3-buten-2-ona (9a), registrado em CDCl_3 .	277
Figura 129 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilanilino)-1,1,1-triflúor-3-penten-2-ona (9b), registrado em CDCl_3 .	278
Figura 130 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilanilino)-1,1,1-triflúor-3-penten-2-ona (9b), registrado em CDCl_3 .	278
Figura 131 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilanilino)-4-fenil-1,1,1-triflúor-3-buten-2-ona (9c), registrado em CDCl_3 .	279
Figura 132 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilanilino)-4-fenil-1,1,1-triflúor-3-buten-2-ona (9c), registrado em CDCl_3 .	279
Figura 133 – Espectro de RMN de ^{19}F à 100,61 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilanilino)-4-fenil-1,1,1-triflúor-3-buten-2-ona (9c), registrado em CDCl_3 .	280

Figura 134 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilnilino)-1,1,1-triflúor-4-(4-fluorfenil)-3-buten-2-ona (9d), registrado em CDCl_3	281
Figura 135 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilnilino)-1,1,1-triflúor-4-(4-fluorfenil)-3-buten-2-ona (9d), registrado em CDCl_3	281
Figura 136 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilnilino)-4-(4-bromofenil)-1,1,1-triflúor-3-buten-2-ona (9e), registrado em CDCl_3	282
Figura 137 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilnilino)-4-(4-bromofenil)-1,1,1-triflúor-3-buten-2-ona (9e), registrado em CDCl_3	282
Figura 138 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilnilino)-1,1,1-triflúor-4-(4-metilfenil)-3-buten-2-ona (9f), registrado em CDCl_3	283
Figura 139 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilnilino)-1,1,1-triflúor-4-(4-metilfenil)-3-buten-2-ona (9f), registrado em CDCl_3	283
Figura 140 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-amino-4-trifluormetil-8-metilquinolina (10b), registrado em CDCl_3	284
Figura 141 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de 7-amino-4-trifluormetil-8-metilquinolina (10b), registrado em CDCl_3	284
Figura 142 – Espectro de RMN de ^{19}F à 100,61 MHz de 7-amino-4-trifluormetil-8-metilquinolina (10b), registrado em CDCl_3	285
Figura 143 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-amino-2-fenil-4-trifluormetil-8-metilquinolina (10c), registrado em CDCl_3	286
Figura 144 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de 7-amino-2-fenil-4-trifluormetil-8-metilquinolina (10c), registrado em CDCl_3	286
Figura 145 – Espectro de RMN de ^{19}F à 100,61 MHz de 7-amino-2-fenil-4-trifluormetil-8-metilquinolina (10c), registrado em CDCl_3	287
Figura 146 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-amino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (10d), registrado em CDCl_3	288
Figura 147 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de 7-amino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (10d), registrado em CDCl_3	288
Figura 148 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-amino-2-(4-bromofenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (10e), registrado em CDCl_3	289

Figura 149 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de 7-amino-2-(4-bromofenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (10e), registrado em CDCl_3	289
Figura 150 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-amino-4-trifluormetil-8-metil-2-(4-metilfenil)quinolina (10f), registrado em CDCl_3	290
Figura 151 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de 7-amino-4-trifluormetil-8-metil-2-(4-metilfenil)quinolina (10f), registrado em CDCl_3	290
Figura 152 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-amino-4-trifluormetil-8-metil-2-(4-metoxifenil)quinolina (10g), registrado em CDCl_3	291
Figura 153 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de 7-amino-4-trifluormetil-8-metil-2-(4-metoxifenil)quinolina (10g), registrado em CDCl_3	291
Figura 154 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-amino-4-trifluormetil-2-(2-furila)-8-metilquinolina (10h), registrado em CDCl_3	292
Figura 155 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de 7-amino-4-trifluormetil-2-(2-furila)-8-metilquinolina (10h), registrado em CDCl_3	292
Figura 156 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-amino-4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolina (10i), registrado em CDCl_3	293
Figura 157 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de 7-amino-4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolina (10i), registrado em CDCl_3	293
Figura 158 – Espectro de RMN de F^{19} à 100,61 MHz de 7-amino-4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolina (10i), registrado em CDCl_3	294
Figura 159 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-acetilamino-7-fenil-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (17c), registrado em $\text{DMSO}-d_6$	295
Figura 160 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 2-acetilamino-7-fenil-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (17c), registrado em $\text{DMSO}-d_6$	295
Figura 161 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-acetilamino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (17d), registrado em $\text{DMSO}-d_6$	296
Figura 162 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 2-acetilamino-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (17d), registrado em $\text{DMSO}-d_6$	296
Figura 163 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-acetilamino-7-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (17e), registrado em $\text{DMSO}-d_6$	297

Figura 164 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 100,61 MHz de 2-acetilamino-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (17e), registrado em CDCl_3	297
Figura 165 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-acetilamino-5-trifluormetil-7-(2-tienil)-1,8-naftiridina (17i), registrado em CDCl_3	298
Figura 166 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 100,61 MHz de 2-acetilamino-5-trifluormetil-7-(2-tienil)-1,8-naftiridina (17i), registrado em CDCl_3	298
Figura 167 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-diacetilamino-2-fenil-4-trifluormetil-8-metilquinolina (18c), registrado em CDCl_3	299
Figura 169 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-diacetilamino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (18d), registrado em CDCl_3	300
Figura 170 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 100,61 MHz de 7-diacetilamino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (18d), registrado em CDCl_3	300
Figura 171 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-diacetilamino-2-(4-bromofenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (18e), registrado em CDCl_3	301
Figura 172 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 100,61 MHz de 7-diacetilamino-2-(4-bromofenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (18e), registrado em CDCl_3	301
Figura 173 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-diacetilamino-4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolina (18i), registrado em CDCl_3	302
Figura 174 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 100,61 MHz de 7-diacetilamino-4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolina (18i), registrado em CDCl_3	302

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Numeração e nomenclatura dos compostos 1a-i	74
Tabela 2 - Numeração e nomenclatura dos compostos 1j-l	74
Tabela 3 - Nomenclatura genérica para os compostos 2	75
Tabela 4 - Numeração e nomenclatura dos compostos 3b e 3j	75
Tabela 5 - Numeração e nomenclatura dos compostos 4a'-b' e 4a-i	75
Tabela 6 - Numeração e nomenclatura dos compostos 4j-l	76
Tabela 7 - Nomenclatura genérica para os compostos 5 e 5'	76
Tabela 8 - Numeração e nomenclatura dos compostos 6c-f , 6i	76
Tabela 9 - Numeração e nomenclatura dos compostos 7d-f , 7i	77
Tabela 10 - Numeração e nomenclatura dos compostos 8c-f	77
Tabela 11 - Numeração e Nomenclatura do composto 9a-f	78
Tabela 12 - Numeração e nomenclatura dos compostos 10a'-b' e 10b-i	78
Tabela 13 - Nomenclatura genérica para os compostos 11 e 12	79
Tabela 14 - Nomenclatura genérica para os compostos 13 e 14	79
Tabela 15 - Nomenclatura genérica para os compostos 15 e 15'	79

Tabela 16 - Numeração e nomenclatura dos compostos 16 e 16'	80
Tabela 17 - Numeração e nomenclatura dos compostos 17	80
Tabela 18 - Numeração e nomenclatura dos compostos 18	80
Tabela 19 - Numeração e nomenclatura dos compostos 19	81
Tabela 20 - Numeração e nomenclatura do composto 20e	81
Tabela 21 - Numeração e nomenclatura do composto 21i	81
Tabela 22 - Numeração e nomenclatura do composto 22ee	81
Tabela 23 - Numeração e nomenclatura do composto 23ii	82
Tabela 24 - Numeração e nomenclatura do composto 24i	82
Tabela 25 - Numeração e nomenclatura do composto 25i	82
Tabela 26 - Numeração e nomenclatura do composto 26i	82
Tabela 27 - Numeração e nomenclatura do composto 27i	83
Tabela 28 - Numeração e nomenclatura do composto 28i	83
Tabela 29 - Numeração e nomenclatura dos compostos 29	83
Tabela 30 - Condições reacionais empregando a enona 1d frente a 1,3-FDA.	87
Tabela 31 - Otimização das condições reacionais para a síntese do composto 2-amino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (4d).	89
Tabela 32 - Propriedades física, rendimento e análise elementar do composto 3b	93
Tabela 33 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto 3b	96
Tabela 34 - Propriedade físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos 4a-i	98
Tabela 35 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 4a-i	102
Tabela 36 - Propriedade física, rendimento e análise elementar do composto 3j	107
Tabela 37 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto 3j	110
Tabela 38 - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos 4j-l	112
Tabela 39 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 4j-l	115
Tabela 40 - Otimização das condições reacionais via sais de diazônio.	122

Tabela 41 - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos 6c-f, 6i e 7d-f, 7i	124
Tabela 42 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 6c-f, 6i	135
Tabela 43 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 7d-f, 7i	136
Tabela 44 - Otimização das condições reacionais para a síntese do composto 8e	138
Tabela 45 - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos 8c-f, 8i ..	139
Tabela 46 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 8c-f, 8i	142
Tabela 47 - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos 9a-f	149
Tabela 48 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 9a-f	153
Tabela 49 - Otimização das condições reacionais para a síntese do composto 7-amino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (10d).....	158
Tabela 50 - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos 10b-i	160
Tabela 51 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 10b-i	164
Tabela 52 – Condições reacionais empregadas visando a ciclização da bis-enaminona 12d	171
Tabela 53 - Condições reacionais para a otimização da síntese do composto 17c	177
Tabela 54 - Condições reacionais para a otimização da síntese do composto 19e	179
Tabela 55 - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos 17-19	180
Tabela 56 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 17-19	187
Tabela 57 - Condições reacionais empregadas em reações entre dicloreto de ácido succínico e o composto 4e	195
Tabela 58 - Propriedades físicas, rendimento e análise elementar do composto 20e	196
Tabela 59 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto 20e	199
Tabela 60 - Condições reacionais empregadas para as reações entre dicloreto de ácido succínico e o composto 10i	202
Tabela 61 - Propriedades físicas, rendimentos e análises elementares dos compostos 21i, 24i e 25i	205
Tabela 62 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 21i, 24i e 25i	209
Tabela 63 - Condições reacionais empregadas para a obtenção do composto 26i	211

Tabela 64 - Condições reacionais empregadas para a obtenção do composto 27i	212
Tabela 65 - Propriedades físicas, rendimento e análise elementar do composto 27i	214
Tabela 66 - Condições reacionais empregadas para a hidrólise do composto 27i	219
Tabela 67 - Condições reacionais empregadas utilizando o precursor 27i	220
Tabela 68 - Condições reacionais empregadas para as RMCs envolvendo 10i , metiltiolglicolato e aldeído/cetona.	222
Tabela 70 - Condições reacionais empregadas na redução da função imina do composto 29	226
Tabela 71 - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos 29	226

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

- δ = Deslocamento químico
2,6-DAP = 2,6-Diaminopiridina
2,6-DAT = 2,6-Diaminotolueno
1,3-FDA = 1,3-Fenilenodiamina
ADMND = 2-Amino-5,7-dimetil-1,8-naftiridina
AMND = 2-Amino-7-metil-1,8-naftiridina
AND = 2-Amino-1,8-naftiridina
ATMND = 2-Amino-5,6,7-trimetil-1,8-naftiridina
Bn = Benzil
calc. = Calculado
CCD = Cromatografia de Camada Delgada
CG/EM = Cromatografia Gasosa Acoplada ao Detector Seletivo de Massas
Col. = Colaboradores
COX-2 = Ciclooxigenase-2
d = Dupleto
DAST = Dietilamino trifluoreto de enxofre
DCC = Dicicloexil carbodiimida
dd = Dupleto de dupleto
DMF = *N,N*-dimetilformamida
DMSO- d_6 = Dimetil sulfóxido deuterado
Dq = Dupleto de quartetos
EI = Impacto de elétrons
EMME = Etoximetilenomalonato de dietila
Et = Etila
exp. = Experimental
eq. = Equivalentes
g = Gramas
gts = Gotas
H₂SO₄ (conc.) = Ácido sulfúrico concentrado
h = Horas
Hz = Hertz

i-Pr = Isopropila
IV = Infravermelho
 $^1J_{C-F}$ = Constante de acoplamento carbono-flúor a uma ligação de distância
 $^2J_{C-F}$ = Constante de acoplamento carbono-flúor a duas ligações de distância
 $^3J_{C-F}$ = Constante de acoplamento carbono-flúor a três ligações de distância
 $^4J_{C-F}$ = Constante de acoplamento carbono-flúor a quatro ligações de distância
 $^1J_{H-H}$ = Constante de acoplamento hidrogênio-hidrogênio a uma ligação de distância
m = Multiplete
Me = Metila
min = Minutos
MO = Micro-ondas
NaBH₄ = Boro hidreto de sódio
NADH = Nicotinamida Adenina Dinucleótido
NBS = *N*-Bromosuccinimida
NUQUIMHE = Núcleo de Química de Heterociclos
o-FDA = *orto*-Fenilenodiamina
p-FDA = *para*-Fenilenodiamina
Ph = Fenila
P.f. = Ponto de fusão
p.m. = Peso molecular
POCl₃ = Tricloreto de fosforila
PPA = Ácido polifosfórico
q = Quarteto
Rend. = Rendimento
RMCs = Reações multicomponentes
RMN de 1H = Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ^{13}C { 1H } = Ressonância magnética nuclear de carbonos
s = Singleto
SeO₂ = Dióxido de selênio
t = Tripleto
t.a. = Temperatura ambiente
t-Bu = *terc*-butila
TFA = Ácido trifluoracético
TMS = Tetrametil silano
UV = Ultravioleta

RESUMO

SÍNTESE DE NOVAS AZINAS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS E DERIVADOS A PARTIR DE REAÇÕES DE HETEROCICLIZAÇÃO DE TRIFLUORACETIL ENOL ÉTERES COM DIAMINO ARENOS

Autora: MSc. Rosália Andrighetto

Orientador: Dr. Helio Gauze Bonacorso

O presente trabalho descreve os estudos desenvolvidos em busca de estratégias sintéticas para a obtenção de compostos heteropolicíclicos trifluormetil substituídos e derivados, envolvendo uma série de reações de 4-alcóxi-4-alquila[arila(heteroarila)]-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (**1**), de fórmula geral $F_3C-C(O)-CH=C(R^1)-OR$, onde $R = CH_3, C_2H_5$ e $R^1 = H, CH_3, C_6H_5, 4-FC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-CH_3C_6H_4, 4-OCH_3C_6H_4, 2$ -furila e 2-tienila com três diamino arenos: 1,3-fenilenodiamina (1,3-FDA), 2,6-diaminopiridina (2,6-DAP) e 2,6-diaminotolueno (2,6-DAT).

Em vista da importância biológica e do emprego de amino-heterociclos na síntese de diversas moléculas, bem como, a dificuldade de controle regioquímico em reações envolvendo a síntese de estruturas com anéis piridínicos arila-geminados e CF_3 -substituídos, os estudos foram direcionados ao estabelecimento de protocolos para reações de ciclocondensação regioseletivas do tipo [3+3]. Avaliou-se a síntese de séries inéditas de 1,7-fenantrolinas, 7-aminoquinolinas, acridinas, 2-amino-1,8-naftiridinas e antiridinas trifluormetil substituídas e reações de derivatização.

Inicialmente, as reações de adição/eliminação nucleofílica ciclização/aromatização entre **1** e 1,3-FDA, 1:1 equivalentes, demonstraram que os produtos de dissustituição (bis-enaminonas) são preferencialmente obtidos (32–41 %), ao invés de aminoquinolinas **2**. Enquanto que, as reações entre **1** e 2,6-DAP conduziram a síntese regioseletiva de 2-amino-1,8-naftiridinas **4** (26–73 %). Posteriormente, as reações entre **1** e 2,6-DAT, forneceram arilenaminonas monossustituídas **9** (46–70 %), as quais, quando submetidas a reações de termociclização na presença de PPA, forneceram regioseletivamente quinolinas tetrasustituídas **10** (86–93 %).

Finalmente, foi avaliado o comportamento dos amino-heterociclos **4** e **10** em reações com 1.0 equivalente de **1**, bem como, em reações de diazotização, halogenação, *N*-acilação e reações multicomponentes. Por sua vez, reações de *C*-oxidação demonstraram que SeO_2 oxidou seletivamente a ligação alílica *C*-H em posição α ao sistema insaturado aromático (8-Me) quando dois grupos acetilas estão ligados ao átomo de nitrogênio (7-NR₂) em posição β ao substituinte metila, produzindo o respectivo carbaldeído (79 %). Quando na posição 7 do anel quinolínicó está ligado um substituinte *N*-carbocíclico apenas traços dos respectivos 8-carbaldeído derivados foram observados.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
TESE DE DOUTORADO EM QUÍMICA
SANTA MARIA, DEZEMBRO – 2013

ABSTRACT

SYNTHESIS OF NEW TRIFLUOROMETHYL SUBSTITUTED AZINES AND DERIVATIVES FROM HETEROCYCLIZATION REACTIONS OF TRIFLUOROACETYL ENOL ETHER WITH DIAMINO ARENES

Author: MSc. Rosália Andrighetto

Advisor: Dr. Helio Gauze Bonacorso

The present research describes the study of synthetic strategies for obtaining of polyheterocyclic systems trifluoromethyl substituted from simple precursors: 4-alkoxy-1,1,1-trifluoroalk-3-en-2-ones (**1**), of formula $F_3C-C(O)-CH=C(R^1)-OR$, where $R^1 = H, CH_3, C_6H_5, 4-FC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-CH_3C_6H_4, 4-OCH_3C_6H_4, 2-furyl, 2-thienyl$ and $R = Me, Et$, and three diamino arenes: 1,3-phenylenediamine (1,3-FDA), 2,6-diaminopyridine (2,6-DAP) and 2,6-diaminotoluene (2,6-DAT).

Considering the biological importance and employment of amino-quinolines as the starting material for the synthesis of new heterocycles, as well as, it is known that there is difficulty in relation to the control of regiochemistry reactions involving the synthesis of pyridine ring structures with aryl-geminal CF_3 - substituted, studies were directed to establish protocols for cyclocondensation reactions of [3+3] type. Was evaluated the synthesis of a new series of 1,7-phenanthrolines, 7-aminoquinolines, acridines, 2-amino-1,8-naphthyridines, antiridines and derivatization reactions.

Initially, the reactions between **1** and 1,3-FDA, at a molar ratio of 1:1, were developed. The bis-enaminones were preferably obtained, in 32–41 % yields, instead of aminoquinolines **2**. Whereas, reactions employing **1** and 2,6-DAP, at a molar ratio of 1:1, produced 2-amino-1,8-naphthyridines **4** (26–73 %). Following, the reactions of **1** and 2,6-DAT, furnished enaminones **9**, in 46–70 % yields, which were subjected to reactions carried out in the presence of a strongly acidic medium (PPA), affording the corresponding new series of tetrasubstituted quinolines **10** (86–93 % yields).

Finally, was evaluated the behavior of the compounds **4** and **10** in reactions with **1**, diazotization, halogenation and *N*-acylation reactions. *C*-oxidation side chain reactions demonstrated the possibility of *C*–H allylic bond oxidation (8-Me) when only two non-linked (free) carbonyl groups are attached to the nitrogen atom (7-NR₂) at the β-position of the CH₃ substituent (8-Me), affording the corresponding carbaldehyde (7-formyl-quinoline) in satisfactory yield (79 %).

FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA
POST-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY
DOCTORAL THESIS IN CHEMISTRY
SANTA MARIA, DECEMBER – 2013

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A grande maioria das moléculas orgânicas constituintes dos organismos vivos e a maioria dos fármacos consumidos mundialmente possuem em sua estrutura molecular heteroátomos em cadeias cíclicas.¹ Compostos heterocíclicos podem ser extraídos da natureza ou obtidos sinteticamente e sua aplicabilidade é variada, sendo observados como constituintes de ácidos nucleicos, alcaloides, vitaminas, com importante destaque para os fármacos. A presença de compostos heterocíclicos no princípio ativo de grande parte dos fármacos empregados na terapia medicamentosa faz com que os químicos sintéticos devam especial atenção à obtenção de novos heterociclos, como fonte de agentes terapêuticos em potencial.

As classes de heterociclos sintéticos têm crescido exponencialmente e a utilização, bem como, importância desses compostos têm-se consolidado ao longo dos anos pela sua elevada aplicabilidade nos mais variados campos da química, apresentando uma gama de importantes aplicações na indústria farmacêutica, de materiais, agroquímica, entre outras. Inúmeros compostos obtidos sinteticamente são prescritos na terapia medicamentosa e têm apresentado atividades farmacológicas diversas, tais como: antimaláricos, antineoplásicos, analgésicos, anticonvulsivantes, antivirais, entre outras aplicações.²

Entre as várias classes heterocíclicas, destacam-se aquelas que apresentam em suas estruturas o átomo de nitrogênio, mais especificamente a classe dos pirazóis, imidazóis, piridinas, piridinonas, succinimidas, quinolinas, acridinas e naftiridinas (Figura 1).

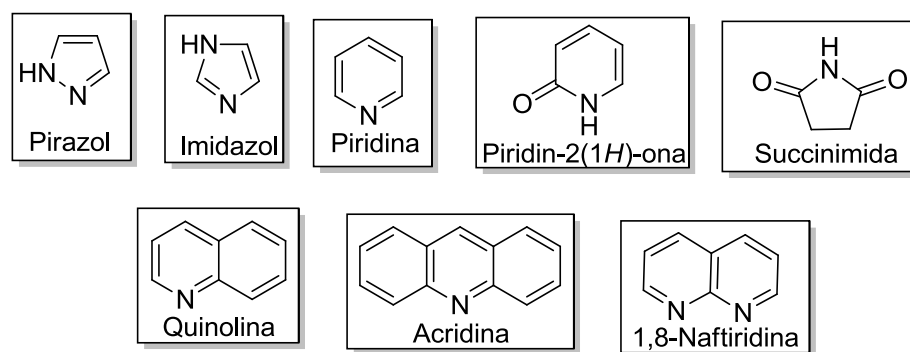


Figura 1 – Importantes classes de compostos que contêm o átomo de nitrogênio.

¹ Melo, J.; Donnici, C.; Augusti, R.; Ferreira, V.; Souza, M. C.; Ferreira, M. L.; Cunha, A. *Quím. Nova* **2006**, 29 (3), 569.

² Katritzky, A. R.; Rees, E. F. V. S.; Scriven, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, II, Elsevier Science Ed., New York, **1996**.

Dentre os heterocíclios, a classe dos compostos nitrogenados merece destaque, uma vez que, a grande maioria dos compostos heterocíclicos apresentam núcleos aromáticos com um ou mais átomos de nitrogênio. A presença de ciclos nitrogenados na composição de fármacos tem conferido atividades farmacológicas diversificadas, possuindo inúmeras aplicações na química medicinal, na medicina veterinária, na agricultura, na indústria e grande importância na química orgânica. Desta forma, a pesquisa de novos métodos para a síntese de heterocíclios contendo átomos de nitrogênio em sua estrutura é fundamental para o desenvolvimento de novos compostos com aplicação promissora em diversos campos tecnológicos.³⁻⁸

Sendo assim, devido as suas inúmeras propriedades farmacológicas, sistemas *N*-bicíclicos e *N*-tricíclicos estão entre os compostos de grande interesse. Derivados quinolínicos, por exemplo, têm larga aplicação na química medicinal, sendo prescritos como importantes agentes analgésicos (**Floctafenina**), antimaláricos (**Primaquina**, **Quinacrina**, **Cloroquina**, **Amodiaquina** e **Mefloquina**), antidepressivos e tranquilizantes (**Clomacran**), anestésicos (**Dibucaína**), antifúngicos (**Acrisorcin**), antibióticos (**Cloxiquina**, **Ciprofloxacina**), emprego no tratamento de demência decorrente da Doença de Alzheimer (**Tacrinal**[®]), entre outras aplicações (Figura 2).

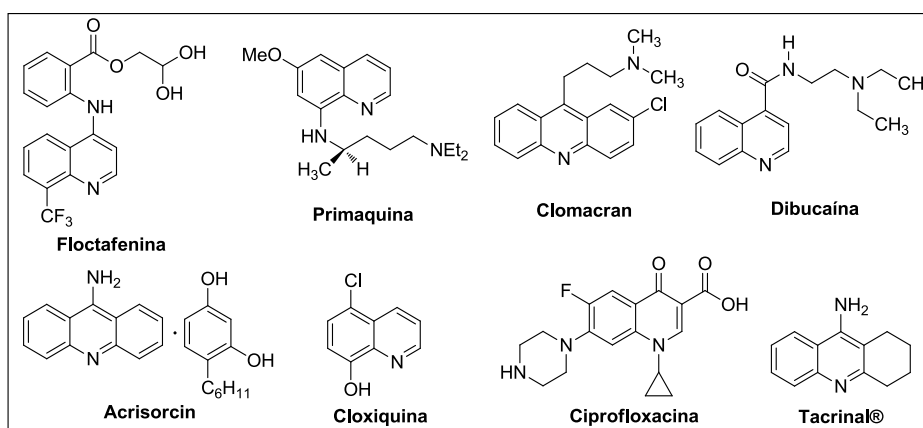


Figura 2 – Estrutura molecular de quinolinas com propriedades farmacológicas comprovadas.

³ Sowunmi, A.; Falade, C. O.; Oduola, A. M. J.; Ogundahunsi, O. A. T.; Fehintola, F. A.; Gbotosho, G. O.; Larcier, P.; Salako, L. A. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1998**, *92*, 446.

⁴ Yapi, A.-D.; Mustofa, M.; Valentin, A.; Chavignon, O.; Teulade, J.-C.; Mallie, M.; Chapat, J.-P.; Blache, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1886.

⁵ Sall, C.; Yapi, A.-D.; Desbois, N.; Chevalley, S.; Chezal, J.-M.; Tan, K.; Teulade, J.-C.; Valentin, A. Blache, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4666.

⁶ Ringwald, P.; Bickii, J.; Basco *Lancet* **1996**, *347*, 24.

⁷ Carta, A.; Loriga, M.; Paglietti, G.; Ferrone, M.; Fermeglia, M.; Pricl, S.; Sanna, T.; Ibba, C.; Colla, P.; Loddo, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1914.

⁸ De, S. K.; Gibbs, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1647.

Neste contexto, considerável atenção tem sido direcionada a síntese de quinolinas, mais especificamente às utilizadas no combate a malária, uma doença tropical de grande incidência. Quinacrina é o principal fármaco antimalárico, mas a utilização de outros agentes medicamentosos, como mefloquina, que apresenta em sua estrutura dois grupos trifluorometilados (CF_3), vem aumentando devido à crescente resistência do parasita responsável pela malária severa, o *Plasmodium falciparum*, a medicamentos já existentes (Figura 3). Esses dois compostos derivados da quinolina são análogos da quinina, um antimalárico natural extraído da casca da *Cinchona spp.*⁹⁻¹² Recentemente, Cunico e col.¹³ sintetizaram pirazolil-quinolinas que apresentaram uma atividade antimalárica acentuada frente ao parasita *Plasmodium falciparum* comparada a Cloroquina e Amodiaquina, medicamentos estes, mais comumente prescritos no tratamento da malária (Figura 3).

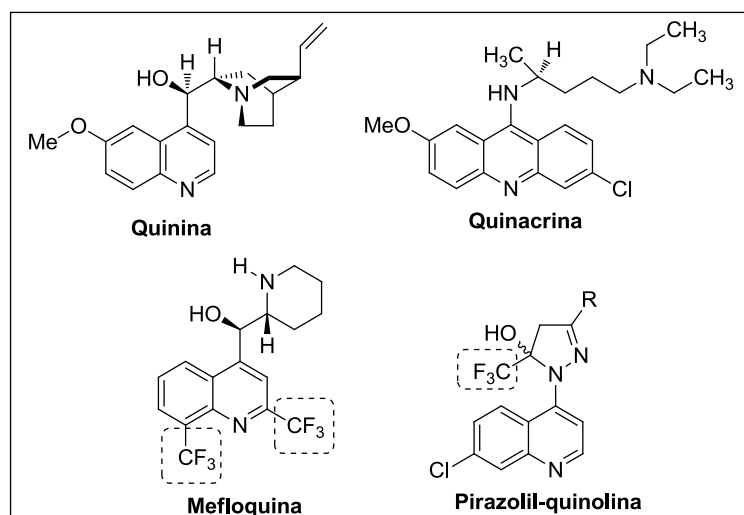


Figura 3 – Estrutura molecular de quinolinas substituídas com atividade antimalárica.

⁹ (a) Raynes, K. J.; Stocks, P. A.; O’Neil, P. M.; Park, B. K.; Ward, S. A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2747. (b) Yanai, H.; Mimura, H.; Kawada, K.; Taguchi, T. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 2153.

¹⁰ Muscia, G.; Bollini, M.; Carnevale, J.; Bruno, A.; Asís, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8811.

¹¹ Bonacorso, H. G.; Duarte, S. H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 1037.

¹² Robert, A.; Dechy-Cabaret, O.; Cazelles, J.; Meunier, B. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 167.

¹³ Cunico, W.; Cechinel, C. A.; Boncarso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Souza, M. V. N. de.; Freitas, I. O.; Soares, R. P. P.; Krettli, A. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 649.

Entre os heterociclos nitrogenados, as naftiridinas e seus derivados representam uma importante classe de heterociclos di-nitrogenados que atraem o interesse de ambos os químicos sintéticos e medicinais, devido ao seu amplo espectro de atividades biológicas, bem como, sua utilização como importantes unidades de ligação na concepção de receptores moleculares sintéticos.¹⁴ As 1,8-naftiridinas têm atraído considerável atenção, principalmente devido à sua presença em muitas estruturas que têm sido isoladas a partir de substâncias naturais e que apresentam bioatividade comprovada.¹⁵ Além disso, também têm merecido especial interesse, uma vez que o arranjo dos átomos de nitrogênio em sua estrutura é ideal para a quelação de cátions de diversos metais.¹⁶

Em paralelo ao crescente interesse na síntese de 1,8-naftiridinas, um grande número de publicações têm relatado a síntese de moléculas biologicamente ativas (Figura 4), com atividade antibacteriana,¹⁷ anti *Mycobacterium tuberculosis*,¹⁸ antitumoral,¹⁹ anti-inflamatória e analgésica,²⁰ antiplaquetária,²¹ anestésico local,²² anticonvulsivante²³ e anti-hipertensiva²⁴ sendo que alguns derivados estão associados com o bloqueio β -adrenérgico.²⁵ Além disso, compostos 1,8-naftiridinas foram patenteados como fungicidas, bactericidas, inseticidas, herbicidas, ansiolíticos, anti-hipertensivos, anti-arrítmicos e também como imunoestimulantes.^{16,25-29}

¹⁴ Goswami, S.; Mukherjee, R.; Mukherjee, R.; Jana, S.; Maity, A. C.; Adak, A. K. *Molecules* **2005**, *10*, 929.

¹⁵ Mekheimer, R. A.; Hameed, A. M. A.; Sadek, K. U. *ARKIVOC* **2007**, *xiii*, 269.

¹⁶ He, C.; Lippard, S. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8245.

¹⁷ Bouzard, D.; DiCesare, P.; Essiz, M.; Jacquet, J. P.; Ledoussal, B.; Remuzon, P.; Kessler, R. E.; Fung-Tomc, J. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 518.

¹⁸ Ferrarini, P. L.; Manera, C.; Mori, C.; Badawneh, M.; Saccomanni, G. *Il Farmaco* **1998**, *53*, 741.

¹⁹ Tsuzuki, Y.; Tomita, K.; Sato, Y.; Kashimoto, S.; Chiba, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3189.

²⁰ Roma, G.; Di Braccio, M.; Grossi, G.; Piras, D.; Ballabeni, V.; Tognolini, M.; Bertoni, S.; Barocelli, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 352.

²¹ Ferrarini, P. L.; Badawneh, M.; Franconi, F.; Manera, C.; Miceli, M.; Mori, C.; Saccomanni, G. *Il Farmaco* **2001**, *56*, 311.

²² Ferrarini, P. L.; Mori, C.; Tellini, N. *Farmaco* **1990**, *45*, 385.

²³ Leonard, J. T.; Gangadhar, R.; Gnanasam, S. K.; Ramachandran, S.; Saravanan, M.; Sridhar, S. K. *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, *25*, 798.

²⁴ Ferrarini, P. L.; Mori, C.; Calderone, V.; Calzolari, L.; Nieri, P.; Martinotti, E.; Saccomanni, G. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 505.

²⁵ Ferrarini, P. L.; Mori, C.; Badawneh, M.; Calderone, V.; Greco, R.; Manera, C.; Martinelli, A.; Nieri, P.; Saccomanni, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 815.

²⁶ Graf, H.; Franz, L.; Sauter, H.; Ammermann, E.; Pommer, E.-H. *U.S. Patent 4,801,592*, 31 January 1989.27.

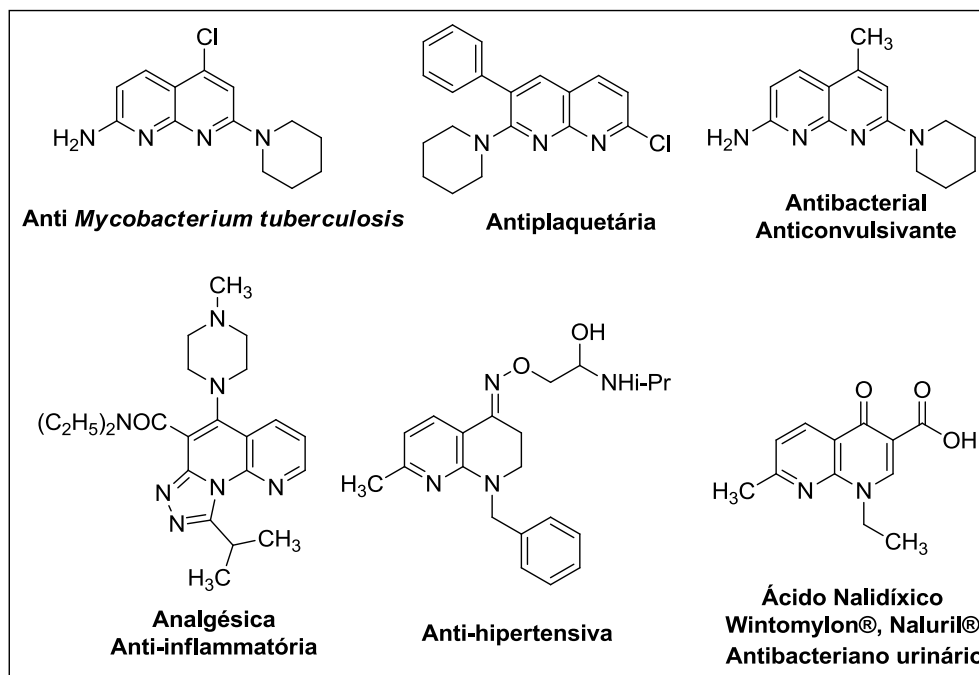


Figura 4 – Derivados naftiridínicos com propriedades farmacológicas comprovadas.

Desde a descoberta dos efeitos benéficos da incorporação de flúor em moléculas orgânicas, devido às propriedades únicas exibidas por tais substratos, a síntese e aplicação de compostos organofluorados nos diversos campos científicos aumentou significativamente.^{30,31} Entre os heterociclos, aqueles que apresentam o grupo trifluormetil (CF₃) como substituinte têm mostrado um papel importante tanto do ponto de vista sintético, atuando como intermediários químicos, ou do ponto de vista biológico, apresentando atividade farmacológica, uma vez que a introdução de halogênios em moléculas orgânicas confere mudanças significativas nas propriedades químicas, físicas, espectroscópicas e biológicas.^{32,33}

²⁷ Saupe, T.; Schaefer, P.; Meyer, N.; Wuerzer, B.; Westphalen, K. O. *U.S. Patent 5,258,356*, 2 November **1993**.

²⁸ Cotrel, C.; Guyon, C.; Roussel, G.; Taurand, G. *U.S. Patent 4,753,933*, 28 June **1988**.

²⁹ Litvinov, V. P.; Roman, S. V.; Dyachenko, V. D. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, 69, 201.

³⁰ Park, B. K.; Kitteringham, N. R.; O'Neill, P. M. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, 41, 443.

³¹ Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.

³² Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhoin, A. P., Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, 1, 391.

³³ Zhu, S. Z.; Wang, Y. L.; Peng, W. M.; Song, L. P.; Jin, G. F.; *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 1057.

A presença do grupo trifluormetil em compostos heterocíclicos tem aumentado a potência de muitas moléculas bioativas devido a um significativo acréscimo de lipofilicidade, estabilidade e alta resistência à degradação enzimática.^{30,34} Este aumento na lipofilicidade proporciona uma maior permeabilidade nas membranas celulares, o que pode levar a uma maior e mais fácil absorção–transporte dessas moléculas dentro de sistemas biológicos e, portanto, melhorar as propriedades farmacocinéticas dos novos fármacos.

Em termos de *design* de novas drogas, a substituição por flúor tem sido usada para alterar a velocidade de metabolismo propiciando, na maioria dos casos, um aumento na duração e ação destas drogas. Este fato faz com que a presença do grupo CF₃ desempenhe importante papel na composição do sítio ativo de inúmeros fármacos e diversos produtos agroquímicos, sendo encontrado, por exemplo, na estrutura molecular dos compostos Mefloquina, Floctafenina, Efavirenz[®], Celecoxib[®] e Fipronil[®] (Figuras 2, 3 e 5).

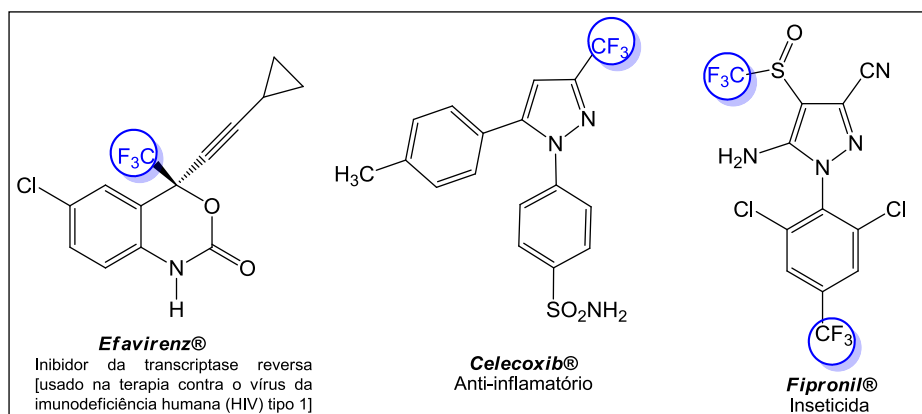


Figura 5 – Exemplos de compostos heterocíclicos trifluormetilados.

Em adição, sabe-se que compostos fluorados apresentam grande importância nos campos da medicina, materiais e da agricultura.^{31,35} O átomo de flúor mimetiza o átomo de hidrogênio quanto ao tamanho e o átomo de oxigênio quanto à eletronegatividade. Ele afeta também a reatividade e estabilidade de grupos funcionais vicinais devido ao seu efeito elétron-retirador. Essas propriedades têm feito com que vários métodos sintéticos sejam desenvolvidos visando sua introdução em moléculas heterocíclicas.³⁶

³⁴ Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 3.

³⁵ O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308.

³⁶ Filler, R.; *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, Banks, R.E. (ed), Ellis Horwood, London, **1979**. (b) Arnone, A.; Barbardi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 2809. (c) Amii, H.; Kishikawa, Y.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1109.

Um dos métodos mais satisfatórios para a introdução de um grupo trifluormetil em heterociclos é através da abordagem de blocos sintéticos trifluormetilados. Neste contexto, os pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), vêm desenvolvendo rotas sintéticas para a obtenção de novos heterociclos estrategicamente substituídos, utilizando como blocos precursores as β -alcoxivinil trifluormetil cetonas. Estes precursores são obtidos através da acilação de enol éteres ou acetais com o reagente acilante trifluormetilado, anidrido trifluoracético.³⁷⁻⁴⁶ Além da inserção do grupo CF_3 em diversos compostos, os pesquisadores do NUQUIMHE têm obtido também estruturas com o grupo CF_2 através do emprego do DAST (dietilamino trifluoreto de enxofre).⁴⁷

³⁷ Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739.

³⁸ Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.

³⁹ Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396.

⁴⁰ Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.

⁴¹ Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353.

⁴² Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935.

⁴³ (a) Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 226. (b) Effenberger, F.; Mauier, R.; Schonwalder, K.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1965**, *115*, 2766.

⁴⁴ Elassar, A.-Z. A.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8463.

⁴⁵ Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.

⁴⁶ Colla, A.; Clar, G.; Martins, M. A. P.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis* **1991**, 483.

⁴⁷ (a) Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Cechinel, C. A.; Paim, G. R.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1392. (b) Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Paim, G. R.; Luz, F. M.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3759. (c) Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Navarini, J.; Paim, G. R.; Luz, F. M.; Oliveira, L. M.; Whietan, C.W.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3333.

Estes compostos são precursores 1,3-dieletrófilos (blocos CCC) considerados análogos aos 1,3-dicarbonílicos. Porém, diferenciam-se por apresentar uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos, conferindo a eles uma enorme versatilidade sintética somada a uma regioquímica bastante definida no fechamento dos anéis, possibilitando a obtenção de diversos tipos de heterociclos halogenados de 5,⁴⁷⁻⁴⁹ 6⁵⁰ e 7⁵¹⁻⁵³ membros, como por exemplo, pirazóis,⁴⁷⁻⁴⁹ pirimidinas,⁵⁰ benzodiazepinos,⁵¹⁻⁵³ isoxazóis,³⁷ pirimidinonas,⁵⁴ piridinas,⁵⁵ entre outros.

Considerando a importância do desenvolvimento na síntese de compostos acíclicos e heterocíclicos trifluormetil substituídos e visando produzir substâncias inéditas, as quais pela semelhança estrutural com compostos já descritos, poderão apresentar atividades biológicas interessantes, servindo para uma futura produção de fármacos ou apresentando propriedades que sejam utilizáveis no setor agropecuário e/ou industrial, o objetivo deste trabalho é relatar o estudo do comportamento químico de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas em reações com os dinucleófilos 1,3-fenilenodiamina,^{56,57} 2,6-diaminopiridina^{58a} e 2,6-diaminotolueno^{59a} a partir de reações convencionais, bem como, demonstrar a síntese regioseletiva de séries inéditas de 7-aminoquinolinas,^{56,57,59a} 2-amino-1,8-naftiridinas^{58a} e heterociclos derivados^{58b, 59b}.

⁴⁸ Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; de Oliveira, A. B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345.

⁴⁹ Martins, M. A. P.; Pereira, M. P. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669.

⁵⁰ a) Bonacorso, H. G.; Ferla, A.; Cechinel, C. A.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 495. b) Bonacorso, H. G.; Ferla, A.; Cechinel, C. A.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 483.

⁵¹ Bonacorso, H. B.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9155.

⁵² Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3225.

⁵³ Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Bittencourt, S. T. R.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 335.

⁵⁴ Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Lopes, I. S.; Oliveira, M. R.; Drekenner, R. L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 3055.

⁵⁵ Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 765.

⁵⁶ Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3752.

⁵⁷ Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Krüger, N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1426.

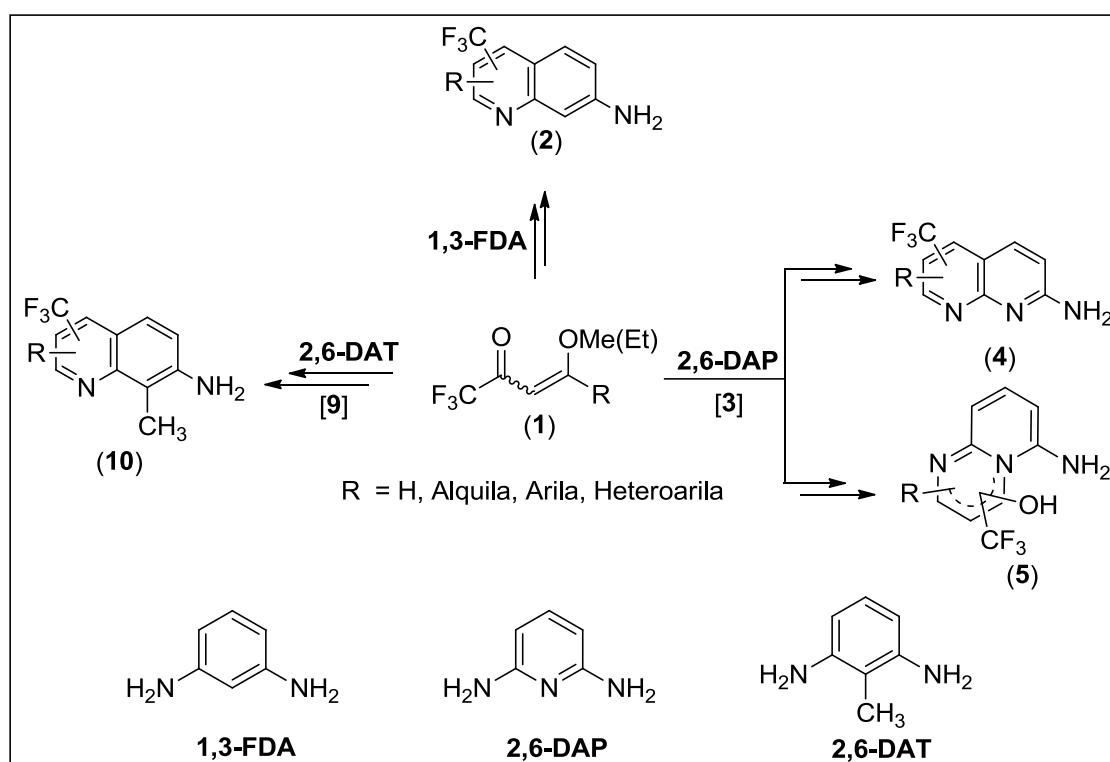
⁵⁸ a) Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Krüger, N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Molecules* **2011**, *16*, 2817. b) Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Stefanello, F. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Arkivoc* **2013** – Artigo submetido.

⁵⁹ a) Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Krüger, N.; Navarini, J.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, E193. b) Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Stefanello, F. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Int. J. Chem. Recent Sci.* **2013**, *34*, 1248.

Sendo assim, os objetivos deste trabalho são:

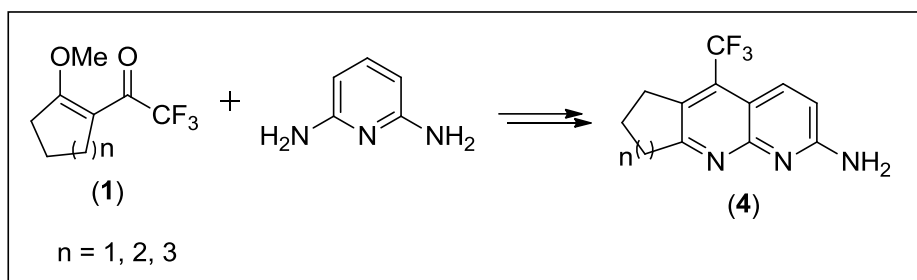
1. Estudar o comportamento químico das 4-alcóxi-4-alkila[arila(heteroarila)]-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (**1**) em reações com os dinucleófilos 1,3-fenilenodiamina (1,3-FDA), 2,6-diaminopiridina (2,6-DAP) e 2,6-diaminotolueno (2,6-DAT), em proporção de 1:1 equivalentes, visando a obtenção de sistemas *aza*-bicíclicos trifluormetil substituídos **2**, **4**, **5** e **10** a partir de intermediários enaminocetônicos **3** e **9**, ou de forma direta, bem como, elucidar a direção do fechamento do anel e regioselectividade na cicloaromatização, que poderá resultar na formação do isômero 2-CF₃, 4-CF₃ ou na mistura isomérica (Esquema 1).

Esquema 1:



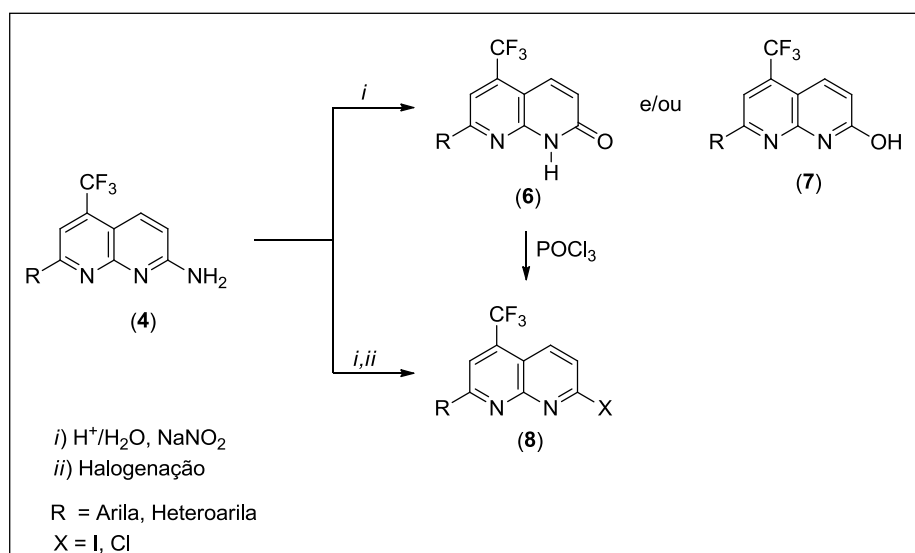
2. Avaliar o potencial sintético de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos **1** em reações com o dinucleófilo 2,6-diaminopiridina (2,6-DAP), visando a obtenção de cicloalca[*b*]naftiridinas **4** inéditas (Esquema 2), análogas ao fármaco Tacrinal[®].

Esquema 2:



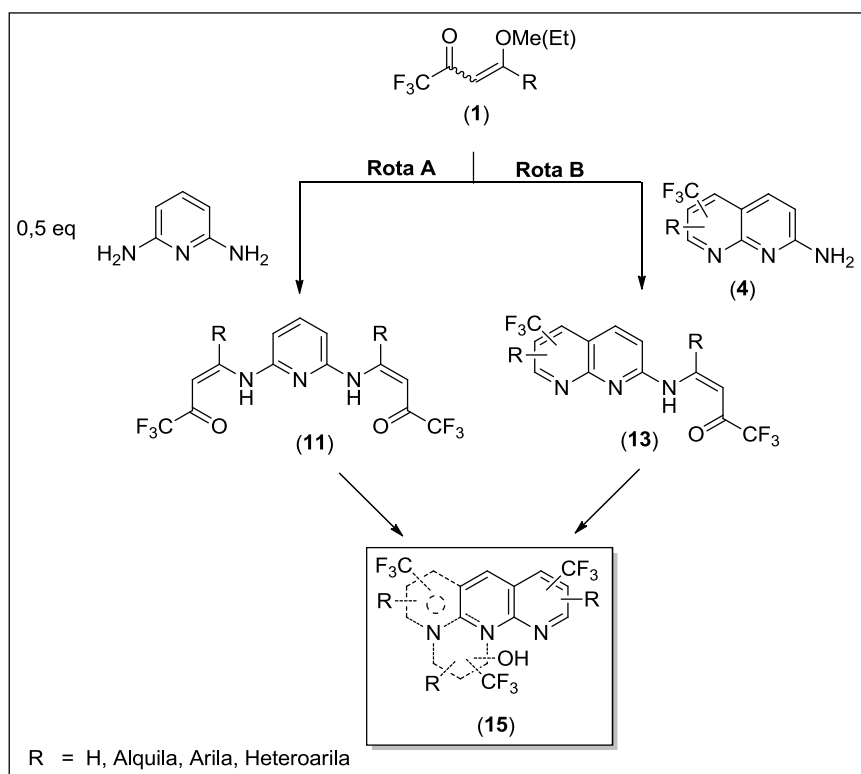
3. Avaliar o comportamento químico dos compostos 2-amino-1,8-naftiridínicos **4**, em reações de diazotização e halogenação visando à síntese dos heterociclos inéditos **6-8** (Esquema 3).

Esquema 3:

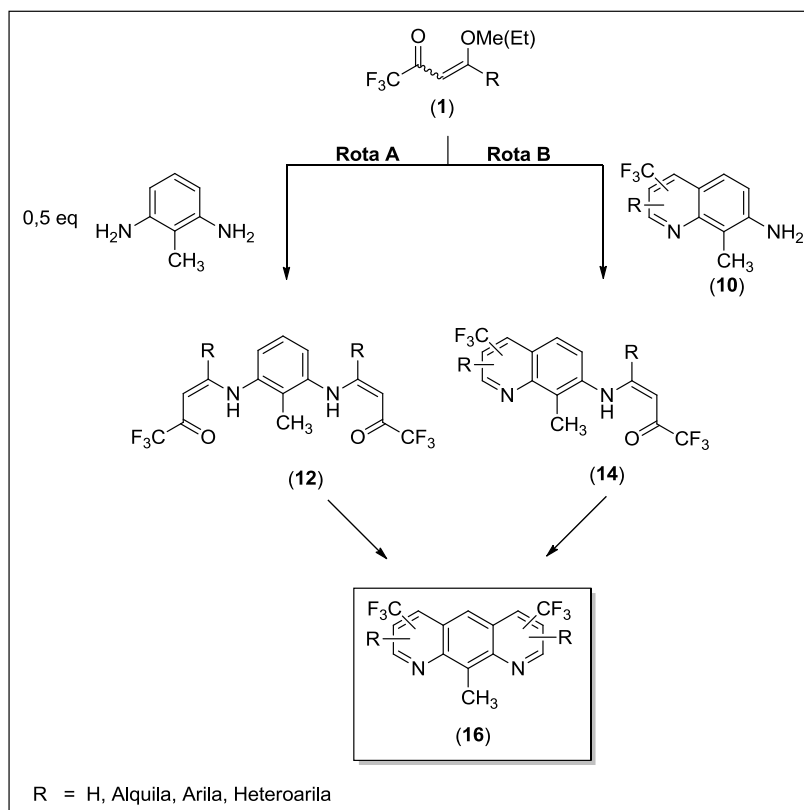


4. Síntese dos sistemas *N*-tricíclicos **15** e **16**, a fim de verificar a regiosseletividade na construção simultânea, ou não, de ambos os anéis piridínicos. Para isso, serão realizadas as reações entre **1** e os dinucleófilos, 2,6-DAP e 2,6-DAT, em relação molar 2:1 (**Rota A**, Esquemas 4 e 5), visando a obtenção dos compostos bis-enaminocetônicos **11** e **12** e, posteriormente, reações de ciclização conduzindo-os aos possíveis heterociclos pirido[2,3-*b*][1,8]naftiridinas (antiridinas) e pirido[3,2-*g*]quinolinas (acridinas), respectivamente. Uma rota sintética alternativa, será as reações entre os amino-heterociclos **4** e **10** e os precursores 1,3-dieletrófilicos **1**, em relação molar 1:1 (**Rota B**, Esquemas 4 e 5), para a síntese dos compostos **15** e **16**, respectivamente.

Esquema 4:

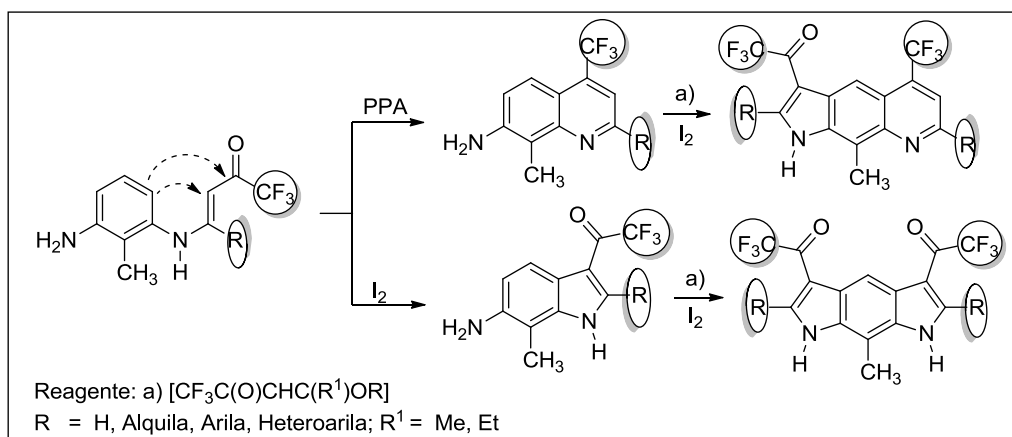


Esquema 5:



5. Paralelamente à síntese de poliazaheterociclos contendo anéis de seis membros geminados bis-trifluorometil substituídos, visamos avaliar e comparar o emprego de I_2 como sendo uma potencial metodologia para a obtenção seletiva de sistemas trifluoracetil substituídos (Esquema 6).

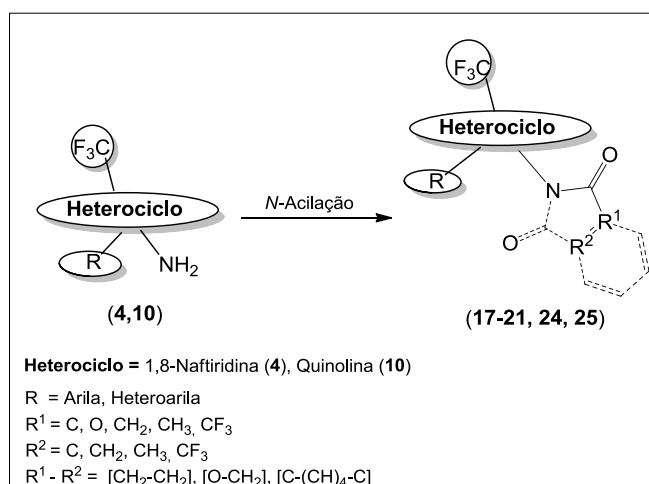
Esquema 6:



6. Investigar o comportamento químico dos amino-heterociclos **4** e **10** em reações de *N*-acilação:

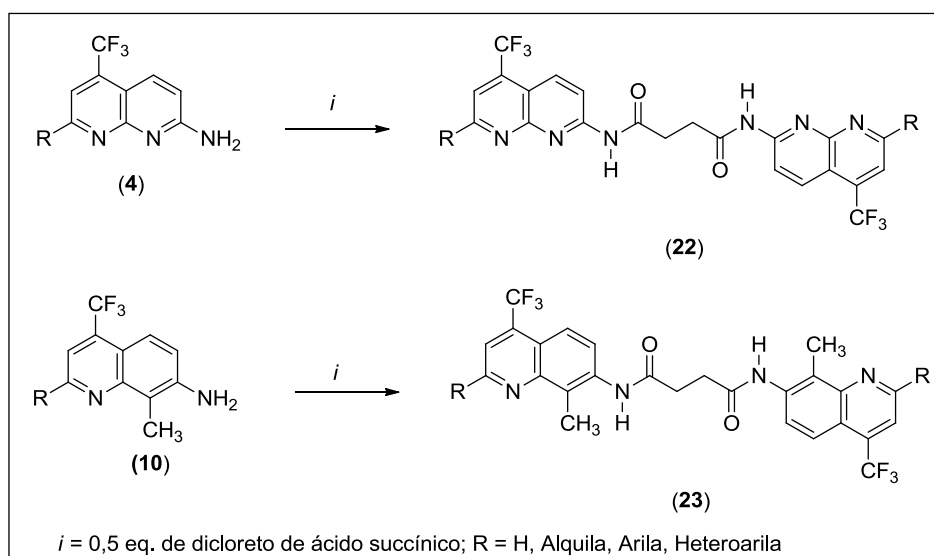
i) Empregando anidridos (acético, trifluoracético e ftálico), (2-bromoetil) cloroformiato e dicloreto de ácido succínico (proporção molar de 1:1 equivalentes) – Visando a síntese de amidas e/ou imidas substituídas por heterociclos (**17-21**, **24-25**, Esquema 7).

Esquema 7:



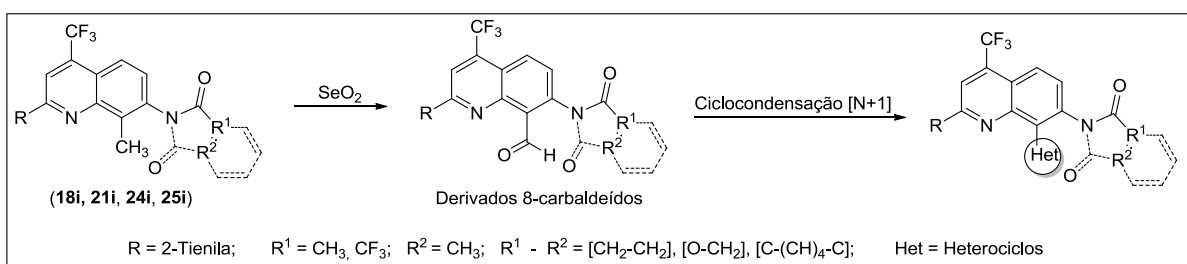
ii) Síntese de filamentos lineares **22** e **23** (eixos - *thread*) com potencial aplicação na síntese de macromoléculas assistida por ligações de hidrogênio e construção de máquinas moleculares (rotaxanos) (Esquema 8).

Esquema 8:



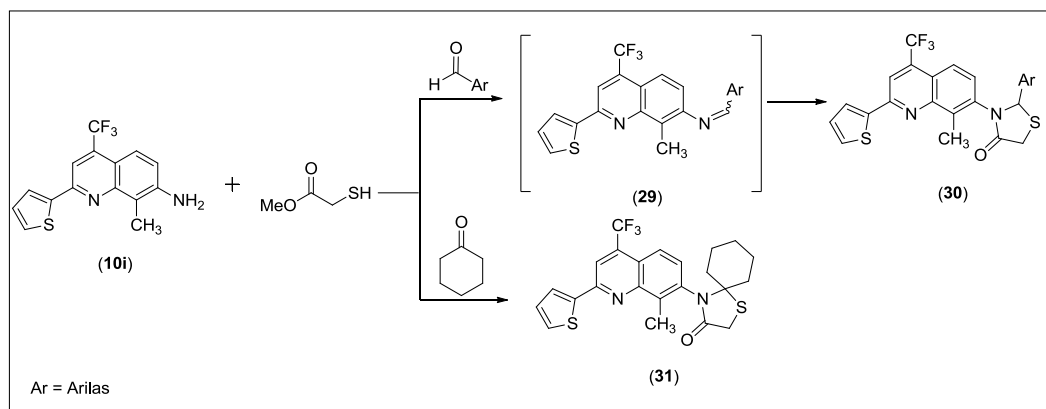
7. Estudo das reações de *C*-oxidação visando à funcionalização de derivados 8-metilquinolínicos **18i**, **21i**, **24i** e **25i** com o intuito de obter o grupo aldóxila (8-CHO), bem como, avaliar a sua versatilidade como blocos precursores em reações de ciclocondensação [N+1], visando a síntese de sistemas poliheterocíclicos: Quinolinas CF₃- e heteroarilas-substituídas (Esquema 9).

Esquema 9:

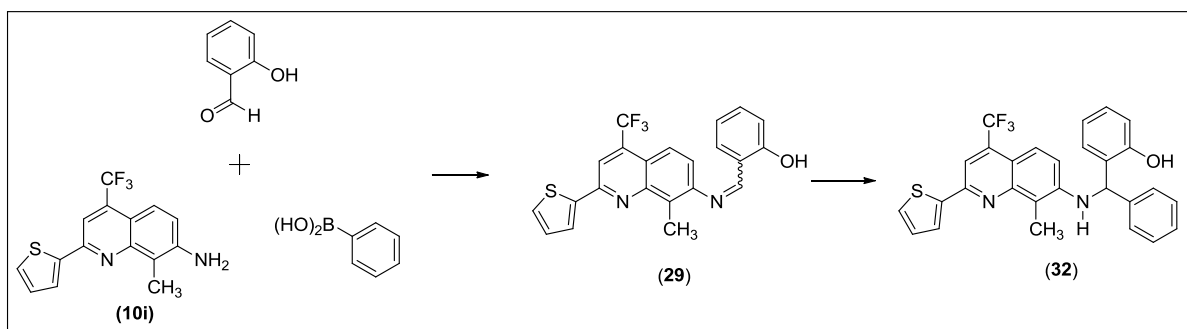


8. Avaliar a versatilidade do composto 7-amino-4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienila)quinolina (**10i**) como bloco precursor em reações multicomponentes (RMCs) (Esquemas 10, 11).

Esquema 10:

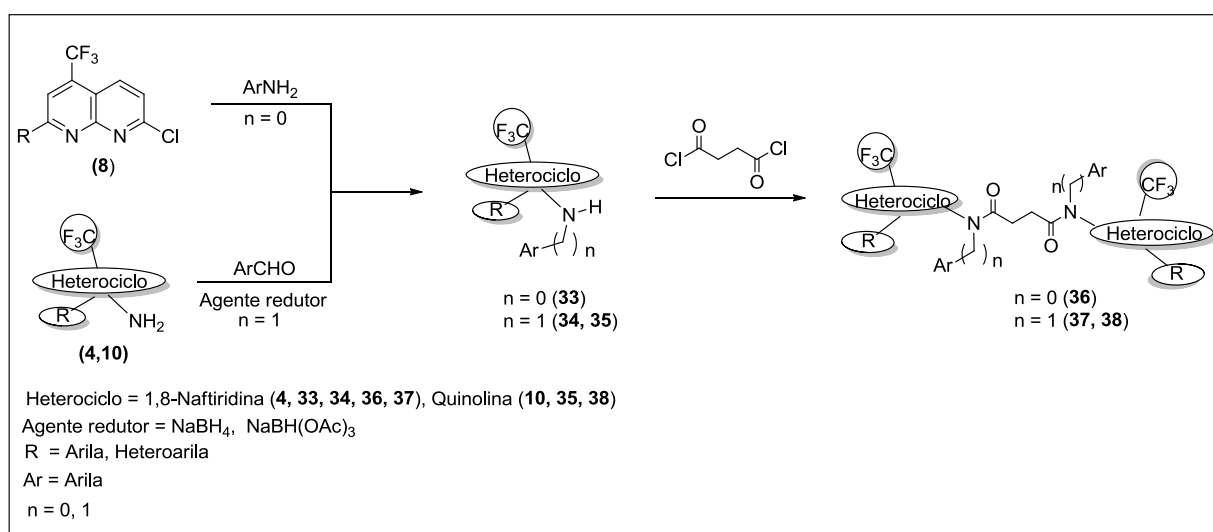


Esquema 11:



9. Avaliar rotas sintéticas alternativas para a obtenção dos filamentos lineares contendo heterociclos como grupos volumosos, a partir de: *i*) reações de substituição nucleofílica empregando os precursores **8**; *ii*) reações iniciais dos amino-heterociclos **4** e **10** com aldeídos aromáticos e na presença de um agente redutor para a obtenção de aminas secundárias (**33-35**), de tal maneira que, em reações posteriores com o dicloreto de ácido succínico seja possível a ocorrência apenas da reação de acilação intermolecular e formação do respectivo eixo (**36-38**) (Esquema 12).

Esquema 12:



2 REVISÃO DA LITERATURA

A revisão de a literatura apresentada a seguir aborda de maneira específica referências relacionadas com a pesquisa desenvolvida. Desta forma, inicialmente, serão descritos trabalhos relacionados à síntese de 4-alcóxi-4-alquila[arila(heteroarila)]-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**1a-i**) e 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (**1j-1**), a partir da acilação de acetais e enol éteres, bem como seus mecanismos e sua regioquímica em reações com nucleófilos, com a revisão de artigos científicos publicados previamente pelo grupo NUQUIMHE e por outros grupos de pesquisa. Posteriormente, será abordada a síntese e importância de β -enamino cetonas como intermediários sintéticos. Tendo em vista a grande quantidade de publicações envolvendo a síntese e determinação estrutural de enamionas, na presente revisão da literatura serão abordados apenas os trabalhos estritamente relacionados ao presente estudo. Na sequência serão descritas reações de ciclização envolvendo a obtenção de sistemas derivados de compostos enaminoacetônicos.

2.1 Precursores 4-Alcóxi-4-alquila[arila(heteroarila)]-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas e 2-Trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos

Desde 1970, pesquisas têm sido publicadas referentes à síntese de 4-alcóxi-4-alquila[arila(heteroarila)]-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas e, mais recentemente, de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos. O principal benefício da utilização destes sistemas (Figura 6), considerados análogos a compostos 1,3-dicarbonílicos, é a sua reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos, conduzindo desta forma, a reações de ciclocondensação regioseletivas com diferentes nucleófilos para a obtenção de heterociclos com anéis de 5, 6 e 7 membros. Sendo assim, ao longo dos últimos anos, pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria vêm explorando o potencial sintético desses blocos precursores, na síntese de uma extensa variedade de compostos heterocíclicos.^{37,47-55,60}

⁶⁰ (a) Bonacorso, H. G.; Moraes, T. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *ARKIVOC* **2008**, *xvi*, 75. (b) Bonacorso, H. G.; Moraes, T. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3677.

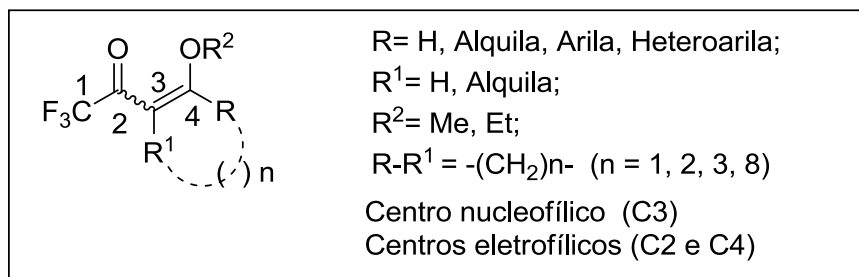


Figura 6 – Estrutura genérica de 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos.

A reação de acetais e enol éteres com acilantes derivados de ácidos haloacéticos gerando β -alcoxivinil trialometil cetonas foi publicada inicialmente por Effenberger e col.⁴³ e a seguir por Hojo e col.^{45,61} A partir da década de 80, a metodologia desenvolvida para a preparação de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas derivadas de cetonas acíclicas^{46,62,63} e cíclicas,^{64,65} foi ampliada e sistematizada pelo NUQUIMHE e outros grupos internacionais a partir da acilação, via acilantes halogenados, de enol éteres e acetais derivados de acetofenonas,^{32,63} propiofenonas *p*-substituídas⁴⁶ e alquilcetonas^{63,66} com altos rendimentos e em quantidades molares (Esquema 13). Em 2007, Martins e col.⁶⁷ sintetizaram uma série de 4-alcóxi-4-alquila(arila)-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas através da utilização de líquidos iônicos.

⁶¹ Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1016.

⁶² Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Clereci, E.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 735.

⁶³ Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 24.

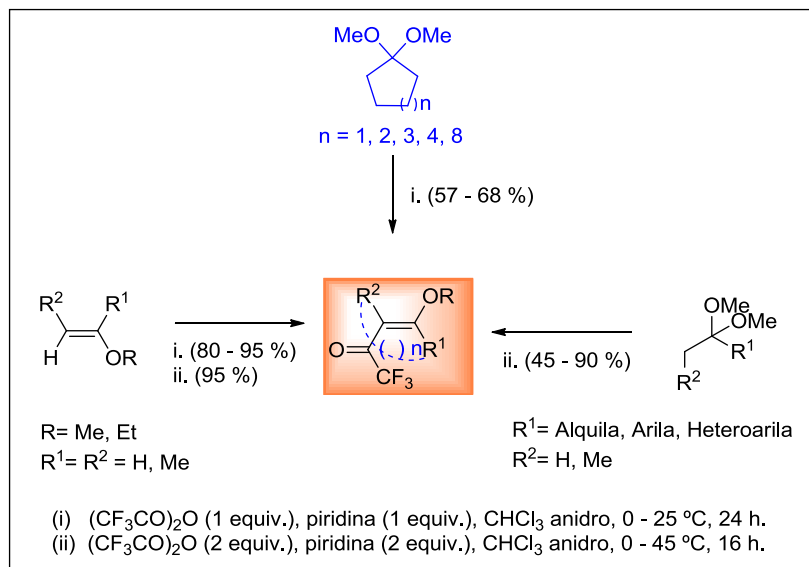
⁶⁴ Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, A. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 298.

⁶⁵ Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Cechinel, C. A.; Sehnem, R. C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 158.

⁶⁶ Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29.

⁶⁷ Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Beck, P.; da Costa, A. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Chem. Catal. A, Chem.* **2007**, *266*, 100.

Esquema 13:



2.2 Síntese de β -Enamino Cetonas Trifluormetil Substituídas

A classe de compostos denominada enamino é representada por compostos que apresentam o sistema conjugado do tipo ($\text{N}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$), como mostra a Figura 7. São compostos β -enamino carbonílicos derivados principalmente de β -dicetonas, β -cetoésteres, β -alcoxivinil cetonas e outros compostos α,β -insaturados. Os representantes mais comuns desta classe são β -enamino cetonas e β -enamino cetoésteres, também chamados de amidas vinílogas e carbamatos vinílogos, respectivamente.⁶⁸ Estes compostos são precursores sintéticos versáteis, uma vez que combinam a nucleofilicidade de enaminas com a eletrofilicidade de enonas.

⁶⁸ (a) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quím. Nova* **2004**, 27, 89. (b) Ferraz, H. M. C.; Gonçalves, E. R. S. *Quim. Nova* **2007**, 30, 957.

Por esta razão, a química de enaminonas tem recebido considerável atenção em anos recentes e assim, estes intermediários encontram grande aplicação na síntese de medicamentos, corantes e vários heterociclos, podendo formar pirróis, piridinas ou reagir com acetilenos.⁶⁹⁻⁷² Devido à sua estrutura bidentada e insaturada, enaminonas são capazes de formar quelatos estáveis com Cu(II), Ni(II) e VO (II). A estrutura cristal-líquida e as propriedades magnéticas e catalíticas destes complexos, bem como a atividade anticonvulsivante⁷³ de enaminonas, têm sido estudadas.⁶⁸

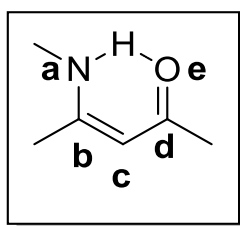


Figura 7 – Estrutura genérica para um sistema conjugado β -enamino carbonílico.

Estes sistemas contêm três centros nucleofílicos, no nitrogênio (**a**), no carbono α ao grupo carbonila (**c**) e no oxigênio carbonílico (**e**) e dois centros eletrofílicos, no carbono carbonílico (**d**) e no carbono β ao grupo carbonila (**b**), susceptíveis ao ataque eletrofílico e nucleofílico, respectivamente (Figura 7). Uma variedade de reações usando enaminonas como materiais de partida têm conduzido à formação de vários compostos biologicamente ativos.

⁶⁹ Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Kukhar, V. P. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *69*, 195.

⁷⁰ (a) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1557. (b) Gordeev, M. P.; Patel, D. V.; Wu, J.; Gordon, E. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4643.

⁷¹ (a) Martins, M. A. P.; Rossatto, M.; Prola, L. D. T.; Pizzuti, L.; Moreira, D. N.; Campos, P. T.; Frizzo, C. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Ultrason. Sonochem.* **2012**, *19*, 227. (b) Martins, M. A. P.; Peres, R. L.; Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Moreira, D. N.; Fiss, G. F.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 1247. (c) Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Buriol, L.; Moreira, D. N.; Rosa, F. A.; Vargas, P. S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 1967. (d) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Rosa, F. A.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1375. (e) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Righi, F. J.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1679.

⁷² Mellor, J. M.; Andrew, R. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7661.

⁷³ Foster, J. E.; Nicholson, J. M.; Butcher, R.; Stabelas, J. P.; Edafiogho, I. O.; Goodwin, A. M.; Henson, M. C.; Smith, C. A.; Scott, K. R. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2415.

A reatividade destes compostos varia de acordo com os substituintes ligados aos átomos de carbono e nitrogênio, ocasionando uma alteração tanto na densidade eletrônica dos centros reativos como na conformação do sistema. O efeito mesomérico em enaminoas é responsável pela coexistência de isômeros conformacionais e configuracionais, conforme Figura 8, devido à rotação de ligações σ e a atenuação da barreira de isomerização da ligação olefínica. O tipo e o volume do substituinte em enaminoas podem favorecer uma determinada forma isomérica.⁶⁸ As configurações *E* e *Z* podem ser distinguidas pelos seus espectros de RMN de ^1H , uma vez que o sinal de N—H da forma *E* (4-8 ppm) aparece em campo mais alto do que o sinal da forma *Z* (9-13 ppm), indicando a presença de forte ligação de hidrogênio intramolecular que estabiliza a configuração *Z*.⁷⁴

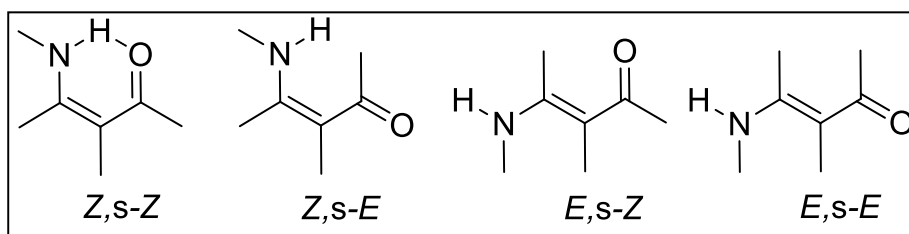


Figura 8 – Conformações possíveis para compostos β -enamino carbonílicos.

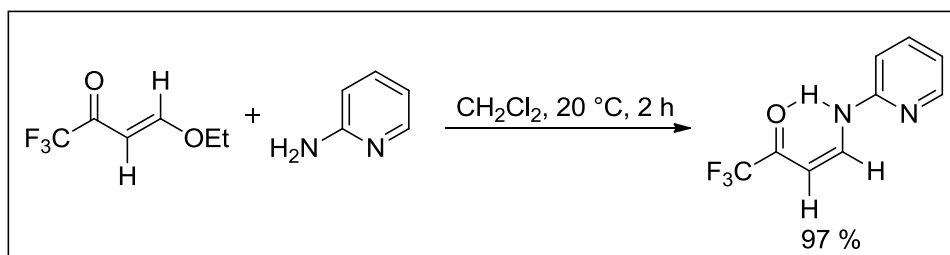
Métodos usados para a síntese de enamino cetonas envolvem reações de aminação de 1,3-dicetonas e a aminação intermolecular direta de alquenos.⁷⁵ Uma metodologia com significativa aplicação para a síntese de enamino cetonas é a substituição do grupo alcóxi das β -alcoxivinil trialometil cetonas mediante reações com diferentes nucleófilos. A partir de 1990, pesquisadores do NUQUIMHE começaram a sintetizar enaminoas utilizando como precursores as vinil cetonas trialometiladas, visando melhorar a elucidação do mecanismo reacional para a síntese de novas moléculas heterocíclicas. Tendo em vista a grande quantidade de publicações envolvendo a síntese e determinação estrutural de enaminoas,^{40-44,71} na presente revisão da literatura serão abordados apenas os trabalhos estritamente relacionados ao presente estudo.

⁷⁴ Zhuo, J.-C. *Magn. Reson. Chem.* **1997**, 35, 21.

⁷⁵ Seko, S.; Tani, N. *Tetrahedron lett.* **1998**, 39, 8117.

Gerus e col.⁷⁶ publicaram a síntese de β -aminovinil trifluormetil cetonas através de reações de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas com amônia e aminas primárias. Com o objetivo de avaliar a configuração das enaminonas, realizaram estudos de RMN de (^1H e ^{19}F) e infravermelho, demonstrando que aminas primárias (alquila ou arila substituídas) podem formar ligação de hidrogênio intramolecular com a carbonila ligada ao grupo CF_3 , resultando em uma estrutura cíclica estável de seis membros de configuração *Z*. A constante de acoplamento dos prótons olefínicos desta configuração é de 7 Hz, enquanto que na configuração *E* a constante tem valor $J_{\text{HH}} = 12$ Hz. A reação entre a β -alcoxivinil cetona derivada do etilvinil éter com 2-aminopiridina, em diclorometano, conduz a β -aminovinil trifluormetil cetona (Esquema 14). Dados obtidos a partir dos experimentos de RMN de (^1H , ^{13}C e ^{19}F) e IV indicam a presença de forte ligação de hidrogênio intramolecular. Desta forma, o composto enaminocetônico apresenta-se na configuração *Z* com constante de acoplamento de $J_{\text{HH}} = 7$ Hz.

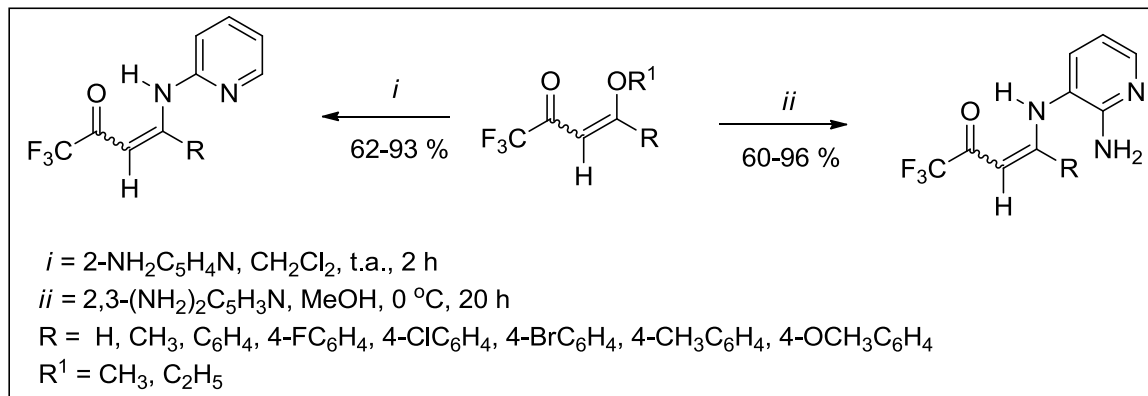
Esquema 14:



Posteriormente, este trabalho foi ampliado e publicado pelo NUQUIMHE, onde é relatada a síntese de *N*-[1-alquila(arila)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridinas em rendimentos de 62 – 93 %, a partir de reações de adição/eliminação entre 4-alquila(arila)-1,1,1-trifluor-4-alcóxi-3-alquen-2-onas com 2-aminopiridina, conforme mostra o Esquema 15. Ainda neste trabalho é descrita a síntese de *N*³-[1-alquila(arila)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2,3-diaminopiridinas em rendimentos de 60 – 96 %, a partir de reações entre 4-alquila(arila)-1,1,1-trifluor-4-alcóxi-3-alquen-2-onas com o dinucleófilo 2,3-aminopiridina (Esquema 15).^{71e} Estes compostos foram isolados visando a posterior obtenção dos respectivos heterociclos.

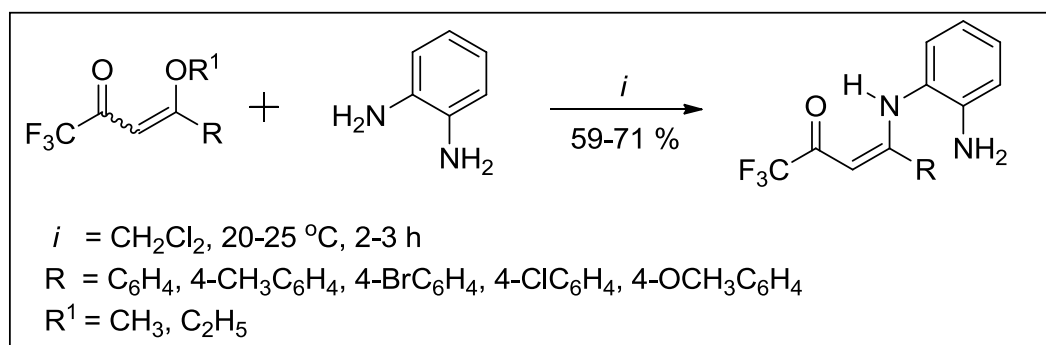
⁷⁶ Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Vdovenko, S. I.; Vagupolskii, Y. I.; Kukhour, V. P. *Zh. Neorg. Khim.* **1990**, *26*, 1877. (Versão em inglês, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1991**, 1623).

Esquema 15:

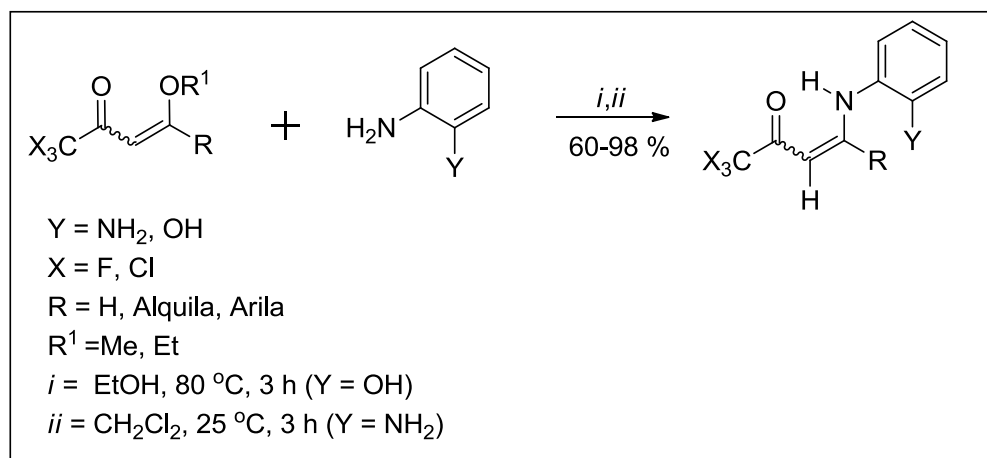


Bonacorso e col.⁵² em 2002 sintetizaram *N*-[1-*arila*-4,4,4-triflúor-3-oxo-1-buten-1-il]-*o*-fenilenodiaminas em rendimentos de 59 – 71 %, a partir de reações de 4-*arila*-1,1,1-triflúor-4-alcóxi-3-buten-2-onas e *o*-fenilenodiamina, em diclorometano à temperatura ambiente, segundo o Esquema 16. Testes biológicos demonstraram que estas estruturas acíclicas apresentam promissora atividade anti-cancerígena. A partir dos compostos enaminocetônicos isolados, os autores obtiveram uma série de benzodiazepinos.⁵²

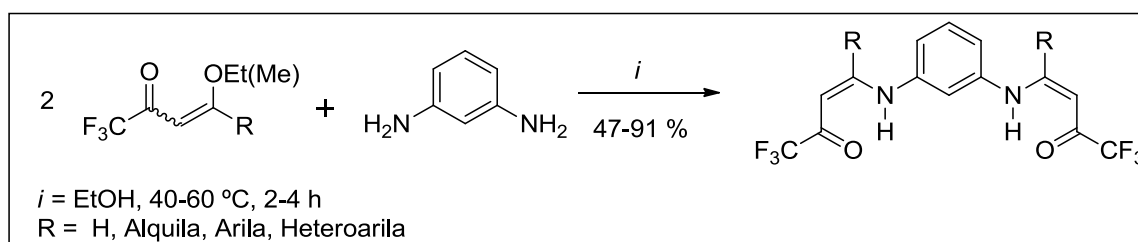
Esquema 16:



Ainda em 2002, Bonacorso e col.⁵³ apresentaram a síntese de uma nova série de *N*-[4,4,4-trialo-1-*alquila*(*arila*)-3-oxo-1-buten-1-il]-*o*-aminofenóis e *o*-fenilenodiaminas a partir de reações de 1,1,1-trialo-4-alcóxi-4-*alquila*(*arila*)-3-buten-2-onas e *o*-aminofenol ou *o*-fenilenodiamina, com rendimentos de 60 – 98 % conforme mostra o Esquema 17.

Esquema 17:

Dentre os inúmeros compostos enaminoceônicos descritos na literatura, há alguns trabalhos que descrevem a síntese e elucidação estrutural de bis-enaminonas.^{56,57,77} Omote e col.^{77b} em 1965 realizaram reações de condensação entre β -clorovinil metil cetona e as diaminas aromáticas *o*-, *m*- e *p*-FDA. Em 2008, Jalbout e col.^{77a} relataram o estudo teórico e estrutural da bis-enaminona derivada da reação entre pentano-2,4-diona e o dinucleófilo *p*-FDA. Recentemente, Bonacorso e col.^{56,57} descreveram a síntese de uma variedade de *N,N'*-bis-(oxotrifluoralquenil)-1,3-fenilenodiaminas em rendimentos de 47 – 91 %, a partir das reações de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas com o dinucleófilo *m*-FDA, conforme mostra o Esquema 18. Posteriormente, estes compostos bis-enaminoceônicos foram empregados como intermediários na síntese dos heterociclos 1,7-fenantrolinas e 7-aminoquinolinas.^{56,57}

Esquema 18:

⁷⁷ (a) Omote, Y.; Kurihara, K.; Kurabatashi, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, *39*, 1079. (b) Benjelloun, O. T.; Akkurt, M.; Yildirim, S. Ö.; Daoudi, M.; Hadda, T. B.; Boukir, A.; Büyükgüngör, O.; Jalbout, A. F. *ARKIVOC* **2008**, *ii*, 80.

2.3 Síntese de Heterociclos a partir de Reações entre Diaminas Aromáticas e 1,3-Dieletrófilos

Uma revisão detalhada da literatura demonstra que os compostos β -enamino cetonas, em condições adequadas, podem estar sujeitos a duas diferentes formas de ciclização, devido ao fato de apresentarem dois centros eletrofílicos susceptíveis ao ataque nucleofílico. Quando o ataque nucleofílico da posição *orto* do anel aromático, ativada pelo par de elétrons livres do átomo de nitrogênio, ocorre no carbono carbonílico (Figura 9), alguns autores consideram que o fechamento do anel procede segundo uma 1,2-cicloadição, deixando assim o grupamento CF_3 , por exemplo, em posição *para* ao átomo de nitrogênio do anel aromático formado. Outra possibilidade é a ocorrência do ataque nucleofílico no carbono β ao grupo carbonila (β , Figura 9) levando a uma retro 1,4-cicloadição, cuja ciclização ocorre deixando o grupamento CF_3 em posição adjacente ao nitrogênio do anel. Ambas as formas de ciclização estão descritas na literatura para a síntese de quinolinas,^{69,78-80} benzo[*h*]quinolinas,⁸⁰ naftiridinas⁸⁰ e, recentemente, foi verificada pela primeira vez na síntese de compostos tricíclicos, a partir da caracterização estrutural de diferentes 1,7-fenantrolinas.^{56,57}

Segundo dados da literatura, sabe-se que sendo o precursor nucleofílico uma anilina ($\text{X}=\text{C}$, Figura 9) contendo um substituinte $\text{R} = \text{CH}_3, \text{OCH}_3, \text{F}, \text{Cl}$ ou Br em posição *meta*, pode ocorrer a reação de ciclização dos derivados enamino cetonas aromáticas em posição *orto* ou *para* a este substituinte R levando assim, a formação de derivados 5-quinolinas ou 7-quinolinas, respectivamente. Entretanto, grupos doadores de elétrons favorecem fortemente o ataque à posição *para*, formando preferencialmente os 7-isômeros.⁷⁸ Além disso, sabe-se que quando há um átomo de nitrogênio *orto* ao carbono *N*-substituído ($\text{X}=\text{N}$, Figura 9) pode ocorrer reações de *N*- e/ou *C*-ciclização.^{81,82}

⁷⁸ Keller, H.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 4637.

⁷⁹ Linderman, R. J.; Kirolos, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2689.

⁸⁰ Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Loehle, W. D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, 118, 135.

⁸¹ Brown, E. V. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1607.

⁸² Hauser, C. R.; Reynolds, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2402.

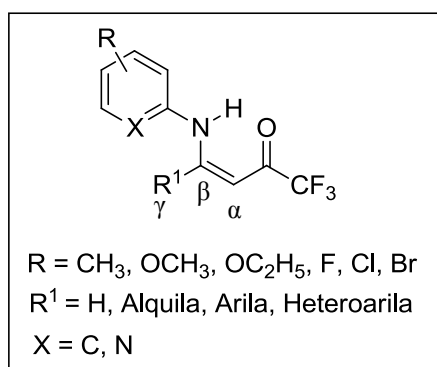


Figura 9 – Estrutura genérica de β -enamino compostos *N*-aril substituídos.

2.3.1 Síntese de Naftiridinas partir de Aminopiridinas

Desde os anos 50 várias condensações de diamino-cetoéster, envolvendo reações de dicetonas ou cetoésteres β -cíclicos e acíclicos com aminopiridinas ou diaminopiridinas, vêm sendo descritas a fim de demonstrar a direção do fechamento do anel aromático para formar diazepinonas, naftiridonas, naftiridinas ou pirimidinas.^{19,23,25,29}

A classe das naftiridinas (piridopiridinas, diazanaftalenos) é composta por um grupo de seis sistemas heterocíclicos contendo dois anéis de piridina fundidos com diferentes arranjos dos átomos de nitrogênios, podendo ser diferenciados em: $N(1),N(i)$ -naftiridinas, sendo $i = 5, 6, 7, 8$ e $N(2),N(j)$ -naftiridinas, sendo $j = 6, 7$, conforme ilustra a Figura 10.

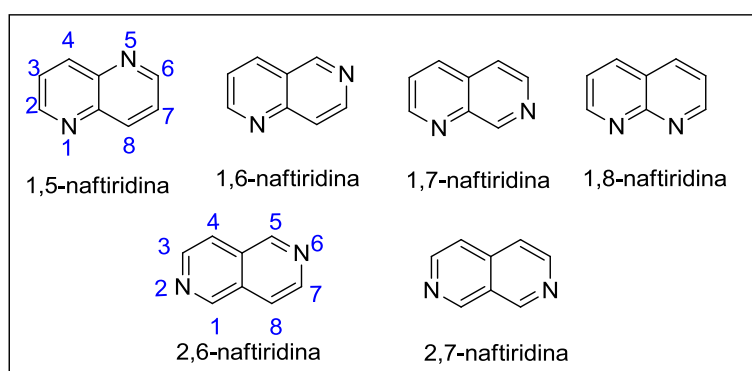


Figura 10 – Estruturas genéricas referentes à classe dos heterociclos naftiridínicos.

Pesquisadores têm demonstrado grande interesse na química de derivados naftiridínicos, principalmente pelo amplo espectro de atividades biológicas que têm sido associadas a estes compostos.^{29,83} Dentre os isômeros naftiridínicos, 1,8-naftiridinas têm atraído considerável atenção, principalmente devido à sua presença em muitas estruturas que têm sido isoladas a partir de substâncias naturais e que apresentam bioatividade comprovada.¹⁵ Além disso, também têm merecido especial interesse, uma vez que o arranjo dos átomos de nitrogênio em sua estrutura é ideal para a quelação de cátions de diversos metais (Figura 11).¹⁶

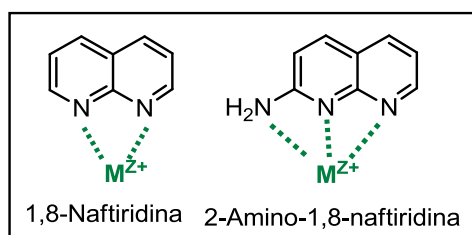


Figura 11 – Representação estrutural da quelação do isômero 1,8-naftiridina com cátions (Mz^{+}).

Assim, uma série de derivados 1,8-naftiridínicos vêm sendo sintetizados por causa de sua biocompatibilidade⁸⁴ e boas propriedades de fluorescência.⁸⁵ Interessantes estudos com anéis naftiridínicos têm demonstrado que os átomos de nitrogênio nestes compostos pode efetivamente vincular-se com as bases nitrogenadas do DNA através de ligações de hidrogênio, o que permite potenciais aplicações de derivados 1,8-naftiridínicos nos campos médicos e biológicos.⁸⁶ Adicionais pesquisas têm sido realizadas explorando as propriedades luminescentes de derivados naftiridínicos e seus complexos de Zn (II) e Cu (I) contribuindo para a produção de sensores luminescentes para aplicações biomédicas.⁸⁷

⁸³ Naik, T. R. R.; Naik, H. S. B.; Raghavendra, M.; Naik, S. G. K. *ARKIVOC* **2006**, xv, 84.

⁸⁴ (a) Eldrup, A. B.; Christensen, C.; Haaima, G.; Nielsen, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3254. (b) Nakatani, K.; Horie, S.; Saito, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8972.

⁸⁵ Fang, J. M.; Selvi, S.; Liao, J. H.; Slanina, Z.; Chen, C. T.; Chou, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3559.

⁸⁶ (a) Dohno, C.; Uno, S. N.; Sakai, S.; Oku, M.; Nakatani, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2536. (b) Minakawa, N.; Ogata, S.; Takahashi, M.; Matsuda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1644.

⁸⁷ de Greef, T. F. A.; Ligthart, G. B. W. L.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Meijer, E. W.; Sijbesma, R. P.; Dohno, C.; Uno, S. N.; Nakatani, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5479.

Teramae e col.⁸⁸ estudaram o efeito de substituições em 2-amino-1,8-naftiridinas, sendo elas, 2-amino-1,8-naftiridina (AND), 2-amino-7-metil-1,8-naftiridina (AMND), 2-amino-5,7-dimetil-1,8-naftiridina (ADMND) e 2-amino-5,6,7-trimetil-1,8-naftiridina (ATMND), em relação a afinidade e seletividade da ligação com citosina ou timina do DNA (Figura 12). Seus experimentos demonstraram que a afinidade de ligação pela citosina é efetivamente aumentada com a introdução de grupos metila ao anel naftiridínico.⁸⁸

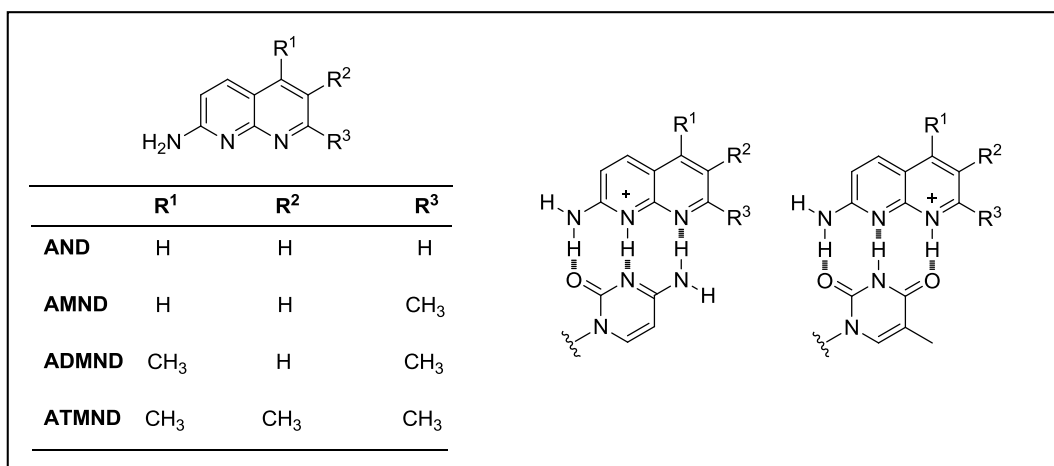
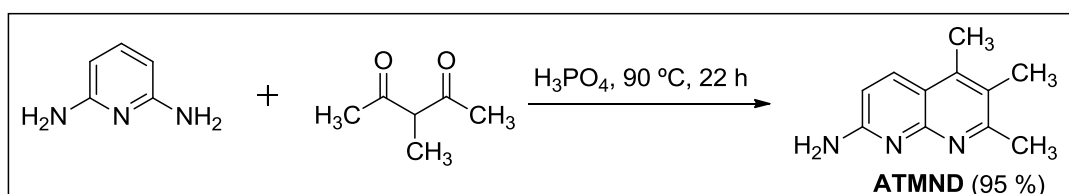


Figura 12 – Representação das interações entre 2-amino-1,8-naftiridinas e citosina ou timina no DNA.^{88d}

A síntese de 2-amino-5,6,7-trimetil-1,8-naftiridina (ATMND), realizada em 2008 por Teramae e col., a partir da reação entre 2,6-diaminopiridina (2,6-DAP) e 3-metil-2,4-pentanonona em ácido fosfórico à 90 °C por 22 horas, está descrita no Esquema 19.^{88c}

Esquema 19:



⁸⁸ (a) Yoshimoto, K.; Nishizawa, S.; Minagawa, M.; Teramae, N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8982. (b) Sato, Y.; Seino, T.; Nishizawa S.; Teramae N. *Nucleic Acids Symp. Ser.* **2006**, *219*. (c) Ichihashi, T.; Sato, Y.; Seino, T.; Nishizawa S.; Teramae N. *Nucleic Acids Symp. Ser.* **2008**, *117*. (d) Sato, Y.; Nishizawa, S.; Yoshimoto, K.; Seino, T.; Ichihashi, T.; Morita, K.; Teramae, J. *Nucleic Acids Symp. Ser.* **2009**, *1411*.

Dos isômeros naftiridínicos, o heterociclo 1,8-naftiridina é particularmente mais difícil de ser obtido em virtude da ocorrência de estruturas de ressonância nos intermediários sintéticos precursores que podem levar a uma C-ciclização conduzindo a 1,8-naftiridina, ou ainda podem favorecer uma N-ciclização, conduzindo assim a estruturas do tipo pirido-pirimidina (Figura 13). O uso dos métodos dietil etoximetilenemalonato (EMME),⁸⁹ Conrad-Limpach,⁹⁰ Knorr⁸² e Skraup⁹¹ têm sido particularmente bem sucedidos na síntese de quinolinas. No entanto, a adaptação destas reações para a síntese de naftiridinas, empregando aminopiridinas ao invés de anilinas, não têm sido considerada tão satisfatória para a preparação de 1,8-naftiridinas quanto são para a preparação de quinolinas, uma vez que, em contraste com os derivados de anilina, os derivados de 2-aminopiridina podem ciclizar de duas maneiras, uma das quais leva à formação de 1,8-naftiridinas e a outra conduz à formação de pirimidinas, sendo que esta última tem sido observada com maior frequência. Em ambos os tipos de ciclização, o anel piridina age como doador de elétrons e o grupo carbonila na cadeia lateral serve como acceptor de elétrons.

A formação de pirimidinas não é surpreendente, uma vez que as estruturas de ressonância existente nos compostos enamino cetonas derivados de 2-aminopiridina favorecem fortemente a ciclização levando ao ciclo pirimidina. No entanto, embora a formação de pirimidinas ocorra com frequência, foi realizada uma investigação da síntese de 1,8-naftiridinas derivadas de aminopiridinas com dietilmalonato, etoximetilidenemalonato ou acetoacetato de etila.^{29,81,92} Sabe-se que a síntese de 1,8-naftiridinas pode ser realizada com êxito quando 6-metil-2-aminopiridina ou 2,6-diaminopiridina são usadas como precursores, uma vez que os grupos 6-metil ou 6-amino ativam a posição 3 do anel conduzindo a estas estruturas naftiridínicas.^{81,92} Assim, a diferença no comportamento dos precursores 2-aminopiridina e 2,6-diaminopiridina, é atribuída à ativação da posição 3 do anel pelo grupo amino doador de elétrons. Então, uma estratégia empregada para o favorecimento da obtenção do núcleo 1,8-naftiridínico é o uso de grupamentos R ativantes como 6-amino, 6-metil e 6-etóxi (Figura 13).

⁸⁹ Chen, S.; Chen, R.; He, M.; Pang, R.; Tan, Z.; Yang, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1948.

⁹⁰ Pizzio, L.; Romanelli, G.; Vázquez, P.; Autino, J.; Blanco, M.; Cáceres, C. *Appl. Catal., A* **2006**, *308*, 1531.

⁹¹ Manske, R. H. F.; Kulka, M. *Org. React.* **1953**, *7*, 59.

⁹² Ferrarini, P. L.; Mori, C.; Badawneh, M.; Calderone, V.; Calzolari, L.; Loffredo, T.; Martinotti, E.; Saccomanni, G. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 383.

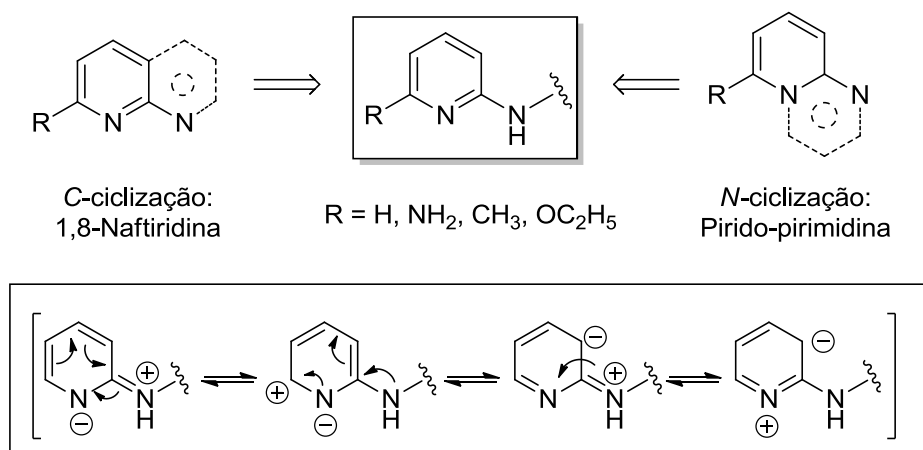
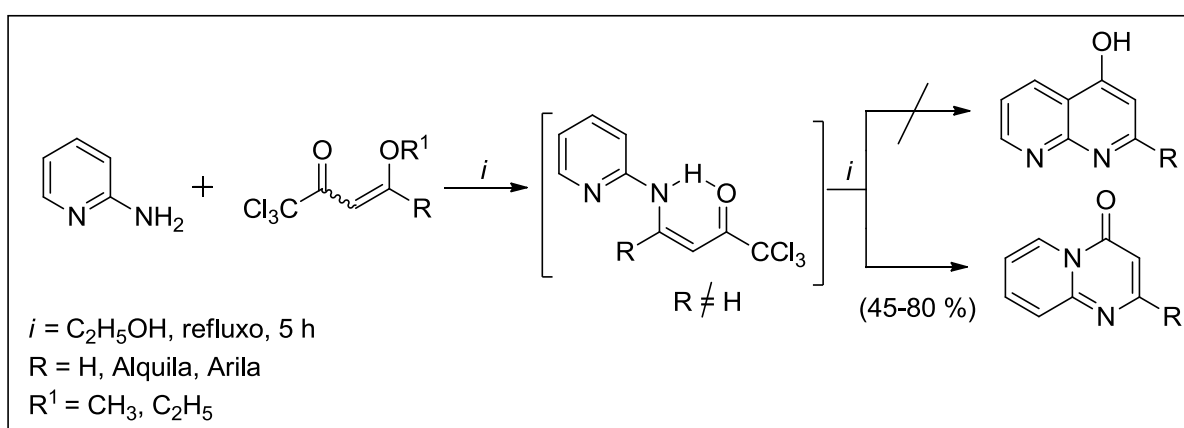


Figura 13 – Representação das estruturas de ressonância presentes nos intermediários sintéticos empregados na síntese de 1,8-naftiridinas ou pirido-pirimidinas.⁸²

Recentemente, Bonacorso e col.⁹³ demonstraram a reatividade do átomo de nitrogênio endocíclico do anel piridínico π -deficiente, frente ao grupo carbonila de derivados tricloroacetil enaminas a partir de reações empregando 4-alcóxi-4-alkila(arila)-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas e 2-aminopiridina, em uma proporção molar de 1:1. Desta forma descreveram um método prático para obtenção de 2-alkila(arila)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinas, com bons rendimentos de 45 – 80 % (Esquema 20).⁹³

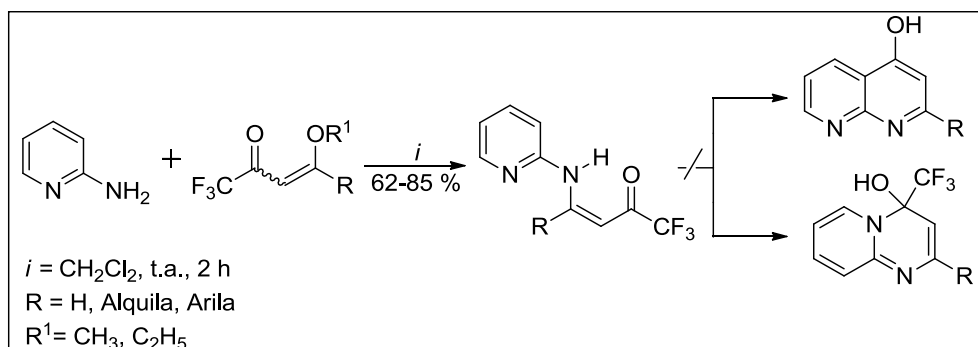
Esquema 20:



⁹³ Bonacorso, H. G.; Righi, F. J.; Rodrigues, C. A.; Cechinel, C. A.; Costa, M. B.; Wastowski, A. D.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. J. *Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 229.

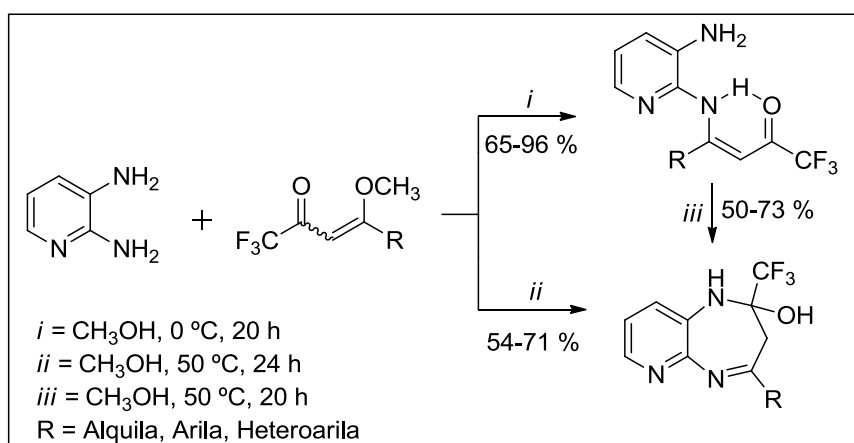
No entanto, as reações utilizando β -alcoxivinil trifluormetil cetonas e 2-aminopiridina na tentativa de se obter a respectiva estrutura cíclica, resultaram somente no isolamento dos derivados trifluoracetil enaminas, em rendimentos de 62 – 85 % (Esquema 21).^{71e}

Esquema 21:



Por outro lado, reações utilizando β -alcoxivinil trifluormetil cetonas e 2,3-diaminopiridina, foram empregadas com sucesso na síntese de 3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepinos, com rendimentos de 50 – 73 % (Esquema 22).^{71e,94}

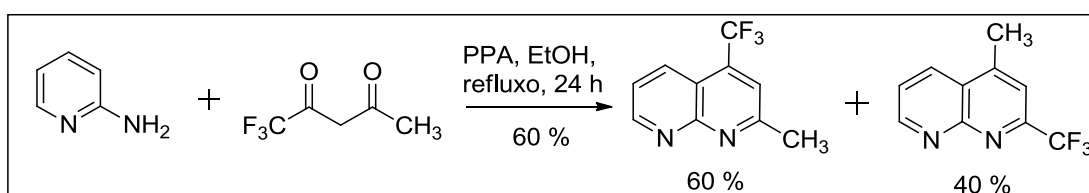
Esquema 22:



⁹⁴ Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4835.

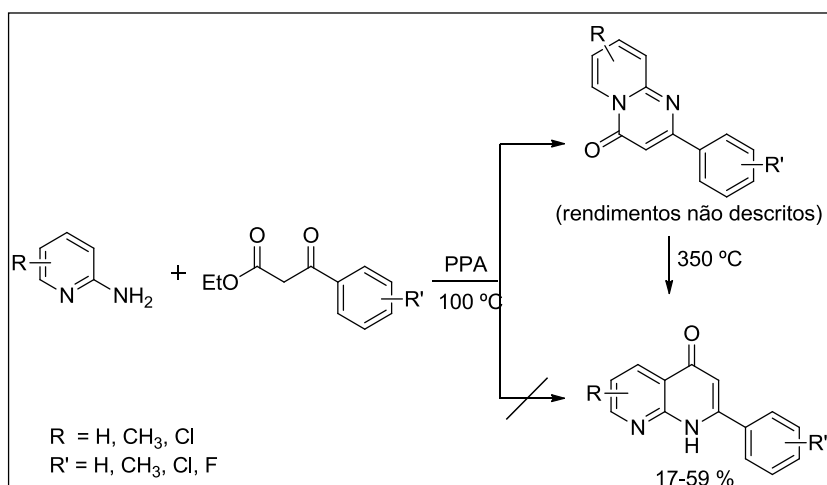
Bonacorso e col.,⁹³ relataram que o emprego de 2-aminopiridina em reações com 4-alcóxi-4-alkila(arila)-1,1,1-tricloro-3-alken-2-onas conduz a síntese de pirimidinonas, conforme observado no Esquema 20, e que as tentativas de reações utilizando os precursores trifluormetilados não conduziram a obtenção de produtos ciclizados, não sendo observada a síntese de naftiridinas ou pirimidinas (Esquema 21).^{71e} Já Sloop e col.,⁸⁰ relataram que a reação de 2-aminopiridina com 1,1,1-trifluor-2,4-pentanodiona resultou na síntese de 1,8-naftiridinas, porém em uma mistura de 2- e 4-trifluormetil-1,8-naftiridinas (Esquema 23).

Esquema 23:



Lee e col.⁹⁵ descreveram a síntese de uma série de 2-*arila*-1,8-naftiridin-4(1*H*)-onas (17 – 59 %), a partir da condensação de 2-aminopiridinas substituídas com benzoilacetatos de etila substituídos na presença de ácido polifosfórico (PPA), observando-se um rearranjo térmico de pirido-pirimidinonas. Sendo estes compostos, agentes antitumorais que inibem a polimerização da tubulina (Esquema 24). Quando avaliados pelo Instituto Nacional do Câncer (National Cancer Institute - NCI), *in vitro*, estes compostos apresentaram um forte efeito inibitório contra uma variedade de células tumorais humanas.⁹⁵

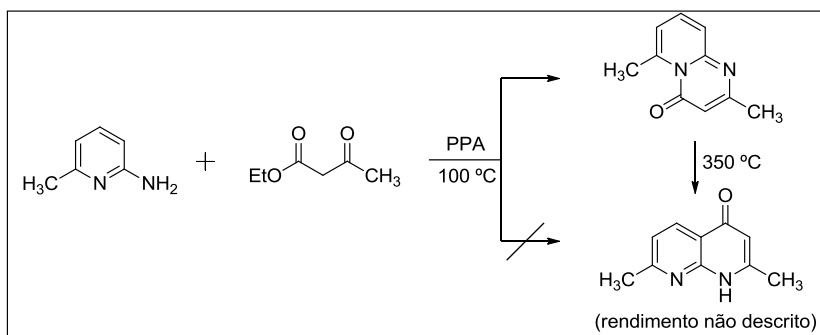
Esquema 24:



⁹⁵ Chen, K.; Kuo, S.-C.; Hsieh, M.-C.; Mauger, A.; Lin, C. M.; Hamel, E.; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3049.

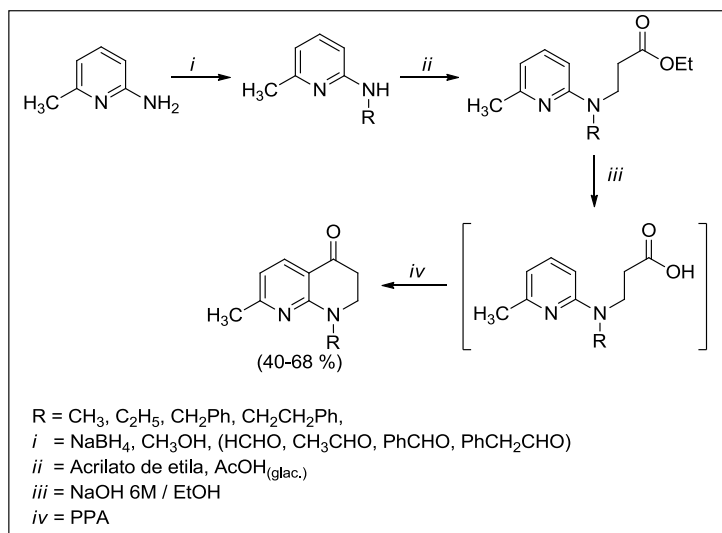
He e Lippard¹⁶ relataram em 2000 que o emprego de 6-metil-2-aminopiridina como precursor nucleofílico e 3-oxobutanoato de etila conduziu à síntese do sistema 4*H*-pirido-[1,2-*a*]pirimidinona ao invés do sistema naftiridínico, o qual foi posteriormente obtido pelo aquecimento à 350 °C da 4*H*-pirido-[1,2-*a*]pirimidinona (Esquema 25).

Esquema 25:



Porém, também em 2000, Ferrarini e col.⁹⁶ prepararam 2,3-diidro-1,8-naftiridinas, com rendimentos de 40 – 68 %, empregando 6-metil-2-aminopiridina como precursor (Esquema 25). Alquilaminas foram obtidas pela aminação redutiva com NaBH₄ e diferentes aldeídos. A reação subsequente com acrilato de etila, na presença de ácido acético glacial, conduziu aos aminoésteres intermediários. Os correspondentes ácidos obtidos pela hidrólise alcalina, em presença de meio ácido polifosfórico (PPA) forneceram as respectivas naftiridinonas, conforme demonstrado no Esquema 26.

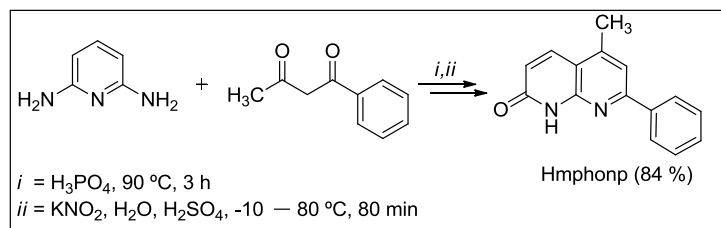
Esquema 26:



⁹⁶ Ferrarini, P. L.; Mori, C.; Badawneh, M.; Calderone, V.; Greco, R.; Manera, C.; Martinelli, A.; Nieri, P.; Saccomanni, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 815.

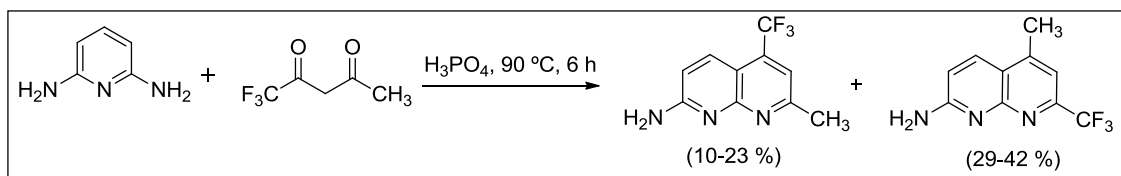
Mintert e Sheldrick⁹⁷ descreveram a síntese de 2-amino-7-fenil-5-metil-1,8-naftiridina (H₂mphNnp) a partir da reação entre 2,6-diaminopiridina (2,6-DAP) e 1-fenilbutano-1,3-diona em ácido fosfórico, com aquecimento à 90 °C por 3 horas. Posteriormente, o produto obtido H₂mphNnp (79 %) foi oxidado em meio KNO₂/H₂O/H₂SO₄, levando a síntese de 7-fenil-5-metil-1,8-naftiridin-2[1H]-ona (Hmphonp), com rendimento de 84 % (Esquema 27).

Esquema 27:



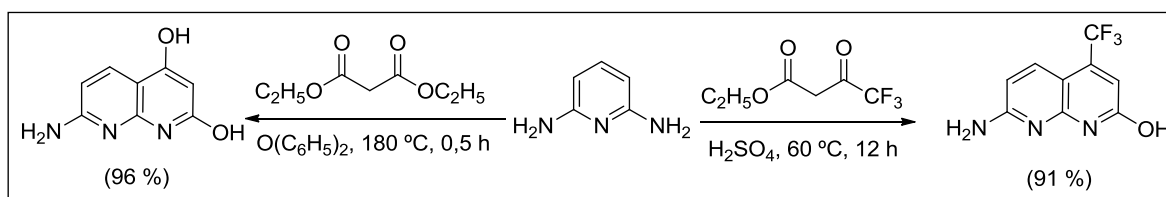
Eichler e col.⁹⁸ relataram em 1976 que a reação de 2,6-diaminopiridina (2,6-DAP) com 1,1,1-trifluór-2,4-pentanodiona resultou em uma mistura de 2- e 4-trifluormetil-2-amino-1,8-naftiridinas (86 – 89 %), conforme mostra o Esquema 28.

Esquema 28:



Em 1998, Ferrarini e col.⁹² prepararam o núcleo 1,8-naftiridínico a partir da reação entre 2,6-DAP e malonato de dietila com aquecimento em difenil éter, com rendimento de 96 %. Também descreveram a síntese do sistema 1,8-naftiridínico a partir da reação entre 2,6-DAP e trifluoroacetato de etila em H₂SO₄ (conc.), com rendimento de 91 % (Esquema 29).

Esquema 29:



⁹⁷ Mintert, M.; Sheldrick, W. S. *Inorg. Chim. Acta* **1995**, 236, 13.

⁹⁸ Eichler, E.; Rooney, C. S.; Williams, H. W. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, 13, 41.

2.3.2 Síntese de Derivados Quinolínicos Trifluormetil Substituídos

O sistema de anéis quinolínicos ocorre em inúmeros produtos naturais, especialmente em alcalóides, e um amplo espectro de atividades fisiológicas é apresentado por esta classe de compostos.⁹⁹ Muita atenção ainda é dada à síntese de quinolinas por causa de suas diversas aplicações industriais, propriedades farmacológicas (quinolinas são elementos estruturais de muitas drogas, como por exemplo, antimaláricos [Mefloquina],¹⁰⁰ antibacterianos, inibidores da proteína quinase), modelos de NADH e aplicações de agroquímicos, além de seu uso como blocos sintéticos em geral.¹⁰¹ Uma vez que as clássicas moléculas antimaláricas estão encontrando um aumento à resistência, esforços consideráveis têm sido direcionados para a síntese de novas quinolinas fluoradas que possam proporcionar melhores atividades anti-parasitárias.¹⁰² Em vista da grande quantidade de publicações envolvendo a síntese de quinolinas, na presente revisão da literatura serão abordados apenas os trabalhos estritamente relacionados ao presente estudo.^{91,100-109}

Várias rotas sintéticas estão bem documentadas na literatura para a formação de quinolinas através de várias diferentes estratégias, tais como: síntese de Skraup,^{91,103} Doebner-von Miller,¹⁰⁴ Friedländer,¹⁰⁵ Pfitzinger,¹⁰⁶ Conrad-Limpach,¹⁰⁷ Combes¹⁰⁸ e Knorr.¹⁰⁹ Estas clássicas rotas sintéticas são bem conhecidas e ainda frequentemente utilizadas para a preparação de compostos de uso farmacêutico, ligantes e materiais funcionais tendo o núcleo quinolina como parte estrutural fundamental.

⁹⁹ Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 11.

¹⁰⁰ Vladímir, V. K.; Leonor, Y. V. M.; Carlos, M. M. G. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 141.

¹⁰¹ Balasubramanian, M.; Keay, J. G. In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Scriven, E. F. V. (eds), vol. 5, Pergamon Press, Oxford, **1996**, 245.

¹⁰² Ismail, F. M. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 27.

¹⁰³ Tokuyama, H.; Sato, M.; Ueda, T.; Fukuyama, T. *Heterocycles* **2001**, *54*, 105.

¹⁰⁴ Masato, M.; Fujio, T.; Jun-ichi, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8523.

¹⁰⁵ Cheng, C.-C.; Yan, S.-J. In: *The Friedländer Synthesis of Quinolines*, Dauben, W. C. (ed), *Organic Reactions*, vol. 28, John Wiley & Sons, New York, **1982**, 37.

¹⁰⁶ Jones, G. In: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Weissberger, A.; Taylor, E. C. (eds), vol. 32, John Wiley & Sons, Chichester, **1977**, 181.

¹⁰⁷ Reitsema, R. H. *Chem. Rev.* **1948**, *43*, 47.

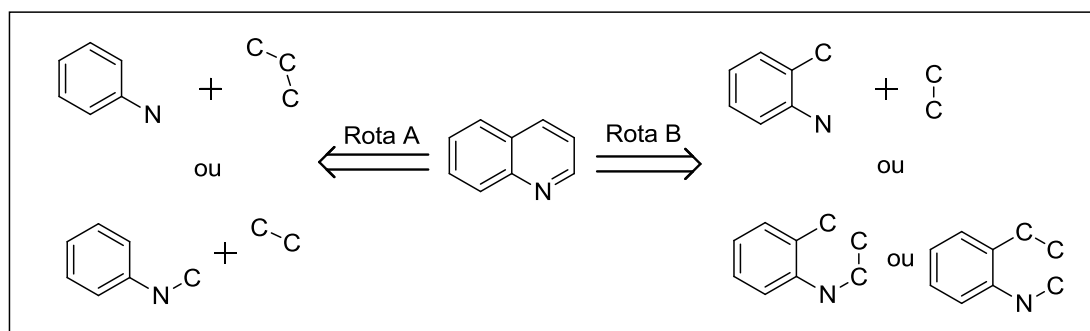
¹⁰⁸ Bergstrom, F. W. *Chem. Rev.* 1944, *35*, 156.

¹⁰⁹ Hauser, C. R.; Reynolds, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2402.

No entanto, os métodos atuais para a síntese de quinolinas muitas vezes não permitem a diversidade adequada e substituição sobre o sistema de anel quinolina.¹¹⁰ Além disso, desenvolvimentos recentes na química de derivados quinolínicos têm demonstrado que novas ciclizações catalisadas ácidos, como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido *p*-toluenosulfônico e ácido polifosfórico, podem competir com as sínteses clássicas na eficácia e rapidez da construção do sistema quinolínico.¹⁰⁰ Uma vez que, as abordagens mais importantes (métodos antigos e novos) para a síntese de compostos quinolínicos são baseados no uso de precursores não heterocíclicos, uma análise da estrutura do anel quinolina sugere duas rotas sintéticas: a partir da utilização de anilinas mono-substituídas ou o uso de anilinas *orto*-substituídas. Em algumas sínteses clássicas, enaminas substituídas e azometinas são produtos intermediários e geralmente não isolados.¹⁰⁰

Contudo, tem sido realizada à abordagem empregando aminas primárias aromáticas como componente nucleofílico (unidade *C-C-N*) e como unidade eletrofílica três carbonos, geralmente compostos carbonílicos, referindo-se desta maneira as clássicas sínteses de Skraup, Doebner-von Miller, Combes e Conrad-Limpach (Rota A, Esquema 30). Outra forma de preparar derivados quinolínicos é a partir do emprego de anilinas *orto*-substituídas (unidade *C-C-C-N*) e como unidade eletrofílica dois carbonos, geralmente compostos carbonílicos, contendo um grupo α -metileno reativo (Rota B, Esquema 30). Anilinas substituídas na posição 2 e nitrobenzenos *orto*-substituídos são frequentemente empregados como materias de partida.¹⁰⁰

Esquema 30:

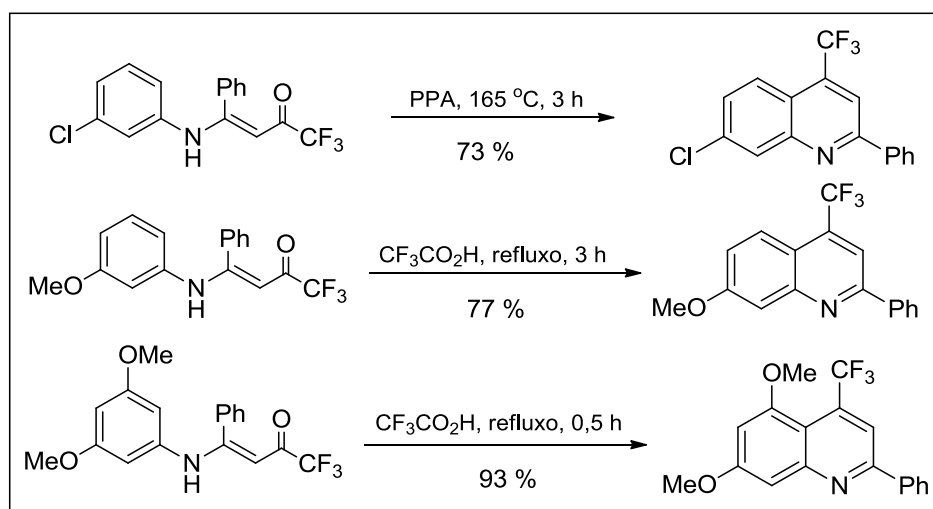


¹¹⁰ Jones, G. (1996). In: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. (eds), vol. 5, Pergamon Press, Oxford, p 167.

Estas sínteses clássicas têm algumas desvantagens consideráveis, como por exemplo, a dificuldade em isolar o produto a partir da mistura bruta. Além disso, as reações de anilinas *meta*- ou 3,4-dissubstituídas normalmente dão uma mistura de regioisômeros, que também são difíceis de separar. No caso da síntese de Combes, o uso de 1,3-dicetonas assimétrica complica o processo de separação. Devido a estes problemas sintéticos, ainda há a necessidade de desenvolvimento de protocolos para a síntese prática e regioseletiva de heterociclos de interesse. Nos últimos anos, devido à grande importância biológica de quinolinas substituídas, trabalhos relativos a metodologias que aumentem o escopo destas reações têm sido de fundamental acréscimo científico.¹⁰⁰

O trabalho desenvolvido por Linderman e Kirolos,⁷⁹ relataram que reações empregando enamino cetonas derivadas de anilinas *meta*-substituídas, ou dissubstituídas, por grupos doadores de elétrons ciclizam por 1,2-cicloadição, levando à síntese de 4-trifluorometil quinolinas (Esquema 31). Linderman e Kirolos atribuíram o deslocamento químico para o grupo CF₃ destas estruturas no espectro de RMN de ¹³C como $\delta_c = 124,2$ ppm (CF₃, ¹J_{CF} = 275 Hz) e $\delta_c = 134,8$ ppm (C2, ²J_{CF} = 34 Hz).

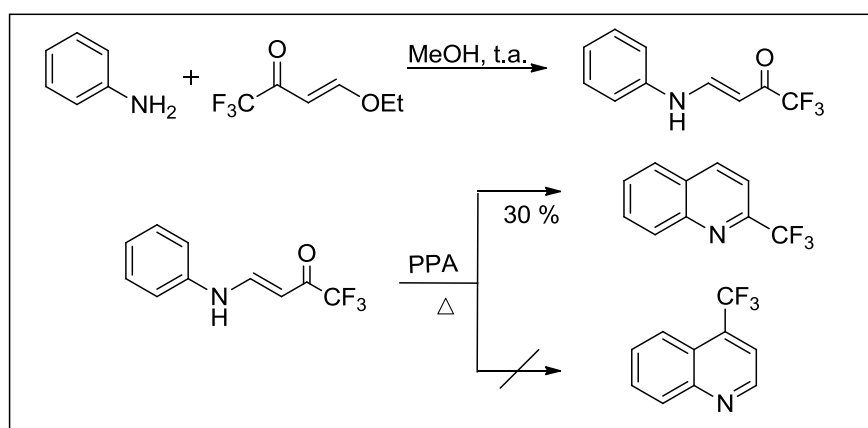
Esquema 31:



Por outro lado, uma segunda maneira de ciclização também foi descrita por Linderman e Kirolos.⁷⁹ Para a surpresa dos autores, quando utilizaram como precursor a β -etoxivinil trifluorometil cetona em reação com anilina, em meio ácido (PPA), obteve-se a formação exclusiva da 2-(trifluorometil)quinolina, segundo eles, resultado de uma retro 1,4-cicloadição. Os autores atribuíram o deslocamento químico para o grupo CF₃ no espectro de RMN de ¹³C

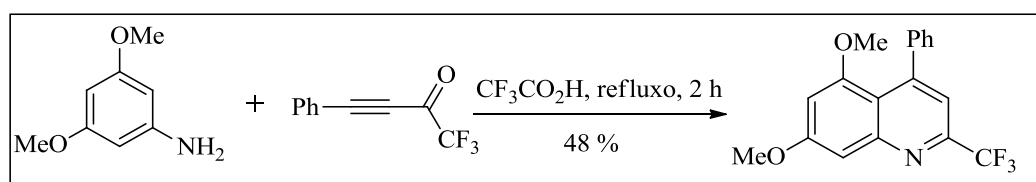
como $\delta_c = 122,3$ ppm (CF_3 , $^1J_{CF} = 275$ Hz) e $\delta_c = 148,5$ ppm (C2, $^2J_{CF} = 34$ Hz). Posteriormente, Gerus e col.⁶⁹ utilizaram também a β -etoxivinil trifluormetil cetona em reação com anilina, obtendo 2-(trifluormetil)quinolina, em 30 % de rendimento, como único produto do aquecimento da respectiva enaminona em meio ácido (PPA), comprovando os resultados obtidos anteriormente (Esquema 32).

Esquema 32:

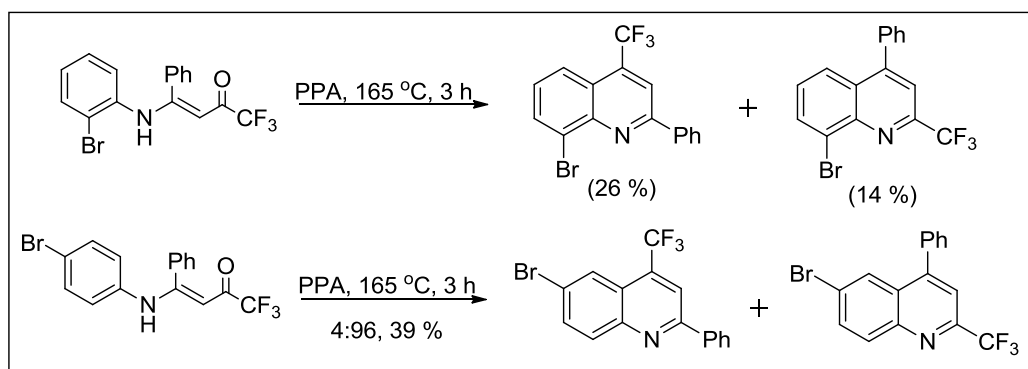


Neste mesmo trabalho, Linderman e Kirollos⁷⁹ relataram que 3,5-dimetóxi anilina quando combinada com trifluoracetil acetileno em ácido trifluoracético e aquecida em refluxo por 2 horas, conduziu somente ao produto 2-(trifluormetil)quinolina, isolado em 48 % de rendimento (Esquema 33).

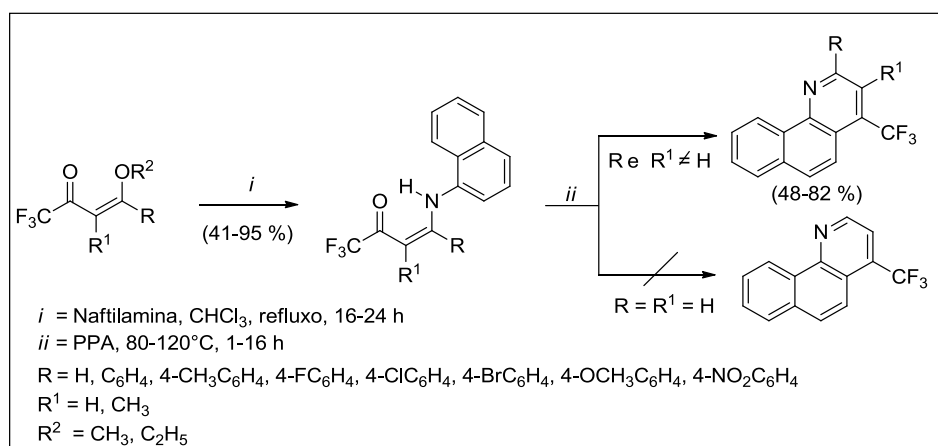
Esquema 33:



Linderman e Kirollos⁷⁹ demonstraram também que reações empregando anilinas *orto* ou *para* substituídas, quando aquecidas em meio ácido (PPA), conduziram a mistura dos isômeros 2- CF_3 e 4- CF_3 (Esquema 34). Os autores concluíram que anilinas *meta* substituídas por grupos doadores de elétrons ciclizam mais rapidamente que anilinas *orto* ou *para* substituídas, e normalmente ciclizações mais rápidas levam à síntese de 4-trifluormetil quinolinas (Esquema 31), enquanto que ciclizações mais lentas e dificultadas conduzem a mistura dos isômeros 2- e 4-trifluormetil quinolinas (Esquema 34).

Esquema 34:

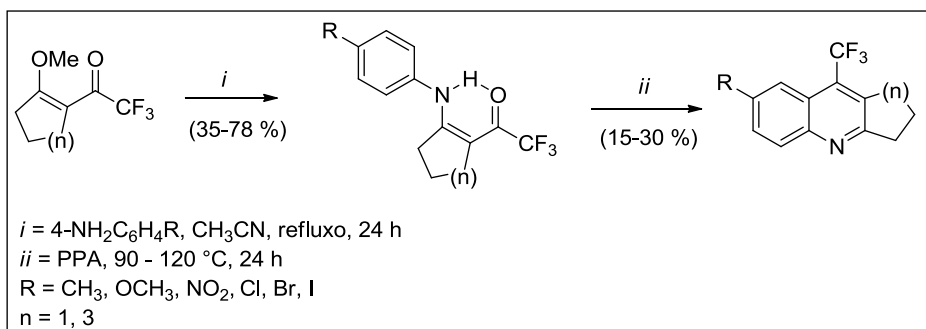
Em 2002, Bonacorso e col.¹¹ sintetizaram uma série de enaminonas a partir da reação entre 4-alcovivinil trifluormetil cetonas com 1-naftilamina (Esquema 35). Estes intermediários quando submetidos a reações em meio ácido (PPA), conduziram à síntese regioseletiva de 4-CF₃ benzo[*h*]quinolinas substituídas com rendimentos de 48 – 82 %. Estes produtos foram obtidos através da ciclização intramolecular das enaminonas, pela ocorrência de uma 1,2-cicloadição, de tal maneira que o grupamento trifluormetílico (CF₃) encontra-se em posição *para* ao átomo de nitrogênio do anel aromático dos heterociclos formados, como já era esperado para esta síntese. Os autores também relataram neste mesmo trabalho que a tentativa de ciclização em meio PPA da enaminona *N*-(3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il), derivada da β-etoxivinil trifluormetil cetona, resultou em uma complexa mistura de produtos não identificados (Esquema 35).

Esquema 35:

Em 2008, Bonacorso e col.^{60a} relataram a síntese de um série de cicloalca[*b*]quinolinas trifluormetil substituídas em rendimentos de 15 – 30 % obtidas pelas reações de ciclização

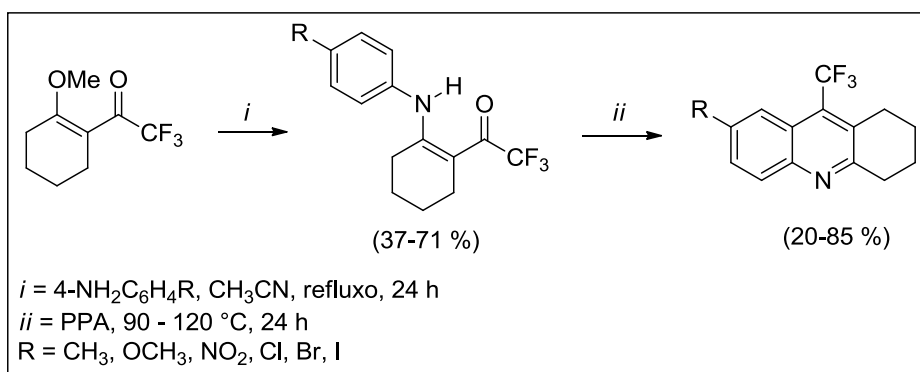
intramolecular, em meio PPA, dos intermediários 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-cicloalquenos (Esquema 36).

Esquema 36:



Em 2009 Bonacorso e col.,^{60b} desenvolveram um método para a síntese de uma nova série de 5-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahydroacridinas (25 – 85 %) pela reação de ciclização intramolecular de 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-ciclohexenos em meio PPA. Os seis novos intermediários enamino cetonas foram obtidos a partir de reações entre 2-trifluoracetil-1-metoxiciclohexeno com anilinas *para* substituídas (Esquema 37).

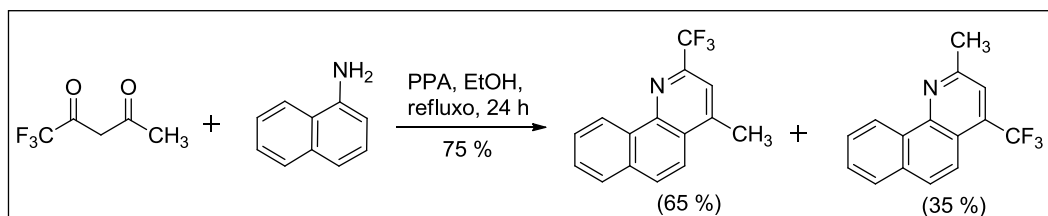
Esquema 37:



Além destes procedimentos reacionais que conduzem a síntese regioseletiva de compostos 4-trifluormetil substituídos, a literatura também aborda inúmeras reações que têm conduzido à síntese de produtos de ciclização 2-trifluormetil substituídos, ou a uma mistura de ambos os regioisômeros 2-CF₃ e 4-CF₃. Um exemplo é o trabalho desenvolvido em 2002 por Sloop e col.,⁸⁰ onde é relatada uma série de reações de condensação entre anilinas substituídas e 1,3-dicetonas trifluormetiladas, as quais conduzem a síntese de 2-(trifluormetil)quinolinas, ou a uma mistura dos regioisômeros 2-CF₃ e 4-CF₃. Quando 1-

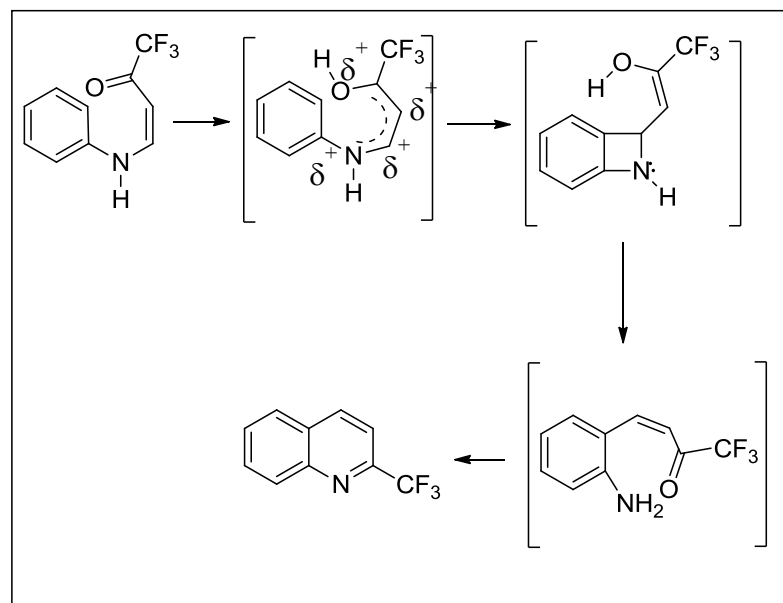
aminonaftaleno foi usado como nucleófilo foram produzidas benzo[*h*]quinolinas em 75 % de rendimento, numa mistura de isômeros, conforme mostra o Esquema 38.

Esquema 38:



Schlosser e col.,^{78,111} que têm investigado a síntese de 2- e 4-(trifluormetil)quinolinas e quinolinonas em detalhes e o efeito dos substituintes na reação, determinaram que cetonas 2-anilinovinil perfluoralquila podem ser mecanisticamente correlacionadas com seus produtos de ciclização 2-(perfluoralquila)quinolinas. A primeira hipótese da ocorrência de um possível rearranjo intramolecular de Fries, passando por um intermediário crucial benzoazetidina, conforme descrito no Esquema 39, foi descartada com base em testes de *cross-over*.^{111a}

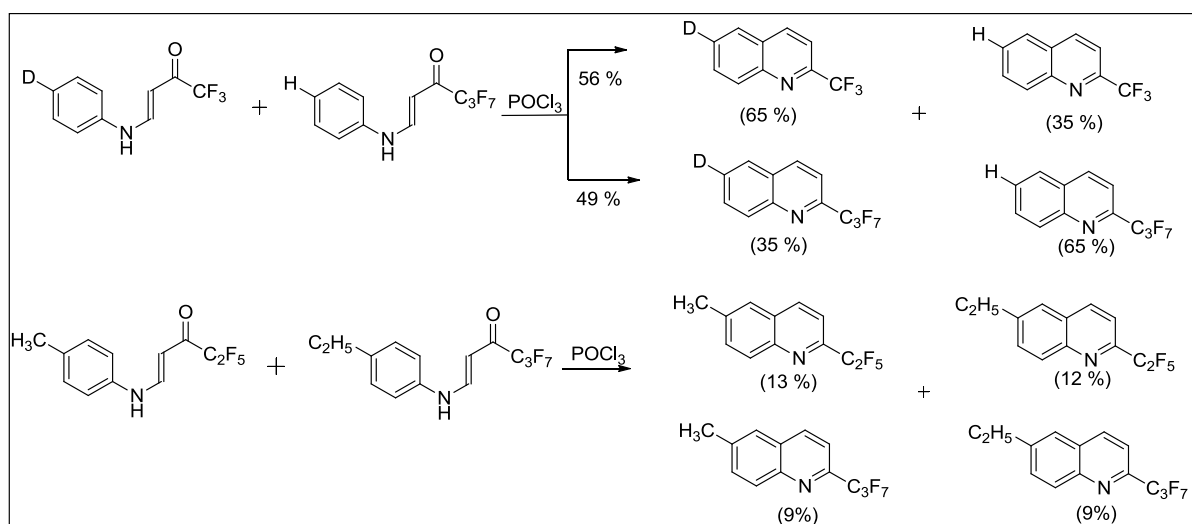
Esquema 39:



¹¹¹ (a) Schlosser, M.; Keller, H.; Sumida, S.-I.; Yang, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8523; (b) Cottet, F.; Marull, M.; Lefebvre, O.; Schlosser, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1559; (c) Marull, M.; Lefebvre, O.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 54.

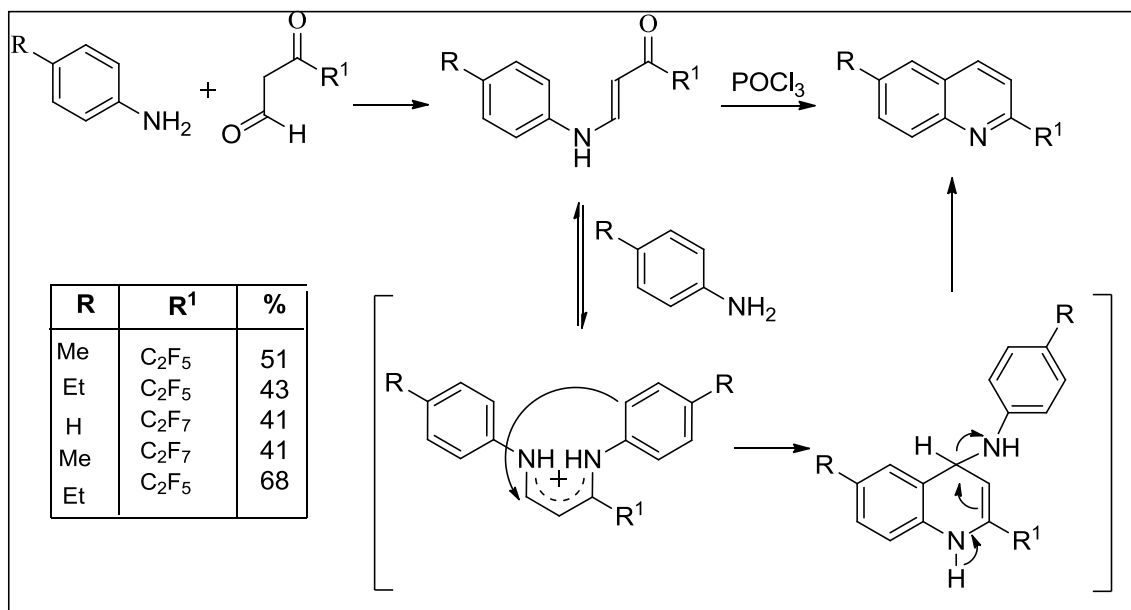
Para realizar testes de *cross-over* Schlosser e col.,^{11a} efetuaram três experimentos. Primeiro os autores verificaram o que acontece quando 4-anilino-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona é aquecida com cloreto de fosforila na presença de um equivalente molar de *p*-toluidina, observando que os produtos 2-(trifluormetil)quinolina e 6-metil-2-(trifluormetil)quinolina foram formados em quantidades aproximadamente iguais. Em seguida, a mistura 1:1 de 4-(4-[1H]anilino)-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona e 1-anilino-4,4,5,5,6,6,6-heptafluorhex-1-en-3-ona foi submetida às mesmas condições de ciclização e os produtos 2-(trifluormetil)quinolina (56 %) e 2-(heptafluorpropil)quinolina (49 %) foram isolados, contendo deutério com 65 % e 35 %, respectivamente. De acordo com os autores, a distribuição isotópica desigual pode ser uma consequência das diferenças nas taxas de reação, assim as quinolinas trifluormetil substituídas são formadas 4,1 vezes mais rapidamente do que as quinolinas heptafluormetil substituídas. Em última análise, uma mistura equimolar de 4,4,5,5,5-pentafluor-1-(4-toluidina)pent-1-en-3-ona e 4,4,5,5,6,6,6-heptafluor-1-(4-etilanilina)hex-1-en-3-ona foi aquecida na presença cloreto de fosforila. Os produtos foram identificados pelos seus tempos de retenção em CG/EM, em comparação com os tempos de retenção de amostras autênticas. Assim, 13 % de 6-metil-2-(pentafluoretil)quinolina, 12 % de 6-etil-2-(pentafluoretil)quinolina, 9 % de 2-(heptafluorpropil)-6-metilquinolina e 9 % de 6-etil-2-(heptafluorpropil)quinolina foram identificados (Esquema 40).

Esquema 40:



Como revelado pelas experiências *cross-over*,^{111a} seus estudos demonstraram um curso de reação com o íon amidinium (cátion 1,3-diaminoalil aromático) sendo um intermediário chave. Portanto, de acordo com os experimentos de Schlosser e col.,^{111a} ocorre o ataque nucleofílico da posição *orto* do anel aromático ao carbono mais eletrofílico, sendo uma etapa determinante para a posição do grupo perfluoraquila no anel quinolínico resultante (Esquema 41).

Esquema 41:



3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesse capítulo serão apresentados a numeração e a nomenclatura dos compostos relacionados às rotas sintéticas avaliadas durante este estudo, bem como, a discussão da otimização das condições reacionais. A identificação dos compostos sintetizados foi feita por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono-13, CG/EM e Análise Elementar (C H N).

As reações de acetalização e acilação, usualmente empregadas pelo grupo de pesquisa NUQUIMHE, são nacional e internacionalmente reconhecidas como importantes procedimentos para a obtenção de blocos 1,3-dieletrófilicos precursores de inúmeros heterociclos. Sendo assim, o procedimento de síntese dos acetais e 4-alcóxi-4-alquila[arila(heteroarila)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**1**) utilizados para a realização deste estudo não será abordada neste capítulo, uma vez que, a obtenção destes reagentes foi realizada de acordo com a metodologia desenvolvida por Hojo e col.^{45,61} e sistematizada pelos pesquisadores do NUQUIMHE,^{32,37-40,46,63,64,66,68} extensivamente discutida na literatura.

Para este estudo foram selecionados três precursores *m*-diamino arenos estrategicamente substituídos:

- i) 1,3-Fenilenodiamina (1,3-FDA), estruturalmente constituído por um anel benzênico *m*-diamino substituído, o qual em reações de ciclização empregando compostos 1,3-eletrofilicos pode conduzir a formação de diazatriciclos de estrutura linear (benzodipiridinas) ou angular (fenantrolinas);
- ii) 2,6-Diaminopiridina (2,6-DAP), estruturalmente constituído por um anel piridínico *m*-diamino substituído, podendo desta forma conduzir a síntese de heterociclos de estrutura linear ou angular, em reações de *C*- ou *N*-ciclização, respectivamente.
- iii) 2,6-Diaminotolueno (2,6-DAT), usado como estratégia para a proteção de uma posição no precursor aromático uma vez que esta diamina simétrica contém um substituinte metila na posição *orto* aos amino grupos impedindo a obtenção de compostos com estrutura angular e permitindo somente a síntese de derivados com estruturas lineares.

¹¹² a) Graf, G. I.; Hastreiter, D.; da Silva, L. E.; Rebelo, R. A.; Montalbanb, A. G.; McKillop, A. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9095. b) Bethke, J.; Margaretha, P. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 544.

Para melhor entendimento da parte relativa à apresentação e discussão dos resultados dividimos a mesma em três segmentos:

1. O primeiro aborda o isolamento, a caracterização e elucidação estrutural dos compostos derivados das reações de enonas **1** e os dinucleófilos 1,3-FDA, 2,6-DAP e 2,6-DAT, em proporção molar de 1:1 equivalentes, respectivamente, evidenciando a síntese de compostos enaminoacetônicos **3** e **9** e/ou obtenção regioseletiva de *N*-heterociclos com dois anéis arila-geminados e trifluormetil substituídos **2, 4, 5, 6, 7, 8** e **10**. Também serão descritas reações que avaliaram o potencial sintético de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (**1j-1**) em reação com 2,6-DAP, para a síntese de cicloalca[*b*]naftiridinas, não estendendo o uso destes precursores dieletrofilicos para a síntese de aminoquinolinas, em vista da já descrita síntese de alguns exemplos de cicloalca[*b*]-quinolinas⁶⁰ derivadas de alcoxicicloalquenos.
2. O segundo segmento aborda as reações de enonas **1** e os dinucleófilos 2,6-DAP e 2,6-DAT, em proporção molar de 2:1, respectivamente, visando a síntese de sistemas *N*-trícíclicos **15, 16**.
3. No terceiro segmento serão descritas as reações de derivatização dos amino-heterociclos sintetizados **17-29**.

Assim, após a concretização do primeiro objetivo deste estudo, relacionado à *síntese e caracterização estrutural dos amino-heterociclos com dois anéis arila-geminados 4 e 10*, empregou-se estes compostos como matéria-prima para a exploração sintética do amino grupo em reações: *i*) com um equivalente de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas **1** para a síntese de *novos heterociclos com três anéis arila-geminados 15 e 16*, bem como, *ii*) em reações de derivatização **17-29**. A Figura 14 apresenta uma visão genérica destes objetivos, os quais serão discutidos neste capítulo.

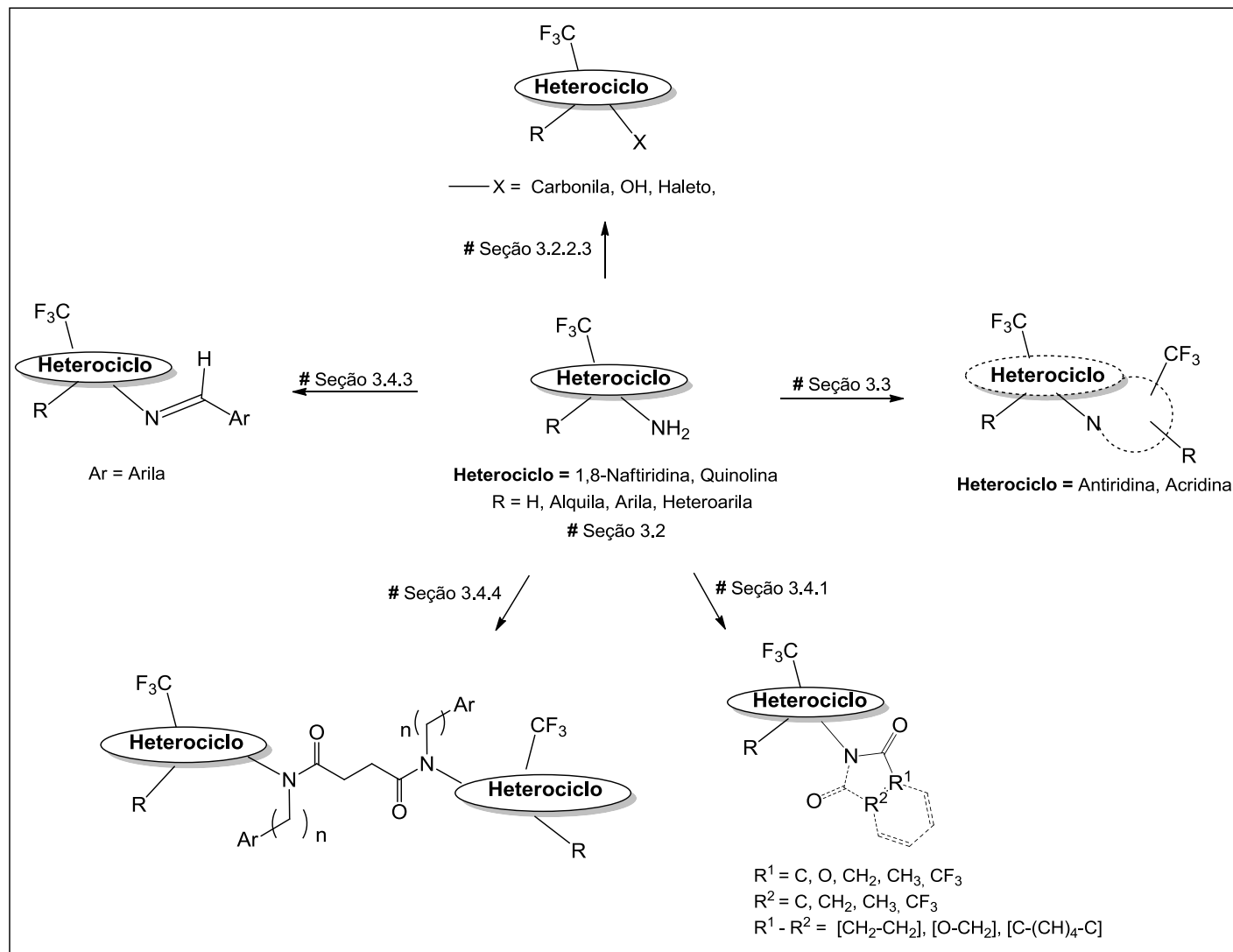
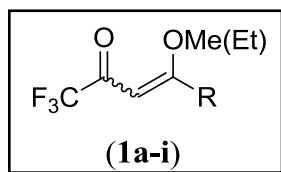


Figura 14 – Visão genérica das principais seções deste estudo.
Rosália Andrighetto – TESE DE DOUTORADO – UFSM - 2013

3.1 Numeração e Nomenclatura dos Compostos

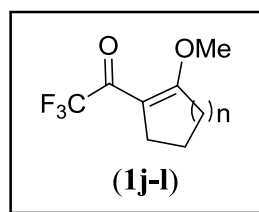
A numeração e a nomenclatura dos compostos adotada neste trabalho segundo o *Chemical Abstract* estão representadas nas Tabelas 1-29.

Tabela 1 - Numeração e nomenclatura dos compostos **1a-i**.

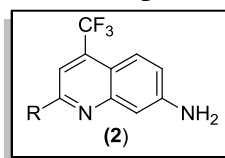


Composto	R	Nomenclatura
1a	H	(E)-4-Etóxi-1,1,1-triflúor-3-buten-2-ona
1b	CH ₃	1,1,1-Triflúor-4-metóxi-3-penten-2-ona
1c	C ₆ H ₄	4-Fenil-1,1,1-triflúor-4-metóxi-3-buten-2-ona
1d	4-FC ₆ H ₄	1,1,1-Triflúor-4-(4-fluorfenil)-4-metóxi-3-buten-2-ona
1e	4-BrC ₆ H ₄	4-(4-Bromofenil)-1,1,1-triflúor-4-metóxi-3-buten-2-ona
1f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	1,1,1-Triflúor-4-(4-metilfenil)-4-metóxi-3-buten-2-ona
1g	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	1,1,1-Triflúor-4-metóxi-4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona
1h	2-Furila	1,1,1-Triflúor-4-(2-furila)-4-metóxi-3-buten-2-ona
1i	2-Tienila	1,1,1-Triflúor-4-metóxi-4-(2-tienil)-3-buten-2-ona

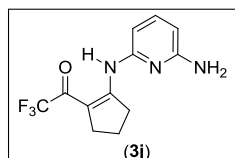
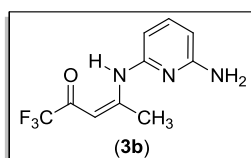
Tabela 2 - Numeração e nomenclatura dos compostos **1j-l**.



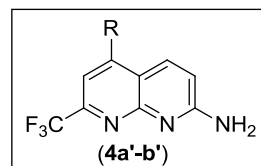
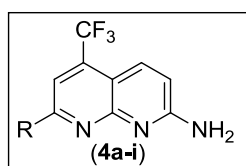
Composto	n	Nomenclatura
1j	1	2-Trifluoroacetil-1-metoxiciclopenteno
1k	2	2-Trifluoroacetil-1-metoxicicloexeno
1l	3	2-Trifluoroacetil-1-metoxiciclohepteno

Tabela 3 - Nomenclatura genérica para os compostos **2**.

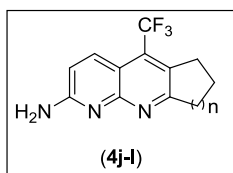
Composto	Nomenclatura
2	2-(Alquila/arila/heteroarila)-7-amino-4-(trifluormetil)quinolina

Tabela 4 - Numeração e nomenclatura dos compostos **3b** e **3j**.

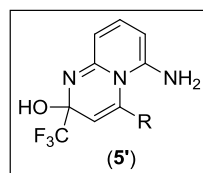
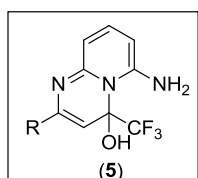
Composto	Nomenclatura
3b	(3Z)-4-(3-Aminopiridin-2-ilamino)-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona
3j	2-(6-Aminopiridin-2-ilamino)-1-trifluoroacetil-ciclopent-1-eno

Tabela 5 - Numeração e nomenclatura dos compostos **4a'-b'** e **4a-i**.

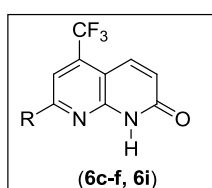
Composto	R	Nomenclatura
4a'	H	2-Amino-7-trifluormetil-1,8-naftiridina
4a	H	2-Amino-5-trifluormetil-1,8-naftiridina
4b'	CH ₃	2-Amino-7-trifluormetil-5-metil-1,8-naftiridina
4b	CH ₃	2-Amino-5-trifluormetil-7-metil-1,8-naftiridina
4c	C ₆ H ₄	2-Amino-7-fenil-5-trifluormetil-1,8-naftiridina
4d	4-FC ₆ H ₄	2-Amino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina
4e	4-BrC ₆ H ₄	2-Amino-7-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina
4f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2-Amino-5-trifluormetil-7-(4-metilfenil)-1,8-naftiridina
4g	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	2-Amino-5-trifluormetil-7-(4-metoxifenil)-1,8-naftiridina
4h	2-Furila	2-Amino-5-trifluormetil-7-(2-furil)-1,8-naftiridina
4i	2-Tienila	2-Amino-5-trifluormetil-7-(2-tienil)-1,8-naftiridina

Tabela 6 - Numeração e nomenclatura dos compostos **4j-l**.

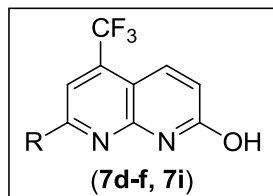
Composto	n	Nomenclatura
4j	1	2-Amino-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>][1,8]naftiridina
4k	2	2-Amino-5-trifluormetil-6,7,8,9-tetraidrobenzo[<i>b</i>][1,8]naftiridina
4l	3	2-Amino-5-trifluormetil-7,8,9,10-tetraidro-6 <i>H</i> -ciclohepta[<i>b</i>][1,8]naftiridina

Tabela 7 - Nomenclatura genérica para os compostos **5** e **5'**.

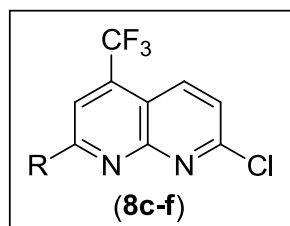
Composto	Nomenclatura
5	2-(Alquila/arila/heteroarila)-6-amino-4-(trifluormetil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2-a]pirimidin-4-ol
5'	4-(Alquila/arila/heteroarila)-6-amino-2-(trifluormetil)-2 <i>H</i> -pirido[1,2-a]pirimidin-4-ol

Tabela 8 - Numeração e nomenclatura dos compostos **6c-f, 6i**.

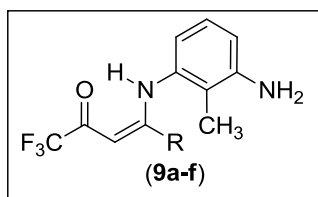
Composto	R	Nomenclatura
6c	Ph	7-Fenil-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-ona
6d	4-FC ₆ H ₄	7-(4-Fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-ona
6e	4-BrC ₆ H ₄	7-(4-Bromofenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-ona
6f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	5-Trifluormetil-7-(4-metilfenil)-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-ona
6i	2-Tienila	5-Trifluormetil-7-(2-tienil)-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-ona

Tabela 9 - Numeração e nomenclatura dos compostos **7d-f, 7i**.

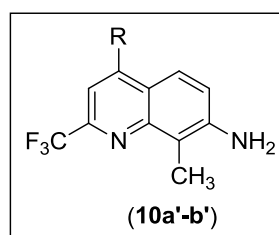
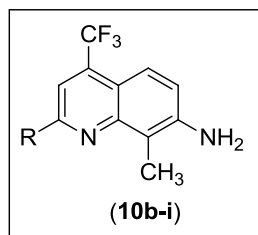
Composto	R	Nomenclatura
7d	4-FC ₆ H ₄	7-(4-Fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2-ol
7e	4-BrC ₆ H ₄	7-(4-Bromofenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2-ol
7f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	5-Trifluormetil-7-(4-metilfenil)-1,8-naftiridin-2-ol
7i	2-Tienila	5-Trifluormetil-7-(2-tienil)-1,8-naftiridin-2-ol

Tabela 10 - Numeração e nomenclatura dos compostos **8c-f**.

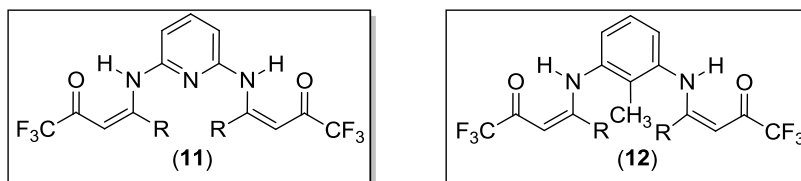
Composto	R	Nomenclatura
8c	Ph	7-Cloro-2-fenil-4-trifluormetil-1,8-naftiridina
8d	4-FC ₆ H ₄	7-Cloro-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-1,8-naftiridina
8e	4-BrC ₆ H ₄	2-(4-Bromofenil)-7-cloro-4-trifluormetil-1,8-naftiridina
8f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	7-Cloro-4-trifluormetil-2-(4-metilfenil)-1,8-naftiridina

Tabela 11 - Numeração e nomenclatura do composto **9a-f**.

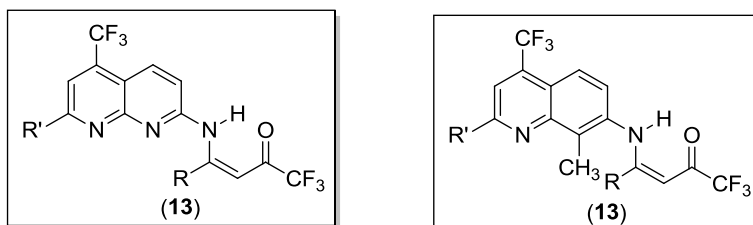
Comp.	R	Nomenclatura
9a	H	(3Z)-4-(3-Amino-2-metilnilino)-1,1,1-trifluór-3-buten-2-ona
9b	CH ₃	(3Z)-4-(3-Amino-2-metilnilino)-1,1,1-trifluór-3-penten-2-ona
9c	Ph	(3Z)-4-(3-Amino-2-metilnilino)-4-fenil-1,1,1-trifluór-3-buten-2-ona
9d	4-FC ₆ H ₄	(3Z)-4-(3-Amino-2-metilnilino)-1,1,1-trifluór-4-(4-fluorfenil)-3-buten-2-ona
9e	4-BrC ₆ H ₄	(3Z)-4-(3-Amino-2-metilnilino)-4-(4-bromofenil)-1,1,1-trifluór-3-buten-2-ona
9f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	(3Z)-4-(3-Amino-2-metilnilino)-1,1,1-trifluór-4-(4-metilfenil)-3-buten-2-ona

Tabela 12 - Numeração e nomenclatura dos compostos **10a'-b'** e **10b-i**.

Composto	R	Nomenclatura
10a	H	7-Amino-4-trifluormetil-8-metilquinolina
10a'	H	7-Amino-2-trifluormetil-8-metilquinolina
10b	CH ₃	7-Amino-4-trifluormetil-2-metil-8-metilquinolina
10b'	CH ₃	7-Amino-2-trifluormetil-4-metil-8-metilquinolina
10c	C ₆ H ₄	7-Amino-2-fenil-4-trifluormetil-8-metilquinolina
10d	4-FC ₆ H ₄	7-Amino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina
10e	4-BrC ₆ H ₄	7-Amino-2-(4-bromofenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina
10f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	7-Amino-4-trifluormetil-8-metil-2-(4-metilfenil)quinolina
10g	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	7-Amino-4-trifluormetil-8-metil-2-(4-metoxifenil)quinolina
10h	2-Furila	7-Amino-4-trifluormetil-2-(2-furila)-8-metilquinolina
10i	2-Tienila	7-Amino-4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolina

Tabela 13 – Nomenclatura genérica para os compostos **11** e **12**.

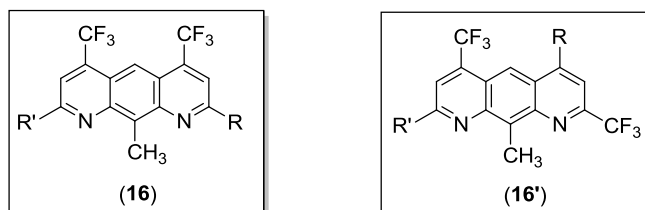
Composto	Nomenclatura
11	(Z,Z)-N,N'-Bis[1,1,1-trifluór-4-(alquila/arila/heteroarila)-2-oxo-3-buten-4-il]-2,6-diaminopiridina
12	(Z,Z)-N,N'-Bis[1,1,1-trifluór-4-(alquila/arila/heteroarila)-2-oxo-3-buten-4-il]-2,6-diaminotolueno

Tabela 14 - Nomenclatura genérica para os compostos **13** e **14**.

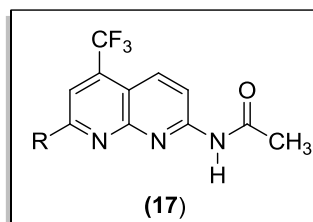
Composto	Nomenclatura
13	(Z)-4-(Alquila/arila/heteroarila)-1,1,1-trifluór-4-((8-metil-2-(alquila/arila/heteroarila)-4-(trifluormetil)naftiridin-7-il)amino)but-3-en-2-ona
14	(Z)-4-(Alquila/arila/heteroarila)-1,1,1-trifluór-4-((8-metil-2-(alquila/arila/heteroarila)-4-(trifluormetil)quinolin-7-il)amino)but-3-en-2-ona

Tabela 15 - Nomenclatura genérica para os compostos **15** e **15'**.

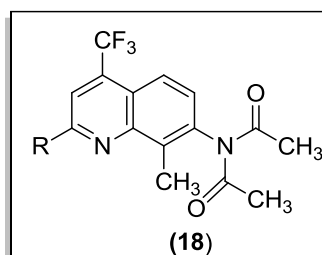
Composto	Nomenclatura
15	2,8-di(Alquila/arila/heteroarila)-4,6-bis(trifluormetil)pirido[2,3-b][1,8]naftiridina
15'	2,6-di(Alquila/arila/heteroarila)-4,8-bis(trifluormetil)pirido[2,3-b][1,8]naftiridina

Tabela 16 - Numeração e nomenclatura dos compostos **16** e **16'**.

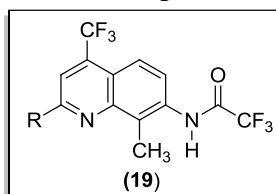
Composto	Nomenclatura
16	2,8-di(Alquila/arila/heteroarila)-10-metil-4,6-bis(trifluormetil)pirido[3,2-g]quinolina
16'	2,6-di(Alquila/arila/heteroarila)-10-metil-4,8-bis(trifluormetil)pirido[3,2-g]quinolina

Tabela 17 - Numeração e nomenclatura dos compostos **17**.

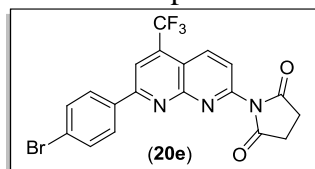
Composto	R	Nomenclatura
17c	C ₆ H ₄	2-Acetilamino-7-fenil-5-trifluormetil-1,8-naftiridina
17d	4-FC ₆ H ₄	2-Acetilamino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina
17e	4-BrC ₆ H ₄	2-Acetilamino-7-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina
17i	2-Tienila	2-Acetilamino-5-trifluormetil-7-(2-tienil)-1,8-naftiridina

Tabela 18 - Numeração e nomenclatura dos compostos **18**.

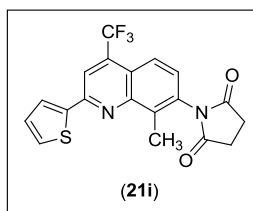
Comp.	R	Nomenclatura
18c	C ₆ H ₄	7-Diacetilamino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina
18d	4-FC ₆ H ₄	7-Diacetilamino-2-fenil-4-trifluormetil-8-metilquinolina
18e	4-BrC ₆ H ₄	7-Diacetilamino-2-(4-bromofenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina
18i	2-Tienila	7-Diacetilamino-4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolina

Tabela 19 - Numeração e nomenclatura dos compostos **19**.

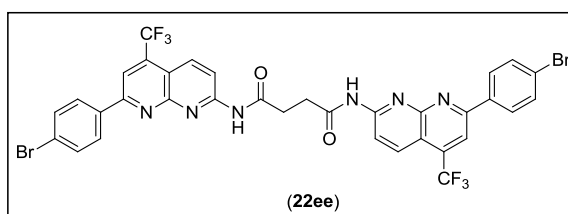
Comp.	R	Nomenclatura
19c	C ₆ H ₄	2-(4-Fenil)-7-trifluoracetilamino-4-trifluormetil-8-metilquinolina
19d	4-FC ₆ H ₄	7-Trifluoracetilamino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina
19e	4-BrC ₆ H ₄	2-(4-Bromofenil)-7-trifluoracetilamino-4-trifluormetil-8-metilquinolina
19i	2-Tienila	7-Trifluoracetilamino-4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolina

Tabela 20 - Numeração e nomenclatura do composto **20e**.

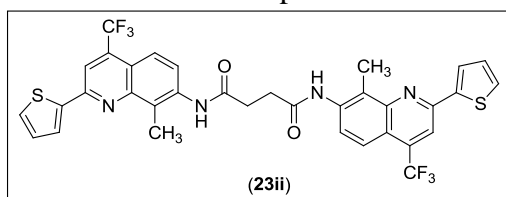
Composto	Nomenclatura
20e	1-(7-(4-Bromofenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)pirrolidin-2,5-diona

Tabela 21 - Numeração e nomenclatura do composto **21i**.

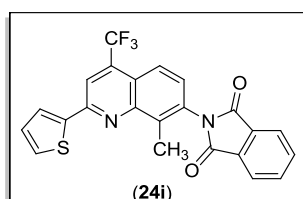
Composto	Nomenclatura
21i	<i>N</i> -(4-Trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolin-7-il)pirrolidin-2,5-diona

Tabela 22 - Numeração e nomenclatura do composto **22ee**.

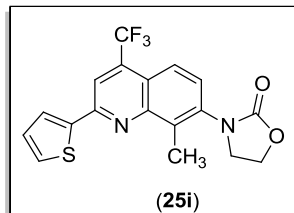
Composto	Nomenclatura
22ee	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁴ -Bis(7-(4-bromofenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)succinamida

Tabela 23 - Numeração e nomenclatura do composto **23ii**.

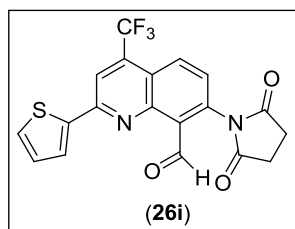
Composto	Nomenclatura
23ii	N^1, N^4 -bis(4-Trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolin-7-il)succinamida

Tabela 24 - Numeração e nomenclatura do composto **24i**.

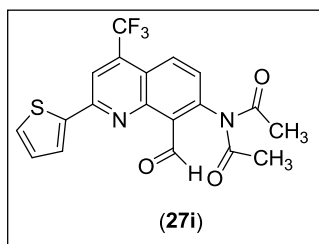
Composto	Nomenclatura
24i	2-(4-(Trifluormetil)-8-metil-2-(2-tienil)-quinolin-7-il)isoindolina-1,3-diona

Tabela 25 - Numeração e nomenclatura do composto **25i**.

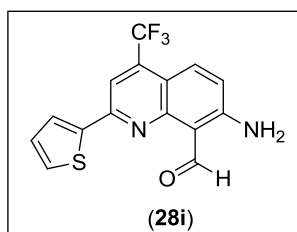
Composto	Nomenclatura
25i	3-(4-(Trifluormetil)-8-metil-2-(2-tienil)-quinolin-7-il)oxazolidin-2-ona

Tabela 26 - Numeração e nomenclatura do composto **26i**.

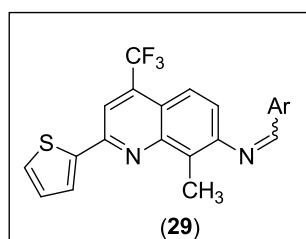
Composto	Nomenclatura
26i	1-(4-(Trifluormetil)-8-formil-2-(2-tienil)quinolin-7-il)pirrolidina-2,5-diona

Tabela 27 - Numeração e nomenclatura do composto **27i**.

Composto	Nomenclatura
27i	<i>N</i> -Acetil- <i>N</i> -(8-formil-4-trifluormetil-2-(2-tienil)quinolin-7-il)acetamida

Tabela 28 - Numeração e nomenclatura do composto **28i**.

Composto	Nomenclatura
28i	7-Amino-4-trifluormetil-8-formil-2-(2-tienil)quinolina

Tabela 29 - Numeração e nomenclatura dos compostos **29**.

Composto	Ar	Nomenclatura
29im	C ₆ H ₅	7-[(Benzilideno)amino]-4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolina
29in	2-OHC ₆ H ₄	4-Trifluormetil-7-[(2-hidroxibenzilideno)amino]-8-metil-2-(2-tienil)quinolina

3.2 Reações de 4-Alcóxi-4-alquila[arila(heteroarila)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (1) com Diamino Arenos

Uma consulta à literatura demonstra que há uma dificuldade quanto ao controle regioquímico de reações envolvendo a síntese de estruturas com anéis piridínicos arila-geminados trifluormetil- ou bis-trifluormetil-substituídos. Considerando o fato que 4-alcóxi-4-alquila[arila(heteroarila)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (1) possuem reatividade diferenciada em seus dois centros eletrofílicos, propiciando regioseletividade nas suas reações com dinucleófilos, investigou-se o comportamento das cetonas **1** em reações com os dinucleófilos 1,3-fenilenodiamina (1,3-FDA),^{56,57} 2,6-diaminopiridina (2,6-DAP)^{58a} e 2,6-diaminotolueno (2,6-DAT),^{59a} a partir de reações convencionais, bem como, avaliou-se a síntese regioseletiva de séries inéditas de 1,7-fenantrolinas,^{56,57} 7-aminoquinolinas,^{56,57,59a} acridinas, 2-amino-1,8-naftiridinas,^{58a} antiridinas e heterociclos derivados.^{58b,59b}

Enaminonas, por sua vez, são reagentes facilmente obtidos e sua química tem recebido muita atenção nos últimos anos.^{11,40-43,52,53,56-58a,60,69,113-115} Estes compostos enamino carbonílicos representam uma classe de versáteis precursores sintéticos que combinam a nucleofilicidade de enaminas com a eletrofilicidade de enonas por apresentar três centros nucleofílicos e dois centros eletrofílicos (Figura 7). O grupo de pesquisa NUQUIMHE vem relatando reações com uma sequência de adição / eliminação levando a síntese de trifluor(cloro)acetil enaminas a partir das reações entre 1-naftilamina,¹¹ *o*-fenilenodiamina,⁵² *m*-fenilenodiamina,^{56,57} *o*-aminofenol,⁵³ *S,S*-dimetilsulfoximida¹¹³ e 4-alcóxi-4-alquila(arila[heteroarila])-1,1,1-trifluór-3-en-2-onas.

A seguir, apresenta-se a discussão dos resultados obtidos das reações de **1a-i** e os dinucleófilos 1,3-FDA, 2,6-DAP e 2,6-DAT, visando o isolamento e elucidação estrutural dos possíveis intermediários acíclicos enaminonas monossustituídas ou bis-enaminonas, bem como, a obtenção de heterociclos trifluormetil substituídos a partir de reações de ciclocondensação conforme a proporção molar empregada, 1:1 ou 2:1, respectivamente.

¹¹³ Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T. R.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N., Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1431.

¹¹⁴ Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodrigues, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine. Chem.* **2005**, 126, 1384.

¹¹⁵ a) Elassar, A.-Z. A.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8463. b) Singh, P.; Sharma, P.; Bisetty, K.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8478.

3.2.1 Reações de 4-Alcóxi-4-4-alkuila[arila(heteroarila)]-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (1a-i) com o Dinucleófilo 1,3-Fenilenodiamina (1,3-FDA)

Inicialmente, demonstramos que as reações de **1** com 1,3-fenilenodiamina (1,3-FDA) permitem isolar uma variedade de *N,N'*-bis-(oxotrifluoralquenil)-1,3-fenilenodiaminas (47 -91 %), a partir do ataque dos elétrons livres dos átomos de nitrogênios dos amino grupos aos carbonos- β dos trifluoracetil enol éteres **1**. Quando estes compostos bis-enaminonas foram aquecidos na presença de ácido polifosfórico (PPA: 3,0 g P_2O_5 + 2 mL H_3PO_4 / 2 mmol, 165 °C, 36 h), rotas seletivas de fechamento dos anéis foram observadas, incluindo ciclocondensação direta, hidrólise e recombinação, o que levou a síntese simultânea de 4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolinas e 7-amino-4-(trifluormetil)quinolinas (Esquema 42).^{56,57} Não foram isolados compostos do tipo 4,10-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolinas, que seriam os produtos esperados a partir da ciclização intramolecular das bis-enaminonas, assim como isômeros de estrutura linear bis-trifluormetil pirido[g]quinolinas também não foram formados.

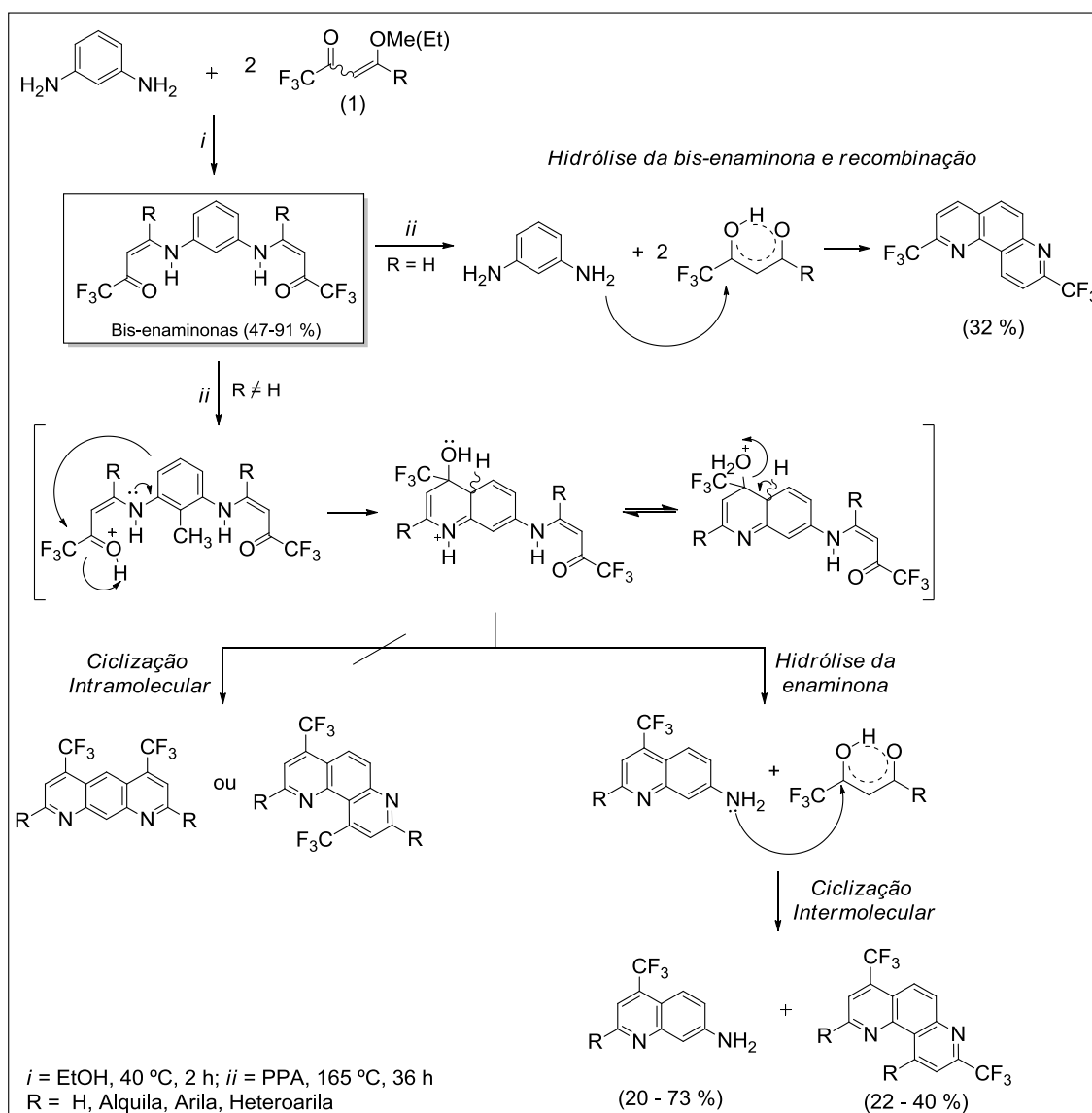
Estes interessantes resultados demonstraram que o modo de ciclização para a bis-enaminona não substituída ($R = H$) difere quanto ao observado para as bis-enaminonas substituídas ($R \neq H$), nas mesmas condições de reação.^{56,57} Neste primeiro caso, isolou-se a 1,7-fenantrolina-2,8-bis(trifluormetil), não esperada, em vez da 1,7-fenantrolina-4,10-bis(trifluormetil), evidenciando a ocorrência de hidrólises e rearranjos a partir da bis-enaminona durante o processo de ciclização.

O mecanismo proposto para a síntese das 4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolinas foi sugerido levando-se em consideração as estruturas das 4-trifluormetil-7-aminoquinolinas obtidas pela mesma rota sintética como co-produtos. O PPA obtido a partir da reação entre o ácido fosfórico, fornecido como uma solução aquosa concentrada a 85 %, e o pentóxido de fósforo, com aquecimento a 90 °C, no meio reacional se dissocia liberando H^+ que atua como ácido de Lewis aumentando a eletrofilicidade do carbono carbonílico. A primeira etapa consiste na protonação do derivado carbonilado, levando a formação do íon oxônio. O par de elétrons não ligantes do nitrogênio ativa as posições *orto* e *para* do anel aromático. A etapa seguinte consiste no ataque do par de elétrons do anel à carbonila ocorrendo à formação do íon imínio, que após a perda de uma molécula de água leva à restituição do meio ácido e estabelece a aromaticidade do anel formado.

Devido à presença de água o outro *N*-substituinte da bis-enaminona é hidrolizado antes de sofrer o processo de ciclização intramolecular que levaria a formação do segundo anel

esperado, regenerando o amino grupo. Assim, o produto da primeira ciclização é hidrolizado ao derivado carbonilado resultando na aminoquinolina correspondente. Este sistema diazabicyclo formado surge como um intermediário atuando como um novo nucleófilo para a próxima etapa do processo de ciclização. À medida que o intermediário aminoquinolina é formado, o par de elétrons livres do amino grupo ataca a carbonila eletrofílica do dicarbonílico resultante da hidrólise. O par de elétrons não ligantes do nitrogênio da função enamina ativa a posição *orto* do anel aromático levando ao ataque ao carbono da imina. Ocorre prototropismo estabelecendo a aromaticidade do anel formado levando aos compostos ciclizados (Esquemas 42).

Esquema 42:

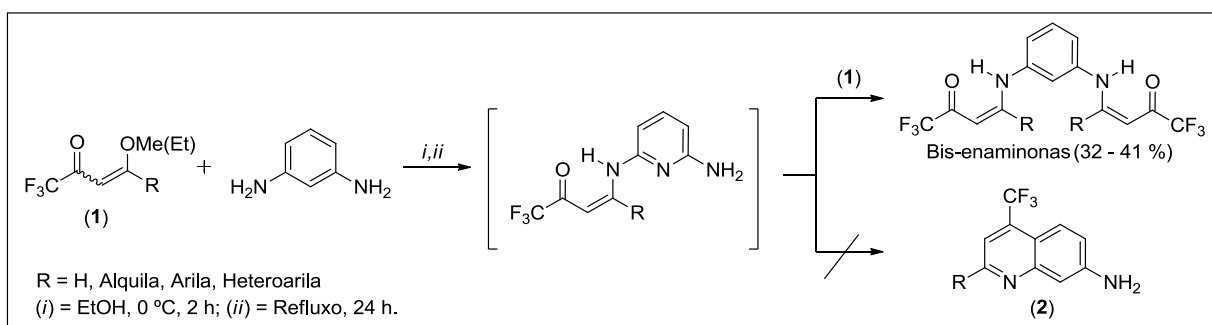


Avaliou-se à preparação das 7-amino-4-(trifluormetil)quinolinas **2**, primeiramente obtidas como co-produtos, a partir de uma rota sintética empregando os reagentes **1** e 1,3-FDA em proporção molar 1:1 equivalente, na qual a ciclização ocorresse em passo reacional único e sob condições reacionais brandas. As condições reacionais foram otimizadas empregando a enona **1d** (0,50 g; 2 mmol e 0,99 g; 4 mmol) e 1,3-FDA (0,21 g; 2 mmol), variando-se o solvente, na ausência ou presença de catalisador, em diferentes temperaturas e tempos de reação, conforme descrito na Tabela 30. Através de Cromatografia de Camada Delgada (CCD) e análise dos dados obtidos pelo CG-EM e RMN de ^1H , observou-se que os correspondentes compostos bis-enaminocetônicos constituem-se os produtos preferencialmente obtidos (32 – 41 %), mesmo procedendo-se as reações com os reagentes em proporção molar 1:1 equivalentes ou empregado 1,3-FDA em excesso. Demonstrando que a medida que ocorre a monossustituição – formação de uma fração enaminona – o amino grupo livre permanece altamente reativo e reage com mais um equivalente de **1** (Esquema 43).

Tabela 30 - Condições reacionais empregando a enona **1d** e 1,3-FDA.

Reação (N°)	N° de mols 1d / 1,3-FDA	Solvente	Catalisador	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^[c]
1 ^[a]	2 / 2	EtOH	[b]	refluxo	24	35
2 ^[a]	2 / 4	EtOH	[b]	refluxo	24	41
3	2 / 2	EtOH	ZnCl ₂	78	24	33
4	2 / 4	EtOH	H ₂ SO ₄	78	24	32
5	2 / 2		TFA	refluxo	7	32
6	2 / 2		TFA	refluxo	36	33
7	2 / 4		TFA	refluxo	7	32

[a] Adição lenta da enona **1d** (20 mL EtOH) à solução de 1,3-FDA (20 mL EtOH), à 0 °C por 2 horas. [b] Reação conduzida sem a presença de catalisador. [c] Bis-enaminonas foram os produtos majoritários das reações.

Esquema 43:

3.2.2 Reações de β -Alcoxivinil Trifluormetil Cetonas 1a-i e 2-Trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos 1j-l com o Dinucleófilo 2,6-Diaminopiridina (2,6-DAP)

A revisão da literatura mostra que a síntese de naftiridinas e derivados tem sido pouco explorada e que exemplos de 1,8-naftiridinas trifluormetiladas, já descritos, estão associados com atividades biológicas satisfatórias,⁹² a incorporação do grupo trifluormetila em uma variedade de 2-amino-1,8-naftiridinas pode fornecer intermediários altamente desejáveis para a síntese de novos fármacos. Assim, devido à grande importância biológica e emprego de amino-naftiridinas como matéria-prima para a síntese de novos heterociclos tri- e tetracíclicos, o desenvolvimento de novas abordagens sintéticas é uma área ativa de grande interesse na pesquisa.^{29,83}

Embora as reações de 4-alcóxi-4-alquila[arila(heteroarila)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**1a-i**) com aminas primárias e secundárias têm sido bem documentadas,^{11,52,53,56,57,69} não há relatos na literatura de reações entre β -alcoxivinil trifluormetil cetonas como precursores 1,3-eletrofílicos e 2,6-DAP como precursor nucleofílico. Sendo assim, considerando a importância dos heterociclos trifluormetilados, como uma extensão da nossa pesquisa, tivemos como objetivo o estudo do comportamento químico das reações de 4-alcóxi-4-alquila[arila(heteroarila)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**1a-i**) e 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (**1j-l**) com 2,6-DAP, uma diamina heteroarômica simétrica, visando a síntese de novos heterociclos nitrogenados trifluormetilados (Esquemas 44 e 48).

3.2.2.1 Síntese de 2-amino-1,8-naftiridinas 4a-i

Tendo em vista que o objetivo principal visa à obtenção de compostos heterocíclicos a partir de reações empregando condições brandas e um menor número de etapas possível, as otimizações foram realizadas buscando melhorar os seus rendimentos a partir da rota sintética desejada. As condições reacionais foram determinadas inicialmente para a síntese do composto 2-amino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (**4d**), variando-se o tempo e a temperatura reacional como mostra a Tabela 31.

Tabela 31 - Otimização das condições reacionais para a síntese do composto 2-amino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (**4d**).

Reação (N°)	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	H ₂ SO ₄ ^[a]	60	5	^[d]
2	H ₃ PO ₄ ^[a]	90	5	^[d]
3	CH ₃ OH ^[b]	t.a	2	19
4	CH ₃ OH ^[c]	t.a.	2	25
5	CH ₃ OH ^[c]	refluxo	8	48
6	CH ₃ OH ^[c]	refluxo	12	50
7	CH ₃ OH ^[c]	refluxo	16	51
8	CH₃OH^[c]	refluxo	24	65
9	CH ₃ OH ^[b]	refluxo	24	50
10	CH ₃ OH ^[c]	refluxo	36	59

[a] Reações conduzidas empregando 2 mmol da enona **1d** (0,48 g) e 2 mmol de 2,6-DAP (0,22 g) em 15 mL de ácido. [b] Adição única à temperatura ambiente da enona **1d** (2,48 g; 10 mmol) à uma solução de 2,6-DAP (1,08 g; 10 mmol, em 40 mL de CH₃OH). [c] Adição lenta de uma solução de **1d** (2,48 g; 10 mmol, em 40 mL de CH₃OH), à solução de 2,6-DAP (1,08 g; 10 mmol, em 40 mL de CH₃OH) à 0 °C, por 2 horas. [d] Mistura de compostos (dicarbonílico, enaminona e aminoquinolina).

Foram realizadas reações com base em trabalhos que descrevem a síntese de derivados naftiridínicos a partir do dinucleófilo 2,6-DAP, em meio ácido H_3PO_4 (Esquemas 27 e 28)^{97,98} e H_2SO_4 (Esquema 29).⁹² Devido a uma baixa solubilidade do precursor 2,6-DAP em solventes como etanol ou acetona, as reações para a otimização foram conduzidas apenas em meio ácido (Reações 1 e 2, Tabela 31) ou em metanol puro como solvente (Reações 3-10, Tabela 31), buscando o melhor procedimento reacional. Em meio ácido há uma perda de regioseletividade dos precursores β -alcoxivinil cetonas e observa-se a clivagem do *N*-substituinte com formação do dicarbonílico, identificado por espectrometria de RMN de ^1H e CG-EM.

De acordo com a literatura os compostos β -enamino cetonas em reações de ciclização podem levar a obtenção do isômero 4- CF_3 (posição *para* ao átomo de nitrogênio do anel aromático formado)^{11,56,57,60,79} ou a ciclização pode ocorrer deixando o grupamento CF_3 em posição adjacente ao nitrogênio do anel, conduzindo assim ao isômero 2- CF_3 .^{56,57,73,79,111} Algumas reações levam a mistura de ambos os isômeros 2- CF_3 e 4- CF_3 .^{78-80,98} Ambas as formas de ciclização estão descritas na literatura para a síntese de quinolinas,^{69,73,78-80,111} benzo[*h*]quinolinas,⁸⁰ naftiridinas⁸⁰ e, recentemente, foi verificada pela primeira vez na síntese de compostos tricíclicos, a partir da caracterização estrutural de diferentes 1,7-fenantrolinas.^{56,57} Nossas investigações revelaram que o modo de ciclização para a bis-enaminona não substituída $[1,3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-(NHCH=CHC(O)CF}_3)_2]$ difere quanto ao observado para as bis-enaminonas substituídas $[1,3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-(NHCR=CHC(O)CF}_3)_2]$, sendo $\text{R} \neq \text{H}$] (Esquema 42).

As reações empregando 1,1,1-trifluór-2,4-pentanodionae e 2-aminopiridina⁸⁰ (Esquema 23) ou 2,6-diaminopiridina (Esquema 28)⁹⁸ conduzem a mistura de produtos 2- e 4- CF_3 -1,8-naftiridinas. Linderman e Kirillos⁷⁹ e, posteriormente, Gerus e col.⁶⁹ descreveram a síntese de 2- CF_3 -quinolina como único produto do aquecimento em meio PPA da enaminona derivada da reação de β -etoxivinil trifluormetil cetona **1a** com anilina (Esquema 32). Schlosser e col.,^{78,111} demonstraram em seus estudos o efeito dos substituintes nas reações de síntese de 2- CF_3 e 4- CF_3 -quinolinas e verificaram a ocorrência de hidrólise e recombinações conforme mostram os Esquemas 39, 40 e 41.

Sendo assim, conforme os resultados obtidos através dos estudos realizados por Schlosser e col.,^{78,111} Linderman e Kirillos,⁷⁹ envolvendo a síntese de compostos quinolínicos a partir de enaminonas trifluormetil substituídas derivadas da β -etoxivinil trifluormetil cetona **1a** e levando em consideração as recentes investigações realizadas pelo grupo NUQUIMHE

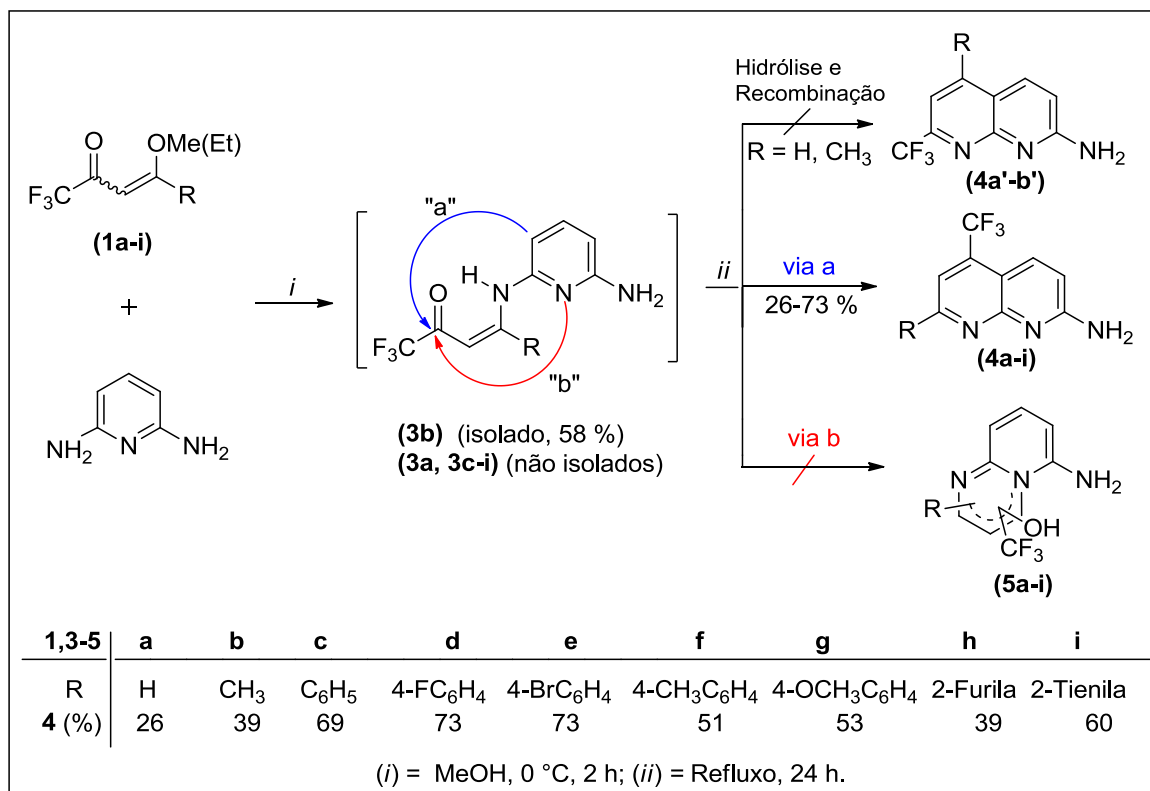
na síntese de compostos *azatricíclicos*,^{56,57} onde rotas seletivas de fechamento dos anéis foram observadas, incluindo ciclocondensação direta, hidrólise e recombinação poderia se esperar a obtenção dos compostos 2-CF₃-1,8-naftiridinas **4a'-b'**, quando R = H e CH₃, como produtos contendo o grupo CF₃ em posição adjacente ao átomo de nitrogênio do anel aromático formado (Esquema 44). No entanto, a metodologia empregada para as reações (refluxo em solvente metanol) permitiu a obtenção regioseletiva dos produtos com o grupo CF₃ em posição *para* ao átomo de nitrogênio do anel aromático formado, sem ocorrência de reações paralelas de hidrólise e recombinação, de forma que não foram obtidos os compostos **4a'-b'**.

Além disso, a reatividade do átomo de nitrogênio endocíclico do anel piridínico π -deficiente frente ao grupo carbonila da fração enamino cetônica poderia conduzir aos compostos pirimidínicos **5a-i** como produtos das reações (Esquema 44, *via b*). No entanto, embora a formação de pirimidinas ocorra com frequência para derivados de aminopiridinas,^{16,93,95} as reações entre **1a-i** e 2,6-DAP conduziram somente aos heterociclos 1,8-naftiridinas **4a-i**.

Através de Cromatografia de Camada Delgada (CCD) e análise dos dados descritos na Tabela 31 determinou-se que β -alcoxivinil trifluormetil cetonas (10 mmol, **1a-i**) quando adicionadas gota a gota à 2,6-DAP (1,08 g; 10 mmol), em metanol (40 mL) como solvente a 0 °C por 2 horas e após, empregando aquecimento sob refluxo por 24 horas, conduzem a síntese de 7-alquila[arila(heteroarila)]-2-amino-5-trifluormetil-1,8-naftiridinas (*via a*, **4a-i**) e não de amino-pirimidinas (*via b*, **5a-i**). A interrupção da reação entre a enona **1b** (1,68 g; 10 mmol) e 2,6-DAP (1,08 g; 10 mmol), após 2 horas à temperatura de 0 °C, permitiu também comprovar o caminho reacional com o isolamento da enamino cetona **3b** (0,28 g; 58 %) (Esquema 44).

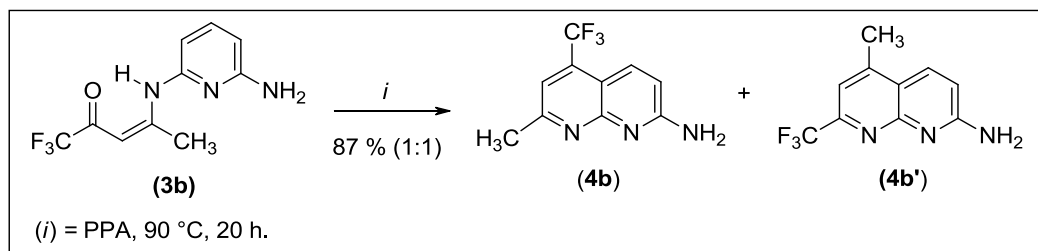
Os compostos **4a-i** foram facilmente isolados a partir de uma única etapa da reação entre β -alcoxivinil trifluormetil cetonas **1a-i** e 2,6-DAP com rendimentos de 26–73 %. Embora os compostos **4a** e **4b** tenham sido obtidos em rendimentos mais baixos de 26 e 39 %, respectivamente (Esquema 44), isto não é surpreendente, uma vez que a revisão detalhada da literatura mostra que os compostos derivados da enona **1a** apresentam um comportamento químico diferente de outras enonas,^{56,57} levando a heterociclos com rendimentos mais baixos^{58,69} e ainda, em muitos trabalhos, a ausência de ciclização tem sido relatada.^{11,93} O composto **4b** foi previamente sintetizado também em baixo rendimento (10-23%) por Eichler e col. a partir da reação de 1,1,1-trifluorpentano-2,4-diona e 2,6-DAP.⁹⁸

Esquema 44:



Subsequentemente, teve-se por objetivo investigar o comportamento químico do intermediário enamino cetona **3b** em meio PPA, a fim de verificar a regioseletividade da reação. Uma mistura dos isômeros **4b:4b'** foi obtida quando o composto **3b** foi aquecido à 90 °C por 20 horas (Esquema 45). A mistura destes isômeros, obtidos na proporção de 1:1, pode ser facilmente identificada uma vez que os grupos CH₃ e CF₃ apresentam diferentes deslocamentos químicos nos espectros de RMN de ¹H e ¹³C {¹H} para cada um dos isômeros. O composto 2-amino-5-trifluormetil-7-metil-1,8-naftiridina (**4b**) mostra um deslocamento químico na região de 133,8 ppm (C5, q, ²J_{CF} = 31 Hz) e 24,6 ppm para o grupo CH₃, enquanto o isômero 2-amino-7-trifluormetil-5-metil-1,8-naftiridina (**4b'**) apresenta um quarteto na região de 148,1 ppm (C7, q, ²J_{CF} = 34 Hz) e 17,5 ppm para o grupo CH₃. Além disso, ambos os isômeros apresentam diferentes tempos de retenção nos espectros de massas obtidos no CG/EM.

Esquema 45:

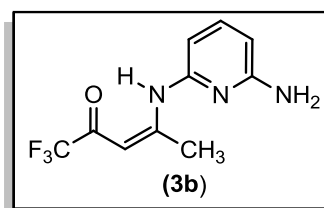


3.2.2.1.1 Purificação do composto (3Z)-4-(3-aminopiridin-2-ilamino)-1,1,1-trifluór-3-penten-2-ona (3b)

O composto **3b**, após ser isolado do meio reacional e recristalizado em etanol apresentou-se como sólido estável com coloração marrom, em rendimento de 58 %. O composto sintetizado foi caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C { ^1H } e CG/EM.

A Tabela 32 mostra o rendimento, o ponto de fusão e dados de análise elementar (C H N) para o composto **3b**.

Tabela 32 - Propriedade física, rendimento e análise elementar do composto **3b**.



Composto	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)		
				Calc./Exp. C	H	N
3b	58	130–132	C ₁₀ H ₁₀ F ₃ N ₃ O 245,08	48,98	4,11	17,14
				48,82	4,03	17,28

[a] Rendimento do produto recristalizado.

3.2.2.1.2 Identificação espectroscópica do composto (3Z)-4-(3-aminopiridin-2-ilamino)-1,1,1-trifluór-3-penten-2-ona (3b)

A identificação da estrutura do composto **3b** foi realizada com base nos dados de espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C { ^1H }, CG/EM e por comparação com dados de enamino compostos já conhecidos.^{11,56,57,60} Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C { ^1H } foram registrados

em DMSO- d_6 , utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os dados de RMN de ^1H , ^{13}C { ^1H } do composto **3b** estão descritos na Tabela 33.

O espectro de RMN de ^1H registrado em DMSO- d_6 para o composto **3b** (Figura 15) exibe um singleto na região de 12,69 ppm referente a hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio (NH). O sinal referente ao hidrogênio H-10 é o tripleto na região de 7,40 ppm com $J = 8$ Hz. Na região de 6,33 ppm, o espectro exibe um dubleto com $J = 8$ Hz, referente ao hidrogênio H-9, e outro dubleto em 6,34 com $J = 8$ Hz, referente ao hidrogênio H-11. O singleto característico do hidrogênio H-3, é observado em 5,49 ppm. Na região de 5,20 ppm, o espectro apresenta um singleto referente ao deslocamento dos dois hidrogênios ligados ao átomo de nitrogênio do amino grupo livre (NH_2). O singleto referente ao grupo metila aparece na região de 2,53 ppm (CH_3).

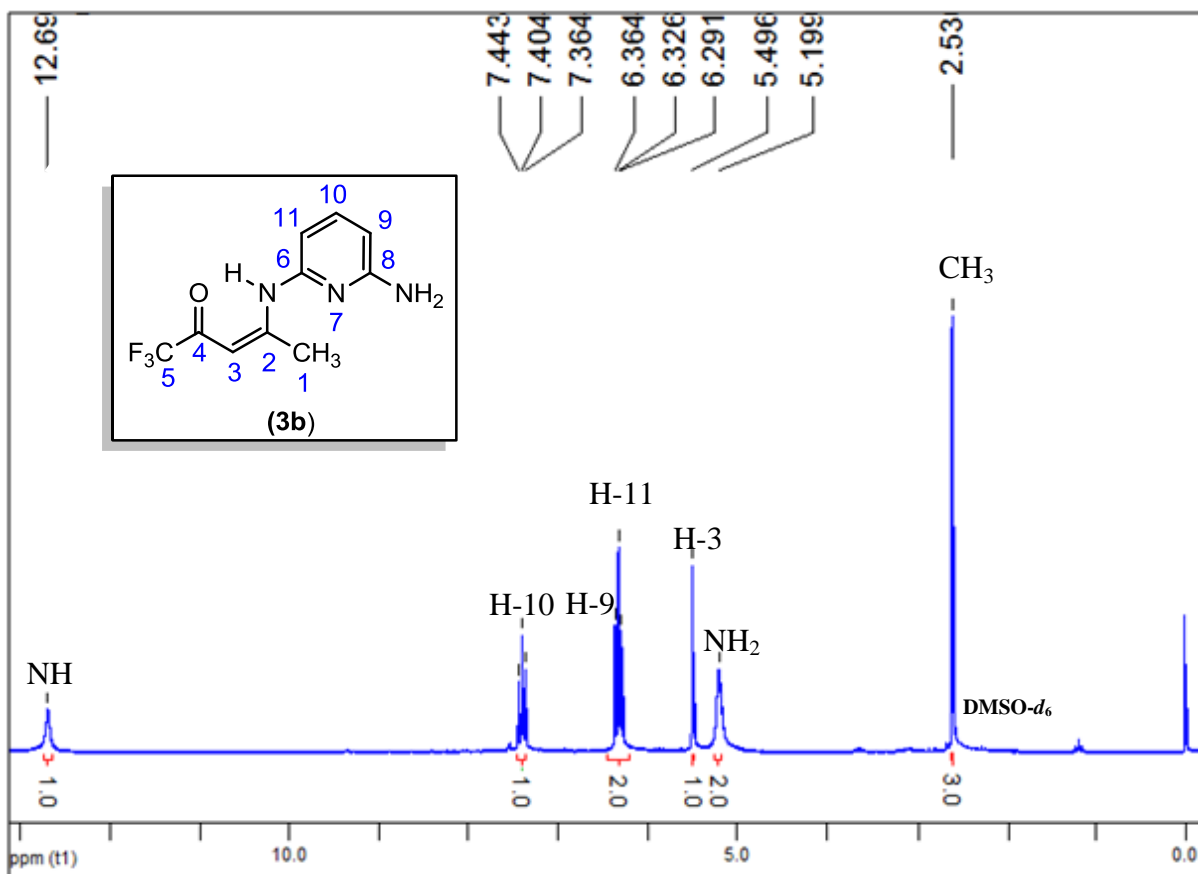


Figura 15 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de (3Z)-4-(3-aminopiridin-2-ilamino)-1,1,1-triflúor-3-penten-2-ona (**3b**), registrado em DMSO- d_6 .

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ registrado em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **3b** (Figura 16) mostra um sinal na região de 175,3 ppm em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 33$ Hz, referente ao carbono carbonílico C-4, ao qual está ligado o grupo CF_3 . O carbono vinílico C-2 apresenta sinal em 166,5 ppm. Os carbonos do anel 2,6-diaminopiridina apresentam sinal em 157,7 (C-8); 149,0 (C-6); 138,7 (C-10); 104,5 (C-9) e 103,8 ppm (C-11). O sinal referente ao grupo trifluormetílico (CF_3) aparece como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 288$ Hz em 116,6 ppm. O carbono vinílico C-3 apresenta sinal em 91,8 ppm. O grupo metila, substituinte ligado ao C-2, apresenta deslocamento químico na região de 21,7 ppm. Na Figura 16, o espectro do composto **3b** ilustra com detalhes os sinais característicos com suas respectivas constantes de acoplamento.

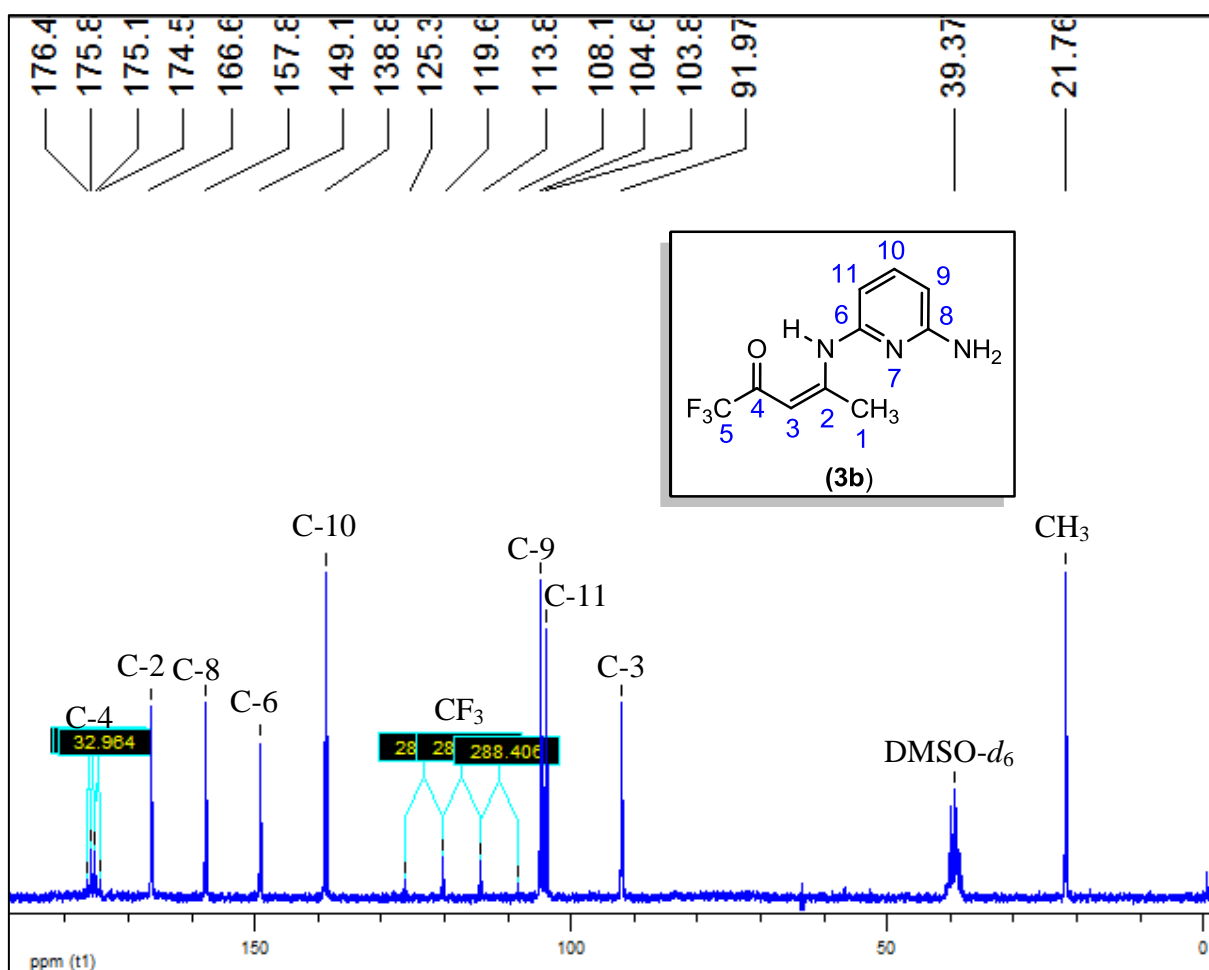
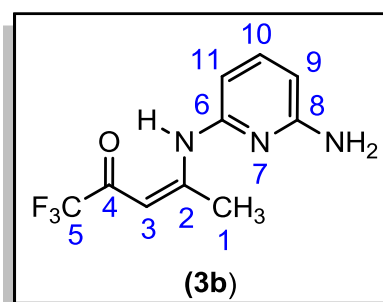


Figura 16 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de (3Z)-4-(3-aminopiridin-2-ilamino)-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona (**3b**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

Tabela 33 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **3b**.

Composto	R	RMN de ^1H [a]		RMN de ^{13}C [a]	
		δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)
3b	CH₃	12,69 (s, 1H, NH); 7,40 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-10); 6,33 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-9); 6,34 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-11); 5,49 (s, 1H, H-3); 5,20 (s, 2H, NH ₂); 2,53 (s, 3H, CH ₃).	175,3 (q, $^2J = 33$ Hz, C=O); 166,5 (C-2); 157,7 (C-8); 149,0 (C-6); 138,7 (C-10); 116,6 (q, $^1J = 288$ Hz, CF ₃); 104,5; 103,8 (C-9, C-11); 91,8 (C-3); 21,7 (CH ₃).		

[a] Espectros de RMN de ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz do composto **3b**, registrado em DMSO- d_6 como solvente e TMS como referência interna.

3.2.2.1.3 Espectrometria de massas do composto (3Z)-4-(3-aminopiridin-2-ilamino)-1,1,1-triflúor-3-penten-2-ona (3b)

O espectro de massas do composto **3b** apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando energia de ionização química. O provável mecanismo de fragmentação está representado no Esquema 46 e Figura 17. Os principais fragmentos que podem ser observados são: o íon molecular ($m/z = 246$), o fragmento resultante da perda do amino grupo ($m/z = 228$), o fragmento relativo à perda do amino grupo junto com um íon flúor ($m/z = 210$), o fragmento resultante da perda do grupo trifluormetilico ($m/z = 176$), o fragmento resultante da perda do grupo trifluoracetil ($m/z = 148$) e o íon relativo ao grupo CF₃ ($m/z = 69$).

Esquema 46:

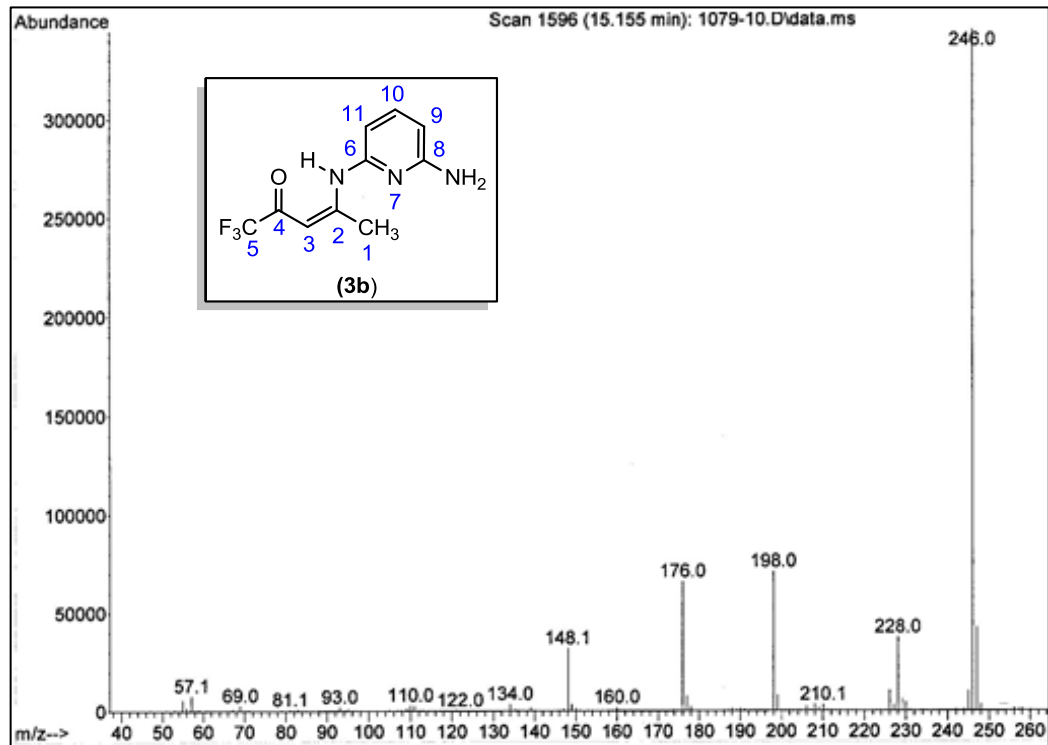
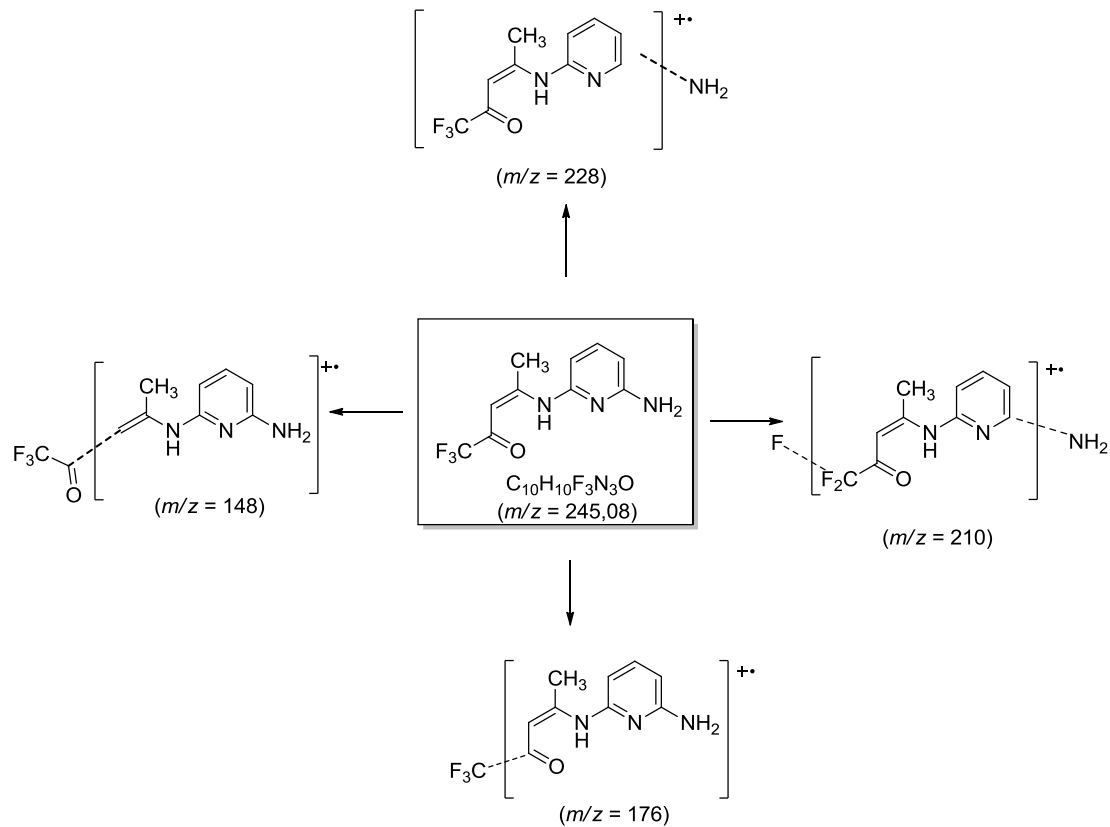
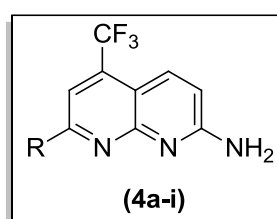


Figura 17 – Espectro de massas de (3Z)-4-(3-aminopiridin-2-ilamino)-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona (**3b**).

3.2.2.1.4 Purificação dos compostos 2-amino-1,8-naftiridinas 4a-i

Os compostos **4b-i** após serem isolados do meio reacional e recristalizados em etanol ou purificado por cromatografia utilizando como eluentes acetato de etila/*n*-hexano (1:2) para o composto **4a**, apresentaram-se como sólidos estáveis com coloração variando de bege ao marrom, em rendimentos de 26-73 %. Os compostos sintetizados foram caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e CG/EM. A Tabela 34 mostra os rendimentos, os pontos de fusão e dados de análise elementar (C H N) para os compostos **4a-i**.

Tabela 34 - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos **4a-i**.



Composto	R	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)		
					Calc./Exp.	C	H
4a	H	26	126–128	C ₉ H ₆ F ₃ N ₃ (213,05)	50,71 50,77	2,84 2,92	19,71 19,81
4b	CH ₃	39 10-23 ^[b]	200-202 195-197 ^[b]	C ₁₀ H ₈ F ₃ N ₃ (227,07)	52,87 52,99 ^[b]	3,55 3,75 ^[b]	18,50 18,79 ^[b]
4c	C ₆ H ₅	69	255-257	C ₁₅ H ₁₀ F ₃ N ₃ (289,08)	62,28 62,12	3,48 3,60	14,53 14,30
4d	4-FC ₆ H ₄	73	260-262	C ₁₅ H ₉ F ₄ N ₃ (307,7)	58,54 58,48	2,95 3,11	13,68 13,24
4e	4-BrC ₆ H ₄	73	285-287	C ₁₅ H ₉ BrF ₃ N ₃ (366,99)	48,94 49,04	2,46 2,54	11,41 11,37
4f	4-MeC ₆ H ₄	51	219-221	C ₁₆ H ₁₂ F ₃ N ₃ (303,1)	63,36 63,44	3,99 4,06	13,86 14,01
4g	4-OMeC ₆ H ₄	53	210-212	C ₁₆ H ₁₂ F ₃ O (319,09)	60,19 59,90	3,79 3,89	13,16 13,07
4h	2-Furila	39	230-232	C ₁₃ H ₈ F ₃ N ₃ (279,06)	55,92 55,48	2,89 2,88	15,05 14,72
4i	2-Tienila	60	260-262	C ₁₃ H ₈ F ₃ N ₃ S (295,04)	52,88 52,94	2,73 2,85	14,23 14,10

[a] Rendimento dos produtos recristalizados. [b] Dados obtidos na literatura.⁹⁸

3.2.2.1.5 Identificação espectroscópica dos compostos 2-amino-1,8-naftiridinas 4a-i

A identificação das estruturas dos compostos **4a-i** foi realizada com base nos dados de espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, CG/EM e na literatura de compostos similares.^{18,21,22,92,98,116} Segundo a literatura, sabe-se que o próton na posição 4 do núcleo naftiridínico mostra acoplamento de longo alcance com os átomos de flúor do substituinte 5-trifluormetil, mas em alguns casos, os sinais externos dos quartetos podem não aparecer como sinais claramente resolvidos.⁹⁸ Esta característica estrutural do sinal de H-4 está presente em todos os compostos sintetizados **4a-i** sendo claramente vista nos dados de espectros de RMN de ^1H .

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ foram registrados em CDCl_3 (**4a**) ou $\text{DMSO-}d_6$ (**4b-i**), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os dados de RMN de ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **4a-i** estão descritos na Tabela 35. A atribuição de sinais para os compostos **4a-i**, foi baseada a partir da interpretação dos dados do composto 2-amino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (**4d**), e em dados contidos na literatura para compostos similares.^{18,21,22,92,98,116}

Observando como exemplo os espectros de RMN de ^1H (Figura 18) e RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (Figura 19) do composto **4d**, podemos verificar os principais sinais comuns aos compostos **4a-i** (Tabela 35). As variações nos deslocamentos químicos encontradas para os demais compostos foram atribuídas levando em consideração o efeito do substituinte R.

Os espectros de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 2-amino-7-alquila(arila(heteroarila))-5-trifluormetil-1,8-naftiridinas (**4a-i**) mostraram deslocamentos químicos para o carbono C-5 na faixa de 132,9-135,1 ppm como um quarteto com $^2J_{\text{CF}} \sim 31$ Hz e para os grupos CF_3 na faixa de 123,0-123,5 ppm, como um quarteto com $^1J_{\text{CF}} \sim 275$ Hz. O próton na posição H-4 do núcleo naftiridínico mostra acoplamento de longo alcance com os átomos de flúor do substituinte 5-trifluormetil, sendo claramente visto como um dubleto de quartetos nos espectros de RMN de ^1H dos compostos **4b-i**.

¹¹⁶ Ezell, E. L.; Thummel, R. P.; Martin, G. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 817.

O espectro de RMN de ^1H registrado em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **4d** (Figura 18) mostrou na região de 8,30-8,34 ppm um multipletto referente a dois hidrogênios aromáticos do anel *para*-flúor substituído. O hidrogênio H-4, o qual acopla com os átomos de flúor do grupo CF_3 , aparece como um dubleto de quartetos em 8,04 ppm, com $J_1 = 2$ e $J_2 = 8$ Hz. O singlete característico do hidrogênio H-6, é observado em 7,99 ppm. Na região de 7,31-7,36 ppm aparece um multipletto referente a dois hidrogênios aromáticos do anel *para*-flúor substituído. O singlete observado na região de 7,12 ppm, se refere ao deslocamento dos dois hidrogênios ligados ao átomo de nitrogênio (NH_2). O espectro mostra o dubleto característico na região de 7,00 ppm, com $J = 9$ Hz, referente ao deslocamento do hidrogênio H-3.

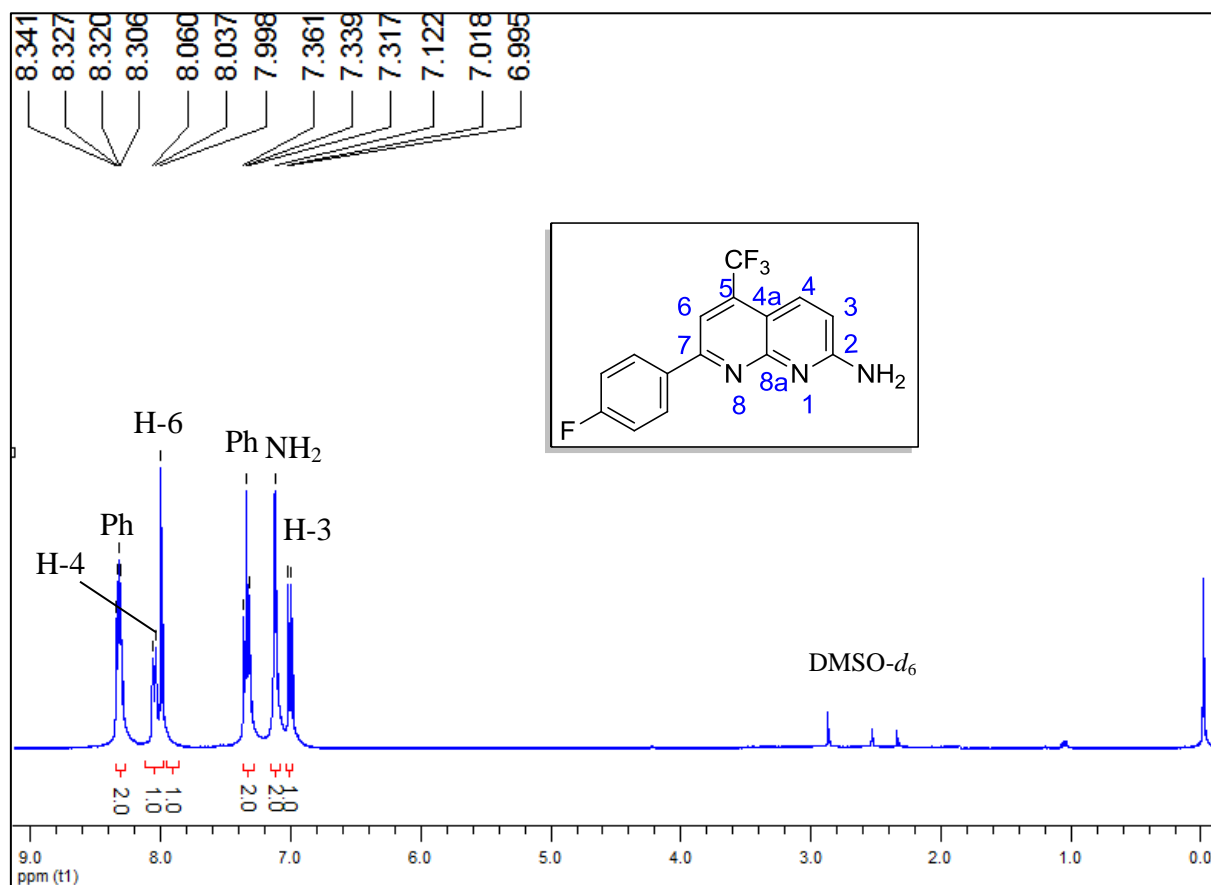


Figura 18 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluorometil-1,8-naftiridina (**4d**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ registrado em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **4d** (Figura 19) mostra três sinais na região de 161,2; 157,3 e 156,5 ppm referentes aos carbonos C-7, C-8a e C-2, respectivamente. Os carbonos do anel aromático *para*-flúor fenila, substituinte ligado ao C-7, exibem sinais característicos sob a forma de dubletos em 163,4 (d, $^1J = 247$ Hz, C-FPh); 134,2 (d, $^4J = 3$ Hz, C-FPh); 129,5 (d, $^3J = 9$ Hz, 2 C-FPh) e 115,6 (d, $^2J = 21$ Hz, 2 C-FPh) ppm. O sinal do carbono C-5 ligado ao grupo CF_3 aparece em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz na região de 134,1 ppm. Os carbonos C-4 e C-3 apresentam sinais em 132,4 e 115,1 ppm, respectivamente. Os sinais referentes ao grupo trifluormetílico (CF_3) aparecem como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz na região de 123,3 ppm. O deslocamento do carbono C-6 é representado por um quarteto com $^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz na região de 110,2 ppm. O sinal do carbono C-4a aparece como um quarteto com $^3J_{\text{C-F}} = 2$ Hz na região de 110,0 ppm. Na Figura 19, o espectro do composto **4d** exibe com detalhes, os sinais característicos com suas respectivas constantes de acoplamento.

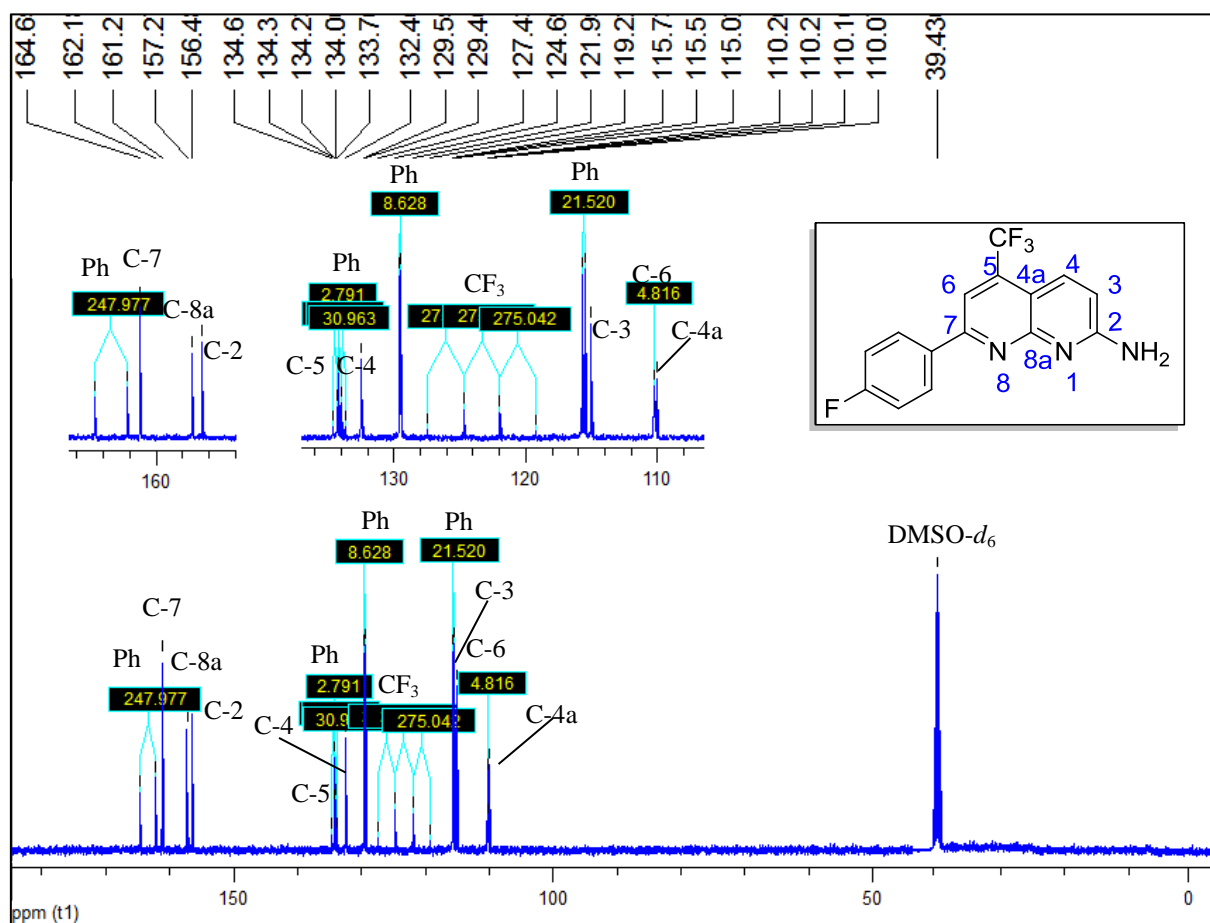
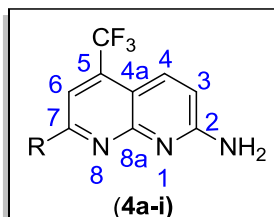


Figura 19 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 106,61 MHz de 2-amino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (**4d**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

Tabela 35 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **4a-i**.

Composto	R	RMN de ^1H ^[a]		RMN de ^{13}C ^[a]	
		δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)
4a	H	8,91 (d, $J = 5$ Hz, 1H, H-7); 8,08 (dq, $J_1 = 2, J_2 = 9$ Hz, 1H, H-4); 7,41 (d, $J = 5$ Hz, 1H, H-6); 6,94 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3); 6,43 (s, 2H, NH_2).		159,9 (C-7); 156,8 (C-8a); 152,0 (C-2); 135,1 (q, $^2J = 31$ Hz, C-5); 134,2 (C-4); 123,1 (q, $^1J = 275$ Hz, CF_3); 114,8 (C-3); 114,5 (q, $^3J = 5$ Hz, C-6); 112,5 (C-4a).	
4b	CH_3	8,01 (dq, $J_1 = 2, J_2 = 9$ Hz, 1H, H-4); 7,43 (s, 1H, H-6); 7,16 (s, 2H, NH_2); 6,97 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3); 2,64 (s, 3H, CH_3).		160,8 (C-7); 160,7 (C-8a); 157,0 (C-2); 132,9 (q, $^2J = 31$ Hz, C-5); 132,4 (C-4); 123,5 (q, $^1J = 275$ Hz, CF_3); 114,1 (C-3); 113,6 (q, $^3J = 5$ Hz, C-6); 108,8 (C-4a); 24,8 (CH_3).	
4c	C_6H_5	8,28 (dd, $J_1 = 2, J_2 = 8$ Hz, 2H, Ph); 8,06 (dq, $J_1 = 2, J_2 = 9$ Hz, 1H, H-4); 8,03 (s, 1H, H-6); 7,58-7,53 (m, 3H, Ph); 7,18 (s, 2H, NH_2); 7,05 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3).		161,0 (C-7); 157,5 (C-8a); 157,2 (C-2); 137,7 (C-Ph); 134,0 (q, $^2J = 31$ Hz, C-5); 132,3 (q, $^4J = 2$ Hz, C-4); 129,8; 128,5; 127,0 (5 C-Ph); 123,2 (q, $^1J = 275$ Hz, CF_3); 114,8 (C-3); 110,2 (q, $^3J = 5$ Hz, C-6); 110,0 (q, $^3J = 2$ Hz, C-4a).	
4d	4-FC_6H_4	8,36–8,32 (m, 2H, FPh); 8,06 (dq, $J_1 = 2, J_2 = 9$ Hz, 1H, H-4); 8,01 (s, 1H, H-6); 7,38–7,33 (m, 2H, FPh); 7,14 (s, 2H, NH_2); 7,02 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3).		163,4 (d, $^1J = 247$ Hz, C-FPh); 161,2 (C-7); 157,3 (C-8a); 156,5 (C-2); 134,2 (d, $^4J = 3$ Hz, C-FPh); 134,1 (q, $^2J = 31$ Hz, C-5); 132,4 (C-4); 129,5 (d, $^3J = 9$ Hz, 2 C-FPh); 123,3 (q, $^1J = 275$ Hz, CF_3); 115,6 (d, $^2J = 21$ Hz, 2 C-FPh); 115,1 (C-3); 110,2 (q, $^3J = 5$ Hz, C-6); 110,0 (q, $^3J = 2$ Hz, C-4a).	

[a] Espectros de RMN de ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz registrados em CDCl_3 (**4a**) ou $\text{DMSO}-d_6$ (**4b-d**) como solventes e TMS como referência interna.

Tabela 35 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **4a-i** (continuação).

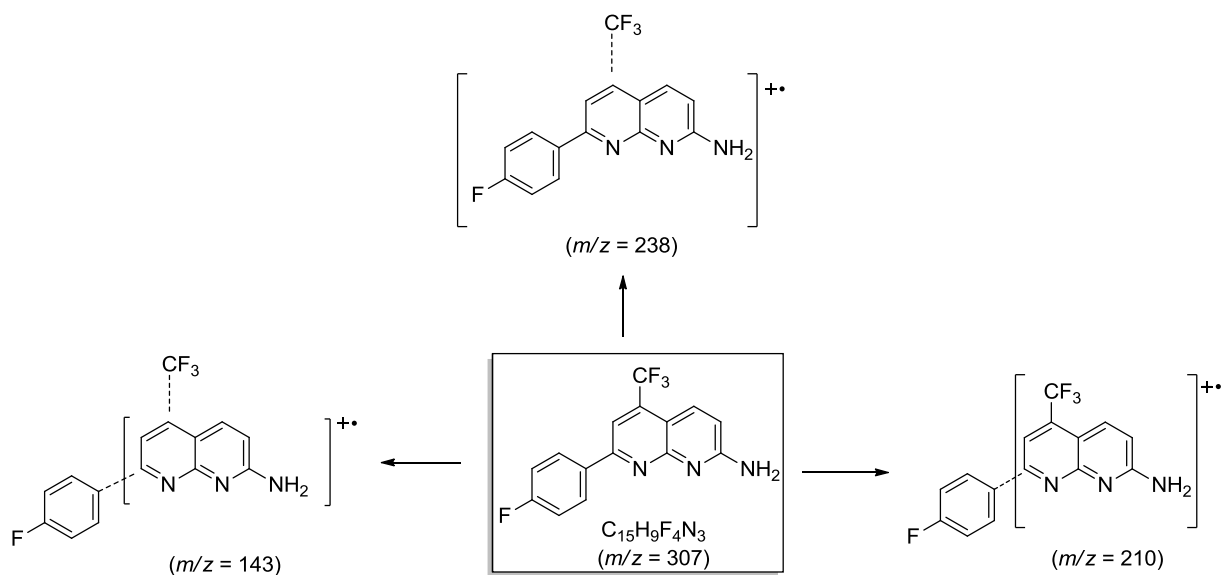
Composto	R	RMN de ^1H ^[a]		RMN de ^{13}C ^[a]		
		δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	
4e	4-BrC₆H₄	8,23 (dd, $J_1 = 2, J_2 = 8$ Hz, 2H, Ph); 8,08 (dq, $J_1 = 2, J_2 = 9$ Hz, 1H, H-4); 8,02 (s, 1H, H-6); 7,72 (dd, $J_1 = 2, J_2 = 8$ Hz, 2H, Ph); 7,18 (s, 2H, NH ₂); 7,07 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3).		161,3 (C-7); 157,3 (C-8a); 156,4 (C-Ph); 136,9 (C-Ph); 134,2 (q, $^2J = 31$ Hz, C-5); 132,5 (C-4); 131,7; 129,2; 123,9 (5 C-Ph); 123,4 (q, $^1J = 275$ Hz, CF ₃); 115,3 (C-3); 110,4 C-4a); 110,2 (q, $^3J = 5$ Hz, C-6).		
4f	4-CH₃C₆H₄	8,19 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph); 8,09 (dd, $J_1 = 2, J_2 = 9$ Hz, 1H, H-4); 7,98 (s, 1H, H-6); 7,35 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph); 7,20 (s, 2H, NH ₂); 7,08 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3); 2,40 (s, 3H, CH ₃).		160,9 (C-7); 157,4 (C-8a); 157,2 (C-2); 139,5; 134,9 (2 C-Ph); 133,8 (q, $^2J = 31$ Hz, C-5); 132,1 (C-4); 129,1; 126,8 (4 C-Ph); 123,2 (q, $^1J = 275$ Hz, CF ₃); 114,5 (C-3); 109,8 (q, $^3J = 5$ Hz, C-6); 99,5 (C-4a); 20,5 (CH ₃).		
4g	4-OCH₃C₆H₄	8,32 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph); 8,10 (dq, $J_1 = 2, J_2 = 9$ Hz, 1H, H-4); 8,03 (s, 1H, H-6); 7,44 (s, 2H, NH ₂); 7,13 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph); 7,10 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3); 3,89 (s, 3H, CH ₃).		161,2 (C-7); 160,9 (C-8a); 157,4 (C-Ph); 157,3 (C-2); 134,0 (q, $^2J = 31$ Hz, C-5); 132,5 (C-4); 130,2; 128,7 (3 C-Ph); 123,4 (q, $^1J = 275$ Hz, CF ₃); 114,5 (C-3); 114,1 (2 C-Ph); 109,8 (q, $^3J = 5$ Hz, C-6); 109,6 (C-4a); 55,2 (OCH ₃).		
4h	2-Furila	7,98 (d, $J = 4$ Hz, 1H, furila); 7,89 (dq, $J_1 = 2, J_2 = 9$ Hz, 1H, H-4); 7,80 (s, 1H, H-6); 7,40 (d, $J = 5$ Hz, 1H, furila); 7,17 (s, 2H, NH ₂); 7,04 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3); 6,75 (t, $J = 4$ Hz, 1H, furila).		160,9 (C-7); 157,0 (C-8a); 152,3 (C-2); 149,5; 145,1 (2 C-furila); 133,9 (q, $^2J = 31$ Hz, C-5); 132,3 (q, $^4J = 2$ Hz, C-4); 123,0 (q, $^1J = 275$ Hz, CF ₃); 114,5 (C-3); 112,4; 111,1 (2 C-furila); 109,8 (q, $^3J = 2$ Hz, C-4a); 108,6 (q, $^3J = 5$ Hz, C-6).		
5i	2-Tienila	8,12 (d, $J = 4$ Hz, 1H, tienila); 8,07 (dq, $J_1 = 2, J_2 = 9$ Hz, 1H, H-4); 8,04 (s, 1H, H-6); 7,78 (d, $J = 5$ Hz, 1H, tienila); 7,26 (t, $J = 4$ Hz, 1H, tienila); 7,23 (s, 2H, NH ₂); 7,07 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3).		161,1 (C-7); 157,0 (C-8a); 153,2 (C-2); 143,9 (C-tienila); 133,9 (q, $^2J = 31$ Hz, C-5); 132,3 (q, $^4J = 2$ Hz, C-4); 130,0; 128,3; 127,5 (3 C-tienila); 123,1 (q, $^1J = 275$ Hz, CF ₃); 114,3 (C-3); 109,9 (q, $^3J = 2$ Hz, C-4a); 109,3 (q, $^3J = 5$ Hz, C-6).		

[a] Espectros de RMN de ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz registrados em DMSO-*d*₆ (**4e-i**) como solvente e TMS como referência interna.

3.2.2.1.6 Espectrometria de massas dos compostos 2-amino-1,8-naftiridinas 4a-i

O provável mecanismo de fragmentação para os compostos **4a-i** está representado no Esquema 47 e Figura 20, utilizando como exemplo o composto **4d**. O espectro de massas do composto **4d** apresenta uma série de fragmentos ionizados por impacto de elétrons, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos que podem ser observados para o composto **4d** são: o íon molecular ($m/z = 307$), o fragmento resultante da perda do grupo trifluormetílico ($m/z = 238$), o fragmento resultante da perda do substituinte 4-FC₆H₅ ($m/z = 210$) e o fragmento relativo à perda simultânea do substituinte 4-FC₆H₅ com a perda do grupo trifluormetílico ($m/z = 143$). GC-MS (EI, 70 eV) m/z (%): **4a** = 214 (M⁺, 100), 194 (52), 69 (10); **4b** = 227 (M⁺, 100), 210 (3), 200 (37), 158 (3), 131 (5); **4c** = 290 (M⁺, 100), 270 (23); **4d** = 303 (M⁺, 100), 276 (12), 234 (14); **4e** = 320 (M⁺, 100), 300 (22); **4f** = 307 (M⁺, 100), 238 (25), 164 (2), 143 (4); **4g** = 367 (M⁺, 100), 298 (12), 288 (50), 144 (17); **4h** = 279 (M⁺, 100), 251 (25), 223 (12%); **4i** = 295 (M⁺, 100), 268 (25), 226 (4).

Esquema 47:



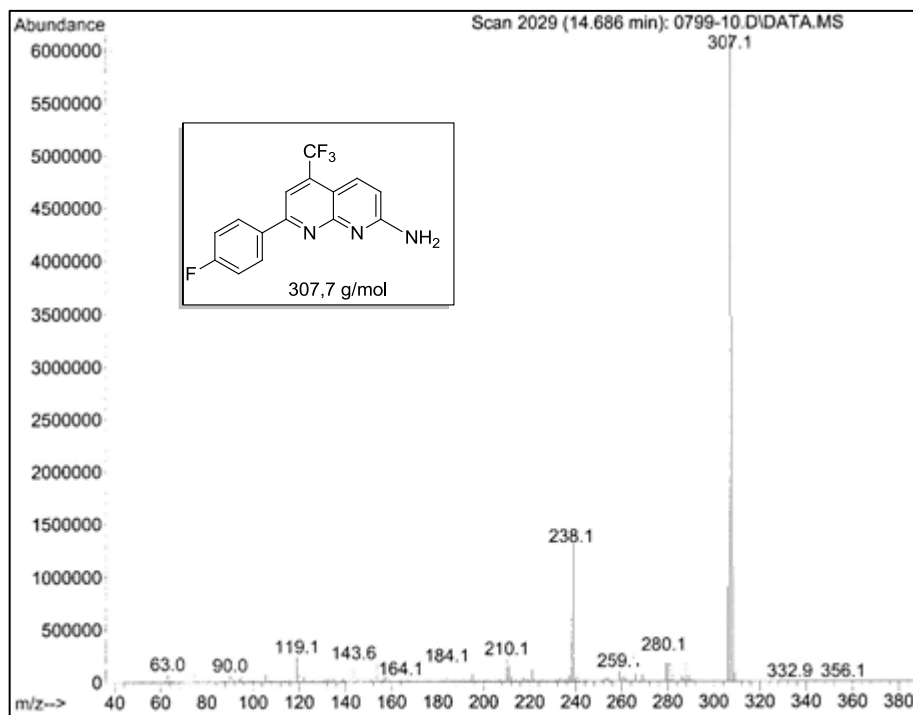
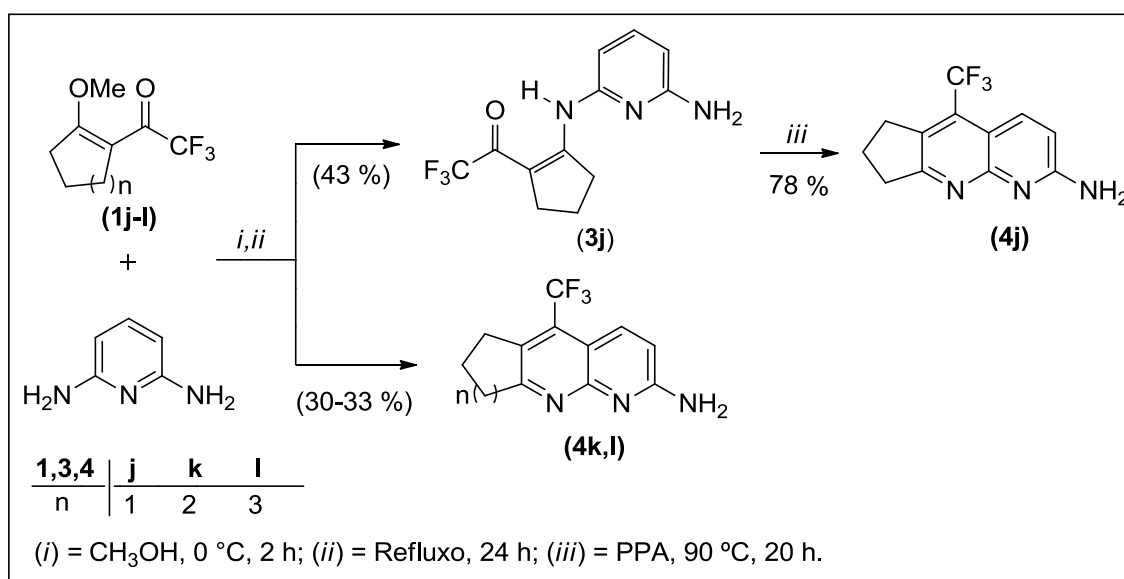


Figura 20 – Espectro de massas de 2-amino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (**4d**).

3.2.2.2 Síntese de 2-amino-cicloalca[*b*]1,8-naftiridinas **4j-l**

Como uma segunda extensão deste estudo, também desenvolveu-se a síntese de cicloalca[*b*][1,8]naftiridinas trifluormetil substituídas **4j-l** a partir das reações entre 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (**1j-l**) com 2,6-DAP (Esquema 48). As reações de cicloaromatização dos cicloalquenos trifluoracetilados **1j-l** foram realizadas, aplicando as mesmas condições descritas para a preparação de **4a-i**. Essa condição de reação permite isolar, em uma única etapa, apenas as respectivas cicloalca[*b*][1,8]naftiridinas **4k** ($n = 2$, 33 %) e **4l** ($n = 3$, 30 %). Já a cicloaromatização direta de 2-trifluoracetil-1-metoxiciclopenteno (**1j**) não foi possível nestas condições, uma vez que este procedimento permitiu apenas a síntese da enaminona **3j**, em 43 % de rendimento. Em uma segunda etapa reacional a reação ciclização da enaminona **3j** em meio PPA conduziu a síntese de **4j**, com rendimento de 78 %, conforme mostra o Esquema 48. As estruturas dos compostos **3j**, **4j-l** foram facilmente estabelecidas com base em espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, bem como pela comparação com dados da literatura para compostos semelhantes, como por exemplo, cicloalca[*b*]quinolinas trifluormetil substituídas.⁶⁰

Esquema 48:



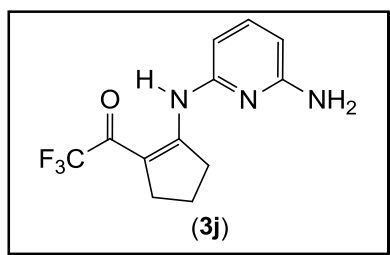
Uma tentativa de explicar os baixos rendimentos para a síntese dos compostos de **4k** e **4l** bem como, a ausência de ciclização direta quando utilizada a enona **1j** requer uma análise dos efeitos estruturais dos cicloalcanos **1j-l**. Informações contidas na literatura sobre estes precursores,⁶⁴ obtidas através de cálculo utilizando o método semi-empírico AM1, indicam a possibilidade de conformações não-planares para essas moléculas, o que explicaria os baixos rendimentos e a dificuldade em conseguir a ciclização [3 + 3] no caso de **1j**.^{39,60a,64}

3.2.2.2.1 Purificação do composto 2-(6-aminopiridin-2-ilamino)-1-trifluoracetil-ciclopent-1-eno (**3j**)

O composto **3j**, após ser isolado do meio reacional e recristalizado em etanol apresentou-se como sólido estável com coloração marrom, em rendimentos de 43 %. O composto sintetizado foi caracterizado por RMN de ¹H, ¹³C {¹H} e CG/EM.

A Tabela 36 mostra o rendimento, o ponto de fusão e dados de análise elementar (C H N) para o composto **3j**.

Tabela 36 - Propriedade física, rendimento e análise elementar do composto **3j**.



Composto	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)		
				Calc./Exp. C	H	N
3j	43	139–141	C ₁₂ H ₁₂ F ₃ N ₃ O (271,09)	53,14 53,40	4,46 4,38	15,49 15,61

[a] Rendimento do produto recristalizado.

3.2.2.2 Identificação espectroscópica do composto 2-(6-aminopiridin-2-ilamino)-1-trifluoracetil-ciclopent-1-eno (**3j**)

A estrutura do composto **3j** foi estabelecida com base nos dados de espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, CG/EM e na literatura de compostos similares.⁶⁰ Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ foram registrados em $\text{DMSO-}d_6$, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

O espectro de RMN de ^1H registrado em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **3j** (Figura 21) exibe um singleto na região de 11,85 ppm referente a hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio (NH). Na região de 6,03 ppm, apresenta um singleto referente ao deslocamento dos dois hidrogênios ligados ao átomo de nitrogênio (NH_2). Os hidrogênios do anel piridínico exibem deslocamento químico em: 7,39 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-4); 6,32 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-5) e 6,27 ppm (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-3). Os hidrogênio do ciclopenteno exibem sinal em: 3,28–3,24 (m, 2H, CH_2); 2,67–2,64 (m, 2H, CH_2) e 1,96–1,88 ppm (m, 2H, CH_2).

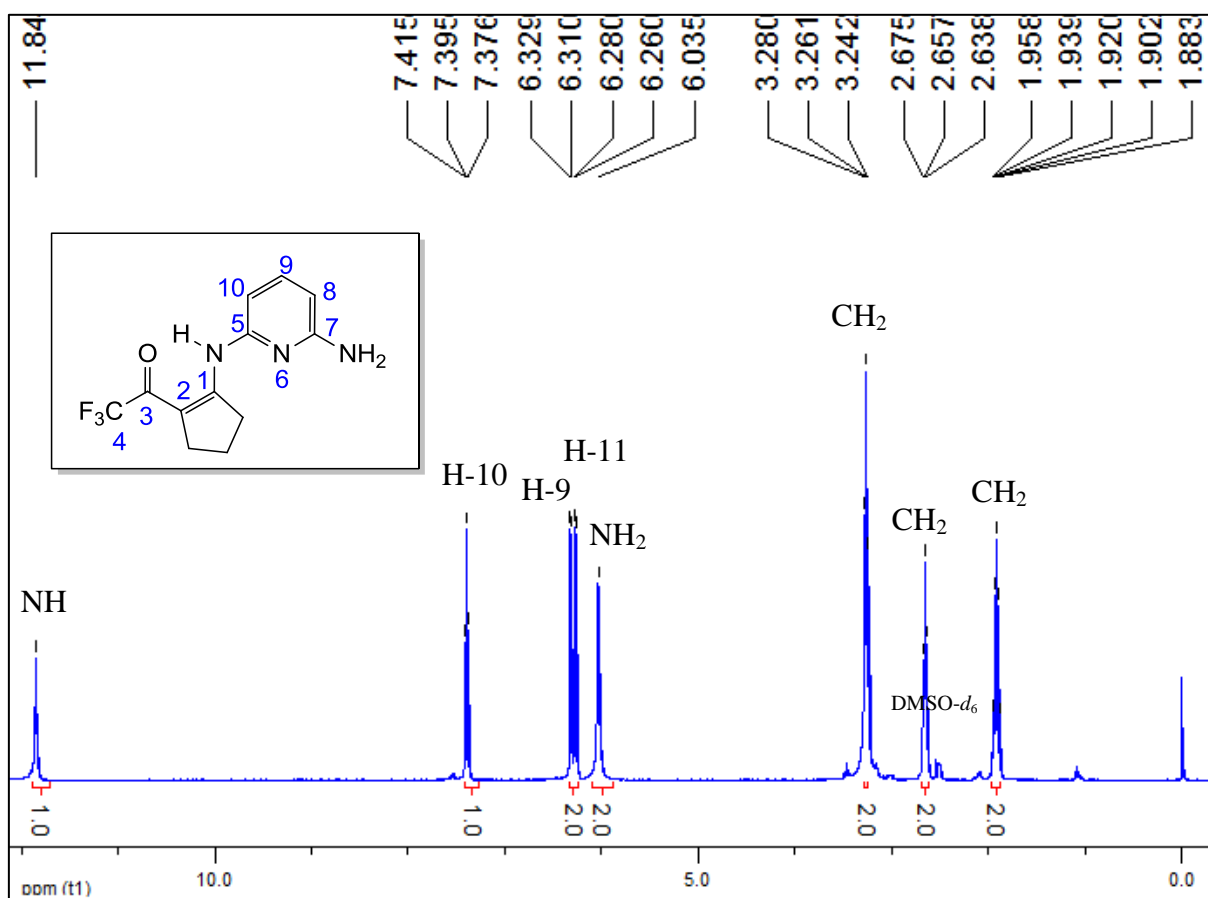


Figura 21 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz do composto 2-(6-aminopiridin-2-ilamino)-1-trifluoracetil-ciclopent-1-eno (**3j**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ registrado em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **3j** (Figura 22) mostra um sinal na região de 172,5 ppm em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 33$ Hz, referente ao carbono carbonílico C-3, ao qual está ligado o grupo CF_3 . Os carbonos vinílicos C-2 e C-1 apresentam sinais em 171,3 e 101,0 ppm, respectivamente. O grupo trifluormetílico (CF_3) aparece como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 289$ Hz em 117,2 ppm. Os carbonos do anel 2,6-diaminopiridina apresentam sinal em 158,8 (C-5); 149,6 (C-7); 139,0 (C-9); 104,1 (C-8) e 103,5 ppm (C-10). Os carbonos do ciclopenteno exibem deslocamento químico nas regiões: 34,1 (CH_2); 26,3 (q, $^4J = 3$ Hz, CH_2) e 22,1 ppm (CH_2). Na Figura 22, o espectro do composto **3j** exibe, em detalhes, os sinais característicos com suas respectivas constantes de acoplamento.

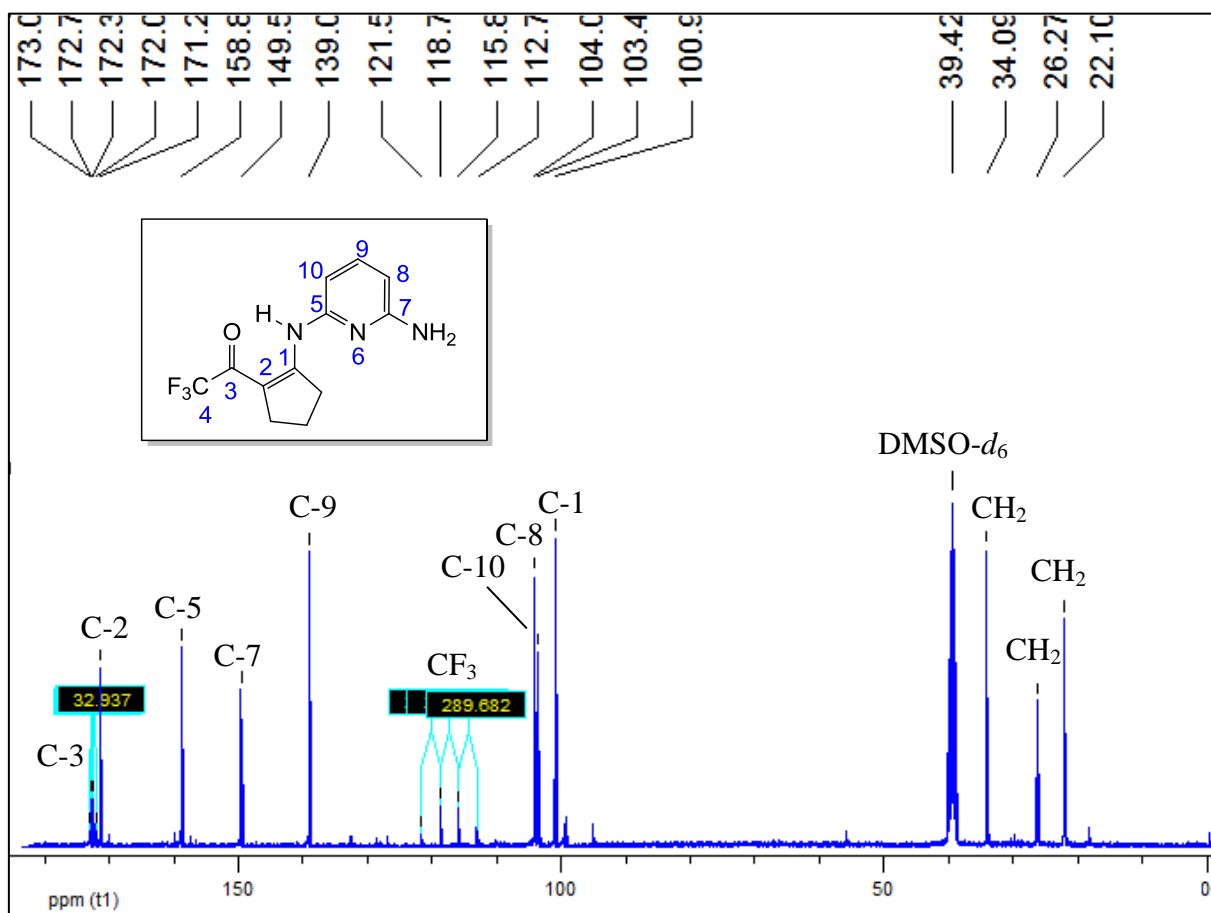
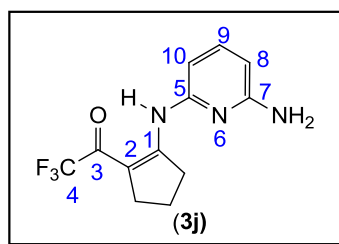


Figura 22 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz do composto 2-(6-aminopiridin-2-ilamino)-1-trifluoracetil-ciclopent-1-eno (**3j**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

Tabela 37 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **3j**.

Composto	n	RMN de ^1H [a]		RMN de ^{13}C [a]	
		δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)
3j	5	11,85 (s, 1H, NH); 6,03 (s, 2H, NH ₂); Py: 7,39 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-4); 6,32 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-5); 6,27 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-3); <i>c</i> -Pent: 3,28–3,24 (m, 2H, CH ₂); 2,67–2,64 (m, 2H, CH ₂); 1,96–1,88 (m, 2H, CH ₂).		172,5 (q, $^2J = 33$ Hz, C=O); 171,3 (C-2); 101,0 (C-1); 117,2 (q, $^1J = 289$ Hz, CF ₃); Py: 158,8 (C-6); 149,6 (C-2); 139,0 (C-4); 104,1; 103,5 (C-5); <i>c</i> -Pent: 34,1 (CH ₂); 26,3 (q, $^4J = 3$ Hz, CH ₂); 22,1 (CH ₂).	

[a] Espectros de RMN de ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz do composto **3j**, registrado em DMSO- d_6 como solvente e TMS como referência interna.

3.2.2.2.3 Espectrometria de massas do composto 2-(6-aminopiridin-2-ilamino)-1-trifluoracetil-ciclopent-1-eno (**3j**)

O provável mecanismo de fragmentação do composto **3j** está representado no Esquema 49 e Figura 23. O espectro de massas do composto **3j** apresenta uma série de fragmentos ionizados por impacto de elétrons, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos que podem ser observados são: o íon molecular ($m/z = 271$), o fragmento resultante da perda do amino grupo ($m/z = 256$), o fragmento resultante da perda do grupo trifluorometílico ($m/z = 202$) e o fragmento relativo à perda do grupo trifluoracetil ($m/z = 174$).

Esquema 49:

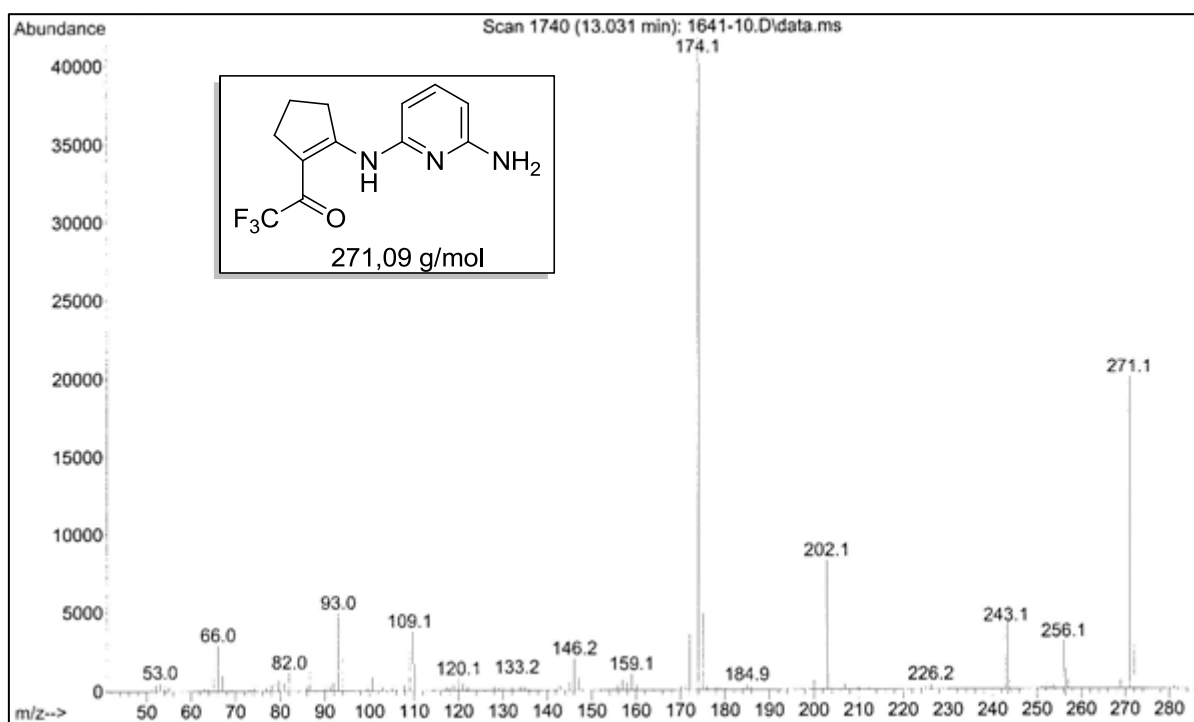
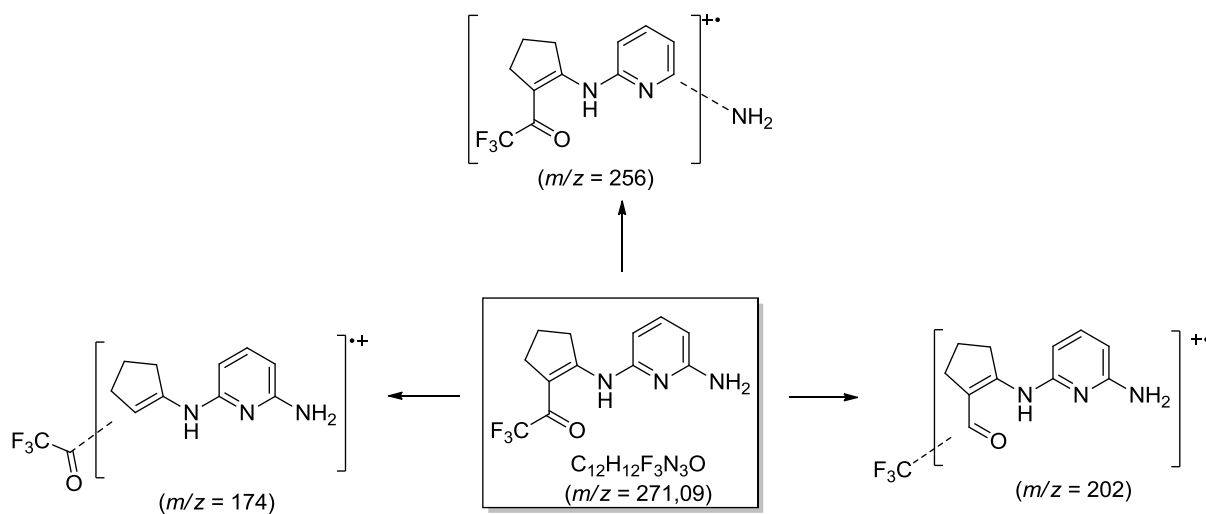


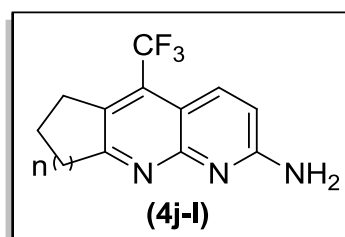
Figura 23 – Espectro de massas de 2-(6-aminopiridin-2-ilamino)-1-trifluoracetil-ciclopent-1-eno (**3j**).

3.2.2.2.4 Purificação dos compostos 2-amino-cicloalca[*b*]1,8-naftiridinas 4j-l

Os compostos **4j-l**, após serem isolados do meio reacional apresentaram-se como sólidos estáveis com coloração marrom, em rendimentos de 30-34 %. Os compostos sintetizados foram caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e CG/EM.

A Tabela 38 mostra os rendimentos, os pontos de fusão e dados de análise elementar (C H N) para os compostos **4j-l**.

Tabela 38 - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos **4j-l**.



Composto	n	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)		
					Calc./Exp. C	H	N
4j	1	34	172-174	C ₁₂ H ₁₀ F ₃ N ₃ (253,08)	56,92	3,98	16,59
					56,80	3,84	16,73
4k	2	33	128-130	C ₁₃ H ₁₂ F ₃ N ₃ (267,1)	58,42	4,53	15,72
					58,59	4,65	15,61
4l	3	30	93-95	C ₁₄ H ₁₄ F ₃ N ₃ (281,1)	59,78	5,02	14,94
					59,69	4,88	15,01

[a] Rendimento dos produtos recristalizados.

3.2.2.2.5 Identificação espectroscópica dos compostos 2-amino-cicloalca[*b*]1,8-naftiridinas (4j-l)

As estruturas de **4j-l** foram estabelecidas com base nos dados de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e na literatura de compostos similares.⁶⁰ Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ foram registrados em CDCl₃ (**4k**) ou DMSO-*d*₆ (**4j-l**), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos, citados na Tabela 38, foi baseada a partir da interpretação dos dados do composto 2-amino-5-trifluormetil-7,8-diidro-6*H*-ciclopenta[*b*][1,8]-naftiridina (**4j**), e em dados contidos na literatura para compostos similares.⁶⁰ Observando como exemplo os espectros de RMN de ^1H (Figura 24) e

RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (Figura 25) do composto **4j**, podemos verificar os principais sinais comuns aos compostos **4j-1**. Os dados de RMN de ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **4j-1** estão descritos na Tabela 39.

O espectro de RMN de ^1H registrado em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **4j** (Figura 24) mostra na região de 8,00 ppm o sinal referente ao deslocamento químico do hidrogênio H-4, o qual acopla com os átomos de flúor do grupo CF_3 , por isso aparece como um dubleto de quartetos com $J_1 = 2$ e $J_2 = 9$ Hz. O espectro mostra um dubleto na região de 6,91 ppm, com $J = 9$ Hz, referente ao deslocamento do hidrogênio H-3. O singlete característico referente ao deslocamento dos dois hidrogênios ligados ao átomo de nitrogênio do amino grupo livre (NH_2), é observado na região de 6,82 ppm. Nas regiões de 3,17–3,14 (m, 2H, CH_2); 3,02 (t, $J = 9$ Hz, 2H, CH_2) e 2,14–2,06 (m, 2H, CH_2) ppm aparecem os sinais referentes aos deslocamentos dos seis hidrogênios metilênicos.

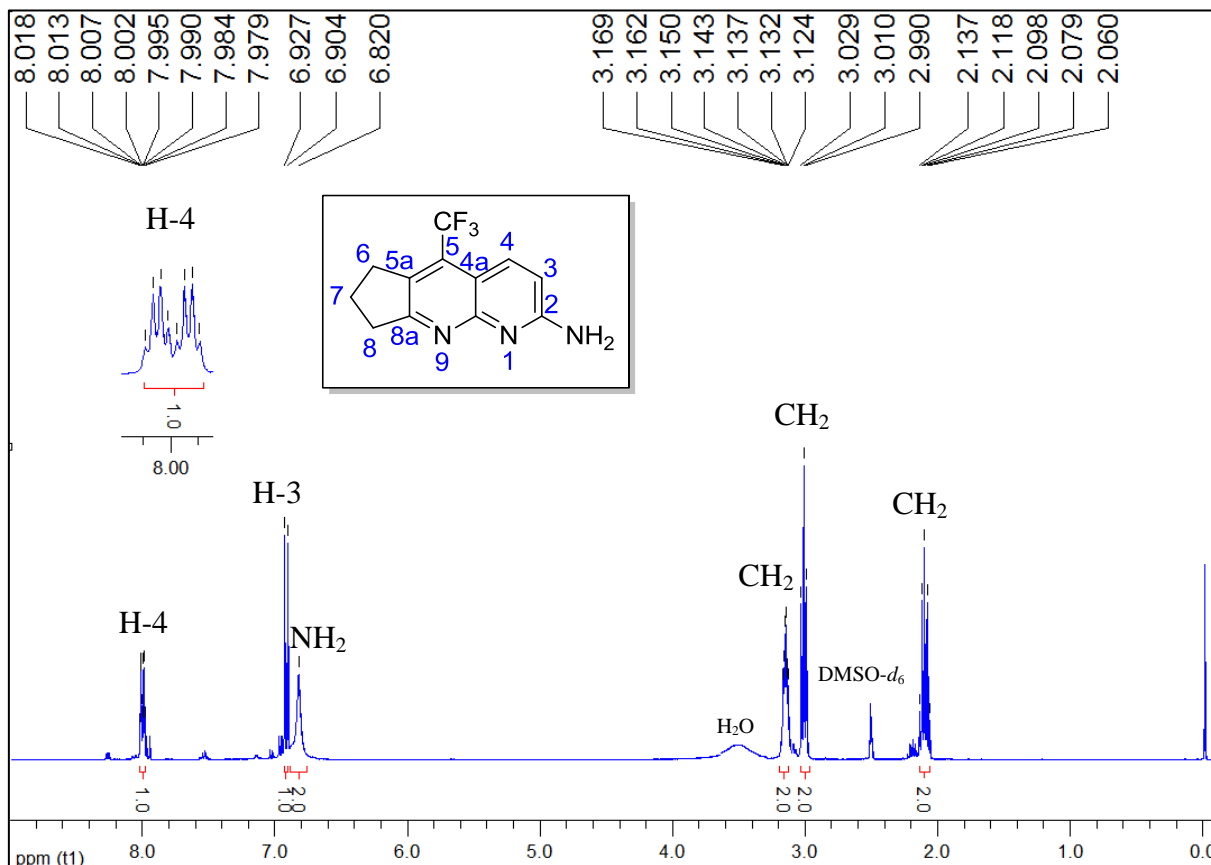


Figura 24 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-7,8-diidro-6H-ciclopenta[*b*][1,8]-naftiridina (**4j**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ registrado em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **4j** (Figura 25) mostra três sinais na região de 170,0; 159,8 e 156,5 ppm referentes aos deslocamentos químicos dos carbonos C-8a, C-2 e C-9a, respectivamente. O deslocamento do carbono C-4 é representado por um quarteto com $^4J_{\text{C-F}} = 3$ Hz na região de 132,5 ppm. O deslocamento carbono C-5a aparece como um quarteto com $^3J_{\text{C-F}} = 2$ Hz na região de 128,0 ppm. O sinal referente ao carbono C-5 ligado ao grupo CF_3 aparece em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 30$ Hz na região de 127,6 ppm. Observa-se os sinais do grupo trifluormetílico (CF_3) como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 276$ Hz na região de 124,2 ppm. O sinal referente ao carbono C-3 encontra-se na região de 113,0 ppm. O sinal do carbono C-4a aparece como um quarteto com $^3J_{\text{C-F}} = 1$ Hz na região de 109,2 ppm. Os carbonos metilênicos exibem sinais característicos em 33,7; 29,7 (q, $^4J = 2$ Hz) e 21,9 (3 CH_2) ppm. Na Figura 25, o espectro do composto **4j** apresenta, com detalhes, os sinais característicos com suas respectivas constantes de acoplamento.

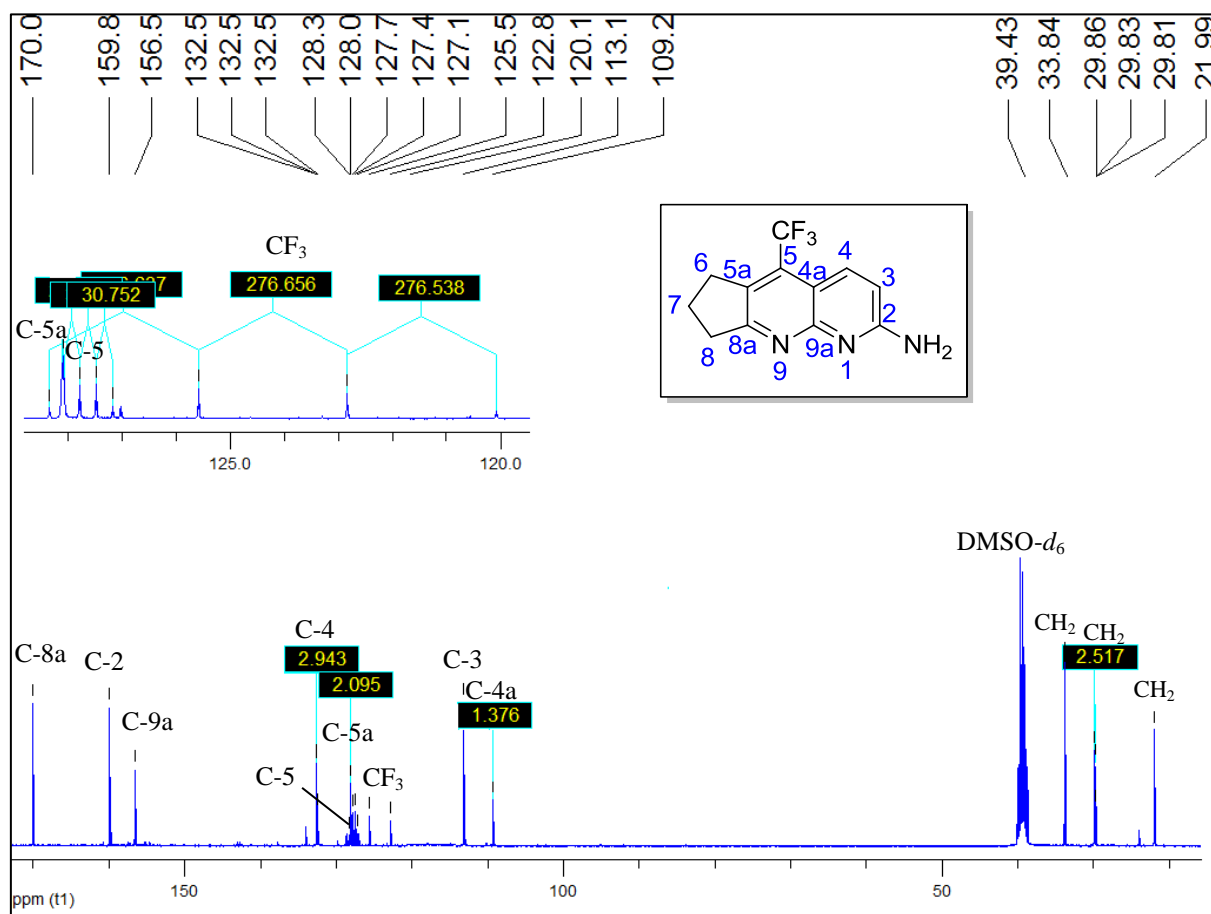
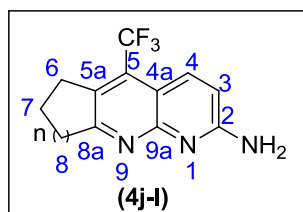


Figura 25 – Espectro de RMN de ^{13}C à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-7,8-diidro-6H-ciclopenta[*b*][1,8]-naftiridina (**4j**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

Tabela 39 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **4j-l**.

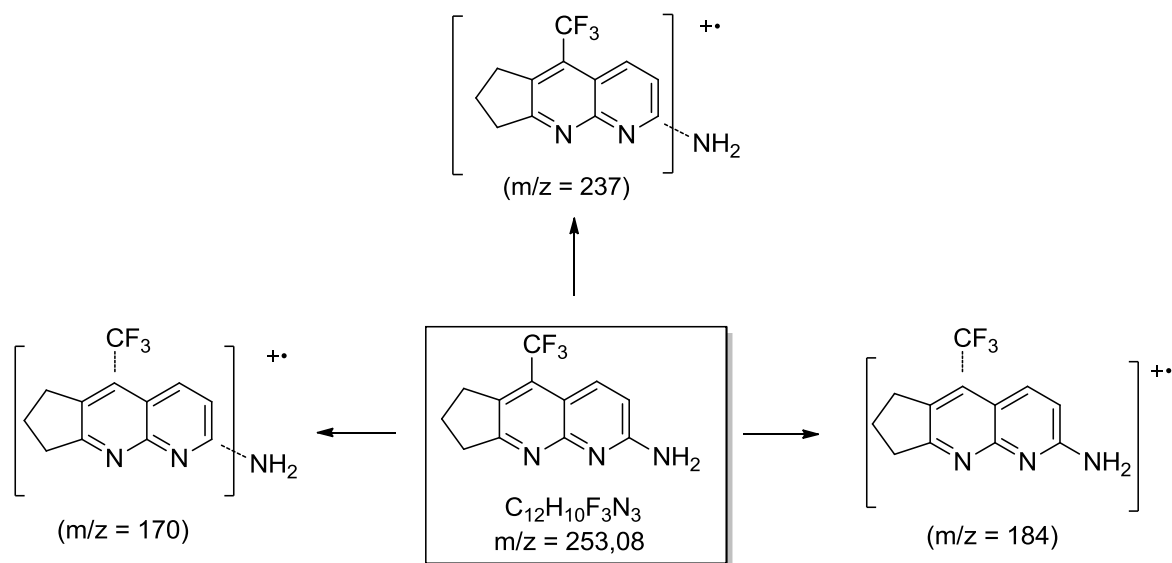
Composto	n	RMN de ^1H ^[a]		RMN de ^{13}C ^[a]		
		δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	
4j	1	8,00 (dq, $J_1 = 2, J_2 = 9$ Hz, 1H, H-4); 6,91 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3); 6,82 (s, 2H, NH_2); 3,17–3,14 (m, 2H, CH_2); 3,02 (t, $J = 9$ Hz, 2H, CH_2); 2,14–2,06 (m, 2H, CH_2).		170,0 (C-8a); 159,8 (C-2); 156,5 (C-4); 9a); 132,5 (q, $^4J = 3$ Hz, C-4); 128,0 (q, $^3J = 2$ Hz, C-5a); 127,6 (q, $^2J = 30$ Hz, C-5); 124,2 (q, $^1J = 276$ Hz, CF_3); 113,0 (C-3); 109,2 (q, $^3J = 2$ Hz, C-4a); 33,7; 29,7 (q, $^4J = 2$ Hz); 21,9 (3 CH_2).		
4k	2	8,07 (dq, $J_1 = 2, J_2 = 9$ Hz, 1H, H-4); 6,93 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3); 6,85 (s, 2H, NH_2); 2,99–2,96 (m, 4H, CH_2); 1,90–1,78 (m, 4H, CH_2).		160,9 (C-10a); 159,8 (C-2); 154,6 (C-9a); 132,7 (q, $^4J = 3$ Hz, C-4); 130,3 (q, $^2J = 28$ Hz, C-5); 124,7 (q, $^1J = 278$ Hz, CF_3); 124,5 (C-5a); 114,0 (C-3); 110,5 (q, $^3J = 2$ Hz, C-4a); 33,8; 25,6; 22,0; 21,2 (4 CH_2).		
4l	3	8,20 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-4); 7,75 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3); 7,19 (s, 2H, NH_2); 3,21–3,00 (m, 4H, CH_2); 1,79–1,68 (m, 6H, CH_2).		158,8 (C-2); 156,5 (C-10a); 154,5 (C-11a); 140,7 (C-5a); 134,6 (C-4); 131,2 (q, $^2J = 30$ Hz, C-5); 123,9 (q, $^1J = 278$ Hz, CF_3); 113,5 (C-3); 97,3 (C-4a); 39,0; 38,9; 29,3; 27,5; 26,2 (5 CH_2).		

[a] Espectros de RMN de ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz registrados em CDCl_3 (**4k**) ou $\text{DMSO}-d_6$ (**4j-l**) como solventes e TMS como referência interna.

3.2.2.2.6 Espectrometria de massas dos compostos 2-amino-cicloalca[b]1,8-naftiridinas 4j-l

O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **4j-l** está representado no Esquema 50 e Figura 26, utilizando como exemplo o composto **4j**. O espectro de massas do composto **4j** apresenta uma série de fragmentos ionizados por impacto de elétrons, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos que podem ser observados para o composto **4j** são: o íon molecular ($m/z = 253$), o fragmento resultante da perda do amino grupo ($m/z = 237$), o fragmento resultante da perda do grupo trifluormetílico ($m/z = 184$) e o fragmento relativo à perda simultânea do amino grupo e do grupo trifluormetílico ($m/z = 174$). GC-MS (EI, 70 eV) m/z (%): **4j** = 253 (M^+ , 100), 237 (5), 184 (20); **4k** = 268 (M^+ , 100), 248 (20), 198 (9); **4l** = 281 (M^+ , 100), 265 (15), 252 (30), 212 (4).

Esquema 50:



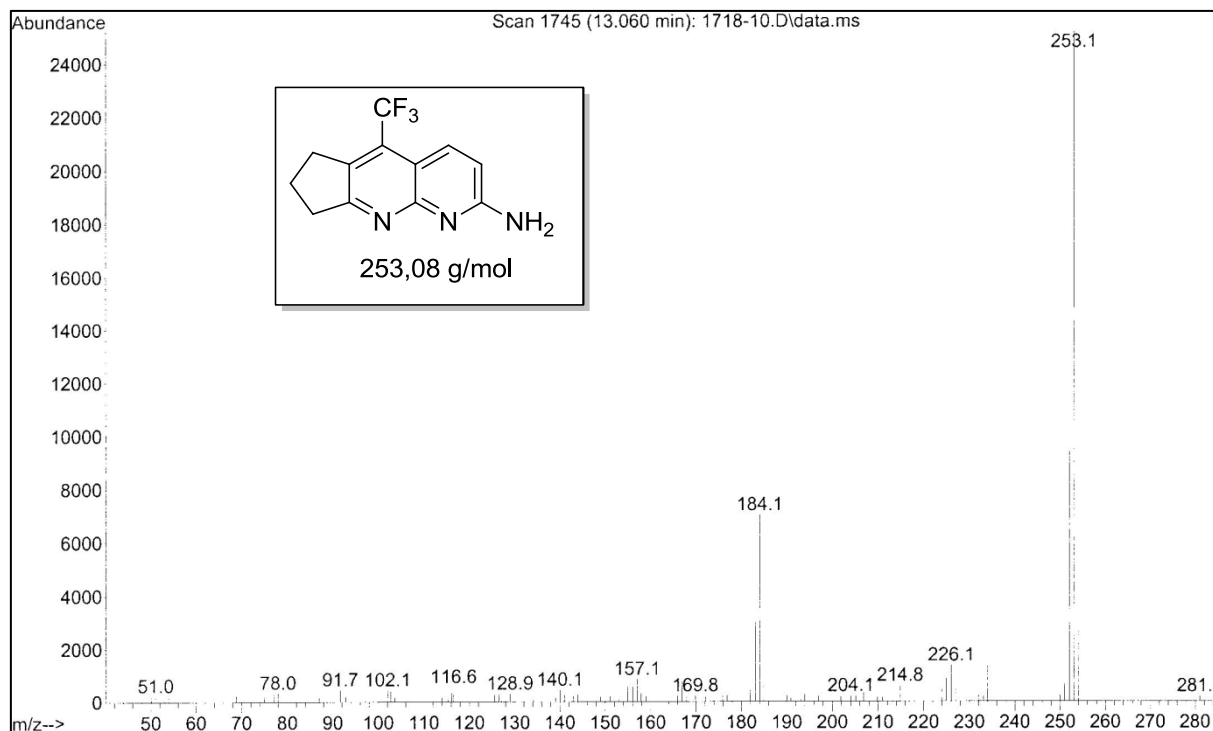


Figura 26 – Espectro de massas de 2-amino-5-trifluormetil-7,8-diidro-6H-ciclopenta[b][1,8]naftiridina (**4j**).

3.2.2.3 Reações de diazotização: Síntese dos compostos 1,8-naftiridin-2(1H)-onas **6** e 2-hidróxi-1,8-naftiridinas **7**

Os sais de diazônio compreendem uma importante classe de compostos que servem como precursores para a síntese de vários outros compostos de interesse industrial. As reações de sais de diazônio podem ser divididas em duas classes, conforme ilustra a Figura 27: **(I)** Reações de substituição, em que o azoto é eliminado sob a forma de azoto livre (N₂), sendo o lugar deste ocupado por outro átomo ou grupo de átomos (OH, OMe, CN, SH, COOH, Halletos); **(II)** Reações de acoplamento, em que o azoto permanece no produto resultante, formando os chamados *aza* compostos ou compostos azóicos (Ar-N=N-Ar), de grande importância, principalmente na área de pigmentos e tintas.¹¹⁷ Na primeira classe de reações **(I)** se enquadra a síntese de derivados fenólicos preparados por hidrólise do sal de diazônio.

¹¹⁷ El-Attar, M. A.; Ismailb, I. M.; Ghoneima, M. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 1523.

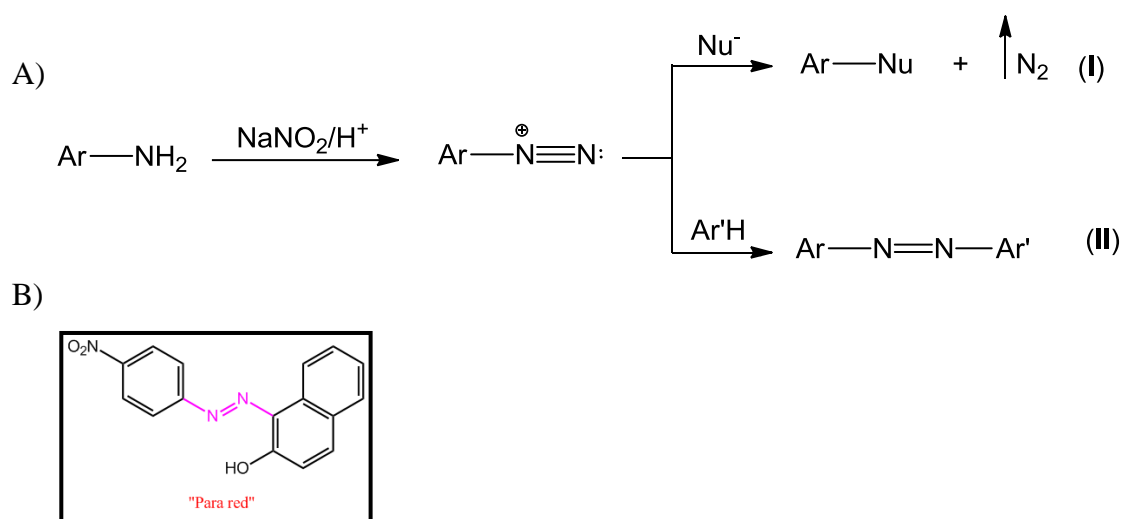
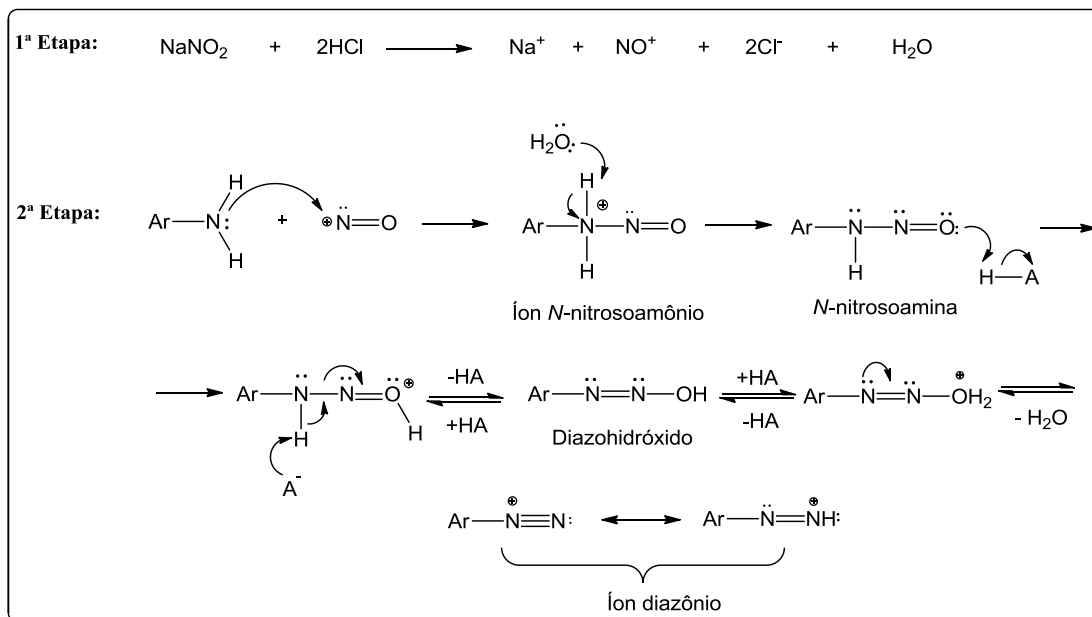


Figura 27 – A) Representação de duas classes de reações envolvendo sais de diazônio. B) Exemplo de um azocorante.

A substituição do grupo diazônio (I, Figura 27) é um método conveniente para a introdução de grupos OH, CN, SH, OMe, COOH, halogenetos e hidrogênios no anel aromático. Deste modo, verifica-se que os sais de diazônio são de grande utilidade em síntese orgânica uma vez que, numerosas classes de compostos podem ser obtidas a partir deles. Quando o grupo diazônio é substituído por -OH, a reação envolvida ocorre lentamente em soluções geladas dos sais de diazônio. Nestas condições, os fenóis podem acoplar com sais de diazônio, todavia, quanto mais ácida for a solução mais lentamente ocorrerá o acoplamento entre o fenol que está se formando e o diazônio que ainda não reagiu. Assim, o processo de preparação de derivados fenólicos pode ser dividido em duas etapas fundamentais, em que a primeira consiste na diazotização da amina para a obtenção de um sal de diazônio e a segunda baseia-se na hidrólise desse sal, seguida de uma substituição nucleofílica aromática. As etapas consideradas podem ser representadas através do mecanismo elucidado no Esquema 51.

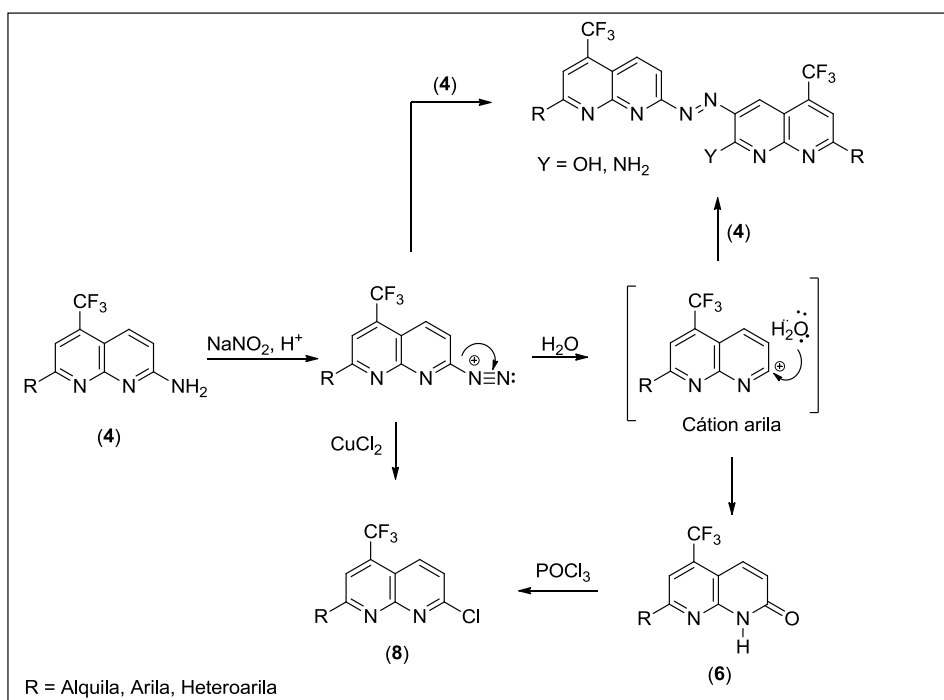
Em um primeiro passo o íon nitrito é protonado originando ácido nitroso o qual sofre protonação e perde uma molécula de água, formando o íon nitrosilo. Em uma segunda etapa o grupo amina atua como nucleófilo e forma uma ligação química com o íon nitrosilo para formar o íon *N*-nitrosoamônio (instável). A perda de um próton forma uma *N*-nitrosamina, a qual transfere um próton para o átomo de oxigênio para formar um diazenol. A protonação do diazenol seguida por perda de uma molécula de água forma então o íon diazônio que existe como híbrido de ressonância. Finalmente, por aquecimento ocorre a hidrólise do sal de benzenodiazônio formando-se um cátion arilo e uma molécula de N₂.

Esquema 51:



Em busca de ampliar o escopo das aplicações dos compostos 2-amino-1,8-naftiridínicos (4), avaliaram-se alguns tipos possíveis de funcionalizações, sendo realizado um estudo do seu comportamento químico em condições reacionais de diazotização, acoplamento azóico e halogenação (Esquemas 52, 53, 54, 58).

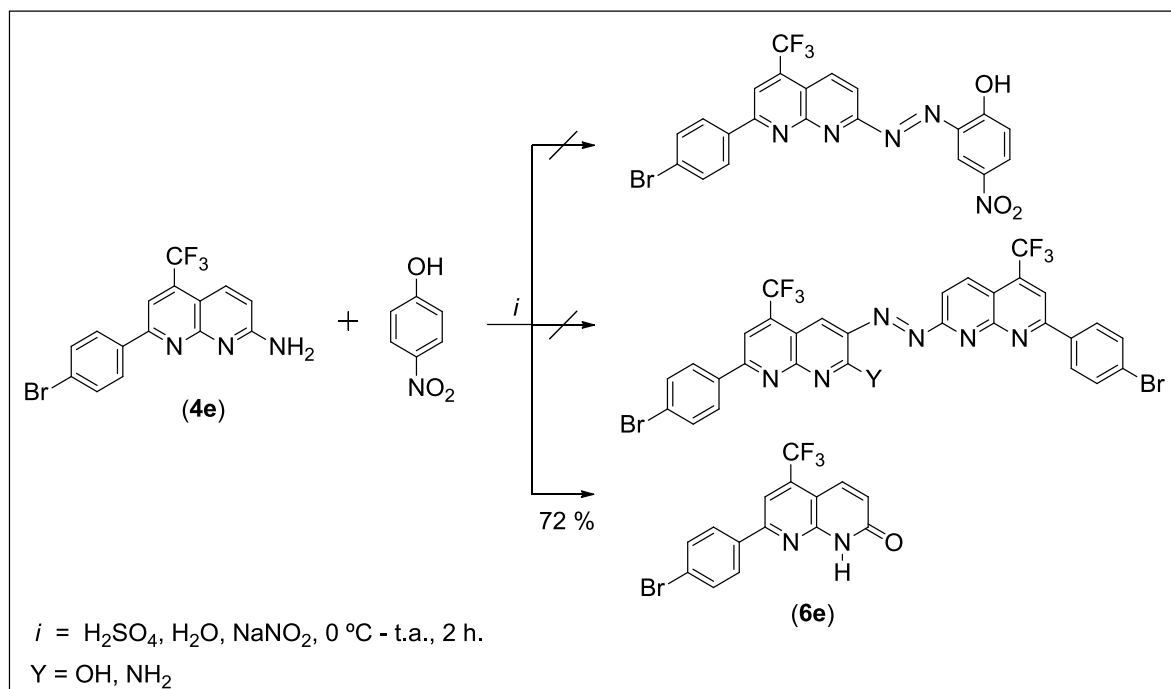
Esquema 52:



Primeiramente, as reações foram conduzidas com a presença de 4-nitrofenol no meio reacional com a intenção de avaliar a possibilidade do acoplamento azóico com a naftiridina **4e** para obtenção de um *o*-hidróxi azo-composto (Esquema 53).¹¹⁷ Em geral, o método de diazotização envolve o tratamento da amina com nitrito de sódio em presença de um ácido mineral, sendo o HCl mais comumente empregado. Devido à insolubilidade do precursor **4e** em HCl 37 %, empregou-se H₂SO₄ 98 %. Observou-se a formação do composto 7-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona (**6e**), não sendo verificada a formação de compostos resultantes do acoplamento azóico, conforme descrito no Esquema 53.

Por sua vez, compostos naftiridínicos que possuem em sua estrutura uma carbonila endocíclica, são também classificados como naftiridinonas e têm apresentado importantes atividades farmacológicas. Compostos contendo o esqueleto 1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona têm sido indicados como tratamentos para a asma e têm-se exemplos de compostos que são potencialmente úteis para o tratamento de esquizofrenia e transtorno bipolar.¹¹⁸ O composto 3-carbóxi-1-etil-7-metil-1,8-naftiridin-4-ona (ácido nalidíxico), antibiótico eficaz e muito utilizado no combate a infecções urinárias, é um importante fármaco pertencente à classe das naftiridinonas e foi o primeiro composto naftiridínico de uso clínico (Figura 4).²⁹

Esquema 53:



¹¹⁸ a) Kuroda, T.; Suzuki, F.; Tamura, T.; Ohmori, K.; Hosoe, H. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1130. b) Repine, J. T.; Johnson, D. S.; Stuk, T.; White, A. D.; Stier, M. A.; Li, T.; Yang, Z.; Maiti, S. N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8189.

Tendo em vista a importância desta classe de reações, estendeu-se o estudo do comportamento dos compostos **4** em diferentes condições reacionais de diazotização (Esquema 54. Tabela 40). Uma análise dos resultados demonstra que o emprego de H_2SO_4 conduz ao heterociclo naftiridinona **6e** (Tabela 40, Reações 1-4) enquanto que a mistura dos ácidos $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HCl}$ (1:20 v/v) conduz ao composto 1,8-naftiridin-2-ol **7e** (Tabela 40, Reações 6-9). Foram realizadas reações com a adição de H_2O (10 mL), a fim de avaliar a influência da presença de água na obtenção dos produtos (Tabela 40, Reações 3 e 8). Além disso, verificou-se que em presença de KI ou CuCl_2 no meio reacional (Tabela 40, Reações 10-14) obtém-se 1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona **6e** e traços de 1,8-naftiridin-2-ol **7e**. Conforme os dados descritos na Tabela 40 e Esquema 54, constatou-se que a presença do contra íon Cl^- no meio reacional pode ser o fator determinante para a obtenção do 1,8-naftiridin-2-ol **7e** e não da 1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona **6e**, possivelmente por questões relacionadas às interações moleculares e efeitos de solvatação sob as estabilidades dos compostos.

Os compostos **6e** e **7e** foram submetidos a reações de alquilação empregando CH_3I (K_2CO_3 , DMF, 40 °C, 24 horas), sendo observada a *O*-alquilação apenas do composto **7e**, em 82 % de rendimento. O grupo OMe apresentou os deslocamentos químicos típicos de seus hidrogênios como um singlete na região de 4,11 ppm e do carbono em 66,7 ppm.^{58b}

Esquema 54:

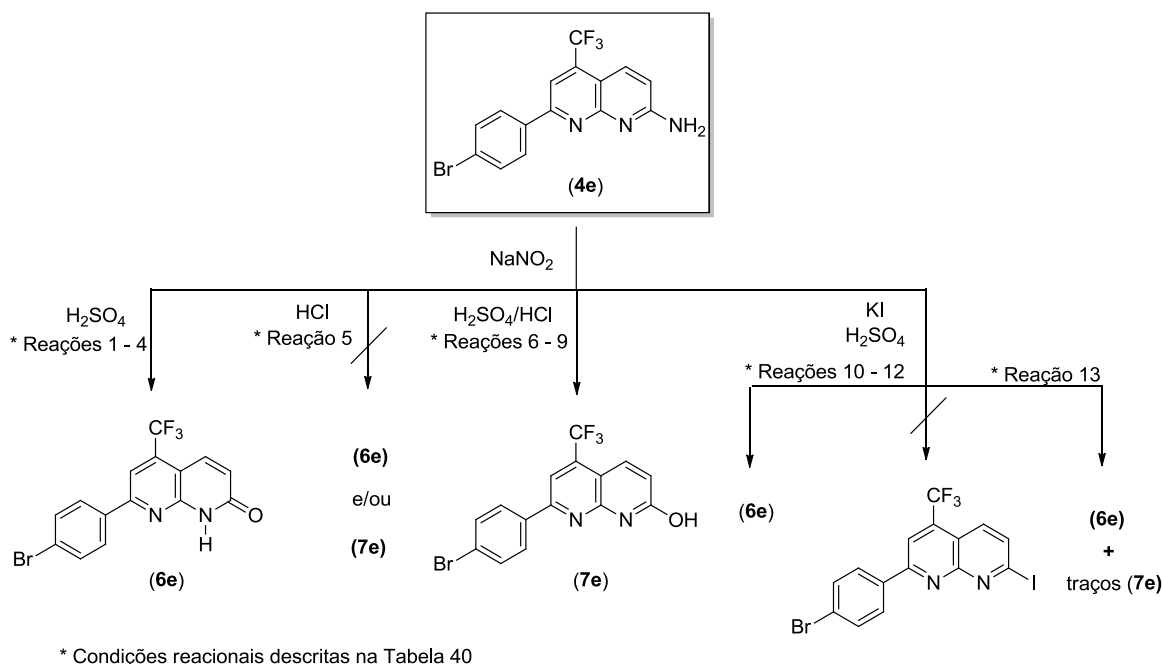


Tabela 40 - Otimização das condições reacionais via sais de diazônio.

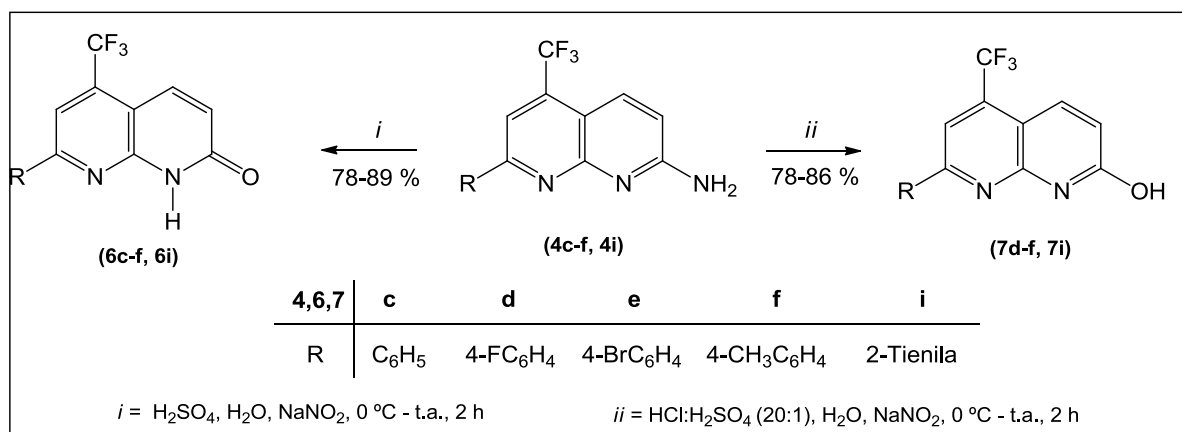
Reação ^[a]	Solvente Ácido (mL) / H ₂ O (mL)	Temperatura (°C) / Tempo (2 h) ^[b]	Produto	Rendimento (%)
1	H ₂ SO ₄ (10)	0	6e	80
2	H₂SO₄ (10)	t.a.	6e	89
3	H ₂ SO ₄ (10) / H ₂ O (10)	t.a.	6e	75
4	H ₂ SO ₄ (10)	50	6e	84
5	HCl (20)	50	[c]	[c]
6	H ₂ SO ₄ (1) / HCl (20)	5	7e	82
7	H₂SO₄ (1) / HCl (20)	t.a.	7e	86
8	H ₂ SO ₄ (1) / HCl (20) / H ₂ O (10)	t.a.	7e	80
9	H ₂ SO ₄ (1) / HCl (20)	50	7e	75
10 ^[d]	H ₂ SO ₄ (10) / H ₂ O (10)	0	6e	70
11 ^[d]	H ₂ SO ₄ (10) / H ₂ O (10)	50	6e	71
12 ^[d]	H ₂ SO ₄ (10) / H ₂ O (10)	70 (7 h)	6e	84
13 ^[d]	H ₂ SO ₄ (10) / H ₂ O (10)	100 (20 h)	6e ^[e]	72
14 ^[f]	H ₂ SO ₄ (10) / H ₂ O (10)	0	6e ^[e]	73

[a] Reações empregando 2 mmol do reagente 2-amino-1,8-naftiridina **4e**. NaNO₂ em excesso (4 mmol) foi adicionado lentamente a 0 °C durante 30 minutos. [b] Tempo reacional de 2 horas, exceto para Reações 12 e 13. [c] Recuperação do material de partida. [d] Reações conduzidas na presença de 4 mmol KI. [e] Traços do produto **7e** foram isolados. [f] Reação conduzida na presença de 4 mmol CuCl₂.

Posteriormente, estenderam-se as condições reacionais 2 e 7, descritas na Tabela 40, para a síntese dos demais compostos das séries de 1,8-naftiridin-2(1*H*)-onas **6** e 2-hidróxi-1,8-naftiridinas **7** (Esquema 55). Observou-se que, quando R = C₆H₅, na presença de HCl no meio, embora a presença do próton O–H pode ser confirmada pelo espectro de RMN de ¹H a estrutura molecular do produto **7c** não foi completamente confirmada por demais dados espectrométricos.

As observações experimentais resultam dos efeitos que o ambiente reacional exerce sobre cada estrutura molecular. Esses efeitos são resultados de interações intermoleculares (tais como: íon-dipolo, dipolo-dipolo, ligação de hidrogênio, dentre outras), que, em conjunto, exercem influências sobre os parâmetros energéticos/termodinâmicos. O conhecimento do comportamento de moléculas livres, independentes, não fornece uma base completa para a compreensão de sistemas em que partículas carregadas estão imersas em um meio que não é inerte.¹¹⁹

Esquema 55:



¹¹⁹ a) Onsager, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1486. b) Abraham, R. J. *J. Phys. Chem.* **1968**, 73, 1192. c) Beak, P.; Fry, F. S. Jr.; Lee, J.; Steele, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 171. d) Bensaude, O.; Chevrier, M.; Dubois, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100:22, 7055. e) Di Bella, S.; Marks, T. J.; Ratner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4440. f) Wang, J.; Boyd, R. J. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, 259, 647. g) Ninham, B. W.; Yaminsky, V. *Langmuir* **1997**, 13, 2097. h) Fu, A.-p.; Li, H.-L.; Du, D.-m.; Zhou, Z.-y. *Chem. Phys. Lett.* **2003**, 382, 332.

3.2.2.3.1 Purificação dos compostos 1,8-naftiridin-2(1H)-onas **6** e 2-hidróxi-1,8-naftiridinas **7**

Os compostos **6c-f**, **6i** e **7d-f**, **7i** após serem isolados do meio reacional apresentaram-se como sólidos estáveis com coloração bege e branca, respectivamente, sendo obtidos em rendimentos de 78 – 89 %. A identificação dos compostos **6** e **7** forneceu diferenças evidentes: *i*) pontos de fusão distintos, *ii*) diferentes deslocamentos químicos registrados nos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e 2D HSQC usando $\text{DMSO-}d_6$ como solvente e *iii*) diferentes fragmentos em seus espectros de massas. A Tabela 41 mostra os rendimentos, os pontos de fusão e dados de análise elementar (C H N) para os compostos **6c-f**, **6i** e **7d-f**, **7i**.

Tabela 41 - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos **6c-f**, **6i** e **7d-f**, **7i**.



R Composto	Rend. (%)	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)		
				Calc./Exp.	C	H
C_6H_5 (6) (7)	83 [a]	206-208 [a]	$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (290,07)	62,07	3,13	9,65
				62,00	3,31	9,83
4- FC_6H_4 (6) (7)	89 80	230-232 252-254	$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$ (308,06)	58,45	2,62	9,09
				58,32	2,72	9,14
4- BrC_6H_4 (6) (7)	89 86	245-247 290-292	$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}$ (367,98)	48,81	2,18	7,59
				48,73	2,49	7,84
4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (6) (7)	79 78	242-244 275-277	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (304,08)	63,16	3,64	9,21
				63,02	3,76	9,33
2-Tienila (6) (7)	78 85	236-239 251-253	$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$ (296,02)	52,70	2,38	9,46
				52,62	2,45	9,61
				52,56	2,57	9,77

[a] Produto **7c** (R = C_6H_5) não foi isolado.

3.2.2.3.2 Identificação espectroscópica dos compostos 1,8-naftiridin-2(1*H*)-onas **6** e 2-hidróxi-1,8-naftiridinas **7**

As estruturas dos compostos **6c-f**, **6i** e **7d-f**, **7i** foram estabelecidas com base nos dados de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ foram registrados em $\text{DMSO-}d_6$, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **6c-f**, **6i** e **7d-f**, **7i** estão descritos nas Tabelas 42 e 43, respectivamente. As variações nos deslocamentos químicos encontradas foram atribuídas levando em consideração o efeito do substituinte R.

Os espectros de RMN de ^1H dos compostos 1,8-naftiridin-2(1*H*)-onas **6c-f**, **6i** mostraram deslocamentos químicos para o próton ligado ao átomo de nitrogênio (N—H) na faixa de 12,44 – 11,85 ppm como um singlete alargado, característico de amidas, devido ao efeito do momento quadrupolo, constituindo a evidência de que o próton está ligado ao átomo de nitrogênio (troca lenta). Já os espectros de RMN de ^1H referentes aos compostos 2-hidróxi-1,8-naftiridinas **7d-f**, **7i** apresentaram deslocamentos químicos para o próton ligado ao átomo de oxigênio (O—H) como um singlete intenso na faixa de 8,40 – 8,26 ppm, evidência de que o próton está ligado ao átomo de oxigênio. As estruturas foram também confirmadas pelas diferenças nos deslocamentos químicos referentes aos carbonos registrados nos espectros de RMN de ^{13}C . A diferença mais significativa observada é em relação aos sinais referentes aos C-3 na faixa de 125,3 – 124,3 ppm para os compostos 1,8-naftiridin-2(1*H*)-onas **6c-f**, **6i** e de 117,3 – 115,6 ppm, referentes aos compostos 2-hidróxi-1,8-naftiridinas **7d-f**, **7i**.

O espectro de RMN de ^1H registrado em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **6e** (Figura 28) exibe um singlete na região de 11,46 ppm referente ao deslocamento químico do hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio (NH). Nas regiões de 8,21 e 7,76 ppm, o espectro mostra os dubletos referentes aos 4 hidrogênios do anel aromático 4- BrC_6H_4 , substituinte ligado ao C-7 do esqueleto naftiridinona, cada um com uma constante $J = 9$ Hz. O singlete referente ao hidrogênio H-6 é observado na região de 8,10 ppm. O sinal característico do hidrogênio H-4, aparece em 7,97 ppm como um dubleto de quartetos, devido ao acoplamento com os átomos de flúor do substituinte trifluormetilico (dq, $J_1 = 2$, $J_2 = 9$ Hz). Na região de 6,76 ppm, observa-se o dubleto referente ao deslocamento do hidrogênio H-3, com $J = 9$ Hz.

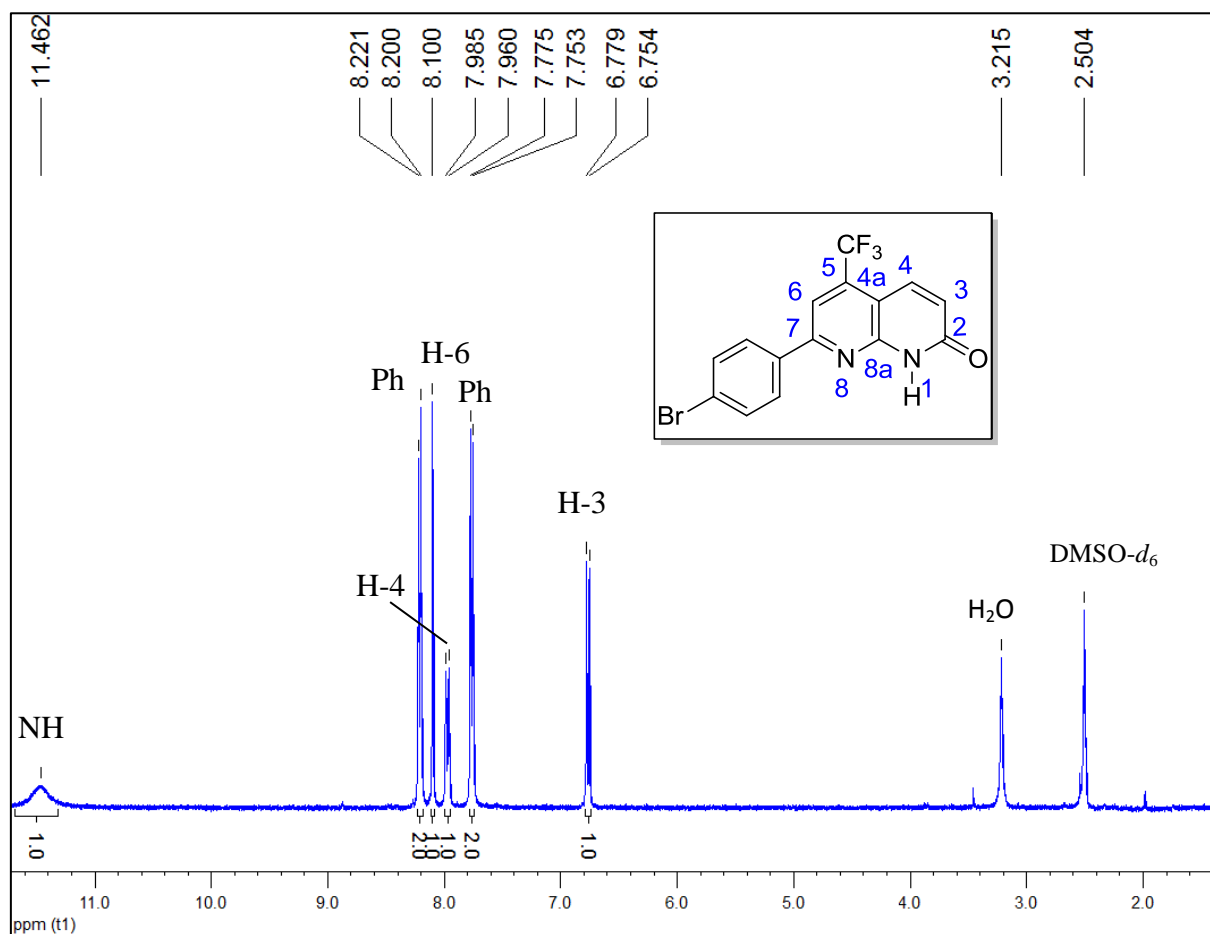


Figura 28 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (**6e**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ registrado em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **6e** (Figura 29) mostra três sinais na região de 161,8; 155,9 e 150,7 ppm referentes aos deslocamentos químicos dos carbonos C-7, C-8a e C-2, respectivamente. Os carbonos do anel aromático 4- BrC_6H_4 , substituinte ligado ao C-7, exibem sinais característicos em 133,1; 131,6; 129,1 e 125,2 ppm. O sinal do carbono C-5 ligado ao grupo CF_3 aparece em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz na região de 134,5 ppm. Os carbonos C-4 e C-3 apresentam sinais em 135,4 e 124,3 ppm, respectivamente. Os sinais do grupo trifluormetílico (CF_3) aparecem como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz na região de 122,6 ppm. O sinal do carbono C-6 é exibido no espectro como um quarteto com $^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz na região de 110,9 ppm. O sinal do carbono C-4a aparece na região de 108,4 ppm. Na Figura 29, o espectro do composto **6e** demonstra, no detalhe, os sinais característicos com suas respectivas constantes de acoplamento.

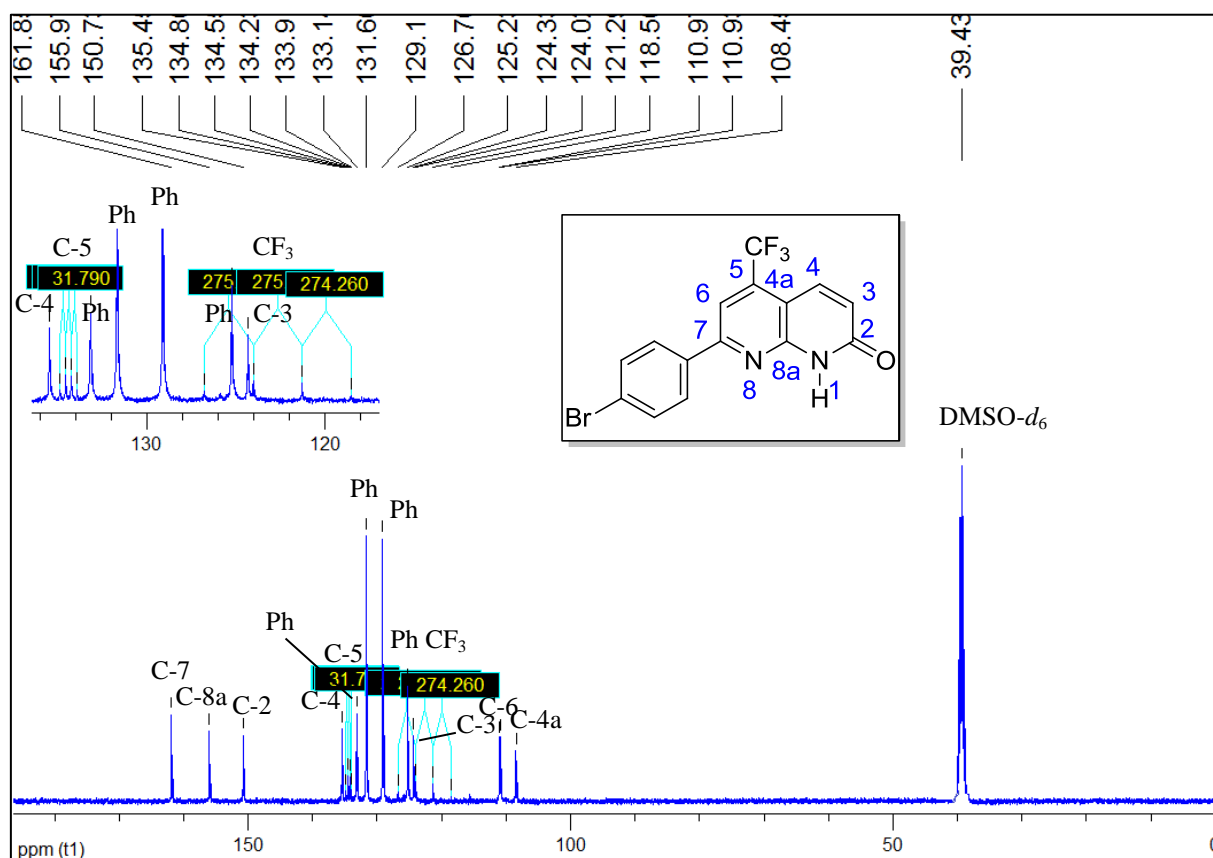


Figura 29 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 7-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (**6e**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de RMN de ^1H registrado em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **7e** (Figura 30) exibe um singlete na região de 8,26 ppm referente ao deslocamento químico do hidrogênio ligado ao átomo de oxigênio (OH). Nas regiões de 8,16 e 7,71 ppm, o espectro mostra os dois doubletos de tripletos referentes aos 4 hidrogênios do anel aromático $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, substituinte ligado ao C-7 do esqueleto naftiridinona, com $J_1 = 2$ e $J_2 = 9$ Hz. O sinal característico do hidrogênio H-4, aparece em 7,82 ppm como um doubleto de quartetos, devido ao acoplamento com os átomos de flúor do substituinte trifluormetílico (dq, $J_1 = 2$, $J_2 = 9$ Hz). O singlete referente ao hidrogênio H-6 é observado na região de 7,80 ppm. Na região de 6,61 ppm, observa-se o doubleto referente ao deslocamento do hidrogênio H-3, com $J = 9$ Hz.

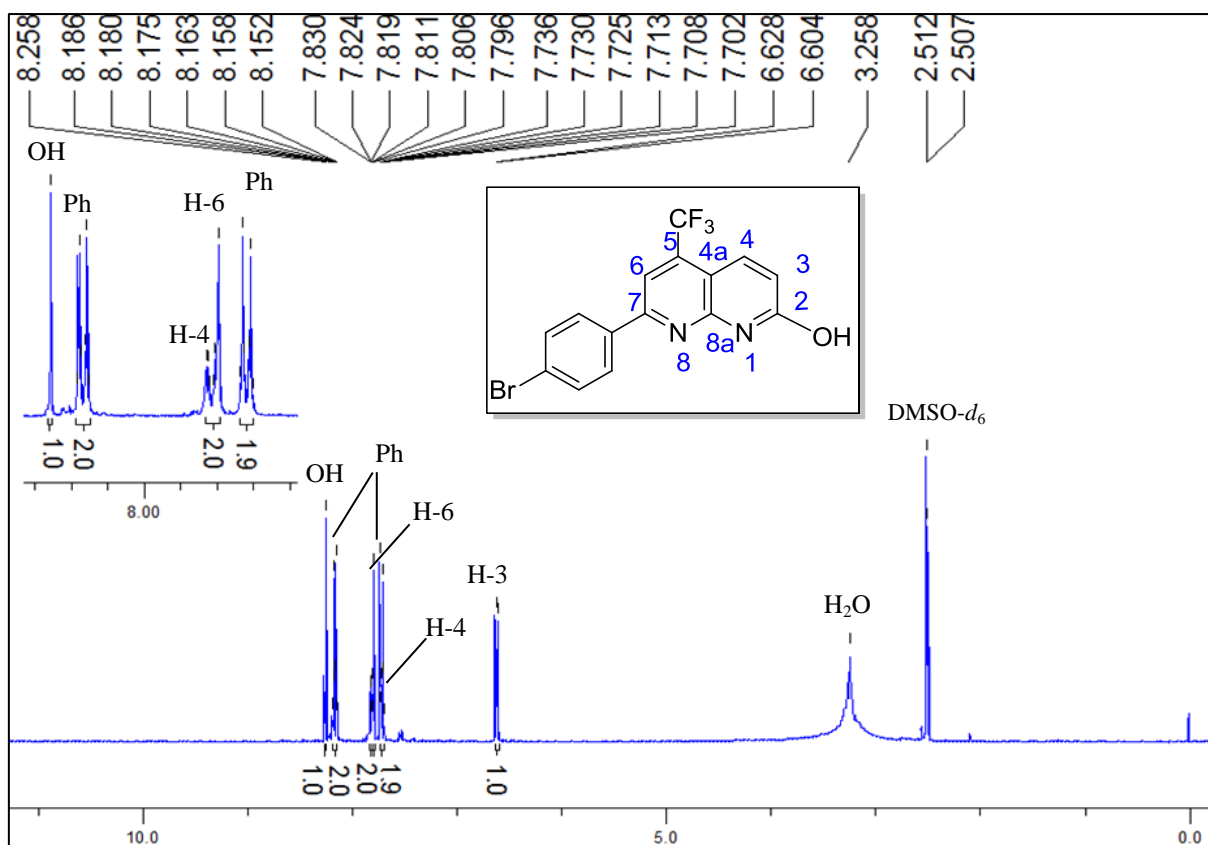


Figura 30 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-(4-bromofenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-ol (**7e**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ registrado em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **7e** (Figura 31 mostra três sinais na região de 158,0; 157,7 e 150,6 ppm referentes aos deslocamentos químicos dos carbonos C-7, C-8a e C-2, respectivamente. O sinal referente ao deslocamento químico do C-4 é observado em 136,2 ppm. O sinal do carbono C-5 ligado ao grupo CF_3 aparece em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 32$ Hz na região de 135,4 ppm. Os carbonos do anel aromático 4- BrC_6H_4 , substituinte ligado ao C-7, exibem sinais característicos em 135,7; 132,3; 129,8 e 125,4 ppm. Os sinais do grupo trifluormetílico (CF_3) aparecem como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz na região de 120,3 ppm. O carbono e C-3 apresentam sinais em 117,3 ppm. O sinal do carbono C-6 é verificado no espectro como um quarteto com $^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz na região de 113,7 ppm. O sinal do carbono C-4a aparece na região de 110,7 ppm. Na Figura 31, o espectro do composto **7e** demonstra, no detalhe, os sinais característicos com suas respectivas constantes de acoplamento.

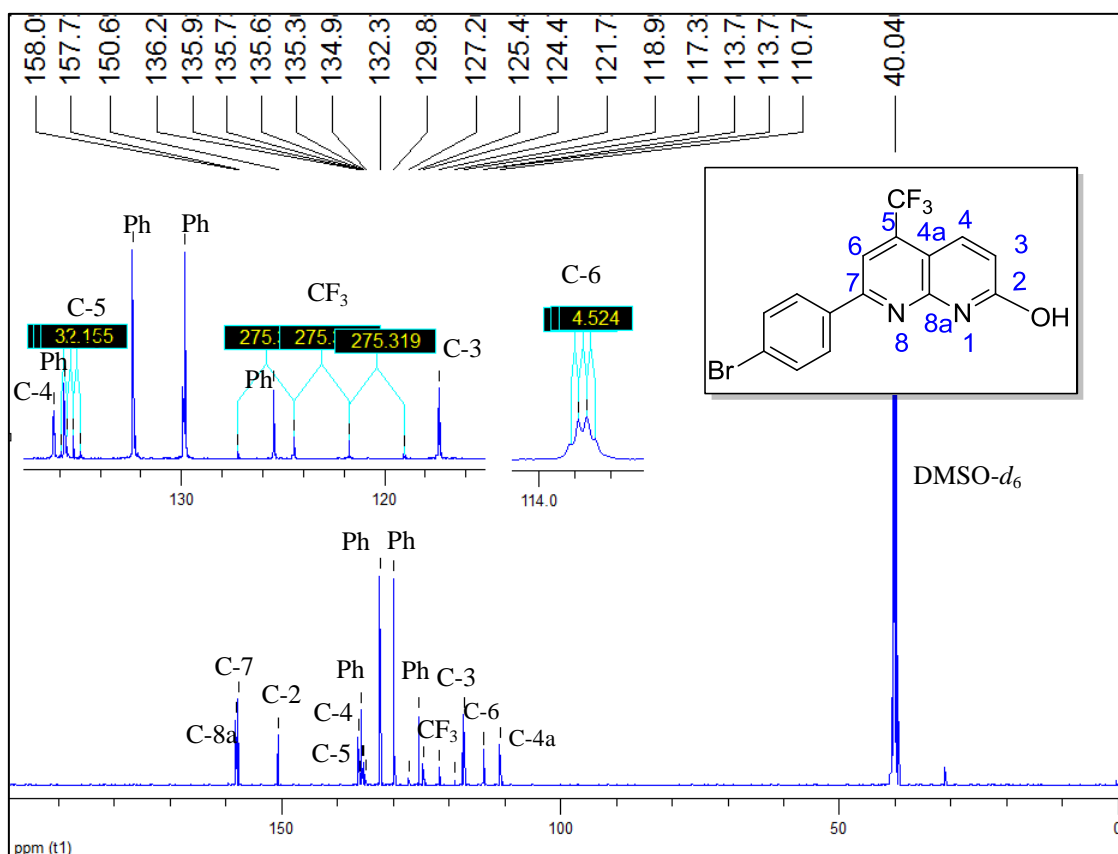


Figura 31 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 7-(4-bromofenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-ol (**7e**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

A atribuição dos deslocamentos químicos para os compostos **6e** e **7e** foi realizada com auxílio de RMN de 2D HSQC (Figuras 32 e 33). Observa-se o acoplamento entre carbonos e hidrogênios que participam da mesma ligação química, favorecendo, desta forma, a correlação dos hidrogênios H-3, H-4 e H-6 com seus respectivos carbonos. Com base nestas análises é possível identificar as principais diferenças espectroscópicas entre os compostos **6e** e **7e**, ficando evidente a magnitude da mudança nos deslocamentos químicos referentes ao carbono C-3 (médias de 124,8 ppm para a série **6c-f**, **6i** e de 116,9 ppm para a série **7d-f**, **7i**).

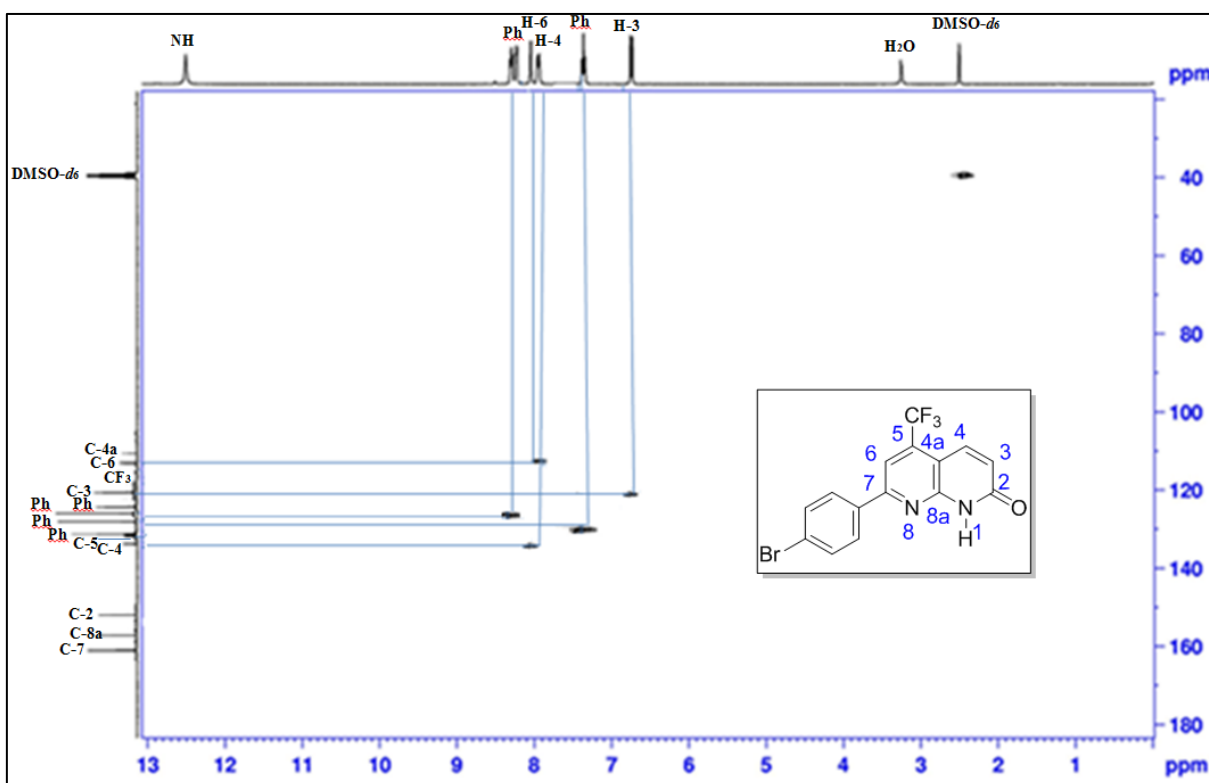


Figura 32 – Espectro de RMN de 2D HSQC à 100,61 MHz de 7-(4-bromofenil)-5-trifluorometil-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona (**6e**), registrado em DMSO-*d*₆.

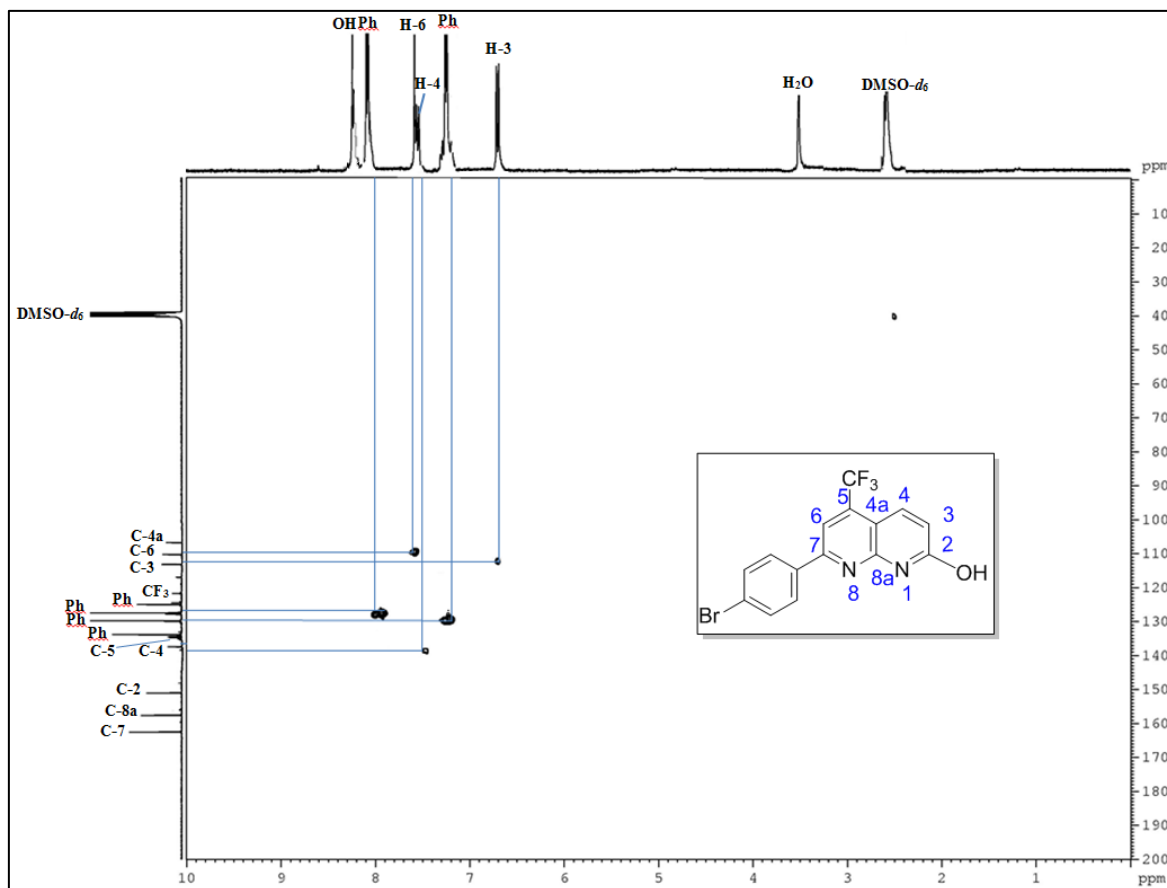


Figura 33 – Espectro de RMN de 2D HSQC à 100,61 MHz de 7-(4-bromofenil)-5-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-2-ol (**7e**), registrado em DMSO- d_6 .

3.2.2.3.3 CG/EM das 1,8-naftiridin-2(1H)-onas **6** e 2-hidróxi-1,8-naftiridinas **7**

Os espectros de massas dos compostos **6c-f**, **6i** apresentam uma série de fragmentos ionizados, por impacto de elétrons, utilizando uma energia de 70 eV. Nos espectros de massas das 1,8-naftiridin-2(1H)-onas **6** investigadas o íon molecular representa o pico base (100 %). O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **6c-f**, **6i** está representado no Esquema 56 e Figura 34, utilizando como exemplo o composto **6d**. Observa-se o íon molecular como pico base ($m/z = 308$, 100 %). A perda de uma molécula de CO, de acordo com a literatura descrita por Marinković e colaboradores,¹²⁰ desestabiliza o anel piridin-2[1H]-ona ocorrendo prováveis rearranjos para formar um anel de cinco membros ($m/z = 280$). Observam-se os fragmentos resultantes da perda do grupo CF₃ ($m/z = 239$); da perda do grupo CF₃ e do átomo

¹²⁰ Marinković, A. D.; Vasiljević, T. M.; Laušević, M. D.; Jovanović, B. Z. *J. Serb. Chem. Soc.* **2009**, *74*, 223.

de flúor ($m/z = 220$); perda do CO e CF₃ ($m/z = 211$); perda do CO, CF₃ e do átomo de flúor ($m/z = 192$) e demais fragmentos conforme descrito no Esquema 56. GC-MS (EI, 70 eV) m/z (%): **6c** = 290 (M⁺, 100), 262 (38), 221 (24), 195 (12), 144 (5), 116 (7), 69 (5); **6d** = 308 (M⁺, 100), 280 (31), 239 (26), 222 (5), 211 (13), 195 (5), 144 (5), 116 (5); **6e** = 367 (M⁺, 100), 339 (18), 298 (22), 288 (63), 270 (10), 261 (14), 210 (5), 192 (22), 144 (31), 116 (5), 69 (5); **6f** = 304 (M⁺, 100), 276 (43), 235 (4), 207 (7), 69 (6); **6i** = 296 (M⁺, 100), 268 (48), 227 (5), 202 (3), 198 (6), 144 (1), 116 (2), 69 (7).

Esquema 56:

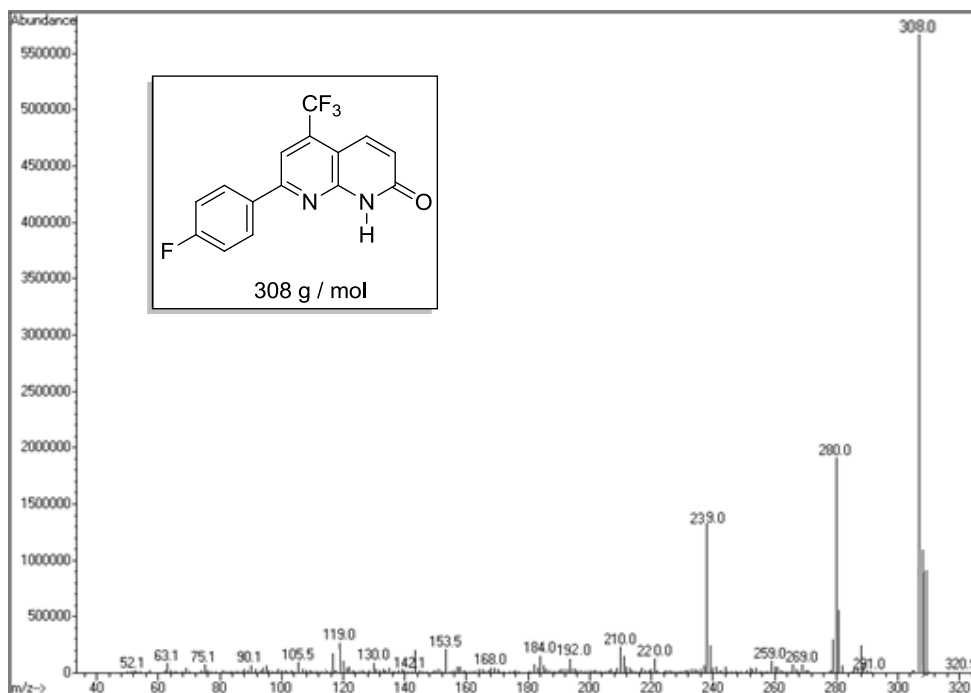
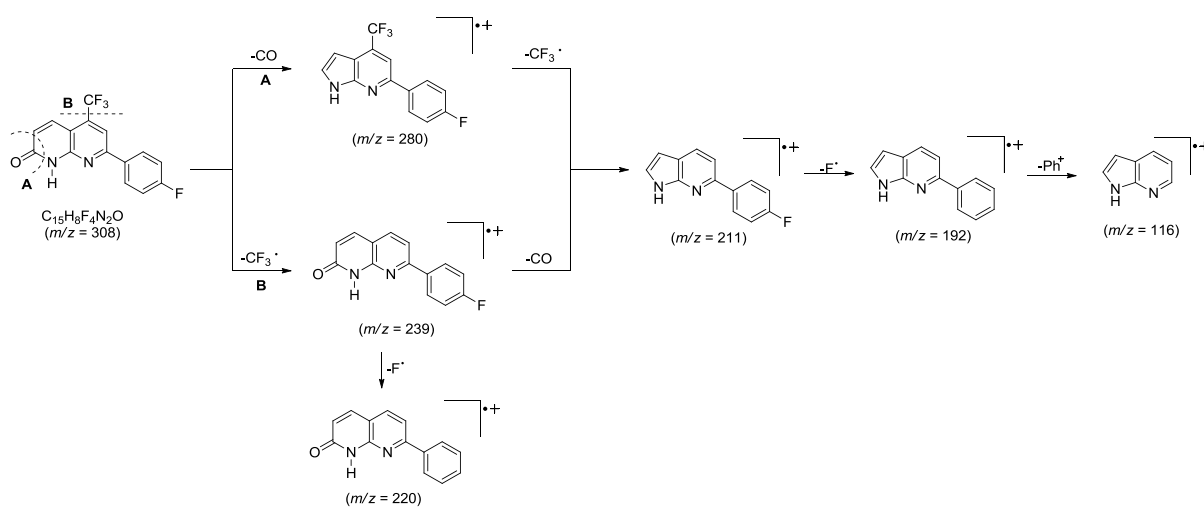


Figura 34 – Espectro de massas de 7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (**6d**).

Por outro lado, um padrão de fragmentação diferente foi observado para os compostos 2-hidróxi-1,8-naftiridinas **7**. Os seus respectivos espectros de massas apresentaram os íons moleculares como picos de baixa intensidade e fragmentos resultantes da perda de CO não foram observados. O processo de fragmentação observado pode ser o resultado da perda do radical OH ou da liberação da molécula de água, de tal modo que não deixa um possível sítio para a liberação de CO. Observou-se que os fragmentos correspondentes aos picos bases resultam da perda de uma molécula de água. Os espectros de massas dos compostos **7d-f**, **7i** apresentam uma série de fragmentos ionizados, por impacto de elétrons, utilizando uma energia de 70 eV. O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **7d-f**, **7i** está representado no Esquema 57 e Figura 35, utilizando como exemplo o composto **7d**. Os principais fragmentos que podem ser observados são o íon molecular ($m/z = 308$), o fragmento resultante da perda do radical OH ($m/z = 291$), o fragmento resultante da perda de uma molécula de H₂O ($m/z = 290$), conforme descrito por Seleem e colaboradores¹²¹ observa-se a subsequente perda do radical CN ($m/z = 265$), e demais fragmentos conforme descrito no Esquema 57. GC-MS (EI, 70 eV) m/z (%): **7d** = 308 (M⁺, 5), 291 (27), 290 (100), 265 (42), 239 (1), 221 (34), 203 (4), 196 (5), 177 (4); **7e** = 367 (M⁺, 6), 350 (22), 349 (100), 324 (31), 298 (1), 280 (25), 254 (4), 244 (5), 177 (3), 175 (7), 203 (5), 69 (1); **7f** = 304 (M⁺, 5), 286 (100), 260 (38), 235 (1), 217 (30), 191 (3), 176 (3), 69 (2). **7i** = 296 (M⁺, 5), 278 (100), 252 (41), 227 (2), 209 (32), 183 (5), 176 (2), 69 (2).

¹²¹ Seleem, H. S.; El-Inany, G. A.; El-Shetary, B. A.; Mousa, M. A.; Hanafy, F. I. *Chem. Cent. J.* **2011**, 5:20.

Esquema 57:

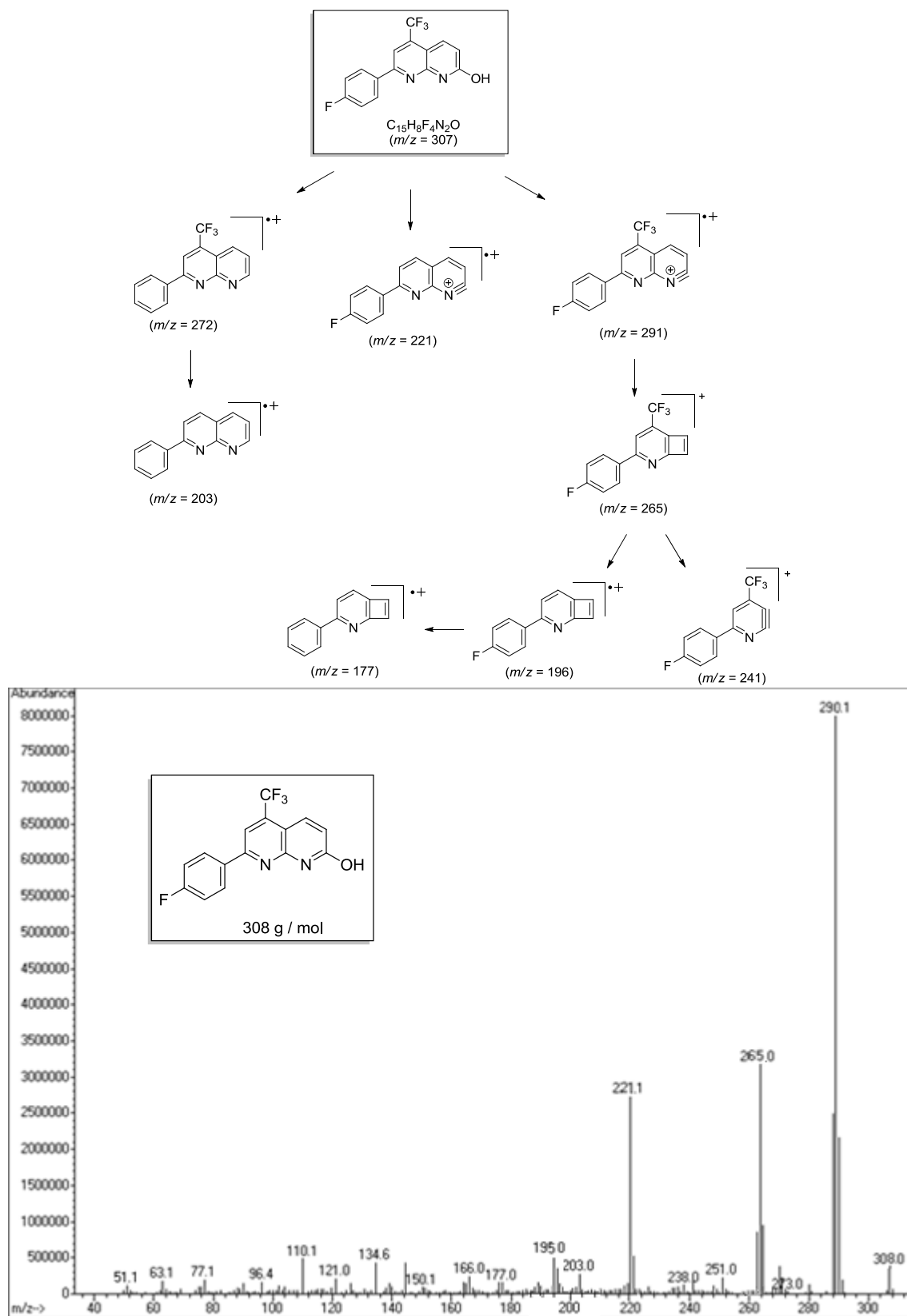
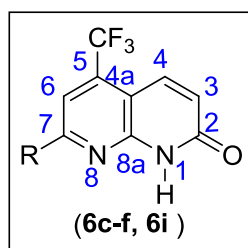
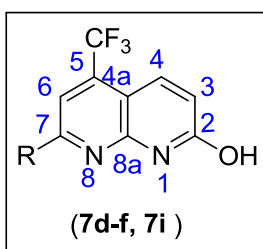


Figura 35 – Espectro de massas de 7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2-ol (7d).

Tabela 42 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **6c-f**, **6i**.

Composto	R	RMN de ^1H ^[a]		RMN de ^{13}C ^[a]	
		δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)
6c	C₆H₅	12,10 (s, 1H, NH); 8,24 (s, 2H, Ph); 8,05 (s, 1H, H-6); 7,97 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-4); 7,55 (s, 3H, Ph); 6,76 (s, 1H, H-3).		161,8 (C-7); 157,1 (C-8a); 150,7 (C-2); 136,2 (C-Ph); 134,2 ($^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz, C-5); 133,7 (C-4); 130,3; 128,5; 127,0 (5 C-Ph); 124,9 (C-3); 122,6 ($^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF ₃); 110,8 ($^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, C-6); 108,4 (C-4a).	
6d	4-FC₆H₄	12,18 (s, 1H, NH); 8,29-8,25 (m, 2H, Ph); 8,01 (s, 1H, H-6); 7,93 (dq, $J_1 = 2$, $J_2 = 9$ Hz, 1H, H-4); 7,35-7,31 (m, 2H, Ph); 6,73 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3).		163,5 (d, $^1J = 249,1$ Hz, C-FPh); 161,8 (C-7); 156,0 (C-8a); 150,6 (C-2); 134,3 ($^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz, C-5); 133,1 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2$ Hz, C-4); 132,7 (d, $^4J = 3$ Hz, C-FPh); 129,5 (d, $^3J = 9$ Hz, 2 C-FPh); 124,9 (C-3); 123,2 ($^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF ₃); 115,5 (d, $^2J = 22$ Hz, 2 C-FPh) 110,7 ($^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, C-6); 108,0 (C-4a); 21,3 (CH ₃).	
6e	4-BrC₆H₄	11,85 (s, 1H, NH); 8,21 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ph); 8,10 (s, 1H, H-6); 7,97 (dq, $J_1 = 2$, $J_2 = 9$ Hz, 1H, H-4); 7,76 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ph); 6,76 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3).		161,8 (C-7); 155,9 (C-8a); 150,7 (C-2); 135,4 (C-4); 134,5 ($^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz, C-5); 133,1; 131,6; 129,1; 125,2 (6 C-Ph); 124,3 (C-3); 122,6 ($^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF ₃); 110,9 ($^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, C-6); 108,4 (C-4a).	
6f	4-CH₃C₆H₄	12,38 (s, 1H, NH); 8,07 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ph); 7,98 (s, 1H, H-6); 7,93 (dq, $J_1 = 2$, $J_2 = 9$ Hz, 1H, H-4); 7,30 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ph); 6,68 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3); 2,40 (CH ₃).		162,5 (C-7); 157,8 (C-8a); 151,3 (C-2); 141,0 (C-Ph); 134,8 ($^2J_{\text{C-F}} = 32$ Hz, C-5); 134,1 (C-4); 133,8; 129,8; 127,6 (5 C-Ph); 125,3 (C-3); 122,6 ($^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF ₃); 111,1 ($^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, C-6); 108,4 (C-4a); 21,3 (CH ₃).	
6i	2-Tienila	12,44 (s, 1H, NH); 8,12 (dd, $J_1 = 1$, $J_2 = 4$ Hz, 1H, tienila); 8,01 (s, H, H-6); 7,87 (dq, $J_1 = 2$, $J_2 = 9$ Hz, 1H, H-4); 7,79 (dd, $J_1 = 1$, $J_2 = 4$ Hz, 1H, tienila); 7,21 (dd, $J_1 = 1$, $J_2 = 5$ Hz, 1H, tienila); 6,68 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3).		162,4 (C-7); 153,4 (C-8a); 151,3 (C-2); 142,7 (C-tienila); 134,7 ($^2J_{\text{C-F}} = 32$ Hz, C-5); 133,8 ($^4J_{\text{C-F}} = 2$ Hz, C-4); 131,7; 129,3; 129,2 (3 C-tienila); 124,9 (C-3); 123,2 ($^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF ₃); 111,5 ($^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, C-6); 108,3 (C-4a).	

[a] Espectros de RMN de ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz dos compostos **6c-f**, **6i** registrados em DMSO- d_6 como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 43 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **7d-f**, **7i**.

Composto	R	RMN de ^1H [a]		RMN de ^{13}C [a]	
		δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)
7d	4-FC₆H₄	8,35–8,32 (m, 2H, FPh); 8,30 (s, 1H, OH); 8,10 (dq, $J_1 = 2$, $J_2 = 9$ Hz, 1H, H-4); 7,90 (s, 1H, H-6); 7,36–7,31 (m, 2H, FPh); 6,70 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3).	8,30	162,8 (d, $^1J = 247$ Hz, C-FPh); 158,1 (C-7); 157,8 (C-8a); 151,0 (C-2); 136,2 (C-4); 135,8 ($^2J_{\text{C-F}} = 32$ Hz, C-5); 134,5 (d, $^4J = 3$ Hz, C-FPh); 129,2 (d, $^3J = 9$ Hz, 2 C-FPh); 120,3 ($^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF ₃); 117,0 (C-3); 115,8 (d, $^2J = 21$ Hz, 2 C-FPh); 113,0 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, C-6); 110,2 (C-4a).	
7e	4-BrC₆H₄	8,26 (s, 1H, OH); 8,16 (dt, $J_1 = 2$, $J_2 = 9$ Hz, 2H, Ph); 7,82 (dq, $J_1 = 2$, $J_2 = 9$ Hz, H-4); 7,80 (s, 1H, H-6); 7,71 (dt, $J_1 = 2$, $J_2 = 9$ Hz, 2H, Ph); 6,61 (d, $J = 9$ Hz, H-3).	8,16	158,0 (C-7); 157,7 (C-8a); 150,6 (C-2); 136,2 (C-4); 135,4 ($^2J_{\text{C-F}} = 32$ Hz, C-5); 135,7; 132,3; 129,8; 125,4 (6-CPh); 120,3 ($^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF ₃); 117,3 (C-3); 113,7 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, C-6); 110,7 (C-4a).	
7f	4-CH₃C₆H₄	8,40 (s, 1H, OH); 8,20 (dq, $J_1 = 2$, $J_2 = 9$ Hz, H-4); 8,13 (s, 1H, H-6); 8,11 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ph); 7,31 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ph); 7,19 (d, $J = 9$ Hz, H-3); 2,38 (s, 3H, CH ₃).	8,20	158,3 (C-7); 158,0 (C-8a); 151,8 (C-2); 140,8 (CPh); 135,0 (C-4); 134,4 ($^2J_{\text{C-F}} = 32$ Hz, C-5); 133,6; 129,4; 127,1 (5-CPh); 122,7 ($^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF ₃); 115,8 (C-3); 112,2 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, C-6); 109,7 (C-4a); 20,8 (CH ₃).	
7i	2-Tienila	8,30 (s, 1H, OH); 8,28 (s, 1H, H-6); 8,26 (m, 2H, tienila); 7,89 (dq, $J_1 = 2$, $J_2 = 9$ Hz, H-4); 7,35 (d, $J = 9$ Hz, H-3); 7,26 (t, $J = 5$ Hz, tienila).	8,28	156,5 (C-7); 154,5 (C-8a); 148,4 (C-2); 141,6 (C-tienila); 136,3 (C-4); 134,6 ($^2J_{\text{C-F}} = 32$ Hz, C-5); 132,4; 130,1; 128,9 (3 C-tienila); 122,2 ($^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF ₃); 115,8 (C-3); 112,8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, C-6); 109,3 (C-4a).	

[a] Espectros de RMN de ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz dos compostos **7d-f**, **7i** registrados em DMSO- d_6 como solvente e TMS como referência interna.

3.2.2.3.4 Reações de derivatização das 1,8-naftiridin-2(1*H*)-onas trifluormetil substituídas

Uma importante reação de piridonas é a conversão direta para cloropiridinas com POCl_3 . Inicialmente a reação ocorre entre o átomo de oxigênio carbonílico e o átomo de fósforo originando o grupo de saída e, posteriormente, ocorre uma substituição nucleofílica aromática. A importância de *azacompostos* clorados pode ser demonstrada a partir de exemplos de fármacos como Clomacran, prescrito como antidepressivo e tranquilizante, Cloxiquina (antibiótico) (Figura 2), Cloroquina e Amodiaquina, que são frequentemente usados no tratamento contra a malária, entre outros compostos com atividade antimalárica, como por exemplo, os análogos à Cloroquina (4,5-diidropirazol-1-il)cloroquina sintetizados pelo NUQUIMHE (Figura 36). Além disso, o emprego de heterociclos clorados em reações de acoplamento ou com aminas heteroaromáticas têm atraído especial interesse por proporcionar uma via de síntese para diversos *azaheterociclos*. Sendo assim, foram realizadas reações de derivatizações das 1,8-naftiridin-2(1*H*)-onas **6** as quais conduziram às respectivas 7-cloro-1,8-naftiridinas **8**.

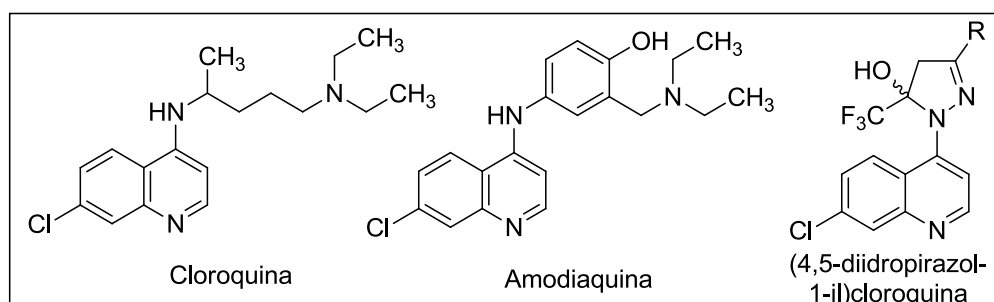


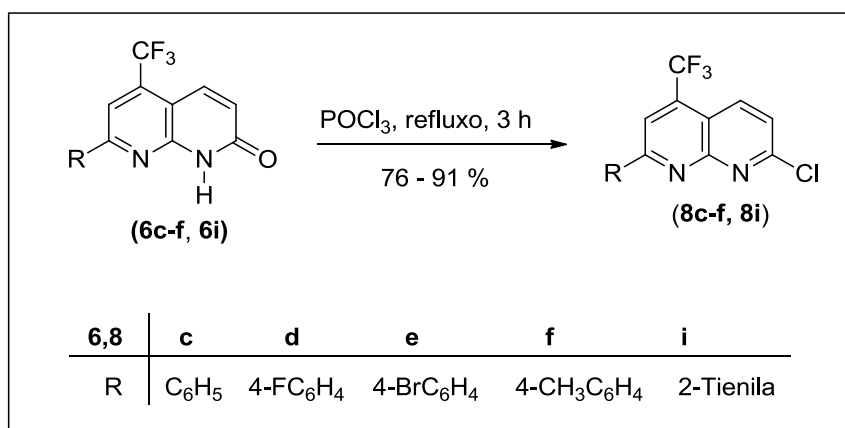
Figura 36 – Estrutura molecular de *azacompostos* clorados com atividade antimalárica.

A análise geral dos dados contidos na Tabela 44, sugere que a reação de substituição nucleofílica para a obtenção do composto 7-cloro-1,8-naftiridina **8e** (76 %) requer o emprego do precursor 7-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona (**6e**) e POCl_3 à temperatura de refluxo (105 °C), sob atmosfera de argônio por um tempo reacional de 3 horas (Tabela 44, Reação 3). Esta condição foi estendida para os demais precursores 1,8-naftiridin-2(1*H*)-onas (Esquema 58). Além disso, o composto 7-cloro-1,8-naftiridina **8e** foi convertido ao derivado 7-pirrolidina (72 %) (Esquema 58).^{58b}

Tabela 44 - Otimização das condições reacionais para a síntese do composto **8e**.

Reação (N ^o) ^[a]	Precursor (2 mmol)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	6e	2	[c]
2	6e	2 ^[b]	63
3	6e	3 ^[b]	76
4	6e	5 ^[b]	65

[a] Reação em meio POCl₃ (4 mL), à temperatura de refluxo (105 °C). [b] Sob atmosfera de argônio. [c] Produto não isolado.

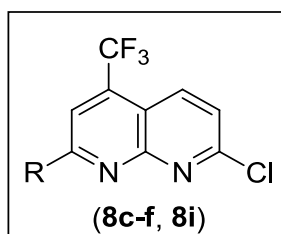
Esquema 58:

3.2.2.3.4.1 Purificação dos compostos 7-cloro-1,8-naftiridinas **8c-f**, **8i**

Os compostos **8c-f**, **8i** após serem isolados do meio reacional apresentaram-se como sólidos estáveis com coloração bege, sendo obtidos em rendimentos de 74-91 %. Os compostos sintetizados foram caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C { ^1H } e CG/EM. Os dados de RMN de ^1H , ^{13}C { ^1H } dos compostos **8c-f**, **8i** estão descritos na Tabela 45.

A Tabela 45 mostra os rendimentos, os pontos de fusão e dados de análise elementar (C H N) para os compostos **8c-f**, **8i**.

Tabela 45 - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos **8c-f**, **8i**.



Composto	R	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)		
					Calc./Exp.	C	H
8c	C₆H₅	91	181-183	C ₁₅ H ₈ ClF ₃ N ₂ (308,03)	58,36	2,61	9,08
					58,30	2,67	9,12
8d	4-FC₆H₄	79	179-181	C ₁₅ H ₇ ClF ₄ N ₂ (326,02)	55,15	2,16	8,58
					54,83	2,21	8,63
8e	4-BrC₆H₄	76	180-182	C ₁₅ H ₇ BrClF ₃ N ₂ (385,94)	46,48	1,82	7,23
					46,43	1,89	7,31
8f	4-CH₃C₆H₄	78	181-183	C ₁₆ H ₁₀ ClF ₃ N ₂ (322,05)	59,55	3,12	8,68
					59,46	3,22	8,79
8i	2-Tienila	78	177-178	C ₁₃ H ₆ ClF ₃ N ₂ S (313,99)	49,61	1,92	8,90
					49,52	2,10	8,79

[a] Rendimento dos produtos recristalizados.

3.2.2.3.4.2 Identificação espectroscópica dos compostos 7-cloro-1,8-naftiridinas **8c-f**, **8i**

As estruturas dos compostos 7-cloro-1,8-naftiridinas **8c-f**, **8i** foram estabelecidas com base nos dados de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ foram registrados em CDCl_3 , utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **8c-f**, **8i** estão descritos na Tabela 46. As variações nos deslocamentos químicos encontradas para os compostos foram atribuídas levando em consideração o efeito do substituinte R.

O espectro de RMN de ^1H registrado em CDCl_3 para o composto **8e** (Figura 37) exibe o sinal característico do deslocamento químico do hidrogênio H-5 na região de 8,43 ppm como um duplete de quartetos, devido ao acoplamento com os átomos de flúor do substituinte trifluormetílico (dq, $J_1 = 2$, $J_2 = 9$ Hz). Nas regiões de 8,23 e 7,68 ppm, o espectro mostra os dupletos referentes aos 4 hidrogênios do anel aromático 4-bromo fenila, substituinte ligado ao C-2 do esqueleto naftiridínico, cada um com uma constante $J = 9$ Hz. Apresenta ainda um singlete referente ao hidrogênio H-3 em 8,10 ppm. E na região de 6,61 ppm, observa-se o duplete referente ao deslocamento do hidrogênio H-6, com constante de acoplamento de $J = 9$ Hz.

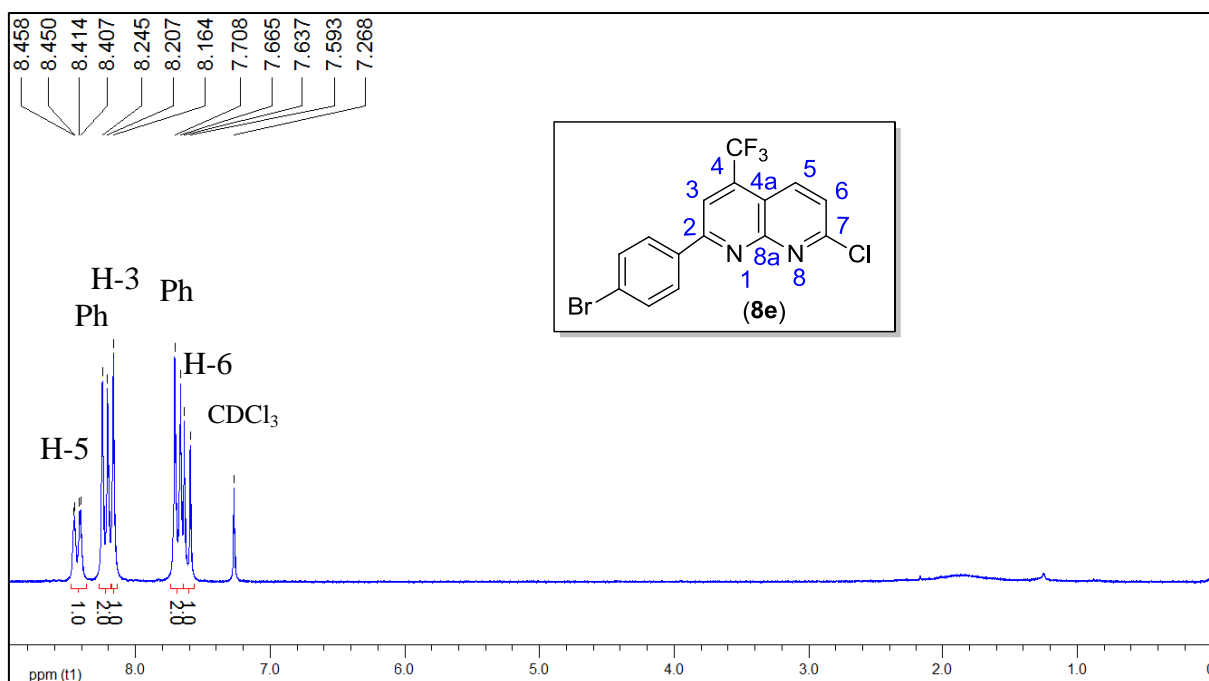


Figura 37 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-7-trifluormetil-1,8-naftiridina (**8e**), registrado em CDCl_3 .

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ registrado em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **8e** (Figura 38) mostra três sinais na região de 159,9; 155,7 e 155,6 ppm referentes aos deslocamentos dos carbonos C-2, C-8a e C-7, respectivamente. O sinal do carbono C-4 ligado ao grupo CF_3 aparece em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz na região de 136,4 ppm. O deslocamento do carbono C-5 apresenta sinal em 135,5 ppm. Os carbonos do anel aromático *para*-bromo fenila, substituinte ligado ao C-2, exibem sinais característicos nas regiões de 132,2; 129,2 e 126,1 ppm. O carbono C-6 apresenta sinal na região de 124,6 ppm. Os sinais do grupo trifluormetílico (CF_3) aparecem como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz na região de 122,5 ppm. O sinal referente ao deslocamento do carbono C-3 aparece como um quarteto com $^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz na região de 116,2 ppm. O sinal na região de 115,7 ppm se refere ao deslocamento químico do carbono C-4a. Na Figura 38, o espectro do composto **8e** demonstra, em detalhes, os sinais característicos com suas respectivas constantes de acoplamento.

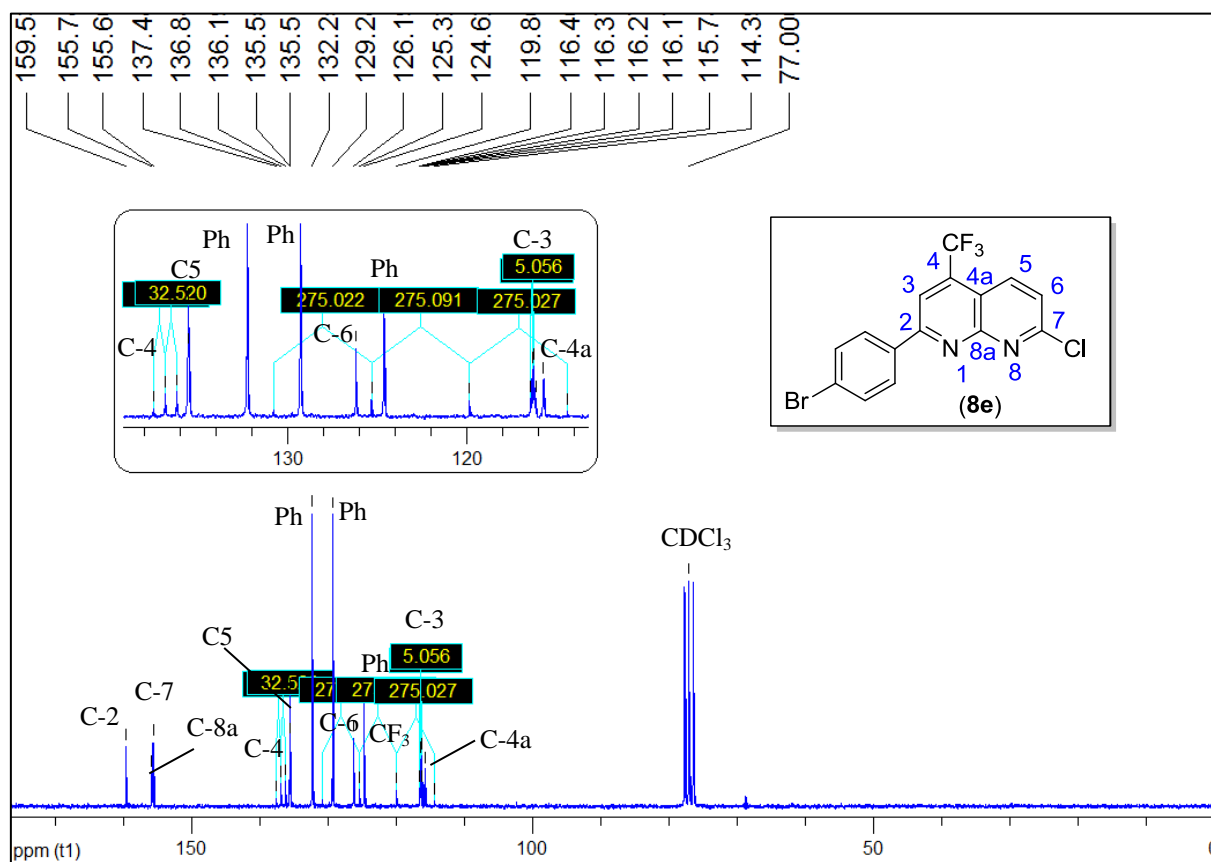
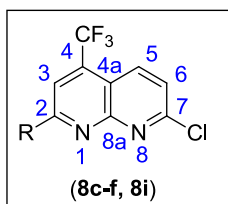


Figura 38 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-7-trifluormetil-1,8-naftiridina (**8e**), registrado em CDCl_3 .

Tabela 46 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **8c-f**, **8i**.

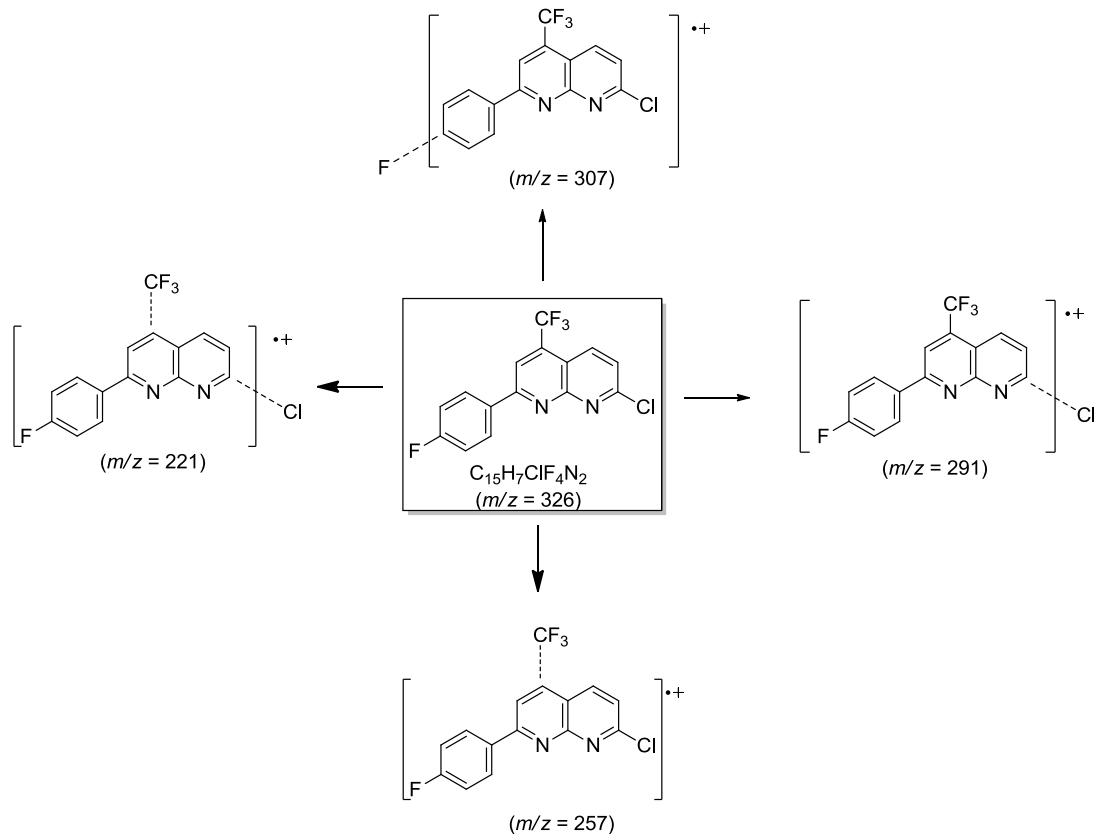
Composto	R	RMN de ^1H [a]		RMN de ^{13}C [a]	
		δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)
8c	C₆H₅	8,38 (dq, $J_1 = 2, J_2 = 9$ Hz, 1H, H-5); 8,28-8,24 (m, 2H, Ph); 7,58 (s, 1H, H-3); 7,52 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 7,53-7,49 (m, 3H, Ph).		160,7 (C-2); 155,8 (C-8a); 155,3 (C- 7); 136,6 (C-Ph); 136,3 ($^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz, C-4); 135,4 ($^4J_{\text{C-F}} = 2$ Hz, C-5); 131,1; 129,0; 127,8 (5 C-Ph); 124,3 (C-6); 122,6 ($^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF ₃); 116,6 ($^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, C-3); 115,5 (C-4a).	
8d	4-FC₆H₄	8,40 (dq, $J_1 = 2, J_2 = 9$ Hz, 1H, H-5); 8,34-8,28 (m, 2H, Ph); 8,22 (s, 1H, H-3); 7,59 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 7,25-7,18 (m, 2H, Ph).		164,8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 252$ Hz, C-FPh); 159,7 (C-2); 155,9 (C-8a); 155,6 (C- 7); 136,5 ($^2J_{\text{C-F}} = 32$ Hz, C-4); 135,6 ($^4J_{\text{C-F}} = 2$ Hz, C-5); 132,9 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3$ Hz, C-FPh), 130,1 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 9$ Hz, 2 C-FPh); 122,7 ($^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF ₃); 124,5 (C-6); 116,5 ($^3J_{\text{C-F}} = 3$ Hz, C-3); 115,9 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22$ Hz, 2 C-FPh), 115,5 (C-4a).	
8e	4-BrC₆H₄	8,43 (dq, $J_1 = 2, J_2 = 9$ Hz, 1H, H-5); 8,23 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ph); 8,10 (s, 1H, H-3); 7,68 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ph); 7,31 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6).		159,9 (C-2); 155,7 (C-8a); 155,6 (C- 7); 136,4 ($^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz, C-4); 135,5 (C-5); 132,2; 129,2; (5 C-Ph); 126,1 (C-6); 124,6 (C-Ph) 122,5 ($^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF ₃); 116,2 ($^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, C-3); 115,7 (C-4a).	
8f	4-CH₃C₆H₄	8,54 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ph); 8,29 (dq, $J_1 = 2, J_2 = 9$ Hz, 1H, H-5); 8,27 (s, 1H, H-3); 7,82 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H- 6); 7,41 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ph); 2,42 (s, 3H, CH ₃).		160,6 (C-2); 155,7 (C-8a); 154,5 (C- 7); 141,8; 136,6 (2 C-Ph); 135,5 ($^2J_{\text{C-F}}$ $= 31$ Hz, C-4); 135,3 (C-5); 130,1; 128,3 (4 C-Ph); 125,5 (C-6); 123,2 ($^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF ₃); 117,7 ($^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, C-3); 115,7 (C-4a); 21,4 (CH ₃).	
8i	2-Tienil	8,48 (s, 1H, H-3); 7,86 (dq, $J_1 = 2, J_2$ $= 9$ Hz, H-5); 7,70 (d, $J = 9$ Hz, H-6); 7,69 (dd, $J_1 = 1, J_2 = 4$ Hz, 1H, tienil); 7,45 (dd $J_1 = 1, J_2 = 4$ Hz, 1H, tienil); 7,19 (t, $J = 4$ Hz, tienil).		158,5 (C-2); 155,5 (C-8a); 154,4 (C- 7); 141,6 (C-tienil); 135,3 ($^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz, C-4); 134,9 (C-5); 132,4; 130,1; 128,9 (3 C-tienil); 125,8 (C-6); 122,8 ($^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF ₃); 117,4 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, C-3); 115,3 (C-4a).	

[a] Espectros de RMN de ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz dos compostos **8c-f**, **8i** registrados em CDCl₃ como solvente e TMS como referência interna.

3.2.2.3.4.3 Espectrometria de massas dos compostos 7-cloro-1,8-naftiridinas **8c-f**, **8i**

Os espectros de massas dos compostos **8c-f**, **8i** apresentam uma série de fragmentos ionizados por impacto de elétrons, utilizando uma energia de 70 eV. O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **8c-f**, **8i** está representado no Esquema 59 e Figura 39, utilizando como exemplo o composto **8d**. Os principais fragmentos (Esquema 59) que podem ser observados são: o íon molecular ($m/z = 326$), o fragmento resultante da perda de um íon flúor ($m/z = 307$), o fragmento resultante da perda do íon cloro ($m/z = 291$), o fragmento resultante da perda do um grupo trifluormetílico ($m/z = 257$), o fragmento relativo à perda do íon cloro simultaneamente com o grupo CF_3 ($m/z = 221$) e o fragmento relativo à quebra no anel aromático ($m/z = 221$). GC-MS (EI, 70 eV) m/z (%): **8c** = 308 (M^+ , 100), 273 (8), 239 (65), 204 (8); **8d** = 326 (M^+ , 100), 291 (8), 257 (64), 221 (8), 196 (4); **8e** = 385 (M^+ , 100), 350 (12), 316 (55), 307 (5); 281 (10), 272 (5); 203 (8); **8f** = 322 (M^+ , 100), 287 (15), 253 (62), 218 (10); **8i** = 314 (M^+ , 100), 279 (7), 210 (51).

Esquema 59:



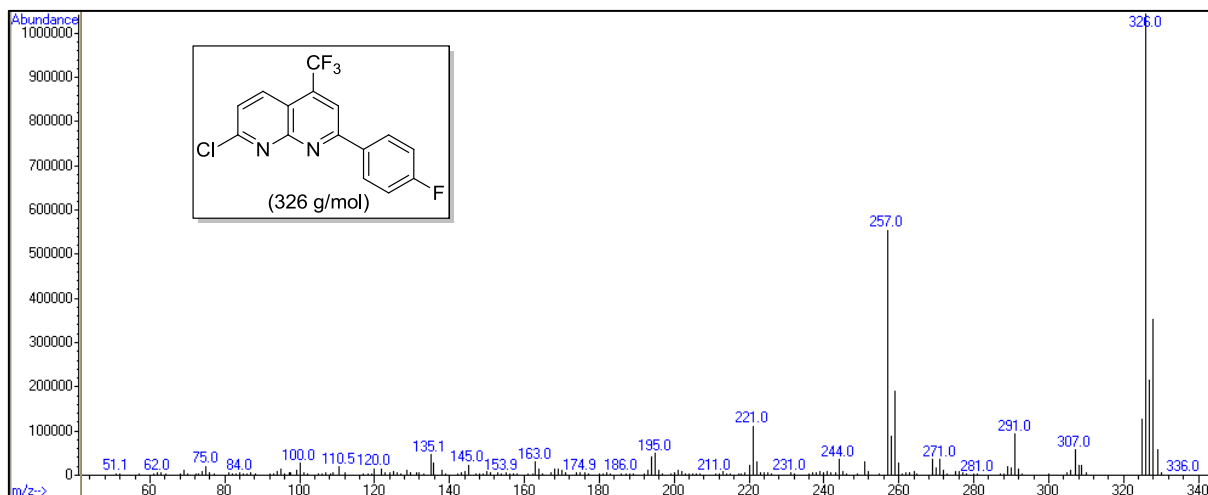


Figura 39 – Espectro de massas de 7-cloro-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-1,8-naftiridina (**8d**).

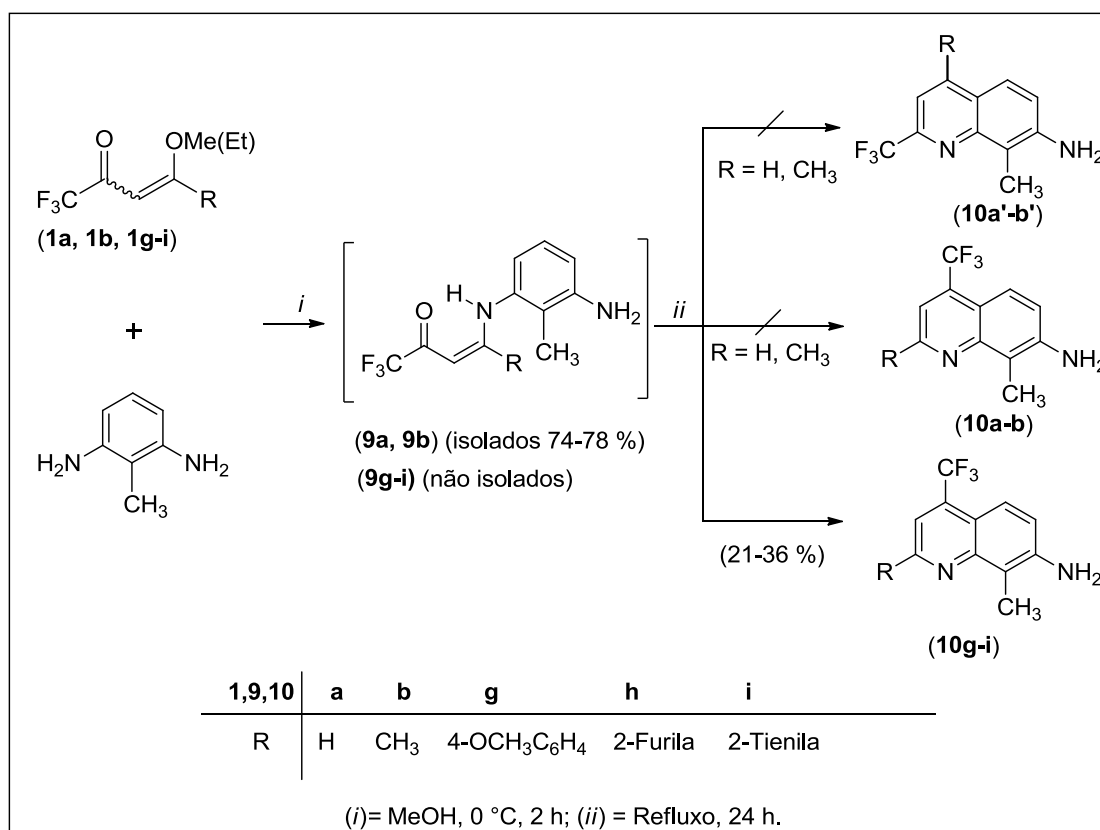
3.2.3 Reações de β -Alcoxivinil Trifluormetil Cetonas **1a-i** com o Dinucleófilo 2,6-Diaminotolueno (2,6-DAT)

Embora as reações de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas **1** com aminas primárias e secundárias têm sido bem documentadas,^{11,52,53,56,57,69} não existem relatos na literatura de reações empregando 2,6-diaminotolueno (2,6-DAT) como um precursor nucleofílico em reações com **1**.

Assim, considerando que o núcleo quinolínicó está presente em diversos compostos de origem natural e sintética, desempenhando um importante papel como um intermediário na síntese de muitos compostos farmacologicamente ativos, como uma extensão da nossa pesquisa, teve-se por objetivo propor uma metodologia geral para a síntese regioselectiva de novas 7-amino-4-(trifluormetil)quinolinas **10a-i** (Esquemas 60 e 61). Com isso, visando à síntese de **10a-i**, investigou-se o comportamento químico das enonas **1a-i** e 2,6-DAT, em condições reacionais brandas, bem como, investigou-se o comportamento químico das novas trifluoracetil enaminas alquila, arila e heteroarila substituídas **9a-f** para a sua aplicação na síntese dos heterociclos desejados. Em vista da já descrita síntese de alguns exemplos de cicloalca[*b*]-quinolinas⁶⁰ derivadas de alcoxícicloalquenos, pelo grupo de pesquisa NUQUIMHE, não estendeu-se a síntese para esta classe de heterociclos, a partir das 2-trifluoracetil-1-metoxícicloalquenos **1j-l**.

Visando inicialmente a obtenção de 7-aminoquinolinas a partir de reações de cicloaromatização direta empregando enonas **1** e 2,6-DAT, em condições brandas, verificou-se que as enonas **1d** e **1g-i** (2 mmol) quando adicionadas a 2,6-DAT (0,25 g; 2 mmol), em metanol puro como solvente (20 mL) à 0 ° C por 2 horas e em seguida, empregando aquecimento sob refluxo por 24 horas, conduziram a síntese das respectivas 7-aminoquinolinas **10d** e **10g-i**, porém com baixos rendimentos (21 – 36 %). Enquanto que as reações utilizando como precursores **1a** e **1b** conduziram apenas ao isolamento das correspondentes enaminonas **9a** e **9b** em rendimentos de 74 % e 78 %, respectivamente, e apenas traços das 7-aminoquinolinas **10a** e **10b** (Esquema 60).

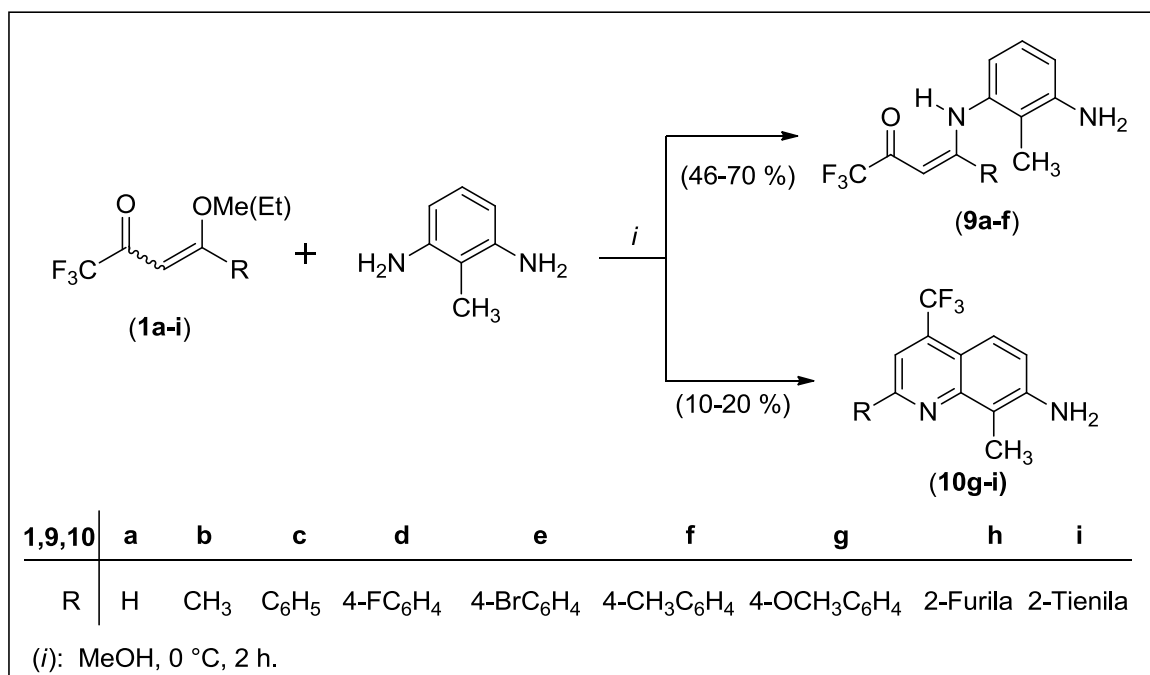
Esquema 60:



Inicialmente, observou-se baixos rendimentos obtidos a partir das reações de cicloaromatização direta em condições de refluxo em metanol (21 – 36 %) e ausência de ciclização quando R = H, CH₃ (**10a-b**). Posteriormente, buscou-se uma metodologia para isolar os intermediários enaminonas **9a-i** para empregá-los em uma etapa posterior de reação

de ciclização utilizando PPA e assim, avaliar a regioselectividade no fechamento do anel. Verificou-se que as β -alcoxivinil trifluormetil cetonas **1a-f** (2 mmol), quando adicionadas a 2,6-DAT (0,25 g; 2 mmol), em metanol puro como solvente (20 mL) à 0 ° C por 2 horas, forneceu uma nova série de seis enamionas **9a-f** com rendimentos de 46 – 70 % (Esquema 61). Traços de bis-enaminonas simétricas foram obtidos como subprodutos das reações relatadas e isolados por recristalização após o *work-up* da mistura residual, de acordo com o procedimento descrito na parte experimental. Além disso, observou-se que as reações empregando as enonas **1g-i** conduziram aos produtos 7-aminoquinolinas **10g-i** ao invés vez das correspondentes enamionas **9g-i** (Esquema 61).

Esquema 61:

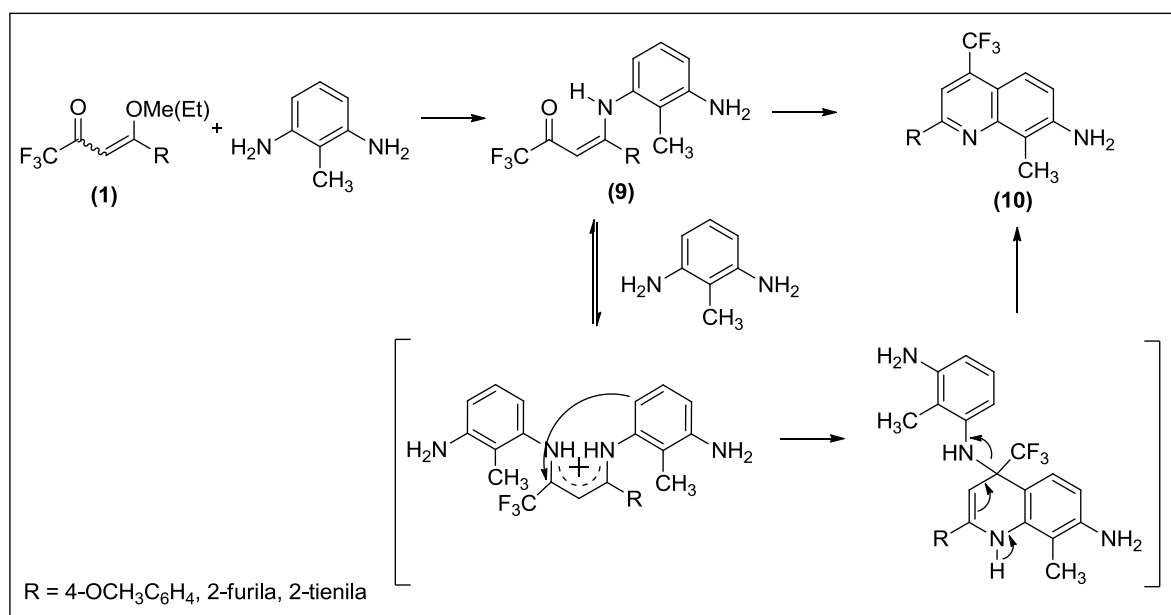


Schlosser e col.,^{78,111} que têm investigado a síntese de 2- e 4-(trifluormetil)-quinolinas e quinolinonas bem como o efeito dos substituintes na reação, determinou que 2-anilinovinil perfluoralquil cetonas podem ser mecanisticamente correlacionadas com seus produtos de ciclização 2-perfluoralquil-quinolinas. De acordo com Schlosser e col.,⁷⁸ em alguns casos não é possível isolar os intermediários com um núcleo aromático rico em elétron, devido à rápida subsequente transformação às correspondentes quinolinas, mesmo sob condições fracamente ácidas. Como revelado por experiências *cross-over*, seus estudos demonstraram um curso de

reação com um íon amidinium (cátion 1,3-diaminoalil), como intermediário chave.^{78,111}

Portanto, com base em experimentos de Schlosser e col., quando R = 4-OCH₃C₆H₄, 2-furila e 2-tienila, pode haver uma estabilização significativa do complexo ativado, acelerando a etapa de fechamento do anel e, assim, facilitando a formação dos produtos **10g-i** a partir de reações de cicloaromatização direta, mesmo sob condições brandas (Esquema 62).

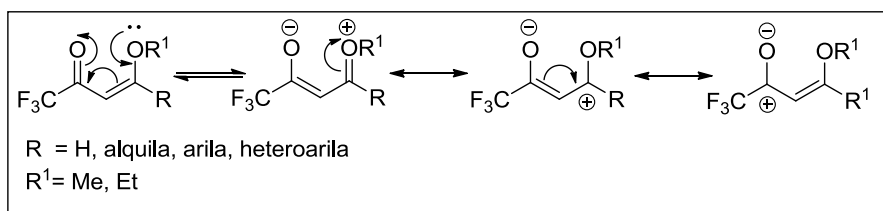
Esquema 62:



3.2.3.1 Mecanismo proposto para a reação de β-alcovinil trifluormetil cetonas (1a-i) com 2,6-diaminotolueno

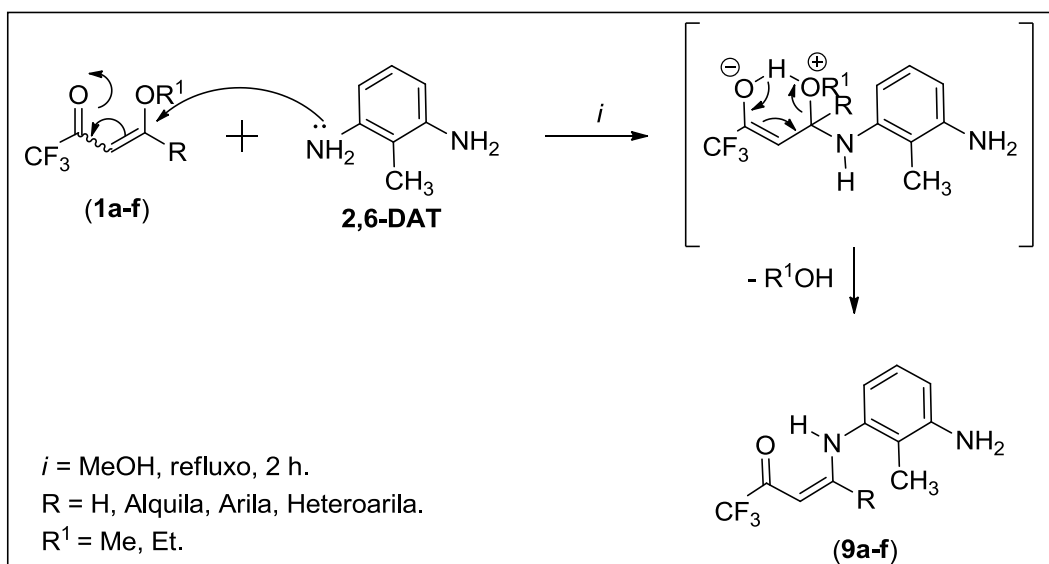
Considerando os resultados obtidos em diversos trabalhos sobre a reatividade das 4-alcóxi-4-alkuila[arila(heteroarila)]-1,1,1-trifluór-3-alcuen-2-onas (**1a-i**), que indicam que há dois centros eletrofílicos com reatividade diferenciada, sendo que o carbono olefínico C-4 é mais reativo que o carbono carbonílico, devido ao grupo alcóxi que polariza a nuvem eletrônica em direção à carbonila, espera-se então uma maior reatividade na posição β em presença de nucleófilos (Esquema 63).

Por sua vez, 2,6-DAT possui dois centros nucleofílicos iguais, reativos frente a carbonos eletrofílicos. Assim, pode-se esperar que 2,6-DAT em reações com blocos eletrofílicos conduza a síntese de composto enaminoacetônicos mono- e/ou bis-substituídos.

Esquema 63:

A partir das considerações anteriores podemos propor o mecanismo para a síntese das enamionas (Z)-N-(oxotrifluoralquenil)-2,6-diaminotolueno **9a-f**:

- A reação entre β -alcoxivinil cetonas **1a-f** e 2,6-DAT, consiste em uma reação de adição-eliminação, a qual resulta na substituição do grupamento alcóxi ($-\text{OR}^1$) por NHAr , mediante ao ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio de 2,6-DAT ao carbono olefínico da β -alcoxivinil cetona (C-4), com posterior saída do grupamento alcóxi ($-\text{OR}^1$) sob forma de metanol ($\text{R} \neq \text{H}$) ou etanol ($\text{R} = \text{H}$), formando assim, os compostos enamionas **9a-f** (Esquema 64).

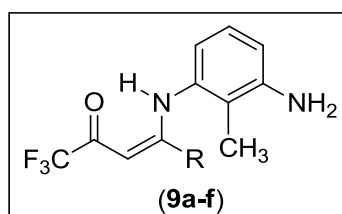
Esquema 64:

3.2.3.2 Purificação das enamionas 9a-f

Os compostos **9a-f**, após serem isolados do meio reacional e recristalizados em etanol apresentaram-se como sólidos estáveis com coloração variando de amarelo ao marrom, obtidos em rendimentos de 46-70 %. Os compostos sintetizados foram caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C { ^1H } e CG/EM.

A Tabela 47 mostra os rendimentos, os pontos de fusão e dados de análise elementar (C H N) para os compostos **9a-f**.

Tabela 47 - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos **9a-f**.



Composto	R	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)		
					Calc.	Exp.	
					C	H	N
9a	H	70	118-120	C ₁₁ H ₁₁ F ₃ N ₂ O (244,08)	54,10	4,54	11,47
					54,29	4,55	11,22
9b	CH₃	53	113-115	C ₁₂ H ₁₃ F ₃ N ₂ O (258,10)	55,81	5,07	10,85
					55,66	5,03	10,94
9c	C₆H₅	50	122-124	C ₁₇ H ₁₅ F ₃ N ₂ O (320,11)	63,75	4,72	8,75
					63,71	4,57	8,94
9d	4-FC₆H₄	46	99-101	C ₁₇ H ₁₄ F ₄ N ₂ O (338,10)	60,36	4,17	8,28
					60,72	3,83	8,67
9e	4-BrC₆H₄	48	165-167	C ₁₇ H ₁₄ BrF ₃ N ₂ O (398,02)	51,15	3,53	7,02
					51,00	3,27	6,71
9f	4-CH₃C₆H₄	55	162-164	C ₁₈ H ₁₇ F ₃ N ₂ O (334,13)	64,66	5,13	8,38
					64,49	5,02	8,46

[a] Rendimentos dos produtos recristalizados.

3.2.3.3 Identificação espectroscópica das enaminonas 9a-f

A identificação dos compostos **9a-f** foi realizada por RMN de ^1H , ^{13}C { ^1H }, CG/EM e por comparação com dados de compostos enaminocetônicos já conhecidos.^{11,56,57,60}

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C { ^1H } foram registrados em CDCl_3 , utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos **9a-f**, citados na Tabela 47, foi baseada a partir da interpretação dos dados do composto **9d**, e em dados contidos na literatura para compostos similares.^{11,56,57,60} Observando como exemplo os espectros de RMN de ^1H (Figura 41) e RMN de ^{13}C { ^1H } (Figura 42) do composto (3Z)-4-(3-amino-2-metilnilino)-1,1,1-trifluór-4-(4-fluorfenil)-3-buten-2-ona (**9d**), podemos verificar os principais sinais comuns aos compostos enamino cetonas trifluormetilados **9a-f**. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C { ^1H } dos compostos **9a-f** estão descritos na Tabela 48. As variações nos deslocamentos químicos encontradas para os demais compostos foram atribuídas levando em consideração o efeito do substituinte R.

A Figura 40 mostra a numeração adotada para os átomos de carbono e hidrogênio, pertencentes aos compostos **9a-f**, e que será utilizada para a atribuição dos sinais de RMN de ^1H e ^{13}C { ^1H }.

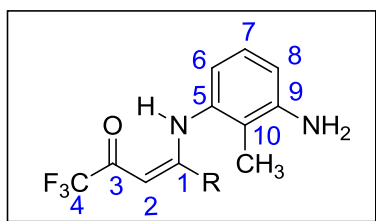


Figura 40 – Estrutura e numeração dos compostos **9a-f**.

O espectro de RMN de ^1H do composto **9d** (Figura 41) mostra um singlete na região de 12,47 ppm, sinal característico referente ao deslocamento químico do hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio (NH). Exibe um multipletto em 7,30–7,22 ppm e outro na região de 7,01–6,91 ppm, sendo cada um referente a 2 hidrogênios aromáticos, totalizando 4 hidrogênios do anel benzênico 4-flúor substituído. Na região de 6,77 ppm ($J = 8$ Hz) apresenta um triplete referente ao hidrogênio aromático H-7. Exibe um dubleto em 6,51 ppm ($J = 8$ Hz) referente ao hidrogênio H-6 e outro dubleto em 6,10 ppm ($J = 8$ Hz) referente ao hidrogênio H-8. Outra característica marcante é a presença de um singlete em 5,69 ppm referente ao deslocamento do hidrogênio vinílico H-2. Um singlete em 3,70 ppm, sinal característico referente ao deslocamento dos dois hidrogênios ligados ao átomo de nitrogênio do amino grupo livre (NH_2) e um singlete em 2,14 ppm referente aos três hidrogênios do grupo metila (CH_3).

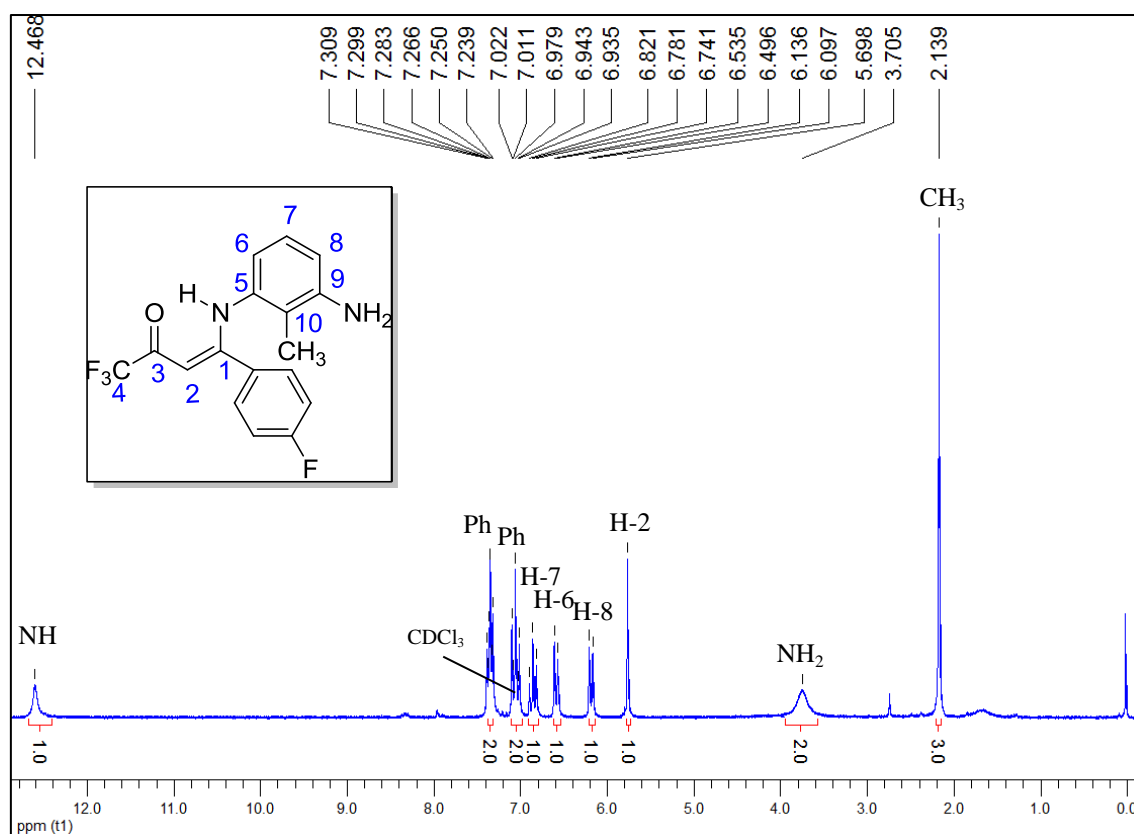


Figura 41 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilnilino)-1,1,1-triflúor-4-(4-fluorfenil)-3-buten-2-ona (**9d**), registrado em CDCl_3 .

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para o composto **9d** (Figura 42) mostra um sinal na região de 178,3 ppm em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 34$ Hz, referente ao carbono carbonílico (C=O), ao qual está ligado o grupo CF_3 (C-4). O carbono vinílico C-1 apresenta deslocamento químico na região de 166,2 ppm. Os carbonos do anel aromático, substituinte ligado ao carbono C-1, exibem sinais característicos em 163,9 (d, $^1J = 253$ Hz, C-FPh); 130,4 (d, $^3J = 9$ Hz, 2 C-FPh); 129,7 (d, $^4J = 3$ Hz, C-FPh); 116,0 (d, $^2J = 22$ Hz, 2 C-FPh) ppm. Os carbonos do anel 2,6-diaminotolueno apresentam sinal em 145,7 (C-9); 138,1 (C-5); 127,7 (C-7); 126,2 (C-10); 124,8 (C-6) e 113,6 (C-8) ppm. O deslocamento do grupo trifluormetílico (CF_3) é representado por um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 288$ Hz em 117,2 ppm. O carbono vinílico C-2 apresenta deslocamento na região de 92,7 ppm. Em campo alto, na região de 13,2 ppm, o espectro exibe o sinal referente ao carbono do grupo metila (CH_3). Na Figura 42, o espectro do composto **9d** ilustra em detalhes, os sinais característicos com suas respectivas constantes de acoplamento.

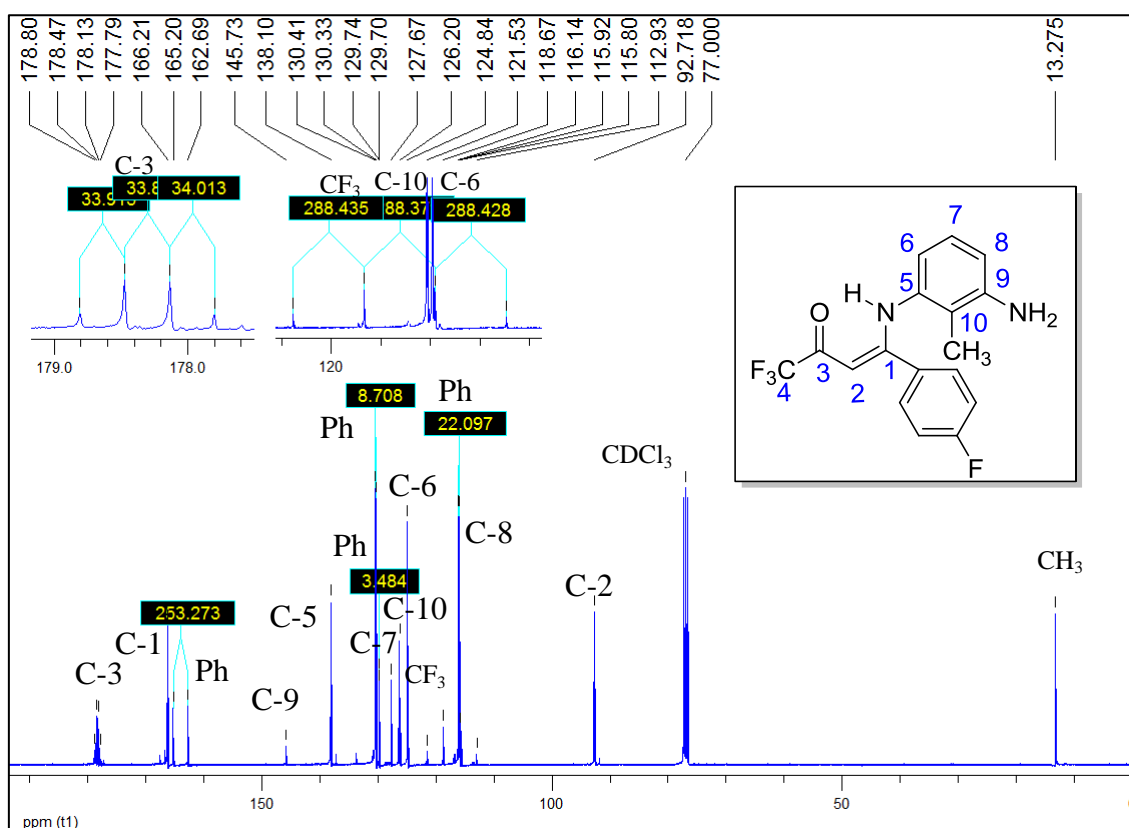
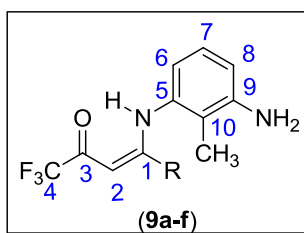
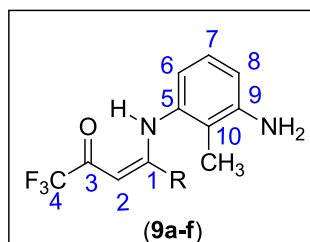


Figura 42 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 106,61 MHz (3Z)-4-(3-amino-2-metilanilino)-1,1,1-trifluor-4-(4-fluorfenil)-3-buten-2-ona (**9d**), registrado em CDCl_3 .

Tabela 48 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **9a-f**.

Composto	R	RMN de ^1H		RMN de ^{13}C	
		δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)
9a	H	12,12 (s, 1H, NH); 7,66 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 12$ Hz, 1H, H-1); 7,06 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-7); 6,64 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-6); 6,57 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-8); 5,67 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-2); 3,78 (s, 2H, NH ₂); 2,17 (s, 3H, CH ₃).		178,9 (q, $^2J = 34$ Hz, C=O); 151,1 (C-1); 146,0 (C-9); 138,0 (C-5); 127,4 (C-10); 117,1 (q, $^1J = 288$ Hz, CF ₃); 112,8 (C-7); 112,0 (C-6); 106,1 (C-8); 89,7 (C-2, $^3J = 2$ Hz); 10,5 (CH ₃).	
9b	CH₃	12,39 (s, 1H, NH); 7,05 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-7); 6,67 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-6); 6,54 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-8); 5,55 (s, 1H, H-3); 3,65 (s, 2H, NH ₂); 2,05 (s, 3H, CH ₃); 1,98 (s, 3H, CH ₃).		176,5 (q, $^2J = 34$ Hz, C=O); 169,3 (C-2); 146,0 (C-10); 136,2 (C-6); 126,8 (C-11); 117,6 (q, $^1J = 288$ Hz, CF ₃); 118,1 (C-8); 116,5 (C-7); 114,5 (C-9); 89,9 (C-3, $^3J = 2$ Hz); 19,8; 11,5 (2 CH ₃).	
9c	C₆H₅	12,47 (s, 1H, NH); 7,34–7,24 (m, 5H, Ph); 6,72 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-7); 6,46 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-6); 6,11 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-8); 5,70 (s, 1H, H-2); 3,58 (s, 2H, NH ₂); 2,11 (s, 3H, CH ₃).		177,2 (q, $^2J = 34$ Hz, C=O); 167,8 (C-1); 145,5 (C-9); 137,1 (C-5); 134,1; 130,4; 128,7; 128,3; 127,9 (6 C-Ph); 127,2 (C-7); 126,2 (C-10); 120,3 (q, $^1J = 288$ Hz, CF ₃); 116,7 (C-6); 113,4 (C-8); 91,7 (C-2); 11,6 (CH ₃).	
9d	4-FC₆H₄	12,47 (s, 1H, NH); 7,30–7,22 (m, 2H, Ph); 7,01–6,91 (m, 2H, Ph); 6,77 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-7); 6,51 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-6); 6,10 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-8); 5,69 (s, 1H, H-2); 3,70 (s, 2H, NH ₂); 2,14 (s, 3H, CH ₃).		178,3 (q, $^2J = 34$ Hz, C=O); 166,2 (C-1); 163,9 (d, $^1J = 253$ Hz, C-FPh); 145,7 (C-9); 138,1 (C-5); 130,4 (d, $^3J = 9$ Hz, 2 C-FPh); 129,7 (d, $^4J = 3$ Hz, C-FPh); 127,7 (C-7); 126,2 (C-10); 124,8 (C-6); 117,2 (q, $^1J = 288$ Hz, CF ₃); 116,0 (d, $^2J = 22$ Hz, 2 C-FPh); 113,6 (C-8); 92,7 (C-2); 13,2 (CH ₃).	

[a] Espectros de RMN de ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz usando CDCl₃ como solvente e TMS como referência interna (**9a-d**).

Tabela 48 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **9a-f** (continuação).

Composto	R	RMN de ^1H		RMN de ^{13}C		
		δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	
9e	4-BrC₆H₄	12,43 (s, 1H, NH); 7,42 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph); 7,13 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph); 6,76 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-7); 6,51 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-6); 6,11 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-8); 5,68 (s, 1H, H-2); 3,70 (s, 2H, NH ₂); 2,13 (s, 3H, CH ₃).	8 Hz	177,5 (q, $^2J = 34$ Hz, C=O); 166,5 (C-1); 145,6 (C-9); 136,9 (C-5); 133,0 (C-7); 131,7; 129,6; 126,5 (C-Ph); 125,1 (C-10); 117,4 (q, $^1J = 288$ Hz CF ₃); 116,8 (C-6); 113,6 (C-8); 91,7 (C-2); 11,7 (CH ₃).		
9f	4-CH₃C₆H₄	12,53 (s, 1H, NH); 7,17 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph); 7,07 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph); 6,76 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-7); 6,49 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-6); 6,14 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-8); 5,71 (s, 1H, H-2); 3,69 (s, 2H, NH ₂); 2,31 (s, 3H, CH ₃); 2,13 (s, 3H, CH ₃).	8 Hz	176,9 (q, $^2J = 34$ Hz, C=O); 167,9 (C-1); 145,5 (C-9); 141,0 (C-Ph); 137,3 (C-5); 131,1 (C-7); 129,1; 128,1 (5 C-Ph); 126,3 (C-10); 117,5 (q, $^1J = 288$ Hz, CF ₃); 116,8 (C-6); 113,3 (C-8); 91,6 (C-2, $^3J = 2$ Hz); 21,3 (CH ₃); 11,8 (CH ₃).		

[a] Espectros de RMN de ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz usando CDCl_3 como solvente e TMS como referência interna (**9e-f**).

3.2.3.4 Configuração das enaminonas **9a-f**

As estruturas dos compostos enamino cetonas **9a-f** foram estabelecidas com base na análise dos seus espectros de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$. Para obter a informação sobre a configuração dos compostos **9a-f**, analisou-se o espectro do composto (3Z)-4-(3-amino-2-metilnilino)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**9a**), registrado em CDCl_3 , o qual mostrou uma constante de acoplamento de aproximadamente $J \sim 8$ Hz entre os prótons vicinais da olefina H-1 e H-2, demonstrando o acoplamento típico para hidrogênios em posição *cis*, sugerindo uma conformação Z para a ligação C-1 e C-2, no N-substituinte.

As formas *E* e *Z* podem ser facilmente distinguidas através do estudo dos espectros de RMN de ^1H . O deslocamento químico do hidrogênio enamino (N-H) é uma característica marcante que pode ser usada como fator de distinção entre elas. O sinal do próton ligado ao átomo de nitrogênio (N-H) da forma *Z* aparece na região de 9-13 ppm, enquanto que o sinal registrado para a forma *E* aparece em campo mais alto, numa região de 4-8 ppm, indicando a presença de forte ligação intramolecular de hidrogênio na configuração *Z*.⁷⁴

O deslocamento químico RMN de ^1H do hidrogênio enamino (N-H) dos compostos **9a-f** apresentou uma média de $\delta = 12,36$ ppm, o qual sugere que toda a série das enaminonas **9a-f** apresenta uma configuração *Z* em CDCl_3 , a qual é estabilizada por interação intramolecular de hidrogênio ($\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$).

3.2.3.5 Espectrometria de massas das enaminonas **9a-f**

O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **9a-f** está representado no Esquema 65 e Figura 43, utilizando como exemplo o composto **9d**. O espectro de massas do composto **9d** apresenta uma série de fragmentos ionizados por impacto de elétrons, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos (Esquema 65) que podem ser observados são: o íon molecular ($m/z = 338$), o fragmento resultante da perda do amino grupo ($m/z = 321$), o fragmento resultante da perda do grupo trifluormetílico ($m/z = 269$), o fragmento relativo à perda do amino grupo junto com o grupo CF_3 ($m/z = 254$), o fragmento resultante da perda do grupo trifluoracetil ($m/z = 241$), o fragmento relativo à perda do amino grupo junto com o grupo trifluoracetil ($m/z = 226$) e o íon relativo ao grupo trifluoracetil ($m/z = 96$) e o íon relativo ao grupo CF_3 ($m/z = 69$). GC-MS (EI, 70 eV) m/z (%): **9a** = 244 (M^+ , 100), 227 (5), 175 (98), 160 (50), 147 (49), 133 (70), 77 (30), 69 (8), 66 (15); **9b** = 258 (M^+ , 100), 241 (10), 189 (90), 175 (20), 161 (91), 146 (55); **9c** = 320 (M^+ , 33), 303 (5), 251 (65), 236 (3), 223 (100), 208 (64), 69 (2); **9d** = 338 (M^+ , 20), 321 (5), 269 (60), 254 (5), 241 (100), 226 (70), 96 (5), 69 (6); **9e** = 398 (M^+ , 30), 381 (12), 329 (49), 301 (100), 286 (38); **9f** = 334 (M^+ , 30), 316 (60), 265 (80), 237 (100), 222 (50).

Esquema 65:

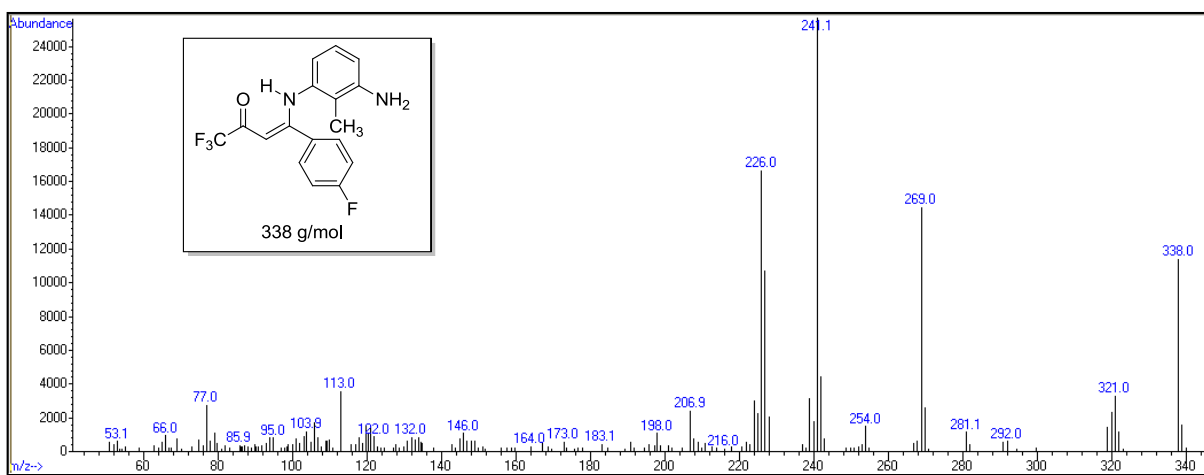
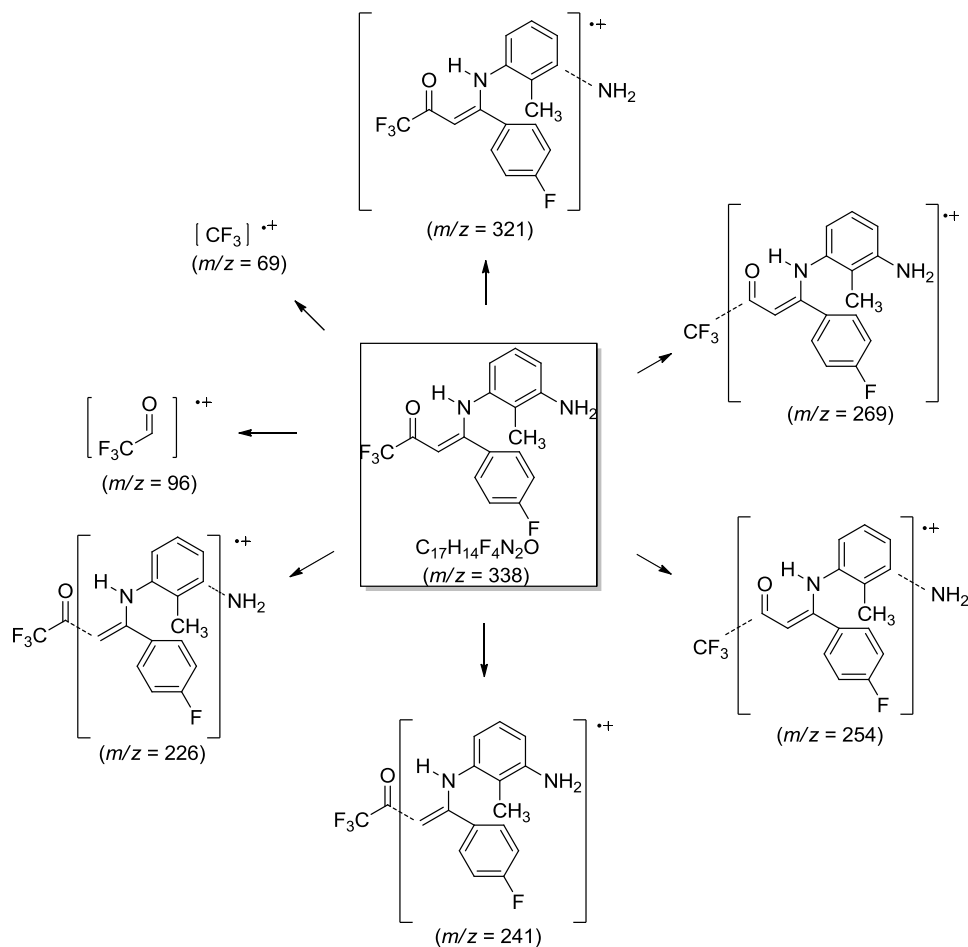


Figura 43 – Espectro de massas de (3Z)-4-(3-amino-2-metilnilino)-1,1,1-trifluór-4-(4-fluórfenil)-3-buten-2-ona (**9d**).

3.2.3.6 Ciclização das enamionas 9a-f

Em 1957 Hein e col.¹²² propuseram o uso do ácido polifosfórico (PPA) como agente ciclizante, obtendo uma série de benzazóis 2-substituídos. A partir de então, a condensação com o PPA tornou-se uma alternativa muito eficaz sendo um reagente muito utilizado em síntese orgânica, sendo útil para reações de acilação, alquilação, ciclizações, reações catalisadas por ácido, na síntese de heterociclos contendo nitrogênio e de polímeros. O PPA tem sido um agente condensante muito efetivo, particularmente para condensações intra e intermoleculares.^{11,60,63,69,79,122}

Com o objetivo de estudar o modo de cicloaromatização das enamionas **9a-f**, estes intermediários sintéticos foram submetidos a reações realizadas em meio PPA, na ausência de solvente. Quanto ao PPA, uma mistura de oligômeros de ácido fosfórico condensados como representado na Figura 44,¹²³ apesar de estar disponível comercialmente, foi sintetizado no laboratório visando à redução nos custos do procedimento e também pelo fato de seu uso poder ser feito imediatamente após o seu preparo, no momento da realização da síntese, sem necessidade de estocagem prévia.

Sendo assim, o PPA foi obtido segundo o método proposto por Hein e col.^{122b} a partir da reação entre o ácido fosfórico, fornecido como uma solução aquosa concentrada a 85 %, e o pentóxido de fósforo, com aquecimento a 90 °C, conforme demonstrado na Figura 44. Após obter-se uma solução homogênea, os compostos enamino cetônicos **9a-f** foram adicionados ao meio, dando-se prosseguimento a reação. Ao término do tempo reacional, obtém-se um xarope escuro e viscoso.

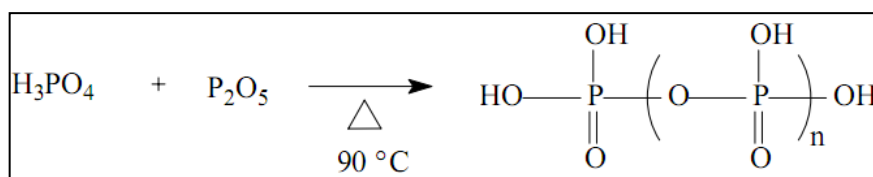


Figura 44 – Ácido polifosfórico (PPA).

¹²² a) Skrap, Z. H.; Vortmann, G. *Monatsh. Chem.* **1882**, 3, 572. b) Hein, D. W.; Alheim, R. J.; Leavitt, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 427. c) Popp, F. D.; McEwen, W. E. *Chem. Rev.* **1958**, 58 (2), 321.

¹²³ So, Y.-H.; Heeschen, J. P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3552.

Visando à obtenção de compostos heterocíclicos a partir de reações empregando condições brandas e um menor número de etapas possível, as otimizações foram realizadas buscando melhorar os seus rendimentos a partir da rota sintética desejada. As condições reacionais foram determinadas inicialmente para a síntese do composto 7-amino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (**10d**), variando-se o tempo e a temperatura reacional como mostra a Tabela 49.

Primeiramente foram determinadas as condições reacionais partindo-se da enona **1d** e o dinucleófilo 2,6-DAT, na proporção molar de 1:1, em MeOH como solvente, observando à formação do composto **10d** em baixos rendimentos (34 – 36 %), conforme descrito na Tabela 49 para as Reações 1 e 2. Posteriormente, avaliou-se o comportamento de heterocicloaromatização do intermediário enaminona **9d** em meio ácido (PPA). A Tabela 49 mostra, com detalhes, as condições reacionais para otimização da síntese do composto **10d**.

Tabela 49 - Otimização das condições reacionais para a síntese do composto 7-amino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (**10d**).

Reação (N°)	Solvente	PPA/ 1 mmol ^[a]	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	CH ₃ OH	[b]	refluxo	24	36
2	CH ₃ OH	[b]	refluxo	36	34
3	[c]	0,8 mL H ₃ PO ₄ / 1,2 g P ₂ O ₅	90	4	64
4	[c]	0,8 mL H₃PO₄ / 1,2 g P₂O₅	90	6	96
5	[c]	0,8 mL H ₃ PO ₄ / 1,2 g P ₂ O ₅	90	8	89
6	[c]	0,4 mL H ₃ PO ₄ / 0,6 g P ₂ O ₅	90	24	75

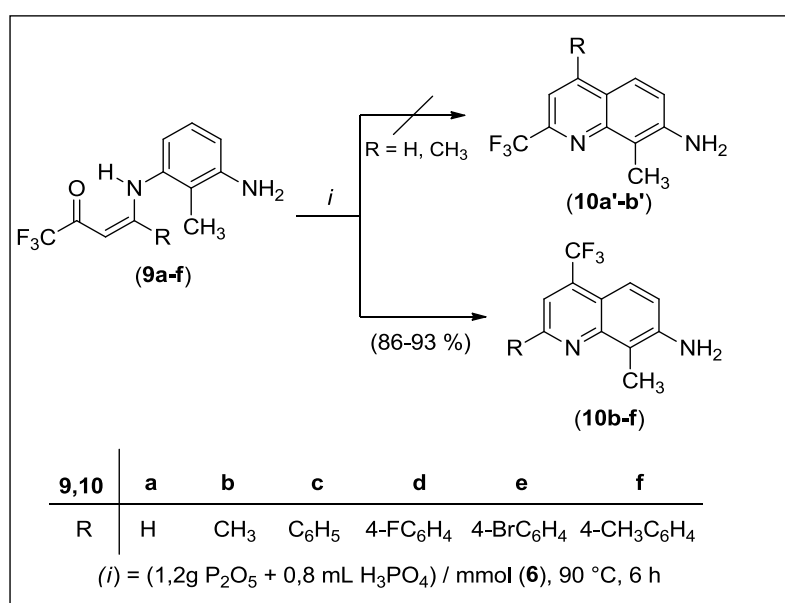
[a] Proporção reacional empregada para 1 mmol do precursor **9d**. [b] Reação com emprego do precursor enona **1d** e ausência de meio ácido (PPA). [c] Ausência de solvente.

Para todas as reações em meio PPA, inicialmente, o meio ácido (P₂O₅ + H₃PO₄) foi preparado a 90 °C. Após a preparação do PPA os compostos **9a-f** foram adicionados à mistura ácida. A ciclização de **9b-f** mostrou que os melhores resultados foram obtidos a 90 °C por um período de 6 horas, conduzindo regioselectivamente a série das novas 7-amino-4-

(trifluormetil)quinolinas **10b-f** em rendimentos satisfatórios (86 – 93 % , Esquema 66). Infelizmente, por este método apenas traços da aminoquinolina **10a** foram obtidos.

A obtenção de apenas traços do composto **10a** não é surpreendente, uma vez que uma revisão detalhada da literatura demonstra que, em reações de termociclização, enaminonas derivadas da β -etoxivinil trifluormetil cetona (enona **1a**) apresentam um comportamento químico diferente das outras enonas,^{56,57} levando a heterociclos com rendimentos mais baixos^{58,69} e, em muitos casos, a ausência de ciclização tem sido relatada.^{11,56,57,93}

Esquema 66:



Assim, empregamos uma rota simples, regioseletiva e barata para preparar quinolinas tetrassubstituídas através de reações de ciclização de uma variedade de enonas e enaminonas. Nossa estratégia permite rapidez, eficácia e diversidade adequada de substituintes na construção do sistema de anel quinolínico. Este processo pode levar à uma maior diversidade molecular de heterociclos nitrogenados trifluormetil substituídos, os quais são de grande interesse com potenciais aplicações farmacológicas.

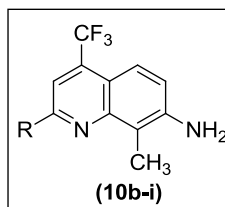
3.2.3.7 Purificação dos compostos 7-aminoquinolinas trifluormetil substituídos **10b-i**

Os compostos **10b-i**, após serem isolados do meio reacional apresentaram-se como sólidos estáveis com coloração variando do bege ao amarelo, sendo obtidos em rendimentos

de 21-96 %. Os compostos sintetizados foram caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e CG/EM.

A Tabela 50 mostra os rendimentos, os pontos de fusão e dados de análise elementar (C H N) para os compostos **10b-i**.

Tabela 50 - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos **10b-i**.



Composto	R	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)		
					Calc./Exp. C	H	N
10b	CH₃	86	82-84	C ₁₂ H ₁₁ F ₃ N ₂ (240,09)	60,00 60,14	4,62 4,60	11,66 11,54
10c	C₆H₅	90	128-130	C ₁₇ H ₁₃ F ₃ N ₂ (302,10)	67,54 67,33	4,33 4,18	9,27 9,41
10d	4-FC₆H₄	96	140-142	C ₁₇ H ₁₂ F ₄ N ₂ (320,09)	63,75 63,55	3,78 3,70	8,75 8,82
10e	4-BrC₆H₄	92	165-167	C ₁₇ H ₁₂ BrF ₃ N ₂ (380,01)	53,56 53,26	3,17 3,00	7,35 7,06
10f	4-CH₃C₆H₄	86	174-176	C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₂ (316,12)	68,35 68,22	4,78 4,61	8,86 8,98
10g	4-OCH₃C₆H₄	36	126-128	C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₂ O (332,11)	65,06 64,86	4,55 4,33	8,43 8,60
10h	2-Furila	21	117-119	C ₁₅ H ₁₁ F ₃ N ₂ O (292,08)	61,64 61,58	3,79 3,70	9,59 9,65
10i	2-Tienila	31	129-131	C ₁₅ H ₁₁ F ₃ N ₂ S (308,06)	58,43 58,08	3,60 3,64	9,09 8,90

[a] Rendimento dos produtos recristalizados.

3.2.3.8 Identificação dos compostos 7-aminoquinolinas trifluormetil substituídos **10b-i**

As estruturas dos compostos quinolínicos **10b-i** foram estabelecidas com base em dados de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e na literatura de compostos similares.^{11,56,57,60,79,80,111,124} Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ foram registrados em CDCl_3 , utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos, citados na Tabela 50, foi baseada a partir da interpretação dos dados do composto 7-amino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (**10d**), e em dados contidos na literatura para compostos similares.^{11,56,57,60,79,80,111,124}

Observando como exemplo os espectros de RMN de ^1H (Figura 45) e RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (Figura 46) do composto **10d**, podemos verificar os principais sinais comuns aos compostos **10b-i**. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **10b-i** estão descritos na Tabela 51. As variações nos deslocamentos químicos encontradas para os demais compostos foram atribuídas levando em consideração o efeito do substituinte R.

O próton na posição H-5 do núcleo quinolínico mostra acoplamento de longo alcance com os átomos de flúor do substituinte 4-trifluormetil, sendo claramente visto como um duplete de quartetos nos espectros de RMN de ^1H dos compostos **10b-i**. Os espectros de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 2-4-alkila[arila(heteroarila)]-7-amino-4-trifluormetil-8-metilquinolinas (**10b-i**) mostraram deslocamentos químicos para o carbono C-4 na faixa de 133,9-135,1 ppm como um quarteto com $^2J_{\text{CF}} \sim 31$ Hz e para os grupos CF_3 na faixa de 123,7-123,9 ppm, como um quarteto com $^1J_{\text{CF}} \sim 275$ Hz.

¹²⁴ a) Chen, J.; Selvin, P. R. *J. Photochem. Photobiol. A* **2000**, *135*, 27. b) Panda, K.; Siddiqui, I.; Mahata, P. K.; Ila, H.; Junjappa, H. *Synlett* **2004**, 449. c) Darabi, H. R.; Tahoori, F.; Aghapoor, K.; Taala, F.; Mohsenzadeh, F. *J. Braz. Chem Soc.* **2008**, *19*, 1646.

O espectro de RMN de ^1H registrado em CDCl_3 para o composto **10d** (Figura 45) mostrou na região de 8,20–8,17 ppm um multipletto referente a dois hidrogênios aromáticos do anel benzênico 4-flúor substituído. O singletto característico do hidrogênio H-3, é observado em 7,81 ppm. O deslocamento químico do hidrogênio H-5, o qual acopla com os átomos de flúor do grupo CF_3 , é representado por um dubleto em 7,79 ppm, com $J = 9$ Hz. Na região de 7,19–7,17 ppm o espectro exibe um multipletto referente a dois hidrogênios aromáticos do anel benzênico 4-flúor substituído. O espectro mostra um dubleto característico na região de 7,02 ppm, com $J = 9$ Hz, referente ao deslocamento do hidrogênio H-6. Na região de 4,05 ppm, apresenta um singletto referente ao deslocamento dos dois hidrogênios ligados ao átomo de nitrogênio do amino grupo livre (NH_2). Em campo mais alto, o espectro exibe o singletto referente ao deslocamento dos hidrogênios do grupo metila (CH_3), em 2,65 ppm.

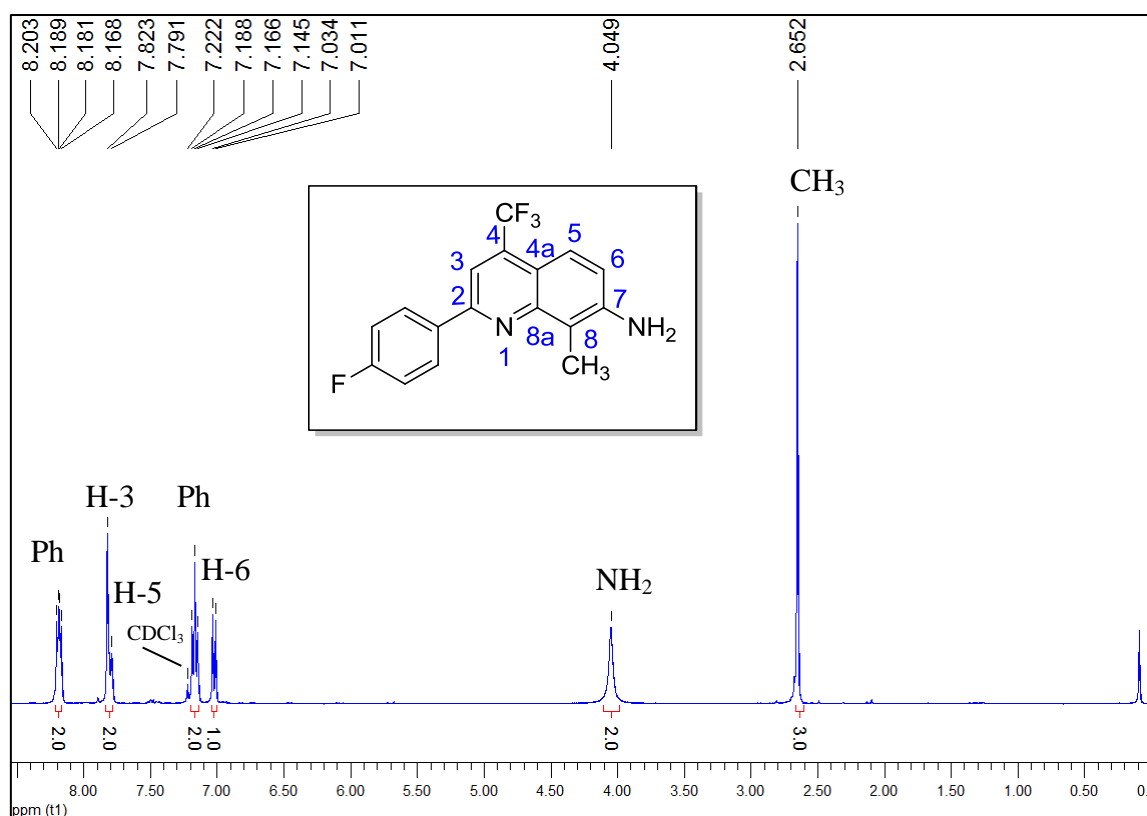


Figura 45 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-amino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluorometil-8-metilquinolina (**10d**), registrado em CDCl_3 .

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ registrado em CDCl_3 para o composto **10d** (Figura 46) exibe três sinais nas regiões de 154,1; 148,9 e 145,7 ppm referentes aos carbonos C-2, C-8a e C-7 respectivamente. Os carbonos do anel aromático 4-flúor fenila, substituinte ligado ao C-7, exibem sinais característicos sob a forma de dubletos em 164,0 (d, $^1J = 249$ Hz, C-FPh); 135,4 (d, $^4J = 3$ Hz, C-FPh); 129,2 (d, $^3J = 9$ Hz, 2 C-FPh) e 115,6 (d, $^2J = 22$ Hz, 2 C-FPh) ppm. O sinal do carbono C-4 ligado ao grupo CF_3 aparece em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz na região de 135,1 ppm. Os carbonos C-5 e C-6 apresentam deslocamentos nas regiões de 122,4 e 119,4 ppm, respectivamente. O espectro exibe os sinais do deslocamento referente ao grupo trifluormetílico (CF_3) sob forma de quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz na região de 123,9 ppm. O sinal do deslocamento do carbono C-3 aparece na região de 111,0 ppm como um quarteto com $^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz. O sinal do carbono C-4a é encontrado na região de 115,7 ppm. Na Figura 46, o espectro do composto **10d** demonstra, no detalhe, os sinais característicos com suas respectivas constantes de acoplamento.

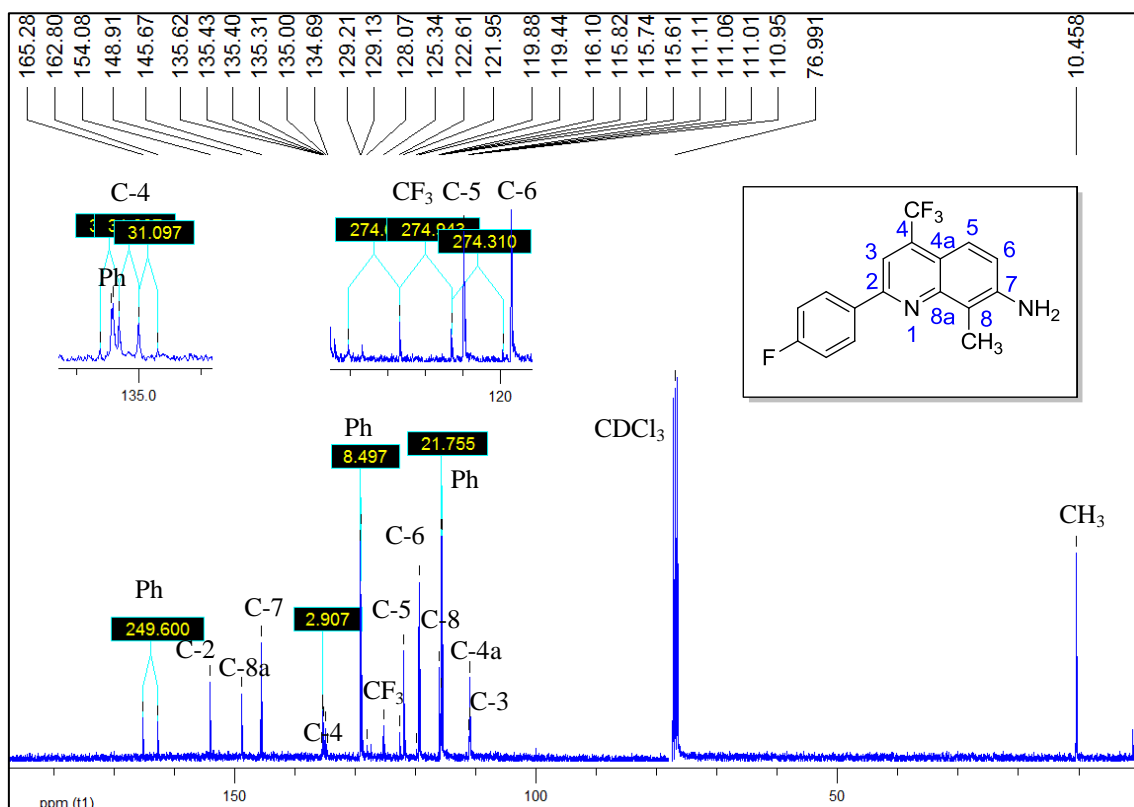
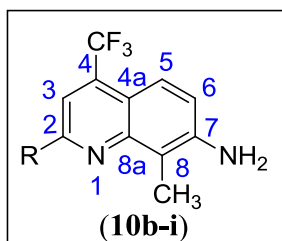


Figura 46 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 7-amino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (**10d**), registrado em CDCl_3 .

Tabela 51 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **10b-i**.

Composto	R	RMN de ^1H ^[a]		RMN de ^{13}C ^[a]	
		δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)
10b	CH₃	7,77 (dq, $J_1 = 2, J_2 = 9$ Hz, 1H, H-5); 7,28 (s, 1H, H-3); 7,00 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 4,02 (s, 2H, NH ₂); 2,73 (s, 3H, CH ₃); 2,59 (s, 3H, CH ₃).		157,3 (C-2); 148,7 (C-8a); 145,3 (C-7); 133,9 (q, $^2J = 30$ Hz, C-4); 123,9 (q, $^1J = 275$ Hz, CF ₃); 121,9 (q, $^4J = 2$ Hz, C-5); 118,5 (C-6); 115,4 (C-8); 114,9 (C-4a); 117,7 (q, $^3J = 5$ Hz, C-3); 25,6, 10,4 (2 CH ₃).	
10c	C₆H₅	8,24–8,18 (m, 2H, Ph); 7,90 (s, 1H, H-3); 7,80 (dq, $J_1 = 2, J_2 = 8$ Hz, 1H, H-5); 7,56–7,44 (m, 3H, Ph); 7,02 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 3,87 (s, 2H, NH ₂); 2,67 (s, 3H, CH ₃).		155,1 (C-2); 148,8 (C-8a); 145,5 (C-7); 139,1 (C-Ph); 134,9 (q, $^2J = 31$ Hz, C-4); 129,6, 128,8, 127,3 (5 C-Ph); 123,9 (q, $^1J = 275$ Hz, CF ₃); 121,9 (q, $^4J = 2$ Hz, C-5); 119,3 (C-6); 116,1 (C-8); 115,7 (C-4a); 111,4 (q, $^3J = 5$ Hz, C-3); 10,5 (CH ₃).	
10d	4-FC₆H₄	8,20–8,17 (m, 2H, FPh); 7,81 (s, 1H, H-3); 7,79 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-5); 7,19–7,17 (m, 2H, FPh); 7,02 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 4,05 (s, 2H, NH ₂); 2,65 (s, 3H, CH ₃).		164,0 (d, $^1J = 249$ Hz, C-FPh); 154,1 (C-2); 148,9 (C-8a); 145,7 (C-7); 135,4 (d, $^4J = 3$ Hz, C-FPh); 135,1 (q, $^2J = 31$ Hz, C-4); 129,2 (d, $^3J = 9$ Hz, 2 C-FPh); 123,9 (q, $^1J = 275$ Hz, CF ₃); 122,0 (C-5); 119,4 (C-6); 116,1 (C-8); 115,7 (C-4a); 115,6 (d, $^2J = 22$ Hz, 2 C-FPh); 111,0 (q, $^3J = 5$ Hz, C-3); 10,4 (CH ₃).	

[a] Espectros de RMN de ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz registrados em CDCl₃ (**10b-d**) como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 51 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **10b-i** (continuação).

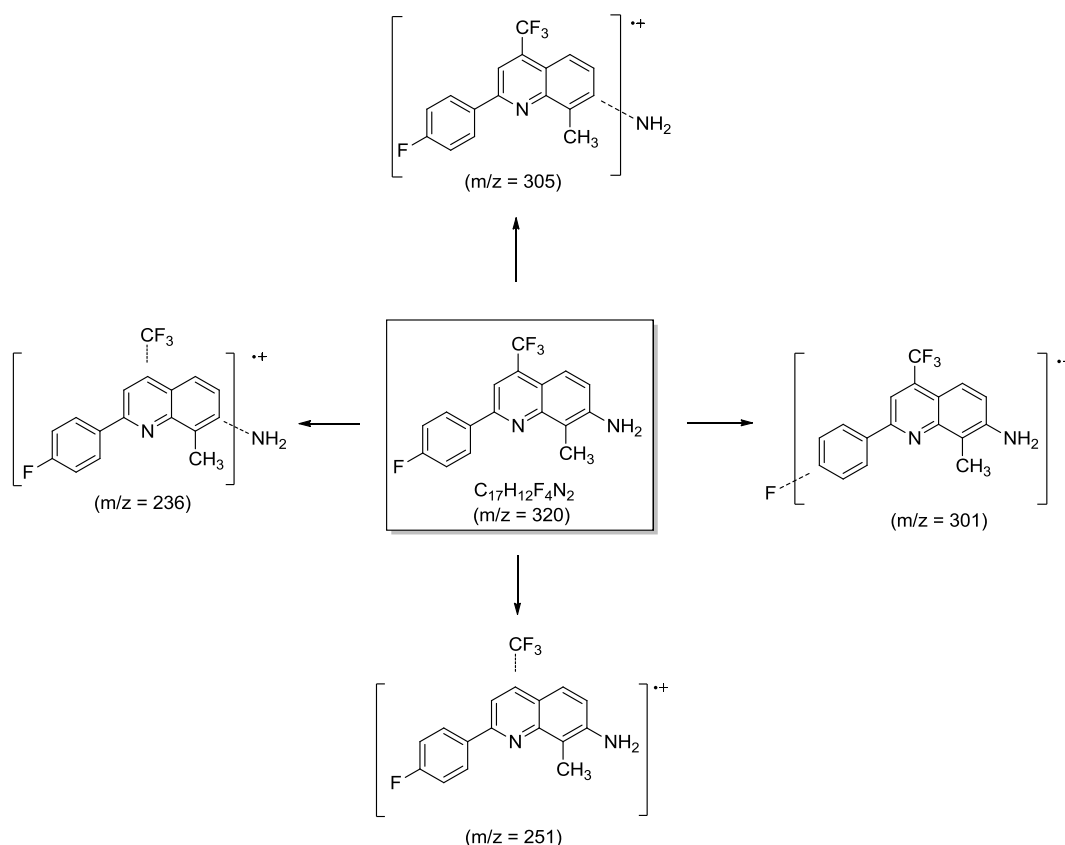
Composto	R	RMN de ^1H ^[a]		RMN de ^{13}C ^[a]		
		δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	
10e	4-BrC₆H₄	8,08 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph); 7,81 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-5); 7,78 (s, 1H, H-3); 7,62 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph); 7,06 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 4,10 (s, 2H, NH ₂); 2,65 (s, 3H, CH ₃).	7,81	153,8 (C-2); 148,7 (C-8a); 145,6 (C-7); 138,0 (C-Ph); 135,1 (q, $^2J = 1$ Hz, C-4); 131,9, 128,7, 124,2 (5 C-Ph); 123,8 (q, $^1J = 275$ Hz, CF ₃); 121,9 (q, $^4J = 2$ Hz, C-5); 119,6 (C-6); 116,0 (C-8); 115,4 (C-4a); 110,9 (q, $^3J = 5$ Hz, C-3); 10,5 (CH ₃).		
10f	4-CH₃C₆H₄	8,16 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ph); 7,92 (s, 1H, H-3); 7,83 (dq, $J_1 = 2$, $J_2 = 9$ Hz, 1H, H-5); 7,35 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ph); 7,06 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 4,09 (s, 2H, NH ₂); 2,71 (s, 3H, CH ₃); 2,46 (s, 3H, CH ₃).	7,92	155,0 (C-2); 148,7 (C-8a); 145,5 (C-7); 139,7, 136,3 (2 C-Ph); 134,7 (q, $^2J = 31$ Hz, C-4); 129,5, 127,1 (4 C-Ph); 123,9 (q, $^1J = 275$ Hz, CF ₃); 121,8 (q, $^4J = 2$ Hz, C-5); 119,0 (C-6); 116,0 (C-8); 115,5 (C-4a); 111,2 (q, $^3J = 5$ Hz, C-3); 21,3, 10,5 (2 CH ₃).		
10g	4-OCH₃C₆H₄	8,19 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph); 7,86 (s, 1H, H-3); 7,80 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-5); 7,04 (d, $J = 9$ Hz, 3H, H-6, Ph); 3,88 (s, 2H, NH ₂); 3,88 (s, 3H, OCH ₃); 2,69 (s, 3H, CH ₃).	7,86	161,0 (C-2); 154,7 (C-8a); 148,8 (C-7); 145,5 (C-Ph); 134,8 (q, $^2J = 31$ Hz, C-4); 131,8, 128,7 (3 C-Ph); 124,0 (q, $^1J = 275$ Hz, CF ₃); 121,8 (q, $^4J = 2$ Hz, C-5); 118,9 (C-6); 116,0 (C-8); 114,2 (2 C-Ph); 115,4 (C-4a); 111,0 (q, $^3J = 5$ Hz, C-3); 55,4 (OCH ₃); 10,5 (CH ₃).		
10h	2-Furila	7,87 (s, 1H, H-3); 7,78 (dq, $J_1 = 2$, $J_2 = 8$ Hz, 1H, H-5); 7,59 (d, $J = 1$ Hz, 1H, furila); 7,28 (dd, $J_1 = 1$, $J_2 = 3$ Hz, 1H, furila); 7,06 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 6,58 (dd, $J_1 = 1$, $J_2 = 2$ Hz, 1H, furila); 4,07 (s, 2H, NH ₂); 2,63 (s, 3H, CH ₃).	7,78	153,9 (C-2); 148,7 (C-8a); 147,5 (C-furila); 145,6 (C-7); 144,8 (C-furila); 134,8 (q, $^2J = 31$ Hz, C-4); 123,8 (q, $^1J = 275$ Hz, CF ₃); 121,9 (q, $^4J = 2$ Hz, C-5); 119,1 (C-6); 115,7 (C-8); 115,5 (C-4a); 112,3 (C-furila); 110,3 (q, $^3J = 5$ Hz, C-3); 109,9 (C-furila); 10,4 (CH ₃).		
10i	2-Tienila	7,76 (s, 1H, H-3); 7,73 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H-5); 7,69 (dd, $J_1 = 1$, $J_2 = 4$ Hz, 1H, tienila); 7,43 (dd, $J_1 = 1$, $J_2 = 4$ Hz, 1H, tienila); 7,13 (t, $J = 4$ Hz, 1H, tienila); 7,00 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 4,05 (s, 2H, NH ₂); 2,62 (s, 3H, CH ₃).	7,73	150,5 (C-2); 148,6 (C-8a); 145,7 (C-7); 145,6 (C-tienila); 134,8 (q, $^2J = 31$ Hz, C-4); 128,8, 128,1, 125,7 (3 C-tienila); 123,7 (q, $^1J = 275$ Hz, CF ₃); 121,9 (q, $^4J = 2$ Hz, C-5); 118,9 (C-6); 115,7 (C-8); 115,6 (C-4a); 110,3 (q, $^3J = 5$ Hz, C-3); 10,3 (CH ₃).		

[a] Espectros de RMN de ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz dos compostos **10e-i** registrados em CDCl_3 como solvente e TMS como referência interna.

3.2.5.9 Espectrometria de massas dos compostos 7-aminoquinolinas 10b-i

O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **10b-i** está representado no Esquema 67 e Figura 47, utilizando como exemplo o composto **10d**. O espectro de massa do composto **10d** apresentam uma série de fragmentos ionizados por impacto de elétrons, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos (Esquema 67) que podem ser observados são: o íon molecular ($m/z = 320$), o fragmento resultante da perda do amino grupo ($m/z = 305$), o fragmento resultante da perda do íon flúor ($m/z = 301$), o fragmento resultante da perda do grupo trifluormetílico ($m/z = 251$) e o fragmento relativo à perda do amino grupo junto com o grupo CF_3 ($m/z = 236$). GC-MS (EI, 70 eV) m/z (%): **10b** = 240 (M^+ , 100), 221 (2), 212 (8); **10c** = 302 (M^+ , 100), 286 (5), 274 (10), 233 (5); **10d** = 320 (M^+ , 100), 301 (5), 251 (5); **10e** = 380 (M^+ , 100), 301 (5); **10f** = 316 (M^+ , 100), 301 (3), 288 (4); **10g** = 332 (M^+ , 100), 317 (9), 316 (5), 304 (12), 263 (5), 248 (4); **10h** = 92 (M^+ , 100), 273 (5), 263 (12), 223 (3), 206 (4), 193 (6); **10i** = 308 (M^+ , 100), 289 (4), 259 (5), 240 (3), 223 (7), 207 (15), 154 (12).

Esquema 67:



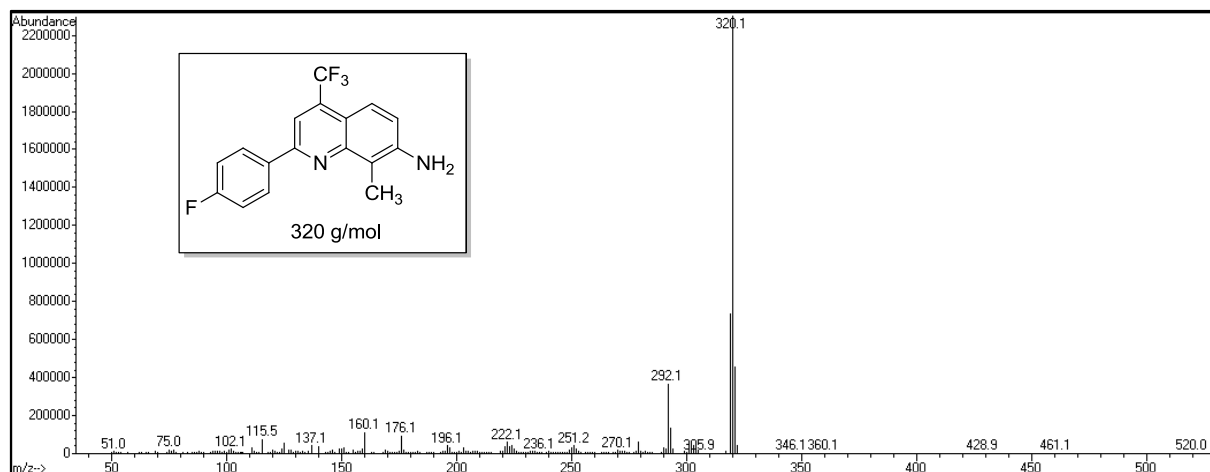


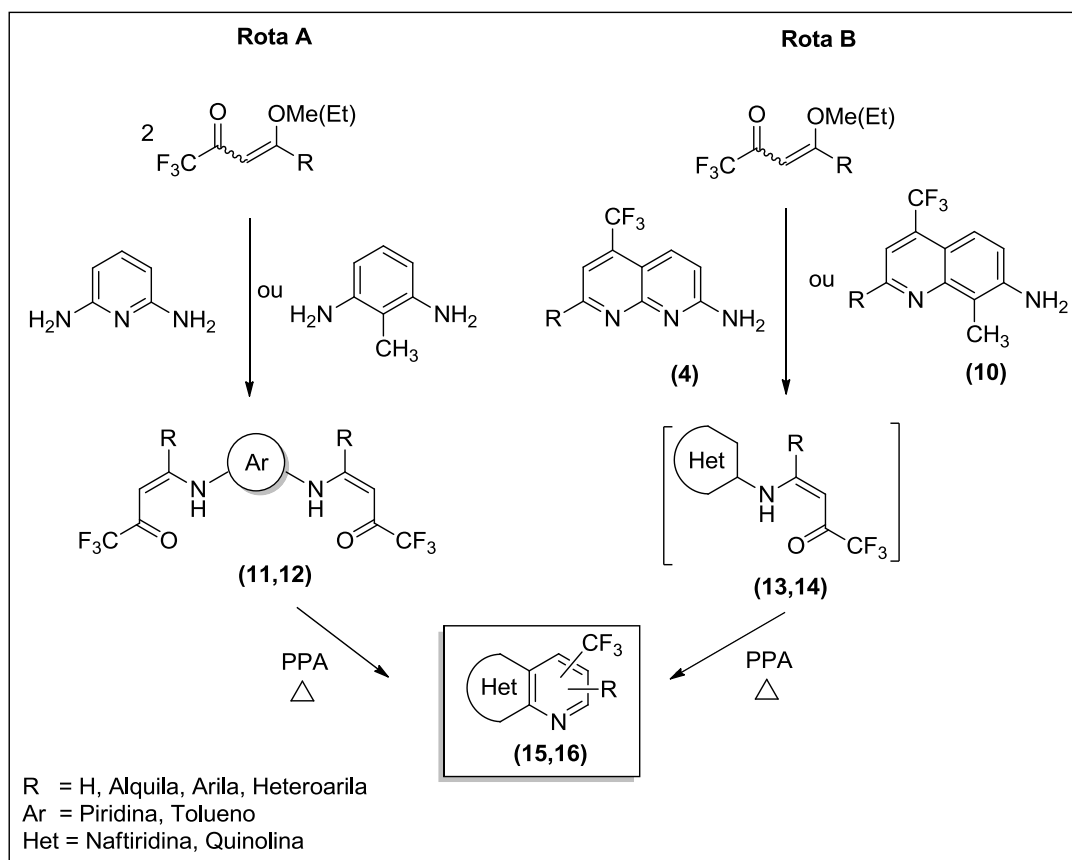
Figura 47 – Espectro de massas de 7-amino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluorometil-8-metilquinolina (**10d**).

3.3 Sistemas *N*-Heterotricíclicos: Reações de 4-Alcóxi-4-alkuila[arila(heteroarila)]-1,1,1-trifluor-3-alkuen-2-onas (**1**) com Diamino Arenos (2:1 eq.)

Até o presente momento, há poucos relatos na literatura relacionados a trabalhos que descrevem a construção de sistemas aromáticos tricíclicos com base no núcleo 1,9,10-triaza-antraceno. Usualmente chamados de antiridinas, tais compostos possuem três anéis aromáticos condensados linearmente, sendo que cada anel possui um átomo de nitrogênio. Tendo em vista, a importância do desenvolvimento de uma metodologia para a obtenção de compostos cujo padrão estrutural contenha sistemas *N*-tricíclicos, as rotas sintéticas apresentadas no Esquema 68, com a intenção de avaliar a regiosseletividade na construção simultânea (Rota A), ou não (Rota B), de ambos os anéis piridínicos.

As reações dos precursores sintéticos **1** e os dinucleófilos 2,6-DAP e 2,6-DAT, em relação molar 2:1 (Rota A, Esquema 68), para obtenção das bis-enaminonas **11** e **12** a serem empregadas em posteriores reações de termociclicação em meio PPA visando a avaliação da regiosseletividade na obtenção dos heterociclos pirido[2,3-*b*][1,8]naftiridinas (antiridinas) e pirido[3,2-*g*]quinolinas (acridinas), respectivamente. Uma rota sintética alternativa compreendeu as reações entre os amino-heterociclos naftiridínicos (**4**) e quinolínicos (**10**), previamente sintetizados a partir das reações entre os precursores citados acima, em relação molar 1:1 equivalentes (Rota B, Esquema 68). De maneira geral, estas duas rotas sintéticas foram planejadas a fim de comparar os resultados e averiguar o comportamento do fechamento dos anéis simultaneamente (Rota A, Esquema 68), com o fechamento do anel ao sistema heterocíclico já construído (Rota B, Esquema 68).

Esquema 68:



Os derivados bis-enaminocetônicos da 2,6-DAT **12** foram facilmente obtidos, ao contrário dos derivados da 2,6-DAP **11**, cujas reações com 2 equivalentes de **1**, conduzem a síntese dos compostos ciclizados 2-amino-1,8-naftiridinas **4** ao invés das bis-enaminocetonas **11**, mesmo empregando-se os reagentes na proporção molar 1:2, meio alcoólico e condições brandas (banho de gelo, temperatura ambiente ou de refluxo durante 1-3 h). Constatando-se esta baixa reatividade do amino grupo livre presente nos compostos naftiridínicos **4** formados, as reações foram conduzidas empregando os derivados da 2,6-DAT.

O PPA, por sua vez, é obtido a partir do aquecimento a 90 °C de pentóxido de fósforo (1,2 g; P₂O₅) e ácido fosfórico (0,8 mL H₃PO₄, fornecido como uma solução aquosa a 85 %). No meio reacional, dissocia-se liberando H⁺ que atua como ácido de Lewis aumentando a eletrofilicidade dos carbonos carbonílicos **12**. A primeira etapa desta reação consiste na protonação do derivado carbonilado, levando a formação do íon oxônio. O par de elétrons não ligantes do nitrogênio ativa as posições *orto* e *para* do anel aromático, por conseguinte, a etapa posterior consiste no ataque do par de elétrons do anel aromático à carbonila ocorrendo

à formação do íon imínio que, após a perda de uma molécula de água, leva à restituição do meio ácido e estabelece a aromaticidade do anel formado (Esquema 69).

Devido à presença de água no meio reacional, um dos *N*-substituintes da bis-enaminona é hidrolizado antes de sofrer o processo de ciclização intramolecular que levaria a formação do segundo anel aromático e resultaria na construção do sistema *N*-tricíclico (pirido[3,2-*g*]quinolinas – **16**). Desta maneira, observa-se a regeneração do amino grupo com a formação da correspondente aminoquinolina **10** e do derivado carbonilado, ambos identificados por técnicas de RMN de ^1H e CG-EM. Este sistema diazabíclico, sendo um nucleófilo, poderia atuar como um intermediário em uma próxima etapa do processo de ciclização, conduzindo ao sistema *N*-tricíclico (pirido[3,2-*g*]quinolinas – **16'**), conforme exposto no Esquema 69.

No entanto, as condições reacionais empregadas não conduziram a formação dos sistemas *N*-tricíclicos. Observou-se que a reação em meio PPA (0,6 g P_2O_5 / 0,4 mL H_3PO_4 / 2 mmol de **12d**), sob aquecimento à 90 °C durante 24 h (Reação 1, Tabela 52), leva tanto ao produto aminoquinolínico quanto ao sub-produto dicarbonílico, bem como, observa-se uma significativa recuperação do material de partida (bis-enaminona **12d**). Desta maneira foi empregado um meio mais concentrado (PPA = 1,2 g P_2O_5 / 0,8 mL H_3PO_4 / 2 mmol de **12d**), observando-se que, quando a reação é conduzida à temperatura ambiente por um tempo de 24 h (Reação 2, Tabela 52), não há sobra de material de partida, porém ainda têm-se a mistura aminoquinolina e dicarbonílico. Então, submeteu-se o meio reacional ao aquecimento a temperatura de 165 °C por 24 h (Reação 3, Tabela 52), para avaliar a possibilidade da ocorrência da ciclização intermolecular entre a 7-aminoquinolina **10** e o dicarbonílico gerados *in situ*. Porém, não houve a recombinação esperada.

Além do meio PPA, na tentativa de evitar a hidrólise e/ou aumentar a eletrofilicidade do carbono carbonílico, outras metodologias foram empregadas, utilizando $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, ZnCl_2 ^{124a} ou o sistema $\text{MeOH-NH}_4\text{Cl}$ ^{124c} como catalisador (Reações 4-7, Tabela 52). No entanto, observou-se que o composto 4- CF_3 -7-aminoquinolina **10**, formado pela reação de ciclização térmica da bis-enaminona simultaneamente à hidrólise de um dos *N*-substituintes, não reage com o dicarbonílico formado simultaneamente, não conduzindo aos sistemas *N*-heterotricíclicos **16** e/ou **16'**. A Tabela 52 apresenta as condições reacionais empregadas para as reações de ciclização.

Esquema 69:

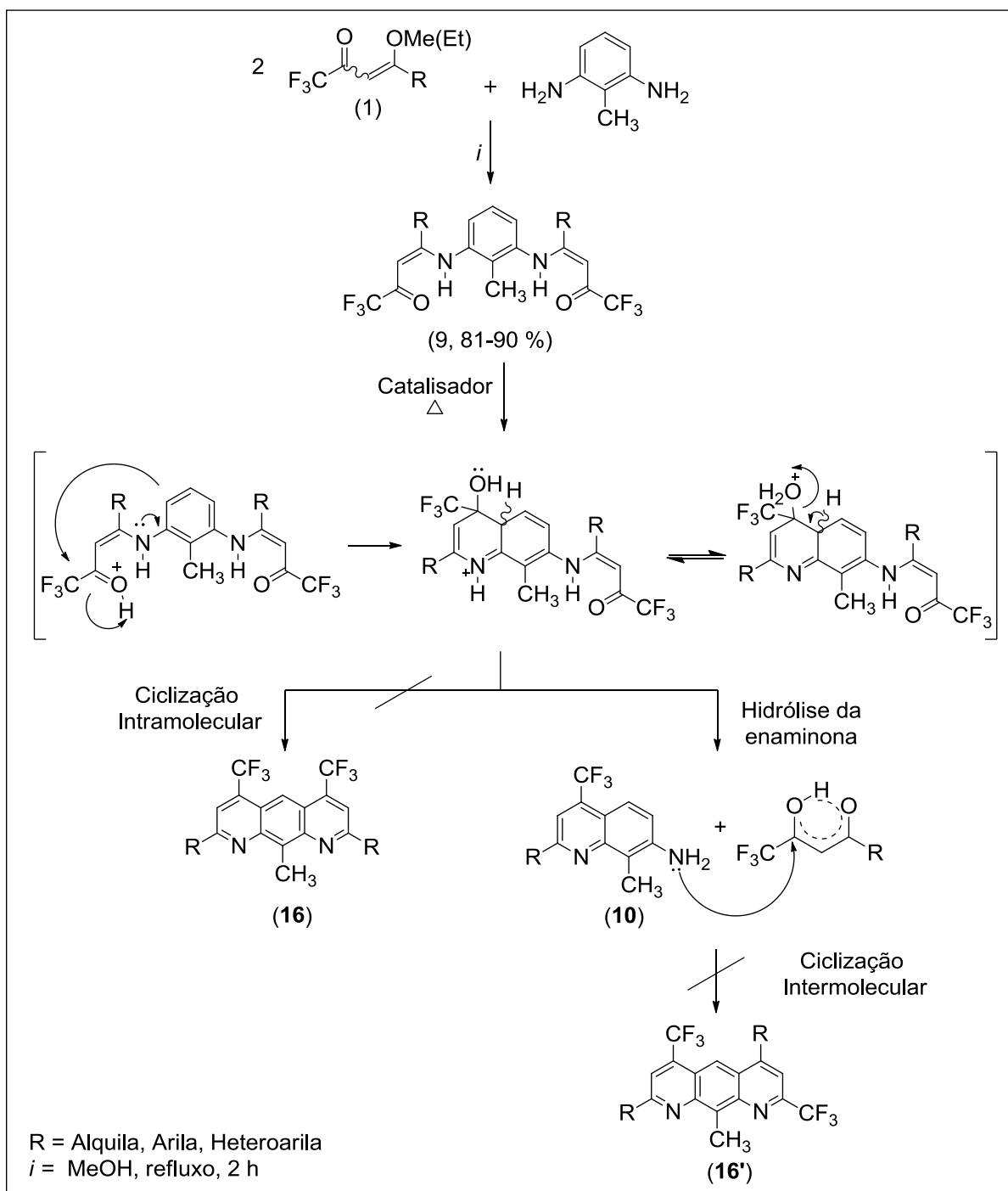
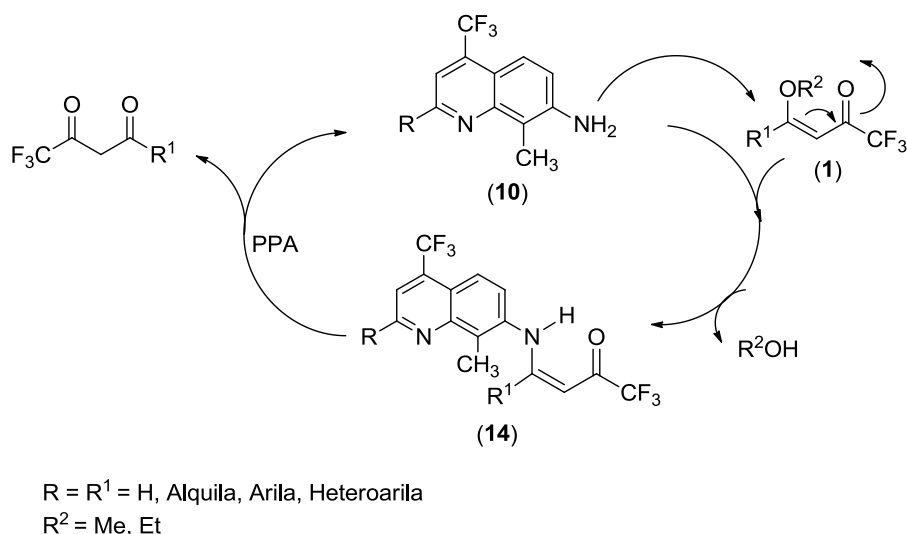


Tabela 52 – Condições reacionais empregadas visando a ciclização da bis-enaminona **12d**.

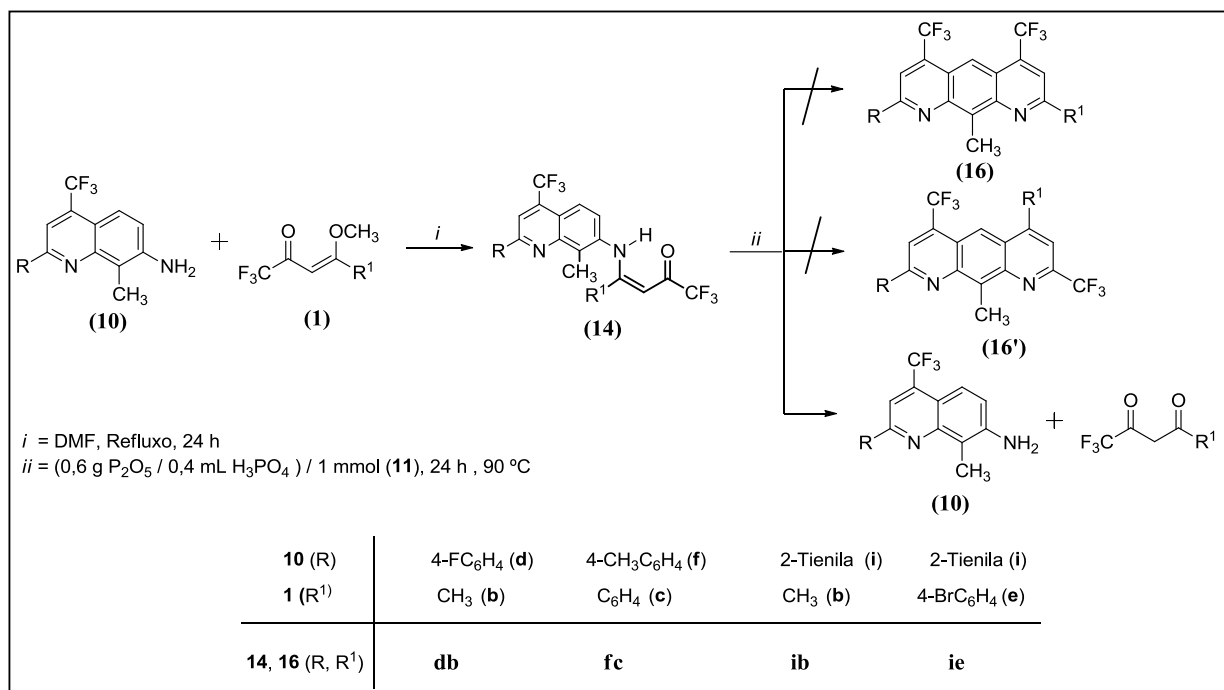
Reação ^[a]	Solvente (20 mL)	Catalisador / 2 mmol	Temperatura (°C)	Produto (%)
1	[b]	PPA (0,6 g P ₂ O ₅ / 0,4 mL H ₃ PO ₄)	90	[c,d,e]
2	[b]	PPA (1,2 g P ₂ O ₅ / 0,8 mL H ₃ PO ₄)	t.a.	[d,e]
3	[b]	PPA (1,2 g P ₂ O ₅ / 0,8 mL H ₃ PO ₄)	165	[d]
4	EtOH	BF ₃ .OEt ₂ (100 mol %)	Refluxo	[d,e]
5	Benzeno	BF ₃ .OEt ₂ (100 mol %)	Refluxo	[d,e]
6	MeOH	NH ₄ Cl	Refluxo	[c,e]
7	DMF	ZnCl ₂	Refluxo	[c]
8	DMF	K ₂ CO ₃ /I ₂	100	[f]
9	DMF	K ₂ CO ₃ /I ₂	Refluxo	[f]

[a] As reações foram conduzidas empregando 2 mmol do composto **12d** (R = 4-FC₆H₄) por um tempo de 24 horas. [b] Ausência de solvente. [c] Bis-enaminona **12d**. [d] Aminoquinolina. [e] Dicarbonílico. [f] Mistura complexa não identificada.

As reações das aminoquinolinas **10** com 1 eq. de β-alcoxivinil trifluormetil cetonas **1**, conduziram as trifluoracetil enaminas CF₃-quinolinil-substituídas **14** (Esquema 70). Os compostos **14**, em meio PPA (0,6 g P₂O₅ / 0,4 mL H₃PO₄ / 1 mmol), sofrem hidrólise regenerando o amino grupo (aminoquinolina **10**) e gerando o análogo dicarbonílico (Figura 48), não sendo observada a recombinação e formação dos sistemas *N*-tricíclicos – acridinas **16'**, conforme exposto no Esquema 70.

**Figura 48** – Representação genérica da hidrólise, formação do análogo dicarbonílico e regeneração do precursor aminoquinolínico **10**.

Esquema 70:



A formação dos compostos da série **14** pode ser verificada pelos sinais característicos nos espectros de RMN de ¹H. Por exemplo, o espectro de RMN de ¹H exposto na Figura 49, com registro em CDCl₃ como solvente e TMS como referência interna, é referente ao composto (Z)-4-(4-bromofenil)-1,1,1-trifluór-4-((8-metil-2-(2-tienil)-4-(trifluormetil)quinolin-7-il)amino)but-3-en-2-ona (**14ie**). Na região de 12,60 ppm exibe o singlete característico referente ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio (NH). O singlete referente ao deslocamento químico do H-3 encontra-se em 7,98 ppm. Na região de 7,64 ppm o espectro mostra o sinal referente ao H-5 como um duplete de quartetos, devido ao acoplamento com os átomos de flúor (dq, $J_1 = 2 \text{ Hz}$, $J_2 = 9 \text{ Hz}$). Os sinais referentes aos hidrogênios do substituinte 2-tienila apresentam deslocamentos químicos em: 7,75 (dd, $J_1 = 1 \text{ Hz}$, $J_2 = 3 \text{ Hz}$); 7,45 (dd, $J_1 = 1 \text{ Hz}$, $J_2 = 4 \text{ Hz}$) e outro hidrogênio sobreposto ao multiplete na região de 7,24-7,16 ppm simultaneamente ao deslocamento químico de dois hidrogênios correspondentes ao substituinte 4-BrC₆H₄. Na região de 6,81 ppm encontra-se o duplete referente ao deslocamento químico do H-6 com constante de 9 Hz. Em 5,82 ppm o espectro exibe o singlete característico ao hidrogênio vinílico H-2'. Na região de campo alto em 2,91 ppm, observa-se o singlete referente ao deslocamento dos hidrogênios do grupo metila (CH₃).

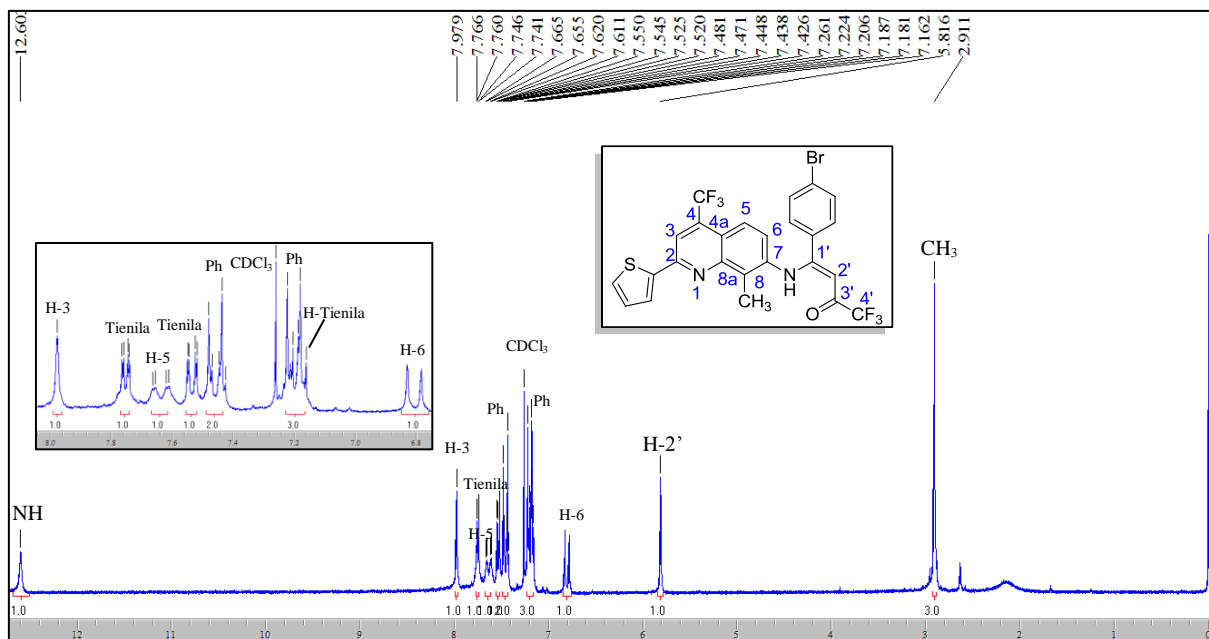
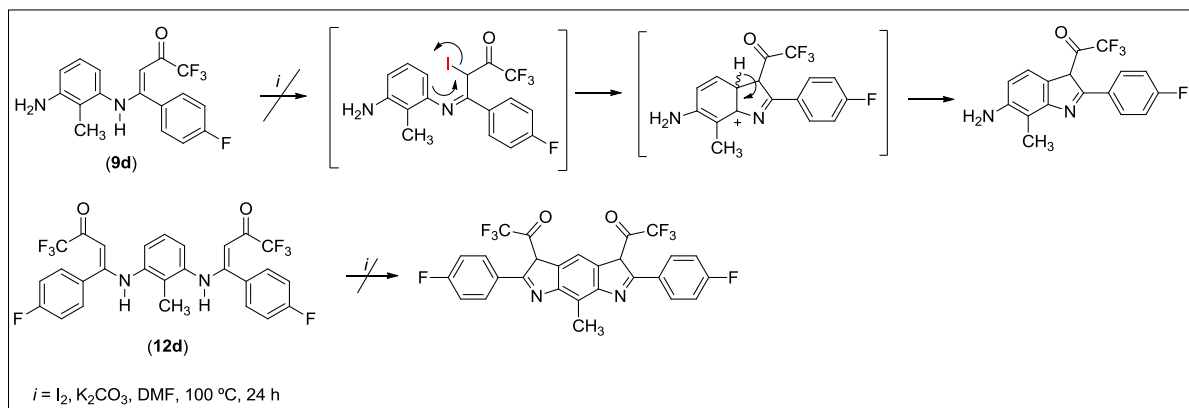


Figura 49 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de (Z)-4-(4-bromofenil)-1,1,1-trifluór-4-((8-metil-2-(2-tienil)-4-(trifluormetil)quinolin-7-il)amino)but-3-en-2-ona (**14ie**), registrado em CDCl_3 .

De acordo com trabalho recentemente descrito por He e col.¹²⁵ iodo molecular (I_2) promove a ciclização intramolecular de (Z)-etil-3-fenil-2-metil-3-(fenilamino)acrilatos fornecendo os heterociclos 3*H*-indóis, em rendimentos de 59 – 92 %, ao invés de derivados piridínicos. Então, baseando-se na metodologia descrita por He e col.¹²⁵ avaliou-se o emprego de I_2 como uma potencial rota sintética para a obtenção seletiva de sistemas contendo anéis de cinco membros trifluoracetil substituídos (indóis) (Reações 8-9, Tabela 52, Esquema 71). No entanto, as reações em presença de I_2 conduziram a misturas complexas.

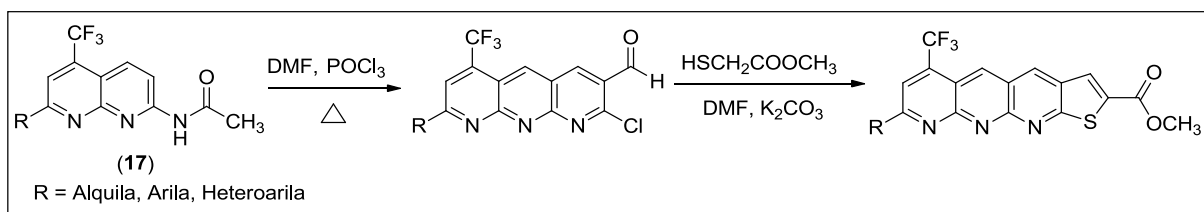
Esquema 71:



Levando em consideração a dificuldade na obtenção dos sistemas *N*-tricíclicos **15** e **16** a partir das rotas sintéticas propostas no Esquema 68 e que, até o presente momento, há um número relativamente restrito de referências que descrevem a construção do sistema 1,9,10-triaza-antraceno (antiridina), visamos a obtenção destes heterociclos através da clássica reação de Vilsmeier-Haack, a qual é frequentemente utilizada na formilação de anéis aromáticos e baseia-se no emprego de tricloreto de fosforila (POCl_3) e *N,N*-dimetilformamida (DMF) como agente de formilação. Nesta reação a espécie altamente eletrofílica cloro-imínio é gerada *in situ*. Em meio alcalino a cloroamina formada na reação de substituição é hidrolizada ao aldeído.

Segundo metodologia descrita por Naik e col.,⁸³ planejou-se as reações descritas no Esquema 72, que envolvem primeiramente a síntese dos precursores *N*-(1,8-naftiriridin-2-il)acetamidas **17**, os quais, em reação com o reagente Vilsmeier Haack poderiam levar ao sistema antiridínico – 8-alkila(arila[heteroarila])-2-cloro-3-formil-1,9,10-triaza-antraceno – susceptível a posteriores reações de inclusão de uma variedade de sistemas heterocíclicos, como por exemplo, mediante a reação com metiltiolglicolato (Esquema 72).

Esquema 72:



A síntese e caracterização dos compostos *N*-(1,8-naftiriridin-2-il)acetamidas **17** está descrita no capítulo a seguir. No entanto, os compostos **17** em reações conduzidas sob condições de formilação não propiciaram a obtenção dos sistemas antiridínicos desejados.

¹²⁵ He, Z.; Li, H.; Li, Z. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4636.

3.4 Reações de Derivatização dos Amino-heterociclos Naftiridínicos 4 e Quinolínicos 10

3.4.1 Reações de *N*-acilação: Amidas e Imidas (Acíclicas e Cíclicas) Heterociclo-Substituídas

Muitas classes de compostos orgânicos têm demonstrado promissores efeitos biológicos e a literatura científica relata um crescimento significativo no número de novas moléculas com potência similar ou superior aos fármacos já empregados no tratamento médico. Entre estas substâncias de interesse, pode-se inserir as amidas e imidas (acíclicas e cíclicas). As imidas são compostos que contém o grupo $-\text{CO}-\text{N}(\text{R})-\text{CO}-$, sendo R um átomo de hidrogênio, grupo alquila ou arila. Nos últimos anos, esta classe de compostos tem ressurgido e atraído à atenção da comunidade científica, devido, principalmente, às suas potencialidades terapêuticas. Arilamidas têm sido amplamente utilizadas como frações moleculares farmacologicamente úteis como agentes antimicrobianos,^{126a} anticonvulsivantes,^{126b} antivirais^{126c} e antitumorais.^{126d}

A acetilação é frequentemente utilizada para a proteção de amino grupos (primários e secundários). Além disso, o grupo funcional acetila está presente em importantes fármacos, como por exemplo, na estrutura química do Paracetamol, com propriedades analgésicas (Figura 50). Pagoclone, cuja estrutura está representada na Figura 50, é um medicamento ansiolítico da família ciclopiprolona. Esta classe de medicamentos recentemente desenvolvidos têm efeitos semelhantes ao grupo dos benzodiazepínicos.¹²⁷

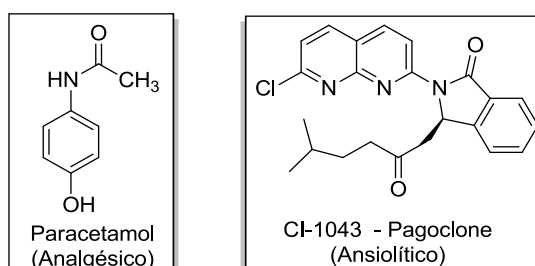


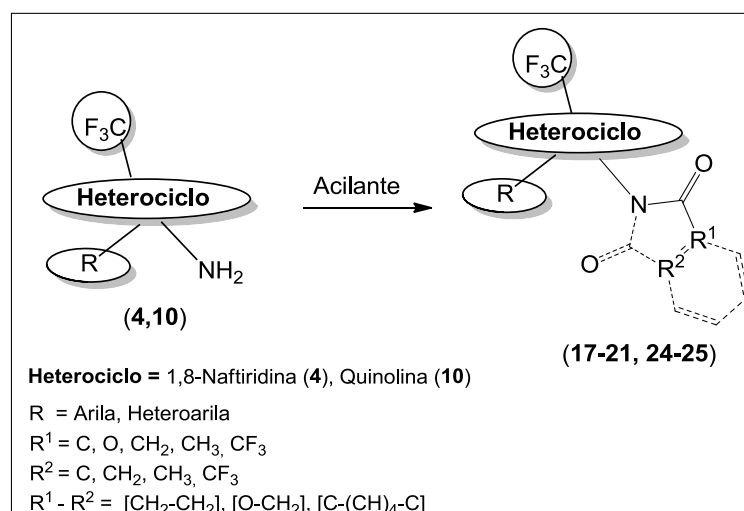
Figura 50 – Estrutura molecular do fármaco Paracetamol e do ansiolítico Pagoclone.

¹²⁶ a) Vadalia, D. J.; Chauhan, N. A.; Parikh, A. R. *J. Inst. Chem.* **1993**, 65, 47. b) Bin, H.; Michael, C. A.; Stables, James, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 265. c) Cudahy, M. M.; Shnute, M. E., Tanis, S. P. *PCT Int. Appl. WO 2003, 03 59911 (Cl.C07D491/04).s Chem. Abstr.* **2003**, 139, 117411q. d) Fanrong, M. E.; Hamel, D. J.; Lee, D.; Pryor, E.; Mark, C. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1670.

Lange e colaboradores¹²⁸ descreveram que o efeito pronunciado da ação anticonvulsivante das succinimidas por eles sintetizadas é devido ao fragmento imídico, comum também aos barbituratos e outros fármacos reconhecidamente anticonvulsivantes. Em 1970, Hargreaves e colaboradores¹²⁹ publicaram uma revisão abordando vários aspectos químicos, industriais e biológicos das imidas cíclicas.

Assim, levando em consideração a importância da síntese de novos derivados contendo ligações amídicas/imídicas, empregou-se alguns exemplos dos compostos amino-heterocíclicos **4** e **10** como precursores em reações de acetilação com diferentes acilantes: anidridos (acético, trifluoracético e ftálico), bem como, com (2-bromoetil) cloroformiato e dicloreto de ácido succínico, conforme a ilustração genérica representada no Esquema 73.

Esquema 73:



¹²⁷ Stuk, T. L.; Assink, B. K.; Bates, R. C. Jr.; Erdman, D. T.; Fedij, V.; Jennings, S. M.; Lassig, J. A.; Smith, R. J.; Smith, T. L. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 851.

¹²⁸ Lange, J.; Kázmierski, W.; Daroszewski, J. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1991**, *43*, 71.

¹²⁹ Hargreaves, M. K.; Pritchard, J. G.; Dave, H. R. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 439.

3.4.1.1 Síntese de Amidas/Imidas Acíclicas Heterociclo Substituídas

Inicialmente, foram realizadas reações de derivatização para a acetilação de alguns exemplos de compostos naftiridínicos **4c-e**, **4i** e quinolínicos **10c-e**, **10i**. As condições reacionais foram determinadas partindo-se do composto **4c**, o qual, em presença de anidrido acético, levou à formação do composto 2-acetilamino-7-fenil-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (**17c**).²⁴ A Tabela 53 mostra as condições reacionais para otimização da síntese do composto **17c**, usando anidrido acético como solvente e agente acilante, variando-se a temperatura e o tempo reacional.

As condições reacionais de acilação foram baseadas na literatura⁹² e, inicialmente otimizadas para a síntese do **17c** partindo de **4c**. Primeiramente avaliou-se a reação com o emprego de uma temperatura de 100 °C, durante um período correspondente a 4 e 7 horas, porém não observou-se a formação do produto **17c** (Reações 1 e 2). Então, avaliou-se o emprego da temperatura de refluxo, procedendo-se a reação em 2, 4 e 7 horas, verificando-se a formação do produto desejado em rendimentos de 47, 84 e 65 %, respectivamente.

Tabela 53 - Condições reacionais para a otimização da síntese do composto **17c**.

Reação (N ^o) ^[a]	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento 17c (%)
1	100	4	[b]
2	100	7	[b]
3	Refluxo	2	47
4	Refluxo	4	84
5	Refluxo	7	65

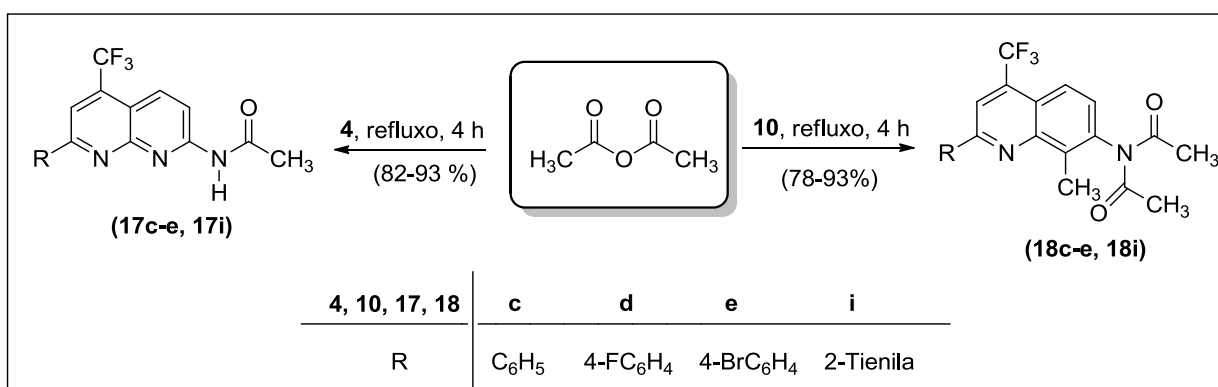
[a] Anidrido acético empregado como solvente e agente acilante (8 mL / 2 mmol de **4c**). [b] Não ocorreu a acilação, havendo apenas a recuperação do material de partida **4c**.

A análise geral dos dados descritos na Tabela 53 indica a condição reacional que emprega anidrido acético como solvente, a uma temperatura de refluxo, em um tempo de 4 horas de reação, como sendo a melhor condição para a obtenção do produto **17c** (Reação 4), uma vez que, a uma temperatura inferior a de refluxo (100 °C), recupera-se o material de partida **4c**. Então, empregou-se a condição reacional N^o 4 (Tabela 53) como sendo a mais

conveniente para a síntese da série de compostos **17c-e**, **17i**. Os compostos **4c-e**, **4i** foram convertidos em bons rendimentos (82 – 93 %) aos correspondentes derivados naftiridínicos monoacetilados (2-acetamidas, **17**) (Esquema 74).

Posteriormente, 7-aminoquinolinas **10c-e**, **10i** foram empregadas em reações de acetilação, sob condição reacional similar a empregada na síntese dos compostos naftiridínicos monoacetilados (amidas, **17c-e**, **17i**). Porém, ao contrário dos resultados observados quando se emprega 2-amino-1,8-naftiridinas **4** como precursores (Esquema 74), os dados obtidos demonstraram a inserção de dois grupamentos acetilas ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$) ao átomo de nitrogênio, levando a formação dos produtos diacetilados (ímidas **18c-e**, **18i**) em rendimentos de 86 – 95 %, conforme exposto no Esquema 74.

Esquema 74:

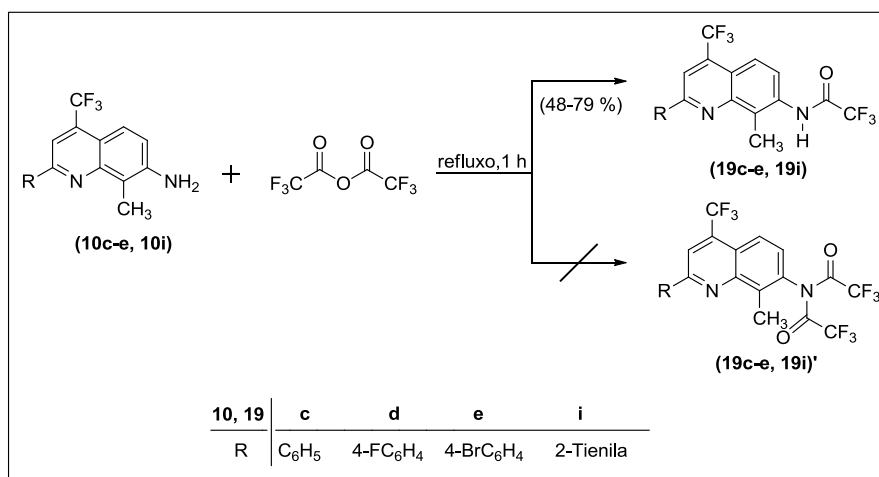


Diante dos resultados obtidos, estendeu-se as reações empregando as 7-aminoquinolinas **10** e anidrido trifluoracético com o objetivo de avaliar a possibilidade de obtenção dos compostos **19'** contendo três grupos trifluormetílicos em suas estruturas. No entanto, devido à desativação ocasionada pela presença de um grupo trifluoracetila, apenas compostos quinolínicos monotrifluoracetil substituídos foram isolados nas condições empregadas (Tabela 54, Esquema 75).

Tabela 54 - Condições reacionais para a otimização da síntese do composto **19e**.

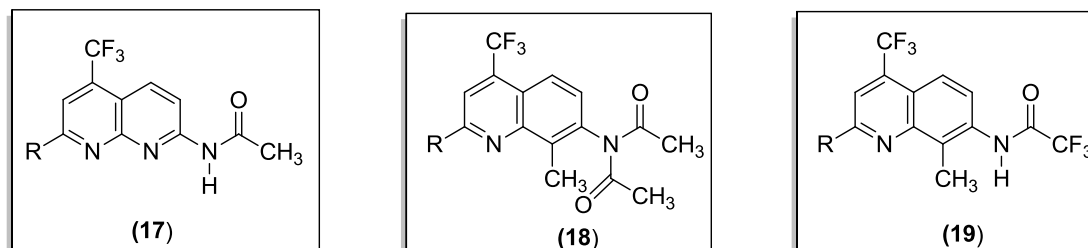
Reação (N ^o) ^[a]	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) (19e)
1	t.a	1	[c]
2	refluxo	1	79
3	refluxo	4	81
4	refluxo	16	77
5 ^[b]	refluxo	4	80

[a] Anidrido trifluoracético empregado como solvente e agente acilante (8 mL / 2 mmol de **10e**). [b] A reação 5 foi conduzida na presença de 10 mL de ácido trifluoracético. [c] Recuperação do precursor **10e**.

Esquema 75:**3.4.1.1.1 Purificação dos compostos 17-19**

Os compostos **17-19**, após serem isolados do meio reacional em rendimentos de 48 – 93 % apresentaram-se como sólidos estáveis com coloração bege. Os compostos foram caracterizados por RMN de ¹H, ¹³C {¹H} e CG/EM. A identificação dos compostos **17-19** foi baseada em dados da literatura.^{50a,84}

A Tabela 55 mostra os rendimentos, os pontos de fusão e dados de análise elementar (C H N) para os compostos **17-19**.

Tabela 55 - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos **17-19**.

Composto	R	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)		
					Calc./Exp. C	H	N
=(C ₆ H ₅	84	224-226	C ₁₇ H ₁₂ F ₃ N ₃ O (331,09)	61,63 61,49	3,65 3,50	12,68 12,78
17d	4-FC₆H₄	82	263-265	C ₁₇ H ₁₁ F ₄ N ₃ O (349,08)	58,46 58,28	3,17 3,02	12,03 12,15
17e	4-BrC₆H₄	93	222-224	C ₁₇ H ₁₁ BrF ₃ N ₃ O (409,00)	49,78 49,61	2,70 2,58	10,24 10,33
17i	2-Tienila	90	225-227	C ₁₅ H ₁₀ F ₃ N ₃ OS (337,05)	53,41 53,33	2,99 2,81	12,46 12,54
18c	C ₆ H ₄	82	166-168	C ₂₁ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₂ (386,12)	65,28 65,03	4,43 4,32	7,25 7,40
18d	4-FC₆H₄	86	185-187	C ₂₁ H ₁₆ F ₄ N ₂ O ₂ (404,11)	62,38 62,02	3,99 3,81	6,93 7,03
18e	4-BrC₆H₄	78	180-182	C ₂₁ H ₁₆ BrF ₃ N ₂ O ₂ (464,03)	54,21 54,09	3,47 3,32	6,02 6,23
18i	2-Tienila	93	192-194	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₂ S (392,08)	58,16 58,03	3,85 3,77	7,14 7,16
19c	C ₆ H ₄	65	188-190	C ₁₉ H ₁₂ F ₆ N ₂ O (398,09)	57,29 57,00	3,04 2,81	7,03 7,09
19d	4-FC₆H₄	51	172-174	C ₁₉ H ₁₁ F ₇ N ₂ O (416,08)	54,82 54,63	2,66 2,53	6,73 6,92
19e	4-BrC₆H₄	79	208-210	C ₁₉ H ₁₁ BrF ₆ N ₂ O (476,00)	47,82 47,76	2,32 2,26	5,87 5,97
19i	2-Tienila	48	198-200	C ₁₇ H ₁₀ F ₆ N ₂ OS (404,04)	50,50 50,41	2,49 2,36	6,93 6,98

[a] Rendimentos dos produtos recristalizados.

3.4.1.1.2 Identificação dos compostos naftiridínicos *N*-acetil substituídos **17**

As estruturas dos compostos **17** foram estabelecidas com base nos dados de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e na literatura de compostos similares.^{50a,84} Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ foram registrados em CDCl_3 (**17d-e, i**) ou $\text{DMSO-}d_6$ (**17c**), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

O espectro de RMN de ^1H registrado em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **17c** (Figura 51) exibe na região de 11,34 ppm um singlete característico referente ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio (NH). Os sinais referentes aos hidrogênios H-4 e H-3 aparecem como um multipletto em 8,53-8,48 ppm. Na região de 8,38 ppm, o espectro apresenta um singlete referente ao deslocamento químico do hidrogênio H-6. Nas regiões de 8,36-8,35 (m, 2H, Ph) e 7,60-7,58 (m, 3H, Ph) ppm, o espectro mostra os multipletos referentes aos 5 hidrogênios do anel aromático fenila, substituinte ligado ao carbono C-7 do esqueleto naftiridínico. Na região de campo alto em 2,20 ppm, observa-se o singlete referente ao deslocamento dos hidrogênios do grupo metila da função acetila ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$).

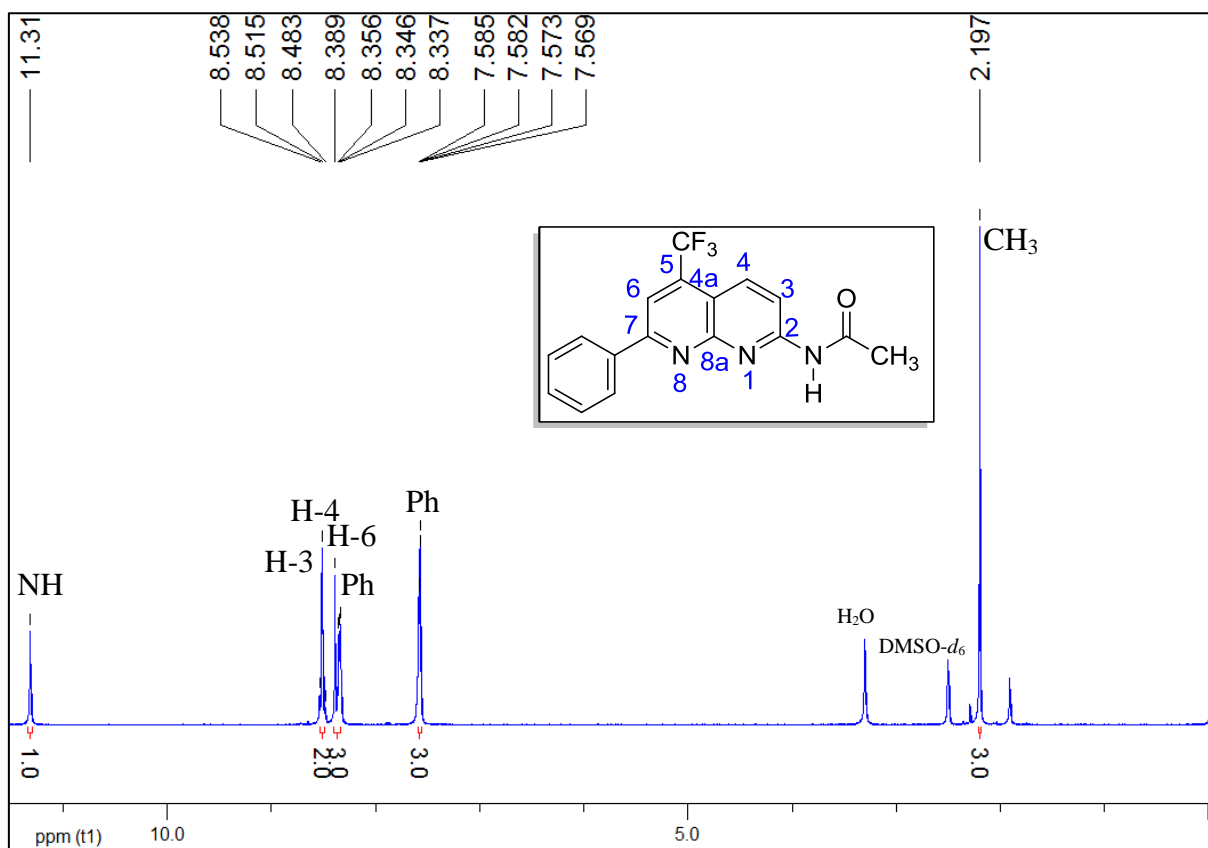


Figura 51 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-acetilamino-7-fenil-5-trifluorometil-1,8-naftiridina (**17c**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ registrado em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **17c** (Figura 52) apresenta na região de 171,6 ppm o sinal referente ao deslocamento químico do carbono carbonílico do grupo acetila ($\text{C}=\text{O}$). Exibe os sinais na região de 158,7, 155,7 e 155,5 ppm referentes aos carbonos C-7, C-8a e C-2, respectivamente. Os carbonos do anel aromático fenila, substituinte ligado ao carbono C-7, exibem sinais característicos nas regiões de 136,9; 130,4; 128,7 e 127,3 ppm. O sinal do carbono C-5 ligado ao grupo CF_3 aparece em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 33$ Hz na região de 135,4 ppm. O carbono C-4 apresenta sinal em 134,4 ppm. Os sinais referentes ao deslocamento do grupo trifluormetilico (CF_3) aparecem como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz na região de 122,9 ppm. O carbono C-3 apresenta sinal em 115,9 ppm. O sinal do carbono C-6 é exibido no espectro como um quarteto com $^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz na região de 114,4 ppm. O deslocamento químico referente ao carbono C-4a é observado na região de 113,1 ppm. O grupo metila da função acetila ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), apresenta sinal em campo alto de 23,9 ppm.

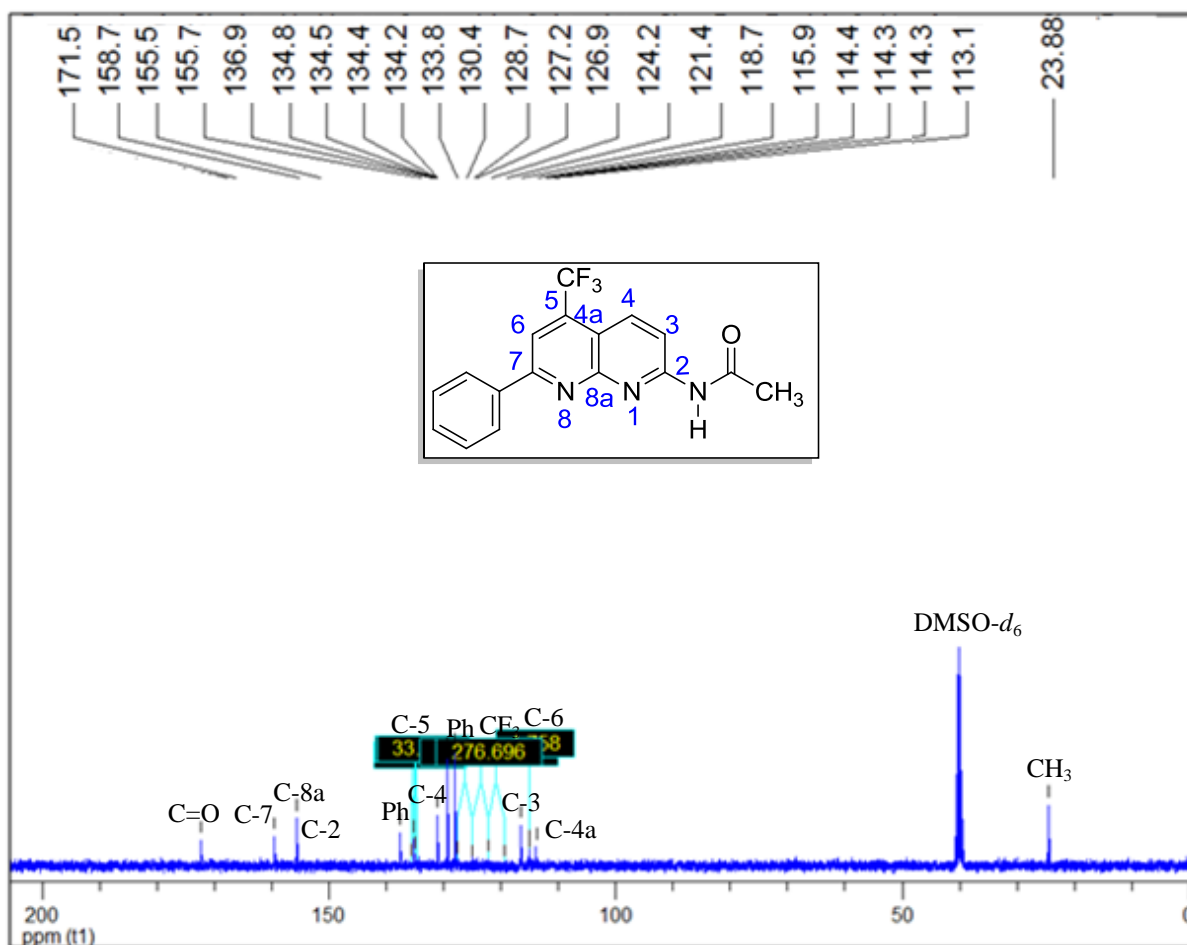


Figura 52 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 2-acetilamino-7-fenil-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (**17c**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

3.4.1.1.3 Identificação das imidas acíclicas quinolinil-substituídas 18

As estruturas dos compostos **18** foram estabelecidas com base nos dados de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ foram registrados em CDCl_3 , utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

O espectro de RMN de ^1H registrado em CDCl_3 para o composto **18d** (Figura 53) mostra nas regiões de 8,29-8,27 ppm (m, 2H, FPh) e 7,28-7,24 ppm (m, 2H, FPh), os multipletos referentes aos 4 hidrogênios do anel aromático 4- FC_6H_4 , substituinte ligado ao C-7 do esqueleto quinolínico. Apresenta um singlete referente ao hidrogênio H-3 em 8,23 ppm. O hidrogênio H-5 aparece representado por um dubleto de dubletos em 8,10 ppm, com $J_1 = 2$ e $J_2 = 9$ Hz. O sinal do hidrogênio H-6 é observado como um dubleto na região de 7,38 ppm com $J = 9$ Hz. Na região de campo alto 2,77 ppm, observa-se o singlete referente ao deslocamento dos hidrogênios do grupo metila (CH_3), substituinte do anel quinolínico. Em campo mais alto 2,37 ppm, observa-se o singlete referente ao deslocamento dos seis hidrogênios presentes nos grupos acetilas ($2 \text{ CH}_3\text{C}=\text{O}$).

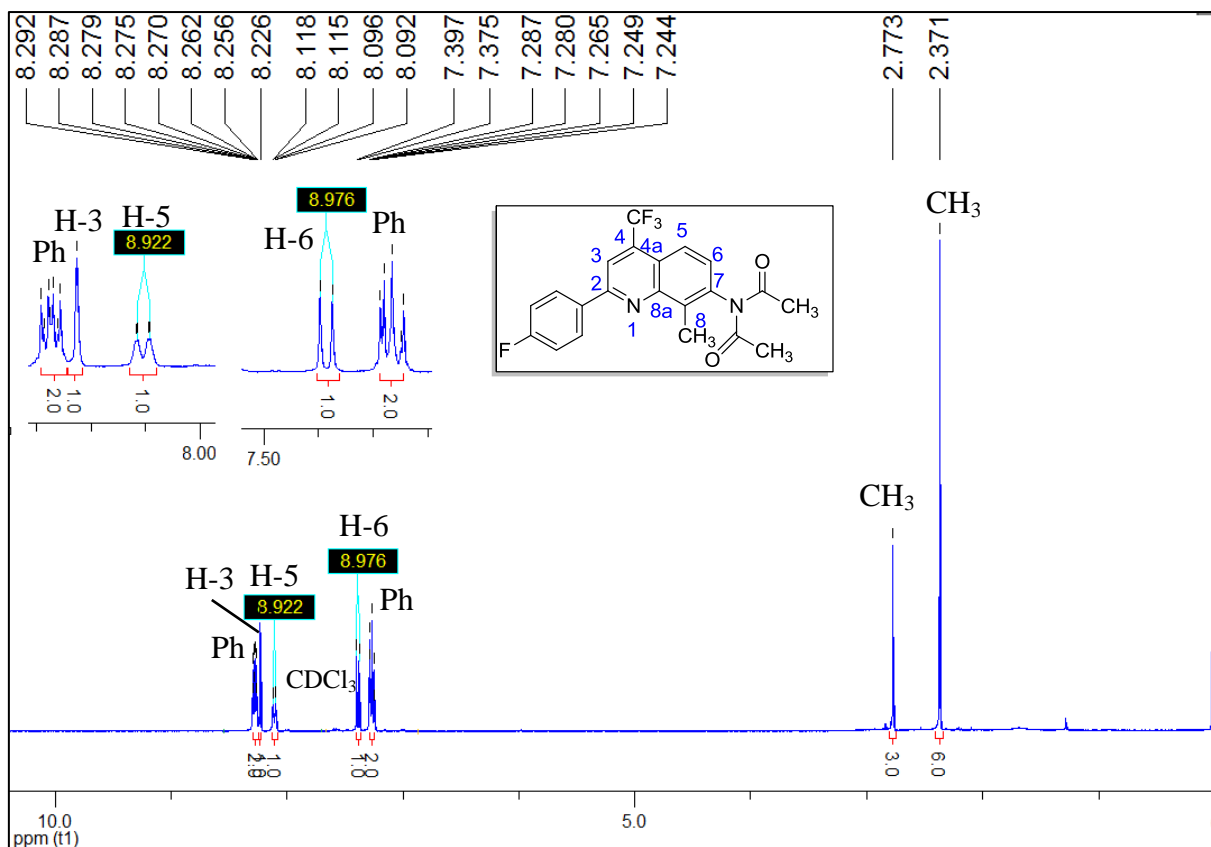


Figura 53 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-diacetilamino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (**18d**), registrado em CDCl_3 .

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ registrado em CDCl_3 para o composto **18d** (Figura 54) apresenta na região de 172,5 ppm o sinal referente ao deslocamento químico dos carbonos carbonílicos dos (2 C=O). Exibe três sinais na região de 154,9; 148,4 e 139,4 ppm referentes aos carbonos C-2, C-8a e C-7, respectivamente. Os carbonos do anel aromático 4-flúor fenila, substituinte ligado ao carbono C-2, exibem sinais característicos nas regiões de 164,4 (d, $^1J = 257$ Hz, C-FPh); 134,2 (d, $^4J = 3$ Hz, C-FPh); 124,4 (d, $^3J = 8$ Hz, 2 C-FPh) e 116,2 (d, $^2J = 22$ Hz, 2 C-FPh) ppm. O carbono C-5 apresenta sinal de deslocamento químico em 136,8 ppm. O sinal do carbono C-4 ligado ao grupo CF_3 aparece em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 32$ Hz na região de 135,6 ppm. O sinal referente ao carbono C-6 é observado em 128,2 ppm. Os sinais do grupo trifluormetilico (CF_3) aparecem como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz na região de 123,4 ppm. O sinal do carbono C-4a aparece na região de 123,0 ppm com constante de acoplamento de $^4J_{\text{C-F}} = 2$ Hz. O sinal referente ao deslocamento do carbono C-8, está na região de 121,7 ppm. O sinal do carbono C-3 é exibido como um quarteto com $^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz na região de 115,6 ppm. Os carbonos dos grupos metilas das funções acetila ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), apresentam sinal em campo alto 26,8 ppm. O carbono do grupo metila substituinte do anel quinolínico têm deslocamento na região de campo mais alto 12,7 ppm.

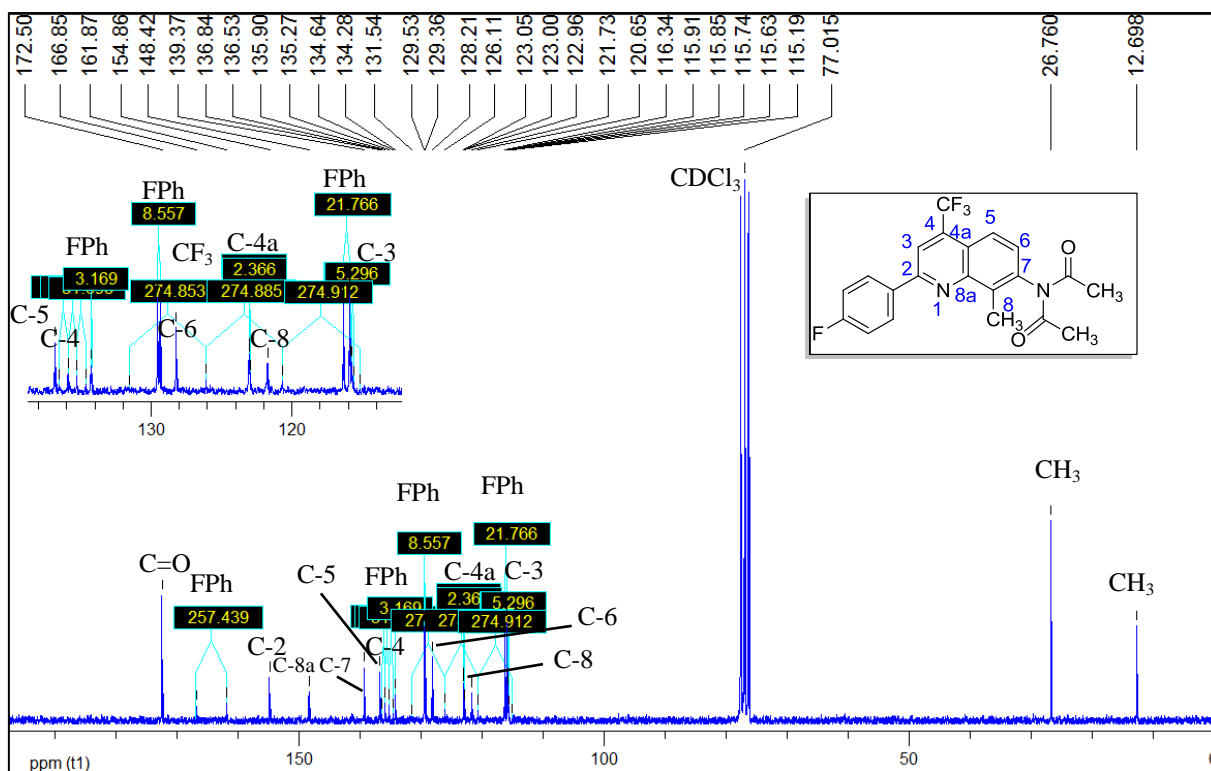


Figura 54 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 7-diacetilamino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (**18d**), registrado em CDCl_3 .

3.4.1.1.4 Identificação dos compostos quinolínicos *N*-trifluoracetil substituídos **19**

As estruturas dos compostos **19** foram estabelecidas com base nos dados de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ foram registrados em $\text{DMSO-}d_6$, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

O espectro de RMN de ^1H registrado em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **19d** (Figura 55) exibe na região de 11,40 ppm um singlete característico referente ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio (NH). Mostra nas regiões de 8,45-8,43 ppm (m, 2H, FPh) e 7,41-7,37 ppm (m, 2H, FPh), os multipletos referentes aos 4 hidrogênios do anel aromático 4- FC_6H_4 , substituinte ligado ao C-2 do esqueleto quinolínico. Apresenta um singlete referente ao hidrogênio H-3 em 8,46 ppm. O hidrogênio H-5 aparece representado por um dubleto de dubletos 7,99 ppm, com $J_1 = 2$ e $J_2 = 9$ Hz. O sinal do hidrogênio H-6 é observado como um dubleto na região de 7,72 ppm com $J = 9$ Hz. Na região de campo alto 2,75 ppm, observa-se o singlete referente ao deslocamento dos hidrogênios do grupo metila (CH_3), substituinte C-8 do anel quinolínico.

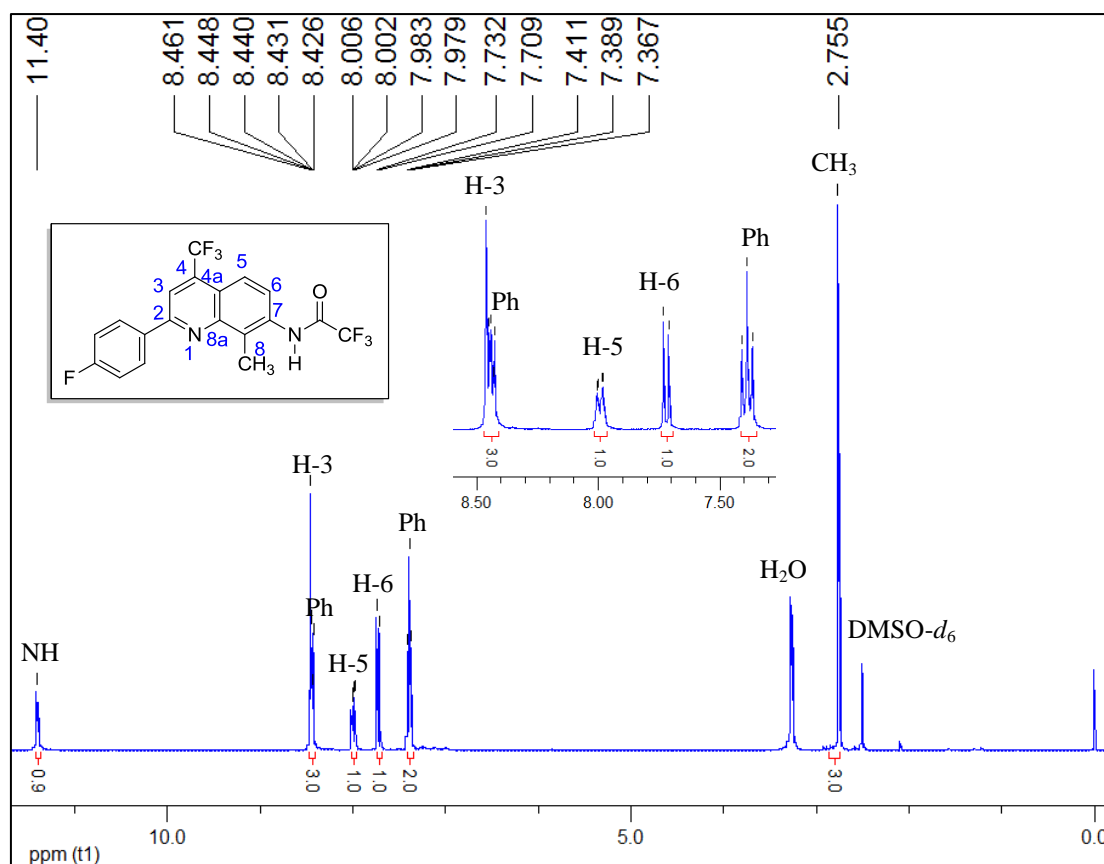


Figura 55 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-trifluoracetilamino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (**19d**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ registrado em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **19d** (Figura 56) apresenta os sinais característicos referentes aos deslocamentos químicos do grupo trifluoracetila como: um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 37$ Hz na região de 155,7 ppm, para o carbono carbonílico (C=O) e, um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 288$ Hz na região de 116,4 ppm referente ao grupo trifluormetílico (CF_3). Exibe três sinais na região de 154,6; 147,8 e 135,3 ppm referentes aos carbonos C-2, C-8a e C-7, respectivamente. Os carbonos do anel aromático 4- FC_6H_4 , substituinte ligado ao C-2 do esqueleto quinolínico, exibem sinais característicos nas regiões de 164,1 (d, $^1J = 248$ Hz, C-FPh); 134,4 (d, $^4J = 3$ Hz, C-FPh); 130,2 (d, $^3J = 8$ Hz, 2 C-FPh) e 116,3 (d, $^2J = 22$ Hz, 2 C-FPh) ppm. O sinal do carbono C-4 ligado ao grupo CF_3 aparece em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 32$ Hz na região de 134,5 ppm. O carbono C-5 apresenta sinal de deslocamento químico em 133,8 ppm. Em 127,2 ppm observa-se o sinal referente ao C-6. Os sinais do grupo trifluormetílico (CF_3) aparecem como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz na região de 123,8 ppm. O sinal do carbono C-4a aparece na região de 121,5 ppm com constante de acoplamento de $^4J_{\text{C-F}} = 2$ Hz. O sinal referente ao deslocamento do carbono C-8, está na região de 120,3 ppm. O sinal do carbono C-3 é exibido como um quarteto com $^3J_{\text{C-F}} = 4$ Hz na região de 113,2 ppm. O carbono do grupo metila substituinte do anel quinolínico têm deslocamento na região de campo mais alto 12,9 ppm.

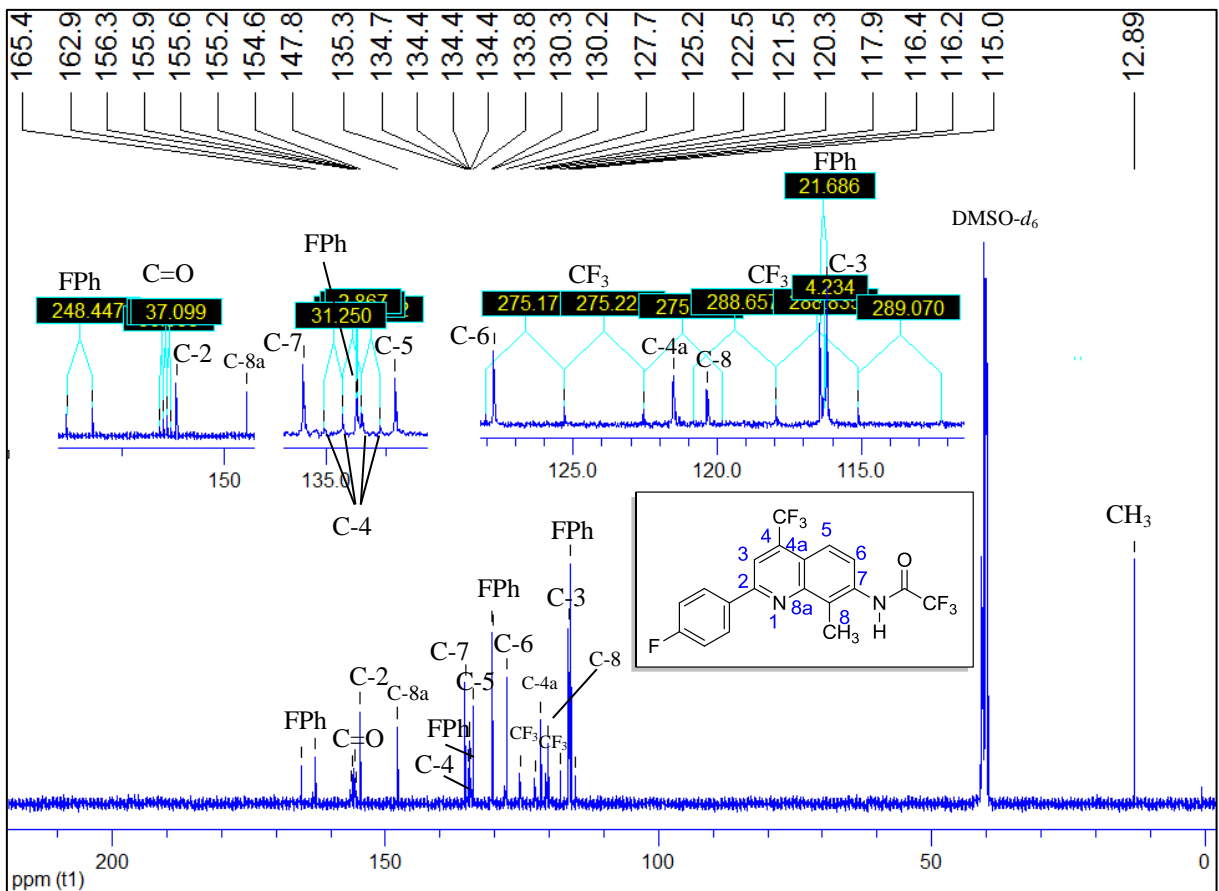
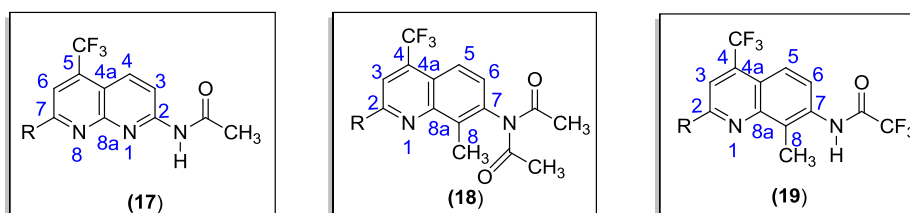
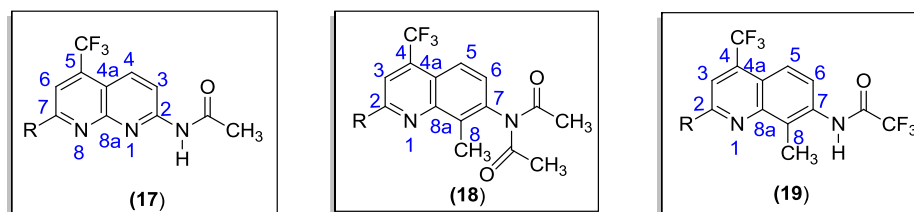


Figura 56 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 400,13 MHz de 7-trifluoroacetilamino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluorometil-8-metilquinolina (**19d**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

Tabela 56 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **17-19**.

Composto	R	RMN de ^1H ^[a]		RMN de ^{13}C ^[a]	
		δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)
17c	C₆H₅	11,31 (s, 1H, NH); 8,53-8,48 (m, 2H, H-3, H-4); 8,38 (s, 1H, H-6); 8,36-8,35 (m, 2H, Ph); 7,60-7,58 (m, 3H, Ph); 2,20 (CH ₃).		171,6 (C=O); 158,7 (C-7); 155,7 (C-8a); 155,5 (C-2); 135,4 (q, $^2J = 33$ Hz, C-5); 134,4 (C-4); 136,9; 130,4; 128,7; 127,3 (6 C-Ph); 122,9 (q, $^1J = 275$ Hz, CF ₃); 115,9 (C-3); 114,4 (q, $^3J = 5$ Hz, C-6); 113,1 (C-4a); 23,9 (CH ₃).	
17d	4-FC₆H₄	11,21 (s, 1H, NH); 8,50 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3); 8,45 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-4); 8,40-8,37 (m, 2H, FPh); 8,33 (s, 1H, H-6); 7,39-7,35 (m, 2H, FPh); 2,23 (s, 3H, CH ₃).		170,0 (C=O); 163,6 (d, $^1J = 248$ Hz, C-FPh); 157,4 (C-7); 154,7 (C-8a); 154,6 (C-2); 135,5 (q, $^2J = 33$ Hz, C-5); 134,3 (C-4); 133,4 (d, $^4J = 3$ Hz, C-FPh); 129,6 (d, $^3J = 9$ Hz, 2 C-FPh); 122,7 (q, $^1J = 275$ Hz, CF ₃); 115,8 (C-6); 115,6 (d, $^2J = 21$ Hz, 2 C-FPh); 114,2 (C-3); 113,0 (C-4a); 23,8 (CH ₃).	
17e	4-BrC₆H₄	11,34 (s, 1H, NH); 8,70 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3); 8,49 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-4); 8,30 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ph); 8,24 (s, 1H, H-6); 7,80 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ph); 2,54 (s, 3H, CH ₃).		176,0 (C=O); 158,6 (C-7); 155,4 (C-8a); 154,0 (C-2); 143,0 (C-Ph); 137,7 (q, $^2J = 33$ Hz, C-5); 133,2 (C-4); 133,0; 129,7 (4 C-Ph); 121,6 (q, $^1J = 275$ Hz, CF ₃); 118,2 (C-Ph) 115,9 (q, $^3J = 5$ Hz, C-6); 114,1 (C-3); 113,3 (C-4a); 24,2 (CH ₃).	
17i	2-Tienila	9,77 (s, 1H, NH); 8,59 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3); 8,40 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-4); 7,98 (s, 1H, H-6); 7,84 (s, 1H, tienila); 7,54 (d, $J = 4$ Hz, 1H, tienila); 7,16 (d, $J = 3$ Hz, 1H, tienila); 2,29 (s, 3H, CH ₃).		176,1 (C=O); 158,2 (C-7); 155,3 (C-8a); 154,9 (C-2); 143,4 (C-tienila); 135,9 (q, $^2J = 33$ Hz, C-5); 135,7 (C-4); 130,9, 128,4, 127,9 (3 C-tienila); 122,9 (q, $^1J = 275$ Hz, CF ₃); 115,8 (C-3); 114,3 (C-4a); 114,1 (q, $^3J = 5$ Hz, C-6); 24,7 (CH ₃).	

[a] Espectros de RMN de ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz usando CDCl_3 (**17d-e, i**) ou $\text{DMSO}-d_6$ (**17c**) como solvente e TMS como referência interna .

Tabela 56 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **17-19** (continuação).

Composto	R	RMN de ^1H ^[a]		RMN de ^{13}C ^[a]	
		δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)
18c	C₆H₄	8,24 (s, 1H, H-3); 8,16 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ph); 8,09 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-5); 7,56-7,53 (m, 1H, Ph); 7,41-7,37 (m, 1H, Ph); 7,38 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 2,78 (s, 3H, CH ₃); 2,37 (s, 6H, 2 CH ₃ C=O).		172,4 (2 C=O); 155,8 (C-2); 148,4 (C-8a); 140,6 (C-7); 139,2 (C-5); 136,7 (CPh); 135,3 (q, $^2J = 31$ Hz, C-4); 129,7, 129,0, (3-CPh); 127,9 (C-6); 127,2 (2-CPh); 123,3 (q, $^1J = 275$ Hz, CF ₃); 122,8 ($^4J_{\text{C-F}} = 2$ Hz, C-4a); 121,6 (C-8); 115,9 ($^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, C-3); 26,7 (2 CH ₃ C=O); 12,6 (CH ₃).	
18d	4-FC₆H₄	8,29-8,27 (m, 2H, FPh); 8,23 (s, 1H, H-3); 8,10 (dd, $J_1 = 2$, $J_2 = 9$ Hz, 1H, H-5); 7,38 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 7,28-7,24 (m, 2H, FPh); 2,77 (s, 3H, CH ₃); 2,37 (s, 6H, 2 CH ₃ C=O).		172,5 (2 C=O); 164,4 (d, $^1J = 257$ Hz, C-FPh); 154,9 (C-2); 148,4 (C-8a); 139,4 (C-7); 136,8 (C-5); 135,6 (q, $^2J = 32$ Hz, C-4); 134,2 (d, $^4J = 3$ Hz, C-FPh); 128,2 (C-6); 124,4 (d, $^3J = 8$ Hz, 2 C-FPh); 123,4 (q, $^1J = 275$ Hz, CF ₃); 123,0 ($^4J_{\text{C-F}} = 2$ Hz, C-4a); 121,7 (C-8); 116,2 (d, $^2J = 22$ Hz, 2 C-FPh); 115,6 ($^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, C-3); 26,8 (2 CH ₃ C=O); 12,7 (CH ₃).	
18e	4-BrC₆H₄	8,12 (s, 1H, H-3); 8,30 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph); 8,01 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-5); 7,70-7,68 (m, 2H, Ph; 1H, H-6); 2,66 (s, 3H, CH ₃); 2,27 (s, 6H, 2 CH ₃ C=O).		172,3 (2 C=O); 154,7 (C-2); 148,4 (C-8a); 139,4 (C-7); 136,9 (C-Ph), 136,8 (C-5); 135,5 (q, $^2J = 32$ Hz, C-4); 132,1, 128,8, 128,4 (4 C-Ph); 128,4 (C-6); 125,0 (C-Ph), 123,3 (q, $^1J = 275$ Hz, CF ₃); 122,9 (C-4a); 121,8 (C-8); 115,6 ($^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, C-3); 26,6 (2 CH ₃ C=O); 12,6 (CH ₃).	
18i	2-Tienila	8,49 (s, 1H, H-3); 8,04 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-5); 7,81 (s, 1H, tienila); 7,53 (s, 1H, tienila); 7,33 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 7,21-7,19 (m, 1H, tienila); 2,73 (s, 3H, CH ₃); 2,36 (s, 6H, 2 CH ₃ C=O).		172,1 (2 C=O); 151,3 (C-2); 148,4 (C-8a); 144,3 (C-tienila); 139,6 (C-7); 136,5 (C-5); 135,3 (q, $^2J = 32$ Hz, C-4); 129,9, 128,2 (2 C-tienila); 127,9 (C-6); 126,8 (C-tienila); 123,2 (q, $^1J = 275$ Hz, CF ₃); 122,8 ($^4J_{\text{C-F}} = 2$ Hz, C-4a); 121,6 (C-8); 115,0 ($^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, C-3); 26,3 (2 CH ₃ C=O); 12,3 (CH ₃).	

[a] Espectros de RMN de ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz usando CDCl₃ (**18c-e**, **18i**), como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 56 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **17-19** (continuação).

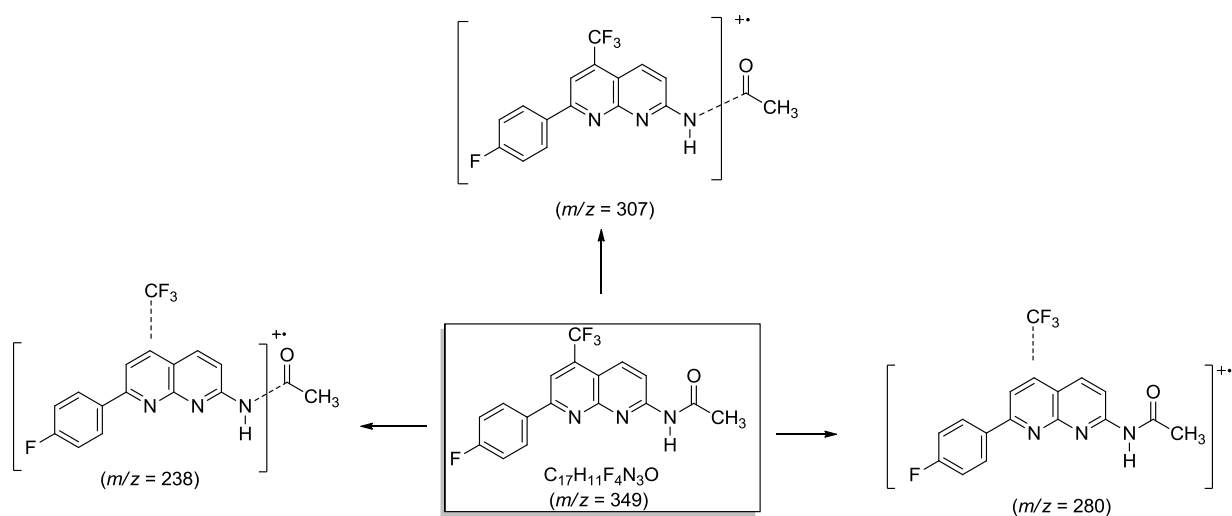
Composto	R	RMN de $^1\text{H}^{[a]}$		RMN de $^{13}\text{C}^{[a]}$	
		δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)
19c	Ph	11,38 (s, 1H, NH); 8,41 (s, 1H, H-3); 8,36-8,25 (m, 3H, Ph); 7,97 (dd, $J_1 = 2$, $J_2 = 9$ Hz, 1H, H-5); 7,70 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 7,38-7,36 (m, 2H, FPh); 2,76 (s, 3H, CH_3).		155,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 37$ Hz, C=O); 155,5 (C-2); 147,9 (C-8a); 140,7 (C-7); 135,5 (C-Ph); 134,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz, C-4); 133,7 (C-5); 130,0 (2 C-Ph); 127,9, 127,7 (3 C-Ph); 127,4 (C-6); 122,8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF_3); 121,4 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2$ Hz, C-4a); 120,2 (C-8); 116,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288$ Hz, CF_3); 116,0 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4$, C-3); 12,9 (CH_3).	
19d	4-FC₆H₄	11,40 (s, 1H, NH); 8,45-8,43 (m, 2H, FPh); 8,46 (s, 1H, H-3); 7,99 (dd, $J_1 = 2$ e $J_2 = 9$ Hz, 1H, H-5); 7,41-7,37 (m, 2H, FPh); 7,72 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 2,75 (s, 3H, CH_3).		164,1 (d, $^1J = 248$ Hz, C-FPh); 155,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 37$ Hz, C=O); 154,9 (C-2); 148,4 (C-8a); 139,4 (C-7); 134,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32$ Hz, C-4); 134,4 (d, $^4J = 3$ Hz, C-FPh); 133,8 (C-5); 130,2 (d, $^3J = 8$ Hz, 2 C-FPh); 127,2 (C-6); 123,8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF_3); 121,5 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2$ Hz, C-4a); 120,3 (C-8); 116,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288$ Hz, CF_3); 116,3 (d, $^2J = 22$ Hz, 2 C-FPh); 113,2 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4$, C-3); 12,9 (CH_3).	
19e	4-BrC₆H₄	11,42 (s, 1H, NH); 8,45 (s, 1H, H-3); 8,31 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ph); 7,98 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-5); 7,74 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ph); 7,72 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 2,75 (s, 3H, CH_3).		155,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 37$, C=O); 154,5 (C-2); 147,8 (C-8a); 137,0 (C-7); 135,4 (C-Ph); 134,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32$ Hz, C-4); 133,8 (C-5); 132,3, 129,8 (4 C-Ph); 127,9 (C-6); 124,7 (C-Ph); 123,8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF_3); 121,5 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2$ Hz, C-4a); 120,5 (C-8); 116,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288$ Hz, CF_3); 116,1 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, C-3); 12,9 (CH_3).	
19i	2-Tienila	11,32 (s, 1H, NH); 8,44 (s, 1H, H-3); 8,20 (dd, $J_1 = 1$, $J_2 = 3$ Hz, 1H, tienila); 7,95 (dd, $J = 2$, $J = 9$ Hz, 1H, H-5); 7,80 (dd, $J_1 = 1$, $J_2 = 5$ Hz, 1H, tienila); 7,67 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 7,25 (dd, $J_1 = 1$, $J_2 = 5$ Hz, 1H, tienila); 2,70 (s, 3H, CH_3).		155,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 37$ Hz, C=O); 151,5 (C-2); 147,7 (C-8a); 144,1 (C-7); 135,5 (C-tienila); 134,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz, C-4); 133,2 (C-5); 131,3, 129,2, 129,0 (3 C-tienila); 127,2 (C-6); 123,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF_3); 121,6 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2$ Hz, C-4a); 120,2 (C-8); 116,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288$ Hz, CF_3); 115,5 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, C-3); 12,6 (CH_3).	

[a] Espectros de RMN de ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz usando $\text{DMSO}-d_6$ (**19c-e**, **19i**) como solvente e TMS como referência interna.

3.4.1.1.5 Espectrometria de massas dos compostos naftiridínicos *N*-acetil substituídos 17

Os espectros de massas dos compostos **17c-e**, **17i** apresentaram uma série de fragmentos ionizados por impacto de elétrons, utilizando uma energia de 70 eV. O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **17c-e**, **17i** está representado no Esquema 76 e Figura 57, utilizando como exemplo o composto **17d**. Os principais fragmentos (Esquema 76) que podem ser observados são: o íon molecular ($m/z = 349$), o fragmento resultante da perda do grupo acetila ($m/z = 307$), o fragmento resultante da perda do grupo trifluormetílico ($m/z = 280$) e o fragmento relativo à perda do grupo acetila simultaneamente com o grupo CF_3 ($m/z = 238$). GC-MS (EI, 70 eV) m/z (%): **17c** = 331 (M^+ , 40), 288 (100), 262 (15), 219 (9); **17d** = 349 (M^+ , 45), 307 (100), 280 (25), 238 (15); **17e** = 409 (M^+ , 42), 367 (100), 339 (5), 296 (6), 288 (42); **17i** = 337 (M^+ , 43), 322 (5), 295 (100), 268 (25).

Esquema 76:



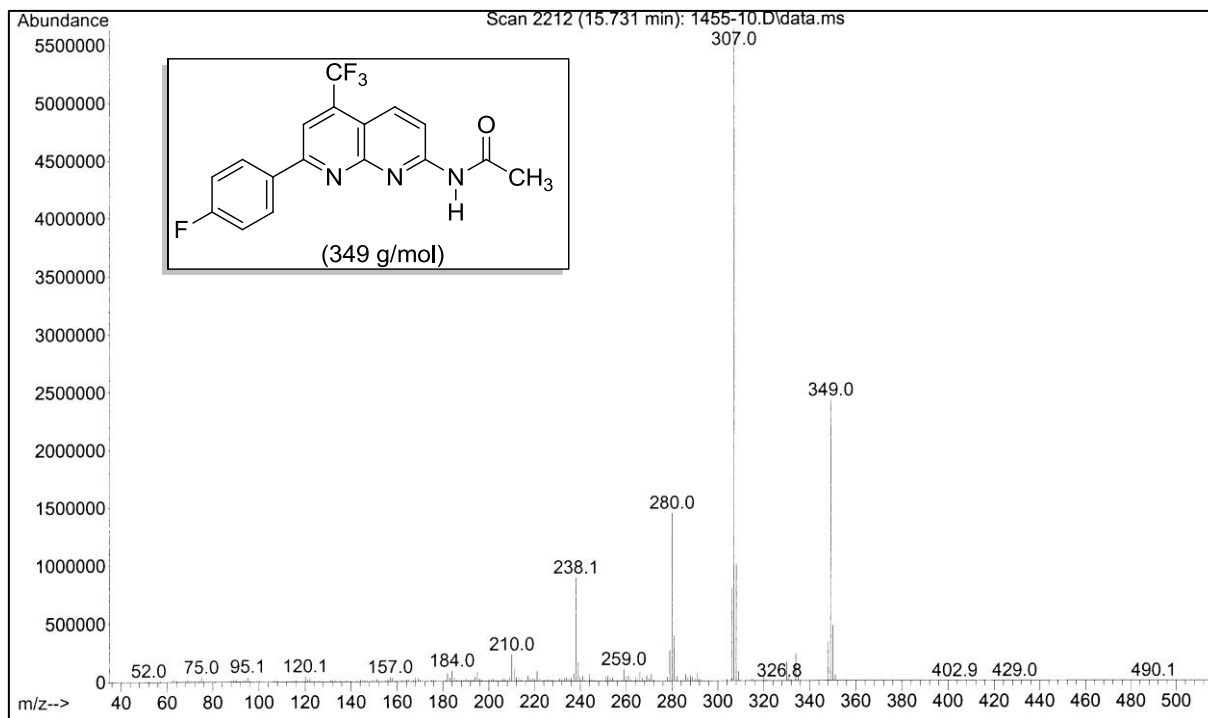


Figura 57 – Espectro de massas de 2-acetilamino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (**17d**).

3.4.1.1.6 Espectrometria de massas das imidas acíclicas quinolinil-substituídas **18**

Os espectros de massas dos compostos **18c-e**, **18i** apresentaram uma série de fragmentos ionizados por impacto de elétrons, utilizando uma energia de 70 eV. O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **18c-e**, **18i** está representado no Esquema 77 e Figura 58, utilizando como exemplo o composto **18i**. Os principais fragmentos (Esquema 77) que podem ser observados são: o íon molecular ($m/z = 392$), o fragmento resultante da perda de um flúor ($m/z = 372,9$), o fragmento resultante de um grupamento acetila ($m/z = 350,1$), o fragmento resultante da perda do grupo acetila e metila ($m/z = 334,9$), o fragmento resultante da perda dos dois grupos acetila ($m/z = 307,9$), o fragmento relativo à perda do grupo acetila simultaneamente com o grupo CF₃ ($m/z = 279,9$) e o fragmento relativo ao CF₃ ($m/z = 69$). GC-MS (EI, 70 eV) m/z (%): **18c** = 386,1 (M⁺, 27), 367,1 (4), 343,1 (41), 328,1 (100), 300 (25), 274,1 (10), 69 (4); **18d** = 404,1 (M⁺, 30), 385,1 (4), 361,1 (40), 346 (100), 318 (28), 292,1 (11), 69 (4); **18e** = 464 (M⁺, 28), 445 (4), 421 (41), 405 (100), 390 (30), 352 (11), 69 (2); **18i** = 392 (M⁺, 24), 372,9 (3), 350,1 (37), 334,9 (100), 307,9 (30), 279,9 (11), 69 (2).

Esquema 77:

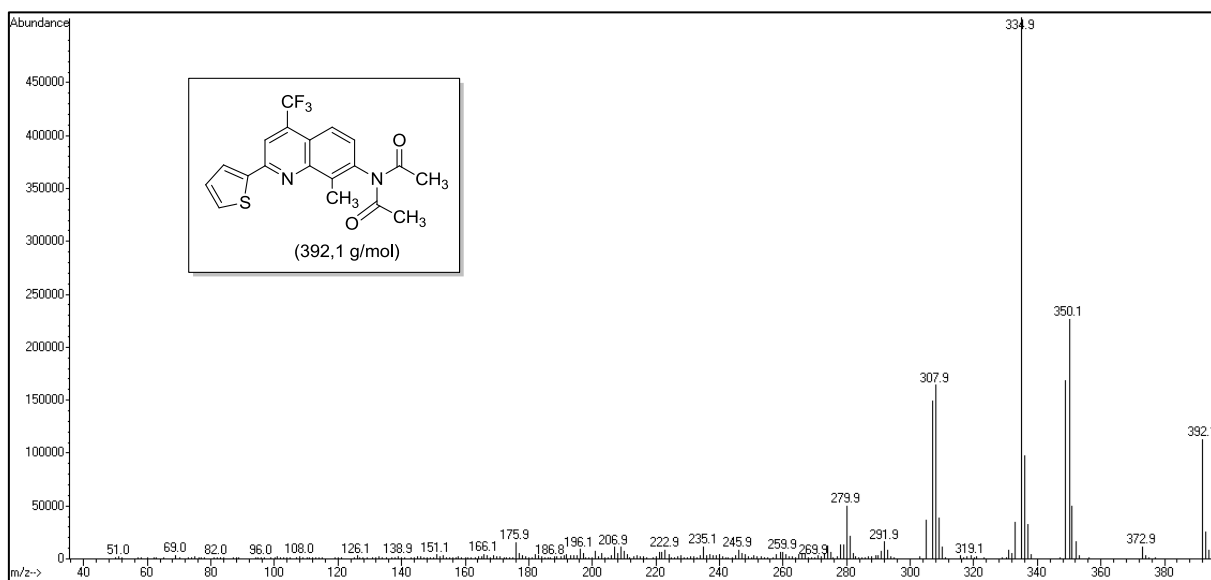
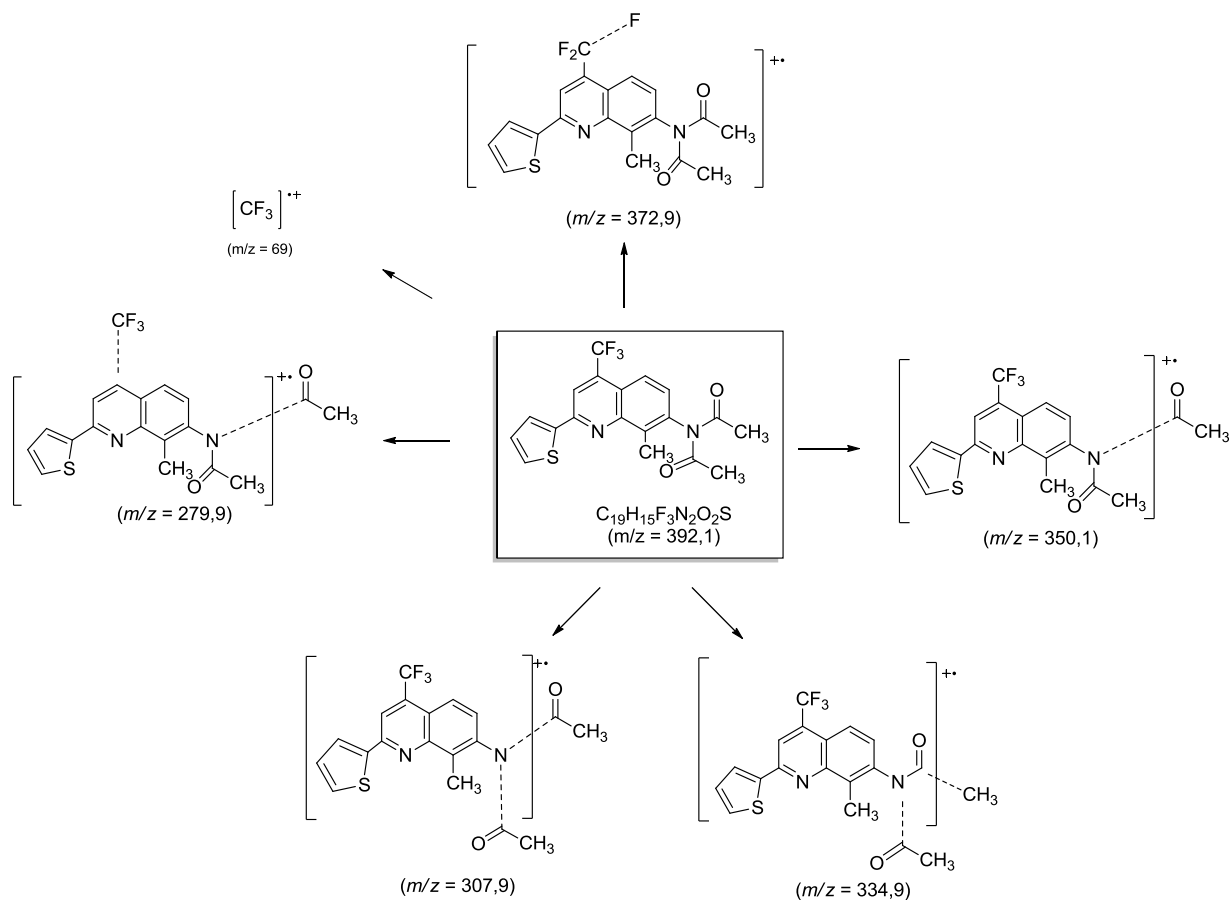
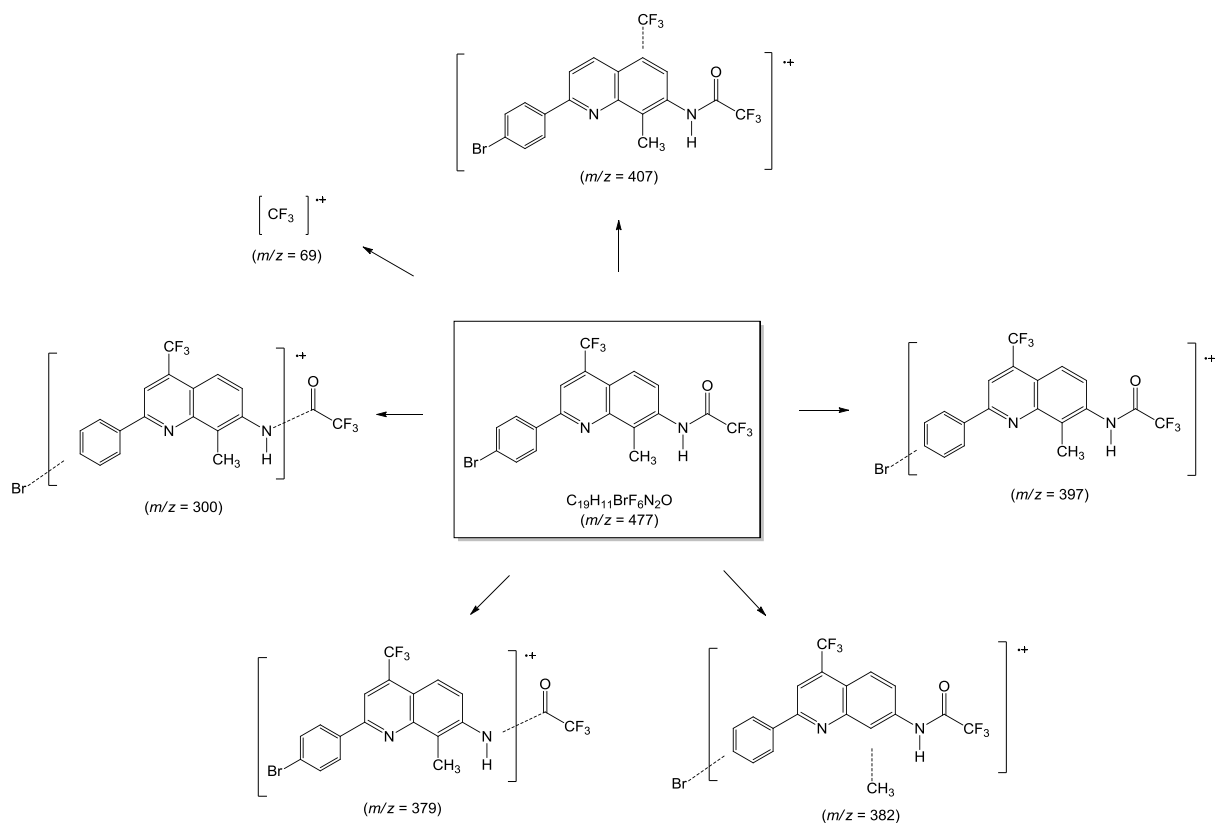


Figura 58 – Espectro de massas de 2-acetilamino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluorometil-1,8-naftiridina (18i).

3.4.1.1.7 Espectrometria de massas dos compostos quinolínicos *N*-trifluoracetil substituídos 19

Os espectros de massas dos compostos **19c-e**, **19i** apresentaram uma série de fragmentos ionizados por impacto de elétrons, utilizando uma energia de 70 eV. O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **19c-e**, **19i** está representado no Esquema 78 e Figura 59, utilizando como exemplo o composto **19e**. Os principais fragmentos (Esquema 78) que podem ser observados são: o íon molecular ($m/z = 477$), o fragmento resultante da perda do grupo trifluorometílico ($m/z = 407$), o fragmento resultante da perda do grupo trifluoracetila ($m/z = 379$), o fragmento relativo à perda do grupo trifluoracetila simultaneamente com o átomo de bromo ($m/z = 300$) e o fragmento CF_3 ($m/z = 69$). GC-MS (EI, 70 eV) m/z (%): **19c** = 398 (M^+ , 52), 329 (100), 301 (35), 69 (4); **19d** = 416 (M^+ , 55), 397 (8), 347 (100), 250 (10), 69 (5); **19e** = 477 (M^+ , 50), 407 (100), 379 (42), 299 (12), 272 (6), 69 (4); **19i** = 404 (M^+ , 49), 335 (100), 307 (36), 238 (15), 69 (4).

Esquema 78:



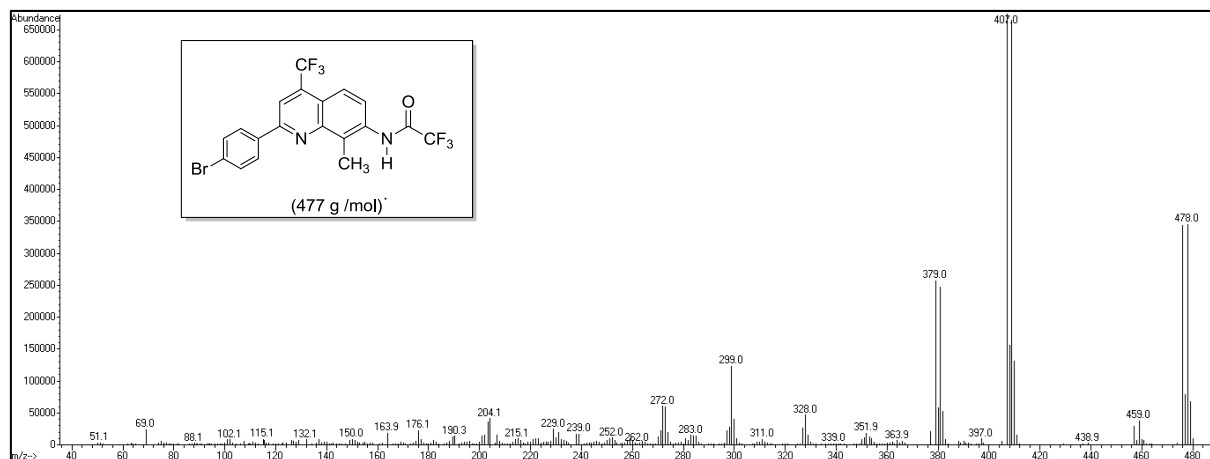
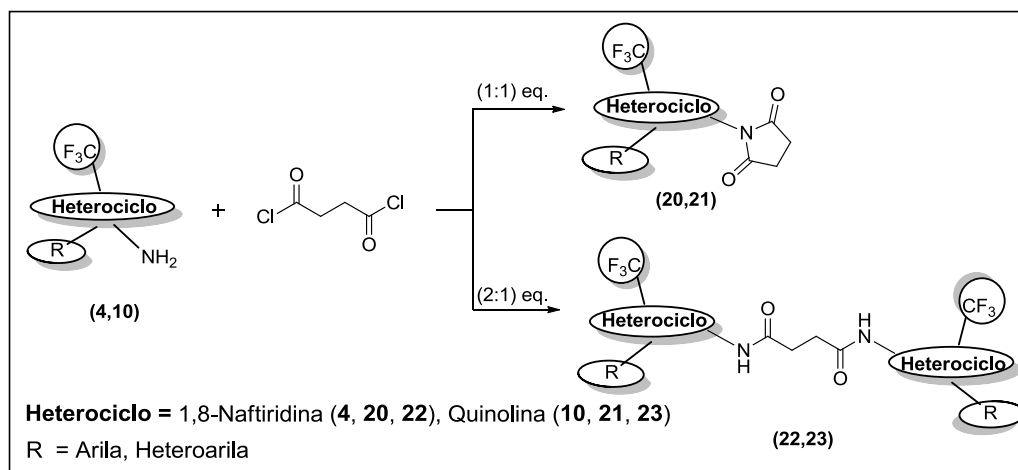


Figura 59 – Espectro de massas de 2-(4-bromofenil)-7-trifluoracetilamino-4-trifluormetil-8-metilquinolina (**19e**).

3.4.1.2 Síntese de Imidas Cíclicas Heterociclo-substituídas

Dando seguimento ao estudo envolvendo a síntese de imidas heterociclo-substituídas, projetamos as reações empregando dicloreto de ácido succínico e 2-amino-1,8-naftiridinas **4** e 7-aminoquinolinas **10** visando a obtenção dos correspondentes sistemas *N*-heterocíclicos pirrolidin-2,5-dionas substituídos **20** e **21**, bem como, dos respectivos filamentos lineares **22** e **23**, a partir do emprego dos reagentes em proporções de 1:1 e 1:2 equivalentes, respectivamente (Esquema 79). O segundo objetivo deste segmento é pertinente a um contexto envolvendo os interesses da química macromolecular, no qual a busca persistente para a obtenção de moléculas com potencial emprego em uma variedade de importantes aplicações químicas, biológicas, analíticas e tecnológicas reforça o interesse na preparação de diversos filamentos lineares – do inglês *thread*, a serem disponibilizados para a síntese macromolecular assistida por ligações de hidrogênio para a construção de máquinas moleculares (rotaxanos). Assim, a concretização desta etapa possibilitaria a perspectiva para estabelecermos o acesso às séries inéditas de eixos **22** e **23** contendo diferentes heterociclos como grupos volumosos.

Esquema 79:



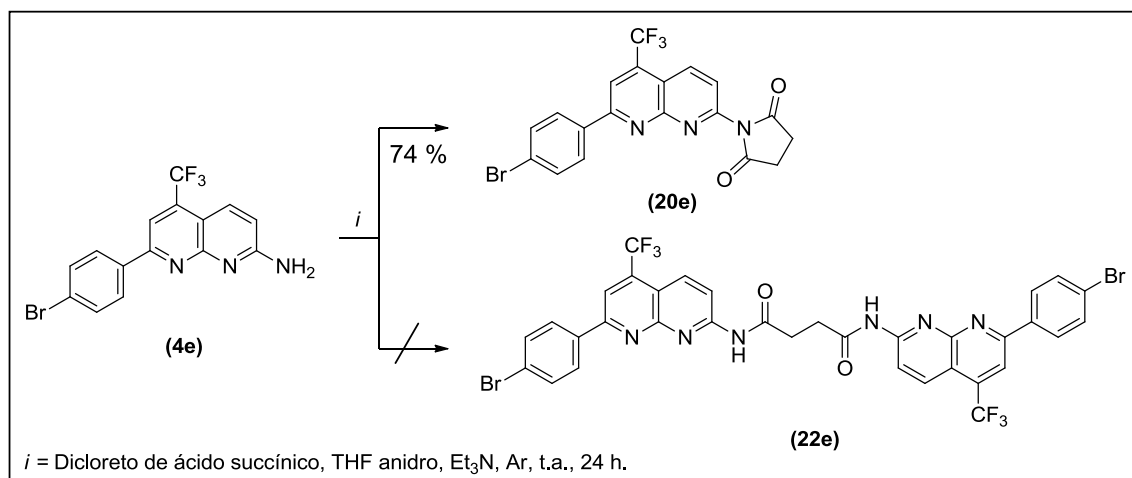
Levando em consideração a importância de heterociclos contendo sítios com o arranjo ideal para a quelação em estudos envolvendo sistemas biológicos, inicialmente as reações empregando dicloreto de ácido succínico foram conduzidas com o precursor **4e** em proporção de 1:2 eq. (0,5:1 mmol), respectivamente, visando a síntese do filamento linear **22e** contendo como grupos volumosos os núcleos naftiridínicos, onde R = 4-BrC₆H₄. Entretanto, nas condições reacionais empregadas, o produto obtido preferencialmente é resultante da ciclização intramolecular **20e** (Tabela 57, Esquema 80).

Tabela 57 - Condições reacionais empregadas em reações entre dicloreto de ácido succínico e o composto **4e**.

Reação ^[a]	Reagentes (mmol)	Solvente (ml)	Tempo (h)	Produto (20e) ^[b] (%)
	C ₄ H ₄ Cl ₂ O ₂ (4e)	anidro		
1	0,5 1,0	CH ₂ Cl ₂ (10)	3	[c]
2	0,5 1,0	CH ₂ Cl ₂ (10)	16	43
3	0,5 1,0	CH ₂ Cl ₂ (10)	24	52
4	0,5 1,0	CH ₂ Cl ₂ (100)	24	[c]
5	0,5 1,0	THF (10)	16	58
6	0,5 1,0	THF (10)	24	70
7	0,5 1,0	THF (100)	24	[c]
8	1,0 1,0	THF (10)	24	74

[a] As reações foram conduzidas sob atmosfera de argônio, à temperatura ambiente e em presença de ET₃N (0,5 mL). [b] Não foi observada a formação do filamento linear **22e**. [c] Recuperação do material de partida **4e**.

Esquema 80:

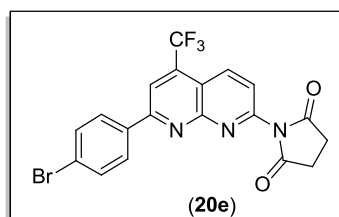


3.4.1.2.1 Purificação do composto pirrolidin-2,5-diona CF₃-naftiridinil-substituído 20e

O composto **20e**, após ser isolado do meio reacional e purificado por coluna cromatográfica, usando acetato de etila e hexano como eluente (1:1), apresentou-se como sólido estável com coloração bege, em rendimento de 74 %. O composto **20e** foi caracterizado por RMN de ¹H, ¹³C {¹H} e espectrometria de massas.

A Tabela 58 mostra os rendimentos, o ponto de fusão e dados de análise elementar (C H N) para o composto **20e**.

Tabela 58 - Propriedades físicas, rendimento e análise elementar do composto **20e**.



Composto	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)		
				Calc.	Exp.	
				C	H	N
20e	74	255-257	C ₁₉ H ₁₁ BrF ₃ N ₃ O ₂ (449,00)	50,69 50,65	2,46 2,40	9,33 9,41

[a] Rendimento do produto recristalizado.

3.4.1.2.2 Identificação do composto pirrolidin-2,5-diona CF₃-naftiridinil-substituído **20e**

A estrutura do composto **20e** foi estabelecida com base nos dados de espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C {¹H}. Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C {¹H} foram registrados em CDCl₃, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

O espectro de RMN de ¹H registrado em CDCl₃ para o composto **20e** (Figura 60) exibe na região de 8,68 ppm um dubleto de quartetos com $J_1 = 2$ e $J_2 = 9$ Hz, sinal característico referente ao acoplamento do hidrogênio H-4 com os átomos de flúor do grupo CF₃. Apresenta um singlete referente ao hidrogênio H-6 em 8,31 ppm. Mostra nas regiões de 8,23-8,19 ppm (m, 2H, Ph) e 7,71-7,62 ppm (m, 2H, Ph) os multipletos referentes aos 4 hidrogênios do anel aromático 4-BrC₆H₄, substituinte ligado ao C-7 do esqueleto naftiridínico. O sinal do hidrogênio H-3 encontra-se sobreposto ao multipletto na região de 7,67 ppm. Na região de campo alto 3,01 ppm, observa-se o singlete referente ao deslocamento dos quatro hidrogênios dos grupos metilênicos (4H, 2 CH₂) presentes no anel pirrolidínico.

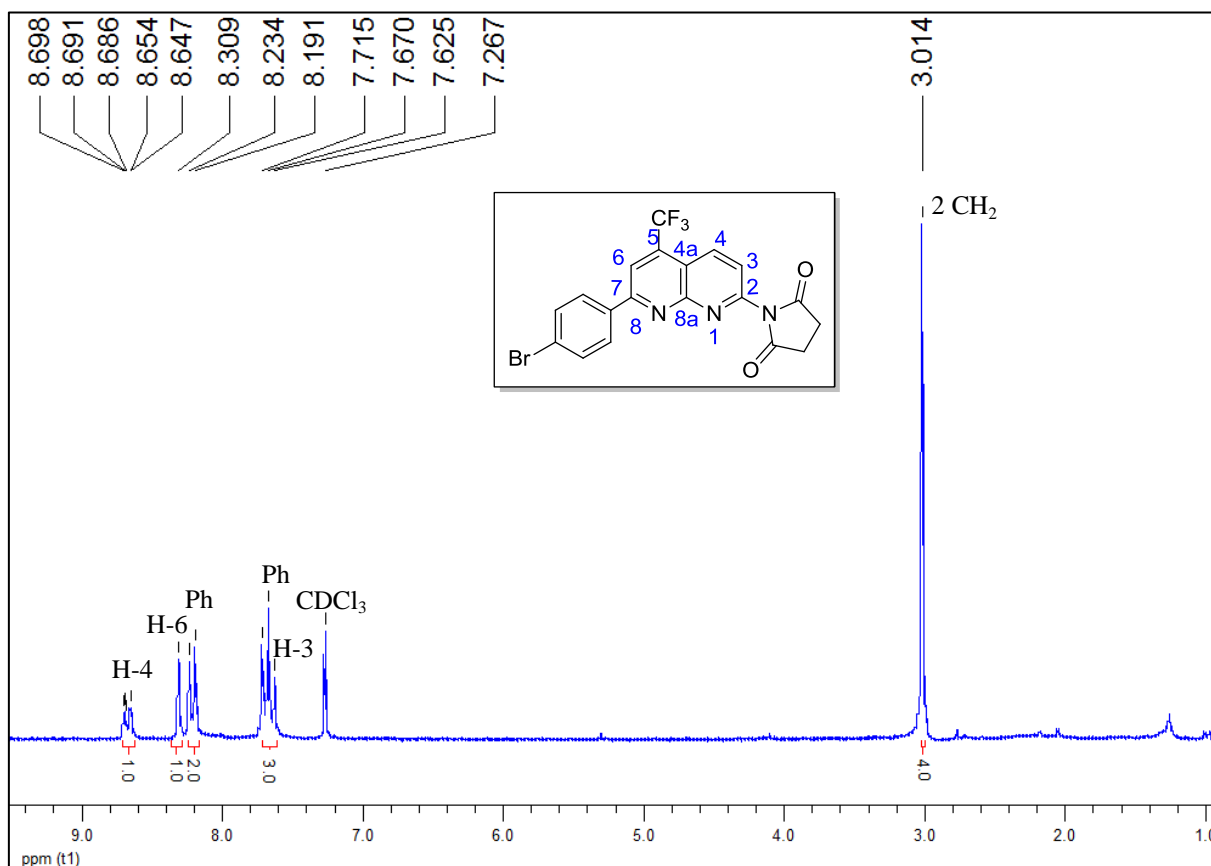


Figura 60 – Espectro de RMN de ¹H à 200,13 MHz de 1-(7-(4-bromofenil)-5-(trifluormetil)1,8-naftiridin-2-il)pirrolidin-2,5-diona (**20e**), registrado em CDCl₃.

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ registrado em CDCl_3 para o composto **20e** (Figura 61) apresenta na região de 175,1 ppm o sinal referente ao deslocamento químico dos carbonos carbonílicos dos grupos acetilas (2 C=O). Exibe três sinais na região de 159,6; 155,7 e 149,7 ppm referentes aos carbonos C-7, C-8a e C-2, respectivamente. O sinal do carbono C-5 ligado ao grupo CF_3 aparece em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 32$ Hz na região de 136,4 ppm. Na região de 136,2 ppm observa-se o sinal referente ao C-4, o qual acopla com os átomos de flúor porém não aparece como um quarteto bem resolvido mas como um dubleto $^4J_{\text{C-F}} = 2$ Hz. Os carbonos do anel aromático 4- BrC_6H_4 , substituinte ligado ao carbono C-7, exibem sinais característicos nas regiões de 135,6; 132,3; 129,4 e 126,2 ppm. Os sinais referentes ao deslocamento do grupo trifluormetílico (CF_3) aparecem como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz na região de 122,6 ppm. O C-3 apresenta sinal em 121,5 ppm. O sinal do C-6 é exibido no espectro como um quarteto com $^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz na região de 117,1 ppm. O sinal do carbono C-4a é observado na região de 116,8 ppm. Os grupos metilênicos da pirrolidin-2,5-diona, apresentam sinais em campo alto nas regiões de 28,8 e 28,4 ppm.

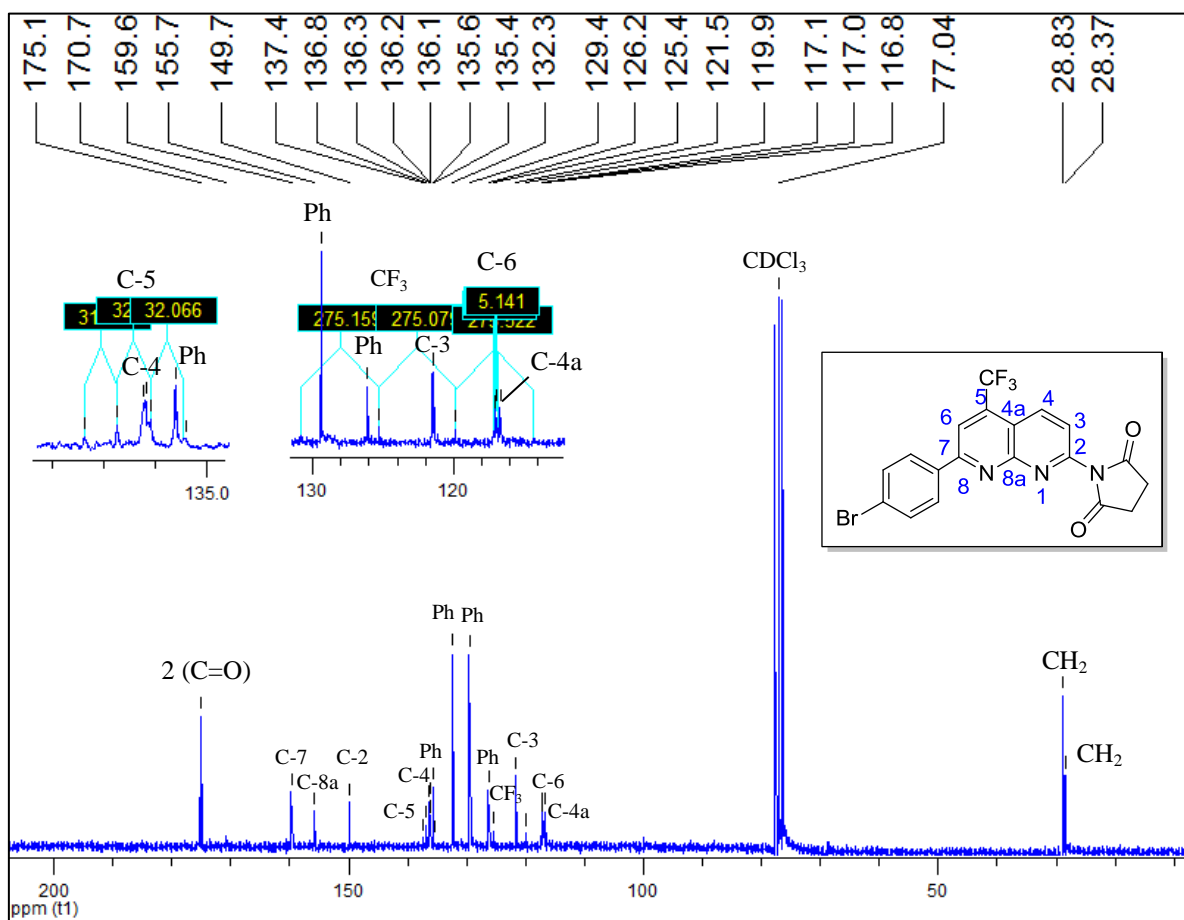


Figura 61 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 1-(7-(4-bromofenil)-5-(trifluormetil)1,8-naftiridin-2-il)pirrolidin-2,5-diona (**20e**), registrado em CDCl_3 .

Tabela 59 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **20e**.

Composto	R	RMN de ^1H ^[a]		RMN de ^{13}C ^[a]	
		δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)
20e	4-BrPh	8,68 (dq, $J_1 = 2$ e $J_2 = 9$ Hz, 1H, H-4); 8,31 (s, 1H, H-6); 8,23-8,19 (m, 2H, Ph); 7,71-7,62 (m, 2H, Ph); 7,67 (s, 1H, H-3); 3,01 (s, 4H, 2 CH ₂) ppm.		175,1 (2 C=O); 159,6 (C-7); 155,7 (C-8a); 149,7 (C-2); 136,4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32$ Hz, C-5); 136,2 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 2$ Hz, C-4); 135,6; 132,3; 129,4; 126,2 (6 CPh); 122,6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz); 121,5 (C-3); 117,1 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, C-6), 116,8 (C-4a); 28,8 (CH ₂); 28,4 (CH ₂) ppm.	

[a] Espectros de RMN de ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz usando CDCl_3 (**20e**), como solvente e TMS como referência interna.

3.4.1.2.3 Espectrometria de massas do composto **20e**

O espectro de massas do composto **20e** apresenta uma série de fragmentos ionizados por impacto de elétrons, utilizando uma energia de 70 eV. O provável mecanismo de fragmentação do composto **20e** está representado no Esquema 81 e Figura 62. Os principais fragmentos (Esquema 81) que podem ser observados são: o íon molecular ($m/z = 449$), o fragmento resultante da perda do íon flúor ($m/z = 433$), os fragmentos resultantes de quebras do anel pirrolidin-2,5-diona ($m/z = 422, 394, 364, 282$), o fragmento resultante da perda do grupo trifluormetílico ($m/z = 380$), o fragmento resultante da perda do anel pirrolidin-2,5-diona ($m/z = 350$), o fragmento relativo à perda simultânea do anel pirrolidin-2,5-diona com o átomo de bromo ($m/z = 272$) e o fragmento relativo à perda simultânea do grupo CF_3 , do anel pirrolidin-2,5-diona e do átomo de bromo ($m/z = 203$).

Esquema 81:

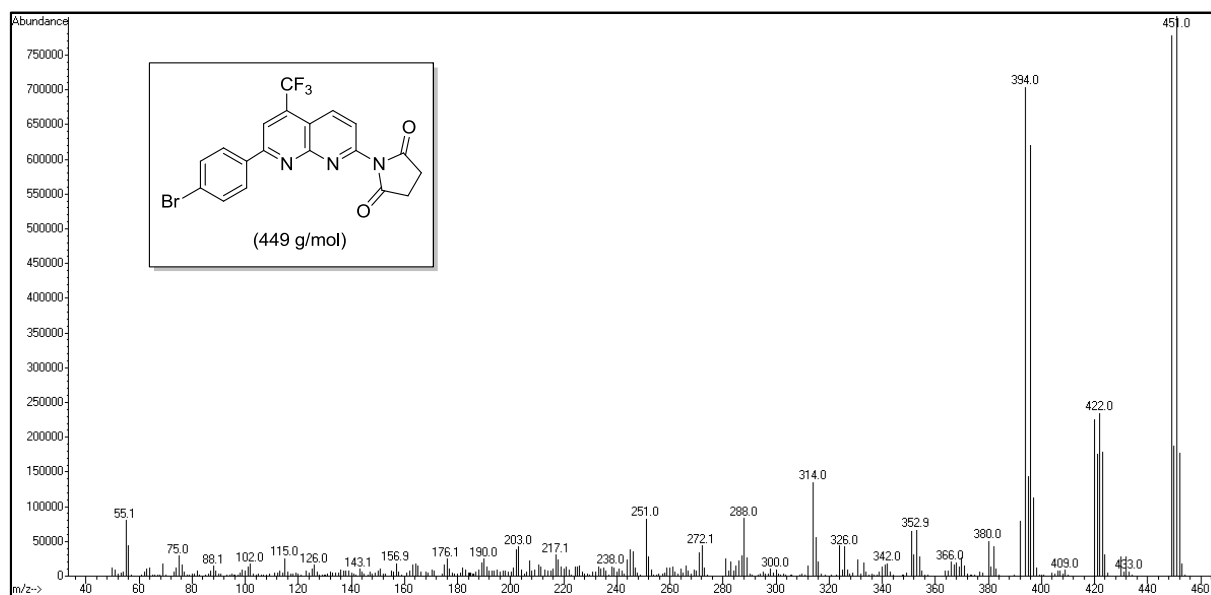
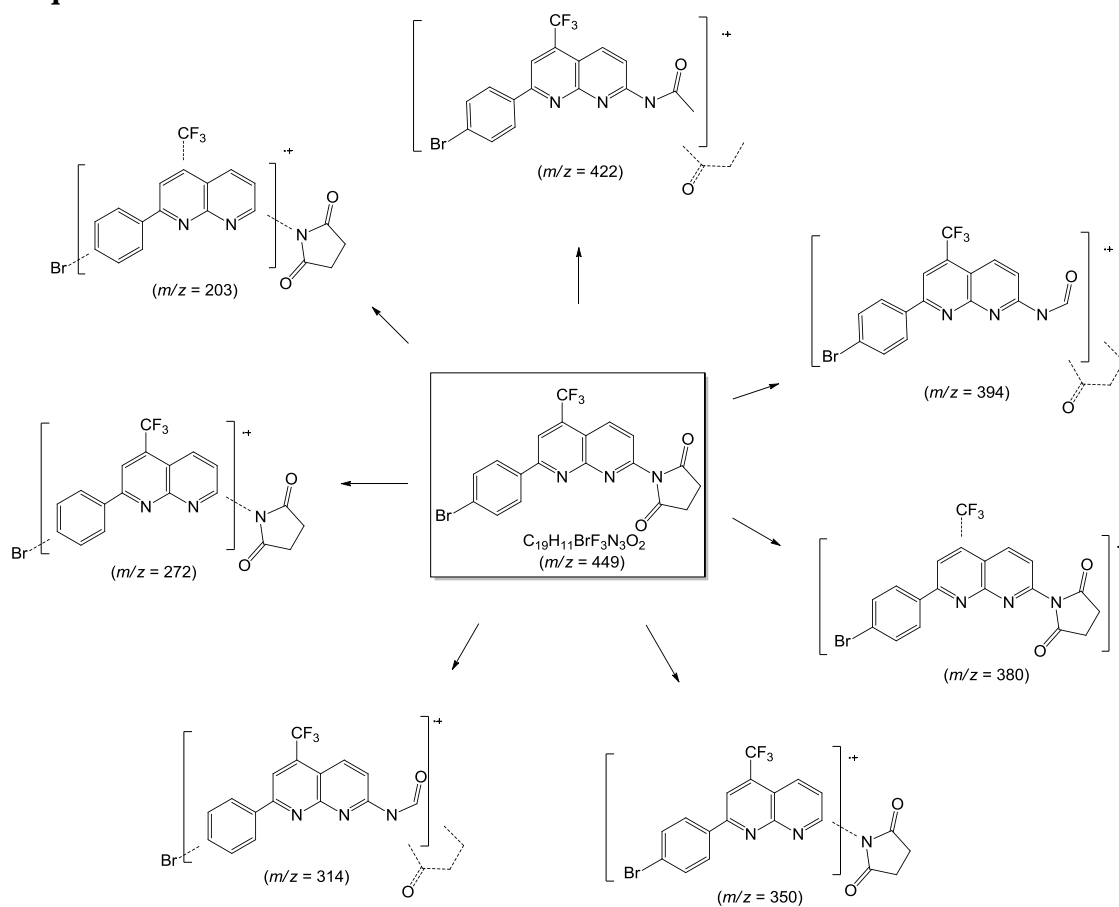


Figura 62 – Espectro de massas de 1-(7-(4-bromofenil)-5-(trifluorometil)1,8-naftiridin-2-il)pirrolidin-2,5-diona (**20e**).

3.4.1.3 Síntese de Sistemas Poliheterocíclicos: Quinolinas CF₃- e Poliheteroarilas-substituídas

Analisando a estrutura do composto 7-amino-4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolina (**10i**) visamos a funcionalização do grupo CH₃ com a intenção de obtenção do grupo aldoxila (CHO), bem como, avaliar a sua versatilidade como bloco precursor para a síntese de sistemas poliheterocíclicos: quinolinas CF₃- e poliheteroarilas-substituídas (Figura 63). Então, primeiramente foram realizadas reações de *N*-acilação promovendo a inserção dos *N*-heterociclos pirrolidin-2,5-diona **21i**, carbamato **24i** e succinimida **25i** (Esquemas 81-83), na posição 7 do anel quinolínico. Posteriormente, procedeu-se as reações de oxidação da ligação alílica C – H (8-CH₃) presente nestes compostos, com o emprego do agente oxidante SeO₂, para a obtenção da função aldoxila passível de reações de ciclocondensação [N+1] com diversos nucleófilos (Esquemas 86-87).

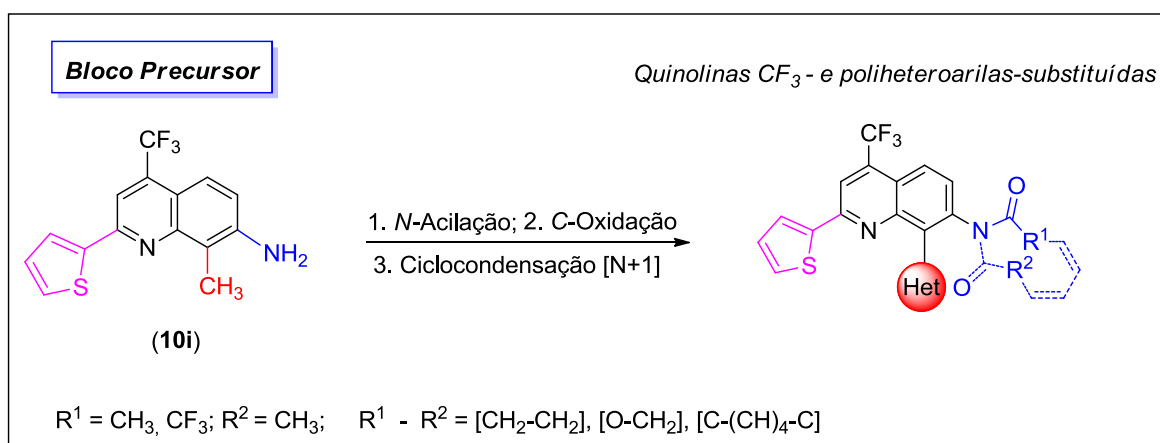


Figura 63 – Representação genérica do esquema para a obtenção dos heterociclos.

3.4.1.3.1 Síntese dos compostos CF₃-quinolinil-substituídos **21i**, **24i** e **25i**

Primeiramente avaliou-se o emprego do reagente dicloreto de ácido succínico com o precursor **10i** em proporção de 1:2 equivalentes (0,5:1 mmol), respectivamente, visando a síntese do filamento linear **23i**, contendo como grupos volumosos os núcleos quinolínicos onde R = 2-tienila. No entanto, nas condições reacionais empregadas, o produto obtido preferencialmente é resultante da ciclização intramolecular **21i**. A Tabela 60 apresenta as

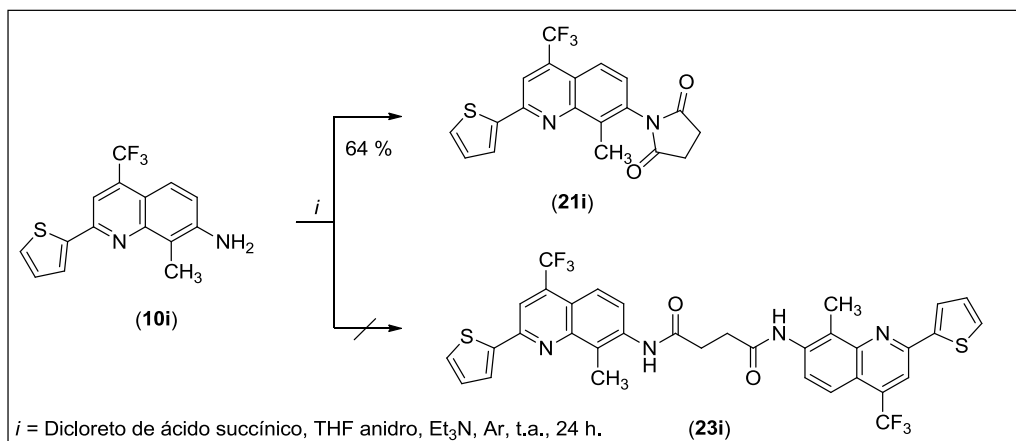
variações empregadas no procedimento sintético e o Esquema 82 representa a estrutura dos compostos **21i** e **23i**.

Tabela 60 – Condições reacionais empregadas para as reações entre dicloreto de ácido succínico e o composto **10i**.

Reação ^[a]	Reagentes (mmol)		Solvente (ml)		Tempo (h)	Produto (%) (21i) ^[b]
	$C_4H_4Cl_2O_2$	(10i)	anidro			
1	0,5	1,0	CH ₂ Cl ₂	(10)	3	28
2	0,5	1,0	CH ₂ Cl ₂	(10)	16	40
3	0,5	1,0	CH ₂ Cl ₂	(10)	24	48
4	0,5	1,0	CH ₂ Cl ₂	(100)	24	[c]
5	0,5	1,0	THF	(10)	16	52
6	0,5	1,0	THF	(100)	24	[c]
7	1,0	1,0	THF	(10)	24	64

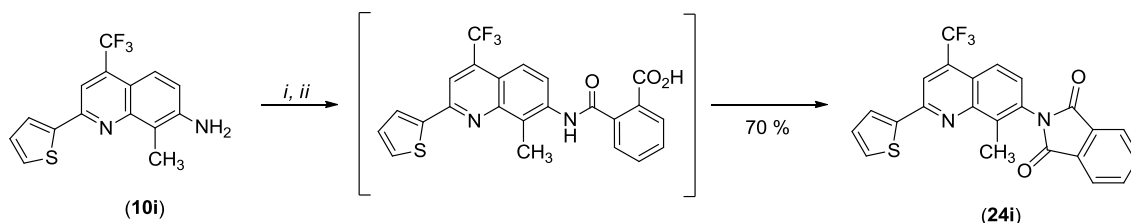
[a] As reações foram conduzidas sob atmosfera de argônio, empregando temperatura ambiente e Et₃N (0,5 mL). [b] Não foi observada a formação do filamento linear **23i**. [c] Recuperação do material de partida.

Esquema 82:



O composto **24i** foi obtido a partir da reação entre o precursor **10i** e anidrido ftálico, sob condições reacionais similares a descrita na literatura (Esquema 83).¹³⁰ As reações empregado outros precursores amino-quinolinas **10** também conduziram aos correspondentes derivados isoindolina-1,3-dionas.^{59b}

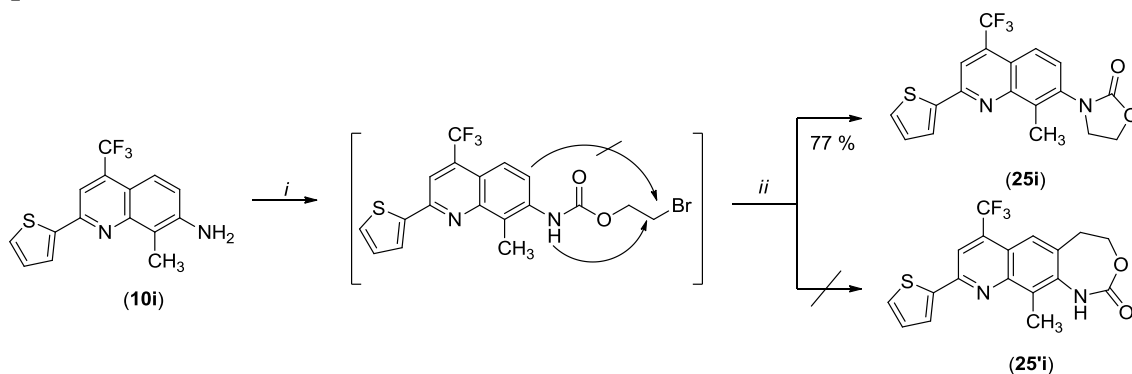
Esquema 83:



i = Anidrido Ftálico, Dietil éter, refluxo, 18 h; *ii* = Ácido acético, refluxo, 18 h.

O precursor **10i** em reação com o reagente (2-bromoetil) cloroformiato, sob condições reacionais similares a descrita por Li e col.,¹³¹ forneceu o composto **25i** (Esquema 84). A partir da análise dos dados de ¹H RMN de, observou-se que o fechamento do anel ocorre por uma reação de *N*-ciclização. A possível formação do isômero [1,3]-oxazepinona **25'i** a partir da ocorrência de uma *C*-ciclização foi excluída, pois o espectro de ¹H RMN de mostra o sinal correspondente ao H-6 como um dubleto (d, *J* = 9 Hz), bem como, devido à ausência do sinal para o próton N–H. A estrutura do composto **25i** foi confirmada através da atribuição da correlação dos deslocamentos químicos de carbonos e hidrogênios que participam da mesma ligação química, com auxílio de RMN de 2D HSQC, usando DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna (Figura 64).

Esquema 84:



i = (2-Bromoetil) cloroformiato, 1,4-Dioxano, 60 °C, 5 h; *ii* = MeOH, exc. NaOH, refluxo, 24 h.

¹³⁰ a) Vamecq, J., Bac, P., Herrenknecht, C., Maurois, P., Stables, J. P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1311. b) Davood, A.; Shafaroodi, H.; Amini, M.; Nematollahi, A.; Shirazi, M.; Iman, M. *Medicinal Chemistry*, **2012**, *8*, 953.

¹³¹ Li, Y., Liu, R., Yan, Z., Zhang, X., Zhu, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 3341.

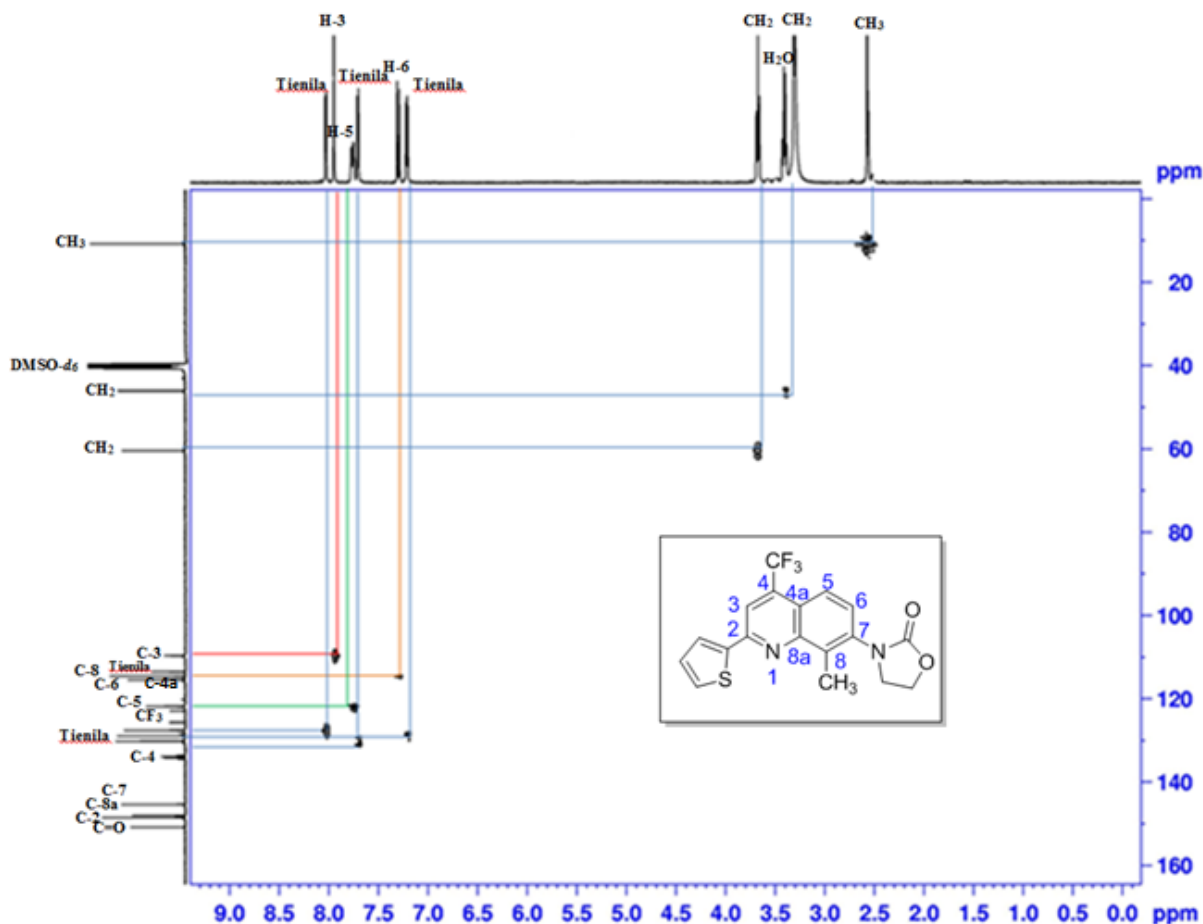
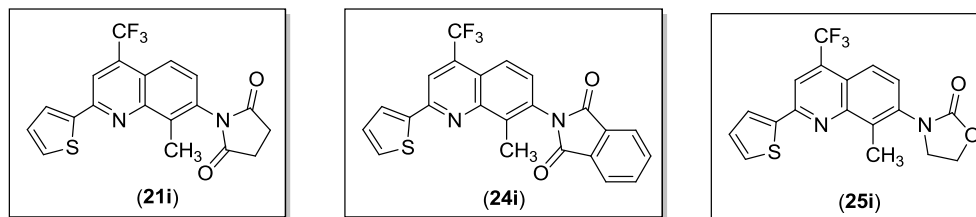


Figura 64 – Espectro de RMN de 2D HSQC à 100,61 MHz de 3-(4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)-quinolin-7-il)oxazolidin-2-ona (**25i**), registrado em DMSO- d_6 .

3.4.1.3.2 Purificação dos compostos CF₃-quinolinil-substituídos **21i**, **24i** e **25i**

Os compostos **21i**, **24i** e **25i**, após serem isolados do meio reacional e purificados, apresentaram-se como sólidos estáveis com coloração bege ao amarelo. Os compostos **21i**, **24i** e **25i** foram caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e espectrometria de massas (CG/EM).

A Tabela 61 mostra os rendimentos, os pontos de fusão e dados de análise elementar (C H N) para os compostos **21i**, **24i** e **25i**.

Tabela 61 - Propriedades físicas, rendimentos e análises elementares dos compostos **21i**, **24i** e **25i**.

Composto	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)		
				Calc./Exp. C	H	N
21i	64	243-245	C ₁₉ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂ S (390,06)	58,46	3,36	7,18
				58,42	3,34	7,22
24i	70	198-200	C ₂₃ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂ S (438,06)	63,01	2,99	6,39
				62,91	3,05	6,46
25i	75	114-115	C ₁₈ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂ S (378,06)	57,14	3,46	7,40
				57,05	3,52	7,51

[a] Rendimento do produto recristalizado.

3.4.1.3.3 Identificação do composto pirrolidin-2,5-diona CF₃-quinolinil-substituído **21i**

A estrutura do composto **21i** foi estabelecida com base nos dados de espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C {¹H}. Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C {¹H} foram registrados em CDCl₃, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

O espectro de RMN de ¹H registrado em CDCl₃ para o composto **21i** (Figura 65) exibe na região de 8,08 ppm o singlete característico ao H-3. Em 8,02 ppm observa-se o dubleto de quartetos com $J_1 = 2$ e $J_2 = 9$ Hz, sinal referente ao acoplamento do hidrogênio H-5 com os átomos de flúor do grupo CF₃. Nas regiões de 7,75 e 7,48 ppm exibe dubletos, com $J = 3$ e $J = 5$ Hz, respectivamente, referentes a dois hidrogênios do substituinte 2-tienila, substituinte ligado ao C-2 do esqueleto quinolínico. O sinal do hidrogênio H-6 encontra-se na região de 7,31 ppm como um dubleto com $J = 9$ Hz. O espectro exibe na região de 7,16-7,11 ppm o multipletto referente a um dos hidrogênio do substituinte 2-tienila. Na região de campo alto 3,01 ppm, observa-se o singlete referente ao deslocamento dos quatro hidrogênios dos grupos metilênicos (4H, 2 CH₂) presentes no anel pirrolidínico. O sinal correspondente ao deslocamento químico referente aos três hidrogênios do grupo CH₃ apresenta-se como um singlete em 2,66 ppm.

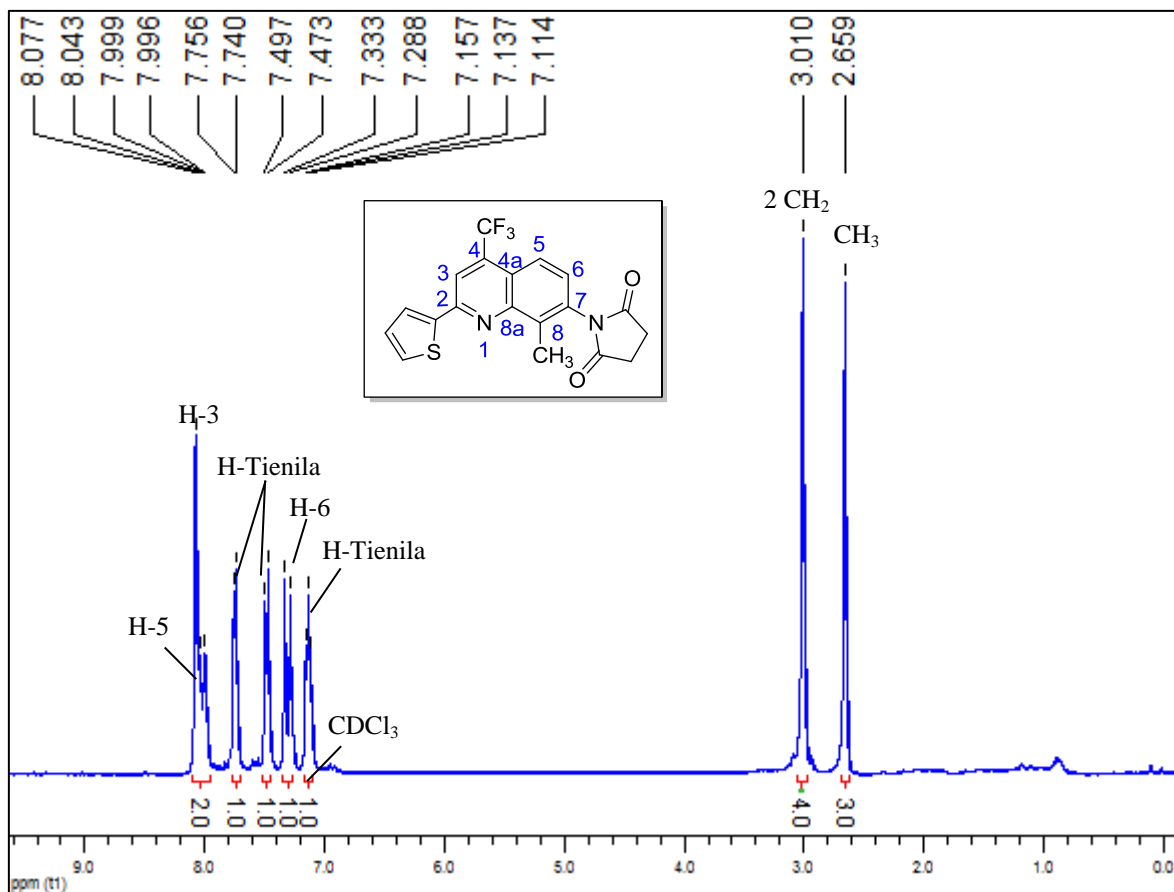


Figura 65 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 1-(4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolin-7-il)pirrolidin-2,5-diona (**21i**), registrado em CDCl_3 .

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ registrado em $\text{DMSO}-d_6$ para o composto **21i** (Figura 66) apresenta na região de 177,0 ppm o sinal referente ao deslocamento químico dos carbonos carbonílicos dos grupos acetilas (2 $\text{C}=\text{O}$). Exibe três sinais na região de 151,5; 147,5 e 135,9 ppm referentes aos carbonos C-2, C-8a e C-7, respectivamente. Os carbonos do anel 2-tienila, substituinte ligado ao carbono C-2, exibem sinais característicos nas regiões de 144,0; 131,5 e 129,2 ppm. O sinal do carbono C-4 ligado ao grupo CF_3 aparece em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz na região de 134,3 ppm. Na região de 133,9 ppm observa-se o sinal referente ao C-5. O C-6 apresenta deslocamento químico em 128,5 ppm. Os sinais referentes ao deslocamento do grupo trifluormetílico (CF_3) aparecem como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz na região de 123,7 ppm. O sinal do C-4a é exibido no espectro como um sinal não bem resolvido aparecendo um dubleto com $^3J_{\text{C-F}} = 1$ Hz na região de 121,8 ppm. O sinal do carbono C-8 é observado na região de 121,0 ppm. O sinal do C-3 é exibido no espectro como um quarteto com $^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz na região de 116,0 ppm. Os grupos metilênicos da

pirrolidinona, apresentam sinais em campo alto na região de 29,3 ppm e o grupo CH₃ apresenta deslocamento químico em 12,7 ppm.

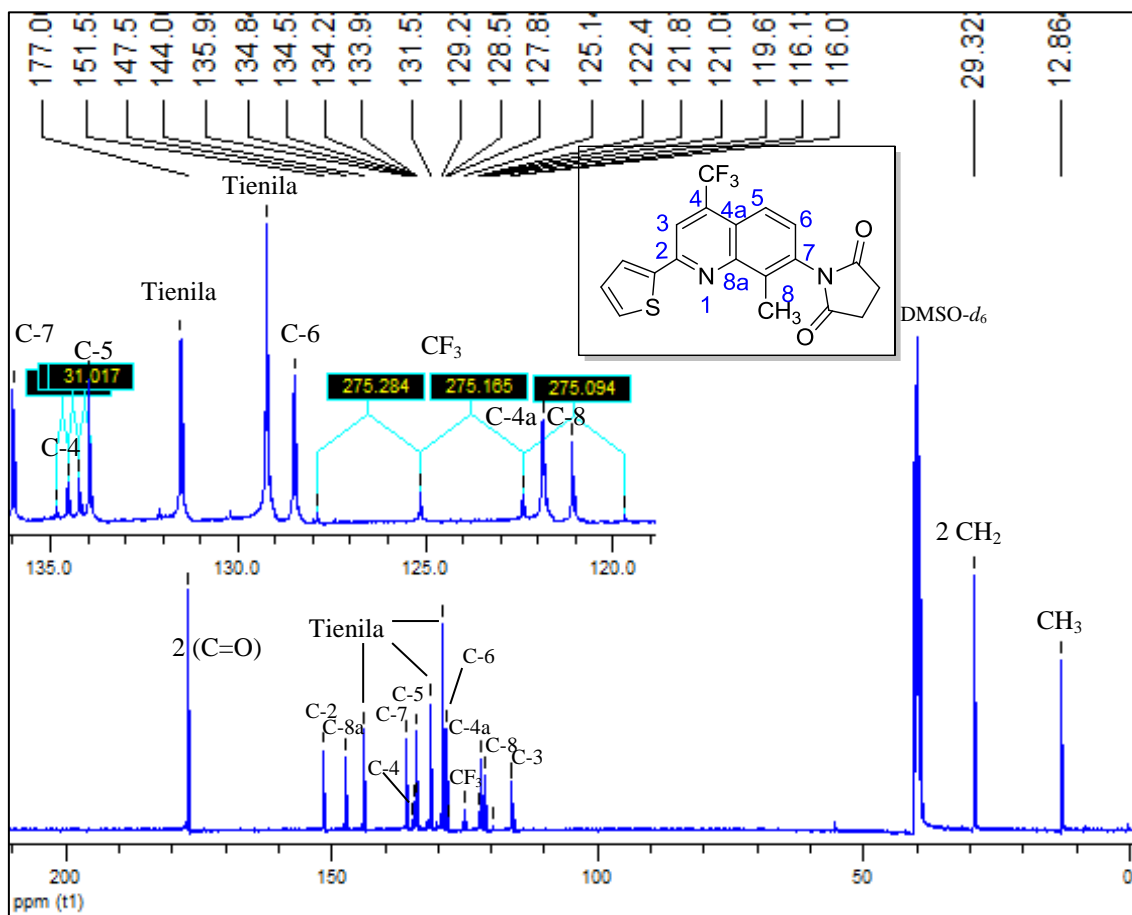


Figura 66 – Espectro de RMN de ¹³C {¹H} à 100,61 MHz de 1-(4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolin-7-il)pirrolidin-2,5-diona (**21i**), registrado em DMSO-*d*₆.

3.4.1.3.4 Espectrometria de massas do composto **21i**

O espectro de massas do composto **21i** apresenta uma série de fragmentos ionizados por impacto de elétrons, utilizando uma energia de 70 eV. O provável mecanismo de fragmentação do composto **21i** está representado no Esquema 85 e Figura 67. Os principais fragmentos (Esquema 85) que podem ser observados são: o íon molecular ($m/z = 390$), o fragmento resultante da perda do íon flúor ($m/z = 371$), os fragmentos resultantes de quebras do anel pirrolidin-2,5-diona ($m/z = 360, 369, 334$ e 306), o fragmento resultante da quebra do anel 2-tienila ($m/z = 332$), o fragmento resultante da perda do grupo trifluormetílico ($m/z = 321$), fragmento relativo à perda do grupo CH₃ junto com o grupo CF₃ ($m/z = 306$), o

fragmento relativo à perda simultânea do grupo CH_3 simultaneamente com o anel pirrolidin-2,5-diona ($m/z = 279$) e o fragmento relativo ao íon CF_3 ($m/z = 69$).

Esquema 85:

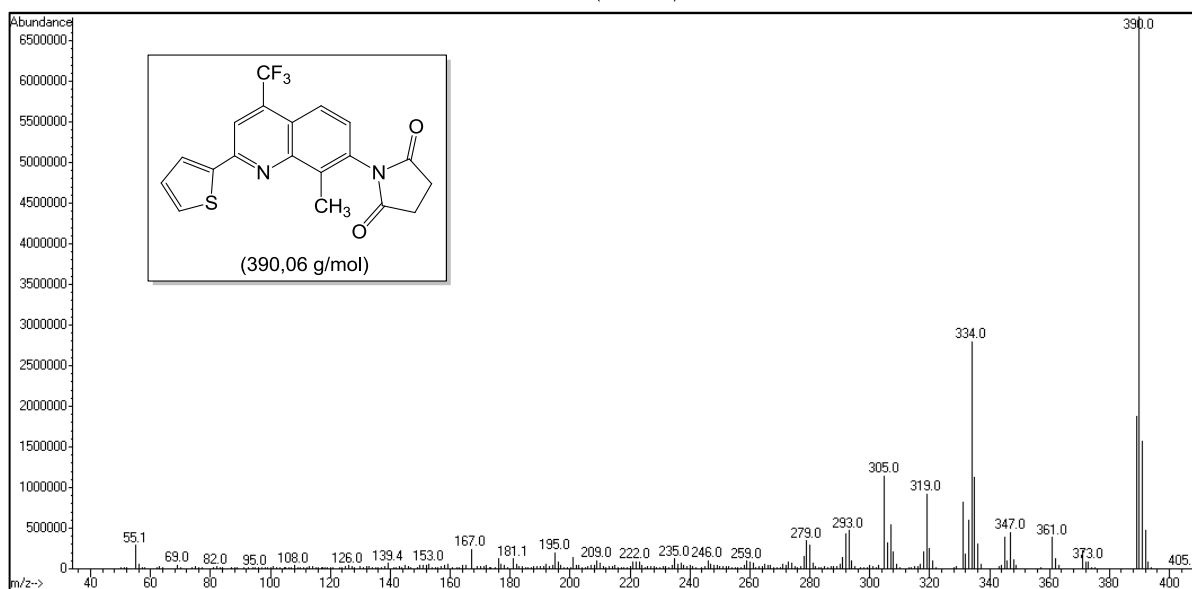
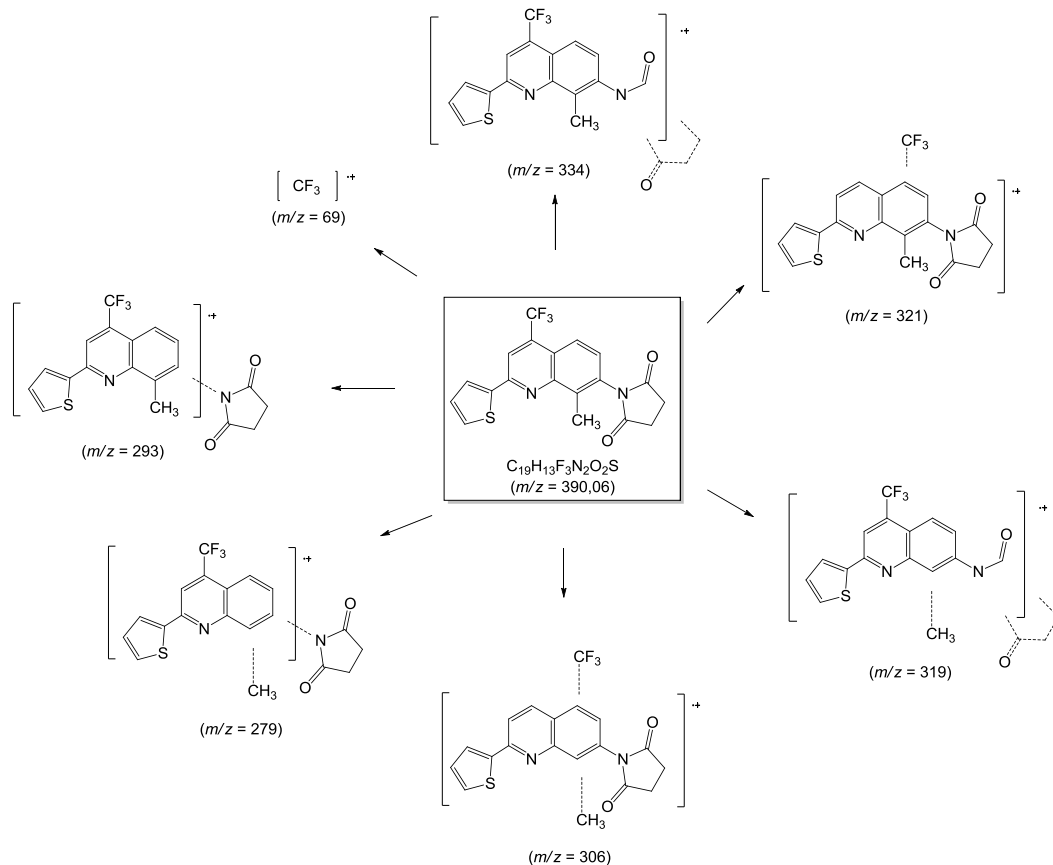
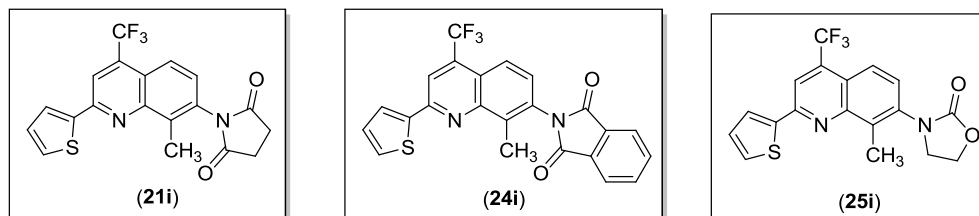


Figura 67 – Espectro de massas de 1-(4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolin-7-il)pirrolidin-2,5-diona (**21i**).

3.4.1.3.5 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **21i**, **24i** e **25i**Tabela 62 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **21i**, **24i** e **25i**.

Composto	RMN de ^1H ^[a]		RMN de ^{13}C ^[a]	
	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)
21i	8,08 (s, 1H, H-3); 8,02 (dq, $J_1 = 2$ e $J_2 = 9$ Hz, 1H, H-5); 7,75 (d, $J = 3$ Hz, 1H, tienila); 7,48 (d, $J = 5$ Hz, 1H, 2-tienila); 7,31 ppm (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 7,11(m, 1H, tienila); 3,01 (s, 4H, 2 CH_2); 2,66 (s, 1H, CH_3).		177,0 (2 C=O); 151,5 (C-2); 147,5 (C-8a); 135,9 (C-7); 144,0 (C-tienila); 134,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz, C-4); 133,9 (C-5); 131,5; 129,2 (2 C-tienila); 128,5 (C-6); 123,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF_3); 121,8 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 1$ Hz, C-4a); 121,0 (C-8); 116,0 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, C-3); 29,3 (2 CH_2); 12,7 (CH_3) ppm.	
24i	8,12 (s, 1H, H-3); 8,07 (dq, $J_1 = 2$, $J_2 = 9$ Hz, 1H, H-5); 8,04-8,01(m, 2H, Ph); 7,86-7,84 (m, 2H, Ph); 7,80 (dd, $J_1 = 1$, $J_2 = 4$ Hz, 1H, tienila); 7,52 (d, $J = 5$ Hz, 1H, tienila); 7,46 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 7,18 (dd, $J_1 = 1$, $J_2 = 4$ Hz, 1H, tienila), 2,76 (s, 3H, CH_3).		169,2 (2 C=O); 150,9 (C-2); 148,7 (C-8a); 147,8 (C-7); 144,3 (C-tienila); 137,0 (2 C-Ph); 136,1 (C-5); 134,2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz, C-4); 133,2 (C-tienila); 131,2 (2 C-Ph); 130,2 (2 C-tienila); 130,0 (C-6); 128,8 (2 C-Ph); 123,2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF_3); 122,5 (C-4a); 120,0 (C-8); 117,5 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, C-3); 12,5 (CH_3).	
25i	8,05 (d, $J = 3$ Hz, 1H, tienila); 7,97 (s, 1H, H-3); 7,77 (dd, $J_1 = 2$, $J_2 = 9$ Hz, 1H, H-5); 7,72 (d, $J = 5$ Hz, 1H, tienila); 7,32 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 7,23 (dd, $J_1 = 1$, $J_2 = 5$ Hz, 1H, tienila); 3,69 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2); 3,42 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2); 2,59 (s, 3H, CH_3).		150,6 (C=O); 148,8 (C-2); 148,2 (C-8a); 145,3 (C-7); 133,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30$ Hz, C-4); 130,1; 128,9; 127,5 (4 C-tienila); 123,9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF_3); 121,7 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 2$ Hz, C-5); 115,4 (C-4a); 114,4 (C-6); 113,4 (C-8); 109,5 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, C-3); 60,4 (CH_2); 46,0 (CH_2); 10,7 (CH_3).	

[a] Espectros de RMN de ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz usando $\text{DMSO}-d_6$ (**21e**/ ^{13}C) e CDCl_3 (**21e**/ ^1H , **24i**, **25i**), como solventes e TMS como referência interna.

3.4.2 Reações de C-Oxidação: Síntese de Carbaldeídos CF₃-quinolinil-substituído

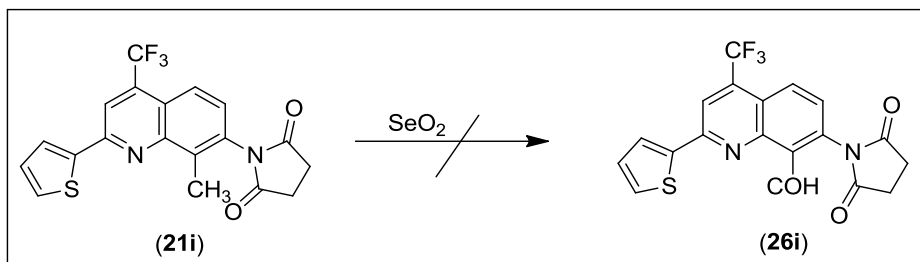
Sabe-se que substituintes CH₃ em anéis heterocíclicos podem ser oxidados em meio ácido nítrico concentrado conduzindo aos correspondentes ácidos carboxílicos derivados,¹³² no entanto, não se observa a formação dos derivados ácidos (8-COOH) quando os compostos **18i** e **21i** são submetidos a um meio ácido nítrico concentrado. Por sua vez, oxidações alílicas são muito importantes em síntese, pois podem promover a formação de álcoois alílicos, aldeídos e cetonas α,β -insaturadas. Um reagente útil para a oxidação alílica de alcenos é o dióxido de selênio (SeO₂), o qual é reconhecido como um oxidante seletivo para a introdução de carbonila em posições ativadas de compostos orgânicos desde 1932, quando foi realizado pela primeira vez um estudo sistemático de suas propriedades. Entre elas pode-se citar a oxidação de ligações carbono-hidrogênio em posição α a grupos ativantes tais como carbonilas, carboxilas e derivados, olefinas, acetilenos e outros sistemas insaturados. Além disso, são conhecidas outras reações, menos comuns ou de aplicação limitada, tais como: conversão de olefinas a dióis, clivagem de ésteres alílicos ou propargílicos, oxidação de álcoois, alcanos, aminas, mercaptanas, nitrilas e fenóis.

A transformação do substituinte CH₃ presente na estrutura de 8-metil-quinolinas (ligação C–H alílica) em um grupo aldoxila é de grande interesse, uma vez que a formação dos correspondentes aldeídos é um procedimento considerado pouco conhecido e muito caro por autores como, por exemplo, Fuentes *et. al.*, os quais descreveram os resultados referentes à foto-oxidação de 6- e 8-metil-quinolinas sobre iluminação UV em presença de suspensão de TiO₂ em pó.¹³³

Inicialmente o composto 1-(4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolin-7-il)pirrolidin-2,5-diona (**21i**), foi submetido a condições reacionais visando a oxidação da ligação C – H (8-CH₃) e obtenção do composto **26i** (Esquema 86), com potencial emprego como bloco precursor para a síntese de quinolinas CF₃- e poliheteroarilas-substituídas. As condições reacionais empregadas basearam-se em metodologias relatadas na literatura¹³⁴ e encontram-se descritas na Tabela 63. Conforme observado mediante técnica de RMN de ¹H somente traços do composto desejado **26i** foi obtido (Reação 4, Tabela 63).

¹³² Jung, D.-U., Kim, Y., Kang, Y., Baek, D. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, 22, 120.

¹³³ Navío, J. A.; Garcia-Gómez, M.; Pradera, M. A.; Fuentes, J. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, 1, 133.

Esquema 86:**Tabela 63** – Condições reacionais empregadas para a obtenção do composto **26i**.

Reação ^[a]	Solvente	(ml)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Produto (%)
1 ^[b]	THF	(10)	Refluxo	24	[c]
2 ^[b]	1,4-Dioxano	(10)	Refluxo	48	[c]
3 ^[b]	1,4-Dioxano	(10)	Refluxo	24	[c]
4	1,4-Dioxano H ₂ O	(10) (5)	100	72	[d]

[a] As reações foram conduzidas empregando 1 mmol do composto **21i** em presença de 1,5 mmol de SeO₂. [b] Sistema fechado sob atmosfera de argônio. [c] Recuperação do material de partida. [d] Observou-se a formação de traços do produto **26i**, com sobra significativa do material de partida **21i** e sub-produtos.

Diante da dificuldade de oxidação da ligação alílica C–H presente na estrutura do precursor **21i**, estendemos as reações empregando o composto **18i** e metodologias similares às descritas na literatura (Tabela 64).¹³⁴ As condições reacionais envolveram a presença de SeO₂ como agente oxidante, em diferentes solventes, temperaturas e tempos de reação. As reações conduzidas em 1,4-dioxano/H₂O como solventes, não favoreceram a obtenção do produto desejado (Reações 1-2, Tabela 64). Já as reações com o emprego do reagente SeO₂ em 1,4-dioxano como solvente (Reação 3-5, Tabela 64) proporcionaram a oxidação do grupo CH₃, sendo mais eficiente quando conduzidas sob atmosfera de argônio, uma vez que observou-se a redução das impurezas e conduziram ao produto **27i** em maior rendimento, conforme exposto na Tabela 64 (Reação 5). Tal condição reacional foi utilizada em reações empregando os demais precursores (Esquema 87).

¹³⁴ a) Goswami, S.; Mukherjee, R.; Mukherjee, R.; Jana, S.; Maity, A. C.; Adak, A. K. *Molecules* **2005**, *10*, 929. b) Magee, T. V.; Ripp, S. L.; Li, B.; Buzon, R. A.; Chupak, L.; Dougherty, T. J.; *et. al. J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7446.

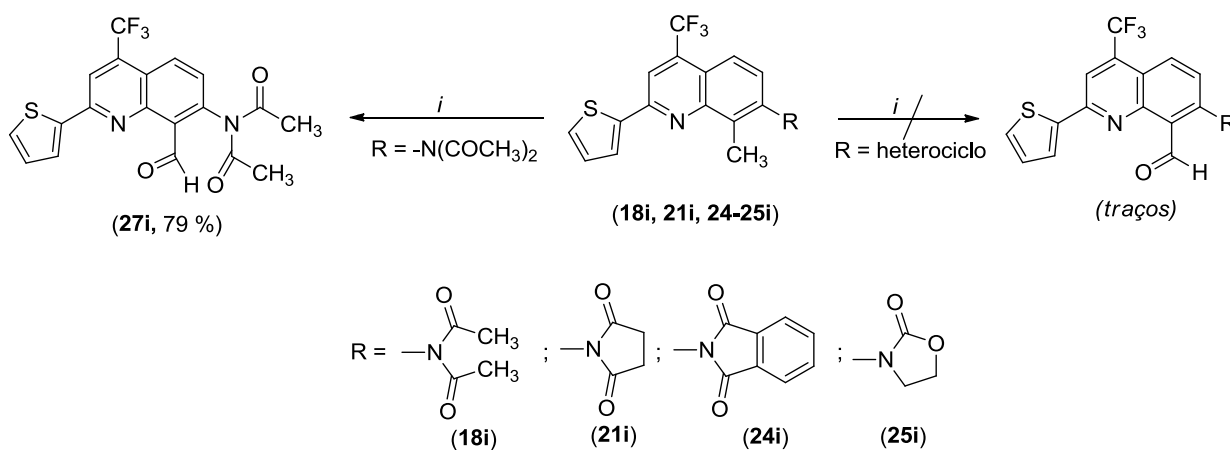
A presença da função aldóxila pode ser claramente verificada pelos deslocamentos químicos nos espectros de RMN de ^1H (singlete referente ao hidrogênio COH em 9,67 ppm) e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (COH em 184,4 ppm), bem como pela ausência dos sinais referentes ao grupo CH_3 (Figuras 82 e 83).

Tabela 64 – Condições reacionais empregadas para a obtenção do composto **27i**.

Reação ^[a]	Solvente	(ml)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Produto 27i (%)
1	1,4-Dioxano H ₂ O	(10) (2)	65	4	[c]
2	1,4-Dioxano H ₂ O	(10) (2)	100	24	[d]
3	1,4-Dioxano	(10)	Refluxo	24	32
4 ^[b]	1,4-Dioxano	(10)	Refluxo	16	55
5 ^[b]	1,4-Dioxano	(10)	Refluxo	24	79

[a] As reações foram conduzidas empregando 1 mmol do composto **18i** em presença de 1,5 mmol de SeO_2 . [b] Sistema fechado sob atmosfera de argônio. [c] Recuperação do material de partida. [d] Observou-se a formação do produto e sub-produtos.

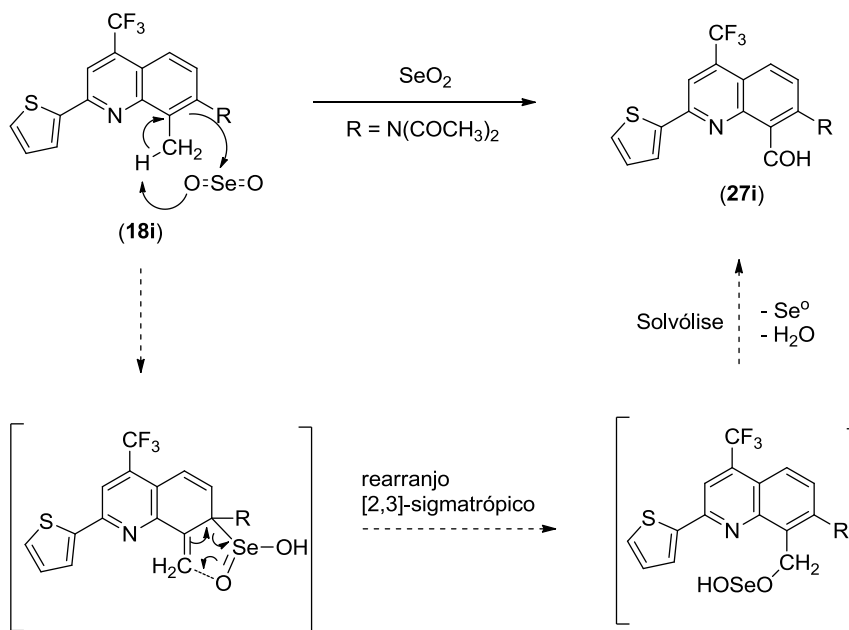
Esquema 87:



$i = 1,4\text{-Dioxano, SeO}_2, \text{ argônio, t.a., 24 h.}$

Em contrapartida à dificuldade de oxidação dos compostos **21i**, **24-25i**, cujas estruturas moleculares apresentam anéis heterocíclicos em posição β ao grupo CH_3 , os resultados obtidos demonstraram a possibilidade de oxidação da ligação alílica (8-Me) presente no composto **18i** cuja estrutura molecular apresenta dois substituintes acetilas ligados ao átomo de nitrogênio na posição β ao grupo CH_3 (7-NR_2), configurando-se uma imida acíclica (Esquema 87). Este fato experimental pode ser atribuído aos efeitos de maior impedimento estérico e tensão ocasionados pela presença do substituinte *N*-carbocíclico, uma vez que, para que esta reação se proceda, um provável mecanismo envolve as posições α e β ao grupo CH_3 , conforme exposto no Esquema 88. O mecanismo de oxidação de ligações C – H em posição α a grupos ativantes consiste em três etapas essenciais: (a) Inicialmente ocorre uma reação eletrofílica *ene* pelo ataque do átomo de carbono do alceno ao átomo de selênio eletrofílico (com o envolvimento do átomo de hidrogênio alílico); (b) Posteriormente há um rearranjo [2,3]-sigmatrópico do ácido alilselênico ao éster de selênio que restaura a localização original da ligação dupla; (c) Em seguida ocorre a solvólise do éster de selênio resultando no composto carbonílico α,β -insaturado.¹³⁵ A presença de Se^0 pode ser visualmente detectada pelo resíduo sólido de coloração acinzentada obtido durante o processo de purificação, conforme o procedimento descrito na seção experimental.

Esquema 88:

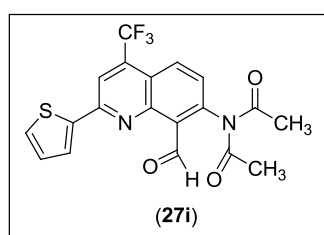


¹³⁵ Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7154.

3.4.2.1 Purificação do composto 27i

O composto **27i**, após ser isolado do meio reacional, apresentou-se como sólido estável com coloração bege, em rendimento de 79 %. O composto **27i** foi caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$. A Tabela 65 mostra os rendimentos, o ponto de fusão e dados de análise elementar (C H N) para o composto **27i**.

Tabela 65 - Propriedades físicas, rendimento e análise elementar do composto **27i**.



Composto	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)		
				Calc./Exp.	C	H
27i	79	255-257	C ₁₉ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₃ S (406,06)	56,16	3,22	6,89
				56,28	3,15	6,78

[a] Rendimento do produto recristalizado.

3.4.3.2 Identificação do composto 27i

A estrutura do composto **27i** foi estabelecida com base nos dados de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

O espectro de RMN de ^1H do composto **27i** (Figura 68) mostra na região de 9,67 ppm um singlete referente ao deslocamento químico característico ao hidrogênio da função aldeído (COH). Apresenta um singlete referente ao hidrogênio H-3 em 8,30 ppm. Os sinais referentes aos deslocamentos químicos dos hidrogênios do substituinte 2-tienila encontram-se nas regiões de: 8,12 ppm (d, $J = 4$ Hz, 1H); 7,74 ppm (d, $J = 5$ Hz, 1H); 7,23-7,21 ppm (m, 1H). O sinal do hidrogênio H-6 é observado como um dubleto na região de 7,88 ppm com $J = 9$ Hz. O hidrogênio H-5 aparece representado por um dubleto de dubletos em 7,83 ppm, com $J_1 = 2$ e $J_2 = 9$ Hz. Nas regiões de campo alto 2,69 e 2,17 ppm, observam-se os singletos referentes aos deslocamentos dos hidrogênios dos grupos metilas presentes nos grupos acetilas (2 $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$).

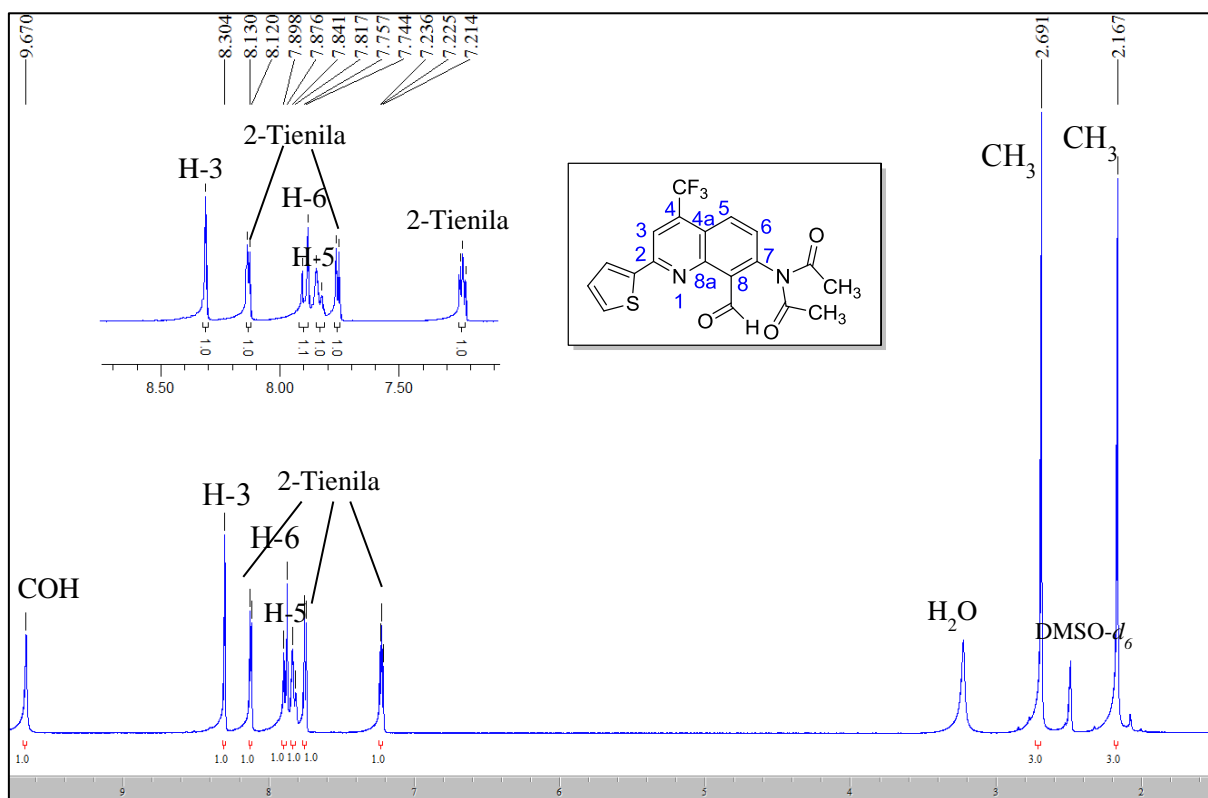


Figura 68 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de *N*-acetil-*N*-(8-formil-4-trifluormetil-2-(2-tienil)quinolin-7-il)acetamida (**27i**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ registrado em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **27i** (Figura 69) apresenta nas regiões de 184,4 e 160,0 ppm os sinais referentes aos deslocamentos químicos dos carbonos carbonílicos da função aldoxila e dos grupos acetilas (2 C=O), respectivamente. Exibe três sinais na região de 150,0; 147,8 e 138,9 ppm referentes aos carbonos C-2, C-8a e C-7, respectivamente. Os carbonos do anel 2-tienila, substituinte ligado ao carbono C-2, exibem sinais característicos nas regiões de 144,5; 130,9; 129,1 e 128,5 ppm. O sinal do carbono C-4 ligado ao grupo CF_3 aparece em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 30$ Hz na região de 134,2 ppm. Na região de 126,6 ppm observa-se o sinal referente ao deslocamento químico do C-6. Os sinais referentes ao deslocamento do grupo trifluormetílico (CF_3) aparecem como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz na região de 123,9 ppm. O sinal do C-4a é exibido no espectro como um sinal não bem resolvido aparecendo um dubleto com $^3J_{\text{C-F}} = 2$ Hz na região de 120,7 ppm. O sinal do carbono C-8 é observado na região de 118,7 ppm. O sinal do C-3 é exibido no espectro como um quarteto com $^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz na região de 114,2 ppm. Os grupos CH_3 apresentam sinais em campo alto na região de 23,8 e 12,5 ppm.

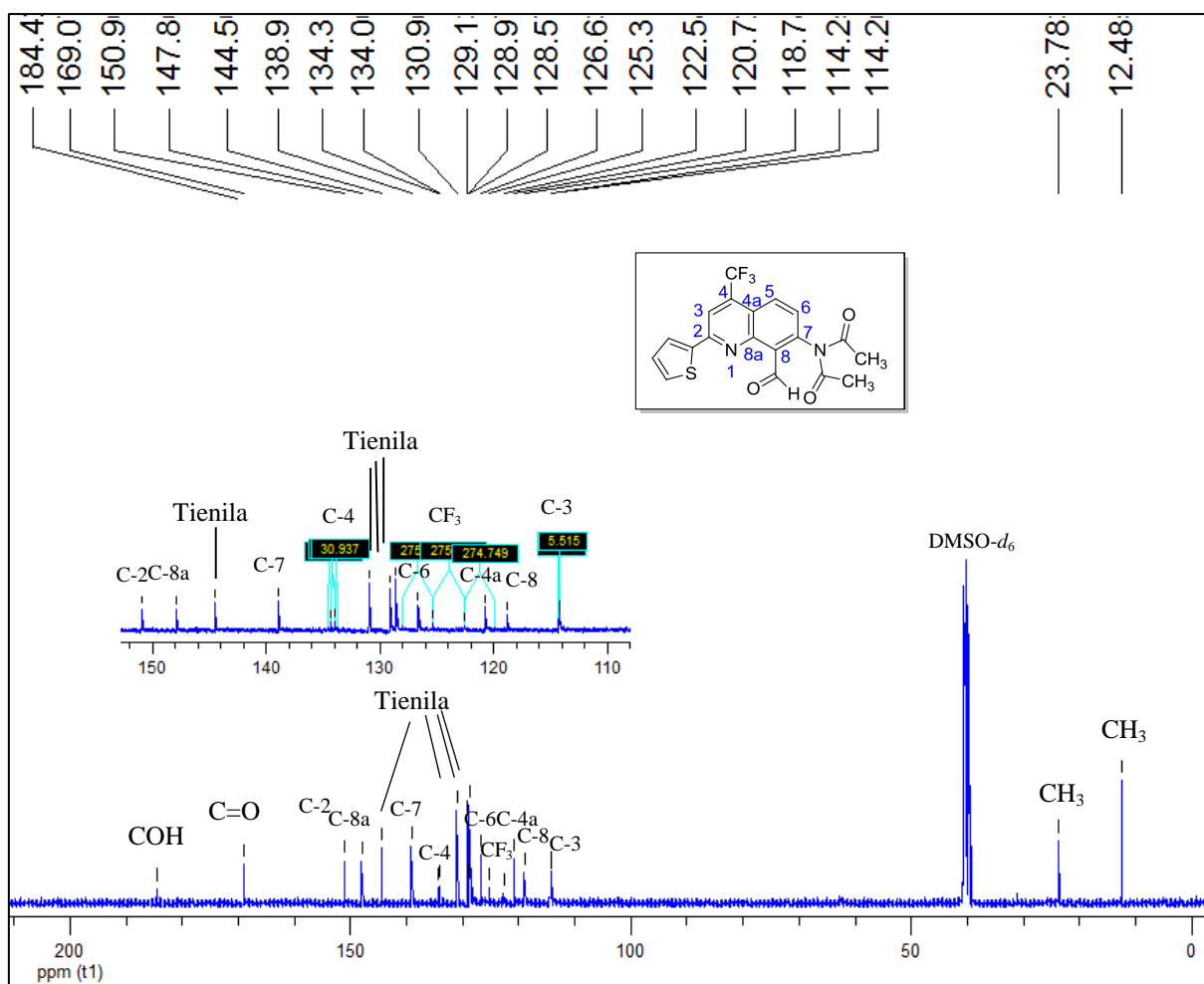


Figura 69 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de *N*-acetil-*N*-(8-formil-4-trifluormetil-2-(2-tienil)quinolin-7-il)acetamida (**27i**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

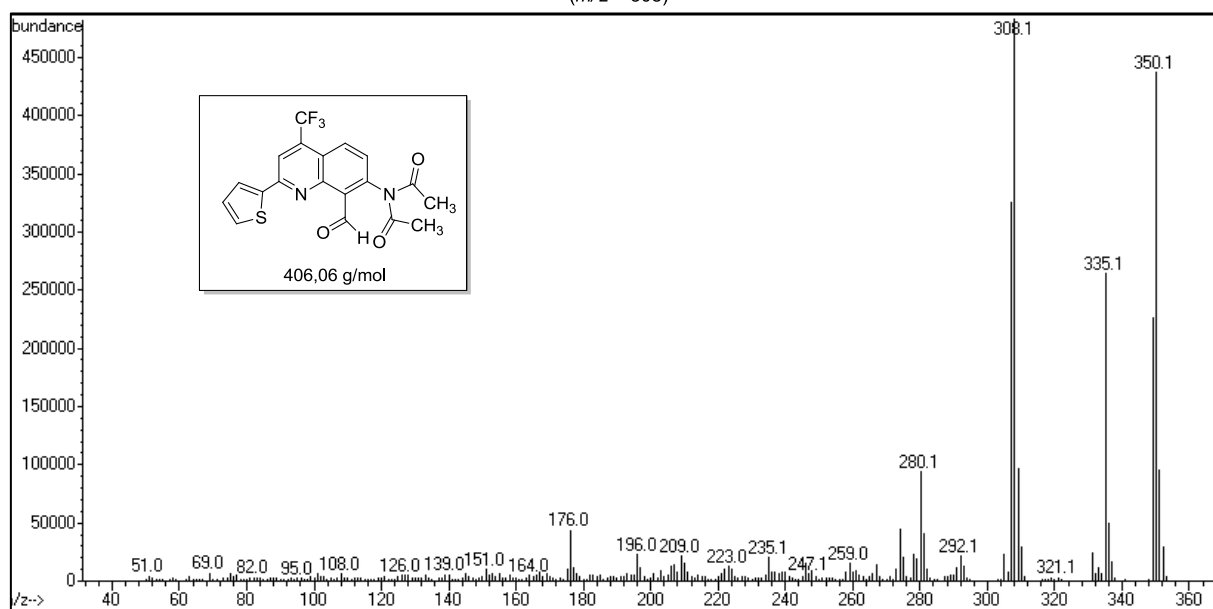
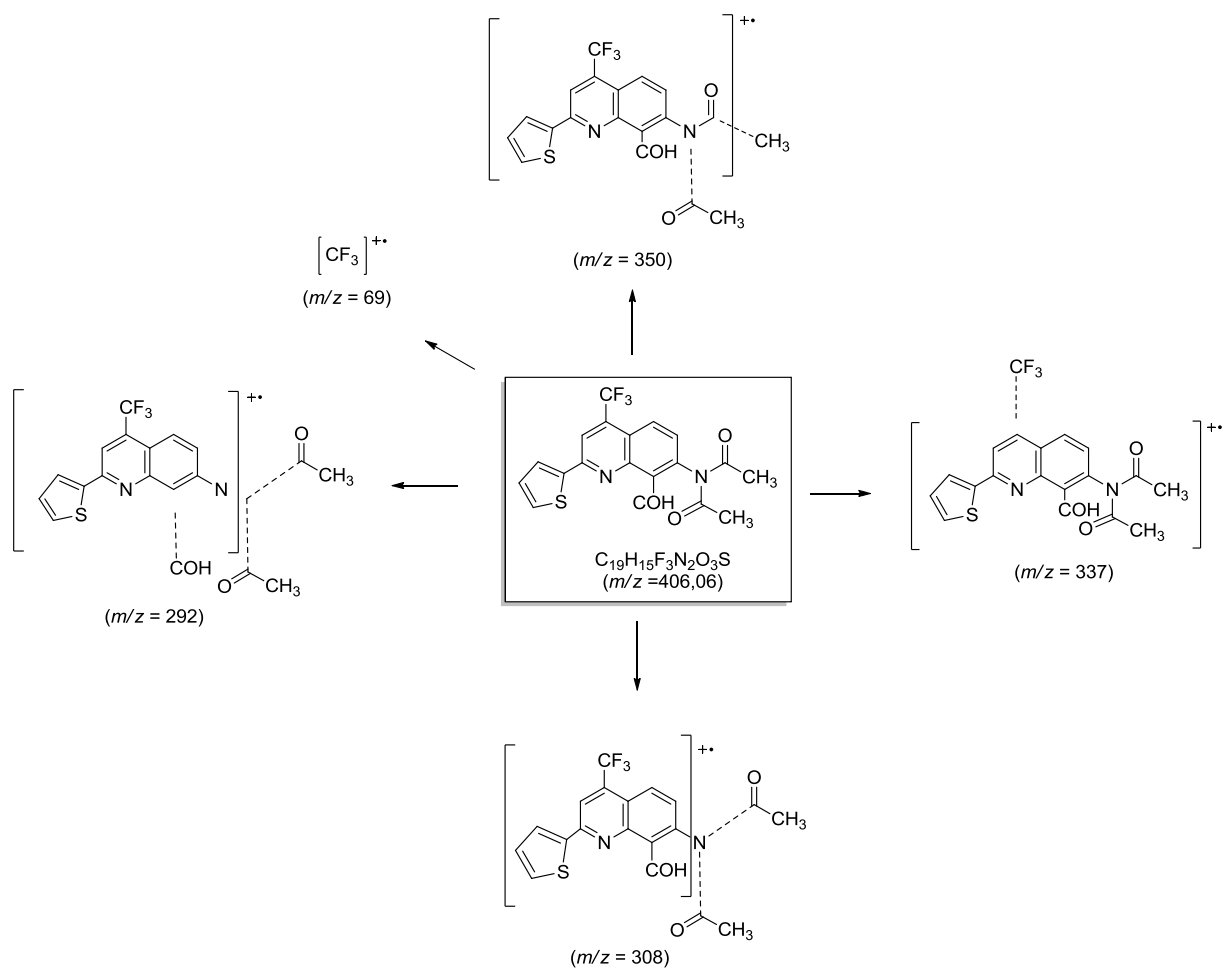
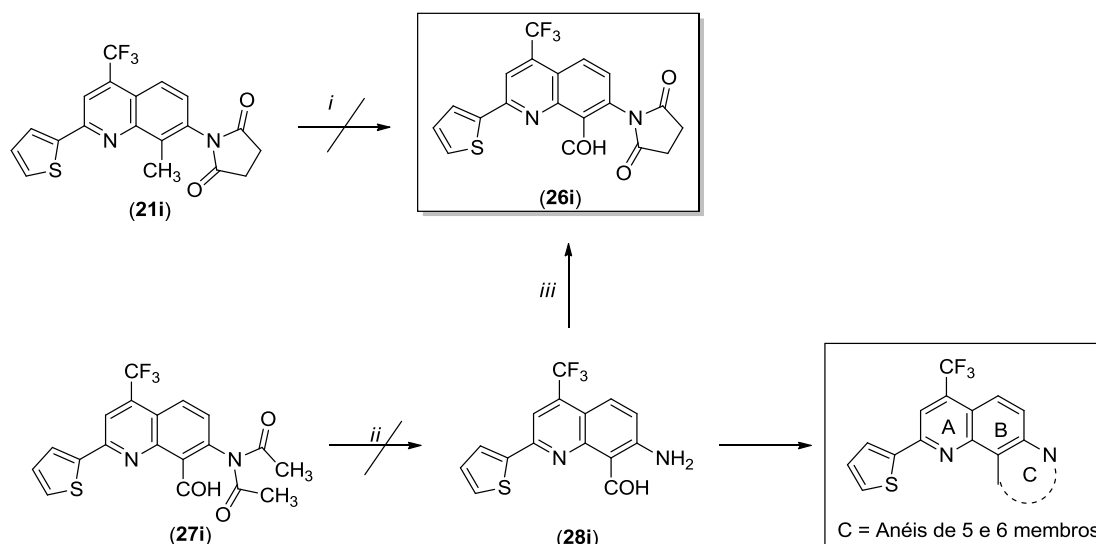


Figura 70 – Espectro de massas do composto *N*-acetyl-*N*-(8-formil-4-trifluorometil-2-(2-tienil)quinolin-7-il)acetamida (**27i**).

Diante da dificuldade de obtenção do composto **26i** mediante a reação de oxidação direta do precursor **21i**, planejamos a sua síntese a partir de uma rota alternativa apresentada no Esquema 89, cuja sequência reacional envolve: *i*) a oxidação do composto **18i** e obtenção do **27i**, *ii*) a posterior hidrólise do composto **27i** e formação do **28i** e, por fim, *iii*) a reação entre o amino grupo e o dicloreto de ácido succínico (Esquema 89). Além disso, a busca por uma alternativa para a funcionalização do sistema 8-metilquinolínico, com o intuito de obtenção dos compostos contendo os grupos funcionais amino (NH₂) e aldoxila (CHO) pode fornecer blocos precursores para estudos futuros com aminoácidos de interesse. Derivados carbonílicos como, por exemplo, o composto **28i**, com amino grupo livre são de grande potencialidade sintética, pois a presença da função aldoxila permite ampliar não só os tipos possíveis de funcionalizações, como também, o escopo das aplicações, podendo oferecer estudos prévios para possíveis interações com proteínas e outras moléculas de interesse biológico.

Esquema 89:



i = 1,5 eq. SeO₂, 1,4-dioxano, Ar, refluxo, 24 h .

ii = [Fe(NO₃)₃·9H₂O], MeOH, refluxo, 24 h; *ou*: MeOH, H₂O, NaOH (1 N), refluxo, 24 h; *ou*: EtOH, HCl, refluxo, 24 h

iii = Dicloreto de ácido succínico, THF anidro, Ar, t.a., 24 h.

Para a obtenção do composto **28i** (Esquema 89) realizou-se a hidrólise do composto **27i** empregando três metodologias descritas na literatura: catálise metálica [Fe(NO₃)₃.9H₂O], hidrólise básica (NaOH, 1N) e hidrólise ácida (HCl ou H₂SO₄ concentrado), conforme descrito na Tabela 66.^{50a-b} Porém, verificou-se que: (1) O emprego da metodologia de catálise metálica [Fe(NO₃)₃.9H₂O] não foi eficiente para a hidrólise e obtenção do amino grupo livre (**28i**); (2) Em condições de hidrólise básica e de hidrólise ácida (**3-7**) observou-se que ocorreram reações paralelas gerando uma mistura de difícil separação (**28i**).

Tabela 66 – Condições reacionais empregadas para a hidrólise do composto **27i**.

Reação ^[a]	Condições	Solvente (ml)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Produto (%)
1	Catálise Metálica [Fe(NO ₃) ₃ .9H ₂ O]	MeOH (25)	Refluxo	24	[b]
2	Hidrólise Básica NaOH (1N)	EtOH (25) H ₂ O (10)	Refluxo	24	[c]
3	Hidrólise Ácida HCl 37 % (15 mL)	EtOH (25)	Refluxo	24	[c]
4	Hidrólise Ácida H ₂ SO ₄ 98 % (10 mL)	H ₂ O (25)	Refluxo	24	[c]
5	Hidrólise Ácida HCl 37 % (15 mL)	EtOH (25)	t.a.	4	[c]
6	Hidrólise Ácida HCl 37 % (15 mL)	EtOH (25)	t.a.	20	[c]
7	Hidrólise Ácida HCl 37 % (2 mL)	EtOH (25)	Refluxo	48	[c]

[a] As reações foram conduzidas empregando 1 mmol do composto **27i**. [b] Não ocorreu a hidrólise desejada, sendo recuperado o material de partida **27i**. [c] Mistura complexa.

Diante destes resultados, empregou-se o composto **27i** em reações de condensação com: *i*) o dinucleófilo etilenodiamina; e *ii*) o composto isoniazida (Esquema 90). Entretanto, nas condições reacionais empregadas, recuperou-se o material de partida **27i**, conforme descrito na Tabela 67.

Esquema 90:

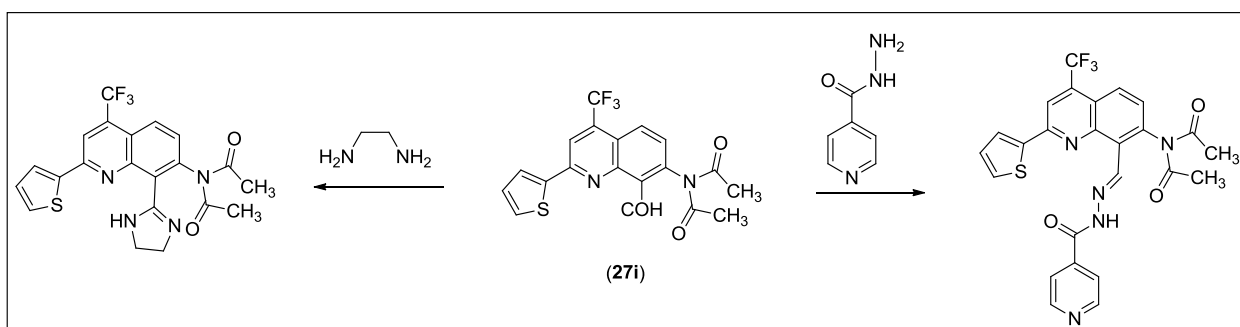


Tabela 67 – Condições reacionais empregadas utilizando o precursor **27i**.

Reação ^[a]	Precursor Nucleofílico	Catalisador (10 gts)	Solvente (ml)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
1	Etilenodiamina	^[b]	EtOH (25)	Refluxo	48	^[c]
2	Etilenodiamina	HCl	EtOH (25)	Refluxo	48	^[c]
3	Etilenodiamina	HCl	EtOH (25)	Refluxo	72	^[c]
4	Etilenodiamina	Et ₃ N	DMF (15)	90	72	^[c]
5	Etilenodiamina	Et ₃ N	DMF (15)	refluxo	72	^[c]
6	Isoniazida	AcOH (10 mL)	EtOH (25)	Refluxo	48	^[c]

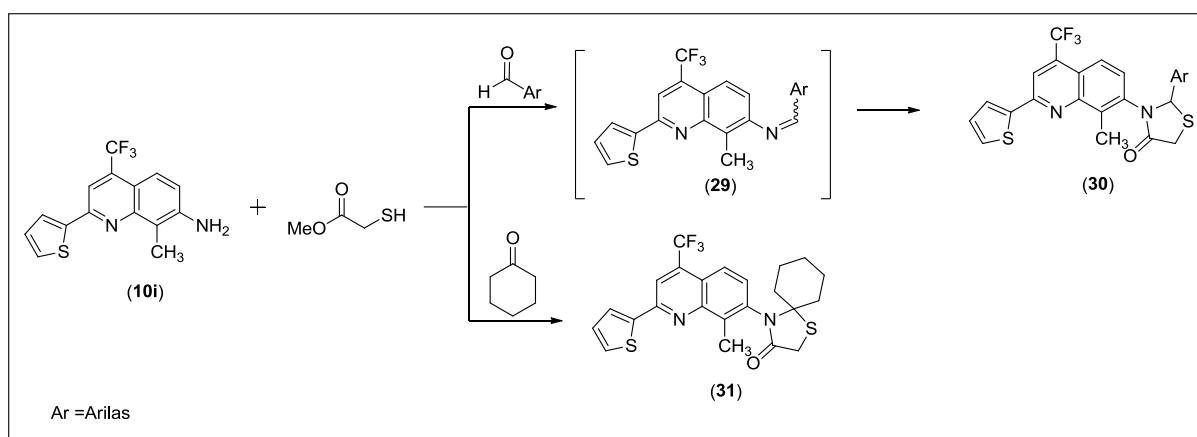
[a] As reações foram conduzidas empregando 1 mmol do composto **27i**. [b] Ausência de catalisador. [c] Recuperação do material de partida (**27i**).

3.4.3 Amino-heterociclos 4 e 10 em Reações Multicomponentes

A busca por reações multicomponentes (RMCs) aplicáveis à formação de novas arquiteturas estruturais, podendo variar dos mais simples aos mais complexos compostos de interesse sintético e biológico, é um foco de pesquisa crescente desde 1850, quando Strecker, de forma pioneira, relatou em seu trabalho um novo método para obtenção de α -aminoácidos a partir da reação entre um aldeído, amônia e uma fonte de cianeto.¹³⁶ Desde então, RMCs consistem em um dos melhores instrumentos disponíveis para a preparação de grandes bibliotecas de compostos heterocíclicos. Assim, como parte deste estudo foi avaliado o emprego dos amino-heterociclos previamente obtidos **4** e **10** como blocos construtores em RMCs.

Inicialmente avaliou-se o comportamento do amino-heterociclo **10i** em RMCs empregando metiltiolglicolato e: *i*) a aldeídos, visando a construção de sistemas *N,S*-heterotricíclicos **30**; ou *ii*) cetonas cíclicas, visando desenvolver uma rota sintética para a construção de sistemas espiro-*N,S*-heterotricíclicos **31** (Esquema 91).¹³⁷ Conforme descrito na Tabela 68, sob as condições reacionais convencionais empregadas apenas o intermediário imina **29** é isolado.

Esquema 91:



¹³⁶ a) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27. b) Merino, P.; Marqués-López, E.; Tejero, T.; Herrera, R. P. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1219.

¹³⁷ a) Liesen, A. P.; de Aquino, T. M.; Góes, A. J. S.; de Lima, J. G.; de Faria, A. R.; Alves, A. J. *Quim. Nova* **2008**, 31, 369. b) Reddy¹, C. S.; Devi¹, M. V.; Kumar¹, G. R. L.; Rao¹, S.; Nagaraj, A. J. *Heterocycl. Chem.* **2011**, 48, 176. c) Chopde, H. N.; Pagadala, R.; Meshram, J. S.; Jetli, V. J. *Heterocycl. Chem.* **2011**, 48, 1323.

Tabela 68 - Condições reacionais empregadas para as RMCs envolvendo **10i**, metiltiolglicolato e aldeído/cetona.

Reação (N ^o) ^[a]	Composto Carbonilado	Solvente (15 mL)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Benzaldeído	Tolueno	refluxo	24	29im (55)
2	Benzaldeído	EtOH	refluxo	24	29im (62)
3	Saliciladeído	Tolueno	refluxo	24	29in (65)
4	Saliciladeído	EtOH	refluxo	24	29in (78)
5	Saliciladeído	Tolueno ^[b]	refluxo	24	[c]
6	Saliciladeído	EtOH ^[b]	refluxo	24	[c]
7	Ciclohexanona	EtOH	refluxo	24	[d]
8	Ciclohexanona	Tolueno ^[b]	refluxo	24	[d]

[a] Reações conduzidas empregando 1 mmol de **10i**, 1 mmol de metiltiolglicolato e 1 mmol de aldeído/cetona. [b] Reações conduzidas na presença de I₂. [c] Mistura complexa não identificada. [d] Recuperação dos materiais de partida.

Reagentes organoboro, por sua vez, têm sido amplamente explorados na síntese orgânica como uma ferramenta adequada para a formação de novas ligações C – C. Através do emprego de ácidos borônicos como reagentes em processos envolvendo os adutos de aminas com aldeídos Petasis e col.¹³⁸ desenvolveram um novo e versátil tipo de RMCs onde o passo irreversível é a formação de uma nova ligação C – C. De acordo com Petasis e col.,¹³⁸ a reação consiste na formação de uma imina ou um imínio, após a condensação de um aldeído com uma amina primária ou secundária, respectivamente. Esta ligação dupla C=N reage com o ácido borônico fornecendo a amina derivada secundária ou terciária. Apesar do comportamento inerte do ácido borônico frente ao grupo funcional aldeído, a reação entre este e a imina (ou o imínio) é extremamente facilitada pela presença de um grupo funcional OH adjacente que ativa o ácido borônico através da formação de um sal quartenário de boro, que é capaz de transferir o substituinte de boro a imina ou a porção de imínio.¹³⁸

¹³⁸ Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583.

A utilização de amins secundárias têm sido mais eficiente quando comparada com as primárias, uma vez que esta última geralmente conduz a baixos rendimentos, devido à menor reatividade da imina em comparação com o imínio formado a partir da amina secundária. No entanto, as amins primárias volumosas podem ser empregadas e, geralmente, os rendimentos obtidos são moderados quando os ácidos borônicos mais reativo são utilizados.¹³⁹ Desta maneira, avaliou-se o comportamento do composto **10i** em RMCs com salicilaldeído e ácido fenilborônico. Conforme descrito na Tabela 69 e Esquema 92, sob condições reacionais convencionais,¹³⁹ apenas a imina **29in** é isolada. Um estudo futuro, que envolva o emprego de outros componentes borônicos, como os derivados ácidos vinil borônicos, simultaneamente a otimizações quanto à metodologia e à natureza do aldeído, como por exemplo, o uso de glicolaldeído, possa conduzir a síntese dos compostos desejados.

Esquema 92:

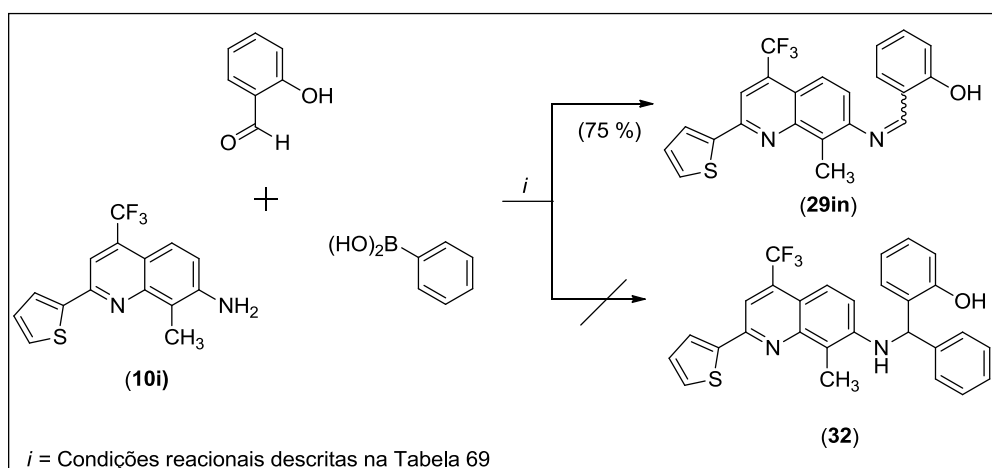


Tabela 69 - Condições reacionais empregadas para as RMCs envolvendo **10i**, salicilaldeído e ácido fenilborônico.^[a]

Reação (N ^o) ^[a]	Solvente (15 mL)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	EtOH	t.a.	24	29in (51)
2	EtOH	refluxo	24	29in (75)
3	Tolueno	90	24	29in (48)

[a] Reações conduzidas empregando 1 mmol dos reagentes.

¹³⁹ Petasis, N. A.; Boral, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 539.

3.4.4 Síntese de Filamentos Lineares com Potencial Emprego para a Síntese de Rotaxanos

Levando em consideração os resultados apresentados anteriormente, os quais demonstram que: *i*) as reações entre os amino-heterociclos **4** e **10** com 0,5 equivalente de dicloreto de ácido succínico conduzem a pirrolidin-2,5-dionas arila-substituídas **20e** e **21i**; *ii*) os amino-heterociclos **4** e **10** em reações de condensação com aldeídos aromáticos conduzem as respectivas bases de Schiff, avaliou-se uma rota alternativa para a síntese de filamentos lineares **36-38** através do impedimento da reação de acilação intramolecular mediante a reação inicial entre o amino grupo e aldeídos aromáticos em presença de agente redutor para a obtenção de aminas secundárias como produtos **34**, **35** e, posterior reação de acilação intermolecular com o reagente dicloreto de ácido succínico (Figura 71). Além disso, buscou-se a obtenção de aminas secundárias a partir de reações de substituição nucleofílica entre os compostos clorados **8** e aminas primárias arila-substituídas (Figura 71).

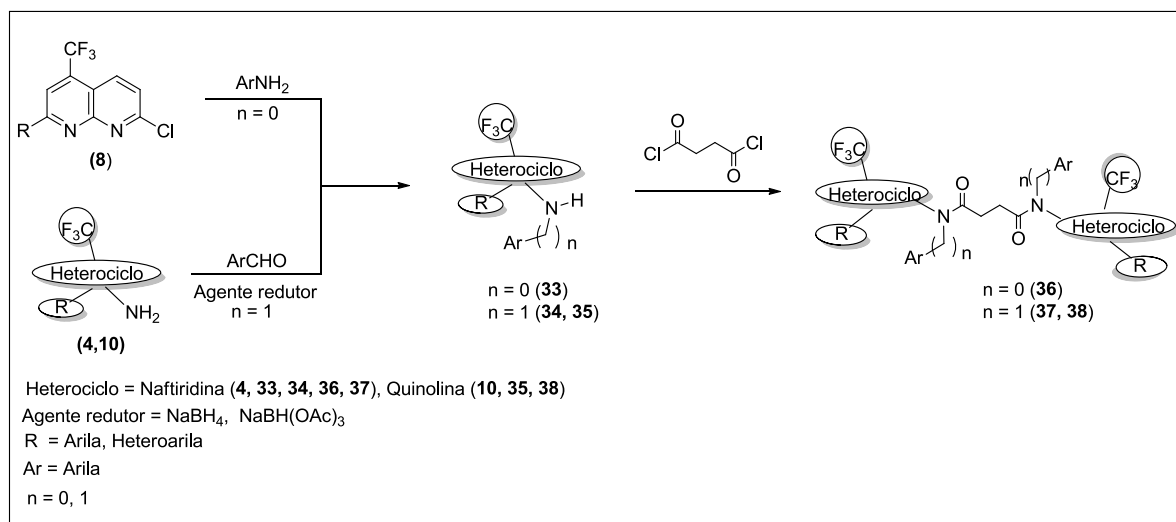
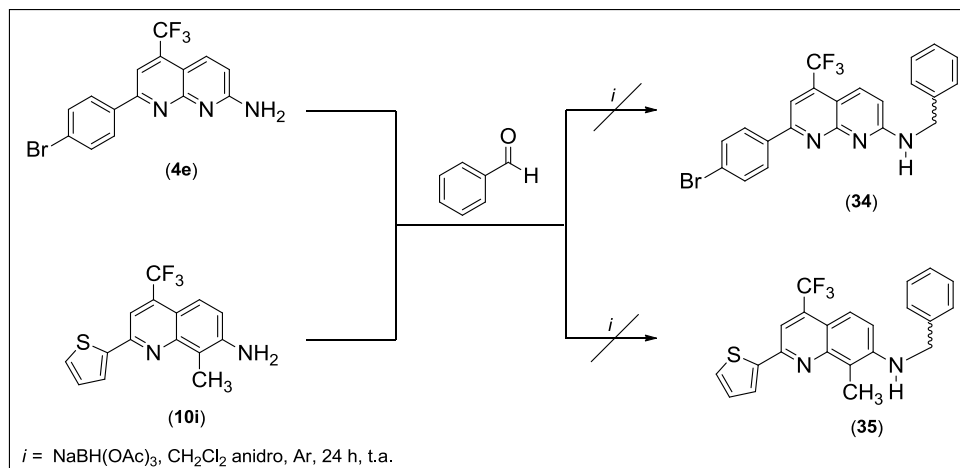


Figura 71 – Representação genérica da proposta sintética de rota alternativa para a obtenção de filamentos lineares **36-38**.

Para a obtenção das aminas secundárias a partir de reações com aldeídos inicialmente empregou-se a metodologia via reação de aminação redutiva descrita por Osipova e col.¹⁴⁰ No entanto, observou-se que procedendo as reações entre os amino-heterociclos **4e** e **10i** e benzaldeído em presença do agente redutor NaBH(OAc)₃ em CH₂Cl₂ anidro como solvente, atmosfera de argônio, a temperatura ambiente por um período de 24 horas, o respectivo

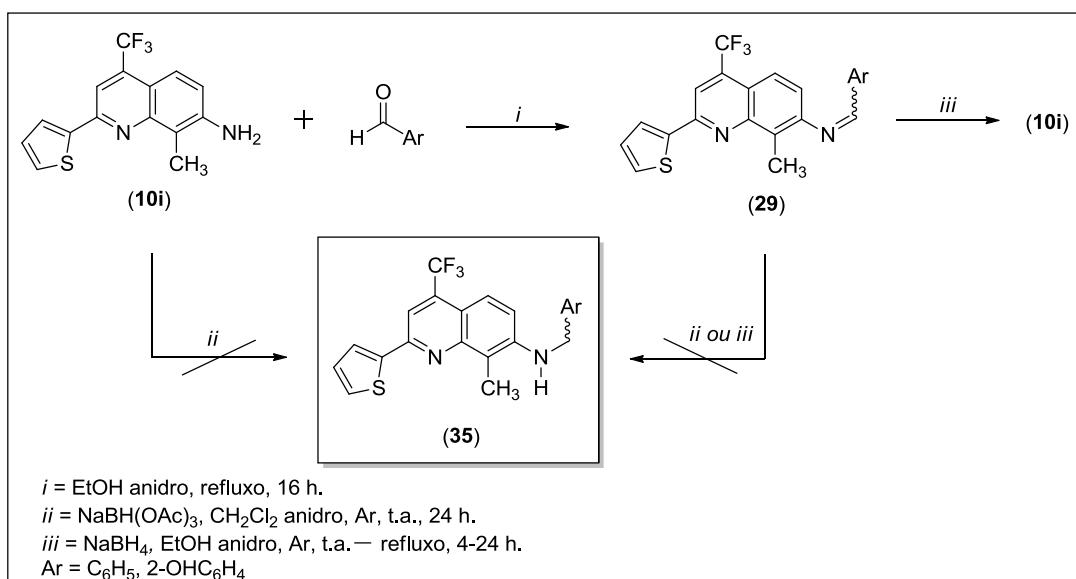
material de partida foi recuperado, não ocorrendo a formação do intermediário imina e, por conseguinte, os compostos **34** e **35** não foram isolados. (Esquema 93).

Esquema 93:



Então, as iminas **29** obtidas das reações entre o precursor **10i** e aldeídos foram submetidas a reações com agentes redutores (NaBH₄, NaBH(OAc)₃) segundo metodologias similares às descritas na literatura.^{140,141} No entanto, sob as condições reacionais empregadas observou-se apenas a hidrólise e recuperação dos materiais de partida (Esquema 94, Tabela 70).

Esquema 94:



¹⁴⁰ Osipova, E. Y.; Rodionova, A. N.; Simenela, A. A.; Belousova, Y. A.; Nikitina, O. M.; Kachalad, V. V. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2012**, *16*, 1225.

Tabela 70 - Condições reacionais empregadas na redução da função imina do composto **29**.

Reação (N ^o) ^[a]	ArCOH	Agente Redutor	Solvente anidro (20 mL)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	2-OHC ₆ H ₄	NaBH ₄	EtOH	t.a.	4	[c]
2 ^[b]	2-OHC ₆ H ₄	NaBH ₄	EtOH	t.a.	4	[c]
3 ^[b]	2-OHC ₆ H ₄	NaBH ₄	EtOH	refluxo	24	[d]
4 ^[b]	2-OHC ₆ H ₄	NaBH(OAc) ₃	CH ₂ Cl ₂	t.a.	8	[e]
5 ^[b]	2-OHC ₆ H ₄	NaBH(OAc) ₃	CH ₂ Cl ₂	t.a.	24	[d]
6 ^[b]	C ₆ H ₅	NaBH(OAc) ₃	CH ₂ Cl ₂	t.a.	24	[d]

[a] Reações conduzidas empregando 1 mmol da imina **29**. [b] Sob atmosfera de argônio. [c] Mistura de compostos. [d] Hidrólise e obtenção do composto **10i**. [e] Recuperação do material de partida **29**.

3.4.4.1 Purificação dos compostos **29**

Os compostos **29**, após serem isolados do meio reacional apresentaram-se como sólidos estáveis com coloração bege (**29in**) e laranja (**29im**), em rendimentos de 62 – 75 %. As estruturas dos compostos **29** foram estabelecidas com base nos dados de espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C {¹H}. Pela técnica de RMN de não foi possível determinar a configuração espacial destes compostos (*E* ou *Z*). Além disso, cabe destacar que foram isolados sob a forma de pó, não sendo sólidos cristalinos, impossibilitando desta maneira um estudo através de difração de Raios-X. A Tabela 71 mostra os rendimentos, os pontos de fusão e dados de análise elementar (C H N) para os compostos **29**.

Tabela 71 - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos **29**.

Composto	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp. (%)		
				C	H	N
29in	62	108-110	C ₂₂ H ₁₅ F ₃ N ₂ S	66,65	3,81	7,07
			(396,09)	66,55	3,86	7,15
29im	75	160-162	C ₂₂ H ₁₅ F ₃ N ₂ OS	64,07	3,67	6,79
			(412,09)	64,02	3,74	6,86

[a] Rendimento dos produtos recristalizados.

¹⁴¹ Arancibia, R.; Dubar, F.; Pradines, B.; Forfar, I.; Dive, D.; Klahn, A. H.; Biot, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 8085.

3.4.4.2 Identificação do composto **29im**

O espectro de RMN de ^1H registrado em CDCl_3 para o composto **29im** (Figura 72) mostra na região de 13,31 ppm o singlete referente ao deslocamento químico do hidrogênio ligado ao átomo de oxigênio (O-H). O sinal característico ao deslocamento químico do hidrogênio vinílico da imina ($\text{N}=\text{CH}$) é exibido como um singlete em 8,68 ppm. O singlete característico do hidrogênio H-3, é observado em 8,00 ppm, sobreposto ao sinal de um dos hidrogênios do anel 2-tienila. O deslocamento químico do hidrogênio H-5 é representado por um dubleto em 7,79 ppm, com $J = 9$ Hz. Na região de 7,53–7,39 ppm o espectro exibe um multipletto referente a um hidrogênio 2-tienila e dois hidrogênios aromáticos do anel benzênico. Na região de 7,18 ppm o espectro mostra o tripleso com $J = 4$ Hz referente ao deslocamento do hidrogênio 2-tienila. Em 7,09 ppm exibe um dubleto com $J = 9$ Hz referente ao H-6. Na região de 7,06–6,96 exibe um multipletto referente a um hidrogênio do anel aromático. Em campo mais alto, o espectro exibe o singlete referente ao deslocamento dos hidrogênios do grupo metila (CH_3), em 2,90 ppm.

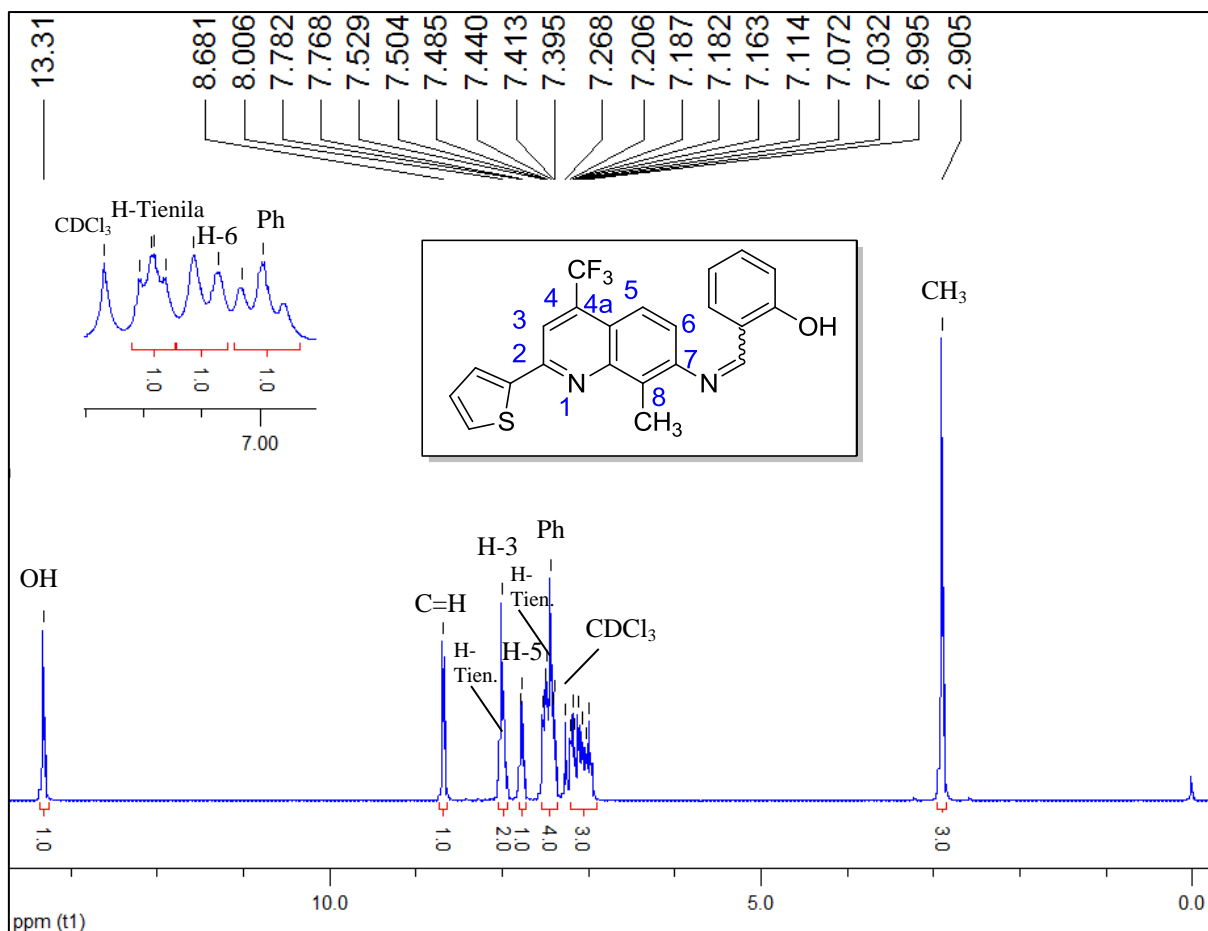


Figura 72 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-(2-hidroxi-benzilideneamino)-8-metil-4-trifluormetil-2-(2-tienil)quinolina (**29im**), registrado em CDCl_3 .

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ registrado em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **29** (Figura 73) apresenta na região de 164,7 ppm o sinal referente ao deslocamento químico do carbono vinílico da função imina (CH). Os sinais referentes aos deslocamentos químicos dos carbonos do anel aromático fenol são visualizados nas regiões: 160,8; 134,0; 132,8; 120,6; 119,5 e 117,1 ppm. Exibe três sinais na região de 151,3; 148,1 e 147,7 ppm referentes aos carbonos C-7, C-8a e C-2, respectivamente. Os carbonos do anel 2-tienila, substituinte ligado ao carbono C-2, exibem sinais característicos nas regiões de 144,3; 131,0; 129,0 e 128,6 ppm. O sinal do carbono C-4 ligado ao grupo CF_3 aparece em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz na região de 134,2 ppm. Na região de 129,8 ppm observa-se o sinal referente ao C-5. Os sinais referentes ao deslocamento do grupo trifluormetílico (CF_3) aparecem como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz na região de 123,7 ppm. O C-6 apresenta deslocamento químico em 122,1 ppm. O sinal do C-4a é exibido no espectro como um sinal não bem resolvido aparecendo um dubleto com $^3J_{\text{C-F}} = 1$ Hz na região de 119,9 ppm. O sinal do carbono C-8 é observado na região de 119,6 ppm. O sinal do C-3 é exibido no espectro como um quarteto com $^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz na região de 114,4 ppm. O grupo CH_3 apresenta deslocamento químico em 12,2 ppm.

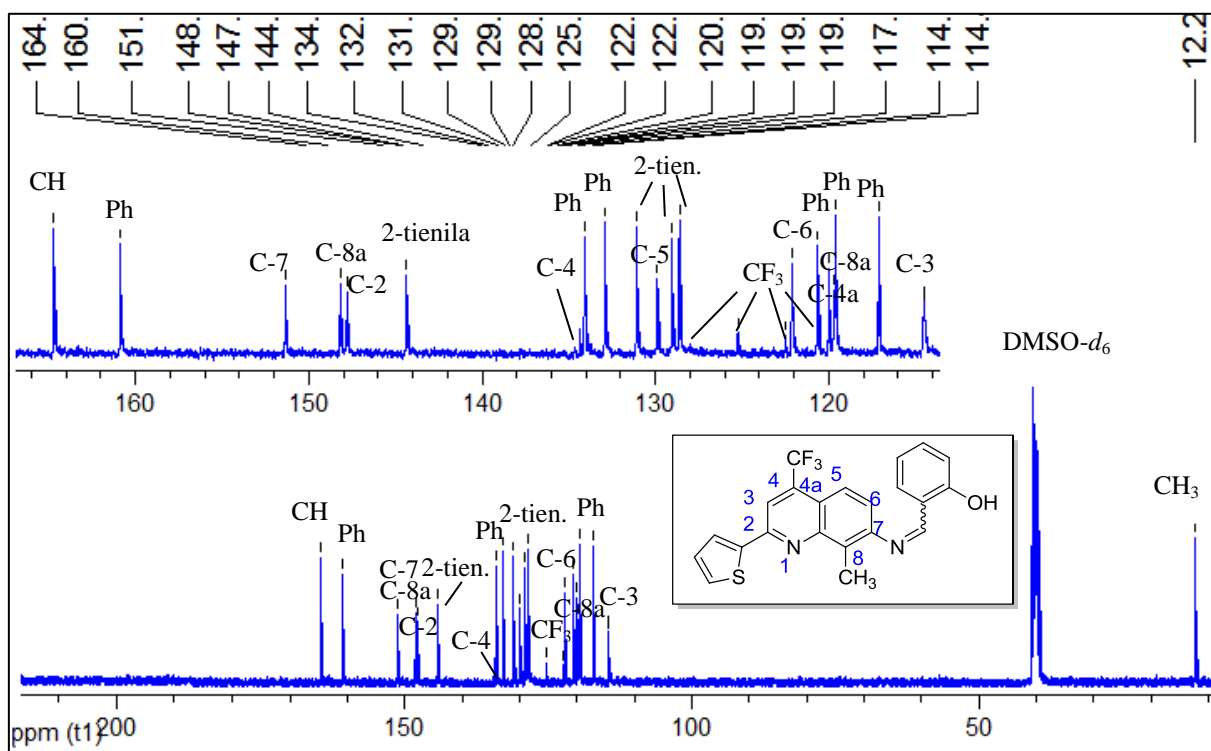


Figura 73 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 7-(2-hidroxibenzilideneamino)-8-metil-4-trifluormetil-2-(2-tienil)quinolina (**29im**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

3.5 Considerações Gerais da Reatividade de 1,3-FDA, 2,6-DAP e 2,6-DAT e 4-Alcóxi-4-4-alcquila[arila(heteroarila)]-1,1,1-triflúor-3-alcuen-2-onas (1a-i)

Considerando a importância biológica e o emprego de amino-heterociclos como material de partida para a síntese de diversas moléculas, o desenvolvimento de novas abordagens sintéticas permanece uma área de pesquisa promissora. Sabe-se que há uma dificuldade de controle regioquímico em reações envolvendo a síntese de estruturas com anéis piridínicos arila-geminados trifluormetil substituídos. Portanto, nossos estudos têm sido direcionados ao estabelecimento de protocolos para reações de ciclocondensação regioseletivas do tipo *C-C* e/ou *N-C*. Desta forma, selecionamos três diamino arenos para a realização do estudo comparativo da reatividade com 4-alcóxi-4-alcquila[arila(heteroarila)]-1,1,1-triflúor-3-alcuen-2-onas (**1**) (Figura 74).

As enonas **1**, apresentam dois centros eletrofílicos com reatividade diferenciada, sendo que o carbono olefínico C-4 é mais reativo que o carbono carbonílico. Devido ao grupo alcóxi que polariza a nuvem eletrônica em direção à carbonila, espera-se uma maior reatividade na posição β em presença de nucleófilos. Por sua vez, os dinucleófilos 1,3-FDA, 2,6-DAP e 2,6-DAT possuem dois centros nucleofílicos iguais (Figura 74). Assim, poderia se esperar que em reações com os blocos eletrofílicos **1**, sob condições reacionais brandas, conduzissem à síntese de compostos enaminoacetônicos mono- e/ou dissustituídos.

Primeiramente empregou-se o dinucleófilo 1,3-FDA, o qual apresenta um átomo de carbono na posição *orto* aos amino grupos. 1,3-FDA em reações de ciclocondensação do tipo *C-C* com compostos 1,3-dieletrofílicos pode conduzir a formação de diazatriciclos de estrutura linear (benzodipiridinas) ou angular (fenantrolinas). Posteriormente, estendeu-se o estudo com o intuito de verificar a regioseletividade das reações empregando o dinucleófilo 2,6-DAP, o qual possui um átomo de nitrogênio na posição *orto* aos amino grupos, de tal forma que pode conduzir a síntese de heterociclos de estrutura linear ou angular, em reações de *C*-ciclização e/ou *N*-ciclização, respectivamente. E por fim, buscando a proteção de uma posição no precursor aromático, empregou-se o 2,6-DAT, de forma a conduzir somente a síntese de sistemas lineares.

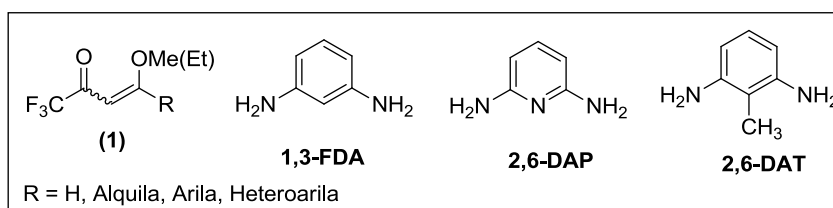


Figura 74 – Estrutura química dos precursores sintéticos.

Os dinucleófilos 1,3-FDA, 2,6-DAP e 2,6-DAT em reações com β -alcoxivinil cetonas trifluormetiladas (**1**), apresentaram diferentes reatividades quando empregados em proporção de 1:1 e 1:2 equivalentes, respectivamente.

O estudo inicial foi realizado com o precursor 1,3-FDA, pois este apresenta um carbono na posição *orto* aos amino grupos. De acordo com dados da literatura, a ciclização intramolecular e construção simultânea dos dois anéis piridínicos a partir de bis-enaminonas derivadas de 1,3-FDA podem proceder de duas maneiras levando a formação de diazatriciclos de estrutura linear (benzodipiridinas) ou angular (fenantrolinas).¹¹² Em reações de **1** com 1,3-FDA em proporção molar de 2:1, respectivamente, foram isolados compostos do tipo bis-enaminonas. Estes, quando aquecidos na presença de PPA, conduziram a síntese simultânea de 1,7-fenantrolinas e 7-aminoquinolinas.^{56,57} Além disso, verificou-se que o modo de ciclização para a bis-enaminona não substituída ($R = H$) difere quanto ao observado para as bis-enaminonas substituídas ($R \neq H$), nas mesmas condições de reação (Esquema 42).^{56,57} Deste modo, visamos obter estes mesmos compostos quinolínicos, porém empregando os reagentes em uma proporção molar de 1:1 e condições reacionais brandas. Ainda assim, verificou-se que a diss substituição é favorecida (Figura 75). Somente alguns compostos quinolínicos (**2**), decorrentes da ciclização intramolecular de apenas um dos *N*-substituintes da bis-enaminona simultaneamente à clivagem do outro *N*-substituinte e regeneração do amino grupo, foram obtidos com baixos rendimentos em meio etanol (Esquema 43).

As reações empregando os precursores 1,3-dieletrófilicos **1** e o dinucleófilo 2,6-DAP, na proporção molar de 1:1, favorecem a ciclocondensação do tipo C-C com formação direta dos compostos ciclizados 2-amino-1,8-naftiridina **4** (Figura 75). Vale ressaltar que reações descritas na literatura para enonas **1** com aminas aromáticas, empregando condições brandas levam a síntese dos compostos enaminocetônicos e não dos heterociclos.^{52,53,56,57,71e} Ao contrário do observado para 1,3-FDA, a formação do heterociclo **4** é favorecida, não sendo observado o produto de diss substituição bis-enaminocetônico. Demonstrando assim que, em comparação com 1,3-FDA, a presença do átomo de nitrogênio no dinucleófilo 2,6-DAP leva ao intermediário enaminocetônico com um dos amino grupos livre desativado, não reagindo com o precursor eletrofilico **1** e com o carbono aromático em *para* altamente reativo, levando a subsequente cicloaromatização regioseletiva (Esquema 44, Figura 75).

As reações empregando 2,6-DAT, sob as mesmas condições reacionais brandas usadas para os outros dinucleófilos, forneceram uma série de compostos enaminocetônicos monoss substituídos **9** como produtos majoritários (Figura 75), apenas traços de bis-

enaminonas simétricas foram obtidos como subprodutos (Esquema 61). Os compostos enaminocetônicos **9** em meio ácido (PPA), forneceram os produtos de ciclização quinolínicos tetrasubstituídos **10** (Esquema 66).

Em suma, um comparativo entre as reações dos dinucleófilos 1,3-FDA, 2,6-DAP e 2,6-DAT com **1**, empregando a proporção molar 1:1 em meio alcoólico, demonstra que 1,3-FDA favorece o produto de dissustituição bis-enaminocetônico, indicando que a medida que ocorre a monossustituição – formação de uma fração enaminona – o amino grupo livre permanece altamente reativo e reage com mais um equivalente de **1**. Já a presença do átomo de nitrogênio *orto* aos amino grupos do precursor aromático 2,6-DAP desativa o grupo NH₂ que permanece livre contribuindo para a ativação do carbono aromático de forma que favorece a ciclização e construção do sistema de anéis piridínicos arila-geminados (**4**). E, quando emprega-se um substituinte metila ligado ao carbono na mesma posição *orto* é possível isolar os compostos monossustituídos, com uma fração enaminona e um amino grupo livre, como produtos majoritários, verificando-se apenas traços das bis-enaminonas. Demonstrando assim, que o grupo NH₂ presente nos derivados de 2,6-DAT é mais reativo do que aquele nos derivados de 2,6-DAP, porém menos do que em derivados de 1,3-FDA.

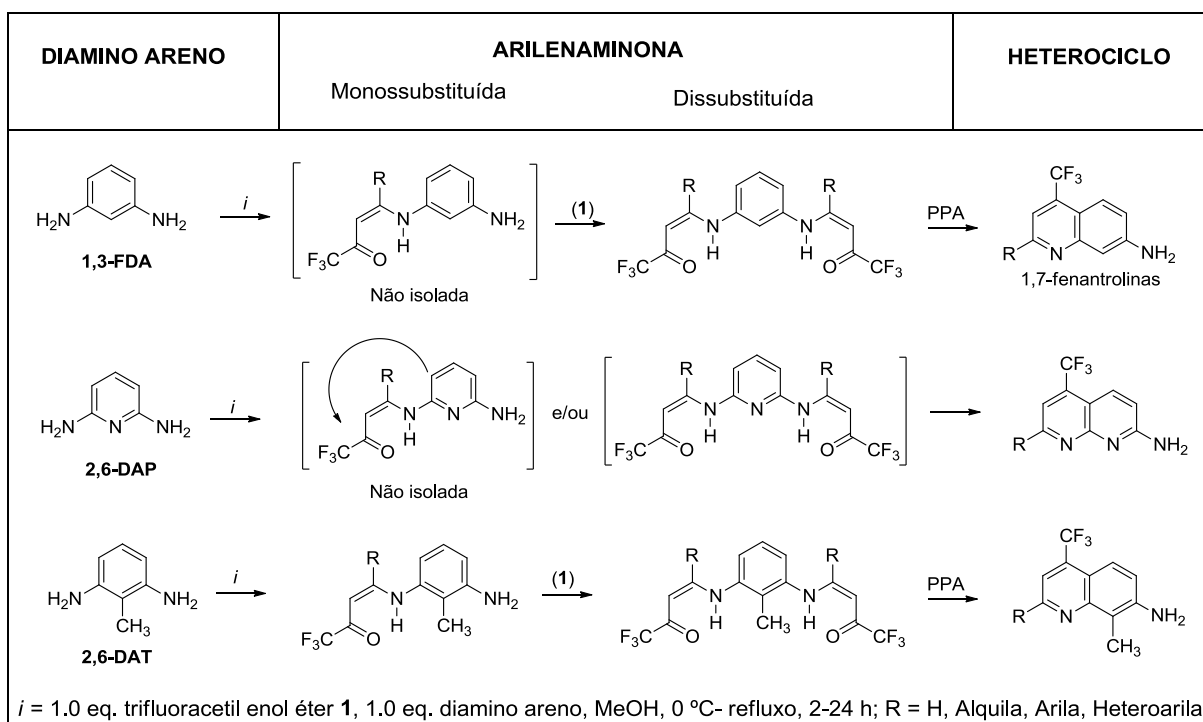


Figura 75 – Reações entre diamino arenos e **1**.

4 CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos propostos e analisando os resultados obtidos neste trabalho, através do qual projetou-se a obtenção de sistemas heterocíclicos inéditos a partir de reações de ciclização e derivatizações mediante o emprego de metodologias convencionais, pode-se fazer as seguintes conclusões:

- i. Quanto ao comportamento químico dos dinucleófilos 1,3-FDA, 2,6-DAP e 2,6-DAT em reação com β -alcoxivinil cetonas trifluormetiladas **1**, observou-se que apresentam diferentes reatividades quando empregados em proporção molar de 1:1.
 - As reações com 1,3-FDA conduzem a síntese preferencial de bis-enaminonas simétricas, não sendo possível isolar os produtos da monossubstituição.
 - As reações com 2,6-DAP favorecem a cicloaromatização com a obtenção direta dos heterociclos naftiridínicos (**4**), não sendo isolados intermediários enaminoacetônicos, exceto quanto $R = \text{CH}_3$ (**3b**), devido à rápida subsequente transformação aos compostos naftiridínicos **4**, mesmo sob condições fracamente ácidas.
 - Reações empregando 2,6-DAT favorecem a síntese direta das aminoquinolinas **10g-i** somente quando $R = 4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 2-furila e 2-tienila. Enquanto que para os demais substituintes R, em condições reacionais brandas, as enaminonas monossubstituídas **9a-f** foram isoladas.
 - Quanto às propriedades químicas das enaminonas isoladas **3b**, **3j** e **9a-f**, concluiu-se através dos dados experimentais identificados por RMN de ^1H que esses intermediários sintéticos apresentam configuração Z.
 - Quanto ao comportamento químico das enaminonas isoladas **3b**, **4j** e **9a-f**, em reação de ciclização em meio fortemente ácido (PPA), concluiu-se que a ciclização da enaminona **3b** derivada da 2,6-DAP conduz a mistura dos regioisômeros 1,8-naftiridinas 5- CF_3 (**4b**) e 7- CF_3 (**4b'**) substituídas, sem regioseletividade no fechamento dos anéis piridínico. Enquanto que, a reação de cicloaromatização do intermediário com substituinte ciclopenteno fundido à ligação C1-C2 da fração enaminona **3j** em meio PPA levou a síntese regioseletiva da cicloalca[b]-1,8-naftiridina **4j** com o grupo CF_3 em posição *para* ao átomo de nitrogênio do anel piridínico formado.

- Também pode ser observada a regioselectividade quando se emprega as enaminonas **9a-f** derivadas da 2,6-DAT em meio PPA, uma vez que conduzem a síntese de apenas quinolinas com o grupo CF_3 em posição *para* ao átomo de nitrogênio do anel piridínico formado, e nenhum outro análogo quinolínico é isolado ou observado nos experimentos de RMN de.
- ii. Poucos compostos naftiridínicos estão descritos na literatura, e nenhum dos métodos relatados para a síntese destes heterociclos emprega a estratégia adotada neste estudo. A partir de condições brandas de reação, a metodologia desenvolvida para as reações de heterociclização de **1** com 2,6-DAP permitiu a regioselectividade, bem como, a fácil introdução, em uma única etapa reacional de três substituintes simultaneamente ao núcleo naftiridínico: o grupo CF_3 na posição 5, um amino grupo na posição 2, bem como, um amplo escopo de substituintes na posição 7, além dos exemplos de cicloalcanos fundidos à ligação C6-C7 do anel naftiridínico **4**. Não se observou a formação de amino-pirimidinas **5**.
- iii. O estudo do comportamento dos compostos **4** em reações de diazotização, demonstrou que as diferentes condições ácidas empregadas influenciam decisivamente o comportamento químico da reação, podendo-se controlar a conversão de 2-amino-1,8-naftiridinas **4** em 1,8-naftiridin-2(1*H*)-onas **6** e 2-hidróxi-1,8-naftiridinas **7**. Subsequentemente, os derivados clorados **8** foram preparados a partir de reações de 1,8-naftiridin-2(1*H*)-onas **6** com tricloreto de fosforila.
- iv. A estratégia sintética desenvolvida permite a inserção de uma diversidade de substituintes (R) na construção regioselectiva do sistema quinolínico **10**. Além disso, os compostos **10** possuem substituintes NH_2 e CH_3 que podem ser explorados em importantes derivatizações, conforme demonstrado pela síntese dos compostos **18**, **19**, **21**, **27**, **29**, podendo levar a uma maior diversidade molecular de heterociclos nitrogenados trifluormetil substituídos de grande potencial para aplicações nas áreas farmacológicas e de materiais.
- v. Os compostos bis-enaminocetônicos derivados da 2,6-DAT **12** foram facilmente obtidos, ao contrário dos derivados da 2,6-DAP **11**, cujas reações com 2 equivalentes

de **1**, conduzem a síntese dos compostos ciclizados 2-amino-1,8-naftiridinas **4** ao invés das bis-enaminocetonas **11**. Observou-se que compostos 4-CF₃-7-aminoquinolinas **10** são formados pela reação de ciclização térmica da bis-enaminona **12** simultaneamente à hidrólise de um dos *N*-substituintes, não conduzindo ao sistemas *N*-heterotricíclicos **16** ou **16'**. Os compostos contendo a fração enaminocetônica ligada ao anel quinolínico **14** forma isolados, no entanto, em meio PPA, sofrem hidrólise regenerando o amino grupo (aminoquinolinas **10**) e gerando o análogo dicarbonílico, não sendo observada a recombinação e formação dos sistemas *N*-tricíclicos – acridinas **16'**.

- vi. As condições reacionais empregadas visando às reações de *C*-ciclização e construção de anéis de 5 e 6 membros em meio I₂ ou PPA, respectivamente, não favoreceram a obtenção dos sistemas *N*-heterotricíclicos.
- vii. As reações entre os amino-heterociclos **4** e **10** e 0,5 equivalente de dicloreto de ácido succínico conduzem aos heterociclos pirrolidin-2,5-dionas arila-substituídas **20e** e **21i** resultantes da ciclização intramolecular, ao invés dos filamentos lineares (**22e** e **23i**). As demais rotas alternativas empregadas para a síntese dos filamentos lineares **22e** e **23i** também não foram eficientes.
- viii. Através da síntese e caracterização do composto **27i** (79 %), mediante o emprego do agente oxidante SeO₂, demonstrou-se que é possível a oxidação da ligação alílica C – H em posição α ao sistema insaturado aromático (8-Me) quando dois grupos acetilas estão ligados ao átomo de nitrogênio (7-NR₂) – grupo funcional imida – em posição β ao substituinte CH₃ (8-Me). Quando na posição 7 do anel quinolínico está ligado um substituinte *N*-carbocíclico apenas traços dos respectivos 8-carbaldeído derivados foram observados. Nas reações de condensação empregando **27i** e reagentes nucleofílicos os materiais de partidas foram recuperados.
- ix. As RMCs empregando os amino-heterociclos **4** e **10** conduziram apenas a obtenção das respectivas bases de Schiff resultantes da condensação com aldeídos aromáticos.

Assim, foram desenvolvidas rotas simples, regioseletivas e de baixos custos para preparar naftiridinas e quinolinas tetrasubstituídas através de reações de cicloaromatização de uma variedade de enonas/enaminonas. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ foram suficientes para confirmar as posições de cada substituinte nos sistemas heterocíclicos formados. O isolamento e elucidação estrutural dos compostos foram de fundamental importância para a investigação e comprovação da regioseletividade no fechamento dos anéis na construção dos esqueletos naftiridínicos e quinolínicos mediante os meios reacionais empregados nestas sínteses. Além disso, os compostos sintetizados são promissores tanto do ponto de vista do potencial sintético quanto biológico, pois a presença do amino grupo livre, permite ampliar o escopo das aplicações através de importantes reações de derivatização. Reações de derivatização conduziram a novos compostos, demonstrando assim, a possibilidade de utilização dos compostos amino-heterocíclicos obtidos neste estudo como blocos precursores em síntese orgânica (Figura 76).

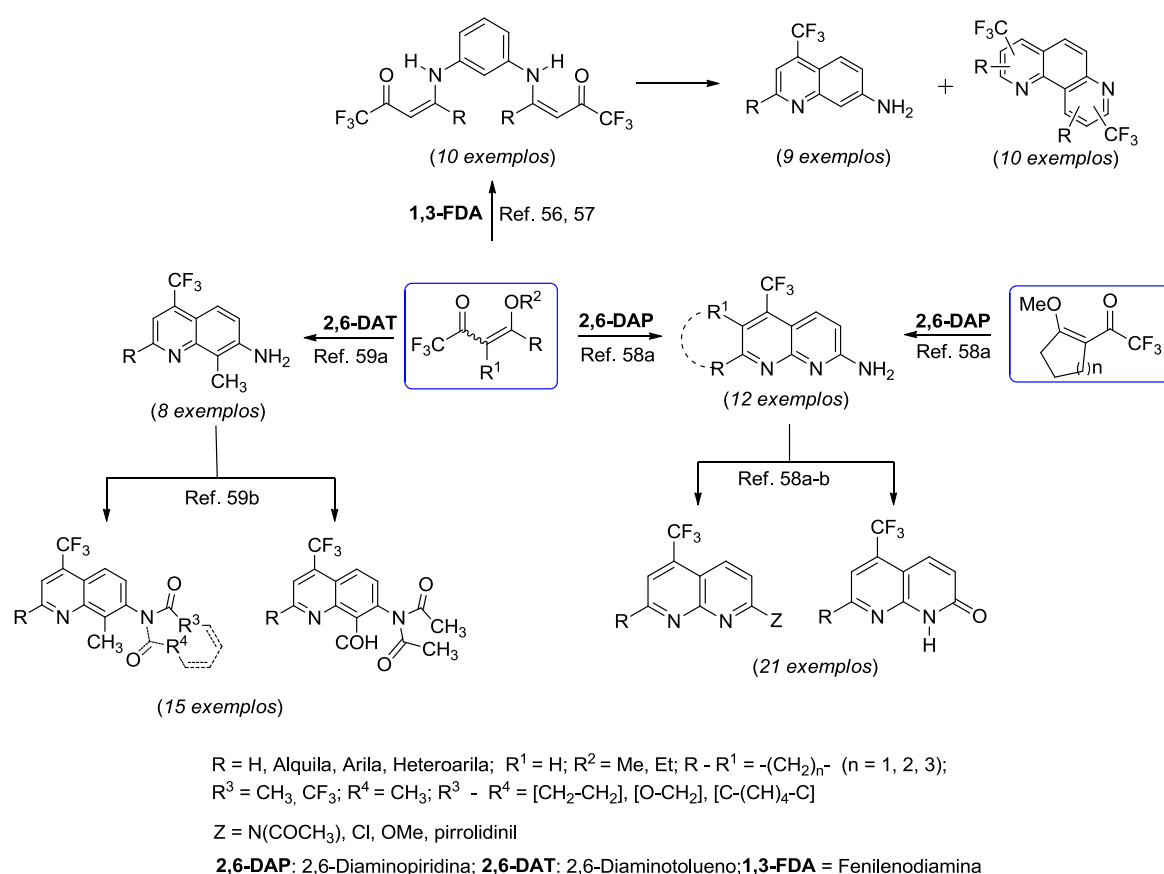


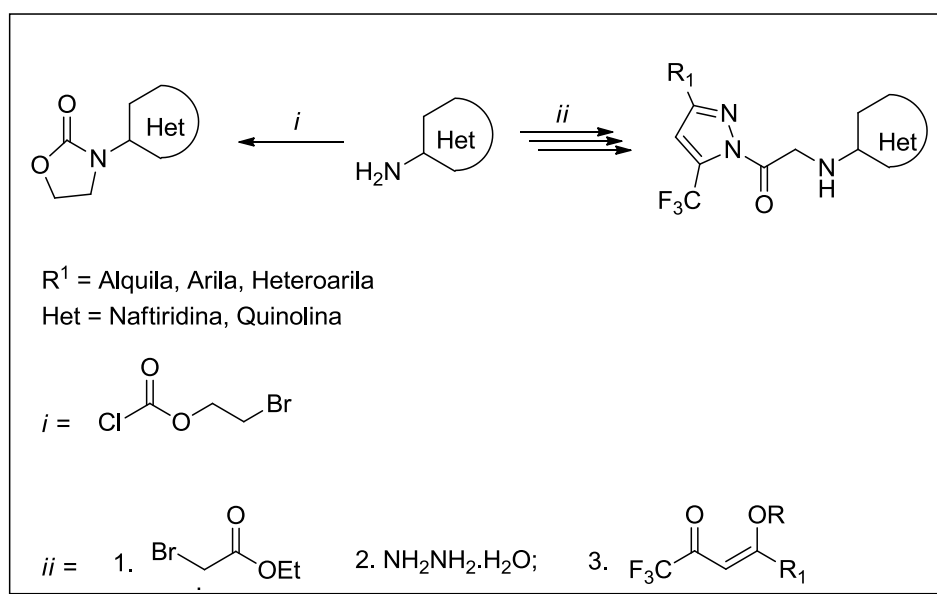
Figura 76 – Representação geral dos compostos sintetizados e descritos em artigos científicos.⁵⁶⁻⁵⁹

4.1 Sugestões para a Continuidade do Trabalho

Uma vez que, a proposta deste trabalho foi avaliar a obtenção de sistemas heterocíclicos inéditos mediante o emprego de metodologias convencionais e, conforme os resultados observados, sugere-se como complemento para um estudo futuro:

- i. Avaliação do emprego de outras metodologias sintéticas (irradiação de micro-ondas, irradiação de ultrassom, líquidos iônicos) visando a construção dos sistemas heterocíclicos contendo três anéis condensados (**15**, **16**).
- ii. Investigação quanto a potencial atividade biológica dos amino-heterociclos sintetizados (**4**, **10**), uma vez que, compostos quinolínicos e naftiridínicos similares a estes têm apresentado atividades farmacológicas diversificadas, estando presente na composição de inúmeros fármacos, principalmente, naqueles prescritos como antimaláricos. Além disso, a presença do grupo amino na estrutura dos compostos sintetizados (**4**, **10**) os torna intermediários para a preparação de novos compostos de interesse, podendo ser empregados como matéria-prima para a síntese de novos heterociclos tri- e tetracíclicos (Esquema 95).

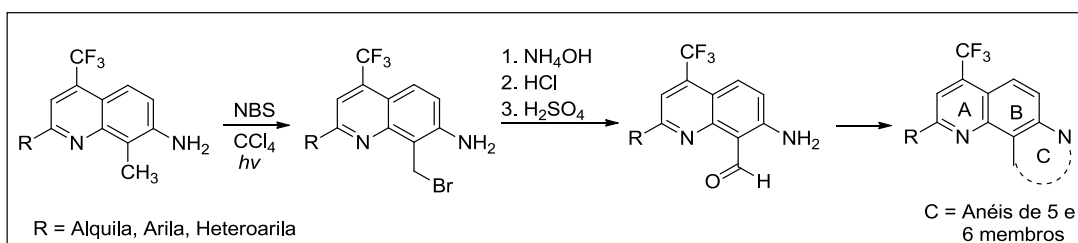
Esquema 95:



- iii. Desenvolvimento de uma alternativa para funcionalização das 8-metilquinolinas **10**, via reações de halogenação com NBS (Reação de Wohl-Ziegler), com a intenção de

obtenção dos compostos contendo grupos funcionais amino (NH_2) e aldoxila (COH) (Esquema 96), para a conjugação com aminoácidos de interesse, por exemplo. Uma vez que, estes derivados carbonílicos com grupamento amino livre são de grande potencialidade sintética, pois a presença da carbonila permite ampliar não só os tipos possíveis de funcionalizações como também o escopo das aplicações, podendo oferecer estudos prévios para possíveis interações com proteínas e outras moléculas de interesse biológico.

Esquema 96:



- iv. Desenvolvimento de metodologias para a complexação metálica, uma vez que derivados amino-quinolínicos e amino-naftiridínicos são reconhecidamente como potenciais ligantes e apresentam a capacidade de formar complexos estáveis com metais, sendo amplamente utilizados em química analítica. Além disso, tais compostos são interessantes modelos para estudos de metais em sistemas biológicos e, por conseguinte, podem contribuir para a compreensão estrutural e funcional do sítio ativo de metaloenzimas.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Reagentes, Solventes e Sais Desidratantes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo apresentaram qualidade técnica ou p.a., e/ou foram purificados segundo procedimentos usuais de laboratório (Tabela 72).⁸²

Tabela 72 - Lista de reagentes, solventes sais desidratantes utilizados.

1,3-Fenilenodiamina (Merck) ^[a]
2,6-Diaminopiridina (Merck) ^[a]
2,6-Diaminotolueno (Merck) ^[a]
Acetais sintetizados e purificados conforme técnicas descritas ^{37-40,46,64}
Acetato de Etila P.A. (Vetec)
Ácido clorídrico 37 % P. A. (Vetec) ^[a]
Ácido fosfórico 85 % P.A (Vetec) ^[a]
Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico dihidratado (Aldrich) ^[a]
Ácido sulfúrico 98 % P.A (Vetec) ^[a]
Ácido trifluoracético ^[a]
Álcool etílico P.A. (Vetec): destilado sobre magnésio e iodo
Álcool metílico P.A. (Vetec): destilado sobre magnésio e iodo
Anidrido acético ^[a]
Anidrido ftálico ^[a]
Anidrido trifluoracético (Vetec) ^[a]
Carbonato de sódio anidro ^[a]
Cetonas substituídas ^[a]
Cloreto de fosforila (Merck) ^[a]
Clorofórmio P.A. (Vetec): destilado e armazenado sobre P ₂ O ₅
Dimetilformamida P.A. (Vetec) ^[a]
Etil viniléter (Sigma-Aldrich) ^[a]
Hexano P.A. (Vetec) ^[a]
Hidróxido de amônio P.A. (Belga) ^[a]
Hidróxido de sódio P.A. (Belga) ^[a]
Pentóxido de Fósforo (Isofar) ^[a]
Piridina (Merck): destilada sob KOH
Sulfato de sódio anidro ^[a]
Trimetil ortoformiato (Aldrich) ^[a]

[a] Reagentes, solventes e sais desidratantes utilizados sem purificação prévia.

5.2 Aparelhos Utilizados

5.2.1 Espectroscopia de RMN de

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados em dois Espectrômetros: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C e BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C , na Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil.

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

5.2.2 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho Electrothermal Mel-Temp 3.0.

5.2.3 Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas (CG/EM)

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo à gás da HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5 % de PH ME Siloxane) - Temperatura máxima de 325°C - (30 m x 0.32 mm., 0.25 μm). Fluxo de gás Hélio de 2 mL / min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250 °C; Seringa de 10 μL , com injeção de 1 μL ; Temperatura inicial do forno de 70 °C por 1 min e após aquecimento de 12 °C por min até 280 °C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado impacto de elétrons de 70 eV ou ionização química

no espectrômetro de Massas. As análises foram realizadas na Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil.

5.2.4 Análise Elementar

As análises elementares foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo.

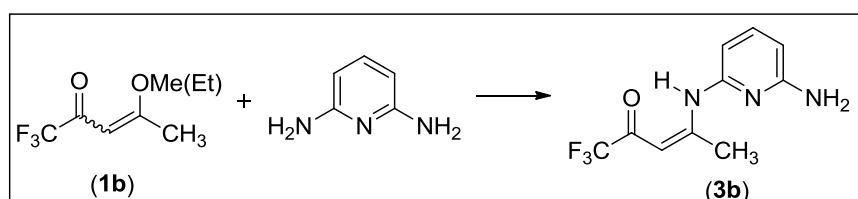
5.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos

5.3.1 Síntese de Acetais e Síntese de 4-Alcóxi-4-alkuila[arila(heteroarila)]-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas (1a-l)

As reações de acetalização e acilação foram realizadas de acordo com a literatura^{32,37-40,45,46,61,63,64,66,68,112}

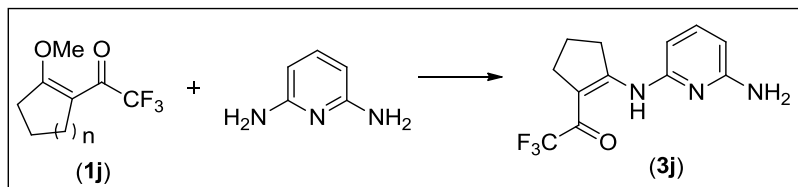
5.3.2 Reações Empregando 2,6-Diaminopiridina como Precursor Dinucleofílico

5.3.2.1 Síntese de (Z)-N-(5,5,5-trifluór-4-oxo-2-penten-2-il)-2,6-diaminopiridina (3b)



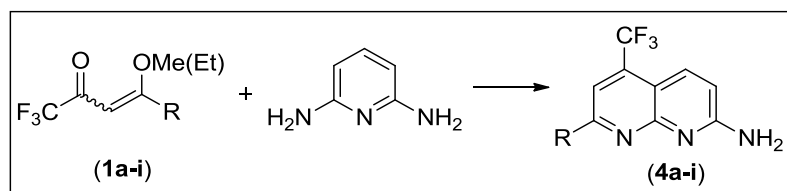
A um balão de 100 mL de uma boca, contendo uma solução de 2,6-diaminopiridina (0,54 g, 5 mmol) em metanol (25 mL), uma solução de **1b** (0,84 g, 5 mmol) em metanol (25 mL) foi adicionada gota a gota à 0 °C. A mistura permaneceu sob agitação magnética por 2 horas. Após este tempo, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Então, o resíduo escuro foi dissolvido em etanol à quente e, subsequentemente, resfriado em geladeira (4–8 °C, 24 h). O produto **3b** foi isolado como sólido marrom em rendimento de 58 % (0,28 g).

5.3.2.2 Síntese de 2-(6-aminopiridin-2-ilamino)-1-trifluoracetil-ciclopent-1-eno (3j)



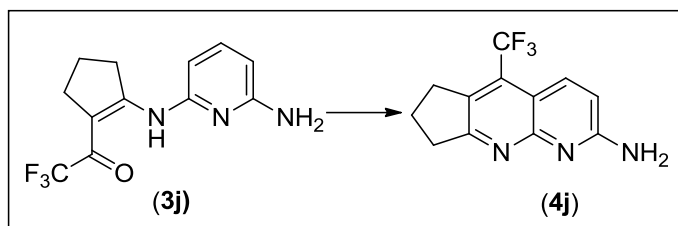
A um balão de 50 mL de uma boca, contendo uma solução de 2,6-diaminopiridina (0,22 g; 2 mmol) em metanol (20 mL), uma solução de **1j** (0,38 g, 2 mmol) em metanol (20 mL) foi adicionada gota a gota à 0 °C por um período de 2 horas. A mistura permaneceu sob agitação magnética por 24 horas à temperatura de refluxo. Após o final da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Então, o resíduo escuro foi dissolvido em etanol à quente e, subsequentemente, resfriado em geladeira (4–8 °C, 24 h). O produto **3j** foi isolado como sólido marrom em rendimento de 43 % (0,23 g; 0,86 mmol).

5.3.2.3 Síntese de 7-4-alkuila[arila(heteroarila)]-2-amino-5-trifluormetil-1,8-naftiridinas (4a-i)



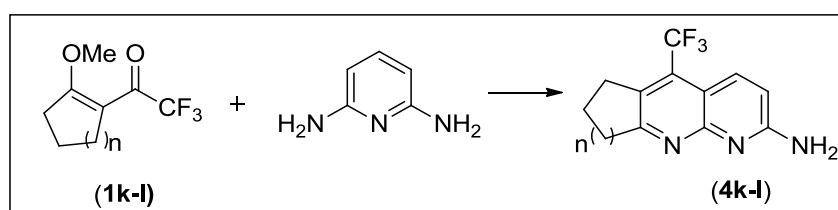
A um balão de 100 mL de uma boca, contendo uma solução de 2,6-diaminopiridina (1,08 g, 10 mmol) em metanol (40 mL), uma solução de **1a-i** (10 mmol) em metanol (40 mL) foi adicionada gota a gota à 0 °C por um período de 2 horas. A mistura permaneceu sob agitação magnética por 24 horas à temperatura de refluxo. Após este tempo, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Então, o resíduo escuro foi dissolvido em etanol à quente e, subsequentemente, resfriado em geladeira (4–8 °C, 24 h). Os sólidos **4a-i** foram isolados da solução resfriada por filtração a pressão reduzida. O composto **4a** foi purificado por coluna cromatográfica usando acetato de etila/*n*-hexano (1:2) como eluentes. Os produtos **4a-i** foram obtidos em rendimentos de 26–73 %.

5.3.2.4 Síntese de 2-amino-5-trifluormetil-7,8-diidro-6H-ciclopenta[*b*][1,8]naftiridina (**4j**)



Em um balão de 25 mL de uma boca adicionou-se à temperatura ambiente ácido fosfórico sobre o pentóxido de fósforo, de acordo com a seguinte relação: 0,8 mL H₃PO₄ : 1,2 g P₂O₅ (PPA). A seguir, sob constante agitação, aqueceu-se o sistema a uma temperatura de 90 °C, obtendo-se uma solução homogênea. O composto enaminona **3j** (0,27 g; 1 mmol) foi adicionado em pequenas porções sobre esta mistura, deixando-se reagir por 20 horas à temperatura de 90 °C. Após o término da reação, resfriou-se o sistema a temperatura ambiente. A mistura reacional foi tratada com gelo picado e com NH₄OH concentrado, até atingir pH = 8. O composto **4j** foi isolado da solução por filtração a pressão reduzida, como um sólido marrom, com 78 % de rendimento (0,2 g; 0,78 mmol).

5.3.2.5 Síntese de 2-amino-5-trifluormetil-cicloalca[*b*][1,8]naftiridinas (**4k**, **4l**)



A um balão de 50 mL de uma boca, contendo uma solução de 2,6-diaminopiridina (0,22 g, 2 mmol) em metanol (20 mL), uma solução de **1k-l** (2 mmol) em metanol (20 mL) foi adicionada gota a gota à 0 °C por um período de 2 horas. A mistura permaneceu sob agitação magnética por 24 horas à temperatura de refluxo. Após este tempo, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Os compostos **4k-l** foram purificados por coluna cromatográfica usando acetato de etila/*n*-hexano (1:2) como eluentes. Os produtos **4k-l** foram obtidos em rendimentos de 30–33 %.

5.3.2.6 Síntese de 1,8-naftiridin-2(1H)-onas **6c-f**, **6i**

Em um erlenmeyer de 250 mL contendo uma solução de 20 mL H₂SO₄ 98 % concentrado foram adicionados os compostos 2-amino-1,8-naftiridinas **4c-f**, **4i** (2 mmol). A mistura reacional foi agitada sob banho de gelo e sal, de modo a manter a temperatura rigorosamente entre 5 e 10 °C. Mantendo a agitação foi adicionado à mistura uma solução de NaNO₂ (0,36 g; 4 mmol) em 2 mL de água de água gelada, controlando a velocidade de adição de modo a manter a temperatura abaixo dos 10 °C (30 min.). Após a adição completa manteve-se a agitação por 1h 30 min. a temperatura ambiente. Ao término do tempo reacional adicionou-se 20 g de gelo picado e NH₄OH até pH = 8. O precipitado obtido foi filtrado e lavado com H₂O destilada. Os compostos **6c-f**, **6i** foram obtidos em rendimentos de 78 – 89 %.

5.3.2.7 Síntese de 2-hidróxi-1,8-naftiridinas **7d-f**, **7i**

Em um erlenmeyer de 250 mL contendo uma solução de 1 mL H₂SO₄ 98 % e 20 mL HCl 37 % foram adicionado os compostos 2-amino-1,8-naftiridinas **4d-f**, **4i** (2 mmol). A mistura reacional foi agitada sob banho de gelo e sal, de modo a manter a temperatura rigorosamente entre 5 e 10 °C. Mantendo a agitação foi adicionado à mistura uma solução de NaNO₂ (0,36 g; 4 mmol) em 2 mL de água de água gelada, controlando a velocidade de adição de modo a manter a temperatura abaixo dos 10 °C (30 min.). Após a adição completa manteve-se a agitação por 1h 30 min. a temperatura ambiente. Ao término do tempo reacional adicionou-se 20 g de gelo picado e NH₄OH até pH = 8. O precipitado obtido foi filtrado e lavado com H₂O destilada. Os compostos **7d-f**, **7i** foram obtidos em rendimentos de 78 – 86 %.

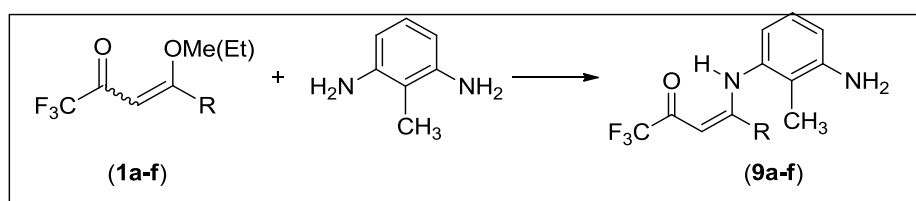
5.3.2.8 Síntese de 7-cloro-1,8-naftiridinas **8c-f**, **8i**

A um balão de 25 mL de duas bocas, contendo 0,5 mmol do composto 1,8-naftiridin-2(1H)-ona **6c-f**, **6i**, adicionou-se 3 mL de POCl₃. O sistema reacional permaneceu sob agitação em atmosfera de argônio a temperatura de refluxo (110 °C) por 3 horas. Ao término do tempo reacional adicionou-se 20 g de gelo picado e NH₄OH até pH = 8. O precipitado

obtido foi filtrado e lavado com H₂O destilada. Os compostos **8c-f**, **8i** foram obtidos em rendimentos de 76 – 91 %.

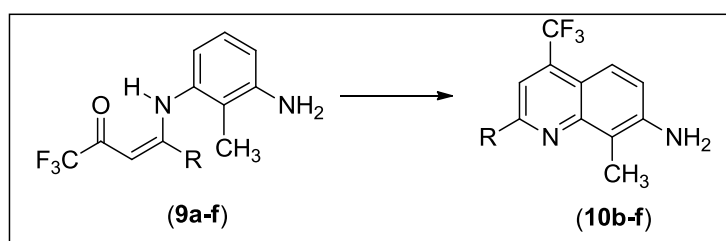
5.3.3 Reações Empregando 2,6-Diaminotolueno como Precursor Dinucleofílico

5.3.3.1 Síntese de (Z)-N-(oxotrifluoralquenil)-2,6-diaminotoluenos **9a-f**



A um balão de 50 mL de uma boca, contendo uma solução de 2,6-diaminotolueno (0,25 g, 2 mmol) em metanol (20 mL), uma solução de **1a-f** (2 mmol) em metanol (20 mL) foi adicionada gota a gota à 0 °C. A mistura permaneceu sob agitação magnética por 2 horas. Após este tempo, traços de bis-enaminonas foram isolados por filtração. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Então, o resíduo escuro foi dissolvido em etanol à quente e, subsequentemente, resfriado em geladeira (4–8 °C, 24 h). Os produtos **9a-f** foram isolados da solução resfriada por filtração a pressão reduzida, em rendimentos de 46 – 70 %.

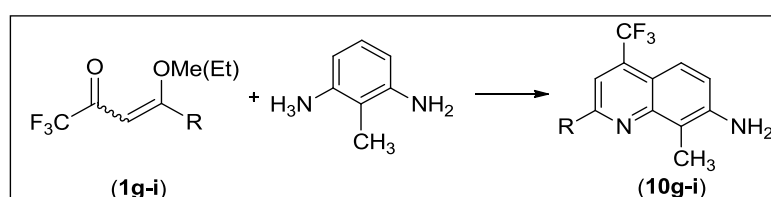
5.3.3.2 Síntese de 2-alkuila(arila)-7-amino-4-trifluormetil-8-metilquinolinas (**10b-f**)



Em um balão de 25 mL de uma boca adicionou-se a temperatura ambiente ácido fosfórico sobre o pentóxido de fósforo, de acordo com a seguinte relação: 0,8 mL H₃PO₄ : 1,2 g P₂O₅ (PPA). A seguir, sob constante agitação, aqueceu-se o sistema a uma temperatura de 90 °C, obtendo-se uma solução homogênea. Os compostos enaminonas **9a-f** (1 mmol) foram adicionados em pequenas porções sobre esta mistura, deixando-se reagir por 6 horas à

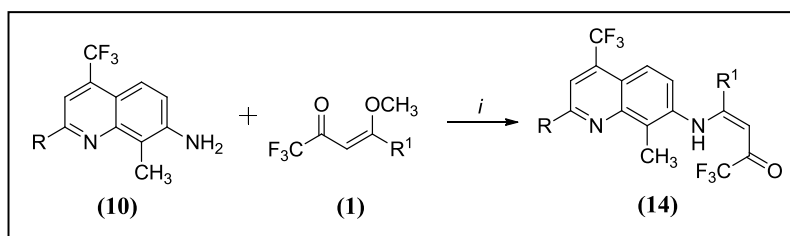
temperatura de 90 °C. Após o término da reação, resfriou-se o sistema a temperatura ambiente. A mistura reacional foi tratada com gelo picado e com NH₄OH concentrado, até atingir pH = 8. Os compostos **10b-f** foram isolados da solução por filtração a pressão reduzida (86–93 %).

5.3.3.3 Síntese de 7-amino-2-arila(heteroarila)-4-trifluormetil-8-metilquinolinas (10g-i)



A um balão de 100 mL de uma boca, contendo uma solução de 2,6-diaminotolueno (0,49 g, 4 mmol) em metanol (40 mL), uma solução de **1g-i** (4 mmol) em metanol (40 mL) foi adicionada gota a gota à 0 °C por um período de 2 horas. A mistura permaneceu sob agitação magnética por 24 horas à temperatura de refluxo. Após este tempo, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Então, o resíduo escuro foi dissolvido em etanol à quente e, subsequentemente, resfriado em geladeira (4–8 °C, 24 h). Os produtos **10g-i** foram isolados da solução resfriada por filtração a pressão reduzida (31–36 %). O composto **10i** foi recristalizado em clorofórmio (21 %).

5.3.3.4 Síntese de 7-amino-2-arila(heteroarila)-4-trifluormetil-8-metilquinolinas (14)

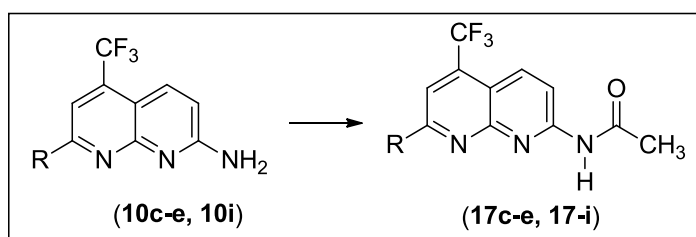


A um balão de 100 mL de uma boca, contendo uma solução do respectivo composto **10** (1 mmol) em DMF (20 mL), foi adicionado o precursor **1** (1 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética por 24 horas à temperatura de refluxo. Após este tempo,

o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Então, o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano, 3/10, v/v). Os produtos **14** foram obtidos em rendimentos de (73 – 89 %).

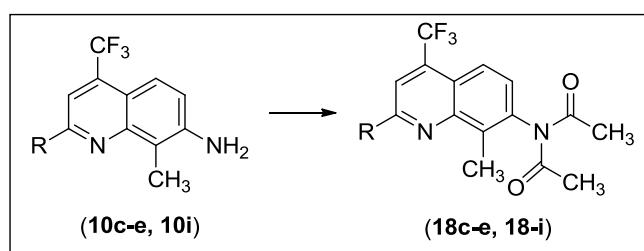
5.3.5 Reações de Derivatização

5.3.5.1 Síntese de 2-acetilamino-7-arila(heteroarila)-5-trifluormetil-1,8-naftiridinas (**17c-e**, **17-i**)



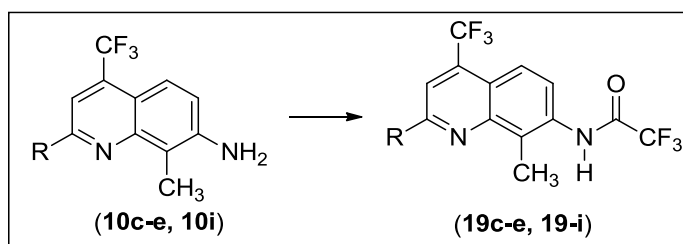
A um balão de 25 mL de uma boca, contendo 2-amino-1,8-naftiridinas **10c-e**, **10i** (2 mmol) foi adicionado 5 mL de anidrido acético. O sistema reacional foi refluxado à temperatura de 140 °C por 4 horas. Após este tempo, resfriou-se o sistema e os sólidos foram filtrados a pressão reduzida e lavados com água gelada, fornecendo os produtos acetamidas **17c-e**, **17i**, em rendimentos de 82 – 93 %.

5.3.5.2 Síntese de 7-diacetilamino-2-arila(heteroarila)-4-trifluormetil-8-metilquinolinas (**18c-e**, **18-i**)



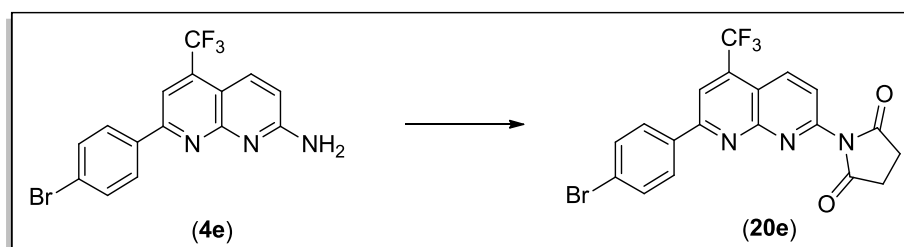
A um balão de 25 mL de uma boca, contendo 7-aminoquinolinas **10c-e**, **10i** (2 mmol), foi adicionado 5 mL de anidrido acético. O sistema reacional foi refluxado à temperatura de 140 °C por 4 horas. Após este tempo, resfriou-se o sistema e os sólidos foram filtrados a pressão reduzida e lavados com água gelada, fornecendo os produtos **18c-e**, **18i**, em rendimentos de 78 – 93 %.

5.3.5.3 Síntese de 7-trifluoracetilamino-2-arila(heteroarila)-4-trifluormetil-8-metilquinolinas (**19c-e**, **19i**)



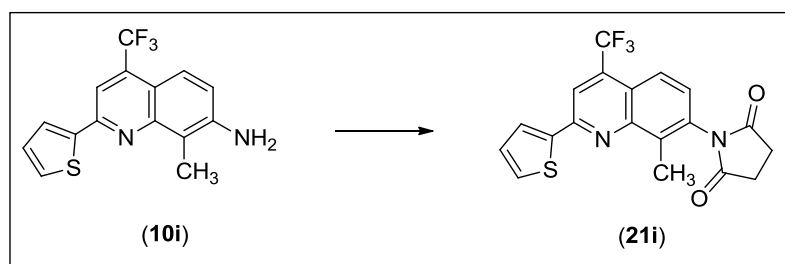
A um balão de 25 mL de uma boca, contendo 7-aminoquinolinas **10c-e**, **10i** (2 mmol) foi adicionado 8 mL de anidrido trifluoracético. O sistema reacional foi refluxado à temperatura por um período de 1 hora. Após este tempo, resfriou-se o sistema, adicionou-se 30 mL de H₂O gelada e NH₄OH até pH = 8. Os sólidos obtidos foram filtrados a pressão reduzida e lavados com H₂O fornecendo os produtos **19c-e**, **19i**, em rendimentos de 82–93 %.

5.3.5.4 Síntese de 1-(7-(4-bromofenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)pirrolidin-2,5-diona (**20e**)



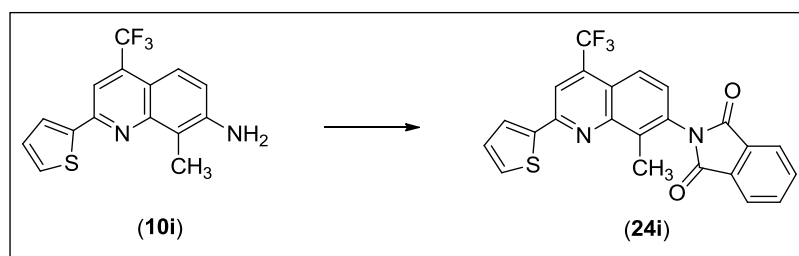
A um balão de 50 mL de duas bocas, contendo 2-amino-7-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (**4e**) (0,366 g; 1 mmol) foi adicionado THF anidro (10 mL), ET₃N (0,5 mL) e dicloreto de ácido succínico (0,153g; 1 mmol). O sistema reacional permaneceu sob atmosfera de argônio e agitação à temperatura ambiente por um período de 24 horas. Após este tempo procedeu-se a evaporação do solvente em rota-evaporador sob pressão reduzida. O produto **20e** foi purificado por coluna cromatográfica (CHCl₃/Hexano, 1:1), sendo obtido como um sólido marrom, com rendimento de 74 %.

5.3.5.5 Síntese de *N*-(4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolin-7-il)pirrolidin-2,5-diona (**21i**)



A um balão de 50 mL de duas bocas, contendo 7-amino-4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolina (**10i**) (0,308 g; 1 mmol) foi adicionado THF anidro (10 mL), Et_3N (0,5 mL) e dicloreto de ácido succínico (0,153g; 1 mmol). O sistema reacional permaneceu sob atmosfera de argônio e agitação à temperatura ambiente por um período de 24 horas. Após este tempo procedeu-se a evaporação do solvente sob pressão reduzida. O produto **21i** foi purificado por coluna cromatográfica (CHCl_3 /Hexano, 1:1), sendo obtido como um sólido marrom, com rendimento de 64 %.

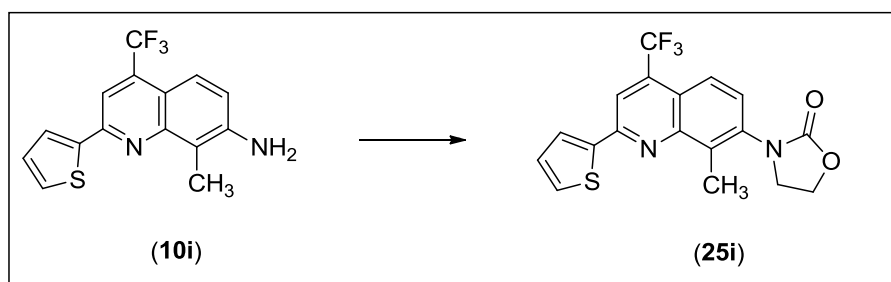
5.3.5.6 Síntese de 2-(4-(trifluormetil)-8-metil-2-(2-tienil)-quinolin-7-il)isoindolina-1,3-diona (**24i**)



A um balão de 50 mL de duas bocas, contendo uma solução de 7-amino-4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolina (**10i**) (0,308 g; 1 mmol) em Et_2O anidro (10 mL) foi adicionado anidrido ftálico (0,148g; 1 mmol). A mistura permaneceu sob agitação a temperatura de refluxo por um período de 18 horas. Após o final da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Após o final da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida ácido acético (10 mL) foi adicionado e a mistura mantida sob agitação e aquecimento em temperatura de refluxo por um tempo adicional de 18 horas. Ao final, adicionou-se gelo picado e NH_4OH concentrado até $\text{pH} = 8$. O precipitado obtido foi

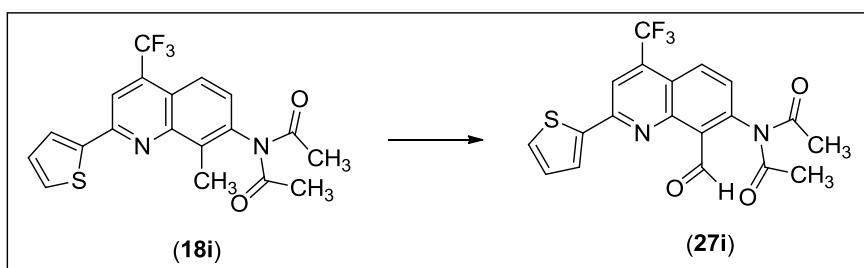
filtrado e recristalizado usando etanol 95% como solvente. O produto **24i** foi seco em dessecador sob P_2O_5 e obtido como um sólido bege em 70 % de rendimento.

5.3.5.7 Síntese de 3-(4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)-quinolin-7-il)oxazolidin-2-ona (**25i**)



A um balão de 50 mL de duas bocas, contendo uma solução de 7-amino-4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolina (**10i**) (0,308 g; 1 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL) foi adicionado 2-(bromoetil) cloroformiato (0,170 g; 1 mmol). A mistura permaneceu sob agitação a temperatura de 60 °C por um período de 5 horas. Após o final da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Então, MeOH (10 mL) e excesso de NaOH foram adicionados. A mistura foi mantida sob agitação e aquecimento em temperatura de refluxo por um tempo adicional de 24 horas. O produto obtido pela adição de gelo, foi filtrado, recristalizado usando $CHCl_3$ como solvente. O produto **25i** foi obtido como um sólido amarelo em 75 % de rendimento.

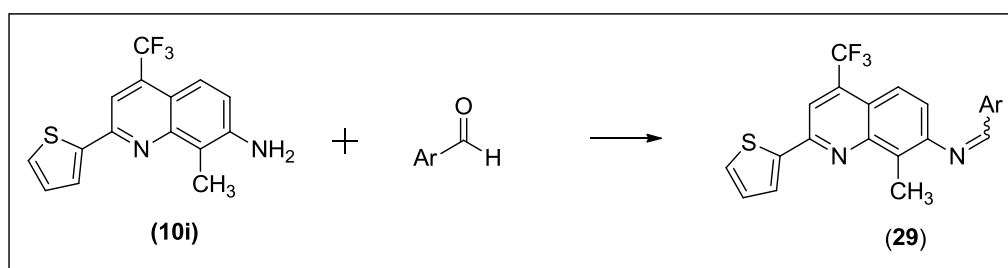
5.3.5.8 Síntese de N-acetil-N-(8-formil-4-trifluormetil-2-(2-tienil)quinolin-7-il)acetamida (**27i**)



A um balão de 50 mL de duas bocas, contendo 7-diacetilamino-4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolina (**18i**) (0,392 g; 1 mmol) foi adicionado o agente oxidante SeO_2 (0,166 g; 1,5 mmol) e 1,4-dioxano (15 mL). O sistema reacional permaneceu sob atmosfera

de argônio e agitação à temperatura de refluxo por um período de 24 horas. Após este tempo procedeu-se a evaporação sob pressão reduzida. O produto sólido bruto obtido foi purificado por extração com CHCl_3 (30 mL) e H_2O destilada (3 X 20 mL), separando-se a fase orgânica do resíduo sólido de Se° (coloração acinzentada). A fase orgânica foi seca com carbonato de sódio e o filtrado evaporado a pressão reduzida. O produto **27i** foi obtido como um sólido bege, com rendimento de 79 %.

5.3.5.9 Síntese de 7-[(benzilideno)amino]-4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolinas (**29**)



A um balão de 50 mL contendo uma solução de 7-amino-4-trifluormetil-8-metil-2-(2-tienil)quinolína (**10i**) (0,308 g; 1 mmol) em etanol anidro (30 mL), adicionou-se salicilaldeído (0,122 g; 1 mmol) ou benzaldeído (0,106 g; 1 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação a temperatura de refluxo por 24 h. Após o término da reação procedeu-se a evaporação do solvente sob pressão reduzida. Os sólidos obtidos foram filtrados em funil de Büchner sob pressão reduzida, lavados com etanol resfriado e, posteriormente secos sob vácuo em um dessecador contendo P_2O_5 . Os produtos **29** foram obtidos como sólidos estáveis com coloração bege (**29in**) e laranja (**29im**), em rendimentos de 62 e 75 %, respectivamente.

7 ANEXO I

Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos obtidos e citados na tese

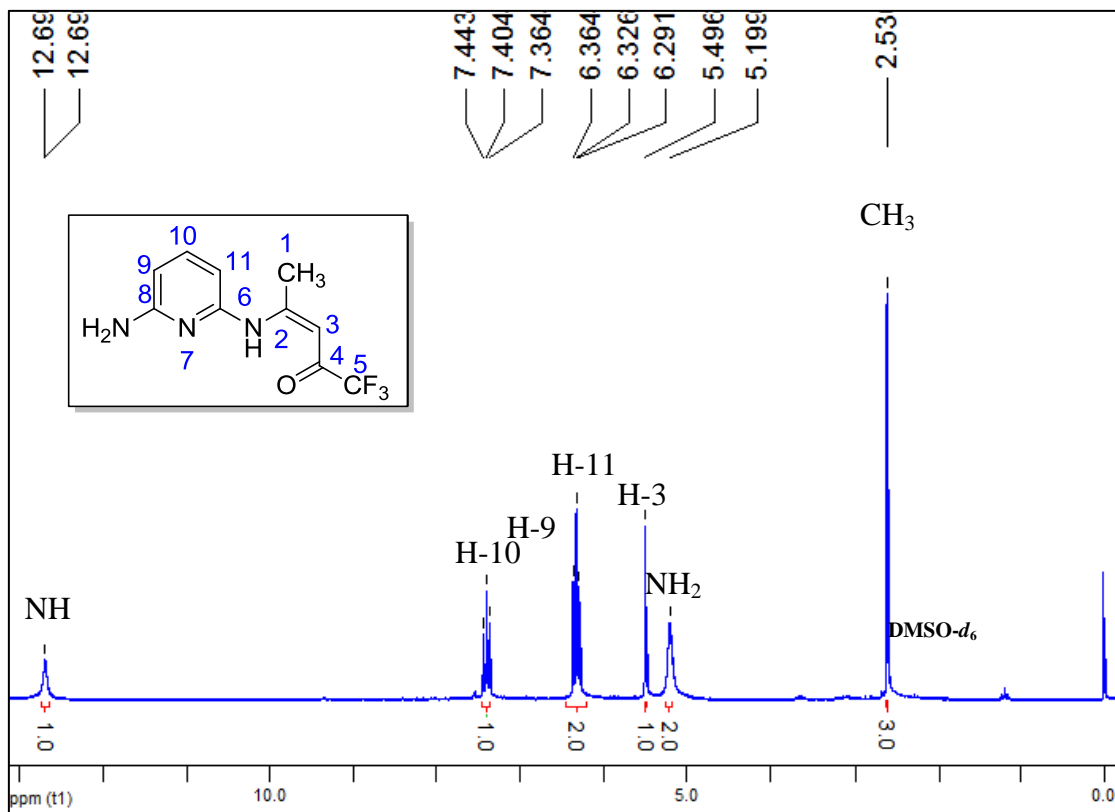


Figura 77 – Espectro de RMN de ¹H à 200,13 MHz de (3Z)-4-(3-aminopiridin-2-ilamino)-1,1,1-triflúor-3-penten-2-ona (3b), registrado em DMSO-*d*₆.

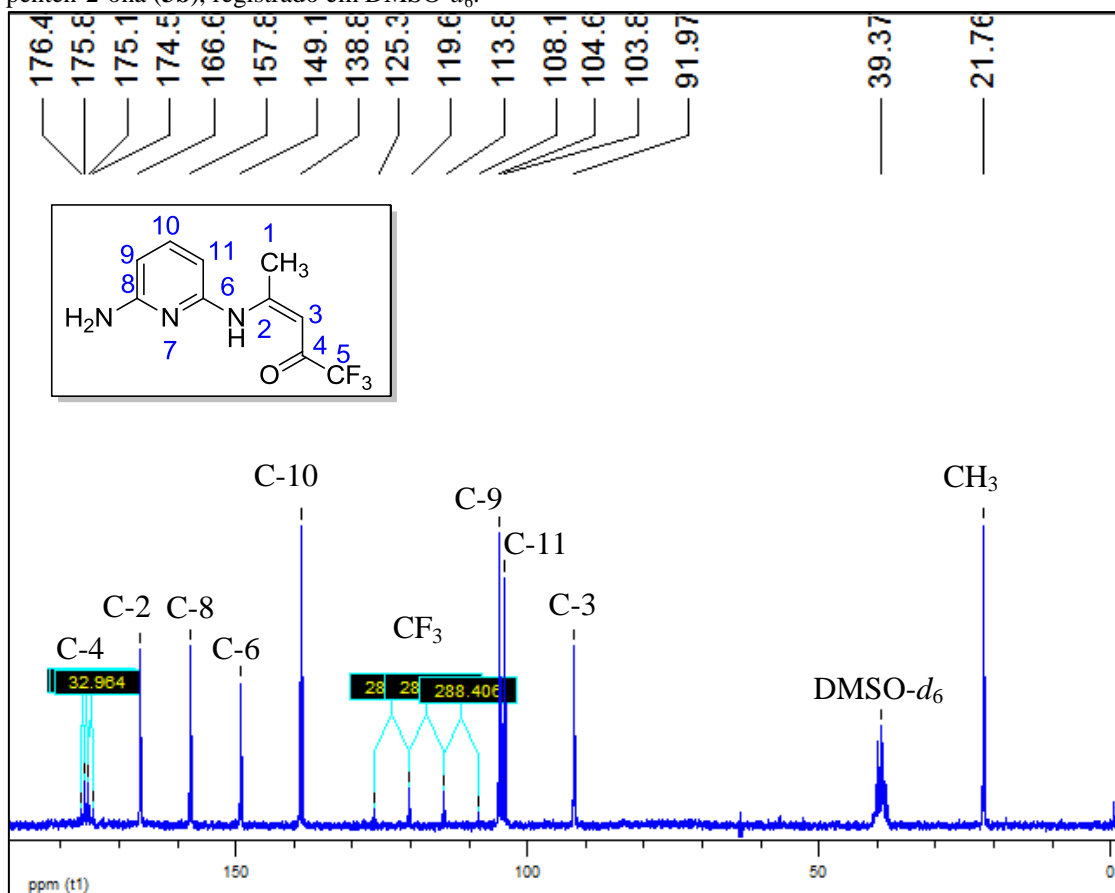


Figura 78 – Espectro de RMN de ¹³C à 100,61 MHz de (3Z)-4-(3-aminopiridin-2-ilamino)-1,1,1-triflúor-3-penten-2-ona (3b), registrado em DMSO-*d*₆.

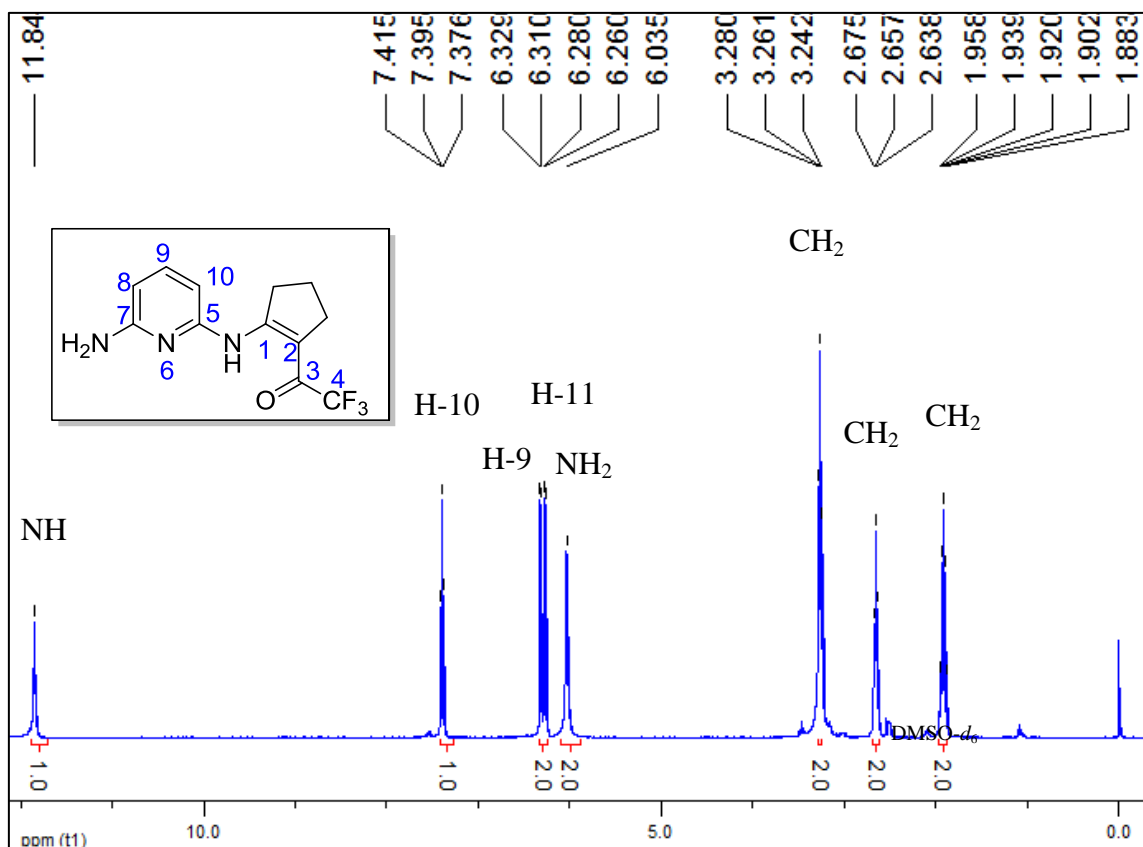


Figura 79 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz do composto 2-(6-aminopiridin-2-ilamino)-1-trifluoracetil-ciclopent-1-eno (3j), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

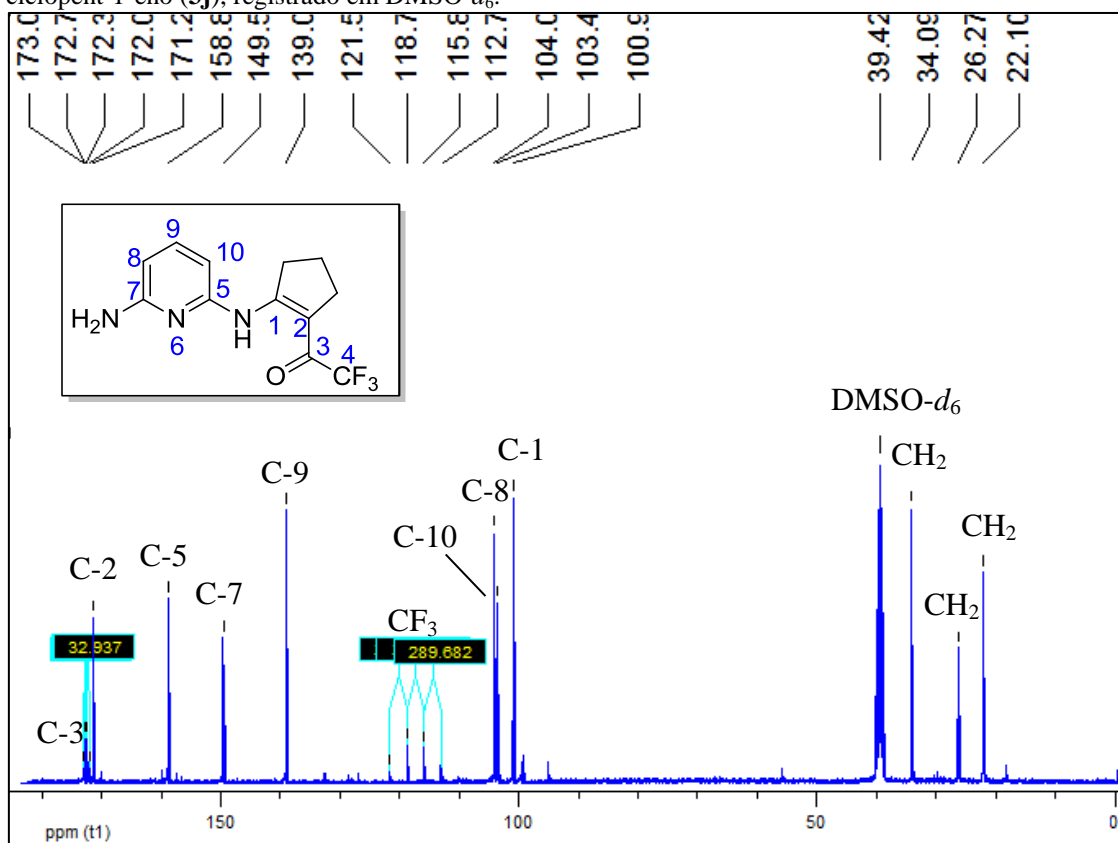


Figura 80 – Espectro de RMN de ^{13}C (^1H) à 100,61 MHz do composto 2-(6-aminopiridin-2-ilamino)-1-trifluoracetil-ciclopent-1-eno (3j), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

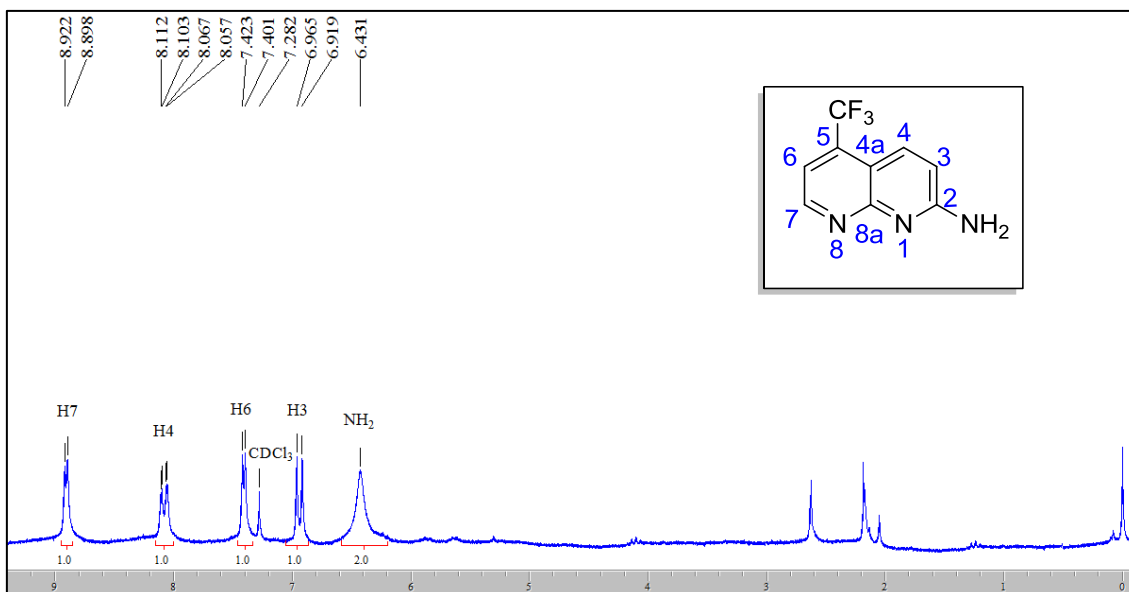


Figura 81 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-7-trifluorometil-1,8-naftiridina (**4a**), registrado em CDCl_3 .

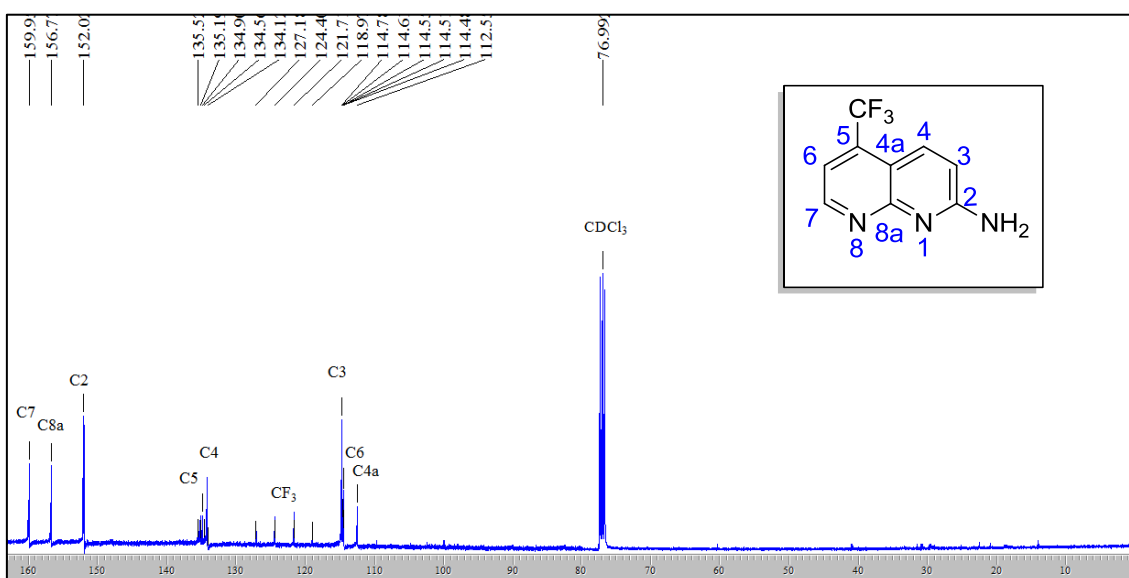


Figura 82 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 106,61 MHz de 2-amino-7-trifluorometil-1,8-naftiridina (**4a**), registrado em CDCl_3 .

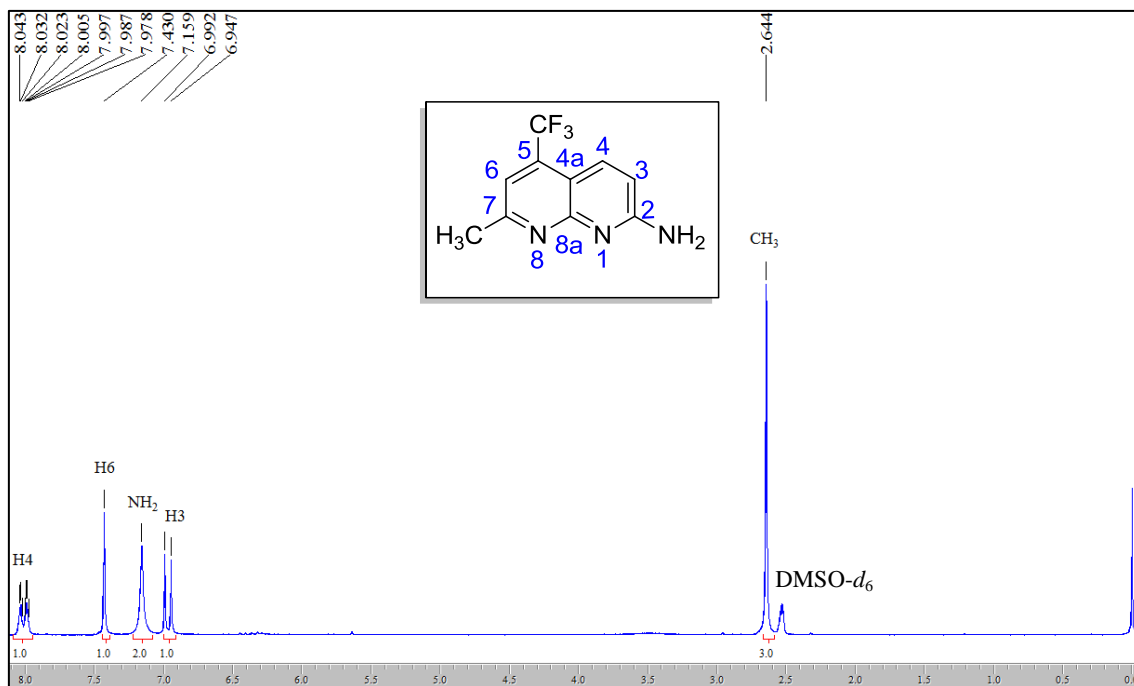


Figura 83 – Espectro de RMN de ¹H à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluorometil-7-metil-1,8-naftiridina (**4b**), registrado em DMSO-*d*₆.

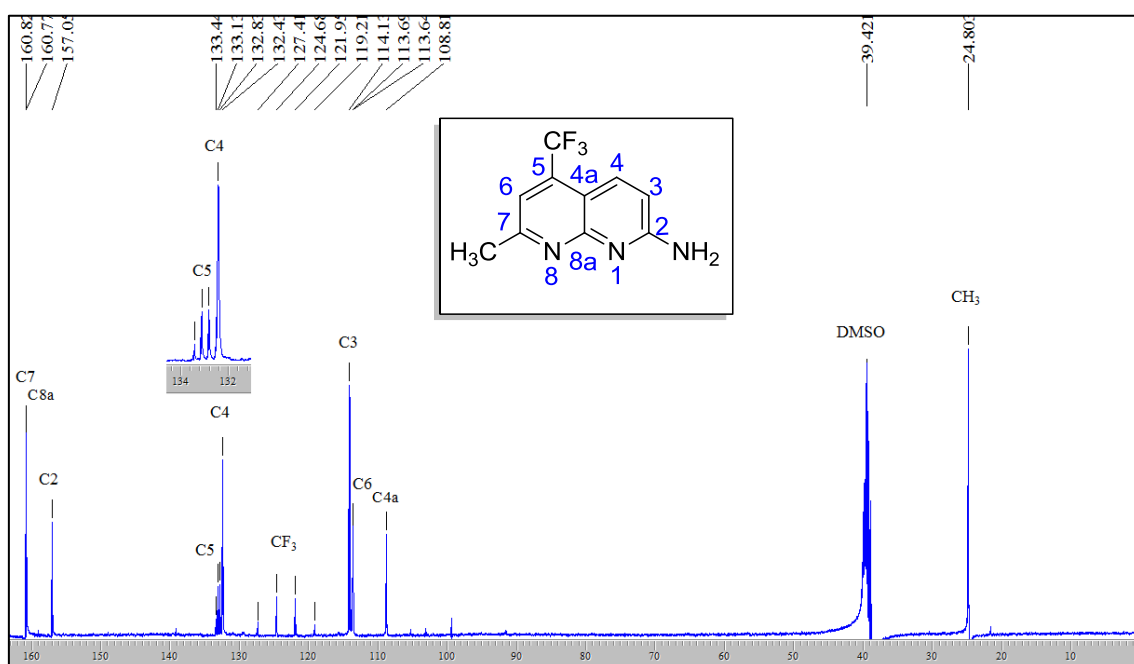


Figura 84 – Espectro de RMN de ¹³C {¹H} à 106,61 MHz de 2-amino-5-trifluorometil-7-metil-1,8-naftiridina (**4b**), registrado em DMSO-*d*₆.

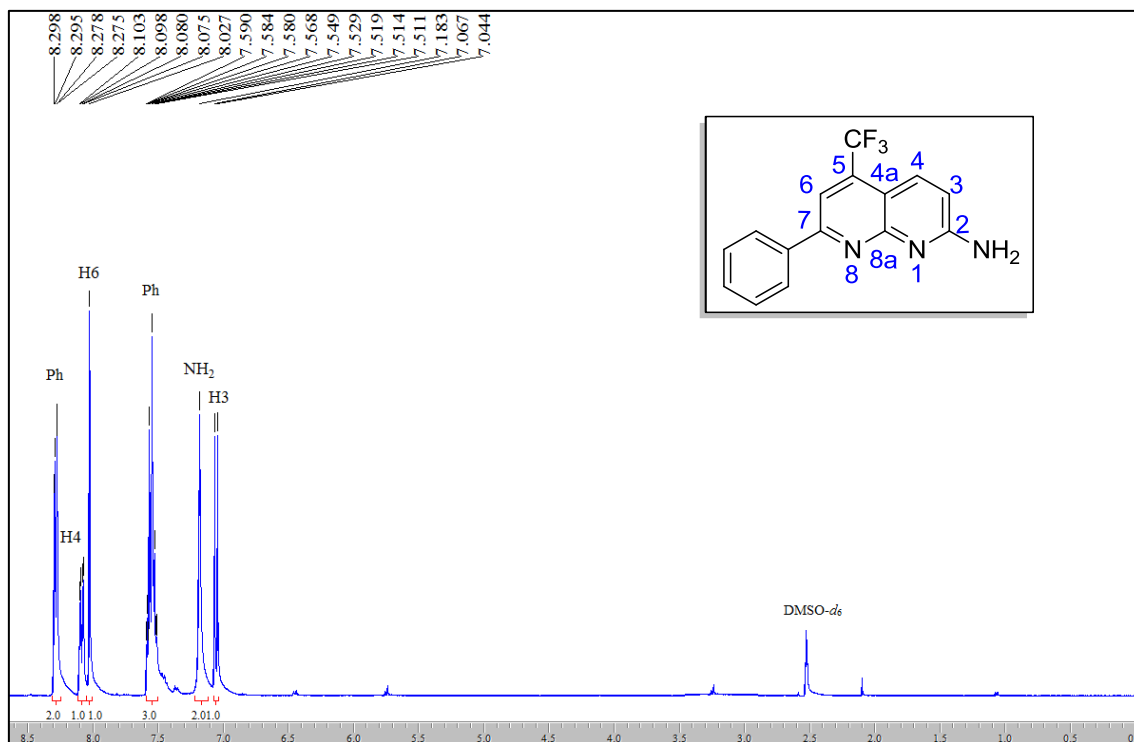


Figura 85 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-7-fenil-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (**4c**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

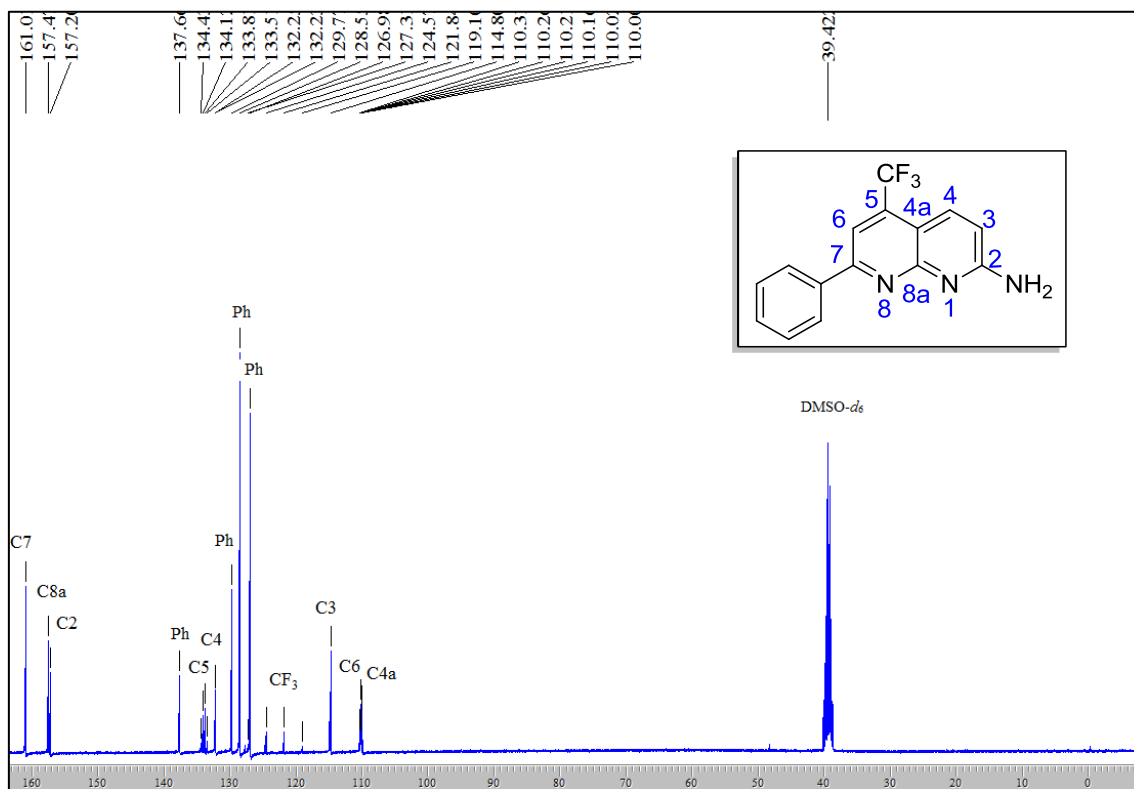


Figura 86 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 106,61 MHz de 2-amino-7-fenil-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (**4c**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

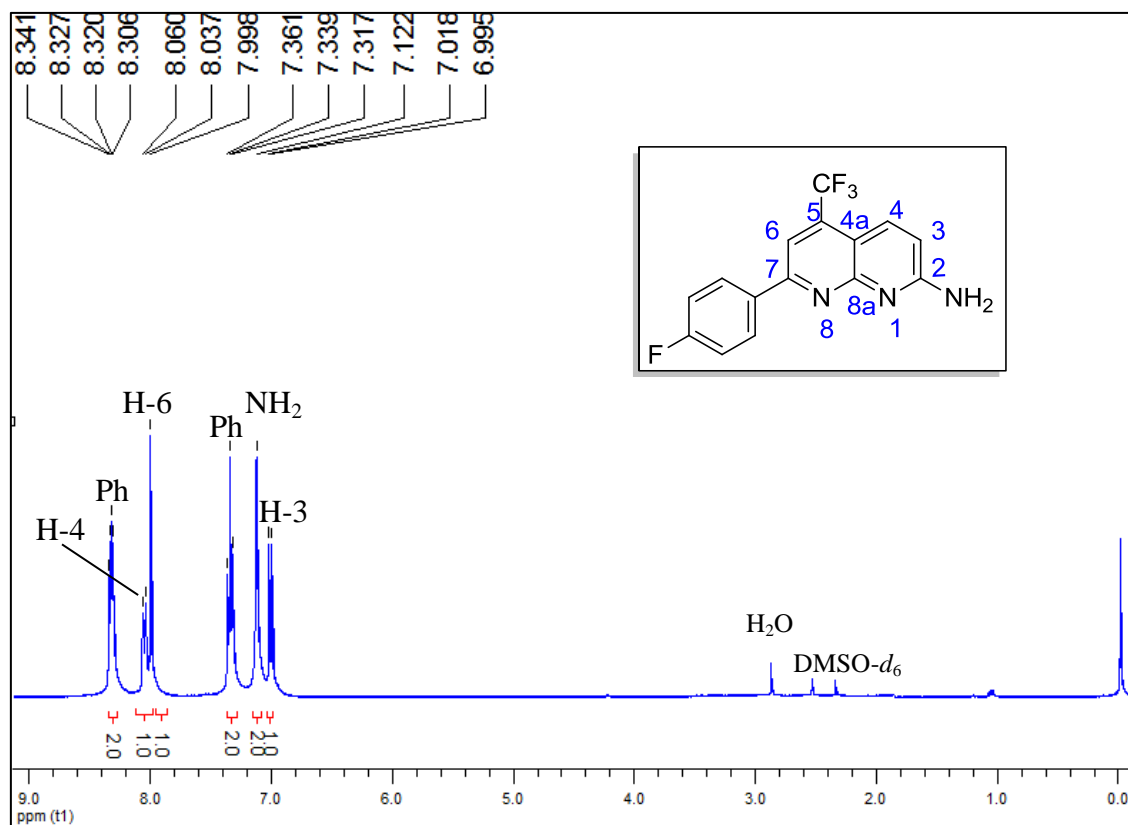


Figura 87 – Espectro de RMN de ¹H à 200,13 MHz de 2-amino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (**4d**), registrado em DMSO-d₆.

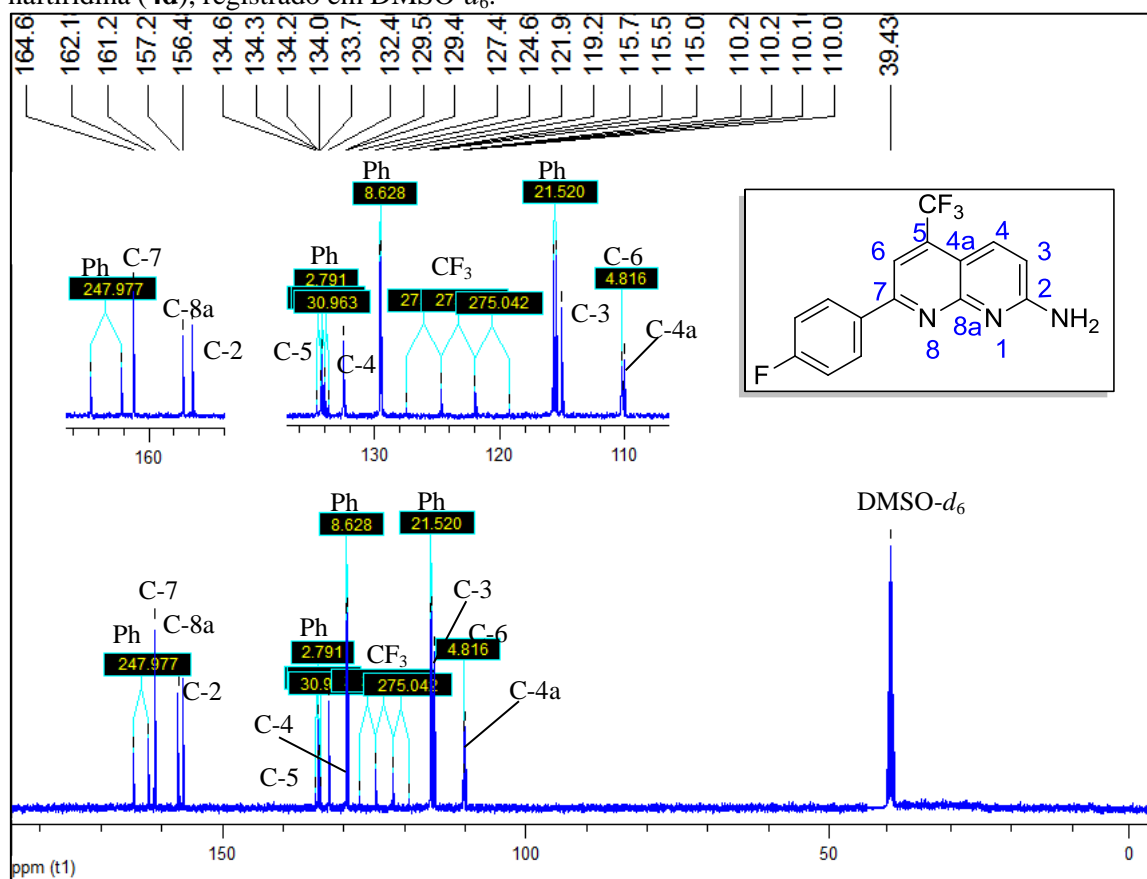


Figura 88 – Espectro de RMN de ¹³C {¹H} à 106,61 MHz de 2-amino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (**4d**), registrado em DMSO-d₆.

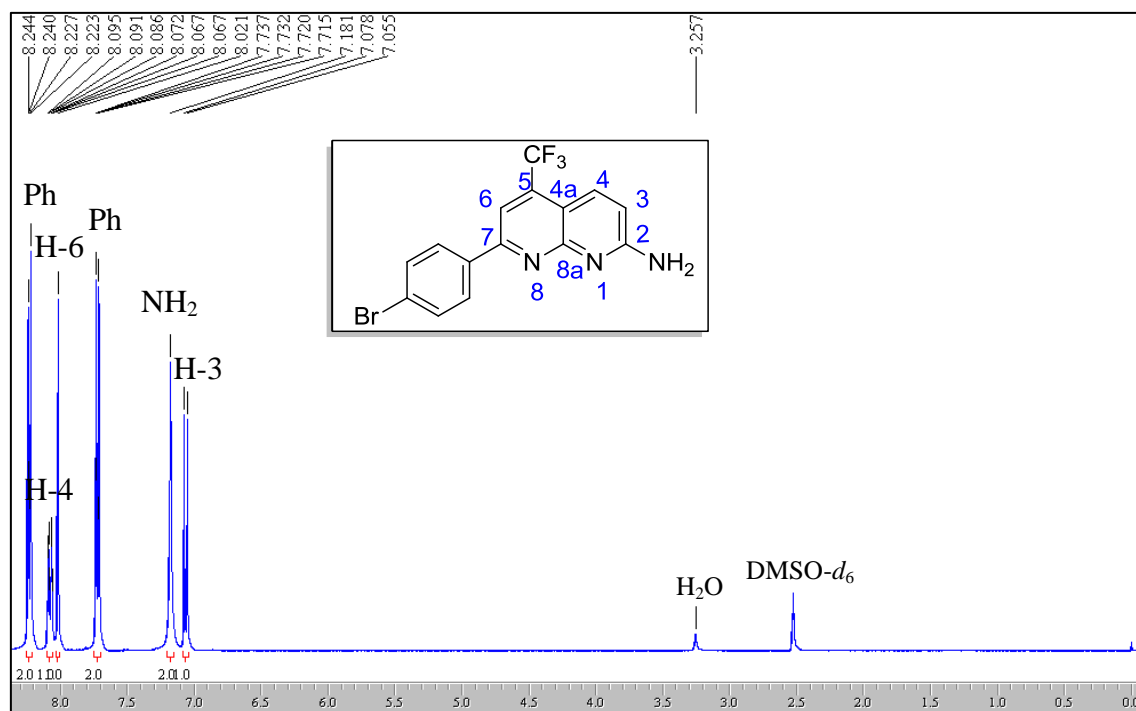


Figura 89 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-7-(4-bromofenil)-5-trifluorometil-1,8-naftiridina (**4e**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

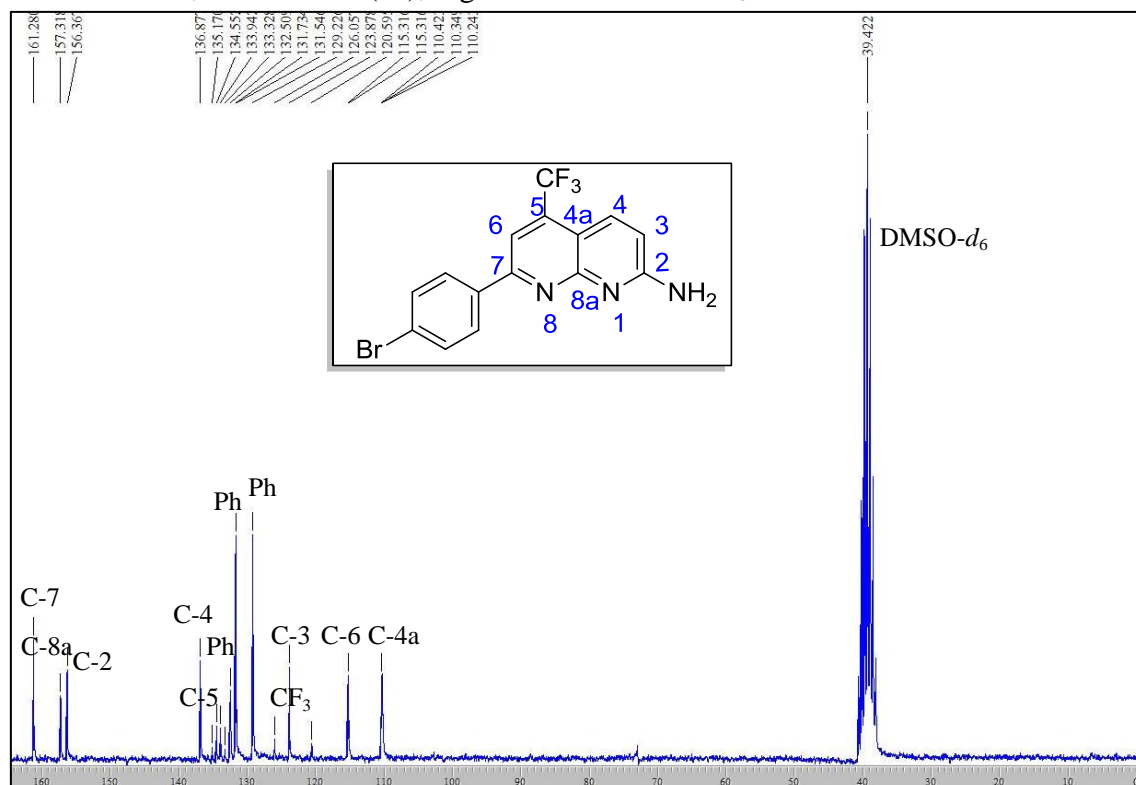


Figura 90 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 106,61 MHz de 2-amino-7-(4-bromofenil)-5-trifluorometil-1,8-naftiridina (**4e**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

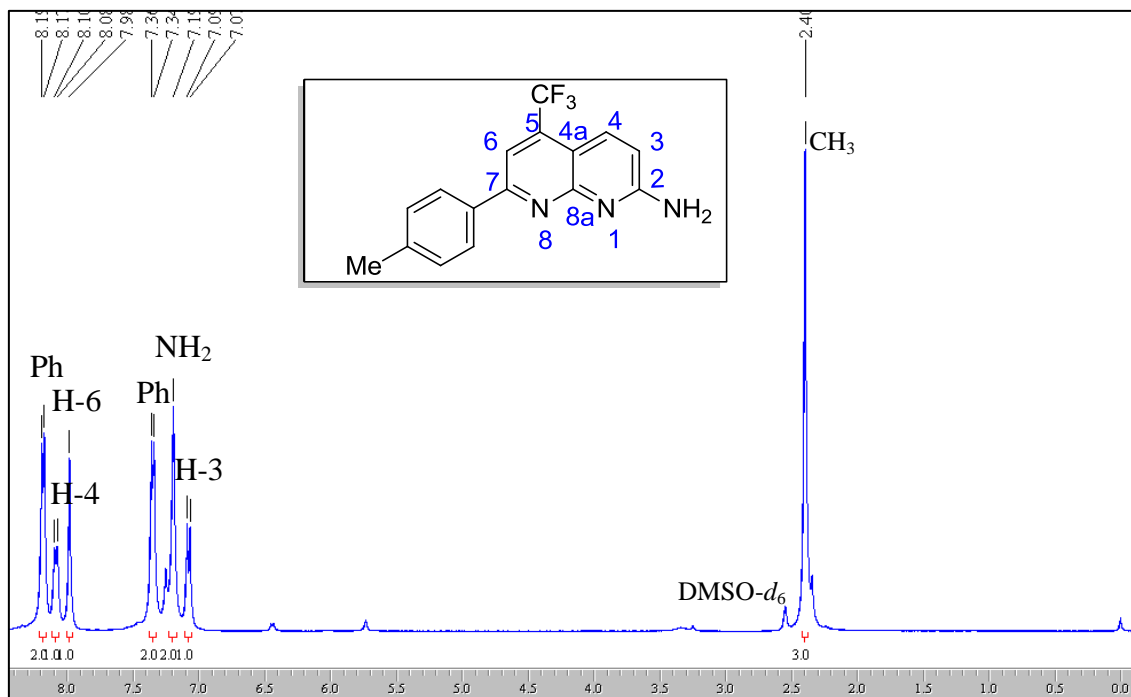


Figura 91 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-7-(4-metilfenil)-1,8-naftiridina (**4f**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

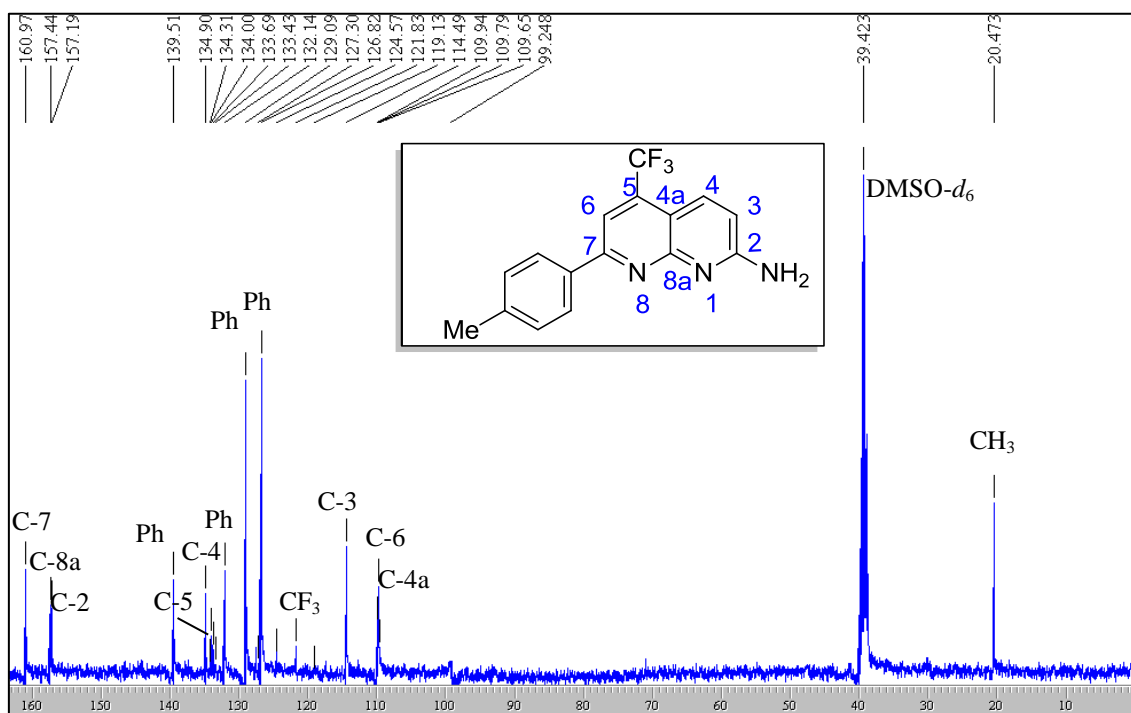


Figura 92 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 106,61 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-7-(4-metilfenil)-1,8-naftiridina (**4f**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

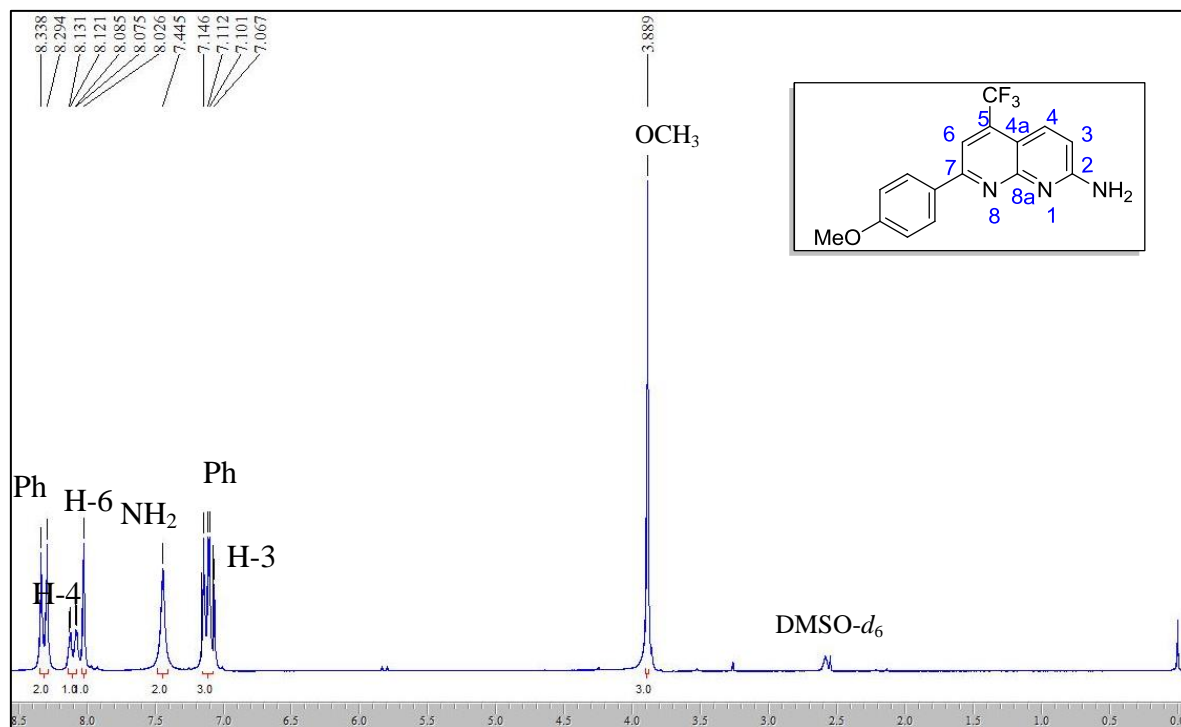


Figura 93 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluorometil-7-(4-metoxifenil)-1,8-naftiridina (**4g**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

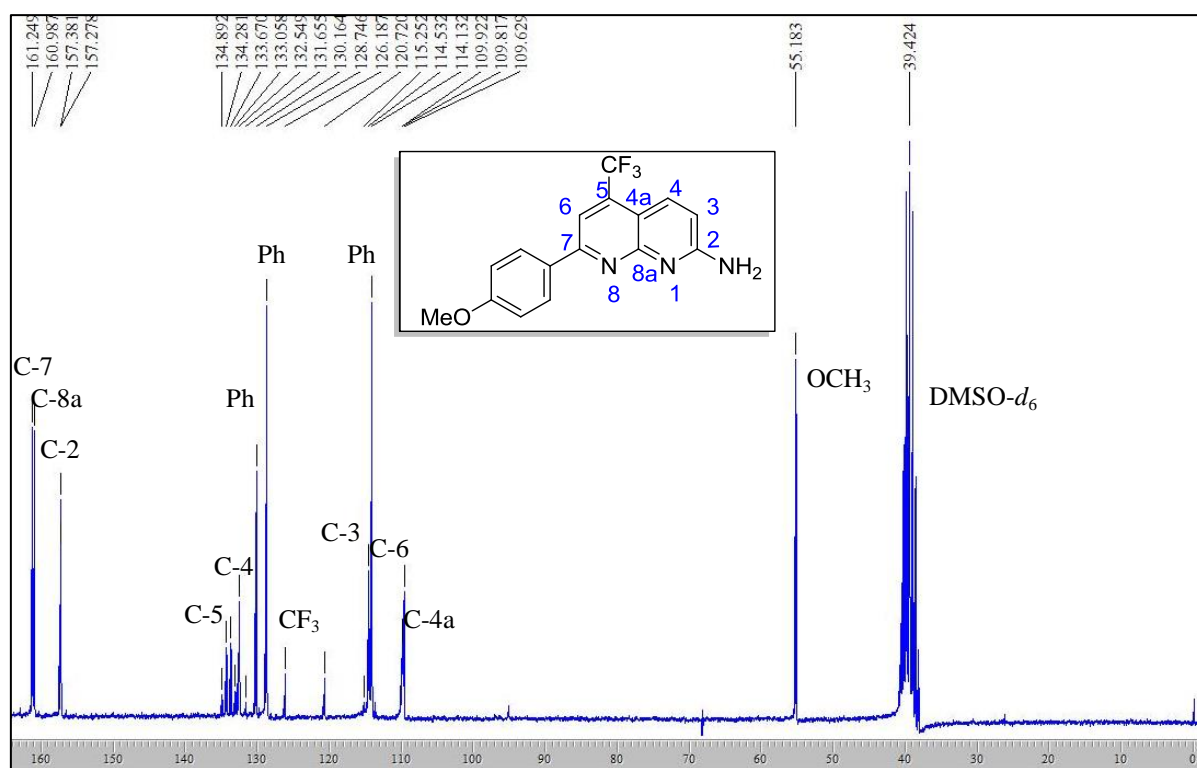


Figura 94 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 106,61 MHz de 2-amino-5-trifluorometil-7-(4-metoxifenil)-1,8-naftiridina (**4g**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

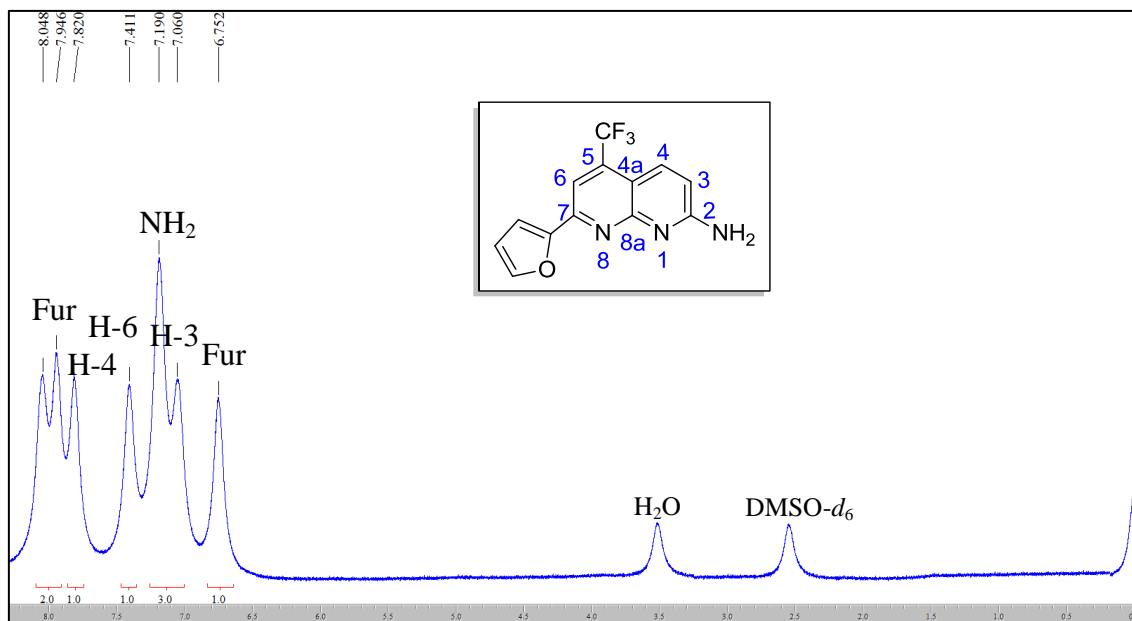


Figura 95 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-7-(2-furila)-1,8-naftiridina (**4h**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

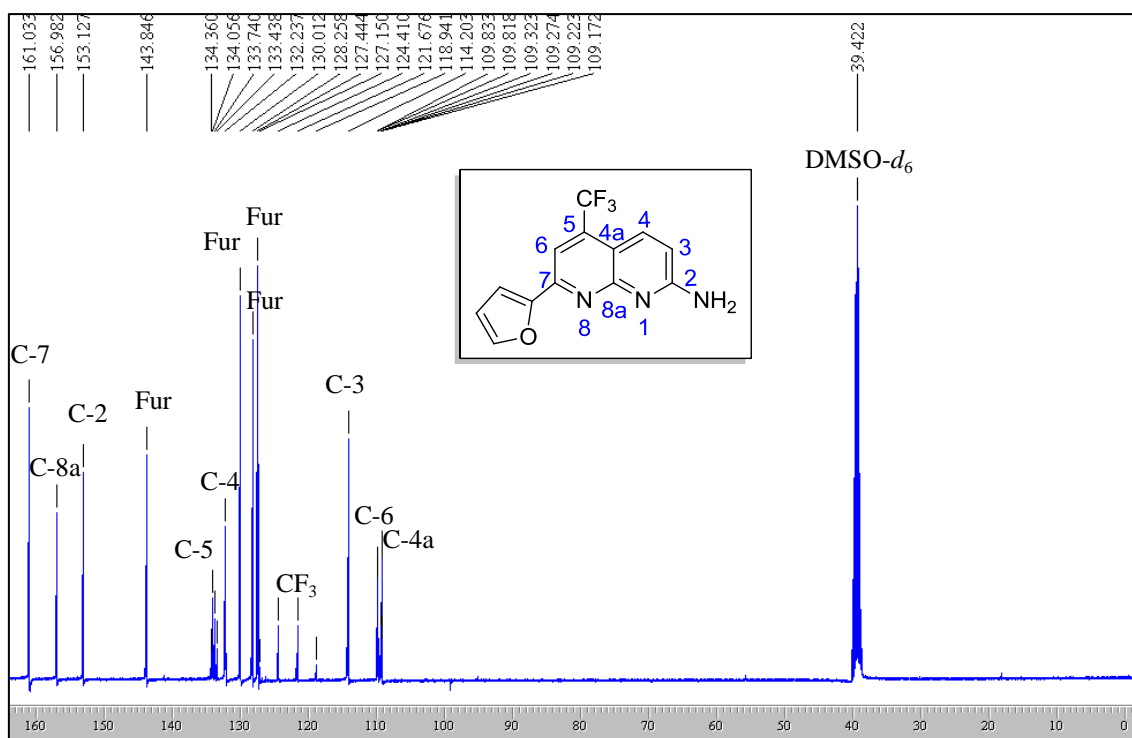


Figura 96 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 106,61 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-7-(2-furila)-1,8-naftiridina (**4h**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

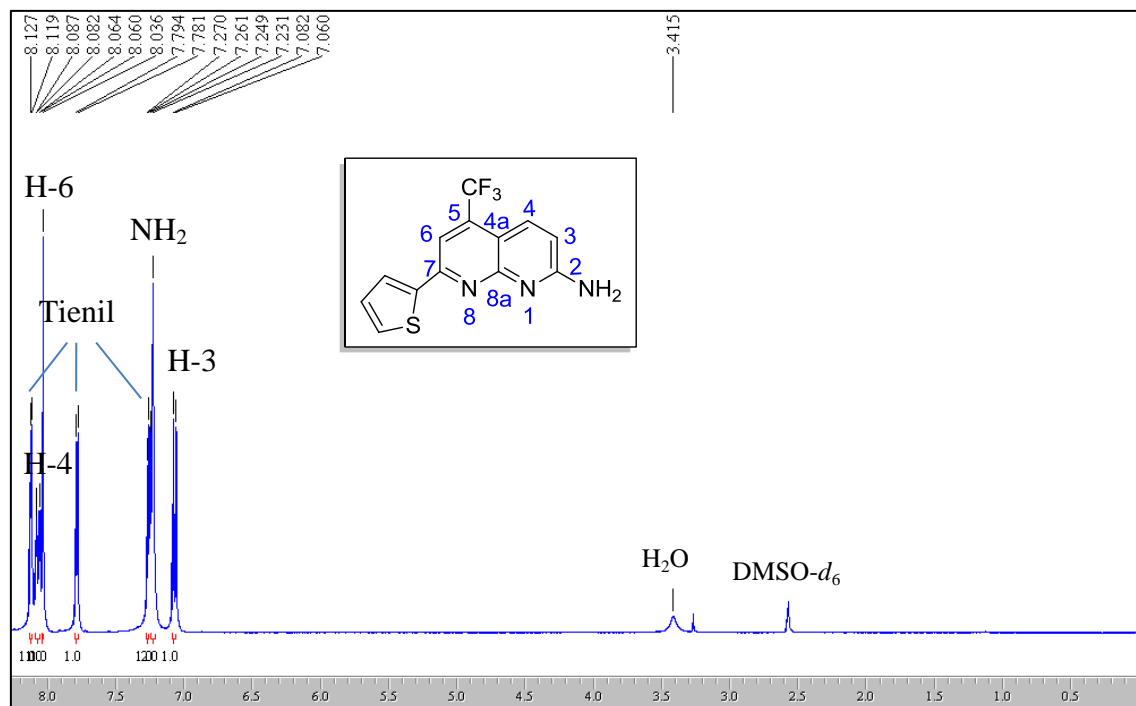


Figura 97 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-7-(2-tienil)-1,8-naftiridina (**4i**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

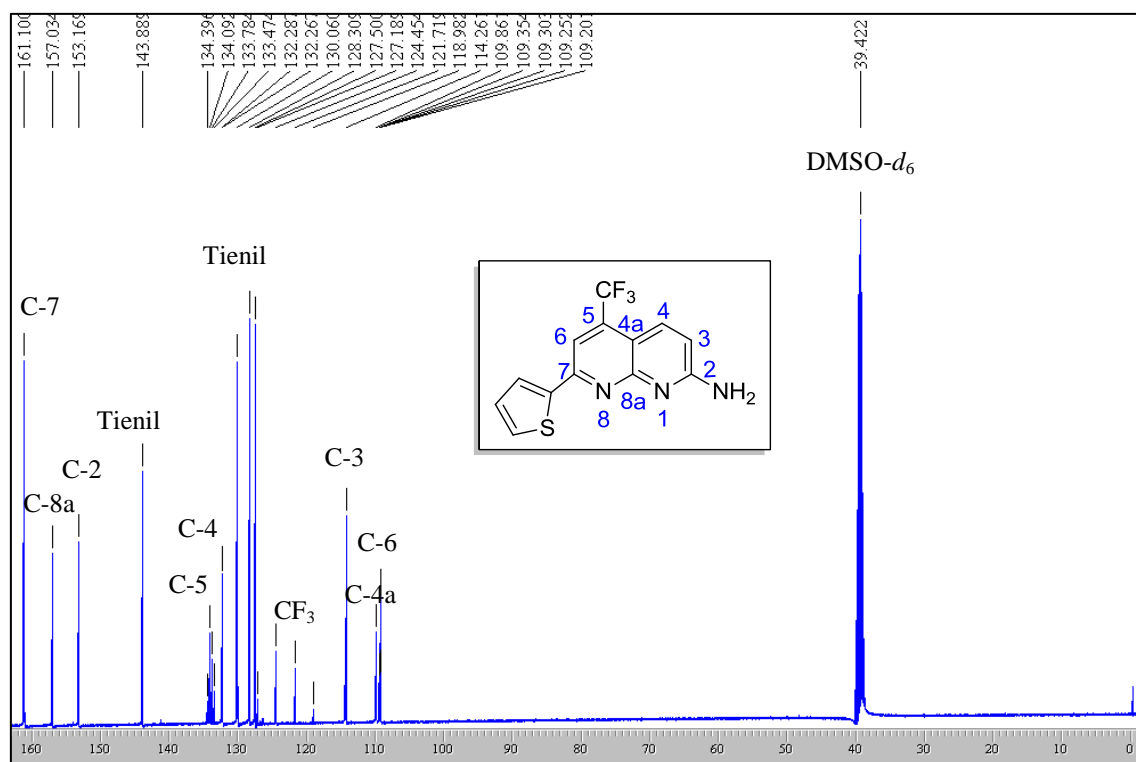


Figura 98 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 106,61 MHz de 2-amino-5-trifluormetil-7-(2-tienil)-1,8-naftiridina (**4i**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

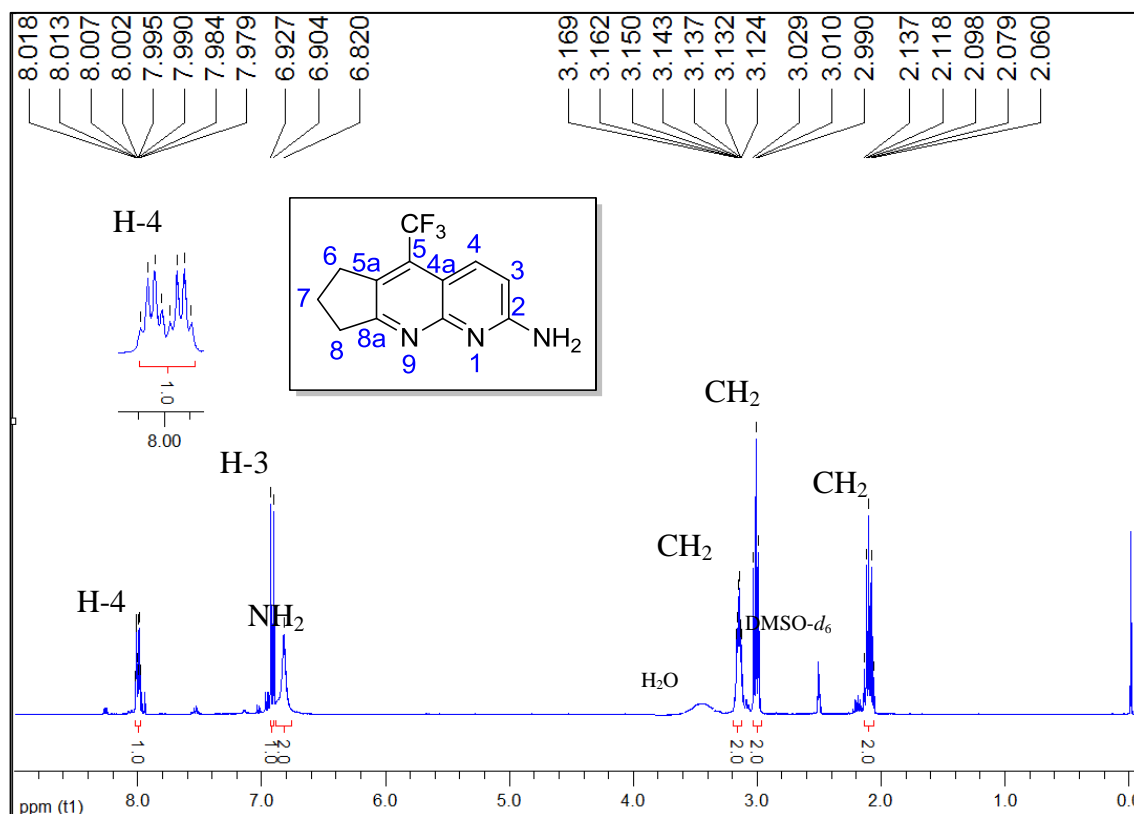


Figura 99 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluorometil-7,8-diidro-6H-ciclopenta[b][1,8]-naftiridina (**4j**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

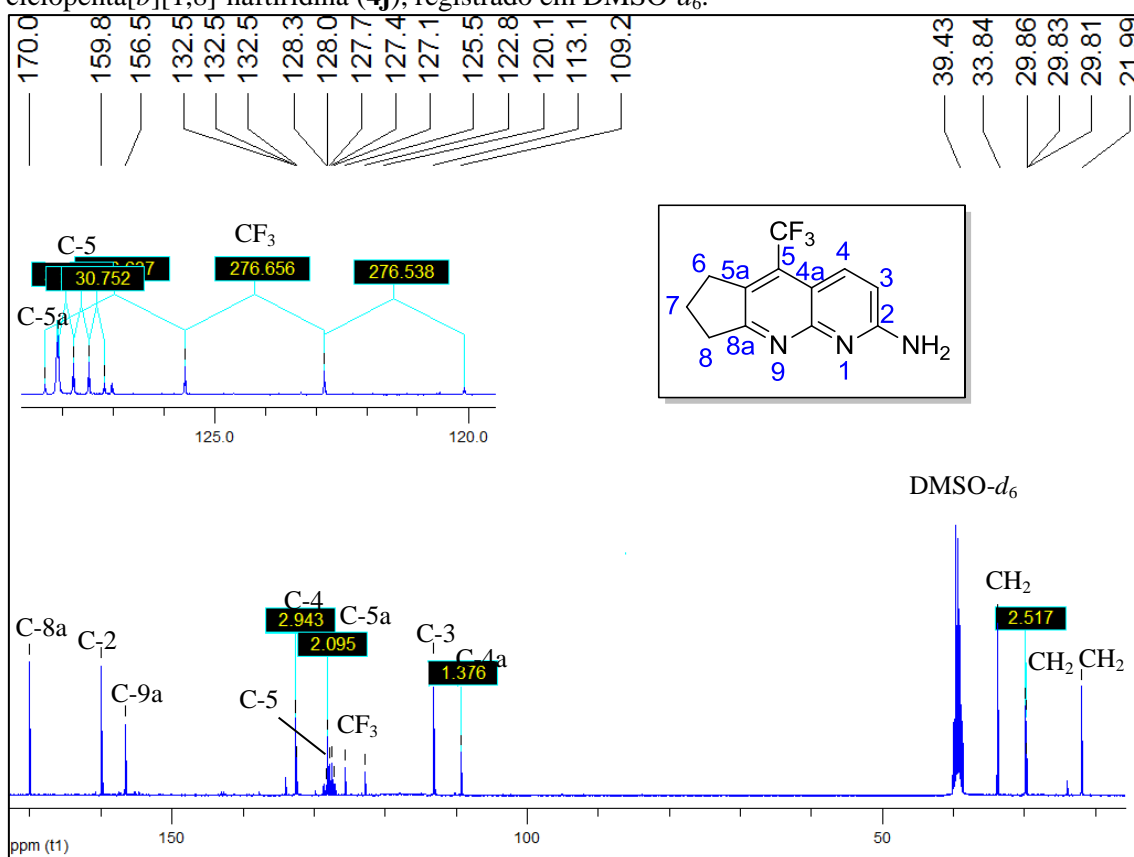


Figura 100 – Espectro de RMN de ^{13}C à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluorometil-7,8-diidro-6H-ciclopenta[b][1,8]-naftiridina (**4j**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

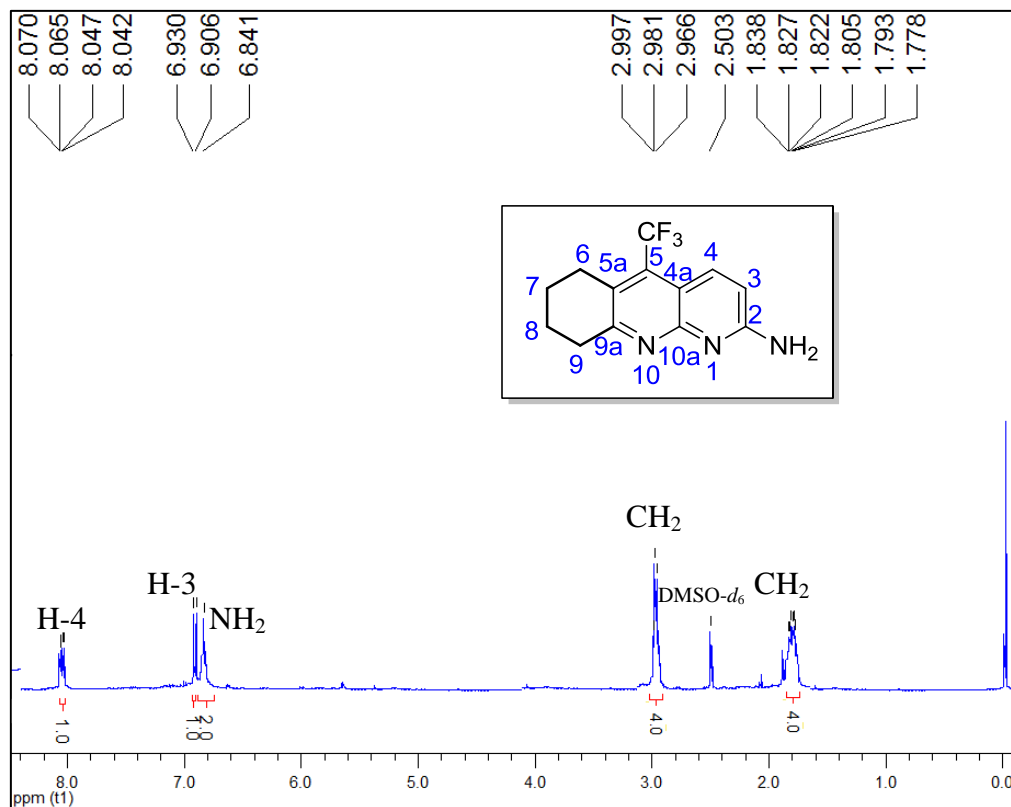


Figura 101 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluorometil-6,7,8,9-tetraidrobenzo[*b*][1,8]naftiridina (**4k**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

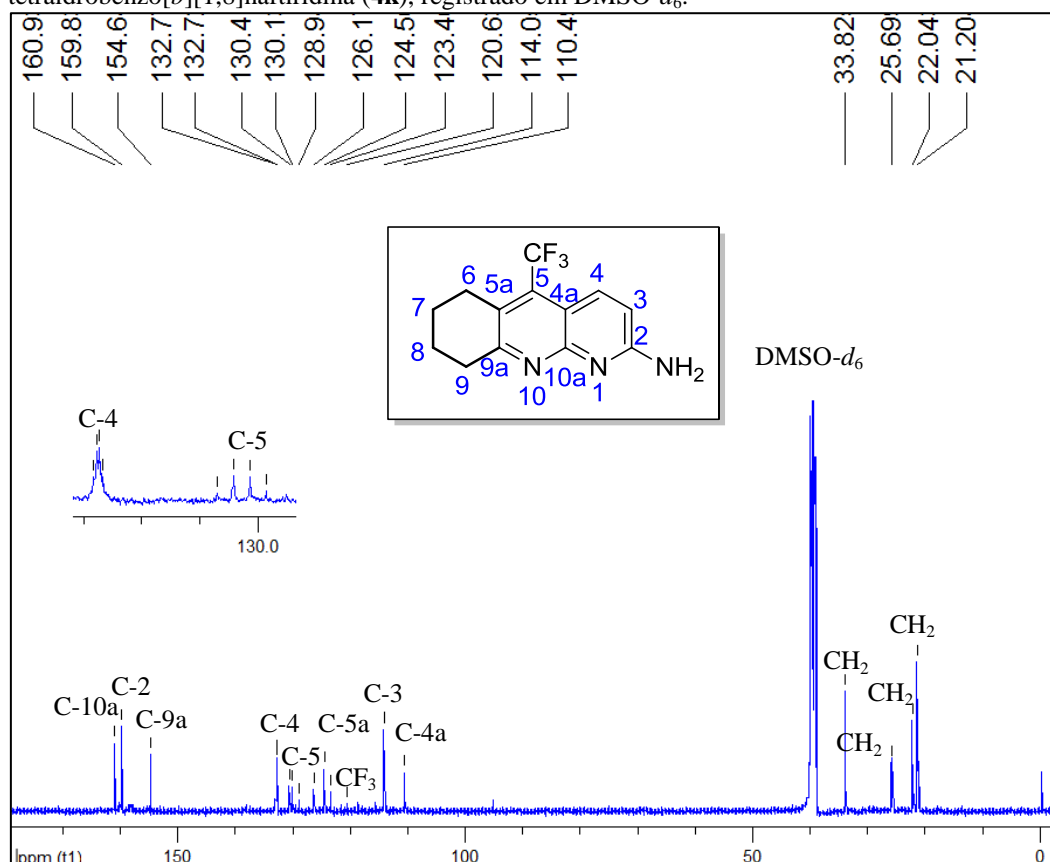


Figura 102 – Espectro de RMN de ^{13}C à 200,13 MHz de 2-amino-5-trifluorometil-6,7,8,9-tetraidrobenzo[*b*][1,8]naftiridina (**4k**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

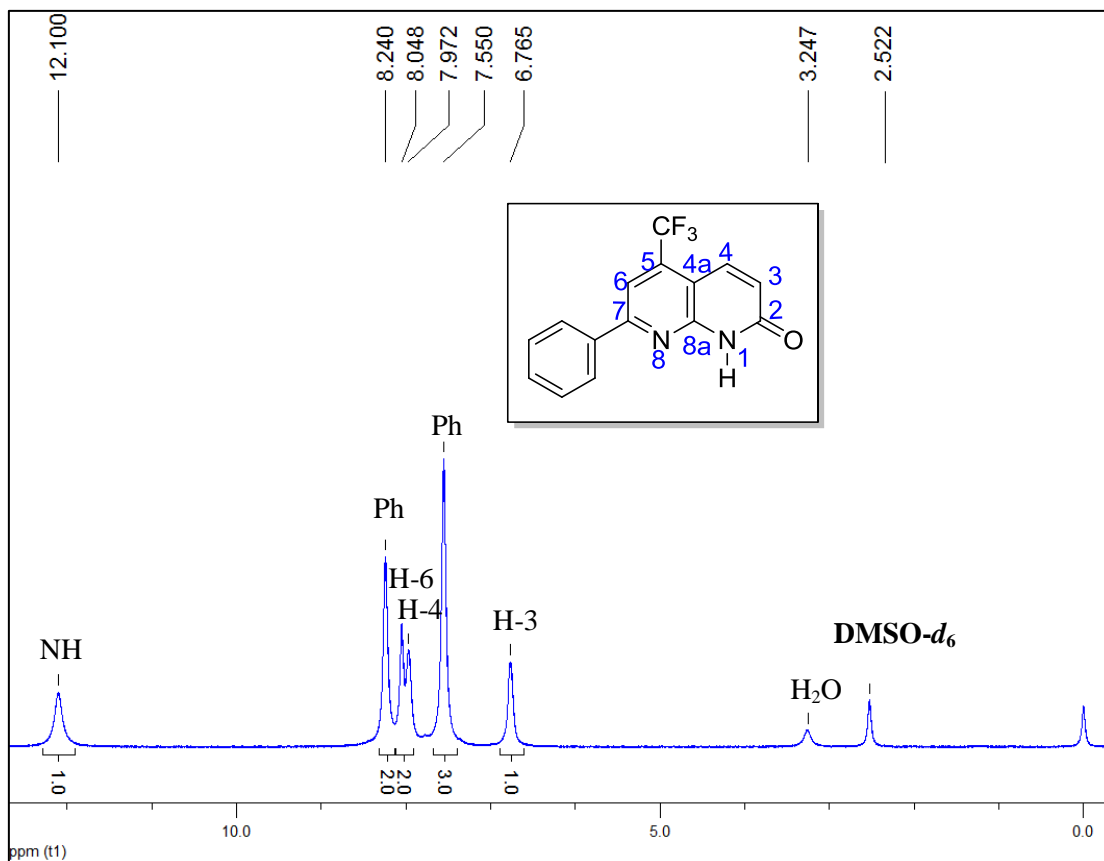


Figura 103 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-fenil-5-trifluorometil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (6c), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

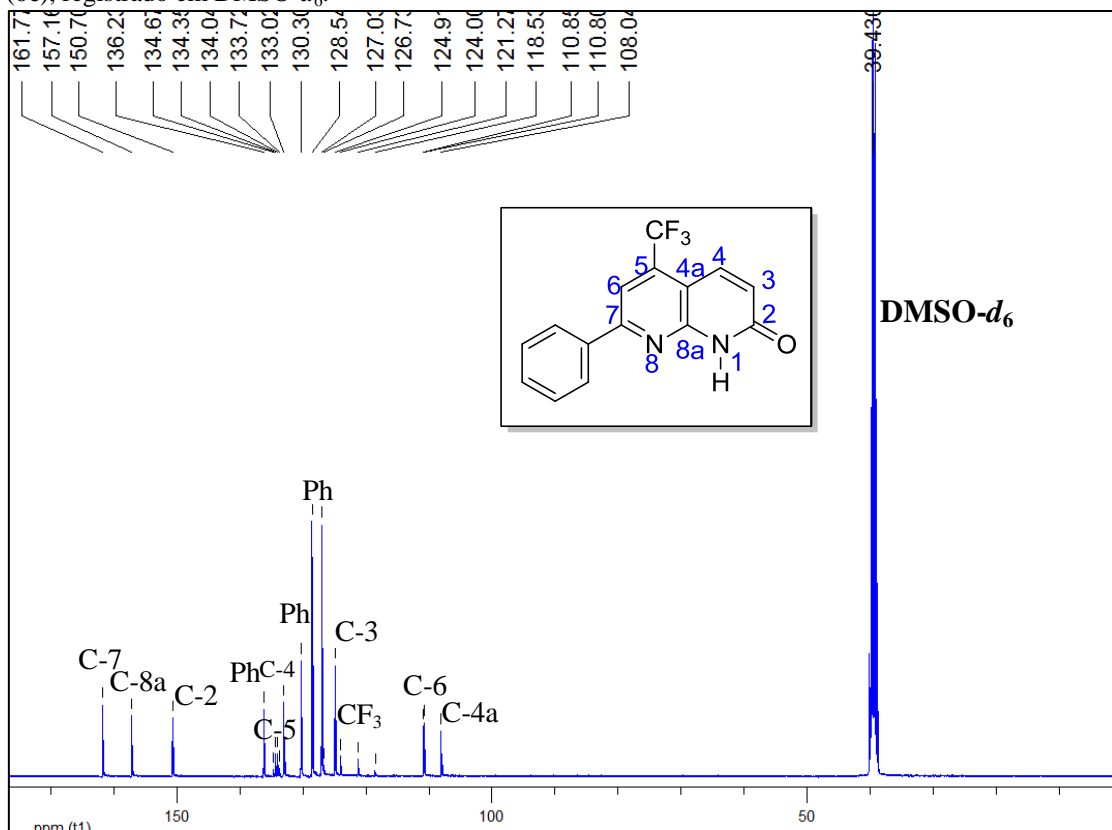


Figura 104 – Espectro de RMN de ^{13}C à 200,13 MHz de 7-fenil-5-trifluorometil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (6c), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

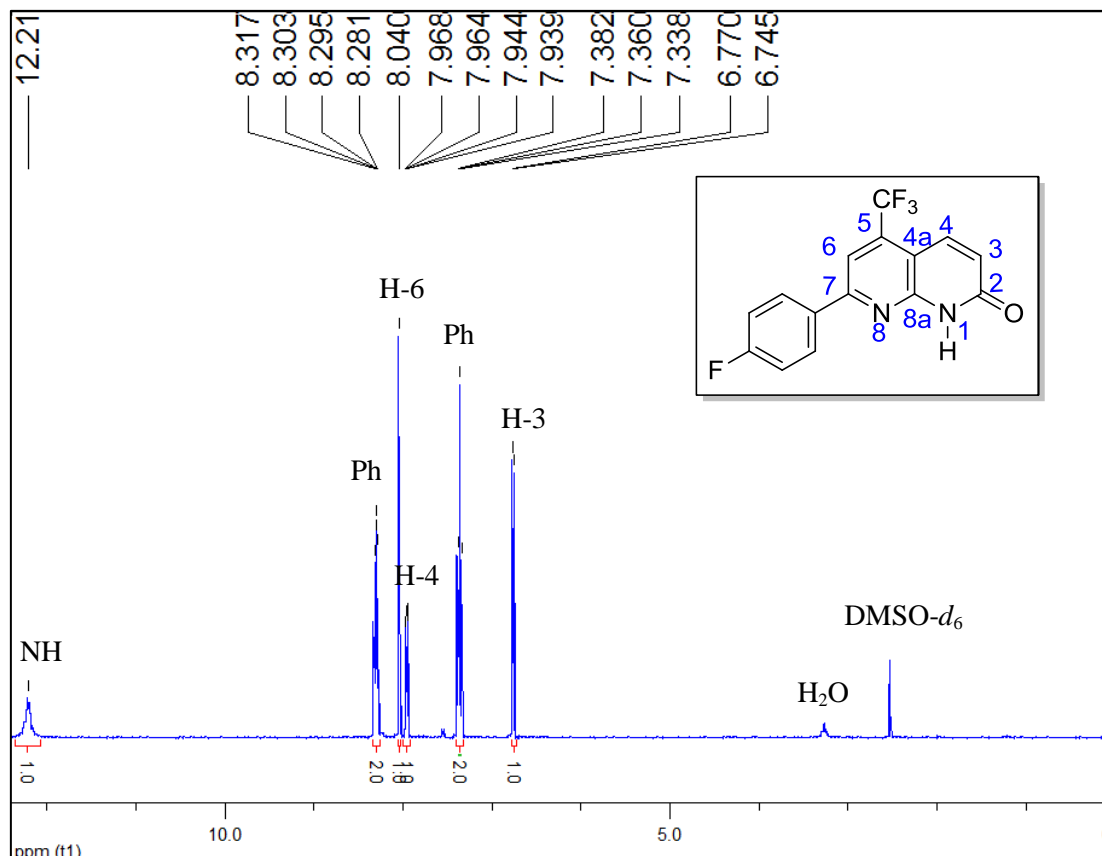


Figura 105 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (**6d**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

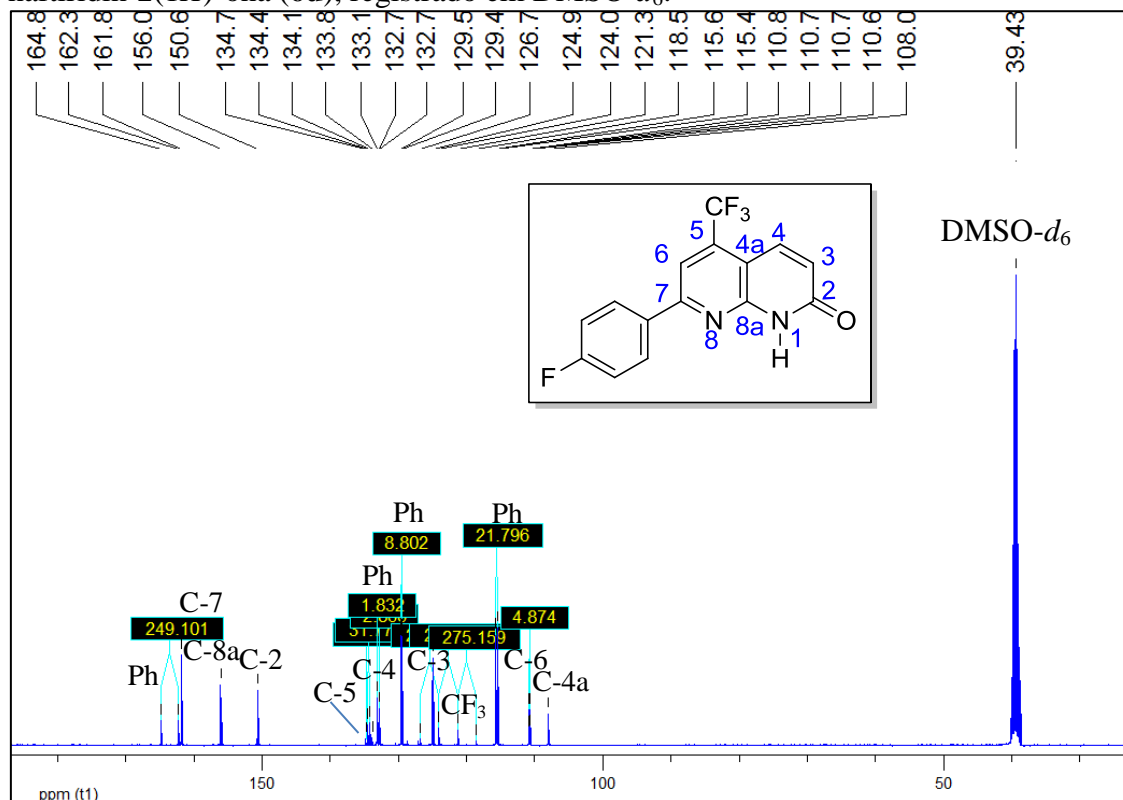


Figura 106 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 100,61 MHz de 7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (**6d**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

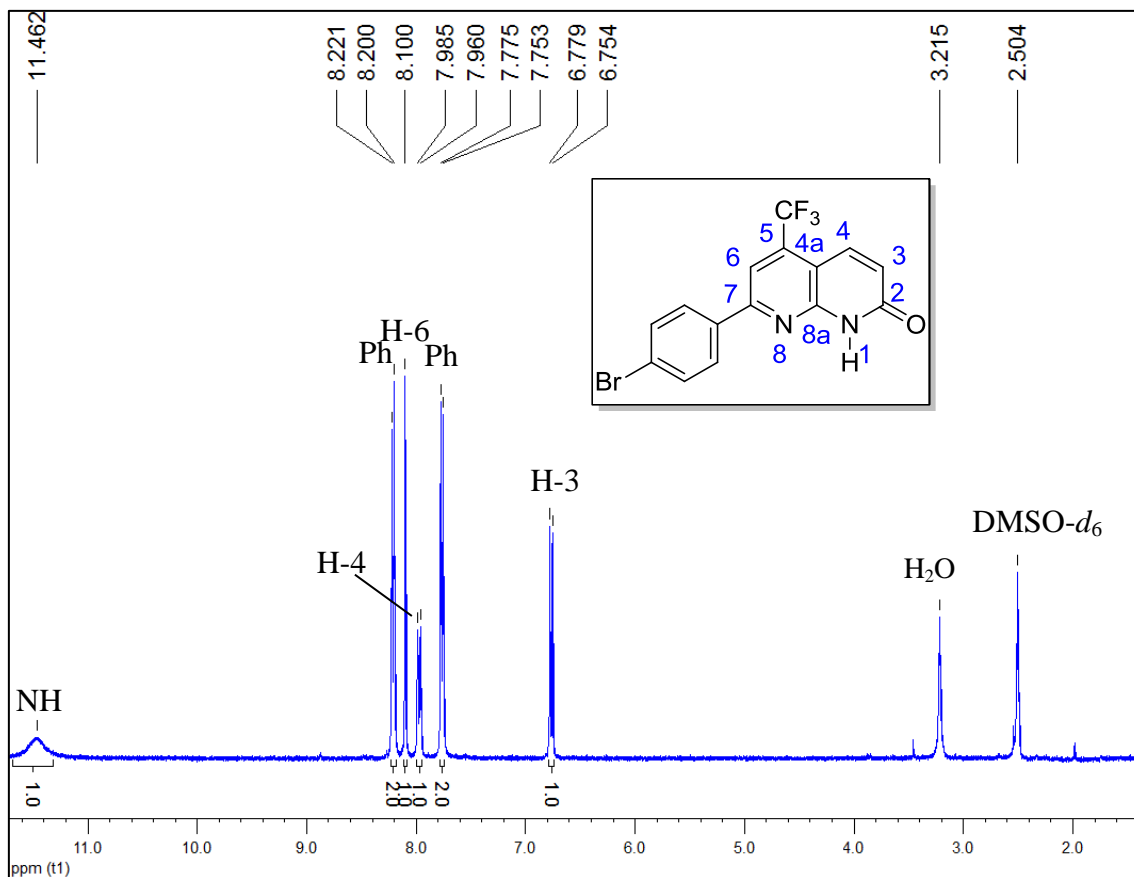


Figura 107 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (**6e**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

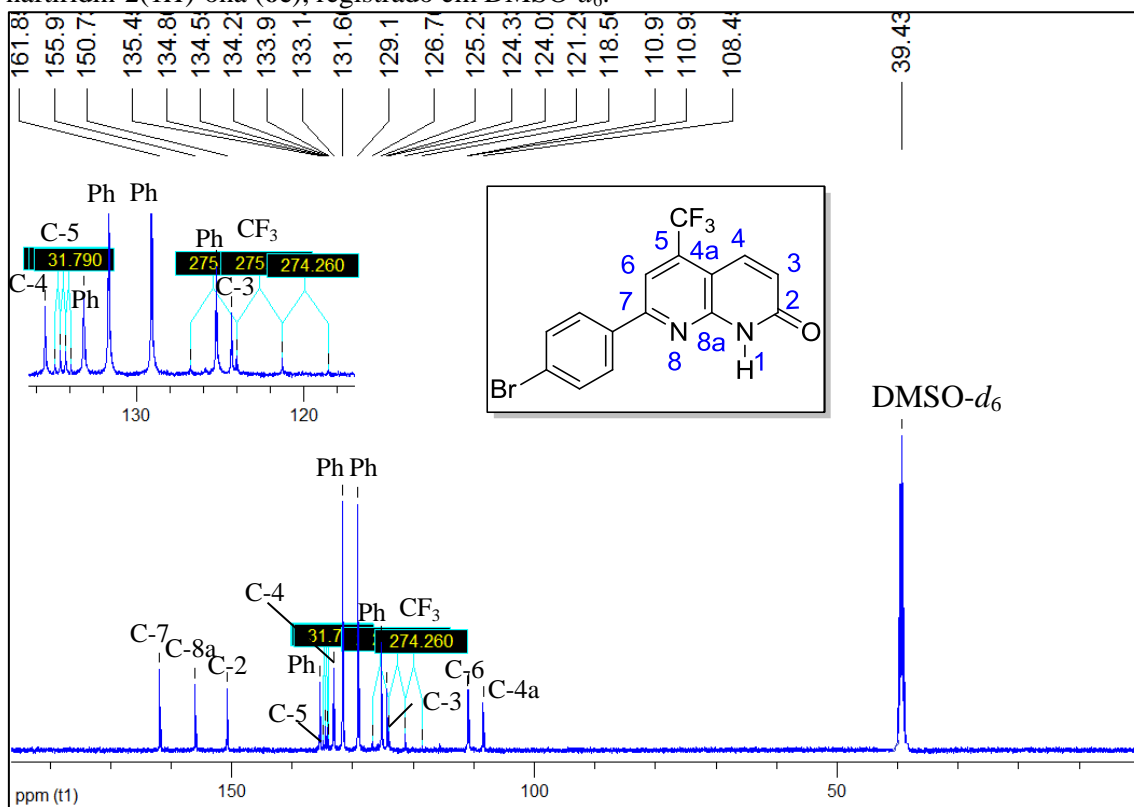


Figura 108 – Espectro de RMN de ^{13}C (^1H) à 100,61 MHz de 7-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (**6e**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

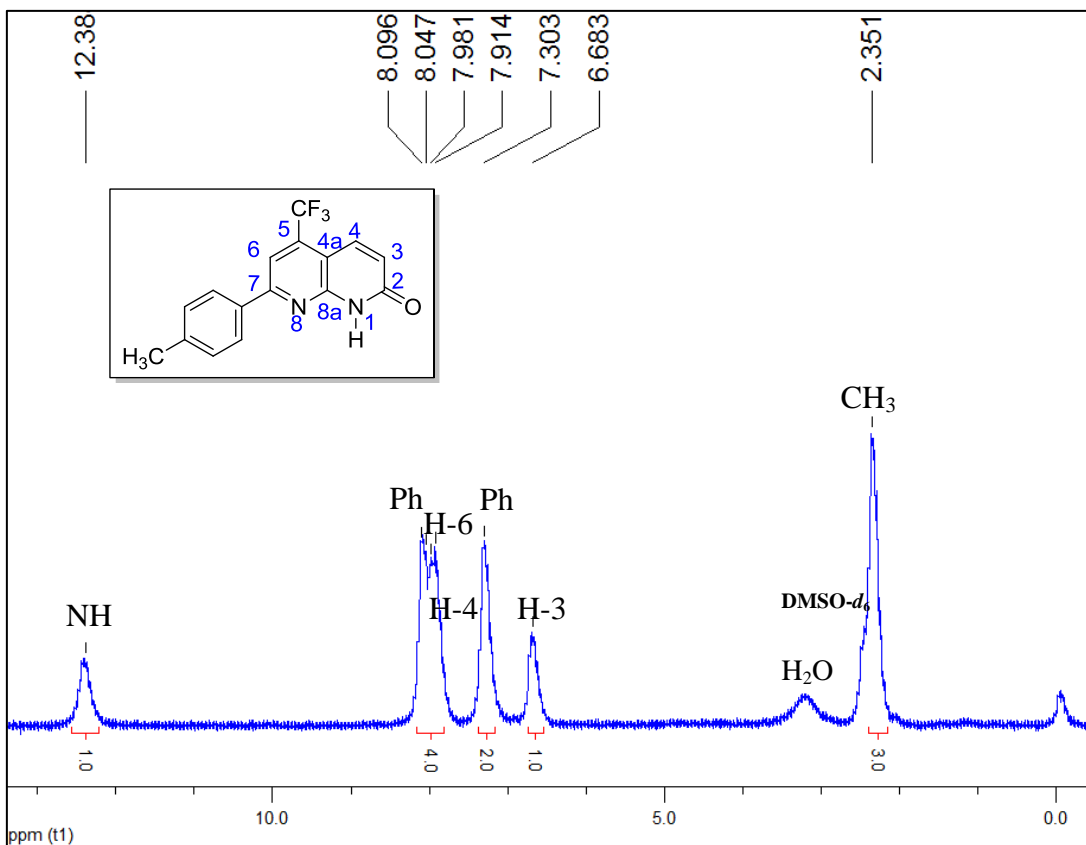


Figura 109 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 5-trifluormetil-7-(4-metilfenil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (**6f**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

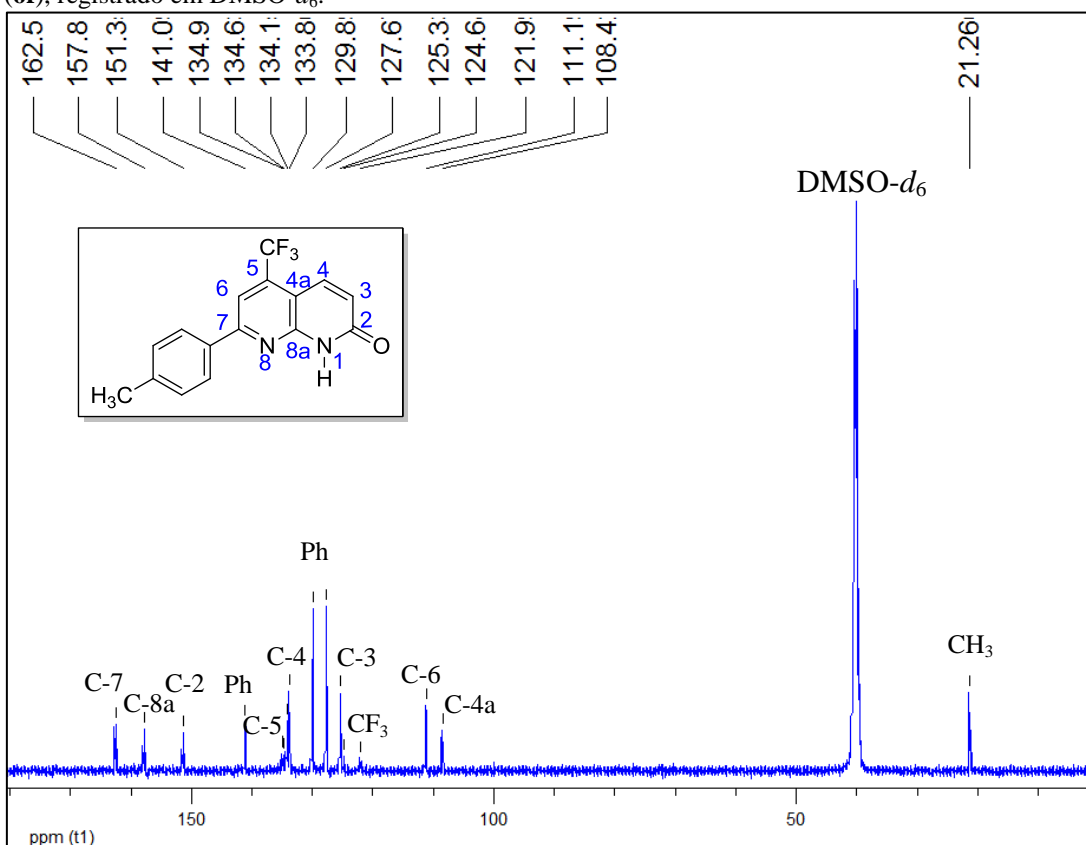


Figura 110 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 5-trifluormetil-7-(4-metilfenil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (**6f**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

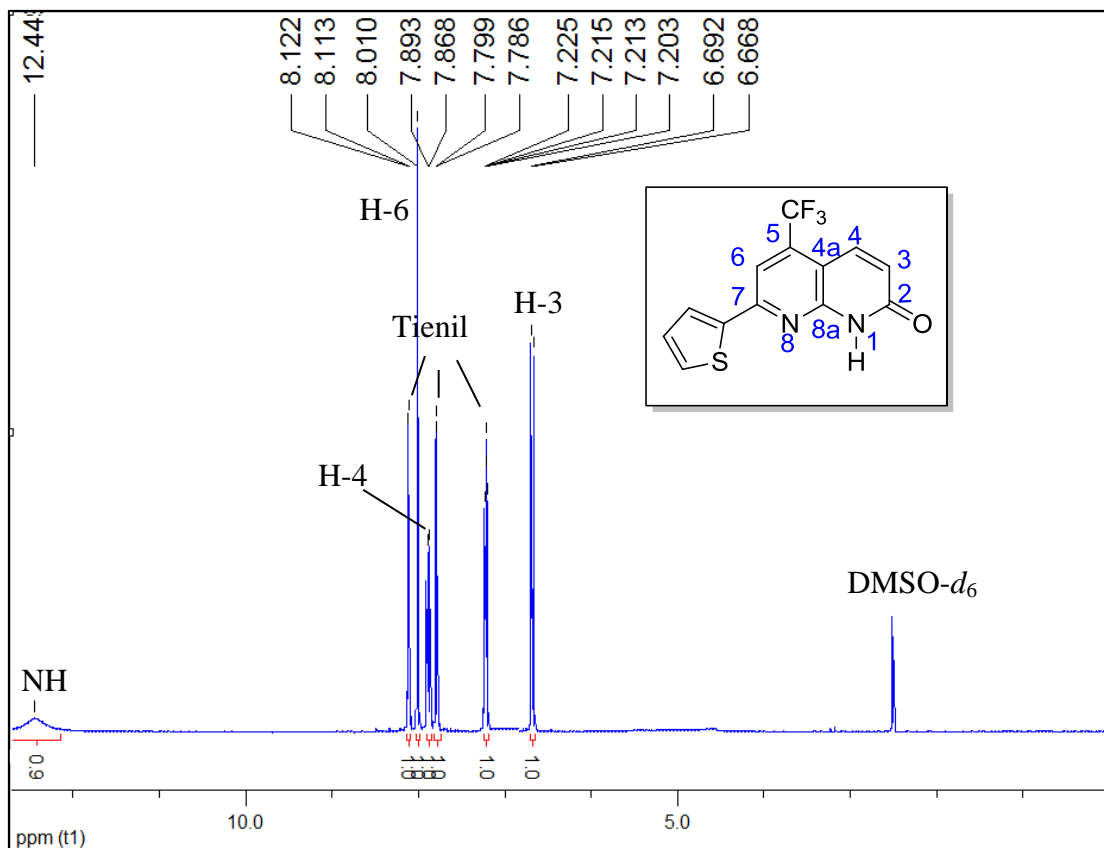


Figura 111 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 5-trifluormetil-7-(2-tienil)-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona (**6i**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

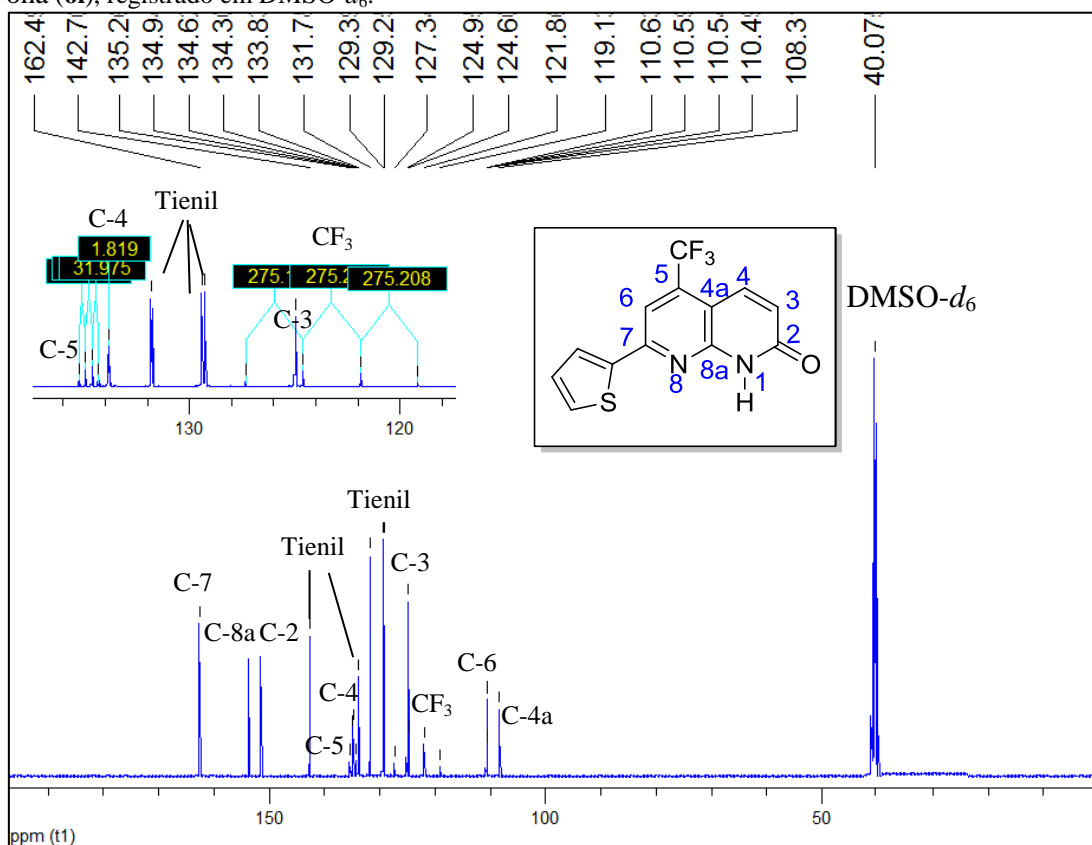


Figura 112 – Espectro de RMN de ^{13}C (^1H) à 100,61 MHz de 5-trifluormetil-7-(2-tienil)-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona (**6i**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

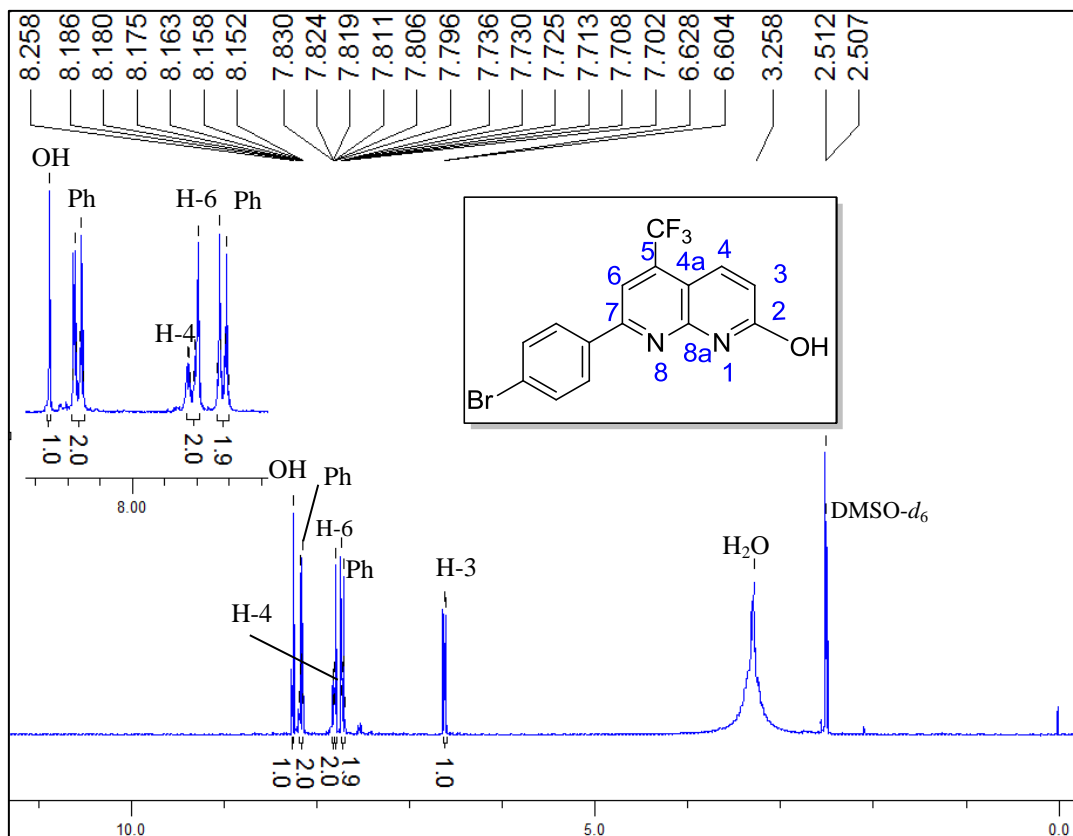


Figura 113 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-(4-bromofenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-ol (7e), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

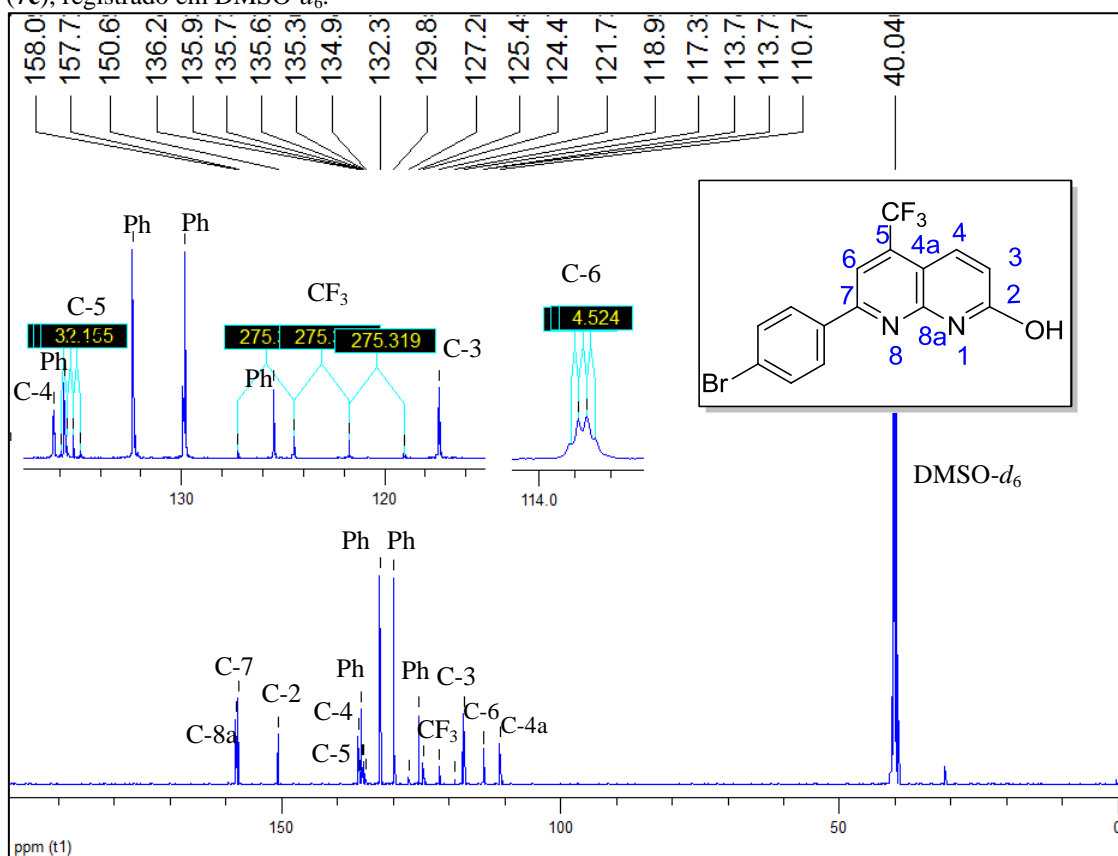


Figura 114 – Espectro de RMN de ^{13}C (^1H) à 100,61 MHz de 7-(4-bromofenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-ol (7e), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

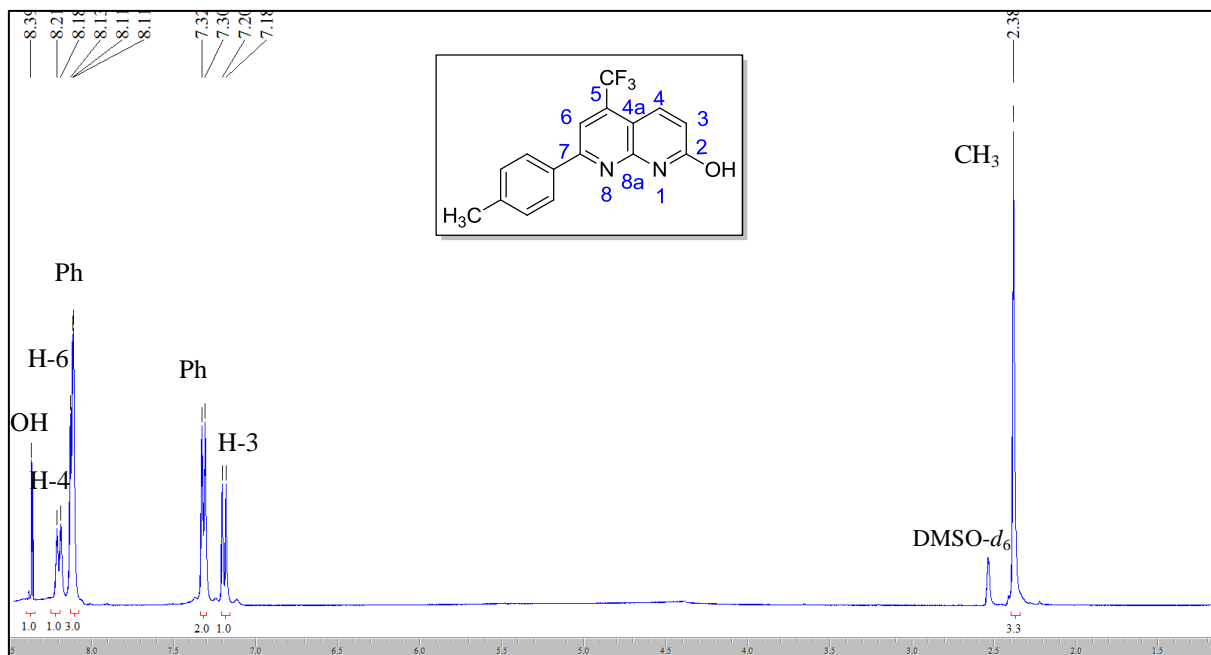


Figura 115 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 5-trifluormetil-7-(4-metilfenil)-1,8-naftiridin-2-ol (**7f**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

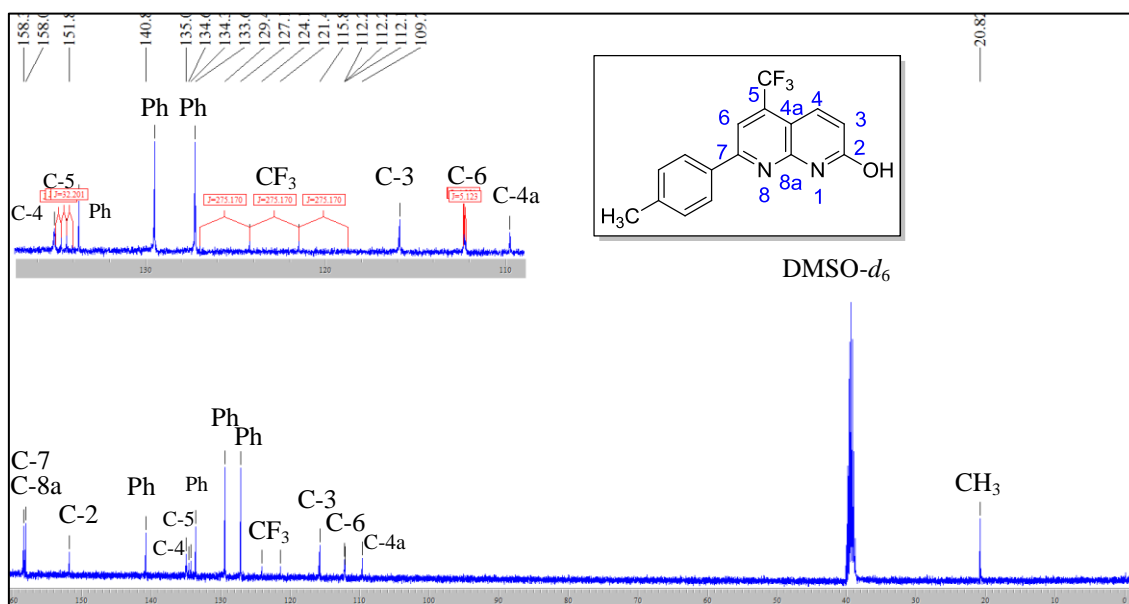


Figura 116 – Espectro de RMN de ^{13}C ($\{^1\text{H}\}$) à 100,61 MHz de 5-trifluormetil-7-(4-metilfenil)-1,8-naftiridin-2-ol (**7f**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

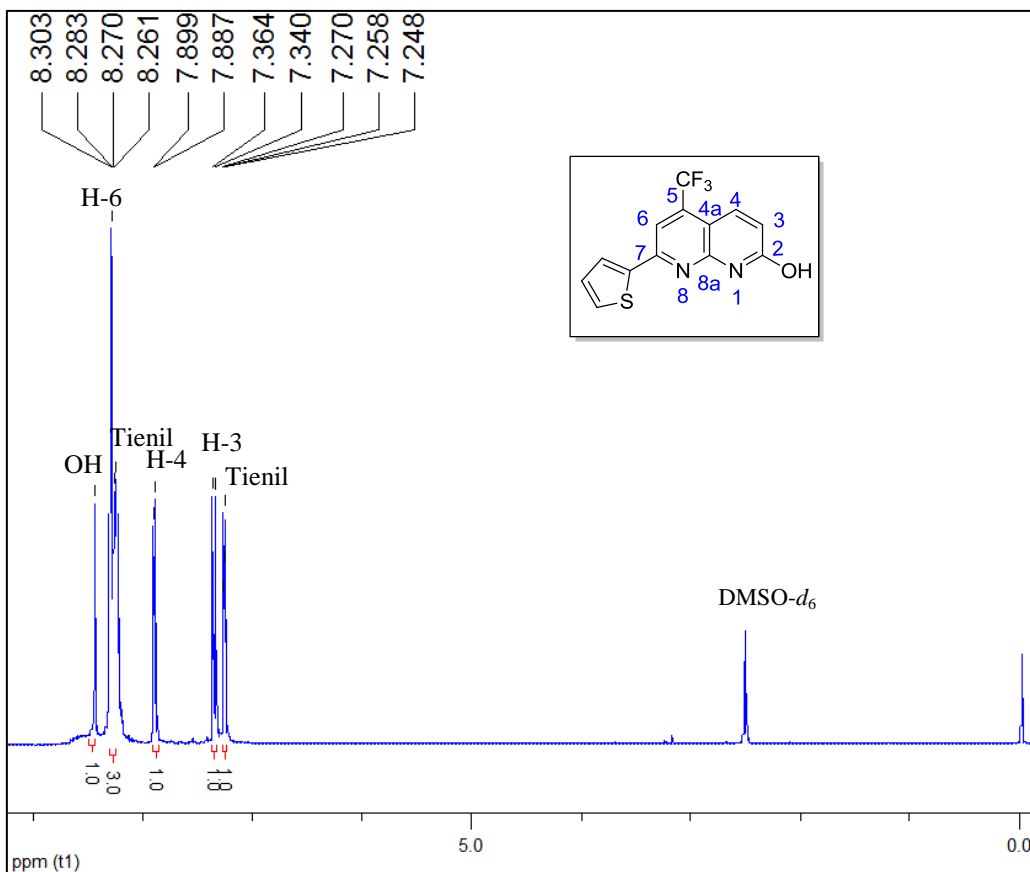


Figura 117 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 5-trifluorometil-7-(2-tienil)-1,8-naftiridin-2-ol (7i), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

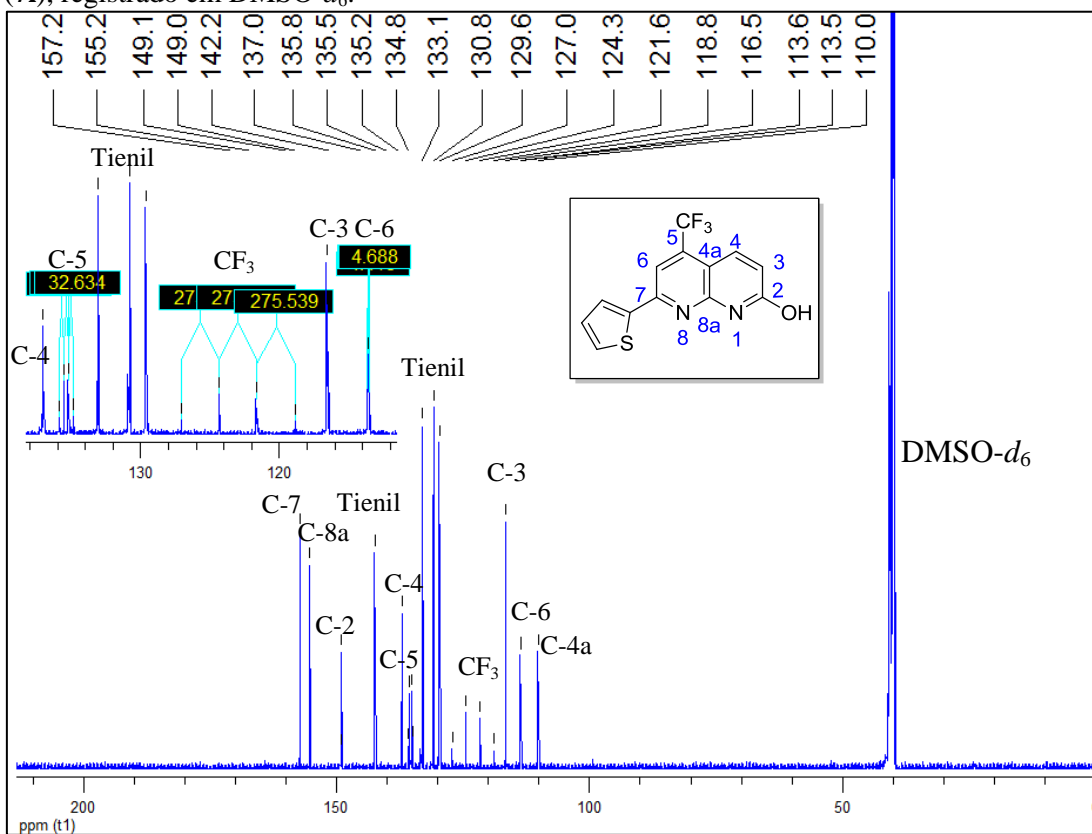


Figura 118 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 5-trifluorometil-7-(2-tienil)-1,8-naftiridin-2-ol (7i), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

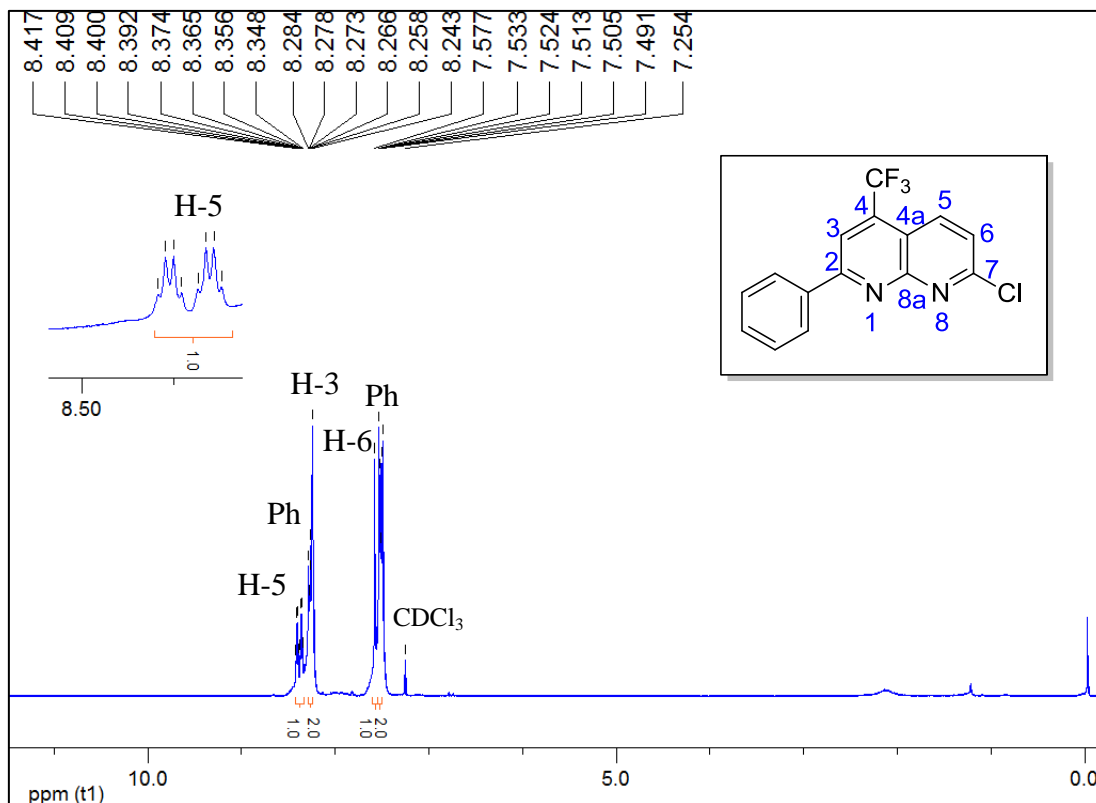


Figura 119 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-cloro-2-fenil-4-trifluormetil-1,8-naftiridina (**8c**), registrado em CDCl_3 .

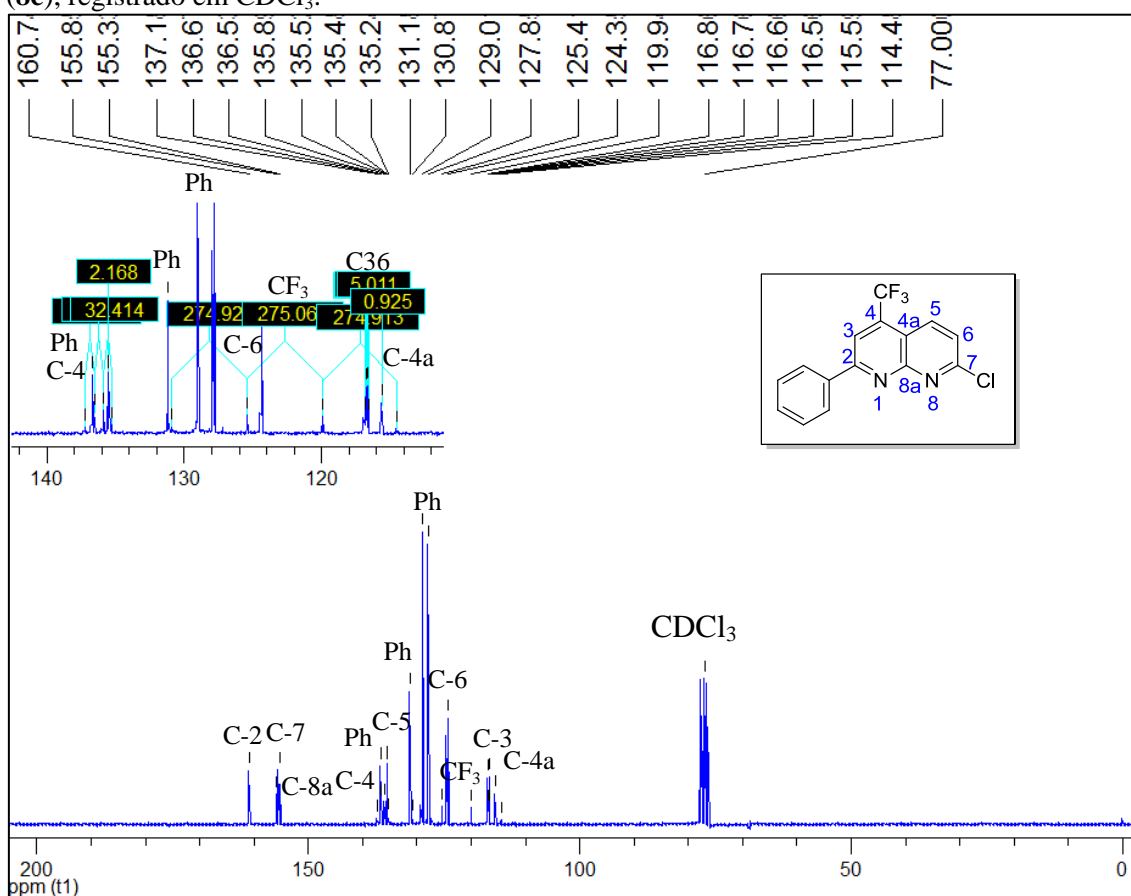


Figura 120 – Espectro de RMN de ^{13}C (^1H) à 100,61 MHz de 7-cloro-2-fenil-4-trifluormetil-1,8-naftiridina (**8c**), registrado em CDCl_3 .

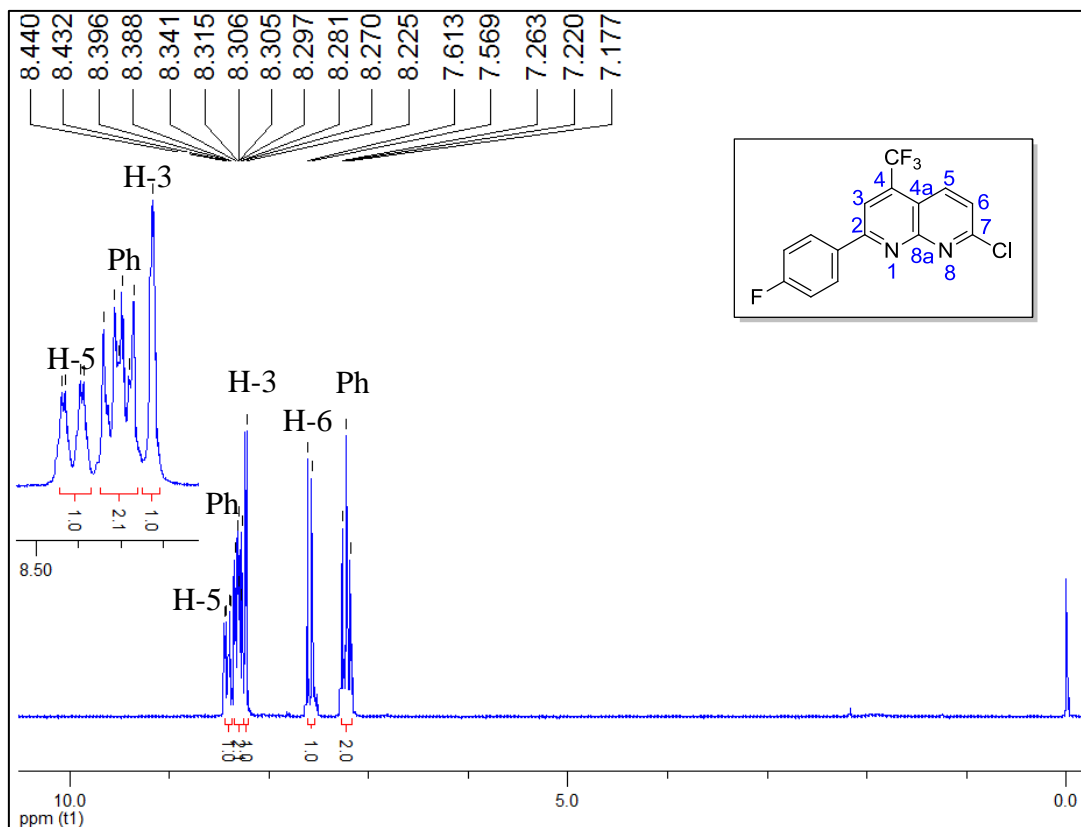


Figura 121 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-cloro-2-(4-fluorfenil)-4-trifluorometil-1,8-naftiridina (**8d**), registrado em CDCl_3 .

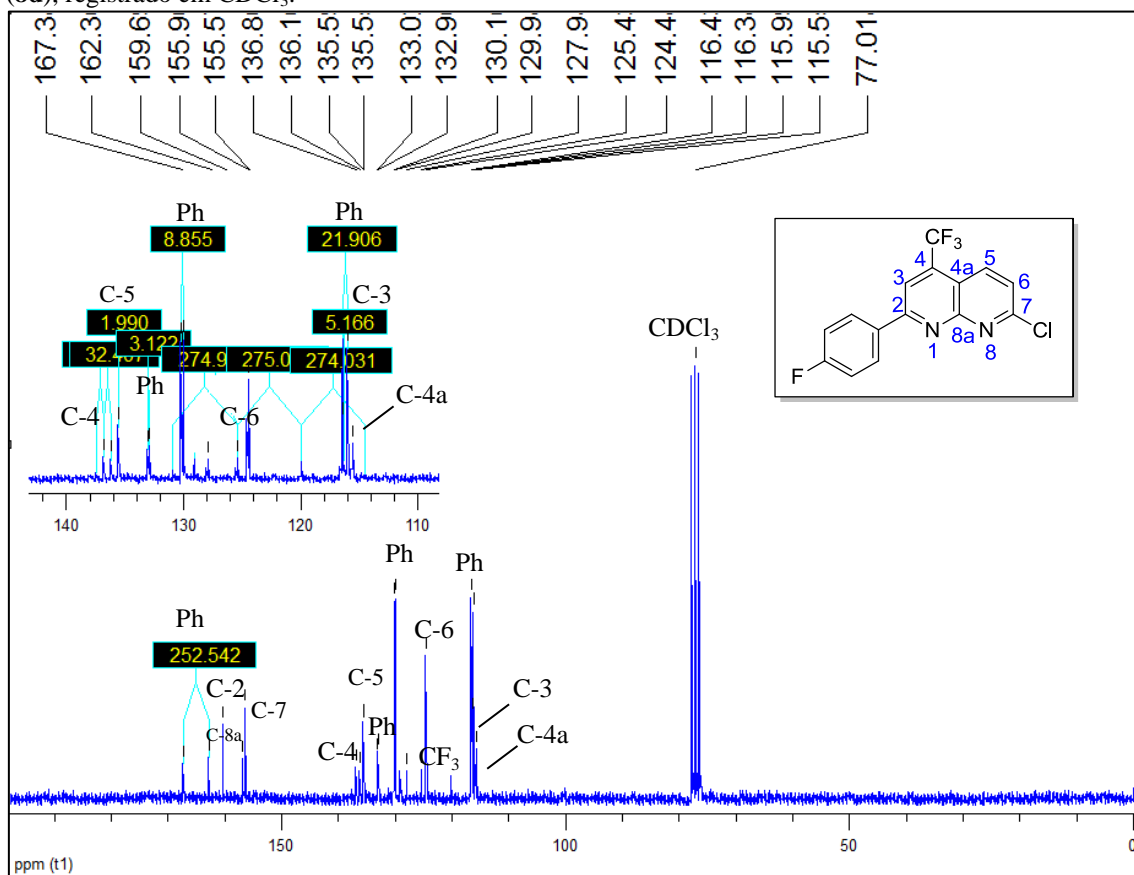


Figura 122 – Espectro de RMN de ^{13}C (^1H) à 100,61 MHz de 7-cloro-2-(4-fluorfenil)-4-trifluorometil-1,8-naftiridina (**8d**), registrado em CDCl_3 .

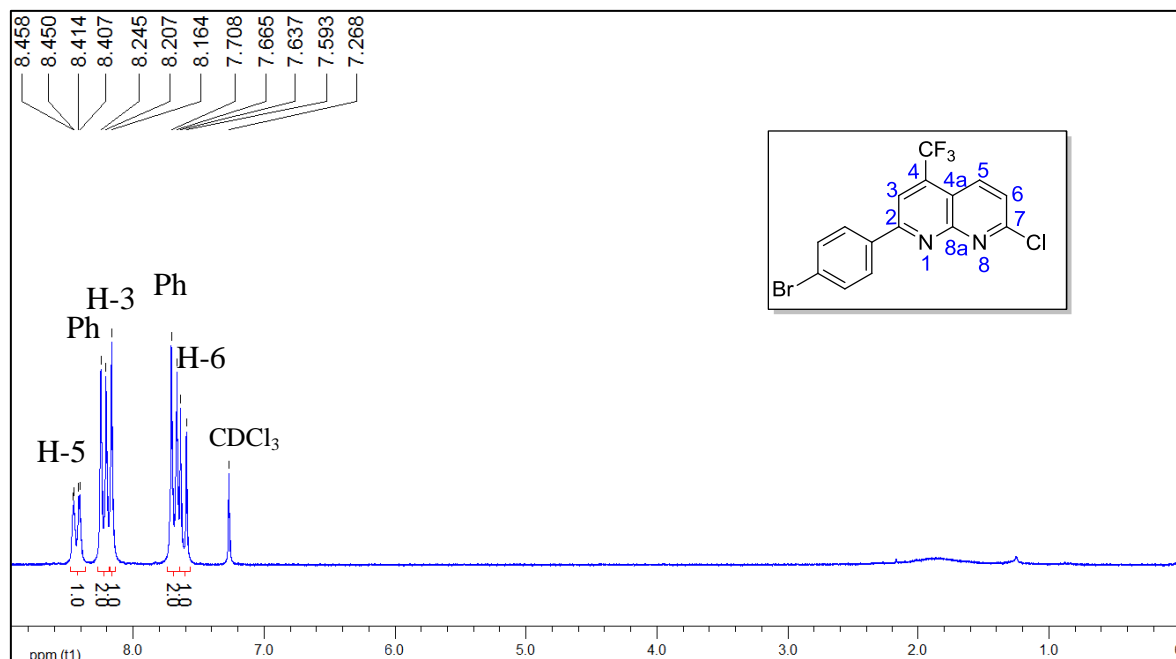


Figura 123 – Espectro de RMN de ¹H à 200,13 MHz de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-4-trifluormetil-1,8-naftiridina (**8e**), registrado em CDCl₃.

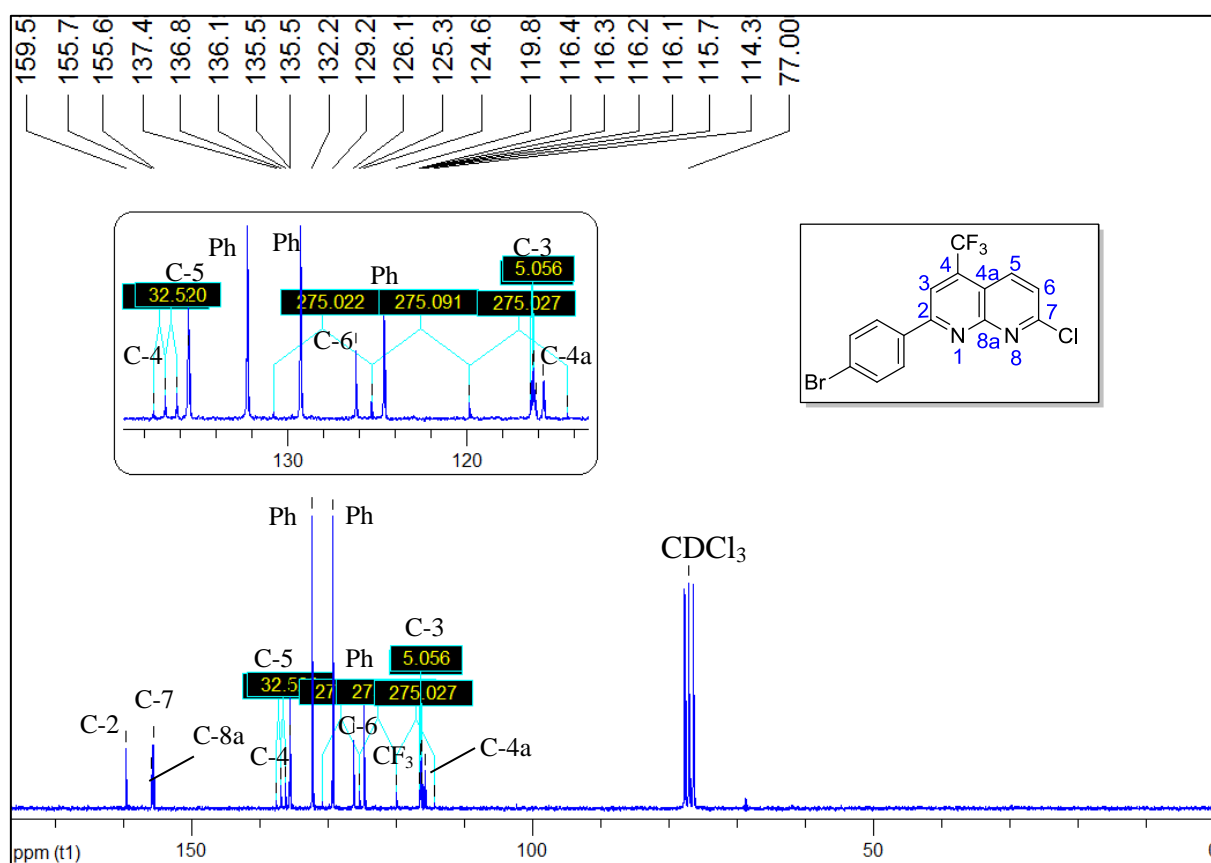


Figura 124 – Espectro de RMN de ¹³C {¹H} à 100,61 MHz de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-4-trifluormetil-1,8-naftiridina (**8e**), registrado em CDCl₃.

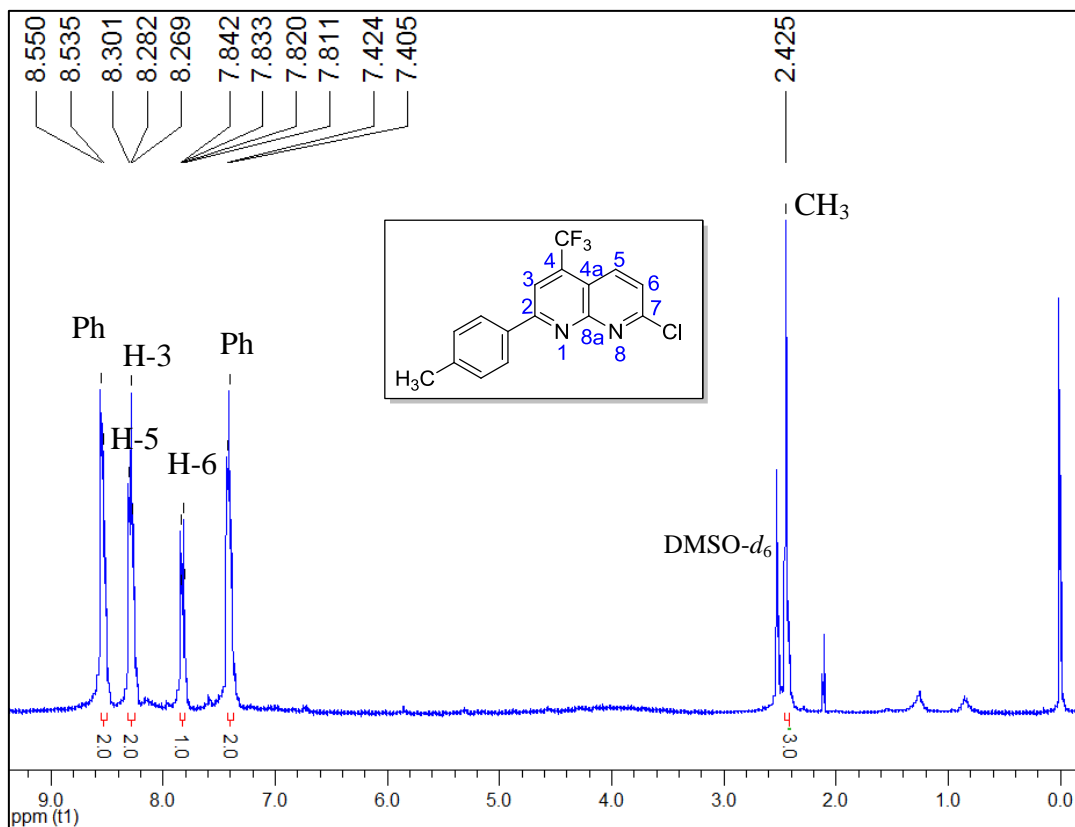


Figura 125 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-cloro-4-trifluormetil-2-(4-metilfenil)-1,8-naftiridina (**8f**), registrado em CDCl_3 .

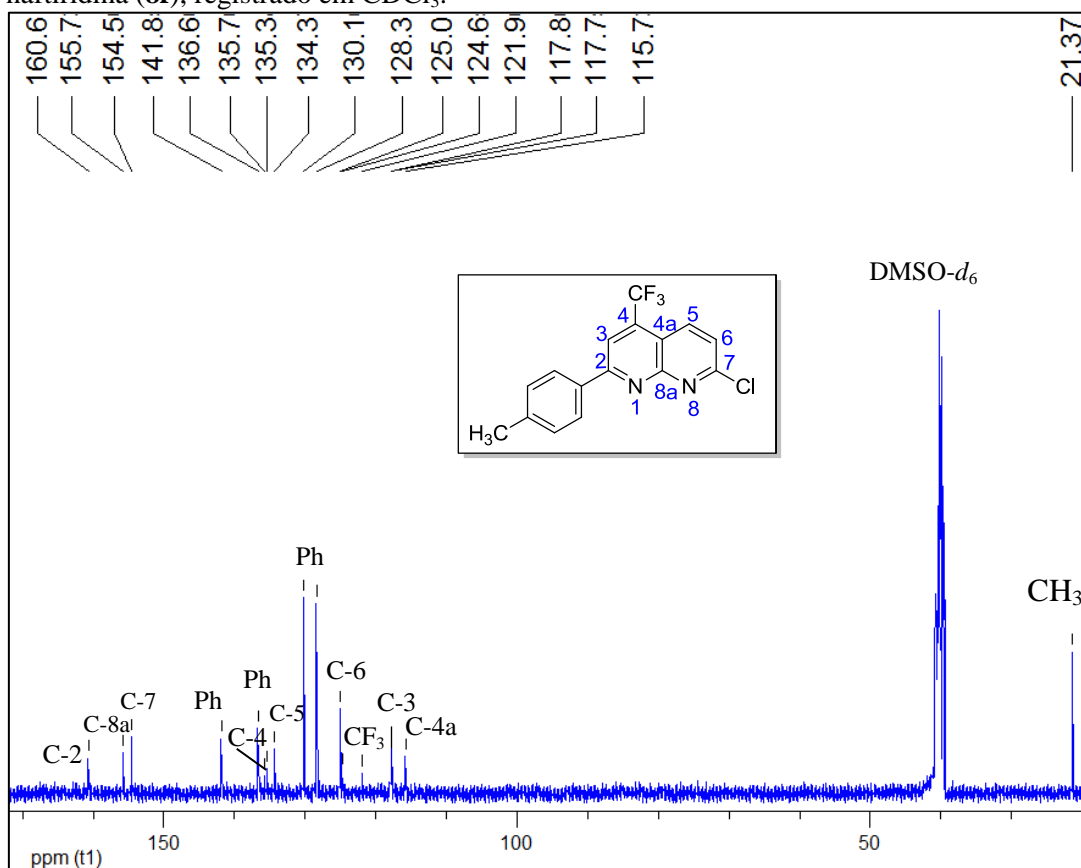


Figura 126 – Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } à 100,61 MHz de 7-cloro-4-trifluormetil-2-(4-metilfenil)-1,8-naftiridina (**8f**), registrado em CDCl_3 .

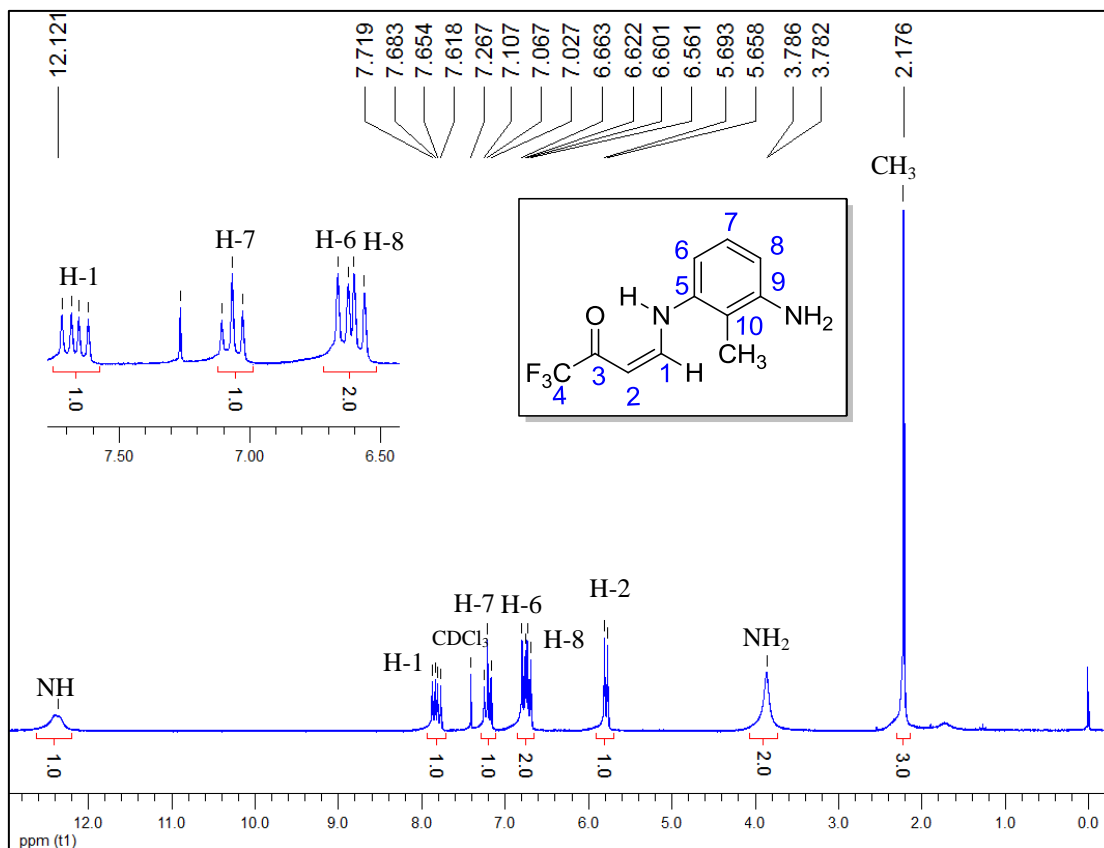


Figura 127 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilano)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**9a**), registrado em CDCl_3 .

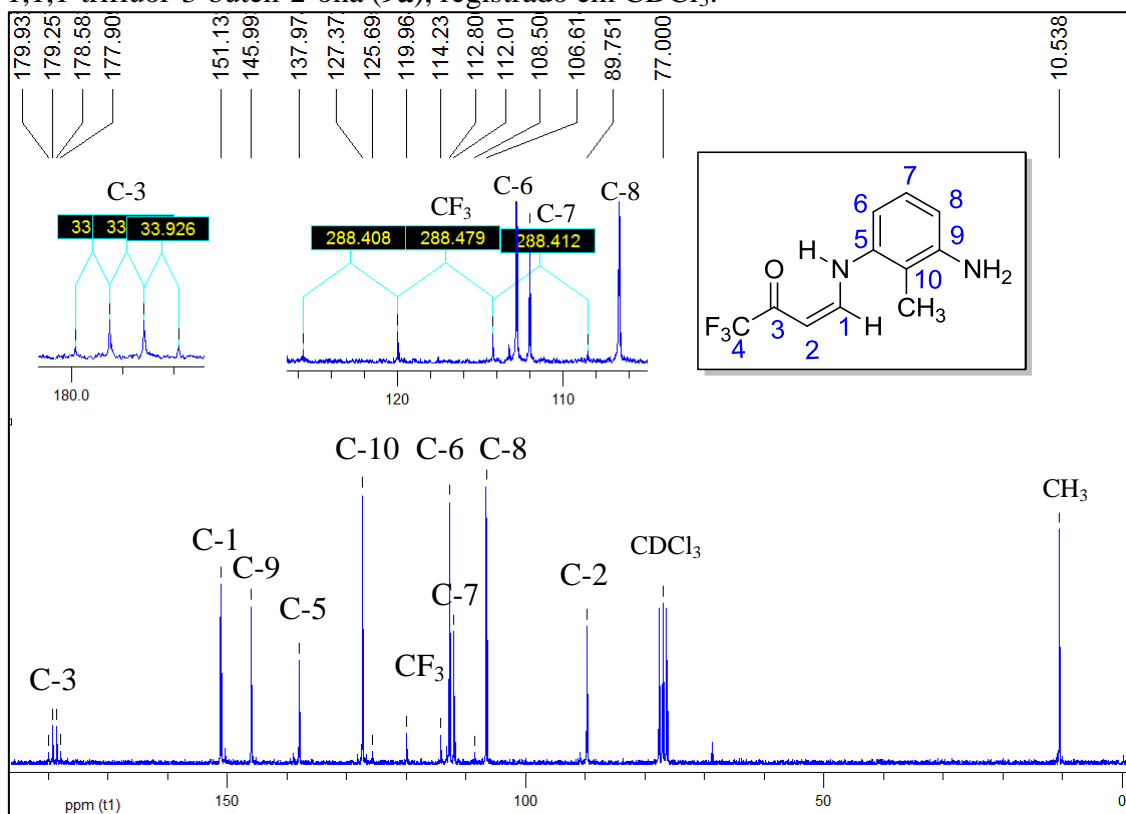


Figura 128 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilano)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**9a**), registrado em CDCl_3 .

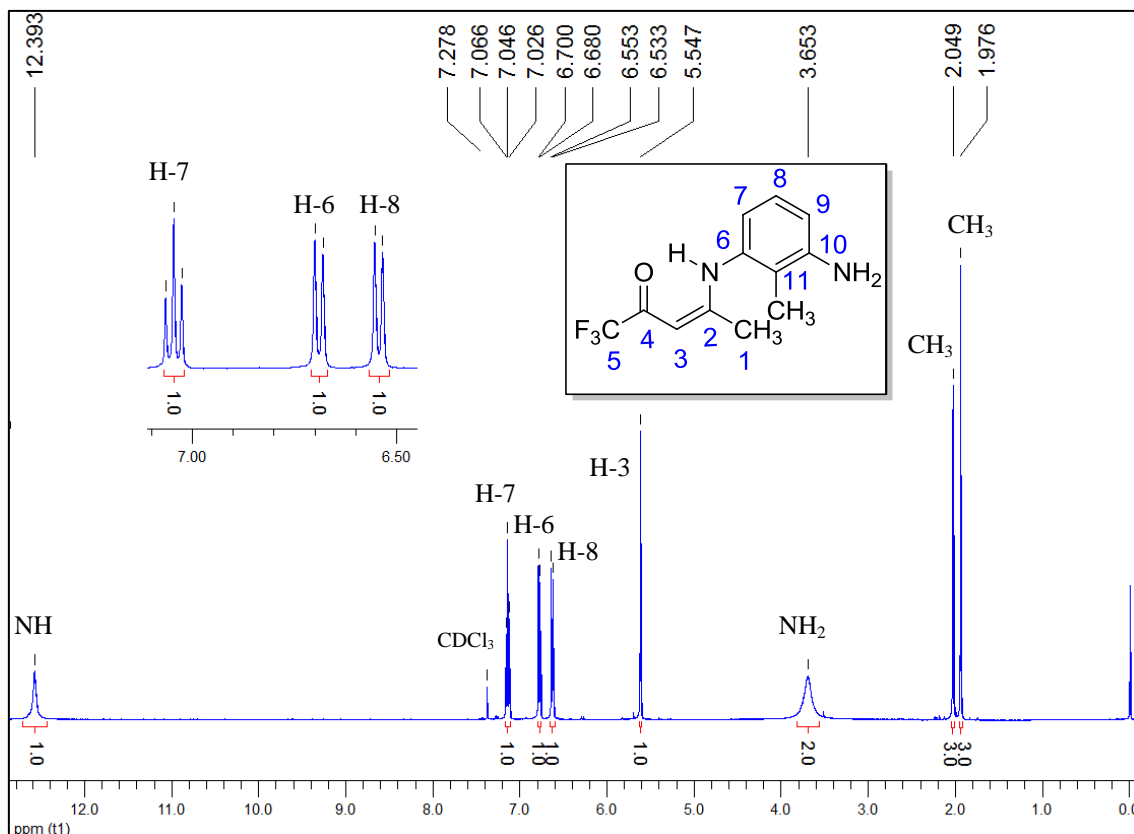


Figura 129 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilnilino)-1,1,1-triflúor-3-penten-2-ona (**9b**), registrado em CDCl_3 .

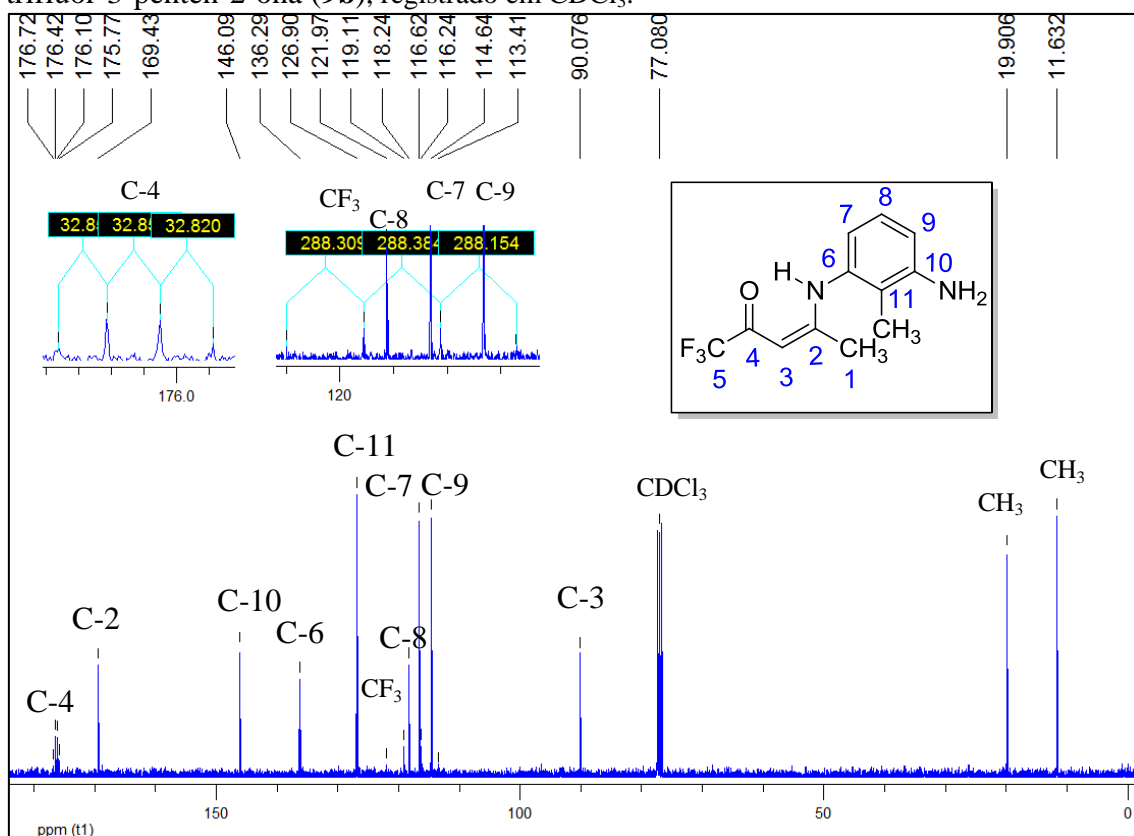


Figura 130 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilnilino)-1,1,1-triflúor-3-penten-2-ona (**9b**), registrado em CDCl_3 .

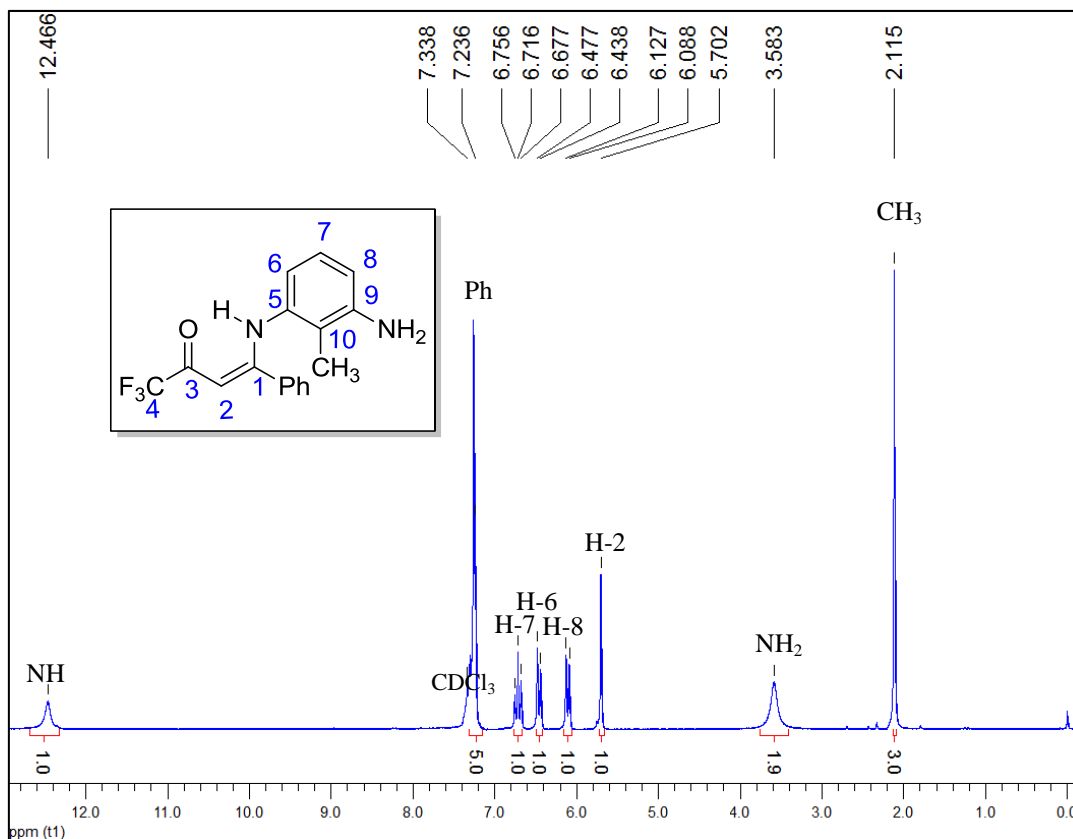


Figura 131 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilanelino)-4-fenil-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**9c**), registrado em CDCl_3 .

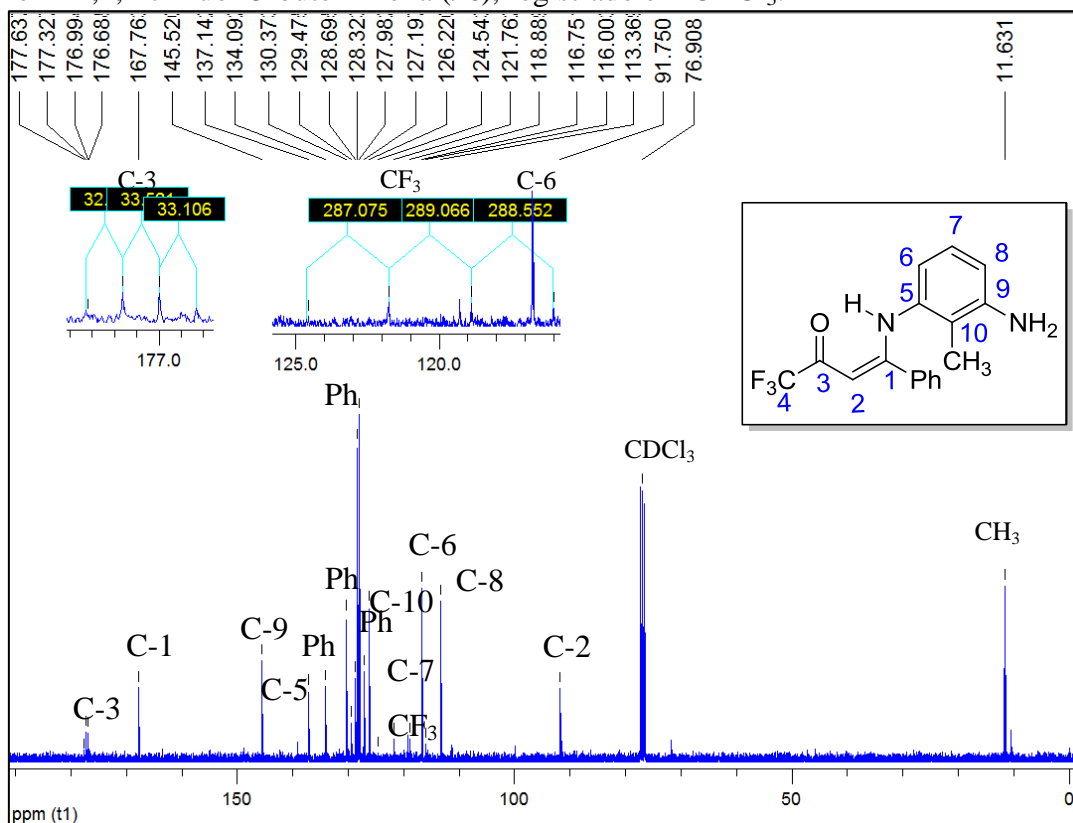


Figura 132 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilanelino)-4-fenil-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**9c**), registrado em CDCl_3 .

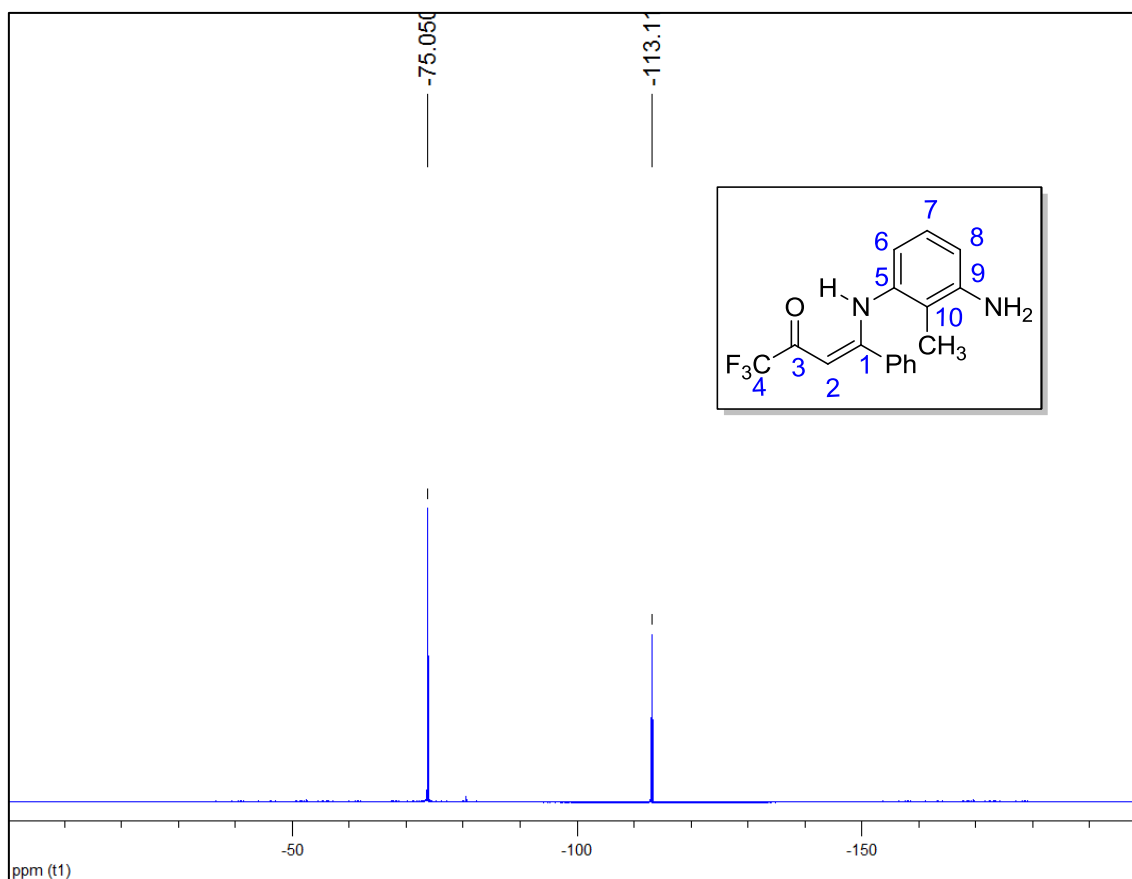


Figura 133 – Espectro de RMN de ^{19}F à 100,61 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilanelino)-4-fenil-1,1,1-triflúor-3-buten-2-ona (**9c**), registrado em CDCl_3 .

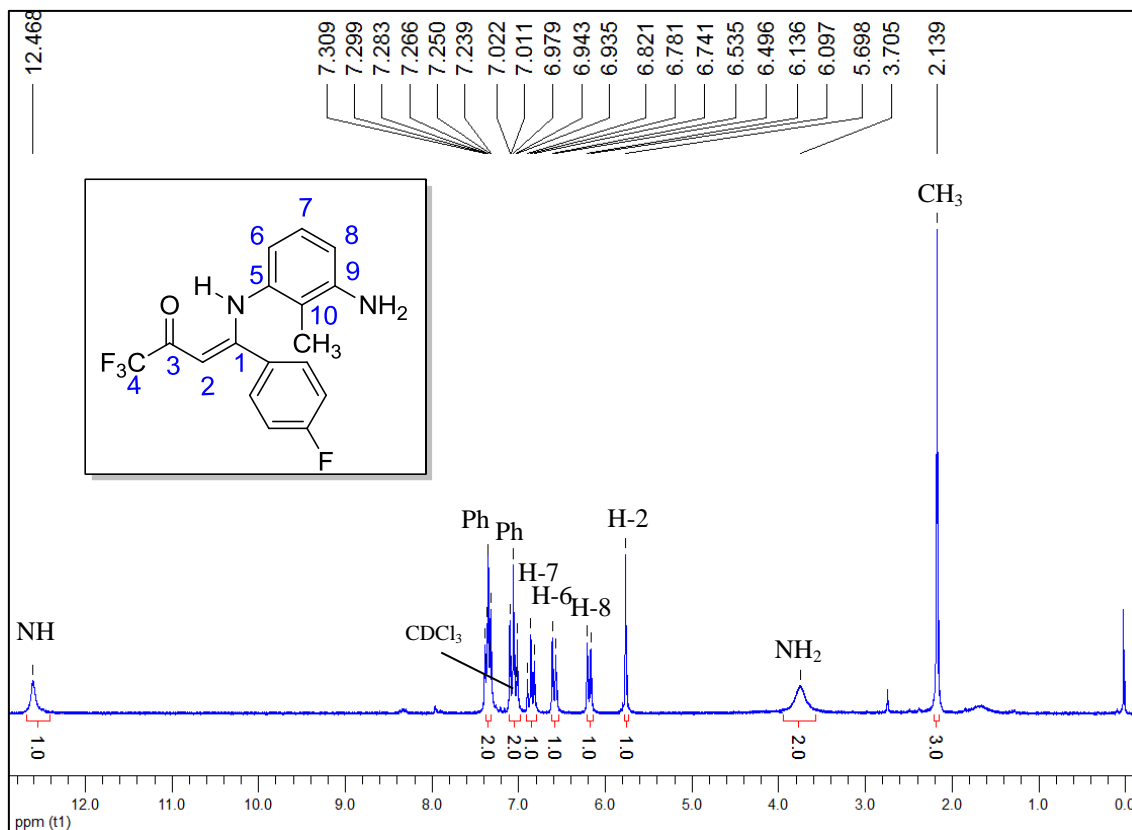


Figura 134 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilnilino)-1,1,1-trifluór-4-(4-fluórnil)-3-buten-2-ona (**9d**), registrado em CDCl_3 .

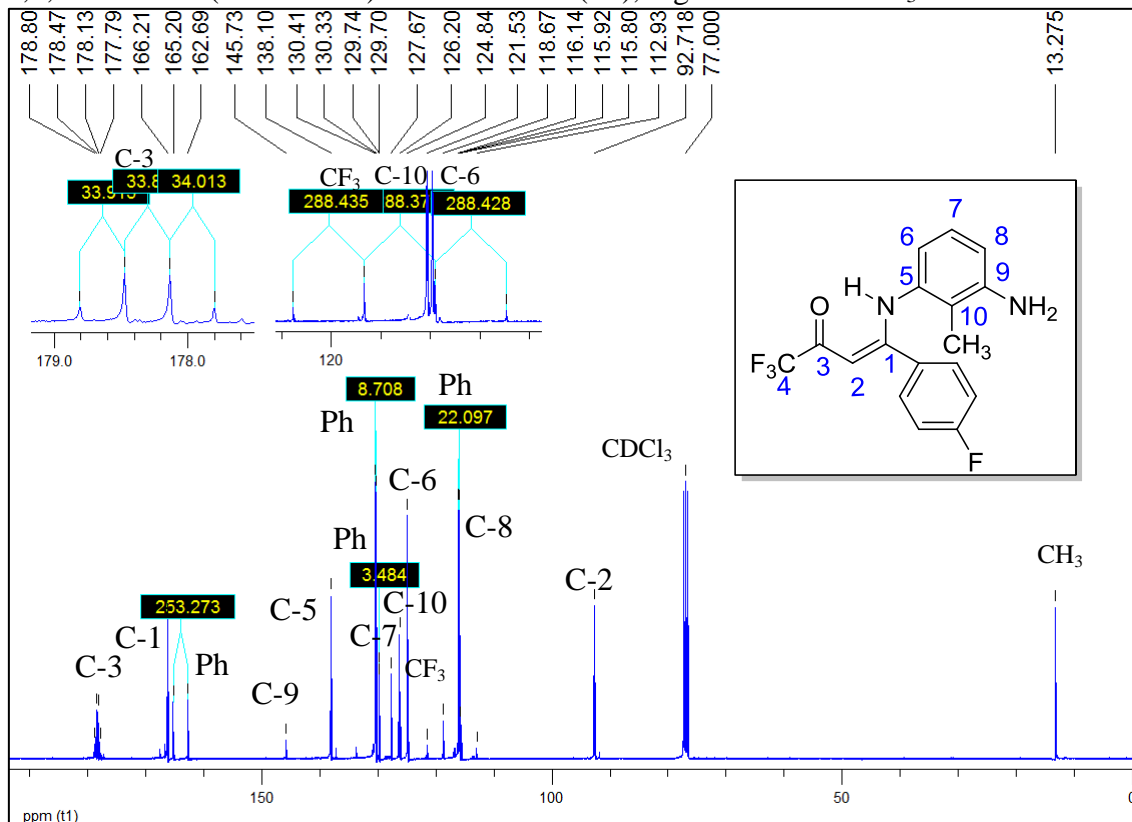


Figura 135 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilnilino)-1,1,1-trifluór-4-(4-fluórnil)-3-buten-2-ona (**9d**), registrado em CDCl_3 .

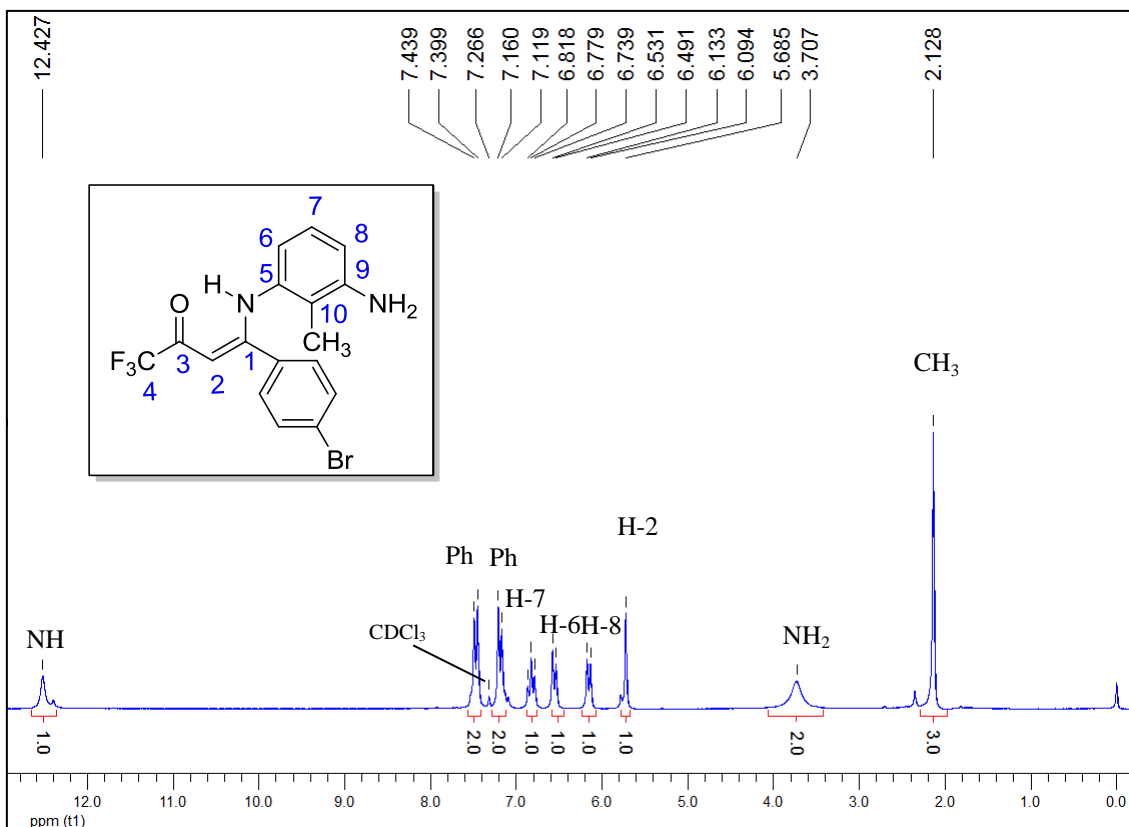


Figura 136 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilnilino)-4-(4-bromofenil)-1,1,1-trifluór-3-buten-2-ona (**9e**), registrado em CDCl_3 .

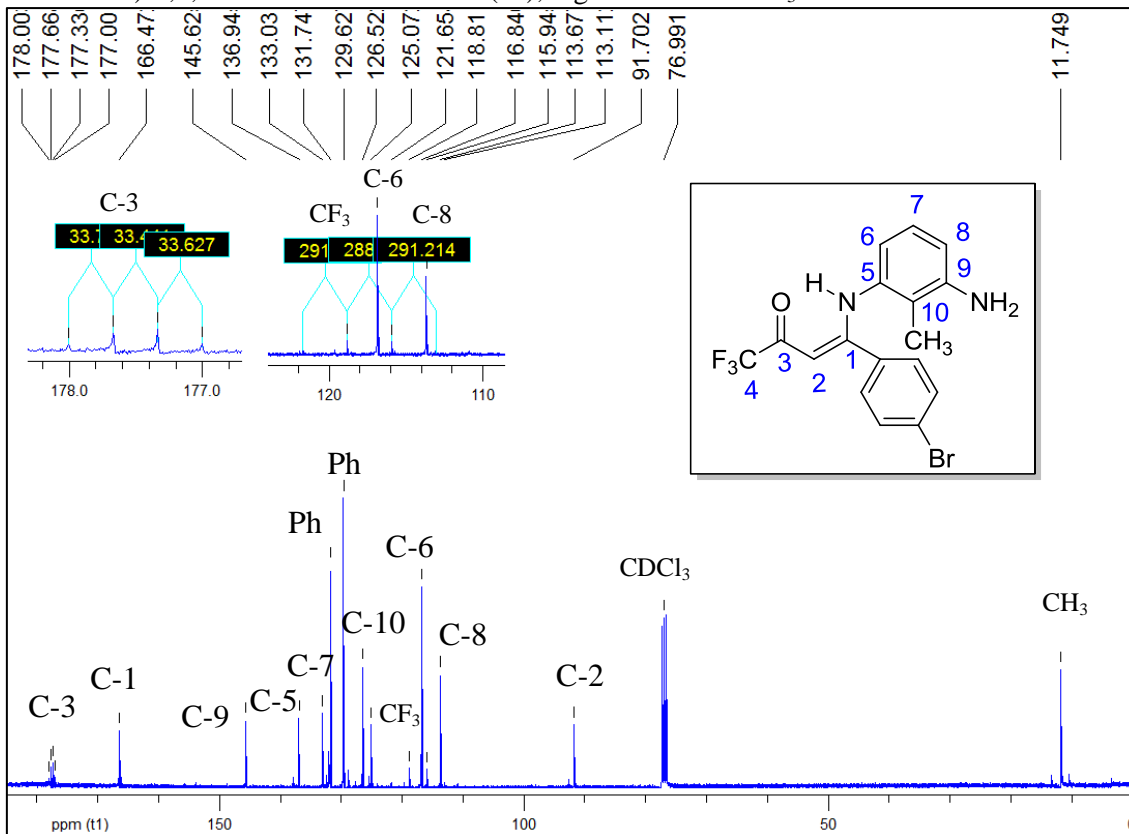


Figura 137 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilnilino)-4-(4-bromofenil)-1,1,1-trifluór-3-buten-2-ona (**9e**), registrado em CDCl_3 .

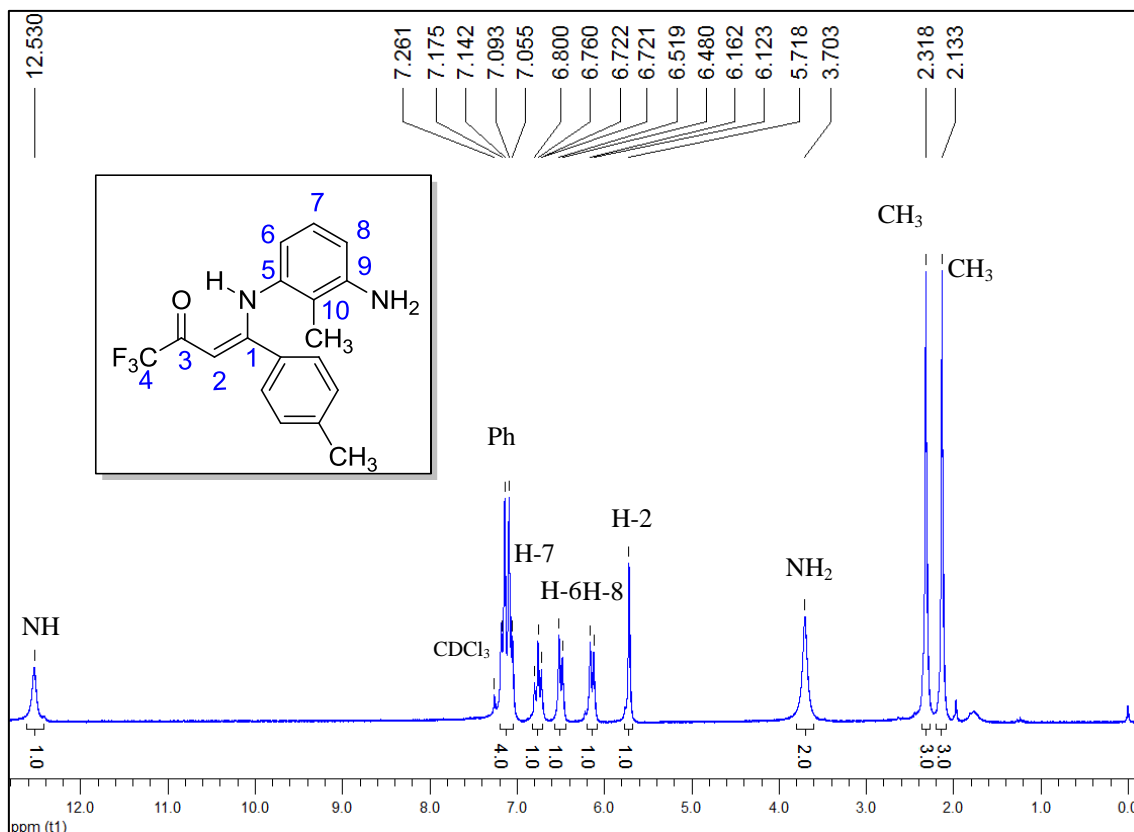


Figura 138 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilanolino)-1,1,1-triflúor-4-(4-metilfenil)-3-buten-2-ona (**9f**), registrado em CDCl_3 .

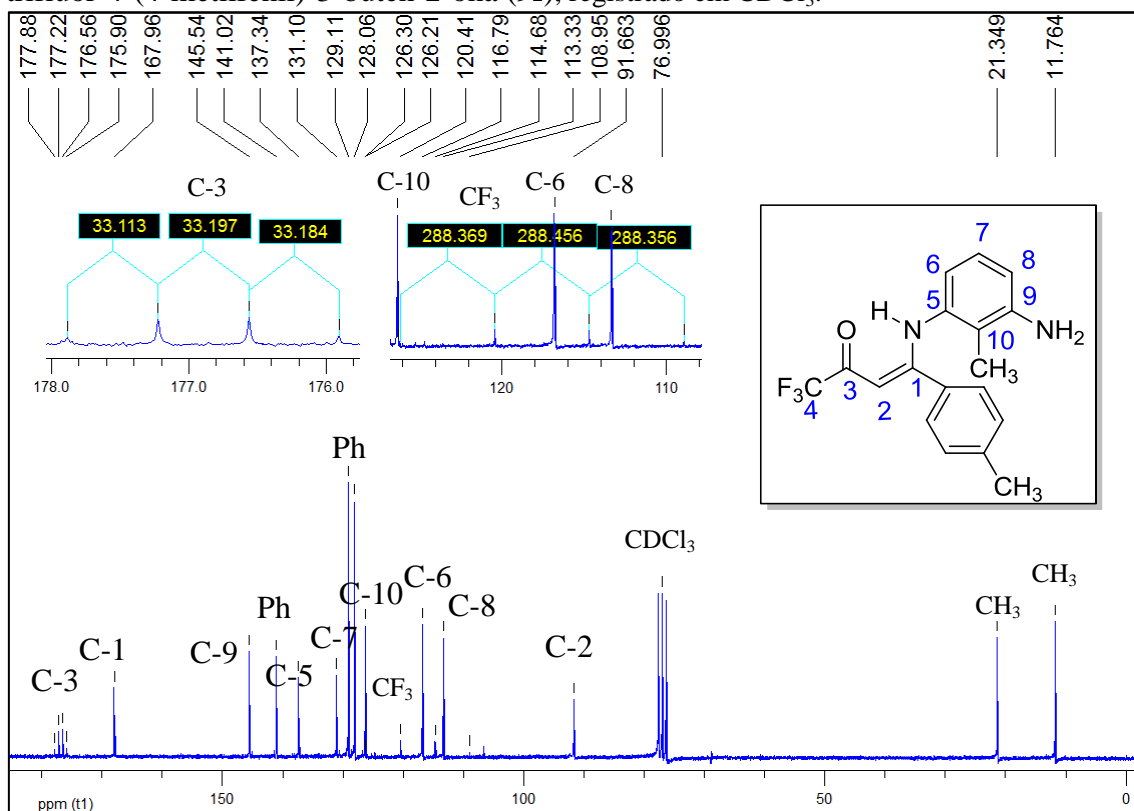
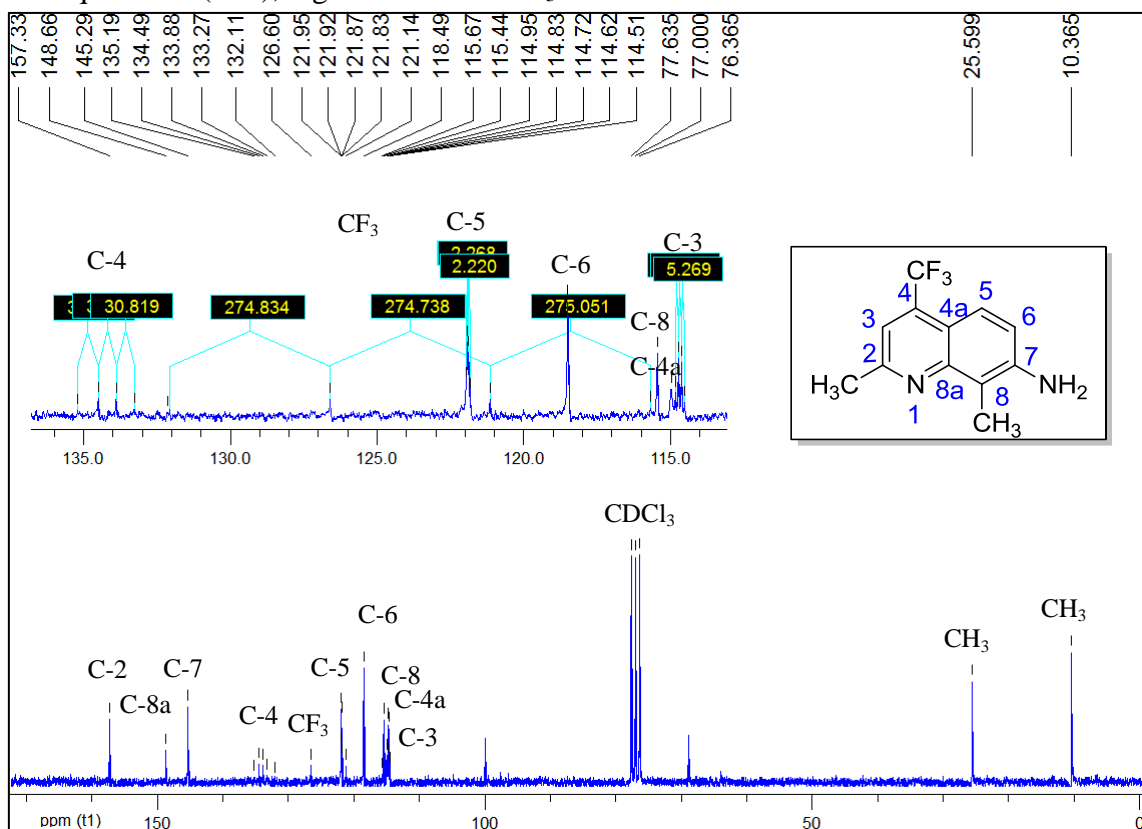
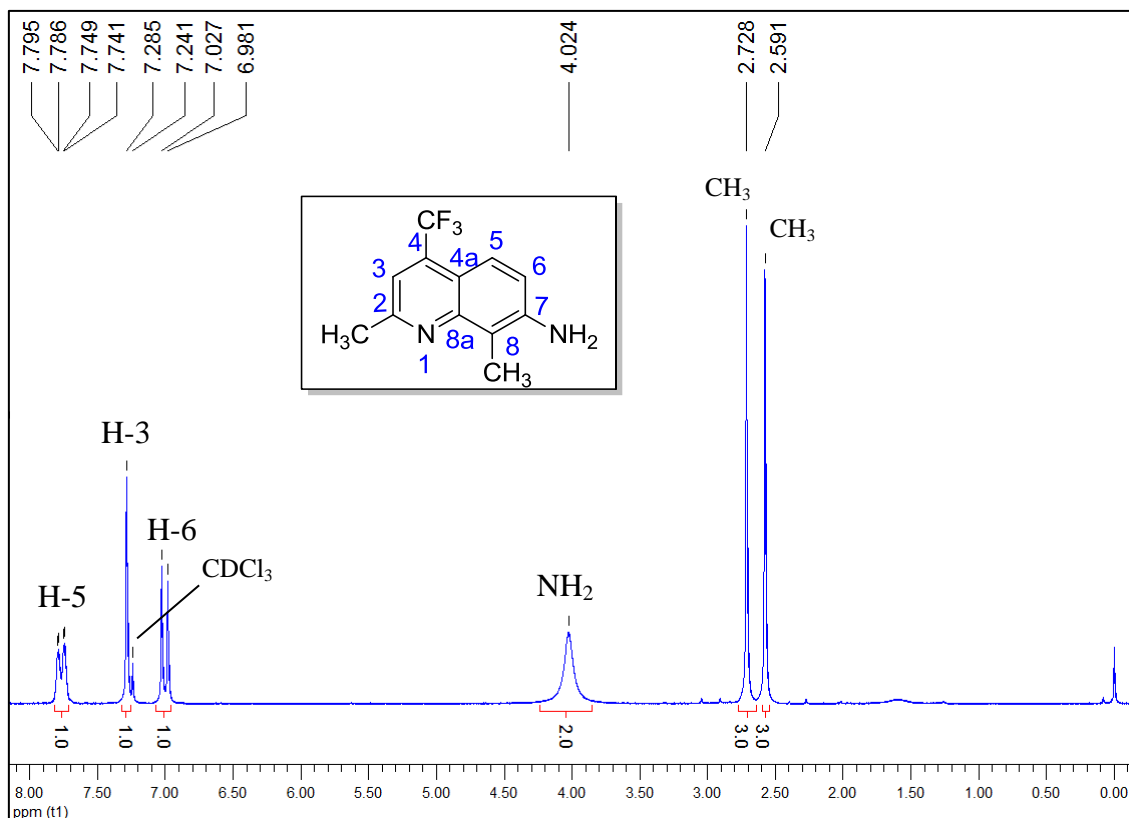


Figura 139 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de (3Z)-4-(3-amino-2-metilanolino)-1,1,1-triflúor-4-(4-metilfenil)-3-buten-2-ona (**9f**), registrado em CDCl_3 .



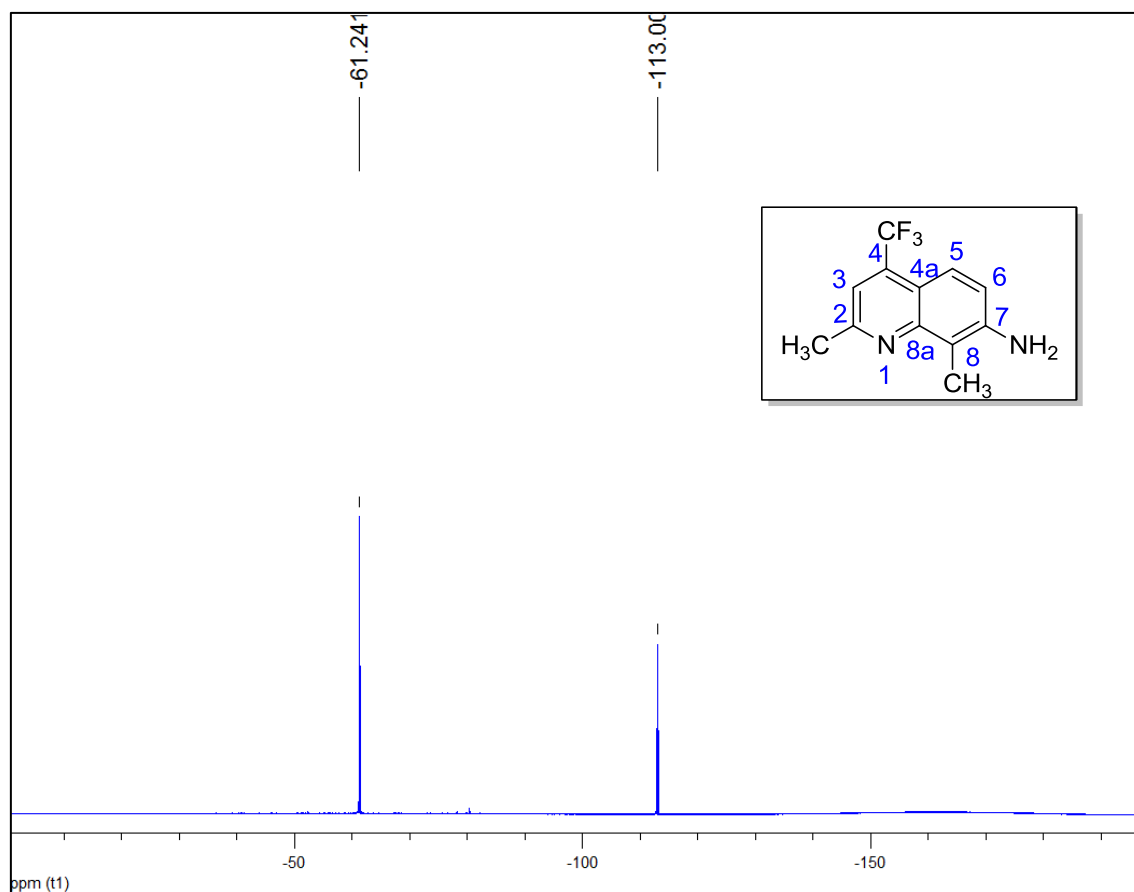


Figura 142 – Espectro de RMN de ^{19}F à 100,61 MHz de 7-amino-4-trifluorometil-8-metilquinolina (**10b**), registrado em CDCl_3 .

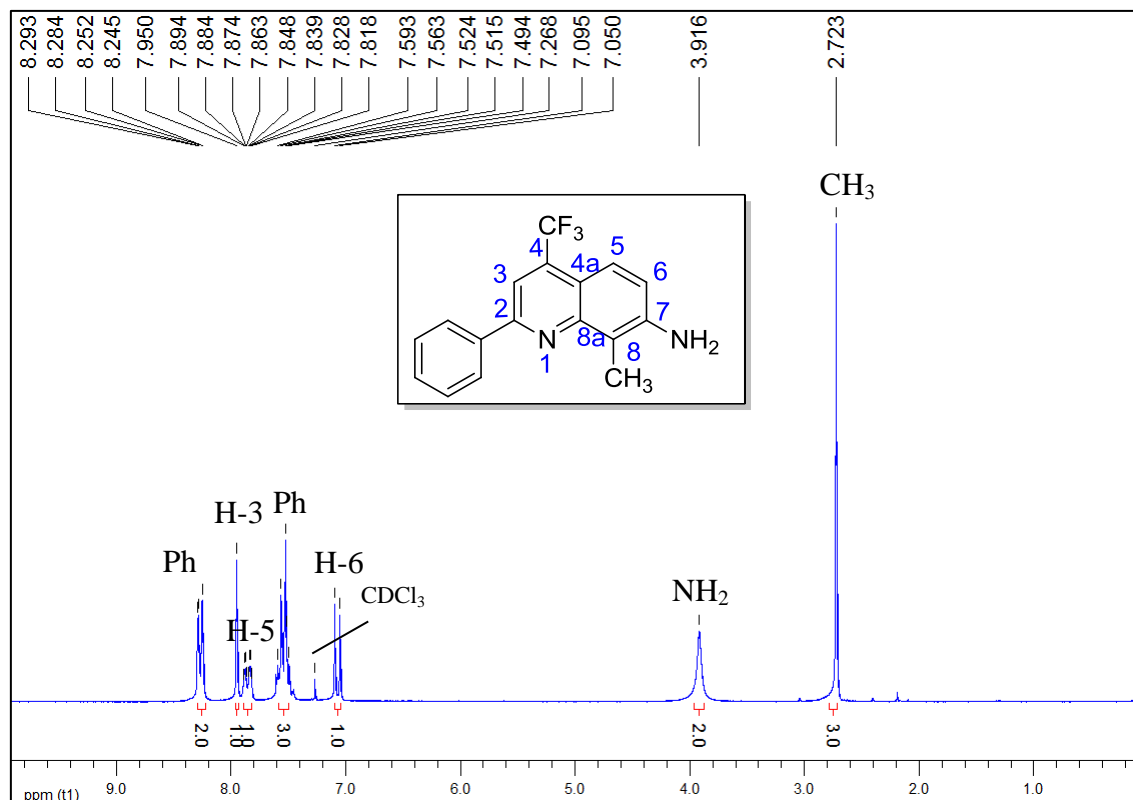


Figura 143 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-amino-2-fenil-4-trifluorometil-8-metilquinolina (**10c**), registrado em CDCl_3 .

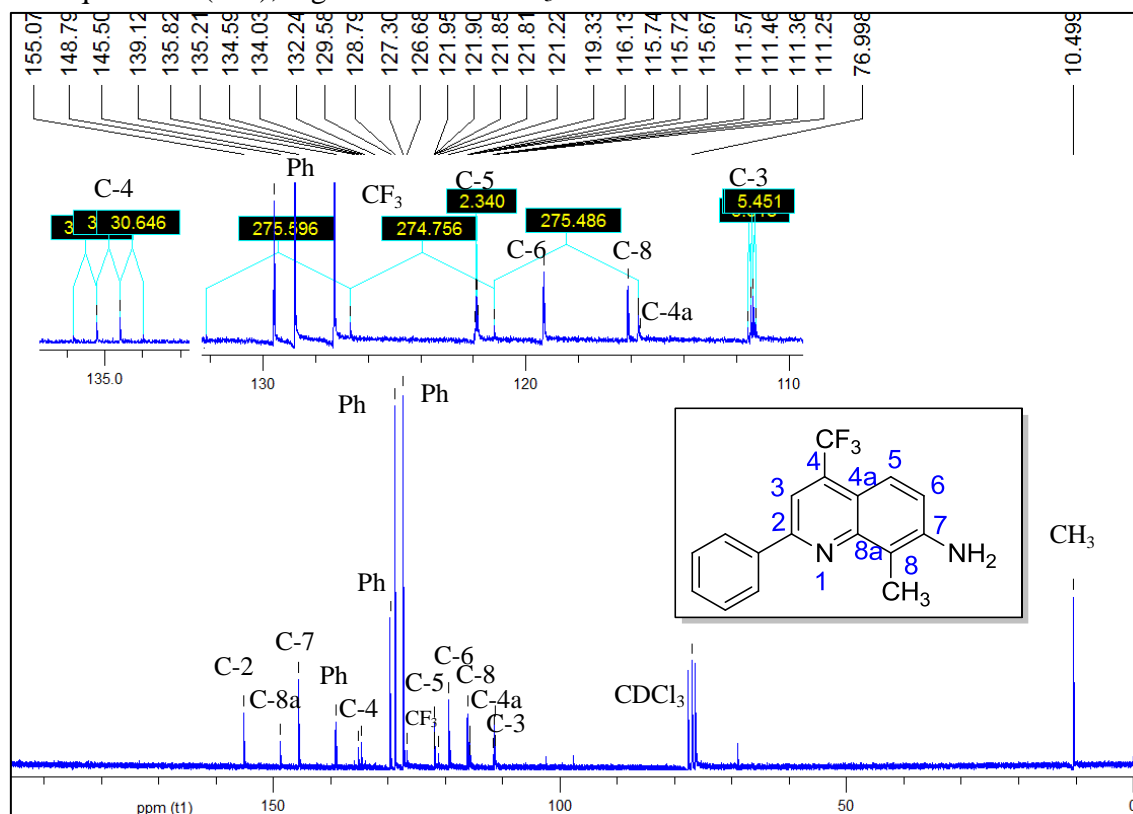


Figura 144 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de 7-amino-2-fenil-4-trifluorometil-8-metilquinolina (**10c**), registrado em CDCl_3 .

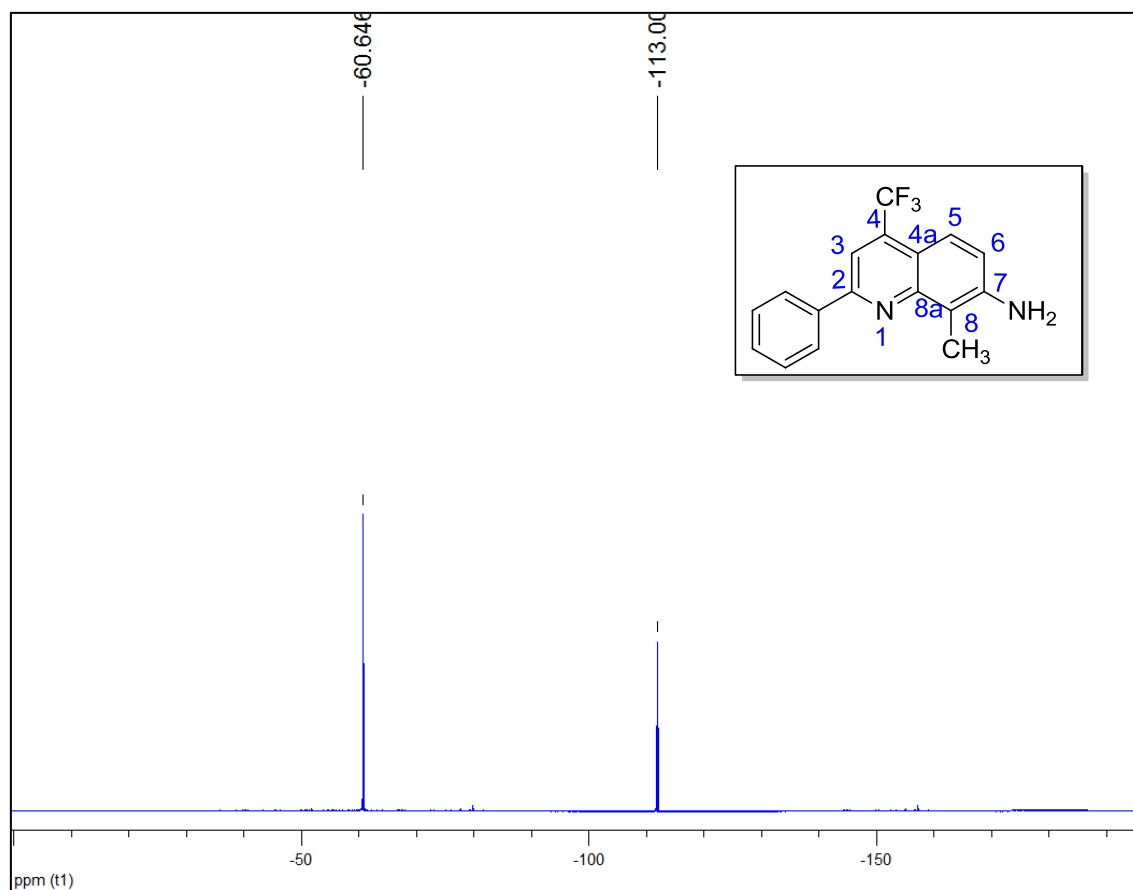


Figura 145 – Espectro de RMN de ^{19}F à 100,61 MHz de 7-amino-2-fenil-4-trifluormetil-8-metilquinolina (**10c**), registrado em CDCl_3 .

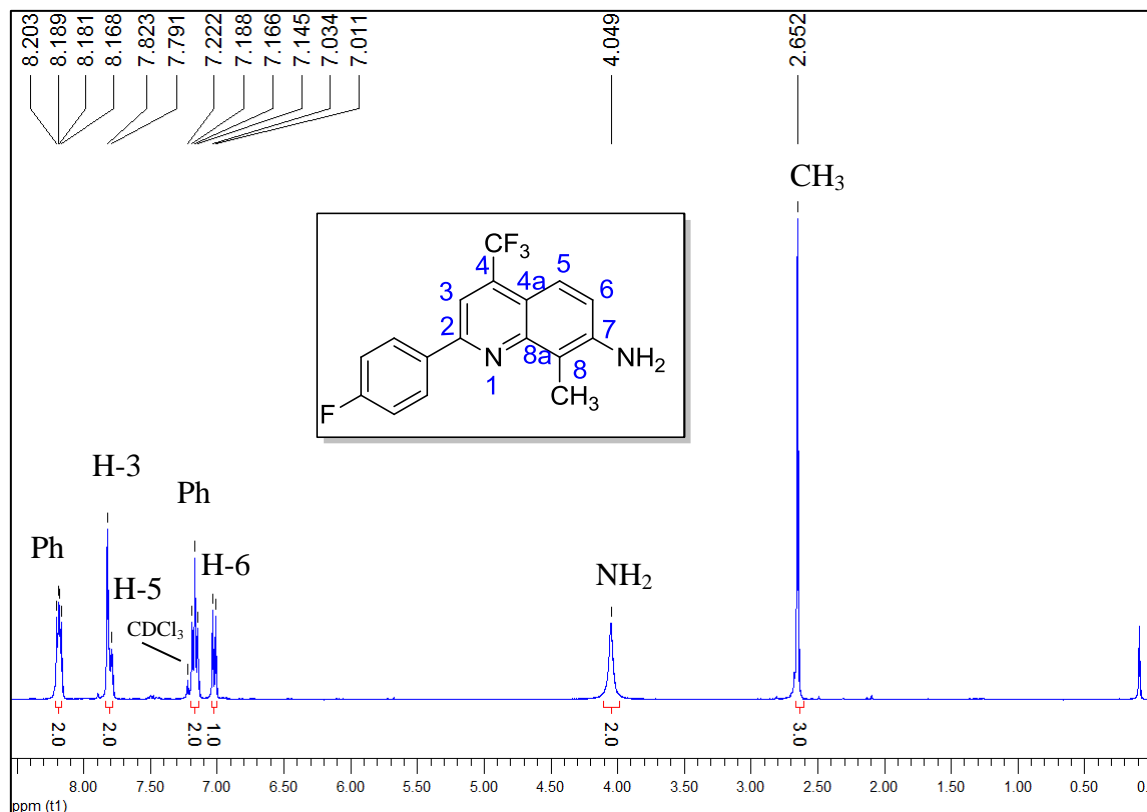


Figura 146 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-amino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (**10d**), registrado em CDCl_3 .

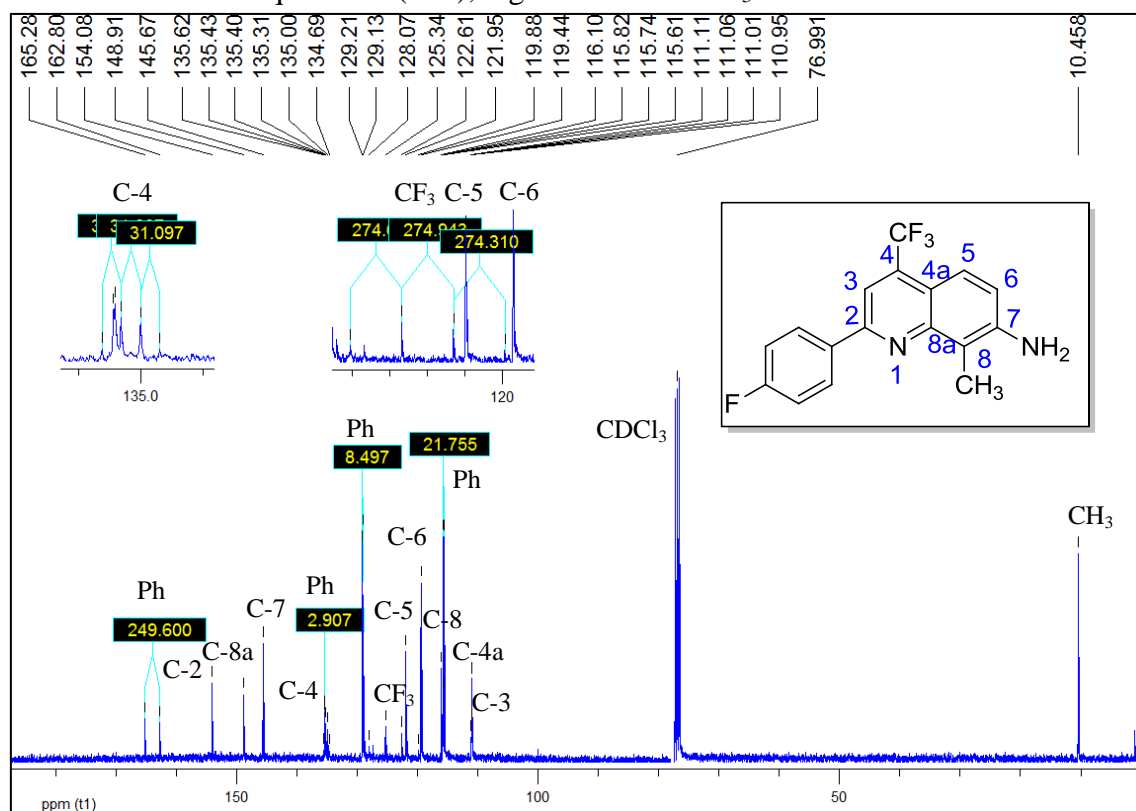


Figura 147 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de 7-amino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (**10d**), registrado em CDCl_3 .

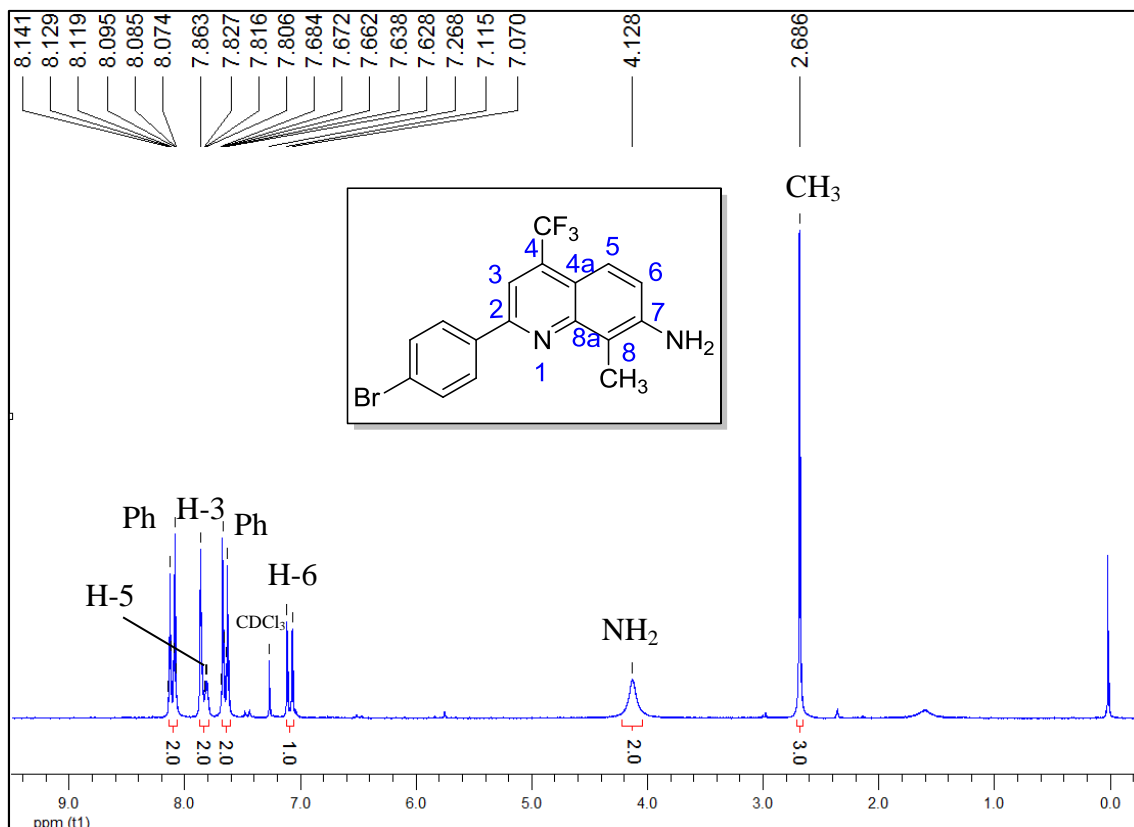


Figura 148 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-amino-2-(4-bromofenil)-4-trifluorometil-8-metilquinolina (**10e**), registrado em CDCl_3 .

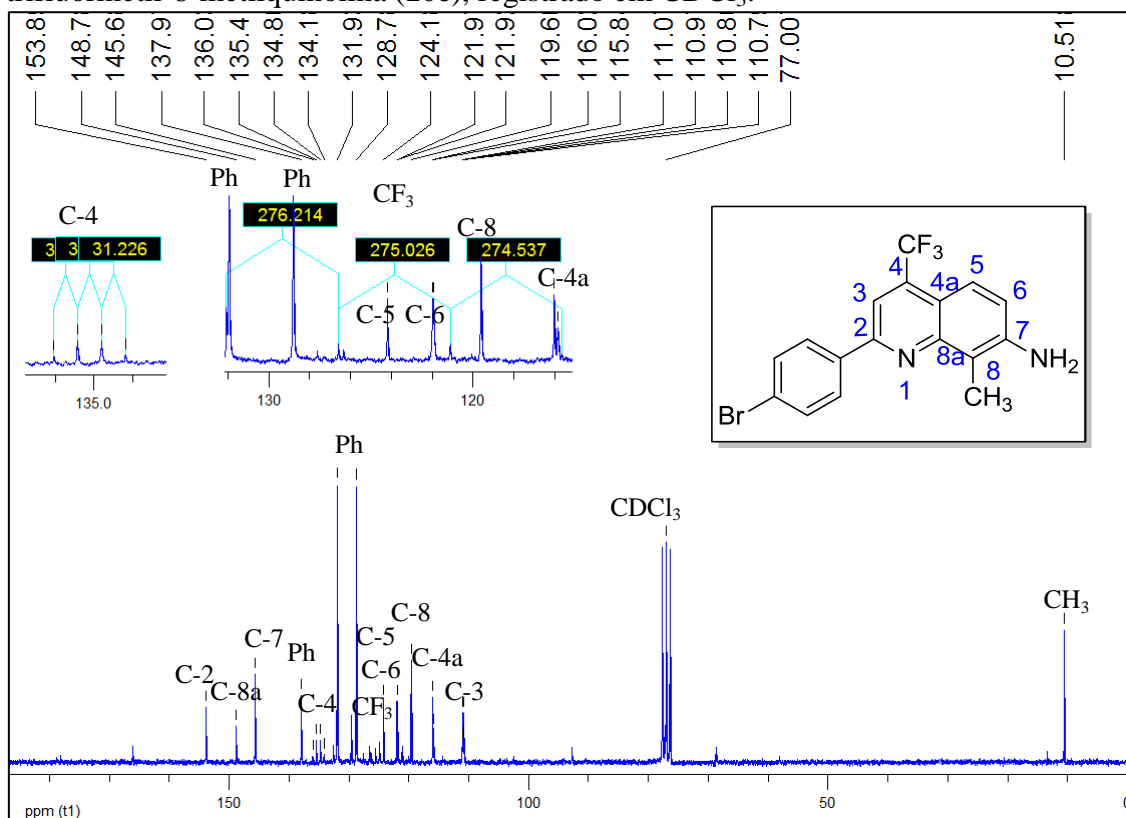


Figura 149 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de 7-amino-2-(4-bromofenil)-4-trifluorometil-8-metilquinolina (**10e**), registrado em CDCl_3 .

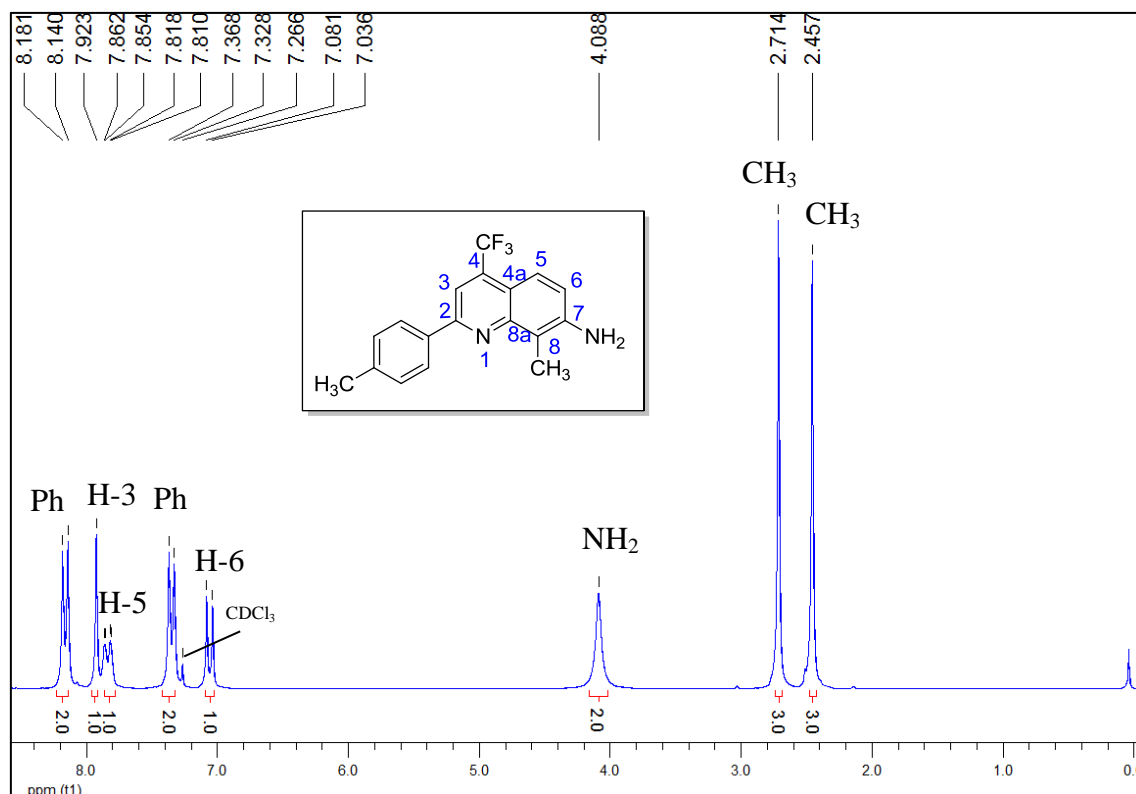


Figura 150 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-amino-4-trifluorometil-8-metil-2-(4-metilfenil)quinolina (**10f**), registrado em CDCl_3 .

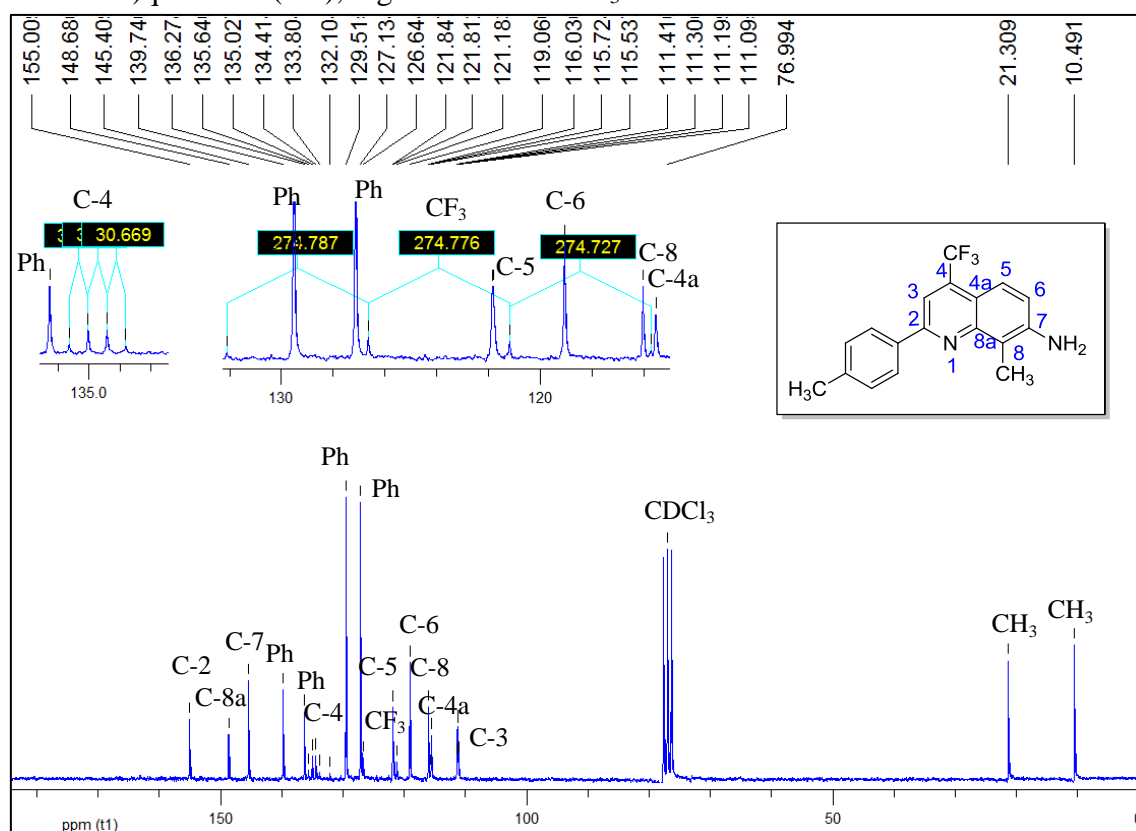


Figura 151 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de 7-amino-4-trifluorometil-8-metil-2-(4-metilfenil)quinolina (**10f**), registrado em CDCl_3 .

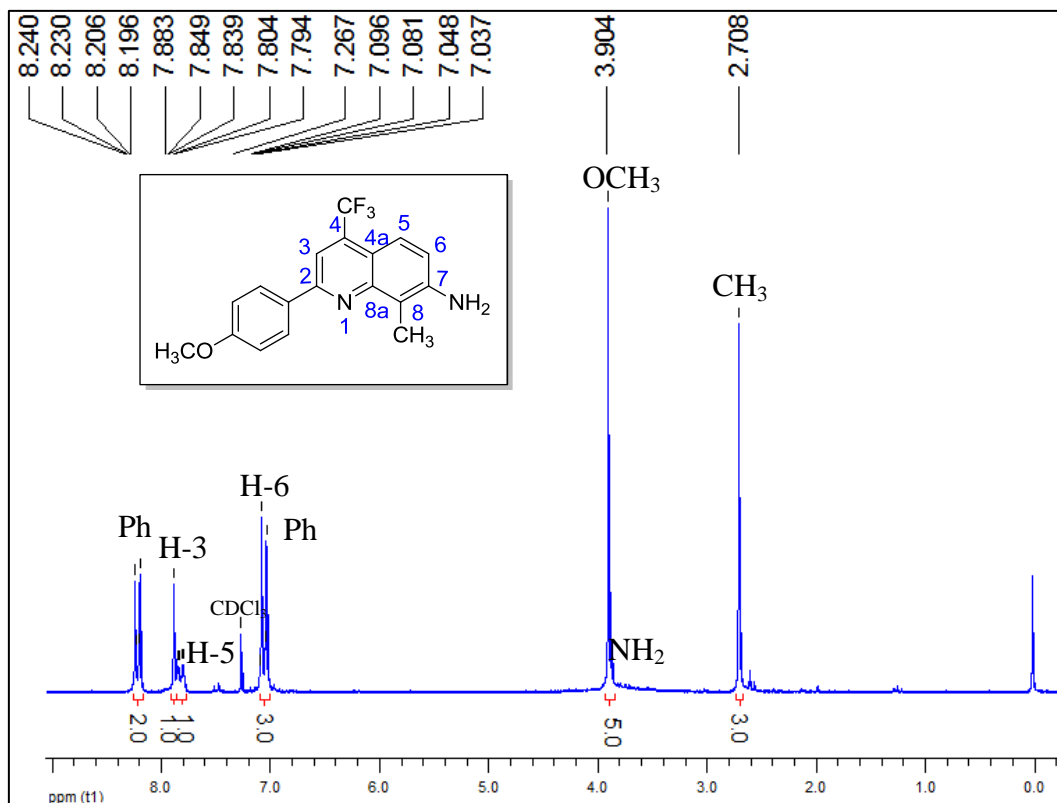


Figura 152 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-amino-4-trifluorometil-8-metil-2-(4-metoxifenil)quinolina (**10g**), registrado em CDCl_3 .

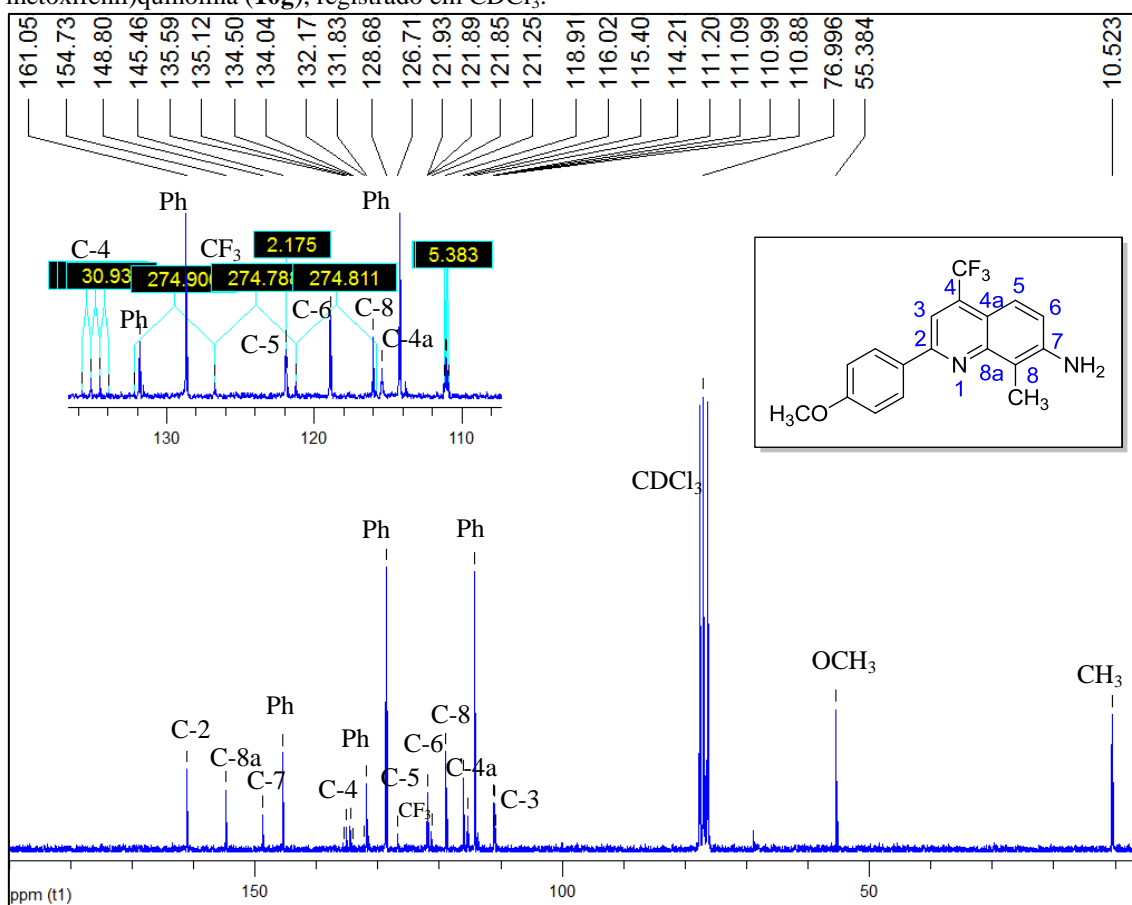


Figura 153 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de 7-amino-4-trifluorometil-8-metil-2-(4-metoxifenil)quinolina (**10g**), registrado em CDCl_3 .

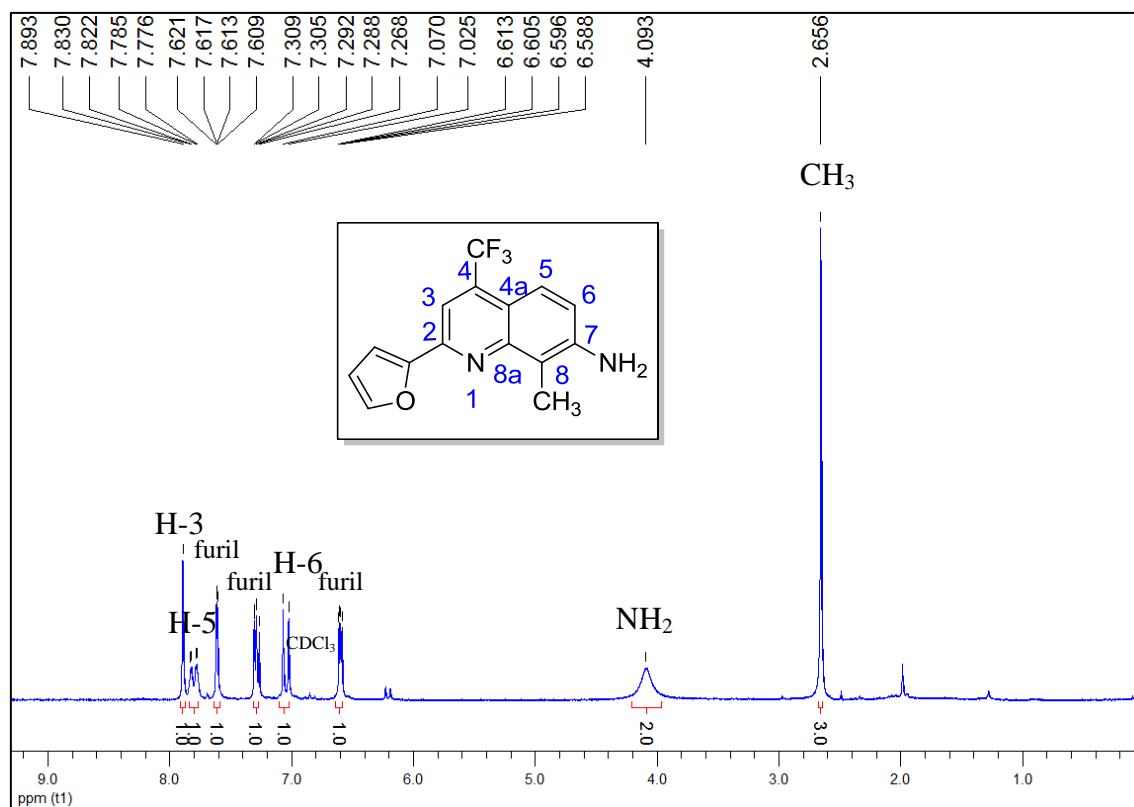


Figura 154 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-amino-4-trifluorometil-2-(2-furila)-8-metilquinolina (**10h**), registrado em CDCl_3 .

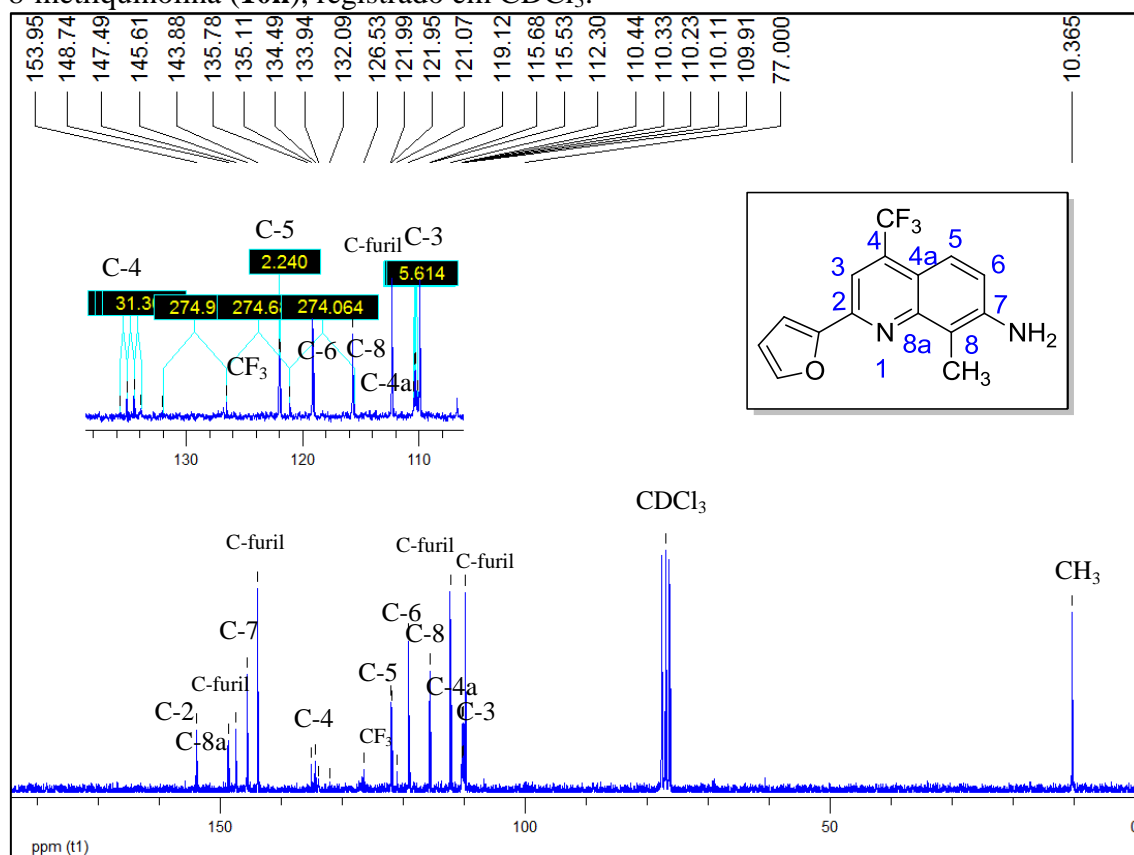


Figura 155 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de 7-amino-4-trifluorometil-2-(2-furila)-8-metilquinolina (**10h**), registrado em CDCl_3 .

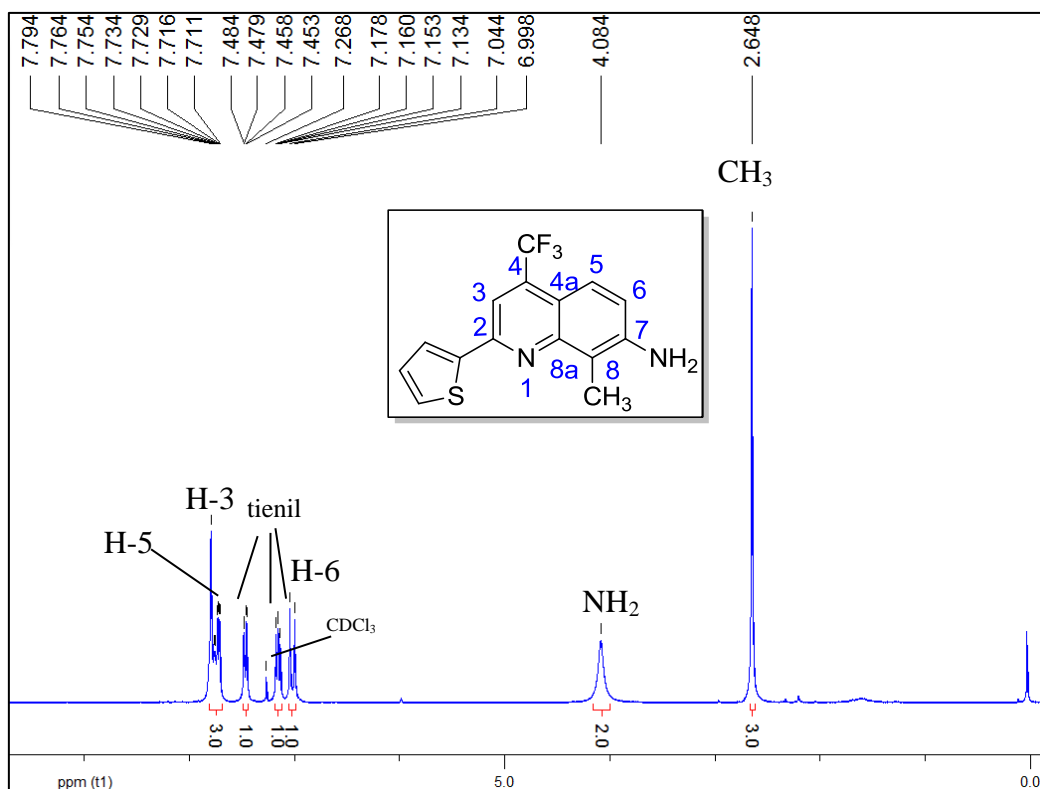


Figura 156 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-amino-4-trifluorometil-8-metil-2-(2-tienil)quinolina (**10i**), registrado em CDCl_3 .

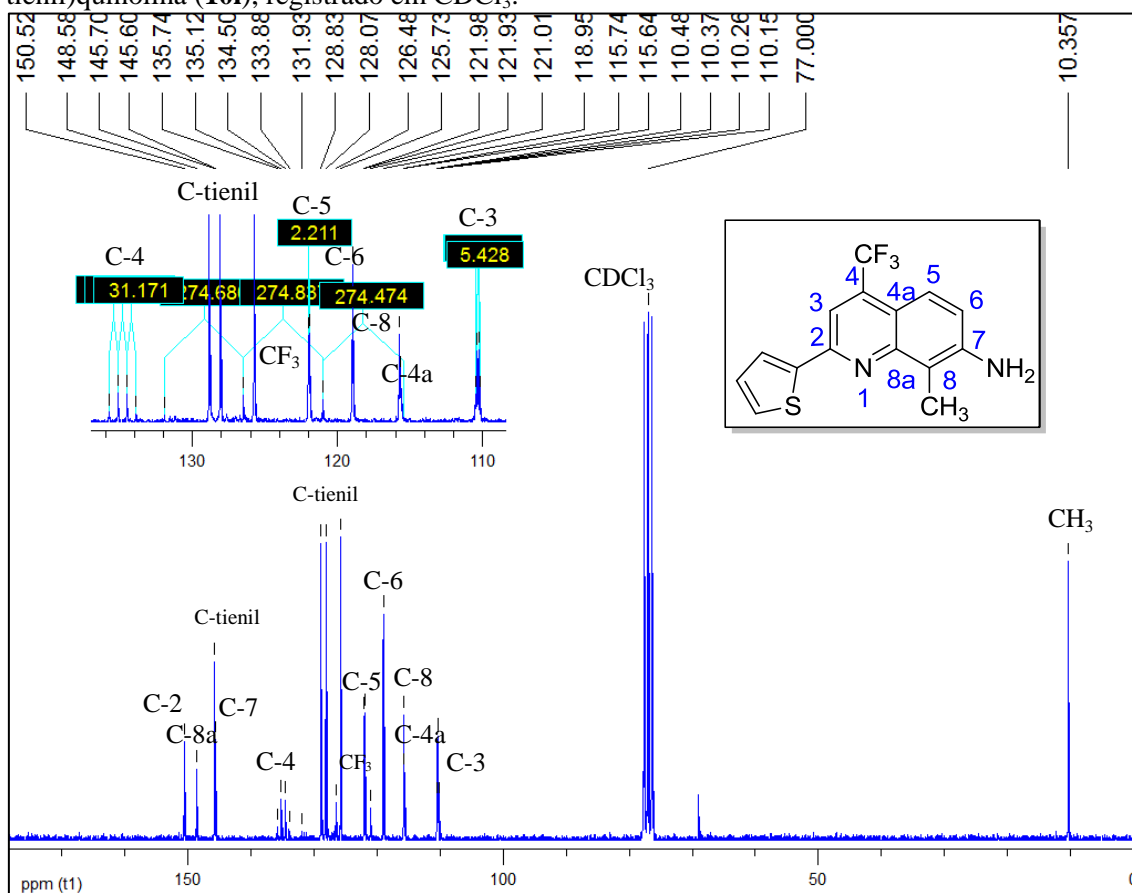


Figura 157 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100,61 MHz de 7-amino-4-trifluorometil-8-metil-2-(2-tienil)quinolina (**10i**), registrado em CDCl_3 .

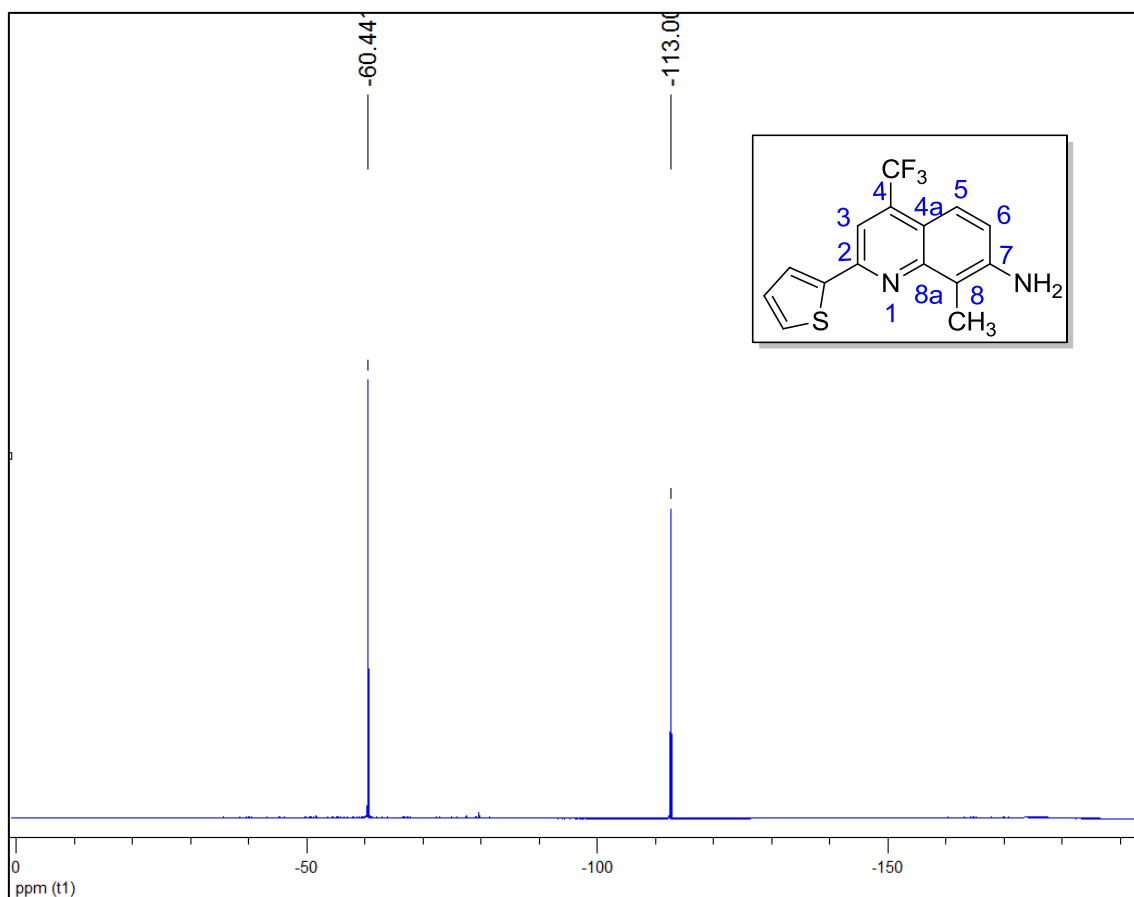


Figura 158 – Espectro de RMN de F^{19} à 100,61 MHz de 7-amino-4-trifluorometil-8-metil-2-(2-tienil)quinolina (**10i**), registrado em CDCl_3 .

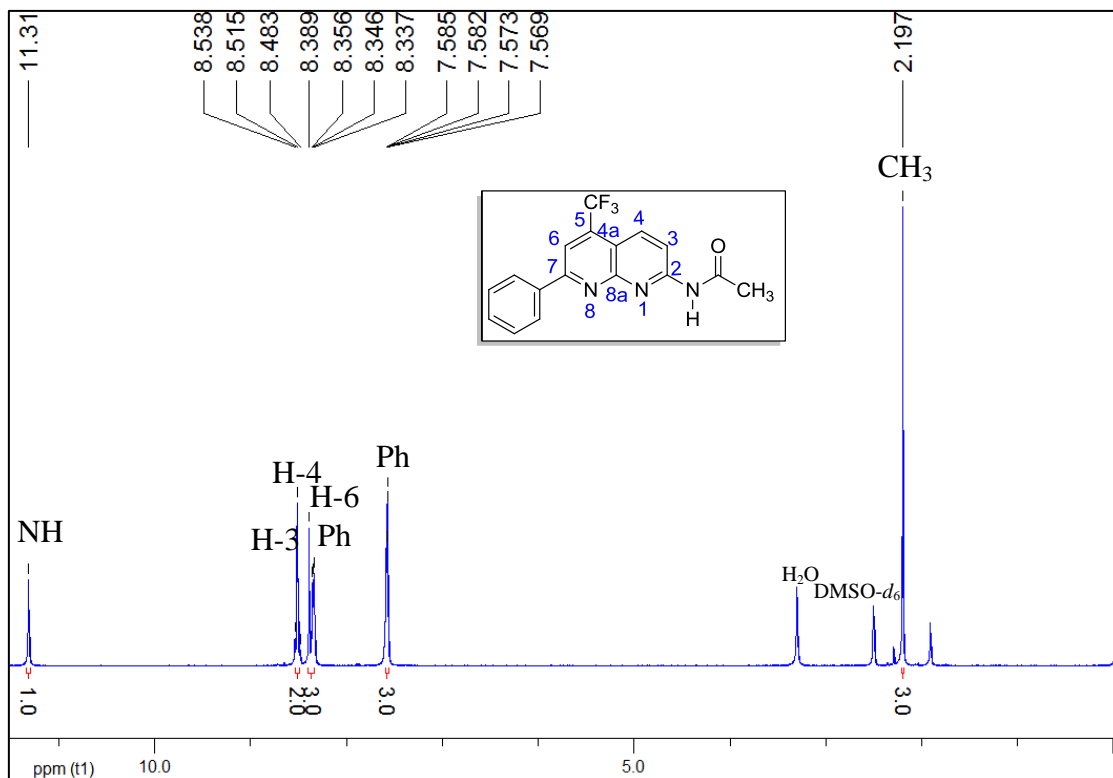


Figura 159 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-acetilamino-7-fenil-5-trifluorometil-1,8-naftiridina (**17c**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

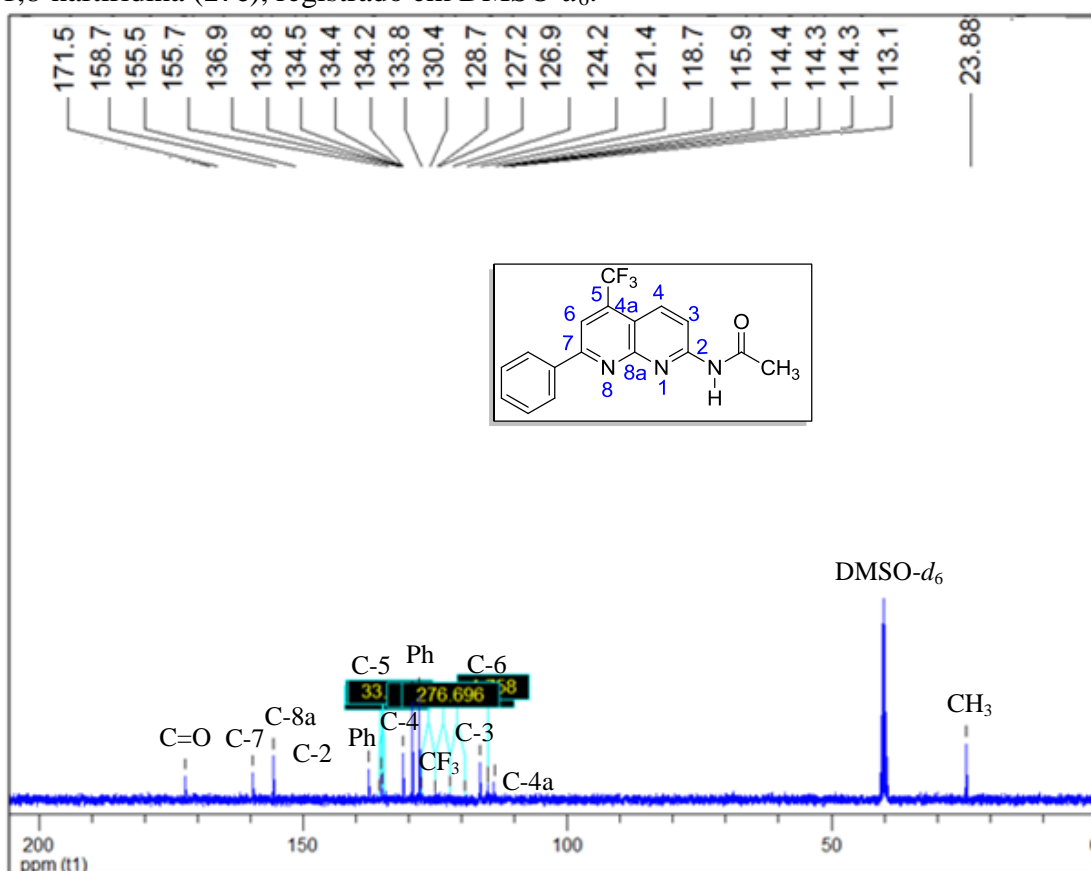


Figura 160 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 2-acetilamino-7-fenil-5-trifluorometil-1,8-naftiridina (**17c**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

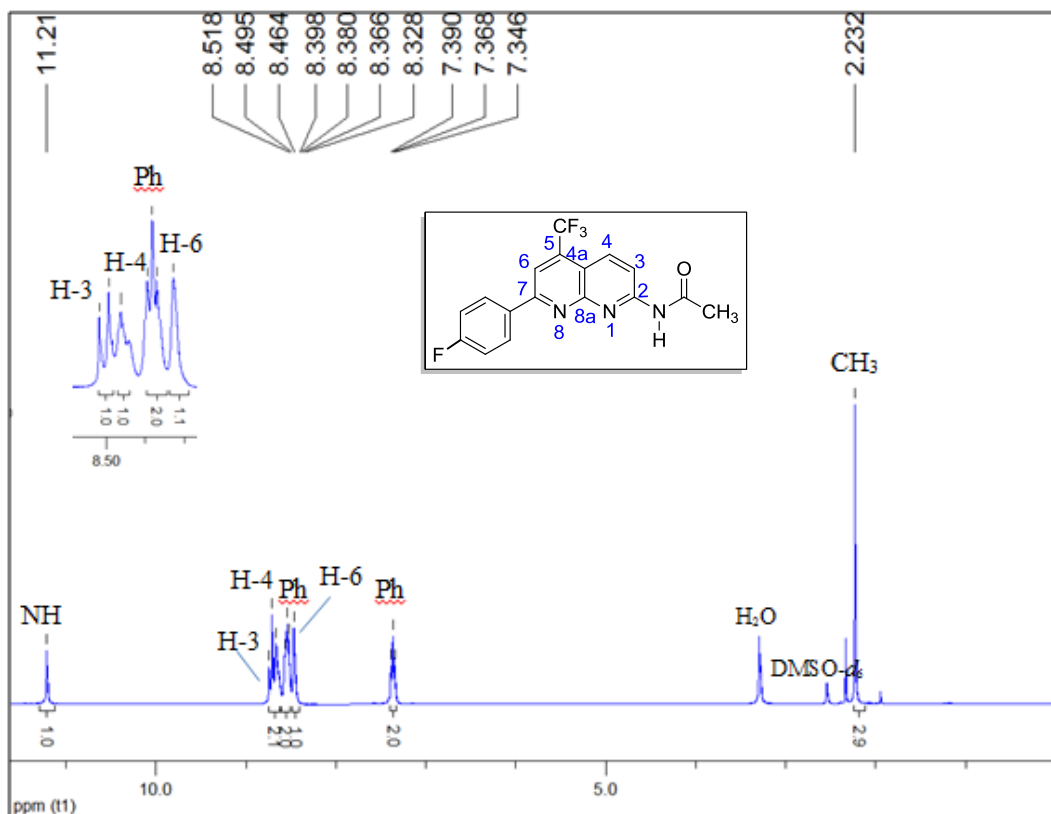


Figura 161 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-acetilamino-7-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (**17d**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

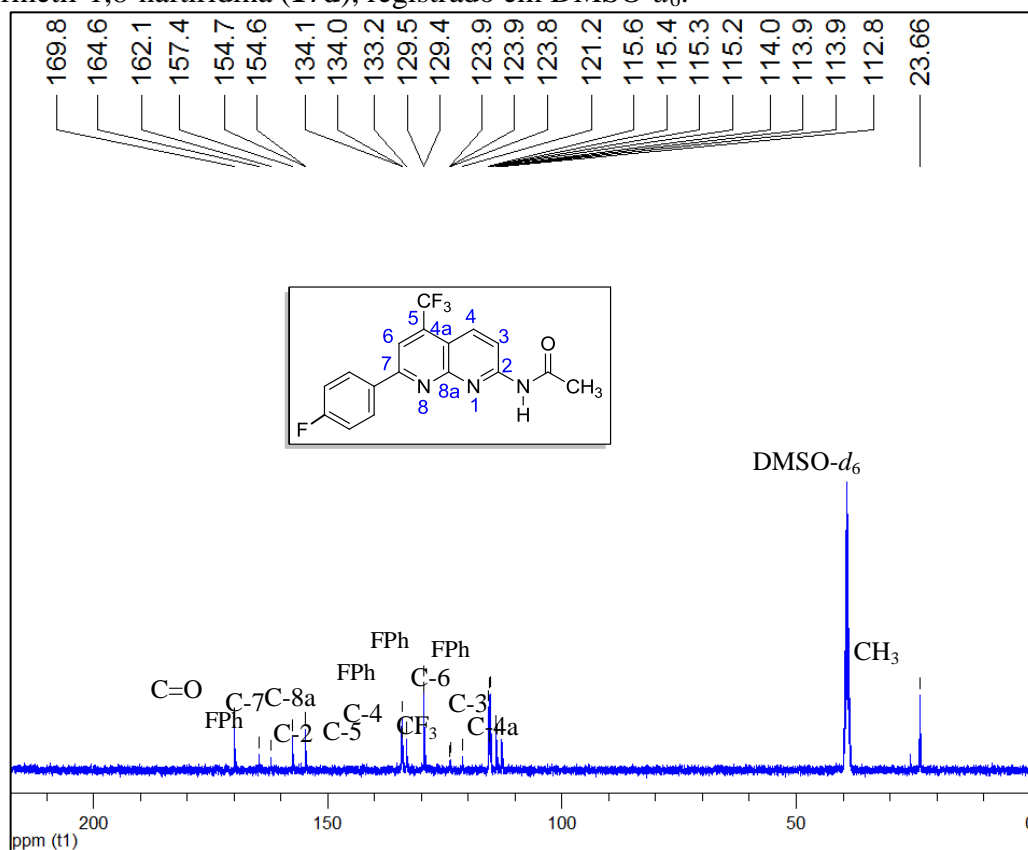


Figura 162 – Espectro de RMN de ^{13}C ($\{^1\text{H}\}$) à 100,61 MHz de 2-acetilamino-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1,8-naftiridina (**17d**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

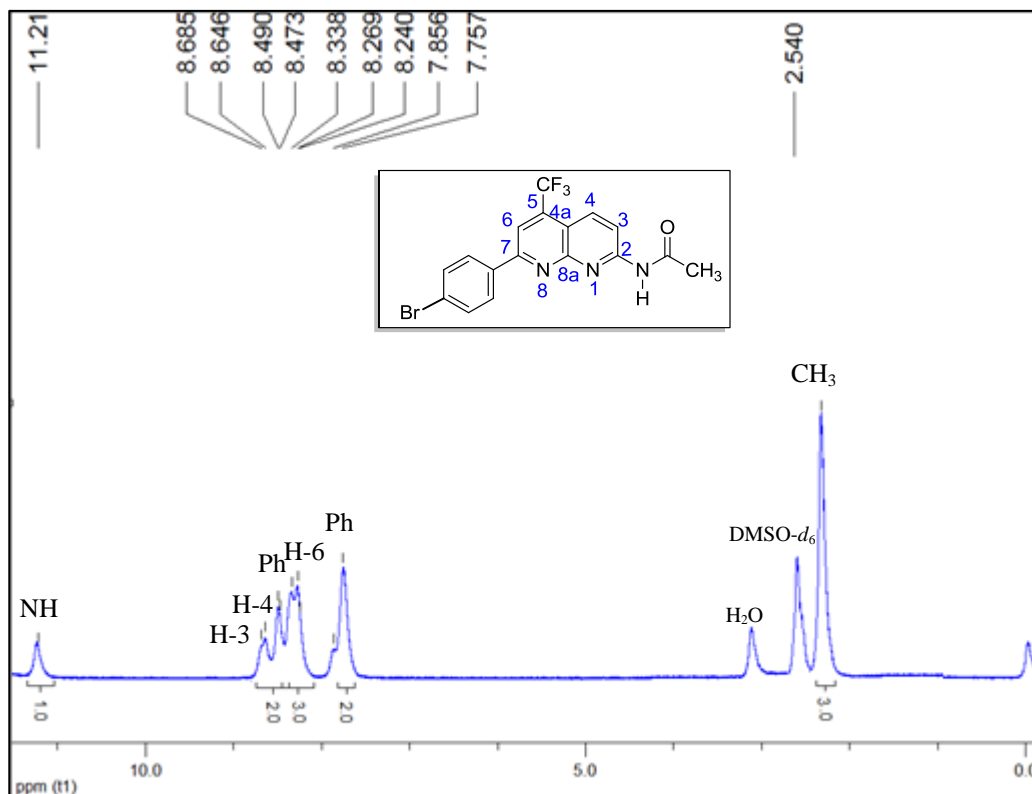


Figura 163 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-acetilamino-7-(4-bromofenil)-5-trifluorometil-1,8-naftiridina (**17e**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

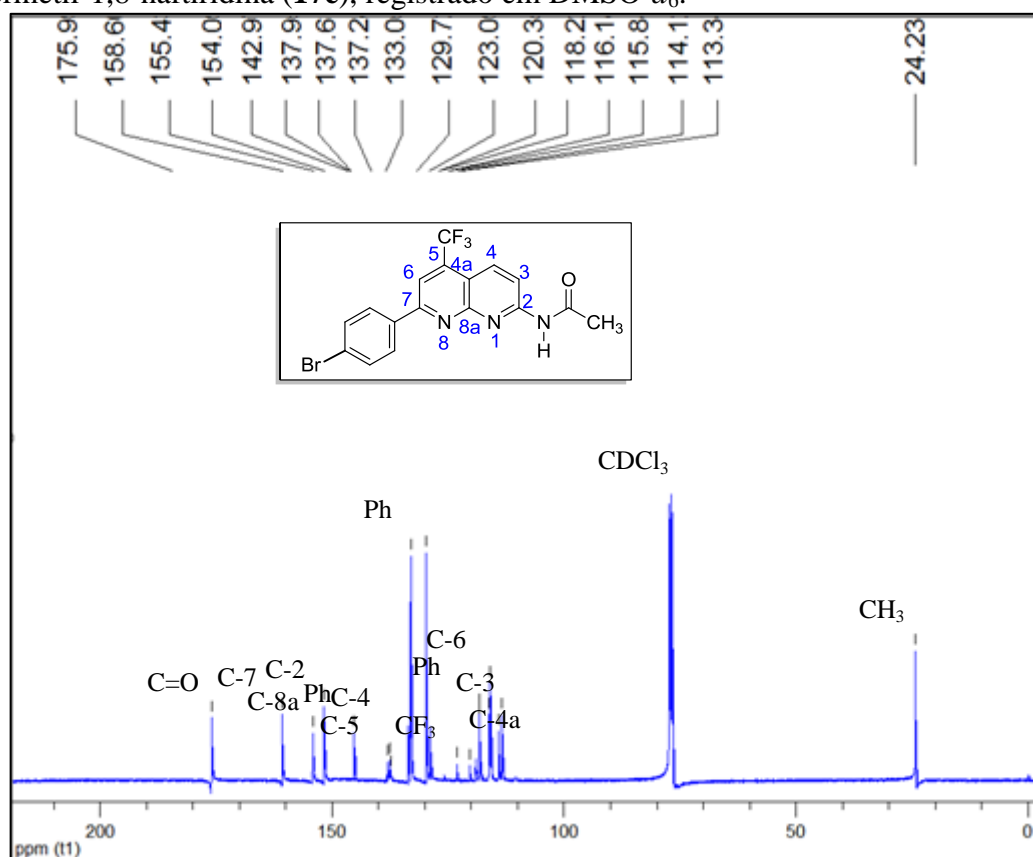


Figura 164 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 2-acetilamino-(4-bromofenil)-5-trifluorometil-1,8-naftiridina (**17e**), registrado em CDCl_3 .

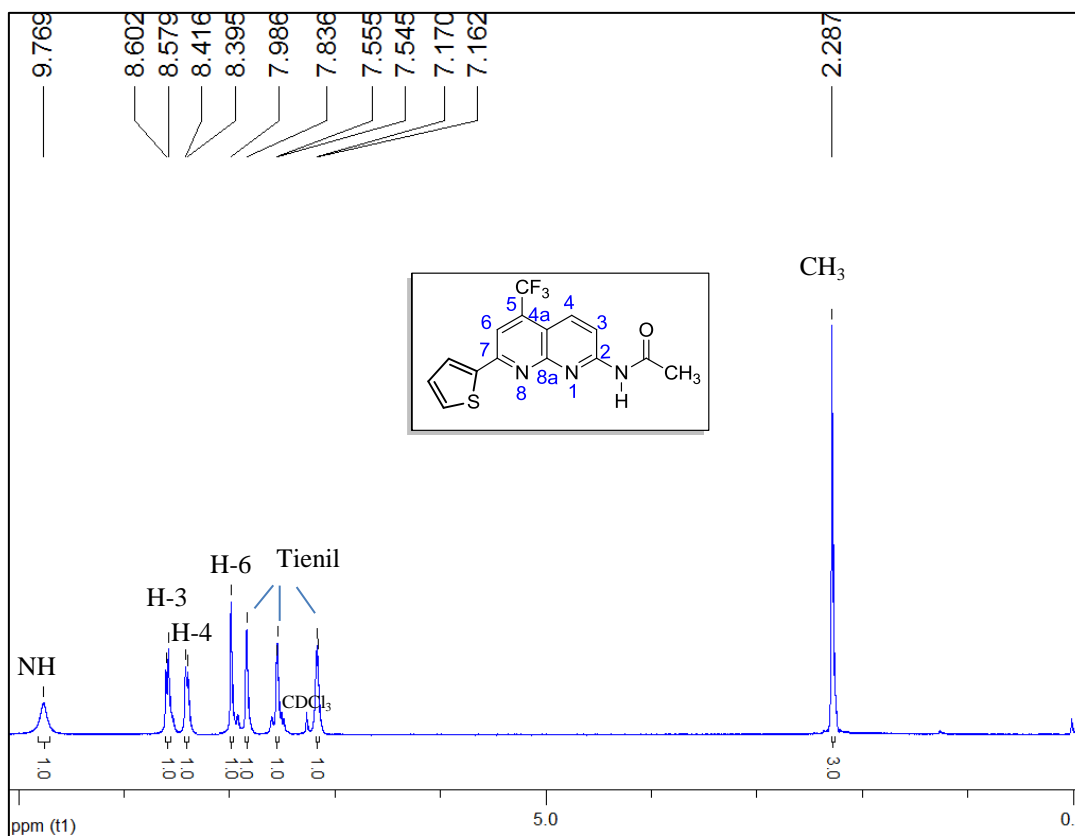


Figura 165 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 2-acetilamino-5-trifluormetil-7-(2-tienil)-1,8-naftiridina (**17i**), registrado em CDCl_3 .

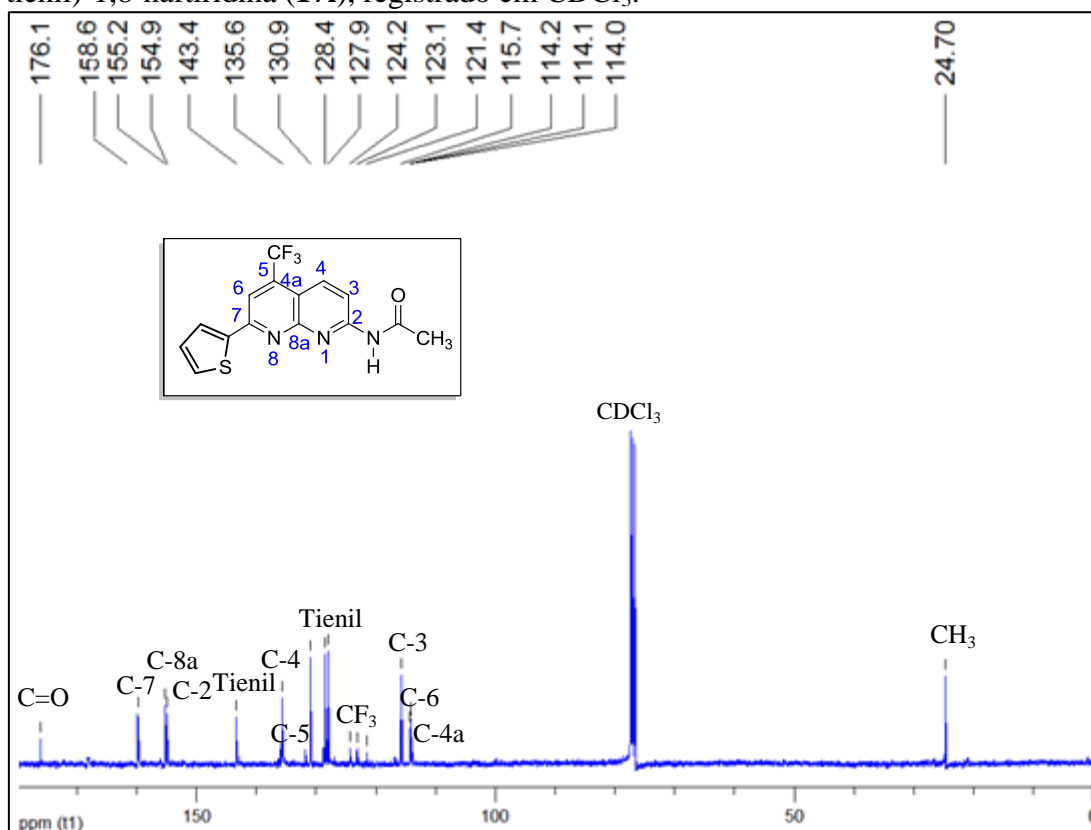


Figura 166 – Espectro de RMN de ^{13}C (^1H) à 100,61 MHz de 2-acetilamino-5-trifluormetil-7-(2-tienil)-1,8-naftiridina (**17i**), registrado em CDCl_3 .

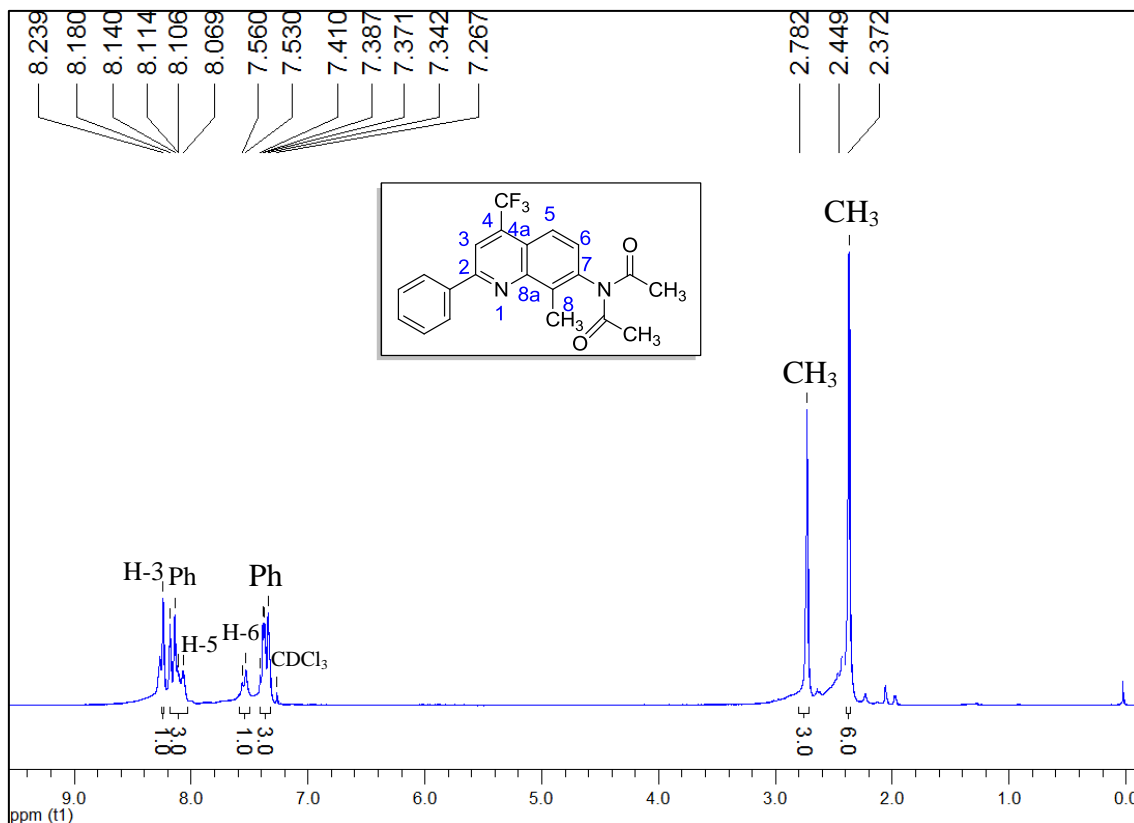


Figura 167 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-diacetilamino-2-fenil-4-trifluorometil-8-metilquinolina (**18c**), registrado em CDCl_3 .

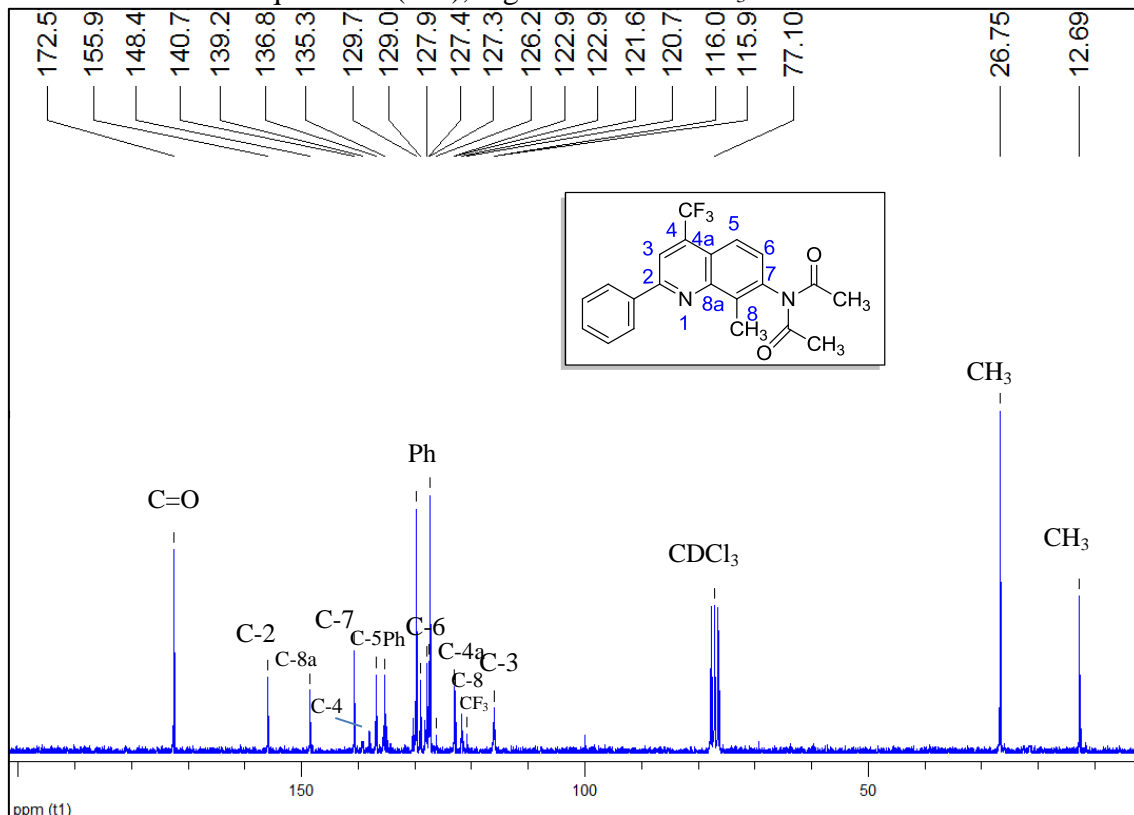


Figura 168 – Espectro de RMN de ^{13}C (^1H) à 100,61 MHz de 7-diacetilamino-2-fenil-4-trifluorometil-8-metilquinolina (**18c**), registrado em CDCl_3 .

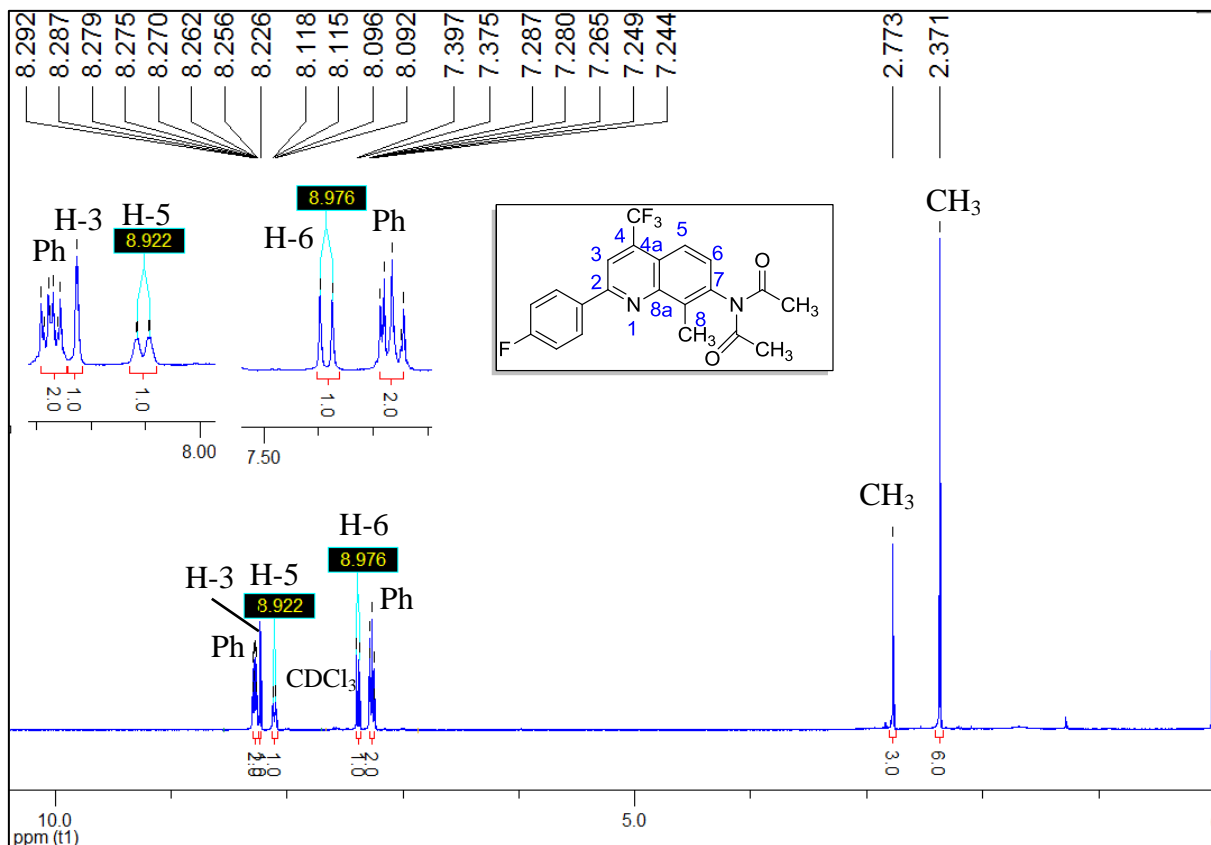


Figura 169 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-diacetilamino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (**18d**), registrado em CDCl_3 .

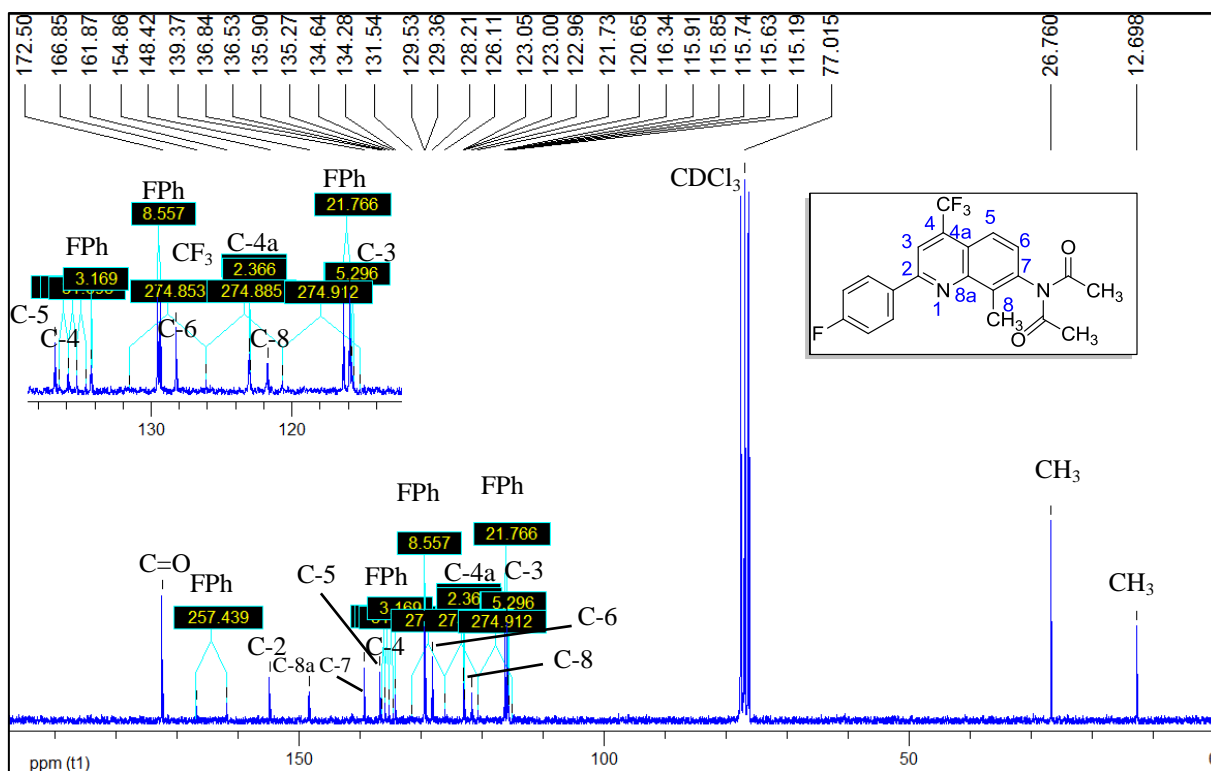
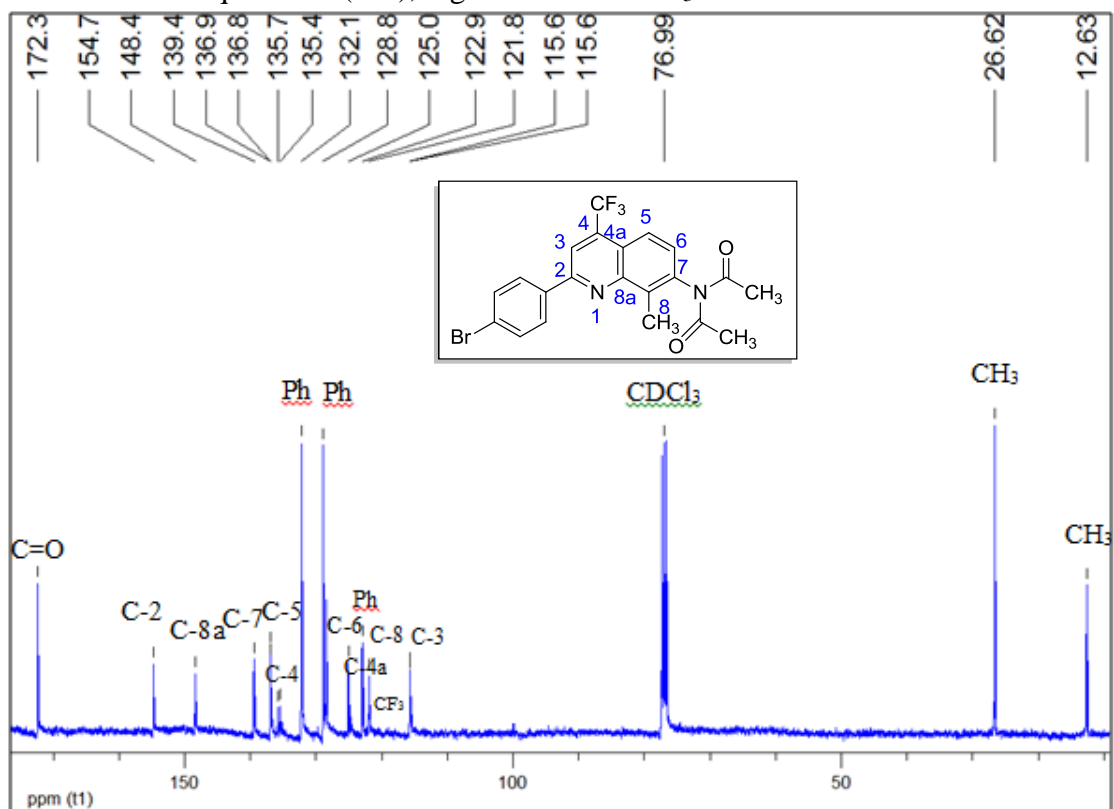
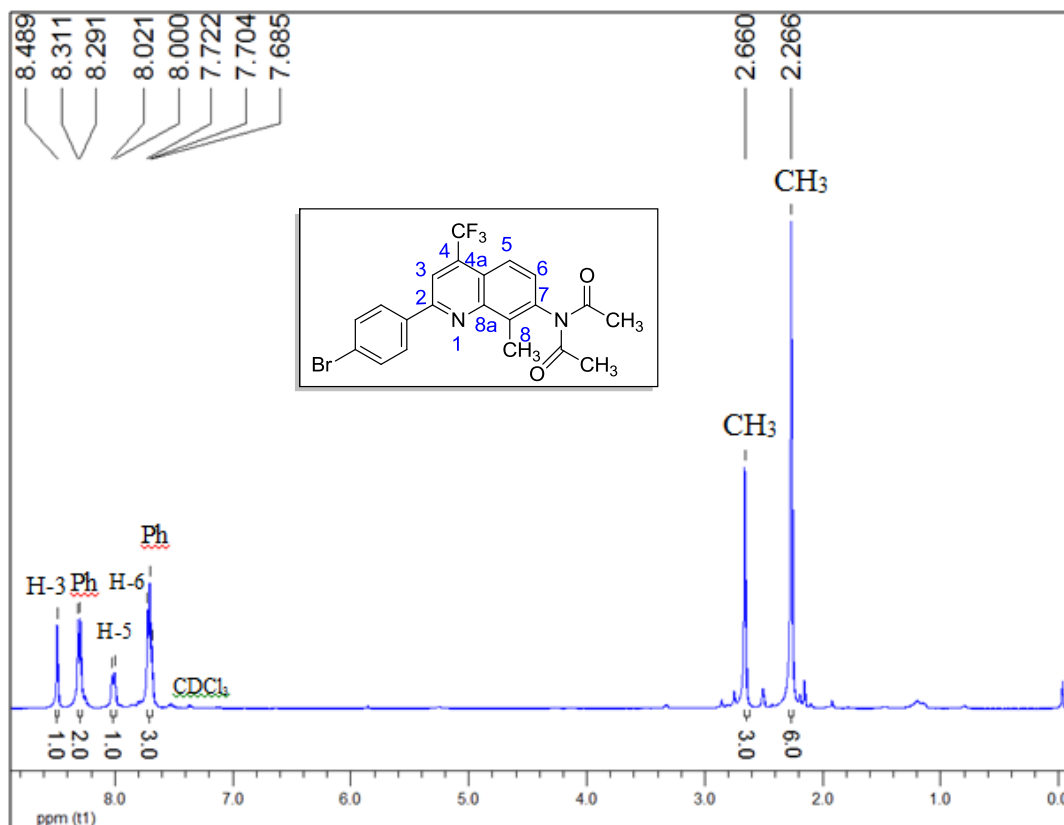


Figura 170 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 7-diacetilamino-2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-8-metilquinolina (**18d**), registrado em CDCl_3 .



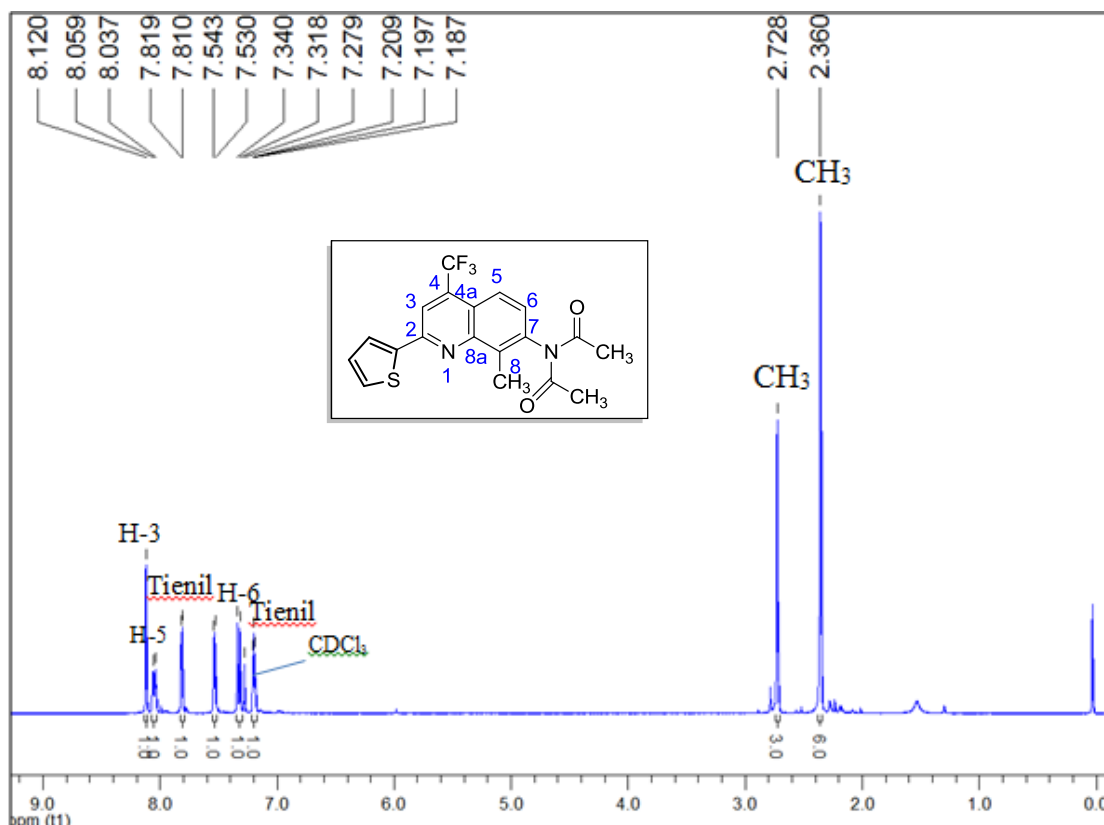


Figura 173 – Espectro de RMN de ^1H à 200,13 MHz de 7-diacetilamino-4-trifluorometil-8-metil-2-(2-tienil)quinolina (**18i**), registrado em CDCl_3 .

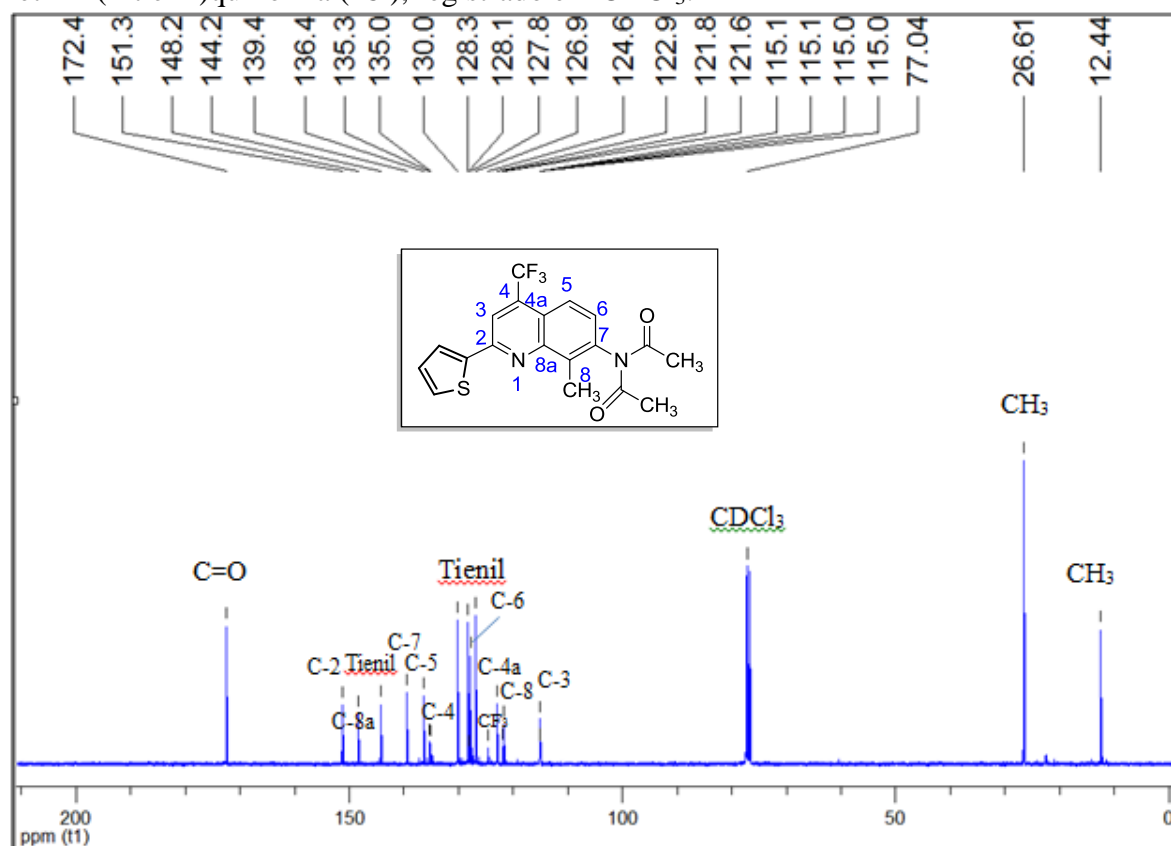


Figura 174 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 7-diacetilamino-4-trifluorometil-8-metil-2-(2-tienil)quinolina (**18i**), registrado em CDCl_3 .