



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

**SÍNTESE DE CICLOALCA[b]QUINOLINAS E 1,2,3,4-
TETRAIDROACRIDINAS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

TATIANA SOLDATI DE MORAES

Santa Maria-RS, Brasil

2007

TATIANA SOLDATI DE MORAES

**SÍNTESE DE CICLOALCA[*b*]QUINOLINAS E 1,2,3,4-
TETRAIDROACRIDINAS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS**

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do Grau de **Mestre em Química** ao
Curso de Mestrado do Programa de Pós-
Graduação em Química da Universidade Federal
de Santa Maria - RS.

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

SANTA MARIA

2007

TERMO DE APROVAÇÃO

TATIANA SOLDATI DE MORAES

SÍNTESE DE CICLOALCA[b]QUINOLINAS E 1,2,3,4-TETRAIDROACRIDINAS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção do Grau de **Mestre em Química** apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Maria – RS, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador / UFSM

Prof. Dr. Helmoz Roseniaim Appelt / UNIFRA

Prof. Dr. Alex F. C. Flores / UFSM.

Santa Maria-RS, 24 de julho de 2007.

*“Tudo tem o seu tempo determinado e há tempo para tudo debaixo do
céu; há tempo de nascer e tempo de morrer; tempo de plantar e
tempo de colher o que se plantou. ... ”*

ECCLESIASTES 3: 1-2 .

*“E a vida vai tecendo laços
Quase impossíveis de romper.
Tudo o que amamos são pedaços,
Vivos, do nosso próprio ser” .*

Manoel Bandeira

*À Deus, por ter me permitido chegar até aqui
e pela força e serenidade necessárias nos
momentos mais difíceis.*

Dedico aos meus pais Luiz Carlos e Vera, aos meus irmãos Fabrício e Rafael e ao meu namorado Rafael, pelo amor, carinho e incentivo a mim dedicado ao longo desta caminhada. Eu amo muito vocês!

AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial para meu orientador Dr. Helio Gauze Bonacorso pelos ensinamentos fundamentais para a realização desta dissertação e para meu crescimento pessoal e profissional.

Agradeço também aos colegas e amigos de laboratório nas pessoas de Cleber, Michelle, Renata, Gisele, Liliane, Jussara, Marciana, Everton, Ronan e Carolina pela amizade, aprendizagem e apoio nos momentos de dificuldade.

Aos colegas Alexandre, Rogério e Adriana que já seguiram seus caminhos rumo ao mercado de trabalho mas que sempre ficarão lembrados.

Em especial aos amigos Cleber e Gisele pela companhia, paciência, amizade e carinho desenvolvido durante estes anos de convívio e pela colaboração na elaboração desta dissertação. Lembrando também da colega Liliane que disponibilizou seu tempo para digitalizar os espectros desta dissertação.

Aos colegas e amigos dos outros laboratórios integrantes do NUQUIMHE.

A todo o corpo docente da pós-graduação, em especial ao Prof. Dr. Nilo Zanatta, Prof. Dr. Alex F. C. Flores e o Prof. Dr. Helmoz Roseniaim Appelt pelas sugestões e pela participação no desenvolvimento deste trabalho.

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

Aos funcionários do RMN pelo esforço e paciência quando do desenvolvimento dos meus espectros.

Ao Departamento de Química, ao Setor de Química e a entidade financiadora CAPES.

A todas as pessoas queridas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a conquista deste ideal, o meu agradecimento e minha admiração.

SUMÁRIO

I. LISTA DE FIGURAS.....	xi
II. LISTA DE TABELAS.....	xvi
1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	7
2.1 SÍNTESE DE β -ALCOXIVINIL TRIALOMETIL CETONAS E 1,3 DICETONAS	7
2.2 APLICAÇÃO β -ALCOXIVINIL TRIALOMETIL CETONAS CÍCLICAS NA SÍNTESE DE HETEROCICLOS.....	10
2.3 SÍNTESE DE QUINOLINAS E ACRIDINAS.....	13
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	25
3.1 3.1 APRESENTAÇÃO E NUMERAÇÃO DOS COMPOSTOS.....	26
3.1.1 Numeração dos Compostos.....	26
3.1.2 Nomenclatura dos Compostos.....	27
3.2 SÍNTESE DE ACETAIS 4-6	28
3.3 SÍNTESE DE 2-TRIFLUORACETILMETOXICICLOALQUENOS 7- 9	29
3.4 SÍNTESE DE 2-TRIFLUORACETIL-1-(ARILAMINO)- CICLOALQUENOS 10-12	30

3.4.1	Purificação dos compostos 10a-f , 11a-f e 12a-f	32
3.4.2	Identificação dos compostos 10a-f , 11a-f e 12a-f	35
3.4.3	Mecanismo proposto para a obtenção de 2-trifluoracetil-1-(arilamino)- cicloalquenos 10-12	43
3.5	SÍNTESE DE TRIFLUORMETIL-CICLOALCA[<i>b</i>]QUINOLINAS 13 E 15 E TRIFLUORMETIL-1,2,3,4-TETRAIDROACRIDINAS 14	44
3.5.1	Purificação dos compostos 13a , 14a,b,d,e e 15a,c,d,e	46
3.5.2	Identificação dos compostos 13a , 14a,b,d,e e 15a,c,d,e	48
3.5.3	Mecanismo para a obtenção de trifluormetil-cicloalca[<i>b</i>]quinolinas 13 e 14 e trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridinas 15	61
4	MATERIAL E MÉTODOS	62
4.1	REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS.....	62
4.2	APARELHOS UTILIZADOS.....	63
4.2.1	Espectroscopia de RMN.....	63
4.2.2	Ponto de Fusão.....	64
4.2.3	Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas (CG/MS).....	64
4.2.4	Análise Elementar.....	64
4.2.5	Cálculos Semi-empíricos de Orbitais Moleculares (AM1).....	64

4.3	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS SINTÉTICOS.....	65
4.3.1	Procedimento para a síntese de acetais 4-6 (n = 1, 2, 3)	65
4.3.2	Procedimento para a síntese de 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos 7-9 (n = 1, 2, 3)	65
4.3.3	Procedimento para a síntese de 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-cicloalquenos 10a-f, 11a-f e 12a-g	65
4.3.4	Procedimento para a síntese de trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridinas (14a,b,d,e) e trifluormetil-cicloalca[<i>b</i>]quinolinas (13a e 15a,c,d,e).....	66
5	CONCLUSÃO	67
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
7	ANEXO I: Espectros de RMN ¹ H, ¹³ C { ¹ H} dos compostos obtidos nesta dissertação.....	73
8	ANEXO II: Espectros de massa dos compostos obtidos nesta dissertação.....	101

I. LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Bases do DNA.....	1
Figura 02 - Estrutura de fármacos naturais.....	1
Figura 03 - Quinolinas substituídas.....	2
Figura 04 - Compostos quinolínicos antimaláricos.....	3
Figura 05 - Estrutura da tetraidroaminoacridina.....	4
Figura 06 - Estrutura base das quinolinas.....	13
Figura 07 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz composto 2-trifluoracetil-1-(4-bromofenilamino)-cicloexeno (11e) registrado em CDCl_3	35
Figura 08 - Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-trifluoracetil-1-(4-bromofenilamino)-cicloexeno (11e) em CDCl_3	36
Figura 09 - Espectro de Massas do composto 2-trifluoracetil-1-(4-bromofenilamino)-cicloexeno (11e).....	42
Figura 10 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do composto 5-trifluormetil-7-bromo-1,2,3,4-tetraidroacridina (14e) em CDCl_3	49
Figura 11 - Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 5-trifluormetil-7-bromo-1,2,3,4-tetraidroacridina (14e) em CDCl_3	50
Figura 12 - Espectro de DEPT 135 a 100,61 MHz do composto 5-trifluormetil-7-bromo-1,2,3,4-tetraidroacridina (14e) em CDCl_3	51
Figura 13 - Espectro de RMN HETCORR a 100,61 MHz do composto 5-trifluormetil-7-bromo-1,2,3,4-tetraidroacridina (14e) em CDCl_3	53
Figura 14 - Expansão do espectro de HETCORR do composto (14e).....	54
Figura 15 - Espectro de RMN COLOQ a 100,61 MHz do composto 5-trifluormetil-7-bromo-1,2,3,4-tetraidroacridina (14e) em CDCl_3	55
Figura 16 - Expansão do espectro de COLOQ do composto (14e).....	56
Figura 17 - Espectro de Massas do composto 5-trifluormetil-7-bromo-1,2,3,4-tetraidroacridina (14e).....	60
Figura 18 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-trifluoracetil-1-(4-metilfenilamino)-ciclopenteno (10a) em CDCl_3	74
Figura 19 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-trifluoracetil-1-(4-metoxifenilamino)-ciclopenteno (10b) em CDCl_3	75
Figura 20 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz	

	do composto 2-trifluoracetil-1-(4-nitrofenilamino)-ciclopenteno (10c) em CDCl ₃	76
Figura 21 -	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz do composto 2-trifluoracetil-1-(4-clorofenilamino)-ciclopenteno (10d) em CDCl ₃	77
Figura 22 -	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz do composto 2-trifluoracetil-1-(4-bromofenilamino)-ciclopenteno (10e) em CDCl ₃	78
Figura 23 -	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz do composto 2-trifluoracetil-1-(4-iodofenilamino)-ciclopenteno (10f) em CDCl ₃	79
Figura 24 -	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz do composto 2-trifluoracetil-1-(4-metilfenilamino)-cicloexeno (11a) em CDCl ₃	80
Figura 25 -	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz do composto 2-trifluoracetil-1-(4-metoxifenilamino)-cicloexeno (11b) em CDCl ₃	81
Figura 26 -	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz do composto 2-trifluoracetil-1-(4-nitrofenilamino)-cicloexeno (11c) em CDCl ₃	82
Figura 27 -	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz do composto 2-trifluoracetil-1-(4-clorofenilamino)-cicloexeno (11d) em CDCl ₃	83
Figura 28 -	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz do composto 2-trifluoracetil-1-(4-bromofenilamino)-cicloexeno (11e) em CDCl ₃	84
Figura 29 -	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz do composto 2-trifluoracetil-1-(4-iodofenilamino)-cicloexeno (11f) em CDCl ₃	85
Figura 30 -	Espectro de RMN ¹ H a 200 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100 MHz do composto 2-trifluoracetil-1-(4-metilfenilamino)-cicloepteno (12a) em CDCl ₃	86
Figura 31 -	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz do composto 2-trifluoracetil-1-(4-metoxifenilamino)-cicloepteno (12b) em CDCl ₃	87

Figura 32 -	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-trifluoracetil-1-(4-nitrofenilamino)-ciclopteno (12c) em CDCl_3	88
Figura 33 -	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-trifluoracetil-1-(4-clorofenilamino)-ciclopteno (12d) em CDCl_3	89
Figura 34 -	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-trifluoracetil-1-(4-bromofenilamino)-ciclopteno (12e) em CDCl_3	90
Figura 35 -	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-trifluoracetil-1-(4-iodofenilamino)-ciclopteno (12f) em CDCl_3	91
Figura 36 -	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 7-metil-9-trifluormetil-2,3diidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]quinolina (13a) em CDCl_3	92
Figura 37 -	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 7-metil-9-trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (14a) em CDCl_3	93
Figura 38 -	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 7-metoxi-9-trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (14b) em CDCl_3	94
Figura 39 -	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 7-cloro-9-trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (14d) em CDCl_3	95
Figura 40 -	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 7-bromo-9-trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (14e) em CDCl_3	96
Figura 41 -	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-metil-11-trifluormetil-7,8,9,10-tetraidro-6 <i>H</i> -ciclohepta [<i>b</i>]quinolina (15a) em CDCl_3	97
Figura 42 -	Espectro de RMN ^1H a 200 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 2-nitro-11-trifluormetil-7,8,9,10-tetraidro-6 <i>H</i> -ciclohepta [<i>b</i>]quinolina (15c) em CDCl_3	98
Figura 43 -	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-cloro-11-trifluormetil-7,8,9,10-tetraidro-6 <i>H</i>	

	ciclohepta [<i>b</i>]quinolina (15d) em CDCl ₃	99
Figura 44 -	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz do composto 2-bromo-11-trifluormetil-7,8,9,10-tetraidro-6 <i>H</i> -ciclohepta [<i>b</i>]quinolina (15e) em CDCl ₃	100
Figura 45 -	Espectro de Massas do composto 2-trifluoracetil-1-(4-metilfenilamino)-ciclopenteno (10a).....	102
Figura 46 -	Espectro de Massas do composto 2-trifluoracetil-1-(4-metoxifenilamino)-ciclopenteno (10b).....	102
Figura 47 -	Espectro de Massas do composto 2-trifluoracetil-1-(4-nitrofenilamino)-ciclopenteno (10c).....	103
Figura 48 -	Espectro de Massas de composto 2-trifluoracetil-1-(4-clorofenilamino)-ciclopenteno (10d).....	103
Figura 49 -	Espectro de Massas do composto 2-trifluoracetil-1-(4-bromofenilamino)-ciclopenteno (10e).....	104
Figura 50 -	Espectro de Massas do composto 2-trifluoracetil-1-(4-iodofenilamino)-ciclopenteno (10f).....	104
Figura 51 -	Espectro de Massas do composto 2-trifluoracetil-1-(4-metilfenilamino)-cicloexeno (11a).....	105
Figura 52 -	Espectro de Massas do composto 2-trifluoracetil-1-(4-metoxifenilamino)-cicloexeno (11b).....	105
Figura 53 -	Espectro de Massas do composto 2-trifluoracetil-1-(4-nitrofenilamino)-cicloexeno (11c).....	106
Figura 54 -	Espectro de Massas do composto 2-trifluoracetil-1-(4-clorofenilamino)-cicloexeno (11d).....	106
Figura 55 -	Espectro de Massas do composto 2-trifluoracetil-1-(4-bromofenilamino)-cicloexeno (11e).....	107
Figura 56 -	Espectro de Massas do composto 2-trifluoracetil-1-(4-iodofenilamino)-cicloexeno (11f).....	107
Figura 57 -	Espectro de Massas do composto 2-trifluoracetil-1-(4-metilfenilamino)-cicloepteno (12a).....	108
Figura 58 -	Espectro de Massas do composto 2-trifluoracetil-1-(4-metoxifenilamino)-cicloepteno (12b).....	108
Figura 59 -	Espectro de Massas do composto 2-trifluoracetil-1-(4-nitrofenilamino)-cicloepteno (12c).....	109
Figura 60 -	Espectro de Massas do composto 2-trifluoracetil-1-(4-	

	clorofenilamino)-ciclopteno (12d).....	109
Figura 61 -	Espectro de Massas do composto 2-trifluoracetil-1-(4-bromofenilamino)-ciclopteno (12e).....	110
Figura 62 -	Espectro de Massas do composto 2-trifluoracetil-1-(4-iodofenilamino)-ciclopteno (12f).....	110
Figura 63 -	Espectro de Massas do composto 7-metil-9-trifluormetil-2,3diidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]quinolina (13a).....	111
Figura 64 -	Espectro de Massas do composto 7-metil-9-trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (14a).....	111
Figura 65 -	Espectro de Massas do composto 7-metoxi-9-trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (14b).....	112
Figura 66 -	Espectro de Massas do composto 7-cloro-9-trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (14d).....	112
Figura 67 -	Espectro de Massas do composto 7-bromo-9-trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (14e).....	113
Figura 68 -	Espectro de Massas do composto 2-metil-11-trifluormetil-7,8,9,10-tetraidro-6 <i>H</i> -ciclohepta[<i>b</i>]quinolina (15a).....	113
Figura 69 -	Espectro de Massas do composto 2-nitro-11-trifluormetil-7,8,9,10-tetraidro-6 <i>H</i> -ciclohepta[<i>b</i>]quinolina (15c).....	114
Figura 70 -	Espectro de Massas do composto 2-cloro-11-trifluormetil-7,8,9,10-tetraidro-6 <i>H</i> ciclohepta[<i>b</i>]quinolina (15d).....	114
Figura 71 -	Espectro de Massas do composto 2-bromo-11-trifluormetil-7,8,9,10-tetraidro-6 <i>H</i> -ciclohepta[<i>b</i>]quinolina (15e).....	115

II. LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Nomenclatura dos compostos 1-9 e 10-15a-f	27
Tabela 02 - Condições reacionais para otimização da síntese do composto 11e	31
Tabela 03 - Rendimentos, ponto de fusão e análise elementar para os compostos 10a-f, 11a-f e 12a-f	32
Tabela 04 - Dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C para os compostos 10a-f, 11a-f e 12a-f	37
Tabela 05 - Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos 10a-f, 11a-f e 12a-f a uma energia de 70eV.....	42
Tabela 06 - Condições reacionais para a otimização síntese do composto 14e	45
Tabela 07 - Rendimento, ponto de fusão e análise elementar para os compostos 13a, 14a,b,d,e e 15a,c,d,e	46
Tabela 08 - Correlações $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ observadas no espectro HETCORR do composto 14e	52
Tabela 09 - Dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C para os compostos 13a, 14a,b,d,e e 15a,c,d,e	57
Tabela 10 - Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos 13a, 14a,b,d,e e 15a,c,d,e a uma energia de 70 eV.....	60

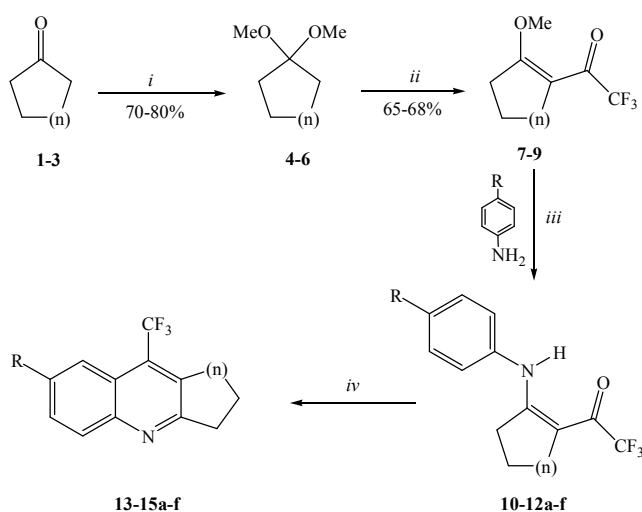
RESUMO

SÍNTESE DE CICLOALCA[b]QUINOLINAS E 1,2,3,4-TETRAIDROACRIDINAS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS

Autora: Tatiana Soldati de Moraes

Orientador: Dr. Helio Gauze Bonacorso

A presente dissertação descreve a síntese e caracterização das reações de 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos **7-9** com anilinas *p*-substituídas para obter uma série de 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-cicloalquenos **10-12a-f**. Os compostos **10-12a-f** sofrem reação de ciclização intramolecular dando origem a uma nova série de 7-trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridinas **14a,b,d,e** e trifluormetil-cicloalca[b]quinolinas **13a e 15a,c,d,e**.



i: MeOH, TsOH, HC(OMe)₃, 25°C, 24h
ii: CHCl₃, C₅H₅N, (CF₃CO)₂O, 40-45°C, 16h
iii: MeCN, *p*-NH₂Ph-R, 70-81°C, 24h
iv: P₂O₅, H₃PO₄, 110°C, 24h

1-15	1,4,7,10,13	2,5,8,11,14	3,6,9,12,15			
n	1	2	3			
10-15	a	b	c	d	e	f
R	Me	OMe	NO ₂	Cl	Br	I

Os 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos **7-9**, onde $n = 1, 2$ e 3 , foram obtidos a partir de reações de trifluoroacetylação de acetais **4-6** derivados de cicloalcanonas **1-3** com anidrido trifluoroacético.

A reação de 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos **7-9** com anilinas *p*-substituídas, em quantidade molar 1:1, foi realizada em acetonitrila de 70-81°C por 24 horas levando aos compostos **10-12a-f** em 35 a 78% de rendimento.

A ciclização intramolecular dos compostos **10-12a-f** foi realizada na presença de meio ácido (PPA - ácido polifosfórico), sem solvente a 110°C por 24 horas, em 15 a 82% de rendimento. Outros ácidos de Lewis como P₂O₅/POCl₃, POCl₃ ou CF₃COOH e microondas foram utilizados para obtenção dos compostos **13a**, **14a,b,d,e** e **15a,c,d,e**, entretanto somente a reação utilizando PPA levou a resultados positivos.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA
SANTA MARIA, JULHO-2007

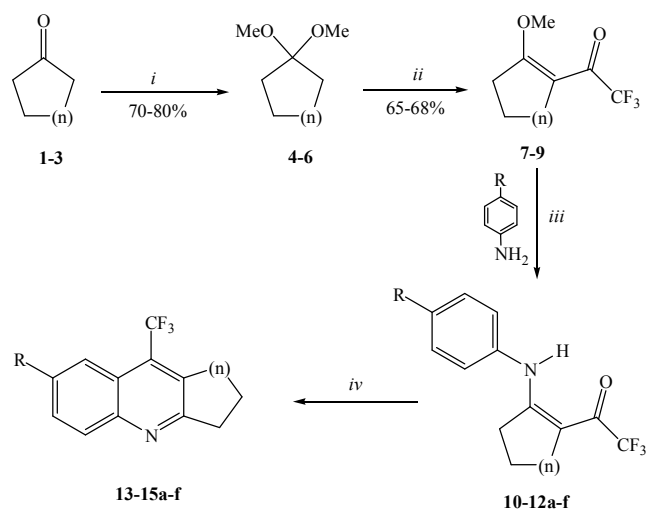
ABSTRACT

SYNTHESIS OF CYCLOALCA[*b*]QUINOLINES E 1,2,3,4-TETRAHYDROACRIDINES TRIFLUOROMETHYL SUBSTITUTED

Author: Tatiana Soldati de Moraes

Advisor: Dr. Helio Gauze Bonacorso

The present dissertation describes the synthesis and identification of the reactions of 2-trifluoroacetylmethoxycycloalkenes **7-9** with 4-substituted anilines to obtain a series of 2-trifluoroacetyl-1-(arylamino)-cycloalkenes **10-12a-f**. Intramolecular cyclization of **10-12a-f** furnished a novel series of substituted 7-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridines **14a,b,d,e** e trifluoromethyl-cycloalca[*b*]quinolines **13a e 15a,c,d,e**.



i: MeOH, TsOH, HC(OMe)₃, 25°C, 24h
 ii: CHCl₃, C₅H₅N, (CF₃CO)₂O, 40-45°C, 16h
 iii: MeCN, p-NH₂Ph-R, 70-81°C, 24h
 iv: P₂O₅, H₃PO₄, 110°C, 24h

1-15	1,4,7,10,13	2,5,8,11,14	3,6,9,12,15			
n	1	2	3			
10-15	a	b	c	d	e	f
R	Me	OMe	NO ₂	Cl	Br	I

The 2-trifluoroacetylmethoxycycloalkenes **7-9**, where n = 1, 2 e 3, were obtained from trifluoroacetylation reaction of acetals **4-6** derived from cycloalkanones **1-3** with trifluoroacetic anhydride according to previous publications.

The reaction of 2-trifluoroacetylmethoxycycloalkenos **7-9** with 4-substituted anilines, in molar ratio 1:1, were carried out in acetonitrile at 70-81°C for 24 hours leading to the compounds **10-12a-f** in 35-78% yields.

The intramolecular cyclization of compounds **10-12a-f** was carried out in the presence of acidic conditions (PPA-polyphosphoric acid), in absence of organic solvent at 110°C for 24 hours. Others Lewis acid such as P₂O₅/POCl₃, POCl₃ or CF₃COOH and microwave were employed to obtain in the compounds **13a**, **14a,b,d,e** e **15a,c,d,e**, however only the reactions using PPA gave positive results (15-82% yields).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
POST-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY
MASTER DISSERTATION IN CHEMISTRY
SANTA MARIA, JULY–2007

Nesse contexto, as quinolinas estão entre os compostos de grande interesse devido as suas inúmeras propriedades farmacológicas. Membros desta família tem larga aplicação na Química Medicinal, sendo prescritos como importantes agentes antimaláricos (**Pamaquina**), antibacteriais (**Cloxiquina**), antidepressivos e tranqüilizantes (**Clomacran**), antifúngicos (**Acrisorcin**), anestésicos (**Dibucaína**), analgésicos (**Floctafenina**), entre outras aplicações³ (Figura 03). Além disso, derivados da 2-trifluormetil-1,2-dihidroquinolina tem atividade seletiva inibitória da COX-2⁴ (Figura 03).

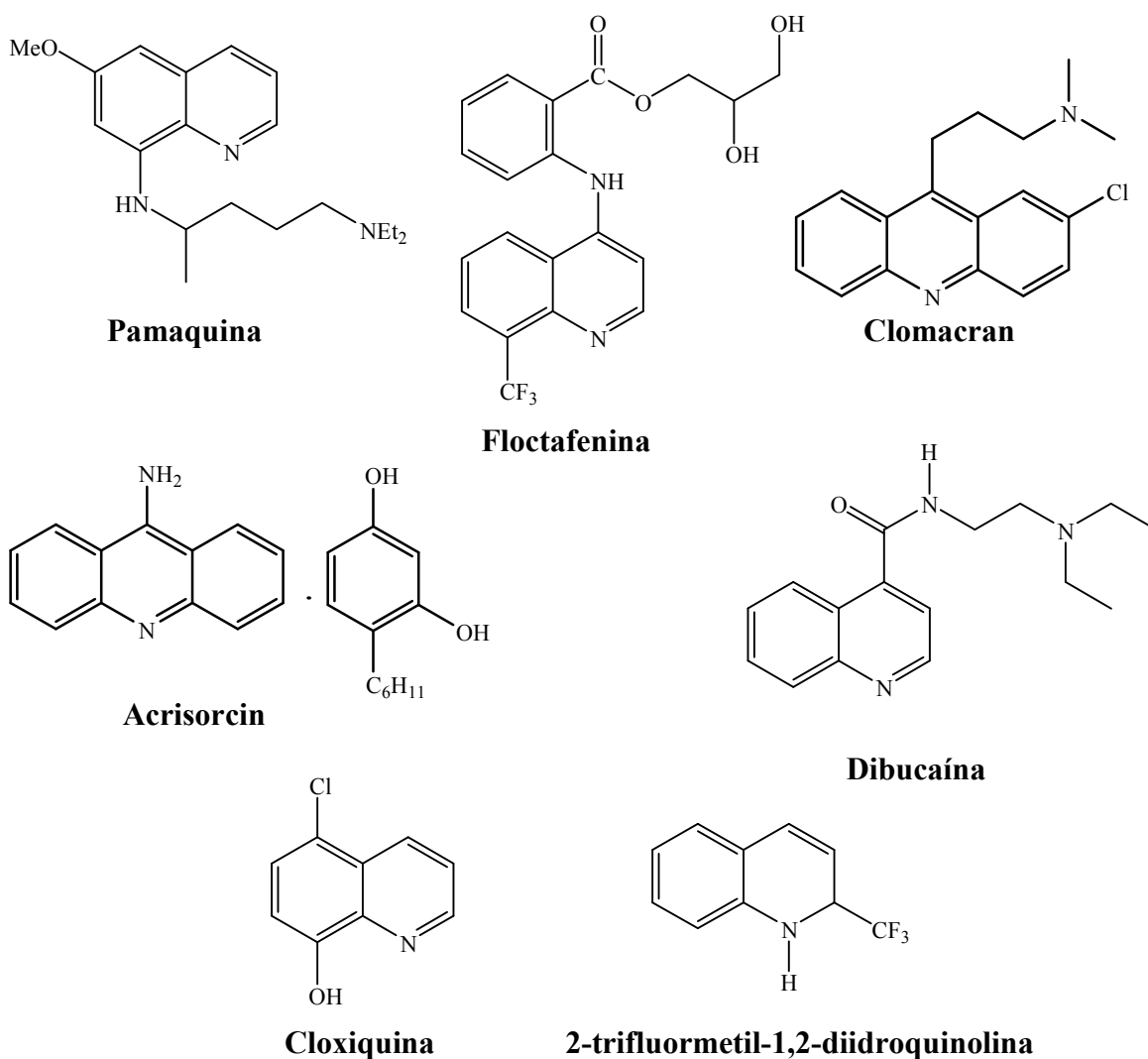


Figura 03: Quinolinas substituídas.

Recentemente, considerável atenção foi direcionada a síntese de quinolinas, mais especificamente às utilizadas no combate da malária. Esta doença tropical, é a maior epidemia parasitária que atinge cerca de 100 países e acomete aproximadamente 300 a

500 milhões de pessoas por ano. Destes casos clínicos registrados, 2 a 3 milhões entram em óbito devido a complicações. O parasita *Plasmodium falciparum* é responsável pela malária severa, o qual propicia a maioria das mortes. A Cloroquina (Atabrine®), continua sendo o principal fármaco antimalarial, mas a utilização de outros agentes medicamentosos, como a mefloquina (Lariam®) que apresenta em sua estrutura dois grupos CF₃, vem aumentando devido à crescente resistência do parasita a medicamentos já existentes^{5,6}. Esses dois compostos derivados da quinolina são análogos da quinina, um antimalarial natural extraído da casca da *Cinchona* spp^{7,8}. Mais recentemente Bonacorso et al.⁹ sintetizaram pirazolil-quinolinas que apresentaram uma atividade antimalárica acentuada frente ao parasita *Plasmodium falciparum* comparada a cloroquina e amodiaquina, medicamentos esses, mais comumente prescritos no tratamento da malária.

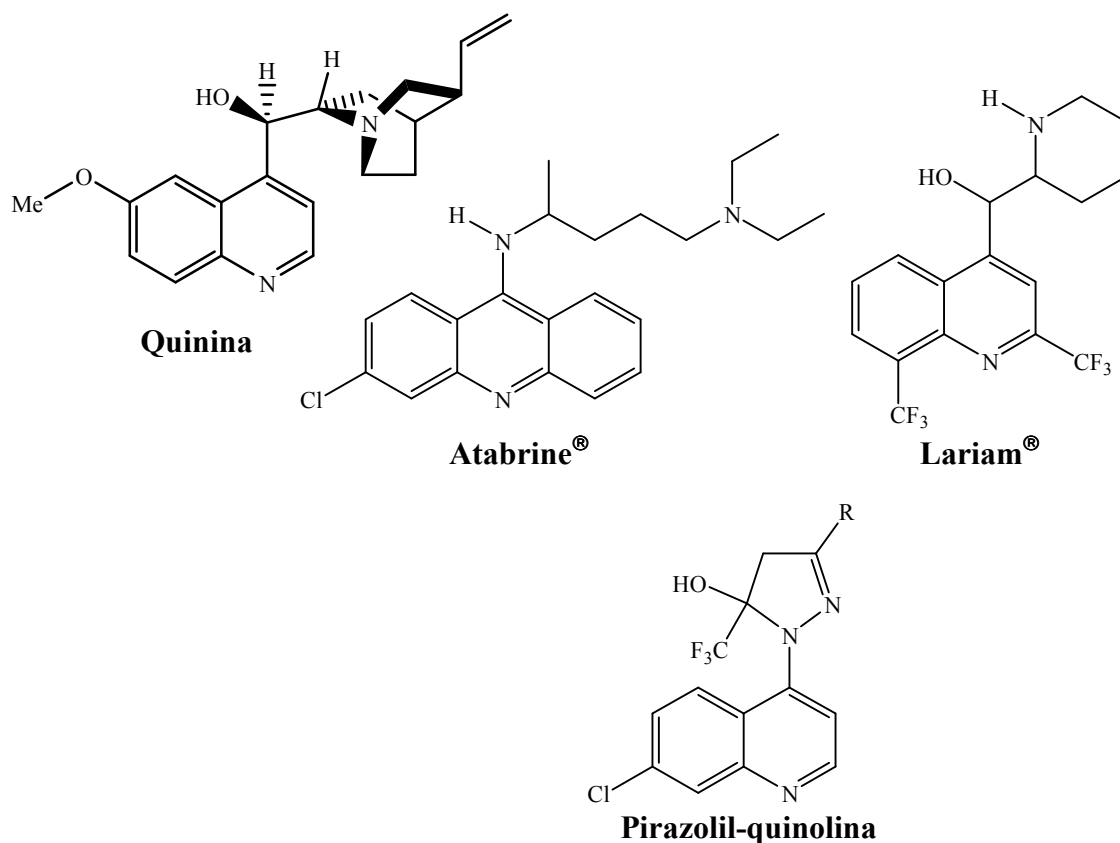


Figura 04: Compostos quinolínicos antimaláricos.

Entre o espectro de compostos quinolínicos conhecidos, pode-se enfatizar as benzo[*b*]quinolinas, também denominadas acridinas. Merece destaque, o primeiro

inibidor da AChE, tetraidroaminoacridina (Cognex[®]) (Figura 05), aprovado para uso pelo United States Food and Drug Administration (FDA) em 1993. Este medicamento comprovou apresentar eficácia no tratamento do déficit da memória nos pacientes com doença de Alzheimer. Entretanto, o fármaco mostrou-se inconveniente por ser administrado quatro vezes ao dia e estar associado a hepatotoxicidade e outros efeitos colaterais¹⁰.

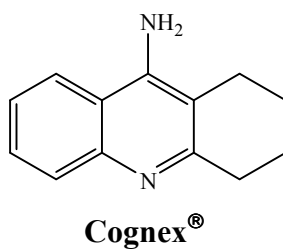


Figura 05: Estrutura da tetraidroaminoacridina

Existem atualmente em todo o mundo entre 17 e 25 milhões de pessoas com a Doença de Alzheimer, o que representa 70% do conjunto das doenças que afetam a população geriátrica. Assim, a Doença de Alzheimer é a terceira causa de morte nos países desenvolvidos, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares e para o câncer. A partir destes dados, observa-se a necessidade em desenvolver novas drogas sem efeitos tóxicos e com menores efeitos colaterais, visto que são escassas as opções medicamentosas para a doença.

As tetraidroacridinas e as cicloalca[b]quinolinas podem ser obtidas via reação de ciclocondensação entre 1,3-dieletrófilos (CCC) com nucleófilos (CCN), ou seja, reações de ciclização de blocos de átomos [3 + 3]. Os precursores 1,3-dieletrófilos trialometil substituídos são obtidos a partir da haloacilação de enoléteres e acetais¹²⁻²¹. Estes precursores 1,3-dieletrófilos trialometil substituídos tem sido empregados na obtenção de heterociclos de 5, 6 e 7 membros, por exemplo, isoxasóis^{12,22-28}, pirazóis²⁹⁻³⁷, pirimidinas³⁸⁻⁴¹, pirimidinonas⁴², piridinas^{43,44} e benzodiazepinos^{45,46} entre outros.

Pesquisas realizadas pelo Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) apontam que a presença de grupos halometílicos em precursores tem conduzido a reações regioespecíficas^{12,22,24-26,30,31,38-46}.

Especificamente, para o grupo CF₃ estudos mostram que o átomo de flúor mimetiza o efeito do átomo de hidrogênio quanto ao tamanho e do átomo de oxigênio

quanto a eletronegatividade. Também, afeta a reatividade e estabilidade de grupos funcionais devido ao seu efeito elétron-retirador. A troca do átomo de hidrogênio por flúor sugere uma mudança nas características químicas da molécula sem perturbar a geometria da mesma, assim, o análogo fluorado seria estericamente indistinguível para o sítio ativo da enzima, podendo agir como antimetabólico. Em vários sistemas, a substituição de um grupo metil por um grupo trifluormetil proporciona um aumento da lipofilicidade ($\pi_{CF_3} = 1,07$ versus $\pi_{CH_3} = 0,5$). Este aumento na lipofilicidade significa que o fármaco pode ser absorvido e transportado com maior facilidade nos sistemas biológicos, devido a uma maior permeabilidade nas membranas celulares, levando a uma melhora nas propriedades farmacocinéticas das novas drogas⁴⁷⁻⁵¹.

A partir da importância biológica atribuída as quinolinas e seus derivados como fortes candidatos a fármacos, em 2002, nosso grupo de pesquisas, Núcleo de Química de Heterociclos, desenvolveu uma estratégia para a síntese de benzo[*h*]quinolinas através de ciclização intramolecular dos intermediários N-(2-alkil-1-aryl-3-oxo-4,4,4-trifluor-but-1-en-1-yl)-1-naftilaminas em meio PPA (ácido polifosfórico).⁶ Dando segmento a esse método, em 2005 foi descrito uma nova via sintética que visa a síntese de 7-trifluormetil-5,6-diidro-benzo[*c*]acridinas, uma vez que essa estratégia foi ampliada a novas β -alcoxivinil trialometil cetonas (α -tetralona) e anilinas substituídas⁵².

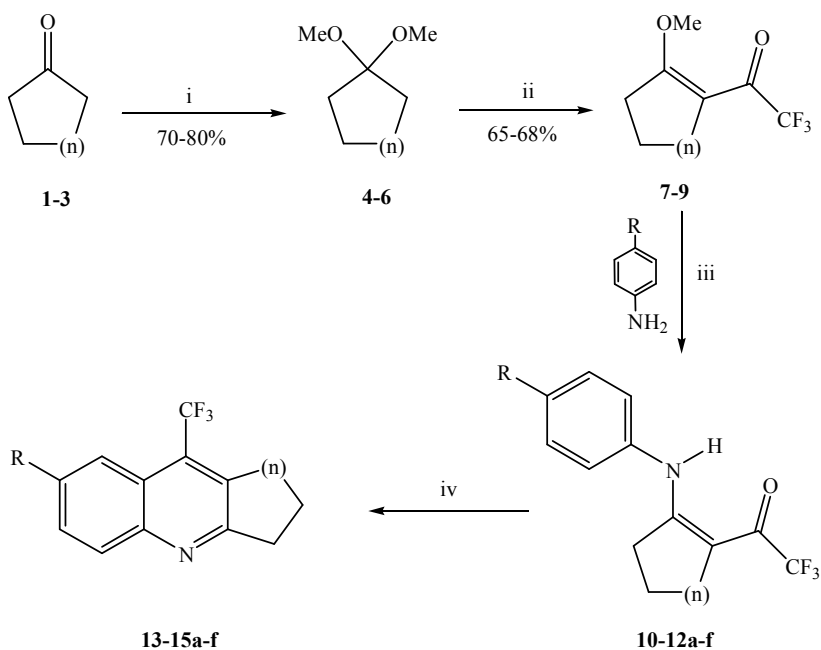
Assim, foi planejado a ampliação do escopo de quinolinas substituídas relatadas acima, utilizando a ciclização intramolecular dos intermediários 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-cicloalquenos (**10**, **11** e **12**), obtidos da reação entre anilinas substituídas (**a-f**) e 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos (**4-6**), em meio PPA (ácido polifosfórico). Esta rota sintética permite a obtenção de tetraidroacridinas e cicloalca[*b*]quinolinas substituídas de maneira econômica, através da utilização de diferentes anilinas.

Desta maneira, esta dissertação objetiva:

- Sintetizar uma série de 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-cicloalquenos (**10**), (**11**) e (**12**) derivados das cetonas: ciclopentanona, cicloexanona e cicloheptanona, por meio de reações de cetalização e posterior acilação, utilizando como agente acilante anidrido trifluoracético;

- Sintetizar trifluormetil-cicloalca[*b*]quinolinas (**13**) e (**15**) e trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridinas (**14**) a partir de reações de ciclocondensação intramolecular dos compostos (**10**), (**11**) e (**12**);

Esquema 01:



- i: MeOH, TsOH, HC(OMe)₃, 25°C, 24h
 ii: CHCl₃, C₃H₅N, (CF₃CO)₂O, 40-45°C, 16h
 iii: MeCN, *p*-NH₂Ph-R, 70-81°C, 24h
 iv: P₂O₅, H₃PO₄, 110°C, 24h

1-15	1,4,7,10,13	2,5,8,11,14	3,6,9,12,15
n	1	2	3

10-15	a	b	c	d	e	f
R	Me	OMe	NO ₂	Cl	Br	I

2. REVISÃO DA LITERATURA

A revisão de literatura desta dissertação aborda de maneira específica referências que estão relacionadas à pesquisa desenvolvida. Desta forma, inicialmente, serão mostrados trabalhos do grupo NUQUIMHE e outros grupos de pesquisa internacionais, relacionados à síntese de β -alcoxivinil trialometil cetonas, com ênfase nos precursores derivados de cicloalcanonas, e sua utilização na síntese de heterociclos. Serão abordados também, trabalhos sobre reações de síntese de quinolinas e acridinas.

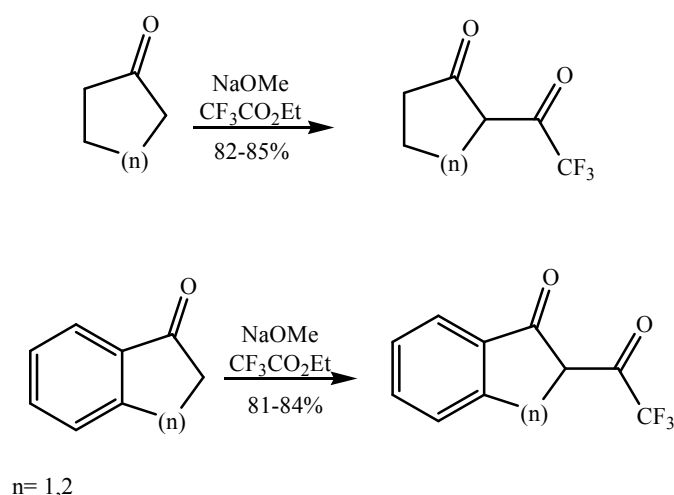
2.1. Síntese de β -Alcoxivinil Trialometil Cetonas e 1,3 Dicetonas

Muitas pesquisas tem sido publicadas desde a década de 60, referentes à síntese de β -alcoxivinil trialometil cetonas. A principal vantagem das β -alcoxivinil trialometil cetonas em relação a compostos β -dicarbonílicos, para a obtenção de compostos heterocíclicos com anéis de 5, 6 e 7 membros está na reatividade diferenciada dos dois carbonos eletrofílicos. Este fator possibilita reações de condensação com dinucleófilos com regioquímica definida.

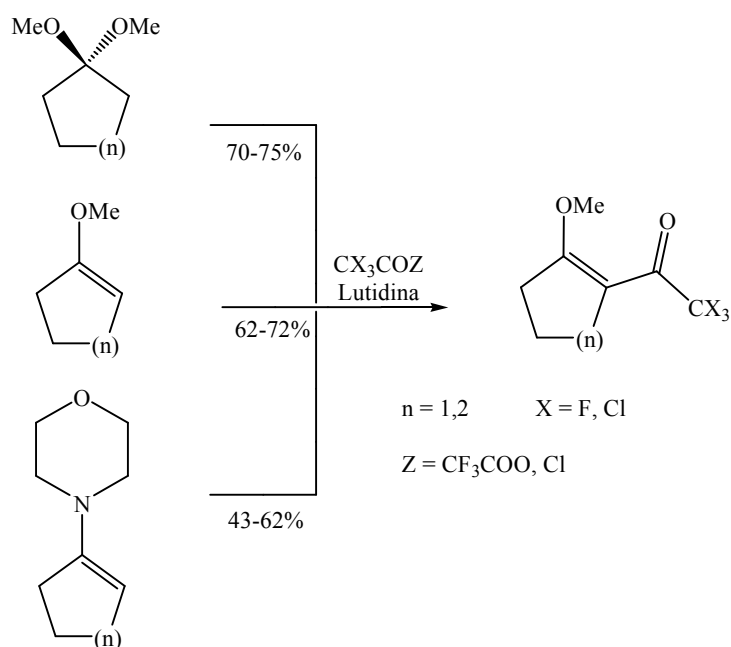
A reação de enoléteres e acetais com acilantes derivados de ácidos haloacéticos, foi publicada por Effenberger et al.^{13,14} e a seguir por Hojo et al.¹⁷. A partir da década de 80, pesquisadores do NUQUIMHE têm ampliado de maneira sistemática o método de acilação de acetais e enoléteres via acilantes halogenados para a preparação de β -alcoxivinil trialometil cetonas derivadas de cetonas acíclicas^{18,22,38} e mais recentemente cíclicas^{21,53}, com alto grau de pureza e em quantidades molares.

Síntese de β -alcoxivinil trialometil cetonas derivadas de cetonas cíclicas são raramente encontradas na literatura, apenas alguns derivados de cicloalcanonas tem sido descrito somente na forma de β -dicarbonílicos.

Park et al.⁵⁴ sintetizaram uma série de β -dicetonas a partir de cicloalcanonas com trifluoracetato de etila ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$), na presença de metóxido de sódio, obtendo assim 2-trifluoracetilcicloalcanonas (Esquema 02).

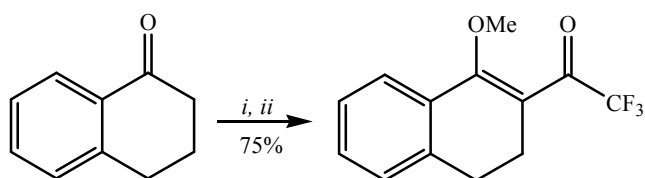
Esquema 02:

Em trabalho sistemático de acilação de enoléteres, Martins et al.¹⁸ compararam os rendimentos de reação de acilação de enaminas, enoléteres e acetais derivados das cicloalcanonas. Onde foi constatado que o melhor método é a utilização do enoléter, que levou a obtenção de 2-trialoacetilmetoxicicloalquenos de uma maneira mais econômica e procedimento experimental mais simples (Esquema 03).

Esquema 03:

Bonacorso et al.⁵² em 2005, obtiveram o 1-metoxi-2-trifluoracetil-3,4-diidro-naftaleno, através da acilação da α -tetralona, sem isolar o acetal, com rendimento de 75% (Esquema 04). Neste mesmo ano, publicaram a acilação de novos acetais⁵⁵ a partir de uma série de cicloalcanonas com rendimentos de 57 a 68% (Esquema 05).

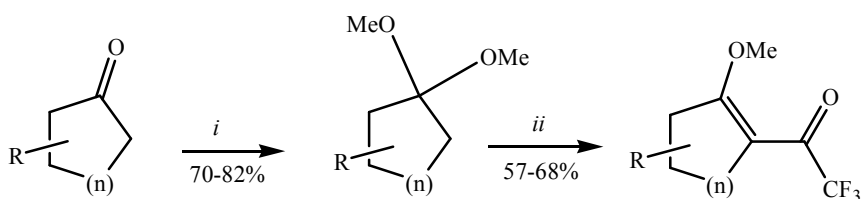
Esquema 04:



i: $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{CH}$, MeOH, Cat. TsOH, 60°C, 24h.

ii: $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Piridina, CHCl_3 , 0-50°C, 48h.

Esquema 05:



i: $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{CH}$, MeOH, Cat. TsOH, t.a., 24h.

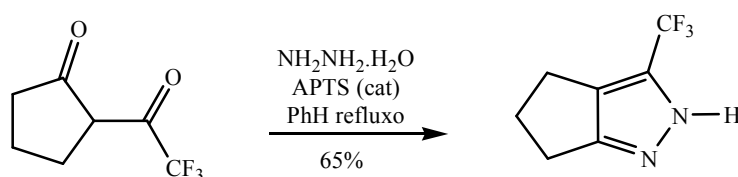
ii: $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Piridina, CHCl_3 , 0-45°C, 16h.

	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	H	6-Me	4-Me	4- <i>t</i> -Bu	H	H	H
n	1	2	2	2	2	3	4	8

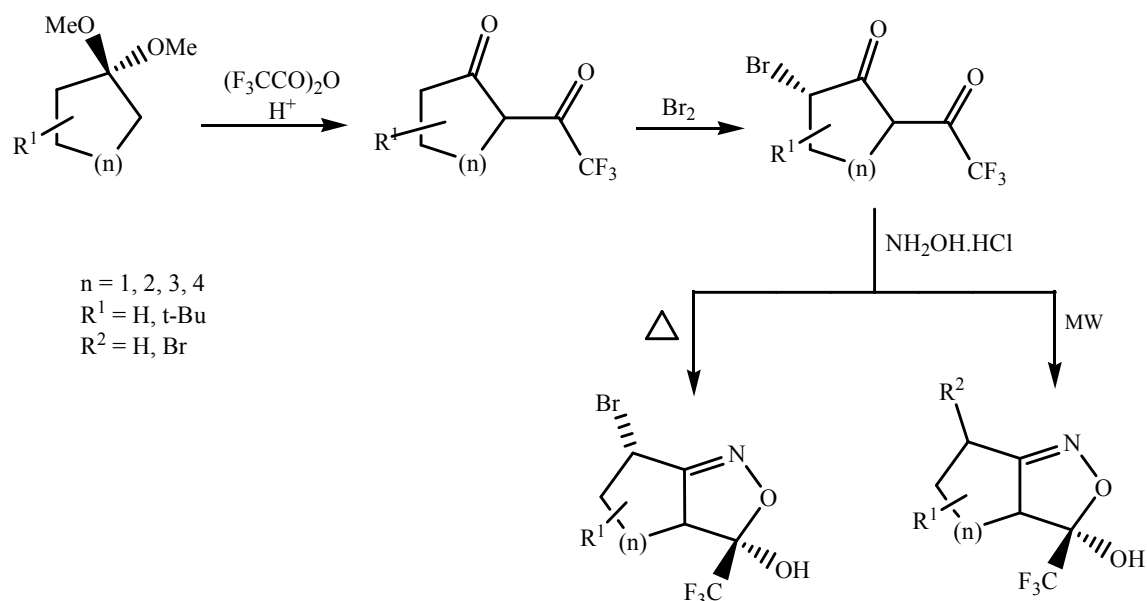
2.2. Aplicação das β -Alcoxivinil Trifluormetil Cetonas Cíclicas na Síntese de Heterociclos

Alguns trabalhos reportando a obtenção de heterociclos trifluormetilados tem sido desenvolvidos a partir de 2-trifluoracetilcicloalcanonas. Bauillon et al.⁵⁶ mostraram a síntese de pirazóis trifluormetil substituídos a partir da reação de trifluoracetilciclopentanona com hidrazina hidratada (Esquema 06).

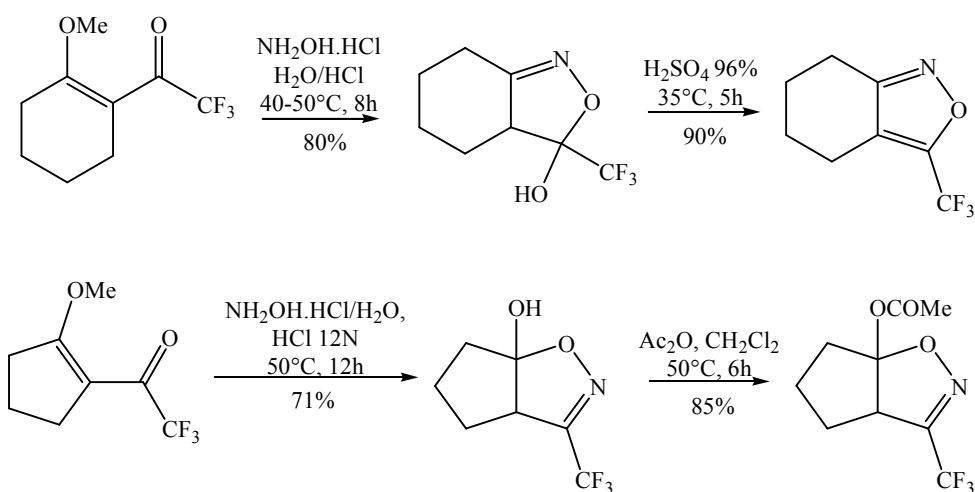
Esquema 06:



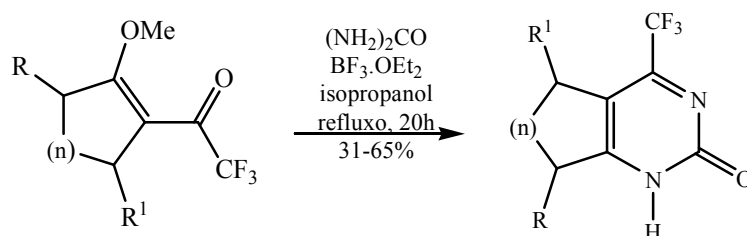
Martins et al.⁵⁷, sintetizaram 2-trifluoracetilcicloalcanonas a partir da reação de acilação dos respectivos 1,1-dimetoxicicloalcanos com anidrido trifluoracético em meio ácido. Esses compostos foram bromados via reação com bromo molecular, gerando 2-trifluoracetil-bromocicloalcanonas (Esquema 07). Vale ressaltar que nesse trabalho, apenas foram obtidas β -alcoxivinil trifluormetil cetonas a partir da acilação de acetais derivados somente de ciclopentanona e ciclohexanona, sendo que as demais cetonas cíclicas como 4-terc-butil-ciclohexanona, cicloheptanona e ciclooctanona, originaram somente β -dicetonas. A partir deste fato, foi verificada a regioquímica de reações utilizando esses dicarbonílicos com hidroxilamina, levando a uma série de derivados isoxazolínicos.

Esquema 07:

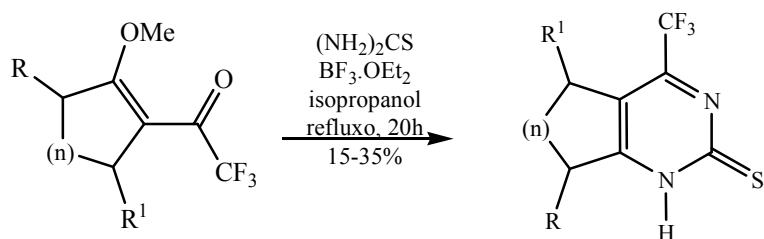
Dessa forma a partir da década de 90, as β -alcoxivinil trialometil cetonas derivadas de cicloalcanonas começaram a ser extensivamente exploradas para a obtenção regioespecífica de compostos heterociclos trialometilados. Assim, Martins et al.^{23,58} investigaram o efeito do grupo halometil na regioquímica de reações de 2-trifluoroacetilmetoxiciclopenteno e 2-trifluoroacetilmetoxicicloexeno com hidroxilamina para formar isoxazóis (Esquema 08). Em comparação com o diidroisoxazol derivado da 2-trifluoroacetilmetoxicicloexeno, o isoxazol derivado da 2-trifluoroacetilmetoxiciclopenteno mostrou regioquímica invertida, onde o oxigênio está diretamente ligado ao carbociclo.

Esquema 08:

Dando continuidade a utilização de β -alcoxivinil trialometil cetonas cíclicas, em 2004, Bonacorso et al.⁵⁵ a partir de reações de ciclocondensação de 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos com uréia (Esquema 09) e tiouréia (Esquema 10), utilizando ácido de Lewis (BF_3OEt_2) como catalisador, sintetizaram novas pirimidinonas e tiopirimidinonas respectivamente.

Esquema 09:

	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	Me	H	H	H	H	H	H
R¹	H	H	Me	C(Me) ₃	H	H	H	H
n	2	2	2	2	1	3	4	8

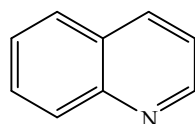
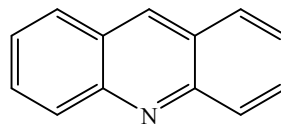
Esquema 10:

	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	Me	H	H	H	H	H	H
R¹	H	H	Me	C(Me) ₃	H	H	H	H
n	2	2	2	2	1	3	4	8

2.3. Síntese de Quinolininas e Acridinas

A benz[*b*]piridina, mais conhecida por quinolina é um líquido estável de alto ponto de ebulição (237°C) e odor adocicado. Foi primeiramente isolada da hulha em 1834, e um pouco mais tarde na pirólise alcalina de cianchonamina, um alcalóide relacionado ao famoso alcalóide antimalarial, quinina.

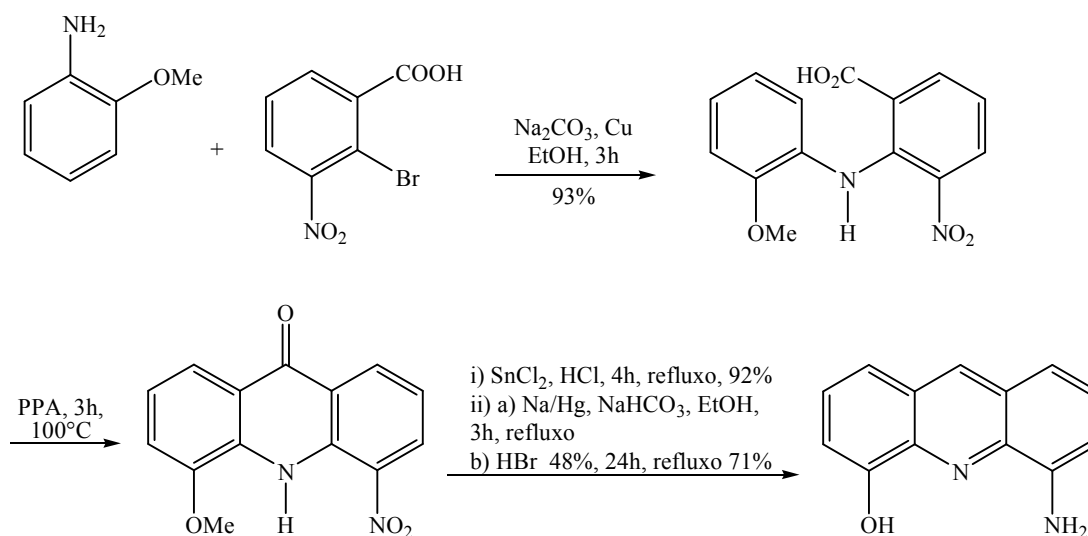
Já, as acridinas são conhecidas como benzo[*b*]quinolininas (Figura 06). Também, pode ser estruturalmente relacionada ao antraceno, entretanto, um dos CH centrais é substituído por um átomo de nitrogênio. Apresenta-se como um sólido incolor, isolado do carvão.

**Quinolina****Acridina****Figura 06:** Estrutura base das quinolininas.

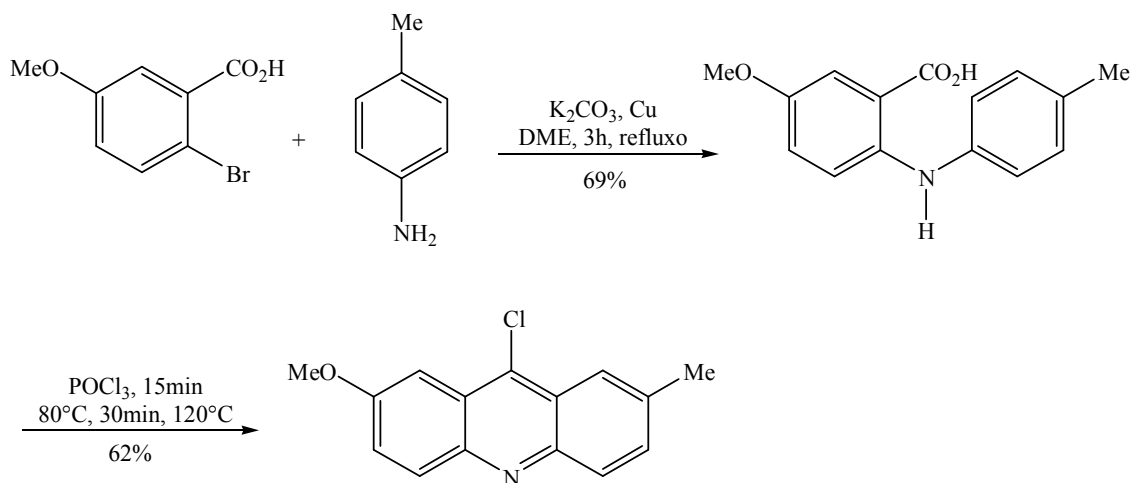
As reações de ciclização visando a obtenção de quinolinas são, na maioria das vezes, realizadas via adição eletrofílica aromática, sendo dificilmente obtidas por outros métodos⁵⁹. A etapa de formação do intermediário, anterior a ciclização, é geralmente uma condensação de Ullmann (reação entre uma amina aromática e um ácido benzóico), reação de Friedländer (reação entre o-aminobenzaldeído e uma cetona ou aldeído) ou uma reação de adição-eliminação que leva a *N*-aril-naftilaminas, envolvendo anilinas e *N*-alquil-naftilaminas. Para a etapa de ciclização é comum a presença no meio reacional de ácidos de Lewis, como PPA (ácido polifosfórico), POCl₃ (cloreto de fosforila), ZnCl₂ (cloreto de zinco) entre outros.

Issmaili et al.⁶⁰ descreveram uma rota sintética envolvendo uma condensação de Ullmann entre o-anisidina e ácido 2-bromo-3-nitrobenzóico. A etapa de ciclização utilizou PPA levando a uma acridinona. Subsequentemente a acridinona através de reações de redução gerou a 4-amino-5-hidroxi-acridina (Esquema 11).

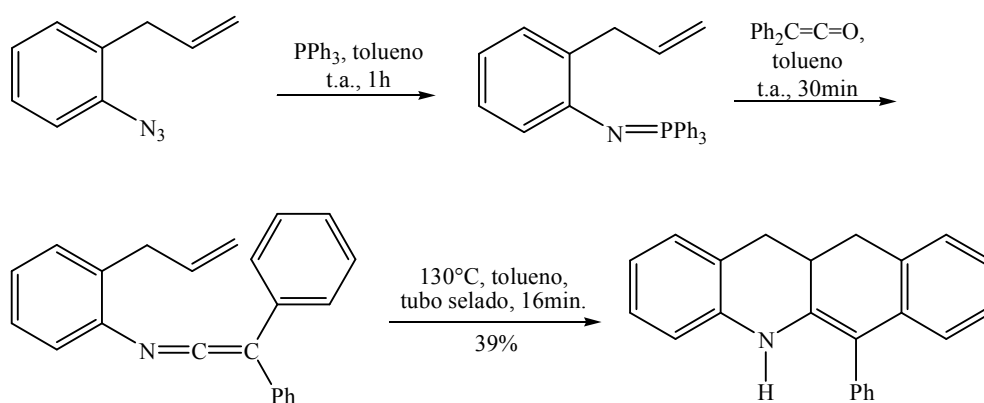
Esquema 11:



Seguindo o mesmo caminho proposto acima, Filooux e Galy⁶¹ sintetizaram 2-metil-7-metoxi-9-cloro-acridina. Após a condensação de Ullmann, a ciclização intramolecular ocorreu em meio POCl₃, com rendimento de 62% (Esquema 12).

Esquema 12:

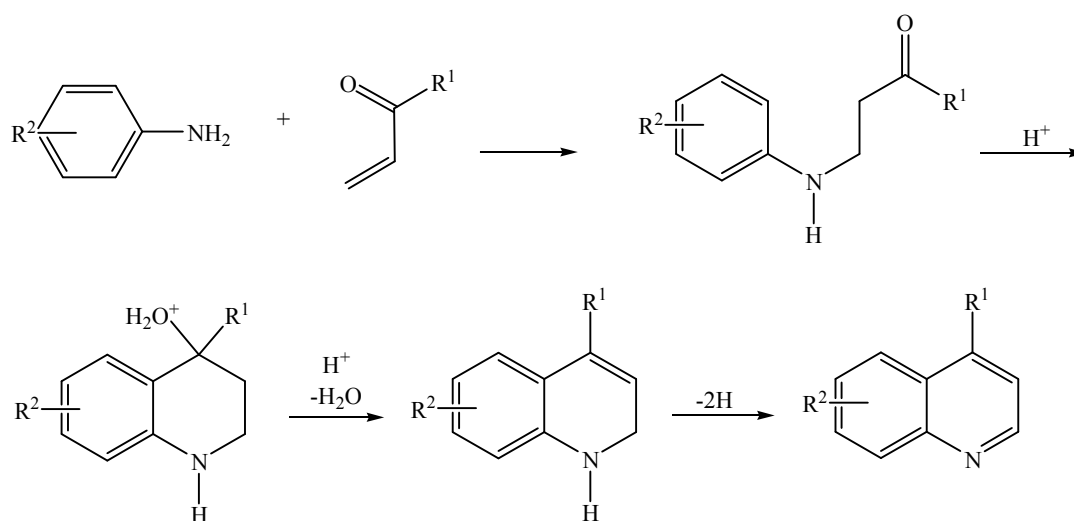
Uma tetraidrobenzo[*b*]acridina, proposta por Alajarín et al.⁶², foi obtida por cicloadição intramolecular do tipo [4+2], com rendimento na etapa de ciclização de 39%. (Esquema 13).

Esquema 13:

A síntese de Skraup e Döbner-von Miller⁶³ consiste na reação de anilinas, sem substituinte na posição *orto*, com compostos carbonílicos α,β -insaturados em meio ácido, na presença de agentes oxidantes (nitroareno ou As_2O_5) para sintetizar quinolinas.

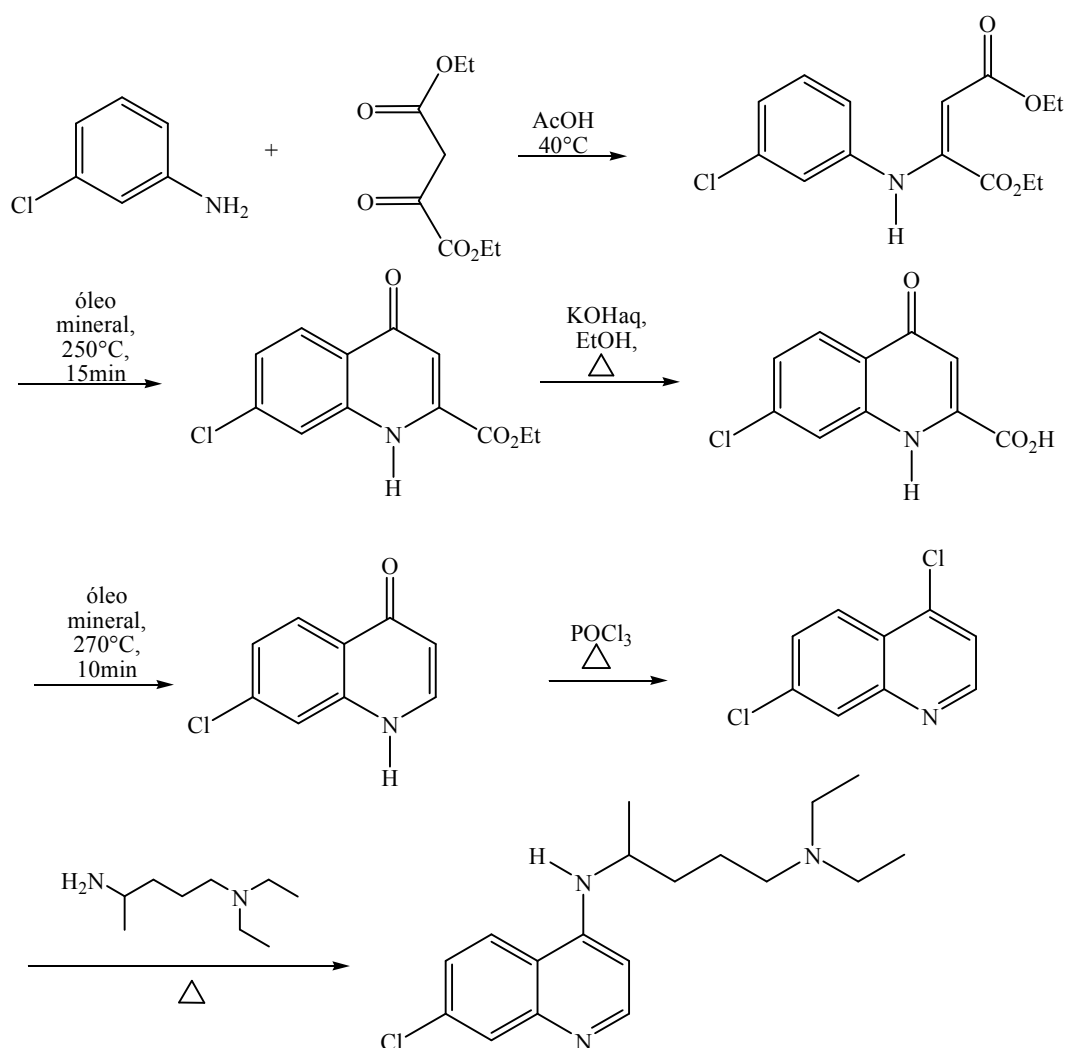
A primeira etapa ocorre via adição de Michael de amina ao sistema enona com a formação de β -aminocetonas e a ciclização efetua-se por reação intramolecular compreendendo um ataque a carbonila protonada. A desidratação forma a 1,2-diidroquinolina seguida pela desidrogenação e formando a quinolina. Em arilaminas com substituintes em posição *meta*, a reação de Michael com compostos carbonílicos α,β -insaturados, seguindo condições de Skraup, será influenciada pelo caráter elétron-atraente do substituinte, determinando o fechamento anelar. Dependendo da posição em que ocorrer, poderá formar sistemas quinolínicos com substituintes na posição 4 ou 7 (Esquema 14)

Esquema 14:

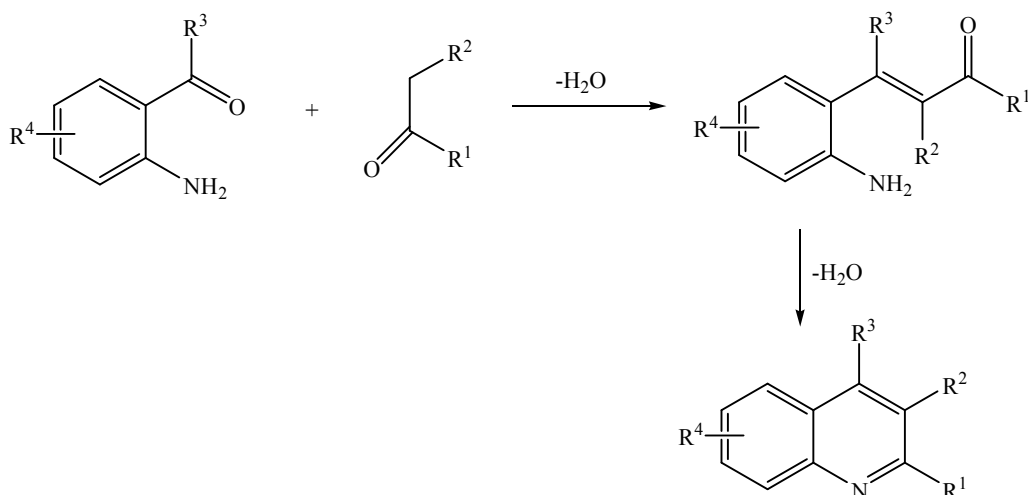


Conrad-Limpach-Lennox⁶⁴ desenvolveram uma rota sintética para a obtenção do agente malarial cloroquina. Este método utiliza uma anilina *meta*-cloro substituída e um sistema 1,3-dicarbonílico como precursores. Frequentemente, o grupo amino condensa com a carbonila mais reativa formando ésteres β -aminoacrílicos, os quais ciclizam a 250°C originando 4-quinolinas. Quatro etapas sintéticas posteriores originaram a cloroquina, um dos antimaláricos mais utilizados na profilaxia da doença. (Esquema 15).

Esquema 15:



Um outro método para sintetizar quinolinas descreve a ciclocondensação de *o*-aminoaril cetonas, ou aldeídos com cetonas que possuem um grupo α -CH₂ e envolve a formação de sistemas *o*-aminocinamil. Esta rota sintética é conhecida como ciclocondensação de Friedländer⁶³ (Esquema 16).

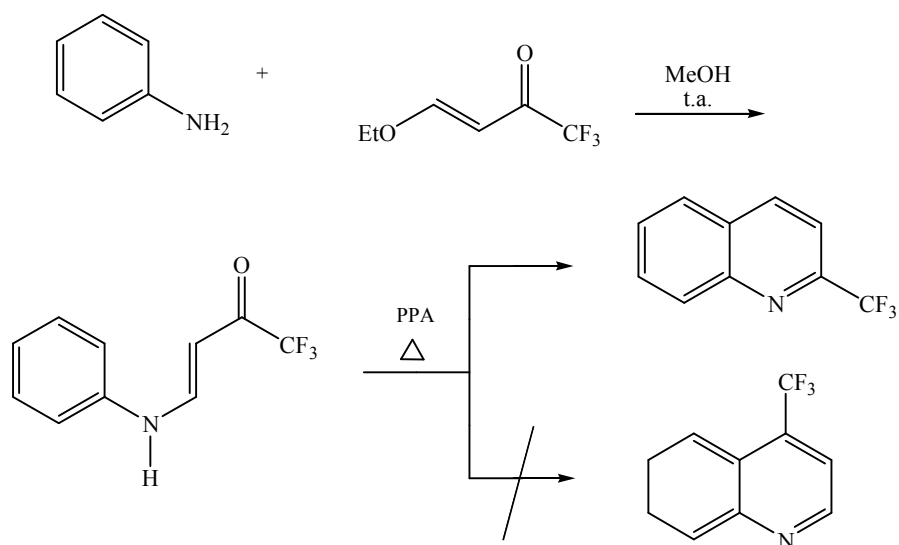
Esquema 16:

Trabalho desenvolvido por Linderman et al.⁶⁵ utiliza como precursor β-etoxivinil trifluormetil cetonas em reação com anilina. Esta reação em meio ácido leva a formação regioespecífica de 2-trifluormetil quinolinas. Reações posteriores que empregavam anilinas *meta*-substituídas por grupos doadores de elétrons ciclizam mais rapidamente que anilinas *orto* ou *para*-substituídas. Ciclizações rápidas levam a 4-trifluormetil quinolinas, enquanto ciclizações mais lentas e dificultadas, possibilitam a formação de misturas de isômeros 2 e 4-trifluormetilquinolinas.

Em trabalho recente, Gerus et al.⁶⁶ utilizaram também a β-etoxivinil trifluormetil cetona e reação com anilina para promover a síntese de uma quinolina.

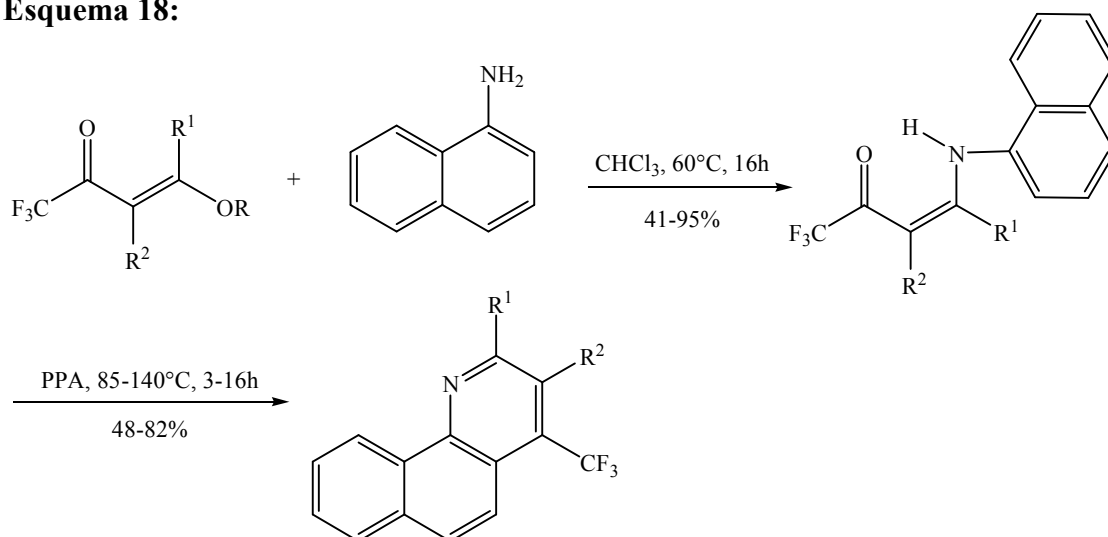
Como descrito por Linderman et al.⁶⁵, a reação quando executada em meio ácido PPA, levou a formação unicamente de 2-trifluormetil quinolina (Esquema 17)

Esquema 17:



Mais tarde, Bonacorso et al.⁶, sintetizaram regioespecificamente, 4-trifluormetil benzo[*h*]quinolinas substituídas, em meio ácido PPA, a partir da reação de 4-alcoxivinil trialometil cetonas com 1-naftilaminas, através de reações de ciclização intramolecular, obtendo produtos com rendimentos de 48 a 82% (Esquema 18).

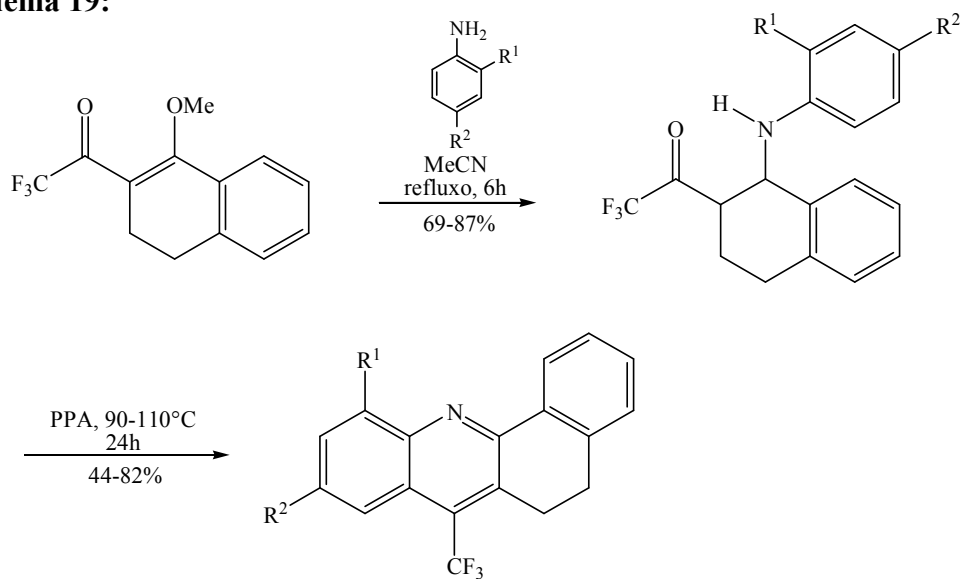
Esquema 18:



	a	b	c	d	e	f	g	h
R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R¹	H	Me	Ph	4-MePh	4-OMePh	4-ClPh	4-BrPh	4-FPh
R²	H	H	H	H	H	H	H	H

	i	j	k	l	m	n
R	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R¹	4-NO ₂ Ph	Ph	4-MePh	4-OMePh	4-ClPh	4-BrPh
R²	H	Me	Me	Me	Me	Me

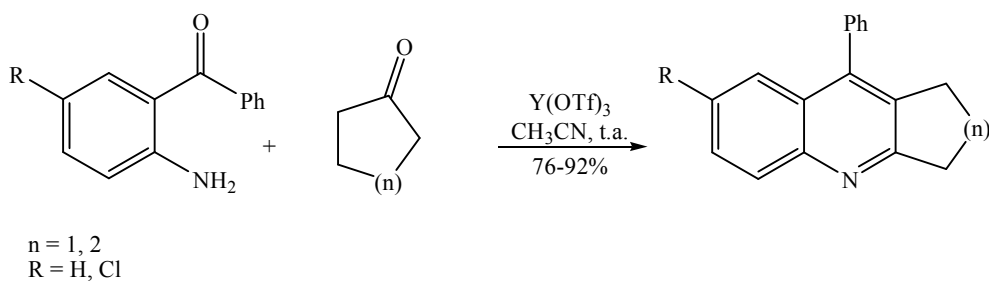
Uma nova série de 7-trifluorometil-5,6-diidrobenzo[*c*]acridinas foi desenvolvida em 2005 por Bonacorso et al.⁵², através de ciclização intramolecular na presença de meio PPA, sem solvente em 44 a 82% de rendimento (Esquema 19).

Esquema 19:

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j
R ¹	H	H	Me	H	Br	H	H	H	OH	H
R ²	H	Me	H	Br	H	Cl	F	NO ₂	H	OMe

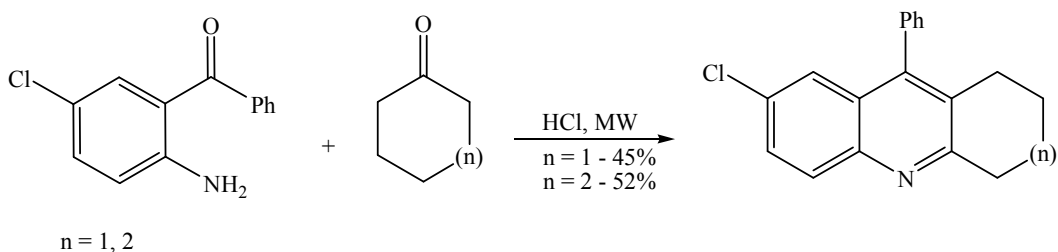
Surya e Gibbs⁶⁷ desenvolveram um novo método para sintetizar em um passo reacional, 2,3,4-quinolinas trissubstituídas, incluindo quinolinas policíclicas.

Ocorre uma condensação de Friedländer entre 2-aminoarilcetonas com várias 1,3 dicetonas ou cetonas cíclicas tais como, ciclopentanona e ciclohexanona, na presença de quantidades catalíticas de triflato de itrium a temperatura ambiente. Esse procedimento se mostrou simples e eficiente, fornecendo os compostos previstos em altos rendimentos (Esquema 20).

Esquema 20:

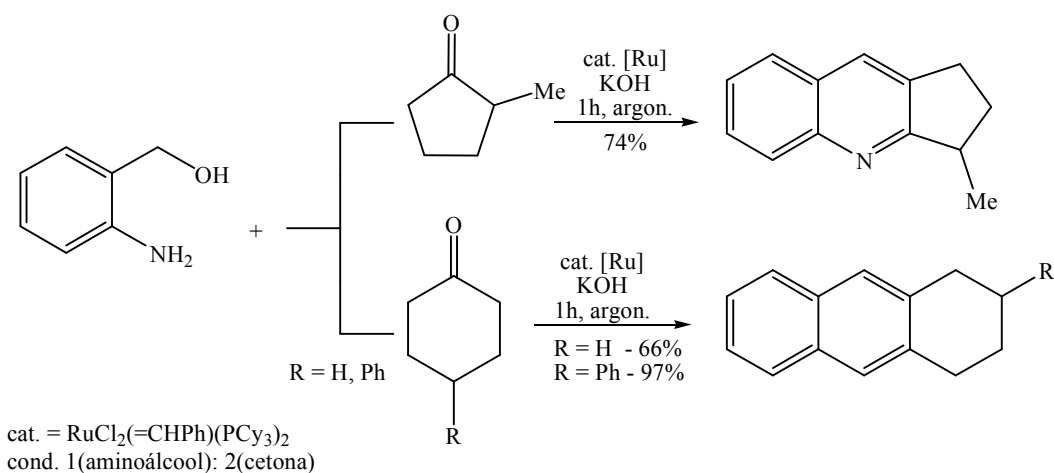
Recentemente Asís et al.⁶⁸ reportaram a síntese, utilizando irradiação de microondas, de quinolinas substituídas via reação de Friedländer. Este método propiciou ótimos rendimentos com tempos reduzidos e sem a utilização de solvente. (Esquema 21).

Esquema 21:



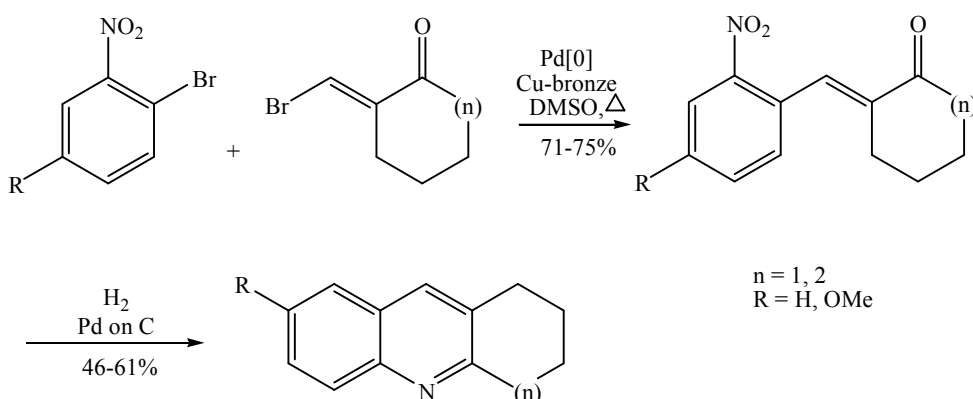
Foi obtido por Shim e Cho⁶⁹, através de ciclização oxidativa catalisada por rutênio de 2-aminobenzil álcool com cetonas cíclicas, cicloalcaquinolinas em bons rendimentos. Esta reação é uma nova síntese de quinolinas de Friedländer catalisada por metal de transição (Esquema 22).

Esquema 22:



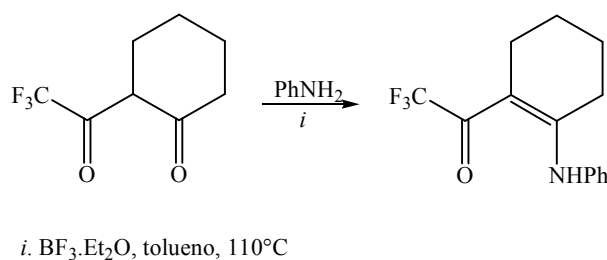
Banwell et al.⁷⁰ em 2004, propôs uma síntese de quinolinas em duas etapas. A primeira etapa envolve um acoplamento de Ullmann mediado por Pd[0] de 1-bromo-2-nitroarenos com β -haloenonas e na etapa seguinte os intermediários são convertidos nas correspondentes quinolinas por ciclização reductiva de maneira Friedländer (Esquema 23).

Esquema 23:



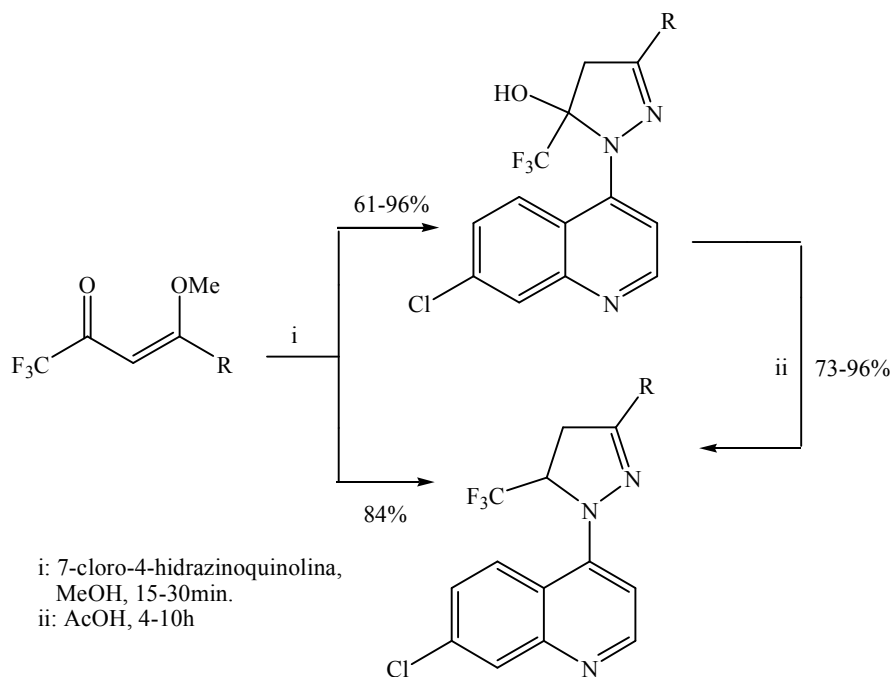
Pashkevich et al.¹⁰ publicaram em 1999 a reação de 2-trifluoracetilcicloexanona com anilina em tolueno rendendo 1-(fenil-amino)-2-trifluoracetilcicloex-1-eno em 78% (Esquema 24).

Esquema 24:



Em 2004, Bonacorso et al.¹¹ descreveram a síntese de uma série de 4-[3-alquil(aril)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il]-7-cloroquinolinas a partir de reações de ciclocondensação entre 4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas e 7-cloro-4-hidrazoquinolinas, com isolamento das pirazolinias intermediárias 4-[3-alquil(aril)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-7-cloroquinolina (Esquema 25).

Esquema 25



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo será apresentado a numeração e a nomenclatura dos compostos sintetizados, bem como a discussão da otimização das condições reacionais. A identificação dos compostos foi feita por Cromatografia Gasosa acoplada a espectrometria de Massas (MS) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e suas purezas comprovadas por Análise Elementar.

Na primeira etapa deste capítulo, será descrita a síntese de uma série de 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos **7-9** ($n = 1, 2, 3$) a partir da reação de acilação direta dos acetais **4-6** ($n = 1, 2, 3$) derivados de cicloalcanonas **1-3** ($n = 1, 2, 3$), com anidrido trifluoracético, conforme metodologia desenvolvida por Hojo et al.^{16, 17} e sistematizada por Martins et al.¹⁸.

Na seqüência, será apresentado a síntese de uma série de intermediários 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-cicloalquenos **10a-f**, **11a-f** e **12a-f** a partir da reação de adição-eliminação dos compostos 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos **7-9** ($n = 1, 2, 3$) com anilinas *p*-substituídas.

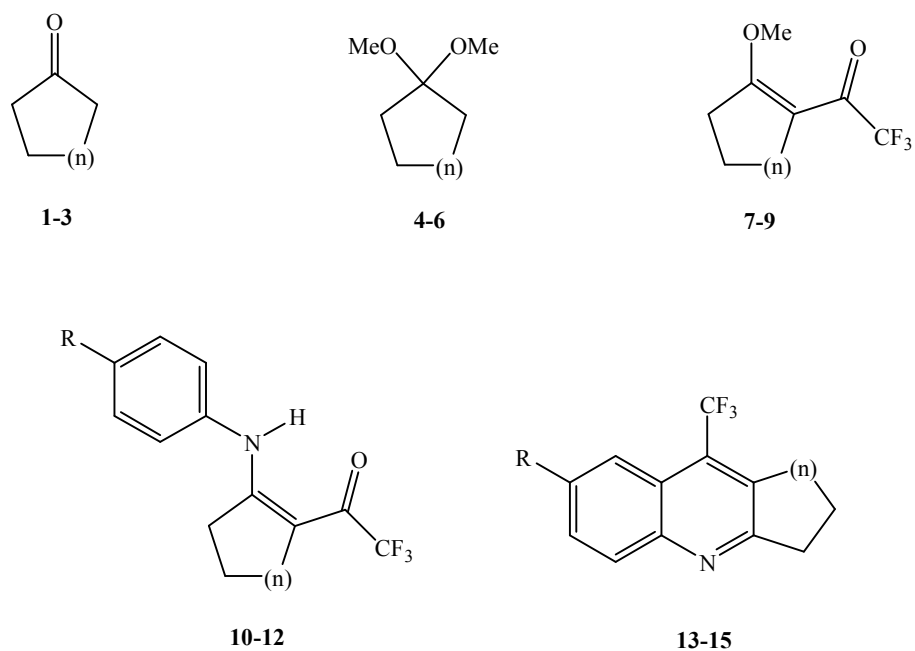
Finalmente, serão apresentados os resultados das reações de ciclocondensação intramolecular dos compostos **10a-f**, **11a-f** e **12a-f** para sintetizar trifluormetil-cicloalca[*b*]quinolinas **13a-f** e **15a-f** e 1,2,3,4-tetraidroacridinas **14a-f**.

3.1 APRESENTAÇÃO E NUMERAÇÃO DOS COMPOSTOS

3.1.1 Numeração dos Compostos

A numeração dos compostos adotada neste trabalho está representada no Esquema 26:

Esquema 26:



1-15	1,4,7,10,13	2,5,8,11,14	3,6,9,12,15
n	1	2	3

10-15	a	b	c	d	e	f
R	Me	OMe	NO ₂	Cl	Br	I

3.1.2 Nomenclatura dos Compostos

A nomenclatura dos compostos segue regra do *Chemical Abstract*, e está representada na Tabela 01.

Tabela 01 – Nomenclatura dos compostos **1-15**.

Compostos	Nomenclatura
1	Ciclopentanona
2	Cicloexanona
3	Cicloheptanona
4	1,1-dimetoxiciclopentano
5	1,1-dimetoxicicloexano
6	1,1-dimetoxicicloheptano
7	2-trifluoracetilmetoxiciclopenteno
8	2-trifluoracetilmetoxicicloexeno
9	2-trifluoracetilmetoxiciclohepteno
10a	2-trifluoracetil-1-(4-metilfenilamino)-ciclopenteno
10b	2-trifluoracetil-1-(4-metoxifenilamino)-ciclopenteno
10c	2-trifluoracetil-1-(4-nitrofenilamino)-ciclopenteno
10d	2-trifluoracetil-1-(4-clorofenilamino)-ciclopenteno
10e	2-trifluoracetil-1-(4-bromofenilamino)-ciclopenteno
10f	2-trifluoracetil-1-(4-iodofenilamino)-ciclopenteno
11a	2-trifluoracetil-1-(4-metilfenilamino)-cicloexeno
11b	2-trifluoracetil-1-(4-metoxifenilamino)-cicloexeno
11c	2-trifluoracetil-1-(4-nitrofenilamino)-cicloexeno
11d	2-trifluoracetil-1-(4-clorofenilamino)-cicloexeno
11e	2-trifluoracetil-1-(4-bromofenilamino)-cicloexeno
11f	2-trifluoracetil-1-(4-iodofenilamino)-cicloexeno
12a	2-trifluoracetil-1-(4-metilfenilamino)-ciclohepteno
12b	2-trifluoracetil-1-(4-metoxifenilamino)-ciclohepteno

Tabela 01 – Nomenclatura dos compostos **1-9**. Continuação.

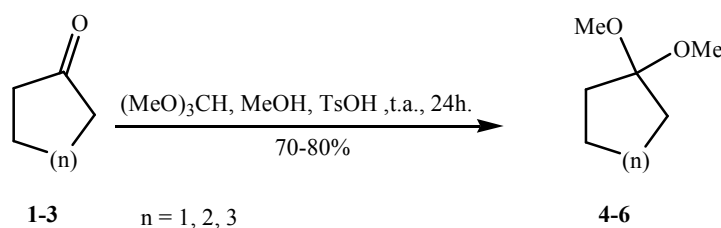
Compostos	Nomenclatura
12c	2-trifluoracetil-1-(4-nitrofenilamino)-cicloepteno
12d	2-trifluoracetil-1-(4-clorofenilamino)-cicloepteno
12e	2-trifluoracetil-1-(4-bromofenilamino)-cicloepteno
12f	2-trifluoracetil-1-(4-iodofenilamino)-cicloepteno
13a	7-metil-9-trifluormetil-2,3-diidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]quinolina
13b	7-metoxi-9-trifluormetil-2,3-diidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]quinolina
13c	7-nitro-9-trifluormetil-2,3-diidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]quinolina
13d	7-cloro-9-trifluormetil-2,3-diidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]quinolina
13e	7-bromo-9-trifluormetil-2,3-diidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]quinolina
13f	7-iodo-9-trifluormetil-2,3-diidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]quinolina
14a	7-metil-9-trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridina
14b	7-metoxi-9-trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridina
14c	7-nitro-9-trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridina
14d	7-cloro-9-trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridina
14e	7-bromo-9-trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridina
14f	7-iodo-9-trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridina
15a	2-metil-11-trifluormetil-7,8,9,10-tetraidro-6 <i>H</i> -ciclohepta[<i>b</i>]quinolina
15b	2-metoxi-11-trifluormetil-7,8,9,10-tetraidro-6 <i>H</i> -ciclohepta[<i>b</i>]quinolina
15c	2-nitro-11-trifluormetil-7,8,9,10-tetraidro-6 <i>H</i> -ciclohepta[<i>b</i>]quinolina
15d	2-cloro-11-trifluormetil-7,8,9,10-tetraidro-6 <i>H</i> -ciclohepta[<i>b</i>]quinolina
15e	2-bromo-11-trifluormetil-7,8,9,10-tetraidro-6 <i>H</i> -ciclohepta[<i>b</i>]quinolina
15f	2-iodo-11-trifluormetil-7,8,9,10-tetraidro-6 <i>H</i> -ciclohepta[<i>b</i>]quinolina

3.2 SÍNTESE DE ACETAIS (4-6)

A reação de obtenção dos acetais (Esquema 27) foi realizada de acordo com técnicas descritas na literatura⁷¹, a partir das cetonas **1-3** (n = 1, 2, 3) com ortoformiato de trimetila e quantidade catalítica de ácido *p*-toluenosulfônico, em metanol anidro. O tempo de reação é de 24 horas, em repouso, à temperatura ambiente (25°C). Após

neutralização com carbonato de sódio anidro, os acetais **4-6** ($n = 1, 2, 3$) foram obtidos na sua forma pura através de destilação fracionada a pressão reduzida.

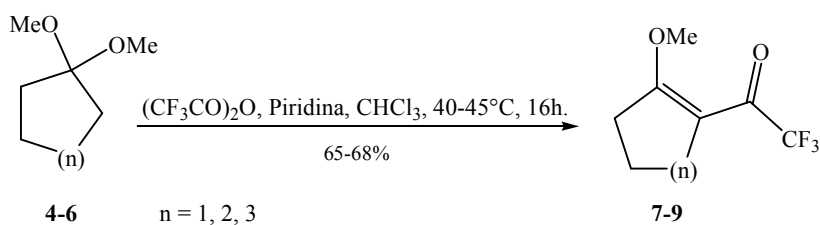
Esquema 27:



3.3 SÍNTESE DE 2-TRIFLUORACETILMETOXICICLOALQUENOS (7-9)

A síntese dos 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos proposta por Martins et al.²¹ e desenvolvida por Bonacorso et al.⁵⁵ inicialmente para derivados da ciclopentanona e ciclohexanona foi realizada, para ciclos maiores, adicionando-se vagarosamente anidrido trifluoracético a uma mistura de acetal (1,1-dimetoxicicloalcano), piridina e clorofórmio anidros, em banho de gelo e sob agitação magnética. Após a adição, o sistema foi aquecido a temperatura de 40-45° C, durante 16 horas. Terminado o tempo reacional a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico (0,1M). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, o solvente foi removido por rota-evaporação e os produtos purificados por meio de destilação fracionada à pressão reduzida, com rendimentos de 65 a 68% (Esquema 28).

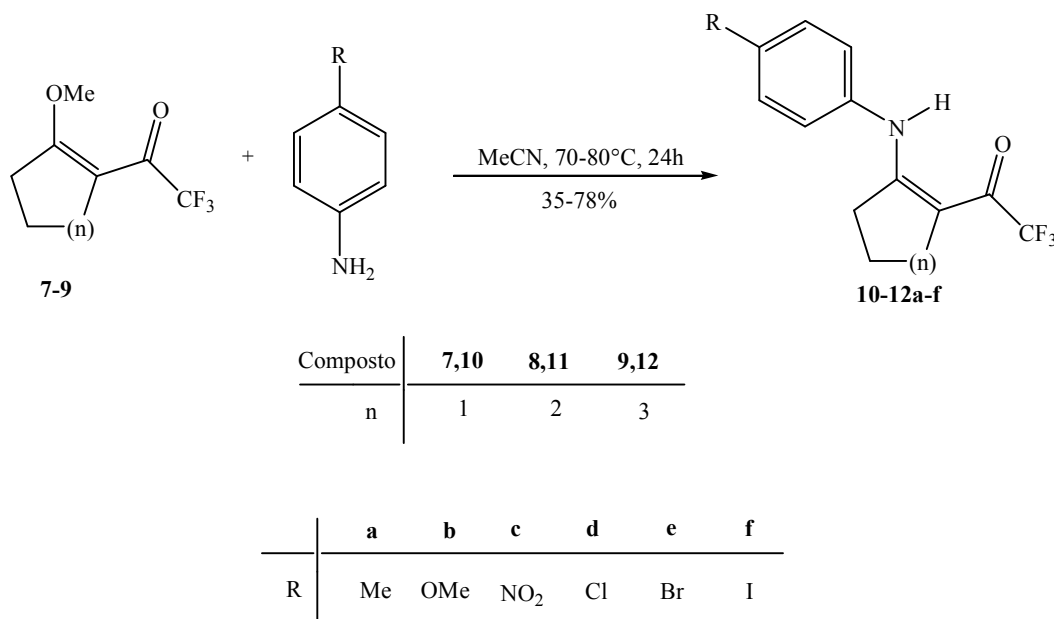
Esquema 28:



3.4 SÍNTESE DE 2-TRIFLUORACETIL-1-(ARILAMINO)-CICLOALQUENOS (**10-12a-f**)

As reações de adição-eliminação de anilinas substituídas à 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos **7-9** estão de maneira geral descritas no Esquema 29.

Esquema 29:



Hojo et al.⁵⁹ descreveram a síntese de *N*-aril-1,4-bis(trifluoroacetil)-naftalenos pela reação de *N,N*-dimetilnaftilamina com anilinas substituídas, utilizando refluxo de acetonitrila por 24-96 horas. Gerus³⁴ em 1990, sintetizou 4-amino-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-onas *N*-substituídas a partir da reação de 3-alkuil(aril)-4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas cetonas com amino compostos, em CH₂Cl₂, a temperatura ambiente. Pashkevich et al.¹⁰ (Esquema 25) publicaram no final dos anos 90 a reação de anilinas com 2-trifluoroacetilciclohexanonas em refluxo de tolueno e ácido de Lewis.

Também, em 2002 Bonacorso et al.⁶ (Esquema 18) descreveram reações de adição-eliminação de naftilamina em 3-alkuil-4-aril-4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas utilizando clorofórmio, a 60°C por 16 horas e em 2005 publicaram⁵² (Esquema 04 e19) também reações de adição-eliminação mas agora utilizando diversas anilinas *o* e *p*-substituídas a 1-metoxi-2-trifluoroacetil-3,4-diidronaftaleno.

Com base nestes trabalhos, outras condições reacionais foram testadas para a síntese dos compostos **10e**, **11e** e **12e**, com o objetivo de otimizar essa etapa sintética

para cada carbociclo. Avaliou-se o tempo reacional e o tipo de solvente, utilizando sempre temperatura de 70-81°C após a adição da anilina (Tabela 2).

Tabela 02 - Condições reacionais para otimização da síntese do composto **11e**

Reação	Solvente	T(°C)	t (horas)	Rendimento
1	MeCN	70-81°C	6	48%
2	MeCN	70-81°C	24	71%
3	MeCN	70-81°C	48	65%
4	CHCl ₃	refluxo	6	- ^a
5	CHCl ₃	refluxo	24	- ^a
6	CH ₂ Cl ₂	t.a.	3	55%
7	CH ₂ Cl ₂	refluxo	3	55%
8	CH ₂ Cl ₂	t.a.	24	46%
9	PhCH ₃	refluxo	12	35%
10	PhCH ₃	refluxo	24	42%

^a Não foi possível identificar o produto ou mistura complexa de produto e subprodutos.

A partir dos dados da tabela 02 constata-se a reação número **2**, a qual estudou a reação de 2-trifluoracetilmetoxiciclohexeno **8** com a anilina e, originando a enaminocetona **11e**. Esta reação quando executada em acetonitrila como solvente, à temperatura de 70 a 81°C, pelo período de 24 horas, demonstrou fornecer a melhor condição reacional, apresentando o melhor rendimento e possibilitando o isolamento do produto final **11e** com elevado grau de pureza. Quando utilizado outro solvente, o produto final obtido apresentou impurezas, sendo necessário várias extrações e recristalizações para purificá-lo. Quando as reações foram procedidas em clorofórmio, por exemplo, além do rendimento mais baixo, em alguns casos, não foi possível identificar o produto pois, provavelmente ocorreram reações paralelas que tornaram o meio reacional escuro e dificultavam a identificação dos produtos formados. Vale salientar que todas as condições reacionais testadas foram acompanhadas por Cromatografia em Camada Delgada (CCD).

Deste modo, utilizando as condições otimizadas para o produto **11e** obtiveram-se os produtos **11a-f**. Os rendimentos para a síntese de **11** variaram bastante, visto que as anilinas utilizadas apresentavam substituintes com efeitos indutivos ($\pm I$) e mesoméricos ($\pm M$) diversificados.

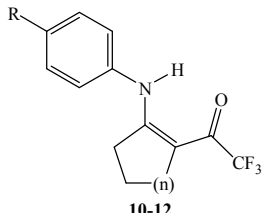
Vale ressaltar, que ao otimizar as condições reacionais para os compostos **10e** e **12e** contendo respectivamente derivados da ciclopentanona e da cicloheptanona, a condição reacional que demonstrou o melhor resultado foi também a de número **2**. As demais condições testadas apresentaram praticamente as mesmas alterações verificadas acima para obtenção do composto **11e**.

3.4.1 Purificação dos compostos **10a-f**, **11a-f** e **12a-f**

Os compostos **10-12**, após serem isolados do meio reacional (ver parte experimental), foram recristalizados em etanol, sendo a maioria sólidos de cor amarela, alguns variando a cor mais escura e com rendimentos de 35 a 78%.

As propriedades físicas, fórmula e peso molecular, rendimentos e análise elementar para os compostos **10-12** estão descritos na Tabela 03.

Tabela 03 - Rendimentos, ponto de fusão e análise elementar para os compostos **10-12a-f**.



comp.	10	11	12
n	1	2	3

Composto	R	Rend. (%) ^a	Fórmula Molecular PM (g/mol)	PF (°C) ^b	Análise Elementar (%) ^c		
					Calculado/	Experimental	
					C	H	N
10a	Me	40	C ₁₄ H ₁₄ F ₃ NO (269,1)	68-70	62,45	5,24	5,20
					62,32	4,95	4,30 ^c
10b	OMe	46	C ₁₄ H ₁₄ F ₃ NO ₂ (285,1)	63-64	58,95	4,95	4,91
					59,23	4,54	4,93
10c	NO ₂	63	C ₁₃ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₃ (300,07)	112-114	52,01	3,69	9,33
					52,05	3,68	9,22
10d	Cl	73	C ₁₃ H ₁₁ ClF ₃ NO (289,05)	76-77	53,90	3,83	4,84
					54,0	3,90	4,76
10e	Br	52	C ₁₃ H ₁₁ BrF ₃ NO (333,0)	68-70	46,73	3,32	4,19
					46,60	3,08	4,18

^a Rendimentos dos produtos recristalizados. ^b Os pontos de fusão não foram corrigidos. ^c C, H, N = ±0,4 exceto para **10a**, **11a**, **12b**, **12e** N ± 0,9

Tabela 03 - Rendimentos, ponto de fusão e análise elementar para os compostos **10a-f**, **11a-f** e **12a-f**. Continuação.

Composto	R	Rend. (%) ^a	Fórmula Molecular PM (g/mol)	PF (°C) ^b	Análise Elementar (%) ^c		
					Calculado/	Experimental	
					C	H	N
10f	I	57	C ₁₃ H ₁₁ F ₃ INO	82-84	40,97	2,91	3,68
			(380,98)		40,81	2,91	3,87
11a	Me	37	C ₁₅ H ₁₆ F ₃ NO	87-89	63,60	5,69	4,94
			(283,12)		63,27	5,67	4,01 ^c
11b	OMe	51	C ₁₅ H ₁₆ F ₃ NO ₂	83-85	60,20	5,39	4,68
			(299,11)		60,19	5,33	4,72
11c	NO ₂	40	C ₁₄ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₃	115-117	53,51	4,17	8,91
			(314,09)		53,45	3,88	8,67
11d	Cl	43	C ₁₄ H ₁₃ ClF ₃ NO	96-97	55,37	4,31	4,61
			(303,06)		55,14	4,10	4,56
11e	Br	71	C ₁₄ H ₁₃ BrF ₃ NO	127-128	48,30	3,76	4,02
			(347,01)		48,23	3,74	3,82
11f	I	43	C ₁₄ H ₁₃ F ₃ INO	152-153	42,55	3,32	3,54
			(395,0)		42,30	3,24	3,52
12a	Me	53	C ₁₆ H ₁₈ F ₃ NO	90-92	64,64	6,10	4,71
			(297,13)		64,43	5,92	4,79
12b	OMe	35	C ₁₆ H ₁₈ F ₃ NO ₂	70-72	61,33	5,79	4,47
			(313,13)		61,24	5,54	3,53 ^c
12c	NO ₂	78	C ₁₅ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₃	126-128	54,88	4,61	8,53
			(328,1)		54,76	4,51	8,58
12d	Cl	76	C ₁₅ H ₁₅ ClF ₃ NO	93-94	56,70	4,76	4,41
			(317,08)		56,40	4,39	4,22
12e	Br	61	C ₁₅ H ₁₅ BrF ₃ NO	96-98	49,74	4,17	3,87
			(361,03)		49,42	3,88	2,95 ^c
12f	I	61	C ₁₅ H ₁₅ F ₃ INO	112-114	44,03	3,69	3,42
			(409,02)		43,69	3,33	3,05

^a Rendimentos dos produtos recristalizados. ^b Os pontos de fusão não foram corrigidos. ^c C, H, N = ±0,4 exceto para **10a**, **11a**, **12b**, **12e** N ± 0,9

Ao observar os dados da Tabela 03, nota-se uma variação nos rendimentos obtidos para obtenção compostos **10-12**. Os rendimentos são moderados, sendo que apenas verifica-se uma melhora nos rendimentos para o isolamento de 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-ciclopteno derivados **12**.

Uma tentativa de explicar os baixos rendimentos obtidos para a síntese dos compostos **10-12a-f** passa por observações sobre os efeitos estruturais internos nas moléculas **7-9**. Informações da literatura para compostos precursores (**7-9**)⁵⁵, obtidas através de cálculos semi-empíricos de orbital molecular AM1, indicam a possibilidade de conformações não planares para estas moléculas. Como exemplo, os cálculos de AM1 demonstram que as moléculas apresentam ângulos diedros para a ligação C=C-C-O de 24,82° para 2-trifluoracetilmetoxiciclopenteno (**7**), 35,45° para 2-trifluoracetilmetoxicicloexeno (**8**) e 72,81° para 2-trifluoracetilmetoxiciclopteno (**9**), denotando assim, a não coplanaridade desta seqüência de átomos. A não coplanaridade destes átomos, do esqueleto principal das moléculas **7-9**, faz com que exista uma ressonância não efetiva dos elétrons das ligações π tornando o C1 menos deficiente eletronicamente quando comparado ao C1 de β -alcoxivinil trialometil cetonas acíclicas e totalmente planas.

Como dito anteriormente, foram encontrados rendimentos um pouco melhores para as moléculas derivadas de 2-trifluoracetilmetoxiciclopteno (**9**), nas quais o carbociclo de 7 membros parece ter uma maior liberdade, na temperatura reacional adotada, para assumir conformações onde a ressonância de elétrons π se torne mais eficiente. Isso levaria a formação de um complexo ativado com uma menor energia durante a reação do composto **9** com as anilinas utilizadas neste trabalho em comparação os derivados de ciclos de 5 e 6 membros (compostos **7** e **8**), respectivamente.

Independente do efeito eletrônico dos substituintes R e do tamanho do anel envolvido, não se conseguiu, até o momento, relacionar satisfatoriamente a influência do tamanho dos carbociclos com o efeito dos substituintes R das anilinas, na formação dos compostos **10-12a-f**.

3.4.2 Identificação dos compostos **10a-f**, **11a-f** e **12a-f**

A elucidação estrutural dos compostos **10a-f**, **11a-f** e **12a-f** foi feita através de dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e por CG-MS acoplada ao Espectrômetro de Massas. O espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (Figura 07), para o composto **11e** apresentou um singlete em 13,17 ppm referente ao NH; dois dubletos em 7,51 e 7,02 ppm referente aos 4 hidrogênios aromáticos; três multipletos na região de 2,53-2,56; 2,38-2,44 e 1,64-1,67 ppm referentes a 8 hidrogênios pertencentes as metilenas carbocíclicas.

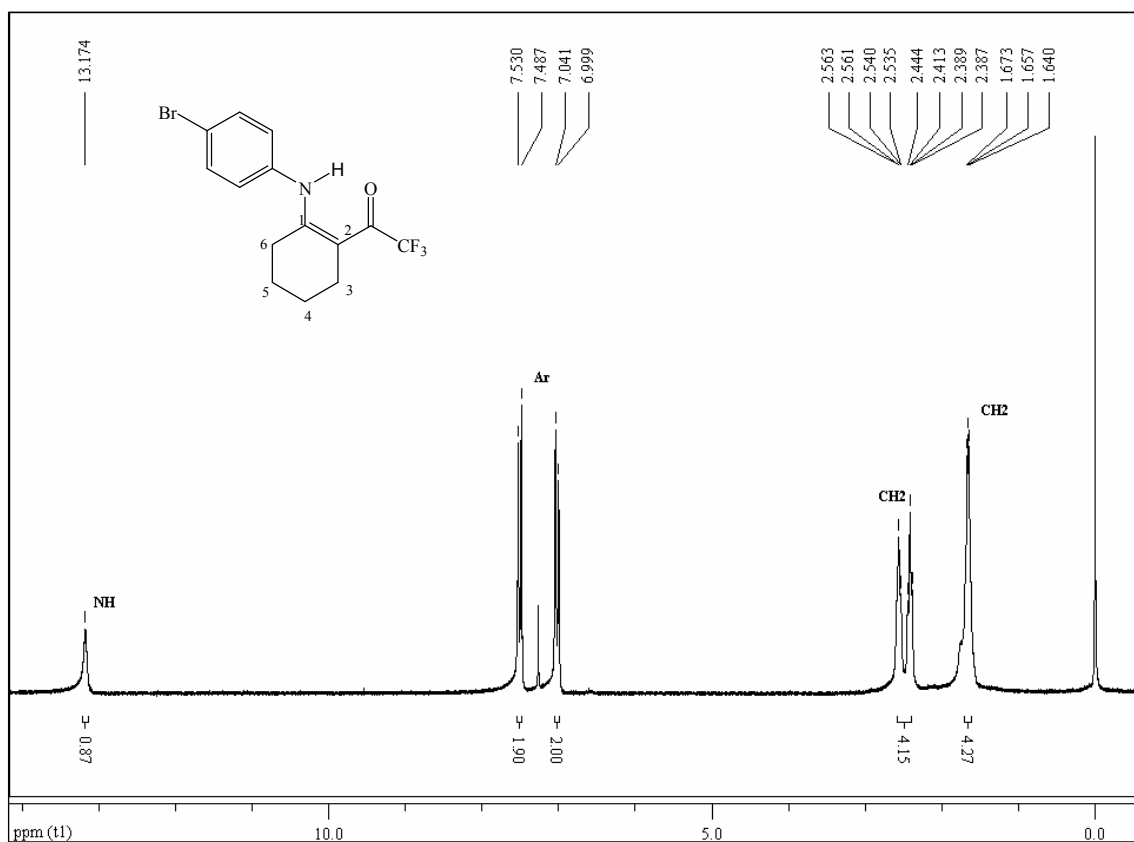


Figura 07 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz composto 2-trifluoracetil-1-(4-bromofenilamino)-cicloexeno (**11e**) registrado em CDCl_3 .

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **11e** em CDCl_3 (Figura 08) apresentou um quarteto em 176,4 ppm referente ao carbono da carbonila, com $^2J_{\text{C-F}} = 33,0$; um sinal em 166,9 ppm referente ao carbono vinílico C1, 4 sinais em 136,5; 132,3; 127,3 e 120,3 referentes aos átomos de carbono aromáticos (Ar), um quarteto em 118,1 ppm, com $^1J_{\text{C-F}} = 288,9$ referente ao CF_3 , um sinal em 99,0 ppm referente ao C2, 3 sinais em 28,5; 22,2; 21,0 ppm referentes a 3 carbonos dos CH_2 do carbociclo, e um quarteto em 22,1 ppm com $^4J_{\text{C-F}} = 3,7$ referente ao carbono C3.

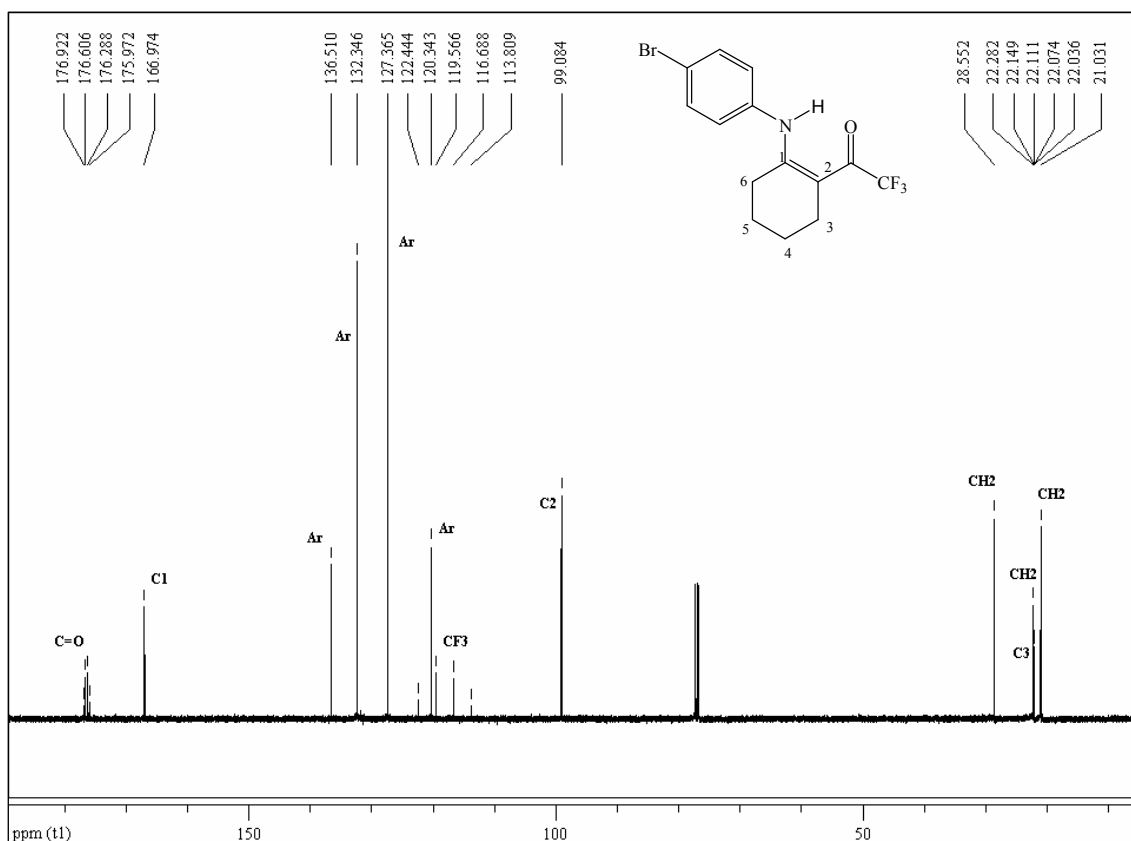


Figura 08 - Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-trifluoracetil-1-(4-bromofenilamino)-cicloexeno (**11e**) em CDCl_3 .

A atribuição dos deslocamentos químicos do composto **11e** para hidrogênios e carbonos foi realizada por dados já descritos na literatura^{6,52,66,67,69,70}. A identificação dos sinais para os demais compostos citados na Tabela 04, foram baseados no composto **11e** e nas referências bibliográficas numeradas acima.

De maneira geral, pode-se analisar os deslocamentos químicos dos compostos **10a-f**, **11a-f** e **12a-f**, os quais no espectro de RMN ^1H apresentam características gerais como a presença do NH na região de 11,90 a 13,75 ppm, os hidrogênios do anel aromático encontram-se em dois dupletos na região de 6,84 a 8,25 ppm e as metilenas carbocíclicas apresentam-se na forma de multipletos na região de 1,59 a 3,03 ppm. Já no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ observa-se características constantes, como a presença do quarteto do carbono da carbonila na região de 173,3 a 176,4 ppm, o carbono vinílico C1 de 166,9 a 175,1 ppm, os carbonos do anel aromático de 89,8 a 158,5 ppm, o grupamento CF_3 na forma de quarteto na região de 117,1 a 118,7 ppm, o carbono C2 encontrado de 98,1 a 106,7 ppm e os carbonos do carbociclo de 20,7 a 33,9 ppm, sendo que o C3 do carbociclo, se encontra sob forma de um quarteto na região de 21,1 a 27,5 ppm.

Algumas variações nos deslocamentos químicos dos compostos **10a-f**, **11a-f** e **12a-f** foram atribuídas levando em consideração o efeito dos diversos substituintes e o aumento ou diminuição do número de carbonos do carbociclo.

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos **10a-f**, **11a-f** e **12a-f** estão descritos na Tabela 04. Os demais espectros dos compostos, encontram-se no Anexo 1 e 2.

Tabela 04 – Dados espectrais de RMN ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para os compostos **10-12a-f**

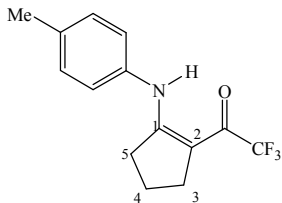
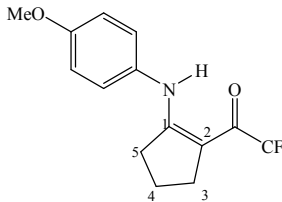
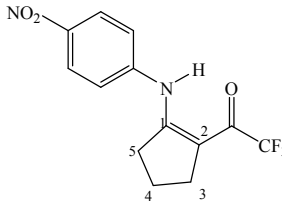
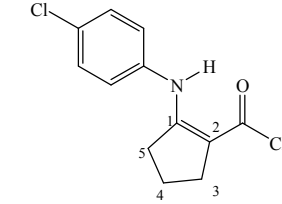
Composto	^1H NMR		^{13}C NMR	
	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{CF} (Hz)
10a 	11,84 (sa, 1H, NH); 7,17 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,2$, Ar); 7,03 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,5$, Ar); 2,81-2,73 (m, 4H, CH_2); 2,34 (s, 3H, Me); 2,00-1,86 (m, 2H, CH_2).	173,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,6$, C=O); 172,6 (C1); 136,0; 135,7; 129,9; 122,6 (6C, Ar); 117,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288,4$, CF_3); 103,1 (C2); 33,1 (CH_2); 27,4 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2,8$, C3); 22,8 (CH_2); 20,8 (Me).		
10b 	11,75 (sa, 1H, NH); 7,08 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 9,0$, Ar); 6,90 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,7$, Ar); 3,81 (s, 3H, OMe); 2,78-2,67 (m, 4H, CH_2); 1,96-1,89 (m, 2H, CH_2).	173,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,7$, C=O); 173,1 (C1); 157,9; 131,2; 124,4; 114,4 (6C, Ar); 117,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288,9$, CF_3); 102,7 (C2); 55,3 (OMe); 32,9 (CH_2); 27,5 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2,8$, C3); 22,7 (CH_2).		
10c 	11,99 (sa, 1H, NH); 8,25 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 9,2$, Ar); 7,26 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 9,0$, Ar); 3,03-2,79 (m, 4H, CH_2); 2,17-1,99 (m, 2H, CH_2).	176,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34,5$, C=O); 169,4 (C1); 144,3; 144,1; 125,4; 120,9 (6C, Ar); 117,1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288,2$, CF_3); 106,4 (C2); 33,9 (CH_2); 27,4 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2,8$, C3); 23,0 (CH_2).		
10d 	11,79 (sa, 1H, NH); 7,34 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,7$, Ar); 7,08 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,7$, Ar); 2,82-2,75 (m, 4H, CH_2); 2,03-1,89 (m, 2H, CH_2).	174,7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,9$, C=O); 171,7 (C1); 137,0; 131,5; 129,5; 123,8 (6C, Ar); 117,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288,6$, CF_3); 103,9 (C2); 33,2 (CH_2); 27,5 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2,4$, C3); 22,8 (CH_2).		

Tabela 04 – Dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para os compostos **10-12a-f**.
Continuação.

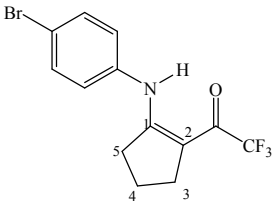
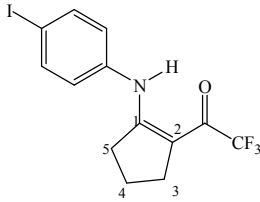
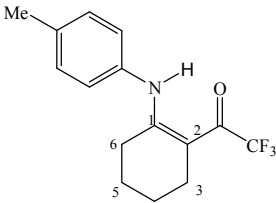
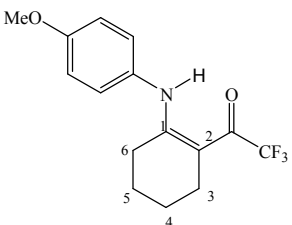
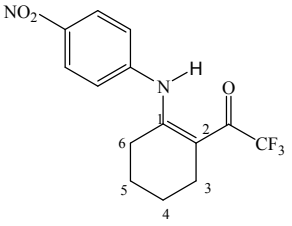
Composto	^1H NMR		^{13}C NMR	
	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{CF} (Hz)
10e 	11,79 (sa, 1H, NH); 7,49 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 9,0$, Ar); 7,03 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,7$, Ar); 2,83-2,75 (m, 4H, CH_2); 2,04-1,89 (m, 2H, CH_2).		174,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34,1$, C=O); 171,6 (C1); 137,5; 132,4; 124,0; 119,1 (6C, Ar); 117,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288,6$, CF_3); 104,0 (C2); 33,2 (CH_2); 27,4 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2,5$, C3); 22,8 (CH_2).	
10f 	11,79 (sa, 1H, NH); 7,68 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,7$, Ar); 6,9 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,7$, Ar); 2,84-2,76 (m, 4H, CH_2); 2,04-1,89 (m, 2H, CH_2).		174,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,9$, C=O); 171,4 (C1); 138,3; 138,1; 124,0; 89,8 (6C, Ar); 117,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288,5$, CF_3); 104,1 (C2); 33,2 (CH_2); 27,4 (C3); 22,8 (CH_2).	
11a 	13,22 (sa, 1H, NH); 7,18 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 7,9$, Ar); 7,01 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,2$, Ar); 2,56-2,36 (m, 7H, CH_2 e Me); 1,67-1,62 (m, 4H, CH_2).		175,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,4$, C=O); 167,8 (C1); 136,8; 134,5; 129,7; 125,6 (6C, Ar); 118,2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 289,5$, CF_3); 98,2 (C2); 28,4 (CH_2); 22,3 (CH_2); 22,1 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 3,3$, C3); 21,0 (CH_2); 20,8 (Me).	
11b 	13,14 (sa, 1H, NH); 7,07 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,7$, Ar); 6,90 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 9,0$, Ar); 3,82 (s, 3H, OMe); 2,56-2,35 (m, 4H, CH_2); 1,66-1,63 (m, 4H, CH_2).		175,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,4$, C=O); 168,3 (C1); 158,4; 130,0; 127,2; 114,3 (6C, Ar); 118,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 289,5$, CF_3); 98,1 (C2); 55,3 (OMe); 28,5 (CH_2); 22,4 (CH_2); 22,1 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2,5$, C3); 21,1 (CH_2).	
11c 	13,35 (sa, 1H, NH); 8,25 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 9,0$, Ar); 7,27 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 9,0$, Ar); 2,59 (m, 4H, CH_2); 1,73-1,70 (m, 4H, CH_2).		177,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,3$, C=O); 165,1 (C1); 145,1; 143,7; 126,3; 125,0 (6C, Ar); 117,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 289,6$, CF_3); 101,0 (C2); 29,1 (CH_2); 22,2 (CH_2); 22,1 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 3,7$, C3); 21,1 (CH_2).	

Tabela 04 – Dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para os compostos **10-12a-f**.
Continuação.

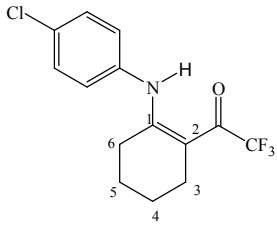
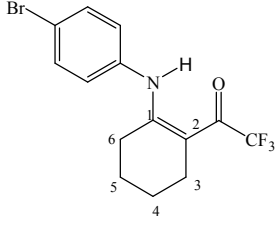
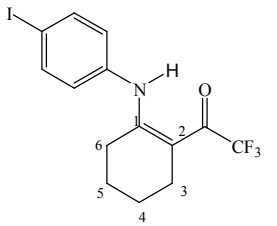
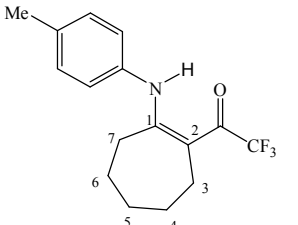
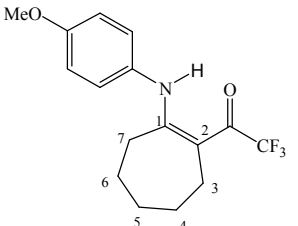
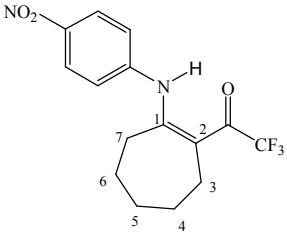
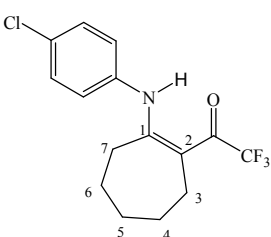
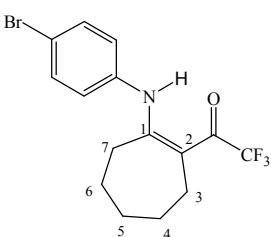
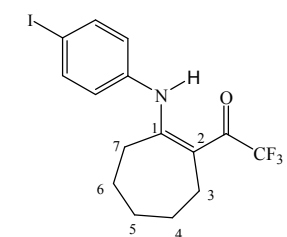
Composto	^1H NMR		^{13}C NMR	
	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{CF} (Hz)
11d 	13,18 (sa, 1H, NH); 7,35 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,5$, Ar); 7,08 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,7$, Ar); 2,56-2,38 (m, 4H, CH_2); 1,75-1,64 (m, 4H, CH_2).		176,4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,7$, C=O); 167,1 (C1); 135,9; 132,5; 129,3; 127,0 (6C, Ar); 118,1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 289,6$, CF_3); 99,0 (C2); 28,5 (CH_2); 22,2 (CH_2); 22,1 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 3,7$, C3); 21,0 (CH_2).	
11e 	13,17 (sa, 1H, NH); 7,5 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,5$, Ar); 7,02 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,5$, Ar); 2,56-2,38 (m, 4H, CH_2); 1,67-1,64 (m, 4H, CH_2).		176,4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33$, C=O); 166,9 (C1); 136,5; 132,3; 127,3; 120,3 (6C, Ar); 118,1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288,9$, CF_3); 99,0 (C2); 28,5 (CH_2); 22,2 (CH_2); 22,1 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 3,7$, C3); 21,0 (CH_2).	
11f 	13,18 (sa, 1H, NH); 7,69 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,7$, Ar); 6,88 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,2$, Ar); 2,56-2,39 (m, 4H, CH_2); 1,68-1,64 (m, 4H, CH_2).		176,4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,8$, C=O); 166,9 (C1); 138,3; 137,1; 127,5; 91,4 (6C, Ar); 118,1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 289,5$, CF_3); 99,1 (C2); 28,6 (CH_2); 22,2 (CH_2); 22,0 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 3,5$, C3); 21,0 (CH_2).	
12a 	13,79 (sa, 1H, NH); 7,19 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 7,9$, Ar); 6,98 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,2$, Ar); 2,61-2,56 (m, 4H, CH_2); 2,36 (s, 3H, Me); 1,76-1,62 (m, 6H, CH_2).		174,9 (C1); 173,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,0$, C=O); 136,9; 134,7; 129,8; 125,3 (6C, Ar); 118,6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288,7$, CF_3); 103,9 (C2); 30,7 (CH_2); 29,9 (CH_2); 28,2 (CH_2); 25,6 (CH_2); 25,4 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 3,1$, C3); 20,7 (Me);	
12b 	13,72 (sa, 1H, NH); 7,02 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 9,2$, Ar); 6,89 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 9,0$, Ar); 3,81 (s, 3H, OMe); 2,59-2,54 (m, 4H, CH_2); 1,74-1,61 (m, 6H, CH_2).		175,1 (C1); 173,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,9$, C=O); 158,5; 130,2; 126,8; 114,4 (6C, Ar); 118,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288,9$, CF_3); 103,8 (C2); 55,3 (OMe); 30,7 (CH_2); 29,9 (CH_2); 28,3 (CH_2); 25,6 (CH_2); 25,4 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 3,0$, C3).	

Tabela 04 – Dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para os compostos **10-12a-f**.
Continuação.

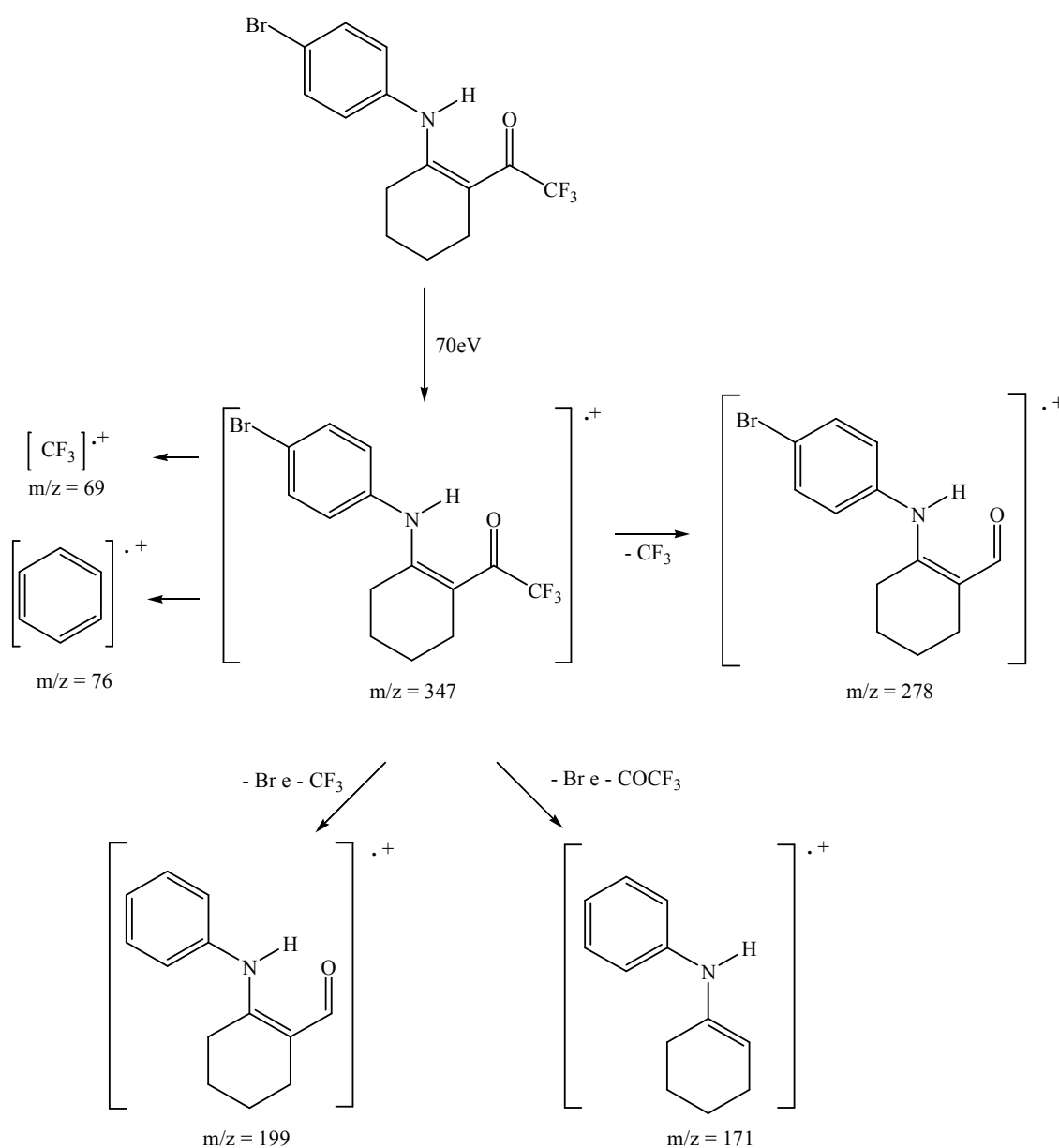
Composto	^1H NMR		^{13}C NMR	
	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{CF} (Hz)
12c 	13,74 (sa, 1H, NH); 8,27 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 9,0$, Ar); 7,22 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 9,0$, Ar); 2,72-2,57 (m, 4H, CH_2); 1,83-1,63 (m, 6H, CH_2).	176,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,5$, C=O); 172,4 (C1); 145,4; 143,5; 125,0; 124,9 (6C, Ar); 117,9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288,0$, CF_3); 106,7 (C2); 30,7 (CH_2); 30,1 (CH_2); 27,6 (CH_2); 25,5 (CH_2); 25,4 (C3).		
12d 	13,75 (sa, 1H, NH); 7,37 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,7$, Ar); 7,03 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,5$, Ar); 2,61-2,56 (m, 4H, CH_2); 1,77-1,62 (m, 6H, CH_2).	174,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,2$, C=O); 174,1 (C1); 136,1; 132,7; 129,5; 126,8 (6C, Ar); 118,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288,9$, CF_3); 104,7 (C2); 30,7 (CH_2); 30,0 (CH_2); 28,1 (CH_2); 25,6 (CH_2); 25,4 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 3,1$, C3).		
12e 	13,71 (sa, 1H, NH); 7,51 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,7$, Ar); 6,95 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,5$, Ar); 2,60-2,54 (m, 4H, CH_2); 1,76-1,59 (m, 6H, CH_2).	174,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,3$, C=O); 173,9 (C1); 136,5; 132,4; 127,1; 120,5 (6C, Ar); 118,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288,9$, CF_3); 104,7 (C2); 30,7 (CH_2); 30,0 (CH_2); 28,0 (CH_2); 25,6 (CH_2); 25,4 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 3,2$, C3).		
12f 	13,72 (sa, 1H, NH); 7,72 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,2$, Ar); 6,84 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8,5$, Ar); 2,60-2,58 (m, 4H, CH_2); 1,77-1,62 (m, 6H, CH_2).	174,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,4$, C=O); 173,9 (C1); 138,4; 137,3; 127,4; 91,6 (6C, Ar); 118,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288,7$, CF_3); 104,8 (C2); 30,8 (CH_2); 30,0 (CH_2); 28,1 (CH_2); 25,6 (CH_2); 25,4 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 3,0$, C3).		

^a Espectros de RMN à 200,13 MHz e 100,61 MHz, CDCl_3 como solvente e TMS como referência interna.

A espectrometria de massas dos compostos **10a-f**, **11a-f** e **12a-f** apresentaram uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70eV. Os principais fragmentos encontrados para a série de compostos são: o íon molecular, o sinal relativo

a perda do grupo trifluormetil ($M^+ - 69$), o sinal referente a perda do grupo trifluoracetil ($M^+ - 97$), o sinal relativo a perda do grupamento R e do grupo trifluormetil, o sinal referente a perda do grupo R e do trifluoracetil e o sinal relativo ao anel aromático (76). Alguns compostos desta série apresentam o sinal relativo ao grupo CF_3 (69), e em alguns pode-se observar o sinal relativo ao anel aromático substituído. O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **10a-f**, **11a-f** e **12a-f** está representado no Esquema 30 e pode ser observado no espectro de massas do composto **11e** (Figura 09). Os principais fragmentos encontrados para a série de compostos estão descritos na Tabela 05.

Esquema 30:



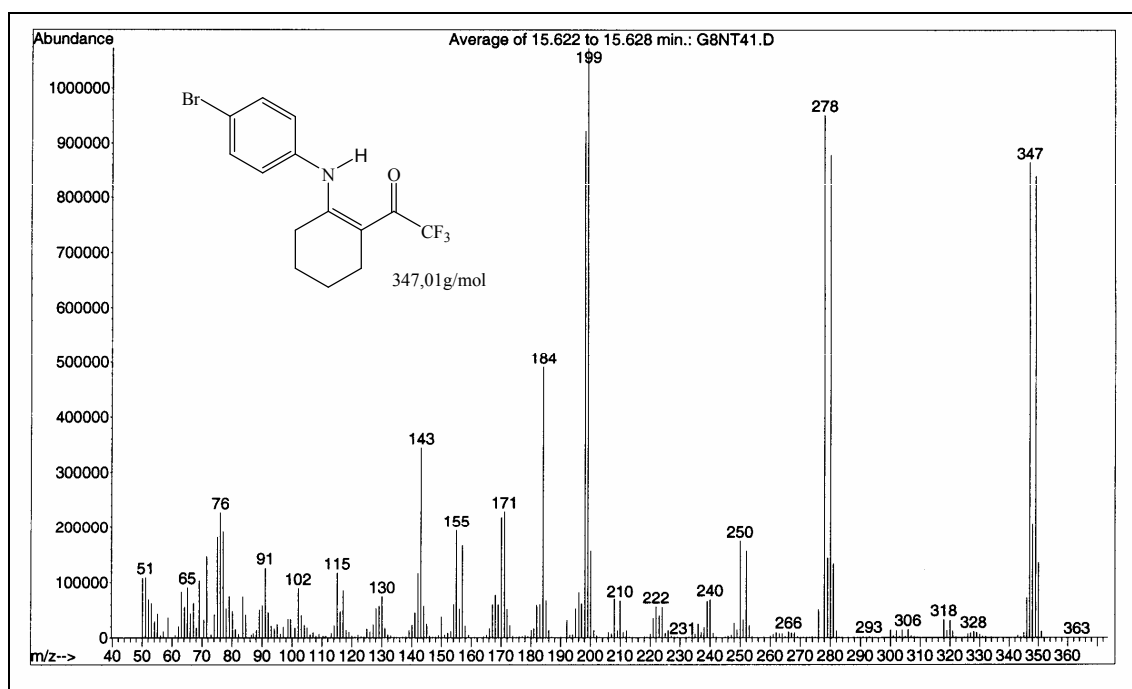


Figura 09 - Espectro de Massas do composto 2-trifluoracetil-1-(4-bromofenilamino)-cicloexeno (**11e**).

Tabela 05 - Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **10a-f**, **11a-f** e **12a-f** a uma energia de 70 eV.

	MS [m/z (%)]
10a	269 (M ⁺ , 43); 200 (100); 172 (9); 91 (17).
10b	285 (M ⁺ , 64); 216 (100); 187 (7); 158 (3); 173 (51); 77(8).
10c	300 (M ⁺ , 88); 231 (86); 203 (9); 185 (100); 156 (23); 76 (13).
10d	289 (M ⁺ , 58); 220 (100); 184 (13); 156 (8); 111 (11); 75 (9).
10e	333 (M ⁺ , 74); 264 (86); 236 (9); 184 (100); 156 (25); 76 (15).
10f	381 (M ⁺ , 69); 312 (26); 284 (8); 184 (100); 156 (27); 76 (30).
11a	283 (M ⁺ , 43); 214 (100); 199 (3); 186 (17); 172 (5); 91 (21).
11b	299 (M ⁺ , 99); 230 (100); 202 (32); 107 (13); 77 (19).
11c	314 (M ⁺ , 97); 245 (87); 217(31); 199 (100); 170 (30); 69 (85).
11d	303 (M ⁺ , 50); 234 (100); 206 (16); 111 (13); 75 (11).
11e	347 (M ⁺ , 81); 278 (88); 250 (16); 199 (100); 171(22); 76 (22).
11f	395 (M ⁺ , 96); 326 (36); 298 (14); 199 (100); 170 (28); 76 (39).

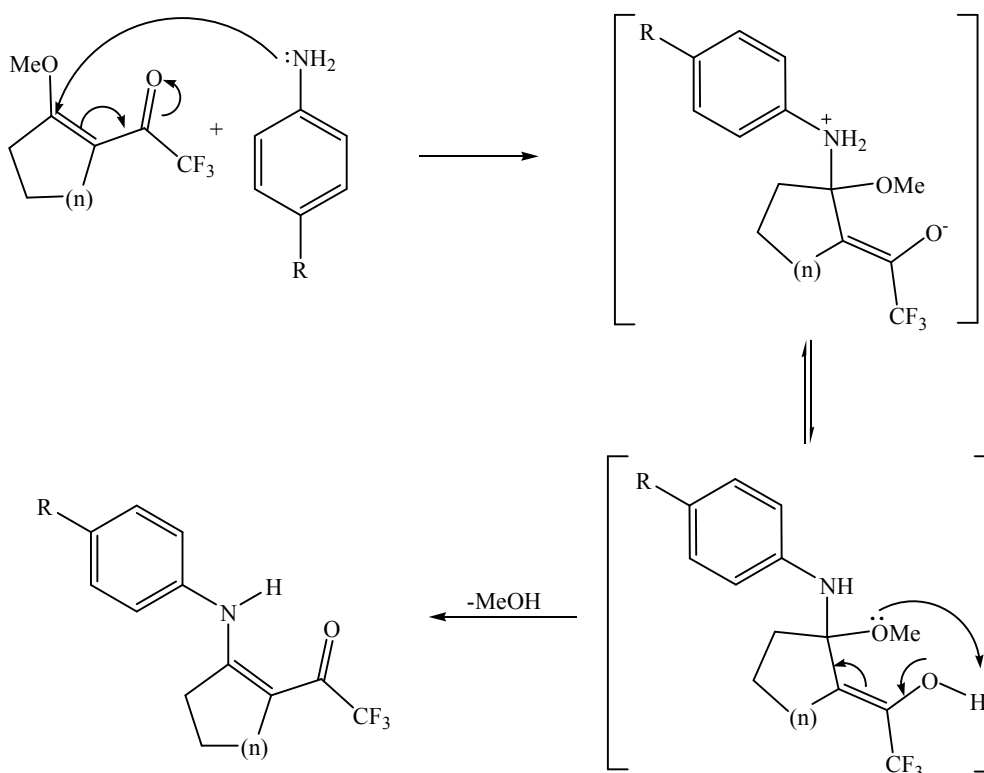
Tabela 05 - Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **10a-f**, **11a-f** e **12a-f** a uma energia de 70eV. Continuação.

	MS [m/z (%)]
12a	297 (M ⁺ , 55); 228 (100); 214 (2); 200 (33); 91 (45).
12b	313 (M ⁺ , 99); 244 (100); 216 (50); 122 (49); 108 (17).
12c	328 (M ⁺ , 100); 259 (88); 231 (37); 213 (64); 76 (25).
12d	317 (M ⁺ , 71); 248 (100); 220 (28); 111 (25); 75 (17).
12e	361 (M ⁺ , 77); 292 (69); 264 (21); 213 (42); 184 (100); 76 (32).
12f	409 (M ⁺ , 100); 340 (32); 312 (16); 213 (33); 184 (79); 76 (41).

3.4.3 Mecanismo proposto para a obtenção de 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-cicloalquenos **10-12a-f**

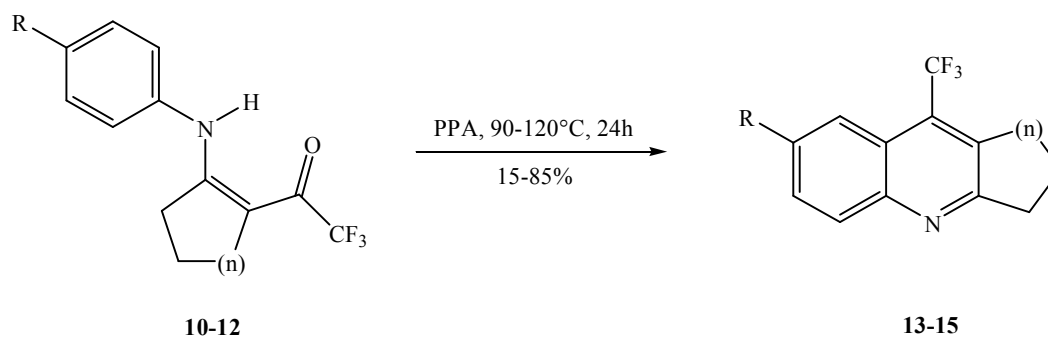
O mecanismo proposto para a síntese de 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-cicloalquenos **10a-f**, **11a-f** e **12a-f** (Esquema 31), sugere inicialmente, o ataque nucleofílico do nitrogênio da anilina ao carbono β de 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos, levando a um intermediário, que por eliminação de metanol forma o produto substituído desejado.

Esquema 31:



3.5 SÍNTESE DE TRIFLUORMETIL-CICLOALCA[*b*]QUINOLINAS (**13**) E (**15**) E TRIFLUORMETIL-1,2,3,4-TETRAIDROACRIDINAS (**14**)

As trifluormetil-cicloalca[*b*]quinolinas **13** e **15**, derivadas da ciclopentanona e cicloheptanona respectivamente, e trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridinas **14**, derivadas da ciclohexanona, foram sintetizadas através de uma reação de ciclização intramolecular dos 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-cicloalquenos **10-12** em meio PPA, conforme mostra o Esquema 32.

Esquema 32:

Composto	10,13a-f	11,14a-f	12,15a-f
n	1	2	3

	a	b	c	d	e	f
R	Me	OMe	NO ₂	Cl	Br	I

As condições reacionais foram determinadas inicialmente para a síntese da acridina **14e**, variando o tempo reacional na metodologia já apresentada por Bonacorso et al. para a ciclização de benzo[*h*]quinolinas⁶ e benzo[*c*]acridinas⁵². A variação das condições reacionais e os rendimentos obtidos estão apresentados na Tabela 06.

Tabela 06 - Condições reacionais para a otimização da síntese do composto **14e**

Reação	t (horas)	Rendimento
1	8	30%
2	16	43%
3	24	52%
4	48	35%
5	72	30%

A partir dos dados da Tabela 06 constata-se que a reação de número **3** a qual estudou a reação de ciclização intramolecular do composto **11e**, originando a tetraidroacridina **14e**. Esta reação quando executada em PPA, num tempo reacional de 24hs a temperatura de 110°C demonstrou fornecer uma melhor condição reacional, apresentando o melhor rendimento e possibilitando o isolamento do produto final **14e** com elevado grau de pureza. Ainda, testou-se outras condições reacionais, onde variou-se o ácido de Lewis, para a ciclização intramolecular dos 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-cicloalquenos **10-12a-f**. Inicialmente foi testado o uso de ácido trifluoracético, descrito por Hojo et al.⁵⁹ e, também o emprego de P₂O₅/POCl₃⁷², POCl₃⁷³ e irradiação de microondas. Em nenhuma destas reações o produto **14e** foi obtido, recuperando-se o material de partida ou ocorreu a formação de subprodutos.

Então, após vários testes para a obtenção da série de compostos **14** determinou-se que a melhor metodologia foi aquela desenvolvida por Bonacorso et al.⁶, a qual utiliza PPA sem solvente, tempo reacional de 24 horas a uma temperatura de aproximadamente 110°C. Vale ressaltar que a mesma metodologia de otimização também foi utilizada para os compostos **13e** (carbociclo de 5 membros) e **15e** (carbociclo de 7 membros) mas, nenhuma das outras condições testadas apresentou melhores resultados, ou seja, a reação de número 3 demonstrou ser o procedimento mais eficiente.

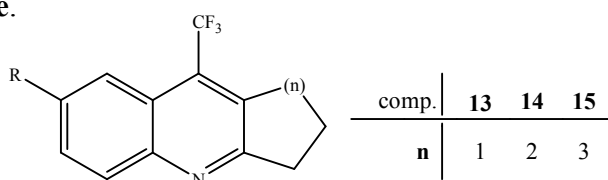
Ao observar a tabela 07 nota-se, em geral, um baixo rendimento para a maioria dos compostos que foram submetidos a ciclização intramolecular. Percebeu-se que não foi possível a obtenção dos compostos **13b-f** derivados do carbociclo de 5 membros, obtendo-se apenas o composto **13a e** com baixo rendimento. Rendimentos um pouco melhores ficaram para a síntese das tetraidroacridinas **14a,b,d,e** (derivadas do carbociclo de 6 membros). Entretanto, não foi observado a ciclização intramolecular para os compostos 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-cicloexenos **11c e 11f**. As ciclizações

que resultaram no isolamento de ciclohepta[*b*]quinolinas **15a,c,d,e** também apresentaram baixos rendimentos, não sendo possível conseguir a ciclização de 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-cicloheptenos **12b e 12f**.

3.5.1 Purificação dos compostos **13a, 14a,b,d,e** e **15a,c,d,e**

Os compostos **13a, 14a, 14b, 14d, 14e, 15a, 15c, 15d** e **15e**, após serem isolados do meio reacional (ver parte experimental), foram recristalizados em etanol, na forma de sólidos de cor esbranquiçada, alguns variando a cor mais escura. As propriedades físicas, fórmula e peso molecular, rendimento e análise elementar para os compostos **13-15** obtidos estão descritos na Tabela 07.

Tabela 07 - Rendimento, ponto de fusão e análise elementar para os compostos **13a, 14a,b,d,e** e **15a,c,d,e**.



Composto	R	Rend. (%) ^a	Fórmula Molecular PM (g/mol)	PF (°C) ^b	Análise Elementar (%) ^c		
					Calculado/	Experimental	
					C	H	N
13a	Me	25	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N (251,09)	77-78	66,93	4,81	5,57
					66,20 ^c	4,66	4,69 ^c
14a	Me	85	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N (265,11)	63-65	67,91	5,32	5,28
					67,60	4,92	4,09 ^c
14b	OMe	20	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ NO (281,1)	147-149	64,05	5,02	4,98
					64,12	4,74	4,67
14d	Cl	40	C ₁₄ H ₁₁ ClF ₃ N (285,05)	131-133	58,86	3,88	4,90
					58,44	3,81	5,98 ^c
14e	Br	52	C ₁₄ H ₁₁ BrF ₃ N (329,0)	133-134	50,93	3,36	4,24
					50,92	3,17	4,17

^a Rendimentos dos produtos recristalizados. ^b Os pontos de fusão não foram corrigidos. ^c C, H, N = ± 0,4 exceto para **13a** (C± 0,7 e N± 0,88), **14a** (N± 1,2), **14d** (N± 1,1), **15a** e **15c** (N± 0,9), **15e** (N± 1,1).

Tabela 07 - Rendimento, ponto de fusão e análise elementar para os compostos **13a**, **14a,b,d,e** e **15a,c,d,e**. Continuação.

Composto	R	Rend. (%) ^a	Fórmula Molecular PM (g/mol)	PF (°C) ^b	Análise Elementar (%) ^c		
					Calculado/	Experimental	
					C	H	N
15a	Me	30	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N (279,12)	92-94	68,80	5,77	5,01
					69,01	5,65	4,08 ^c
15c	NO ₂	15	C ₁₅ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂ (310,09)	141-143	58,07	4,22	9,03
					57,74	3,89	8,08 ^c
15d	Cl	15	C ₁₅ H ₁₃ ClF ₃ N (299,07)	133-135	60,11	4,37	4,67
					59,71	4,34	4,58
15e	Br	20	C ₁₅ H ₁₃ BrF ₃ N (343,02)	138-140	52,35	3,81	4,07
					52,12	3,50	2,94 ^c

^a Rendimentos dos produtos recristalizados. ^b Os pontos de fusão não foram corrigidos. ^c C, H, N = ± 0,4 exceto para **13a** (C± 0,7 e N± 0,88), **14a** (N± 1,2), **14d** (N± 1,1), **15a** e **15c** (N± 0,9), **15e** (N± 1,1).

No sentido de encontrar uma explicação para os baixos rendimentos para as reações de ciclização intramolecular, novamente cálculos de AM1 foram utilizados. Estes cálculos demonstraram que os ângulos diedros, para a seqüência de átomos do sistema conjugado C=C-C-O, que eram de 24,82°, 35,45° e 72,81° para os compostos 2-trifluoracetilmetoxiciclopenteno (**7**), 2-trifluoracetilmetoxicicloexeno (**8**) e 2-trifluoracetilmetoxiciclohepteno (**9**), respectivamente, agora, para conformações de menor energia para os 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-ciclopentenos (**10a-f**), 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-cicloexeno (**11a-f**) e 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-cicloheptenos (**12a-f**) apresentaram ângulos médios de 1°, 3° e 12° respectivamente, sugerindo que para seqüência de átomos do sistema conjugado C=C-C-O apresenta uma maior planaridade, provavelmente devido a ligação PhNH---O=C, confirmada por RMN de ¹H.

Cálculos de AM1 sugerem que estas moléculas não apresentam uma conformação adequada para uma ciclização intramolecular. Apesar da temperatura reacional empregada, notou-se uma dificuldade para as ciclizações, uma vez que precisaríamos no complexo ativado moléculas em uma conformação não planar para favorecer a ciclização intramolecular. Além disso, devido aos grupos R estarem em

posição *para* não se esperaria um efeito eletrônico pronunciado, uma vez que seriam os carbonos *orto* ao nitrogênio nas anilinas que deveriam atacar o carbono carbonílico exocíclico. Deduz-se então, que o par de elétrons π do nitrogênio da anilina seria o maior responsável pelo aumento da densidade eletrônica nos respectivos carbonos *orto* em relação a ele.

Com base nestas observações, procurou-se verificar a influência do tamanho do carbociclo no rendimento destas reações. Pode-se observar que para a maioria dos intermediários acíclicos **10** (anel de 5 membros), não foi possível a ciclização intramolecular, não sendo possível a obtenção dos compostos **13b,c,d,e,f**. Este fato, evidencia que a maior rigidez deste anel poderia dificultar a ciclização intramolecular, pois este anel não conseguiria fornecer uma conformação adequada para ocorrer a reação.

A análise dos resultados obtidos, também nos permitiu observar que os efeitos de ativação ou desativação induzida pelos substituintes “R” do anel aromático não demonstraram grande influência nestas reações, não sendo possível encontrar uma correlação com os rendimentos obtidos. Já para os compostos das séries **14** (anel de 6 membros) e **15** (anel de 7 membros), observa-se uma maior facilidade de ciclização relativa aos intermediários **11** e **12**, podendo ser também devido a uma maior liberdade conformacional necessária para efetivar a ciclização. Finalmente, observou-se que os compostos **13f**, **14f** e **15f** não puderam ser obtidos, devido principalmente a facilidade de ruptura da ligação carbono-iodo comprovadas através da formação de um sólido prateado, ao longo da reação, no condensador de refluxo.

3.5.2 Identificação dos compostos **13a**, **14a,b,d,e** e **15a,c,d,e**.

A elucidação estrutural dos compostos **13-15** foi feita através de dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, DEPT 135, 2D HETCORR, 2D COLOQ e por CG-MS acoplada ao Espectrômetro de Massas. O espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (Figura. 10), para o composto **14e** apresentou dois dubletos em 8,11 e 7,98 e um multipletos em 7,76 referente aos três hidrogênios aromáticos. Dois multipletos na região de 1,85-1,99 e 3,04-3,15 referente as quatro metilenas carbocíclicas.

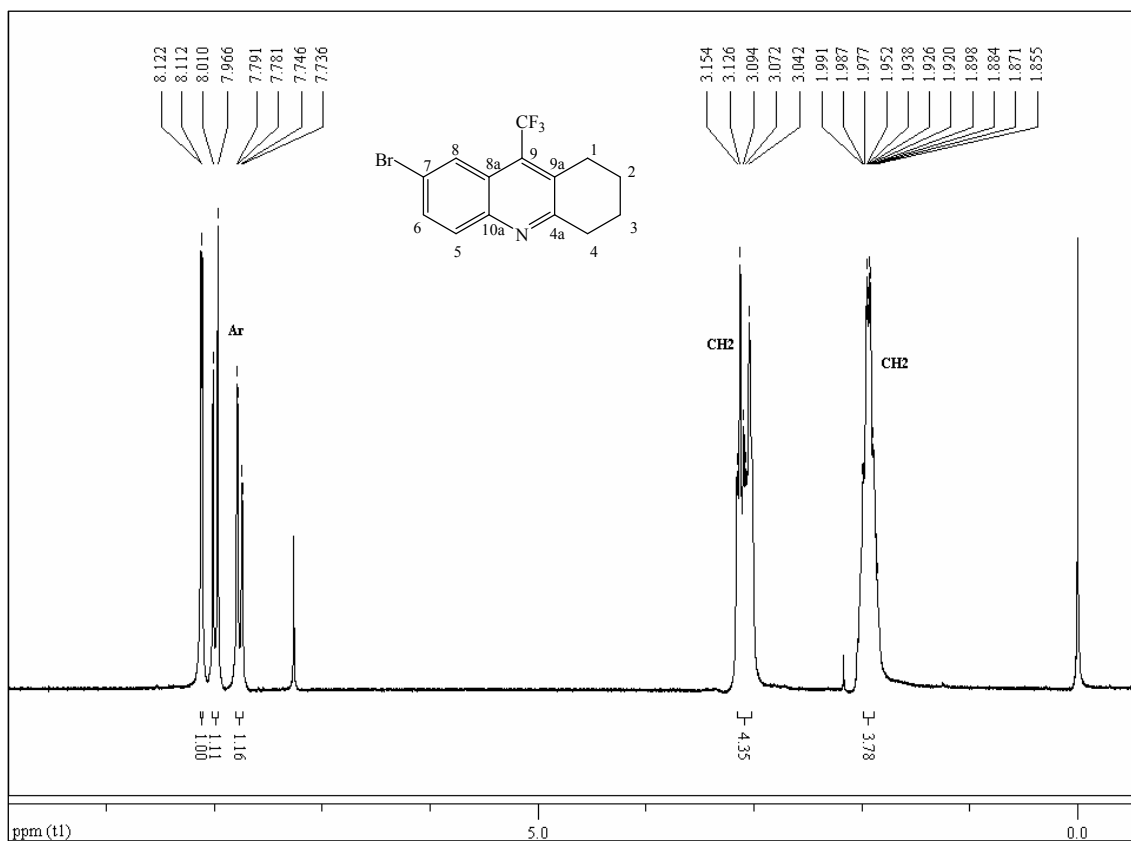


Figura 10 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do composto 7-bromo-9-trifluorometil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**14e**) em CDCl_3 .

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **14e** em CDCl_3 (Figura 11) apresentou um quarteto em 142,5 ppm correspondente ao C9 com $^2J_{\text{C-F}} = 32,0$ Hz, os sinais dos carbonos aromáticos em 143,7 (C4a); 142,5 (C10a); 132,5 (C6); 132,1 (C5); 129,4 (C9a); 128,4 (C8a); 125,0 (C8) e 122,8 (C7), um quarteto em 122,0 ppm referente ao carbono do CF_3 com $^1J_{\text{C-F}} = 276,9$ Hz. Os sinais das metilenas carbocíclicas em 25,8 (C4); 21,7 (C2); 21,4 (C3) e o quarteto em 24,8 ppm referente ao C1, que acopla com os três átomos de flúor, com $^4J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz.

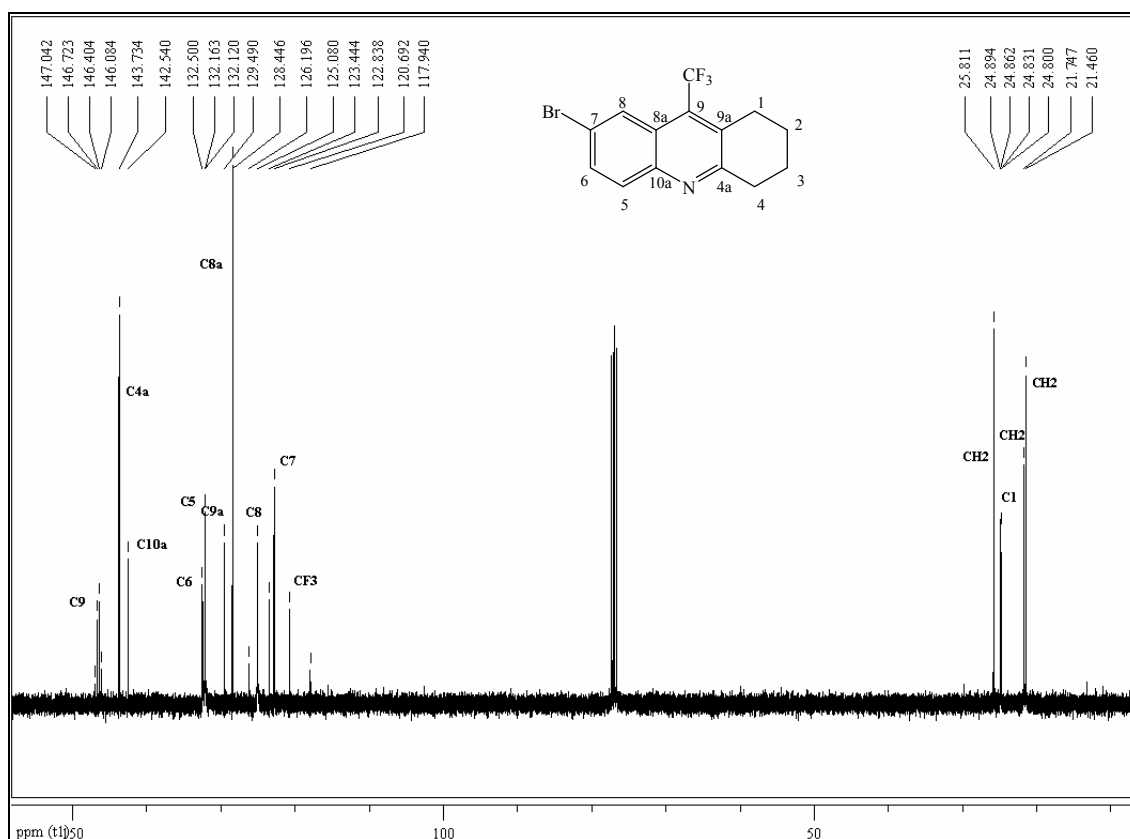


Figura 11 - Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 7-bromo-9-trifluorometil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**14e**) em CDCl_3 .

O espectro de DEPT 135 (Figura 12) mostrou os três sinais referentes aos CH aromáticos 132,5 ppm (C6), 132,1 ppm (C5) e 125,0 ppm (C8), os carbonos metilênicos C1, C2, C3 e C4 aparecem em fase invertida em campo mais alto, sendo que o C1 aparece como um quarteto com $^4J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz em 24,8 ppm.

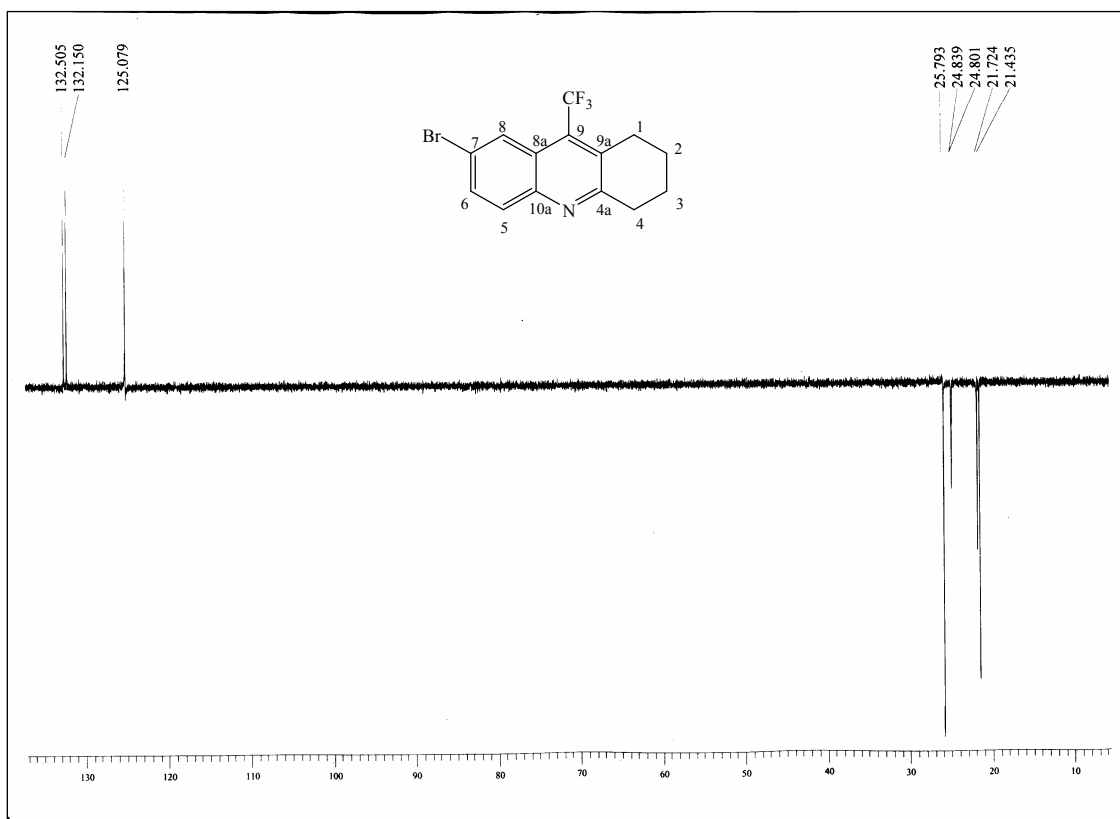


Figura 12 - Espectro de DEPT 135 a 100,61 MHz do composto 7-bromo-9-trifluorometil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**14e**) em CDCl₃.

A atribuição dos deslocamentos químicos do composto **14e** foi realizada por RMN 2D HETCORR (Figura 13 e 14) e 2D COLOQ (Figura 15 e 16). As correlações diretas hidrogênio-carbono para este composto e observadas no espectro de 2D HETCORR estão descritas na Tabela 08.

Tabela 08 - Correlações $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ observadas no espectro HETCORR do composto **14e**.

δ RMN ^{13}C {H} (ppm)	δ RMN ^1H (ppm)
146,5	- ^a
143,7	- ^a
142,5	- ^a
132,5	7,79-7,73
132,1	8,01-7,96
129,4	- ^a
128,4	8,12-8,11
125,0	- ^a
122,0	- ^a
122,8	- ^a
25,8	3,15-3,04
24,8	3,15-3,04
21,7	1,99-1,85
21,4	1,99-1,85

^a Carbonos não hidrogenados.

Para o composto **14e** inicialmente foram atribuídos os sinais de carbonos que apresentavam acoplamento com o átomo de flúor, com uma, duas e quatro ligações de distância. O sinal em 24,8 ppm com $^4J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz é relativo ao C1, o sinal em 122,0 ppm com $^1J_{\text{C-F}} = 276,9$ Hz é relativo ao carbono do grupo CF_3 e o sinal em 146,5 ppm, com $^2J_{\text{C-F}} = 32,0$ Hz corresponde ao C9. Com base nesta atribuição inicial, foi observado o espectro de 2D COLOQ, o qual possibilita a observação dos acoplamentos à duas, três e quatro ligações entre os átomos de carbono e hidrogênio. O hidrogênio H6 acopla com os carbonos C10a (142,5 ppm), C5 (132,1 ppm) e C8 (125,0 ppm). O hidrogênio H5 acopla com C6 (132,5 ppm) e C7 (128,4 ppm). O H8 acopla com o C4a (143,7 ppm), C10a (142,5 ppm) e C6 (132,5 ppm). Os carbonos diretamente ligados ao átomo de nitrogênio, C10a e C4a, foram atribuídos pelo acoplamento do sinal em 142,5 ppm com o hidrogênio correspondente a H6 (7,73-7,79 ppm) e H8 (8,11 ppm), e do acoplamento do sinal em 143,7 ppm com o hidrogênio correspondente a H8 (8,11 ppm) respectivamente.

Os carbonos não hidrogenados C7, C8a e C9a foram atribuídos pelo acoplamento de C7 com H5, de C8a em campo mais baixo que C9a, não mostrando ambos acoplamento a longa distância com os hidrogênios vizinhos.

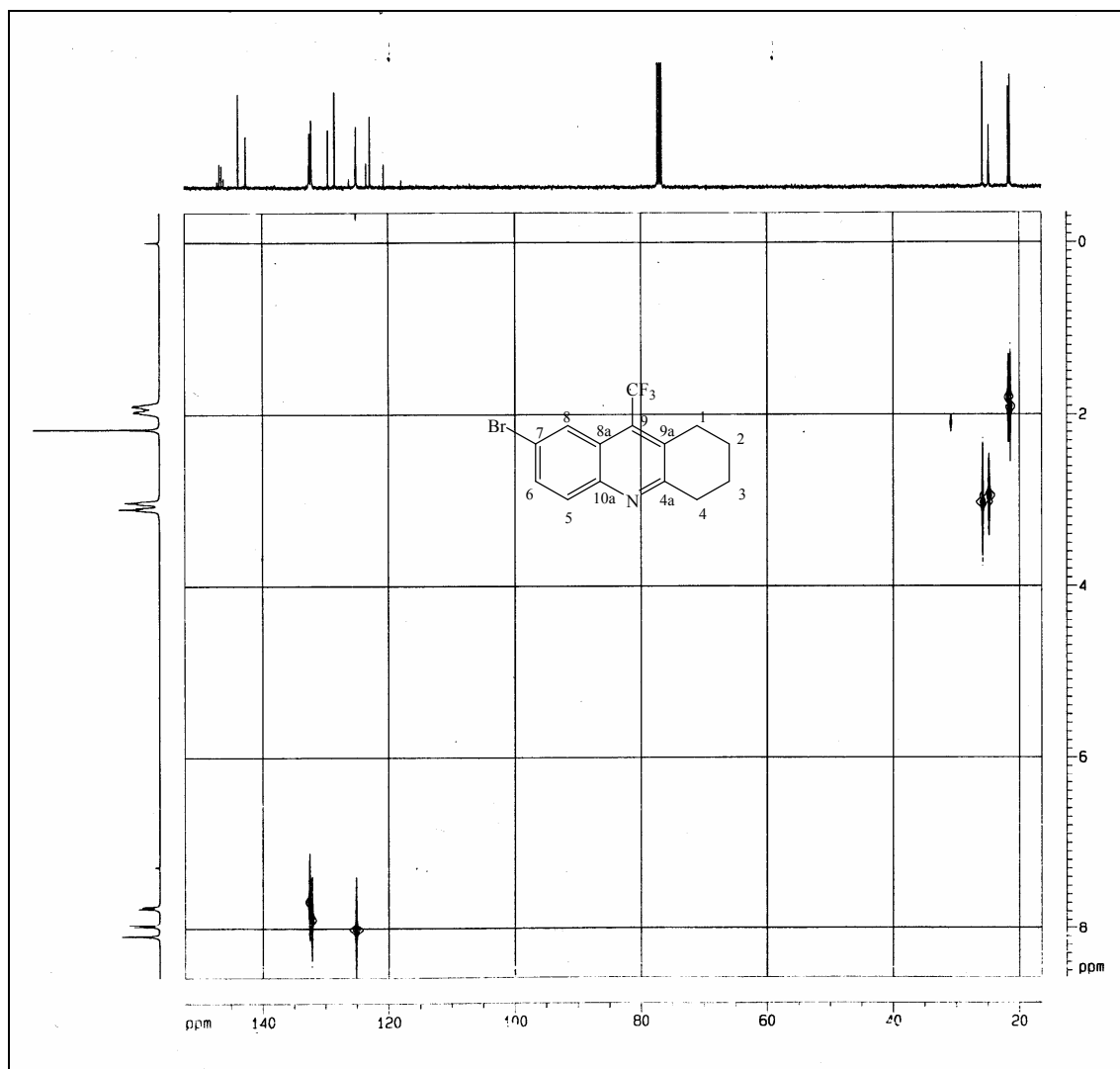


Figura 13 – Espectro de RMN 2D HETCOR a 100,61 MHz do composto 7-bromo-9-trifluorometil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**14e**) em CDCl_3 .

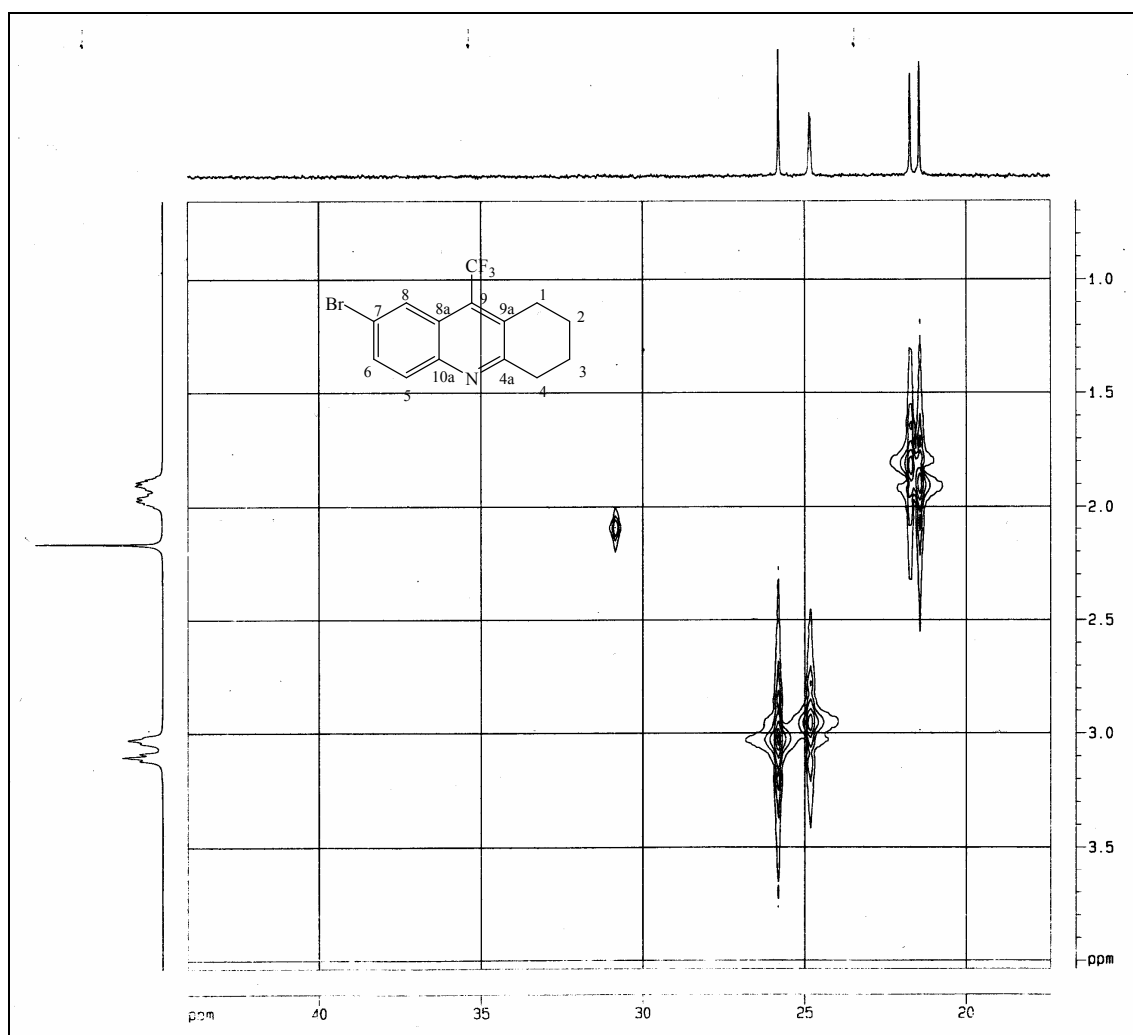


Figura 14 – Expansão do espectro de 2D HETCORR do composto (**14e**).

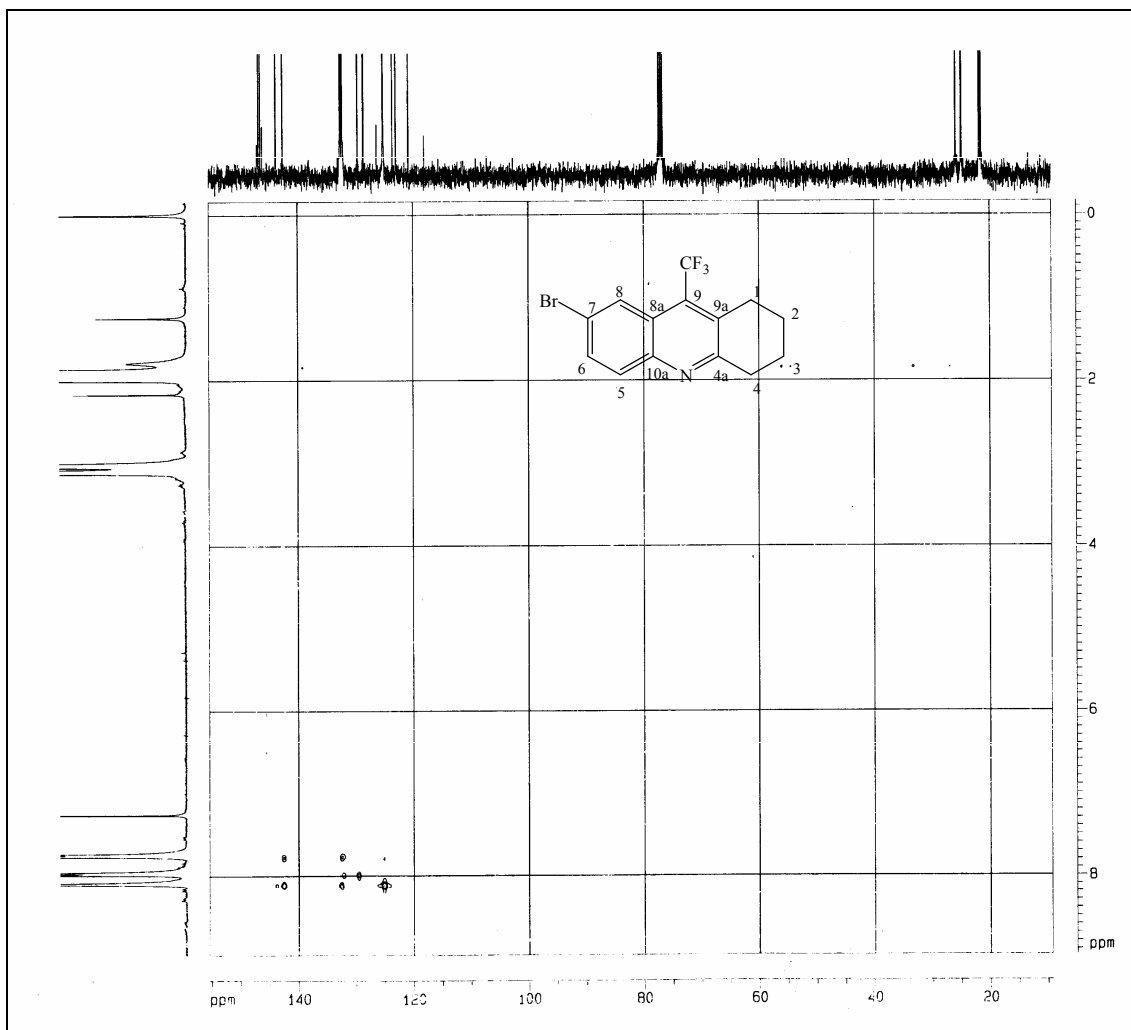


Figura 15 – Espectro de RMN 2D COLOC a 100,61 MHz do composto 7-bromo-9-trifluorometil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**14e**) em CDCl₃.

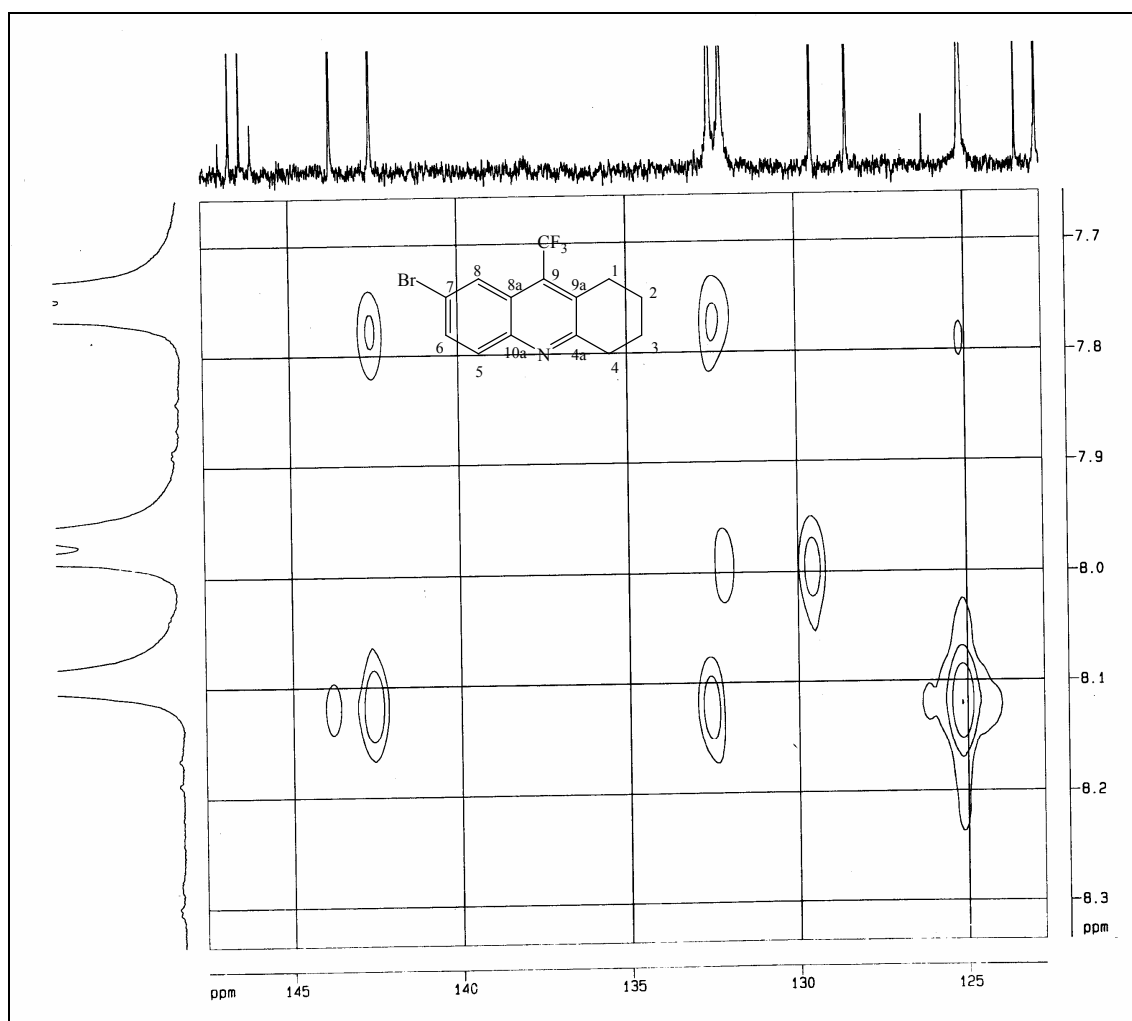
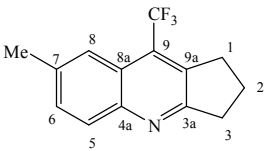
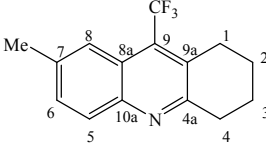
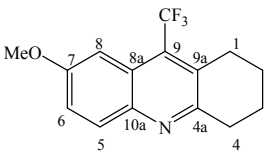
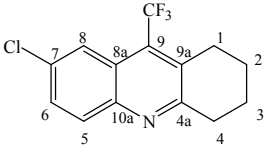


Figura 16 – Expansão do espectro de 2D COLOQ do composto (**14e**).

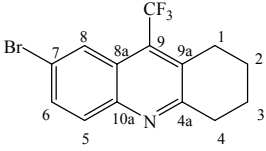
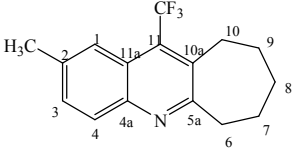
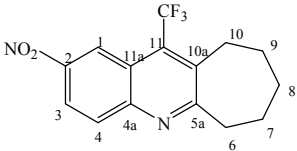
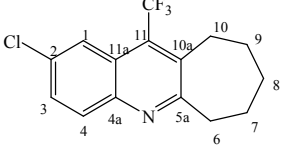
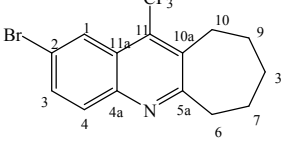
A variação dos deslocamentos químicos nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ encontrados para os demais compostos, ocorre devido ao efeito dos substituintes R e a variação do tamanho do carbociclo nos compostos. A Tabela 09 mostra os dados de RMN de ^1H e ^{13}C , respectivamente, para os compostos **13a**, **14a,b,d,e** e **15a,c,d,e**, atribuídos por analogia aos resultados encontrados para o composto **14e**. Os demais espectros dos compostos, encontram-se no Anexo 1 e 2, todos foram realizados em CDCl_3 .

Tabela 09 - Dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para os compostos **13a**, **14a,b,d,e** e **15a,c,d,e**.

Composto	^1H NMR		^{13}C NMR	
	δ (ppm)	$J_{\text{H-H}}$ (Hz)	δ (ppm)	$J_{\text{C-F}}$ (Hz)
13a 	7,95 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 8,5$, Ar); 7,84 (s, 1H, Ar); 7,51 (dd, 1H, $J_{\text{H-H}} = 1,5$, Ar); 3,33- 3,28 (m, 2H, CH_2); 3,18- 3,14 (m, 2H, CH_2); 2,54 (s, 3H, Me); 2,22-2,16 (m, 2H, CH_2).	167,1 (C3a); 146,6 (C4a); 136,9 (C7); 133,8 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2,5$, C8); 131,1 (C6); 129,0 (C5); 128,1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,08$, C9); 124,6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 276,4$, CF_3); 122,9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,0$, C8a); 122,1 (C9a); 34,1 (CH_2); 31,1 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 3,0$, C1); 22,8 (CH_2); 21,9 (Me).		
14a 	7,89-7,85 (m, 2H, Ar); 7,47 (d, 1H, Ar); 3,17-3,11 (m, 4H, CH_2); 2,50 (s, 3H, Me); 1,95-1,81 (m, 4H, CH_2).	158,2 (C4a); 145,2 (C10a); 136,8 (C7); 131,1 (C5); 130,4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 28,9$, C9); 130,3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 1,8$, C8); 125,2 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ $= 278,8$, CF_3); 126,6 (C6); 122,9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4,9$, C8a); 122,7 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 1,4$, C9a); 34,3 (CH_2); 27,1 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 4,9$, C1); 22,6 (CH_2) 22,1 (CH_2); 21,9 (Me).		
14b 	8,04 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 9,2$, Ar); 7,35 (dd, 1H, $J_{\text{H-H}} = 2,5$, Ar); 7,15 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 2,5$, Ar) 3,9 (s, 3H, OMe); 3,14- 3,01 (m, 4H, CH_2); 2,00- 1,87 (m, 4H, CH_2).	159,0 (C7); 143,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} =$ 31,4, C9); 142,6 (C4a); 139,7 (C10a); 131,8 (C9a); 129,4 (C8a); 127,5 (C5); 122,4 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ $= 276,0$, CF_3); 121,3 (C6); 100,4 (C8); 55,3 (OMe); 25,8 (CH_2); 24,8 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 3,0$, C1); 21,8 (CH_2); 21,6 (CH_2).		
14d 	8,06 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 8,7$, Ar); 7,93 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 2,0$, Ar); 7,63 (dd, 1H, $J_{\text{H-H}} = 2,15$, Ar); 3,15-3,03 (m, 4H, CH_2); 1,98-1,90 (m, 4H, CH_2).	146,4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,0$, C9); 143,8 (C4a); 142,3 (10a); 134,4 (C7); 132,1 (C6); 129,9 (C5); 129,1 (9a); 128,4 (C8a); 122,0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 276,9$, CF_3); 121,7 (C8); 30,8 (CH_2); 25,8 (CH_2); 24,8 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 3,1$, C1); 21,7 (CH_2).		

^a Espectros de RMN a 200,13 MHz e 100,61 MHz, CDCl_3 como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 09 - Dados espectrais de RMN ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para os compostos **13a**, **14a,b,d,e** e **15a,c,d,e**. Continuação.

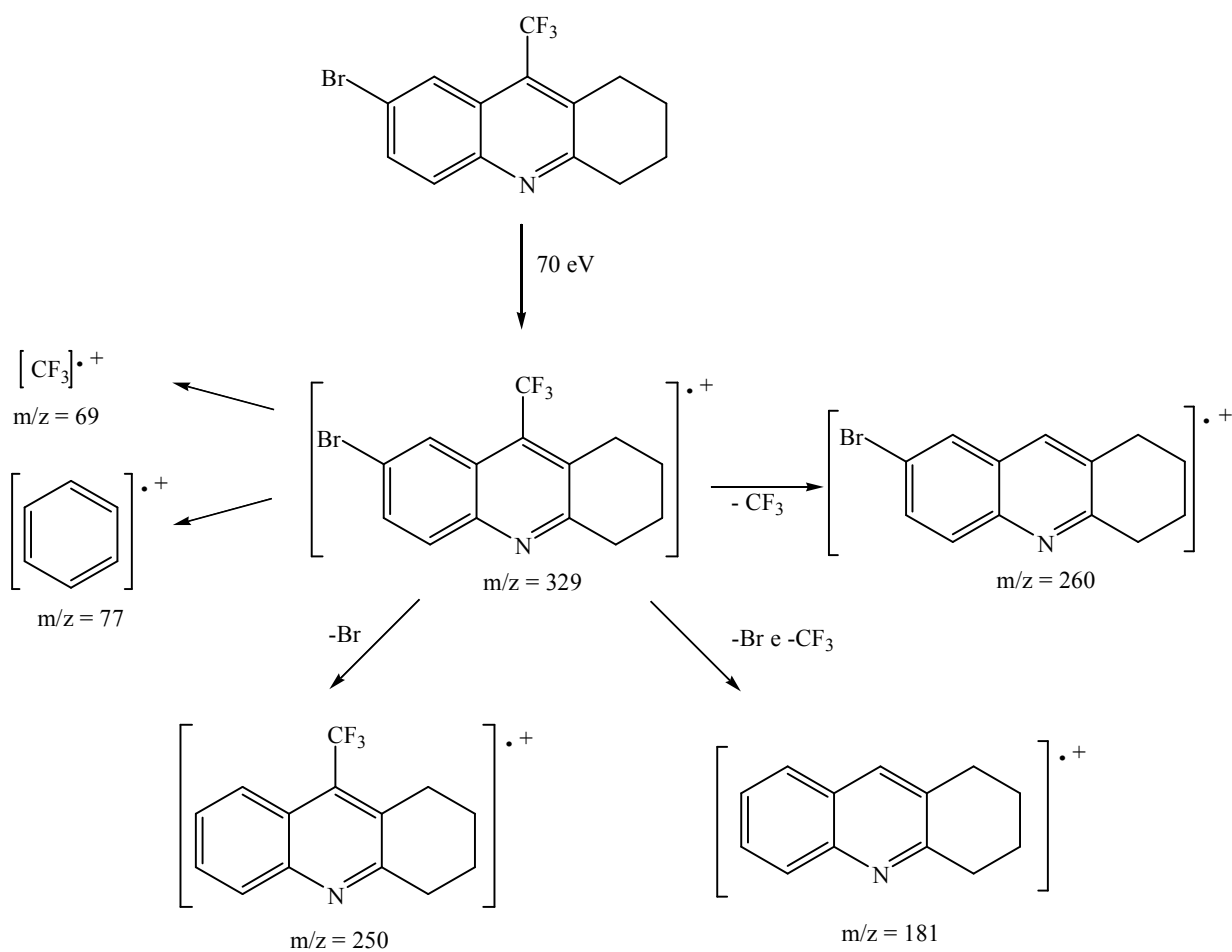
Composto	^1H NMR		^{13}C NMR	
	δ (ppm)	$J_{\text{H-H}}$ (Hz)	δ (ppm)	$J_{\text{C-F}}$ (Hz)
<p>14e</p> 	8,11 (d, 1H, $J_{\text{H-H}}=2,0$, Ar); 7,98 (d, 1H, $J_{\text{H-H}}=8,7$, Ar); 7,76 (dd, 1H, $J_{\text{H-H}}=2,0$, Ar); 3,15-3,04 (m, 4H, CH ₂); 1,99-1,85 (m, 4H, CH ₂).	146,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,0$, C9); 143,7 (C4a); 142,5 (C10a); 132,5 (C6); 132,1 (C5); 129,4 (C9a); 128,4 (C8a); 125,0 (C8); 122,0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 276,9$, CF ₃); 122,8 (C7); 25,8 (CH ₂); 24,8 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 3,0$, C1); 21,7 (CH ₂); 21,4 (CH ₂).		
<p>15a</p> 	7,95-7,91 (m, 2H, Ar); 7,50 (d, 1H, $J_{\text{H-H}}=8,5$, Ar); 3,30-3,28 (m, 2H, CH ₂); 3,11-3,10 (m, 2H, CH ₂); 2,54 (s, 1H, Me); 1,90-1,81 (m, 6H, CH ₂).	164,1 (C5a); 144,9 (C4a); 136,9 (C2); 136,0 (C10a); 130,8 (C3); 129,7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,6$, C11); 129,1 (C4); 125,1 (q, $^1J_{\text{C-F}} =$ 278,3, CF ₃); 122,9 (q, $^4J_{\text{C-F}} =$ 5,5, C1); 122,7 (C11a); 39,2 (CH ₂); 30,9 (CH ₂); 29,9 (q, $^4J_{\text{C-F}}$ = 4,0, C10); 27,5 (CH ₂); 26,7 (CH ₂); 22,1 (Me).		
<p>15c</p> 	9,12 (d, 1H, $J_{\text{H-H}}=2,0$, Ar); 8,47 (dd, 1H, $J_{\text{H-H}}=2,0$, Ar); 8,30 (d, 1H, $J_{\text{H-H}}=9,2$, Ar); 3,46-3,41 (m, 2H, CH ₂); 3,23-3,18 (m, 2H, CH ₂); 2,01-1,93 (m, 2H, CH ₂); 1,84-1,75 (m, 6H, CH ₂).	154,8 (C5a); 148,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} =$ 31,9, C11); 146,9 (C4a); 146,8 (C2); 135,3 (C10a); 132,7 (C3); 126,6 (C11a); 122,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} =$ 277,0, CF ₃); 122,4 (C4); 120,2 (C1); 31,3 (CH ₂); 28,4 (q, $^4J_{\text{C-F}}$ = 4,0, C10); 28,3 (CH ₂); 25,8 (CH ₂); 25,6 (CH ₂).		
<p>15d</p> 	8,13-8,09 (m, 2H, Ar); 7,66 (dd, 1H, $J_{\text{H-H}} = 2,0$, Ar); 3,31-3,12 (m, 4H, CH ₂); 1,93-1,65 (m, 6H, CH ₂).	151,3 (C5a); 145,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} =$ 31,4, C11); 143,3 (C4a); 134,4 (C2); 134,2 (C3); 132,3 (C4); 130,0 (C10a); 128,1 (C11a); 122,2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 276,6$, CF ₃); 122,1 (C1); 31,3 (CH ₂); 30,8 (CH ₂); 28,3 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2,8$, C10); 25,9 (CH ₂); 25,5 (CH ₂).		
<p>15e</p> 	8,28 (d, 1H, $J_{\text{H-H}}=1,8$, Ar); 8,03 (d, 1H, $J_{\text{H-H}}=9,0$, Ar); 7,79 (dd, 1H, $J_{\text{H-H}} = 1,9$, Ar); 3,31-3,25 (m, 2H, CH ₂); 3,17-3,12 (m, 2H, CH ₂); 1,93-1,88 (m, 2H, CH ₂); 1,75-1,70 (m, 4H, CH ₂).	151,2 (C5a); 145,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} =$ 31,4, C11); 143,6 (C4a); 134,2 (C3); 132,6 (C4); 132,4 (C10a); 128,6 (C11a); 122,2 (q, $^1J_{\text{C-F}} =$ 276,6, CF ₃); 125,5 (C1); 122,8 (C2); 31,3 (CH ₂); 28,3 (q, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3,0, C10); 27,8 (CH ₂); 26,0 (CH ₂); 25,6 (CH ₂).		

^a Espectros de RMN a 200,13 MHz e 100,61 MHz, CDCl₃ como solvente e TMS como referência interna.

Os espectros de massas dos compostos **13a**, **14a,b,d,e** e **15a,c,d,e**, apresentaram alguns fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos ionizados para a maioria da série de compostos **13-15** obtidos são o íon molecular e o pico relativo a perda do grupo trifluormetil ($M^+ - 69$). Alguns compostos desta série apresentam o sinal relativo ao grupo CF_3 (69), em outros pode-se observar o sinal relativo a perda do CF_3 e do grupamento R, também encontra-se o sinal referente apenas a perda do substituinte R. Também percebe-se o sinal do anel aromático com o grupo R e por fim também o sinal apenas de uma fenila.

O provável mecanismo de fragmentação dos compostos obtidos **13a**, **14a,b,d,e** e **15a,c,d,e** está representado no Esquema 33 e pode ser observado no espectro de massas do composto **14e** (Figura 17). Os principais fragmentos encontrados para a série de compostos estão descritos na Tabela 10.

Esquema 33:



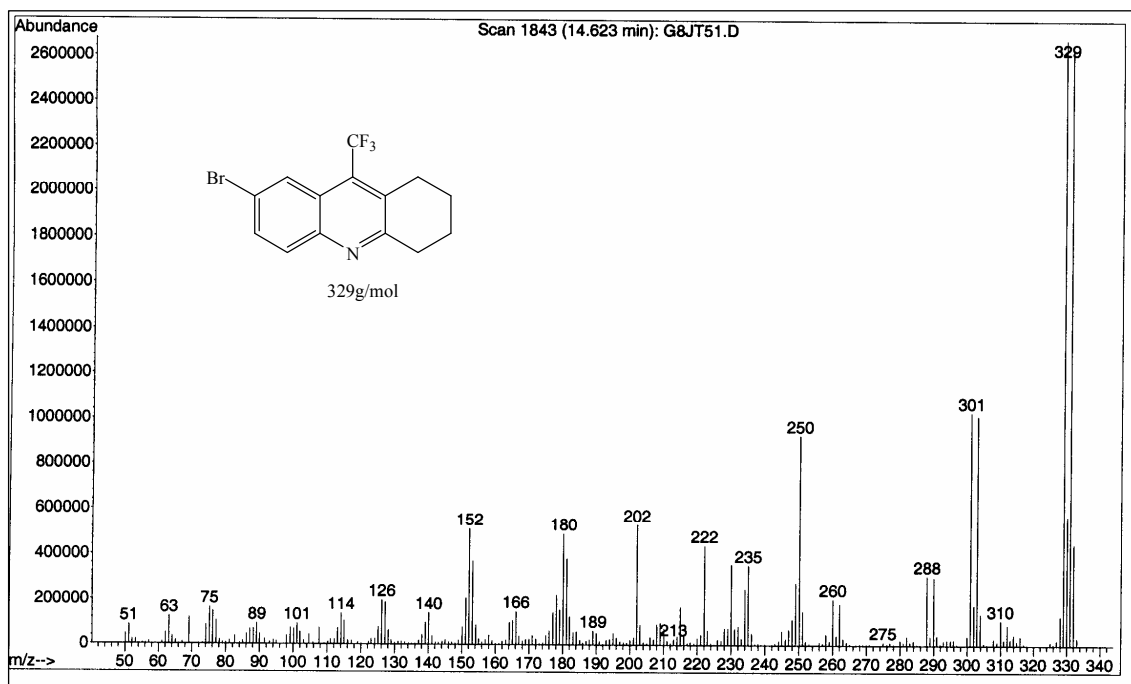


Figura 17 - Espectro de Massas do composto 7-bromo-9-trifluorometil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**14e**).

Tabela 10 - Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **13a**, **14a,b,d,e** e **15a,c,d,e** a uma energia de 70 eV.

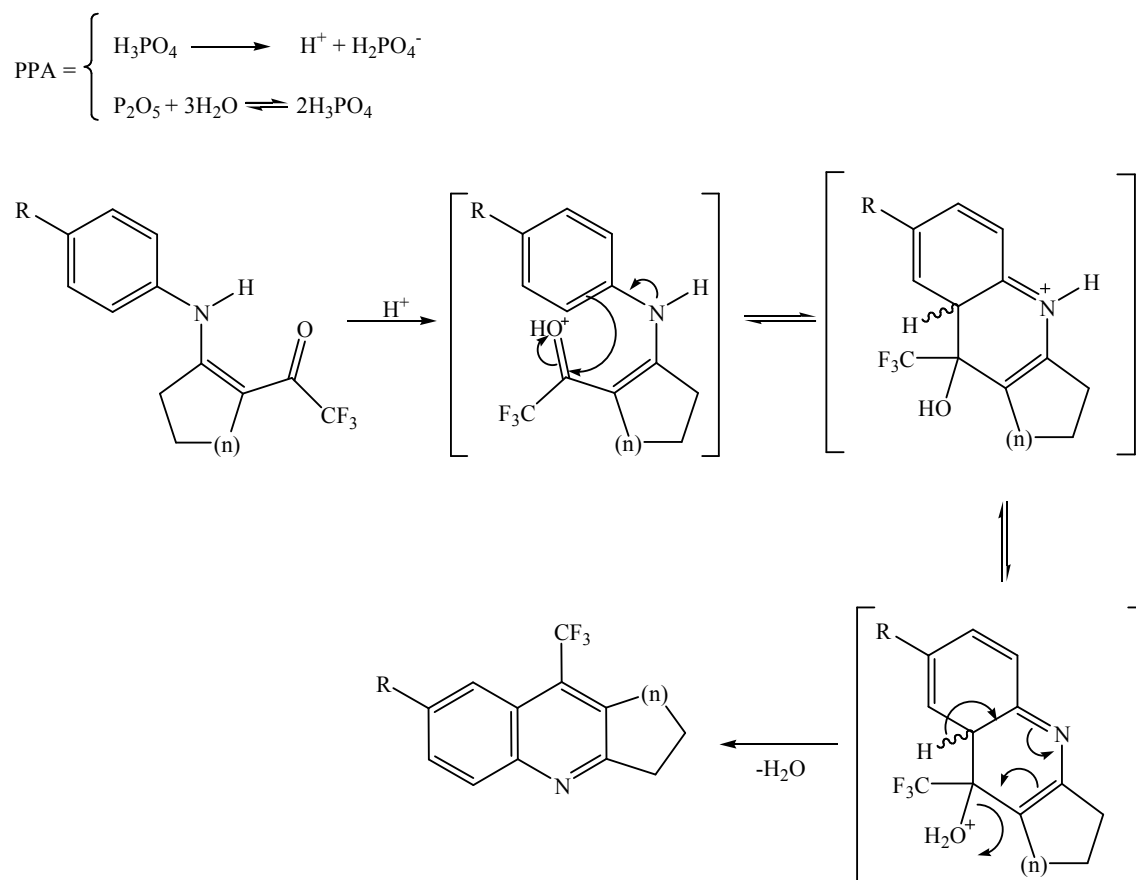
	MS [m/z (%)]
13a	251 (M ⁺ , 100); 235 (3); 182 (60); 167 (19); 90 (5); 77 (5); 69 (6).
14a	265 (M ⁺ , 100); 250 (19); 196 (36); 181 (15); 90 (4); 77(4); 69 (5).
14b	281 (M ⁺ , 100); 250 (7); 212 (17); 181 (6); 77 (8); 69 (23).
14d	285 (M ⁺ , 100); 250 (37); 216 (16); 181 (10); 69 (7).
14e	329 (M ⁺ , 100); 260 (7); 250 (36); 181 (14); 152 (20); 69 (5); 75 (7);
15a	279 (M ⁺ , 100); 264 (65); 210 (34); 195 (11); 77 (5); 69 (2).
15c	310 (M ⁺ , 100); 264 (6); 241 (6); 195 (7); 75 (17); 69 (21).
15d	299 (M ⁺ , 100); 264 (18); 230(11); 195 (6); 75 (7); 69 (6).
15e	343 (M ⁺ , 100); 274 (8); 264 (14); 202 (28); 195 (13); 152 (22); 75 (12); 69 (12).

3.5.3 Mecanismo proposto para a obtenção de trifluormetil-cicloalca[*b*]quinolinas **13** e **15** e trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridinas **14**

O mecanismo proposto para a síntese de trifluormetil-cicloalca[*b*]quinolinas **13** e **15** e trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridinas **14** (Esquema 34) utilizando meio PPA consiste em uma reação de ciclização intramolecular dos compostos **10a-f**, **11a-f** e **12a-f**. O mecanismo desta ciclização é de substituição eletrofilica aromática, envolvendo o anel aromático ligado ao átomo de nitrogênio e a carbonila do grupo trifluoracetil.

O PPA no meio reacional se dissocia liberando H^+ que atua como ácido de Lewis aumentando a eletrofilicidade do carbono carbonílico. Após o ataque do par de elétrons do anel aromático à carbonila ocorre formação do íon arênio, que após a perda de uma molécula de água e restituição do meio ácido leva aos compostos ciclizados **13a**, **14a,b,d,e** e **15a,c,d,e**.

Esquema 34:



4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 REAGENTES E SOLVENTES 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 laboratório⁷⁴. Os reagentes e solventes utilizados, estão descritos abaixo:

Reagentes

- Hidróxido de sódio (Belga)
- *p*-toluidina (Aldrich)
- 4-nitro anilina
- Anisidina (Aldrich)
- 4-cloro anilina (Acros Organics)
- 4-bromo anilina (Acros Organics)
- 4-iodo-anilina (Aldrich)
- Pentóxido de fósforo (Isofar)
- Ácido fosfórico (Vetec)
- Ácido *p*-toluenosulfônico dihidratado (Aldrich)
- Ácido clorídrico 37% P.A. (Biotect)
- Anidrido trifluoracético (Aldrich): utilizado sem prévia purificação
- Ciclopentanona (Aldrich)
- Cicloexanona (Aldrich)
- Cicloheptanona (Aldrich)
- Ortoformiato de trimetila (Aldrich): utilizado sem prévia purificação
- Piridina (Merck): destilado sobre KOH

Solventes

- Álcool metílico P.A.(Isofar): destilado sobre magnésio e iodo
- Acetonitrila P.A. (Vetec): destilado sobre P₂O₅
- Álcool etílico P.A.(Isofar): destilado sob magnésio e iodo
- Clorofórmio P.A. (Belga): destilado sobre P₂O₅

4.2 APARELHOS UTILIZADOS

4.2.1 Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em dois Espectrômetros: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para ¹H e 50,32 MHz para ¹³C e BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para ¹H e 100,61 MHz para ¹³C.

Os dados de ¹H e ¹³C, obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300K, em clorofórmio deuterado (CDCl₃) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13MHz para ¹H e 50,32MHz para ¹³C; *lock* interno pelo ²D; largura de pulso 9,9µs para (¹H) e 19,5µs para (¹³C), tempo de aquisição 3,9s para (¹H) e 2,8s para (¹³C); janela espectral 2400Hz para (¹H) e 11500Hz para (¹³C); número de varreduras de 8 a 32 para (¹H) e 2000 a 20000 para (¹³C); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para (¹H) e 0,17994 para (¹³C). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm.

Os dados de ¹H e ¹³C, obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300K, em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) ou clorofórmio deuterado (CDCl₃) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13MHz para ¹H e 100,61MHz para ¹³C; *lock* interno pelo ²D; largura de pulso 8,0µs para (¹H) e 13,7µs para (¹³C); tempo de aquisição 6,5s para (¹H) e 7,6s para (¹³C); janela espectral 2400Hz para (¹H) e 11500Hz para (¹³C); número de varreduras de 8 a 32 para (¹H) e 2000 a 20000 para (¹³C); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para (¹H) e 0,371260 para (¹³C). A

reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm.

4.2.2 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelhos KOFLER REICHERT-THERMOVAR e Electrothermal Mel-Temp 3.0, ambos com pontos de fusão não corrigidos.

4.2.3 Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas (CG/MS)

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

4.2.4 Análise Elementar

As análises elementares para os compostos **10a-f**, **11a-f**, **12a-f**, **13a**, **14a,b,d,e** e **15a,c,d,e** foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo e em analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, UFRGS, Porto Alegre.

4.2.5 Cálculos Semi-empíricos de Orbitais Moleculares (AM1)

Os cálculos de orbitais moleculares foram realizados utilizando o método semi-empírico (AM1), implementado no pacote 7.52 (2002) do HyperChem.⁷⁵ As geometrias foram completamente otimizadas sem fixar qualquer parâmetro. O protocolo de minimização empregou o algoritmo de Polak-Ribiere, um método de gradiente

conjugado. A convergência para um mínimo local está normalizada para quando o gradiente de energia for $< 0,01 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Os cálculos foram realizados em um computador Dell OPTIPLEX GX 280, Pentium IV 2,8 GHz.

4.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS SINTÉTICOS

4.3.1 Procedimento para a síntese de acetais **4-6** (n = 1, 2, 3)

À uma solução da cetona respectiva **1-3** (n = 1, 2, 3) (667 mmol) e ortoformiato de trimetila (84,8g, 800 mmol) em 50 mL de metanol anidro, adicionou-se ácido *p*-tolueno sulfônico (0,19g, 1 mmol). Após ter ficado em repouso por 24h à temperatura ambiente, o meio reacional foi neutralizado com 30g de carbonato de sódio anidro e filtrado a pressão ambiente. O metanol e o ortoformiato de trimetila (excesso) foram retirados em rota-evaporador e o respectivo acetal foi então destilado a pressão reduzida.

4.3.2 Procedimento para a síntese de 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos **7-9** (n = 1, 2, 3)

À uma solução de acetal **4-6** (n = 1, 2, 3) (30 mmol) e piridina (60 mmol) em clorofórmio (30 mL), em banho de gelo à 0°C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético (60 mmol). A mistura foi deixada durante 16 horas, a 45°C. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1M (3X, 15mL) e água (1X, 15mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido por rota-evaporação. Os produtos purificados através de destilação sob pressão reduzida.

4.3.3 Procedimento para a síntese de 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-cicloalquenos **10a-f**, **11a-f** e **12a-f**.

À um balão de 100mL de duas bocas, contendo 2-trifluoracetilmetoxicicloalqueno **7-9** (n = 1,2,3) (5mmol) diluído em 12mL de acetonitrila anidra, sob agitação magnética e temperatura ambiente, foi adicionado uma solução de anilina (5mmol) em 5 mL de acetonitrila. A mistura reacional foi aquecida

sob agitação por 24 horas a temperatura de 70 a 81°C. Após o término do tempo reacional o solvente foi removido por rota-evaporação a pressão reduzida, e os sólidos obtidos foram recristalizados em etanol.

Os sólidos cristalinos foram filtrados, obtendo os compostos **10a-f**, **11a-f** e **12a-f**.

4.3.4 Procedimento para a síntese de trifluormetil-cicloalca[*b*]quinolinas **13a** e **15a**, **15c**, **15d** e **15e** e trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridinas **14a**, **14b**, **14d** e **14e**.

À um balão de 100mL de uma boca, com agitação magnética, foi adicionado pentóxido de fósforo sobre o ácido fosfórico, na proporção de 3,0g de P₂O₅ e 2mL de H₃PO₄ (PPA). Um condensador de refluxo foi adicionado e sob agitação o sistema foi aquecido a uma temperatura de 90°C, obtendo uma solução homogênea. O composto 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-cicloalqueno (**10a-f**, **11a-f** e **12a-f**) (5mmol) foi adicionado sob esta mistura, deixando reagir por 24 horas a 90-120°C. Após, o sistema foi resfriado, e sob agitação 10mL de água destilada juntamente com 10mL de clorofórmio foram acrescentados a mistura reacional. Estando o resíduo solúvel, foi realizada a extração com clorofórmio (5x10mL) utilizando uma ampola de separação. A fase orgânica foi lavada com uma solução de hidróxido de sódio a 10% (3x10mL) e com água destilada (2x15mL).

A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, e após filtração, o solvente foi removido por rota-evaporação a pressão reduzida. Os sólidos obtidos **13a**, **14a,b,d,e** e **15a,c,d,e** foram recristalizados em etanol.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

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

- As reações de adição-eliminação visando a síntese dos compostos **10-12**, ocorreram de forma regioespecífica levando a série de enaminocetonas trifluormetil substituídas **10a-f**, **11a-f** e **12a-f** com rendimentos satisfatórios, considerando a grande variedade de substituintes nas anilinas e o tamanho dos anéis carbocíclicos;

- Desenvolveu-se uma estratégia sintética, utilizando-se reagentes simples e baratos para a síntese de trifluormetil-cicloalca[*b*]quinolinas **13** e **15** e trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridinas **14** a partir de reações de ciclocondensação intramolecular dos compostos 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-cicloalquenos **10**, **11** e **12**;

- A obtenção de trifluormetil-cicloalca[*b*]quinolinas **13** e **15** e trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridinas **14** via reações de ciclocondensação intramolecular dos compostos **10-12** foi possível somente em meio PPA, embora tenham sido utilizados outros ácidos de Lewis e até irradiação de microondas.

- Os cálculos semi-empíricos de AM1 forneceram subsídios teóricos para tentar explicar alguns baixos rendimentos na obtenção da série de enaminocetonas trifluormetil substituídas **10-12a-f**, quinolinas **13a**, **15a,c,d,e** e tetraidroacridinas **14a,b,d,e**.

- As espectroscopias de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, RMN DEPT 135 e RMN – 2D HETCORR e COLOQ foram ferramentas importantes na atribuição dos sinais e na determinação das estruturas dos compostos obtidos.

5.1 Sugestão para a Continuidade do Trabalho

1) Estudo sistemático da atividade biológica dos compostos **13-15** obtidos, uma vez que substâncias com estruturas químicas semelhantes vêm sendo utilizadas como antidepressivos e tranquilizantes, contra o mal de Alzheimer e principalmente, como antimaláricos, entre outras aplicações.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melo, J.; Donnici, C.; Augusti R.; Ferreira V.; Souza M. C.; Ferreira M. L.; Cunha A. *Quím. Nova*, **2006**, 29 (3), 569.
2. Katrizky, A. R.; Rees, E. F. V. S.; Scriven, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, II, Elsevier Science Ed., New York, **1996**.
3. De, S. K.; Gibbs, R. A. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 1647.
4. Yanai, H.; Mimura, H.; Kawada, K.; Taguchi, T. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2153.
5. Muscia, G.; Bollini, M.; Carnevale, J.; Bruno, A.; Asís, S. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8811.
6. Bonacorso, H. G.; Duarte, S. H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2002**, 1037.
7. Robert, A.; Dechy-Cabaret, O.; Cazelles, J.; Meunier, B. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 167.
8. Raynes, K. J.; Stocks, P. A.; O'Neil, P. M.; Park, B. K.; Ward, S. A. *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 2747.
9. Cunico, W.; Cechinel, C. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Souza, M. V. N. de.; Freitas, I. O.; Soares, R. P. P.; Krettli, A. U. *Biorg. & Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 649.
10. Obregon, A. D. C. *Tese de Doutorado*, **2006**, Departamento de Química, UFSM, Brasil.
11. Pashkevich, K. I.; Sevenard, D. V.; Khomutov, O. G. *Russ. Chem. Bull.*, **1999**, 48, 557.
12. Martins, M.A.P.; Zoch, A.N.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 32, 739.
13. Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K.H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.*, **1982**, 115, 2766.
14. Effenberger, F.; Schonwalder, K.H. *Chem. Ber.*, **1984**, 117, 3270.
15. Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuschi, T. *Synthesis*, **1986**, 340.
16. Hojo, M. Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, 1013.
17. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.*, **1976**, 499.

18. Siqueira, G.M.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Quím. Nova*, **1994**, *17*, 24.
19. Martins, M.A.P.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C.; Siqueira, G.M. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4309.
20. Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P.; Bittencourt, S.R.T.; Lourega, R.V.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C. *J. Fluorine Chem.*, **1999**, *99*, 177.
21. Flores, A.F.C.; Siqueira, G.M.; Freitag, A.R.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Quím. Nova*, **1994**, *17*, 298.
22. Colla, A.; Clar, G.; Martins, M.A.P.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis*, **1991**, 483.
23. Martins, M. A. P., Freitag, R., Flores, A. F. C., Zanatta, N. J., *Heterocycl. Chem.*, **1995**, *32*, 731.
24. Martins, M. A. P., Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. B.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, *33*, 1619.
25. Martins, M.A.P.; Flores, A.F.C.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Heterocycl. Chem.*; **1999**, *41*, 293.
26. Martins, M.A.P.; Freitag, R.; Flores, A.F.C.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, *33*, 1223.
27. Grünanger, P.; Vita-Finzi, P. in Weinsenberger and Taylor. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Isoxazoles, Part 1*, Willey-Interscience, New York, **1991**.
28. Martins, M.A.P.; Flores, A.F.C.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Sinhorin, A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 293.
29. Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis*, **1995**, 1491.
30. Bonacorso, H.G.; Oliveira, M. R.; Wastowski, A.D.; Wentz, A.P.; Oliveira, A. B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 345.
31. Braibante, M.E.F.; Clar, G.; Martins, M.A.P.; *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, *30*, 1159.
32. Freitag, R.A. *Dissertação de Mestrado*, **1993**, Departamento de Química, UFSM, Brasil.
33. Rosa, A.O. *Dissertação de Mestrado*, **1997**, Departamento de Química, UFSM, Brasil.

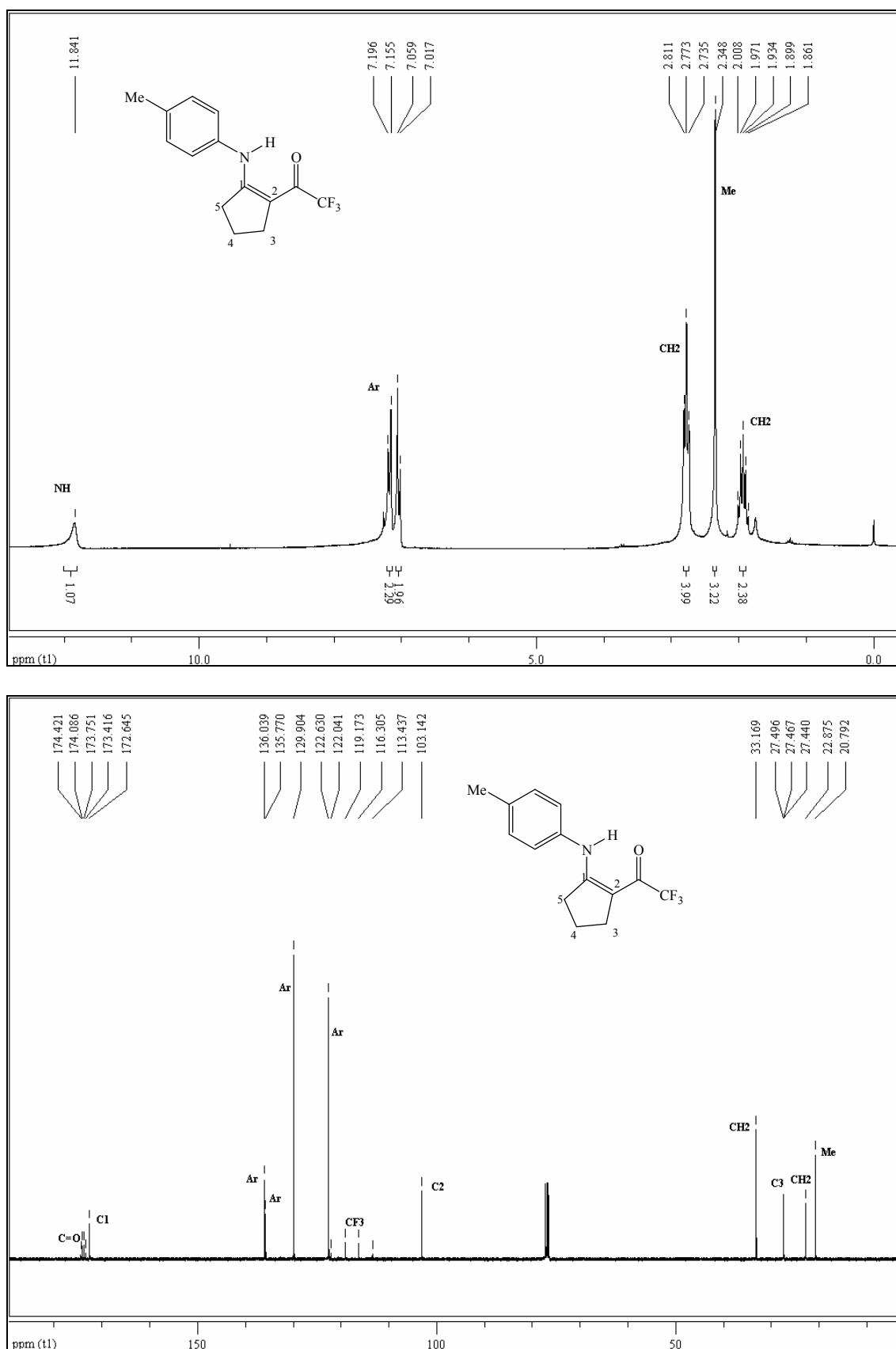
34. Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Vdovenko, S. I.; Vagupolskii, Y. I.; Kukhour, V. P. *Zh. Organicheskoi Khimii*, **1990**, *26*, 1877. (versão em inglês **1991**, 1623).
35. Zimmermann, N. E. K., *Dissertação de Mestrado*, **1998**, Departamento de Química, UFSM, Brasil.
36. Martins, M.A.P.; Freitag, R.A.; Rosa, A.; Flores, A.F.C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocycl. Chem.*; **1999**, *36*, 217.
37. Cf. Brown, et al, *Chem. Abstr.*, *46*, 2055.
38. Zanatta, N.; Madruga, C.C.; Clereci, E.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, *32*, 735.
39. Zanatta, N.; Cortelini, M.F.M.; Carpes, M.J.S.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, *34*, 509.
40. Zanatta, N.; Madruga, C.C.; Marisco, P.C.; Flores, D.C.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.*, **2000**, *37*, 1213.
41. Zanatta, N.; Pachoski, I, L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.*, **1991**, *31*, 8, 355.
42. Pascholski, I.L.; Blanco, I.S.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Braz. Chem. Soc.*, **1991**, *2*, 118.
43. Fagundes, M. B.; Ellenshon, R.; Marques, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, *35*, 451.
44. Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *Synthesis*, **1999**, 765.
45. Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.T.; Wastowski, A.D.; Wentz, A.P.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 9155.
46. Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.T.; Wastowski, A.D.; Wentz, A.P.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, *36*, 45.
47. Filler, R.; *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, Banks, R.E. (ed), Ellis Horwood, London, **1979**.
48. Arnone, A.; Barbardi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I.I.; Kukhar, V.P. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 2809.
49. Lin P., Jiang J. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3635.
50. Schetinger, M. R.C.; Porto, N.M.; Moretto, M. B. *Neurochem. Res.* **2000**, *25*, 919.
51. Amii, H.; Kishikawa, Y.; Uneyama, K. *Organic Lett.*, **2001**, *3*, 1109.

52. Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodríguez, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P., Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.*, **2005**, *126*, 1384.
53. Lopes, I., *Dissertação de Mestrado*, Departamento de Química, UFSM, Brasil, **2001**.
54. Park, J. D.; Brown, H. A.; Lacher, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 4753.
55. 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.
56. Bouillon, J. P.; Ates, C.; Janousek, Z.; Vieche, H. G. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5075.
57. Rosa, A. O. *Tese de Doutorado*, Departamento de Química, UFSM, Brasil, **2003**.
58. Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, *33*, 1223.
59. Hojo, M.; Masuda, R.; Tomifuji, T.; Imazaki, N. *Synthesis*, **1990**, 1135.
60. Issmaili, S.; Boyer, G.; Galy, J.-P. *Synlett*, **1999**, 641.
61. Filloux, N.; Galy, J.-P. *Synlett*, **2001**, 1137.
62. Alajarín, M.; Vidal, A.; Ortín, M.-M.; Tovar, F. *Synthesis*, **2002**, 2393.
63. Vielsmeier in Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, **1995**.
64. Joule, J. A.; Smith, G. F. *Heterocycl. Chem.*, Garden City Press, London, **1972**.
65. Linderman, R. J.; Kirolos, S. K. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 2689.
66. Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Kukhar, V. P. *J. Fluorine Chem.*, **1994**, *69*, 195.
67. De, S. K.; Gibbs, R. A. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 1647.
68. Muscia, G. C.; Bollini, M.; Carnevale, J. P.; Bruno, A. M.; Asís, S. E. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 8811.
69. Cho, C. S.; Kim, B. T.; Kim, Tae-Jeong; Shim, S. C. *Chem. Commun.*, **2001**, 2576.
70. Banwell, M. G.; Lupton, D. W.; Ma, X.; Renner, J.; Sydnes, M. O. *Organic Lett.*, **2004**, *6*, 2741.
71. Wohl, R. A. *Synthesis*, **1974**, 38.
72. Tyvorsky, V. I.; Bodrov, D. N.; Kulinkovich, O. G.; Aelterman, W.; Kimpe, N. D. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 7313.
73. Poszavacz, L.; Simig, G. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 8573.

74. Perrin, D.D.; Armarego, L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press: New York, 1996.
75. HyperChem 7.52. Hypercube: Gainesville, F L, 2002.

7. ANEXO I

**Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos obtidos
e citados na dissertação**



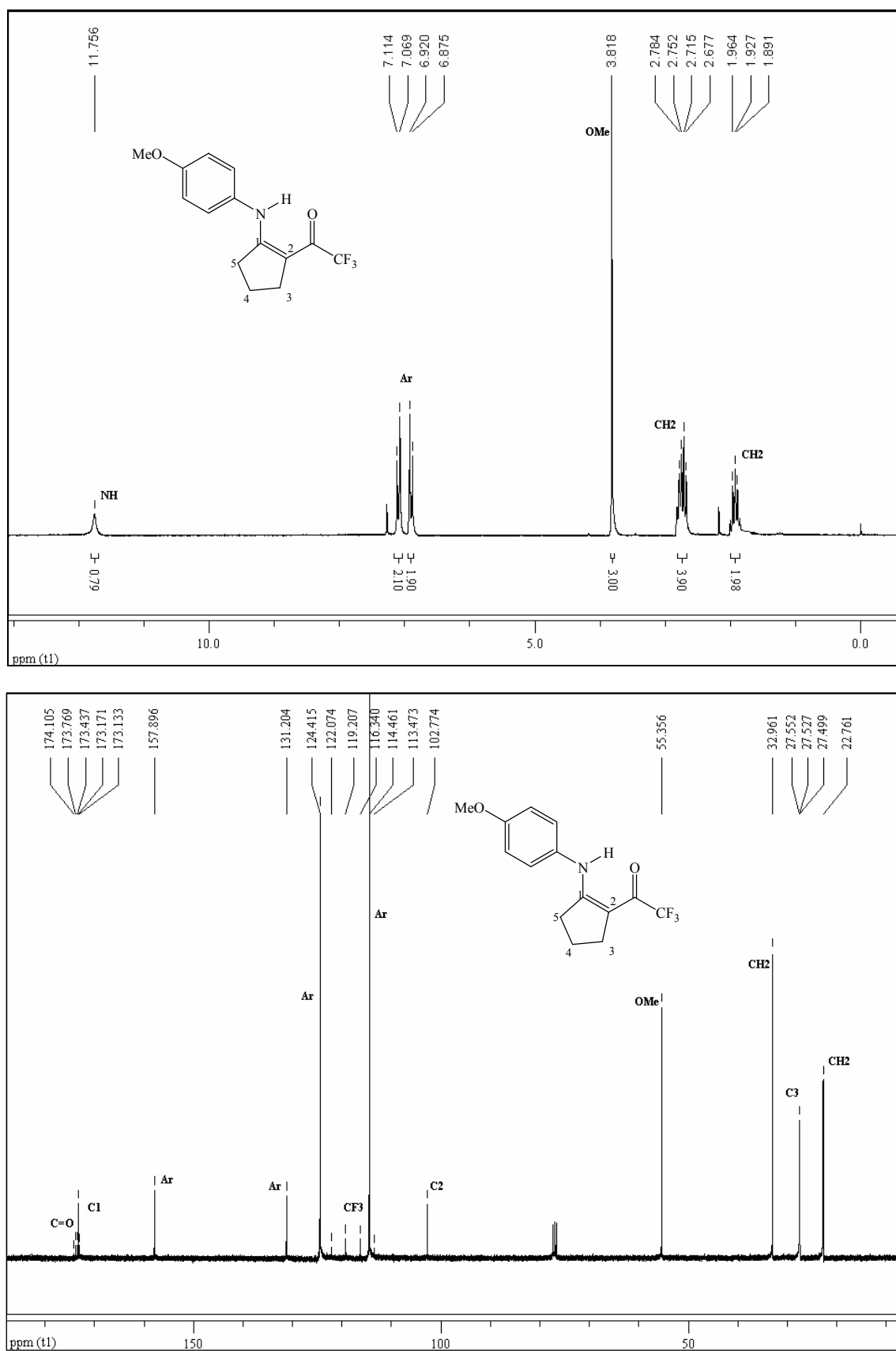


Figura 19 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-metoxifenilamino)-ciclopenteno (**10b**) em CDCl_3 .

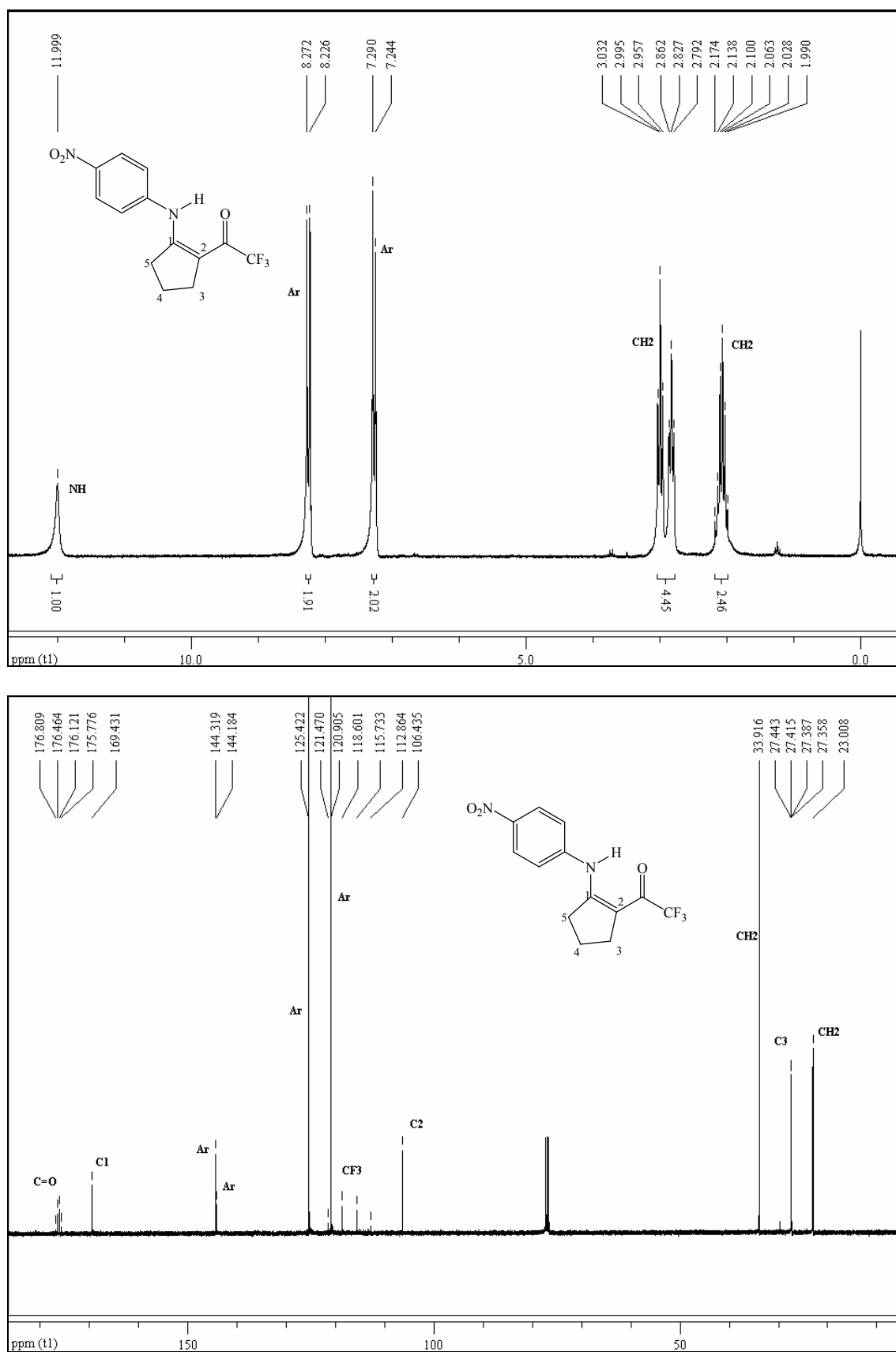


Figura 20- Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-nitrofenilamino)-ciclopenteno (**10c**) em CDCl₃.

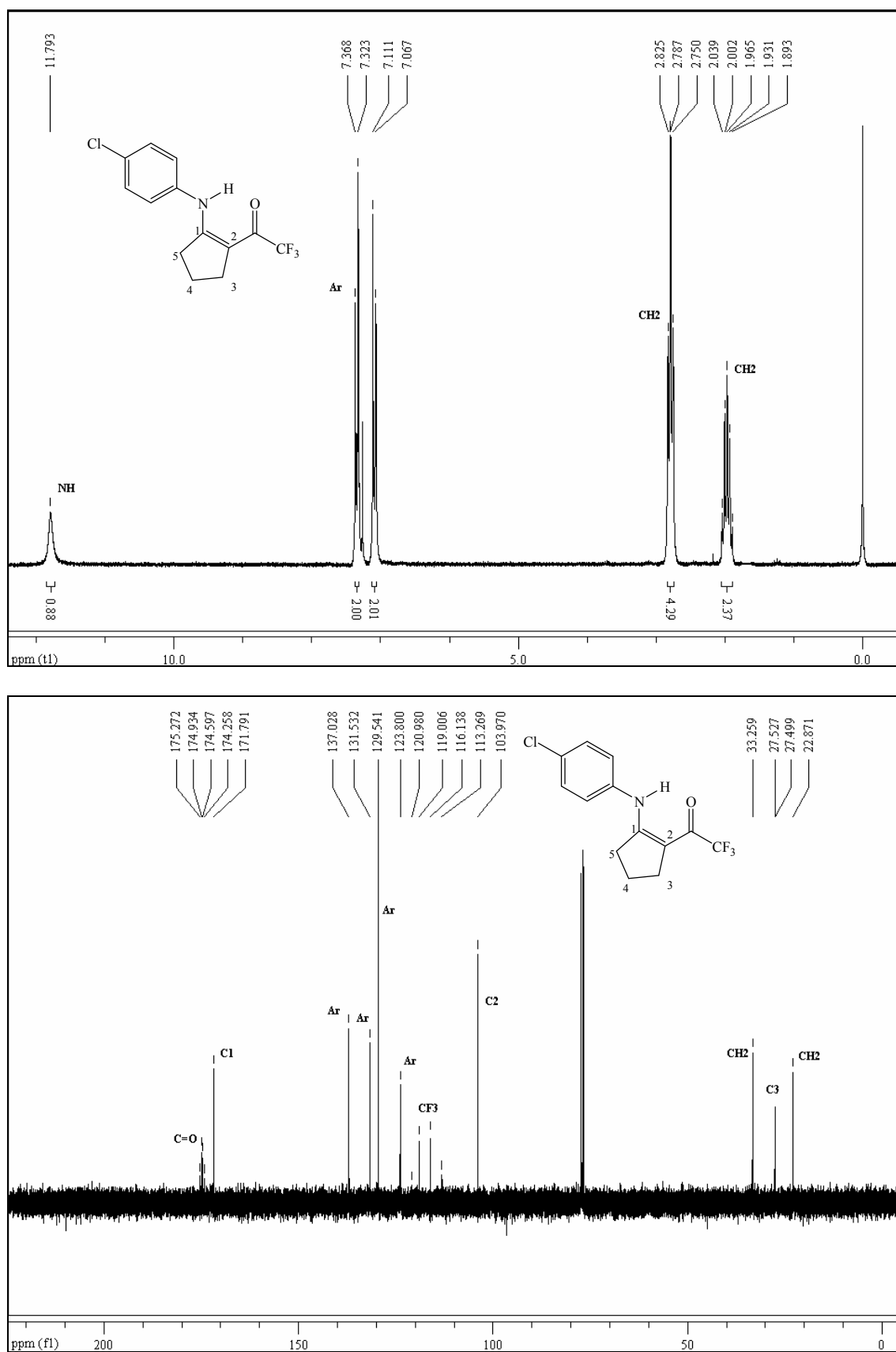


Figura 21 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-clorofenilamino)-ciclopenteno (**10d**) em CDCl_3 .

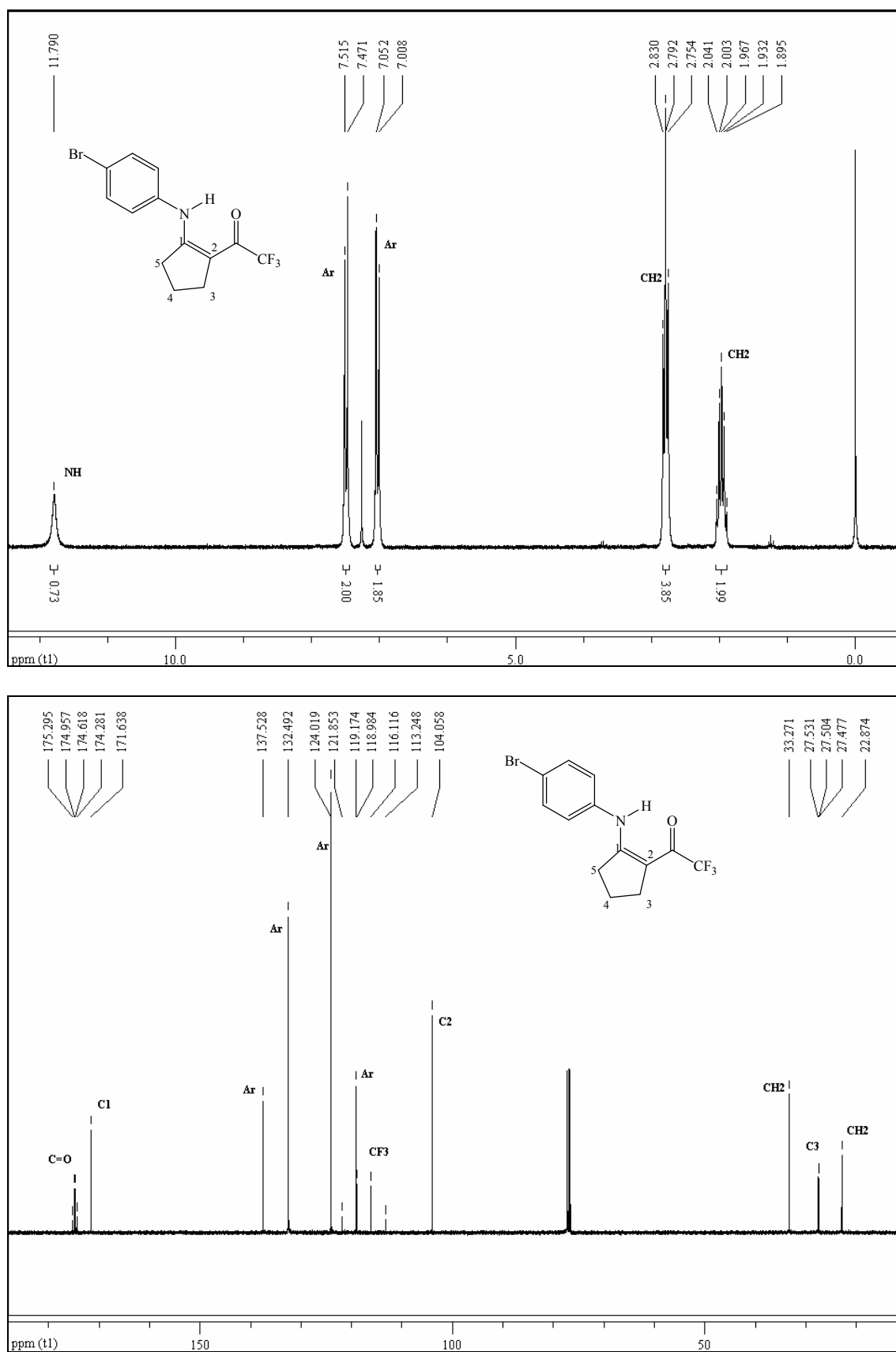


Figura 22 - Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-bromofenilamino)-ciclopenteno (**10e**) em CDCl₃.

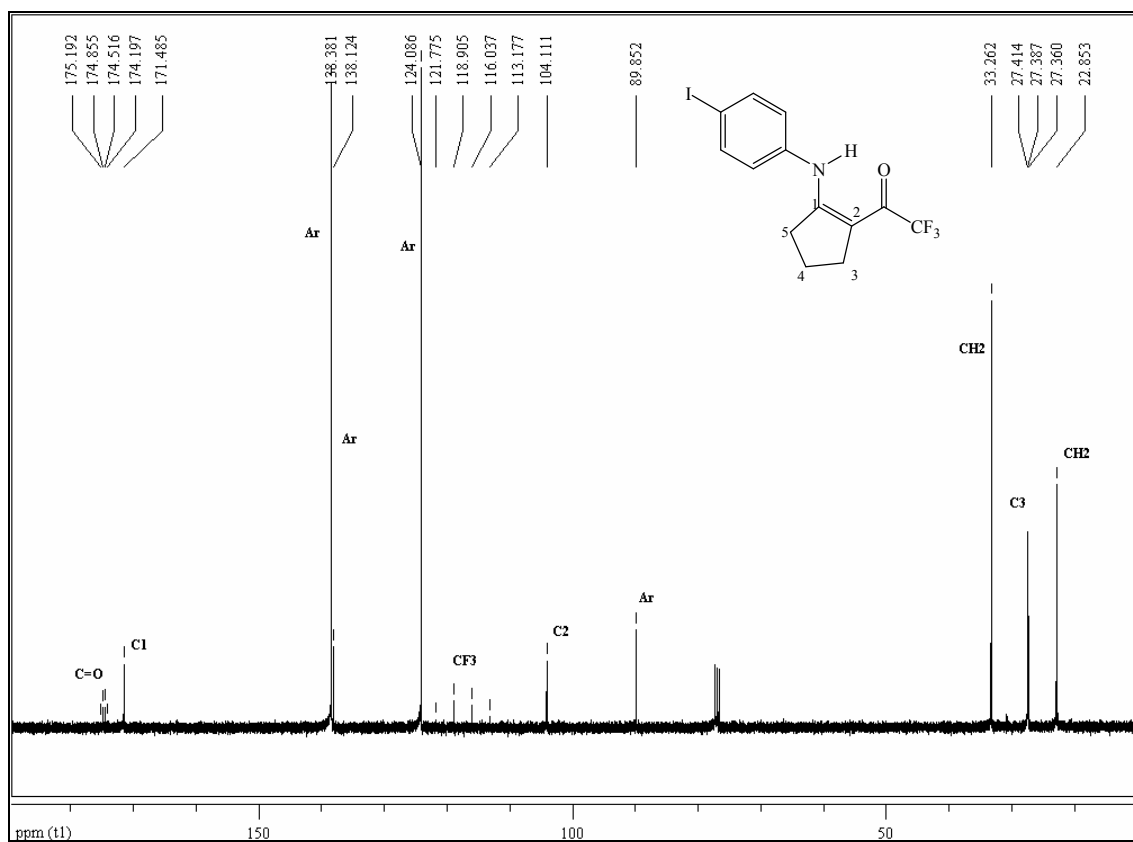
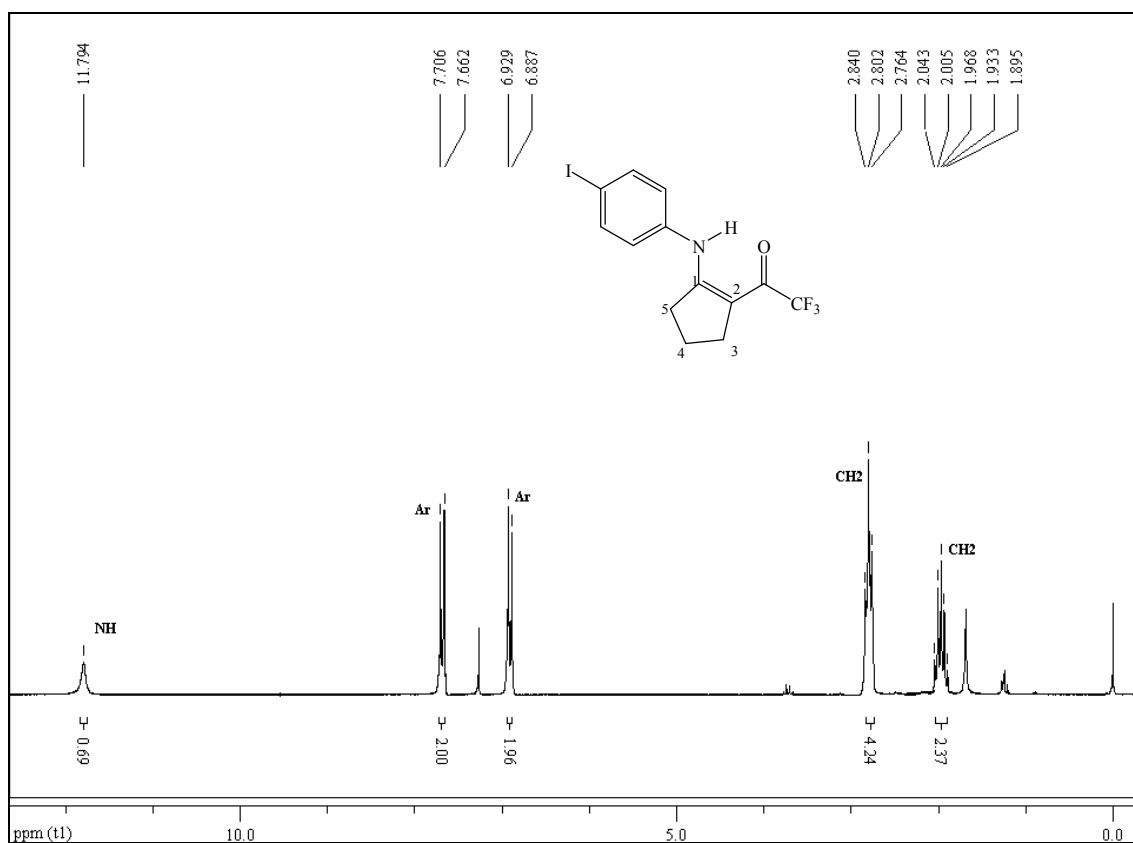


Figura 23 - Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz do composto 2-trifluoracetil-1-(4-iodofenilamino)-ciclopenteno (**10f**) em CDCl₃.

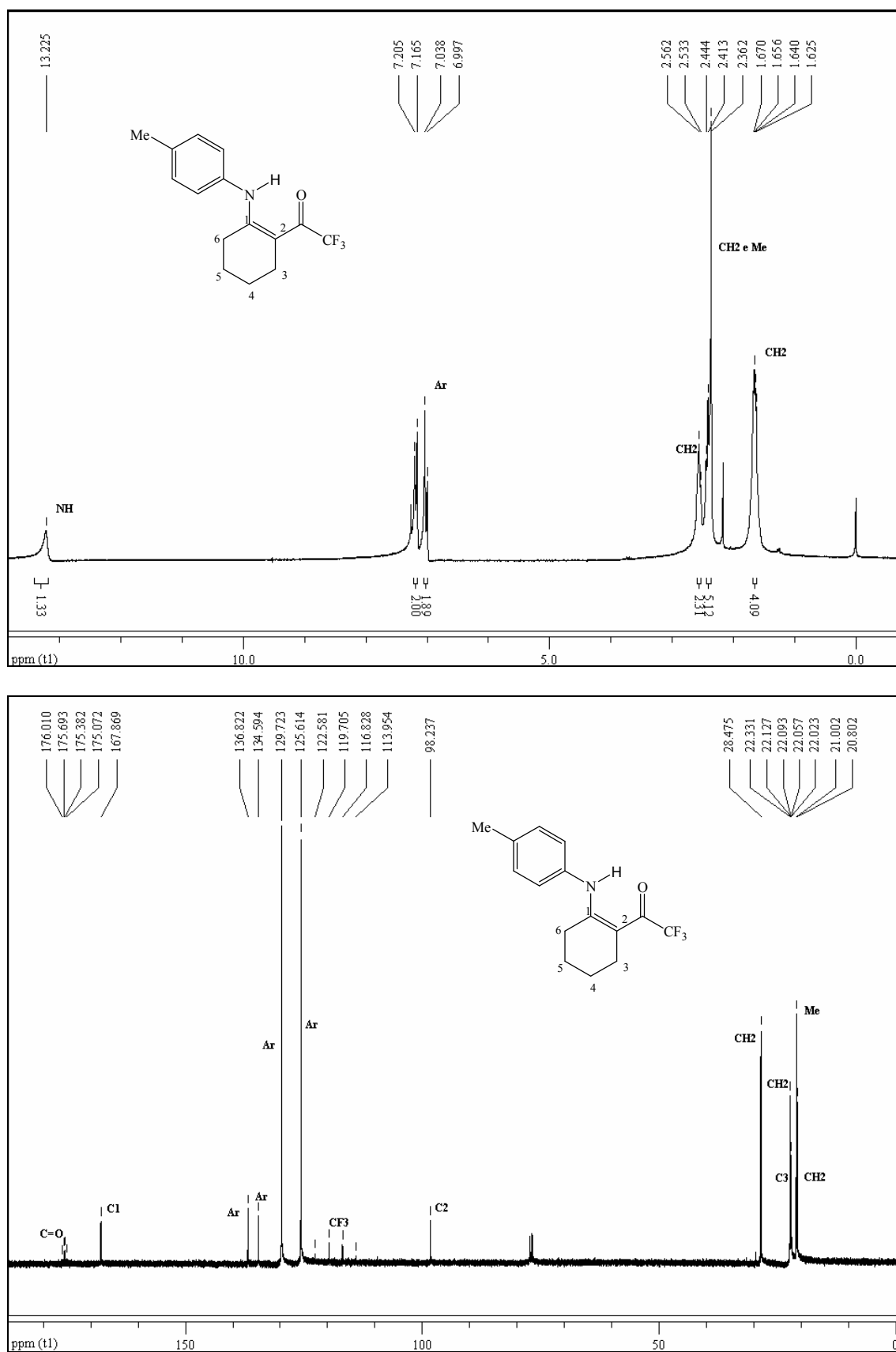


Figura 24 - Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-metilfenilamino)-cicloexeno (**11a**) em CDCl₃.

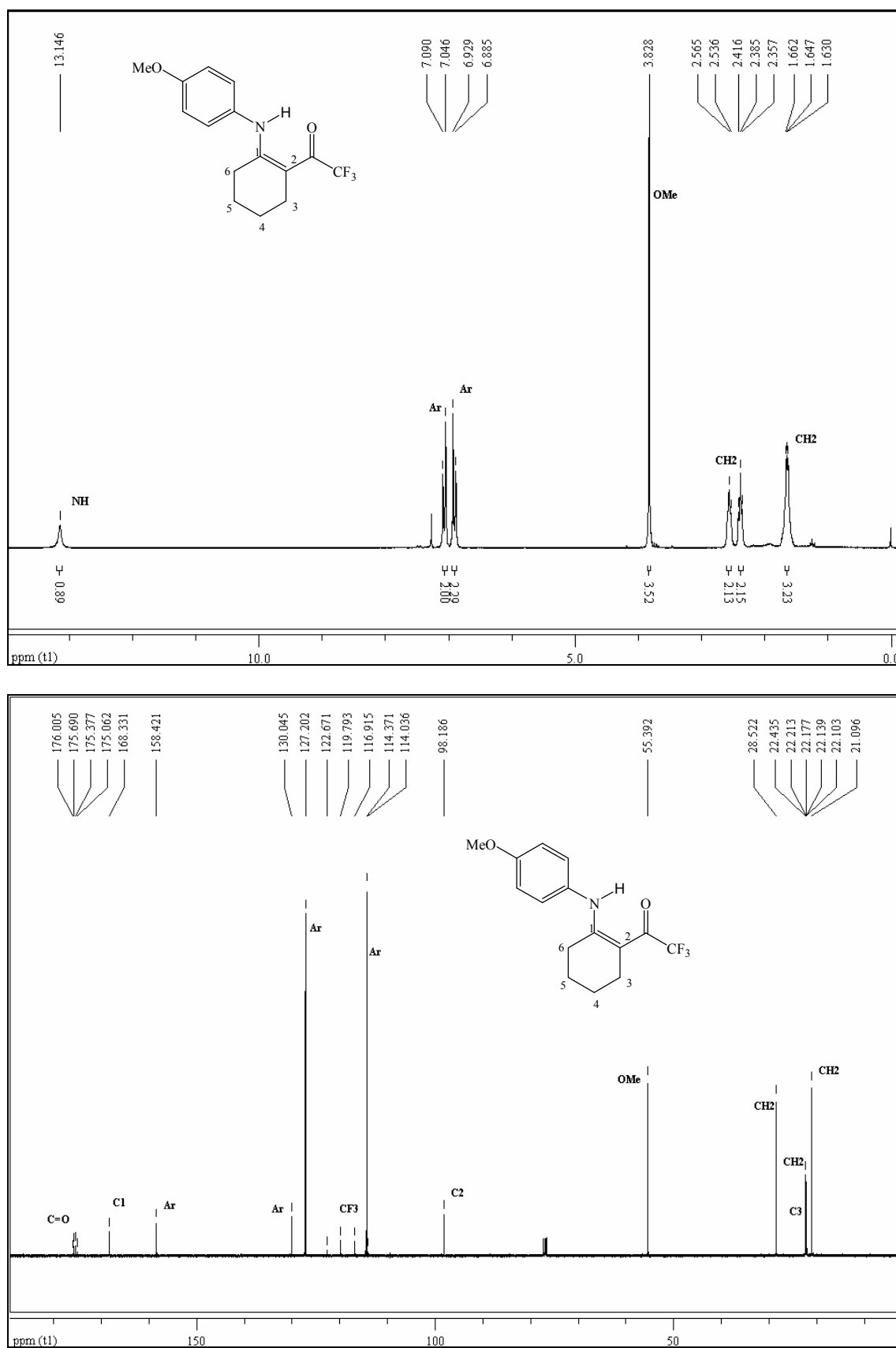


Figura 25 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-metoxifenilamino)-cicloexeno (**11b**) em CDCl_3 .

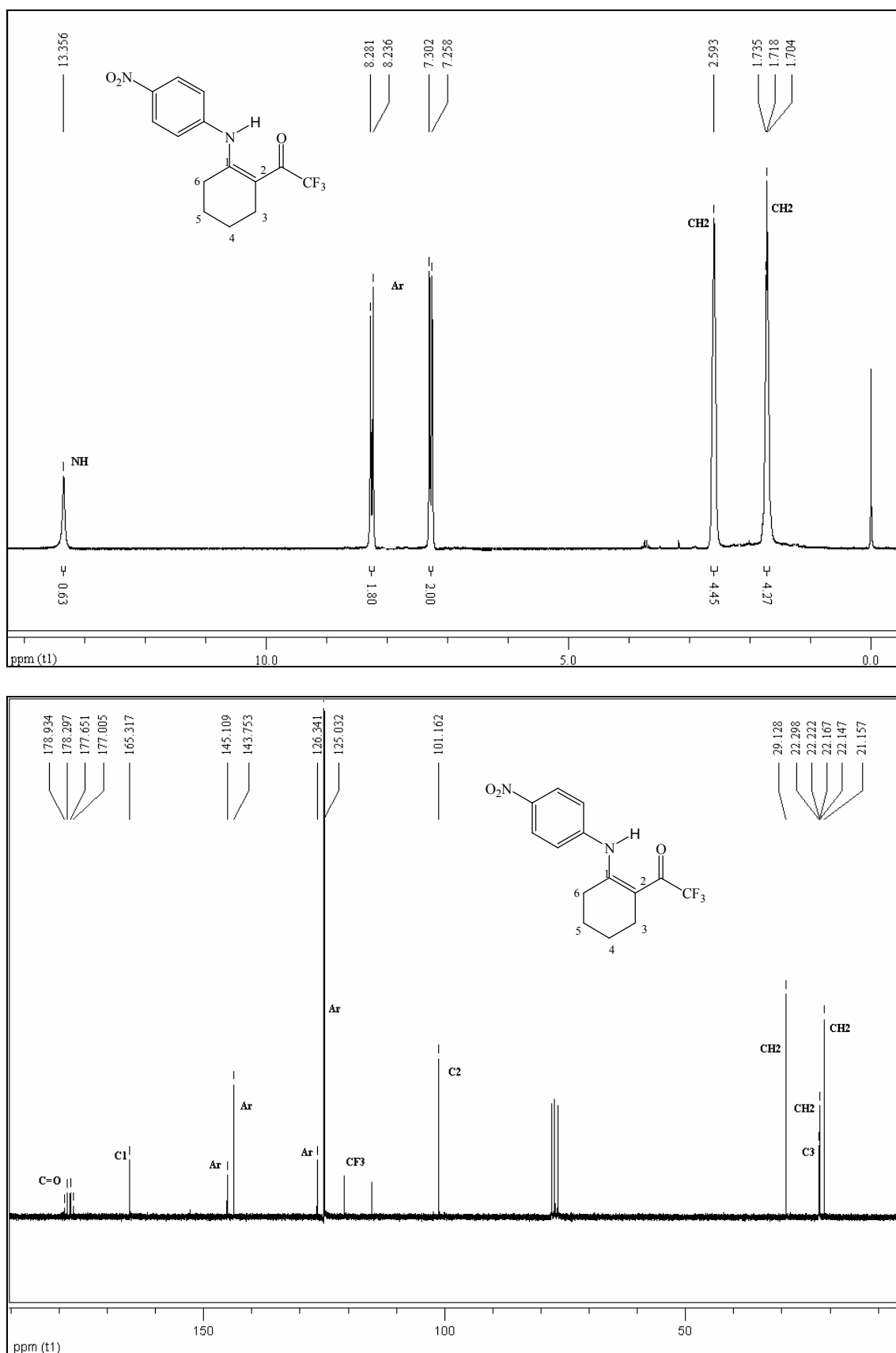


Figura 26 - Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-nitrofenilamino)-cicloexeno (**11c**) em CDCl₃.

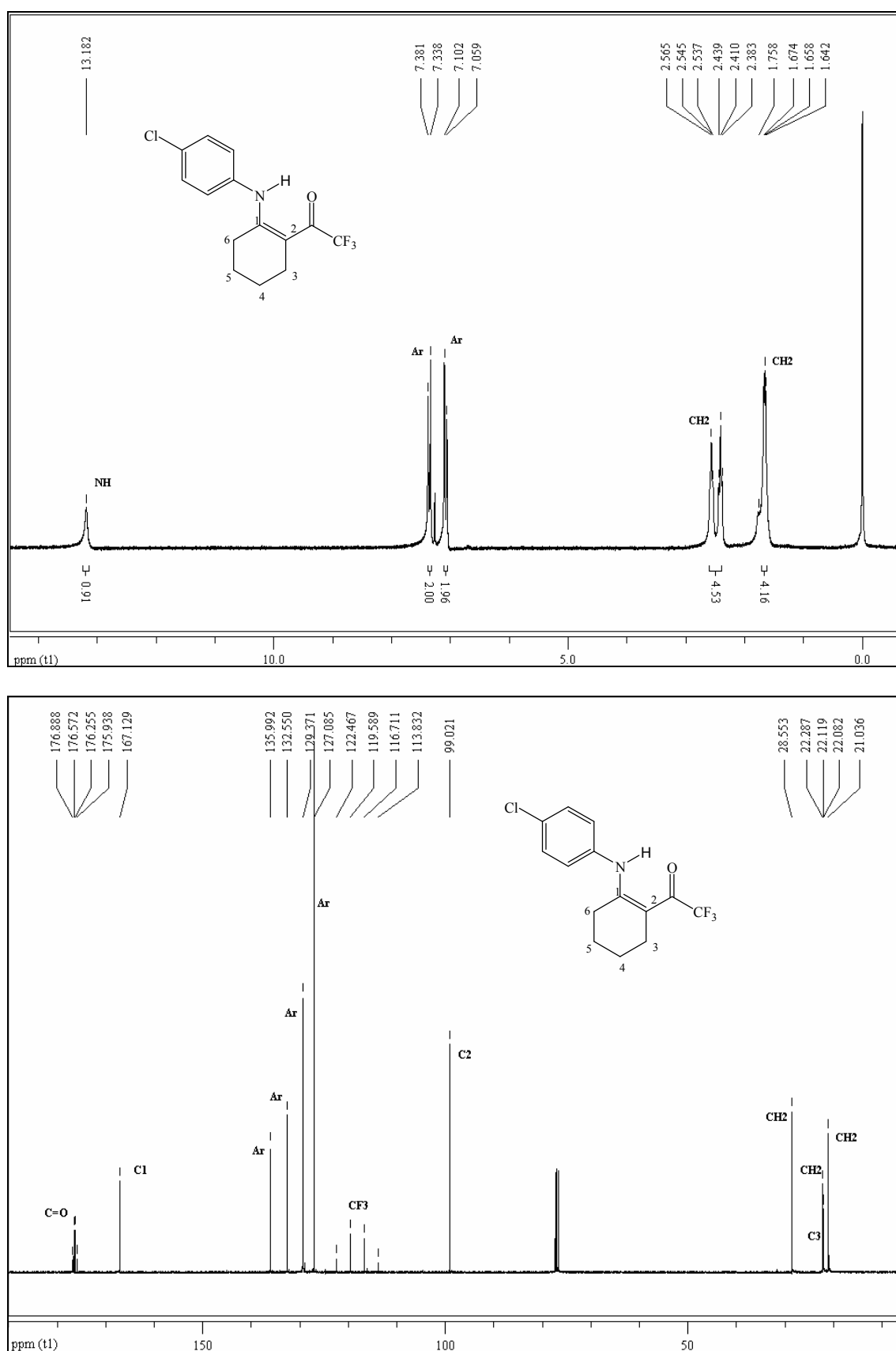


Figura 27 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-clorofenilamino)-cicloexeno (**11d**) em CDCl_3 .

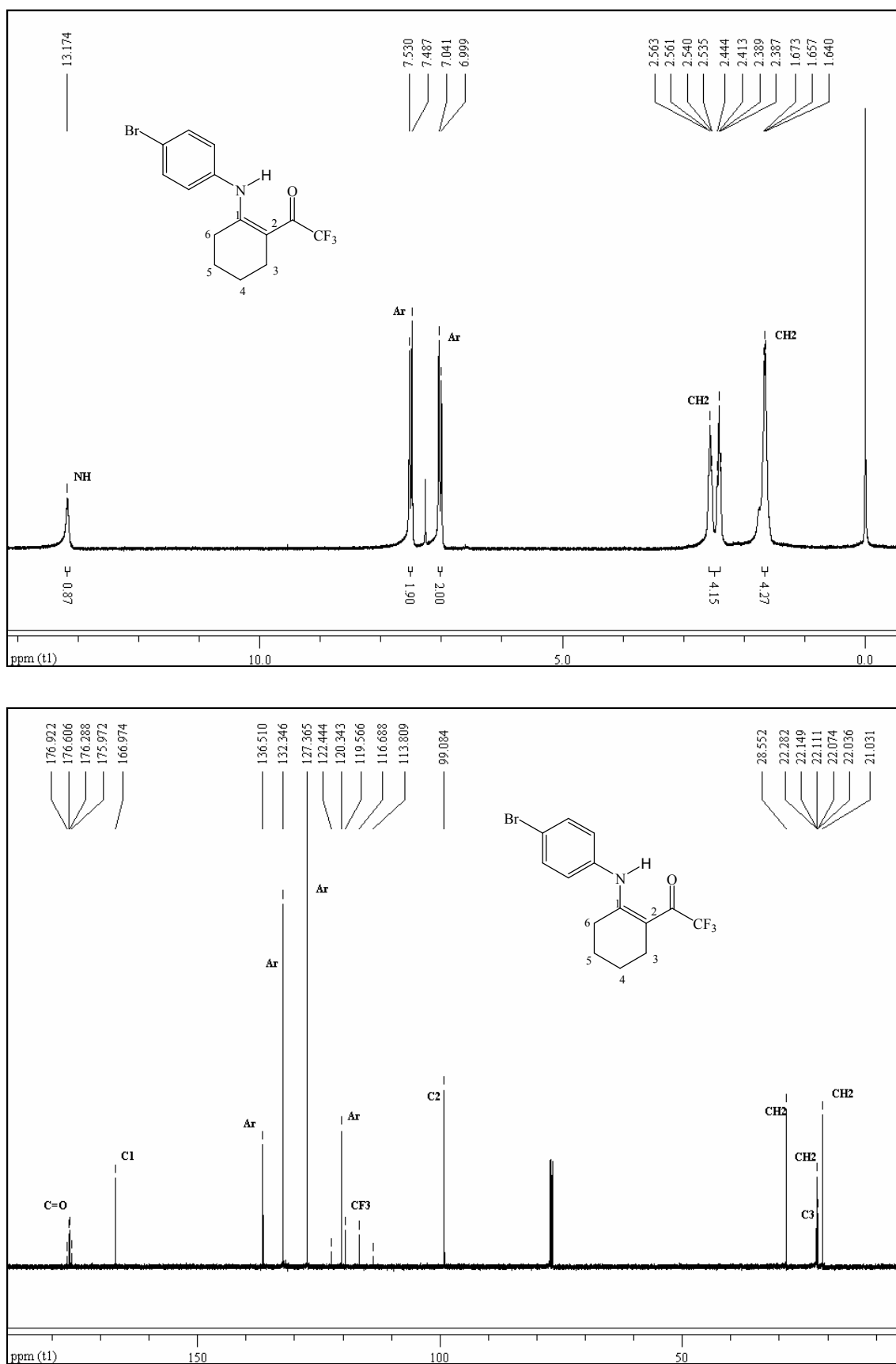


Figura 28 - Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-bromofenilamino)-cicloexeno (**11e**) em CDCl₃.

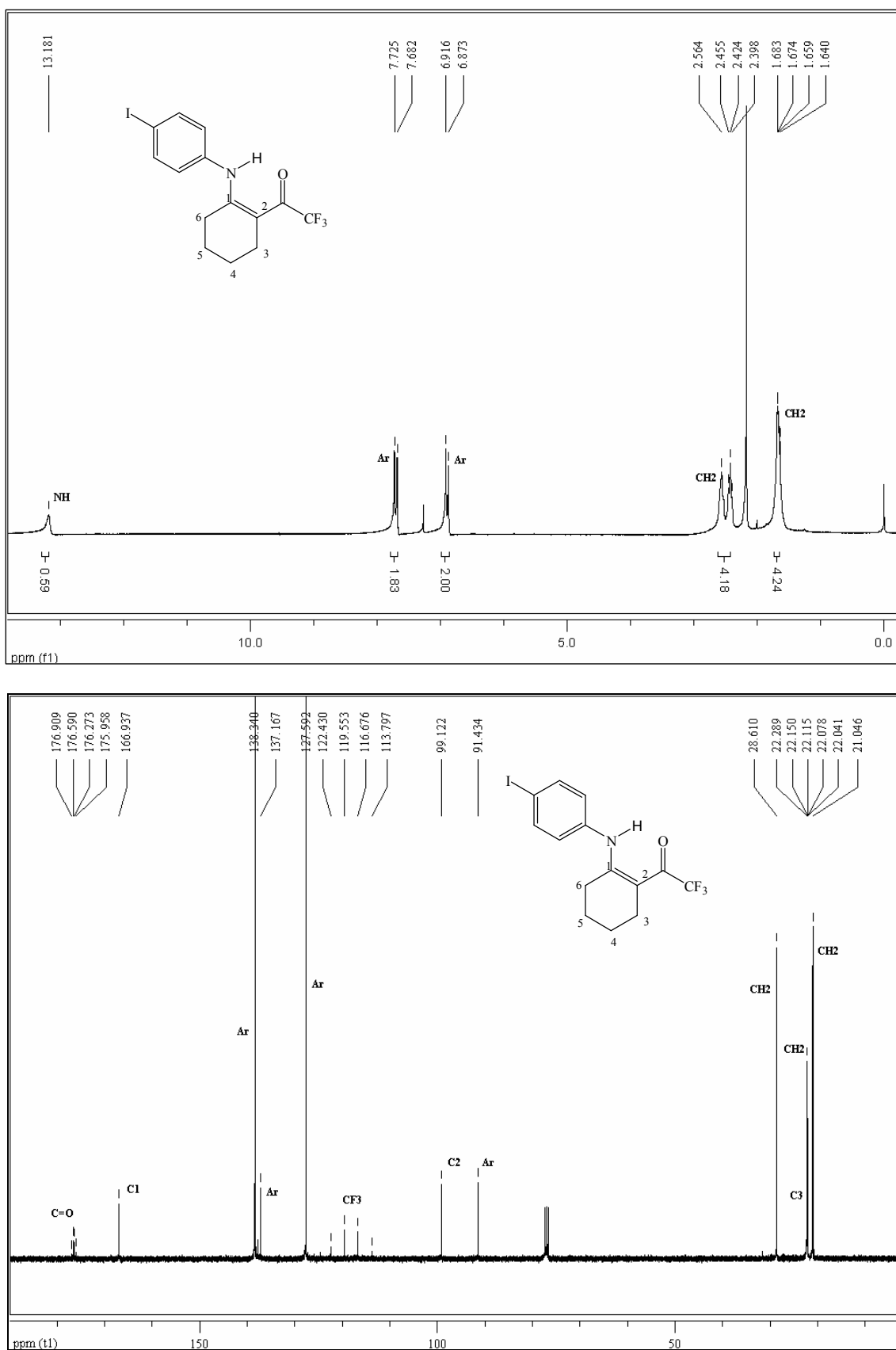


Figura 29 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-iodofenilamino)-cicloexeno (**11f**) em CDCl_3 .

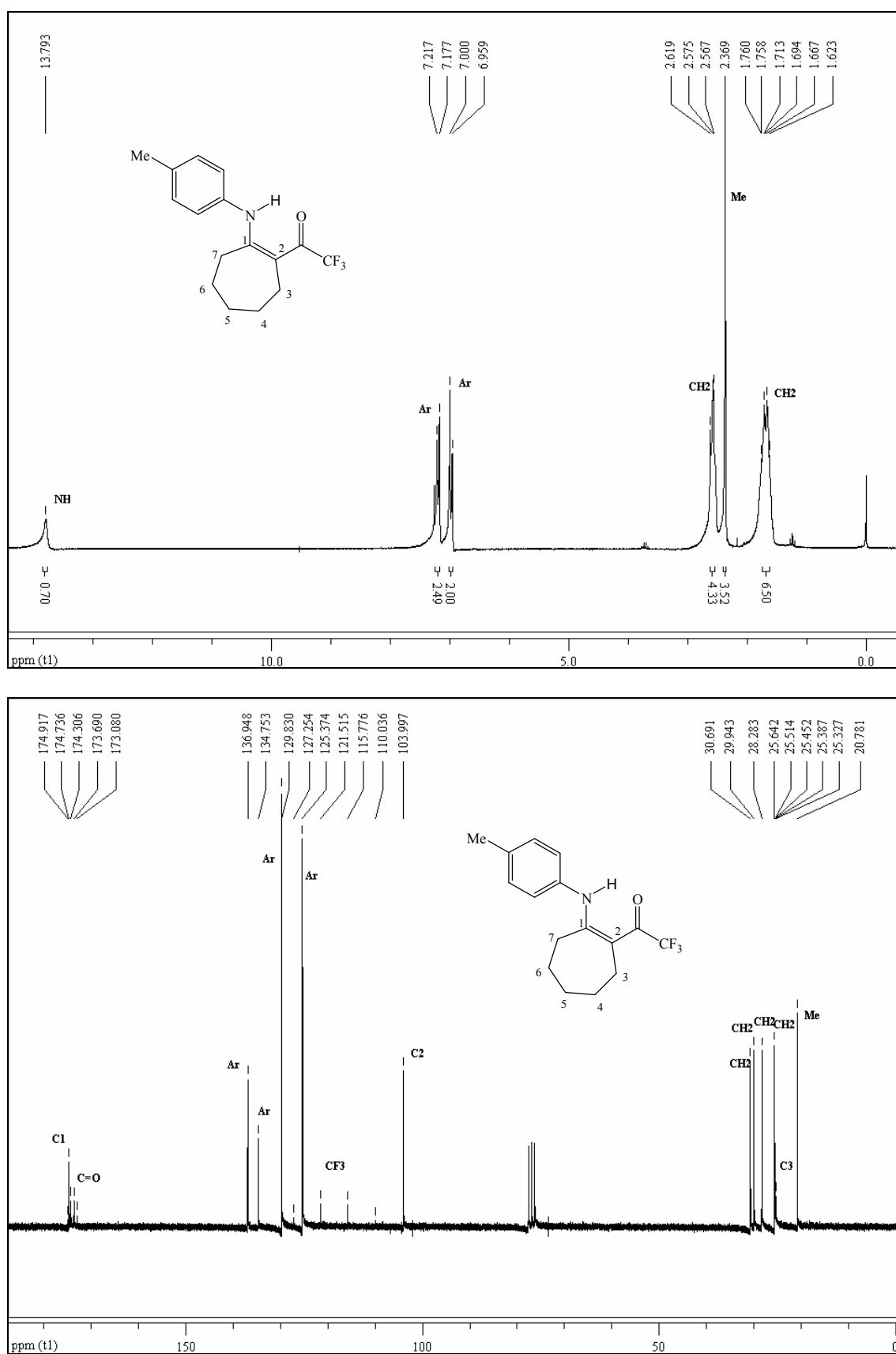


Figura 30 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-metilfenilamino)-ciclohepteno (**12a**) em CDCl_3 .

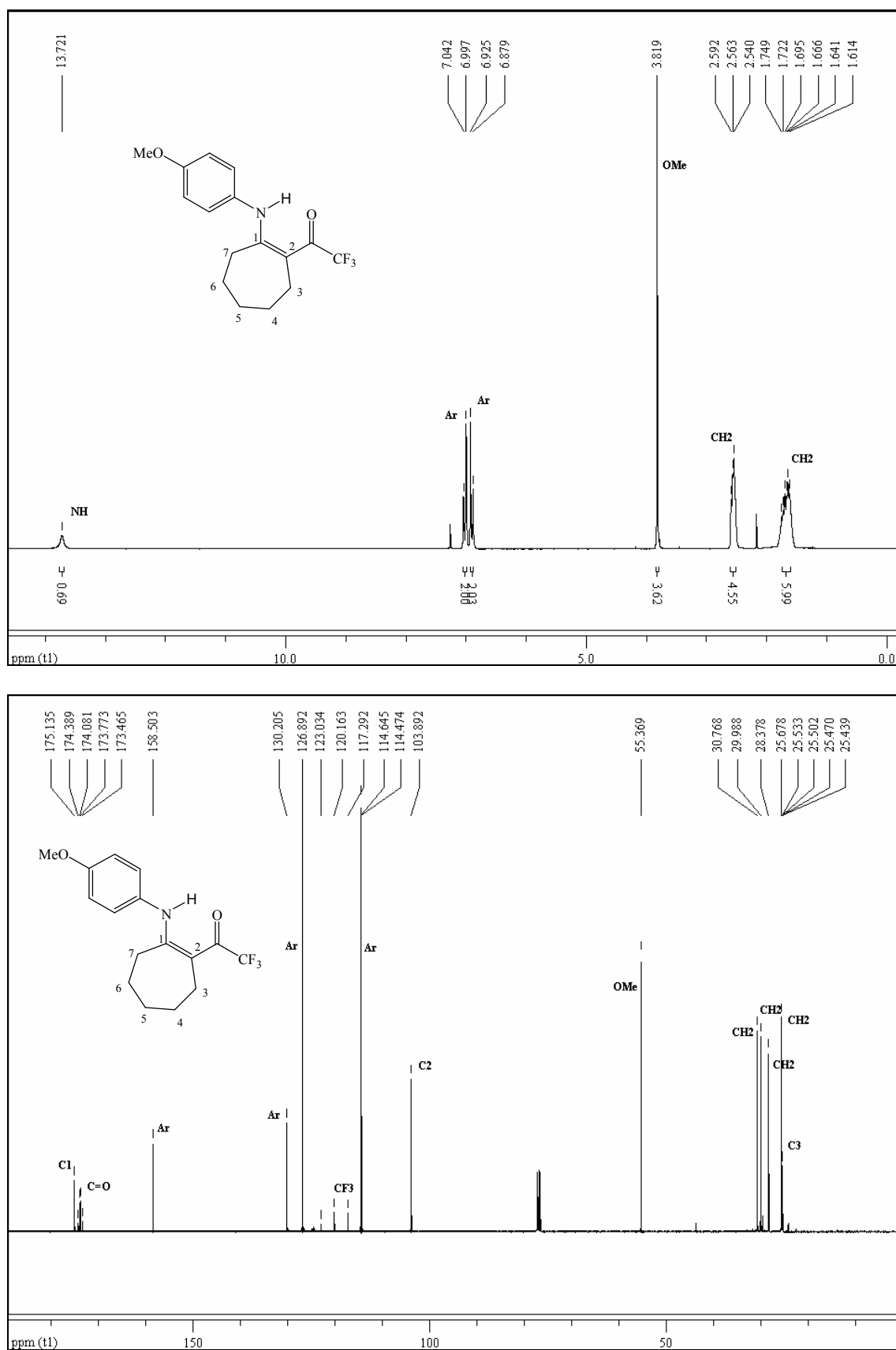


Figura 31 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-metoxifenilamino)-ciclohepteno (**12b**) em CDCl_3 .

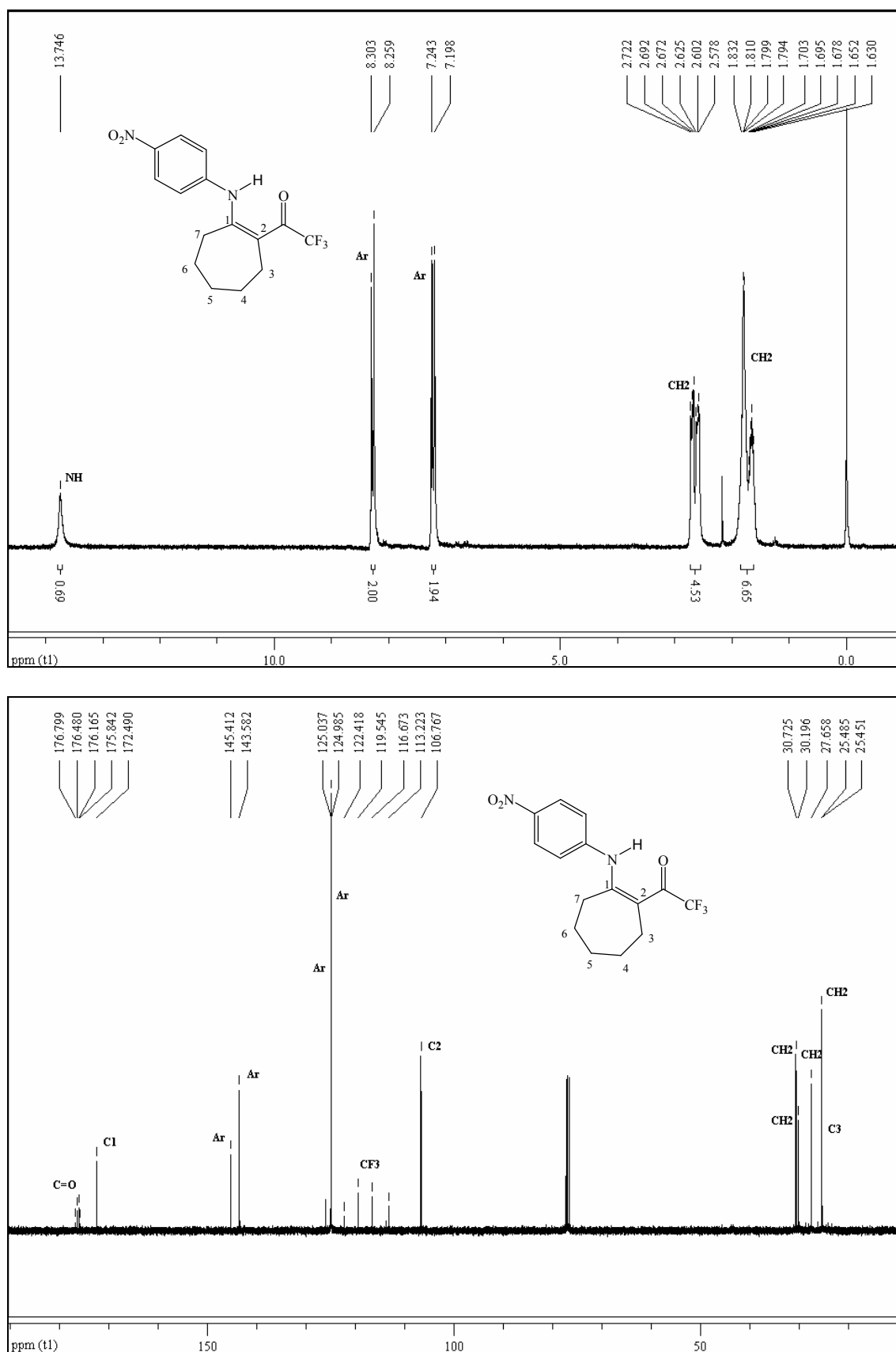


Figura 32 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-nitrofenilamino)-ciclohepteno (**12c**) em CDCl_3 .

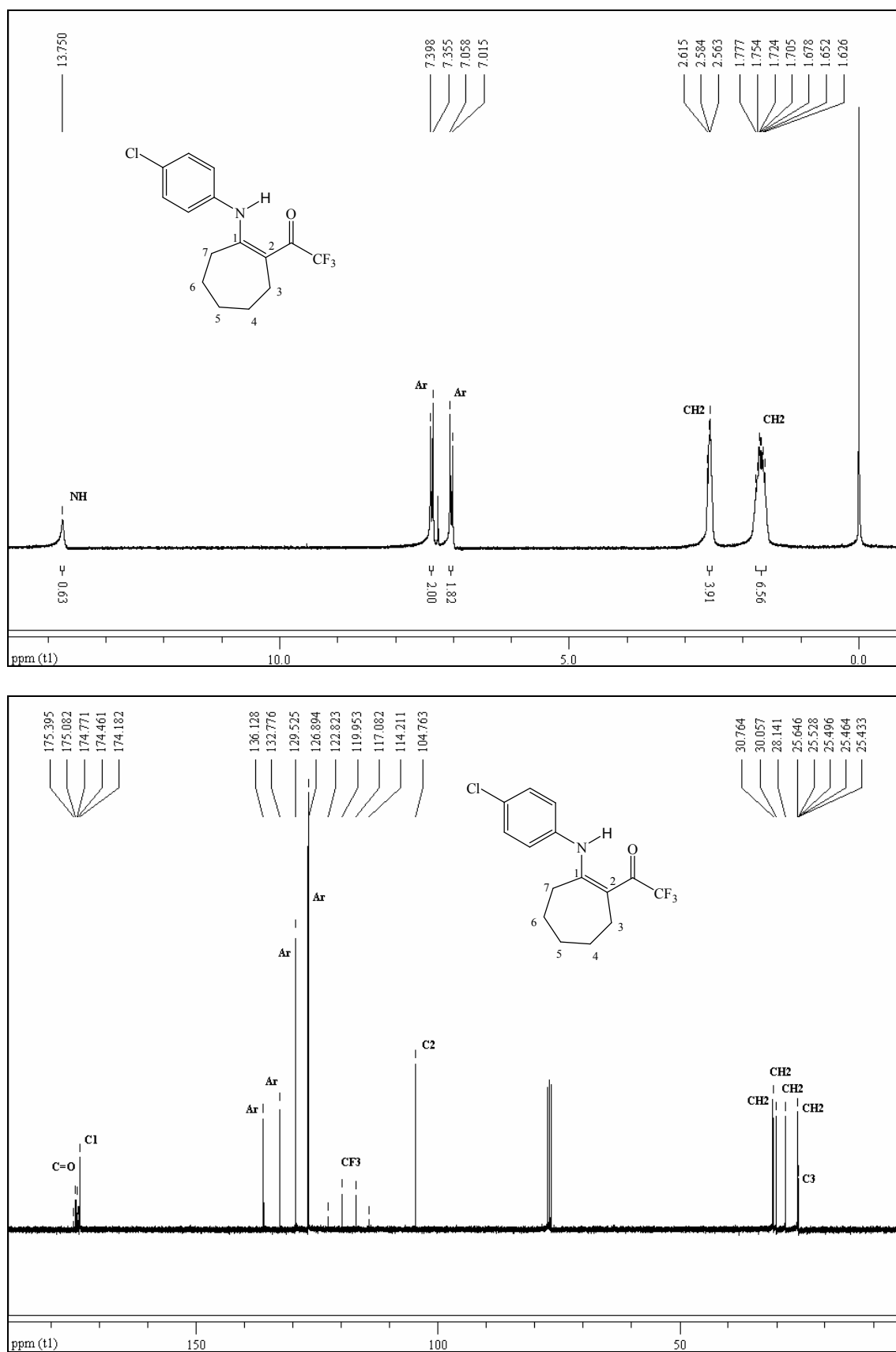


Figura 33 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-clorofenilamino)-ciclohepteno (**12d**) em CDCl_3 .

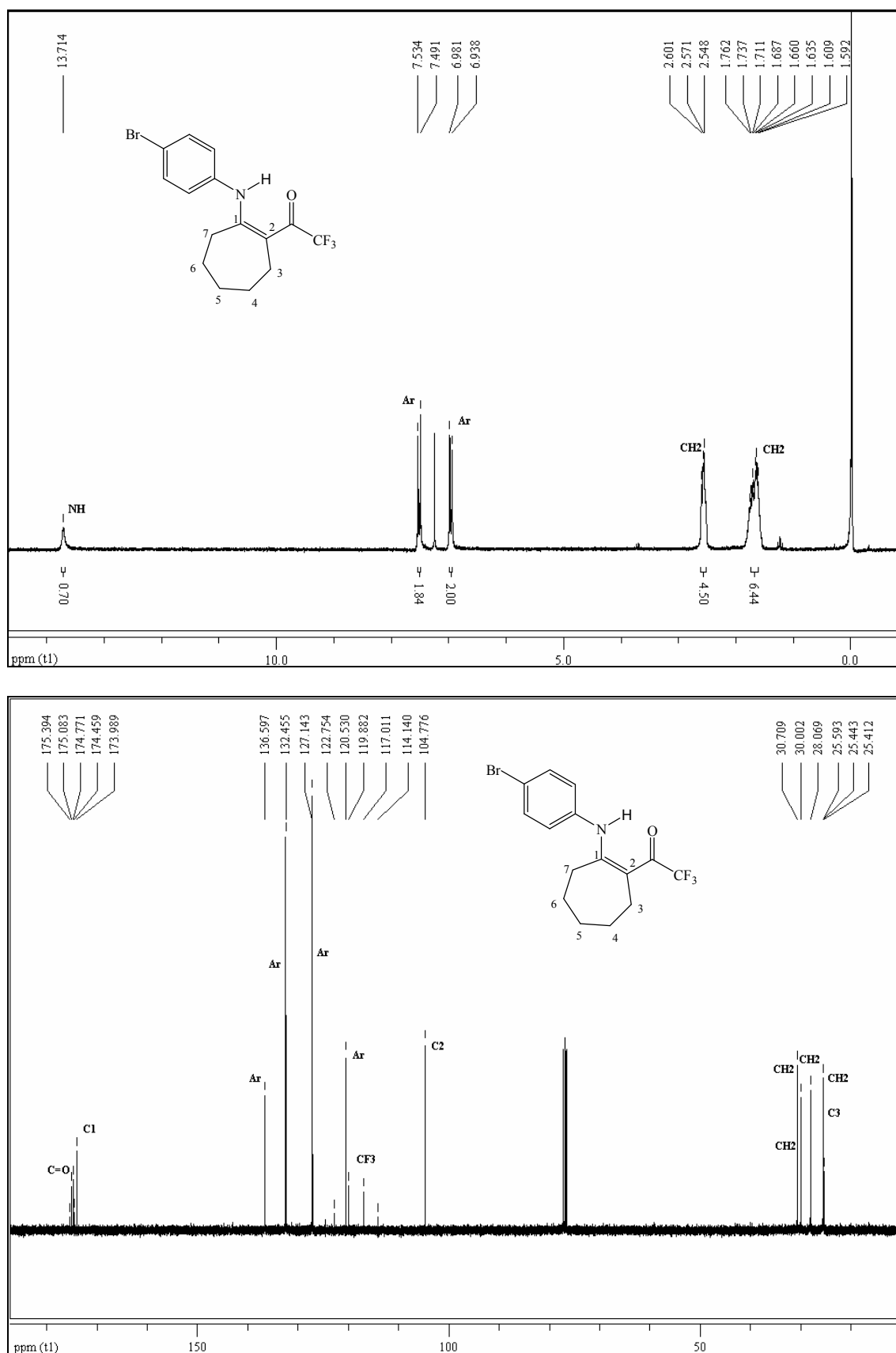


Figura 34 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-bromofenilamino)-ciclohepteno (**12e**) em CDCl_3 .

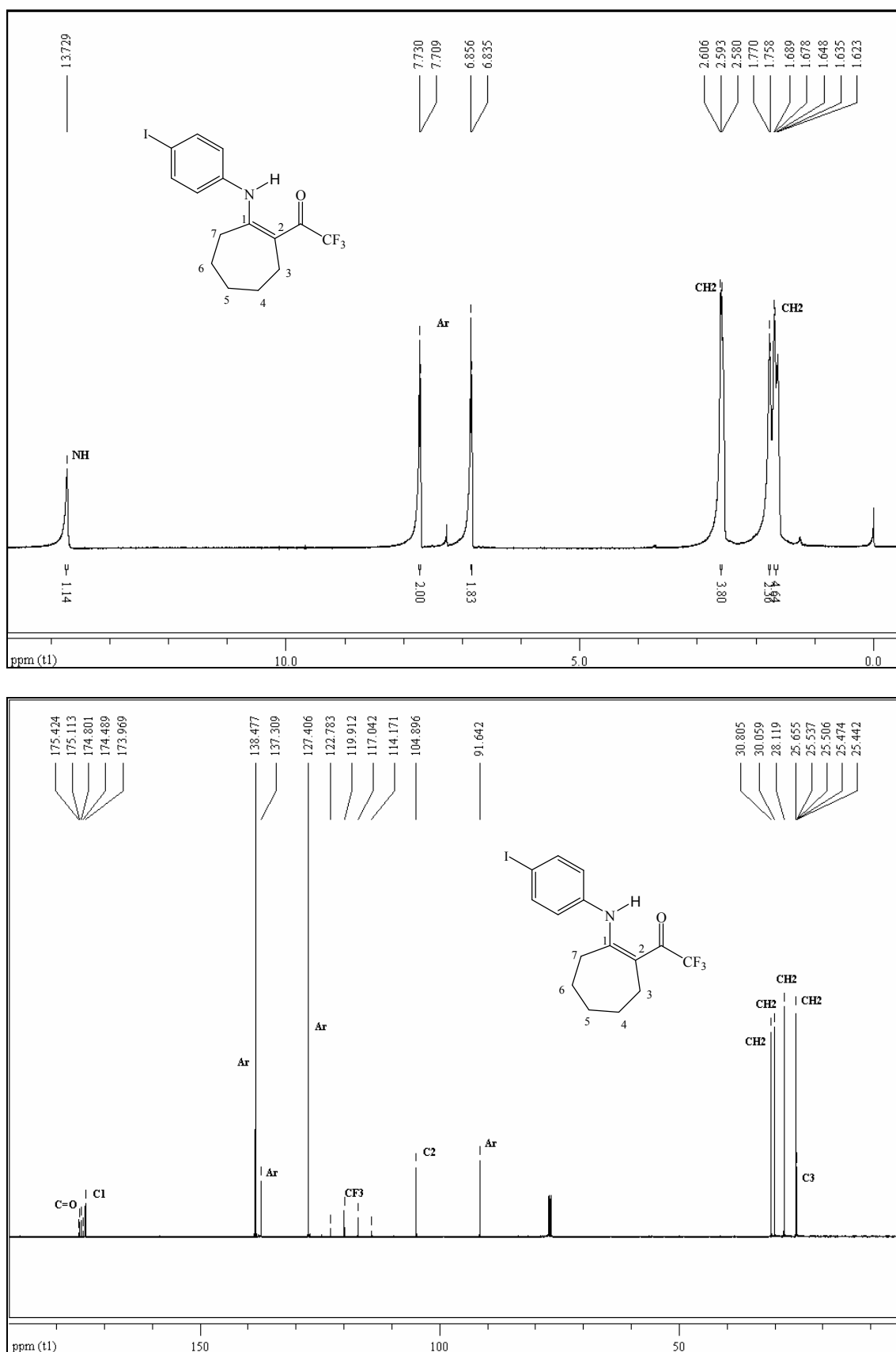


Figura 35 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-iodofenilamino)-ciclohepteno (**12f**) em CDCl_3 .

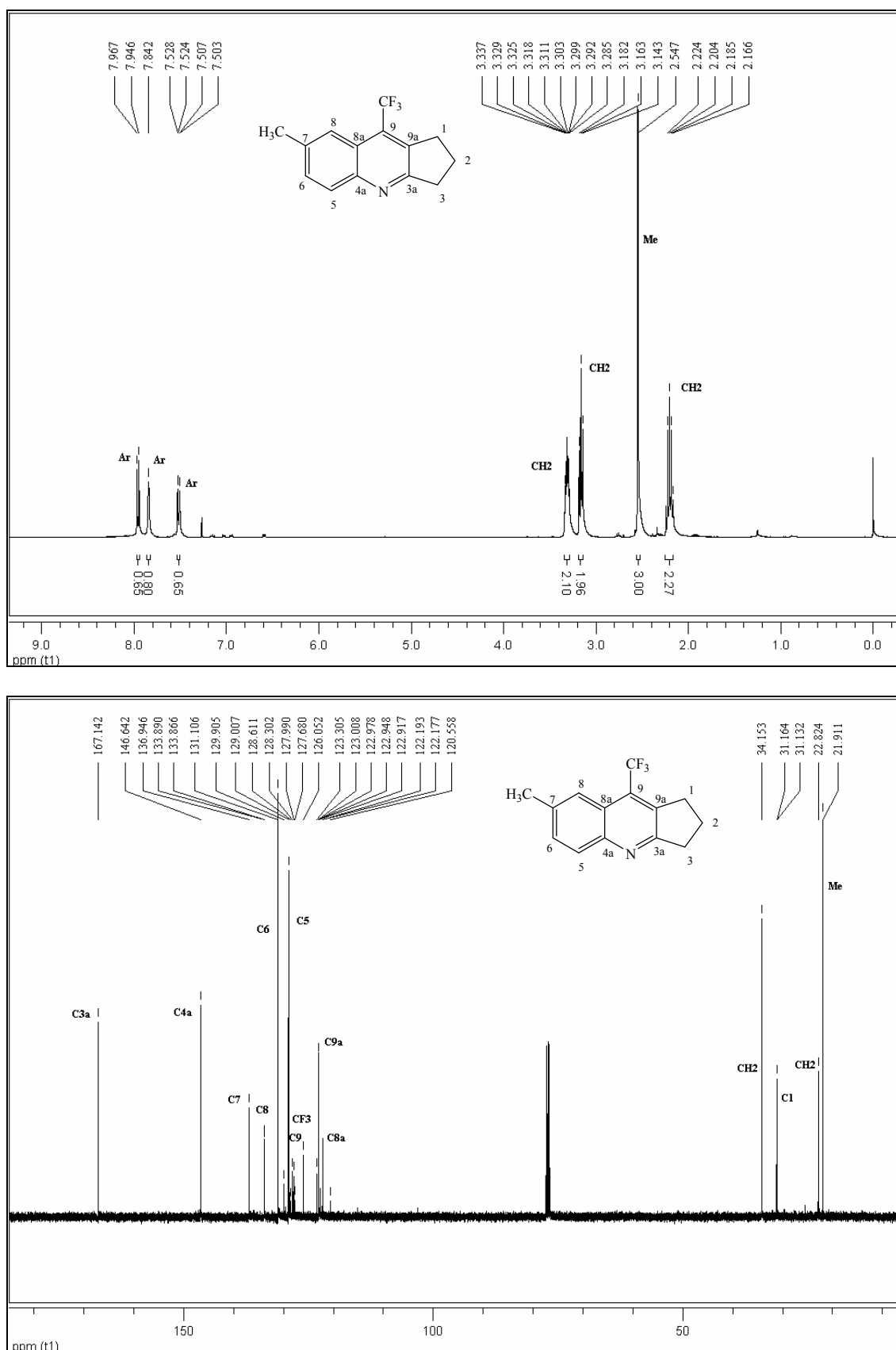


Figura 36 - Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz do composto 7-metil-9-trifluorometil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (**13a**) em CDCl₃.

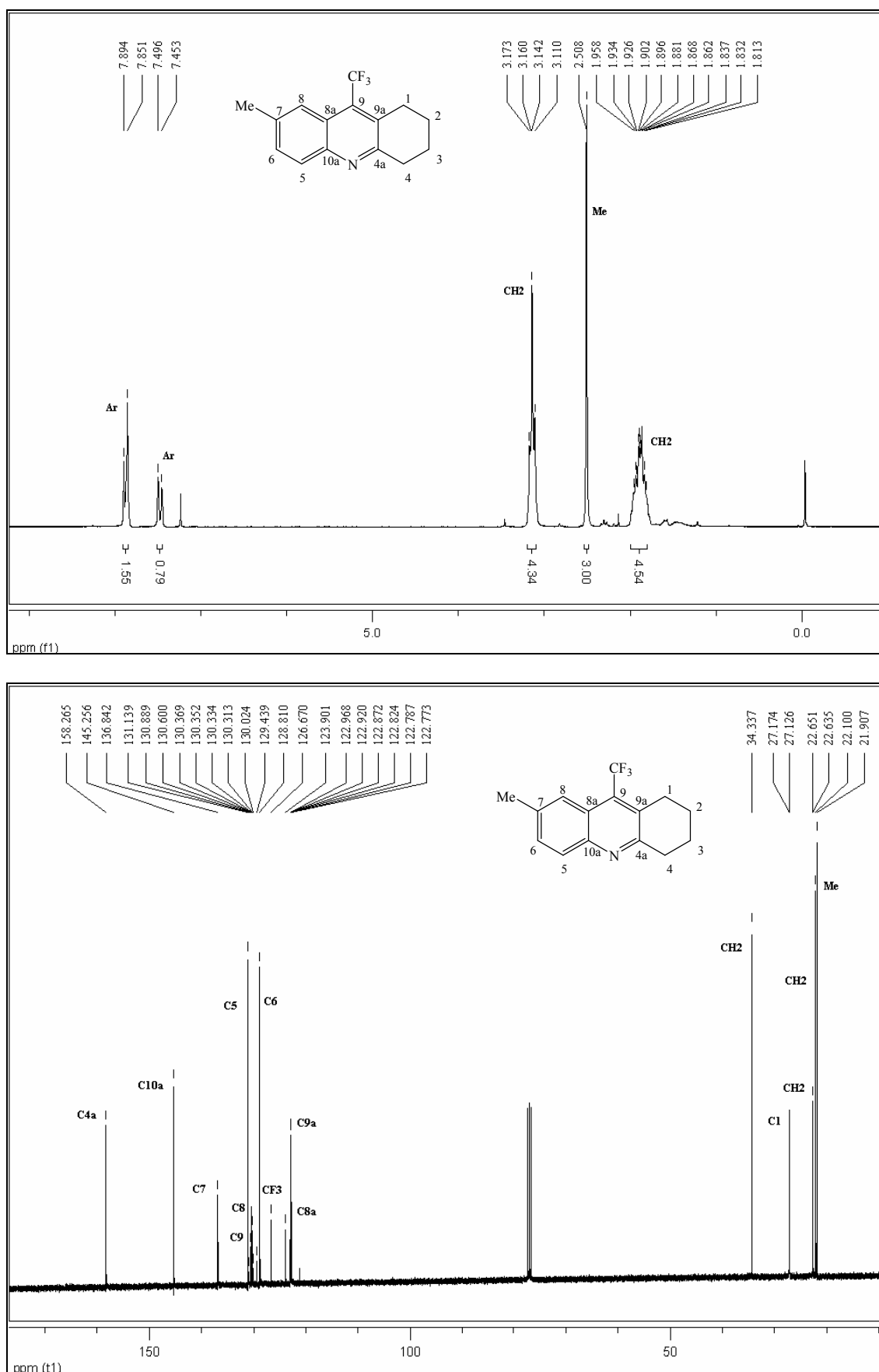


Figura 37 - Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz do composto 7-metil-9-trifluorometil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**14a**) em CDCl₃.

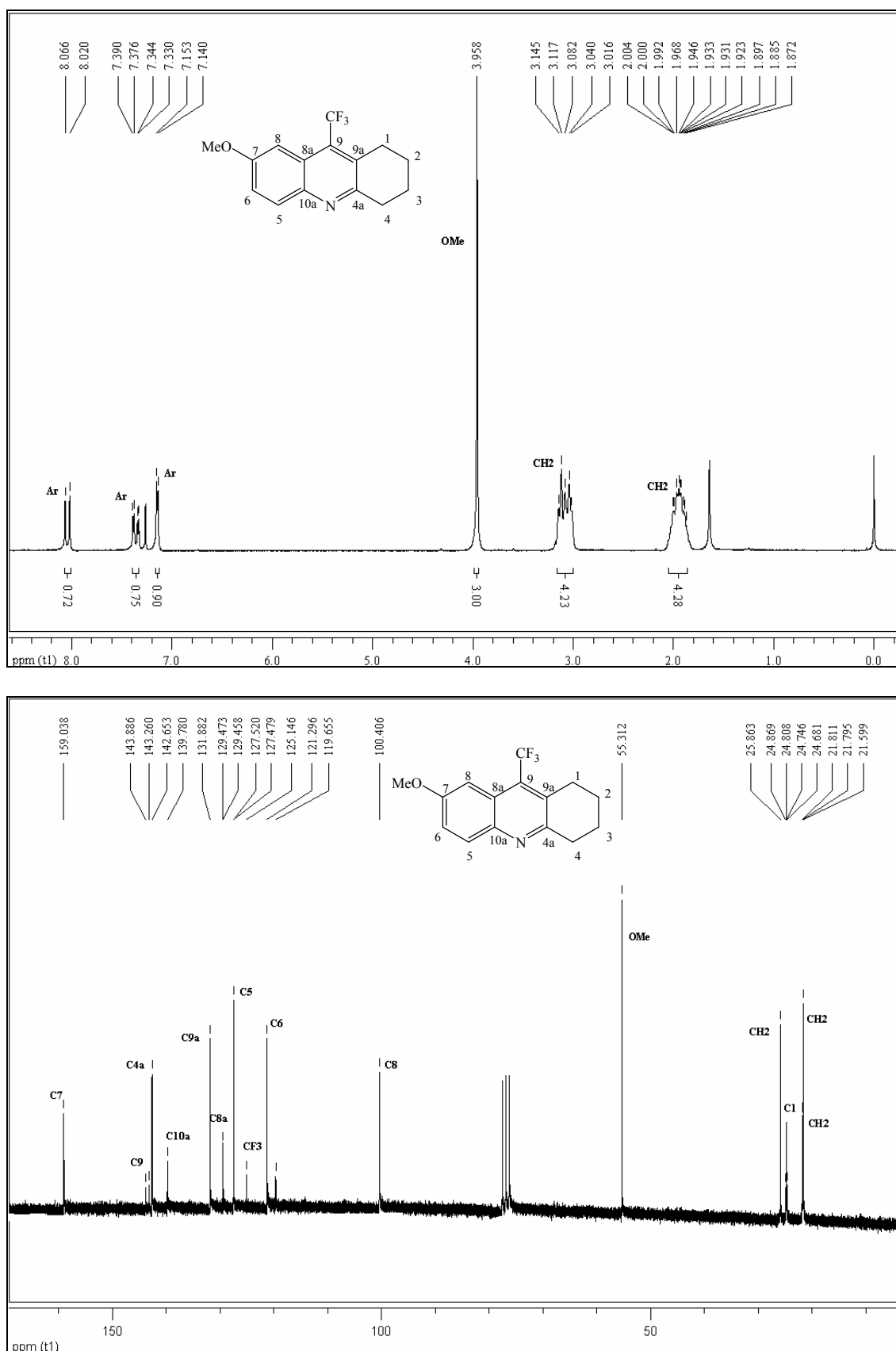


Figura 38 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 7-metoxi-9-trifluorometil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**14b**) em CDCl_3 .

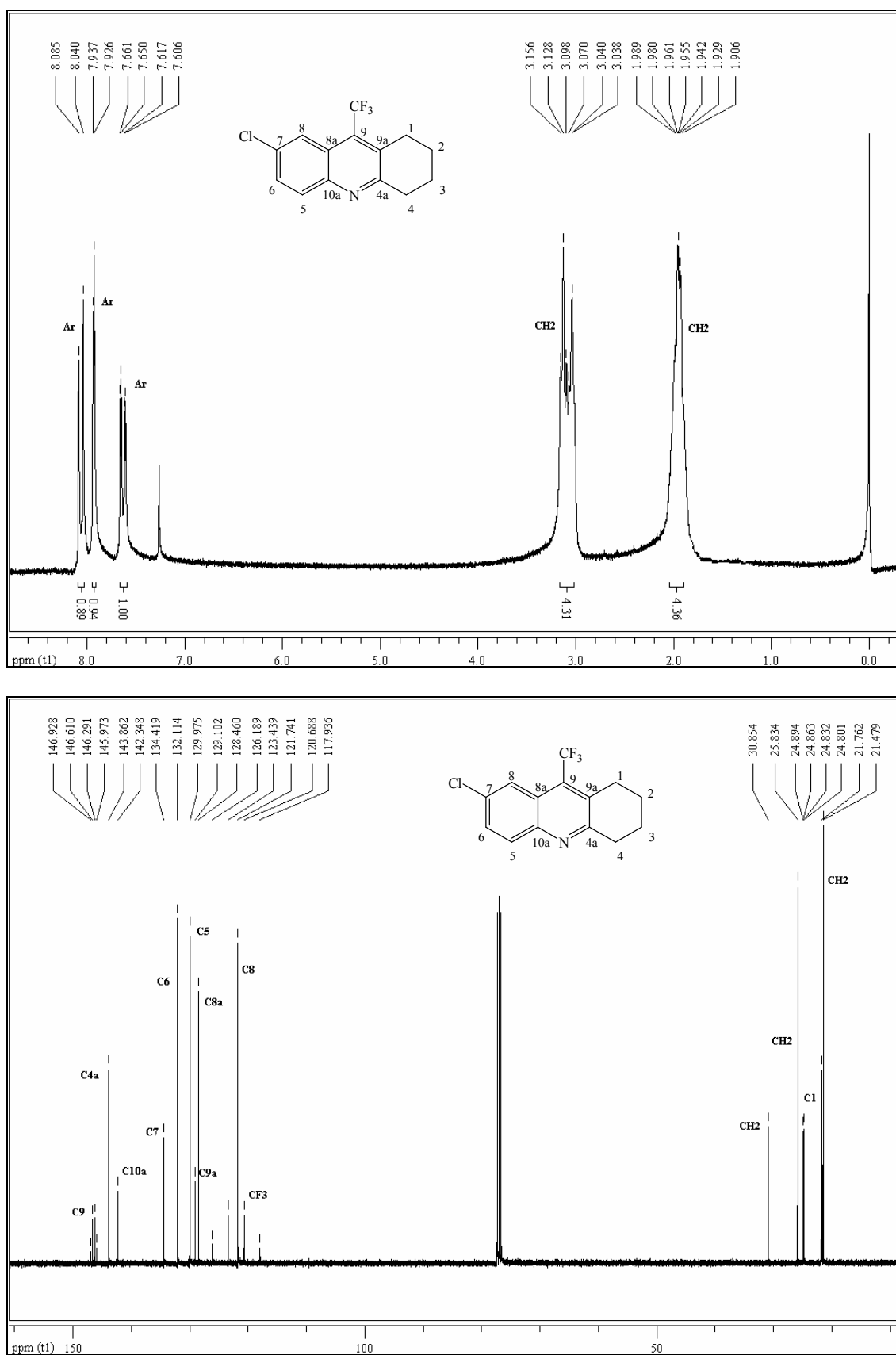


Figura 39 - Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz do composto 7-cloro-9-trifluorometil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**14d**) em CDCl₃.

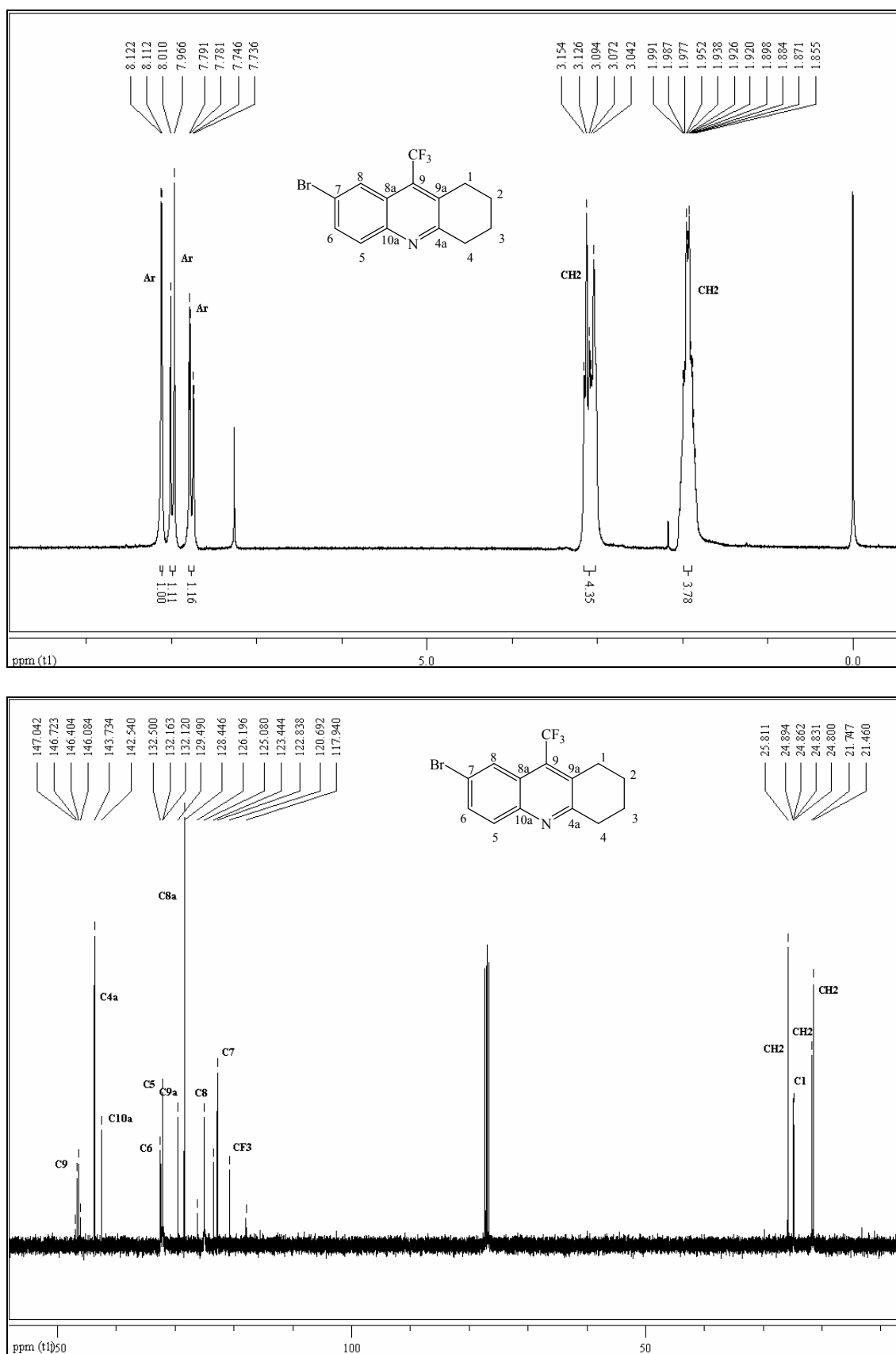


Figura 40 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 7-bromo-9-trifluorometil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**14e**) em CDCl_3 .

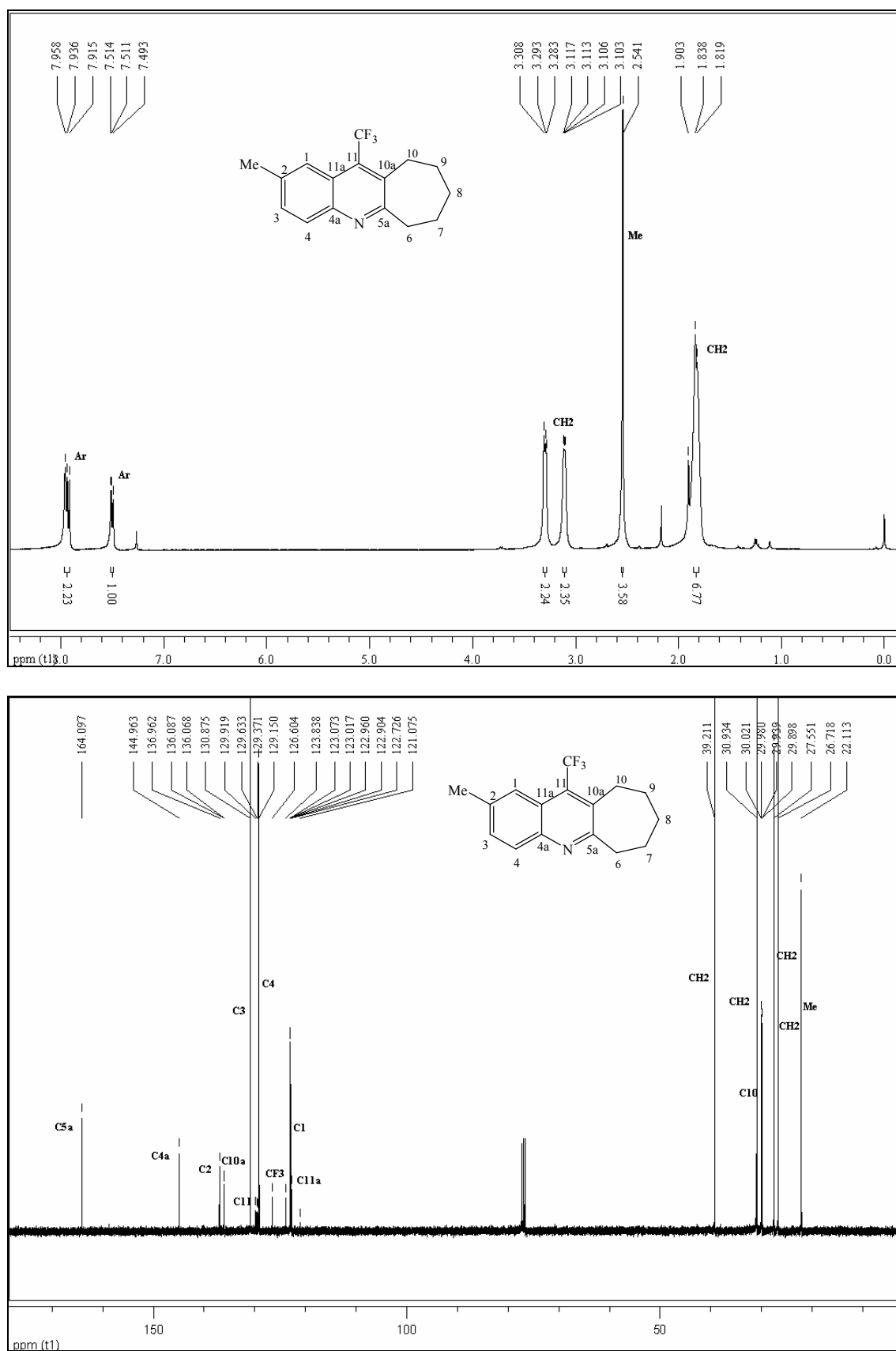


Figura 41 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-metil-11-trifluorometil-7,8,9,10-tetraidro-6H-ciclohepta[b]quinolina (**15a**) em CDCl_3 .

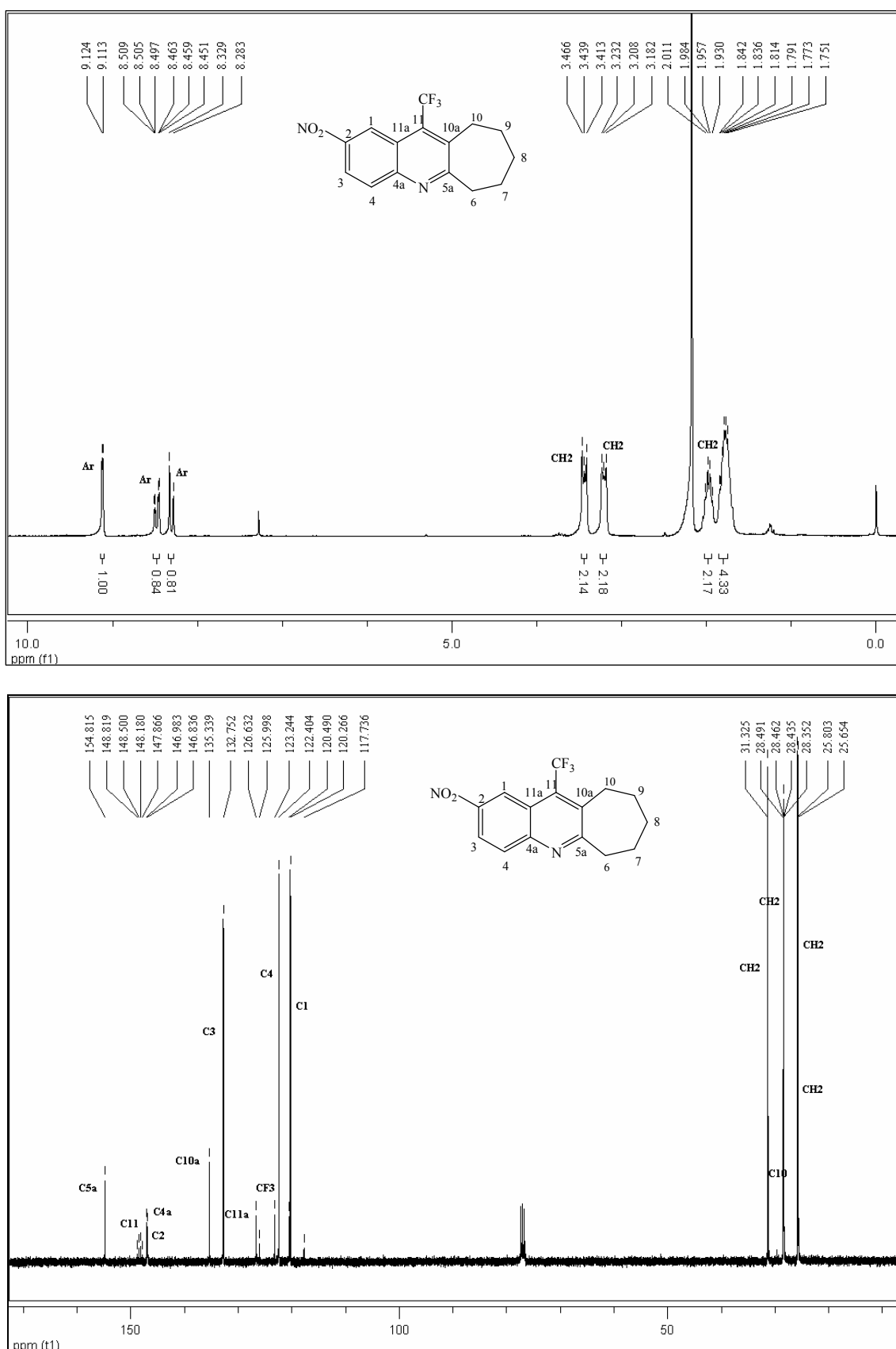


Figura 42 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-nitro-11-trifluorometil-7,8,9,10-tetraidro-6H-ciclohepta[b]quinolina (**15c**) em CDCl_3 .

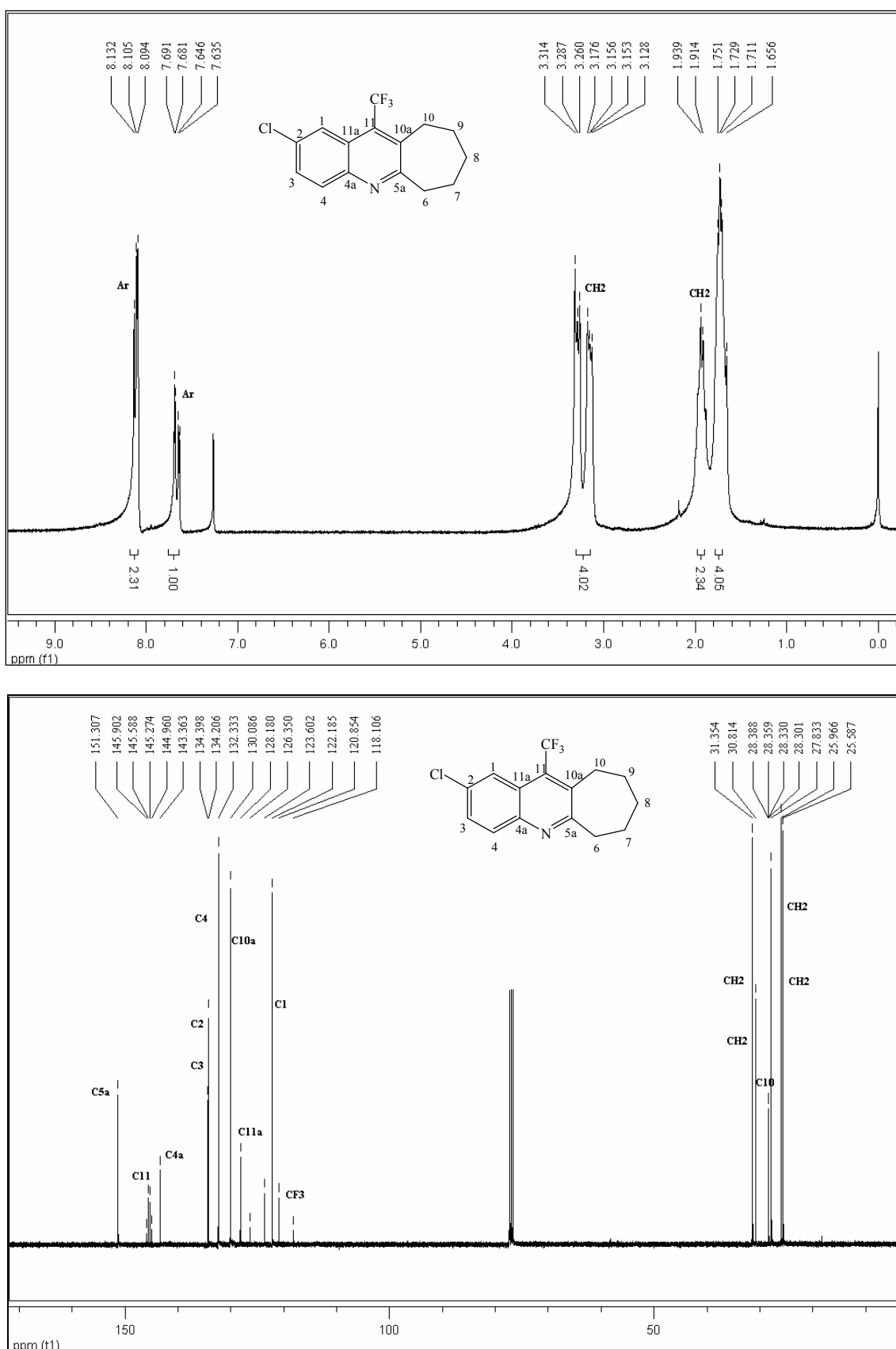


Figura 43 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-cloro-11-trifluorometil-7,8,9,10-tetraidro-6H-ciclohepta[b]quinolina (**15d**) em CDCl_3 .

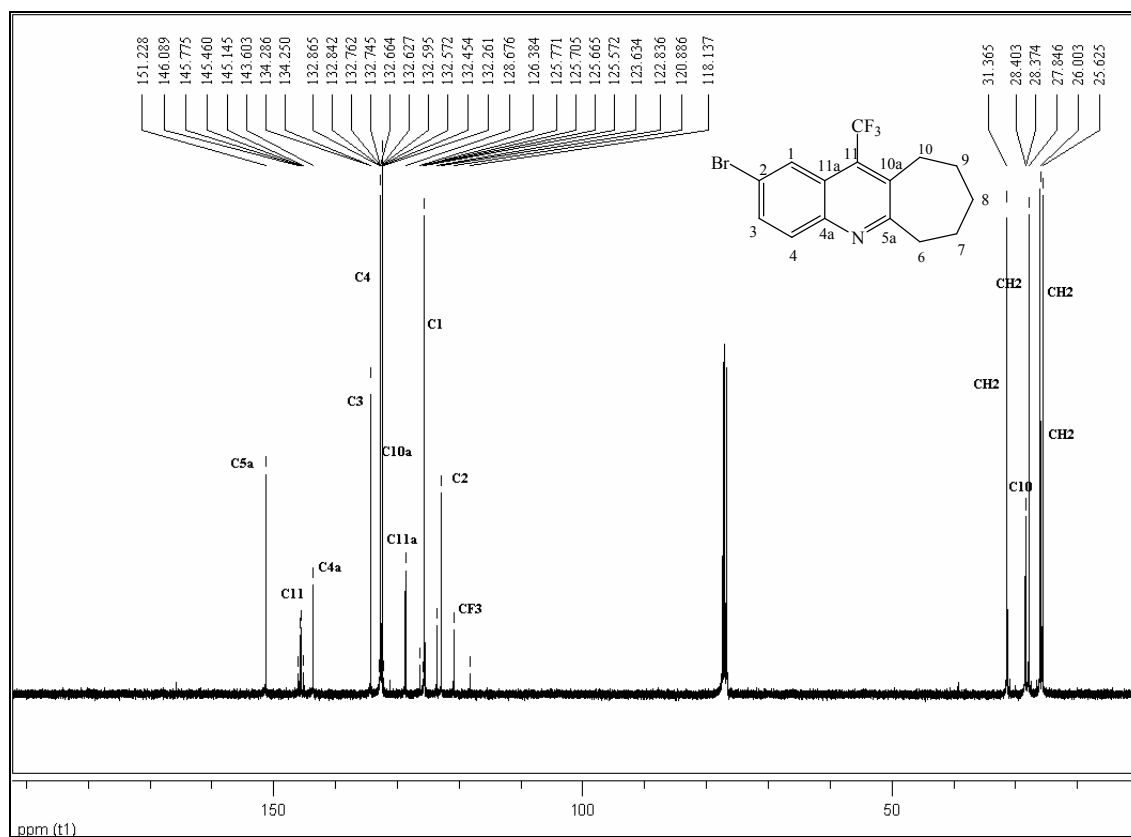
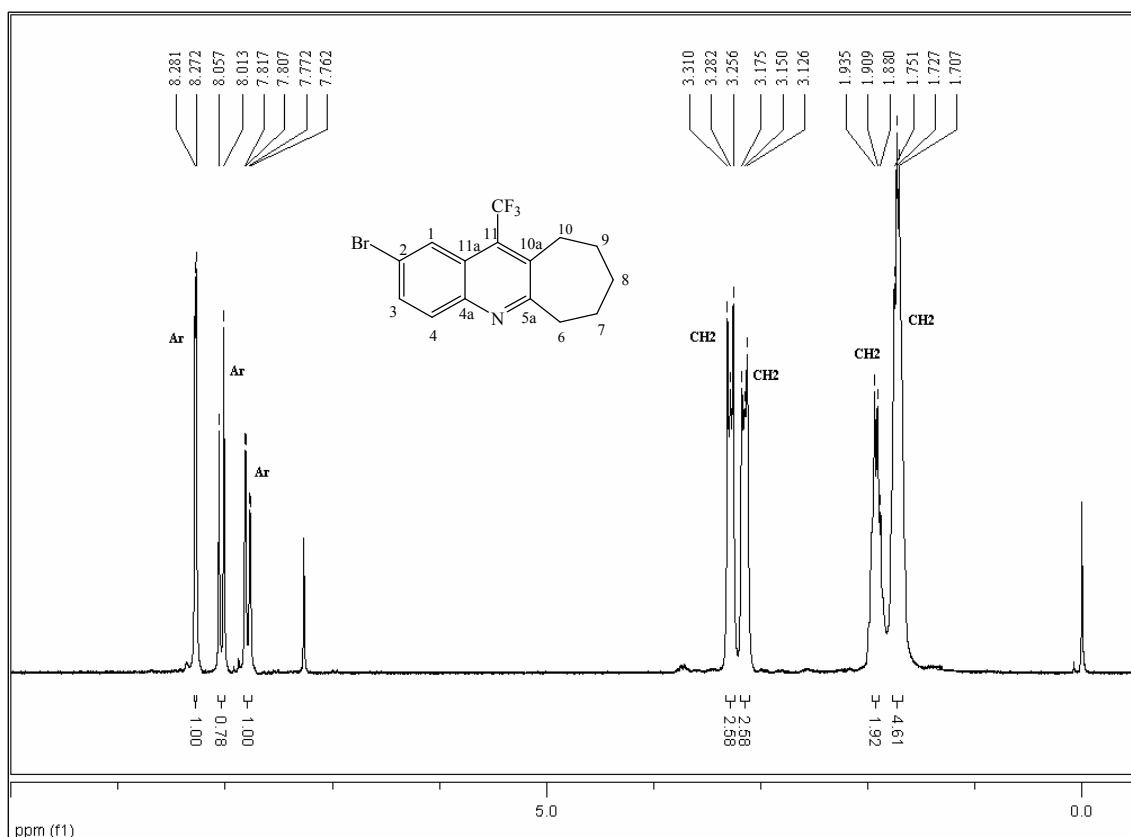


Figura 44 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto 2-bromo-11-trifluormetil-7,8,9,10-tetraidro-6*H*-ciclohepta[*b*]quinolina (**15e**) em CDCl_3 .

8. ANEXO II

**Espectros de MASSAS dos compostos obtidos
e citados na dissertação**

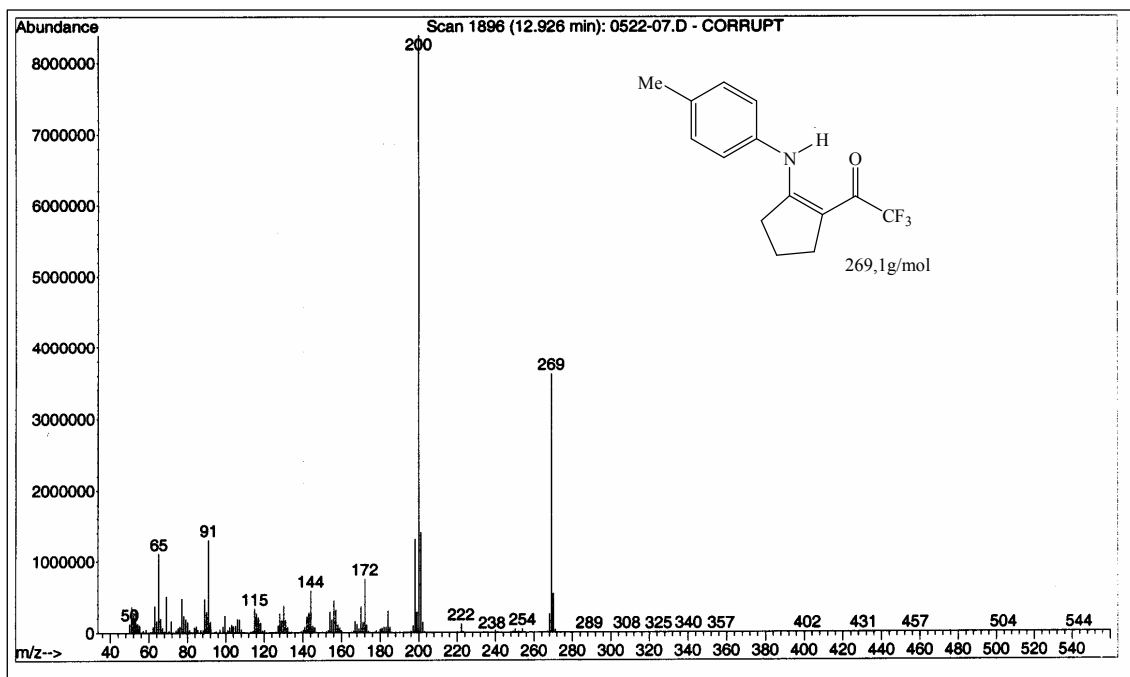


Figura 45 - Espectro de Massas do composto 2-trifluoracetil-1-(4-metilfenilamino)-ciclopenteno (**10a**).

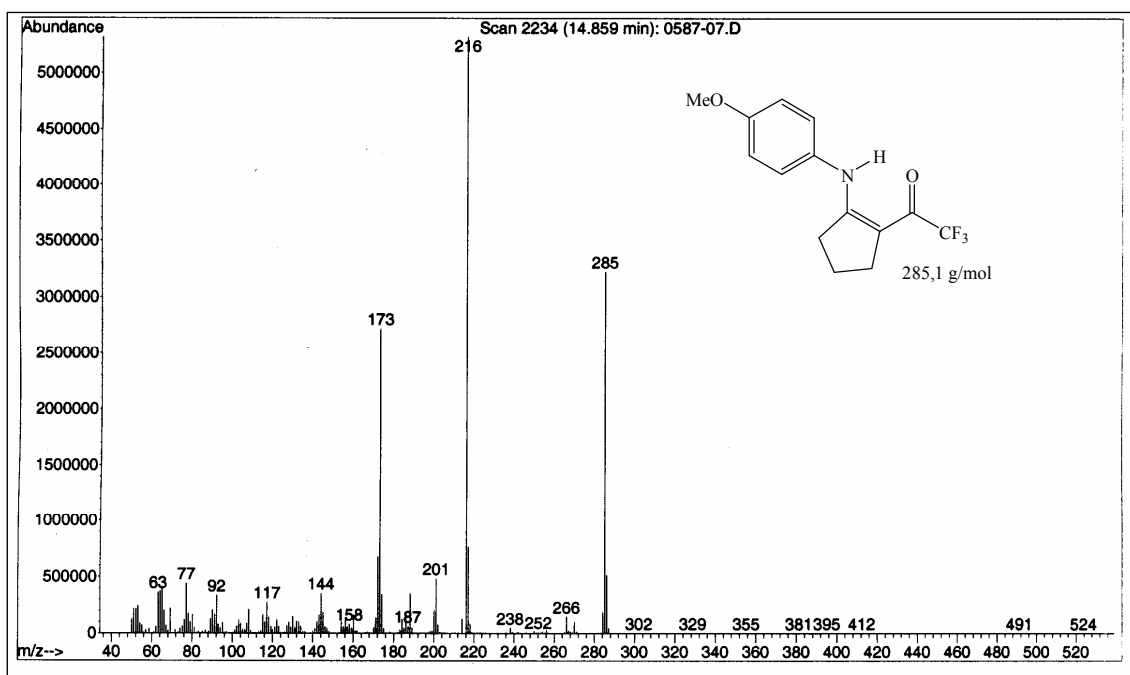


Figura 46 - Espectro de Massas do composto 2-trifluoracetil-1-(4-metoxifenilamino)-ciclopenteno (**10b**).

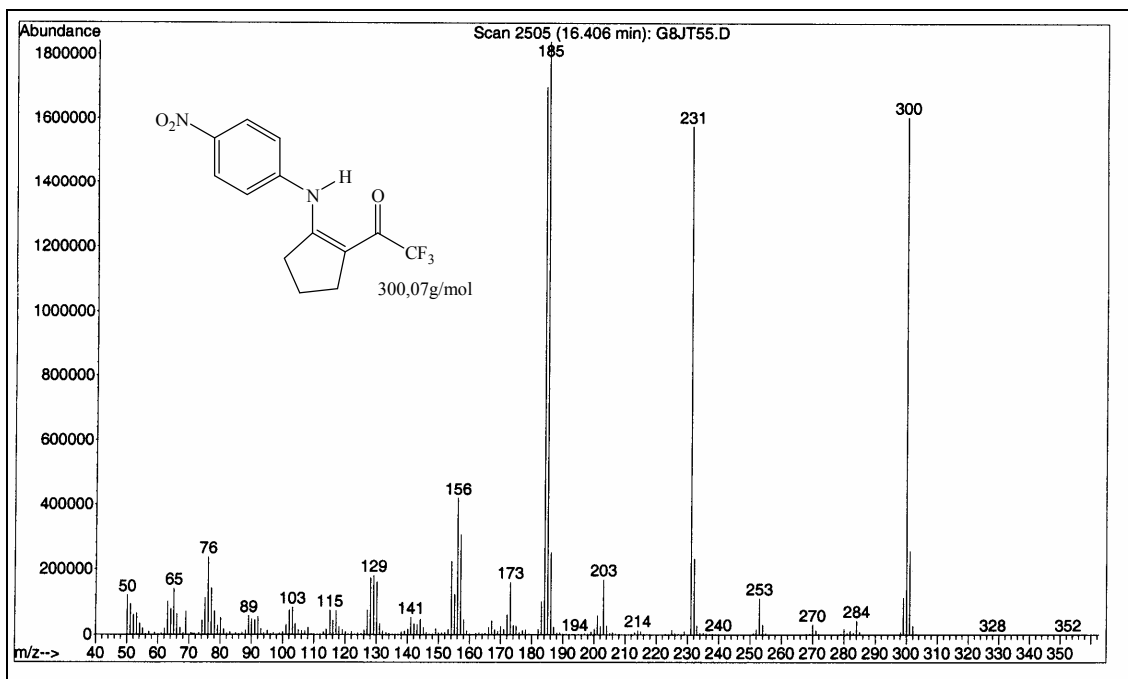


Figura 47 - Espectro de Massas do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-nitrofenilamino)-ciclopenteno (**10c**).

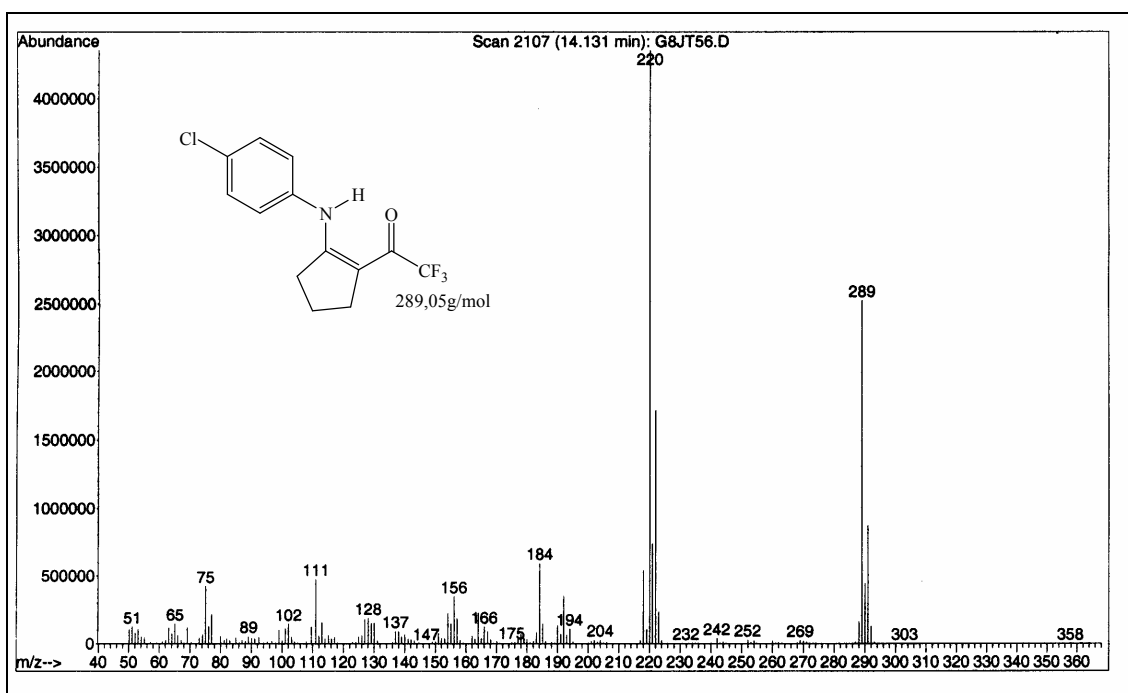


Figura 48 - Espectro de Massas de composto 2-trifluoroacetil-1-(4-clorofenilamino)-ciclopenteno (**10d**).

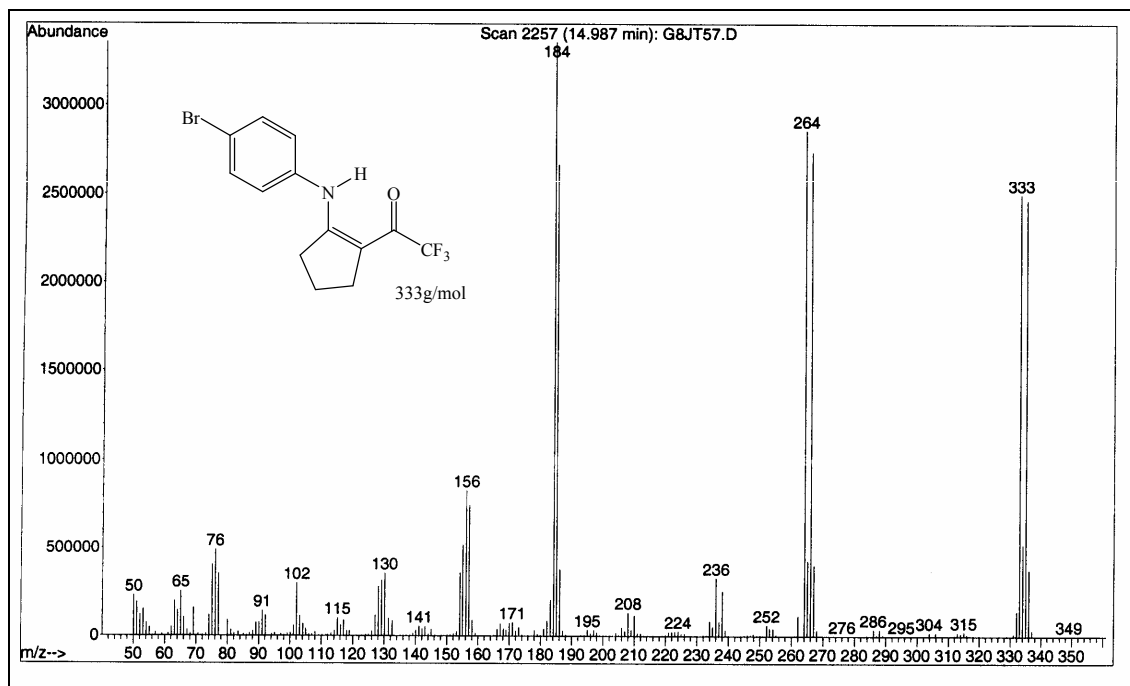


Figura 49 - Espectro de Massas do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-bromofenilamino)-ciclopenteno (**10e**).

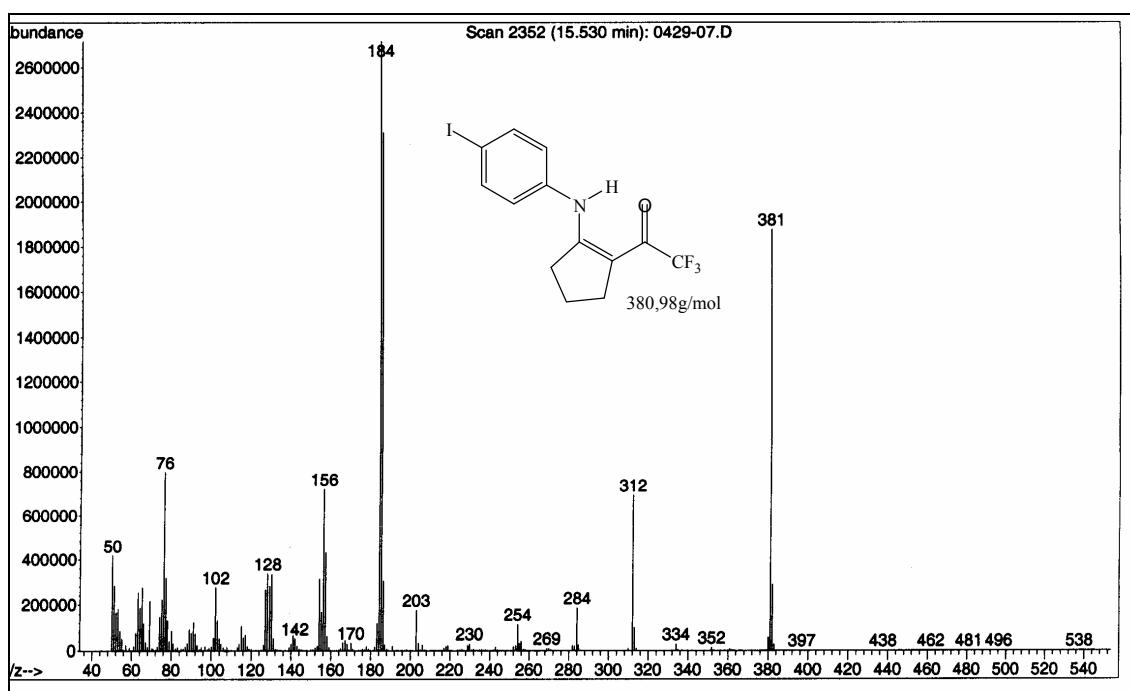


Figura 50 - Espectro de Massas do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-iodofenilamino)-ciclopenteno (**10f**).

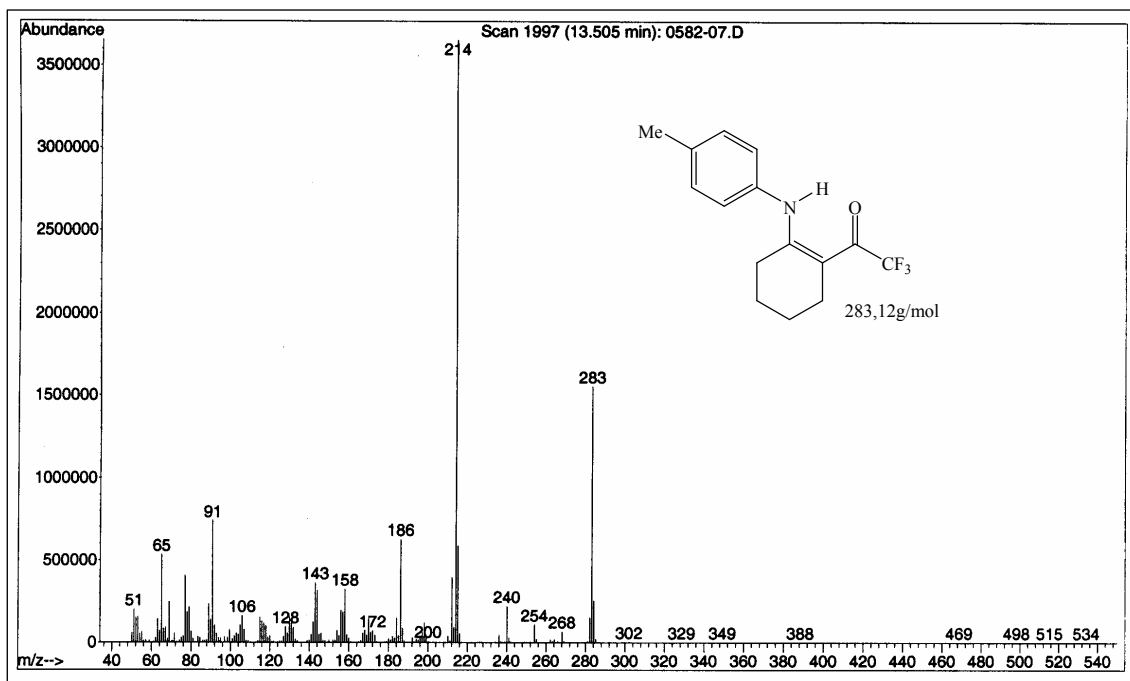


Figura 51 - Espectro de Massas do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-metilfenilamino)-cicloexeno (**11a**).

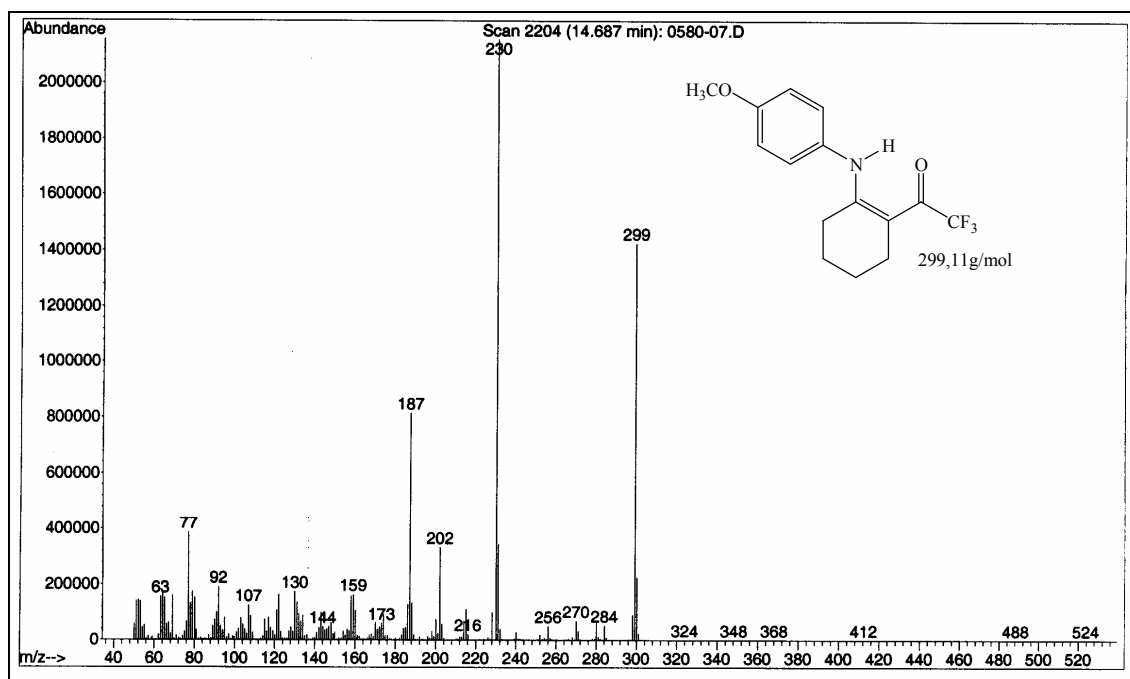


Figura 52 - Espectro de Massas do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-metoxifenilamino)-cicloexeno (**11b**).

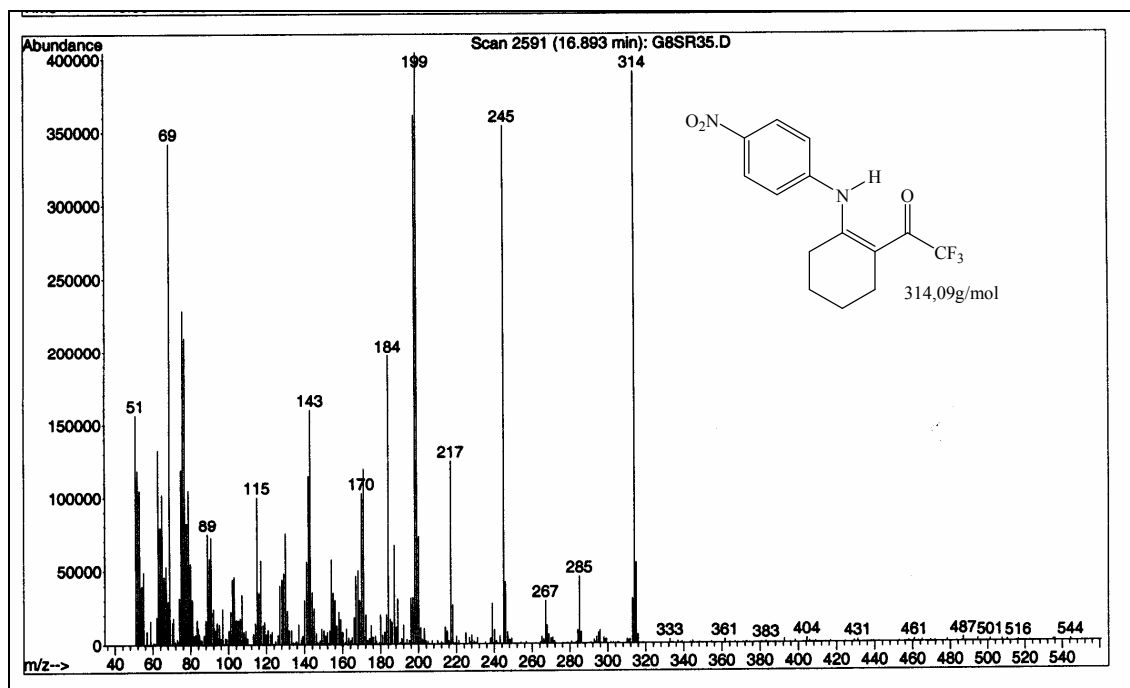


Figura 53 - Espectro de Massas do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-nitrofenilamino)-cicloexeno (**11c**).

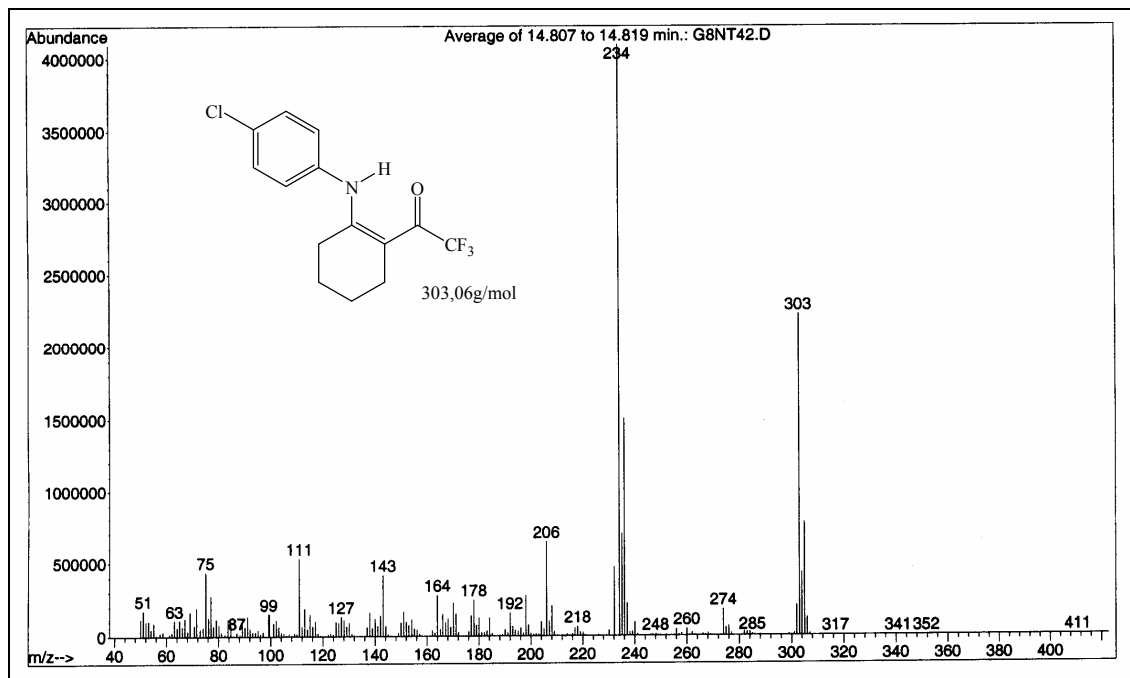


Figura 54 - Espectro de Massas do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-clorofenilamino)-cicloexeno (**11d**).

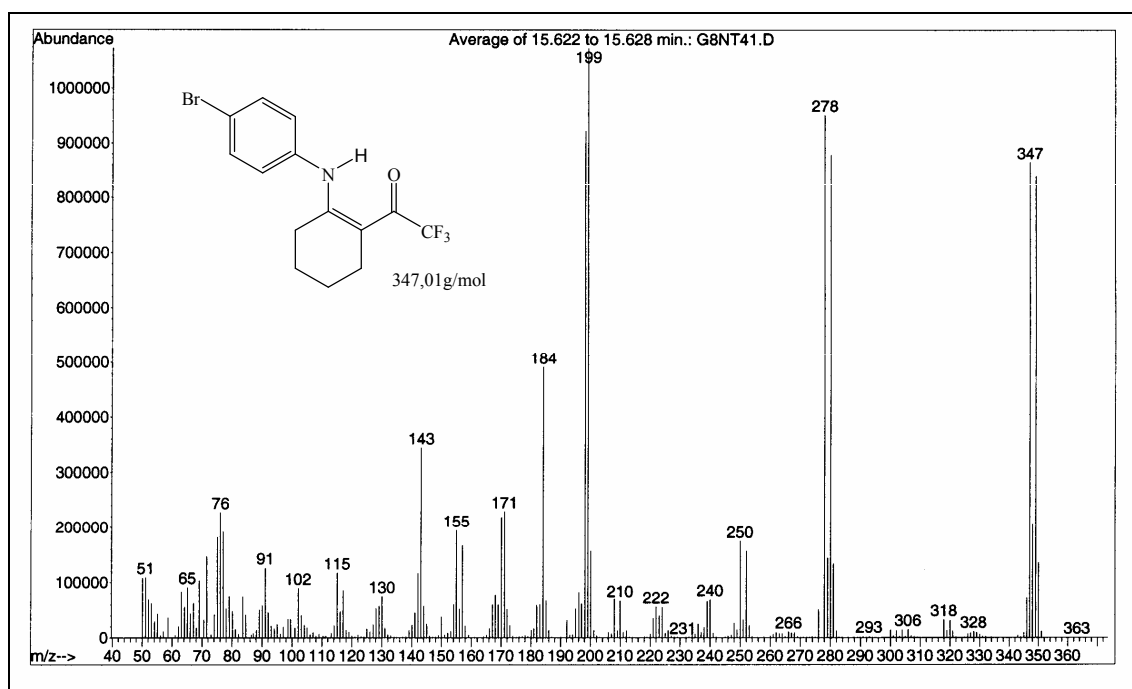


Figura 55 - Espectro de Massas do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-bromofenilamino)-cicloexeno (**11e**).

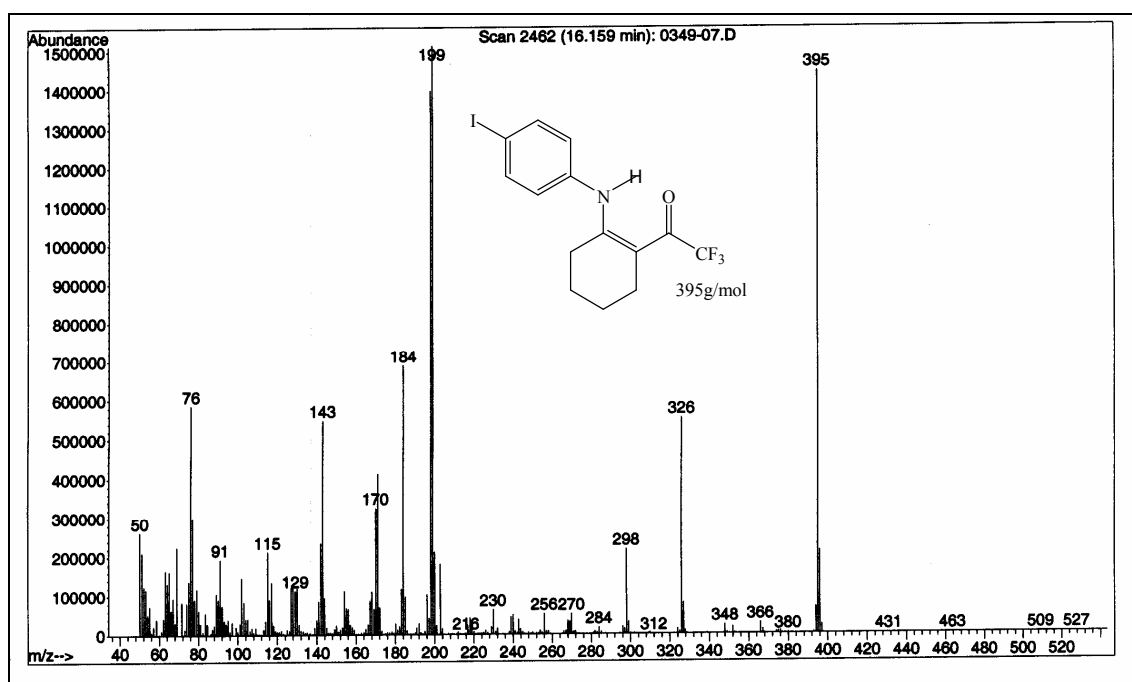


Figura 56 - Espectro de Massas do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-iodofenilamino)-cicloexeno (**11f**).

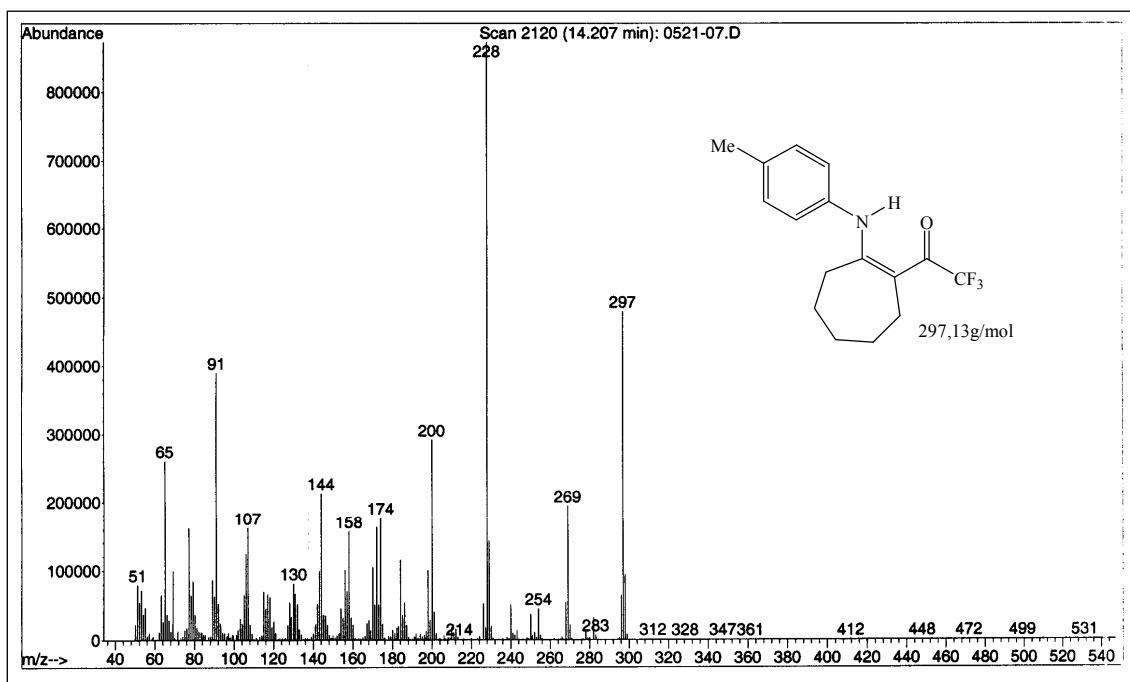


Figura 57 - Espectro de Massas do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-metilfenilamino)-ciclohepteno (**12a**).

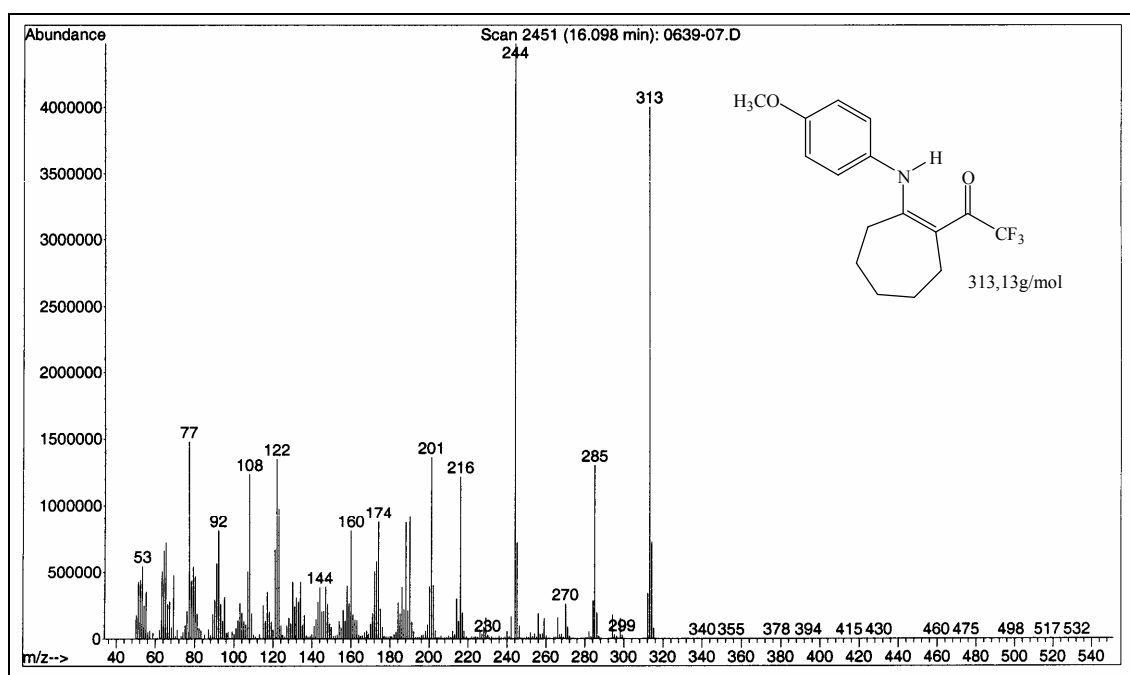


Figura 58 - Espectro de Massas do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-metoxifenilamino)-ciclohepteno (**12b**).

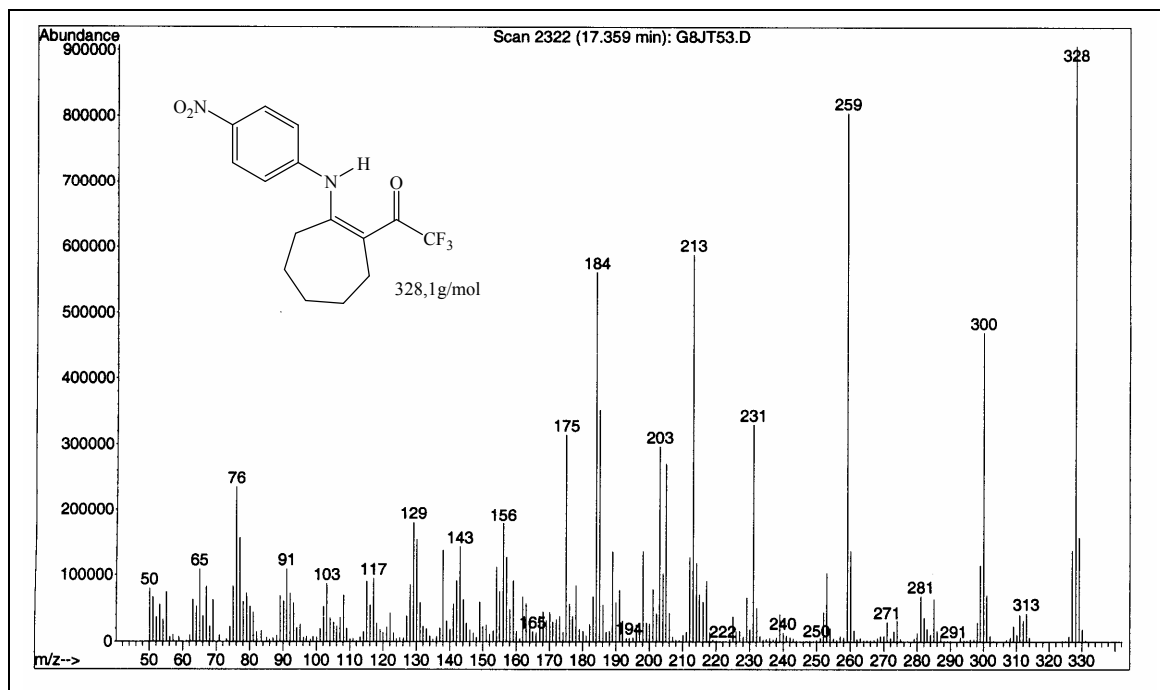


Figura 59 - Espectro de Massas do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-nitrofenilamino)-ciclohepteno (12c).

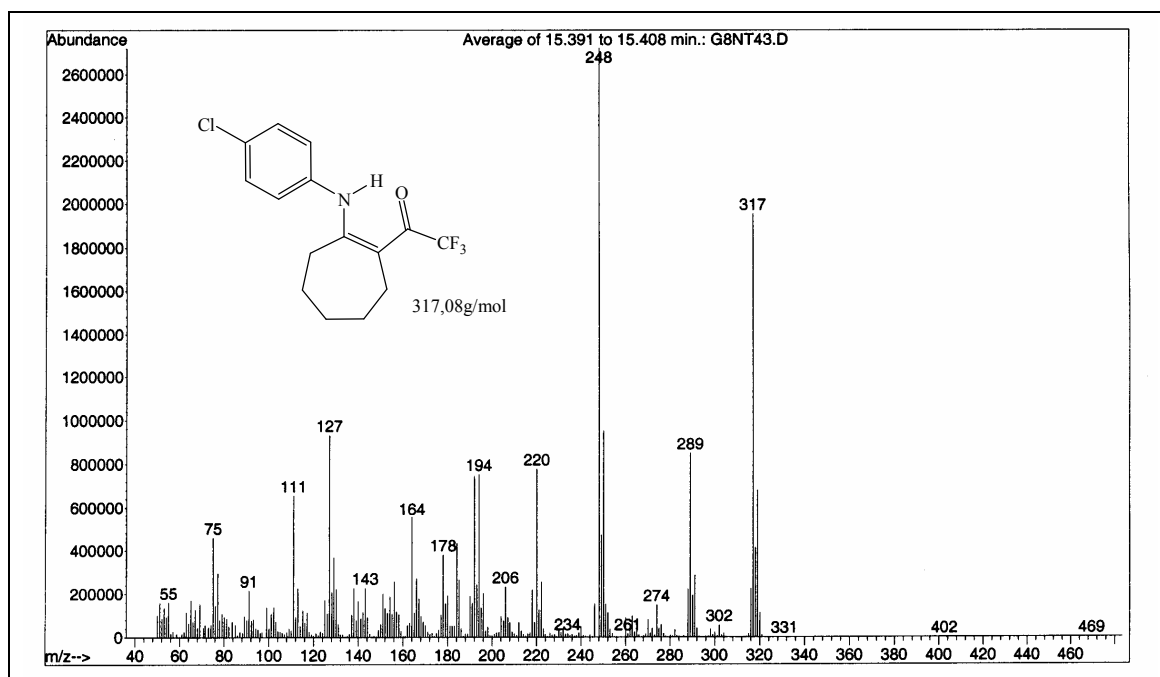


Figura 60 - Espectro de Massas do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-clorofenilamino)-ciclohepteno (12d).

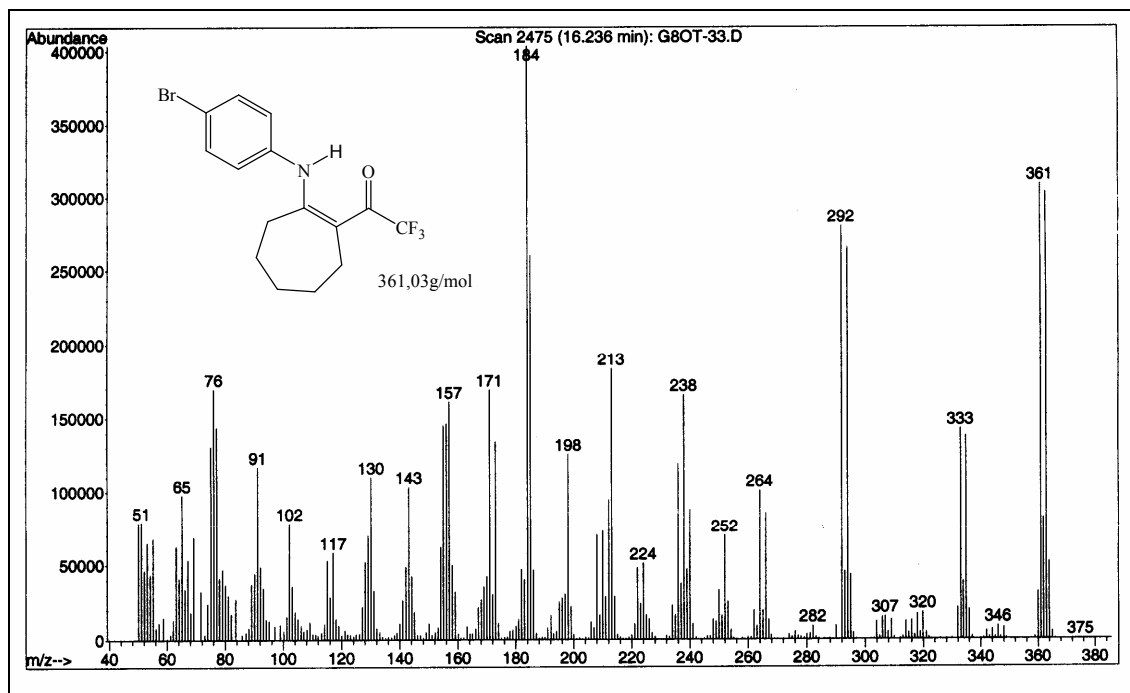


Figura 61 - Espectro de Massas do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-bromofenilamino)-ciclohepteno (12e).

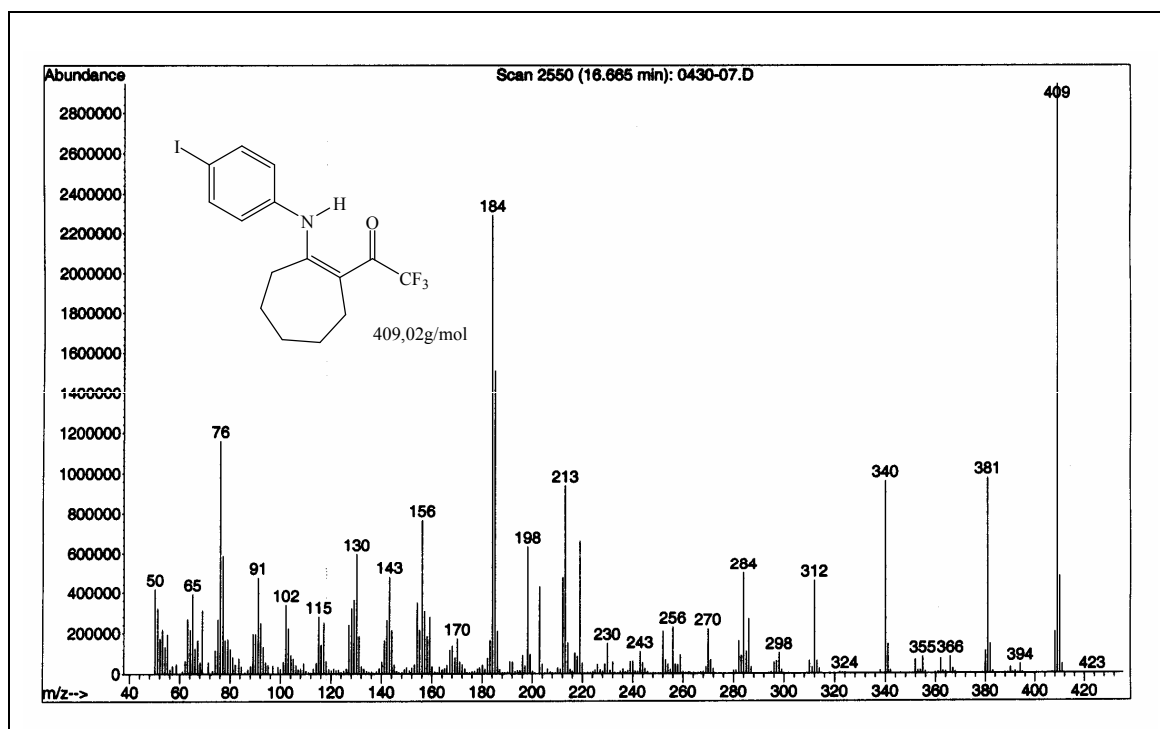


Figura 62 - Espectro de Massas do composto 2-trifluoroacetil-1-(4-iodofenilamino)-ciclohepteno (12f).

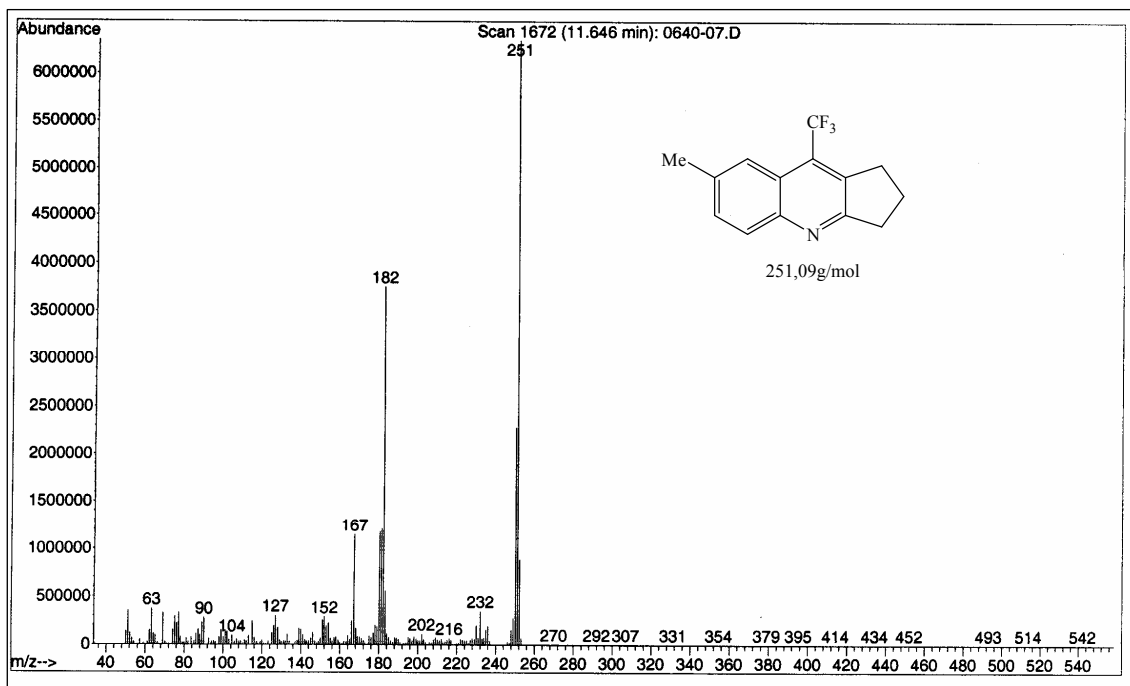


Figura 63 - Espectro de Massas do composto 7-metil-9-trifluormetil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (**13a**).

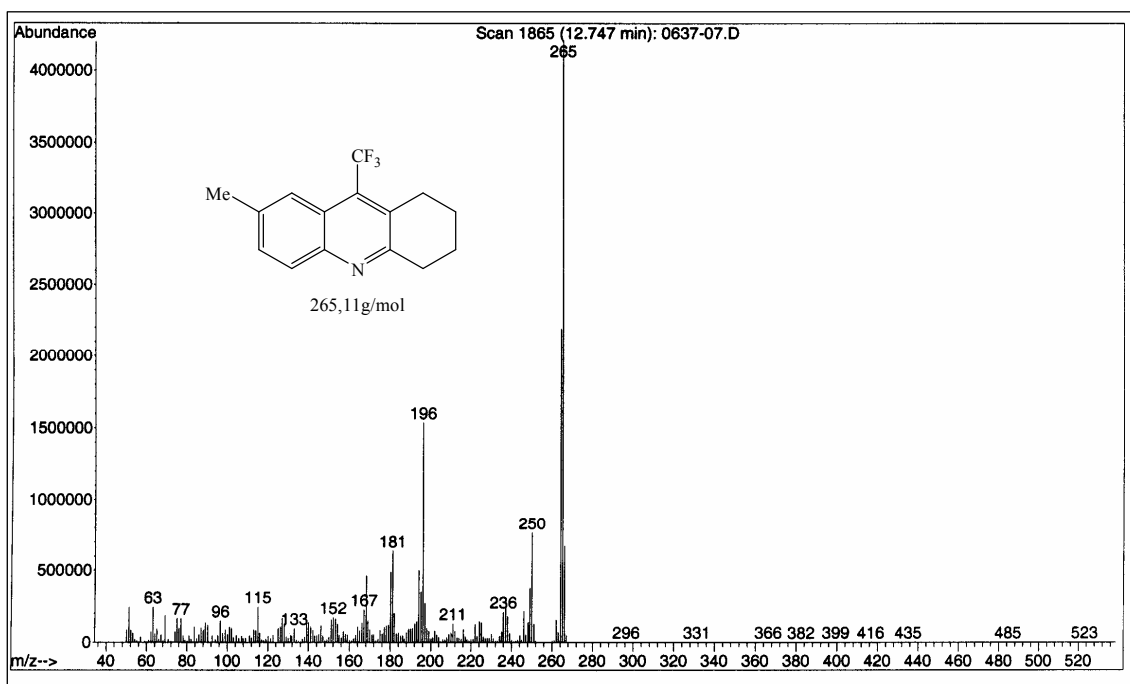


Figura 64 - Espectro de Massas do composto 7-metil-9-trifluormetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**14a**).

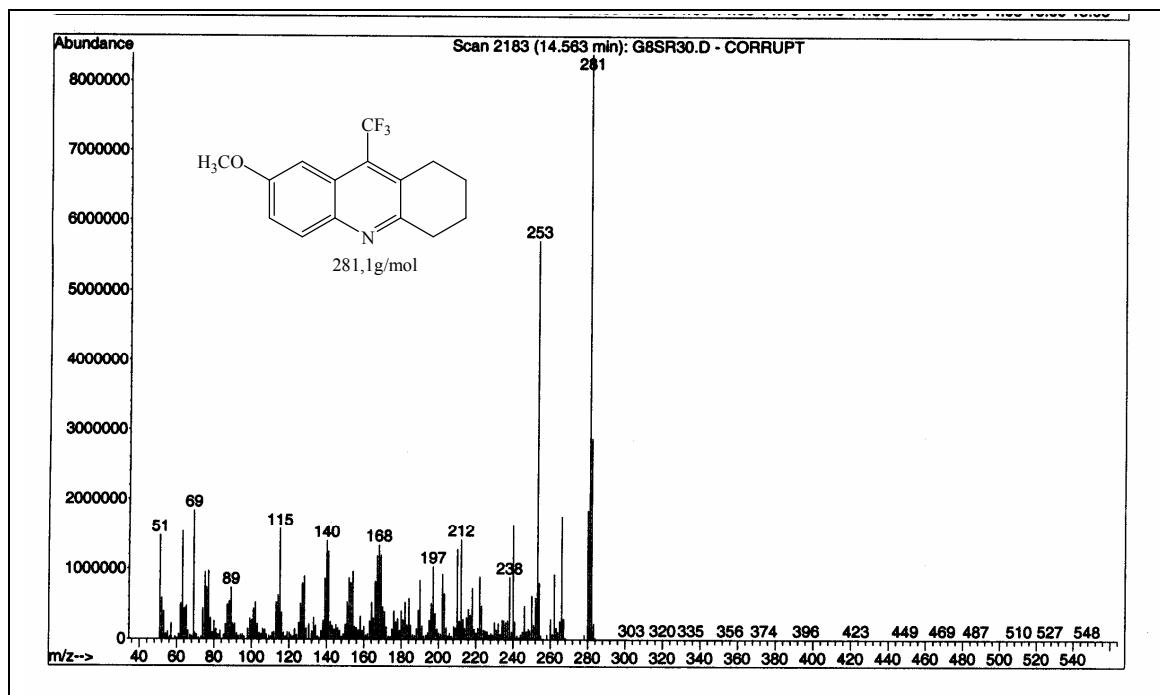


Figura 65 - Espectro de Massas do composto 7-metoxi-9-trifluorometil-1,2,3,4-tetraidroacridina (14b).

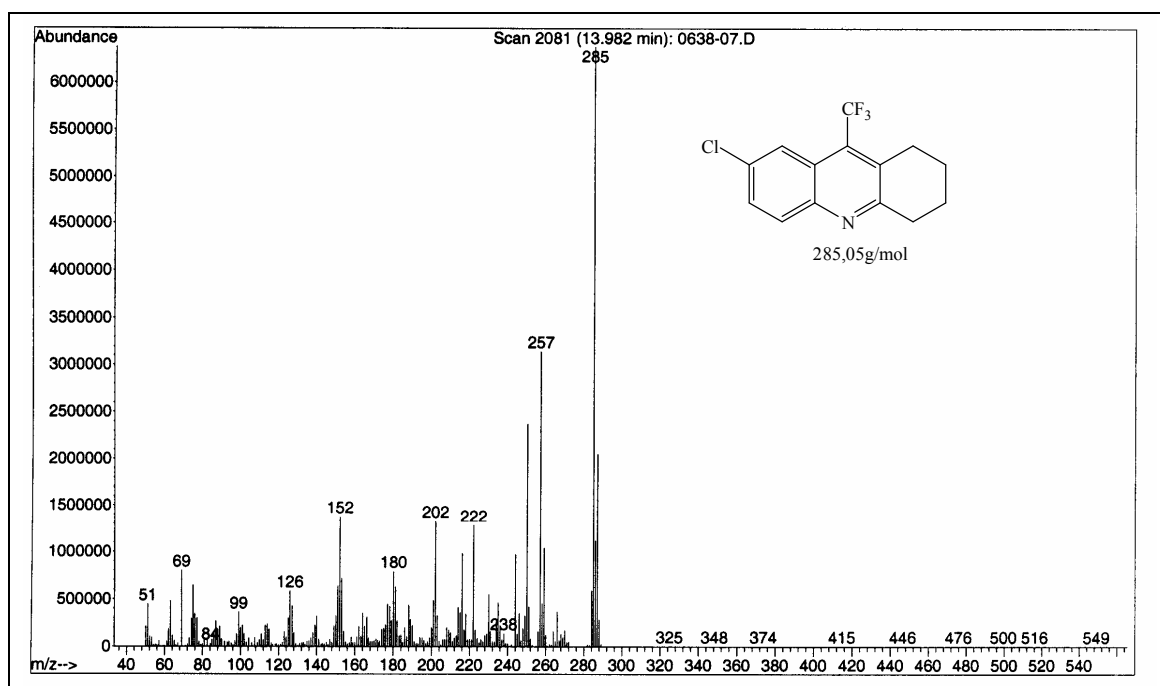


Figura 66 - Espectro de Massas do composto 7-cloro-9-trifluorometil-1,2,3,4-tetraidroacridina (14d).

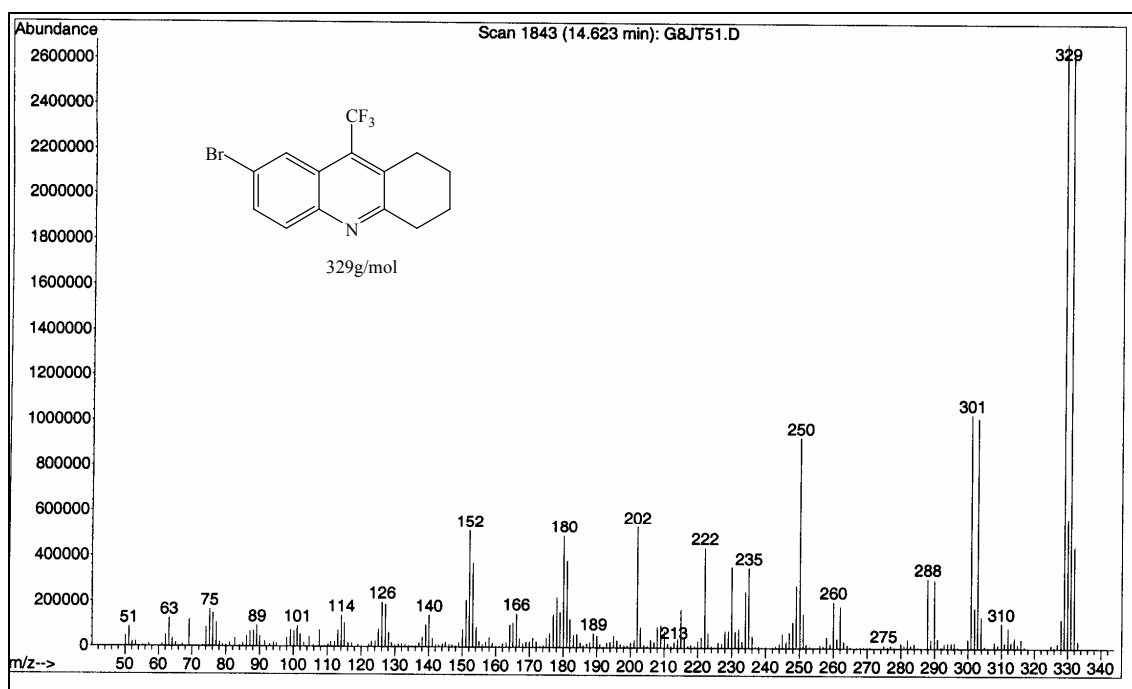


Figura 67 - Espectro de Massas do composto 7-bromo-9-trifluorometil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**14e**).

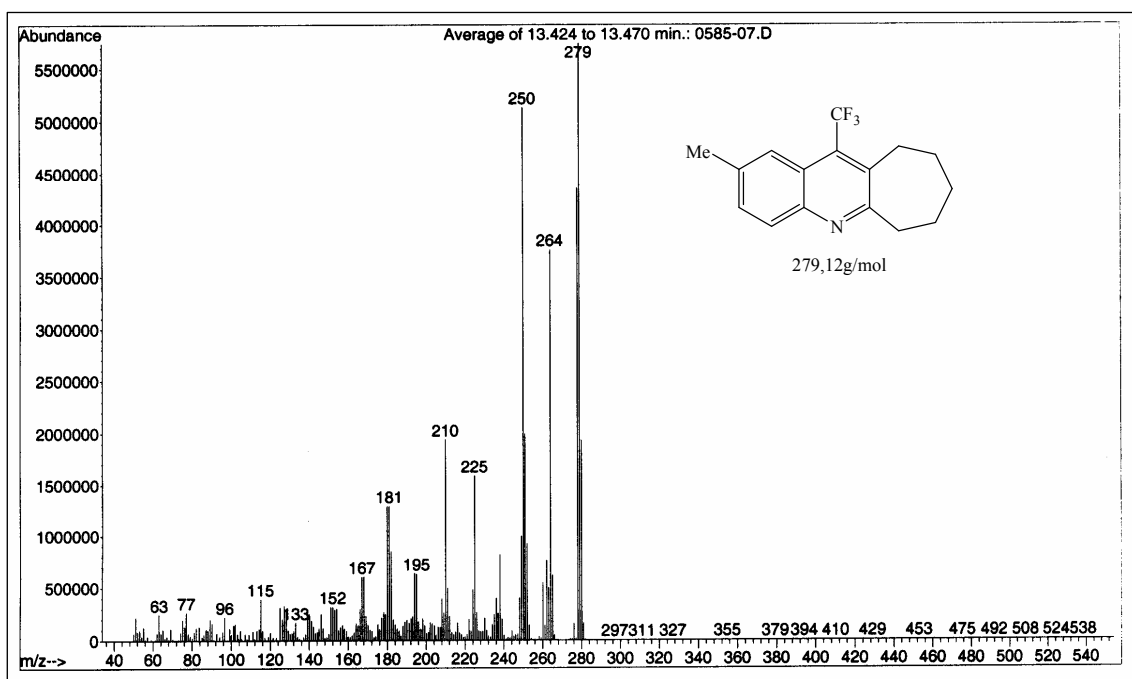


Figura 68 - Espectro de Massas do composto 2-metil-11-trifluorometil-7,8,9,10-tetraidro-6H-ciclohepta[b]quinolina (**15a**).

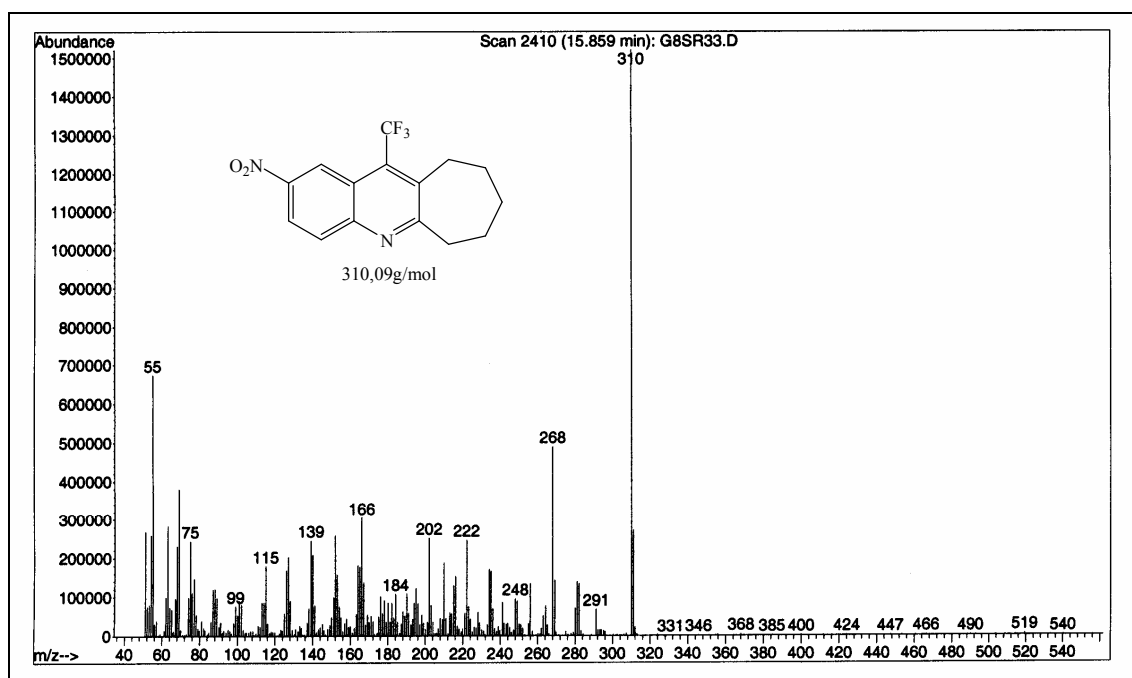


Figura 69 - Espectro de Massas do composto 2-nitro-11-trifluorometil-7,8,9,10-tetraidro-6H-ciclohepta[b]quinolina (**15c**).

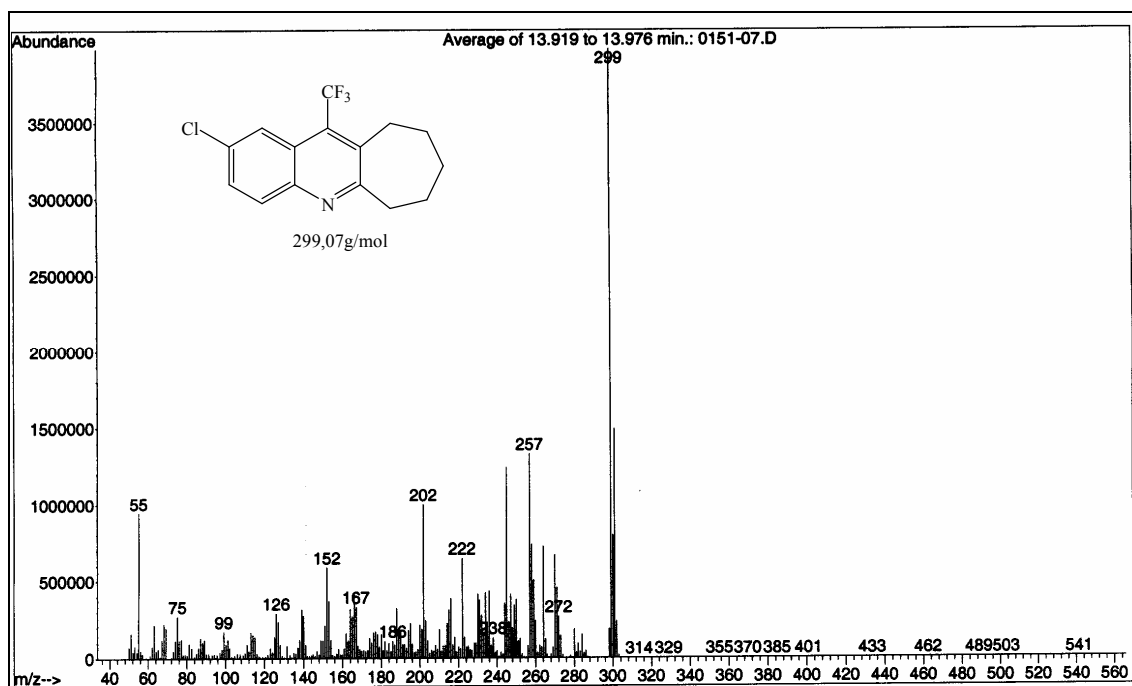


Figura 70 - Espectro de Massas do composto 2-cloro-11-trifluorometil-7,8,9,10-tetraidro-6H-ciclohepta[b]quinolina (**15d**).

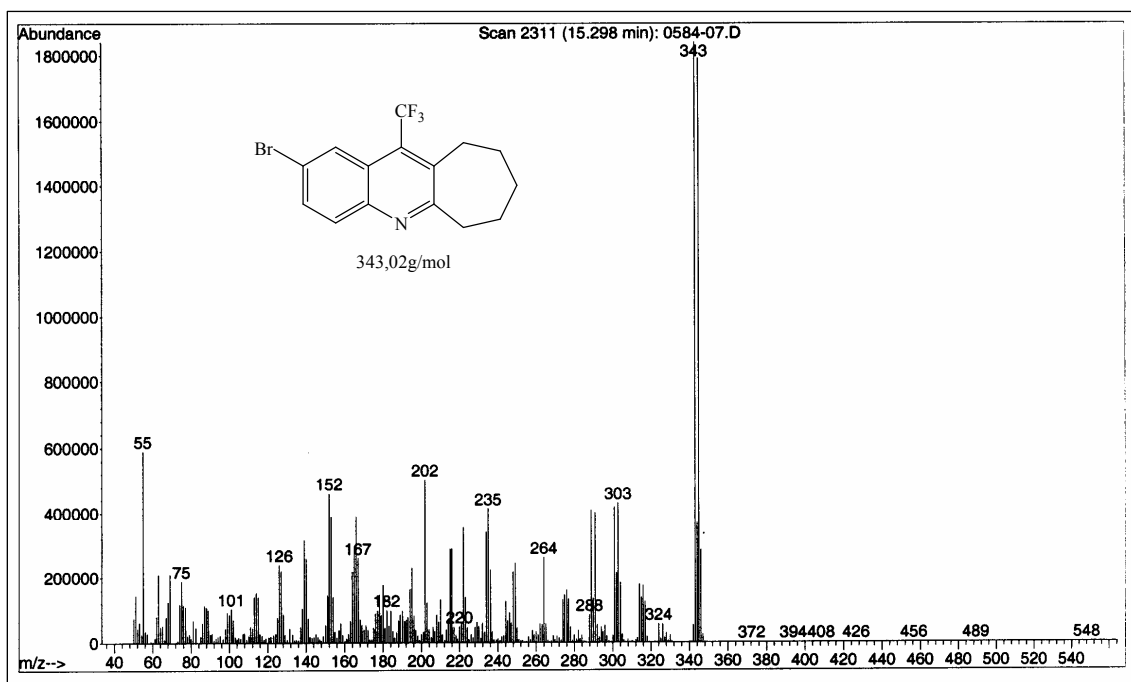


Figura 71 - Espectro de Massas do composto 2-bromo-11-trifluorometil-7,8,9,10-tetraidro-6H-ciclohepta[b]quinolina (**15e**).