



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

**SÍNTESE DE 1,7-FENANTROLINAS E  
7-AMINOQUINOLINAS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**ROSÁLIA ANDRIGHETTO**

**Santa Maria-RS, Brasil**

**2010**

**SÍNTESE DE 1,7-FENANTROLINAS E 7-AMINOQUINOLINAS  
TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS**

*ELABORADA POR*

**ROSÁLIA ANDRIGHETTO**

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**

**2010**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,  
**APROVA** a Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE DE 1,7-FENANTROLINAS E 7-AMINOQUINOLINAS  
TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS**

*ELABORADA POR:*  
**ROSÁLIA ANDRIGHETTO**

como requisito parcial para a obtenção do Grau de  
**MESTRE em QUÍMICA.**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador – UFSM

---

Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores – UFSM

---

Prof. Dr. Luciano Dornelles – UFSM

Santa Maria – RS, 26 de Fevereiro de 2010.

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

*“Ainda que eu falasse a língua dos  
homens e falasse a língua dos anjos,  
Sem amor, eu nada seria...”*  
(Renato Russo)

*De modo especial, agradeço ao meu  
namorado Andrew, essencial na minha  
vida, pelo amor, paciência, carinho,  
compreensão, apoio e pela constante  
força a mim dedicada ao longo desta  
caminhada. Amo muito você. Obrigada  
por tudo!*

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

*"Desde o início de nossa caminhada, Tu estavas conosco. Dias e noites se passaram. Vitórias foram conquistadas. Derrotas foram superadas. Amizades foram criadas. Conhecimentos foram adquiridos... e agora que alcançamos o nosso objetivo, viso Te louvar, Te agradecer e Te oferecer humildemente a vida, o amor, a felicidade, enfim, a vitória deste momento. Obrigada, Senhor."*

## AGRADECIMENTOS

Aos colegas e amigos de laboratório Carson, Everton, Fábio, Gisele, Guilherme, Jussara, Liliane, Michele, Nicolas e Susiane pelo apoio, dedicação, amizade e por colaborarem para o bom funcionamento do laboratório e tornarem o ambiente de trabalho agradável. Em especial a Cleber, Liliane, Guilherme e Fábio pelos momentos de descontração e aprimoramento do gosto musical.

Aos colegas e amigos dos outros laboratórios integrantes do NUQUIMHE.

A todo o corpo docente da Pós-Graduação, em especial ao Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues e ao Prof. Dr. Nilo Zanatta pela colaboração e participação no processo de qualificação, ao Prof. Dr. Marcos Antônio Pinto Martins pelas sugestões e também, ao Prof. Dr. Luciano Dornelles e Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores pela colaboração e participação no processo de defesa.

Aos funcionários do NAPO, pelas análises de CG/EM, em especial a colega Liliane pelo trabalho desenvolvido, disponibilidade prestada ao longo da realização do trabalho e pela alegria constante.

A todos os funcionários do RMN pelo esforço e paciência quando do desenvolvimento dos meus espectros, em especial à Maria Angélica Lima e a colega Susiane.

A Davi Fernando Back e Patrick Teixeira pela análise Cristalográfica.

Ao Departamento de Química e a entidade financiadora CNPq.

A coordenação do curso de Pós-Graduação em Química, por todo o auxílio, principalmente aos funcionários Ademir Sartori e secretária Valéria Velásquez.

Aos amigos do Laboratório de Neurotoxicidade pelo constante apoio, incentivo e ensinamentos, em especial ao Prof. Dr. Carlos Fernando de Mello, Juliana Saibt Martins Pasin e Ana Paula de Oliveira Ferreira que muito contribuíram para esta e outras conquistas.

A Lília e Geraldo, minha família de coração, que de uma forma muito especial contribuíram para a realização deste trabalho e fazem parte desta conquista.



## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	xii
LISTA DE TABELAS .....	xix
LISTA DE ABREVIATURAS E SIMBOLOS.....	xxi
RESUMO.....	xxiii
ABSTRACT .....	xxiv
<b>1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....</b>	<b>25</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>34</b>
2.1 Síntese de 4-Alcóxi-4-alkuil[aril(heteroaril)]-1,1,1-triflúor-3-alkuen-2-onas.....	34
2.2 Síntese de $\beta$ -Enamino Cetonas Trifluormetil Substituídas.....	38
2.3 Síntese de Derivados Quinolínicos Trifluormetil Substituídos .....	45
2.4 Síntese de 1,7- Fenantrolinas.....	52
<b>3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....</b>	<b>58</b>
3.1 Numeração e Nomenclatura dos Compostos.....	59
3.2 Síntese de Acetais.....	68
3.3 Síntese de 4-Aril(heteroaril)-4-metóxi(etóxi)-1,1,1-triflúor-3-alkuen-2-onas ( <b>1a-k</b> ).....	68
3.4 Reações de 4-Alcóxi-4-alkuil[aril(heteroaril)]-1,1,1-triflúor-3-alkuen-2-onas ( <b>1a-k</b> ) com 1,3-Fenilenodiamina.....	70
3.4.1 Síntese de (Z,Z)- <i>N,N'</i> -bis(oxotrifluoralquenil)1,3-fenilenodiaminas ( <b>2a-k</b> ).....	70
3.4.2 Purificação das enamino cetonas <b>2a-k</b> .....	75

3.4.3 Identificação das enamino cetonas <b>2a-k</b> .....	77
3.4.4 Configuração das enamino cetonas <b>2a-k</b> .....	82
3.4.5 Espectrometria de Massas. ....	83
3.4.6 Mecanismo proposto para a reação de 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas ( <b>1a-k</b> ) com 1,3-fenilenodiamina.....	85
3.5 Ciclização de (Z,Z)-N,N'-Bis(oxotrifluoralquenil)-1,3-fenilenodiaminas ( <b>2a-k</b> ) .....	87
3.5.1 Síntese de 2,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina ( <b>3a</b> ) e 2,10-di(alkil/aril)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolinas ( <b>3b-i</b> ) .....	92
3.5.1.1 Purificação das 1,7-fenantrolinas ( <b>3a-i</b> ) .....	92
3.5.1.2 Identificação das 1,7-fenantrolinas bis-trifluormetil substituídas ( <b>3a-i</b> ) .....	94
3.5.1.2.1 Identificação da 2,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina ( <b>3a</b> ).....	94
3.5.1.2.2 Identificação da 4,8-bis(trifluormetil)-2,10-dimetil-1,7-fenantrolina ( <b>3b</b> ) .....	98
3.5.1.3 Difração de Raios-X das fenantrolinas <b>3a</b> e <b>3c</b> .....	104
3.5.2 Espectrometria de Massas. ....	105
3.5.3 Síntese de 2-aril(alkil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolinas ( <b>4b-j</b> ) .....	107
3.5.3.1 Purificação das aminoquinolinas <b>4b-j</b> .....	108
3.5.3.2 Identificação das aminoquinolinas <b>4b-j</b> .....	110
3.5.3.3 Espectrometria de Massas. ....	115
3.5.3.4 Mecanismo proposto para a obtenção das 1,7-fenantrolinas bis-trifluormetil substituídas ( <b>3a-i</b> ) e 2-alkil[aril(heteroaril)]-4-trifluormetil-7-aminoquinolinas ( <b>4b-j</b> ).....	116
<b>4 CONCLUSÃO</b> .....	<b>122</b>
<b>5 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>124</b>
5.1 Reagentes e Solventes Utilizados .....	124
5.1.1 Reagentes.....	124
5.1.2 Solventes.....	124
5.2 Aparelhos Utilizados .....	125
5.2.1 Espectroscopia de RMN .....	125

5.2.2 Ponto de Fusão .....	125
5.2.3 Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas (CG/MS) .....	126
5.2.4 Análise Elementar.....	126
5.2.5 Difração de Raios-X .....	126
5.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos.....	127
5.3.1 Síntese de acetais .....	127
5.3.2 Síntese de 4-alcóxi-4-alkuil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas ( <b>1a-k</b> ) .....	127
5.3.2.1 Método A: A partir de Enoléteres .....	127
5.3.2.2 Método B: A partir de Acetais.....	127
5.3.3 Síntese de (Z,Z)-N,N'-bis(oxotrifluoralquenil)-1,3-fenilenodiaminas ( <b>2a-k</b> ) .....	128
5.3.3.1 Método C: Meio reacional etanol .....	128
5.3.3.2 Método D: Meio reacional aquoso .....	128
5.3.4 Síntese de 2,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina ( <b>3a</b> ), 2,10-di[alkuil(aril)]- 4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolinas ( <b>3b-i</b> ) .....	128
5.3.5 Síntese de 7-aminoquinolinas trifluormetil substituídas ( <b>4b-j</b> ).....	128
<b>6 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>130</b>
<b>7 ANEXO I.....</b>	<b>139</b>
<b>8 ANEXO II.....</b>	<b>169</b>
8.1 Dados de Difração de Raios-X para o Composto (Z,Z)- N,N'-Bis[1-(4- clorofenil)-4,4,4-trifluór-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2g</b> ).....	170
8.2 Dados de Difração de Raios-X para o Composto 2,8-Bis(trifluormetil)-1,7- fenantrolina ( <b>3a</b> ). .....	178
8.3 Dados de Difração de Raios-X para o Composto 2,10-Di(fenil)-4,8- bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina ( <b>3c</b> ). .....	186
<b>9 ANEXO III.....</b>	<b>193</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Estrutura de fármacos naturais.....	25
<b>Figura 2</b> - Estrutura molecular de quinolinas substituídas constituintes de importantes fármacos.....	26
<b>Figura 3</b> - Compostos quinolínicos antimaláricos.....	27
<b>Figura 4</b> - Estrutura molecular de um agente antimalárico sintético.....	28
<b>Figura 5</b> - Estrutura molecular dos principais isômeros diazafenantrenos.....	29
<b>Figura 6</b> - Sistemas <i>N</i> -tricíclicos antimaláricos.....	29
<b>Figura 7</b> - Estrutura molecular de alcalóides que incorporam o núcleo diazafenantrolínico.....	30
<b>Figura 8</b> – Estrutura de um sistema conjugado $\beta$ -enamino carbonílico.....	38
<b>Figura 9</b> – Conformações possíveis dos compostos $\beta$ -enamino carbonílicos.....	39
<b>Figura 10</b> – Estrutura de $\beta$ -enamino compostos <i>N</i> -aril substituídos.....	45
<b>Figura 11</b> – Estrutura e numeração dos compostos <b>2</b> .....	77
<b>Figura 12</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz de ( <i>Z,Z</i> )- <i>N,N'</i> -bis[1-(4-clorofenil)-4,4,4-triflúor-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2g</b> ), registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	78
<b>Figura 13</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } à 106,61 MHz de ( <i>Z,Z</i> )- <i>N,N'</i> -bis[1-(4-clorofenil)-4,4,4-triflúor-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2g</b> ), registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	79
<b>Figura 14</b> - ORTEP de ( <i>Z,Z</i> )- <i>N,N'</i> -bis[1-(4-clorofenil)-4,4,4-triflúor-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2g</b> ).....	83

<b>Figura 15</b> - Espectro de massas de (Z,Z)-N,N'-bis[1-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluor-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2g</b> ).....	84
<b>Figura 16</b> - Ácido polifosfórico (PPA).....	91
<b>Figura 17</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H } à 106,61 MHz de 2,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina ( <b>3a</b> ), registrado em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	96
<b>Figura 18</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H à 200,13 MHz de 2,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina ( <b>3a</b> ), registrado em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	97
<b>Figura 19</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H à 200,13 MHz de 4,8-bis(trifluormetil)-2,10-dimetil-1,7-fenantrolina ( <b>3b</b> ), registrado em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	99
<b>Figura 20</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H } à 106,61 MHz de 4,8-bis(trifluormetil)-2,10-dimetil-1,7-fenantrolina ( <b>3b</b> ), registrado em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> . ....	100
<b>Figura 21</b> - Espectro de DEPT 135 à 106,61 MHz de 4,8-bis(trifluormetil)-2,10-dimetil-1,7-fenantrolina ( <b>3b</b> ), registrado em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> . ....	101
<b>Figura 22</b> – ORTEP de 2,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina ( <b>3a</b> ). ....	104
<b>Figura 23</b> - ORTEP de 2,10-di(fenil)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina ( <b>3c</b> ) .....	105
<b>Figura 24</b> - Espectro de massas de 2,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina ( <b>3a</b> ).....	106
<b>Figura 25</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H à 200,13 MHz de 2-(4-clorofenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina ( <b>4g</b> ), registrado em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	111
<b>Figura 26</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H } à 106,61 MHz de 2-(4-clorofenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina ( <b>4g</b> ), registrado em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> . ....	112
<b>Figura 27</b> - Espectro de massa de 2-(fenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina ( <b>4c</b> ). ....	116
<b>Figura 28</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H à 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H } à 100,61 MHz de (Z,Z)-N,N'-bis[4,4,4-trifluor-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2a</b> ), registrado em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> . ....	140
<b>Figura 29</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H à 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H } à 100,61 MHz de (Z,Z)-N,N'-bis[5,5,5-trifluor-4-oxo-2-penten-2-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2b</b> ), registrado em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	141
<b>Figura 30</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H à 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H } à 100,61 MHz de (Z,Z)-N,N'-bis[1-fenil-4,4,4-trifluor-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2c</b> ), registrado em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> . ....	142

<b>Figura 31</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de (Z,Z)- <i>N,N'</i> -bis[4,4,4-triflúor-1-(4-metilfenil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2d</b> ), registrado em clorofórmio- $d_1$ .....	143
<b>Figura 32</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de (Z,Z)- <i>N,N'</i> -bis[4,4,4-triflúor-1-(4-metoxifenil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2e</b> ), registrado em clorofórmio- $d_1$ . ....	144
<b>Figura 33</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de (Z,Z)- <i>N,N'</i> -bis[4,4,4-triflúor-1-(4-fluorfenil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2f</b> ), registrado em clorofórmio- $d_1$ . ....	145
<b>Figura 34</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de (Z,Z)- <i>N,N'</i> -bis[1-(4-clorofenil)-4,4,4-triflúor-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2g</b> ), registrado em clorofórmio- $d_1$ .....	146
<b>Figura 35</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de (Z,Z)- <i>N,N'</i> -bis[1-(4-bromofenil)-4,4,4-triflúor-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2h</b> ), registrado em clorofórmio- $d_1$ .....	147
<b>Figura 36</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de (Z,Z)- <i>N,N'</i> -bis[4,4,4-trifluor-1-(4-nitrofenil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2i</b> ), registrado em clorofórmio- $d_1$ .....	148
<b>Figura 37</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de (Z,Z)- <i>N,N'</i> -bis[4,4,4-triflúor-1-(2-furil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2j</b> ), registrado em clorofórmio- $d_1$ . ....	149
<b>Figura 38</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de (Z,Z)- <i>N,N'</i> -bis[4,4,4-triflúor-1-(2-tienil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2k</b> ), registrado em clorofórmio- $d_1$ . ....	150
<b>Figura 39</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 2,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina ( <b>3a</b> ), registrado em clorofórmio- $d_1$ .....	151
<b>Figura 40</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 4,8-bis(trifluormetil)- 2,10-dimetil-1,7-fenantrolina ( <b>3b</b> ), registrado em clorofórmio- $d_1$ . ....	152
<b>Figura 41</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 2,10-difenil-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina ( <b>3c</b> ), registrado em clorofórmio- $d_1$ .....	153

<b>Figura 42</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 4,8-bis(trifluormetil)-2,10-di(4-metilfenil)-1,7-fenantrolina ( <b>3d</b> ), registrado em clorofórmio- $d_1$ . .....	154
<b>Figura 43</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 4,8-bis(trifluormetil)-2,10-di(4-metoxifenil)-1,7-fenantrolina ( <b>3e</b> ), registrado em clorofórmio- $d_1$ . .....	155
<b>Figura 44</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 2,10-di(4-fluorfenil)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina ( <b>3f</b> ), registrado em clorofórmio- $d_1$ . .....	156
<b>Figura 45</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 2,10-di(4-clorofenil)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina ( <b>3g</b> ), registrado em clorofórmio- $d_1$ . .....	157
<b>Figura 46</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 2,10-di(4-bromofenil)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina ( <b>3h</b> ), registrado em clorofórmio- $d_1$ . .....	158
<b>Figura 47</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 4,8-bis(trifluormetil)-2,10-di(4-nitrofenil)-1,7-fenantrolina ( <b>3i</b> ), registrado em clorofórmio- $d_1$ . .....	159
<b>Figura 48</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz, registrado em clorofórmio- $d_6$ , e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 4-trifluormetil-2-(metil)-7-aminoquinolina ( <b>4b</b> ), registrado em DMSO- $d_6$ . .....	160
<b>Figura 49</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 2-(fenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina ( <b>4c</b> ), registrado em DMSO- $d_6$ . .....	161
<b>Figura 50</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 4-trifluormetil-2-(4-metilfenil)-7-aminoquinolina ( <b>4d</b> ), registrado em clorofórmio- $d_6$ . .....	162
<b>Figura 51</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz, registrado em clorofórmio- $d_6$ , e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 4-trifluormetil-2-(4-metoxifenil)-7-aminoquinolina ( <b>4e</b> ), registrado em DMSO- $d_6$ . .....	163
<b>Figura 52</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina ( <b>4f</b> ), registrado em DMSO- $d_6$ . .....	164

<b>Figura 53</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz, registrado em clorofórmio- $d_6$ e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz, registrado em DMSO- $d_6$ , de 2-(4-clorofenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina ( <b>4g</b> ). .....	165
<b>Figura 54</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz, registrado em clorofórmio- $d_6$ , e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 2-(4-bromofenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina ( <b>4h</b> ), registrado em DMSO- $d_6$ . .....	166
<b>Figura 55</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz, registrado em clorofórmio- $d_6$ , e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz, registrado em DMSO- $d_6$ , de 4-trifluormetil-2-(4-nitrofenil)-7-aminoquinolina ( <b>4i</b> ). .....	167
<b>Figura 56</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ à 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ à 100,61 MHz de 4-trifluormetil-2-(2-furil)-7-aminoquinolina ( <b>4j</b> ), registrado em DMSO- $d_6$ . .....	168
<b>Figura 57</b> - Espectro de Massas do composto (Z,Z)- <i>N,N'</i> -bis[4,4,4-trifluór-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2a</b> ; 352,02 g/mol). .....	194
<b>Figura 58</b> - Espectro de Massas do composto (Z,Z)- <i>N,N'</i> -bis[5,5,5-trifluór-4-oxo-2-penten-2-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2b</b> ; 380,10 g/mol). .....	194
<b>Figura 59</b> - Espectro de Massas do composto (Z,Z)- <i>N,N'</i> -bis[1-fenil-4,4,4-trifluór-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2c</b> ; 504,13 g/mol). .....	195
<b>Figura 60</b> - Espectro de Massas do composto (Z,Z)- <i>N,N'</i> -bis[4,4,4-trifluór-1-(4-metilfenil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2d</b> ; 532,16 g/mol). .....	195
<b>Figura 61</b> - Espectro de Massas do composto (Z,Z)- <i>N,N'</i> -bis[4,4,4-trifluór-1-(4-metoxifenil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2e</b> ; 564,11 g/mol). .....	196
<b>Figura 62</b> - Espectro de Massas do composto (Z,Z)- <i>N,N'</i> -bis[4,4,4-trifluór-1-(4-fluorfenil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2f</b> ; 540,11 g/mol). .....	196
<b>Figura 63</b> - Espectro de Massas do composto (Z,Z)- <i>N,N'</i> -bis[1-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluór-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2g</b> ; 572,05 g/mol). .....	197
<b>Figura 64</b> - Espectro de Massas do composto (Z,Z)- <i>N,N'</i> -bis[4,4,4-trifluór-1-(2-furil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2j</b> ; 484,09 g/mol). .....	197
<b>Figura 65</b> - Espectro de Massas do composto (Z,Z)- <i>N,N'</i> -bis[4,4,4-trifluór-1-(2-tienil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina ( <b>2k</b> ; 516,04 g/mol). .....	198
<b>Figura 66</b> - Espectro de Massas do composto 2,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina ( <b>3a</b> ; 316,20 g/mol). .....	198



<b>Figura 67</b> - Espectro de Massas do composto 4,8-bis(trifluormetil)- 2,10-dimetil-1,7-fenantrolina ( <b>3b</b> ; 344,25 g/mol). .....	199
<b>Figura 68</b> - Espectro de Massas do composto 2,10-difenil-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina ( <b>3c</b> ; 468,11 g/mol). .....	199
<b>Figura 69</b> - Espectro de Massas do composto 2,10-di(4-fluorfenil)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina ( <b>3f</b> ; 504,09 g/mol). .....	200
<b>Figura 70</b> - Espectro de Massas do composto 2,10-di(4-clorofenil)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina ( <b>3g</b> ; 536,02 g/mol). .....	200
<b>Figura 71</b> - Espectro de Massas do composto 2,10-di(4-bromofenil)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina ( <b>3h</b> ; 623,93 g/mol). .....	201
<b>Figura 72</b> - Espectro de Massas do composto 4,8-bis(trifluormetil)- 2,10-di(2-furil)-1,7-fenantrolina ( <b>3j</b> ; 448,06 g/mol). .....	201
<b>Figura 73</b> - Espectro de Massas do composto 4,8-bis(trifluormetil)- 2,10-di(2-tienil)-1,7-fenantrolina ( <b>3k</b> ; 480,02 g/mol). .....	202
<b>Figura 74</b> - Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-2-(metil)-7-aminoquinolina ( <b>4b</b> ; 226,07 g/mol). .....	202
<b>Figura 75</b> - Espectro de Massas do composto 2-(fenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina ( <b>4c</b> ; 288,09 g/mol). .....	203
<b>Figura 76</b> - Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-2-(4-metilfenil)-7-Aminoquinolina ( <b>4d</b> ; 302,10 g/mol). .....	203
<b>Figura 77</b> - Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-2-(4-metoxifenil)-7-aminoquinolina ( <b>4e</b> ; 318,10 g/mol). .....	204
<b>Figura 78</b> - Espectro de Massas do composto 2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina ( <b>4f</b> ; 306,08 g/mol). .....	204
<b>Figura 79</b> - Espectro de Massas do composto 2-(4-clorofenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina ( <b>4g</b> ; 322,05 g/mol). .....	205
<b>Figura 80</b> - Espectro de Massas do composto 2-(4-bromofenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina ( <b>4h</b> ). .....	205
<b>Figura 81</b> - Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-2-(2-furil)-7-aminoquinolina ( <b>4j</b> ; 278,07 g/mol). .....	206

**Figura 82** - Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-2-(2-tienil)-7-aminoquinolina (**4k**; 294,04 g/mol)..... 206

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Numeração e Nomenclatura dos compostos 1-4. ....	59
<b>Tabela 2</b> - Condições reacionais para otimização da síntese do composto <b>2g</b> . ....	72
<b>Tabela 3</b> - Condições reacionais para otimização da síntese de <b>2a</b> , <b>2b</b> , <b>2f</b> e <b>2h</b> a partir da reação de suas enonas precursoras <b>1</b> com <i>m</i> -FDA, em relação molar 2:1, respectivamente, em etanol. ....	74
<b>Tabela 4</b> - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos <b>2a-k</b> . ....	76
<b>Tabela 5</b> - Dados de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} dos compostos <b>2a-k</b> . ....	80
<b>Tabela 6</b> - Otimização das condições reacionais para a síntese do composto 2,10-di(4-clorofenil)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina ( <b>3g</b> ). ....	89
<b>Tabela 7</b> - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos <b>3a-i</b> . ....	93
<b>Tabela 8</b> - Dados de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} dos compostos <b>3a-i</b> . ....	102
<b>Tabela 9</b> - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos <b>4b-j</b> . ....	109
<b>Tabela 10</b> - Dados de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} dos compostos <b>4b-j</b> . ....	113
<b>Tabela 11</b> - Dados do Cristal do Composto ( <b>2g</b> ). ....	170
<b>Tabela 12</b> - Coordenadas atômicas ( x 10 <sup>4</sup> ) e parâmetros de deslocamentos isotrópicos (Å <sup>2</sup> X 10 <sup>3</sup> ) para <b>2g</b> . ....	171
<b>Tabela 13</b> - Comprimento de ligação [Å] e ângulos [°] para <b>2g</b> . ....	172
<b>Tabela 14</b> – Parâmetros de deslocamento anisotrópico (Å <sup>2</sup> x 10 <sup>3</sup> ) para o composto <b>2g</b> . ....	175
<b>Tabela 15</b> - Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio (x 10 <sup>4</sup> ) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos (Å <sup>2</sup> x 10 <sup>3</sup> ) para <b>2g</b> . ....	176

<b>Tabela 16</b> - Ângulos de torção [°] para <b>2g</b> .....	177
<b>Tabela 17</b> - Dados do Cristal do Composto <b>3a</b> .....	179
<b>Tabela 18</b> - Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros de deslocamentos isotrópicos ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para <b>3a</b> .....	180
<b>Tabela 19</b> - Comprimento de ligação [Å] e ângulos [°] para <b>3a</b> .....	180
<b>Tabela 20</b> - Parâmetros de deslocamento anisotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para o composto <b>3a</b> .....	182
<b>Tabela 21</b> - Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ( $\times 10^4$ ) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para <b>3a</b> .....	183
<b>Tabela 22</b> - Ângulos de torção [°] para <b>3a</b> .....	183
<b>Tabela 23</b> - Dados do Cristal do Composto <b>3c</b> .....	186
<b>Tabela 24</b> - Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros de deslocamentos isotrópicos ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para <b>3c</b> .....	187
<b>Tabela 25</b> - Comprimento de ligação [Å] e ângulos [°] para <b>3a</b> .....	188
<b>Tabela 26</b> - Parâmetros de deslocamento anisotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para o composto <b>3c</b> .....	191
<b>Tabela 27</b> - Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ( $\times 10^4$ ) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para <b>3c</b> .....	192

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIMBOLOS

- $\delta$  = Deslocamento químico  
Bn = Benzil  
calc. = Calculado  
CG/MS = Cromatografia Gasosa Acoplada ao Detector Seletivo de Massas  
Col. = Colaboradores  
COX-2 = Cicloxigenase-2  
d = Dubleto  
DAST = Dietilamino Trifluoreto de Enxofre  
DCC = Diccicloexil Carbodiimida  
dd = Dubleto de dubletos  
DEPT = Distortionless Enhanced Polarization Transfer  
DMSO- $d_6$  = Dimetil sulfóxido deuterado  
Dq = Dubleto de quartetos  
EMME = Etoximetilenomalonato de Dietila  
exp. = Experimental  
g = Gramas  
h = Horas  
Hz = Hertz  
*i*-Pr = Isopropil  
IV = Infravermelho  
 $^1J_{C-F}$  = Constante de acoplamento carbono-flúor a uma ligação de distância  
 $^2J_{C-F}$  = Constante de acoplamento carbono-flúor a duas ligações de distância  
 $^3J_{C-F}$  = Constante de acoplamento carbono-flúor a três ligações de distância  
 $^4J_{C-F}$  = Constante de acoplamento carbono-flúor a quatro ligações de distância  
 $^1J_{H-H}$  = Constante de acoplamento hidrogênio-hidrogênio a uma ligação de distância  
m = Multipleteo  
Me = Metil  
min = Minutos  
*m*-FDA = *meta*-fenilenodiamina  
MO = Micro-ondas  
Ph = Fenil  
P.f. = Ponto de fusão  
p.m. = Peso molecular  
PPA = Ácido Polifosfórico  
q = Quarteto

Rend. = Rendimento

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

RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } = Ressonância magnética nuclear de hidrogênios

s = Singleto

t = Tripleto

t.a. = Temperatura ambiente

*t*-Bu = terc-butil

TMS = Tetrametil Silano

## RESUMO

### SÍNTESE DE 1,7-FENANTROLINAS E 7-AMINOQUINOLINAS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS

**Autora: Rosália Andrighetto**

**Orientador: Dr. Helio Gauze Bonacorso**

A presente dissertação inicialmente descreve a síntese e caracterização de uma nova série de (Z,Z)-*N,N'*-bis(oxotrifluoralquenil)-1,3-fenilenodiaminas a partir da reação de adição/eliminação entre  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas e o dinucleófilo 1,3-fenilenodiamina, obtidas com rendimentos de 47-91 %. As 4-alcóxi-4-alquil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas, de fórmula geral  $F_3C-C(O)-CH=C(R^1)-OR$  onde  $R = Me, Et$  e  $R^1 = H, Me, Ph, 4-MePh, 4-OMePh, 4-CIPh, 4-FPh, 4-BrPh, 4-NO_2Ph, 2-furil, 2-tienil$  foram obtidas a partir de reações de trifluoracetilação de enoléteres ou de acetais derivados de cetonas acíclicas.

Subsequentemente é relatada a síntese e caracterização de uma nova série de 1,7-fenantrolinas bis-trifluormetil substituídas, obtidas a partir da reação de termociclicização das bis-enamino cetonas em meio ácido PPA (ácido polifosfórico) na ausência de solvente, com rendimentos de 22-40 %. Duas interessantes maneiras de ciclização foram observadas na síntese dos iprodutos 2,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina e 2,10-di(alquil/aril)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolinas. Nesta segunda etapa é descrita a síntese e caracterização de uma nova série 2-aril[alquil(heteroaril)]-4-trifluormetil-7-aminoquinolinas, obtidas como co-produtos das reações de termociclicização das bis-enamino cetonas em meio ácido PPA, em rendimentos de 20-45 %.

Os compostos foram caracterizados por experimentos de RMN de  $^1H$ , RMN de  $^{13}C$  { $^1H$ }, por Espectrometria de Massas, Difração de Raios-X e sua pureza comprovada por Análise Elementar.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA  
SANTA MARIA, FEVEREIRO-2010

## ABSTRACT

### SYNTHESIS OF TRIFLUOROMETHYL SUBSTITUTED 1,7-PHENANTHROLINES AND 7-AMINOQUINOLINES

**Author: Rosália Andrighetto**

**Advisor: Helio Gauze Bonacorso**

This work, at first, describes the synthesis and characterization of new series of (*Z,Z*)-*N,N'*-bis(oxotrifluoroalkenyl)-1,3-phenylenediamines by the addition/elimination reaction of  $\beta$ -alkoxyvinyl trifluoromethyl ketones with 1,3-phenylenediamine, in 47-91 % yields. The 4-alkyl[aryl(heteroaryl)]-4-alkoxy-1,1,1-trifluoro-3-alken-2-ones, of general formula  $F_3C-C(O)-CH=C(R^1)-OR$  where  $R = Me, Et$  and  $R^1 = H, Me, Ph, 4-MePh, 4-OMePh, 4-ClPh, 4-FPh, 4-BrPh, 4-NO_2Ph, 2-furoyl, 2-thienyl$ , were obtained from trifluoroacetylation reactions of enolethers or acetals derived of acyclic ketones.

Subsequently is reported the synthesis and characterization of new series of bis-trifluoromethyl substituted 1,7-phenanthrolines, from cyclization reactions of bis-enaminones in a strongly acidic medium (PPA) and absence of solvent, in 22-40 % yields, where for the first time two interesting manners of cyclization were observed, in the synthesis of two different angular structures. The products were identified as 2,8-bis(trifluoromethyl)-1,7-phenanthroline and 2,10-dialkyl(aryl)-4,8-(bis-trifluoromethyl)-1,7-phenanthrolines. The synthetic route used herein also allowed the isolation of new series of 7-aminoquinolines structures in 20-45 % yields.

Compounds were characterized by  $^1H, ^{13}C$  NMR spectroscopy, by Mass Spectrometry, their structures also were established by *X-ray* diffraction and their purity was confirmed by elemental analysis.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

POST-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY

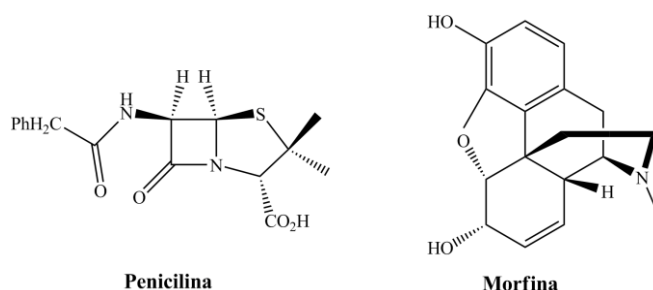
MASTER DISSERTATION IN CHEMISTRY

SANTA MARIA, FEBRUARY - 2010



## 1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

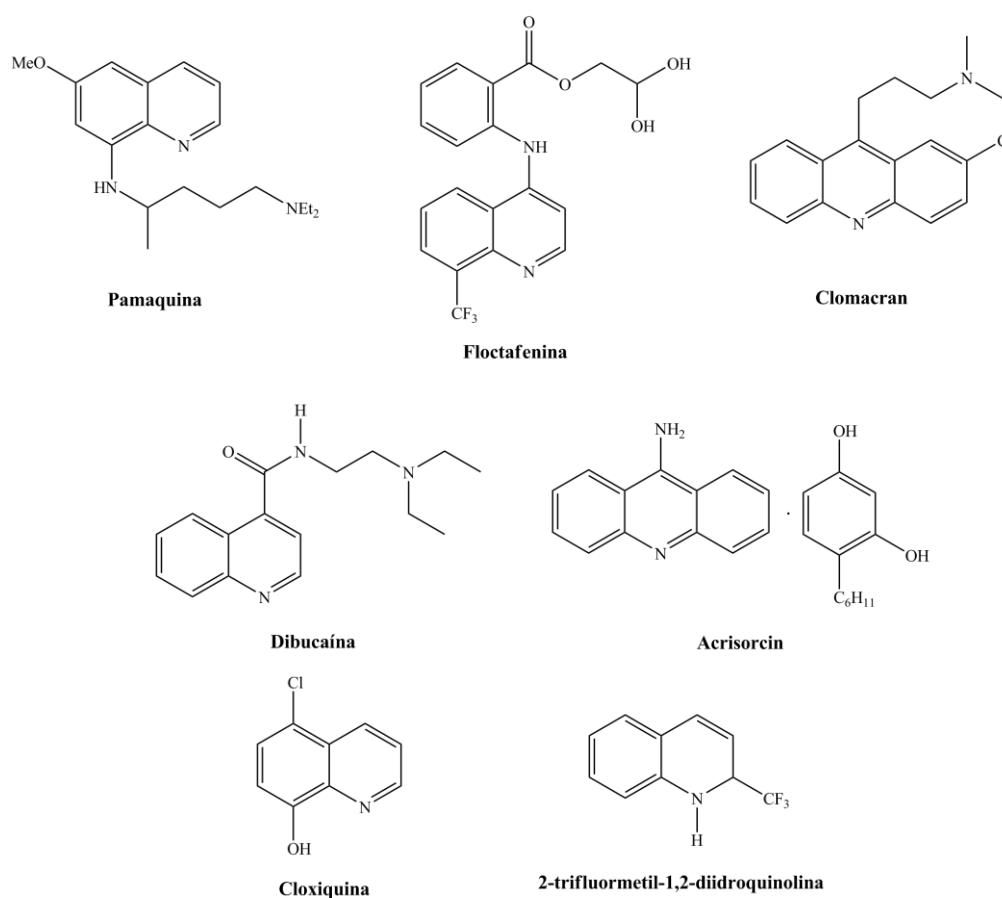
Extraídos da natureza ou obtidos sinteticamente os compostos heterocíclicos, entre eles os ciclos nitrogenados, constituem um segmento importante da química orgânica, uma vez que a grande maioria das moléculas orgânicas constituintes dos organismos vivos e a maioria dos fármacos consumidos mundialmente possuem em sua estrutura molecular heteroátomos em cadeias cíclicas.<sup>1</sup> Entre os fármacos clinicamente utilizados, muitos são heterociclos, sendo alguns produtos naturais como o antibiótico penicilina e o alcalóide morfina (Figura 1).



**Figura 1** - Estrutura de fármacos naturais.

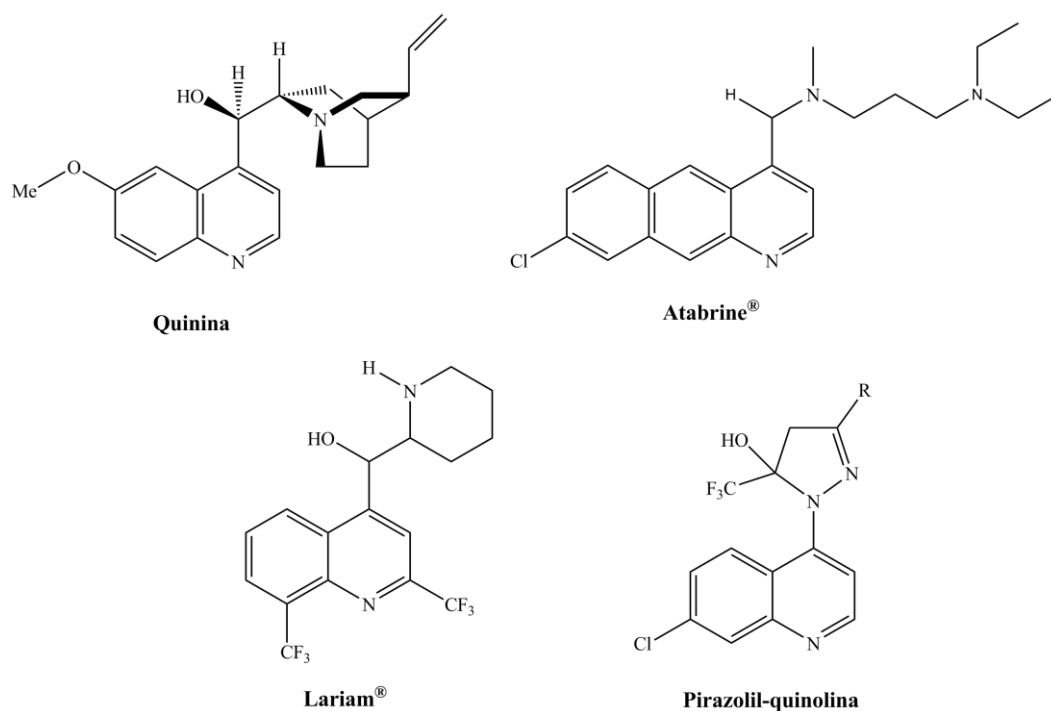
Inúmeros compostos obtidos sinteticamente são prescritos na terapia medicamentosa, os quais apresentam atividades farmacológicas diversas, tais como: antitumorais, analgésicos, hipnóticos, vasopressores, entre outras aplicações.<sup>2</sup> Segundo dados da literatura, constata-se que os heterociclos sintéticos têm crescido exponencialmente e que a utilização e importância desses compostos têm-se afirmado ao longo dos anos pela sua elevada aplicabilidade nos mais variados campos da química, apresentando uma gama de importantes aplicações na indústria farmacêutica e agroquímica, entre outras. Um dado interessante, é que 85% dos fármacos disponíveis na terapêutica moderna são de origem sintética. Destes, 62% são heterociclos, sendo que 91% apresentam nitrogênio em sua estrutura.<sup>3</sup> Desta forma, a pesquisa de novos métodos de síntese de heterociclos contendo nitrogênio é de grande importância para o desenvolvimento de novos compostos com aplicação promissora em diversos campos de aplicação tecnológica.

Neste contexto, sistemas *N*-bicíclicos e *N*-tricíclicos estão entre os compostos de grande interesse devido as suas inúmeras propriedades farmacológicas. Derivados quinolínicos, por exemplo, têm larga aplicação na química medicinal, sendo prescritos como importantes agentes antimaláricos (**Pamaquina**), antibacteriais (**Cloxiquina**), antidepressivos e tranquilizantes (**Clomacran**), anestésicos (**Dibucaína**), antifúngicos (**Acrisorcin**), analgésicos (**Floctafenina**), entre outras aplicações (Figura 2).<sup>4</sup> Além disso, derivados da 2-trifluormetil-1,2-diidroquinolina tem atividade seletiva inibitória da COX-2 (Figura 2).<sup>5</sup>



**Figura 2** - Estrutura molecular de quinolinas substituídas constituintes de importantes fármacos.

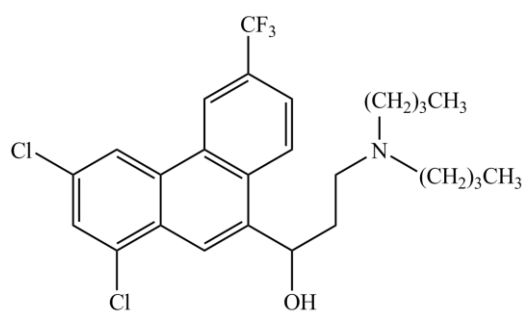
Recentemente, considerável atenção foi direcionada a síntese de quinolinas, mais especificamente às utilizadas no combate a malária, uma doença tropical de grande incidência. A cloroquina (Atabrine®) é o principal fármaco antimalárico, mas a utilização de outros agentes medicamentosos, como a mefloquina (Lariam®), que apresenta em sua estrutura dois grupos  $\text{CF}_3$ , vem aumentando devido à crescente resistência do parasita responsável pela malária severa, o *Plasmodium falciparum*, a medicamentos já existentes (Figura 3).<sup>6,7</sup> Esses dois compostos derivados da quinolina são análogos da quinina, um antimalárico natural extraído da casca da *Cinchona spp.*<sup>8,9</sup> Recentemente, Bonacorso e col.<sup>10</sup> sintetizaram pirazolil-quinolinas que apresentaram uma atividade antimalárica acentuada frente ao parasita *Plasmodium falciparum* comparada a cloroquina e amodiaquina, medicamentos estes, mais comumente prescritos no tratamento da malária (Figura 3).



**Figura 3** - Compostos quinolínicos antimaláricos.

Derivados quinolínicos são bem conhecidos também como ligantes e apresentam a capacidade de formar complexos estáveis com metais de transição, sendo amplamente usados em química analítica.<sup>11a</sup> Além disso, tais compostos são interessantes modelos para estudos de metais em sistemas biológicos e, por conseguinte, podem contribuir para o entendimento estrutural e funcional do sítio ativo de metaloenzimas.<sup>11b</sup> Assim, quelatos desta família de fármacos com diversos metais de transição como zircônio, molibdênio, vanádio, tungstênio e alumínio têm sido descritos na literatura.<sup>11c</sup>

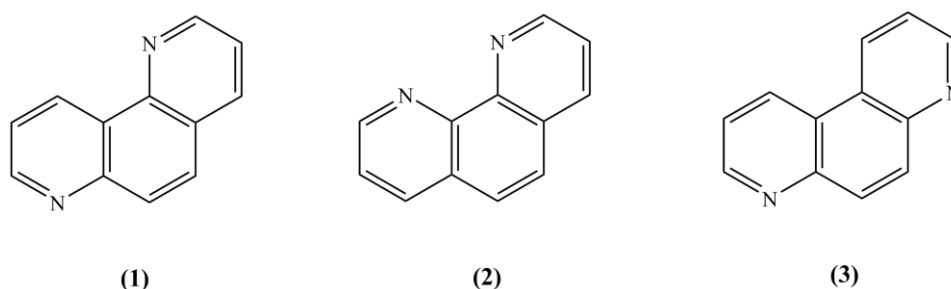
Um exemplo de particular interesse de um agente antimalárico sintético, que possui o esqueleto fenantreno em sua estrutura, é a halofantrina (Figura 4), um medicamento com bons efeitos terapêuticos para o tratamento da malária, mas que apresenta alguns efeitos adversos relevantes, como diarreia, vômitos, erupção cutânea, cefaléia e cardiotoxicidade<sup>12</sup> e cujo mecanismo de ação até o momento é desconhecido.<sup>13</sup>



**Halofantrina**

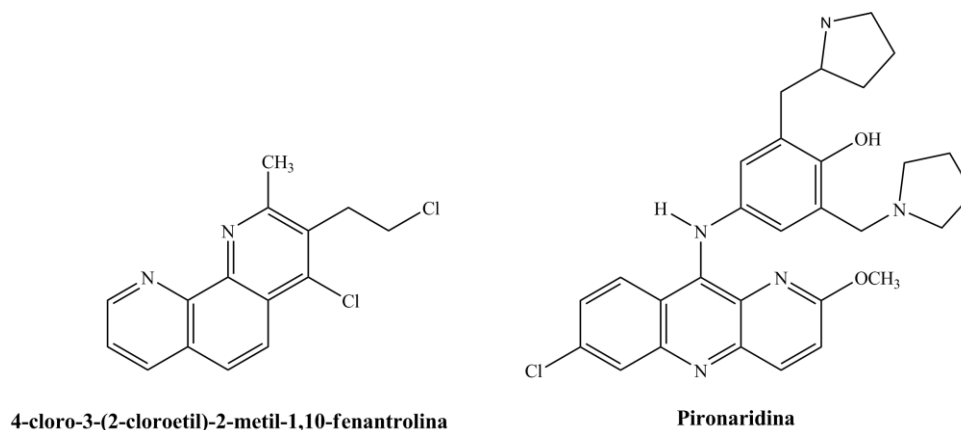
**Figura 4** - Estrutura molecular de um agente antimalárico sintético.

Fenantrolinas são diaza-análogos do fenantreno. Embora o termo fenantrolina considere todos os isômeros diazafenantrenos, atualmente é aplicado apenas àqueles contendo um átomo de nitrogênio em cada um dos anéis periféricos do fenantreno. Esta definição está de acordo com a nomenclatura do *Chemical Abstracts*, que designa assim alguns possíveis isômeros: 1,7-(**1**), 1,10-(**2**) e 4,7-(**3**) fenantrolinas (Figura 5).



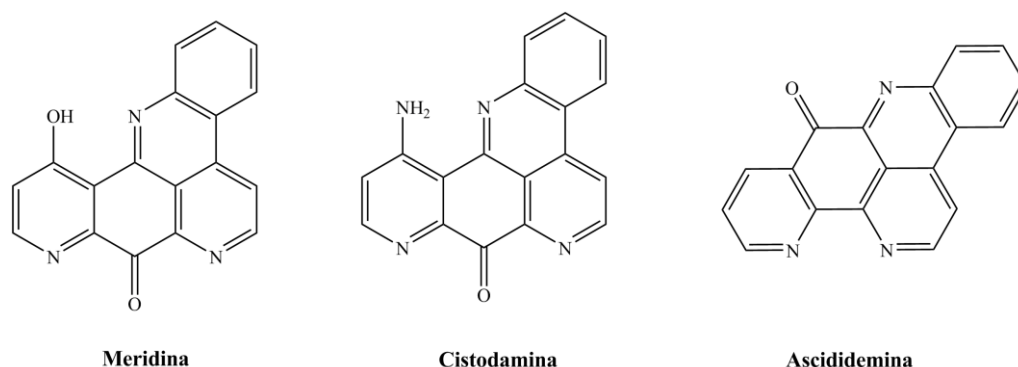
**Figura 5** - Estrutura molecular dos principais isômeros diazafenantrenos.

Devido a atividades antimalárica e antiviral comprovadas, a síntese de heterociclos com átomos de nitrogênio em sua estrutura, tais como derivados da 1,10- fenantrolina<sup>14a</sup> e pironaridina<sup>14b</sup> (Figura 6), é de grande importância a síntese de novos sistemas diazatricíclicos de estrutura angular e linear.<sup>15</sup>



**Figura 6** - Sistemas *N*-tricíclicos antimaláricos.

Como anteriormente destacado, o núcleo diazafenantrolínico apresenta uma ampla gama de aplicações e seu esqueleto apresenta-se como núcleo em alguns produtos naturais de importância biológica, como os alcalóides meridina e cistodamina que incorporam em suas estruturas os núcleos 1,7-fenantrolínico e pirido[3,2-g]quinolínico, apresentando atividade antifúngica contra *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epihophyton ficosum* e *Penicillium sp*, como também a ascididemina que incorpora em sua estrutura os núcleos 1,10-fenantrolínico e pirido[3,2-g]quinolínico e apresenta atividade antileucêmica (Figura 7).<sup>16,17</sup>



**Figura 7** - Estrutura molecular de alcalóides que incorporam o núcleo diazafenantrolínico.

Entre os heterociclos, aqueles que apresentam o grupo trifluormetil ( $\text{CF}_3$ ) como substituinte têm mostrado um papel importante tanto do ponto de vista sintético, atuando como intermediários químicos, ou do ponto de vista biológico, apresentando atividade farmacológica, uma vez que a introdução de halogênios em moléculas orgânicas confere mudanças significativas nas propriedades químicas, físicas, espectroscópicas e biológicas.<sup>18,19</sup> Em adição, sabe-se que compostos fluorados apresentam grande importância nos campos da medicina, materiais e da agricultura.<sup>20</sup>

Estudos têm mostrado que a substituição de um único átomo de hidrogênio aromático por flúor geralmente resulta apenas em um modesto aumento na lipofilicidade, enquanto a presença do grupo trifluormetil em compostos heterocíclicos tem aumentado a potência de muitas moléculas bioativas devido a um significativo acréscimo de lipofilicidade e estabilidade.<sup>21</sup> Este aumento na lipofilicidade proporciona uma maior permeabilidade nas membranas celulares, o que pode levar a uma maior e mais fácil absorção e transporte dessas moléculas dentro de sistemas biológicos e, portanto, melhorar as propriedades farmacocinéticas das novas drogas. Recentemente, os pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) têm

obtido também compostos com o grupo  $\text{CF}_2$  através do emprego do DAST (dietilamino trifluoreto de enxofre).<sup>22</sup>

O átomo de flúor mimetiza o átomo de hidrogênio quanto ao tamanho e o átomo de oxigênio quanto à eletronegatividade. Ele afeta também a reatividade e estabilidade de grupos funcionais vicinais devido ao seu efeito elétron-retirador. Essas propriedades têm feito com que vários métodos sintéticos sejam desenvolvidos visando sua introdução em moléculas heterocíclicas.<sup>23-26</sup> Recentemente, Dubinina e col. isolaram o primeiro exemplo de complexos de cobre(I)-trifluormetil termicamente estáveis e demonstraram que eles podem ser eficientes na inclusão do substituinte trifluormetil sob condições brandas.<sup>27</sup>

Um dos métodos mais satisfatórios para a introdução de um grupo trifluormetil em heterociclos é através da abordagem de blocos sintéticos trifluormetilados. Neste contexto, inúmeros grupos, entre eles pesquisadores do NUQUIMHE vêm desenvolvendo estratégias para a síntese de novos heterociclos, utilizando como blocos precursores as  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas. Estes precursores são obtidos através da acilação de enoléteres ou acetais com reagentes acilantes trifluormetilados, como anidrido trifluoracético.<sup>28-36,57</sup> Desde a década de 60 pesquisadores japoneses, alemães e mais recentemente russos vêm sintetizando  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas e utilizando o seu potencial sintético na preparação de diversas substâncias.

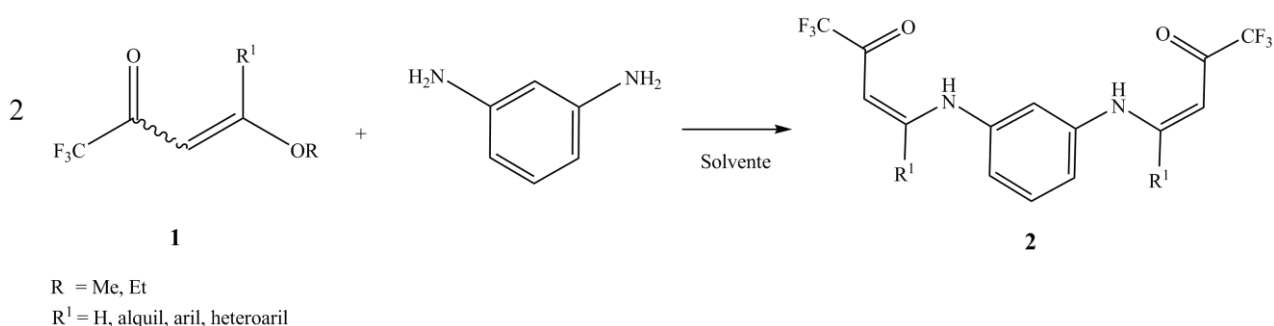
Estes compostos são precursores 1,3-dieletrófilos considerados análogos 1,3-dicarbonílicos. Porém, diferenciam-se por apresentar uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos, conferindo a eles uma enorme versatilidade sintética somada a uma regioquímica bastante definida no fechamento dos anéis, possibilitando a obtenção de diversos tipos de heterociclos halogenados de 5,<sup>38-40</sup> 6<sup>41,42</sup> e 7<sup>43,44</sup> membros, como por exemplo, pirazóis,<sup>38,40,45-51</sup> pirimidinas,<sup>41,52-55</sup> benzodiazepinos,<sup>43,56</sup> isoxasóis,<sup>28,58-61</sup> pirimidinonas,<sup>62</sup> piridinas,<sup>63</sup> entre outros.

Nosso grupo de pesquisas, NUQUIMHE, em 2002 desenvolveu uma estratégia para a síntese de benzo[*h*]quinolinas através de reações de ciclização intramolecular dos intermediários enamínicos *N*-(2-*alquil*-1-*aril*-3-*oxo*-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il)-1-naftilaminas em meio ácido polifosfórico (PPA).<sup>7</sup> Dando segmento a este método, em 2005 foi descrito uma nova rota sintética para a síntese de 7-trifluormetil-5,6-diidro-benzo[*c*]acridinas, uma vez que essa estratégia foi ampliada a novas  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas ( $\alpha$ -tetralona) e anilinas substituídas.<sup>64</sup> Em 2007, visando a ampliação do escopo de quinolinas substituídas obtidas até então pelo grupo, esta econômica rota sintética foi utilizada para a obtenção de tetraidroacridinas e cicloalca[*b*]quinolinas substituídas, utilizando a ciclização intramolecular dos intermediários 2-trifluoracetil-1-(*arilamino*)-cicloalquenos em meio PPA.<sup>65</sup>

Considerando a importância do desenvolvimento na síntese de compostos acíclicos e heterocíclicos trifluormetil substituídos e visando produzir substâncias inéditas, as quais pela semelhança estrutural com compostos já descritos, poderão apresentar atividade biológicas interessantes, servindo para uma futura produção de fármacos ou apresentando propriedades que sejam utilizáveis no setor agropecuário e/ou industrial, o presente trabalho tem os seguintes objetivos:

1. Avaliar o potencial sintético das 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**1**) frente ao dinucleófilo 1,3-fenilenodiamina, com o objetivo de isolar e elucidar estruturalmente novos possíveis intermediários acíclicos denominados *N,N'*-bis(oxotrifluoralquenil)-1,3-fenilenodiaminas (**2**) (Esquema 1).

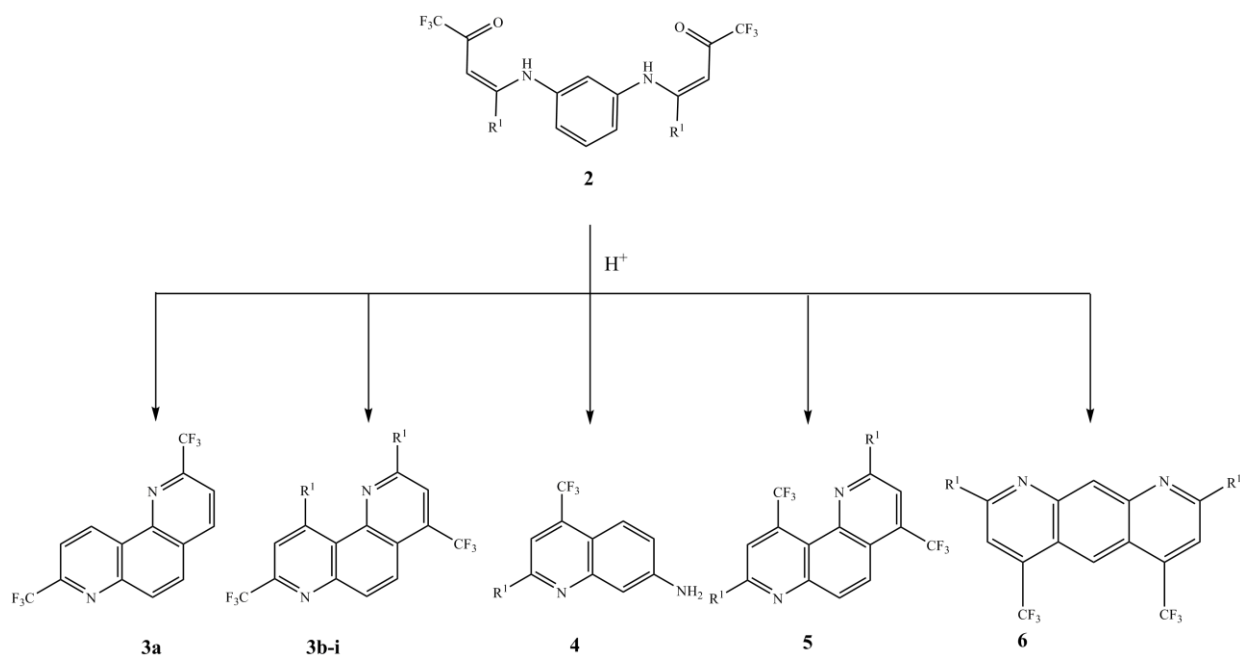
### Esquema 1:





2. Sintetizar sistemas diazapolicíclicos trifluorometil substituídos (**3-6**) a partir da reação de termociclicação dos intermediários acíclicos **2** em meio ácido (Esquema 2), e elucidar a forma de ciclização.

**Esquema 2:**



$R^1 = H, \text{alquil, aril, heteroaril}$

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

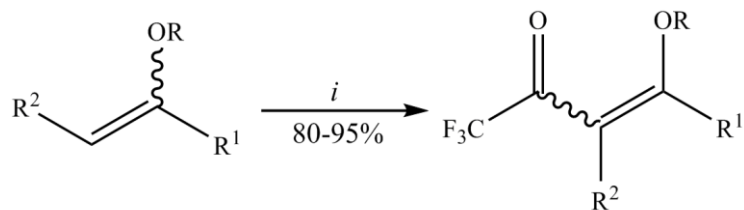
Esta revisão da literatura aborda de maneira específica referências relacionadas com a pesquisa desenvolvida. Desta forma, inicialmente, serão descritos trabalhos do grupo NUQUIMHE relacionados à síntese de 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas a partir da acilação de acetais e enoléteres. Posteriormente, será abordada a síntese e importância de  $\beta$ -enamino cetonas como intermediários sintéticos. Na sequência serão descritos os modos de ciclização já descritos para a síntese de sistemas *N*-bicíclicos e *N*-tricíclicos.

### 2.1 Síntese de 4-Alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas

Desde a década de 70, pesquisas têm sido publicadas referentes à síntese de 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas. A reação de enoléteres e acetais com acilantes derivados de ácidos haloacéticos foi publicada inicialmente por Effenberger e col.<sup>34,35</sup> e a seguir por Hojo e col.<sup>36,37</sup>

A partir da década de 80, o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria e outros grupos internacionais têm aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres e acetais via acilantes halogenados para a preparação de  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas derivadas de cetonas acíclicas<sup>53a,57,68</sup> e mais recentemente cíclicas<sup>66,67</sup> com alto grau de pureza e em quantidades molares. O principal benefício da utilização de 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas, consideradas análogas a compostos 1,3-dicarbonílicos, é a sua reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos, conduzindo desta forma, a reações regioseletivas ou regioespecíficas de ciclocondensação com diferentes dinucleófilos para a obtenção de heterociclos com anéis de 5, 6 e 7 membros.

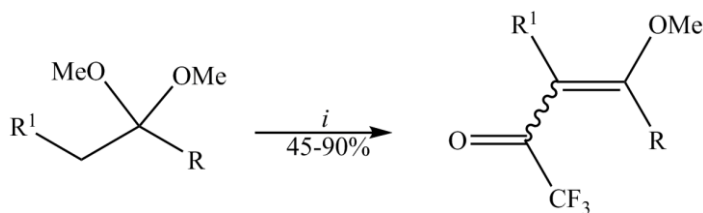
Assim, têm sido obtidas 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas com altos rendimentos, a partir da trifluoracetilação de enoléteres (Esquema 3) ou acetais (Esquema 4).<sup>18,30-37,57,68</sup>

**Esquema 3:**

$i = (\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  (1eq), Piridina,  $\text{CHCl}_3$  anidro, 0-25 °C, 16 h

R	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
Et	H	H
Me	H	Me
Et	Me	H

A metodologia desenvolvida por Hojo e col.<sup>36,37</sup> foi ampliada e sistematizada pelo NUQUIMHE a partir da acilação direta de acetais derivados de acetofenonas,<sup>18,68</sup> propiofenonas *p*-substituídas<sup>57</sup> e alquilcetonas<sup>68,62a</sup> com rendimentos moderados a bons (Esquema 04).

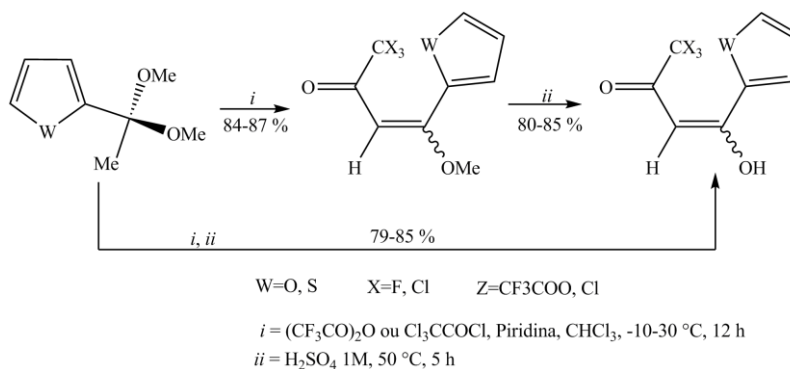
**Esquema 4:**

$i = (\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ , Piridina,  $\text{CHCl}_3$  anidro, 0-70 °C, 5-24 h

R	R <sup>1</sup>
Et	H
Pr	H
<i>i</i> -Pr	H
<i>i</i> -Bu	H
<i>t</i> -Bu	H
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	H
Ph	H, Me
4-MePh	H, Me
4-MeOPh	H, Me
4-FPh	H, Me
4-ClPh	H, Me
4-BrPh	H, Me
4-NO <sub>2</sub> Ph	H, Me

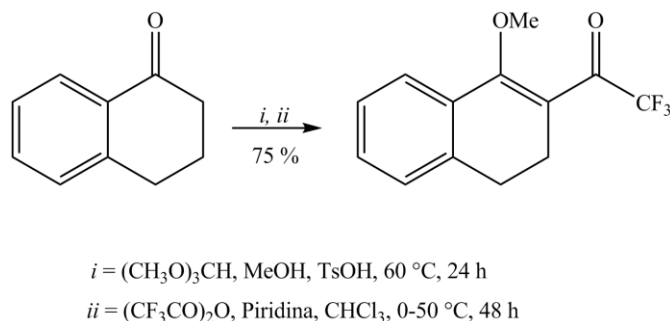
Em 2002 foram realizadas acilações de acetais derivados de heteroaril cetonas (Esquema 5) para obtenção de 4-heteroaril-4-metóxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas, derivadas do tiofeno e furano.<sup>31</sup>

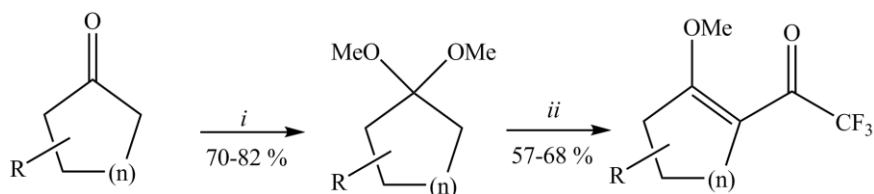
### Esquema 5:



Bonacorso e col.<sup>64</sup> em 2005, obtiveram o 1-metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidro-naftaleno, através da acilação da  $\alpha$ -tetralona, sem isolar o acetal, com rendimento de 75 % (Esquema 6). Neste mesmo ano, mais dois trabalhos do grupo envolvendo acilação de novos acetais foram publicados, onde um demonstra a acilação de uma série de cicloalcanonas (Esquema 7) e o outro a acilação de 4-acetilbifenil e 1-acetilnaftaleno (Esquema 8), com anidrido trifluoracético.<sup>69</sup>

### Esquema 6:

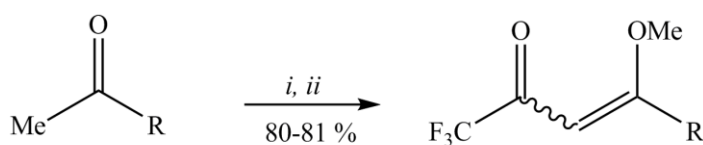


**Esquema 7:**

*i* = (MeO)<sub>3</sub>CH, MeOH, TsOH, t.a., 24 h

*ii* = (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Piridina, CHCl<sub>3</sub>, 0-45 °C, 16 h

R	H	H	6-Me	4-Me	4- <i>t</i> -Bu	H	H	H
n	1	2	2	2	2	3	4	6

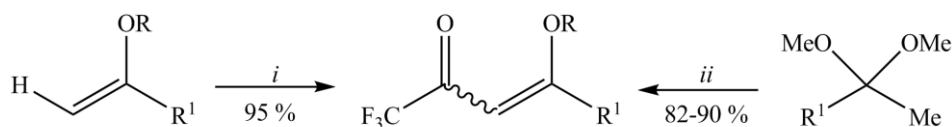
**Esquema 8:**

*i* = (MeO)<sub>3</sub>CH, MeOH, Cat. TsOH, 60 °C, 24 h

*ii* = (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Piridina, CHCl<sub>3</sub>, 0-45 °C, 48 h

R = 1-Naftil, 4,4-Bifenil

Em 2007, Martins e col.<sup>70a</sup> sintetizaram uma série de 4-alcóxi-4-alkil(aril)-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas através da utilização de energia de micro-ondas. Este método mostrou-se mais vantajoso que o método convencional, pois permite uma economia no tempo reacional e uma menor geração de resíduos (Esquema 9).

**Esquema 9:**

*i* = (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, piridina, 5 min. MO, P = 45 W

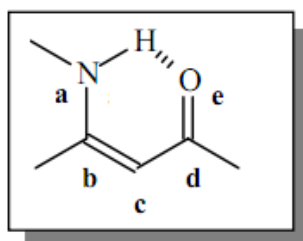
*ii* = (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, piridina e acetal, 15 min; 5 min. MO, P = 45 W

R = Me, Et

R<sup>1</sup> = H, Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, *tert*-Bu, Ph, 4-NO<sub>2</sub>Ph, 4-ClPh

## 2.2 Síntese de $\beta$ -Enamino Cetonas Trifluormetil Substituídas

A classe de compostos denominada enamionona é representada por compostos que apresentam o sistema conjugado do tipo (N-C=C-C=O), como mostra a Figura 8. São compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos derivados principalmente de  $\beta$ -dicetonas,  $\beta$ -cetoésteres,  $\beta$ -alcoxivinil cetonas e outros compostos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Os representantes mais comuns desta classe são  $\beta$ -enamino cetonas e  $\beta$ -enamino cetoésteres, também chamados de amidas vinílogas e carbamatos vinílogos, respectivamente.<sup>72</sup> Estes compostos são precursores sintéticos versáteis, uma vez que combinam a nucleofilicidade de enaminas com a eletrofilicidade de enonas. Por esta razão, a química de enamiononas tem recebido considerável atenção em anos recentes e assim, estes intermediários encontram grande aplicação na síntese de medicamentos, corantes<sup>73</sup> e vários heterociclos, podendo formar pirróis,<sup>74</sup> piridinas<sup>75</sup> ou reagir com acetilenos,<sup>76</sup> também sendo utilizados como grupo protetor de aminas na síntese de peptídeos.<sup>77</sup> Devido à sua estrutura bidentada e insaturada, enamiononas são capazes de formar quelatos estáveis com Cu(II), Ni(II) e VO(II). A estrutura cristal-líquida e as propriedades magnéticas e catalíticas destes complexos, bem como a atividade anticonvulsivante<sup>78</sup> de enamiononas, têm sido estudadas.<sup>72</sup>

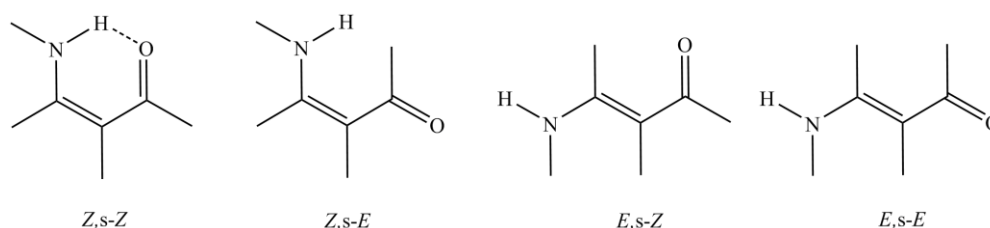


**Figura 8** – Estrutura de um sistema conjugado  $\beta$ -enamino carbonílico.

Estes sistemas contêm três centros nucleofílicos, no nitrogênio (**a**), no carbono  $\alpha$  ao grupo carbonila (**c**) e no oxigênio carbonílico (**e**) e dois centros eletrofílicos, no carbono carbonílico (**d**) e no carbono  $\beta$  ao grupo carbonila (**b**), susceptíveis ao ataque eletrofílico e nucleofílico, respectivamente (Figura 8). Uma variedade de suas reações envolvendo substituição nucleofílica e eletrofílica, reações fotoquímicas, redução e oxidação, conduzindo a formação de vários compostos biologicamente ativos, têm sido descritas na literatura. Por exemplo, pirazolquinazolinonas, pertencentes a uma classe de agentes anti-alergênicos e anti-inflamatórios,<sup>79a</sup> e triazóis com atividade antifúngica,<sup>79b</sup> anticonvulsivante<sup>80</sup> e inibitória ao

crescimento, mobilidade e adesão de células cancerígenas em ratos,<sup>81</sup> podem ser facilmente sintetizados usando enaminonas como materiais de partida.

A reatividade destes compostos varia de acordo com os substituintes ligados aos átomos de carbono e nitrogênio, ocasionando uma alteração tanto na densidade eletrônica dos centros reativos como na conformação do sistema. O efeito mesomérico em enaminonas é responsável pela coexistência de isômeros conformacionais e configuracionais, devido à restrita rotação de ligações  $\sigma$  e a atenuação da barreira de isomerização da ligação olefínica. O tipo e o volume do substituinte em enaminonas acíclicas podem favorecer uma determinada forma isomérica,<sup>72</sup> conforme Figura 9. As configurações *E* e *Z* podem ser facilmente distinguidas pelos seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , uma vez que o sinal de N-H da forma *E* (4-8 ppm) aparece em campo mais alto do que o sinal da forma *Z* (9-13 ppm), indicando a presença de forte ligação de hidrogênio intramolecular que estabiliza a configuração *Z*.<sup>82</sup>



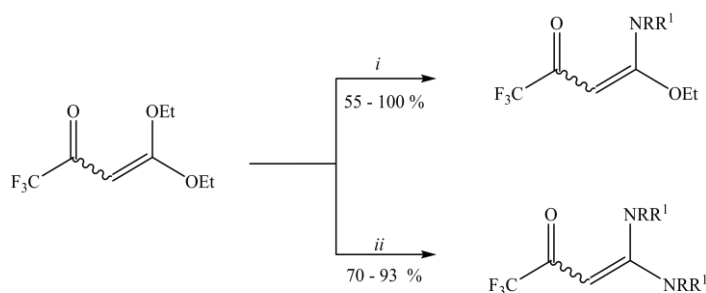
**Figura 9** – Conformações possíveis dos compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos.

Duas revisões de trabalhos na síntese e determinação estrutural de enaminonas<sup>31,83</sup> e outras duas sobre enaminas, abrangendo também as enaminonas<sup>32,33</sup>, englobam literatura publicada até 1993. Uma revisão sobre pirróis cita a preparação destes a partir de algumas enaminonas<sup>34</sup> e uma revisão mais recente abrange o desenvolvimento na química das enaminonas até 2003.<sup>84</sup>

Alguns métodos usados para a síntese de enamino cetonas são a aminação de 1,3-dicetonas e a aminação intermolecular direta de alquenos.<sup>85</sup> Um método bastante aplicado na síntese de enamino cetonas é a substituição do grupo alcóxi das  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas por diferentes nucleófilos.

Hojo e col.<sup>87</sup> sintetizaram 4-amino-4-etóxi-1,1,1-triflúor-3-buten-3-onas (*O,N*-acetais) a partir da reação da  $\beta$ -dietóxi vinil cetona com diferentes aminas (Esquema 10). A  $\beta$ -dietóxi vinil cetona em contato com excesso de aminas primárias, forma diretamente 4,4-diamino-1,1,1-triflúor-3-buten-2-onas simétricas (*N,N*-acetais). Reações em excesso de aminas secundárias formaram misturas complexas não identificadas pelos autores. Também não ocorreu a formação de *N,N*-acetais assimétricos quando *O,N*-acetais reagiram com diferentes aminas. Neste caso ocorreu apenas a substituição entre os grupos formando novos *O,N*-acetais.

### Esquema 10:

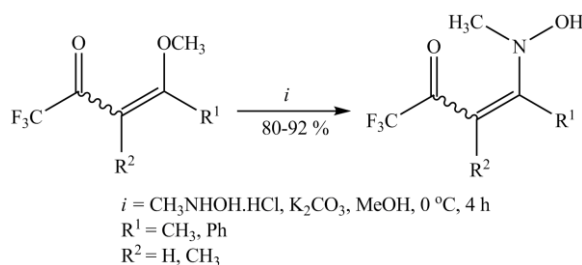


*i*: 1-2 equivalentes NHRR<sup>1</sup>, MeCN, t.a., 18 h  
*ii*: excesso NHRR<sup>1</sup>, MeCN, t.a., 18 h

R = H, Me, Ph, 4-MePh, 4-OMePh, 4-ClPh,  $\alpha$ -naftil,  $\beta$ -naftil  
R<sup>1</sup> = H, Me

A partir de 1990, o NUQUIMHE começou a sintetizar enamionas a partir de vinil cetonas trifluormetiladas, tendo em vista melhorar a elucidação do mecanismo reacional para a síntese de novas moléculas heterocíclicas. Em 1999, Martins e col.<sup>59d</sup> sintetizaram algumas enamionas, através da reação entre *N*-metilidroxilamina hidrocloreada e  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas utilizando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em metanol à 0 °C, durante 4 horas, com rendimento entre 80-92%, segundo o Esquema 11.

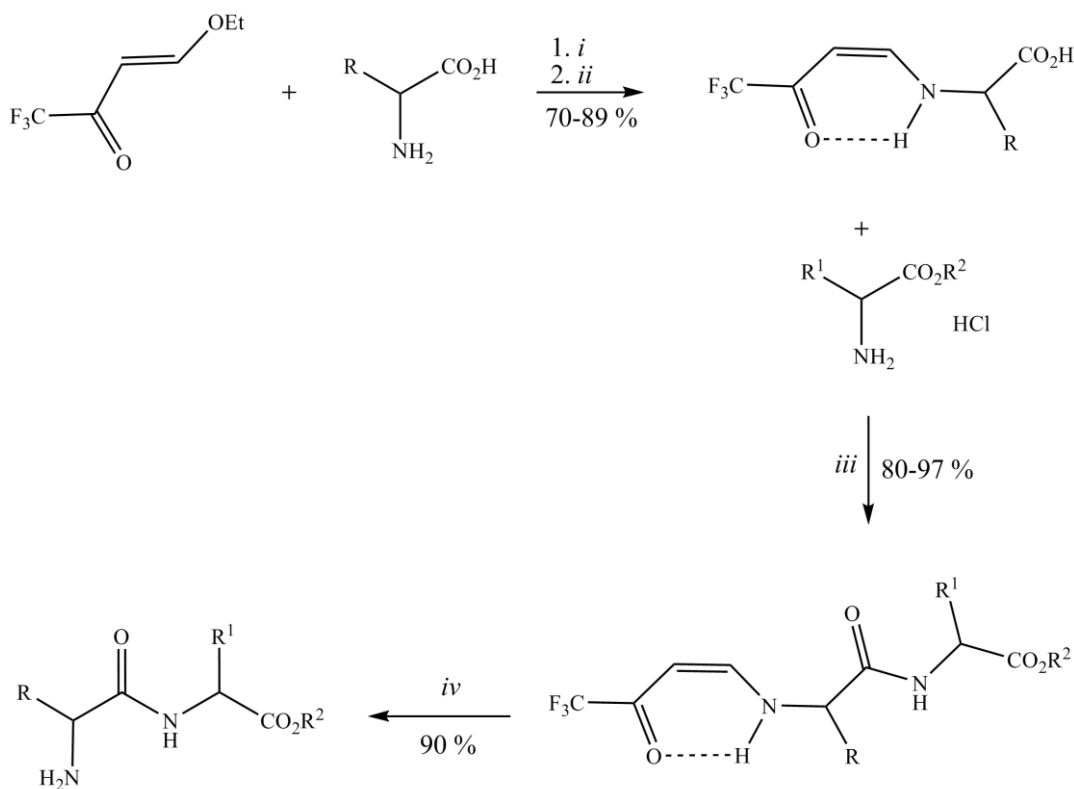
### Esquema 11:





Hojo e col.,<sup>86</sup> realizaram reações entre (*E*)-4-etóxi-1,1,1-trifluór-3-buten-2-ona e diferentes aminoácidos, utilizando a formação de uma  $\beta$ -amino  $\alpha,\beta$ -insaturada cetona como forma de proteção do grupo amino terminal de aminoácidos na síntese de peptídeos.<sup>77</sup> A reação com aminoácidos ocorre facilmente à temperatura ambiente em meio alcalino (Esquema 12). O aminoácido protegido reage com outro aminoácido ou aminoéster formando o dipeptídeo. A remoção do grupo protetor ocorre em condições brandas na presença de ácido clorídrico.

### Esquema 12:



*i* = NaOH, H<sub>2</sub>O, t.a., 1-3 h

*ii* = HCl 6N (pH 3)

*iii* = DCC, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0-25 °C, 1 h

*iv* = HCl 3N, dioxano, t.a., 10 h

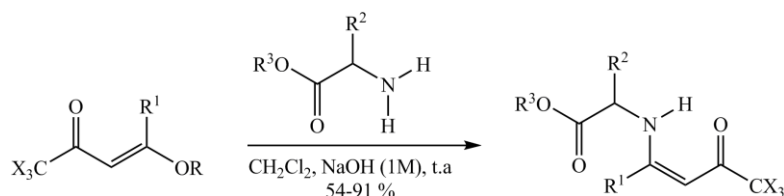
R = Me, *i*-Pr, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Bu-*t*, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, Bn

R<sup>1</sup> = H, *i*-Pr, Bn

R<sup>2</sup> = H, *t*-Bu, Me

Em 2002, Zanatta e col.<sup>88</sup> aumentaram o escopo desta reação utilizando como precursores 1,1,1-tricloro(trifluor)-4-etóxi-3-buten-2-onas em reação com aminoésteres e aminoácidos, fornecendo  $\beta$ -enamino *N*-protegidos em resultados satisfatórios (Esquema 13).

### Esquema 13:



R= Me, Et

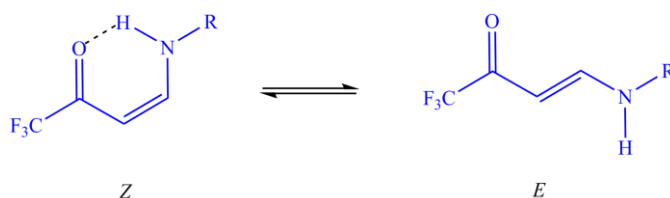
R<sup>1</sup>= H, Me

R<sup>2</sup>= -CH<sub>2</sub>Ph, -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>,  
-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-imidazol-5-il, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>SH

R<sup>3</sup>= H, Me

Gerus e col.<sup>48</sup> publicaram a síntese de  $\beta$ -aminovinil trifluormetil cetonas através de reações de  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas com amônia e aminas primárias. Com o objetivo de avaliar a configuração das enamionas, realizaram estudos de RMN (<sup>1</sup>H e <sup>19</sup>F) e infravermelho, demonstrando que aminas primárias (alquil ou aril) podem formar ligação de hidrogênio intramolecular com a carbonila ligada ao grupo CF<sub>3</sub> resultando em uma estável estrutura cíclica de seis membros de configuração *Z*, como mostrado no Esquema 14. A constante de acoplamento dos prótons olefínicos desta configuração é de 7 Hz, enquanto que na configuração *E* a constante tem valor  $J_{HH}=12$  Hz.

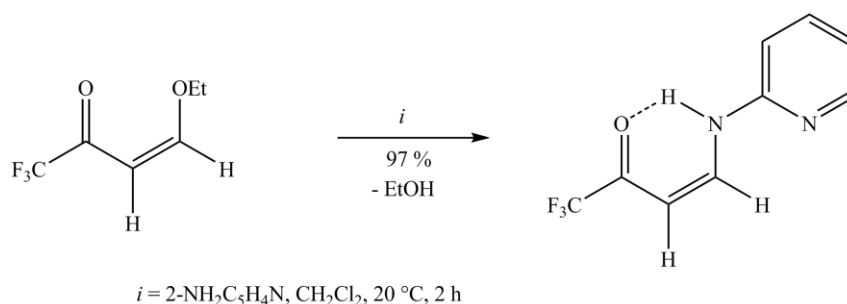
### Esquema 14:



R = H, Et, Ph, 2-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>N

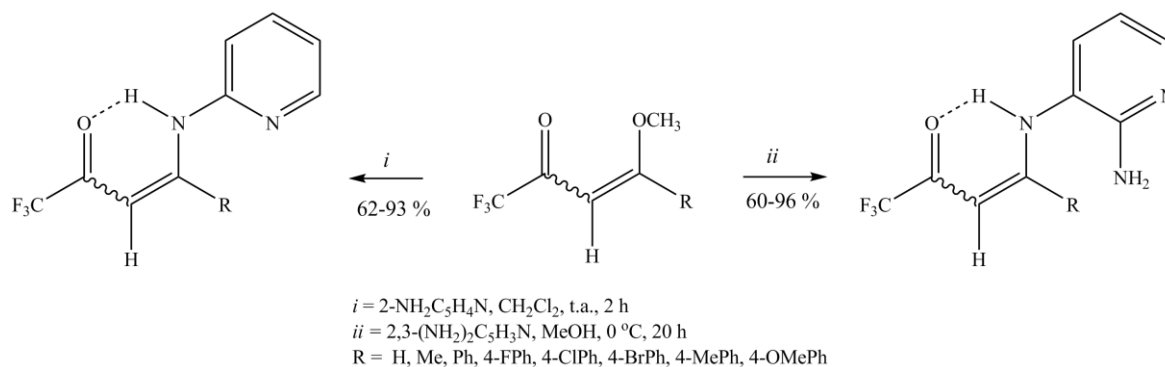
Gerus e col.<sup>48</sup> ao reagirem  $\beta$ -alcoxivinil cetona derivada do etilvinil éter com 2-aminopiridina, em diclorometano, obtiveram a  $\beta$ -aminovinil trifluormetil cetona (Esquema 15). Dados obtidos a partir dos experimentos de RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{19}\text{F}$ ) e IV indicam a presença de forte ligação de hidrogênio intramolecular. Desta forma, o composto aminocetônico apresenta-se na configuração *Z* com constante de acoplamento de  $J_{\text{HH}} = 7$  Hz.

### Esquema 15:



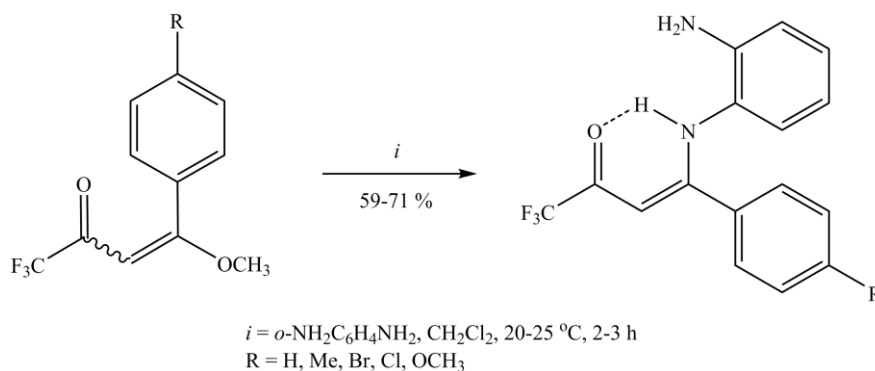
Posteriormente, este trabalho foi ampliado e publicado pelo NUQUIMHE, onde é relatada a síntese de *N*-[1-alkuil(aril)-3-oxo-4,4,4-trifluór-1-buten-1-il]-2-aminopiridinas a partir de reações de adição/eliminação entre 1,1,1-trifluór-4-alkuil(aril)-4-metóxi-3-alquen-2-onas com 2-aminopiridina, conforme mostra o Esquema 16. Ainda neste trabalho é descrita a síntese de *N*<sup>3</sup>-[1-alkuil(aril)-3-oxo-4,4,4-trifluór-1-buten-1-il]-2,3-diaminopiridinas a partir de reações entre 1,1,1-trifluór-4-alkuil(aril)-4-metóxi-3-alquen-2-onas com o dinucleófilo 2,3-aminopiridina (Esquema 16).<sup>89</sup>

### Esquema 16:



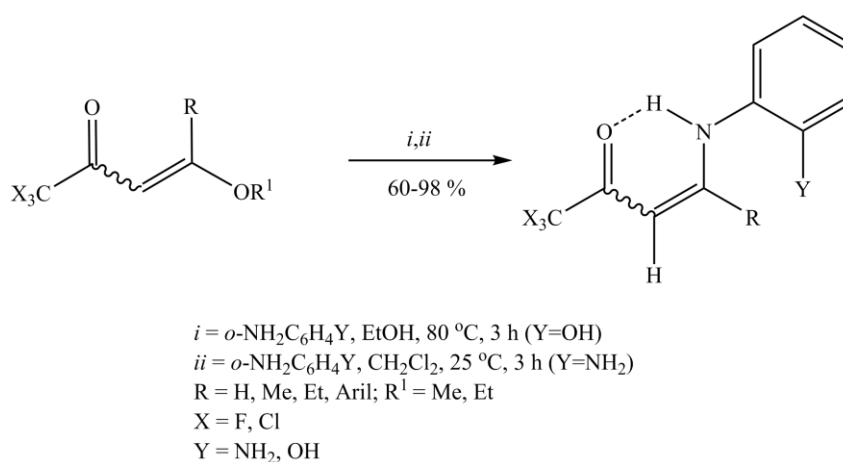
Bonacorso e col.<sup>56a</sup> em 2002 sintetizaram *N*-[1-*o*-metóxi-4,4,4-trifluoro-1-buten-1-il]-*o*-fenilenodiaminas a partir de reações de 4-metóxi-4-*o*-trifluoro-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-onas e *o*-fenilenodiamina, em diclorometano à temperatura ambiente, segundo o Esquema 17.

### Esquema 17:



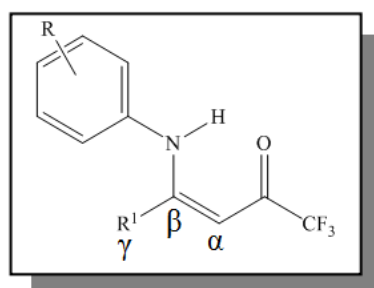
Ainda em 2002, Bonacorso e col.<sup>56b</sup> apresentaram a síntese de uma nova série de *N*-[1-*o*-aril(alquil)-3-oxo-4,4,4-tricloro(trifluoro)-1-buten-1-il]-*o*-aminofenóis e *o*-fenilenodiaminas a partir de reações de 4-alcóxi-4-*o*-aril(alquil)-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-onas e *o*-aminofenol ou *o*-fenilenodiamina, conforme mostra o Esquema 18.

### Esquema 18:



### 2.3 Síntese de Derivados Quinolínicos Trifluormetil Substituídos

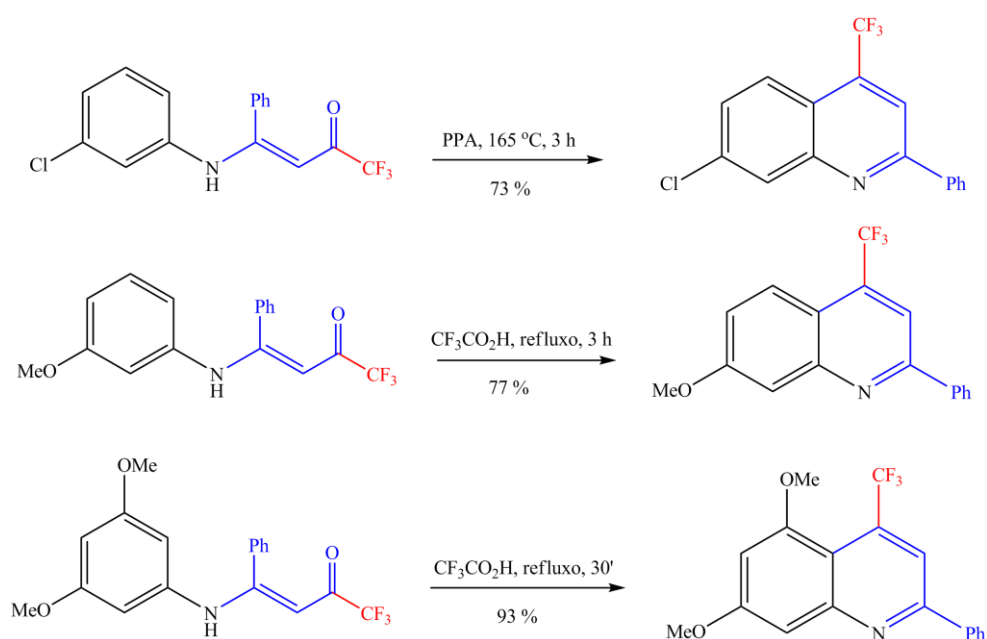
Uma revisão detalhada da literatura demonstra que os compostos  $\beta$ -enamino cetonas, em condições adequadas, podem estar sujeitos a duas diferentes formas de ciclização, devido ao fato de apresentarem dois centros eletrofílicos susceptíveis ao ataque nucleofílico. Caso o ataque nucleofílico da posição *orto* do anel aromático ativada pelo par de elétrons livres do átomo de nitrogênio ocorra no carbono carbonílico (Figura 10) considera-se que o fechamento do anel procede segundo uma 1,2-cicloadição, deixando assim o grupamento trifluormetílico ( $\text{CF}_3$ ) em posição *para* ao átomo de nitrogênio do anel aromático formado. Outra possibilidade é a ocorrência do ataque nucleofílico no carbono  $\beta$  ao grupo carbonila ( $\beta$ , Figura 10) levando a uma retro 1,4-cicloadição, cuja ciclização ocorre deixando o grupamento trifluormetílico ( $\text{CF}_3$ ) em posição adjacente ao nitrogênio do anel. Ambas as formas de ciclização estão descritas na literatura para a síntese de quinolinas,<sup>73,90,91,92</sup> benzo[*h*]quinolinas<sup>92</sup> e naftiridinas.<sup>92</sup>



**Figura 10** – Estrutura de  $\beta$ -enamino compostos N-aryl substituídos.

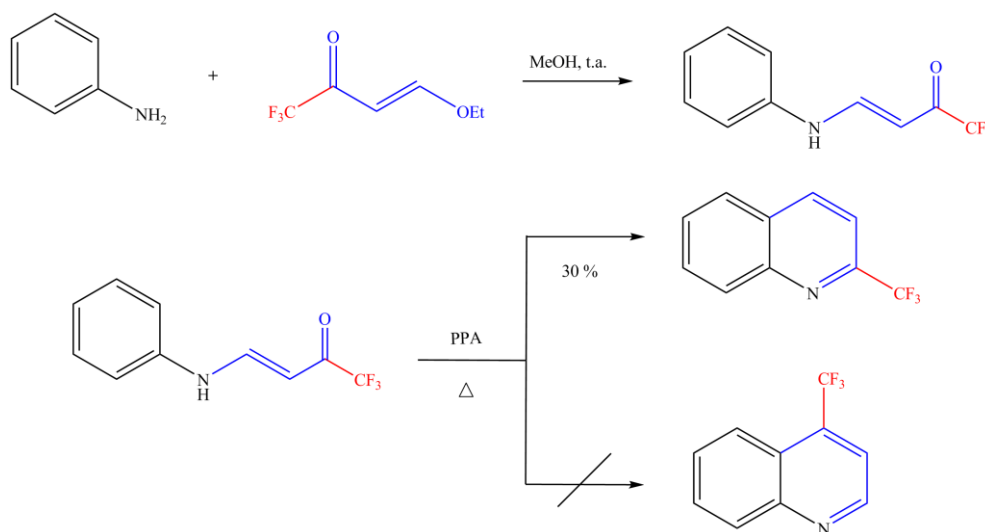
Trabalho desenvolvido por Linderman e col.,<sup>91</sup> relata que reações empregando enamino cetonas derivadas de anilinas *meta*-substituídas, ou dissustituídas, por grupos doadores de elétrons ciclizam por 1,2-cicloadição, levando à síntese de 4-trifluormetil quinolinas (Esquema 19). Linderman atribuiu o deslocamento químico para o grupo CF<sub>3</sub> destas estruturas no espectro de RMN de <sup>13</sup>C como  $\delta_c = 124,2$  ppm (CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 275$  Hz) e  $\delta_c = 134,8$  ppm (C2,  $^2J_{CF} = 34$  Hz).

**Esquema 19.**



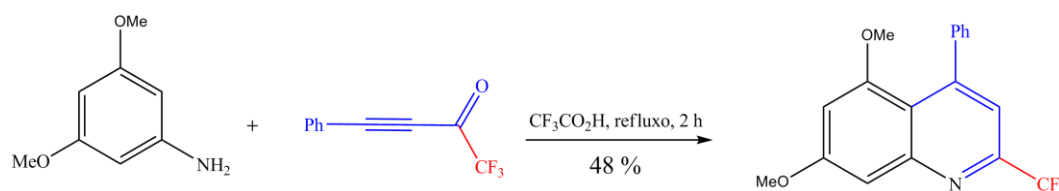
Por outro lado, uma segunda maneira de ciclização também foi descrita por Linderman e col.<sup>91</sup> Para a surpresa dos autores, quando utilizaram como precursor a  $\beta$ -etoxivinil trifluormetil cetona em reação com anilina, em meio ácido PPA, obteve-se a formação exclusiva da 2-trifluormetil quinolina, resultado de uma retro 1,4-cicloadição. Linderman atribuiu o deslocamento químico para o grupo  $\text{CF}_3$  no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  como  $\delta_c = 122,3$  ppm ( $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 275$  Hz) e  $\delta_c = 148,5$  ppm ( $\text{C}_2$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 34$  Hz). Posteriormente, Gerus e col.<sup>73</sup> utilizaram também a  $\beta$ -etoxivinil trifluormetil cetona em reação com anilina para promover a síntese de uma quinolina, obtendo também a 2-trifluormetil quinolina, em 30% de rendimento, como único produto do aquecimento da respectiva enaminona em meio ácido PPA, comprovando os resultados obtidos anteriormente (Esquema 20).

**Esquema 20:**



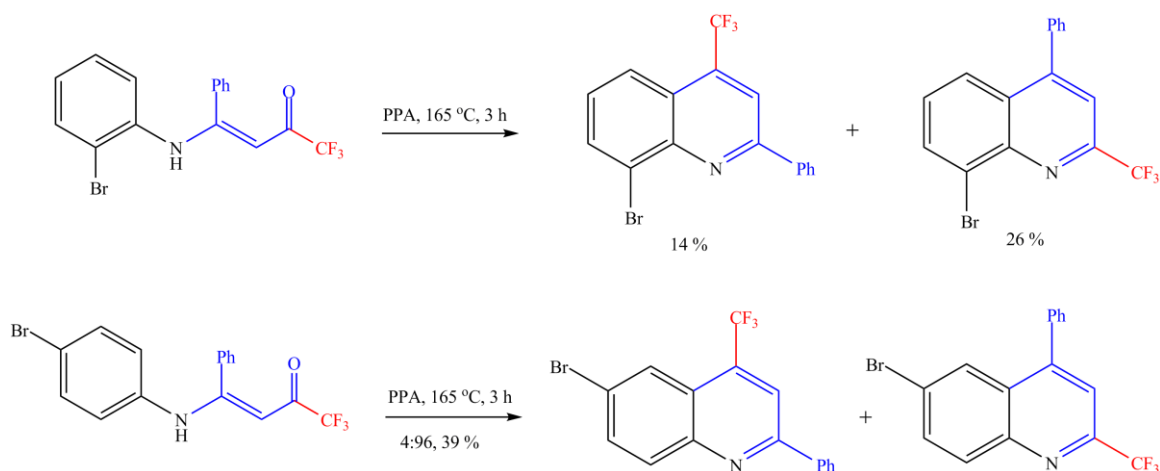
Neste mesmo trabalho, Linderman e col.<sup>91</sup> relataram que 3,5-dimetóxi anilina quando combinada em ácido trifluoracético a trifluoracetil acetileno, aquecida em refluxo por 2 horas, somente a 2-trifluormetil quinolina foi isolada em 48 % de rendimento (Esquema 21).

**Esquema 21.**



Linderman e col.<sup>91</sup> demonstraram também que reações empregando anilinas *orto* ou *para* substituídas conduziram a mistura dos isômeros 2-CF<sub>3</sub> e 4-CF<sub>3</sub> (Esquema 22). Os autores concluíram que anilinas *meta* substituídas por grupos doadores de elétrons ciclizam mais rapidamente que anilinas *orto* ou *para* substituídas, e normalmente ciclizações mais rápidas levam à síntese de 4-trifluormetil quinolinas (Esquemas 19), enquanto que ciclizações mais lentas e dificultadas conduzem a mistura dos isômeros 2- e 4-trifluormetil quinolinas, (Esquema 22).

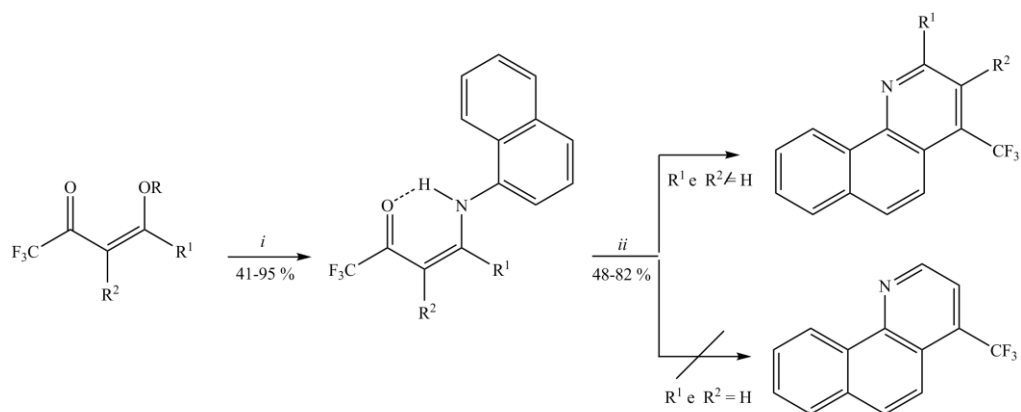
**Esquema 22.**





Em 2002, Bonacorso e col.<sup>7</sup> sintetizaram uma série de enaminonas a partir da reação entre 4-alcovinil trifluormetil cetonas com 1-naftilamina (Esquema 23). Estes intermediários quando submetidos a reações em meio ácido PPA, conduziram à síntese regioespecífica de 4-trifluormetil benzo[*h*]quinolinas substituídas com rendimentos de 48 a 82 %. Estes produtos foram obtidos através da ciclização intramolecular das enaminonas, pela ocorrência de uma 1,2-cicloadição, de tal maneira que o grupamento trifluormetílico (CF<sub>3</sub>) encontra-se em posição *para* ao átomo de nitrogênio do anel aromático dos heterociclos formados, como já era esperado para esta síntese. Os autores também relataram neste mesmo trabalho que a tentativa de ciclização em meio PPA da enaminona *N*-(3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-íl), derivada da β-etoxivinil trifluormetil cetona, resultou em uma complexa mistura de produtos não identificados (Esquema 23).

### Esquema 23:



*i*: naftilamina, CHCl<sub>3</sub>, refluxo, 16-24 h

*ii*: PPA, 80-120°C, 1-16 h

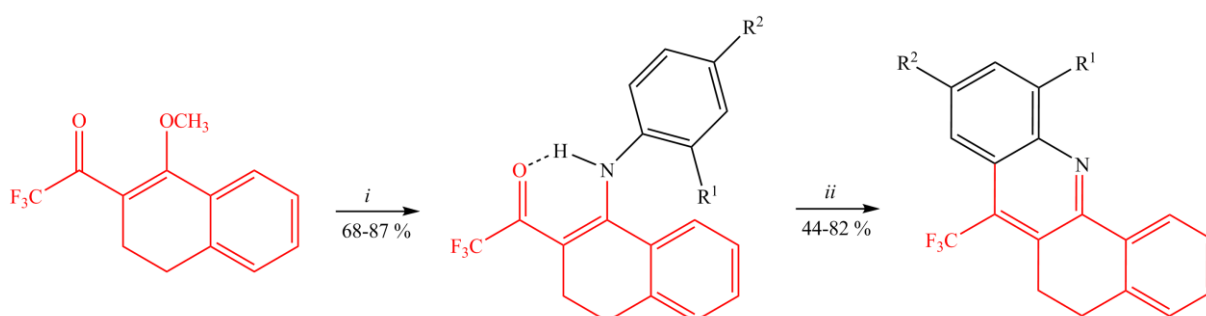
R = Me, Et

R<sup>1</sup> = H, Ph, 4-MePh, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh, 4-OMePh, 4-NO<sub>2</sub>Ph

R<sup>2</sup> = H, Me

Mais tarde, Bonacorso e col.,<sup>64</sup> obtiveram uma série de *N*-aril-2-trifluoracetil-4,3-diidro-naftilaminas, a partir de reações da vinil cetona trifluormetilada derivada da  $\alpha$ -tetralona com anilinas substituídas, usando refluxo em acetonitrila durante 6 horas, com bons rendimentos (68-87%). Através da reação de ciclização intramolecular esperada para estes compostos enaminonas em meio ácido PPA, sem solvente, uma nova série de 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[*c*]acridinas foi sintetizada, em rendimentos de 44 a 82 % (Esquema 24).

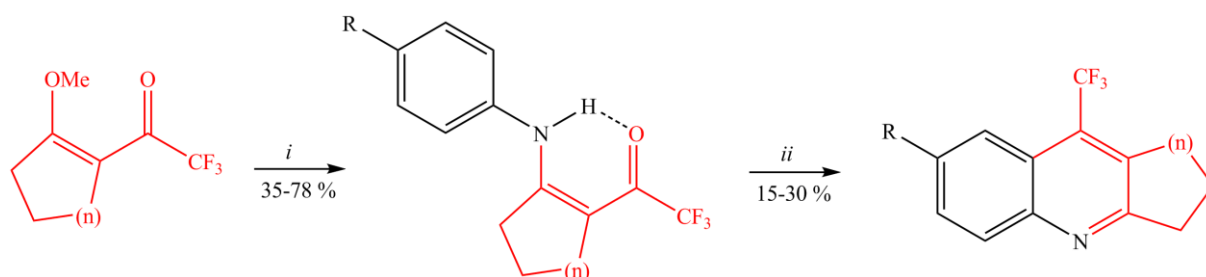
#### Esquema 24:



*i* = Anilinas, MeCN, refluxo, 6 h  
*ii* = PPA, 90 - 100 °C, 24 h  
 R<sup>1</sup> = H, Me, Br, OH  
 R<sup>2</sup> = H, Me, Br, Cl, F, OMe

Recentemente, Bonacorso e col.<sup>65a</sup> relataram a síntese de um série de cicloalca[*b*]quinolinas trifluormetil substituídas em rendimentos de 15-30% obtidas pelas reações de ciclização intramolecular, em meio PPA, dos intermediários 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-cicloalcenos (Esquema 25).

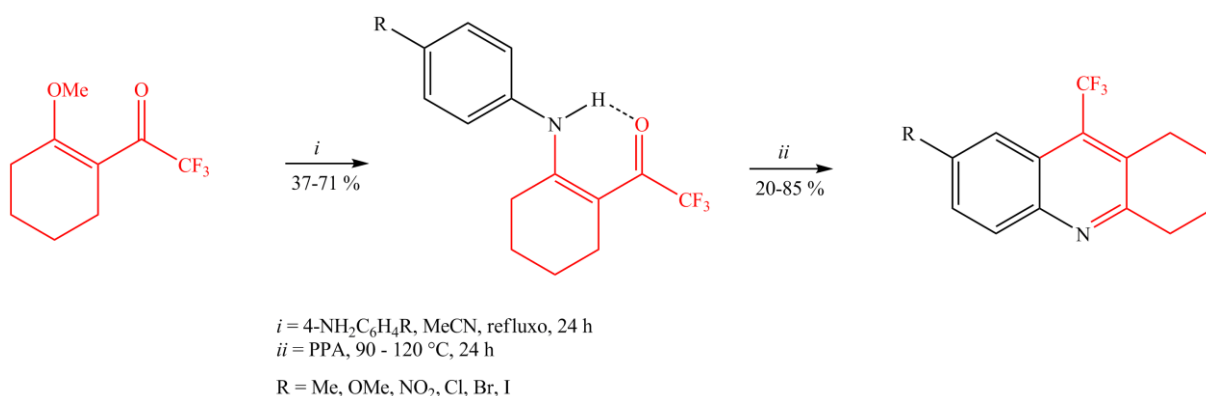
#### Esquema 25:



*i* = 4-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>R, MeCN, refluxo, 24 h  
*ii* = PPA, 90 - 120 °C, 24 h  
 R = Me, OMe, NO<sub>2</sub>, Cl, Br, I

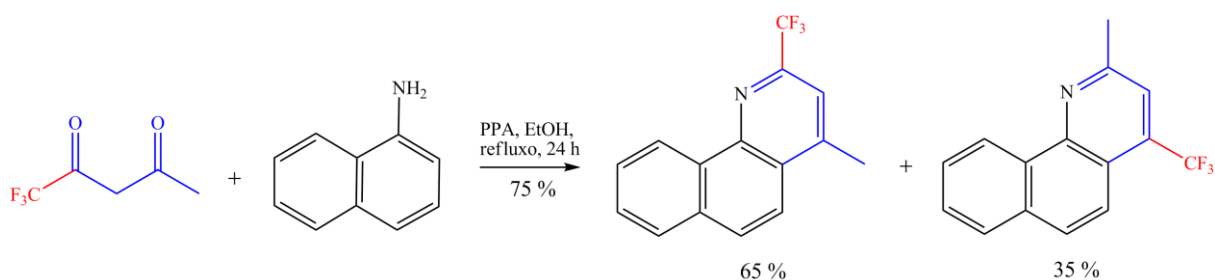
Em 2009 Bonacorso e col.,<sup>65b</sup> desenvolveram um conveniente método para a síntese de uma nova série de 5-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahydroacridinas pela reação de ciclização intramolecular de 2-trifluoracetil-1-(arilamino)-ciclohexenos em meio PPA. Os seis novos intermediários enamino cetonas foram obtidos a partir de reações entre 2-trifluoracetil-1-metoxiciclohexeno com anilinas *para* substituídas (Esquema 26).

### Esquema 26:



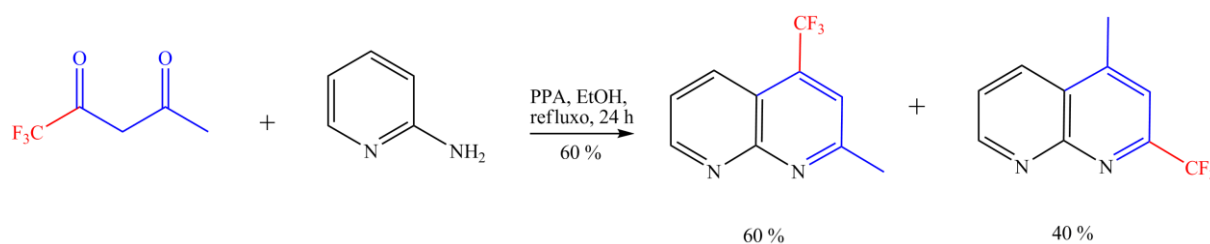
Além destes procedimentos reacionais que conduzem a síntese regioespecífica de compostos 4-trifluormetil substituídos, a literatura também aborda inúmeras reações que têm conduzido a síntese de produtos de ciclização 2-trifluormetil substituídos, ou a uma mistura de ambos os regioisômeros 2-CF<sub>3</sub> e 4-CF<sub>3</sub>. Um exemplo é o trabalho desenvolvido em 2002 por Sloop e col.,<sup>92</sup> onde é relatada uma série de reações de condensação entre anilinas substituídas e 1,3-dicetonas trifluormetiladas, as quais conduzem a síntese de 2-trifluormetil quinolinas, ou a uma mistura dos regioisômeros 2-CF<sub>3</sub> e 4-CF<sub>3</sub>. Quando 1-aminonaftaleno foi usado como nucleófilo foram produzidas benzo[*h*]quinolinas em 75% de rendimento, numa mistura de isômeros, conforme mostra o Esquema 27.

### Esquema 27:



Neste mesmo trabalho, Sloop e col.,<sup>92</sup> relataram que a reação de 2-aminopiridina com 1,1,1-trifluor-2,4-pentanodiona resultou em uma mistura de 2- e 4-trifluormetil naftiridinas em 60% de rendimento, conforme mostra o Esquema 28.

#### Esquema 28:



## 2.4 Síntese de 1,7- Fenantrolinas

Embora o termo fenantrolina considere todos os isômeros diazofenantrenos de estrutura angular, atualmente é aplicado apenas àqueles diazofenantrenos contendo um átomo de nitrogênio em cada um dos anéis periféricos do fenantreno. Esta definição está de acordo com a nomenclatura do *Chemical Abstracts*, que designa assim alguns possíveis isômeros: 1,7-; 1,10- e 4,7-fenantrolinas.

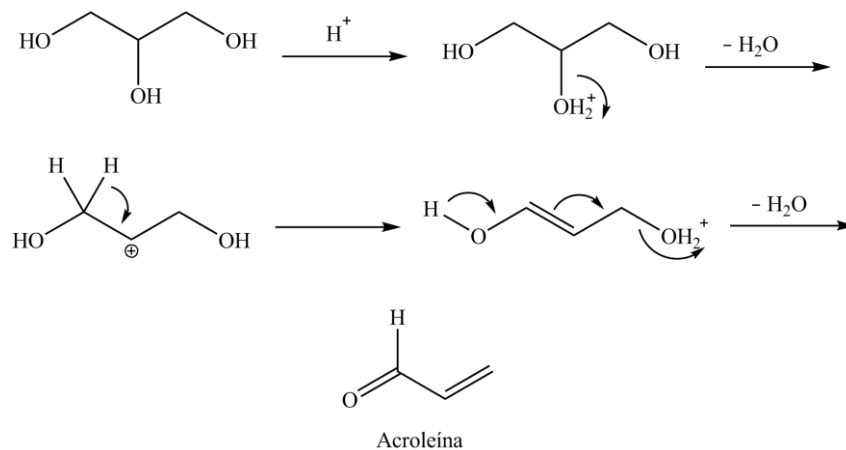
A partir de 1980 avanços significativos na síntese de fenantrolinas foram efetuados. A primeira fenantrolina a ser preparada foi a 1,7-fenantrolina por Skraup e Vortmann, 1882.<sup>93</sup> Molock e col.<sup>94</sup> sintetizaram uma série de 1,7; 1,10 e 4,7-fenantrolinas a partir das correspondentes fenilenodiaminas, empregando derivados 5-alcoximetilênicos do éster malônico ou diésteres do acetileno. Esta rota é conhecida como síntese de Conrad-Limpach.

Fenantrolinas podem ser preparadas a partir de intermediários aminoquinolinas<sup>95</sup> ou fenilenodiaminas.<sup>96</sup> Do ponto de vista sintético, fenantrolinas obtidas a partir de fenilenodiaminas são de particular interesse uma vez que ambos os anéis externos podem ser construídos simultaneamente. De acordo com a literatura, sabe-se que na formação de compostos cíclicos a partir de derivados de fenilenodiaminas ou quinolinas a estrutura angular é obtida em preferência ao seu respectivo isômero linear quando ambas são possíveis.<sup>93,96</sup>

Novas metodologias têm sido descritas para a síntese de fenantrolinas a partir da termociclização de enamino-derivados do ácido de Meldrum.<sup>96</sup> Mas a reação de Skraup é ainda um dos métodos utilizados para a síntese de 1,7-fenantrolinas. Nesta reação empregam-

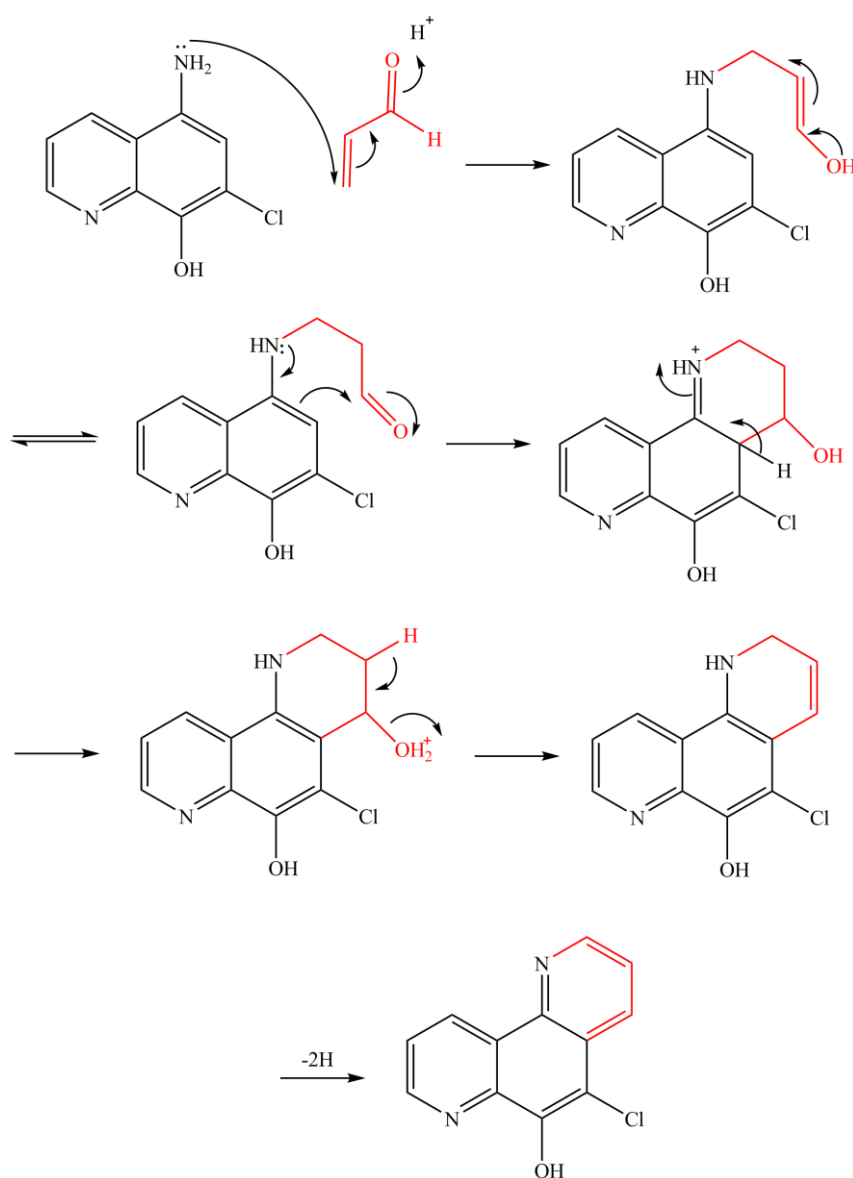
se 5-aminoquinolinas substituídas na presença de glicerol e ácido sulfúrico. A protonação do glicerol catalisa a desidratação via íon carbônio secundário para gerar o enol. Na verdade, o glicerol apresenta-se essencialmente como uma forma mascarada da acroleína (Esquema 29).

**Esquema 29:**



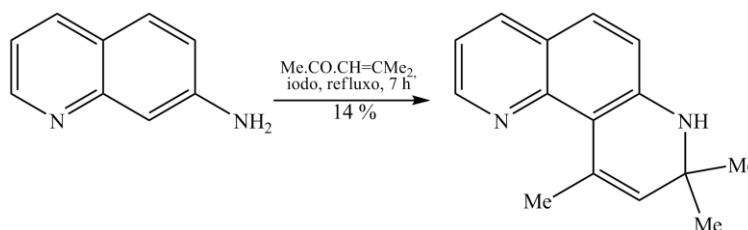
A reação procede via adição de Michael, gerando o aldeído saturado, o qual cicliza via reação de substituição para álcool. A desidratação e posterior oxidação conduz a fenantrolina correspondente. A 5-cloro-6-hidroxi-1,7-fenantrolina foi obtida por este método conforme o Esquema 30.

**Esquema 30:**



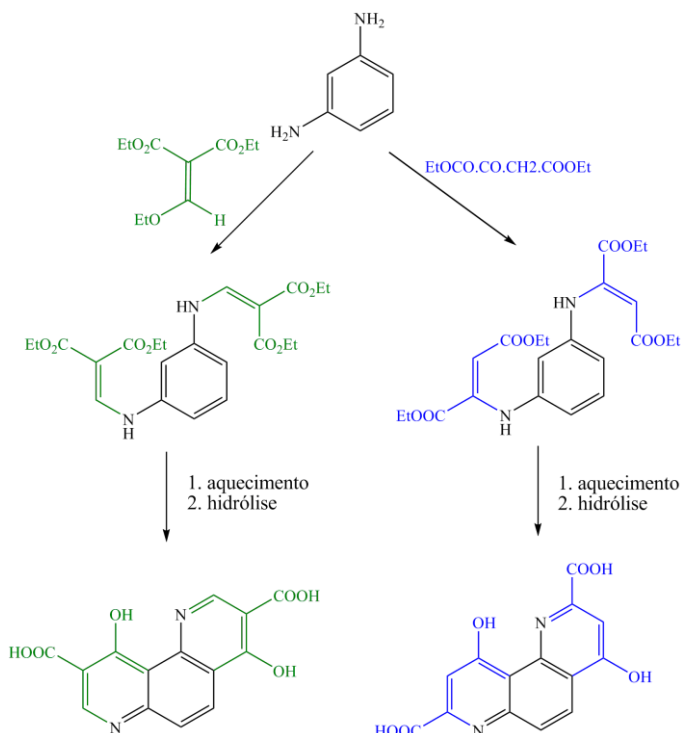
A 7-aminoquinolina com óxido de mesitila na presença de iodo forneceu a 8,8,10-trimetil-7,8-diidro-1,7-fenantrolina (Esquema 31).<sup>95</sup> Esta reação ocorre pelo aquecimento sob refluxo da quinolina com óxido de mesitila e iodo por 7 horas. Após esta etapa, o óxido de mesitila que não reagiu é retirado do meio reacional a 170 °C sob pressão reduzida (1 mmHg). O óleo obtido é destilado e a fração entre 148-154 °C (0,7 mm de pressão) é retirada, fornecendo o produto em 14% de rendimento.

**Esquema 31:**



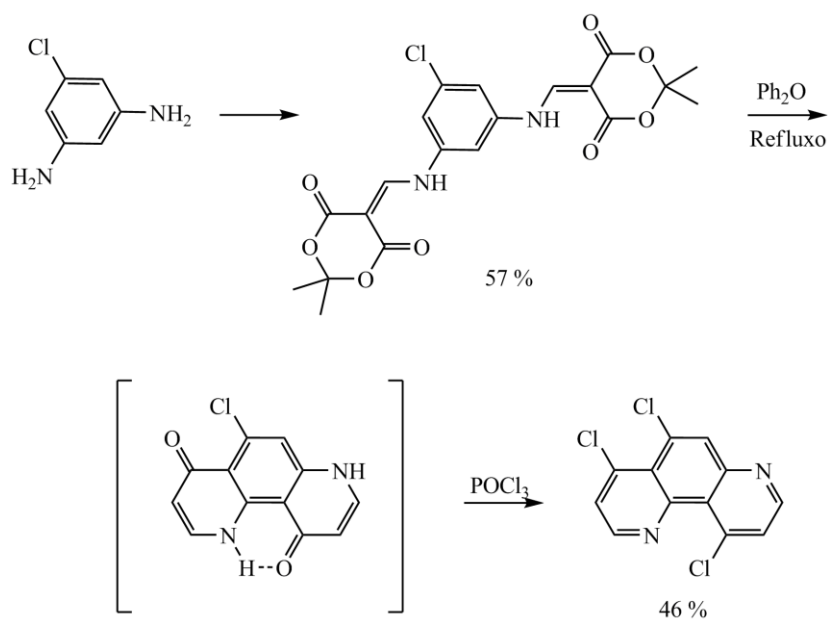
Uma variação da reação de Skraup é o uso da reação de Conrad-Limpach. Esta rota inicia-se pela condensação da 1,3-fenilenodiamina com etoximetilenomalonato de dietila (EMME) ou 2-oxo-succinato de dietila, porém uma etapa de hidrólise se faz necessária para isolamento do produto. Neste caso, éter difenílico é empregado na termociclização (Esquema 32).

**Esquema 32:**



Recentemente, Graf e col. desenvolveram uma curta e eficiente rota para a síntese de vários diazatriciclos a partir da termociclização de adutos fenilendiamínicos derivados do ácido de Meldrum.<sup>96</sup> Os autores realizaram uma série de reação, uma dessas reação foi o tratamento da 5-cloro-1,3-fenilenediamina com ácido Meldrum em ortoformato de trimetila conduziu ao bis-aduto com 57% de rendimento. A termociclização em éter difenílico e conseqüente halogenação com oxiclreto de fósforo resultaram na formação exclusiva de 4,5,10-tricloro-1,7-fenantrolina em rendimento de 46%, não sendo isolado o isômero alternativo simétrico. A regioseletividade observada pode ser conseqüência da ligação intramolecular de hidrogênio a qual é apenas possível na formação do intermediário conforme mostra o Esquema 33.<sup>96</sup>

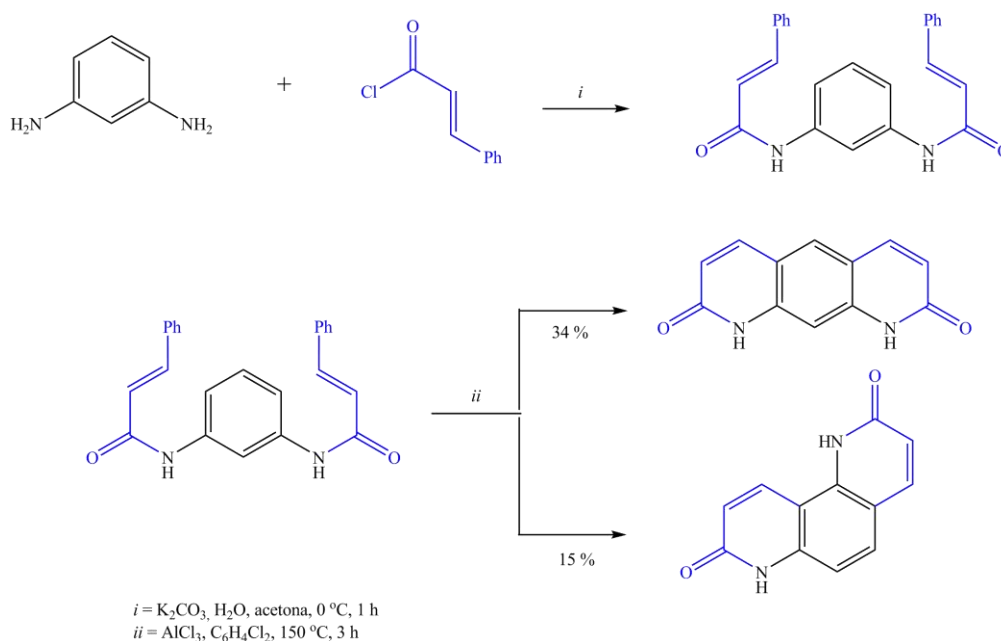
### Esquema 33:





A preferência pelo isômero angular tem sido relatada na literatura.<sup>96,97</sup> Entretanto, em recente estudo, os autores relataram ter esperado preferencialmente como alvo a molécula de estrutura angular 2,8-diona-1,7-fenantrolina, como foi observado na formação do análogo bis-lactona. Contudo a dupla ciclização dos bis-adutos conduziu preferencialmente ao produto linear 1,2,8,-tetraidropirido[3,2-g]-quinolina-2,8-diona (34%), com menor quantidade de 1,7-fenantrolina-2,8-diona sendo formada (15%), conforme mostra o Esquema 34.<sup>98</sup>

### Esquema 34:



### 3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesse capítulo serão apresentados a numeração e a nomenclatura dos compostos sintetizados, bem como a discussão da otimização das condições reacionais.

A identificação dos compostos foi feita por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono-13, Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas, Difração de Raios-X e suas purezas comprovadas por Análise Elementar.

Na primeira etapa deste capítulo será descrita a síntese de uma série de 4-alkuil[aril(heteroaril)]-4-metóxi(etóxi)-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas (**1**) a partir da reação de acilação de acetais e enoléteres, conforme metodologia desenvolvida por Hojo e col.<sup>36,37</sup> e sistematizada por Martins e col.<sup>18,57,68</sup>

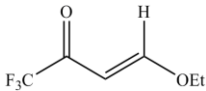
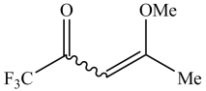
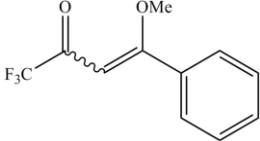
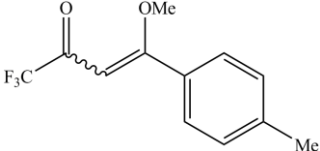
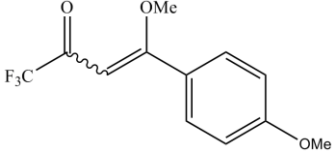
Na seqüência, apresenta-se a síntese das bis-enamino cetonas trifluormetiladas (**2**) obtidas a partir de reação entre as enonas (**1**) e o dinucleófilo 1,3-fenilenodiamina.

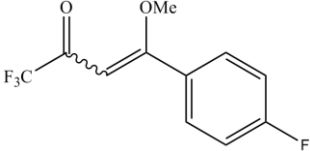
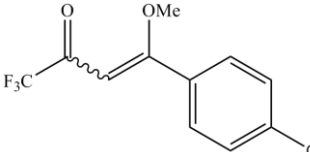
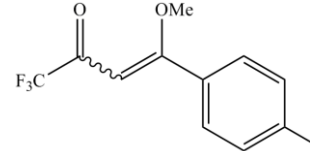
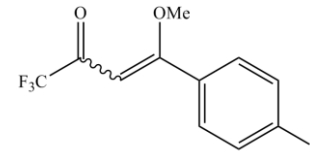
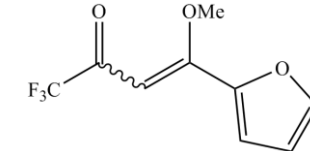
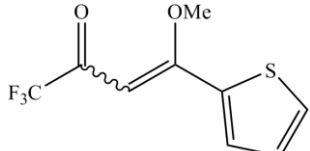
Numa etapa subsequente, serão apresentados os resultados da reação de ciclização das bis-enamino cetonas (**2**) para obtenção das 1,7-fenantrolinas bis-trifluormetiladas (**3**) e dos co-produtos 7-aminoquinolinas (**4**).

### 3.1 Numeração e Nomenclatura dos Compostos

A numeração dos compostos adotada neste trabalho e a nomenclatura segundo o *Chemical Abstract* estão representadas na Tabela 1.

**Tabela 1** - Numeração e Nomenclatura dos compostos 1-4.

Compostos	Nomenclatura	
<b>1a</b>		<i>(E)</i> -4-Etóxi-1,1,1-triflúor-3-buten-2-ona
<b>1b</b>		1,1,1-Triflúor- 4-metóxi-3-penten-2-ona
<b>1c</b>		4-Fenil-1,1,1-triflúor-4-metóxi-3-buten-2-ona
<b>1d</b>		1,1,1-Triflúor-4-(4-metilfenil)-4-metóxi-3-buten-2-ona
<b>1e</b>		1,1,1-Triflúor-4-metóxi-4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona

Compostos	Nomenclatura	
<b>1f</b>		1,1,1-Triflúor-4-(4-fluorfenil)-4-metóxi-3-buten-2-ona
<b>1g</b>		4-(4-Chlorofenil)-1,1,1-triflúor-4-metóxi-3-buten-2-ona
<b>1h</b>		4-(4-Bromofenil)-1,1,1-triflúor-4-metóxi-3-buten-2-ona
<b>1i</b>		1,1,1-Triflúor-4-metóxi-4-(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona
<b>1j</b>		1,1,1-triflúor-4-(2-furil)-4-metóxi-3-buten-2-ona
<b>1k</b>		1,1,1-Triflúor-4-metóxi-4-(2-tienil)-3-buten-2-ona

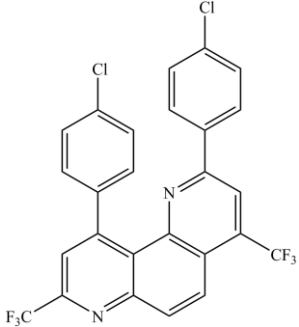
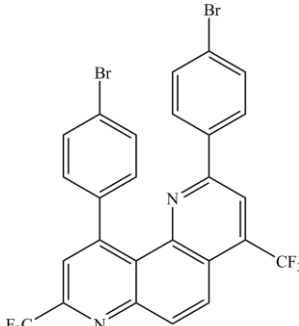
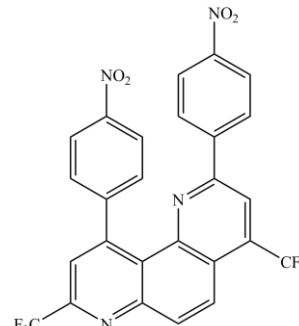
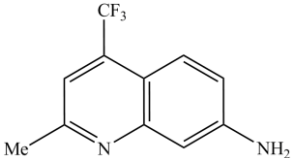
Compostos	Nomenclatura	
2a		(Z,Z)- <i>N,N'</i> -Bis[4,4,4-trifluor-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina
2b		(Z,Z)- <i>N,N'</i> -Bis[5,5,5-trifluor-4-oxo-2-penten-2-il]1,3-fenilenodiamina
2c		(Z,Z)- <i>N,N'</i> -Bis[1-fenil-4,4,4-trifluor-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina
2d		(Z,Z)- <i>N,N'</i> -Bis[4,4,4-trifluor-1-(4-metilfenil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina
2e		(Z,Z)- <i>N,N'</i> -Bis[4,4,4-trifluor-1-(4-metoxifenil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina

Compostos	Nomenclatura	
2f		(Z,Z)- <i>N,N'</i> -Bis[4,4,4-trifluor-1-(4-fluorfenil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina
2g		(Z,Z)- <i>N,N'</i> -Bis[1-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluor-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina
2h		(Z,Z)- <i>N,N'</i> -Bis[1-(4-bromofenil)-4,4,4-trifluor-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina
2i		(Z,Z)- <i>N,N'</i> -Bis[4,4,4-trifluor-1-(4-nitrofenil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina

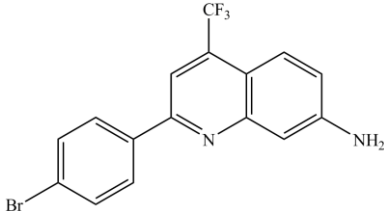
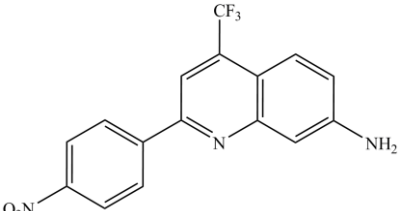
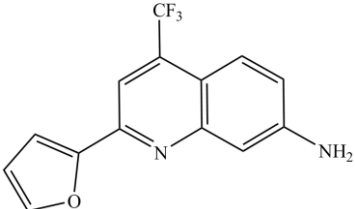
Compostos	Nomenclatura	
2j		<p>(<i>Z,Z</i>)-<i>N,N'</i>-Bis[4,4,4-trifluor-1-(2-furil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina</p>
2k		<p>(<i>Z,Z</i>)-<i>N,N'</i>-Bis[4,4,4-trifluor-1-(2-tienil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina</p>
3a		<p>2,8-Bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina</p>
3b		<p>4,8-Bis(trifluormetil)-2,10-dimetil-1,7-fenantrolina</p>

Compostos	Nomenclatura
<b>3c</b>	2,10-Difenil-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina
<b>3d</b>	4,8-Bis(trifluormetil)-2,10-di(4-metilfenil)-1,7-fenantrolina
<b>3e</b>	4,8-Bis(trifluormetil)-2,10-di(4-metoxifenil)-1,7-fenantrolina
<b>3f</b>	2,10-Di(4-fluorfenil)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina



Compostos	Nomenclatura	
<b>3g</b>		2,10-Di(4-clorofenil)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina
<b>3h</b>		2,10-Di(4-bromofenil)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina
<b>3i</b>		4,8-Bis(trifluormetil)-2,10-di(4-nitrofenil)-1,7-fenantrolina
<b>4b</b>		4-Trifluormetil-2-metil-7-aminoquinolina

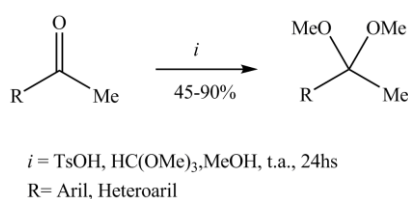
Compostos	Nomenclatura	
4c		2-Fenil-4-trifluormetil- 7-aminoquinolina
4d		4-Trifluormetil-2-(4-metilfenil)- 7-aminoquinolina
4e		4-Trifluormetil-2-(4-metoxifenil)- 7-aminoquinolina
4f		2-(4-Fluorfenil)-4-trifluormetil- 7-aminoquinolina
4g		2-(4-Clorofenil)-4-trifluormetil- 7-aminoquinolina

Compostos	Nomenclatura	
<b>4h</b>		2-(4-Bromofenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina
<b>4i</b>		4-Trifluormetil-2-(4-nitrofenil)-7-aminoquinolina
<b>4j</b>		4-Trifluormetil-2-(2-furil)-7-aminoquinolina

### 3.2 Síntese de Acetais

A reação de obtenção dos acetais (Esquema 35) foi realizada de acordo com técnica descrita por Martins e col.,<sup>28,57</sup> Bonacorso e col.<sup>30,64,69b</sup> e Flores e col.<sup>31</sup> a partir de cetonas com ortoformiato de trimetila e quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno sulfônico, em metanol anidro. O tempo de reação é de 24 horas, em repouso, à temperatura ambiente. Após neutralização com carbonato de sódio anidro, os acetais foram obtidos na sua forma pura através de destilação a pressão reduzida. Os pontos de ebulição encontrados, bem como os rendimentos estão de acordo com dados da literatura.<sup>28-31,45, 57,64,69b</sup>

#### Esquema 35:



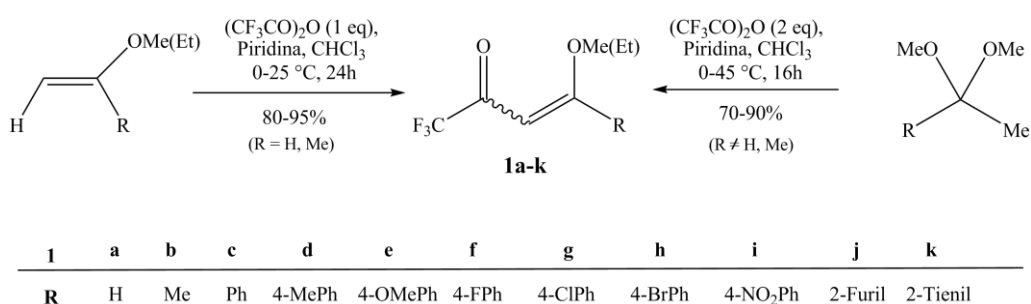
### 3.3 Síntese de 4-Aril(heteroaril)-4-metóxi(etóxi)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**1a-k**)<sup>18,28-30,36,37,57,64,69,71</sup>

A síntese dos compostos  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas (**1a-k**), foi baseada na metodologia desenvolvida pelos pesquisadores do NUQUIMHE. Para que ocorra acilação dos acetais são necessários dois equivalentes do acilante e da piridina. Isto porque, o mecanismo da reação envolve primeiro a utilização de uma molécula do acilante na formação do enoléter, com a consequente saída do trifluoracetato de metila. A seguir, uma segunda molécula do acilante reage com o enoléter para formar a  $\beta$ -alcoxivinil cetona desejada. A piridina no meio reacional funciona como base para a neutralização do ácido trifluoracético resultante das duas etapas reacionais.

A reação de acilação foi realizada adicionando-se anidrido trifluoracético a uma mistura de acetal ou enoléter, em piridina e clorofórmio anidro, utilizando banho de gelo e sob agitação magnética. Para os acetais derivados das acetofenonas, sintetizados conforme técnica mostrada no tópico anterior; a mistura permaneceu durante 16 horas a 45 °C. Já para os enoléteres adquiridos comercialmente, a reação permaneceu por 24 horas à temperatura ambiente. A mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico (0,1 M) e,

posteriormente, com água destilada. A fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro, o solvente foi removido por rota-evaporação. Os produtos foram purificados por meio de destilação à pressão reduzida (**1a-h,j,k**) ou cristalização em metanol (**1i**). A literatura<sup>36,37,68,62a</sup> cita rendimentos, na faixa de 80 a 95%, nossos trabalhos levaram a rendimentos similares aos descritos (70-95%) (Esquema 36).

**Esquema 36:**



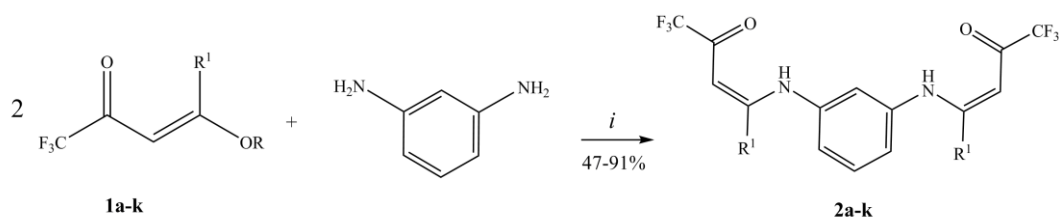
### 3.4 Reações de 4-Alcóxi-4-alquil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**1a-k**) com 1,3-Fenilenodiamina

Considerando resultados já publicados na literatura, onde reações entre  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas e nucleófilos como *orto*-fenilenodiamina,<sup>56a</sup> *orto*-aminofenol,<sup>56b</sup> naftilaminas<sup>7</sup> e 2-aminotiazol<sup>30</sup> permitiram o isolamento de enamino cetonas derivadas de um primeiro passo reacional, como objetivo inicial desta dissertação, foi avaliado o potencial sintético das 4-alcóxi-4-alquil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**1a-k**) frente ao dinucleófilo 1,3-fenilenodiamina (*m*-FDA), visando o isolamento e elucidação estrutural dos intermediários acíclicos bis-enaminonas (*Z,Z*)-*N,N'*-bis(oxotrifluoralquenil)-1,3-fenilenodiamina (**2a-k**) (Esquema 37), para posterior tentativa de obtenção de heterociclos trifluormetil substituídos a partir de reações de ciclocondensação.

#### 3.4.1 Síntese de (*Z,Z*)-*N,N'*-bis(oxotrifluoralquenil)-1,3-fenilenodiaminas (**2a-k**)

Os compostos **2a-k** foram sintetizados a partir de reações de adição/eliminação entre 4-alcóxi-4-alquil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**1a-k**) e 1,3-fenilenodiamina (*m*-FDA). Metodologias desenvolvidas pelo NUQUIMHE<sup>7,30,56</sup> e dados da literatura<sup>91</sup> foram utilizados como base para a síntese desses novos enamino compostos.

As reações das  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas **1a-k** com *m*-FDA estão representadas no Esquema 37:

**Esquema 37:**

*i* = EtOH, 40 °C, 2h (**2a-d,f-k**) ou H<sub>2</sub>O/CHCl<sub>3</sub> (1:1), 60 °C, 4h (**2e**)

<b>1,2</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h</b>	<b>i</b>	<b>j</b>	<b>k</b>
<b>R</b>	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
<b>R<sup>1</sup></b>	H	Me	Ph	4-MePh	4-OMePh	4-FPh	4-ClPh	4-BrPh	4-NO <sub>2</sub> Ph	2-Furil	2-Tienil

Com base em trabalhos que descrevem a síntese de enaminonas a partir de reações de adição-eliminação entre β-alcoxivinil trifluormetil cetonas e nucleófilos como, 2-aminopiridina<sup>89</sup> e 2,3-diaminopiridina<sup>89</sup> (Esquema 16), *orto*-fenilenodiamina<sup>56a</sup> (Esquemas 17 e 18), *orto*-aminofenol<sup>56b</sup> (Esquema 18), 1-naftilamina (Esquema 23) ou anilinas substituídas (Esquemas 24 e 25),<sup>65</sup> diferentes condições reacionais foram testadas para a síntese dos compostos **2a-k**.

Inicialmente foram determinadas condições reacionais partindo-se do composto **1g**, o qual, em presença de 1,3-fenilenodiamina (*m*-FDA), na proporção molar de 2:1, respectivamente, levou à formação do composto (*Z,Z*)-*N,N'*-bis[1-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluor-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2g**).

A Tabela 2 mostra, com detalhes, as condições reacionais para otimização da síntese do composto **2g**. Vale ressaltar que reações similares,<sup>56</sup> apresentaram rendimentos satisfatórios em um tempo de reação relativamente rápido, portanto as otimizações foram feitas no sentido de encontrar o melhor resultado em um tempo mínimo de reação.

**Tabela 2** - Condições reacionais para otimização da síntese do composto **2g**.

Reação N°	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	CH <sub>3</sub> CN	refluxo	2	35
2	CH <sub>3</sub> CN	refluxo	4	28
3	CHCl <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O <sup>[a]</sup>	60	2	63
4	CHCl <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O <sup>[a]</sup>	60	4	56
5	H <sub>2</sub> O	t.a.	1/2	61
6	H <sub>2</sub> O	t.a.	1	70
7	H <sub>2</sub> O	t.a.	2	85
8	H <sub>2</sub> O	t.a.	3	83
9	EtOH	t.a.	1	80
10	EtOH	t.a.	2	85
11	EtOH	refluxo	1	81
12	EtOH	refluxo	2	86
13	Acetona	t.a.	2	53
14	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	2	24
15	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	4	19

[a] CHCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O (1:1)

Através de CCD (Cromatografia de Camada Delgada) e análise dos dados descritos na Tabela 2 determinou-se que 2 horas de reação são suficientes para a obtenção do produto **2g** em melhor rendimento (Reações 7 e 12, Tabela 2). Evidenciaram-se baixos rendimentos quando utilizado acetonitrila ou diclorometano como solvente (19-35%). A tentativa de reação usando somente clorofórmio (Reações 3 e 4) não foi possível devido a uma baixa solubilidade do composto 1,3-fenilenodiamina neste solvente, por isso adicionou-se água para realização da reação. Essa mistura de solventes, em quantidades equivalentes, levou a formação do composto **2g** em bom rendimento, e por isso, posteriormente, a reação foi realizada utilizando apenas água como solvente para avaliar o comportamento da reação (Reações 5-8).

A análise dos dados descritos na Tabela 2 demonstra que os melhores resultados foram obtidos quando utilizou-se água ou etanol puros como solvente. Assim, rendimentos satisfatórios foram obtidos quando a reação foi realizada em água e à temperatura ambiente



(61-85%), condição esta que é muito vantajosa do ponto de vista ambiental. No entanto, ao contrário do que ocorre quando o solvente usado é etanol, o produto desejado não precipita à medida que a reação procede, sendo necessárias extrações com diclorometano para o isolamento da enamino cetona **2g**.

Tendo em vista que nestes testes preliminares a enona **1g** apresentou um alto grau de reatividade frente ao dinucleófilo tanto em água quanto em etanol, levando à formação do composto **2g** em excelentes rendimentos em ambas condições, estendeu-se o procedimento de otimização destas duas condições reacionais de forma a abranger diferentes enonas, buscando-se assim encontrar a melhor condição comum à síntese de toda a série de enamino compostos (**2a-k**).

Primeiramente foi avaliado se o comportamento das enonas **1a**, **1b**, **1f** e **1h** seria tão satisfatório quanto ao resultado positivo obtido nas mesmas condições com a enona **1g** frente à *m*-FDA, relação molar 2:1, respectivamente, em água, a temperatura ambiente por um tempo de 2 horas. As reações conduzidas com as enonas **1b** e **1g** ocorreram de maneira satisfatória levando aos produtos **2b** e **2g** em bom rendimento (85%). Porém, as reações com **1a**, **1f** e **1h** não foram possíveis utilizando apenas água como solvente, porque após a adição destas enonas à solução aquosa contendo o dinucleófilo, ocorreu separação de fase com formação de uma goma escura sem possibilidade de isolamento de algum produto.

Posteriormente, foi avaliado o comportamento das enonas **1a**, **1b**, **1f** e **1h** frente à *m*-FDA, relação molar 2:1, respectivamente, em etanol empregando diferentes temperaturas, por um tempo de 2 horas, como descrito na Tabela 3.

**Tabela 3** - Condições reacionais para otimização da síntese de **2a**, **2b**, **2f** e **2h** a partir da reação de suas enonas precursoras **1** com *m*-FDA, em relação molar 2:1, respectivamente, em etanol.

Reação N°	Precursor	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>[a]</sup>
<b>1</b>	<b>1a</b>	t.a.	2	60
<b>2</b>	<b>1a</b>	40	2	68
<b>3</b>	<b>1a</b>	refluxo	2	59
<b>4</b>	<b>1b</b>	t.a.	2	83
<b>5</b>	<b>1b</b>	40	2	86
<b>6</b>	<b>1b</b>	45-refluxo	2	[b]
<b>7</b>	<b>1e</b>	40	2	26
<b>8</b>	<b>1e</b>	refluxo	2	22
<b>9</b> <sup>[c]</sup>	<b>1e</b>	60	4	47
<b>10</b>	<b>1f</b>	t.a.	2	30
<b>11</b>	<b>1f</b>	40	2	62
<b>12</b>	<b>1f</b>	refluxo	2	40 <sup>[d]</sup>
<b>13</b>	<b>1f</b>	refluxo	1	60
<b>14</b>	<b>1h</b>	t.a.	2	89
<b>15</b>	<b>1h</b>	40	2	91
<b>16</b>	<b>1h</b>	refluxo	2	78

[a] Rendimentos dos compostos isolados. [b] Produto não isolado com temperatura de reação acima de 45 °C. [c] Reação realizada utilizando como solvente a mistura H<sub>2</sub>O/CHCl<sub>3</sub> (1:1) [d] Produto desejado isolado por coluna cromatográfica.

A análise dos dados representados nas Tabelas 2 e 3 sugere que as diferentes enonas apresentam variado grau de reatividade frente à *m*-FDA dependendo do solvente e da temperatura empregada. Por exemplo, nas reações realizadas com a enona **1b** empregando temperaturas na faixa de 45-78 °C (Reação 6, Tabela 03) ao término do procedimento experimental obteve-se um resíduo escuro e viscoso, e o produto desejado **2b** não foi isolado.

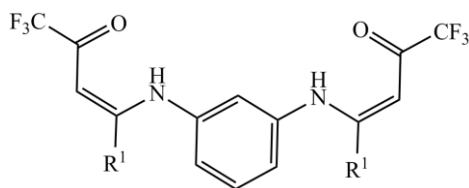
A enona **1f** apresentou um comportamento diferente das outras quando a condição reacional empregada foi de aquecimento a temperatura de refluxo (78 °C) por 2 horas, levando a uma mistura de produtos, a qual foi separada por cromatografia em coluna com sílica gel usando hexano:acetato de etila (9:1) como eluente, obtendo-se a enamino **2f** e a aminoquinolina **4f** (3:1), resultante da ciclização parcial da enamino. Ambos os produtos foram devidamente identificados e caracterizados.

A análise de todos os resultados obtidos indica a condição reacional que emprega etanol como solvente, a uma temperatura de 40 °C, num tempo de 2 horas, como sendo a mais conveniente para a síntese da série de compostos **2a-d,f-k**. Porém empregando-se esta condição para a síntese do composto **2e**, obteve-se um baixo rendimento (26%). Na tentativa de otimizar este resultado, empregou-se outras condições para a sua síntese, a melhor condição encontrada foi usando a mistura H<sub>2</sub>O:CHCl<sub>3</sub> (1:1), a uma temperatura de 60 °C durante 4 horas de reação (Reação 9, tabela 3).

### 3.4.2 Purificação das enamino cetonas **2a-k**

Os compostos **2a-k**, após serem isolados do meio reacional e recristalizados em etanol (consultar parte experimental) apresentaram-se como sólidos estáveis com coloração variando de bege ao marrom, em rendimentos de 47-91%. Os compostos sintetizados apresentaram alto grau de pureza, confirmadas por análise elementar (C H N) e caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} e espectrometria de massas. Suas estruturas puderam ser comprovadas também pela elucidação estrutural via difração de Raios-X a partir do composto **2g** (Anexo II).

A Tabela 04 mostra os rendimentos, os pontos de fusão e dados de análise elementar para os compostos **2a-k**.

**Tabela 4** - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos **2a-k**.**2a-k**

Composto	R <sup>1</sup>	Rend. (%) [a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)		
					Calc.	Exp.	
					C	H	N
<b>2a</b>	H	68	171-173	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (352,06)	47,74 48,03	2,86 2,96	7,95 8,03
<b>2b</b>	Me	86	126-128	C <sub>26</sub> H <sub>14</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (380,10)	50,53 50,85	3,71 3,81	7,37 7,61
<b>2c</b>	Ph	80	190-192	C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (504,13)	61,91 62,02	3,60 3,75	5,55 5,64
<b>2d</b>	4-MePh	86	138-140	C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (532,16)	63,16 63,20	4,16 4,21	5,26 5,30
<b>2e</b>	4-OMePh	47	142-144	C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (564,15)	59,58 59,55	3,93 3,89	4,96 4,98
<b>2f</b>	4-FPh	62	177-179	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> F <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (540,11)	57,79 57,63	2,98 2,99	5,18 5,19
<b>2g</b>	4-ClPh	83	175-177	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (572,05)	54,54 54,57	2,79 2,87	4,89 4,99
<b>2h</b>	4-BrPh	91	170-172	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> Br <sub>2</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (659,95)	47,16 47,25	2,44 2,45	4,23 4,34
<b>2i</b>	4-NO <sub>2</sub> Ph	89	220-222	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> (594,10)	52,54 52,60	2,71 2,70	9,43 9,47
<b>2j</b>	2-Furil	71	210-212	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (484,09)	54,55 54,57	2,91 2,90	5,78 5,82
<b>2k</b>	2-Tienil	52	192-194	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (516,04)	51,16 51,18	2,73 2,80	5,42 5,41

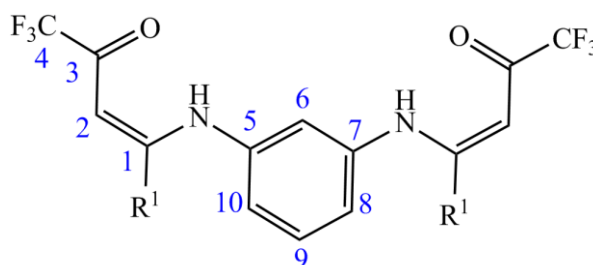
[a] Rendimento dos produtos recristalizados.

### 3.4.3 Identificação das enamino cetonas 2a-k

A identificação dos compostos **2a-k** foi realizada por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ , Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas e por comparação com dados de enamino compostos já conhecidos.<sup>7,56,64</sup> Além disso, suas estruturas puderam também ser comprovadas pela elucidação estrutural via difração de Raios-X a partir do composto **2g** (Anexo II).

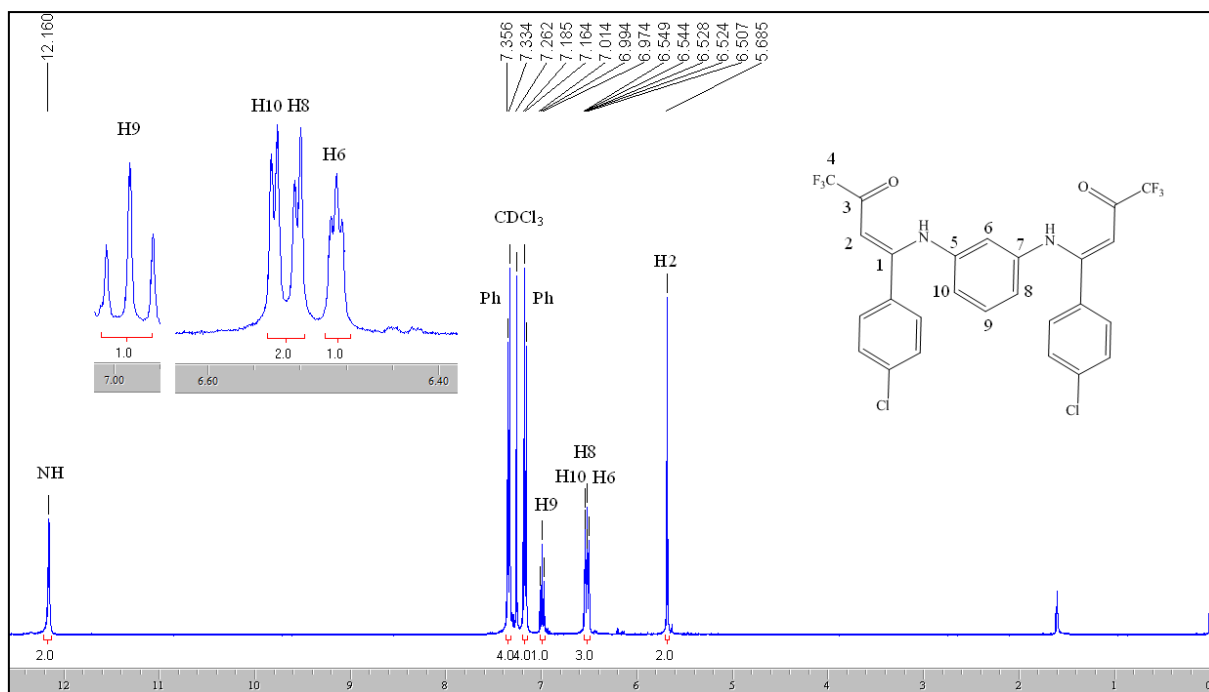
Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  foram registrados em  $\text{CDCl}_3$  utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos, citados na Tabela 5, foi baseada a partir da interpretação dos dados do composto (**2g**), e em dados contidos na literatura para compostos similares.<sup>7,56,64</sup> Observando como exemplo os espectros de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 12) e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (Figura 13) do composto **2g**, podemos verificar os principais sinais comuns aos compostos enamino cetonas bis-trifluormetilados **2a-k**.

A Figura 11 mostra a numeração adotada para os átomos de carbono e hidrogênio, pertencentes aos compostos **2**, e que será utilizada para a atribuição dos sinais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .



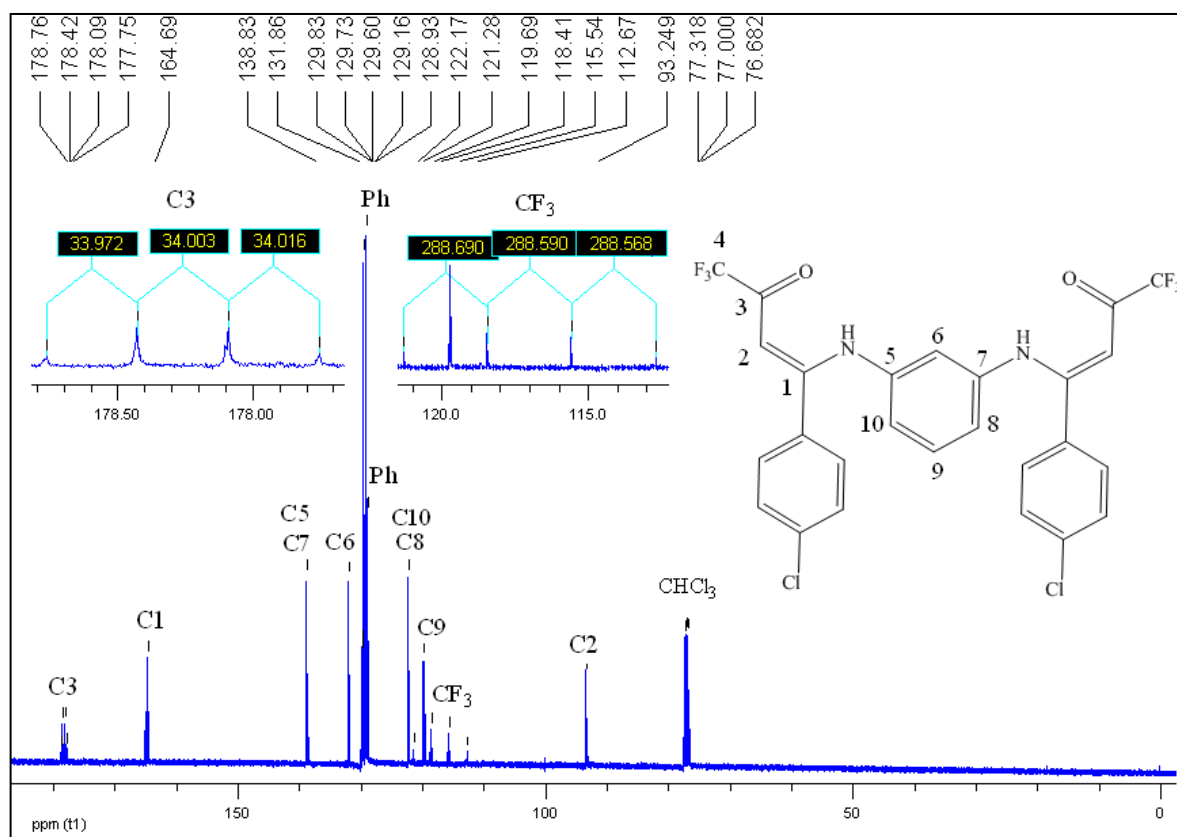
**Figura 11** – Estrutura e numeração dos compostos **2**.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2g** (Figura 12) mostrou um singlete na região de 12,16 ppm, sinal característico referente ao deslocamento de dois hidrogênios cada um ligado a um dos átomos de nitrogênio (NH); dois dubletos com  $J=9$  Hz em 7,34 e 7,17 ppm, sendo cada um referente a 4 hidrogênios aromáticos, totalizando 8 hidrogênios dos dois anéis *para*-Cl substituídos; um tripleto em 6,99 ppm ( $J=8$  Hz) referente ao hidrogênio aromático H-9; um dubleto de dubletos em 6,53 ppm ( $J=2$  Hz e  $J=8$  Hz) referente aos hidrogênios H-8 e H-10; um tripleto em 6,50 ppm ( $J=2$  Hz) referente ao hidrogênio H-6. Outra característica marcante é a presença de um singlete em 5,68 ppm referente aos dois hidrogênios vinílicos H-2.



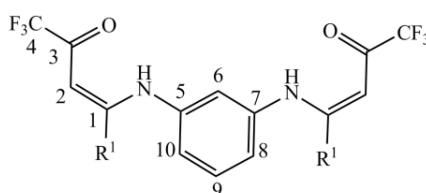
**Figura 12** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz de (*Z,Z*)-*N,N'*-bis[1-(4-clorofenil)-4,4,4-triflúor-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2g**), registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  para o composto **2g** (Figura 13) mostra um sinal na região de 178,2 ppm em forma de quarteto com  $^2J_{\text{C-F}} = 34$  Hz, referente aos dois carbonos carbonílicos, aos quais estão ligados os grupos  $\text{CF}_3$  (C-4). Os carbonos vinílicos C-1 apresentam sinal em 164,6 ppm. Os carbonos dos anéis aromáticos, substituintes ligados aos carbonos C-1, exibem sinal em 129,8; 129,7; 129,6; 129,2 e 128,9 ppm. Os carbonos do anel 1,3-diaminobenzeno apresentam sinal em 138,8 (C-5 e C-7); 131,9 (C-6); 122,2 (C-8 e C-10) e 119,7 (C-9). Os grupos trifluormetílicos (2  $\text{CF}_3$ ) aparecem como um quarteto com  $^1J_{\text{C-F}} = 289$  Hz em 116,9 ppm. Os carbonos vinílicos C-2 apresentam sinal em 93,2 ppm. Na Figura 13, o espectro do composto **2g** demonstra, no detalhe, os sinais característicos com suas respectivas constantes de acoplamento. Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  deste composto encontram-se descritos na Tabela 5.



**Figura 13** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 106,61 MHz de (Z,Z)-N,N'-bis[1-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluór-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2g**), registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

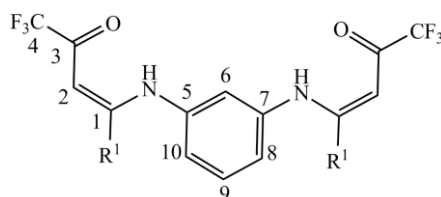
Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos **2a-k** estão descritos na Tabela 5, seus espectros e espectrometria de massas encontram-se nos Anexo I e Anexo III desta dissertação. As variações nos deslocamentos químicos encontradas para os demais compostos foram atribuídas levando em consideração o efeito do substituinte  $\text{R}^1$ .

**Tabela 5** - Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos **2a-k**.**2a-k**

Composto	$\text{R}^1$	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$	
		$\delta$ (ppm)	$J_{\text{HH}}$ (Hz)	$\delta$ (ppm)	$J_{\text{HH}}$ (Hz)
<b>2a</b>	<b>H</b>	11,74 (d, $J=12$ , 2H, NH); 7,63 (dd, $J=8$ , $J=12$ , 2H, H-1); 7,41 (t, $J=8$ , 1H, H-9); 6,95 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 2H, H-8, H-10); 6,86 (t, $J=2$ , 1H, H-6); 5,71 (d, $J=8$ , 2H, H-2).		179,3 (q, $^2J=34$ , 2C-3); 149,3 (2C-1); 140,3 (2C, C-5, C-7); 131,3 (C-6); 116,5 (q, $^1J=289$ , 2CF <sub>3</sub> ); 113,8 (2C, C-8, C-10); 105,7 (C-9); 90,3 (2C-2).	
<b>2b</b>	<b>CH<sub>3</sub></b>	12,58 (s, 2H, NH); 7,48 (t, $J=8$ , 1H, H-9); 7,14 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 2H, H-8, H-10); 7,01 (s, 1H, H-6); 5,59 (s, 2H, H-2); 2,15 (s, 6H, CH <sub>3</sub> ).		177,1 (q, $^2J=34$ , 2C-3); 167,2 (2C-1); 138,2 (2C, C-5, C-7); 130,5 (C-6); 123,8 (2C, C-8, C-10); 121,7 (C-9); 117,2 (q, $^1J=288$ , 2CF <sub>3</sub> ); 91,5 (q, $^3J=1$ , 2C-2); 20,3 (2CH <sub>3</sub> ).	
<b>2c</b>	<b>Ph</b>	12,23 (s, 2H, NH); 7,49-7,19 (m, 10H, Ar); 6,94 (t, $J=8$ , 1H, H-9); 6,52 (d, $J=8$ , 2H, H-8, H-10); 6,40 (s, 1H, H-6); 5,70 (s, 2H, H-2).		178,1 (q, $^2J=34$ , 2C-3); 166,1 (2C-1); 138,8 (2C, C-5, C-7); 133,5 (C-6); 130,9; 129,4; 128,8; 128,2 (12C-Ar); 121,7 (2C, C-8, C-10); 119,5 (C-9); 117,15 (q, $^1J=289$ , 2CF <sub>3</sub> ); 93,1 (2C-2).	
<b>2d</b>	<b>4-CH<sub>3</sub>Ph</b>	12,20 (s, 2H, NH); 7,12 (d, $J=8$ , 4H, Ph); 7,16 (d, $J=8$ , 4H, Ph); 6,96 (t, $J=8$ , 1H, H-9); 6,54 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 2H, H-8, H-10); 6,41 (s, 1H, H-6); 5,69 (s, 2H, H-2); 2,33 (s, 6H, 2 CH <sub>3</sub> ).		178,0 (q, $^2J=34$ , 2C-3); 166,3 (2C-1); 141,6 (2C, C-5, C-7); 139,2 (C-6); 130,7; 129,5; 129,4; 128,3 (12C-Ar); 121,6 (2C, C-8, C-10); 119,5 (C-9); 117,3 (q, $^1J=289$ , 2CF <sub>3</sub> ); 93,0 (2C-2); 21,3 (2CH <sub>3</sub> ).	
<b>2e</b>	<b>4-OCH<sub>3</sub>Ph</b>	12,22 (s, 2H, NH); 7,19 (d, $J=9$ , 4H, Ph); 6,98 (t, $J=8$ , 1H, Ph); 6,85 (d, $J=9$ , 4H, Ph); 6,55 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 2H, H-8, H-10); 6,48 (s, 1H, H-6); 5,69 (s, 2H, H-2); 3,84 (s, 6H, 2 OCH <sub>3</sub> ).		177,6 (q, $^2J=34$ , 2C-3); 165,9 (2C-1); 161,8 (2-CPh); 139,3 (2C, C-5, C-7); 130,1 (4-CPh); 129,5 (C-6); 125,3 (2-CPh); 121,7 (2C, C-8, C-10); 119,5 (C-9); 114,2 (4-CPh); 117,1 (q, $^1J=289$ , 2CF <sub>3</sub> ); 92,7 (2C-2); 55,4 (2OCH <sub>3</sub> ).	
<b>2f</b>	<b>4-FPh</b>	12,20 (s, 2H, NH); 7,28-7,21 (m, 4H, Ph); 7,11-6,95 (m, 5H, Ph); 6,53 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 2H, H-8, H-10); 6,51 (s, 1H, H-6); 5,69 (s, 2H, H-2).		178,1 (q, $^2J=34$ , 2C-3); 166,4-161,4 (d, $^1J=253$ , 2C-FPh); 164,9 (2C-1); 138,9 (2C, C-5, C-7); 130,6-130,4 (d, $^3J=9$ , 4C-FPh); 129,6 (C-6); 129,5-129,4 (d, $^4J=3$ , 2C-FPh); 122,0 (2C, C-8, C-10); 119,7 (C-6); 117,0 (q, $^1J=289$ , 2 CF <sub>3</sub> ); 116,3-115,9 (d, $^2J=22$ , 4C-FPh); 93,2 (2C-2).	

<sup>a</sup> Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz usando clorofórmio- $d_1$  como solvente e TMS como referência interna (**2a-f**).



**Tabela 05** - Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos **2a-k** (continuação).**2a-k**

Composto	$\text{R}^1$	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$	
		$\delta$ (ppm)	$J_{\text{HH}}$ (Hz)	$\delta$ (ppm)	$J_{\text{HH}}$ (Hz)
<b>2g</b>	<b>4-ClPh</b>	12,16 (s, 2H, NH); 7,34 (d, $J=8$ , 4H, Ph); 7,17 (d, $J=9$ , 4H, Ph); 6,99 (t, $J=8$ , 1H, H-9); 6,53 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 2H, H-8, H-10); 6,50 (s, 1H, H-6); 5,68 (s, 2H, H-2).		178,2 (q, $^2J=34$ , 2C-3); 164,6 (2C-1); 138,8 (2C, C-5, C-7); 131,9 (C-6); 129,8; 129,7; 129,6; 129,2; 128,9 (12C-Ar); 122,2 (2C, C-8, C-10); 119,7 (C-9); 116,9 (q, $^1J=289$ , 2CF <sub>3</sub> ); 93,2 (2C-2).	
<b>2h</b>	<b>4-BrPh</b>	12,20 (s, 2H, NH); 7,51 (d, $J=9$ , 4H, Ph); 7,10 (d, $J=9$ , 4H, Ph); 6,99 (t, $J=8$ , 1H, H-9); 6,53 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 2H, H-8, H-10); 6,51 (s, 1H, H-6); 5,69 (s, 2H, H-2).		178,4 (q, $^2J=34$ , 2 C-3); 164,7 (2C-1); 138,9 (2C, C-5, C-7); 132,4 (C-6); 132,2; 129,8; 125,6 (12C-Ar); 122,2 (2C, C-8, C-10); 119,7 (C-9); 116,6 (q, $^1J=289$ , 2CF <sub>3</sub> ); 93,3 (2C-2).	
<b>2i</b>	<b>4-NO<sub>2</sub>Ph</b>	12,13 (s, 2H, NH); 8,24 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 4H, Ph); 7,45 (dd, $J=2$ , <i>cc</i> 4H, Ph); 6,95 (t, $J=8$ , 1H, H-9); 6,58 (t, $J=2$ , 1H, H-6); 6,46 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 2H, H-8, H-10); 5,74 (s, 2H, H-2).		178,5 (q, $^2J=34$ , 2C-3); 165,4 (2C-1); 146,3; 145,9 (4C-Ar); 138,8 (2C, C-5, C-7); 132,2; 129,7 (8C-Ar); 125,6 (C-6); 122,2 (2C, C-8, C-10); 119,8 (C-9); 117,2 (q, $^1J=289$ , 2CF <sub>3</sub> ); 92,9 (2 C-2).	
<b>2j</b>	<b>2-Furil</b>	12,23 (s, 2H, NH); 7,46 (s, 2H, furil); 7,34 (t, $J=8$ , 1H, H-9); 7,04 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 2H, H-8, H-10); 6,83 (s, 1H, H-6); 6,45-6,41 (m, 4H, furil); 6,09 (s, 2H, H-2).		178,2 (q, $^2J=34$ , 2C-3); 153,9 (2C-1); 145,8; 145,6 (4C-furil); 139,7 (2C, C-5, C-7); 130,1 (C-6); 123,6 (2C, C-8, C-10); 121,4 (C-9); 117,3 (q, $^1J=288$ , 2CF <sub>3</sub> ); 117,2; 112,6 (4C-furil); 89,2 (2 C-2).	
<b>2k</b>	<b>2-Tienil</b>	12,26 (s, 2H, NH); 7,49 (dd, $J=1$ , $J=5$ , 2H, tienil); 7,19 (t, $J=8$ , 1H, H-9); 7,13 (dd, $J=1$ , $J=4$ , 2H, tienil); 7,00 (dd, $J=4$ , $J=6$ , 2H, tienil); 6,89 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 2H, H-8, H-10); 6,76 (t, $J=2$ , 1H, H-6); 5,88 (s, 2H, H-2).		177,8 (q, $^2J=34$ , 2C-3); 159,1 (2C-1); 139,1(2C, C-5, C-7); 134,2 (C-6); 131,5; 130,9, 129,9; 127,8 (8C-tienil); 123,6 (2C, C-8, C-10); 121,6 (C-9); 117,2 (q, $^1J=288$ , 2CF <sub>3</sub> ); 92,4 (2C-2).	

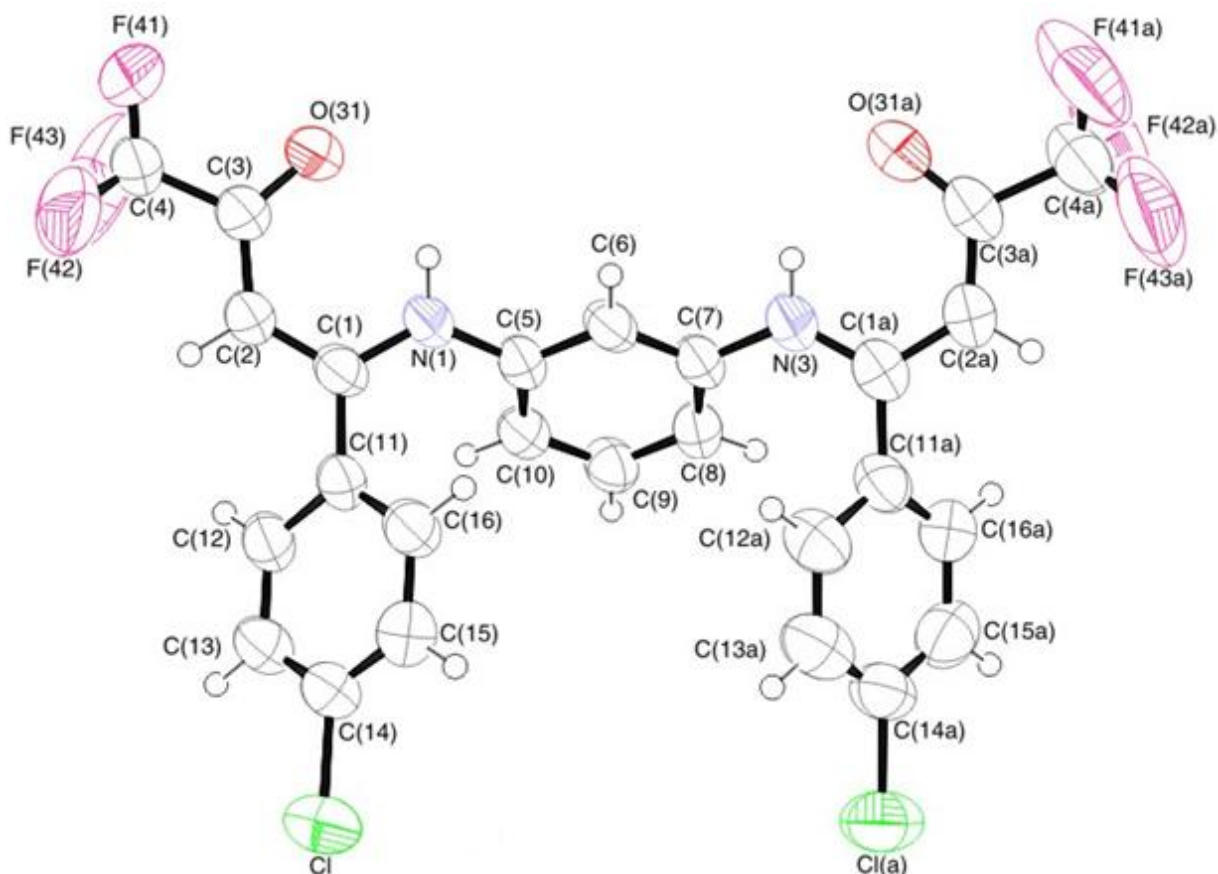
<sup>a</sup> Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  100,61 MHz usando clorofórmio- $d_1$  como solvente e TMS como referência interna (**2g-k**).

### 3.4.4 Configuração das enamino cetonas 2a-k

A configuração das enamino cetonas **2a-k** foi estabelecida com base na análise dos seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$ . O espectro do composto (*Z,Z*)-*N,N'*-bis(4,4,4-trifluor-3-oxo-1-buten-1-il)1,3-fenilenodiamina (**2a**), registrado em clorofórmio deuterado, mostrou uma constante de acoplamento de aproximadamente  $J = 8$  Hz entre os prótons vicinais da olefina H-1 e H-2, demonstrando o acoplamento típico para hidrogênios em posição *cis*, sugerindo uma conformação *Z* para a ligação C-1 e C-2, em ambos *N*-substituintes.

As formas *E* e *Z* podem ser facilmente distinguidas através do estudo dos espectros de RMN  $^1\text{H}$ . O deslocamento químico do hidrogênio enamino (N-H) é uma característica marcante que pode ser usada como fator de distinção entre elas. O sinal do próton ligado ao átomo de nitrogênio (N-H) da forma *Z* aparece na região de 9-13 ppm, enquanto que o sinal registrado para a forma *E* aparece em campo muito mais alto, numa região de 4-8 ppm, indicando a presença de forte ligação intramolecular de hidrogênio na configuração *Z*.<sup>82</sup>

O deslocamento químico do hidrogênio enamino (N-H) dos compostos **2a-k** apresentou uma média de  $\delta = 12,17$  ppm, o qual sugere que toda a série das enamino cetonas **2a-k** apresentam uma configuração *ZZ*, a qual é estabilizada por ligação intramolecular de hidrogênio  $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ . Além desta característica marcante, a configuração *ZZ* pode ser confirmada também pela difração de Raios-X do composto **2g** (Figura 14 e Anexo II).

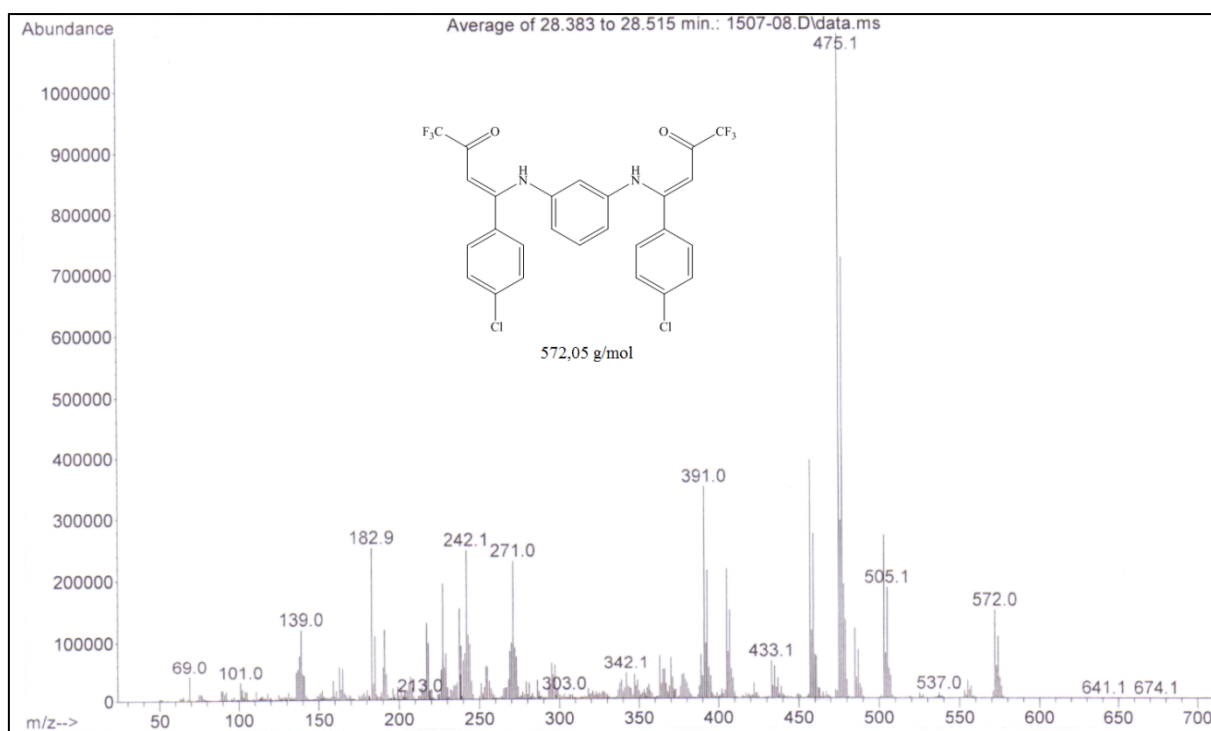
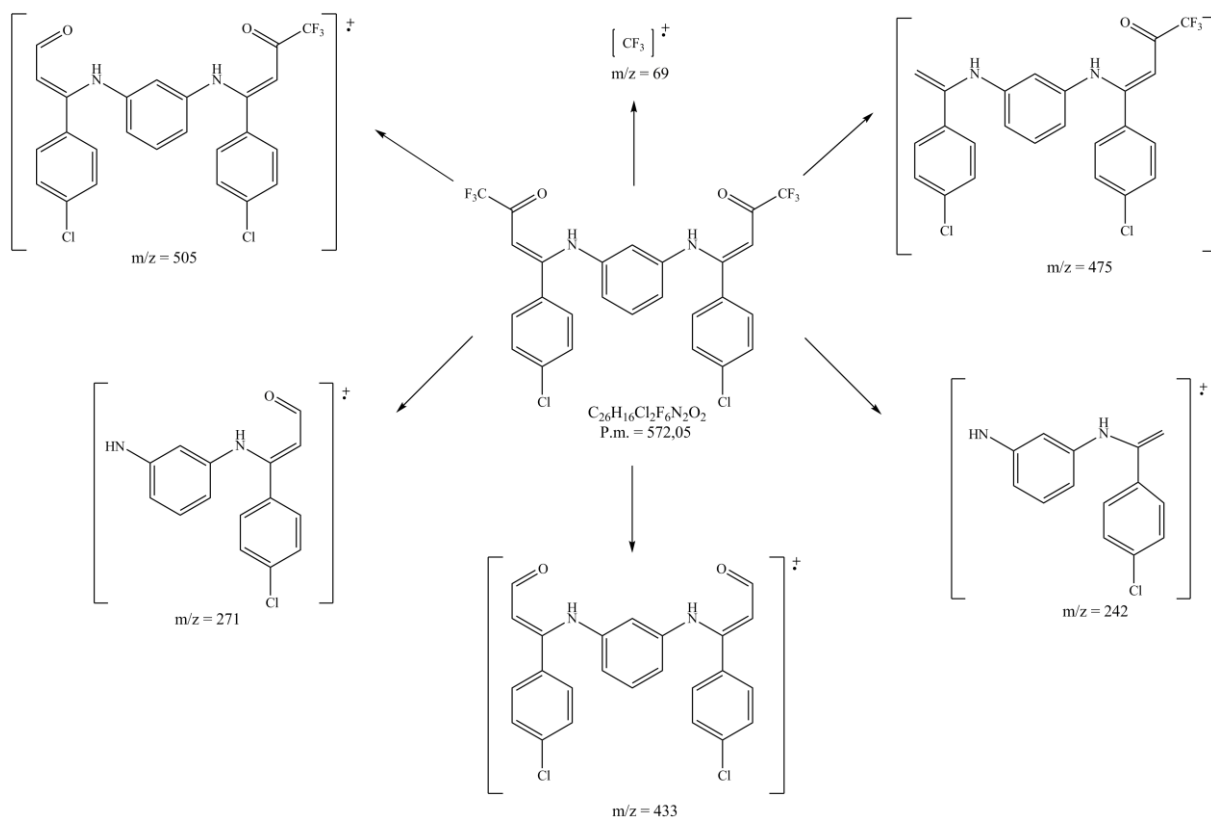


**Figura 14** - ORTEP de (Z,Z)-N,N'-bis[1-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluór-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2g**).

### 3.4.5 Espectrometria de Massas.

Os espectros de massas dos compostos **2a-k** (Anexo III), apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70eV. O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **2a-k** está representado no Esquema 38 e Figura 15, utilizando como exemplo o composto **2g**. Os principais fragmentos (Esquema) que podem ser observados são: o íon molecular ( $m/z=572$ ), o fragmento resultante da perda de um grupo trifluormetílico ( $m/z=505$ ), o fragmento resultante da perda do grupo trifluoracetil ( $m/z=475$ ), o fragmento resultante da perda dos dois grupos trifluormetílicos ( $m/z=433$ ), o fragmento relativo à perda do substituinte do N1 junto com o grupo  $CF_3$  ( $m/z=271$ ), o fragmento relativo à perda do substituinte do N1 junto com o grupo trifluoracetil ( $m/z=242$ ) e o íon relativo ao grupo  $CF_3$  ( $m/z=69$ ).

## Esquema 38:

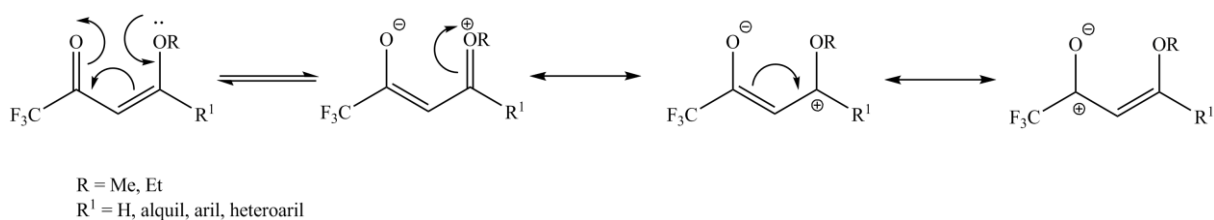


**Figura 15** - Espectro de massas de *(Z,Z)*-*N,N'*-bis[1-(4-clorofenil)-4,4,4-triflúor-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2g**).

### 3.4.6 Mecanismo proposto para a reação de 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (**1a-k**) com 1,3-fenilenodiamina

Considerando os resultados obtidos em diversos trabalhos sobre a reatividade das 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (**1a-k**), que indicam que há dois centros eletrofílicos com reatividade diferenciada, sendo que o carbono olefínico C-4 é mais reativo que o carbono carbonílico, devido ao grupo alcóxi que polariza a nuvem eletrônica em direção à carbonila, espera-se então uma maior reatividade na posição  $\beta$  em presença de nucleófilos (Esquema 39). Por sua vez, a 1,3-fenilenodiamina possui dois centros nucleofílicos iguais, que mostram alta reatividade frente a carbonos eletrofílicos.

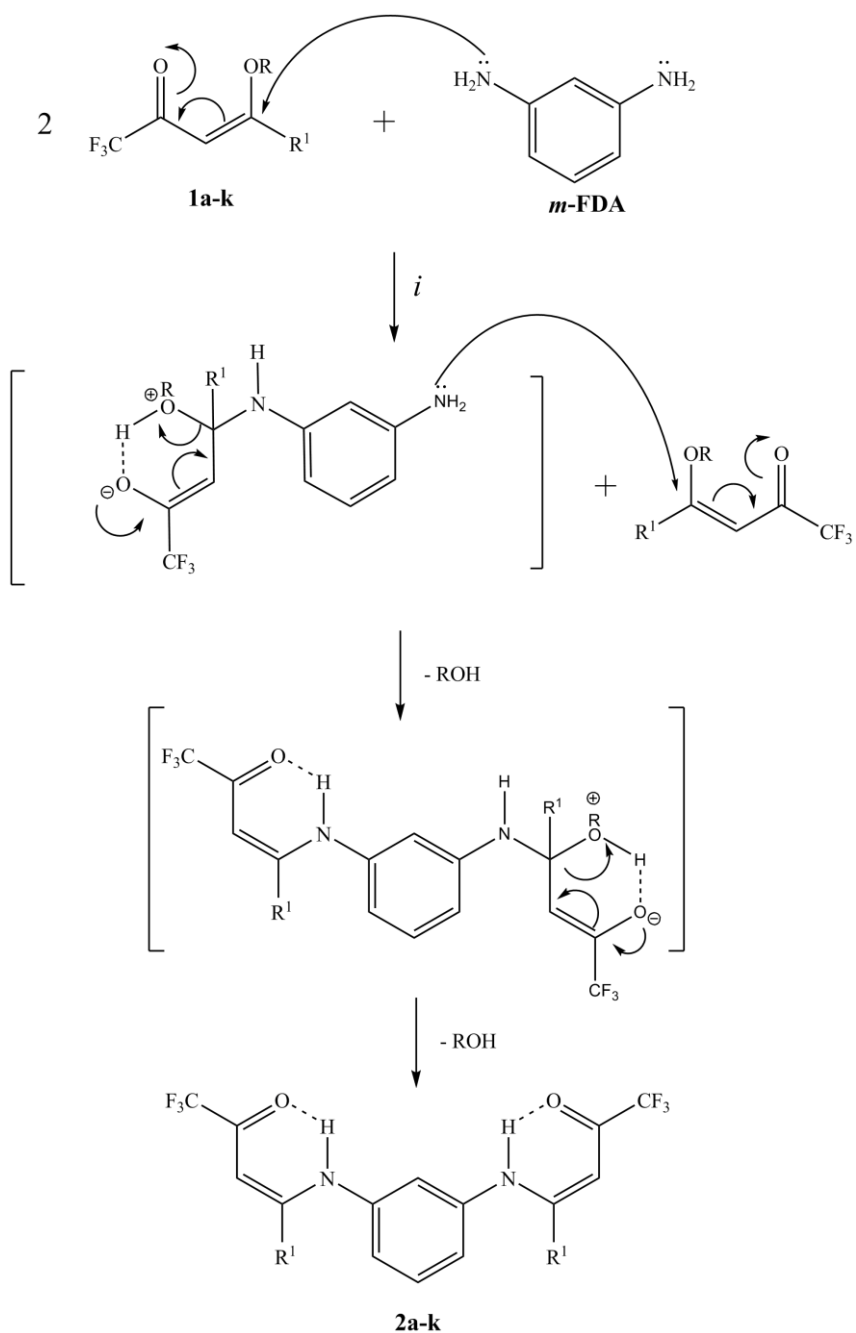
#### Esquema 39:



A partir das considerações anteriores podemos propor o mecanismo para a síntese das bis-enaminonas (*Z,Z*)-*N,N'*-bis(oxotrifluoralquenil)-1,3-fenilenodiamina (**2a-k**):

- A reação entre  $\beta$ -alcoxivinil cetonas (**1a-k**) e 1,3-fenilenodiamina (*m*-FDA), consiste em uma reação de adição-eliminação, a qual em proporção molar de 2:1, respectivamente, resulta na substituição de dois grupamentos alcóxi (-OR) por NHAr, mediante ao ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio da *m*-FDA ao carbono olefínico da  $\beta$ -alcoxivinil cetona (C-4), com posterior saída do grupamento alcóxi (-OR) sob forma de álcool, formando assim, as bis-enaminonas **2a-k** (Esquema 40).

Esquema 40:



$i = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $40^\circ\text{C}$ , 2 h (**2a-d,f-k**) ou  $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$  (1:1),  $60^\circ\text{C}$ , 4h (**2e**)

R = Me, Et

$\text{R}^1 = \text{H}$ , alquil, aril, heteroaril

### 3.5 Ciclização de (Z,Z)-N,N'-Bis(oxotrifluoralquenil)-1,3-fenilenodiaminas (2a-k)

Em 1956 Hein e col.<sup>99</sup> propuseram o uso do ácido polifosfórico (PPA) como agente ciclizante, obtendo uma série de benzazóis 2-substituídos. A partir de então, a condensação com o ácido polifosfórico tornou-se uma alternativa muito eficaz. Ele é um reagente bastante utilizado em síntese orgânica, sendo útil para reações de acilação, alquilação, ciclizações, reações catalisadas por ácido e na síntese de heterociclos contendo nitrogênio e de polímeros.<sup>100</sup> O PPA tem sido um agente condensante muito efetivo, particularmente para condensações intra e intermoleculares.<sup>7,64,65,73,91,93,100</sup> Muitos grupos de pesquisa já utilizaram o PPA para a formação de compostos constituídos pelo anel quinolínico<sup>7,64,65,73,91,93</sup>, no entanto, até o momento não há relatos da obtenção de compostos fenantrolínicos em meio PPA.

Com o objetivo de estudar o modo de ciclização das bis-enaminonas simétricas (2a-k) na presença de ácido polifosfórico (PPA), uma adaptação do método descrito anteriormente por Bonacorso e col. para a preparação de algumas benzo[h]quinolinas,<sup>7</sup> diidrobenczo[c]acridinas,<sup>64</sup> cicloalca[b]quinolinas<sup>65a</sup> e 1,2,3,4-tetraidroacridinas<sup>65b</sup> trifluormetil substituídas, foi aplicada com sucesso na síntese de 1,7-fenantrolinas bis-trifluormetil substituídas (3a-i), onde duas interessantes maneiras de ciclização foram observadas, sob as mesmas condições reacionais, conforme mostra o Esquema 41.

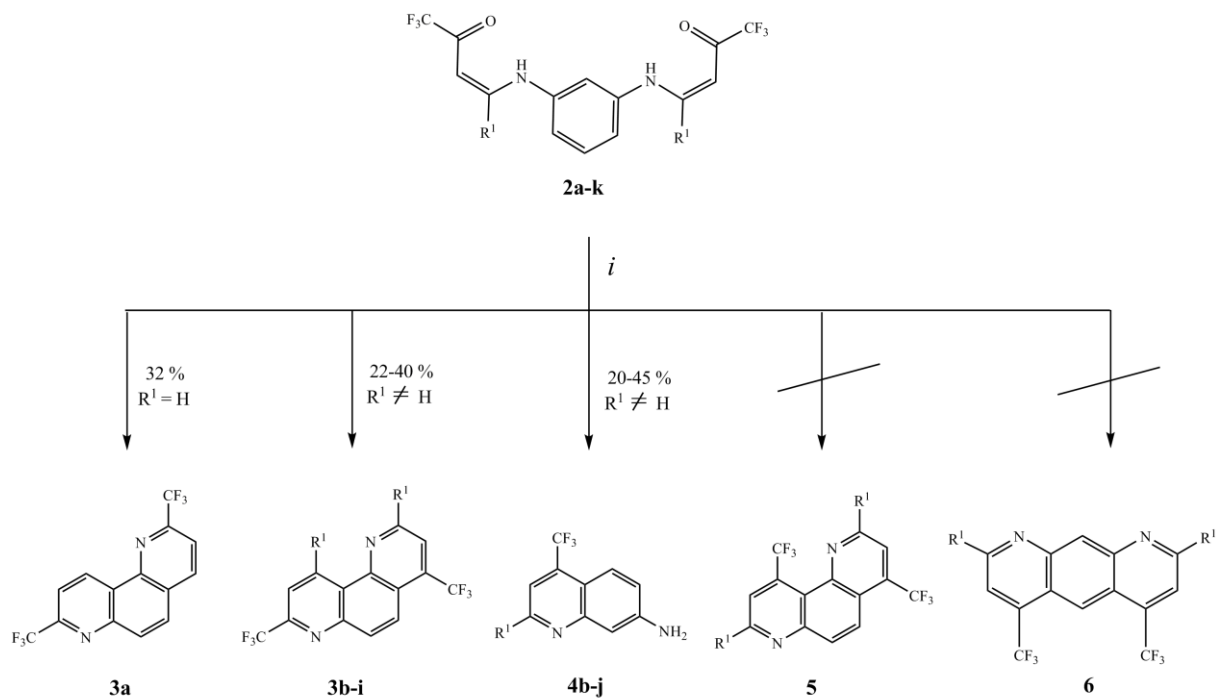
De acordo com dados da literatura, a ciclização intramolecular dos dois anéis piridínicos a partir de enaminonas derivadas da 1,3-fenilenodiamina poderia proceder de duas maneiras possíveis para formar 1,7-fenantrolinas (5) ou benzodipiridinas (6).<sup>96,98</sup> Sabe-se que na formação de compostos cíclicos a partir de derivados de fenilenodiaminas ou quinolinas a estrutura angular tem sido preferencialmente obtida em relação ao isômero linear quando ambos são possíveis.<sup>96,97</sup>

De acordo com o esperado, no presente trabalho somente derivados da estrutura angular foram obtidos, ao invés do isômero linear 2,8-bis(alquil/aryl)-4,6-bis(trifluormetil)pirido[g]quinolinas (6). Mas, ao invés da estrutura angular esperada 2,8-bis(alquil/aryl)-4,10-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolinas (5) foram isoladas duas diferentes estruturas. Os produtos obtidos foram identificados como: 2,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina (3a) e 2,10-di(alquil/aryl)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolinas (3b-i), como mostra o Esquema 41.

Além das 1,7-fenantrolinas (3a-i) também foram isolados 7-aminoquinolinas (4b-j) como co-produtos das reações de termociclização dos intermediários acíclicos bis-enaminonas

(**2b-j**) em meio PPA. Entretanto, aminoquinolinas não foram isoladas quando a reação envolveu as enaminonas **2a** e **2k** em meio reacional idêntico (Esquema 41).

**Esquema 41:**



*i* = 3 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + 2 mL H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (PPA), 165 °C, 36h

2,3,4	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
R <sup>1</sup>	H	Me	Ph	4-MePh	4-OMePh	4-FPh	4-ClPh	4-BrPh	4-NO <sub>2</sub> Ph	2-furil	2-tienil



Tendo em vista que o objetivo principal visava à obtenção dos compostos fenantrolínicos (**3**), as otimizações foram realizadas buscando melhorar os seus rendimentos a partir da rota sintética desejada. As condições reacionais foram determinadas inicialmente para a síntese do composto 2,10-di(4-clorofenil)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina (**3g**), variando-se as proporções entre os reagentes, o tempo e a temperatura reacional descritos na metodologia já apresentada por Bonacorso e col.,<sup>7,64,65</sup> como mostra a Tabela 6.

**Tabela 6** - Otimização das condições reacionais para a síntese do composto 2,10-di(4-clorofenil)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina (**3g**).

Reação N°	Reagentes PPA / 2g (2 mmol)	Solvente	Tempo (h) / Temperatura (°C)	Produto / Rend (%)
1	[a]	DMF	24 / 165	2g
2	[a]	Tolueno <sup>[b]</sup>	24 / 130	2g
3	[a]	Tolueno <sup>[c]</sup>	24 / 130	[f]
4	[a]	[d]	24 / 130	4g(45%)
5	1,2 g P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> + 0,8 mL H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	-	4 / 90	2g + 4g (6:1)
6	1,2 g P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> + 0,8 mL H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	-	4 / 120	2g + 4g (5:1)
7	1,2 g P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> + 0,8 mL H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	-	24 / 120	2g + 4g (2:1) + 3g
8	1,2 g P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> + 0,8 mL H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	-	24 / 165	3g(13%) + 4g(62%)
9	0,6 g P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> + 0,4 mL H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	-	24 / 165	3g(5%) + 4g(51%)
10	0,6 g P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> + 0,4 mL H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	-	36 / 165	3g(10%) + 4g(58%)
11	3,0 g P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> + 2 mL H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	[e]	24 / 120	4g (28%)
12	3,0 g P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> + 2 mL H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	[e]	24 / 165	3g(traços)+4g(38%)
13	3,0 g P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> + 2 mL H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	-	24 / 165	3g(23%) + 4g(49%)
14	3,0 g P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> + 2 mL H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	-	36 / 165	3g(33%) + 4g(36%)
15	3,0 g P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> + 2 mL H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	-	48 / 165	3g(31%) + 4g(35%)

[a] Reação na ausência de PPA. [b] 20 mL Tolueno/ 10 mL CH<sub>3</sub>COOH. [c] 20 mL Tolueno/ 10 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. [d] (10 mmol **1g** + 5 mmol *m*-FDA, EtOH), 10 mL EtOH/15 gts H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. [e] 10mL CH<sub>3</sub>COOH/2mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. [f] Mistura não identificada.

Inicialmente avaliou-se a possibilidade da ocorrência da reação de ciclização do composto **2g** sem o emprego do meio ácido PPA, avaliando-se, primeiramente, o comportamento de **2g** (2 mmol) frente ao aquecimento a uma temperatura elevada (165 °C) na ausência de PPA, conforme descrito para Reação 1 na Tabela 6. Verificou-se que a ciclização não ocorreu empregando-se apenas aquecimento. Também foram realizadas tentativas de ciclização empregando-se os ácidos CH<sub>3</sub>COOH e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, além da elevada temperatura, conforme descrito para Reações 2 e 3 na Tabela 6, porém não obteve-se o produto desejado.

Em seguida, procedeu-se uma síntese de forma direta, ou seja, sem o isolamento do composto acíclico intermediário (Reação 4, Tabela 6). Assim, após a execução da reação entre o composto **1g** e 1,3-fenilenodiamina (relação molar 2:1, respectivamente), evaporou-se o solvente e adicionou-se 10 mL de EtOH e 15 gotas de ácido sulfúrico. Aqueceu-se a reação a 130 °C por 24 horas e observou-se a formação do composto aminoquinolina (**4g**), decorrente da ciclização intramolecular de apenas um dos *N*-substituintes da bis-enaminona observando-se a clivagem do outro *N*-substituinte com regeneração do amino grupo (45% de rendimento).

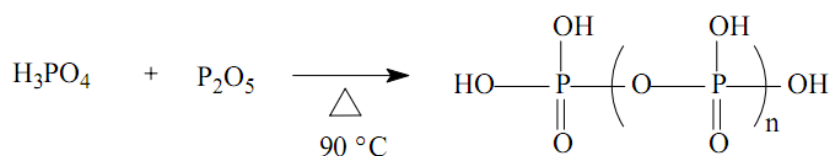
Posteriormente, foram realizadas as reações envolvendo a enamino cetona **2g** em meio ácido PPA, na ausência de solvente, variando-se as proporções entre os reagentes, a temperatura e o tempo reacional (Tabela 06). As primeiras reações foram realizadas utilizando a proporção de 1,2 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + 0,8 mL H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (PPA) para 2 mmol do composto **2g** (Reações 5-8, Tabela 6). Observou-se que nesta proporção, em apenas 4 horas de reação, a 90 ou 120 °C, obtinha-se uma mistura entre o produto aminoquinolina **4g** com grande sobra do material de partida enaminona **2g** (Reações 5 e 6). Aumentando o tempo de reação para 24 horas, observou-se que, quando realizada a uma temperatura de 120 °C, obtinha-se traços do produto 1,7-fenantrolina **3g**, mas ainda com sobra do material de partida **2g** (Reação 7).

Então, manteve-se o tempo de reação de 24 horas e aumentou-se a temperatura para 165 °C (Reação 8). Assim obteve-se um melhor resultado, uma vez que o produto desejado **3g** foi isolado, porém, em baixo rendimento (13%), já o produto aminoquinolina **4g** foi isolado em bom rendimento (62%), sem sobra do material de partida **2g**, indicando ser necessário um tempo mínimo de 24 horas a uma temperatura de 165 °C para que a reação procedesse positivamente. Então reduziu-se a proporção de PPA, usando 0,6 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + 0,4 mL H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> para 2 mmol do composto **2g** (Reações 9 e 10, Tabela 6) e manteve-se a temperatura elevada, para avaliar o comportamento da reação em um meio ácido menos concentrado. Porém, pôde-se perceber que os melhores resultados para a obtenção da fenantrolina **3g** estão associados não somente a temperatura e ao tempo de reação, mas também a um meio ácido mais concentrado.

Então, usou-se a proporção de 3,0 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + 2 mL H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (PPA) para 2 mmol do composto **2g** (Reações 11-15). As Reações 11 e 12 quando realizadas em uma mistura de 10 mL CH<sub>3</sub>COOH / 2 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> como solvente, não revelaram resultados satisfatórios. Assim, as reações 12, 14 e 15 foram realizadas na ausência de solvente, a uma temperatura de 165 °C, variando-se o tempo de reação em 24, 36 e 48 horas. Observou-se que o melhor resultado foi obtido em um tempo reacional de 36 horas.

A análise geral dos dados contidos na Tabela 6 sugere que a reação de ciclização para a obtenção do composto **3g** em melhor resultado, requer o emprego de um meio ácido mais concentrado, a uma temperatura elevada de 165 °C por um tempo de 36 horas de reação (Reação 14). Enquanto que em um meio ácido menos concentrado, em menor tempo de reação, obtém-se o melhor resultado para a obtenção da aminoquinolina **4g** (Reação 08).

Quanto ao ácido polifosfórico (PPA), uma mistura de oligômeros de ácido fosfórico condensados como representado na Figura 16,<sup>102</sup> apesar de estar disponível comercialmente, foi sintetizado no laboratório visando à redução nos custos do procedimento e também pelo fato de seu uso poder ser feito imediatamente após o seu preparo, no momento da realização da síntese, sem necessidade de estocagem prévia. Sendo assim, o PPA foi obtido segundo o método proposto por Hein e col.<sup>99</sup> a partir da reação entre o ácido fosfórico, fornecido como uma solução aquosa concentrada a 85 %, e o pentóxido de fósforo, com aquecimento a 90 °C, conforme demonstrado na Figura 16. Após obter-se uma solução homogênea, os compostos enamino cetônicos **2a-k** eram adicionados ao meio, dando-se prosseguimento a reação. Ao término do tempo, obtém-se um xarope escuro e viscoso (consultar parte experimental).



**Figura 16** - Ácido polifosfórico (PPA).

Para melhor compreensão a parte que compreende as reações de termociclicização foi dividida em dois segmentos. O primeiro aborda o isolamento, a caracterização e elucidação estrutural das 1,7-fenantrolinas (**3a-i**). O segundo abrange o isolamento e caracterização das aminoquinolinas (**4b-j**).

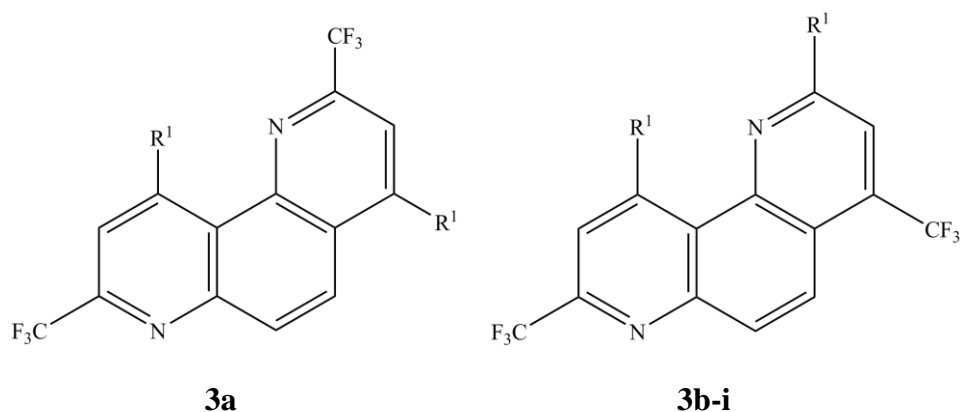
### 3.5.1 Síntese de 2,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina (**3a**) e 2,10-di(alquil/aryl)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolinas (**3b-i**)

As melhores condições obtidas para a síntese do composto **3g** foram posteriormente empregadas para a síntese do composto **3b**, e pode-se assim confirmar que a condição empregada na Reação 14, conforme descrito na Tabela 6, conduz ao melhor resultado para a obtenção das 1,7-fenantrolinas. Então, os demais compostos **3a,c-f,h,i** foram obtidos utilizando-se as condições otimizadas para os compostos **3b** e **3g**.

Infelizmente, nossas tentativas de ciclização das enamionas contendo substituintes heteroaril, **2j** e **2k**, permitiram a obtenção de somente traços dos compostos **3j** e **3k**, identificados por Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas (Anexo III). Foram testadas reações variando-se a proporção entre os reagentes, tempo e temperaturas na faixa de 90-165 °C e observou-se que tanto em temperaturas baixas quanto altas apenas a aminoquinolina **4j** é obtida. Já para as tentativas envolvendo a enamionona **2k** observou-se que em temperaturas baixas a reação não ocorre, recuperando-se o material de partida **2k**, enquanto que em temperaturas elevadas ocorre uma decomposição, resultando em uma mistura complexa, escura e não elucidada por RMN <sup>1</sup>H.

#### 3.5.1.1 Purificação das 1,7-fenantrolinas (**3a-i**)

Os compostos **3a-i**, após serem isolados do meio reacional (consultar parte experimental), foram recristalizados em clorofórmio e se apresentaram como sólidos estáveis, com cor variando do bege ao amarelo, em rendimentos de 22-40%. A Tabela 7 mostra os rendimentos, os pontos de fusão e os dados de análise elementar para os compostos **3a-i**.

**Tabela 7** - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos **3a-i**.

Composto	R <sup>1</sup>	Rend. (%) [a]	P.F. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)		
					Calc.	Exp.	
					C	H	N
<b>3a</b>	H	32	131-133	C <sub>14</sub> H <sub>6</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	53,18	1,91	8,86
				(316,20)	53,34	2,01	8,91
<b>3b</b>	Me	38	147-149	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	55,77	2,90	8,13
				(344,25)	55,48	3,14	8,03
<b>3c</b>	Ph	40	226-228	C <sub>26</sub> H <sub>14</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	66,67	3,01	5,98
				(468,11)	66,71	3,25	6,04
<b>3d</b>	4-MePh	32	230-232	C <sub>28</sub> H <sub>18</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	67,74	3,65	5,64
				(496,14)	67,81	3,74	5,68
<b>3e</b>	4-OMePh	22	246-248	C <sub>28</sub> H <sub>18</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	63,64	3,43	5,30
				(528,13)	63,59	3,38	5,41
<b>3f</b>	4-FPh	23	234-236	C <sub>26</sub> H <sub>12</sub> F <sub>8</sub> N <sub>2</sub>	61,91	2,40	5,55
				(504,09)	61,95	2,53	5,64
<b>3g</b>	4-ClPh	33	236-238	C <sub>26</sub> H <sub>14</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	58,12	2,25	5,21
				(536,02)	58,21	2,32	5,18
<b>3h</b>	4-BrPh	35	262-264	C <sub>26</sub> H <sub>12</sub> Br <sub>2</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	49,87	1,93	4,47
				(623,93)	49,83	2,01	4,58
<b>3i</b>	4-NO <sub>2</sub> Ph	28	249-251	C <sub>26</sub> H <sub>12</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	55,92	2,17	10,03
				(558,08)	56,88	2,28	10,21

[a] Rendimento dos produtos recristalizados. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

### 3.5.1.2 Identificação das 1,7-fenantrolinas bis-trifluormetil substituídas (3a-i)

A identificação dos compostos **3a-i** foi realizada por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ , Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas e por comparação com dados de compostos similares já conhecidos.<sup>103,104,105,106,107</sup> Além disso, suas estruturas puderam também ser comprovadas pela elucidação estrutural via difração de Raios-X dos compostos **3a** e **3c** (consultar Anexo II).

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  foram registrados em  $\text{CDCl}_3$  utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos, citados na Tabela 8, foi baseada a partir da interpretação e comparação entre os dados das fenantrolinas **3a** e **3b**.

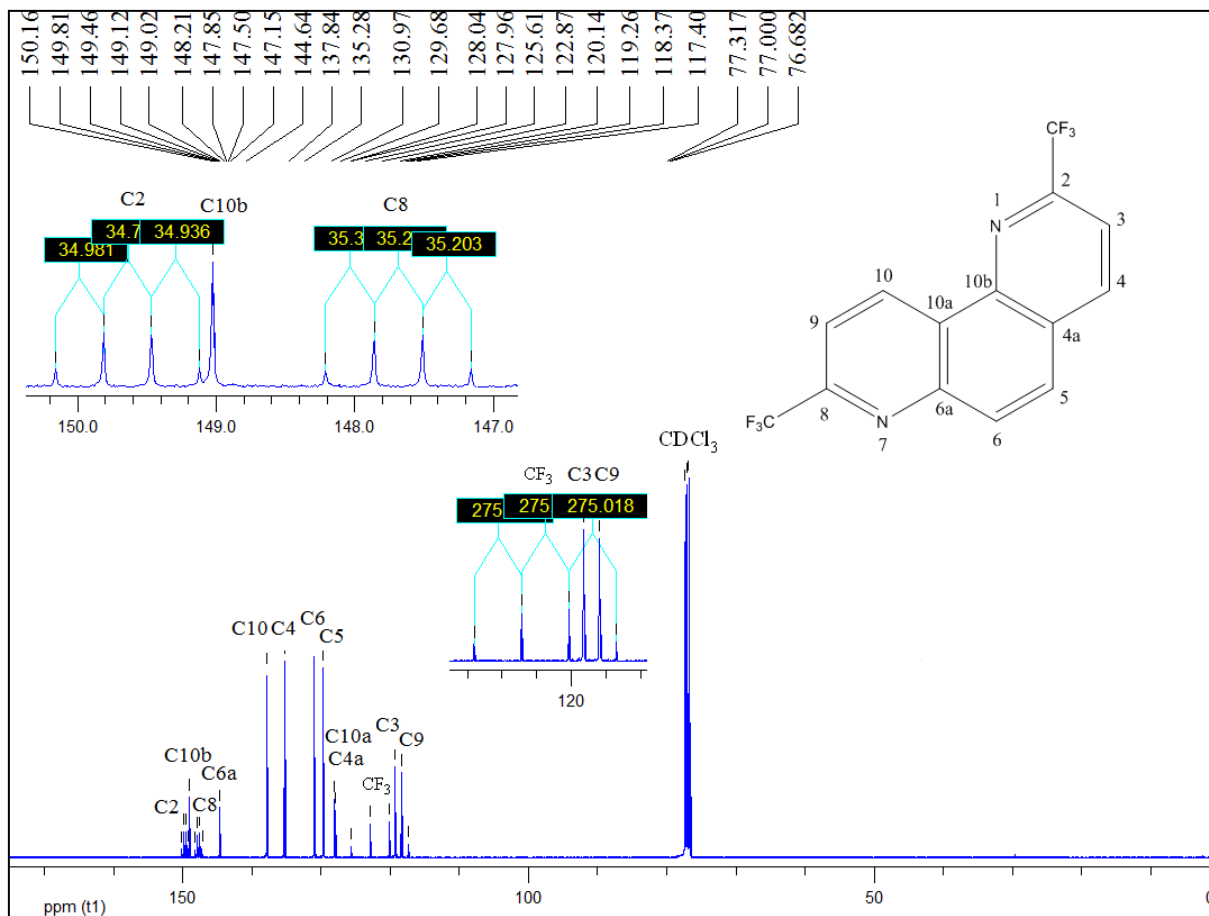
#### 3.5.1.2.1 Identificação da 2,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina (3a)

A reação de ciclização da bis-enaminona não substituída **2a** ( $\text{R}^1=\text{H}$ ) conduziu a uma estrutura diferente do esperado. Os dados de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  mostram claramente que a estrutura da fenantrolina **3a** é diferente das outras fenantrolinas (**3b-i**) obtidas nas mesmas condições reacionais (Esquema 41). Foi possível fazer a correta identificação das posições dos grupos trifluormetílicos baseando-se nas atribuições dos deslocamentos químicos descritos na literatura<sup>91</sup> para o grupo  $\text{CF}_3$  em estruturas cíclicas contendo nitrogênio. Sabe-se que quando o grupo  $\text{CF}_3$  encontra-se ligado ao carbono adjacente ao átomo de nitrogênio de uma aminoquinolina, o sinal no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  referente a este carbono apresenta um deslocamento químico na região de 148,5 ppm e seu sinal aparece sob a forma de um quarteto com constante de acoplamento em torno de 34 Hz (C-2,  $^2J_{\text{CF}}=34$  Hz). Se o grupo  $\text{CF}_3$  estiver ligado ao carbono em posição *para* ao átomo de nitrogênio, o sinal referente a este carbono apresenta um deslocamento químico na região de 134,8 ppm e aparece sob a forma de um quarteto cuja constante de acoplamento é em torno de 31 Hz (C-4,  $^2J_{\text{CF}}=31$  Hz).

Observando o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  da fenantrolina **3a** (Figura 17) e comparando com os dados da literatura,<sup>91</sup> sugere-se que este composto foi isolado com os dois grupos  $\text{CF}_3$  ligados aos carbonos adjacentes de cada átomo de nitrogênio, ou seja, aos carbonos C-2 e C-8, uma vez que ambos apresentaram sinais sob a forma de quartetos na região de 149,6 ppm (C-2, q,  $^2J_{\text{CF}}=34$  Hz) e 147,6 ppm (C-8, q,  $^2J_{\text{CF}}=35$  Hz). Assim o composto **3a** foi identificado como: 2,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina.

Este modo de ciclização foi identificado e caracterizado pela ocorrência de uma retro 1,4-cicloadição em trabalhos anteriores, os quais descrevem a formação exclusiva da 2-trifluormetil quinolina quando utilizada  $\beta$ -etoxivinil trifluormetil cetona em reação com anilina, em meio ácido PPA (Esquema 20).<sup>73,91</sup> Até o momento, foi atribuída a ocorrência de retro 1,4-cicloadição para a formação de apenas um anel em estruturas como quinolinas,<sup>73,91</sup> benzo[*h*]quinolinas<sup>92</sup> e naftiridinas<sup>92</sup>. No caso da bis-enaminona **2a**, derivada da reação entre  $\beta$ -etoxivinil trifluormetil cetona com *m*-FDA, a ciclização em meio PPA ocorreu com retro 1,4-cicloadição no fechamento dos dois anéis piridínicos.

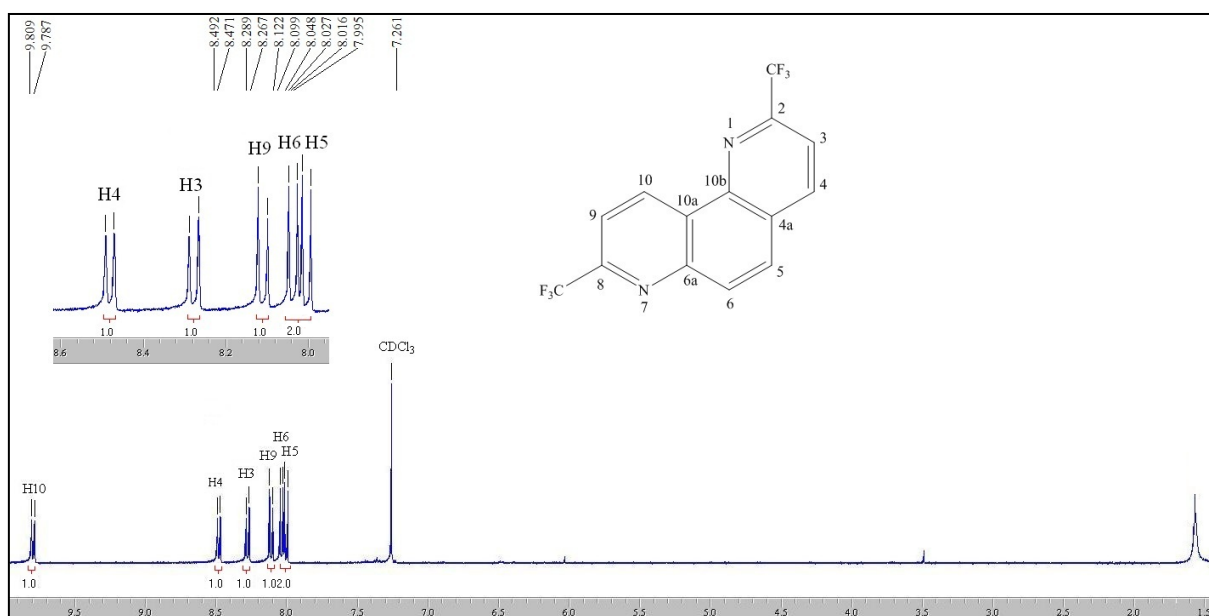
O espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} do composto **3a** (Figura 17) apresenta sinal característico ao carbono C-2 em posição adjacente ao átomo de nitrogênio, sob a forma de quarteto na região de 149,6 ppm (C-2, q, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 35 Hz), indicando que a este C-2 está ligado um dos grupos CF<sub>3</sub>. Próximo ao sinal de C-2, aparece o sinal característico ao carbono C-8, ao qual também está ligado um grupo CF<sub>3</sub>, na região de 147,6 ppm, sob a forma de quarteto com constante de acoplamento de 35 Hz (C-8, q, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 35 Hz). Os sinais dos grupos trifluormetílicos (CF<sub>3</sub>) aparecem sob a forma de quarteto com <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 275 Hz na região de 121,5 ppm (2 CF<sub>3</sub>, q, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 275 Hz). O espectro exibe na região de 149,0 ppm o sinal referente ao C-10b; em 144,6 ppm, referente ao C-6a; em 137,8 ppm ao C-10; na região 135,3 ppm o sinal do C-4; em 130,9 ppm aparece o sinal do C-6; em 129,7 representa o C-5; o sinal do C-10a em 128,0 ppm e do C-4a em 129,9 ppm. Os carbonos C-3 e C-9, que acoplam com os átomos de flúor, apresentam-se como quartetos com <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 5 Hz na região de 119,2 ppm e 118,3 ppm.



**Figura 17** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 106,61 MHz de 2,8-bis(trifluorometil)-1,7-fenantrolina (**3a**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .



O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3a** (Figura 18) mostrou um dubleto na região de 9,80 ppm com  $J= 9$  Hz referente ao deslocamento do hidrogênio ligado ao H-10. Na região de 8,48 ppm  $J= 8$  Hz aparece um dubleto referente ao hidrogênio H-4. Em 8,27 ppm o espectro exibe um dubleto ( $J= 9$  Hz) referente ao hidrogênio H-3 e, em 8,11 ppm aparece outro dubleto ( $J= 9$  Hz) referente ao hidrogênio H-9. Os hidrogênios H-5 e H-6 apresentam-se como dubletos em 8,03 e 8,01 ppm ( $J= 8$  Hz).



**Figura 18** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz de 2,8-bis(trifluorometil)-1,7-fenantrolina (**3a**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .

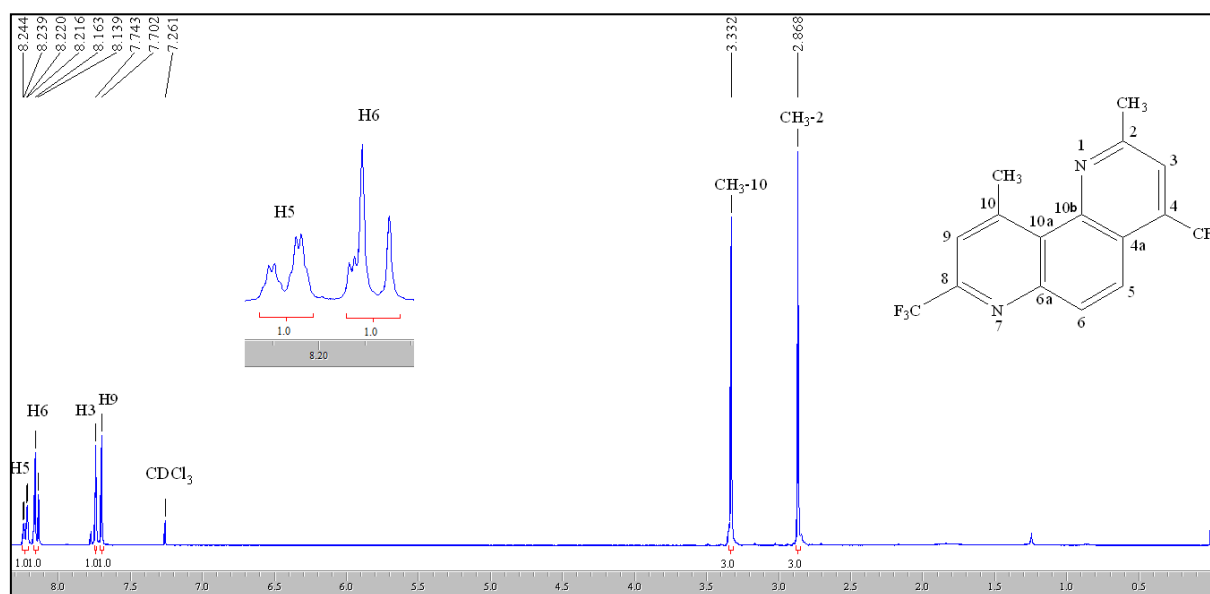
### 3.5.1.2.2 Identificação da 4,8-bis(trifluormetil)-2,10-dimetil-1,7-fenantrolina (3b)

Em contraste a síntese da fenantrolina **3a**, a série **3b-i** exibe uma média de 148,2 ppm para o deslocamento químico do C-8, o qual apresenta-se sob a forma de um quarteto com  $^2J_{CF} \sim 34$  Hz. Enquanto que o sinal referente ao C-4 aparece sob a forma de um quarteto com  $^2J_{CF} \sim 31$  Hz em deslocamento químico médio de 134,6 ppm. A atribuição de sinais para os compostos **3a-i** está apresentada na Tabela 08.

Como descrito na literatura para a síntese de quinolinas,<sup>73,90,91,92</sup> benzo[*h*]quinolinas<sup>92</sup> e naftiridinas,<sup>92</sup> a formação do anel aromático pode proceder segundo uma 1,2-cicloadição, enquanto outra possibilidade é a ocorrência de uma retro 1,4-cicloadição. Estas duas formas de ciclização, que até o momento, têm sido observadas separadamente, ocorreram na mesma bis-enaminona simétrica (**2b-i**) para fornecer as fenantrolinas **3b-i**, com um dos grupos CF<sub>3</sub> em posição *para* ao átomo de nitrogênio e o segundo grupo CF<sub>3</sub> em posição adjacente ao outro átomo de nitrogênio.

Observando como exemplo os espectros de RMN <sup>1</sup>H (Figura 19) e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (Figura 20) do composto **3b**, podemos verificar os principais sinais comuns aos compostos **3b-i**.

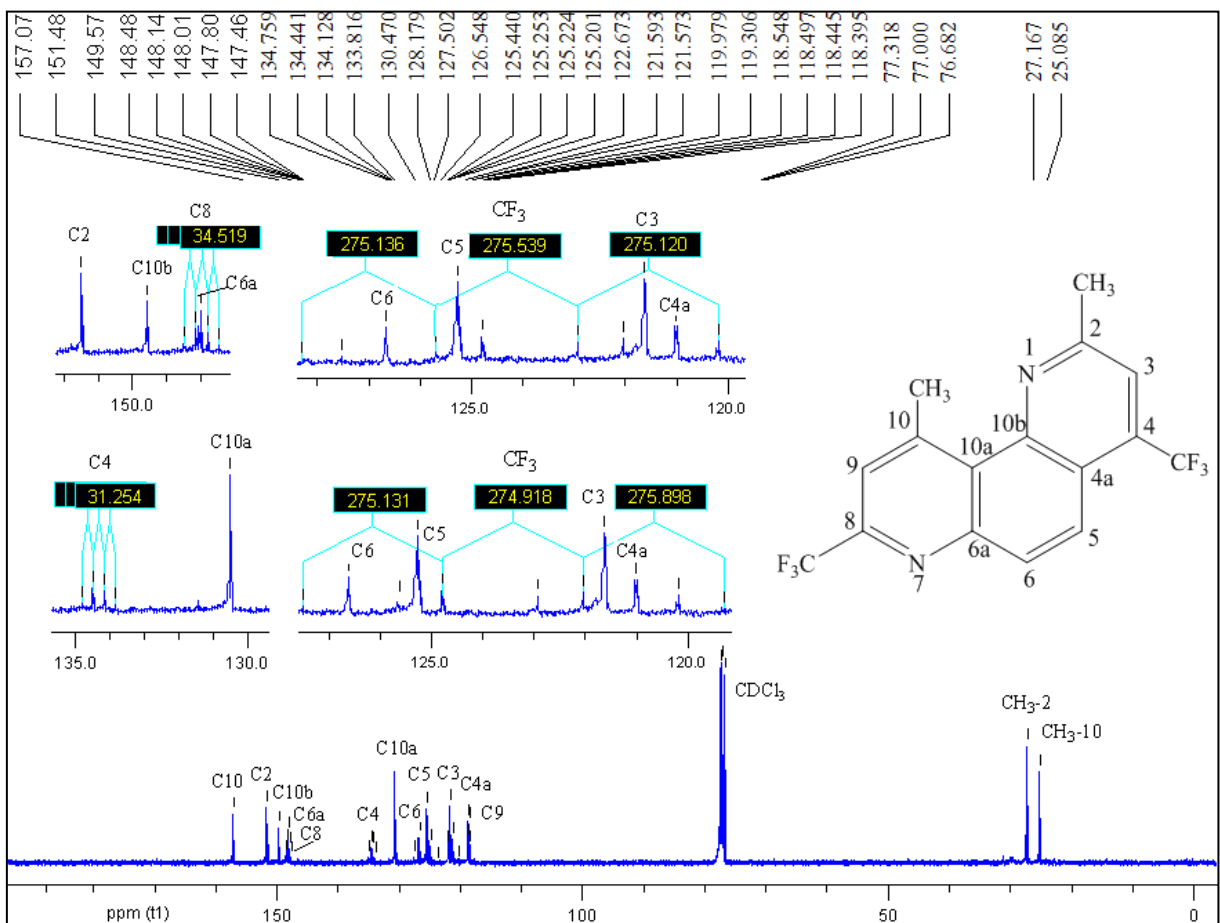
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3b** (Figura 19) mostrou um duplete de quartetos característico na região de 8,23 ppm com  $J=2$  Hz e  $J=8$  Hz referente ao deslocamento do hidrogênio H-5 devido ao acoplamento com os três átomos de flúor. Na região de 8,15 ppm com  $J=8$  Hz aparece um duplete referente ao hidrogênio H-6. Em 7,74 ppm e 7,70 ppm o espectro exibe dois singletos característicos referentes aos hidrogênios H-3 e H-9. Os hidrogênios dos substituintes metilas, ligados aos carbonos C-2 e C-10, apresentam-se como singletos em 3,33 ppm e 2,87 ppm.



**Figura 19** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz de 4,8-bis(trifluormetil)-2,10-dimetil-1,7-fenantrolina (**3b**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .

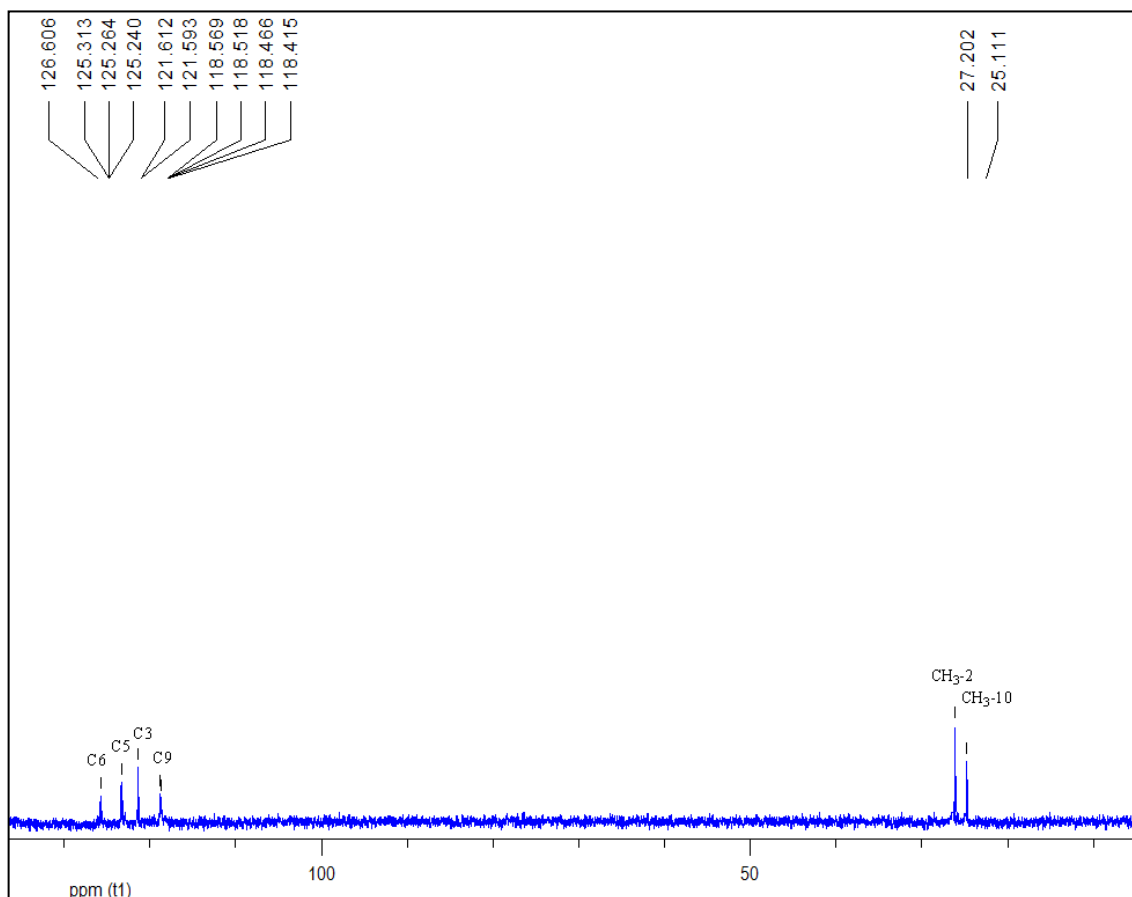
Caso as reações de ciclocondensação tivessem levado a síntese do isômero de estrutura linear 4,6-bis(trifluormetil)-2,8-dimetil-pirido[g]quinolina, teriam sido observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  os quatro singletos característicos para H-3, H-5, H-7 e H-10.<sup>108</sup> A ausência destes sinais, característicos a esta classe de heterociclos, nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos **3a-i**, exclui a ocorrência da ciclização linear.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **3b** (Figura 20) apresentou os sinais dos carbonos aromáticos em 157,1 (C-10); 151,5 (C-2); 149,6 (C-10b); 148,0 (C-6a); 130,5 (C-10a); 126,5 (C-6); 125,2 (q,  $^4J_{\text{C-F}} = 3$  Hz, C-5); 121,6 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 5$  Hz, C-3); 120,0 (C-4a); 118,5 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 5$  Hz, C-9). O sinal do carbono C-8 em posição adjacente ao átomo de nitrogênio e ao qual está ligado um dos grupos  $\text{CF}_3$ , aparece na região 147,6 ppm, sob a forma de quarteto com  $^2J_{\text{C-F}} = 34$  Hz. Já o sinal do carbono C-4, ao qual também está ligado um grupo  $\text{CF}_3$ , aparece em 134,3 ppm, sob a forma de quarteto com  $^2J_{\text{C-F}} = 31$  Hz, indicando que o grupo  $\text{CF}_3$  encontra-se em posição *para* ao átomo de nitrogênio, diferentemente do que foi observado no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  para os dois carbonos ligados aos grupos  $\text{CF}_3$  do composto **3a** (Figura 18). Os sinais dos grupos trifluormetílicos ( $\text{CF}_3$ ) aparecem como dois quartetos com  $^1J_{\text{C-F}} = 275$  Hz na região de 124,0 e 123,4 ppm. Os substituintes metilas apresentaram sinais característicos na região de 27,2 e 25,1 ppm. Na Figura 20, o espectro do composto **3b** demonstra, no detalhe, os sinais característicos com suas respectivas constantes de acoplamento.



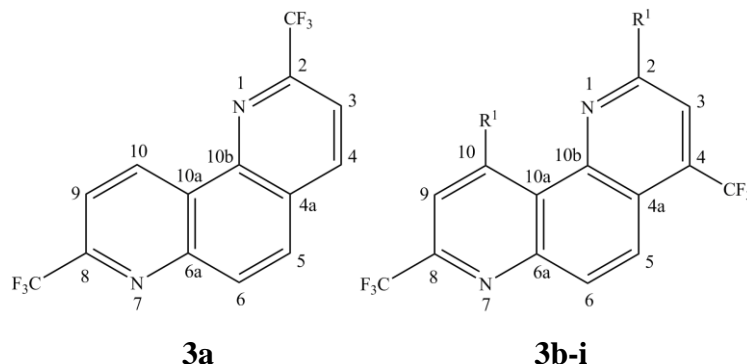
**Figura 20** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 106,61 MHz de 4,8-bis(trifluorometil)-2,10-dimetil-1,7-fenantrolina (**3b**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .

O espectro de DEPT 135 (Figura 21) mostrou os quatros sinais referentes aos carbonos terciários em 126,6 ppm (C-6); 125,3 ppm (q,  $^4J_{C-F} = 3$  Hz, C-5); 121,6 ppm (q,  $^3J_{C-F} = 5$  Hz, C-3) e 118,5 ppm (q,  $^3J_{C-F} = 5$  Hz, C-9). Os carbonos das metilas aparecem em campo mais alto a 27,2 e 25,1 ppm.



**Figura 21** - Espectro de DEPT 135 à 106,61 MHz de 4,8-bis(trifluormetil)-2,10-dimetil-1,7-fenantrolina (**3b**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .

A atribuição de sinais para os compostos, citados na Tabela 8, foi baseada a partir da interpretação e comparação entre os dados das fenantrolinas **3a** e **3b**. As variações nos deslocamentos químicos encontradas para os demais compostos foram atribuídas levando em consideração o efeito do substituinte  $R^1$ . Os demais espectros e espectrometria de massas destes compostos encontram-se nos Anexo I e Anexo III desta dissertação..

**Tabela 8** - Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos **3a-i**.

Composto	$\text{R}^1$	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$	
		$\delta$ (ppm)	$J_{\text{HH}}$ (Hz)	$\delta$ (ppm)	$J_{\text{HH}}$ (Hz)
<b>3a</b>	<b>H</b>	9,79 (d, $J=9$ , 1H, H-10); 8,48 (d, $J=8$ , 1H, H-4); 8,27 (d, $J=9$ , 1H, H-3); 8,11 (d, $J=9$ , 1H, H-9); 8,03 (d, $J=8$ , 1H, H-5), 8,01 (d, $J=8$ , 1H, H-6).		149,6 (q, $^2J=35$ , C-2); 149,0 (C-10b); 147,6 (q, $^2J=35$ , C-8); 144,6 (C-6a); 137,8 (C-10); 135,2 (C-4); 130,9 (C-6); 129,7 (C-5); 128,0 (C-10a); 127,9 (C-4a); 121,5 (q, $^1J=275$ , $\text{CF}_3$ ); 119,2 (C-3); 118,4 (C-9).	
<b>3b</b>	<b><math>\text{CH}_3</math></b>	8,23 (dq, $J=2$ , $J=8$ , 1H, H-5); 8,15 (d, $J=8$ , 1H, H-6); 7,74 (s, 1H, H-3); 7,70 (s, 1H, H-9); 3,33 (s, 3H, $\text{CH}_3$ ); 2,86 (s, 3H, $\text{CH}_3$ ).		157,1 (C-10); 151,5 (C-2); 149,6 (C-10b); 148,0 (C-6a); 147,6 (q, $^2J=34$ , C-8); 134,3 (q, $^2J=31$ , C-4); 130,5 (C-10a); 126,5 (C-6); 125,2 (q, $^4J=3$ Hz, C-5); 121,6 (q, $^3J=5$ , C-3); 120,0 (C-4a); 124,0 (q, $^1J=275$ , $\text{CF}_3$ ); 123,4 (q, $^1J=275$ , $\text{CF}_3$ ); 118,5 (q, $^3J=5$ , C-9); 27,2 ( $\text{CH}_3$ ); 25,1 ( $\text{CH}_3$ ).	
<b>3c</b>	<b>Ph</b>	8,39 (dq, $J=2$ , $J=8$ , 1H, H-5); 8,32 (d, $J=9$ , 1H, H-6); 8,27 (s, 1H, H-3); 7,80 (s, 1H, H-9); 7,50-7,48 (m, 3H, Ph); 7,43-7,41 (m, 2H, Ph); 7,39-7,35 (m, 1H, Ph); 7,26-7,25 (m, 4H, Ph).		154,4 (C-10); 152,6 (C-2); 150,2 (C-10b); 148,2 (q, $^2J=34$ , C-8); 146,7 (C-6a); 143,5; 136,7 (2C-Ph); 135,2 (q, $^2J=31$ , C-4); 130,7 (C-10a); 130,1; 128,7; 128,6; 127,7 (10C-Ph); 127,3 (C-6); 127,2 (C-5); 123,4 (q, $^1J=275$ , $\text{CF}_3$ ); 122,3 (q, $^3J=5$ , C-3); 122,0 (C-4a); 121,4 (q, $^1J=275$ , $\text{CF}_3$ ); 115,5 (q, $^3J=5$ , C-9).	
<b>3d</b>	<b>4-<math>\text{CH}_3</math>Ph</b>	8,00 (d, $J=8$ , 4H, Ph); 7,86 (dq, $J=2$ , $J=8$ , 2H, H-5, H-6); 7,84 (s, 1H, H-3); 7,72 (s, 1H, H-9); 7,32 (d, $J=8$ , 4H, Ph); 2,47 (s, 3H, $\text{CH}_3$ ); 2,42 (s, 3H, $\text{CH}_3$ ).		155,3 (C-10); 153,5 (C-2); 151,1 (C-10b); 149,6 (q, $^2J=34$ , C-8); 147,5 (C-6a); 139,8; 136,7 (4C-Ph); 135,2 (q, $^2J=31$ , C-4); 130,1 (C-10a); 129,5; 128,3 (8C-Ph); 125,9 (C-6); 127,2 (C-5); 123,4 (q, $^1J=275$ , $\text{CF}_3$ ); 122,3 (q, $^3J=5$ , C-3); 122,0 (C-4a); 121,4 (q, $^1J=275$ , $\text{CF}_3$ ); 120,5 (C-5); 120,1 (C-4a); 117,4 (q, $^3J=3$ , C-3); 115,5 (q, $^3J=5$ , C-9); 22,9 ( $\text{CH}_3$ ), 21,1 ( $\text{CH}_3$ ).	

<sup>a</sup> Espectros de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz, usando clorofórmio- $d_1$  como solvente e TMS como referência interna (**3a-d**).

**Tabela 8** - Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos **3a-i** (continuação).

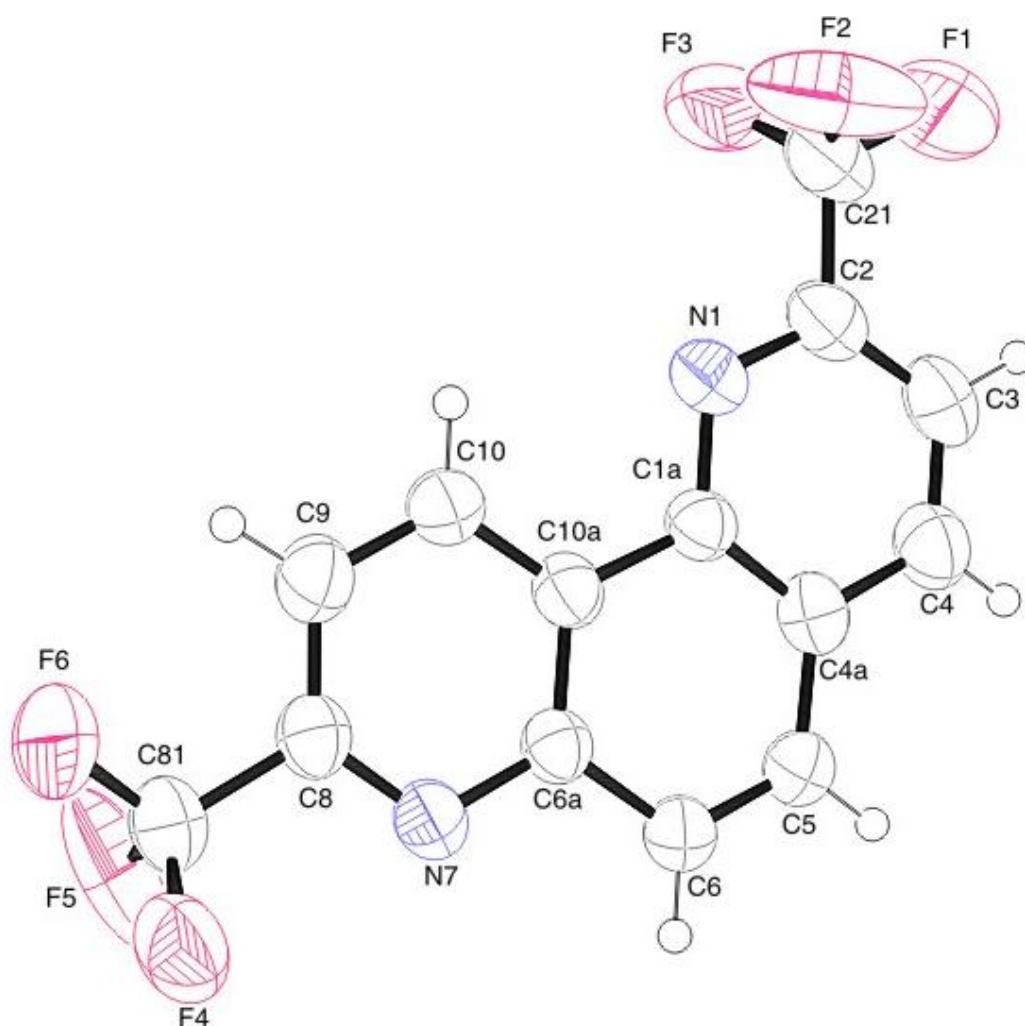
Composto	$\text{R}^1$	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$	
		$\delta$ (ppm)	$J_{\text{HH}}$ (Hz)	$\delta$ (ppm)	$J_{\text{HH}}$ (Hz)
<b>3e</b>	<b>4-OCH<sub>3</sub>Ph</b>	8,15 (dd, $J=2$ , 4H, Ph); 8,97 (dq, $J=2$ , $J=8$ , 1H, H-5); 7,12 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 4H, Ph); 7,08 (d, $J=2$ , 1H, H-6); 6,98 (s, 2H, H-3, H-9); 3,89 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ).		155,5 (C-10); 153,7 (C-2); 151,3 (C-10b); 149,2 (q, $^2J=34$ , C-8); 147,7 (C-6a); 144,5 (2C-Ph); 136,2 (q, $^2J=31$ , C-4); 132,7 (C-10a); 130,8 (4C-Ph); 129,8 (C-6); 129,4 (C-5); 128,0 (q, $^3J=5$ , C-3); 127,6 (C-4a); 124,9 (4C-Ph); 124,0 (q, $^1J=275$ , CF <sub>3</sub> ); 122,8 (q, $^1J=275$ , CF <sub>3</sub> ); 117,6 (q, $^3J=5$ , C-9); 54,5 (OCH <sub>3</sub> ); 52,3(OCH <sub>3</sub> ).	
<b>3f</b>	<b>4-FPh</b>	8,15-8,08 (m, 2H, Ph); 7,86 (dq, $J=2$ , $J=8$ , 1H, H-5); 7,76 (s, 1H, H-6); 7,43-7,39 (m, 2H, Ph); 7,23 (d, $J=2$ , 1H, H-3); 7,18 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 3H, 2H-Ph, H-9); 7,01-6,94 (m, 2H, Ph).		163,9-161,4 (d, $^1J=253$ , 2C-FPh); 155,1 (C-10); 154,2 (C-2); 153,3; (C-10b); 148,6 (q, $^2J=34$ , C-8); 146,1 (C-6a); 133,1 (q, $^2J=31$ , C-4); 130,4-130,2 (d, $^4J=3$ , 2C-FPh); 129,1 (C-10a); 129,0-127,6 (d, $^3J=8$ , 4C-FPh); 122,2 (C-6); 123,4 (q, $^1J=275$ , CF <sub>3</sub> ); 121,4 (q, $^1J=275$ , CF <sub>3</sub> ); 117,6 (q, $^3J=5$ , C-5); 115,4 (C-4a); 114,5-114,3 (d, $^2J=22$ , 4C-FPh); 114,2 (C-3); 112,8 (C-9).	
<b>3g</b>	<b>4-ClPh</b>	8,39 (dq, $J=2$ , $J=8$ , 1H, H-5); 8,34 (d, $J=2$ , 1H, H-6); 8,23 (s, 1H, H-3); 7,76 (s, 1H, H-9); 7,49-7,46 (m, 2H, Ph); 7,37-7,35 (m, 4H, Ph); 7,24-7,21 (m, 2H, Ph).		153,2 (C-10); 152,5 (C-2); 151,6 (C-10b); 151,1 (q, $^2J=34$ , C-8); 148,2 (C-6a); 137,8; 135,3 (4-CPh); 134,1 (q, $^2J=31$ , C-4); 131,5 (C-10a); 130,9; 169,7 (8C-Ph); 128,0 (C-6); 126,4 (C-5); 123,6 (q, $^1J=275$ , CF <sub>3</sub> ); 121,5 (q, $J=275$ , CF <sub>3</sub> ); 119,5 (q, $^3J=5$ , C-3); 119,3 (C-4a); 118,1 (q, $^3J=5$ , C-9).	
<b>3h</b>	<b>4-BrPh</b>	8,35 (s, 1H, H-3); 8,22 (s, 1H, H-9); 7,95 (dq, $J=2$ , $J=8$ , 1H, H-5); 7,78 (d, $J=2$ , 1H, H-6); 7,58 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 4H, Ph); 7,21 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 4H, Ph).		152,8 (C-10); 152,2 (C-2); 151,2 (C-10b); 149,3 (q, $^2J=34$ , C-8); 137,5 (C-6a); 134,9 (2C-Ph); 133,8 (q, $^2J=31$ , C-4); 132,0 (C-10a); 131,2; 130,6; 129,3 (10-CPh); 127,7 (C-6); 125,6 (C-5); 123,5 (q, $^1J=275$ , CF <sub>3</sub> ); 121,5 (q, $J=275$ , CF <sub>3</sub> ); 119,4 (q, $^3J=5$ , C-3); 118,9 (C-4a); 117,8 (q, $^3J=5$ , C-9).	
<b>3i</b>	<b>4-NO<sub>2</sub>Ph</b>	8,37 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 4H, Ph); 8,12 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 4H, Ph); 7,97 (dq, $J=2$ , $J=8$ , 1H, H-5); 7,90 (s, 1H, H-3); 7,37 (s, 1H, H-9); 7,13 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 1H, H-6).		155,5 (C-10); 153,9 (C-2); 152,0 (C-10b); 150,4 (q, $^2J=34$ , C-8); 147,8 (C-6a); 147,4; 143,9 (4C-Ph); 134,3 (q, $^2J=31$ , C-4); 131,4 (C-10a); 130,0 (4C-Ph); 126,5 (C-6); 125,2 (q, $^4J=3$ , C-5); 124,5 (4C-Ph); 123,4 (q, $^1J=275$ , CF <sub>3</sub> ); 121,5 (q, $^1J=275$ , CF <sub>3</sub> ); 121,6 (q, $^3J=5$ , C-3); 120,9 (C-4a); 118,4 (q, $^3J=5$ , C-9).	

<sup>a</sup> Espectros de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz, usando clorofórmio- $d_1$  como solvente e TMS como referência interna (**3e-i**).

### 3.5.1.3 Difração de Raios-X das fenantrolinas **3a** e **3c**

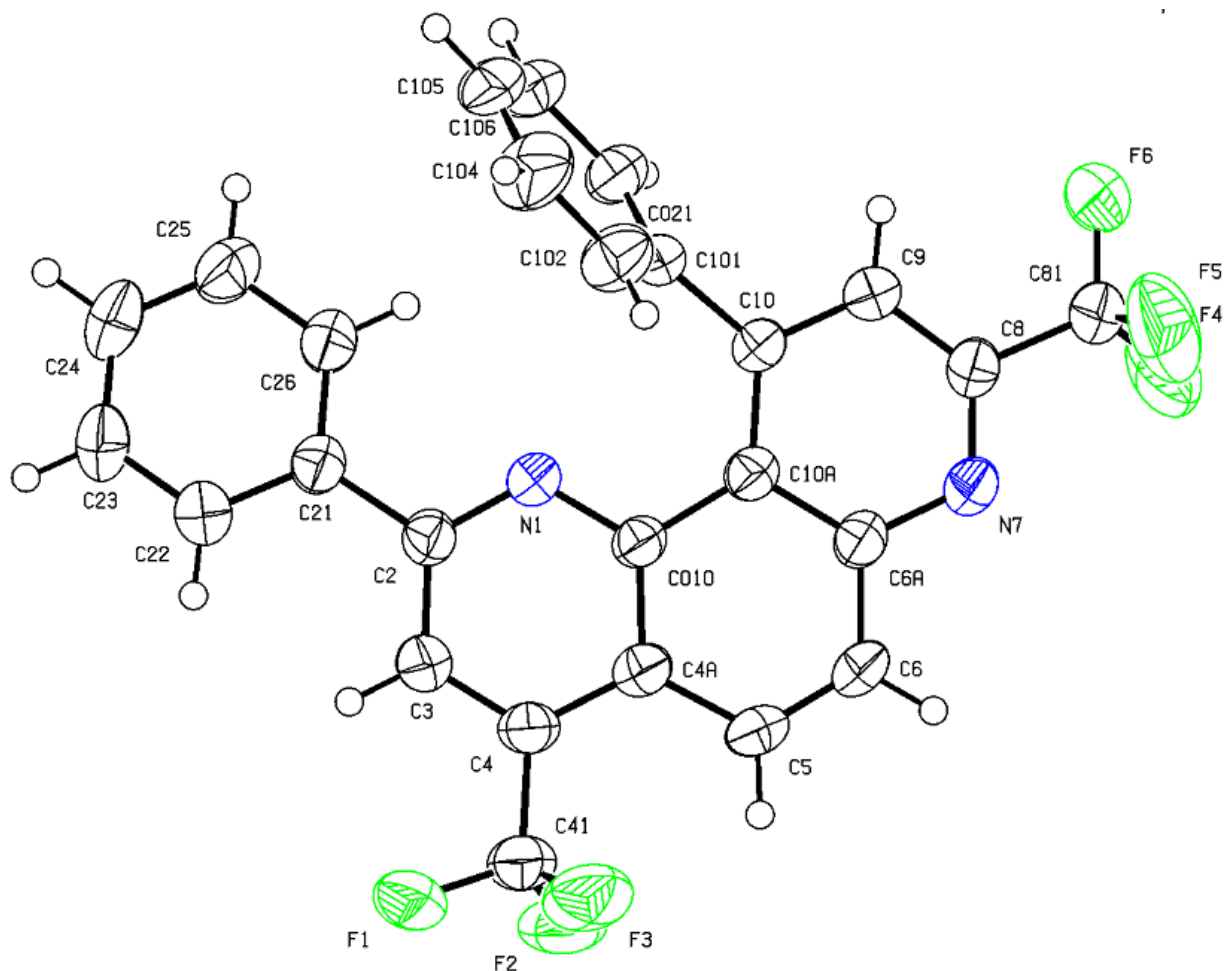
Além da caracterização das 1,7-fenantrolinas (**3**) por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ , realizou-se também a determinação estrutural via Difração de Raios-X, sendo um procedimento experimental e realizado com moléculas no estado sólido (monocristal).

O ORTEP relativo aos compostos 2,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina (**3a**) e 2,10-di(fenil)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina (**3c**) é mostrado nas Figuras 22 e 23, respectivamente, enquanto que os dados de comprimento de ligação, ângulos de ligação e coordenadas atômicas estão no Anexo II desta dissertação.



**Figura 22** – ORTEP de 2,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina (**3a**).



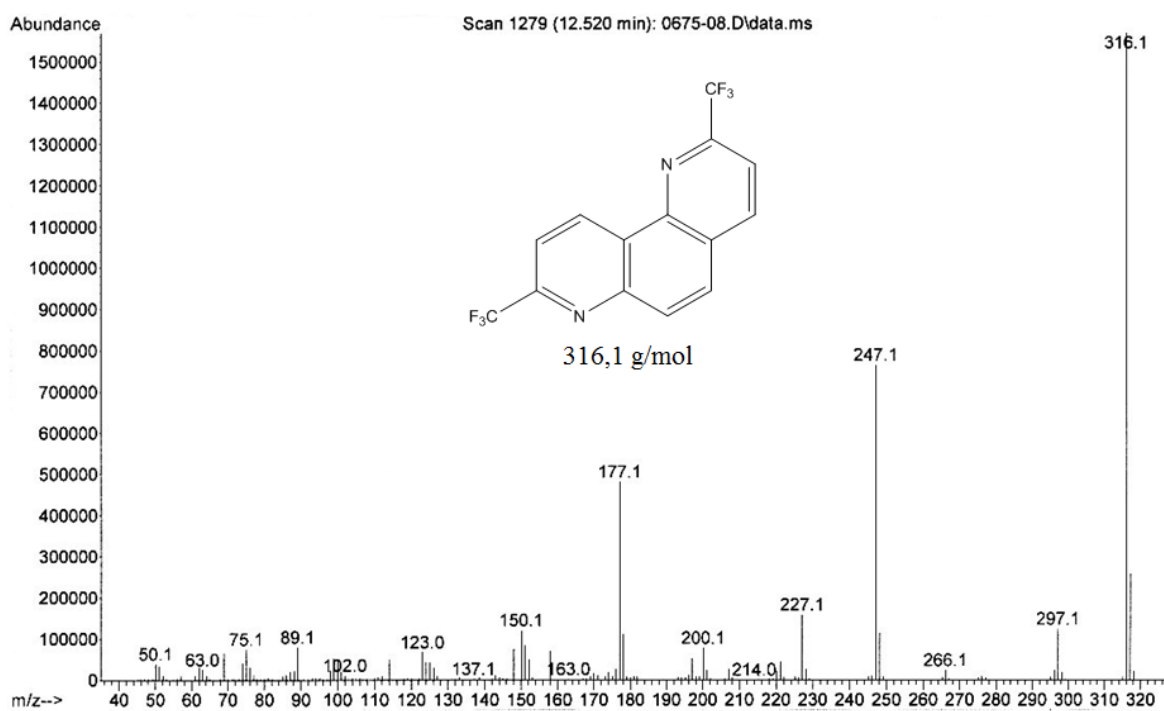
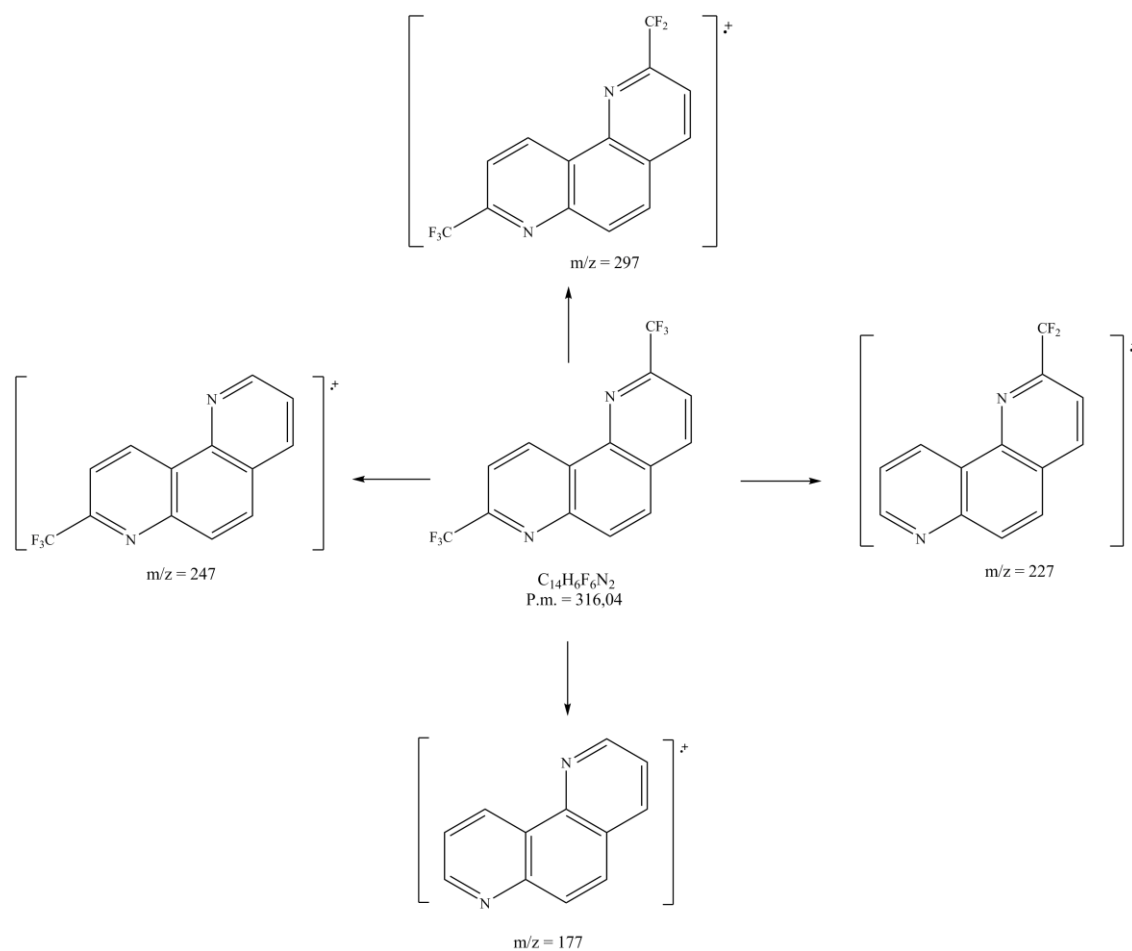


**Figura 23** - ORTEP de 2,10-di(fenil)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina (**3c**)

### 3.5.2 Espectrometria de Massas.

Os espectros de massas dos compostos **3a-k** (Anexo III), apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70eV. O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **3a-k** está representado no Esquema 42 e Figura 24, utilizando como exemplo o composto **2g**. Os principais fragmentos (Esquema) que podem ser observados são: o íon molecular ( $m/z=316$ ), o fragmento resultante da perda de um átomo de flúor ( $m/z=297$ ), o fragmento resultante da perda de um grupo  $CF_3$  ( $m/z=247$ ), o fragmento resultante da perda de um átomo de flúor junto com um grupo  $CF_3$  ( $m/z=227$ ), o fragmento relativo à perda dos dois grupos trifluormetílicos ( $m/z=177$ ) e o íon relativo ao grupo  $CF_3$  ( $m/z=69$ ).

## Esquema 42:



**Figura 24** - Espectro de massas de 2,8-bis(trifluorometil)-1,7-fenantrolina (**3a**).

### 3.5.3 Síntese de 2-aryl(alquil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolinas (4b-j)

Nesta dissertação, inicialmente procederam-se reações visando o isolamento dos intermediários enamino cetônicos (**2a-k**), para posterior reação de termociclicização em meio ácido (PPA). Nesta segunda etapa, esperava-se que ocorresse ciclocondensação intramolecular no fechamento dos dois anéis de piridina para a construção do esqueleto fenantrolínico. No entanto, na tentativa de se obter os produtos diazatriciclos (**3**), também foram isolados por esta rota sintética os compostos diazabicciclos (**4**), decorrentes da ciclização intramolecular de apenas um dos *N*-substituintes da bis-enaminona, observando-se a clivagem do outro *N*-substituinte com regeneração do amino grupo.

Como destacado anteriormente, a melhor condição para reação de ciclização das enaminonas **2** e obtenção dos compostos fenantrolínicos **3** em melhores resultados, requer o emprego de um meio ácido mais concentrado, a uma temperatura elevada de 165 °C por um tempo de 36 horas de reação. Por outro lado, quando empregado um meio ácido menos concentrado e um menor tempo de reação mostrou melhores resultados para a obtenção dos compostos aminoquinolina **4**. Então, foram realizadas reações empregando ambas as condições reacionais: [A] 3,0 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + 2 mL H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/ 2 mmol (**2a-j**), 165 °C, 36 h; [B] 1,2 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + 0,8 mL H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/ 2 mmol (**2a-j**), 165 °C, 24 h. Os rendimentos obtidos encontram-se descritos na Tabela 9.

Foram feitas reações envolvendo as enaminonas contendo os substituintes heteroaril, **2j** e **2k**, em diferentes condições, uma vez que estes compostos demonstraram uma sensibilidade maior a temperaturas elevadas. Observou-se que o composto **4j** foi obtido em maior rendimento (73%), quando a condição usada foi de 1,2 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + 0,8 mL H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/ 2 mmol (**2j**), 90 °C, 36 h (Tabela 9).

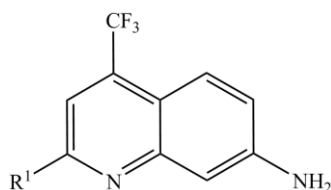
Infelizmente, nossas tentativas de ciclização da enaminona **2k** permitiram a obtenção de somente traços do composto **4k**, identificado por Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas (Anexo III). Foram testadas reações variando-se a proporção entre os reagentes, tempo e temperaturas na faixa de 90-165 °C e observou-se que em temperaturas baixas a reação não ocorre, recuperando-se o material de partida **2k**, enquanto que em temperaturas elevadas ocorre decomposição, resultando em uma mistura complexa.

As fenantrolinas foram facilmente isoladas do meio reacional e separadas das quinolinas pelo método de sublimação. Uma vez que, as fenantrolinas sofrem sublimação frente à alta temperatura empregada nas reações e a condensação dos seus vapores é recolhida no próprio condensador ou em adaptador. Entretanto, reproduzindo a metodologia descrita na

literatura,<sup>7,64,65</sup> não foi possível o isolamento das quinolinas do meio reacional, sendo necessária a realização de inúmeros procedimentos de extração, variando diferentes combinações de solventes e proporções de solução aquosa de hidróxido de sódio, até encontrar a condição capaz de extrair as aminoquinolinas do meio aquoso (consultar parte experimental).

### 3.5.3.1 Purificação das aminoquinolinas 4b-j

Os compostos **4b-j**, após serem isolados do meio reacional (ver parte experimental), foram purificados em acetato de etila e hexano (3:1) e apresentaram-se como sólidos cristalinos estáveis, com cor variando do amarelo ao marrom, em rendimentos de 20-75%. A Tabela 9 mostra os rendimentos, os pontos de fusão e os dados de análise elementar para os compostos **4b-j**.

**Tabela 9** - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos **4b-j**.**4b-j**

Composto	R <sup>1</sup>	Rend. (%)		P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)		
		[a]	[b]			Calc./Exp.	C	H
<b>4b</b>	Me	40	75	174-176	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (226,07)	58,41	4,01	12,38
						58,04	4,01	12,01
<b>4c</b>	Ph	38	68	139-141	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (288,09)	66,66	3,85	9,72
						66,32	3,75	9,64
<b>4d</b>	4-MePh	42	50	156-158	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (302,10)	67,54	4,33	9,27
						67,14	4,19	8,90
<b>4e</b>	4-OMePh	20	38	206-208	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O (318,10)	64,15	4,12	8,80
						63,89	3,98	8,88
<b>4f</b>	4-FPh	45	69	191-193	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> (306,08)	62,75	3,29	9,15
						62,58	3,14	9,01
<b>4g</b>	4-ClPh	35	62	178-180	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (322,05)	59,55	3,12	8,68
						59,63	3,07	8,61
<b>4h</b>	4-BrPh	33	50	177-179	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (366,00)	52,34	2,75	7,63
						52,40	2,71	7,58
<b>4i</b>	4-NO <sub>2</sub> Ph	21	29	199-201	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (333,07)	57,66	3,02	12,61
						57,52	2,87	12,68
<b>4j</b>	2-Furil	73 <sup>[c]</sup>	63	235-237	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O (278,07)	60,44	3,26	10,07
						60,48	3,25	10,01

[a] Rendimento dos produtos empregando a condição: 3 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+2 mL H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/ 2 mmol (**2b-i**), 165 °C, 36 h. [b] Rendimento dos produtos empregando a condição: 1,2 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+0,8 mL H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/ 2 mmol (**2b-j**), 165 °C, 24 h. [c] Rendimento do produto **4j** empregando a condição: 1,2 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+0,8 mL H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/ 2 mmol (**2j**), 90 °C, 36 h. [d] Pontos de fusão não corrigidos.

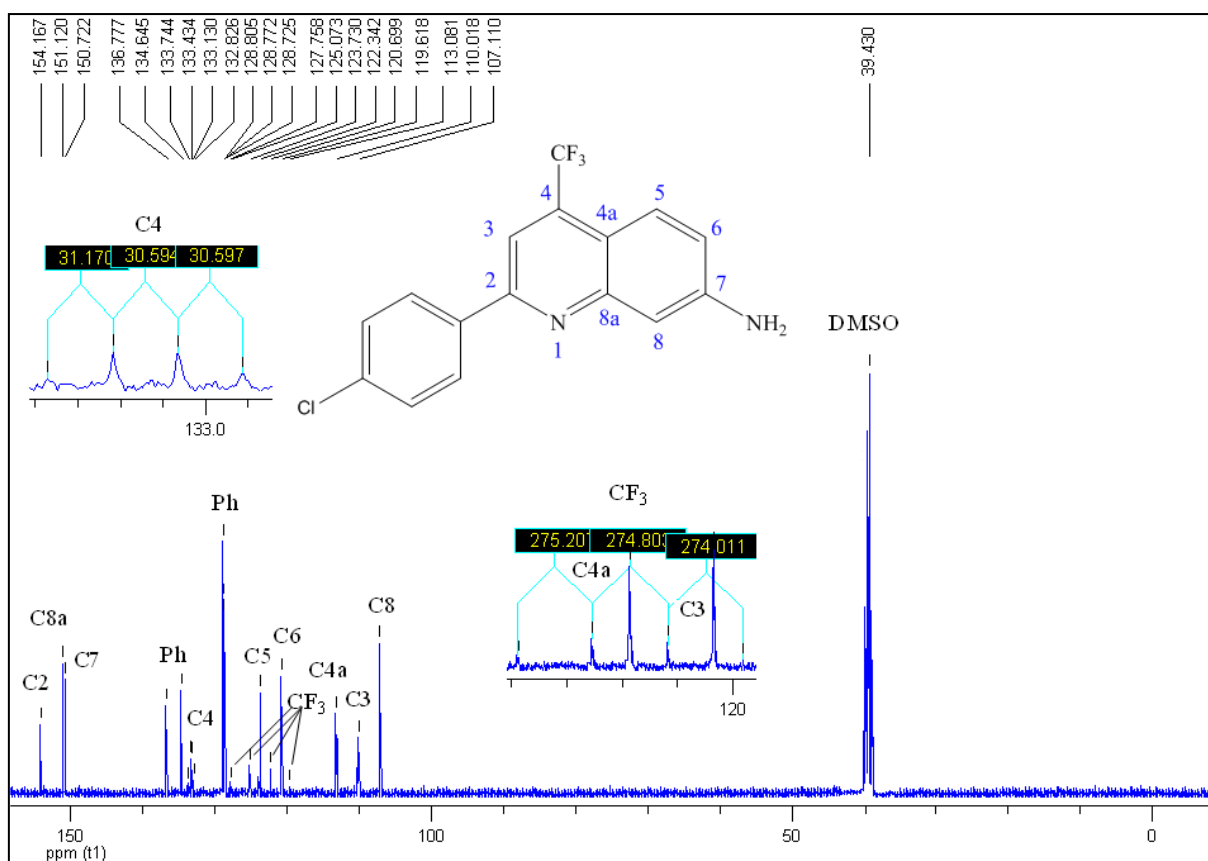
### 3.5.3.2 Identificação das aminoquinolinas 4b-j

A identificação dos compostos **4b-j** foi realizada por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ , Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas e por comparação com dados de compostos similares já conhecidos.<sup>90,92,107</sup>

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  foram registrados em DMSO- $d_6$  (**4c**, **4j**) ou  $\text{CDCl}_3$  (**4b**, **4d**, **4e**, **4f**, **4g**, **4h**, **4i**),  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  em DMSO- $d_6$  (**4b**, **4c**, **4e**, **4f**, **4g**, **4h**, **4i**, **4j**) ou  $\text{CDCl}_3$  (**4d**), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos, citados na Tabela 10, foi baseada a partir da interpretação dos dados do composto (**4b**), e em dados contidos na literatura para compostos similares.<sup>90,92,107</sup> Observando como exemplo os espectros de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 25) e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (Figura 26) do composto **4b**, podemos verificar os principais sinais comuns aos compostos **4b-j**.



O espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  registrado em  $\text{DMSO-}d_6$  para o composto **4g** (Figura 26) mostra três sinais na região de 154,2, 151,1 e 150,7 ppm referentes aos carbonos C-2, C-8a e C-7, respectivamente. Os carbonos do anel aromático, substituinte ligado ao C-2, exibem sinal em 136,8; 134,6; 128,8 e 128,7 ppm. O sinal do carbono C-4 ligado ao grupo  $\text{CF}_3$  aparece em forma de quarteto com  $^2J_{\text{C-F}} = 31$  Hz. Os carbonos C-5 e C-6 apresentam sinais em 123,7 e 120,7 ppm, respectivamente. Os sinais do grupo trifluormetilico ( $\text{CF}_3$ ) aparecem como um quarteto com  $^1J_{\text{C-F}} = 275$  Hz na região de 123,6 ppm. Os dois sinais na região de 113,9 e 107,1 ppm são referentes aos carbonos C-4a e C-8, respectivamente. O sinal do carbono C-3 aparece como um quarteto com  $^3J_{\text{C-F}} = 3$  Hz na região de 110,0 ppm. Na Figura 26, o espectro do composto **4g** demonstra, no detalhe, os sinais característicos com suas respectivas constantes de acoplamento. Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  deste composto encontram-se descritos na Tabela 10.

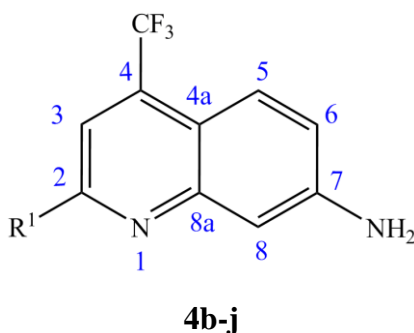


**Figura 26** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  à 106,61 MHz de 2-(4-clorofenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina (**4g**), registrado em  $\text{DMSO-}d_6$ .



Os dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos **4b-j** estão descritos na Tabela 10. Os demais espectros e espectrometria de massas destes compostos encontram-se nos Anexo I e Anexo III desta dissertação. As variações nos deslocamentos químicos encontradas para os demais compostos foram atribuídas levando em consideração o efeito do substituinte  $\text{R}^1$ .

**Tabela 10** - Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos **4b-j**.



Composto	$\text{R}^1$	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$	
		$\delta$ (ppm)	$J_{\text{HH}}$ (Hz)	$\delta$ (ppm)	$J_{\text{HH}}$ (Hz)
<b>4b</b>	<b><math>\text{CH}_3</math></b>	7,87 (dq, $J=2, J=9$ , 1H, H-5); 7,30 (s, 1H, H-3); 7,21 (d, $J=2$ , 1H, H-8); 7,02 (dd, $J=2, J=9$ , 1H, H-6); 4,18 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ); 2,72 (s, 3H, 2 $\text{CH}_3$ ).		158,1 (C-2); 150,7 (C-8a); 150,6 (C-7); 132,2 (q, $^2J=30$ , C-4); 123,6 (C-5); 119,5 (C-6); 118,3 (q, $^1J=275$ , $\text{CF}_3$ ); 113,5 (q, $^3J=5$ , C-3); 112,2 (C-4a); 106,8 (C-8); 24,7 ( $\text{CH}_3$ ).	
<b>4c</b>	<b>Ph</b>	8,25 (dd, $J=2, J=8$ , 2H, Ph); 7,95 (s, 1H, H-3); 7,79 (dq, $J=2, J=8$ , 2H, H-5); 7,57-7,51 (m, 3H, Ph); 7,21 (d, $J=2$ , 1H, H-6); 7,16 (s, 1H, H-8); 6,15 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ).		155,4 (C-2); 151,0 (C-8a); 150,9 (C-7); 138,1 (2C-Ph); 130,7 (q, $^2J=30$ , C-4); 129,6; 128,7; 127,0 (10C-Ph); 123,8 (q, $^1J=275$ , $\text{CF}_3$ ); 123,7 (C-5); 120,5 (C-6); 113,0 (C-4a); 110,2 (q, $^3J=5$ , C-3); 107,3 (C-8).	
<b>4d</b>	<b>4-<math>\text{CH}_3\text{Ph}</math></b>	8,03 (d, $J=8$ , 2H, Ph); 7,91 (dq, $J=2, J=9$ , 2H, H-5); 7,86 (s, 1H, H-3); 7,34 (d, $J=2$ , 2H, Ph); 7,31 (s, 1H, H-8); 7,04 (dd, $J=2, J=9$ , 1H, H-6); 4,16 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ), 2,43 (s, 3H, 2 $\text{CH}_3$ ).		156,9 (C-2); 150,9 (C-8a); 148,2 (C-7); 139,8; 136,0 (4C-Ph); 134,5 (q, $^2J=31$ , C-4); 129,5; 127,2 (8C-Ph); 124,8 (C-5); 123,7 (q, $^1J=275$ , $\text{CF}_3$ ); 119,4 (C-6); 115,2 (C-4a); 112,1 (q, $^3J=5$ , C-3); 110,0 (C-8); 21,2 ( $\text{CH}_3$ ).	
<b>4e</b>	<b>4-<math>\text{OCH}_3\text{Ph}</math></b>	8,03 (dd, $J=2, J=8$ , 2H, Ph); 7,86 (dq, $J=2, J=9$ , 1H, H-5); 7,76 (s, 1H, H-3); 7,17 (dd, $J=2, J=9$ , 1H, H-6); 6,99 (s, 1H, H-8); 6,95 (dd, $J=2, J=8$ , Ph), 4,21 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ); 3,72 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ).		161,8 (1C-Ph); 154,2 (C-2); 150,1 (C-8a); 150,8 (C-7); 133,1 (q, $^2J=31$ , C-4); 129,1 (2C-Ph); 123,4 (C-5); 120,3 (C-6); 115,4 (3C-Ph); 112,8 (4a); 109,9 (q, $^3J=5$ , C-3); 108,6 (C-8); 53,5 ( $\text{OCH}_3$ ); 52,0 ( $\text{OCH}_3$ ).	

<sup>a</sup> Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz clorofórmio- $d_1$  ou  $\text{DMSO}-d_6$  como solvente e TMS como referência interna (**4b-e**).

**Tabela 10** - Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos **4b-j** (continuação).

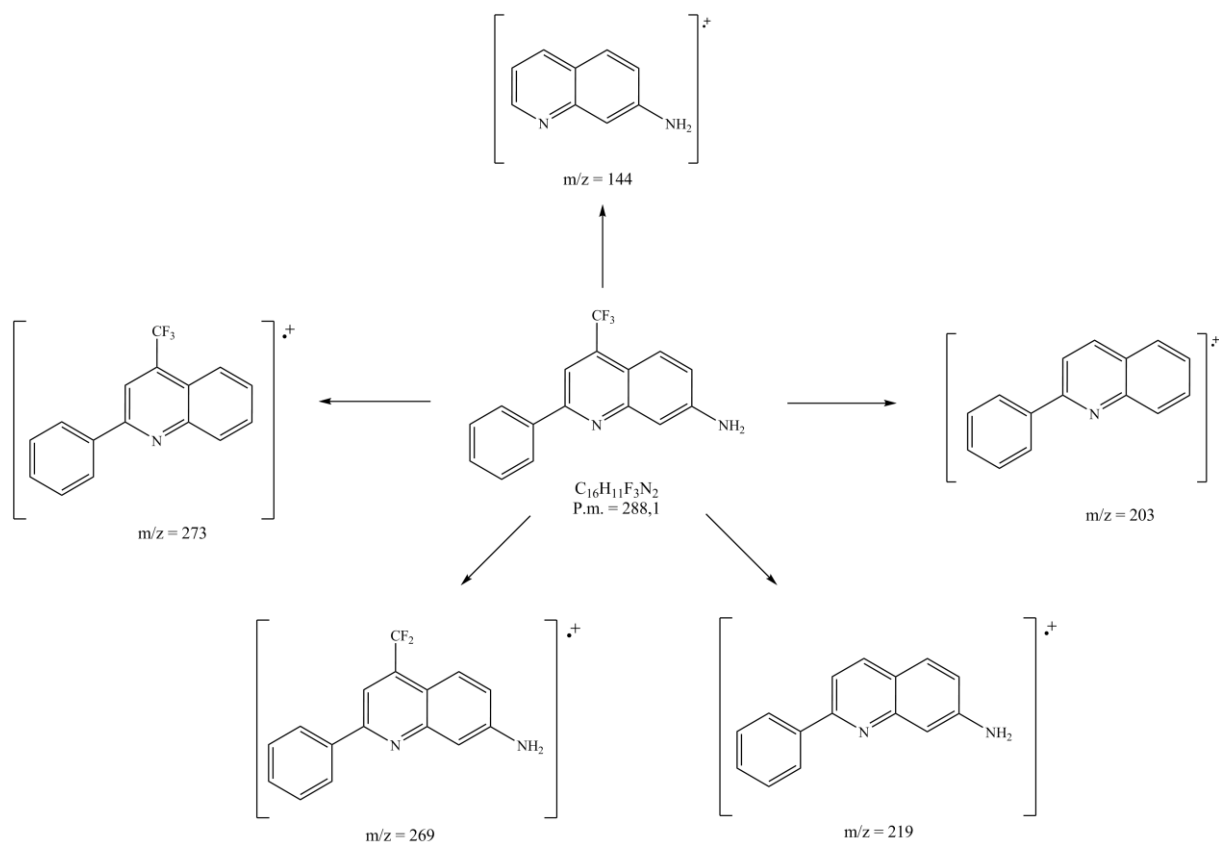
Composto	$\text{R}^1$	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$		
		$\delta$ (ppm)	$J_{\text{HH}}$ (Hz)	$\delta$ (ppm)	$J_{\text{HH}}$ (Hz)	
<b>4f</b>	<b>4-FPh</b>	8,33-8,29 (m, 2H, Ph); 7,93 (s, 1H, H-3); 7,79 (dq, $J=2$ , $J=8$ , 1H, H-5); 7,37-7,33 (m, 2H, Ph); 7,21 (d, $J=2$ , 1H, H-6); 7,18 (s, 1H); 6,10 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ).		164,3-161,8 (d, $^1J=248$ , 1C-FPh); 154,3 (C-2); 150,8 (C-8a); 150,6 (C-7); 134,4-134,3 (d, $^4J=3$ , 1C-FPh); 133,1 (q, $^2J=31$ , C-4); 129,1-129,0 (d, $^3J=8$ , 2C-FPh); 123,5 (q, $^1J=275$ , $\text{CF}_3$ ); 123,4 (C-5); 120,3 (C-6); 115,4-115,2 (d, $^2J=22$ , 4C-FPh); 112,8 (C-4a); 109,9 (q, $^3J=5$ , C-3); 107,2 (C-8).		
<b>4g</b>	<b>4-ClPh</b>	8,09 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 2H, Ph); 7,93 (dq, $J=2$ , $J=8$ , 1H, H-5); 7,83 (s, 1H, H-3); 7,50 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 2H, Ph); 7,33 (d, $J=2$ , 1H, H-8); 7,07 (dd, $J=2$ , $J=9$ , 1H, H-6); 4,20 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ).		154,2 (C-2); 151,1 (C-8a); 150,7 (C-7); 136,8; 134,6 (2C-Ph); 133,3 (q, $^2J=31$ , C-4); 128,8; 128,7 (4C-Ph); 125,1 (C-5); 125,5 (q, $^1J=275$ , $\text{CF}_3$ ); 122,3 (C-6); 119,6 (C-4a); 110,0 (q, $^3J=5$ , C-3); 107,1 (C-8).		
<b>4h</b>	<b>4-BrPh</b>	8,03 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 2H, Ph); 7,93 (dq, $J=2$ , $J=8$ , 1H, H-5); 7,83 (s, 1H, H-3); 7,65 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 2H, Ph), 7,33 (d, $J=2$ , 1H, H-8); 7,07 (dd, $J=2$ , $J=8$ , 1H, H-6); 4,20 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ).		154,1 (C-2); 150,9 (C-8a); 150,6 (C-7); 137,1 (1C-Ph); 133,2 (q, $^2J=31$ , C-4); 131,4; 128,8 (4C-Ph); 123,5 (1C-Ph); 123,6 (q, $^1J=275$ , $\text{CF}_3$ ); 123,2 (C-5); 120,6 (C-6); 113,0 (C-4a); 109,8 (q, $^3J=5$ , C-3); 107,1 (C-8).		
<b>4i</b>	<b>4-NO<sub>2</sub>Ph</b>	7,98 (d, $J=8$ , 2H, Ph); 7,87 (d, $J=8$ , 1H, H-5); 7,80 (s, 1H, H-3); 7,30 (d, $J=2$ , 1H, H-8); 7,00 (d, $J=2$ , 1H, H-6); 6,79 (d, $J=8$ , 2H, Ph); 5,34 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ).		153,3 (C-2); 151,4 (C-8a); 150,8 (C-7); 148,1; 143,9 (2C-Ph); 133,5 (q, $^2J=31$ , C-4); 128,4; 123,9 (4C-Ph); 123,8 (q, $^1J=275$ , $\text{CF}_3$ ); 123,7 (C-5); 121,6 (C-6); 113,5 (C-4a); 110,7 (q, $^3J=5$ , C-3); 107,0 (C-8).		
<b>4j</b>	<b>2-Furil</b>	7,96 (d, $J=1$ , 1H, furil); 7,79 (s, 1H, H-3); 7,75 (d, $J=2$ , 1H, H-5); 7,43 (d, $J=3$ , 1H, furil); 7,19 (dd, $J=2$ , $J=6$ , 1H, H-6); 7,11 (d, $J=2$ , 1H, H-8); 6,75-6,72 (m, $J=2$ , 1H, furil); 6,20 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ).		152,5 (C-2); 151,2 (C-8a); 150,7 (C-7); 147,7; 145,0 (2C-furil); 133,0 (q, $^2J=31$ , C-4); 123,9 (C-5); 123,6 (q, $^1J=275$ , $\text{CF}_3$ ); 120,3 (C-6); 112,7 (C-4a); 112,6; 110,9 (2C-furil); 108,8 (q, $^3J=5$ , C-3); 106,8 (C-8).		

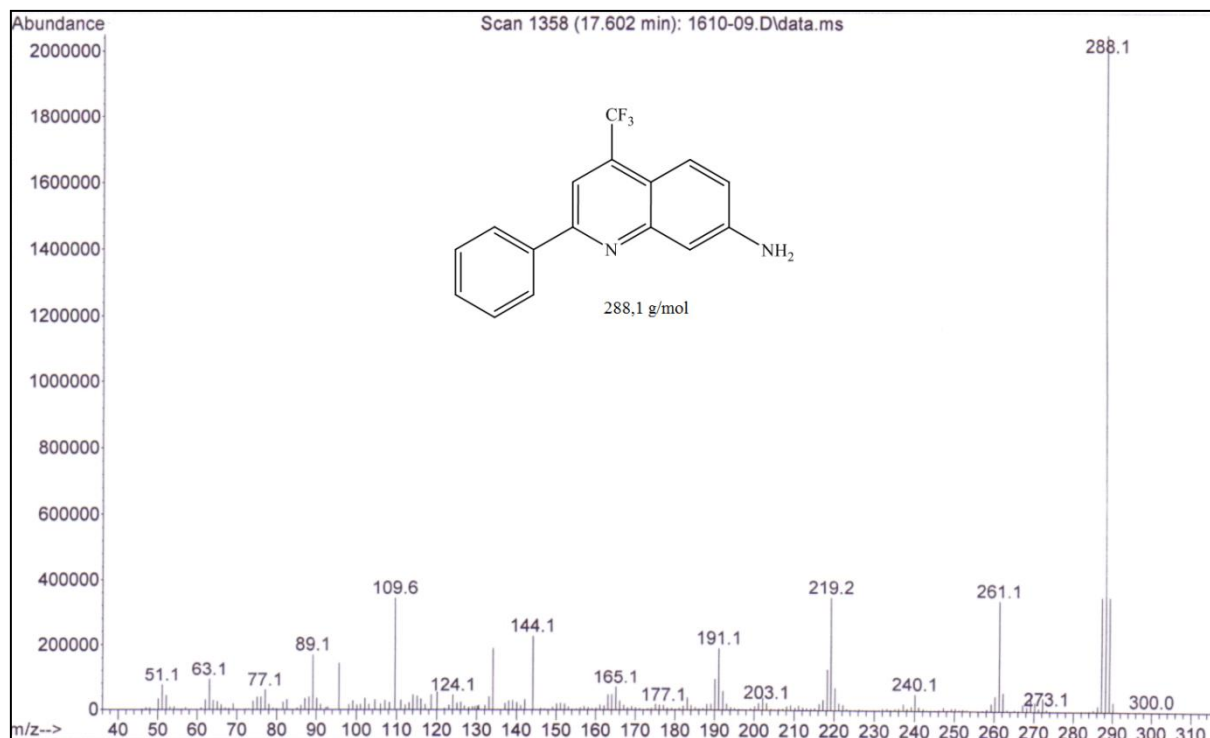
<sup>a</sup> Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz clorofórmio- $d_1$  ou DMSO- $d_6$  como solvente e TMS como referência interna (**4f-j**).

### 3.5.3.3 Espectrometria de Massas.

Os espectros de massas dos compostos **4b-k** (Anexo III), apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70eV. O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **4b-k** está representado no Esquema 43 e Figura 27, utilizando como exemplo o composto **4c**. Os principais fragmentos (Esquema) que podem ser observados são: o íon molecular ( $m/z=288$ ), o fragmento resultante da perda do amino grupo ( $m/z=273$ ), o fragmento resultante da perda de um átomo de flúor ( $m/z=269$ ), o fragmento resultante da perda de um grupo  $\text{CF}_3$  ( $m/z=219$ ), o fragmento relativo à perda do amino grupo junto com o grupo  $\text{CF}_3$  ( $m/z=203$ ), o fragmento relativo à perda do substituinte na posição 2 do anel junto com o grupo  $\text{CF}_3$  ( $m/z=114$ ) e o íon relativo ao grupo  $\text{CF}_3$  ( $m/z=69$ ).

**Esquema 43:**





**Figura 27** - Espectro de massa de 2-(fenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina (**4c**).

### 3.5.3.4 Mecanismo proposto para a obtenção das 1,7-fenantrolinas bis-trifluormetil substituídas (**3a-i**) e 2-alkuil[aril(heteroaril)]-4-trifluormetil-7-aminoquinolinas (**4b-j**)

Os dados de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e Difração de Raios-X foram de fundamental importância para a correta elucidação estrutural dos compostos sintetizados neste trabalho, pois através deles foi possível confirmar a síntese de sistemas diazatricíclicos de estrutura angular com a exata posição dos grupamentos trifluormetílicos, alquílicos e arílicos. Não foram isolados compostos do tipo 4,10-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolinas (**5**), que seriam os produtos esperados a partir da condensação intramolecular das enaminonas **2a-k** pelo aquecimento em meio ácido PPA (Esquema 41).

Por outro lado, as reações de ciclização das enaminonas **2a-k** em PPA poderiam resultar na síntese dos isômeros de estrutura linear bis-trifluormetil pirido[g]quinolinas (**6**), como já foi relatado na literatura em estudos similares (Esquema 41).<sup>98,108</sup> Contudo, não foram observados nos espectros de RMN <sup>1</sup>H os quatros singletos característicos para H-3, H-5, H-7 e H-10, excluindo, então, a ocorrência de ciclização que levasse a uma diazatriciclo linear. Todos os dados fornecidos pelos espectros de RMN são consistentes com a estrutura angular proposta para este trabalho, a qual, de acordo com a literatura é preferencialmente obtida, uma vez que na formação de compostos cíclicos a partir de derivados de

fenilenodiaminas ou quinolinas a estrutura angular é obtida em preferência à linear quando ambas são possíveis.<sup>96,97</sup>

O mecanismo proposto para a síntese das 4,8-(bis-trifluormetil)-1,7-fenantrolinas (**3b-i**) utilizando meio PPA foi sugerido levando-se em consideração as estruturas das 4-trifluormetil-7-aminoquinolinas (**4b-j**) obtidas pela mesma rota sintética como co-produtos. A devida caracterização estrutural destas aminoquinolinas (**4b-j**) nos permitiu sugerir a sequência mais provável para o mecanismo de formação dos dois anéis piridínicos.

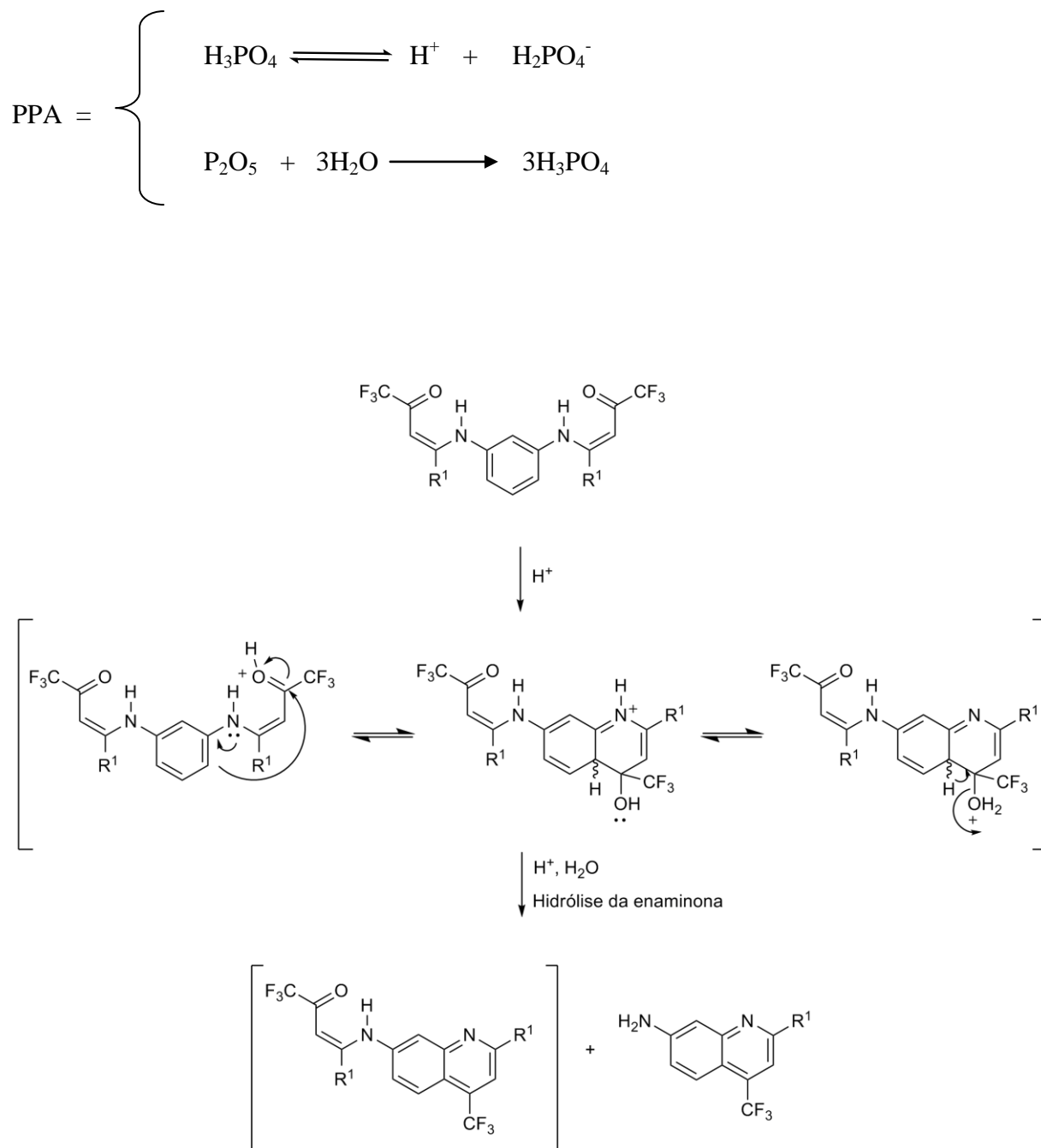
O PPA obtido a partir da reação entre o ácido fosfórico, fornecido como uma solução aquosa concentrada a 85 %, e o pentóxido de fósforo, com aquecimento a 90 °C, no meio reacional se dissocia liberando H<sup>+</sup> que atua como ácido de Lewis aumentando a eletrofilicidade do carbono carbonílico. A primeira etapa consiste na protonação do derivado carbonilado, levando a formação do íon oxônio. O par de elétrons não ligantes do nitrogênio ativa as posições *orto* e *para* do anel aromático. A etapa seguinte consiste no ataque do par de elétrons do anel à carbonila ocorrendo à formação do íon imínio, que após a perda de uma molécula de água leva à restituição do meio ácido e estabelece a aromaticidade do anel formado.

Devido à presença de água o outro *N*-substituinte da bis-enaminona é hidrolizado antes de sofrer o processo de ciclização intramolecular que levaria a formação do segundo anel esperado, regenerando o amino grupo. Assim, o produto da primeira ciclização é hidrolizado ao derivado carbonilado mais a aminoquinolina (**4**) correspondente. Este sistema diazabicyclo formado surge como um intermediário atuando como um novo nucleófilo para a próxima etapa do processo de ciclização.

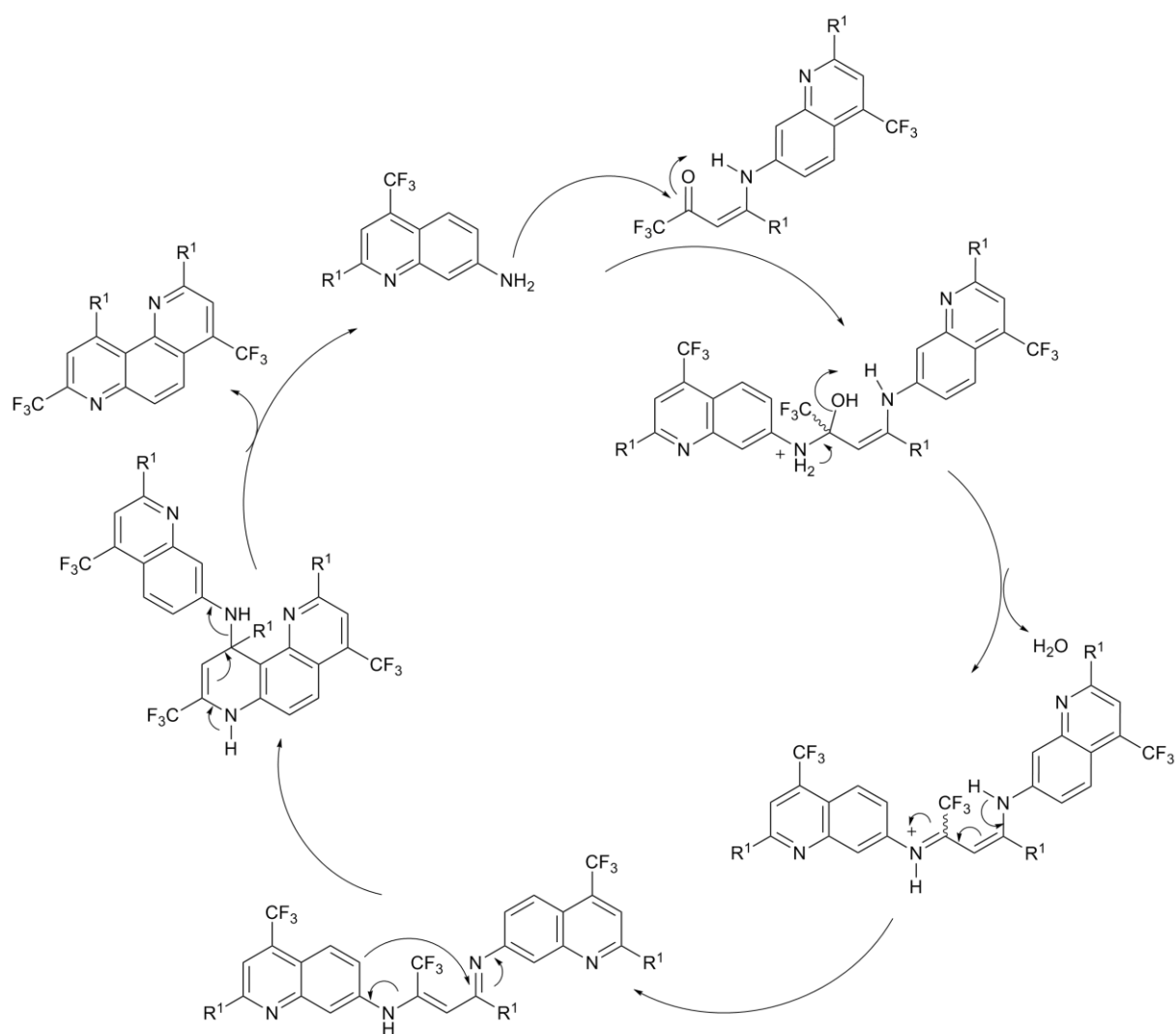
À medida que o intermediário aminoquinolina (**4**) é formado, o par de elétrons livres do grupo amina ataca a carbonila ativada da enaminona que ainda não sofreu hidrólise. O meio ácido proporciona a protonação do oxigênio da carbonila e a transferência rápida de próton do nitrogênio para o oxigênio (prototropismo) permite a eliminação de uma molécula de água gerando um íon imínio, o qual é estabilizado por ressonância dando origem ao composto com uma função imina e enamina na mesma estrutura.

O par de elétrons não ligantes do nitrogênio da função enamina ativa a posição *orto* do anel aromático levando ao ataque ao carbono da imina. Ocorre prototropismo estabelecendo a aromaticidade do anel formado e hidrólise da enaminona levando aos compostos ciclizados **3** e **4** (Esquemas 44 e 45).

Esquema 44:



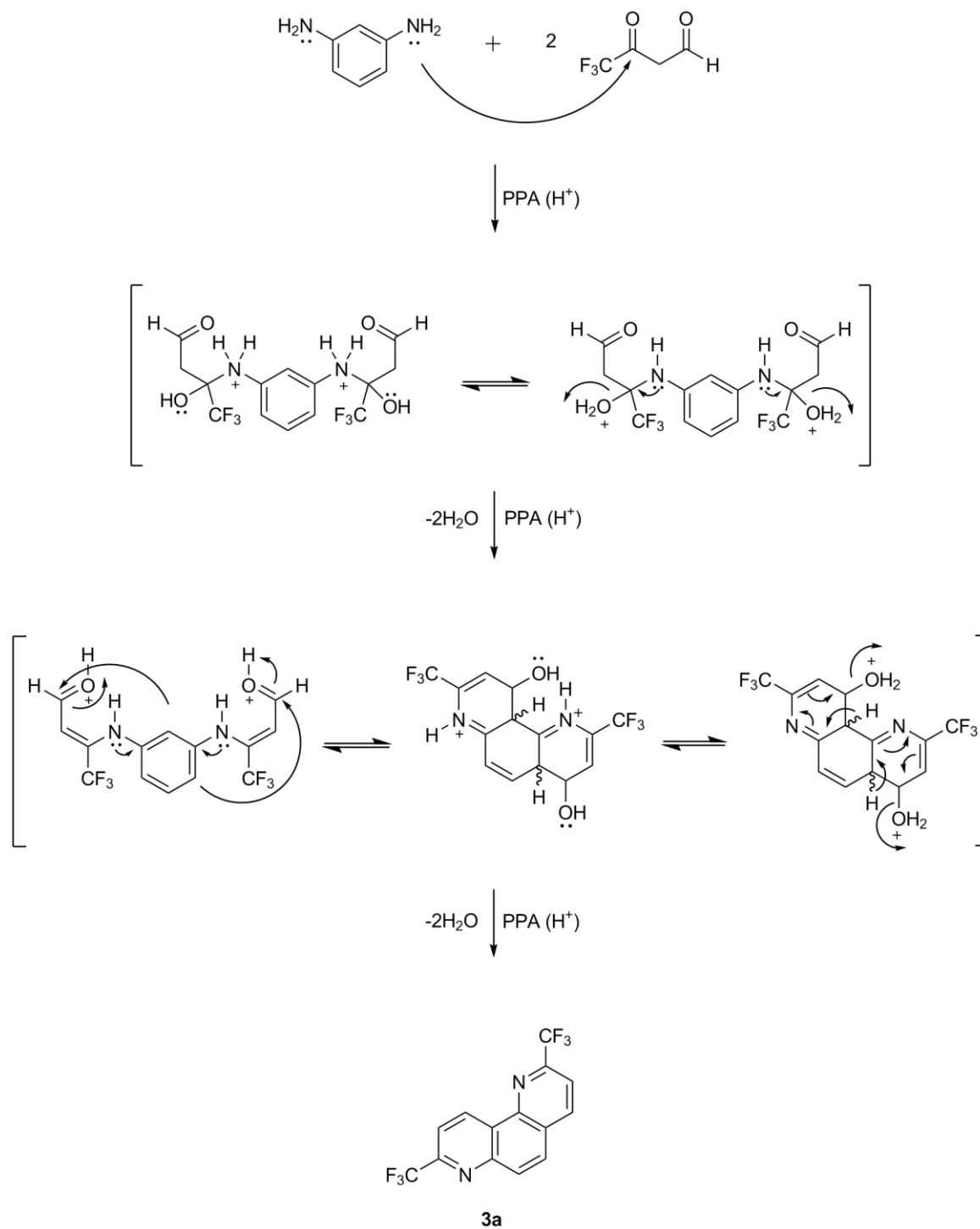
Esquema 45:



O modo de ciclização da bis-enaminona não substituída **2a** ( $R^1 = H$ ) diferiu do modo de ciclização das bis-enaminonas substituídas ( $R^1 \neq H$ ), sob as mesmas condições reacionais. Sugerimos que, devido à presença de água em meio fortemente ácido, ambos *N*-substituintes da bis-enaminona **2a** são hidrolizado antes de sofrer o processo de ciclização intramolecular regenerando assim, os amino grupos e originando o derivado carbonilado, sem a formação da respectiva aminoquinolina (**4a**). O derivado 1,3-dicarbonílico formado, apresentando a função aldeído, atua como um novo eletrófilo. Dessa maneira a reação de ciclização de **2a** ( $R^1 = H$ ) conduziu a síntese do composto 2,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina (**3a**), com os dois grupamentos  $CF_3$  em posição adjacente ao átomo de nitrogênio de cada anel, sugerindo a ocorrência de retro 1,4-cicloadição no fechamento de ambos os anéis piridínicos para formar o triciclo de estrutura angular, sem passar pelo intermediário aminoquinolina (**Esquema 46**).



Esquema 46:



## 4 CONCLUSÃO

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

- Quanto ao comportamento químico das  $\beta$ -alcoxivinil cetonas trifluormetiladas (**1**), estas reagem com o dinucleófilo 1,3-fenilenodiamina na proporção molar de 2:1, respectivamente, para a síntese de 1,3-fenileno-bis-enaminonas trifluormetil substituídas (**2**), em rendimentos satisfatórios.

- Quanto às propriedades químicas das 1,3-fenileno-bis-enaminonas trifluormetil substituídas (**2**), concluiu-se através dos dados experimentais identificados por RMN  $^1\text{H}$  que esses intermediários sintéticos apresentam configuração *Z,Z* a qual foi confirmada por Difração de Raios-X.

- Quanto ao comportamento químico das 1,3-fenileno-bis-enaminonas trifluormetil substituídas (**2**), frente à reação de ciclização em meio fortemente ácido (PPA), concluiu-se que o modo de ciclização da enaminona não substituída **2a** ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ) difere do modo de ciclização das enaminonas substituídas ( $\text{R}^1 \neq \text{H}$ ), sob as mesmas condições reacionais. Sugerimos então que a bis-enaminona **2a**, devido a relativa facilidade à hidrólise em presença de água em meio fortemente ácido, ambos *N*-substituintes são hidrolizado antes de sofrer o processo de ciclização intramolecular regenerando assim, os amino grupos e originando o derivado carbonilado sem a formação da respectiva aminoquinolina (**4a**). Dessa maneira a reação de ciclização de **2a** ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ) conduziu a síntese do composto 2,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina (**3a**), com os dois grupamentos  $\text{CF}_3$  em posição adjacente ao átomo de nitrogênio de cada anel, sugerindo a ocorrência de retro 1,4-cicloadição no fechamento de ambos os anéis piridínicos para formar o triciclo de estrutura angular, sem passar pelo intermediário aminoquinolina.

- Através da reação de ciclização das bis-enaminonas com substituinte  $\text{R}^1 \neq \text{H}$  (**2b-i**) isolou-se 2,10-di[alquil(aril)]-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolinas (**3b-i**), com um dos grupamentos  $\text{CF}_3$  em posição adjacente ao átomo de nitrogênio de um dos anéis, sugerindo ocorrência de retro 1,4-cicloadição no fechamento deste anel, enquanto o outro grupo  $\text{CF}_3$  encontra-se em posição *para* ao átomo de nitrogênio, sugerindo ocorrência de 1,2-cicloadição para o fechamento deste anel.

- Os dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e Difração de Raios-X confirmam a ocorrência de retro 1,4-cicloadição e 1,2-cicloadição simultânea em uma mesma molécula para a síntese de

um sistema *N*-tricíclico, até então não relatada na literatura. Não sendo isolados compostos do tipo 2,8-di[alquil(aril)]-4,10-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolinas (**5**).

- O isolamento e elucidação estrutural dos co-produtos 7-aminoquinolinas (**4**) foi de fundamental importância para a investigação do mecanismo envolvido no fechamento dos anéis para a construção dos esqueletos fenantrolínicos (**3**), uma vez que forneceu a informação acerca de qual dos dois anéis se forma primeiro, permitindo assim, excluir a possível formação dos isômeros 2,10-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolinas

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 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 laboratório.<sup>109</sup> Os reagentes e solventes utilizados, estão descritos abaixo:

#### 5.1.1 Reagentes

- 1-metoxipropeno (Sigma-Aldrich)
- Acetais sintetizados e purificados conforme técnicas descritas
- Ácido clorídrico 37 % P. A. (Vetec)
- Ácido fosfórico 85 % P.A (Vetec)
- Ácido *p*-toluenossulfônico dihidratado (Aldrich)
- Anidrido trifluoracético (Vetec): utilizado sem prévia purificação
- Carbonato de sódio anidro
- Cetonas substituídas
- Etil viniléter (Sigma-Aldrich)
- Hidróxido de sódio P.A. (Belga)
- *Meta*-Fenilenodiamina (Merck)
- Pentóxido de Fósforo (Isofar)
- Piridina (Merck): destilada sob KOH
- Sulfato de sódio anidro.
- Trimetil ortoformiato (Aldrich)

#### 5.1.2 Solventes

- Acetato de Etila P.A. (Vetec)
- Álcool etílico P.A.(Vetec): destilado sob magnésio e iodo
- Álcool metílico P.A.(Vetec): destilado sob magnésio e iodo
- Clorofórmio P.A. (Vetec): destilado sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>
- Hexano P.A. (Vetec)

## 5.2 Aparelhos Utilizados

### 5.2.1 Espectroscopia de RMN

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

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300K, em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$ ; largura de pulso 9,9 $\mu\text{s}$  para ( $^1\text{H}$ ) e 19,5 $\mu\text{s}$  para ( $^{13}\text{C}$ ), tempo de aquisição 3,9s para ( $^1\text{H}$ ) e 2,8s para ( $^{13}\text{C}$ ); janela espectral 2400Hz para ( $^1\text{H}$ ) e 11500Hz para ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras de 8 a 32 para ( $^1\text{H}$ ) e 2000 a 20000 para ( $^{13}\text{C}$ ); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para ( $^1\text{H}$ ) e 0,17994 para ( $^{13}\text{C}$ ). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm.

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , 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 ( $\text{CDCl}_3$ ) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13MHz para  $^1\text{H}$  e 100,61MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$ ; largura de pulso 8,0 $\mu\text{s}$  para ( $^1\text{H}$ ) e 13,7 $\mu\text{s}$  para ( $^{13}\text{C}$ ); tempo de aquisição 6,5s para ( $^1\text{H}$ ) e 7,6s para ( $^{13}\text{C}$ ); janela espectral 2400Hz para ( $^1\text{H}$ ) e 11500Hz para ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras de 8 a 32 para ( $^1\text{H}$ ) e 2000 a 20000 para ( $^{13}\text{C}$ ); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ( $^1\text{H}$ ) e 0,371260 para ( $^{13}\text{C}$ ). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm.

### 5.2.2 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelhos KOFLER REICHERT-THERMOVAR e Electrothermal Mel-Temp 3.0. (Pontos de fusão não corrigidos).

### 5.2.3 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.

### 5.2.4 Análise Elementar

As análises elementares foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo.

### 5.2.5 Difração de Raios-X

A análise de difração de Raios-X dos compostos **2g**, **3a** e **3c** foi realizada em monocristal em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K $\alpha$  (0,71073 Å)<sup>110</sup> instalado no Departamento de Química da UFSM. Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97.<sup>111</sup> Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides restantes foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos. As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram, então, localizadas a partir das densidades encontradas no mapa de Fourier. As projeções gráficas foram construídas utilizando-se o programa *Ortep3 for Windows*.<sup>112</sup>

### 5.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos

#### 5.3.1 Síntese de acetais

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

#### 5.3.2 Síntese de 4-alcóxi-4-alkuil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluor-3-alkuen-2-onas (1a-k)

##### 5.3.2.1 Método A: A partir de Enoléteres

A uma solução do enoléter (30 mmol; 2,16 g) e piridina (30 mmol) em clorofórmio (30 mL), em banho de gelo à 0 °C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético (30 mmol; 6,3 g). A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente. A mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e água destilada (1 x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com carbonato de sódio anidro. O solvente foi removido e os produtos (**1a-k**) purificados através de destilação sob pressão reduzida.

##### 5.5.2.2 Método B: A partir de Acetais

A uma solução de acetal (30 mmol) e piridina (60 mmol; 4,77 g) em clorofórmio (30 mL), em banho de gelo à 0 °C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético (60 mmol; 12,60 g). A mistura foi agitada durante 16 horas, a 45 °C. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 mol.L<sup>-1</sup> (3 x 15 mL) e água destilada (1 x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com carbonato de sódio anidro, o solvente removido e os produtos (**1a-k**) purificados através de destilação sob pressão reduzida.

### 5.3.3 Síntese de (Z,Z)-N,N'-bis(oxotrifluoralquenil)-1,3-fenilenodiaminas (2a-k)

#### 5.3.3.1 Método C: Meio reacional etanol

A um balão de 50 mL de uma boca, contendo uma solução de 1,3-fenilenodiamina (5 mmol; 0,54 g) em etanol (10 mL), adicionou-se à temperatura ambiente, 4-alcóxi-4-alquil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**1a-k**, 10 mmol). A mistura permaneceu sob agitação magnética por 2 horas a 40 °C. Após este tempo, os produtos sólidos foram isolados por filtração. Subsequentemente, o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O produto escuro foi dissolvido em clorofórmio a quente e agitado com carvão ativo. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em etanol e resfriado em geladeira (4 - 8 °C, 48 h). Os sólidos **2a-k** foram isolados como pó puros e finalmente recristalizados em clorofórmio (26 – 91 %).

#### 5.3.3.2 Método D: Meio reacional aquoso

A um balão de 50 mL de uma boca, contendo uma solução de 1,3-fenilenodiamina (5 mmol; 0,54 g) em H<sub>2</sub>O:CHCl<sub>3</sub> (1:1 v/v, 10 mL), adicionou-se a temperatura ambiente, a solução de 1,1,1-trifluór-4-metóxi-1-(4-metoxifenil)-3-alquen-2-ona (**1e**, 10 mmol). A mistura permaneceu em aquecimento (60 °C) sob agitação magnética por 4 horas. Após este tempo, o resíduo foi extraído com diclorometano e o solvente foi retirado em rota-evaporador. Ao resíduo adicionou-se clorofórmio, solubilizou-se a quente, adicionou-se carvão ativo e após alguns minutos fez-se a filtração comum. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em etanol e resfriado em geladeira (4 - 8 °C, 48 h). O produto sólido **2e** foi isolado da solução resfriada, por filtração e recristalizado em clorofórmio (47 %).

### 5.3.4 Síntese de 2,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina (**3a**), 2,10-di[alquil(aril)]-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolinas (**3b-i**)

Em um balão de 50 mL de uma boca adicionou-se ácido fosfórico sobre o pentóxido de fósforo, de acordo com a seguinte relação: 2 mL H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> : 3,0 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (PPA). A seguir, adaptou-se uma coluna de refluxo, com um adaptador entre o balão e o condensador, sob constante agitação aqueceu-se o sistema a uma temperatura de 90 °C, obtendo-se uma solução



homogênea. O composto bis-enaminona (**2a-k**, 2 mmol) foi adicionado em pequenas porções sobre esta mistura, deixando-se reagir por 36 horas à temperatura de 165 °C.

Após o término da reação, resfriou-se o sistema a temperatura ambiente. Os produtos sublimados **3a-i** recuperados no adaptador e as quantidades remanescentes no balão contendo o resíduo reacional foram extraídas agitando-se com clorofórmio (20 mL). Usando um funil de extração onde procedeu-se a primeira neutralização com solução aquosa de hidróxido de sódio 20% (3 X 10 mL) e após lavou-se com água destilada (3 X 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o filtrado evaporado a pressão reduzida. Os produtos **3a-i** foram recristalizados em clorofórmio (22 – 40 %).

Ao resíduo escuro contido no balão e insolúvel em  $\text{CHCl}_3$ , foram adicionados 20 g de gelo picado e 20 mL de acetato e agitou-se a mistura por alguns minutos. As 7-aminoquinolinas (**4b-j**) foram isoladas quando a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (6 X 20 mL) juntamente com solução aquosa de hidróxido de sódio 40% (5 mL). Ao final, a fase orgânica foi lavada com água destilada (3 X 15 mL) e posteriormente seca com sulfato de sódio anidro. O filtrado foi aquecido e agitado com carvão ativo. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e ao resíduo adicionou-se uma mistura de acetato de etila/hexano (3:1 v/v) (20 mL). Os produtos **4b-j** foram então separados por filtração após a mistura acima citada ter sido refrigerada entre 4 - 8 °C por 48 horas (20 – 45 %) (Método A).

### 5.3.5 Síntese de 7-aminoquinolinas trifluormetil substituídas (**4b-j**)

Método A: Empregando a condição reacional: 3 g  $\text{P}_2\text{O}_5$  + 2 mL  $\text{H}_3\text{PO}_4$ / 2 mmol (**2b-i**), a uma temperatura de 165 °C por 36 horas foram isoladas 7-aminoquinolinas trifluormetil substituídas (**4b-j**) em rendimentos de 20 – 45 %, conforme descrito acima.

Método B: Empregando a condição reacional: 1,2 g  $\text{P}_2\text{O}_4$  + 0,8 mL  $\text{H}_3\text{PO}_4$ / 2 mmol (**2b-j**), a uma temperatura de 165 °C por 24 horas e usando o procedimento descrito anteriormente, foi possível isolar os produtos **4b-j** em rendimentos superiores aos obtidos pelo método A (29 – 75 %).

**6 REFERÊNCIAS**

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. Barreiro, E. J. & Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de Ação dos Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**, 53.
4. De, S. K., Gibbs, R. A. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 1647.
5. Yanai, H.; Mimura, H.; Kawada, K.; Taguchi, T. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2153.
6. Muscia, G.; Bollini, M.; Carnevale, J.; Bruno, A.; Asís, S. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8811.
7. Bonacorso, H. G.; Duarte, S. H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2002**, 1037.
8. Robert, A.; Dechy-Cabaret, O.; Cazelles, J.; Meunier, B. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 167.
9. Raynes, K. J.; Stocks, P. A.; O'Neil, P. M.; Park, B. K.; Ward, S. A. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2747.
10. Cunico, W.; Cechinel, C. A.; Boncarso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Souza, M. V. N. de.; Freitas, I. O.; Soares, R. P. P.; Krettli, A. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 649.
11. (a) Hu, Z.; Hidalgo, G.; Houston, P. L.; Hay, A. G.; Shuler, M. L.; Abruna, H. D.; Ghiorse, W. C.; Lion, L. W. *Appl. Environ. Microbiol.* **2005**, 71, 4014. (b) Lim, M. H.; Xu, D.; Lippard, S. J. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, 2, 375. (c) Sotomayor, M. D. P. T.; Dias, I. L. T.; Lanza, M. R. V.; Moreira, A. B.; Kubota, L. T. *Quim. Nova.* **2008**, 31 (7), 1755.

12. Sowunmi, A.; Falade, C. O.; Oduola, A. M. J.; Ogundahunsi, O. A. T.; Fehintola, F. A.; Gbotosho, G. O.; Larcier, P.; Salako, L. A. *Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene* **1998**, *92*, 446.
13. Yapi, A-D.; Mustofa, M.; Valentin, A.; Chavignon, O.; Teulade, J-C.; Mallie, M.; Chapat, J-P.; Blache, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1886.
14. (a) Sall, C.; Yapi, A-D.; Desbois, N.; Chevalley, S.; Chezal, J-M.; Tan, K.; Teulade, J-C.; Valentin, A. Blache, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4666. (b) Ringwald, P.; Bickii, J.; Basco, *Lancet* **1996**, *347*, 24.
15. Carta, A.; Loriga, M.; Paglietti, G.; Ferrone, M.; Fermeglia, M.; Pricl, S.; Sanna, T.; Ibba, C.; Colla, P.; Loddo, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1914.
16. Bontemps, N.; Bonnard, I.; Banaigs, B.; Combaut, G.; Francisco, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7023.
17. Schmitz, F. J.; DeGusman, F. S.; Hossain, M. B.; Helm, D. van der. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 804.
18. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P., Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391.
19. Zhu, S. Z.; Wang, Y. L.; Peng, W. M.; Song, L. P.; Jin, G. F.; *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1057.
20. (a) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308. (b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
21. Park, B. K.; Kitteringham, N. R.; O'Neill, P. M. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, *41*, 443.
22. Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Cechinel, C. A.; Paim, G. R.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1392.
23. (a) Amii, H.; Kishikawa, Y.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1109. (b) Filler, R.; *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, Banks, R.E. (ed), Ellis Horwood, London, **1979**.

24. Arnone, A.; Berbaridi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I.I.; Kukhar, V.P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2809.
25. Lin P., Jiang J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635.
26. Schetinger, M. R.C.; Porto, N.M.; Moretto, M. B. *Neurochem. Research*. **2000**, *25*, 919.
27. Dubinina, G. G.; Furutachi, H.; Vicic, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8600.
28. Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. *G. J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739.
29. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.
30. 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.
31. Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.
32. Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353.
33. Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935.
34. Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 226.
35. Effenberger, F.; Mauier, R.; Schonwalder, K.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1965**, *115*, 2766.
36. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.
37. Hojo, M. Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1016.
38. (a) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; de Oliveira, A. B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345. (b) Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Cechinel, C. A.; Paim, G. R.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1392.

39. Martins, M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; *Mini-Rev. Org. Chem.* **2008**, *5*, 53.
40. Martins, M. A. P.; Pereira, M. P. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669.
41. Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1213.
42. Bonacorso, H. B.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1431.
43. Bonacorso, H. B.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9155.
44. Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4835.
45. Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491.
46. 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.
47. Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159.
48. Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Vdovenko, S. I.; Vagupolskii, Y. I.; Kukhour, V. P. *Zh. Neorg. Khim.* **1990**, *26*, 1877. (Versão em inglês, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1991**, 1623).
49. Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 217.
50. Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1585.
51. Bonacorso, H. G.; Lang, E. S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 646.

52. Zanatta, N.; Pachoski, I. L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **1991**, 31, 8, 355.
53. (a) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Clereci, E.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 735. (b) Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 509.
54. (a) Zanatta, N.; Pacholski, I.L.; Faoro, D.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 2855. (b) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P. ; Zanatta, N. ; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, 1505.
55. Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 573.
56. (a) Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 3225. (b) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Bittencourt, S. T. R.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 335.
57. Colla, A.; Clar, G.; Martins, M. A. P.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis* **1991**, 483.
58. (a) Martins, M. A. P., Freitag, R., Flores, A. F. C., Zanatta, N. J., *Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 731. (b) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. J. *Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1223.
59. (a) Martins, M. A. P., Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. B.; Zanatta, N. J. *Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1619. (b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. J. *Heterocycl. Chem.* **1999**, 41, 293. (c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Sinhorin. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 293. (d) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. B. *J. Heterocyclic. Chem.* **1999**, 36, 837.
60. (a) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, M. P. P.; Sinhorin. A. P. ; Blanco, R. F.; Peres R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7005. (b) Martins, M. A. P.; Sinhorin. A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. *Synthesis* **2001**, 1959.
61. Grünanger, P.; Vita-Finzi, P. in Weinszenberger and Taylor. *The Chemistry of Heterocyclic compounds, Isoxazoles, Part 1*, Willey-Interscience, New York, **1991**.

62. (a) Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29. (b) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Lopes, I. S.; Oliveira, M. R.; Drekenner, R. L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 3055.
63. (a) Fagundes, M. B.; Ellenshon, R.; Marques, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 451. (b) Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **1999**, 765.
64. 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.
65. (a) Bonacorso, H. G.; Moraes, T. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *Ark.Org.Chem.* **2008**, *xvi*, 75. (b) Bonacorso, H. G.; Moraes, T. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3677.
66. Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, A. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Quím. Nova* **1994**, *17*, 298.
67. Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Cechinel, C. A.; Sehnem, R. C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 158.
68. Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 24.
69. (a) 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. (b) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Costa, M. B.; Oliveira, M. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1055.
70. a) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Moura, S.; Frizzo, C. P.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 1195. b) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 408.
71. Nenajdenko, V.; Balenkova, E.; Druzhinin, S.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
72. Ferraz, H. M. C.; Perreira, F. L. C. *Quím. Nova* **2004**, *27*, 89.

73. Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Kukhar, V. P. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *69*, 195.
74. Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1557.
75. Gordeev, M. P.; Patel, D. V.; Wu, j.; Gordon, E. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4643.
76. Mellor, J. M.; Andrew, R. J.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7661.
77. Gorbunova, M. G.; Gerus, I. I.; Galushko, S. V.; Kukhar, V. P. *Synthesis* **1991**, 207.
78. Foster, J. E.; Nicholson, J. M.; Butcher, R.; Stabelas, J. P.; Edafiogho, I. O.; Goodwin, A. M.; Henson, M. C.; Smith C. A.; Scott, K. R. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2415
79. a) Vogt, B. R.; U. S. patent 4, 112,098, **1978** (CA 92: 146801). b) Nielsen, F. E.; Pedersen, E. B.; Begtrip, M.; *Liebigs. Ann. Chem.* **1984**, *11*, 1848.
80. Meier, R.; Eur. Patent Appl. EP229, 011, **1987** (CA 107: 198336h).
81. Kohn, E. C.; Liotta, A.; *J. Natl. Cancer. Inst.* **1990**, *82*, 54.
82. Zhuo, J-C. *Magn. Reson. Chem.* **1997**, *35*, 21.
83. Greenhill, J. V. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6*, 277.
84. Elassar, A-Z. A.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8463.
85. Seko, S.; Tani, N. *Tetrahedron lett.* **1998**, *39*, 8117.
86. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E.; Sakaguchi, S.; Narumiya, H.; Morimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6173.
87. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E.; Yamamoto, H.; Morimoto, K.; Okada, K. *Synthesis* **1990**, 195.
88. Zanatta, N.; Squizani, A. M. C.; Fantinel, L.; Nachtigall, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 2409.
89. Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Righi, F. J.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M.s A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1679.
90. Keller, H.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4637.

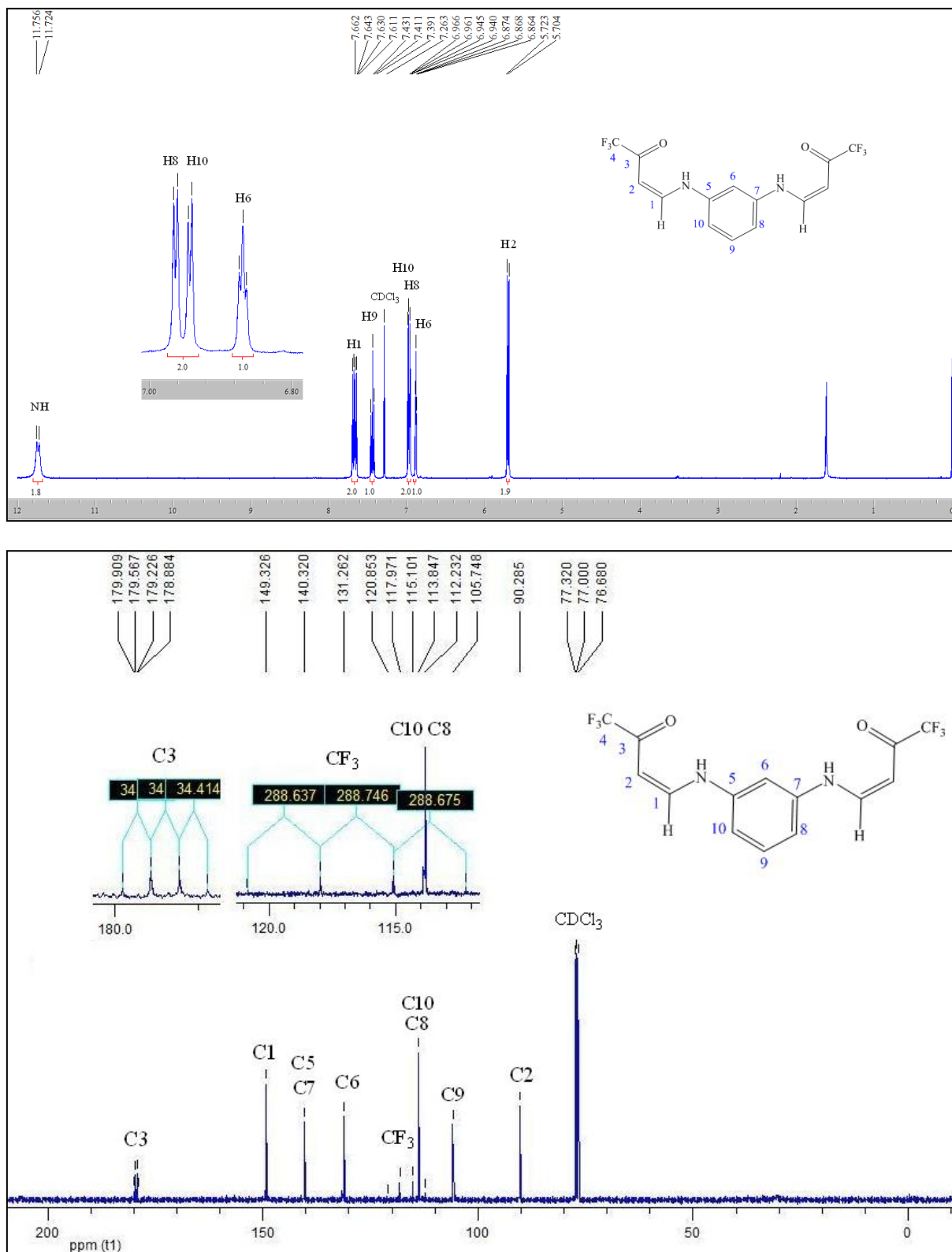


91. Linderman, R. J.; Kirolos, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2689.
92. Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Loehle, W. D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 135.
93. Skraup, Z. H.; Vortmann, G. *Monatsh. Chem.* **1882**, *3*, 572.
94. Molock, F. F. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 681.
95. Liska, K. J. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1177.
96. Graf, G. I.; Hastreiter, D.; da Silva, L. E.; Rebelo, R. A.; Montalbanb, A. G.; McKillop, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9095.
97. Yapi, A-D.; Mustofa, M.; Valentin, A.; Chavignon, O.; Teulade, J-C.; Mallie, M.; Chapat, J-P.; Blache, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1886.
98. Bethke, J.; Margaretha, P. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 544.
99. Hein, D. W.; Alheim, R. J.; Leavitt, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 427.
100. Popp, F. D.; McEwen, W. E. *Chem. Rev.* **1958**, *58* (2), 321.
101. Molock, E. B.; Searby, R.; Sushitzky, H. *J. Chem. Soc.* **1970**, 829.
102. So, Y-H; Heeschen, J. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3552.
103. Eller, G. A.; Wimmer, V.; Holzer, W. *Chem. Heterocycl. Compds.* **2007**, *43*, 1060.
104. Molock, F. F.; Boykin, D. W.; *Organic Magnetic Resonance* **1982**, *20*, 16.
105. Baudoin, O.; Teulade-Fichou, M-P.; Vigneron, J-P.; Lehn, J-M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5458.
106. Prado, S., Michel, S.; Tillequin, F.; Koch, M.; Pfeiffer, B.; Pierré, A.; Léonce, S.; Colson, P.; Baldeyrou, B.; Lansiaux, A.; Bailly, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 3943.
107. Panda, K.; Siddiqui, I.; Mahata, P. K.; Junjappa, H. *Synlett* **2004**, 449.
108. Riedel, D.; Feindt, A.; Pulst, M. *J. Prakt. Chem.* **1995**, *337*, 34.

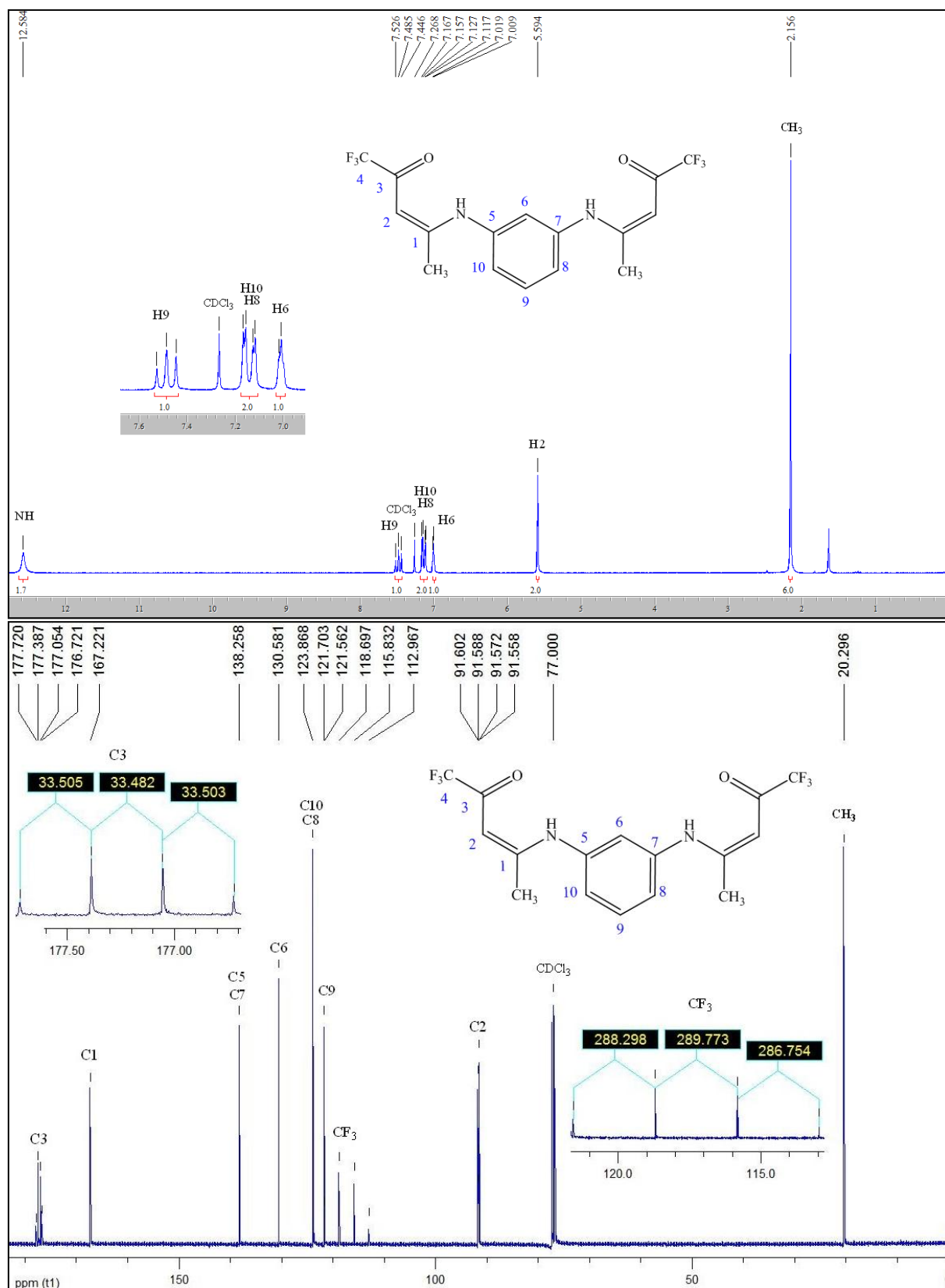
109. Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Edition, Ed. Pergamon Press: New York, **1996**.
110. Bruker (2004). APEX2 (Versão 1.0.22), COSMO (Versão 1.48), SAINT (Versão 7.06<sup>a</sup>) e SADABS (Versão 2.10). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
111. Sheldrick, G. M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, **1997**.
112. Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.

**7 ANEXO I**

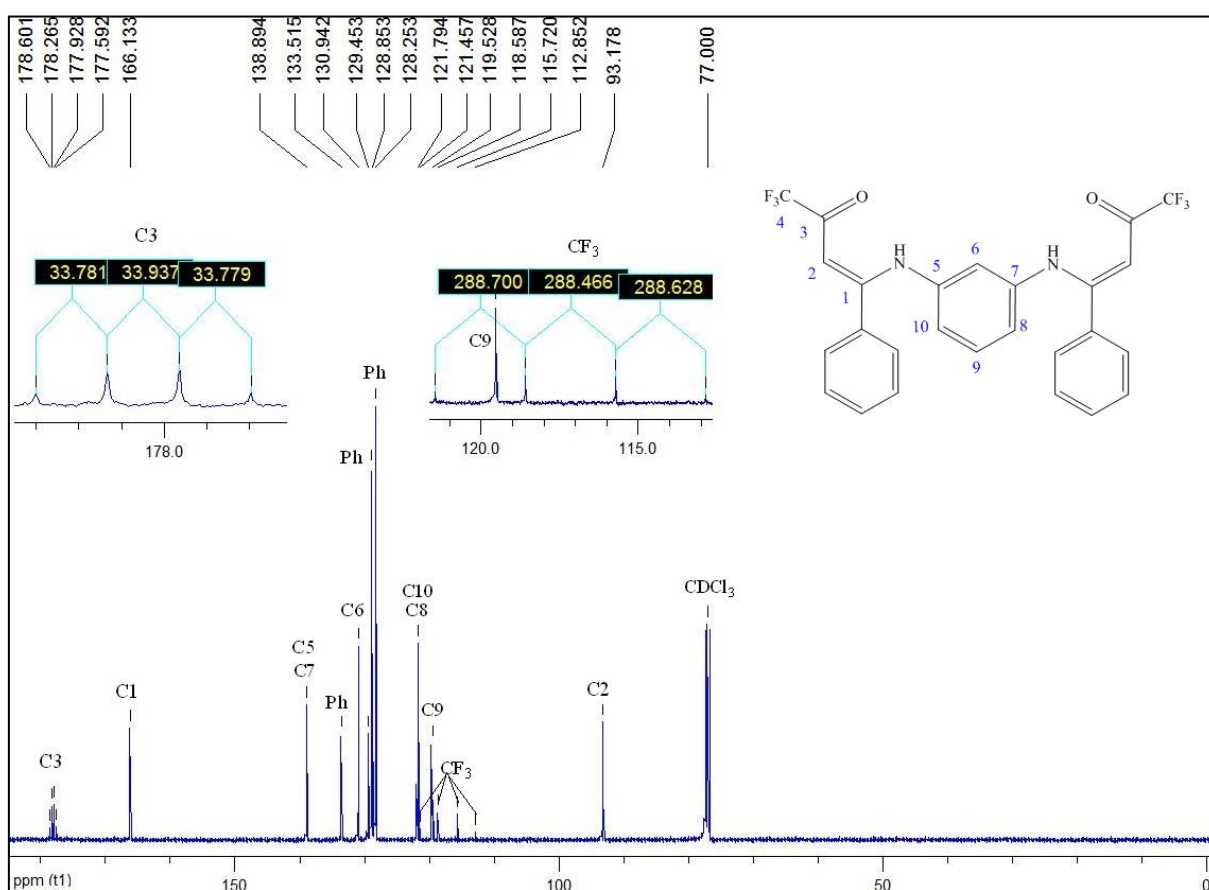
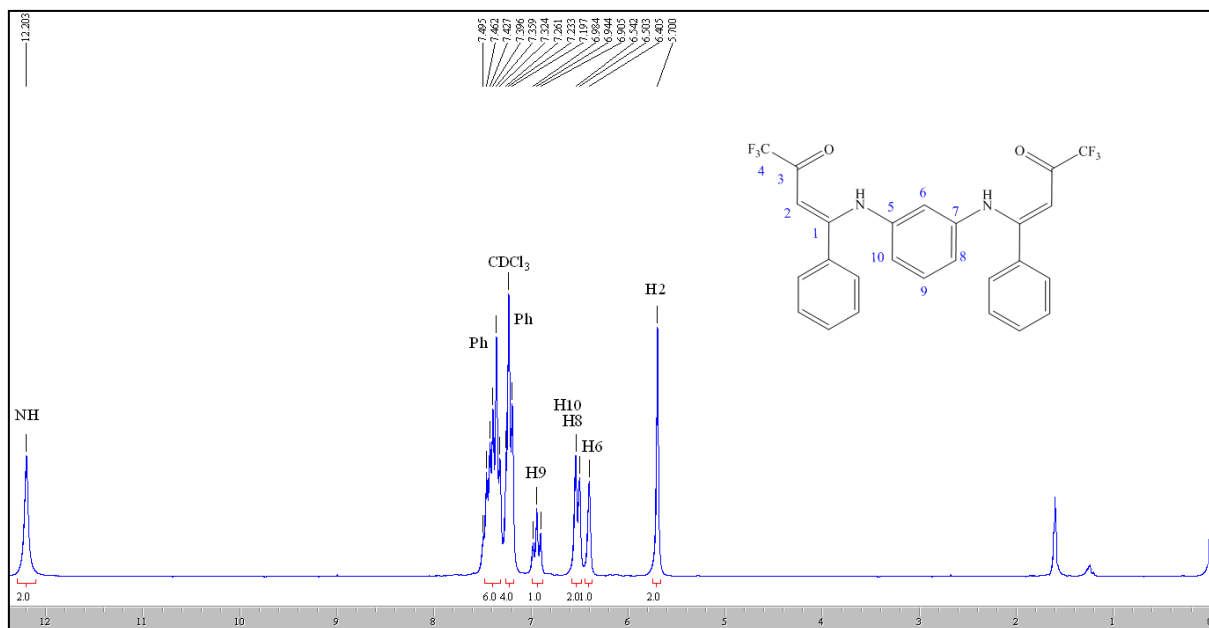
**Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos obtidos e citados na dissertação**



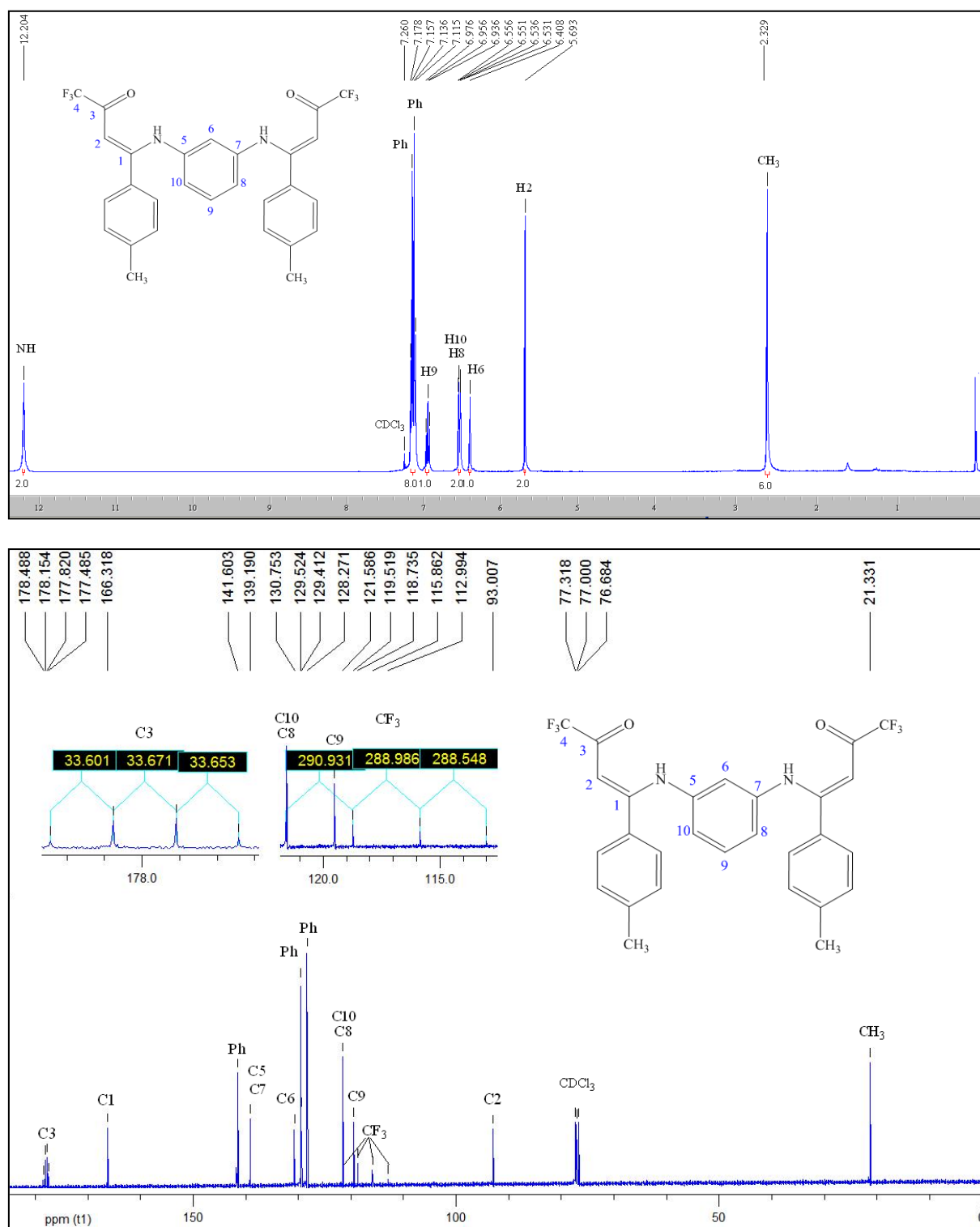
**Figura 28-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz de *(Z,Z)*-*N,N'*-bis[4,4,4-trifluoro-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2a**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .



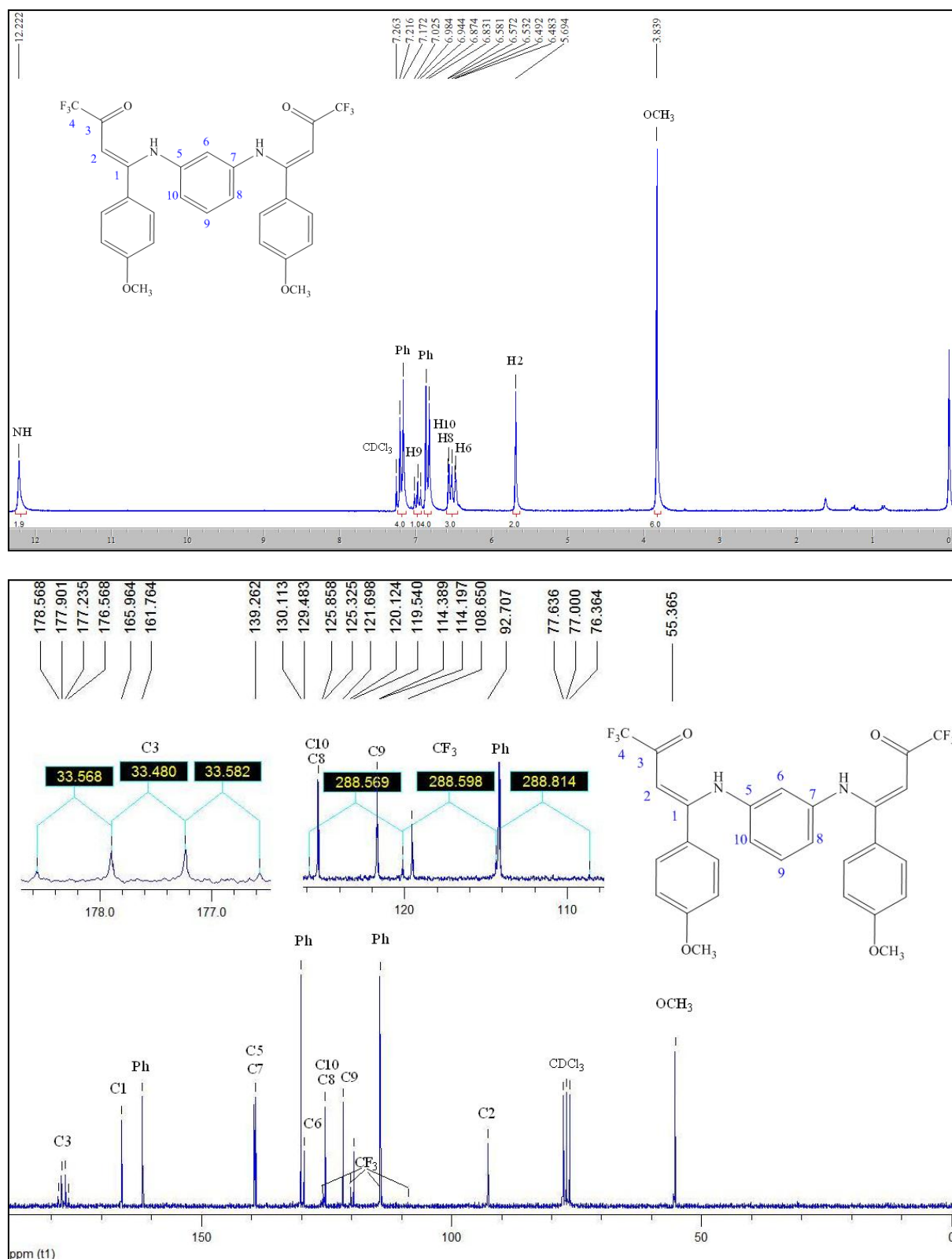
**Figura 29** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz de *(Z,Z)*-*N,N'*-bis[5,5,5-trifluoro-4-oxo-2-penten-2-il]1,3-fenilenodiamina (**2b**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .



**Figura 30** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz de (Z,Z)-N,N'-bis[1-phenil-4,4,4-triflúor-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2c**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .

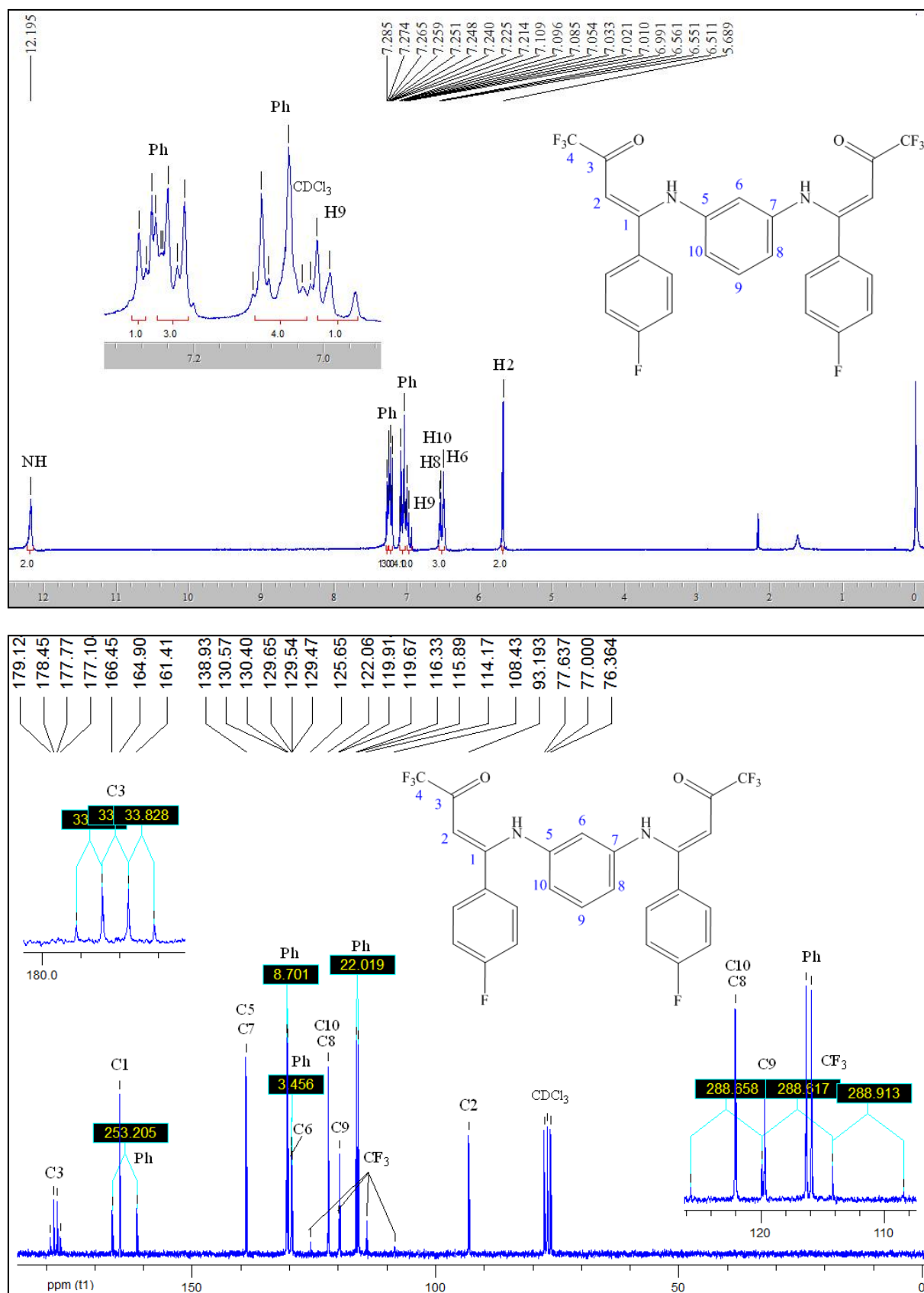


**Figura 31** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz de *(Z,Z)*-*N,N'*-bis[4,4,4-trifluoro-1-(4-metilfenil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2d**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .

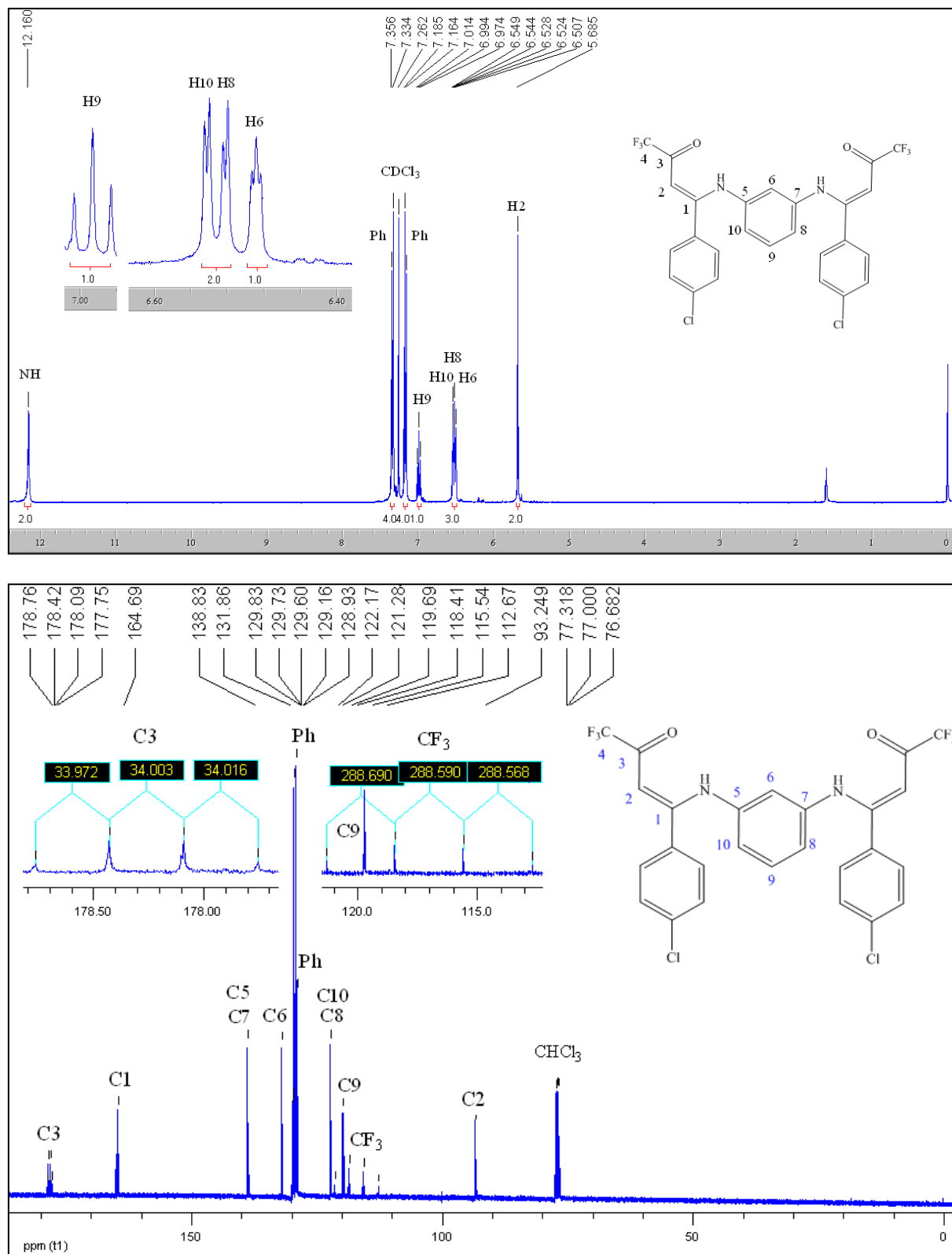


**Figura 32** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz de *(Z,Z)*-*N,N'*-bis[4,4,4-trifluoro-1-(4-metoxifenil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2e**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .

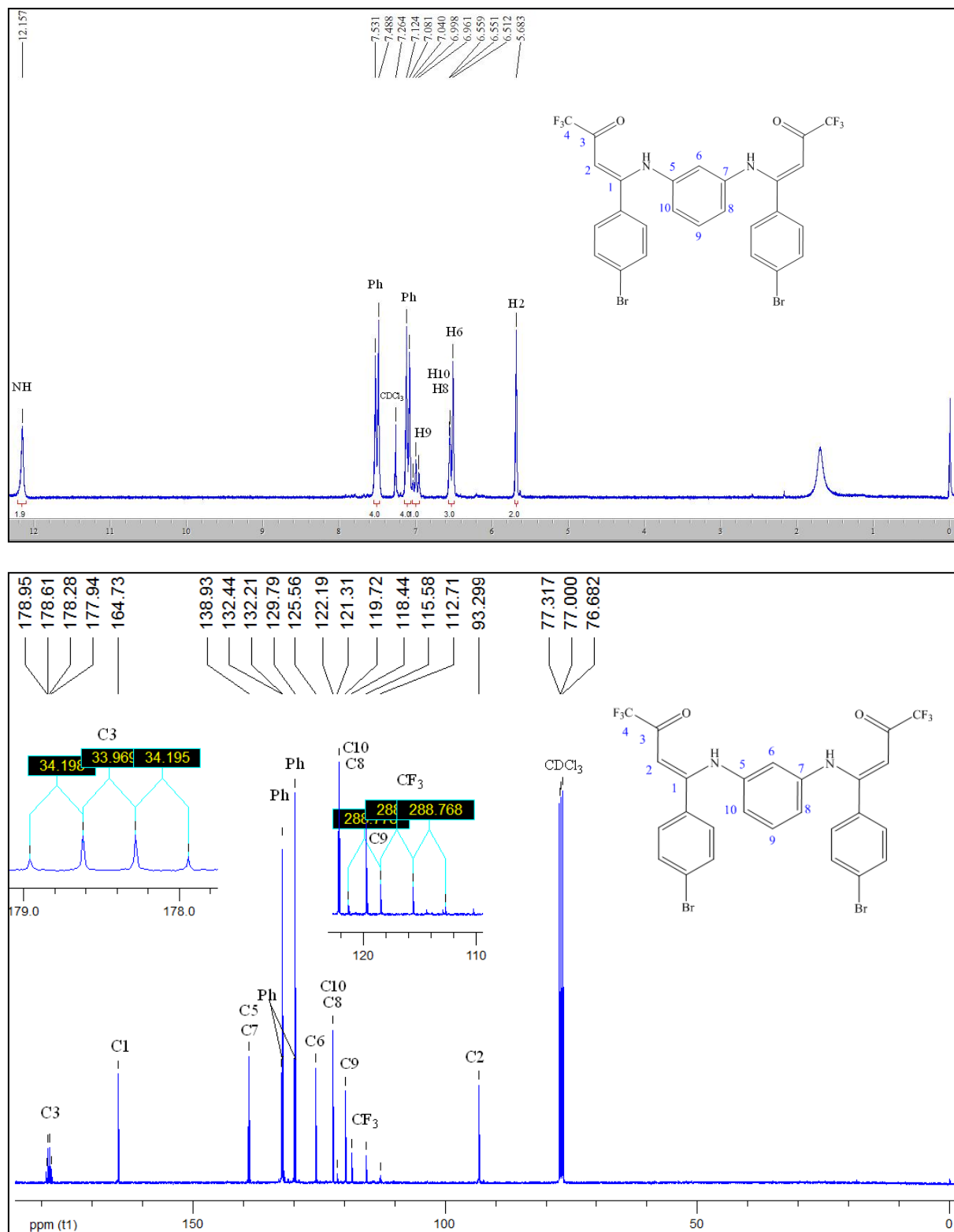




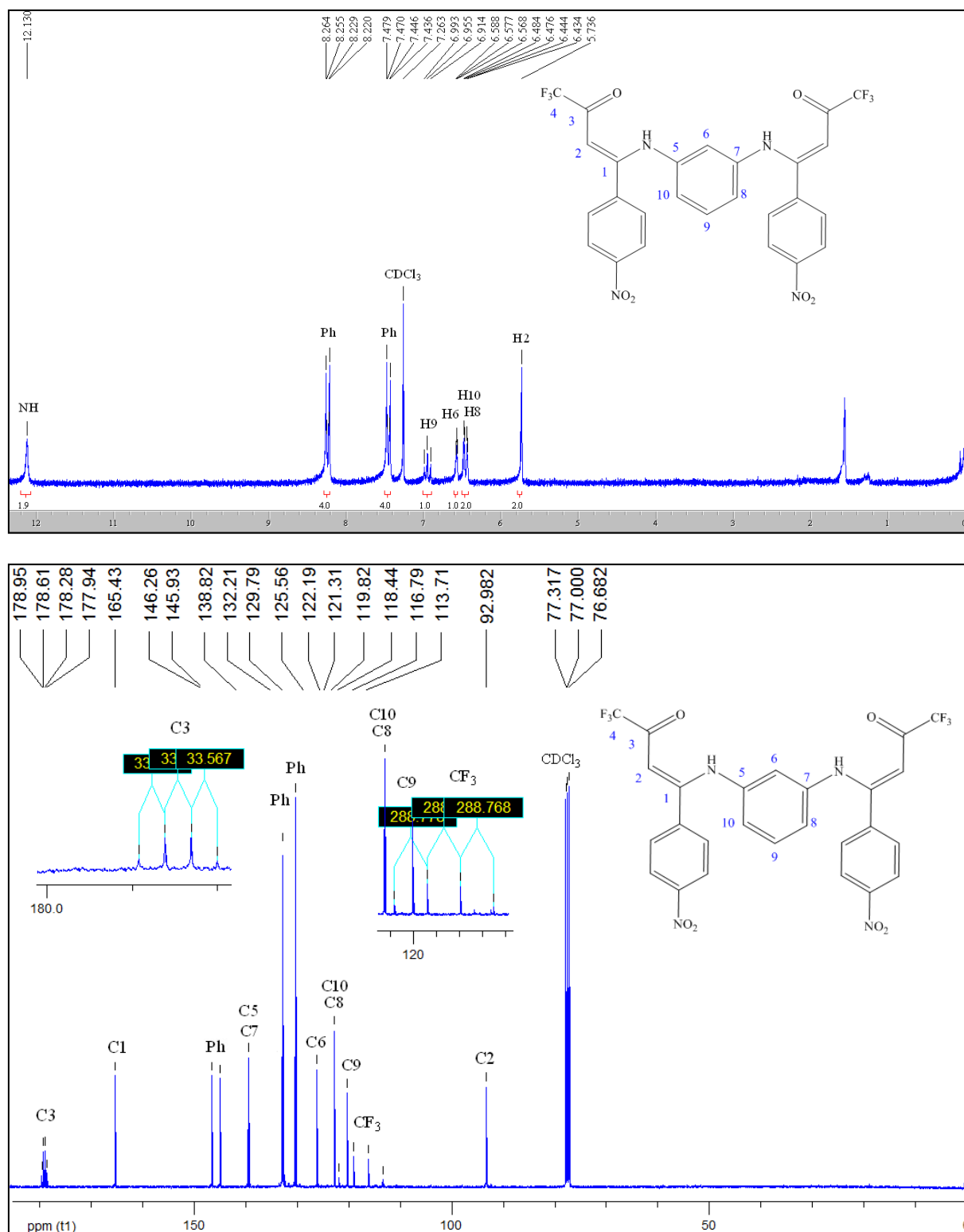
**Figura 33** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz de *(Z,Z)*-*N,N'*-bis[4,4,4-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2f**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .



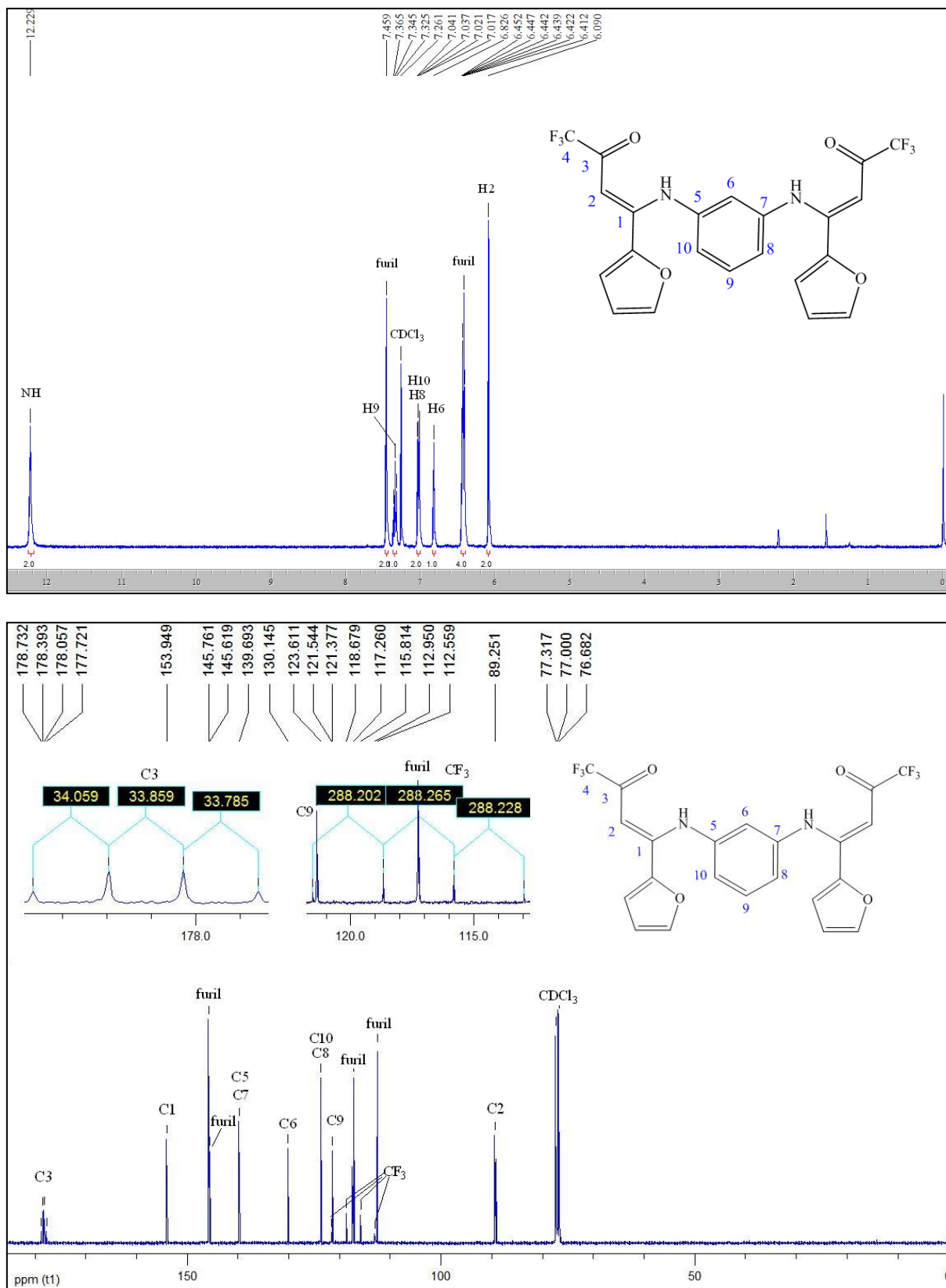
**Figura 34** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz de *(Z,Z)*-*N,N'*-bis[1-(4-clorofenil)-4,4,4-triflúor-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2g**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .



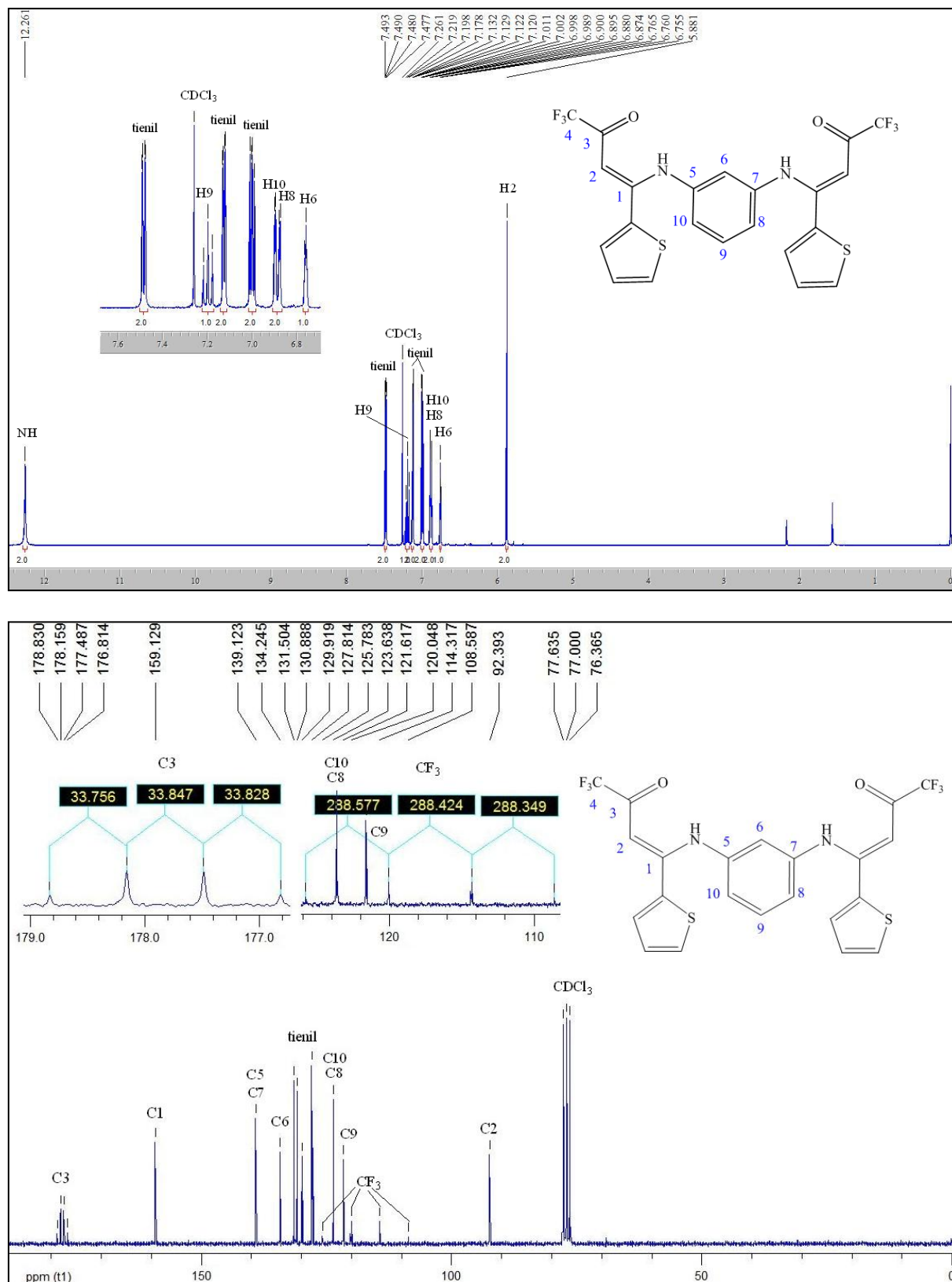
**Figura 35** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz de (Z,Z)-N,N'-bis[1-(4-bromofenil)-4,4,4-trifluor-3-oxo-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2h**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .



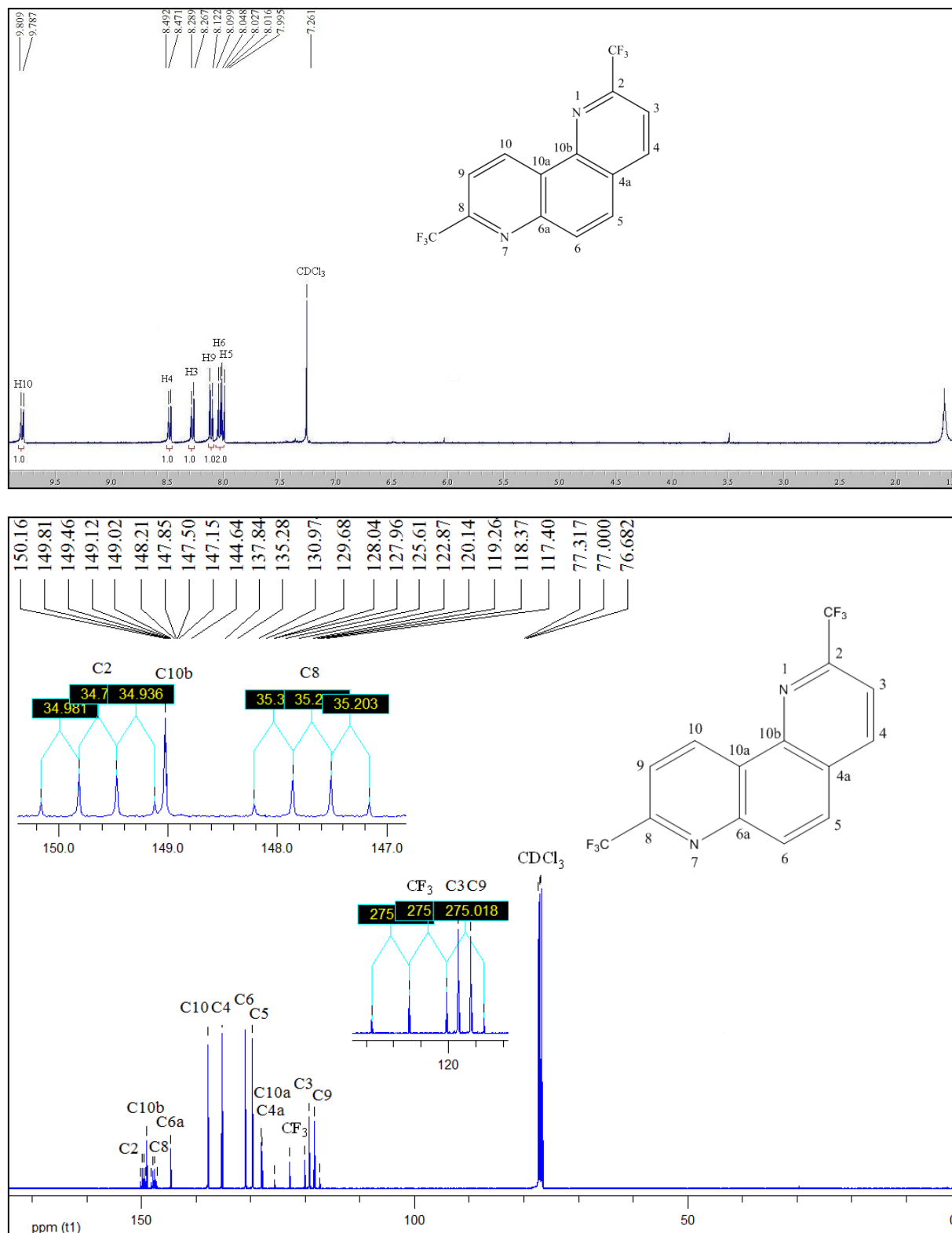
**Figura 36** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz de *(Z,Z)*-*N,N'*-bis[4,4,4-trifluor-1-(4-nitrofenil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2i**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .



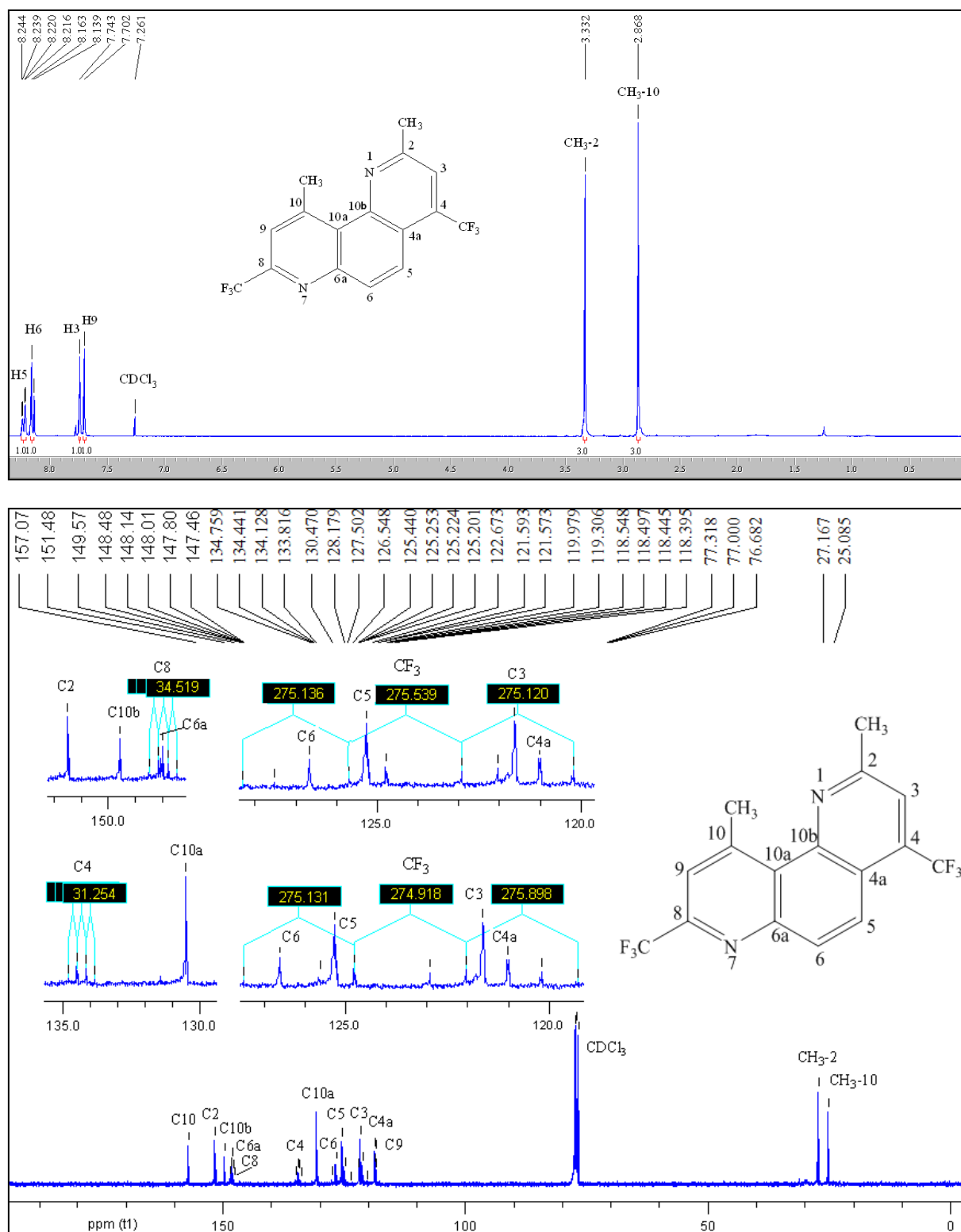
**Figura 37** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz de *(Z,Z)*-*N,N'*-bis[4,4,4-trifluoro-1-(2-furil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2j**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .



**Figura 38** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz de *(Z,Z)*-*N,N'*-bis[4,4,4-trifluoro-1-(2-tienil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2k**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .

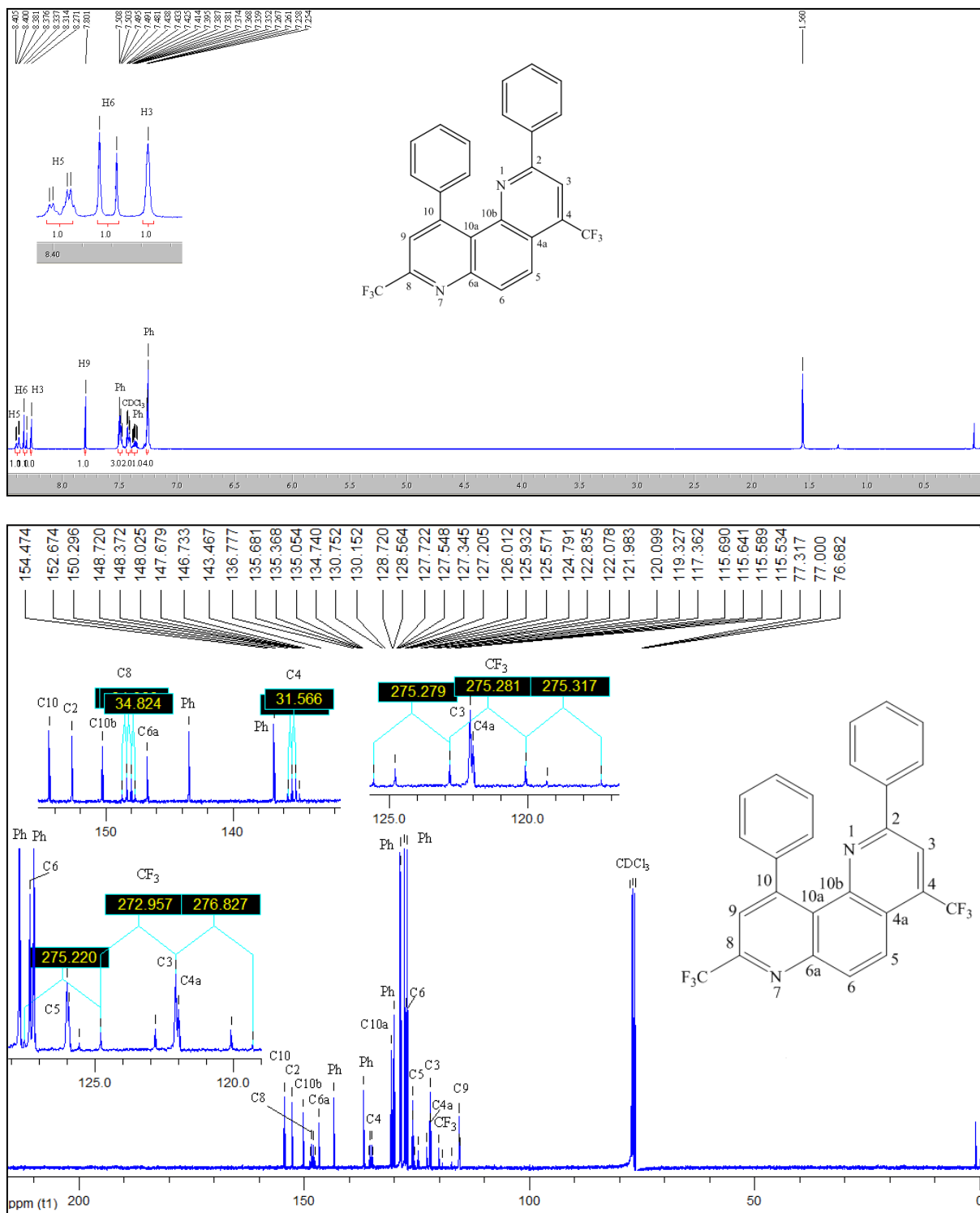


**Figura 39** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz de 2,8-bis(trifluorometil)-1,7-fenantrolina (**3a**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .

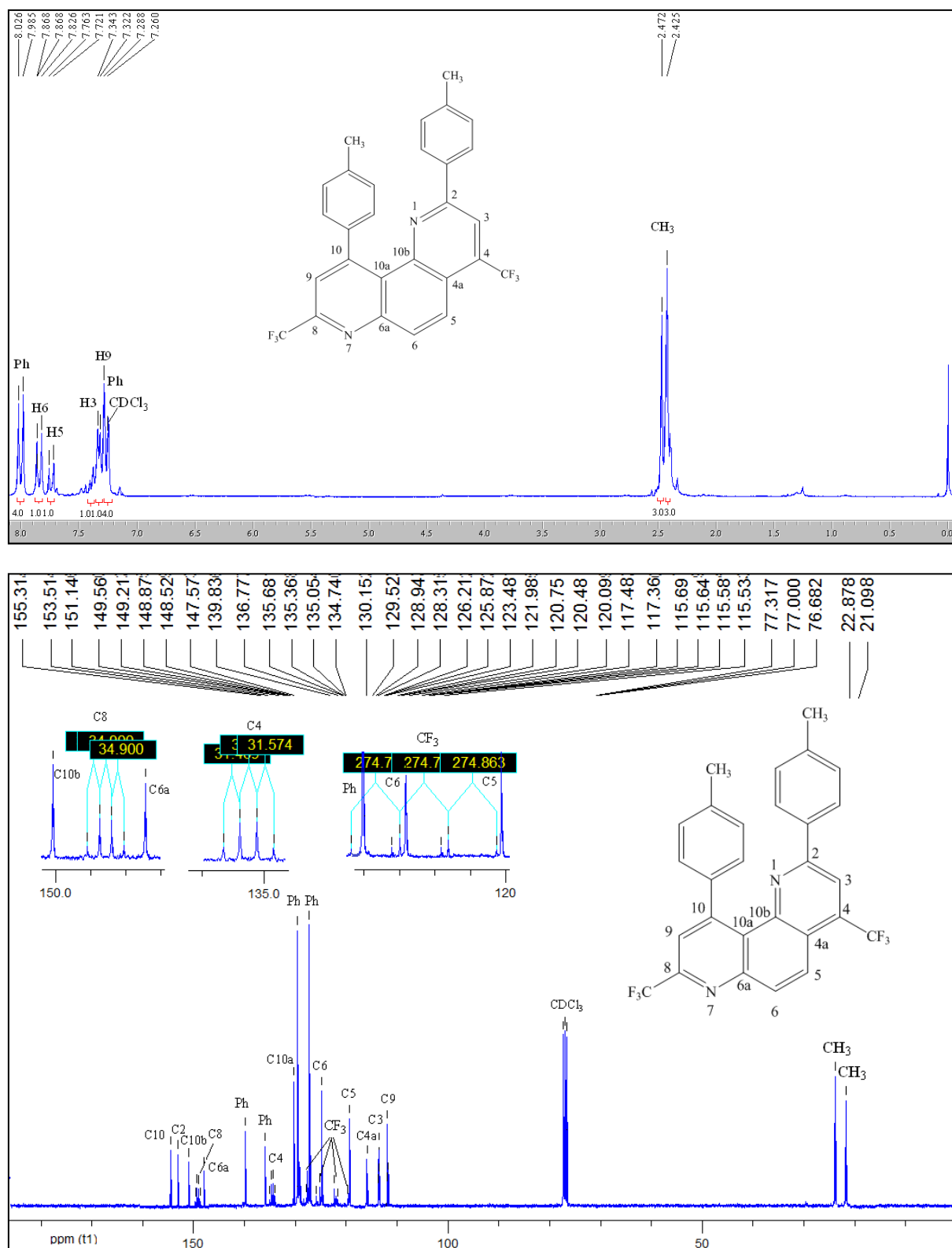


**Figura 40** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz de 4,8-bis(trifluorometil)- 2,10-dimetil-1,7-fenantrolina (**3b**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .

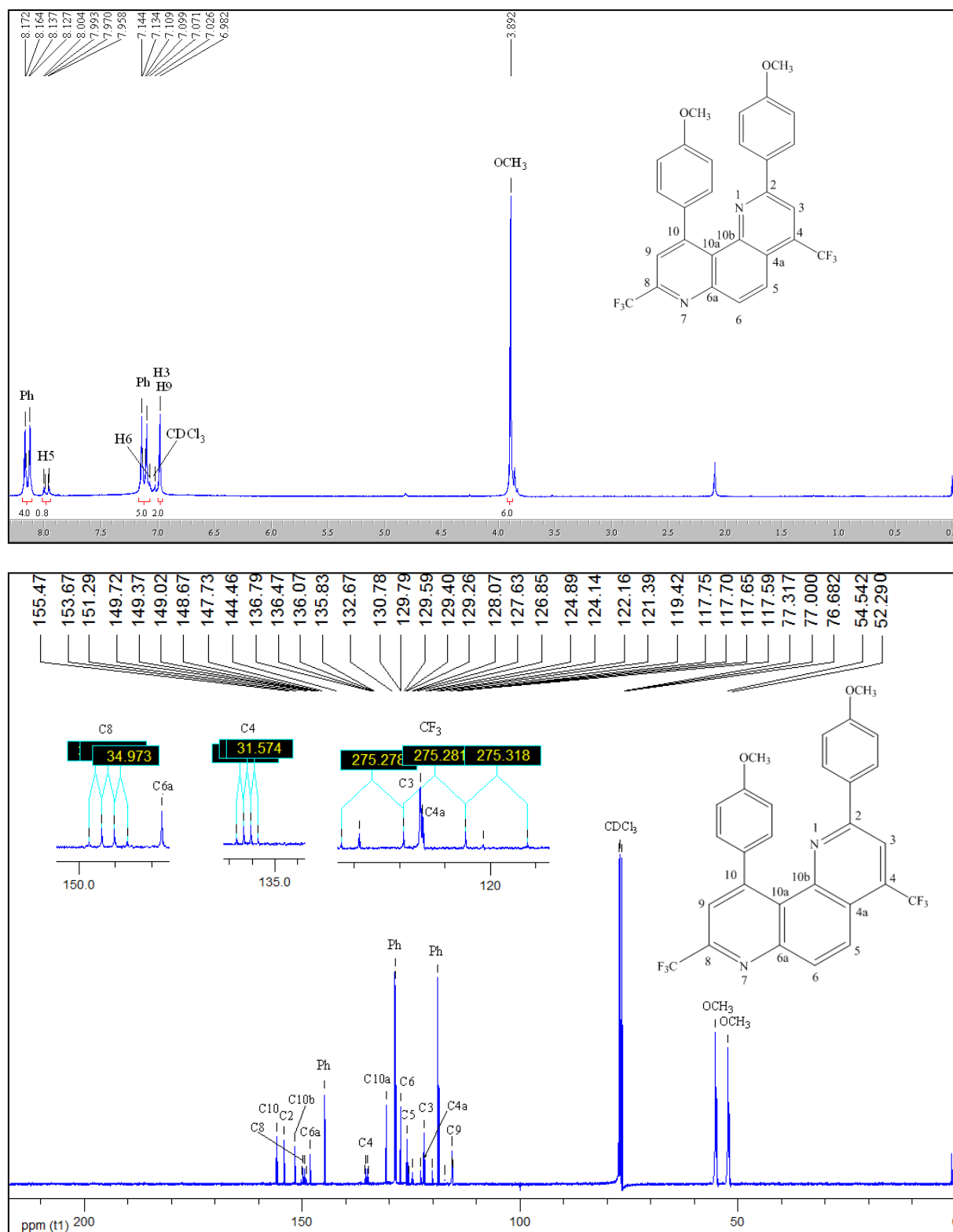




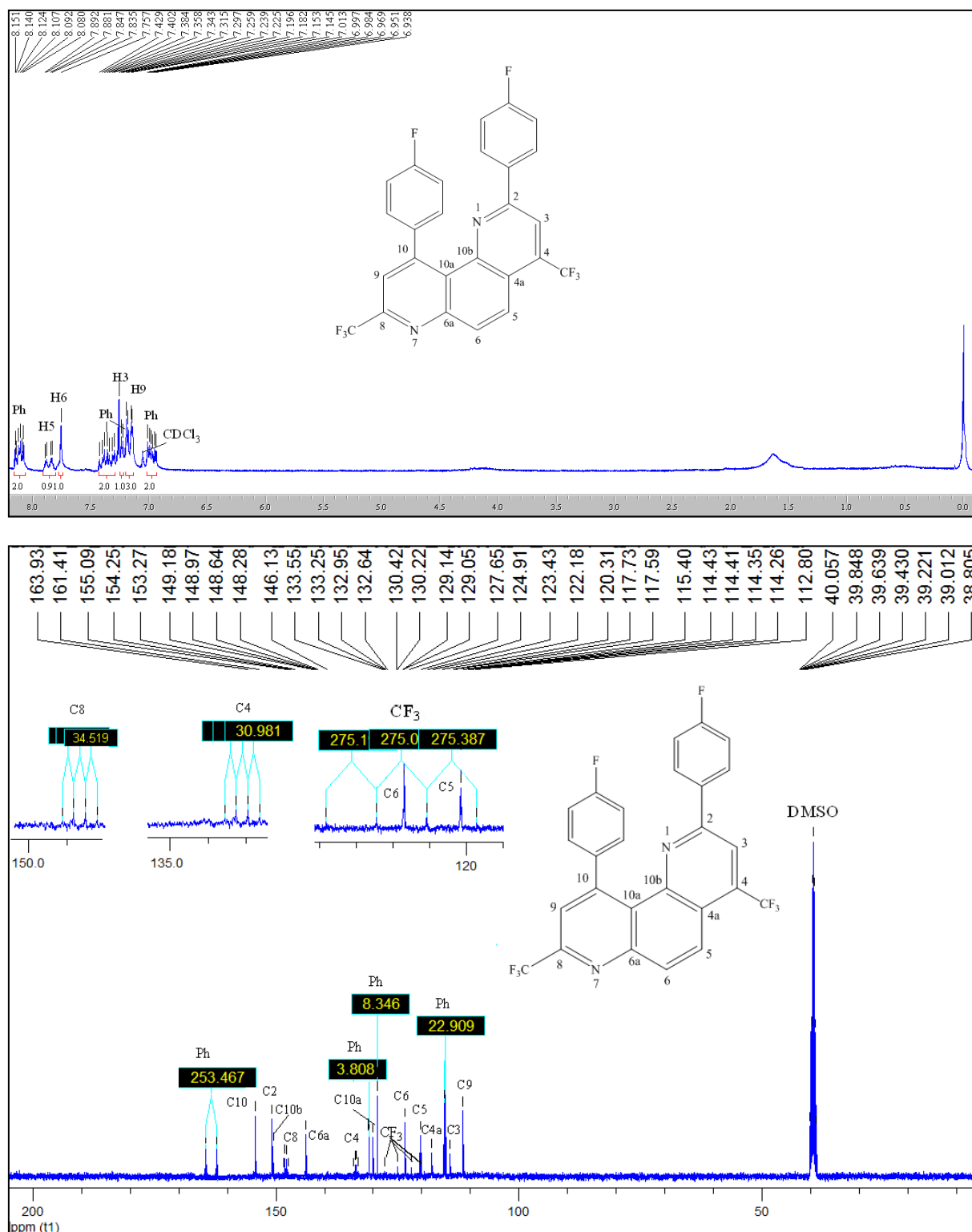
**Figura 41** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz de 2,10-difenil-4,8-bis(trifluorometil)-1,7-fenantrolina (**3c**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .



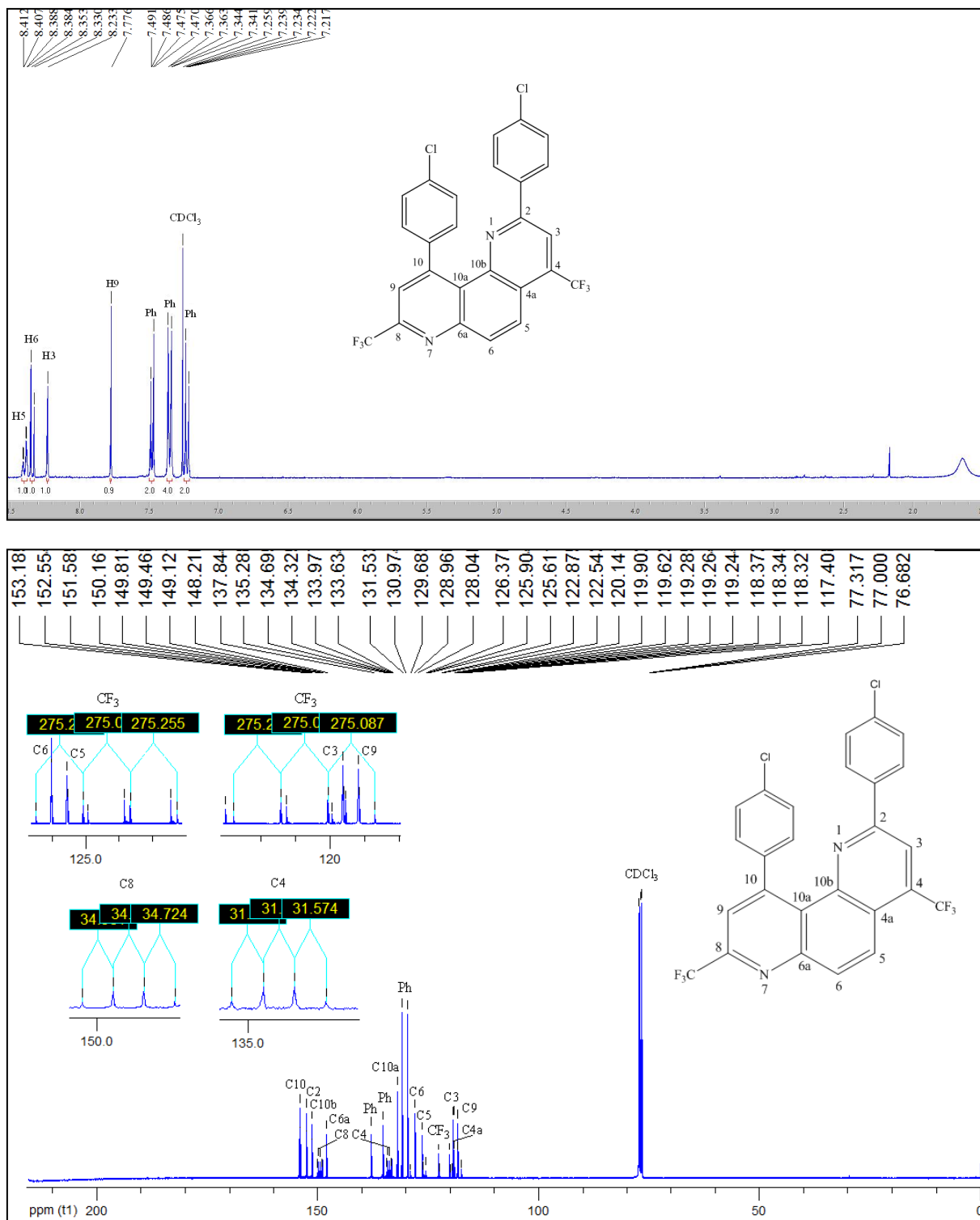
**Figura 42** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz de 4,8-bis(trifluorometil)-2,10-di(4-metilfenil)-1,7-fenantrolina (**3d**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .



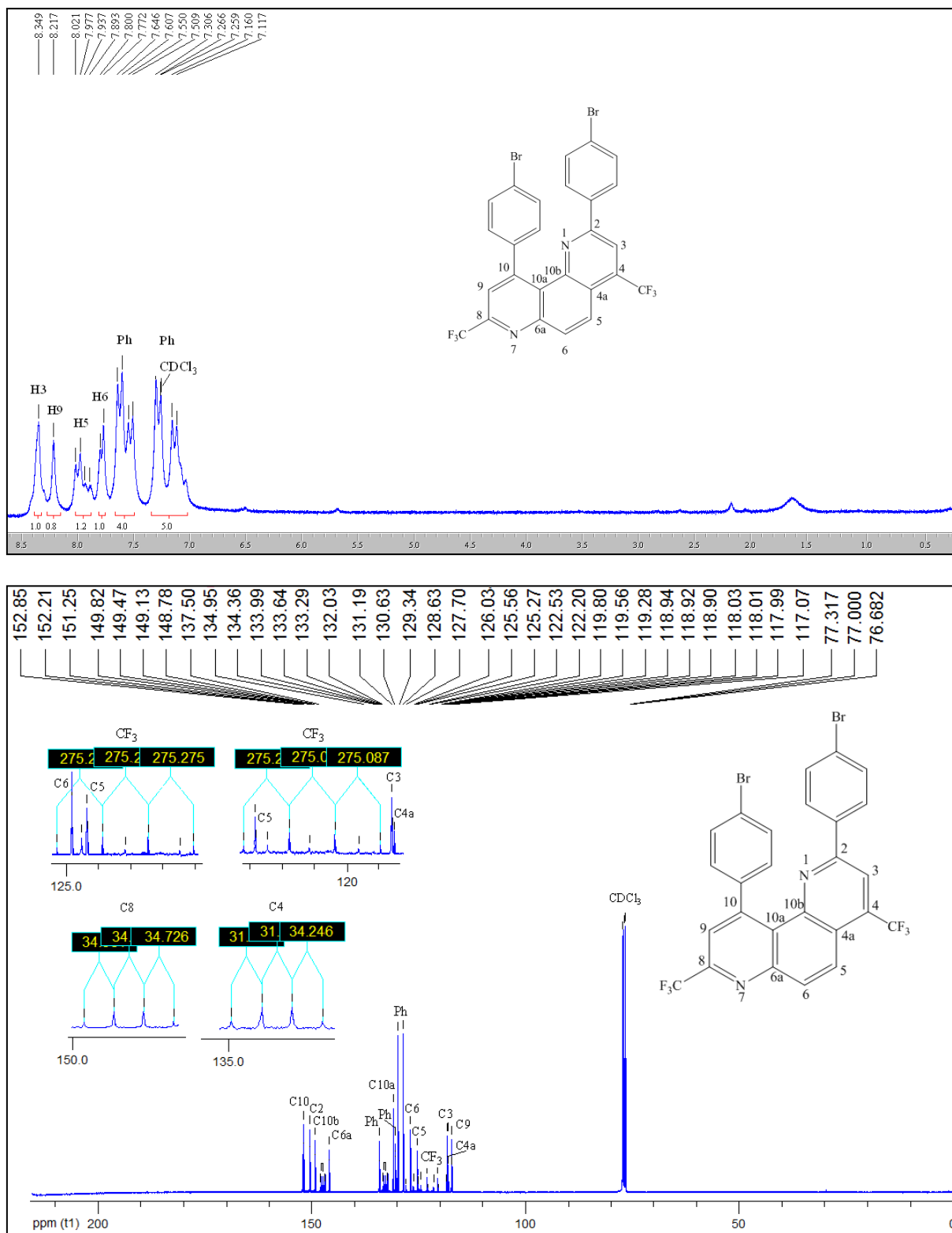
**Figura 43** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz de 4,8-bis(trifluorometil)-2,10-di(4-metoxifenil)-1,7-fenantrolina (**3e**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .



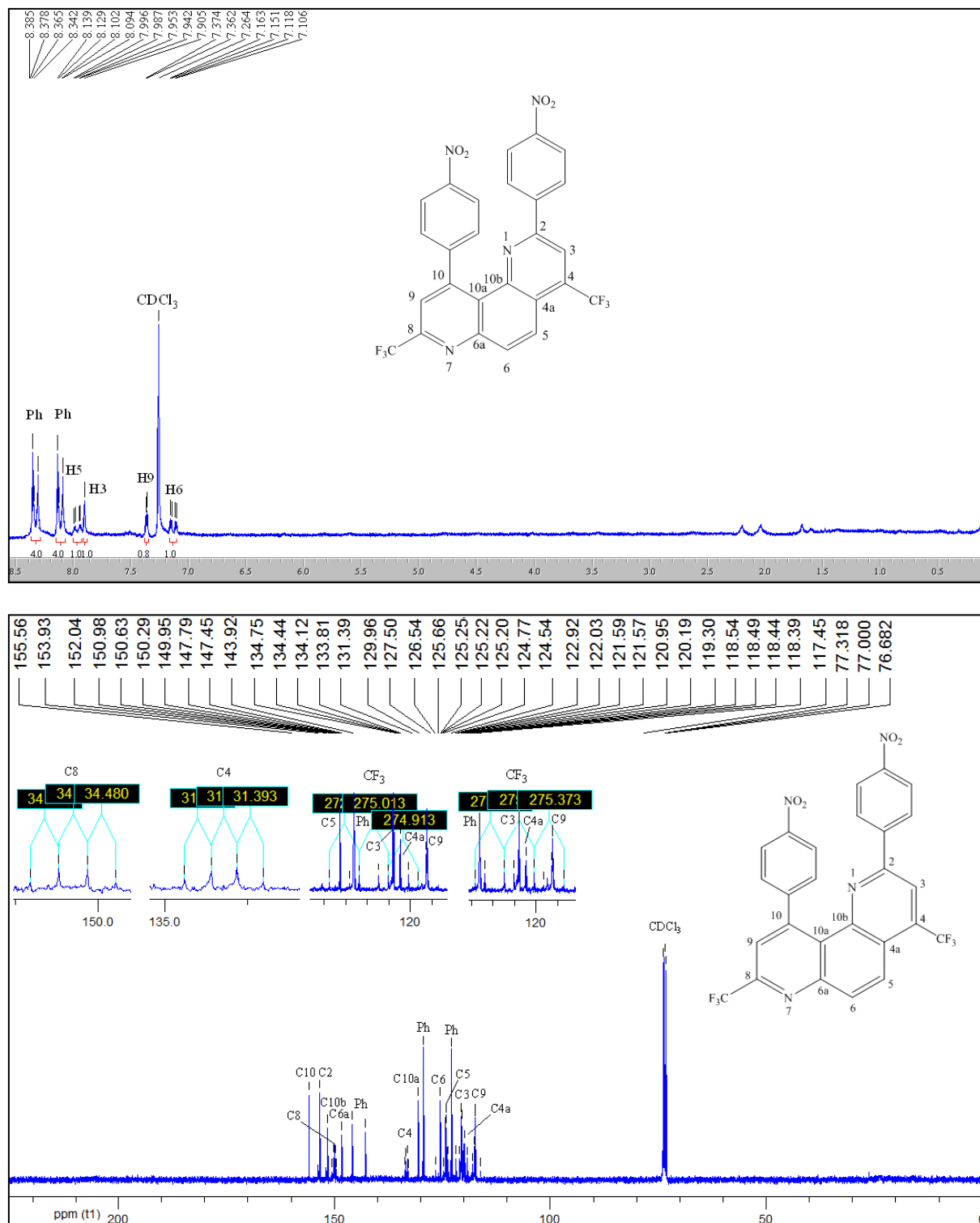
**Figura 44** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H à 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} à 100,61 MHz de 2,10-di(4-fluorfenil)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina (**3f**), registrado em clorofórmio-*d*<sub>1</sub>.



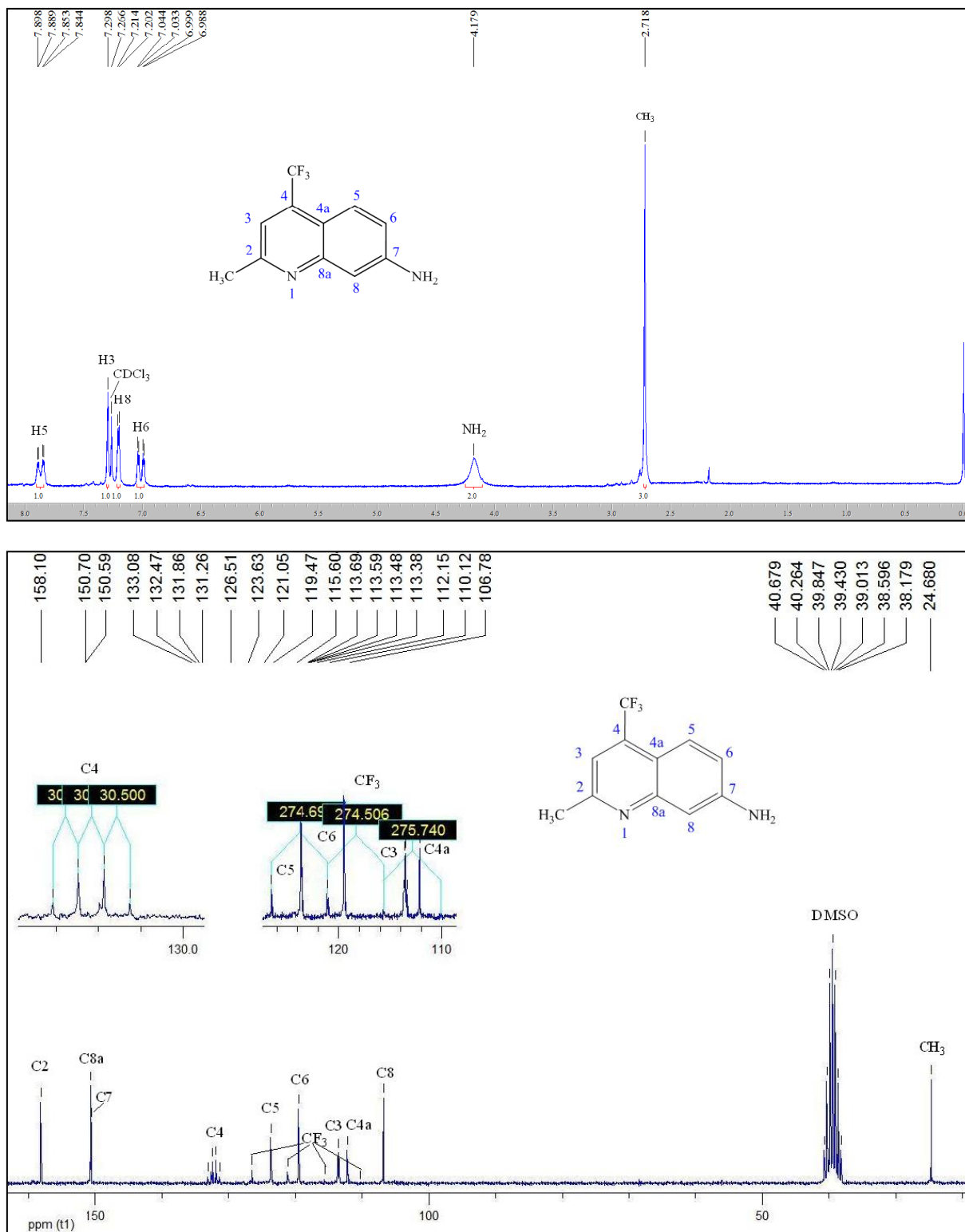
**Figura 45** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz de 2,10-di(4-clorofenil)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina (**3g**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .



**Figura 46** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H à 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} à 100,61 MHz de 2,10-di(4-bromofenil)-4,8-bis(trifluorometil)-1,7-fenantrolina (**3h**), registrado em clorofórmio-*d*<sub>1</sub>.

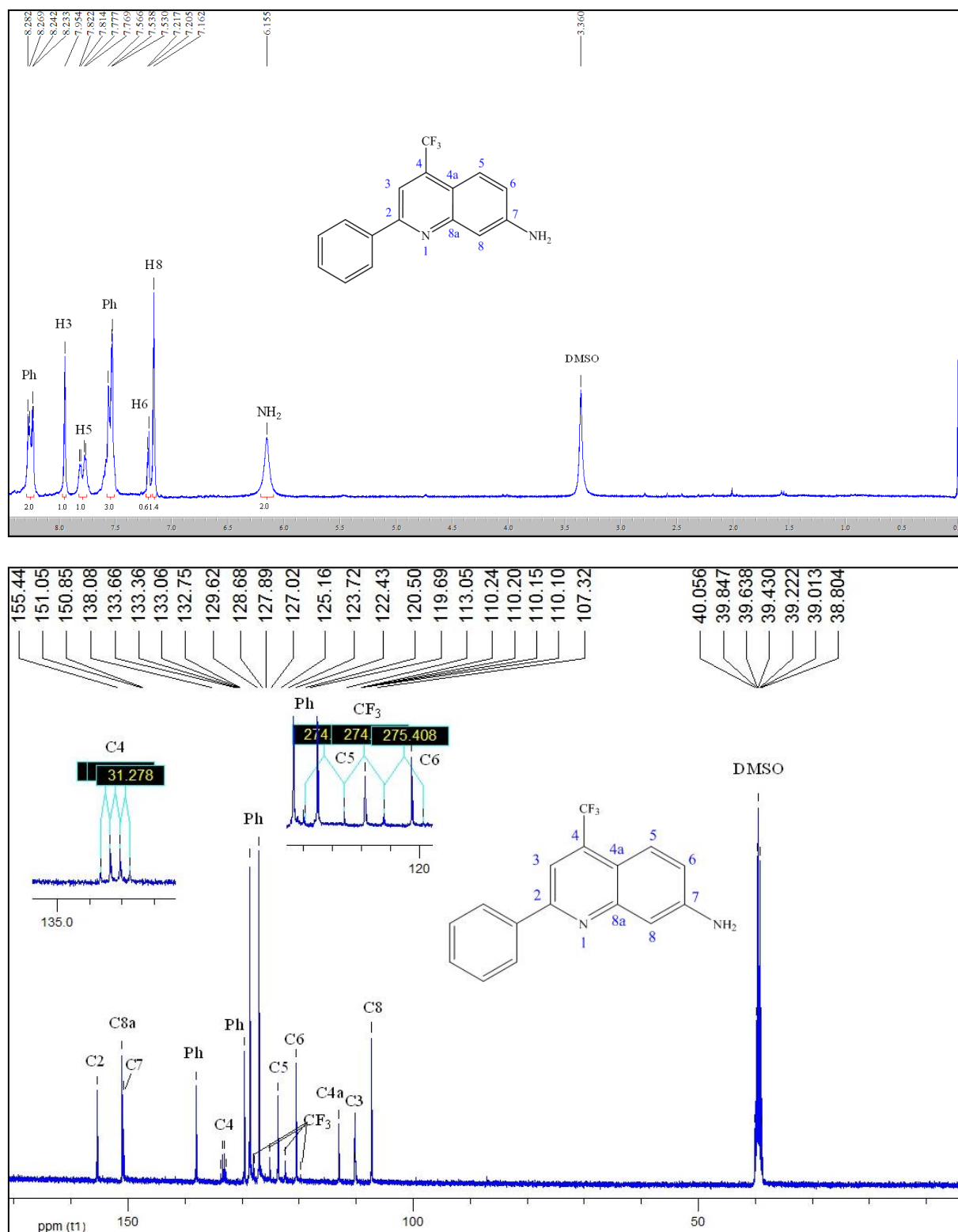


**Figura 47** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz de 4,8-bis(trifluorometil)-2,10-di(4-nitrofenil)-1,7-fenantrolina (**3i**), registrado em clorofórmio- $d_1$ .

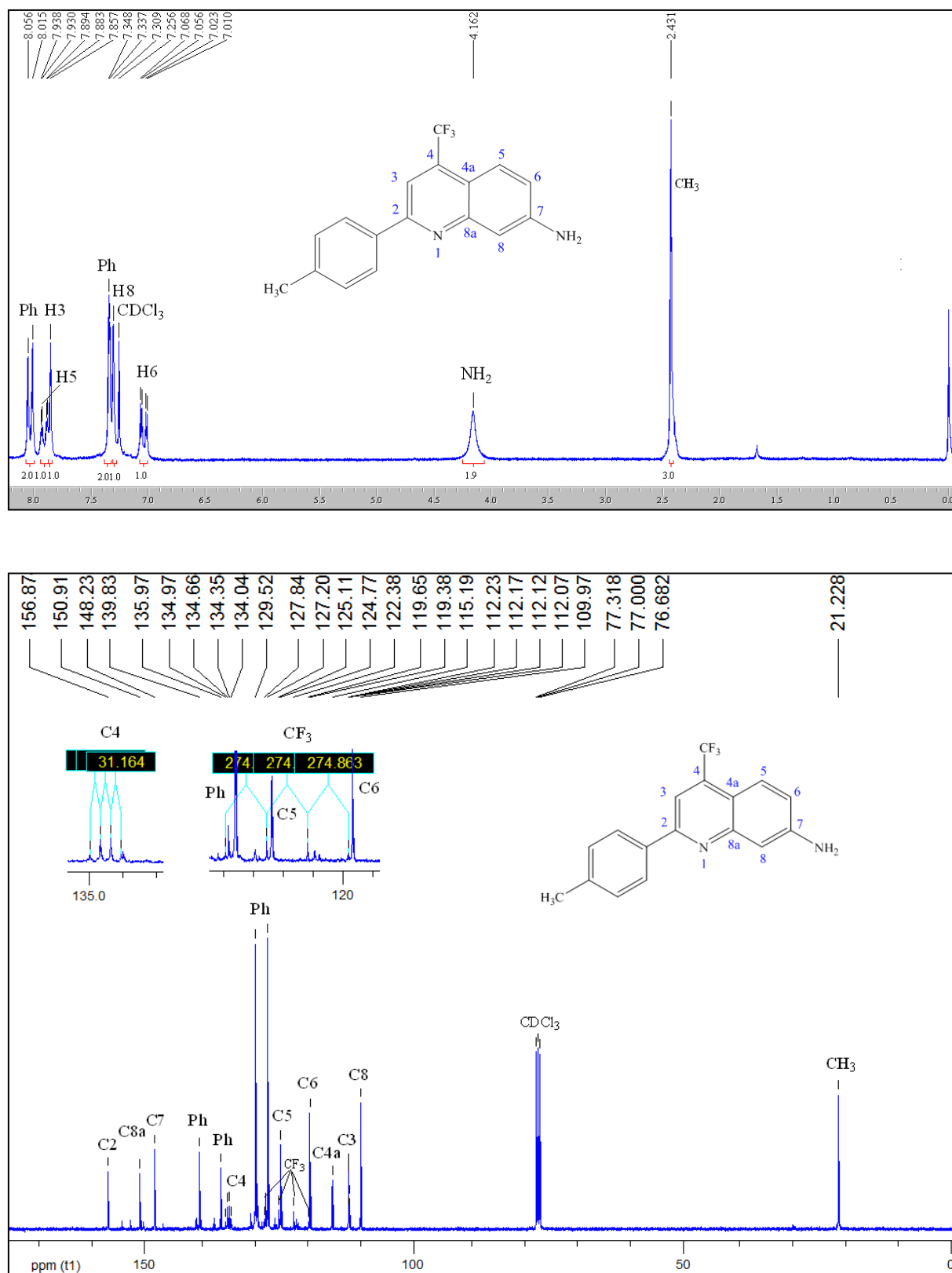


**Figura 48** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H à 200,13 MHz, registrado em clorofórmio-*d*<sub>6</sub>, e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} à 100,61 MHz de 4-trifluormetil-2-(metil)-7-aminoquinolina (**4b**), registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

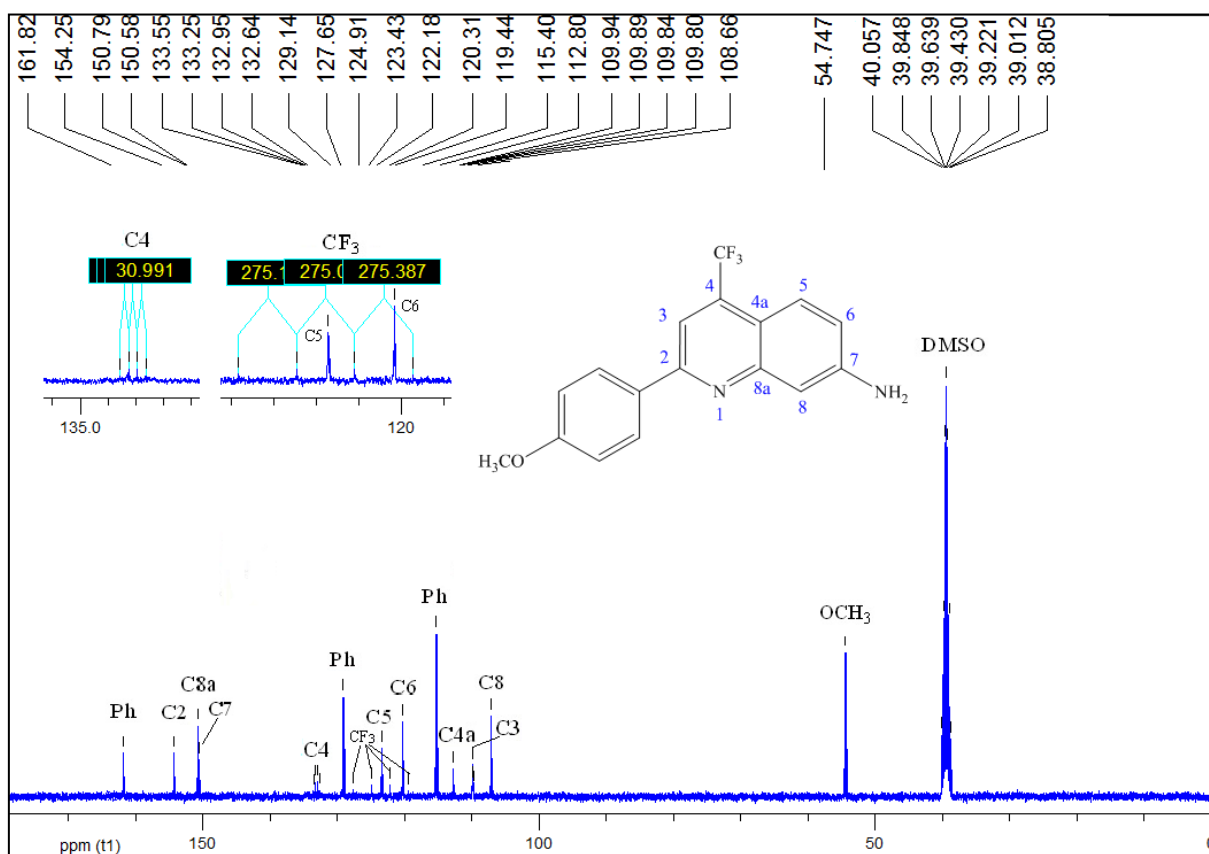
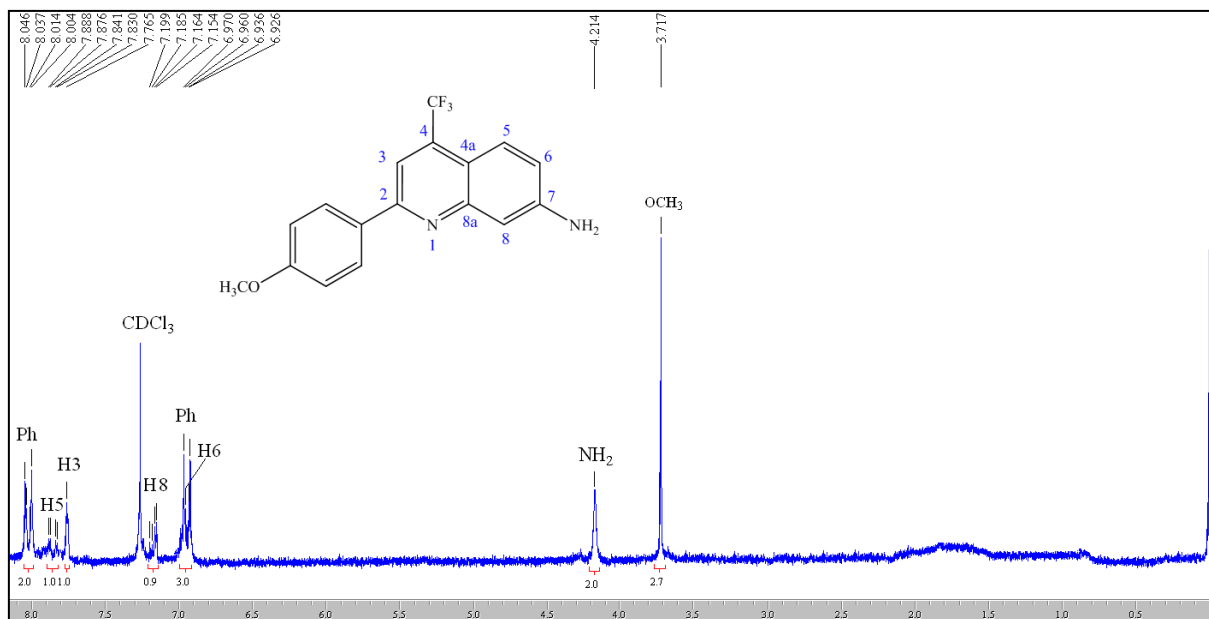




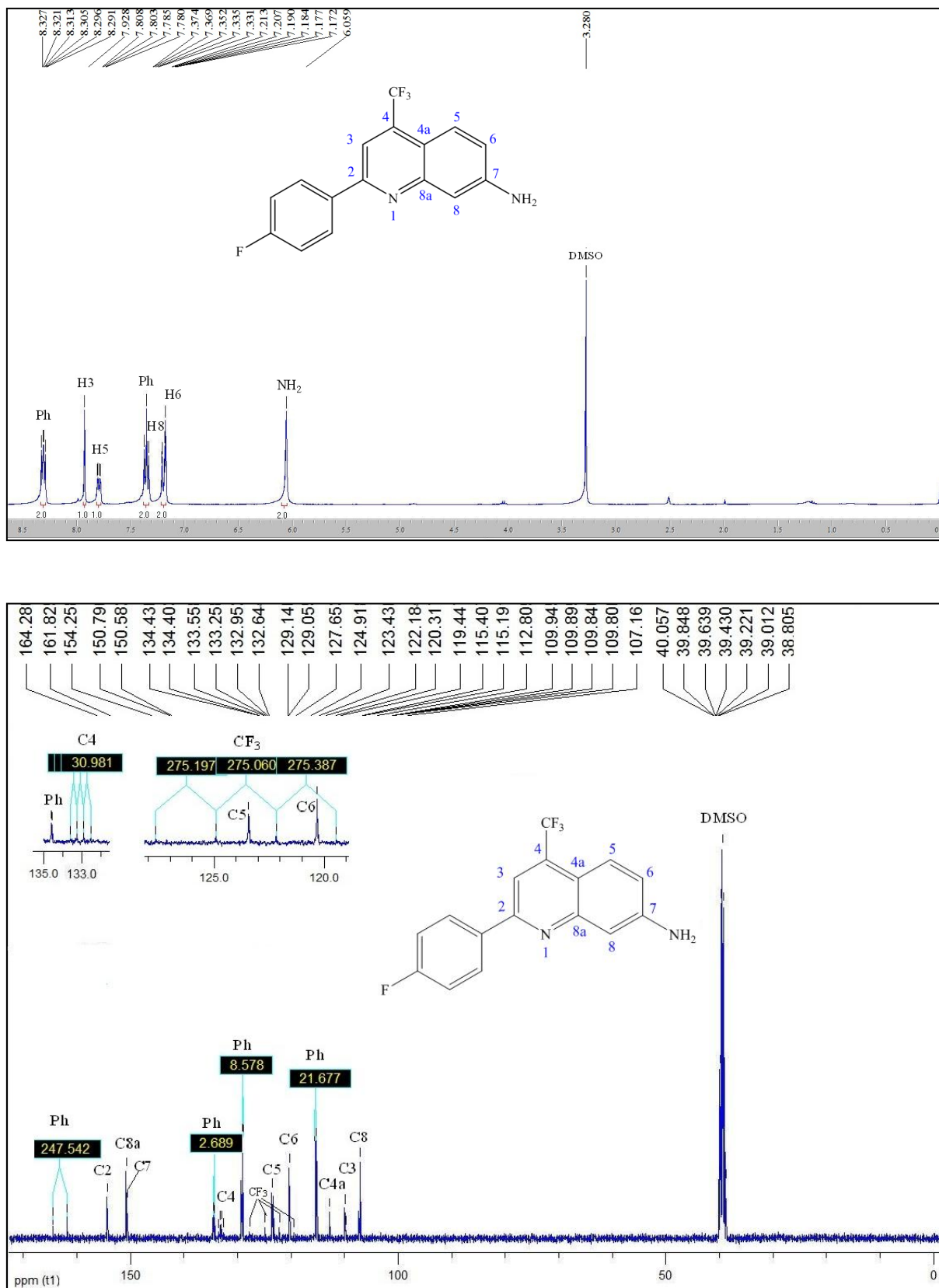
**Figura 49** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz de 2-(fenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina (**4c**), registrado em  $\text{DMSO}-d_6$ .



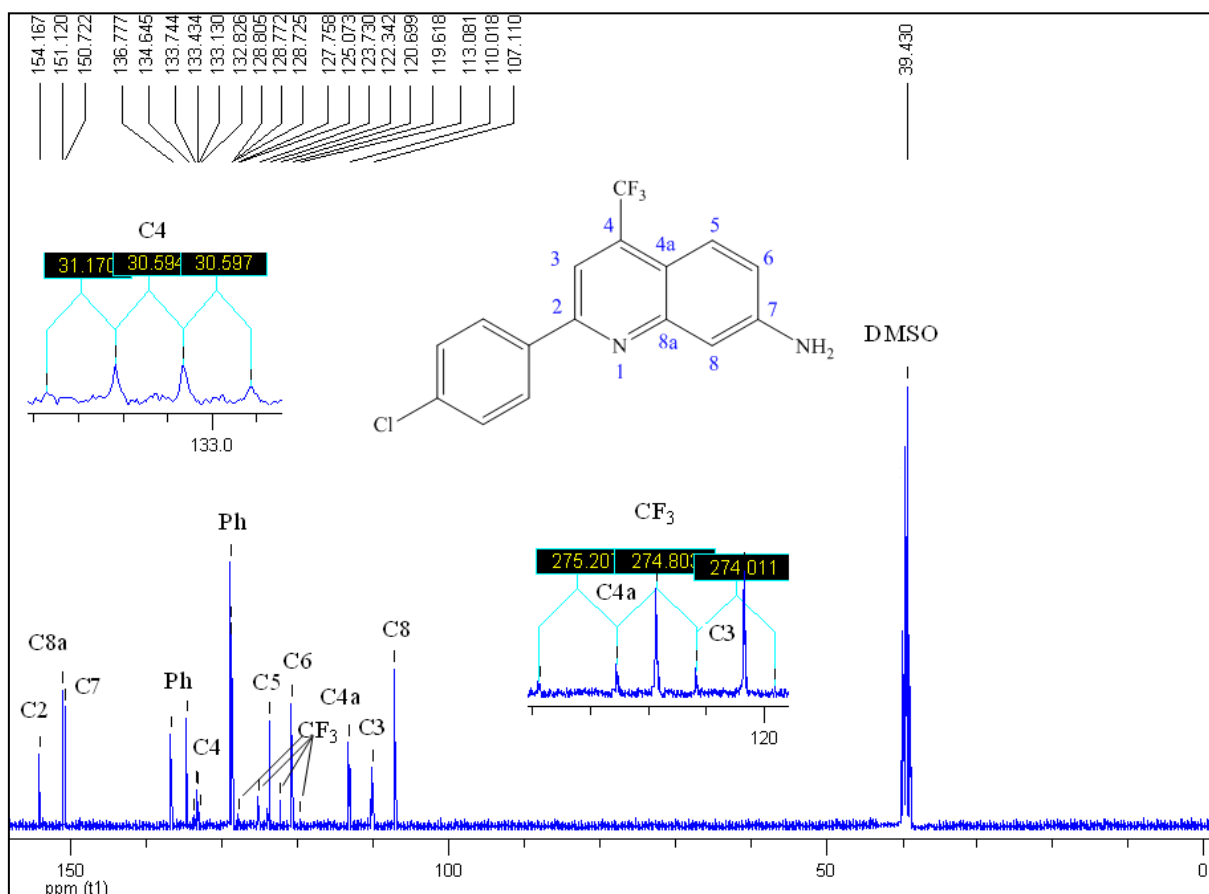
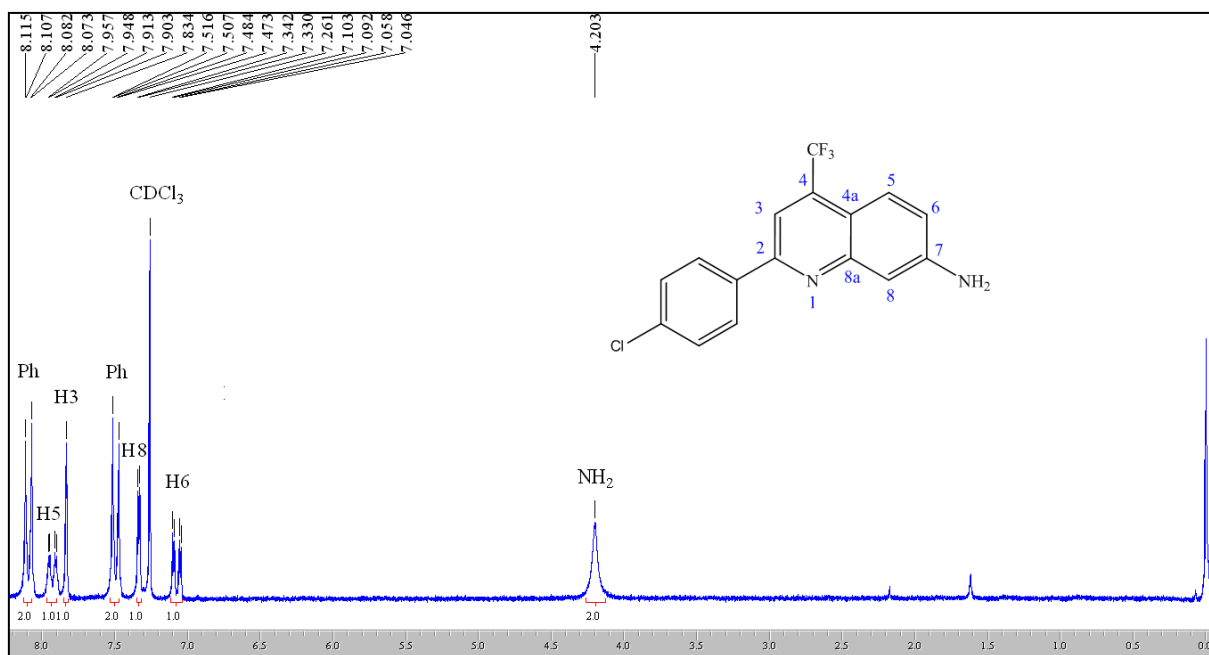
**Figura 50** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H à 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} à 100,61 MHz de 4-trifluorometil-2-(4-metilfenil)-7-aminoquinolina (**4d**), registrado em clorofórmio-*d*<sub>6</sub>.



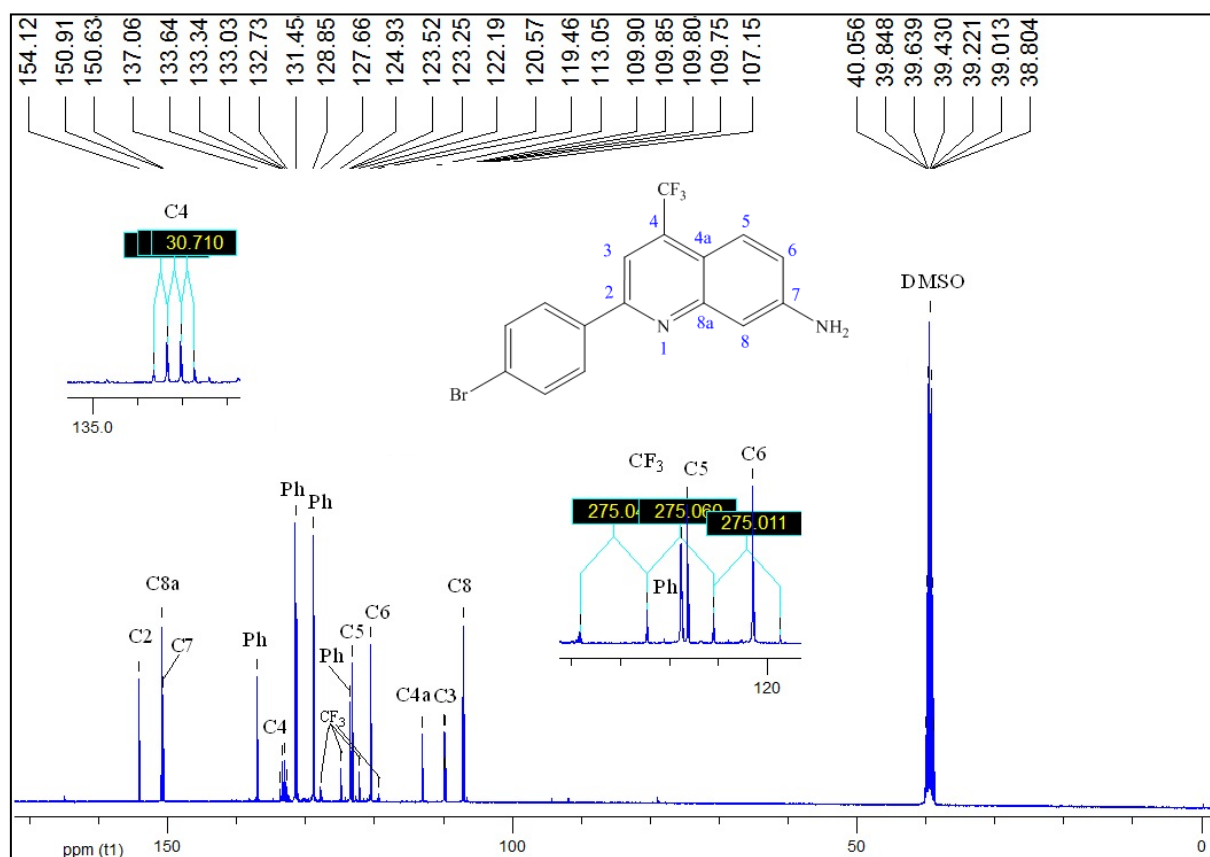
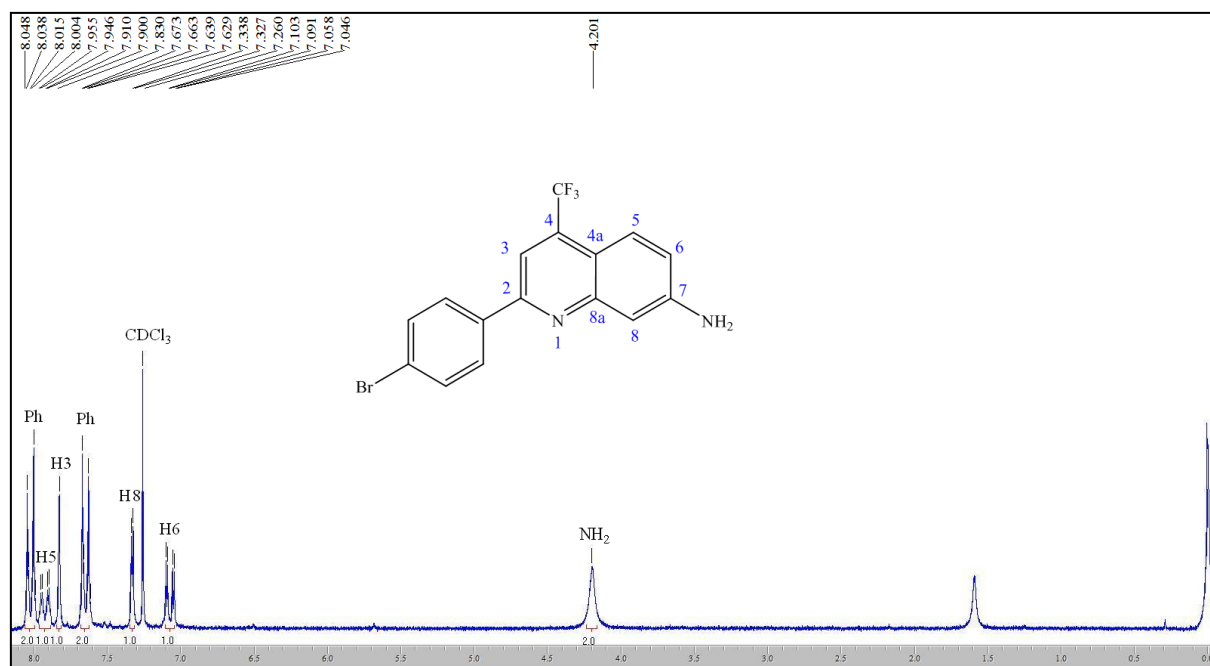
**Figura 51** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz, registrado em clorofórmio- $d_6$ , e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  à 100,61 MHz de 4-trifluormetil-2-(4-metoxifenil)-7-aminoquinolina (**4e**), registrado em  $\text{DMSO}-d_6$ .



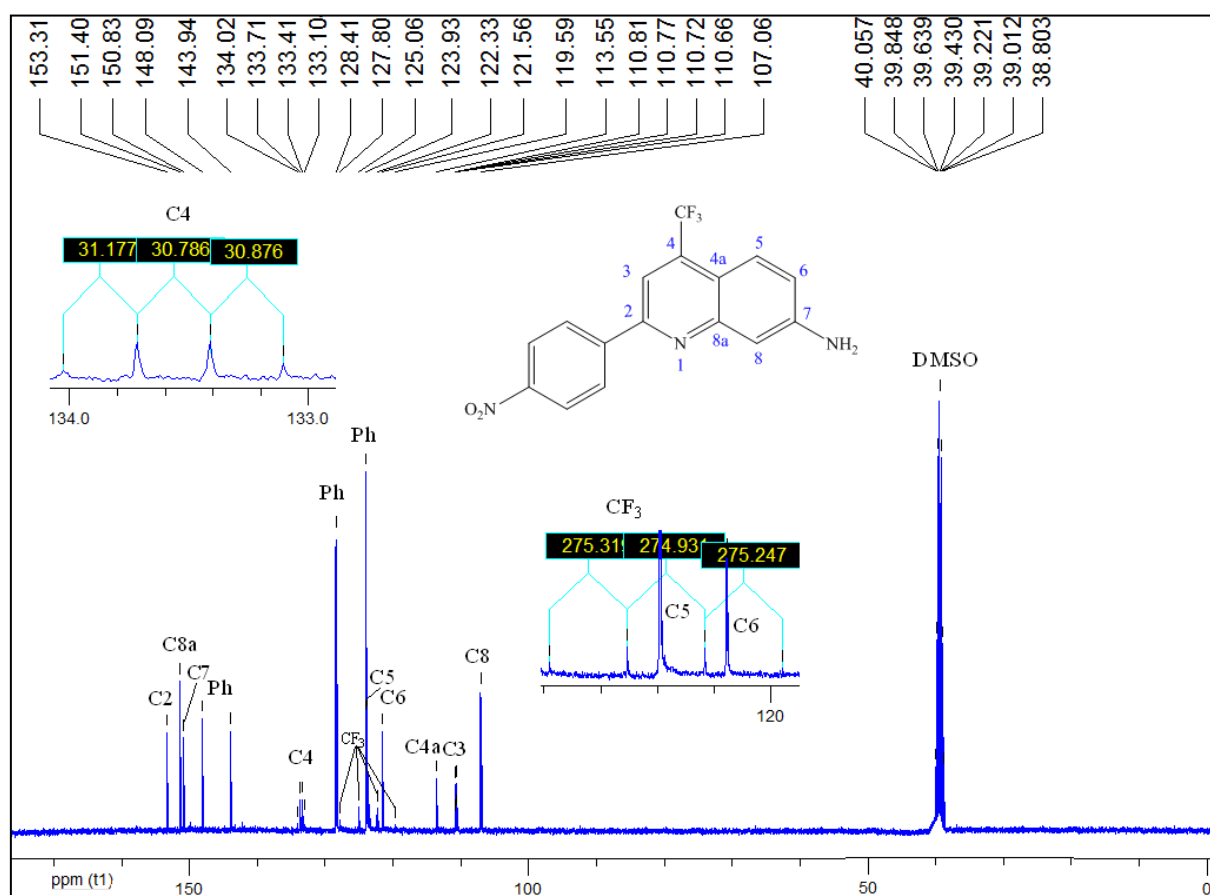
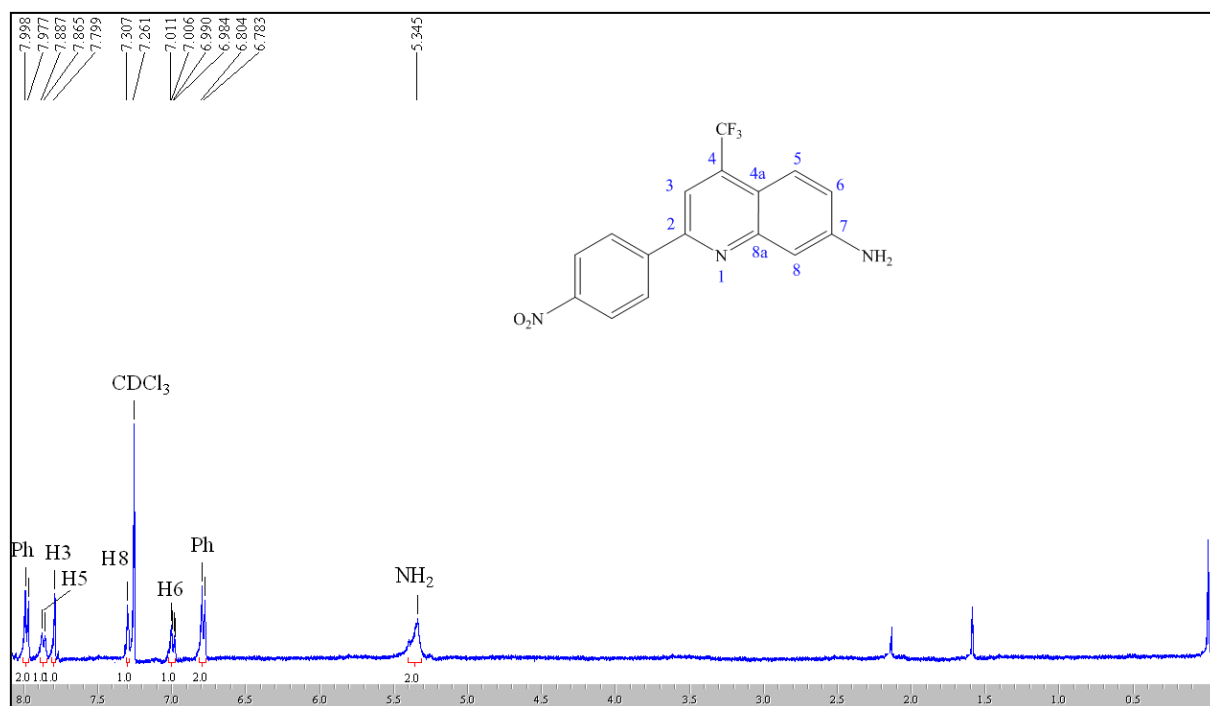
**Figura 52** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H à 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} à 100,61 MHz de 2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina (**4f**), registrado em DMSO-d<sub>6</sub>.



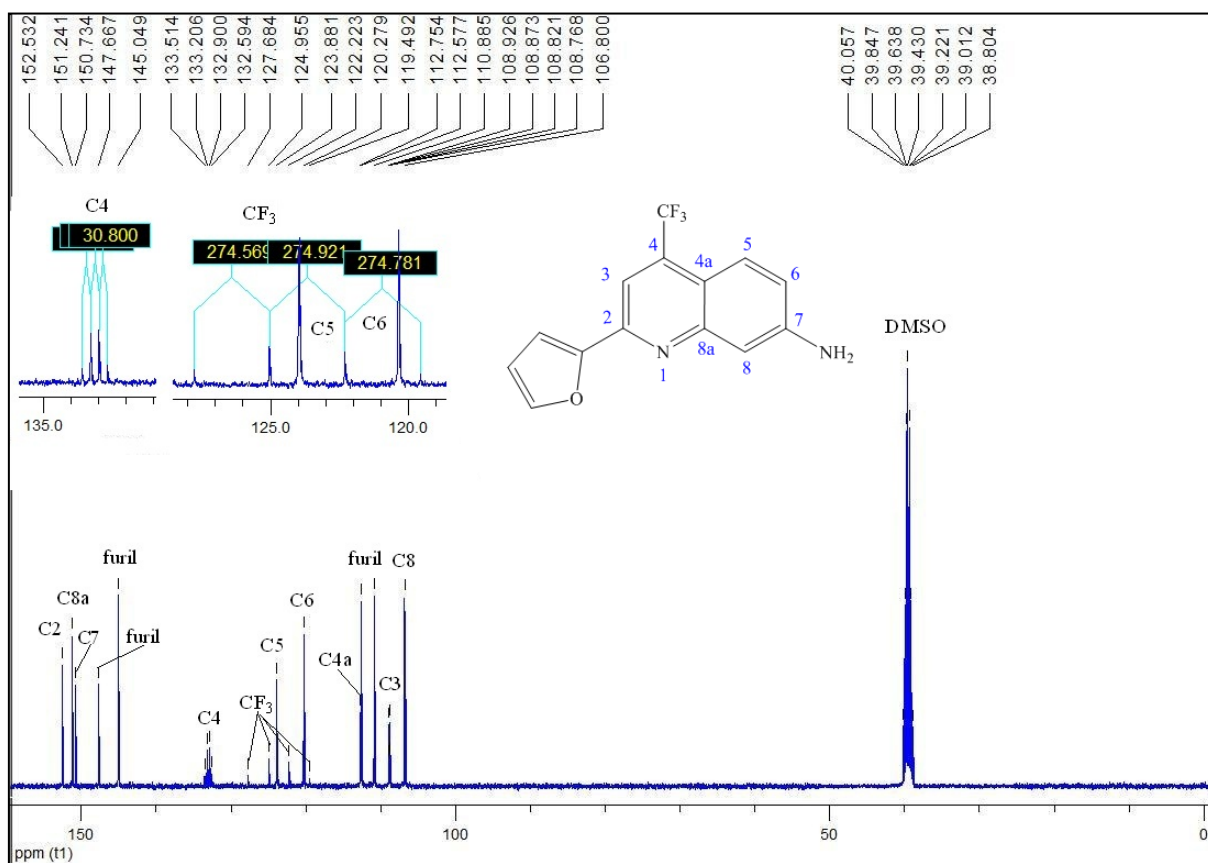
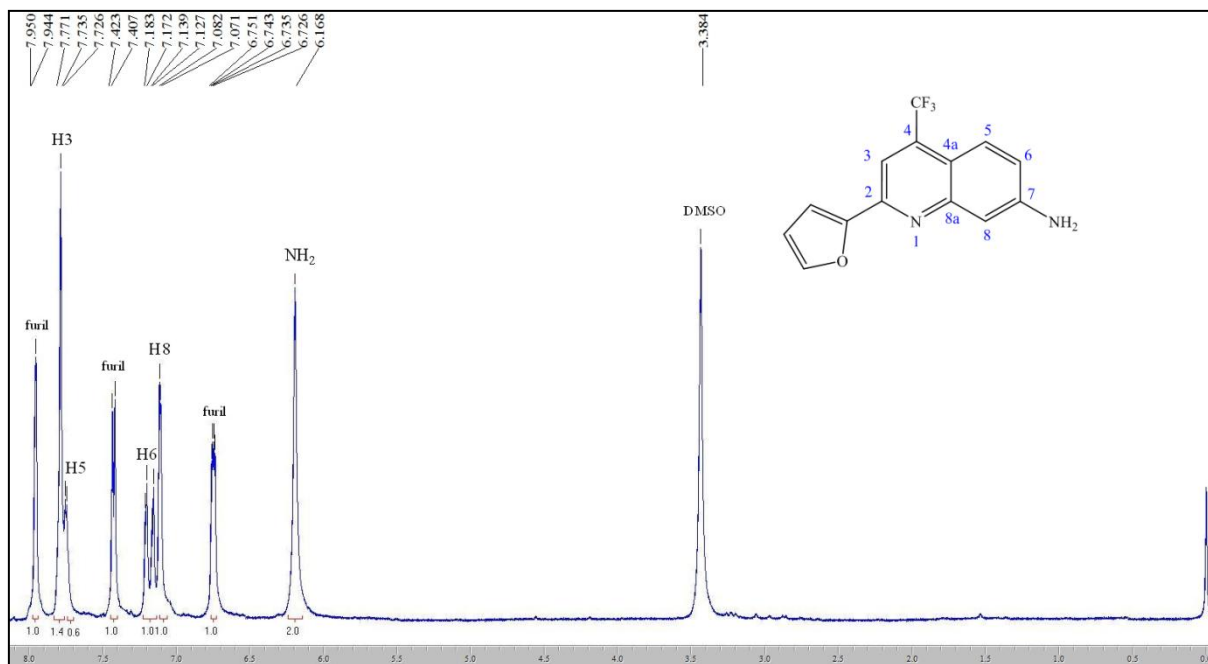
**Figura 53** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H à 200,13 MHz, registrado em clorofórmio-*d*<sub>6</sub> e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} à 100,61 MHz, registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub>, de 2-(4-clorofenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina (**4g**).



**Figura 54** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H à 200,13 MHz, registrado em clorofórmio-*d*<sub>6</sub>, e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} à 100,61 MHz de 2-(4-bromofenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina (**4h**), registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



**Figura 55** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H à 200,13 MHz, registrado em clorofórmio-*d*<sub>6</sub>, e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} à 100,61 MHz, registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub>, de 4-trifluorometil-2-(4-nitrofenil)-7-aminoquinolina (**4i**).



**Figura 56** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H à 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} à 100,61 MHz de 4-trifluorometil-2-(2-furil)-7-aminoquinolina (**4j**), registrado em DMSO-d<sub>6</sub>.



**8 ANEXO II**

**Dados de Difração de Raios-X**

**8.1 Dados de Difração de Raios-X para o Composto (Z,Z)- N,N'-Bis[1-(4-clorofenil)-4,4,4-triflúor-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (2g).**

**Tabela 11 - Dados do Cristal do Composto (2g).**

Identification code	testefi	
Empirical formula	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	
Formula weight	573.31	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system, space group	Triclinic, P-1	
Unit cell dimensions	a = 8.9363(4) Å b = 11.2712(5) Å c = 13.7116(6) Å	alpha = 104.811(3) deg. beta = 92.152(3) deg. gamma = 102.425(3) deg.
Volume	1297.63(10) Å <sup>3</sup>	
Z, Calculated density	2, 1.467 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.320 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	580	
Crystal size	0.24 x 0.13 x 0.10 mm	
Theta range for data collection	1.92 to 24.29 deg.	
Limiting indices	-9<=h<=9, -12<=k<=12, -15<=l<=15	
Reflections collected / unique	17812 / 4185 [R(int) = 0.0532]	
Completeness to theta = 24.29	98.3 %	
Absorption correction	Gaussian	
Max. and min. transmission	0.98110 and 0.95160	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	4185 / 0 / 344	

Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.071
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0683, wR2 = 0.1919
R indices (all data)	R1 = 0.1207, wR2 = 0.2431
Extinction coefficient	0.006(3)
Largest diff. peak and hole	0.554 and -0.396 e.Å <sup>-3</sup>

**Tabela 12** - Coordenadas atômicas ( x 104) e parâmetros de deslocamentos isotrópicos (Å<sup>2</sup> X 103) para **2g**.

	x	y	z	U(eq)
Cl	808(2)	-785(2)	-1134(1)	105(1)
ClA	-2087(2)	3150(2)	3293(1)	107(1)
F(42A)	5513(8)	5239(5)	8953(3)	187(3)
F(41)	10046(5)	-2919(7)	1843(4)	232(4)
F(42)	8850(7)	-3108(7)	497(3)	178(3)
F(43A)	5522(9)	6567(5)	8133(4)	213(3)
F(41A)	7426(6)	6036(6)	8411(4)	195(3)
F(43)	8148(8)	-4253(6)	1319(7)	237(4)
O(31)	8181(4)	-1723(4)	2888(3)	79(1)
O(31A)	6522(5)	3810(4)	7033(3)	91(1)
C(5)	5013(5)	862(5)	4102(3)	60(1)
C(6)	4558(5)	-277(5)	3378(3)	58(1)
C(16)	3970(6)	-74(5)	1175(4)	66(1)
C(7)	3044(5)	-972(5)	3273(4)	61(1)
C(2)	6528(5)	-2106(5)	1406(4)	64(1)
C(3)	7779(5)	-2236(5)	1971(4)	68(1)
C(1)	5499(5)	-1404(4)	1804(3)	58(1)
C(8)	2003(5)	-506(5)	3885(4)	64(1)
C(9)	2462(6)	624(5)	4614(4)	64(1)
C(12)	3428(6)	-2304(5)	370(4)	68(1)
C(11)	4252(5)	-1266(5)	1125(3)	59(1)
C(14)	2126(6)	-973(6)	-256(4)	70(1)
C(10)	3962(5)	1332(4)	4710(3)	59(1)
C(3A)	5607(7)	4496(5)	7215(4)	73(2)
C(11A)	2250(6)	3366(5)	5161(4)	70(1)
C(12A)	2235(7)	3224(5)	4122(4)	80(2)
C(2A)	4257(6)	4388(5)	6621(4)	76(2)
C(1A)	3700(6)	3412(5)	5758(4)	68(1)
C(13)	2356(6)	-2153(6)	-317(4)	75(2)

C(14A)	-414(7)	3241(5)	4012(5)	77(2)
C(4)	8784(7)	-3082(8)	1436(5)	90(2)
C(15)	2910(6)	65(5)	487(4)	74(2)
C(16A)	932(6)	3479(5)	5611(4)	76(2)
C(15A)	-416(7)	3408(5)	5034(5)	85(2)
C(13A)	914(8)	3165(6)	3553(5)	87(2)
C(4A)	5986(9)	5572(7)	8191(5)	99(2)
N(1)	5683(4)	-764(4)	2787(3)	67(1)
N(3)	4482(4)	2519(4)	5443(3)	68(1)

**Tabela 13** - Comprimento de ligação [Å] e ângulos [°] para **2g**.

Cl-C(14)	1.736(5)
C1A-C(14A)	1.729(6)
F(42A)-C(4A)	1.256(8)
F(41)-C(4)	1.196(6)
F(42)-C(4)	1.283(7)
F(43A)-C(4A)	1.296(8)
F(41A)-C(4A)	1.273(8)
F(43)-C(4)	1.286(8)
O(31)-C(3)	1.245(6)
O(31A)-C(3A)	1.232(6)
C(5)-C(6)	1.375(6)
C(5)-C(10)	1.380(6)
C(5)-H(5)	0.9300
C(6)-C(7)	1.391(6)
C(6)-N(1)	1.428(6)
C(16)-C(15)	1.373(7)
C(16)-C(11)	1.405(7)
C(16)-H(16)	0.9300
C(7)-C(8)	1.375(6)
C(7)-H(7)	0.9300
C(2)-C(1)	1.379(6)
C(2)-C(3)	1.391(7)
C(2)-H(2)	0.9300
C(3)-C(4)	1.521(8)
C(1)-N(1)	1.341(6)
C(1)-C(11)	1.485(7)
C(8)-C(9)	1.373(7)
C(8)-H(8)	0.9300
C(9)-C(10)	1.387(7)
C(9)-H(9)	0.9300
C(12)-C(13)	1.385(7)
C(12)-C(11)	1.391(7)
C(12)-H(12)	0.9300
C(14)-C(13)	1.372(8)

---

C(14)-C(15)	1.372(7)
C(10)-N(3)	1.423(6)
C(3A)-C(2A)	1.395(7)
C(3A)-C(4A)	1.529(8)
C(11A)-C(16A)	1.366(7)
C(11A)-C(12A)	1.391(7)
C(11A)-C(1A)	1.490(7)
C(12A)-C(13A)	1.371(8)
C(12A)-H(12A)	0.9300
C(2A)-C(1A)	1.383(7)
C(2A)-H(2A)	0.9300
C(1A)-N(3)	1.338(6)
C(13)-H(13)	0.9300
C(14A)-C(15A)	1.366(8)
C(14A)-C(13A)	1.373(8)
C(15)-H(15)	0.9300
C(16A)-C(15A)	1.391(8)
C(16A)-H(16A)	0.9300
C(15A)-H(15A)	0.9300
C(13A)-H(13A)	0.9300
N(1)-H(1)	0.8600
N(3)-H(3)	0.8600
C(6)-C(5)-C(10)	120.1(4)
C(6)-C(5)-H(5)	119.9
C(10)-C(5)-H(5)	119.9
C(5)-C(6)-C(7)	120.0(4)
C(5)-C(6)-N(1)	118.9(4)
C(7)-C(6)-N(1)	120.9(4)
C(15)-C(16)-C(11)	120.6(5)
C(15)-C(16)-H(16)	119.7
C(11)-C(16)-H(16)	119.7
C(8)-C(7)-C(6)	119.7(4)
C(8)-C(7)-H(7)	120.2
C(6)-C(7)-H(7)	120.2
C(1)-C(2)-C(3)	124.0(4)
C(1)-C(2)-H(2)	118.0
C(3)-C(2)-H(2)	118.0
O(31)-C(3)-C(2)	126.7(5)
O(31)-C(3)-C(4)	115.2(4)
C(2)-C(3)-C(4)	118.1(5)
N(1)-C(1)-C(2)	120.6(4)
N(1)-C(1)-C(11)	119.5(4)
C(2)-C(1)-C(11)	119.8(4)
C(9)-C(8)-C(7)	120.2(4)
C(9)-C(8)-H(8)	119.9

---

---

C(7)-C(8)-H(8)	119.9
C(8)-C(9)-C(10)	120.3(4)
C(8)-C(9)-H(9)	119.9
C(10)-C(9)-H(9)	119.9
C(13)-C(12)-C(11)	120.1(5)
C(13)-C(12)-H(12)	119.9
C(11)-C(12)-H(12)	119.9
C(12)-C(11)-C(16)	118.8(4)
C(12)-C(11)-C(1)	120.3(5)
C(16)-C(11)-C(1)	120.7(4)
C(13)-C(14)-C(15)	121.5(5)
C(13)-C(14)-Cl	119.4(4)
C(15)-C(14)-Cl	119.1(5)
C(5)-C(10)-C(9)	119.5(4)
C(5)-C(10)-N(3)	118.1(4)
C(9)-C(10)-N(3)	122.3(4)
O(31A)-C(3A)-C(2A)	126.6(5)
O(31A)-C(3A)-C(4A)	116.7(5)
C(2A)-C(3A)-C(4A)	116.7(6)
C(16A)-C(11A)-C(12A)	118.8(5)
C(16A)-C(11A)-C(1A)	121.6(5)
C(12A)-C(11A)-C(1A)	119.6(5)
C(13A)-C(12A)-C(11A)	120.9(6)
C(13A)-C(12A)-H(12A)	119.6
C(11A)-C(12A)-H(12A)	119.6
C(1A)-C(2A)-C(3A)	123.4(5)
C(1A)-C(2A)-H(2A)	118.3
C(3A)-C(2A)-H(2A)	118.3
N(3)-C(1A)-C(2A)	120.0(5)
N(3)-C(1A)-C(11A)	119.7(4)
C(2A)-C(1A)-C(11A)	120.3(5)
C(14)-C(13)-C(12)	119.6(5)
C(14)-C(13)-H(13)	120.2
C(12)-C(13)-H(13)	120.2
C(15A)-C(14A)-C(13A)	120.4(5)
C(15A)-C(14A)-ClA	119.9(5)
C(13A)-C(14A)-ClA	119.7(5)
F(41)-C(4)-F(42)	110.4(6)
F(41)-C(4)-F(43)	105.6(8)
F(42)-C(4)-F(43)	98.3(6)
F(41)-C(4)-C(3)	116.3(5)
F(42)-C(4)-C(3)	113.2(6)
F(43)-C(4)-C(3)	111.2(5)
C(14)-C(15)-C(16)	119.4(5)
C(14)-C(15)-H(15)	120.3

---

C(16)-C(15)-H(15)	120.3
C(11A)-C(16A)-C(15A)	120.5(6)
C(11A)-C(16A)-H(16A)	119.8
C(15A)-C(16A)-H(16A)	119.8
C(14A)-C(15A)-C(16A)	119.8(6)
C(14A)-C(15A)-H(15A)	120.1
C(16A)-C(15A)-H(15A)	120.1
C(12A)-C(13A)-C(14A)	119.6(6)
C(12A)-C(13A)-H(13A)	120.2
C(14A)-C(13A)-H(13A)	120.2
F(42A)-C(4A)-F(41A)	105.6(7)
F(42A)-C(4A)-F(43A)	109.8(7)
F(41A)-C(4A)-F(43A)	100.6(7)
F(42A)-C(4A)-C(3A)	113.0(6)
F(41A)-C(4A)-C(3A)	113.0(7)
F(43A)-C(4A)-C(3A)	113.9(6)
C(1)-N(1)-C(6)	127.5(4)
C(1)-N(1)-H(1)	116.2
C(6)-N(1)-H(1)	116.2
C(1A)-N(3)-C(10)	127.8(4)
C(1A)-N(3)-H(3)	116.1
C(10)-N(3)-H(3)	116.1

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

**Tabela 14** – Parâmetros de deslocamento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para o composto **2g**.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cl	108(1)	125(1)	81(1)	17(1)	-26(1)	41(1)
ClA	97(1)	99(1)	122(1)	32(1)	-31(1)	19(1)
F(42A)	290(7)	137(4)	64(3)	-18(3)	42(3)	-47(4)
F(41)	104(3)	366(9)	155(4)	-117(5)	-46(3)	140(4)
F(42)	188(5)	294(7)	86(3)	20(4)	41(3)	159(5)
F(43A)	358(9)	109(4)	136(4)	-51(3)	-80(5)	96(5)
F(41A)	152(4)	207(6)	121(4)	-62(4)	-4(3)	-50(4)
F(43)	207(6)	120(5)	380(11)	15(6)	142(7)	74(4)
O(31)	60(2)	109(3)	55(2)	0(2)	-4(2)	25(2)
O(31A)	87(3)	87(3)	78(3)	-10(2)	-23(2)	21(2)
C(5)	50(3)	72(3)	45(3)	2(2)	-3(2)	7(2)
C(6)	61(3)	65(3)	43(3)	1(2)	2(2)	16(3)
C(16)	62(3)	74(4)	53(3)	7(3)	0(3)	12(3)
C(7)	57(3)	67(3)	52(3)	5(2)	-1(2)	12(3)

C(2)	59(3)	81(4)	45(3)	2(2)	2(2)	20(3)
C(3)	60(3)	89(4)	51(3)	7(3)	3(3)	21(3)
C(1)	54(3)	64(3)	47(3)	4(2)	-4(2)	7(2)
C(8)	51(3)	74(4)	56(3)	6(3)	6(2)	5(3)
C(9)	65(3)	62(3)	58(3)	1(3)	5(3)	17(3)
C(12)	65(3)	75(4)	54(3)	-1(3)	4(3)	15(3)
C(11)	60(3)	71(4)	43(3)	5(2)	7(2)	18(3)
C(14)	72(3)	86(4)	51(3)	12(3)	-2(3)	24(3)
C(10)	61(3)	62(3)	43(3)	0(2)	0(2)	12(3)
C(3A)	84(4)	62(3)	57(3)	2(3)	-5(3)	4(3)
C(11A)	77(4)	58(3)	63(3)	3(3)	-9(3)	11(3)
C(12A)	82(4)	89(4)	62(4)	17(3)	2(3)	12(3)
C(2A)	82(4)	70(4)	65(3)	-4(3)	2(3)	23(3)
C(1A)	76(3)	67(3)	55(3)	7(3)	2(3)	13(3)
C(13)	69(3)	85(4)	57(3)	1(3)	-8(3)	14(3)
C(14A)	85(4)	69(4)	72(4)	19(3)	-15(3)	16(3)
C(4)	65(4)	124(6)	59(4)	-18(4)	1(3)	30(4)
C(15)	75(3)	75(4)	70(4)	13(3)	10(3)	23(3)
C(16A)	80(4)	75(4)	72(4)	10(3)	5(3)	27(3)
C(15A)	73(4)	70(4)	110(5)	17(3)	8(4)	19(3)
C(13A)	100(5)	83(4)	72(4)	23(3)	-12(4)	8(3)
C(4A)	113(5)	90(5)	72(5)	-5(4)	-14(4)	14(4)
N(1)	54(2)	81(3)	49(2)	-9(2)	-5(2)	15(2)
N(3)	63(2)	68(3)	58(3)	-6(2)	-2(2)	14(2)

**Tabela 15** - Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ( $\times 10^4$ ) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para **2g**.

	x	y	z	U(eq)
H(5)	6031	1315	4183	72
H(16)	4507	628	1679	79
H(7)	2739	-1748	2790	74
H(2)	6377	-2519	717	77
H(8)	984	-959	3805	77
H(9)	1763	917	5046	77
H(12)	3597	-3101	327	82
H(12A)	3134	3169	3810	96
H(2A)	3702	5006	6815	91
H(13)	1795	-2848	-817	90
H(15)	2724	856	525	88
H(16A)	934	3606	6309	91
H(15A)	-1314	3473	5344	102



H(13A)	917	3074	2859	105
H(1)	6582	-633	3098	80
H(3)	5412	2682	5716	81

**Tabela 16** - Ângulos de torção [°] para **2g**.

C(10)-C(5)-C(6)-C(7)	-1.6(7)
C(10)-C(5)-C(6)-N(1)	-177.5(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	1.0(7)
N(1)-C(6)-C(7)-C(8)	176.9(5)
C(1)-C(2)-C(3)-O(31)	-2.4(9)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	177.8(6)
C(3)-C(2)-C(1)-N(1)	1.6(8)
C(3)-C(2)-C(1)-C(11)	176.6(5)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-1.6(8)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	2.8(8)
C(13)-C(12)-C(11)-C(16)	0.2(7)
C(13)-C(12)-C(11)-C(1)	-174.5(4)
C(15)-C(16)-C(11)-C(12)	-0.5(7)
C(15)-C(16)-C(11)-C(1)	174.2(5)
N(1)-C(1)-C(11)-C(12)	-141.8(5)
C(2)-C(1)-C(11)-C(12)	43.2(7)
N(1)-C(1)-C(11)-C(16)	43.6(7)
C(2)-C(1)-C(11)-C(16)	-131.5(5)
C(6)-C(5)-C(10)-C(9)	2.7(7)
C(6)-C(5)-C(10)-N(3)	-179.4(4)
C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	-3.3(7)
C(8)-C(9)-C(10)-N(3)	178.9(5)
C(16A)-C(11A)-C(12A)-C(13A)	-1.7(8)
C(1A)-C(11A)-C(12A)-C(13A)	179.3(5)
O(31A)-C(3A)-C(2A)-C(1A)	4.8(10)
C(4A)-C(3A)-C(2A)-C(1A)	-175.1(6)
C(3A)-C(2A)-C(1A)-N(3)	-1.3(9)
C(3A)-C(2A)-C(1A)-C(11A)	-179.8(5)
C(16A)-C(11A)-C(1A)-N(3)	130.7(6)
C(12A)-C(11A)-C(1A)-N(3)	-50.3(7)
C(16A)-C(11A)-C(1A)-C(2A)	-50.9(7)
C(12A)-C(11A)-C(1A)-C(2A)	128.1(6)
C(15)-C(14)-C(13)-C(12)	-1.6(8)
Cl-C(14)-C(13)-C(12)	178.8(4)

---

C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	0.8(8)
O(31)-C(3)-C(4)-F(41)	-19.3(10)
C(2)-C(3)-C(4)-F(41)	160.5(7)
O(31)-C(3)-C(4)-F(42)	-148.8(6)
C(2)-C(3)-C(4)-F(42)	31.0(9)
O(31)-C(3)-C(4)-F(43)	101.6(8)
C(2)-C(3)-C(4)-F(43)	-78.5(9)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	1.3(8)
Cl-C(14)-C(15)-C(16)	-179.0(4)
C(11)-C(16)-C(15)-C(14)	-0.3(7)
C(12A)-C(11A)-C(16A)-C(15A)	2.3(8)
C(1A)-C(11A)-C(16A)-C(15A)	-178.7(5)
C(13A)-C(14A)-C(15A)-C(16A)	-1.1(9)
ClA-C(14A)-C(15A)-C(16A)	179.9(4)
C(11A)-C(16A)-C(15A)-C(14A)	-1.0(8)
C(11A)-C(12A)-C(13A)-C(14A)	-0.3(9)
C(15A)-C(14A)-C(13A)-C(12A)	1.7(9)
ClA-C(14A)-C(13A)-C(12A)	-179.3(4)
O(31A)-C(3A)-C(4A)-F(42A)	-85.6(8)
C(2A)-C(3A)-C(4A)-F(42A)	94.3(8)
O(31A)-C(3A)-C(4A)-F(41A)	34.3(10)
C(2A)-C(3A)-C(4A)-F(41A)	-145.9(7)
O(31A)-C(3A)-C(4A)-F(43A)	148.2(7)
C(2A)-C(3A)-C(4A)-F(43A)	-31.9(10)
C(2)-C(1)-N(1)-C(6)	-162.2(5)
C(11)-C(1)-N(1)-C(6)	22.9(7)
C(5)-C(6)-N(1)-C(1)	-143.3(5)
C(7)-C(6)-N(1)-C(1)	40.8(7)
C(2A)-C(1A)-N(3)-C(10)	166.4(5)
C(11A)-C(1A)-N(3)-C(10)	-15.2(8)
C(5)-C(10)-N(3)-C(1A)	145.7(5)
C(9)-C(10)-N(3)-C(1A)	-36.5(8)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

## 8.2 Dados de Difração de Raios-X para o Composto 2,8-Bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina (3a).

**Tabela 17 - Dados do Cristal do Composto 3a.**

Identification code	c2c	
Empirical formula	C <sub>14</sub> H <sub>6</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	
Formula weight	316.21	
Temperature	296(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system, space group	Monoclinic, C2/c	
Unit cell dimensions	a = 19.0424(13) Å b = 4.7316(3) Å c = 28.8339(19) Å	alpha = 90 deg. beta = 100.913(5) deg. gamma = 90 deg.
Volume	2551.0(3) Å <sup>3</sup>	
Z, Calculated density	8, 1.647 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.161 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1264	
Crystal size	0.79 x 0.22 x 0.08 mm	
Theta range for data collection	2.83 to 25.74 deg.	
Limiting indices	-22 ≤ h ≤ 21, -5 ≤ k ≤ 5, -34 ≤ l ≤ 35	
Reflections collected / unique	10156 / 2392 [R(int) = 0.0388]	
Completeness to theta = 25.74	98.4 %	
Absorption correction	Gaussian	
Max. and min. transmission	0.9872 and 0.8834	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	2392 / 0 / 201	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.073	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0619, wR2 = 0.1909	
R indices (all data)	R1 = 0.1090, wR2 = 0.2269	

Extinction coefficient	0.0011(8)
Largest diff. peak and hole	0.415 and -0.260 e.A <sup>-3</sup>

**Tabela 18** - Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros de deslocamentos isotrópicos ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **3a**.

	x	y	z	U(eq)
C(10)	5397(2)	8456(8)	3511(1)	58(1)
N(1)	4229(1)	12125(6)	3206(1)	54(1)
N(7)	5534(1)	6046(6)	4409(1)	51(1)
C(10A)	4895(2)	9047(7)	3789(1)	48(1)
C(4A)	3824(2)	11517(7)	3945(1)	52(1)
C(6A)	4977(2)	7771(7)	4237(1)	46(1)
C(1A)	4300(2)	10934(7)	3640(1)	47(1)
C(8)	6007(2)	5610(7)	4137(1)	52(1)
C(3)	3194(2)	14598(8)	3351(1)	67(1)
C(6)	4463(2)	8326(7)	4536(1)	55(1)
C(4)	3270(2)	13414(8)	3789(1)	64(1)
C(9)	5963(2)	6723(8)	3685(1)	63(1)
C(2)	3686(2)	13858(8)	3071(1)	60(1)
C(81)	6644(2)	3896(8)	4361(1)	62(1)
C(5)	3924(2)	10150(8)	4397(1)	56(1)
C(21)	3638(2)	15001(9)	2585(1)	73(1)
F(4)	6471(1)	1573(5)	4564(1)	90(1)
F(3)	4207(2)	16317(7)	2517(1)	119(1)
F(6)	7033(2)	3029(7)	4054(1)	125(1)
F(5)	7075(1)	5310(6)	4680(1)	138(1)
F(2)	3484(2)	13087(7)	2261(1)	147(2)
F(1)	3125(2)	16928(9)	2474(1)	154(2)

**Tabela 19** - Comprimento de ligação [ $\text{\AA}$ ] e ângulos [ $^\circ$ ] para **3a**.

C(10)-C(9)	1.372(5)
C(10)-C(10A)	1.385(4)
C(10)-H(10)	0.9300
N(1)-C(2)	1.318(4)
N(1)-C(1A)	1.357(4)
N(7)-C(8)	1.317(4)
N(7)-C(6A)	1.355(4)
C(10A)-C(6A)	1.408(4)

---

C(10A)-C(1A)	1.443(4)
C(4A)-C(4)	1.393(5)
C(4A)-C(1A)	1.405(4)
C(4A)-C(5)	1.434(4)
C(6A)-C(6)	1.446(4)
C(8)-C(9)	1.393(5)
C(8)-C(81)	1.499(5)
C(3)-C(4)	1.363(5)
C(3)-C(2)	1.394(5)
C(3)-H(3)	0.9300
C(6)-C(5)	1.342(4)
C(6)-H(6)	0.9300
C(4)-H(4)	0.9300
C(9)-H(9)	0.9300
C(2)-C(21)	1.489(5)
C(81)-F(5)	1.297(4)
C(81)-F(4)	1.317(4)
C(81)-F(6)	1.322(4)
C(5)-H(5)	0.9300
C(21)-F(2)	1.294(5)
C(21)-F(3)	1.297(5)
C(21)-F(1)	1.330(5)
C(9)-C(10)-C(10A)	119.3(3)
C(9)-C(10)-H(10)	120.3
C(10A)-C(10)-H(10)	120.3
C(2)-N(1)-C(1A)	117.8(3)
C(8)-N(7)-C(6A)	116.9(3)
C(10)-C(10A)-C(6A)	118.3(3)
C(10)-C(10A)-C(1A)	122.8(3)
C(6A)-C(10A)-C(1A)	118.8(3)
C(4)-C(4A)-C(1A)	117.6(3)
C(4)-C(4A)-C(5)	123.2(3)
C(1A)-C(4A)-C(5)	119.2(3)
N(7)-C(6A)-C(10A)	122.4(3)
N(7)-C(6A)-C(6)	117.6(3)
C(10A)-C(6A)-C(6)	119.9(3)
N(1)-C(1A)-C(4A)	122.2(3)
N(1)-C(1A)-C(10A)	117.8(3)
C(4A)-C(1A)-C(10A)	120.0(3)
N(7)-C(8)-C(9)	124.8(3)
N(7)-C(8)-C(81)	114.7(3)
C(9)-C(8)-C(81)	120.5(3)
C(4)-C(3)-C(2)	117.9(3)
C(4)-C(3)-H(3)	121.0

---

C(2)-C(3)-H(3)	121.0
C(5)-C(6)-C(6A)	120.3(3)
C(5)-C(6)-H(6)	119.9
C(6A)-C(6)-H(6)	119.9
C(3)-C(4)-C(4A)	120.4(3)
C(3)-C(4)-H(4)	119.8
C(4A)-C(4)-H(4)	119.8
C(10)-C(9)-C(8)	118.1(3)
C(10)-C(9)-H(9)	120.9
C(8)-C(9)-H(9)	120.9
N(1)-C(2)-C(3)	124.1(3)
N(1)-C(2)-C(21)	114.1(3)
C(3)-C(2)-C(21)	121.7(3)
F(5)-C(81)-F(4)	107.1(3)
F(5)-C(81)-F(6)	105.9(3)
F(4)-C(81)-F(6)	104.9(3)
F(5)-C(81)-C(8)	112.2(3)
F(4)-C(81)-C(8)	113.2(3)
F(6)-C(81)-C(8)	113.0(3)
C(6)-C(5)-C(4A)	121.7(3)
C(6)-C(5)-H(5)	119.2
C(4A)-C(5)-H(5)	119.2
F(2)-C(21)-F(3)	108.0(4)
F(2)-C(21)-F(1)	104.5(4)
F(3)-C(21)-F(1)	103.4(4)
F(2)-C(21)-C(2)	113.0(3)
F(3)-C(21)-C(2)	114.3(3)
F(1)-C(21)-C(2)	112.8(4)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

**Tabela 20** - Parâmetros de deslocamento anisotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para o composto **3a**.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(10)	57(2)	72(2)	47(2)	2(2)	11(2)	11(2)
N(1)	53(2)	58(2)	49(2)	3(1)	1(1)	2(1)
N(7)	46(2)	50(2)	56(2)	3(1)	5(1)	2(1)
C(10A)	45(2)	51(2)	46(2)	-3(1)	5(1)	4(2)
C(4A)	46(2)	49(2)	60(2)	-3(2)	6(2)	1(2)
C(6A)	45(2)	46(2)	46(2)	-3(1)	7(1)	2(2)

C(1A)	47(2)	50(2)	43(2)	-2(1)	6(1)	2(2)
C(8)	50(2)	50(2)	57(2)	-4(2)	10(2)	5(2)
C(3)	55(2)	63(2)	78(3)	7(2)	0(2)	15(2)
C(6)	49(2)	68(2)	49(2)	3(2)	10(1)	6(2)
C(4)	56(2)	67(2)	67(2)	-2(2)	9(2)	12(2)
C(9)	56(2)	74(2)	61(2)	-4(2)	15(2)	9(2)
C(2)	55(2)	57(2)	61(2)	9(2)	-5(2)	-4(2)
C(81)	55(2)	56(2)	73(2)	-4(2)	10(2)	9(2)
C(5)	50(2)	69(2)	51(2)	2(2)	13(1)	8(2)
C(21)	68(3)	73(3)	69(2)	14(2)	-9(2)	-2(2)
F(4)	76(2)	74(2)	120(2)	24(1)	16(1)	19(1)
F(3)	98(2)	165(3)	88(2)	48(2)	3(1)	-37(2)
F(6)	105(2)	150(3)	133(2)	41(2)	58(2)	75(2)
F(5)	86(2)	86(2)	204(3)	-29(2)	-68(2)	20(2)
F(2)	251(4)	112(2)	60(2)	14(2)	-13(2)	-55(3)
F(1)	140(3)	186(3)	138(3)	97(3)	28(2)	65(3)

**Tabela 21** - Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ( $\times 10^4$ ) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **3a**.

	x	y	z	U(eq)
H(10)	5350	9225	3210	70
H(3)	2824	15860	3243	80
H(6)	4505	7416	4826	66
H(4)	2950	13875	3984	77
H(9)	6308	6303	3507	76
H(5)	3608	10536	4598	67

**Tabela 22** - Ângulos de torção [ $^\circ$ ] para **3a**.

C(9)-C(10)-C(10A)-C(6A)	-1.8(5)
C(9)-C(10)-C(10A)-C(1A)	177.5(3)
C(8)-N(7)-C(6A)-C(10A)	0.4(4)
C(8)-N(7)-C(6A)-C(6)	-178.5(3)
C(10)-C(10A)-C(6A)-N(7)	1.5(5)
C(1A)-C(10A)-C(6A)-N(7)	-177.9(3)
C(10)-C(10A)-C(6A)-C(6)	-179.7(3)
C(1A)-C(10A)-C(6A)-C(6)	1.0(5)
C(2)-N(1)-C(1A)-C(4A)	-0.6(5)

---

C(2)-N(1)-C(1A)-C(10A)	-179.7(3)
C(4)-C(4A)-C(1A)-N(1)	-0.8(5)
C(5)-C(4A)-C(1A)-N(1)	179.0(3)
C(4)-C(4A)-C(1A)-C(10A)	178.3(3)
C(5)-C(4A)-C(1A)-C(10A)	-1.9(5)
C(10)-C(10A)-C(1A)-N(1)	1.2(5)
C(6A)-C(10A)-C(1A)-N(1)	-179.5(3)
C(10)-C(10A)-C(1A)-C(4A)	-177.9(3)
C(6A)-C(10A)-C(1A)-C(4A)	1.4(5)
C(6A)-N(7)-C(8)-C(9)	-1.9(5)
C(6A)-N(7)-C(8)-C(81)	174.9(3)
N(7)-C(6A)-C(6)-C(5)	176.0(3)
C(10A)-C(6A)-C(6)-C(5)	-2.9(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(4A)	-0.3(5)
C(1A)-C(4A)-C(4)-C(3)	1.2(5)
C(5)-C(4A)-C(4)-C(3)	-178.6(3)
C(10A)-C(10)-C(9)-C(8)	0.4(5)
N(7)-C(8)-C(9)-C(10)	1.6(6)
C(81)-C(8)-C(9)-C(10)	-175.1(3)
C(1A)-N(1)-C(2)-C(3)	1.7(5)
C(1A)-N(1)-C(2)-C(21)	-178.3(3)
C(4)-C(3)-C(2)-N(1)	-1.3(6)
C(4)-C(3)-C(2)-C(21)	178.8(3)
N(7)-C(8)-C(81)-F(5)	-72.9(4)
C(9)-C(8)-C(81)-F(5)	104.1(4)
N(7)-C(8)-C(81)-F(4)	48.4(4)
C(9)-C(8)-C(81)-F(4)	-134.6(4)
N(7)-C(8)-C(81)-F(6)	167.4(3)
C(9)-C(8)-C(81)-F(6)	-15.6(5)
C(6A)-C(6)-C(5)-C(4A)	2.4(5)
C(4)-C(4A)-C(5)-C(6)	179.8(3)
C(1A)-C(4A)-C(5)-C(6)	0.1(5)
N(1)-C(2)-C(21)-F(2)	67.2(5)
C(3)-C(2)-C(21)-F(2)	-112.8(5)
N(1)-C(2)-C(21)-F(3)	-56.8(5)
C(3)-C(2)-C(21)-F(3)	123.2(4)
N(1)-C(2)-C(21)-F(1)	-174.5(3)
C(3)-C(2)-C(21)-F(1)	5.5(6)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:



**Least-squares planes** (x,y,z in crystal coordinates) and deviations from them  
 (\* indicates atom used to define plane)

$$9.8310 (0.0228) x + 3.6137 (0.0043) y + 8.1530 (0.0387) z = 11.1451 (0.0087)$$

- \* 0.0072 (0.0021) N1
- \* -0.0077 (0.0022) C4A
- \* 0.0015 (0.0022) C1A
- \* 0.0023 (0.0025) C3
- \* 0.0061 (0.0025) C4
- \* -0.0093 (0.0024) C2

Rms deviation of fitted atoms = 0.0063

$$9.5467 (0.0222) x + 3.6155 (0.0039) y + 8.7562 (0.0374) z = 11.2593 (0.0106)$$

Angle to previous plane (with approximate esd) = 1.36 ( 0.21 )

- \* 0.0028 (0.0022) C10A
- \* 0.0093 (0.0022) C4A
- \* 0.0119 (0.0021) C6A
- \* -0.0135 (0.0022) C1A
- \* -0.0167 (0.0023) C6
- \* 0.0063 (0.0024) C5

Rms deviation of fitted atoms = 0.0111

$$8.8543 (0.0243) x + 3.7443 (0.0039) y + 8.7006 (0.0374) z = 11.0073 (0.0123)$$

Angle to previous plane (with approximate esd) = 2.65 ( 0.20 )

- \* -0.0078 (0.0024) C10
- \* -0.0076 (0.0020) N7
- \* 0.0114 (0.0022) C10A
- \* -0.0041 (0.0021) C6A
- \* 0.0117 (0.0023) C8
- \* -0.0035 (0.0025) C9

Rms deviation of fitted atoms = 0.0083

$$9.8310 (0.0228) x + 3.6137 (0.0043) y + 8.1530 (0.0387) z = 11.1451 (0.0087)$$

Angle to previous plane (with approximate esd) = 3.38 ( 0.21 )

- \* 0.0072 (0.0021) N1
- \* -0.0077 (0.0022) C4A
- \* 0.0015 (0.0022) C1A
- \* 0.0023 (0.0025) C3
- \* 0.0061 (0.0025) C4
- \* -0.0093 (0.0024) C2

Rms deviation of fitted atoms = 0.0063

### 8.3 Dados de Difração de Raios-X para o Composto 2,10-Di(fenil)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina (3c).

**Tabela 23** - Dados do Cristal do Composto 3c.

Identification code	teste1
Empirical formula	C <sub>26</sub> H <sub>14</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub>
Formula weight	468.39
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Unit cell dimensions	a = 9.3622(3) Å    alpha = 90 deg. b = 19.6991(6) Å    beta = 97.008(2) deg. c = 22.4975(7) Å    gamma = 90 deg.
Volume	4118.1(2) Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	8, 1.511 Mg/m <sup>3</sup>

Absorption coefficient	0.127 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1904
Theta range for data collection	1.82 to 26.77 deg.
Limiting indices	-11 ≤ h ≤ 11, -24 ≤ k ≤ 24, -28 ≤ l ≤ 28
Reflections collected / unique	33273 / 4388 [R(int) = 0.0378]
Completeness to theta = 26.77	99.9 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4388 / 0 / 307
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.080
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0719, wR2 = 0.2342
R indices (all data)	R1 = 0.1048, wR2 = 0.2741
Largest diff. peak and hole	1.146 and -0.537 e.Å <sup>-3</sup>

**Tabela 24** - Coordenadas atômicas (x 10<sup>4</sup>) e parâmetros de deslocamentos isotrópicos (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>) para **3c**.

	x	y	z	U(eq)
N(821)	1790(3)	-19(1)	5716(1)	45(1)
F(002)	4121(3)	893(1)	3172(1)	81(1)
F(003)	3043(3)	1782(1)	3422(1)	85(1)
N(896)	6063(2)	1172(1)	5305(1)	39(1)
F(005)	5167(3)	1857(1)	3194(1)	90(1)
F(006)	1876(3)	-470(2)	7219(1)	125(1)
C(888)	8341(3)	1633(1)	5146(1)	42(1)
C(987)	4319(3)	678(1)	6189(1)	40(1)
C(009)	3896(3)	659(1)	5561(1)	38(1)
C(010)	4701(3)	963(1)	5120(1)	37(1)

C(011)	4914(3)	1347(1)	4121(1)	44(1)
C(012)	2592(3)	329(1)	5354(1)	40(1)
F(009)	844(4)	-973(1)	6447(1)	114(1)
C(014)	2269(3)	-24(1)	6289(1)	45(1)
C(015)	4088(3)	1005(1)	4514(1)	41(1)
C(016)	2718(3)	693(2)	4339(1)	50(1)
C(017)	3498(3)	312(1)	6545(1)	46(1)
C(018)	2028(3)	358(2)	4735(1)	50(1)
C(019)	6842(3)	1455(1)	4921(1)	40(1)
C(020)	6264(3)	1572(1)	4319(1)	46(1)
C(021)	6677(3)	804(2)	6839(1)	53(1)
C(022)	5498(3)	1101(1)	6511(1)	42(1)
C(023)	1338(4)	-410(2)	6674(1)	57(1)
F(978)	116(3)	-70(2)	6721(2)	117(1)
C(025)	5348(4)	1797(2)	6535(2)	60(1)
C(026)	7688(4)	1198(2)	7181(2)	66(1)
C(027)	8860(3)	1498(2)	5738(2)	58(1)
C(028)	10266(4)	1645(2)	5963(2)	67(1)
C(029)	4318(4)	1472(2)	3476(2)	58(1)
C(030)	6359(5)	2188(2)	6879(2)	78(1)
C(031)	9274(4)	1925(2)	4792(2)	59(1)
C(032)	10672(4)	2071(2)	5014(2)	68(1)
C(033)	11178(4)	1932(2)	5606(2)	63(1)
C(034)	7512(4)	1900(2)	7203(2)	71(1)

**Tabela 25** - Comprimento de ligação [Å] e ângulos [°] para **3a**.

N(821)-C(014)	1.313(4)
N(821)-C(012)	1.357(4)
F(002)-C(029)	1.331(4)
F(003)-C(029)	1.333(4)
N(896)-C(019)	1.321(3)
N(896)-C(010)	1.356(3)
F(005)-C(029)	1.317(4)
F(006)-C(023)	1.273(4)
C(888)-C(031)	1.378(4)
C(888)-C(027)	1.387(4)
C(888)-C(019)	1.475(4)
C(987)-C(017)	1.379(4)
C(987)-C(009)	1.420(4)
C(987)-C(022)	1.497(4)
C(009)-C(012)	1.412(4)

---

C(009)-C(010)	1.447(4)
C(010)-C(015)	1.416(4)
C(011)-C(020)	1.361(4)
C(011)-C(015)	1.414(4)
C(011)-C(029)	1.510(4)
C(012)-C(018)	1.430(4)
F(009)-C(023)	1.283(4)
C(014)-C(017)	1.391(4)
C(014)-C(023)	1.507(4)
C(015)-C(016)	1.434(4)
C(016)-C(018)	1.337(4)
C(019)-C(020)	1.415(4)
C(021)-C(022)	1.381(4)
C(021)-C(026)	1.384(4)
C(022)-C(025)	1.381(4)
C(023)-F(978)	1.341(5)
C(025)-C(030)	1.381(5)
C(026)-C(034)	1.393(6)
C(027)-C(028)	1.382(5)
C(028)-C(033)	1.364(5)
C(030)-C(034)	1.352(6)
C(031)-C(032)	1.373(5)
C(032)-C(033)	1.385(6)
C(014)-N(821)-C(012)	116.4(2)
C(019)-N(896)-C(010)	120.0(2)
C(031)-C(888)-C(027)	117.6(3)
C(031)-C(888)-C(019)	123.0(3)
C(027)-C(888)-C(019)	119.4(3)
C(017)-C(987)-C(009)	117.2(2)
C(017)-C(987)-C(022)	116.1(2)
C(009)-C(987)-C(022)	126.5(2)
C(012)-C(009)-C(987)	117.7(2)
C(012)-C(009)-C(010)	117.8(2)
C(987)-C(009)-C(010)	124.5(2)
N(896)-C(010)-C(015)	122.2(2)
N(896)-C(010)-C(009)	117.6(2)
C(015)-C(010)-C(009)	120.1(2)
C(020)-C(011)-C(015)	120.5(3)
C(020)-C(011)-C(029)	118.7(3)
C(015)-C(011)-C(029)	120.8(3)
N(821)-C(012)-C(009)	123.7(3)
N(821)-C(012)-C(018)	116.0(2)
C(009)-C(012)-C(018)	120.3(3)
N(821)-C(014)-C(017)	124.7(3)
N(821)-C(014)-C(023)	114.6(2)

---

---

C(017)-C(014)-C(023)	120.7(3)
C(011)-C(015)-C(010)	116.2(2)
C(011)-C(015)-C(016)	124.9(3)
C(010)-C(015)-C(016)	118.9(3)
C(018)-C(016)-C(015)	121.2(3)
C(987)-C(017)-C(014)	120.0(3)
C(016)-C(018)-C(012)	121.3(3)
N(896)-C(019)-C(020)	121.2(2)
N(896)-C(019)-C(888)	117.0(2)
C(020)-C(019)-C(888)	121.8(3)
C(011)-C(020)-C(019)	119.4(3)
C(022)-C(021)-C(026)	120.5(3)
C(021)-C(022)-C(025)	118.6(3)
C(021)-C(022)-C(987)	121.2(3)
C(025)-C(022)-C(987)	119.9(3)
F(006)-C(023)-F(009)	112.7(3)
F(006)-C(023)-F(978)	102.2(3)
F(009)-C(023)-F(978)	101.1(3)
F(006)-C(023)-C(014)	114.3(3)
F(009)-C(023)-C(014)	114.3(3)
F(978)-C(023)-C(014)	110.6(3)
C(030)-C(025)-C(022)	120.7(3)
C(021)-C(026)-C(034)	120.1(3)
C(028)-C(027)-C(888)	121.1(3)
C(033)-C(028)-C(027)	120.6(4)
F(005)-C(029)-F(002)	107.5(3)
F(005)-C(029)-F(003)	106.2(3)
F(002)-C(029)-F(003)	106.2(3)
F(005)-C(029)-C(011)	112.5(3)
F(002)-C(029)-C(011)	111.5(3)
F(003)-C(029)-C(011)	112.6(3)
C(034)-C(030)-C(025)	121.0(3)
C(032)-C(031)-C(888)	121.3(3)
C(031)-C(032)-C(033)	120.5(3)
C(028)-C(033)-C(032)	118.8(3)
C(030)-C(034)-C(026)	119.2(3)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

**Tabela 26** - Parâmetros de deslocamento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para o composto **3c**.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(821)	39(1)	51(1)	44(1)	-6(1)	2(1)	-10(1)
F(002)	113(2)	80(1)	45(1)	-9(1)	-11(1)	-19(1)
F(003)	86(2)	94(2)	68(1)	20(1)	-22(1)	7(1)
N(896)	37(1)	43(1)	36(1)	-1(1)	1(1)	-5(1)
F(005)	107(2)	114(2)	47(1)	26(1)	-7(1)	-48(2)
F(006)	102(2)	199(3)	67(2)	57(2)	-14(1)	-81(2)
C(888)	40(2)	41(1)	46(2)	-2(1)	5(1)	-3(1)
C(987)	36(1)	45(1)	37(1)	-3(1)	1(1)	-4(1)
C(009)	36(1)	39(1)	38(1)	-3(1)	2(1)	-2(1)
C(010)	35(1)	40(1)	36(1)	-2(1)	0(1)	-2(1)
C(011)	50(2)	47(1)	34(2)	0(1)	-1(1)	-2(1)
C(012)	34(1)	43(1)	43(2)	-4(1)	3(1)	-3(1)
F(009)	159(3)	90(2)	103(2)	-18(1)	54(2)	-71(2)
C(014)	37(2)	52(2)	45(2)	-2(1)	6(1)	-7(1)
C(015)	42(2)	41(1)	39(1)	-2(1)	-1(1)	-1(1)
C(016)	47(2)	60(2)	38(2)	-1(1)	-9(1)	-7(1)
C(017)	46(2)	54(2)	38(1)	-1(1)	1(1)	-9(1)
C(018)	40(2)	64(2)	45(2)	-9(1)	-5(1)	-15(1)
C(019)	39(2)	41(1)	40(2)	-3(1)	6(1)	-4(1)
C(020)	46(2)	50(2)	41(2)	3(1)	5(1)	-9(1)
C(021)	51(2)	57(2)	49(2)	3(1)	-6(1)	-11(1)
C(022)	43(2)	51(2)	32(1)	-2(1)	2(1)	-13(1)
C(023)	52(2)	72(2)	47(2)	-3(2)	7(2)	-21(2)
F(978)	81(2)	145(2)	137(3)	25(2)	60(2)	5(2)
C(025)	62(2)	53(2)	63(2)	-8(2)	-4(2)	-6(2)
C(026)	56(2)	85(2)	51(2)	13(2)	-14(2)	-20(2)
C(027)	43(2)	76(2)	54(2)	14(2)	-2(1)	-16(2)
C(028)	50(2)	82(2)	64(2)	12(2)	-11(2)	-12(2)
C(029)	67(2)	62(2)	42(2)	6(1)	-7(2)	-14(2)
C(030)	91(3)	55(2)	84(3)	-18(2)	-3(2)	-17(2)
C(031)	52(2)	74(2)	51(2)	1(2)	10(2)	-16(2)
C(032)	44(2)	88(2)	74(3)	1(2)	16(2)	-18(2)
C(033)	35(2)	63(2)	89(3)	-2(2)	1(2)	-7(1)
C(034)	77(3)	85(2)	47(2)	-4(2)	-11(2)	-40(2)

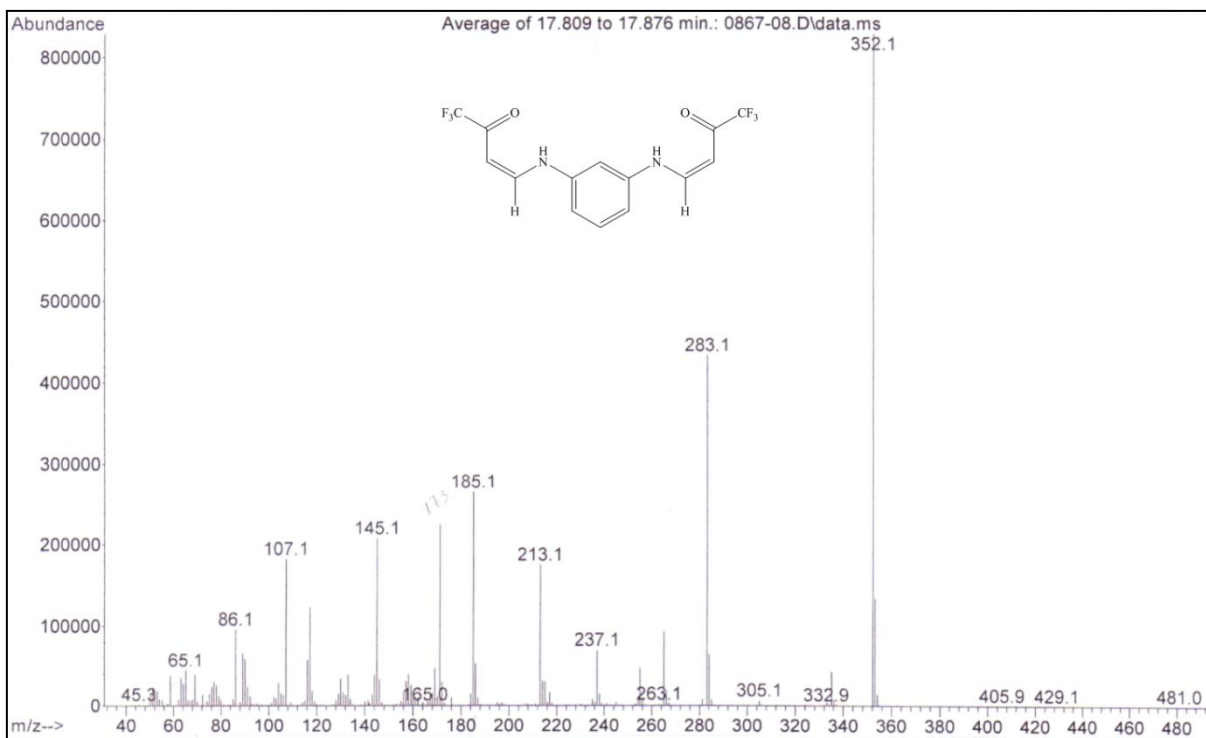
**Tabela 27** - Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ( $\times 10^4$ ) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **3c**.

	x	y	z	U(eq)
H(016)	2301	724	3943	59
H(017)	3767	290	6956	55
H(018)	1165	140	4605	60
H(020)	6801	1801	4060	55
H(021)	6794	335	6829	64
H(025)	4558	2005	6318	72
H(026)	8485	995	7397	79
H(027)	8251	1305	5988	70
H(028)	10593	1547	6360	80
H(030)	6245	2657	6887	93
H(031)	8951	2025	4394	70
H(032)	11283	2265	4766	81
H(033)	12123	2033	5757	75
H(034)	8179	2166	7438	85

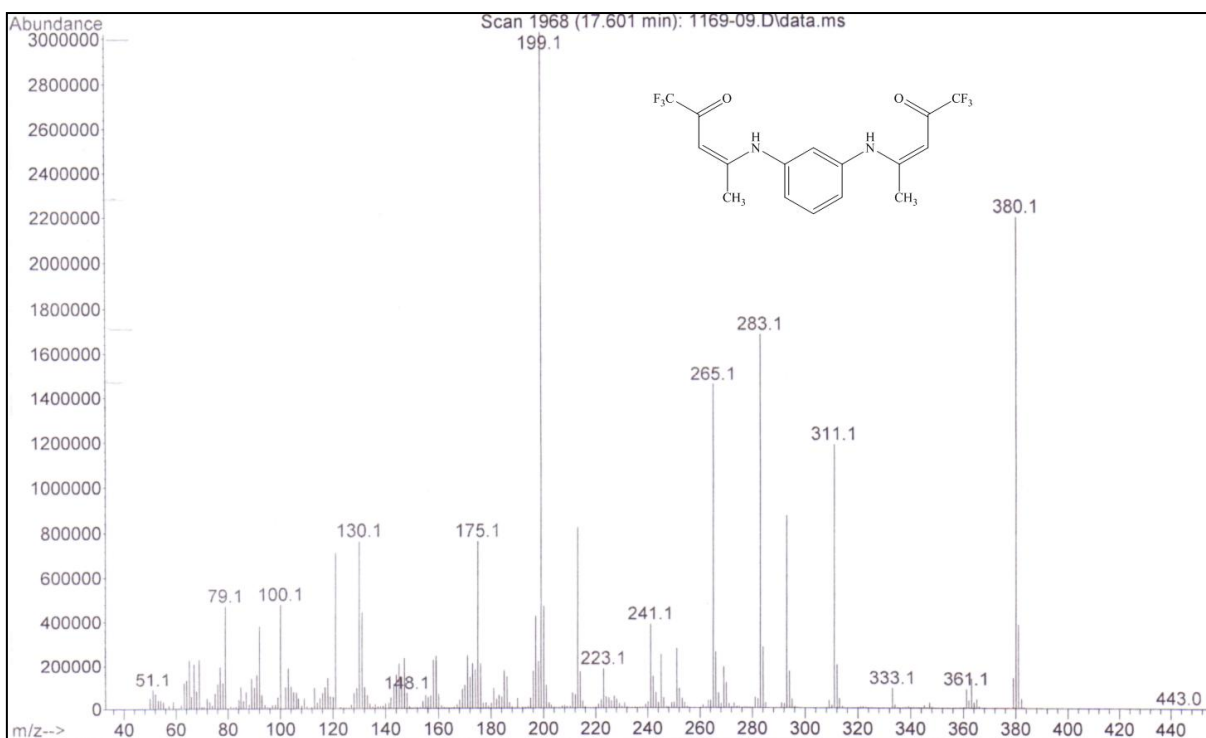


## **9 ANEXO III**

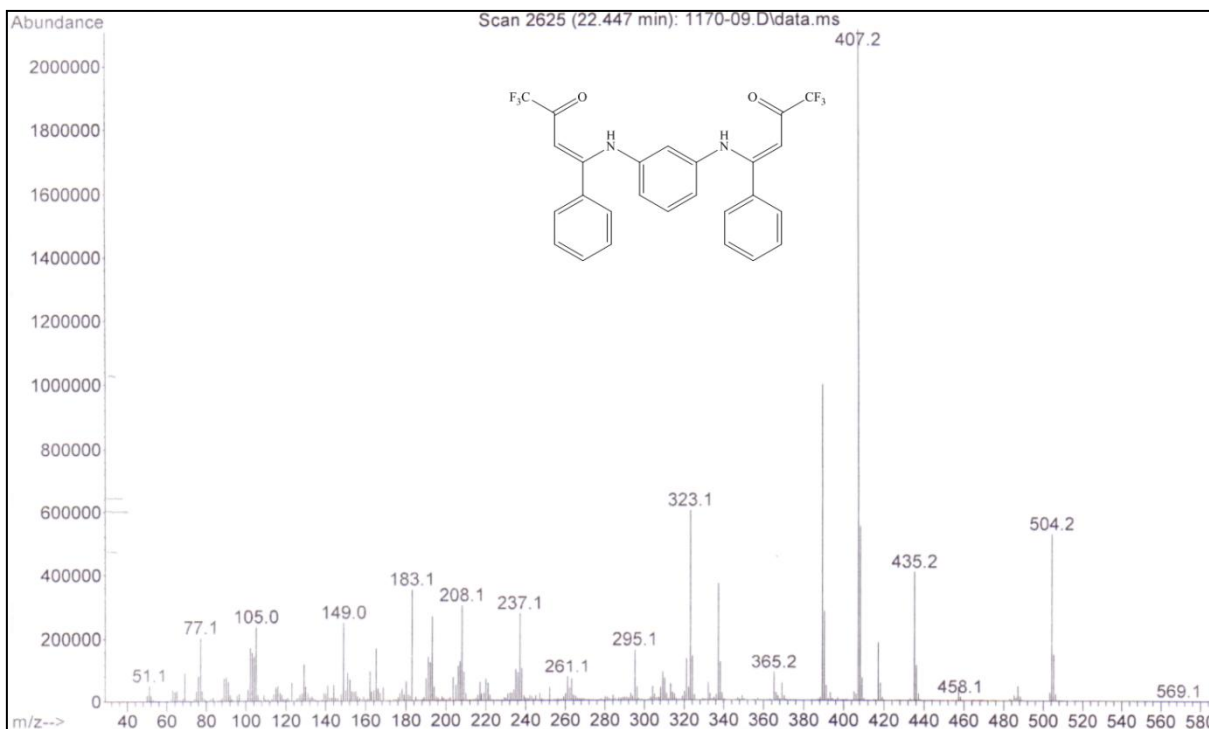
**Espectros de massas dos compostos obtidos e citados na dissertação**



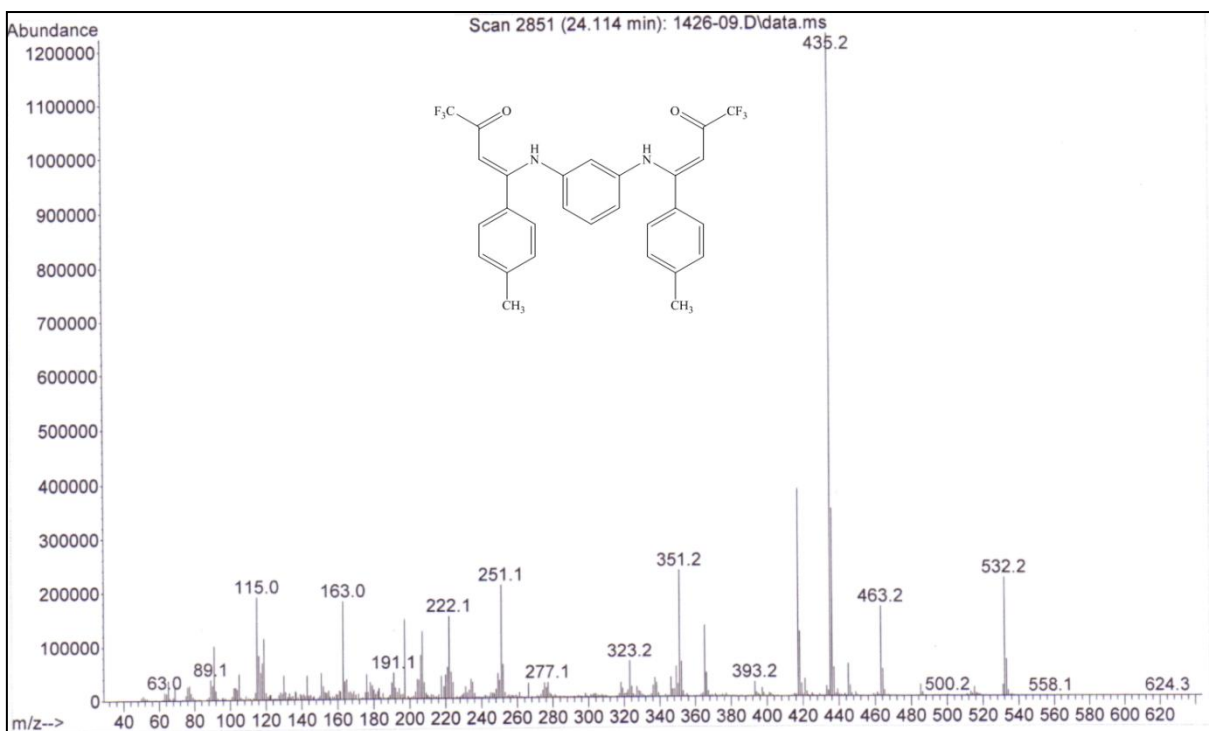
**Figura 57** - Espectro de Massas do composto (Z,Z)- *N,N'*-bis[4,4,4-trifluor-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2a**; 352,02 g/mol).



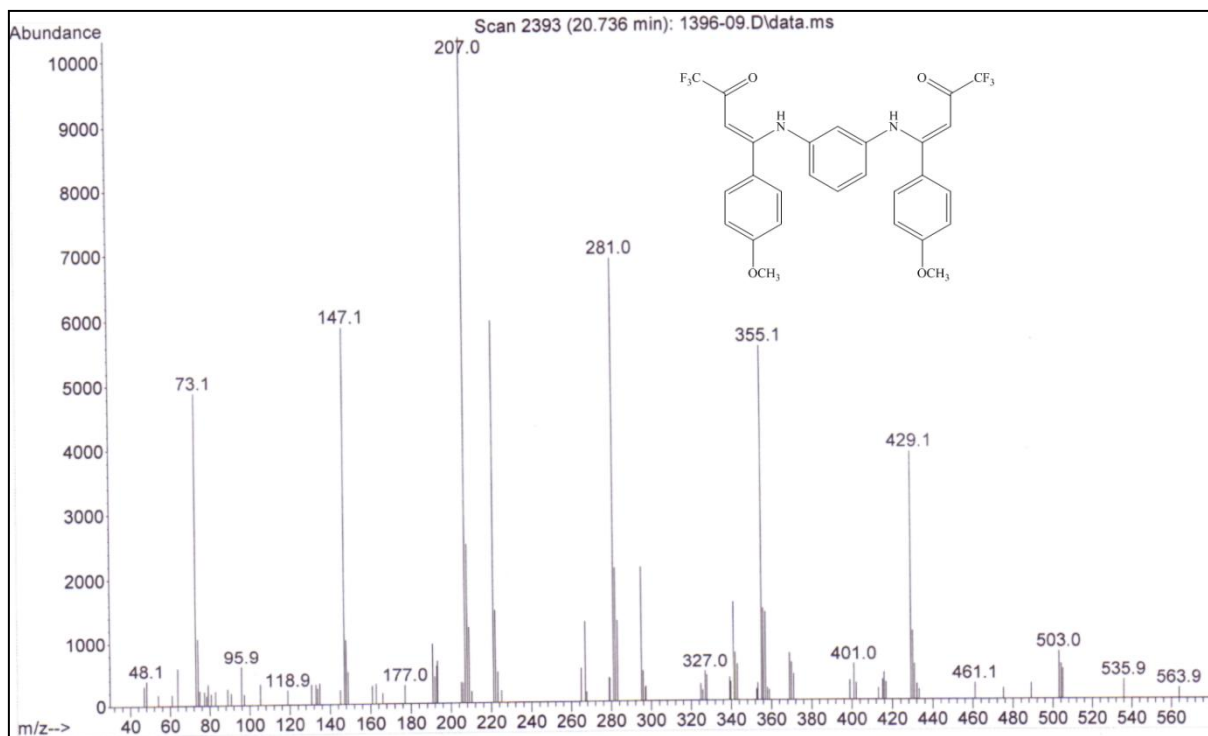
**Figura 58** - Espectro de Massas do composto (Z,Z)- *N,N'*-bis[5,5,5-trifluor-4-oxo-2-penten-2-il]1,3-fenilenodiamina (**2b**; 380,10 g/mol).



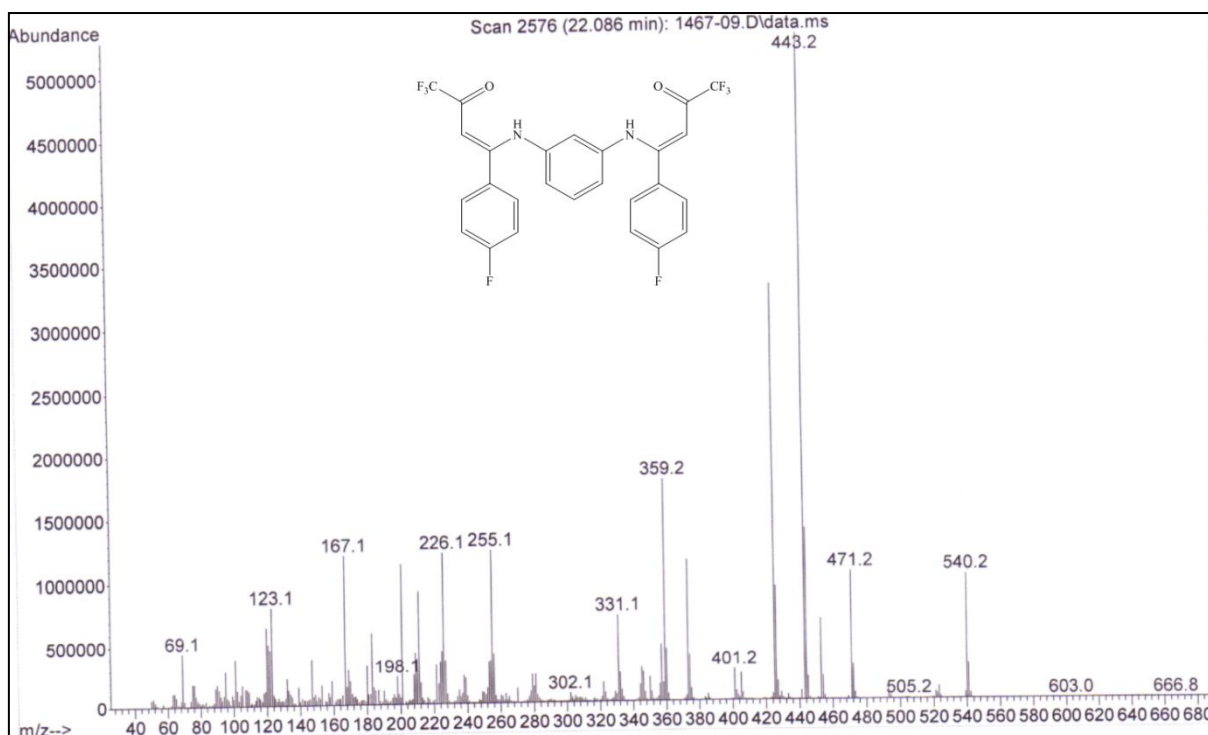
**Figura 59** - Espectro de Massas do composto (Z,Z)- *N,N'*-bis[1-fenil-4,4,4-trifluor-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2c**; 504,13 g/mol).



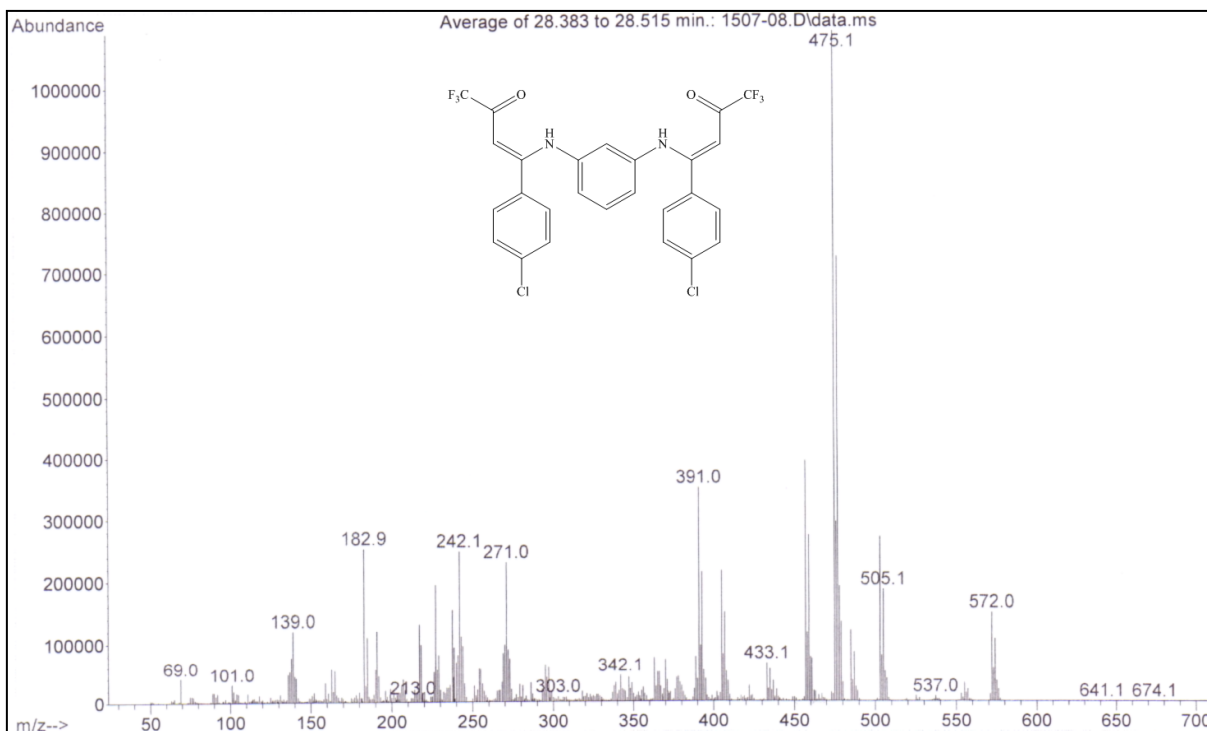
**Figura 60** - Espectro de Massas do composto (Z,Z)- *N,N'*-bis[4,4,4-trifluor-1-(4-metilfenil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2d**; 532,16 g/mol).



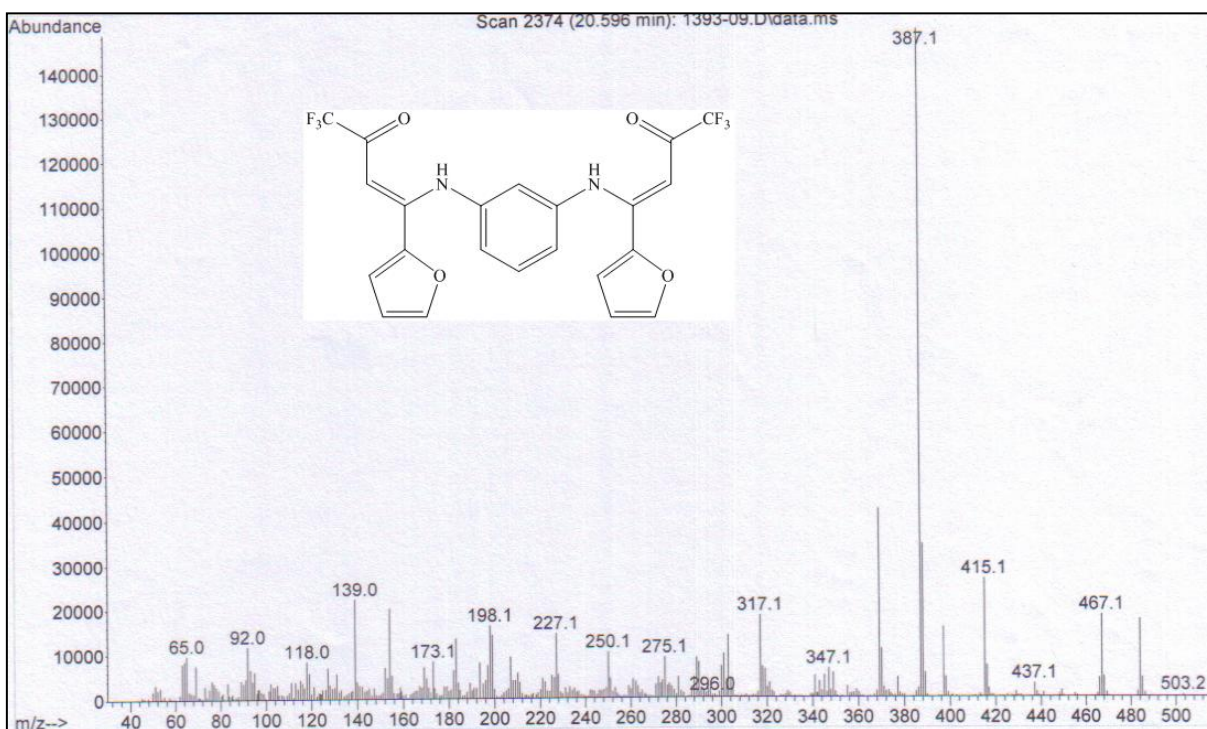
**Figura 61** - Espectro de Massas do composto (Z,Z)- *N,N'*-bis[4,4,4-trifluoro-1-(4-metoxifenil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2e**; 564,11 g/mol).



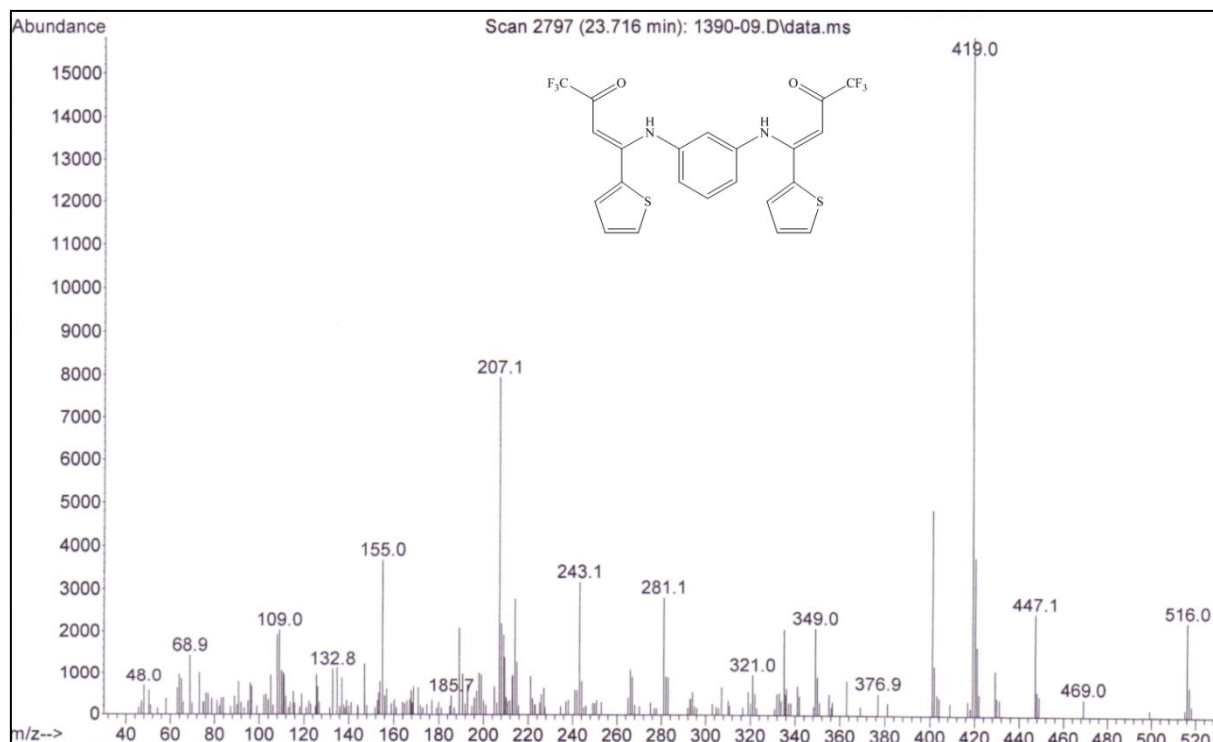
**Figura 62** - Espectro de Massas do composto (Z,Z)- *N,N'*-bis[4,4,4-trifluoro-1-(4-fluorfenil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2f**; 540,11 g/mol).



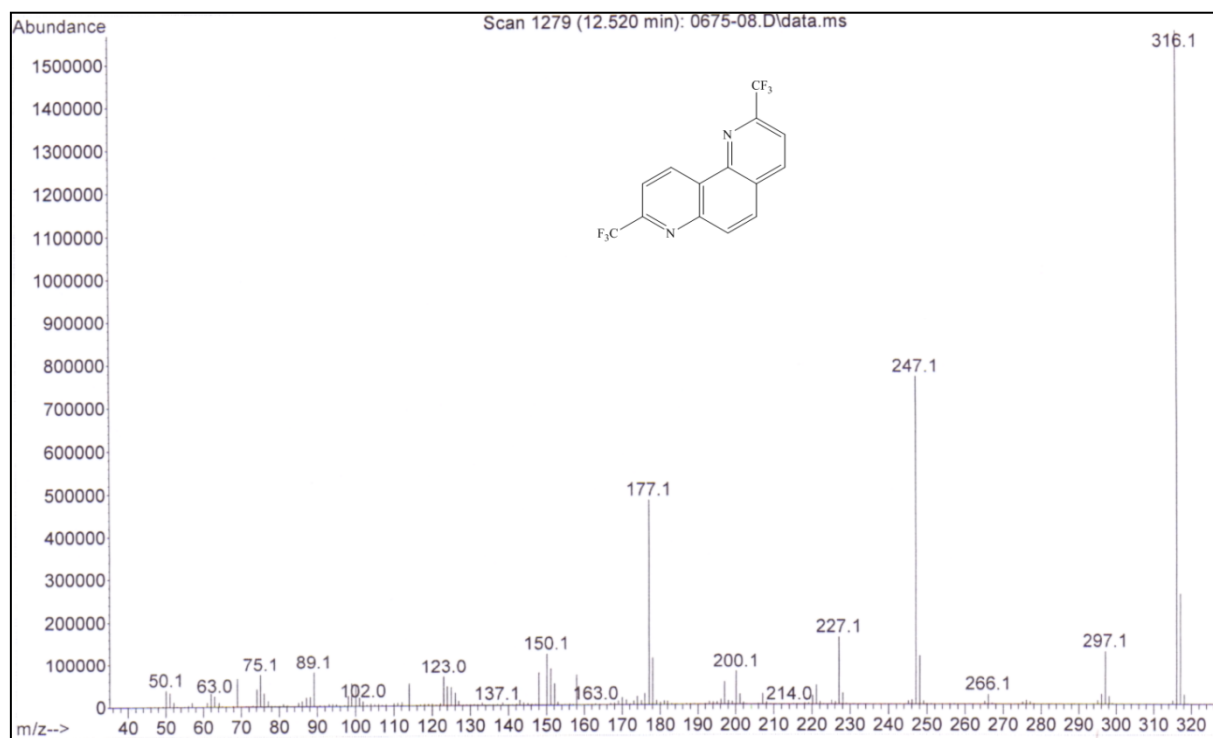
**Figura 63** - Espectro de Massas do composto (Z,Z)- *N,N'*-bis[1-(4-clorofenil)-4,4,4-triflúor-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2g**; 572,05 g/mol).



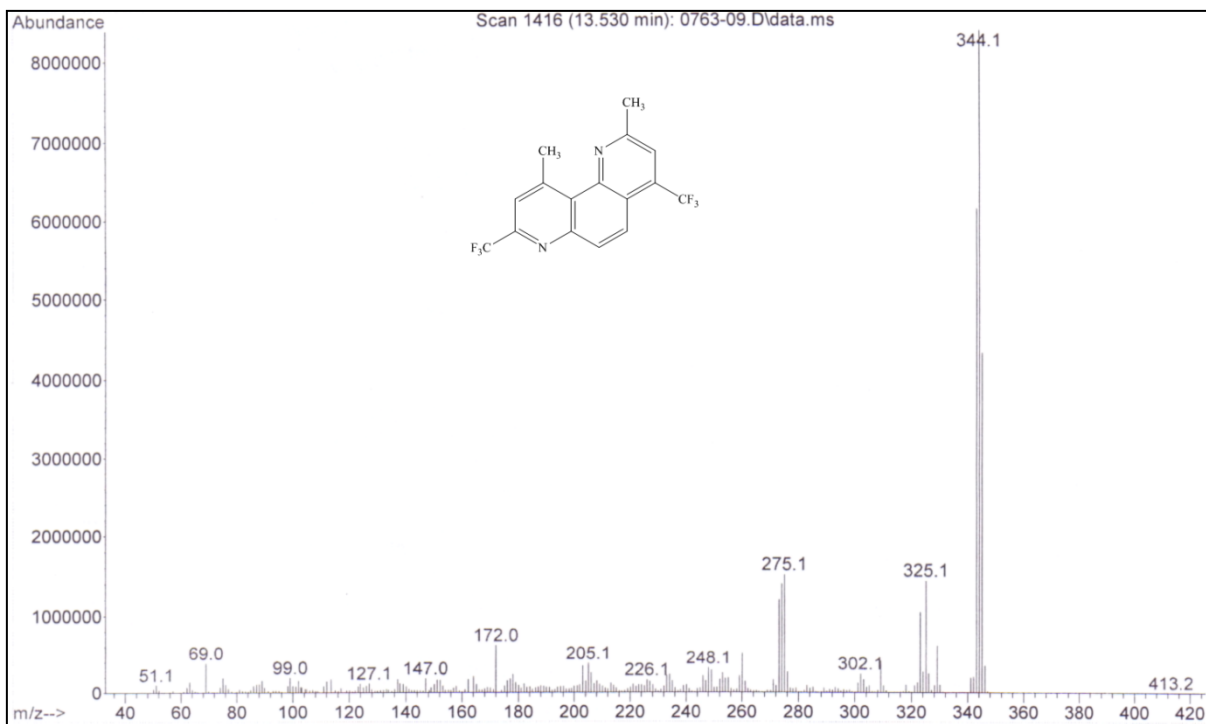
**Figura 64** - Espectro de Massas do composto (Z,Z)- *N,N'*-bis[4,4,4-triflúor-1-(2-furil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2j**; 484,09 g/mol).



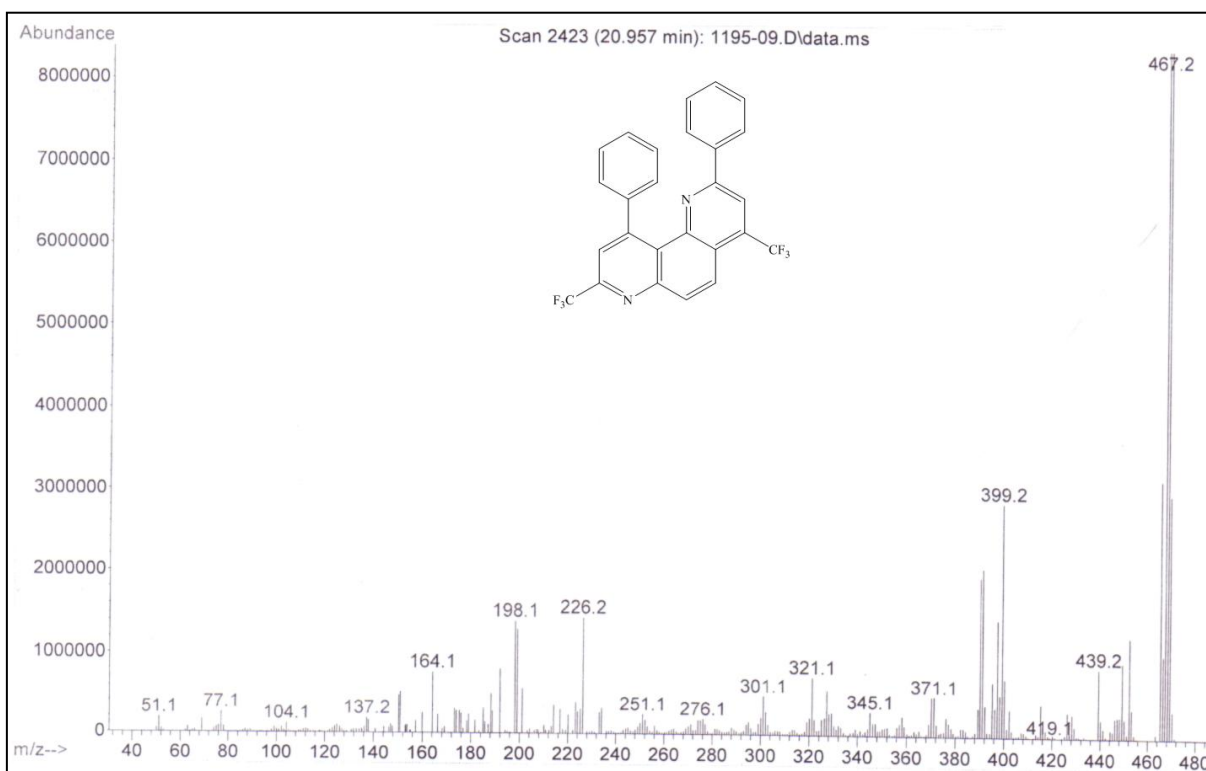
**Figura 65** - Espectro de Massas do composto (Z,Z)- *N,N'*-bis[4,4,4-trifluor-1-(2-tienil)-3-oxo-1-buten-1-il]1,3-fenilenodiamina (**2k**; 516,04 g/mol).



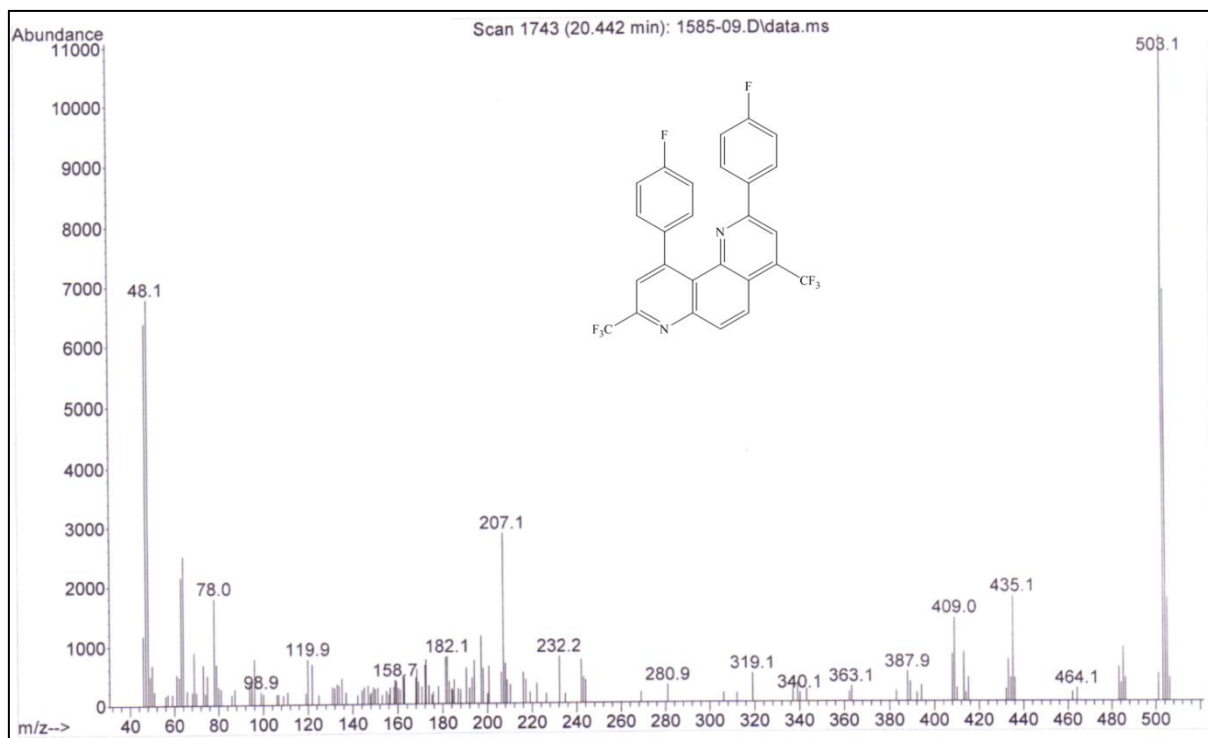
**Figura 66** - Espectro de Massas do composto 2,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina (**3a**; 316,20 g/mol).



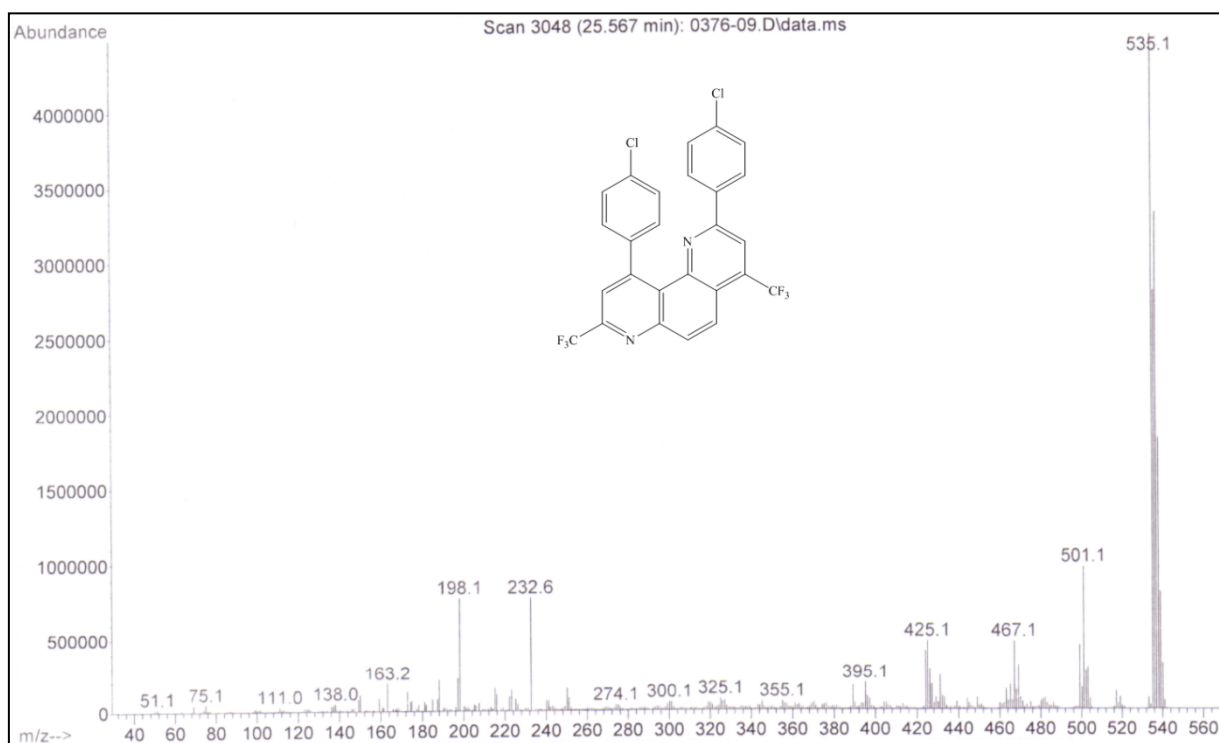
**Figura 67** - Espectro de Massas do composto 4,8-bis(trifluorometil)-2,10-dimetil-1,7-fenantrolina (**3b**; 344,25 g/mol).



**Figura 68** - Espectro de Massas do composto 2,10-difenil-4,8-bis(trifluorometil)-1,7-fenantrolina (**3c**; 468,11 g/mol).

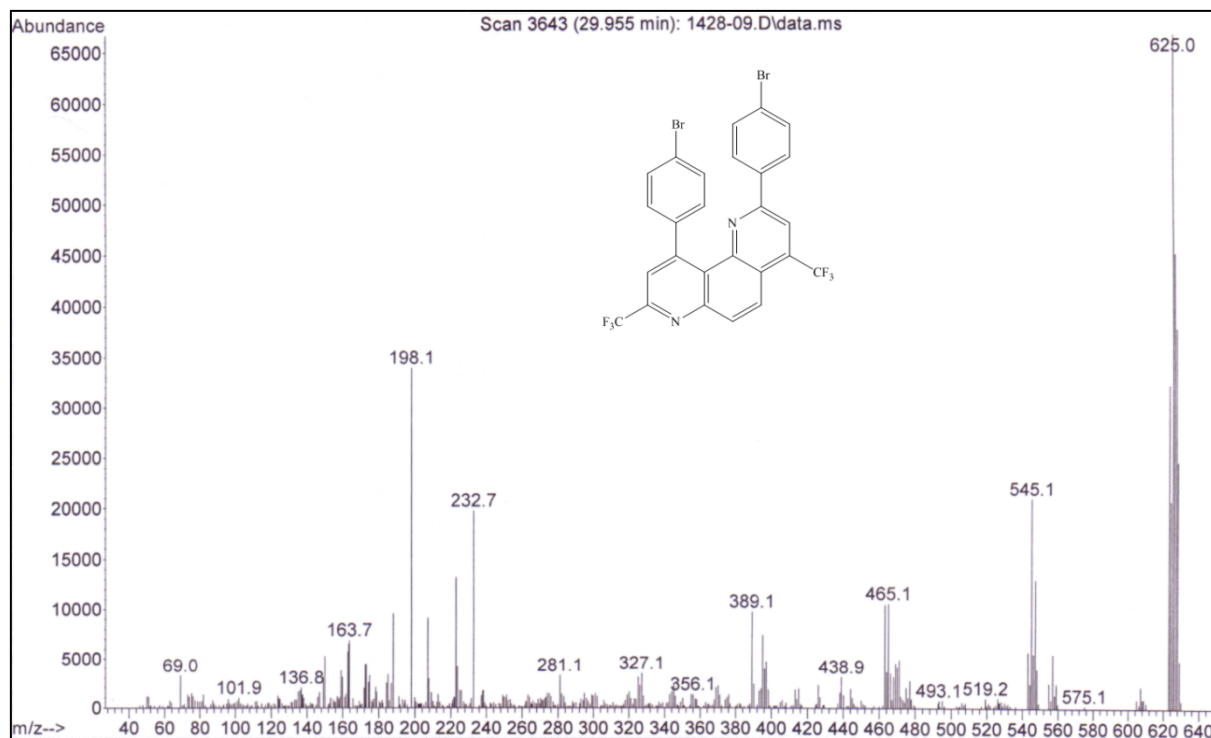


**Figura 69** - Espectro de Massas do composto 2,10-di(4-fluorfenil)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina (**3f**; 504,09 g/mol).

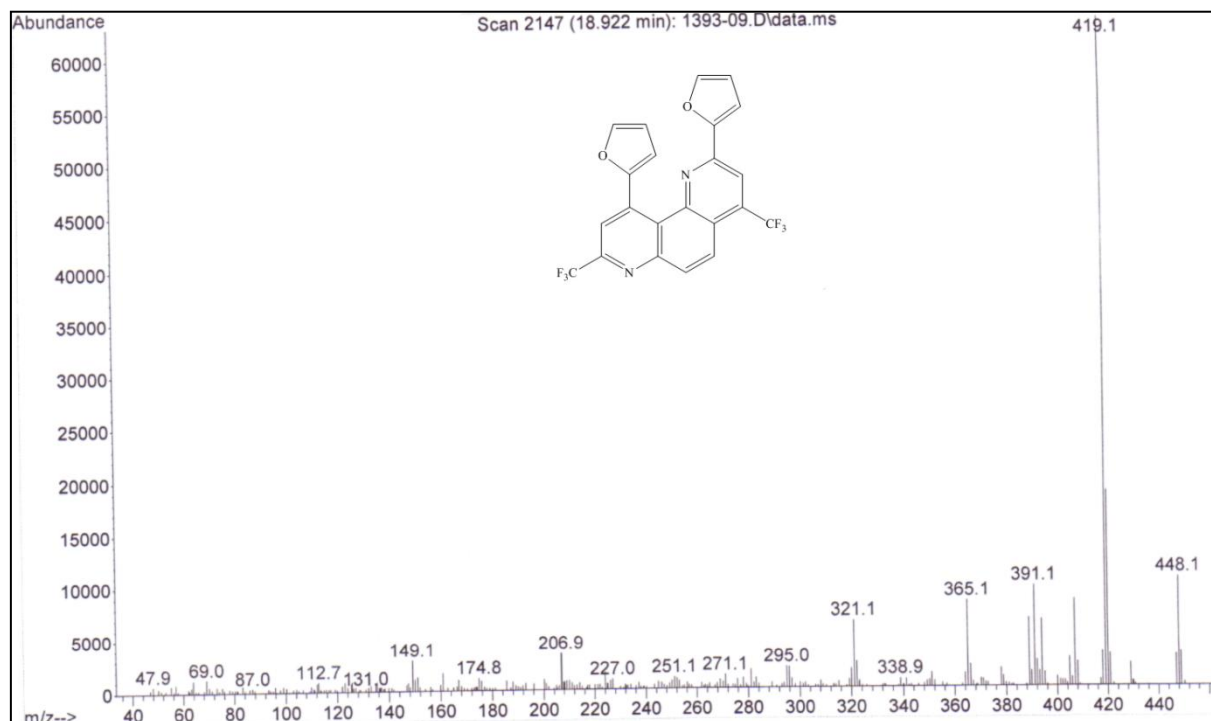


**Figura 70** - Espectro de Massas do composto 2,10-di(4-clorofenil)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina (**3g**; 536,02 g/mol).

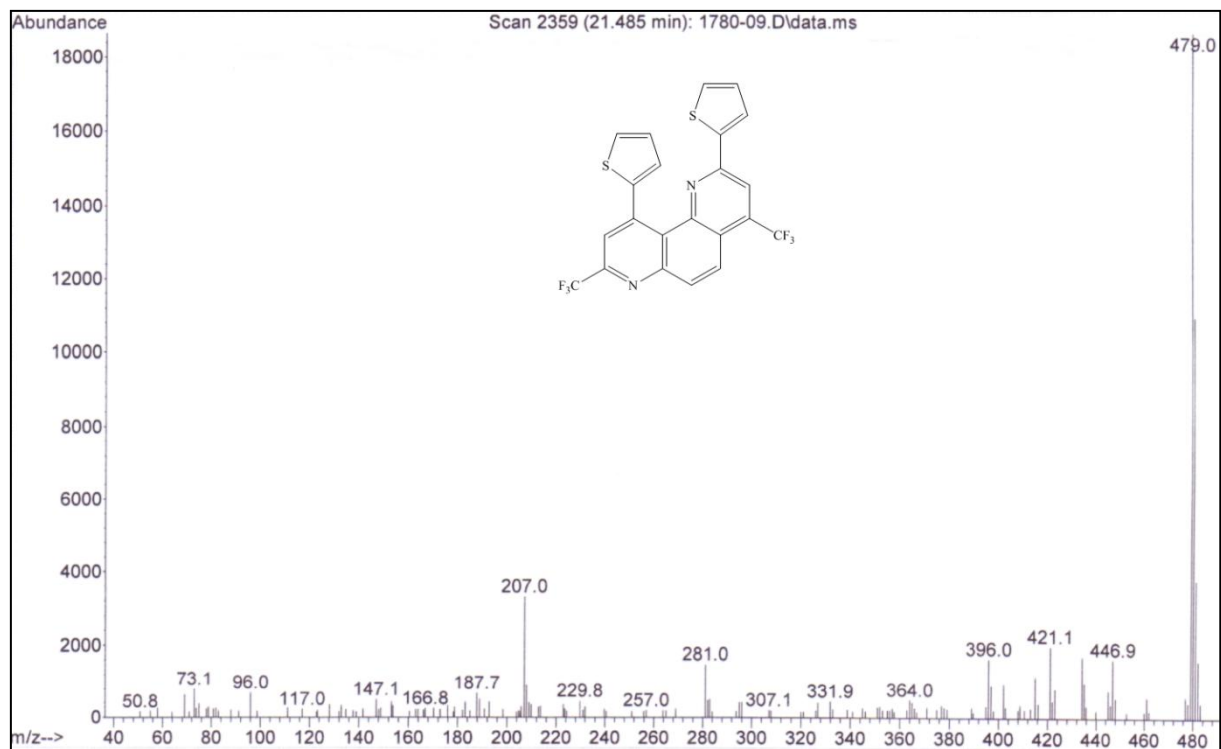




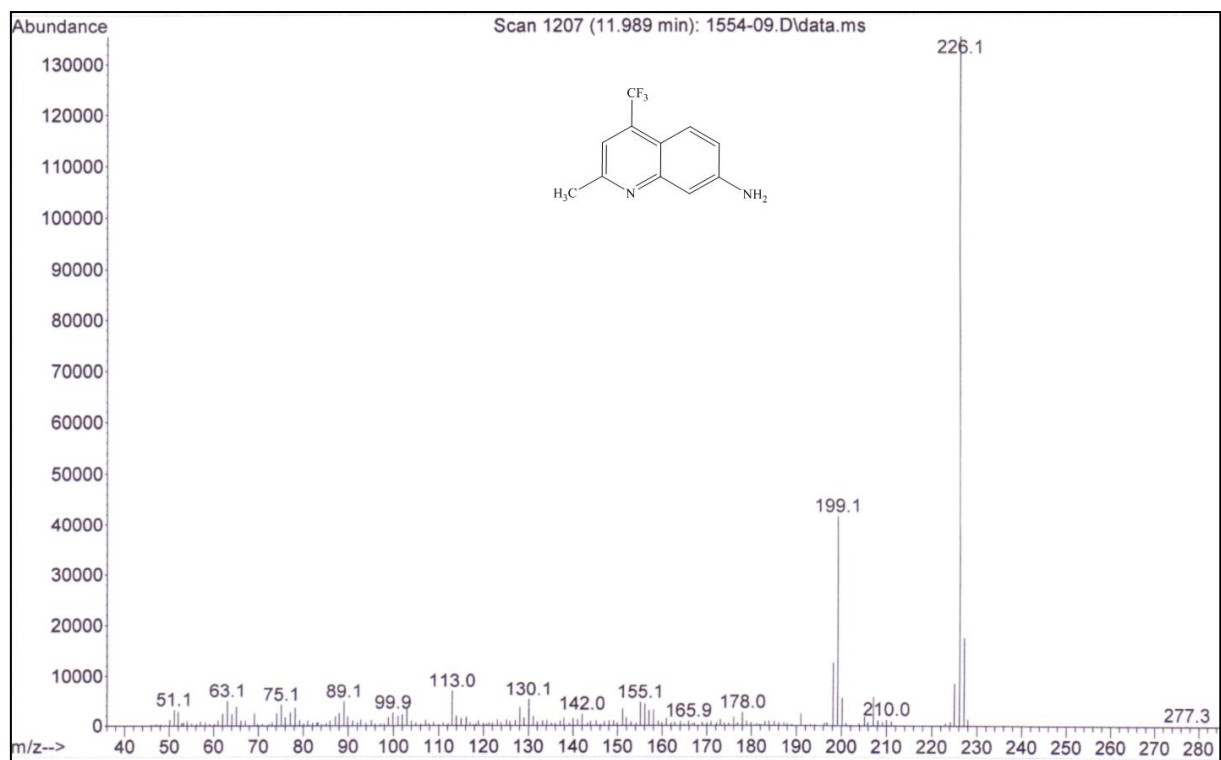
**Figura 71** - Espectro de Massas do composto 2,10-di(4-bromofenil)-4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolina (**3h**; 623,93 g/mol).



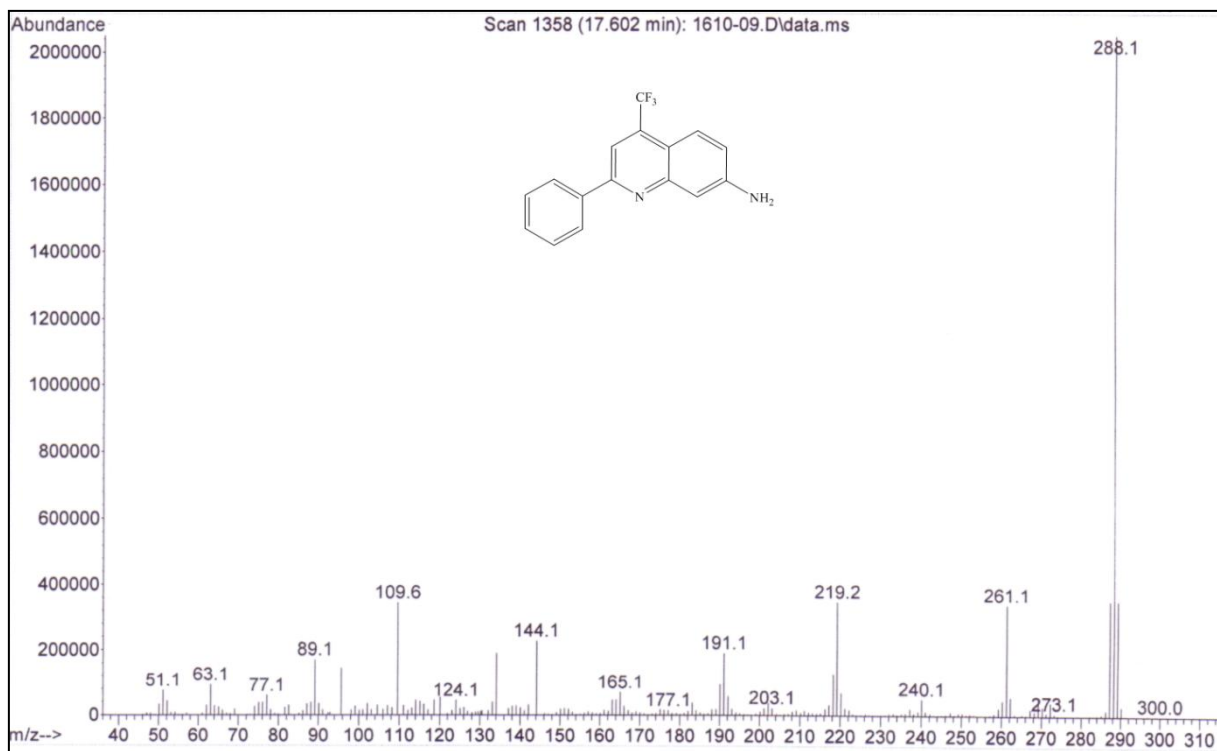
**Figura 72** - Espectro de Massas do composto 4,8-bis(trifluormetil)-2,10-di(2-furil)-1,7-fenantrolina (**3j**; 448,06 g/mol).



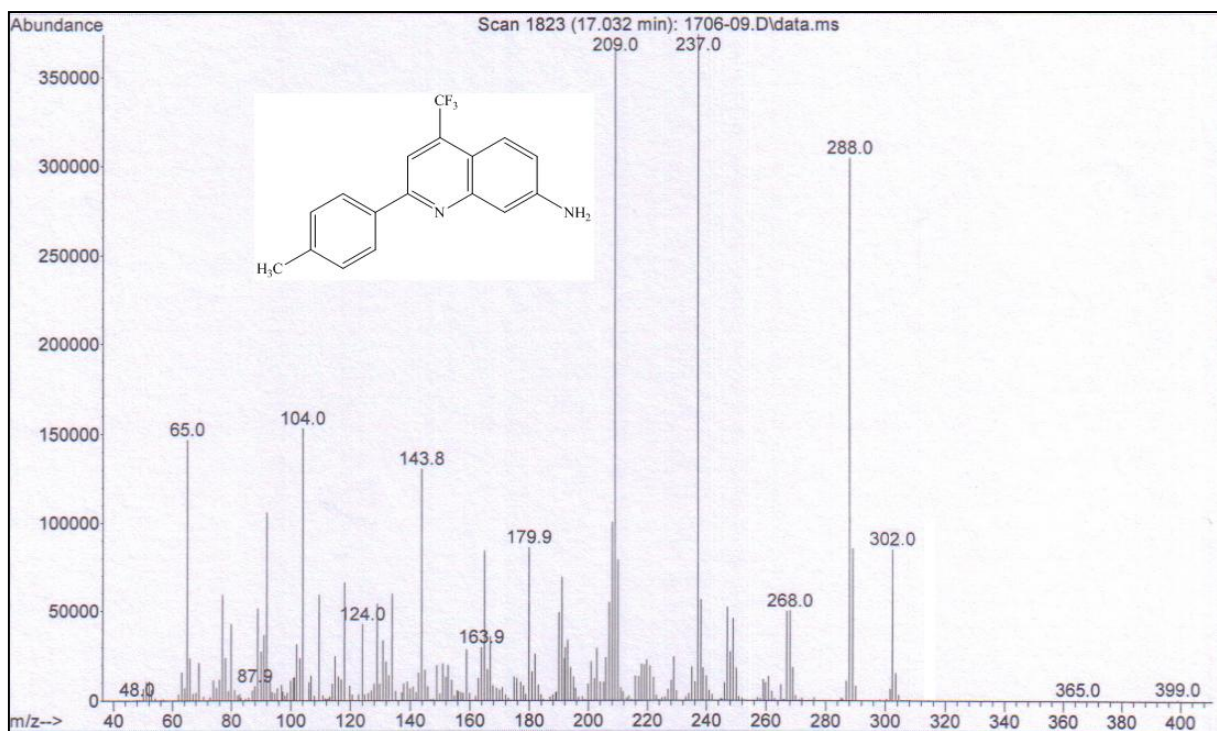
**Figura 73** - Espectro de Massas do composto 4,8-bis(trifluormetil)-2,10-di(2-tienil)-1,7-fenantrolina (**3k**; 480,02 g/mol).



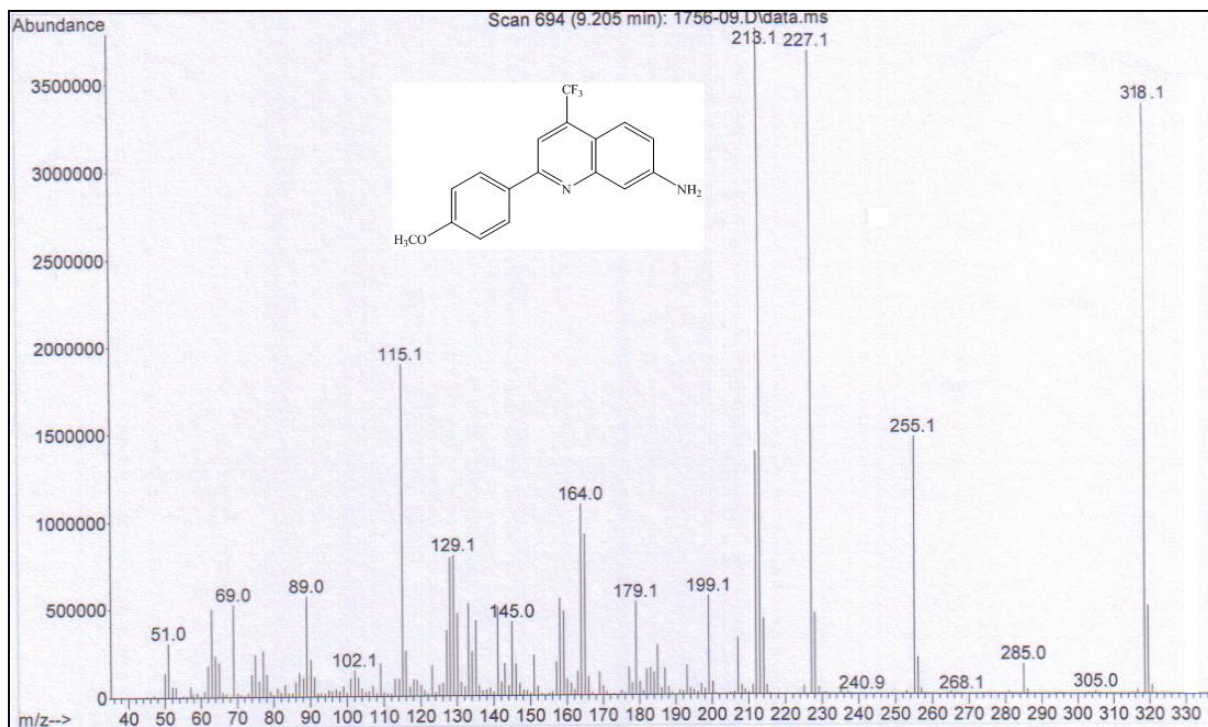
**Figura 74** - Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-2-(metil)-7-aminoquinolina (**4b**; 226,07 g/mol).



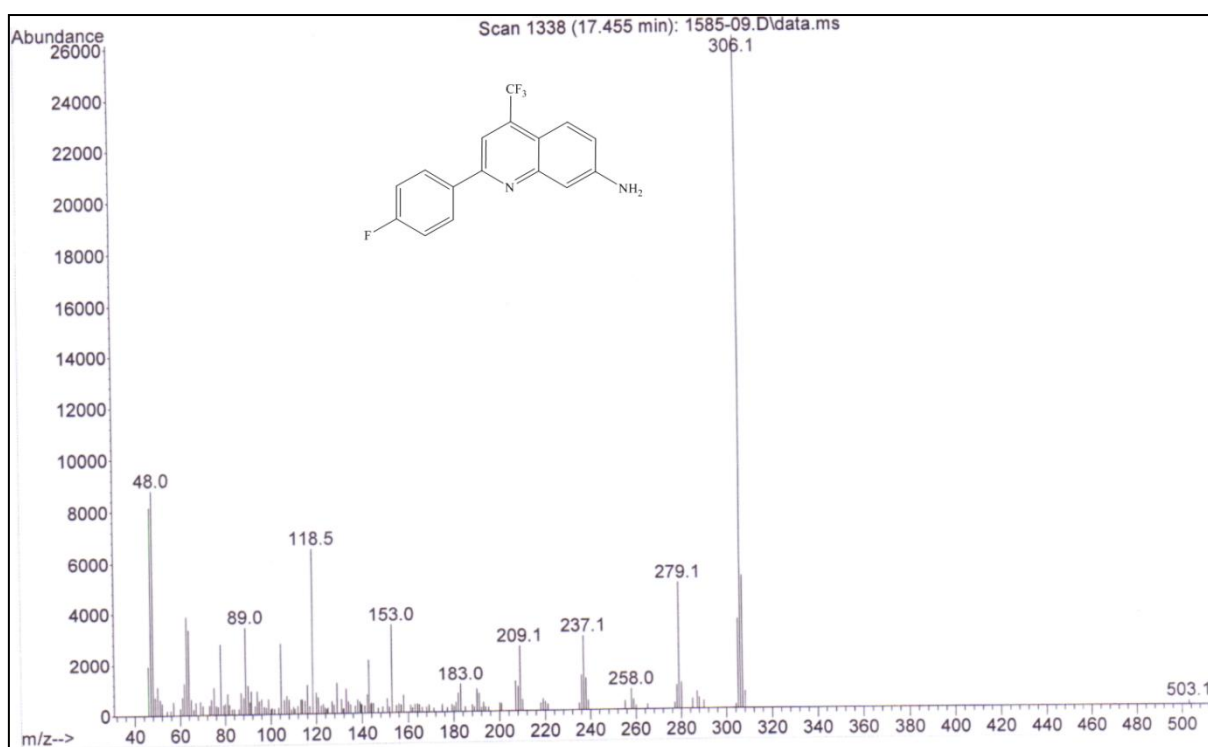
**Figura 75** - Espectro de Massas do composto 2-(fenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina (**4c**; 288,09 g/mol).



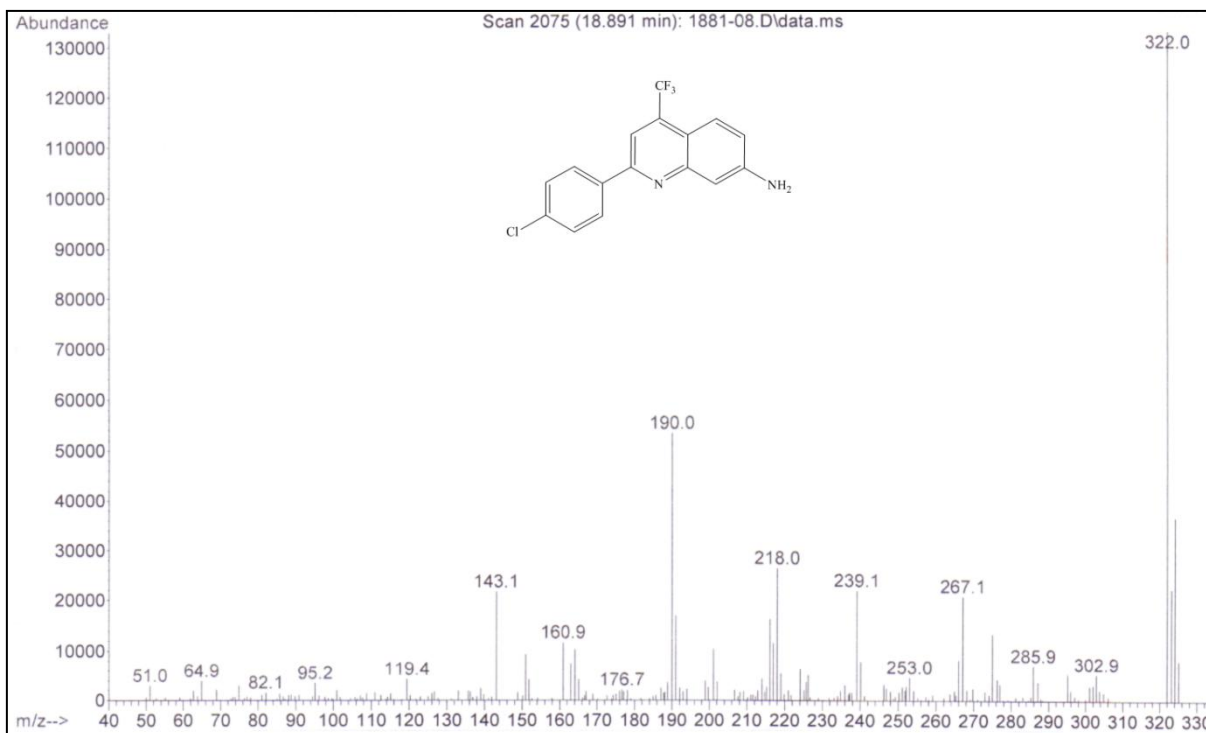
**Figura 76** - Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-2-(4-metilfenil)-7-Aminoquinolina (**4d**; 302,10 g/mol).



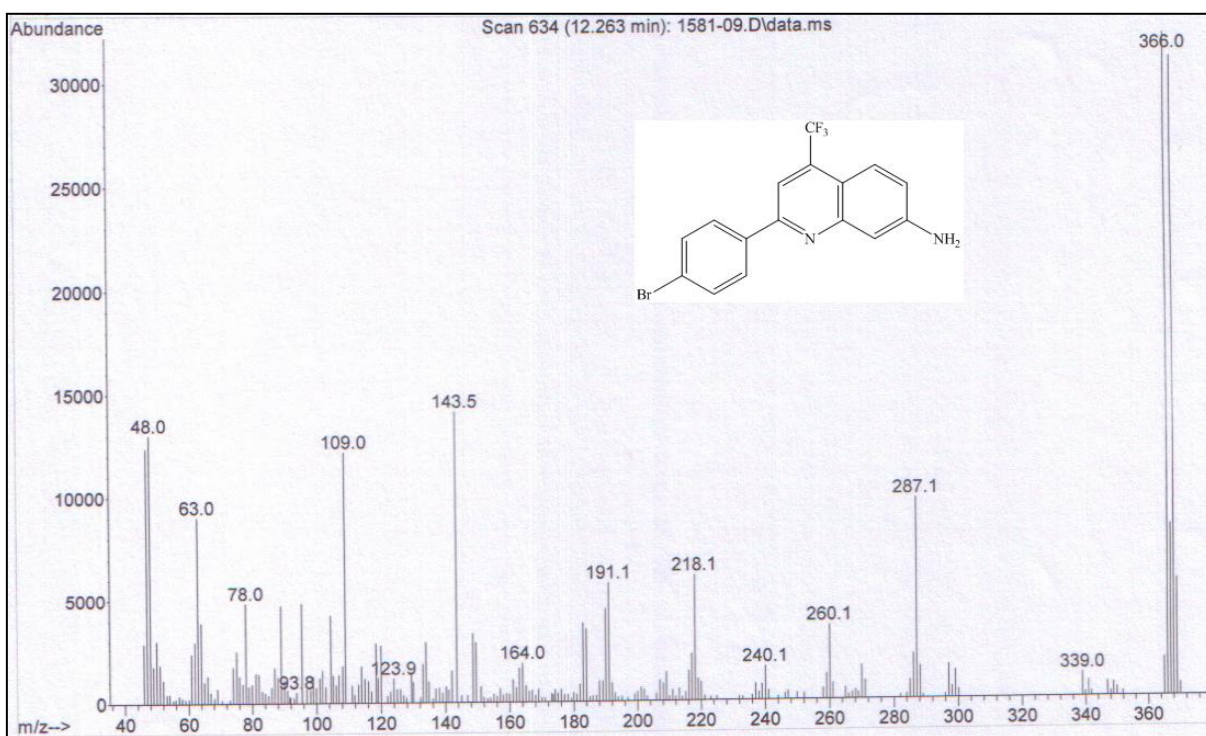
**Figura 77** - Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-2-(4-metoxifenil)-7-aminoquinolina (**4e**; 318,10 g/mol).



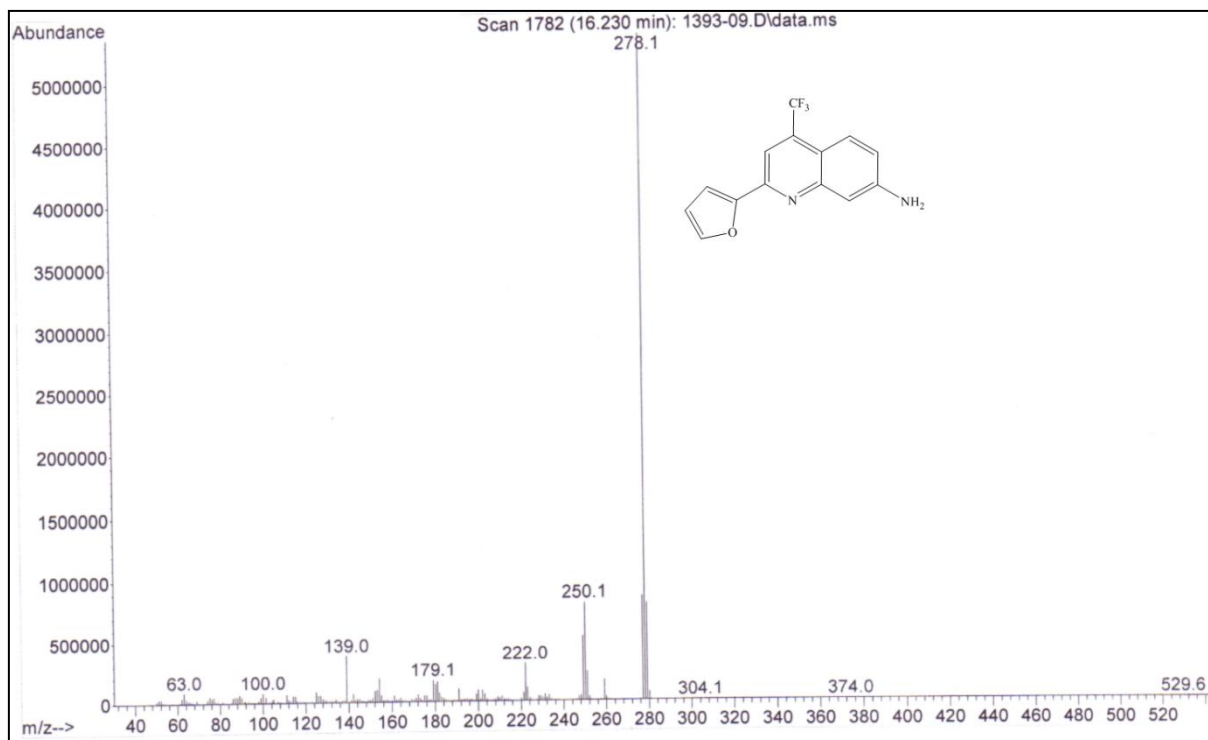
**Figura 78** - Espectro de Massas do composto 2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina (**4f**; 306,08 g/mol).



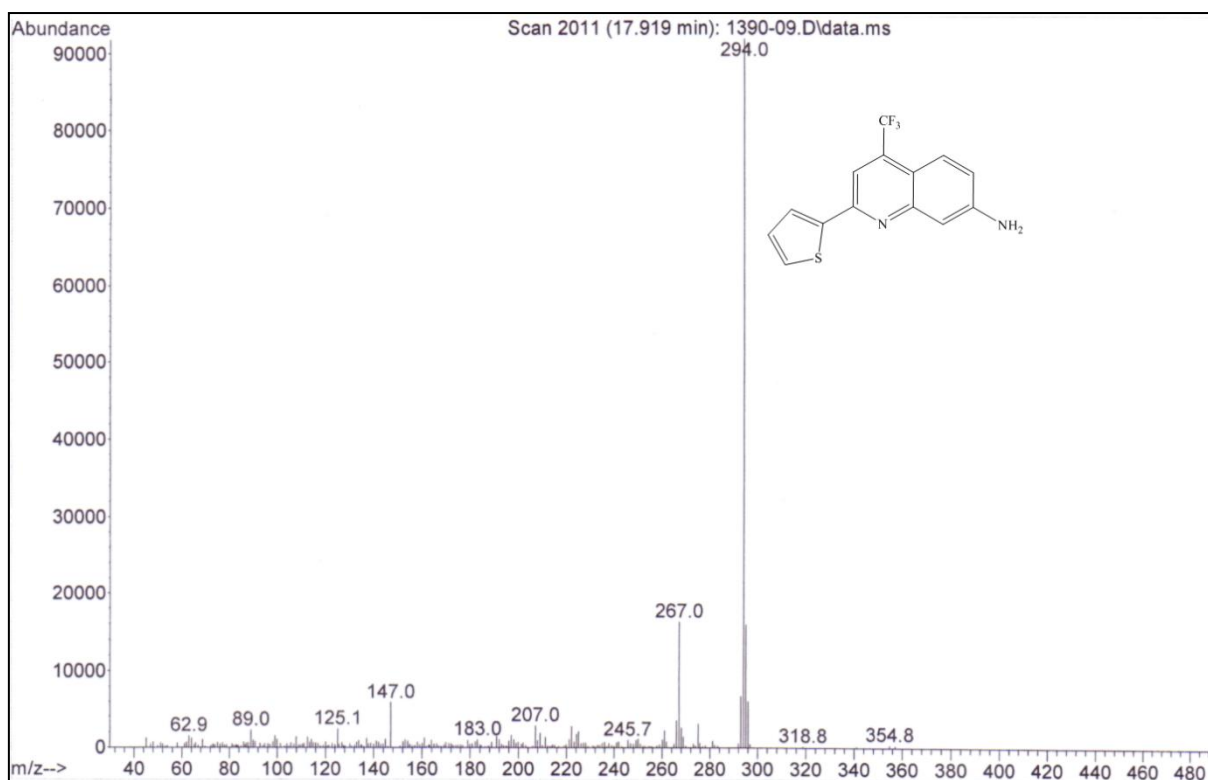
**Figura 79** - Espectro de Massas do composto 2-(4-clorofenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina (**4g**; 322,05 g/mol).



**Figura 80** - Espectro de Massas do composto 2-(4-bromofenil)-4-trifluormetil-7-aminoquinolina (**4h**).



**Figura 81** - Espectro de Massas do composto 4-trifluorometil-2-(2-furil)-7-aminoquinolina (**4j**; 278,07 g/mol).



**Figura 82** - Espectro de Massas do composto 4-trifluorometil-2-(2-tienil)-7-aminoquinolina (**4k**; 294,04 g/mol).