

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

APLICAÇÃO DE HALETOS METÁLICOS COMO NOVOS
CATALISADORES NA SÍNTESE DA TACRINA E ANÁLOGOS

JESSIE SOBIESKI DA COSTA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Fevereiro de 2010.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

JESSIE SOBIESKI DA COSTA

APLICAÇÃO DE HALETOS METÁLICOS COMO NOVOS
CATALISADORES NA SÍNTESE DA TACRINA E ANÁLOGOS

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Mestra em Química

Prof. Dr. Marco Antonio Ceschi
Orientador

Prof. Dr. Dennis Russowsky
Co-orientador

Porto Alegre, Fevereiro de 2010.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pela autora, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre Abril de 2008 e Fevereiro de 2010, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob orientação do Professor Doutor Marco Antonio Ceschi e Co-orientação do Professor Doutor Dennis Russowsky. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestra em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca

Membro da banca

Prof. Dr. Fernando Dal Ponte Morisso

Membro da banca

Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro

Membro da banca

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Membro da banca

Prof. Dr. Marco Antonio Ceschi

Orientador

Prof. Dr. Dennis Russowsky

Co-orientador

Jessie Sobieski da Costa

Autora

**“A imaginação é mais importante que o conhecimento
O conhecimento é limitado
Mas a imaginação abrange o Universo.”**

Albert Einstein

**Dedico este trabalho à minha mãe, Sabina Sobieski da Costa, pelo apoio, paciência e
compreensão, através dos quais tenho conquistado meus sonhos e realizado meus
projetos.**

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, Almirante Pereira da Costa, e à minha mãe, Sabina Sobieski da Costa, pelo apoio constante que tenho recebido; por proporcionarem a mim uma educação exemplar, norteadas pela honestidade.

Aos meus irmãos, Sônia, Edson, Cláudia, Vanilson, Ezequiel e Miriam, por todo o companheirismo, amizade e carinho.

Ao Prof. Dr. Marco Antonio Ceschi, que tem me orientado com destreza desde o período da minha graduação. Bem como ao Prof. Dr. Dennis Russowsky, pelas ideias e sugestões oferecidas.

Aos colegas do laboratório K-215 do Instituto de Química da UFRGS: Diego, Cláudia, João Paulo, Karla, Douglas, Paula, Eduardo, Gínia, Rodrigo, Ana Carolina e Kelly, pelos favores prestados, pelo conhecimento compartilhado, pelas horas felizes.

A todos os professores do Instituto de Química da UFRGS, pelo ensino.

À Joyce, pelas instruções para o uso do equipamento de Ressonância Magnética Nuclear.

Ao CNPq pelo apoio financeiro.

À CAPES pela bolsa concedida.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE ESQUEMAS	ix
LISTA DE TABELAS	xi
GLOSSÁRIO	xii
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xiv
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
2.1. NÚCLEOS QUINOLÍNICO E ACRIDÍNICO	3
2.2. TACRINA E ANÁLOGOS BIOATIVOS	3
2.3. SÍNTESE DE QUINOLINAS A PARTIR DA REAÇÃO DE FRIEDLÄNDER	4
2.4. SÍNTESE DE 9-AMINO-1,2,3,4-TETRAIDROACRIDINAS VIA INTERMEDIÁRIOS 1,2,3,4-TETRAIDROACRIDIN-9-ONAS	5
2.4.1. Obtenção de 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-onas 14 a partir da ciclocondensação de ácido 2-aminobenzoico 12 e cetonas 13	5
2.4.2. Obtenção de 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-ona (22) a partir do rearranjo do composto espiro 20	5
2.5. SÍNTESE DA TACRINA E ANÁLOGOS A PARTIR DA CICLOCONDENSAÇÃO ENTRE AMINONITRILAS E CICLOCETONAS	7
2.5.1. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas empregando-se dicloreto de zinco	7
2.5.2. Reações de condensação de Friedländer empregando tricloreto de alumínio	8
2.5.3. Preparação de 4-amino-6-nitroquinolinas 38 utilizando-se tetracloreto de estanho	10
2.5.4. Preparação da tacrina e análogos empregando-se trifluoreto de boro eterado	11
2.5.5. Obtenção de pirano[2,3- <i>b</i>]piridinas 44 e naftopiranopiridinas 45 empregando-se dicloreto de estanho di-idratado	11
2.5.6. Utilização de ácido <i>p</i> -toluenossulfônico e radiação de micro-ondas na preparação da tacrina e análogos	14
2.5.7. Preparação da 9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetraidro-4,11,11-trimetilacridina (43b)	14
2.5.8. Síntese de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinóis 57	15

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
3.1. ESTUDO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS DA CICLOCONDENSAÇÃO ENTRE ANTRANILONITRILA E CICLOEXANONA NA PRESENÇA DE TRICLORETO DE ÍNDIO	17
3.2. APLICAÇÃO DE DIFERENTES ÁCIDOS DE LEWIS EM REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO ENTRE ANTRANILONITRILA E CICLOEXANONA	19
3.3. REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO ENTRE ANTRANILONITRILA E CICLOCETONAS NA PRESENÇA DE DIFERENTES ÁCIDOS DE LEWIS	22
3.4. ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS DE RMN de ^1H e de ^{13}C DA TACRINA E ANÁLOGOS	25
3.5. RACIONALIZAÇÃO MECANÍSTICA PARA A CICLOCONDENSAÇÃO ENTRE 2-AMINOBENZONITRILAS E CETONAS NA PRESENÇA DE ÁCIDO DE LEWIS	29
4. CONCLUSÃO	37
5. PERSPECTIVAS	37
6. PARTE EXPERIMENTAL	38
6.1. EQUIPAMENTOS, MATERIAIS E MÉTODOS	38
6.2. PROCEDIMENTO PARA AS REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO ENTRE A ANTRANILONITRILA E CETONAS EM CONDIÇÃO DE REFLUXO	38
6.3. PROCEDIMENTO PARA AS REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO ENTRE A ANTRANILONITRILA E CETONAS NA AUSÊNCIA DE SOLVENTE	39
6.4. CARACTERIZAÇÃO DA TACRINA E ANÁLOGOS	39
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
8. ANEXOS	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Núcleo quinolínico e derivados estruturais.	1
Figura 2. Quinolina (1), acridina (5) e 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (4).	3
Figura 3. Tacrin-1-ol (6), 6-fluortacrin-1-ol (7) e 6-clorotacrin-1-ol (8).	4
Figura 4. Amsacrina (24).	6
Figura 5. Pirano[2,3- <i>b</i>]piridinas 44 e naftopiranopiridinas 45 .	12
Figura 6. Tacrina (4).	25
Figura 7. 9-amino-2,3-di-idro-1 <i>H</i> -ciclopenta[1,2- <i>b</i>]quinolina (58).	26
Figura 8. 11-amino-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -cicloepa[1,2- <i>b</i>]quinolina (59).	26
Figura 9. 9-amino-3,4-di-idroacridin-1(2 <i>H</i>)-ona (60).	27
Figura 10. 9-amino-3,4-di-idro-3,3-dimetilacridin-1(2 <i>H</i>)-ona (61).	28
Figura 11. 9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetraidro-4,11,11-trimetilacridina ((±)- 43b).	28
Figura 12. Espectro de RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) da 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (4).	32
Figura 13. Espectro de RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) do complexo aminoacridínico 69 .	33
Figura 14. Espectro de RMN de ¹³ C(APT) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75 MHz) da 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (4).	34
Figura 15. Espectro de RMN de ¹³ C(APT) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75 MHz) do complexo aminoacridínico 69 .	35

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Obtenção de compostos quinolínicos 11 através da reação de Friedländer.	4
Esquema 2. Síntese de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas 16 via intermediários 9-clorotetraidroacridinas 15 .	5
Esquema 3. Síntese de <i>N</i> -[4-(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)amino-3-metoxifenil]metanossulfonamida (23).	6
Esquema 4. Reação de condensação entre 2-aminobenzonitrilas 25 e cetonas 26 .	7
Esquema 5. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas 29 empregando-se dicloreto de zinco.	8
Esquema 6. Síntese de [1,8]naftiridinas 31 via reação de Friedländer empregando tricloreto de alumínio.	8
Esquema 7. Obtenção de derivados policíclicos 33 via reação de Friedländer empregando tricloreto de alumínio.	9
Esquema 8. Ciclocondensação entre 2-(alquil, aril)-1,3-oxazolas 34 e cicloketonas.	10
Esquema 9. Preparação de 4-amino-6-nitroquinolinas 38 utilizando-se tetracloreto de estanho.	10
Esquema 10. Preparação da tacrina e análogos empregando-se trifluoreto de boro eterado.	11
Esquema 11. Preparação da pirano[2,3- <i>b</i>]piridina 47 em diferentes condições reacionais.	12
Esquema 12. Obtenção de pirano[2,3- <i>b</i>]piridinas e naftopiranopiridinas empregando-se dicloreto de estanho di-idratado.	13
Esquema 13. Aplicação de ácido <i>p</i> -toluenossulfônico e radiação de micro-ondas na preparação da tacrina e análogos.	14
Esquema 14. Preparação da 9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetraidro-4,11,11-trimetilacridina (43b).	15
Esquema 15. Síntese de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinóis 57 .	16
Esquema 16. Obtenção da tacrina empregando-se InCl ₃ em diferentes condições reacionais.	17
Esquema 17. Obtenção da tacrina empregando-se diferentes ácidos de Lewis.	20
Esquema 18. Reações de ciclocondensação entre antranilonitrila e cicloketonas	22

empregando diferentes ácidos de Lewis.

Esquema 19. Proposta mecanística para a ciclocondensação entre 2-aminobenzonitrilas e cetonas na presença de ácido de Lewis. 30

Esquema 20. Formação do complexos aminoacridínicos **69a** ou **69b** a partir do imínio **68**. 31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Reação de condensação entre 46 e cicloexanona em diferentes condições reacionais.	13
Tabela 2. Reações de condensação entre antranilonitrila e cicloexanona na presença de InCl ₃ em diferentes condições reacionais.	19
Tabela 3. Reações de condensação entre antranilonitrila e cicloexanona empregando diferentes ácidos de Lewis.	20
Tabela 4. Reações de condensação entre antranilonitrila e cicloexanona empregando diferentes ácidos de Lewis na ausência de solvente.	21
Tabela 5. Reações de condensação entre a antranilonitrila e cicloetonas empregando diferentes ácidos de Lewis.	23
Tabela 6. Atribuições dos sinais do espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) aos correspondentes átomos de hidrogênio para a tacrina e para o intermediário 69 .	34
Tabela 7. Atribuições dos sinais do espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) aos correspondentes átomos de carbono para a tacrina e para o intermediário 69 .	36

GLOSSÁRIO

v: número de onda

δ : deslocamento químico em ppm

APT: *Attached Proton Test*

Aq.: aquoso

DA: Doença de Alzheimer

DCE: 1,2-dicloroetano

DMF: dimetilformamida

Equiv.: equivalente

IV: Infravermelho

LDA: di-isopropilamido de lítio

p-TSA: ácido *p*-toluenossulfônico

py: piridina

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

t.a.: temperatura ambiente

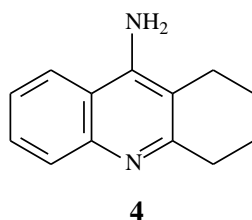
TfO: triflato

THF: tetraidrofurano

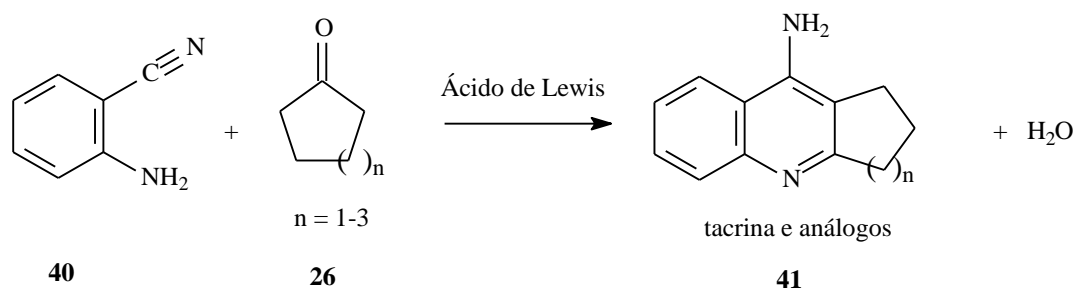
TMS: tetrametilsilano

RESUMO

A tacrina (**4**, 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina), primeira droga aprovada nos EUA para o tratamento paliativo da doença de Alzheimer, apresenta elevada atividade farmacológica contra os sintomas dessa doença. Entretanto, devido aos efeitos colaterais apresentados pelo uso contínuo desse fármaco, como distúrbios gastrointestinais e hepatotoxicidade, várias pesquisas recentes evidenciam a importância da preparação de análogos da tacrina, com o objetivo de aumentar a eficiência do fármaco e minimizar seus efeitos colaterais.

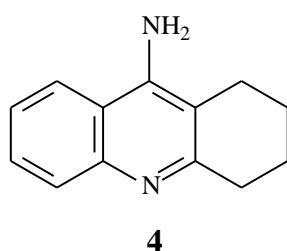


Neste trabalho estudou-se a reação de ciclodesidratação entre antranilonitrila (**40**) e cicloketonas **26** na presença de diferentes ácidos de Lewis não-reportados na literatura, para a obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas **41**. A eficiência dos ácidos de Lewis em promover a reação de ciclodesidratação entre a antranilonitrila e a ciclohexanona foi verificada na seguinte sequência: $\text{InCl}_3 > \text{AlCl}_3 \sim \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} > \text{FeCl}_3 > \text{BiCl}_3 \sim \text{SbCl}_3 \sim \text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Este comportamento também foi verificado, de maneira geral, quando se utilizaram outras cetonas como substratos. Outros ácidos de Lewis testados, tais como RuCl_3 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NiCl_2 , $\text{CoCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CsCl , $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, não foram eficientes. As reações de ciclodesidratação foram realizadas empregando-se diferentes solventes e também na ausência de solvente levando à obtenção dos produtos em bons a excelentes rendimentos. Neste trabalho também foi apresentada uma racionalização mecanística para a reação de ciclocondensação entre 2-aminobenzonitrilas e cetonas cíclicas na presença de ácidos de Lewis.

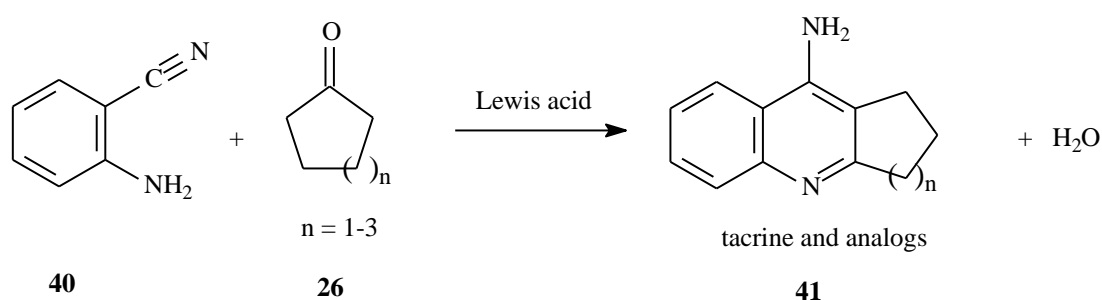


ABSTRACT

Tacrine (**4**, 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine) is currently one of the major approved drugs for treatment of Alzheimer's disease. Because of the serious side effects such as hepatotoxicity, a large number of its derivatives have been synthesized.



The scope of Lewis acid-promoted cyclodehydration reactions between anthranilonitrile (**40**) and several ketones **26**, to afford tacrine and its derivatives, was expanded to include the use of various metal chloride salts not reported in the literature. The ability of the Lewis acids to effectively promote the cyclodehydration between anthranilonitrile and cyclohexanone as the ketone was found to be the following order: $\text{InCl}_3 > \text{AlCl}_3 \sim \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} > \text{FeCl}_3 > \text{BiCl}_3 \sim \text{SbCl}_3 \sim \text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. The reactions were performed under both solvent and solvent-free conditions in good to excellent yields. Other Lewis acids screened, such as RuCl_3 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NiCl_2 , $\text{CoCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and CsCl were not effective. In this work a mechanistic rationalization is given for the cyclodehydration reaction of 2-aminobenzonitriles with cycloketones in the presence of Lewis acids.



1. INTRODUÇÃO

O núcleo quinolínico **1** ocorre em diversos compostos naturais, tal como na quinolina (**1**) e na quinina (**2**), e em compostos não-naturais, como na cloroquina (**3**) e na tacrina (**4**), que apresentam importantes atividades farmacológicas (Figura 1). A quinolina (**1**) foi obtida pela primeira vez a partir da extração do alcatrão em 1834, por Friedlieb Ferdinand Runge. Foi obtida também a partir da degradação pirolítica da cinchonamina, um alcaloide análogo à quinina (**2**), da qual o nome quinolina é derivado.¹

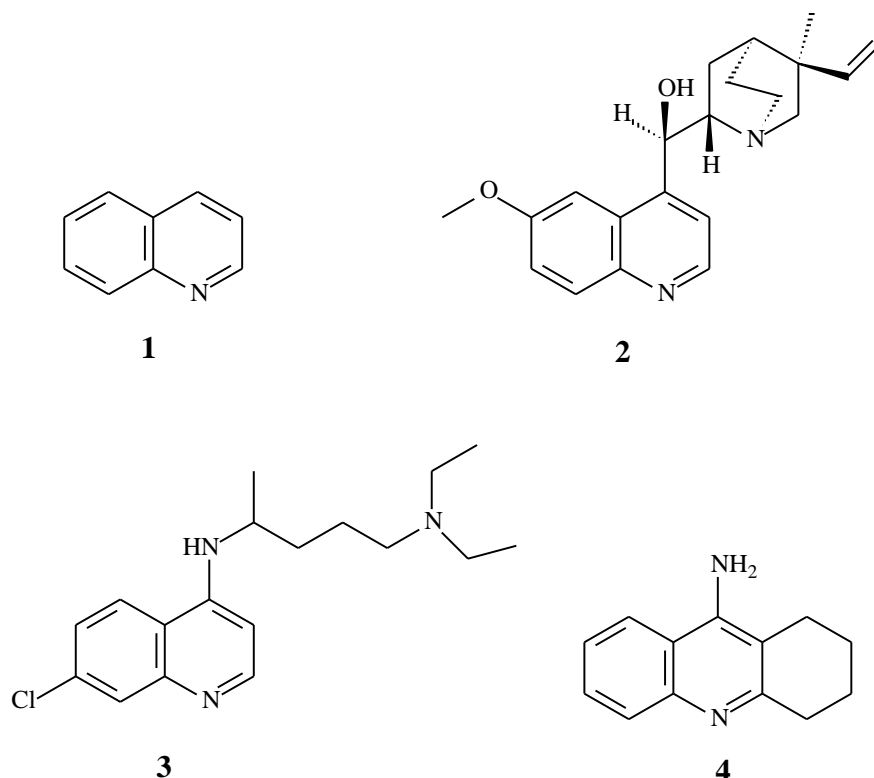


Figura 1. Núcleo quinolínico e derivados estruturais.

A quinina, que apresenta atividades antitérmica, antimalárica e analgésica, é extraída de vegetais do gênero *Cinchona*. É um alcaloide de importância histórica, que por séculos foi empregada como fármaco contra a malária, causada pelo *Plasmodium falciparum*.² O histórico da utilização deste alcaloide remonta ao século XVII, quando foi utilizado como antitérmico através da ingestão de uma poção chamada de “quina-quina” por povos indígenas no Peru. A tentativa de realizar a síntese deste composto deu origem, mesmo que por desconhecimento, ao desenvolvimento da indústria química moderna e foi a base da indústria de corantes. Ainda no período da Segunda Guerra Mundial, o desenvolvimento de outros fármacos antimaláricos, também contendo o núcleo quinolínico, tanto de origem sintética

quanto natural, como a cloroquina (3), resultou na diminuição do uso farmacológico da quinina (2). Entretanto, a quinina (2) é ainda o fármaco mais eficiente contra a malária.²

A tacrina (4), um derivado quinolínico sintético de elevada importância, teve comprovada sua potente atividade farmacológica como inibidor de enzimas acetilcolinesterase em 1953.³ Foi a primeira droga aprovada nos Estados Unidos, em 1993, para o tratamento sintomático da doença de Alzheimer (DA).^{4,5} No entanto, em virtude dos efeitos colaterais apresentados pelo uso contínuo deste fármaco, como distúrbios gastrointestinais e hepatotoxicidade,⁶ diversos análogos da tacrina já foram preparados buscando-se aumentar a eficiência do fármaco e minimizar tais efeitos colaterais. Além da inibição de enzimas colinesterase, que se constitui um dos alvos do tratamento da DA, foi verificado que esta droga apresenta atividades farmacológicas diversas como: bloqueio do canal de potássio, inibição da monoamina oxidase, etc.⁷ Devido à importância da tacrina e seus derivados, nosso grupo de pesquisa tem interesse na obtenção de novos análogos deste fármaco, bem como em novas metodologias para a preparação dos mesmos. Recentemente, nosso grupo de pesquisa realizou a síntese de análogos quirais da tacrina e a avaliação da atividade biológica dos mesmos na inibição da enzima acetilcolinesterase.⁸

Devido à grande importância de compostos heterocíclicos contendo o núcleo quinolínico, muitas metodologias foram desenvolvidas para a obtenção de quinolinas, tais como as reações de Skraup,⁹ de Knorr,¹⁰ de Conrad-Limpach,¹¹ de Döbner-von Miller,¹² de Combes,¹³ de Friedländer,¹⁴ etc. Dentre estas reações, a ciclocondensação de Friedländer entre *orto*-aminobenzonitrilas e ciclocetonas, na presença de catalisadores ácidos de Lewis ou próticos, é uma metodologia bastante empregada para a síntese da tacrina e análogos.

Neste trabalho, é apresentada a aplicação de haletos metálicos como novos catalisadores na síntese da tacrina e análogos estruturais a partir da reação de ciclocondensação entre a 2-aminobenzonitrila e cetonas cíclicas.

Considerando a importância da eliminação do uso de solventes em reações químicas, que é um dos alvos da Química Verde, também é investigada, neste trabalho, a reação de ciclocondensação entre a 2-aminobenzonitrila e cicloexanona, na presença de diferentes catalisadores, na ausência de solvente.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. NÚCLEOS QUINOLÍNICO E ACRIDÍNICO

O núcleo quinolínico **1** é um sistema heterocíclico baseado na fusão de um anel benzênico com um anel piridínico através da ligação C2-C3 (Figura 2). Este sistema heterocíclico está presente em diversos produtos de origens natural e sintética, que apresentam atividades farmacológicas variadas, como antiasmática, antibacteriana, anti-inflamatória, e anti-hipertensiva.¹⁵

Uma importante classe de derivados quinolínicos é as acridinas **5**, compostos tricíclicos lineares, cuja estrutura corresponde à fusão de um núcleo quinolínico com um anel benzênico (Figura 2). Dentre os derivados do núcleo acridínico, destaca-se a 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (**4**), conhecida como tacrina, é um potente inibidor da enzima acetilcolinesterase, utilizado no tratamento paliativo de doenças neurodegenerativas, como por exemplo a doença de Alzheimer.⁷

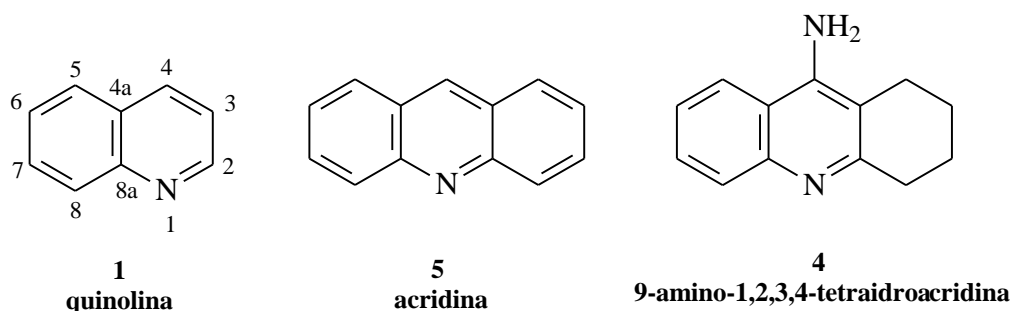


Figura 2. Quinolína (**1**), acridina (**5**) e 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (**4**).

2.2. TACRINA E ANÁLOGOS BIOATIVOS

A doença de Alzheimer é a mais frequente das demências degenerativas pré-senis. As consequências da doença de Alzheimer constituem-se de diferentes alterações histopatológicas, afetando áreas do cérebro, como a relacionada à memória. A inibição de enzimas colinesterase constitui-se o principal alvo do estudo do tratamento dessa doença.³

A tacrina (**4**) foi a primeira droga aprovada nos EUA para o tratamento paliativo da doença de Alzheimer.^{4,5} Esse fármaco apresenta elevada atividade contra os sintomas dessa doença. Entretanto, esta droga apresenta efeitos colaterais, como distúrbios gastrointestinais e hepatotoxicidade.⁶ Várias pesquisas evidenciam a importância da preparação de análogos estruturais da tacrina, com o objetivo de aumentar a eficiência do fármaco e minimizar seus efeitos colaterais. O tacrin-1-ol (**6**, também conhecido como velnacrina), um metabólito da tacrina, foi escolhido para testes clínicos (Figura 3).¹⁶ Comparado à tacrina, é reportado que o

6-fluorotacrin-1-ol (**7**) é muito mais potente na inibição da enzima acetilcolinesterase, e o 6-clorotacrin-1-ol (**8**) é trinta vezes mais eficaz (Figura 3).¹⁷ A importância dos análogos da tacrina tem despertado o interesse no desenvolvimento de métodos para sintetizá-los.

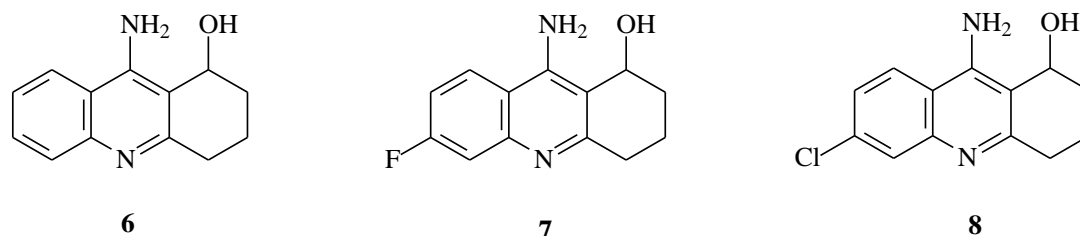
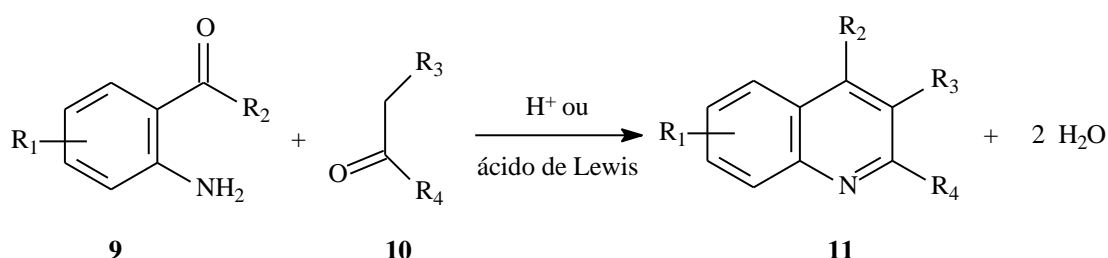


Figura 3. Tacrin-1-ol (**6**), 6-fluortacrin-1-ol (**7**) e 6-clorotacrin-1-ol (**8**).

2.3. SÍNTESE DE QUINOLINAS A PARTIR DA REAÇÃO DE FRIEDLÄNDER

A reação de Friedländer é um método simples para a preparação de quinolinas. Em 1882, Friedländer realizou a síntese da quinolina através da reação de condensação entre o *o*-aminobenzaldeído e o acetaldeído na presença de hidróxido de sódio.¹⁸ Este tipo de reação ainda é amplamente explorado e, em sua forma mais geral, pode ser definido como uma reação entre um *orto*-aminoaldeído aromático e um aldeído ou cetona possuindo um grupo metileno ativo, ou seja, enolizável, levando à formação do núcleo quinolínico. A reação de Friedländer pode ser realizada via catálise ácida ou básica, ou até mesmo na ausência de catalisador, sendo exigido neste caso elevadas temperaturas, entre 150 – 220 °C.¹⁹ Devido à variedade de substituintes (R_1 , R_2) no composto *o*-aminocarbonílico **9** e dos grupos R_3 e R_4 no composto carbonílico **10** contendo o metileno ativo, a reação de Friedländer é uma importante estratégia para a obtenção de compostos quinolínicos **11** contendo grande variedade de substituintes (Esquema 1).¹⁸



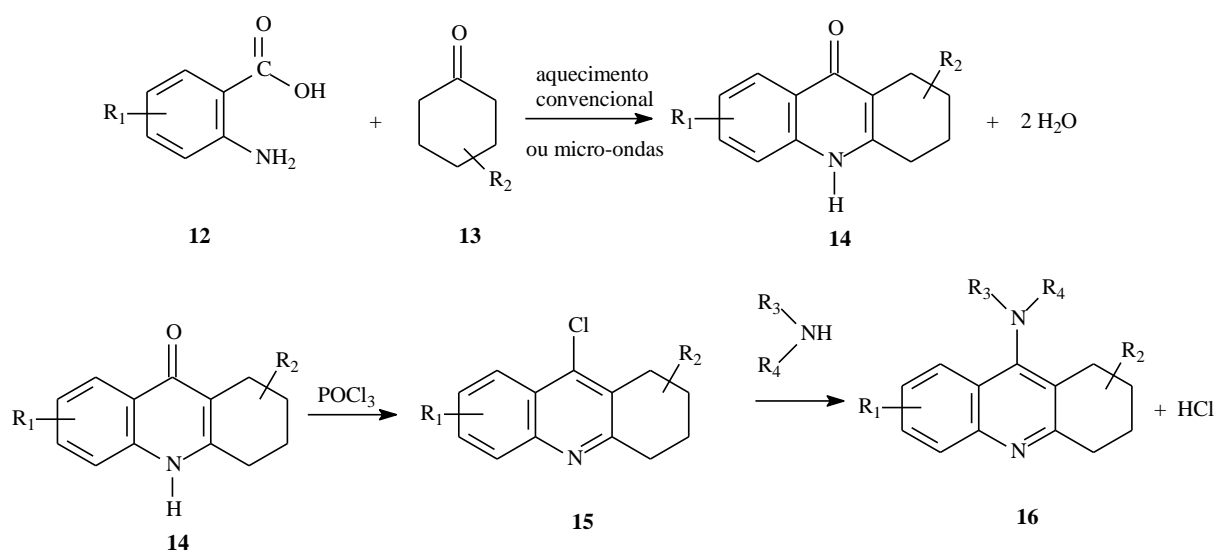
R_1 = H, alquil, alcóxi, halogênio, nitro;
 R_2 = H, alquil, aril, hidróxi, carbóxi;
 R_3 = H, alquil, aril, nitro, acil, carbóxi, ciano, hidróxi;
 R_4 = H, alquil, aril, alcóxi, hidróxi, amino.

Esquema 1. Obtenção de compostos quinolínicos **11** através da reação de Friedländer.

2.4. SÍNTESE DE 9-AMINO-1,2,3,4-TETRAIDROACRIDINAS VIA INTERMEDIÁRIOS 1,2,3,4-TETRAIDROACRIDIN-9-ONAS

2.4.1. Obtenção de 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-onas **14** a partir da ciclocondensação entre ácido 2-aminobenzoico **12** e cetonas **13**

Foi reportada na literatura a síntese da tacrina e análogos a partir de intermediários 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-onas **14**, obtidos na reação de condensação de ácido 2-aminobenzoico **12** e cetonas **13**, empregando aquecimento convencional ou radiação de micro-ondas (Esquema 2).²⁰ Nessa estratégia sintética, as 9-acridinonas **14** foram convertidas em 9-clorotetraidroacridinas **15**, que podem ser utilizadas na preparação das 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas **16**, utilizando-se diferentes aminas (Esquema 2). Nesta reação, o cloreto quinolínico **15** sofre substituição nucleofílica do tipo ipso por aminas primárias ou secundárias levando à formação das correspondentes 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas **16**.

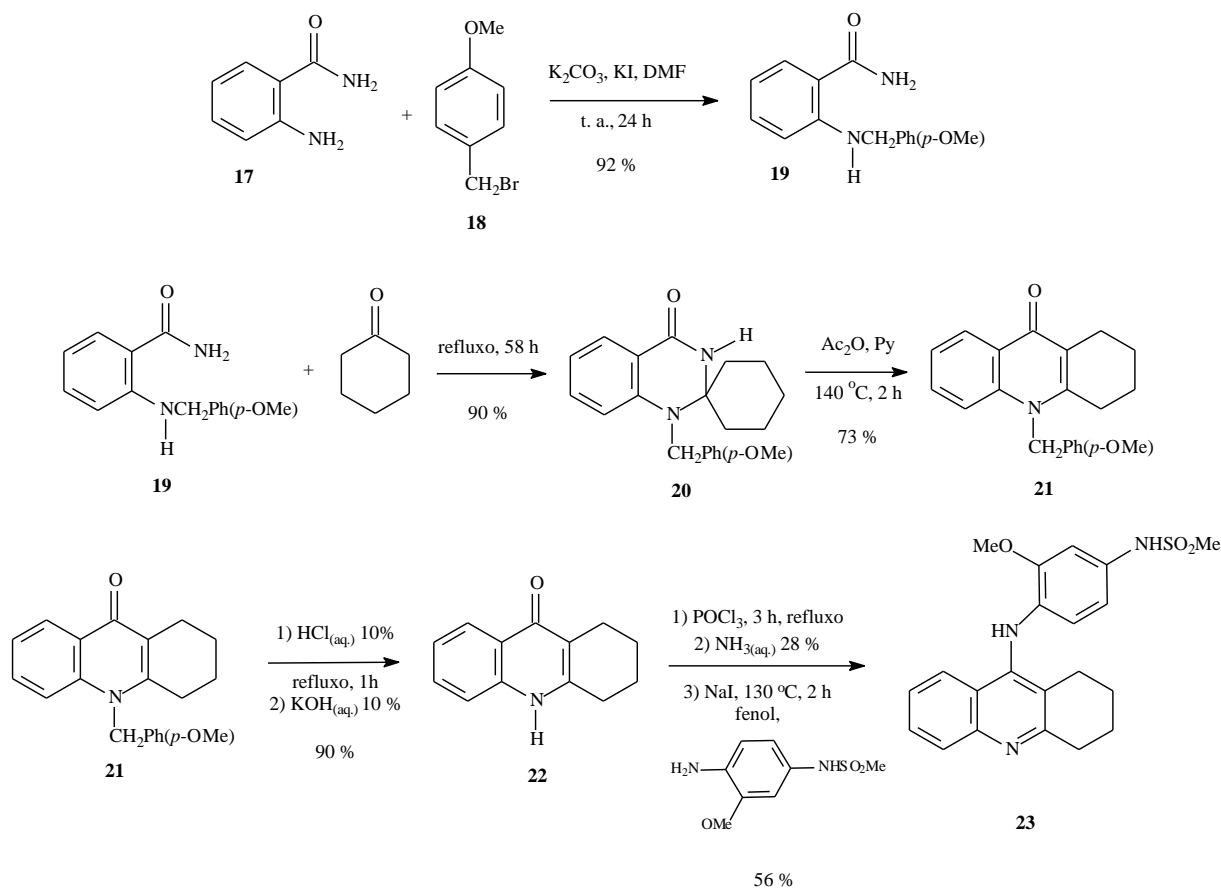


Esquema 2. Síntese de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas **16** via intermediários 9-clorotetraidroacridinas **15**.

2.4.2. Obtenção de 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-ona (**22**) a partir do rearranjo do composto espiro **20**

Alternativamente, a 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-ona (**22**) foi obtida por Yamato e colaboradores a partir do rearranjo do composto espiro **20** (Esquema 3).²¹ A 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-ona (**22**) foi utilizada como intermediário-chave na síntese do derivado **23** do agente antitumoral amsacrina (**24**) (Figura 4). A reação de substituição nucleofílica entre a 2-aminobenzamida (**17**) e brometo de 4-metoxibenzila (**18**), na presença de KI e K₂CO₃,

forneceu a benzamida **19** em rendimento de 92 %. A seguir, a reação de condensação entre a benzamida **19** e a ciclohexanona sob aquecimento, levou à formação da tetraidroquinazolina **20** em rendimento de 90 %. O rearranjo do composto espiro **20**, na presença de Ac₂O e piridina, forneceu a acridinona *N*-substituída **21** em rendimento 73 %. Esta, sob condições ácidas, produziu a 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-ona (**22**), que, após três etapas reacionais, forneceu o derivado **23** da amsacrina (**24**) (Esquema 3).²¹



Esquema 3. Síntese de *N*-[4-(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)amino-3-metoxifenil]metanossulfonamida (**23**).

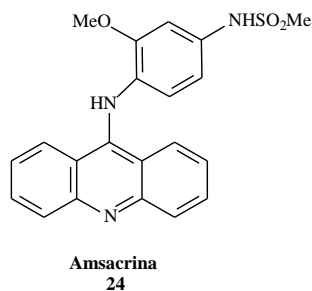
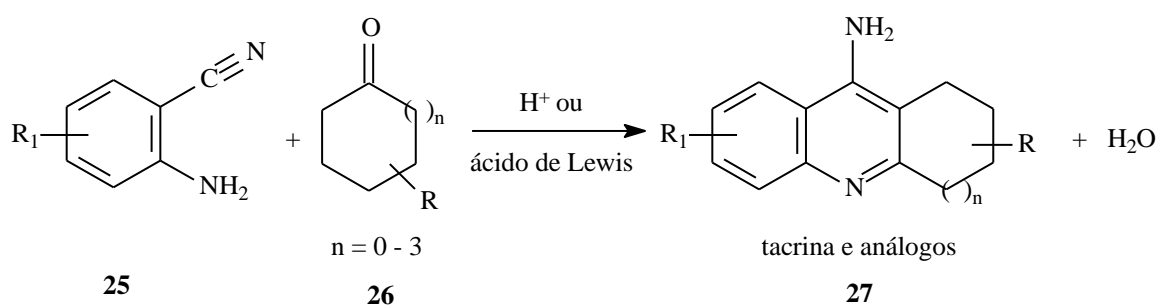


Figura 4. Amsacrina (**24**).

2.5. SÍNTESE DA TACRINA E ANÁLOGOS A PARTIR DA CICLOCONDENSAÇÃO ENTRE AMINONITRILAS E CICLOCETONAS

Outro método utilizado na preparação da tacrina e análogos é a reação de condensação de 2-aminobenzonitrilas **25** e cetonas **26** (também classificada como reação de Friedländer) (Esquema 4). É um método mais simples que o anterior, pois a tacrina e análogos são obtidos sem isolamento de intermediários. Embora as 2-aminobenzonitrilas tenham maior custo, este método não emprega POCl₃, que possui restrições comerciais.



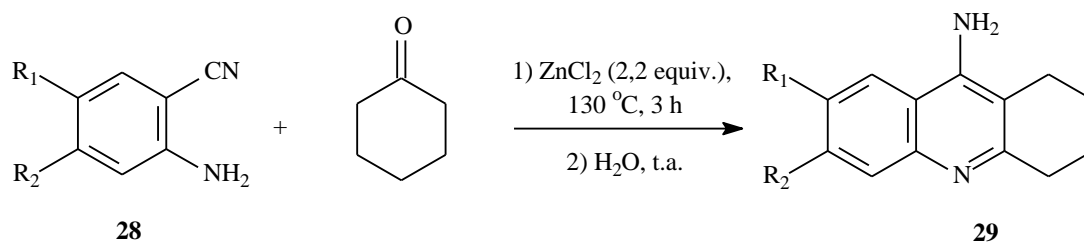
Esquema 4. Reação de condensação entre 2-aminobenzonitrilas **25** e cetonas **26**.

Estas reações são, em geral, realizadas na presença de ácidos próticos, como ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TSA)²², ou ácidos de Lewis, tais como AlCl₃²³⁻²⁵, ZnCl₂²⁶, BF₃.Et₂O⁷, SnCl₄²⁷, CuCl, CuCl₂, TiCl₄,²⁸ P₂O₅²⁹. Algumas limitações desses métodos incluem baixos rendimentos, aplicação restrita de substratos e uso de altas temperaturas.

2.5.1. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas empregando-se dicloreto de zinco

Em 1963, Moore e Kornreich obtiveram a tacrina através da reação de condensação entre a antranilonitrila e a cicloexanona, na presença de ZnCl₂ em meio anidro, a 150 °C. Após hidrólise em meio básico, a tacrina foi obtida em rendimento de 96 %.²⁶

Análogos com substituição no anel aromático foram sintetizados por Recanatini *et al* a partir de reações de ciclocondensação entre 2-aminobenzonitrilas substituídas **28** e cicloexanona, empregando ZnCl₂ a 130 °C por 3 h, seguidas de hidrólise em água (Esquema 5).⁵ Tais análogos foram obtidos em rendimentos moderados (30 – 50 %). A 6-flúor-9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (**29**, R₁ = H, R₂ = F) e 6-cloro-9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (**29**, R₁ = H, R₂ = Cl) se mostraram potentes análogos bioativos da tacrina, apresentando maior atividade de inibição da enzima acetilcolinesterase do que esta.⁵

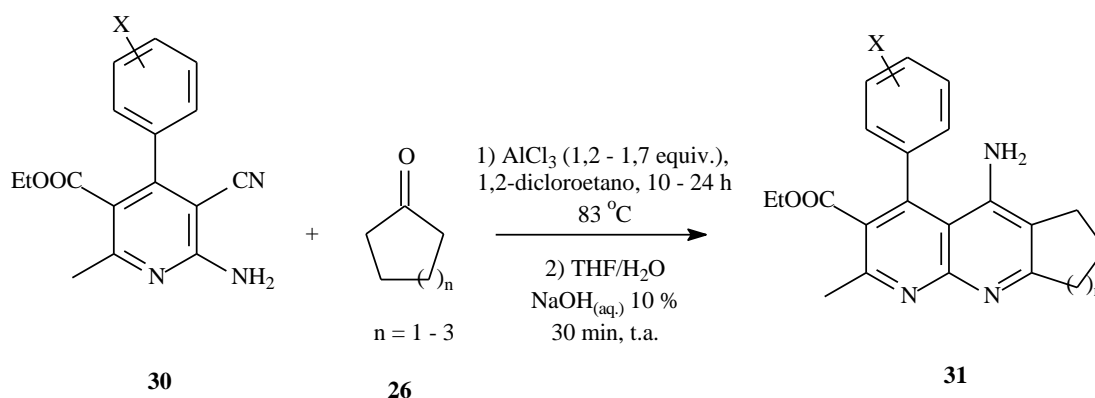


R ₁	R ₂	Rendimento (%)
H	Cl	50
NO ₂	H	50
H	F	30
OMe	OMe	30

Esquema 5. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas **29** empregando-se dicloreto de zinco.

2.5.2. Reações de condensação de Friedländer empregando tricloreto de alumínio

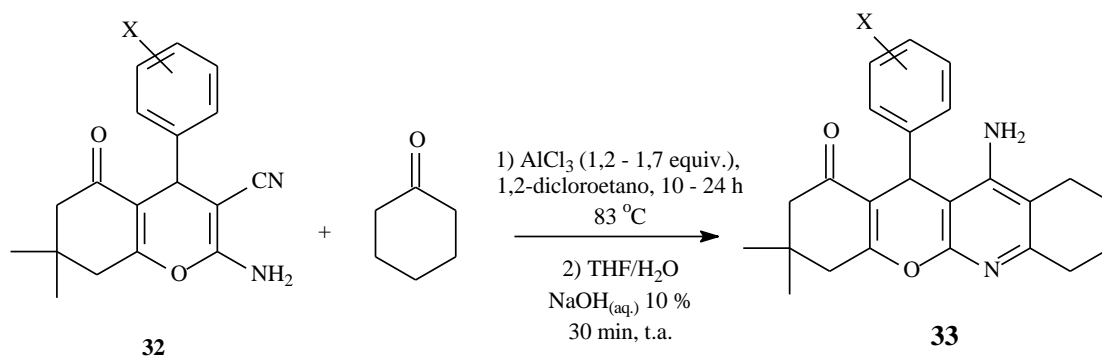
Com o objetivo de sintetizar análogos da tacrina para testes de inibição de enzimas butirilcolinesterase e acetilcolinesterase, e de realizar um estudo de relação estrutura-atividade de tais derivados, Marco e colaboradores realizaram a síntese de [1,8]naftiridinas **31**.²⁴ Tais compostos foram preparados a partir da reação de condensação entre 6-amino-5-ciano-piridinas **30** e cetonas cíclicas **26**, empregando como catalisador o AlCl₃, sob refluxo em 1,2-dicloroetano (DCE) anidro (Esquema 6). As [1,8]naftiridinas **31** apresentaram menor atividade do que a tacrina na inibição das enzimas colinesterase.²⁴



X	n	Rendimento (%)
H	1	15
H	2	60
H	3	57
<i>p</i> -OMe	1	15
<i>p</i> -OMe	2	74
<i>p</i> -OMe	3	80

Esquema 6. Síntese de [1,8]naftiridinas **31** via reação de Friedländer empregando tricloreto de alumínio.

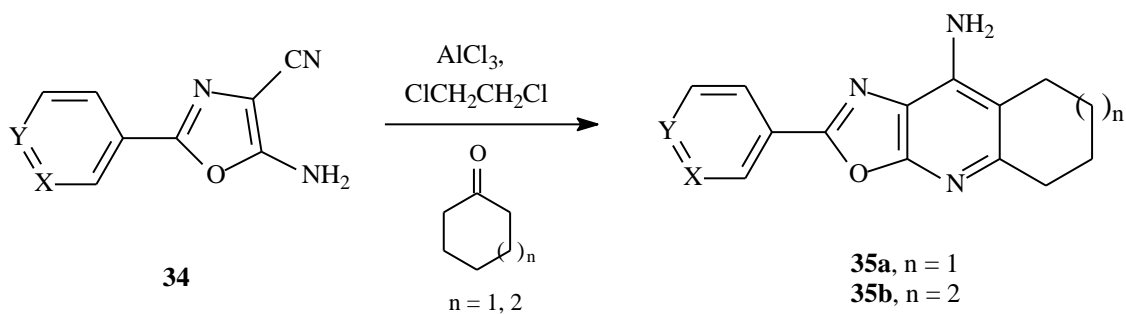
Visando à obtenção de novos fármacos multipotentes contra a DA, Elguerro e colaboradores obtiveram compostos policíclicos **33**, em excelentes rendimentos, a partir da reação de condensação entre aminonitrilas **32** e cicloexanona, empregando também tricloreto de alumínio como catalisador (Esquema 7).²⁵



X	Rendimento (%)	X	Rendimento (%)
H	90	<i>p</i> -Me	91
<i>p</i> -F	91	<i>o</i> -OMe	94
<i>o</i> -CF ₃	91	<i>m</i> -OMe	96
<i>m</i> -NO ₂	53	<i>p</i> -OMe	92
<i>p</i> -NO ₂	69		

Esquema 7. Obtenção de derivados policíclicos **33** via reação de Friedländer empregando tricloreto de alumínio.

O tricloreto de alumínio foi utilizado como catalisador na síntese de oxazolo[5,4-*b*]quinolinas **35a** e cicloepita[*b*]oxazolo[4,5-*e*]piridinas **35b** (Esquema 8).³⁰ Estes compostos foram sintetizados a partir da ciclocondensação de 2-(alquil, aril)-1,3-oxazolas substituídas **34** e cicloetonas, em longos tempos de reação e em rendimentos de baixos a moderados; apresentaram atividades de inibição da enzima acetilcolinesterase inferiores à da tacrina (Esquema 8).³⁰

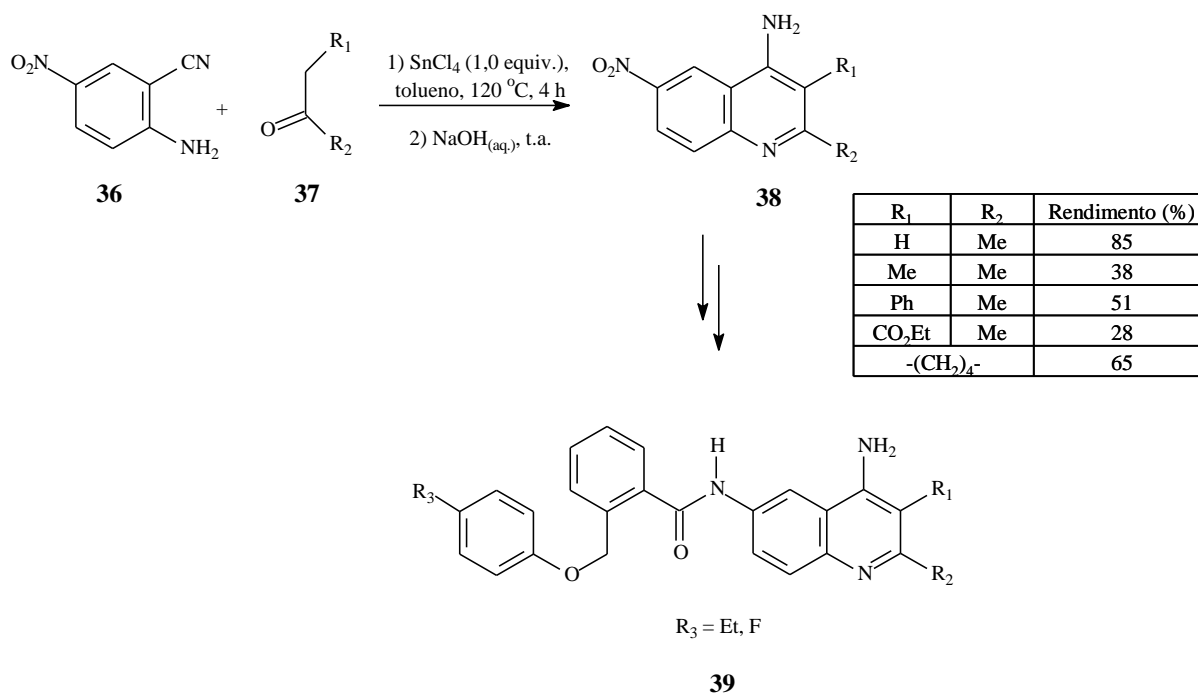


$X = Y = \text{CH}$; $n = 1$; **84 %**
 $X = \text{N}$; $Y = \text{CH}$; $n = 1$; **18 %**
 $X = \text{CH}$; $Y = \text{N}$; $n = 1$; **11 %**
 $X = Y = \text{CH}$; $n = 2$; **90 %**
 $X = \text{N}$; $Y = \text{CH}$; $n = 2$; **20 %**

Esquema 8. Ciclocondensação entre 2-(alquil, aril)-1,3-oxazolas **34** e cicloketonas.

2.5.3. Preparação de 4-amino-6-nitroquinolinas **38** utilizando-se tetracloreto de estanho

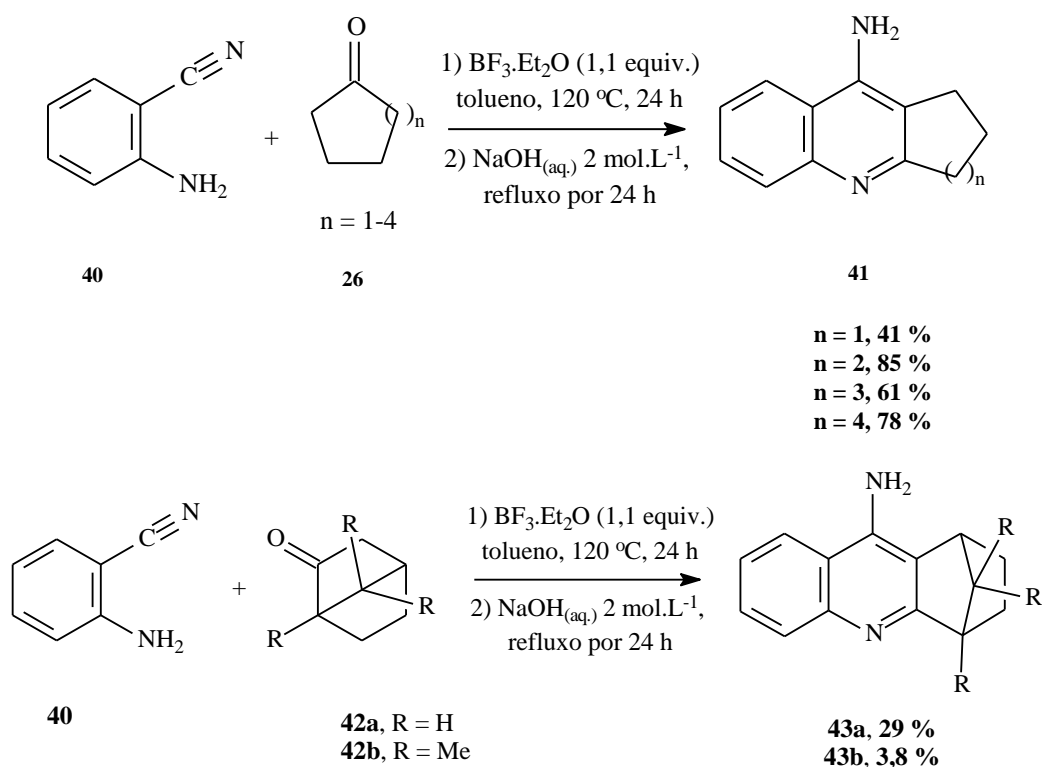
Sestili e colaboradores realizaram a síntese de 4-amino-6-nitroquinolinas **38** através da ciclocondensação da 2-amino-5-nitrobenzonitrila **36** e diferentes cetonas **37**, empregando como catalisador SnCl_4 , sob refluxo em tolueno anidro (Esquema 9).²⁷ As 4-amino-6-nitroquinolinas **38**, obtidas em rendimentos moderados, foram utilizadas como substratos para a preparação de compostos bioativos aminoquinolínicos **39**, com potencial aplicação terapêutica como analésicos.²⁷



Esquema 9. Preparação de 4-amino-6-nitroquinolinas **38** utilizando-se tetracloreto de estanho.

2.5.4. Preparação da tacrina e análogos empregando-se trifluoreto de boro eterado

Harvey e colaboradores realizaram a síntese de uma extensa série de análogos da tacrina, e testaram a eficácia destes na inibição da acetilcolinesterase e butirilcolinesterase, e na inibição da captação neuronal da serotonina e da noradrenalina, que também são conhecidas por afetarem a DA.⁷ Para sintetizar a tacrina e diversos análogos (alguns representados no Esquema 10), empregaram reações de condensação entre a antranilonitrila (**40**) e cetonas cíclicas **26** e bicíclicas **42**, utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, sob refluxo em tolueno anidro por 24 h, seguidas de hidrólise alcalina por 24 h sob aquecimento (Esquema 10).⁷



Esquema 10. Preparação da tacrina e análogos empregando-se trifluoreto de boro eterado.

2.5.5. Obtenção de pirano[2,3-*b*]piridinas **44** e naftopiranopiridinas **45** empregando-se dicloreto de estanho di-idratado

Tendo em vista a importância do núcleo piranopiridínico, encontrado em muitos compostos naturais bioativos, que apresentam atividades antialérgica, anti-inflamatória e propriedades estrogênicas, e do núcleo benzopirano[2,3-*b*]piridínico, presente em compostos que apresentam atividades antibacteriana, antirreumática, antiasmática, etc, Perumal e colaboradores realizaram a síntese de pirano[2,3-*b*]piridinas **44** e naftopiranopiridinas **45** (Figura 5).³¹

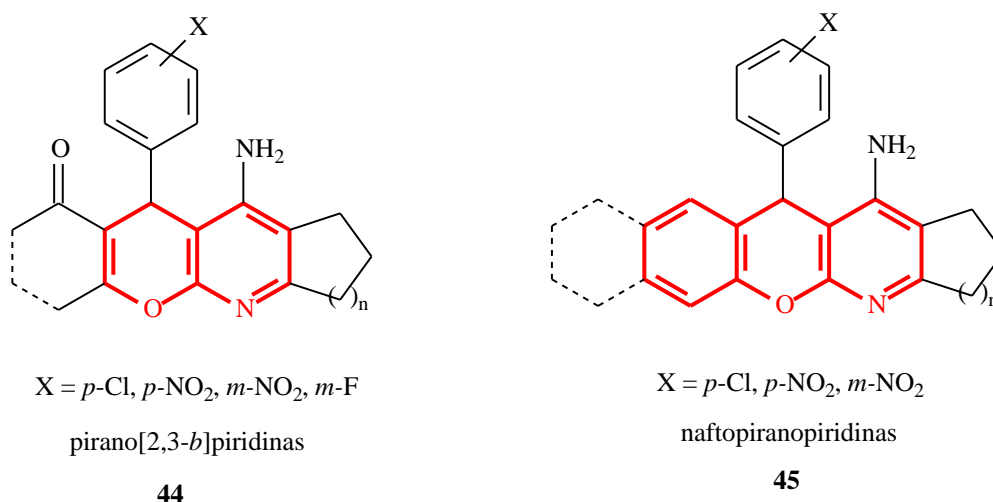
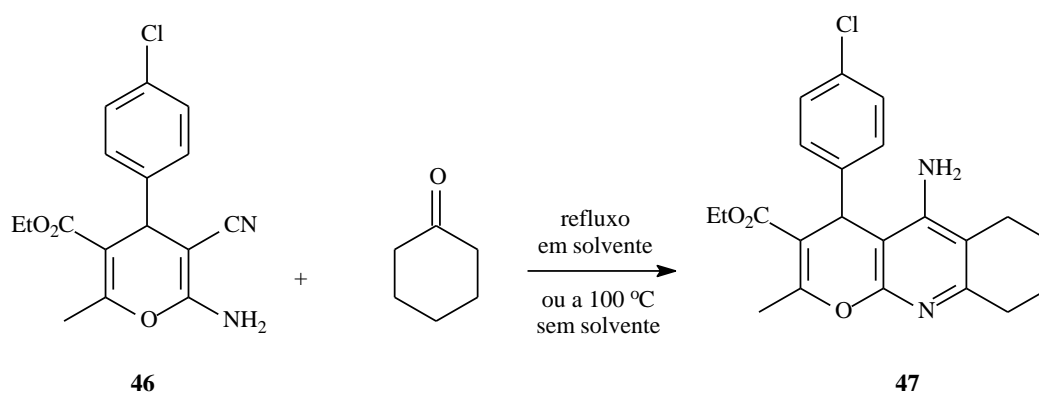


Figura 5. Pirano[2,3-*b*]piridinas **44** e naftopiranopiridinas **45**.

Com o objetivo de preparar tais compostos realizou-se, inicialmente, um estudo de condições reacionais empregando como reação-modelo a ciclocondensação entre a aminonitrila **46** e ciclohexanona (Esquema 11). Conforme Tabela 1, a utilização de cloreto e triflato de In(III) (entradas 1 e 2) e Bi(III) (entradas 6 e 7), dicloreto de estanho di-idratado (entrada 3), ácido sulfâmico (entrada 4), nitrato de cério e amônio (entrada 5) e tricloreto de ferro (entrada 8), sob refluxo em etanol, metanol, 1,2-dicloroetano ou na ausência de solvente a 100 °C, não levou à formação da piranopiridina **47** em rendimentos significativos, exceto para o uso de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ sob refluxo em DCE e na ausência de solvente. Melhores resultados foram obtidos quando empregaram excesso de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (8,8 equiv.), na ausência de solvente a 100 °C. Este catalisador foi reciclado por três vezes apresentando eficiência similar em cada ciclo.



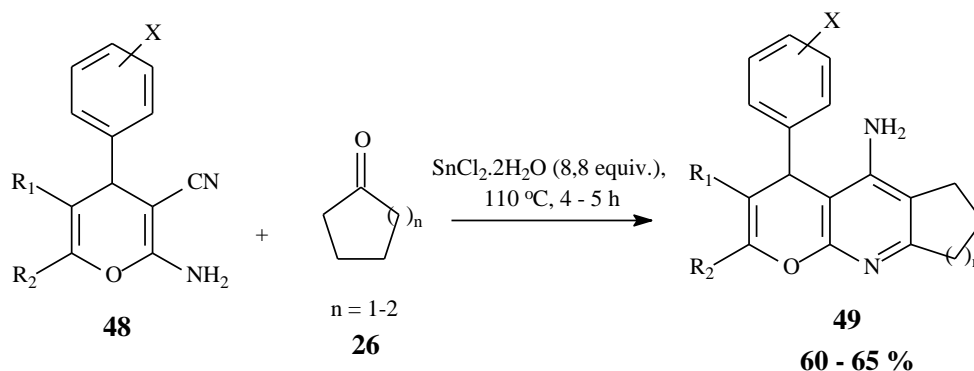
Esquema 11. Preparação da pirano[2,3-*b*]piridina **47** em diferentes condições reacionais.

Tabela 1. Reação de condensação entre **46** e cicloexanona em diferentes condições reacionais.

Entrada	Catalisador (1,0 equiv.)	Rendimento ^a (%)			
		MeOH	EtOH	DCE	Sem solvente
1	InCl ₃	-	-	5	-
2	In(OTf) ₃	-	-	8	-
3	SnCl ₂ .2H ₂ O	-	-	45	54
4	NH ₂ SO ₃ H	-	-	-	Traços
5	Ce(NH ₄) ₂ (NO ₃) ₆	-	-	-	-
6	BiCl ₃	-	-	5	10
7	Bi(OTf) ₃	-	-	10	12
8	FeCl ₃	-	-	6	12

^aas reações foram realizadas sob refluxo ou a 100 °C sem solvente por 5 h

Em uma segunda série de experimentos, realizou-se a síntese de pirano[2,3-*b*]piridinas e naftopiranopiridinas, em rendimentos moderados, a partir da reação de condensação de aminonitrilas substituídas **48** e cicloketonas **26**, empregando SnCl₂.2H₂O na ausência de solvente (Esquema 12).

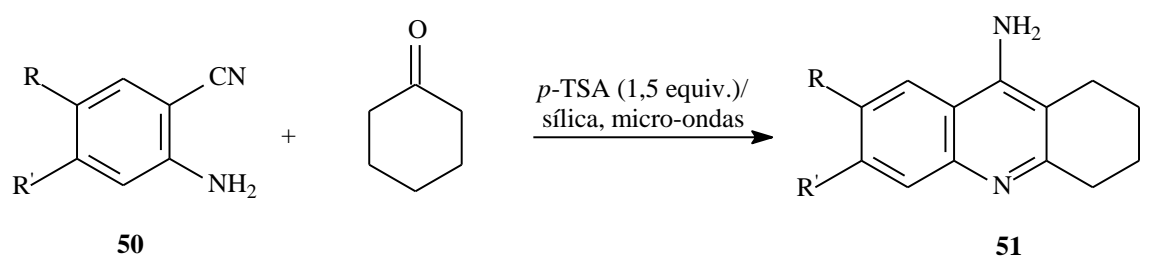


Esquema 12. Obtenção de pirano[2,3-*b*]piridinas e naftopiranopiridinas empregando-se dicloreto de estanho diidratado.

Perumal e colaboradores também propuseram neste trabalho uma racionalização mecanística para a reação de ciclocondensação de **48** e cicloketonas empregando SnCl₂.2H₂O.³¹

2.5.6. Utilização de ácido *p*-toluenossulfônico e radiação de micro-ondas na preparação da tacrina e análogos

Recentemente, um método rápido e eficiente para a preparação da tacrina e derivados, empregando radiação de micro-ondas, foi descrito por Khalilzadeh e colaboradores.²² Estes realizaram a síntese de diversas 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas **51** empregando-se reações sem solvente entre a ciclohexanona e 2-amino-benzonitrilas **50** na presença de *p*-TSA em diferentes suportes sólidos e radiação de micro-ondas (Esquema 13). A tacrina e derivados foram obtidos em bons rendimentos e elevada pureza e em intervalos de tempo muito curtos, se comparados aos apresentados pelo método convencional de aquecimento. Dos suportes sólidos empregados: montmorillonita K10, alumina ácida, zeólita HY e sílica gel, este último se mostrou mais eficiente. Na ausência de sílica gel, as 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas **51** foram obtidas em baixos rendimentos.²²



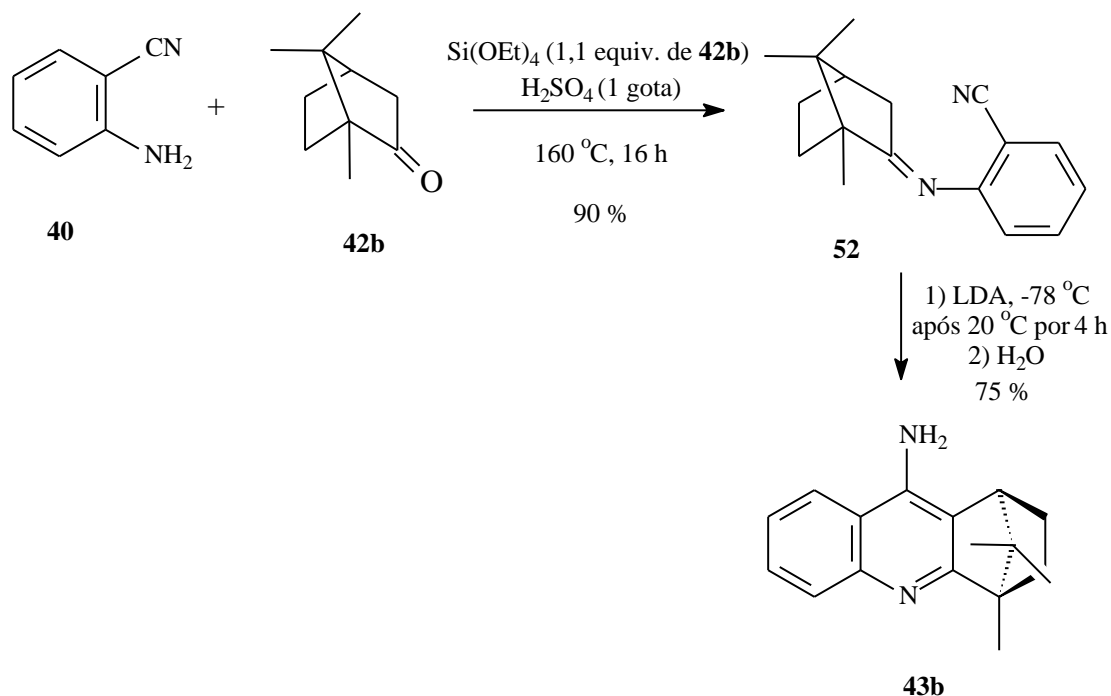
R	R'	Rendimento (%)
Me	H	65
Cl	H	70
NO ₂	H	65
OMe	OMe	80
H	H	95

Esquema 13. Aplicação de ácido *p*-toluenossulfônico e radiação de micro-ondas na preparação da tacrina e análogos.

2.5.7. Preparação da 9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetraidro-4,11,11-trimetilacridina (**43b**)

Tendo em vista a importância da preparação de compostos heterocíclicos aromáticos quirais para aplicação como ligantes em complexos metálicos quirais, Love e Ren descreveram a síntese de diferentes derivados quinolínicos, dentre os quais a 9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetraidro-4,11,11-trimetilacridina (**43b**).³² A reação de condensação entre antranilonitrila (**40**) e (*R*)-(+)-cânfora (**42b**), na presença de tetraetilortossilicato e ácido sulfúrico, forneceu a imina **52** em rendimento de 90 %, após destilação (Esquema 14). A

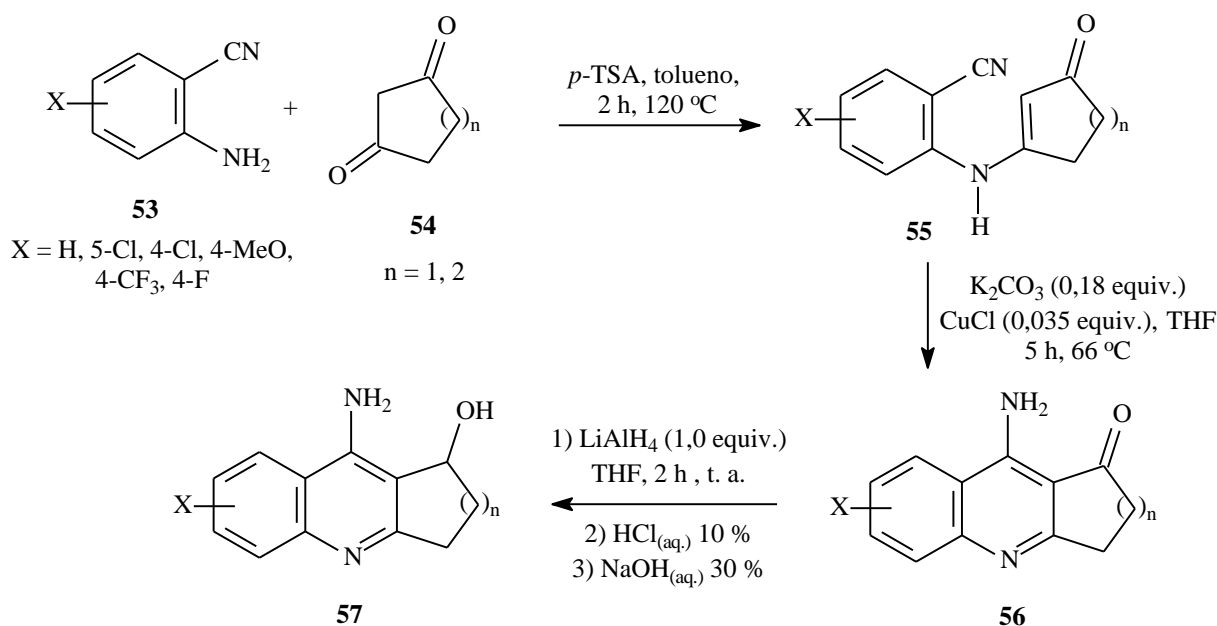
ciclização da imina **52**, promovida por di-isopropilamido de lítio (LDA), levou à formação do composto acridínico **43b**, em rendimento de 75 %, após purificação por cromatografia em coluna e cristalização.³²



Esquema 14. Preparação da 9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetraidro-4,11,11-trimetilacridina (**43b**).

2.5.8. Síntese de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinóis **57**

Shutske e colaboradores descreveram a síntese de uma série de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinóis para aplicação em testes da inibição da enzima acetilcolinesterase e na inibição da recaptação da norepinefrina, serotonina e dopamina.¹⁷ A reação de condensação de 2-aminobenzonitrilas **53** e dicetonas cíclicas **54**, na presença de *p*-TSA, forneceu as enaminas **55** em bons rendimentos (74 – 96 %), após recristalização (Esquema 15). A ciclização intramolecular de **55**, promovida por quantidade substequiométrica de CuCl , forneceu os derivados quinolínicos **56**, que, após redução com LiAlH_4 , levaram à formação dos 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinóis **57** (Esquema 15).¹⁷



X	n	Rendimento (%)
H	2	82
7-Cl	2	75
6-Cl	2	58
6-MeO	2	74
6-CF ₃	2	48
6-F	2	78
H	1	29

X	n	Rendimento (%)
H	2	59
7-Cl	2	4
6-Cl	2	47
6-MeO	2	36
6-CF ₃	2	38
6-F	2	93
H	1	38

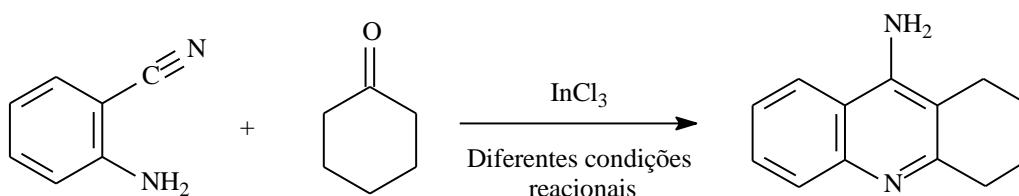
Esquema 15. Síntese de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinóis **57**.

Sendo assim, considerando-se a elevada importância da reação de Friedländer e sua aplicabilidade na preparação de diversos compostos quinolínicos de interesse farmacológico, tem-se por objetivo, nesse trabalho, a aplicação de haletos metálicos como novos catalisadores na reação de ciclocondensação de Friedländer entre a 2-aminobenzonitrila e cetonas cíclicas para a síntese da tacrina e análogos estruturais. Além disso, tem-se por objetivo o estudo de parâmetros reacionais como natureza do solvente, temperatura, estequiometria do catalisador e tempo da reação de ciclocondensação entre a ciclohexanona e a 2-aminobenzonitrila, na presença de tricloreto de índio. Também é de interesse nesse trabalho a análise da eficiência/força dos ácidos de Lewis na reação de ciclocondensação entre a 2-aminobenzonitrila e ciclohexanona, bem como a racionalização de uma proposta mecanística para a reação de ciclocondensação entre 2-aminobenzonitrilas e ciclocetonas na presença de ácidos de Lewis.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. ESTUDO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS DA CICLOCONDENSAÇÃO ENTRE ANTRANILONITRILA E CICLOEXANONA NA PRESENÇA DE TRICLORETO DE ÍNDIO

Devido a experiências anteriores do nosso grupo de pesquisa na utilização de triflato e haletos de índio, bem como índio metálico,³³ como catalisadores em reações de ditioacetalização de aldeídos,^{33a} cloração alílica de olefinas terminais,^{33b} preparação de novos compostos de Biginelli,^{33c} etc, e conhecendo a importância dos haletos de índio como catalisadores em diversas transformações orgânicas,³⁴ optou-se por aplicar inicialmente esse ácido de Lewis como catalisador na reação de Friedländer. Utilizou-se a reação de condensação entre a antranilonitrila e a cicloexanona como reação modelo para a investigação de parâmetros reacionais (Esquema 16).



Esquema 16. Obtenção da tacrina empregando-se InCl₃ em diferentes condições reacionais.

Tabela 2. Reações de condensação entre antranilonitrila e cicloexanona na presença de InCl₃ em diferentes condições reacionais.

Entrada	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo de reação (h)	Rendimento ^a (%)
1	tolueno	120	24	50 ^b , 80 ^c , 100 ^d
2	tolueno	120	60	80 ^c
3	tolueno	120	6	40 ^d
4	tolueno	100	24	55 ^d
5	<i>n</i> -nonano	120	24	63 ^d
6	<i>n</i> -nonano	151	24	80 ^d
7	acetonitrila anidra	82	24	50 ^d
8	acetonitrila anidra	82	48	50 ^d

^aOs rendimentos se referem aos produtos isolados após 24 h de hidrólise alcalina a 105 °C; ^b0,5 equiv.; ^c0,8 equiv.; ^d1,0 equiv.

Continuação da Tabela 2. Reações de condensação entre antranilonitrila e cicloexanona na presença de InCl_3 em diferentes condições reacionais.

Entrada	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo de reação (h)	Rendimento ^a (%)
9	etanol anidro	78	24	mistura complexa ^d
10	<i>n</i> -propanol anidro	97	24	mistura complexa ^d
11	Sem solvente	120	24	80 ^d
12	Sem solvente	120	6	79 ^d
13	Sem solvente	120	1	75 ^d

^aOs rendimentos se referem aos produtos isolados após 24 h de hidrólise alcalina a 105 °C; ^b0,5 equiv.; ^c0,8 equiv.; ^d1,0 equiv.

Conforme a entrada 1 da Tabela 2, verificou-se que a reação empregando 1,0 equivalente de InCl_3 , 1,0 equiv. de cicloexanona e 1,0 equiv. de antranilonitrila, em tolueno a 120 °C por 24 h, seguida de hidrólise alcalina por 24 h sob refluxo, forneceu a tacrina em rendimento quantitativo, sem necessidade de purificação conforme análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C (Anexos 1 e 3). A utilização de quantidades subestequiométricas de InCl_3 (0,5 e 0,8 equiv.) levou a rendimentos mais baixos, ou seja, a formação do produto foi proporcional a quantidade de ácido de Lewis utilizada (entrada 1), mesmo para um maior tempo reacional (entrada 2), evidenciando que não se estabelece um ciclo catalítico nessa reação. Observou-se, também, que menor tempo de reação de condensação (entrada 3) ou de hidrólise alcalina, levou a rendimentos inferiores. Reduzindo-se a temperatura da reação para 100 °C obteve-se a tacrina em rendimento de 55 % (entrada 4).

Também se verificou que não foi possível realizar a hidrólise do complexo tacrina- InCl_3 apenas em água, sob refluxo por 24 h, evidenciando a elevada energia da ligação In-N.

Um estudo importante para investigar a reação seria a adição de aminas terciárias no meio reacional, tais como trietilamina ou piridina, o que poderia resultar na solvólise *in situ* do complexo ácido de Lewis-tacrina, com a possibilidade de regeneração do catalisador e formação de um ciclo catalítico.

Estudou-se também a influência e a natureza do solvente. A utilização de um solvente apolar, como *n*-nonano, a 120 °C ou sob refluxo por 24 h, resultou em rendimento inferior (entradas 5 e 6). O melhor rendimento observado utilizando-se tolueno como solvente poderia ser explicado devido à melhor solubilidade dos reagentes neste solvente comparativamente ao

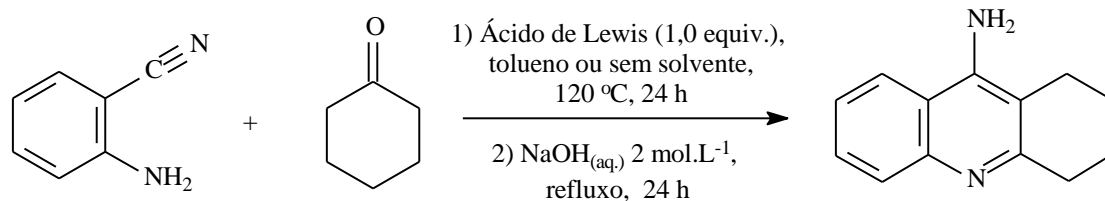
n-nonano. O uso de acetonitrila, como solvente polar aprótico, sob refluxo por 24 ou 48 h, também levou a baixos rendimentos se comparados àqueles obtidos no uso de tolueno (entradas 7 e 8). Isto poderia ser explicado em função da menor temperatura de refluxo da acetonitrila, o que resultaria em menor energia de ativação para a reação; também em função da coordenação menos eficiente entre catalisador e reagentes neste solvente, devida à coordenação acetonitrila-ácido de Lewis. Empregando-se etanol e *n*-propanol anidros, como solventes próticos, se observou a formação de misturas complexas como produtos, conforme análise de RMN de ¹H (entradas 9 e 10). Isto poderia ser explicado em função da formação de acetais através da reação dos álcoois e ciclohexanona; também em função da coordenação menos eficiente entre catalisador e reagentes, devida à forte interação destes solventes com o ácido de Lewis. Os rendimentos obtidos pelo uso de diferentes solventes poderiam também ser explicados pela eficiência da remoção de água do meio reacional, já que a ciclodesidratação entre 2-aminobenzonitrilas e cetonas ocorre por processos em equilíbrio (conforme é demonstrado na proposta mecanística neste trabalho, p. 30), que dependem da retirada de água para formação dos correspondentes compostos quinolínicos. Sendo assim, poderia-se propor uma maior eficiência da remoção azeotrópica de água do meio reacional pelo sistema Dean-Stark quando da utilização de tolueno e *n*-nonano, se comparada à remoção de água empregando-se peneira molecular quando da utilização de acetonitrila, etanol e *n*-propanol.

Considerando a importância e o destaque atuais da Química Verde, propôs-se também neste trabalho estudar a reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a ciclohexanona na ausência de solvente (entradas 11 – 13). Realizou-se inicialmente esta reação por 24 h a 120 °C, obtendo-se a tacrina em um rendimento satisfatório de 80 %, sem necessidade de purificação por cromatografia (entrada 11). Reduzindo-se o tempo desta reação para 6 h ou 1 h, observaram-se rendimentos similares (entradas 12 e 13).

A partir desse estudo das condições reacionais da ciclocondensação entre antranilonitrila e ciclohexanona empregando tricloreto de índio, observou-se que a tacrina foi obtida em melhor rendimento, sem necessidade de purificação, utilizando-se tolueno a 120 °C por 24 h seguida por hidrólise em NaOH_(aq.) 2 mol.L⁻¹ sob refluxo por 24 h. Tais condições reacionais foram aplicadas na preparação da tacrina empregando-se diferentes ácidos de Lewis ainda não-reportados na literatura. Além disso, considerando-se os rendimentos significativos obtidos para as reações sem solvente empregando o tricloreto de índio, esta condição foi também estendida à preparação da tacrina na presença de haletos metálicos e de trifluoreto de boro eterado.

3.2. APLICAÇÃO DE DIFERENTES ÁCIDOS DE LEWIS EM REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO ENTRE ANTRANILONITRILA E CICLOEXANONA

A seguir examinou-se a aplicação de vários ácidos de Lewis na reação de condensação entre a antranilonitrila e a cicloexanona para obtenção da tacrina (Esquema 17).



Esquema 17. Obtenção da tacrina empregando-se diferentes ácidos de Lewis.

Tabela 3. Reações de condensação entre antranilonitrila e cicloexanona empregando diferentes ácidos de Lewis.^a

Entrada	Ácido de Lewis ^b	Rendimento ^c (%)
1	InCl ₃	100
2	FeCl ₃	73
3	AlCl ₃	85
4	BiCl ₃	70
5	SbCl ₃	68
6	SnCl ₂ .2H ₂ O	71
7	BF ₃ .Et ₂ O	85
8	RuCl ₃	10
9	NiCl ₂	0
10	CeCl ₃ .7H ₂ O	0
11	CoCl ₂ .2H ₂ O	11
12	CsCl	0
13	CrCl ₃ .6H ₂ O	36
14	MnCl ₂ .4H ₂ O	0
15	SrCl ₂ .6H ₂ O	0
16	Pd(OAc) ₂	0

^aas reações foram realizadas em tolueno a 120 °C por 24 h; ^b1,0 equiv.; ^cos rendimentos se referem aos produtos isolados após 24 h de hidrólise alcalina a 105 °C.

As reações realizadas com os catalisadores $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e o AlCl_3 , já utilizados em reações de Friedländer, foram incluídas para fins de comparação. Conforme a Tabela 3, observa-se que o uso dos cloretos de In(III), Fe(III), Al(III), Bi(III), Sb(III), Sn(II), e o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, em tolueno a $120\text{ }^\circ\text{C}$ por 24 h, levou à formação da tacrina em bons rendimentos sem necessidade de purificação conforme análises de RMN de ^1H e de ^{13}C (entradas 1 – 7). No entanto, os cloretos de Ru(III), Ce(III), Co(II), Ni(II), Cs(I), Cr(III), Mn(II), Sr(II) e o acetato de Pd(II), nessas mesmas condições reacionais, não foram efetivos na reação de ciclocondensação (entradas 8 – 16).

Considerando os bons rendimentos obtidos nas reações de condensação entre antranilonitrila e cicloexanona em tolueno, empregando-se os cloretos de Fe(III), Al(III), Bi(III), Sb(III), Sn(II) e o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Tabela 3), propôs-se investigar estas reações utilizando-se estes ácidos de Lewis na ausência de solvente.

Tabela 4. Reações de condensação entre antranilonitrila e cicloexanona empregando diferentes ácidos de Lewis na ausência de solvente.

Entrada	Ácido de Lewis ^a	Rendimento ^b (%)
1	InCl_3	$80^c, 79^d$
2	FeCl_3	$76^c, 78^d$
3	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$67^c, 55^d$
4	SbCl_3	$62^c, 61^d$
5	AlCl_3	$70^c, 87^d$
6	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	$75^c, 83^d$
7	BiCl_3	$51^c, 49^d$

^a1,0 equiv.; ^bos rendimentos se referem aos produtos isolados após 24 h de hidrólise alcalina a $105\text{ }^\circ\text{C}$; ^cas reações foram realizadas sob aquecimento por 24 h a $120\text{ }^\circ\text{C}$; ^das reações foram realizadas sob aquecimento por 6 h a $120\text{ }^\circ\text{C}$.

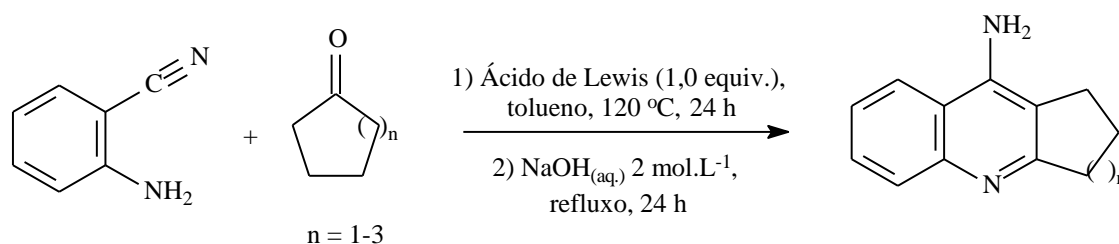
Conforme apresentado na Tabela 4, as reações sem solvente forneceram a tacrina em bons rendimentos para os cloretos de Fe(III), Sn(II), Sb(III), Al(III), e o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, sem necessidade de purificação conforme análises de RMN de ^1H e de ^{13}C (entradas 2 - 6). As reações sem solvente empregando os cloretos de Fe(III) e Al(III) (entradas 2 e 5) apresentaram rendimentos superiores àqueles obtidos para as reações em tolueno (Tabela 3). Conforme entradas 1, 2, 4 e 7, para tempos de reação de 24 h e 6 h os rendimentos obtidos foram similares para as reações sem solvente empregando os cloretos de In(III), Fe(III),

Sb(III) e Bi(III). Já para a reação empregando cloreto de Sn(II), reduzindo-se o tempo reacional de 24 h para 6 h obteve-se a tacrina em menor rendimento (entrada 3). Porém, para as reações empregando AlCl₃ e BF₃.Et₂O os melhores resultados foram obtidos para tempos reacionais menores (entradas 5 e 6). Isto pode evidenciar a necessidade de um estudo mais abrangente das condições reacionais da ciclocondensação entre antranilonitrila e cicloketonas, já que as condições utilizadas foram estabelecidas somente para a reação que emprega tricloreto de índio como catalisador. Este estudo deve incluir variação do tempo reacional, das condições de hidrólise, da estequiometria do catalisador, da temperatura e da natureza do solvente para as reações empregando diferentes ácidos de Lewis.

Considerando-se que a tacrina foi obtida em bons rendimentos a partir da reação entre antranilonitrila e ciclohexanona empregando-se os cloretos de In(III), Fe(III), Al(III), Bi(III), Sb(III), Sn(II), em tolueno a 120 °C por 24 h, seguida de hidrólise alcalina sob refluxo por 24 h, propôs-se aplicar estes ácidos de Lewis na síntese de análogos da tacrina nestas mesmas condições reacionais.

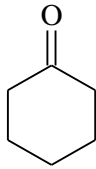
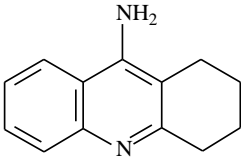
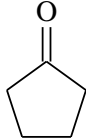
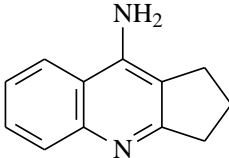
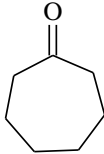
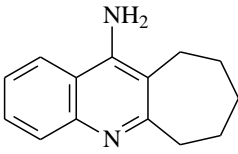
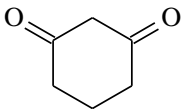
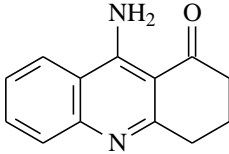
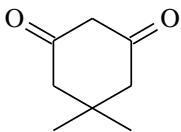
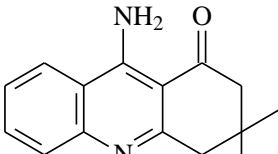
3.3. REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO ENTRE ANTRANILONITRILA E CICLOCETONAS NA PRESENÇA DE DIFERENTES ÁCIDOS DE LEWIS

Em uma terceira série de experimentos empregou-se os cloretos de In(III), Fe(III), Al(III), Bi(III), Sb(III) e Sn(II) nas reações de condensação entre a antranilonitrila e cicloketonas para obtenção de análogos estruturais da tacrina, em tolueno sob refluxo por 24 h, seguidas de hidrólise alcalina sob refluxo por 24 h (Esquema 18).



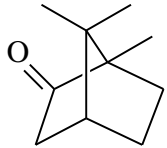
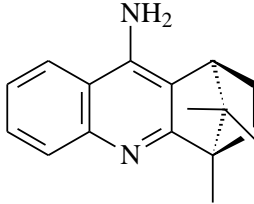
Esquema 18. Reações de ciclocondensação entre antranilonitrila e cicloketonas empregando diferentes ácidos de Lewis.

Tabela 5. Reações de condensação entre antranilonitrila e ciclocetonas empregando diferentes ácidos de Lewis.^a

Entrada	Cetona	Produto	Ácido de Lewis ^b	Rendimento ^c (%)
1		 4	InCl ₃	100
			BiCl ₃	70
			FeCl ₃	73
			SbCl ₃	68
			SnCl ₂ .2H ₂ O	71
			AlCl ₃	85
2		 58	InCl ₃	83
			BiCl ₃	36
			FeCl ₃	39
			SbCl ₃	40
			SnCl ₂ .2H ₂ O	33
			AlCl ₃	57
3		 59	InCl ₃	87
			BiCl ₃	64
			FeCl ₃	65
			SbCl ₃	31
			SnCl ₂ .2H ₂ O	59
			AlCl ₃	95
4		 60	InCl ₃	67
			BiCl ₃	35
			FeCl ₃	60
			SbCl ₃	24
			SnCl ₂ .2H ₂ O	25
			AlCl ₃	Mistura complexa
5		 61	InCl ₃	80
			BiCl ₃	51
			FeCl ₃	63
			SbCl ₃	58
			SnCl ₂ .2H ₂ O	42
			AlCl ₃	0

^aAs reações foram realizadas sob refluxo em tolueno por 24 h seguidas de hidrólise alcalina por 24 h a 105 °C; ^b1,0 equiv.; ^cos rendimentos se referem aos produtos isolados.

Continuação da Tabela 5. Reações de condensação entre a antranilonitrila e ciclocetonas empregando diferentes ácidos de Lewis.^a

Entrada	Cetona	Produto	Ácido de Lewis ^b	Rendimento ^c (%)
6		 (±)- 43b	InCl ₃	Mistura complexa
			BiCl ₃	15
			FeCl ₃	27
			SbCl ₃	0
			SnCl ₂ .2H ₂ O	Mistura complexa
			AlCl ₃	45

^aAs reações foram realizadas sob refluxo em tolueno por 24 h seguidas de hidrólise alcalina por 24 h a 105 °C; ^b1,0 equiv.; ^cos rendimentos se referem aos produtos isolados.

Como demonstrado na entrada 2 da Tabela 5, a reação de condensação entre antranilonitrila e ciclopentanona apresentou menor rendimento se comparado ao obtido na preparação da tacrina (entrada 1). Isso está de acordo com resultados relatados na literatura,⁷ e pode ser explicado devido à maior tensão angular na etapa de ciclização (considerada a etapa lenta da reação), já que a formação da enamina (conforme demonstrado na proposta mecanística apresentada neste trabalho), implica na presença de uma dupla ligação C=C no anel de cinco membros, menos favorável do que em um anel de seis membros. Conforme entrada 3, a reação de condensação entre antranilonitrila e cicloheptanona também apresentou menor rendimento se comparado ao obtido na preparação da tacrina. Isso está de acordo com resultados relatados na literatura,⁷ e pode ser explicado devido à maior tensão torsional na etapa de ciclização, devido à presença da dupla ligação C=C na enamina cíclica de sete membros, menos estável que uma correspondente enamina cíclica de seis membros. Empregando-se InCl₃, os análogos **58** e **59** foram obtidos em maiores rendimentos se comparados aos da literatura,⁷ sem necessidade de purificação. Empregando-se AlCl₃, o análogo **59** foi obtido em excelente rendimento, enquanto que **58** foi obtido em rendimento moderado. Conforme já descrito na literatura, as reações de condensação entre aminonitrilas com cicloheptanona na presença de AlCl₃ apresentaram maiores rendimentos comparativamente às reações com ciclohexanona e ciclopentanona.^{23,24} As reações empregando os cloretos de Fe(III), Bi(III), Sb(III) e Sn(II) forneceram **58** e **59** em rendimentos moderados.

Os compostos **58** e **59** são importantes análogos bioativos da tacrina.⁷ O análogo **58** se mostrou dez vezes mais potente na inibição da captação da noradrenalina do que a tacrina. Já

o análogo **59** se mostrou dez vezes mais potente na inibição da captação de serotonina e de noradrenalina que a tacrina.

No caso das dicetonas 1,3-cicloexadiona e 5,5-dimetil-1,3-cicloexadiona (entradas 4 e 5), os análogos **60** e **61** foram obtidos em bons rendimentos apenas para o FeCl_3 e o InCl_3 , sem necessidade de purificação. Conforme descrito anteriormente, a preparação do análogo **60** foi realizada na literatura em duas etapas e em menor rendimento (54 % após duas etapas).¹⁷ Empregando-se AlCl_3 não se observou a formação de **60** e **61**. As reações empregando os cloretos de Bi(III), Sb(III) e Sn(II) forneceram **60** e **61** em rendimentos de baixos a moderados.

A (\pm)-cânfora mostrou-se um substrato bastante sensível à variação do ácido de Lewis (entrada 6). Empregando-se os cloretos de In(III) e Sn(II) se observou a formação de misturas complexas como produtos. Utilizando-se os cloretos de Sb(III) e Fe(III) o análogo (\pm)-**43b** foi obtido em baixos rendimentos. O composto (\pm)-**43b** foi obtido em um rendimento razoável de 45 % empregando-se AlCl_3 , sem necessidade de purificação. Um resultado considerável se comparado aos 3,8 % reportados na literatura, empregando-se $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ em condições reacionais similares.⁷ O análogo (\pm)-**43b** mostrou-se muito menos potente do que a tacrina na inibição da acetilcolinesterase e butirilcolinesterase, e na inibição da captação neuronal da serotonina.⁷ Além disso, é de interesse do nosso grupo de pesquisa empregar o análogo **43b** como ligante quiral em complexos metálicos para aplicação em reações assimétricas.

3.4. ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS DE RMN de ^1H e de ^{13}C DA TACRINA E ANÁLOGOS

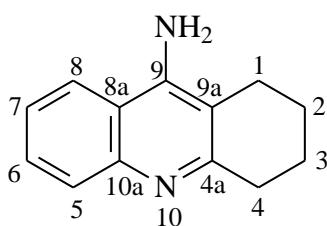


Figura 6. Tacrina (**4**).

No espectro de RMN de ^1H da tacrina (**4**) (Anexo 1) se observa de 1,93 – 2,00 ppm um multipeto referente aos hidrogênios em C-2 e C-3; em 2,62 e 3,04 ppm são observados dois tripletos referentes aos hidrogênios em C-1 e C-4. Os hidrogênios do grupo amino (2H) são observados em 4,66 ppm como um singlete alargado. Em 7,37 e 7,57 ppm são observados dois tripletos referentes aos hidrogênios em C-7 e C-6. Em 7,72 e 7,91 ppm são observados dois dubletos referentes aos hidrogênios em C-8 e C-5.

No espectro de RMN de ^{13}C da tacrina (**4**) (Anexo 3), em 22,5 e 22,6 ppm são observados sinais correspondentes a C-2 e C-3; e em 23,5 e 33,9 ppm sinais referentes a C-1 e C-4. Em 110,1; 117,0; 146,3; 146,5 e 158,3 ppm são observados os sinais que correspondem a C-9a, C-8a, C-9, C-10a, e C-4a. Em 119,8; 123,6; 128,3 e 128,4 ppm têm-se os sinais referentes a C-5 a C-8.

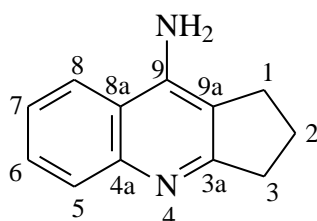


Figura 7. 9-amino-2,3-di-idro-1*H*-ciclopenta[1,2-*b*]quinolina (**58**).

No espectro de RMN de ^1H de 9-amino-2,3-di-idro-1*H*-ciclopenta[1,2-*b*]quinolina (**58**) (Anexo 4) se observa em 2,18 ppm um quinteto referente aos hidrogênios em C-2; em 2,83 e 3,10 ppm têm-se dois tripletos referentes aos hidrogênios em C-1 e C-3. Os hidrogênios do grupo amino (2H) são observados em 4,68 ppm como um singlete. Em 7,35 e 7,56 ppm, são observados dois tripletos referentes aos hidrogênios em C-7 e C-6. Em 7,71 e 7,94 ppm são observados um duplodubleto e um dubleto referentes aos hidrogênios em C-8 e C-5.

No espectro de RMN de ^{13}C de 9-amino-2,3-di-idro-1*H*-ciclopenta[1,2-*b*]quinolina (**58**) (Anexo 6), em 22,6; 27,3 e 35,1 ppm são observados sinais correspondentes a C-2, C-1 e C-3. Em 115,0; 117,6; 144,5; 148,5 e 167,5 ppm são observados os sinais que correspondem a C-9a, C-8a, C-9, C-4a, e C-3a. Em 119,8; 123,7; 128,2 e 128,9 ppm têm-se os sinais referentes a C-8, C-7, C-6 e C-5.

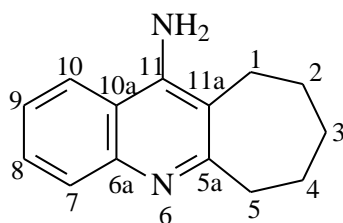


Figura 8. 11-amino-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-ciclohepta[1,2-*b*]quinolina (**59**).

No espectro de RMN de ^1H de 11-amino-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-ciclohepta[1,2-*b*]quinolina (**59**) (Anexo 7) se observa de 1,63 – 1,89 ppm um multiplete referente aos

hidrogênios em C-2, C-3 e C-4; de 2,72 – 2,76 ppm e de 3,11 – 3,14 ppm têm-se dois multipletos referentes aos hidrogênios em C-1 e C-5. Os hidrogênios do grupo amino (2H) são observados em 4,77 ppm como um singlete. Em 7,36 e 7,55 ppm, são observados dois tripletos referentes aos hidrogênios em C-9 e C-8. Em 7,68 e 7,91 ppm são observados dois dubletos referentes aos hidrogênios em C-10 e C-7.

No espectro de RMN de ^{13}C de 11-amino-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-cicloepita[1,2-*b*]quinolina (**59**) (Anexo 9), em 26,3; 26,7; 27,5; 31,9 e 39,7 ppm são observados sinais correspondentes a C-3, C-2, C-4, C-1 e C-5. Em 115,7; 117,9; 145,1; 146,1 e 164,7 ppm são observados os sinais que correspondem a C-11a, C-10a, C-11, C-6a, e C-5a. Em 120,1; 124,2; 128,2 e 128,9 ppm têm-se os sinais referentes a C-8, C-7, C-6 e C-5.

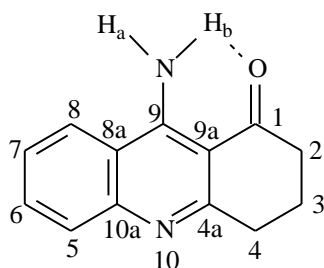


Figura 9. 9-amino-3,4-di-idroacridin-1(2*H*)-ona (**60**).

No espectro de RMN de ^1H de 9-amino-3,4-di-idroacridin-1(2*H*)-ona (**60**) (Anexo 10) se observa em 2,15 ppm um quinteto referente aos hidrogênios em C-3; em 2,74 e 3,12 ppm têm-se dois tripletos referentes aos hidrogênios em C-4 e C-2. Os hidrogênios do grupo amino possuem frequências de ressonância diferentes. Conforme Figura 9, é possível observar que o H_b pode fazer ligação-de-hidrogênio intramolecular com a carbonila, sendo fortemente desblindado, aparecendo como um sinal alargado em 10,27 ppm. Já o H_a é observado como um singlete alargado em 6,23 ppm. Em 7,41 e 7,70 ppm têm-se dois tripletos referentes aos hidrogênios em C-7 e C-6. De 7,83 – 7,88 ppm tem-se um multipletto referente aos hidrogênios em C-5 e C-8 (apesar do aspecto do sinal ser de um triplete, não apresenta uma única constante de acoplamento).

No espectro de RMN de ^{13}C de 9-amino-3,4-di-idroacridin-1(2*H*)-ona (**60**) (Anexo 12) se observam em 21,6; 34,5 e 39,8 ppm sinais referentes a C-3, C-2 e C-4. Em 106,5; 117,6; 148,1; 154,4 e 163,7 ppm são observados os C-8a, C-9a, C-10a, C-4a e C-9. Em 120,9; 124,8; 129,0 e 132,0 ppm se observam os sinais de C-5, C-8, C-7 e C-6. O sinal da carbonila aparece em 201,6 ppm.

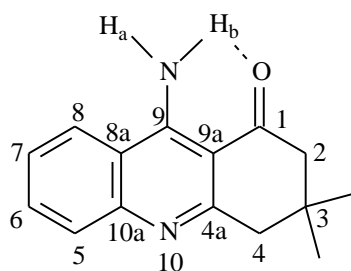


Figura 10. 9-amino-3,4-di-idro-3,3-dimetilacridin-1(2H)-ona (**61**).

No espectro de RMN de ^1H de 9-amino-3,4-di-idro-3,3-dimetilacridin-1(2H)-ona (**61**) (Anexo 13) se observa em 1,13 ppm um singlete referente às metilas; em 2,58 e 3,01 ppm têm-se dois singletos referentes aos hidrogênios em C-2 e C-4. Como no caso anterior, os hidrogênios do grupo amino possuem frequências de ressonância diferentes. O H_b aparece como um sinal alargado em 10,26 ppm. Já o H_a é observado como um singlete alargado em 6,39 ppm. Em 7,43 e 7,70 ppm têm-se dois tripletos referentes aos hidrogênios em C-7 e C-6. De 7,88 – 7,92 ppm tem-se um multipletto referente aos hidrogênios em C-5 e C-8.

No espectro de RMN de ^{13}C de 9-amino-3,4-di-idro-3,3-dimetilacridin-1(2H)-ona (**61**) (Anexo 15) se observa em 28,1 ppm um sinal referente às metilas; em 32,1, 47,7 e 53,2 ppm têm-se os sinais de C-3, C-2 e C-4. Em 105,4; 117,6; 147,9; 154,1 e 162,6 ppm são observados os C-8a, C9a, C-10a, C-4a e C-9. Em 121,2; 125,0; 128,7 e 132,1 ppm se observam os sinais de C-5, C-8, C-7 e C-6. O sinal da carbonila aparece em 201,2 ppm.

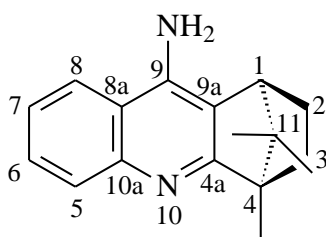


Figura 11. 9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetraidro-4,11,11-trimetilacridina ((±)-**43b**).

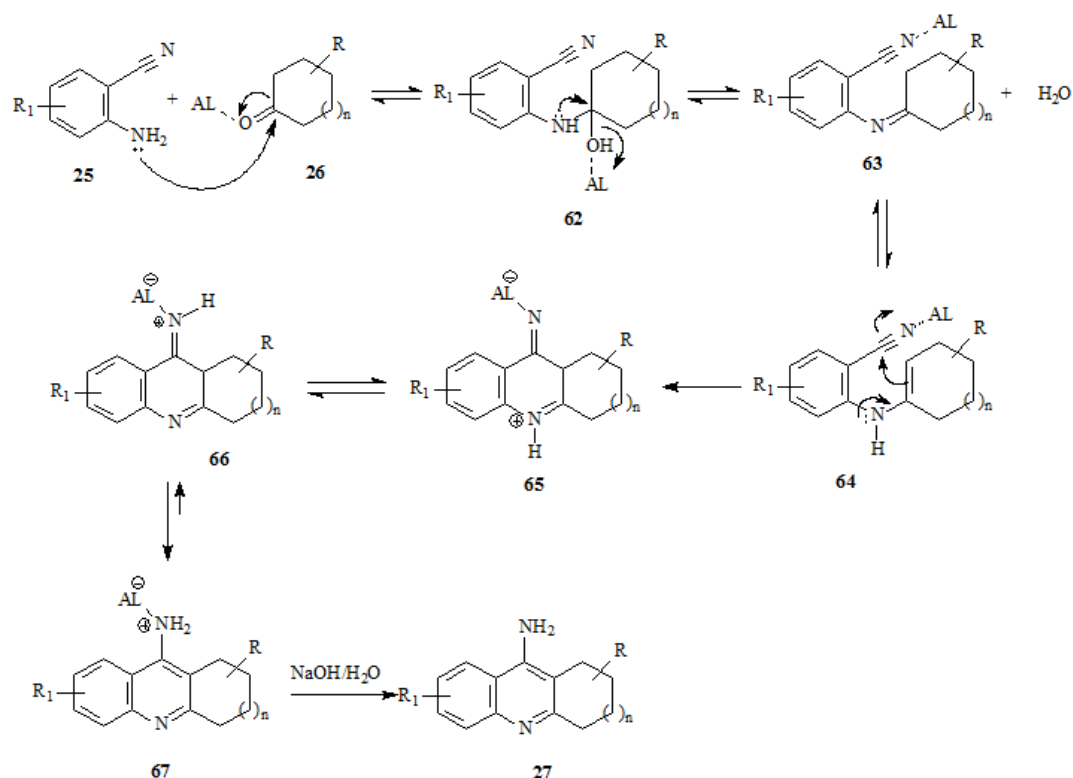
No espectro de RMN de ^1H de 9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetraidro-4,11,11-trimetilacridina ((±)-**43b**) (Anexo 16) se observam em 0,62 e 1,03 ppm dois singletos referentes aos hidrogênios das metilas em C-11. De 1,17 - 1,37 ppm, 1,79 - 1,88 ppm, e 2,00 - 2,09 ppm são observados três multipletos correspondentes aos hidrogênios em C-2 e C-3. Em 2,85 ppm se observa um dubleto referente ao hidrogênio em C-1. Os hidrogênios do grupo amino (2H) são observados em 4,47 ppm como um singlete alargado. Em 7,32 e 7,48 ppm,

são observados dois tripletos referentes aos hidrogênios em C-7 e C-6. Em 7,64 e 7,96 ppm são observados dois dubletos referentes aos hidrogênios em C-8 e C-5.

No espectro de RMN de ^{13}C de 9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetraidro-4,11,11-trimetilacridina ((±)-**43b**) (Anexo 17), em 10,6; 19,1 e 20,1 ppm são observados sinais correspondentes às metilas em C-11 e C-4. Em 25,6 e 32,5 ppm têm-se sinais correspondentes a C-2 e C-3. Em 47,5; 54,5 e 55,3 ppm se observam picos referentes a C-1, C-11 e C-4. Em 119,2; 119,6; 140,8; 147,3 e 171,9 ppm são observados os sinais que correspondem a C-9a, C-8a, C-9, C-10a, e C-4a. Em 120,0; 123,9; 127,7 e 129,1 ppm têm-se os sinais referentes a C-8, C-7, C-6 e C-5.

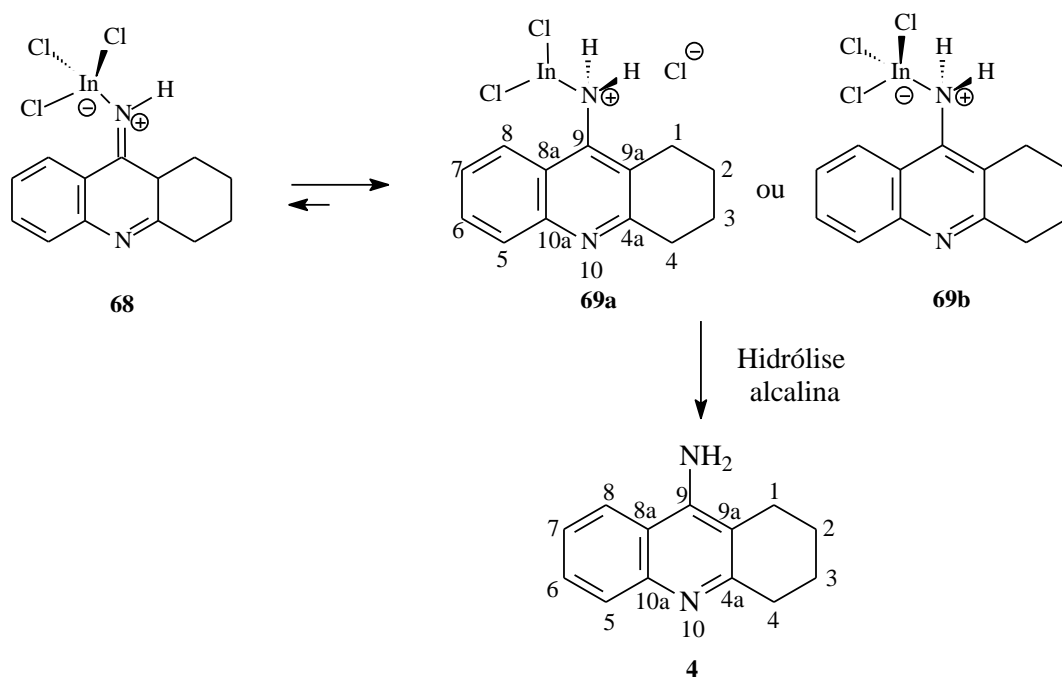
3.5. RACIONALIZAÇÃO MECANÍSTICA PARA A CICLOCONDENSAÇÃO ENTRE 2-AMINOBENZONITRILAS E CETONAS NA PRESENÇA DE ÁCIDO DE LEWIS

Considerando que o mecanismo da reação de Friedländer entre 2-aminobenzonitrilas e cetonas, empregando ácidos de Lewis, não tem sido suficientemente estudado, propôs-se nesse trabalho apresentar algumas considerações mecanísticas.^{15,22,26,7,35,36} Inicialmente, a adição nucleofílica do grupo amino de **25** sobre o grupo carbonílico ativado pelo ácido de Lewis em **26** leva à formação do α -aminoálcool **62**. Este, após desidratação, fornece a imina **63** que, por sua vez, está em equilíbrio com a enamina **64**. A preparação e o isolamento de iminas ou enaminas, obtidas a partir de reações de condensação de 2-aminobenzonitrilas e ciclocetonas, já possuem precedentes na literatura para alguns substratos específicos.^{17,22,7,32} A seguir, a nitrila ativada **64** sofre adição intramolecular da enamina, levando à formação da imina **65**, que, após troca protônica, fornece o íon imínio **66**. O equilíbrio tautomérico imínio **66**-enamina **67** é deslocado para a formação da enamina **67**, favorecida pela formação do sistema aromático quinolínico, termodinamicamente mais estável. A seguir, a hidrólise alcalina de **67** fornece a correspondente aminoquinolina substituída **27** (Esquema 19).



Esquema 19. Proposta mecanística para a ciclocondensação entre 2-aminobenzonitrilas e cetonas na presença de ácido de Lewis.

Em trabalho já publicado pelo nosso grupo de pesquisa³⁶, foi proposto *a priori* que o tautomerismo ímio **66**-enamina **67** poderia se estabelecer antes ou depois da hidrólise alcalina. Iniciou-se, então, um estudo visando à identificação do intermediário isolado antes da etapa de hidrólise. Após análises espectroscópicas de RMN de ¹H e de ¹³C do intermediário isolado antes da etapa de hidrólise, formado na reação de condensação entre a antranilonitrila e ciclohexanona, na presença de tricloreto de índio, concluiu-se que este equilíbrio está deslocado para a formação da enamina **69** antes da hidrólise alcalina (Esquema 20). São propostos os complexos aminoacridínicos **69a** e **69b** como possíveis intermediários obtidos a partir do ímio **68**.



Esquema 20. Formação do complexos aminoacridínicos **69a** ou **69b** a partir do imínio **68**.

A seguir são apresentadas análises espectroscópicas de RMN de ¹H e de ¹³C de **69** e da tacrina. Devido à baixa solubilidade de **69** em clorofórmio, as análises foram realizadas em DMSO-*d*₆.

No espectro de RMN de ¹H da tacrina (**4**) (Figura 12, Anexo 18) se observa em 1,80 ppm um singlete alargado referente aos hidrogênios em C-2 e C-3; em 2,55 e 2,82 ppm são observados dois multipletos referentes aos hidrogênios em C-1 e C-4. Os hidrogênios do grupo amino (2H) são observados em 6,36 ppm como um singlete alargado. Em 7,27 e 7,48 ppm, são observados dois tripletos referentes aos hidrogênios em C-7 e C-6. Em 7,63 e 8,15 ppm são observados dois dubletos referentes aos hidrogênios em C-8 e C-5.

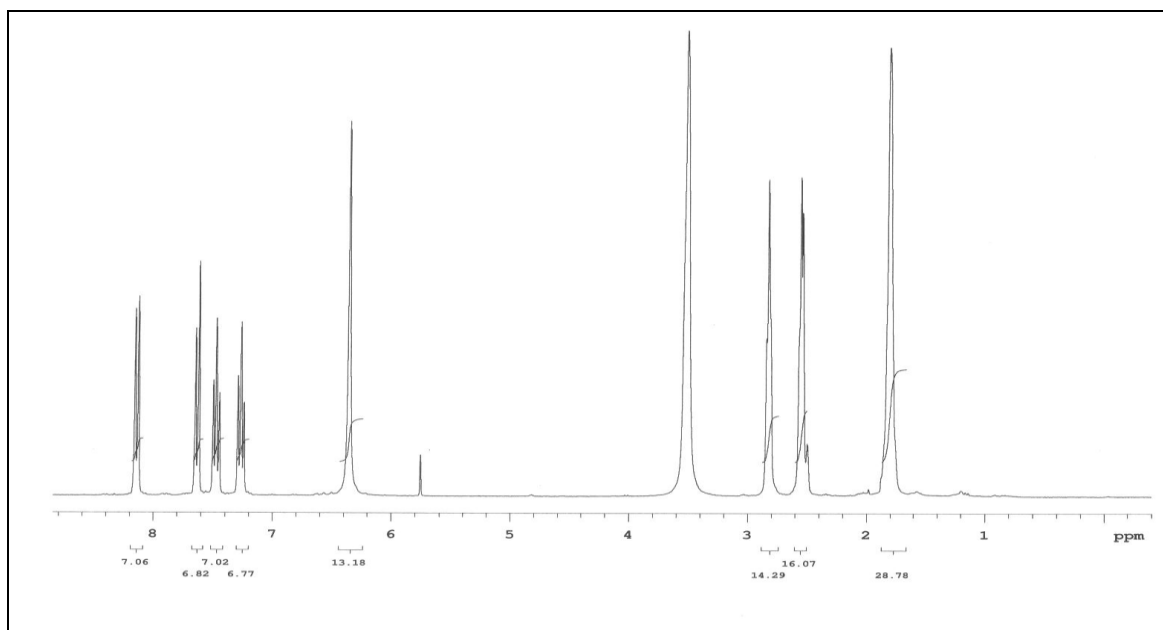


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) da 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (**4**).

No espectro de RMN de ^1H do complexo aminoacridínio **69** (Figura 13, Anexo 20), se observa em 1,81 ppm um singlete alargado referente aos hidrogênios ligados aos carbonos C-2 e C-3; em 2,51 e 2,95 ppm têm-se dois singletos alargados referentes aos hidrogênios em C-1 e C-4. Os hidrogênios do grupo amino (2H) são observados em 8,28 ppm como um singlete alargado. Em 7,51 e 7,85 ppm, são observados dois tripletos referentes aos hidrogênios em C-7 e C-6. Em 7,89 e 8,48 ppm são observados dois dubletos referentes aos hidrogênios em C-8 e C-5.

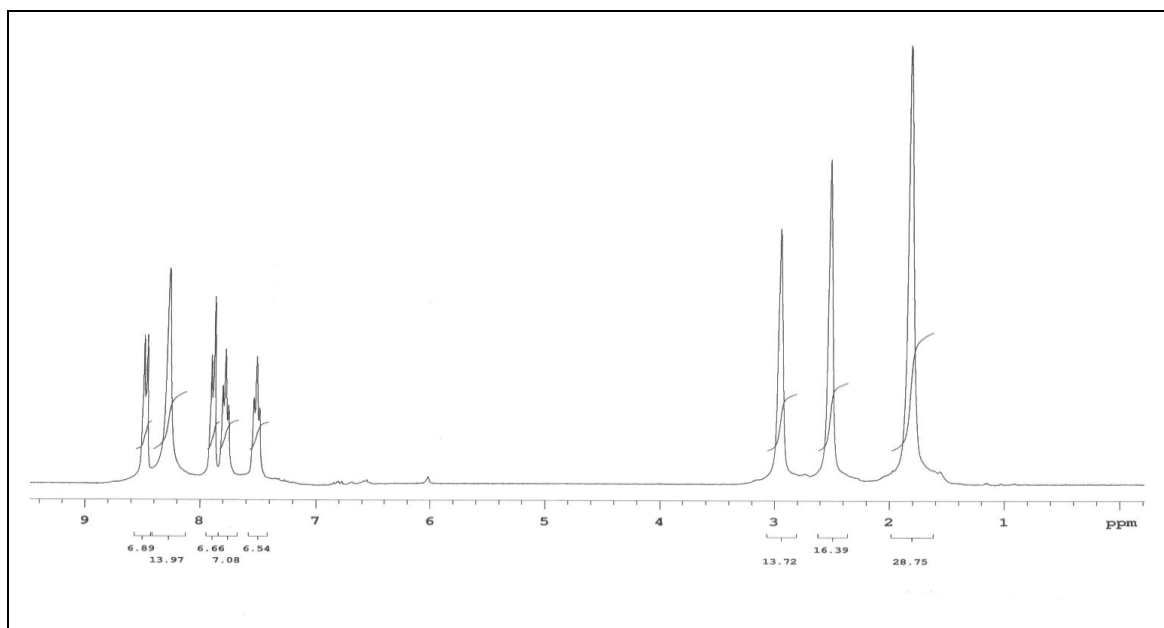


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) do complexo aminoacridínico **69**.

Na Tabela 6, são apresentadas, de forma comparativa, as atribuições dos sinais dos espectros de RMN de ^1H aos correspondentes átomos de hidrogênio para a tacrina e para o intermediário **69**. Para os átomos de hidrogênio H-1 a H-3 foram observados sinais com deslocamentos químicos similares quando comparados os espectros de RMN de ^1H da tacrina e do complexo aminoacridínico **69** (entradas 1 e 2). Já para os átomos de hidrogênio do anel aromático e para H-4 se observaram mudanças significativas nos correspondentes deslocamentos químicos dos sinais nos espectros, através das quais se verificou maior desblindagem magnética desses átomos no intermediário **69** comparativamente à tacrina (entradas 3 a 7). Conforme a entrada 8, a intensa desblindagem dos hidrogênios ligados ao átomo de N em **69**, se comparada aos hidrogênios do grupo amino da tacrina, poderia sugerir a formação do sal de amônio, no qual a densidade eletrônica do nitrogênio é reduzida significativamente.

Tabela 6. Atribuições dos sinais do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) aos correspondentes átomos de hidrogênio para a tacrina e para o intermediário **69**.

Entrada	Hidrogênio	Sinais correspondentes no espectro de RMN de ^1H (ppm)	
		Tacrina	Intermediário 69
1	H-1	2,55	2,51
2	H-2 e H-3	1,80	1,81
3	H-4	2,82	2,95
4	H-5	8,15	8,48
5	H-6	7,48	7,85
6	H-7	7,27	7,51
7	H-8	7,63	7,89
8	NH_2	6,36	8,28

No espectro de RMN de ^{13}C da tacrina (**4**) (Figura 14, Anexo 19), em 22,6 e 22,7 ppm são observados sinais correspondentes a C-2 e C-3; e em 23,7 e 33,6 ppm sinais referentes a C-1 e C-4. Em 108,9; 117,0; 146,3; 148,2 e 157,4 ppm são observados os sinais que correspondem a C-9a, C-8a, C-9, C-10a, e C-4a. Em 121,9; 122,6 e 127,9 ppm têm-se os sinais referentes a C-5 a C-8.

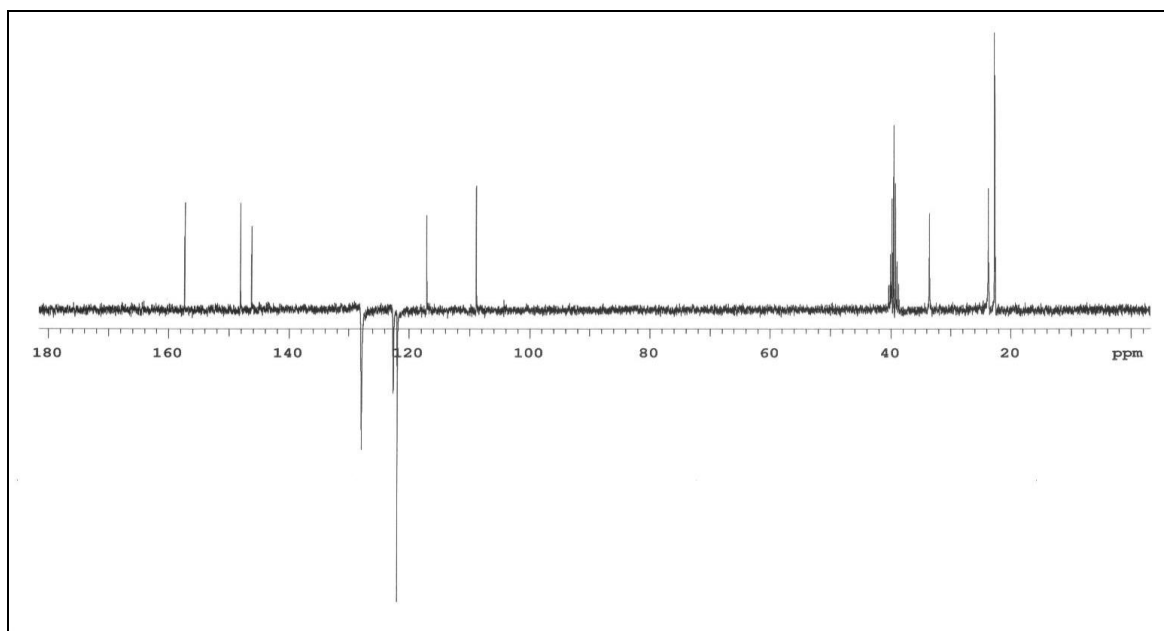


Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz) da 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (**4**).

No espectro de RMN de ^{13}C do complexo aminoacridínico **69** (Figura 15, Anexo 21), em 20,7 e 21,2 ppm são observados sinais correspondentes a C-2 e C-3; e em 22,7 e 28,2 ppm sinais referentes a C-1 e C-4. Em 109,0; 114,9; 137,8; 151,7 e 154,7 ppm são observados os sinais que correspondem a C-9a, C-8a, C-9, C-10a, e C-4a. Em 119,6; 123,3; 125,1 e 132,3 ppm têm-se os sinais referentes a C-8, C-7, C-6 e C-5.

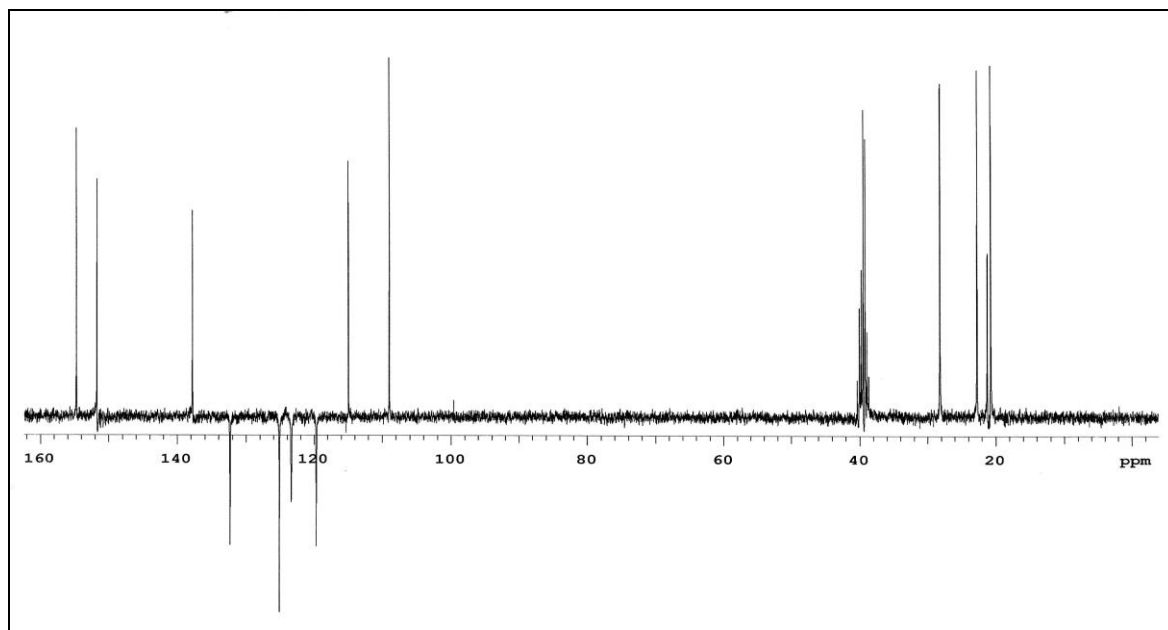


Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) (DMSO- d_6 , 75 MHz) do complexo aminoacridínico **69**.

Na Tabela 7, são apresentadas, de forma comparativa, as atribuições dos sinais dos espectros de RMN de ^{13}C aos correspondentes átomos de carbono para a tacrina e para o complexo aminoacridínico **69**. Para os átomos de carbono C-1 a C-4, C-4a e C-8a os sinais aparecem com mudanças significativas nos correspondentes deslocamentos químicos, quando comparados os espectros da tacrina e do intermediário **69**, através das quais se verifica menor desblindagem desses átomos no intermediário **69** comparativamente à tacrina (entradas 1 a 5, 10). Enquanto que para os átomos C-9 e C-10a são observados efeitos de maior desblindagem dos átomos no complexo metálico **69** comparativamente à tacrina (entradas 11 e 13). Para os átomos de carbono do anel benzênico C-5 a C-8 da tacrina são observados apenas três sinais no espectro; foi proposto que os átomos C-7 e C-8 apresentam sinais equivalentes em 121,9 ppm (entradas 6 a 9). Diferentemente para o intermediário **69**, para o qual se observam quatro sinais referentes a estes átomos. Para o átomo de carbono C-9a foi observada pequena variação nos deslocamentos químicos quando comparados os espectros de RMN de ^{13}C da tacrina e do complexo aminoacridínico **69** (entrada 12).

Uma importante evidência de que o equilíbrio imínio **68**-enamina **69** está deslocado para a formação da enamina **69**, antes da hidrólise alcalina, é a ausência do sinal do átomo correspondente a C-9a no imínio **68**, que deveria ser observado em torno de 35 a 40 ppm.

Tabela 7. Atribuições dos sinais do espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) aos correspondentes átomos de carbono para a tacrina e para o intermediário **69**.

Entrada	Carbono	Sinais correspondentes no espectro de RMN de ^{13}C (ppm)	
		Tacrina	Intermediário 69
1	C-1	23,7	22,7
2	C-2	22,6	20,7
3	C-3	22,7	21,2
4	C-4	33,6	28,2
5	C-4a	157,4	154,7
6	C-5	127,9	132,3
7	C-6	122,6	125,1
8	C-7	121,9	123,3
9	C-8	121,9	119,6
10	C-8a	117,0	114,9
11	C-9	146,3	137,8
12	C-9a	108,9	109,0
13	C-10a	148,2	151,7

Concomitantemente ao trabalho publicado pelo nosso grupo de pesquisa,³⁶ Perumal e colaboradores também propuseram uma racionalização mecanística para a reação de ciclocondensação de aminonitrilas e ciclocetonas empregando $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Em seu mecanismo proposto, no entanto, não é considerada a etapa de hidrólise, já que para as reações empregando este ácido de Lewis esta etapa não foi realizada, o que poderia justificar a obtenção das naftopiranopiridinas e piranopiridinas em rendimentos moderados.³¹ Considerando-se as particularidades de cada ácido de Lewis empregado em reações de condensação de aminonitrilas e cetonas, se faz necessário um estudo mecanístico mais aprofundado para cada caso.

Nosso grupo de pesquisa tem por objetivo ainda estudar os complexos tacrina-haletos metálicos, isolados antes da etapa de hidrólise, através de análises espectroscópicas de RMN, difração de raios-X e espectrometria de massas de alta resolução.

4. CONCLUSÃO

Neste trabalho, foram aplicados haletos metálicos como novos catalisadores na síntese da tacrina e análogos estruturais a partir da reação de condensação da 2-aminobenzonitrila e ciclohexonas. A eficiência dos ácidos de Lewis em promover a reação de ciclodesidratação entre a antranilonitrila e a ciclohexanona foi verificada na seguinte sequência: $\text{InCl}_3 > \text{AlCl}_3 \sim \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} > \text{FeCl}_3 > \text{BiCl}_3 \sim \text{SbCl}_3 \sim \text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Este comportamento também foi verificado, de maneira geral, quando se utilizaram outras cetonas como substratos. Outros ácidos de Lewis testados, tais como RuCl_3 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NiCl_2 , $\text{CoCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CsCl , $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, não foram eficientes. Além disso, investigaram-se parâmetros reacionais como natureza do solvente, temperatura, tempo e estequiometria do catalisador. As condições reacionais otimizadas correspondem à utilização de um solvente aprótico, como tolueno, sob refluxo por 24 h, empregando-se quantidade equimolar do ácido de Lewis, seguida de hidrólise alcalina por 24 h sob refluxo. Investigou-se também a reação de ciclodesidratação na ausência de solvente, e obtiveram-se produtos em bons rendimentos em curto intervalo de tempo. Também foi proposta uma racionalização mecanística para a reação de ciclocondensação entre 2-aminobenzonitrilas e cetonas na presença de ácidos de Lewis.

5. PERSPECTIVAS

Considerando os resultados obtidos neste trabalho, nosso grupo tem as seguintes perspectivas para evolução dessa linha de pesquisa:

- Análises de RMN de ^1H e ^{13}C , difração de raios-X e espectrometria de massas de alta resolução dos complexos obtidos nas reações de ciclocondensação da ciclohexanona e antranilonitrila na presença de FeCl_3 , BiCl_3 , AlCl_3 , $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, SbCl_3 e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$;

- Estudo de parâmetros reacionais como tempo de reação, estequiometria do catalisador, condições de hidrólise, tempo e temperatura das reações de condensação da antranilonitrila e ciclohexanona na presença de FeCl_3 , BiCl_3 , AlCl_3 , $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, SbCl_3 e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. EQUIPAMENTOS, MATERIAIS E MÉTODOS

A análise por espectroscopia no infravermelho foi realizada em pastilha de KBr, em um equipamento Mattson Galaxy Series FT-IR 3000 (modelo 3020).

As análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C foram realizadas em um equipamento Varian VNMRs 300 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em parte por milhão (ppm), tendo o sinal do tetrametilsilano (TMS) como referência para RMN de ^1H ($\delta = 0,0$ ppm), o sinal do clorofórmio deuterado (CDCl_3 , $\delta = 77,0$ ppm) e do sulfóxido de dimetila ($\text{DMSO-}d_6$, $\delta = 39,5$ ppm) para o RMN de ^{13}C . As multiplicidades dos sinais foram expressas por: s = singleto, t = tripleto, dd = duplodoubleto, sl = singleto largo e m = multipleteo.

As análises de ponto de fusão foram obtidas em um equipamento Büchi B-545 em tubos capilares abertos.

Os solventes e reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem purificação prévia. O NiCl_2 e o $\text{CoCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ foram obtidos a partir da desidratação, através de aquecimento sob vácuo, dos respectivos $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Os solventes anidros foram secos conforme procedimentos convencionais.³⁷

6.2. PROCEDIMENTO PARA AS REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO ENTRE A ANTRANILONITRILA E CETONAS EM CONDIÇÃO DE REFLUXO

A uma mistura de 2-aminobenzonitrila (1,0 mmol) e cetona (1,0 mmol) em tolueno (8 mL) em um balão monotubulado, conectado a um sistema Dean-Stark para remoção de água, adicionou-se o ácido de Lewis (1,0 mmol). A mistura foi mantida sob refluxo por 24 h sob agitação. Decorrido esse tempo, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, removeu-se o tolueno após decantação, e sobre o sólido formado adicionou-se uma solução aquosa de NaOH (2 mol.L^{-1} , 8 mL). A mistura foi mantida sob refluxo por 24 h sob agitação. O sistema foi resfriado à temperatura ambiente, e a mistura reacional foi extraída com CHCl_3 (3 x 8 mL), as fases orgânicas foram unidas e secas com Na_2SO_4 , filtrou-se e o solvente foi removido à pressão reduzida.

Nas reações empregando etanol, *n*-propanol e acetonitrila, o solvente foi removido por evaporação à pressão reduzida, já que não ocorria decantação do sólido. Nestas reações adicionou-se peneira molecular (0,3 nm) para remoção da água. Nas reações empregando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e AlCl_3 utilizaram-se tolueno anidro e atmosfera de argônio.

6.3. PROCEDIMENTO PARA AS REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO ENTRE A ANTRANILONITRILA E CETONAS NA AUSÊNCIA DE SOLVENTE

A uma mistura de 2-aminobenzonitrila (1,0 mmol) e cetona (1,0 mmol) em um balão monotubulado, conectado a um condensador, adicionou-se o ácido de Lewis (1,0 mmol). A mistura foi aquecida a 120 °C por 24 h. Decorrido esse tempo, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, e sobre o sólido formado adicionou-se uma solução aquosa de NaOH (2 mol.L⁻¹, 8 mL). Essa mistura foi mantida sob refluxo por 24 h em agitação. O sistema foi resfriado à temperatura ambiente, e a mistura reacional foi extraída com CHCl₃ (3 x 8 mL), as fases orgânicas foram unidas e secas com Na₂SO₄, filtrou-se e o solvente foi removido à pressão reduzida.

6.4. CARACTERIZAÇÃO DA TACRINA E ANÁLOGOS

9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (4)

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3478, 3302, 3050, 2933, 1646, 756; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* 8,4; 0,6 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 4,66 (sl, 2H), 3,04 (t, *J* 6,0 Hz, 2H), 2,62 (t, *J* 6,0 Hz, 2H), 2,00-1,93 (m, 4H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 158,3; 146,5; 146,3; 128,4; 128,3; 123,6; 119,8; 117,0; 110,1; 33,9; 23,5; 22,6; 22,5; ponto de fusão: 175-177 °C. Para comparação com dados da literatura ver referências.^{7,38} Ver em Anexos 1 e 3 os espectros de RMN de ¹H e ¹³C.

9-amino-2,3-di-idro-1H-ciclopenta[1,2-b]quinolina (58)

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3342, 3241, 2960, 1659, 1568, 761; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* 8,4; 0,6 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* 7,8 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* 7,8 Hz, 1H), 4,68 (sl, 2H), 3,10 (t, *J* 7,8 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* 7,5 Hz, 2H), 2,18 (quinteto, *J* 7,5 Hz, 2H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 167,5 ; 148,5; 144,5; 128,9; 128,2; 123,7; 119,8; 117,6; 115,0; 35,1; 27,3; 22,6; ponto de fusão: 174-176 °C. Para comparação com dados da literatura ver referência.⁷ Ver em Anexos 4 e 6 os espectros de RMN de ¹H e ¹³C.

11-amino-2,3,4,5-tetraidro-1H-ciclohepta[1,2-b]quinolina (59)

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3487, 3310, 3162, 2908, 1648, 1579, 748; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 4,77 (sl, 2H), 3,14-3,11 (m, 2H), 2,76-2,72 (m, 2H), 1,89-1,63 (m, 6H); RMN de ¹³C

(75 MHz, CDCl₃): δ 164,7; 146,1; 145,1; 128,9; 128,2; 124,2; 120,1; 117,9; 115,7; 39,7; 31,9; 27,5; 26,7; 26,3; ponto de fusão: 170-172 °C. Para comparação com dados da literatura ver referência.⁷ Ver em Anexos 7 e 9 os espectros de RMN de ¹H e ¹³C.

9-amino-3,4-di-idroacridin-1(2H)-ona (60)

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3274, 3113, 2935, 1634, 1612, 1571, 1548, 1007, 755; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 10,27 (sl, 1H, NH₂), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,70 (t, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* 7,8 Hz, 1H), 6,23 (sl, 1H, NH₂), 3,12 (t, *J* 6,6 Hz, 2H), 2,74 (t, *J* 6,6 Hz, 2H), 2,15 (quinteto, *J* 6,3 Hz, 2H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 201,6; 163,7; 154,4; 148,1; 132,0; 129,0; 124,8; 120,9; 117,6; 106,5; 39,8; 34,5; 21,6; ponto de fusão: 238-240 °C. Para comparação com dados da literatura ver referência.³⁹ Ver em Anexos 10 e 12 os espectros de RMN de ¹H e ¹³C.

9-amino-3,4-di-idro-3,3-dimetilacridin-1(2H)-ona (61)

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3291, 3119, 2960, 2922, 1623, 1613, 1546, 760; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 10,26 (sl, 1H, NH₂), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,70 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,39 (sl, 1H, NH₂), 3,01 (s, 2H), 2,58 (s, 2H), 1,13 (s, 6H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 201,2; 162,6; 154,1; 147,9; 132,1; 128,7; 125,0; 121,2; 117,6; 105,4; 53,2; 47,7; 32,1; 28,1; ponto de fusão: 221-223 °C. Para comparação com dados da literatura ver referências.^{40,41} Ver em Anexos 13 e 15 os espectros de RMN de ¹H e ¹³C.

(±)-9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetraidro-4,11,11-trimetilacridina ((±)-43b)

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3327, 3143, 2956, 2869, 1643, 1594, 760; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,96 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* 7,8 Hz, 1H), 4,47 (sl, 2H), 2,85 (d, *J* 3,9 Hz, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,37-1,17 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,62 (s, 3H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 171,9; 147,3; 140,8; 129,1; 127,7; 123,9; 120,0; 119,6; 119,2; 55,3; 54,5; 47,5; 32,5; 25,6; 20,1; 19,1; 10,6; ponto de fusão: 160-162 °C. Para comparação com dados da literatura ver referências.^{7,32b} Ver em Anexos 16 e 17 os espectros de RMN de ¹H e ¹³C.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

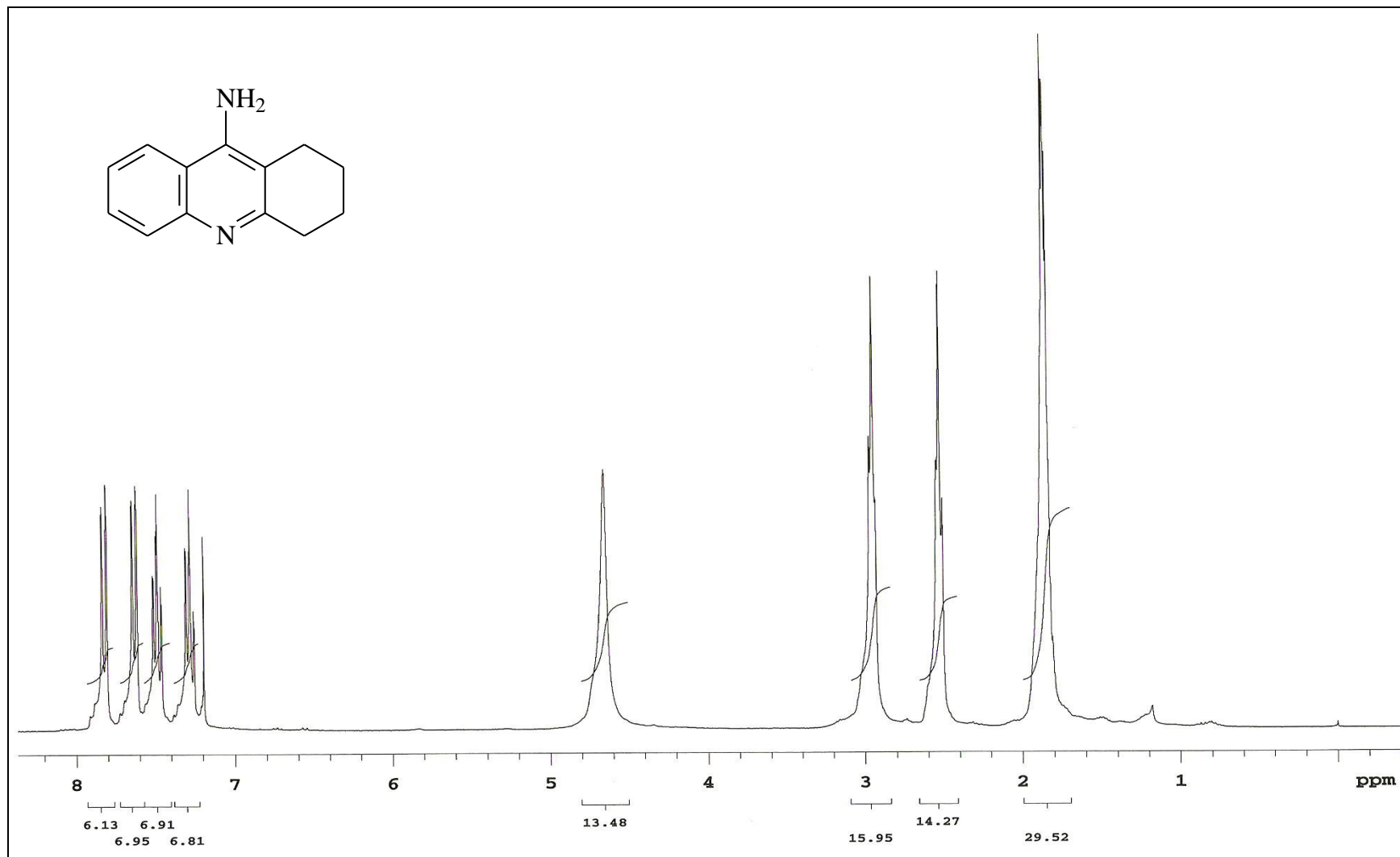
- (1) Joule, J. A.; Mills, K.; *Heterocyclic Chemistry*; Blackwell Science: Londres, 2000.
- (2) de Oliveira, A. R. M.; Szczerbowski, D.; *Quim. Nova* **2009**, *32* (7), 1971.
- (3) Shaw, F. H.; Bentley, G.; *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* **1953**, *31*, 573.
- (4) Davis, K. L.; Powchik, P.; *Lancet* **1995**, *345*, 625.
- (5) Recanatini, M.; Cavalli, A.; Belluti, F.; Piazzini, L.; Rampa, A.; Bisi, A.; Gobbi, S.; Valenti, P.; Andrisano, V.; Bartolini, M.; Cavrini, V.; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2007.
- (6) (a) Francotte, P.; Graindorge, E.; Boverie, S.; de Tullio, P.; Pirotte, B.; *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1757; (b) Watkins, P. B.; Zimmerman, H. J.; Knapp, M. J.; Gracon, S. I.; Lewis, K. W.; *J. Am. Med. Assoc.* **1994**, *271*, 992; (c) Ames, D. J.; Bhathal, P. S.; Davies, B. M.; Fraser, J. R. E.; Gibson, P. R.; Roberts, S.; *N. Z. J. Med.* **1990**, *20*, 193.
- (7) McKenna, M. T.; Proctor, G. R.; Young, L. C.; Harvey, A. L.; *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3516.
- (8) Pisoni, D. S., da Costa, J. S.; Gamba, D.; Petzhold, C. L.; Borges, A. C. A.; Ceschi, M. A.; Lunardi, P.; Gonçalves, C. A. S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 526.
- (9) Skraup, Z. H.; *Chem. Ber.* **1880**, *13*, 2086.
- (10) Knorr, L.; *Annalen.* **1886**, *236*, 69.
- (11) Conrad, M.; Limpach, L.; *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 944.
- (12) Döbner, O.; Miller, W.; *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 246.
- (13) Combes, A.; *Bull. Soc. Chim.* **1888**, *49*, 89.
- (14) Friedländer, P.; *Chem. Ber.* **1882**, *15*, 2572.
- (15) Yang, D.; Jiang, K.; Li, J.; Xu, F.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7654.
- (16) (a) Antuono, P. G.; *Arch. Intern. Med.* **1995**, *155*, 1766; (b) Hu, M. K.; Wu, L. J.; Hsiao, G.; Yen, M. H.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2277.
- (17) Shutske, G. M.; Pierrat, F. A.; Kapples, K. J.; Cornfeldt, M. L.; Szewczak, M. R.; Huger, F. P.; Bores, G. M.; Haroutunian, V.; Davis, K. L.; *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1805.
- (18) Cheng, C. C.; Yan, S. J.; *Org. React.* **1982**, *28*, 37.
- (19) Marco-Contelles, J.; Pérez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Carreiras, M. C.; Soriano, E.; *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2652.
- (20) Frideling, A.; Faure, R.; Galy, J. P.; Kenz, A.; Alkorta, I.; Elguero, J.; *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 37.
- (21) Yamato, M.; Takeuchi, Y.; Ikeda, Y.; *Heterocycles* **1987**, *26*, 191.
- (22) Khalilzadeh, M.A.; Hosseini, A.; Tajbakhsh, M.; *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 535.

- (23) León, R.; Marco-Contelles, J.; García, A. G.; Villarroja, M.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1167.
- (24) Marco, J. L.; los Ríos, C.; Carreiras, M. C.; Baños, J. E.; Badía, A.; Vivas, N. M.; *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 727.
- (25) Marco-Contelles, J.; León, R.; los Ríos, C.; García, A. G.; López, M. G.; Villarroja, M.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8176.
- (26) Moore, J. A.; Kornreich, L. D.; *Tetrahedron Lett.* **1963**, *20*, 1277.
- (27) Sestili, I.; Borioni, A.; Mustazza, C.; Rodomonte, A.; Turchetto, L.; Sbraccia, M.; Riitano, D.; Del Giudice, M. R.; *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 1047.
- (28) Li, J. R.; Zhang, L. J.; Chen, J. N.; Yang, X. Q.; Wang, L. J.; Zhao, X. F.; Qiu, J. X.; *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 636.
- (29) Girgis, N. S.; Pedersen, E. B.; *Synthesis* **1985**, 547.
- (30) Carreiras, M. C.; Eleutério, A.; Dias, C.; Brito, M. A.; Brites, D.; Marco-Contelles, J.; Gómez-Sánchez, E.; *Heterocycles* **2007**, *71*, 2249.
- (31) Selvam, N. P.; Babu, T. H.; Perumal, P. T.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8524.
- (32) (a) Love, B. E.; Ren, J.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5556; (b) Love, B. E.; Ren, J.; *Synth. Comm.* **1995**, *25*, 73; (c) Streckowski, L.; Kong, S-B.; Cegla, M. T.; Harden, D. B.; *Heterocycles* **1989**, *29*, 539.
- (33) (a) Ceschi, M. A.; Felix, L. D.; Peppe, C.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9695; (b) Pisoni, D. S., Gamba, D.; Fonseca, C. V.; da Costa, J. S.; Petzhold, C. L.; de Oliveira, E. R.; Ceschi, M. A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 321; (c) Godoi, M. N.; Costenaro, H. S.; Kramer, E.; Machado, P. S.; D'Oca, M. G. M.; *Quím. Nova* **2005**, *28*, 1010; (d) Russowsky, D.; Lopes, F. A.; da Silva, V. S. S.; Canto, K. F. S.; D'Oca, M. G. M.; Godoi, M. N.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 165; (e) Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Russowsky, D.; Godoi, M. N.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 535; (f) Russowsky, D.; Petersen, R. Z.; Godoi, M. N.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9939; (g) Ceschi, M. A.; Petzhold, C. L.; Schenato, R. A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 759.
- (34) (a) Takahiro, T.; Li, C. J.; Chan, T. H.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11149; (b) Babu, G.; Perumal, P. T.; *Aldrichim. Acta* **2000**, *33*, 16; (c) Ghosh, R.; *Indian J. Chem.* **2001**, *40B*, 550; (d) Chen, J. X.; Liu, M. C.; Yang, X. L.; Ding, J. C.; Wu, H. Y.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 877; (e) Nishimoto, Y.; Onishi, Y.; Yasuda, M.; Baba, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9131; (f) Suzuki, T.; Atsumi, J-I.; Sengoku, T.; Takahashi, M.; Yoda, H.; *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 128; (g) Thirumurugan, P.; Perumal, P. T.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7620.
- (35) Muchowski, J. M.; Maddox, M. L.; *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 461.

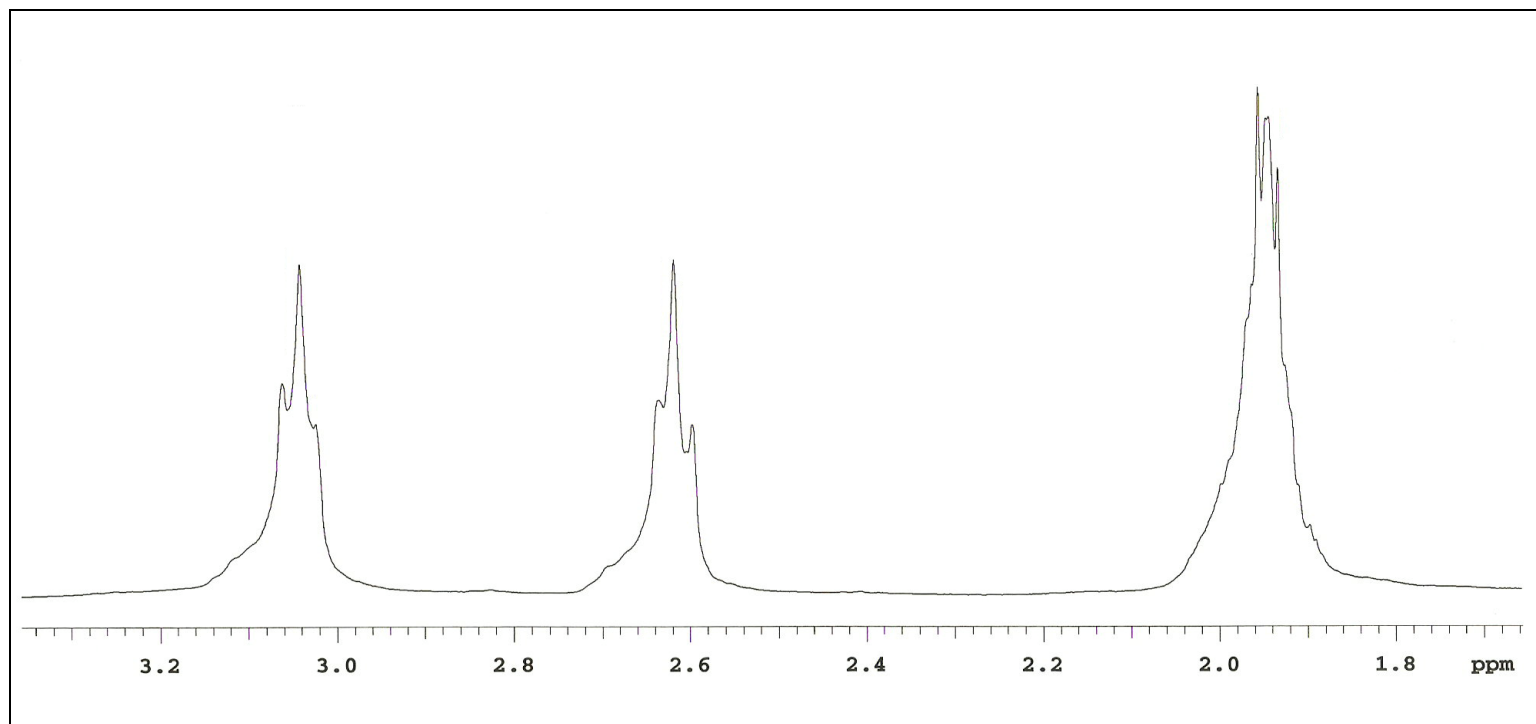
- (36) da Costa, J. S.; Pisoni, D.S.; da Silva, C. B.; Petzhold, C. L.; Russowsky, D.; Ceschi, M. A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 1448.
- (37) Perkin, D.; Amarego, W. L.; *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: Oxford, 1988.
- (38) *Merk Index*, p 1298, n°. 8907.
- (39) Kugelman, E.; Holzgrabe, U.; *Arkivoc* **2008**, *xi*, 247.
- (40) Burov, Y. V.; Goncharenko, S. B.; Robakidze, T. N.; Portnov, Y. N.; Kadyshcheva, L. V.; Penke, I.; Peganov, E. M.; Suchanova, S. A.; Tananoba, G. V.; Voronin, A. E.; *WO Patent 9219598*, **1992**.
- (41) Hisashi, T.; Atsushi, K.; Mitsuru, O.; Hiroyoshi, S.; *EP Patent 371388*, **1990**.

8. ANEXOS

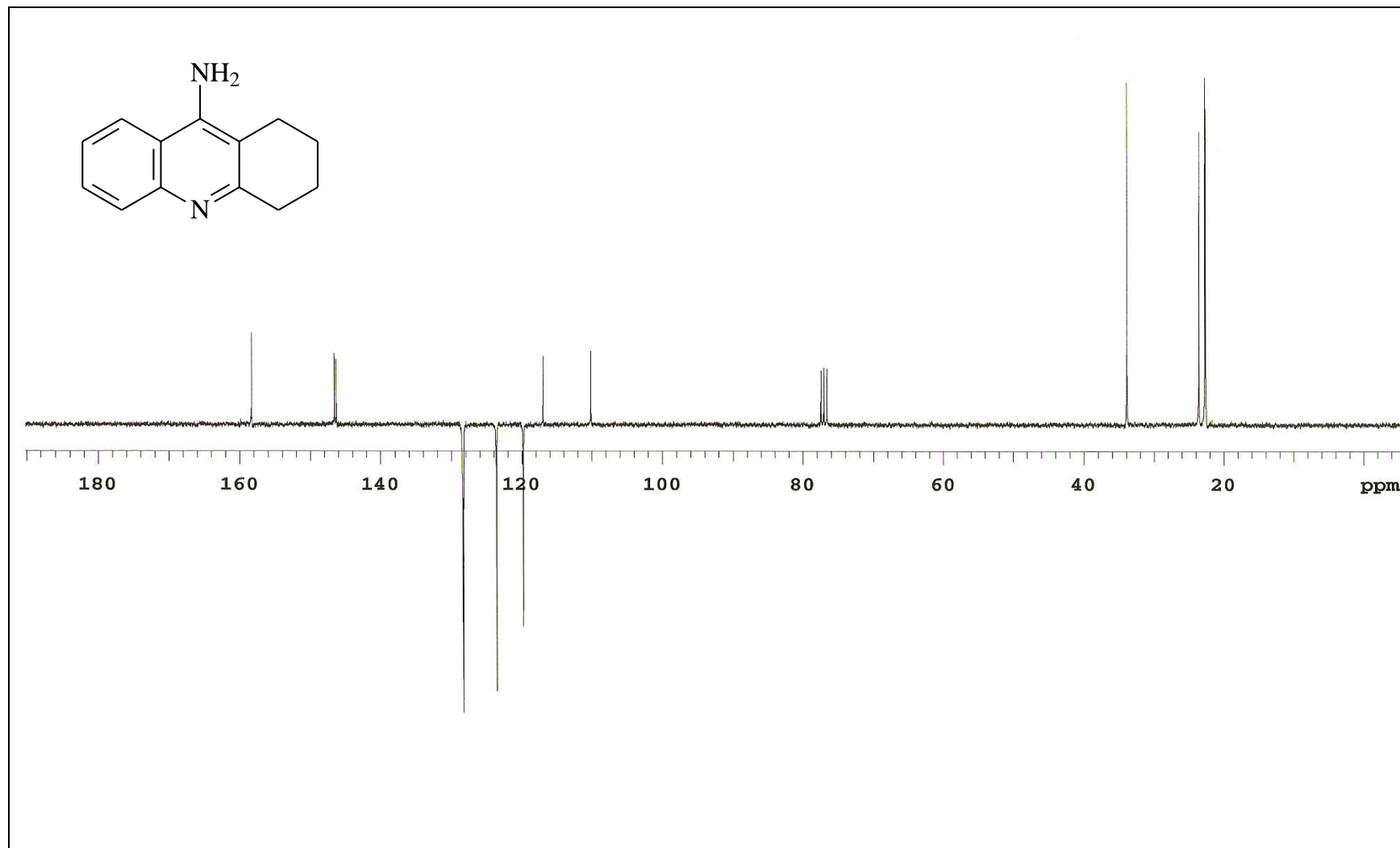
ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS DE RMN DE ^1H e ^{13}C



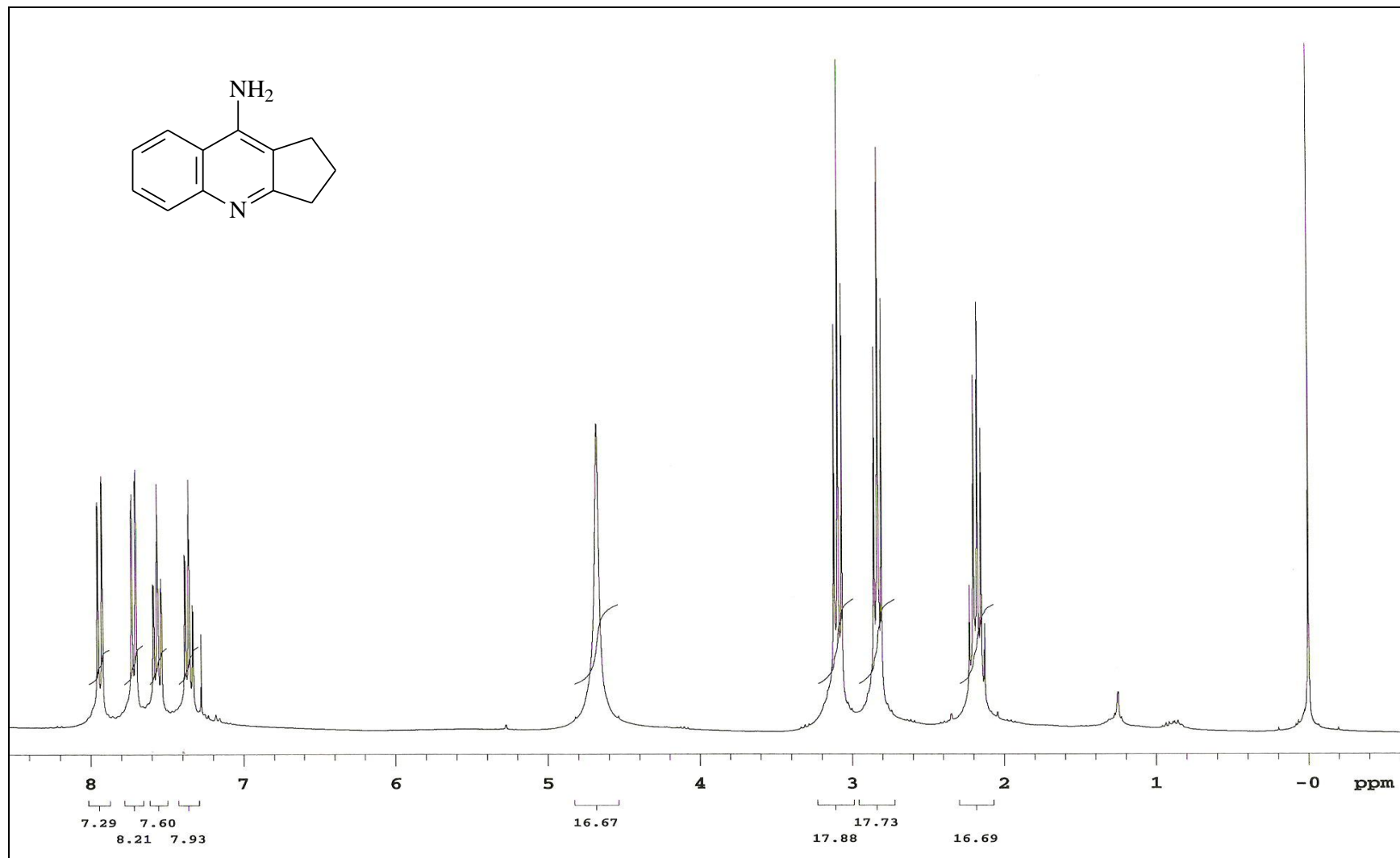
Anexo 1. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (**4**).



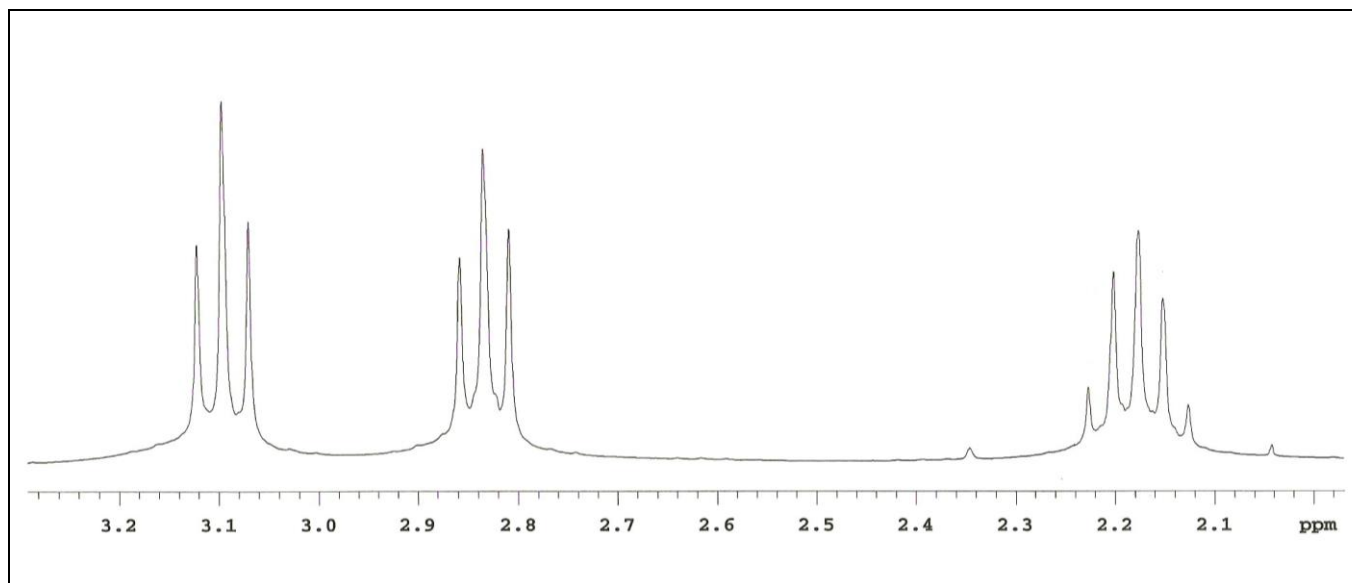
Anexo 2. Ampliação da faixa de 1,8 a 3,2 ppm do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (**4**).



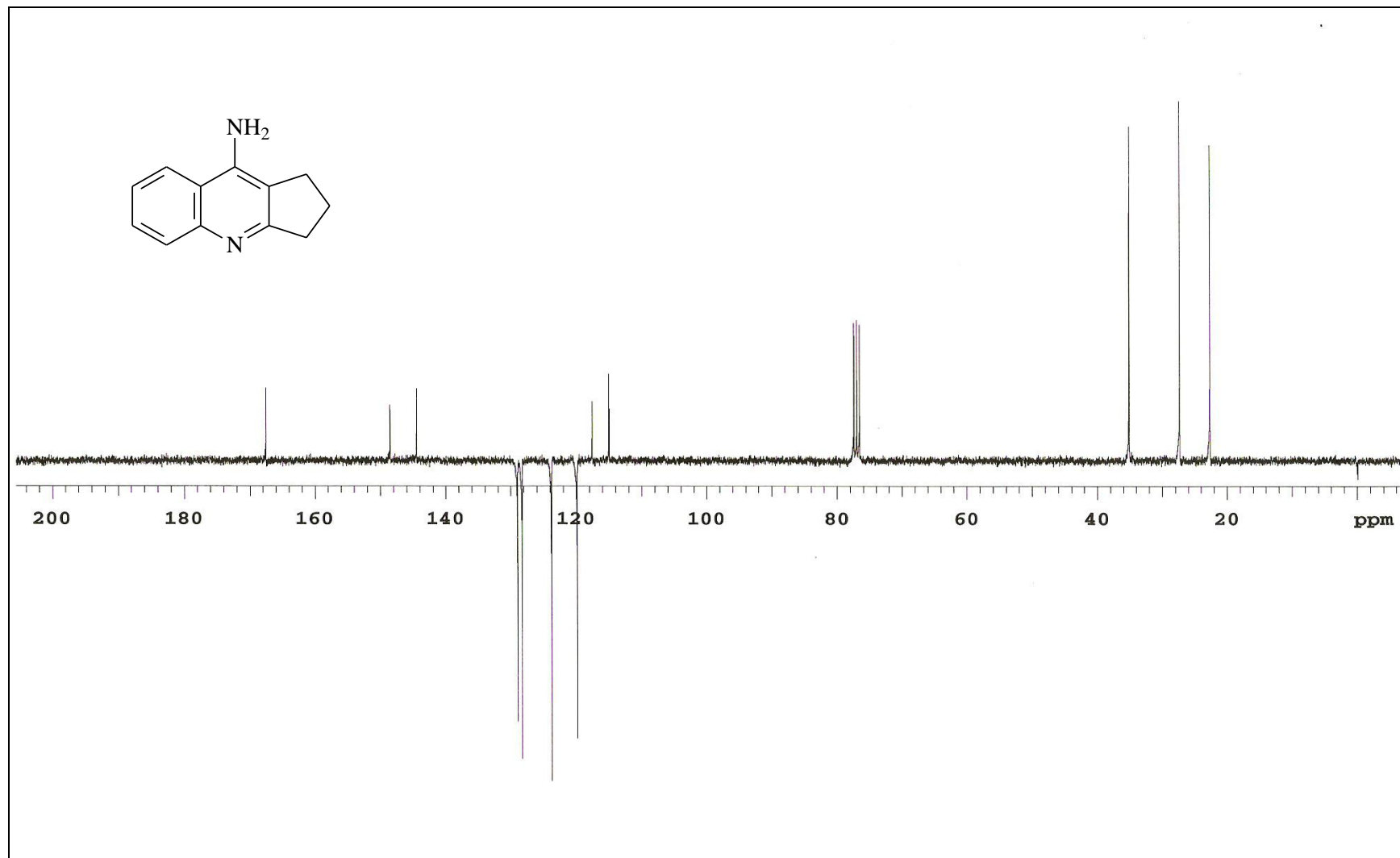
Anexo 3. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) (CDCl_3 , 75 MHz) da 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (4).



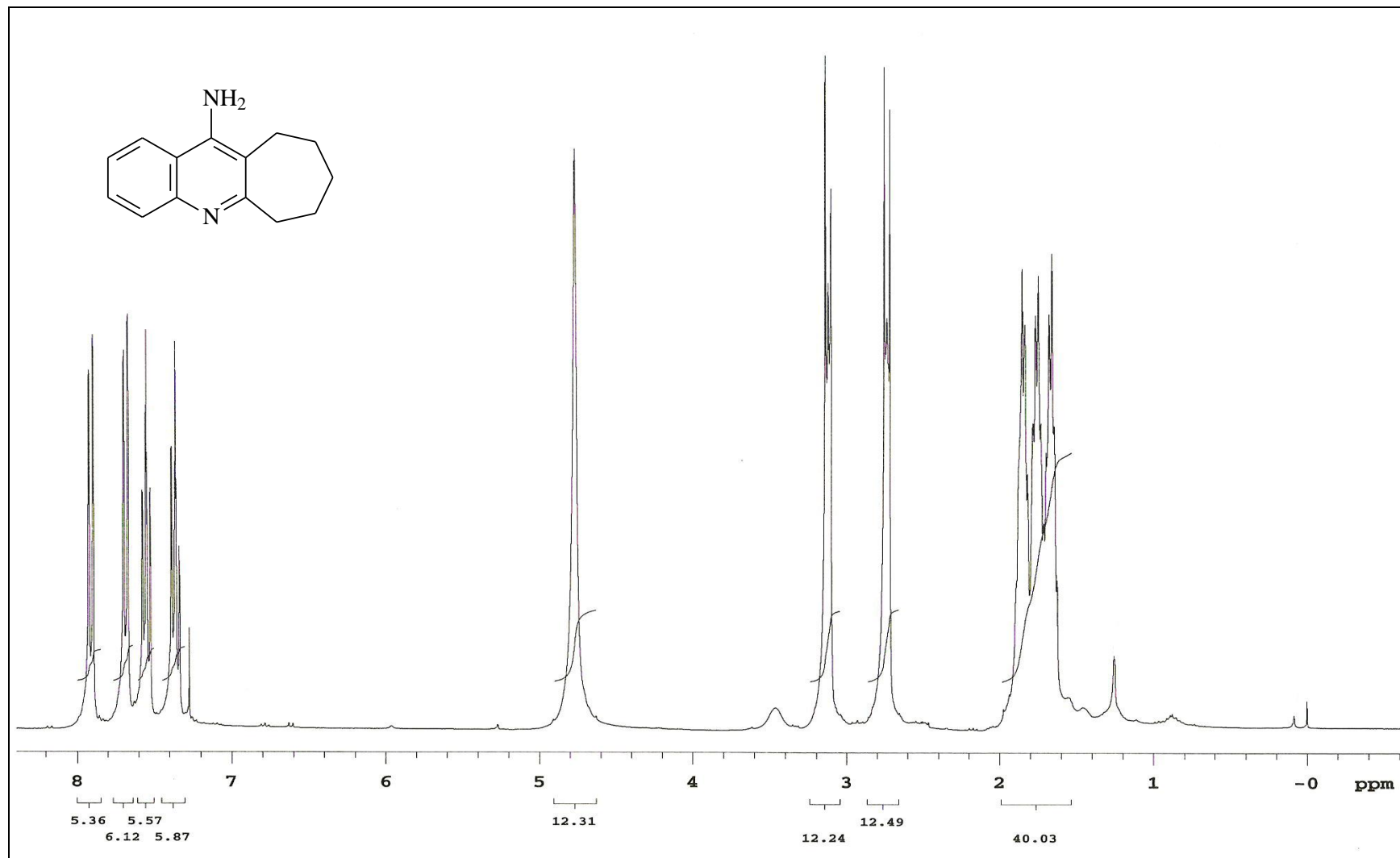
Anexo 4. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da 9-amino-2,3-di-idro-1H-ciclopenta[1,2-*b*]quinolina (**58**).



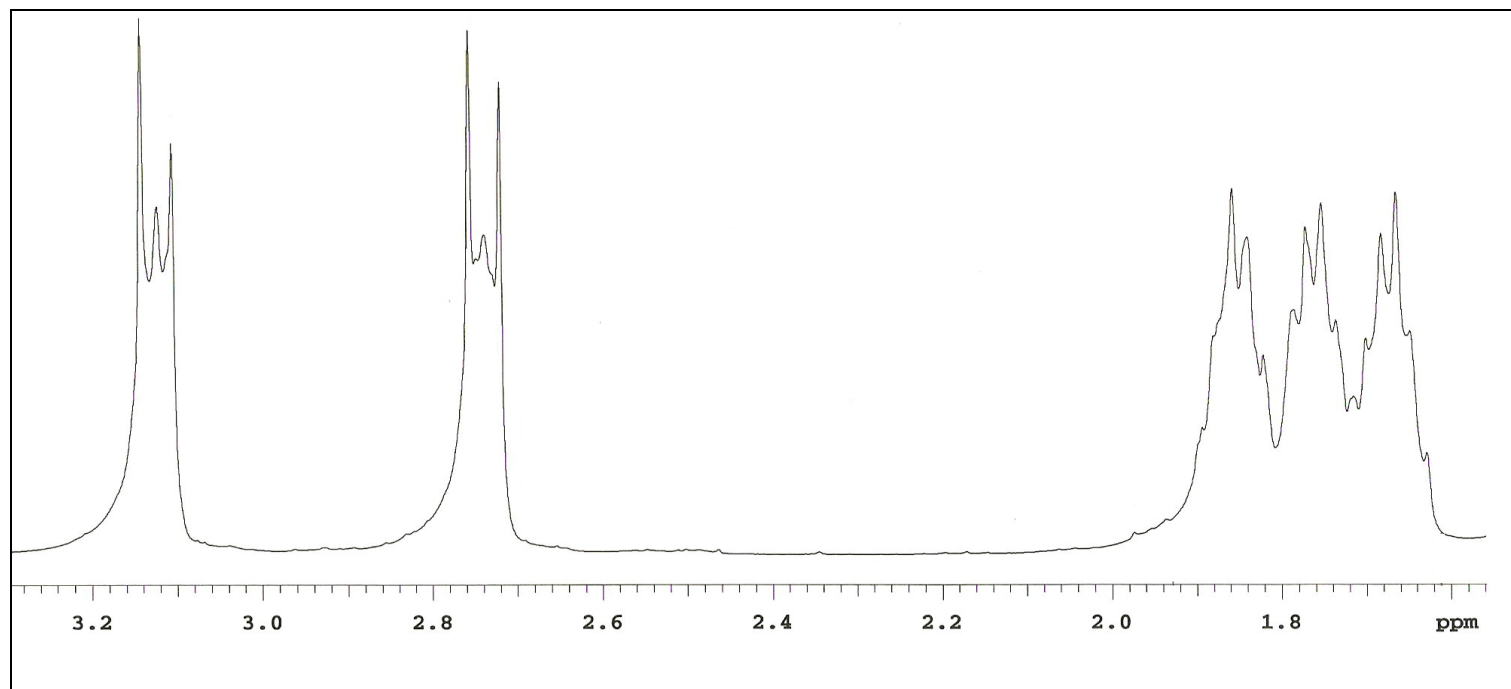
Anexo 5. Ampliação da faixa de 2,1 a 3,2 ppm do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da 9-amino-2,3-di-idro-1H-ciclopenta[1,2-*b*]quinolina (**58**).



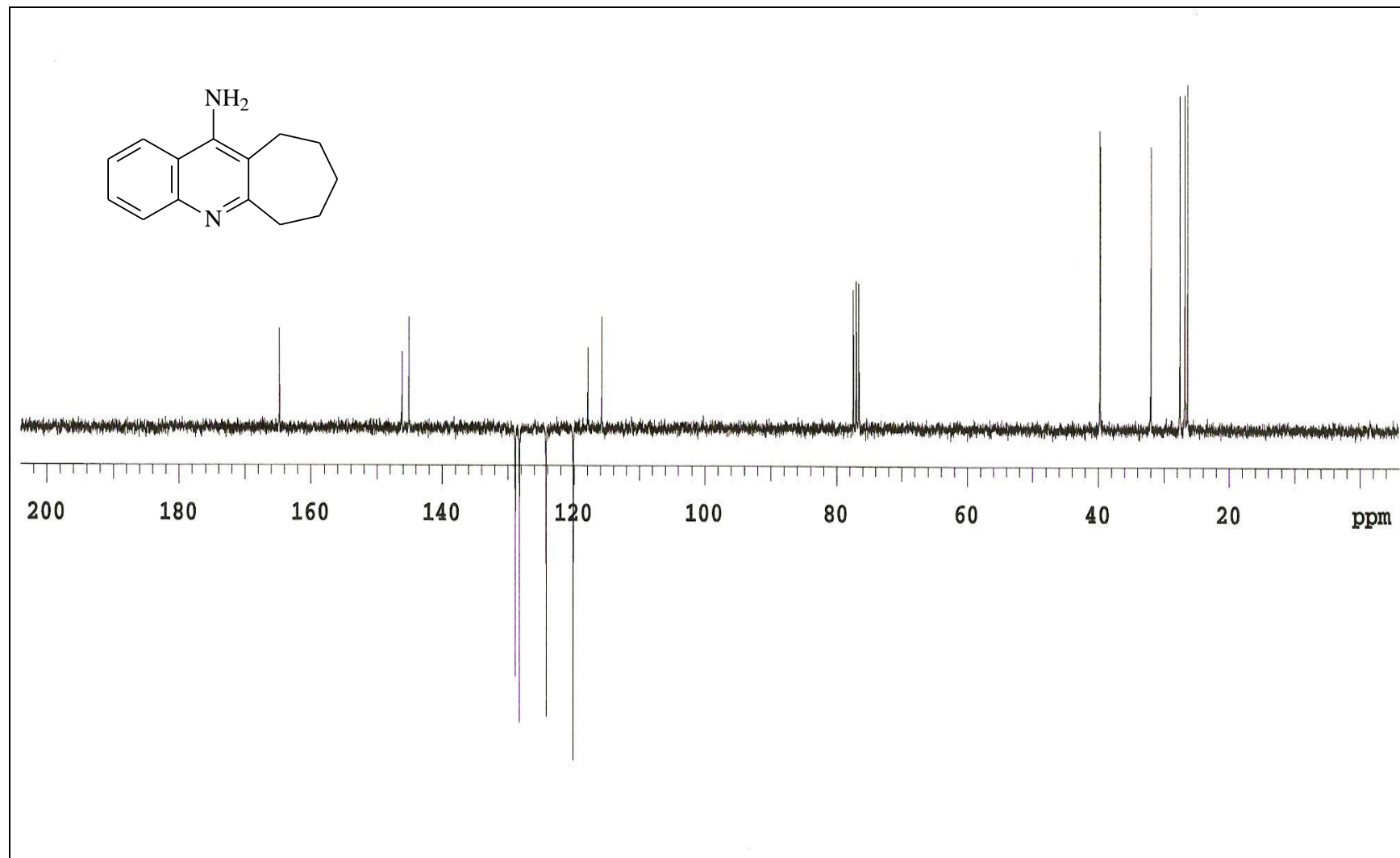
Anexo 6. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) (CDCl_3 , 75 MHz) da 9-amino-2,3-di-idro-1H-ciclopenta[1,2-b]quinolina (**58**).



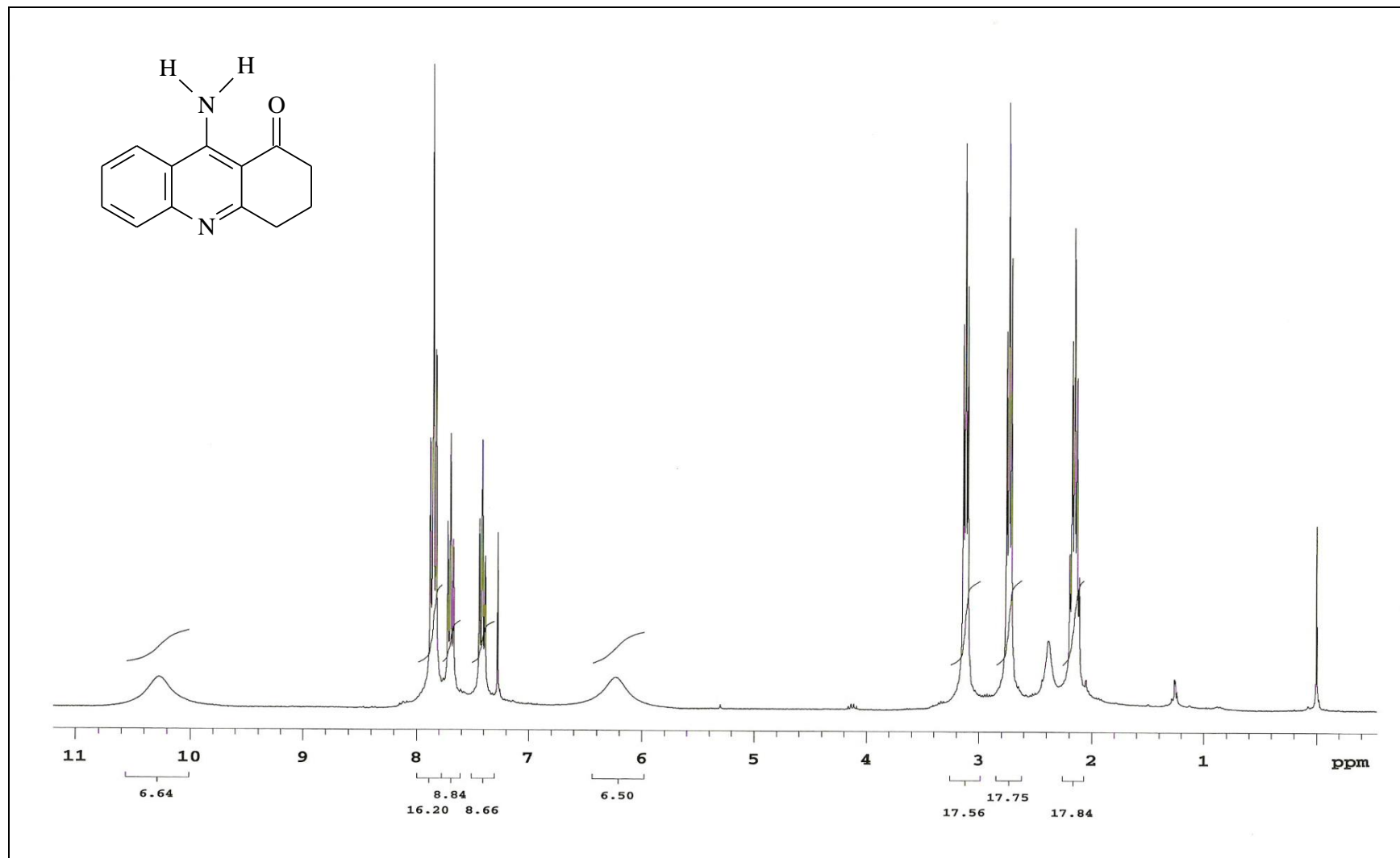
Anexo 7. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da 11-amino-2,3,4,5-tetraidro-1H-ciclohepta[1,2-b]quinolina (**59**).



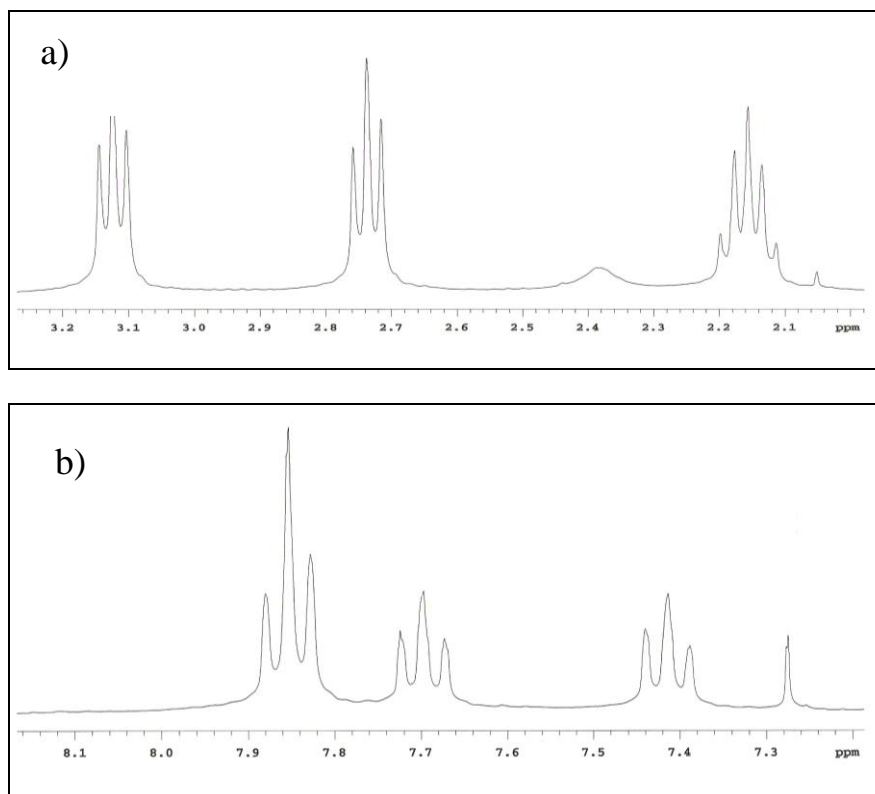
Anexo 8. Ampliação da faixa de 1,6 a 3,2 ppm do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da 11-amino-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-ciclohepta[1,2-*b*]quinolina (**59**).



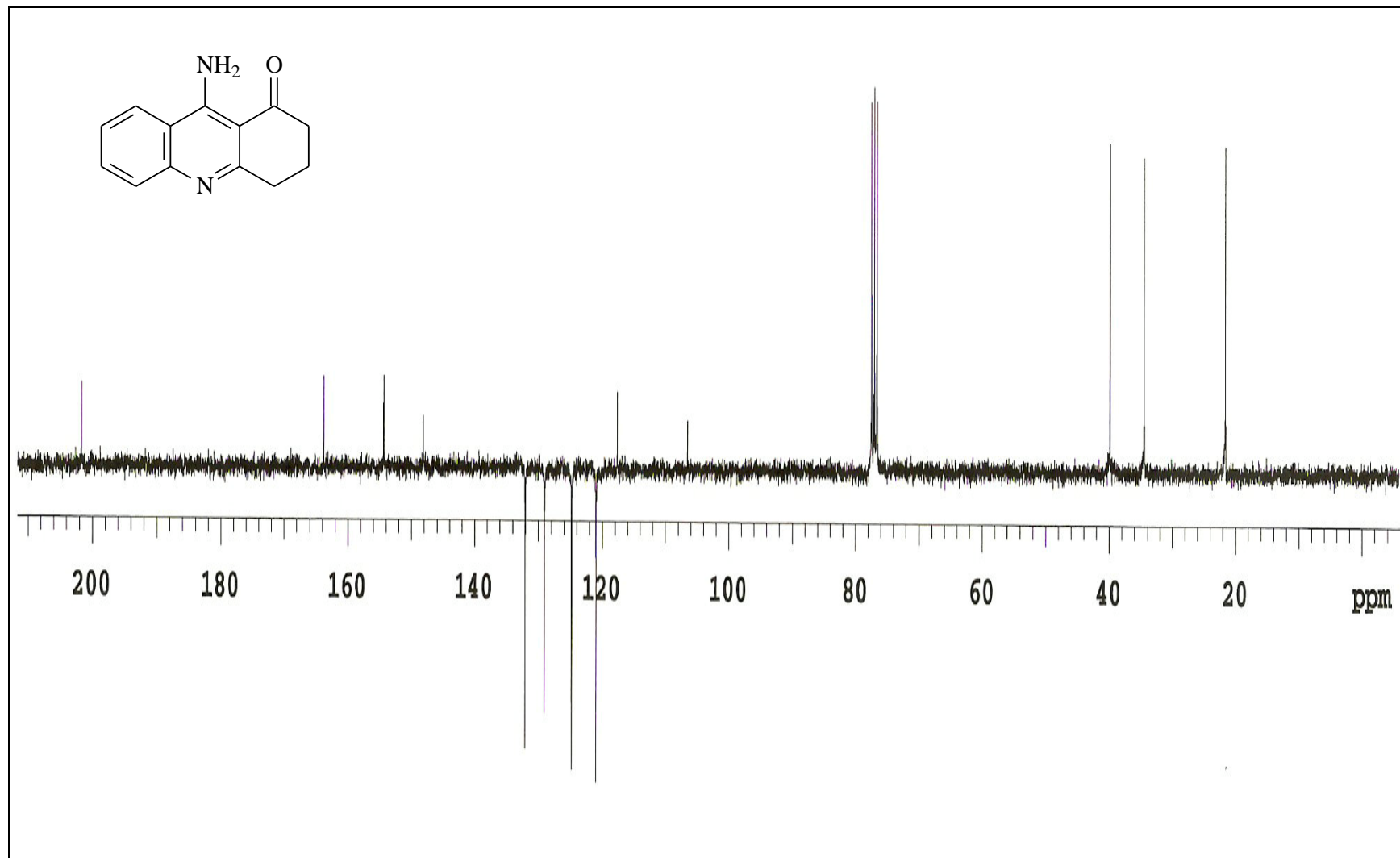
Anexo 9. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) (CDCl_3 , 75 MHz) da 11-amino-2,3,4,5-tetraidro-1H-ciclohepta[1,2-b]quinolina (**59**).



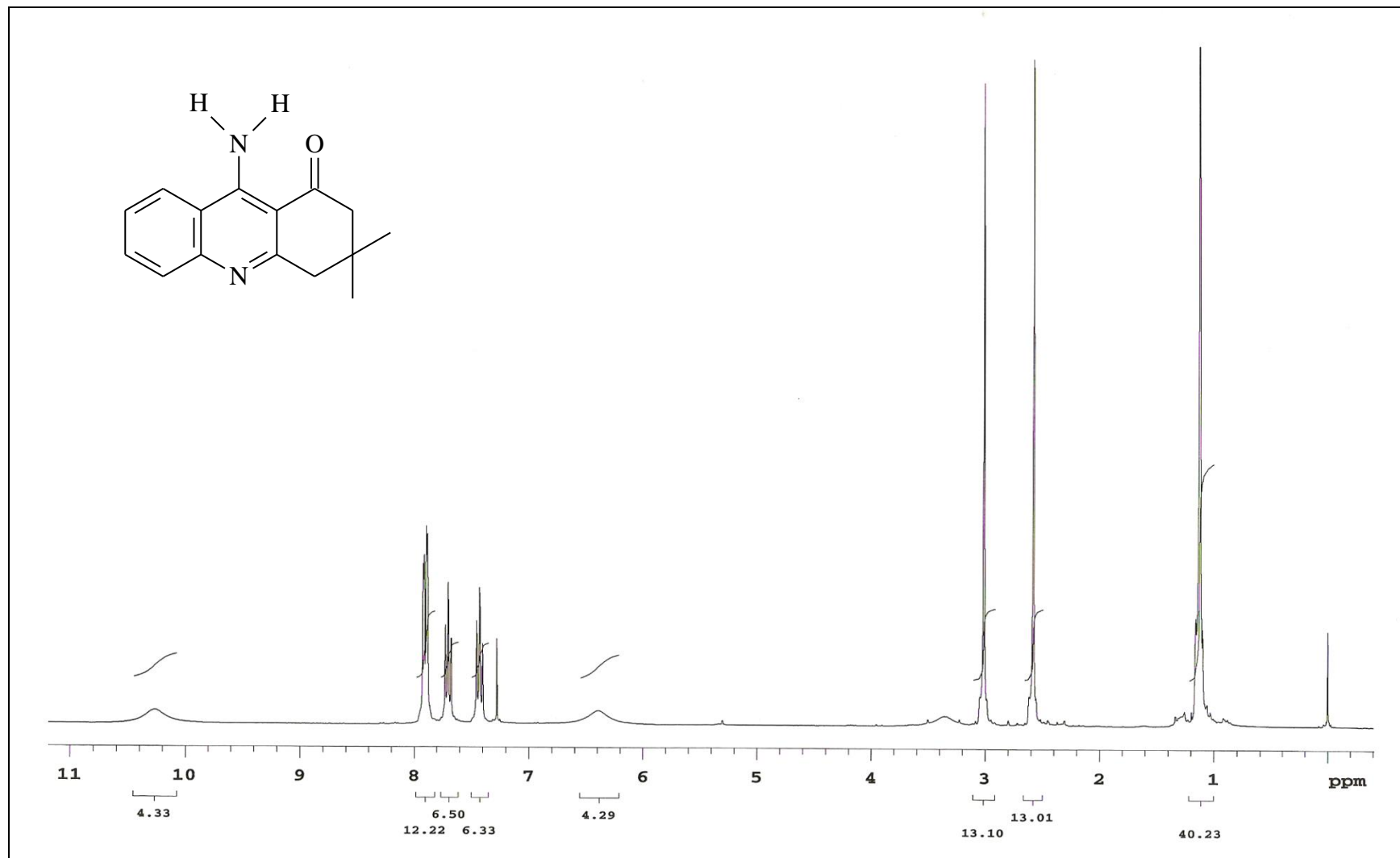
Anexo 10. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da 9-amino-3,4-di-idroacridin-1(2H)-ona (**60**).



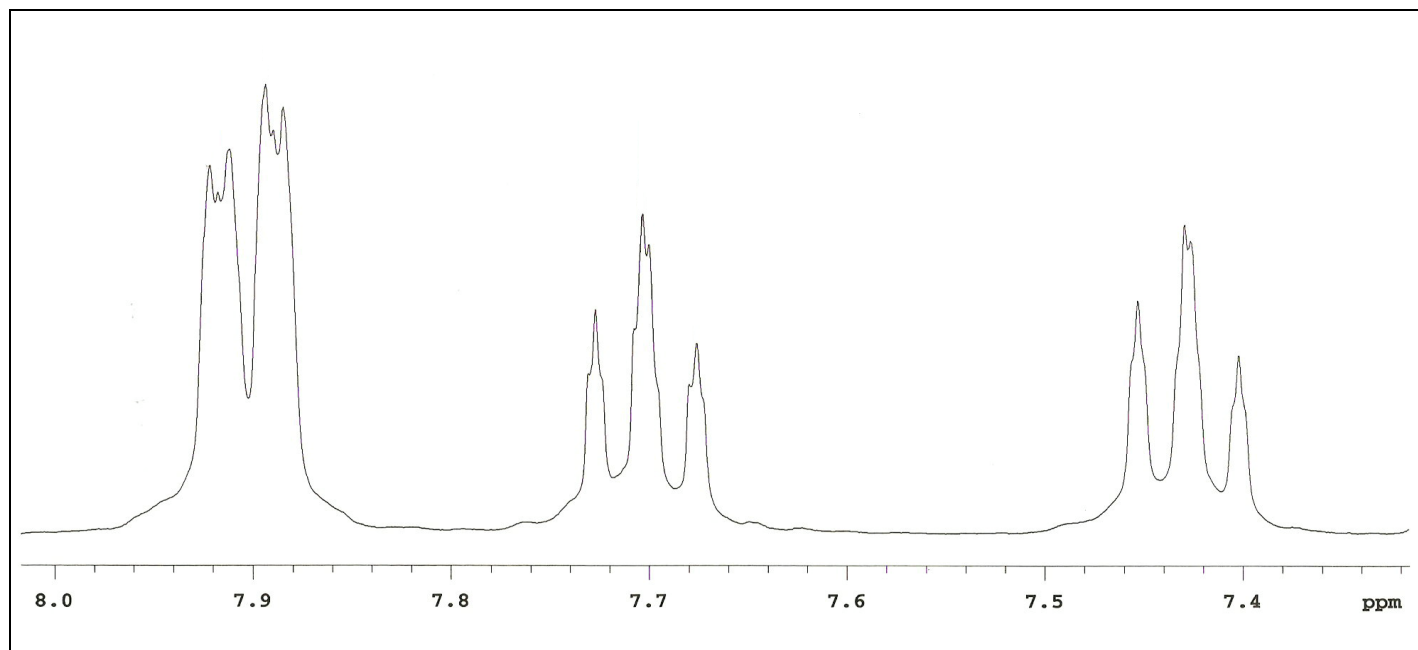
Anexo 11. Ampliações do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da 9-amino-3,4-di-hidroacridin-1(2H)-ona (**60**) (a) 2,1 – 3,2 ppm; (b) 7,2 – 7,9 ppm.



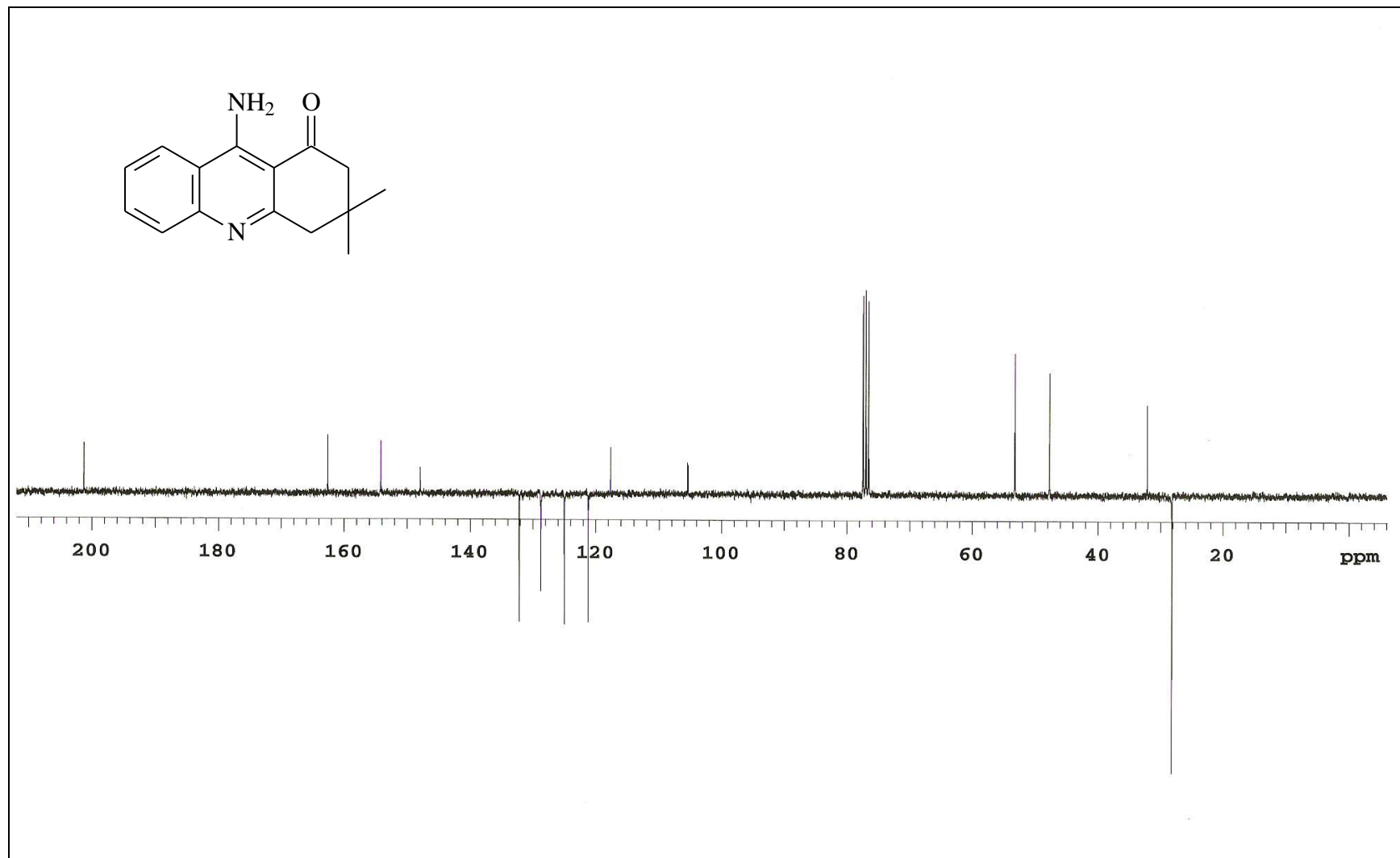
Anexo 12. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) (CDCl_3 , 75 MHz) da 9-amino-3,4-di-idroacridin-1(2H)-ona (**60**).



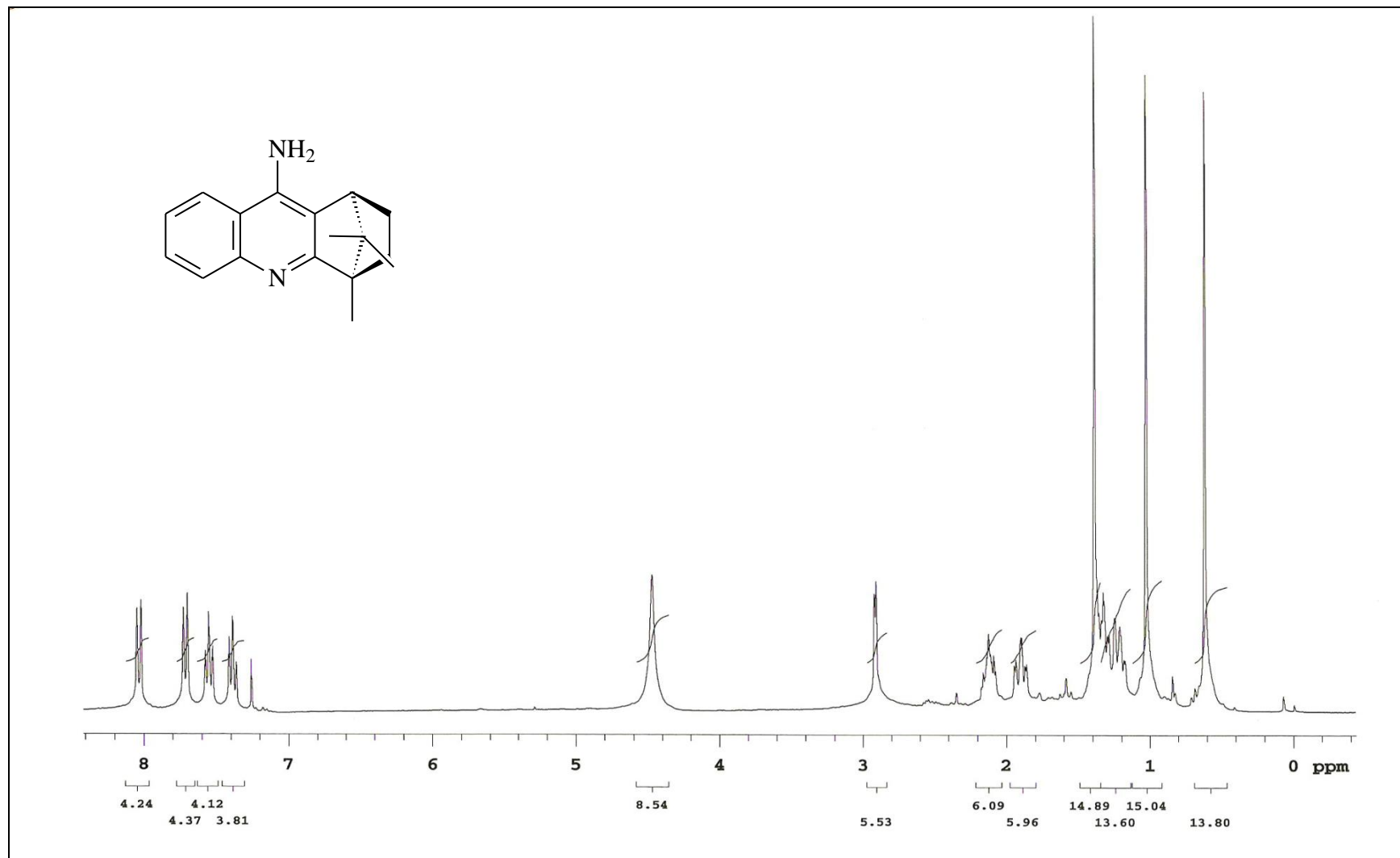
Anexo 13. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da 9-amino-3,4-di-idro-3,3-dimetilacridin-1(2H)-ona (**61**).



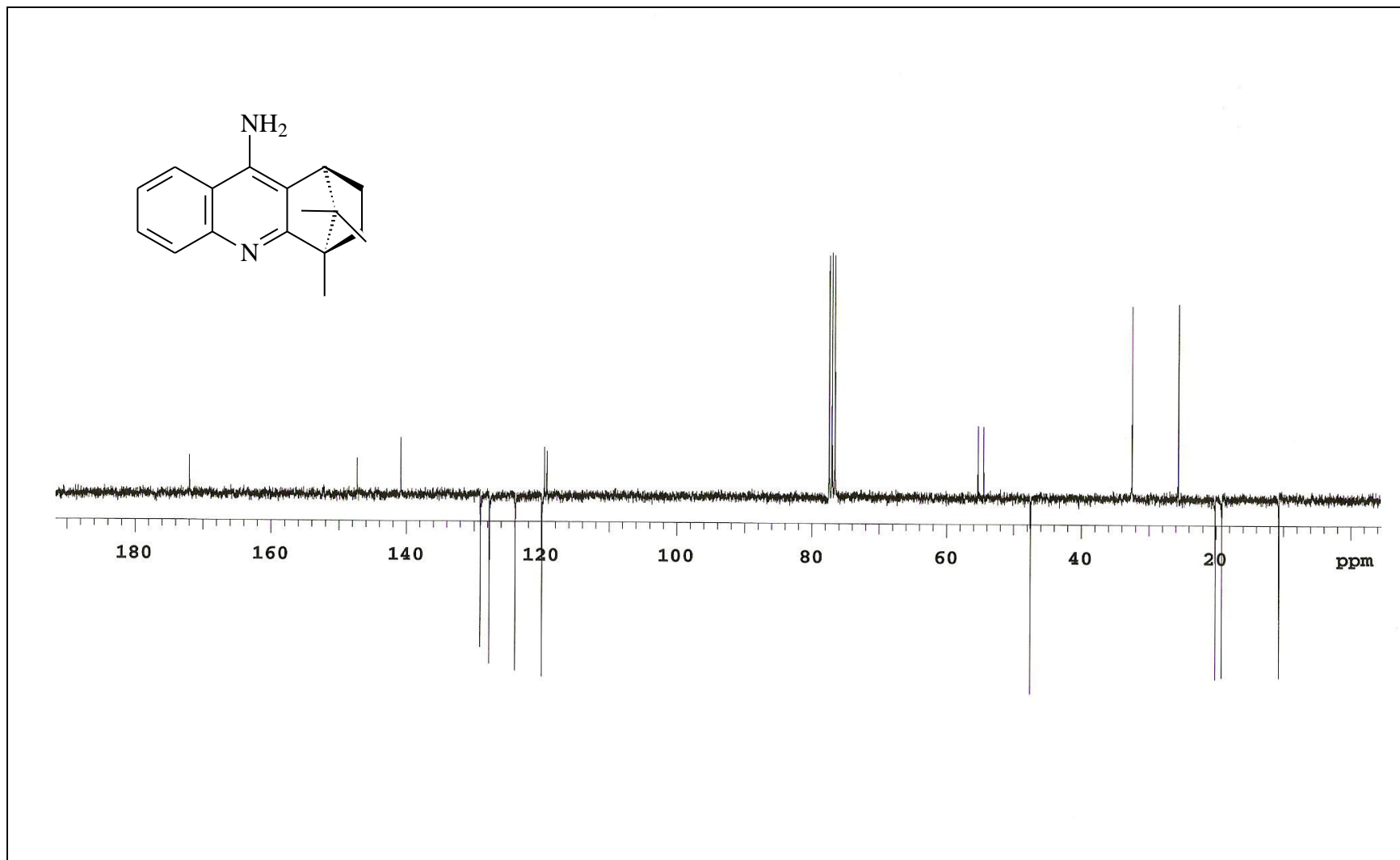
Anexo 14. Ampliação da faixa de 7,4 a 8,1 ppm do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da 9-amino-3,4-di-idro-3,3-dimetilacridin-1(2*H*)-ona (**61**).



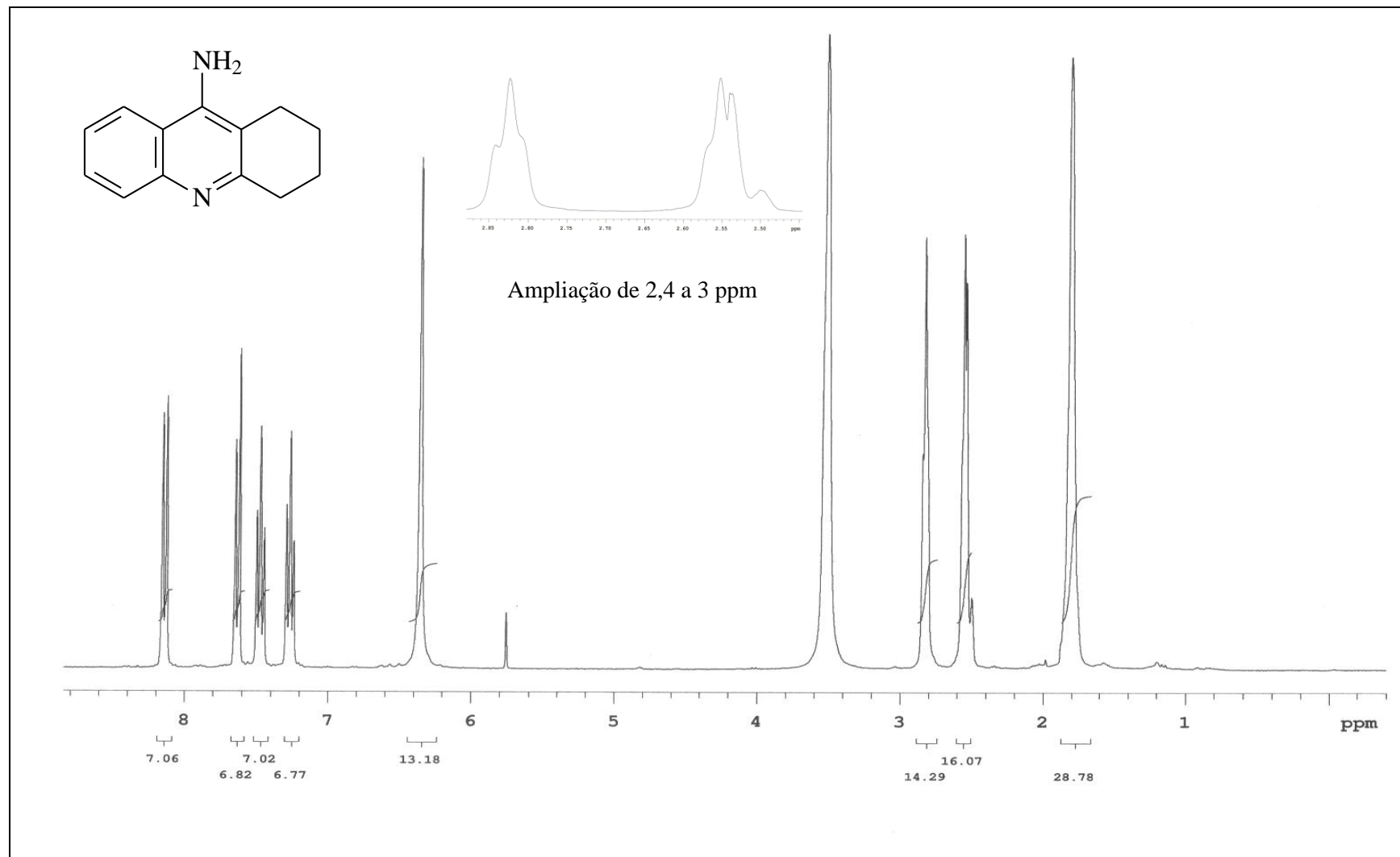
Anexo 15. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) (CDCl_3 , 75 MHz) da 9-amino-3,4-di-idro-3,3-dimetilacridin-1(2H)-ona (**61**).



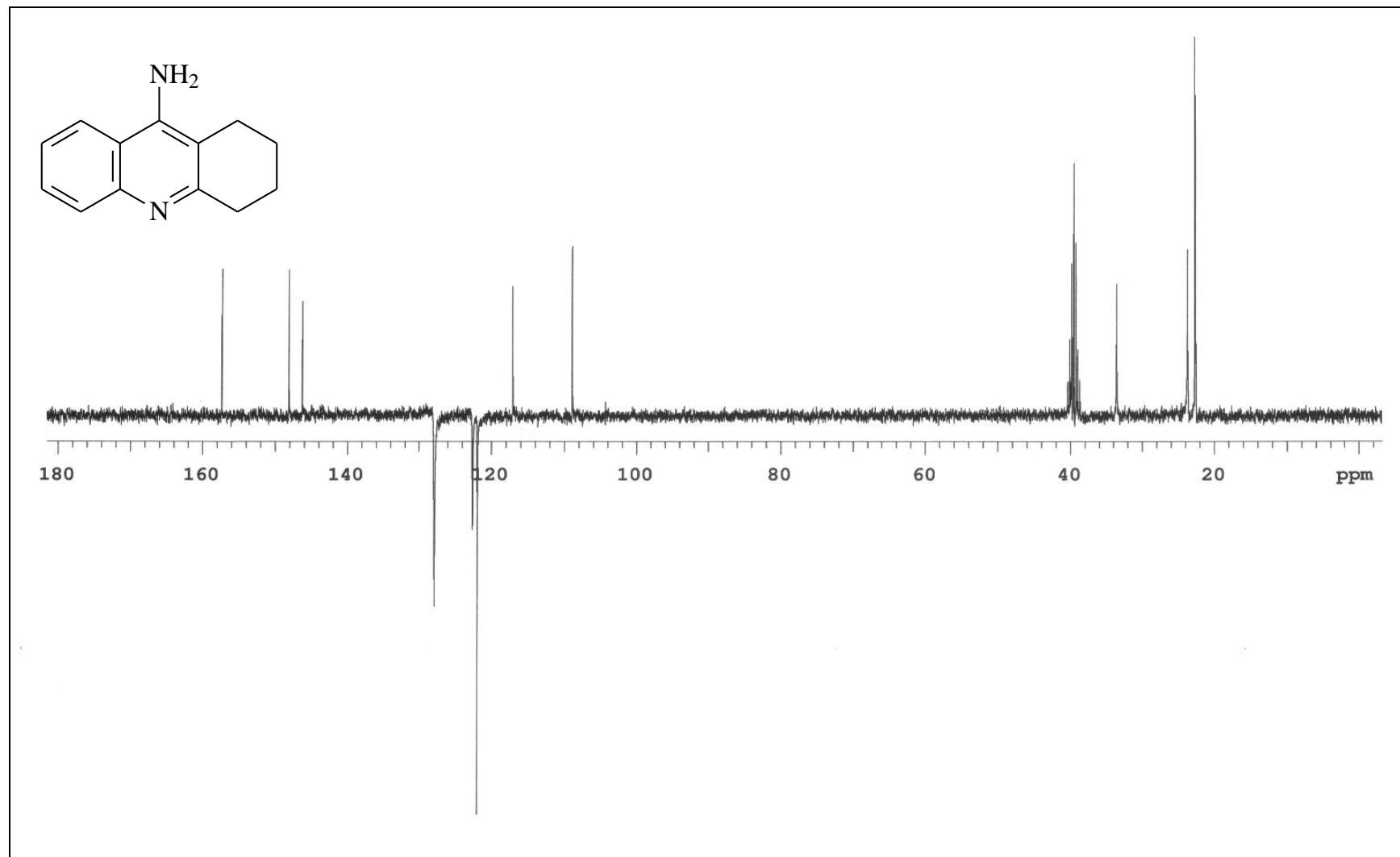
Anexo 16. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da 9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetraidro-4,11,11-trimetilacridina ((±)-**43b**).



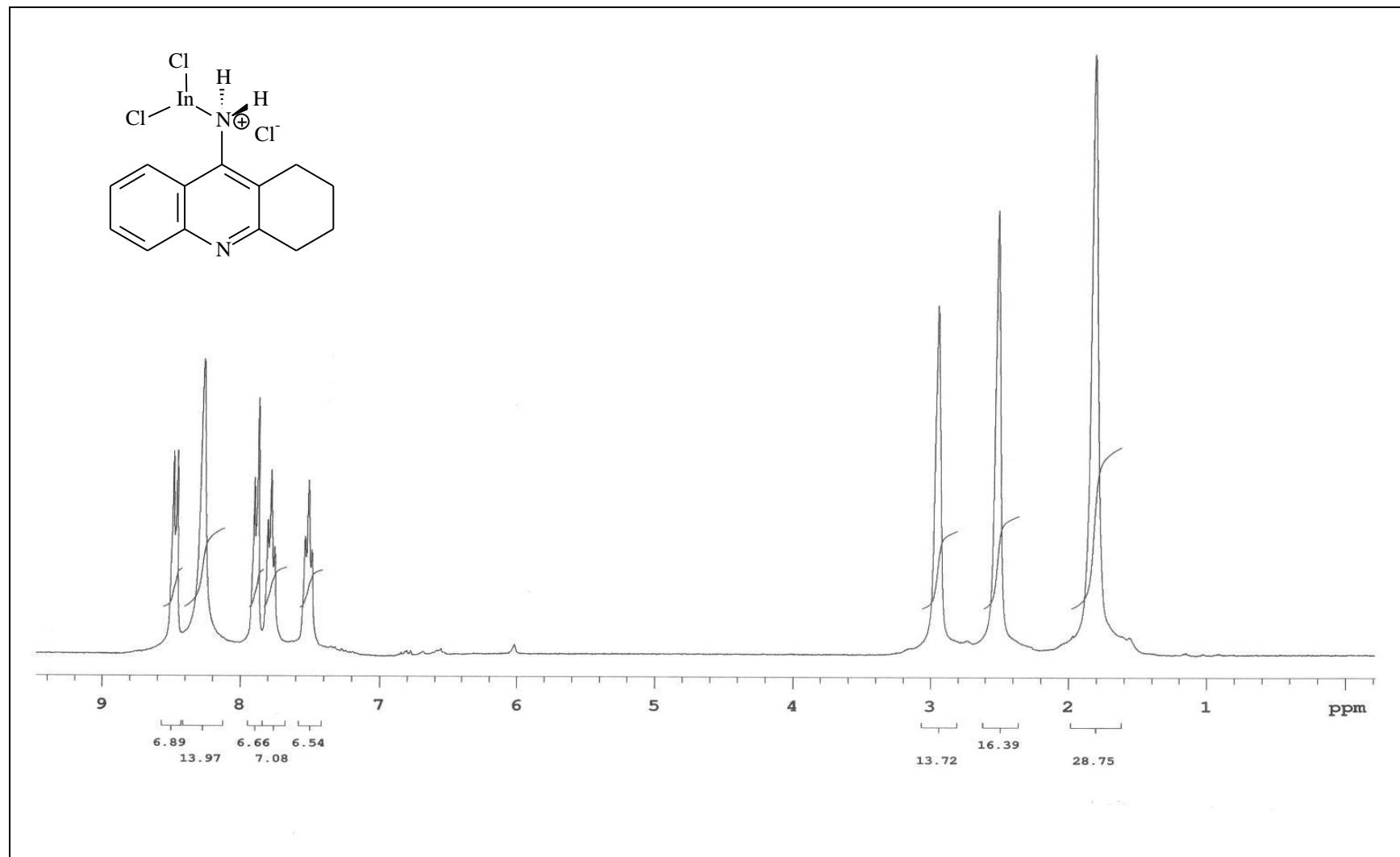
Anexo 17. Espectro de RMN de ¹³C(APT) (CDCl₃, 75 MHz) da 9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetraidro-4,11,11-trimetilacridina ((±)-43b).



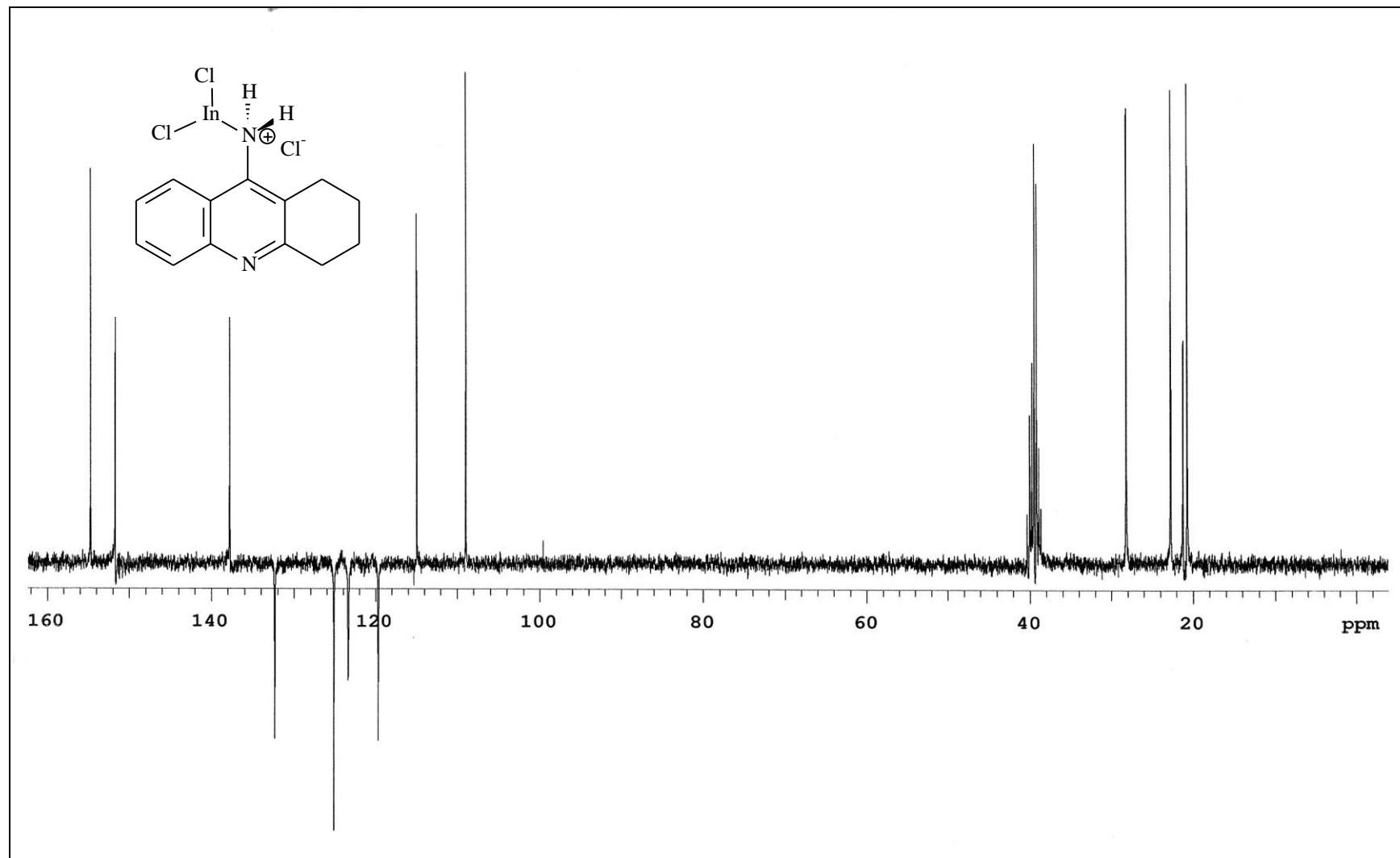
Anexo 18. Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) da 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (**4**).



Anexo 19. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz) da 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (**4**).



Anexo 20. Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) do complexo aminoacridínico **69**.



Anexo 21. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz) do complexo aminoacridínico **69**.