

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

Pablo Andrei Nogara

SÍNTESE DE (5-TRIFLUORMETIL-1*H*-PIRAZOL-1-IL) (QUINOLIN-4-IL)METANONAS DE INTERESSE FARMACOLÓGICO

Santa Maria, RS

2016

Pablo Andrei Nogara

SÍNTESE DE (5-TRIFLUORMETIL-1H-PIRAZOL-1-IL)(QUINOLIN-4-IL)METANONAS DE INTERESSE FARMACOLÓGICO

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

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

SANTA MARIA, RS

2016

Pablo Andrei Nogara

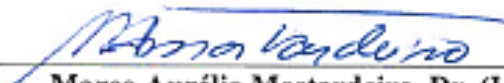
SÍNTESE DE (5-TRIFLUORMETIL-1H-PIRAZOL-1-IL)(QUINOLIN-4-IL)METANONAS DE INTERESSE FARMACOLÓGICO

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

Aprovado em 22 de Julho de 2016:



Helio Gauza Bonacorso, Dr.(UFSM)
(Presidente/ Orientador)



Marco Aurélio Mostardeiro, Dr. (UFSM)



Michelle Budke Costa, Dra. (UTFPR)

Santa Maria, RS

2016

“Diante da vastidão do tempo e da imensidão do universo, é um imenso prazer para mim dividir um planeta e uma época com você.”

Carl Sagan

iv

Dedico este trabalho aos meus pais Inês Fátima e Vilmar, e aos meus irmãos Cristian e Karise, que sempre me apoiaram e ajudaram nos meus sonhos.
Esta conquista também é de vocês.

AGRADECIMENTOS

Ao prof. Helio Gauze Bonacorso pela oportunidade, orientação e apoio indispensáveis durante a realização deste trabalho.

Aos colegas do Lab. 2113 e 2114: Fábio Mulazzani, Francieli Libero, Suziane Cavinato, Everton Pitalluga, Carson Wiethan, Tainara Calheiro, Melissa Budke, Leticia Barros, Wilian Carvalho, Gean dal Forno, Alex Ketzer, Hernani Tolentino, João Paulo Menezes, Felipe Stefanello, Ariel Henrique, Steffany Zorzinn, Sarah Feitosa e Iuri Robert, pela amizade, pelas divagações, pela parceria nos mates, pela companhia na *locadora* e pelo apoio “universitário” sempre necessário para a compreensão dos artigos.

Aos colegas do RMN pelo desempenho no desenvolvimento dos espectros.

Ao prof. João B. T. Rocha e suas alunas Fernanda D’Avila, Claudia Oliveira e Bruna Picolli, pelas atividades biológicas realizadas.

Aos colegas Andrei L. Belladonna e Alexandre R. Meyer pela realização dos cálculos teóricos e dados de difração de Raio-X.

Aos demais professores e colegas dos outros laboratórios integrantes do Grupo NUQUIMHE.

Aos funcionários do PPGQ e do Departamento de Química pela disponibilidade e ajuda quando necessário.

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES e FATEC, pelo auxílio financeiro na compra de materiais e reagentes para a pesquisa e a concessão da bolsa de mestrado.

RESUMO

SÍNTESE DE (5-TRIFLUORMETIL-1*H*-PIRAZOL-1-IL)(QUINOLIN-4-IL)METANONAS DE INTERESSE FARMACOLÓGICO

Autor: Pablo Andrei Nogara

Orientador: Dr. Helio Gauze Bonacorso

Uma síntese convergente de uma série de 16 novos poli-substituídos (5-hidroxi-5-(trifluorometil)-4,5-di-hidro-1*H*-pirazol-1-il)(quinolin-4-il)metanonas, a partir da isatina e alquil(aril/heteroaril)cetonas, é descrito. As diheteroarilmetanonas foram obtidas com rendimentos de até 95% por uma reação de ciclocondensação (3 + 2) envolvendo 4-alquil(aril/heteroaril)-4-metóxi-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-onas (reação em dois passos) e 2-alquil(aril/heteroaril)-4-carbohidrazidas (reação em três passos). Subsequentemente, os representantes desidratados dos heterociclos foram obtidos a partir das respectivas porções de 5-hidróxi-2-pirazolona por reações de desidratação clássicas, o que resultou nas correspondentes (5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)(quinolin-4-il)metanonas (três exemplos) com rendimentos de 69-82%. Os compostos foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C uni e bidimensional, difração de raios-X, CG-EM e análise elementar. As posteriores avaliações da citotoxicidade mostraram que os compostos com grupos aromáticos na posição 2 da quinolina e o grupo metila na posição 3 do pirazol, possuem significativa citotoxicidade em leucócitos humanos em concentrações elevadas (200 µM).

Palavras-chave: quinolinas, pirazóis, cetonas, hidrazidas, avaliação da citotoxicidade.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF (5-TRIFLUOROMETHYL-1H-PYRAZOL-1-YL)(QUINOLIN-4-YL)METHANONES OF PHARMACOLOGICAL INTEREST

Author: Pablo Andrei Nogara

Advisor: Dr. Helio Gauze Bonacorso

A convergent synthesis of a series of 16 new polysubstituted (5-hydroxy-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)(quinolin-4-yl)methanones, starting from isatin and alky(aryl/heteroaryl) ketones, is described. The diheteroaryl methanones were achieved at yields of up to 95% by a (3 + 2) cyclocondensation reaction involving 4-alkyl(aryl/heteroaryl)-4-methoxy-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ones (by two-step reaction) and 2-alkyl(aryl/heteroaryl)-4-carbohydrazides (by three-step reaction). Subsequently, representative dehydrated heterocyclic derivatives were obtained from the respective 5-hydroxy-2-pyrazoline moieties by classical dehydration reactions, which resulted in the corresponding (5-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)(quinolin-4-yl)methanones (three examples) at yields of 69–82%. The compounds were characterized by one- and two-dimensional ¹H/¹³C NMR, X-ray diffraction, GC-MS and elemental analysis. The subsequent cytotoxicity evaluation showed that compounds with aromatic groups at the 2-position of the quinoline and a methyl moiety at the 3-position of the pyrazole have significant cytotoxicity in human leukocytes at high concentrations (200 μM).

Keywords: quinolines, pyrazoles, ketones, hydrazides, cytotoxicity evaluation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Exemplos de heterociclos nitrogenados.....	18
Figura 2.	Representação geral da síntese de quinolinas.....	19
Figura 3.	Relação estrutura-atividade de alguns compostos quinolínicos-4- substituídos.....	19
Figura 4.	Representação geral da síntese de pirazóis.....	20
Figura 5.	Exemplos de compostos organofluorados trifluormetil substituídos.....	21
Figura 6.	Exemplos de aza-heterociclos trifluormetil substituídos oriundos de 4- alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas.....	22
Figura 7.	Modelo de um composto (5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)(quinolin-4- il) metanona.....	22
Figura 8.	Retrossíntese proposta para este trabalho.....	23
Figura 9.	Fórmulas estruturais dos compostos 8aa–dd , 9ba–bb e 9da	31
Figura 10.	Exemplos de nomenclatura e numeração adotada para os compostos 8bb e 9bb	32
Figura 11.	Estruturas canônicas de 4-alcovínilcetonas trifluormetil substituídas..	32
Figura 12.	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz do composto 8aa , em DMSO- <i>d</i> ₆	40
Figura 13.	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz do composto 8aa , em DMSO- <i>d</i> ₆	40
Figura 14.	Espectro de 2D HMBC a 400 MHz de 8aa , em DMSO- <i>d</i> ₆	41
Figura 15.	Expansão do espectro de 2D HMBC a 400 MHz de 8aa , em DMSO- <i>d</i> ₆ .	42
Figura 16.	Média dos deslocamentos químicos (ppm) de ¹ H e ¹³ C dos compostos 8aa–dd	45
Figura 17.	Espectros de CG/EM-EI de 8aa , 8ba , 8ca e 8da	46
Figura 18.	Principais fragmentos de 8da	47
Figura 19.	Mecanismos propostos para os fragmentos de 8da	48
Figura 20.	ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura de 8ba (CCDC1487055).	49
Figura 21.	ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura de 8bb (CCDC1487057).	50
Figura 22.	ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura de 8dd (CCDC1487056).	50
Figura 23.	Mecanismos propostos para a síntese dos compostos 8aa–dd	51
Figura 24.	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz do composto 9ba , em DMSO- <i>d</i> ₆	54
Figura 25.	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz do composto 9ba , em DMSO- <i>d</i> ₆	55

Figura 26.	Espectro de 2D HMBC a 400 MHz de 9ba , em DMSO- <i>d</i> ₆	55
Figura 27.	Expansão do espectro de 2D HMBC a 400 MHz de 9ba , em DMSO- <i>d</i> ₆ .	56
Figura 28.	Média dos deslocamentos químicos (ppm) de ¹ H e ¹³ C dos compostos 9ba–bb e 9da	58
Figura 29.	Espectros CG/EM-EI de 9ba–bb e 9da	59
Figura 30.	Principais fragmentos de 9da	59
Figura 31.	Mecanismo proposto para a síntese dos compostos 9ba–bb e 9da	60
Figura 32.	Viabilidade celular dos compostos 88aa–ad , 9ba–bb e 9da , a 200 μM.	63
Figura 33.	Espectros de RMN ¹ H (400 MHz) de 5a , em DMSO- <i>d</i> ₆	87
Figura 34.	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} (100 MHz) de 5a , em DMSO- <i>d</i> ₆	87
Figura 35.	Espectros de RMN ¹ H (400 MHz) de 5b , em DMSO- <i>d</i> ₆	88
Figura 36.	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} (100 MHz) de 5b , em DMSO- <i>d</i> ₆	88
Figura 37.	Espectros de RMN ¹ H (400 MHz) de 5c , em DMSO- <i>d</i> ₆	89
Figura 38.	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} (100 MHz) de 5c , em DMSO- <i>d</i> ₆	89
Figura 39.	Espectros de RMN ¹ H (400 MHz) de 5d , em DMSO- <i>d</i> ₆	90
Figura 40.	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} (100 MHz) de 5d , em DMSO- <i>d</i> ₆	90
Figura 41.	Espectros de RMN ¹ H (400 MHz) de 8aa , em DMSO- <i>d</i> ₆	91
Figura 42.	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} (100 MHz) de 8aa , em DMSO- <i>d</i> ₆	91
Figura 43.	Espectros de RMN ¹ H (400 MHz) de 8ab , em DMSO- <i>d</i> ₆	92
Figura 44.	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} (100 MHz) de 8ab , em DMSO- <i>d</i> ₆	92
Figura 45.	Espectros de RMN ¹ H (400 MHz) de 8ac , em DMSO- <i>d</i> ₆	93
Figura 46.	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} (100 MHz) de 8ac , em DMSO- <i>d</i> ₆	93
Figura 47.	Espectros de RMN ¹ H (400 MHz) de 8ad , em DMSO- <i>d</i> ₆	94
Figura 48.	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} (100 MHz) de 8ad , em DMSO- <i>d</i> ₆	94
Figura 49.	Espectros de RMN ¹ H (400 MHz) de 8ba , em DMSO- <i>d</i> ₆	95
Figura 50.	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} (100 MHz) de 8ba , em DMSO- <i>d</i> ₆	95
Figura 51.	Espectros de RMN ¹ H (400 MHz) de 8bb , em DMSO- <i>d</i> ₆	96
Figura 52.	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} (100 MHz) de 8bb , em DMSO- <i>d</i> ₆	96
Figura 53.	Expansão do espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) de 8bb , em DMSO- <i>d</i> ₆ ...	97
Figura 54.	Espectros de RMN ¹ H (400 MHz) de 8bc , em DMSO- <i>d</i> ₆	97
Figura 55.	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} (100 MHz) de 8bc , em DMSO- <i>d</i> ₆	98
Figura 56.	Expansão do espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) de 8bc , em DMSO- <i>d</i> ₆ ...	98
Figura 57.	Espectros de RMN ¹ H (400 MHz) de 8bd , em DMSO- <i>d</i> ₆	99
Figura 58.	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} (100 MHz) de 8bd , em DMSO- <i>d</i> ₆	99

Figura 59.	Expansão do espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) de 8bd , em DMSO- d_6 ...	100
Figura 60.	Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de 8ca , em DMSO- d_6	100
Figura 61.	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de 8ca , em DMSO- d_6	101
Figura 62.	Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de 8cb , em DMSO- d_6	101
Figura 63.	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de 8cb , em DMSO- d_6	102
Figura 64.	Expansão do espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) de 8cb , em DMSO- d_6 ...	102
Figura 65.	Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de 8cc , em DMSO- d_6	103
Figura 66.	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de 8cc , em DMSO- d_6	103
Figura 67.	Expansão do espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) de 8cc , em DMSO- d_6 ...	104
Figura 68.	Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de 8cd , em DMSO- d_6	104
Figura 69.	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de 8cd , em DMSO- d_6	105
Figura 70.	Expansão do espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) de 8cd , em DMSO- d_6 ...	105
Figura 71.	Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de 8da , em DMSO- d_6	106
Figura 72.	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de 8da , em DMSO- d_6	106
Figura 73.	Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de 8db , em DMSO- d_6	107
Figura 74.	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de 8db , em DMSO- d_6	107
Figura 75.	Expansão do espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) de 8db , em DMSO- d_6 ...	108
Figura 76.	Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de 8dc , em DMSO- d_6	108
Figura 77.	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de 8dc , em DMSO- d_6	109
Figura 78.	Expansão do espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) de 8dc , em DMSO- d_6 ...	109
Figura 79.	Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de 8dd , em DMSO- d_6	110
Figura 80.	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de 8dd , em DMSO- d_6	110
Figura 81.	Expansão do espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) de 8dd , em DMSO- d_6 ...	111
Figura 82.	Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de 9ba , em DMSO- d_6	112
Figura 83.	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de 9ba , em DMSO- d_6	112
Figura 84.	Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de 9bb , em DMSO- d_6	113
Figura 85.	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de 9bb , em DMSO- d_6	113
Figura 86.	Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de 9da , em DMSO- d_6	114
Figura 87.	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de 9da , em DMSO- d_6	114
Figura 88.	Espectro de RMN ^{19}F (600 MHz) de 8 , 9ba-ba e 8 , 9da , em DMSO- d_6 .	115
Figura 89.	Espectro CG/EM-EI de 8aa	115
Figura 90.	Espectro CG/EM-EI de 8ab	116
Figura 91.	Espectro CG/EM-EI de 8ac	116

Figura 92.	Espectro CG/EM-EI de 8ad	116
Figura 93.	Espectro CG/EM-EI de 8ba	116
Figura 94.	Espectro CG/EM-EI de 8bb	117
Figura 95.	Espectro CG/EM-EI de 8bc	117
Figura 96.	Espectro CG/EM-EI de 8bd	117
Figura 97.	Espectro CG/EM-EI de 8ca	117
Figura 98.	Espectro CG/EM-EI de 8cb	118
Figura 99.	Espectro CG/EM-EI de 8cc	118
Figura 100.	Espectro CG/EM-EI de 8cd	118
Figura 101.	Espectro CG/EM-EI de 8da	118
Figura 102.	Espectro CG/EM-EI de 8db	119
Figura 103.	Espectro CG/EM-EI de 8dc	119
Figura 104.	Espectro CG/EM-EI de 8dd	119
Figura 105.	Espectro CG/EM-EI de 9ba	119
Figura 106.	Espectro CG/EM-EI de 9bb	120
Figura 107.	Espectro CG/EM-EI de 9da	120
Figura 108.	Comparação entre os valores de constantes de acoplamento (Hz) típicas e obtidos no trabalho.....	120

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Condições reacionais testadas para a obtenção do composto 5b	34
Tabela 2.	Condições reacionais testadas para a síntese de 8bb	37
Tabela 3.	Propriedades Físicas dos compostos 8aa–dd	38
Tabela 4.	Dados de RMN ¹ H dos compostos 8aa–dd	43
Tabela 5.	Dados de RMN ¹³ C dos compostos 8aa–dd	44
Tabela 6.	Dados de RMN ¹³ C de 8aa–dd	44
Tabela 7.	Média dos deslocamentos químicos dos carbonos da quinolina e pirazolina.....	45
Tabela 8.	Propriedades Físicas dos compostos 9ba–bb e 9da	53
Tabela 9.	Dados de RMN ¹ H dos compostos 9ba–bb e 9da	57
Tabela 10.	Dados de RMN ¹³ C de 9ba–bb e 9da	57
Tabela 11.	Dados de RMN ¹³ C de 9ba–bb e 9da	57
Tabela 12.	Otimização das condições reacionais da O-alkilação de 8bc	61
Tabela 13.	Otimização das condições reacionais da S _N Ar de 8bc	62

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	Síntese de piperidin-1-il(2-(piridinil)quinolin-4-il)metanonas.....	24
Esquema 2	Síntese de (2-arylquinolin-4-il)(piperidin-2-il/pirrolidin-2-il)metanol...	25
Esquema 3	Síntese de quinolinas-4-piperidinilpiperidinas.....	25
Esquema 4	Síntese de 1,3 e 1,5 (trifluormetil)-hidróxi-2-pirazolinas.....	26
Esquema 5	Síntese de heterociclos carbonilpirazóis trifluormetil substituídos.....	27
Esquema 6	Síntese de quinolinas-4-pirazoil(5-trifluormetil) substituídas.....	28
Esquema 7	Síntese de quinolinas-4-carbonilpirazóis.....	28
Esquema 8	Síntese de híbridos quinolínicos-pirazóis.....	29
Esquema 9.	Síntese geral.....	30
Esquema 10	Síntese dos precursores quinolínicos.....	33
Esquema 11	Síntese de quinolin-4-il-hidrazidas (5a-d).....	35
Esquema 12	Síntese de 4-alcóxi-4-alkil(aryl/heteroaryl)-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-onas (7a-d)	36
Esquema 13	Derivatizações do composto 8bc	60

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

^1H RMN	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
^{13}C { ^1H } RMN	Ressonância magnética nuclear de carbono-13 desacoplado
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG/EM	Cromatografia Gasosa/Espectrometria de Massas
DMF	Dimetilformamida
DMSO- <i>d</i> 6	Dimetilsulfóxido deuterado
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HATU	<i>1-[Bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b] pyridinium 3-oxid hexafluorophosphate</i>
IE	Ionização por impacto de elétrons
<i>J</i>	Constante de acoplamento
NAPO	Núcleo de Análises e Pesquisa Orgânicas
ND	Não determinado
NUQUIMHE	Núcleo de Química de Heterociclos
ppm	Parte por milhão
Py	Piridina
Pz	Pirazol
Pzl	2-Pirazolina ou (4,5-diidro-1H-pirazol)
Qnl	Quinolina
t.a.	Temperatura Ambiente (20 – 25 °C)
TMEDA	Tetrametiletilenodiamina
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento Químico

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	xiii
LISTA DE ESQUEMAS	ix
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xv
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	18
2. REVISÃO DA LITERATURA	24
2.1. Quinolinas	24
2.2. Pirazóis trifluormetil substituídos	25
2.3. Compostos híbridos quinolinil-pirazóis	27
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	30
3.1. Síntese dos precursores 3-7a-d	32
3.2. Síntese de (5-trifluormetil-1<i>H</i>-pirazol-1-il)(quinolin-4-il)metanonas (8aa-dd)	36
3.2.1. Identificação espectroscópica de RMN dos compostos 8aa-dd	39
3.2.2. Espectrometria de Massas dos compostos 8aa-dd	46
3.2.3. Determinação estrutural por difração de Raios-X	48
3.2.4. Mecanismo da síntese dos compostos 8aa-dd	51
3.3. Síntese de 2-alkuil(aril/heteroaril)-4-(3-alkuil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-1<i>H</i>-carbonilpirazol-1-il)quinolinas (9ba-bb e 9da)	52
3.3.1. Identificação espectroscópica de RMN dos compostos 9ba-bb e 9da	53
3.3.2. Espectrometria de Massas dos compostos 9ba-bb e 9da	58
3.3.3. Mecanismo da síntese dos compostos 9ba-bb e 9da	60
3.4. Reações de derivatização do composto 8bc	60
3.4.1. O-alkilação	61
3.4.2. Substituição nucleofílica aromática (S_NAr)	62
3.5. Avaliação da citotoxicidade em leucócitos humanos	63
4. MATERIAIS E MÉTODOS	64
4.1. Reagentes e Solventes	64

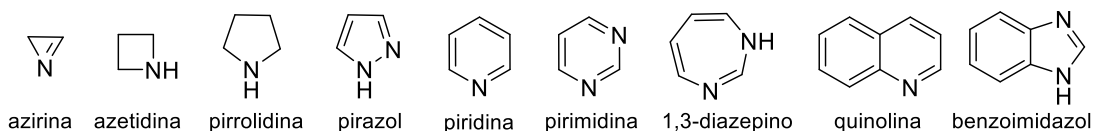
4.2.	Aparelhos Utilizados.....	65
4.2.1.	Espectroscopia de RMN.....	65
4.2.2.	Ponto de Fusão.....	65
4.2.3.	Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM)...	65
4.2.4.	Análise elementar.....	65
4.2.5.	Difração de Raios-X.....	66
4.3.	Procedimentos Experimentais Sintéticos.....	66
4.3.1.	Síntese do ácido 2-alquil(aril/heteroaril)quinolín-4-ico (3a-d)	66
4.3.2.	Síntese de metanoato de 2-alquil(aril/heteroaril)quinolin-4-ila (4a-d)	66
4.3.3.	Síntese de 2-alquil(aril/heteroaril)quinolin-4-il-carbohidrazida (5a-d)	67
4.3.4.	Síntese de acetais (6b-d)	69
4.3.5.	Síntese de 4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-alquen-2-onas (7a-d)	69
4.3.6.	Síntese de (3-alquil(aril/heteroaril)-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)(2-alquil(aril/heteroaril)quinolin-4-il)metanona (8aa-dd)	70
4.3.7.	Síntese de 2-alquil(aril/heteroaril)(3-alquil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -4-carbonilpirazol-1-il)quinolina (9ba-bb, 9da)	81
4.4.	Avaliação da citotoxicidade em leucócitos humanos.....	84
5.	CONCLUSÃO	86
6.	ANEXOS	87
6.1.	Espectros de RMN ¹ H, ¹³ C dos compostos 5a-d	87
6.2.	Espectros de RMN ¹ H, ¹³ C dos compostos 8aa-dd	91
6.3.	Espectros de RMN ¹ H, ¹³ C dos compostos 9ba-bb e 9da	112
6.4.	Espectros de RMN ¹⁹ F de 8, 9ba-bb e 8, 9da	115
6.5.	Espectros de Massas dos compostos 8aa-dd, 9ba-bb e 9da	115
6.6.	Comparação dos valores de constantes de acoplamento.....	120
6.7.	Dados dos Cristais e Refinamentos das Estruturas de Raio-X.....	121

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heterocíclicos constituem um dos grupos de maior destaque dentre a família de compostos orgânicos. Sendo extraídos da natureza ou obtidos sinteticamente, possuem elevada aplicabilidade nas mais diversas áreas do conhecimento, com ênfase nos campos farmacológicos e agroquímicos, além de serem empregados como matérias-primas para a produção de polímeros e pigmentos¹.

Dentre os heterociclos, se destacam os *N*-heterociclos, que são compreendidos como aqueles que possuem ao menos um átomo de nitrogênio em sua estrutura, podendo ser aromáticos ou não; de três, quatro, cinco, seis ou sete membros; sendo ou não condensados a outros anéis, como mostra a Figura 1.

Figura 1. Exemplos de heterociclos nitrogenados.



A quinolina, por exemplo, é um *N*-heterociclo constituído pela fusão de um anel benzênico com um piridínico, e que possui uma ampla aplicabilidade devido suas propriedades bioativas como, anti-inflamatória,² antituberculose,³ antimalárica⁴ e anticâncer.^{5,6} Comumente, são obtidos principalmente através da reação de anilinas e derivados, na presença de compostos mono e dicarbonílicos ou α , β -insaturados,^{1,7} como mostrado na Figura 2.

¹ (a) Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*. Weinheim: Wiley-VCH, 2003. (b) Quin, L. D.; Tyrell, J. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*. New York: John Wiley & Sons Inc, 2010. (c) Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH, 2011.

² Mukherjee, S.; Pal, M. *Drug Discov. Today*, **2013**, *18*, 389.

³ Keri, R. S.; Patil, S. A. *Biomedicine Pharmacother.* **2014**, *68*, 1161.

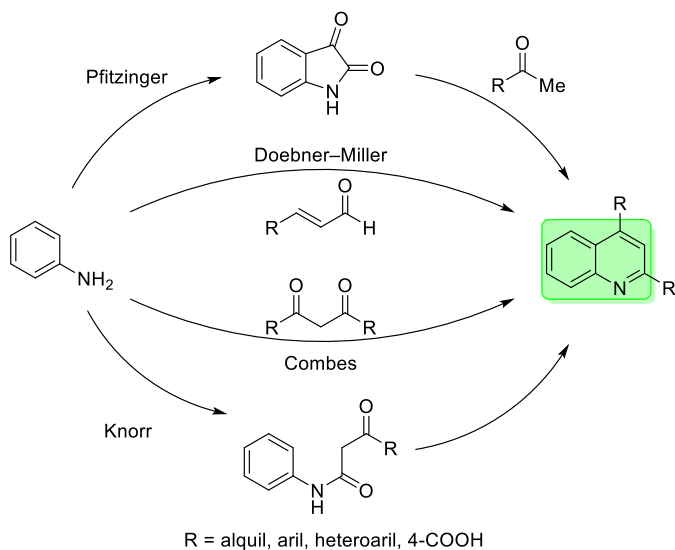
⁴ (a) Mital, A. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 759; (b) Foley, M.; Tilley, L. *Pharmacol. Ther.* **1998**, *79*, 55.

⁵ Chung, P.Y.; Bian, Z. X.; Pun, H. Y.; Chan, D.; Chan, A. S. C.; Chui, C. H.; Tang, J. C. O.; Lam, K. H. *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 947.

⁶ Afzal, O.; Kumar, S.; Haider, M. R.; Ali, M. R.; Kumar, R.; Jaggi, M.; Bawa, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 871.

⁷ Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III: 7.01 - Pyridines and their Benzo Derivatives: Structure*. Amsterdam: Elsevier Ltd, 2008.

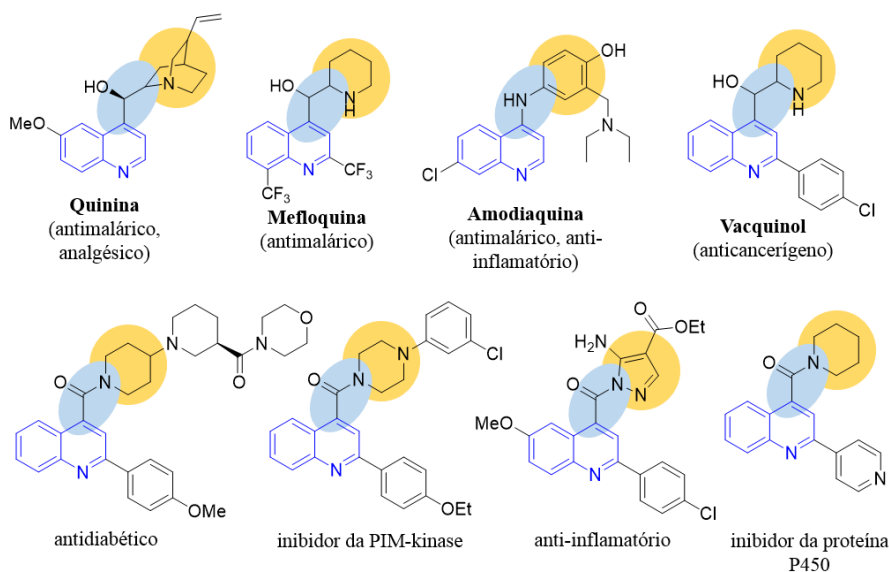
Figura 2. Representação geral da síntese de quinolinas.



Fonte: Adaptado de Eicher, 2003; Quin, 2010; Alvarez-Builla, 2011.¹

Correlacionando a estrutura química de alguns compostos quinolínicos com atividades biológicas, percebemos que quinolinas substituídas na posição 4 com duas ligações químicas como *spacer*, unidos a um grupo volumoso (anéis aromáticos, heterociclos ou biciclos), possuem diversas atividades desde antimalárica, analgésica, anti-inflamatória e anticancerígena,⁸ de acordo com a Figura 3. Além disso, destacam-se também as quinolinas 4-carbonil substituídas por aza-heterociclos, sendo assim um importante núcleo a ser explorado.

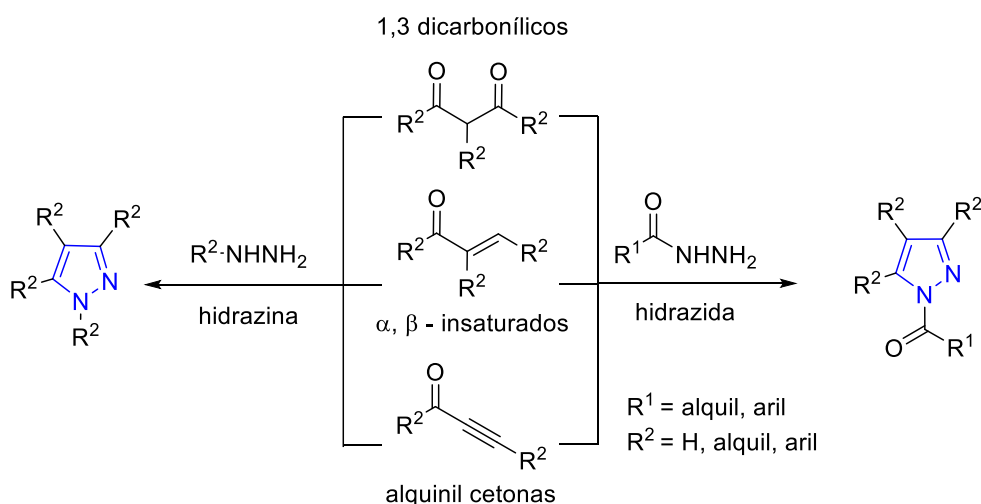
Figura 3. Relação estrutura-atividade de alguns compostos quinolínicos-4-substituídos.



⁸ Kumar, S.; Bawa, S.; Gupta, H. *Mini Rev Med Chem.* **2009**, *9*, 1648.

Outra classe importante de *N*-heterociclos são os pirazóis, pertencente à subclasse dos diazóis, formados por um anel de cinco membros com dois átomos de nitrogênio vicinais. Apesar de produtos naturais contendo anéis pirazolínicos serem raros, sua síntese e reatividade são bastante exploradas, devido ao seu grande número de bioatividade, tais como, antimicrobiana, antimicobacteriano, antituberculose, antifúngica, anticonvulsivante, antidepressiva, antiviral e anticâncer.^{9,10} A principal via sintética de pirazóis é através da ciclização (3 + 2) entre hidrazinas ou hidrazidas com compostos 1,3-dicarbonílicos, α , β -insaturados ou alquinil cetonas, de acordo com a Figura 4.^{1,10}

Figura 4. Representação geral da síntese de pirazóis.



Fonte: Adaptado de Eicher, 2003; Quin, 2010; Alvarez-Builla, 2011; Katritzky, 2008.^{1,10}

Dentre os pirazóis, destacam-se os trifluormetil substituídos, devido a sua ampla ação como anti-inflamatórios e antibacteriano.¹¹

Nesse sentido, os compostos organofluorados vem se destacando na Química Medicinal devido suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas. As modificações decorrentes da presença de pelo menos um átomo de flúor altera as propriedades físico-químicas do composto, podendo alterar seu valor de *p*_k*a*, aumentar suas interações eletrostáticas com um determinado receptor (proteínas, ácidos nucleicos, etc), além de ter sua lipofilicidade aumentada, melhorando assim sua absorção na membrana celular.¹² Além disso,

⁹ (a) Naim, M. J.; Alam, O.; Nawaz, F.; Alam, M. J.; Alam, P. *J. Pharm. Bioall. Sci.* **2016**, 8, 2. (b) Keri, R. S.; Chand, K.; Ramakrishnappa, T.; Nagaraja, B. M. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2015**, 348, 299.

¹⁰ Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III: 4.01 - Pyrazoles*. Amsterdam: Elsevier Ltd, 2008.

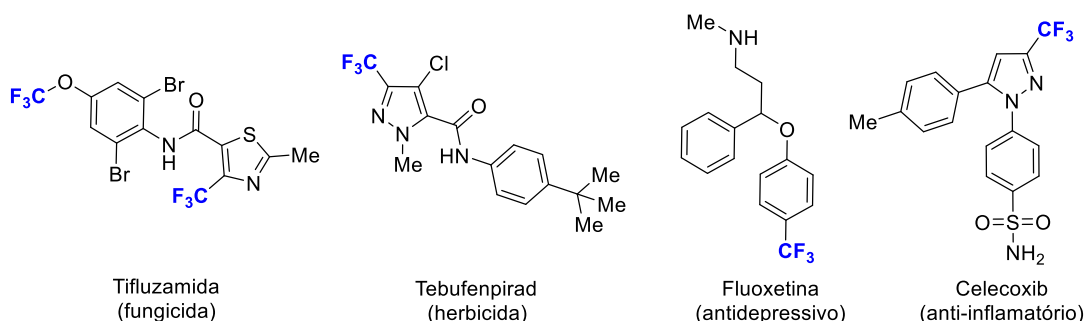
¹¹ Kaur, K.; Kumar, V.; Gupta, G. K. *J. Fluorine Chem.* **2015**, 178, 306.

¹² Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.

a presença do grupo trifluormetila confere a molécula uma maior estabilidade metabólica, além de aumentar as interações hidrofóbicas com determinados receptores.

Sabe-se que de 20-25% das drogas aprovadas pela FDA (*Food and Drug Administration*) e cerca de 40% de novos compostos que estão na fase clínica III, são organofluorados,^{12,13} sendo assim, de grande importância à pesquisa envolvendo compostos orgânicos contendo flúor, para o desenvolvimento de novos compostos biologicamente ativos. Na Figura 5 são exibidos exemplos de compostos organofluorados trifluormetil substituídos e suas respectivas atividades biológicas.

Figura 5. Exemplos de compostos organofluorados trifluormetil substituídos.



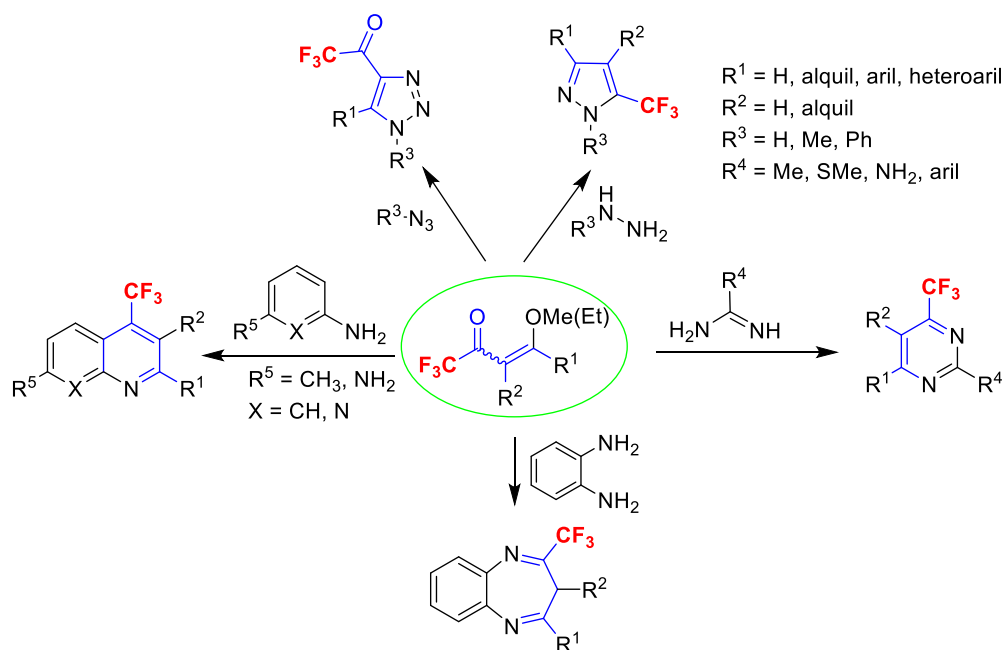
A obtenção de compostos organofluorados segue principalmente de alternativas: (i) pela funcionalização dos substratos alvo através da região inserção de átomos de flúor, (ii) pela síntese direta das estruturas alvo empregando-se blocos precursores fluorados.¹²

Neste sentido, pesquisas envolvendo blocos precursores contendo o grupo CF₃ vêm sendo conduzidas pelo Núcleo de Química de Heterociclos, NUQUIMHE, da Universidade Federal de Santa Maria – UFSM com especial ênfase para 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos (4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas), uma vez que estes precursores possibilitam a síntese regioseletiva de vários sistemas heterocíclicos trifluormetil substituídos, tais como: triazóis, pirazóis, pirimidinas, quinolinas, naftiridinas, benzodiazepinos, entre outros (Figura 6).¹⁴

¹³ Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Acenã, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422.

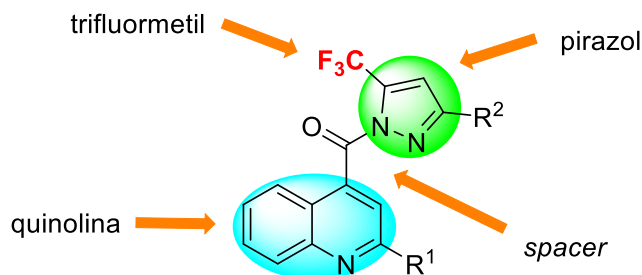
¹⁴ (a) Bonacorso, H. G.; Moraes, M. C.; Luz, F. M.; Quintana, P. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 441. (b) Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Krüger, N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Molecules* **2011**, *16*, 2817. (c) Bonacorso, H. G.; Moraes, T. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *ARKIVOC* **2008**, *xvi*, 75. (d) Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3225. (e) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Fernandes, L. S.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Burrow, R. A. Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 221. (f) Bonacorso, H. G.; Ferla, A.; Cechinel, C. A. Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 483. (g) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.*

Figura 6. Alguns exemplos de aza-heterociclos trifluormetil substituídos oriundos de 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas.



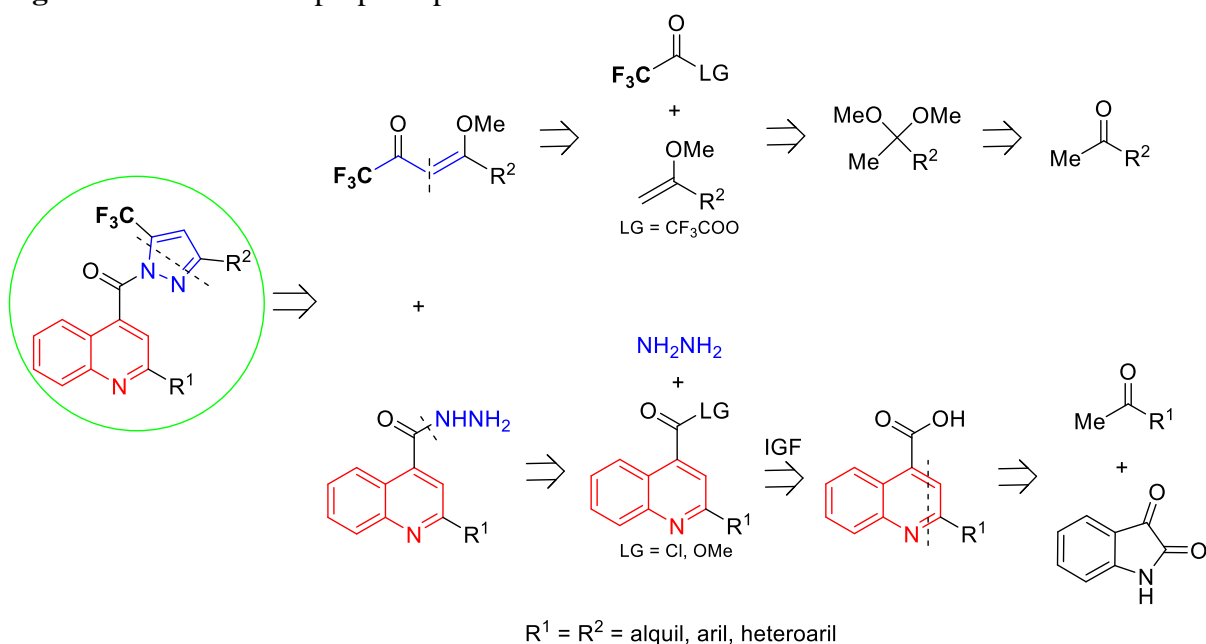
Assim, este trabalho tem como objetivo geral desenvolver uma rota sintética regioseletiva para a síntese de compostos quinolínicos que possuam na posição 4 um grupo carbonilpirazol-5-trifluormetil substituído, unido através de uma carbonila como *spacer* (Figura 7), de acordo com a retrosíntese proposta na Figura 8, utilizando um bloco precursor que apresente o grupo CF_3 .

Figura 7. Modelo de um composto (5-trifluormetil-1H-pirazol-1-il)(quinolin-4-il)metanona.



1999, 99, 177. (h) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B.; Höerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 345. (i) Lobo, M. M.; Oliveira, S. M.; Brusco, I.; Machado, P.; Timmersd, L. F. S. M.; Souza, O. N.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Santos, J. M.; Canova, B.; Silva, T. V. F.; Zanatta, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 102, 143.

Figura 8. Retrossíntese proposta para este trabalho.



Objetivos específicos:

- Avaliar a reatividade e regioseletividade da reação entre um 1,2-dinucleófilo quinolinil-4-carbonil-hidrazidas e um 1,3-dieletrófilo (4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-ona) em reações de ciclização (3 + 2);
- Observar a influência dos substituintes nos deslocamentos químicos na espectrometria de RMN;
- Verificar a influência dos substituintes na fragmentação da espectrometria de massas e propor um possível mecanismo;
- Realizar reações de derivatizações dos compostos sintetizados;
- Em parceria com o grupo de pesquisa do prof. Dr. João B. T. Rocha, do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da UFSM, avaliar a citotoxicidade dos compostos sintetizados.

2. REVISÃO DA LITERATURA

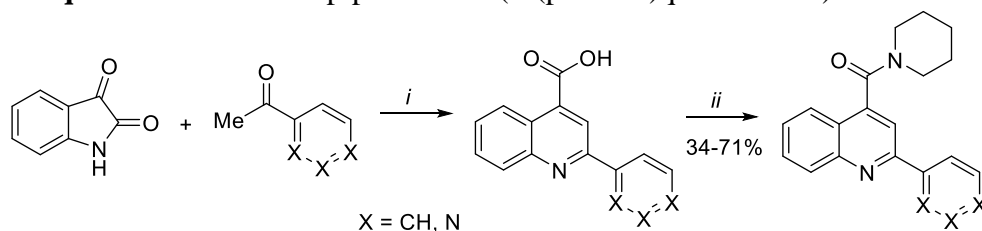
Neste capítulo serão abordados uma revisão da literatura, que contempla referências relacionadas com os estudos realizados nesta dissertação. Assim, inicialmente serão relatados trabalhos envolvendo métodos de obtenção dos materiais de partida e posteriormente exemplos de compostos quinolínicos ligados a um aza-heterociclo através de uma carbonila.

2.1. Quinolininas

Compostos quinolínicos 4-carbonil substituídos por *N*-heterocíclis vêm sendo descritos na literatura com uma ampla aplicabilidade nos mais diversos alvos terapêuticos, na qual observa-se que na maioria das vezes utiliza-se a reação de Pfitzinger, entre a isatina (1*H*-indol-2,3-diona) e metil cetonas, para se obter uma quinolina com um grupo carboxila na posição 4 e um substituinte (alquil, aril ou heteroaril) na posição 2.

Por exemplo, em 2008, Peng e colaboradores, sintetizaram sistemas piperidin-1-il(2-(piridinil)quinolin-4-il)metanonas, através da reação de Pfitzinger, da isatina com diferentes acetilpiridinas, transformando subsequentemente o ácido carboxílico gerado em um cloreto ácido, seguido da adição da piperazina (Esquema 1). Estes compostos foram capazes de inibir o citocromo P450 com valores baixos de IC₅₀ (9,74 a 23,61 μM).¹⁵

Esquema 1. Síntese de piperidin-1-il(2-(piridinil)quinolin-4-il)metanonas



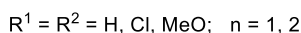
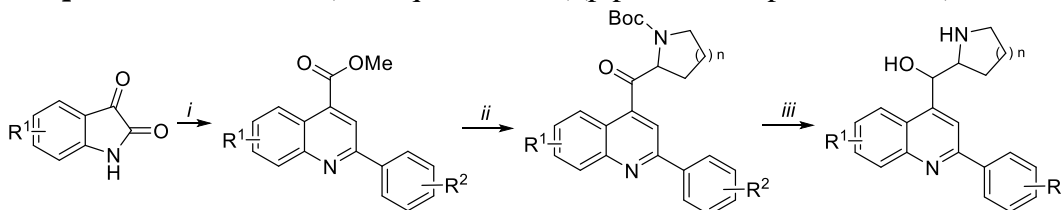
i = KOH, EtOH, 80 °C, 3 dias. *ii* = 1) SOCl₂, refluxo, 2 h; 2) piperazina, Et₃N, CH₂Cl₂, refluxo, 2 h.

Similarmente, Kitambi e colaboradores sintetizaram em 2014, uma série de compostos (2-arilquinolin-4-il)(piperidin-2-il)metanol e (2-arilquinolin-4-il)(pirrolidin-2-il)metanol, com atividade anticancerígena contra células de glioblastoma, através da reação de Pfitzinger, entre isatinas substituídas e diferentes acetofenonas em meio básico, seguido da esterificação do ácido carboxílico em metanol e ácido sulfúrico. Os respectivos ésteres foram reagidos com aminas cíclicas, na presença de *sec*-butil lítio (*sec*-BuLi), com a posterior redução da cetona em álcool usando NaBH₄, e a desproteção do grupo Boc, em meio ácido (Esquema 2). Foi

¹⁵ Peng, C.; Cape, J. L.; Rushmore, T.; Crouch, G. J.; Jones, J. P. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 8000.

constatado que a posição 4 da quinolina, substituída por um grupo β -hidroxiamino, é crucial para a atividade¹⁶.

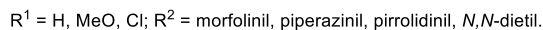
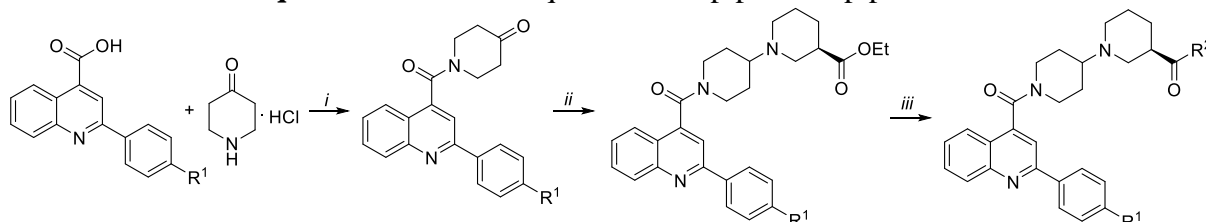
Esquema 2. Síntese de (2-arylquinolin-4-yl)(piperidin-2-yl/pirrolidin-2-yl)metanol



i = 1) acetofenonas, KOH, EtOH; 2) MeOH, H₂SO₄; *ii* = *N*-Boc-piperidina ou *N*-Boc-pirrolidina, *sec*-BuLi, TMEDA, THF; *iii* = 1) NaBH₄, EtOH; 2) HCl, Et₂O, MeOH.

Em 2015, Huang e colaboradores demonstram uma rota sintética para quinolinas-4-piperidinilpiperidinas, através de uma sequência de reações a partir do ácido 2-arylquinolin-4-ico e 4-piperidinona, HATU e trietilamina em DMF por 6 h a t.a. Posteriormente, (*R*)-piperidina-3-carboxilato de etila foi adicionado, a imina formada foi reduzida com triacetato de borohidreto de sódio, seguido da substituição do etóxil do éster por diferentes aminas, de acordo com o Esquema 3. Estes compostos foram capazes de inibir as enzimas acetil-coenzima A carboxilases, possuindo assim propriedades antidiabéticas.¹⁷

Esquema 3. Síntese de quinolinas-4-piperidinilpiperidinas



i = HATU, Et₃N, DMF, t.a., 6 h. *ii* = cloridrato de (*R*)-piperidina-3-carboxilato de etila, NaBH(AcO)₃, DCE, refluxo, 6 h. *iii* = 1) HCl, refluxo. 2) aminas, HATU, Et₃N, DMF, t.a., 6 h.

2.2. Pirazóis trifluormetil substituídos

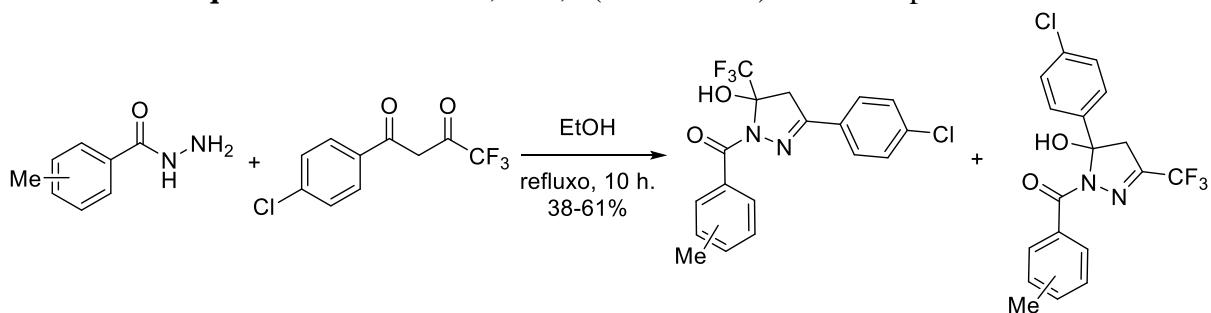
A síntese de pirazóis trifluormetil substituídos através de hidrazidas, relatadas na literatura ocorre empregando-se substratos 1,3-dicarbonílicos, como os compostos sintetizados por Zhao e colaboradores (2009), através da reação entre metilbenzohidrazidas e

¹⁶ Kitambi, S. S.; Toledo, E. M.; Usoskin, D.; Wee, S.; Harisankar, A.; Svensson, R.; Sigmundsson, K.; Kalderén, C.; Niklasson, M.; Kundu, S.; Aranda, S.; Westermarck, B.; Uhrbom, L.; Andäng, M.; Damberg, P.; Nelander, S.; Arenas, E.; Artursson, P.; Walfridsson, J.; Forsberg Nilsson, K.; Hammarström, L. G. J.; Ernfors, P. *Cell* **2014**, *157*, 313.

¹⁷ Huang, T.; Sun, J.; Wang, Q.; Gao, J.; Liu, Y. *Molecules* **2015**, *20*, 16221.

1-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluorbutan-1,3-diona, na presença de EtOH sob refluxo por 10 h, obtendo-se os produtos na forma de mistura de 1,3 e 1,5 (trifluormetil)-hidróxi-2-pirazolinas, que apresentaram propriedades antibióticas (Esquema 4)¹⁸.

Esquema 4. Síntese de 1,3 e 1,5 (trifluormetil)-hidróxi-2-pirazolinas



A reação entre heterocícos carbonil-hidrazidas com 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos, tem sido amplamente estudada pelo grupo NUQUIMHE, através de compostos 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas, levando a uma síntese regioseletiva utilizando, na maioria das vezes, MeOH ou EtOH como solventes, sob refluxo ou temperatura ambiente, obtendo rendimentos de até 95%. As moléculas obtidas apresentaram atividades biológicas, tais como, antimicrobacteriana, antifúngica e antioxidante, como mostra o Esquema 5.¹⁹

¹⁸ Zhao, Y.; Bacher, A.; Illarionov, B.; Fischer, M.; Georg, G.; Ye, Q.-Z.; Fanwick, P. E.; Franzblau, S. G.; Wan, B.; Cushman, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5297.

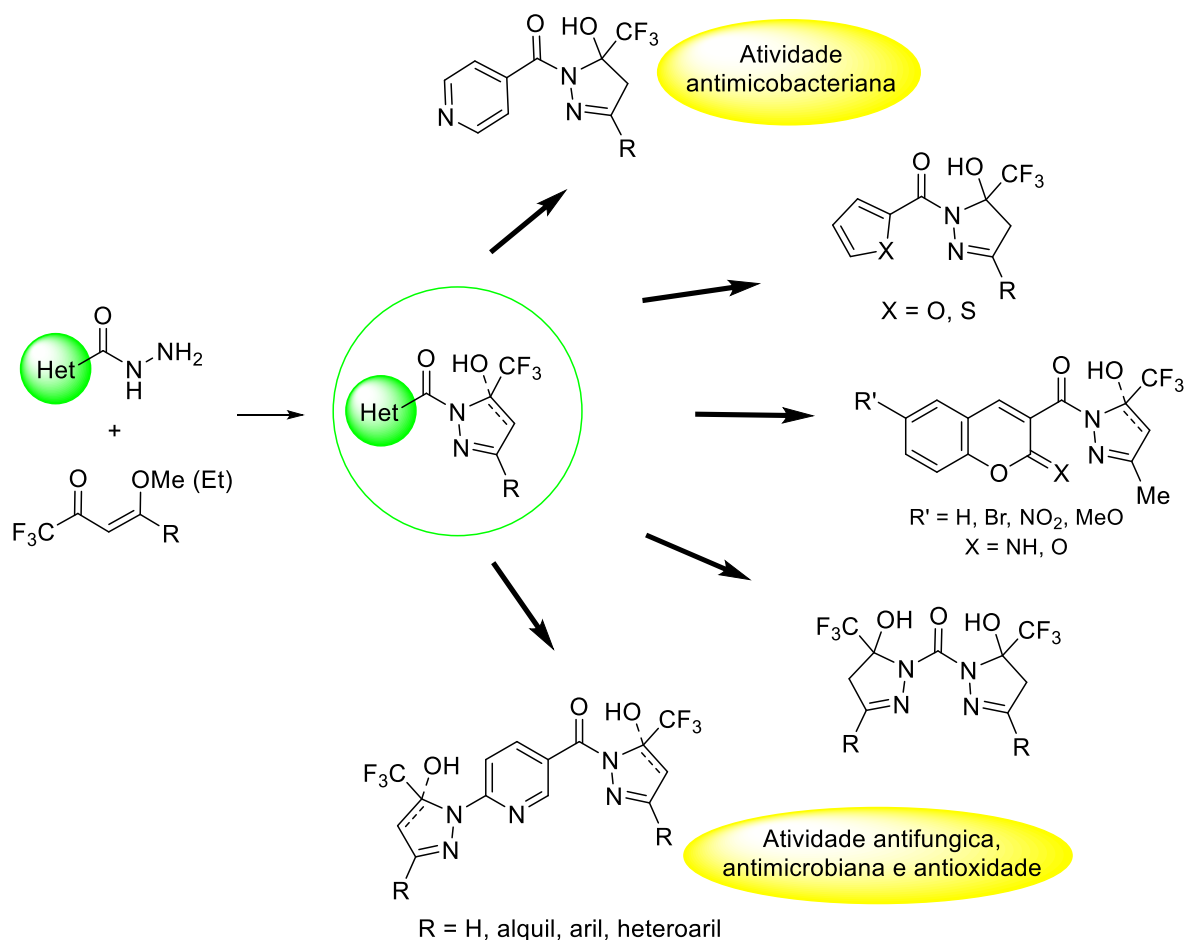
¹⁹ (a) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Silva, L. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. *C. J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 868.

(b) Bonacorso, H. G.; Cavinatto, S.; Moraes, M. C.; Pittaluga, E. P.; Peroza, L. R.; Venturini, T.; Alves, S. H.; Stefanello, S. T.; Soares, F. A. A.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Frizzo, C. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 2346.

(c) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Navarini, J.; Andrighetto, R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Monatsh Chem.* **2011**, *142*, 277.

(d) Bonacorso, H. G.; Rodrigues, M. B.; Rosa, W. C.; Silva, L. B.; Frizzo, C. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *J. Fluorine Chem.* **2015**, *178*, 296.

Esquema 5. Síntese de heterociclos carbonilpirazóis trifluormetil substituídos



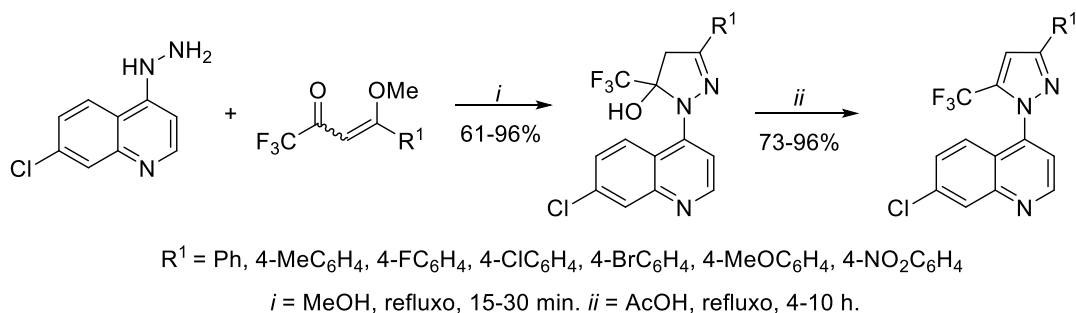
2.3. Compostos híbridos quinolinil-pirazóis

Já no que se refere a compostos híbridos quinolínico-pirazóis unidos na posição 4 da quinolina, Bonacorso e colaboradores em 2005, sintetizaram uma série de compostos quinolínico-4-pirazoil(5-trifluormetil) substituídos, utilizando a 7-cloro-4-hidrazinilquinolina e 4-alcóxi-4-aryl-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas em MeOH sob refluxo, seguido de um passo de desidratação dos compostos, utilizando AcOH sob refluxo por 4-10 h. Estes compostos apresentaram atividade antimalárica (Esquema 6).²⁰

²⁰ (a) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1055.

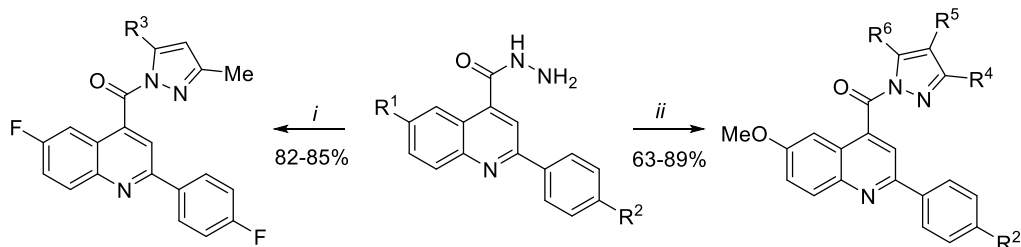
(b) Cunico, W.; Cechinel, C. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Souza, M. V. N.; Freitas, I. O.; Soares, R. P. P.; Krettlia, A. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 649.

Esquema 6. Síntese de quinolinas-4-pirazoil(5-trifluormetil) substituídas



Compostos híbridos quinolínicos-pirazóis unidos por um grupo carbonil na posição 4 da quinolina, são raros na literatura, sendo descritos primeiramente por El-Feky e colaboradores em 2014 e 2015, no qual sintetizaram uma série de compostos quinolínicos-4-carbonilpirazóis através da reação de ciclização entre 2-arylquinolinil-4-carbohidrazidas e compostos 1,3-dicarbonílicos, α,β -insaturados ou derivados da malonitrila (Esquema 7), no qual estas moléculas apresentaram atividade anti-inflamatória comparáveis ao Celecoxib (fármaco já comercializado para este fim).^{21, 22}

Esquema 7. Síntese de quinolinas-4-carbonilpirazóis



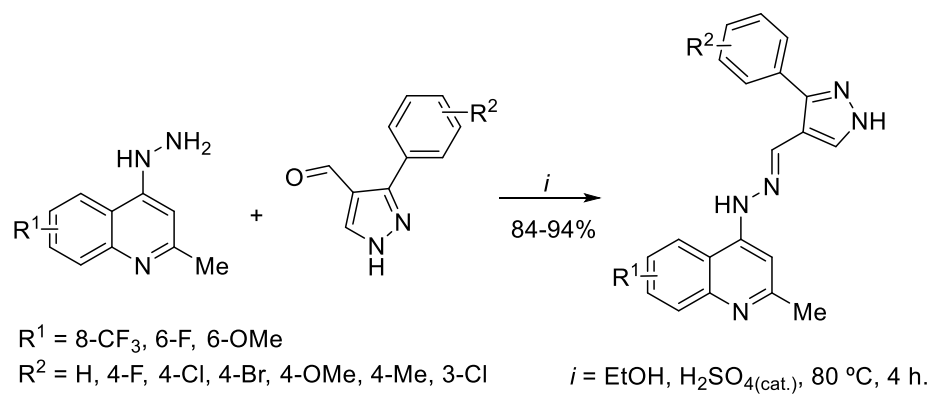
Mais recentemente, outra classe de compostos híbridos quinolínicos-pirazóis foram sintetizados por Nayak e colaboradores (2016), utilizando 4-hidrazinil-2-metilquinolina e 3-fenil-1H-pirazoil-4-carbaldeído, em EtOH sob refluxo por 24 h, na presença de quantidades catalíticas de ácido sulfúrico (Esquema 8). Estes compostos são unidos por um grupo hidrazinil metilênico e apresentaram atividade antibacteriana e antituberculose.²³

²¹ El-Feky, S. A.; Thabet, H. K.; Ubeid, M. T. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *161*, 87.

²² El-Feky, S. A. H.; Abd El-Samii, Z. K.; Osman, N. A.; Lashine, J.; Kamel, M. A.; Thabet, H. K. *Bioorg. Chem.* **2015**, *58*, 104.

²³ Nayak, N.; Ramprasad, J.; Dalimba, U. *J. Fluorine Chem.* **2016**, *183*, 59.

Esquema 8. Síntese de híbridos quinolínicos-pirazóis



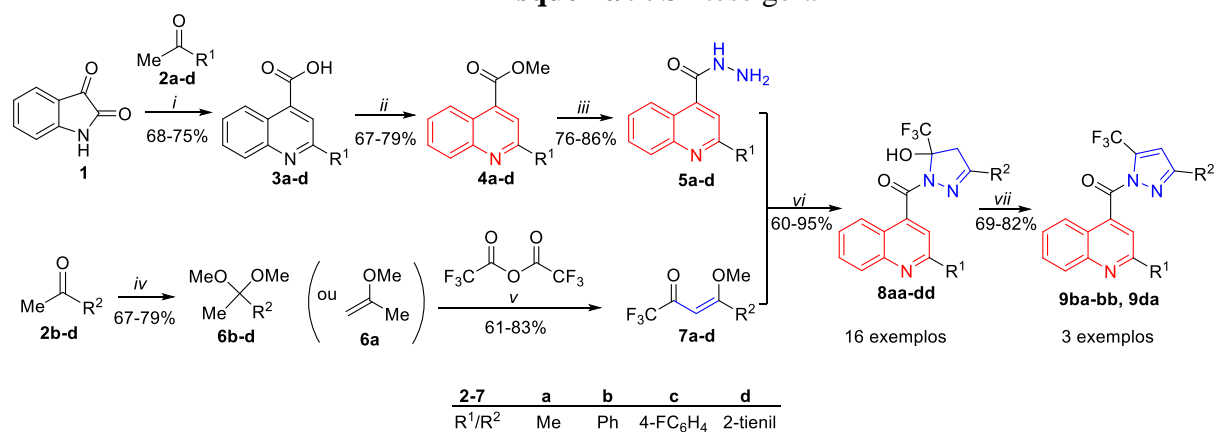
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo serão abordados a síntese dos precursores, a discussão da otimização das condições reacionais, a elucidação estrutural e identificação dos compostos, os mecanismos propostos, além da numeração das moléculas sintetizadas.

A elucidação estrutural dos compostos foi realizada através de Cromatografia em fase Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG/EM), Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ^1H , ^{13}C [^1H], HMBC, Difração de Raios-X e suas purezas comprovadas por Análise Elementar (CHN).

Para uma melhor compreensão, no Esquema 9 pode ser visualizado um esquema geral da síntese trabalhada nesta dissertação, bem como, a numeração adotada para identificação dos compostos.

Esquema 9. Síntese geral

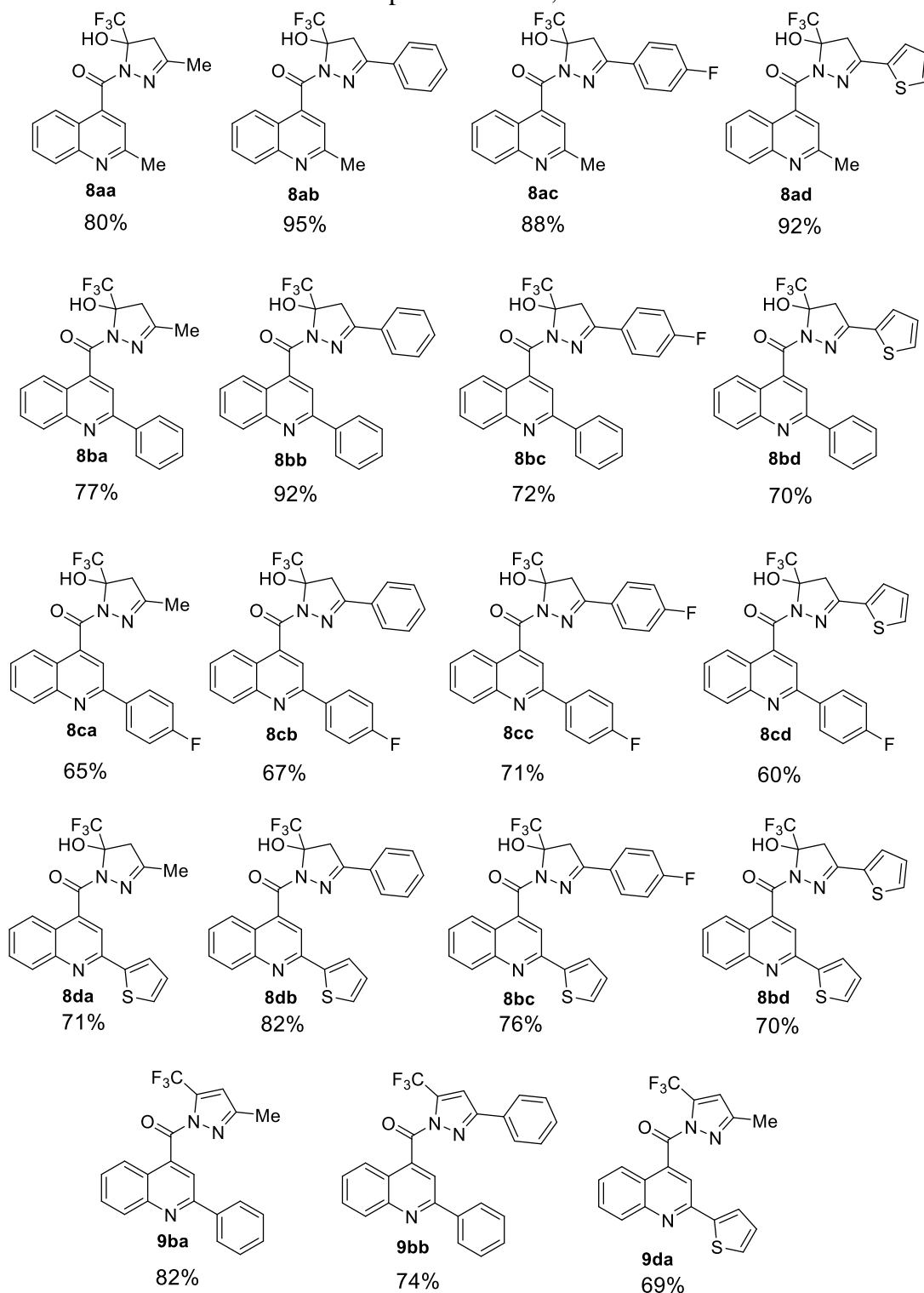


8, 9	aa	ab	ac	ad	ba	bb	bc	bd	ca	cb	cc	cd	da	db	dc	dd
R ¹	Me	Me	Me	Me	Ph	Ph	Ph	Ph	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	2-tienil	2-tienil	2-tienil	2-tienil
R ²	Me	Ph	4-FC ₆ H ₄	2-tienil	Me	Ph	4-FC ₆ H ₄	2-tienil	Me	Ph	4-FC ₆ H ₄	2-tienil	Me	Ph	4-FC ₆ H ₄	2-tienil

i = 1) KOH_(aq), 33%, EtOH, refluxo, 18h; 2) HCl_(conc.); *ii* = MeOH, H₂SO_{4(cat)}, refluxo, 16h; *iii* = NH₂NH₂HCl, NaOH, EtOH, refluxo, 20h; *iv* = HC(OCH₃)₃, MeOH, TsOH_(cat), t.a., 24h; *v* = Py, CHCl₃, 0-45 °C, 16h; *vi* = EtOH, refluxo, 16h; *vii* = 8f, SOCl₂, Py, benzeno, 0-80 °C, 1h.

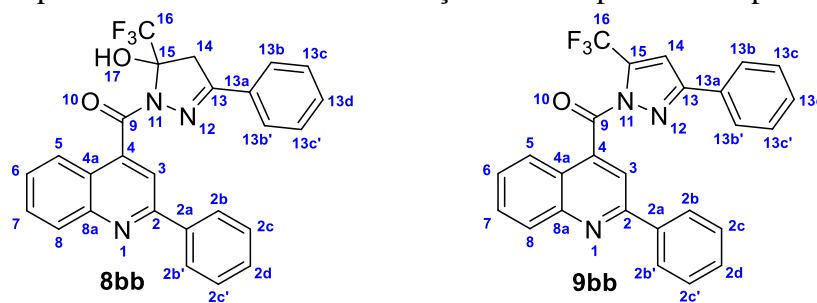
Os compostos sintetizados são apresentados em suas respectivas fórmulas estruturais na Figura 9, bem como suas respectivas numerações. Na Figura 10, também é possível verificar a numeração adotada para a identificação dos átomos nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

Figura 9. Fórmulas estruturais dos compostos **8aa–dd**, **9ba–bb** e **9da**.



As nomenclaturas adotadas para os compostos sintetizados seguiram as normas da IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada), sendo os compostos **8bb** e **9bb** usados como exemplos de nomenclatura (Figura 10). A nomenclatura das demais moléculas pode ser verificada na parte experimental.

Figura 10. Exemplos de nomenclatura e numeração adotada para os compostos **8bb** e **9bb**.

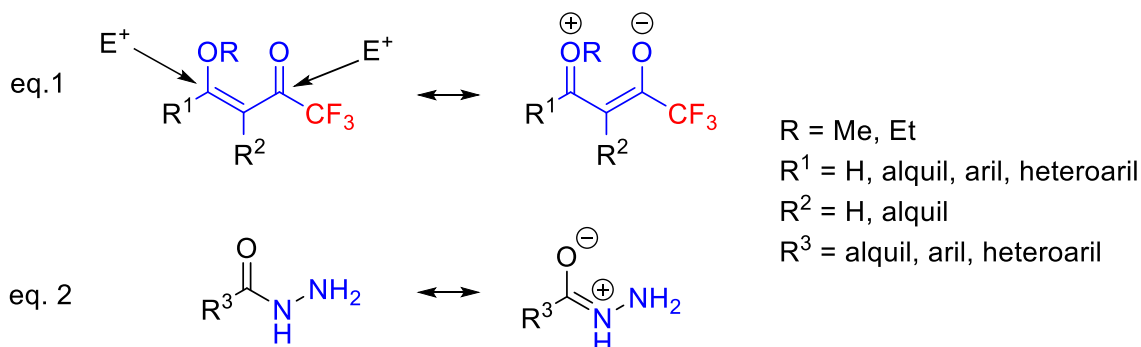


8bb: (3-fenil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)(2-fenilquinolin-4-il)metanona
9bb: (3-fenil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-1-il)(2-fenilquinolin-4-il)metanona

3.1. Síntese dos precursores 3–7a–d

De acordo com a retrosíntese proposta na Figura 8 (pg. 23), a síntese de (3-alkil(aril/heteroaril)-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)(2-alkil(aril/heteroaril)quinolin-4-il)metanonas (**8aa–dd**) pode ser realizada através da reação de quinolin-4-il-hidrazidas (**5a–d**) com 4-alcovinilcetonas trifluormetil substituídas (**7a–d**), a partir de uma reação de ciclização (3 + 2). A reação ocorre com uma alta regioseletividade, devido a diferença de reatividade dos centros eletrofílicos da vinilcetona (Figura 11, eq. 1)²⁴, bem como a diferença de nucleofilicidade dos nitrogênios da hidrazida (Figura 11, eq. 2). Uma vez que, a mesma reação, utilizando compostos 1,3-dicarbonílicos, podem gerar uma mistura de isômeros 1,3 e 1,5 pirazóis trifluormetilsustituídos, devido as carbonilas possuírem reatividades semelhantes.^{18, 25}

Figura 11. Estruturas canônicas de 4-alcovinilcetonas trifluormetil substituídas e hidrazidas.



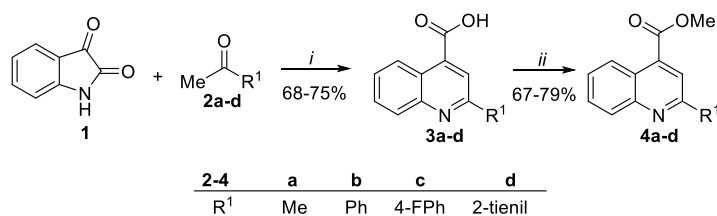
²⁴ (a) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7753.

(b) Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *ARKIVOC* **2011**, (i), 246.

²⁵ Kaur, K.; Kumar, V.; Gupta, G. K. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *178*, 306.

Primeiramente, a fim de obter quinolinas 2-alquil, aril e heteroaril substituídas, com um grupo carboxila na posição 4, empregou-se a reação de Pfitzinger, através da reação da isatina (**1**) com diferentes metilcetonas (**2b-d**), em meio aquoso-etanoico básico (KOH), sob refluxo por 18 h, e utilizou-se a acetona (**2a**) em solução aquosa de hidróxido de potássio 33%, sob refluxo por 24 h, seguidos da acidificação das respectivas misturas com HCl 37%, para se obter os ácidos 2-alquil(aril/heteroaril)quinolín-4-icos (**3a-d**).^{21,26} Os ácidos **3a-d** foram convertidos nos seus respectivos ésteres **4a-d**, utilizando-se metanol na presença de ácido sulfúrico concentrado, como mostra o Esquema 10.

Esquema 10. Síntese dos precursores quinolínicos



i = **2b-d**: 1) KOH_(aq) 33%, EtOH, refluxo, 18 h; **2a**: acetona, KOH_(aq) 33%, refluxo 24 h; 2) HCl_(conc.);
ii = MeOH, H₂SO_{4(cat)}, reflux, 16 h;

Para a síntese de 2-alquil(aril/heteroaril)quinolinil-4-carbohidrazidas (**5a-d**), uma nova metodologia foi desenvolvida utilizando-se o cloridrato de hidrazina (NH₂NH₂·HCl), uma vez que na literatura é comumente utilizado a hidrazina hidratada (NH₂NH₂·xH₂O).

Assim, para realizar a reação de otimização, foi utilizado o éster 2-fenilquinolinil-4-ato de metila (**4b**) e cloridrato de hidrazina. Foram avaliadas as melhores condições reacionais utilizando-se água, metanol, etanol e acetonitrila como solventes, carbonato de sódio, acetato de sódio, hidróxido de sódio e metóxido de sódio como bases. Foram testadas diferentes proporções estequiométricas entre o éster **4b**, cloridrato de hidrazina e a base, além de diferentes temperaturas e tempo reacionais. Todas as reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) até o consumo total do composto **4b**, conforme a Tabela 1.

²⁶ (a) Pfitzinger, W. J. *J. Prakt. Chem.* **1886**, 33, 100.

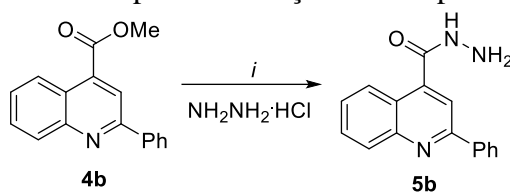
(b) Zemtsova, M. N.; Trakhtenberg, P. L.; Galkina, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, 39, 1803.

(c) Deng, J.; Li, N.; Liu, H.; Zuo, Z.; Liew, O. W.; Xu, W.; Chen, G.; Tong, X.; Tang, W.; Zhu, J.; Zuo, J.; Jiang, H.; Yang, C. G.; Li, J.; Zhu, W. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 6278.

(d) Ashrya, E. S. H. E.; Ramadana, E. S.; Hamid, H. A.; Hagara, M. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2243.

(e) Belen'kaya, R. S.; Boreko, E. I.; Zemtsova, M. N.; Kalinina, M. I.; Timofeeva, M. M.; Trakhtenberg, P. L.; Chelnov, V. M.; Lipkin, A. E.; Votyakov, V. I. *Pharm. Chem. J.* **1981**, 15, 171.

(f) Buu-Hoi; Nguyen-Hoan; Jacquignon, P. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1949**, 8, 781

Tabela 1. Condições reacionais testadas para a obtenção do composto **5b**.

Reação ^a	Base	Proporção ^b	Solvente ^c	Tempo (h)	Temp. (°C)	Rend. (%) ^d
1	-	1:5	EtOH	6	refluxo	e
2	-	1:5	EtOH	16	refluxo	e
3	-	1:10	EtOH	6	refluxo	e
4	-	1:10	EtOH	16	refluxo	e
5	-	1:10	MeCN	16	refluxo	e
6	Na ₂ CO ₃	1:10:10	EtOH	20	refluxo	35
7	NaOH	1:10:10	EtOH	20	refluxo	86
8	AcONa	1:10:10	EtOH	20	refluxo	10
9	MeONa	1:10:10	MeOH	20	refluxo	62
10	NaOH	1:10:10	MeOH	20	refluxo	60
11	Na ₂ CO ₃	1:10:10	MeCN	20	refluxo	e
12	NaOH	1:10:10	MeCN	20	refluxo	30
13	AcONa	1:10:10	MeCN	20	refluxo	e
14	NaOH	1:10:10	H ₂ O	20	80	e
15	NaOH	1:10:10	H ₂ O	20	refluxo	e
16	NaOH	1:5:5	EtOH	20	refluxo	8
17	NaOH	1:8:8	EtOH	20	refluxo	77
18	NaOH	1:9:9	EtOH	20	refluxo	80
19	NaOH	1:11:11	EtOH	20	refluxo	86
20	NaOH	1:10:10	EtOH	16	refluxo	78
21	NaOH	1:10:10	EtOH	20	25	e
22	NaOH	1:10:10	EtOH	20	60	72

a = Utilizando 1 mmol de **4b**; b = **4b**: NH₂NH₂·HCl: base (mmol); c = 10 mL; d = rendimento do produto isolado; e = recuperação do precursor **4b**;

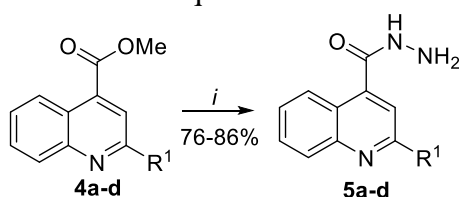
A análise dos dados levou a conclusão de que o uso de base foi necessário para a reação ocorrer, uma vez que nas reações realizadas sem o uso desta, o precursor **4b** foi recuperado (Reações 1-5). Utilizando etanol como solvente e bases fracas como Na₂CO₃ e AcONa os rendimentos foram baixos, necessitando uma base mais forte como NaOH, para obter um melhor resultado (Reações 6-8). As reações em metanol demonstraram um menor

rendimento quando comparado com os resultados obtidos do etanol, provavelmente devido a sua menor temperatura de refluxo (Reações 9-10). O uso de solvente aprótico como a acetonitrila leva a um menor rendimento do produto, provavelmente devido a menor solubilidade do cloridrato de hidrazina e das bases (Reações 11-13). O uso de água foi ineficiente devido a insolubilidade do éster (Reações 14-15). Proporções de **4b**: NH₂NH₂·HCl: base, inferiores a 1:10:10, levam a uma diminuição do rendimento e um aumento na proporção de NH₂NH₂·HCl e base, mantem constante o rendimento (Reações 16-19). Um menor tempo reacional, leva a um menor rendimento do produto (Reação 20). Além disso, verificou-se que a reação necessita de energia para ocorrer, sendo necessário o aquecimento do meio reacional (Reações 21-22).

Sendo assim, a melhor condição reacional foi obtida quando uma proporção de 1:10:10 de **4b**: NH₂NH₂·HCl: base, EtOH como solvente sob refluxo por 20 h foi utilizada (Reação 7), fornecendo um rendimento de 86% do produto **5b**. Essa condição mostrou-se satisfatória, porque houve um aumento do rendimento do produto e uma menor quantidade de hidrazina foi utilizada, comparado com resultados obtidos por El-Feky e colaboradores²¹ e Wang e colaboradores,^{27a} que utilizaram uma proporção de éster e hidrazina hidratada de 1:30 e 1:20, obtendo um rendimento de 76% e 53%, respectivamente.

Ao expandir a série de compostos, substituídos na posição 2 da quinolina por grupos metila, 4-fluorfenila, e 2-tienil, bons rendimentos (76-85%) foram obtidos, mostrando a eficácia da presente metodologia (Esquema 11). As estruturas das quinolin-4-il-hidrazidas (**5a-d**) foram confirmadas por RMN (¹H e ¹³C {¹H}), ponto de fusão e comparado com dados da literatura.²⁷

Esquema 11. Síntese de quinolin-4-il-hidrazidas (**5a-d**)



4-5	a	b	c	d
R ¹	Me	Ph	4-FPh	2-tienil

i = NH₂NH₂·HCl, NaOH, EtOH, refluxo, 20h;

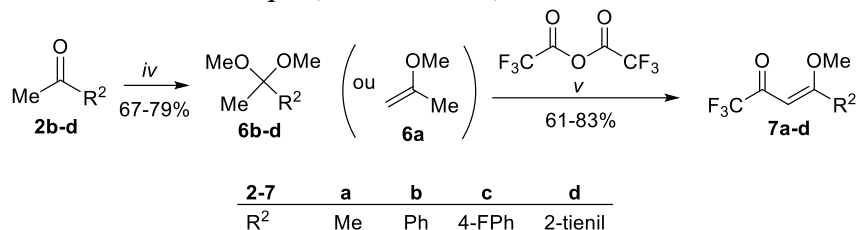
²⁷ (a) Wang, G. Q.; Qin, J. C.; Li, C. R.; Yang, Z.-Y. *Spectrochim Acta A.* **2015**, *150*, 21.

(b) Zemtsova, M. N., Zimichev, A. V., Trakhtenberg, P. L., Belen'Kaya, R. S., Boreko, E. I. S. *Pharm. Chem. J.* **2008**, *42*, 571.

(c) Xu, Z. H., Xi, P. X., Chen, F. J., Zeng, Z. Z. *J. Coord. Chem.* **2009**, *62*, 2193.

Os dieletrófilos, 4-alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-onas (**7a-d**), foram obtidos a partir da reação de trifluoracilação de acetais (**6b-d**) (derivados de acetofenonas e 2-acetiltiofeno – **2b-d**) e o enoléter metoxipropeno (**6a**), com anidrido trifluoracético e piridina em clorofórmio seco, conforme metodologia desenvolvida por Hojo e col.²⁸ e sistematizada pelo grupo NUQUIMHE²⁹ (Esquema 12).

Esquema 12. Síntese de 4-alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-onas (**7a-d**)



iv = HC(OCH₃)₃, MeOH, TsOH_(cat), t.a, 24h; *v* = Py, CHCl₃, 0-45 °C, 16h;

3.2. Síntese de (5-trifluormetil-1H-pirazol-1-il)(quinolin-4-il)metanonas (**8aa-dd**)

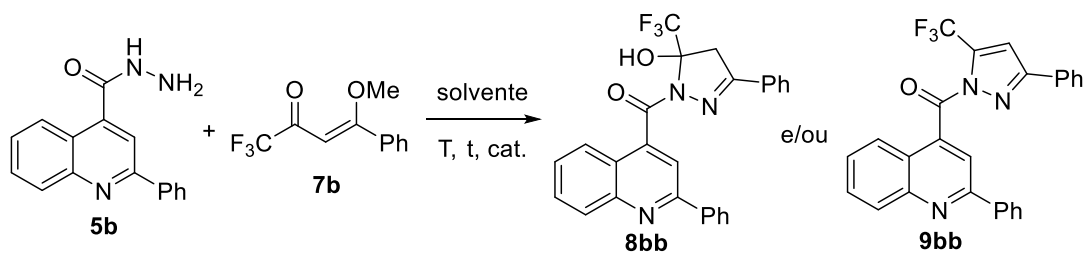
Inicialmente as condições reacionais para a síntese dos compostos (5-trifluormetil-1H-pirazol-1-il)(quinolin-4-il)metanonas, foram baseadas em metodologias já descritas na literatura.³⁰ Assim, neste estudo, foi utilizado uma proporção de 1:1 do dinucleófilo **5b** (1 mmol) e do 1,3 dieletrófilo **7b** (1 mmol), a evolução da reação foi monitorada por CCD, sendo os resultados apresentados na Tabela 2.

De acordo com os dados obtidos na Tabela 2, a reação apresentou bons rendimentos usando metanol, etanol e acetonitrila como solventes, sob refluxo, por 16 h, obtendo-se os produtos na forma de 5-hidróxi-5-trifluormetil-2-pirazolinas (**8bb**), que foi confirmado como único produto, através de CG/EM e RMN de ¹H e ¹³C (Reações 1-3). No entanto, usando-se água como solvente, a reação não ocorreu, devido à insolubilidade do precursor **5b** (Reações 4-5).

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

²⁹ (a) Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova*, **1994**, *17*, 24. (b) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (c) Bonacorso, H. G.; Calheiro, T. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Monatsh. Chem.* **2015**, *146*, 1851. (d) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis*, **1991**, *6*, 483.

³⁰ (a) Bonacorso, H. G.; Cavinatto, S.; Moraes, M. C.; Pittaluga, E. P.; Peroza, L. R.; Venturini, T.; Alves, S. H.; Stefanello, S. T.; Soares, F. A. A.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Frizzo, C. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 2346. (b) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Da Silva, L. B.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 631. (c) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Da Silva, L. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 868. (d) Bonacorso, H. G.; Paim, G. R.; Guerra, C. Z.; Sehnem, R. C.; Cechinel, C. A.; Porte, L. M. F.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 509.

Tabela 2. Condições reacionais testadas para a síntese de **8bb**.

Reação ^a	Solvente ^b	Temp. (°C)	Tempo (h)	Catalisador	Rendimento (%) ^c
1	MeOH	refluxo	16	-	75 (8bb)
2	MeCN	refluxo	16	-	88 (8bb)
3	EtOH	refluxo	16	-	92 (8bb)
4	H ₂ O	80	16	-	d
5	H ₂ O	refluxo	16	-	d
6	EtOH	refluxo	16	AcOH	72 (8bb)
7	EtOH	refluxo	16	(Et) ₃ N	73 (8bb)
8	MeCN	refluxo	16	AcOH	80 (8bb)
9	MeCN	refluxo	16	(Et) ₃ N	61 (8bb)
10	EtOH	50	16	-	71 (8bb)
11	EtOH	t.a.	16	-	68 (8bb)
12	EtOH	refluxo	4	-	56 (8bb)
13	EtOH	refluxo	8	-	72 (8bb)

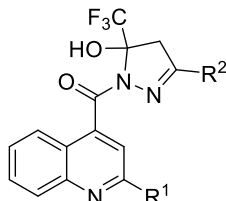
a = **5b** (1mmol) e **7b** (1mmol); b = 5 mL; c = rendimento do produto isolado; d = recuperação do precursor **5b**.

Na presença de catalisadores ácidos e básico em solventes próticos e não-próticos (Reações 6-9), somente o produto **8bb** foi observado e não o produto de desidratado **9bb**. Optou-se por utilizar EtOH como solvente, pois o mesmo é considerado um solvente verde. Nas reações 10-13, foi observado que a reação é dependente do tempo e da temperatura, no qual, em temperaturas baixas e em pequenos períodos reacionais, ocorreu uma diminuição do rendimento do produto **8bb**. Assim, foi encontrado como melhor condição reacional, o uso de uma proporção de 1:1 entre os precursores **5b** e **7b**, em EtOH, sob refluxo por 16 h (Reação 3). Não foram testados tempos reacionais maiores que 16 h, porque ao final deste período, a CCD demonstrou o consumo completo dos precursores.

Definida a melhor condição reacional, avaliou-se a metodologia frente a diferentes hidrazidas **5a-d** e enonas **7a-d**. Os produtos **8aa-dd** foram obtidos em rendimentos expressivos, na faixa de 60-95%, sendo suas respectivas estruturas confirmadas por RMN de

^1H e ^{13}C , HMBC (para o composto **8aa**) e por comparação com outras moléculas previamente descritas na literatura.³⁰ As suas propriedades físicas estão demonstradas na Tabela 3.

Tabela 3. Propriedades Físicas dos compostos **8aa–dd**.



Nº	R ¹	R ²	Rend. (%) ^a	Fórmula Molecular (g/mol)	P.F. (°C)	Análise Elementar (cal./exp)		
						C	H	N
8aa	Me	Me	80	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ (337,10)	176-178	56,97 56,62	4,18 4,05	12,46 12,25
8ab	Me	Ph	95	C ₂₁ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂ (399,12)	251-253	63,16 63,13	4,04 3,99	10,52 10,48
8ac	Me	4-FC ₆ H ₄	88	C ₂₁ H ₁₅ F ₄ N ₃ O ₂ (417,11)	236-238	60,43 60,39	3,62 3,53	10,07 10,09
8ad	Me	2-tienil	92	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ S (405,08)	229-232	56,29 56,35	3,48 3,45	10,37 10,33
8ba	Ph	Me	77	C ₂₁ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂ (399,12)	114-116	63,16 62,96	4,04 4,11	10,52 10,42
8bb	Ph	Ph	92	C ₂₆ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₂ (461,14)	199-201	67,68 67,63	3,93 3,91	9,11 9,12
8bc	Ph	4-FC ₆ H ₄	72	C ₂₆ H ₁₇ F ₄ N ₃ O ₂ (479,12)	202-203	65,14 64,34	3,57 3,76	8,76 8,70
8bd	Ph	2-tienil	70	C ₂₄ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂ S (467,09)	189-191	61,67 61,81	3,45 3,45	8,99 8,88
8ca	4-FC ₆ H ₄	Me	65	C ₂₁ H ₁₅ F ₄ N ₃ O ₂ (417,11)	163-165	60,42 60,89	3,62 3,94	10,07 9,70
8cb	4-FC ₆ H ₄	Ph	67	C ₂₆ H ₁₇ F ₄ N ₃ O ₂ (479,12)	156-158	65,14 65,02	3,57 3,66	8,76 8,72
8cc	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	71	C ₂₆ H ₁₆ F ₅ N ₃ O ₂ (497,12)	136-138	62,78 62,84	3,24 3,61	8,45 8,22
8cd	4-FC ₆ H ₄	2-tienil	60	C ₂₄ H ₁₅ F ₄ N ₃ O ₂ S (485,08)	165-167	59,38 59,35	3,11 3,53	8,66 8,35
8da	2-tienil	Me	71	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ S (405,08)	100-102	56,29 56,33	3,78 3,65	10,37 10,09
8db	2-tienil	Ph	82	C ₂₄ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂ S (467,09)	168-169	61,67 61,39	3,45 3,44	8,99 8,96
8dc	2-tienil	4-FC ₆ H ₄	76	C ₂₄ H ₁₅ F ₄ N ₃ O ₂ S (485,08)	178-181	59,38 59,39	3,11 3,14	8,66 8,71
8dd	2-tienil	2-tienil	70	C ₂₂ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ S ₂ (473,09)	171-173	55,81 55,84	2,98 2,97	8,87 8,87

a = rendimento do produto isolado.

3.2.1. Identificação espectroscópica de RMN dos compostos **8aa–dd**

Os espectros de RMN foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna. A título de exemplo, optou-se por abordar os dados espectrais de RMN de ¹H e ¹³C {¹H} e HMBC do composto **8aa**. A numeração utilizada segue uma ordem arbitrária, e a descrição dos sinais foi partindo do campo baixo (menor blindagem) para o campo alto (maior blindagem) em relação ao TMS.

O espectro de RMN ¹H do composto (5-hidróxi-3-metil-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)(2-metilquinolin-4-il)metanona - **8aa** (Figura 12) apresentou: um simpleto em 8,28 ppm referente ao hidrogênio da hidroxila (OH) do anel pirazolínico; um duplete com uma constante de acoplamento $J = 8,34$ Hz, em 7,98 ppm referente ao H-8 do anel quinolínico; um multiplete entre 7,76–7,70 ppm, referente aos H-5 e H-7 da quinolina; um tripleto com $J = 8,18$ Hz, em 7,56 ppm referente ao H-6 do anel quinolínico; um simpleto em 7,32 ppm relativo ao H-3 da quinolina; dois dupletos referentes aos hidrogênios diastereotópicos (H-14) da pirazolina, em 3,55 e 3,20 ppm com uma constante de acoplamento de 19,6 Hz; um simpleto em 2,69 ppm referente aos hidrogênios metilênicos (H-2a) da posição 2 do anel quinolínico; um simpleto relativo à metila (H-13a) do anel pirazolínico em 1,80 ppm.

O espectro de RMN ¹³C de **8aa** (Figura 13) demonstrou: em 165,02 ppm o carbono da carbonila (C-9); em 158,34 ppm o C-2 do anel quinolínico; em 155,47 ppm referente ao C-13 do anel pirazolínico; seis sinais em 147,18, 142,98, 129,55, 128,60, 126,24 e 124,28 ppm referente aos carbonos C-8a, C-4, C-7, C-8, C6 e C-5 do anel quinolínico, respectivamente; um quarteto em 123,24 ppm relativo ao grupo CF₃ (C-16) da pirazolina, com uma constante de acoplamento $^1J_{CF} = 287$ Hz (indicado pelas setas na Figura 13); em 121,79 e 118,48 ppm os sinais referentes ao C-4a e C-3 da quinolina; um quarteto em 90,84 ppm com $^2J_{CF} = 33,8$ Hz, referente ao C-15 do anel pirazolínico; em 47,90 ppm o sinal do C-14 da pirazolina; em 24,64 ppm o sinal da metila (C-2a) da quinolina e em 14,93 ppm o sinal da metila (C-13a) do anel pirazolínico.

Figura 12. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto **8aa**, em $\text{DMSO-}d_6$.

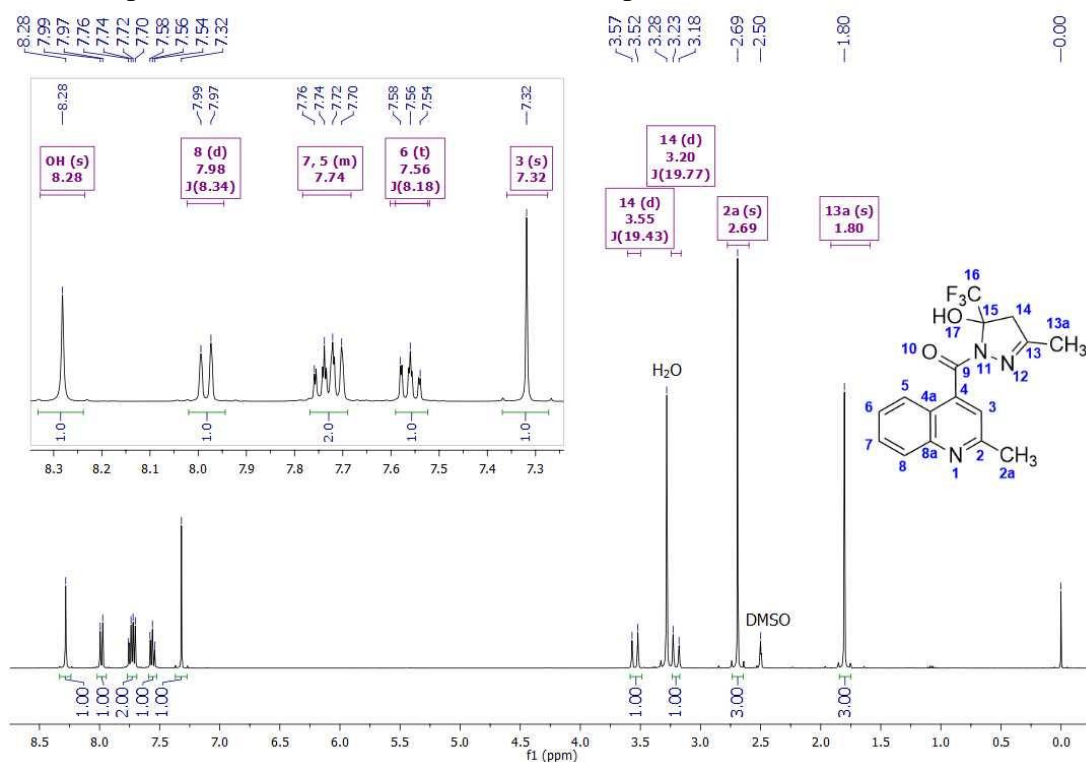
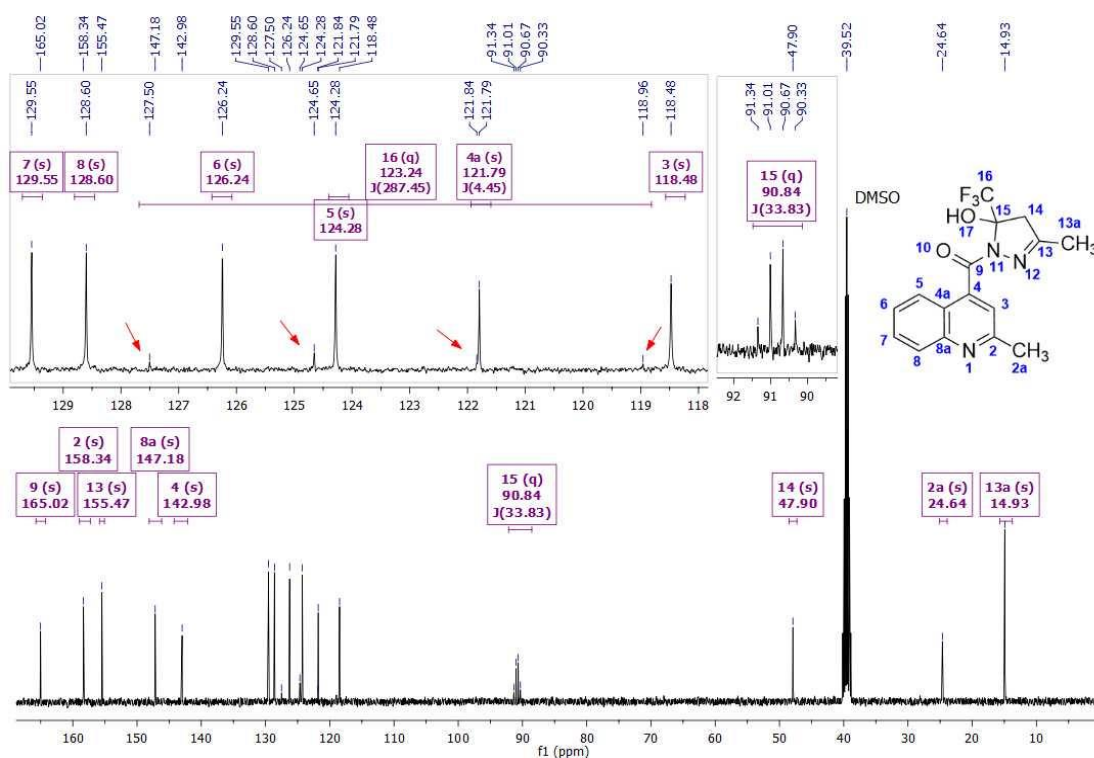


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C (^1H) a 100 MHz do composto **8aa**, em $\text{DMSO-}d_6$.



A fim de confirmar a atribuição dos sinais dos espectros de ^1H e ^{13}C do composto **8aa**, recorreu-se a experimentos de ressonância magnética nuclear bidimensional HMBC (*Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy*).

O espectro de HMBC do composto **8aa**, exibe: os acoplamentos entre os H-13a e os C-13 e C-14 do anel pirazolínico; os acoplamentos entre os H-2a e os C-2 e C-3 do anel quinolínico; os acoplamentos entre os H-14 e os C-13, C-15 e C-16 (CF₃) da pirazolina; os acoplamentos do H-3 com os C-9, C-2 e C-4a; os acoplamentos entre o hidrogênio da hidroxila e os C-14, C-15 e C-16 (CF₃) do anel pirazolínico (Figura 14).

Figura 14. Espectro de 2D HMBC a 400 MHz de **8aa**, em DMSO-*d*₆.

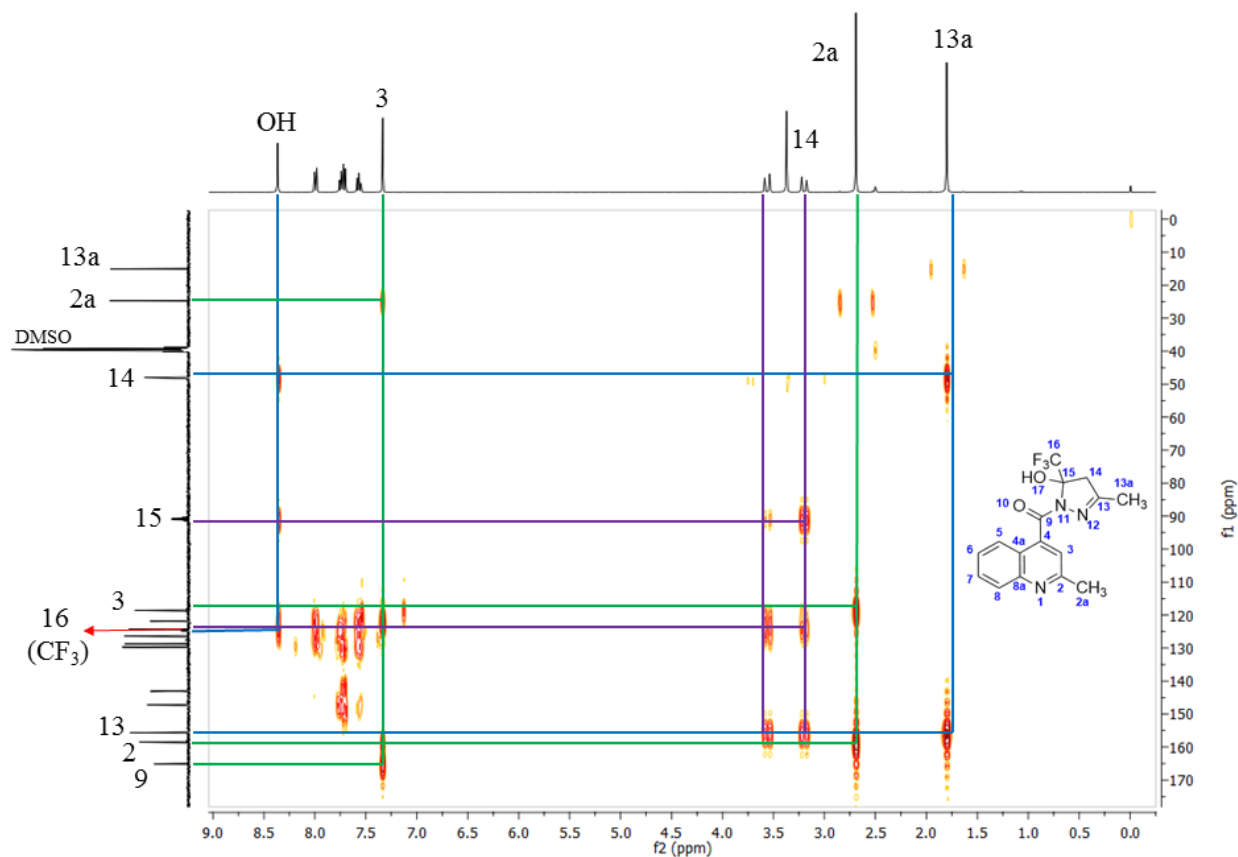
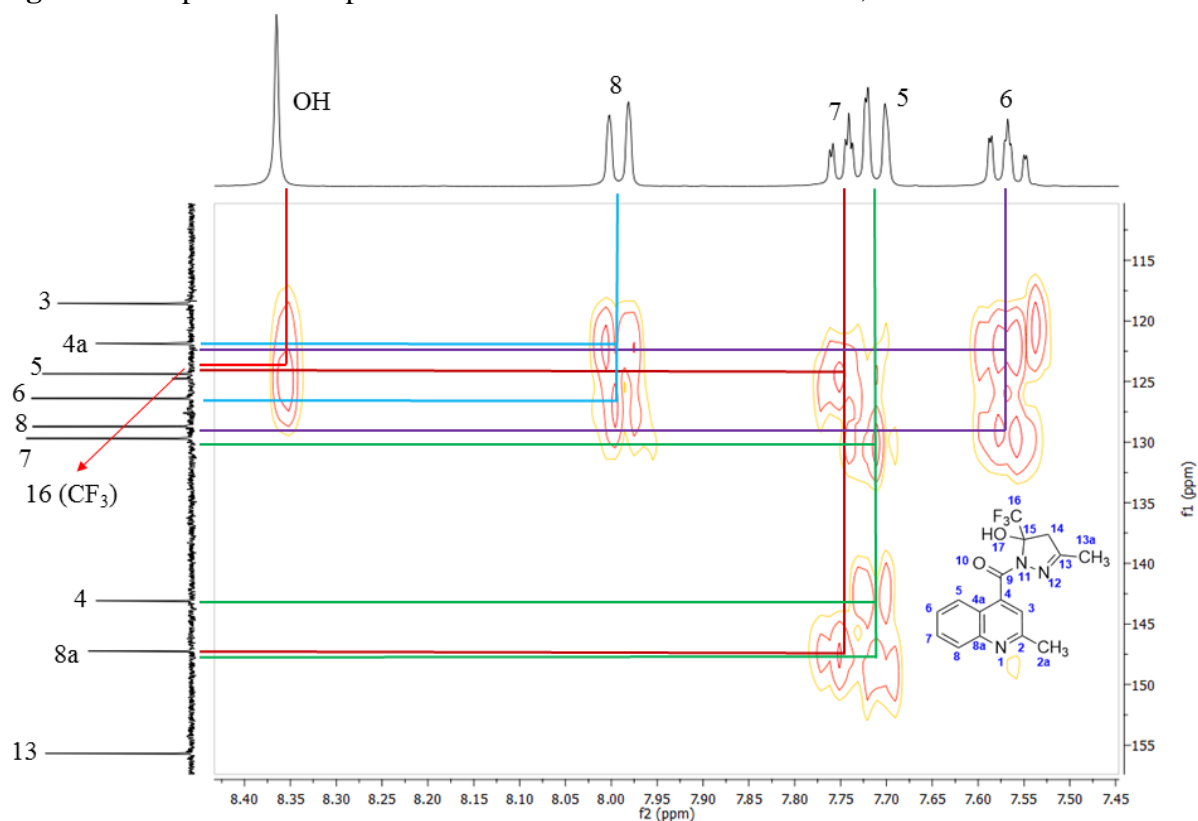


Figura 15. Expansão do espectro de 2D HMBC a 400 MHz de **8aa**, em DMSO-*d*₆.



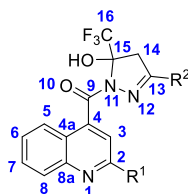
A partir da expansão do espectro de HMBC de **8aa** (Figura 15) é observado o acoplamento entre o H-6 e os C-4a e C-8; o acoplamento entre o H-5 e os C-4, C-7 e C-8a; o acoplamento entre o H-7 e os C-5 e C-8a e o acoplamento entre o H-8 e os C-4a e C-6 do anel quinolínico.

O deslocamento da hidroxila em campo mais baixo é justificado devido a uma possível interação por ligação de hidrogênio com a carbonila, deixando o hidrogênio mais desblindado. Essa hipótese está de acordo com os dados de raio-X (Figuras 20–22). Inicialmente era de se esperar que o H-5 estaria mais desblindado do que o H-8, devido sua proximidade com a carbonila, no entanto, como observado nos dados de raio-X (Figuras 20–22), a carbonila não está no mesmo plano que H-5, logo esse não é desblindado pelo efeito de campo elétrico.

Com o intuito de verificar os efeitos dos substituintes no deslocamento químico das posições 2 da quinolina e 3 da pirazolina, uma comparação entre os valores de deslocamento químico são apresentados nas Tabelas 4, 5, 6 e 7. Na Tabela 4 são apresentados os dados de RMN ¹H dos compostos **8aa–dd**; Na Tabela 5 os dados de RMN ¹³C do anel quinolínico dos compostos **8aa–dd**; Na Tabela 6 os dados de RMN ¹³C do anel pirazolínico; e na Tabela 7,

para uma melhor compreensão, são mostrados a média dos deslocamentos químicos dos principais carbonos dos anéis quinolinicos e pirazolínicos.

Tabela 4. Dados de RMN ^1H dos compostos **8aa–dd** (ppm), em $\text{DMSO-}d_6$.



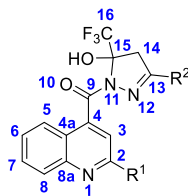
N ^o	R ¹	R ²	H-3 ^s	H-5	H-6	H-7	H-8	OH ^s	H-14 ^d
8aa	Me	Me	7,32	7,76–7,70 ^m	7,56 ^{ddd}	7,76–7,70 ^m	7,98 ^d	8,28	3,55/3,20
8ab	Me	Ph	7,45	7,78–7,73 ^m	7,56 ^t	7,78–7,73 ^m	8,02 ^d	8,63	4,06/3,71
8ac	Me	4-FC ₆ H ₄	7,44	7,77–7,73 ^m	7,56 ^t	7,77–7,73 ^m	8,03–8,0 ^m	8,66	4,07/3,71
8ad	Me	2-tienil	7,41	7,78–7,72 ^m	7,58–7,53 ^m	7,78–7,72 ^m	8,01 ^d	8,56	4,04/3,70
8ba	Ph	Me	8,02	7,79 ^d	7,65 ^t	7,83 ^t	8,15 ^d	8,39	3,59/3,22
8bb	Ph	Ph	8,16	7,87–7,81 ^m	7,64 ^{dd}	7,87–7,81 ^m	8,19 ^d	8,67	4,09/3,74
8bc	Ph	4-FC ₆ H ₄	8,15	7,87–7,81 ^m	7,65 ^{dd}	7,87–7,81 ^m	8,19 ^d	8,64	4,09/3,74
8bd	Ph	2-tienil	8,12	7,88 ^d	7,64 ^{dd}	7,83 ^t	8,19 ^d	8,59	4,08/3,75
8ca	4-FC ₆ H ₄	Me	8,03	7,84–7,78 ^m	7,64 ^{ddd}	7,84–7,78 ^m	8,13 ^d	8,37	3,58/3,22
8cb	4-FC ₆ H ₄	Ph	8,15	7,85–7,81 ^m	7,63 ^{ddd}	7,85–7,81 ^m	8,18–8,15 ^m	8,64	4,07/3,72
8cc	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	8,16	7,86–7,81 ^m	7,64 ^{dd}	7,86–7,81 ^m	8,18–8,16 ^m	8,65	4,08/3,74
8cd	4-FC ₆ H ₄	2-tienil	8,15	7,86–7,80 ^m	7,64 ^t	7,86–7,80 ^m	8,17–8,15 ^m	8,74	4,09/3,74
8da	2-tienil	Me	8,02	7,72 ^{dd}	7,60 ^{ddd}	7,79 ^{ddd}	8,04–8,02 ^m	8,42	3,59/3,22
8db	2-tienil	Ph	8,08	7,82–7,77 ^m	7,59 ^{ddd}	7,82–7,77 ^m	8,08–8,05 ^m	8,50	4,05/3,73
8dc	2-tienil	4-FC ₆ H ₄	8,12	7,81–7,74 ^m	7,59 ^{ddd}	7,81–7,74 ^m	8,09–8,05 ^m	8,66	4,08/3,73
8dd	2-tienil	2-tienil	8,11	7,81–7,76 ^m	7,61–7,56 ^m	7,81–7,76 ^m	8,06 ^d	8,71	4,08/3,73

d = dupleteo; dd = dupleteo de dupleteo; ddd = dupleteo de dupleteo de dupleteo; m = multipleteo; s = simpleto; t = tripleto

Como observado na Tabela 4, o H-3 da quinolina é mais blindado, em aproximadamente 0,7 ppm, quando possui o substituinte metila na posição 2 da mesma. O mesmo se observa para os demais hidrogênios da quinolina, mas com uma menor diferença de deslocamento químico (0,1 ppm aproximadamente).

Também é observado que quando a metila é o substituinte da pirazolina (R^2), os H-14 tem seus deslocamentos químicos blindados em 0,5 ppm; e o hidrogênio da hidroxila em 0,3 ppm, quando comparados com os demais compostos, que possuem fenila, 4-fluorfenila e 2-tienil, como substituintes na mesma posição.

Tabela 5. Dados de RMN ^{13}C dos compostos **8aa–dd** (ppm), em $\text{DMSO-}d_6$.

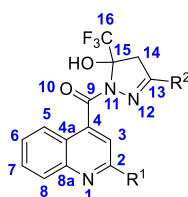


Nº	C=O	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a
8aa	165,02	158,34	118,48	142,98	121,79	124,28	126,24	129,55	128,60	147,18
8ab	165,48	158,49	119,04	142,64	121,92	124,45	126,40	129,70	128,75	147,21
8ac	165,49	158,49	119,05	142,69	121,92	124,44	126,45	129,74	128,79	147,23
8ad	165,03	158,15	119,06	142,26	121,86	124,35	126,18	129,45	128,59	147,16
8ba	164,92	155,74	115,29	144,13	122,58	124,36	127,20	129,81	129,57	147,49
8bb	165,36	155,58	115,71	143,83	122,70	124,49	127,27	129,89	129,67	147,50
8bc	165,17	155,45	115,54	143,54	122,55	124,27	126,96	129,57	129,46	147,41
8bd	165,90	155,48	116,03	143,27	122,71	124,48	127,14	129,75	129,57	147,52
8ca	164,94	154,66	115,15	144,29	122,53	124,40	127,26	130,31	129,56	147,46
8cb	165,30	154,58	115,52	143,95	122,59	124,46	127,28	130,33	129,59	147,42
8cc	165,29	154,56	115,48	143,90	122,58	124,44	127,24	130,27	129,58	147,42
8cd	164,99	154,56	115,93	143,57	122,70	124,59	127,34	130,35	129,63	147,52
8da	164,80	151,62	114,23	144,20	122,58	124,46	127,01	130,10	128,92	147,25
8db	165,26	151,67	114,68	144,28	122,69	124,58	127,09	130,21	129,02	147,23
8dc	165,13	151,54	114,59	144,18	122,61	124,46	126,94	129,98	128,60	147,21
8dd	164,64	151,30	114,81	144,04	122,56	124,42	126,74	129,76	128,76	147,16

Tabela 6. Dados de RMN ^{13}C de **8aa–dd** (δ (ppm) e J (Hz)), em $\text{DMSO-}d_6$.

Nº	R ¹	R ²	C-13	C-14	C-15 ($^2J_{\text{CF}}$)	CF ₃ ($^1J_{\text{CF}}$)
8aa	Me	Me	155,47	47,90	90,84 (33,83)	123,24 (287,45)
8ab	Me	Ph	153,21	44,51	91,73 (34,27)	123,25 (285,59)
8ac	Me	4-FC ₆ H ₄	152,41	44,60	91,85 (34,09)	123,24 (285,51)
8ad	Me	2-tienil	148,75	44,94	91,68 (33,96)	123,06 (285,90)
8ba	Ph	Me	155,64	47,98	90,90 (34,14)	123,27 (285,51)
8bb	Ph	Ph	153,30	44,54	91,80 (34,40)	123,25 (285,71)
8bc	Ph	4-FC ₆ H ₄	152,14	44,46	91,81 (34,25)	123,05 (285,66)
8bd	Ph	2-tienil	148,95	45,01	91,80 (34,23)	123,12 (285,34)
8ca	4-FC ₆ H ₄	Me	155,80	48,00	90,95 (34,23)	123,31 (285,92)
8cb	4-FC ₆ H ₄	Ph	153,31	44,52	91,80 (34,07)	123,24 (285,72)
8cc	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	152,42	44,58	91,90 (34,06)	123,21 (285,62)
8cd	4-FC ₆ H ₄	2-tienil	149,17	45,09	91,89 (34,00)	123,24 (285,73)
8da	2-tienil	Me	155,97	48,00	90,93 (34,00)	123,32 (285,64)
8db	2-tienil	Ph	153,52	44,56	91,83 (34,18)	123,32 (285,17)
8dc	2-tienil	4-FC ₆ H ₄	152,49	44,56	91,88 (34,38)	123,19 (285,33)
8dd	2-tienil	2-tienil	148,90	44,92	91,72 (34,24)	123,02 (287,83)

Tabela 7. Média dos deslocamentos químicos dos carbonos da quinolina e pirazolina (ppm).

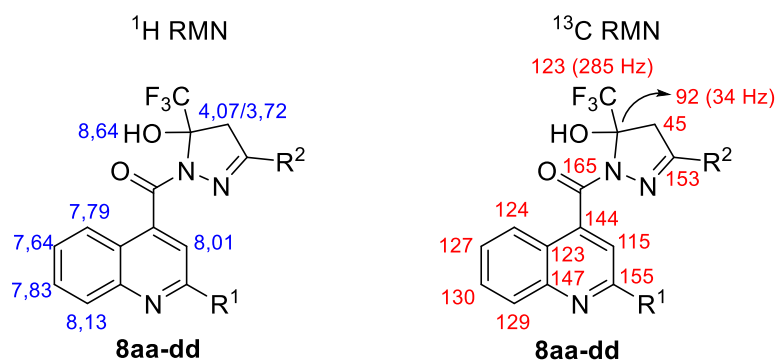


R ¹	C-2	C-3	C-4	R ²	C-13	C-14	C-15
Me	158,37	118,91	142,64	Me	155,72	47,97	90,90
Ph	155,56	115,64	143,69	Ph	153,34	44,53	91,79
4-FC ₆ H ₄	154,59	115,64	143,93	4-FC ₆ H ₄	152,36	44,55	91,86
2-tienil	151,53	114,58	144,18	2-tienil	148,94	44,99	91,77

A Tabela 7 resume os dados obtidos nas Tabelas 5 e 6, na qual é observado os efeitos dos substituintes sobre os carbonos nas posições 2 da quinolina (C-2) e 3 da pirazolina (C-13), na qual observa-se que para C-2 e C-13, a diferença de deslocamento químico pode chegar até 7 ppm. Já para os carbonos C-3 e C-14, essa diferença é menor, em torno de 3 ppm, e ainda mais reduzida para os carbonos C-4 e C-15, que apresentam variação de 1 ppm aproximadamente. Percebe-se que os substituintes aromáticos blindam os carbonos C-2 e C-13 com maior eficiência, quando comparados com o grupo metila, provavelmente devido seu efeito mesomérico +M.

A média aritmética dos deslocamentos químicos de ¹H e ¹³C de **8aa–dd** pode ser visualizada na Figura 16.

Figura 16. Média dos deslocamentos químicos (ppm) de ¹H e ¹³C dos compostos **8aa–dd**.

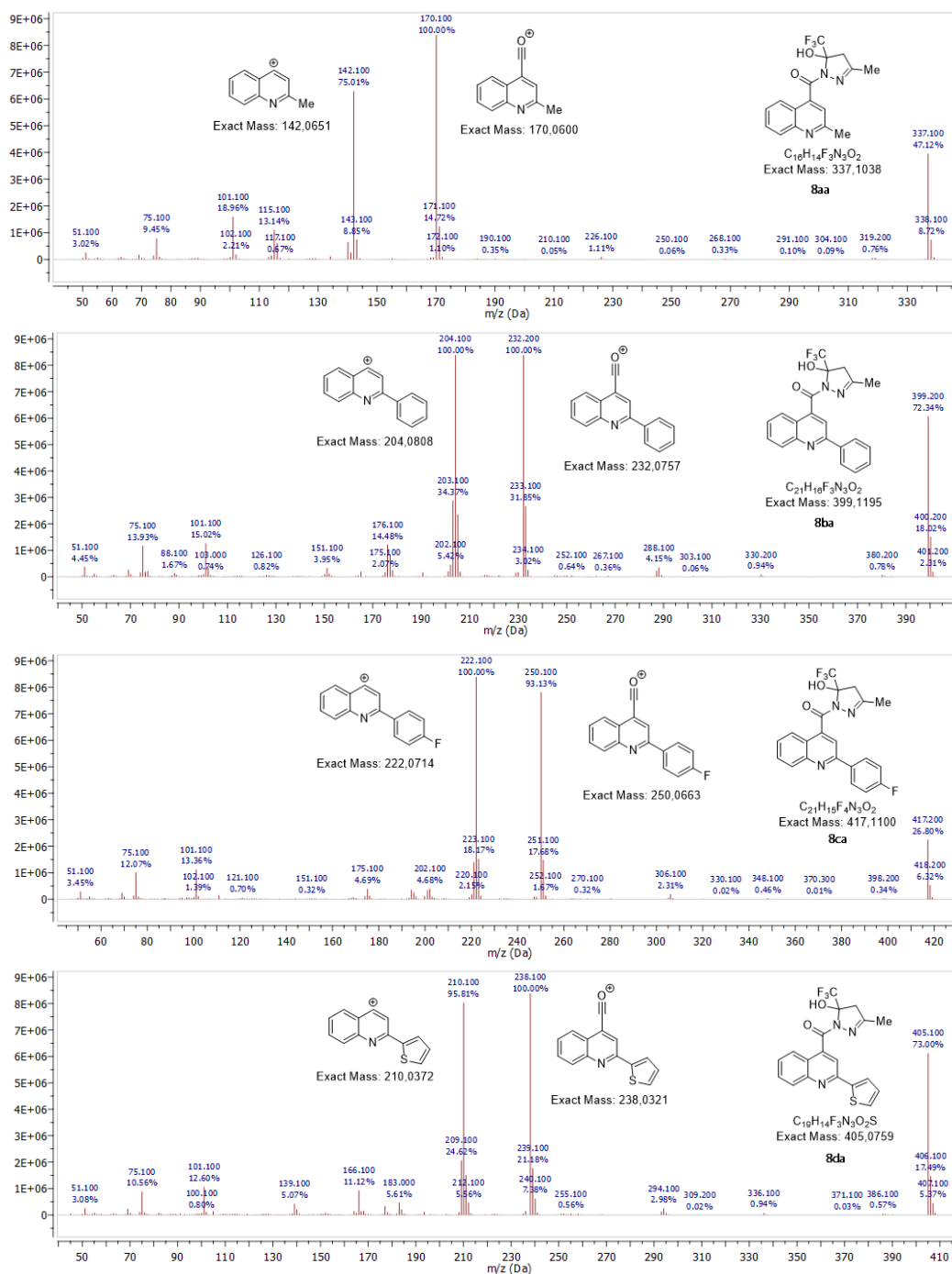


Já os espectros de RMN de ¹⁹F das moléculas **8ba–bb** e **8da** mostraram um simpleto típico em -76 ppm, referente ao grupo CF₃. Esse sinal, próximo a -75 ppm, é característico de compostos 5-hidróxi-5-trifluormetil-2-pirazolinás¹⁹ (Anexo 6.4, Figura 88, pg. 115).

3.2.2. Espectrometria de Massas dos compostos 8aa–dd

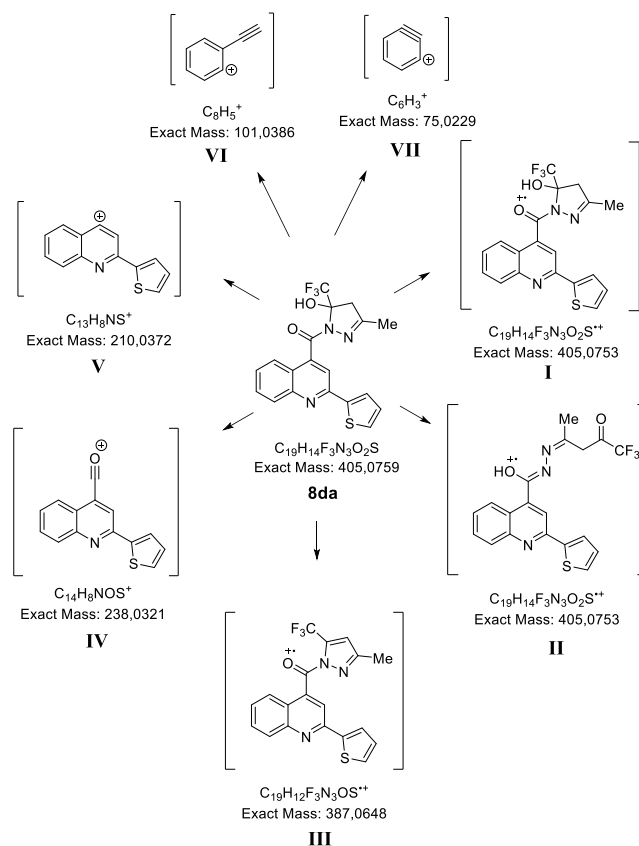
Através da espectrometria de massas com fragmentação por elétrons (IE), utilizando uma energia de 70 eV, foi observado que os compostos apresentaram quebras características referentes a formação do íon oxônio e quinolin-4-ilônio (Figura 17). Sendo assim, o grupo pirazolínico e os substituintes (R^1 e R^2) não interferem no padrão de fragmentações, sendo esse determinado pelo anel quinolínico.

Figura 17. Espectros de CG/EM-EI de 8aa, 8ba, 8ca e 8da.



Como exemplo foi utilizado o composto (5-hidróxi-3-metil-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)(2-(2-tienil)quinolin-4-il)metanona – **8da**, no qual seus principais fragmentos são mostrados na Figura 18, sendo o íon molecular **I** (m/z 405), o rearranjo de McLafferty **II** (m/z 405), o produto de desidratação **III** (m/z 387), o íon oxônio **IV** (m/z 238), o íon quinolin-4-ilônio **V** (m/z 210), o íon fenilacetilênico **VI** (m/z 101) e íon benzônio **VII** (m/z 75). As fragmentações sugeridas foram determinadas de acordo com a literatura.^{31, 32, 33}

Figura 18. Principais fragmentos de **8da**.



Os mecanismos propostos para os principais fragmentos de **8da** estão representados na Figura 19, no qual o composto **8da** apresentou um rearranjo de McLafferty, devido a presença do hidrogênio hidroxílico em posição δ à carbonila (**II**); apesar da desidratação de álcoois ser comum, devido a liberação de água (uma molécula mais simples e estável), a decomposição de **8da** para o produto desidratado **III**, não foi favorecida, pois sua intensidade no espectro é

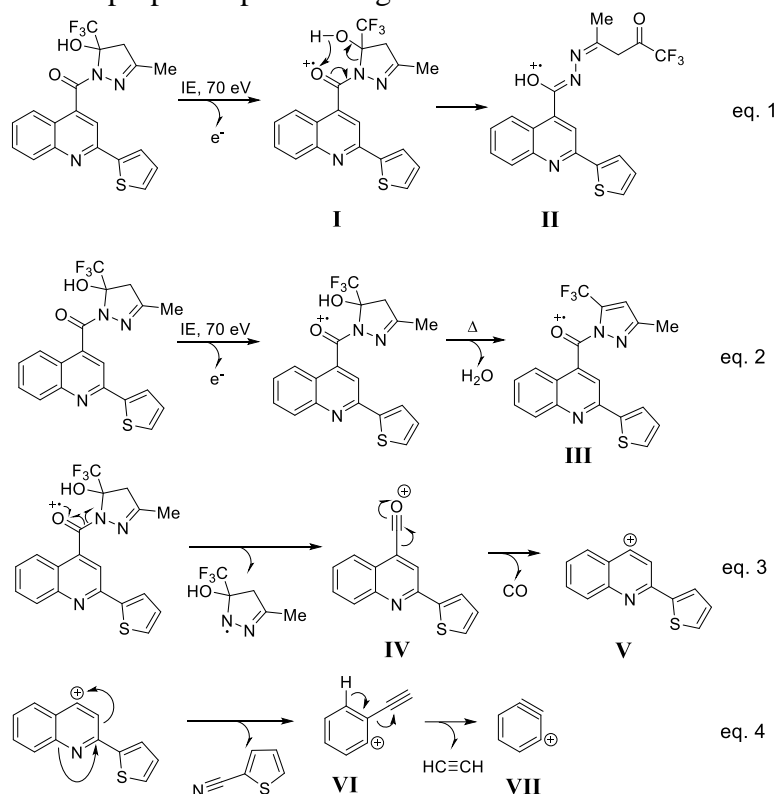
³¹ Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 7th Ed. New York: John Wiley & Sons Inc, 2005.

³² Lesko, J.; Lásikova, A. *Chem. Papers* **2000**, 54, 75.

³³ Clugston, D. M. *Mass Spectrometry of Organic Compounds: Part I. Oxygenated Quinolines and Furoquinoline Alkaloids; Part II. Lobinaline and its Hofmann Degradation Products*. 1966. Thesis (Doctor of Philosophy)-McMaster University, Hamilton, Ontario, CAN.

muito baixa; já as quebras referentes aos fragmentos **IV** e **V** apresentam ser favorecidas, devido as suas intensidades no espectro, no qual foi percebido que com a perda do anel pirazolínico, obtém-se o íon oxônio (**IV**) que sofre uma decomposição, liberando monóxido de carbono (CO), formando-se o íon quinolin-4-ilônio (**V**). O fragmento **V** por sua vez, decompõem-se no íon fenilacetilênico (**VI**), com liberação de 2-cianotiofeno, podendo decompor-se no íon benzônio (**VII**), com a perda de acetileno. Estes dois últimos são relativamente instáveis, devido suas respectivas intensidades de sinal no espectro. Os espectros dos demais compostos encontram-se no Anexo 6.5 (pg. 115) desta dissertação.

Figura 19. Mecanismos propostos para os fragmentos de **8da**.



3.2.3. Determinação estrutural por difração de Raios-X

Complementando a caracterização dos compostos, realizou-se a determinação estrutural por difração de Raios-X em monocristal da molécula **8ba–bb** e **8dd**. O ORTEP relativo aos compostos **8ba–bb** e **8dd** são mostrados na Figura 20, 21 e 22, respectivamente.

De acordo com as estruturas, foi observado que o anel benzênico na posição 2 da quinolina (**8ba–bb**) apresenta um ângulo diedro de 34,1° e 33,4° respectivamente. Por outro lado, em **8dd**, o anel quinolínico e o substituinte 2-tienil mostram estar praticamente no mesmo plano, com um ângulo diedro de 5,9°. Além disso, considerando o anel quinolínico no

plano, o grupo pirazolínico está orientado para trás, em **8ba**, apresentando um ângulo diedro de 53.5°, enquanto que em **8bb** e **8dd** os grupos pirazolínicos estão para frente do plano, possuindo ângulos diedros de 126,26° e 122,5°, respectivamente. Os ângulos diedros entre a pirazolina e os anéis fenil e 2-tienil em **8bb** e **8dd**, são relativamente pequenos, estando praticamente no mesmo plano, com 20,3° e 12,5° respectivamente.

Uma possível ligação de hidrogênio pode ocorrer entre as hidroxilas (O2) e o oxigênio da carbonila (O1) devido às suas proximidades (**8ba** = 2,8 Å; **8bb** = 2,88 Å; **8da** = 3,11 Å), o que também foi observado na espectrometria de RMN.

Figura 20. ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura de **8ba** (CCDC 1487055).

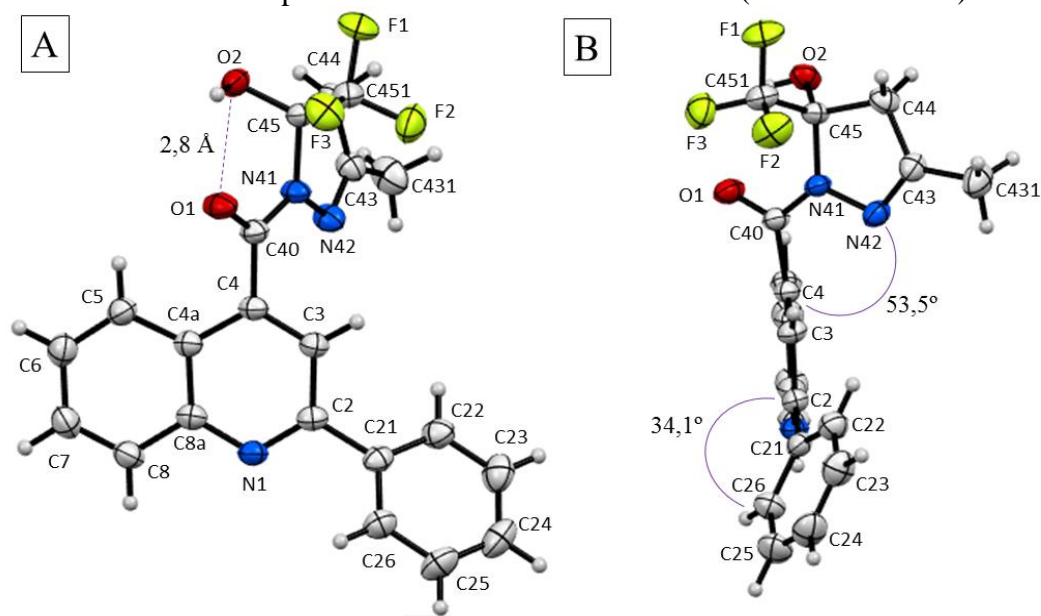


Figura 21. ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura de **8bb** (CCDC 1487057).

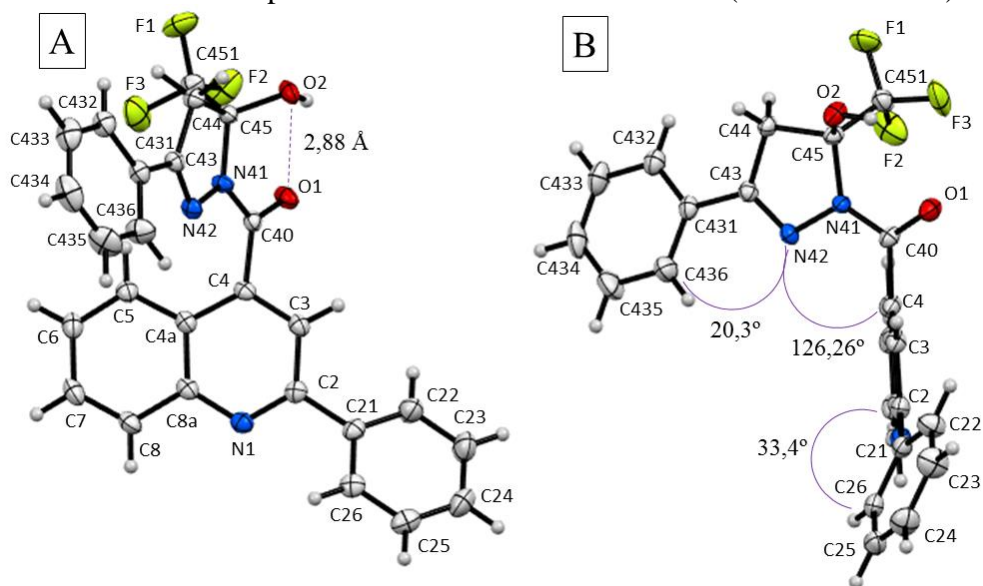
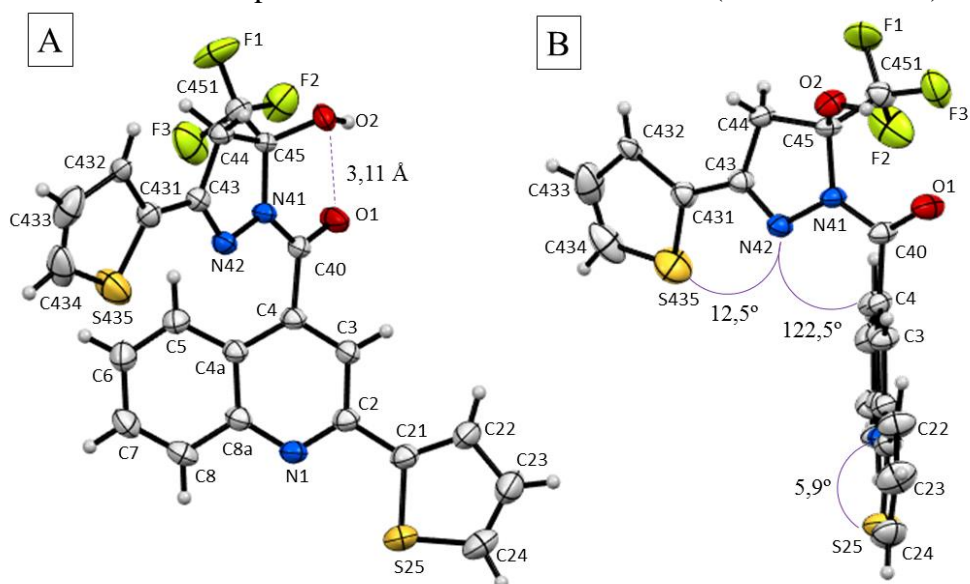


Figura 22. ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura de **8da** (CCDC 1487056).



Assim foi observado que os substituintes (R^1 e R^2) possuem grande influência na conformação adotada pela molécula no cristal, provavelmente devido a seus efeitos estéricos e eletrônicos, como observado na orientação da pirazolina quando esta possui grupos pequenos como a metila (orientada para traz do plano da quinolina) e grupos volumosos como a fenila e 2-tienil (orientada para frente do plano da quinolina).

Além disso, as conformações adotadas pelos compostos no cristal, podem indicar como os mesmos estariam em solução, auxiliando assim na interpretação de alguns dados de deslocamento químico de RMN, como foi o caso do H-5 – que teoricamente seria mais desblindado que o H-8, o que não ocorreu – e os sinais das hidroxilas em campo mais baixo em torno de 8,6 ppm, onde o esperado seria de 0,5–6 ppm.

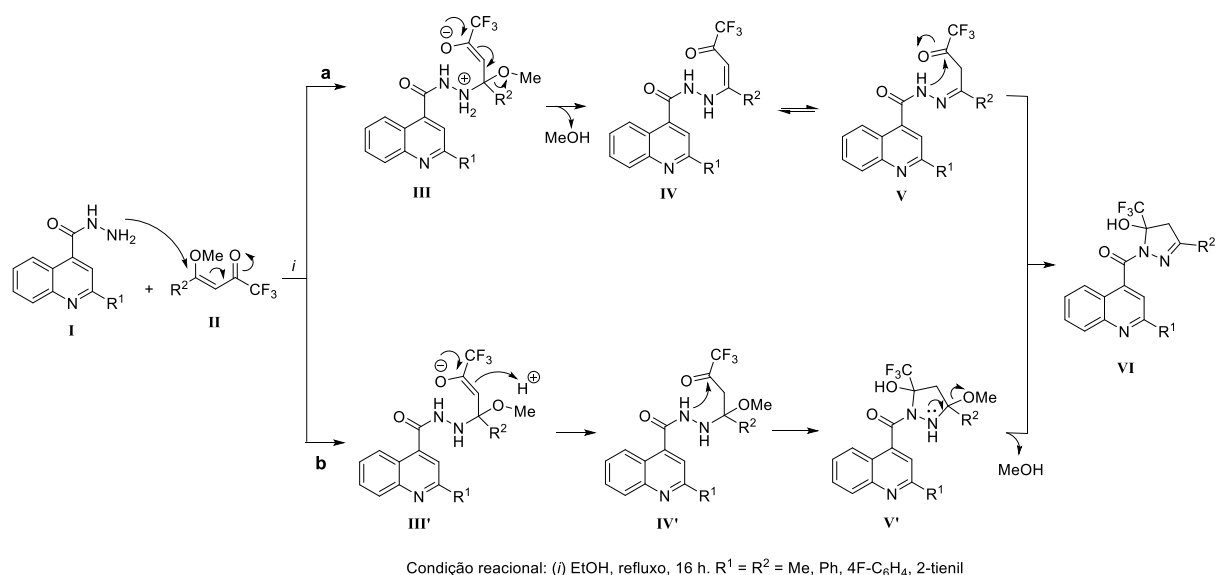
3.2.4. Mecanismo da síntese dos compostos 8aa–dd

Quatro mecanismos são propostos para a síntese dos compostos **8aa–dd**, como mostrado na Figura 23. No caminho “a”, inicialmente ocorre o ataque nucleofílico do NH₂ da hidrazida **I** (nitrogênio mais nucleofílico) ao C-4 da vinilcetona trifluormetil substituída **II** (carbono mais eletrofílico), com a posterior eliminação de metanol; o intermediário enamino **IV** apresenta-se em equilíbrio com o seu tautômero imínio **V**, onde o NH resultante realiza um ataque nucleofílico na carbonila da cetona, resultando no produto 5-hidróxi-5-trifluormetil-2-pirazolina **VI**.

Já na via “b”, em vez de ocorrer a eliminação do metanol, a dupla ligação abstrai um próton do meio reacional (**III'**), formando uma cetona saturada (**IV'**), que sofrerá o ataque nucleofílico do segundo NH da hidrazida e posteriormente, os pares de elétrons do nitrogênio realizam a eliminação da molécula de metanol (**V'**).

Para uma melhor compreensão e determinação do provável mecanismo, mais estudos tornam-se necessários, tais como o isolamento de algum possível intermediário.

Figura 23. Mecanismos propostos para a síntese dos compostos **8aa–dd**.



3.3. Síntese de 2-alkuil(aril/heteroaril)-4-(3-alkuil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-1H-carbonilpirazol-1-il)quinolinas (9ba–bb e 9da)

Devido à importância biológica de anéis pirazolínicos aromáticos, foi realizado a desidratação das moléculas **8ba–bb** e **8da**, além de comparar os valores de deslocamento químicos de ^1H , ^{13}C e ^{19}F .

Diferentes metodologias já foram descritas para a desidratação de 5-hidróxi-2-pirazolinas utilizando ácido sulfúrico concentrado, ácido acético em etanol, ácido acético em anidrido acético³⁴, ácido clorídrico em THF³⁵, em anidrido acético³⁶, carbonato de sódio em etanol/água³⁷ e pentóxido de fósforo em clorofórmio.³⁸ Porém, sabe-se que dependendo das condições reacionais, amidas podem sofrer hidrólise (quebra da ligação amídica: $\text{RC}(\text{O})\text{-NR}' \rightarrow \text{RC}(\text{O})\text{OH} + \text{H}_2\text{NR}'$), formando um ácido carboxílico e a respectiva amina.

A metodologia de desidratação de pirazolina utilizada neste trabalho, foi descrita por Padwa em 1965³⁹ e adaptada pelo grupo NUQUIMHE.⁴⁰ Esta metodologia apresentou-se eficiente, e foi empregada na síntese dos compostos **9ba–bb** e **9da**.

Os compostos **9ba–bb** e **9da** foram submetidos à desidratação utilizando uma mistura de piridina anidra em benzeno seco, resfriado em banho de gelo (0-5 °C), onde adicionou-se, lentamente, uma solução de cloreto de tionila em benzeno. Após a adição, deixou-se o sistema atingir 25 °C por 30 minutos e em seguida, deixou-se o sistema por 1 hora sob refluxo. Após o período reacional, foi realizada a extração da mistura reacional com solução aquosa ácida (HCl 10%) e a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio. O solvente foi evaporado e os sólidos recristalizados em EtOH (**9bb** e **9da**). O composto **9ba** precisou ser purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano/AcOEt 9:1). Os rendimentos obtidos dos produtos isolados foram satisfatórios (69-82%).

As propriedades físicas dos compostos sintetizados são visualizadas na Tabela 8.

³⁴ Singh, S. P.; Kumar, D.; Jones, B. G.; Threadgill, M. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *94*, 199.

³⁵ Fustero, S.; Román, R.; Sanz-Cervera, J. F.; Simón-Fuentes, A.; Cuñat, A. C.; Villanova, S.; Murguía, M.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3523.

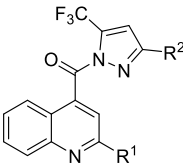
³⁶ Aggarwal, R.; Bansal, A.; Rozas, I.; Kelly, B.; Kaushik, P.; Kaushik, D.; *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 350.

³⁷ Perrone, M. G.; Vitale, P.; Malerba, P.; Altomare, A.; Rizzi, R.; Lavecchia, A.; DiGiovanni, C.; Novellino, E.; Scilimati, A. *ChemMedChem* **2012**, *7*, 629.

³⁸ Song, L.; Chu, Q.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 107.

³⁹ Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1274.

⁴⁰ (a) Bonacorso, H. G.; Paim, G. R.; Guerra, C. Z.; Sehnem, R. C.; Cechinel, C. A.; Porte, L. M. F.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 509; (b) Bonacorso, H. G.; Pittaluga, E. P.; Alves, S. H.; Schaffer, L. F.; Cavinatto, S.; Porte, L. M. F.; Paim, G. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *ARKIVOC* **2012**, *viii*, 62. (c) Bonacorso, H. G.; Wiethan, C. W.; Porte, L. M. F.; Moraes, M. C.; Navarini, J.; Belo, C. R.; Luz, F. M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *ARKIVOC* **2013**, *iv*, 291.

Tabela 8. Propriedades Físicas dos compostos **9ba–bb** e **9da**.


Nº	R ¹	R ²	Rend. (%) ^a	Fórmula Molecular (g/mol)	P.F. (°C)	Análise Elementar (cal./exp)		
						C	H	N
9ba	Ph	Me	82	C ₂₁ H ₁₄ F ₃ N ₃ O (381,11)	125-127	66,14	3,70	11,02
						66,22	3,60	10,93
9bb	Ph	Ph	74	C ₂₆ H ₁₆ F ₃ N ₃ O (443,12)	174-176	70,43	3,64	9,48
						70,36	3,78	9,92
9da	2-tienil	Me	69	C ₁₉ H ₁₂ F ₃ N ₃ OS (387,06)	165-167	58,91	3,12	10,85
						58,81	3,30	10,78

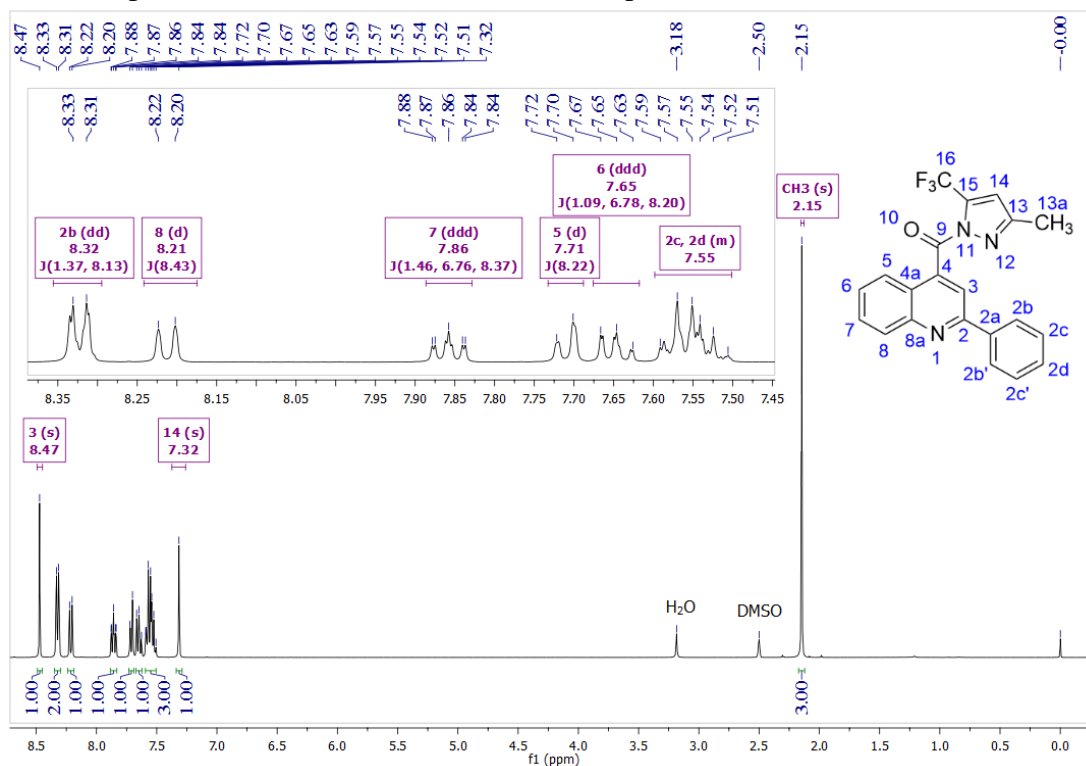
a = rendimento do produto isolado; b = dados em fase de aquisição.

3.3.1. Identificação espectroscópica de RMN dos compostos **9ba–bb** e **9da**

Assim como os compostos **8aa–dd**, os espectros de RMN de **9ba–bb** e **9da** foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna. Como exemplo, optou-se por abordar os dados espectrais de RMN de ¹H e ¹³C {¹H} e HMBC do composto **9ba**. A numeração utilizada segue uma ordem arbitrária, e a descrição dos sinais partindo do campo baixo (menor blindagem) para o campo alto (maior blindagem) em relação ao TMS.

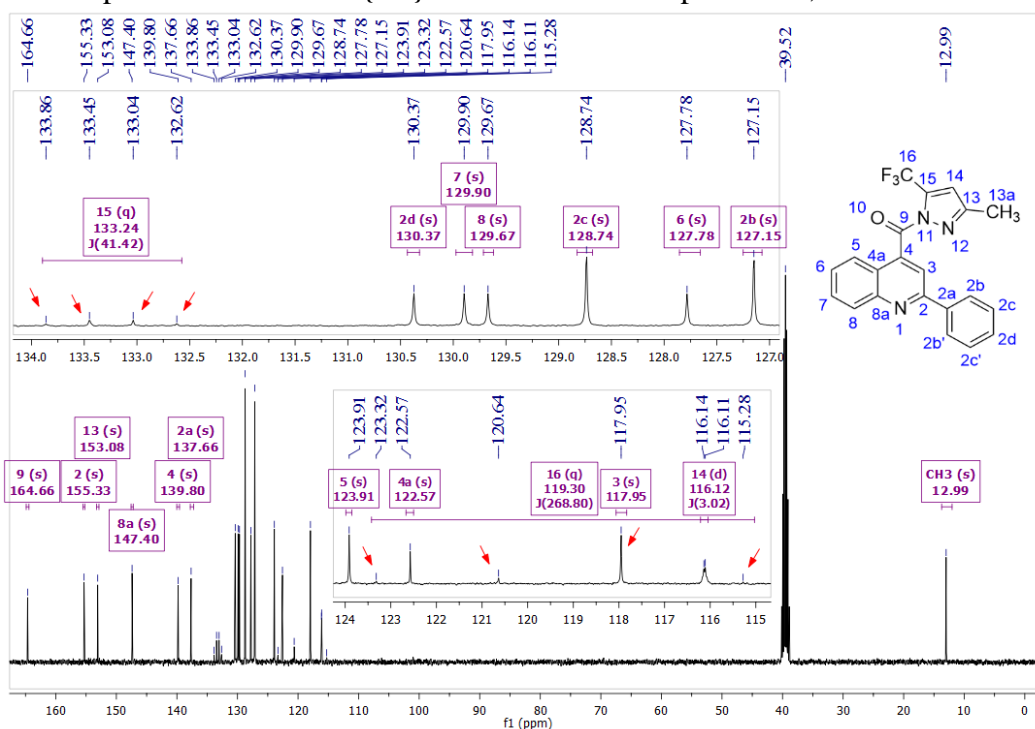
Para o composto **9ba** (Figura 24) foi observado um simpleto em 8,47 ppm referente ao H-3 do anel quinolínico; em 8,32 ppm um duplete de dupletos oriundos do H-2b da fenila; em 8,21 ppm um duplete referente ao H-8 da quinolina; em 7,86 ppm um tripleto referente ao H-7 do anel quinolínico; em 7,71 ppm um duplete relativo ao H-5 da quinolina; em 7,65 ppm um duplete de duplete de dupletos, oriundo do H-6 da quinolina; na faixa de 7,59-7,51 ppm, um multiplete referente aos hidrogênios da fenila; em 7,32 ppm um simpleto referente ao H-14 do anel pirazolínico; e em 2,15 ppm, um simpleto relativo a metila, substituída na posição 3 do pirazol. As principais diferenças quando comparado com o espectro do composto **8ba** (5-hidroxi-2-pirazolina), foi o desaparecimento do sinal da hidroxila e os H-14 (dois dupletos) da pirazolina e o surgimento de um simpleto em 7,32 ppm, oriundo do H-14.

Figura 24. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto **9ba**, em $\text{DMSO-}d_6$.



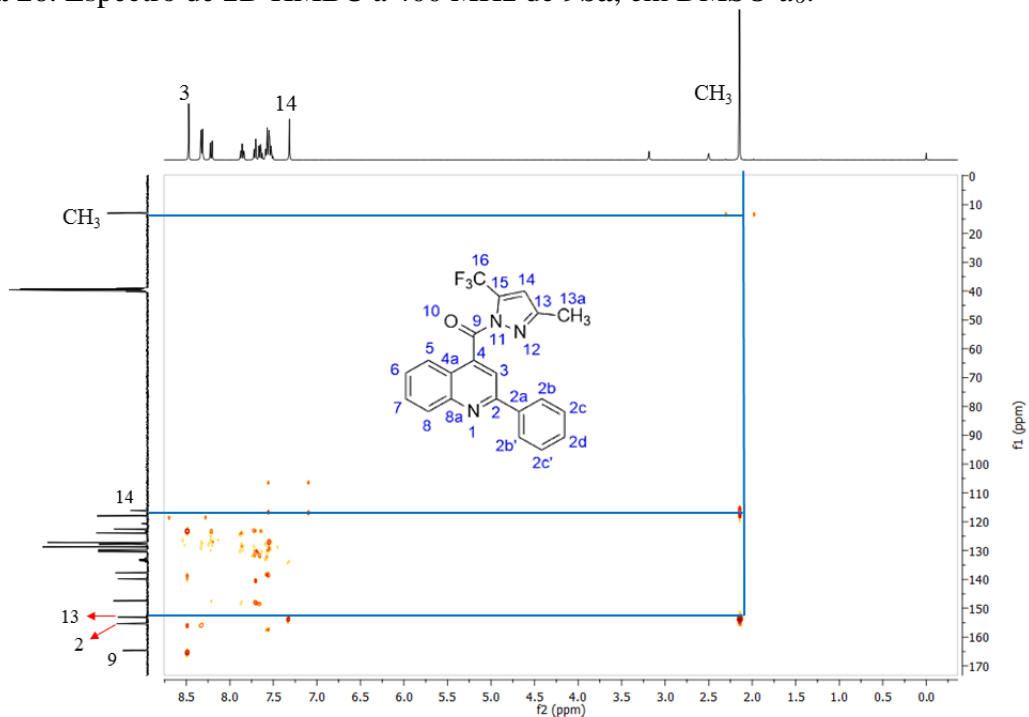
Para o espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ de **9ba** (Figura 25), foi observado o deslocamento do quarteto do C-15 de 90,90 ppm com $^2J_{\text{CF}} = 34,14$ Hz (pirazolina), para 133,24 ppm com $^2J_{\text{CF}} = 41,42$ Hz (pirazol); o deslocamento do sinal do C-14 de 47,98 ppm para 116,12 ppm, na forma de um duplete, com $^3J_{\text{CF}} = 3,02$ Hz. Esses deslocamentos de sinais, ocorrem devido à aromatização do sistema.

Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **9ba**, em $\text{DMSO-}d_6$.



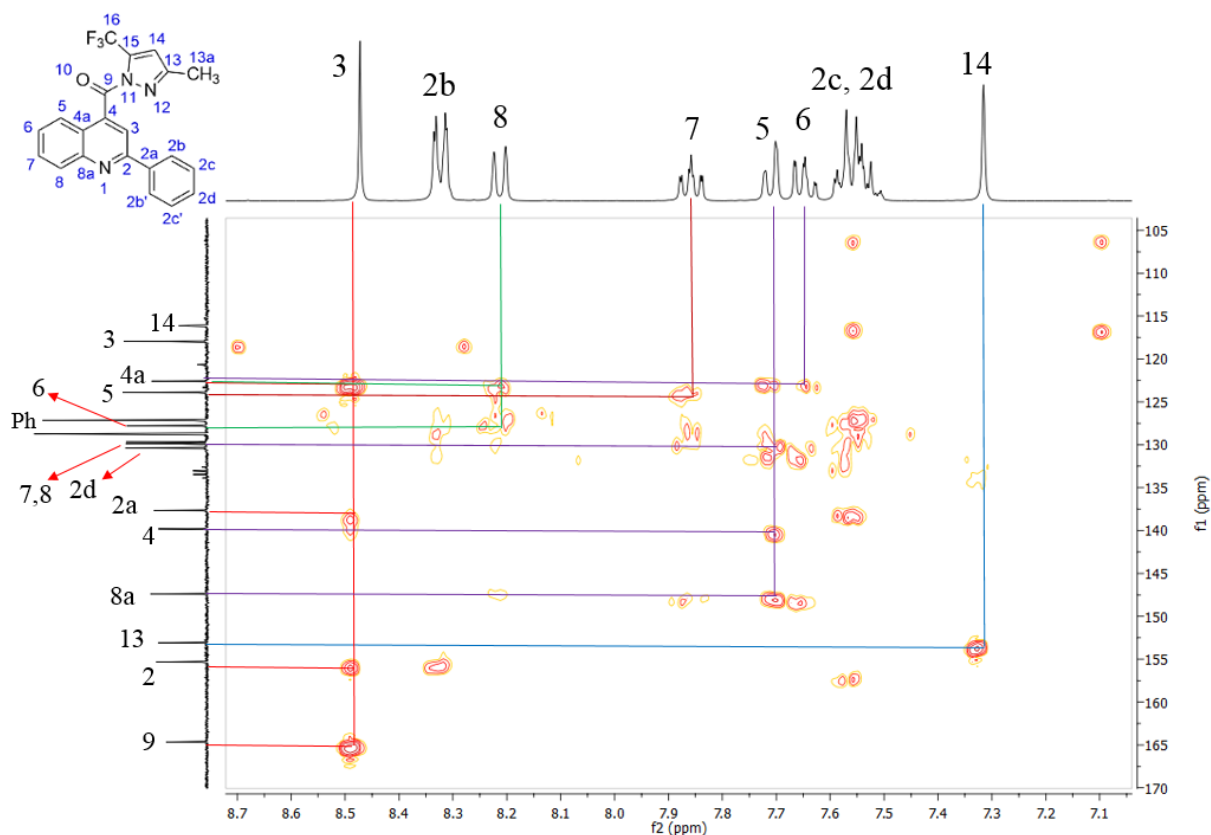
Para uma atribuição mais precisa dos sinais, realizou-se o experimento de HMBC para o composto **9ba** (Figura 26). De acordo com a Figura 26, foi possível verificar o acoplamento dos hidrogênios metílicos com os carbonos C-13 e C-14 do anel pirazolínico.

Figura 26. Espectro de 2D HMBC a 400 MHz de **9ba**, em $\text{DMSO-}d_6$.



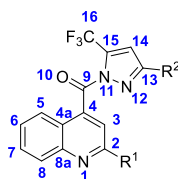
Na expansão do espectro de HMBC (Figura 27) é observado o acoplamento do hidrogênio H-3 com os carbonos C-9, C-2, C-2a e C-4a da quinolina; o acoplamento de H-8 com C-6 e C-4a; o acoplamento de H-7 com C-5; o acoplamento entre H-5 e C-4a, C-7, C-8, C-4, e C-8a; o acoplamento entre H-6 e C-4a; e o acoplamento do H-14 com o C-13.

Figura 27. Expansão do espectro de 2D HMBC a 400 MHz de **9ba**, em DMSO-*d*₆.



Como observado nos espectros acima, na Tabela 9, a principal característica apresentada para o composto **9ba**, foi o surgimento de um simpleto referente ao H-14 do pirazol na região dos aromáticos, e o desaparecimento dos dois dupletos referentes aos hidrogênios diastereotópicos (H-14) da pirazolina, na região de 4–3 ppm.

Tabela 9. Dados de RMN ^1H dos compostos **9ba–bb** e **9da** (δ , ppm), em $\text{DMSO-}d_6$.

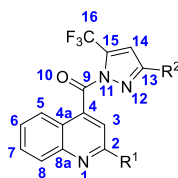


Comp.	R ¹	R ²	H-3 ^s	H-5	H-6	H-7	H-8	H-14 ^s
9ba	Ph	Me	8,47	7,71 ^d	7,65 ^{ddd}	7,86 ^{ddd}	8,21 ^d	7,32
9bb	Ph	Ph	8,60	7,82 ^d	7,70-7,66 ^m	7,87 ^{ddd}	8,24 ^d	8,06
9da	2-tienil	Me	8,42	7,62-7,58 ^m	7,62-7,58 ^m	7,82 ^{ddd}	8,09 ^d	7,32

d = duplete; dd = duplete de duplete; ddd = duplete de duplete de duplete; m = multiplete; s = simpleto.

Na Tabela 10 são mostrados os deslocamentos químicos de ^{13}C do anel quinolínico, na qual verifica-se que nenhuma diferença significativa foi observada devido à aromatização do pirazol. Já na Tabela 11 são mostrados os deslocamentos químicos de ^{13}C do anel pirazolínico, no qual é verificado que o C-13 não apresentou mudança no seu deslocamento químico, ao contrário do C-14 que mostrou seu deslocamento em campo mais baixo – 115 ppm – na forma de um dublete de $^3J_{\text{CF}} = 3$ Hz. Da mesma forma, o C-15 ficou mais desblindado, apresentando um quarteto de 41 Hz em 133 ppm e o carbono do grupo trifluormetil apresentou um quarteto de 268 Hz em torno de 119 ppm.

Tabela 10. Dados de RMN ^{13}C de **9ba–bb** e **9da** (δ , ppm), em $\text{DMSO-}d_6$.



Nº	C=O	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a
9ba	164,66	155,33	117,95	139,80	122,57	123,91	127,78	129,29	129,67	147,40
9bb	164,71	155,20	118,45	139,18	122,64	123,98	127,66	129,79	129,27	147,42
9da	164,39	151,17	116,77	143,67	122,38	123,89	127,34	130,05	128,31	147,09

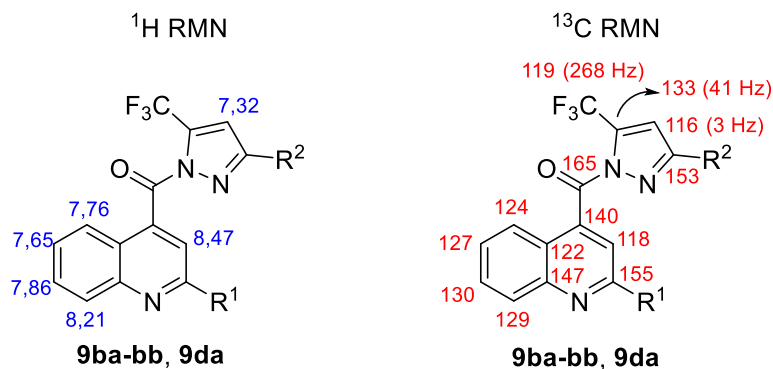
Tabela 11. Dados de RMN ^{13}C de **9ba–bb** e **9da** (δ (ppm) e J (Hz)), em $\text{DMSO-}d_6$.

Nº	R ¹	R ²	C-13	C-14 ($^3J_{\text{CF}}$) ^d	C-15 ($^2J_{\text{CF}}$) ^q	CF ₃ ($^1J_{\text{CF}}$) ^q
9ba	Ph	Me	153,08	116,12 (3,02)	133,24 (41,42)	119,30 (268,80)
9bb	Ph	Ph	153,62	113,24 (3,23)	134,24 (41,52)	119,16 (268,83)
9da	2-tienil	Me	153,09	116,08 (3,30)	133,15 (41,33)	119,18 (269,01)

d = dublete; q = quarteto.

Na Figura 28 é observado a média aritmética dos deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C dos compostos **9ba–bb** e **9da**.

Figura 28. Média dos deslocamentos químicos (ppm) de ^1H e ^{13}C de **9ba–bb** e **9da**.



De acordo com o RMN de ^{19}F , os compostos **9ba–bb** e **9da** apresentaram um simpleto típico em torno de -59 ppm, característico do grupo CF_3 da posição 5 do pirazol aromatizado^{19, 41} (Anexo 6.4, Figura 88, p. 115).

3.3.2. Espectrometria de Massas dos compostos **9ba–bb** e **9da**

Assim como para a série de compostos **8aa–bb**, na espectrometria de massas com fragmentação por elétrons (IE) (utilizando energia de 70 eV), os compostos **9ba–bb** e **9da** apresentaram quebras características referentes a formação do íon oxônio e quinolin-4-ilônio (Figura 29).

A título de exemplo, o composto (3-metil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il)(2-(2-tienil)quinolin-4-il)metanona – **9da** – foi utilizado, onde os seus principais fragmentos observados são mostrados na Figura 30, sendo o íon molecular **I** (m/z 387), o íon oxônio **II** (m/z 238), o íon quinolin-4-ilônio **III** (m/z 210), o íon fenilacetilênico **IV** (m/z 101) e íon benzônio **V** (m/z 75).

⁴¹ Dolbier, William, R. *Guide to fluorine NMR for organic chemists*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 2009.

Figura 29. Espectros CG/EM-EI de 9ba–bb e 9da.

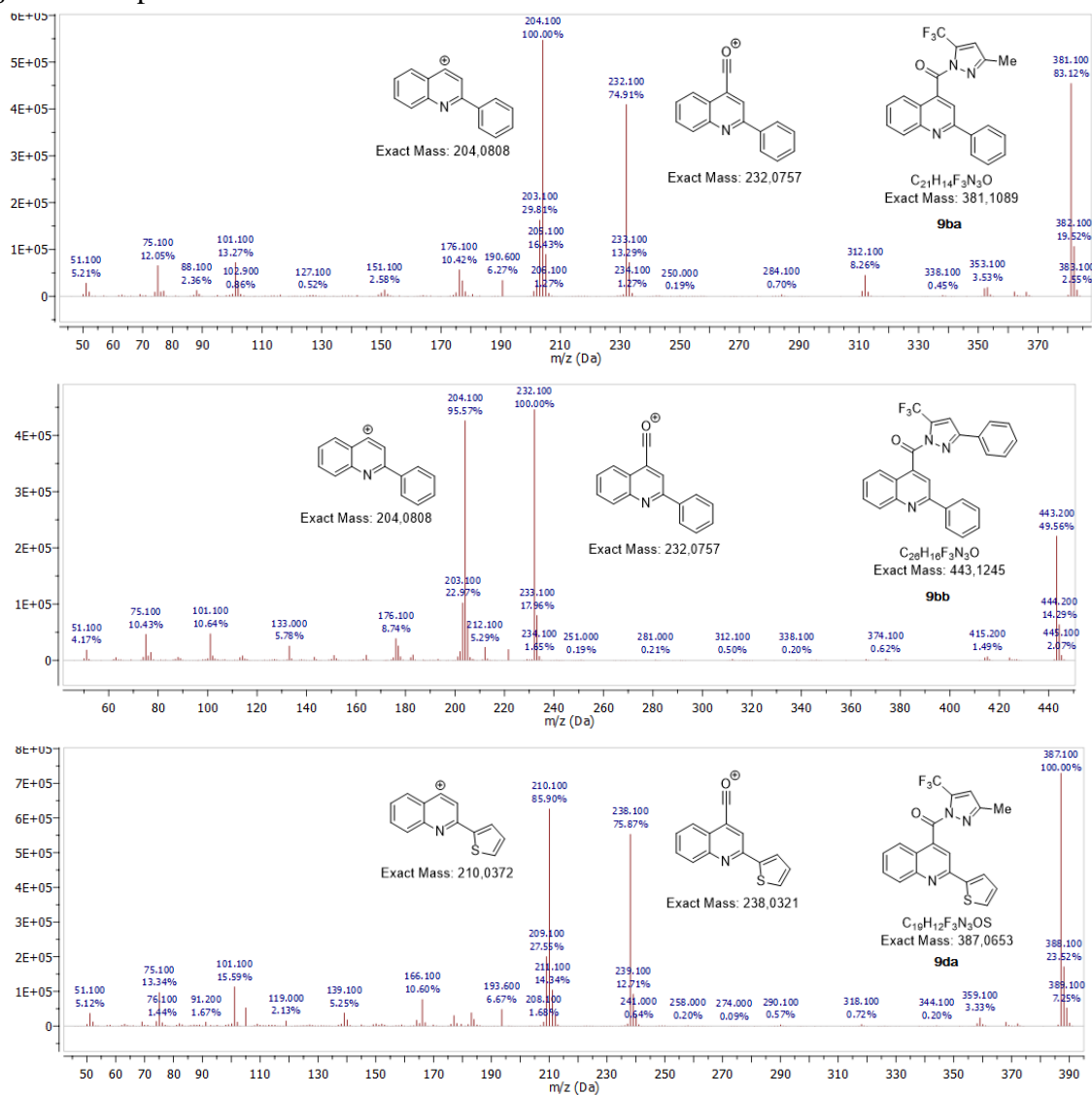
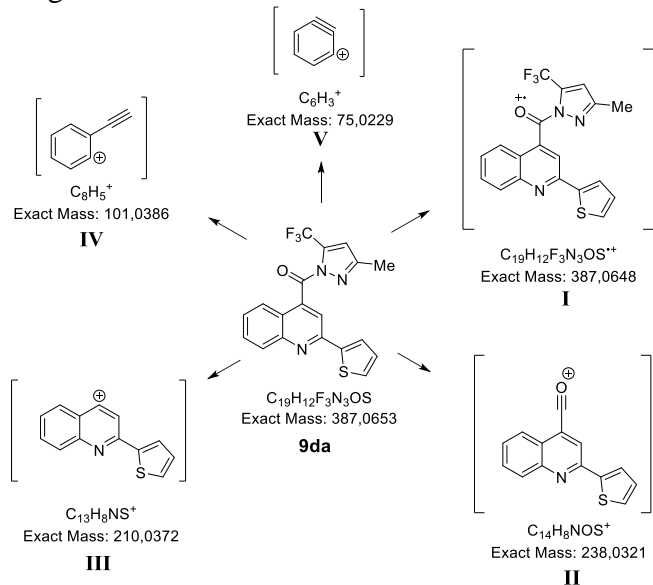


Figura 30. Principais fragmentos de 9da.

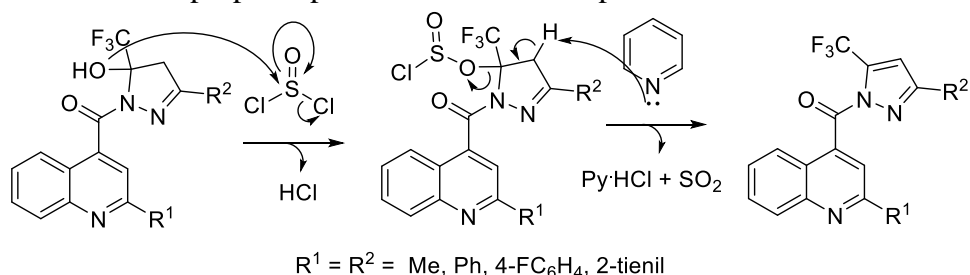


Observa-se que a fragmentação de **9da** é muito similar ao **8da** (Figura 17-18, p. 46), indicando que a fragmentação é determinada pelo anel quinolínico e não pelo pirazol. Os mecanismos de fragmentação de **9da** são praticamente os mesmos que **8da**, podendo ser observados na Figura 19 (p. 48).

3.3.3. Mecanismo da síntese dos compostos **9aa–dd** e **9da**

A desidratação da 5-hidroxi-2-pirazolina a pirazol pode ser realizada através da utilização de cloreto de tionila, em meio básico, no qual, inicialmente ocorre a formação do clorossulfito (ClSO₂), um bom grupo abandonador, na posição da hidroxila. Posteriormente, a piridina remove um dos hidrogênios α ao clorossulfito, liberando-o e formando uma ligação dupla entre os carbonos C-4 e C-5 do pirazol. O grupo ClSO₂⁻ decompõe-se em dióxido de enxofre (SO₂) e íon cloreto (Figura 31).

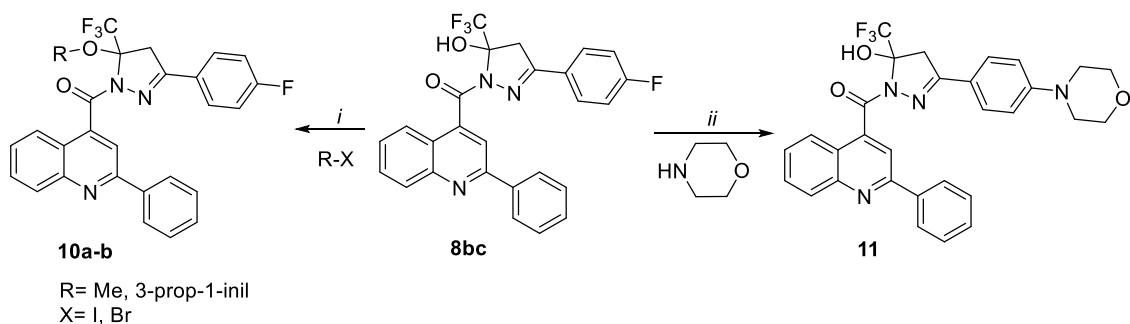
Figura 31. Mecanismo proposto para a síntese dos compostos **9aa–dd** e **9da**.



3.4 Reações de derivatização do composto **8bc**

A fim de estudar a reatividade dos compostos sintetizados, foi utilizado o composto **8bc** como modelo. Este composto apresenta uma hidroxila que pode ser alquilada, e uma porção 4-fluorfenila que pode sofrer uma reação de substituição nucleofílica aromática (S_NAr), de acordo com o Esquema 13.

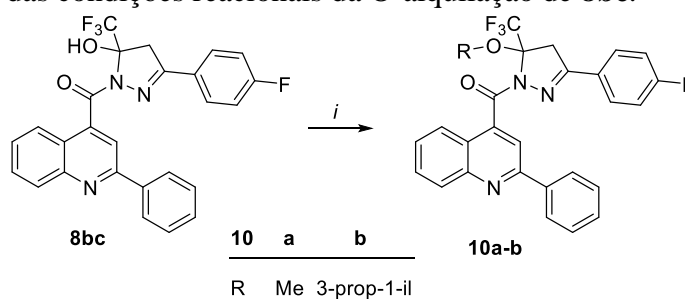
Esquema 13. Derivatizações do composto **8bc**



3.4.1. O-alkilação

Para a reação de alquilação da hidroxila foram empregadas metodologias já descritas na literatura,⁴² utilizando carbonato de potássio como base, iodometano ou brometo de propargila como agente alquilante, em acetona, DMF ou acetonitrila anidros como solvente, em diferentes temperaturas, na presença ou não de catalisador, como mostra a Tabela 12. As reações foram monitoradas por CCD e ao final do tempo reacional foi verificado a conversão de **8bc** no produto **10** por CG/EM.

Tabela 12. Otimização das condições reacionais da O-alkilação de **8bc**.



Reação ^a	R	Base	Alquilante	Solv. ^b	Catalisador	Temp (°C)	Tempo (h)	Conv (%)
1 ^e	Me	K ₂ CO ₃	MeI	DMF	-	25	16	c
2 ^e	Me	K ₂ CO ₃	MeI	DMF	-	40	16	c
3 ^f	Me	K ₂ CO ₃	MeI	DMF	-	25	16	c
4 ^f	Me	K ₂ CO ₃	MeI	MeCN	-	25	16	c
5 ^f	Me	K ₂ CO ₃	MeI	acetona	-	25	16	c
6 ^f	Me	K ₂ CO ₃	MeI	acetona	-	40	16	c
7 ^f	Me	K ₂ CO ₃	MeI	acetona	-	40	24	c
8 ^f	Me	-	MeI	acetona	-	25	24	d
9 ^g	3-prop-1-il	K ₂ CO ₃	3-Brprop-1-ino	acetona	KI 5 mol%	56	4	c
10 ^g	3-prop-1-il	K ₂ CO ₃	3-Brprop-1-ino	acetona	-	56	4	c
11 ^g	3-prop-1-il	K ₂ CO ₃	3-Brprop-1-ino	acetona	KI 15 mol%	25	24	d
12 ^f	3-prop-1-il	K ₂ CO ₃	3-Brprop-1-ino	acetona	KI 5 mol%	56	24	c

a = Partindo de 0,5 mmol de **8bc**; b = 5 mL; c = recuperação do precursor **8bc**; d = mistura complexa; e = **8bc**:MeI:K₂CO₃ = 1:1,2:1,5 (mmol); f = **8bc**:MeI:K₂CO₃ = 1:2:2 (mmol); g = **8bc**:MeI:K₂CO₃ = 1:1:1 (mmol).

Infelizmente, as metodologias aplicadas não foram eficientes para a alquilação do composto **8bc**. Provavelmente a hidroxila não é nucleofílica o suficiente para atacar o eletrófilo, necessitando-se assim uma base mais forte para remover o seu próton. Porém, bases

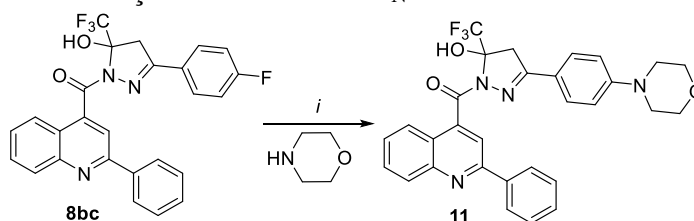
⁴² (a) Ratnakar Reddy, K.; Sambasiva Rao, P.; Jitender Dev, G.; Poornachandra, Y.; Ganesh Kumar, C.; Shanthan Rao, P.; Narsaiah, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1661. (b) Rikimaru, K.; Wakabayashi, T.; Abe, H.; Imoto, H.; Maekawa, T.; Ujikawa, O.; Murase, K.; Matsuo, T.; Matsumoto, M.; Nomura, C.; Tsuge, H.; Arimura, N.; Kawakami, K.; Sakamoto, J.; Funami, M.; Mol, C. D.; Snell, G. P.; Bragstad, K. A.; Sang, B. C.; Dougan, D. R.; Tanaka, T.; Katayama, N.; Horiguchi, Y.; Momose, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 714. (c) Ruf, S.; Buning, C.; Schreuder, H.; Horstick, G.; Linz, W.; Olpp, T.; Pernerstorfer, J.; Hiss, K.; Kroll, K.; Kannt, A.; Kohlmann, M.; Linz, D.; Hübschle, T.; Rütten, H.; Wirth, K.; Schmidt, T.; Sadowski, T. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7636.

fortes como hidróxidos e metóxidos podem clivar a ligação amídica entre a carbonila e o anel pirazolínico, sendo inviável para essa reação.

3.4.2. Substituição nucleofílica aromática (S_NAr)

As reações de S_NAr de **8bc** foram baseadas em dados da literatura,⁴³ utilizando carbonato de potássio como base, DMSO, DMF ou 1,4-dioxano como solvente, e morfolina como nucleófilo. As reações foram monitoradas por CCD e ao final do tempo reacional, foi verificado a conversão do reagente **8bc** em **11** produto por CG/EM. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 13.

Tabela 13. Otimização das condições reacionais da S_NAr de **8bc**.



Reação ^a	Base	Solvente ^b	Temp. (°C)	tempo (h)	Conversão (%)
1 ^e	K ₂ CO ₃	DMSO	25	10	c
2 ^e	K ₂ CO ₃	DMSO	80	10	d
3 ^f	K ₂ CO ₃	DMF	80	10	c
4 ^f	K ₂ CO ₃	DMF	80	24	c
5 ^f	-	DMF	80	10	c
6 ^f	K ₂ CO ₃	DMF	100	10	d
7 ^f	-	DMF	25	24	c
8 ^g	-	DMF	25	24	c
9 ^g	-	1,4-dioxano	25	24	c
10 ^g	-	1,4-dioxano	100	10	d
11 ^g	-	1,4-dioxano	80	10	c
12 ^h	-	morfolina	100	10	d

a = Partindo de 0,5 mmol de **8bc**; b = 5 mL; c = recuperação do precursor **8bc**; d = mistura complexa; e = **8bc**: morfolina: K₂CO₃ = 1:1,2:1,2 (mmol); f = **8bc**: morfolina:K₂CO₃ = 1:3:3 (mmol); g = **8bc**:morfolina:K₂CO₃ = 1:10:10; h = **8bc**:morfolina = 1:20 (mmol).

Da mesma maneira que para a O-alkilação, a reação de S_NAr também não mostrou resultados promissores, não sendo possível obter o produto **11**. Uma possível explicação para esses resultados seria que a morfolina estaria interagindo com a hidroxila através de ligações

⁴³ (a) Yang, J.; Wang, L. J.; Liu, J. J.; Zhong, L.; Zheng, R. L.; Xu, Y.; Ji, P.; Zhang, C. H.; Wang, W. J.; Lin, X. D.; Li, L. L.; Wei, Y. Q.; Yang, S. Y. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 10685. (b) Beena, D.; Kumara, D.; Bailey, M. A.; Parish, T.; Rawata, D. S. *Chem. Biol. Interface* **2014**, *4*, 23. (c) Qian, W.; Wang, H.; Bartberger, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12261.

de hidrogênio, ficando indisponível para o ataque nucleofílico. Outra possível explicação é a ausência de grupos retiradores no anel benzênico com efeito -M, que auxiliariam a S_NAr.

3.5 Avaliação da citotoxicidade em leucócitos humanos

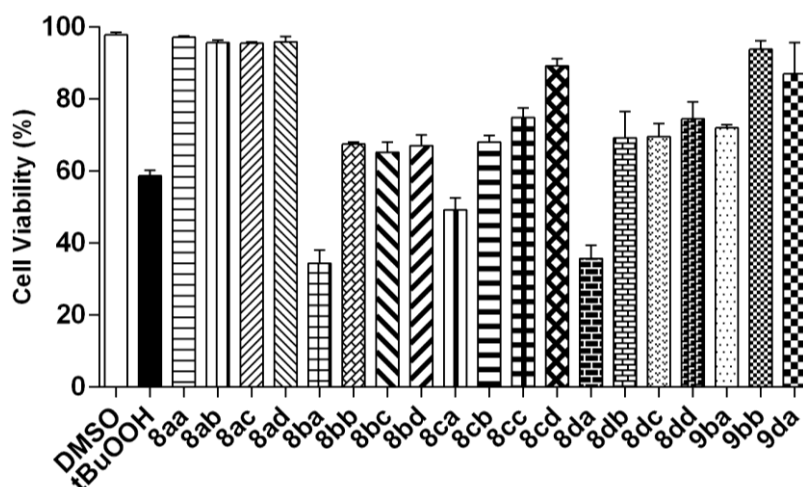
A avaliação da citotoxicidade dos compostos **8aa–dd**, **9ba–bb** e **9da**, foi realizada em parceria com o laboratório de Bioquímica Toxicológica sob orientação do prof. Dr. João B. T. Rocha e da aluna Fernanda D’Avila, do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da UFSM.

De acordo com os dados obtidos e representados na Figura 32, os compostos **8aa–ad** não apresentaram citotoxicidade, por outro lado, os compostos **8ba–dd**, que possuem substituintes aromáticos na posição 2 da quinolina, apresentaram ser mais citotóxicos, principalmente aqueles que possuem o grupo metila na posição 3 da pirazolina (**8ba**, **8ca** e **8da**), podendo reduzir a viabilidade celular em até 60%. Além disso, observa-se que os compostos **9ba–bb** e **9da**, apresentaram ser menos citotóxicos quando comparados com seus respectivos precursores **8ba–bb** e **8da**, pois reduzem a viabilidade celular em 30% (**8ba**).

Assim, foi observado que os substituintes da quinolina e pirazolina possuem grandes influência na viabilidade celular em leucócitos, sendo as quinolinas-2-metil substituídas (**8aa–ad**) não citotóxicas na concentração de 200 μM.

A aromatização das 5-hidróxi-5-(trifluormetil)-2-pirazolina (**8ba–bb** e **8da**) a 5-trifluormetilpirazol (**9ba–bb** e **9da**), diminui suas respectivas citotoxicidades.

Figura 32. Viabilidade celular dos compostos **88aa–ad**, **9ba–bb** e **9da**, a 200 μM.



4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Reagentes e Solventes

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo apresentam qualidade técnica ou P.A. e/ou foram purificados segundo metodologias usuais de laboratório⁴⁴. Os reagentes e solventes empregados estão descritos a seguir:

4.1.1. Reagentes

- 1-Metoxipropeno;
- 2-Acetiltofeno;
- 4-Fluoracetofenona;
- Acetona;
- Acetofenona;
- Ácido 4-toluenossulfônico;
- Ácido clorídrico 37% P.A.;
- Ácido sulfúrico concentrado;
- Anidrido trifluoracético;
- Cetonas em geral;
- Cloridrato de hidrazina;
- Carbonato de cálcio;
- Carbonato de potássio;
- Cloreto de tionila;
- Hidróxido de potássio;
- Hidróxido de sódio;
- Isatina;
- Ortoformiato de trimetila;
- Morfolina;
- Sulfato de sódio.

4.1.2. Solventes

- 1,4-dioxano;
- Água destilada;
- Álcool etílico P.A.;
- Álcool metílico P.A.;
- Álcool metílico destilado sob magnésio e iodo;
- Acetato de Etila;
- Benzeno anidro;
- Clorofórmio destilado sob P₂O₅;
- Clorofórmio deuterado;
- Dimetilformamida (DMF);
- Dimetilsulfóxido deuterado;

⁴⁴ Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Ed., Pergamon Press: New York, 1996.

- Éter etílico;
- Hexano;
- Piridina destilada sob hidróxido de potássio;
- Tetrametilsilano.

4.2 Aparelhos Utilizados

4.2.1. Espectrometria de RMN

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e HMBC foram registrados em um espectrômetro BRUKER AVANCE DPX-400, realizados no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear – Lab. RMN, anexo ao Prédio 18 do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil, utilizando tubos de 5 mm na temperatura de 298 K, em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Já para os espectros de RMN de ^{19}F foi utilizado o espectrômetro BRUKER AVANCE III DPX-600, localizado no Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas (NAPO), da mesma instituição, usando tubos de 5 mm na temperatura de 298 K, em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) tricloromonofluormetano (CFCl_3) como referência externa ($\delta = 0,0$ ppm).

4.2.2. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados no aparelho digital Electrothermal MEL-TEMP 3.0, utilizando tubos capilares de vidro.

4.2.3. Cromatografia em fase Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM)

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo a gás HP 6890, acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890 Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane), utilizado o método de ionização por elétrons de 70 eV. As condições utilizadas foram as seguintes: temperatura máxima de 325 °C (30 m x 0.32 mm, 0,25 μm); fluxo de gás hélio de 2 mL/min, pressão de 5,05 psi; temperatura do injetor 250 °C; seringa de 10 μL , com injeção de 1 μL ; temperatura inicial do forno de 70 °C por 1 min e após aquecimento de 12 °C por min até 280 °C, realizadas no Prédio 15, Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas (NAPO), da Universidade Federal de Santa Maria, RS.

4.2.4. Análise elementar

As análises elementares foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil.

4.2.5. Difração de Raios-X

A análise de difração de raios-X dos compostos foi realizada em monocristal em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação $\text{Mo-K}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$)⁴⁵ instalado no Departamento de Química da UFSM. A solução e o refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELXS-97⁴⁶. Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento, baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides restantes foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos. As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram, então, localizadas a partir das densidades encontradas no mapa de Fourier. As projeções gráficas foram construídas utilizando-se o programa *Ortep3 for Windows*⁴⁷.

4.3. Procedimentos Experimentais Sintéticos

4.3.1. Síntese do ácido 2-alkil(aril/heteroaril)quinolín-4-ico (3a-d)^{21, 26}

Em um balão de 100 mL, foi adicionado isatina (15 mmol, 2,20 g), EtOH (20 mL) e $\text{KOH}_{(\text{aq})}$ 33% (15 mL), sendo a mistura agitada por 15 min a t.a. Após esse período, a respectiva cetona foi adicionada (15 mmol), sendo o sistema refluxado por 18 h. Após o solvente foi evaporado em rotaevaporador, diluído com água (80 mL) e extraído com AcOEt (3 x 30 mL). A fase aquosa foi neutralizada com HCl 37% ($\approx 5 \text{ mL}$), sendo os precipitados filtrados, lavados com água e secos sob cloreto de cálcio.

3a: sólidos brancos, 68%, p.f. 245–247 °C. (50 %, p.f. 244–245 °C).^{26d}

3b: sólidos beges, 73%, p.f. 212–214 °C. (90%, p.f. 212–213 °C).^{26e}

3c: sólidos amarelos, 71%, p.f. 198–200 °C. (93%, p.f. 197 °C).^{26f}

3d: sólidos amarelos, 75%, p.f. 211–212°C. (92%, p.f. 211 °C).^{26e}

⁴⁵ Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA. 2006. APEX2 (Versão 2.1), COSMO (Versão 1.56), BIS (Versão 2.0.1.9), SAINT (Versão 7.3A), SADABS (Versão 2004/1), XPREP (Versão 2005/4).

⁴⁶ Sheldrick, G. M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, 1997.

⁴⁷ Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* 1997, 30, 565.

4.3.2 Síntese de metanoato de 2-alquil(aril/heteroaril)quinolin-4-ila (4a-d)²²

Em um balão de 100 mL foram adicionados 10 mmol do respectivo ácido 2-alquil(aril/heteroaril)quinolin-4-íco, MeOH (30 mL) e de H₂SO₄(conc.) (2 mL). O sistema foi refluxado por 16 h e após o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, sendo na mistura resultante adicionados 100 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃, que foi extraído com AcOEt (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂CO₃, filtrado, e o solvente evaporado, obtendo um sólido que após foi filtrado em coluna cromatográfica de sílica gel (Hexano/AcOEt: 98:2).

4a: sólidos beges, 67%, p.f. 56–58 °C. (ND, p.f. 60–61 °C)^{48a}

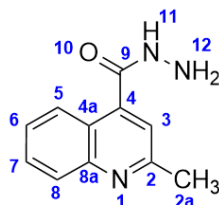
4b: sólidos amarelo-claros, 79%, p.f. 52–54 °C. (57%, p.f. 52–54 °C)^{48b}

4c: sólidos brancos, 72%, p.f. 74-76 °C. (86%, p.f. 78 °C)^{48b}

4d: sólidos amarelos, 69%, p.f. 83-85°C. (ND, p.f. 87 °C)^{48c}

4.3.3 Síntese de 2-alquil(aril/heteroaril)quinolin-4-il-carbohidrazida (5a-d)

Em um balão de 100 mL foram adicionados cloridrato de hidrazina (100 mmol, 6,85 g), etanol P.A. (25 mL) e hidróxido de sódio (100 mmol, 4,0 g). A mistura foi agitada por 30 min a t.a. sendo após adicionado 10 mmol do respectivo metanoato de 2-alquil(aril/heteroaril)quinolin-4-ila solubilizado em 5 mL do mesmo solvente. A mistura foi aquecida até o refluxo por 20 h. Ao término do tempo reacional, resfriou-se o sistema a t.a. e evaporou-se cerca da metade do volume do solvente sob pressão reduzida. Após adicionou-se água destilada (20 mL) ao balão reacional, formando precipitados brancos. Resfriou-se o sistema a 5°C por 4 h (ou 24 h a t.a.), sendo após os precipitados filtrados à vácuo e lavados primeiramente com água destilada e após com uma solução aquosa de EtOH 50%. Os sólidos obtidos foram recristalizados em EtOH.

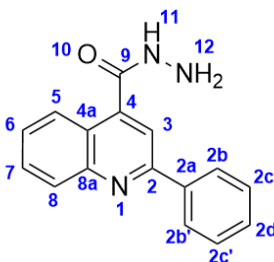


⁴⁸ (a) Sarkis, G. Y.; Axamawaty, M. T. *Dirasat: Pure Sci.* **2003**, *30*, 182. (b) Argade, A.; Bahekar, R.; Desai, J.; Thombare, P.; Shah, K.; Gite, S.; Sunder, R.; Ranvir, R.; Bandyopadhyay, D.; Chakrabarti, G.; Joharapurkar, A.; Mahapatra, J.; Chatterjee, A.; Patel, H.; Shaikh, M.; Sairam, K.V.V.M.; Jain, M.; Patel, P. *Med. Chem. Comm.* **2011**, *2*, 966. (c) Mitachi, K.; Salinas, Y.G.; Connelly, M.; Jensen, N.; Ling, T.; Rivas, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4536

2-Metilquinolin-4-ilcarbohidrazida (5a). Sólidos brancos, 78%, p.f. 180-182 °C (53%, p.f. 178-179°C)^{27a}

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,81 (s, 1H, NH), 8,15 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H, H-5), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H-8), 7,74 (ddd, *J* = 8,4, 6,9, 1,4 Hz, 1H, H-7), 7,56 (ddd, *J* = 8,2, 6,9, 1,2 Hz, 1H, H-6), 7,42 (s, 1H, H-3), 4,64 (s, 2H, NH₂), 2,68 (s, 3H, CH₃).

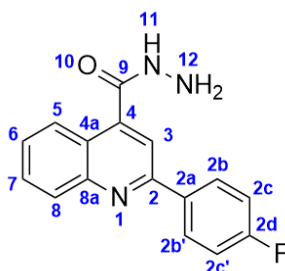
¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 165,79 (C-9), 158,17 (C-2), 147,51 (C-8a), 140,81 (C-4), 129,38 (C-7), 128,43 (C-8), 125,98 (C-6), 125,10 (C-5), 122,72 (C-4a), 119,83 (C-3), 24,56 (C-2a).



2-Fenilquinolin-4-ilcarbohidrazida (5b). Sólidos brancos, 86%, p.f. 227-229 °C (98%, p.f. 229-230°C)^{27b,c}

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,03 (s, 1H, NH), 8,34 – 8,27 (m, 3H, H-2c, H-2c' e H-5), 8,19 – 8,11 (m, 2H, H-8 e H-3), 7,83 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-7), 7,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-6), 7,62 – 7,46 (m, 3H, H-2b, 2b' e 2d), 4,74 (s, 2H, NH₂).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 165,81 (C-9), 155,71 (C-2), 147,88 (C-8a), 141,62 (C-4), 138,21 (C-2a), 130,05 (C-2d), 129,74 (C-7), 129,45 (C-8), 128,79 (2C, C-2c e C-2c'), 127,20 (2C, C-2b e C-2b'), 126,95 (C-6), 125,35 (C-5), 123,57 (C-4a), 116,86 (C-3).

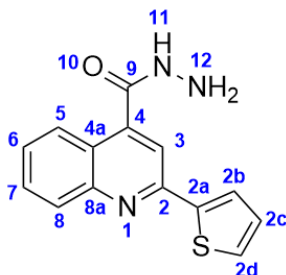


2-(4-Fluorfenil)quinolin-4-ilcarbohidrazida (5c). Sólidos brancos, 76%, p.f. 190-192 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,93 (s, 1H, NH), 8,36 (dd, ¹*J* = 8,8 Hz, ²*J* = 5,6 Hz, 2H, H-2c), 8,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-8), 8,13 – 8,11 (m, 2H, H-3, H-7), 7,81 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-7), 7,64 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-6), 7,38 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H, H-2b), 4,69 (s, 2H, NH₂).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 165,58 (C-9), 163,19 (d, *J* = 247,4 Hz, C-2d), 154,56 (C-2), 147,73 (C-8a), 141,56 (C-4), 134,65 (d, *J* = 2,9 Hz, C-2a), 129,89 (C-7), 129,32 (d, *J* = 8,7

Hz, C-2b), 129,24 (C-8), 126,77 (C-6), 125,20 (5), 123,38 (C-4a), 116,53 (C-3), 115,49 (d, $J = 21,5$ Hz, C-2c).



2-(2-Tienil)quinolin-4-ilcarbohidrazida (5d). Sólidos branco-amarelados, 85%, p.f. 237-239 °C (99%, p.f. 237-237,5°C)^{27b}

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H, NH), 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-8), 8,09 (s, 1H, H-3), 8,04 (dd, $^1J = 3,7$ Hz, $^2J = 0,9$ Hz, 1H, H-2b), 8,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-5), 7,81 – 7,75 (m, 2H, H-2d, H-7), 7,60 (ddd, $^1J = 8,2$ Hz, $^2J = 6,9$ Hz, $^3J = 1,2$ Hz, 1H, H-6), 7,24 (dd, $^1J = 5,0$ Hz, $^2J = 3,7$ Hz, 1H, H-2c), 4,70 (s, 2H, NH₂).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 165,37 (C-9), 151,33 (C-2), 147,50 (C-8a), 144,02 (C-4), 141,60 (C-2a), 130,00 (C-2b), 129,57 (C-7), 128,58 (C-8), 128,25 (C-2d), 127,15 (C-2c), 126,43 (C-6), 125,21 (C-5), 123,40 (C-4a), 115,61 (C-3).

4.3.4 Síntese de acetais (6b-d)^{28, 29}

Em um balão de duas bocas munido de tubo secante e septo, previamente flambado, foram adicionados 50 mmols da respectiva cetona, ortoformiato de trimetila (60 mmol, 12,6 mL), metanol anidro (15 mL) e ácido *p*-tolueno sulfônico (0,10 g, 0,5 mmol). O sistema ficou em repouso por 24 horas à temperatura ambiente, sendo após o meio reacional neutralizado com carbonato de sódio anidro, e filtrado. O solvente (metanol) e o restante de ortoformiato de trimetila foram retirados em rotaevaporador e a respectiva mistura reacional foi destilada à pressão reduzida, obtendo-se o respectivo acetal. Dados da destilação: **6b** = 45 °C, 1,1 mbar; **6c** = 55 °C, 2,1 mbar; **6d** = 63 °C, 2,2 mbar.

4.3.5 Síntese de 4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-alquen-2-onas (7a-d)^{28,}

29

Método A: Síntese a partir de enol éter (6a)

Em um sistema previamente flambado, contendo um balão de duas bocas munido de um funil de adição, tubo secante e um septo, adicionou-se clorofórmio seco (10 mL) e

anidrido trifluoracético (30 mmol, 6,3 g, 4,17 mL) sob banho de gelo. Ao funil de adição adicionou-se clorofórmio seco (10 mL), piridina seca (30 mmol, 2,37 g, 2,43 mL) e o enol éter, 2-metóxi-propeno (**6a**) (30 mmol, 2,16 g, 2,87 mL). Adicionou-se lentamente a mistura do funil sob o balão, com agitação magnética e banho de gelo. Após 1 h da adição, a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24 h. A mistura resultante foi lavada com HCl 10% (3 x 15 mL). A fase orgânica obtida, foi extraída com água destilada (1 x 30 mL), seca com Na₂CO₃, filtrada e o solvente evaporado em rotaevaporador. A mistura resultante foi destilada a pressão reduzida, obtendo-se o produto (geralmente como a segunda fração). Dados da destilação: **7a** = 47 °C, 5 mbar.

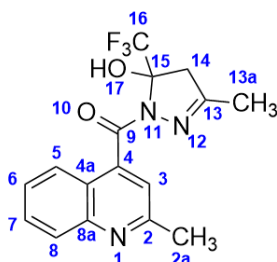
Método B: Síntese a partir de acetais (6b–d)

Em um sistema previamente flambado, contendo um balão de duas bocas munido de um funil de adição, tubo secante e um condensador de refluxo, adicionou-se clorofórmio seco (10 mL) e anidrido trifluoracético (70 mmol, 14,7 g, 9,72 mL) sob banho de gelo. Ao funil de adição adicionou-se 10 mL de clorofórmio seco, piridina seca (70 mmol, 5,54 g, 5,66 mL) e o respectivo acetal (35 mmol) (**6b–d**). Adicionou-se lentamente a mistura do funil sob o balão, com agitação magnética. Após 1h da adição, retirou-se o banho de gelo, deixou-se o sistema estabilizar a t.a. e após aqueceu-se a 45 °C (banho de óleo) sob agitação por 16 h. Após o período reacional, a mistura resultante foi lavada com HCl 10% (3 x 15 mL), com o intuito de retirar a piridina do meio. A fase orgânica obtida, foi extraída com água destilada (1 x 30 mL), seca com Na₂CO₃, filtrada e o solvente evaporado em rotaevaporador. A mistura resultante foi destilada a pressão reduzida, obtendo-se o produto (geralmente como a segunda fração). Dados da destilação: **7b** = 80 °C, 1 mbar; **7c** = 135 °C, 7 mbar; **7d** = 130 °C, 7 mbar.

4.3.6 Síntese de (3-alkil(aril/heteroaril)-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(2-alkil(aril/heteroaril)quinolin-4-il)metanona (8aa–dd)

A temperatura ambiente, em um balão de 10 mL foram adicionados 1 mmol de 4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-but-3-en-2-onas (**7a–d**), EtOH (5 mL) e a correspondente 2-alkil(aril/heteroaril)quinolin-4-carbohidrazida (1 mmol) (**5a–d**). A mistura foi aquecida até o refluxo do solvente por 16 h. Ao final da reação, a mistura reacional é colocada no freezer *overnight*. Os sólidos formados foram filtrados à vácuo e recristalizados em EtOH (compostos **8ac–ad**, **8bb–bd**, **8db–dd**). Para as moléculas **8aa** e **8cd**, após a reação o solvente foi evaporado e adicionado 5 mL de éter etílico ou acetato de etila ao balão, e

colocado no freezer *overnight*, sendo os precipitados filtrados e recristalizados em éter etílico. Já os compostos **8ba**, **8ca-cc** e **8da**, foram purificados através de filtração em coluna cromatográfica (40 cm comprimento; 2,0 cm diâmetro) de sílica gel (10g, 230-400 mesh), sob pressão (Hexano/AcOEt: 9:1). Obs: utilizou-se pressão na realização da coluna cromatográfica, pois sem a mesma, observou-se a degradação parcial dos produtos.



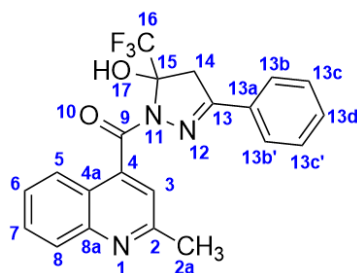
(5-Hidroxi-3-metil-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(2-metilquinolin-4-il)metanona (8aa). 80%, sólidos brancos, P.F. 176–178°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,28 (s, 1H, OH), 7,98 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H-8), 7,76 – 7,70 (m, 2H, H-7, H-5), 7,56 (ddd, $^1J = 8,2$ Hz, $^2J = 6,8$ Hz, $^3J = 1,2$ Hz, 1H, H-6), 7,32 (s, 1H, H-3), 3,55 (d, $J = 19,6$ Hz, 1H, H-14), 3,20 (d, $J = 19,6$ Hz, 1H, H-14), 2,69 (s, 3H, H-2a), 1,80 (s, 3H, H-CH₃).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 165,02 (C-9), 158,34 (C-2), 155,47 (C-13), 147,18 (C-8a), 142,98 (C-4), 129,55 (C-7), 128,60 (C-8), 126,24 (C-6), 124,28 (C-5), 123,24 (q, $^1J_{\text{CF}} = 287,45$ Hz, CF₃), 121,79 (C-4a), 118,48 (C-3), 90,84 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33,83$ Hz, C-15), 47,90 (C-14), 24,64 (C-2a), 14,93 (CH₃).

CG-EM (EI, 70 eV): m/z (%) 337 (M⁺, 47), 170 (100), 142 (75), 101 (19), 75 (9).

Análise Elementar Calculada para C₁₆H₁₄F₃N₃O₂ (337,10): C, 56,97; H, 4,18; N, 12,46. Experimental: C, 56,62; H, 4,05; N, 12,25.



(3-Fenil-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(2-metilquinolin-4-il)metanona (8ab). 95%, sólidos brancos, P.F. 251–253 °C.

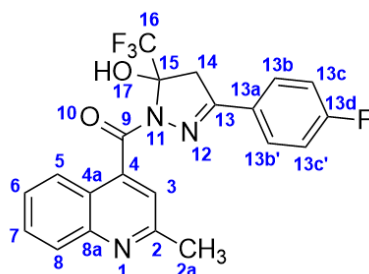
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (s, 1H, OH), 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-8), 7,78 – 7,73 (m, 2H, H-7, H-5), 7,56 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-6), 7,45 (s, 1H, H-3), 7,39 – 7,30 (m, 5H, Ph), 4,06 (d, $J = 19,27$ Hz, 1H, H-14), 3,71 (d, $J = 19,27$ Hz, 1H, H-14), 2,72 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 165,48 (C-9), 158,49 (C-2), 153,21 (C-13), 147,21 (C-8a), 142,71 (C-4), 130,83 (C-13d), 129,70 (C-7), 129,64 (C-13a), 128,75 (C-8), 128,72 (2C, C-13c), 126,50 (2C, C-13b), 126,40 (C-6), 124,45 (C-5), 123,25 (q, $^1J_{\text{CF}} = 285,59$ Hz, CF₃), 121,92 (C-4a), 119,04 (C-3), 91,73 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34,27$ Hz, C-15), 44,51 (C-14), 24,78 (CH₃).

CG-EM (EI, 70 eV): m/z (%) 399 (M⁺, 26), 170 (100), 142 (50), 101 (12), 75 (5).

Análise Elementar Calculada para C₂₁H₁₆F₃N₃O₂ (399,12): C, 63,16; H, 4,04; N, 10,52.

Experimental: C, 63,13; H, 3,99; N, 10,48.



(3-(4-Fluorfenil)-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(2-metilquinolin-4-il)metanona (8ac). 88%, sólidos brancos, P.F. 236–238 °C.

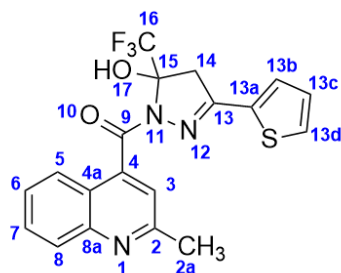
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (s, 1H, OH), 8,03 – 8,0 (m, 1H, H-8), 7,77 – 7,73 (m, 2H, H-7, H-5), 7,56 (t, 1H, H-6), 7,45 – 7,42 (m, 3H, H-13c, H-3), 7,17 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-13b), 4,07 (d, $J = 19,33$ Hz, 1H, H-14), 3,71 (d, $J = 19,33$ Hz, 1H, H-14), 2,72 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 165,49 (C-9), 163,49 (d, $^1J_{\text{CF}} = 249,3$ Hz, C-13d), 158,49 (C-2), 152,41 (C-13), 147,23 (C-8a), 142,69 (C-4), 129,74 (C-7), 129,00 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8,9$ Hz, 2C, 13b), 128,79 (C-8), 126,45 (C-6), 126,29 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2,9$ Hz, C-13a), 124,44 (C-5), 123,24 (q, $^1J_{\text{CF}} = 285,51$ Hz, CF₃), 121,92 (C-4a), 119,05 (C-3), 115,90 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22,2$ Hz, 2C, C-13c), 91,85 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34,09$ Hz, C-15), 44,60 (C-14), 24,80 (CH₃).

CG-EM (EI, 70 eV): m/z (%) 417 (M⁺, 22), 170 (100), 142 (53), 101 (15), 75 (6).

Análise Elementar Calculada para C₂₁H₁₅F₄N₃O₂ (417,11): C, 60,43; H, 3,62; N, 10,07.

Experimental: C, 60,39; H, 3,53; N, 10,09.



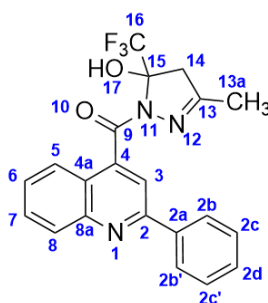
(5-Hidróxi-3-(2-tienil)-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(2-metilquinolin-4-il)metanona (8ad). 92%, sólidos brancos, P.F. 229–232 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (s, 1H, OH), 8,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-8), 7,78 – 7,72 (m, 2H, H-7, H-5), 7,58 – 7,53 (m, 2H, H-6, H-13d), 7,47 (dd, $^1J = 3,7$ Hz, $^2J = 1,1$ Hz, 1H, 13b), 7,41 (s, 1H, H-3), 7,07 (dd, $^1J = 5,0$ Hz, $^2J = 3,7$ Hz, 1H, H-13c), 4,04 (d, $J = 19,05$ Hz, 1H, H-14), 3,70 (d, $J = 19,05$ Hz, 1H, H-14), 2,72 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 165,03 (C-9), 158,15 (C-2), 148,75 (C-13), 147,16 (C-8a), 142,26 (C-4), 132,41 (C-13a), 130,92 (C-13b), 130,01 (C-13d), 129,45 (C-7), 128,59 (C-8), 127,81 (C-13c), 126,18 (C-6), 124,35 (C-5), 123,06 (q, $^1J_{\text{CF}} = 285,90$ Hz, CF₃), 121,86 (C-4a), 119,06 (C-3), 91,68 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33,96$ Hz, C-15), 44,94 (C-14), 24,59 (CH₃).

CG-EM (EI, 70 eV): m/z (%) 405 (M⁺, 34), 170 (100), 142 (56), 101 (14), 75 (6).

Análise Elementar Calculada para C₁₉H₁₄F₃N₃O₂S (405,08): C, 56,29; H, 3,48; N, 10,37. Experimental: C, 56,35; H, 3,45; N, 10,33.



(5-Hidróxi-3-metil-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(2-fenilquinolin-4-il)metanona (8ba). 77%, sólidos brancos, P.F. 114–116 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (s, 1H, OH), 8,29 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, H-2b), 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-8), 8,02 (s, 1H, H-3), 7,83 (t, $J = 7,67$ Hz, 1H, H-7), 7,79 (d, $J = 8,13$ Hz, 1H, H-5), 7,65 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-6), 7,58 – 7,52 (m, 3H, H-2c, H-2d), 3,59 (d, $J = 19,42$ Hz, 1H, H-14), 3,22 (d, $J = 19,42$ Hz, 1H, H-14), 1,80 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 164,92 (C-9), 155,74 (C-2), 155,64 (C-13), 147,49 (C-8a), 144,13 (C-4), 138,02 (C-2a), 130,22 (C-2d), 129,81 (C-7), 129,57 (C-8), 128,86 (2C, C-2c),

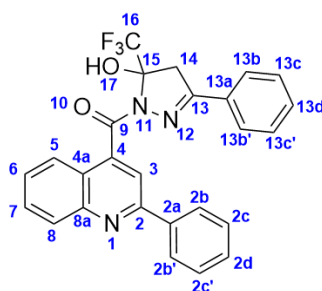
127,20 (C-6), 127,16 (2C, C-2b), 124,36 (C-5), 123,27 (q, $^1J_{CF} = 285,51$ Hz, CF₃), 122,58 (C-4a), 115,29 (C-3), 90,90 (q, $^2J_{CF} = 34,14$ Hz, C-15), 47,98 (C-14), 15,01 (CH₃).

¹⁹F NMR (564,68 MHz, DMSO-*d*₆): δ -76,09 (CF₃).

CG-EM (EI, 70 eV): *m/z* (%) 399 (M⁺, 72), 232 (100), 204 (100), 101 (15), 75 (14).

Análise Elementar Calculada para C₂₁H₁₆F₃N₃O₂ (399,12): C, 63,16; H, 4,04; N, 10,52.

Experimental: C, 62,96; H, 4,11; N, 10,42.



(3-Fenil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(2-fenilquinolin-4-il)metanona (8bb). 92%, sólidos brancos, P.F. 199–201 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (s, 1H, OH), 8,34 (dd, $^1J = 8,3$ Hz, $^2J = 1,4$ Hz, 2H, H-2b), 8,19 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H-8), 8,16 (s, 1H, H-3), 7,87 – 7,81 (m, 2H, H-7, H-5), 7,65 (ddd, $^1J = 8,3$ Hz, $^2J = 7,0$ Hz, $^3J = 1,2$ Hz, 1H, H-6), 7,58 – 7,51 (m, 3H, H-2c, H-2d), 7,40 – 7,35 (m, 3H, H-13c, H-13d), 7,31– 7,29 (m, 2H, 13b), 4,09 (d, $J = 19,29$ Hz, 1H, H-14), 3,74 (d, $J = 19,29$ Hz, 1H, H-14).

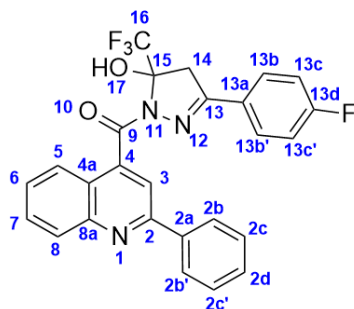
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,36 (C-9), 155,58 (C-2), 153,30 (C-13), 147,50 (C-8a), 143,83 (C-4), 138,00 (C-2a), 130,81 (C-2d), 130,26 (C-13d), 129,89 (C-7), 129,67 (C-8), 129,63 (C-13a), 128,91 (2C, C-2c), 128,71 (2C, C-13c), 127,27 (C-6), 127,19 (2C, C-2b), 126,47 (2C, C-13b), 124,49 (C-5), 123,25 (q, $^1J_{CF} = 285,71$ Hz, CF₃), 122,70 (C-4a), 115,71 (C-3), 91,80 (q, $^2J_{CF} = 34,40$ Hz, C-15), 44,54 (C-14).

¹⁹F NMR (564,68 MHz, DMSO-*d*₆): δ -75,97 (CF₃).

CG-EM (EI, 70 eV): *m/z* (%) 461 (M⁺, 30), 232 (100), 204 (78), 101 (7), 75 (6).

Análise Elementar Calculada para C₂₆H₁₈F₃N₃O₂ (461,14): C, 67,68; H, 3,93; N, 9,11.

Experimental: C, 67,63; H, 3,76; N, 8,70.



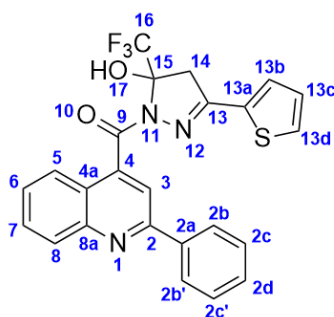
(3-(4-Fluorfenil)-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(2-fenilquinolin-4-il)metanona (8bc). 72%, sólidos brancos, P.F. 202–203 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (s, 1H, OH), 8,33 (d, $J = 6,95$ Hz, 2H, H-2b), 8,19 (d, $J = 8,30$ Hz, 1H, H-8), 8,15 (s, 1H, H-3), 7,87 – 7,81 (m, 2H, H-7, H-5), 7,65 (ddd, $^1J = 8,2$ Hz, $^2J = 7,0$ Hz, $^3J = 1,1$ Hz, 1H, H-6), 7,59 – 7,49 (m, 3H, H-2c, H-2d), 7,45 (dd, $^1J = 8,85$ Hz, $^2J = 5,45$ Hz, 2H, H-13c), 7,14 (t, $J = 8,88$ Hz, 2H, H-13b), 4,09 (d, $J = 19,26$ Hz, 1H, H-14), 3,74 (d, $J = 19,26$ Hz, 1H, H-14).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 165,17 (C-9), 163,28 (d, $^1J_{\text{CF}} = 249,50$ Hz, C-13d), 155,45 (C-2a), 152,14 (C-13), 147,41 (C-8a), 143,54 (C-4), 137,95 (C-2a), 129,94 (C-2d), 129,57 (C-7), 129,46 (C-8), 128,68 (d, $^3J_{\text{CF}} = 10,9$ Hz, 2C, C-13b), 128,63 (2C, C-2c), 126,96 (3C, C-b, C-2b', C-6), 126,14 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3,2$ Hz, C-13a), 124,27 (C-5), 123,05 (q, $^1J_{\text{CF}} = 285,66$ Hz, CF_3), 122,55 (C-4a), 115,58 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22,16$ Hz, 2C, C-13c), 115,54 (C-3), 91,81 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34,25$ Hz, C-15), 44,46 (C-14).

CG-EM (EI, 70 eV): m/z (%) 479 (M^+ , 27), 232 (100), 204 (80), 101 (9), 75 (7).

Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$ (479,12): C, 65,14; H, 3,57; N, 8,76. Experimental: C, 64,34; H, 3,76; N, 8,70.



(5-Hidróxi-3-(2-tienil)-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(2-fenilquinolin-4-il)metanona (8bd). 70%, sólidos brancos, P.F. 189–191 °C.

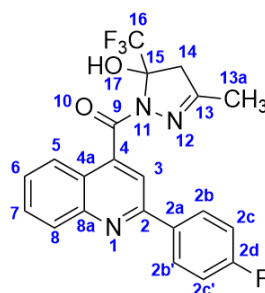
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (s, 1H, OH), 8,31 (d, $J = 8,15$ Hz, 2H, H-2b), 8,19 (d, $J = 8,46$ Hz, 1H, H-8), 8,12 (s, 1H, H-3), 7,88 (d, $J = 8,32$ Hz, 1H, H-5), 7,83 (t, $J = 7,67$ Hz, 1H, H-7), 7,64 (t, $J = 7,60$ Hz, 1H, H-6), 7,59 – 7,49 (m, 5H, H-2c, H-2d, H-13b, H-13d), 7,07 (t, $J = 4,31$ Hz, 1H, H-13c), 4,08 (d, $J = 19,05$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 19,05$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 164,90 (C-9), 155,48 (C-2), 148,95 (C-13), 147,52 (C-8a), 143,27 (C-4), 138,04 (C-2a), 132,48 (C-13a), 131,12 (C-13b), 130,15 (C-2d), 130,10 (C-13d), 129,75 (C-7), 129,57 (C-8), 128,81 (2C, C-2c), 127,88 (C-13c), 127,14 (C-6), 127,10 (2C, C-2b), 124,48 (C-5), 123,12 (q, $^1J_{\text{CF}} = 285,34$ Hz, CF_3), 122,71 (C-4a), 116,03 (C-3), 91,80 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34,23$ Hz, C-15), 45,01 (C-14).

CG-EM (EI, 70 eV): m/z (%) 467 (M^+ , 28), 232 (100), 204 (80), 101 (8), 75 (8).

Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (467,09): C, 61,67; H, 3,45; N, 8,99.

Experimental: C, 61,81; H, 3,45; N, 8,88.



(5-Hidroxi-3-metil-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(2-(4-fluorfenil)quinolin-4-il)metanona (8ca). 65%, sólidos brancos, P.F. 163–165 °C.

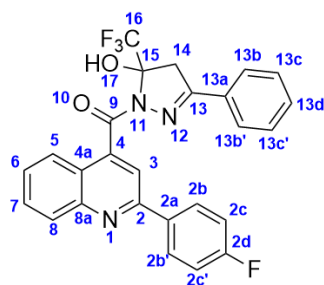
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,37 – 8,34 (m, 3H, OH, H-2c), 8,13 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H, H-8), 8,03 (s, 1H, H-3), 7,84 – 7,78 (m, 2H, H-7, H-5), 7,64 (ddd, $^1J = 8,16$ Hz, $^2J = 6,91$ Hz, $^3J = 1,08$ Hz, 1H, H-6), 7,37 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-2b), 3,58 (d, $J = 19,45$ Hz, 1H, H-14), 3,22 (d, $J = 19,45$ Hz, 1H, H-14), 1,80 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 164,94 (C-9), 163,38 (d, $^1J_{\text{CF}} = 247,50$ Hz, C-2d), 155,80 (C-13), 154,66 (C-2), 147,46 (C-8a), 144,29 (C-4), 134,55 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2,79$ Hz, C-2a), 130,31 (C-7), 129,56 (C-8), 129,52 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8,47$ Hz, 2C, C-2b), 127,26 (C-6), 124,40 (C-5), 123,31 (d, $^1J_{\text{CF}} = 285,92$ Hz, CF_3), 122,53 (C-4a), 115,75 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21,51$ Hz, 2C, C-2c), 115,15 (C-3), 90,95 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34,23$ Hz, C-15), 48,00 (C-14), 15,03 (CH_3).

CG-EM (EI, 70 eV): m/z (%) 417 (M^+ , 27), 250 (93), 222 (100), 101 (13), 75 (12).

Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$ (417,11): C, 60,42; H, 3,62; N, 10,07.

Experimental: C, 60,89; H, 3,94; N, 9,96.



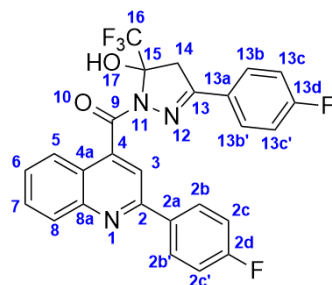
(3-Fenil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)(2-(4-fluorfenil)quinolin-4-il)metanona (8cb). 67%, sólidos brancos, P.F. 156–158 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (s, $J = 7,9$ Hz, 1H, OH), 8,39 (dd, $^1J = 9,0$ Hz, $^2J = 5,5$ Hz, 2H, H-2c), 8,18 – 8,15 (m, 2H, H-8, H-3), 7,85 – 7,81 (m, 2H, H-7, H-5), 7,63 (ddd, $^1J = 8,05$ Hz, $^2J = 6,92$ Hz, $^3J = 1,18$ Hz, 1H, H-6), 7,40 – 7,35 (m, 5H, H-2b, H-13c, H-13d), 7,31 – 7,27 (m, 2H, H-13b), 4,07 (d, $J = 19,27$ Hz, 1H, H-14), 3,72 (d, $J = 19,27$ Hz, 1H, H-14).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 165,30 (C-9), 163,40 (d, $^1J_{\text{CF}} = 247,57$ Hz, C-2d), 154,58 (C-2), 153,31 (C-13), 147,42 (C-8a), 143,95 (C-4), 134,51 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2,60$ Hz, C-2a), 130,82 (C-13d), 130,33 (C-7), 129,61 (C-13a), 129,59 (C-8), 129,51 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8,66$ Hz, 2C, C-2b), 128,71 (2C, C-13c), 127,28 (C-6), 126,46 (2C, C-13b), 124,46 (C-5), 123,24 (q, $^1J_{\text{CF}} = 285,72$ Hz, CF_3), 122,59 (C-4a), 115,78 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21,66$ Hz, 2C, C-2c), 115,52 (C-3), 91,80 (d, $^2J_{\text{CF}} = 34,07$ Hz, C-15), 44,52 (C-14).

CG-EM (EI, 70 eV): m/z (%) 479 (M $^+$, 33), 250 (100), 222 (82), 101 (9), 75 (6).

Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$ (479,12): C, 65,14; H, 3,57; N, 8,76. Experimental: C, 65,02; H, 3,66; H, 8,72.



(3-(4-Fluorfenil)-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)(2-(4-fluorfenil)quinolin-4-il)metanona (8cc). 71%, sólidos amarelo-claros, P.F. 136–138°C.

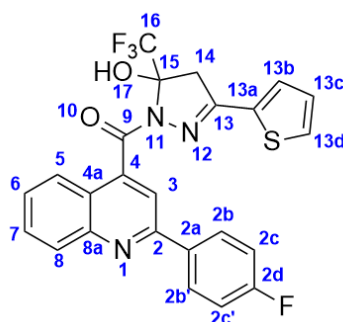
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (s, 1H, OH), 8,40 (dd, $^1J = 8,8$ Hz, $^2J = 5,6$ Hz, 2H, H-2c), 8,18 – 8,16 (m, 2H, H-8, H-3), 7,86 – 7,81 (m, 2H, H-7, H-5), 7,64 (ddd, $^1J = 8,27$ Hz, 2J

= 6,99 Hz, $^3J = 1,20$ Hz, 1H, H-6), 7,45 (dd, $^1J = 8,85$ Hz, $^2J = 5,44$ Hz, 2H, H-13c), 7,37 (t, $J = 8,86$ Hz, 2H, H-2b), 7,14 (t, $J = 8,89$ Hz, 2H, H-13b), 4,08 (d, $J = 19,32$ Hz, 1H, H-14), 3,74 (d, $J = 19,32$ Hz, 1H, H-14).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 165,29 (C-9), 163,43 (d, $^1J_{\text{CF}} = 249,34$ Hz, C-13d), 163,38 (d, $^1J_{\text{CF}} = 247,58$ Hz, C-2d), 154,56 (C-2), 152,42 (C-13), 147,42 (C-8a), 143,90 (C-4), 134,49 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2,85$ Hz, C-2a), 130,27 (C-7), 129,58 (C-8), 129,48 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8,60$ Hz, 2C, C-2b), 128,91 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8,83$ Hz, 2C, C-13b), 127,24 (C-6), 126,24 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2,93$ Hz, C-13a), 124,44 (C-5), 123,21 (q, $^1J_{\text{CF}} = 285,62$ Hz, CF_3), 122,58 (C-4a), 115,81 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22,12$ Hz, 2C, C-13c), 115,73 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21,55$ Hz, 2C, C-2c), 115,48 (C-3), 91,90 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34,06$ Hz, C-15), 44,58 (C-14).

CG-EM (EI, 70 eV): m/z (%) 497 (M $^+$, 24), 250 (100), 222 (83), 101 (11), 75 (8).

Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$ (497,12): C, 62,78; H, 3,24; N, 8,45. Experimental: C, 62,84; H, 3,61; N, 8,22.



(5-Hidróxi-3-(2-tienil)-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(2-(4-

fluorfenil)quinolin-4-il)metanona (8cd). 60%, sólidos brancos, P.F. 165–167 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,74 (s, 1H, OH), 8,38 (dd, $J = 8,8, 5,5$ Hz, 2H), 8,17 – 8,15 (m, 2H, H-8, H-3), 7,86 – 7,80 (m, 2H, H-7, H-5), 7,64 (t, $J = 8,10$ Hz, 1H, H-6), 7,56 (dd, $^1J = 5,0$ Hz, $^2J = 0,83$ Hz, 1H, H-13d), 7,50 (dd, $^1J = 3,59$ Hz, $^2J = 0,8$ Hz, 1H, H-13b), 7,38 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-2b), 7,07 (dd, $^1J = 4,97$ Hz, $^2J = 3,75$ Hz, 1H, H-13c), 4,09 (d, $J = 19,08$ Hz, 1H, H-14), 3,74 (d, $J = 19,08$ Hz, 1H, H-14).

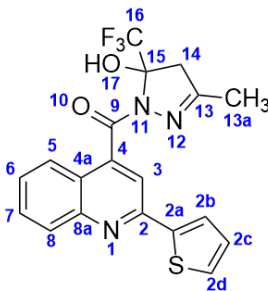
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 164,99 (C-9), 163,45 (d, $^1J_{\text{CF}} = 247,66$ Hz, C-2d), 154,56 (C-2), 149,17 (C-13), 147,52 (C-8), 143,57 (C-4), 134,58 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2,89$ Hz, C-2a), 132,54 (C-13a), 131,38 (C-13b), 130,35 (2C, C-7, C-13d), 129,63 (C-8), 129,54 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8,69$ Hz, 2C, C-2b), 128,05 (C-13c), 127,34 (C-6), 124,59 (C-5), 123,24 (q, $^1J_{\text{CF}} = 285,73$ Hz, CF_3),

122,70 (C-4a), 115,93 (C-3), 115,85 (d, $^2J_{CF} = 21,56$ Hz, 2C, C-2c), 91,89 (q, $^2J_{CF} = 34,0$ Hz, C-15), 45,09 (C-14).

CG-EM (EI, 70 eV): m/z (%) 485 (M⁺, 26), 250 (100), 222 (86), 101 (10), 75 (8).

Análise Elementar Calculada para C₂₄H₁₅F₄N₃O₂S (485,08): C, 59,38; H, 3,11; N, 8,66.

Experimental: C, 59,35; H, 3,53; N, 8,35.



(5-Hidroxi-3-metil-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(2-(2-tienil)quinolin-4-il)metanona (8da). 71%, sólidos amarelo-claros, P.F. 100–102 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (s, 1H, OH), 8,08 (dd, $^1J = 3,78$ Hz, $^2J = 1,06$ Hz, 1H, H-2b), 8,04 – 8,02 (m, 2H, H-8, H-3), 7,79 (ddd, $^1J = 8,41$ Hz, $^2J = 6,86$ Hz, $^3J = 1,44$ Hz, 1H, H-7), 7,75 (dd, $^1J = 5,03$ Hz, $^2J = 1,05$ Hz, 1H, H-2d), 7,72 (dd, $^1J = 8,29$ Hz, $^2J = 0,76$ Hz, 1H, H-5), 7,60 (ddd, $^1J = 8,18$ Hz, $^2J = 6,84$ Hz, $^3J = 1,19$ Hz, 1H, H-6), 7,22 (dd, $^1J = 5,04$ Hz, $^2J = 3,73$ Hz, 1H, H-2c), 3,59 (d, $J = 19,51$ Hz, 1H, H-14), 3,22 (d, $J = 19,51$ Hz, 1H, H-14), 1,81 (s, 3H, CH₃).

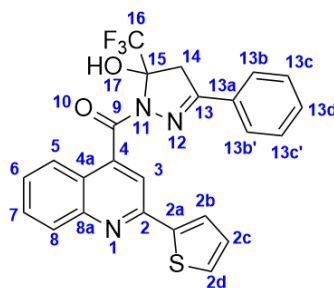
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 164,80 (C-9), 155,97 (C-13), 151,62 (C-2), 147,25 (C-8a), 144,20 (2C, C-4 and C-2a), 130,51 (C-2b), 130,10 (C-7), 128,92 (C-8), 128,66 (C-2d), 127,68 (C-2c), 127,01 (C-6), 124,46 (C-5), 123,32 (q, $^1J_{CF} = 285,64$ Hz, CF₃), 122,58 (C-4a), 114,23 (C-3), 90,93 (q, $^2J_{CF} = 34,0$ Hz, C-15), 48,00 (C-14), 15,10 (CH₃).

^{19}F NMR (564,68 MHz, DMSO- d_6): δ -76,10 (CF₃).

CG-EM (EI, 70 eV): m/z (%) 405 (M⁺, 73), 238 (100), 210 (96), 101 (13), 75 (11).

Análise Elementar Calculada para C₁₉H₁₄F₃N₃O₂S (405,08): C, 56,29; H, 3,78; N, 10,37.

Experimental: C, 56,33; H, 3,65; N, 10,09.



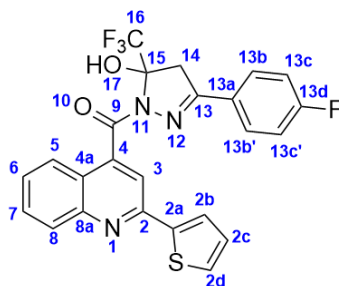
(3-Fenil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(2-(2-tienil)quinolin-4-il)metanona (8db). 82%, sólidos brancos, P.F. 168–169°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,50 (s, 1H, OH), 8,08 – 8,05 (m, 3H, H-2b, H-8, H-3), 7,82 – 7,77 (m, 2H, H-7, H-5), 7,74 (dd, $^1J = 5,04$ Hz, $^2J = 1,08$ Hz, 1H, H-2d), 7,59 (ddd, $^1J = 8,31$ Hz, $^2J = 7,03$ Hz, $^3J = 1,23$ Hz, 1H, H-6), 7,41 – 7,35 (m, 3H, H-13c, H-13d), 7,32 – 7,29 (m, 2H, H-13b), 7,22 (dd, $^1J = 5,04$ Hz, $^2J = 3,73$ Hz, 1H, H-2c), 4,05 (d, $J = 19,62$ Hz, 1H, H-14), 3,73 (d, $J = 19,62$ Hz, 1H, H-14).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 165,26 (C-9), 153,52 (C-13), 151,67 (C-2), 147,23 (C-8a), 144,28 (C-4), 143,93 (C-2a), 130,95 (C-13d), 130,58 (C-2b), 130,21 (C-7), 129,63 (C-13a), 129,02 (C-8), 128,82 (2C, C-13c), 128,78 (C-2d), 127,86 (C-2c), 127,09 (C-6), 126,58 (2C, C-13b), 124,58 (C-5), 123,32 (q, $^1J_{\text{CF}} = 285,17$ Hz, CF_3), 122,69 (C-4a), 114,68 (C-3), 91,83 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34,18$ Hz, C-15), 44,56 (C-14).

CG-EM (EI, 70 eV): m/z (%) 467 (M^+ , 15), 449 (65), 238 (100), 210 (91), 101 (19), 75 (19).

Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (467,09): C, 61,67; H, 3,45; N, 8,99. Experimental: C, 61,39; H, 3,44; N, 8,96.



(3-(4-Fluorfenil)-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(2-(2-tienil)quinolin-4-il)metanona (8dc). 76%, sólidos brancos, P.F. 178–181 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (s, 1H, OH), 8,12 (s, 1H, H-3), 8,09 – 8,05 (m, 2H, H-2b, H-8), 7,81 – 7,74 (m, 3H, H-2d, H-7, H-5), 7,59 (ddd, $^1J = 8,11$ Hz, $^2J = 6,93$ Hz, $^3J = 1,15$ Hz, 1H, H-6), 7,45 (dd, $^1J = 8,86$ Hz, $^2J = 5,44$ Hz, 2H, H-13c), 7,22 (dd, $^1J = 5,01$ Hz, 2J

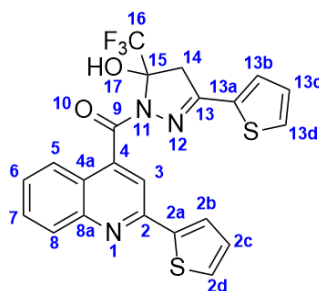
= 3,74 Hz, 1H, H-2c), 7,14 (t, $J = 8,88$ Hz, 2H, H-13b), 4,08 (d, $J = 19,25$ Hz, 1H, H-14), 3,73 (d, $J = 19,25$ Hz, 1H, H-14).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 165,13 (C-9), 163,44 (d, $^1J_{\text{CF}} = 249,46$ Hz, C-13d), 152,49 (C-13), 151,54 (C-2), 147,21 (C-8a), 144,18 (C-4), 143,76 (C-2a), 130,41 (C-2b), 129,98 (C-7), 128,93 (C-2d), 128,93 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8,76$ Hz, 2C, C-13d), 128,60 (C-8), 127,60 (C-2c), 126,94 (C-6), 126,22 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3,08$ Hz, 2C, C-13a), 124,46 (C-5), 123,19 (q, $^1J_{\text{CF}} = 285,33$ Hz, CF_3), 122,61 (C-4a), 115,84 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22,22$ Hz, C-13c), 114,59 (C-13), 91,88 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34,38$ Hz, C-15), 44,56 (C-14).

CG-EM (EI, 70 eV): m/z (%) 485 (M^+ , 28), 238 (100), 210 (73), 101 (11), 75 (8).

Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (485,08): C, 59,38; H, 3,11; N, 8,66.

Experimental: C, 59,37; H, 3,14; N, 8,71.



(5-Hidroxi-3-(2-tienil)-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(2-(2-tienil)quinolin-4-il)metanona (8dd). 70%, sólidos brancos, P.F. 171–173 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (s, 1H, OH), 8,11 (s, 1H, H-3), 8,09 (d, $J = 3,57$ Hz, 1H, H-2b), 8,06 (d, $J = 8,39$ Hz, 1H, H-8), 7,81 – 7,76 (m, 3H, H-7, H-5, H-2d), 7,61 – 7,56 (m, 2H, H-6, H-13d), 7,50 (d, $J = 3,57$ Hz, 1H, H-13b), 7,23 (t, $J = 4,31$ Hz, 1H, H-2c), 7,07 (t, $J = 4,31$ Hz, 1H, H-13c), 4,08 (d, $J = 19,08$ Hz, 1H, H-14), 3,73 (d, $J = 19,08$ Hz, 1H, H-14).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 164,64 (C-9), 151,30 (C-2), 148,90 (C-13), 147,16 (C-8a), 144,04 (C-4), 143,26 (C-2a), 132,37 (C-13a), 130,95 (C-2b), 130,18 (C-13b), 130,05 (C-13d), 129,76 (C-7), 128,76 (C-8), 128,41 (C-2d), 127,78 (C-2c), 127,32 (C-13c), 126,74 (C-6), 124,42 (C-5), 123,02 (q, $^1J_{\text{CF}} = 287,83$ Hz, CF_3), 122,56 (C-4a), 114,81 (C-3), 91,72 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34,24$ Hz, C-15), 44,92 (C-14).

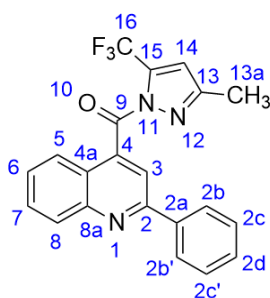
CG-EM (EI, 70 eV): m/z (%) 473 (M^+ , 30), 238 (100), 210 (71), 101 (9), 75 (8).

Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ (473,09): C, 55,81; H, 2,98; N, 8,87.

Experimental: C, 55,84; H, 2,97; N, 8,87.

4.3.7 Síntese de 2-alkil(aril/heteroaril)(3-alkil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-1H-4-carbonilpirazol-1-il)quinolina (9ba-bb, 9da)⁴⁰

Em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo e um funil de adição, resfriado em banho de gelo a 0 °C, adicionou-se 1mmol de **8ba-bb** ou **8da**, 6,5 mmol de piridina anidra (0,53 mL) e 20 mL de benzeno. Ao funil de adição adicionou-se uma solução de cloreto de tionila (3,25 mmol = 0,24 mL) em 10 mL de benzeno. Adicionou-se mistura do funil sob o balão, lentamente, durante um período de 15 minutos. Após a adição, deixou-se o sistema agitando a 25 °C por 30 minutos, sendo posteriormente refluxado (79 °C) por 1 h. A mistura resultante foi extraída com solução aquosa ácida de HCl 10% (3 x 30 mL) e lavada com 30 mL de água, e a fase orgânica resultante seca com CaCO₃, filtrada, e o solvente evaporado. Os sólidos obtidos foram recristalizados em EtOH (**9ba** e **9da**) ou purificados por coluna de sílica gel (**9bb**), de comprimento 40 cm, diâmetro 2,0 cm, contendo de sílica (10g, 230-400 mesh).



(3-Metil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)(2-fenilquinolin-4-il)metanona (9ba). 82%, sólidos brancos, P.F. 124–127°C.

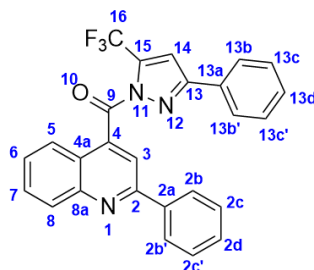
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,47 (s, 1H, 3), 8,32 (dd, ¹*J* = 8,1 Hz, ²*J* = 1,4 Hz, 1H, H-2b), 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H-8), 7,86 (ddd, ¹*J* = 8,4 Hz, ²*J* = 6,8 Hz, ³*J* = 1,5 Hz, 1H, H-7), 7,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-5), 7,65 (ddd, ¹*J* = 8,2 Hz, ²*J* = 6,8 Hz, ³*J* = 1,1 Hz, 1H, H-6), 7,60 – 7,50 (m, 1H, H-2c, H-2d), 7,32 (s, 1H, H-14), 2,15 (s, 1H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,66 (C-9), 155,33 (C-2), 153,08 (C-13), 147,40 (C-8a), 139,80 (C-4), 137,66 (C-2a), 133,24 (q, ²*J*_{CF} = 41,42 Hz, C-15), 130,37 (C-2d), 129,90 (C-7), 129,67 (C-8), 128,74 (C-2c), 127,78 (C-6), 127,15 (C-2b), 123,91 (C-5), 122,57 (C-4a), 119,30 (q, ¹*J*_{CF} = 268,80 Hz, CF₃), 117,95 (C-3), 116,12 (d, ³*J*_{CF} = 3,02 Hz, C-14), 12,99 (CH₃).

¹⁹F NMR (564,68 MHz, DMSO-*d*₆): δ -58,94 (CF₃).

CG-EM (EI, 70 eV): *m/z* (%) 381 (M⁺, 83), 232 (75), 204 (100), 101 (13), 75 (12).

Análise Elementar Calculada para C₂₁H₁₄F₃N₃O (381,11 g/mol): C, 66,14; H, 3,70; N, 11,02.
Experimental: C, 66,22; H, 3,60; N, 10,93.



(3-Fenil-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)(2-fenilquinolin-4-il)metanona (9bb). 74%,
sólidos brancos, P.F. 174–176°C.

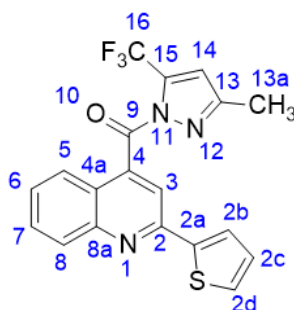
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1H, H-3), 8,35 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 2H, H-2b), 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H-8), 8,06 (s, 1H, H-14), 7,87 (ddd, *J* = 8,4, 6,9, 1,3 Hz, 1H, H-7), 7,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-5), 7,72 – 7,64 (m, 3H, H-6, H-2c), 7,60 – 7,51 (m, 3H, H-2d, H-13c), 7,40 – 7,33 (m, 3H, H-13b, H-13d).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,71 (C-9), 155,20 (C-2), 153,62 (C-13), 147,42 (C-8a), 139,18 (C-4), 137,61 (C-2a), 134,24 (q, ²*J*_{CF} = 41,52 Hz, C-15), 130,25 (C-2d), 129,79 (2C, C-7, C-13a), 129,61 (C-13d), 129,27 (C-8), 128,66 (C-2c), 128,64 (C-13c), 127,66 (C-6), 127,02 (C-2b), 125,98 (C-13b), 123,98 (C-5), 122,64 (C-4a), 119,16 (q, ¹*J*_{CF} = 268,83 Hz, CF₃), 118,45 (C-3), 113,24 (d, ³*J*_{CF} = 3,23 Hz, C-14).

¹⁹F NMR (564,68 MHz, DMSO-*d*₆): δ -58,82 (CF₃).

CG-EM (EI, 70 eV): *m/z* (%) 443 (M⁺, 50), 232 (100), 204 (96), 101 (11), 75 (10).

Análise Elementar Calculada para C₂₆H₁₆F₃N₃O (443,12 g/mol): C, 70,43; H, 3,64; N, 9,48.
Experimental: C, 70,36; H, 3,78; N, 9,92.



(3-Metil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)(2-(2-tienil)quinolin-4-il)metanona (9da). 69%,
sólidos amarelo-claros, P.F. 165–167°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (s, 1H, H-3), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-8), 8,03 (dd, $^1J = 3,7$ Hz, $^2J = 1,0$ Hz, 1H, H-2b), 7,82 (ddd, $^1J = 8,4$ Hz, $^2J = 6,3$ Hz, $^3J = 1,9$ Hz, 1H, H-7), 7,76 (dd, $^1J = 5,0$ Hz, $^2J = 1,0$ Hz, 1H, H-2d), 7,62 – 7,58 (m, 2H, H-5, H-6), 7,32 (s, 1H, H-14), 7,23 (dd, $^1J = 5,0$ Hz, $^2J = 3,8$ Hz, 1H, H-2c), 2,15 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 164,39 (C-9), 153,09 (C-13), 151,17 (C-2), 147,09 (C-8a), 143,67 (C-4), 139,71 (C-2a), 133,15 (q, $^2J_{\text{CF}} = 41,33$ Hz, C-15), 130,46 (C-2b), 130,05 (C-7), 128,88 (C-2d), 128,31 (C-8), 127,68 (C-2c), 127,34 (C-6), 123,89 (C-5), 122,38 (C-4a), 119,18 (q, $^1J_{\text{CF}} = 269,01$ Hz, CF₃), 116,77 (C-3), 116,08 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3,30$ Hz, C-14), 12,88 (CH₃).

^{19}F NMR (564,68 MHz, DMSO- d_6): δ -58,99 (CF₃).

CG-EM (EI, 70 eV): m/z (%) 387 (M⁺, 100), 238 (76), 210 (86), 101 (16), 75 (13).

Análise Elementar Calculada para C₁₉H₁₂F₃N₃OS (387,06 g/mol) C, 58,91; H, 3,12; N, 10,85. Experimental: C, 58,81; H, 3,30; N, 10,78.

4.4 Avaliação da citotoxicidade em leucócitos humanos

A avaliação da citotoxicidade dos compostos **8aa–dd**, **9ba–bb** e **9da**, foi realizada em parceria com o laboratório de Bioquímica Toxicológica sob orientação do prof. Dr. João B. T. Rocha e da aluna Fernanda D’Avila, do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da UFSM.

As amostras foram preparadas e a viabilidade celular realizada de acordo com trabalhos da literatura.⁴⁹ O protocolo utilizado foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFSM (n. 089.0.243.000-07). Foram coletados 10 mL de sangue venoso em um tubo de ensaio heparinizado e adicionado 2 mL de dextrana (5%). Em seguida, o tubo foi deixado em repouso por 1 hora com uma inclinação de 45°. Após esse período o tubo foi colocado em uma estante vertical por 10 minutos de repouso. O sobrenadante foi retirado e centrifugado durante 10 minutos a 2000 rpm, e o *pellet* formado foi ressuspensionado em 1 mL de solução lisante de hemácias. O tubo foi deixado em repouso por mais 5 minutos e em seguida centrifugado por 2 minutos a 2000 rpm. O *pellet* foi novamente formado e ressuspensionado em solução lisante de hemácias – para a total remoção das hemácias – e centrifugado por 2

⁴⁹ (a) Bueno, D. C.; Meinerz, D. F.; Allebrandt, J.; Waczuk, E. P.; Santos, D. B.; Mariano, D. O. C.; Rocha, J. B. T. *Bio. Med. Res. Int.* **2013**, 1. (b) Waczuk, E. P.; Kamdem, J. P.; Abolaji, A. O.; Meinerz, D. F.; Bueno, D. C.; Gonzaga, T. K. S. N.; Dorow, T. S. C.; Boligon, A. A.; Athayde, M. L.; Rocha, J. B. T.; Avila, D. S. *Toxicol. Res.* **2015**, 4, 739.

minutos a 2000 rpm. Após esse processo o sobrenadante foi descartado e o *pellet* foi ressuspensionado em 2 mL de solução de Hank's e incubados a 37 °C.

A contagem dos leucócitos totais da amostra foi realizada manualmente em microscópio (aumento de 40x) na câmara de Neubauer, utilizando 10 µL de uma solução de 475 µL de tampão de Hank's e 25 µL de leucócitos. O número de leucócitos na câmara foi multiplicado pelo fator de correção da mesma, resultando no número total de leucócitos na amostra de sangue coletada. O número de leucócitos na amostra foi ajustado para 2000, para a obtenção de 2×10^6 leucócitos em 250 µL (volume final).

Para o tratamento das células, foi pipetado 249 µL da solução de leucócitos e 1 µL do solvente (DMSO 0,5%) ou 1mM de terc-butil hidroperóxido (t-BuOOH, controle positivo) ou os compostos **8aa-dd**, **9ba-bb** e **9da** (200 µM), em tampão de Hank's, e incubados a 37°C por 3 horas. Após esse processo foi retirado 50 µL de cada tubo e adicionado a novos tubos contendo 50 µL de solução de azul tripan 0,4%. O tubo foi então homogeneizado e deixado em repouso por 5 minutos. A contagem dos leucócitos foi realizada manualmente em câmara de Neubauer com microscópio.

Foram contadas as células viáveis e células inviáveis, sendo a porcentagem determinada por: **% = número de células viáveis/ n° células totais**

5. CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos propostos e com base nos resultados obtidos, pode-se concluir que:

a) A reação entre o 1,2-dinucleófilo quinolinil-4-carbonil-hidrazidas e um 1,3-dieletrófilo (4-alcóxi-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-ona) via reação de ciclização (3 + 2), apresentou ser regioseletiva, obtendo-se o um único produto na forma de 5-hidróxi-5-(trifluormetil)-2-pirazolina, mesmo em meio ácido (AcOH) e básico (Et₃N).

b) Os substituintes alquil, aril e heteroaril em R¹ e R² no anel quinolínico e pirazolínico, respectivamente, não apresentaram interferências significativas nos deslocamentos químicos dos compostos **8aa–dd**. No RMN de ¹H, foi observado que utilizando metila como substituinte, os hidrogênios adjacentes (H-3 e H-14) eram blindados em 0,6 ppm, em média. E no RMN de ¹³C, os carbonos C-2 e C-13, apresentaram maior blindagem quando o substituinte era 2-tienil (diferença de 7 ppm).

c) Através da análise dos espectros de massas dos compostos, foi possível perceber que os substituintes (R¹ e R²) e o anel pirazolínico não possuem influência significativa nas fragmentações dos compostos, sendo essas determinadas pelo anel quinolínico, que apresentaram dois fragmentos bem destacados, o íon oxônio e o carbocátion quinolínico.

d) Não foi possível obter uma metodologia adequada para obter derivados O-alquílicos e morfolínicos do composto **8bc**.

e) Os testes de citotoxicidade demonstraram que os substituintes da quinolina e pirazolina (R¹ e R²) possuem grandes influência na viabilidade celular em leucócitos humanos, onde as quinolinas-2-metil substituídas (**8aa–ad**) não apresentaram ser citotóxicas na concentração de 200 µM. Além disso, a aromatização das 5-hidróxi-5-(trifluormetil)-2-pirazolina (**8ba–bb** e **8da**) a 5-trifluormetilpirazol (**9ba–bb** e **9da**), diminui suas respectivas citotoxicidades.

6. ANEXOS

6.1. Espectros de RMN ^1H , ^{13}C dos compostos 5a-d.

Figura 33. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de 5a, em DMSO- d_6 .

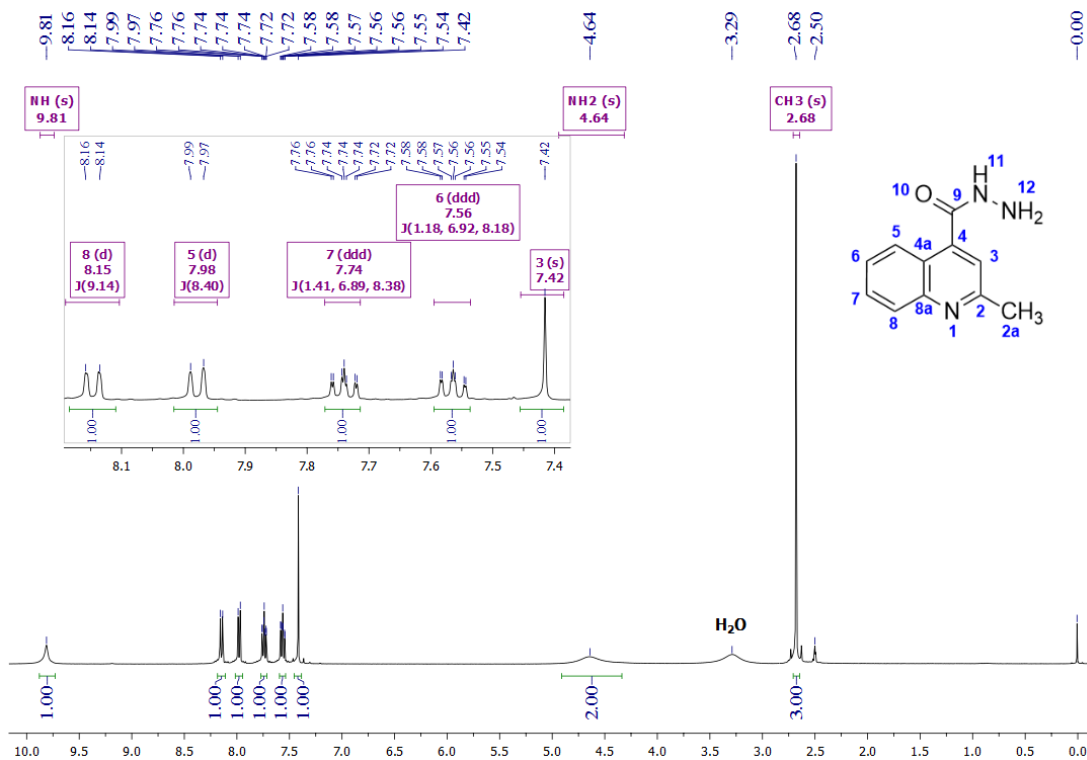


Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } (100 MHz) de 5a, em DMSO- d_6 .

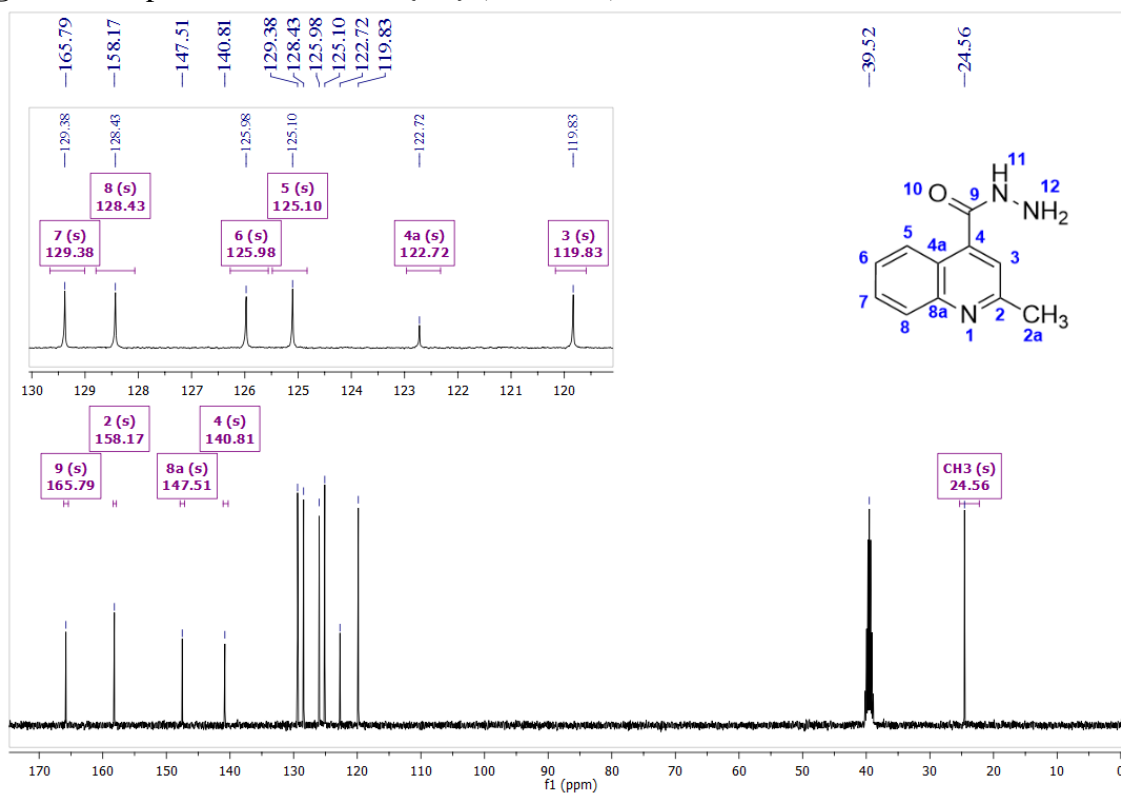


Figura 35. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de **5b**, em $\text{DMSO-}d_6$.

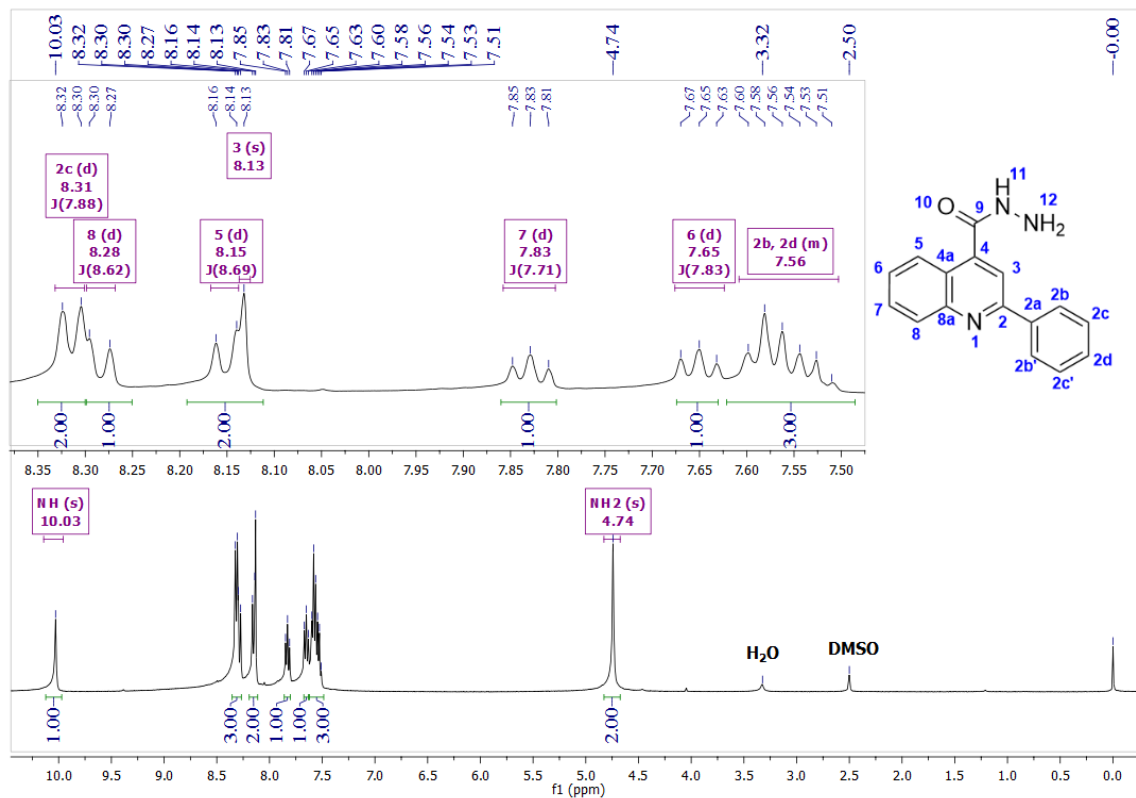


Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **5b**, em $\text{DMSO-}d_6$.

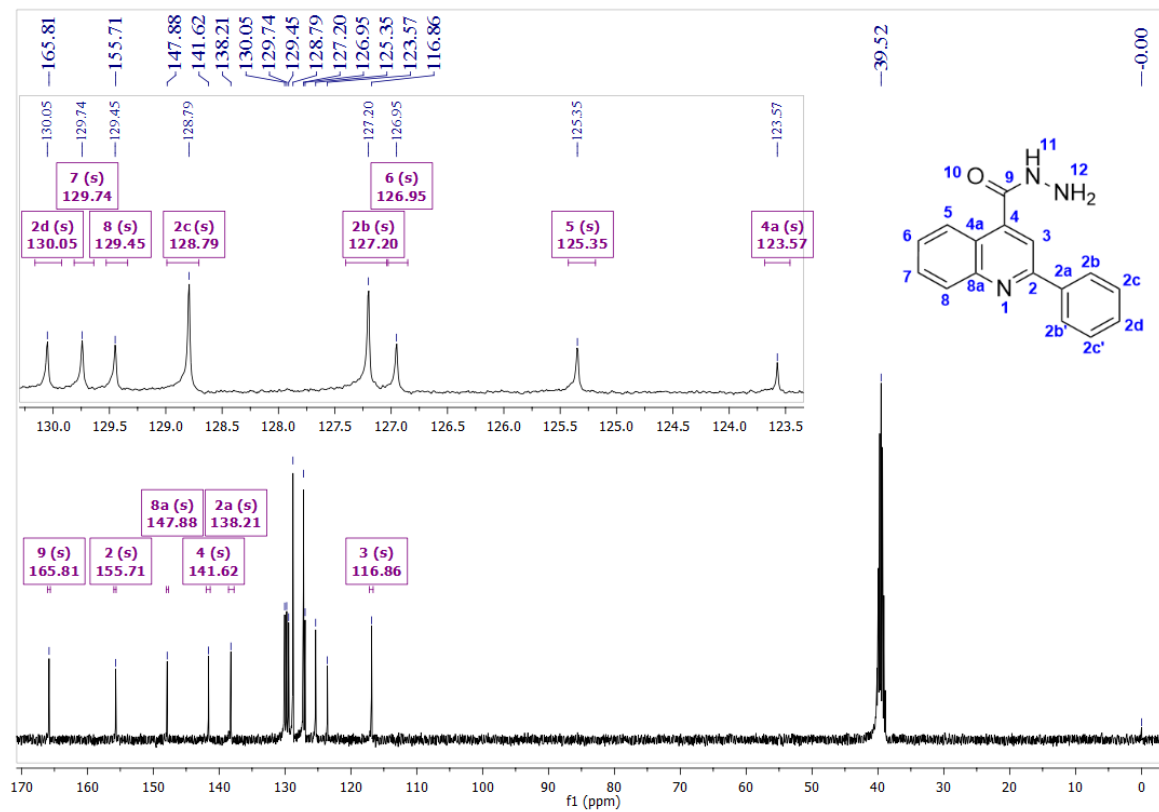


Figura 37. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de **5c**, em $\text{DMSO-}d_6$.

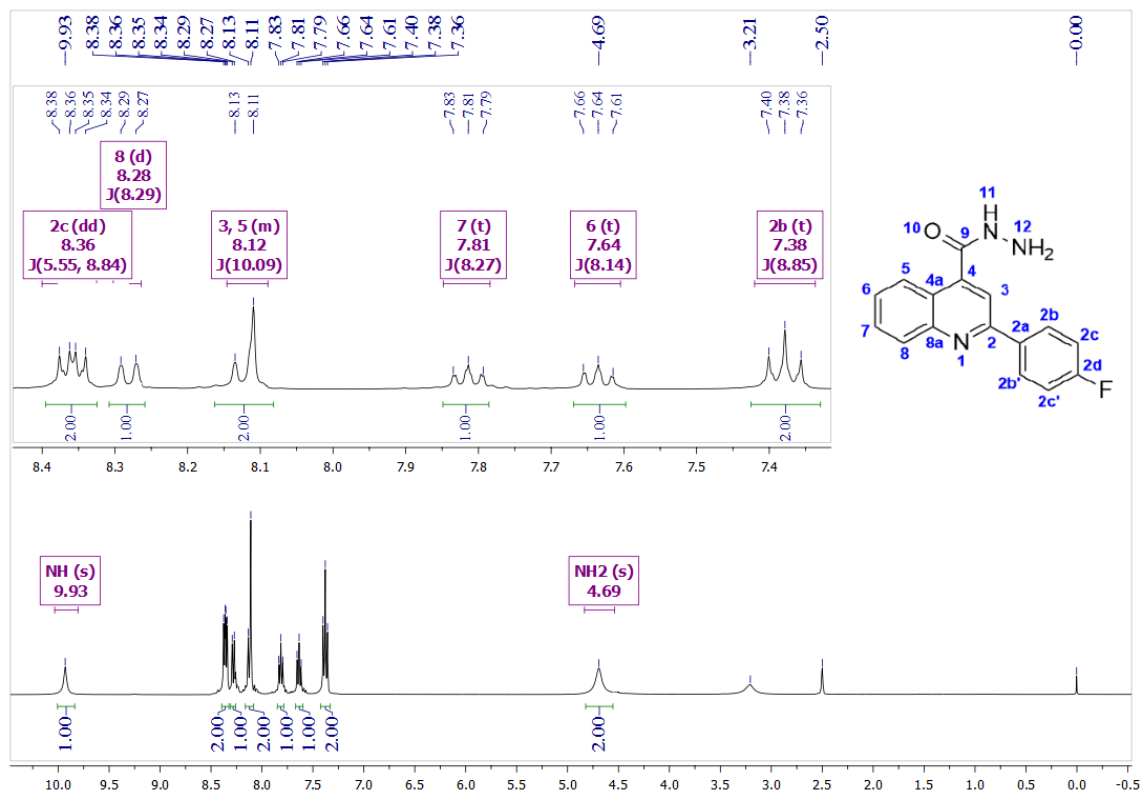


Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } (100 MHz) de **5c**, em $\text{DMSO-}d_6$.

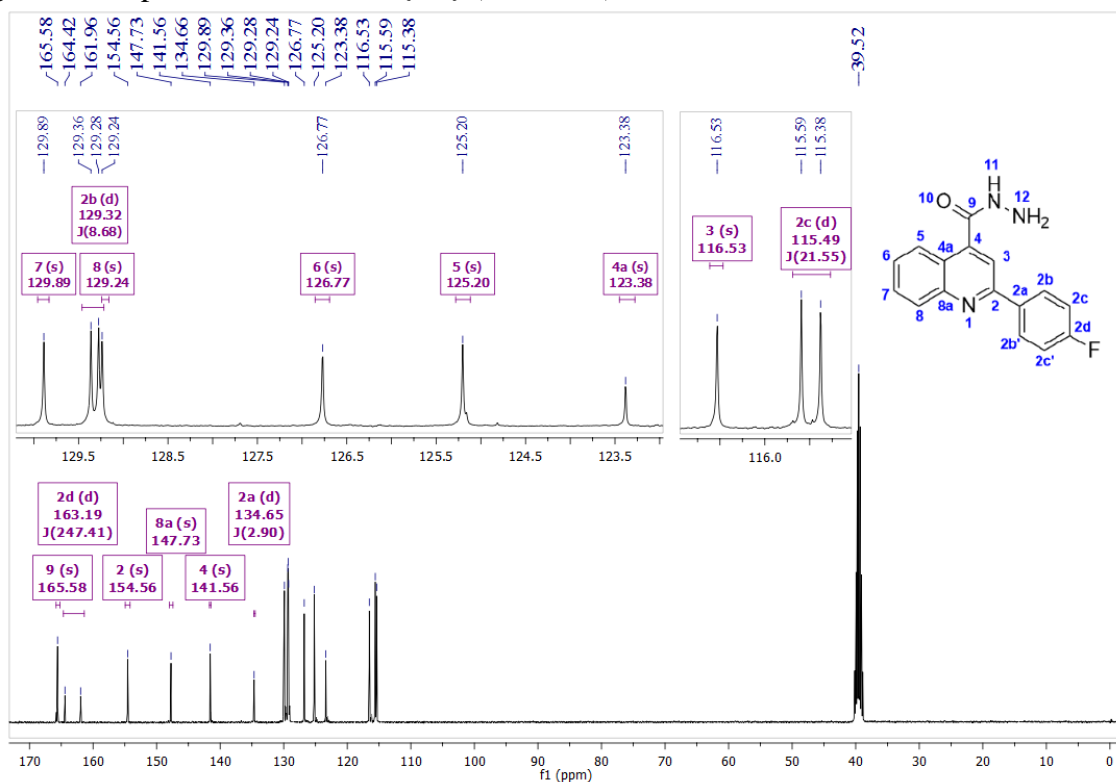


Figura 39. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de **5d**, em $\text{DMSO-}d_6$.

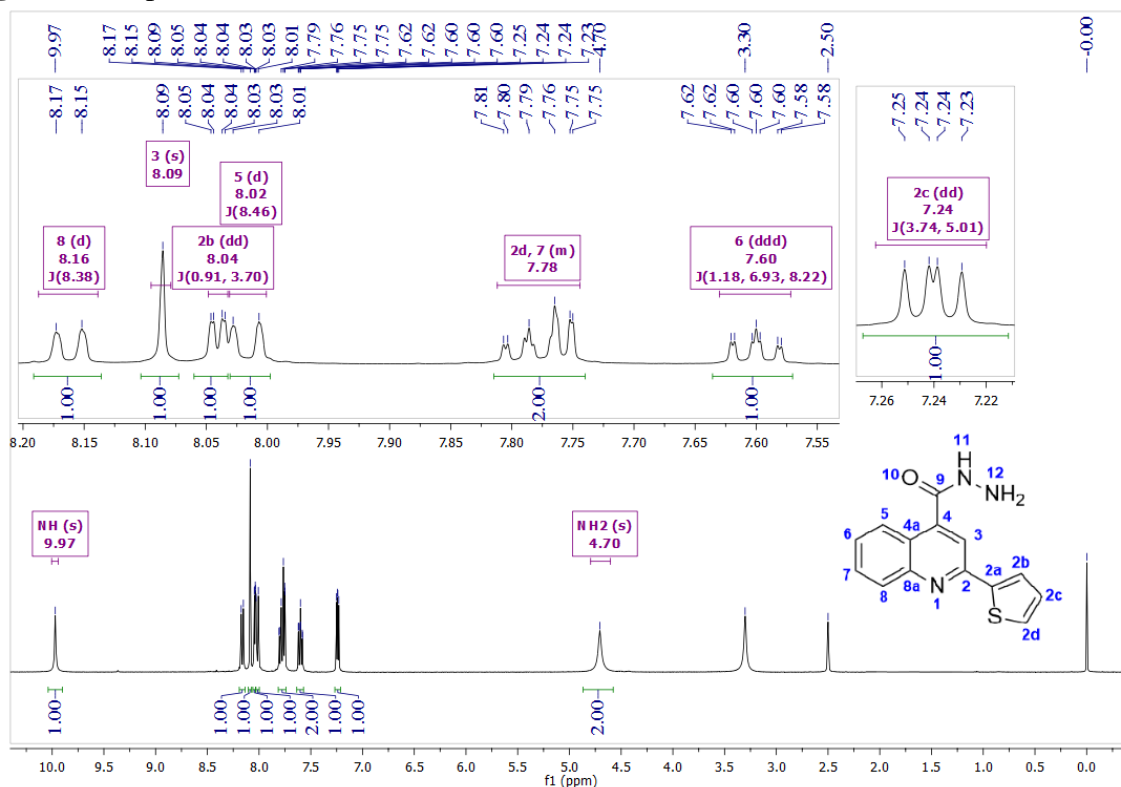
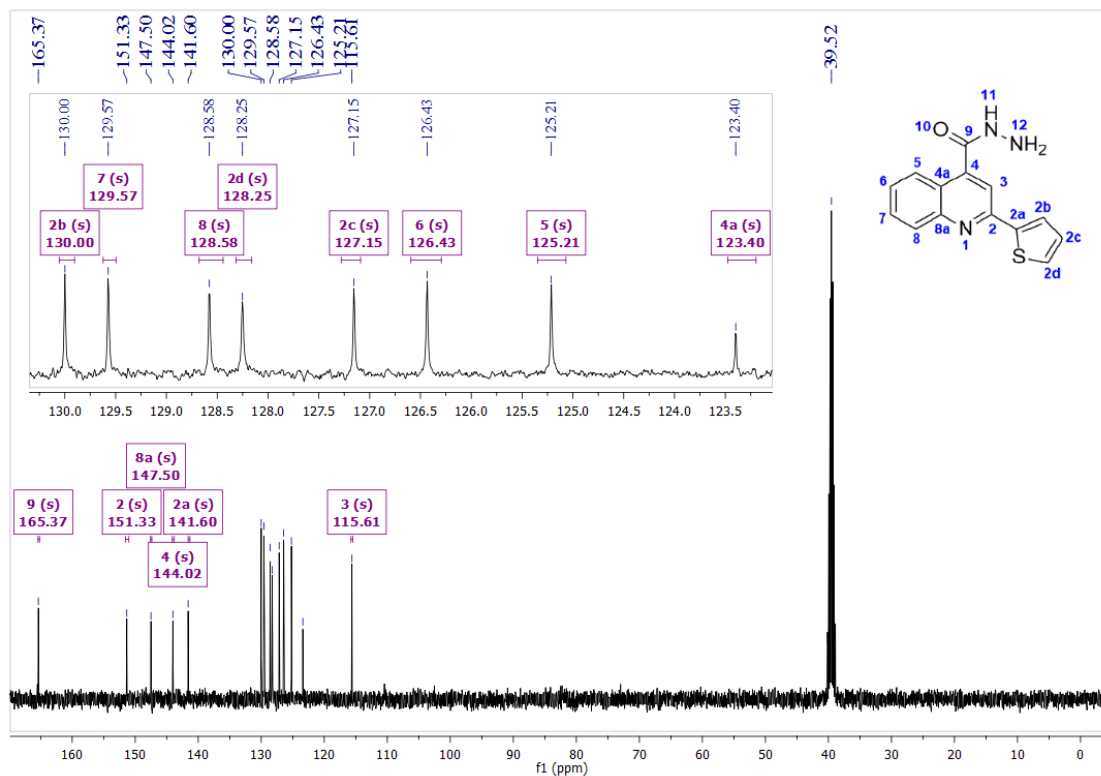


Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **5d**, em $\text{DMSO-}d_6$.



6.2. Espectros de RMN ^1H , ^{13}C dos compostos 8aa–dd

Figura 41. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de 8aa, em DMSO- d_6 .

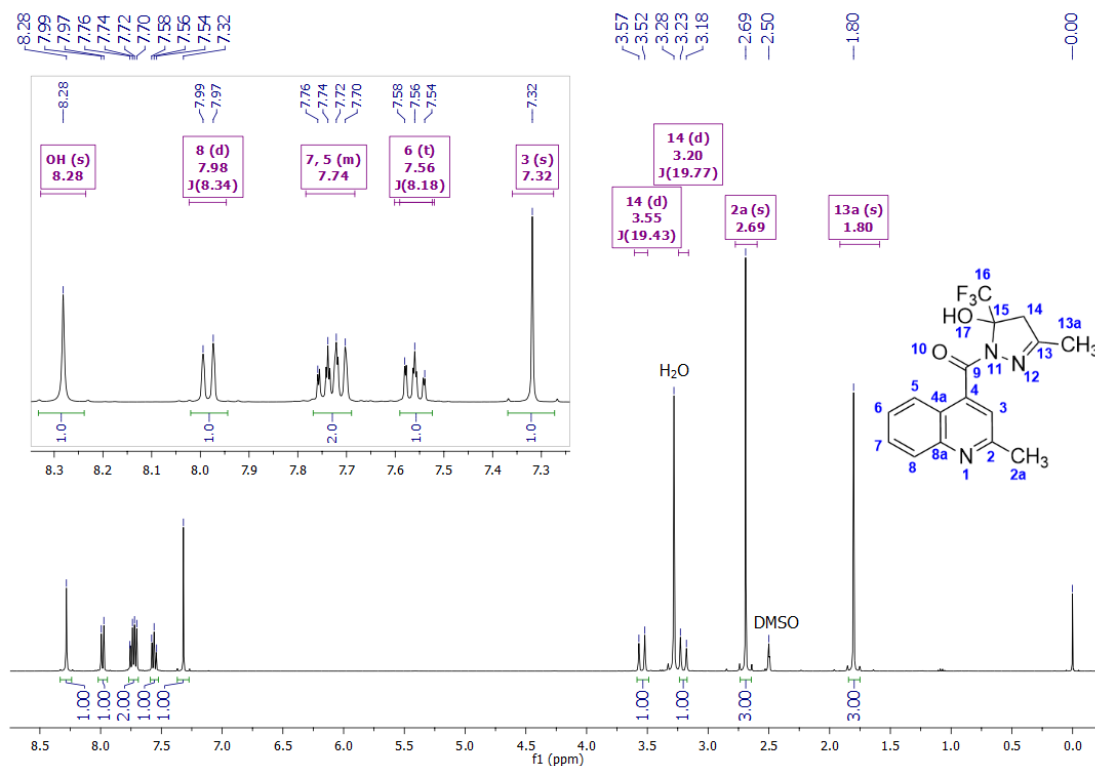


Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de 8aa, em DMSO- d_6 .

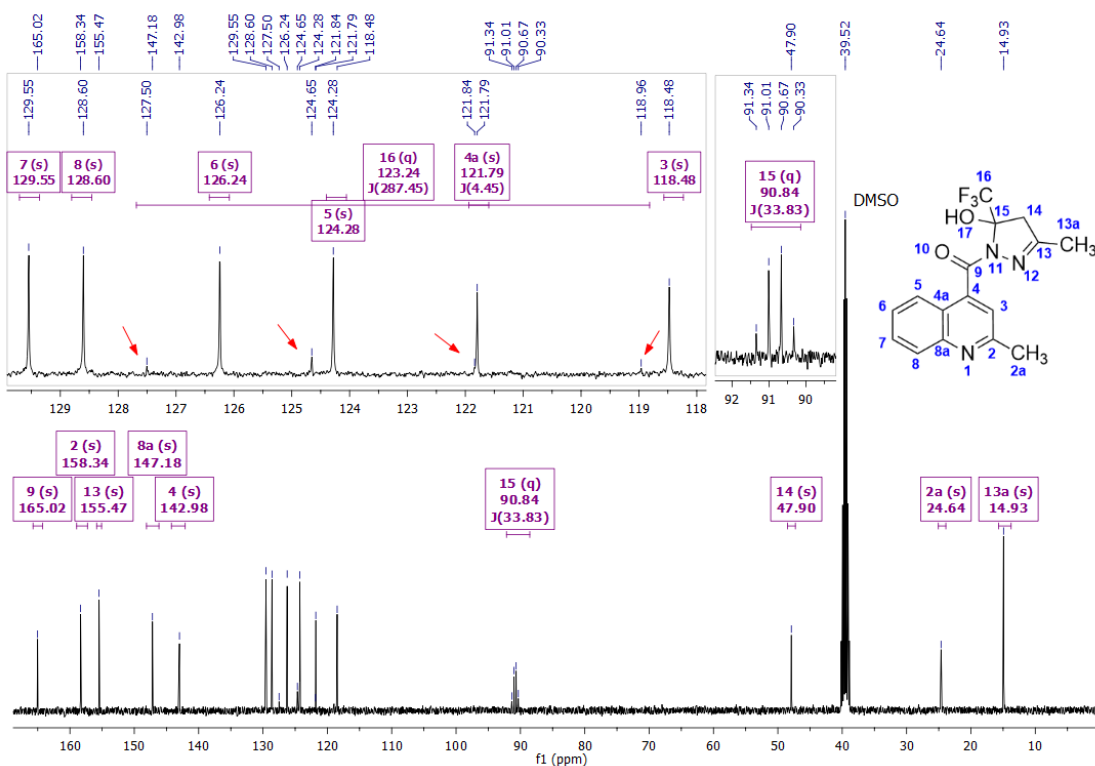


Figura 43. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de **8ab**, em $\text{DMSO-}d_6$.

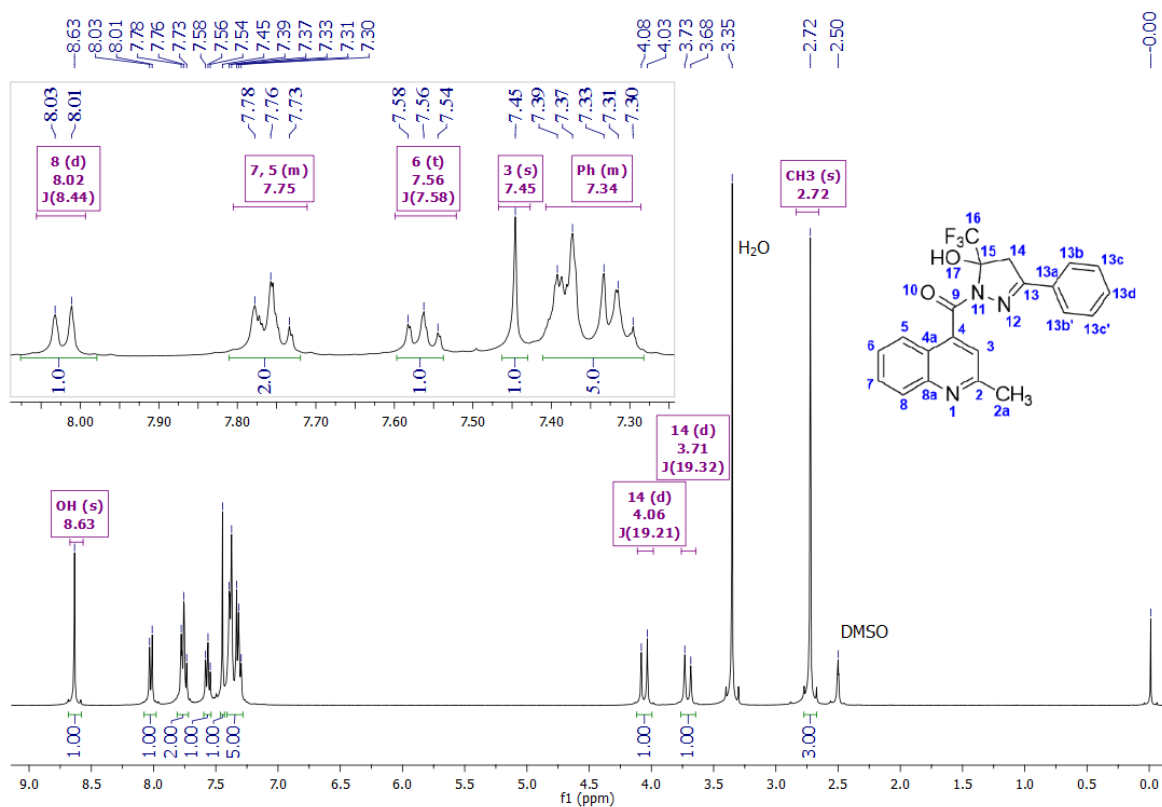


Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8ab**, em $\text{DMSO-}d_6$.

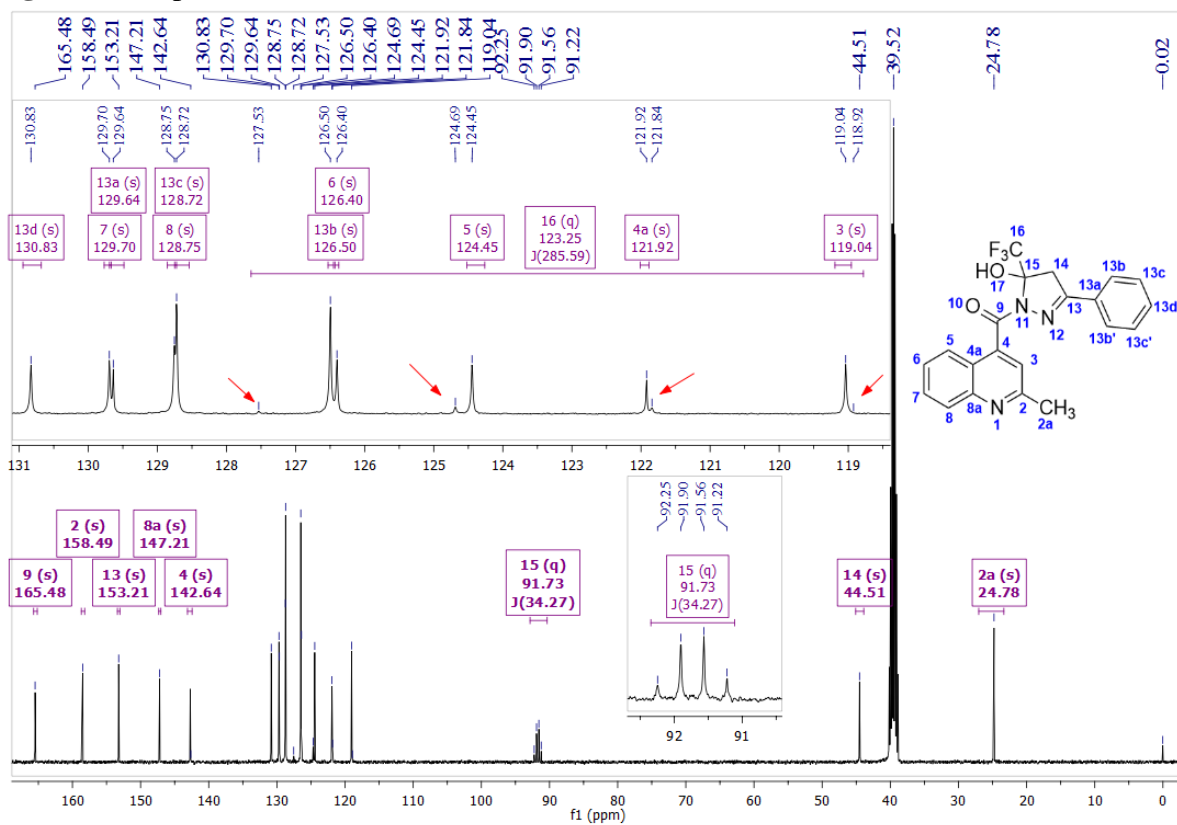


Figura 45. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de **8ac**, em $\text{DMSO-}d_6$.

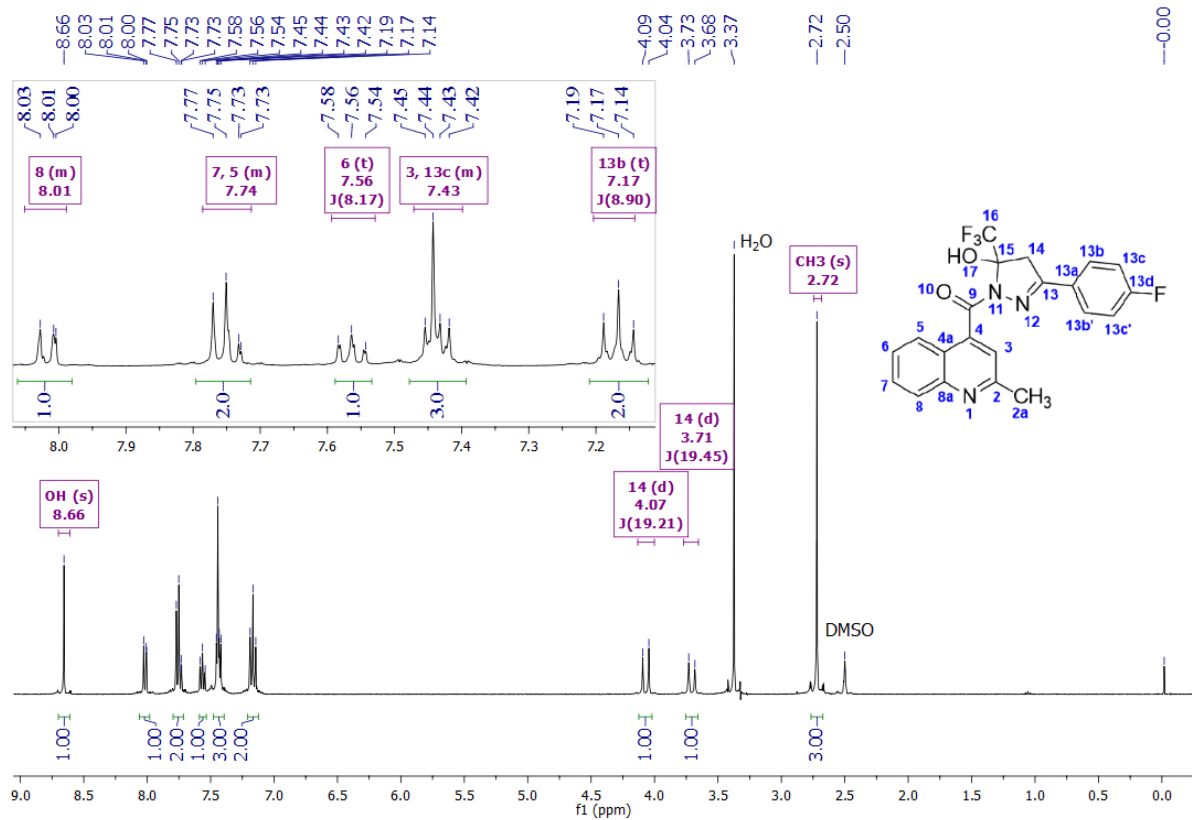


Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8ac**, em $\text{DMSO-}d_6$.

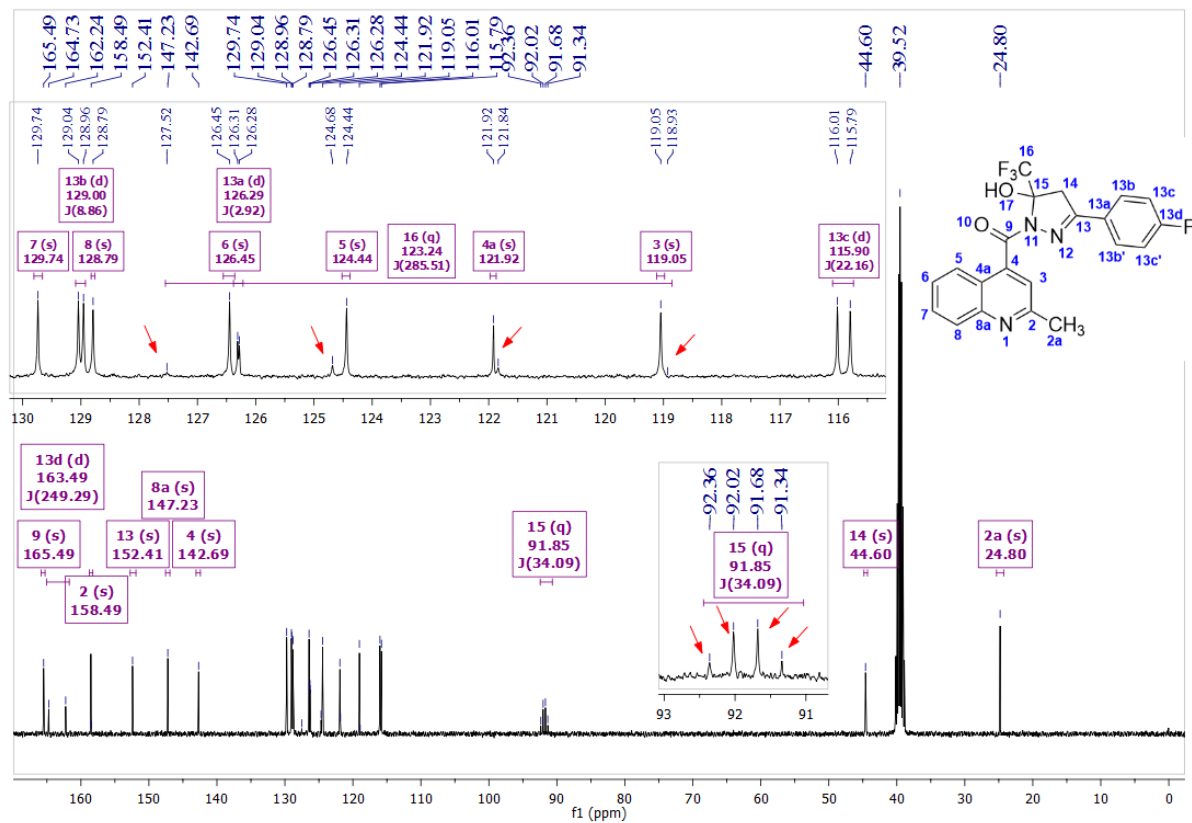


Figura 47. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de **8ad**, em $\text{DMSO-}d_6$.

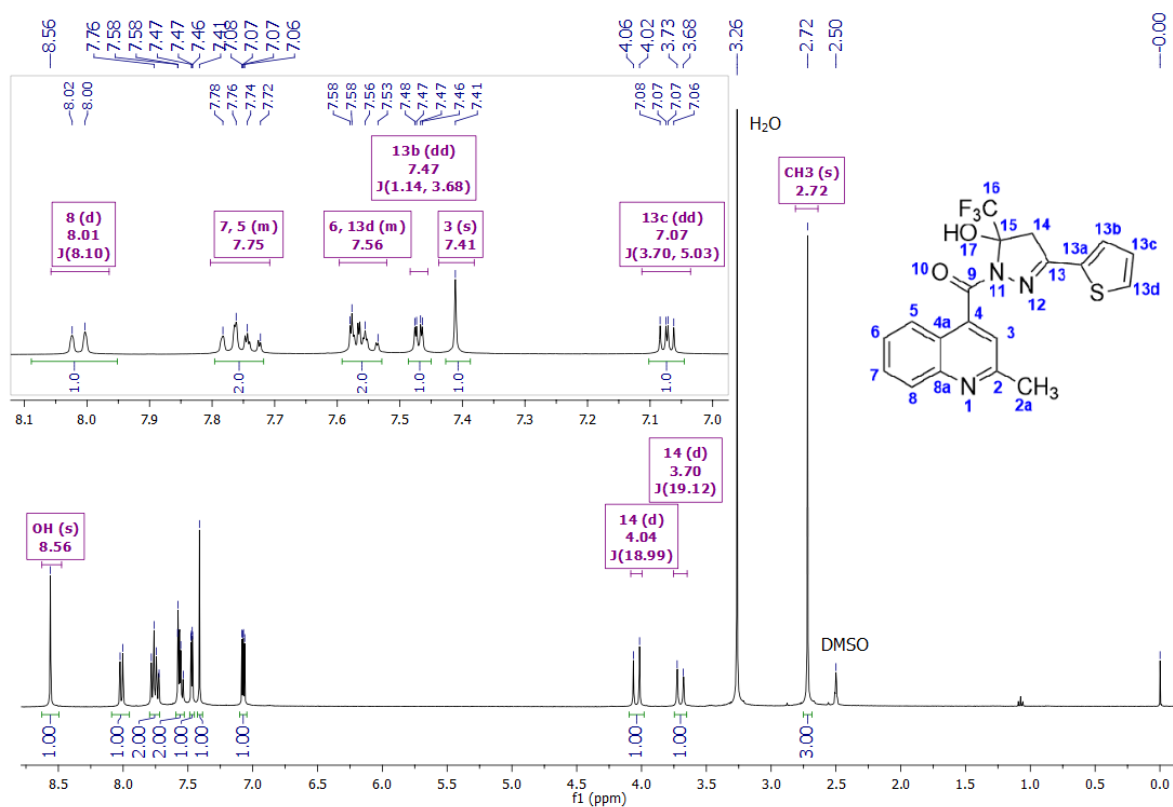


Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } (100 MHz) de **8ad**, em $\text{DMSO-}d_6$.

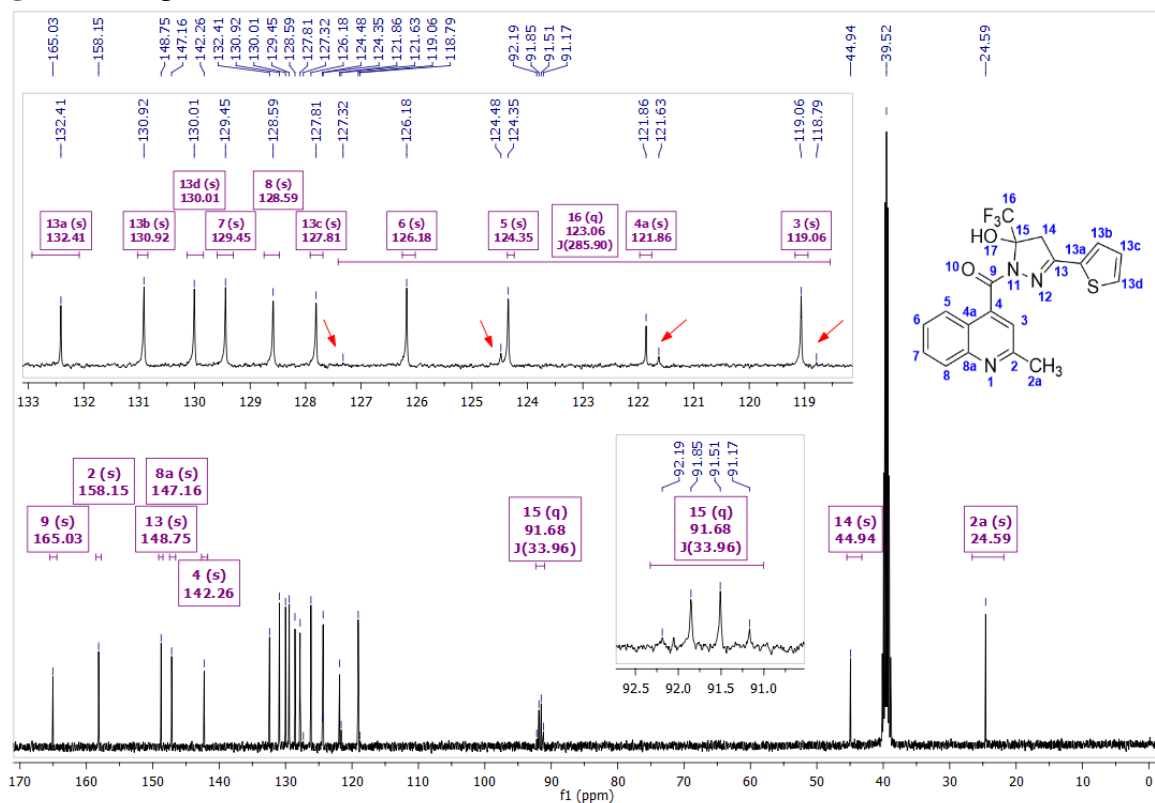


Figura 49. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de **8ba**, em $\text{DMSO-}d_6$.

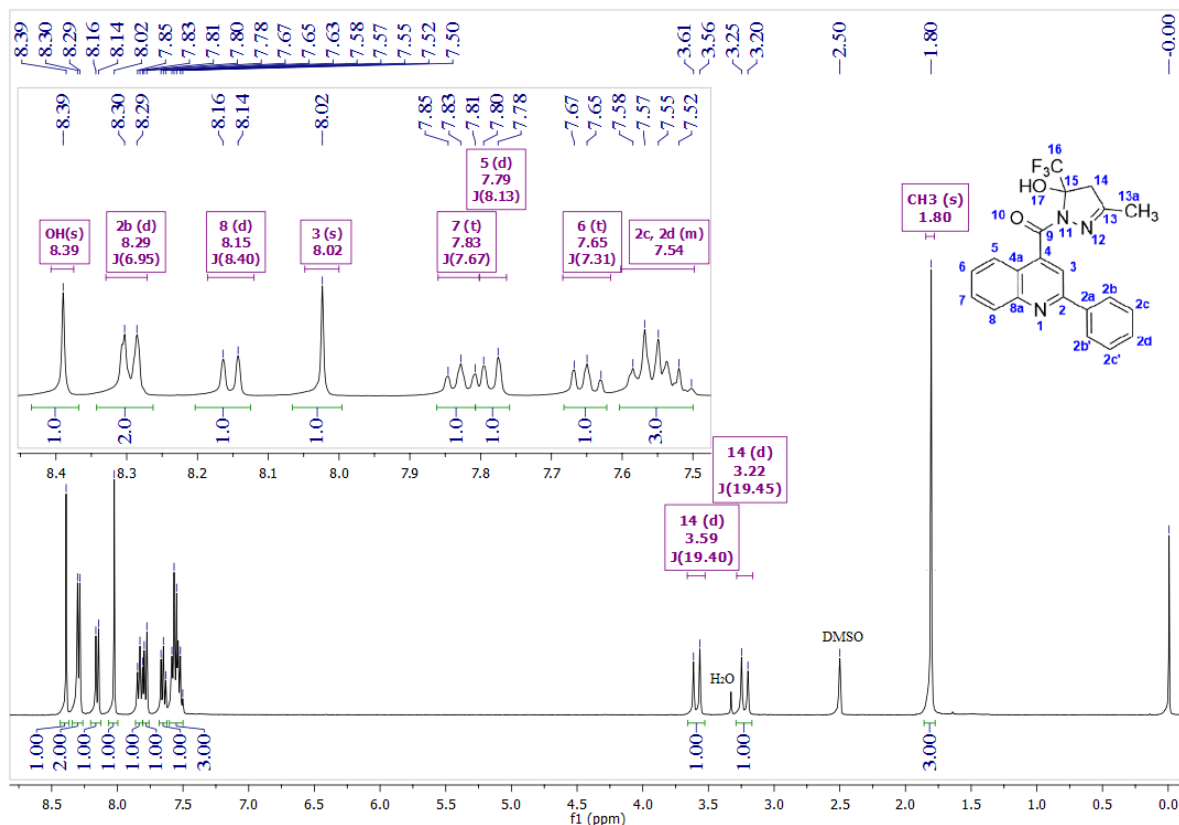


Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8ba**, em $\text{DMSO-}d_6$.

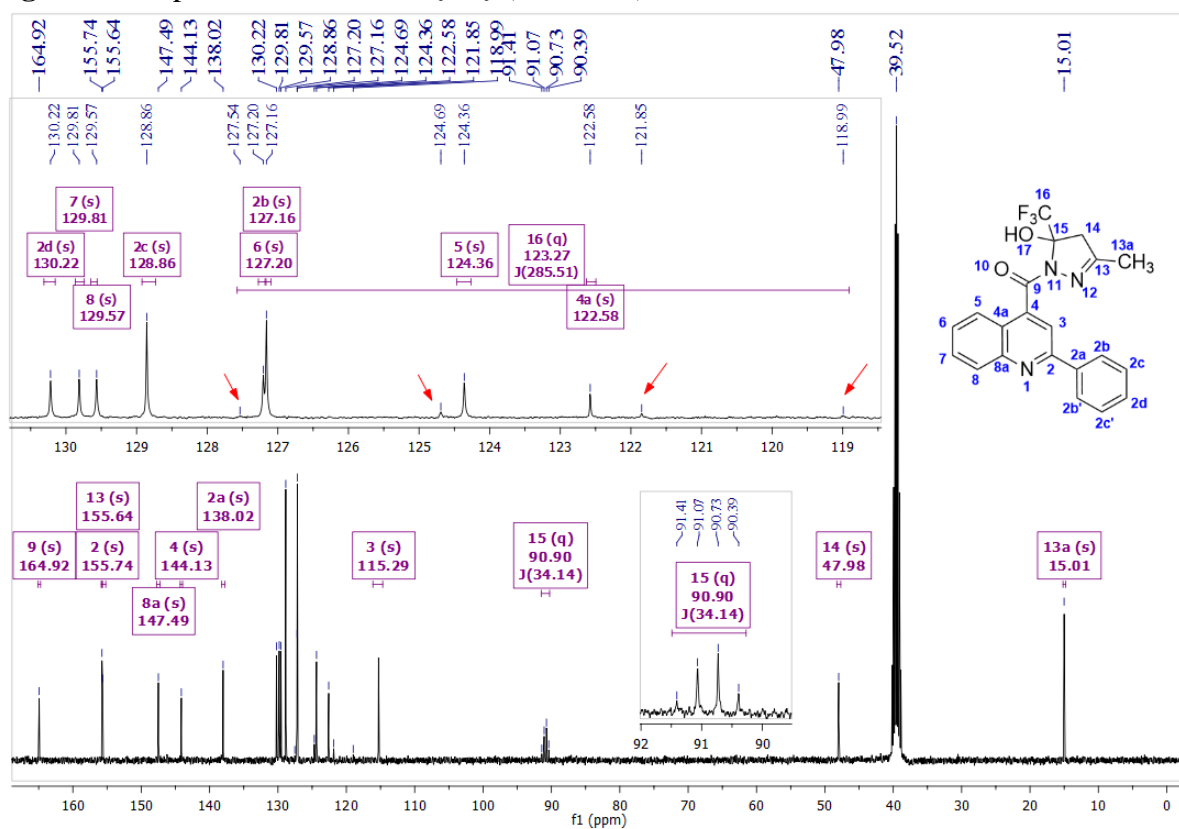


Figura 51. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de **8bb**, em $\text{DMSO-}d_6$.

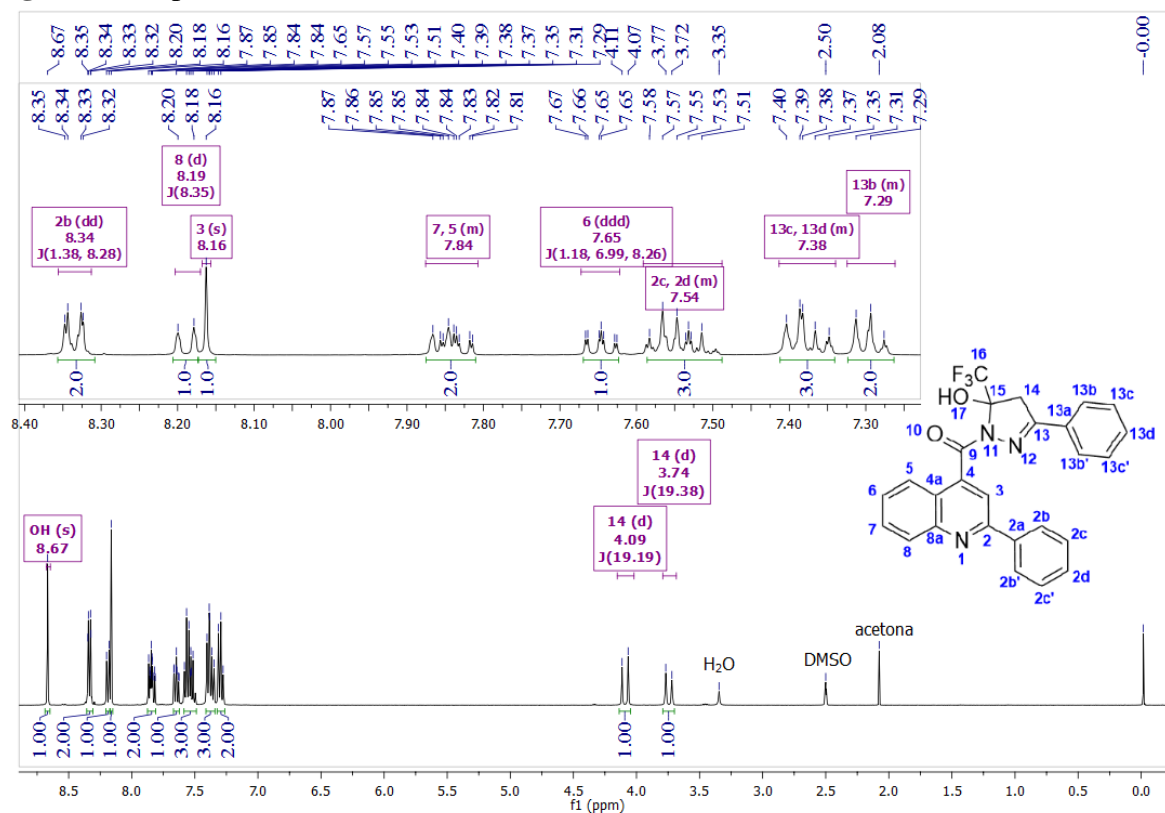


Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8bb**, em $\text{DMSO-}d_6$.

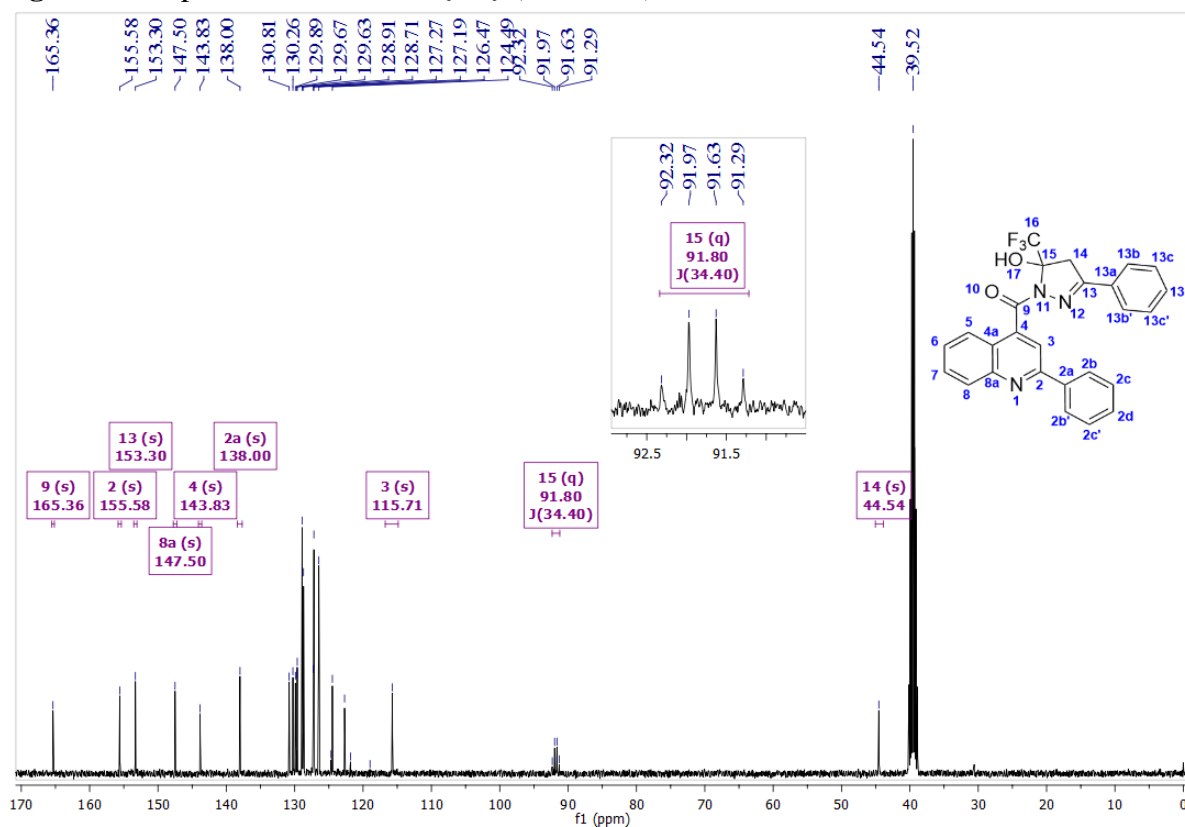


Figura 53. Expansão do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8bb**, em DMSO- d_6 .

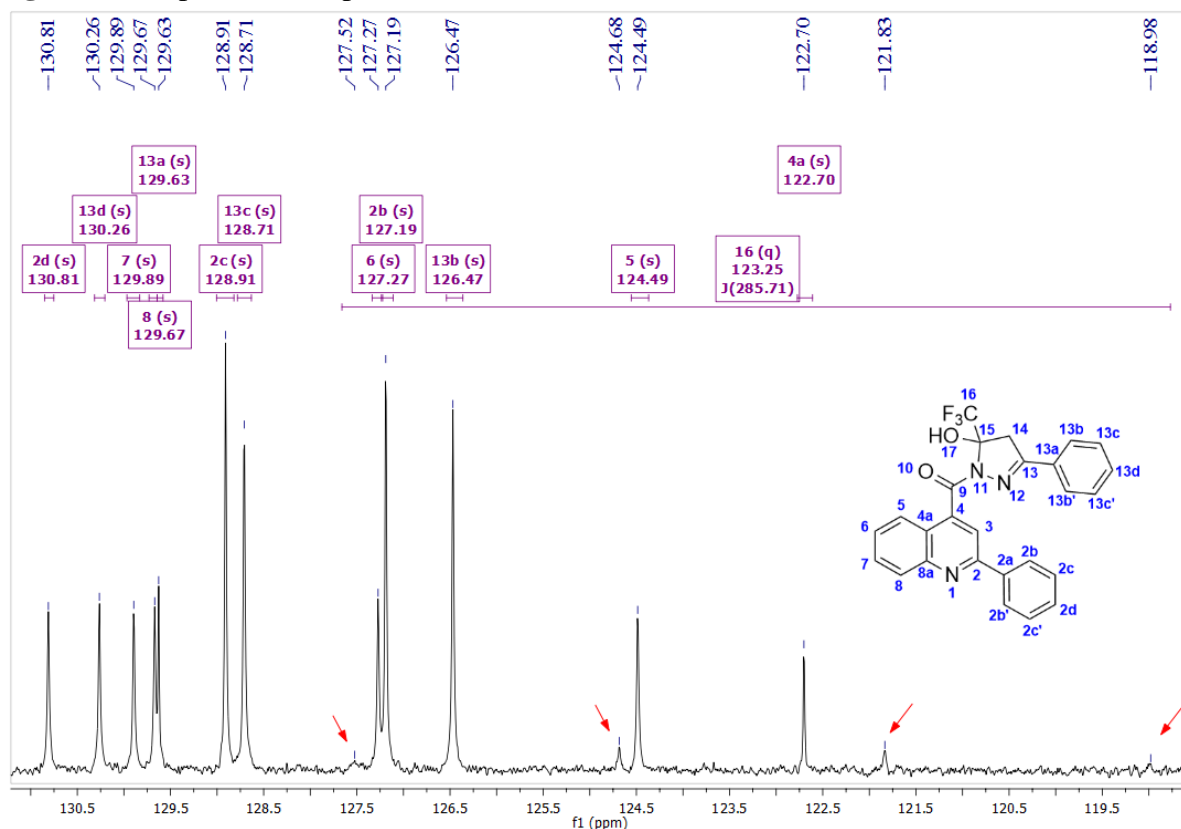


Figura 54. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de **8bc**, em DMSO- d_6 .

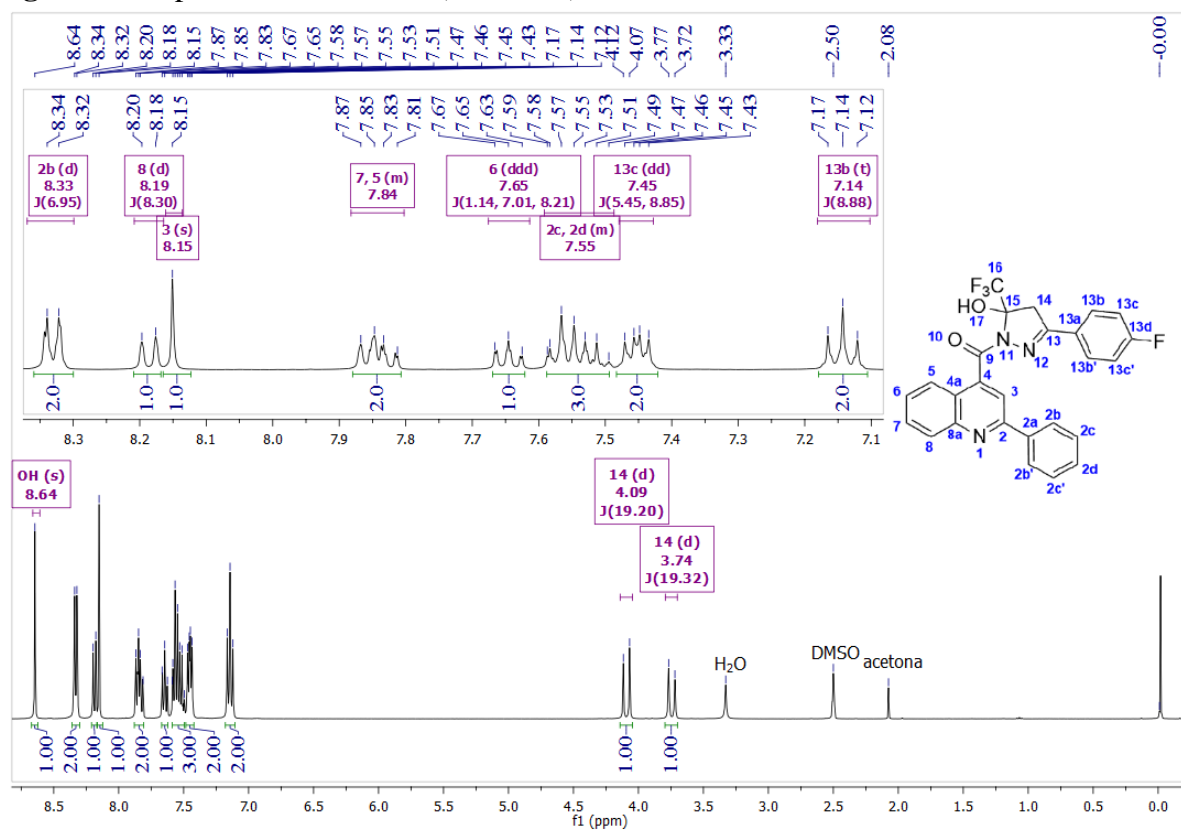


Figura 55. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8bc**, em $\text{DMSO-}d_6$.

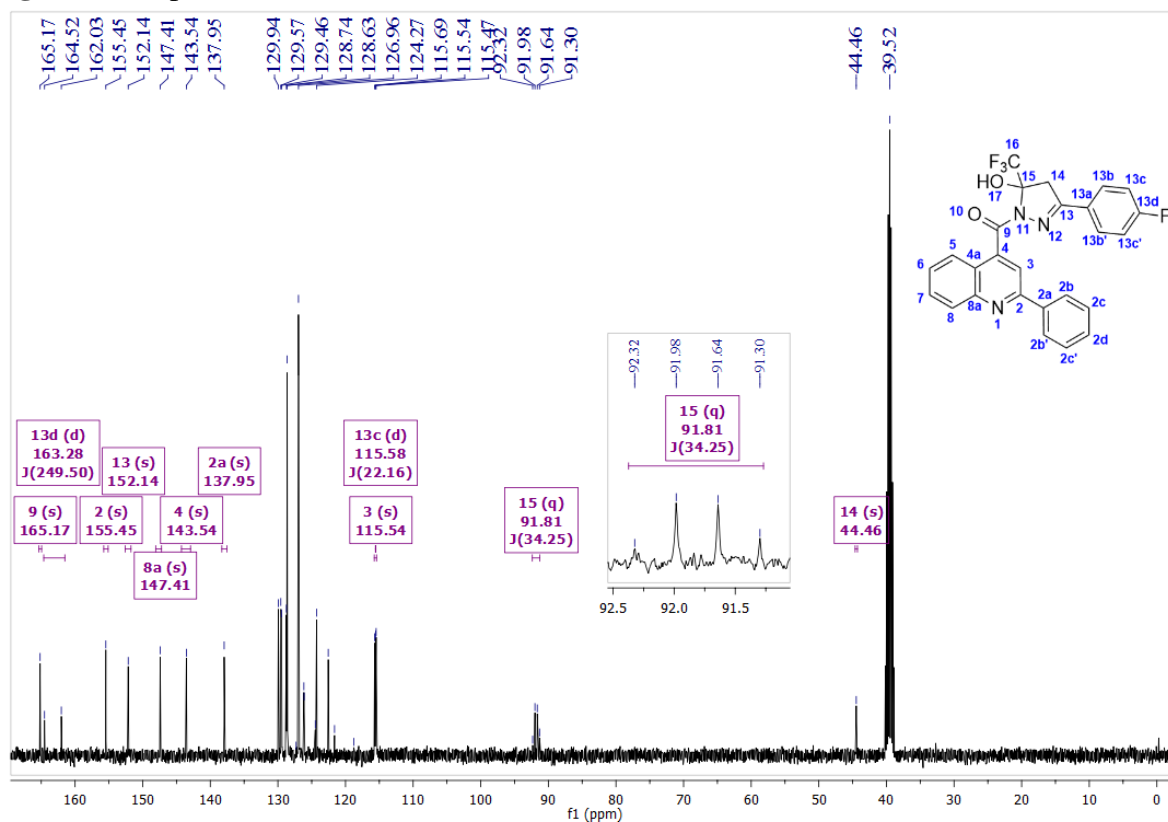


Figura 56. Expansão do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8bc**, em $\text{DMSO-}d_6$.

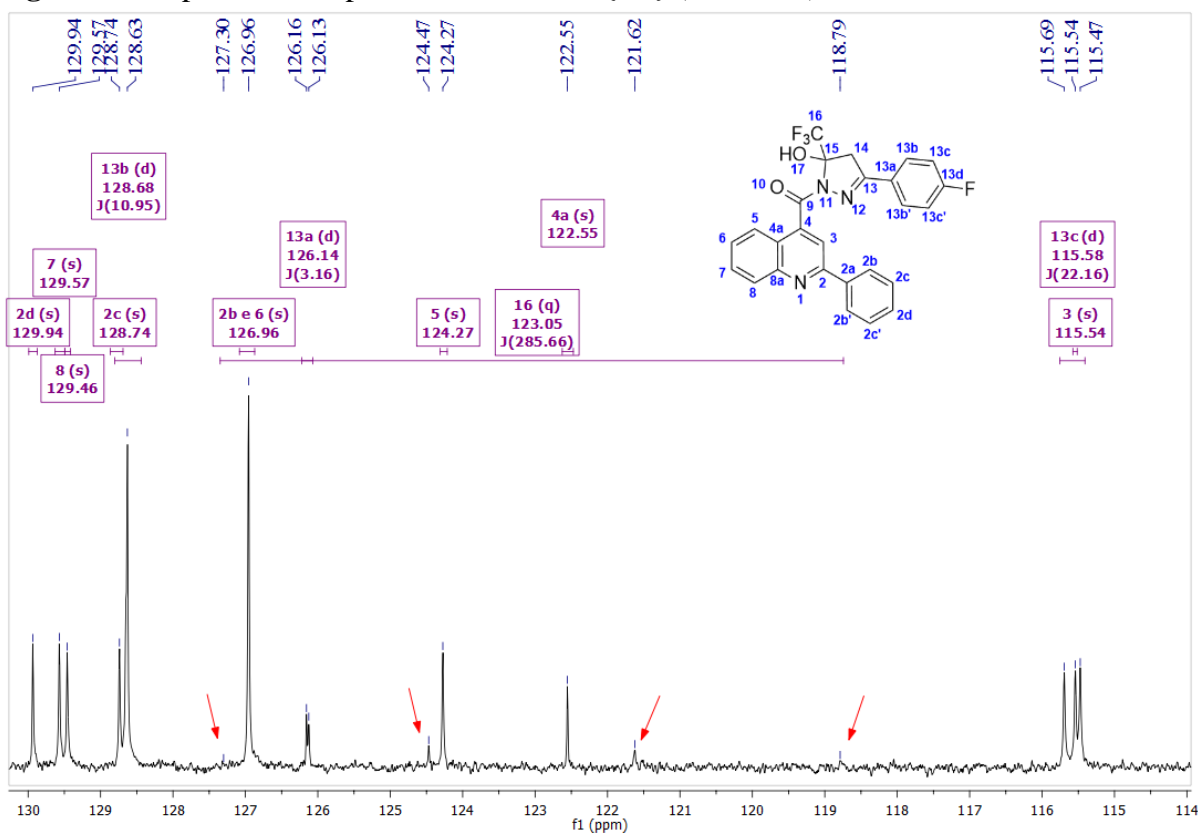


Figura 57. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de **8bd**, em $\text{DMSO-}d_6$.

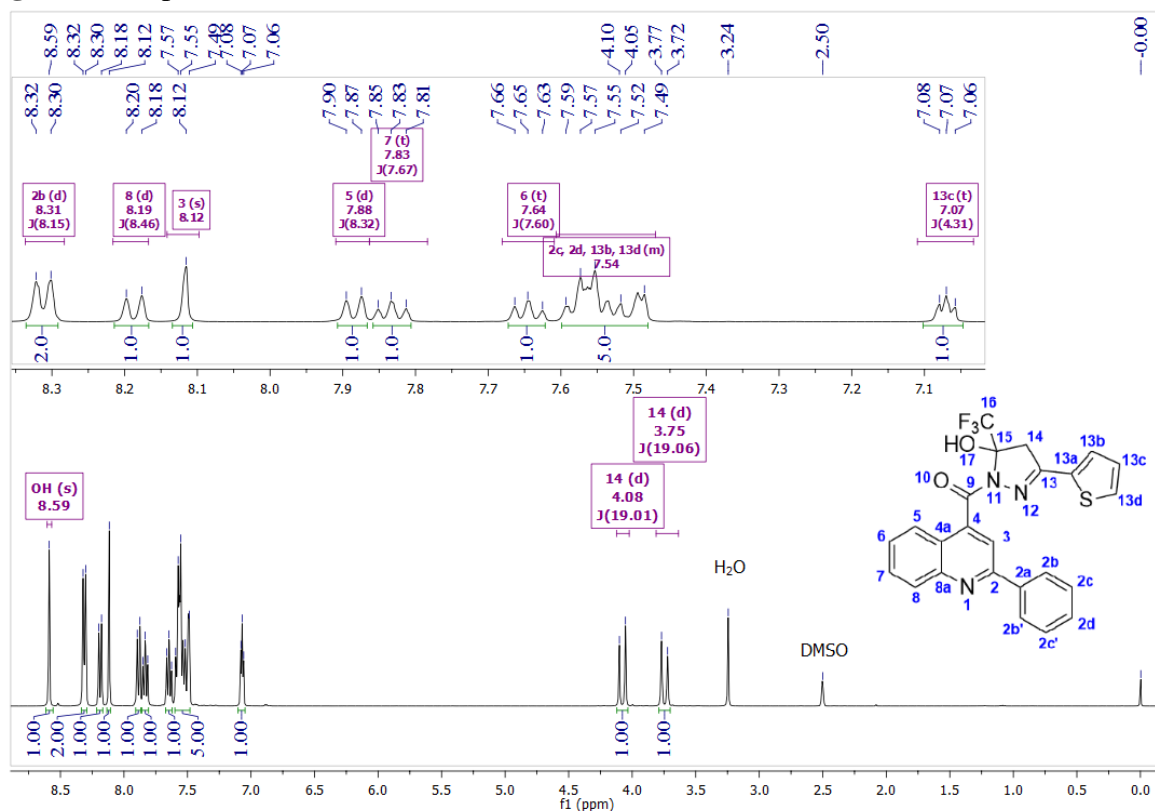


Figura 58. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8bd**, em $\text{DMSO-}d_6$.

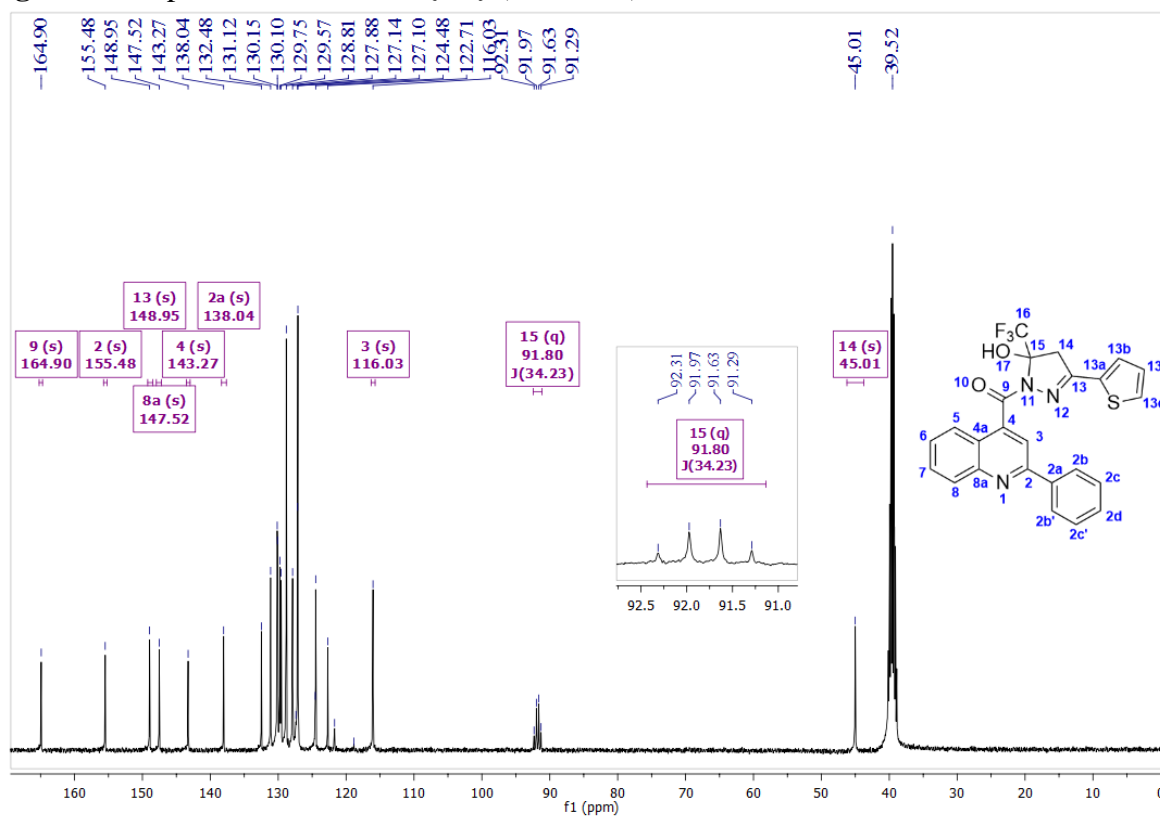


Figura 59. Expansão do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8bd**, em $\text{DMSO-}d_6$.

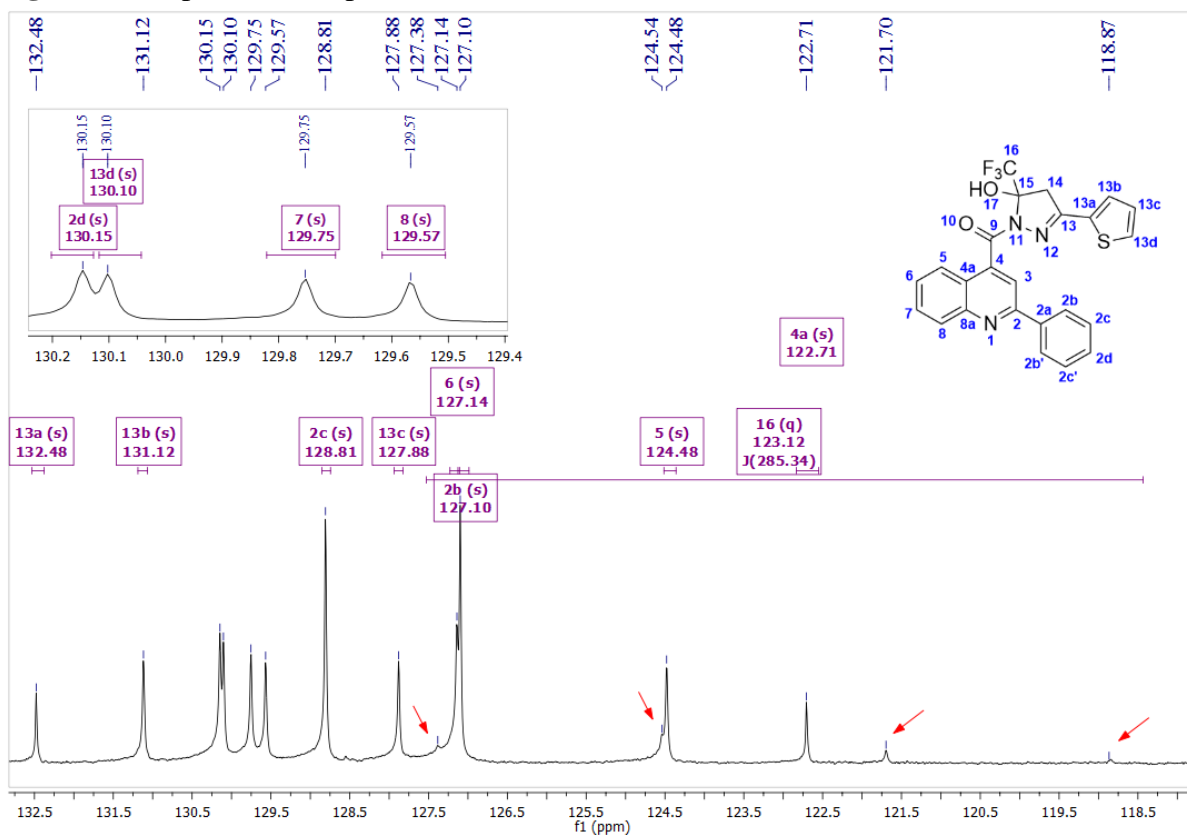


Figura 60. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de **8ca**, em $\text{DMSO-}d_6$.

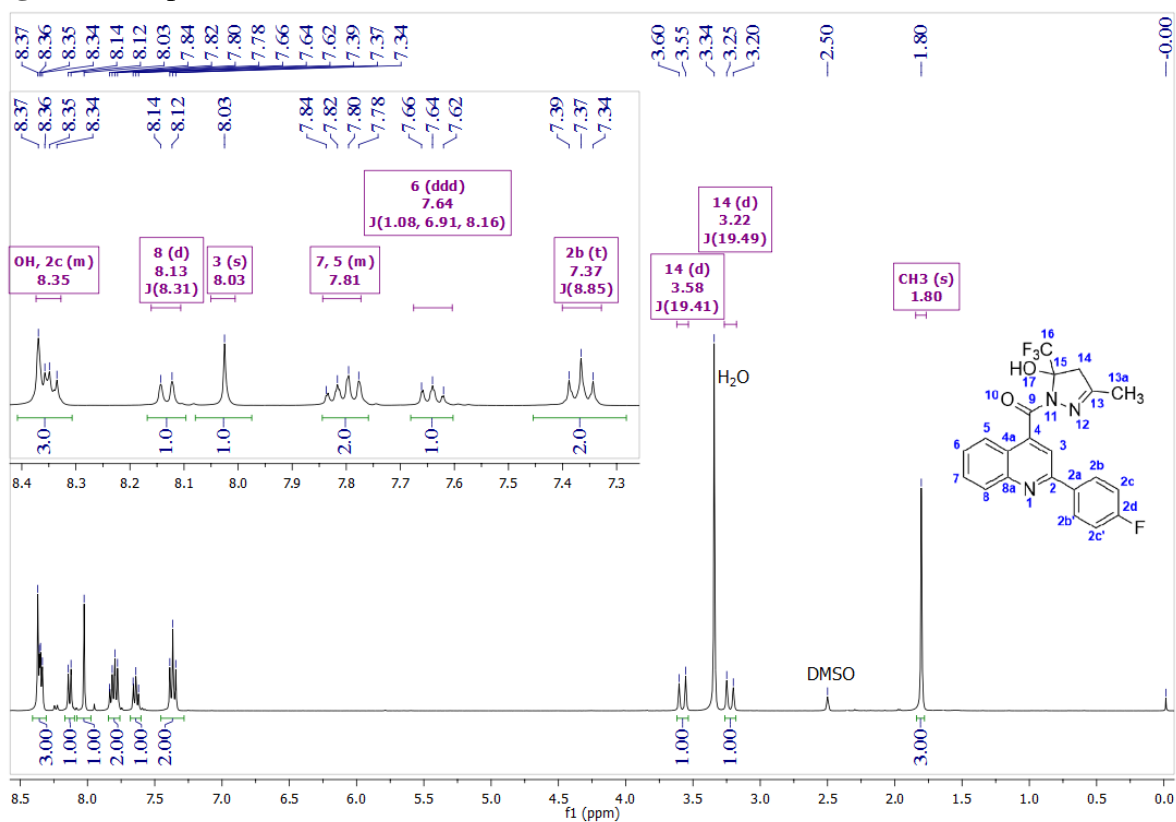


Figura 61. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8ca**, em $\text{DMSO}-d_6$.

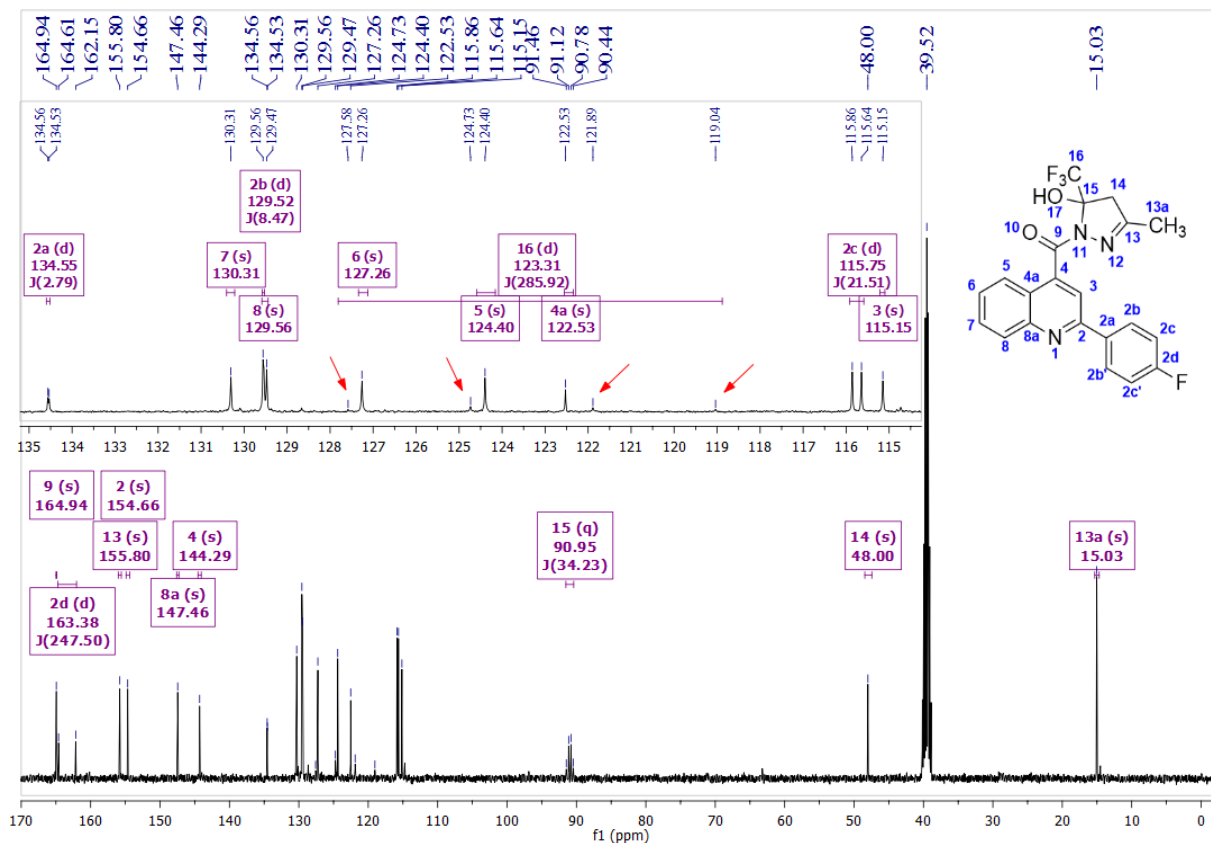


Figura 62. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de **8cb**, em $\text{DMSO}-d_6$.

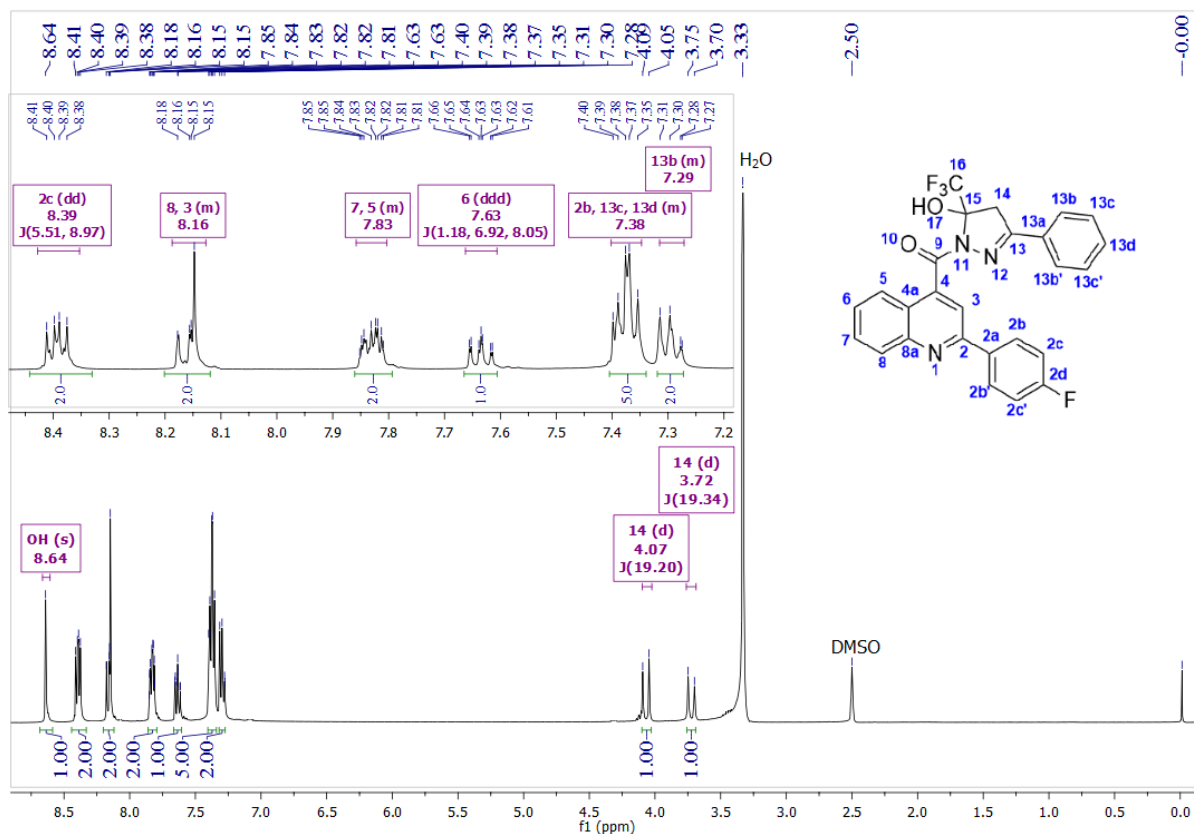


Figura 63. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8cb**, em $\text{DMSO-}d_6$.

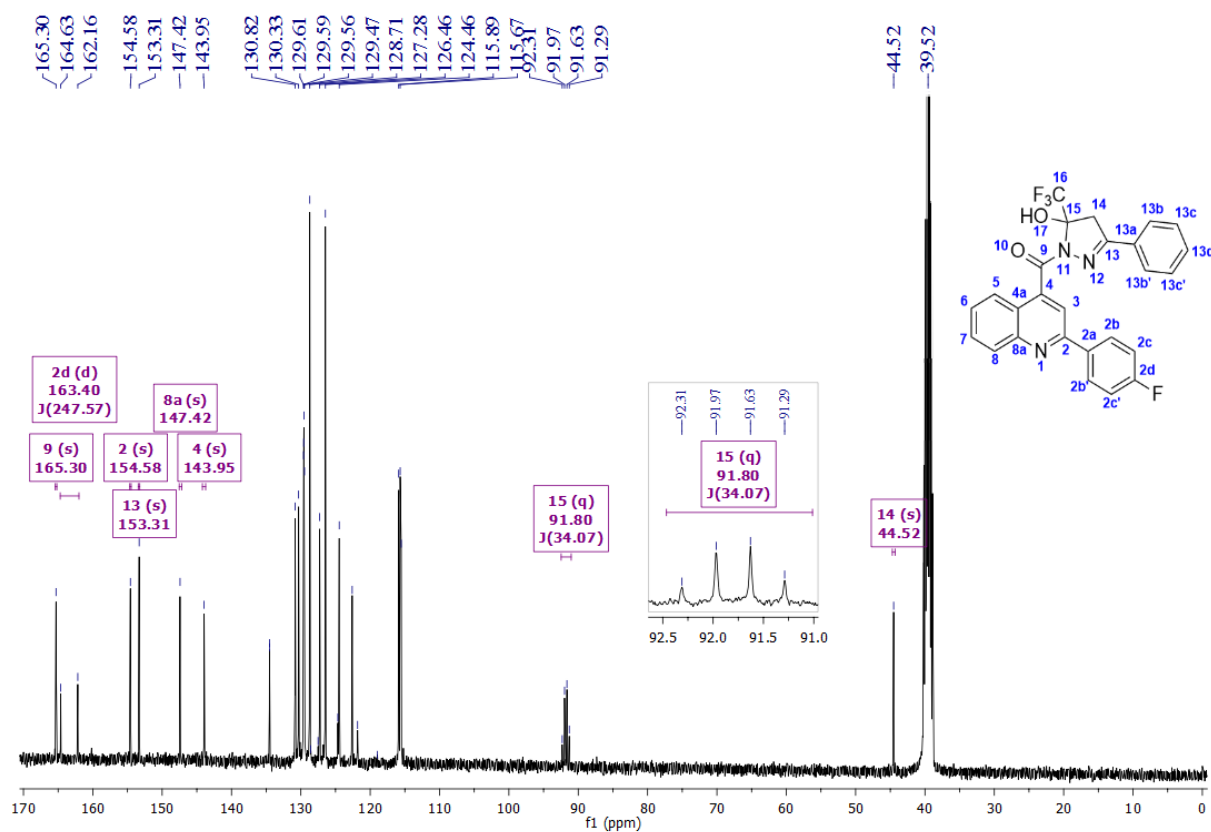


Figura 64. Expansão do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8cb**, em $\text{DMSO-}d_6$.

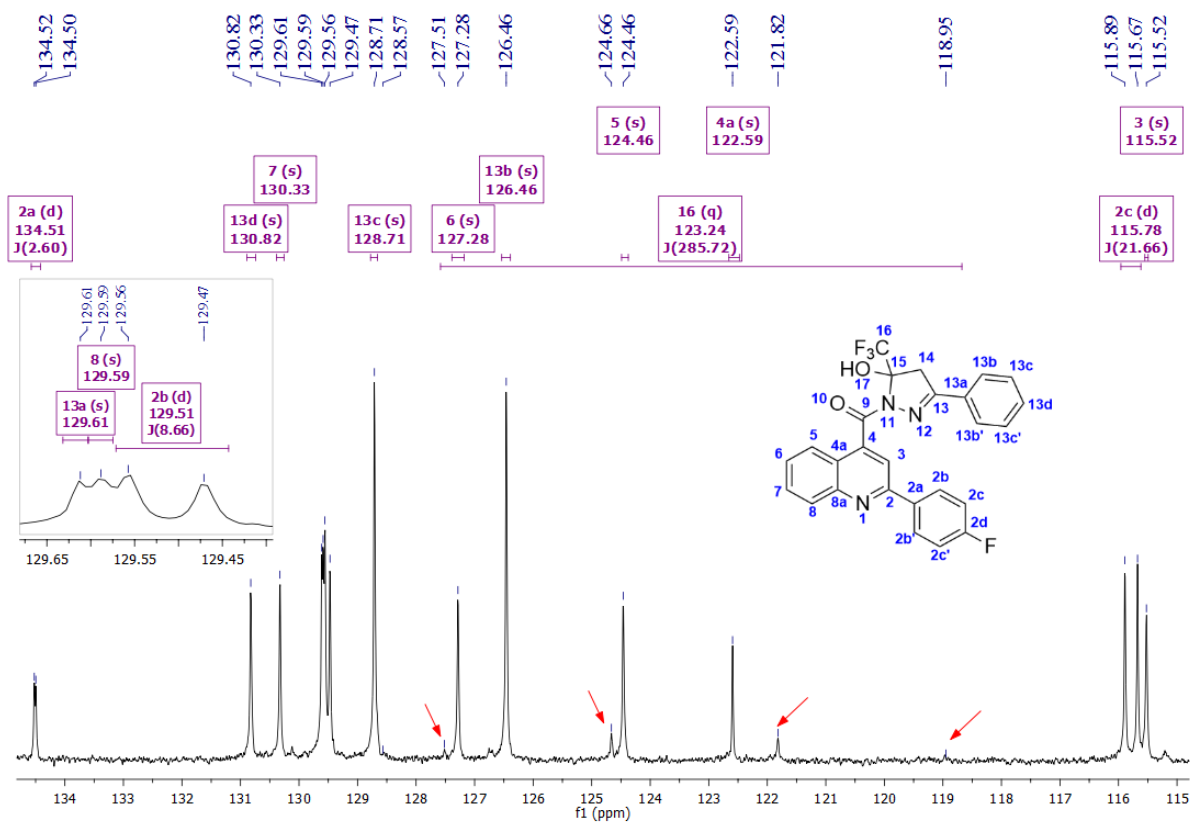


Figura 65. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de **8cc**, em $\text{DMSO-}d_6$.

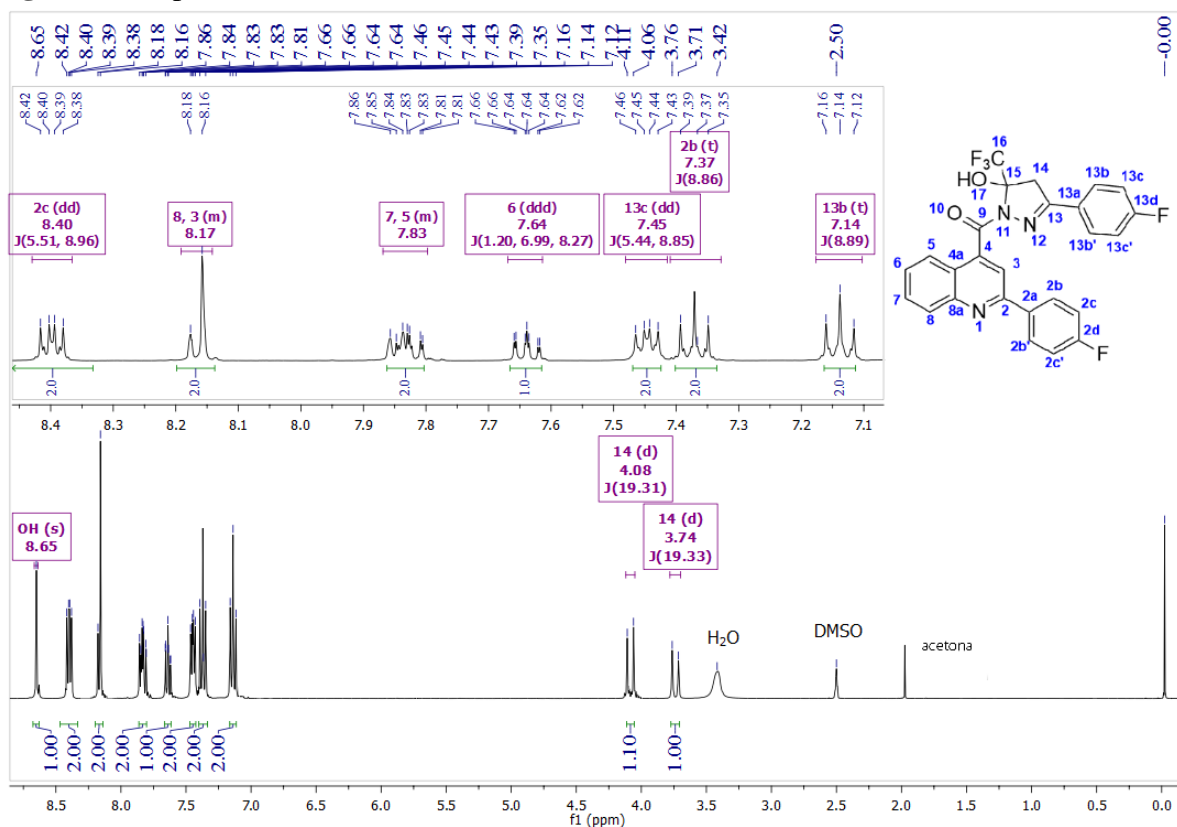


Figura 66. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8cc**, em $\text{DMSO-}d_6$.

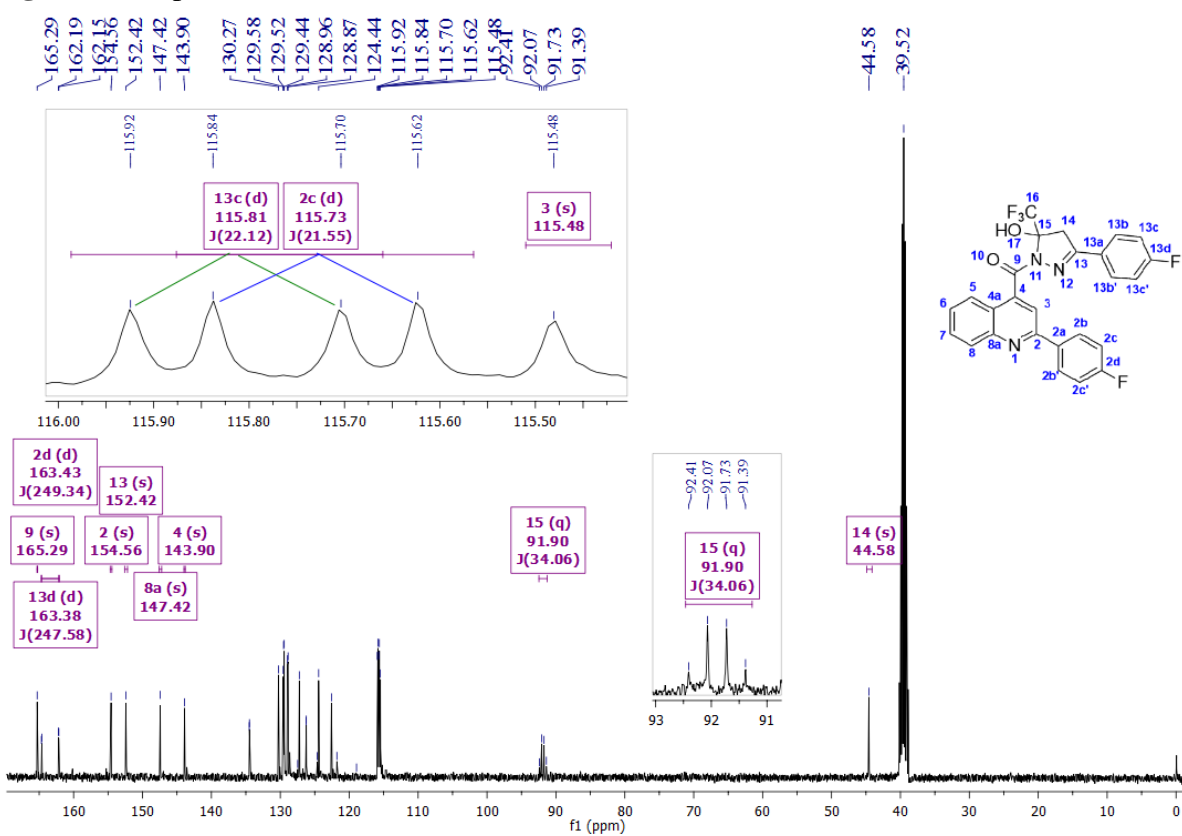


Figura 67. Expansão do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8cc**, em $\text{DMSO-}d_6$.

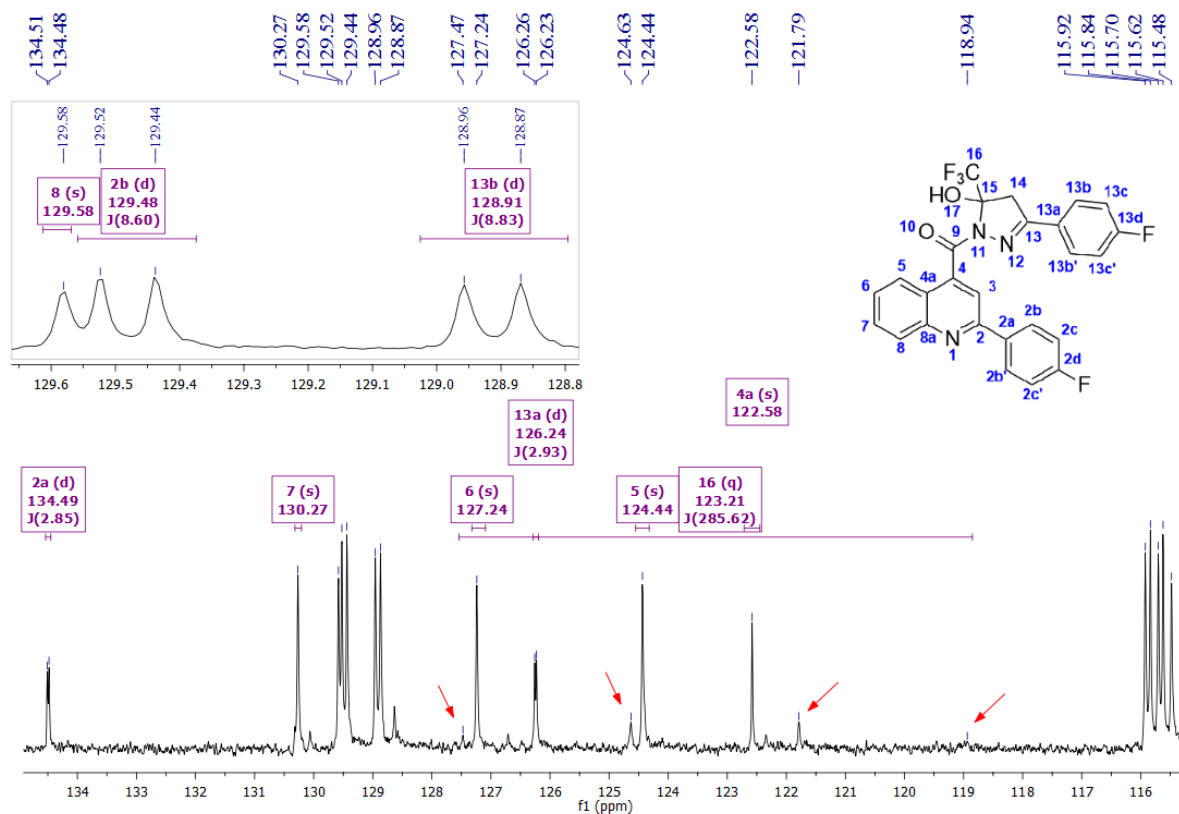


Figura 68. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de **8cd**, em $\text{DMSO-}d_6$.

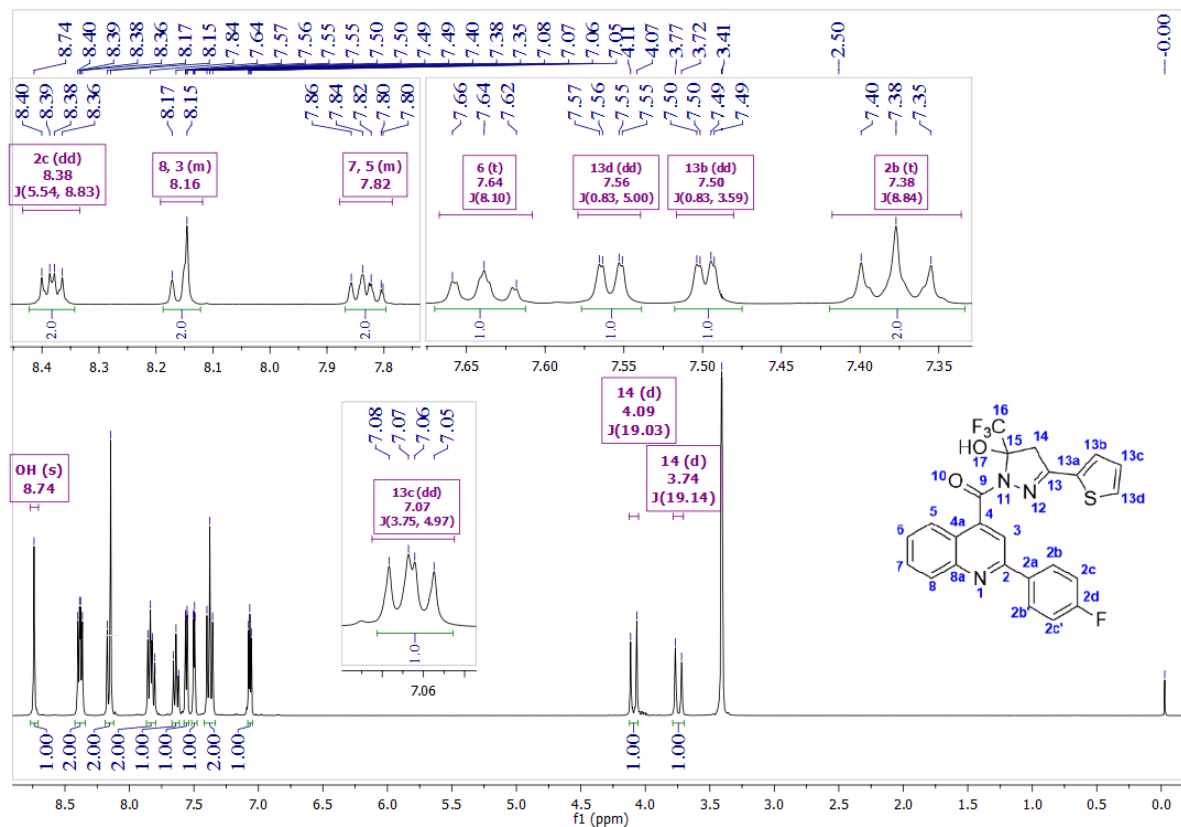


Figura 69. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8cd**, em $\text{DMSO-}d_6$.

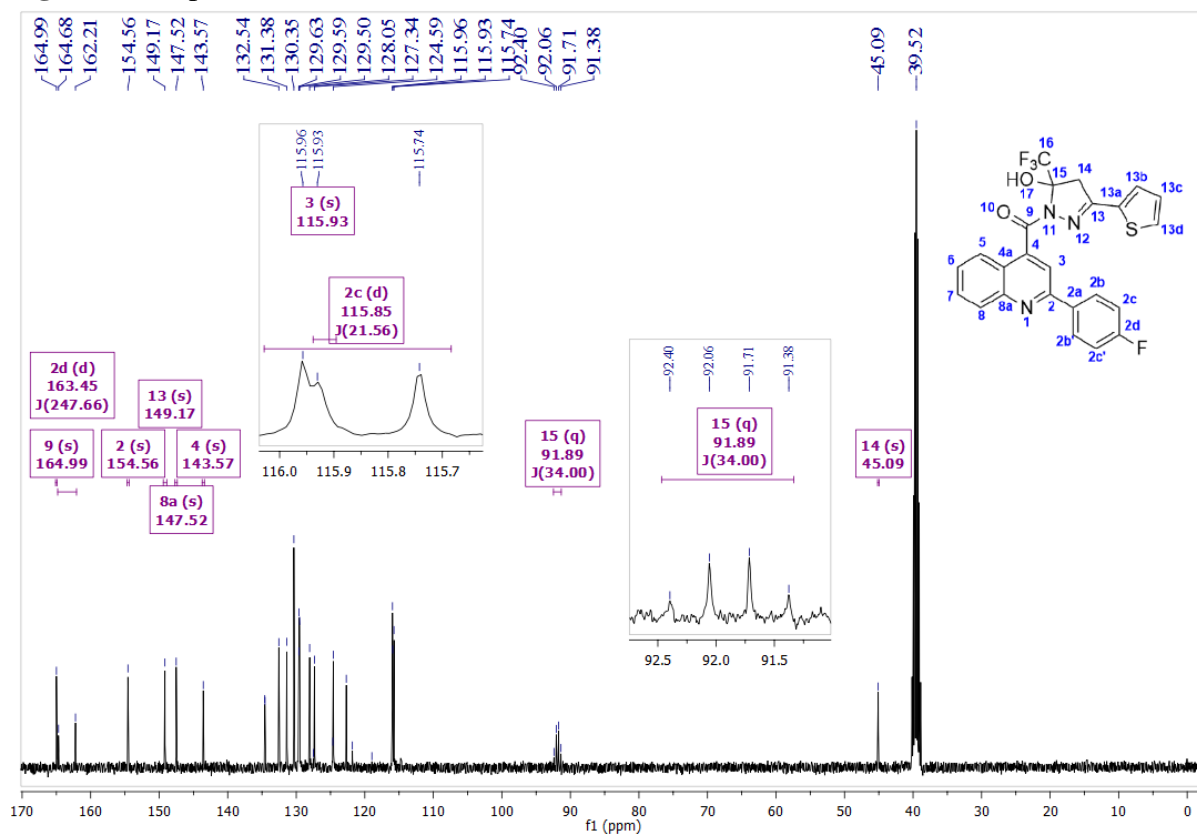


Figura 70. Expansão do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8cd**, em $\text{DMSO-}d_6$.

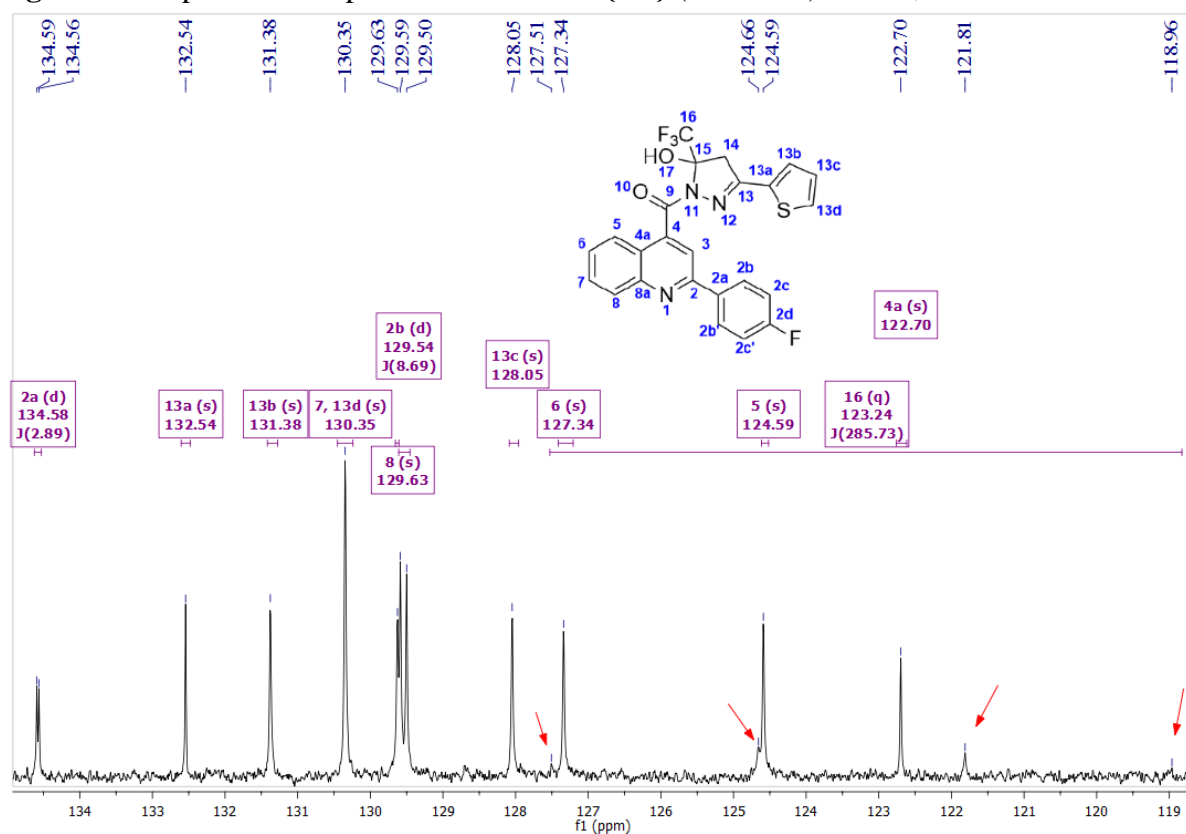


Figura 71. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de **8da**, em $\text{DMSO-}d_6$.

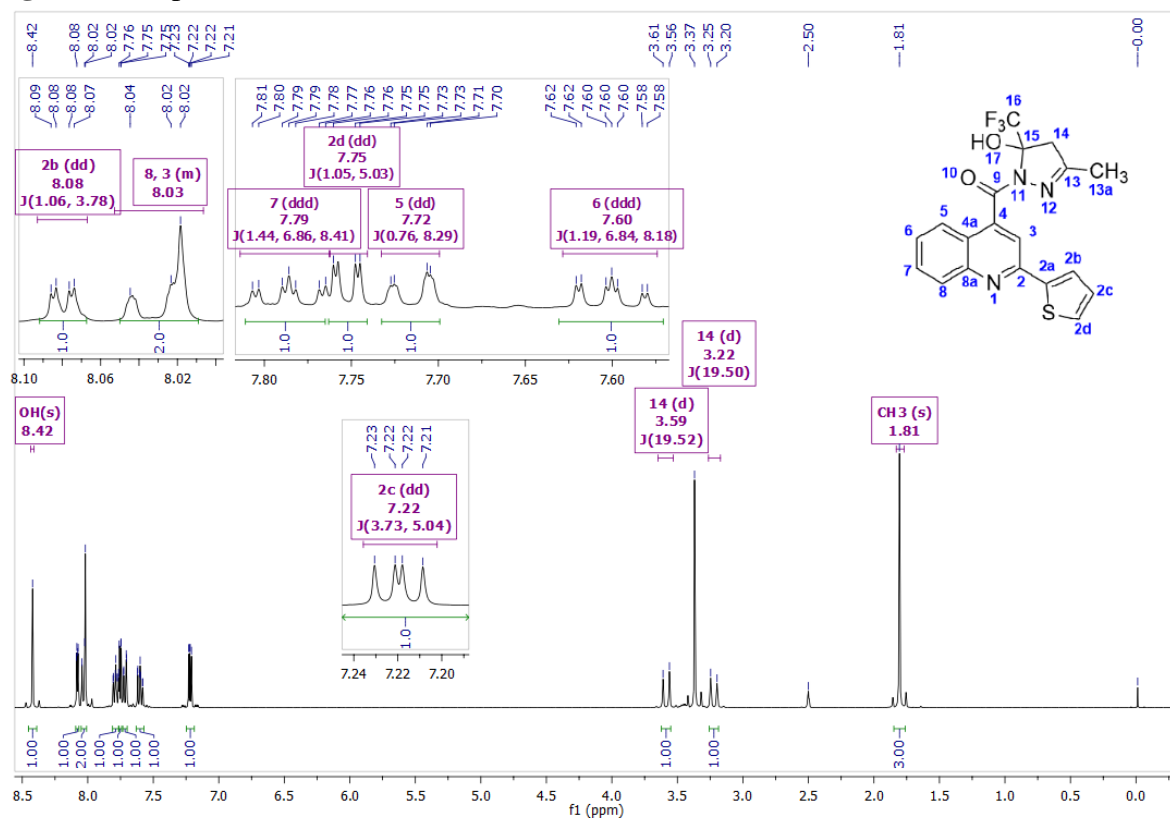


Figura 72. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8da**, em $\text{DMSO-}d_6$.

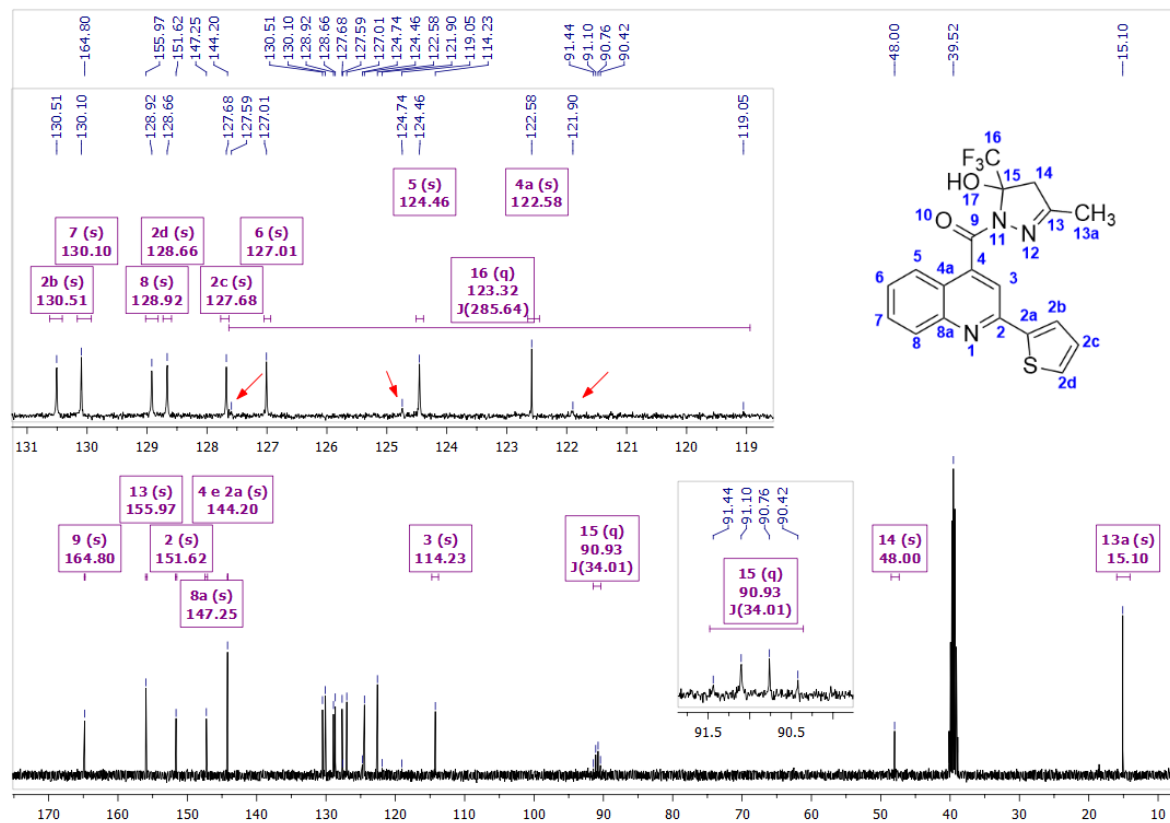


Figura 73. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de **8db**, em DMSO- d_6 .

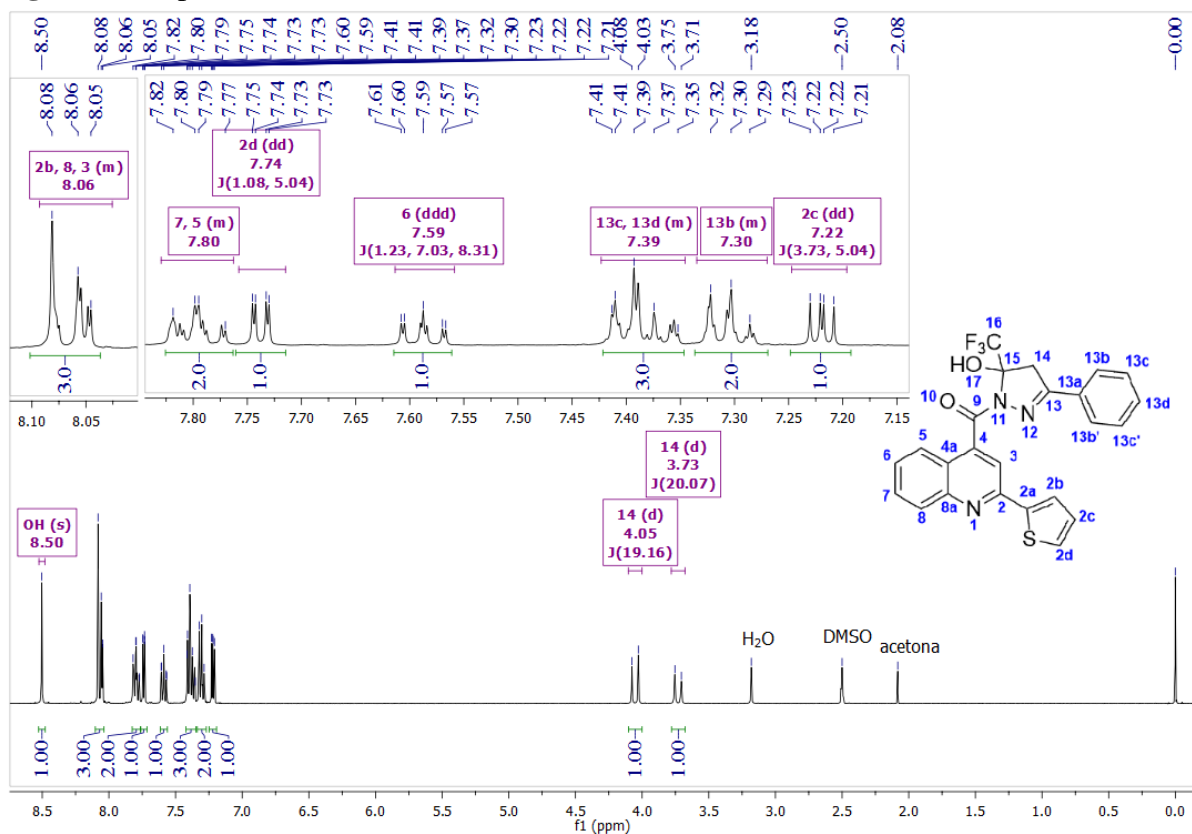


Figura 74. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8db**, em DMSO- d_6 .

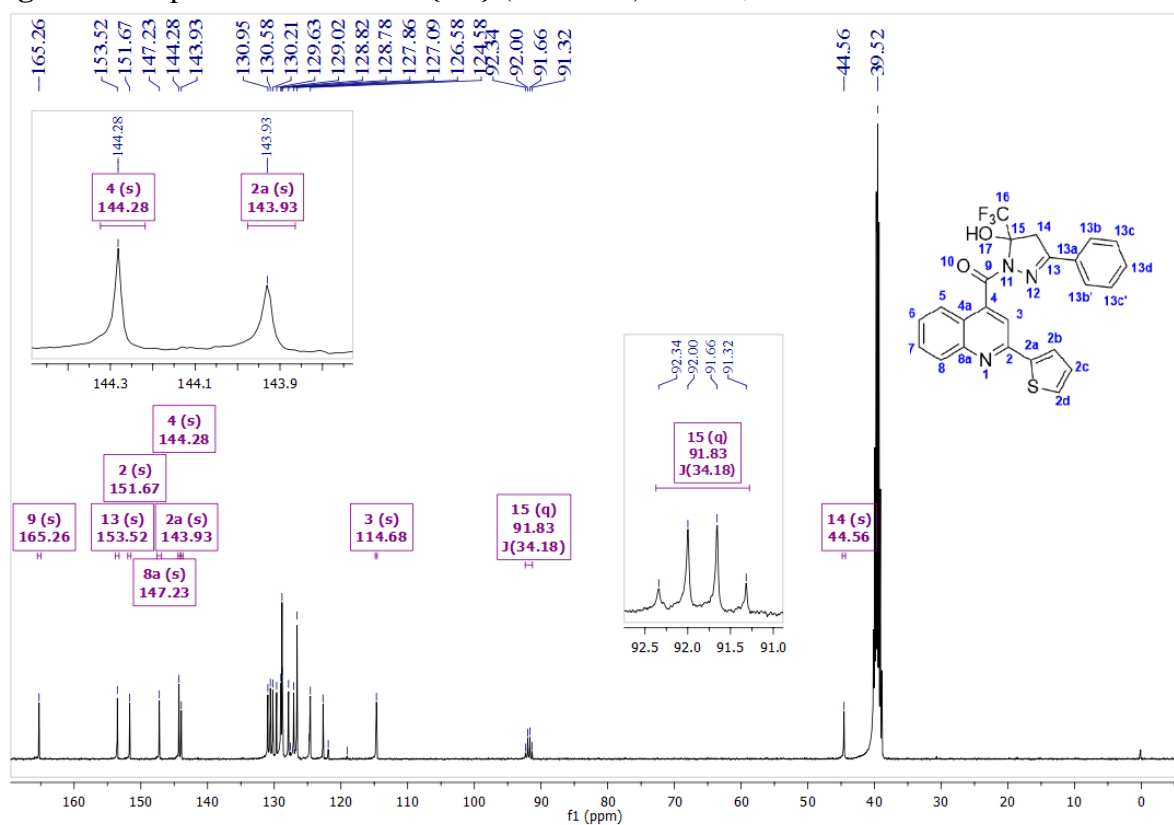


Figura 75. Expansão do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8db**, em $\text{DMSO-}d_6$.

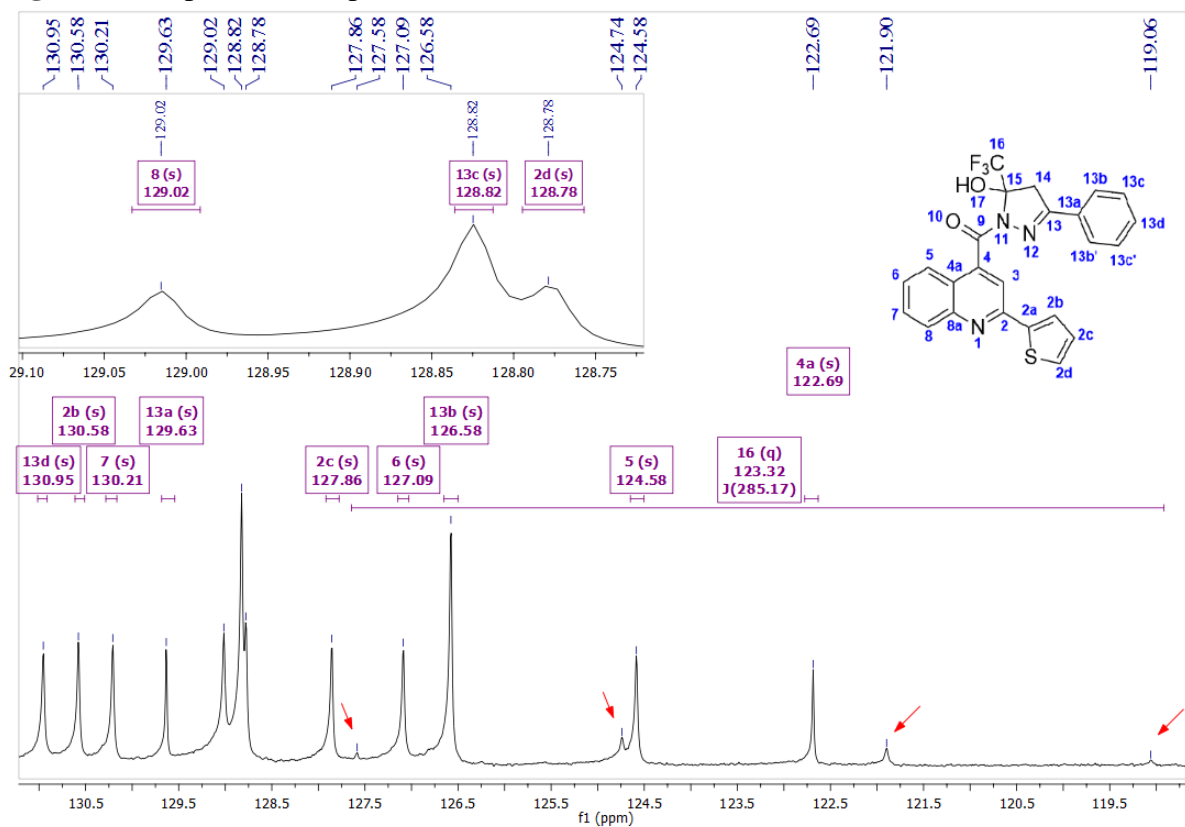


Figura 76. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de **8dc**, em $\text{DMSO-}d_6$.

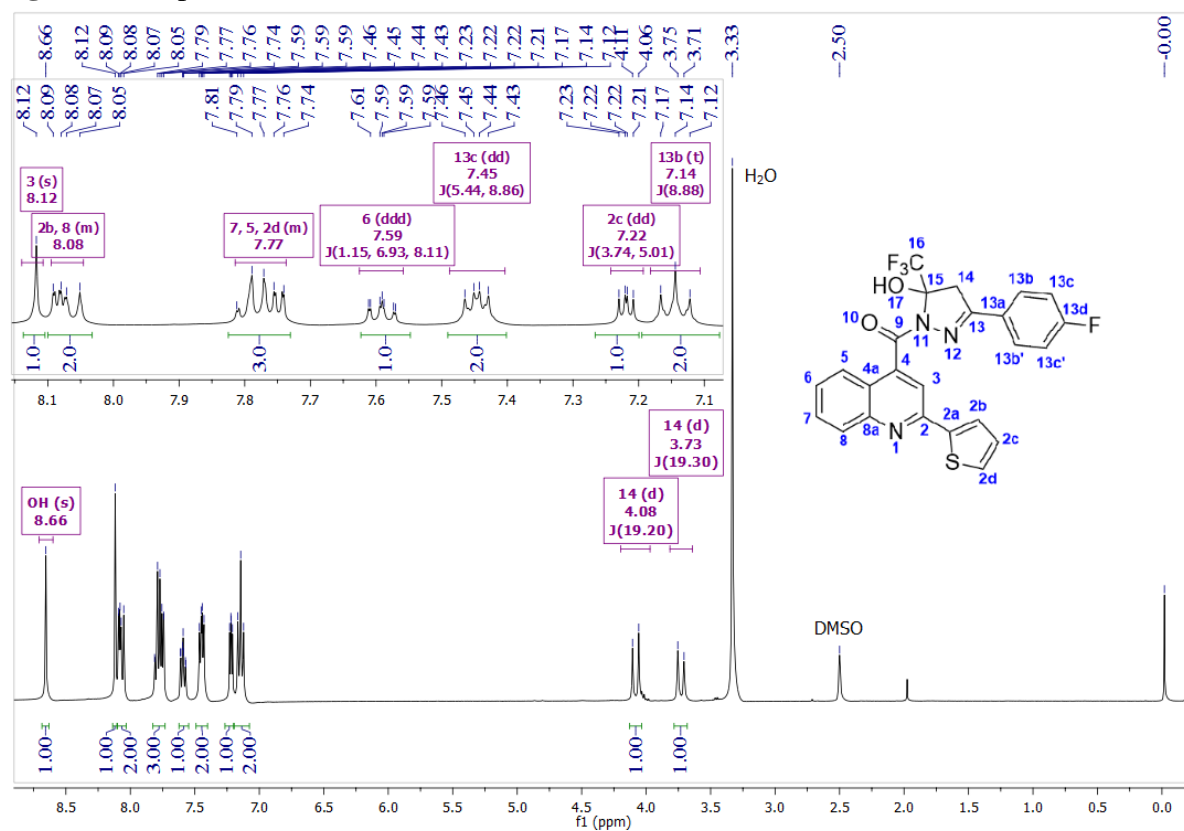


Figura 77. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8dc**, em $\text{DMSO-}d_6$.

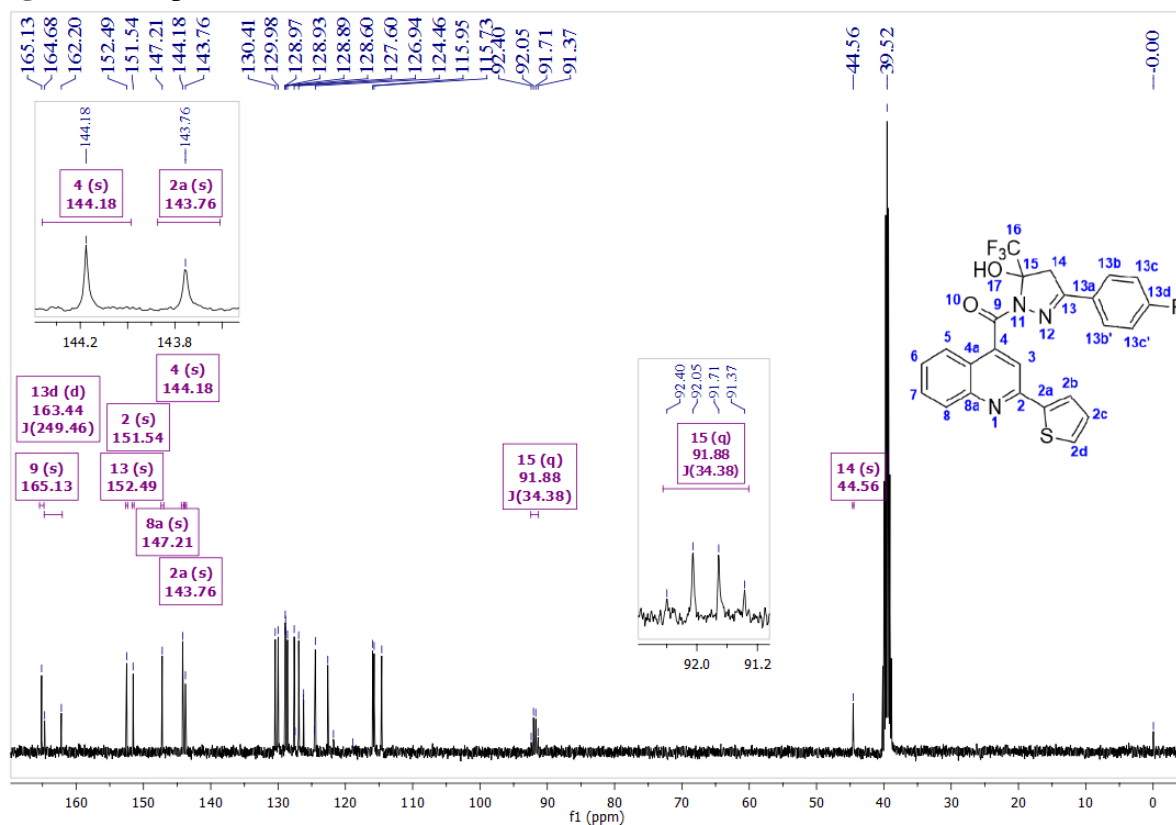


Figura 78. Expansão do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8dc**, em $\text{DMSO-}d_6$.

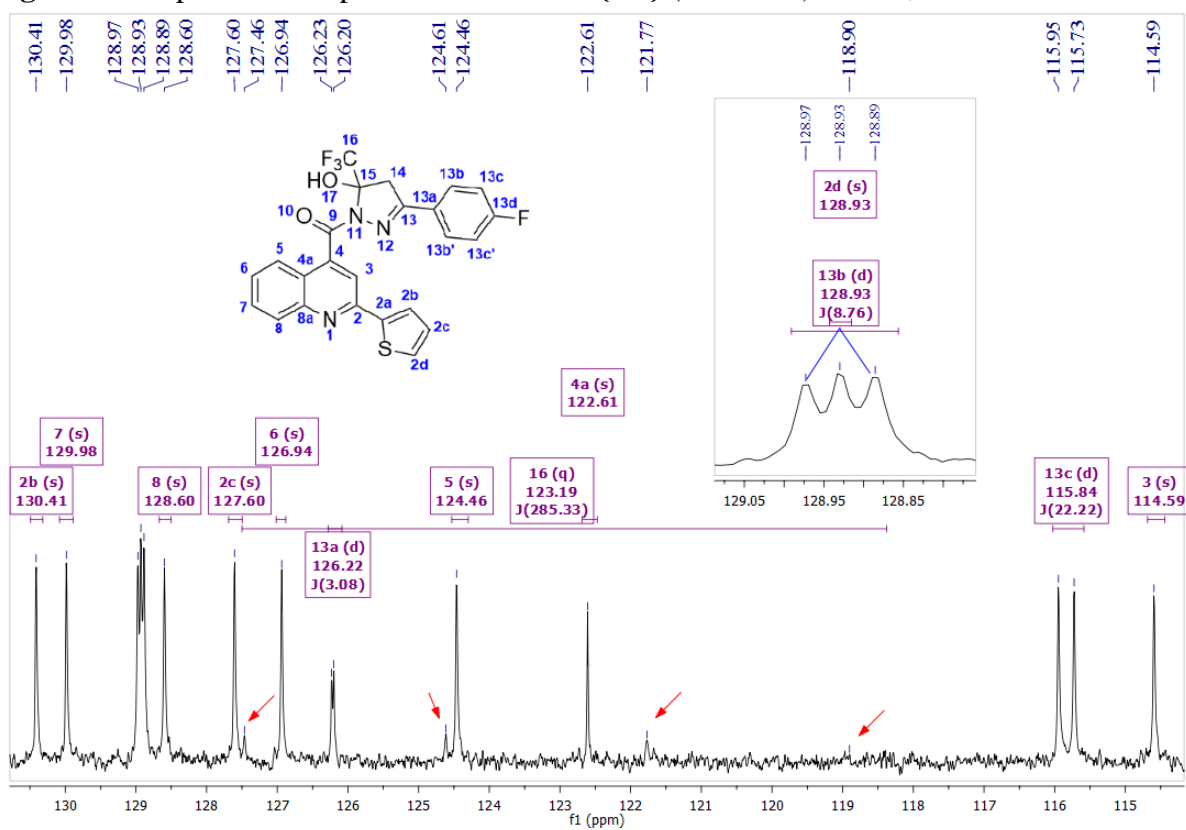


Figura 79. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de **8dd**, em $\text{DMSO-}d_6$.

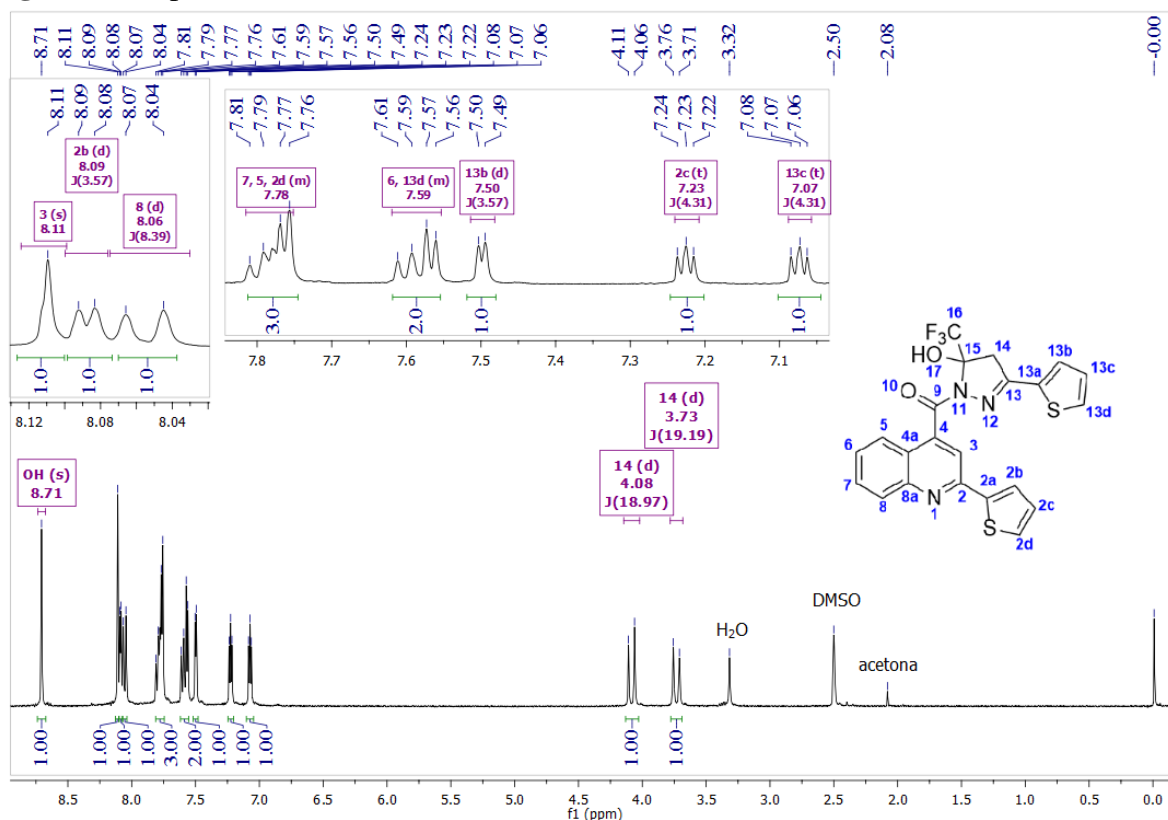


Figura 80. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8dd**, em $\text{DMSO-}d_6$.

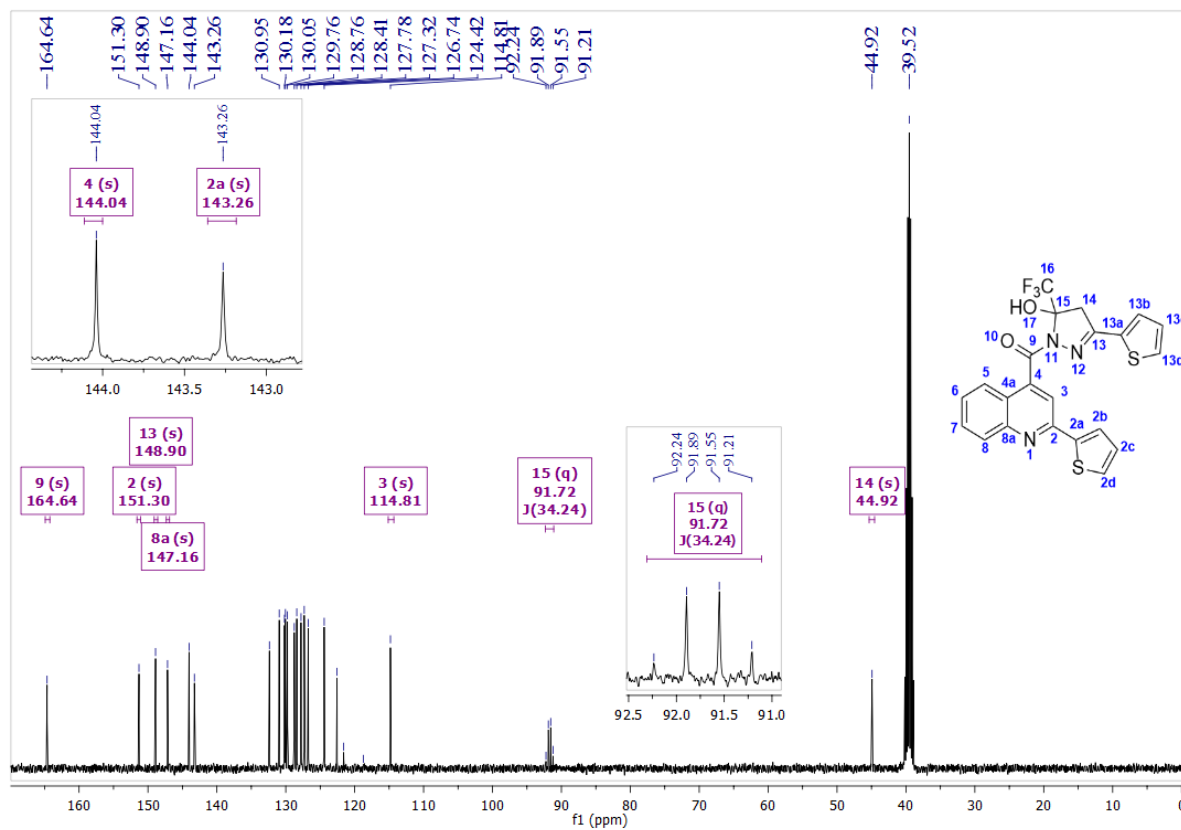
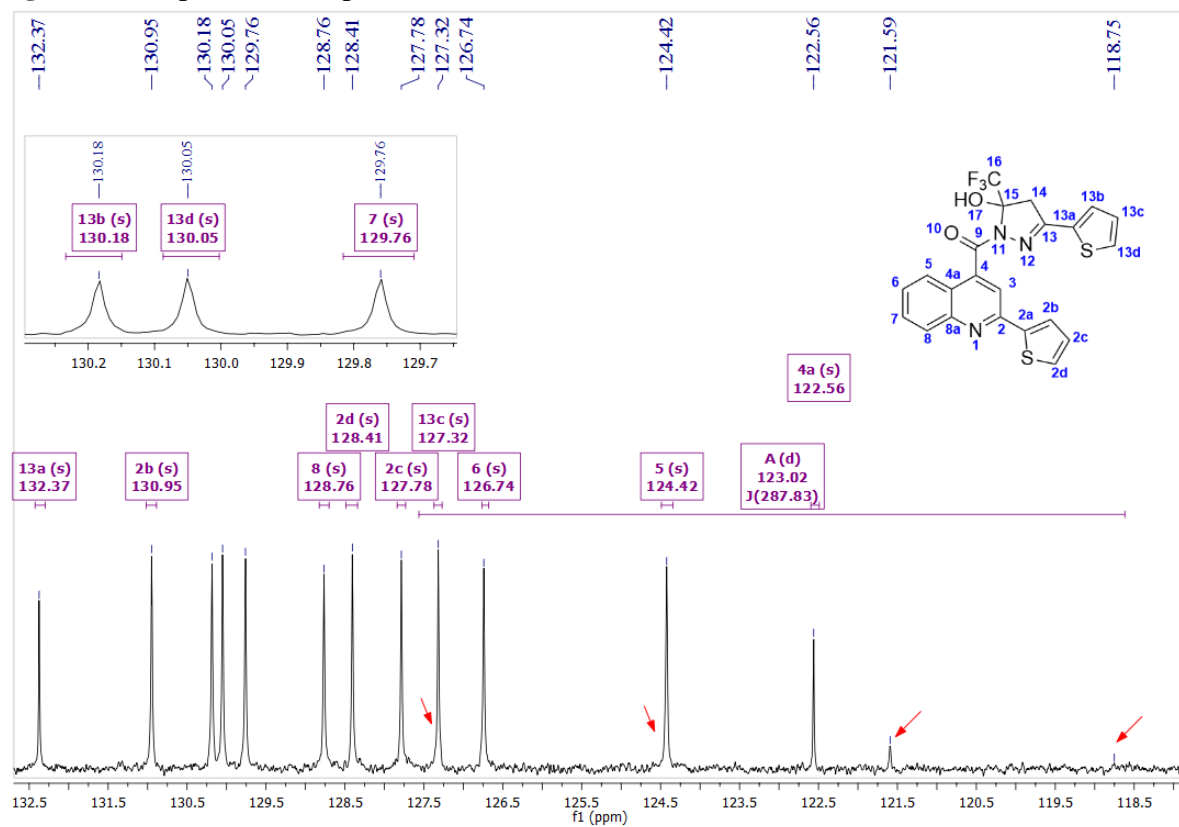


Figura 81. Expansão do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **8dd**, em $\text{DMSO-}d_6$.



6.3. Espectros de RMN ^1H , ^{13}C dos compostos 9ba–bb e 9da

Figura 82. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de 9ba, em DMSO- d_6 .

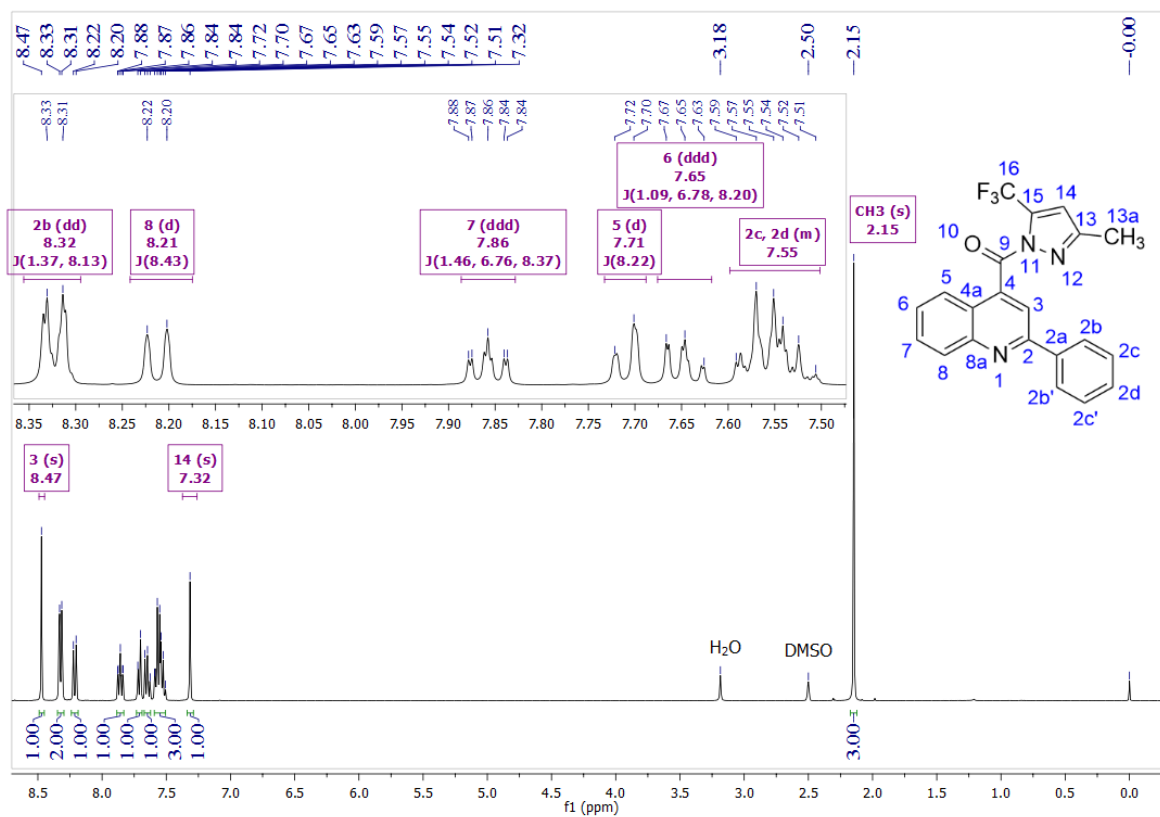


Figura 83. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de 9ba, em DMSO- d_6 .

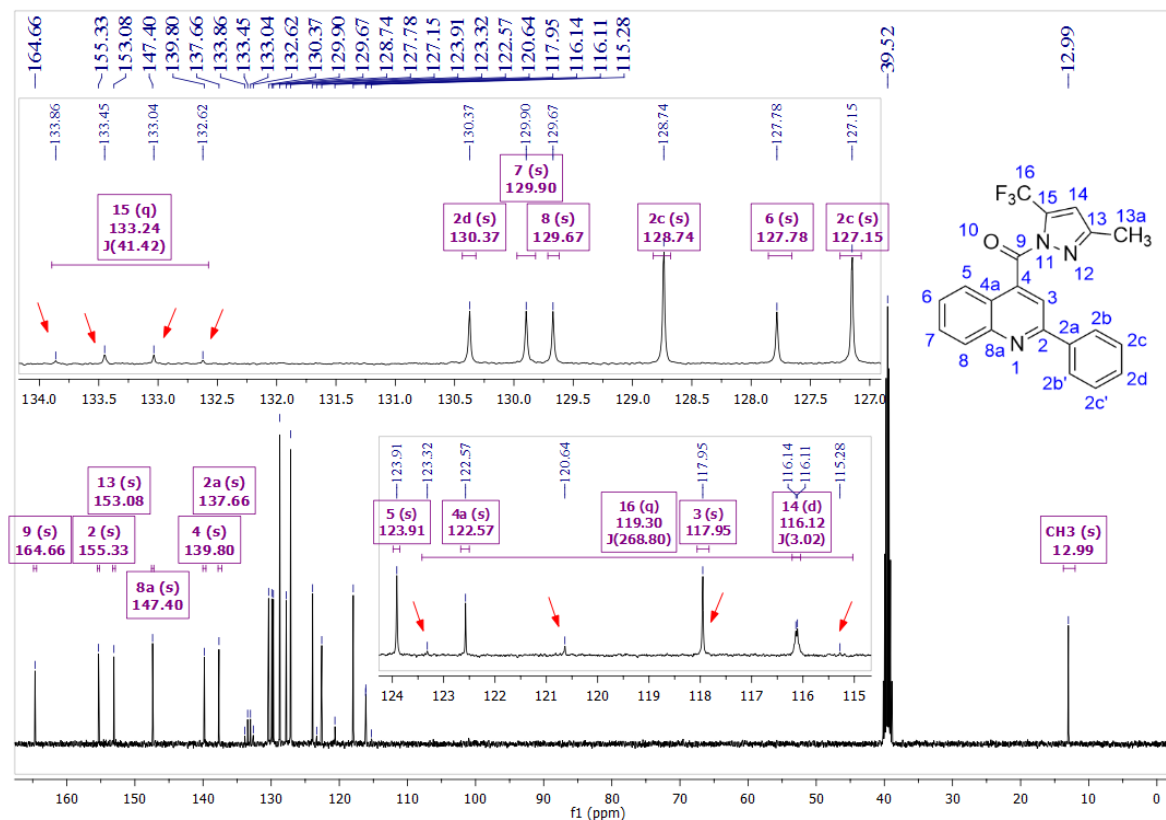


Figura 84. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de **9bb**, em $\text{DMSO-}d_6$.

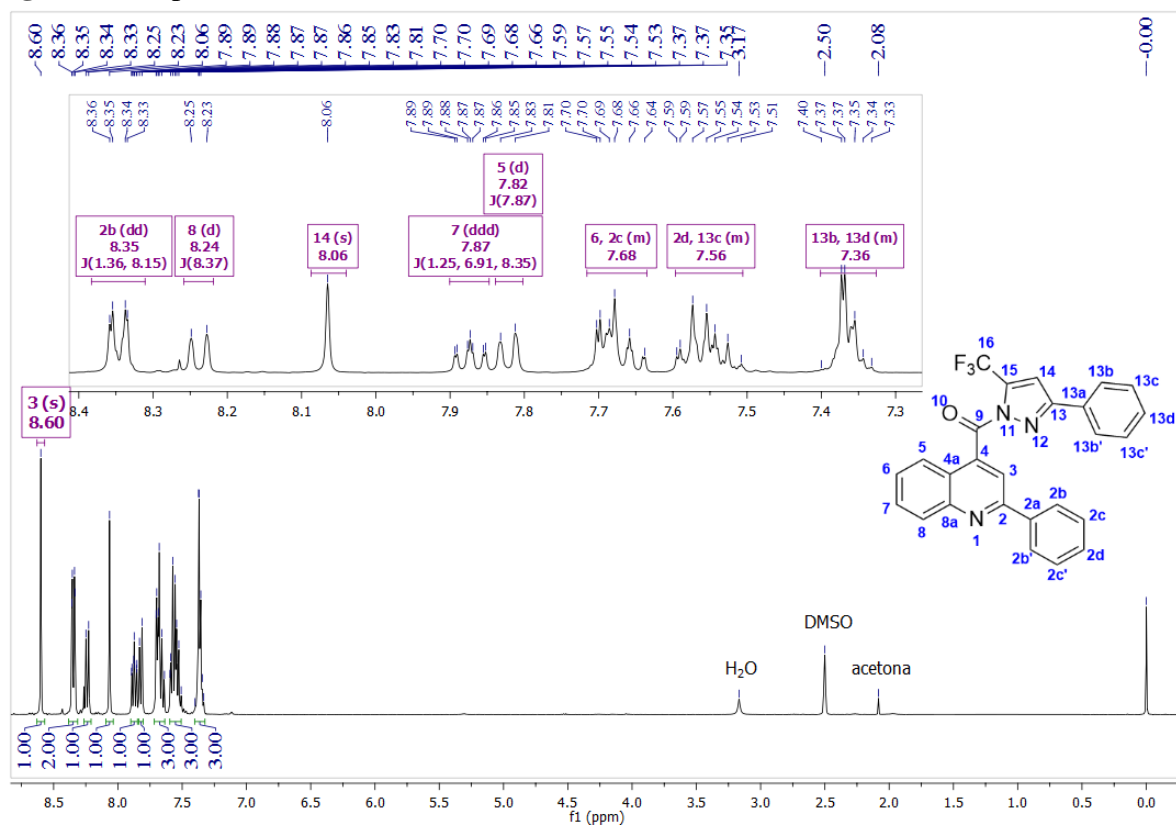


Figura 85. Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } (100 MHz) de **9bb**, em $\text{DMSO-}d_6$.

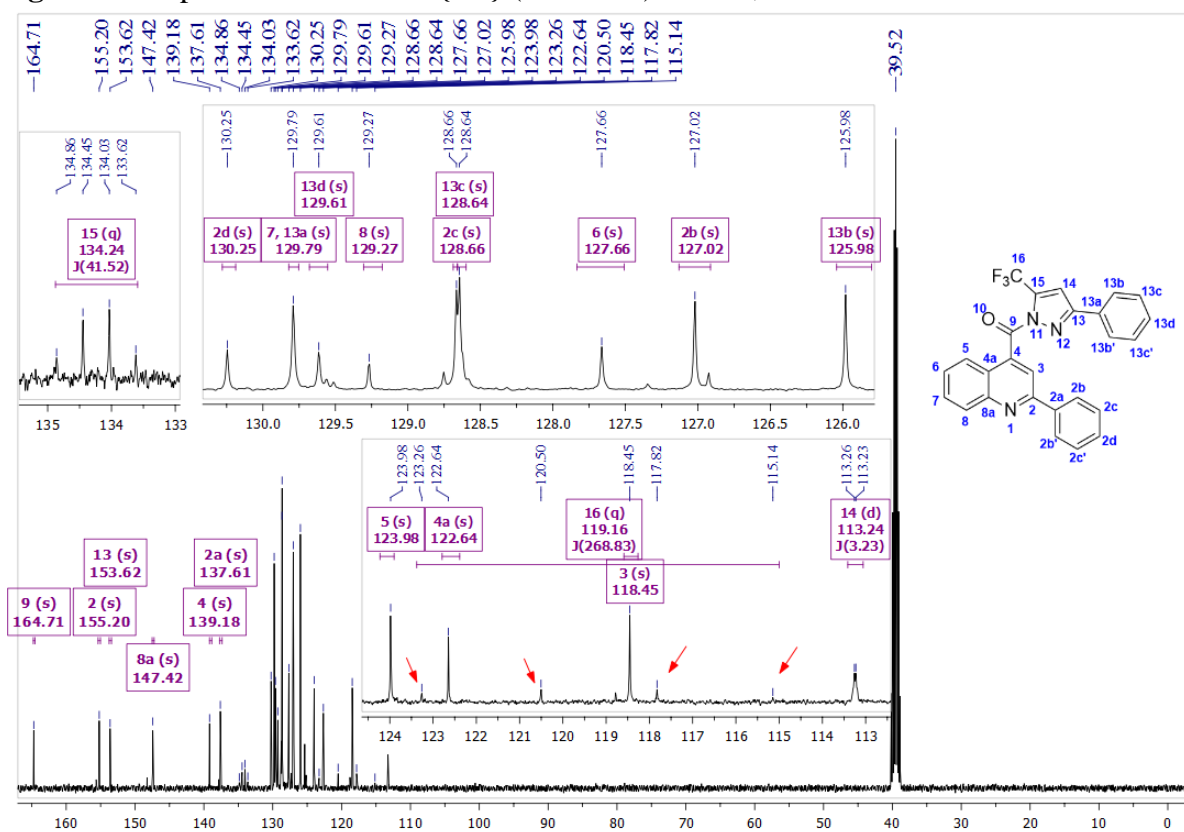


Figura 86. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de **9da**, em $\text{DMSO-}d_6$.

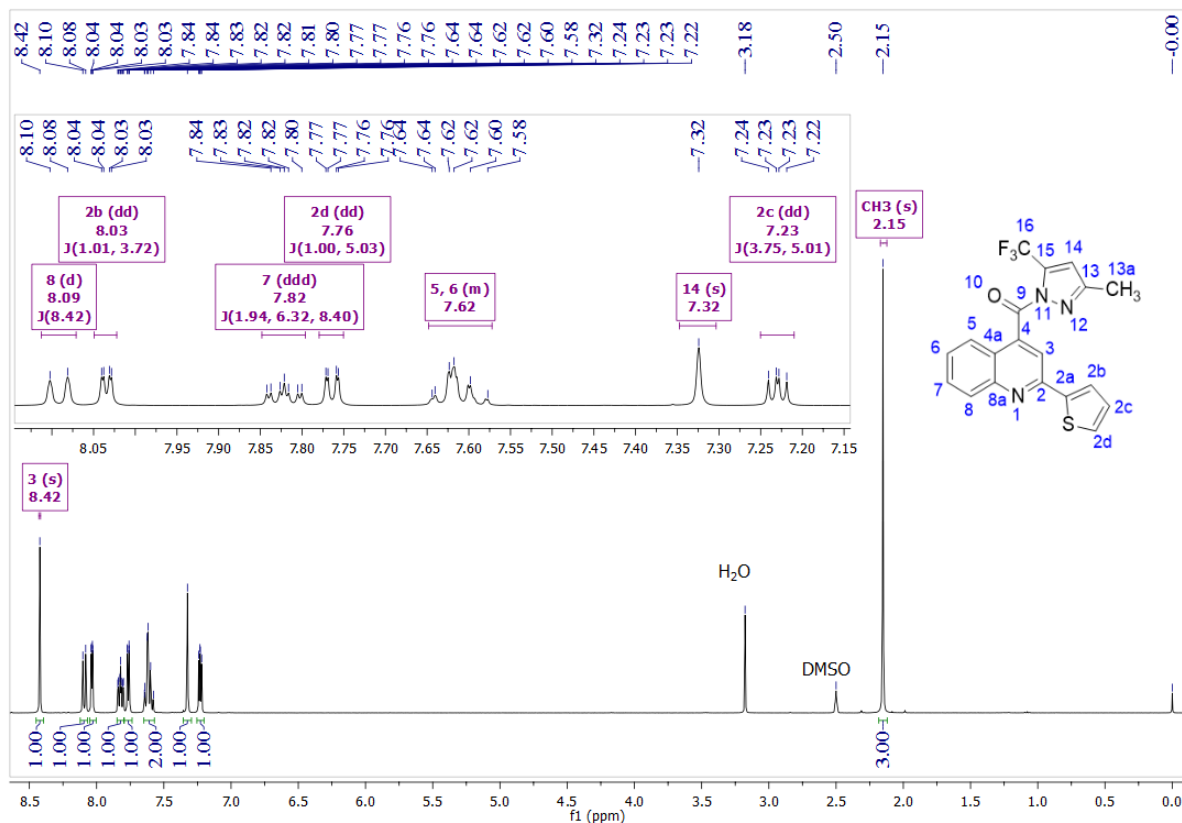
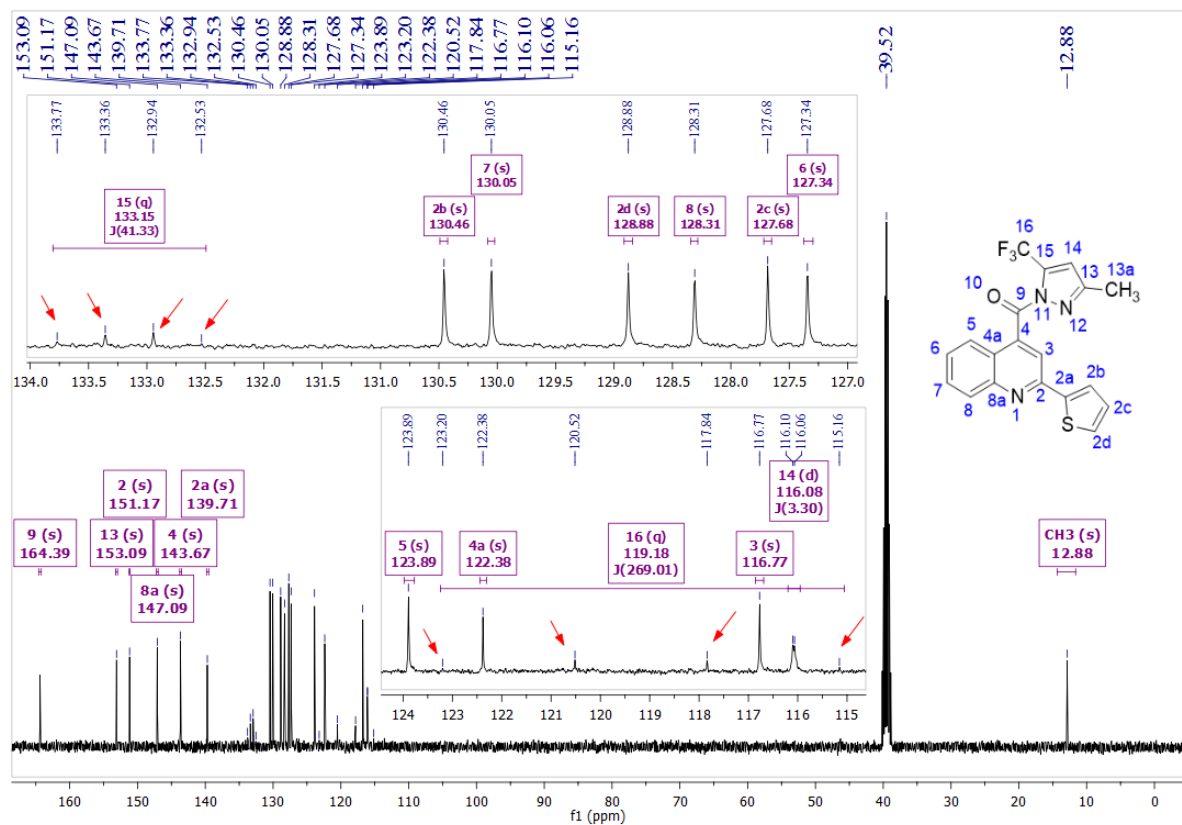
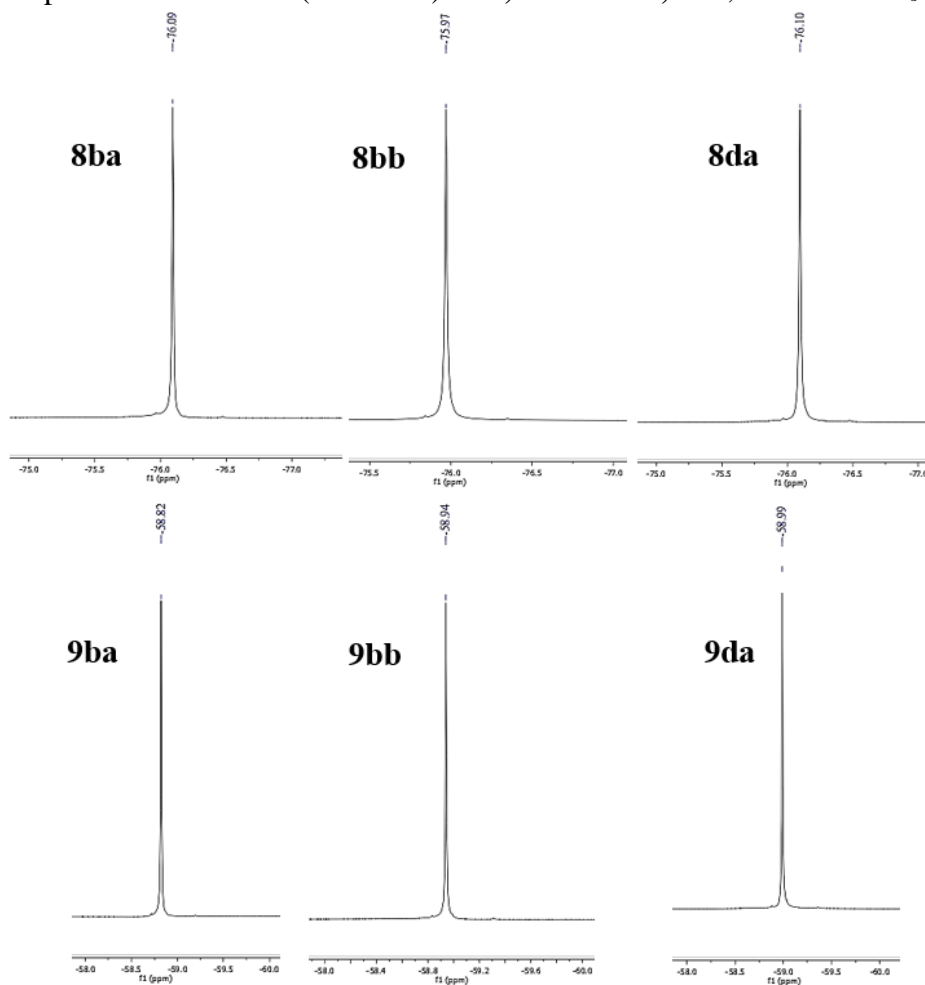


Figura 87. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) de **9da**, em $\text{DMSO-}d_6$.



6.4. Espectros de RMN ^{19}F de 8, 9ba–bb e 8, 9da

Figura 88. Espectro de RMN ^{19}F (600 MHz) de 8, 9ba-ba e 8, 9da, em $\text{DMSO-}d_6$.



6.5. Espectros de Massas dos compostos 8aa–dd, 9ba–bb e 9da

Figura 89. Espectro CG/EM-EI de 8aa.

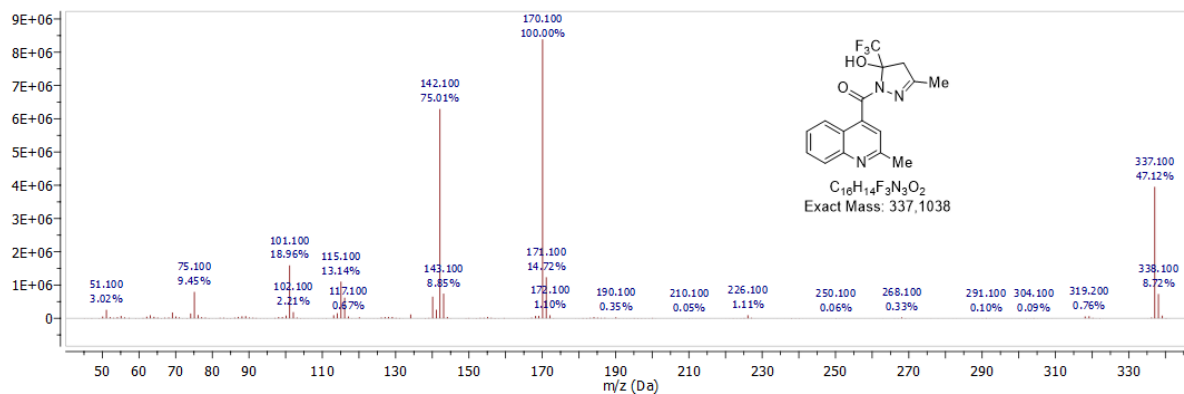


Figura 90. Espectro CG/EM-EI de 8ab.

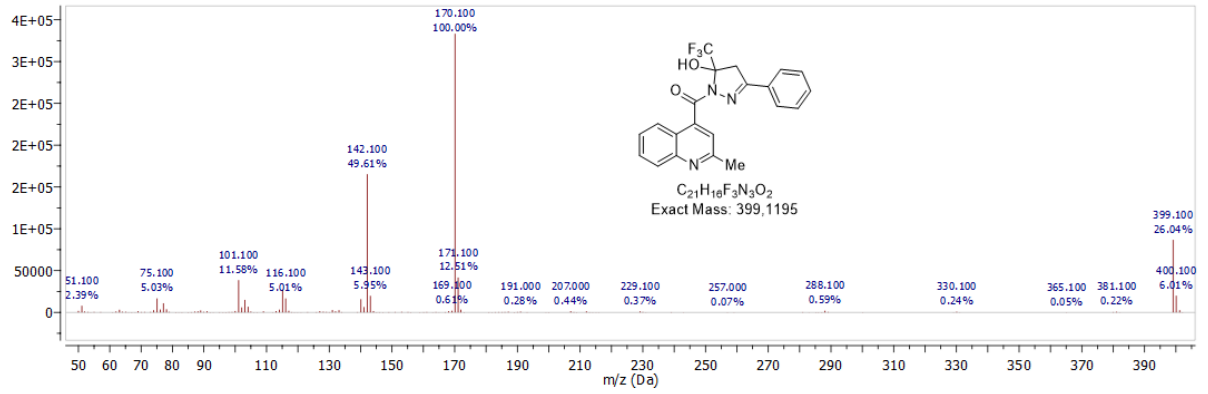


Figura 91. Espectro CG/EM-EI de 8ac.

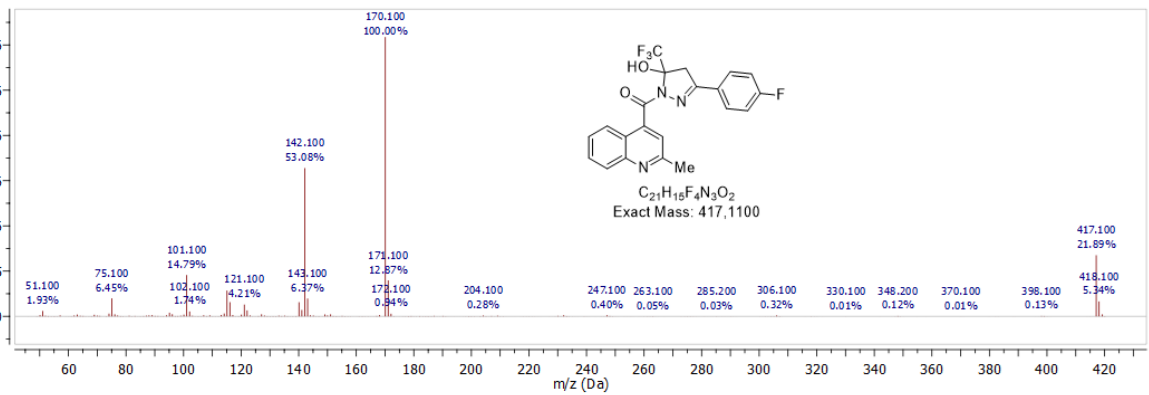


Figura 92. Espectro CG/EM-EI de 8ad.

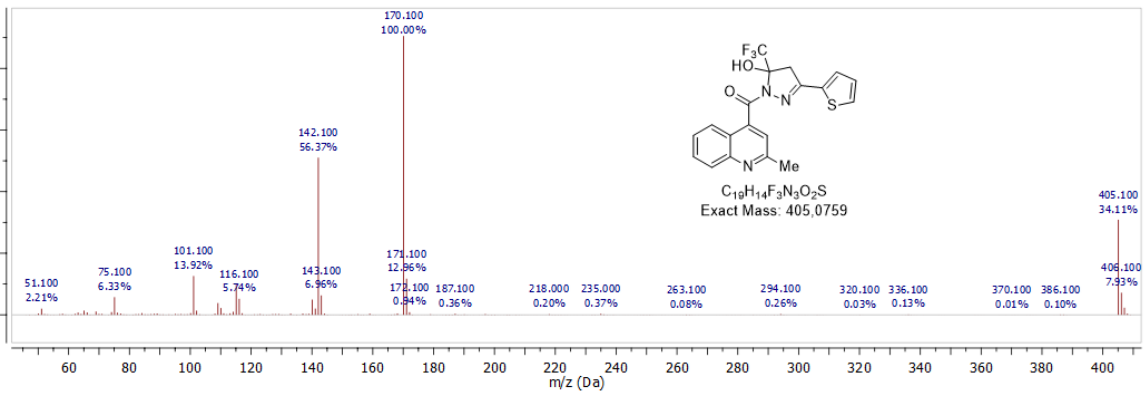


Figura 93. Espectro CG/EM-EI de 8ba.

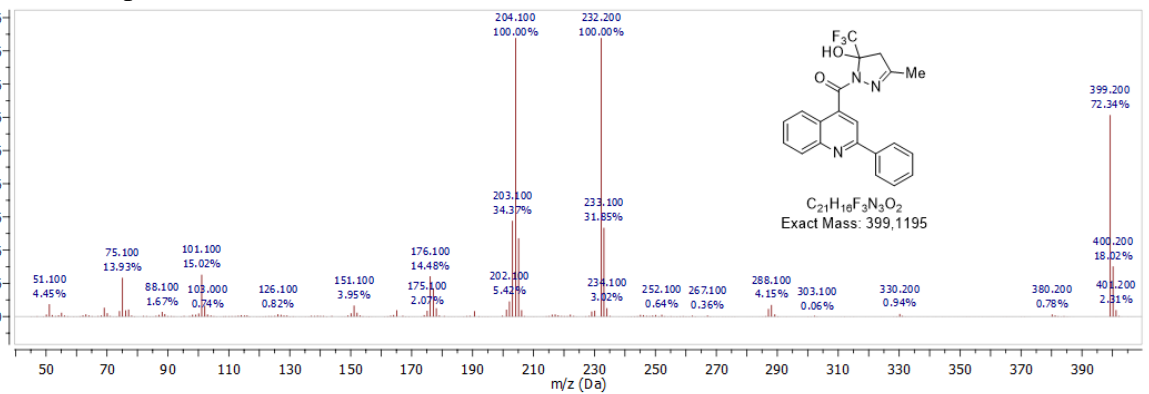


Figura 94. Espectro CG/EM-EI de **8bb**.

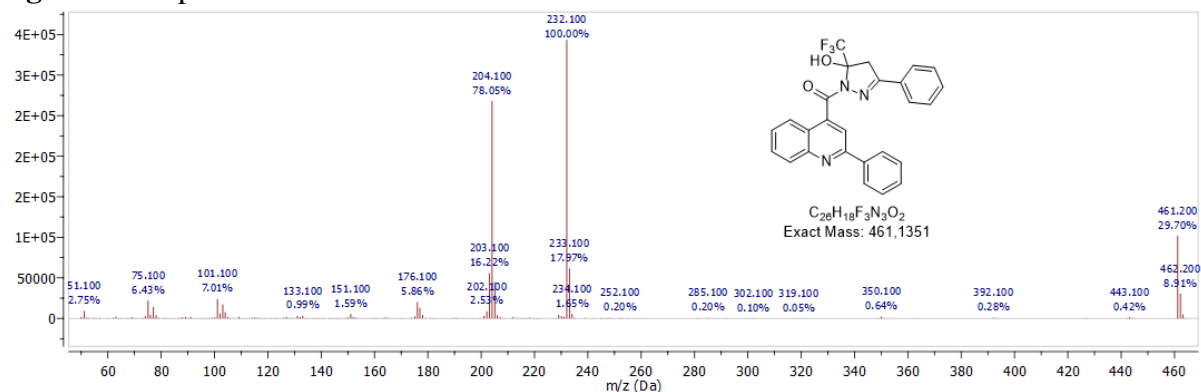


Figura 95. Espectro CG/EM-EI de **8bc**.

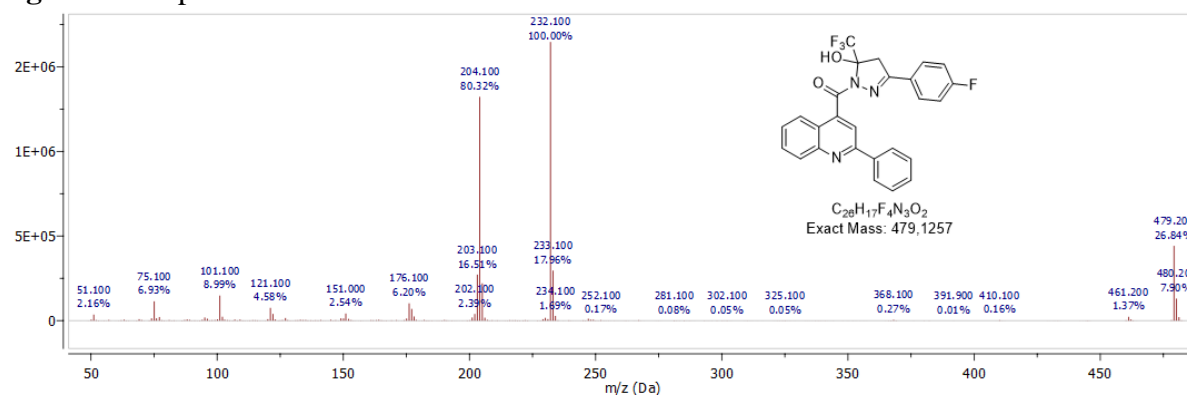


Figura 96. Espectro CG/EM-EI de **8bd**.

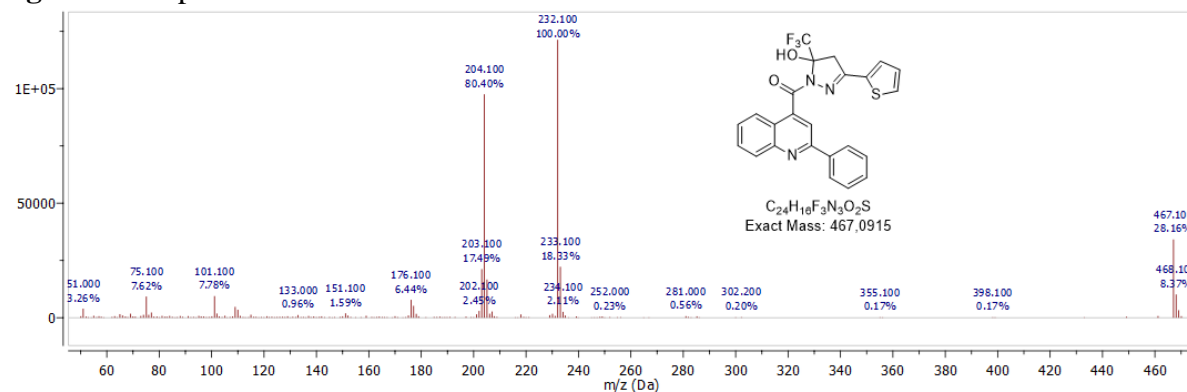


Figura 97. Espectro CG/EM-EI de **8ca**.

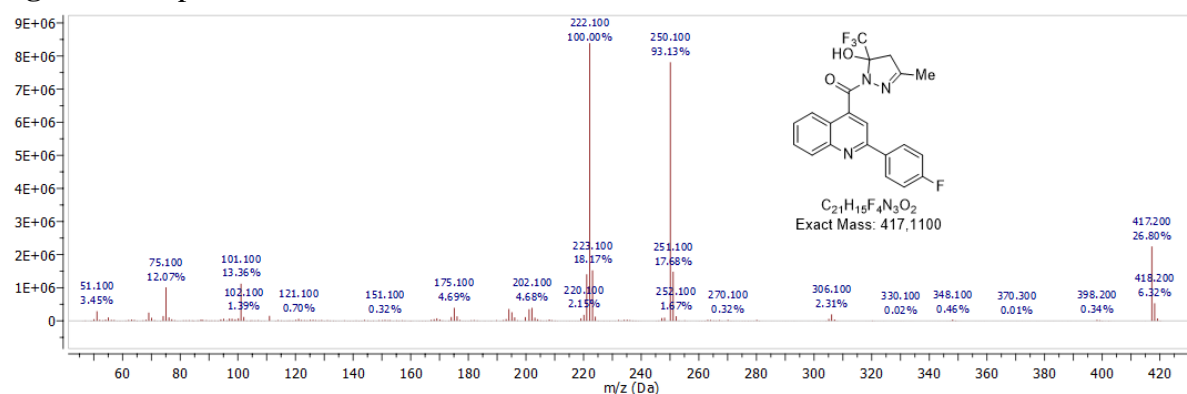


Figura 98. Espectro CG/EM-EI de 8cb.

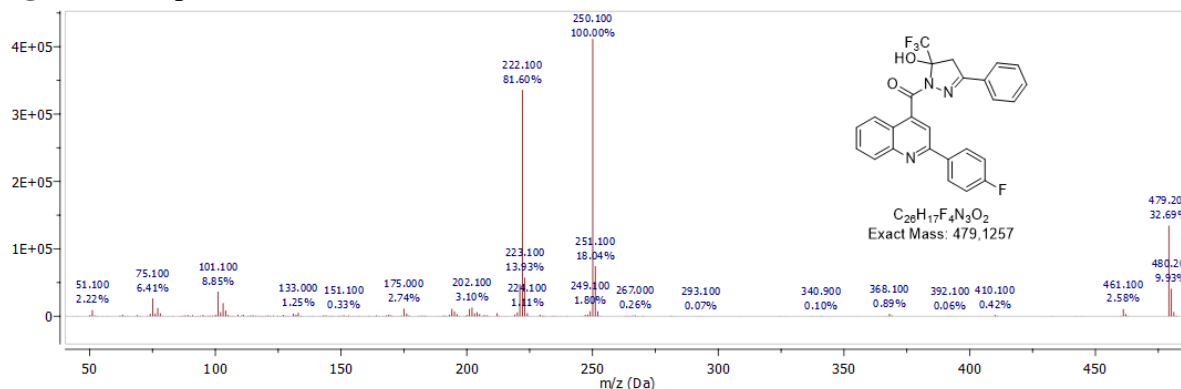


Figura 99. Espectro CG/EM-EI de 8cc.

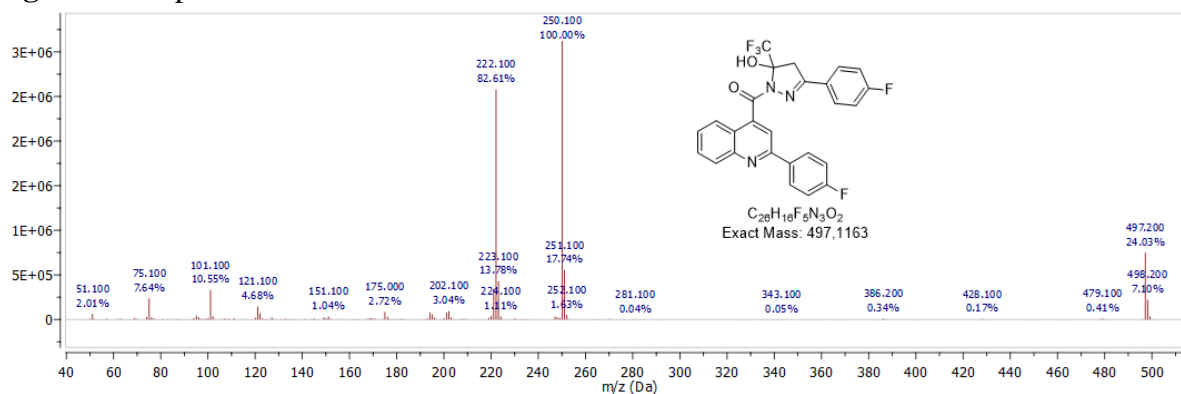


Figura 100. Espectro CG/EM-EI de 8cd.

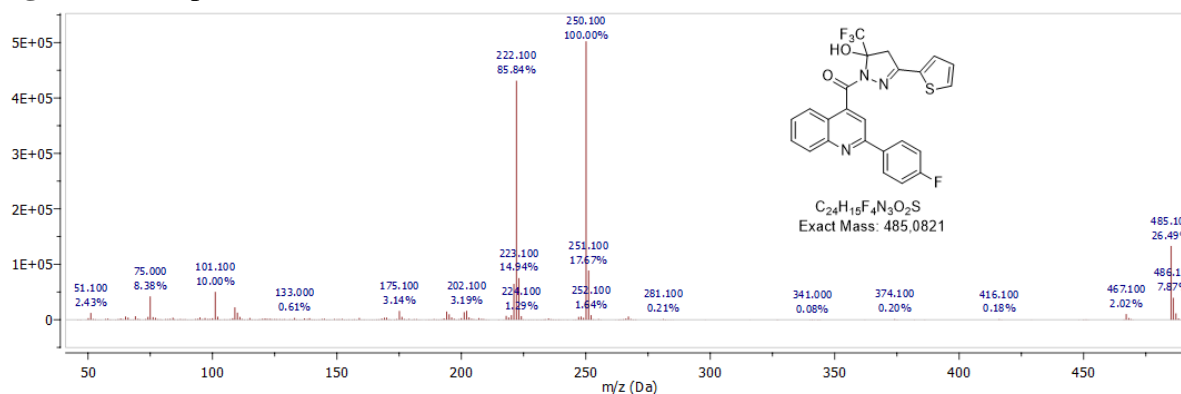


Figura 101. Espectro CG/EM-EI de 8da.

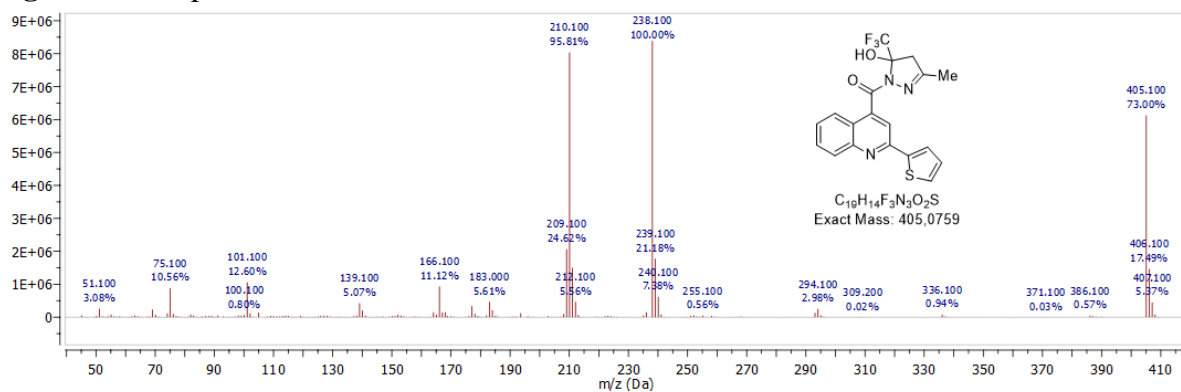


Figura 102. Espectro CG/EM-EI de 8db.

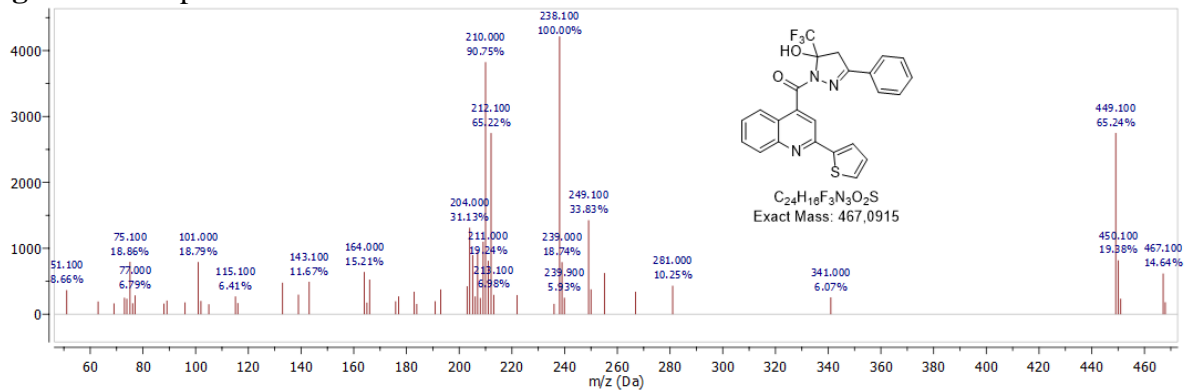


Figura 103. Espectro CG/EM-EI de 8dc.

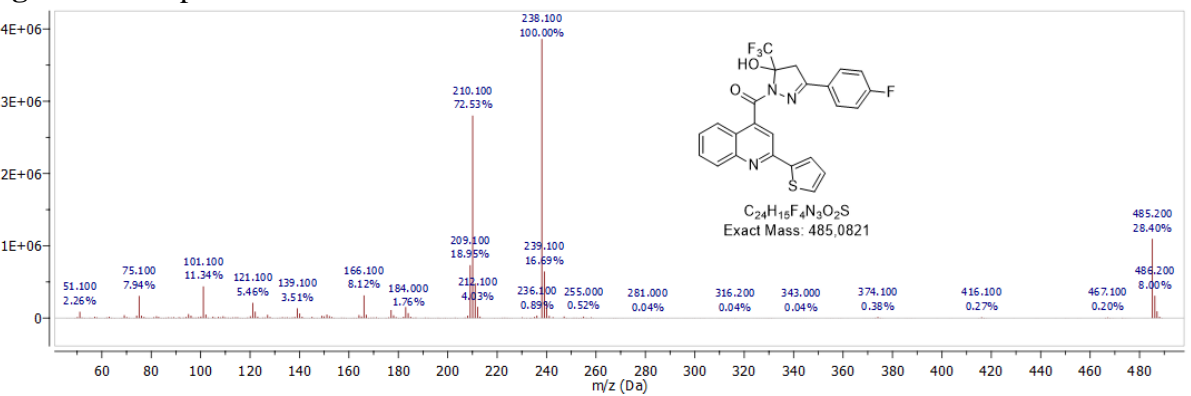


Figura 104. Espectro CG/EM-EI de 8dd.

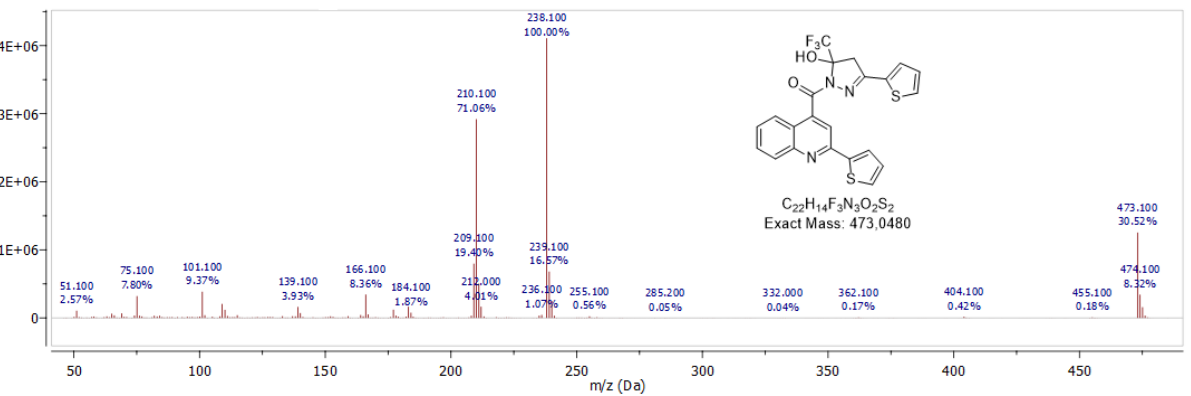


Figura 105. Espectro CG/EM-EI de 9ba.

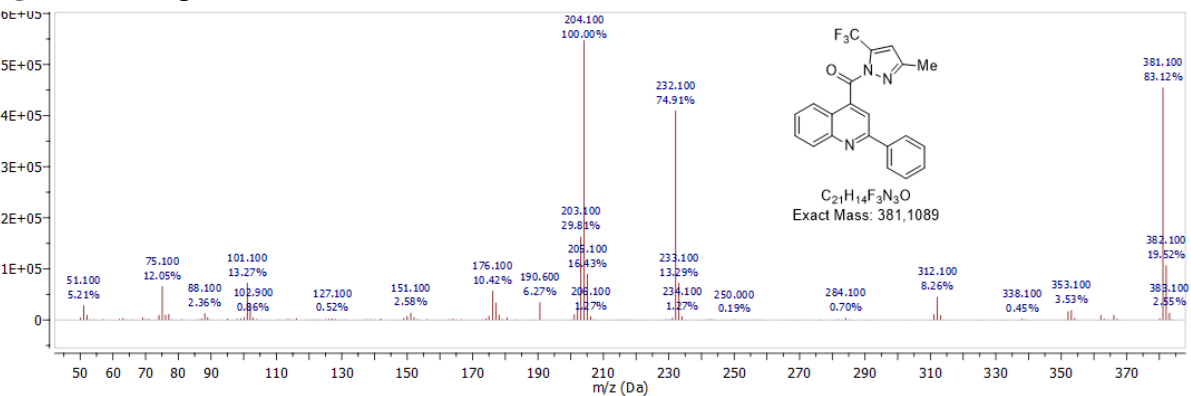


Figura 106. Espectro CG/EM-EI de **9bb**.

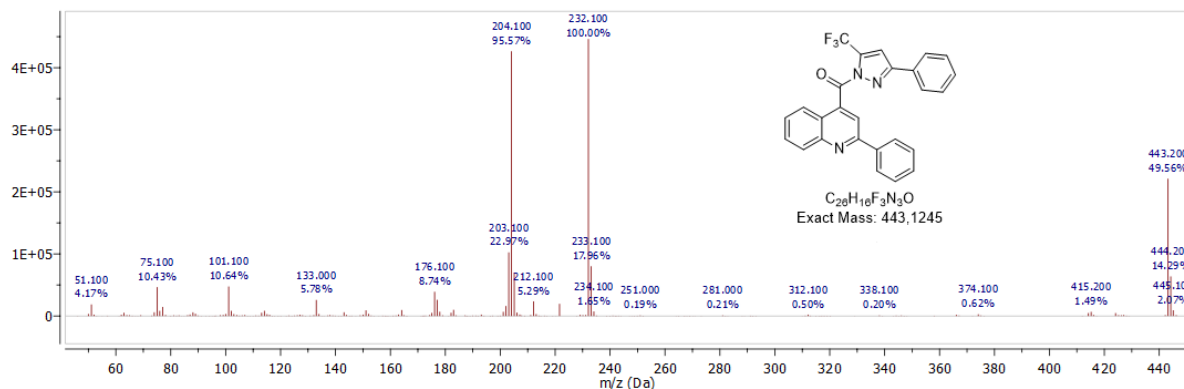
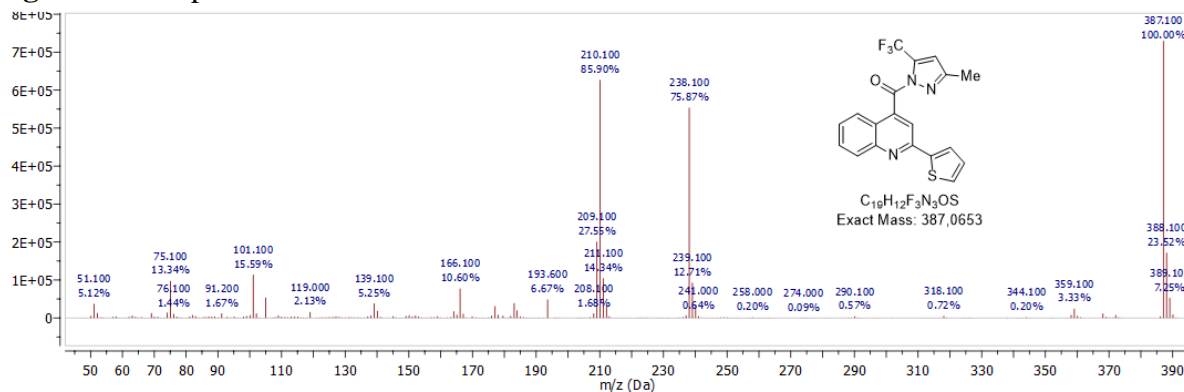
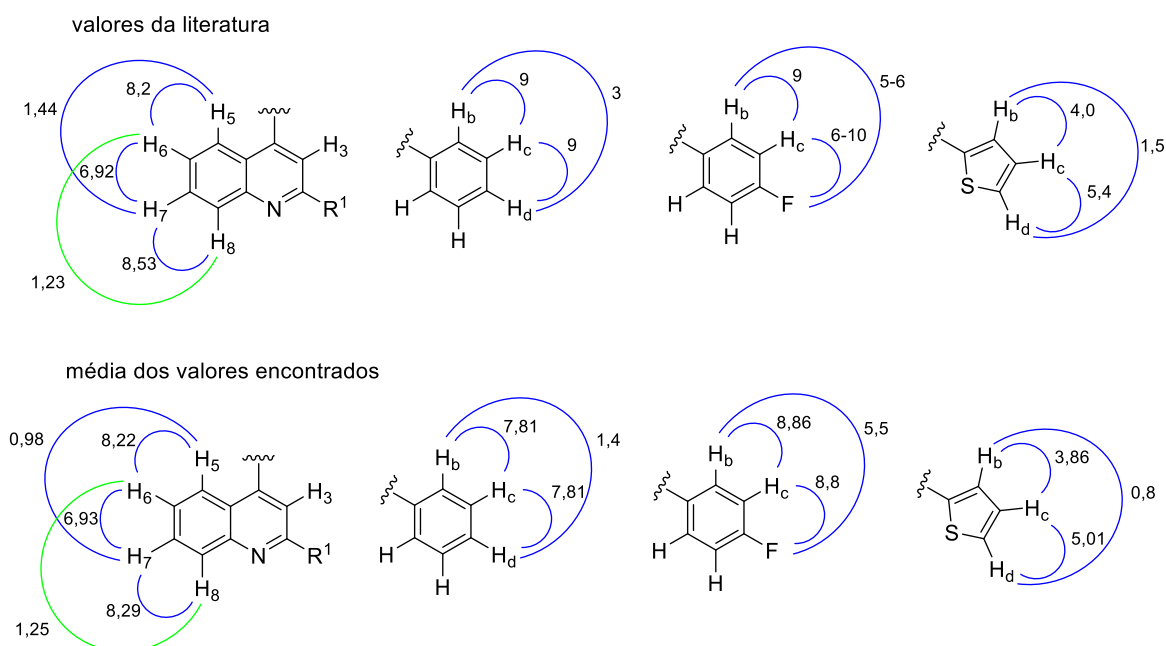


Figura 107. Espectro CG/EM-EI de **9da**.



6.6. Comparação dos valores de constantes de acoplamento

Figura 108. Comparação entre os valores de constantes de acoplamento (Hz) típicas e obtidos no trabalho.^{1c, 51}



6.7. Dados dos Cristais e Refinamentos das Estruturas de Raios-X

6.7.1. Dados cristalográficos do composto **8ba**

checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: mo_mmv0030_0m

```

Bond precision:  C-C = 0.0026 A           Wavelength=0.71073

Cell:           a=8.306(5)                b=8.527(5)                c=13.566(5)
                alpha=75.380(5)          beta=86.790(5)           gamma=86.889(5)
Temperature:    293 K

                Calculated                Reported
Volume          927.5(9)                  927.4(9)
Space group     P -1                      P-1
Hall group      -P 1                      -P 1
Moiety formula  C21 H16 F3 N3 O2            C21 H16 F3 N3 O2
Sum formula     C21 H16 F3 N3 O2          C21 H16 F3 N3 O2
Mr              399.37                    399.37
Dx,g cm-3      1.430                     1.430
Z               2                         2
Mu (mm-1)      0.114                     0.114
F000           412.0                     412.0
F000'          412.25
h,k,lmax       11,11,18                   11,11,18
Nref           4651                       4638
Tmin,Tmax     0.981,0.990                  0.978,0.990
Tmin'         0.977

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.978 Tmax=0.990
AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 0.997                Theta(max)= 28.370

R(reflections)= 0.0435( 3008)           wR2(reflections)= 0.1264( 4638)

S = 0.944                                Npar= 262

```

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name_ALERT_alert-type_alert-level.
Click on the hyperlinks for more details of the test.

Table 1. Crystal data and structure refinement for mo_mmv0030_0m.

Identification code	mo_mmv0030_0m
Empirical formula	C21 H16 F3 N3 O2
Formula weight	399.37
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	?, ?
Unit cell dimensions	a = 8.306(5) Å alpha = 75.380(5) deg. b = 8.527(5) Å beta = 86.790(5) deg. c = 13.566(5) Å gamma = 86.889(5) deg.
Volume	927.4(9) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.430 Mg/m ³

Absorption coefficient	0.114 mm ⁻¹
F(000)	412
Crystal size	0.20 x 0.14 x 0.09 mm
Theta range for data collection	2.46 to 28.37 deg.
Limiting indices	-11 ≤ h ≤ 11, -11 ≤ k ≤ 11, -18 ≤ l ≤ 18
Reflections collected / unique	54449 / 4638 [R(int) = 0.0698]
Completeness to theta = 28.37	99.7 %
Max. and min. transmission	0.9898 and 0.9775
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4638 / 0 / 262
Goodness-of-fit on F ²	1.023
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0433, wR2 = 0.0964
R indices (all data)	R1 = 0.0839, wR2 = 0.1140
Largest diff. peak and hole	0.173 and -0.201 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for mo_mmv0030_0m. $U(eq)$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(eq)$
O(12)	803(1)	2393(1)	4760(1)	45(1)
F(2)	3273(1)	4291(1)	5180(1)	65(1)
F(3)	4125(1)	2572(2)	4350(1)	72(1)
F(1)	4561(1)	2123(2)	5933(1)	70(1)
O(41)	216(2)	4349(1)	6136(1)	51(1)
N(41)	1319(2)	1832(2)	6547(1)	38(1)
N(1)	-1134(2)	2861(2)	9886(1)	40(1)
N(42)	1461(2)	298(2)	7238(1)	45(1)
C(45)	1914(2)	1800(2)	5502(1)	37(1)
C(2)	370(2)	2450(2)	9654(1)	38(1)
C(4)	-137(2)	2896(2)	7873(1)	37(1)
C(44)	2264(2)	-6(2)	5625(1)	46(1)
C(43)	2007(2)	-712(2)	6741(1)	44(1)
C(40)	462(2)	3087(2)	6787(1)	38(1)
C(3)	900(2)	2448(2)	8645(1)	40(1)
C(21)	1498(2)	1992(2)	10495(1)	39(1)
C(5)	-2990(2)	3719(2)	7377(1)	45(1)
C(6)	-4533(2)	4074(2)	7665(1)	51(1)
C(22)	2721(2)	822(2)	10508(1)	51(1)
C(7)	-4951(2)	4025(2)	8685(1)	52(1)
C(8A)	-2205(2)	3259(2)	9129(1)	39(1)
C(24)	3519(3)	1090(3)	12117(2)	65(1)
C(26)	1322(2)	2718(2)	11302(1)	49(1)
C(8)	-3827(2)	3620(2)	9399(1)	48(1)
C(23)	3724(2)	375(2)	11315(2)	62(1)
C(14)	3463(2)	2719(2)	5243(1)	46(1)
C(25)	2319(3)	2266(3)	12109(2)	63(1)
C(431)	2330(3)	-2447(2)	7243(2)	66(1)
C(4A)	-1777(2)	3311(2)	8096(1)	37(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for *mo_mmv0030_0m*.

O(12)-C(45)	1.3847(18)	N(41)-C(45)-C(14)	109.21(12)
F(2)-C(14)	1.323(2)	C(44)-C(45)-C(14)	110.56(14)
F(3)-C(14)	1.3345(19)	N(1)-C(2)-C(3)	121.97(14)
F(1)-C(14)	1.332(2)	N(1)-C(2)-C(21)	117.35(13)
O(41)-C(40)	1.2234(18)	C(3)-C(2)-C(21)	120.69(14)
N(41)-C(40)	1.351(2)	C(3)-C(4)-C(4A)	119.36(14)
N(41)-N(42)	1.4072(18)	C(3)-C(4)-C(40)	120.51(14)
N(41)-C(45)	1.4815(19)	C(4A)-C(4)-C(40)	119.93(13)
N(1)-C(2)	1.322(2)	C(43)-C(44)-C(45)	103.66(13)
N(1)-C(8A)	1.362(2)	N(42)-C(43)-C(431)	121.97(16)
N(42)-C(43)	1.273(2)	N(42)-C(43)-C(44)	114.46(14)
C(45)-C(44)	1.520(2)	C(431)-C(43)-C(44)	123.57(16)
C(45)-C(14)	1.521(2)	O(41)-C(40)-N(41)	120.45(14)
C(2)-C(3)	1.415(2)	O(41)-C(40)-C(4)	121.45(14)
C(2)-C(21)	1.479(2)	N(41)-C(40)-C(4)	118.08(13)
C(4)-C(3)	1.359(2)	C(4)-C(3)-C(2)	120.34(15)
C(4)-C(4A)	1.424(2)	C(22)-C(21)-C(26)	118.61(16)
C(4)-C(40)	1.500(2)	C(22)-C(21)-C(2)	121.40(15)
C(44)-C(43)	1.489(2)	C(26)-C(21)-C(2)	119.97(15)
C(43)-C(431)	1.481(2)	C(6)-C(5)-C(4A)	120.82(16)
C(21)-C(22)	1.382(2)	C(5)-C(6)-C(7)	120.50(16)
C(21)-C(26)	1.385(2)	C(23)-C(22)-C(21)	120.46(17)
C(5)-C(6)	1.360(2)	C(8)-C(7)-C(6)	120.43(16)
C(5)-C(4A)	1.410(2)	N(1)-C(8A)-C(8)	117.75(14)
C(6)-C(7)	1.399(3)	N(1)-C(8A)-C(4A)	123.39(14)
C(22)-C(23)	1.376(3)	C(8)-C(8A)-C(4A)	118.86(15)
C(7)-C(8)	1.352(2)	C(25)-C(24)-C(23)	119.92(18)
C(8A)-C(8)	1.415(2)	C(25)-C(26)-C(21)	120.86(18)
C(8A)-C(4A)	1.416(2)	C(7)-C(8)-C(8A)	120.82(16)
C(24)-C(25)	1.373(3)	C(24)-C(23)-C(22)	120.21(19)
C(24)-C(23)	1.374(3)	F(2)-C(14)-F(1)	107.19(15)
C(26)-C(25)	1.373(3)	F(2)-C(14)-F(3)	106.79(14)
C(40)-N(41)-N(42)	122.10(12)	F(1)-C(14)-F(3)	106.25(14)
C(40)-N(41)-C(45)	124.46(12)	F(2)-C(14)-C(45)	114.25(14)
N(42)-N(41)-C(45)	112.34(12)	F(1)-C(14)-C(45)	111.09(14)
C(2)-N(1)-C(8A)	118.50(13)	F(3)-C(14)-C(45)	110.84(14)
C(43)-N(42)-N(41)	107.81(13)	C(26)-C(25)-C(24)	119.93(19)
O(12)-C(45)-N(41)	114.29(12)	C(5)-C(4A)-C(8A)	118.57(14)
O(12)-C(45)-C(44)	110.65(13)	C(5)-C(4A)-C(4)	125.02(14)
N(41)-C(45)-C(44)	101.25(12)	C(8A)-C(4A)-C(4)	116.39(14)
O(12)-C(45)-C(14)	110.55(13)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for *mo_mmv0030_0m*. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U11 + \dots + 2 h k a^* b^* U12]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(12)	53(1)	48(1)	-14(1)	-14(1)	-13(1)	7(1)
F(2)	65(1)	55(1)	-11(1)	-11(1)	8(1)	-16(1)
F(3)	65(1)	98(1)	-16(1)	-16(1)	23(1)	-6(1)
F(1)	49(1)	93(1)	-8(1)	-8(1)	-17(1)	-6(1)
O(41)	70(1)	45(1)	-2(1)	-2(1)	4(1)	13(1)
N(41)	48(1)	37(1)	-5(1)	-5(1)	5(1)	4(1)

N(1)	44(1)	46(1)	-12(1)	-12(1)	3(1)	-2(1)
N(42)	53(1)	38(1)	0(1)	0(1)	7(1)	4(1)
C(45)	41(1)	43(1)	-11(1)	-11(1)	0(1)	3(1)
C(2)	45(1)	38(1)	-8(1)	-8(1)	2(1)	-5(1)
C(4)	45(1)	36(1)	-8(1)	-8(1)	3(1)	1(1)
C(44)	48(1)	47(1)	-17(1)	-17(1)	-1(1)	6(1)
C(43)	42(1)	40(1)	-7(1)	-7(1)	3(1)	1(1)
C(40)	44(1)	39(1)	-7(1)	-7(1)	0(1)	3(1)
C(3)	39(1)	46(1)	-9(1)	-9(1)	3(1)	0(1)
C(21)	44(1)	40(1)	-4(1)	-4(1)	1(1)	-8(1)
C(5)	52(1)	48(1)	-11(1)	-11(1)	-6(1)	4(1)
C(6)	48(1)	51(1)	-15(1)	-15(1)	-11(1)	5(1)
C(22)	61(1)	48(1)	-8(1)	-8(1)	-4(1)	2(1)
C(7)	39(1)	56(1)	-21(1)	-21(1)	1(1)	2(1)
C(8A)	43(1)	41(1)	-12(1)	-12(1)	2(1)	-2(1)
C(24)	73(1)	66(1)	-2(1)	-2(1)	-27(1)	-9(1)
C(26)	55(1)	52(1)	-16(1)	-16(1)	-6(1)	-4(1)
C(8)	45(1)	55(1)	-18(1)	-18(1)	7(1)	-2(1)
C(23)	63(1)	55(1)	-2(1)	-2(1)	-13(1)	7(1)
C(14)	47(1)	56(1)	-9(1)	-9(1)	2(1)	0(1)
C(25)	80(1)	67(1)	-21(1)	-21(1)	-18(1)	-9(1)
C(431)	73(1)	44(1)	-4(1)	-4(1)	11(1)	7(1)
C(4A)	42(1)	35(1)	-9(1)	-9(1)	1(1)	0(1)

Table 5. Torsion angles [deg] for *mo_mmv0030_0m*.

C(3)-C(2)-C(21)-C(22) -34.1(2)

C(3)-C(4)-C(40)-N(41) 53.5(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

6.7.2. Dados cristalográficos do composto **8bb**

checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. [CIF dictionary](#) [Interpreting this report](#)

Datablock: mo_mmv0103_0m

Bond precision: C-C = 0.0018 A Wavelength=0.71073

Cell: a=11.0293 (7) b=11.0507 (8) c=11.0837 (7)
 alpha=60.944 (2) beta=79.996 (2) gamma=66.089 (2)

Temperature: 293 K

	Calculated	Reported
Volume	1079.08 (13)	1079.08 (12)
Space group	P -1	P-1
Hall group	-P 1	-P1
Moiety formula	C26 H18 F3 N3 O2	C26 H18 F3 N3 O2
Sum formula	C26 H18 F3 N3 O2	C26 H18 F3 N3 O2
Mr	461.43	461.44
Dx, g cm-3	1.420	1.420
Z	2	2
Mu (mm-1)	0.109	0.109
F000	476.0	476.0
F000'	476.27	
h,k,lmax	15,15,15	15,15,15
Nref	6357	6034
Tmin,Tmax	0.959,0.982	0.945,0.981
Tmin'	0.945	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.945 Tmax=0.981
 AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 0.949 Theta(max)= 30.120

R(reflections)= 0.0396 (5090) wR2(reflections)= 0.1036 (6034)

S = 1.025 Npar= 308

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
 test-name_ALERT_alert-type_alert-level.
 Click on the hyperlinks for more details of the test.

Table 1. Crystal data and structure refinement for mo_mmv0103_0m.

Identification code	mo_mmv0103_0m
Empirical formula	C26 H18 F3 N3 O2
Formula weight	461.44
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	?, ?
Unit cell dimensions	a = 11.0293(7) A alpha = 60.944(2) deg. b = 11.0507(8) A beta = 79.996(2) deg. c = 11.0837(7) A gamma = 66.089(2) deg.
Volume	1079.08(12) A ³
Z, Calculated density	2, 1.420 Mg/m ³

Absorption coefficient	0.109 mm ⁻¹
F(000)	476
Crystal size	0.52 x 0.32 x 0.17 mm
Theta range for data collection	2.27 to 30.12 deg.
Limiting indices	-15 ≤ h ≤ 12, -15 ≤ k ≤ 15, -15 ≤ l ≤ 14
Reflections collected / unique	25814 / 6034 [R(int) = 0.0254]
Completeness to theta = 30.12	94.9 %
Max. and min. transmission	0.9817 and 0.9455
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6034 / 0 / 308
Goodness-of-fit on F ²	1.025
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0396, wR2 = 0.0978
R indices (all data)	R1 = 0.0505, wR2 = 0.1034
Extinction coefficient	0.020(5)
Largest diff. peak and hole	0.479 and -0.242 e.A ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for mo_mmv0103_0m. $U(eq)$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(2)	2602(1)	10928(1)	-4544(1)	14(1)
C(3)	2068(1)	10351(1)	-3219(1)	14(1)
C(4)	1538(1)	9298(1)	-2856(1)	13(1)
C(4A)	1492(1)	8828(1)	-3830(1)	13(1)
C(5)	922(1)	7790(1)	-3590(1)	15(1)
C(6)	936(1)	7398(1)	-4593(1)	18(1)
C(7)	1514(1)	8018(1)	-5874(1)	19(1)
C(8)	2047(1)	9044(1)	-6146(1)	17(1)
C(8A)	2046(1)	9480(1)	-5135(1)	14(1)
C(21)	3240(1)	12014(1)	-4925(1)	15(1)
C(22)	2797(1)	13055(1)	-4422(1)	21(1)
C(23)	3413(1)	14061(1)	-4802(1)	26(1)
C(24)	4474(1)	14030(1)	-5680(1)	24(1)
C(25)	4930(1)	12990(1)	-6173(1)	20(1)
C(26)	4316(1)	11991(1)	-5801(1)	16(1)
C(40)	946(1)	8792(1)	-1455(1)	13(1)
C(43)	2715(1)	4997(1)	234(1)	13(1)
C(44)	1842(1)	5029(1)	1431(1)	14(1)
C(45)	888(1)	6669(1)	853(1)	13(1)
C(431)	3792(1)	3650(1)	259(1)	15(1)
C(432)	3806(1)	2238(1)	1222(1)	18(1)
C(433)	4804(1)	972(1)	1208(1)	24(1)
C(434)	5784(1)	1108(1)	244(1)	27(1)
C(435)	5789(1)	2509(2)	-702(1)	29(1)
C(436)	4801(1)	3776(1)	-694(1)	23(1)
C(451)	-548(1)	6797(1)	818(1)	18(1)
N(1)	2592(1)	10510(1)	-5475(1)	15(1)
N(41)	1364(1)	7309(1)	-569(1)	13(1)
N(42)	2450(1)	6266(1)	-850(1)	13(1)
O(1)	115(1)	9691(1)	-1098(1)	18(1)
O(2)	979(1)	7292(1)	1642(1)	17(1)
F(1)	-850(1)	5851(1)	2041(1)	30(1)
F(2)	-716(1)	6446(1)	-120(1)	33(1)
F(3)	-1448(1)	8142(1)	548(1)	34(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for *mo_mmv0103_0m*.

C(2)-N(1)	1.3218(13)	C(6)-C(5)-C(4A)	120.23(10)
C(2)-C(3)	1.4157(14)	C(5)-C(6)-C(7)	120.74(10)
C(2)-C(21)	1.4845(15)	C(8)-C(7)-C(6)	120.36(10)
C(3)-C(4)	1.3672(15)	C(7)-C(8)-C(8A)	120.45(10)
C(4)-C(4A)	1.4225(13)	N(1)-C(8A)-C(8)	117.44(9)
C(4)-C(40)	1.5002(14)	N(1)-C(8A)-C(4A)	123.38(9)
C(4A)-C(5)	1.4178(15)	C(8)-C(8A)-C(4A)	119.19(10)
C(4A)-C(8A)	1.4219(14)	C(22)-C(21)-C(26)	118.98(10)
C(5)-C(6)	1.3710(14)	C(22)-C(21)-C(2)	121.59(10)
C(6)-C(7)	1.4094(16)	C(26)-C(21)-C(2)	119.43(10)
C(7)-C(8)	1.3669(16)	C(23)-C(22)-C(21)	120.22(11)
C(8)-C(8A)	1.4183(14)	C(24)-C(23)-C(22)	120.05(11)
C(8A)-N(1)	1.3652(14)	C(25)-C(24)-C(23)	120.13(11)
C(21)-C(22)	1.3956(15)	C(26)-C(25)-C(24)	119.95(11)
C(21)-C(26)	1.3960(15)	C(25)-C(26)-C(21)	120.67(10)
C(22)-C(23)	1.3900(17)	O(1)-C(40)-N(41)	120.05(9)
C(23)-C(24)	1.3864(18)	O(1)-C(40)-C(4)	121.16(9)
C(24)-C(25)	1.3853(17)	N(41)-C(40)-C(4)	118.78(9)
C(25)-C(26)	1.3832(16)	N(42)-C(43)-C(431)	121.21(9)
C(40)-O(1)	1.2254(13)	N(42)-C(43)-C(44)	114.39(9)
C(40)-N(41)	1.3581(13)	C(431)-C(43)-C(44)	124.40(9)
C(43)-N(42)	1.2841(13)	C(43)-C(44)-C(45)	103.17(8)
C(43)-C(431)	1.4709(14)	O(2)-C(45)-N(41)	114.15(8)
C(43)-C(44)	1.5048(14)	O(2)-C(45)-C(44)	110.55(8)
C(44)-C(45)	1.5375(14)	N(41)-C(45)-C(44)	101.27(8)
C(45)-O(2)	1.3854(12)	O(2)-C(45)-C(451)	109.91(8)
C(45)-N(41)	1.4803(13)	N(41)-C(45)-C(451)	110.17(8)
C(45)-C(451)	1.5385(15)	C(44)-C(45)-C(451)	110.52(9)
C(431)-C(432)	1.3937(15)	C(432)-C(431)-C(436)	119.40(10)
C(431)-C(436)	1.3958(16)	C(432)-C(431)-C(43)	120.42(10)
C(432)-C(433)	1.3910(15)	C(436)-C(431)-C(43)	120.18(10)
C(433)-C(434)	1.3808(19)	C(433)-C(432)-C(431)	119.98(11)
C(434)-C(435)	1.388(2)	C(434)-C(433)-C(432)	120.27(11)
C(435)-C(436)	1.3862(16)	C(433)-C(434)-C(435)	120.07(11)
C(451)-F(3)	1.3263(13)	C(436)-C(435)-C(434)	120.05(12)
C(451)-F(2)	1.3343(13)	C(435)-C(436)-C(431)	120.21(12)
C(451)-F(1)	1.3381(13)	F(3)-C(451)-F(2)	107.84(9)
N(41)-N(42)	1.4003(12)	F(3)-C(451)-F(1)	106.23(9)
N(1)-C(2)-C(3)	122.58(10)	F(2)-C(451)-F(1)	107.03(9)
N(1)-C(2)-C(21)	117.10(9)	F(3)-C(451)-C(45)	113.78(9)
C(3)-C(2)-C(21)	120.29(9)	F(2)-C(451)-C(45)	111.15(9)
C(4)-C(3)-C(2)	119.79(9)	F(1)-C(451)-C(45)	110.48(9)
C(3)-C(4)-C(4A)	119.60(9)	C(2)-N(1)-C(8A)	118.27(9)
C(3)-C(4)-C(40)	116.31(9)	C(40)-N(41)-N(42)	121.79(8)
C(4A)-C(4)-C(40)	123.94(9)	C(40)-N(41)-C(45)	124.07(8)
C(5)-C(4A)-C(8A)	119.00(9)	N(42)-N(41)-C(45)	113.38(8)
C(5)-C(4A)-C(4)	124.63(9)	C(43)-N(42)-N(41)	107.77(8)
C(8A)-C(4A)-C(4)	116.36(9)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for *mo_mmv0103_0m*. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U11 + \dots + 2 h k a^* b^* U12]$

	<i>U</i> 11	<i>U</i> 22	<i>U</i> 33	<i>U</i> 23	<i>U</i> 13	<i>U</i> 12
<i>C</i> (2)	13(1)	12(1)	15(1)	-5(1)	-1(1)	-3(1)
<i>C</i> (3)	16(1)	13(1)	14(1)	-7(1)	-1(1)	-3(1)
<i>C</i> (4)	14(1)	11(1)	10(1)	-4(1)	-1(1)	-2(1)
<i>C</i> (4A)	13(1)	11(1)	12(1)	-6(1)	-2(1)	-2(1)
<i>C</i> (5)	18(1)	13(1)	14(1)	-5(1)	-1(1)	-5(1)
<i>C</i> (6)	22(1)	14(1)	18(1)	-7(1)	-4(1)	-5(1)
<i>C</i> (7)	24(1)	18(1)	16(1)	-10(1)	-4(1)	-3(1)
<i>C</i> (8)	21(1)	18(1)	12(1)	-7(1)	-1(1)	-5(1)
<i>C</i> (8A)	14(1)	12(1)	12(1)	-6(1)	-2(1)	-2(1)
<i>C</i> (21)	16(1)	13(1)	14(1)	-4(1)	-1(1)	-5(1)
<i>C</i> (22)	22(1)	21(1)	24(1)	-12(1)	6(1)	-10(1)
<i>C</i> (23)	31(1)	22(1)	33(1)	-16(1)	5(1)	-13(1)
<i>C</i> (24)	25(1)	21(1)	29(1)	-9(1)	0(1)	-14(1)
<i>C</i> (25)	15(1)	19(1)	21(1)	-5(1)	-1(1)	-6(1)
<i>C</i> (26)	15(1)	13(1)	16(1)	-4(1)	-2(1)	-2(1)
<i>C</i> (40)	16(1)	12(1)	11(1)	-5(1)	-2(1)	-5(1)
<i>C</i> (43)	13(1)	13(1)	13(1)	-7(1)	0(1)	-4(1)
<i>C</i> (44)	17(1)	10(1)	12(1)	-4(1)	1(1)	-3(1)
<i>C</i> (45)	15(1)	11(1)	11(1)	-5(1)	1(1)	-4(1)
<i>C</i> (431)	14(1)	13(1)	16(1)	-8(1)	-2(1)	-2(1)
<i>C</i> (432)	19(1)	15(1)	18(1)	-7(1)	-2(1)	-3(1)
<i>C</i> (433)	26(1)	13(1)	29(1)	-9(1)	-7(1)	-1(1)
<i>C</i> (434)	21(1)	22(1)	36(1)	-20(1)	-7(1)	6(1)
<i>C</i> (435)	20(1)	31(1)	32(1)	-19(1)	5(1)	-1(1)
<i>C</i> (436)	21(1)	20(1)	24(1)	-10(1)	4(1)	-4(1)
<i>C</i> (451)	16(1)	15(1)	21(1)	-9(1)	4(1)	-5(1)
<i>N</i> (1)	15(1)	14(1)	13(1)	-6(1)	0(1)	-4(1)
<i>N</i> (41)	14(1)	11(1)	11(1)	-5(1)	2(1)	-2(1)
<i>N</i> (42)	13(1)	12(1)	15(1)	-8(1)	2(1)	-2(1)
<i>O</i> (1)	24(1)	12(1)	14(1)	-7(1)	1(1)	-2(1)
<i>O</i> (2)	25(1)	12(1)	13(1)	-7(1)	-2(1)	-4(1)
<i>F</i> (1)	26(1)	26(1)	31(1)	-9(1)	13(1)	-14(1)
<i>F</i> (2)	24(1)	52(1)	40(1)	-30(1)	2(1)	-18(1)
<i>F</i> (3)	15(1)	18(1)	56(1)	-14(1)	4(1)	-1(1)

Table 5. Torsion angles [deg] for *mo_mmv0103_0m*.

<i>C</i> (3)- <i>C</i> (2)- <i>C</i> (21)- <i>C</i> (22)	-33.44(15)
<i>C</i> (3)- <i>C</i> (4)- <i>C</i> (40)- <i>N</i> (41)	-126.26(10)
<i>N</i> (42)- <i>C</i> (43)- <i>C</i> (431)- <i>C</i> (436)	20.30(15)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

6.7.3. Dados cristalográficos do composto **8da**

checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. [CIF dictionary](#) [Interpreting this report](#)

Datablock: mo_mmv0032_0m-auto

Bond precision: C-C = 0.0044 A Wavelength=0.71073

Cell: a=9.756(5) b=10.558(5) c=11.330(5)
 alpha=75.885(5) beta=80.067(5) gamma=65.988(5)
 Temperature: 293 K

	Calculated	Reported
Volume	1030.3(9)	1030.3(9)
Space group	P -1	P-1
Hall group	-P 1	-P1
Moiety formula	C22 H14 F3 N3 O2 S2	C22 H14 F3 N3 O2 S2
Sum formula	C22 H14 F3 N3 O2 S2	C22 H14 F3 N3 O2 S2
Mr	473.48	473.48
Dx, g cm-3	1.526	1.526
Z	2	2
Mu (mm-1)	0.311	0.311
F000	484.0	484.0
F000'	484.75	
h,k,lmax	13,14,15	13,14,15
Nref	5344	5296
Tmin, Tmax	0.904, 0.931	0.906, 0.932
Tmin'	0.902	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.906 Tmax=0.932
 AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 0.991 Theta(max)= 28.740

R(reflections)= 0.0658(3732) wR2(reflections)= 0.2117(5296)

S = 1.053 Npar= 289

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
 test-name_ALERT_alert-type_alert-level.
 Click on the hyperlinks for more details of the test.

Table 1. Crystal data and structure refinement for mo_mmv0032_0m-auto.

Identification code	mo_mmv0032_0m-auto
Empirical formula	C22 H14 F3 N3 O2 S2
Formula weight	473.48
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	?, ?
Unit cell dimensions	a = 9.756(5) A alpha = 75.885(5) deg. b = 10.558(5) A beta = 80.067(5) deg. c = 11.330(5) A gamma = 65.988(5) deg.
Volume	1030.3(9) A ³

<i>Z</i> , Calculated density	2, 1.526 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.311 mm ⁻¹
<i>F</i> (000)	484
Crystal size	0.32 x 0.26 x 0.23 mm
Theta range for data collection	2.29 to 28.74 deg.
Limiting indices	-13 ≤ <i>h</i> ≤ 13, -11 ≤ <i>k</i> ≤ 14, -15 ≤ <i>l</i> ≤ 15
Reflections collected / unique	33312 / 5296 [<i>R</i> (int) = 0.0362]
Completeness to theta = 28.74	99.2 %
Max. and min. transmission	0.9318 and 0.9069
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data / restraints / parameters	5296 / 0 / 289
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.032
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0657, <i>wR</i> 2 = 0.1855
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 = 0.0983, <i>wR</i> 2 = 0.2071
Largest diff. peak and hole	0.937 and -0.717 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for *mo_mmv0032_0m-auto*. *U*(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized *U*_{ij} tensor.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> (eq)
<i>S</i> (25)	3730(1)	11557(1)	-1573(1)	53(1)
<i>S</i> (435)	4639(1)	3419(1)	2783(1)	67(1)
<i>F</i> (1)	-1389(2)	8229(2)	5831(2)	61(1)
<i>O</i> (2)	1500(2)	7643(2)	6165(2)	37(1)
<i>F</i> (2)	-533(2)	6123(2)	6795(2)	71(1)
<i>F</i> (3)	-777(3)	6537(3)	4890(2)	76(1)
<i>O</i> (1)	17(3)	9523(2)	3902(2)	48(1)
<i>N</i> (41)	1612(3)	7272(2)	4127(2)	29(1)
<i>N</i> (42)	2737(3)	6171(2)	3621(2)	31(1)
<i>C</i> (45)	1256(3)	6872(2)	5465(2)	26(1)
<i>C</i> (44)	2390(3)	5341(3)	5723(2)	31(1)
<i>C</i> (43)	3136(3)	5080(3)	4481(2)	29(1)
<i>C</i> (432)	4914(3)	2405(2)	5163(2)	30(1)
<i>C</i> (3)	2022(3)	9852(3)	1667(2)	34(1)
<i>N</i> (1)	2325(3)	9521(2)	-408(2)	34(1)
<i>C</i> (431)	4177(3)	3716(3)	4229(3)	33(1)
<i>C</i> (451)	-381(3)	6960(3)	5736(3)	37(1)
<i>C</i> (4)	1476(3)	8811(3)	2093(2)	30(1)
<i>C</i> (8A)	1740(3)	8497(3)	8(2)	33(1)
<i>C</i> (40)	965(3)	8577(3)	3431(2)	30(1)
<i>C</i> (4A)	1295(3)	8088(3)	1253(2)	30(1)
<i>C</i> (2)	2450(3)	10177(3)	397(2)	32(1)
<i>C</i> (22)	3218(4)	12196(4)	557(3)	48(1)
<i>C</i> (5)	682(4)	7032(3)	1583(3)	39(1)
<i>C</i> (7)	999(4)	6799(4)	-518(3)	48(1)
<i>C</i> (8)	1563(4)	7829(3)	-870(3)	42(1)
<i>C</i> (21)	3073(3)	11277(3)	-66(3)	36(1)
<i>C</i> (6)	542(4)	6405(3)	716(3)	47(1)
<i>C</i> (24)	4240(4)	12851(4)	-1389(3)	53(1)
<i>C</i> (23)	3906(5)	13091(4)	-235(4)	57(1)
<i>C</i> (434)	5626(4)	1717(4)	3229(4)	64(1)
<i>C</i> (433)	5700(4)	1315(4)	4434(5)	63(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for *mo_mmv0032_0m-auto*.

<i>S</i> (25)- <i>C</i> (24)	1.699(4)	<i>N</i> (41)- <i>C</i> (45)- <i>C</i> (451)	110.6(2)
<i>S</i> (25)- <i>C</i> (21)	1.716(3)	<i>C</i> (44)- <i>C</i> (45)- <i>C</i> (451)	111.6(2)
<i>S</i> (435)- <i>C</i> (434)	1.651(4)	<i>C</i> (43)- <i>C</i> (44)- <i>C</i> (45)	103.5(2)
<i>S</i> (435)- <i>C</i> (431)	1.693(3)	<i>N</i> (42)- <i>C</i> (43)- <i>C</i> (431)	121.2(2)
<i>F</i> (1)- <i>C</i> (451)	1.317(3)	<i>N</i> (42)- <i>C</i> (43)- <i>C</i> (44)	114.4(2)
<i>O</i> (2)- <i>C</i> (45)	1.374(3)	<i>C</i> (431)- <i>C</i> (43)- <i>C</i> (44)	124.4(2)
<i>F</i> (2)- <i>C</i> (451)	1.331(3)	<i>C</i> (433)- <i>C</i> (432)- <i>C</i> (431)	103.7(3)
<i>F</i> (3)- <i>C</i> (451)	1.321(4)	<i>C</i> (4)- <i>C</i> (3)- <i>C</i> (2)	119.7(2)
<i>O</i> (1)- <i>C</i> (40)	1.215(3)	<i>C</i> (2)- <i>N</i> (1)- <i>C</i> (8A)	117.9(2)
<i>N</i> (41)- <i>C</i> (40)	1.361(3)	<i>C</i> (43)- <i>C</i> (431)- <i>C</i> (432)	126.5(2)
<i>N</i> (41)- <i>N</i> (42)	1.398(3)	<i>C</i> (43)- <i>C</i> (431)- <i>S</i> (435)	121.2(2)
<i>N</i> (41)- <i>C</i> (45)	1.491(3)	<i>C</i> (432)- <i>C</i> (431)- <i>S</i> (435)	112.23(19)
<i>N</i> (42)- <i>C</i> (43)	1.283(3)	<i>F</i> (1)- <i>C</i> (451)- <i>F</i> (3)	107.5(3)
<i>C</i> (45)- <i>C</i> (44)	1.532(3)	<i>F</i> (1)- <i>C</i> (451)- <i>F</i> (2)	105.7(2)
<i>C</i> (45)- <i>C</i> (451)	1.542(4)	<i>F</i> (3)- <i>C</i> (451)- <i>F</i> (2)	106.9(3)
<i>C</i> (44)- <i>C</i> (43)	1.504(4)	<i>F</i> (1)- <i>C</i> (451)- <i>C</i> (45)	114.5(2)
<i>C</i> (43)- <i>C</i> (431)	1.448(4)	<i>F</i> (3)- <i>C</i> (451)- <i>C</i> (45)	111.5(2)
<i>C</i> (432)- <i>C</i> (433)	1.456(5)	<i>F</i> (2)- <i>C</i> (451)- <i>C</i> (45)	110.4(2)
<i>C</i> (432)- <i>C</i> (431)	1.514(4)	<i>C</i> (3)- <i>C</i> (4)- <i>C</i> (4A)	119.5(2)
<i>C</i> (3)- <i>C</i> (4)	1.361(4)	<i>C</i> (3)- <i>C</i> (4)- <i>C</i> (40)	116.9(2)
<i>C</i> (3)- <i>C</i> (2)	1.426(4)	<i>C</i> (4A)- <i>C</i> (4)- <i>C</i> (40)	123.4(2)
<i>N</i> (1)- <i>C</i> (2)	1.320(4)	<i>N</i> (1)- <i>C</i> (8A)- <i>C</i> (4A)	123.6(2)
<i>N</i> (1)- <i>C</i> (8A)	1.370(4)	<i>N</i> (1)- <i>C</i> (8A)- <i>C</i> (8)	117.4(2)
<i>C</i> (4)- <i>C</i> (4A)	1.428(4)	<i>C</i> (4A)- <i>C</i> (8A)- <i>C</i> (8)	119.0(3)
<i>C</i> (4)- <i>C</i> (40)	1.505(3)	<i>O</i> (1)- <i>C</i> (40)- <i>N</i> (41)	119.6(2)
<i>C</i> (8A)- <i>C</i> (4A)	1.418(4)	<i>O</i> (1)- <i>C</i> (40)- <i>C</i> (4)	121.8(2)
<i>C</i> (8A)- <i>C</i> (8)	1.420(4)	<i>N</i> (41)- <i>C</i> (40)- <i>C</i> (4)	118.5(2)
<i>C</i> (4A)- <i>C</i> (5)	1.415(4)	<i>C</i> (5)- <i>C</i> (4A)- <i>C</i> (8A)	119.0(2)
<i>C</i> (2)- <i>C</i> (21)	1.470(4)	<i>C</i> (5)- <i>C</i> (4A)- <i>C</i> (4)	124.4(2)
<i>C</i> (22)- <i>C</i> (21)	1.393(4)	<i>C</i> (8A)- <i>C</i> (4A)- <i>C</i> (4)	116.5(2)
<i>C</i> (22)- <i>C</i> (23)	1.430(5)	<i>N</i> (1)- <i>C</i> (2)- <i>C</i> (3)	122.8(3)
<i>C</i> (5)- <i>C</i> (6)	1.363(4)	<i>N</i> (1)- <i>C</i> (2)- <i>C</i> (21)	117.1(2)
<i>C</i> (7)- <i>C</i> (8)	1.358(5)	<i>C</i> (3)- <i>C</i> (2)- <i>C</i> (21)	120.1(2)
<i>C</i> (7)- <i>C</i> (6)	1.407(5)	<i>C</i> (21)- <i>C</i> (22)- <i>C</i> (23)	110.8(3)
<i>C</i> (24)- <i>C</i> (23)	1.352(5)	<i>C</i> (6)- <i>C</i> (5)- <i>C</i> (4A)	120.4(3)
<i>C</i> (434)- <i>C</i> (433)	1.333(6)	<i>C</i> (8)- <i>C</i> (7)- <i>C</i> (6)	120.6(3)
<i>C</i> (24)- <i>S</i> (25)- <i>C</i> (21)	92.07(16)	<i>C</i> (7)- <i>C</i> (8)- <i>C</i> (8A)	120.4(3)
<i>C</i> (434)- <i>S</i> (435)- <i>C</i> (431)	93.36(19)	<i>C</i> (22)- <i>C</i> (21)- <i>C</i> (2)	128.9(3)
<i>C</i> (40)- <i>N</i> (41)- <i>N</i> (42)	121.1(2)	<i>C</i> (22)- <i>C</i> (21)- <i>S</i> (25)	111.5(2)
<i>C</i> (40)- <i>N</i> (41)- <i>C</i> (45)	125.3(2)	<i>C</i> (2)- <i>C</i> (21)- <i>S</i> (25)	119.6(2)
<i>N</i> (42)- <i>N</i> (41)- <i>C</i> (45)	113.53(19)	<i>C</i> (5)- <i>C</i> (6)- <i>C</i> (7)	120.6(3)
<i>C</i> (43)- <i>N</i> (42)- <i>N</i> (41)	107.5(2)	<i>C</i> (23)- <i>C</i> (24)- <i>S</i> (25)	112.4(3)
<i>O</i> (2)- <i>C</i> (45)- <i>N</i> (41)	114.6(2)	<i>C</i> (24)- <i>C</i> (23)- <i>C</i> (22)	113.2(3)
<i>O</i> (2)- <i>C</i> (45)- <i>C</i> (44)	109.5(2)	<i>C</i> (433)- <i>C</i> (434)- <i>S</i> (435)	113.7(3)
<i>N</i> (41)- <i>C</i> (45)- <i>C</i> (44)	100.75(19)	<i>C</i> (434)- <i>C</i> (433)- <i>C</i> (432)	116.9(3)
<i>O</i> (2)- <i>C</i> (45)- <i>C</i> (451)	109.5(2)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for *mo_mmv0032_0m-auto*. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U11 + \dots + 2 h k a^* b^* U12]$.

	<i>U11</i>	<i>U22</i>	<i>U33</i>	<i>U23</i>	<i>U13</i>	<i>U12</i>
<i>S</i> (25)	69(1)	56(1)	35(1)	-3(1)	6(1)	-33(1)
<i>S</i> (435)	76(1)	66(1)	59(1)	-32(1)	2(1)	-18(1)
<i>F</i> (1)	42(1)	43(1)	85(2)	-12(1)	11(1)	-9(1)
<i>O</i> (2)	53(1)	31(1)	31(1)	-10(1)	-8(1)	-16(1)
<i>F</i> (2)	60(1)	67(1)	63(1)	16(1)	19(1)	-27(1)
<i>F</i> (3)	64(1)	113(2)	85(2)	-51(2)	4(1)	-55(1)
<i>O</i> (1)	74(2)	26(1)	31(1)	-10(1)	7(1)	-8(1)
<i>N</i> (41)	40(1)	25(1)	19(1)	-4(1)	1(1)	-10(1)
<i>N</i> (42)	37(1)	28(1)	25(1)	-7(1)	2(1)	-10(1)
<i>C</i> (45)	37(1)	25(1)	18(1)	-5(1)	1(1)	-14(1)
<i>C</i> (44)	42(2)	26(1)	22(1)	-2(1)	-2(1)	-11(1)
<i>C</i> (43)	32(1)	29(1)	26(1)	-7(1)	-1(1)	-12(1)
<i>C</i> (432)	31(1)	19(1)	35(1)	-9(1)	11(1)	-7(1)
<i>C</i> (3)	49(2)	29(1)	25(1)	-6(1)	-3(1)	-15(1)
<i>N</i> (1)	41(1)	35(1)	24(1)	-5(1)	1(1)	-14(1)
<i>C</i> (431)	33(1)	29(1)	34(1)	-8(1)	1(1)	-11(1)
<i>C</i> (451)	41(2)	35(1)	37(2)	-8(1)	4(1)	-17(1)
<i>C</i> (4)	39(1)	24(1)	21(1)	-2(1)	-2(1)	-8(1)
<i>C</i> (8A)	38(1)	31(1)	25(1)	-6(1)	-3(1)	-10(1)
<i>C</i> (40)	44(2)	25(1)	22(1)	-5(1)	-1(1)	-14(1)
<i>C</i> (4A)	37(1)	25(1)	23(1)	-4(1)	-4(1)	-8(1)
<i>C</i> (2)	36(1)	30(1)	25(1)	-2(1)	-2(1)	-11(1)
<i>C</i> (22)	66(2)	48(2)	39(2)	-1(1)	-4(2)	-36(2)
<i>C</i> (5)	53(2)	38(2)	29(1)	-2(1)	-6(1)	-23(1)
<i>C</i> (7)	67(2)	49(2)	37(2)	-15(1)	-9(2)	-26(2)
<i>C</i> (8)	53(2)	50(2)	26(1)	-11(1)	-3(1)	-21(1)
<i>C</i> (21)	42(2)	33(1)	29(1)	0(1)	-1(1)	-14(1)
<i>C</i> (6)	67(2)	43(2)	42(2)	-6(1)	-10(2)	-31(2)
<i>C</i> (24)	58(2)	50(2)	47(2)	10(2)	-3(2)	-29(2)
<i>C</i> (23)	76(3)	50(2)	57(2)	0(2)	-10(2)	-38(2)
<i>C</i> (434)	55(2)	54(2)	92(3)	-46(2)	23(2)	-24(2)
<i>C</i> (433)	51(2)	30(2)	98(3)	-7(2)	4(2)	-12(1)

Table 5. Torsion angles [deg] for *mo_mmv0032_0m-auto*.

<i>C</i> (4A)- <i>C</i> (4)- <i>C</i> (3)- <i>C</i> (2)	-2.0(4)
<i>C</i> (2)- <i>N</i> (1)- <i>C</i> (8A)- <i>C</i> (4A)	-1.3(4)
<i>C</i> (3)- <i>C</i> (2)- <i>C</i> (21)- <i>C</i> (22)	-5.9(5)
<i>C</i> (3)- <i>C</i> (4)- <i>C</i> (40)- <i>N</i> (41)	-122.5(3)
<i>N</i> (42)- <i>C</i> (43)- <i>C</i> (431)- <i>S</i> (435)	-12.5(4)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: