

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

Melissa Budke Rodrigues

**4-(TRIFLUORMETIL)HALOQUINOLINAS: SÍNTESE, REAÇÕES DE
ACOPLAMENTO CRUZADO C-C E C-N, PROPRIEDADES
FOTOLUMINESCENTES E ANTIMICROBIANAS**

Santa Maria, RS

2018

Melissa Budke Rodrigues

**4-(TRIFLUORMETIL)HALOQUINOLINAS: SÍNTESE, REAÇÕES DE
ACOPLAMENTO CRUZADO C-C E C-N, PROPRIEDADES
FOTOLUMINESCENTES E ANTIMICROBIANAS**

Tese apresentada ao curso de Doutorado em
Química da Universidade Federal de Santa Maria
(UFSM,RS), como requisito parcial para a
obtenção do grau de **Doutor em Química
Orgânica**

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Santa Maria, RS


2018

Melissa Budke Rodrigues

4-(TRIFLUORMETIL)HALOQUINOLINAS: SÍNTESE, REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CRUZADO C-C E C-N, PROPRIEDADES FOTOLUMINESCENTES E ANTIMICROBIANAS

Tese apresentada ao curso de Doutorado em Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM,RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutor em Química Orgânica**

Aprovada em 23 de março de 2018.



Prof. Dr. Helio G. Bonacorso – Orientador – UFSM



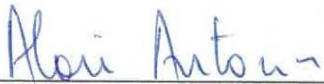
Prof. Dr. Bernardo A. Iglesias – UFSM



Prof. Dr. Nilo Zanatta – UFSM



Prof.^a Dr.^a Rosália Andrighetto – UFFS



Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo – UFRGS

Santa Maria, RS, 2018

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese a meus pais, José Simão e Selia Maria, que sempre me apoiaram na realização de todo o trabalho, e que apesar da distância, sempre estavam presentes no meu pensamento e coração. Amo muito vocês

DEDICATÓRIA

Meu sincero agradecimento ao Prof. Helio Bonacorso, pela orientação, apoio durante o trabalho desenvolvido e pelas oportunidades oferecidas.

AGRADECIMENTOS

Aos colegas de Laboratório Alex Ketzer, Andrizia Junges, Felipe Stefanelo, Yuri Kappenberg, Tainara Calheiro e Wilian Carvalho pelo apoio na realização deste trabalho e também pelo convívio diário no laboratório.

Às alunas de iniciação científica Inaiá Oliveira, Sarah Feitosa e Steffany Franceschini pela dedicação e esforço para realização das atividades do laboratório. Agradeço em especial a Sarah Feitosa pela responsabilidade, dedicação e esforço para me ajudar no desenvolvimento de todo este trabalho de doutorado, pois sem a tua ajuda não teria conseguido! Muito obrigado!

Aos operadores de RMN, pelo esforço, boa vontade e paciência no desenvolvimento dos espectros. Também agradeço aos professores Pablo Machado (PUCRS) e Tiago Barcellos (UCS) pela realização das análises de massas de alta resolução (HRMS).

Agradeço ao professor Bernardo A. Iglesias pela parceria e disponibilidade de realizar os testes fotofísicos deste trabalho.

Aos professores Geonir M. Siqueira, Gilson Zeni, Nilo Zanatta e Wolmar Severo pelas correções sugeridas no exame de qualificação.

Aos mais que amigos, Franciele Oliveira, Natalia Ramos, Fabio Henrique, Luiz R. Campos, Vinicius Mileski, Cristina Gasparini e Felipe Culau por estarem sempre comigo nas horas boas ou ruins me dando forças pra continuar e fazendo os meus dias mais coloridos. Adoro muito vocês, e tenham a certeza que carregarei vocês sempre no meu coração.

À minha irmã Michelle Budke pelo apoio, força e conselhos. Obrigado por estar sempre comigo!

A coordenação do curso de pós-graduação, especialmente pelo secretário Ademir Sartori.

Ao CNPq, CAPES, FATEC pelo auxílio financeiro.

RESUMO

4-(TRIFLUORMETIL)HALOQUINOLINAS: SÍNTESE, REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CRUZADO C-C E C-N, PROPRIEDADES FOTOLUMINESCENTES E ANTIMICROBIANAS

AUTORA: Msc. Melissa Budke Rodrigues

ORIENTADOR: Dr. Helio Gauze Bonacorso

Nesta tese foram desenvolvidas metodologias para a obtenção de novas quinolinas trifluormetil substituídas através de reações de ciclocondensação intramoleculares com posteriores acoplamentos cruzados C-C e C-N do tipo Sonogashira, Buchwald-Hartwig e Ullmann utilizando fenilacetileno, morfolina, pirrolidina e indol como precursores. Suas propriedades estruturais e eletrônicas foram investigadas por espectrometria de massas, espectroscopia eletrônica de absorção e emissão (fotoluminescência), ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , além de estudos envolvendo interação com o DNA e avaliação de possíveis propriedades antimicrobianas.

Inicialmente foram obtidas uma série de 1-(1-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-3,4-diidronaftalen-2-il)-2,2,2-trifluoetan-1-ona (**2a**), (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**2b-g**) e (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**3b-j**) utilizando os precursores 3-cloro-4-fluór-anilina, 4-bromo-anilina e 4-alcóxi-4-alquila[arila(heteroarila)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**1a-j**) (R = CH₃, C₆H₅, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 2-furila, 2-tienila). Após, os compostos enamino cetônicos **2** e **3** foram submetidos à reação regioseletiva de ciclização intramolecular em ácido sulfúrico, resultando em 7-cloro-6-fluór-4-(trifluormetil)quinolinas (**4**) e 6-bromo-4-(trifluormetil)quinolinas (**5**) com bons rendimentos (65 – 90%).

Posteriormente, reações de acoplamento C-C foram realizadas nos sistemas quinolínicos **4** e **5**, sendo possível obter sistemas inéditos 6-fluór-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolinas (**6**) e 6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolinas (**7**) com bons rendimentos (25 – 88%) através da reação de acoplamento de Sonogashira utilizando fenilacetileno como um dos precursores. Utilizando como precursores as quinolinas **5**

juntamente com as aminas morfolina e pirrolidina, foi possível realizar reações de acoplamento de Buchwald-Hartwig, promovendo a formação de novas ligações C-N. Desta forma, novos compostos 4-(4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8**) e 6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (**9**) substituídos com R = C₆H₅, 4-FC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 2-tienila foram obtidos com rendimentos de 60 – 88%.

Em sequência, as reações de acoplamento de Ullmann catalisadas por CuI e DMEDA a partir das 6-bromo-quinolinas (**5**) e indol, conduziram à obtenção de uma série inédita de cinco compostos 6-(*IH*-indol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (**10**) (R = C₆H₅, 4-FC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 2-tienila) com rendimentos de 57 – 84%.

A avaliação das propriedades fotoluminescentes das quinolinas **8** e **9** demonstrou que os compostos apresentaram fluorescência na região do azul para ciano, com moderados rendimentos quânticos na região de 400 – 700 nm. Nos estudos de interação com o DNA, os compostos apresentaram ligação com ct-DNA, principalmente os compostos substituídos com morfolina na posição 6 do anel quinolínico.

Os compostos **4-10** foram avaliados frente a quatro tipos de bactérias e seis tipos de leveduras, mas estes não se mostraram ativos frente aos microrganismos utilizados. Mais testes envolvendo outros tipos de bactérias e leveduras devem ser realizados para melhor avaliar as propriedades micro- e microbiológicas destas novas 4-trifluormetil-quinolinas.

Palavras-chave: 4-(trifluormetil)haloquinolinas, reações de acoplamento C-C e C-N, propriedades fotoluminescentes.

ABSTRACT**4-(TRIFLUOROMETHYL)HALOQUINOLINES: SYNTHESIS, C-C AND C-N
CROSS COUPLING REACTIONS, PHOTOLUMINESCENT AND
ANTIMICROBIAL PROPERTIES**

AUTHOR: Msc. Melissa Budke Rodrigues

ADVISOR: Dr. Helio Gauze Bonacorso

In this thesis, methodologies were developed in order to obtain novel trifluoromethyl substituted quinolines through intramolecular cyclocondensation reactions with subsequent C-C and C-N cross coupling of the Sonogashira, Buchwald-Hartwig and Ullmann type using phenylacetylene, morpholine, pyrrolidine and indole as precursors. Its electronic and structural properties were investigated by mass spectrometry, absorption and emission spectroscopy (photoluminescence), nuclear magnetic resonance of ^1H and ^{13}C , besides studies involving interaction with DNA and evaluation of possible antimicrobial properties.

Initially, a series of 1-(1-((3-chloro-4-fluorophenyl)amino)-3,4-dihydronaphthalen-2-yl)-2,2,2-trifluoroethan-1-one (**2a**), (Z)-4-((3-chloro-4-fluorophenyl)amino)-1,1,1-trifluoro-3-alken-2-ones (**2b-g**) and (Z)-4-((4-bromophenyl)amino)-1,1,1-trifluoro-3-alken-2-ones (**3b-j**) were obtained utilizing the precursors 3-chloro-4-fluoro-aniline, 4-bromo-aniline and 4-alkoxy-4-alkyl[aryl(heteroaryl)]-1,1,1-trifluoro-3-alken-2-ones (**1a-j**) (R = CH₃, C₆H₅, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 2-furyl, 2-thienyl). Lastly, the enaminketones compounds **2** and **3** were subjected to regioselective intramolecular cyclization in sulfuric acid, resulting in 7-chloro-6-fluoro-4-(trifluoromethyl)quinolines (**4**) and 6-bromo-4-(trifluoromethyl)quinolines (**5**) in good yields (65 – 90%).

Subsequently, C-C coupling reactions were performed in the quinolinic systems **4** and **5**, where it was possible to obtain novel compounds 6-fluoro-7-(phenylethynyl)-4-(trifluoromethyl)quinolines (**6**) and 6-(phenylethynyl)-4-(trifluoromethyl)quinolines (**7**) in good yields (25 – 88%) through the Sonogashira coupling reaction using phenylacetylene as one of the precursors. Using the quinolines **5** together, as precursors, with the morpholine and pyrrolidine, it was possible to perform Buchwald-Hartwig coupling reactions, promoting the

formation of new C-N bond. Thus, novel compounds 4-(4-(trifluoromethyl)quinolin-6-yl)morpholine (**8**) and 6-(pyrrolidin-1-yl)-4-(trifluoromethyl)quinolines (**9**) substituted with R = C₆H₅, 4-FC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 2-thienyl were obtained in yields of 60 – 88%.

Subsequently, the Ullmann coupling reaction catalyzed for CuI and DMEDA from the 6-bromo-quinolines (**5**) and indole, led in to obtaining a new series of five compounds 6-(*1H*-indol-1-yl)-4-(trifluoromethyl)quinolines (**10**) (R = C₆H₅, 4-FC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 2-thienyl) with yields of 57 – 84%.

The evaluation of photoluminescent properties of the quinolines **8** and **9** demonstrated that the compounds showed fluorescence in the region of blue for cyan, with moderated quantum yields in the 400 – 700 nm regions. In DNA interaction studies, the compounds showed strong ct-DNA bonding, especially the compounds substituted with morpholine at the 6-position of the quinolinic ring.

The compounds **4-10** were evaluated against four types of bacterias and six types of fungi, but these were not active against the microorganism used. Further tests involving other types of bacterias and fungi should be performed to better evaluate the micro- and microbiologic properties of these novel 4-trifluoromethyl-quinolines.

Keywords: 4-(trifluoromethyl)haloquinolines, C-C and C-N coupling reactions, photoluminescent properties.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Alguns dos bioisómeros de ácidos carboxílicos.....	38
Figura 2. Estrutura química de Quinolinas e Isoquinolinas.	41
Figura 3. Compostos quinolínicos que atuam como antimaláricos.....	42
Figura 4. Derivados quinolínicos com atividade biológica.	42
Figura 5. Aplicações biológicas de quinolinas.	44
Figura 6. Estrutura genérica de 1,3-dielectrófilos trialometil substituídos.	55
Figura 7. Estrutura genérica dos compostos β -enamino cetônicos.	55
Figura 8. Configurações possíveis para os compostos β -enamino cetônicos.....	57
Figura 9. Quinolinas trifluormetil substituídas desenvolvidas pelo NUQUIMHE.	65
Figura 10. Fosfinas utilizadas como ligantes em reações de aminação de Buchwald-Hartwig.	71
Figura 11. Espectro eletromagnético.....	78
Figura 12. Diagrama de Jablonski.....	78
Figura 13. Compostos obtidos comercialmente.	84
Figura 14. Estrutura dos precursores vinil cetônicos (1a-j).	84
Figura 15. Estrutura dos compostos 2 e 3	85
Figura 16. Estrutura de compostos quinolínicos 4 e 5	85
Figura 17. Quinolinas provenientes de reações de acoplamento de Sonogashira.	86
Figura 18. Quinolinas provenientes das reações de acoplamento de Buchwald-Hartwig e Ullmann.	86
Figura 19. Numeração utilizada para os núcleos de hidrogênio e carbono dos compostos 2a-g e 3b-j	95
Figura 20. Espectro de RMN ^1H obtido para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)- 1,1,1-trifluór-4-(<i>p</i> -tolil)but-3-en-2-ona (2f) registrado a 600 MHz em CDCl_3	96
Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)- 1,1,1-trifluór-4-(<i>p</i> -tolil)but-3-en-2-ona (2f) registrado a 151 MHz em CDCl_3	97
Figura 22. Expansão para os carbonos C-2, C-4d, C-4a, C-4b, C-4c', CF_3 e C-4c.....	98
Figura 23. Espectro de RMN ^1H obtido para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1- trifluór-4-fenilbut-3-en-2-ona (3d) registrado a 600 MHz em CDCl_3	99
Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1- trifluór-4-fenilbut-3-en-2-ona (3d) registrado a 151 MHz em CDCl_3	100

Figura 25. Espectro de RMN em 2D (HMBC) do composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-triflúor-4-(<i>p</i> -tolil)but-3-en-2-ona (2f) registrado a 600 MHz em CDCl ₃	101
Figura 26. Espectro de RMN em 2D (HMQC) do composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-triflúor-4-(<i>p</i> -tolil)but-3-en-2-ona (2f), registrado a 600 MHz em CDCl ₃	102
Figura 27. Espectro de RMN em 2D (HMBC) do composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-triflúor-4-fenilbut-3-en-2-ona (3d) registrado a 600 MHz em CDCl ₃	103
Figura 28. Espectro de RMN em 2D (HMQC) do composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-triflúor-4-fenilbut-3-en-2-ona (3d) registrado a 600 MHz em CDCl ₃	104
Figura 29. Constantes de acoplamento H-F observadas para os compostos 2a-g	106
Figura 30. Constantes de acoplamento C-F observadas para os compostos 2a-g	108
Figura 31. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-triflúor-4-(<i>p</i> -tolil)but-3-en-2-ona (2f).	109
Figura 32. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-triflúor-4-fenilbut-3-en-2-ona (3d).	111
Figura 33. ORTEP obtido para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-triflúor-4-fenilbut-3-en-2-ona (2d) (CCDC 1564995).	112
Figura 34. ORTEP obtido para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-triflúor-4-(<i>p</i> -tolil)but-3-en-2-ona (2f) (CCDC 1564995).	112
Figura 35. Centros eletrofílicos em 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (1a-j).	113
Figura 36. Numeração utilizada para os núcleos de hidrogênio e carbono dos compostos 4a-g e 5b-j	125
Figura 37. Espectro de RMN ¹ H obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-(<i>p</i> -tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (4f) registrado a 600 MHz em CDCl ₃	126
Figura 38. Ciclização intramolecular regioseletiva dos compostos 2a-g	127
Figura 39. Espectro de RMN ¹³ C obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-(<i>p</i> -tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (4f) registrado a 151 MHz em CDCl ₃	128
Figura 40. Expansão para os carbonos C-2, C-6, C-4, C-7, CF ₃ , C-4a, C-3 e C-5.	128
Figura 41. Espectro de RMN ¹ H obtido para o composto 6-bromo-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (5d) registrado a 400 MHz em CDCl ₃	129

Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto 6-bromo-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (5d) registrado a 100 MHz em CDCl_3	130
Figura 43. Espectro de RMN em 2D (HMBC) do composto 7-cloro-6-flúor-2-(<i>p</i> -tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (4f) registrado a 600 MHz em CDCl_3	131
Figura 44. Espectro de RMN em 2D (HMQC) do composto 7-cloro-6-flúor-2-(<i>p</i> -tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (4f) registrado a 600 MHz em CDCl_3	132
Figura 45. Espectro de RMN em 2D (HMBC) do composto 6-bromo-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (5d) registrado a 600 MHz em CDCl_3	133
Figura 46. Espectro de RMN em 2D (HMQC) do composto 6-bromo-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (5d) registrado a 600 MHz em CDCl_3	134
Figura 47. Constantes de acoplamento H-F obtidas para os compostos 4a-g	136
Figura 48. Constantes de acoplamento C-F para os compostos 4a-g	138
Figura 49. Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-(<i>p</i> -tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (4f) registrado a 565 MHz em CDCl_3	139
Figura 50. Espectro de massas obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-(<i>p</i> -tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (4f).....	142
Figura 51. Espectro de massas obtido para o composto 6-bromo-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (5d).....	144
Figura 52. ORTEP obtido para o composto 2-(4-bromofenil)-7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)quinolina (4c) (CCDC 1812809).....	145
Figura 53. Derivados quinolínicos com aplicações biológicas encontrados na literatura e compostos quinolínicos sintetizados neste trabalho.	149
Figura 54. Numeração utilizada para identificação dos núcleos de carbono e hidrogênio dos compostos 6a-g e 7b-f	157
Figura 55. Espectro de RMN ^1H obtido para o composto 6-flúor-2-fenil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (6d), registrado a 400 MHz em CDCl_3	158
Figura 56. Espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto 6-flúor-2-fenil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (6d), registrado a 100 MHz em CDCl_3	159
Figura 57. Espectro de RMN ^1H obtido para o composto 2-fenil-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (7d) a 400 MHz registrado em CDCl_3	160
Figura 58. Espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto 2-fenil-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (7d) a 100 MHz registrado em CDCl_3	161
Figura 59. Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 6-flúor-2-fenil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (6d) a 565 MHz em CDCl_3	165

Figura 60. Espectro de massas obtido para o composto 6-flúor-2-(4-fluorfenil)-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (6e).	167
Figura 61. Espectro de massas obtido para o composto 2-fenil-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (7d).	168
Figura 62. ORTEP obtido para o composto 9-flúor-10-(feniletinil)-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>c</i>]acridina (6a) (CCDC 1810780).	169
Figura 63. ORTEP obtido para o composto 6-flúor-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (6g) (CCDC 1567563).	170
Figura 64. Numeração utilizada para atribuir os núcleos de hidrogênio e carbono dos compostos 8d-h e 9d-h	177
Figura 65. Espectro de RMN ¹ H obtido para o composto 4-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (8d) a 600 MHz registrado em CDCl ₃	178
Figura 66. Espectro de RMN ¹³ C obtido para o composto 4-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (8d) a 151 MHz registrado em CDCl ₃	179
Figura 67. Espectro de RMN ¹ H obtido para o composto 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (9d) a 600 MHz registrado em CDCl ₃	180
Figura 68. Espectro de RMN ¹³ C obtido para o composto 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (9d) a 151 MHz registrado em CDCl ₃	181
Figura 69. Espectro de 2D HMBC do composto 4-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (8d) registrado a 600 MHz em CDCl ₃	182
Figura 70. Espectro de 2D HMQC do composto 4-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (8d) registrado a 600 MHz em CDCl ₃	183
Figura 71. Espectro de 2D HMBC do composto 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (9d) registrado a 600 MHz em CDCl ₃	184
Figura 72. Espectro de 2D HMQC do composto 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (9d) registrado a 600 MHz em CDCl ₃	185
Figura 73. Espectro de massas obtido para o composto 4-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (8d).	189
Figura 74. Espectro de massas obtido para o composto 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (9d).	190
Figura 75. ORTEP obtido para o composto 6-(pirrolidin-1-il)-2-(<i>p</i> -tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (9f) (CCDC 1583532).	191
Figura 76. Espectro UV-vis para os compostos 8d-h e 9d-h , na faixa de concentração de 1,5 – 2,5 x 10 ⁻⁴ M em CHCl ₃	193

Figura 77. Espectros de emissão para (A) os compostos 8d-h em $\lambda_{exc} = 390$ nm e (B) os compostos 9d-h em $\lambda_{exc} = 425$ nm em $CHCl_3$	195
Figura 78. Espectro UV-vis dos compostos 8d e 9d com aumento das concentrações de ct-DNA (0 –100 μ M) em DMSO(1%)/Tris-HCl (pH = 7,2).	198
Figura 79. Espectro de emissão de fluorescência de EB-DNA na presença de (a) composto 8d e (b) composto 9d , em DMSO(1%)/Tris-HCl (pH = 7,2) à $\lambda_{exc} = 510$ nm. A seta indica as mudanças na fluorescência em concentrações crescentes de amostras. O gráfico inserido mostra o gráfico de F_0 / F versus [composto].....	200
Figura 80. Estrutura de indolil-quinolinas contendo aplicações biológicas e os compostos sintetizados neste trabalho.	205
Figura 81. Numeração utilizada para identificar os núcleos de hidrogênio e carbono dos compostos 10d-h	209
Figura 82. Espectro de RMN 1H obtido para o composto 6-(<i>1H</i> -indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (10d) registrado a 600 MHz em $CDCl_3$	210
Figura 83. Expansão do espectro de RMN 1H do composto 6-(<i>1H</i> -indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (10d).	211
Figura 84. Espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto 6-(<i>1H</i> -indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (10d) registrado a 151 MHz em $CDCl_3$	212
Figura 85. Expansão do espectro de RMN ^{13}C do composto 6-(<i>1H</i> -indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (10d).	213
Figura 86. Espectro de RMN 2D (HMQC) obtido para o composto 6-(<i>1H</i> -indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (10d).....	214
Figura 87. Espectro de RMN 2D (HMBC) obtido para o composto 6-(<i>1H</i> -indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (10d).....	215
Figura 88. Espectro de massas obtido para o composto 2-(4-fluorfenil)-6-(<i>1H</i> -indol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (10e).	218
Figura 89. ORTEP obtido para o composto 6-(<i>1H</i> -indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (10d) (CCDC 1812803).	219
Figura 90. ORTEP obtido para o composto 6-(<i>1H</i> -indol-1-il)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (10g) (CCDC 1822603).	219
Figura 91. Mecanismo de adição oxidativa.	221
Figura 92. Mecanismo via $S_{RN}1$	221
Figura 93. Mecanismo via metátese de ligação σ	221

Figura 94. Mecanismo via π -complexação.....	222
Figura 95. Estruturas de ressonância obtidas para a Substituição Nucleofílica Aromática nos compostos quinolínicos 4 e para o <i>Norfloxacino</i> ®.	226
Figura 96. Numeração utilizada para identificação dos núcleos de hidrogênio e carbono do composto 11d'	227
Figura 97. Espectro de RMN ^1H obtido para o composto 7-cloro-2-fenil-6-(piperazin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (11d') registrado a 400 MHz em CDCl_3	228
Figura 98. Espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto 7-cloro-2-fenil-6-(piperazin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (11d') registrado a 100 MHz em CDCl_3	229
Figura 99. Espectro de massas obtido para o composto 7-cloro-2-fenil-6-(piperazin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (11d').....	231
Figura 100. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 1-(1-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-3,4-diidronaftalen-2-il)-2,2,2-trifluoretan-1-ona (2a), registrados em CDCl_3	290
Figura 101. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluorpent-3-en-2-ona (2b), registrados em CDCl_3	291
Figura 102. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-(4-bromofenil)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona (2c), registrados em CDCl_3	292
Figura 103. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenilbut-3-en-2-ona (2d), registrados em CDCl_3	293
Figura 104. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-fluorfenil)but-3-en-2-ona (2e), registrados em CDCl_3	294
Figura 105. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(<i>p</i> -tolil)but-3-en-2-ona (2f), registrados em CDCl_3	295
Figura 106. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-(trifluormetil)fenil)but-3-en-2-ona (2g), registrados em CDCl_3	296
Figura 107. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluorpent-3-en-2-ona (3b), registrados em CDCl_3	297

Figura 108. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-(4-bromofenil)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona (3c), registrados em CDCl_3	298
Figura 109. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenilbut-3-en-2-ona (3d), registrados em CDCl_3	299
Figura 110. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-fluorfenil)but-3-en-2-ona (3e), registrados em CDCl_3	300
Figura 111. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(<i>p</i> -tolil)but-3-en-2-ona (3f), registrados em CDCl_3	301
Figura 112. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-(trifluormetil)fenil)but-3-en-2-ona (3g), registrados em CDCl_3	302
Figura 113. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(tiofen-2-il)but-3-en-2-ona (3h), registrados em CDCl_3	303
Figura 114. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(furan-2-il)but-3-en-2-ona (3i), registrados em CDCl_3	304
Figura 115. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona (3j), registrados em CDCl_3	305
Figura 116. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 10-cloro-9-flúor-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>c</i>]acridina (4a), registrados em CDCl_3	306
Figura 117. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 7-cloro-6-flúor-2-metil-4-(trifluormetil)quinolina (4b), registrados em CDCl_3	307
Figura 118. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 2-(4-bromofenil)-7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)quinolina (4c), registrados em CDCl_3	308
Figura 119. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 7-cloro-6-flúor-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (4d), registrados em CDCl_3	309
Figura 120. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 7-cloro-6-flúor-2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)quinolina (4e), registrados em CDCl_3	310

- Figura 121.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 7-cloro-6-flúor-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**4f**), registrados em CDCl_3 311
- Figura 122.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**4g**), registrados em CDCl_3 312
- Figura 123.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-bromo-2-metil-4-(trifluormetil)quinolina (**5b**), registrados em CDCl_3 313
- Figura 124.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (151 MHz) obtidos para o composto 6-bromo-2-(4-bromofenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**5c**), registrados em CDCl_3 314
- Figura 125.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-bromo-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5d**), registrados em CDCl_3 315
- Figura 126.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-bromo-2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**5e**), registrados em CDCl_3 316
- Figura 127.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-bromo-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**5f**), registrados em CDCl_3 317
- Figura 128.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-bromo-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**5g**), registrados em CDCl_3 318
- Figura 129.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-bromo-2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**5h**), registrados em CDCl_3 319
- Figura 130.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-bromo-2-(furan-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**5i**), registrados em CDCl_3 320
- Figura 131.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (151 MHz) obtidos para o composto 6-bromo-2-(4-nitrofenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**5j**), registrados em CDCl_3 321
- Figura 132.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 9-fluoro-10-(feniletinil)-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*c*]acridina (**6a**), registrados em CDCl_3 322
- Figura 133.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-flúor-2-metil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6b**), registrados em CDCl_3 323
- Figura 134.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-flúor-7-(feniletinil)-2-(4-(feniletinil)fenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6c**), registrados em CDCl_3 324
- Figura 135.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-flúor-2-fenil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6d**), registrados em CDCl_3 325

- Figura 136.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-flúor-2-(4-fluorfenil)-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolinas (**6e**), registrados em CDCl_3 .
..... 326
- Figura 137.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-flúor-7-(feniletinil)-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6f**), registrados em CDCl_3 327
- Figura 138.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-flúor-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**6g**), registrados em CDCl_3 328
- Figura 139.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 2-metil-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**7b**), registrados em CDCl_3 329
- Figura 140.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-(feniletinil)-2-(4-(feniletinil)fenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**7c**), registrados em CDCl_3 330
- Figura 141.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 2-fenil-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**7d**), registrados em CDCl_3 331
- Figura 142.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 2-(4-fluorfenil)-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**7e**), registrados em CDCl_3 332
- Figura 143.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-(feniletinil)-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**7f**), registrados em CDCl_3 333
- Figura 144.** Espectros de RMN ^1H (600 MHz) e ^{13}C (151 MHz) obtidos para o 4-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8d**), registrados em CDCl_3 334
- Figura 145.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 4-(2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8e**), registrados em CDCl_3 335
- Figura 146.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 4-(2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8f**), registrados em CDCl_3 336
- Figura 147.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 4-(4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolin-6-il)morfolina (**8g**), registrados em CDCl_3 .
..... 337
- Figura 148.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 4-(2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8h**), registrados em CDCl_3 338
- Figura 149.** Espectros de RMN ^1H (600 MHz) e ^{13}C (151 MHz) obtidos para o composto 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9d**), registrados em CDCl_3 339
- Figura 150.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 2-(4-fluorfenil)-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9e**), registrados em CDCl_3 340

- Figura 151.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-(pirrolidin-1-il)-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**9f**), registrados em CDCl_3 341
- Figura 152.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**9g**), registrados em CDCl_3 342
- Figura 153.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-(pirrolidin-1-il)-2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9h**), registrados em CDCl_3 343
- Figura 154.** Espectros de RMN ^1H (600 MHz) e ^{13}C (151 MHz) obtidos para o composto 6-(*1H*-indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**10d**), registrados em CDCl_3 344
- Figura 155.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 2-(4-fluorfenil)-6-(*1H*-indol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**10e**), registrados em CDCl_3 345
- Figura 156.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-(*1H*-indol-1-il)-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**10f**), registrados em CDCl_3 346
- Figura 157.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-(*1H*-indol-1-il)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**10g**), registrados em CDCl_3 347
- Figura 158.** Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-(*1H*-indol-1-il)-2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**10h**), registrados em CDCl_3 348
- Figura 159.** Espectro de RMN ^1H obtido para o composto 6-flúor-2-metil-7-(piperazin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina, registrados em CDCl_3 a 400 MHz. 349
- Figura 160.** Espectro de RMN ^1H obtido para o composto 2-metil-6-(piperazin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina, registrados em CDCl_3 a 400 MHz. 349
- Figura 161.** Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 10-cloro-9-flúor-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*c*]acridina (**4a**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 350
- Figura 162.** Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-metil-4-(trifluormetil)quinolina (**4b**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 350
- Figura 163.** Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 2-(4-bromofenil)-7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)quinolina (**4c**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 351
- Figura 164.** Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**4d**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 351
- Figura 165.** Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**4e**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 352
- Figura 166.** Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**4f**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 352

- Figura 167.** Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**4g**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 353
- Figura 168.** Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 9-fluoro-10-(feniletinil)-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*c*]acridina (**6a**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 353
- Figura 169.** Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 6-flúor-2-metil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6b**), registrados a 565 MHz em CDCl_3354
- Figura 170.** Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 6-flúor-7-(feniletinil)-2-(4-(feniletinil)fenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6c**), registrados a 565 MHz em CDCl_3354
- Figura 171.** Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 6-flúor-2-fenil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6d**), registrados a 565 MHz em CDCl_3355
- Figura 172.** Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 6-flúor-2-(4-fluorfenil)-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolinas (**6e**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 355
- Figura 173.** Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 6-flúor-7-(feniletinil)-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6f**), registrados a 565 MHz em CDCl_3356
- Figura 174.** Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 6-flúor-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**6g**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 ...356
- Figura 175.** Espectro 2D HMBC obtido para o composto (*Z*)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(*p*-tolil)but-3-en-2-ona (**2f**), registrados a 600 MHz em CDCl_3 357
- Figura 176.** Espectro 2D HMQC obtido para o composto (*Z*)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(*p*-tolil)but-3-en-2-ona (**2f**), registrados a 600 MHz em CDCl_3 357
- Figura 177.** Espectro 2D HMBC obtido para o composto (*Z*)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenilbut-3-en-2-ona (**3d**), registrados a 600 MHz em CDCl_3 358
- Figura 178.** Espectro 2D HMQC obtido para o composto (*Z*)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenilbut-3-en-2-ona (**3d**), registrados a 600 MHz em CDCl_3 358
- Figura 179.** Espectro 2D HMBC obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**4f**), registrados a 600 MHz em CDCl_3359
- Figura 180.** Espectro 2D HMQC obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**4f**), registrados a 600 MHz em CDCl_3359
- Figura 181.** Espectro 2D HMBC obtido para o composto 6-bromo-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5d**), registrados a 600 MHz em CDCl_3360
- Figura 182.** Espectro 2D HMQC obtido para o composto 6-bromo-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5d**), registrados a 600 MHz em CDCl_3360
- Figura 183.** Espectro 2D HMBC obtido para o composto 4-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8d**), registrados a 600 MHz em CDCl_3 361

Figura 184. Espectro 2D HMQC obtido para o composto 4-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (8d), registrados a 600 MHz em CDCl ₃	361
Figura 185. Espectro 2D HMBC obtido para o composto 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (9d), registrados a 600 MHz em CDCl ₃	362
Figura 186. Espectro 2D HMQC obtido para o composto 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (9d), registrados a 600 MHz em CDCl ₃	362
Figura 187. Espectro 2D HMBC obtido para o composto 6-(<i>1H</i> -indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (10d), registrados a 600 MHz em CDCl ₃	363
Figura 188. Espectro 2D HMQC obtido para o composto 6-(<i>1H</i> -indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (10d), registrados a 600 MHz em CDCl ₃	363
Figura 189. Espectro de massas obtido para o composto 1-(1-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-3,4-diidronaftalen-2-il)-2,2,2-trifluoretan-1-ona (2a).	365
Figura 190. Espectro de massas obtido para o composto (<i>Z</i>)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-pent-3-en-2-ona (2b).....	365
Figura 191. Espectro de massas obtido para o composto (<i>Z</i>)-4-(4-bromofenil)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-ona (2c).....	366
Figura 192. Espectro de massas obtido para o composto (<i>Z</i>)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenil-but-3-en-2-ona (2d).....	366
Figura 193. Espectro de massas obtido para o composto (<i>Z</i>)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenil-but-3-en-2-ona (2e).....	367
Figura 194. Espectro de massas obtido para o composto (<i>Z</i>)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(<i>p</i> -tolil)but-3-en-2-ona (2f).	367
Figura 195. Espectro de massas obtido para o composto (<i>Z</i>)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-(trifluormetil)fenil)but-3-en-2-ona (2g).....	368
Figura 196. Espectro de massas obtido para o composto (<i>Z</i>)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-pent-3-en-2-ona (3b).	368
Figura 197. Espectro de massas obtido para o composto (<i>Z</i>)-4-(4-bromofenil)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-ona (3c).	369
Figura 198. Espectro de massas obtido para o composto (<i>Z</i>)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenil-but-3-en-2-ona (3d).....	369
Figura 199. Espectro de massas obtido para o composto (<i>Z</i>)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-fluorfenil)but-3-en-2-ona (3e).....	370
Figura 200. Espectro de massas obtido para o composto (<i>Z</i>)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(<i>p</i> -tolil)but-3-en-2-ona (3f).....	370

Figura 201. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-(trifluormetil)fenil)but-3-en-2-ona (3g).....	371
Figura 202. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(tiofen-2-il)but-3-en-2-ona (3h).	371
Figura 203. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(furan-2-il)but-3-en-2-ona (3i).	372
Figura 204. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona (3j).	372
Figura 205. Espectro de massas obtido para o composto 10-cloro-9-flúor-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>c</i>]acridina (4a).....	373
Figura 206. Espectro de massas obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-metil-4-(trifluormetil)quinolina (4b).	373
Figura 207. Espectro de massas obtido para o composto 2-(4-bromofenil)-7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)quinolina (4c).	374
Figura 208. Espectro de massas obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (4d).	374
Figura 209. Espectro de massas obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)quinolina (4e).	375
Figura 210. Espectro de massas obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-(<i>p</i> -tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (4f).	375
Figura 211. Espectro de massas obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (4g).....	376
Figura 212. Espectro de massas obtido para o composto 6-bromo-2-metil-4-(trifluormetil)quinolina (5b).	376
Figura 213. Espectro de massas obtido para o composto 6-bromo-2-(4-bromofenil)-4-(trifluormetil)quinolina (5c).	377
Figura 214. Espectro de massas obtido para o composto 6-bromo-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (5d).	377
Figura 215. Espectro de massas obtido para o composto 6-bromo-2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)quinolina (5e).	378
Figura 216. Espectro de massas obtido para o composto 6-bromo-2-(<i>p</i> -tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (5f).	378
Figura 217. Espectro de massas obtido para o composto 6-bromo-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (5g).	379

Figura 218. Espectro de massas obtido para o composto 6-bromo-2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (5h).....	379
Figura 219. Espectro de massas obtido para o composto 6-bromo-2-(furan-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (5i).....	380
Figura 220. Espectro de massas obtido para o composto 6-bromo-2-(4-nitrofenil)-4-(trifluormetil)quinolina (5j).....	380
Figura 221. Espectro de massas obtido para o composto 9-fluoro-10-(feniletinil)-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>c</i>]acridina (6a).....	381
Figura 222. Espectro de massas obtido para o composto 6-flúor-2-metil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (6b).....	381
Figura 223. Espectro de massas obtido para o composto 6-flúor-7-(feniletinil)-2-(4-(feniletinil)fenil)-4-(trifluormetil)quinolina (6c).....	382
Figura 224. Espectro de massas obtido para o composto 6-flúor-2-fenil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (6d).....	382
Figura 225. Espectro de massas obtido para o composto 6-flúor-2-(4-fluorfenil)-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolinas (6e).....	383
Figura 226. Espectro de massas obtido para o composto 6-flúor-7-(feniletinil)-2-(<i>p</i> -tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (6f).....	383
Figura 227. Espectro de massas obtido para o composto 6-flúor-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (6g).....	384
Figura 228. Espectro de massas obtido para o composto 6-(feniletinil)-2-(4-(feniletinil)fenil)-4-(trifluormetil)quinolina (7c).....	384
Figura 229. Espectro de massas obtido para o composto 2-fenil-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (7d).....	385
Figura 230. Espectro de massas obtido para o composto 2-(4-fluorfenil)-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (7e).....	385
Figura 231. Espectro de massas obtido para o composto 6-(feniletinil)-2-(<i>p</i> -tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (7f).....	386
Figura 232. Espectro de massas obtido para o composto 4-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (8d).....	386
Figura 233. Espectro de massas obtido para o composto 4-(2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (8e).....	387
Figura 234. Espectro de massas obtido para o composto 4-(2-(<i>p</i> -tolil)-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (8f).....	387

- Figura 235.** Espectro de massas obtido para o composto 4-(4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolin-6-il)morfolina (**8g**). 388
- Figura 236.** Espectro de massas obtido para o composto 4-(2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8h**). 388
- Figura 237.** Espectro de massas obtido para o composto 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9d**). 389
- Figura 238.** Espectro de massas obtido para o composto 2-(4-fluorfenil)-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9e**). 389
- Figura 239.** Espectro de massas obtido para o composto 6-(pirrolidin-1-il)-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**9f**). 390
- Figura 240.** Espectro de massas obtido para o composto 6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**9g**). 390
- Figura 241.** Espectro de massas obtido para o composto 6-(pirrolidin-1-il)-2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9h**). 391
- Figura 242.** Espectro de massas obtido para o composto 6-(*1H*-indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**10d**). 391
- Figura 243.** Espectro de massas obtido para o composto 2-(4-fluorfenil)-6-(*1H*-indol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**10e**). 392
- Figura 244.** Espectro de massas obtido para o composto 6-(*1H*-indol-1-il)-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**10f**). 392
- Figura 245.** Espectro de massas obtido para o composto 6-(*1H*-indol-1-il)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**10g**). 393
- Figura 246.** Espectro de massas obtido para o composto 6-(*1H*-indol-1-il)-2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**10h**). 393
- Figura 247.** Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**4d**). 394
- Figura 248.** Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-flúor-7-(feniletinil)-2-(4-(feniletinil)fenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6c**). 395
- Figura 249.** Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-flúor-2-metil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6b**). 396
- Figura 250.** Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-flúor-2-fenil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6d**). 397
- Figura 251.** Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 2-metil-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**7b**). 398

Figura 252. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-(feniletinil)-2-(4-(feniletinil)fenil)-4-(trifluormetil)quinolina (7c).....	398
Figura 253. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 2-fenil-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (7d).....	399
Figura 254. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 2-(4-fluorfenil)-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (7e).....	399
Figura 255. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-(feniletinil)-2-(<i>p</i> -tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (7f).	400
Figura 256. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 4-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (8d).....	400
Figura 257. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 4-(4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolin-6-il)morfolina (8g).	401
Figura 258. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 4-(2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (8h).....	401
Figura 259. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (9d).....	402
Figura 260. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 2-(4-fluorfenil)-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (9e).....	402
Figura 261. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-(pirrolidin-1-il)-2-(<i>p</i> -tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (9f).	403
Figura 262. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (9g).....	403
Figura 263. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-(pirrolidin-1-il)-2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (9h).....	404
Figura 264. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-(<i>1H</i> -indol-1-il)-2-(<i>p</i> -tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (10f).	404
Figura 265. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-(<i>1H</i> -indol-1-il)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (10g).....	405
Figura 266. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-(<i>1H</i> -indol-1-il)-2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (10h).....	405
Figura 267. (a) Espectro de absorção UV-vis e (b) Espectro de emissão de EB-DNA para o composto 8d	407
Figura 268. (a) Espectro de absorção UV-vis e (b) Espectro de emissão de EB-DNA para o composto 8e	408

Figura 269. (a) Espectro de absorção UV-vis e (b) Espectro de emissão de EB-DNA para o composto 8f	409
Figura 270. (a) Espectro de absorção UV-vis e (b) Espectro de emissão de EB-DNA para o composto 8g	410
Figura 271. (a) Espectro de absorção UV-vis e (b) Espectro de emissão de EB-DNA para o composto 8h	411
Figura 272. (a) Espectro de absorção UV-vis e (b) Espectro de emissão de EB-DNA para o composto 9d	412
Figura 273. (a) Espectro de absorção UV-vis e (b) Espectro de emissão de EB-DNA para o composto 9e	413
Figura 274. (a) Espectro de absorção UV-vis e (b) Espectro de emissão de EB-DNA para o composto 9f	414
Figura 275. (a) Espectro de absorção UV-vis e (b) Espectro de emissão de EB-DNA para o composto 9g	415
Figura 276. (a) Espectro de absorção UV-vis e (b) Espectro de emissão de EB-DNA para o composto 9h	416

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos 2	88
Tabela 2. Síntese de 1-(1-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-3,4-diidronaftalen-2-il)-2,2,2-trifluoretan-1-ona (2a) e 4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (2b-g) ^{a,b}	89
Tabela 3. Síntese de 4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (3b-j). ^{a,b}	91
Tabela 4. Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos 2a-g e 3b-j . 93	
Tabela 5. Dados de RMN ¹ H obtidos para a série de compostos 2a-g e 3b-j	105
Tabela 6. Dados de RMN ¹³ C obtidos para a série de compostos 2a-g e 3b-j	106
Tabela 7. Otimização das condições reacionais para a síntese de quinolinas trifluormetil substituídas 4a-g	117
Tabela 8. Reação de ciclização intramolecular em meio ácido realizada para a obtenção de 7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)-quinolinas (4a-g) ^{a,b}	119
Tabela 9. Reação de ciclização intramolecular em meio ácido realizada para a obtenção de 6-bromo-4-(trifluormetil)-quinolinas (5b-j) ^{a,b}	121
Tabela 10. Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos quinolínicos 4a-g e 5b-j	123
Tabela 11. Dados de RMN ¹ H obtidos para os compostos 4b-g e 4b-j	135
Tabela 12. Dados de RMN ¹³ C obtidos para os compostos 4b-g e 5b-j	137
Tabela 13. Dados de RMN ¹⁹ F obtidos para os compostos 4a-g	140
Tabela 14. Reação de acoplamento de Sonogashira empregada na obtenção de 6-flúor-7-feniletinil-4-(trifluormetil)quinolinas (6a-g). ^{a,b}	151
Tabela 15. Reação de acoplamento de Sonogashira empregada na obtenção de 6-feniletinil-4-(trifluormetil)quinolinas (7b-f). ^{a,b}	153
Tabela 16. Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos feniletinil-quinolínicos 6a-g	155
Tabela 17. Propriedades físicas, rendimentos e massas de alta resolução dos compostos feniletinil-quinolínicos 7b-f	156
Tabela 18. Dados de RMN ¹ H obtidos para os compostos 6a-g e 7b-f	162
Tabela 19. Dados de RMN ¹³ C obtidos para os compostos 6a-g	163
Tabela 20. Dados de RMN ¹³ C obtidos para os compostos 7b-f	164
Tabela 21. Dados de RMN ¹⁹ F obtidos para os compostos 6a-g	166

Tabela 22. Aminação de Buchwald-Hartwig na síntese de 4-(4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (8d-h) e 6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (9d-h). ^{a,b}	174
Tabela 23. Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos aminoquinolínicos 8 e 9	175
Tabela 24. Dados de RMN ¹ H obtidos para a série de compostos 8d-h e 9d-h	186
Tabela 25. Dados de RMN ¹³ C obtidos para a série de compostos 8d-h e 9d-h	187
Tabela 26. Dados fotofísicos para os compostos 8d-h e 9d-h	196
Tabela 27. Parâmetros de ligação com o DNA por ensaios de UV-vis e emissão, obtidos para os compostos 8 e 9	201
Tabela 28. Reação de Ullmann na síntese de 6-(<i>1H</i> -indol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (10d-h). ^{a,b}	207
Tabela 29. Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos 10d-h	208
Tabela 30. Dados de RMN ¹ H obtidos para os compostos 10d-h	216
Tabela 31. Dados de RMN ¹³ C obtidos para os compostos 10d-h	217
Tabela 32. Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos 11d e 11d'	224
Tabela 33. Dados cristalográficos de (<i>Z</i>)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenilbut-3-en-2-ona (2d).	420
Tabela 34. Coordenadas atômicas (x 10 ⁴) e parâmetros de deslocamento isotrópicos (A ² x 10 ³) de 2d	421
Tabela 35. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] de 2d	422
Tabela 36. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de 2d	424
Tabela 37. Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio (x 10 ⁴) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos (A ² x 10 ³) de 2d	425
Tabela 38. Dados Cristalográficos de 2f	428
Tabela 39. Coordenadas atômicas (x 10 ⁴) e parâmetros de deslocamento isotrópicos (A ² x 10 ³) de 2f	429
Tabela 40. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] de 2f	430
Tabela 41. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de 2f	432
Tabela 42. Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio (x 10 ⁴) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos (A ² x 10 ³) de 2f	433
Tabela 43. Dados Cristalográficos de 4c	437
Tabela 44. Coordenadas atômicas (x 10 ⁴) e parâmetros de deslocamento isotrópicos (A ² x 10 ³) de 4c	438
Tabela 45. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de 4c	439

Tabela 46. Ângulos de Ligação em Å para 4c	441
Tabela 47. Ângulos de ligação em ° para 4c	443
Tabela 48. Ângulos de torção para 4c	445
Tabela 49. Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos ($A^2 \times 10^3$) de 4c	448
Tabela 50. Dados cristalográficos obtidos para o composto 6a	453
Tabela 51. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópicos ($A^2 \times 10^3$) de 6a	454
Tabela 52. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de 6a	456
Tabela 53. Ângulos de ligação em Å para o composto 6a	458
Tabela 54. Ângulos de ligação em ° para o composto 6a	460
Tabela 55. Ângulos de torção para 6a	464
Tabela 56. Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos ($A^2 \times 10^3$) de 6a	468
Tabela 57. Dados cristalográficos obtidos para o composto 6g	473
Tabela 58. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópicos ($A^2 \times 10^3$) de 6g	474
Tabela 59. Ângulos de ligação [A] e ângulos [°] para 6g	475
Tabela 60. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de 6g	481
Tabela 61. Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos ($A^2 \times 10^3$) de 6g	482
Tabela 62. Ângulos de torção [°] para 6g	483
Tabela 63. Dados cristalográficos obtidos para o composto 9f	489
Tabela 64. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópicos ($A^2 \times 10^3$) de 9f	490
Tabela 65. Ângulos de ligação [A] e ângulos [°] para 9f	491
Tabela 66. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de 9f	494
Tabela 67. Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos ($A^2 \times 10^3$) de 9f	495
Tabela 68. Ângulos de torção [°] para 9f	496
Tabela 69. Dados cristalográficos de 10d	502
Tabela 70. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópicos ($A^2 \times 10^3$) de 10d	503
Tabela 71. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de 10d	504

Tabela 72. Ângulos de ligação em Å para 10d	505
Tabela 73. Ângulos de ligação em ° para 10d	506
Tabela 74. Ângulos de torção obtidos para 10d	508
Tabela 75. Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de 10d	510
Tabela 76. Dados cristalográficos obtidos para o composto 10f	514
Tabela 77. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de 10f	515
Tabela 78. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] de 10f	516
Tabela 79. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de 10f	520
Tabela 80. Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de 10f	522
Tabela 81. Ângulos de torção [°] de 10f	522

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

δ = Deslocamento químico

An. = Análise

calc. = Calculado

ct-DNA = calf-thymus DNA

CCD = Cromatografia de Camada Delgada

CG/EM = Cromatografia Gasosa Acoplada ao Detector Seletivo de Massas

Col. = Colaboradores

Comp = composto

d = Duplete

dd = Duplo duplete

dba = dibenzilideno acetona

DMEDA = Dimetiletilenodiamina

DMF = *N,N*-dimetilformamida

DMSO-*d*₆ = Dimetil sulfóxido deuterado

dq = Duplete de quartetos

EI = Impacto de Elétrons

Et = Etila

Exp. = Experimental

EB-DNA = ethidium bromide DNA

Eq = equação

g = Gramas

h = Horas

Hz = Hertz

i-Pr = Isopropila

J = Constante de acoplamento

m = Multiplete

min = Minutos

MO = Micro-ondas

NUQUIMHE = Núcleo de Química de Heterociclos

P. F. = Ponto de Fusão

p. m. = Peso molecular

PPA = Ácido polifosfórico

q = Quarteto

qui = Quinteto

Rend. = Rendimento

RMN ^1H = Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN ^{13}C {H} = Ressonância magnética nuclear de carbono

s = Simpleto

t = Tripleto

TMSCl = Cloreto de trimetilsilil

t.a = Temperatura ambiente

t-Bu = *terc*-butila

TMS = Tetrametilsilano

XPhos = 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triaisopropilbifenil

SUMÁRIO

RESUMO	vii
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE TABELAS	xxviii
1. INTRODUÇÃO	38
2. OBJETIVOS	46
3. REVISÃO DA LITERATURA	51
3.1 Blocos Precusores Dieletrofílicos: 4-Alcóxi-4-alkuil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trialo-3- alquen-2-onas e 1-Metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno.....	51
3.2 β -Enamino Cetonas Trifluormetil Substituídas	55
3.3 Síntese de Derivados Quinolínicos Trialometil Substituídos	62
3.4 Derivatização de Quinolinas Através da Reação de Acoplamento Cruzado de Sonogashira.....	67
3.5 Reações de Aminoação de Buchwald-Hartwig Utilizando Haletos de Arila Funcionalizados.....	69
3.6 Reações de Acoplamento de Ullmann em Quinolinas.....	75
3.7 Avaliação das Propriedades Fotofísicas de Quinolinas e Interação com DNA.....	77
4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	82
4.1 Numeração e Nomenclatura dos Compostos	83
4.2 Reações de 4-Alcóxi-4-alkuil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas (1a-j) com 3-Cloro-4-flúor-anilina e 4-Bromo-anilina	87
4.2.1 Purificação dos compostos 2a-g e 3b-j	92
4.2.2 Identificação dos compostos 2a-g e 3b-j	94
4.2.3 Mecanismo proposto para a síntese dos compostos β -aminovinil trifluormetil cetônicos 2a-g e 3b-j	113
4.3 Síntese de 7-Cloro-6-flúor-quinolinas (4) e 6-Bromo-quinolinas (5) Trifluormetil Substituídas	115
4.3.1 Purificação das haloquinolinas 4a-g e 5b-j	122

4.3.2	Identificação e elucidação estrutural das haloquinolinas 4a-g e 5b-j	125
4.3.3	Mecanismo Proposto para a Obtenção dos Compostos Quinolínicos 4a-g e 5b-j	145
4.4	Derivatização de 7-Cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)quinolinas (4) e 6-Bromo-4-(trifluormetil)quinolinas (5) Através de Reações de Acoplamento de Sonogashira	148
4.4.1	Purificação dos compostos 6a-g e 7b-f	154
4.4.2	Identificação dos compostos 6a-g e 7b-f	156
4.4.3	Mecanismo proposto para a síntese dos compostos 6a-g e 7b-f	170
4.5	Reações de Acoplamento de Buchwald-Hartwig em 6-Bromo-4-(trifluormetil)quinolinas (5)	171
4.5.1	Purificação dos compostos 8d-h e 9d-h	174
4.5.2	Identificação dos compostos 8d-h e 9d-h	176
4.5.3	Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 8d-h e 9d-h	201
4.6	Reação de Ullmann na síntese de 6-(<i>1H</i> -indol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (10d-h)	204
4.6.1	Purificação das 6-indolil-quinolinas 10d-h	207
4.6.2	Identificação dos compostos 10d-h	208
4.6.3	Mecanismo proposto para a obtenção das 6-indolil-quinolinas 10d-h	220
4.7	Síntese de Quinolinas Trialometil Substituídas, Análogas ao Fármaco Norfloxacino®	223
4.7.1	Purificação do composto 11d'	226
4.7.2	Identificação do composto 6-piperazinil-quinolínico 11d'	227
4.7.2.1	RMN ¹ H, ¹³ C { ¹ H}	227
4.7.2.2	Espectrometria de massas obtida para o composto 11d'	230
5.	ATIVIDADE ANTIMICROBIANA	232
5.1	Micro-organismos patogênicos	233
5.1.1	Bactérias Gram-negativas	233
5.1.2	Bactérias Gram-positivas	234
5.1.3	Fungos	235

5.2 Apresentação dos resultados	236
6. MATERIAIS E MÉTODOS	238
6.1 Equipamentos.....	238
6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	238
6.1.2 Cromatografia Gasosa-CG/EM.....	238
6.1.3. Ponto de Fusão	239
6.1.4. Análise Elementar	239
6.1.6 Difração de Raios-X.....	240
6.2 Reagentes e Solventes Utilizados	241
6.2.1 Reagentes	241
6.2.2 Solventes	242
6.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos.....	242
6.3.1 Síntese de Acetais.....	242
6.3.2 Síntese de 4-Alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (1a-j)	243
6.3.3 Síntese de (Z)-4-((3-Cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-onas (2a-g)	244
6.3.4 Síntese de (Z)-4-((bromofenil)amino)-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-onas (3b-j).....	248
6.3.5 Síntese de 10-cloro-9-flúor-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[c]acridina (4a) e 7- cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)quinolinas (4b-g)	253
6.3.6 Síntese de 6-bromo-4-(trifluormetil)quinolinas (5b-j).....	257
6.3.7 Síntese de 9-flúor-10-(feniletinil)-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[c]acridina (6a) e 6-flúor-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolinas (6b-g)	262
6.3.8 Síntese de 6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolinas (7b-f).....	267
6.3.9 Síntese de 4-(4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolinas (8d-h) e 6-(pirrolidin-1-il)-4- (trifluormetil)quinolinas (9d-h)	270
6.3.10 Síntese de 6-(<i>IH</i> -indol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (10d-h)	275
6.3.11 Síntese de 7-cloro-2-fenil-6-(piperazin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (11d')...278	

6.4 Atividade Antimicrobiana.....	279
6.5 Análise Fotofísica	281
7. CONCLUSÃO	283
8. SUGESTÕES PARA A CONTINUIDADE DO TRABALHO	286
ANEXOS I: ESPECTROS DE RMN ¹H, ¹³C {H} , ¹⁹F, HMBC E HMQC	289
ANEXOS II: ESPECTROS DE MASSAS	364
ANEXOS III: ESPECTROS DE ABSORÇÃO E EMISSÃO	406
ANEXOS IV: DADOS CRISTALOGRAFICOS.....	417
ANEXOS V: PUBLICAÇÕES	525

1. INTRODUÇÃO

Devido à diversidade dos processos de síntese, significância fisiológica e industrial e interessante implicação teórica,¹ heterociclos ganham cada vez mais destaque na química orgânica sintética e na química medicinal, uma vez que grande parte dos fármacos e agroquímicos contém pelo menos um anel heterocíclico em sua estrutura. Além disso, heterociclos são bioisómeros perfeitos de vários grupos funcionais, fornecendo através da sua similaridade estrutural e eletrônica, igual ou maior eficácia biológica.² Na Figura 1 encontram-se alguns heterociclos que funcionam como bioisómeros de ácidos carboxílicos.³

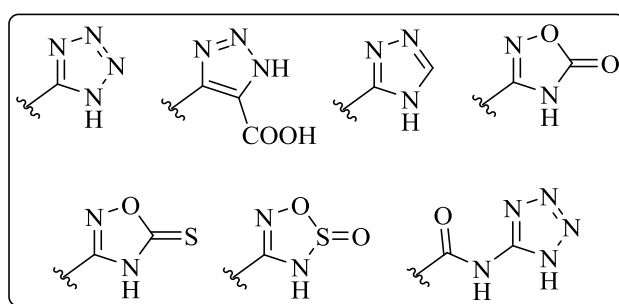


Figura 1. Alguns dos bioisómeros de ácidos carboxílicos.

Estudos relacionando a síntese de compostos heterocíclicos e suas aplicações vêm sendo realizados, o que disponibiliza uma série de compostos com uma diversidade de propriedades físicas, químicas e biológicas.⁴ Dentre os métodos utilizados para a síntese

¹ Weissberger, A. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **1951**.

² Lamberth, C.; Dinges, J. (eds) *Bioactive Heterocyclic Compounds Classes*, Wiley, **2012**.

³ Schmitz, F. U.; Botyanszki, J.; Roberts, C.D. Derivados de Heteroarila no tratamento de viroses, US2006024554

⁴ (a) Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Eds. Pergamon Press: New York, **1984**, Vol. 6, pp 235-332. (b) Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriver, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Eds. Pergamon, New York, **1996**, Vol. 1-8. (c) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777. (d) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391; (e) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.

destes, encontram-se reações de ciclocondensação entre blocos 1,3-dieletrófilos e dinucleófilos.

Utilizando dieletrofilos halogenados é possível realizar a inserção do grupo trifluormetil em heterociclos através de reações de ciclocondensação. A inserção deste grupo aumenta o efeito de muitas moléculas bioativas devido ao acréscimo de lipofilicidade e estabilidade conferida por este grupamento.⁵ Por isso, nos últimos anos, pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) vêm utilizando como precursores 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas na síntese de derivados heterocíclicos (Esquema 1).⁶

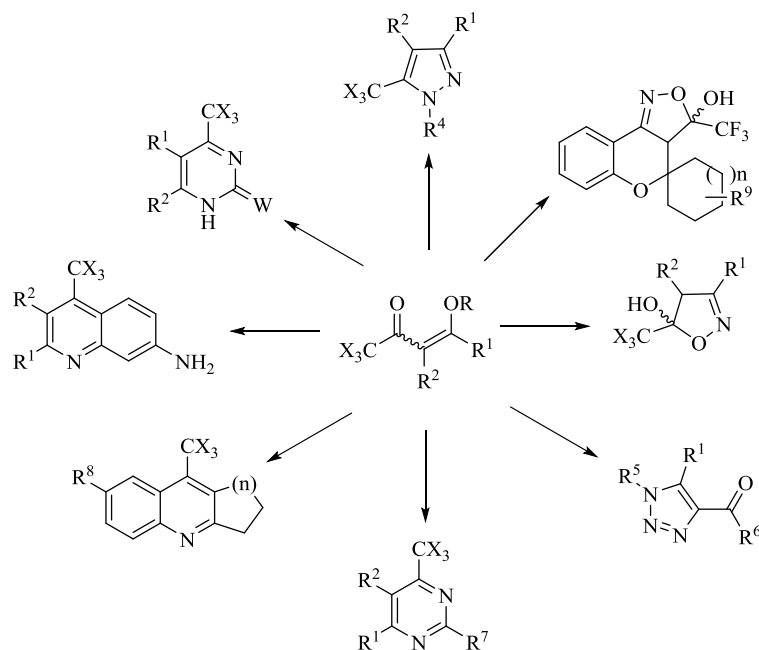
Estes blocos precursores são bastante eficientes na inserção de grupos halogenados em heterociclos, a qual promove significativa potencialização da molécula, redução dos efeitos colaterais no organismo, além do prolongamento do efeito de muitos fármacos quando comparados com seus análogos hidrogenados.⁷

⁵ (a) Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Loehle, W. D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 135. (b) Filler, R. *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, R. E. Banks (Ed.) Ellis Horwood, London, **1979**.

⁶ Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261. (b) Bonacorso, H. G.; Lang, E. S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 646. (c) 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. (d) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 408.

⁷ Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Krüger, N.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1426.

Esquema 1.



R = Me, Et

R¹ = H, alquil, aril, heteroaril

R² = H, alquil

R³ = CHO, CO₂Me, CONH₂, CSNH₂, C₆H₅

R⁴ = H, Me, C₆H₅

R⁵ = 2,6-difluorbenzil

R⁶ = trialoacetil

R⁷ = SMe, Me, aril, NH₂

R⁸ = Me, OMe, NO₂, Cl, Br, I

R⁹ = H, 4-Me, 4-^tBu

W = O, S

X = F, Cl

n = 1,2,3

Grande parte dos fármacos comerciais possuem heterociclos nitrogenados em sua estrutura.⁸ Dois importantes heterociclos bicíclicos de seis membros contendo o anel piridínico fundido a um anel benzênico, são a quinolina e a isoquinolina (Figura 2), sendo comuns em fármacos de ocorrência sintética e natural.⁹ Desta forma, a pesquisa de novos métodos de síntese de heterociclos nitrogenados é de grande importância para o desenvolvimento de compostos com aplicação em diversos campos tecnológicos e farmacêuticos.

⁸ Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de Ação dos Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**, 53.

⁹ Stefani, H. A. *Introdução à Química de Compostos Heterocíclicos*, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, **2009**.

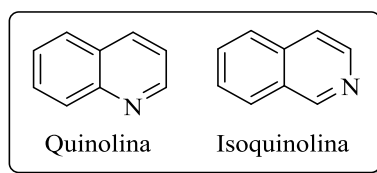


Figura 2. Estrutura química de Quinolinas e Isoquinolinas.

Derivados quinolínicos são compostos bastante explorados devido a sua ampla variedade de aplicações biológicas¹⁰ e outras aplicações, que vão desde o petróleo, preservação da madeira, óleo de xisto e processamento do carvão.¹¹ Estudos vêm sendo desenvolvidos para a obtenção de novas quinolinas utilizadas no combate à malária. A Cloroquina (*Atabrine*®) é atualmente o fármaco antimalárico mais utilizado, no entanto, o consumo de Mefloquina (*Lariam*®) vem crescendo, sendo que este último possui em sua estrutura dois grupos CF₃ e apresentou uma maior eficiência no combate ao parasita *Plasmodium falciparum* responsável pela malária severa.¹² Estes dois fármacos são análogos da quinina, antimalárico natural extraído de um arbusto da família *Rubiácea* (Figura 3).¹³

¹⁰ Afzal, O.; Kumar, S.; Haider, M. R.; Ali, M. R.; Kumar, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 871.

¹¹ Prajapati, S. M.; Patel, K. D.; Vekariya, R. H.; Panchal, N.; Patel, H. D. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 24463.

¹² (a) Muscia, G. C.; Bollini, M.; Carnevale, J. P.; Bruno, A. M.; Asis, S. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8811. (b) Bonacorso, H. G.; Duarte, S. H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2002**, *8*, 1037.

¹³ (a) Robert, A.; Dechy-Cabaret, O.; Cazelles, J.; Meunier, B. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 167. (b) Raynes, K. J.; Stocks, P. A.; O'Neil, P. M.; Park, B. K.; Ward, S. A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2747.

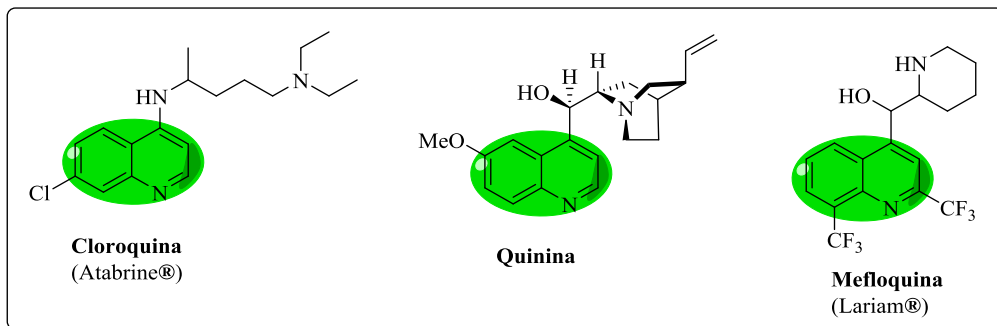


Figura 3. Compostos quinolínicos que atuam como antimaláricos.

Outros derivados quinolínicos que apresentam atividades biológicas são o *Saquinavir* que possui atividade antiviral, o *Clioquinol*®, utilizado como um antifúngico, o anestésico *Dibucaina*®, e os antibacterianos *Norfloxacino*® e *Ciprofloxacino*® (Figura 4).¹¹

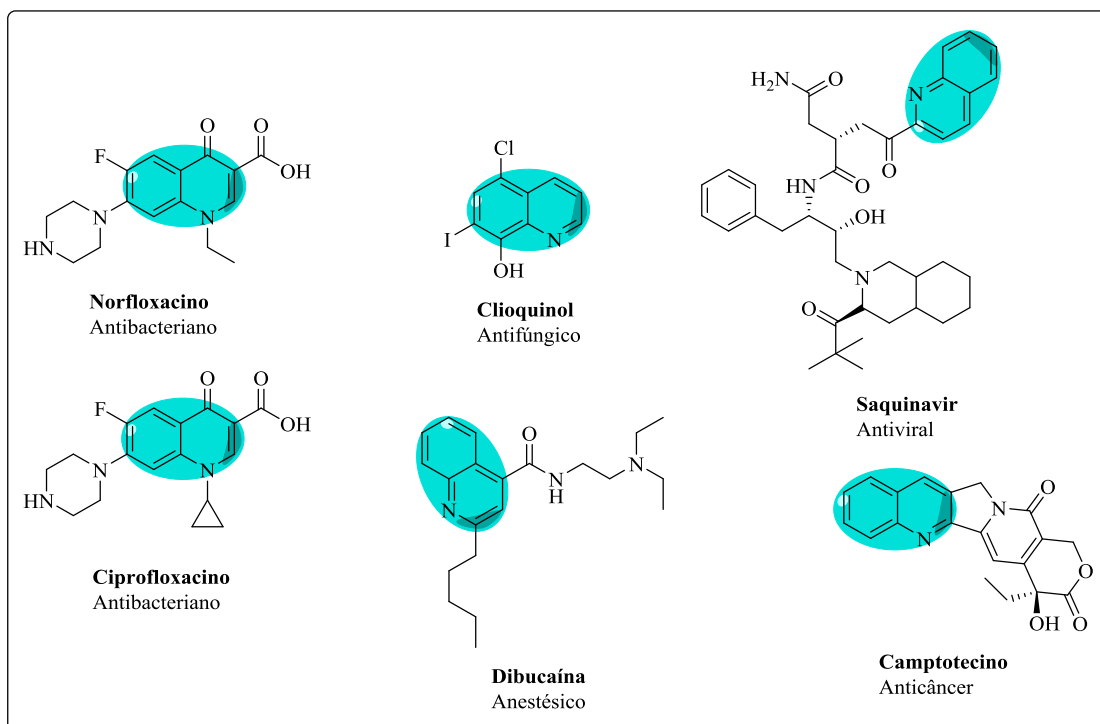


Figura 4. Derivados quinolínicos com atividade biológica.

Apesar do crescente foco de pesquisa em química medicinal e o desenvolvimento de novos compostos biologicamente ativos, a resistência a antibióticos e agentes bacterianos é

um problema crescente na área da saúde.¹⁴ Diversos estudos desenvolvidos recentemente levaram ao isolamento de patógenos hospitalares multirresistentes a bactérias do gênero *Staphylococcus*, e com isso, foi possível verificar que estes exibem resistência frente à agentes antibacterianos como *Meticilin*, *Vancomicina* e *Gentamicina*, o que levou a uma necessidade urgente do desenvolvimento de agentes bacterianos seguros e acessíveis capazes de superar esta resistência.¹⁵ Inúmeras soluções para diminuir o problema da resistência bacteriana são investigadas e a abordagem mais comum é a modificação das classes de agentes antibacterianos existentes para fornecer novos análogos.¹⁶ Com isso, reações de derivatização de fármacos têm sido desenvolvidas, de modo a obter drogas sintéticas com menores efeitos colaterais e com uma ação mais rápida no organismo.

O *Norfloxacino*® e o *Ciprofloxacino*® são agentes antibacterianos da classe de fluorquinolonas bastante indicados para o tratamento de infecções urinárias.¹⁰ Nos últimos anos, muitas publicações estão voltadas para o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas que envolvam a obtenção destes dois fármacos e de compostos análogos com melhores resultados de atividade biológica. Mesmo apresentando bons resultados, os métodos sintéticos já desenvolvidos muitas vezes empregam longos tempos reacionais, tornando-se necessário o desenvolvimento de novas metodologias que possibilitem a obtenção de compostos análogos contendo grupos que potencializem a atividade biológica, como por exemplo, o grupo CF₃, que possui propriedades que facilitam a absorção do fármaco no organismo e que pode levar a uma ação mais rápida do medicamento.⁶

Além do grupo CF₃, são relatados na literatura que as aminas morfolina, pirrolidina e indol associadas à quinolina possuem diversas aplicações biológicas, como por exemplo, antitumoral,¹⁷ antibacteriano¹⁸ e anticâncer.¹⁹ Também são encontrados compostos

¹⁴ Doern, G. V.; Heilmann, K. P.; Huynh, H. K.; Rhomberg, P. R.; Coffman, S. L.; Brueggemann, A. B. *Antimicrob. Agents Ch.* **2001**, *45*, 1721.

¹⁵ Giske, C. G.; Monnet, D. L.; Cars, O.; Carmeli, Y. *Antimicrob. Agents Ch.* **2008**, *52*, 813.

¹⁶ (a) Andriole, V. T. *Drugs* **1999**, *58*, 1. (b) Boucher, H. W.; Talbot, G. H.; Bradley, J. S.; Edwards, J. E.; Gilbert, D.; Rice, L. B.; Scheld, M.; Spellberg, B.; Bartlett, J. *Clin. Infect. Dis.* **2009**, *48*, 1.

¹⁷ Matsuo, Y.; Hisada, S.; Nakamura, Y.; Ahmed, F.; Huntley, R.; Walker, J. R.; Decornez, H.; Quinoline derivatives and melk inhibitors containing the same, WO2012/016082 A1.

quinolínicos contendo alcinos na posição 6 do anel e que possuem propriedades de marcação celular²⁰ e antitumoral²¹ (Figura 5).

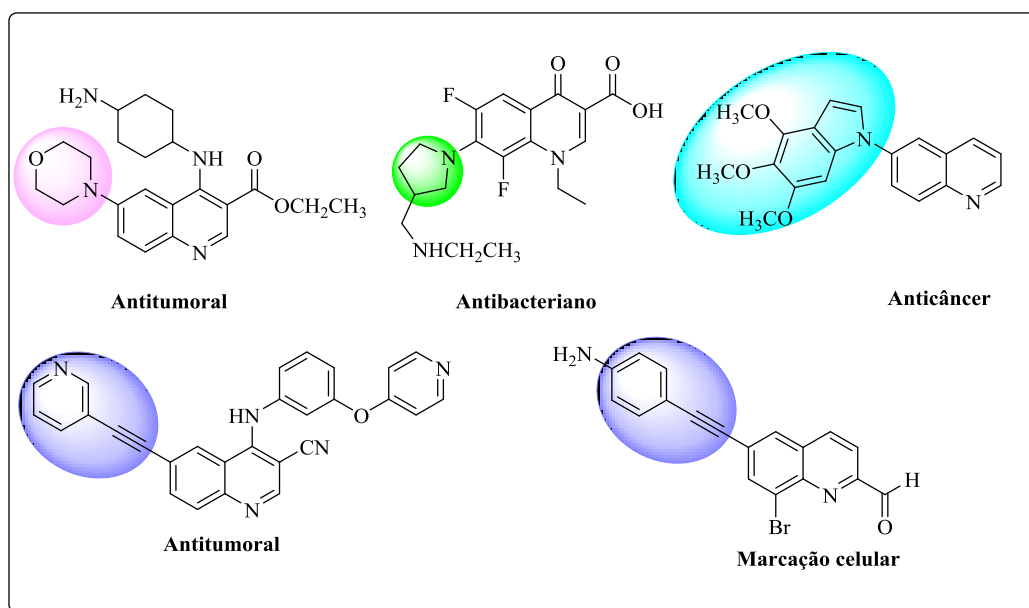


Figura 5. Aplicações biológicas de quinolinas.

Outras aplicações de quinolinas muito utilizadas nos últimos anos são em sensores fotoluminescentes para a detecção rápida de metais em solução, através de complexos formados entre a quinolina e estas espécies. Assim, quelatos envolvendo quinolinas com metais como zircônio, molibdênio, vanádio, tungstênio, alumínio e zinco tem sido explorados, devido a forte habilidade de ligação dos íons metálicos com quinolinas, o que leva a altos resultados de rendimento quântico e maior facilidade de detecção destas espécies metálicas em organismos vivos.²²

¹⁸ Sanchez, J. P.; Domagala, J. M.; Hagen, S. E.; Heifetz, C. L.; Hutt, M. P.; Nichols, J. B.; Trehan, A. K., *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 983.

¹⁹ Lai, M. -J.; Chang, J. -Y.; Lee, H. -Y.; Kuo, C. -C.; Lin, M. -H.; Hsieh, H. -P.; Chang, C. -Y.; Wu, J. -S.; Wu, S. -Y.; Shey, K. -S.; Liou, J. -P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3623.

²⁰ Picard, S. ; Genin, E.; Clermont, G.; Blanchard-Desce, M., *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 1088.

²¹ Whitehead, C. E *et.al. PCT Int. Appl.* **2016**, WO 2016100347 A2 20160623.

²² Meng, X.; Wang, S.; Li, Y.; Zhu, M.; Guo, Q., *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4196.

Para a obtenção de novos derivados quinolínicos, muitas reações vêm sendo utilizadas. Destacam-se as reações de acoplamento, que são reações que geralmente envolvem o uso de haletos de arila e espécies metálicas para formar novas ligações. A derivatização de quinolinas halogenadas via reações de acoplamento tem sido amplamente relatadas na literatura²³ e com isso, a inserção de grupos importantes tanto para área industrial quanto farmacológica se torna possível. Dentre as diversas reações de acoplamento, destacam-se a Reação de acoplamento de Sonogashira, reação catalisada por paládio para formar novas ligações C-C entre um alcino e haletos de arila.²⁴ Muitos produtos provenientes desta reação têm sido utilizados em diversas áreas da química, por exemplo, sensores, polímeros eletrônicos e na síntese de heterociclos.²⁵ Outras duas reações de acoplamento que envolvem a formação de novas ligações C-N entre aminas e haletos de arila são a reação de aminação de Buchwald-Hartwig que também utiliza paládio como catalisador associado à fosfinas,^{26,27} e as reações de Ullmann que envolvem o uso de metais e diaminas.²⁸

Assim, novos desafios para a síntese de compostos quinolínicos estão surgindo devido à evolução cada vez mais rápida de doenças e a necessidade de novas tecnologias. Com isso, torna-se importante explorar reações de derivatização nestes sistemas e realizar estudos das propriedades existentes nos novos compostos.

²³Biajoli, A. F. P.; Schwalm, C. S.; Limberger, J.; Claudino, T. S.; Monteiro, A. L., *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 2186.

²⁴Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467.

²⁵Chinchilla, R.; Najera, C., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084.

²⁶(a) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609. (b) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Edit.* **1995**, *34*, 1348.

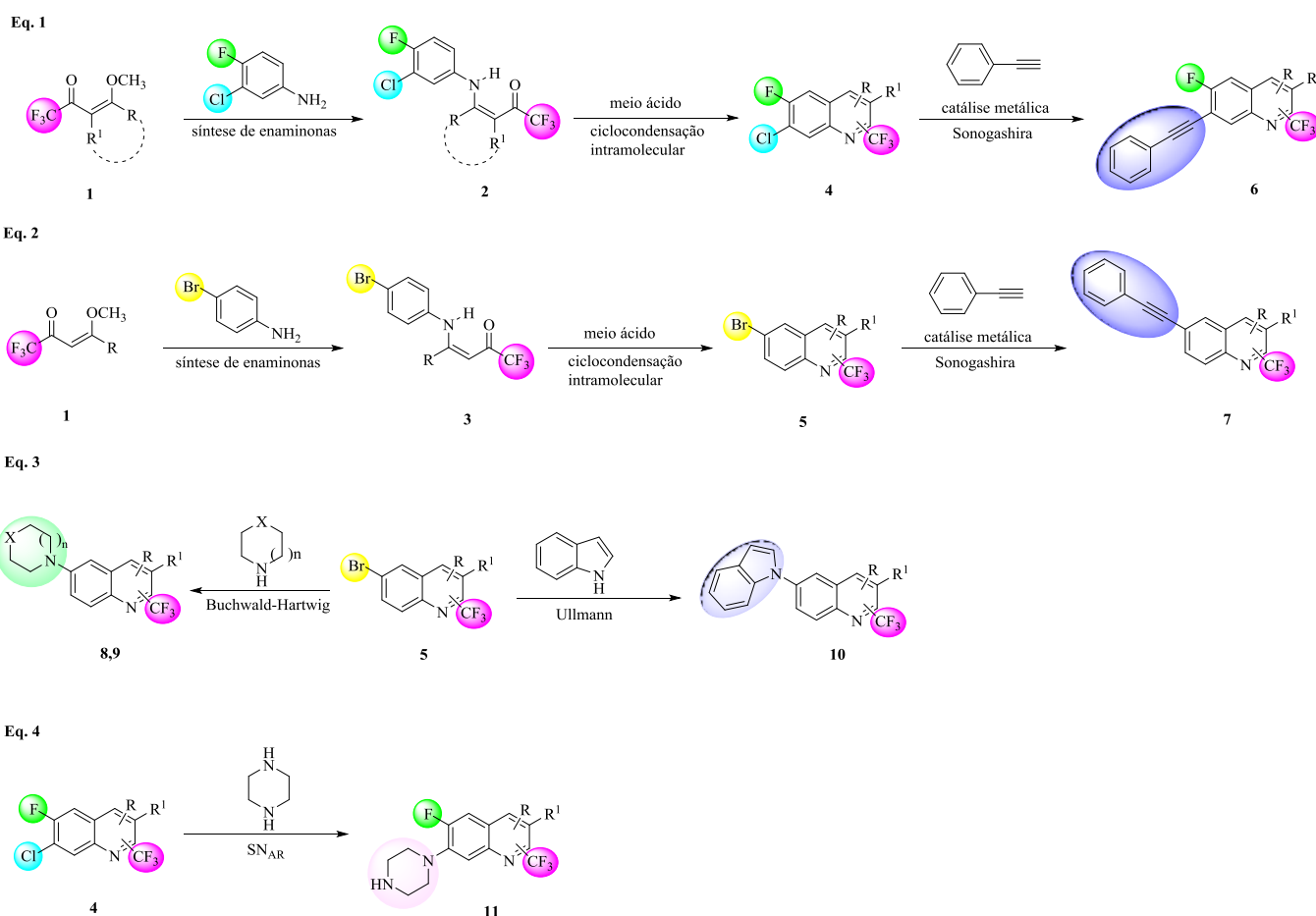
²⁷Martinborough, E.; Shen, Y.; van Oeveren, A.; Long, Y. O.; Lau, T. L. S.; Marschke, K. B.; Chang, W. Y.; Lopez, F. J.; Vajda, E. G.; Rix, P. J.; O. H. Viveros, O. H.; Negro-Vilar, A.; Zhi, L., *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5049.

²⁸Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174.

2. OBJETIVOS

Considerando a importância do desenvolvimento de novos compostos contendo grupos farmacofóricos de interesse biológico, bem como o estudo de diversas reações de derivatização de sistemas heterocíclicos nitrogenados, o objetivo geral deste trabalho é relatar o estudo sintético realizado para a obtenção de quinolinas trifluormetil substituídas através do uso de blocos precursores halogenados, bem como a aplicação destes sistemas quinolínicos em reações de acoplamento de Sonogashira, Buchwald-Hartwig e Ullmann, bem como reações de Substituição Nucleofílica Aromática visando à obtenção de estruturas análogas a fármacos ou com propriedades fotoluminescentes de interesse (Esquema 2).

Esquema 2.

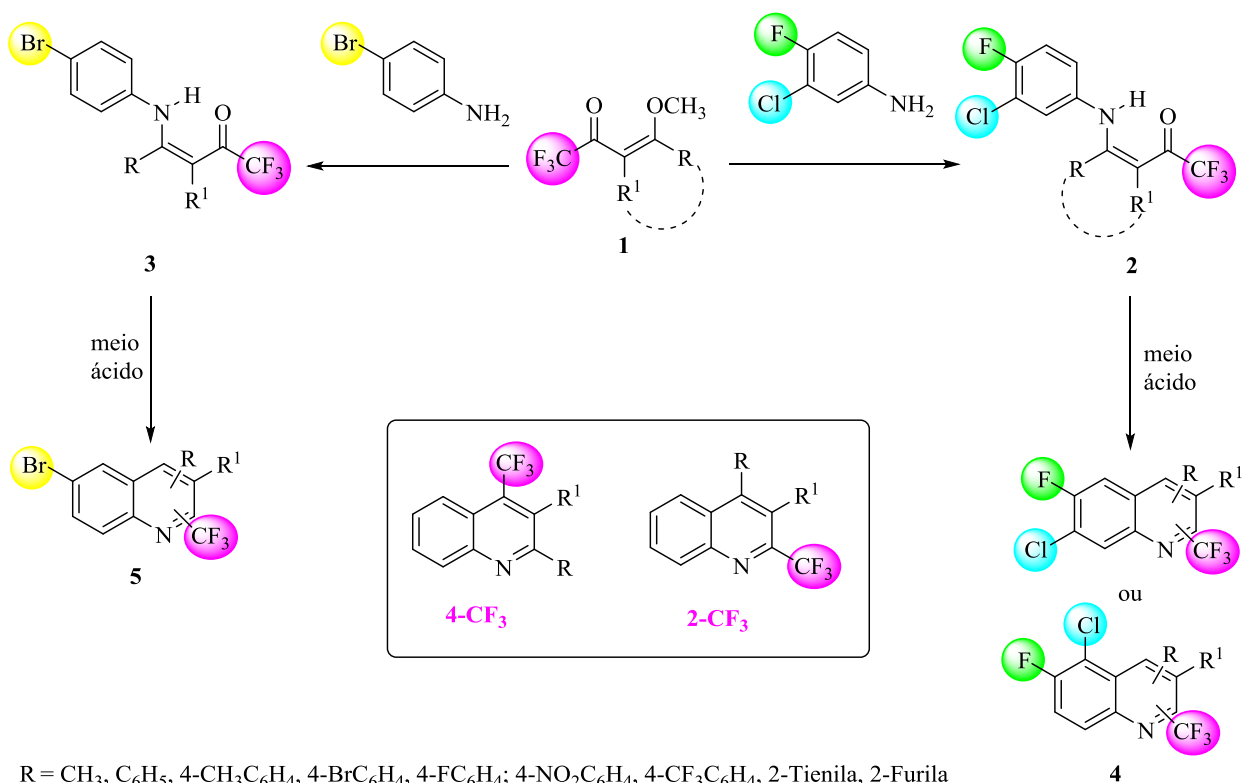


R = CH₃, C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 2-Tienila, 2-Furila
R-R¹ = 5,6-diidronaftaleno
X = CH₂ (n=0); O (n = 1)

Tendo em vista a grande necessidade sintética de novos fármacos quinolínicos e a exploração de suas características tanto estruturais quanto biológicas, este trabalho tem como objetivos específicos:

1. Avaliar o potencial sintético de 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**1**) frente aos nucleófilos 3-cloro-4-flúor-anilina e 4-bromo-anilina, para a síntese de (*Z*)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**2**) e (*Z*)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**3**). Após, realizar a ciclocondensação intramolecular dos compostos **2** e **3**, visando à obtenção de sistemas 7-cloro-6-flúor-4(2)-(trifluormetil)quinolinas (**4**) e 6-bromo-4(2)-(trifluormetil)quinolinas (**5**) bem como estudar a regioseletividade desta reação de cicloaromatização, que poderá resultar em dois isômeros 2-CF₃ e/ou 4-CF₃ ou em misturas isoméricas (Esquema 3).

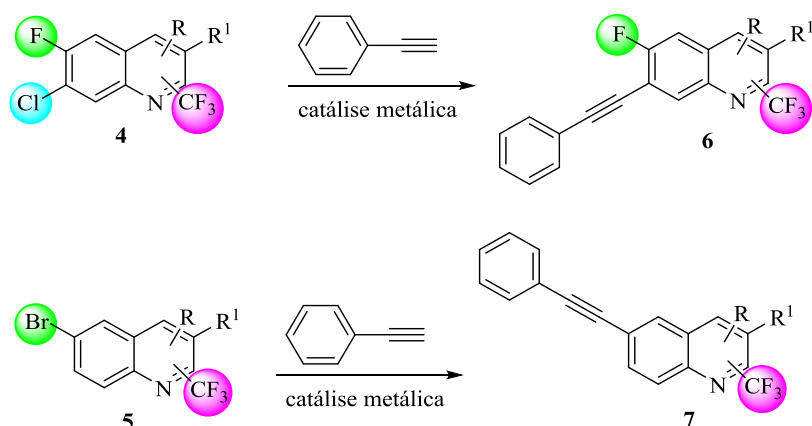
Esquema 3.



R = CH₃, C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄; 4-NO₂C₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 2-Tienila, 2-Furila
R-R¹ = 5,6-diidronaftaleno

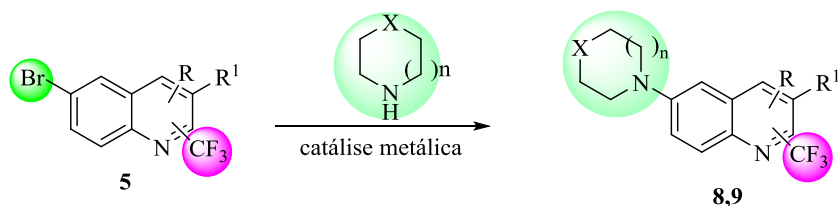
2. Com o objetivo de obter compostos análogos a antibacterianos, realizar reações de acoplamento de Sonogashira em 7-cloro-6-flúor-4(2)-(trifluormetil)quinolinas (**4**) e 6-bromo-4(2)-(trifluormetil)quinolinas (**5**) utilizando fenilacetileno como precursor, resultando em sistemas 6-flúor-7-(feniletinil)-4(2)-(trifluormetil)quinolinas (**6**) e 6-(feniletinil)-4(2)-(trifluormetil)quinolinas (**7**) (Esquema 4).

Esquema 4.



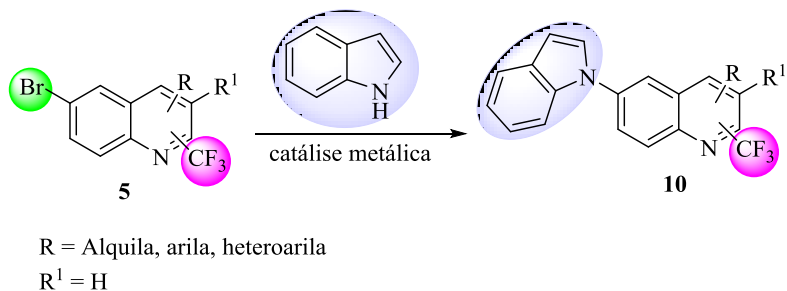
3. Realizar reações de acoplamento de Buchwald-Hartwig em 6-bromo-4(2)-(trifluormetil)quinolinas (**5**) utilizando as aminas morfolina e pirrolidina, para a obtenção dos compostos 4-(4(2)-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8**) e 6-(pirrolidin-1-il)-4(2)-(trifluormetil)quinolinas (**9**) (Esquema 5).

Esquema 5.



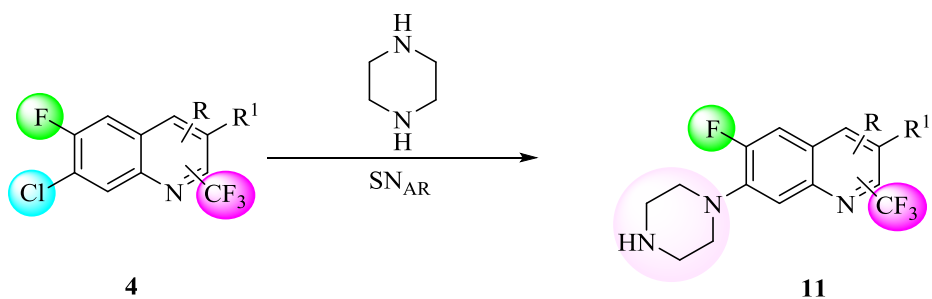
4. Através da reação de acoplamento de Ullmann, obter novos sistemas 6-(1*H*-indol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (**10**) utilizando os precursores 6-bromo-4-(trifluormetil)quinolinas (**5**) e indol (Esquema 6).

Esquema 6.



5. Com o objetivo de obter novos sistemas 6-flúor-7-(piperazin-1-il)-4(2)-(trifluormetil)quinolina (**11**) análogos ao fármaco *Norfloxacino*®, realizar reações de Substituição Nucleofílica Aromática na posição 7 dos compostos 7-cloro-6-flúor-4(2)-(trifluormetil)quinolinas (**4**) utilizando piperazina como nucleófilo (Esquema 7).

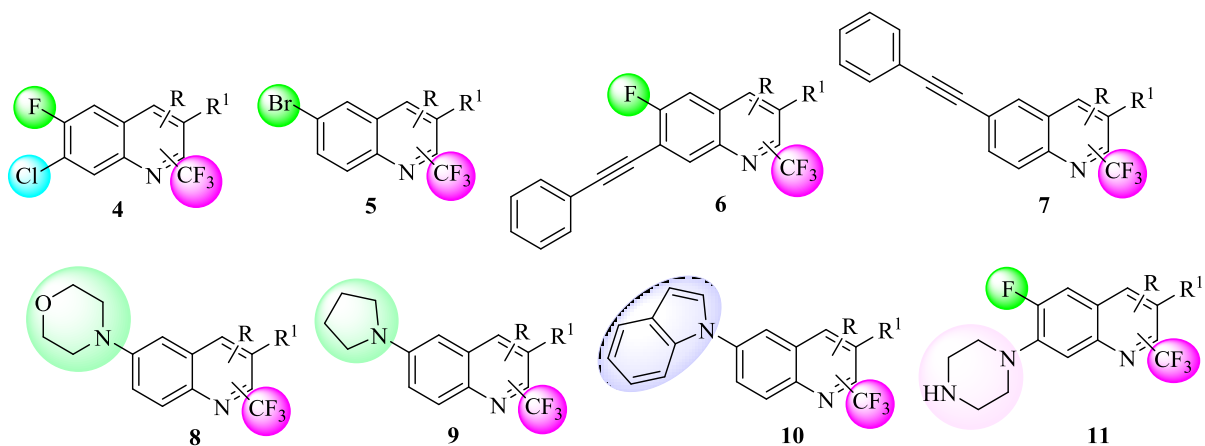
Esquema 7.



$\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4; 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-Tienila}, 2\text{-Furila}$

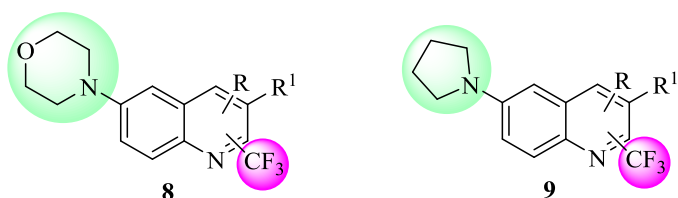
6. Avaliar a atividade antimicrobiana dos compostos sintetizados **4** – **11** (Esquema 8), determinando a concentração inibitória mínima (CIM) frente a algumas cepas de bactérias e leveduras.

Esquema 8.



7. Realizar testes fotofísicos para as séries de compostos **8** e **9** provenientes das reações de acoplamento C-N, com o objetivo de avaliar a fluorescência destes e também a sua capacidade de interação com o DNA através da obtenção de dados de absorção e emissão dos compostos em diferentes concentrações de ct-DNA (Esquema 9).

Esquema 9.



3. REVISÃO DA LITERATURA

Inicialmente, serão apresentados os trabalhos envolvendo a síntese dos precursores 4-alcóxi-4-alkuil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trialo-3-alkuen-2-onas (**1**) via acilação de acetais e enoléteres através de metodologias descritas pelo NUQUIMHE e outros grupos de pesquisa que deram início a síntese destes compostos. Após, serão apresentadas metodologias que envolvem a síntese de derivados β -aminovinil cetônicos, sua importância e reatividade. Tendo em vista a grande quantidade de aplicações destes intermediários sintéticos, serão apresentados apenas trabalhos relacionados com a pesquisa desenvolvida, o que inclui sua aplicação em reações de ciclização intramolecular para a obtenção de compostos quinolínicos.

Serão também abordadas metodologias de reações de acoplamento cruzado de Sonogashira, aminação de Buchwald-Hartwig, Reação de acoplamento de Ullmann e também resultados encontrados na literatura para propriedades fotofísicas e de interação com o DNA em quinolinas.

3.1 Blocos Precursores Dieletrofílicos: 4-Alcóxi-4-alkuil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trialo-3-alkuen-2-onas e 1-Metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno

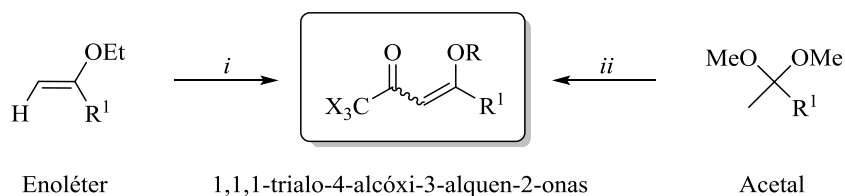
Desde a década de 60, pesquisas têm sido publicadas referentes à síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alkuen-2-onas. A reação de enol éteres e acetais com acilantes derivados de ácidos haloacéticos foi publicada inicialmente por Effenberger e col.²⁹ e a seguir por Hojo e col.³⁰

²⁹ (a) Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 226. (b) Effenberger, F.; Mauier, R.; Schonwalder, K.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1965**, 115, 2766. (c) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H. *Chem. Ber.* **1984**, 117, 3270. (d) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, 115, 2766.

³⁰ (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. (b) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuchi, T.; Nishigaki, T. *Synthesis* **1986**, 340. (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 1013. (d) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 1016.

Outros pesquisadores como Nenajdenko e col.^{4e,31} deram continuidade a estes estudos. No Esquema 10 encontram-se os precursores utilizados nestas reações.

Esquema 10.



R = Me, Et; R1 = Alquila, Arila, Heteroarila

(i) (CF₃CO)₂O (1 equiv.) (X=F) ou CCl₃COCl (1 equiv.) (X=Cl), piridina (1 equiv.), CHCl₃, 0 - 25°C, 24 h

(ii) (CF₃CO)₂O (2 equiv.) (X=F) ou CCl₃COCl (2 equiv.) (X=Cl), piridina (2 equiv.), CHCl₃, 0 - 45 °C, 16 h

Desde então, encorajados pelo pioneirismo previamente descrito, temos voltado nossos esforços para a exploração do potencial sintético destes blocos construtores, desenvolvendo variantes estruturais (Esquema 11)^{32,33} e empregando com sucesso estes

³¹ (a) Nenajdenko, V. G.; Krasovsky, A. L.; Lebedev, M. V.; Balenkova, E. S. *Russ. Chem. Bull.*, **2003**, *52*, 1791. (b) Krasovsky, A. L.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S., *Russ. Chem. Bull.*, **2001**, *50*, 1395. (c) Krasovsky, A. L.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S., *Russ. Chem. Bull.*, **2002**, *51*, 2080. (d) Krasovsky, A. L.; Pisarev, S. A.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S., *Russ. Chem. Bull.*, **2003**, *52*, 1791. (e) Krasovsky, A. L.; Druzhinin, S. V.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 1129. (f) Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S., *ARKIVOC*, **2011**, (i), 246.

³² (a) Colla, A.; Clar, G.; Martins, M. A. P.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis* **1991**, 483. (b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Quim. Nova* **1994**, *17*, 24. (c) Flores, A.F.C.; Siqueira, G.M.; Freitag, A.R.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; *Quim. Nova*, **1994**, *17*, 298. (d) Martins, M.A.P.; Bastos, G.P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A.F.C.; Bonacorso, H.G.;Zanatta, N. *Synlett*, **1999**, *6*, 789. (e) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309. (f) Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodríguez, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P., Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1384. (g) Bonacorso, H. G.;

precursores na síntese de novos heterociclos polifuncionalizados, como por exemplo pirazóis,³⁴ isoxazóis,³⁵ sulfoximidas,³⁶ tetrahidrocromenonas,³⁷ triazóis,³⁸ benzimidazóis,³⁹ bem como avaliação de suas propriedades estruturais e termodinâmicas.⁴⁰

Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396. (h) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Lopes, I. S.; Oliveira, M. R.; Drekenner, R. L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synth. Comm.* **2005**, *35*, 3055. (i) Bonacorso, H. G.; García, F. D.; Belo, C. R.; Tier, A. Z.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *166*, 44. (j) Bonacorso, H. G.; Ketzer, A.; Garcia, F. D.; Rosa, W. C.; Calheiro, T. P.; Feitosa, S. C.; Dal Forno, G. M.; Zanatta, N.; Martins, M. A.P.; Frizzo, C. P. *J. Fluorine Chem.* **2017**, *197*, 6.

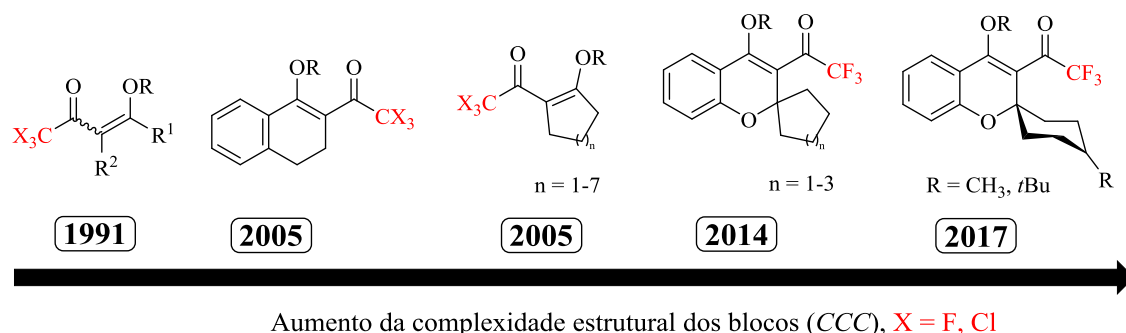
³⁴ Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177. (b) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (c) Machado P., Campos, P. T.; Lima, G. R.; Rosa, F. A.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Mol. Struct.* **2009**, *917*, 176. (d) Porte, L. M. F.; Paim, G. R.; Schwanz, T. G.; Meyer, A. R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.*, **2014**, *51*, 1333. (e) Sauzem, P. D.; Sant'Anna, G. S.; Machado, P.; Duarte, M. M. M. F.; Ferreira, J.; Mello, C. F.; Beck, P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Rubin, M. A. *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, *616*, 91. (f) Martins, D. M.; Torres, B. G.; Spohr, P. R.; Machado, P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P., Emanuelli, T. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2008**, *104*, 107. (g) 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.

³⁵ (a) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739.

(a) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C.M.P, Sinhorin, A.P.; Flores, A.F.C.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2004**, *1*, 391. (b) Martins, M. A. P.; Guarda, E.; Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Beck, P.; Costa, A. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Mol. Catal. A* **2007**, *266*, 100. (c) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *1*, 391.

³⁶ Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Sinhorin, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 135.

Esquema 11.



A grande aplicabilidade destes precursores deve-se aos dois centros eletrofílicos e ao centro nucleofílico presente na estrutura destes compostos, conforme mostra a Figura 6. A presença destes centros torna possível a síntese de diversos heterociclos, em especial nitrogenados, bastante explorados devido a suas estruturas constituírem diversos fármacos.^{37,38}

³⁷ Bonacorso, H. G.; Navarini, J.; Porte, L. M. F.; Pittaluga, E. P.; Junges, A. F.; Meyer, A. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *151*, 38.

³⁸ Bonacorso, H. G.; Moraes, M. C.; Wiethan, C. W.; Luz, F. M.; Meyer, A. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *156*, 112.

³⁹ Bonacorso, H. G.; Calheiro, T. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Monatsh Chem.* **2015**, *146*, 1851.

⁴⁰ (a) Frizzo, C. P.; Villetti, M. A.; Tier, A. Z.; Grindi, I. M.; Buriol, L.; Rosa, F. A.; Claramunt, R. M.; Sanz, D.; Martins, M. A. P. *Thermochim. Acta* **2013**, *574*, 63. (b) Campos, P. T.; Machado, P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Meyeer, A. R.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Ducati, L. C.; Rittner, R.; Tormena, C. F.; Martins, M. A. P. *J. Mol. Struct.* **2011**, *1006*, 462. (c) Frizzo, C. P.; Meyer, A. R.; Caleffi, G. S.; Rodrigues, L. V.; Marzari, M. R. B.; Campos, P. T.; Moreira, D. N.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Mol. Struct.* **2011**, *1004*, 45. (d) Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Moreira, D. N.; Campos, P. T.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Mol. Struct.* **2010**, *981*, 71. (e) Martins, M. A. P.; Moreira, D. N.; Frizzo, C. P.; Campos, P. T.; Longhi, K.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Mol. Struct.* **2010**, *969*, 111.

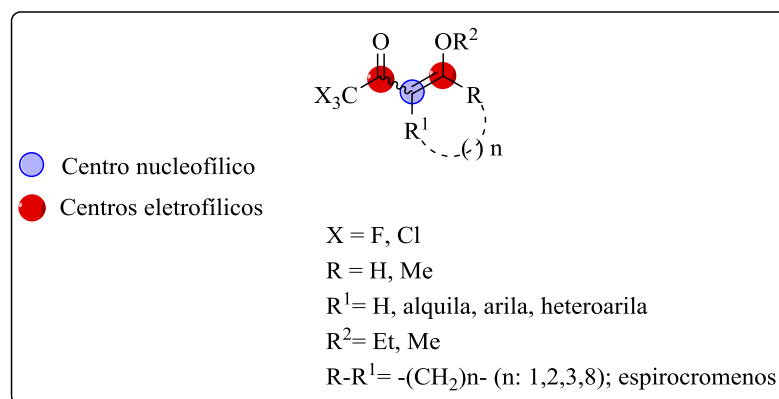


Figura 6. Estrutura genérica de 1,3-dieletrofilos trialometil substituídos.

3.2 β -Enamino Cetonas Trifluormetil Substituídas

β -Enaminonas podem ser definidas como sendo compostos β -enamino carbonílicos derivados de β -dicetonas, β -ceto ésteres e por extensão, de outros análogos de compostos β -dicarbonílicos que apresentam o sistema conjugado (N-C=C-C=O), conforme Figura 7. Os representantes mais comuns desta classe são β -enamino cetonas e β -enamino cetoésteres, também chamadas de amidas vinílogas e carbamatos vinílogos, respectivamente.⁴¹

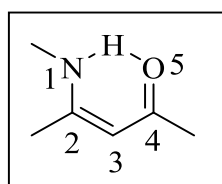


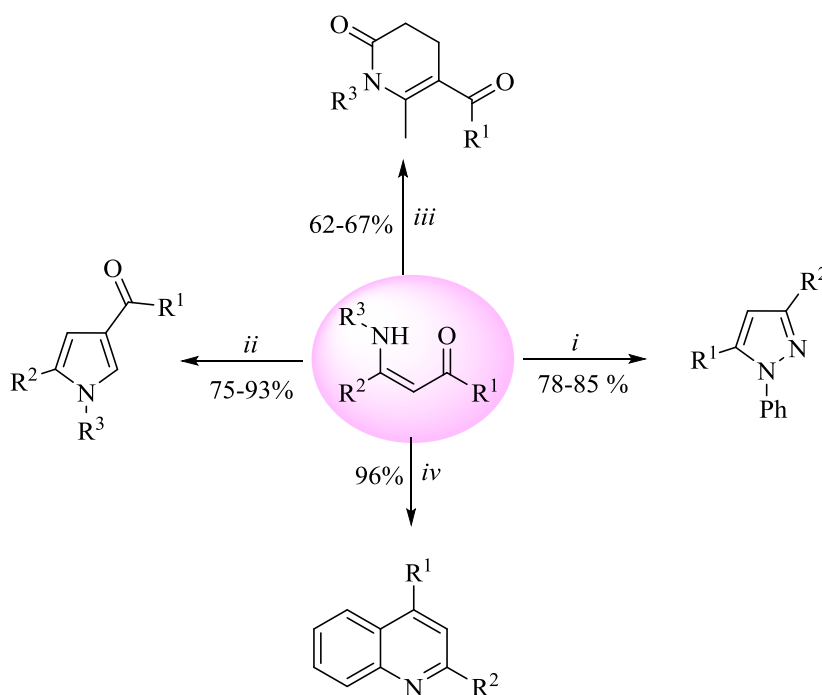
Figura 7. Estrutura genérica dos compostos β -enamino cetônicos.

Estes sistemas contêm três centros nucleofílicos (1, 3 e 5) e dois centros eletrofílicos (2 e 4), o que pode levar estes compostos a participarem de uma série de reações que resultam em heterociclos biologicamente ativos. Como o grupo amino possui a capacidade de doar densidade eletrônica, enquanto que a carbonila atrai, os carbonos olefínicos deste sistema

⁴¹ (a) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quím. Nova* **2004**, 27, 89. (b) Ferraz, H. M. C.; Gonçalo, E. R. S. *Quím. Nova* **2007**, 30, 957.

são bastante polarizados. Esta característica é responsável pela reatividade diferenciada destes compostos, quando comparadas com enaminas ou enonas,⁴² o que pode levar a obtenção de diferentes sistemas heterocíclicos (Esquema 12) com aplicações farmacológicas e agroquímicas, bem como inúmeros aditivos e modificadores usados nas indústrias de cosméticos, armazenagem e plásticos.^{43,44,45}

Esquema 12.



i = $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}_2$, EtOH, t.a; $\text{R}^1 = \text{SiMe}_3$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{H}$

ii = AgNO_3 , $N\text{-BuLi}$, THF, 0-30 °C, 12 h; $\text{R}^1 = \text{OEt}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$, Cy, Me

iii = cloreto de acroíla, benzeno, refluxo, 12 h; $\text{R}^1 = \text{Me}$, C_6H_5 , $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = 3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$

iv = PPA, 100-110 °C, 4-8 h; $\text{R}^1 = \text{CHCl}_2$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$

⁴² Kascheres, C. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 945.

⁴³ (a) Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125. (b) Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. *Quim. Nova* **2006**, *29*, 569.

⁴⁴ (a) Calle, M.; Calvo, L. A.; González-Ortega, A.; González-Nogal, A. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 611. (b) Robinson, R. S.; Dovey, M. C.; Gravestock, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6787.

⁴⁵ (a) Ali, A. A.; Winzenberg, K. N. *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 870. (b) Si, Y.-G.; Guo, S.-P.; Wang, W.-J.; Jiang, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1494.

Os compostos enamino cetônicos podem assumir diferentes configurações e conformações devido ao efeito mesomérico e também devido à rotação das ligações σ e a atenuação da barreira de isomerização da ligação olefínica, conforme Figura 8. Dependendo do tipo ou volume dos substituintes existentes nestes compostos, tem-se o favorecimento de determinada forma isomérica.²⁵

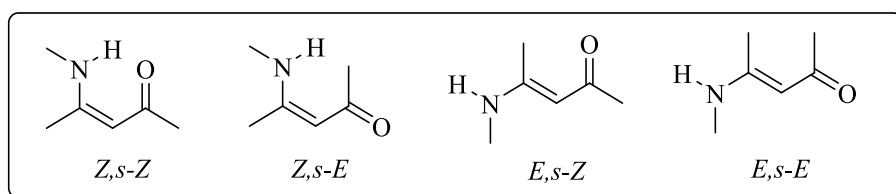


Figura 8. Configurações possíveis para os compostos β -enamino cetônicos.

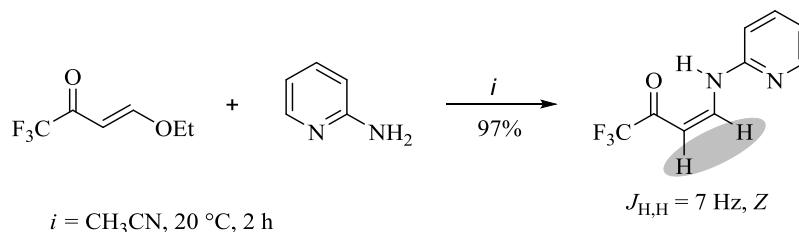
Através de estudos envolvendo RMN ^1H , foi possível identificar a configuração *E* ou *Z* que estes compostos podem assumir. Assim, pode-se perceber o deslocamento químico referente ao grupo NH destes compostos na região de 4 a 8 ppm para a forma *E*, e de 9 a 13 ppm para a forma *Z*.⁴⁶

Quanto às estratégias sintéticas utilizadas para a obtenção destes compostos, geralmente são utilizadas rotas envolvendo a aminação de 1,3-dicetonas, aminação intermolecular direta de alcenos e substituição do grupo alcóxi das 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas. Em 1991, Gerus e col.⁴⁷ realizaram a síntese de enamionas através de 4-etóxi-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona e o nucleófilo 2-aminopiridina, obtendo (*Z*)-1,1,1-trifluór-4-(piridin-2-ilamino)but-3-en-2-ona com 97 % de rendimento. Após, os autores realizaram estudos de RMN de ^1H e ^{19}F , onde foi possível estabelecer a configuração destes compostos através da ligação de hidrogênio existente entre hidrogênio do grupo NH e a carbonila vizinha ao grupo CF_3 , levando a uma estrutura cíclica estável de seis membros, com constante de acoplamento ($^3J_{\text{HH}}$) de 7 Hz entre os dois hidrogênios vinílicos (Esquema 13), o que levou concluir que os compostos apresentaram configuração *Z*, pois a configuração *E* possui uma constante de acoplamento de 12 Hz.

⁴⁶ Zhuo, J. –*C. Magn. Reson. Chem.* **1997**, 35, 21.

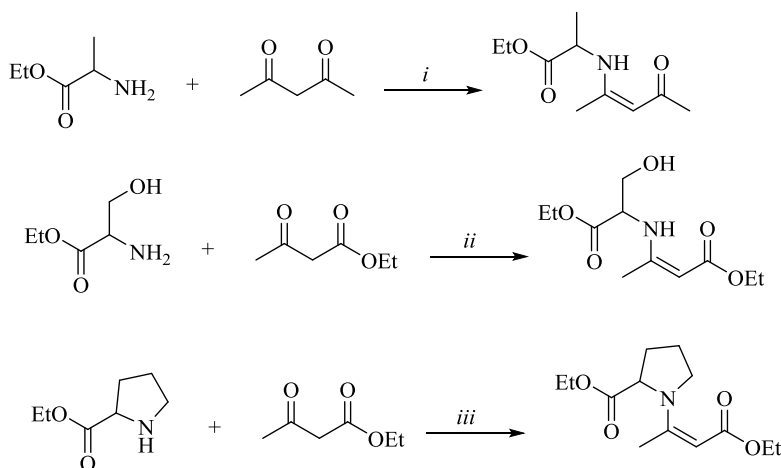
⁴⁷ Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Vdovenko, S. I.; Vagupolskii, Y. I.; Kukhour, V. P. *Zh. Neorg. Khim.* **1990**, 26,1877. (Versão em inglês, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1991**.)

Esquema 13.



Em 2006, Braibante e col.⁴⁸ realizaram a síntese de compostos enamino carbonílicos derivados de α -amino ésteres através da utilização de suporte sólido e radiação por micro-ondas. Como suporte sólido, foi utilizado Montmorilonita (K-10 ou KSF), na presença de trietilamina, conforme Esquema 14. Para os três casos, a melhor metodologia que levou a maiores rendimentos (67 – 93%) foi utilizando trietilamina em micro-ondas, mas entre as metodologias testadas e que envolvem apenas o uso de suporte sólido em micro-ondas seriam as metodologias mais adequadas, pois o produto pode ser mais facilmente purificado.

Esquema 14.

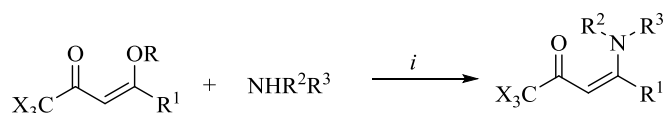


$i = \text{Et}_3\text{N}, \text{MO}, 3\text{ min}, 93\%; \text{MO/K-10}, 3\text{ min}, 57\%; \text{MO/KSF}, 3\text{ min}, 62\%$
 $ii = \text{Et}_3\text{N}, \text{MO}, 1\text{ min}, 84\%; \text{MO/K-10}, 2\text{ min}, 50\%; \text{MO/KSF}, 2\text{ min}, 45\%$
 $iii = \text{Et}_3\text{N}, \text{MO}, 3\text{ min}, 67\%; \text{MO/K-10}, 3\text{ min}, 62\%; \text{MO/KSF}, 3\text{ min}, 65\%$

⁴⁸ Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Morel, A. F.; Costa, C. C.; Lima, M. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 184.

Em continuidade aos inúmeros trabalhos existentes na literatura que envolve a síntese destes precursores, o NUQUIMHE vem aplicando diversas amins na síntese de enamionas trialometiladas. Martins e col. em 2007,⁴⁹ realizaram a síntese de enamionas tricloro e trifluormetil substituídas sem o uso de solvente e empregando uma série de amins substituídas (Esquema 15). Neste trabalho, os autores utilizaram uma série de 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas com amins primárias e secundárias, desenvolvendo uma série de vinte e seis 4-amino-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas obtidas à temperatura ambiente, sem a utilização de solvente em cinco minutos, levando a obtenção dos compostos com rendimentos de 73 – 99 %.

Esquema 15.



$i = 0-25\text{ }^{\circ}\text{C}, 5\text{ min}$

$X = \text{F}, \text{Cl}$

$R = \text{Me}, \text{Et}$

$R^1 = \text{H}, \text{Me}$

$R^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}$

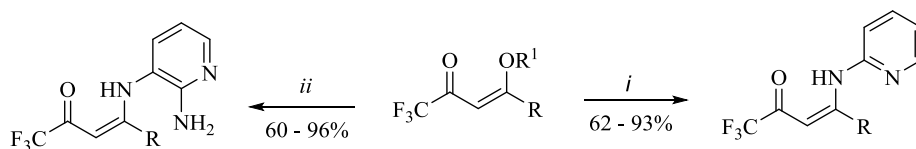
$R^3 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, \text{Bu}, \text{Bn}, \text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-}, \text{(CH}_2\text{)}_2\text{OH}$

Em 2008, Bonacorso e col.⁵⁰ realizaram a síntese de β -aminovinil trifluormetil cetonas utilizando 2-aminopiridina e diversas β -alcoxivinil trifluormetil cetonas, resultando na obtenção de sistemas *N*-[1-alquila(arila)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2-aminopiridina com rendimentos de 62 – 93% (Esquema 16). Neste mesmo trabalho, também foi utilizado como nucleófilo 2,3-diaminopiridina, resultando em sistemas *N*³-[1-alquila(arila)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2,3-diaminopiridina em rendimentos de 60 – 96 %. Estas duas séries de compostos foram sintetizadas com o objetivo de obter posteriormente novas naftiridinas trifluormetil substituídas.

⁴⁹ Martins, M. A. P.; Peres, R. L.; Fiss, G. F.; Dimer, F. A.; Mayer, R.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1486.

⁵⁰ Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Righi, F. J.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1679.

Esquema 16.



i = 2-NH₂C₅H₄N, CH₂Cl₂, t.a., 2 h

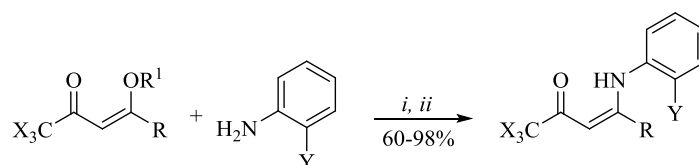
ii = 2,3-(NH₂)₂C₅H₃N, MeOH, 0 °C, 20 h

R = H, CH₃, C₆H₅, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-OMeC₆H₄

R¹ = CH₃, C₂H₅

Também em 2008, Bonacorso e col.⁵¹ realizaram a síntese de β-enamino cetonas através de reações entre vinil cetonas trifluormetil ou triclorometil substituídas e *o*-fenilenodiaminas e *o*-aminofenol utilizando duas metodologias diferentes para cada amina (Esquema 17), o que resultou nos compostos com rendimentos de 60 – 98%.

Esquema 17.



i = Etanol, 3h, 80 °C, Y = OH

ii = CH₂Cl₂, 2h, 25 °C, Y = NH₂

R = H, CH₂CH₃, CH₃, C₆H₅

R¹ = CH₃, CH₂CH₃

X = F, Cl

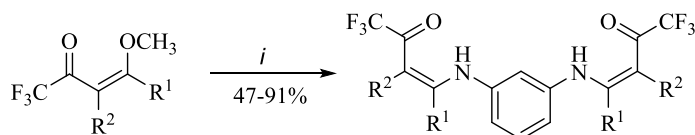
Y = NH₂, OH

Em 2011, uma série de compostos *bis*-enamino cetônicos foram sintetizados através do emprego de etanol como solvente e os precursores 2,6-fenilenodiamina e 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alcuen-2-onas. Com isso, foi possível obter os compostos de interesse com

⁵¹ Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 335.

rendimentos de 47 – 91 % (Esquema 18) onde posteriormente estes foram utilizados na síntese de fenantrolinas e quinolinas através do uso de ácido polifosfórico (PPA).⁷

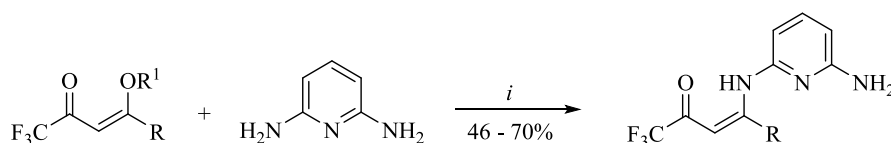
Esquema 18.



$i = 1,3\text{-fenilenodiamina, EtOH, refluxo, 2 h}$

Mais recentemente, Bonacorso e col.⁵² realizaram a síntese de β -aminovinil trifluormetil cetonas utilizando 4-alcóxi-4-alkuila(arila)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas e 2,6-diaminopiridina, onde foi possível obter os compostos com 46 – 70% de rendimento (Esquema 19). Através da adição lenta das 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas a 2,6-diaminopiridina sob banho de gelo, foi possível favorecer a formação da β -enamino cetona de interesse, formando também em menor quantidade bis enamino cetonas devido à existência de dois centros nucleofílicos no material de partida utilizado.

Esquema 19.



$i = \text{CH}_3\text{OH, } 0^\circ\text{C, } 2 \text{ h}$

$R = \text{H, CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$

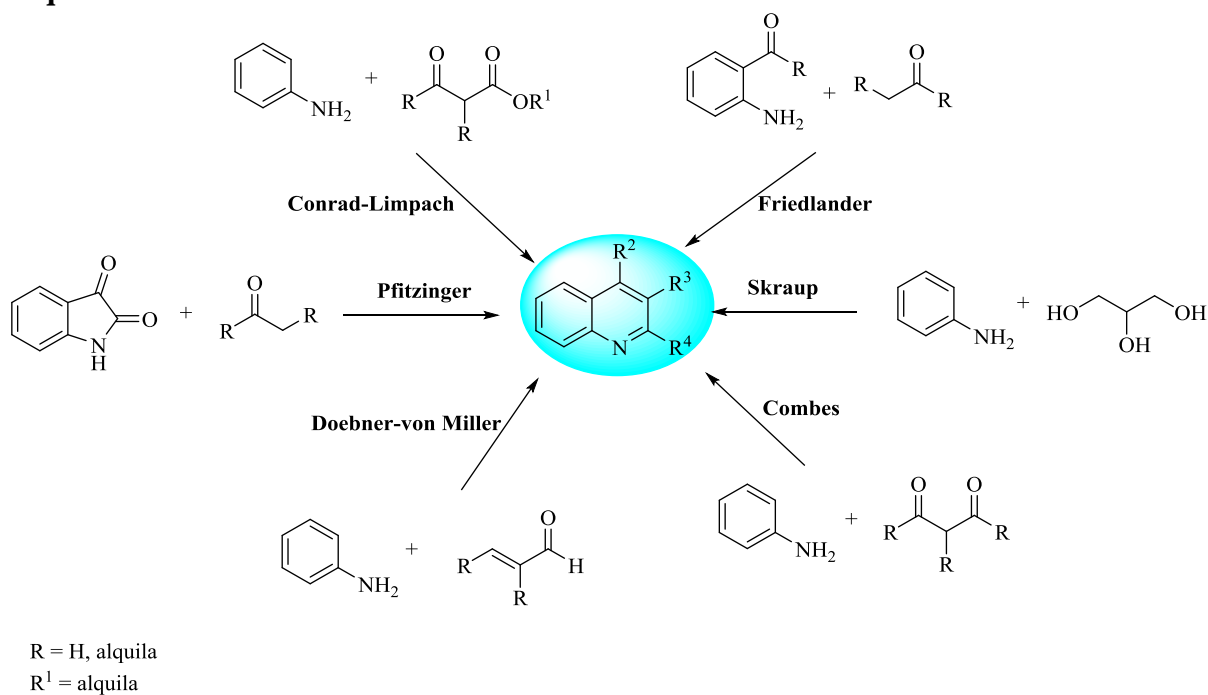
$R^1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

⁵² Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Krüger, N.; Navarini, J.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. J. *Heterocycl. Chem.* **2013**, 50, E193.

3.3 Síntese de Derivados Quinolínicos Trialometil Substituídos

Entre os compostos heterocíclicos aromáticos nitrogenados, encontram-se as quinolinas, que devido a sua variedade de aplicações tanto em química medicinal quanto em química orgânica sintética vem sendo cada vez mais explorada.^{53,54,55,56} Um número grande de processos de preparação destes compostos e seus derivados é conhecido desde o final de 1800, entre os processos sintéticos convencionais encontram-se as reações nomeadas como reação de Skraup, Doebner-von Miller, Friedlander, Pfitzinger, Conrad-Limpach, e Combes (Esquema 20).⁵⁷

Esquema 20.



⁵³ Yanai, H.; Mimura, H.; Kawada, K.; Taguchi, T. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2153.

⁵⁴ Sowunmi, A.; Falade, C. O.; Oduola, A. M. J.; Ogundahunsi, O. A. T.; Fehintola, F. A.; Gbotosho, G. O.; Larcier, P.; Salako, L. A. *T. Roy. Soc. Trop. Med. H.* **1998**, 92, 446.

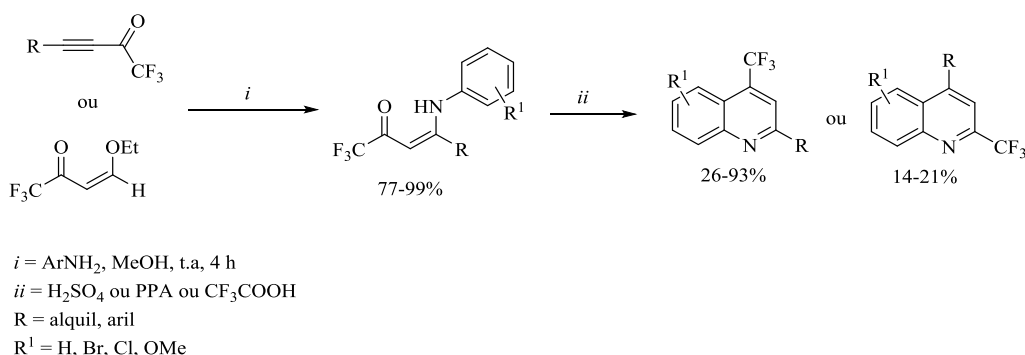
⁵⁵ Sall, C.; Yapi, A. -D.; Desbois, N.; Chevalley, S.; Chezal, J. -M; Tan, K.; Teulade, J. - C.; Valentin, A.; Blache, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4666.

⁵⁶ Carta, A.; Loriga, M.; Paglietti, G.; Ferrone, M.; Fermeiglia, M.; Pricl, S.; Sanna, T.; Ibba, C.; La Colla, P.; Loddo, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 1914.

⁵⁷ Kouznetsov, V. V.; Mendez, L. Y. V.; Gomez, C. M. M.; *Curr. Org. Chem.*, **2005**, 9, 141.

Um dos trabalhos que envolvem a síntese de quinolinas 2(4)-trifluorometil substituídas é o de Linderman e col.⁵⁸ em 1990, onde os autores relatam a síntese dos compostos via precursores enamino cetônicos obtidos através de acetilenos e anilinas substituídas. Através da utilização de diferentes catalisadores ácidos como ácido polifosfórico (PPA), ácido trifluoroacético e ácido sulfúrico, os autores obtiveram quinolinas substituídas nas posições 2 ou 4 do anel com o grupo trifluorometil, conforme Esquema 21.

Esquema 21.



Neste trabalho, foi possível verificar que anilinas *meta* substituídas levam a obtenção de quinolinas 4-CF₃ substituídas, enquanto que substituintes em *orto* e *para* podem levar a uma mistura de quinolinas 2-CF₃ e 4-CF₃ substituídas devido à presença de diferentes substituintes R na posição 4 dos compostos enamino cetônicos. Assim, os autores verificaram que as anilinas contendo o bromo em *orto*, favoreceram a formação de uma mistura das duas quinolinas, sendo que a quinolina 2-CF₃ substituída foi obtida com 14% de rendimento e a 4-CF₃ substituída com 26% de rendimento. Anilinas não substituídas também levaram a uma mistura dos dois produtos trifluorometil substituídos (21 – 55%), enquanto que as substituídas com cloro, metóxi e dimetóxi na posição *meta* levaram ao favorecimento de apenas quinolinas 4-CF₃ substituídas com rendimentos de 73%, 77% e 93% respectivamente. Também foi possível identificar a posição do grupo trifluorometil através de RMN ¹³C, onde quinolinas 4-CF₃ substituídas apresentaram o grupo CF₃ na região de 124,2 ppm com $J_{\text{CF}} = 275,9 \text{ Hz}$, e $^2J_{\text{CF}} = 31,7 \text{ Hz}$ na região de 134,8 ppm, enquanto que para a quinolina 2-CF₃ substituída foi

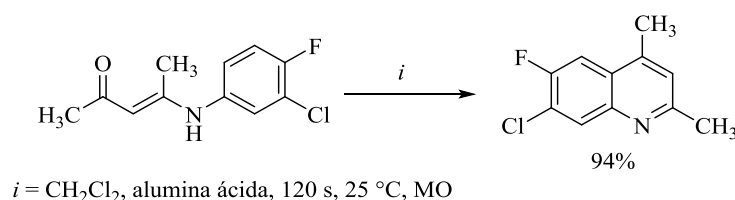
⁵⁸ Linderman, R. J.; Kirillos, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2689.

possível observar o grupo CF₃ em 122,3 ppm com $J_{CF} = 275,9$ Hz e $^2J_{CF} = 34,2$ Hz em 148,5 ppm.

Após o trabalho desenvolvido por Linderman e col.⁵⁸ em 1990, foi possível identificar a posição do grupo trifluormetil em quinolinas, e com isso, diversos trabalhos foram desenvolvidos não apenas contendo substituintes trialometilados, mas sim, utilizando uma grande variedade de precursores e procedimentos experimentais que variam desde a utilização de agentes secantes e micro-ondas para a obtenção destes sistemas.

Com isso, em 2000, Kidwai e col.⁵⁹ realizaram a síntese de quinolinas através da utilização de suporte sólido e micro-ondas. Os autores utilizaram como precursores iniciais enamino cetonas sintetizadas através da utilização de 3-cloro-4-flúor-anilina e 4-metoxipenten-2-ona. Após, submeteram a β-enamino cetona dimetil substituída à reação envolvendo alumina ácida e diclorometano em micro-ondas por 120 s a 25 °C, o que resultou no produto 7-cloro-6-flúor-2,4-dimetilquinolina com 94 % de rendimento (Esquema 22).

Esquema 22.

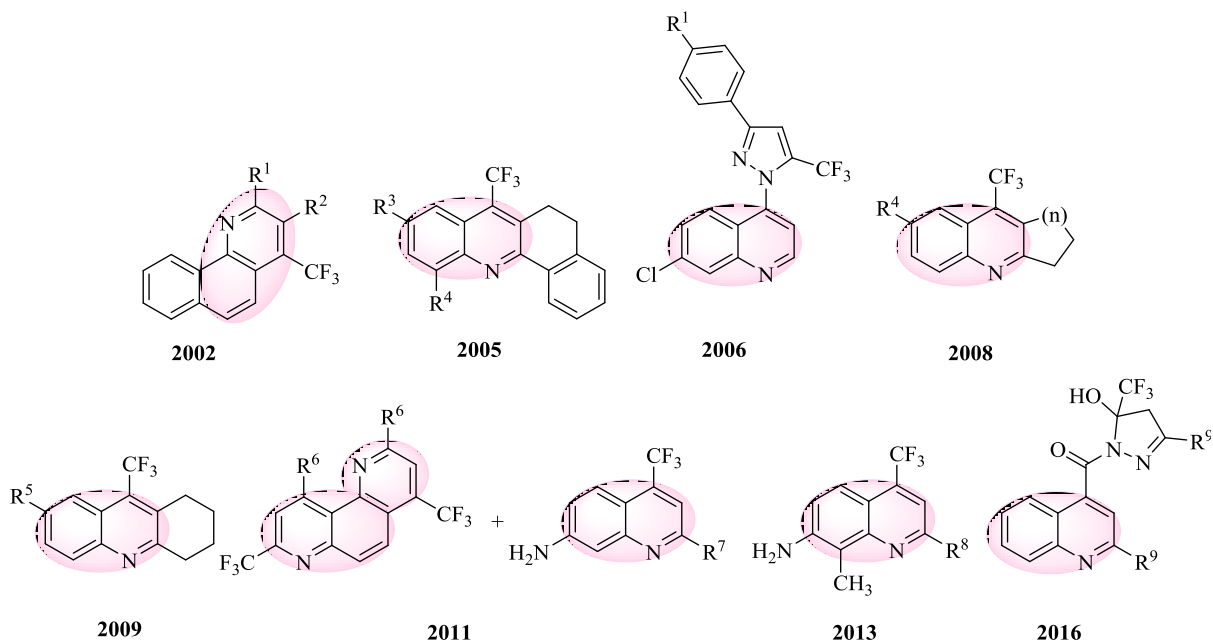


Os autores também realizaram substituições na posição 7 do anel quinolínico utilizando tiadiazóis e oxadiazóis em CH₂Cl₂ a 25 °C em micro-ondas por 120 – 180 s e posteriormente submeteram os compostos à análise biológica frente a bactérias do gênero *Bacillus licheniformis*, *Klebsiella aerogenens*, *Escherichia coli*, *Erwinia herbícola* e *Corynebacterium rubrum*, utilizando como padrão o fármaco Norfloxacino.

No NUQUIMHE, desde 2002 vêm sendo desenvolvidas metodologias para a obtenção de quinolinas com os mais variados substituintes. Na Figura 9 encontram-se as estruturas de

⁵⁹ Kidwai, M.; Bhushan, K. R.; Sapa, P.; Saxena, R. K.; Gupta, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 69.

quinolinas trifluormetil substituídas em ordem cronológica até o último trabalho desenvolvido em 2016.^{7,12b,32f,34g,52,60}



$n = 1, 3$

$R^1 = C_6H_5, 4-CH_3C_6H_4, 4-FC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-OCH_3C_6H_4, 4-NO_2C_6H_4$

$R^2 = H, CH_3$

$R^3 = H, CH_3, Br, Cl, F, OCH_3$

$R^4 = H, CH_3, Br, OH$

$R^5 = CH_3, OCH_3, NO_2, Cl, Br, I$

$R^6 = CH_3, C_6H_5, 4-FC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-CH_3C_6H_4, 4-OCH_3C_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-NO_2C_6H_4$

$R^7 = CH_3, C_6H_5, 4-FC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-CH_3C_6H_4, 4-OCH_3C_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-NO_2C_6H_4, 2-Furila$

$R^8 = H, CH_3, C_6H_5, 4-FC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-CH_3C_6H_4$

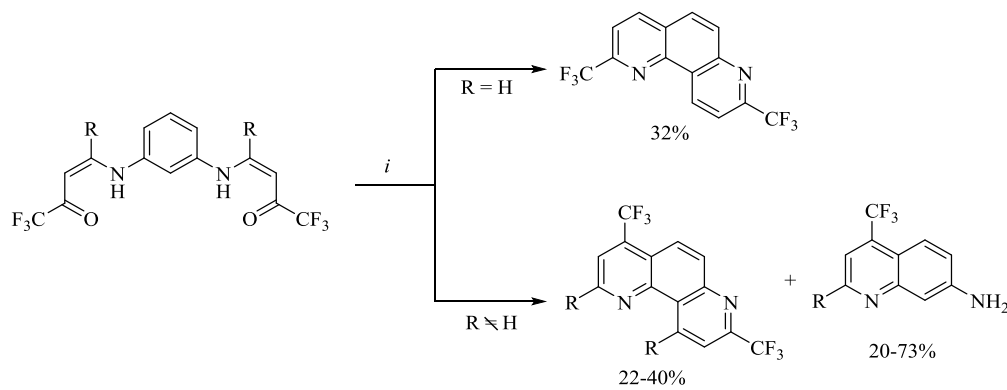
Figura 9. Quinolinas trifluormetil substituídas desenvolvidas pelo NUQUIMHE.

Dentre as metodologias descritas tem-se a desenvolvida em 2011,⁷ onde inicialmente foi realizada a síntese de *bis*-enaminonas trifluormetil substituídas e após a ciclização destas

⁶⁰(a) Bonacorso, H. G.; Moraes, T. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *ARKIVOC* **2008** (xvi) 75. (b) Bonacorso, H. G.; Moraes, T. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3677-3686. (c) Bonacorso, H. G.; Nogara, P. A.; Silva, F. D.A.; Rosa, W. C.; Wiethan, C. W.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Rocha, J. B. T. *J. Fluorine Chem.* **2016**, *190*, 31.

utilizando PPA, resultando em 2,8- ou 4,8-bis(trifluormetil)-1,7-fenantrolinas e 4-trifluormetil-7-aminoquinolinas (Esquema 23).

Esquema 23.



i = PPA, 165 °C, 36 h ou PPA, 90 °C, 36 h

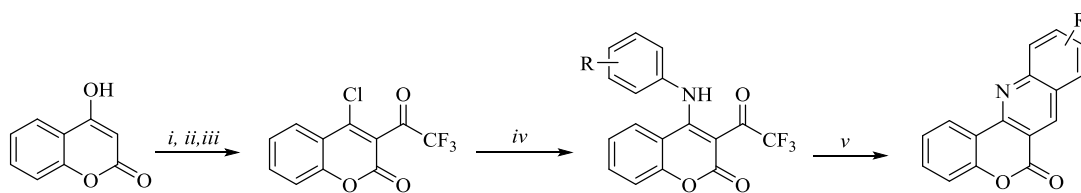
R = H, Me, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄; 2-Furila

A ciclização dos compostos foi realizada em diferentes concentrações de PPA, onde foi possível estabelecer a melhor condição reacional. Para a obtenção das fenantrolinas, foi necessário um meio ácido mais concentrado (2 mL de H₃PO₄ e 3g de P₂O₅) e para a obtenção de aminoquinolinas um meio ácido menos concentrado (0,8 mL de H₃PO₄ e 1,2 g de P₂O₅).

Em 2011, Iaroshenko e col.⁶¹ desenvolveram a síntese de quinolinas fundidas a cumarinas através da ciclização de enaminonas com a utilização de ácido sulfúrico concentrado. Inicialmente, os autores realizaram a síntese de 4-cloro-3-(trifluoracetil)cumarina através da cloração e trifluoracetilação da hidroxycumarina. Após, os autores obtiveram as enaminocumarinas que foram submetidas à ciclização em ácido sulfúrico concentrado a 70°C por 2h (Esquema 24).

⁶¹Iaroshenko, V. O.; Ali, S.; Babar, T. M.; Dudkin, S.; Mkrtychyan, S.; Rama, N. H.; Villinger, A.; Langer, P., *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 373.

Esquema 24.



i = 1,4-dioxano, piridina, 30 min, TMSCl, 60 min, t.a.

ii = Ácido trifluoroacético, 2h, 80-90 °C.

iii = POCl₃, 60°C, 2h.

iv = DMF/TMSCl, 120 °C, 12-24h.

v = H₂SO₄, 70 °C, 2h.

3.4 Derivatização de Quinolinas Através da Reação de Acoplamento Cruzado de Sonogashira

O acoplamento de haletos de vinila ou arila com acetilenos terminais catalisados por paládio e outros metais de transição, é denominada de reação de acoplamento cruzado de Sonogashira. É uma das reações de formação de ligações de C-C sp²-sp mais amplamente utilizadas na síntese orgânica devido a grande variedade de precursores que podem ser utilizados.

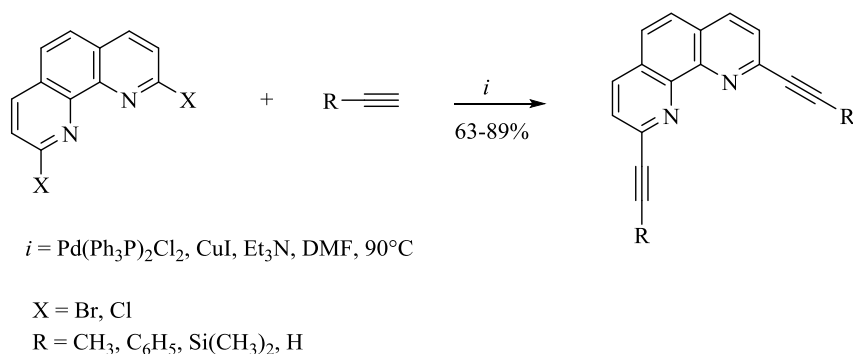
A reação de acoplamento cruzado de Sonogashira foi relatada por Kenkichi Sonogashira, Yasuo Tohda e Nobue Hagihara em sua publicação em 1975.²⁴ É uma extensão das reações Cassar, Dieck e Heck, que oferecem os mesmos produtos de reação, mas usam condições de reação severas, como altas temperaturas. Ambas as reações fazem uso de um catalisador de paládio para realizar o acoplamento, enquanto a Sonogashira usa simultaneamente catalisadores de paládio e cobre, resultando em uma maior reatividade e a capacidade de a reação ser realizada a temperatura ambiente.

Dentre as metodologias utilizadas neste trabalho encontram-se a desenvolvida por Sjögren e col. em 1992⁶² (Esquema 25) onde os autores utilizaram 1,10-fenantrolinas substituídas nas posições 2 e 9 com diversos substituintes, incluindo halogênios Cl e Br, em reação de Sonogashira, utilizando diferentes acetilenos substituídos. Os compostos

⁶²Sjögren, M.;Hansson, S.;Norrby, P. O.; Akermark, B.; Cucciolito, M. E.; Vitagliano, A., *Organometallics* **1992**, *11*, 3954.

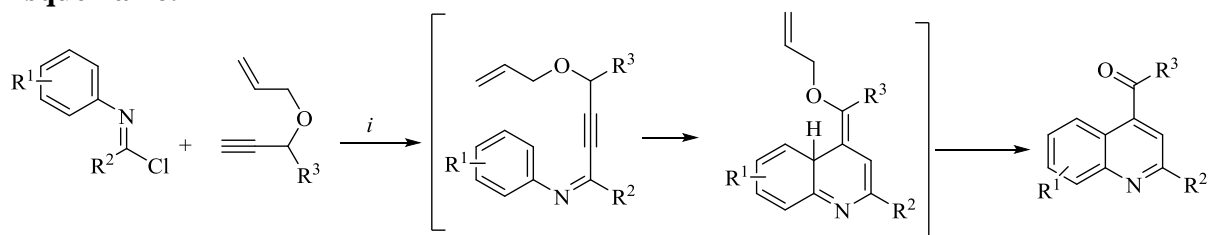
posteriormente foram utilizados como ligantes na formação de complexos com platina e paládio.

Esquema 25.



Em 2009, Gao e col.⁶³ realizaram a síntese de quinolinas através da reação de Sonogashira envolvendo cloretos de benzimidóila e 1,6-eninos. Os autores utilizaram PdCl₂, PPh₃ e Et₃N, onde realizaram testes com diferentes solventes, o que resultou em uma série de quinolinas utilizando trietilamina como base e solvente reacional com bons rendimentos (62 – 90%). Nesta reação, um intermediário proveniente do acoplamento da tripla ligação com o carbono ligado ao átomo de cloro é formado e após, um segundo acoplamento ocorre, onde um ataque do carbono da fenila na tripla ligação acontece, gerando o anel quinolínico, conforme Esquema 26.

Esquema 26.



$i = \text{Pd}(\text{PPh}_3)_2, \text{CuI}, \text{Et}_3\text{N}, 80^\circ\text{C}, 7\text{h}$

$\text{R}^1 = \text{H}, 4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

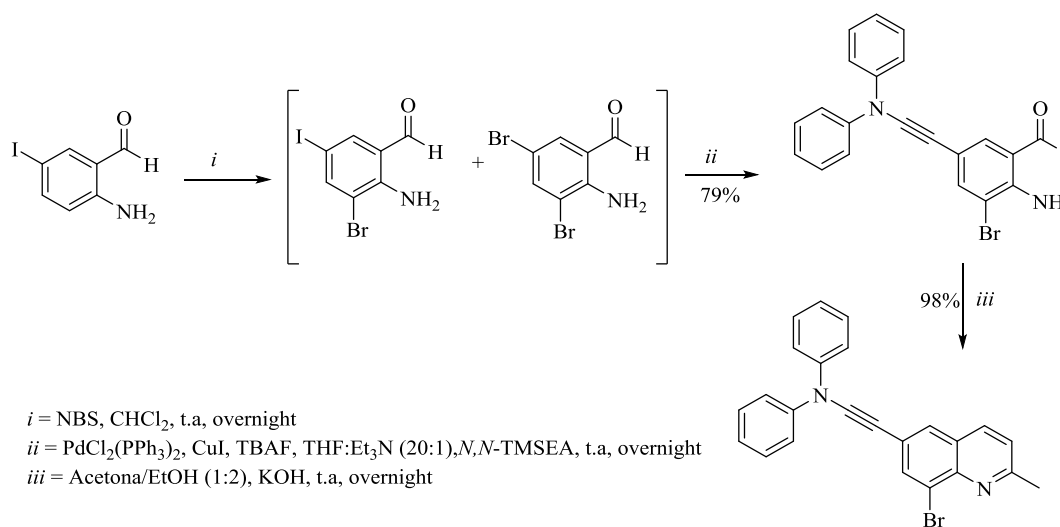
$\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

$\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 5\text{-benzo}[d][1,3]\text{dioxol}$

⁶³ Gao, G. -L.; Niu, Y. -N.; Yan, Z. -Y.; Wang, H. -L.; Wang, G. -W.; Shaukat, A.; Liang, Y. -M., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 1305.

Em 2015, foram sintetizadas uma série de 8-bromo-quinolinas substituídas com acetilenos na posição 6 do anel, através de reações de Friedlander e Sonogashira.⁶⁴ Inicialmente, os autores utilizaram 2-amino-5-iodobenzaldeído e realizaram a bromação deste nas posições 3 e 5, sendo que após a mistura destes foi submetida à reação de Sonogashira envolvendo *N*-fenil-*N*-((trimetilsilil)etiniz)anilina (*N,N*-TMSEA), o que resultou na substituição da posição 5. Após, em uma mistura de acetona e etanol em KOH, foi promovida a ciclização da quinolina. Após, os autores realizaram derivatizações no anel quinolínico e promoveram um estudo de fluorescência e oxigênio singlete dos compostos (Esquema 27).

Esquema 27.



3.5 Reações de Aminoação de Buchwald-Hartwig Utilizando Haletos de Arila Funcionalizados

Quinolinas substituídas com grupos halogenados são precursores importantes devido a suas inúmeras aplicações biológicas e sintéticas. Dentre as aplicações sintéticas, podem ser utilizados procedimentos que envolvem mecanismos de substituição nucleofílica aromática e reações de aminoação de Buchwald-Hartwig para a formação de novas ligações C-N.

As reações de aminoação de Buchwald-Hartwig são utilizadas como uma alternativa sintética na inserção de aminas primárias ou secundárias em haletos de arila. Por volta de

⁶⁴ Picard, S.; Clermont, G.; Genin, E.; Blanchard-Desce, M. B., *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 1094.
 Melissa Budke Rodrigues – TESE DE DOUTORADO – UFSM 2018

1990, Buchwald e Hartwig estabeleceram uma nova reação catalisada por paládio com aminas utilizadas diretamente como nucleófilos na presença de base, com o objetivo de obter novas aminas funcionalizadas. No trabalho inicial Buchwald e Hartwig realizaram a aminação direta de brometos de arila utilizando aminas secundárias, sendo que para aminas primárias não foi possível aplicar esta reação devido a reações secundárias envolvendo a etapa de β -eliminação de hidreto e também a bis-arilação.⁶⁵

Após seu desenvolvimento inicial, as reações de Buchwald-Hartwig começaram a ser aplicadas na síntese de diferentes aril aminas utilizando quatro variáveis, que envolveram o uso de catalisadores de paládio, ligantes, bases e diferentes solventes. Outros fatores como temperatura, ordem de adição, quantidade do ligante em relação ao precursor e grau de agitação também afetam a reação.⁶⁵

A natureza do haleto de arila utilizado influencia nestas reações devido à ligação carbono-halogênio ser quebrada durante a etapa de adição oxidativa. Um fator bastante importante nestas reações que também pode ser considerado é a natureza do ligante utilizado, pois estes devem favorecer a eliminação redutiva. Na Figura 10 encontram-se algumas das fosfinas utilizadas como ligantes.

⁶⁵ Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 27.

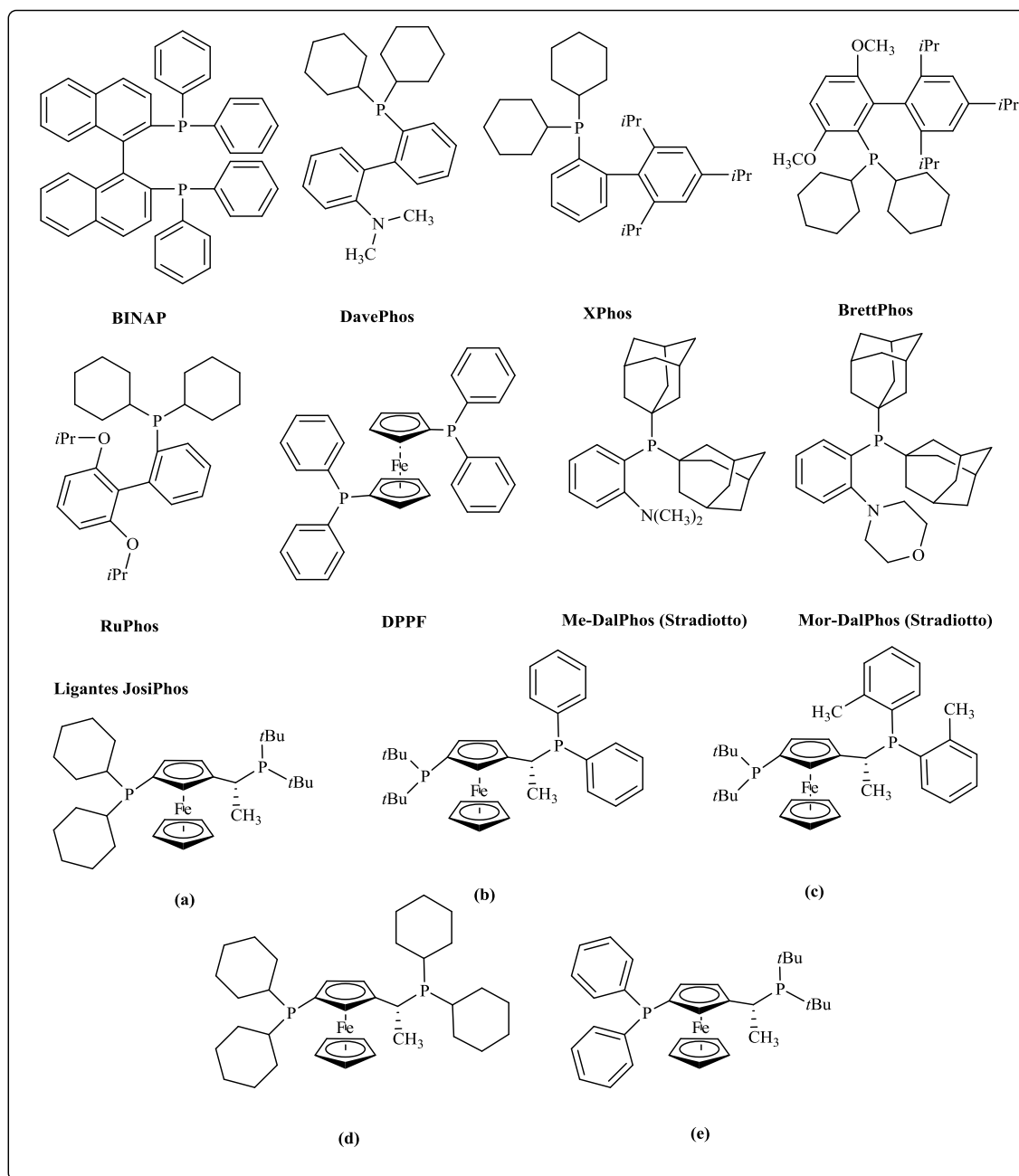


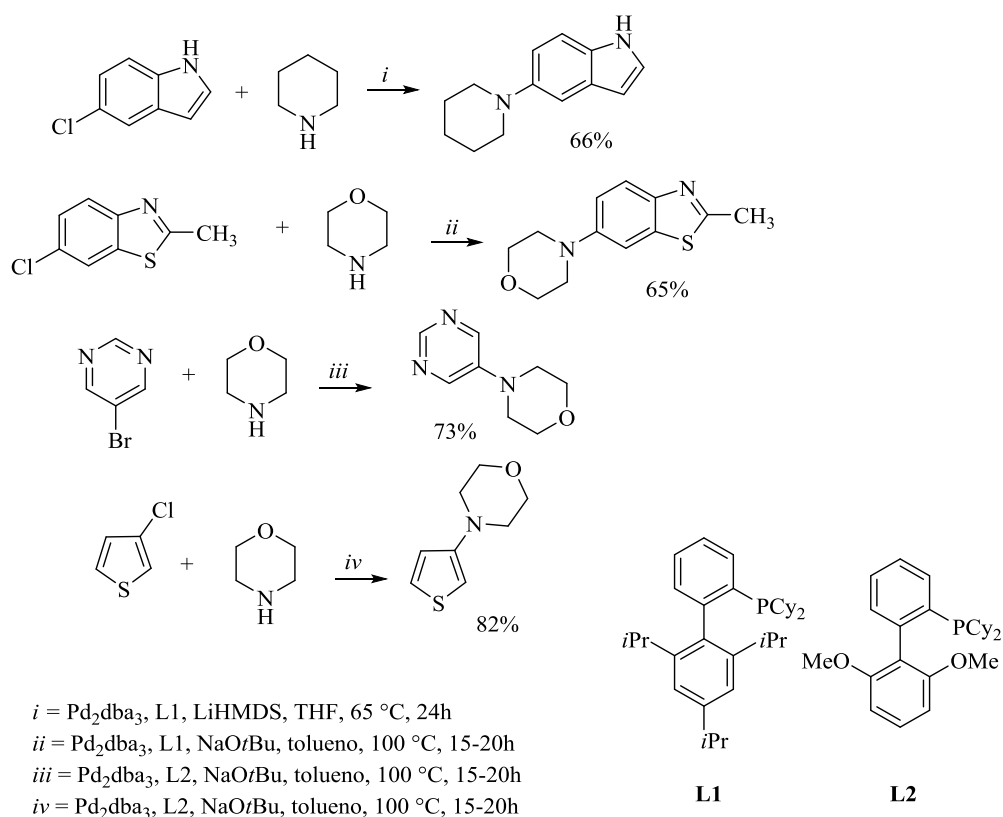
Figura 10. Fosfinas utilizadas como ligantes em reações de aminação de Buchwald-Hartwig.

Estas reações são bastante eficientes e podem ser aplicadas na funcionalização de heterociclos nitrogenados,⁶⁶ mas ainda encontram-se limitadas devido ao alto custo dos catalisadores. Devido a isso, é de extrema importância o desenvolvimento de novos catalisadores metálicos e metodologias que viabilizem a obtenção destes sistemas de forma mais barata.

⁶⁶ Charles, M. D.; Schultz, P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3965.

Na literatura podemos encontrar muitas reações envolvendo estas reações de aminação, como por exemplo, o trabalho desenvolvido por Charles e col.⁶⁶ em 2005, onde os autores relatam a aminação de haletos heteroaril substituídos utilizando catalisadores de paládio (Esquema 28). Foram utilizados diferentes ligantes e Pd₂(dba)₃ utilizando pirimidinas, indóis, benzo-oxazóis, benzo-tiazóis, e tiofenos substituídos como precursores halogenados, o que resultou em diversos compostos amino substituídos com bons rendimentos (51 – 98%).

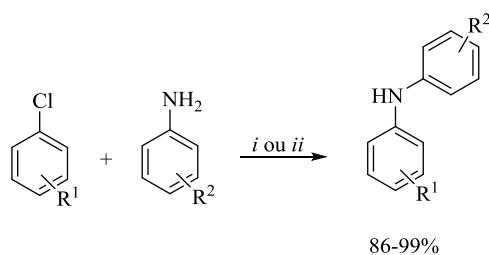
Esquema 28.



Fors e col.⁶⁷ em 2008 sintetizaram uma série de arilaminas utilizando anilinas e cloretos de arila substituídos. Inicialmente, foi realizada a ativação do catalisador de paládio através da utilização de água, o que proporcionou a obtenção de Pd(0) através de Pd(OAc)₂ e biarildialquilfosfinas. Assim, através deste procedimento, foi possível obter novos sistemas funcionalizados com bons rendimentos (86 – 99 %), conforme Esquema 29.

⁶⁷ Fors, B. P.; Krattiger, P.; Strieter, E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3505.
 Melissa Budke Rodrigues – TESE DE DOUTORADO – UFSM 2018

Esquema 29.



i = Pd(OAc)₂, X-Phos, K₂CO₃, *t*-BuOH, H₂O, 110 °C, 1h
ii = Pd(OAc)₂, X-Phos, NaOt-Bu, 1,4-dioxano, H₂O, 110 °C, 20 min

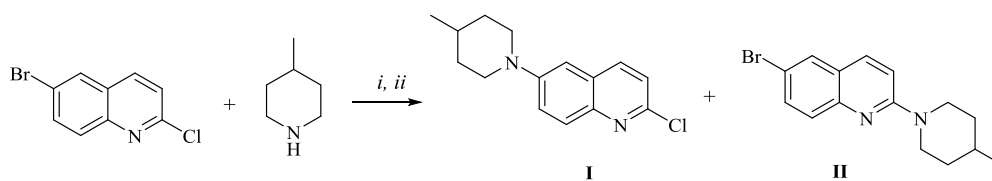
R¹ = *n*-Bu, OMe, Me

R² = NO₂, CO₂Et, CN, COCH₃, F, CF₃

Também em 2008, Smith e col.⁶⁸ realizaram a reação de Buchwald-Hartwig em quinolinas halogenadas nas posições 2 e 6, conforme Esquema 30. Utilizando 4-metil-piperidina, foi possível avaliar a seletividade entre os halogênios presentes na quinolina, bem como qual dos anéis a aminação é preferencial, dependendo das metodologias utilizadas. Utilizando Pd(OAc)₂ e uma variedade de ligantes, utilizando como base KO^tBu em tolueno a 100°C, foi possível obter diferentes resultados conforme a variação de fosfinas. O melhor ligante foi o que apresentou os compostos na proporção 57:14.

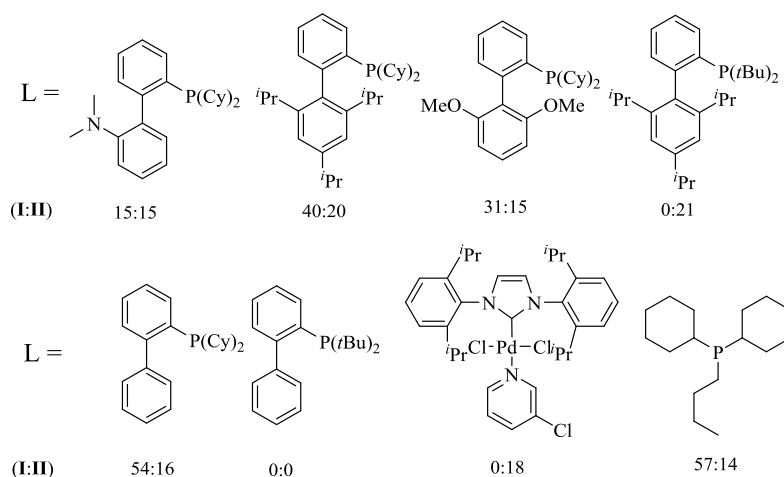
⁶⁸ Smith, J. A.; Jones, R. K.; Booker, G. W.; Pyke, S. M., *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8880.

Esquema 30.



i = Pd(OAc)₂, L, KO^tBu, tolueno, 110 °C

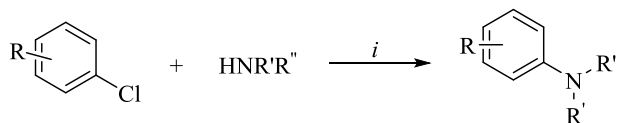
ii = Pré-catalisador de paládio, KO^tBu, tolueno, 110 °C



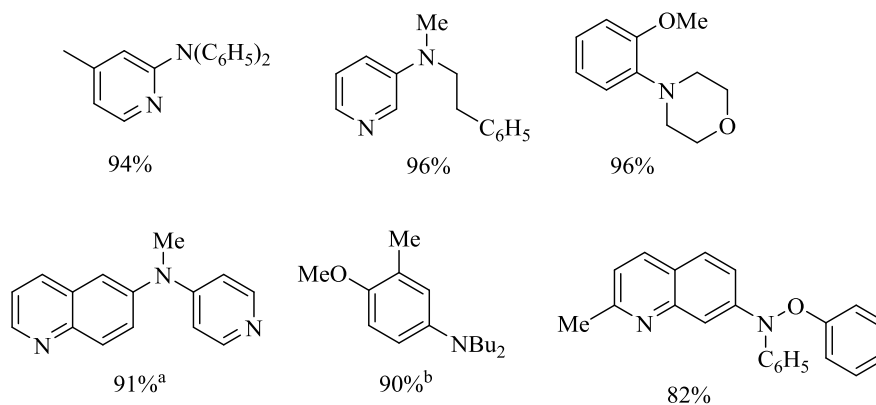
No trabalho desenvolvido por Melvin e col. em 2015,⁶⁹ os autores sintetizaram uma série de aril aminas contendo heterociclos nitrogenados como quinolinas e piridinas, utilizando RuPhos como ligante e Pd₂Cl₂(*n*³-1-*t*Bu-indenil)₂ como pré-catalisador. Com isso, foi possível obter os compostos de interesse com bons rendimentos (82 – 96%) utilizando aminas secundárias como precursores (Esquema 31).

⁶⁹ Melvin, P. R.; Nova, A.; Balcells, D.; Dai, W.; Hazari, N.; Hruszkewycz, D. P.; Shah, H. P.; Tudge, M. T. *ACS Catal.* **2015**, 5, 3680.

Esquema 31.



$i = 0,5 \text{ mmol\% Pd}_2\text{Cl}_2(\text{t}^3\text{-1-}i\text{Bu-indenil})_2\text{-RuPhos}$, $0,5 \text{ mmol\% RuPhos}$, NaOtBu, THF, $85 \text{ }^\circ\text{C}$, 6 h



3.6 Reações de Acoplamento de Ullmann em Quinolinas

A reação de Ullmann ou o acoplamento de Ullmann é uma reação de acoplamento entre haletos de arila e cobre, recebendo este nome devido a Fritz Ullmann em 1901.⁷⁰ Esta tradicionalmente envolve metodologias mais drásticas em altas temperaturas, porém, nos últimos anos novas metodologias mais brandas estão sendo desenvolvidas. O mecanismo desta reação é até hoje amplamente estudado, devido a dúvidas existentes nos intermediários de cobre formados. Mecanismos envolvendo adição oxidativa/eliminação reductiva são propostos, mas, no entanto este leva a formação de cobre III raramente observado. Outros mecanismos foram propostos e vários pesquisadores seguem na tentativa de elucidar os intermediários formados nesta reação.

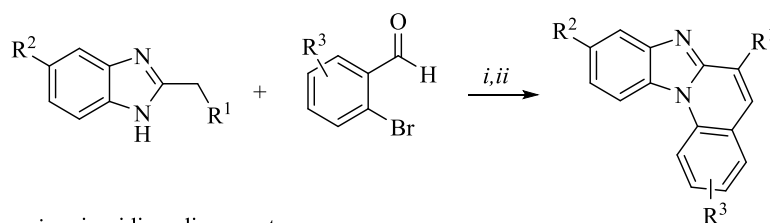
Dentre as metodologias utilizadas empregando a reação de Ullmann encontra-se a desenvolvida por Jin e col.⁷¹ em 2010, onde os autores realizaram a síntese one-pot de uma série de benzimidazo[1,2,*a*]quinolinas através da utilização de benzimidazóis e 2-

⁷⁰ Ullmann, F.; Bielecki, J.; *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1901**, 2174.

⁷¹ Zhou, B. -W.; Gao, J. -R.; Jiang, D.; Jia, J. -H.; Yang, Z. -P.; Jin, H. -W., *Synthesis*, **2010**, *16*, 2794.

bromobenzaldeídos através de uma etapa inicial envolvendo reação de Knoevenagel e após reação de acoplamento de Ullmann. Os autores realizaram a variação de solvente, onde foram utilizados tolueno, dioxano, acetonitrila, DMSO, DMF e THF, à temperatura de refluxo do solvente ou a 90 °C, onde resultados satisfatórios foram obtidos com a utilização de dioxano. Posteriormente, foram realizados testes para estabelecer o melhor ligante e a base, onde foram utilizados L-prolina, *N*-metilglicina, *N,N*-dimetilglicina e 1,10-fenantrolina e como base Cs₂CO₃, K₃PO₄, K₂CO₃ em tempos reacionais de 8 à 12h, onde o melhor resultado foi utilizando 1,10-fenantrolina e K₂CO₃, conforme Esquema 32. Os compostos foram obtidos com rendimentos de 20 – 88%.

Esquema 32.



i = piperidina, dioxano, t.a

ii = CuI, 1,10-fenantrolina, K₂CO₃, 90°C

R¹ = CN, CO₂Et

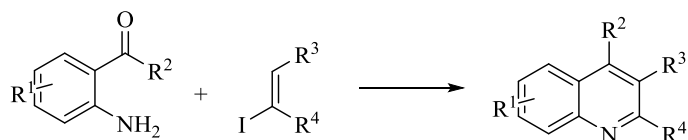
R² = H, Me, Cl

R³ = H, 5-OMe, 4-Me, 5-OH, 5-Cl, H, 4-Cl

Li e colaboradores⁷² em 2015 realizaram a síntese de quinolinas através da reação de acoplamento de Ullmann utilizando *o*-acilanilinas e iodetos de alquenila em iodeto de cobre como catalisador. Inicialmente foram realizadas variações nas aminas utilizadas como catalisadores, onde foram utilizadas TMEDA (*N,N,N',N'*- tetrametiletilenodiamina), DMEDA (*N,N'*- dimetiletilenodiamina) 1,10-fenantrolina, 2,2'-dipiridil, *DL*-prolina, DMCHDA (*N,N'*- dimetil-1,2-ciclohexanodiamina) e glicina, utilizando como base K₂CO₃, KO^tBu e Na₂CO₃. Através dos testes realizados variando as aminas do sistema catalítico, as bases e o tempo reacional, os autores estabeleceram a melhor metodologia que envolveu o uso de CuI e glicina, com K₂CO₃ em DMF a 130 °C por 10 – 25h, conforme Esquema 33. Os compostos quinolínicos foram obtidos com bons rendimentos (57 – 95%) onde foi possível realizar a variação dos substituintes da *o*-acilanilina e os iodetos de alquenila utilizados.

⁷² Kong, L.; Zhou, Y.; Huang, H.; Yang, Y.; Liu, Y.; Li, Y., *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1275.

Esquema 33.



$i = \text{CuI}$, glicina, K_2CO_3 , DMF, $130\text{ }^\circ\text{C}$, 10-25h

$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Br}, \text{OCH}_3$

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$

$\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{Bu}, \text{Pr}$

$\text{R}^4 = \text{H}, \text{Pr}$,

$\text{R}^3\text{-R}^4 = 2\text{-Tienila}$

3.7 Avaliação das Propriedades Fotofísicas de Quinolinas e Interação com DNA

Uma série de avanços na química, física e astronomia foi permitida a partir da separação da luz em espectros contínuos. Isso já havia sido feito por Isaac Newton entre 1665 e 1666, e após quase 200 anos, a ideia de decompor ainda mais os espectros para conhecer seus componentes contribuíram para diversos estudos.

A maioria das moléculas orgânicas e dos grupos funcionais não absorve na região do espectro eletromagnético que chamamos de ultravioleta (UV) e visível (vis) - isto é, as regiões em que os comprimentos de onda vão de 190 nm a 800 nm. Consequentemente, a espectroscopia de absorção pode levar a informações úteis que quando combinadas com detalhes fornecidos por espectros no infravermelho e de ressonância magnética nuclear (RMN).⁷³ A luz nas regiões do ultravioleta e visível pode ser caracterizada através de comprimentos de onda. O espectro eletromagnético (Figura 11) define cada região de acordo com valores de comprimento de onda.

⁷³ Pavia, D.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. *Introdução a espectroscopia*, tradução da 4^a edição norte-americana, Ed. Cengage Learning, Bellingham, Washington.

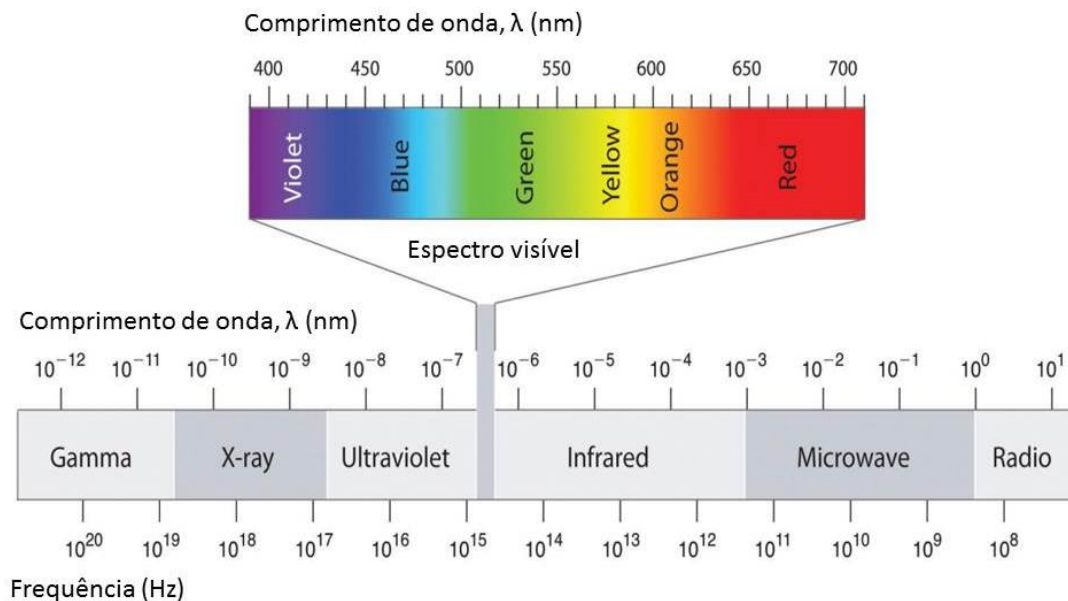


Figura 11. Espectro eletromagnético

Moléculas conjugadas são capazes de absorver radiação e perder energia de diversas formas. A fluorescência é um dos vários processos fotofísicos que ocorrem a partir da desativação de uma espécie eletronicamente excitada à espécie fundamental, quando esta é capaz de dissipar a energia absorvida.⁷⁴ No diagrama de Jablonski é possível verificar os caminhos fotofísicos, conforme Figura 12.

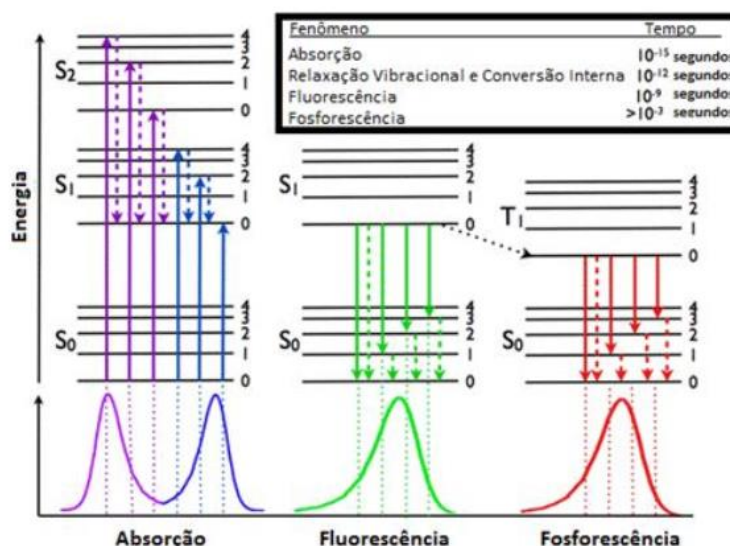


Figura 12. Diagrama de Jablonski

⁷⁴ Lakowicz, J. R.; *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. 3rd Ed, Springer Science+Business Media, LLC: Baltimore, 2006.

A fluorescência é um processo no qual um elétron é promovido do estado fundamental para o estado excitado e após atingir o estado singlete eletronicamente excitado (S_1) decai ao estado singlete fundamental (S_0). Já na fosforescência, o elétron promovido ao estado excitado passa por um estado intermediário chamado de estado triplete (T_1) e após retorna ao estado fundamental.⁷³

Para que uma molécula orgânica seja considerada fluorescente, esta deve cumprir com alguns requisitos eletrônicos e estruturais. A rigidez da estrutura, a conjugação dos elétrons π e a planaridade do sistema, bem como a presença de substituintes com propriedades eletrônicas diferentes são alguns requisitos.

A fluorescência pode ser estudada através de espectros eletrônicos de emissão obtidos através de dados fornecidos por espectrofotômetros e espectrofluorímetros, sendo esta uma propriedade muito importante devido a possibilitar a aplicação de moléculas nas áreas da tecnologia e saúde.⁷⁵

Uma aplicação muito importante de compostos fluorescentes é através da sua utilização em sondas ou marcadores para a observação de estruturas e mecanismos celulares, devido a estas moléculas se ligarem a sistemas biológicos e torna-los fluorescentes.⁷⁶ Para a utilização de moléculas em sondas, estas devem conter um grande deslocamento de Stokes, ou seja, uma grande distância (em nm) entre as bandas máxima de absorção e emissão, o que permite a obtenção de informações sobre o metabolismo celular.^{74,77}

Muitas quinolinas também têm sido utilizadas em estudos de interação com o DNA. O DNA é um bioreceptor para um grande número de pequenas moléculas, e continua a ser um importante alvo biológico para o design de agentes anticancerígenos. Geralmente, acredita-se que as moléculas se ligam ao DNA e obstruem indiretamente sua síntese, levando a uma

⁷⁵ Calvert, J. G; Pitts, J. N. Photochemistry, John Wiley & Sons, Inc. New York, 1966.

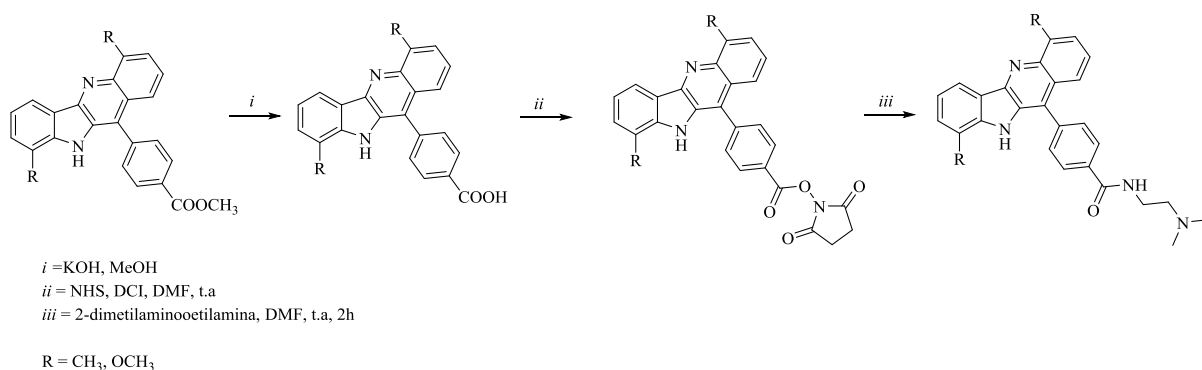
⁷⁶ Mason, W. T.; *Fluorescent and Luminescent Probes for Biological Activity. A Practical Guide to Technology for Quantitative Real-Time Analysis*, Second Edition, Academic Press, 1999.

⁷⁷ New, E. J.; Roche, C.; Madawala, R.; Zhang, J. Z.; Hambley, T. W.; *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 1120.

interrupção da regulação hormonal do crescimento celular.⁷⁸ Portanto, a investigação de pequenas moléculas em relação às propriedades de ligação ao DNA torna possível a identificação de novos agentes anticancerígenos.

Estudos relatados na literatura mostram que derivados quinolínicos possuem a capacidade de interagir com as bases nitrogenadas do DNA através de diferentes formas. Uma maneira de verificar estas interações é através de estudos de fotoluminescência através dos dados de emissão e absorção. Como exemplo destes estudos encontra-se o trabalho desenvolvido por Riechert-Krause e colaboradores,⁷⁹ onde os autores realizaram a síntese de indoloquinolinas substituídas e após realizaram estudos de atividade biológica em relação à atividade antiproliferativa em células cancerígena e a afinidade de ligação ao DNA avaliados através de técnicas espectroscópicas de absorção e emissão. No Esquema 34 encontram-se os compostos sintetizados.

Esquema 34.



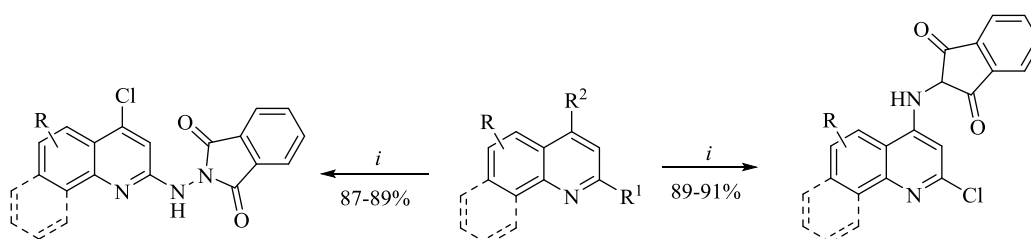
As indoloquinolinas apresentaram emissão na região de 500 nm e constante de ligação com o DNA de $3,8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$, o que sugere uma interação fraca com o DNA. Uma diminuição na fluorescência foi observada quando o brometo de etídio foi deslocado, devido à intercalação das indoloquinolinas com o DNA, o que confirma a possibilidade de uma interação fraca entre as indoloquinolinas e o DNA.

⁷⁸ Foye W. O. *Cancer Chemotherapeutic Agents*, Washington DC: American Chemical Society, 1995.

⁷⁹ Riechert-Krause, F.; Eick, A.; Grünert, R.; Bednarski, P. J.; Weisz, K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 2380.

Kumar e colaboradores⁸⁰ em 2016 desenvolveram a síntese de uma nova classe de aminoquinolinas isoindolin-1,3-dionas substituídas a partir de hidrazinil-quinolinas regioisoméricas com anidrido ftálico, na presença do reagente de Eaton (solução de 7,7% em peso de pentóxido de fosforo em ácido metanossulfônico). Após, estes realizaram estudos de ligação com DNA dos compostos isoméricos selecionados, onde estes mostraram interação com DNA via modo de intercalação com maior afinidade de ligação de quinolinas 4-substituídas em vez de 2-substituídas. Além disso, todos os compostos foram avaliados para a atividade citotóxica contra três linhas celulares de câncer humano, onde também foram obtidos bons resultados. No Esquema 35 encontra-se a rota sintética para a obtenção dos compostos.

Esquema 35.



i = anidrido ftálico, reagente de Eaton's, 90 °C, 3h.

R = CH₃, Cl

Os dados obtidos pelos autores de constante de ligação (K_b) utilizado para medir a força da interação dos compostos com o DNA, bem como os dados da contante de Stern-Volmer, utilizado para estimar a capacidade de deslocamento do brometo de etídio do DNA encontraram-se na faixa de $1,05 - 9,14 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1}$ e $3,18 - 7,50 \times 10^3 \text{ L mol}^{-1}$, respectivamente. Com isso, foi possível verificar que as aminoquinolinas mostraram-se sistemas capazes de interagir com o DNA.

⁸⁰ Kumar, G. S.; Ali, M. A.; Choon, T. S.; Prasad, K. J. R., *J. Chem. Sci.* **2015**, 128, 391.
 Melissa Budke Rodrigues – TESE DE DOUTORADO – UFSM 2018

4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo, tendo como base os objetivos propostos neste trabalho, serão apresentados resultados e discussões referentes aos métodos sintéticos empregados e também aos resultados obtidos a partir das análises fotofísicas e microbiológicas.

As reações de acetalização e acilação desenvolvidas para a síntese dos precursores 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas (**1a-j**) são extensivamente descritas na literatura por diversos grupos de pesquisa nacionais e internacionais, e por isso não serão citadas neste capítulo. A metodologia utilizada neste trabalho para a obtenção destes compostos é descrita por Effenberger,²⁹ Hojo,³⁰ Nenajdenko^{4e,31} e sistematizada pelo NUQUIMHE.^{32,33}

Os compostos obtidos foram identificados por técnicas de RMN unidimensional de ¹H, ¹³C, ¹⁹F e bidimensional de HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) e HMQC (*Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation*), Cromatografia Gasosa Acoplada ao Detector Seletivo de Massas (CG/EM), Massa de Alta Resolução e Análise Elementar (CHN). A caracterização estrutural via os métodos citados anteriormente para cada série será realizada a partir de um exemplo de cada série, comparando com dados de compostos semelhantes já existentes na literatura. Para os demais compostos sintetizados, estes dados serão apresentados nos anexos deste trabalho.

Nos ensaios fotofísicos, serão apresentados e discutidos os dados de emissão e absorção, rendimento quântico e deslocamento de Stokes dos compostos **8** e **9** e também os testes envolvendo interação com o DNA.

Por fim, serão apresentados os ensaios antimicrobianos realizados com seis tipos de fungos e quatro tipos de cepas bacterianas realizados para os compostos **4-10**.

Para melhor entendimento da parte relativa à apresentação e discussão dos resultados, esta foi dividida nos seguintes segmentos:

- i) Síntese dos compostos 1-(1-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-3,4-diidronaftalen-2-il)-2,2,2-trifluoretanona (**2a**), (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (**2b-g**) e 4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (**3b-j**) obtidos através da utilização dos precursores 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (**1a-j**) e os nucleófilos 3-cloro-4-flúor-anilina e 4-Melissa Budke Rodrigues – TESE DE DOUTORADO – UFSM 2018

bromo-anilina, onde serão discutidos a configuração dos compostos através de sua identificação por RMN e difração de Raios-X.

- ii) Utilização das enamionas (**2a-g** e **3b-j**) em reações de ciclocondensação intramolecular em meio ácido, para resultar em 10-cloro-9-flúor-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*c*]acridina (**4a**), 7-cloro-6-flúor-4(2)-(trifluormetil)quinolinas (**4b-g**) e 6-bromo-4(2)-(trifluormetil)-quinolinas (**5b-j**) onde será discutido a regioseletividade destas reações em relação à posição do grupo trifluormetila.
- iii) Após, serão apresentados resultados obtidos na síntese dos sistemas análogos a antibacterianos provenientes da reação de acoplamento de Sonogashira utilizando as quinolinas **4a-g** e **5b-f** e fenilacetileno, resultando em 9-flúor-10-(feniletinil)-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*c*]acridina (**6a**), 6-flúor-7-(feniletinil)-4(2)-(trifluormetil)quinolinas (**6b-g**) e 6-(feniletinil)-4(2)-(trifluormetil)quinolinas (**7b-f**).
- iv) Resultados obtidos na reação de acoplamento de Buchwald-Hartwig em 6-bromo-4(2)-(trifluormetil)quinolinas (**5d-h**) com as aminas morfolina, e pirrolidina.
- v) Reações de Ullmann promovidas em 6-bromo-4(2)-(trifluormetil)-quinolinas (**5d-h**) utilizando indol, para a obtenção de 6-(*1H*-indol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (**10d-h**).
- vi) Por fim, serão apresentados os resultados provenientes de ensaios biológicos e fotofísicos realizados com as séries de compostos **4-10**.

4.1 Numeração e Nomenclatura dos Compostos

Para alcançar os objetivos sintéticos deste trabalho, além de precursores obtidos através de reações de acilação de acetais desenvolvidas no laboratório, também foram utilizados alguns compostos obtidos comercialmente. Na Figura 13 encontram-se as estruturas dos precursores comerciais utilizados, bem como a sua nomenclatura.

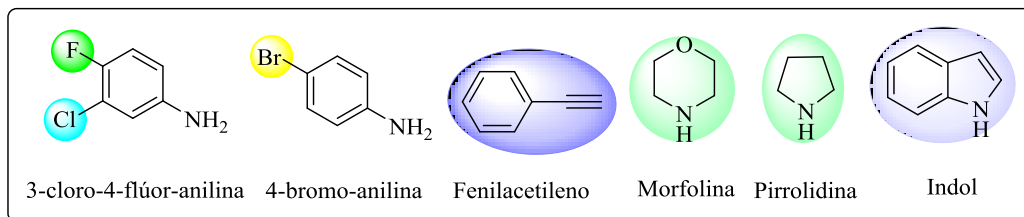


Figura 13. Compostos obtidos comercialmente.

Para a realização do primeiro objetivo deste trabalho, foram utilizados como precursores 2,2,2-trifluór-1-(1-metóxi-3,4-diidronaftalen-2-il)etan-1-ona (**1a**) e 4-alcóxi-4-alkuil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas (**1b-j**) sintetizadas através da trifluoracetilação de enol éteres e acetais, conforme metodologias descritas na literatura.^{4e,29-33} As estruturas destes compostos **1a-j** encontram-se na Figura 14.

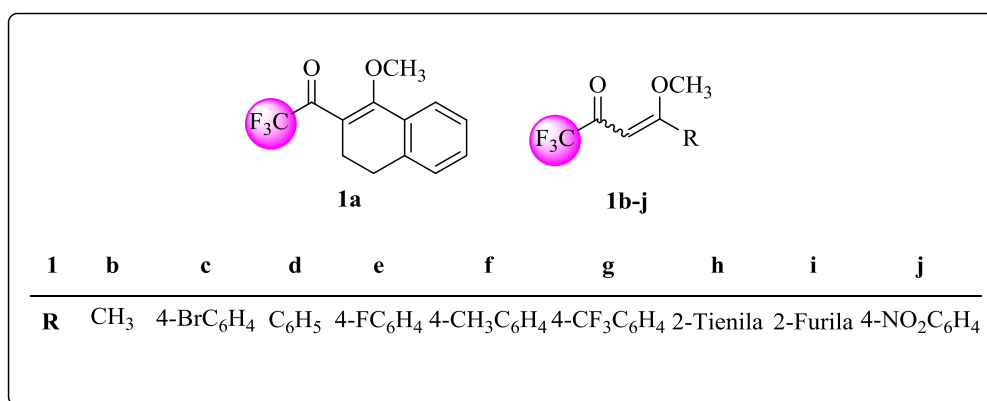


Figura 14. Estrutura dos precursores vinil cetônicos (**1a-j**).

Os compostos sintetizados na primeira etapa deste trabalho através da reação entre 3-cloro-4-flúor-anilina e 4-bromo-anilina e os compostos **1a-j** encontram-se na Figura 15, sendo exemplos de nomenclatura 1-(1-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-3,4-diidronaftalen-2-il)-2,2,2-trifluoretan-1-ona (**2a**), 4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas (**2b-g**) e 4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas (**3b-j**), substituídas na posição 4 com grupos alquila, arila e heteroarila.

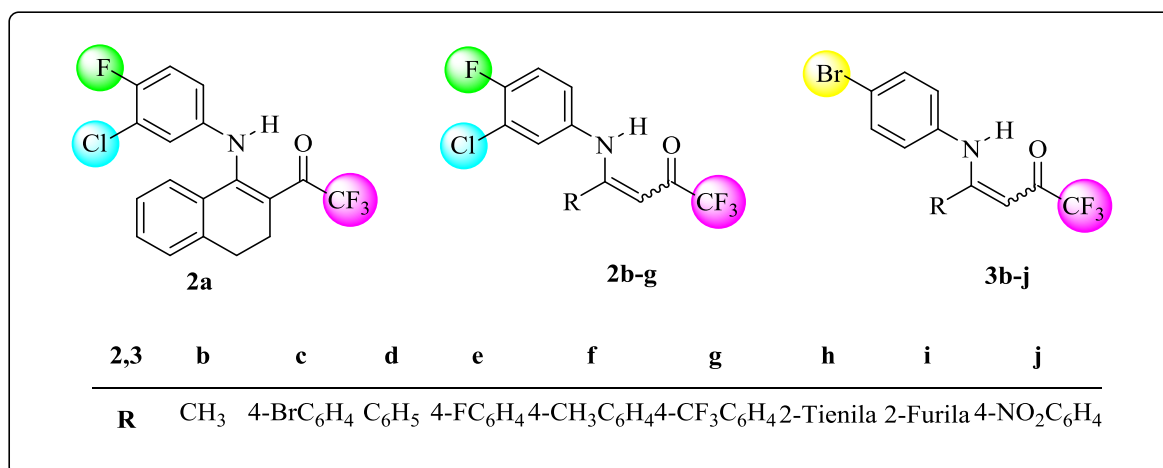


Figura 15. Estrutura dos compostos **2** e **3**.

Na etapa posterior deste trabalho envolvendo reações de termociclicação intramolecular dos compostos **2** e **3**, foram produzidos sistemas 10-cloro-9-flúor-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*c*]acridina (**4a**), 7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)quinolinas (**4b-g**) e 6-bromo-4-(trifluormetil)quinolinas (**5b-j**) substituídos na posição 2 com grupos alquila arila e heteroarila, apresentados na Figura 16.

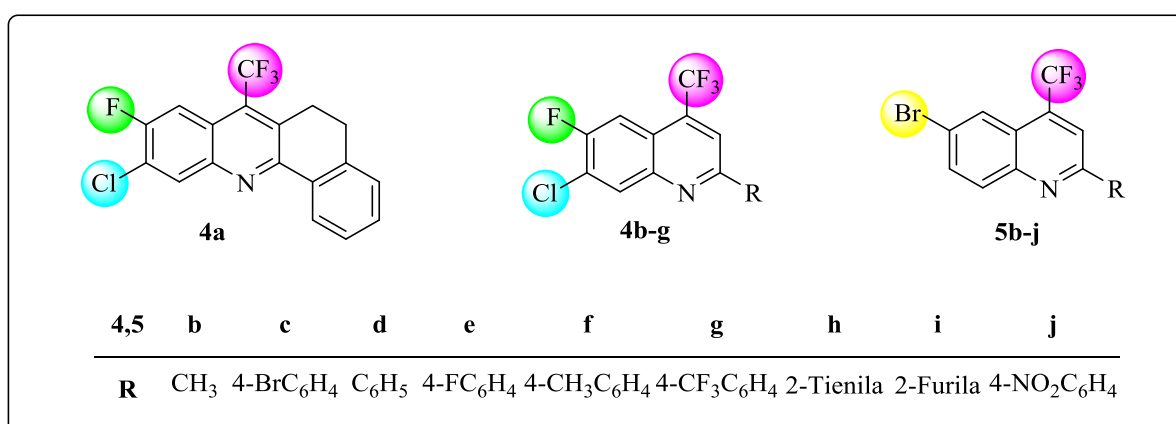


Figura 16. Estrutura de compostos quinolínicos **4** e **5**.

Em reações de acoplamento de Sonogashira, foi possível obter os compostos 9-flúor-10-(feniletinil)-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*c*]acridina (**6a**), 7-(feniletinil)-6-flúor-4-

(trifluormetil)quinolinas (**6b-g**) e 6-feniletinil-4-(trifluormetil)quinolinas (**7b-f**), conforme Figura 17.

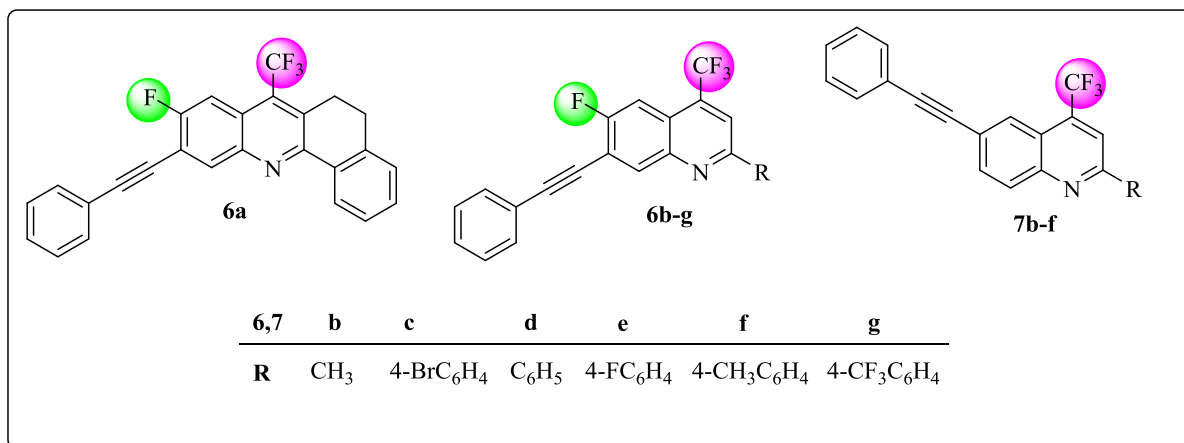


Figura 17. Quinolinas provenientes de reações de acoplamento de Sonogashira.

Por fim, na Figura 18 estão representadas as estruturas dos compostos 4-(4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolinas (**8d-h**) e 6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (**9d-h**) obtidos através de acoplamento de Buchwald-Hartwig envolvendo as aminas morfolina e pirrolidina e as quinolinas **5d-h**, bem como a estrutura de 6-(1*H*-indol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (**10d-h**) provenientes da reação de acoplamento de Ullmann com indol.

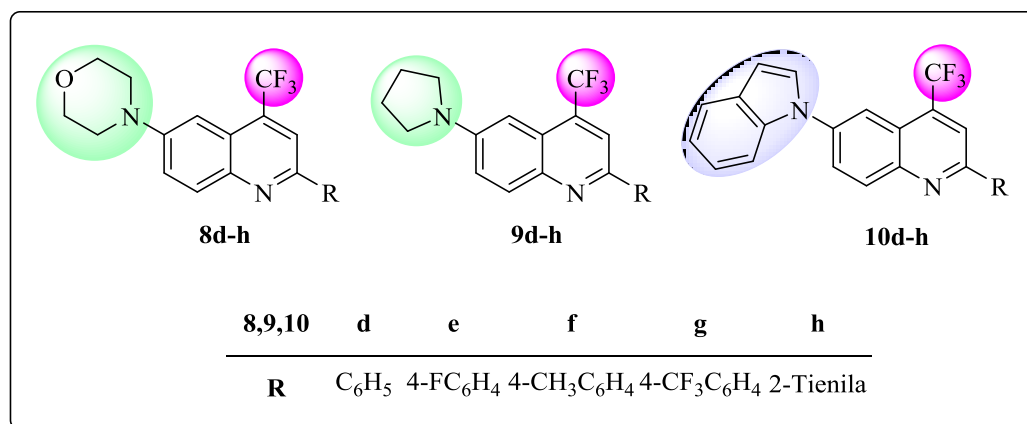


Figura 18. Quinolinas provenientes das reações de acoplamento de Buchwald-Hartwig e Ullmann.

4.2 Reações de 4-Alcóxi-4-alkuil[aril(heteroaril)]-1,1,1-triflúor-3-alkuen-2-onas (1a-j) com 3-Cloro-4-flúor-anilina e 4-Bromo-anilina

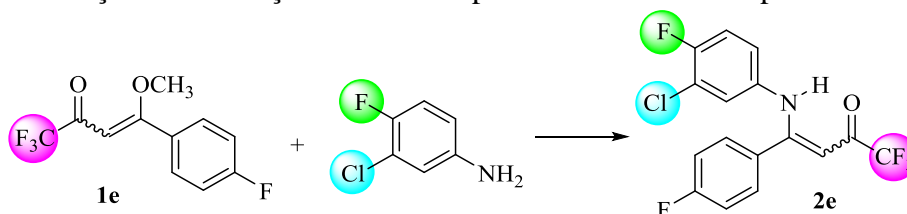
Conforme mencionado anteriormente, compostos β -aminovinil cetônicos podem ser obtidos por diversas metodologias, dependendo dos precursores utilizados. Neste trabalho, tem-se como estratégia sintética para a obtenção destes compostos, a utilização de um mecanismo de substituição do grupo alcóxi presente em 4-alcóxi-1,1,1-triflúor-3-alkuen-2-onas, precursores halogenados que contém dois centros eletrofílicos reativos de alta regioseletividade em reações com diferentes nucleófilos, podendo levar a obtenção de enamionas de interesse com duas configurações possíveis, *E* ou *Z*. Na literatura, encontram-se diversos métodos de obtenção destes compostos, utilizando suporte sólido, micro-ondas, e metodologias convencionais com ou sem o uso de solventes.^{7,47-52}

Com isso, devido à existência de diversos métodos de obtenção de enamionas na literatura, optou-se inicialmente verificar o comportamento químico dos precursores utilizados com as metodologias sintéticas descritas pelo NUQUIMHE.^{7,49-52,81} Inicialmente, com o objetivo de avaliar a influência do solvente, realizaram-se variações utilizando clorofórmio, etanol e acetonitrila. Para estabelecer a melhor condição reacional, inicialmente utilizou-se 3-cloro-4-flúor-anilina (1mmol, 0,145 g) e 1,1,1-triflúor-4-(4-fluorfenil)-4-metoxibut-3-en-2-ona (**1g**) (1 mmol, 0,248 g) como precursores em 4 mL de etanol sob refluxo do solvente (78 °C) (Entrada 1, Tabela 1), onde através de monitoramento da reação por CCD, foi possível verificar em 4 horas de reação a conversão dos materiais de partida. Após, o solvente reacional foi parcialmente removido e a solução resultante foi submetida à baixa temperatura (-7 °C) para promover a precipitação do produto. Assim, foi possível obter um sólido amarelo, que foi filtrado sob pressão atmosférica e lavado com etanol gelado. Após seco sob pressão reduzida, foi possível obter o produto (*Z*)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-triflúor-4-(4-fluorfenil)but-3-en-2-ona (**2e**) com 88 % de rendimento. Com o objetivo de melhorar o rendimento obtido para o composto **2e**, foram realizados testes envolvendo acetonitrila e clorofórmio, conforme metodologias já descritas na literatura^{11b,42} (Tabela 1, Entradas 2 e 3). Utilizando acetonitrila como solvente e as mesmas quantidades dos precursores em 4 mL do solvente sob temperatura de refluxo, foi possível obter o produto **2e**

⁸¹ Zanatta, N.; Squizani, A. M. C.; Fantinel, L.; Nachtigall, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 16, 2409.

com 22 % de rendimento após 4 horas de reação. Na utilização de clorofórmio também não foi possível melhorar o rendimento obtido, onde após 4 horas de reação foi possível obter o produto **2e** com 62 % de rendimento, levando a concluir que a melhor metodologia para a síntese dos compostos enamino cetônicos **2** é através da utilização de etanol sob refluxo por 4h.

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos **2**.

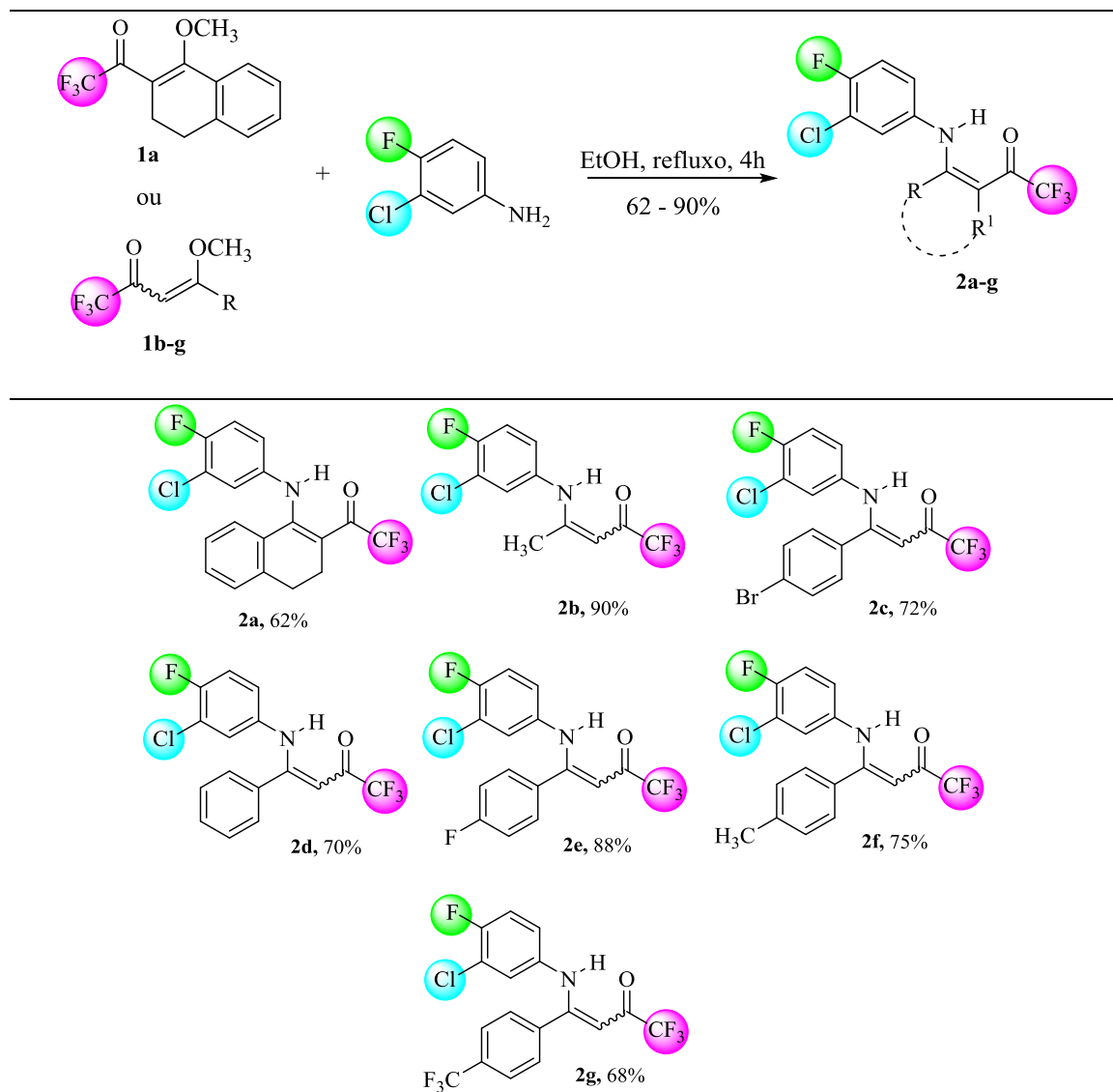


Entrada ^a	Solvente	Temperatura (°C)	Rendimento ^b (%)
1	EtOH	78	88
2	CH ₃ CN	82	22
3	CHCl ₃	60	38

^a reações realizadas em 4 mL do solvente, 1 mmol de **1e** e 3-cloro-4-flúor-anilina por 4h. ^b rendimento obtido após purificação do produto via precipitação à -7°C.

Após otimização das condições reacionais, foi possível ampliar a série de compostos variando as vinil cetonas **1**, o que possibilitou a obtenção do composto 1-(1-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-3,4-diidronaftalen-2-il)-2,2,2-trifluoretan-1-ona (**2a**) com 62% de rendimento e os compostos 4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**2b-g**) contendo substituintes alquila e arila na posição 4 com rendimentos de 70 – 90%. Para esta série de compostos, devido a baixa reatividade dos precursores **1h-j** contendo os grupos 2-Tienila, 2-Furila e 4-NO₂C₆H₄ na posição 4, estes não foram empregados na síntese dos compostos enamino cetônicos **2**. Na Tabela 2, encontram-se as estruturas dos compostos enamino cetônicos obtidos, bem como os rendimentos.

Tabela 2. Síntese de 1-(1-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-3,4-diidronaftalen-2-il)-2,2,2-trifluoretan-1-ona (**2a**) e 4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**2b-g**)^{a,b}



^acondição reacional: 3-cloro-4-fúor-anilina (1mmol), vinil cetona **1a-g** (1 mmol) EtOH, refluxo, 4h. ^bRendimento isolado.

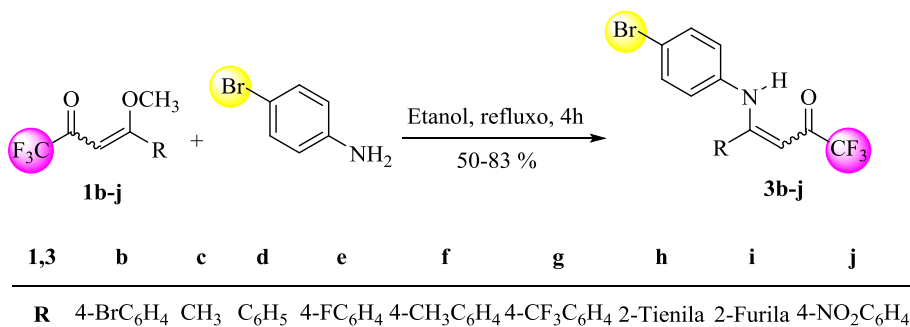
Através dos dados de rendimento obtidos para a série de compostos **2a-g** apresentados na Tabela 2, foi possível verificar que o composto substituído com metila na posição 4 (**2b**) apresentou maior rendimento (90%) em relação aos demais e o composto **2a** apresentou o menor rendimento (62%). Já os compostos substituídos com grupo arila doadores de elétrons (R = C₆H₅ e 4-CH₃C₆H₄) estes foram obtidos com rendimentos de 70 e 75% e com grupos arila contendo grupos doadores de elétrons (R = 4-FC₆H₄ e 4-BrC₆H₄) foram obtidos com

Melissa Budke Rodrigues – TESE DE DOUTORADO – UFSM 2018

rendimentos de 88 e 72%. Para grupos retiradores de elétrons ($R = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$) rendimentos menores foram obtidos (68%). Os substituintes da posição 4 não influenciaram nos rendimentos, pois esperava-se que grupos retiradores de elétrons levassem a melhores rendimentos por aumentar a deficiência eletrônica do carbono 4.

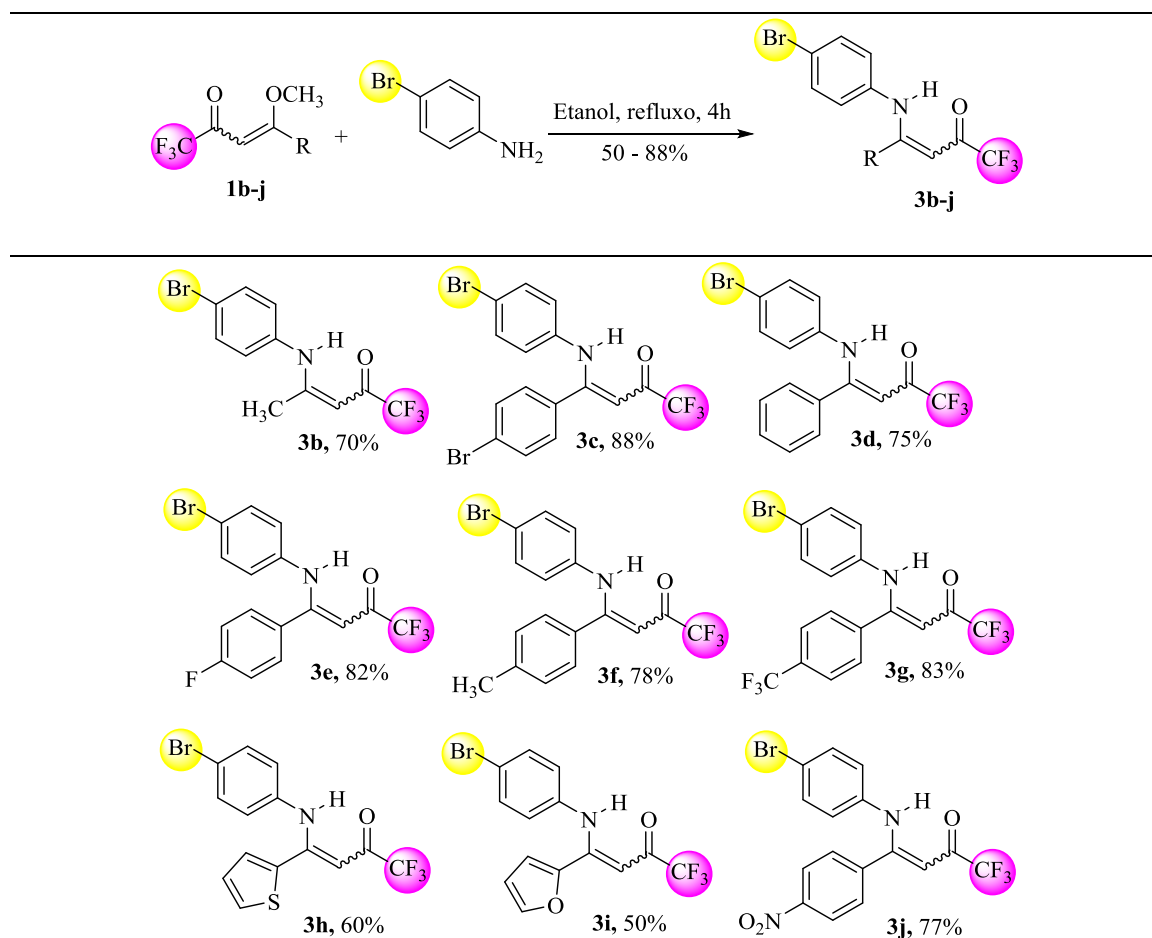
Subsequentemente, a mesma metodologia empregada para a síntese dos compostos **2a-g** foi empregada para a síntese dos compostos **3b-j**, onde foi possível obter uma série de nove compostos com rendimentos de 50 – 83%, utilizando 4-bromo-anilina como precursor, conforme Esquema 36. Nesta série de compostos, o precursor 2,2,2-trifluor-1-(1-metóxi-3,4-diidronaftalen-2-il)etan-1-ona (**1a**) não foi utilizado devido a baixa reatividade apresentada por este sistema.

Esquema 36.



Na Tabela 3 encontram-se as estruturas dos compostos 4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (**3b-j**), bem como suas numerações e rendimentos.

Tabela 3. Síntese de 4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**3b-j**).^{a,b}



^acondição reacional: 4-bromo-anilina (1mmol), vinil cetona **1b-j** (1 mmol) EtOH, refluxo, 4h. ^bRendimento isolado.

Para a série **3b-j**, o composto substituído com metila na posição 4 (**3b**) foi obtido com 70% de rendimento, enquanto que os compostos contendo grupos arila doadores de elétrons (R = C₆H₅ e 4-CH₃C₆H₄) os rendimentos foram de 75 e 78%, e para os compostos contendo grupos doadores de elétrons fracos (R = 4-BrC₆H₄ e 4-FC₆H₄) estes foram de 82 e 88%. Grupos retiradores (R = 4-CF₃C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄) levaram a rendimentos de 83% e 77% enquanto que substituintes heteroarila (**3h** e **3i**) levaram a rendimentos menores (60 e 50%). Pode-se verificar que grupos retiradores de elétrons levaram a obtenção de maiores rendimentos devido ao efeito mesomérico e indutivo retiradores de elétrons observados para estes substituintes que aumentam a eletrofilicidade do carbono 4, levando a uma maior reatividade frente à nucleófilos. Para os substituintes heteroarila, acredita-se que rendimentos

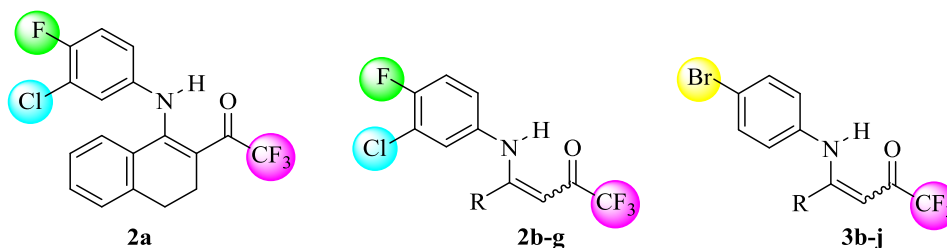
mais baixos foram obtidos devido a menor reatividade destes sistemas, pois dependendo das condições reacionais tem-se a abertura do anel e formação de subprodutos.

Através dos procedimentos experimentais realizados, foi possível obter a melhor condição reacional para a obtenção dos compostos **2a-g** e **3b-j** com bons rendimentos (50 – 90%) através de uma metodologia simples que resultou na obtenção de dezesseis novos compostos.

4.2.1 Purificação dos compostos **2a-g** e **3b-j**

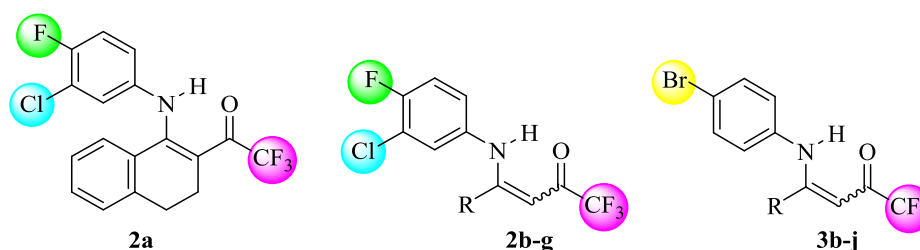
Para purificar os compostos β -aminovinil trifluormetil cetônicos **2a-g** e **3b-j**, inicialmente foi removido em rotaevaporador o solvente reacional, o que resultou na obtenção de um óleo amarelo. Após, foram realizadas tentativas de precipitação dos compostos sob baixa temperatura, onde o óleo obtido foi dissolvido em diferentes solventes como acetona, diclorometano, metanol, acetato de etila, clorofórmio, éter dietílico e etanol. Após, as soluções resultantes foram submetidas a $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$ e o comportamento destas foram observados após permanecer cerca de um dia a baixa temperatura. Com isso, foi observado que apenas com o uso de etanol foi possível obter os compostos **2a-g** e **3b-j** puros sob a forma de sólidos e com bons rendimentos (50 – 90 %), pois com os demais solventes devido à alta solubilidade dos compostos não foi possível promover a obtenção de rendimentos maiores. Após precipitação, os compostos foram filtrados sob pressão atmosférica, lavados com etanol gelado e secos a pressão reduzida, resultando em sólidos amarelos ou brancos, dependendo do substituinte presente na posição 4. Na Tabela 4, encontram-se os dados de ponto de fusão, rendimentos e análise elementar para os compostos **2** e **3**.

Tabela 4. Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos **2a-g** e **3b-j**.



Composto	R	Fórmula Molecular (g/mol)	Rend. (%)	P.F (°C)	An. Elementar		
					Cal./Exp.	C	H
2a	3,4-diidronaftaleno	C ₁₈ H ₁₂ ClF ₄ NO (369,05)	62	94 – 95	58,47 58,87	3,27 3,21	3,79 3,89
2b	CH ₃	C ₁₁ H ₈ ClF ₄ NO (281,02)	90	87 – 88	46,91 46,96	2,86 2,92	4,97 4,95
2c	4-BrC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₉ BrClF ₄ NO (420,95)	72	109 – 110	45,47 45,37	2,15 1,95	3,31 3,28
2d	C ₆ H ₅	C ₁₆ H ₁₀ ClF ₄ NO (343,04)	70	79 – 80	55,91 56,01	2,93 3,07	4,08 3,89
2e	4-FC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₉ ClF ₅ NO (361,03)	88	88 – 89	53,13 53,20	2,51 2,62	3,87 3,69
2f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₁₇ H ₁₂ ClF ₄ NO (357,05)	75	60 – 61	57,08 57,15	3,38 3,34	3,92 3,92
2g	4-CF ₃ C ₆ H ₄	C ₁₇ H ₉ ClF ₇ NO (411,03)	68	95 – 96	49,59 50,03	2,20 2,35	3,40 3,42
3b	CH ₃	C ₁₁ H ₉ BrF ₃ NO (306,98)	70	84 – 85	42,88 42,81	2,94 2,81	4,55 4,52
3c	4-BrC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₀ Br ₂ F ₃ NO (446,91)	88	172 – 173	42,79 43,04	2,24 2,09	3,12 3,16
3d	C ₆ H ₅	C ₁₆ H ₁₁ BrF ₃ NO (369,0)	75	109 – 110	51,92 51,94	3,00 3,04	3,78 3,78
3e	4-FC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₀ BrF ₄ NO (386,99)	82	125 – 126	49,51 49,61	2,60 2,69	3,61 3,57

Tabela 4. Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos **2a-g** e **3b-j** (continuação).



Composto	R	Fórmula Molecular (g/mol)	Rend. (%)	P.F (°C)	An. Elementar Cal./Exp.		
					C	H	N
3f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₁₇ H ₁₃ BrF ₃ NO (383,01)	78	106 – 107	53,15	3,41	3,65
					53,11	3,23	3,59
3g	4-CF ₃ C ₆ H ₄	C ₁₇ H ₁₀ BrF ₆ NO (436,99)	83	187 – 188	46,60	2,30	3,20
					46,53	2,18	3,22
3h	2-Tienila	C ₁₄ H ₉ BrF ₃ NOS (374,95)	60	118 – 119	44,70	2,41	3,72
3i	2-Furila	C ₁₄ H ₉ BrF ₃ NO ₂ (358,98)	50	135 – 137	46,69	2,52	3,89
					46,60	2,34	3,87
3j	4-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₀ BrF ₃ N ₂ O ₃ (413,98)	77	196 – 198	46,29	2,43	6,75
					46,03	2,26	6,71

4.2.2 Identificação dos compostos **2a-g** e **3b-j**

A identificação dos compostos **2a-g** e **3b-j** foi realizada através das técnicas de RMN ¹H, ¹³C {¹H}, Ressonância Magnética Nuclear em Duas Dimensões (HMBC e HMQC), espectrometria de massas e difração de Raios-X, utilizando como referência compostos semelhantes descritos na literatura.^{7,49-52} Nesta parte do trabalho, serão discutidos os dados obtidos para os compostos **2f** e **3d** (R = 4-CH₃C₆H₄ e C₆H₅), sendo que para as demais moléculas da série estas informações serão apresentadas na parte experimental e nos anexos deste trabalho.

4.2.2.1 RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, HMBC e HMQC

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ obtidos para a série de compostos **2** e **3** foram registrados em CDCl_3 utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As atribuições dos sinais foram baseadas em dados registrados na literatura para compostos semelhantes^{7,47-52} e também através de RMN bidimensional. Na Figura 19 encontra-se a numeração utilizada para identificar os núcleos de hidrogênio e carbono presentes nestes sistemas.

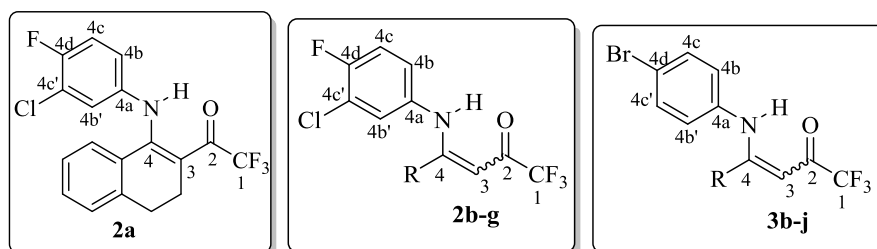


Figura 19. Numeração utilizada para os núcleos de hidrogênio e carbono dos compostos **2a-g** e **3b-j**.

O espectro de RMN ^1H do composto (*Z*)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluór-4-(*p*-tolil)but-3-en-2-ona (**2f**) (Figura 20) apresentou um simpleto referente ao grupo NH em 12,32 ppm; em 7,25 – 7,14 ppm um multipeto referente a quatro hidrogênios aromáticos; 6,94 – 6,91 ppm um multipeto referente a dois hidrogênios H-4c e H-4b', em 5,71 ppm um simpleto referente ao H-3 e em 2,36 ppm referente ao grupo metila. Através da expansão realizada, é possível observar em 6,68 ppm um dupeto de tripletos ($^3J = 9$ Hz e $^4J = 3$ Hz) referente à H-4b devido ao acoplamento em meta com o átomo de flúor da posição 4d.

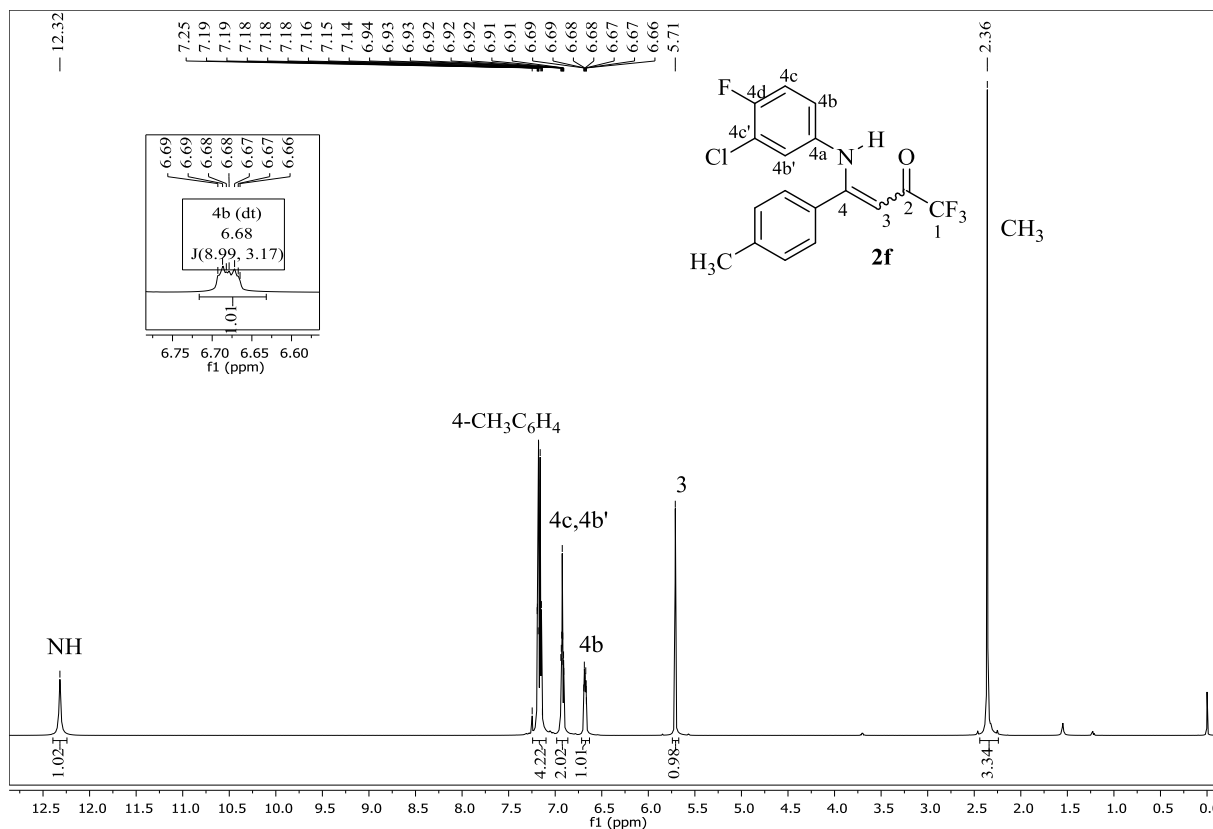


Figura 20. Espectro de RMN ^1H obtido para o composto (*Z*)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluór-4-(*p*-tolil)but-3-en-2-ona (**2f**) registrado a 600 MHz em CDCl_3 .

Através dos dados de RMN ^1H obtidos para o composto (*Z*)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluór-4-(*p*-tolil)but-3-en-2-ona (**2f**) é possível verificar que o deslocamento químico obtido para o grupo NH encontra-se na região de 12 ppm, o que segundo dados da literatura é atribuído à configuração *Z* devido a este se encontrar na faixa de 9 a 13 ppm, enquanto que para a configuração *E* este próton se encontraria na faixa de 4 a 8 ppm.⁵⁸

No espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto **2f** foi possível observar: em 178,3 ppm o carbono carbonílico C-2 (q, $^2J = 34$ Hz); em 166,6 ppm o sinal referente à C-4; 156,1 ppm um duplete com $^1J = 250$ Hz referente ao carbono C-4d; 141,8; 130,6; 129,8 e 128,4 ppm os carbonos do anel aromático 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; em 135,2 ppm um duplete com $^4J = 4$ Hz referente ao carbono C-4a; 126,3 ppm o carbono C-4b'; um duplete ($^3J = 7$ Hz) referente à C-4b; em 121,6 ppm um duplete com $^2J = 19$ Hz referente à C-4c'; 117,4 ppm (q, $^1J = 289$ Hz) o sinal característico do grupo trifluormetila; 116,9 ppm ($^2J = 23$ Hz) referente à C-4c; bem

como os sinais referentes à C-3 e o grupo metila em 93,2 e 21,4 ppm, respectivamente (Figura 21).

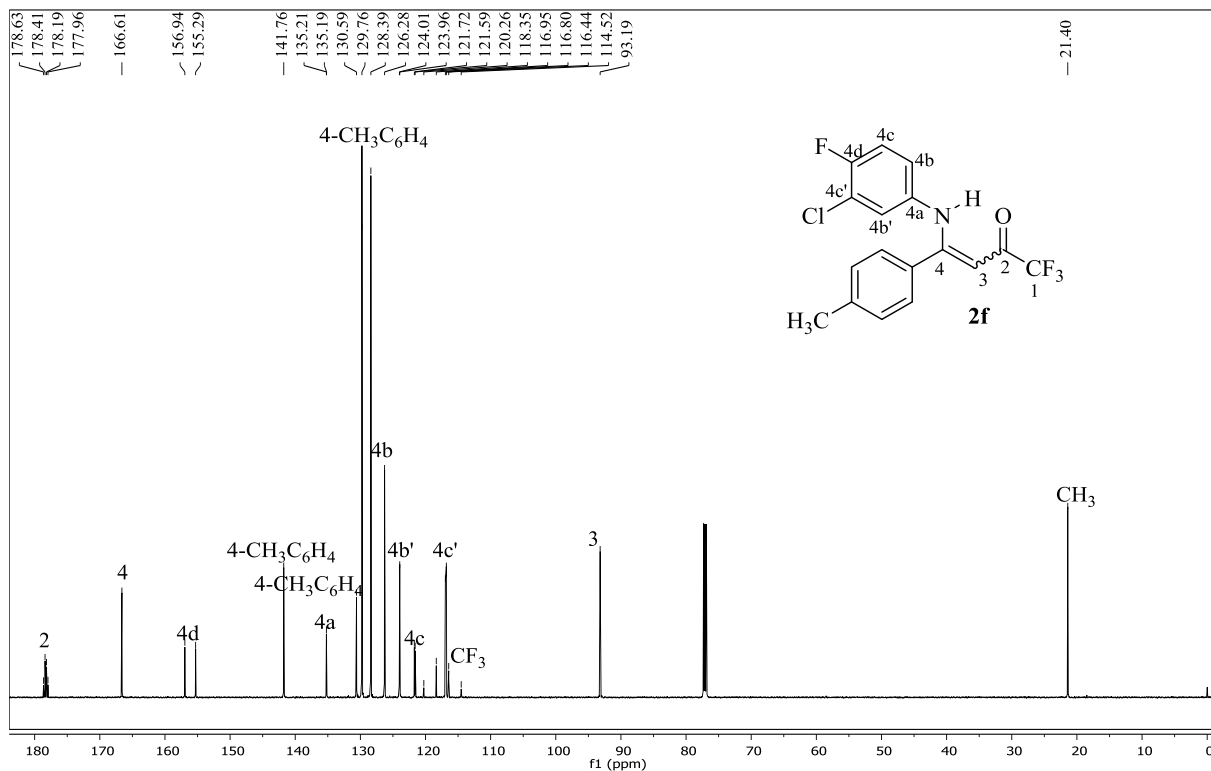


Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-triflúor-4-(p-tolil)but-3-en-2-ona (**2f**) registrado a 151 MHz em CDCl_3 .

Na Figura 22 encontram-se as expansões realizadas para os sinais C-2, C-4d e C-4a, C-4b, C-4c', CF_3 e C-4c com suas respectivas constantes de acoplamento.

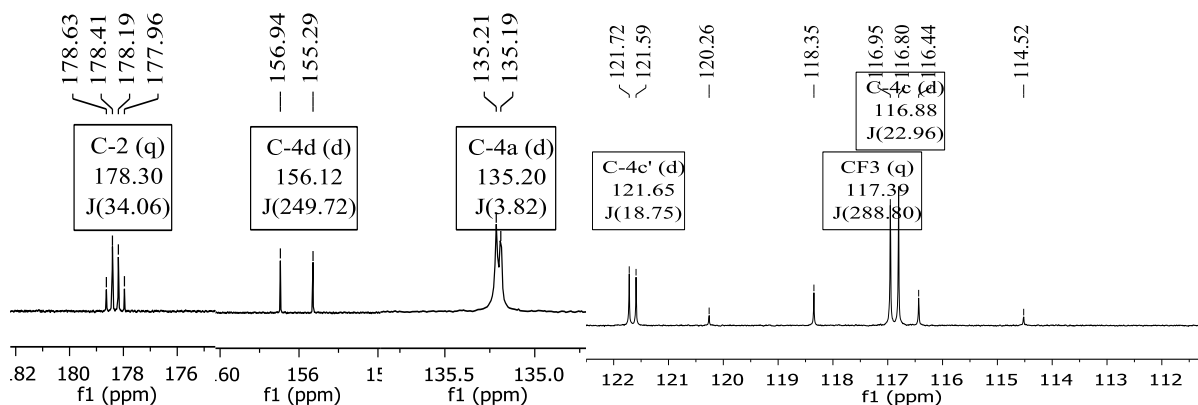


Figura 22. Expansão para os carbonos C-2, C-4d, C-4a, C-4b, C-4c', CF₃ e C-4c.

Para a série de compostos **3b-j** foi observado um comportamento semelhante aos compostos **2a-g**, onde através das atribuições realizadas para o composto (*Z*)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenilbut-3-en-2-ona (**3d**) foi possível observar o simpleto do grupo NH em 12,38 ppm, caracterizando a configuração *Z* do composto, em 7,44 – 7,27 ppm um multipeto referente à 5H-C₆H₅ e H-4c' e H-4c, em 6,68 ppm (³J = 9 Hz) um duplete referente aos hidrogênios H-4b' e H-4b e um simpleto para H-3 em 5,71 ppm, conforme Figura 23.

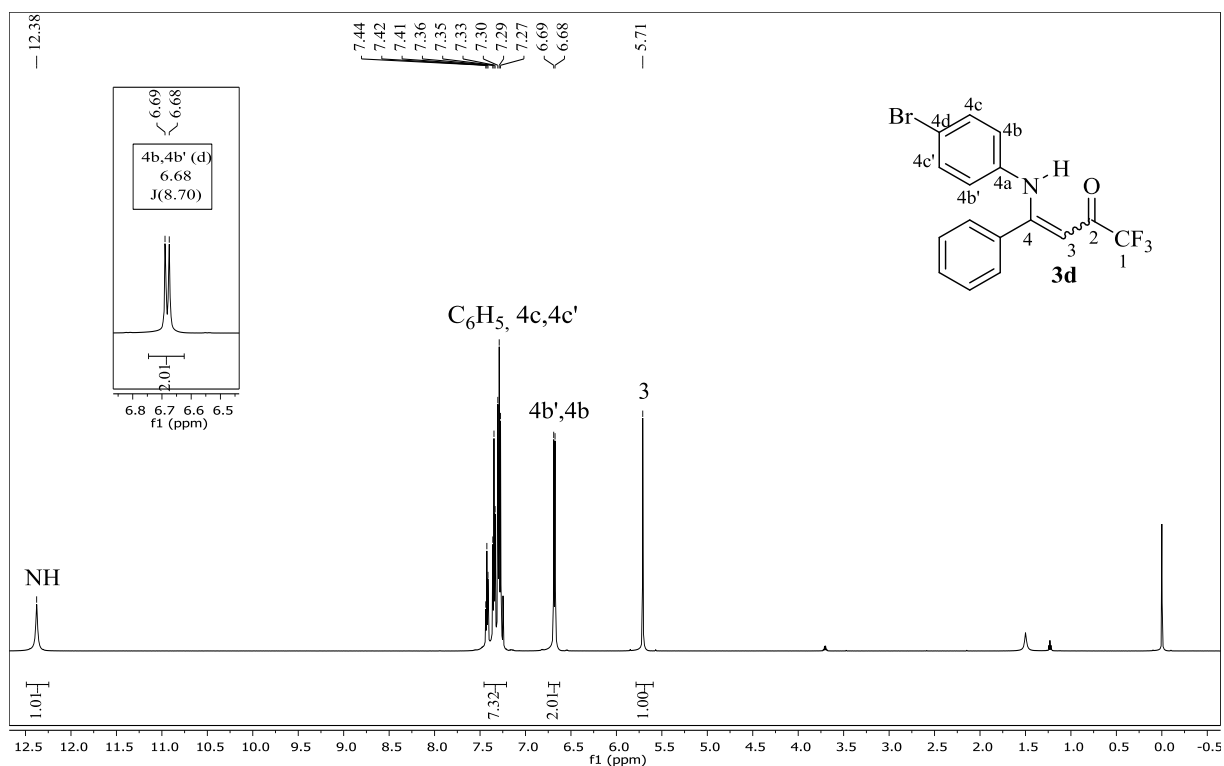


Figura 23. Espectro de RMN ^1H obtido para o composto (*Z*)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-triflúor-4-fenilbut-3-en-2-ona (**3d**) registrado a 600 MHz em CDCl_3 .

No espectro de carbono obtido para o composto **3d**, foi possível observar os sinais característicos do carbono C-2 sob a forma de um quarteto ($^2J = 34$ Hz) em 178,2 ppm; C-4 em 166,1 ppm; C-4a em 137,3 ppm; C- C_6H_5 em 133,8; 130,9; 129 e 128,3 ppm; C-4c' e C-4c em 132,2 ppm; C-4b' e C-4b em 125,4 ppm; em 117,3 ppm C-4d; o grupo CF_3 sob a forma de um quarteto ($^1J = 288$ Hz) e em 93,3 ppm o sinal do C-3, conforme espectro apresentado na Figura 24.

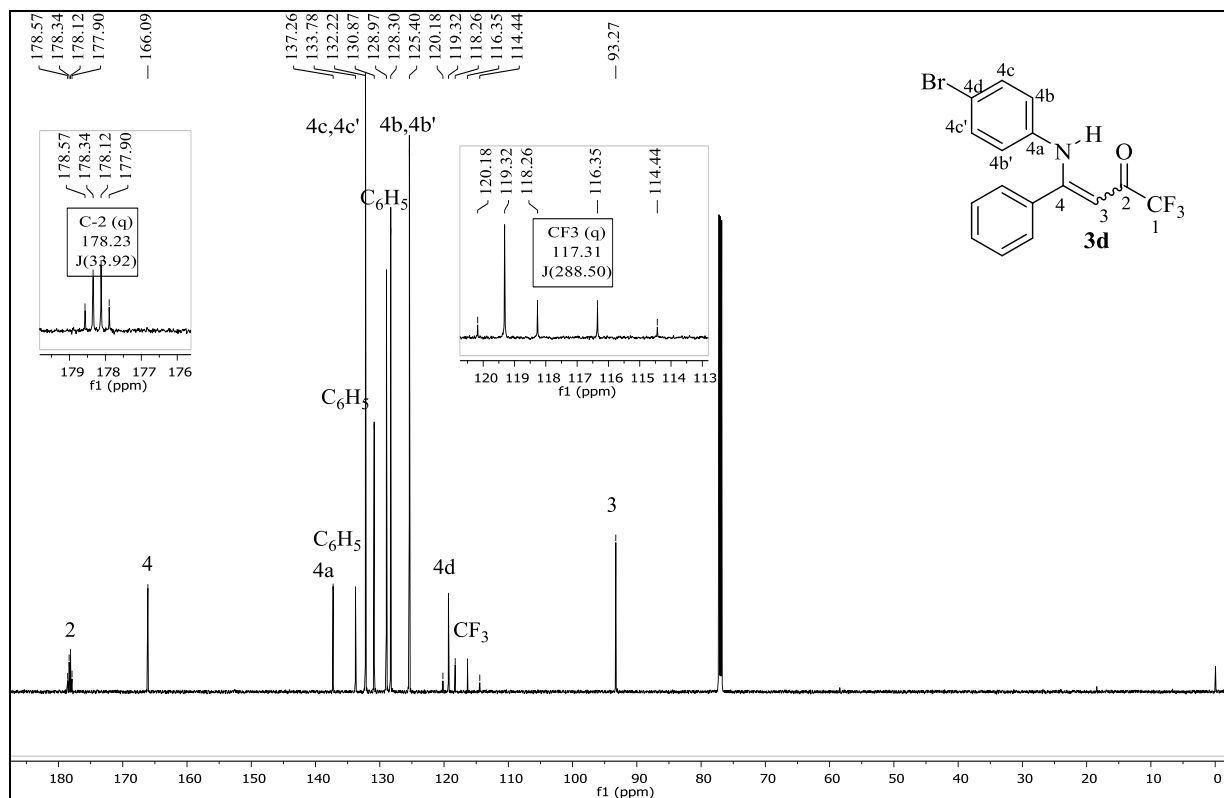


Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-triflúor-4-fenilbut-3-en-2-ona (**3d**) registrado a 151 MHz em CDCl_3 .

Devido à existência de acoplamentos a longa distância entre o átomo de flúor da posição 4d com os hidrogênios e carbonos dos compostos **2a-g**, para atribuir os sinais das posições 4a, 4b', 4b, 4c e 4c' foi necessário realizar experimentos de HMQC (*Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation*) e HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) que mostram os acoplamentos entre os núcleos que ocorrem à longa distância ou a uma ligação. Na Figura 25, é possível verificar os acoplamentos a longa distância (2, 3 ou 4 ligações) no espectro de HMBC obtido para o composto **2f**. Assim, foi possível observar os acoplamentos do hidrogênio H-3 com três carbonos – a duas ligações com C-2 que se apresenta como um quarteto em 178,3 ppm, C-4 em 166,6 ppm e a três ligações com C-4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ em 130,6 ppm. Em 6,68 ppm foi possível atribuir o hidrogênio H-4b devido aos acoplamentos com os carbonos C-4d e C-4b' a três ligações. Após, foi possível atribuir o carbono C-4c' (121,6 ppm) através dos acoplamentos com os hidrogênios H-4c e H-4b'.

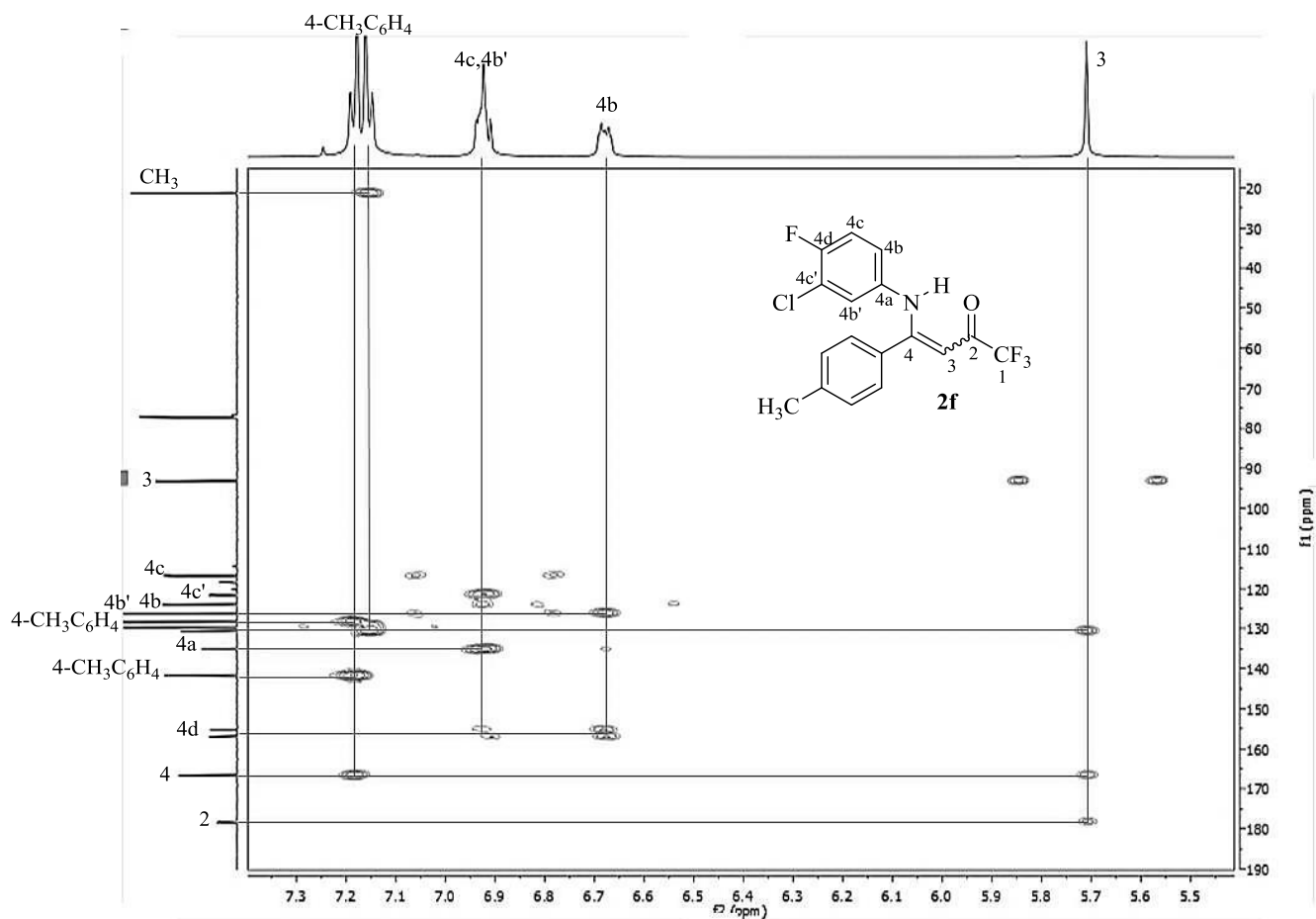


Figura 25. Espectro de RMN em 2D (HMBC) do composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluór-4-(*p*-tolil)but-3-en-2-ona (**2f**) registrado a 600 MHz em CDCl_3 .

Na Figura 26 é possível observar o HMQC obtido para o composto **2f**, onde foi possível estabelecer os carbonos hidrogenados do composto C-4c', C-4b, C-4b' e C-3, além de atribuir os sinais do substituinte 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$.

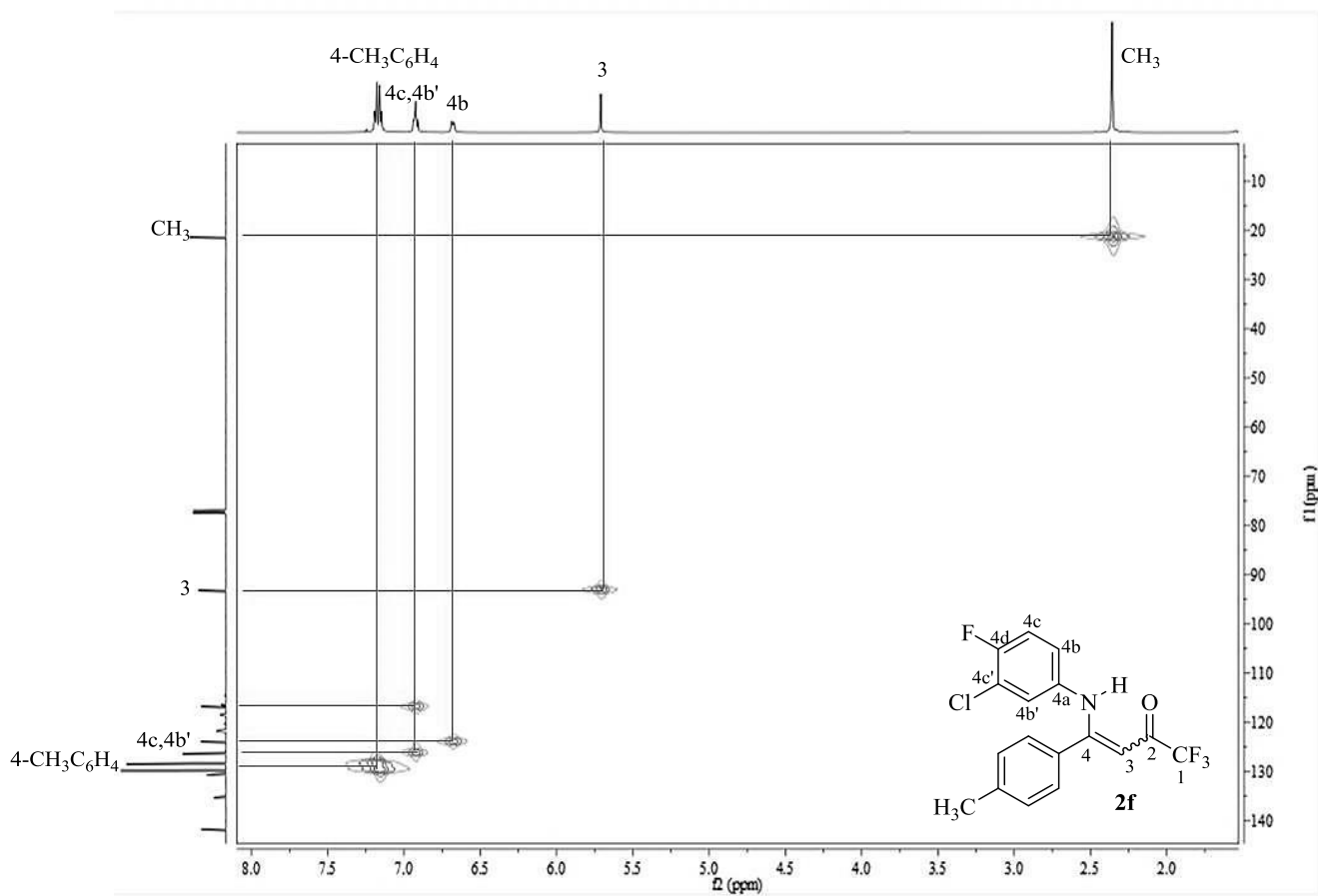


Figura 26. Espectro de RMN em 2D (HMQC) do composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluór-4-(*p*-tolil)but-3-en-2-ona (**2f**), registrado a 600 MHz em CDCl_3 .

Para os compostos **3b-j** também foram realizadas técnicas de ressonância magnética nuclear em duas dimensões (HMBC e HMQC) para atribuição dos núcleos de hidrogênio e carbono 4b, 4b', 4c, 4c' e 4d. Na Figura 27 encontra-se o HMBC obtido para o composto **3d**, onde foi possível verificar o acoplamento a duas ligações do hidrogênio H-3 com os carbonos C-4 e C-2 e a três ligações com C-C₆H₅, os acoplamentos a duas ligações dos hidrogênios H-4b' e H-4b com os carbonos C-4a, C-4c' e C-4c e a três ligações com C-4d, o que também foi observado para os hidrogênios H-4c' e H-4c através de seus acoplamentos com os carbonos C-4d, C-4a, C-4b' e C-4b.

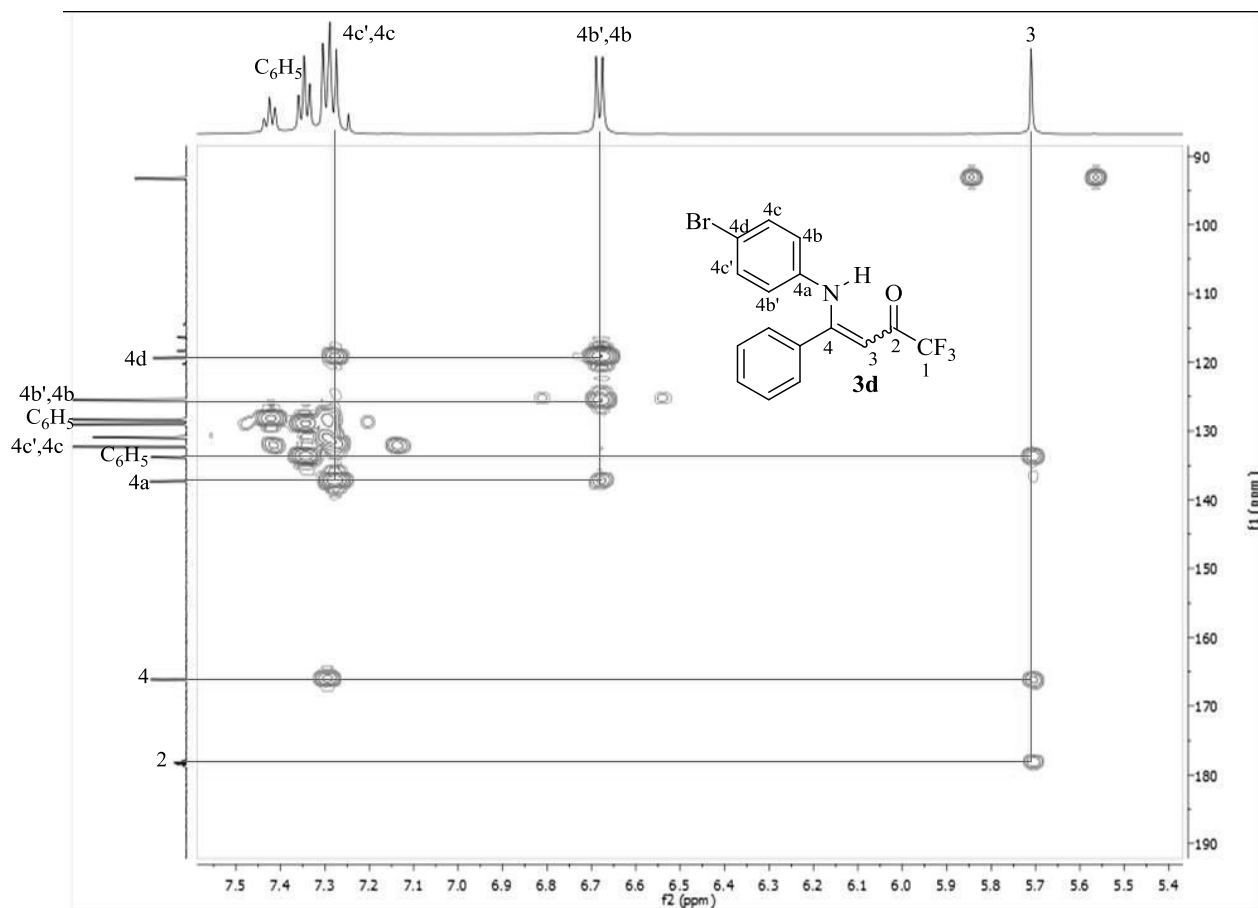


Figura 27. Espectro de RMN em 2D (HMBC) do composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-triflúor-4-fenilbut-3-en-2-ona (**3d**) registrado a 600 MHz em CDCl_3 .

Na Figura 28 encontra-se o espectro de HMQC registrado para o composto **3d**, onde é possível confirmar as atribuições dos sinais referentes aos carbonos hidrogenados do composto (C-3, C-4b, C-4b', C-4c e C-4c').

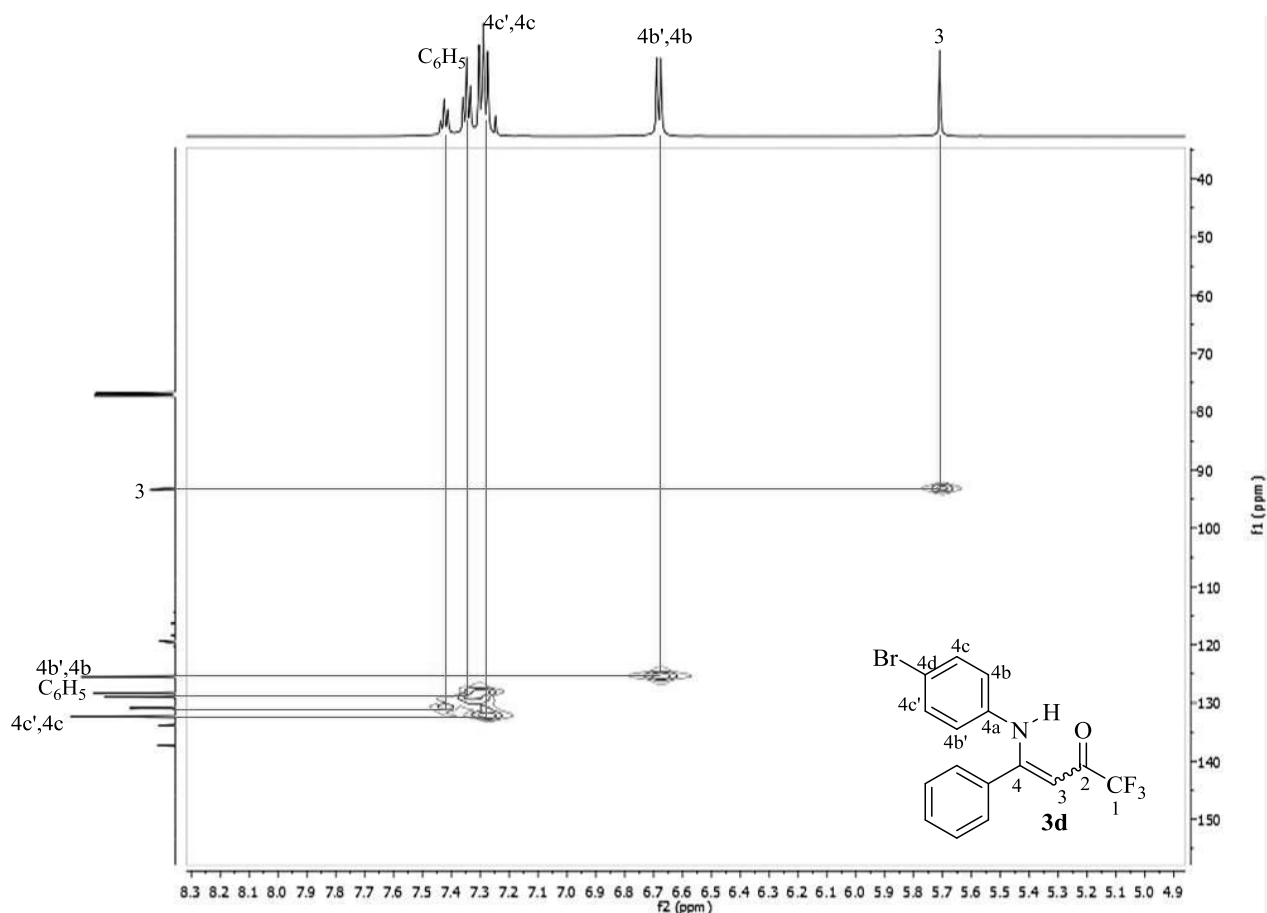
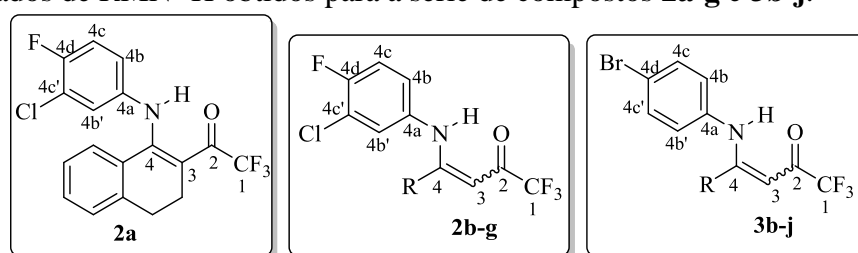


Figura 28. Espectro de RMN em 2D (HMQC) do composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenilbut-3-en-2-ona (**3d**) registrado a 600 MHz em CDCl_3 .

Com o objetivo de comparar a influência dos substituintes da posição 4 das enaminonas, na Tabela 5 encontram-se as atribuições de RMN ^1H realizadas para os compostos das séries **2b-g** e **3b-j**. Através dos dados obtidos para as duas séries de compostos, é possível observar que os hidrogênios H-3 permaneceram na região de 5,56 ppm para compostos contendo grupo alquila na posição 4 ($\text{R} = \text{CH}_3$) devido ao efeito indutivo proveniente deste substituinte, enquanto que para os compostos contendo grupos arila ($\text{R} = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, C_6H_5 , $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$) este permaneceram na região de 5,70 ppm devido ao efeito de anisotropia magnética observada nestes substituintes, o que provoca um efeito de desblindagem do sinal, enquanto que para os grupos heteroarila 2-tienila e 2-furila, este sinal encontrou-se na região de 5,88 – 6,09 ppm também devido ao efeito de anisotropia magnética observado para estes substituintes. Para o próton do grupo amino, todos os compostos apresentaram um sinal levemente alargado na região de 12 ppm devido a este estar próximo espacialmente da carbonila trifluorometil substituída. Segundo dados da

literatura, o sinal do grupo NH pode encontrar-se na região de 4 – 8 ppm quando encontra-se na forma *E*, e de 9 – 13 ppm quando encontra-se na forma *Z*. Assim, através dos dados obtidos, pode-se concluir que a configuração observada para os compostos é na forma do isômero *Z*, pois os deslocamentos químicos obtidos para o grupo amino na região de 12 ppm indicam uma forte atração entre os pares de elétrons do oxigênio do grupo carbonila e o átomo de hidrogênio (C=O---H-N), o que não seria observado se o composto estivesse na forma *E*, deslocando o sinal do grupo NH para campo mais alto.⁵⁸

Tabela 5. Dados de RMN ¹H obtidos para a série de compostos **2a-g** e **3b-j**.



Comp.	R	δ H-3	δ H-4b	δ H-4b'	δ H-4c	δ H-4c'	δ NH
2a	3,4-diidronaftaleno	-	6,80 – 6,76	7,04 – 6,98	7,04 – 6,98	-	12,85
2b	CH ₃	5,56	7,09 – 7,05	7,27	7,20	-	12,41
2c	4-BrC ₆ H ₄	5,70	6,69 – 6,65	6,96	6,96	-	12,24
2d	C ₆ H ₅	5,73	6,7 – 6,6	6,94	6,96	-	12,35
2e	4-FC ₆ H ₄	5,73	6,70 – 6,66	6,96	6,99	-	12,31
2f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	5,71	6,70 – 6,66	6,92	6,92	-	12,35
2g	4-CF ₃ C ₆ H ₄	5,74	6,67 – 6,63	6,99 – 6,95	6,99 – 6,95	-	12,28
3b	CH ₃	5,56	7,56 – 7,52	7,56 – 7,52	7,07 – 7,03	7,07 – 7,03	12,50
3c	4-BrC ₆ H ₄	5,69	7,34 – 7,31	7,34 – 7,31	6,71 – 6,69	6,71 – 6,69	12,32
3d	C ₆ H ₅	5,72	7,46 – 7,27	7,46 – 7,27	6,71 – 6,67	6,71 – 6,67	12,41
3e	4-FC ₆ H ₄	5,69	7,34 – 7,29	7,34 – 7,29	6,71 – 6,68	6,71 – 6,68	12,34
3f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	5,71	7,30 – 7,27	7,30 – 7,27	6,71 – 6,69	6,71 – 6,69	12,39
3g	4-CF ₃ C ₆ H ₄	5,72	7,35 – 7,31	7,35 – 7,31	6,71 – 6,68	6,71 – 6,68	12,34
3h	2-Tienila	5,88	7,42 – 7,38	7,42 – 7,38	6,91 – 6,88	6,91 – 6,88	12,32
3i	2-Furila	6,09	6,99 – 6,95	6,99 – 6,95	7,49 – 7,46	7,49 – 7,46	12,24
3j	4-NO ₂ C ₆ H ₄	5,72	7,35 – 7,32	7,35 – 7,32	6,72 – 6,68	6,72 – 6,68	12,26

Também foram observados acoplamentos H-F para a série de compostos **2a-g** devido ao átomo de flúor da posição 4d. Assim, na Figura 29 encontram-se as constantes de acoplamento H-F observadas para os hidrogênios H-4c, H-4b e H-4b'.

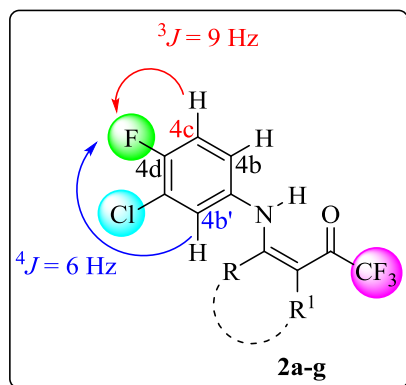
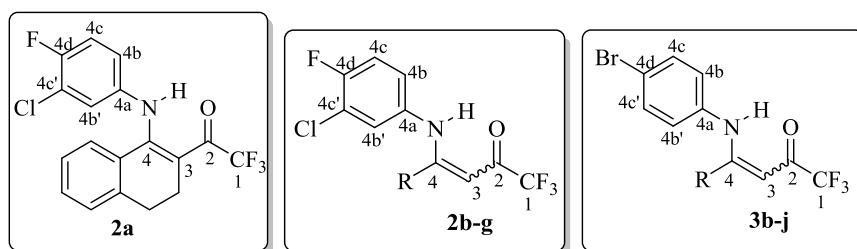


Figura 29. Constantes de acoplamento H-F observadas para os compostos **2a-g**.

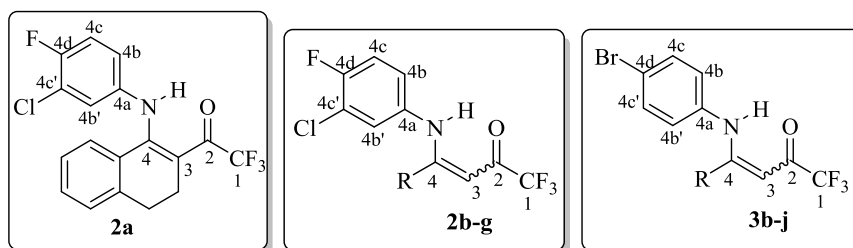
Na Tabela 6 encontram-se algumas das atribuições de RMN ^{13}C realizadas para a série de compostos **2b-g** e **3b-j**, com o objetivo de comparar a influência dos substituintes presentes nas posições C-4 e C-4d.

Tabela 6. Dados de RMN ^{13}C obtidos para a série de compostos **2a-g** e **3b-j**.



Comp.	R	$\delta\text{C-1}$	$\delta\text{C-2}$	$\delta\text{C-4}$	$\delta\text{C-4a}$	$\delta\text{C-4d}$
2a	3,4-diidronaftaleno	117,8	177,2	159,7	137,2	155,6
2b	CH_3	117,3	177,3	167,6	133,7	157,2
2c	4- BrC_6H_4	117,1	178,6	164,9	134,6	156,2
2d	C_6H_5	117,2	178,3	166,3	134,8	156,0
2e	4- FC_6H_4	117,1	178,5	165,1	134,6	156,1

Tabela 6. Dados de RMN ^{13}C obtidos para a série de compostos **2a-g** e **3b-j** (continuação).



Comp.	R	$\delta\text{C-1}$	$\delta\text{C-2}$	$\delta\text{C-4}$	$\delta\text{C-4a}$	$\delta\text{C-4d}$
2f	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	117,3	178,1	166,5	135,0	156,0
2g	4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$	116,9	178,7	164,4	134,2	156,2
3b	CH_3	117,4	177,1	167,4	136,1	121,0
3c	4- BrC_6H_4	117,1	178,3	164,7	136,8	119,6
3d	C_6H_5	117,2	178,0	166,1	137,1	119,2
3e	4- FC_6H_4	117,2	178,2	164,9	137,0	119,5
3f	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	117,3	177,8	166,2	137,3	119,1
3g	4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$	117,0	178,5	164,1	137,1	119,8
3h	2-Tienila	117,3	177,8	159,2	137,2	120,4
3i	2-Furila	117,3	178,1	154,0	137,6	120,6
3j	4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	116,8	178,7	163,1	136,2	120,1

Através dos dados apresentados na Tabela 6, foi possível comparar os deslocamentos químicos obtidos para cada carbono. Para os carbonos C-1 e C-2 não houve alteração significativa nos deslocamentos químicos devido à variação dos substituintes da posição 4, o que resultou na obtenção dos sinais na região de 117 ppm na forma de um quarteto com $^1J = 288$ Hz para C-1 e 178 ppm com $^2J = 34$ Hz para C-2. Para o C-4 é visível o efeito dos substituintes, onde para os compostos contendo substituinte 3,4-diidronaftaleno e metila na posição 4, o deslocamento químico observado foi de 160 e 167 ppm devido ao efeito indutivo deste grupo associado ao efeito do grupo NH, enquanto que para os sistemas contendo grupos arila substituídos por halogênios ou grupos fortemente retiradores de elétrons este núcleo permaneceu na faixa de 165 – 166 ppm. Nos compostos contendo grupos heteroarila, este carbono permaneceu na região de 154 – 159 ppm.

Para o carbono C-4a, foi possível observar claramente a influência dos substituintes nas posições 4c' e 4d. Para a série de compostos **2a-g**, foi possível observar que o carbono C-4a permaneceu na região de 134 – 137 ppm devido à influência do átomo de flúor presente na posição 4d, enquanto que para a série de compostos **3b-j**, este permaneceu na região de 136 – 137 ppm devido à influência do átomo de bromo presente na posição 4d. Pode-se verificar que o C-4d ligado diretamente ao átomo de flúor (**2b-g**) encontra-se na região de 156 – 157 ppm devido à alta eletronegatividade do flúor, sendo que para os demais compostos **3b-j**, este permaneceu na região de 119 – 120 ppm devido ao efeito do átomo pesado observado para o átomo de bromo.

Na Figura 30 encontram-se as constantes de acoplamento C-F observadas para os carbonos 4a, 4b, 4c' e 4d dos compostos **2a-g**.

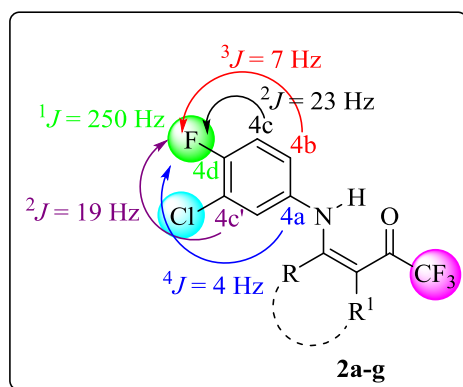


Figura 30. Constantes de acoplamento C-F observadas para os compostos **2a-g**.

4.2.2.2 Espectrometria de massas dos compostos **2a-g** e **3b-j**

Outra forma de caracterizar os compostos **2a-g** e **3b-j** foi através de cromatografia gasosa acoplada com detector seletivo de massas (CG/EM), onde foi possível obter os fragmentos utilizando a energia de 70 eV. Assim, foi possível verificar o íon molecular e também a fragmentação característica de cada composto. O provável mecanismo de fragmentação para a série de compostos **2a-g** está representado no Esquema 37 seguido do espectro de massas na Figura 31, utilizando como exemplo o composto **2f**. Os principais fragmentos observados são: o íon molecular ($m/z = 357$), o fragmento referente à perda do grupo trifluorometila ($m/z = 289$), e outro menos intenso referente ao íon CF_3 ($m/z = 69$).

Esquema 37.

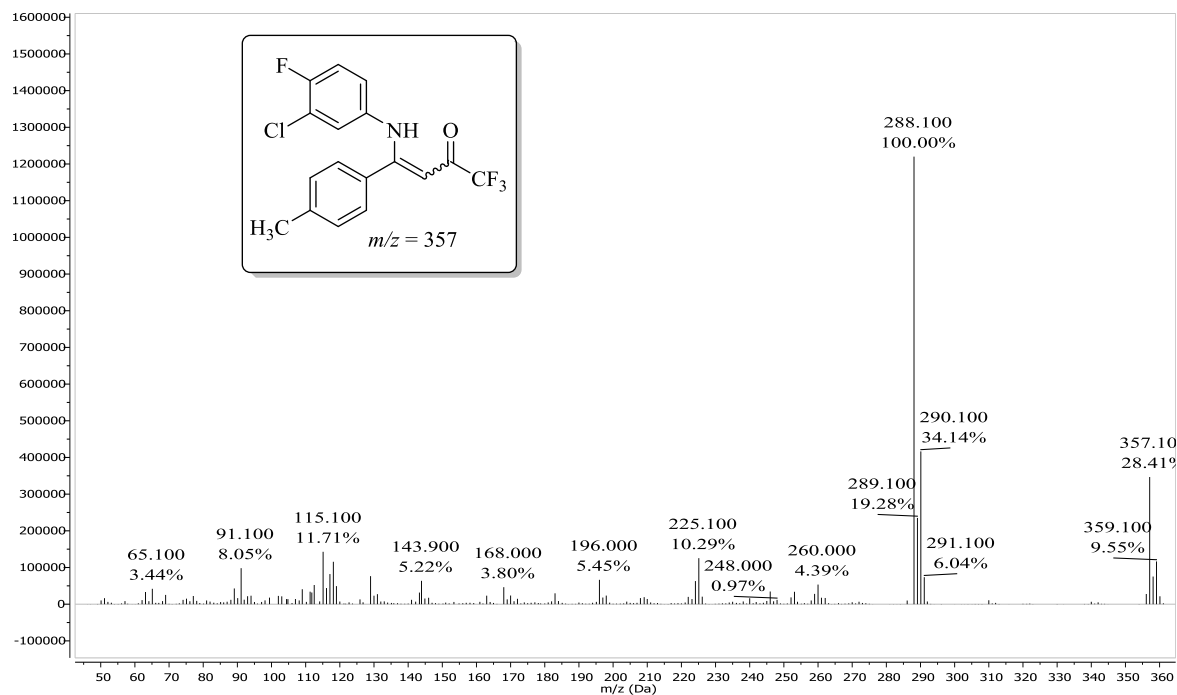
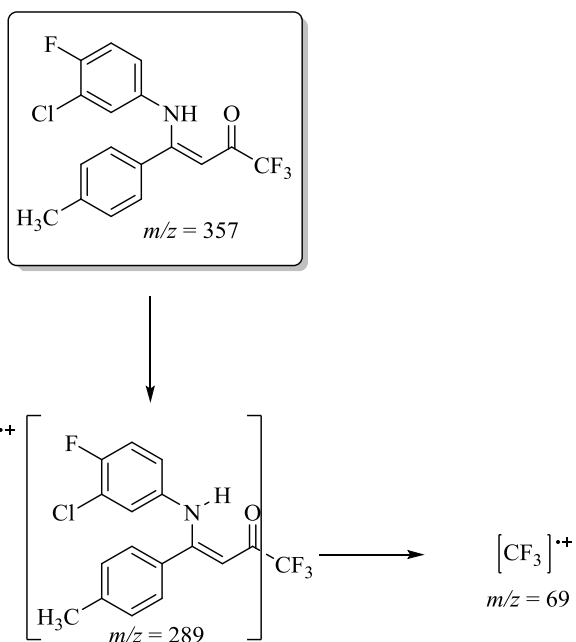
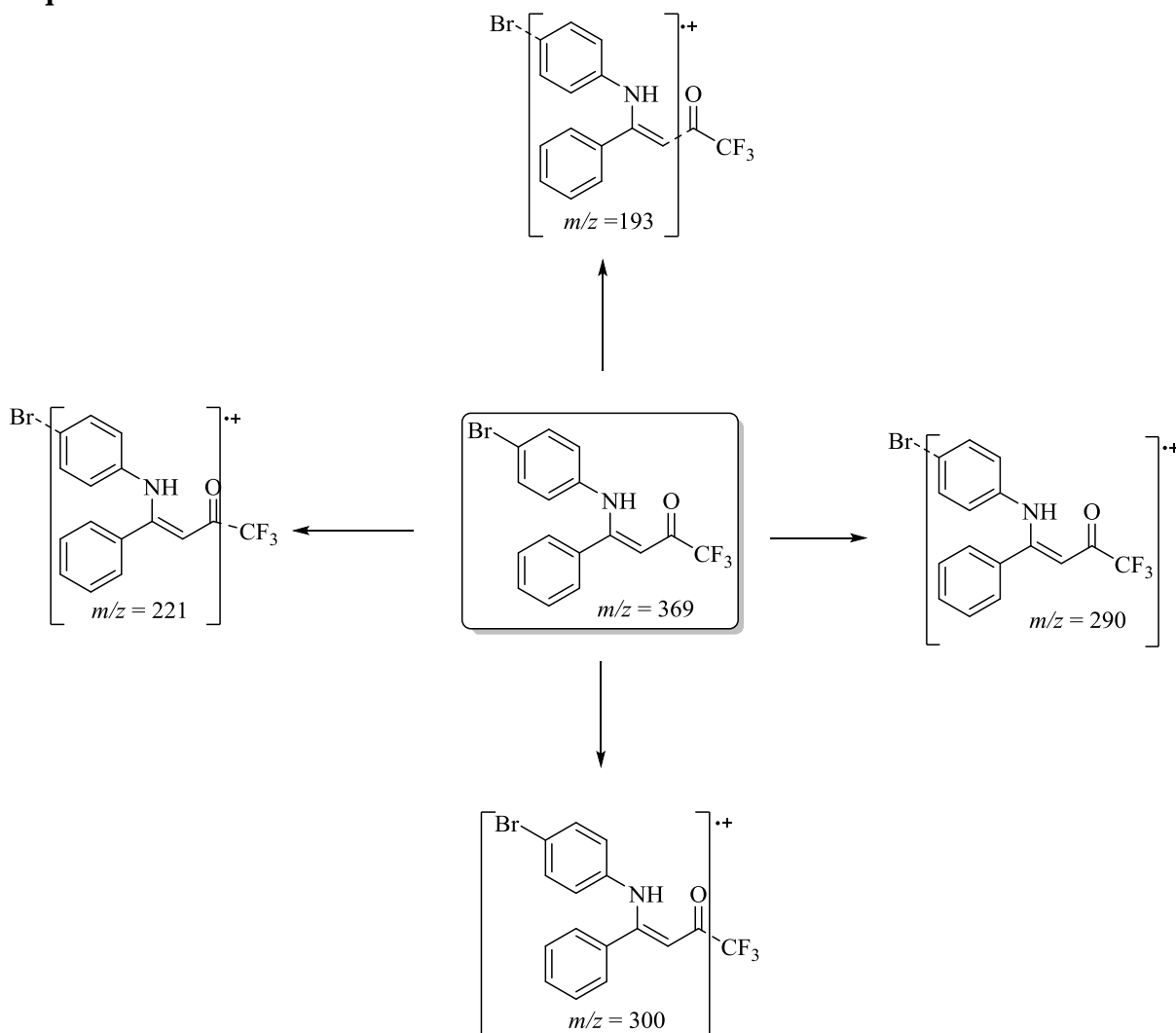


Figura 31. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluór-4-(p-tolil)but-3-en-2-ona (**2f**).

Para a série de compostos **3b-j**, o modelo de fragmentação encontra-se elucidado no Esquema 38, utilizando como exemplo o composto **3d**, seguido do espectro de massas (Figura *Melissa Budke Rodrigues – TESE DE DOUTORADO – UFSM 2018*

32). Assim, foi possível verificar o fragmento referente à perda do grupo acila ($m/z = 193$), o fragmento referente à perda do átomo de bromo e o grupo trifluormetila ($m/z = 221$), o fragmento mais intenso representando a perda do átomo de bromo ($m/z = 290$), a perda do grupo trifluormetila ($m/z = 300$) e o íon molecular do composto ($m/z = 369$).

Esquema 38.



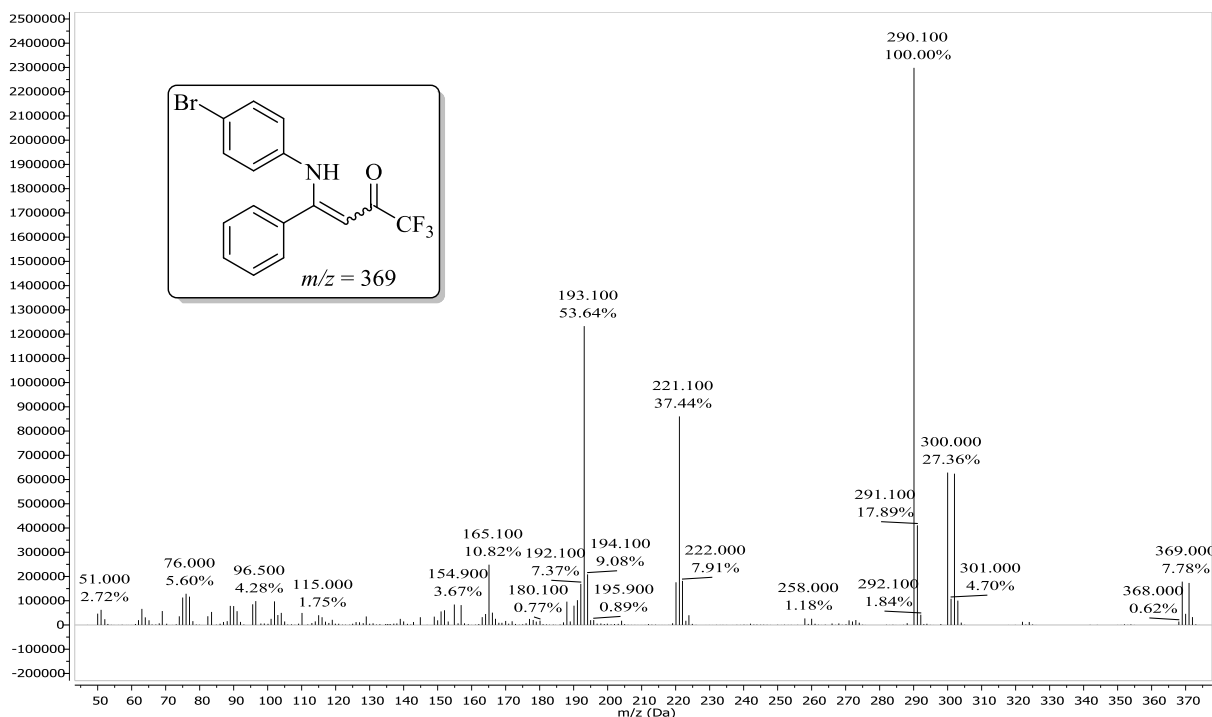


Figura 32. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-triflúor-4-fenilbut-3-en-2-ona (**3d**).

Para os demais compostos das séries **2** e **3** os dados referentes à espectrometria de massas encontram-se na parte experimental e nos anexos do trabalho.

4.2.2.3 Difração de Raios-X das enaminoas **2d** e **2f**

A configuração dos compostos enamino cetônicos pode ser facilmente distinguida por RMN ^1H . Assim, o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-triflúor-4-(*p*-tolil)but-3-en-2-ona (**2f**) apresentou deslocamento químico para o hidrogênio do grupo NH em 12,3 ppm, o qual sugere que este apresenta configuração Z devido ao fato de existir uma estabilização intramolecular de hidrogênio N-H...O=C que leva o próton do grupo amino a se apresentar na região de 9 – 13 ppm. Desta forma, com o objetivo de elucidar a configuração apresentada pela série de compostos e confirmar os dados adquiridos pelas técnicas de RMN, foi realizado difração de Raios-X de um monocristal obtido para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-triflúor-4-fenilbut-3-en-2-ona (**2d**) e para (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-triflúor-4-(*p*-tolil)but-3-en-2-ona (**2f**). Estes monocristais foram obtidos através da cristalização utilizando etanol sob baixa temperatura, o que possibilitou a

aquisição dos dados cristalográficos dos compostos e a elucidação estrutural dos mesmos. Desta forma, através dos dados obtidos, foi possível confirmar a configuração *Z* para os compostos enamino cetônicos **3** conforme pode-se verificar no ORTEP apresentado nas Figuras 33 e 34.

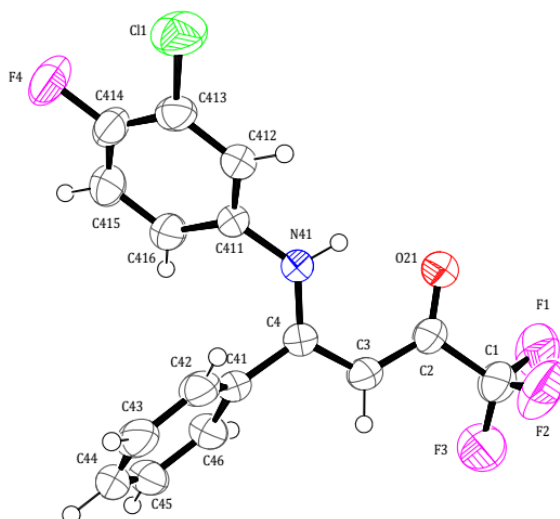


Figura 33. ORTEP obtido para o composto (*Z*)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenilbut-3-en-2-ona (**2d**) (CCDC 1564995).

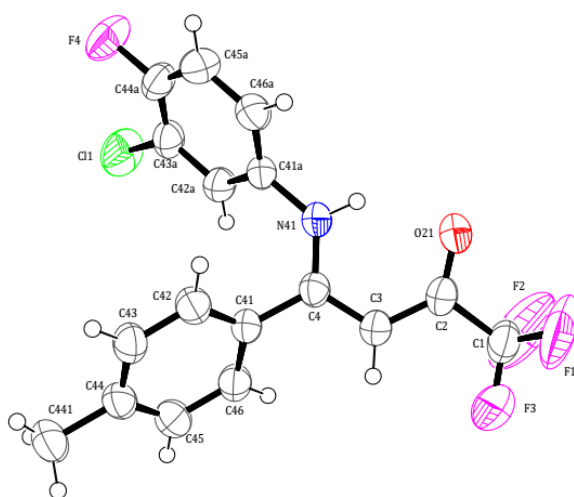


Figura 34. ORTEP obtido para o composto (*Z*)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(*p*-tolil)but-3-en-2-ona (**2f**) (CCDC 1564995).

Nos anexos deste trabalho encontram-se os dados cristalográficos dos compostos **2d** e **2f**.

4.2.3 Mecanismo proposto para a síntese dos compostos β -aminovinil trifluormetil cetônicos **2a-g** e **3b-j**

Considerando os resultados obtidos em relação à reatividade das 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (**1a-j**) já relatados na literatura, e que indicam a existência de dois centros eletrofílicos com reatividade distinta, é possível elucidar um mecanismo que descreve as reações envolvendo o bloco precursor CCC dieletrófilico presente nas vinil cetonas trifluormetil substituídas e o bloco precursor nucleofílico presente em anilinas.

Devido ao grupo alcóxi presente na posição 4 das vinil cetonas trifluormetil substituídas **1a-j** (Figura 35) ocorre à polarização da nuvem eletrônica em direção à carbonila C-2 e torna o carbono olefínico C-4 mais reativo do que C-2.

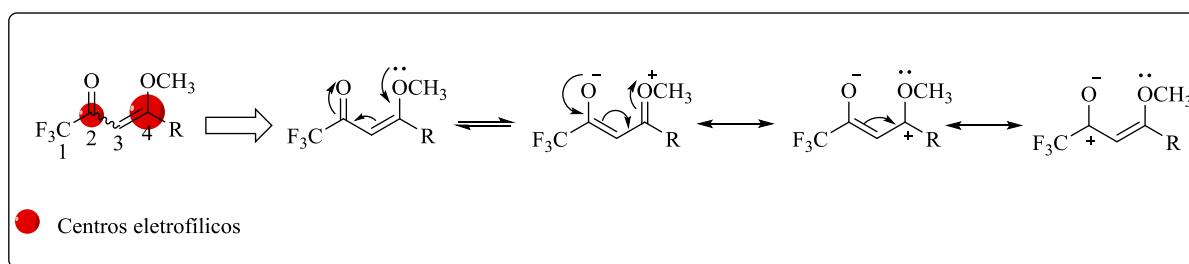


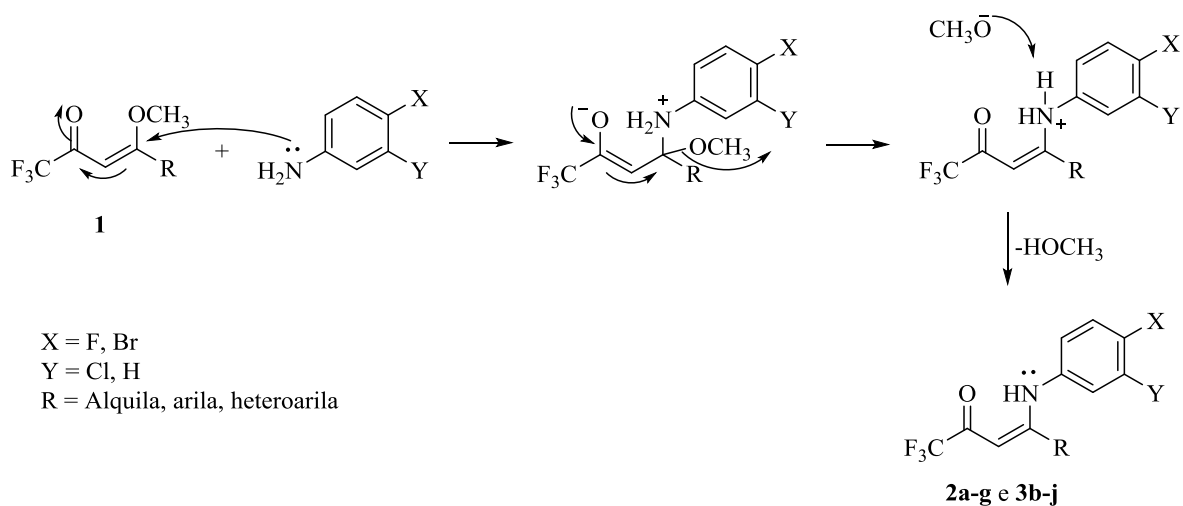
Figura 35. Centros eletrofílicos em 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (**1a-j**).

Assim, espera-se uma maior reatividade da posição β na presença de diferentes nucleófilos (Esquema 39). Por sua vez, a 3-cloro-4-flúor-anilina e a 4-bromo-anilina possuem um centro nucleofílico no átomo de nitrogênio do grupo NH_2 que mostra alta reatividade frente a carbonos eletrofílicos.

Com isso, foi possível propor um mecanismo para a síntese das enamino cetonas **2a-g** e **3b-j**, sendo que este segue uma reação de adição-eliminação. Inicialmente, os pares de elétrons do NH_2 presentes na anilina atacam o carbono eletrofílico mais reativo (C-4) da vinil cetona trifluormetil substituída, levando a eliminação do grupamento alcóxi (OCH_3) sob a

forma de álcool, o que leva a formação das enamionas, conforme mecanismo ilustrado no Esquema 39.⁸²

Esquema 39.



⁸² Andrighetto, R. Síntese de 1,7-fenantrolinas e 7-aminoquinolinas trifluormetil substituídas. 2010. 206f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, **2010**.

4.3 Síntese de 7-Cloro-6-flúor-quinolinas (4) e 6-Bromo-quinolinas (5) Trifluormetil Substituídas

A síntese de quinolinas comumente envolve a utilização de substratos β -aminovinil cetônicos, onde estes sistemas são isolados e após submetidos à ciclização intramolecular utilizando um meio fortemente ácido. Também pode-se obter quinolinas de maneira direta, ou seja, sem passar por compostos enamino cetônicos. Este tipo de reação foi bastante investigada em termos efeitos de substituintes, regioquímica dos produtos, reatividade de anilinas e em termos cinéticos,^{5,83,84,85} sendo o que determina qual será a maneira de obtenção de quinolinas é a reatividade do sistema utilizado.

Para que ocorra a formação de quinolinas utilizando como precursores enaminonas, são utilizados métodos bastante agressivos que envolvem o uso de ácido sulfúrico concentrado, agentes desidratantes ou ácido polifosfórico (PPA) em altas temperaturas,⁸⁶ e partindo-se destas metodologias é que foram estudadas estratégias sintéticas para a obtenção de sistemas quinolínicos trifluormetil substituídos.

Deste modo, como neste trabalho as reações iniciais envolvendo anilinas e vinil cetonas trifluormetiladas não levaram a obtenção direta de quinolinas e sim de enamino cetonas, tem-se como objetivo principal o estudo do modo de ciclização das enaminonas **2a-g** e **3b-j**, utilizando metodologias encontradas na literatura para compostos semelhantes.^{7,12b,32f,34g,52,87} Inicialmente foram sistematizadas metodologias já desenvolvidas

⁸³ (a) Johnson, W. S.; Mathews, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 210. (b) Roberts, E.; Turnur, E. E. *J. Chem. Soc.* **1927**, 1832. (c) Huisgen, R. *Annales*, **1949**, *564*, 16. (d) Born, J. *L. J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3952.

⁸⁴ (a) Conrad, M.; Limpach, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 944. (b) Knorr, L. *Annales* **1886**, *236*, 69. (c) Knorr, L. *Annales* **1888**, *245*, 357. (d) Yamashkin, S. A.; Oreshkina, E. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42*, 701.

⁸⁵ (a) Knight, J. A. Jr.; Porter, H. K.; Calaway, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1893. (b) Johnson, Wm. S.; Woroch, E.; Mathews, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 566. (c) Misani, F.; Bogert, M. T. *J. Org. Chem.* **1945**, *10*, 347. (d) Steck, E. A.; Hallock, L. L.; Holland, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1241.

⁸⁶ Sloop, J. C. *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22*, 110.

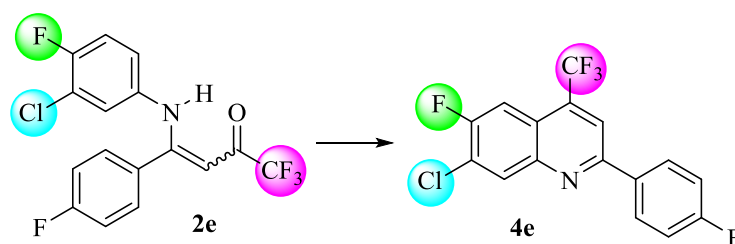
⁸⁷ Silva, B. N. M.; Bastos, R. S.; Silva, B. V.; Pinto, A. C. *Quim. Nova* **2010**, *33*, 2279.

em nosso grupo de pesquisa para esta classe de compostos e que envolvem o uso de ácido polifosfórico em diferentes concentrações.^{7,52} O ácido polifosfórico (PPA) pode ser obtido comercialmente, mas visando à redução dos custos e também pelo fato de seu uso poder ser realizado imediatamente após o seu preparo, este foi sintetizado no laboratório através da metodologia descrita por Hein e col.⁸⁸ a partir da reação entre o ácido fosfórico e o pentóxido de fósforo, com aquecimento a 90 °C. Após a obtenção de uma solução incolor homogênea, os compostos enamino cetônicos foram adicionados ao meio, dando prosseguimento a reação. Ao término do tempo, um xarope escuro e viscoso é obtido.

As otimizações foram realizadas buscando melhorar os rendimentos a partir da rota sintética desejada, onde inicialmente foi utilizado o composto **2e** (R=4-FC₆H₄) como material de partida para estabelecer a melhor condição reacional, conforme apresentado na Tabela 7. A temperatura de 150 °C foi estipulada com base em metodologias encontradas na literatura, onde os autores relatam a necessidade de altas temperaturas em meios fortemente ácidos para ser possível promover a ciclização.^{7,52,58}

⁸⁸ Hein, D. W.; Alheim, R. J.; Leavitt, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 427.

Tabela 7. Otimização das condições reacionais para a síntese de quinolinas trifluormetil substituídas **4a-g**.



Entrada ^a	Condição reacional	T(°C)	t(h)	Rend. (%)
1	PPA (3g P ₂ O ₅ / 2 mL H ₃ PO ₄)	150	4	^c
2	PPA (1,2g P ₂ O ₅ / 0,8 mL H ₃ PO ₄)	150	4	20
3	PPA (0,6g P ₂ O ₅ / 0,4 mL H ₃ PO ₄)	150	4	^d
4	PPA (1,2g P ₂ O ₅ / 0,8 mL H ₃ PO ₄)	90	4	^d
5	PPA (1,2g P ₂ O ₅ / 0,8 mL H ₃ PO ₄)	150	16	^e
6^b	H ₂ SO ₄	150	8	80
7 ^b	H ₂ SO ₄	150	12	^e
7 ^b	H ₂ SO ₄	110	3	75

^aReações realizadas com 1 mmol da enaminona **2e**. ^bReações realizadas com 5 mL de ácido. ^cmistura do produto **4e** e degradação do material de partida **2e**. ^dtraços do produto ciclizado **4e**. ^edegradação do produto.

Como primeiro teste, foi utilizado PPA na concentração de 3 g de P₂O₅ e 2 mL de H₃PO₄ para 1 mmol (0,361 g) da enaminona **2e** (Tabela 7, entrada 1). Em um tempo reacional de 4 h foi observado à formação do produto **4e** e a degradação do material de partida (acompanhado por CCD). Modificando a concentração de PPA para 1,2 g de P₂O₅ e 0,8 mL de H₃PO₄ (Tabela 7, entrada 2), foi possível obter 20% de rendimento do produto **2e** em 4 h de reação, e por fim, utilizando a concentração de 0,6 g de P₂O₅ e 0,4 mL de H₃PO₄, na mesma temperatura e tempo reacional, obteve-se traços do produto ciclizado **4e**, conforme mencionado na Tabela 7, entrada 3. Dentre as concentrações de PPA, a que se mostrou mais eficiente e levou a obtenção do produto **4e** com 20% de rendimento foi utilizando 1,2 g de P₂O₅ e 0,8 mL de H₃PO₄ (Tabela 7, entrada 2). Após, foram observados os efeitos de temperatura e tempo reacional utilizando a concentração de PPA que levou a melhores resultados (1,2g P₂O₅/ 0,8 mL H₃PO₄). Utilizando 90 °C, houve recuperação do material de partida e traços do produto em 4h de reação. Aumentando o tempo reacional para 8 h na

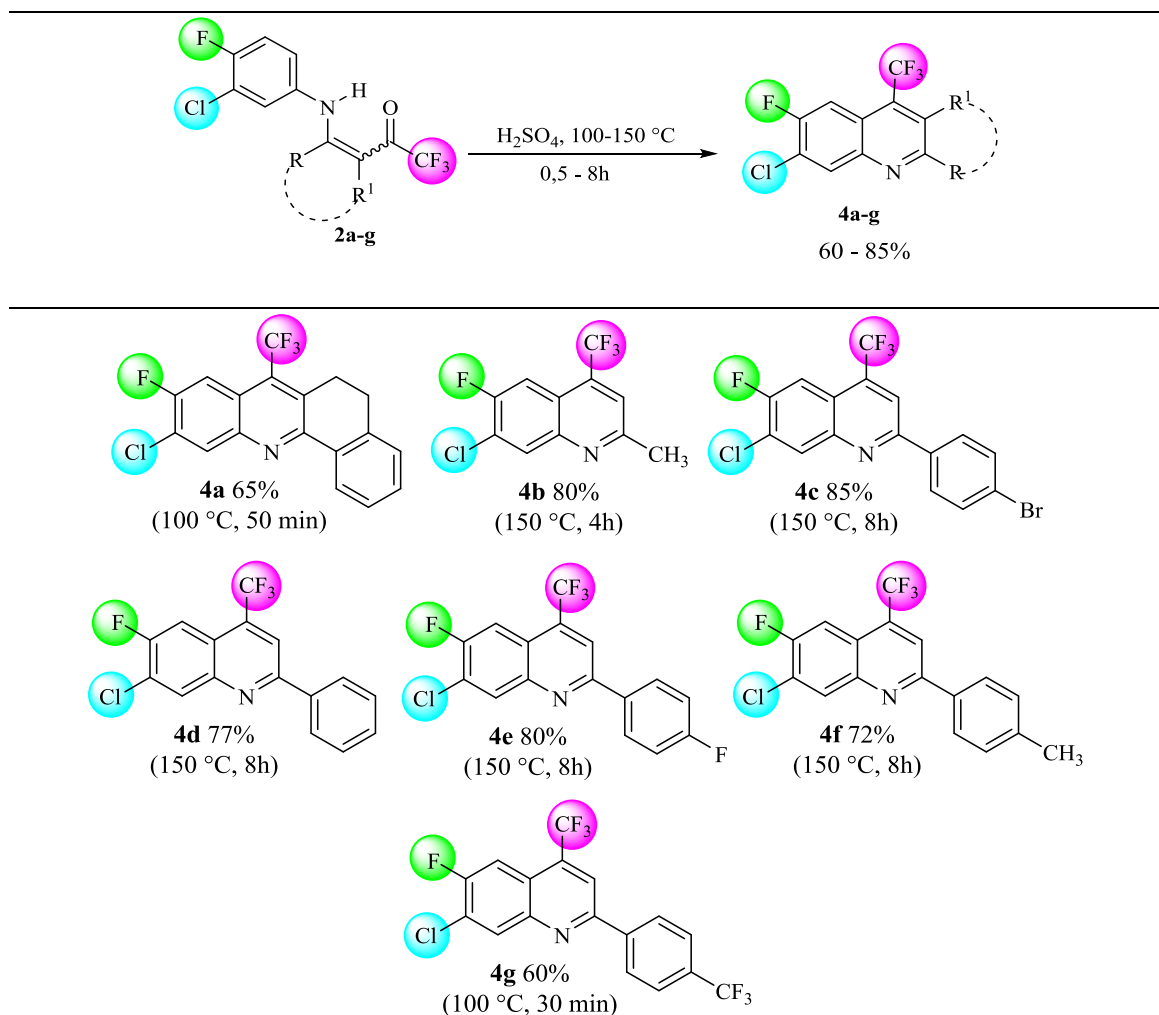
mesma temperatura, observou-se a presença de traços do produto ciclizado e degradação do material de partida (Tabela 7, entradas 4 e 5).

Como os testes utilizando PPA não foram satisfatórios e baixos rendimentos foram obtidos, partiu-se para reações envolvendo a utilização de H₂SO₄, muito utilizado para a obtenção de sistemas semelhantes.^{61,89} Empregando 5 mL de H₂SO₄ e 1 mmol da enaminona **2e**, com 8 h de reação (monitorada via CCD) foi possível obter o produto **4e** e traços do material de partida. Tempos maiores do que 8 h resultam em um menor rendimento devido à degradação do produto e tempos menores do que 8h e temperaturas menores do que 150 °C resultaram em rendimentos menores, o que levou a estabelecer a melhor condição reacional para a obtenção das quinolinas **4**, através da metodologia que empregou ácido sulfúrico concentrado (5 mL) sob agitação e aquecimento de 150 °C por 8h.

Após estabelecer a melhor condição reacional de ciclização para estes sistemas quinolínicos halogenados, estendeu-se esta metodologia para a ciclização dos demais compostos enamino cetônicos **2a-g**, onde foi possível verificar que para cada substituinte da posição 4 das enaminonas, foi necessário um tempo e temperatura reacional diferente para promover a ciclização e obtenção de quinolinas, de modo que as reações foram otimizadas para cada substituinte. Na Tabela 8 encontram-se os rendimentos obtidos após purificação dos compostos, bem como os tempos e temperaturas utilizados para a obtenção de cada quinolina.

⁸⁹ Silva, B. N. M.; Bastos, R. S.; Silva, B. V.; Pinto, A. C., *Quim. Nova* **2010**, *33*, 2279.
Melissa Budke Rodrigues – TESE DE DOUTORADO – UFSM 2018

Tabela 8. Reação de ciclização intramolecular em meio ácido realizada para a obtenção de 7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)-quinolinas (**4a-g**)^{a,b}.



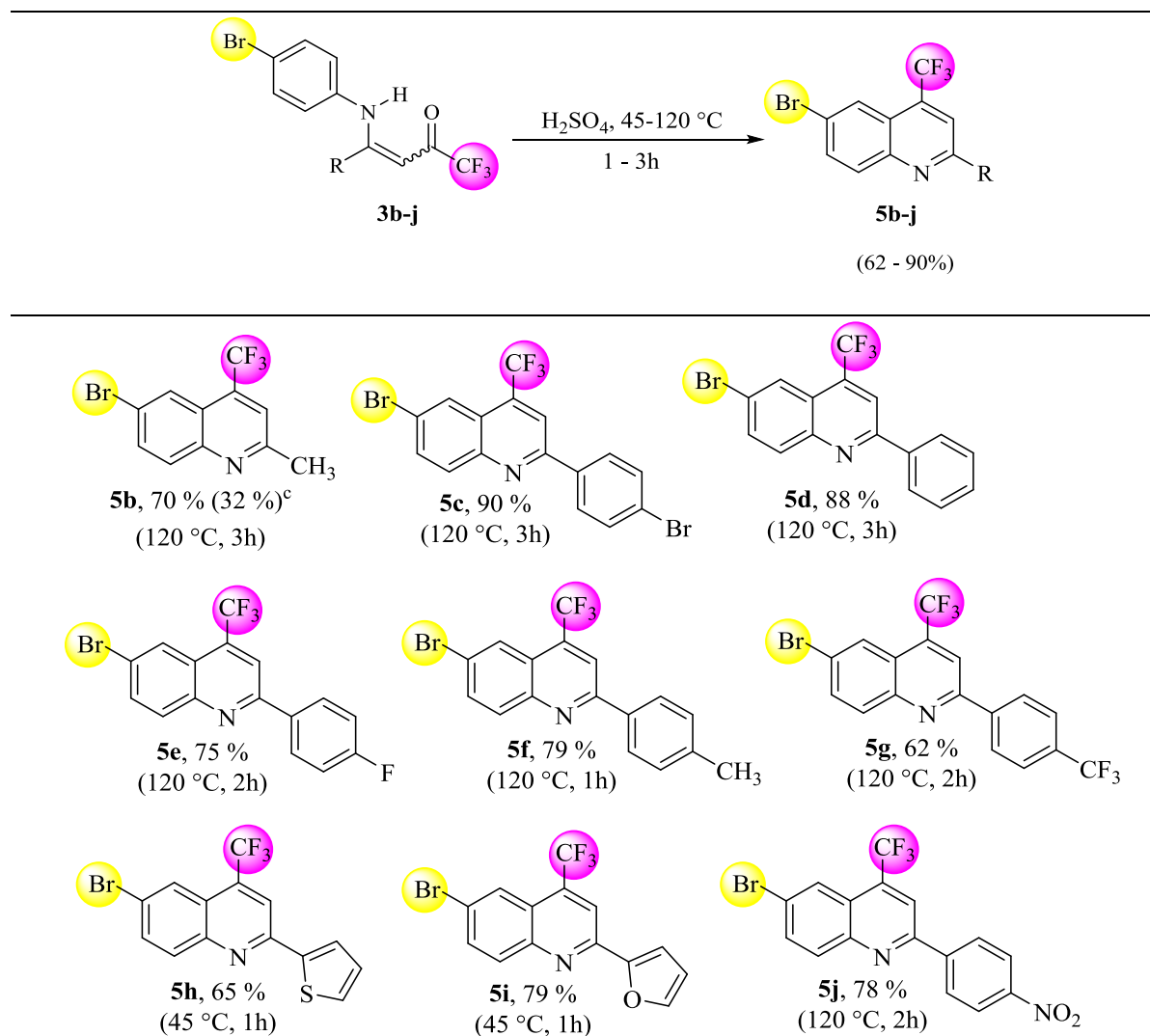
^a Condição reacional: H_2SO_4 conc. (5 mL), enaminonas **2a-g** (1 mmol), $100 - 150\text{ }^\circ\text{C}$, $0,5 - 8\text{ h}$. ^b Rendimento do produto isolado.

Através dos rendimentos obtidos, foi possível verificar que os substituintes doadores de elétrons presentes na posição 4 da enaminona de partida **2** ($\text{R} = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, C_6H_5) levaram a obtenção de rendimentos de 72 e 77%, maiores do que o observado para grupos retiradores de elétrons ($\text{R} = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 60%). Isso se deve ao fato de o par de elétrons do átomo de nitrogênio estar mais disponível em grupos doadores de elétrons para a deslocalização eletrônica no sentido do anel flúor-cloro substituído, o que favorece a formação da quinolina. Também foram observados rendimentos maiores para grupos arila contendo halogênios na posição 4, onde o átomo de bromo possui maior efeito doador de

elétrons devido ao seu tamanho e levou a maiores rendimentos (R= 4-BrC₆H₄; 85%) em relação ao substituinte contendo átomo de flúor (R = 4-FC₆H₄; 80%). O composto 4b substituído com grupo alquila (R= CH₃) foi obtido com 80% de rendimento devido ao efeito indutivo doador de elétrons deste grupo. Acredita-se que para o sistema **4a**, o menor rendimento foi obtido devido ao grande volume do substituinte, conferindo uma maior rigidez das ligações.

Para a obtenção dos compostos quinolínicos **5b-j**, a mesma metodologia utilizando ácido sulfúrico concentrado foi utilizada, e através do monitoramento da reação via CCD foi possível obter uma série de nove 6-bromo-quinolinas (**5b-j**) com bons rendimentos (62 – 90%) em tempos reacionais de 1 -3 h, conforme variação do substituinte (Tabela 9).

Tabela 9. Reação de ciclização intramolecular em meio ácido realizada para a obtenção de 6-bromo-4-(trifluormetil)-quinolinas (**5b-j**)^{a,b}.



^a Condição reacional: H₂SO₄ conc. (5 mL), enaminonas **3b-j** (1 mmol), 45 – 120 °C, 1 – 3 h. ^b Rendimento do produto isolado. ^c dados da literatura.⁵

Para a série de compostos **5b-j** o mesmo comportamento de variação dos rendimentos em relação aos compostos **4a-g** foram observados, onde os grupos arila contendo grupos doadores de elétrons (R = C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-BrC₆H₄) levaram a maiores rendimentos (88, 79 e 90%) enquanto que os compostos contendo grupos arila retiradores de elétrons (R = 4-NO₂C₆H₄, 4-CF₃C₆H₄) foram obtidos com rendimentos menores (72 e 62%). Entre os compostos contendo grupos heteroarila, devido a menor estabilidade do anel e as condições

drásticas de reação utilizadas, o composto substituído com 2-tienila também apresentou baixo rendimento (65%).

4.3.1 Purificação das haloquinolinas 4a-g e 5b-j

Após transcorrido o tempo de reação, a mistura reacional obtida sobre a forma de um óleo viscoso foi arrefecida até a temperatura ambiente e posteriormente foi realizada a purificação deste através de diferentes técnicas.

A primeira tentativa de purificação realizada foi adicionando-se gelo picado e agitando a solução resultante por aproximadamente 5 minutos, o que resultou na precipitação dos compostos. Após, a solução atingir a temperatura ambiente, o sólido formado foi então filtrado a pressão atmosférica e lavado com água destilada e por fim foram recristalizados em etanol, apresentando-se como sólidos brancos a amarelos claros, que após secos resultaram em baixos rendimentos (25 % para o composto **4e**). Assim, outros testes envolvendo a neutralização da solução com hidróxido de amônio e após extração com clorofórmio foram realizadas, mas também não resultaram em bons rendimentos.

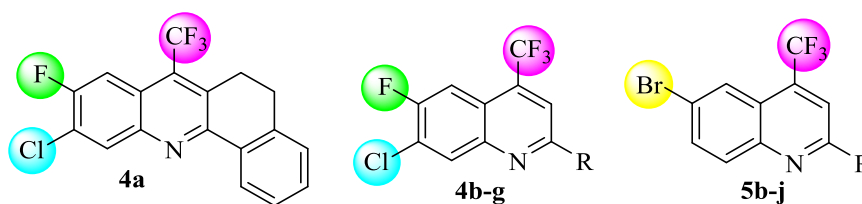
Após diversas tentativas de purificação dos compostos, constatou-se que a melhor maneira de purificá-los seria neutralizando a solução ácida. Bases como hidróxido de amônio e hidróxido de sódio foram utilizadas, e devido ao menor custo do hidróxido de sódio, este foi utilizado para neutralizar as reações sob a forma de uma solução 5M. Após a neutralização, o sólido obtido foi filtrado sob pressão atmosférica e o excesso de água foi removido através da dissolução do sólido em clorofórmio (solvente no qual os compostos se apresentaram mais solúveis) e adição de sulfato de sódio anidro. Através da remoção do clorofórmio em rotaevaporador, foi possível obter sólidos brancos ou levemente amarelos com bons rendimentos (60 – 90%).

Para a série de compostos **4a-g**, foi necessário realizar purificação via coluna cromatográfica utilizando hexano como eluente, devido à existência de traços do material de partida, enquanto que para a série de compostos **5b-j** não foi necessário, onde o processo de neutralização foi suficiente para obter os compostos puros. Acredita-se que a série de compostos **2a-g** é menos reativa frente às reações de ciclização intramolecular devido à existência de um átomo de cloro *para* ao átomo de carbono onde ocorre o fechamento do anel

quinolínico, o que leva a menor reatividade dos materiais de partida. Testes com maior tempo reacional foram realizados a fim de levar ao total consumo do material de partida, mas, no entanto estes levaram a degradação do produto e rendimentos ruins devido à necessidade de utilizar altas temperaturas para o fechamento do anel.

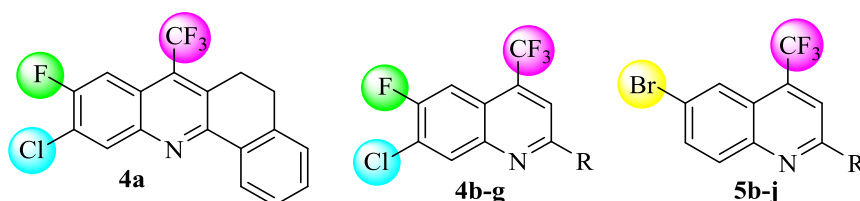
Na série de compostos **5b-j** a ciclização ocorreu mais rapidamente, o que levou a conversão dos compostos enamino cetônicos **3b-j** em quinolinas **5b-j**, não restando materiais de partida, o que possivelmente pode ser associado ao fato de existir apenas o átomo de bromo que não influencia na posição de ciclização 4b ou 4b'. Na Tabela 10 é possível observar as propriedades físicas da série de compostos quinolínicos **4** e **5**.

Tabela 10. Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos quinolínicos **4a-g** e **5b-j**.



Comp.	R	Fórmula Molecular (g/mol)	Rend. (%)	P.F.(°C)	An. Elementar Cal./Exp.		
					C	H	N
4a	5,6-diidronaftaleno	C ₁₈ H ₁₀ ClF ₄ N (351,04)	65	155 – 156	61,47 61,85	2,87 2,72	3,98 4,00
4b	CH ₃	C ₁₁ H ₆ ClF ₄ N (263,01)	80	88 – 89	50,12 50,10	2,29 2,27	5,31 5,28
4c	4-BrC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₇ BrClF ₄ N (402,94)	85	136 – 137	47,50 47,83	1,74 1,82	3,46 3,41

Tabela 10. Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos quinolínicos **4a-g** e **5b-j** (continuação).



Comp.	R	Fórmula Molecular (g/mol)	Rend. (%)	P.F.(°C)	An. Elementar		
					Cal./Exp.		
					C	H	N
4d	C ₆ H ₅	C ₁₆ H ₈ ClF ₄ N (325,03)	77	115 – 116	59,01 60,07	2,48 2,51	4,30 4,32 ^a
4e	4-FC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₇ ClF ₅ N (343,02)	80	127 – 128	55,92 55,91	2,05 2,19	4,08 3,74
4f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₁₇ H ₁₀ ClF ₄ N (339,04)	72	120 – 121	60,10 60,01	2,97 3,04	4,12 4,00
4g	4-CF ₃ C ₆ H ₄	C ₁₇ H ₇ ClF ₇ N (393,02)	60	115 – 116	51,86 51,90	1,79 1,73	3,56 3,58
5b	CH ₃	C ₁₁ H ₇ BrF ₃ N (288,97)	70	78 – 79	45,55 45,91	2,43 2,21	4,83 4,92
5c	4-BrC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₈ Br ₂ F ₃ N (428,89)	90	184 – 185	44,58 44,38	1,87 1,90	3,25 3,19
5d	C ₆ H ₅	C ₁₆ H ₉ BrF ₃ N (350,99)	88	136 – 137	54,57 54,60	2,58 2,63	3,98 3,95
5e	4-FC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₈ BrF ₄ N (368,98)	80	143 – 144	51,92 52,11	2,18 2,20	3,78 3,74
5f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₁₇ H ₁₁ BrF ₃ N (365,0)	79	133 – 134	55,76 55,76	3,03 3,10	3,83 3,80
5g	4-CF ₃ C ₆ H ₄	C ₁₇ H ₈ BrF ₆ N (418,97)	72	140 – 141	48,60 48,38	1,92 1,88	3,33 3,43
5h	2-Tienila	C ₁₄ H ₇ BrF ₃ NS (356,94)	65	179 – 180	46,95 46,54	1,97 1,72	3,91 1,72
5i	2-Furila	C ₁₄ H ₇ BrF ₃ NO (340,97)	79	143 – 144	49,15 48,98	2,06 2,26	4,09 4,01
5j	4-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₁₆ H ₈ BrF ₃ N ₂ O ₂ (395,97)	78	207 – 208	48,39 48,34	2,03 1,89	7,05 7,04

^aHRMS-ESI[H⁺]: Calc. 326.0354; Exp. 326.0361.

4.3.2 Identificação e elucidação estrutural das haloquinolinas 4a-g e 5b-j

A identificação dos compostos **4a-g** e **5b-j** foi realizada através das técnicas de RMN ^1H , ^{13}C { ^1H } e ^{19}F , espectrometria de massas e por comparação com dos dados da literatura para compostos semelhantes.⁷ Nesta parte do trabalho, serão discutidos os dados obtidos para os compostos **4e** (R = 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) e **5d** (R = C_6H_5), sendo que para as demais moléculas da série estas informações serão apresentadas na parte experimental e nos anexos deste trabalho.

4.3.2.1 RMN ^1H , ^{13}C { ^1H }, ^{19}F , HMBC e HMQC

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C { ^1H } obtidos para as séries de compostos **4a-g** e **5b-j** foram registrados em CDCl_3 utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As atribuições dos sinais foram baseadas em dados registrados na literatura para compostos semelhantes.^{7,58-61} Na Figura 36 encontram-se as numerações utilizadas para identificar os núcleos de hidrogênio e carbono presentes nestes sistemas.

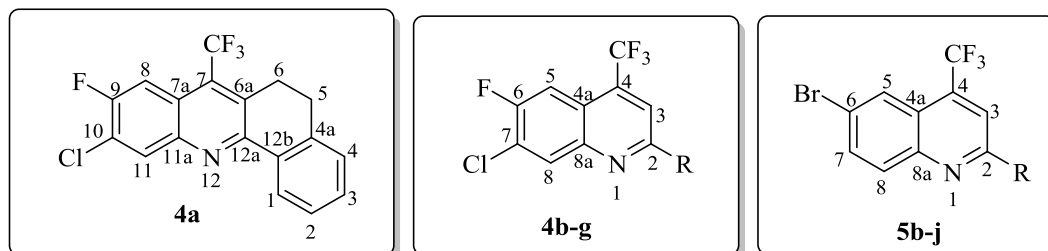


Figura 36. Numeração utilizada para os núcleos de hidrogênio e carbono dos compostos **4a-g** e **5b-j**.

Observando como exemplo o espectro de RMN ^1H obtido para o composto **4f** (Figura 37) podemos verificar um duplete ($^4J = 7$ Hz) em 8,28 ppm, referente ao hidrogênio H-8, em 8,11 ppm um simpleto referente à H-3, um duplete de tripletos em 7,79 ppm com $^3J = 10$ Hz e $^5J = 2$ Hz referente ao H-5, em 8,03 – 8,02 ppm e 7,32 – 7,31 ppm dois multipletos referente aos quatro hidrogênios do substituinte 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ e os três hidrogênios do grupo metila em 2,43 ppm.

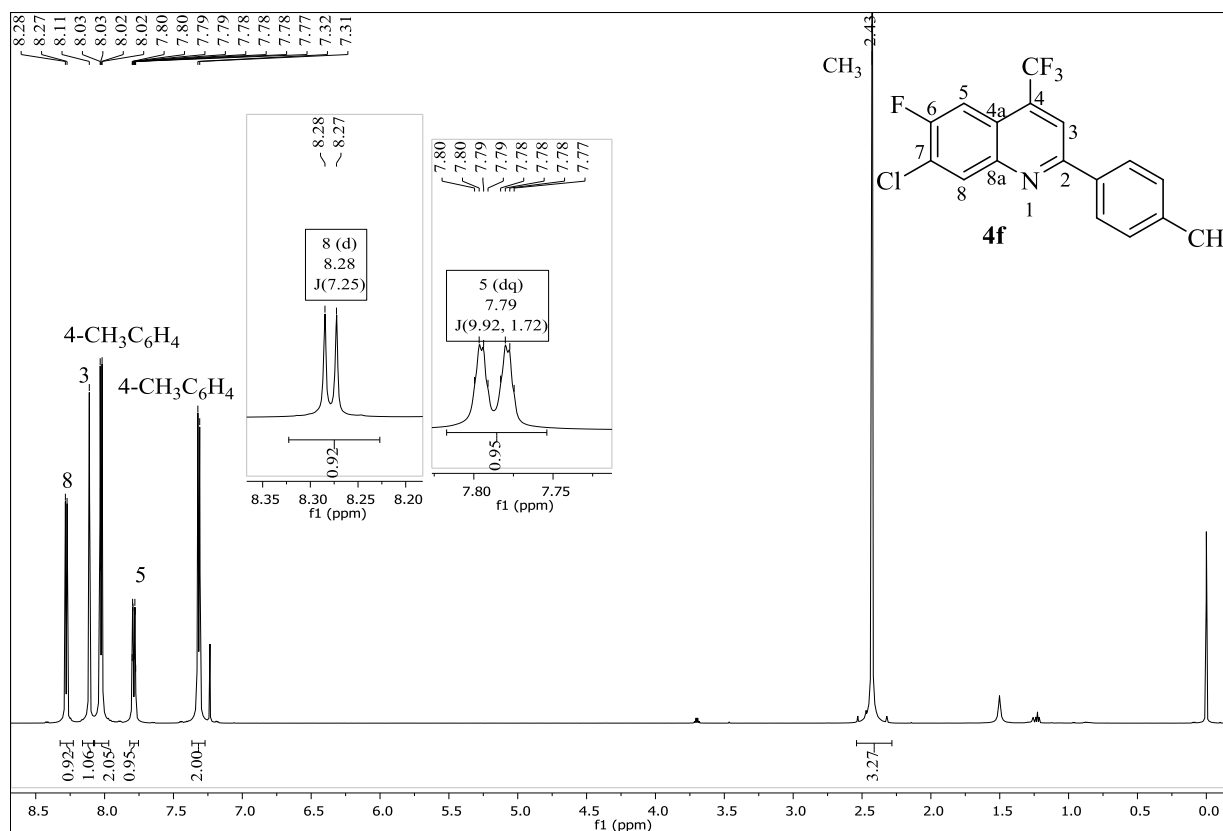


Figura 37. Espectro de RMN ^1H obtido para o composto 7-cloro-6-fluor-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**4f**) registrado a 600 MHz em CDCl_3 .

Através dos dados obtidos por RMN ^1H , foi possível identificar o modo de ciclização dos compostos enamino cetônicos **2a-g**, pois existia a possibilidade do grupo CF_3 permanecer nas posições 2 ou 4 e o átomo de cloro permanecer na posição 5 ou 7. Analisando o sinal obtido para o hidrogênio H-5, foi possível visualizar o acoplamento deste com os átomos de flúor do grupo trifluormetila ($^5J = 2 \text{ Hz}$) e o flúor da posição 6 ($^3J = 10 \text{ Hz}$), pois este se apresentou como um duplete de quartetos ou muitas vezes devido à baixa resolução do espectro, este se apresentou como um duplo duplete. Na Figura 38 encontram-se os modos de ciclização que poderiam ocorrer nestes sistemas (a e b), e através dos dados obtidos o modo preferencial foi através do modo a, onde o grupo CF_3 permaneceu na posição 4 e o átomo de cloro na posição 7. Isto se deve ao fato dos intermediários sintéticos que são formados (discutidos no mecanismo da reação) e também devido ao efeito estérico que o átomo de cloro exerceria se permanecesse na posição 5.

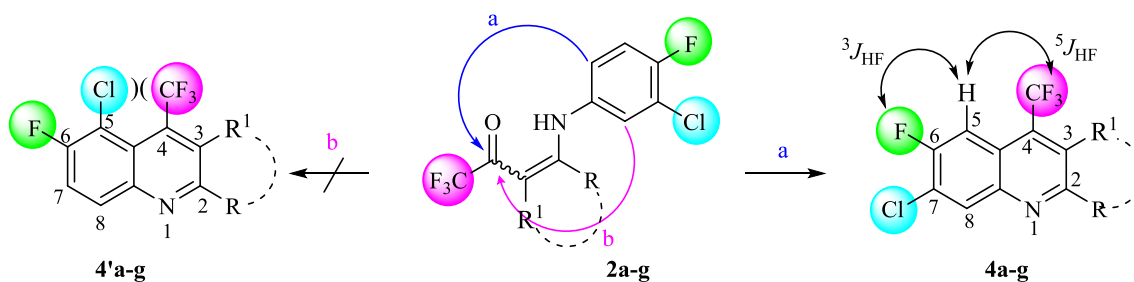


Figura 38. Ciclização intramolecular regioseletiva dos compostos **2a-g**.

No espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ obtido para o composto **4f**, podemos observar em 156,5 ppm um duplete referente ao carbono C-6 ($^2J = 253$ Hz), um duplete em 157 ppm ($^4J = 3$ Hz) referente ao carbono C-2, o carbono C-8a em 146,3 ppm, em 134,7 ppm o carbono C-4 apresentando-se como quarteto de dupletos ($^2J = 32$ Hz e $^4J = 5$ Hz), o sinal referente ao carbono C-8 em 132,3 ppm, em 126,2 ppm um duplete com $^2J = 21$ Hz referente ao carbono C-7, o quarteto do grupo CF_3 com $^1J = 274$ Hz em 123,3 ppm e por fim os dupletos referentes aos carbonos C-4a ($^3J = 9$ Hz) em 120,9 ppm, C-3 ($^3J = 5$ Hz) em 116,5 ppm e C-5 ($^2J = 22$ Hz e $^4J = 2$ Hz) em 109,1 ppm, conforme atribuições realizadas no espectro presente na Figura 39.

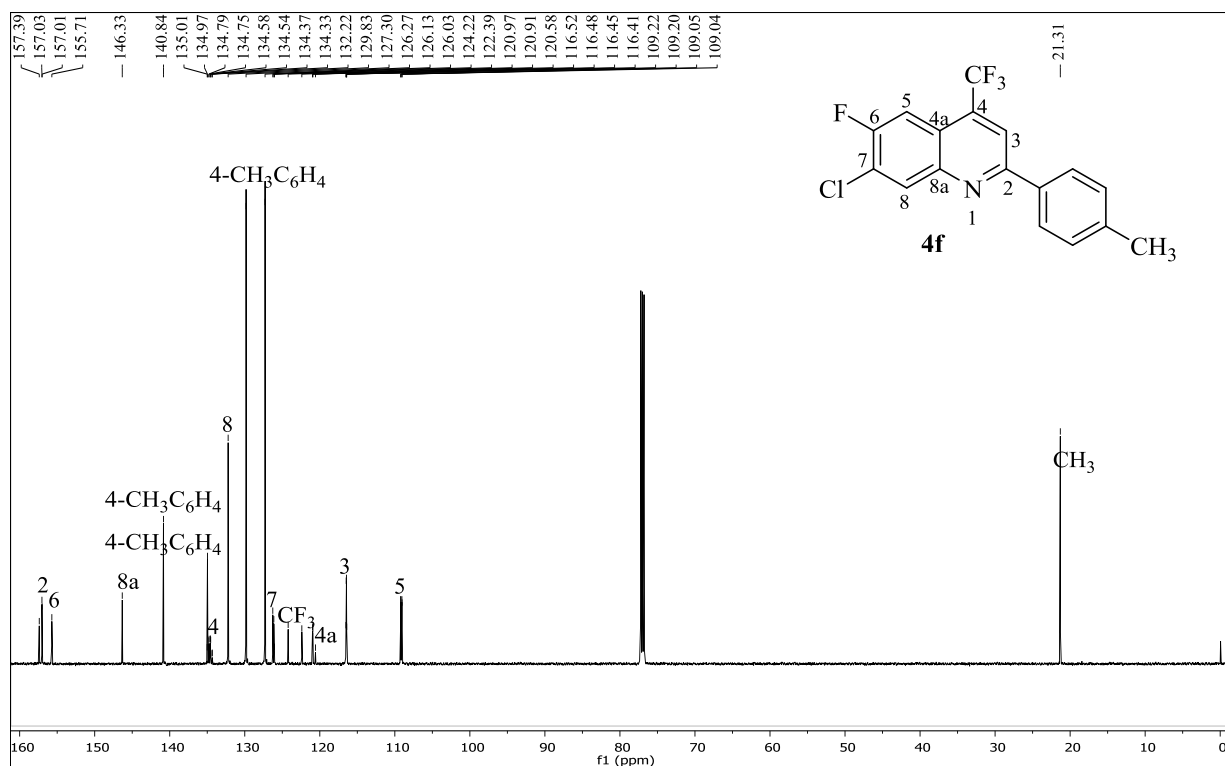


Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto 7-cloro-6-fluór-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**4f**) registrado a 151 MHz em CDCl_3 .

Na Figura 40 encontram-se as expansões dos sinais referentes aos carbonos C-2, C-6, C-4, C-7, CF_3 , C-4a, C-3 e C-5.

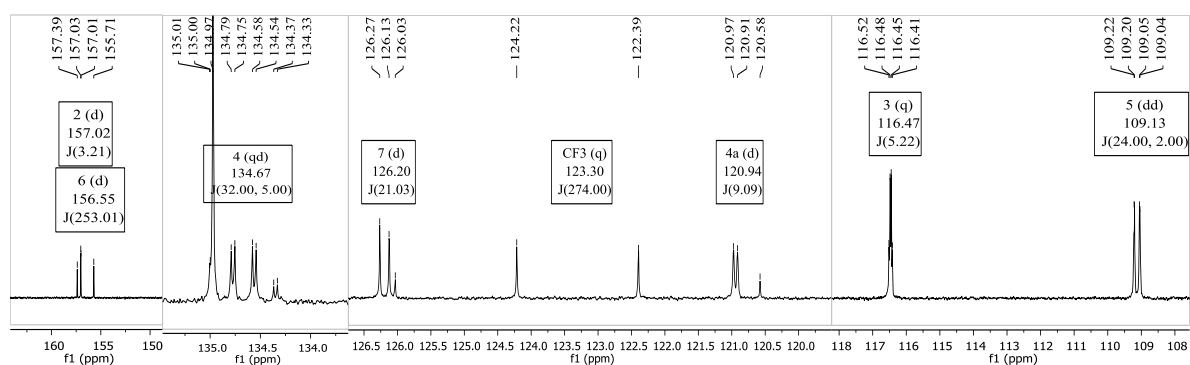


Figura 40. Expansão para os carbonos C-2, C-6, C-4, C-7, CF_3 , C-4a, C-3 e C-5.

Observando as constantes de acoplamento C-F obtidas, foi possível verificar que o composto formado foi preferencialmente o 4- CF_3 , pois foi obtido para o carbono C-4 uma constante de acoplamento de 32 Hz em 134 ppm, dados semelhantes aos descritos na

literatura para estes sistemas ($J = 31$ Hz), uma vez que quinolinas 2-CF₃ substituídas teria $J = 34$ Hz em 122 ppm para o carbono C-2.⁵³

Para identificar os compostos quinolínicos **5b-j** por RMN ¹H foi utilizado como exemplo o composto **5d** (Figura 41), onde foi possível observar em 8,26 ppm um quinteto referente ao hidrogênio H-5 com ⁵ $J = 2$ Hz devido ao acoplamento com o grupo CF₃ e o hidrogênio H-7. Em 8,08 ppm um duplete referente ao H-8 com ³ $J = 9$ Hz devido ao acoplamento com H-7, e um duplo duplete em 7,85 ppm referente à H-7 com ³ $J = 9$ Hz e ⁴ $J = 2$ Hz referente aos acoplamentos com H-5 e H-8.

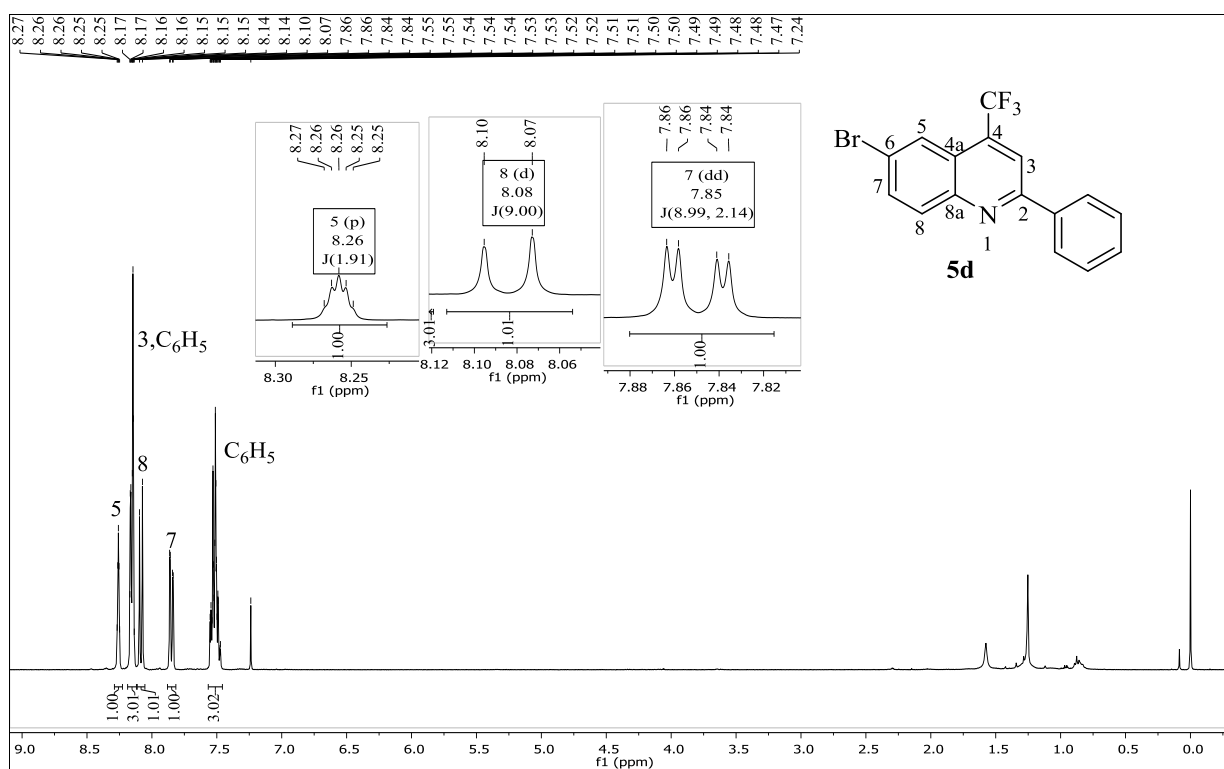


Figura 41. Espectro de RMN ¹H obtido para o composto 6-bromo-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolína (**5d**) registrado a 400 MHz em CDCl₃.

No espectro de RMN ¹³C {¹H} obtido para o composto **5d** foi possível observar o carbono C-2 em 156,9 ppm; em 147,7 ppm o carbono C-8a; o quarteto do carbono C-4 (² $J = 32$ Hz) em 134,0 ppm; em 134 e 132,2 ppm os carbonos C-7 e C-8; em 126,2 ppm o carbono C-5 com ⁴ $J = 2$ Hz devido ao acoplamento a longa distância com os átomos de flúor do grupo trifluormetila; em 123,3 ppm o quarteto característico do grupo CF₃ (¹ $J = 275$ Hz); e os carbonos C-4a em 122,8 ppm, C-6 em 122,3 ppm e o quarteto do carbono C-3 em 116,6 ppm

com $^3J = 5$ Hz, conforme Figura 42. Através dos dados obtidos, foi possível concluir que a série de compostos **5b-j** possui o grupo trifluormetila na posição 4, conforme dados encontrados na literatura.⁵⁸

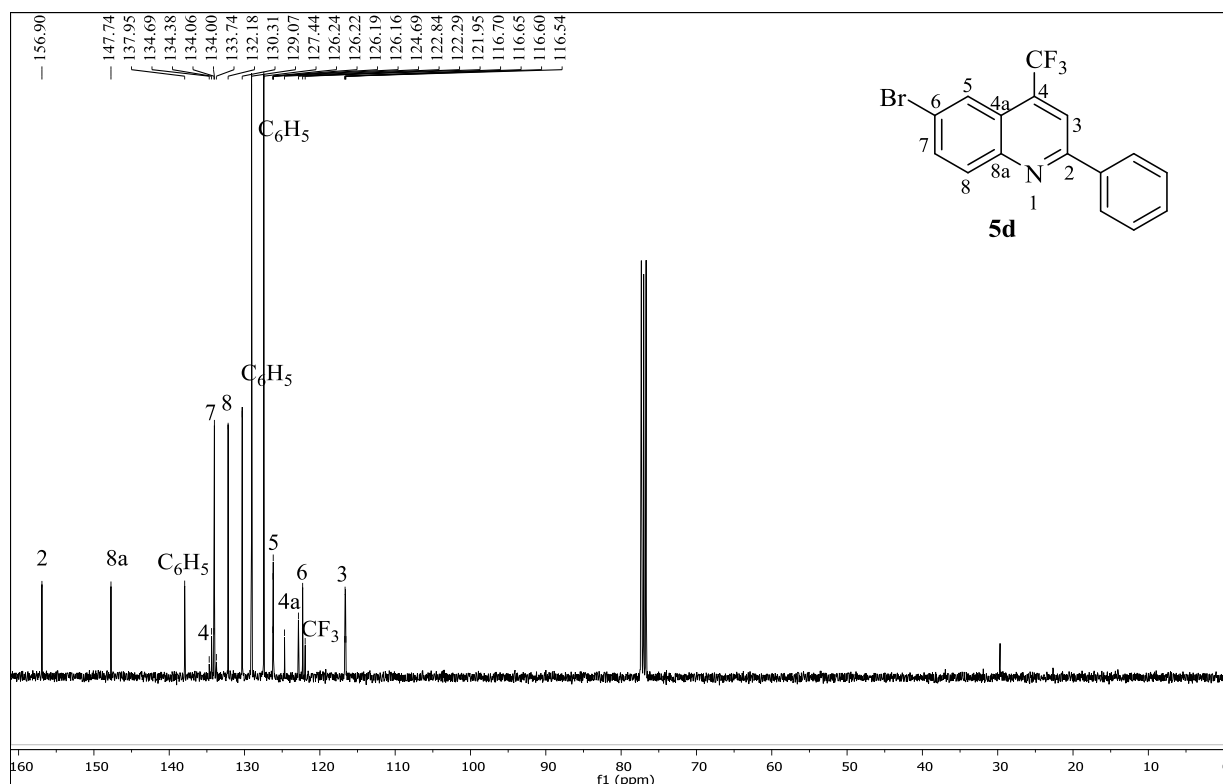


Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto 6-bromo-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5d**) registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

As atribuições dos núcleos de hidrogênio e carbono para os compostos **4a-g** e **5b-j** foram realizadas com base em experimentos de ressonância magnética nuclear em duas dimensões (HMBC e HMQC). Na Figura 43, é possível observar no HMBC obtido para o composto **4f** os acoplamentos do hidrogênio H-5 a três ligações com os carbonos C-8a, C-7 e C-4 e a duas ligações com C-6; os acoplamentos de H-3 com C-4a, C- C_6H_4 e C-2; e os acoplamentos de H-8 com C-4a, C-7, C-8a e C-6.

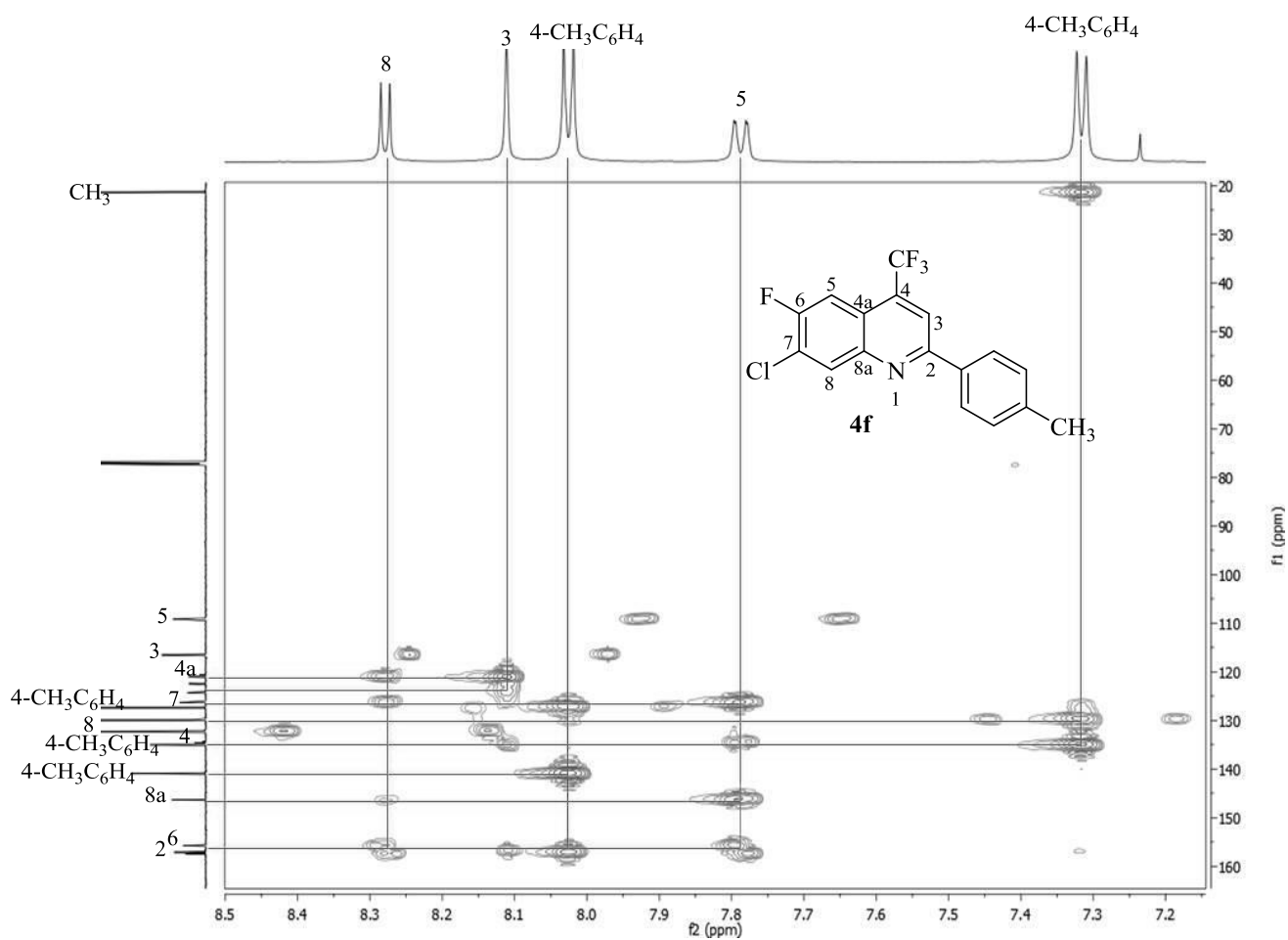


Figura 43. Espectro de RMN em 2D (HMBC) do composto 7-cloro-6-flúor-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**4f**) registrado a 600 MHz em CDCl₃.

Também foi possível atribuir através do espectro de HMQC os carbonos hidrogenados do composto, conforme apresentado na Figura 44.

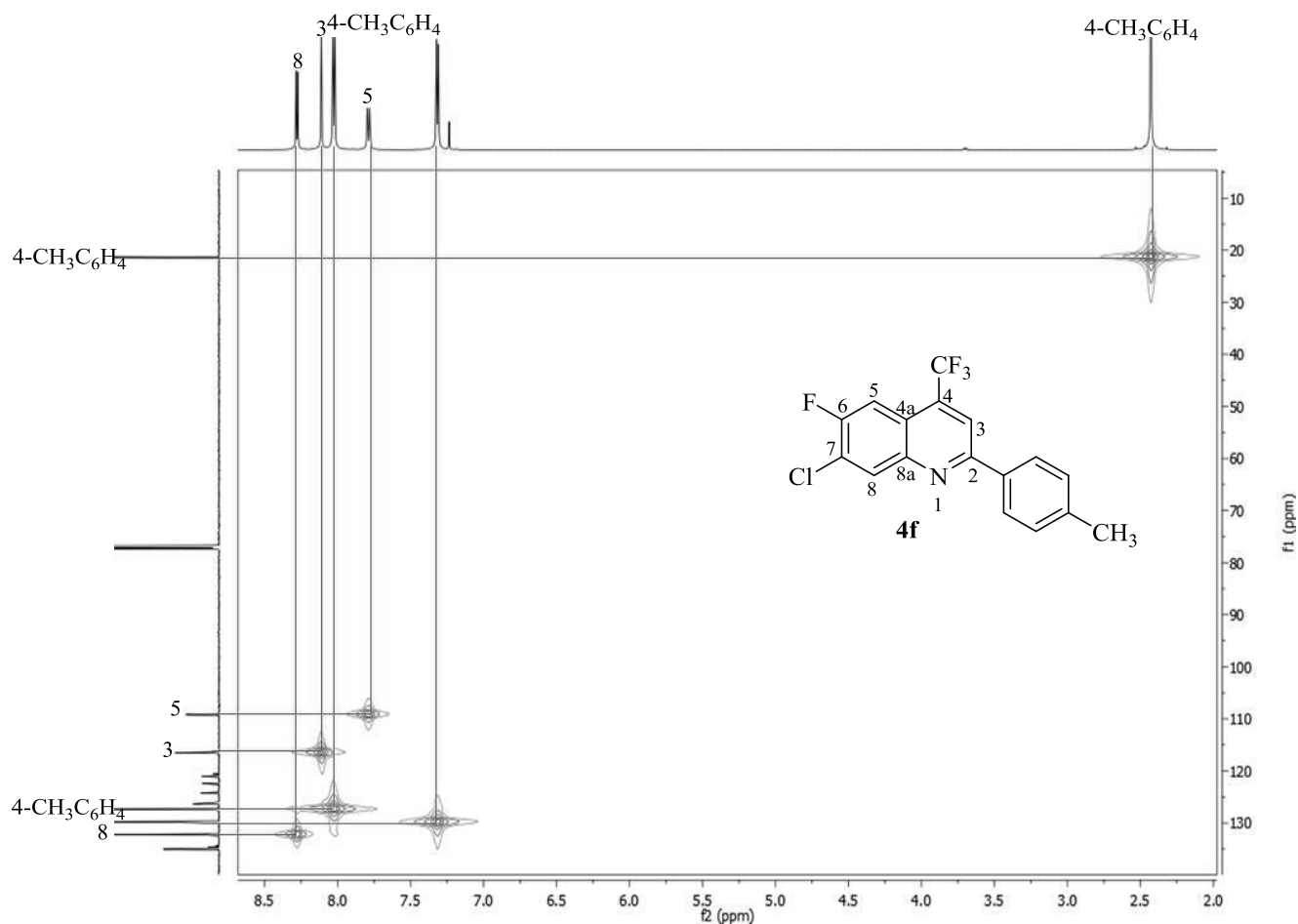


Figura 44. Espectro de RMN em 2D (HMQC) do composto 7-cloro-6-flúor-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**4f**) registrado a 600 MHz em CDCl_3 .

Assim, foi possível atribuir os carbonos hidrogenados C-8, C-3 e C-5, além dos carbonos do substituinte 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, conforme Figura 44.

Para atribuir os hidrogênios e carbonos dos compostos da série **5b-j**, também foram realizados experimentos de HMBC e HMQC, utilizando o composto **5d** como exemplo. Na Figura 45, é possível observar os acoplamentos do hidrogênio H-5 a três ligações com os carbonos C-8a, C-7 e a duas ligações com C-6; o hidrogênio H-3 a duas ligações com o carbono C-2 e a três ligações com os carbonos C-4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ e CF_3 ; o acoplamento de H-8 a três ligações com C-6 e C-4a; e os acoplamentos de H-7 a três ligações com C-5 e C-8a, além dos demais acoplamentos referentes ao substituinte C_6H_5 .

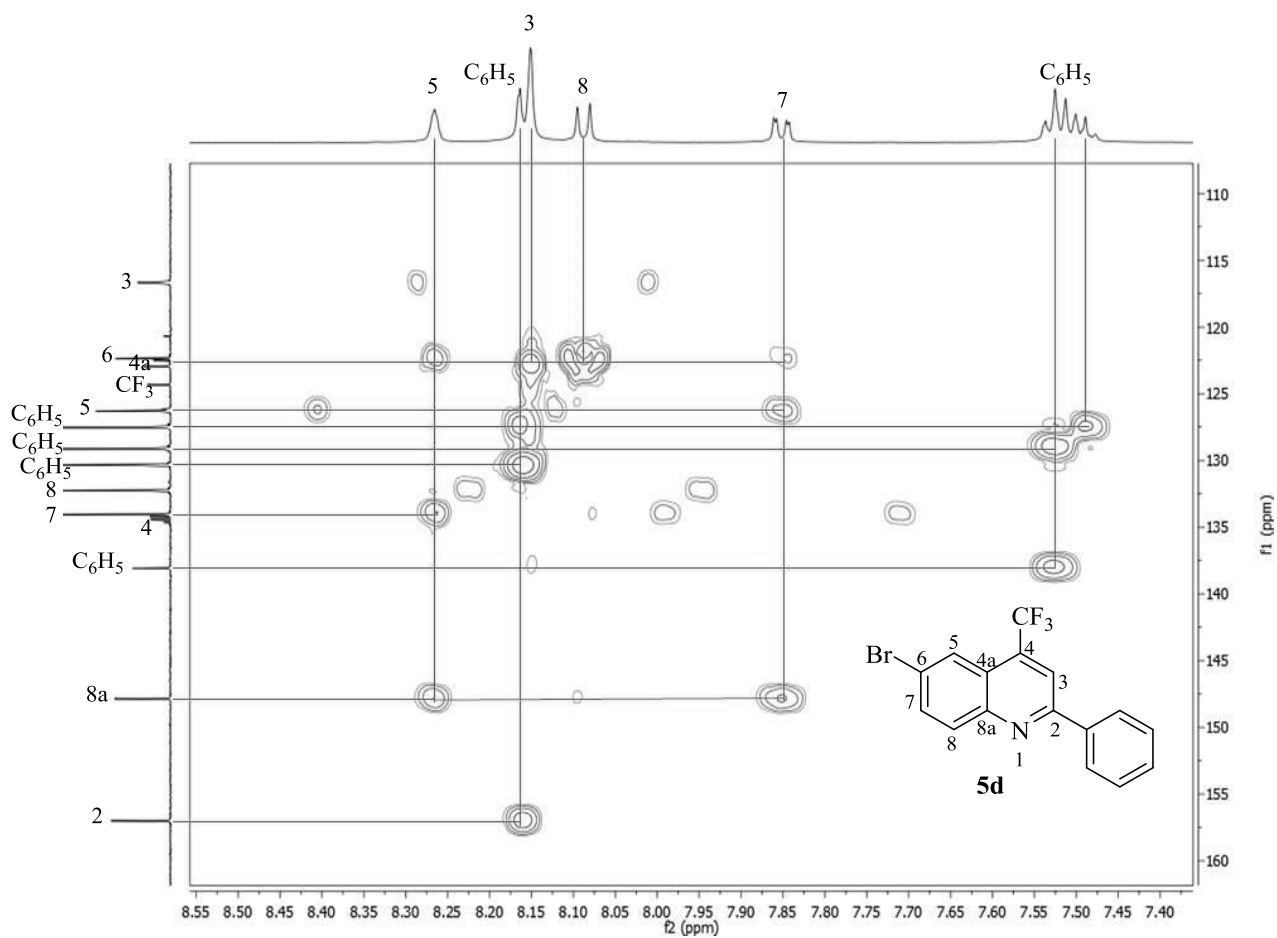


Figura 45. Espectro de RMN em 2D (HMBC) do composto 6-bromo-2-fenil-4-(trifluorometil)quinolina (**5d**) registrado a 600 MHz em CDCl_3 .

Na Figura 46 é possível observar o HMQC obtido para o composto **5d** onde foi possível atribuir os carbonos hidrogenados do composto.

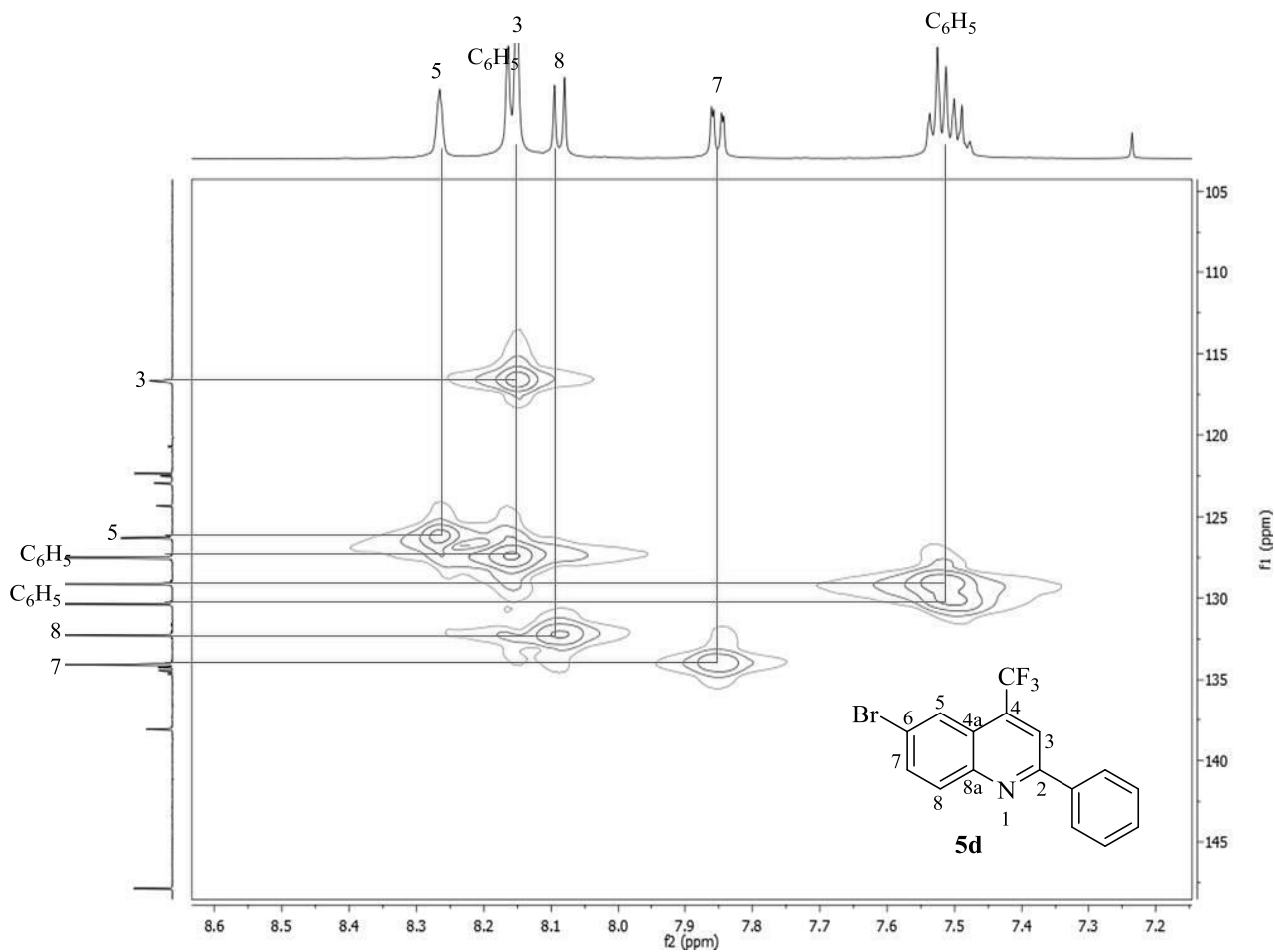
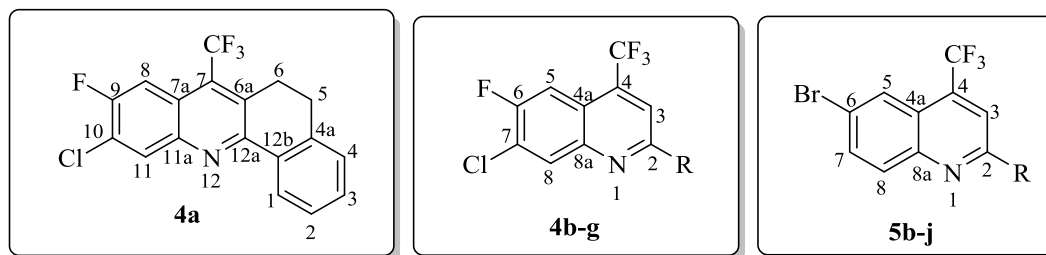


Figura 46. Espectro de RMN em 2D (HMQC) do composto 6-bromo-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5d**) registrado a 600 MHz em CDCl_3 .

Na Tabela 11 é possível observar as atribuições de alguns dos núcleos de hidrogênio realizadas para os compostos quinolínicos **4b-g** e **5b-j**, sendo que as demais atribuições encontram-se na parte experimental do trabalho.

Tabela 11. Dados de RMN ^1H obtidos para os compostos **4b-g** e **4b-j**.



Composto	R	$\delta\text{H-3}$	$\delta\text{H-5/}$ $\delta\text{H-8}$	$\delta\text{H-7}$	$\delta\text{H-8/}$ $\delta\text{H-11}$
4a^a	5,6-diidronaftaleno	-	7,91	-	8,21
4b	CH_3	7,60	7,78	-	8,18
4c	4- BrC_6H_4	8,09	7,80	-	8,28
4d	C_6H_5	8,16 – 8,13	7,82	-	8,33
4e	4- FC_6H_4	8,15	7,85	-	8,34
4f	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	8,09	7,77	-	8,26
4g	4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$	8,16	7,83	-	8,33
5b	CH_3	7,59	8,22	7,83	7,96
5c	4- BrC_6H_4	8,15 – 8,08	8,32 – 8,31	7,91	8,15 – 8,08
5d	C_6H_5	8,17 – 8,14	8,26	7,85	8,09
5e	4- FC_6H_4	8,22 – 7,80	8,22 – 7,80	8,22 – 7,80	8,22 – 7,80
5f	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	8,12	8,25 – 8,23	7,83	8,07 – 8,04
5g	4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$	8,18	8,31 – 8,29	7,92	8,13
5h	2-Tienila	8,04 – 8,00	8,21	7,84	8,04 – 8,00
5i	2-Furila	8,11	8,22	7,84	8,03
5j	4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	8,21	8,31	7,94	8,15

^aos núcleos de hidrogênio para este composto possuem a seguinte numeração, conforme apresentado na tabela: H-8 e H-11.

Comparando os dados de RMN ^1H obtidos para a série de compostos **4b-g**, foi possível observar que a presença dos substituintes da posição 2 influenciaram nos dados de deslocamento químico obtidos para o hidrogênio H-3 dos compostos, onde para o composto **4b** contendo a metila na posição 2 foi possível observar a blindagem de H-3 (simpleto em 7,60 ppm) em relação aos demais compostos, devido ao efeito indutivo deste grupo, enquanto que para os compostos contendo grupos arila substituídos foi possível observar a desblindagem de H-3 (região de 8 ppm) devido ao efeito de anisotropia magnética destes sistemas. Compostos contendo grupos arila substituídos com halogênios e grupos retiradores de elétrons levaram a uma maior desblindagem de H-3. Para o hidrogênio H-5 ou H-8 (para o composto **4a**) foi possível observar o acoplamento a longa distância entre este, o grupo CF_3 e F-6/F-9 nos compostos **4a-g**, levando a obtenção de um duplete de quartetos na região de 7,8 – 7,9 ppm com $^5J = 2 \text{ Hz}$ e $^3J = 10 \text{ Hz}$, que às vezes devido à baixa resolução do espectro também apresentou-se como um duplo duplete alargado. Também foi possível observar o hidrogênio H-8 que permaneceu na região de 8,2 – 8,3 ppm como um duplete ($^4J = 7 \text{ Hz}$).

Na Figura 47 é possível observar as constantes de acoplamento H-F obtidas para a série de compostos **4a-g**.

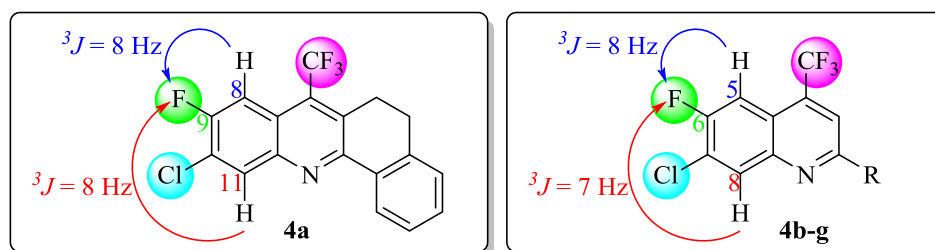
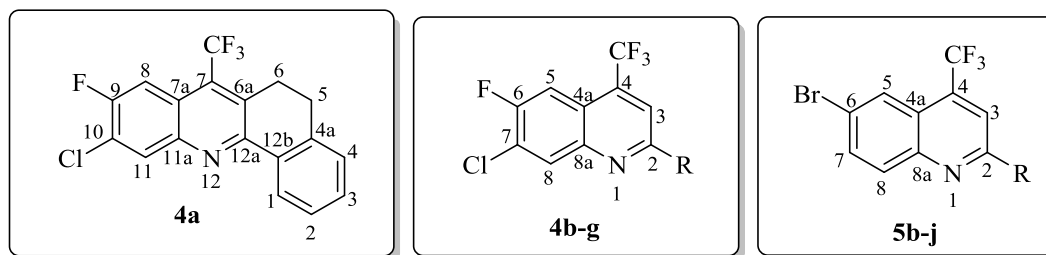


Figura 47. Constantes de acoplamento H-F obtidas para os compostos **4a-g**.

Para a série de compostos **5b-j** o hidrogênio H-3 devido à influência do substituinte em 2 permaneceu na região de 7,6 – 8,2 ppm, o hidrogênio H-5 se apresentou como um multiplete (dependendo da resolução do espectro devido ao acoplamento com o grupo CF_3 a longa distância) na região de 7,8 – 8,3 ppm, um duplo duplete na região de 7,8 – 8,2 ppm ($^3J = 9 \text{ Hz}$ e $^4J = 2 \text{ Hz}$) referente à H-7 e um duplete na região de 8,0 – 8,2 ppm ($^3J = 8 \text{ Hz}$), referente à H-8.

Na Tabela 12 é possível observar as atribuições de alguns dos núcleos de carbono realizadas para os compostos quinolínicos da série **4** e **5**, sendo que as demais atribuições encontram-se na parte experimental do trabalho.

Tabela 12. Dados de RMN ^{13}C obtidos para os compostos **4b-g** e **5b-j**.



Composto	R	$\delta\text{C-2}$	$\delta\text{C-3}$	$\delta\text{C-4/}$ $\delta\text{C-7}$	$\delta\text{C-5/}$ $\delta\text{C-8}$	$\delta\text{C-6/}$ $\delta\text{C-9}$	$\delta\text{C-7/}$ $\delta\text{C-10}$	$\delta\text{C-8/}$ $\delta\text{C-11}$
4a^a	5,6-diidronaftaleno	-	-	130,5	109,6	156,4	124,6	138,8
4b	CH_3	159,0	119,8	134,0	109,1	156,2	125,9	131,3
4c	4- BrC_6H_4	155,7	116,1	135,0	109,2	156,7	126,6	132,2
4d	C_6H_5	157,1	116,6	134,8	109,1	156,6	126,3	137,7
4e	4- FC_6H_4	155,8	116,4	134,8	109,1	156,6	126,4	132,1
4f	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	156,8	116,4	134,7	109,1	156,4	126,1	140,8
4g	4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$	155,3	116,4	135,1	109,2	156,9	126,7	132,4
5b	CH_3	158,9	119,7	133,6	126,2	121,6	133,8	131,2
5c	4- BrC_6H_4	155,6	116,4	134,7	126,3	122,8	134,5	131,9
5d	C_6H_5	156,9	116,6	134,2	126,2	122,3	134,0	132,2
5e	4- FC_6H_4	155,6	116,1	134,3	126,2	122,3	134,1	132,0
5f	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	156,9	116,5	134,1	126,2	122,0	133,9	133,6
5g	4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$	155,2	116,5	132,2	126,3	123,1	134,4	132,2
5h	2-Tienila	152,0	115,7	134,2	126,3	122,0	134,2	131,5
5i	2-Furila	152,7	115,5	134,2	126,3	122,1	134,2	131,7
5j	4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	154,2	116,5	134,9	126,3	123,2	134,7	132,3

^aos núcleos de carbono para este composto possuem a seguinte numeração, conforme apresentado na tabela: C-7, C-8, C-9, C-10 e C-11.

Comparando os dados de RMN ^{13}C obtidos para os compostos **4b-g** foi possível observar uma variação no deslocamento químico carbono C-2 devido à presença dos substituintes, onde para grupos alquila, este permaneceu em 159 ppm devido a maior influência de eletronegatividade do átomo de nitrogênio N-1 e menor influência do efeito indutivo da metila; enquanto que os demais compostos substituídos com grupos arila este permaneceu na região de 155 – 157 ppm devido ao efeito de ressonância observado nestes grupos. Para o carbono C-3, os deslocamentos químicos foram observados na região de 119,8 ppm para o composto **4b** ($\text{R} = \text{CH}_3$) e para os demais substituídos com grupos arila este permaneceu na região de 116 – 117 ppm. Para todos os compostos o carbono C-4 permaneceu em 134 ppm devido à influência do grupo trifluormetila; o carbono C-5 também permaneceu na região de 119 ppm devido a não existir variação de substituinte nas proximidades deste núcleo, mesmo efeito observado para C-6 e C-7 que permaneceram na região de 156 e 126 ppm, respectivamente. Já o carbono C-8 permaneceu na região de 131 – 141 ppm devido à proximidade a N-1.

Na Figura 48 é possível observar as constantes de acoplamentos C-F obtidos para a série de compostos **4a-g**.

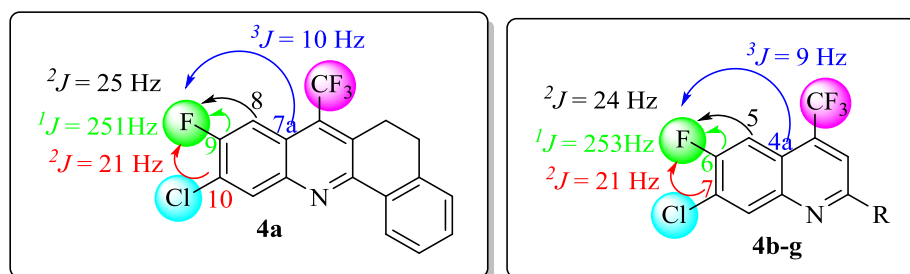


Figura 48. Constantes de acoplamento C-F para os compostos **4a-g**.

Para a série de compostos **5b-j** houve a blindagem do carbono C-6 que permaneceu na região de 123 ppm devido ao efeito do átomo pesado devido ao átomo de bromo. Também é possível observar que o carbono C-7 permaneceu na região de 135 ppm devido a este não possuir substituinte, pois para os compostos da série **4b-g** este permaneceu na região de 126 ppm devido ao efeito exercido pelo átomo de cloro.

Para a série de compostos **4b-g** foram realizados experimentos de RMN ^{19}F com o objetivo de caracterizar os grupos fluorados existentes nos compostos. Na Figura 49 encontra-

se o espectro de flúor do composto **4f**, onde é possível observar o grupo trifluormetila na região de -62 ppm e o átomo de flúor F-6 em -113 ppm. Na Tabela 13 é possível observar as atribuições realizadas para os demais compostos da série.

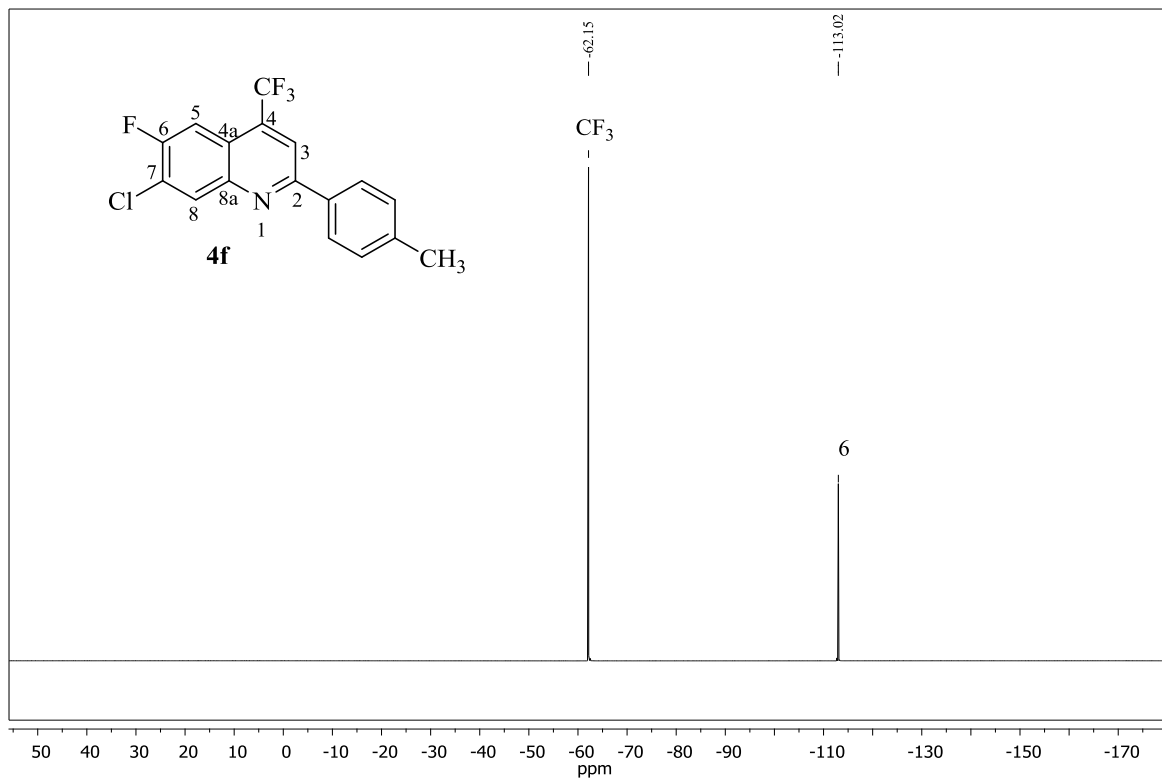
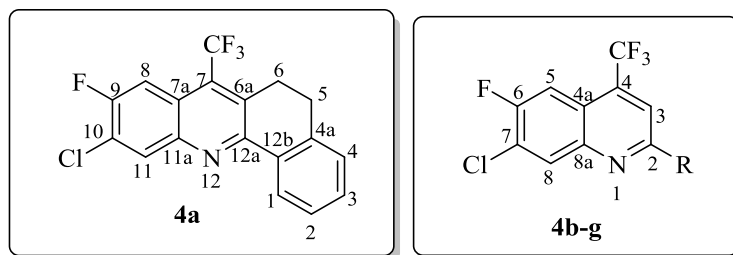


Figura 49. Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**4f**) registrado a 565 MHz em CDCl_3 .

Para a série de compostos **5b-j** não foram realizados experimentos de RMN ^{19}F devido a estes possuírem como grupo fluorado apenas o CF_3 .

Tabela 13. Dados de RMN ^{19}F obtidos para os compostos **4a-g**.



Composto	R	δCF_3	$\delta\text{F-6}/ \delta\text{F9}$
4a	5,6-diidronaftaleno	-53,28	-113,7
4b	CH_3	-62,2	-113,6
4c	4- BrC_6H_4	-62,1	-111,9
4d	C_6H_5	-62,1	-112,5
4e	4- FC_6H_4	-62,2	-112,3
4f	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	-62,1	-113,0
4g	4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$	-62,1	-111,2

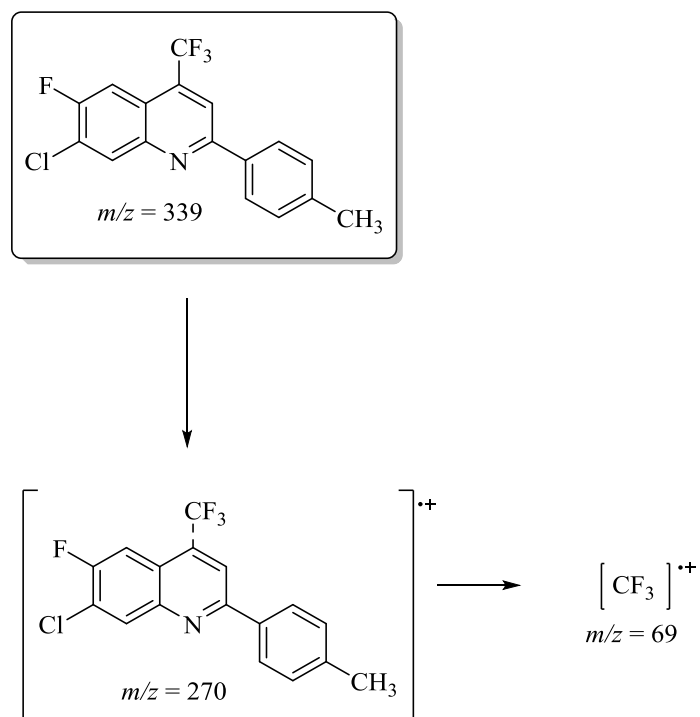
Através dos dados obtidos, pode-se verificar que o grupo CF_3 permaneceu na região de -62 ppm para a série de compostos, enquanto que para o átomo de flúor F-6 ou F-9 este permaneceu na região de 111 – 114 ppm. Para o composto **4a** foi possível observar o grupo trifluormetila na região de -53,3 ppm devido a este estar próximo aos átomos de hidrogênio da posição 6 do anel 5,6-diidronaftaleno.

4.3.2.2 Espectrometria de Massas dos Compostos **4a-g** e **5b-j**

Para a série de compostos **4a-g** e **5b-j**, realizou-se espectrometria de massas através de cromatografia gasosa acoplada com detector seletivo de massas (CG/EM), onde foi possível obter os fragmentos utilizando a energia de 70 eV. Assim, foi possível verificar o íon molecular e também a fragmentação característica de cada composto. O provável mecanismo de fragmentação está representado no Esquema 40, utilizando como exemplo o composto **4f**.

Os principais fragmentos observados são: o íon molecular ($m/z = 339$), o fragmento referente à perda do grupo trifluormetila ($m/z = 270$), e outro menos intenso referente ao íon CF_3 ($m/z = 69$). Na Figura 50 encontra-se o espectro de massas obtido para o composto **4f**.

Esquema 40.



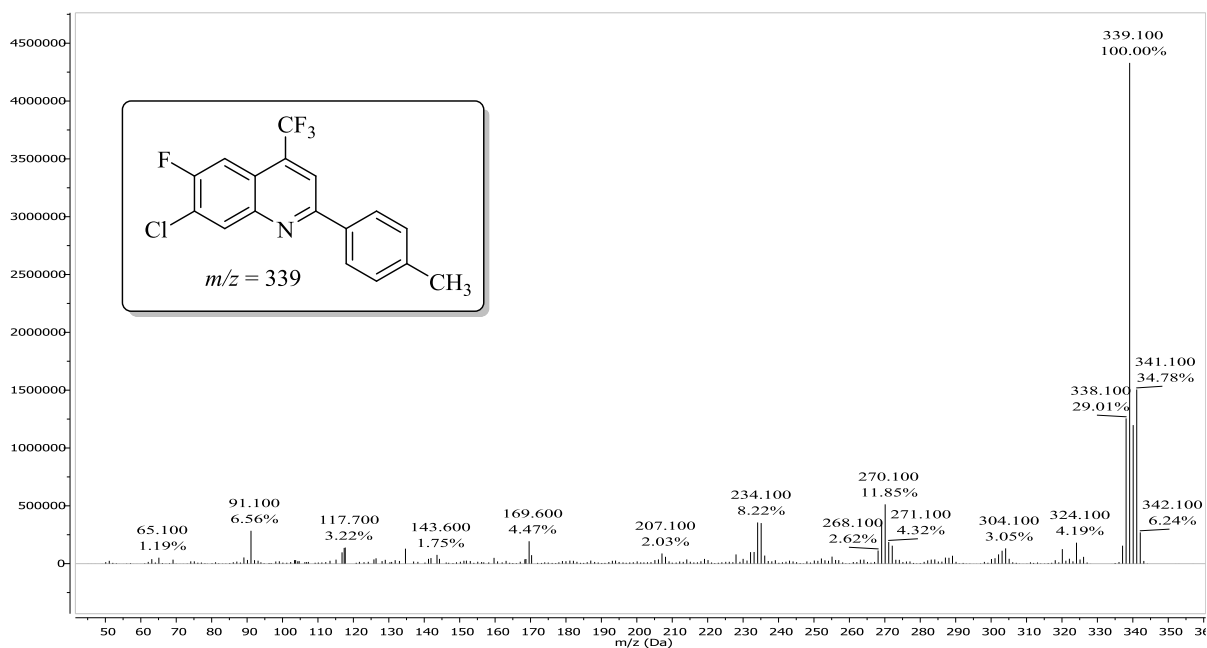
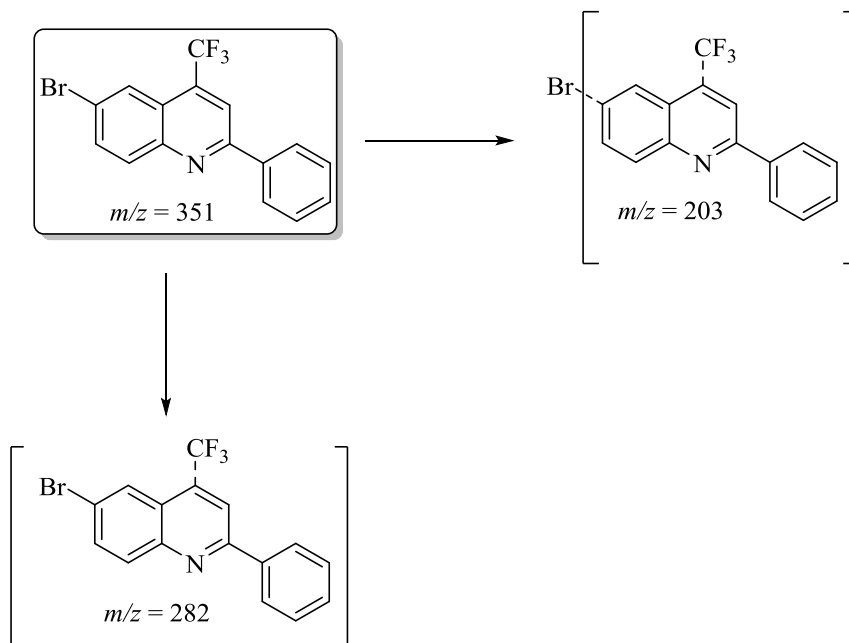


Figura 50. Espectro de massas obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**4f**).

Para a série de compostos **5b-j** foi possível observar dois fragmentos, um referente à perda do grupo CF_3 ($m/z = 282$) e outro referente à perda do átomo de bromo e o grupo CF_3 ($m/z = 203$). No Esquema 41 encontra-se o mecanismo de fragmentação observado para a série de compostos, utilizando como exemplo o composto **5d**.

Esquema 41.



Na Figura 51, encontra-se o espectro de massas obtido para o composto **5d**, onde é possível observar os fragmentos ilustrados no Esquema 41. Para os demais compostos de série, os espectros de massas encontram-se nos Anexos deste trabalho.

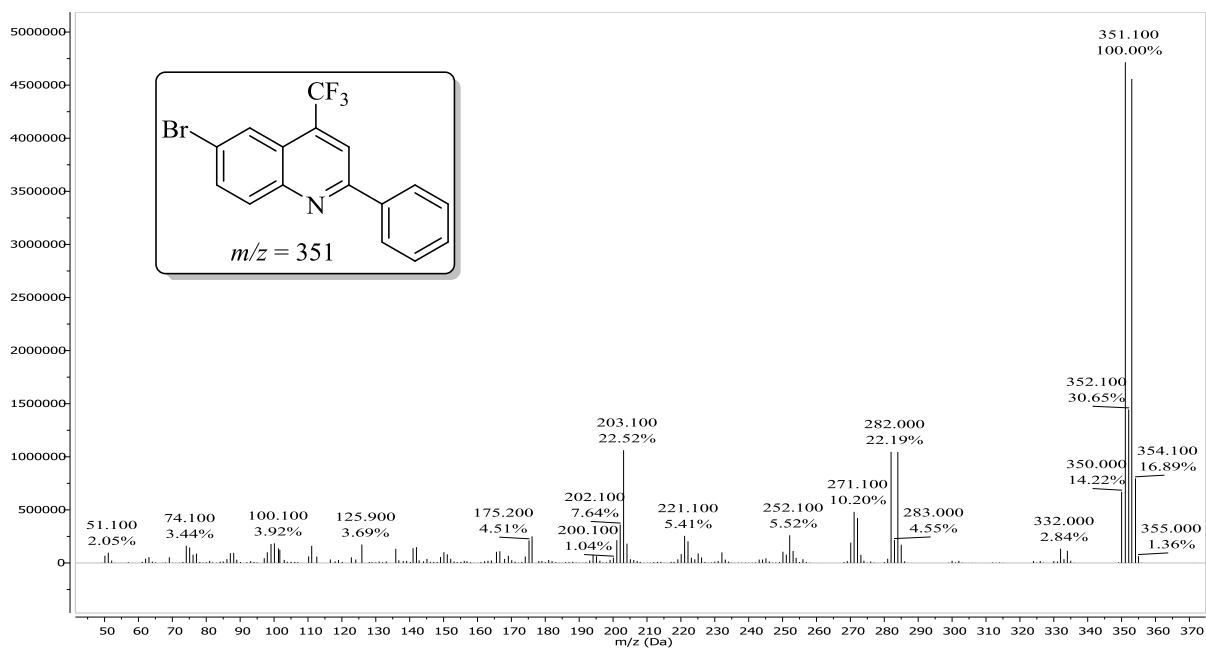


Figura 51. Espectro de massas obtido para o composto 6-bromo-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5d**).

4.3.2.3 Difração de Raios-X da quinolina **4c**

Através da obtenção de um monocristal do composto 2-(4-bromofenil)-7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)quinolina (**4c**) em clorofórmio deuterado, foi possível elucidar estruturalmente a série de compostos **4a-g**.

Na Figura 52 encontra-se o ORTEP do composto **4c** obtido através dos dados cristalográficos.

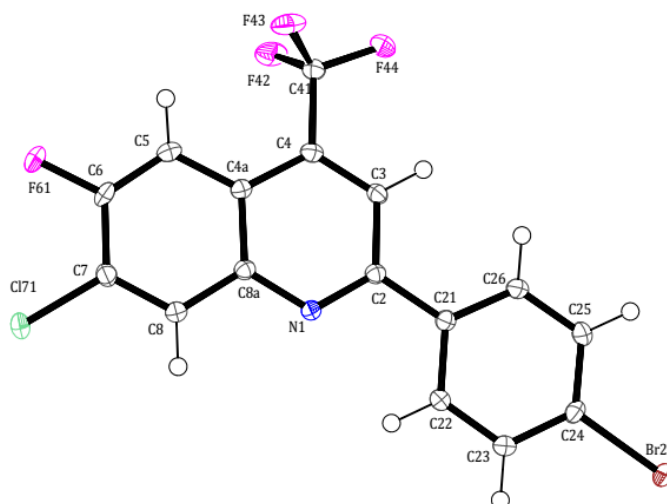


Figura 52. ORTEP obtido para o composto 2-(4-bromofenil)-7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)quinolina (**4c**) (CCDC 1812809).

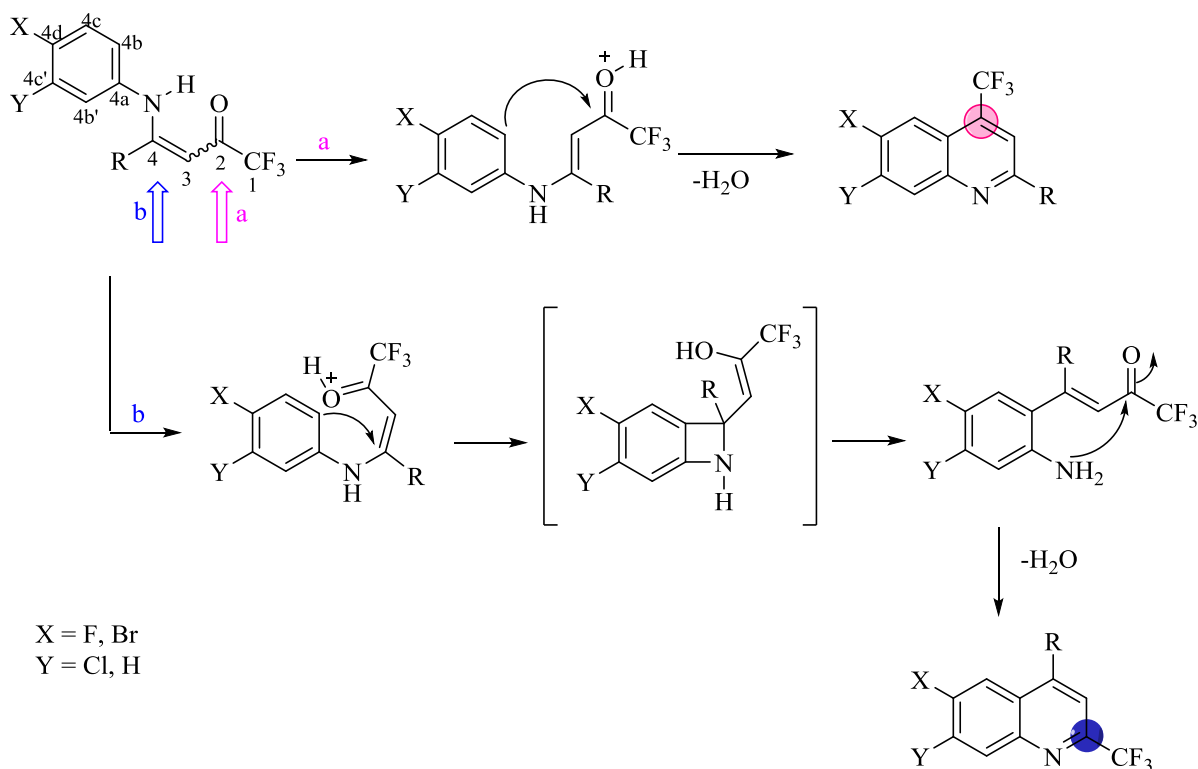
Assim, foi possível confirmar a regioseletividade das reações realizadas para a obtenção dos compostos quinolínicos, onde o grupo CF_3 permaneceu na posição 4 como foi identificado por técnicas de RMN e através de dados mencionados na literatura⁵⁸ e também foi possível confirmar a posição relativa do átomo de cloro na posição 7 do anel, uma vez que este também poderia ser encontrado na posição 5. Com isso, as reações de ciclização intramolecular envolvendo ácido sulfúrico concentrado e as enamino cetonas **2a-g** foram seletivas apenas a formação de sistemas 7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)quinolinas **4a-g**.

4.3.3 Mecanismo Proposto para a Obtenção dos Compostos Quinolínicos **4a-g** e **5b-j**

De acordo com dados da literatura,⁵⁸ a ciclização intramolecular de compostos enamino cetônicos pode proceder de duas maneiras, o que pode resultar na formação de quinolinas 2- CF_3 e 4- CF_3 substituídas. No Esquema 42 encontram-se esquematizadas as duas rotas possíveis para a formação dos compostos quinolínicos, onde através de técnicas de RMN ^{13}C é possível identificar qual dos compostos é formado através dos dados de constante

de acoplamento e deslocamento químico do grupo CF_3 e do carbono C-2 ou C-4, conforme dados da literatura.^{58,90}

Esquema 42.



Durante o processo de ciclização que envolve o uso de ácido forte e altas temperaturas, existe a possibilidade da formação do produto via 1,2-cicloadição (rota a), através do ataque do carbono C-4b ao carbono carbonílico, resultando na eliminação de água e formação de quinolina 4- CF_3 substituída, enquanto que através da retro 1,4-cicloadição (rota b), pode-se obter a quinolina 2- CF_3 substituída, devido ao ataque do carbono C-4b ao carbono eletrofílico C-4, levando a formação de um intermediário benzoazetidina menos estável o que leva a ruptura da ligação do C-4 com o grupo NH e consequentemente ataque do grupo NH_2 no carbono carbonílico C-2 onde através da eliminação de água tem-se a formação da quinolina.

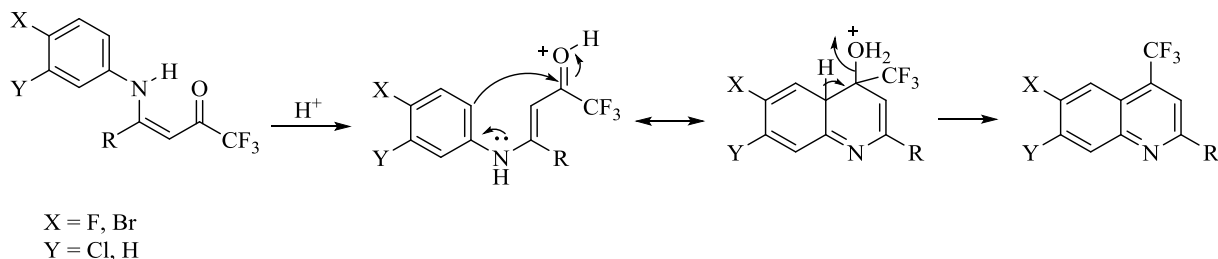
Assim, com base nos dados de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ obtidos para a série de compostos, foi possível observar que o grupo CF_3 encontra-se na posição 4 dos compostos, pois obteve-se os

⁹⁰ Schlosser, M.; Keller, H.; Sumida, S. –I.; Yang, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8523.

carbonos C-4 na região de 135 ppm com $J = 32$ Hz e o carbono referente ao grupo CF_3 na região de 123 ppm com $J = 275$ Hz, o que está de acordo com os dados apresentados na literatura para a formação de quinolinas 4- CF_3 substituídas.⁵⁸ Com isso, as reações realizadas neste trabalho seguem o mecanismo de 1,2-cicloadição (rota a).

Conforme reatividade observada e também através de mecanismos já propostos na literatura para esta classe de compostos, é que propomos uma possível rota para a formação dos compostos quinolínicos **4a-g** e **5b-j**, apresentado no Esquema 43, seguindo o mecanismo de 1,2-cicloadição.

Esquema 43.



Devido à utilização de meio ácido nestas reações, este se dissocia e ativa o carbono carbonílico C-2 tornando-o mais eletrofílico. O par de elétrons não ligante do nitrogênio (NH) ativa as posições *orto* e *para* do anel, levando a etapa seguinte que consiste no ataque do par de elétrons da posição *orto* do anel ao carbono carbonílico, ocorrendo à formação do íon imínio, que após a perda de água leva a regeneração do meio ácido e estabelece a aromaticidade do sistema. Conforme apresentado na Figura 38 (página 125), para os compostos **2a-g** existe a possibilidade de ciclização das enamino cetonas **2** e **3** nas posições 4b e 4b', mas devido aos dados de RMN ^{13}C e ^1H obtidos, foi observada a ciclização na posição 4b, devido a esta ser mais ativada por estar *para* ao átomo de cloro e também não ser impedida como a posição 4b'. Assim, a ciclização dos compostos enamino cetônicos **2a-g** ocorreu através da rota a.

4.4 Derivatização de 7-Cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)quinolinas (4) e 6-Bromo-4-(trifluormetil)quinolinas (5) Através de Reações de Acoplamento de Sonogashira

A reação de acoplamento de Sonogashira é o processo de formação de ligação C-C catalisada com paládio para acoplar um carbono terminal de um alquino com um carbono sp^2 de um halogeneto de arila ou vinila. A reação foi descoberta em 1975 por Sonogashira, Tohda e Hagihara, e este processo poderia ser realizado facilmente usando paládio como catalisador, combinado com uma quantidade co-catalítica de CuI em uma amina como solvente.²⁴ Os produtos obtidos da reação de Sonogashira encontraram uso nas mais diversas áreas da química, por exemplo, como corantes, sensores, eletrônicos, polímeros, produtos naturais e síntese de heterociclos.⁹¹

Através das aplicações encontradas na literatura para derivados quinolínicos contendo alcinos tanto na química medicinal quanto para aplicação industrial, foram realizadas derivatizações nos compostos **4a-g** e **5b-j** através da reação de acoplamento de Sonogashira, no sentido de obter compostos semelhantes aos encontrados na literatura com aplicação biológica ou industrial. Na Figura 53 encontram-se as estruturas dos compostos encontrados na literatura que possuem aplicação biológica, bem como os compostos sintetizados neste trabalho.

⁹¹ Chinchilla, R.; C. Najera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084 – 5121.

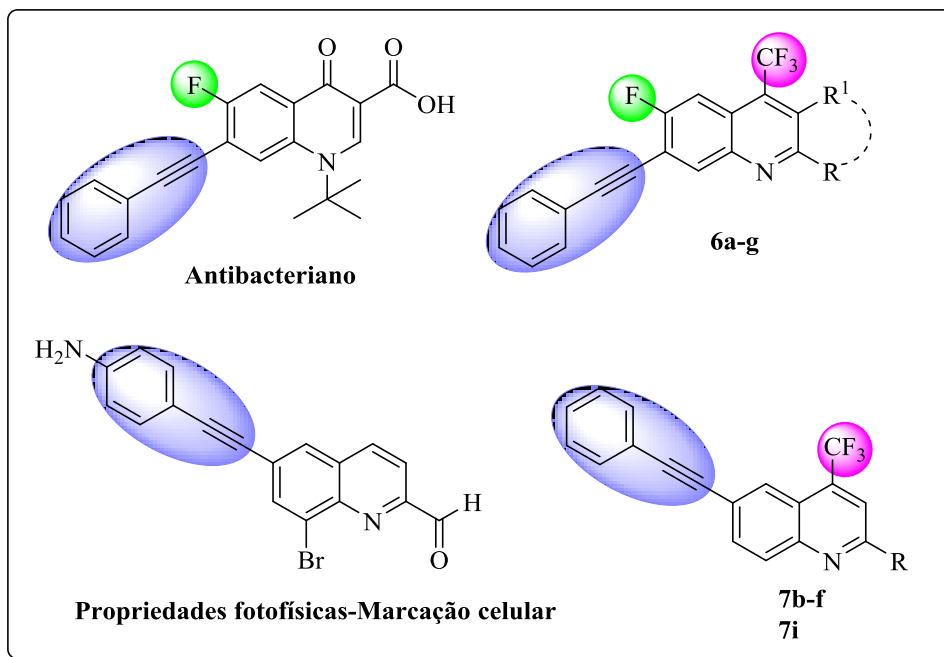


Figura 53. Derivados quinolínicos com aplicações biológicas encontrados na literatura e compostos quinolínicos sintetizados neste trabalho.^{92,93}

Após realizar a síntese de quinolinas trifluorometil substituídas **4a-g** e **5b-j**, reações de acoplamento de Sonogashira foram realizadas. Devido à existência de halogênios nas posições 6 e 7 dos compostos quinolínicos **4** e **5**, foi possível promover estas reações através do uso de fenilacetileno e catalisadores metálicos.⁶²

Nestas reações, a seguinte ordem de reatividade dos halogênios é observada (F<Cl<Br<I) pois a ligação C-halogênio é quebrada durante a etapa de redução oxidativa e quanto mais fácil este processo ocorre mais facilmente o produto de acoplamento será formado.

Através de metodologias encontradas na literatura,⁶² inicialmente foram otimizadas as condições reacionais através da utilização do composto 7-cloro-6-flúor-2-fenil-4-(trifluorometil)quinolina (**4d**) e fenilacetileno, utilizando como catalisadores Pd(OAc)₂, XPhos e CuI, com o objetivo de obter 6-flúor-2-fenil-7-(feniletinil)-4-(trifluorometil)quinolina (**6d**).

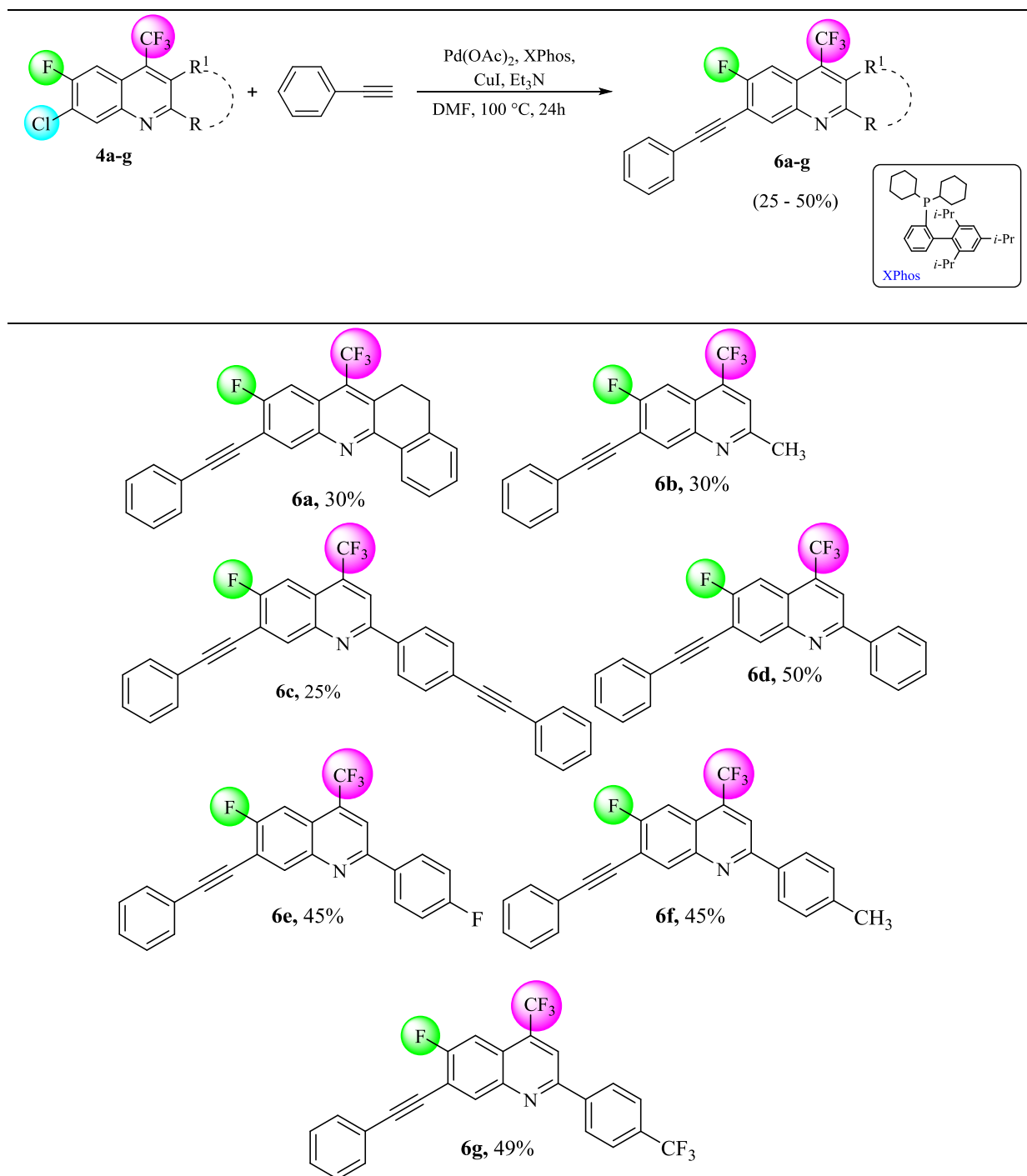
⁹² Guerrini, V.; De Rosa, M.; Pasquini, S.; Mugnaini, C.; Brizzi, A.; Cuppone, A. M.; Pozzi, G.; Corelli, F., *Tuberculosis* **2013**, *93*, 405.

⁹³ Picard, S.; Clermont, G.; Genin, E.; Blanchard-Desce, M., *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 1094.

Para realizar estas reações, foram utilizados tubos vedados com septo de borracha, onde inicialmente foram pesados os catalisadores nas seguintes proporções: Pd(OAc)₂ (2 mol%; 0,002239 g), XPhos (4 mol%; 0,00953 g) e CuI (2 mol%; 0,001898 g), e por fim, a quinolina **4d** (0,5 mmol; 0,162 g). Após, o sistema foi evacuado e preenchido com argônio (operação realizada 3x) e foram adicionados 3 mL de DMF, o fenilacetileno (1,6 mmol; 0,176 mL) e 0,5 mL de trietilamina. Testes variando o tempo reacional foram realizados, onde empregando inicialmente 16 h de reação a 100 °C foi possível verificar por CCD a formação do produto **6d** e sobra de material de partida **4d**. Com isso, foi necessário aumentar o tempo reacional para que todo o material de partida **4d** fosse consumido, e em 24 h de reação, foi verificada a formação do produto **6d** com 50% de rendimento.

Após otimização das condições reacionais, a metodologia foi estendida para a obtenção dos demais compostos da série, onde foi possível obter sete compostos com rendimentos de 30-50%, conforme dados apresentados na Tabela 14. Nestas reações, foi necessário utilizar um excesso de fenilacetileno devido à possibilidade de ocorrer homo acoplamento entre os acetilenos, o que levaria a obtenção de menores rendimentos e sobra da quinolina de partida. Assim, devido à utilização de um excesso de fenilacetileno nas reações, quando foi utilizado o material de partida contendo o grupo 4-BrC₆H₄ (**4c**), o átomo de bromo foi eliminado e ocorreu o acoplamento na posição 4 do anel aromático, resultando no composto 6-flúor-7-(feniletinil)-2-(4-(feniletinil)fenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6c**) com 25% de rendimento.

Tabela 14. Reação de acoplamento de Sonogashira empregada na obtenção de 6-flúor-7-(trifluormetil)quinolinas (**6a-g**).^{a,b}



^aCondição reacional: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mol%; 0,002239g), Xphos (4 mol%; 0,00953 g); CuI (2 mol%; 0,001898 g); quinolina **4a-g** (0,5 mmol); fenilacetileno (1,6 mmol; 0,176 mL); trietilamina (0,5 mL); DMF (3 mL); $100\text{ }^\circ\text{C}$, 24h. ^bRendimento do produto isolado.

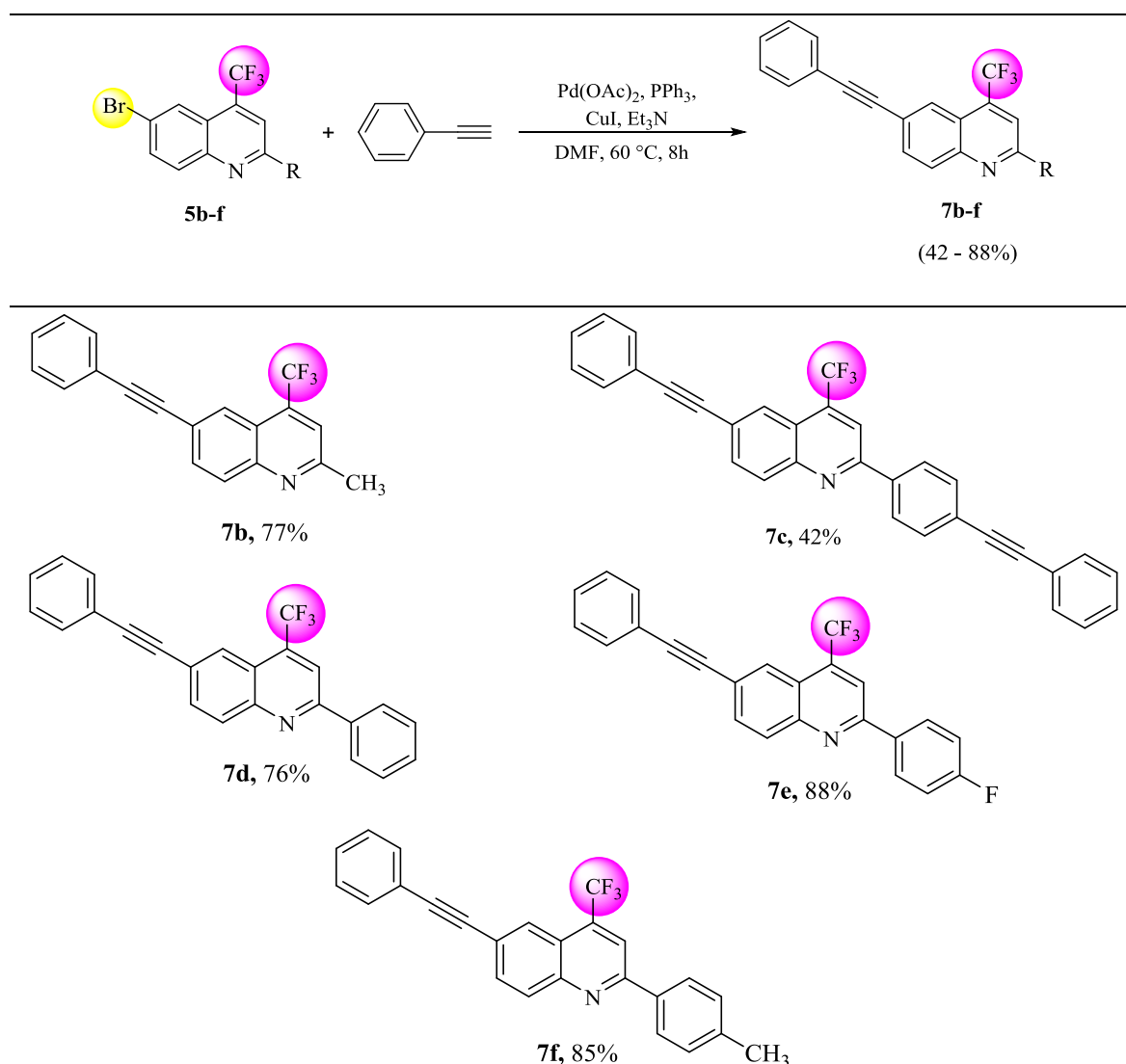
Conforme resultados apresentados na Tabela 15, os compostos **6a-g** foram obtidos com rendimentos de 30-50%. Devido a menor reatividade do átomo de cloro nestas reações, tempos reacionais e temperaturas elevadas foram necessárias para que ocorresse a total conversão dos materiais de partida. Também foi possível verificar através dos rendimentos obtidos que não houve a influência da variação dos substituintes da posição 2.

Para a obtenção da série de compostos **7b-f**, a otimização das condições reacionais também foi realizada, uma vez que os compostos quinolínicos de partida possuem na posição 6 um átomo de bromo mais reativo frente estas reações. Na otimização das condições reacionais, foram utilizados a quinolina **5d** (0,5 mmol), Pd(OAc)₂ (2 mol%; 0,00224 g) e CuI (2 mol%; 0,001898 g) e inicialmente testes envolvendo PPh₃ (6 mol%; 0,007869 g) foram realizados devido a esta fosfina ser mais barata e a bromo-quinolina (**5**) utilizada ser bastante reativa nestas reações. Após o sistema ser preenchido com argônio (mesmo procedimento realizado para a síntese dos compostos **6a-g**), 3 mL de DMF e 0,5 mL de trietilamina foram adicionados.

Inicialmente, testes envolvendo variação de temperatura e tempo foram realizados, onde submetendo a mistura reacional a uma temperatura de 100 °C por 16 h, foi possível verificar a conversão total da quinolina **5d** para o produto **7d** (monitorado via CCD), com 70 % de rendimento após purificação. Baixando a temperatura da reação para 60 °C, o mesmo rendimento (70 %) foi obtido após 16 h de reação. No último teste que envolveu 8h de reação a 60 °C, 76% de rendimento foi obtido após a purificação do produto. Assim, a melhor condição reacional foi estabelecida em um tempo de 8h, a 60 °C, devido a maior reatividade do composto quinolínico de partida **5d**.

Após otimização das condições reacionais, esta foi aplicada na obtenção dos demais compostos da série, levando a obtenção de cinco compostos **7b-f** com rendimentos de 42 – 88%. Na Tabela 15, podemos observar os rendimentos para cada composto.

Tabela 15. Reação de acoplamento de Sonogashira empregada na obtenção de 6-feniletinil-4-(trifluormetil)quinolinas (**7b-f**).^{a,b}



^aCondição reacional: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mol%; 0,002239g), PPh_3 (6 mol%; 0,007869 g); CuI (2 mol%; 0,001898 g); quinolina **5b-f** (0,5 mmol); fenilacetileno (1,6 mmol; 0,176 mL); trietilamina (0,5 mL); DMF (3 mL); $110\text{ }^\circ\text{C}$, 8h. ^bRendimento do produto isolado.

Para a série de compostos **7b-f**, foi possível obter bons rendimentos com grupos arila fracamente doadores de elétrons ($\text{R} = 4\text{-FC}_6\text{H}_5$, 88%), sendo que para o composto **7d** contendo apenas a fenila não substituída este foi de 76%. Para o composto **7c** contendo $\text{R} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, foi possível observar o acoplamento em duas posições (posição 6 e no carbono do substituinte $\text{R} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ que possui o átomo de bromo). Devido ao acoplamento do fenilacetileno ocorrer em duas posições do composto **5c**, houve a formação de uma mistura

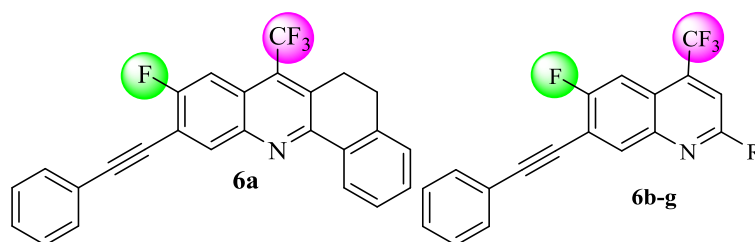
complexa do produto e subprodutos de difícil purificação via coluna cromatográfica, o que resultou na obtenção de baixos rendimentos (42 %) para o composto **7c**.

4.4.1 Purificação dos compostos 6a-g e 7b-f

Os compostos provenientes da reação de Sonogashira foram purificados através de duas etapas. Inicialmente, foi removido o solvente reacional (DMF) através de uma extração envolvendo acetato de etila e água (3x 15 mL). Após, a fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido em rotaevaporador, o que possibilitou a obtenção de um óleo escuro, que posteriormente foi purificado via coluna cromatográfica utilizando como eluente acetato e hexano (1:99). Os compostos não foram obtidos de maneira totalmente pura e após obtenção dos produtos via coluna cromatográfica, foi realizado um processo de cristalização dos compostos sob baixa temperatura (-7 °C), utilizando 5 mL de hexano, o que possibilitou a obtenção dos compostos de maneira pura sob a forma de sólidos brancos ou levemente amarelos com rendimentos que variaram de 25 – 50% para a série **6a-g** e para a série **7b-f**, estes foram obtidos sob a forma de sólidos levemente amarelos fluorescentes, com rendimentos de 42 – 88%.

Nas Tabelas 16 e 17 estão apresentados os dados físicos dos compostos provenientes da reação de Sonogashira, como rendimentos, ponto de fusão, massa e fórmula molecular e análise elementar.

Tabela 16. Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos feniletinil-quinolínicos **6a-g**.



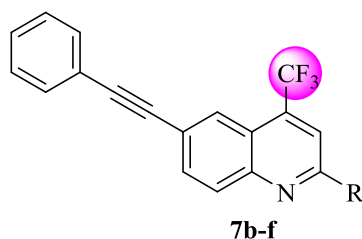
Comp.	R	Fórmula Molecular (g/mol)	Rend. (%)	P.F.(°C)	An. Elementar Cal./Exp.		
					C	H	N
6a	5,6-diidronaftaleno	C ₂₆ H ₁₅ F ₄ N (417,11)	30	158 – 159	74,82 74,34	3,62 3,46	3,36 3,35
6b	CH ₃	C ₁₉ H ₁₁ F ₄ N (329,08)	30	137 – 138	69,30 70,05	3,37 3,47	4,25 4,31 ¹
6c	4-(C ₂ C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄	C ₃₂ H ₁₇ F ₄ N (491,13)	25	194 – 196	78,20 79,06	3,49 3,71	2,85 2,86 ²
6d	C ₆ H ₅	C ₂₄ H ₁₃ F ₄ N (391,1)	50	168 – 169	73,66 74,34	3,35 3,35	3,58 3,55 ³
6e	4-FC ₆ H ₄	C ₂₄ H ₁₂ F ₅ N (409,09)	45	164 – 165	70,42 70,00	2,95 3,19	3,42 3,37
6f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂₅ H ₁₅ F ₄ N (405,11)	45	163 – 164	74,07 74,20	3,73 3,69	3,46 3,46
6g	4-CF ₃ C ₆ H ₄	C ₂₅ H ₁₂ F ₇ N (459,08)	49	173 – 174	65,37 65,12	2,63 2,49	3,05 3,07

¹HRMS (ESI): m/z Cal. 330.0900 (M+H); Exp.: 330.0906.

²HRMS (ESI): m/z Cal. 492.1370 (M+H); Exp.: 492.1376.

³HRMS (ESI): m/z Calcd. 392.1057 (M+H); Exp.: 392.1062.

Tabela 17. Propriedades físicas, rendimentos e massas de alta resolução dos compostos feniletinil-quinolínicos **7b-f**.



Comp.	R	Fórmula	Rend.	P.F.(°C)	HRMS (ESI)
		Molecular			(%)
		(g/mol)	Calc./Exp.		
7b	CH ₃	C ₁₉ H ₁₂ F ₃ N (311,09)	77	103 – 105	312,099461 312,100225
7c	4-(C ₂ C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄	C ₃₂ H ₁₈ F ₃ N (473,14)	42	198 – 200	474,146411 474,146897
7d	C ₆ H ₅	C ₂₄ H ₁₄ F ₃ N (373,11)	76	163 – 164	374,115111 374,115679
7e	4-FC ₆ H ₄	C ₂₄ H ₁₃ F ₄ N (391,1)	88	153 – 154	392,105689 392,106543
7f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂₅ H ₁₆ F ₃ N (387,1)	85	179 – 180	388,130761 388,130626

4.4.2 Identificação dos compostos **6a-g** e **7b-f**

A identificação dos compostos **6a-g** e **7b-f** foi realizada através das técnicas de RMN ¹H, ¹³C {¹H} e ¹⁹F, espectrometria de massas e por comparação com dos dados da literatura para compostos semelhantes.⁶²⁻⁶⁴ Nesta parte do trabalho, serão discutidos os dados obtidos para os compostos **6d** (R = C₆H₅) e **7d** (R = C₆H₅), sendo que para as demais moléculas da série estas informações serão apresentadas na parte experimental e nos anexos deste trabalho.

4.4.2.1 RMN ¹H, ¹³C {¹H} e ¹⁹F

Os espectros de RMN ¹H e ¹³C {¹H} obtidos para as séries de compostos **6a-g** e **7b-f** foram registrados em CDCl₃ utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As

atribuições dos sinais foram baseadas em dados registrados na literatura para compostos semelhantes.⁶²⁻⁶⁴ Na Figura 54 encontra-se a numeração utilizada para identificar os núcleos de hidrogênio e carbono presentes nestes sistemas.

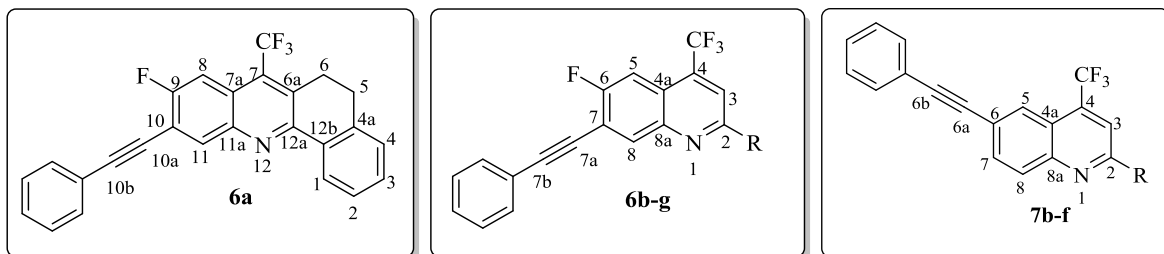


Figura 54. Numeração utilizada para identificação dos núcleos de carbono e hidrogênio dos compostos **6a-g** e **7b-f**.

Para a caracterização da série de compostos **6b-g**, foi utilizado como exemplo os dados obtidos para o composto 6-flúor-2-fenil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6d**), conforme RMN ¹H apresentado na Figura 55.

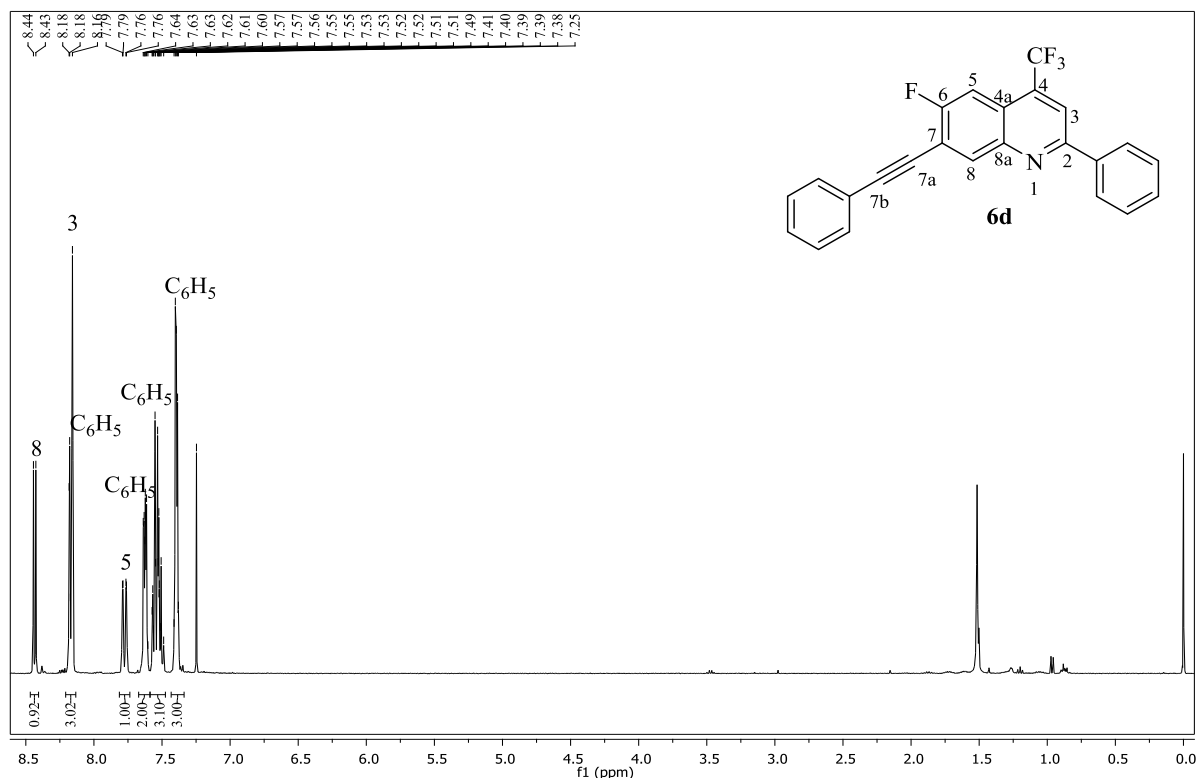


Figura 55. Espectro de RMN ^1H obtido para o composto 6-flúor-2-fenil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6d**), registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

Através das atribuições realizadas utilizando como base o sistema quinolínico de partida **4d**, é possível verificar um duplete em 8,44 ppm ($^4J = 7$ Hz) referente ao hidrogênio quinolínico H-8; em 8,18 – 8,16 ppm um multipeto referente aos hidrogênios quinolínicos H-3 e H- C_6H_5 ; em 7,78 ppm, um duplete de quartetos referente ao hidrogênio H-5 com $^3J = 10$ Hz e $^5J = 2$ Hz; em 7,64 – 7,60 ppm, um multipeto referente à fenila do substituinte fenilacetileno; o multipeto referente à fenila do anel quinolínico sob a forma de um multipeto em 7,57 – 7,51 ppm e em 7,41 – 7,38 ppm o multipeto da fenila do fenilacetileno.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 56) é possível verificar um duplete em 160,1 ppm referente ao acoplamento C-F ($^1J = 255$ Hz) de C-6; em 156,6 ppm o carbono C-2; em 146,0 ppm o carbono C-8a; em 138,0 ppm o carbono C-8; em 132, 130, 129,1 e 127,4 ppm os carbonos referentes à fenila do anel quinolínico; e em 135,9, 129,2, 128,5 e 122,4 ppm os carbonos referentes à fenila do grupo fenilacetileno; em 122,3 ppm com $^3J = 10$ Hz referente à C-4a; 117,4 ppm um duplete com $^2J = 20$ Hz referente à C-7; um quarteto referente à C-3 em 116,7 ppm e com $^3J = 5$ Hz; em 108,2 ppm o carbono C-5 como um duplete com $^2J = 25$ Hz, em 97,2 ppm o carbono C-7a e em 82 ppm o carbono C-7b referentes ao alcino.

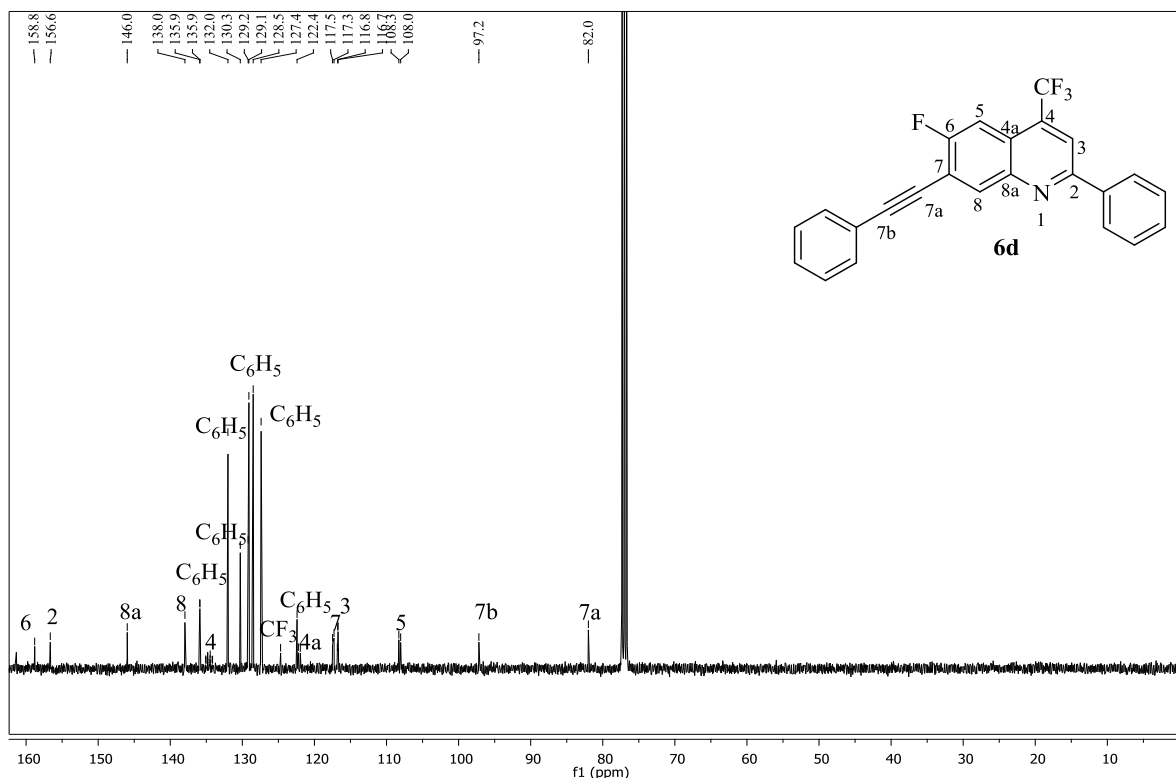


Figura 56. Espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto 6-fluór-2-fenil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6d**), registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

Os compostos da série **7b-f** também foram identificados por RMN ^1H e ^{13}C , onde, utilizando como exemplo as atribuições realizadas para o composto 2-fenil-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**7d**) foi possível identificar no espectro de RMN ^1H obtido para o composto (Figura 57) um quinteto em 8,28 ppm devido aos acoplamentos a longa distância de H-5 com os átomos de flúor do CF_3 ($^5J = 2$ Hz); em 8,25 ppm um duplete ($^3J = 9$ Hz) referente à H-8; em 8,20 – 8,17 ppm um multipletto referente aos hidrogênios da fenila do anel quinolínico e H-3; em 7,89 ppm um duplo duplete referente à H-7 com $^3J = 9$ Hz e $^4J = 2$ Hz; um multipletto em 7,63 – 7,48 ppm referente a cinco hidrogênios aromáticos, sendo 3 da fenila da posição 2 da quinolina e os demais do fenilacetileno; e finalmente em 7,41 – 7,36 ppm um multipletto referente a três hidrogênios do fenilacetileno.

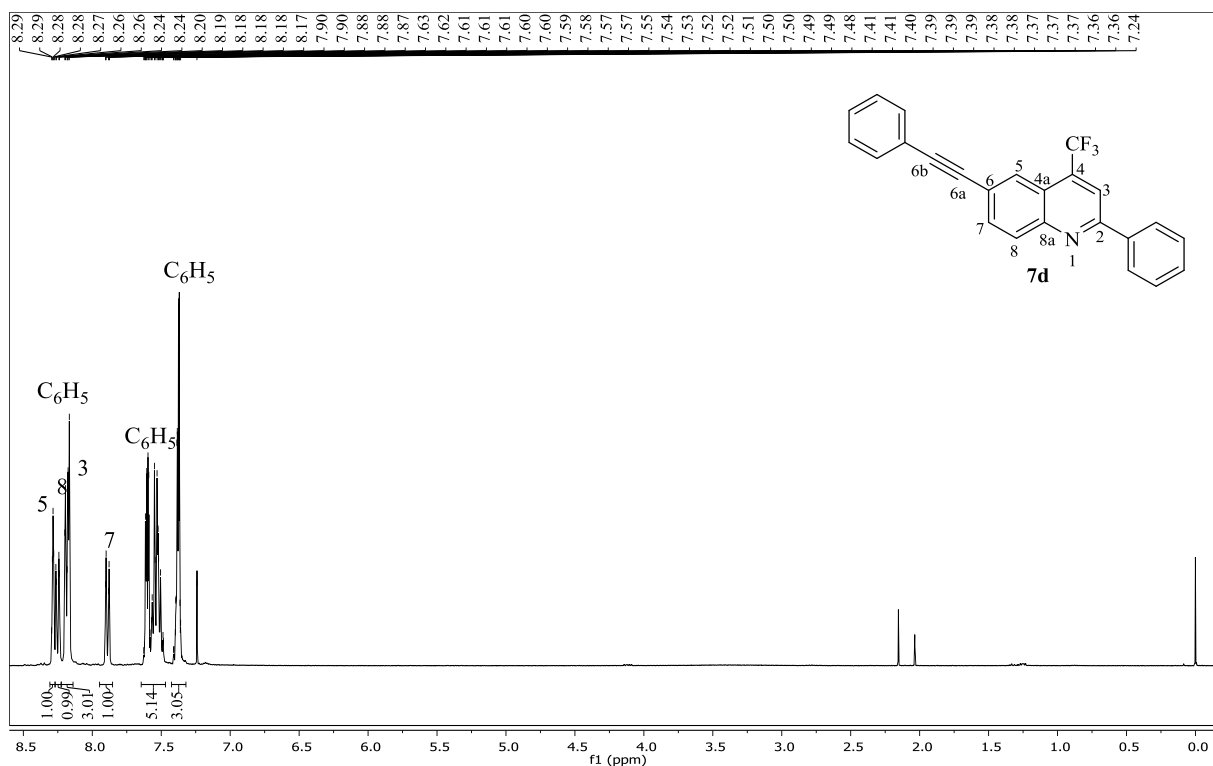


Figura 57. Espectro de RMN ^1H obtido para o composto 2-fenil-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**7d**) a 400 MHz registrado em CDCl_3 .

No espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto **7d** (Figura 58), é possível observar os sinais referentes aos carbonos C-2 em 156,8 ppm; C-8a em 148,1 ppm; em 137,8; 130,4; 129,1 e 127,4 ppm os carbonos referentes ao substituinte fenila da quinolina; 134,7 ppm um quarteto ($^2J = 32$ Hz) referente à C-4; 133,3 ppm o carbono C-7; 131,8 ppm o carbono C-8; 130,4; 128,8; 128,4 e 127,5 ppm os carbonos referentes à fenila do fenilacetileno; em 127 ppm um duplete de $^4J = 3$ Hz referente à C-5; 123,3 ppm o quarteto referente ao grupo trifluormetila com $^1J = 275$ Hz; 123,2 ppm o carbono C-4a; 122,6 ppm o carbono C-C $_6\text{H}_5$ 121,7 ppm o carbono C-6; 116,6 ppm um quarteto com $^5J = 5$ Hz referente ao carbono C-3; e em 91,9 ppm o carbono C-6a e em 88,9 ppm o carbono C-6b, referentes ao alquino.

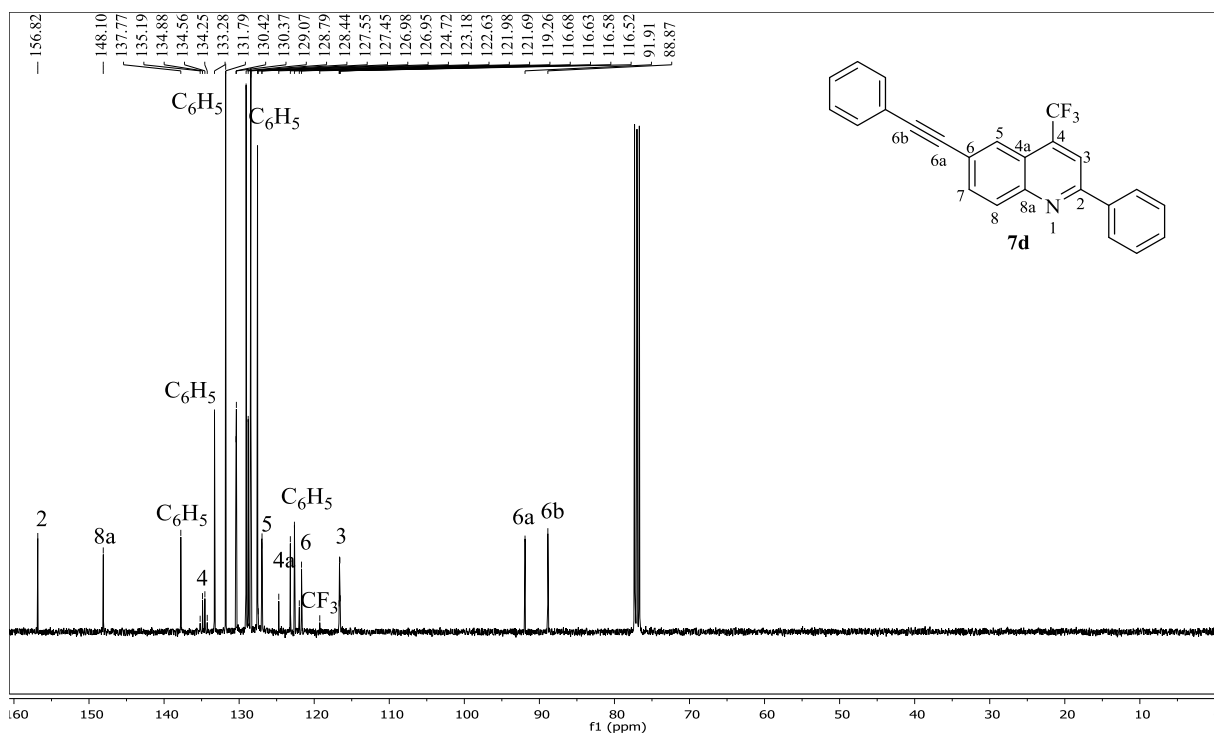
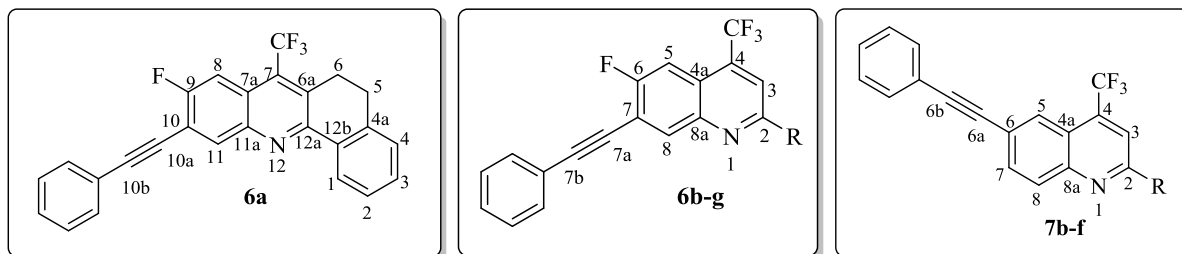


Figura 58. Espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto 2-fenil-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**7d**) a 100 MHz registrado em CDCl_3 .

Para os demais compostos das séries **6a-g** e **7b-f**, os dados de RMN bem como os espectros encontram-se na parte experimental e nos anexos deste trabalho. Para a série de compostos **6a-g** foi possível observar que os hidrogênios do anel fenilacetileno apresentaram-se na região de 7,58 – 7,65 ppm e 7,36 – 7,46 ppm como multipletos, e para a série de compostos **7b-f**, foi possível observar os multipletos referentes aos hidrogênios do anel fenilacetileno na região de 7,48 – 7,63 ppm e 7,33 – 7,41 ppm, conforme apresentado na Tabela 18.

Tabela 18. Dados de RMN ^1H obtidos para os compostos **6a-g** e **7b-f**.



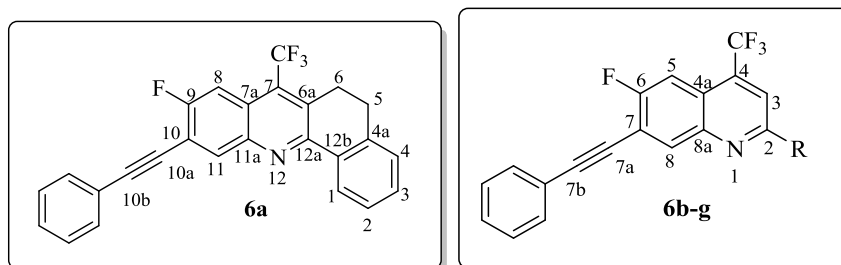
Comp.	R	$\delta\text{H-C}_6\text{H}_5$	$\delta\text{H-C}_6\text{H}_5$	$\delta\text{H-5/}$ $\delta\text{H-8}$	$\delta\text{H-7}$	$\delta\text{H-8/}$ $\delta\text{H-11}$
6a^a	5,6-diidronaftaleno	7,64 – 7,60	7,46 – 7,38	7,88	-	8,36
6b	CH_3	7,64 – 7,61	7,41 – 7,38	8,28	-	8,28
6c	4-($\text{C}_2\text{C}_6\text{H}_5$)- C_6H_4	7,64 – 7,62	7,41 – 7,37	7,77	-	8,43
6d	C_6H_5	7,65 – 7,63	7,42 – 7,39	7,79	-	8,45
6e	4- FC_6H_4	7,64 – 7,59	7,42 – 7,38	7,75	-	8,37
6f	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	7,62 – 7,59	7,40 – 7,37	7,73	-	8,37
6g	4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$	7,61 – 7,58	7,41 – 7,36	7,74	-	8,37
7b	CH_3	7,61 – 7,57	7,41 – 7,35	8,25	7,86	8,08
7c	4-($\text{C}_2\text{C}_6\text{H}_5$)- C_6H_4	7,62 – 7,55	7,40 – 7,35	8,28 – 8,27	7,89	8,21 – 8,18
7d	C_6H_5	7,63 – 7,48	7,41 – 7,36	8,28	7,89	8,25
7e	4- FC_6H_4	7,60 – 7,58	7,38 – 7,35	8,26	7,86	8,19 – 8,14
7f	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	7,61 – 7,59	7,39 – 7,33	8,27	7,87	8,18

^aos núcleos de hidrogênio para este composto possuem a seguinte numeração, conforme apresentado na tabela: H-8 e H-11.

Conforme apresentado na Tabela 19, foi possível observar que os carbonos referentes ao alcino (C-7a e C-7b) apresentaram-se na região de 96,5 – 97,5 ppm e 81,7 – 82,1 ppm para a série **6b-g**. C-7a apresentou-se mais desblindado do que C-7b devido a maior proximidade com o átomo de flúor da posição 6 ou 9. Para os demais sinais referente aos carbonos C-5 ou C-8, estes permaneceram na região de 108 – 109,6 ppm para a série de compostos, C-7 ou C-10 na região de 115 – 117,6 ppm e C-8/ C-11 na região de 132 – 139 ppm. Nas quinolinas de partida **4a-g**, o sinal referente ao carbono C-7/C-10 apresentou-se na região de 126 ppm,

enquanto que para os compostos **6a-g** C-7/C-10 foi observado em 117 ppm devido à nova ligação C-C formada, o que acaba blindando o sinal.

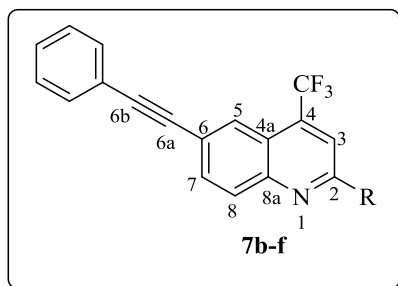
Tabela 19. Dados de RMN ^{13}C obtidos para os compostos **6a-g**.



Comp.	R	$\delta\text{C-5/}$	$\delta\text{C-7/}$	$\delta\text{C-7a/}$	$\delta\text{C-7b/}$	$\delta\text{C-8/}$
		$\delta\text{C-8}$	$\delta\text{C-10}$	$\delta\text{C-10a}$	$\delta\text{C-10b}$	$\delta\text{C-11}$
6a	5,6-diidronaftaleno	109,6	115,8	96,5	82,1	138,8
6b	CH_3	108,1	116,9	96,9	82,0	135,8
6c	4-($\text{C}_2\text{C}_6\text{H}_5$)- C_6H_4	108,2	117,4	97,2	81,9	137,2
6d	C_6H_5	108,2	117,4	97,2	82,0	138,0
6e	4- FC_6H_4	108,1	117,4	97,2	81,9	135,7
6f	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	108,1	117,1	97,0	82,0	131,9
6g	4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$	108,1	117,6	97,5	81,7	135,8

Na Tabela 20 encontram-se os dados de RMN ^{13}C obtidos para os compostos **7b-f**, onde é possível observar que o carbono C-5 permaneceu em 127 ppm para todos os compostos da série e o carbono C-8 na região de 130 – 132 ppm. Já o carbono C-6 apresentou-se na região de 122 – 123 ppm, mesma região em que os compostos **4b-f**. Isso se deve ao fato de o bromo possuir eletronegatividade similar ao carbono (2,96 e 2,55 eV respectivamente), o que leva o sinal apresentar-se em regiões mais blindadas do espectro. Os carbonos C-6a e C-6b apresentaram-se nas regiões de 91 – 92 ppm e 89 ppm.

Tabela 20. Dados de RMN ^{13}C obtidos para os compostos **7b-f**.



Comp.	R	$\delta\text{C-5}$	$\delta\text{C-6}$	$\delta\text{C-6a}$	$\delta\text{C-6b}$	$\delta\text{C-8}$
7b	CH_3	127,0	122,7	91,4	88,8	129,6
7c	4-($\text{C}_2\text{C}_6\text{H}_5$)- C_6H_4	127,0	122,6	92,0	88,9	131,7
7d	C_6H_5	127,0	121,7	91,9	88,9	131,8
7e	4- FC_6H_4	127,0	122,8	91,9	88,9	133,2
7f	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	127,0	122,7	91,7	89,0	131,8

Para a série de compostos **6a-g**, devido à existência de dois grupos fluorados, foram realizados para cada composto da série, RMN ^{19}F . Assim, utilizando como exemplo as atribuições realizadas para o composto 6-flúor-2-fenil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6d**), pode-se observar o sinal característico do grupo trifluormetila na região de -62 ppm e o átomo de flúor F-6 em -108,5 ppm, conforme espectro apresentado na Figura 59.

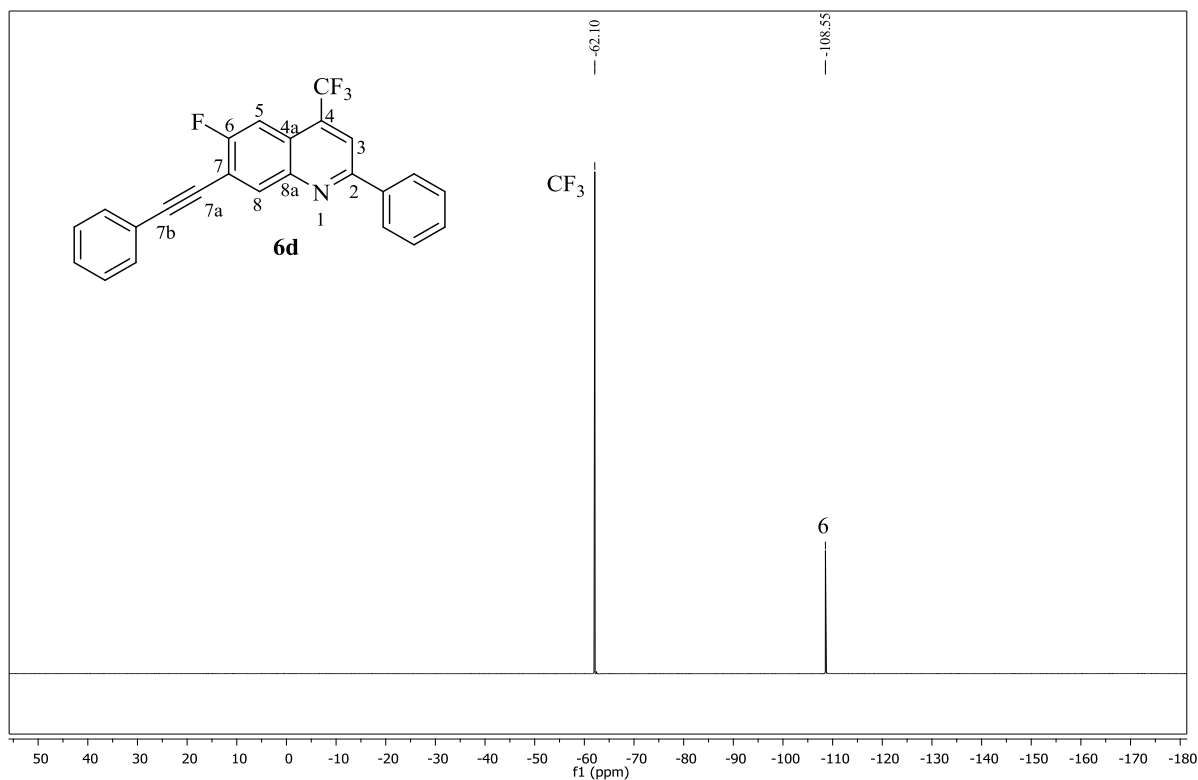
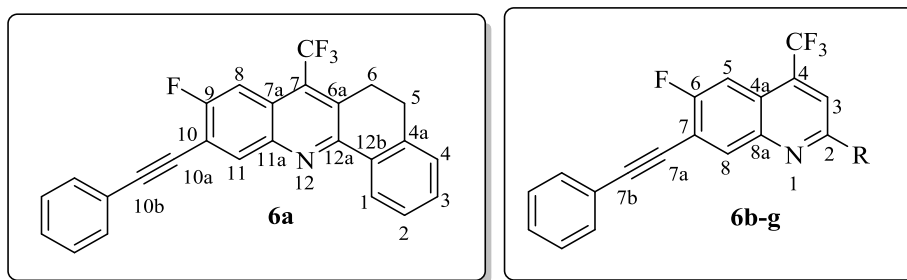


Figura 59. Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 6-flúor-2-fenil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6d**) a 565 MHz em CDCl_3 .

Para os demais compostos da série, os dados de RMN ^{19}F encontram-se apresentados na Tabela 21, sendo que os espectros dos demais compostos da série encontram-se nos anexos deste trabalho. Como a série de compostos **7b-f** apresenta apenas o grupo CF_3 como grupo fluorado, esta série não foi identificada por esta técnica, onde acredita-se que o grupo trifluormetila apresenta-se em região semelhante a dos compostos **6a-g**.

Tabela 21. Dados de RMN ^{19}F obtidos para os compostos **6a-g**.



Comp.	R	δCF_3	$\delta\text{F-6}/ \delta\text{F-9}$
6a	5,6-diidronaftaleno	-53,3	-109,3
6b	CH_3	-62,2	-109,6
6c	4-($\text{C}_2\text{C}_6\text{H}_5$)- C_6H_4	-62,1	-108,1
6d	C_6H_5	-62,1	-108,5
6e	4- FC_6H_4	-62,1	-108,4
6f	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	-62,1	-109,0
6g	4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$	-62,1	-107,3

Através dos dados apresentados na Tabela 21, foi possível observar que o grupo CF_3 apresentou-se na região de -62 ppm e o flúor F-6 na região -108 – (-109) ppm. Para o composto **6a**, foi possível observar um deslocamento para o CF_3 na região de -53,3 ppm devido à presença do substituinte 5,6-diidronaftaleno na posição 6a vizinha ao grupo, sendo que os dados de ^{19}F do composto encontram-se na parte experimental e nos anexos do trabalho.

4.4.2.2 Espectrometria de Massas dos Compostos **6a-g** e **7b-f**

Os compostos **6a-g** e **7b-f** também foram identificados por espectrometria de massas, onde foi possível verificar a massa respectiva de cada composto e também a fragmentação ionizada obtida através do uso de energia de ionização química. Conforme apresentado no espectro de massas do composto **6e** na Figura 60, podemos observar que o único pico resultante da ionização foi o pico referente à massa molecular do composto ($m/z = 409$) com intensidade de 100%. Os demais picos possuem intensidade irrelevante, não ultrapassando a

10%. Os demais compostos da série **6a-g** também apresentaram o mesmo comportamento na técnica utilizada, apenas resultando no pico referente à massa molecular do composto.

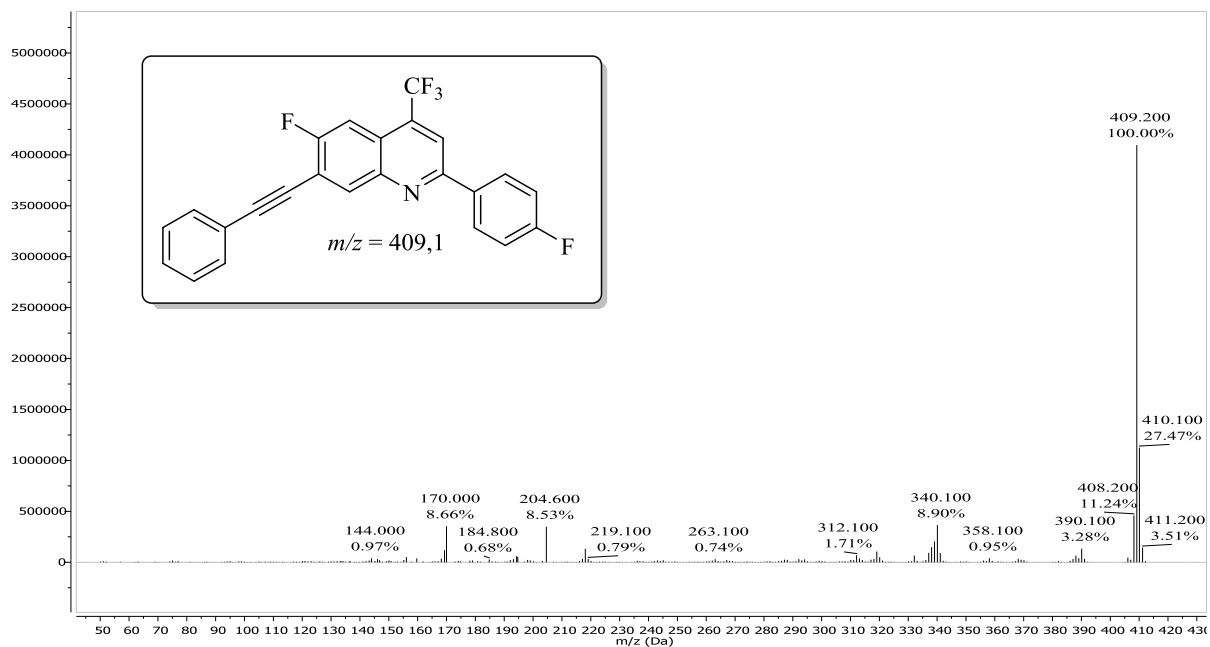


Figura 60. Espectro de massas obtido para o composto 6-flúor-2-(4-fluorfenil)-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6e**).

Os compostos da série **7b-f** também seguiram o mesmo padrão de fragmentação apresentada na série anterior, onde apenas o único pico proveniente da ionização foi o íon molecular ($m/z = 373$) conforme apresentado na Figura 61 onde encontra-se o espectro de massas obtido para o composto **7d**. Assim, os demais compostos da série seguiram o mesmo padrão de fragmentação, onde o íon molecular apresentou-se com intensidade de 100% e os demais picos com pouca intensidade.

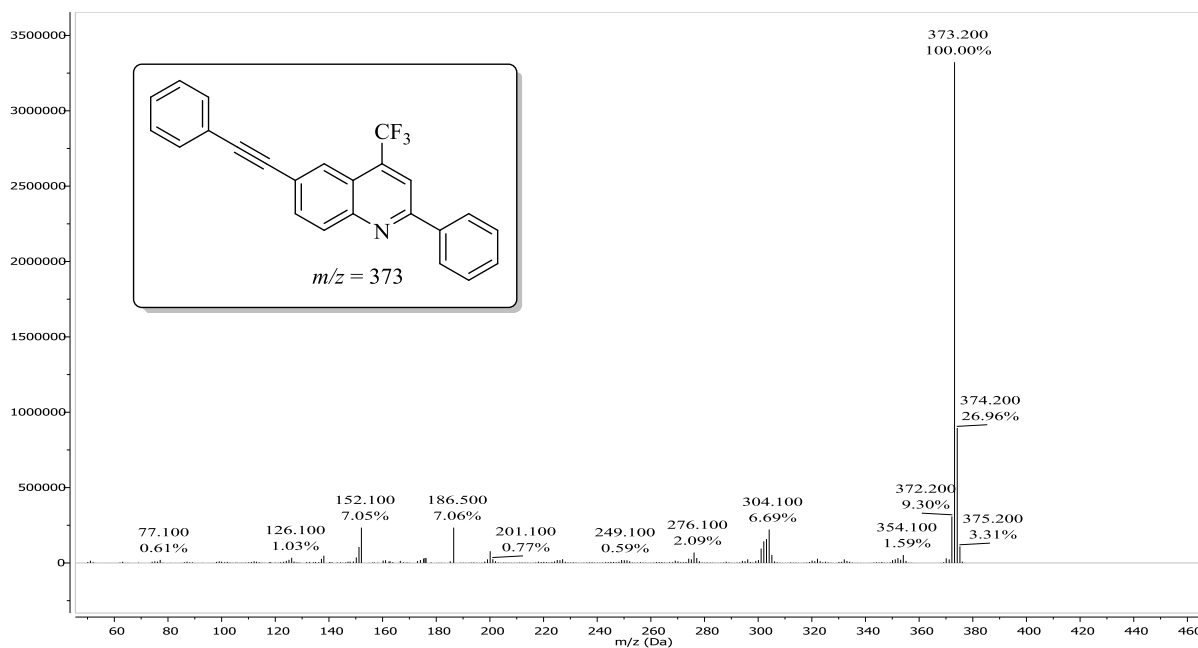


Figura 61. Espectro de massas obtido para o composto 2-fenil-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**7d**).

Os demais dados de espectrometria de massas para as séries de compostos **6** e **7** encontram-se na parte experimental e nos anexos deste trabalho.

4.4.2.3 Difração de Raios-X obtida para os compostos **6a** e **6g**

Através da cristalização dos compostos **6a** em DMSO e **6g** em clorofórmio deuterado, foi possível realizar a difração de Raios-X para os monocristais obtidos e elucidar estruturalmente a série de compostos **6a-g**. Assim, foi possível confirmar a posição exata de cada grupo nos compostos sintetizados, como o grupo CF₃ na posição 7 e também o fenilacetileno na posição 10 para o composto **6a** e para o composto **6g** o CF₃ na posição 4 e o fenilacetileno na posição 7, conforme confirmado pelas demais análises realizadas. Na Figura 62, é possível observar o ORTEP obtido para o composto 9-flúor-10-(feniletinil)-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*c*]acridina (**6a**). Os demais dados cristalográficos dos compostos encontram-se nos Anexos deste trabalho.

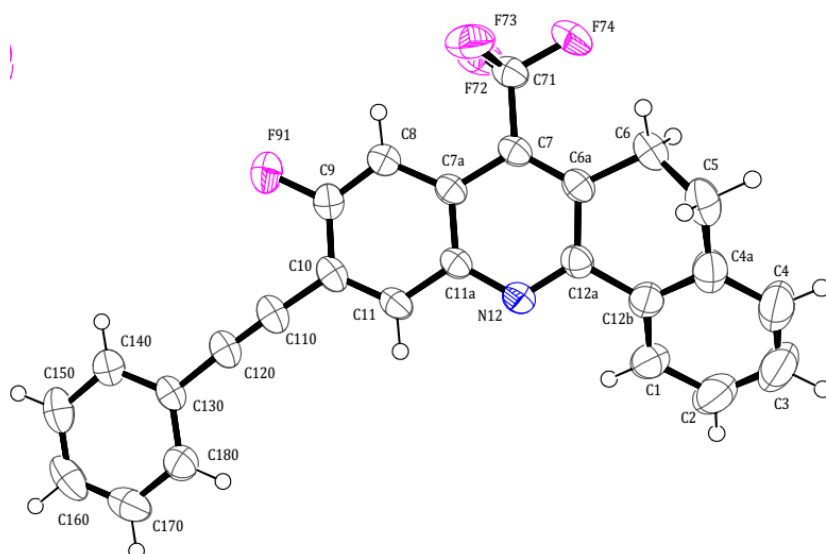


Figura 62. ORTEP obtido para o composto 9-fluor-10-(feniletinil)-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**6a**) (CCDC 1810780).

Os dados referentes aos ângulos de torção para os átomos C9-C-10-C110-C120 mostram a posição relativa em que se encontram o anel quinolínico e o fenilacetileno, sendo que o fenilacetileno está a 171° do plano do anel quinolínico. Também é possível verificar que as posições 5 e 6 do anel 5,6-diidronaftaleno encontram-se com ângulos para os átomos C6-C5-C-4a-C4 de $143,38^\circ$, apresentando uma torção fora do plano dos demais anéis. Na Figura 63 pode-se observar o ORTEP referente ao composto e 6-fluor-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**6g**), sendo que os demais dados cristalográficos do composto encontra-se nos Anexos deste trabalho.

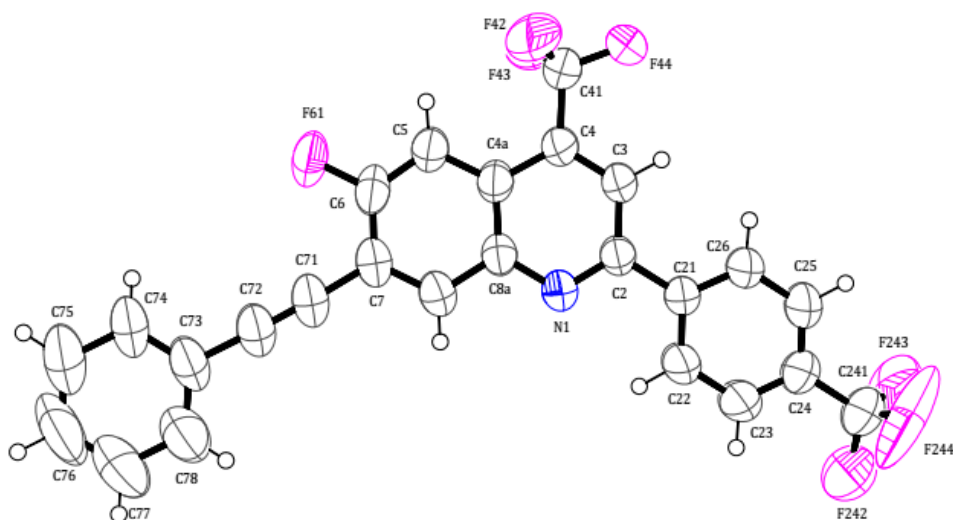


Figura 63. ORTEP obtido para o composto 6-flúor-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**6g**) (CCDC 1567563).

Para o composto **6g**, os dados referentes aos ângulos de torção para os átomos C6-C7-C71-C72 mostram a posição relativa do fenilacetileno em relação ao anel quinolínico, onde foi possível observar um ângulo de -22° .

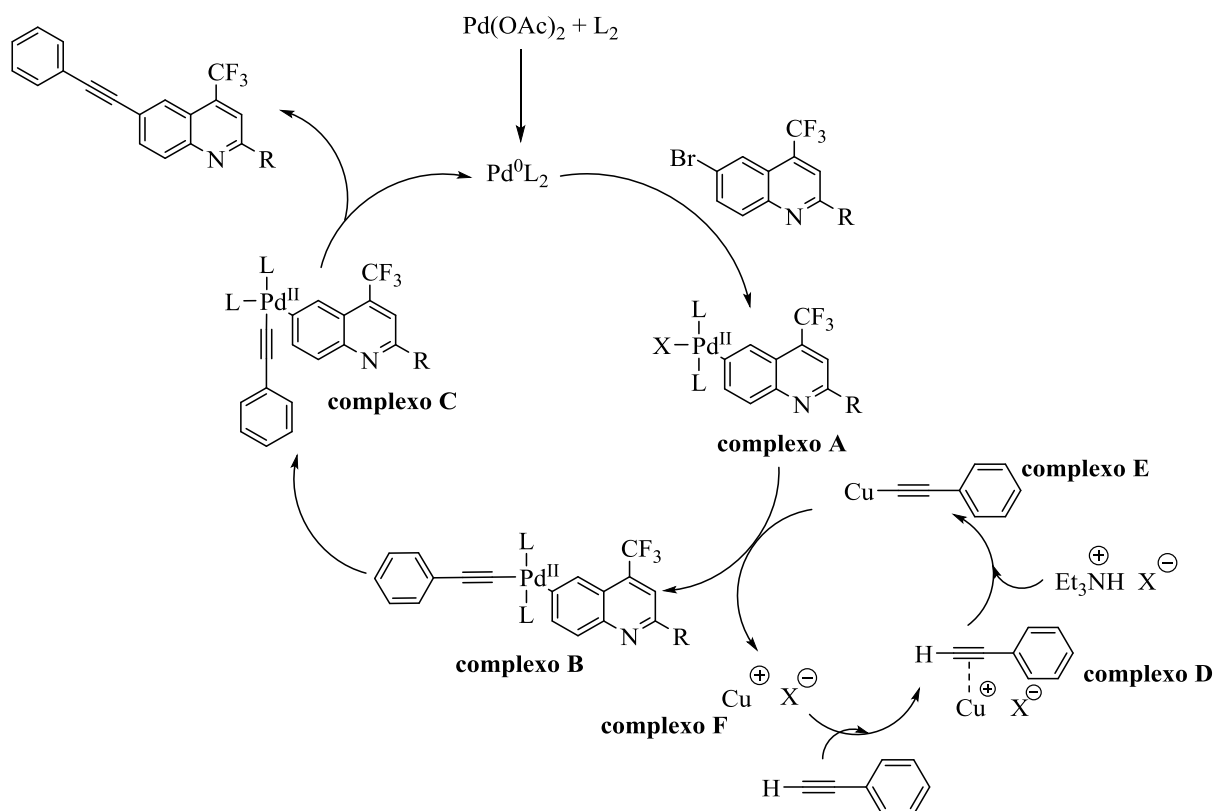
4.4.3 Mecanismo proposto para a síntese dos compostos 6a-g e 7b-f

As reações de acoplamento de Sonogashira envolvem o uso de um haleto de arila ou vinila na presença de um alquino terminal. O mecanismo destas reações segue um padrão envolvendo o ciclo do paládio que prepara o haleto de arila e adicionalmente o ciclo do cobre para a ativação do alquino, onde o que apenas modifica são os precursores envolvidos. Na primeira etapa do ciclo chamada de adição oxidativa (Esquema 44) ocorre à ativação do Pd(0) com a fosfina utilizada (XPhos ou PPh₃), formando Pd⁰L₂, uma espécie ativa contendo 14 elétrons, que reage com a quinolina halogenada de partida, levando a formação de um complexo de Pd^{II} (complexo A).

Na transmetalção, próxima etapa do ciclo, ocorre à reação entre o complexo de Pd^{II} (complexo A) com o complexo de cobre contendo o acetileno (complexo E), proveniente do ciclo de cobre, levando ao formação do complexo B através da eliminação do haleto de cobre

(complexo F). Após, ocorre à orientação da quinolina e do alcino para facilitar a aproximação das duas espécies, através da etapa de isomerização *trans-cis*, levando a formação do complexo C. Na etapa final, ocorre a eliminação reductiva da espécie de paládio presente no complexo C e a nova ligação C-C entre a quinolina e o alcino é estabelecida.

Esquema 44.



4.5 Reações de Acoplamento de Buchwald-Hartwig em 6-Bromo-4-(trifluormetil)quinolinas (5)

A formação de novas ligações C-N através da utilização de paládio é uma reação bastante versátil que pode ser utilizada para a obtenção de compostos com diversas

aplicações,⁹⁴ devido à facilidade de utilização de uma grande variedade de halogenetos de arila e aminas simples como, por exemplo, quinolinas halogenadas e morfolina ou pirrolidina, aminas muito conhecidas por fazer parte de compostos que contém diversas aplicações biológicas.⁹⁵

Devido à existência de diversas aminoquinolinas contendo atividades fotoluminescentes e/ou biológicas, é que realizamos derivatizações através das reações de acoplamento de Buchwald-Hartwig na posição 6 dos compostos 6-bromo-4-(trifluormetil)quinolinas (**5**) utilizando as aminas morfolina e pirrolidina, com o objetivo de avaliar as propriedades fotoluminescentes e de interação com o DNA dos novos compostos sintetizados.

Para realizar as reações de acoplamento de Buchwald-Hartwig, inicialmente foram otimizadas as condições reacionais utilizando como sistema catalítico Pd(OAc)₂ e XPhos, em Tolueno, conforme metodologias encontradas na literatura.⁶⁶

Inicialmente, foram utilizados como materiais de partida morfolina e 6-bromo-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5d**) com o objetivo de obter como produto final 4-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8d**). Para isso, os catalisadores Pd(OAc)₂ (2 mol%) e XPhos (4 mol%) foram adicionados em um tubo, juntamente com a quinolina **5d** (0,5 mmol) e como base inicialmente foi utilizado KO^tBu (1,5 mmol). Após, o tubo foi vedado com septo de borracha e o sistema foi evacuado e preenchido com argônio (procedimento realizado 3x), onde após foram adicionados tolueno e a morfolina (1,5 mmol). Com isso, o sistema foi aquecido a 100 °C por 18 h, o que resultou em uma conversão de 21%, fornecida através de CG. Outras bases como K₂CO₃ (conversão de 65%) e NaO^tBu (98% de conversão) também foram utilizadas, mas apenas com a utilização de NaO^tBu foi possível obter bons resultados, onde após purificação da reação foi possível obter o produto **8d** com rendimento de 86%. Após estabelecer a melhor base para a realização das reações, verificou-se o tempo reacional. Quando este foi alterado para 12 h a mesma conversão de 98% foi obtida, e em tempos inferiores a este, ainda existia sobra da quinolina de partida **5d**.

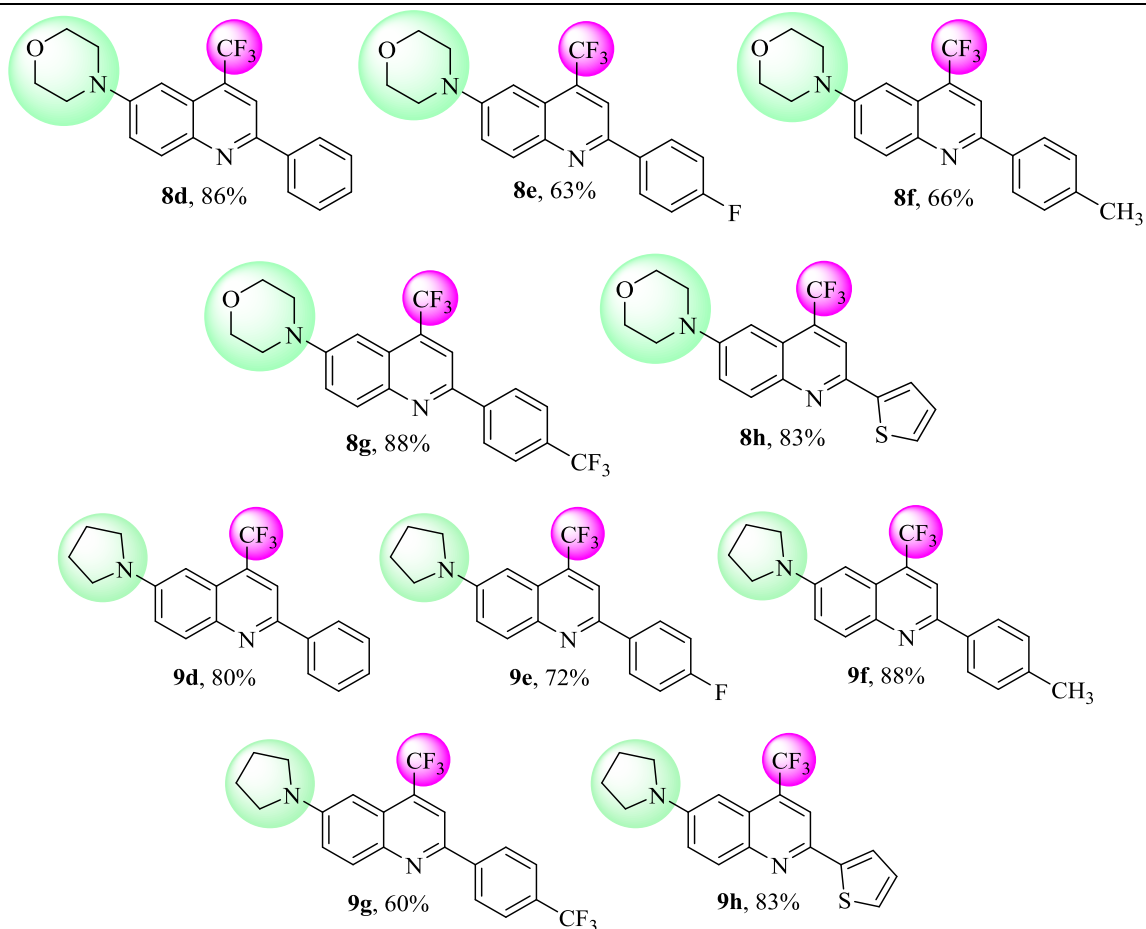
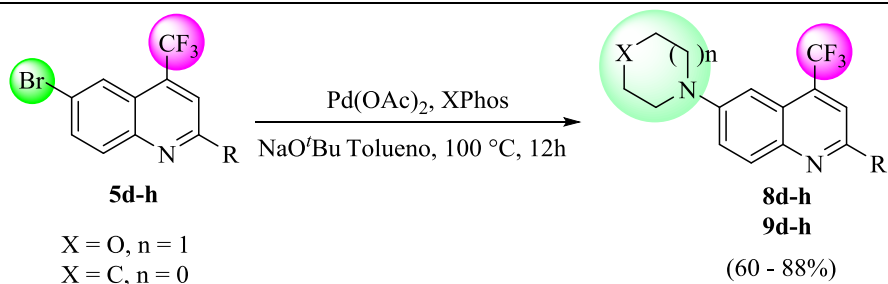
⁹⁴ Biajoli, A. F. P.; Schwalm, C. S.; Limberger, J. ; Claudino, T. S.; Monteiro, A. L., *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 2186.

⁹⁵ Taylor, R. D. ; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G., *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845.
Melissa Budke Rodrigues – TESE DE DOUTORADO – UFSM 2018

Com a metodologia reacional otimizada, foi possível obter uma série de cinco compostos com rendimentos de 63 – 88%. As quinolinas utilizadas como material de partida nestas reações foram selecionadas de acordo com o substituinte presente na posição 2, onde foram escolhidos grupos doadores e retiradores de elétrons para posteriormente avaliar a influência dos substituintes nas propriedades fotofísicas e interação com o DNA. Na Tabela 25 encontram-se os compostos 4-(4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolinas (**8d-h**) sintetizados, bem como os rendimentos para cada composto.

Para realizar a síntese dos compostos 6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (**9d-h**), as mesmas metodologias aplicadas para a síntese dos compostos **8** foram utilizadas. Variações envolvendo as mesmas bases (K_2CO_3 , NaO^tBu e KO^tBu) e tempos reacionais (18 h e 12h) foram realizadas, no entanto a melhor metodologia foi utilizando os catalisadores $Pd(OAc)_2$ (2 mol%), Xphos (4 mol%), NaO^tBu (1,5 mmol) e a quinolina **5d** (0,5 mmol). Após a mistura reacional permanecer sob atmosfera de argônio por 12h em tolueno a 100 °C foi possível obter conversão de 95% (monitorado via CG) onde após purificação levou ao composto **9d** com rendimento de 80%. Assim, para aumentar o escopo reacional, foram selecionados quinolinas de partida contendo substituintes doadores e retiradores de elétrons na posição 2, com o objetivo de avaliar posteriormente as propriedades fotofísicas e de interação com o DNA dos compostos. Com isso, cinco novos compostos **9d-h** foram obtidos com rendimentos de 60 – 88%, conforme apresentado na Tabela 22.

Tabela 22. Aminoação de Buchwald-Hartwig na síntese de 4-(4-(trifluorometil)quinolin-6-il)morfolina (**8d-h**) e 6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)quinolina (**9d-h**).^{a,b}



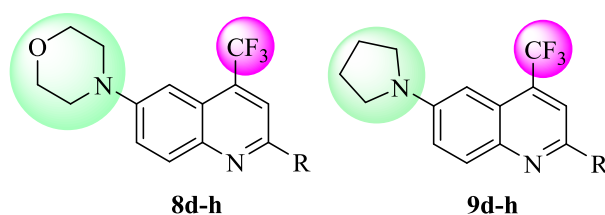
^aCondição reacional: 0,5 mmol das quinolinas **5d-h**, Pd(OAc)₂ (2 mol%), XPhos (4 mol%), NaO^tBu (1,5 mmol), morfolina ou pirrolidina (1,5 mmol), tolueno (3 mL), 100 °C, 12 h. ^bRendimento isolado.

4.5.1 Purificação dos compostos **8d-h** e **9d-h**

Para realizar a purificação dos compostos **8d-h** e **9d-h**, inicialmente o solvente reacional foi removido em rotaevaporador e após o sólido verde escuro obtido foi purificado

via coluna cromatográfica utilizando como eluente acetato de etila e hexano (5:95). Após a remoção do solvente, foram obtidos sólidos amarelos fluorescentes com rendimentos de 60 – 88%. Na Tabela 23 encontram-se os dados físicos dos compostos, como ponto de fusão, rendimentos, massa molecular, análise elementar e massas de alta resolução.

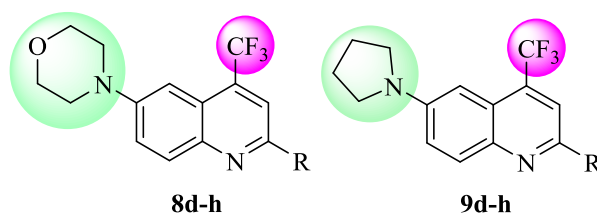
Tabela 23. Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos aminoquinolínicos **8** e **9**.



Comp.	R	Fórmula	Rend.	P.F.(°C)	HRMS (ESI)
		Molecular			(%)
		(g/mol)			Calc./Exp.
8d	C ₆ H ₅	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₂ O (358,1)	86	177 – 178	359,136574 359,136932
8e	4-FC ₆ H ₄	C ₂₀ H ₁₆ F ₄ N ₂ O (376,1)	63	158 – 159	[a]
8f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₂ O (372,1)	66	171 – 172	[b]
8g	4-CF ₃ C ₆ H ₄	C ₂₁ H ₁₆ F ₆ N ₂ O (426,1)	88	186 – 188	427,123959 427,124004
8h	2-Tienila	C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₂ OS (364,1)	83	205 – 206	365,092995 365,093357
9d	C ₆ H ₅	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₂ (342,1)	80	142 – 143	343,141660 343,141996
9e	4-FC ₆ H ₄	C ₂₀ H ₁₆ F ₄ N ₂ (360,1)	72	156 – 157	361,132238 361,133195
9f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₂ (356,1)	88	167 – 168	357,157310 357,158045

^aAnálise elementar para **8e**-Calc: 63,54; 4,07;7,42. Exp: 63,83; 4,29; 7,44. ^bAnálise elementar para **8f**- Calc: 67,73; 5,14; 7,52. Exp: 67,62; 5,07;7,79.

Tabela 23. Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos aminoquinolínicos **8** e **9** (continuação).



Comp.	R	Fórmula	Rend.	P.F.(°C)	HRMS (ESI)
		Molecular			(%)
		(g/mol)			Calc./Exp.
9g	4-CF ₃ C ₆ H ₄	C ₂₁ H ₁₆ F ₆ N ₂ (410,1)	60	182 – 184	411,129044 411,129260
9h	2-Tienila	C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₂ S (348,1)	83	171 – 172	349,098081 349,099254

4.5.2 Identificação dos compostos **8d-h** e **9d-h**

A identificação dos compostos **8d-h** e **9d-h** foi realizada através das técnicas de RMN ¹H e ¹³C, HMBC, HMQC espectrometria de massas, difração de Raios-X. Nesta parte do trabalho, serão discutidos os dados obtidos para os compostos **8d** (R = C₆H₅) e **9d** (R = C₆H₅), sendo que para as demais moléculas da série estas informações serão apresentadas na parte experimental e nos anexos.

4.5.2.1 RMN ¹H, ¹³C {¹H}, HMBC e HMQC

Os espectros de RMN ¹H e ¹³C {¹H} obtidos para as séries de compostos **8d-h** e **9d-h** foram registrados em CDCl₃ utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As atribuições dos sinais foram baseadas em dados registrados na literatura para compostos semelhantes.⁶⁶ Na Figura 64 encontra-se a numeração utilizada para identificar os núcleos de hidrogênio e carbono presentes nestes sistemas.

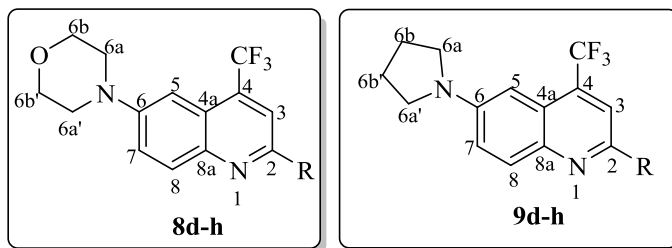


Figura 64. Numeração utilizada para atribuir os núcleos de hidrogênio e carbono dos compostos **8d-h** e **9d-h**.

Através do espectro de RMN ^1H obtido para o composto 4-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8d**) (Figura 65) é possível observar em 8,14 – 8,12 ppm um multipeto referente aos hidrogênios H-8 e H-C₆H₅, em 8,09 ppm um simpleto referente à H-3, em 7,56 – 7,45 ppm os hidrogênios H-C₆H₅, em 7,27 ppm um simpleto alargado referente à H-5, em 3,93 – 3,92 ppm um multipeto referente aos quatro hidrogênios H-6b e H-6b' e em 3,36 – 3,35 ppm os hidrogênios H-6a e H-6a' sob a forma de um multipeto.

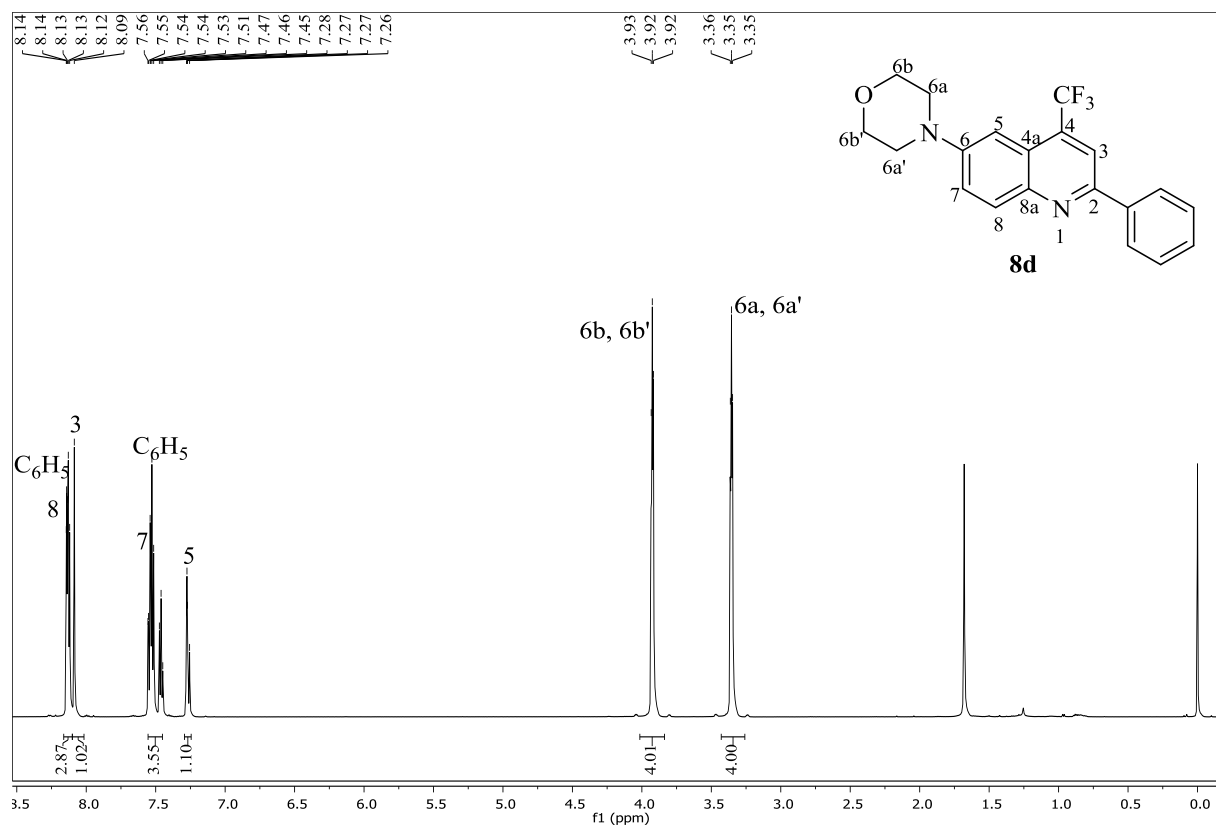


Figura 65. Espectro de RMN ^1H obtido para o composto 4-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8d**) a 600 MHz registrado em CDCl_3 .

No espectro de carbono obtido para o composto **8d** (Figura 66) é possível observar em 153,5 ppm o carbono C-2, em 150 ppm o carbono C-6, 144,7 ppm o carbono C-8a, os carbonos aromáticos em 138,7; 129,4; 128,9 e 127,1 ppm, o quarteto do carbono C-4 em 132,9 ppm com $^2J = 31$ Hz, o carbono C-8 em 131,4 ppm, o grupo trifluormetila em 123,9 ppm sob a forma de um quarteto de $^1J = 274$ Hz, em 123,2 ppm o carbono C-4a, o carbono C-7 em 122,2 ppm, o quarteto do carbono C-3 em 116,3 ppm com $^3J = 5$ Hz, em 104,6 ppm um duplete com $^4J = 2$ Hz, referente à H-5. Também é possível observar os carbonos referentes ao anel da morfolina, sendo que em 66,7 ppm os carbonos C-6b e C-6b' e em 48,8 ppm os carbonos C-6a e C-6a'.

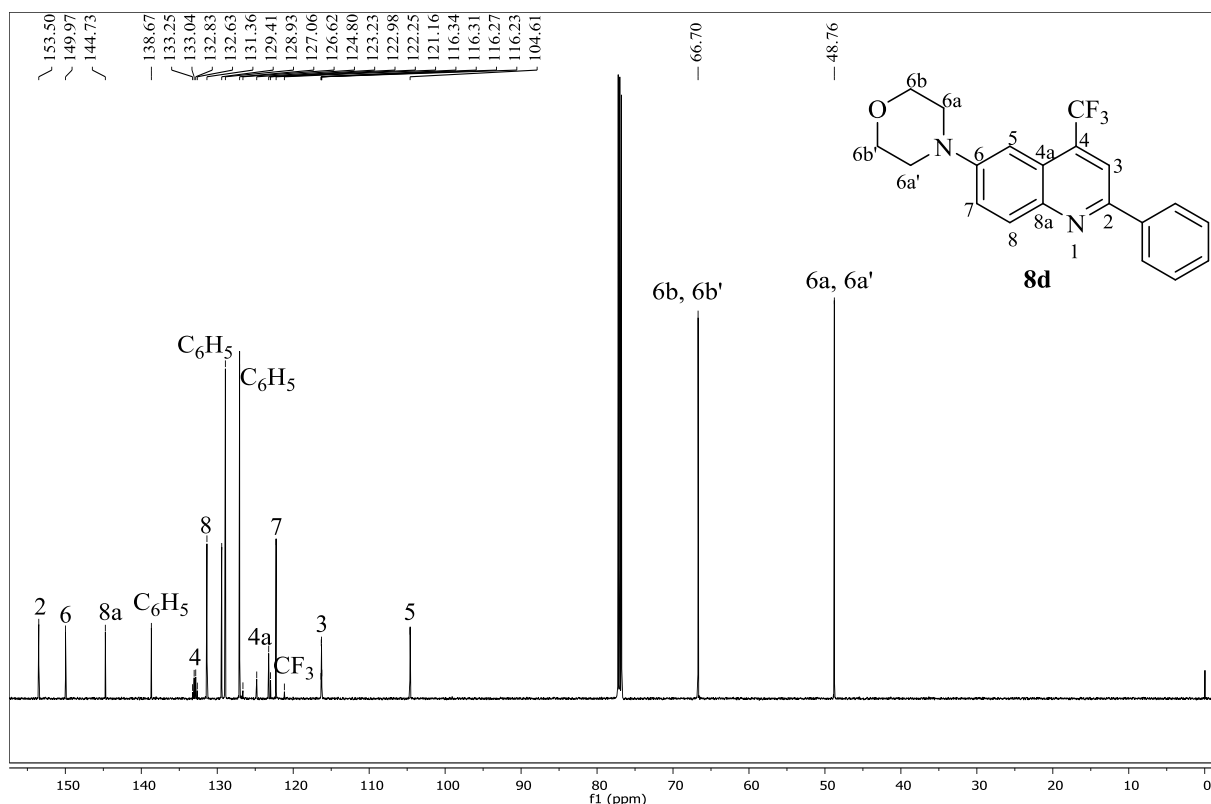


Figura 66. Espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto 4-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8d**) a 151 MHz registrado em CDCl_3 .

Para os demais compostos da série **8d-h**, os espectros de RMN ^1H e ^{13}C encontram-se nos anexos deste trabalho. No espectro de RMN ^1H obtido para a série de compostos **9d-h**, foi possível observar através das atribuições realizadas na Figura 67 para o composto 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9d**) um multipletto em 8,12 – 8,10 ppm referente aos hidrogênios aromáticos, em 8,06 um dupletto com $^3J = 9$ Hz referente à H-8, em 8,02 ppm um simpleto referente à H-3, em 7,52 – 7,41 ppm um multipletto referente aos hidrogênios aromáticos, o hidrogênio H-7 em 7,25 ppm como um duplo dupletto com $^4J = 3$ Hz e $^3J = 9$ Hz, em 6,87 ppm o hidrogênio H-5, em 3,46 – 3,44 ppm um multipletto referente aos hidrogênios da pirrolidina H-6a e H-6a', e em 2,09 – 2,06 ppm os hidrogênios H-6b e H-6b'.

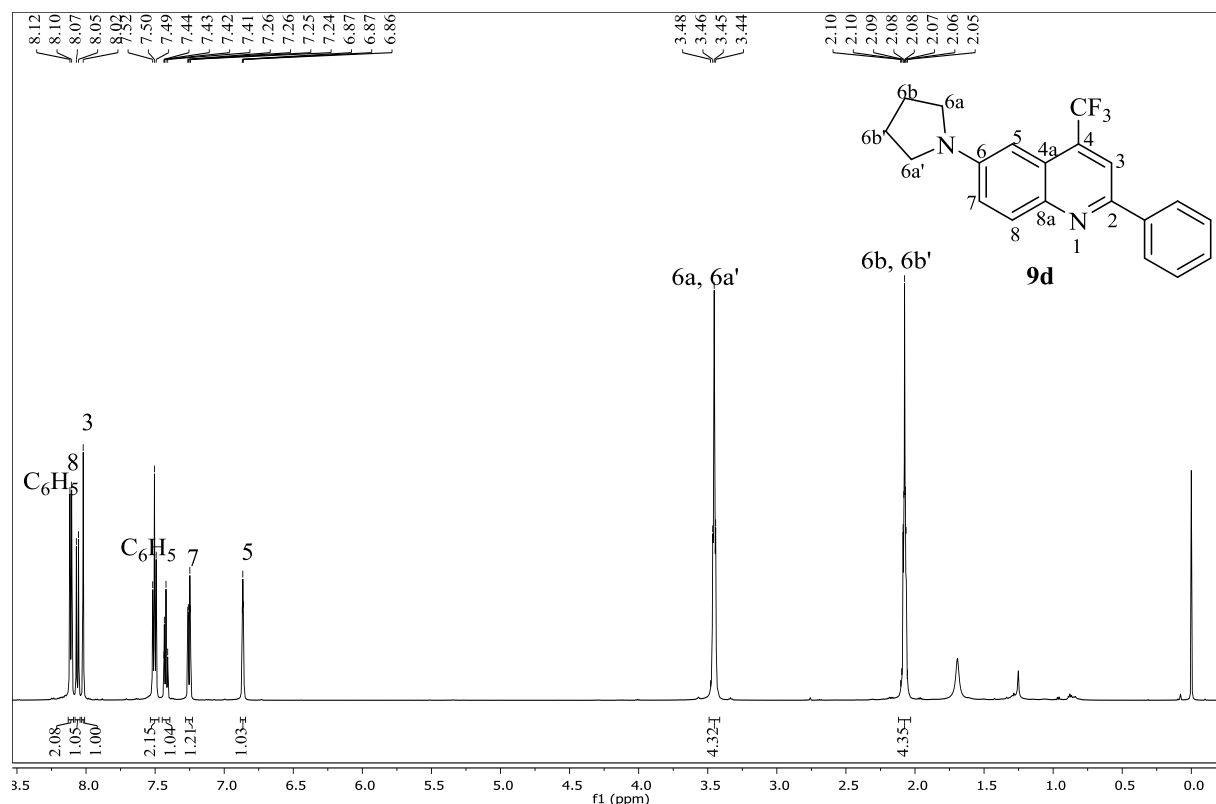


Figura 67. Espectro de RMN ¹H obtido para o composto 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9d**) a 600 MHz registrado em CDCl₃.

No espectro de RMN ¹³C obtido para o composto **9d**, foi possível observar em 150,9 ppm o carbono referente à C-2, em 146,5 ppm o carbono C-6, em 143,0 ppm o carbono C-8a, em 139,1; 131,4; 131,2 ppm os carbonos aromáticos, o quarteto referente à C-4 com ²J = 31 Hz em 131,5 ppm, em 131,4 ppm o carbono C-8, em 124,2 ppm o quarteto característico do grupo trifluormetila com ¹J = 274 Hz, em 124 ppm o carbono C-4a, em 119,7 ppm o carbono C-7, um quarteto em 116,2 ppm referente à C-3 com ³J = 5 Hz, em 99,5 o carbono C-5 e em 47,8 e 25,5 ppm os carbonos C-6a e C-6a' e C-6b e C-6b' do anel pirrolidínico, conforme apresentado na Figura 68.

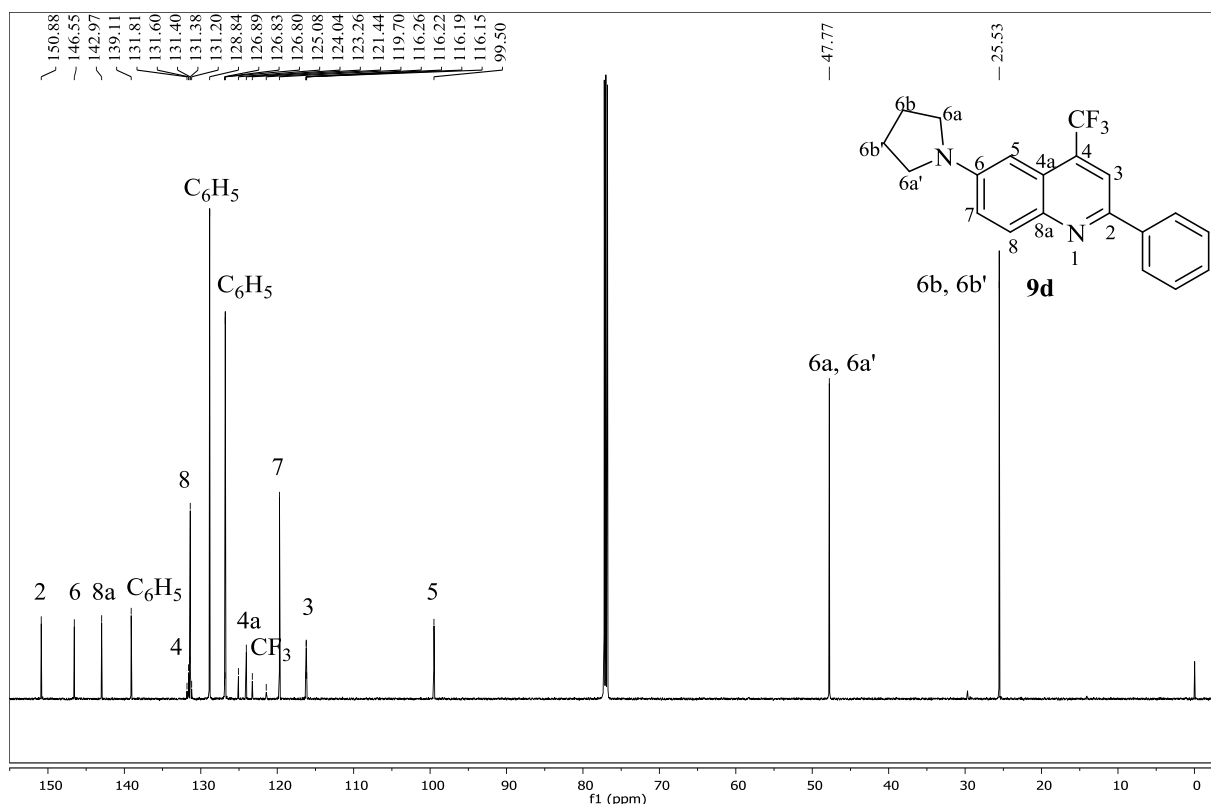


Figura 68. Espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9d**) a 151 MHz registrado em CDCl_3 .

As atribuições de RMN ^1H e ^{13}C para as séries de compostos **8** e **9** foram realizadas de acordo com técnicas bidimensionais HMBC e HMQC, onde foi possível estabelecer os acoplamentos de cada núcleo a longa distância ou apenas a uma ligação. Na Figura 69 encontra-se o espectro de HMBC obtido para o composto **8d**, onde é possível observar os acoplamentos entre os núcleos de hidrogênio e carbono a longa distância, como por exemplo os acoplamentos a três ligações do hidrogênio H-5 com os carbonos C-7, C-4, C-8a e a duas ligações com C-6, os acoplamentos do hidrogênio H-7 a três ligações com os carbonos C-5 e C-8a, além dos acoplamentos do hidrogênio H-3 com C-4a e C- C_6H_5 , conforme atribuições já mencionadas na discussão dos resultados obtidos para a quinolina de partida **5d**. Também é possível observar os acoplamentos a duas ligações entre os hidrogênios do anel morfolínico H-6a e H-6a' e H-6b e H-6b', com os carbonos C-6a e C-6a' e C-6b e C-6b'.

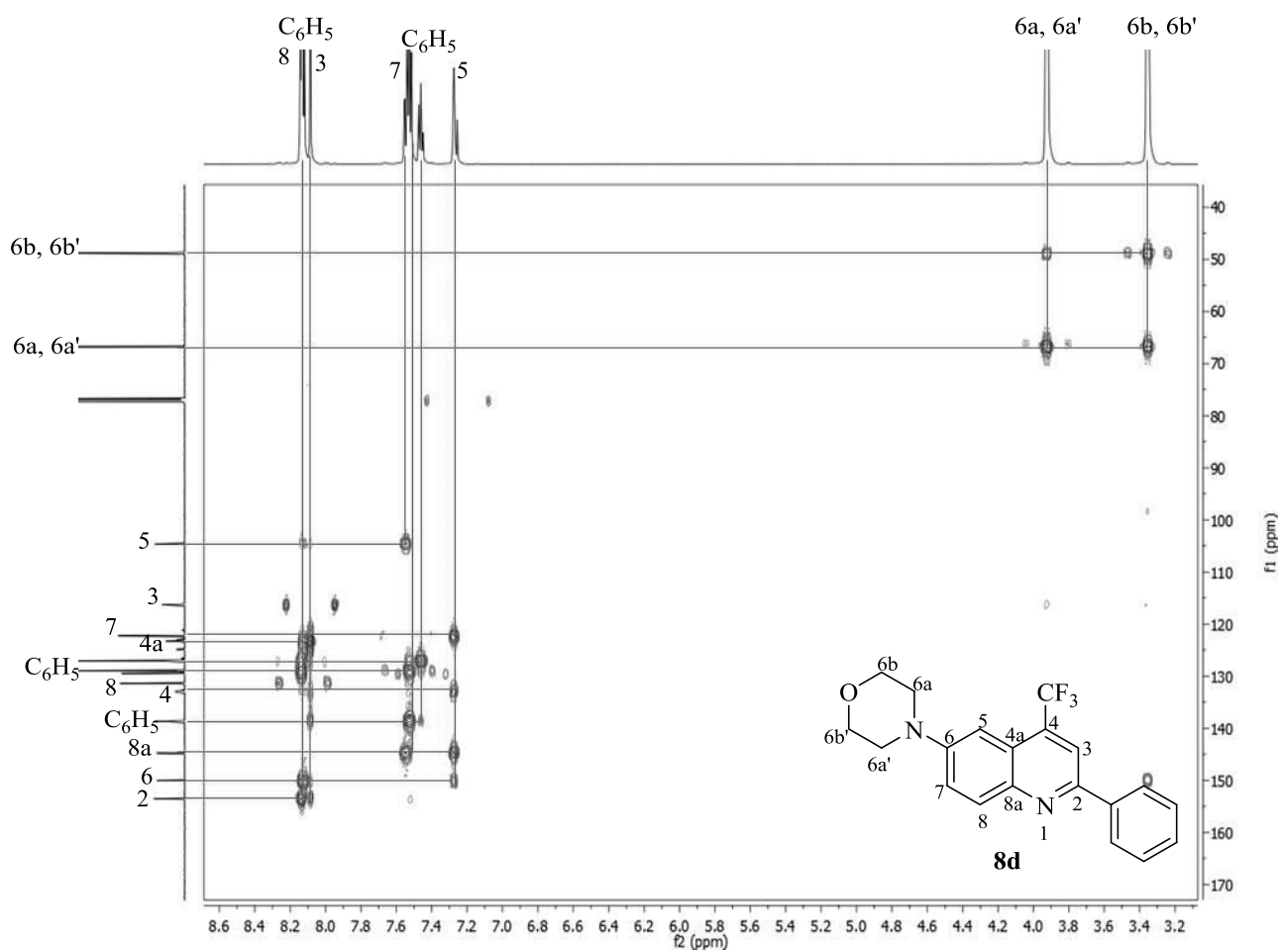


Figura 69. Espectro de 2D HMBC do composto 4-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8d**) registrado a 600 MHz em CDCl_3 .

No espectro de HMQC é possível confirmar os acoplamentos dos carbonos com seus respectivos núcleos de hidrogênio tanto do anel quinolínico quanto para o anel da morfolina, conforme apresentado na Figura 70.

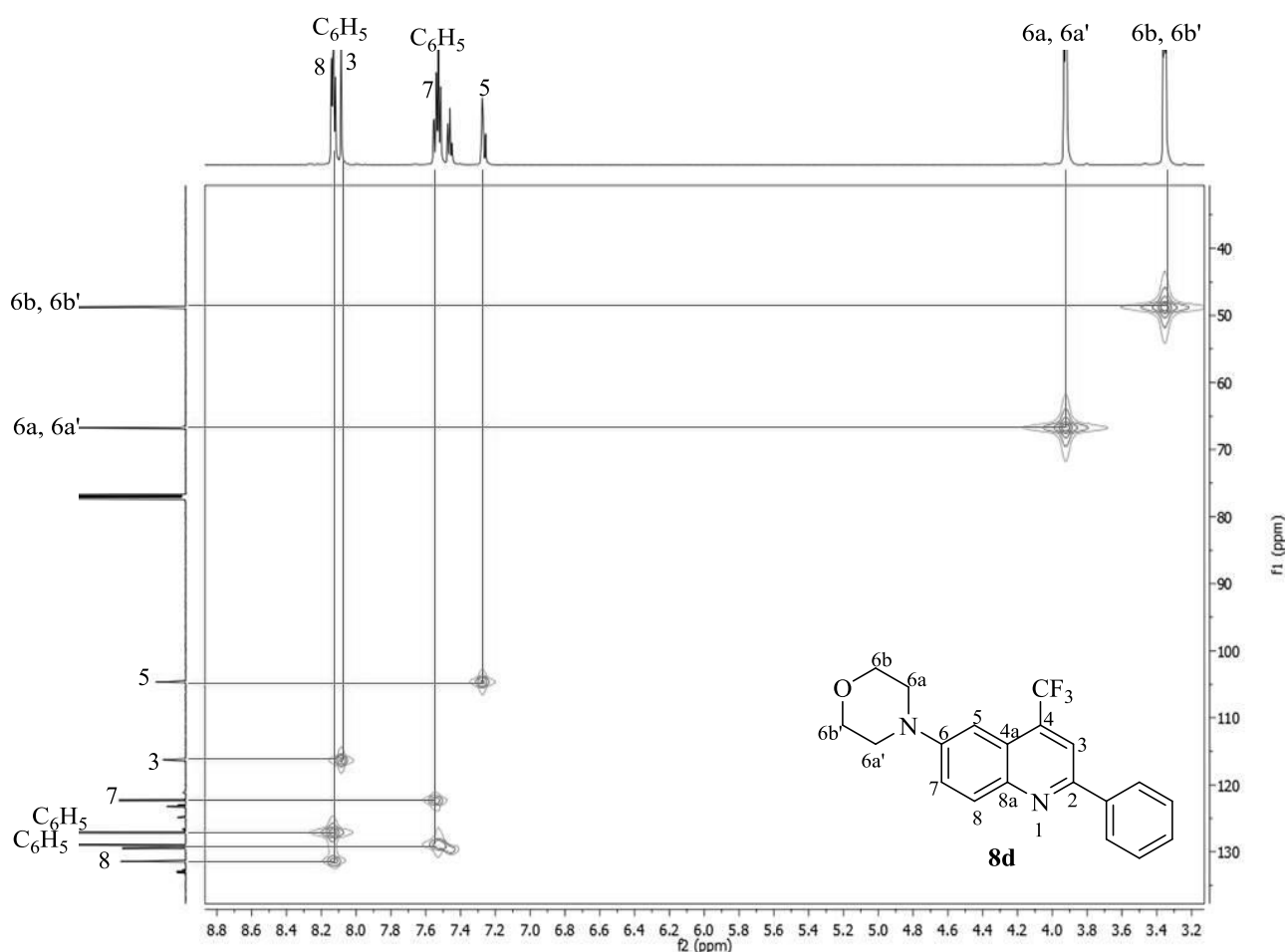


Figura 70. Espectro de 2D HMQC do composto 4-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8d**) registrado a 600 MHz em CDCl_3 .

Os núcleos de hidrogênio e carbono dos compostos **9d-h** também foram atribuídos com base em experimentos bidimensionais de HMQC e HMBC. Na Figura 71, é possível observar o HMBC obtido para o composto **9d**, onde podemos verificar a presença de acoplamentos a três ligações do hidrogênio H-5 com os carbonos C-7, C-4 e C-8a, o hidrogênio H-7 com os carbonos C-5 e C-8a, o hidrogênio H-3 com o carbono C-4a e C- C_6H_5 e os acoplamentos de H-8 com C-4a e C-6, além dos acoplamentos dos hidrogênios H-6a, H-6b e H-6b' com os carbonos C-6a, C-6a', C-6b e C-6b'.

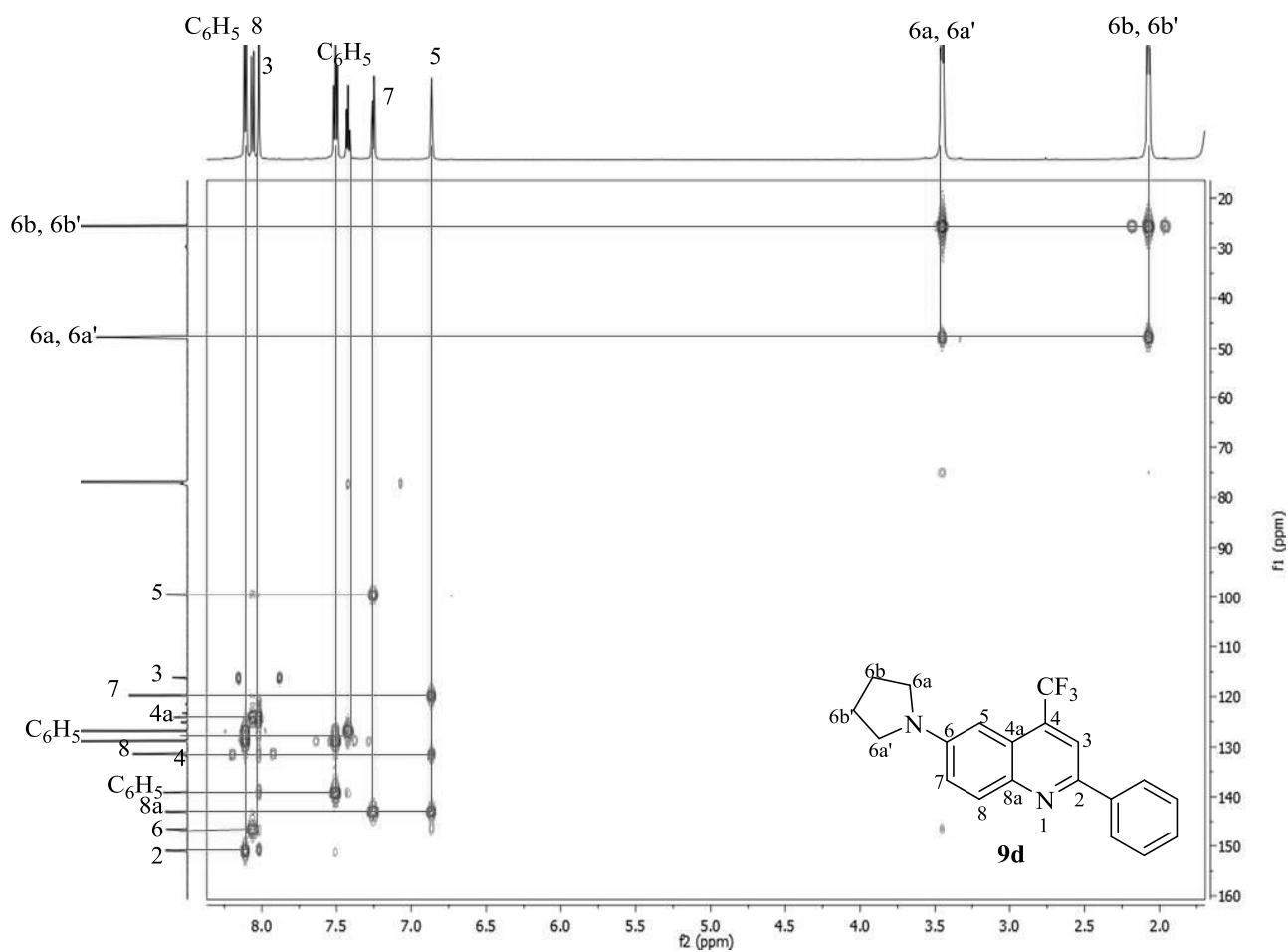


Figura 71. Espectro de 2D HMBC do composto 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9d**) registrado a 600 MHz em CDCl_3 .

No espectro de HMQC foi possível identificar os carbonos hidrogenados do composto, como C-8, C-3, C-7 e C-5, além dos hidrogênios do anel da pirrolidina C-6a, C-6a', C-6b e C-6b', conforme apresentado na Figura 72.

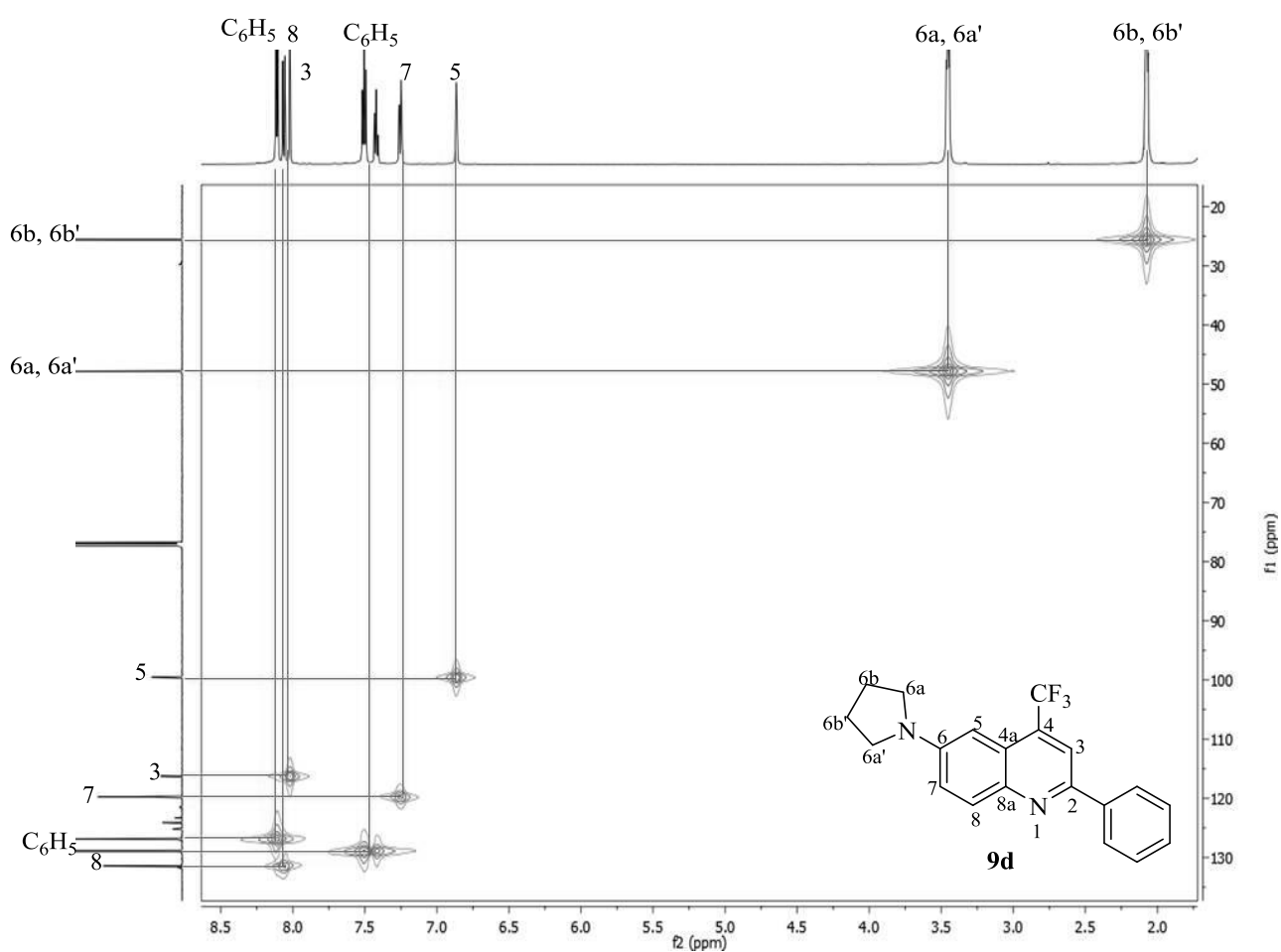
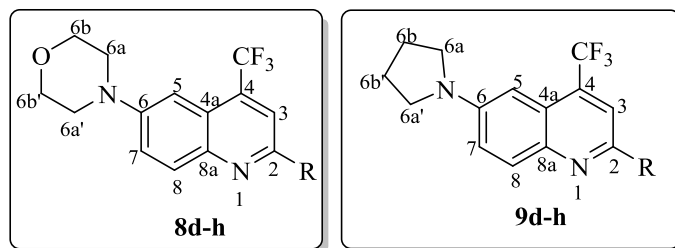


Figura 72. Espectro de 2D HMQC do composto 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9d**) registrado a 600 MHz em CDCl_3 .

Com as atribuições realizadas para os compostos **8d** e **9d**, foi possível caracterizar os demais compostos da série. Na Tabela 24 encontram-se algumas das atribuições de RMN ^1H realizadas, sendo que os demais dados podem ser encontrados na parte experimental do trabalho.

Tabela 24. Dados de RMN ^1H obtidos para a série de compostos **8d-h** e **9d-h**.



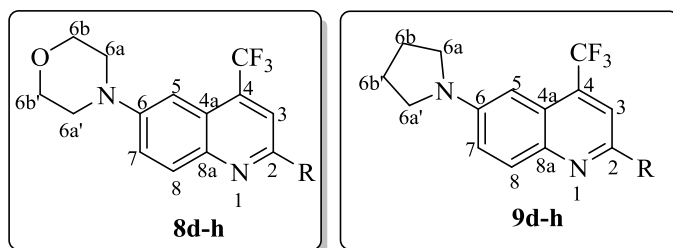
Comp.	R	$\delta\text{H-5}$	$\delta\text{H-6a e 6a'}$	$\delta\text{H-6b e 6b'}$	$\delta\text{H-7}$	$\delta\text{H-8}$
8d	C_6H_5	7,27	3,36 – 3,35	3,93 – 3,92	7,56 – 7,45	8,14 – 8,09
8e	4- FC_6H_4	7,22 – 7,18	3,36 – 3,34	3,94 – 3,91	7,54	8,14 – 8,02
8f	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	7,26 – 7,25	3,35 – 3,33	3,93 – 3,91	7,53	8,12 – 8,03
8g	4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$	7,29 – 7,27	3,40 – 3,38	3,96 – 3,93	7,59	8,14
8h	2-Tienila	7,24	3,93 – 3,90	3,36 – 3,33	7,51	8,04
9d	C_6H_5	6,87	3,46 – 3,44	2,09 – 2,06	7,25	8,06
9e	4- FC_6H_4	6,85	3,47 – 3,43	2,10 – 2,06	7,27	8,19
9f	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	6,87	3,45 – 3,42	2,07 – 2,04	7,23	8,05 – 7,99
9g	4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$	6,88	3,51 – 3,48	2,13 – 2,10	7,30	8,08
9h	2-Tienila	6,83 – 6,82	3,44 – 3,41	2,07 – 2,04	7,20	7,97

Comparando os deslocamentos químicos obtidos para a série de compostos **8d-h**, o hidrogênio H-5 permaneceu na região de 7,22 – 7,27 ppm muitas vezes junto com outros hidrogênios do composto sob a forma de um multipletto, sendo que o característico para este é um quarteto alargado devido ao acoplamento com o grupo trifluormetil. Já o hidrogênio H-7 permaneceu na região de 7,45 – 7,51 ppm sob a forma de um duplo dupletto ($^3J = 9 \text{ Hz}$, $^4J = 3 \text{ Hz}$) devido aos acoplamentos entre os hidrogênios aromáticos. O hidrogênio H-8 que se mostrou como um dupletto muitas vezes também apareceu juntamente com os demais hidrogênios do composto sob a forma de um multipletto, permanecendo na região de 8,02 – 8,14 ppm ($^3J = 9 \text{ Hz}$). Os hidrogênios do anel morfolínico H-6b e H-6b' permaneceram na região de 3,91 – 3,96 ppm, mais desblindados do que os demais devido à proximidade destes com o átomo de oxigênio, mais eletronegativo do que o nitrogênio. Os hidrogênios H-6a e H-6a' permaneceram mais blindados em relação aos demais, na região de 3,33 – 3,40 ppm devido a menor eletronegatividade do átomo de nitrogênio em relação ao oxigênio.

Para os compostos **9d-h** o hidrogênio H-5 permaneceu mais blindado em relação aos compostos **8d-h**, na região de 6,88 – 6,82 ppm, mesmo efeito observado para os hidrogênios H-7 (7,20 – 7,30 ppm) e H-8 (7,97 – 8,19 ppm). Já os hidrogênios do anel pirrolidínico, H-6a e H-6a' encontram-se na região de 3,51 – 3,41 ppm, mais desblindados devido à proximidade ao átomo de nitrogênio do anel, enquanto que H-6b e H-6b' permaneceram na região de 2,10 – 2,04 ppm.

Na Tabela 25 encontram-se algumas das atribuições realizadas para os núcleos de carbono dos compostos **8d-h** e **9d-h**.

Tabela 25. Dados de RMN ^{13}C obtidos para a série de compostos **8d-h** e **9d-h**.



Comp.	R	$\delta\text{C-5}$	$\delta\text{C-6}$	$\delta\text{C-6a e 6a'}$	$\delta\text{C-6b e 6b'}$	$\delta\text{C-7}$
8d	C ₆ H ₅	104,6	150,0	48,8	66,7	122,2
8e	4-FC ₆ H ₄	104,4	150,0	48,6	66,6	122,5
8f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	104,7	149,8	48,8	66,7	122,2
8g	4-CF ₃ C ₆ H ₄	104,5	150,3	48,6	66,6	122,4
8h	2-Tienila	104,9	148,8	48,7	66,7	130,9
9d	C ₆ H ₅	99,5	146,5	47,8	25,5	119,7
9e	4-FC ₆ H ₄	99,5	146,8	47,8	25,5	120,3
9f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	99,7	146,5	47,8	25,5	119,6
9g	4-CF ₃ C ₆ H ₄	99,4	146,9	47,8	25,6	120,1
9h	2-Tienila	99,9	146,3	47,8	25,5	119,7

Para os compostos da série **8d-h** o carbono C-5 apresentou-se na região de 104 – 105 ppm com a presença do anel morfolínico na posição 6, sofrendo blindagem em relação às quinolinas de partida **5b-j** que apresentaram H-5 na região de 126 ppm. O mesmo aconteceu com o carbono C-7 que se apresentou na região de 122 ppm enquanto que nas quinolinas de

partida este apresentou-se em 134 – 135 ppm. Já o carbono C-6 que nas quinolinas de partida sofrem o efeito do átomo de bromo, este sinal permaneceu na região de 121 – 123 ppm, enquanto que nos compostos **8d-h** este apresentou-se em 150 ppm devido ao efeito do átomo de nitrogênio do anel morfolínico, levando a desblindagem do sinal. Os carbonos C-6a e C-6a' permaneceram na região de 49 ppm e C-6b e C-6b' na região de 67 ppm devido à proximidade ao átomo mais eletronegativo do anel, o oxigênio que promove uma desblindagem maior em relação ao átomo de nitrogênio. Para a série de compostos **9d-h**, ocorreu à blindagem dos carbonos C-5 e C-7 em relação às quinolinas de partida, permanecendo na região de 99 – 100 ppm e 120 ppm respectivamente. Também foi observado a desblindagem de C-6 que permaneceu na região de 146 – 147 ppm devido ao átomo de nitrogênio diretamente ligado a este, e os carbonos do anel pirrolidínico C-6a e C-6a' na região de 48 ppm, mais desblindados em relação aos demais carbonos do anel devido à proximidade ao átomo de nitrogênio e C-6b e C-6b' mais blindados na região de 26 ppm. Comparando os compostos **8** e **9** em relação aos substituintes na posição 2 do anel quinolínico, não foi possível observar variações significativas nos valores de deslocamentos químicos obtidos no carbono C-6 onde se promoveu a reação de acoplamento. Por exemplo, para o composto **8d** (R = C₆H₅) foi observado C-6 em 150 ppm enquanto que para o composto **8g** (R = 4-CF₃C₆H₅) este permaneceu em 150,3 ppm. Tal comportamento também foi observado para o composto **9d**, onde C-6 permaneceu em 146,5 ppm e para **9g** em 146,9 ppm.

4.5.2.2 Espectrometria de massas para os compostos **8d-g** e **9d-g**

Os compostos **8** e **9** também foram identificados por espectrometria de massas, onde foi possível verificar a massa respectiva de cada composto e também a fragmentação ionizada obtida através do uso de energia de ionização química (70 eV). Conforme apresentado no espectro de massas obtido para o composto **8d** na Figura 73, podemos observar que o fragmento de maior intensidade foi o que apresentou a massa molecular do composto ($m/z = 358$) e outro fragmento menos intenso ($m/z = 300$) referente à quebra do anel morfolínico, conforme modelo de fragmentação proposto no Esquema 45. Também é possível observar a perda do anel morfolínico ($m/z = 272$), fragmento apresentado com uma intensidade de 15%.

Esquema 45.

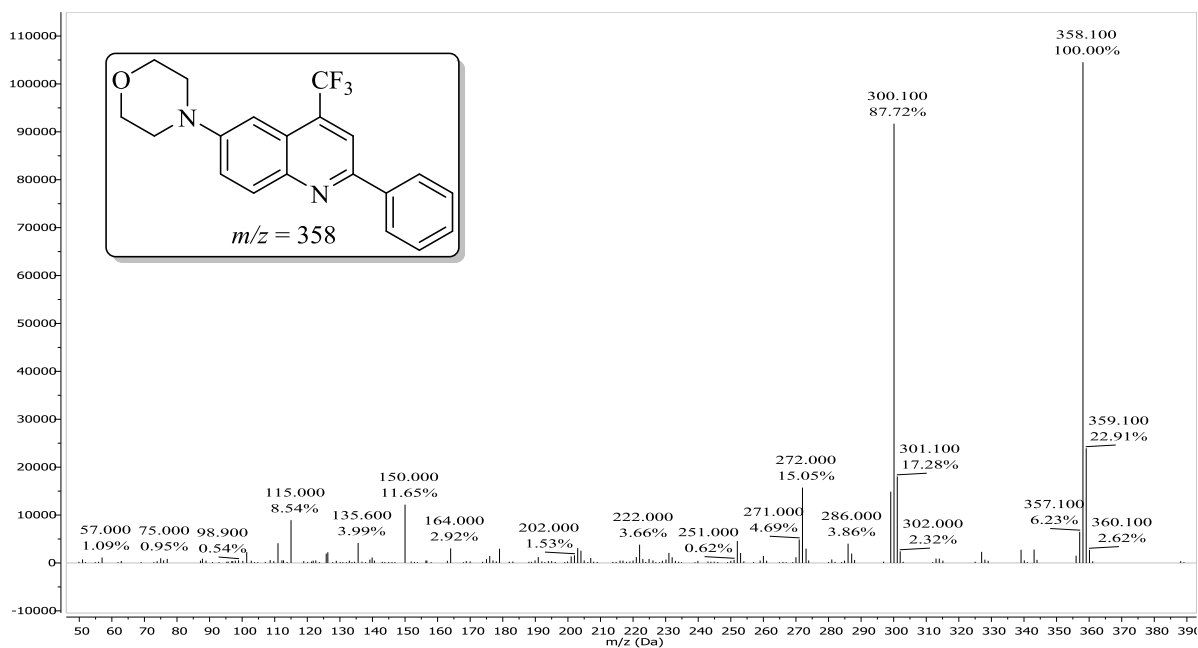
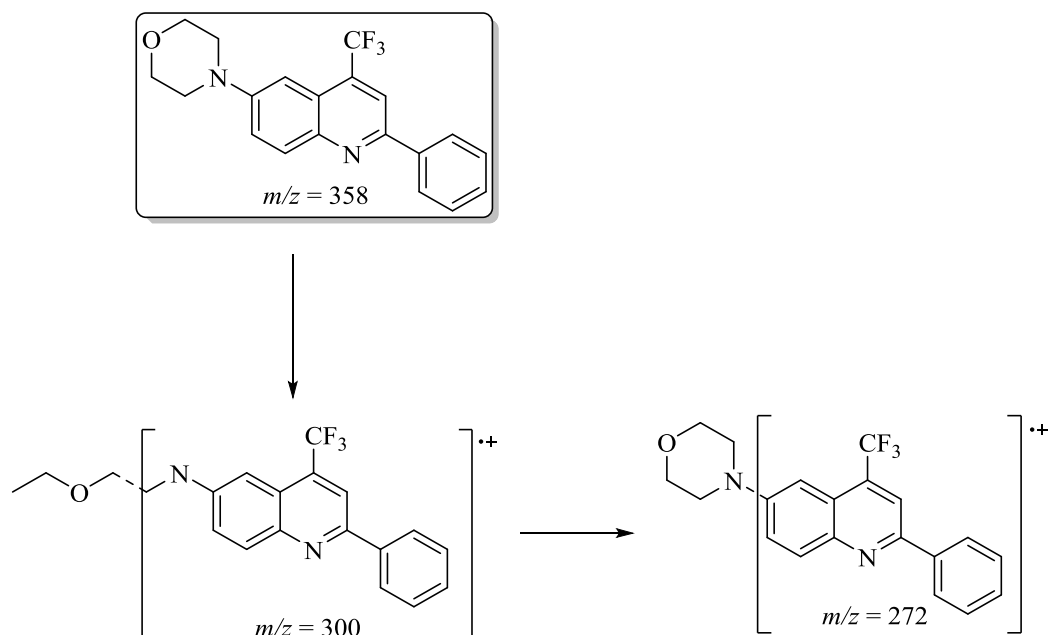


Figura 73. Espectro de massas obtido para o composto 4-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8d**).

Para a série de compostos **9** foram observados dois fragmentos mais intensos. Utilizando como exemplo o composto **9d**, foi possível observar o íon molecular ($m/z = 342$) como fragmento de maior intensidade e um fragmento referente à quebra do anel pirrolidínico

($m/z = 286$), conforme apresentado no modelo de fragmentação no Esquema 46, utilizando como exemplo o composto **9d**, sendo que na Figura 74 encontra-se o espectro de massas do composto.

Esquema 46.

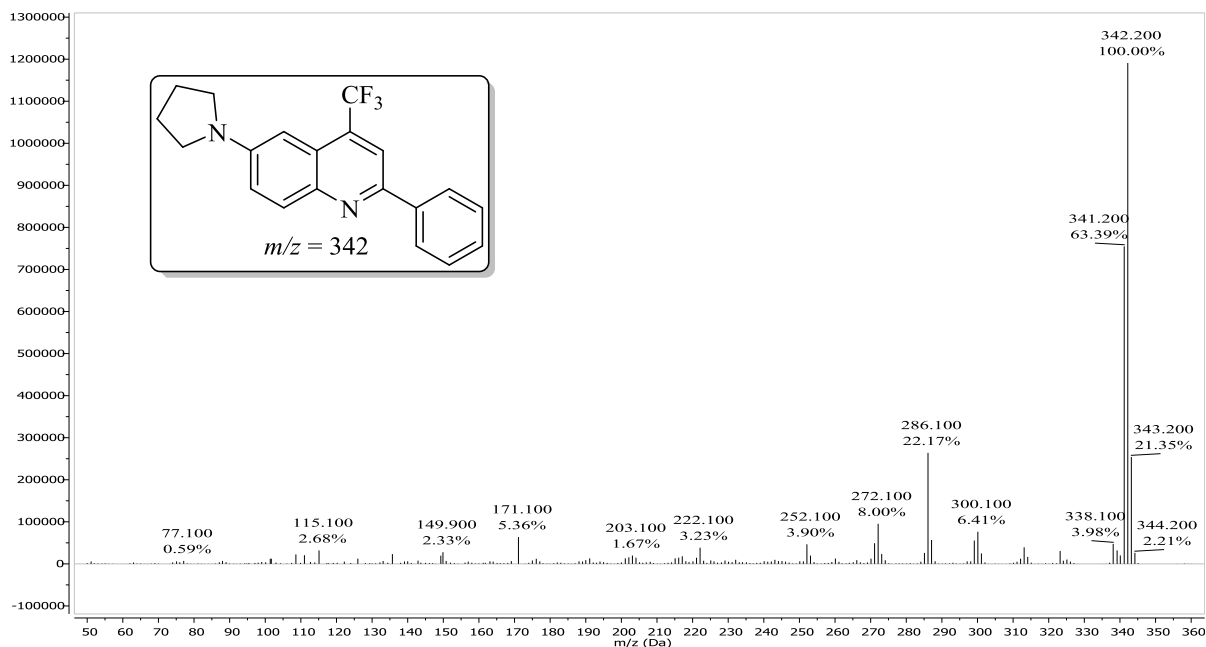
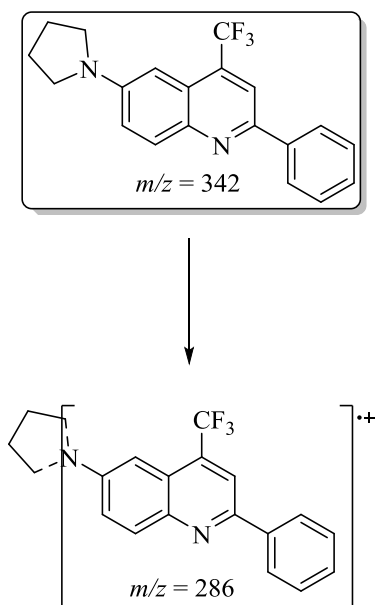


Figura 74. Espectro de massas obtido para o composto 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9d**).

4.5.2.3 Difração de Raios-X obtida para a pirrolidinil-quinolina **9f**

Com o objetivo de elucidar estruturalmente a série de compostos **9** e confirmar os dados adquiridos pelas técnicas de RMN, foi realizado a difração de Raios-X de um monocristal obtido para o composto 6-(pirrolidin-1-il)-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**9f**). Este monocristal foi obtido através da cristalização utilizando éter sob baixa temperatura, o que possibilitou a aquisição dos dados cristalográficos do composto e a elucidação estrutural do mesmo. Desta forma, através dos dados obtidos, foi possível confirmar a posição do anel pirrolidínico e também como cada anel presente no composto **9f** apresentou-se no espaço, conforme ORTEP apresentado na Figura 75.

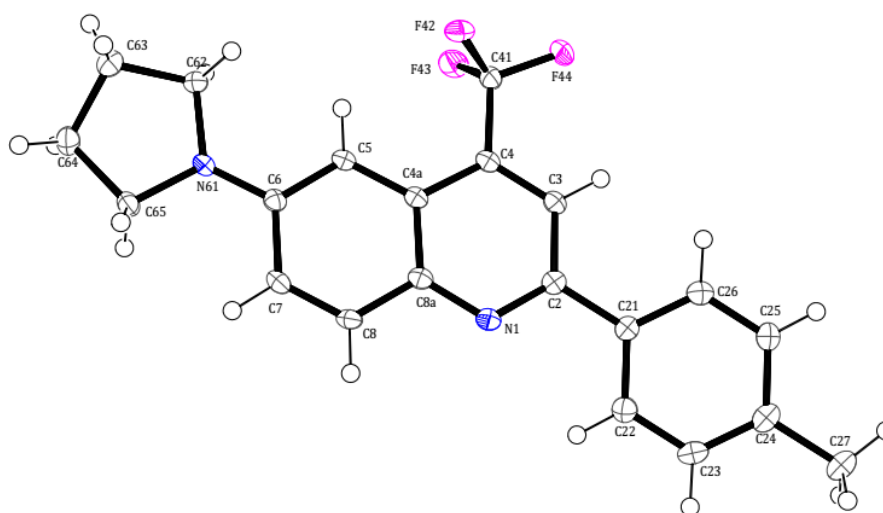


Figura 75. ORTEP obtido para o composto 6-(pirrolidin-1-il)-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**9f**) (CCDC 1583532).

Através dos dados cristalográficos obtidos, foi possível verificar que o ângulo diedro entre os átomos C5-C6-N61-C62 corresponde a 4,56 °, o que mostra a planaridade entre os anéis quinolínico e pirrolidínico. Em relação ao substituinte da posição 2 e o anel quinolínico, o ângulo diedro entre os átomos C3-C2-C21-C26 foi de -13,44 °. Para a série de compostos **8b-h** não foi possível obter cristais adequados para realizar a difração de Raios-X, o que impossibilitou a obtenção de dados cristalográficos que caracterizassem a série.

4.5.2.4 UV-vis e propriedades fotofísicas

Nos últimos anos, estudos envolvendo fotoluminescência de quinolinas estão sendo cada vez mais desenvolvidos.^{77,79,80} Isso se deve ao fato das diversas aplicabilidades atribuídas a este sistema, entre elas aplicações industriais que incluem os usos como corantes, conservantes e ligantes para complexos metálicos, além do forte impacto como materiais luminescentes.⁹⁶

Compostos quinolínicos são moléculas fluorescentes bastante aplicados em meios biológicos e em dispositivos devido à facilidade de adaptação de substituintes neste sistema que possibilitam a modificação das propriedades de absorção e emissão espectral, onde dependendo da posição de substituição do anel as propriedades luminescentes podem ser potencializadas.⁹⁷

Atualmente, uma das maiores aplicações de quinolinas está voltada para a área de sensores químicos fotoluminescentes, que levam à detecção mais rápida e precisa de espécies metálicas em solução através de um complexo fluorescente de quinolina e metais de transição. Assim, foram estudados quelatos da família de medicamentos quinolínicos com metais de transição, como zircônio, molibdênio, vanádio, tungstênio,⁹⁸ alumínio⁹⁹ e zinco.¹⁰⁰ Devido à

⁹⁶ Kappaun, S.; Slugove, C.; List, E. J. W.; *Int. J. Mol. Sci.* **2008**, *9*, 1527. (b) Park, J.; Park, J. S.; Park, Y. G.; Lee, J. Y.; Kang, J. W.; Liu, J.; Daí, L.; Jin, S.-H.; *Org. Electron.* **2013**, *14*, 2114. (c) Li, J.; Wang, R.; Yang, R.; Zhou, W.; Wang, X.; *J. Mater. Chem. C* **2013**, *1*, 4171. (d) Tonzola, C. J.; Alam, M. M.; Kaminsky, W.; Jenekhe, S. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13548.

⁹⁷ Elangovan, A.; Chen, T.-Y.; Chen, C.-Y.; Ho, T.-I.; *Chem. Commun.* **2003**, 2146; Elangovan, A.; Yang, S.-W.; Lin, J.-H.; Kao, K.-M.; Ho, T.-I.; *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1597; Si, G.; Zhao, Y.; Leong, E. S. P.; Liu, Y. J.; *Materials* **2014**, *7*, 1296; Gamba, M.-G.; Yu, C. H.; Tang, B. J.; Welch, C.; Kohlmeier, A.; Schubert, C. P.; Mehl, G. H.; *Materials* **2014**, *7*, 3494.

⁹⁸ El-Kommos, M. E.; Saleh, G. A.; El-Gizawi, S. M.; Abou-Elwafa, M. A., *Talanta* **2003**, *60*, 1033.

⁹⁹ Pérez-Ruiz, T.; Martínez-Lozano, T. C.; Tomás, V.; Carpena, J., *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1996**, *14*, 1505. (b) Pérez-Ruiz, T.; Martínez-Lozano, C.; Tomás, V.; Carpena, J., *Analyst*, **1997**, *122*, 705.

forte capacidade de ligação com íons metálicos e elevados valores de rendimentos quânticos, mais atenção está sendo dada para os fluoróforos de quinolina, que vêm desempenhando um papel vital para a detecção de íons metálicos em sistemas biológicos.¹⁰¹

Com isso, devido aos diversos estudos relatados na literatura explorando as propriedades luminescentes de quinolinas é que foram desenvolvidas análises de absorção e emissão e a investigação das propriedades fotofísicas das séries de compostos **8** e **9**.

Para avaliar as propriedades fotoluminescentes dos compostos, propriedades como absorvância (A), absorvidade molar (ϵ), rendimento quântico (Φ_f) e deslocamentos de Stokes foram obtidos. Inicialmente, foram medidos os dados de absorvância dos compostos **8** e **9**, através de soluções nas concentrações de $1,5 - 2,5 \times 10^{-4}$ M, utilizando clorofórmio como solvente, o que possibilitou a obtenção do espectro UV-vis, conforme Figura 76. Para realizar estas análises, foi escolhido clorofórmio devido a este ser o solvente que melhor solubiliza os compostos e também por este não absorver radiação ultravioleta na mesma região que os compostos **8** e **9**.

Para a série de compostos **8d-h** e **9d-h**, o espectro de absorção apresenta transições eletrônicas na região do ultravioleta e visível, na faixa de 250 – 450 nm.

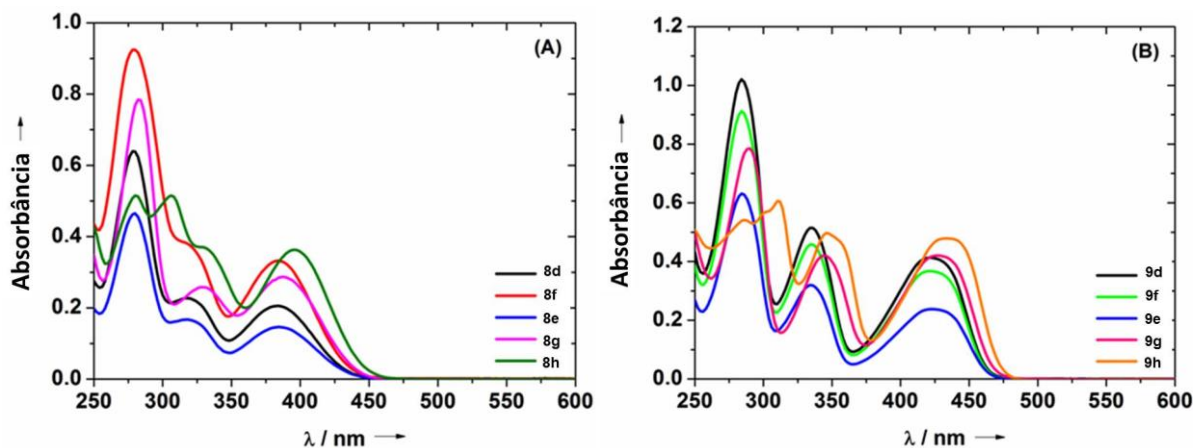


Figura 76. Espectro UV-vis para os compostos **8d-h** e **9d-h**, na faixa de concentração de $1,5 - 2,5 \times 10^{-4}$ M em CHCl_3 .

¹⁰⁰Gayathri, K.; Velmurugan, K.; Nandhakumar, R.; Malathi, M.; Mathusalini, S.; Mohan, P. S.; Shankar, R., *J. Photoch. Photobio. A*. **2017**, *341*, 136.

¹⁰¹ Meng, X.; Wang, S.; Li, Y.; Zhu, M.; Guo, Q., *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4196.
Melissa Budke Rodrigues – TESE DE DOUTORADO – UFSM 2018

Através da Figura 76, é possível verificar transições bastante intensas na região de 270 – 300 nm, que podem ser atribuídas às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ do anel aromático, onde para o compostos **8d-h** contendo o grupo fenila substituído com grupos retiradores de elétrons (**8g**, R = 4-CF₃C₆H₄) o máximo de absorção ocorreu em 282 nm, enquanto que para o composto **8e** (R = 4-FC₆H₄) ocorreu em 280 nm devido a pouca disponibilidade de elétrons do átomo de flúor para o anel aromático, ocorrendo deslocamento da transição eletrônica para um comprimento de onda um pouco menor.⁷³ Já para **8d** (R = C₆H₅) e **8f** (R= 4-CH₃C₆H₄), o comprimento de onda permaneceu em 279 nm devido ao anel aromático não possuir substituintes e devido à metila ser um substituinte doador de elétrons fraco, e para **8g** (R= 2-tienila) o comprimento de onda permaneceu em 280 nm devido a este possuir elétrons disponíveis para a ressonância do sistema.⁷⁹

Para a série de compostos **9d-h**, os mesmos efeitos foram observados, onde para o composto **9g** (R = 4-CF₃C₆H₄) o comprimento de onda permaneceu em 289 nm, enquanto que para os compostos **9e** (R = 4-FC₆H₄), **9d** (R = C₆H₅), **9f** (R= 4-CH₃C₆H₄) e **9h** (R= 2-tienila) estes permaneceram em 285, 284, 284 e 286 nm respectivamente.

Na região de 300 – 390 nm é possível observar bandas referentes a transições eletrônicas do tipo $n \rightarrow \pi^*$ apresentadas pelo anel quinolínico, sendo que os compostos que se apresentaram em maiores comprimentos de onda foram o **8g** (R = 4-CF₃C₆H₄) em 330 nm e **9g** (R = 4-CF₃C₆H₄) em 344 nm, e os de menor comprimento de onda foram **8h** (R= 2-tienila) e **9h** (R= 2-tienila).

Também foi possível observar transições na região de 390 – 450 nm associadas a uma possível transição de transferência intramolecular de carga (intramolecular charge transfer transition- ICT), efeito associado a grupos doadores e retiradores unidos ao anel quinolínico, que envolve a transição entre os orbitais π preenchido (HOMO) e o orbital vazio π^* (LUMO).¹⁰² Para estas transições, foi possível observar que o composto **8h** (R= 2-tienila) e **9h** (R= 2-tienila) 434 nm apresentaram bandas nas regiões de 395 nm e 434 nm, respectivamente e os compostos **8d** e **9d** com R = C₆H₅ apresentaram bandas na região de 383 nm e 422 nm.

Nos espectros de emissão obtidos para os compostos **8d-h** e **9d-h** em clorofórmio, os compostos apresentaram fluorescência na região do azul para ciano, com moderados rendimentos quânticos. Na Figura 77 encontram-se os espectros de emissão para os

¹⁰²Chen, T. –R.; Chien, R. –H.; Yeh, A.; Chen, J. –D., *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 1998.

compostos **8** e **9**, onde é possível observar que os compostos **8g** (R = 4-CF₃C₆H₄) e **9h** (R= 2-tienila) apresentaram emissão na faixa de comprimentos de ondas entre 450 – 550 nm e os que apresentaram menores comprimentos de onda foram **8d** (R = C₆H₅), **8f** e **9f** com R= 4-CH₃C₆H₄, porém com maior intensidade, devido à presença do grupo CF₃ e o substituinte fenila da posição 2.

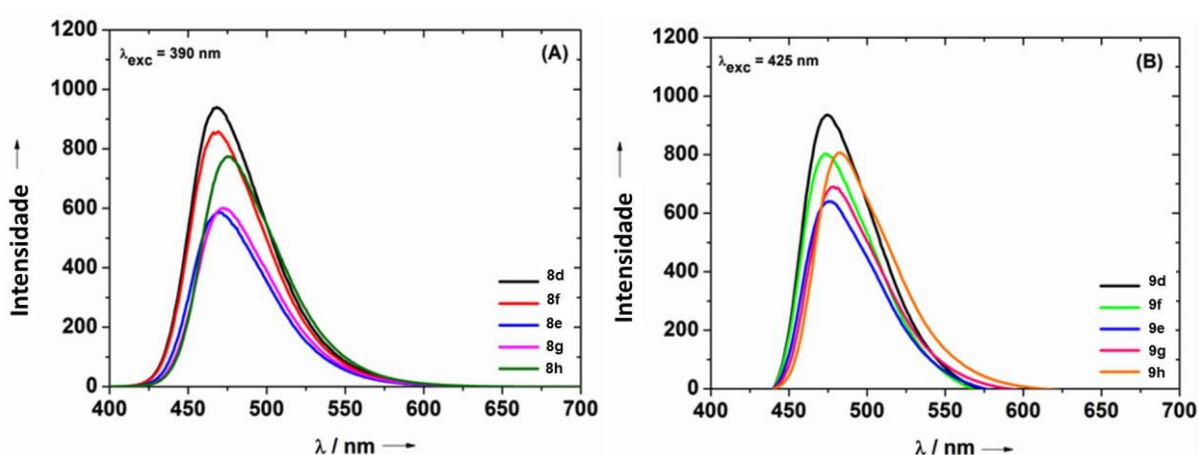


Figura 77. Espectros de emissão para (A) os compostos **8d-h** em $\lambda_{exc} = 390$ nm e (B) os compostos **9d-h** em $\lambda_{exc} = 425$ nm em CHCl₃.

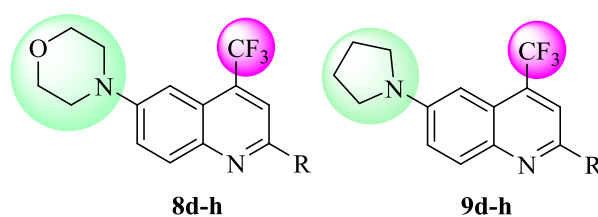
Em relação ao rendimento quântico (razão entre o número de fótons absorvidos e emitidos), os compostos que apresentaram melhores resultados foram os compostos **8d** (R = C₆H₅; 0,176) apresentando um rendimento quântico quase 3x maior do que **9d** (R = C₆H₅; 0,060). Para a série de compostos **9**, o composto que apresentou maior rendimento quântico foi **9e** (R = 4-FC₆H₄; 0,077), no entanto este não superou o valor obtido para o composto **8e** (R = 4-FC₆H₄) com 0,155. Acredita-se que estas diferenças observadas deve ser atribuído ao anel morfolínico e pirrolidínico da posição 6 dos compostos.

Os deslocamentos de Stokes foram moderados, permanecendo na faixa de 48 – 87 nm devido à presença do anel da morfolina e pirrolidina que são aminas não aromáticas. Jenekhe e col. em 2005¹⁰³ realizaram testes de fluorescência em quinolinas 4-fenil substituídas, onde estas apresentaram deslocamentos de Stokes maiores (cerca de 260 nm) devido à contribuição por ressonância observada no sistema. Os valores de deslocamentos de Stokes obtidos são

¹⁰³Kulkarni, A. P.; Wu, P. -T.; Kwon, T. W.; Jenekhe, S. A., *J. Phys. Chem. B*, **2005**, *109*, 19584.

devido à transição de transferência intramolecular de carga (ICT), devido à presença do anel morfolínico e pirrolidínico na posição 6 do anel quinolínico. Na Tabela 26 encontram-se os dados fotofísicos obtidos para os compostos **8d-h** e **9d-h**, onde é possível observar os valores de rendimentos quânticos, deslocamentos de Stokes e absorvidade molar.

Tabela 26. Dados fotofísicos para os compostos **8d-h** e **9d-h**.



Comp.	R	λ , nm ($\log \epsilon$) ^a	λ_{em} , nm (Φ_{fl}) ^b	Des. Stokes (nm) ^c
8d	C ₆ H ₅	279 (3,80), 321 (3,35) e 383 (3,31)	468 (0,176)	85,0
8e	4-FC ₆ H ₄	279 (3,96), 320 (sh) e 384 (3,52)	468 (0,100)	84,0
8f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	280 (3,66), 321 (3,21) e 385 (3,16)	469 (0,155)	84,0
8g	4-CF ₃ C ₆ H ₄	282 (3,89), 330 (3,41) e 388 (3,45)	475 (0,081)	87,0
8h	2-Tienila	280 (3,71), 306 (3,72), 334 (sh) e 395 (3,56)	472 (0,083)	77,0
9d	C ₆ H ₅	284 (4,00), 335 (3,71) e 422 (3,61)	474 (0,060)	52,0
9e	4-FC ₆ H ₄	284 (3,95), 335 (3,65) e 422 (3,56)	473 (0,054)	51,0
9f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	285 (3,80), 334 (3,50) e 424 (3,37)	475 (0,077)	51,0
9g	4-CF ₃ C ₆ H ₄	289 (3,89), 344 (3,62) e 428 (3,62)	478 (0,052)	50,0
9h	2-Tienila	286 (sh), 311 (3,78), 346 (3,69) e 434 (3,68)	482 (0,060)	48,0

^a Em solução de clorofórmio e ϵ em M⁻¹.cm⁻¹; ^b Excitação a λ_{exc} = 390 nm para os compostos **8d-h** e λ_{exc} = 425 nm para os compostos **9d-h**, em solução de CHCl₃ desaerada, usando 1,9-difenilantraceno (DPA) como padrão em clorofórmio (Φ_{fl} = 0,65); ^c $\Delta\lambda$ = λ_{em} - λ_{abs} ; sh = shoulder.

Através dos dados obtidos na literatura para compostos semelhantes,^{77,79} os dados de fotoluminescência obtidos para a série de compostos **8** e **9** foram moderados. Os demais dados de absorção e emissão dos compostos da série encontram-se nos anexos do trabalho.

4.5.2.5 Interação dos compostos **8** e **9** com ct-DNA via espectroscopia UV-vis.

A investigação de moléculas em relação às propriedades de ligação ao ct-DNA torna possível a identificação de novos agentes anticancerígenos. Muitas quinolinas têm apresentado esta propriedade e sua capacidade de ligação ao ct-DNA tem sido amplamente estudada.¹⁰⁴ Nos últimos anos, foram desenvolvidos estudos envolvendo aminoquinolinas e interação com o DNA, levando a bons resultados de interação via modo de intercalação.⁷⁶

Assim, experimentos envolvendo interação com o ct-DNA foram realizados para os compostos **8** e **9**, com o objetivo de avaliar a absorbância dos compostos associados à ct-DNA e emissão associados a experimentos de competição de ligação com EB-DNA.

Nos experimentos envolvendo a interação das quinolinas **8** e **9** com ct-DNA foi possível observar através dos dados de absorbância dos compostos a interação destes com o ct-DNA. Estes, foram realizados através de diferentes concentrações de ct-DNA (0 – 100 µM) em uma solução de DMSO(1%)/Tris-HCl (pH = 7,2) onde na Figura 78 é possível observar para os compostos **8d** (R = C₆H₅) e **9d** (R = C₆H₅) a influência da interação destes com o ct-DNA em relação à absorbância.

¹⁰⁴ (a) Riechert-Krause, F.; Eick, A.; Grünert, R.; Bednarski, P. J.; Weisz, K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2380. (b) Yamato, M.; Takeuchi, Y.; Hashigaki, K.; Ikeda, Y.; Mingrong, C.; Takeuchi, K.; Matsushima, M.; Tsuruo, T.; Tashiro, T.; Tsukagoshi, S.; Yamashita, Y.; Nakano, H., *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1295.

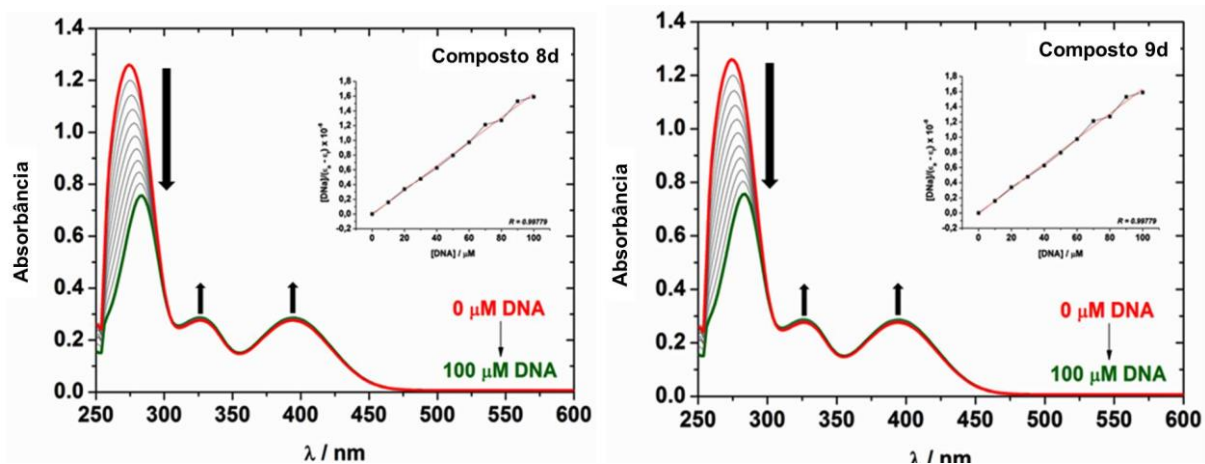


Figura 78. Espectro UV-vis dos compostos **8d** e **9d** com aumento das concentrações de ct-DNA (0 –100 μM) em DMSO(1%)/Tris-HCl (pH = 7,2).

Em geral, após a interação com o ct-DNA, os derivados quinolínicos apresentaram mudanças no espectro de absorção UV-vis. A adição de várias concentrações de ct-DNA causam uma diminuição constante na absorbância na região de 250 – 300 nm. Em todos os casos, foi observado hipocromismo após a adição de diferentes concentrações de ct-DNA aos compostos quinolínicos, o que foi muitas vezes o resultado da interação das bases nitrogenadas do ct-DNA e a estrutura aromática dos derivados quinolínicos.¹⁰⁵ A diminuição do máximo de absorção (29 – 63%) acompanhado de um deslocamento para a região do vermelho ($\Delta\lambda = 7\text{--}23$ nm) indica a formação de uma espécie entre ct-DNA-quinolina em solução, devido a uma possível intercalação do composto no ct-DNA. Assim, elevados valores para as constantes de ligação (K_b) foram obtidas para todos os compostos, conforme apresentado na Tabela 27, apresentando a seguinte ordem decrescente para K_b : **8d** > **8h** > **8f** > **8e** > **8g** e **9g** > **9h** > **9d** > **9f** > **9e**.

Comparando os resultados em relação aos compostos **8** e **9**, é possível observar que para o composto **8d** houve um aumento nos valores da constante de ligação devido à presença do anel da morfolina na posição 6 do composto. Acredita-se que isso se deve ao fato de que

¹⁰⁵ KiranKumar, H. N.; RohitKumar, H. G. ; Advirao, G. M. *J. Photochem. Photobiol B.* **2017**, *178*, 1. (b) Krstulovi, L.; Stoli, I.; Juki, M.; Opacak-Bernardi, T.; Starcevi, K.; Baji, M.; Glavas-Obrovac, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *137*, 196.

no anel da morfolina, existe o átomo de oxigênio livre para realizar interações de hidrogênio, enquanto que nos compostos **9** este efeito não é observado devido à existência de apenas carbonos no anel da pirrolidina.

Além disso, também é possível avaliar a presença de substituintes nos compostos, onde o composto **8h** contendo o substituinte 2-tienila apresentou maior valor de K_b devido à presença do anel tiofeno também realizar interações com o ct-DNA, o composto **8f** com R= 4-CH₃C₆H₄ com valores intermediários de K_b e os compostos **8e** (R= 4-FC₆H₄) e **8g** (R = 4-CF₃C₆H₄) com valores menores devido a possuir grupos que interagem mais fracamente. Os espectros UV-vis de interação com o ct-DNA de todos os derivados quinolínicos **8** e **9** encontram-se nos anexos do trabalho.

Em geral, as moléculas se ligam ao ct-DNA através de modos de ligação diferentes, como por exemplo, eletrostática (van der Waals, ligação de hidrogênio e π -stacking) ou via interação covalente. A maioria das moléculas heteroaromáticas exibe um modo intercalativo de ligação com o ct-DNA devido a maior planaridade do composto com conjugação prolongada e maior interação de empilhamento entre os compostos e os pares de bases do ct-DNA.¹⁰⁶

Os compostos que se ligam com o ct-DNA através da intercalação geralmente causam hipocromismo com deslocamento para a região do vermelho ou azul nos espectros de absorção UV-vis, porque o modo de intercalação envolve uma forte interação $\pi \rightarrow \pi^*$ de empilhamento entre um cromóforo aromático e os pares de bases do ct-DNA.¹⁰⁷

Em 2016, Kumar e col.⁸⁰ realizaram a síntese de derivados de 2-aminoquinolinas e 4-aminoquinolinas e realizaram estudos de interação com ct-DNA, onde foram obtidos bons resultados de interação com as aminoquinolinas devido ao hipocromismo observado (20 – 52%, 1-3 nm), e valores de K_b na faixa de 1,05 – 9,14 x 10⁴ L mol⁻¹. Comparando com os dados obtidos para os compostos **8** e **9**, os resultados foram superiores, pois valores de hipocromismo de 29 – 63% com deslocamento de 7 – 23 nm e K_b na faixa de 1,49 – 5,47 x 10⁶ L mol⁻¹.

¹⁰⁶ (a) Doebner, O.; Miller, W. *Ber.* **1884**, *17*, 1712. (b) Bergström, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, *35*, 153. (c) Denmark, S. E.; Venkatraman, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1668.

¹⁰⁷ (a) Yamashkin, S. A. Oreshkina, E. A. *Chem. Heteroc. Comp.* **2006**, *42*, 701. (b) Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 531.

4.5.2.6 Ensaios de competição de EB-DNA via emissão fluorescente

As experiências que utilizam o método de emissão para determinar o deslocamento do brometo de etídio (EB) do ct-DNA podem fornecer uma confirmação adicional sobre a afinidade de ligação dos derivados de quinolina. A intensidade da fluorescência do aduto EB-DNA foi medida na ausência e na presença das moléculas. As análises de emissão de fluorescência foram registradas no comprimento de onda de excitação de 510 nm, na faixa de 550 – 800 nm.

Os resultados observados demonstram uma baixa extinção da intensidade de fluorescência do aduto EB-DNA após a adição de concentrações de derivados de quinolina. Este fato está associado à competição da morfolil-quinolina e pirrolidinil-quinolina com brometo de etídio sobre as ligações nos sulcos menores do DNA. Os gráficos da Figura 79 representam os valores das constantes de Sten-Volmer, que foram obtidos através da relação F_0/F versus a concentração do composto. Os dados de emissão de fluorescência de EB-DNA dos compostos morfolil e pirrolidinil-quinolínicos encontram-se em anexo.

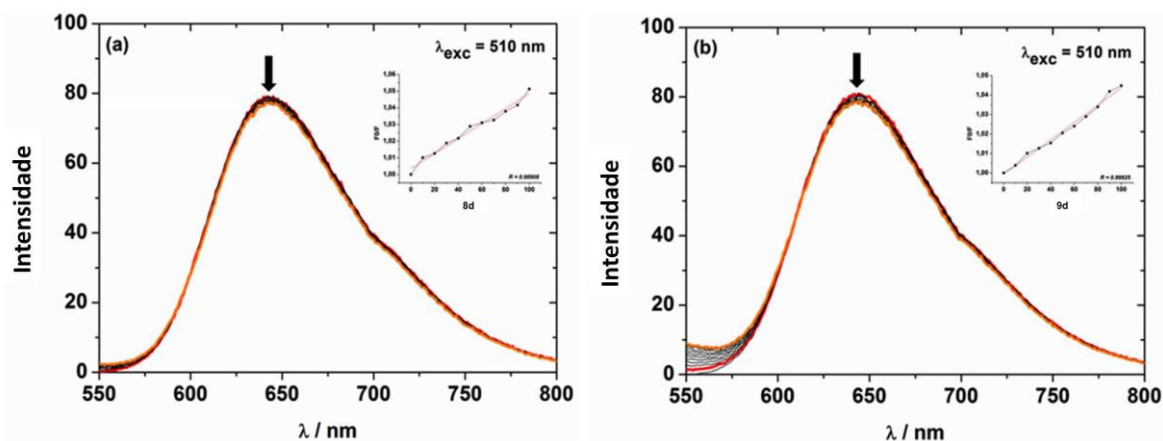
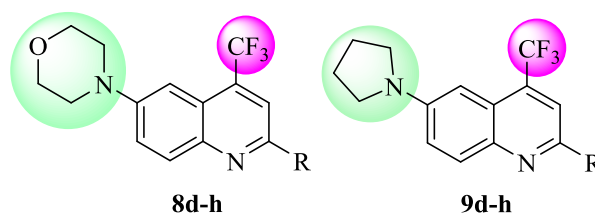


Figura 79. Espectro de emissão de fluorescência de EB-DNA na presença de (a) composto **8d** e (b) composto **9d**, em DMSO(1%)/Tris-HCl (pH = 7,2) à $\lambda_{exc} = 510$ nm. A seta indica as mudanças na fluorescência em concentrações crescentes de amostras. O gráfico inserido mostra o gráfico de F_0 / F versus [composto].

Na Tabela 27 encontram-se os parâmetros de ligação com o DNA através de ensaios de competição obtidos via emissão fluorescente para os compostos **8d-h** e **9d-h**.

Tabela 27. Parâmetros de ligação com o DNA por ensaios de UV-vis e emissão, obtidos para os compostos **8** e **9**.



Composto	R	Absorção			Emissão	
		$H(\%)^a$	$\Delta\lambda$ (nm) ^b	K_b (M ⁻¹) ^c	$Q(\%)^d$	K_{SV} (M ⁻¹) ^e
8d	C ₆ H ₅	40,10	9,0	3,28 x 10 ⁶	2,45	4,49 x 10 ²
8e	4-FC ₆ H ₄	43,50	12,0	1,31 x 10 ⁶	4,20	4,20 x 10 ²
8f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	36,80	7,0	1,18 x 10 ⁶	3,60	4,06 x 10 ²
8g	4-CF ₃ C ₆ H ₄	29,90	10,0	5,00 x 10 ⁵	6,70	3,11 x 10 ²
8h	2-Tienila	62,40	15,0	1,76 x 10 ⁶	3,20	1,96 x 10 ²
9d	C ₆ H ₅	35,25	11,0	1,33 x 10 ⁶	3,10	4,44 x 10 ²
9e	4-FC ₆ H ₄	35,40	13,0	1,19 x 10 ⁶	1,90	2,81 x 10 ²
9f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	36,30	12,0	5,47 x 10 ⁵	3,70	3,94 x 10 ²
9g	4-CF ₃ C ₆ H ₄	50,50	23,0	2,06 x 10 ⁶	4,50	3,85 x 10 ²
9h	2-Tienila	46,20	15,0	1,49 x 10 ⁶	3,30	1,54 x 10 ²

^a Hipocromicidade – $H(\%) = (Abs_{inicial} - Abs_{final}) / (Abs_{inicial}) \times 100$. ^b Deslocamento para vermelho $\Delta\lambda = \lambda_{inicial} - \lambda_{final}$. ^c Constante de ligação para espectro UV-vis. ^d Quenching - $Q(\%) = (Emissão\ máxima\ inicial - emissão\ máxima\ final) / (emissão\ máxima\ inicial) \times 100$. ^e Constante de Stern-Volmer para emissão em fluorescência.

Nas aminoquinolinas sintetizadas por Kumar e col.⁸⁰ também foram observados bons resultados de emissão, onde valores da constante de Stern-Volmer na faixa de 3,18 – 7,50 x 10³ L mol⁻¹ foram obtidos, sendo que para os compostos **8** e **9** foram obtidos valores na faixa de 1,54 – 4,49 x 10² L mol⁻¹.

4.5.3 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos **8d-h** e **9d-h**

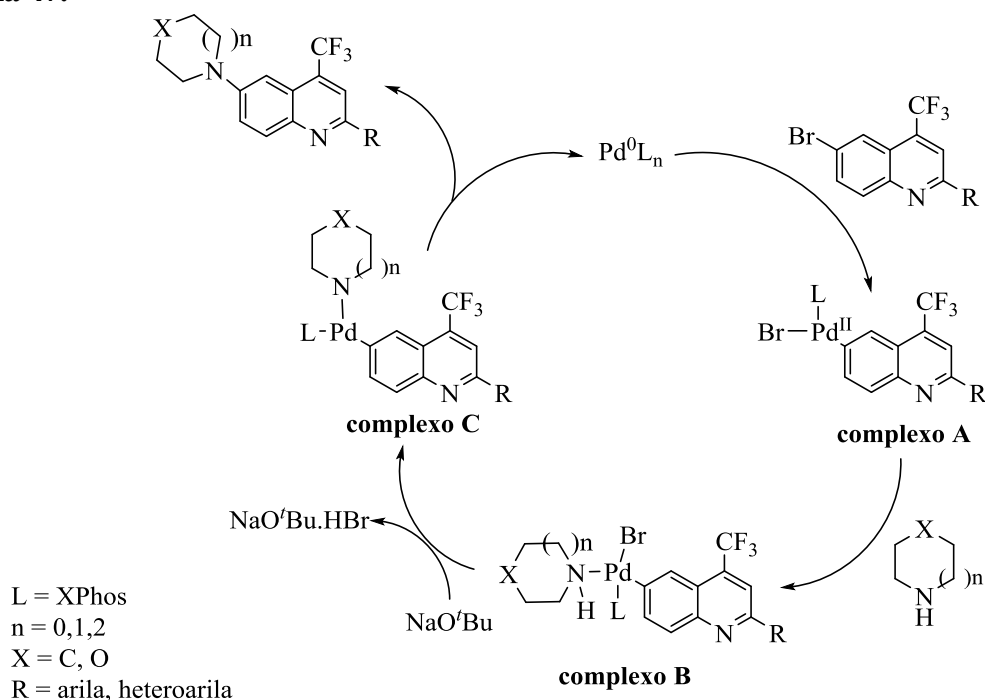
Conforme mencionado anteriormente, os compostos **8d-h** e **9d-h** foram obtidos através da reação de aminação de Buchwald-Hartwig que geralmente utilizam como sistemas

catalíticos paládio e fosfinas, e através destes é possível promover a quebra da ligação C-halogênio de um haleto de arila e com a utilização de aminas secundárias, promover a formação de uma nova ligação C-N. Assim, neste trabalho, foram utilizados como precursores 6-bromo quinolinas **5d-h** e as aminas morfolina e pirrolidina. Como catalisadores Pd(OAc)₂ e XPhos, sistema catalítico bastante utilizado neste tipo de reação, e como base NaO^tBu devido a esta ser suficientemente forte para a remoção do próton das aminas. Como o halogênio presente na quinolina de partida é bastante reativo neste tipo de reação, tempos curtos de reação foram necessárias para a obtenção dos compostos de interesse e também quantidades mínimas de catalisadores foram utilizadas.

Este tipo de reação de acoplamento também possui como mecanismo base o ciclo catalítico do paládio, onde podem ser utilizadas diversas espécies de paládio e fosfinas. Na literatura encontram-se diversos tipos de fosfinas que são adequadas para cada tipo de sistema empregado, que podem levar a uma maior ativação do catalisador. No Esquema 47 encontra-se o mecanismo proposto para a reação de Buchwald-Hartwig promovida em 6-bromo-quinolinas **5d-h**.

Na primeira etapa do mecanismo, chamada de adição oxidativa, ocorre à adição da 6-bromo-quinolina ao catalisador de paládio anteriormente ativado pela presença de Xphos, levando a formação do complexo A. Esta etapa é determinante para que a reação ocorra, uma vez que depende da reatividade do material de partida utilizado e também do sistema catalítico, pois este quanto mais deficiente em elétrons e não impedido estericamente, mais facilmente o precursor halogenado será complexado.

Esquema 47.



Após, ocorre à etapa de coordenação da amina, levando a formação do complexo B. Segundo a literatura,¹⁰⁸ aminas cíclicas secundárias são mais reativas frente a reações de aminação devido a menor possibilidade de formação de iminas (produto proveniente da eliminação do β-hidreto), enquanto que aminas primárias também são verificadas a diarilação da mesma. Na terceira etapa, ocorre a desprotonação da amina através da utilização de NaO^tBu, base que se mostrou mais eficiente para esta reação, o que leva a formação do complexo C. Por fim, ocorre a eliminação redutiva, onde a nova ligação C-N é formada e o catalisador regenerado.

¹⁰⁸ Borojeni, S. B.; Studies on the optimization of buchwald-hartwig amination of aryl halides. 2014. 154f. Tese (Doutorado em Química) – Queen’s University, Kingston, Ontario, Canadá, 2014.

4.6 Reação de Ullmann na síntese de 6-(1*H*-indol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (10d-h)

A reação de Ullmann é muito utilizada recentemente para a adição de uma ampla variedade de ligantes (aminas, aminoalcoóis, dicetonas, dióis) que possuem inúmeras aplicações industriais, como na síntese de intermediários em química farmacêutica, agroquímica, química e química de polímeros. Estas reações têm sido cada vez mais utilizadas devido a utilizar sistemas catalíticos mais baratos do que o uso de reações de acoplamento que envolve paládio. Por isso é que propomos a síntese de 6-(1*H*-indol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas utilizando 6-bromo-4-(trifluormetil)-quinolinas (**5**) e indol, utilizando CuI como catalisador através da reação de Ullmann.

Na literatura, são encontrados sistemas semelhantes aos sintetizados neste trabalho e que contém aplicações biológicas.⁷¹ Devido a isso, realizamos a síntese destes sistemas com o objetivo de avaliar posteriormente a aplicabilidade destes tanto na parte biológica quanto fotoluminescente. Na Figura 80 encontram-se compostos quinolínicos contendo o anel indólico que possuem aplicações biológicas, como por exemplo, atividade contra DNA topoisomerase para *Leishmania donovani*, atividade anticâncer, bem como os compostos sintetizados neste trabalho.

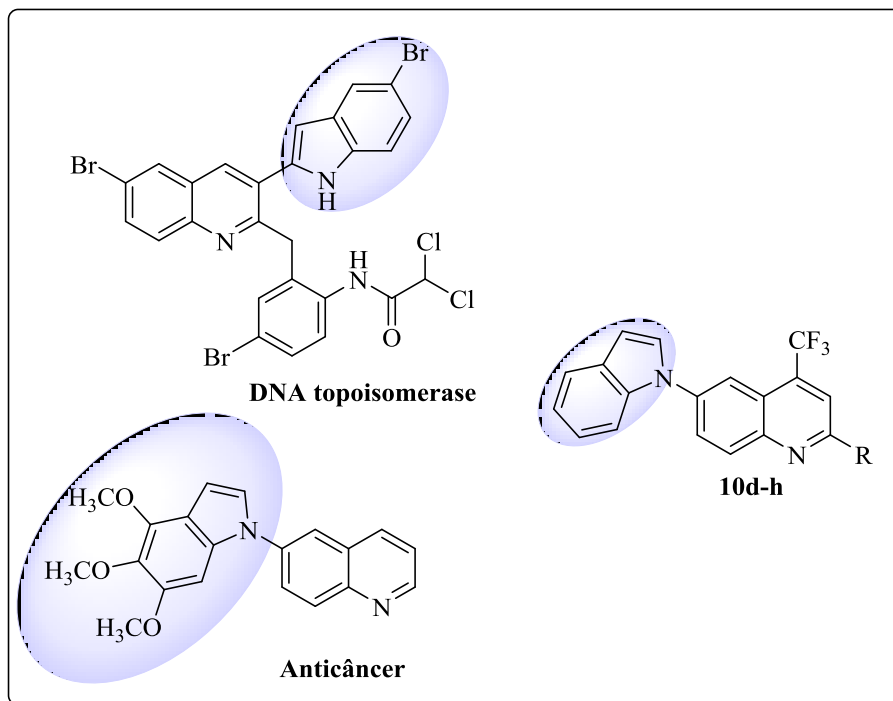


Figura 80. Estrutura de indolil-quinolinas contendo aplicações biológicas e os compostos sintetizados neste trabalho.

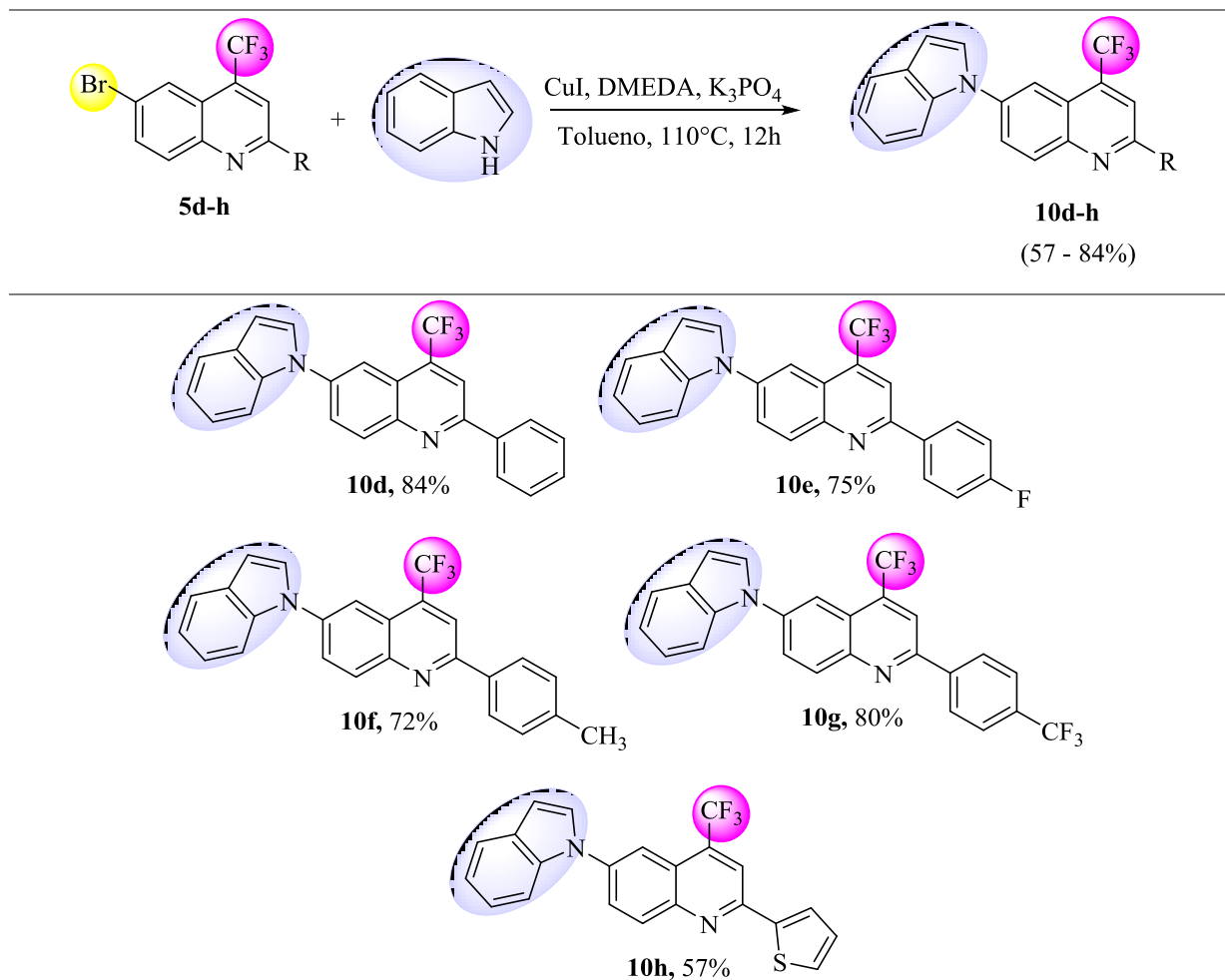
Nesta parte do trabalho, foram utilizadas as 6-bromo-4-(trifluormetil)-quinolinas (**5d-h**) como precursores e indol através da utilização das metodologias empregadas na reação de Ullmann, que utilizam CuI como catalisador juntamente com diaminas. Assim, inicialmente, com o objetivo de obter novos sistemas 6-(1*H*-indol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (**10d-h**), foram realizados testes envolvendo a variação das aminas utilizadas como catalisadores para verificar a influência destas nas conversões e rendimentos do produto final, conforme metodologias descritas na literatura.⁷⁰

Para otimização das condições reacionais, primeiramente, em um tubo contendo septo de borracha, foram adicionados CuI (10 mol%), a quinolina 6-bromo-2-fenil-4-(trifluormetil)-quinolina (**5d**) (0,5 mmol), indol (0,7 mmol) e K₃PO₄ (1,5 mmol). Após o tubo foi selado e o sistema foi evacuado e preenchido com argônio (operação realizada três vezes), e 3 mL de tolueno e 20 mol% de TMEDA (tetrametiletilenodiamina) foram adicionados. A mistura reacional permaneceu por 12 h a 110 °C e foi monitorada via CG, onde foi possível verificar a recuperação do material de partida. Posteriormente, outro teste foi realizado utilizando *L*-prolina (20 mol%) como ligante, onde esta metodologia resultou na recuperação da quinolina **5d**.

Na utilização de 1,10-fenantrolina, o produto **10d** foi obtido com uma conversão de 76 % após 12h de reação. Quando foi utilizado DMEDA (1,2-dimetiletlenodiamina), a conversão subiu para 95% e não foi verificado sobra de material de partida. Assim, através dos testes realizados, foi possível estabelecer a melhor metodologia envolveu o uso de CuI (10 mol%), DMEDA (20 mol%), K₃PO₄ (1,5 mmol), em tolueno a 110 °C por 12h. Após purificação, o produto **10d** foi obtido com 84 % de rendimento.

Após a otimização das condições reacionais, esta foi aplicada para a síntese de uma série de cinco compostos. Foram escolhidos como materiais de partida quinolinas contendo grupos doadores e retiradores de elétrons na posição 2 do anel, com o objetivo de avaliar a influência destes substituintes nas propriedades fotoluminescentes dos compostos. Assim, as quinolinas **5e** (R = 4-FC₆H₄), **5f** (R = 4-CH₃C₆H₄), **5g** (R = 4-CF₃C₆H₄) e **5h** (2-Tienila) foram escolhidas como materiais de partida. Na Tabela 28 encontram-se os compostos 6-indolil-quinolínicos **10d-h**, bem como seus rendimentos.

Tabela 28. Reação de Ullmann na síntese de 6-(1*H*-indol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (**10d-h**).^{a,b}



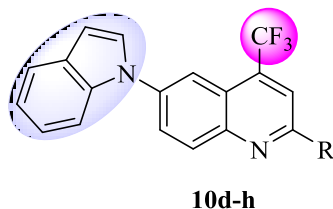
^aCondição reacional: CuI (10 mol%), DMEDA (20 mol%), K_3PO_4 (1,5 mmol), quinolina **5d-h** (0,5 mmol), indol (0,7 mmol), tolueno (3 mL), 110°C por 12h. ^bRendimento do produto isolado.

4.6.1 Purificação das 6-indolil-quinolinas **10d-h**

A série de 6-indolil-quinolinas **10d-h** foi purificada via coluna cromatográfica utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila e hexano. Primeiramente, após as 12h de reação, o solvente reacional foi removido em rotaevaporador e após o sólido marrom obtido foi submetido à coluna cromatográfica em acetato de etila e hexano (1:99), onde foi possível obter uma série de cinco compostos com rendimentos de 57 – 84%. Na Tabela 29

encontram-se os dados de massa e fórmula molecular, ponto de fusão, análise elementar e rendimento dos compostos obtidos.

Tabela 29. Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos **10d-h**.



Comp.	R	Fórmula Molecular (g/mol)	Rend. (%)	P.F.(°C)	HRMS (ESI) [M+H] Calc./Exp.
10d	C ₆ H ₅	C ₂₄ H ₁₅ F ₃ N ₂ (388,1)	84	122 – 123	[a]
10e	4-FC ₆ H ₄	C ₂₄ H ₁₄ F ₄ N ₂ (406,1)	75	147 – 148	[b]
10f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂₅ H ₁₇ F ₃ N ₂ (402,1)	72	152 – 153	403,141660 403,141703
10g	4-CF ₃ C ₆ H ₄	C ₂₅ H ₁₄ F ₆ N ₂ (456,1)	80	164 – 165	457,113394 457,113473
10h	2-Tienila	C ₂₂ H ₁₃ F ₃ N ₂ S (394,1)	57	180 – 181	395,082431 395,082555

^aAnálise elementar para o composto **10d**-Calc.: C,74,22; H,3,89; N,7,21. Exp.: C,74,64; H,4,17; N,7,05. ^bAnálise elementar para o composto **10e**-Calc.:C,70,93; H, 3,47; N,6,89. Exp.: C,71,16; H, 3,43; N, 6,80.

4.6.2 Identificação dos compostos 10d-h

A identificação dos compostos **10d-h** foi realizada através das técnicas de RMN ¹H , ¹³C {¹H}, HMBC e HMQC, espectrometria de massas, difração de Raios-X e por comparação com dos dados da literatura para compostos semelhantes.⁷⁰

4.6.2.1 RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, HMBC e HMQC

Os espectros de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, HMBC e HMQC foram registrados em CDCl_3 utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Para identificação de cada núcleo de hidrogênio e carbono, foi utilizada a numeração estabelecida na Figura 81.

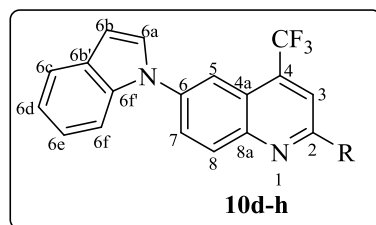


Figura 81. Numeração utilizada para identificar os núcleos de hidrogênio e carbono dos compostos **10d-h**.

No espectro de RMN ^1H obtido para o composto **10d** (Figura 82) foi possível identificar em 8,39 ppm um duplete com $^3J = 9$ Hz referente à H-8, em 8,23 – 8,20 ppm um multiplete referente aos hidrogênios do substituinte fenila, H-5 e H-3, em 8 ppm um duplo duplete referente à H-7 com $^3J = 9$ Hz e $^4J = 2$ Hz, em 7,73 ppm um duplete com $^3J = 8$ Hz referente à H-6f, em 7,69 ppm um duplete referente à H-6c com $^3J = 8$ Hz, um multiplete em 7,58 – 7,51 ppm referente à fenila, um duplete com $^4J = 3$ Hz em 7,48 ppm referente à H-6a, um triplete com $^3J = 8$ Hz referente à H-6d, em 7,23 ppm o hidrogênio H-6e sob a forma de um triplete com $^3J = 7$ Hz e em 6,78 ppm um duplete com $^3J = 3$ Hz referente à H-6b.

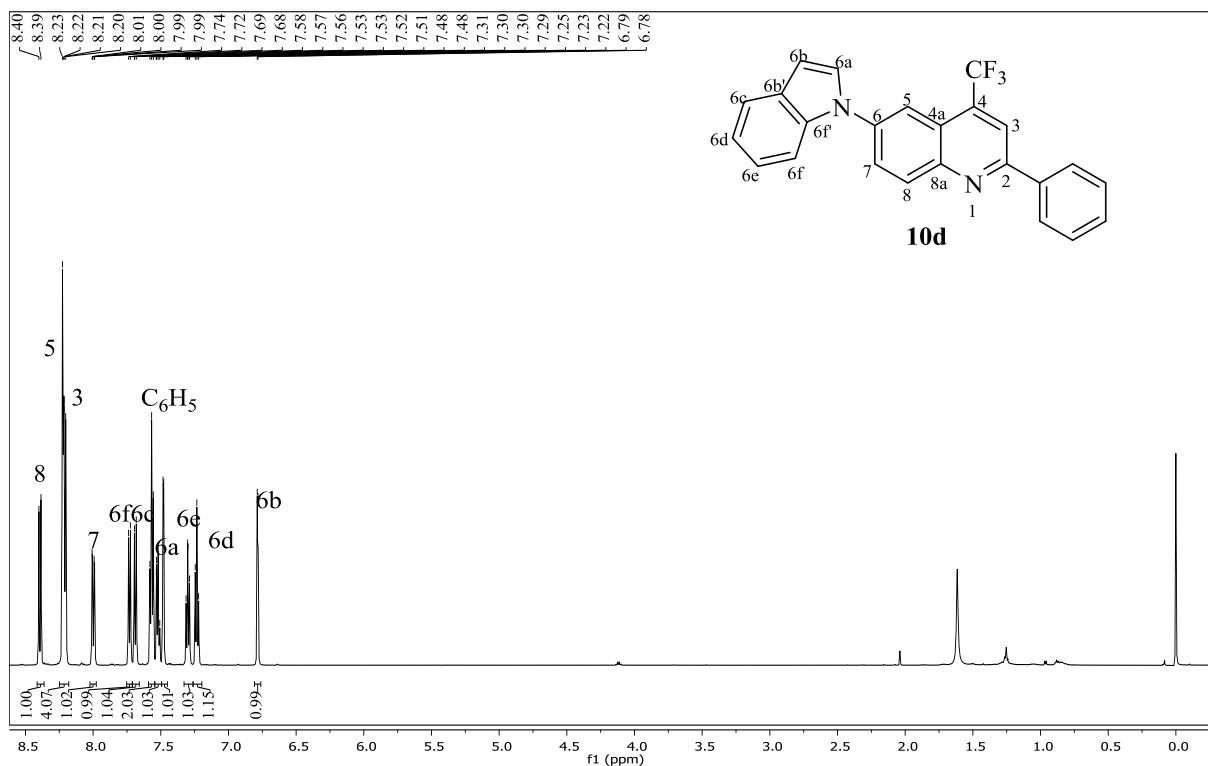


Figura 82. Espectro de RMN ¹H obtido para o composto 6-(1*H*-indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**10d**) registrado a 600 MHz em CDCl₃.

Na Figura 83 encontra-se a expansão para os hidrogênios do anel quinolínico e indólico e as constantes de acoplamento observadas para o composto **10d**.

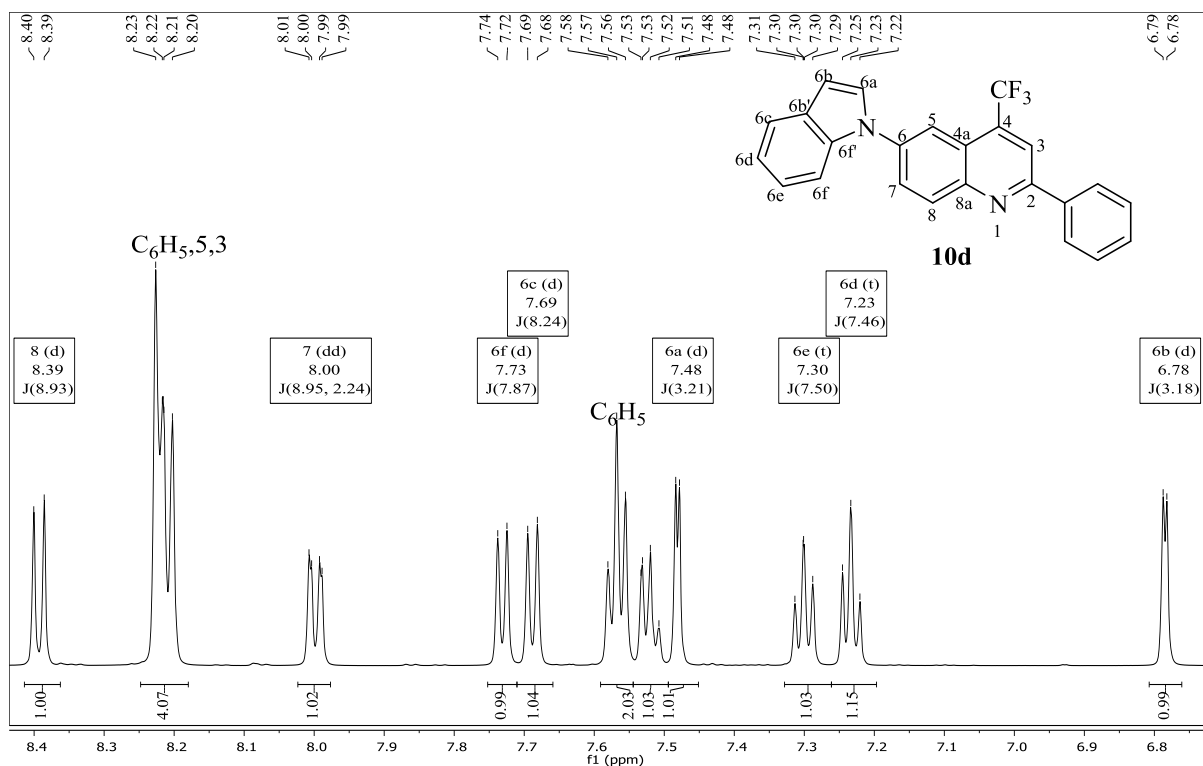


Figura 83. Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 6-(1*H*-indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**10d**).

No espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto **10d**, foi possível verificar os carbonos referente ao anel quinolinico em 156,5 ppm (C-2), 147,3 ppm (C-8a), 138,8 ppm (C-6), 138,1; 132,3; 130,2; 129,1 e 127,4 ppm (C-C $_6\text{H}_5$), 134,6 ppm o quarteto com $^2J = 32$ Hz de C-4, 132,3 ppm (C-8), 127,3 ppm (C-7), o quarteto característico do CF $_3$ com $^1J = 275$ Hz em 123,5 ppm, em 122,4 ppm o carbono C-4a, 117,2 ppm o carbono C-5 e em 116,8 ppm um quarteto com $^3J = 5$ Hz referente à C-3. Já os carbonos do anel indólico permaneceram em 135,7 ppm o carbono C-6b', em 129,7 ppm o carbono C-6f', o carbono C-6a em 127,6 ppm, 123,1 ppm o carbono C-6e, 121,4; 121,1; 110,3 e 105,1 ppm os carbonos C-6f, C-6d, C-6c e C-6b, respectivamente. Na Figura 84 encontra-se as atribuições realizadas no espectro de RMN ^{13}C do composto **10d**.

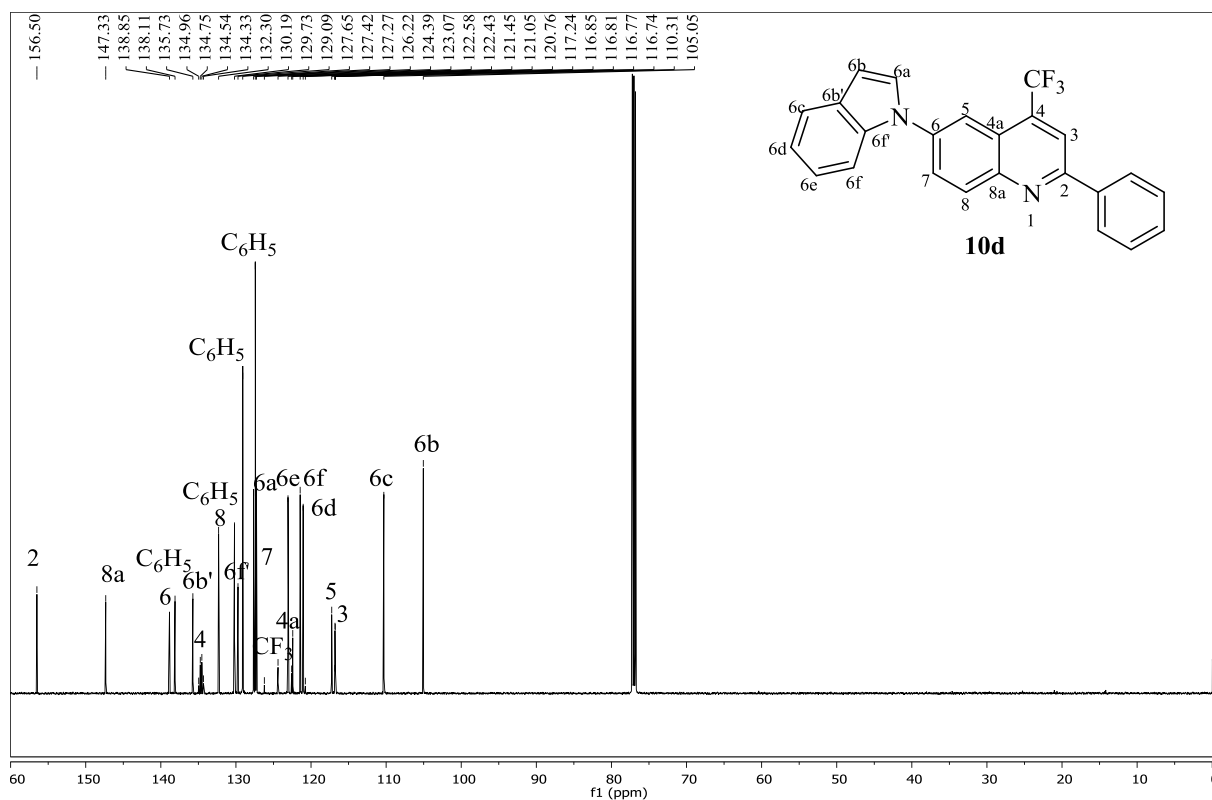


Figura 84. Espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto 6-(1*H*-indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)quinolina (**10d**) registrado a 151 MHz em CDCl_3 .

Na Figura 85 encontra-se a expansão do espectro de carbono do composto **10d**, onde é possível visualizar os carbonos do anel indólico.

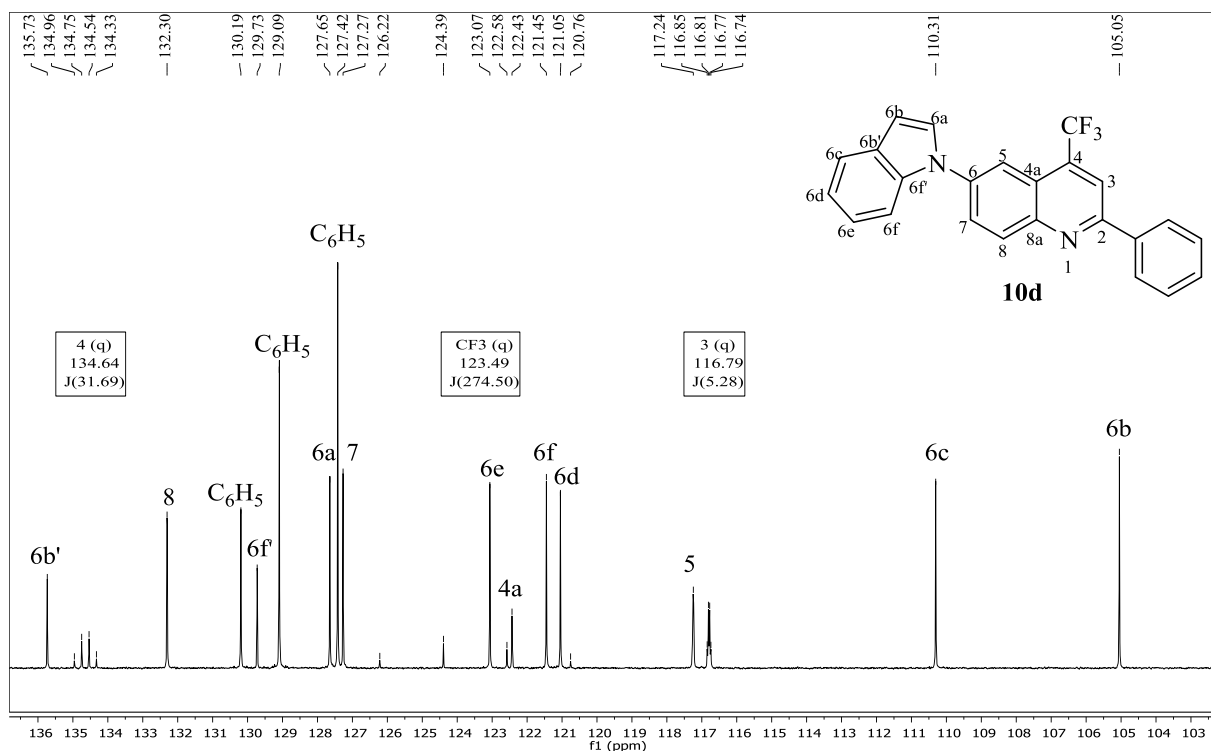


Figura 85. Expansão do espectro de RMN ^{13}C do composto 6-(1*H*-indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**10d**).

As atribuições realizadas para o composto **10d**, bem como as demais realizadas para a série de compostos foi baseada em dados da literatura⁷⁰ e através das atribuições realizadas via técnicas de ressonância magnética bidimensional (HMBC e HMQC) e também utilizando com base as atribuições realizadas para os compostos quinolínicos de partida.

Na Figura 86 encontra-se o espectro de HMQC obtido para o composto **10d**, onde foi possível atribuir os carbonos hidrogenados do composto. Inicialmente, foram atribuídos os sinais característicos do anel quinolínico, sendo estes os hidrogênios H-8, H-5, H-3, H-7 e os hidrogênios do substituinte fenil. Após, os hidrogênios referentes ao anel indólico foram atribuídos com base na literatura.⁷⁰ Assim, em 7,73 e 7,69 ppm encontram-se dois dupletos sendo o mais desblindado o hidrogênio H-6f e o mais blindado o H-6c. Assim, foi possível estabelecer os carbonos respectivos C-6f e C-6c. Após, tem-se dois dupletos em 7,48 ppm e 6,78 ppm, onde o mais desblindado pertence a H-6a devido a maior proximidade deste ao átomo de nitrogênio e o mais blindado o hidrogênio H-6b. Assim, restam apenas dois tripletos em 7,30 e 7,23 ppm, que são atribuídos aos hidrogênios H-6e e H-6d.

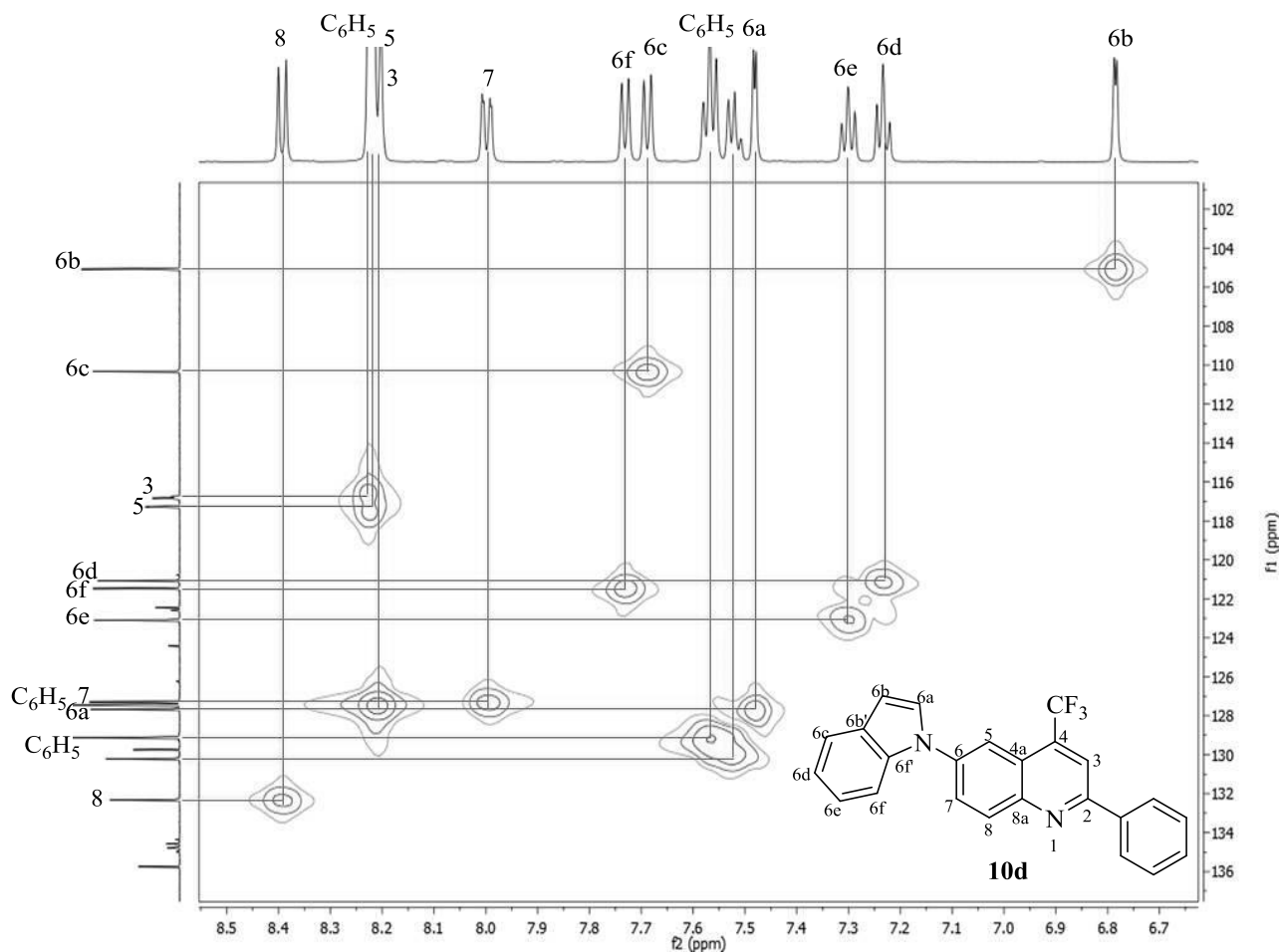


Figura 86. Espectro de RMN 2D (HMQC) obtido para o composto 6-(1*H*-indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)quinolina (**10d**).

Após realizar as atribuições de alguns dos hidrogênios e carbonos do anel indólico, resta atribuir os carbonos não hydrogenados do anel C-6b' e C-6f'. Assim, através do espectro em duas dimensões HMBC, foi possível identificar estes núcleos. Na Figura 87 é possível verificar que o hidrogênio H-6a possui acoplamento a três ligações com C-6b' e a quatro ligações com C-6f' (mais desblindado), onde foi possível atribuir estes dois carbonos.

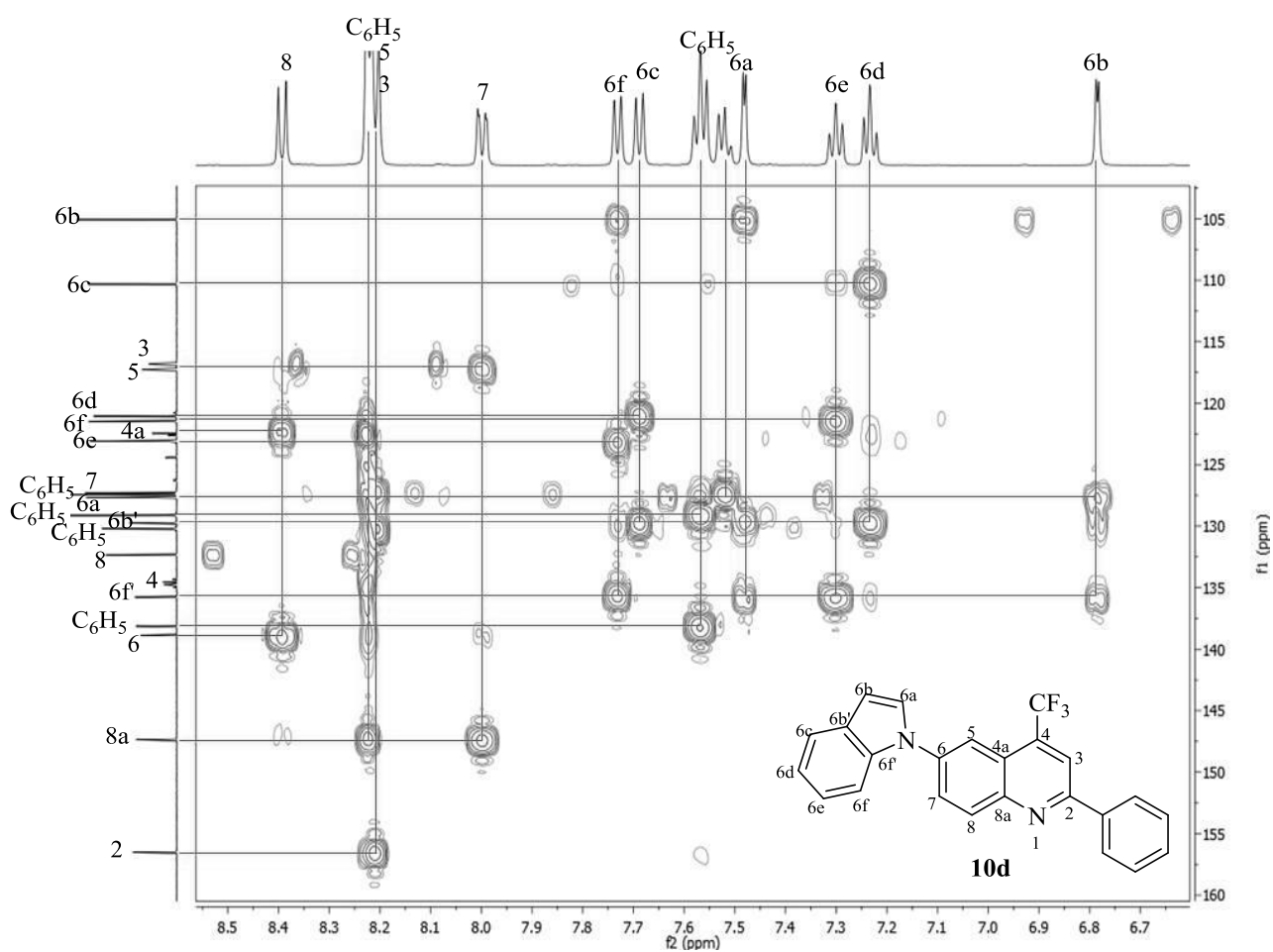
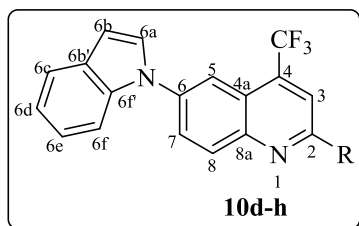


Figura 87. Espectro de RMN 2D (HMBC) obtido para o composto 6-(1*H*-indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**10d**).

Após realizar as atribuições para o composto **10d**, os demais compostos da série foram caracterizados. Na Tabela 30 encontram-se algumas das atribuições realizadas para os núcleos de hidrogênio, sendo que os dados completos de caracterização encontram-se na parte experimental do trabalho e nos anexos.

Tabela 30. Dados de RMN ¹H obtidos para os compostos **10d-h**.

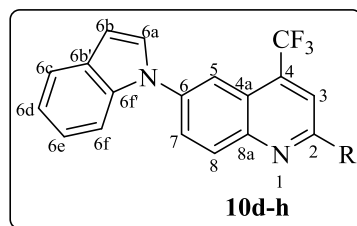


Comp.	R	δ H-5	δ H-6a	δ H-6b	δ H-6c	δ H-6f	δ H-7
10d	C ₆ H ₅	8,23 – 8,20	7,48	6,78	7,69	7,73	8,0
10e	4-FC ₆ H ₄	8,19 – 8,13	7,43	6,76	7,66	7,71	7,95
10f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	8,21 – 8,20	7,48	6,78	7,69	7,73	7,99
10g	4-CF ₃ C ₆ H ₄	8,25 – 8,23	7,48	6,79	7,69	7,73	8,03
10h	2-Tienila	8,16	7,30 – 7,17	6,77	7,66	7,72	7,95

Através dos dados de RMN ¹H obtidos, foi possível observar que os hidrogênios do anel indólico não sofreram variações significativas devido à variação de substituinte da posição 2. Comparando os hidrogênios H-5 e H-7 dos compostos **10d-h** com as quinolinas **5d-h**, foi possível observar que nos compostos **10d-h** apresentaram deslocamentos químicos para H-5 em 8,13 – 8,25 ppm, levemente mais desblindados em relação às quinolinas **5d-h** (7,80 – 8,31 ppm). Para H-7 ocorreu uma leve blindagem (7,95 – 8,0 ppm) em relação às quinolinas de partida **5d-h** (8,22 – 7,80 ppm).

Na Tabela 31 encontram-se algumas atribuições realizadas para os átomos de carbono da série, onde também é possível observar que a variação do substituinte não interferiu nos carbonos tanto do anel indólico quanto dos carbonos vizinhos a este.

Tabela 31. Dados de RMN ^{13}C obtidos para os compostos **10d-h**.



Comp.	R	$\delta\text{C-5}$	$\delta\text{C-6}$	$\delta\text{C-6a}$	$\delta\text{C-6b}$	$\delta\text{C-6b}'$	$\delta\text{C-6f}'$	$\delta\text{C-7}$
10d	C_6H_5	117,2	138,8	127,6	105,1	135,7	129,7	127,3
10e	4- FC_6H_4	117,1	138,9	127,6	105,1	135,7	129,7	127,3
10f	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	117,3	138,6	127,7	105,0	135,7	129,7	127,2
10g	4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$	117,0	139,4	127,7	105,3	135,7	129,8	127,5
10h	2-Tienila	117,4	138,6	127,6	105,0	135,8	129,8	127,4

Comparando os carbonos C-5, C-6 e C-7 dos compostos **10d-h** com os carbonos do material de partida **5d-h**, é possível observar que C-5 permaneceu mais blindado na região de 117 ppm para os compostos **10d-h**, enquanto que nas quinolinas de partida **5d-h** este permaneceu em 126 ppm, C-6 foi desblindado para a região de 139 ppm devido ao anel indólico e C-7 foi blindado para a região de 127 ppm em comparação com as quinolinas **5d-h** (134 ppm).

4.6.2.2 Espectrometria de massas para as 6-indolil-quinolinas **10d-h**

Os espectros de massas obtidos para o composto apresentaram uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV, sendo que o na Figura 88 encontra-se ilustrado o espectro de massas obtido para o composto **10e**. Para esta série de compostos, apenas foi observado o fragmento referente ao íon molecular do composto ($m/z = 406$) sendo estes pouco fragmentados na técnica utilizada.

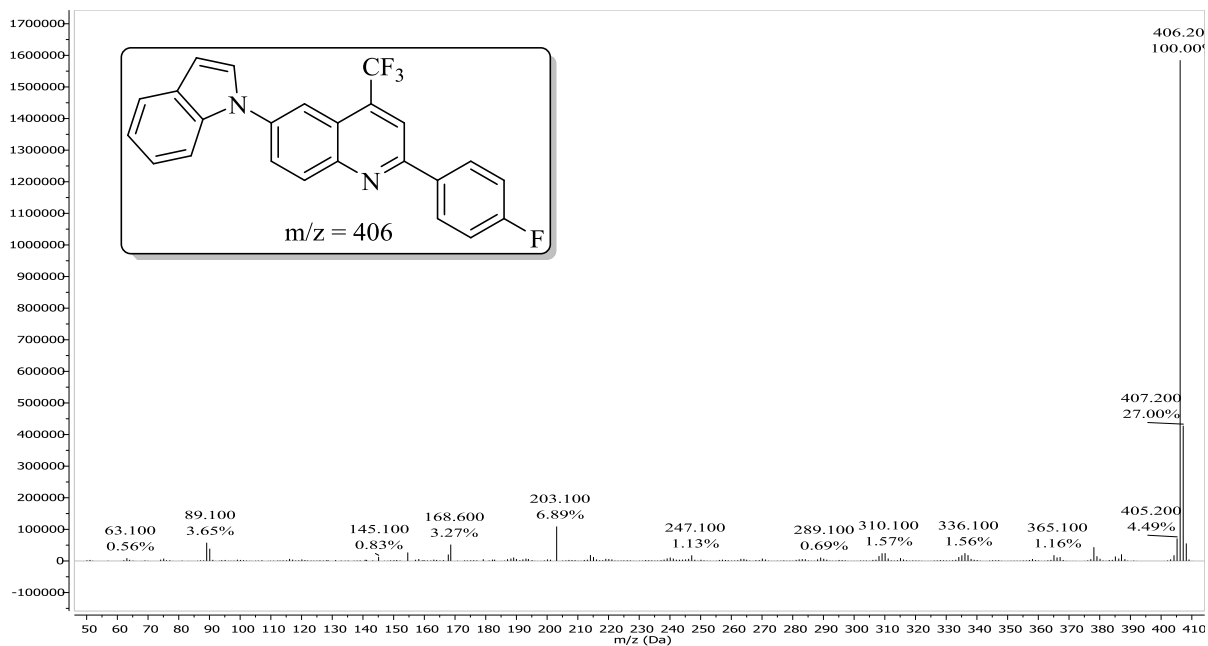


Figura 88. Espectro de massas obtido para o composto 2-(4-fluorfenil)-6-(1*H*-indol-1-il)-4-(trifluorometil)quinolina (**10e**).

4.6.2.3 Difração de Raios-X obtida para os compostos **10d** e **10g**

Com o objetivo de elucidar estruturalmente a série de compostos **10**, foi realizado a difração de Raios-X de um monocristal obtido para o composto 6-(1*H*-indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)quinolina (**10d**) e 6-(1*H*-indol-1-il)-4-(trifluorometil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)quinolina (**10g**). Este monocristal foi obtido através da cristalização utilizando éter sob baixa temperatura, o que possibilitou a aquisição dos dados cristalográficos do composto e a elucidação estrutural do mesmo. Desta forma, através dos dados obtidos, foi possível confirmar a posição do anel indólico e também como cada anel presente nos compostos **10d** e **10g** apresentou-se no espaço, conforme pode-se verificar no ORTEP apresentado na Figura 89.

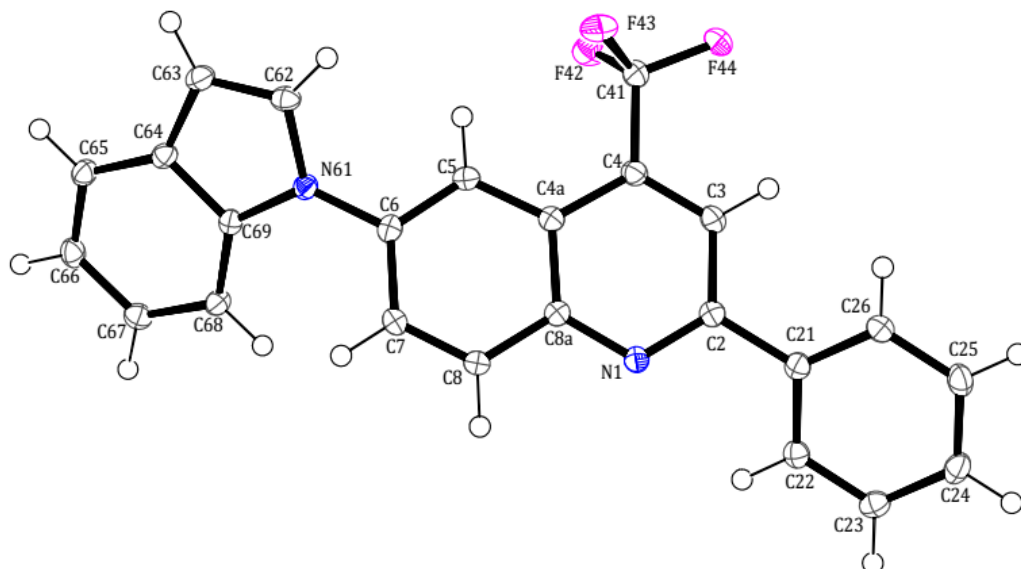


Figura 89. ORTEP obtido para o composto 6-(1*H*-indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**10d**) (CCDC 1812803).

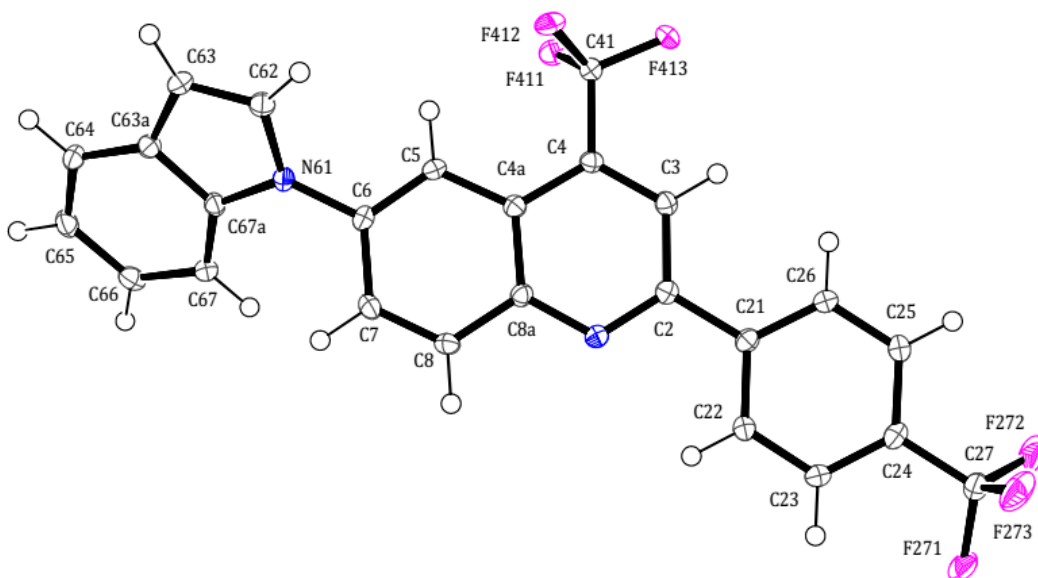


Figura 90. ORTEP obtido para o composto 6-(1*H*-indol-1-il)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**10g**) (CCDC 1822603).

Através dos dados cristalográficos obtidos para o composto **10d**, foi possível observar o ângulo entre a quinolina e o indol. Os átomos C62-N61-C6-C5 apresentaram ângulo de $-32,95^\circ$, enquanto que o ângulo entre o anel quinolínico e a fenila da posição 2 apresentou ângulo de $29,06^\circ$ entre os átomos C3-C2-C21-C26, revelando certa planaridade entre os três anéis presentes no composto. No ORTEP obtido para o composto **10g**, foi possível observar o

ângulo entre os átomos C62-N61-C6-C5 de $-41,2^\circ$ e o ângulo entre o anel quinolínico e o anel $4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ da posição 2 de $3,4^\circ$ entre os átomos C3-C2-C21-C26, confirmando a planaridade entre os anéis.

4.6.3 Mecanismo proposto para a obtenção das 6-indolil-quinolinas 10d-h

A reação de Ullmann tornou-se uma alternativa simples para a obtenção de novas ligações C-N, pois envolve o uso de catalisadores de menor custo. Nos últimos anos, muitas reações de aminação de Buchwald-Hartwig têm sido desenvolvidas, mas estas possuem um custo muito elevado e a remoção dos catalisadores do meio reacional é mais difícil. A busca recente de reações econômicas fez com que muitos pesquisadores voltassem sua atenção às reações de acoplamento cruzado mediadas por cobre, sendo que o desenvolvimento bem sucedido de versões catalíticas melhoradas desta reação ficou conhecida como “reação modificada de Ullmann”. Muitas desvantagens da reação clássica (altas temperaturas, longos tempos de reação e menor quantidade de materiais de partida que podem ser utilizados) foram superadas e novos procedimentos foram criados. Com o surgimento de diversas metodologias, estudos envolvendo o mecanismo desta reação foram propostos, o que levou a uma série de mecanismos possíveis para a formação de novas ligações C-N. As quatro diferentes alternativas envolvem:

- (1) Adição oxidativa de ArX em cobre (I), resultando em uma espécie intermediária de Cu(III): Neste mecanismo, semelhante ao descrito para as reações de acoplamento envolvendo paládio (Buchwald-Hartwig, Sonogashira, dentre outras) ocorre à formação do intermediário de cobre III e pode envolver a formação de dois produtos: Nu-Ar ou Nu-H, conforme Figura 91.¹⁰⁹

¹⁰⁹ Sperotto, E.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G.; Vries, J. G. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 10338.

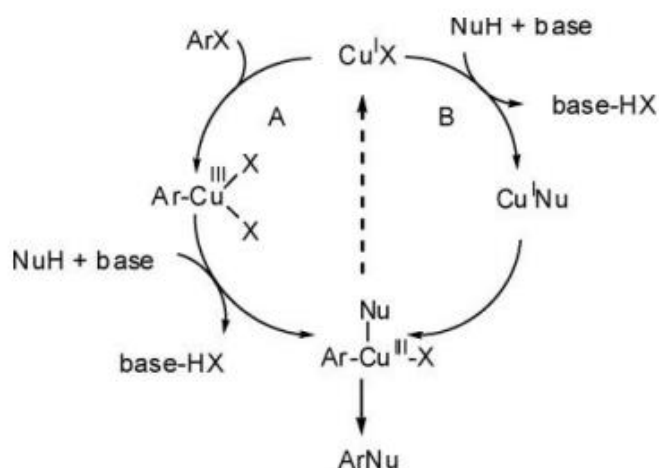


Figura 91. Mecanismo de adição oxidativa.

(2) Transferência de um único elétron: Neste tipo de passo, ocorre apenas a transferência de elétrons entre as espécies, através de um mecanismo de substituição radicalar nucleofílica, conforme Figura 92.¹⁰⁹

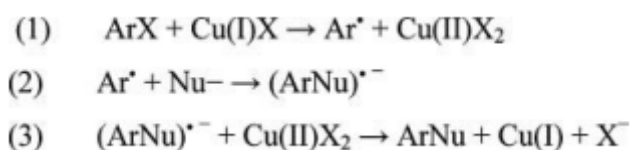


Figura 92. Mecanismo via $S_{RN}1$.

(3) Metátese de ligação σ : Neste tipo de reação, o cobre não modifica seu estado de oxidação, permanecendo sempre em +1. O haleto de arila é ativado pelo complexo de cobre formado, onde após a ligação C-X é quebrada e o ataque do nucleófilo acontece, conforme Figura 93.¹⁰⁹

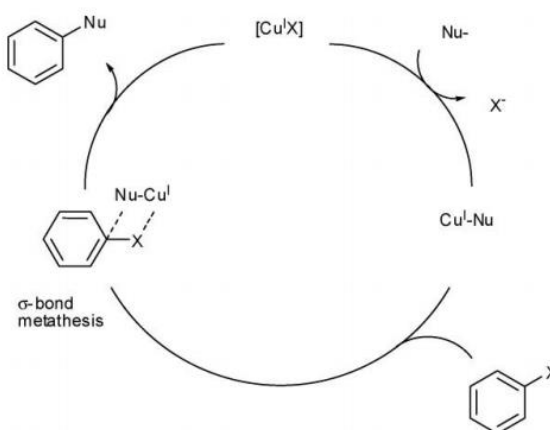


Figura 93. Mecanismo via metátese de ligação σ .

(4) Mecanismo via π -complexação: Neste mecanismo, o catalisador de cobre ativa o haleto de arila através da interação com os elétrons π , conforme Figura 94.¹⁰⁹

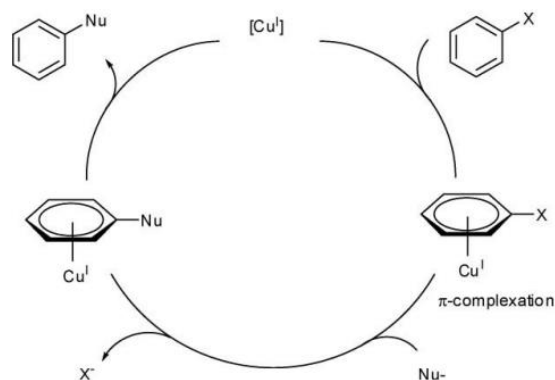


Figura 94. Mecanismo via π -complexação.

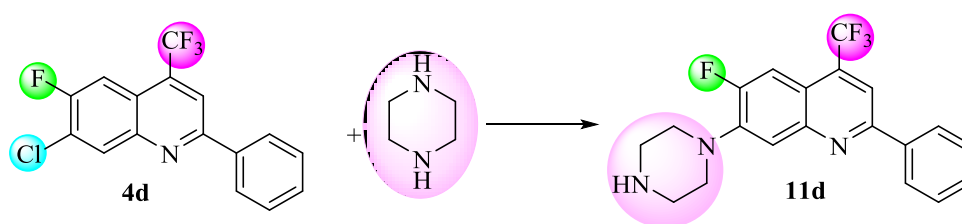
Apesar de ainda existirem dúvidas em relação ao mecanismo da reação de Ullmann, diversos estudos têm sido desenvolvidos com o intuito de elucidar os intermediários formados nestas reações. Conforme proposto por alguns pesquisadores, o mecanismo que mais apresentou evidências experimentais foi através da formação de espécies de Cu (III) via adição oxidativa.¹¹⁰ Assim, para propor um mecanismo que descreva a formação dos compostos **10d-h** sintetizados neste trabalho outros estudos mecanísticos devem ser realizados.

¹¹⁰ (a) Shafir, A., Lichtor, P. A., Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 3490. (b) Evindar, G., Batey, R. A. *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 1802. (c) Feng, G., Wu, J., Dai, W. –M. *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 401. (d) Strieter, E. R., Blackmond, D. G., Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 4120. (e) Strieter, E. R., Bhayana, B., Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 78.

4.7 Síntese de Quinolinas Trialometil Substituídas, Análogas ao Fármaco *Norfloxacino*®

Em um primeiro momento, foram realizados procedimentos para a obtenção dos compostos análogos ao fármaco *Norfloxacino*® utilizando metodologias que envolvem o mecanismo de Substituição Nucleofílica Aromática para a substituição do átomo de cloro da posição 7 dos compostos quinolínicos **4**, conforme Esquema 48, sendo que para realizar os testes de otimização das condições reacionais, foi utilizado o composto **4d** substituído na posição 2 com C₆H₅.

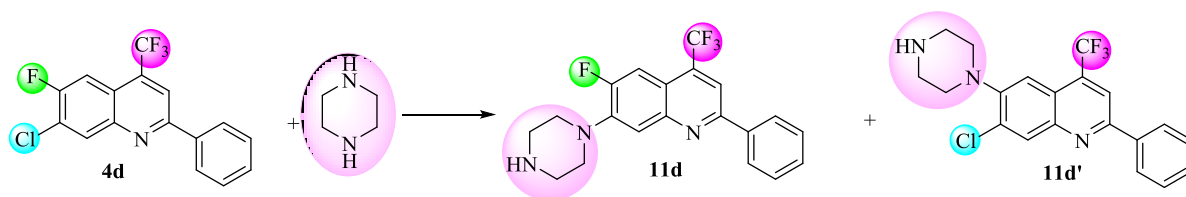
Esquema 48.



Buscando metodologias na literatura que utilizam sistemas semelhantes, verificou-se que solventes polares apróticos são utilizados nestas reações, e assim, um primeiro teste utilizando piridina a 115 °C por 36 h foi realizado, onde através do acompanhamento via TLC foi possível verificar a sobra de material de partida e traços do produto substituído com o anel piperazínico na posição 6. Após, utilizou-se como condição reacional CH₃CN como solvente e K₂CO₃ como base, por 24 h, onde foi possível recuperar o material de partida **4d**. Ao adicionar base na condição reacional que utiliza piridina como solvente, foi possível obter o produto **11d'**, bem como sobra do material de partida **4d** com um tempo reacional de 24 h.

Utilizando DMF e K₂CO₃ foi possível obter o produto **11d'** com 15 % de rendimento, enquanto que utilizando micro-ondas por 1h sem base, também foi possível obter o produto substituído na posição 6 do anel quinolínico com 12 % de rendimento. Na Tabela 32 encontram-se as condições reacionais utilizadas para a síntese dos compostos **11d** e **11d'**

Tabela 32. Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos **11d** e **11d'**.



Entrada	Solvente	Base	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Piridina	-	115	36	^a
2	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃	90	24	^b
3	Piridina	K ₂ CO ₃	115	24	10
4	DMF	-	150	36	^a
5	DMF	K ₂ CO ₃	150	24	15
6	DMF(M.O)	-	150	1	12

^atraços do produto **11d'** e sobra do material de partida **4d**. ^brecuperação do material de partida **4d**.

Através dos testes realizados, foi possível verificar a formação do produto **11d'** substituído na posição 6 do anel quinolínico, onde foi possível confirmar sua formação através de RMN de ¹³C, ¹H e espectrometria de massas.

A formação do produto **11d'** e não do produto substituído na posição 7 (**11d**) pode ser explicado pelo mecanismo de Substituição Nucleofílica Aromática onde tem-se os mecanismos via adição-eliminação ou eliminação adição. Pelo mecanismo de adição-eliminação tem-se a formação do complexo de Meisenheimer como intermediário de adição, resultado da deslocalização eletrônica causada pelo ataque do nucleófilo e a conjugação com um grupo retirador de elétrons em orto, meta ou para em relação ao grupo de saída. O efeito polar predomina, levando ao átomo mais eletronegativo ser o melhor grupo de saída (F > Cl > Br > I). No mecanismo de eliminação-adição tem-se a formação do intermediário benzino devido à presença de uma base forte, sendo que a regioquímica vai depender dos substituintes presentes no anel e da acidez do próton aromático, onde grupos retiradores de elétrons vão favorecer a substituição em meta e grupos doadores em orto. Para a desprotonação, o efeito polar do haleto é observado e a ordem de reatividade é F > Cl > Br > I, e quando se trata de ser um bom grupo de saída, a ordem é invertida (I > Br > Cl > F).

Com isso, acredita-se que o mecanismo observado nesta reação seria via complexo de Meisenheimer e a deslocalização eletrônica ocorre no sentido do grupo CF_3 presente na posição 4, sendo que quando ocorre o ataque nucleofílico na posição 7 do anel quinolínico este grupo não acomoda a carga negativa resultante da deslocalização, enquanto que nos compostos contendo uma carbonila na mesma posição, esta acomoda a carga negativa mais facilmente, favorecendo a substituição na posição 7. Assim, nos compostos sintetizados, a substituição foi favorecida na posição 6 pois além do efeito eletrônico observado, tem-se o átomo de flúor como um melhor grupo de saída do que o cloro.

Na Figura 95 encontram-se as estruturas de ressonância observadas quando o ataque nucleofílico ocorre tanto nos sistemas sintetizados quanto na quinolona presente na estrutura do fármaco *Norfloxacino*®. Através da observação das estruturas de ressonância dos compostos, é possível verificar porque na quinolona presente no fármaco, ocorre a substituição nucleofílica na posição 7, enquanto que para as quinolinãs **4** sintetizadas neste trabalho isso não é possível, o que favorece a substituição na posição 6 devido ao flúor ser o grupo mais eletronegativo e conseqüentemente um melhor *leaving group* para esta reação. Com isso, pode-se concluir que não seria possível obter os compostos **11** substituídos na posição 7 com o anel piperazínico através de metodologias envolvendo Substituição Nucleofílica Aromática.

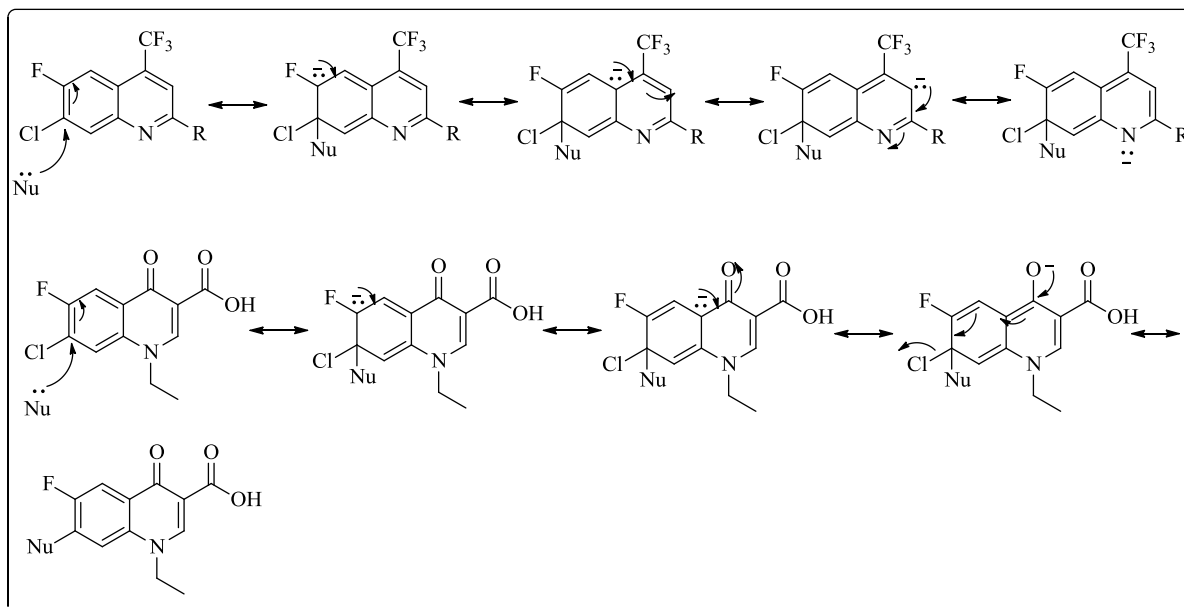


Figura 95. Estruturas de ressonância obtidas para a Substituição Nucleofílica Aromática nos compostos quinolínicos **4** e para o *Norfloxacin*®.

4.7.1 Purificação do composto **11d'**

Após a tentativa de substituir os compostos com um anel piperazínico na posição 7 dos compostos **4** e as metodologias utilizadas levarem a obtenção do composto **11d'** substituído na posição 6, o composto adquirido foi purificado por duas maneiras. Na reação utilizando piridina, o solvente foi removido em rotaevaporador e a mistura obtida foi solubilizada em acetona (10 mL) e sob baixa temperatura, foi possível obter um sólido amarelo escuro. Já nas reações utilizando DMF, foi realizada a extração do produto, onde foi adicionado 10 mL de água a mistura e após acetato de etila (3x 10 mL) para remover o produto da solução DMF/H₂O. A solução obtida foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada a pressão atmosférica e por fim, removido o solvente no rotaevaporador, resultando em um sólido amarelo escuro. Após, este foi purificado via coluna cromatográfica em uma mistura de acetato de etila e hexano (1:19).

4.7.2 Identificação do composto 6-piperazinil-quinolínico **11d'**

A identificação do composto **11d'** foi realizada através das técnicas de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, espectrometria de massas e por comparação com dos dados da literatura para compostos semelhantes. Na Figura 96 encontra-se a numeração utilizada para identificar os núcleos de hidrogênio e carbono do composto.

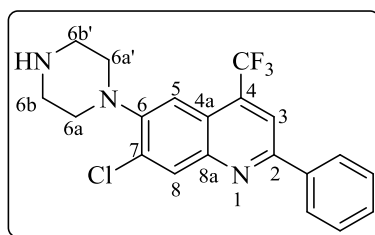


Figura 96. Numeração utilizada para identificação dos núcleos de hidrogênio e carbono do composto **11d'**

4.7.2.1 RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$

Observando como exemplo o espectro de RMN ^1H obtido para o composto **11d'** (Figura 97) podemos verificar os sinais comuns observados para estes sistemas, como um simpleto em 8,29 ppm, referente ao hidrogênio H-8, em 8,10 – 8,14 ppm um multipeto referente aos hidrogênios do substituínte C_6H_5 e H-3, em 7,56 – 7,49 ppm um multipeto referente aos hidrogênios do substituínte C_6H_5 e H-5, e em 3,57 ppm um simpleto referente aos hidrogênios do anel piperazínico.

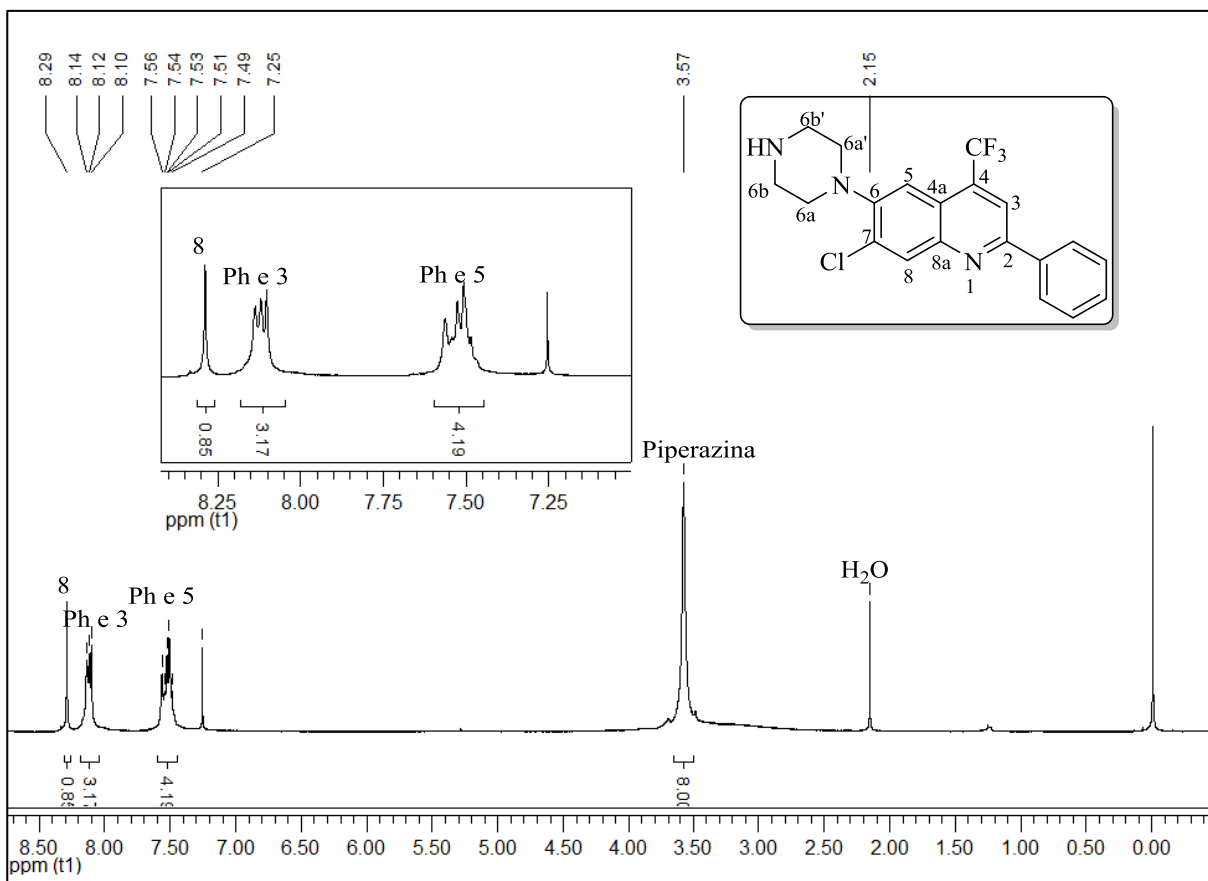


Figura 97. Espectro de RMN ^1H obtido para o composto 7-cloro-2-fenil-6-(piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)quinolina (**11d'**) registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

No espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ obtido para o composto **11d'**, podemos observar em 156,6 ppm um simpleto referente ao carbono C-8a, em 147,1 e 146,5 ppm um simpleto referente aos carbonos C-6 e C-2 respectivamente, o carbono C-4a em 137,9 ppm, em 134,2 ppm um quarteto referente ao carbono C-4 ($^2J = 32$ Hz), o sinal referente ao carbono C-8 em 133,30 ppm, em 123,4 ppm o quarteto do grupo CF_3 com $^1J = 275$ Hz, 121,3 e 113,31 ppm dois simpletos referentes aos carbonos C-7 e C-5, em 116,5 ppm um quarteto de $^3J = 5$ Hz referente ao carbono C-3. Em campo mais alto, os quatro carbonos do anel piperazínico apresentando-se como dois simpletos bastante intensos em 48,5 e 43,8 ppm, conforme atribuições realizadas no espectro presente na Figura 98.

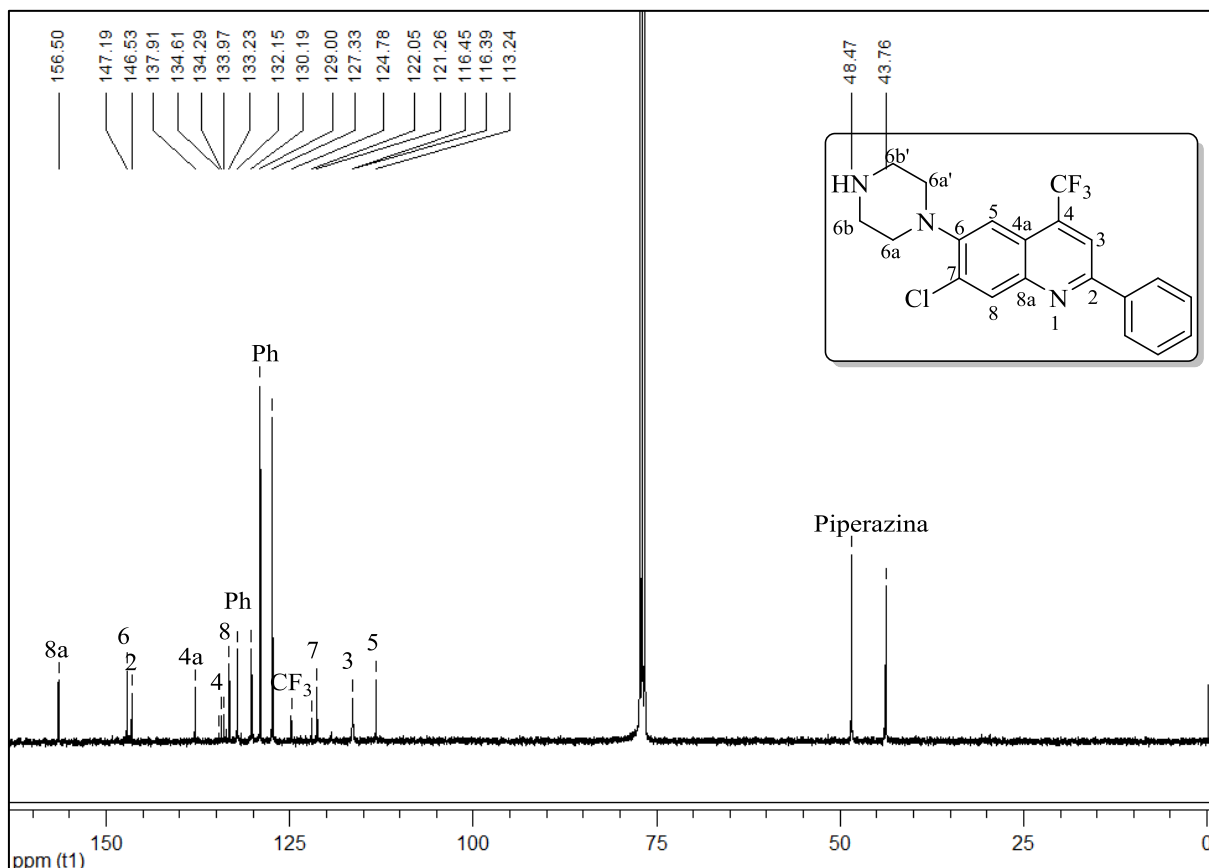


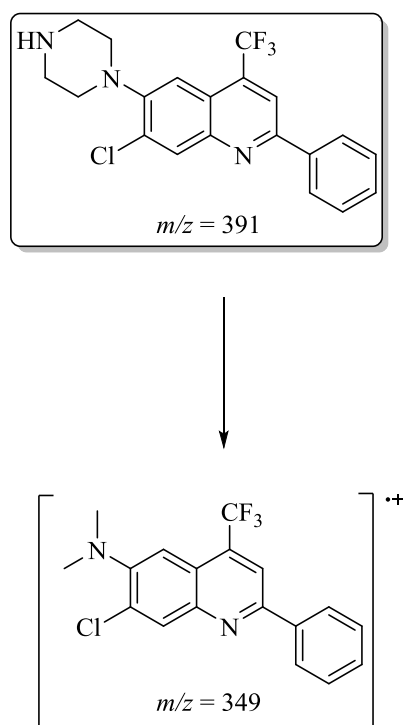
Figura 98. Espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto 7-cloro-2-fenil-6-(piperazin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**11d'**) registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

Em comparação ao espectro obtido para o material de partida **4d**, é possível verificar que devido a substituição do átomo de flúor pelo anel piperazínico, não foi possível observar no espectro de carbono o duplete característico de constante de acoplamento $^1J = 256 \text{ Hz}$ observada para o carbono C-6 em 157,12 ppm, onde este apresentou-se como um simpleto em uma região mais blindada do espectro devido a substituição e formação da nova ligação C-N. Também foi possível observar o efeito no deslocamento químico para os demais carbonos, como por exemplo, o carbono C-8 que desblindou para a região de 133,3 ppm e o carbono C-5 apresentou-se como um simpleto.

4.7.2.2 Espectrometria de massas obtida para o composto 11d'

O espectro de massas obtidos para o composto apresentou uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV, sendo que o na Figura 99 encontra-se ilustrado o espectro de massas obtido para o composto **11d'**. Para esta série de compostos, foi observado os fragmentos de $m/z = 349,1$ referente à perda de parte do anel piperazínico e $m/z = 391,2$ referente a massa molecular do composto. No Esquema 49 é possível verificar o mecanismo de fragmentação observado para o composto.

Esquema 49.



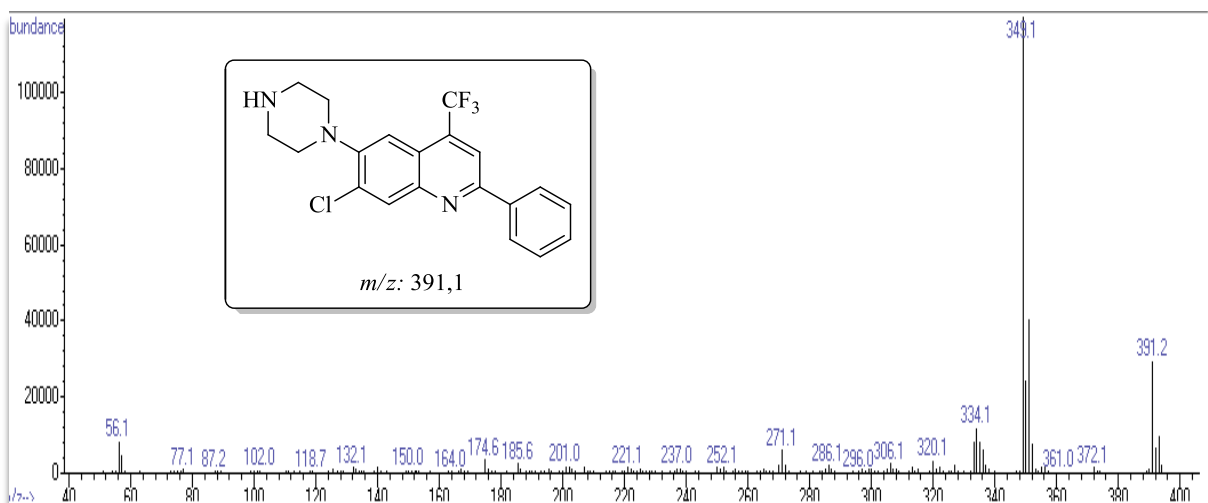


Figura 99. Espectro de massas obtido para o composto 7-cloro-2-fenil-6-(piperazin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**11d'**).

5. ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

Os antimicrobianos ou antimicrobióticos são substâncias que inibem ou matam microrganismos como bactérias, fungos, vírus ou protozoários que são frequentemente consumidas pela comunidade ou em hospitais.¹¹¹

Para uma escolha terapêutica adequada, o conhecimento dos princípios gerais que norteiam o uso de antimicrobianos deve ser conhecido, pois isso pode gerar alguns problemas relacionados à resistência dos microrganismos caso o antimicrobiano não seja administrado de forma adequada. Apesar do crescente foco de pesquisa em química medicinal, a resistência a antibióticos e agentes bacterianos é um problema crescente na área da saúde.¹⁴ Estudos têm mostrado que patógenos hospitalares multirresistentes a *Staphylococcus* foram isolados e verificou-se que estes exibem resistência frente à antibacteriais como Meticilin, Vancomicina e Gentamicina, sendo urgente à necessidade de novos agentes antibacterianos seguros e acessíveis, capazes de superar esta resistência.¹⁵ Inúmeras soluções para diminuir este problema são investigadas e a abordagem mais comum é a modificação das classes de agentes antibacterianos existentes para fornecer novos análogos.¹¹² Com isso, reações de derivatização de fármacos têm sido desenvolvidas, de modo a obter drogas sintéticas com menores efeitos colaterais e com uma ação mais rápida no organismo.

Quando é verificada em laboratório a ação antimicrobiana de determinado composto, avalia-se a sua concentração inibitória mínima (CIM), do inglês “*Minimum Inhibitory Concentration*” (MIC), que é a concentração de antimicrobiano necessária para inibir o crescimento bacteriano (bacteriostática/fungiostática) em um dado meio de cultura líquido, de forma que, quanto menor o valor da CIM, maior a potência e conseqüentemente maior a dificuldade para a bactéria desenvolver resistência.¹¹³

¹¹¹ Sáez-Llorens, X. *Pediatr Infect Dis J.*, **2000**, *19*, 200-206.

¹¹² Emani, S.; Shafiee, A.; Foroumadi, A.; *Iran. J. Pharm. Res.* **2005**, *123*.

¹¹³ (a) Bonacorso, H. G.; Cavinatto, S.; Campos, P. T.; Porte, L. M. F.; Navarini, J.; Paim, G. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Stuker, C. Z. *J. Fluorine Chem.*, **2012**, *135*, 303. (b) Cavinatto, S. Síntese e atividades antimicrobiana/antioxidante de 1-(pirazolin-1-il)-2-[(aril/heteroaril)metileno] carboidrazidas trifluormetil substituídas. 2010. 176 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, **2010**.

Atualmente utilizam-se técnicas de micro diluição que utiliza pequenos volumes de amostra em uma série de concentrações diferentes, possui baixo custo e apresenta bons resultados.¹¹⁴ Nesta técnica, a CIM é determinada em placas de cultura de 96 poços, onde estes são inoculados com suspensão microbiana e as placas são incubadas. O crescimento microbiano (turvação) e o CIM são observados visualmente.

Diversos fármacos comerciais possuem em sua estrutura compostos quinolínicos. Assim, devido a grande semelhança estrutural dos compostos sintetizados com compostos já relatados na literatura que possuem atividade antimicrobiana, testes envolvendo quatro tipos de cepas bacterianas e seis tipos de leveduras foram realizados através dos procedimentos CLSI M7-A5 e CLSI M27-A2, respectivamente.¹¹⁵ Os microrganismos utilizados nos testes foram:

- Bactérias: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 25927, *Escherichia coli* ATCC 25921 e *Bacillus subtilis* ATCC 19659.
- Leveduras: *Candida albicans* ATCC 14052, *Candida dubliniensis* ATCC- MYA 646, *Candida glabrata* ATCC 90030, *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 2601, *Prototeca* (isolado clínico) e *Cryptococcus neoformans* var. *gatti* ATCC 56990.

5.1 Micro-organismos patogênicos

5.1.1 Bactérias Gram-negativas

O gênero *Escherichia* consiste em cinco espécies, sendo que uma delas é a *E. coli*. Esta é uma bactéria encontrada no trato intestinal, não sendo normalmente patogênica,

¹¹⁴ (a) Devienne, K. F.; Raddi, M. S., *Braz. J. Microbiol*, **2002**, *33*, 166. (b) Ellof, J. N. *Planta Med.*, **1998**, *64*, 711.

¹¹⁵ National Committee for Clinical Laboratory Standards, **2002**. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast: approved standard. CLSI document M27-A2. Wayne, PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards. (b) National Committee for Clinical Laboratory Standards, **2002**. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard; 5th ed. CLSI document M7-A5, Wayne, PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards.

podendo estar associada a uma variedade de doenças incluindo sepse, meningite neonatal, gastroenterite e infecção das vias urinárias.¹¹⁶

Pseudomonas aeruginosa, também chamada de *Pseudomonas pyocyanea* é aeróbia e baciliforme. Sua ocorrência comum é no solo, podendo estar presente em outros ambientes. Raramente causa doenças em um sistema imunológico saudável, mas explora eventuais fraquezas do organismo para estabelecer um quadro de infecção. Devido a isso, sua resistência natural a antibióticos e antissépticos, este micro-organismo se torna uma recorrente causa de infecções hospitalares.¹¹⁷ Normalmente infecta o aparelho urinário, respiratório, queimaduras, pode causar infecções sanguíneas¹¹⁸ e infecções no ouvido.

5.1.2 Bactérias Gram-positivas

Bacillus subtilis é uma espécie de bactéria saprófita comum no solo e na água. São bacilos conhecidos como “bacilos da grama” ou “bacilos do feno”, toleram condições ambientais atípicas e por isso estão presentes com frequência nos alimentos estragados.

Staphylococcus aureus são amplamente distribuídos na natureza e fazem parte da microbiota normal da pele e mucosas.¹¹⁹ Está geralmente envolvido nas infecções humanas tanto hospitalares quanto comunitárias e se encontram em várias partes do corpo como garganta, fossas nasais, intestinos e pele.¹²⁰ Causa infecções como impetigo, foliculite e

¹¹⁶ Murray, P. R.; Rosenthal, K. S.; Pfaller, M. A. *Microbiologia Médica*, 4ª Ed., Ed. Guanabara-Koogan S. A., **2004**.

¹¹⁷ CORDIS *New EU project AEROPATH takes on ‘superbugs’*. **2008**. Disponível em: <http://cordis.europa.eu/news/rcn/30104_en.html> Acesso em 07 Jan. 2018.

¹¹⁸ (a) Todar, K. *Todar’s Online Textbook of Bacteriology*; Disponível em: <<http://www.textbookofbacteriology.net/>> Acesso em 07 Jan. 2018. (b) Mims, C. A.; Playfair, J. H. L.; Roitt, I. M.; Wakelin, D.; Williams, R., *Medical Microbiology*. 1st Ed. Mosby, **1993**.

¹¹⁹ Trabulsi, L. R.; Alterthum, F. *Microbiologia*, 4ª Ed., São Paulo: Atheneu, **2005**, 697.

¹²⁰ (a) Cowan, M. M. *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, *12*, 564. (b) Mahady, G. B. *Current Pharmaceutical Design*, **2005**, *11*, 2405. (c) Hörner, R. *Microbiologia Clínica – Caderno Didático*, **2003**, 328.

furúnculos, infecções em ferimentos, infecções mediadas por toxinas (intoxicação alimentar e síndrome do choque tóxico), pneumonia, endocardite e artrite séptica.¹¹¹

5.1.3 Fungos

Candida albicans faz parte da microbiota normal do ser humano, mas geralmente estão implicadas em manifestações clínicas que abrangem desde infecções superficiais de pele até infecções potencialmente fatais.¹²¹ A candidíase ocorre em indivíduos que fazem uso de antibióticos de amplo espectro, recém-nascidos e pacientes com HIV.

Candida dubliniensis é muito semelhante a *C. albicans* causando candidíase oral em pacientes com HIV. Seu reconhecimento tem importância porque existe a capacidade de esses fungos desenvolverem resistência ao Fluconazol®.¹²²

Candida glabrata é uma espécie de que até algum tempo atrás, acreditava-se ser não patogênico e totalmente inofensivo ao ser humano. Posteriormente, com o aumento do número de pessoas imunodeficientes, provou-se que a *Candida glabrata* é um fungo perigoso e extremamente oportunista que ataca principalmente os povos com altos índices de contaminação por HIV.¹¹²

Saccharomyces cerevisiae é uma levedura utilizada na produção do pão e também da cerveja, além de ser usada para a produção de etanol.¹²³ Ela é utilizada como base para muitas indústrias, como a de panificação e de bebidas.

Cryptococcus gattii também conhecido por *Cryptococcus neoformans* var *gattii*, é uma levedura que ocorre primariamente em regiões de clima tropical e subtropical. É uma das

¹²¹ (a) Tortora, G. J.; Funke, B. R.; Case, C. L. Microbiologia, 8ª Ed., Porto Alegre: Artmed, 2005, 893p. (Tortora, G. J. Microbiologia, 8ª Ed., Porto Alegre: Artmed, 2005, 67.

¹²² (a) Moran, G. P.; Sullivan, D. J.; Henman, M. C.; McCreary, C. E.; Harrington B. J.; Shanley, D. B.; Coleman, D. C. *Antimicrob. Agents Chemother*, **1997**, *41*, 617. (b) Sullivan, D. J.; Moran, G.; Donnelly, S.; Gee, S.; Pinjon, E.; McCartan, B.; Shanley, D. B.; Colenam, D.C. *Revista Iberoamericana de Micologia*, **1999**, *16*, 72.

¹²³ Raw, I. *A biologia e o homem. et. al.* São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, **2001**.

causas de criptococose, uma infecção pulmonar frequentemente fatal. Também é considerado o agente etiológico de algumas formas de meningite basal e da afecção cerebral conhecida por *criptococoma*.¹²⁴

Prototheca zopfii é uma levedura que pode causar mastite em animais e humanos. *P. zopfii* pode causar mastite clínica bovina em vacas com alta produção de leite. Recentemente, três casos de protothecosis humana devido ao genótipo *P. zopfii I* foram relatados.¹²⁵

5.2 Apresentação dos resultados

Tendo em vista a grande similaridade estrutural dos compostos sintetizados nesta tese com compostos biologicamente ativos, testes microbiológicos foram realizados a fim de avaliar o potencial antimicrobiano dos sistemas obtidos. Foram avaliadas as quinolinas **4a-g**, os compostos proveniente da reação de acoplamento de Sonogashira **6a-g** e para os demais, foram avaliados um composto de cada série: **7e**, **8h**, **9f** e **10h**.

As concentrações inibitórias mínimas (CIM) foram determinadas através de métodos de micro diluição, onde o composto foi diluído em DMSO e a solução foi diluída com o meio de cultura. As concentrações avaliadas foram: 80; 40; 20; 10; 5; 2,5; 1,25; 0,625 e 0,31 µg/mL, sendo que em concentrações maiores houve turbidez do meio. Alguns compostos não foram avaliados devido à baixa solubilidade em DMSO, o que impossibilitou os testes.

Inicialmente, os testes foram realizados para as quinolinas **4a-g**. No entanto, nenhum dos compostos apresentou CIM frente aos microrganismos testados. Após, os mesmos testes foram realizados para os compostos 7-feniletinil-4-(trifluormetil)quinolinas (**6a-g**), obtidos através da reação de acoplamento de Sonogashira e estes também não foram ativos frente aos microrganismos testados. Nos testes realizados com bactérias os compostos também não foram ativos frente às cepas bacterianas utilizadas.

¹²⁴ Jenney A, Pandithage K, Fisher DA and Currie BJ., *Journal of Clinical Microbiology*, **2004**; 42, 3865.

¹²⁵ Hirose, N.; Hua, Z.; Kato, Y.; Zhang, Q.; Li, R.; Nishimura, K.; Masuda, M.; *Medical Mycology*, **2017**, 0, 1.

Para os demais compostos provenientes das reações de acoplamento de Buchwald-Hartwig e Ullmann, foram selecionados apenas um composto de cada série, mas os resultados também foram negativos e os compostos não apresentaram CIM para as leveduras e para bactérias. Na parte experimental do trabalho encontram-se mais detalhadas as técnicas utilizadas para realizar os ensaios biológicos.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Equipamentos

6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados nos Espectrômetros: BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C) e Bruker Avance III (600 MHz para ^1H e ^{19}F e 151 MHz para ^{13}C). Os dados de ^1H e ^{13}C foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, em clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D do solvente; largura de pulso 8,0 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ^1H e 0,371260 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

O RMN ^{19}F foram obtidos no espectrômetro Bruker Avance III a 564 MHz, equipado com um probe PABBO de 5 mm, com tubos de 5 mm a 298 K, resolução digital de 0,01 ppm em CDCl_3 e usando como referências externas CFCl_3 . Os espectros de 2D (HMBC, HMQC) foram adquiridos em Bruker Avance III (600 MHz para ^1H e 151 MHz para ^{13}C) equipado com um probe PABBO de 5mm, com tubos de 5 mm a 298 K, com resolução digital de 0,01 ppm em CDCl_3 . Todos os resultados foram apresentados com o deslocamento químico (δ), multiplicidade, integração e constantes de acoplamento (Hz). As abreviaturas para as multiplicidades são: s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete, dd = duplo duplete e qui = quinteto.

6.1.2 Cromatografia Gasosa-CG/EM

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo à Gás HP 6890 acoplado a um detector de massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890.

Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane) – temperatura máxima de 325°C – (30m x 0.32mm., 0.25µm). 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/min e após aquecimento de 12°C/min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

6.1.3. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Electrothermal MEL-TEMP 3.0.

6.1.4. Análise Elementar

As análises elementares para os compostos **2-10** foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo e no analisador CHN Perkin-Elmer 2400 Series II na Universidade de Santa Cruz do Sul.

6.1.5 Massas de alta resolução (HRMS)

Os massas de alta resolução foram realizados na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) em um espectrômetro de massa LTQ Orbitrap Discovery (Thermo Fisher Scientific). Neste sistema encontra-se o espectrômetro de massa linear LTQ XL e um analisador de massa Orbitrap. Os experimentos foram realizados por infusão direta de amostra (fluxo: 10 µL / min) no modo de íons positivos usando ionização por eletrospray. Os cálculos de composição elementar para comparação foram executados usando a ferramenta específica incluída no módulo Qual Browser do software Xcalibur (Thermo Fisher Scientific, versão 2.0.7). Também foram realizadas análises de espectrometria de massa de alta resolução por ionização por eletrospray (ESI-QTOF) na Universidade de Caxias do Sul (UCS), realizada em um equipamento micrOTOF-Q II de Bruker Daltonics em modo positivo. As amostras foram solubilizadas em acetonitrila de grau HPLC contendo ácido fórmico, 0,1% (v / v) e injetadas na fonte ESI por meio de uma bomba de seringa a um fluxo de 5,0 µL min⁻¹.

Os seguintes parâmetros do instrumento foram aplicados: a tensão capilar e de cone foram ajustadas para +4000 V e +40 V, respectivamente, com uma temperatura de dessolvatação de 180 °C. Para aquisição e processamento de dados, utilizou-se Compass 1.3 para o software micrOTOF-Q II (Bruker daltonics, EUA). Os dados foram coletados na faixa m/z de 50-1200 na velocidade de duas varreduras por segundo.

6.1.6 Difração de Raios-X

A análise de difração de raios-x dos compostos foi realizada em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, adotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) instalado no Departamento de Química da UFSM. Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97. 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*.

Também foram realizadas usando D8 Venture, Bruker detector Photon CMOS (AgK α radiação: $\lambda = 0.56086 \text{ \AA}$)¹²⁶ até uma resolução de $(\sin u/l)_{\max} = 0.60 \text{ \AA}^{-1}$, na temperatura de 293 K. As estruturas foram resolvidas com SHELXS-2013 [18] usando método direto, e foram refinadas com SHELXL-2013¹²⁷ em F2 para todas as reflexões. Os átomos de não hidrogênio foram refinados usando parâmetros de deslocamento anisotrópico. As posições dos átomos de hidrogênio foram calculadas para posições idealizadas.

¹²⁶ Bruker (2010). APEX2, SAINT, SADABS and XSELL. Bruker AXS Inc.: Madison, Wisconsin, USA, **2010**.

¹²⁷ G. Sheldrick, A short history of SHELX, *Acta Crystallogr. A*. **2008**, *64*, 112.

6.2 Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo apresentam qualidade técnica ou p.a., e/ou foram purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.¹²⁸ Os reagentes e solventes utilizados estão descritos a seguir:

6.2.1 Reagentes

- 2-Metoxipropeno (Sigma-Aldrich);
- 2-Acetil-furano (Sigma-Aldrich);
- 2-Acetil-tiofeno (Sigma-Aldrich);
- 4-Bromo-acetofenona (Sigma-Aldrich);
- 3-Cloro-4-flúoranilina (Sigma-Aldrich);
- 4-Bromo-anilina (Sigma-Aldrich);
- Ácido fosfórico (Synth);
- Ácido sulfúrico (Synth);
- Anidrido trifluoracético (Sigma-Aldrich);
- Carbonato de sódio anidro (Synth);
- Piperazina (Sigma-Aldrich);
- Piridina (Merck);
- Pentóxido de fósforo (Vetec);
- Sulfato de sódio anidro P.A. (Synth);
- Carbonato de potássio (Synth);
- Morfolina (Sigma Aldrich);
- Pirrolidina (Sigma Aldrich);
- DMEDA (Sigma Aldrich);
- Indol (Sigma Aldrich);
- Acetato de paládio (Sigma Aldrich);
- Iodeto de cobre (Sigma Aldrich);

¹²⁸ Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press: New York, **1996**.

- Xphos (Sigma Aldrich);
- Trifenilfosfina (Sigma Aldrich);
- Fenilacetileno (Sigma Aldrich);

6.2.2 Solventes

- Acetato de Etila (Vetec e Synth);
- Acetona P. A (Vetec e Synth);
- Álcool Etílico (Vetec e Synth);
- Álcool Metílico (Vetec e Synth);
- Clorofórmio (Vetec): destilado sobre P₂O₅;
- Diclorometano (Vetec e Synth);
- DMSO (Vetec e Synth);
- Clorofórmio deuterado (Vetec e Synth);
- Hexano (Vetec e Synth);
- DMF (Vetec e Synth);
- Tolueno (Vetec e Synth);
- Éter (Vetec e Synth);

6.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos

6.3.1 Síntese de Acetais

A uma solução da respectiva cetona (50 mmol) e ortoformiato de trimetila (50 mmol; 6,36g) em metanol anidro (30 mL), foi adicionado ácido *p*-toluenossulfônico (1 mmol; 0,19g) e deixado em repouso por 24 horas à temperatura ambiente. Após, o término do tempo reacional, a mistura foi neutralizada com carbonato de sódio anidro (30g) e filtrada. O excesso de metanol foi retirado em rotaevaporador sob pressão reduzida e o respectivo acetal foi então destilado a pressão reduzida.

6.3.2 Síntese de 4-Alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas (1a-j)

Método A: A partir do enoléter

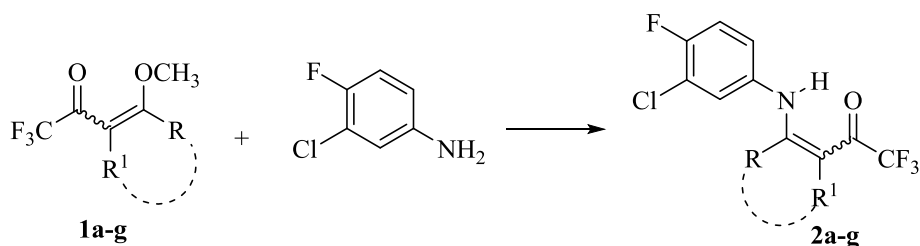
A uma solução de anidrido trifluoracético (60 mmol) em clorofórmio seco (30 mL) sob banho de gelo e agitação magnética, foi adicionado lentamente uma solução contendo o enoléter (60 mmol), piridina seca (60 mmol) e 30 mL de clorofórmio seco. Após, a solução resultante foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 h. Posteriormente, a solução foi extraída três vezes utilizando HCl diluído (0,01 M) e uma vez com excesso de água destilada. Então, a fase orgânica foi seca utilizando carbonato de sódio anidro e após foi removido o solvente em rotaevaporador a pressão reduzida.

O produto obtido foi purificado através de destilação sob pressão reduzida, sendo obtido sob forma de um líquido amarelo.

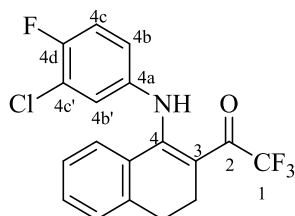
Método B: A partir dos acetais

A uma solução de acetal (30 mmol) e piridina (60 mmol; 4,8 mL) em clorofórmio anidro (30 mL), sob banho de gelo a 0°C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético puro (60 mmol; 8,3 mL). A mistura foi agitada durante 16 horas, a 45°C. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3x 15 mL) e então com água destilada (1x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido em rotaevaporador à pressão reduzida. Os produtos foram purificados através de destilação sob pressão reduzida.

6.3.3 Síntese de (Z)-4-((3-Cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-triflorbut-3-en-2-onas (2a-g)



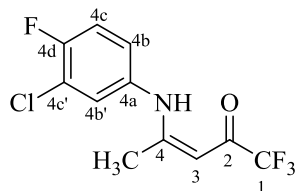
Em um balão de 50 mL, foram adicionados 3-cloro-4-fluoranilina (1 mmol, 0,145 g), 4 mL de EtOH e 1-metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno (**1a**) ou 4-metóxi-1,1,1-triflorbut-3-en-2-onas (**1b-g**) (1 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética a 78 °C por 4 h, o que resultou na obtenção de uma solução amarela. Após, a solução obtida foi concentrada e resfriada em freezer (-10 °C), o que resultou em sólidos amarelos ou brancos, dependendo do substituinte utilizado. Os sólidos foram então filtrados sob pressão atmosférica, lavados com etanol gelado e secos a pressão reduzida, resultando nos compostos enamino cetônicos com rendimentos de 62 – 90 %.



1-(1-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-3,4-diidronaftalen-2-il)-2,2,2-trifluoetan-1-ona (**2a**)

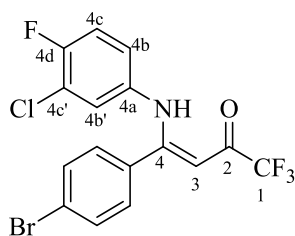
Sólido amarelo, 62 % de rendimento, p.f. 94 – 95 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,85 (s, 1H, NH); 7,35 – 7,29 (m, 2H, 3,4-diidronaftaleno); 7,12 – 7,10 (m, 1H, 3,4-diidronaftaleno); 7,04 – 6,98 (m, 3H, H-4c, H-4b', 3,4-diidronaftaleno); 6,80 – 6,76 (m, 1H, H-4b); 2,84 – 2,81 (m, 2H, 3,4-diidronaftaleno); 2,63 – 2,59 (m, 2H, 3,4-diidronaftaleno). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 177,2 (q, *J* = 33 Hz, C-2); 159,7 (C-4); 155,6 (d, *J* = 248 Hz, C-4d); 142,0 (3,4-diidronaftaleno); 137,2 (d, *J* = 3 Hz, C-4a); 131,5 (C-4b'); 129,0 (3,4-diidronaftaleno); 128,2 (3,4-diidronaftaleno); 127,2 (3,4-diidronaftaleno); 125,9 (3,4-diidronaftaleno); 125,5 (3,4-diidronaftaleno); 123,4 (d, *J* = 7 Hz, C-4b); 121,5 (d, *J* = 19 Hz, C-4c'); 117,8 (q, *J* = 288 Hz, CF₃); 116,9 (d, *J* = 23 Hz, C-4c); 104,3 (C-3); 29,4 (3,4-diidronaftaleno); 21,4 (q, *J* = 4 Hz, 3,4-diidronaftaleno). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 300

(100); 369 (M^+ ,47). Anal. Elem. Calc. para $C_{18}H_{12}ClF_4NO$ (369,05): C, 58,47; H, 3,27; N, 3,79. Experimental: C, 58,87; H, 3,21; N, 3,89.



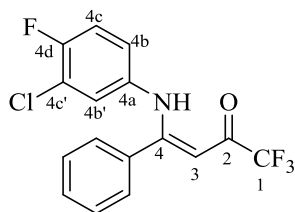
(Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona (**2b**)

Sólido branco, 90 % de rendimento, p.f. 87 – 88 °C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 12,41 (s, 1H, NH); 7,27 (dd, $J = 3$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H, H-4b'); 7,20 (t, $J = 9$ Hz, 1H, H-4c); 7,09 – 7,05 (m, 1H, H-4b); 5,56 (s, 1H, H-3); 2,09 (s, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 177,3 (q, $J = 34$ Hz, C-2); 167,6 (C-4); 157,2 (d, $J = 251$ Hz, C-4d); 133,7 (d, $J = 4$ Hz, C-4a); 127,8 (C-4b'); 125,4 (d, $J = 7$ Hz, C-4b); 122,0 (d, $J = 19$ Hz, C-4c'); 117,3 (d, $J = 23$ Hz, C-4c); 117,3 (q, $J = 288$ Hz, CF_3); 91,3 (C-3); 20,1 (CH_3). CG-EM (70 eV): m/z (%); 212 (100); 281 (M^+ ,36). Anal. Elem. Calc. para $C_{11}H_8ClF_4NO$ (281,02): C, 46,91; H, 2,86; N, 4,97. Experimental: C, 46,96; H, 2,92; N, 4,95.



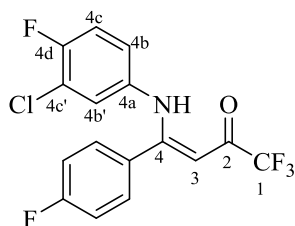
(Z)-4-(4-bromofenil)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona (**2c**)

Sólido amarelo, 72 % de rendimento, p.f. 109 – 110 °C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 12,24 (s, 1H, NH); 7,50 – 7,52 (m, 2H, 4- BrC_6H_4); 7,17 – 7,19 (m, 2H, 4- BrC_6H_4); 6,96 (t, $J = 9$ Hz, 1H, H-4c); 6,96 (dd, $J = 3$ Hz; $J = 6$ Hz; 1H, H-4b'); 6,65 – 6,69 (m, 1H, H-4b); 5,70 (s, 1H, H-3). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 178,6 (q, $J = 34$ Hz, C-2); 164,93 (C-4); 156,2 (d, $J = 250$ Hz, C-4d); 134,6 (d, $J = 4$ Hz, C-4a); 132,3 (C-4- BrC_6H_4); 132,2 (C-4- BrC_6H_4); 129,8 (C-4- BrC_6H_4); 126,3 (C-4b'); 125,7 (C-4- BrC_6H_4); 124,0 (d, $J = 7$ Hz, C-4b); 121,8 (d, $J = 19$ Hz, C-4c'); 117,1 (q, $J = 288$ Hz, CF_3); 117,0 (d, $J = 23$ Hz, C-4c); 93,2 (C-3). CG-EM (70 eV): m/z (%); 354 (100); 421 (M^+ ,44). Anal. Elem. Calc. para $C_{16}H_9BrClF_4NO$ (420,95): C, 45,47; H, 2,15; N, 3,31. Exp.: C, 45,37; H, 1,95; N, 3,28.



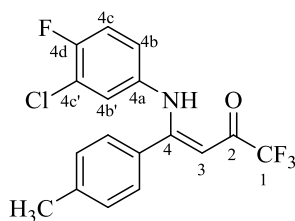
(Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenilbut-3-en-2-ona (**2d**)

Sólido amarelo, 70 % de rendimento, p.f. 79 – 80 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,35 (s, 1H, NH); 7,47 – 7,26 (m, 5H, C₆H₅); 6,96 (t, *J* = 9 Hz, 1H, H-4c); 6,94 (dd, *J* = 3 Hz, *J* = 6 Hz, 1H, H-4b'); 6,6 – 6,7 (m, 1H, H-4b); 5,73 (s, 1H, H-3). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 178,3 (q, *J* = 34 Hz, C-2); 166,3 (C-4); 156,0 (d, *J* = 250 Hz, C-4d); 134,8 (d, *J* = 4 Hz, C-4a); 133,3 (C-C₆H₄); 131,0 (C-C₆H₄); 129,0 (C-C₆H₄); 128,3 (C-C₆H₅); 126,2 (C-4b'); 123,9 (d, *J* = 7 Hz, C-4b); 121,5 (d, *J* = 19 Hz, C-4c'); 117,2 (q, *J* = 288 Hz, CF₃); 116,8 (d, *J* = 23 Hz, C-4c); 93,2 (C-3). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 274 (100); 343 (M⁺, 31). Anal. Elem. Calc. para C₁₆H₁₀ClF₄NO (343,04): C, 55,91; H, 2,93; N, 4,08. Experimental: C, 56,01; H, 3,07; N, 3,89.



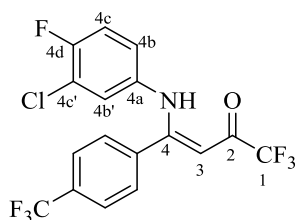
(Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-fluorfenil)but-3-en-2-ona (**2e**)

Sólido amarelo, 88 % de rendimento, p.f. 88 – 89 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,31 (s, 1H, NH); 7,33 – 7,29 (m, 2 H, 4-FC₆H₄); 7,09 – 7,04 (m, 2H, 4-FC₆H₄); 6,99 (t, *J* = 9 Hz, 1H, H-4c); 6,96 (dd, *J* = 3 Hz, *J* = 6 Hz, 1H, H-4b'); 6,70 – 6,66 (m, 1H, H-4b); 5,73 (s, 1H, H-3). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 178,5 (q, *J* = 34 Hz, C-2); 165,1 (C-4); 164,1 (d, *J* = 253 Hz, C-4-FC₆H₄); 156,1 (d, *J* = 250 Hz, C-4d); 134,6 (d, *J* = 4 Hz, C-4a); 130,5 (d, *J* = 9 Hz, C-4-FC₆H₄); 129,4 (d, *J* = 4 Hz, C-4-FC₆H₄); 126,3 (C-4b'); 124,0 (d, *J* = 7 Hz, C-4b); 121,8 (d, *J* = 19 Hz, C-4c'); 117,1 (q, *J* = 288 Hz, CF₃); 117,0 (d, *J* = 23 Hz, C-4c); 116,3 (d, *J* = 22 Hz, C-4-FC₆H₄); 93,2 (C-3). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 292 (100); 361 (M⁺, 31). Anal. Elem. Calc. para C₁₆H₉ClF₅NO (361,03): C, 53,13; H, 2,51; N, 3,87. Exp.: C, 53,20; H, 2,62; N, 3,69.



(Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(*p*-tolil)but-3-en-2-ona (**2f**)

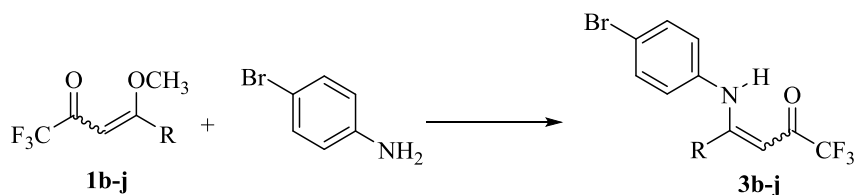
Sólido amarelo, 75 % de rendimento, p.f. 60 – 61 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,35 (s, 1H, NH); 7,20 – 7,15 (m, 4H, 4-CH₃C₆H₅); 6,92 (dd, *J* = 3 Hz, *J* = 6 Hz, 1H, H-4b'); 6,92 (t, *J* = 9 Hz, 1H, H-4c); 6,70 – 6,66 (m, 1H, H-4b); 5,71 (s, 1H, H-3); 2,37 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 178,1 (q, *J* = 34 Hz, C-2); 166,5 (C-4); 156,0 (d, *J* = 249 Hz, C-4d); 141,7 (C-4-CH₃C₆H₄); 135,0 (d, *J* = 4 Hz, C-4a); 130,4 (C-4-CH₃C₆H₄); 129,7 (C-4-CH₃C₆H₄); 128,3 (C-4-CH₃C₆H₄); 126,1 (C-4b'); 123,9 (d, *J* = 7 Hz, C-4b); 121,5 (d, *J* = 19 Hz, C-4c'); 117,3 (q, *J* = 288 Hz, CF₃); 116,8 (d, *J* = 22 Hz, C-4c); 93,1 (C-3); 21,4 (CH₃). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 288 (100); 357 (M⁺,28). Anal. Elem. Calc. para C₁₇H₁₂ClF₄NO (357,05): C, 57,08; H, 3,38; N, 3,92. Experimental: C, 57,15; H, 3,34; N, 3,92.



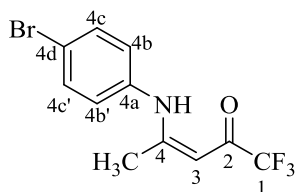
(Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ona (**2g**)

Sólido amarelo, 68 % de rendimento, p.f. 95 – 96 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,28 (s, 1H, NH); 7,66 – 7,64 (m, 2H, 4-CF₃C₆H₄); 7,46 – 7,44 (m, 2H, 4-CF₃C₆H₄); 6,99 – 6,95 (m, 2H, H-4c, H-4b'); 6,67 – 6,63 (m, 1H, H-4b); 5,74 (s, 1H, H-3). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 178,7 (q, *J* = 34 Hz, C-2); 164,4 (C-4); 156,2 (d, *J* = 250 Hz, C-4d); 136,9 (4-CF₃C₆H₄); 134,2 (d, *J* = 4 Hz, C-4a); 132,8 (q, *J* = 33 Hz, 4-CF₃C₆H₄); 128,8 (4-CF₃C₆H₄); 126,3 (C-4b'); 126,0 (q, *J* = 4 Hz, 4-CF₃C₆H₄); 124,7 (q, *J* = 274 Hz, CF₃); 124,1 (d, *J* = 7 Hz, C-4b); 121,9 (d, *J* = 19 Hz, C-4c'); 116,9 (q, *J* = 289 Hz, CF₃); 117,1 (d, *J* = 22 Hz, C-4c); 93,5 (C-3). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 342 (100); 411 (M⁺, 28). Anal. Elem. Calc. para C₁₇H₉ClF₇NO (411,03): C, 49,59; H, 2,20; N, 3,40. Experimental: C, 50,03; H, 2,35; N, 3,42.

6.3.4 Síntese de (Z)-4-((bromofenil)amino)-1,1,1-triflorbut-3-en-2-onas (3b-j)

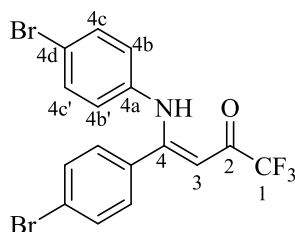


Em um balão de 50 mL, foram adicionados 3-cloro-4-fluoranilina (1 mmol, 0,145 g), 4 mL de EtOH e 4-metóxi-1,1,1-triflorbut-3-en-2-onas (**1b-j**) (1 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética a 78 °C por 4 h, o que resultou na obtenção de uma solução amarela. Após, a solução obtida foi concentrada e resfriada em freezer (-10 °C), o que resultou em sólidos amarelos ou brancos, dependendo do substituinte. Os sólidos foram então filtrados sob pressão atmosférica, lavados com etanol gelado e secos a pressão reduzida, resultando nos compostos enamino cetônicos com rendimentos de 50 – 83 %.



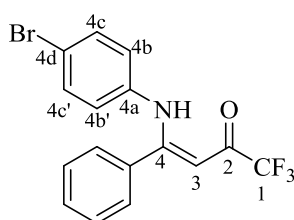
(Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-triflorpent-3-en-2-ona (**3b**)

Sólido branco, 70 % de rendimento, p.f. 84 – 85 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,50 (s, 1H, NH); 7,56 – 7,52 (m, 2H, H-4b, H-4b'); 7,07 – 7,03 (m, 2H, H-4c, H-4c'); 5,56 (s, 1H, H-3); 2,11 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 177,1 (q, J = 34 Hz, C-2); 167,4 (C-4); 136,1 (C-4a); 132,7 (C-4c, C-4c'); 126,8 (C-4b, C-4b'); 121,0 (C-4d); 117,4 (q, J = 288 Hz, CF₃); 91,3 (C-3); 20,2 (CH₃). CG-EM (70 eV): m/z (%); 130 (48); 159 (100); 238 (96); 307 (M⁺,72). Anal. Elem. Calc. para C₁₁H₉BrF₃NO (306,98): C, 42,88; H, 2,94; N, 4,55. Experimental: C, 42,81; H, 2,81; N, 4,52.



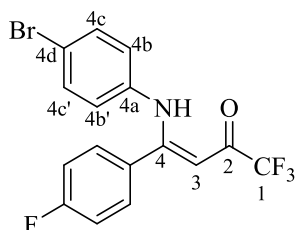
(Z)-4-(4-bromofenil)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona (**3c**)

Sólido amarelo, 88 % de rendimento, p.f. 172 – 173 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,32 (s, 1H, NH); 7,51 – 7,48 (m, 2H, 4-BrC₆H₄); 7,34 – 7,31 (m, 2H, H-4b, H-4b'); 7,20 – 7,17 (m, 2H, 4-BrC₆H₄); 6,71 – 6,69 (m, 2H, H-4c, H-4c'); 5,69 (s, 1H, H-3). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 178,3 (q, *J* = 34 Hz, C-2); 164,7 (C-4); 136,8 (C-4a); 132,4 (4-BrC₆H₄); 132,4 (C-4c, C-4c'); 132,3 (4-BrC₆H₄); 129,8 (4-BrC₆H₄); 125,5 (4-BrC₆H₄); 125,5 (C-4b, C-4b'); 119,6 (C-4d); 117,1 (q, *J* = 288 Hz, CF₃); 93,1 (C-3). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 191 (20); 271 (63); 380 (100); 449 (M⁺,48). Anal. Elem. Calc. para C₁₆H₁₀Br₂F₃NO (446,91): C, 42,79; H, 2,24; N, 3,12. Experimental: C, 43,04; H, 2,09; N, 3,16.



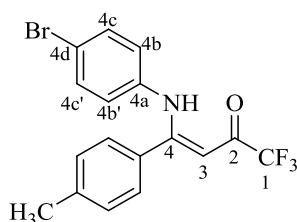
(Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenilbut-3-en-2-ona (**3d**)

Sólido amarelo, 75% de rendimento, p.f. 109 – 110 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,41 (s, 1H, NH); 7,46 – 7,27 (m, 7H, C₆H₅, H-4b, H-4b'); 6,71 – 6,67 (m, 2H, H-4c, H-4c'); 5,72 (s, 1H, H-3). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 178,0 (q, *J* = 34 Hz, C-2); 166,0 (C-4); 137,1 (C-4a); 133,5 (C₆H₅); 132,1 (C-4c, C-4c'); 130,9 (C₆H₅); 128,9 (C₆H₅); 128,2 (C₆H₅); 125,3 (C-4b, C-4b'); 119,2 (C-4d); 117,2 (q, *J* = 289 Hz, CF₃); 93,2 (C-3). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 193 (54); 221 (37); 290 (100); 369 (M⁺,8). Anal. Elem. Calc. para C₁₆H₁₁BrF₃NO (369,0): C, 51,92; H, 3,00; N, 3,78. Experimental: C, 51,94; H, 3,04; N, 3,78.



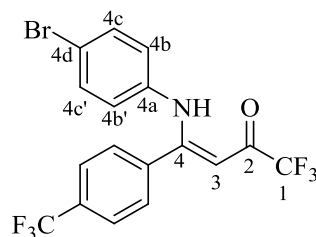
(Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-fluorfenil)but-3-en-2-ona (**3e**)

Sólido amarelo, 82 % de rendimento, p.f. 125 – 126 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,34 (s, 1H, NH); 7,34 – 7,29 (m, 4H, H-4b, H-4b', 2H, 4-FC₆H₄); 7,08 – 7,03 (m, 2H, H-4-FC₆H₄); 6,71 – 6,68 (m, 2H, H-4c, H-4c'); 5,69 (s, 1H, H-3). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 178,2 (q, *J* = 34 Hz, C-2); 164,9 (C-4); 164,0 (d, *J* = 253 Hz, 4-FC₆H₄); 137,0 (C-4a); 132,3 (C-4c, 4c'); 130,5 (d, *J* = 9 Hz, 4-FC₆H₄); 129,6 (d, *J* = 3 Hz, 4-FC₆H₄); 125,5 (C-4b, C-4b'); 119,5 (C-4d); 117,2 (q, *J* = 289 Hz, CF₃); 116,3 (d, *J* = 22 Hz, 4-FC₆H₄); 93,2 (C-3). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 211 (100); 239 (71); 318 (96); 387 (M⁺, 60). Anal. Elem. Calc. para C₁₆H₁₀BrF₄NO (386,99): C, 49,51; H, 2,60; N, 3,61. Experimental: C, 49,61; H, 2,69; N, 3,57.



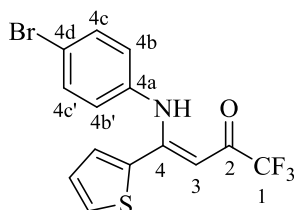
(Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(*p*-tolil)but-3-en-2-ona (**3f**)

Sólido amarelo, 78 % de rendimento, p.f. 106 – 107 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,39 (s, 1H, NH); 7,30 – 7,27 (m, 2H, H-4b, H-4b'); 7,20 – 7,13 (m, 4H, 4-CH₃C₆H₄); 6,71 – 6,69 (m, 2H, H-4c, H-4c'); 5,71 (s, 1H, H-3); 2,36 (s, 1H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 177,8 (q, *J* = 34 Hz, C-2); 166,2 (C-4); 141,5 (4-CH₃C₆H₄); 137,3 (C-4a); 132,1 (C-4c, C-4c'); 130,6 (4-CH₃C₆H₄); 129,6 (4-CH₃C₆H₄); 128,2 (4-CH₃C₆H₄); 125,3 (C-4b, C-4b'); 119,1 (C-4d); 117,3 (q, *J* = 289 Hz, CF₃); 93,0 (C-3); 21,3 (CH₃). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 207 (69); 235 (66); 314 (100); 383 (M⁺, 58). Anal. Elem. Calc. para C₁₇H₁₃BrF₃NO (383,01): C, 53,15; H, 3,41; N, 3,65. Experimental: C, 53,11; H, 3,23; N, 3,59.



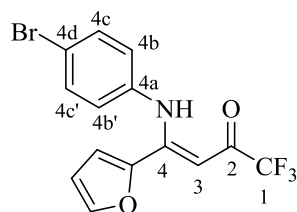
(*Z*)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ona (**3g**)

Sólido amarelo, 83 % de rendimento, p.f. 187 – 188 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,34 (s, 1H, NH); 7,65 – 7,63 (m, 2H, 4-CF₃C₆H₄); 7,46 – 7,44 (m, 2H, 4-CF₃C₆H₄); 7,35 – 7,31 (m, 2H, H-4b, H-4b'); 6,71 – 6,68 (m, 2H, H-4c, H-4c'); 5,72 (s, 1H, H-3). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 178,5 (q, *J* = 34 Hz, C-2); 164,1 (C-4); 137,1 (C-4a); 136,5 (4-CF₃C₆H₄); 132,7 (q, *J* = 33 Hz, 4-CF₃C₆H₄); 132,4 (C-4c, C-4c'); 128,7 (4-CF₃C₆H₄); 126,0 (q, *J* = 4 Hz, 4-CF₃C₆H₄); 125,5 (C-4b, C-4b'); 123,4 (q, *J* = 288 Hz, CF₃), 119,8 (C-4d); 117,0 (q, *J* = 289 Hz, CF₃); 93,5 (C-3). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 261 (99); 289 (69); 368 (100); 437 (M⁺,59). Anal. Elem. Calc. para C₁₇H₁₀BrF₆NO (436,99): C, 46,60; H, 2,30; N, 3,20. Experimental: C, 46,53; H, 2,18; N, 3,22.



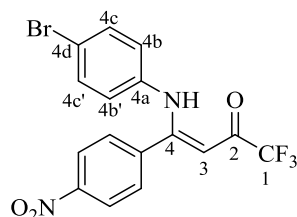
(*Z*)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(tiofen-2-il)but-3-en-2-ona (**3h**)

Sólido amarelo, 60 % de rendimento, p.f. 118 – 119 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,32 (s, 1H, NH); 7,47 (dd, *J* = 1 Hz, *J* = 5 Hz, 1H, tienila); 7,42 – 7,38 (m, 2H, H-4b, H-4b'); 7,13 (dd, *J* = 1 Hz, *J* = 4 Hz, 1H, tienila); 6,99 (dd, *J* = 4 Hz, *J* = 5 Hz, 1H, tienila); 6,91 – 6,88 (m, 2H, H-4c, H-4c'); 5,88 (s, 1H, H-3). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 177,8 (q, *J* = 34 Hz, C-2); 159,2 (C-4); 137,2 (C-4a); 134,4 (tienila); 132,4 (C-4c, C-4c'); 131,4 (tienila); 130,7 (tienila); 127,8 (tienila); 126,6 (C-4b, C-4b'); 120,4 (C-4d); 117,3 (q, *J* = 288 Hz, CF₃); 92,4 (C-3). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 199 (80); 227 (67); 308 (100); 377 (M²⁺,60). Anal. Elem. Calc. para C₁₄H₉BrF₃NOS (374,95): C, 44,70; H, 2,41; N, 3,72. Experimental: C, 44,75; H, 2,58; N, 3,65.



(Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(furan-2-il)but-3-en-2-ona (**3i**)

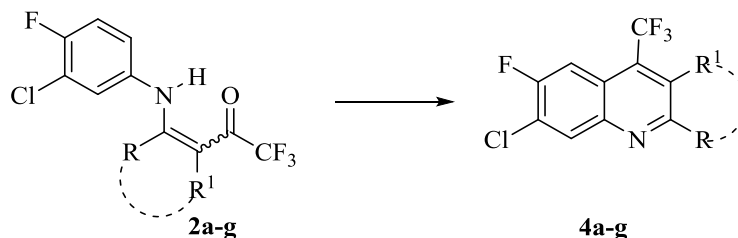
Sólido amarelo, 50 % de rendimento, p.f. 135 – 137 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,24 (s, 1H, NH); 7,49 – 7,46 (m, 3H, H-furila, H-4c, H-4c'); 6,99 – 6,95 (m, 2H, H-4b, H-4b'); 6,44 – 6,39 (m, 2H, furila), 6,09 (s, 1H, H-3). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 178,1 (q, *J* = 34 Hz, C-2); 154,0 (C-4); 145,7 (furila); 137,6 (C-4a); 132,5 (C-4c, C-4c'); 126,5 (C-4b, C-4b'); 120,6 (C-4d); 117,3 (q, *J* = 288 Hz, CF₃); 117,2 (furila); 112,4 (furila); 89,1 (C-3). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 154 (100); 183 (82); 211 (43); 290 (41); 342 (54); 360 (M⁺,18). Anal. Elem. Calc. para C₁₄H₉BrF₃NO₂ (358,98): C, 46,69; H, 2,52; N, 3,89. Experimental: C, 46,60; H, 2,34; N, 3,87.



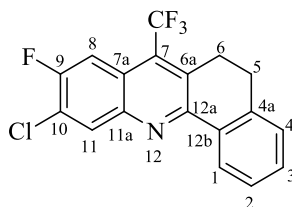
(Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona (**3j**)

Sólido amarelo, 77 % de rendimento, p.f. 196 – 198 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,26 (s, 1H, NH); 8,24 – 8,20 (m, 2H, 4-NO₂C₆H₄); 7,53 – 7,50 (m, 2H, 4-NO₂C₆H₄); 7,35 – 7,32 (m, 2H, H-4b, H-4b'); 6,72 – 6,68 (m, 2H, H-4c, H-4c'); 5,72 (s, 1H, H-3). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 178,7 (q, *J* = 34 Hz, C-2); 163,1 (C-4); 148,8 (4-NO₂C₆H₄); 139,7 (4-NO₂C₆H₄); 136,2 (C-4a); 132,5 (C-4c, C-4c'); 129,5 (4-NO₂C₆H₄); 125,6 (C-4b, C-4b'); 124,1 (4-NO₂C₆H₄); 120,1 (C-4d); 116,8 (q, *J* = 289 Hz, CF₃); 93,5 (C-3). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 191 (55); 238 (57); 266 (100); 299 (80); 347 (95); 414 (M⁺,84). Anal. Calc. para C₁₆H₁₀BrF₃N₂O₃ (413,98): C, 46,29; H, 2,43; N, 6,75. Experimental: C, 46,03; H, 2,26; N, 6,71.

6.3.5 Síntese de 10-cloro-9-flúor-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*c*]acridina (4a) e 7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)quinolinas (4b-g)



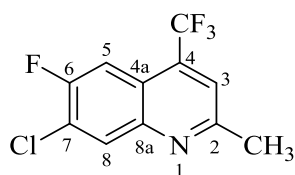
Em um balão de 50 mL, foram adicionados 1 mmol da β -aminovinil trialometil cetona correspondente (**2a-g**) e após 5 mL de H₂SO₄ concentrado. Para cada substituinte da posição 4 da enaminona **2a-g**, foram necessários tempos e temperaturas de reação diferentes (mencionados nos dados espectroscópicos de cada composto). Após a solução resultante arrefecer a temperatura ambiente, a esta foi adicionada 5 mL de água destilada e a solução foi neutralizada com NaOH 5M até atingir pH 8. Os compostos **4a-g** foram isolados através da filtração à pressão atmosférica, com subsequente purificação do sólido obtido através de coluna cromatográfica utilizando hexano como eluente. Os compostos **4a-g** foram obtidos como sólidos com rendimentos de 60 – 85 %.



10-cloro-9-flúor-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*c*]acridina (**4a**)

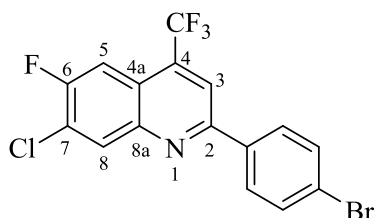
Sólido branco obtido após 50 min a 100 °C, 65% de rendimento, p.f. 155 – 156 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,41 – 8,38 (m, 1H, H-1); 8,21 (d, $J = 8$ Hz, H-11), 7,91 (dq, $J = 2$ Hz, $J = 8$ Hz, H-8); 7,43 – 7,38 (m, 2H, H-3, H-4); 7,27 – 7,25 (m, 1H, H-2); 3,35 – 3,31 (m, 2H, H-6); 2,96 – 2,93 (m, 2H, H-5). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156,4 (d, $J = 251$ Hz, C-9); 153,8 (C-12a); 144,6 (C-11a); 138,8 (C-11); 133,4 (C-4a); 131,7 (C-12b,C-6a); 130,5 (C-2); 130,5 (dq, $J = 5$ Hz, $J = 32$ Hz, C-7); 127,5 (C-1); 127,4 (C-4); 126,6 (C-3); 124,6 (d, $J = 21$ Hz, C-10); 124,6 (q, $J = 278$ Hz, CF₃); 122,1 (d, $J = 10$ Hz, C-7a); 109,6 (dq, $J = 6$ Hz, $J = 25$ Hz, C-8); 27,1 (C-5); 26,2 (q, $J = 4$ Hz, C-6). RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -53,28 (CF₃); -113,7 (F-9). CG-EM (70 eV): m/z (%); 351 (M⁺,100). Anal. Elem.

Calc. para C₁₈H₁₀ClF₄N (351,04): C, 61,47; H, 2,87; N, 3,98. Experimental: C, 61,85; H, 2,72; N, 4,0.



7-cloro-6-flúor-2-metil-4-(trifluormetil)quinolina (4b)

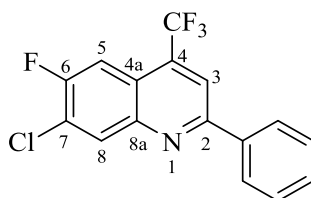
Sólido branco obtido após 4h de reação a 150 °C, 80 % de rendimento, p.f. 88 – 89 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,18 (d, *J* = 7 Hz, 1H, H-8); 7,78 (dq, *J* = 2 Hz, *J* = 8 Hz, 1H, H-5); 7,60 (s, 1H, H-3); 2,79 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159,0 (d, *J* = 3 Hz, C-2); 156,2 (d, *J* = 252 Hz, C-6); 145,8 (C-8a); 134,0 (qd, *J* = 32 Hz; *J* = 5 Hz, C-4); 131,3 (C-8); 125,9 (d, *J* = 21 Hz, C-7); 123,0 (q, *J* = 274 Hz, CF₃); 120,4 (d, *J* = 9 Hz, C-4a); 119,8 (q, *J* = 5 Hz, C-3); 109,1 (dq, *J* = 24 Hz, *J* = 2 Hz, C-5); 25,2 (CH₃). RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -62,24 (CF₃); -113,59 (F-6). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 263 (M⁺, 100). Anal. Elem. Calc. para C₁₁H₆ClF₄N (263,01): C, 50,12; H, 2,29; N, 5,31. Experimental: C, 50,10; H, 2,27; N, 5,28.



2-(4-bromofenil)-7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)quinolina (4c)

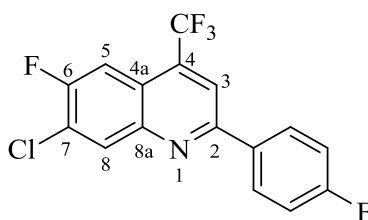
Sólido branco obtido após 8h de reação a 150 °C, 85 % de rendimento, p.f. 136 – 137 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,28 (d, *J* = 7 Hz, 1H, H-8); 8,09 (s, 1H, H-3); 8,02 – 7,99 (m, 2H, 4-BrC₆H₄); 7,80 (dq, *J* = 2 Hz, *J* = 8 Hz, 1H, H-5); 7,66 – 7,63 (m, 2H, 4-BrC₆H₄). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156,7 (d, *J* = 254 Hz, C-6); 155,7 (d, *J* = 3 Hz, C-2); 146,1 (C-8a); 136,4 (4-BrC₆H₄); 135,0 (qd, *J* = 5 Hz, *J* = 32 Hz, C-4); 132,3 (C-4-BrC₆H₄); 132,2 (C-8); 128,8 (4-BrC₆H₄); 126,6 (d, *J* = 21 Hz, C-7); 125,3 (4-BrC₆H₄); 123,1 (q, *J* = 274 Hz, CF₃); 121,1 (d, *J* = 9 Hz, C-4a); 116,1 (q, *J* = 5 Hz, C-3); 109,2 (dq, *J* = 2 Hz, *J* = 25 Hz, C-5). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 324 (35); 334 (14); 405 (M⁺, 100). RMN ¹⁹F (565

MHz, CDCl₃) δ (ppm): -62,13 (CF₃); -111,89 (F-6). Anal. Elem. Calc. para C₁₆H₇BrClF₄N (402,94): C, 47,50; H, 1,74; N, 3,46. Experimental: C, 47,83; H, 1,82; N, 3,41.



7-cloro-6-flúor-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (4d)

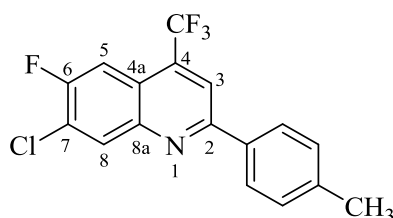
Sólido branco obtido após 8 h de reação a 150 °C, 77 % de rendimento, p.f. 115 – 116 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,33 (d, J = 7 Hz, 1H, H-8); 8,16 – 8,13 (m, 3H, 2H, C₆H₅, 1H, H-3); 7,82 (dq, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 1H, H-5); 7,57 – 7,51 (m, 3H, C₆H₅). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157,1 (C-2); 156,6 (d, J = 253 Hz, C-6); 146,2 (C-8a); 137,7 (C-8); 134,8 (qd, J = 32 Hz, J = 5 Hz, C-4); 132,3 (C₆H₅); 130,4 (C₆H₅); 129,1 (C₆H₅); 127,4 (C₆H₅); 126,3 (d, J = 21 Hz, C-7); 123,2 (q, J = 275 Hz, CF₃); 121,0 (d, J = 9 Hz, C-4a); 116,6 (q, J = 5 Hz, C-3); 109,1 (d, J = 22 Hz, C-5). RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -62,12 (CF₃); -112,53 (F-6). CG-EM (70 eV): m/z (%); 256 (30), 325 (M⁺,100). HRMS (ESI): m/z Calc. 326.0354 (M+H); Experimental: 326.0361.



7-cloro-6-flúor-2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)quinolina (4e)

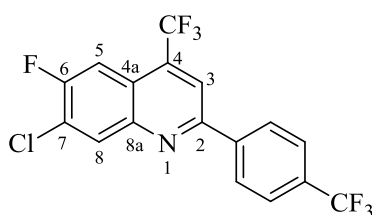
Sólido branco obtido após 8 h de reação a 150 °C, 80 % de rendimento, p.f. 127 – 128 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,34 (d, J = 8 Hz, 1H, H-8); 8,22 – 8,16 (m, 2H, 4-FC₆H₄); 8,15 (s, 1H, H-3); 7,85 (dq, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 1H, H-5); 7,29 – 7,23 (m, 2H, 4-FC₆H₄). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164,4 (d, J = 251 Hz, 4-FC₆H₄); 155,8 (d, J = 3 Hz, C-2); 156,6 (d, J = 253 Hz, C-6); 146,1 (C-8a); 134,8 (qd, J = 5 Hz, J = 32 Hz, C-4); 133,7 (d, J = 3 Hz, 4-FC₆H₄); 132,1 (C-8); 129,3 (d, J = 9 Hz, 4-FC₆H₄); 126,4 (d, J = 21 Hz, C-7); 123,1 (q, J = 275 Hz, CF₃); 120,9 (d, J = 9 Hz, C-4a); 116,4 (C-3, 4-FC₆H₄); 109,1 (dd,

$J = 2$ Hz, $J = 25$ Hz, C-5). RMN ^{19}F (565 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -62,16 (CF_3); -110,13 (4- $\text{F-C}_6\text{H}_4$); -112,31 (F-6). CG-EM (70 eV): m/z (%); 274 (30); 343 (M^+ ,100). Anal. Calcd. For $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{ClF}_5\text{N}$ (343,02): C, 55,92; H, 2,05; N, 4,08. Exp.: C, 55,91; H, 2,19; N, 3,74.



7-cloro-6-flúor-2-(p-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (4f)

Sólido branco obtido após 8 h de reação a 150 °C, 72 % de rendimento, p.f. 120 – 121 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,26 (d, $J = 7$ Hz, H-8); 8,09 (s, 1H, H-3); 8,02 – 8,00 (m, 2H, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 7,77 (dq, $J = 2$ Hz, $J = 10$ Hz, 1H, H-5); 7,32 – 7,30 (m, 2H, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 2,42 (s, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 156,8 (C-2); 156,4 (d, $J = 253$ Hz, C-6); 146,1 (C-8a); 140,8 (C-8); 134,7 (4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 134,7 (dq, $J = 5$ Hz, $J = 32$ Hz, C-4); 132,1 (4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 129,8 (4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 127,2 (4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 126,1 (d, $J = 21$ Hz, C-7); 123,1 (q, $J = 274$ Hz, CF_3); 120,7 (d, $J = 9$ Hz, C-4a); 116,4 (dd, $J = 5$ Hz, $J = 10$ Hz, C-3); 109,1 (d, $J = 24$ Hz, C-5); 21,34 (CH_3). RMN ^{19}F (565 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -62,15 (CF_3); -113,02 (F-6). CG-EM (70 eV): m/z (%); 339 (M^+ ;100). Anal. Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClF}_4\text{N}$ (339,04): C, 60,10; H, 2,97; N, 4,12. Experimental: C, 60,01; H, 3,04; N, 4,00.

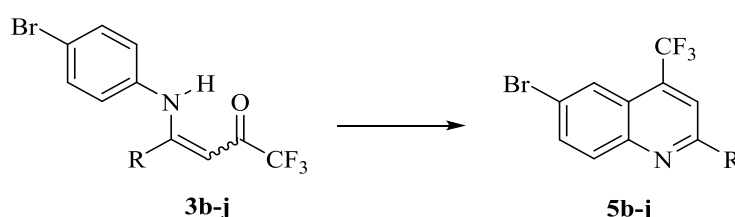


7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (4g)

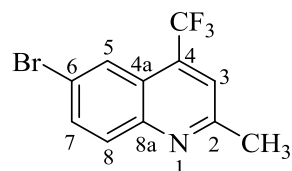
Sólido branco obtido após 30 min de reação a 100 °C, 60 % de rendimento, p.f. 115 – 116 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,33 (d, $J = 7$ Hz, H-8); 8,27 – 8,25 (m, 2H, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 8,16 (s, 1H, H-3); 7,83 (dq, $J = 2$ Hz, $J = 8$ Hz, 1H, H-5); 7,81 – 7,78 (m, 2H, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 156,9 (d, $J = 254$ Hz, C-6); 155,3 (d, $J = 3$ Hz, C-2); 146,1 (C-8a); 140,7 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 135,1 (dq, $J = 5$ Hz; $J = 32$ Hz, C-4); 132,4 (C-8); 132,2 (q, $J = 33$ Hz, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 127,6 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 126,7 (d, $J = 21$ Hz, C-7); 126,0 (q,

$J = 4$ Hz, 4-CF₃C₆H₄); 123,7 (q, $J = 274$ Hz, CF₃); 123,0 (q, $J = 275$ Hz, CF₃); 121,3 (d, $J = 10$ Hz, C-4a); 116,4 (q, $J = 5$ Hz, C-3); 109,2 (dd, $J = 2$ Hz, $J = 25$ Hz, C-5). RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -62,14 (CF₃); -62,83 (CF₃); -111,21 (F-6). CG-EM (70 eV): m/z (%); 324 (39); 393 (M⁺, 100). Anal. Elem. Calc. para C₁₇H₇ClF₇N (393,02): C, 51,86; H, 1,79; N, 3,56. Experimental: C, 51,9; H, 1,73; N, 3,58.

6.3.6 Síntese de 6-bromo-4-(trifluormetil)quinolinas (5b-j)



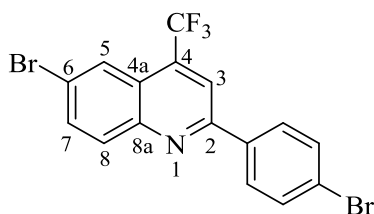
Em um balão de 50 mL, foram adicionados 1 mmol da β -aminovinil trifluorometil cetona correspondente (**3b-j**) e após 5 mL de H₂SO₄ concentrado. Para cada substituinte da posição 4 das enamionas **3b-j**, foram necessários tempos e temperaturas de reação diferentes (mencionados nos dados espectroscópicos de cada composto). Após a solução resultante arrefecer até a temperatura ambiente, foram adicionados 5 mL de água destilada e a solução foi neutralizada com NaOH 5M até atingir pH 8, o que resultou sólidos que foram isolados através da filtração sob pressão atmosférica. Os sólidos obtidos foram dissolvidos em clorofórmio e secos com sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente, os compostos **5b-j** foram obtidos com rendimentos de 65 – 90%.



6-bromo-2-metil-4-(trifluormetil)quinolina (5b)

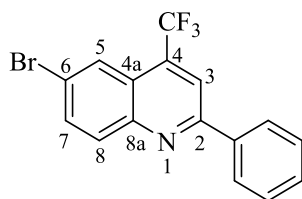
Sólido branco obtido após 2 h de reação a 120 °C, 70 % de rendimento, p.f. 78 – 79 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,22 (qui, $J = 2$ Hz, 1H, H-5); 7,96 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-8); 7,83 (dd, $J = 2$ Hz, $J = 9$ Hz, H-7); 7,59 (s, 1H, H-3); 2,79 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158,9 (C-2); 147,3 (C-8a); 133,8 (C-7); 133,6 (q, $J = 32$ Hz, C-4); 131,2 (C-8); 126,2 (q, $J = 2$ Hz, C-5); 123,2 (q, $J = 275$ Hz, CF₃); 122,3 (C-4a); 121,6 (C-6); 119,7 (q, J

= 5 Hz, C-3); 25,4 (CH₃). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 289 (M⁺,100). Anal. Elem. Calc. para C₁₁H₇BrF₃N (288,97): C, 45,55; H, 2,43; N, 4,83. Experimental: C, 45,91; H, 2,21; N, 4,92. De acordo com dados da literatura.^{5a}



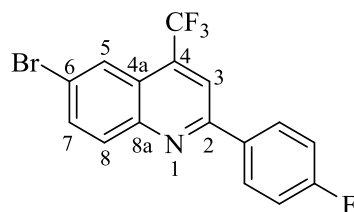
6-bromo-2-(4-bromofenil)-4-(trifluorometil)quinolina (5c)

Sólido branco obtido após 2h de reação a 120 °C; 90 % de rendimento, p.f. 184 – 185 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,32 – 8,31 (m, 1H, H-5); 8,15 – 8,08 (m, 4H, H-8, H-3, 2H, 4-BrC₆H₄); 7,91 (dd, *J* = 2 Hz, *J* = 9 Hz, H-7); 7,72 – 7,69 (m, 2H, 4-BrC₆H₄). RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155,6 (C-2); 147,3 (C-8a); 136,4 (4-BrC₆H₄); 134,7 (q, *J* = 32 Hz, C-4); 134,5 (C-7); 132,4 (4-BrC₆H₄); 131,9 (C-8); 129,1 (4-BrC₆H₄); 126,3 (q, *J* = 2Hz, C-5); 125,4 (4-BrC₆H₄); 123,1 (q, *J* = 275 Hz, CF₃); 123,0 (C-4a); 122,8 (C-6); 116,4 (q, *J* = 5 Hz, C-3). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 430 (M⁺,100). Anal. Elem. Calc. para C₁₆H₈Br₂F₃N (428,89): C, 44,58; H, 1,87; N, 3,25. Experimental: C, 44,38; H, 1,90; N, 3,19.



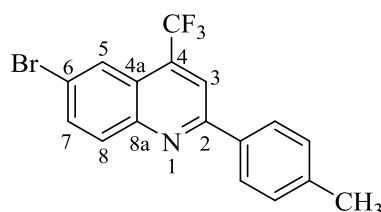
6-bromo-2-fenil-4-(trifluorometil)quinolina (5d)

Sólido branco obtido após 3 h de reação a 120 °C, 88 % de rendimento, p.f. 136 – 137 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,26 (m, 1H, H-5); 8,17 – 8,14 (m, 3H, H-3; C₆H₅); 8,09 (d, *J* = 9 Hz, H-8); 7,85 (dd, *J* = 2 Hz, *J* = 9 Hz, H-7); 7,55 – 7,47 (m, 3H, C₆H₅). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156,9 (C-2); 147,7 (C-8a); 137,9 (C₆H₅); 134,2 (q, *J* = 32 Hz, C-4); 134,0 (C-7); 132,2 (C-8); 130,3 (C₆H₅); 129,1 (C₆H₅); 127,4 (C₆H₅); 126,2 (q, *J* = 2 Hz, C-5); 123,3 (q, *J* = 275 Hz, CF₃); 122,8 (C-4a); 122,3 (C-6); 116,6 (q, *J* = 5 Hz, C-3). EM: *m/z* (%); 203 (22); 282 (22); 351 (M⁺,100). Anal. Elem. Calc. para C₁₆H₉BrF₃N (350,99): C, 54,57; H, 2,58; N, 3,98. Experimental: C, 54,60; H, 2,63; N, 3,95.



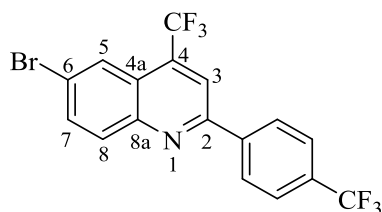
6-bromo-2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)quinolina (5e)

Sólido branco obtido após 2 h de reação a 120 °C, 80% de rendimento, p.f. 143 – 144 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,22 – 7,80 (m, 6H, H-3, H-8, H-7, H-5, 2H-4-FC₆H₄); 7,20 – 7,16 (m, 2H, H-4-FC₆H₄). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164,4 (d, *J* = 251 Hz, 4-FC₆H₄); 155,6 (C-2); 147,6 (C-8a); 134,3 (q, *J* = 32 Hz, C-4); 134,1 (C-7); 134,0 (d, *J* = 3 Hz, 4-FC₆H₄); 132,0 (C-8); 129,3 (d, *J* = 9 Hz, 4-FC₆H₄); 126,2 (d, *J* = 2 Hz, C-5); 123,2 (q, *J* = 274 Hz, CF₃); 122,7 (C-4a); 122,3 (C-6); 116,0 (4-FC₆H₄, C-3). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 369 (M⁺, 100). Anal. Elem. Calc. para C₁₆H₈BrF₄N (368,98): C, 51,92; H, 2,18; N, 3,78. Experimental: C, 52,11; H, 2,20; N, 3,74.



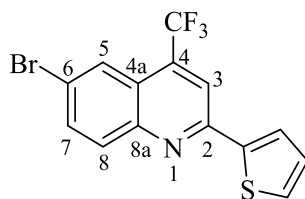
6-bromo-2-(p-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (5f)

Sólido branco obtido após 1 h de reação a 120 °C. 79 % de rendimento, p.f. 133 – 134 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,25 – 8,23 (m, 1H, H-5); 8,12 (s, 1H, H-3); 8,07 – 8,04 (m, 3H, H-8; 2H, 4-CH₃C₆H₄); 7,83 (dd, *J* = 2 Hz, *J* = 9 Hz, H-7); 7,34 – 7,30 (m, 2H, 4-CH₃C₆H₄); 2,42 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156,9 (C-2); 147,8 (C-8a); 140,7 (4-CH₃C₆H₅); 135,2 (4-CH₃C₆H₅); 134,1 (q, *J* = 32 Hz, C-4); 133,9 (C-7); 133,6 (C-8); 129,8 (4-CH₃C₆H₄); 127,3 (4-CH₃C₆H₄); 126,2 (q, *J* = 2Hz, C-5); 124,2 (q, *J* = 275 Hz, CF₃); 122,8 (C-4a); 122,0 (C-6); 116,5 (q, *J* = 5 Hz, C-3); 21,3 (CH₃). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 365 (M⁺,100). Anal. Elem. Calc. para C₁₇H₁₁BrF₃N (365,0): C, 55,76; H, 3,03; N, 3,83. Experimental: C, 55,76; H, 3,10; N, 3,80.



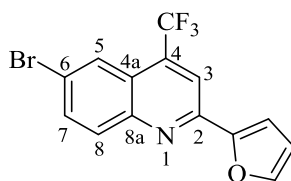
6-bromo-4-(trifluorometil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)quinolina (5g)

Sólido branco obtido após 1h de reação a 100 °C, 72 % de rendimento, p.f. 140 – 141 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,32 – 8,29 (m, 3H, 4-CF₃C₆H₄, H-5); 8,19 (s, 1H, H-3); 8,14 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-8); 7,92 (dd, *J* = 9 Hz, *J* = 2 Hz, 1H, H-7); 7,82 – 7,80 (m, 2H, 4-CF₃C₆H₄). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155,2 (C-2); 147,6 (C-8a); 141,1 (4-CF₃C₆H₄); 134,6 (q, *J* = 32 Hz, C-4); 134,4 (C-7); 132,2 (q, *J* = 32 Hz, CF₃); 132,2 (C-8); 127,8 (4-CF₃C₆H₄); 126,3 (d, *J* = 2 Hz, C-5); 126,0 (q, *J* = 4 Hz, 4-CF₃C₆H₄); 125,5 (4-CF₃C₆H₄); 123,9 (q, *J* = 272 Hz, CF₃); 124,5 (q, *J* = 274 Hz, CF₃); 123,1 (C-4a, C-6); 116,5 (q, *J* = 5 Hz, C-3). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 419 (M⁺, 100). Anal. Elem. Calc. para C₁₇H₈BrF₆N (418,97): C, 48,60; H, 1,92; N, 3,33. Experimental: C, 48,38; H, 1,88; N, 3,43.



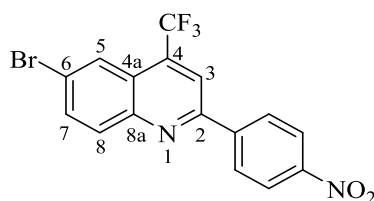
6-bromo-2-(tiofen-2-il)-4-(trifluorometil)quinolina (5h)

Sólido verde claro obtido após 1 h de reação a 45 °C. 65 % de rendimento, p.f. 179 – 180 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,21 (qui, *J* = 2 Hz, 1H, H-5); 8,04 – 8,00 (m, 2H, H-8, H-3); 7,84 (dd, *J* = 2 Hz, *J* = 9 Hz, 1H, H-7); 7,77 (dd, *J* = 1 Hz, *J* = 4 Hz, 1H, tienila); 7,53 (dd, *J* = 1 Hz, *J* = 5 Hz, 1H, tienila); 7,17 (dd, *J* = 4 Hz, *J* = 5 Hz, 1H, tienila). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 152,0 (C-2); 147,4 (C-8a); 143,6 (tienila); 134,2 (C-7); 134,2 (q, *J* = 32 Hz, C-4); 131,5 (C-8); 130,1 (tienila); 128,4 (tienila); 127,2 (tienila); 126,3 (q, *J* = 2 Hz, C-5); 123,1 (q, *J* = 275 Hz, CF₃); 122,7 (C-4a); 122,0 (C-6); 115,7 (q, *J* = 5 Hz, C-3). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 359 (M⁺, 100). Anal. Elem. Calc. para C₁₄H₇BrF₃NS (358,17): C, 46,95; H, 1,97; N, 3,91. Experimental: C, 46,54; H, 1,72; N, 1,72.



6-bromo-2-(furan-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (5i)

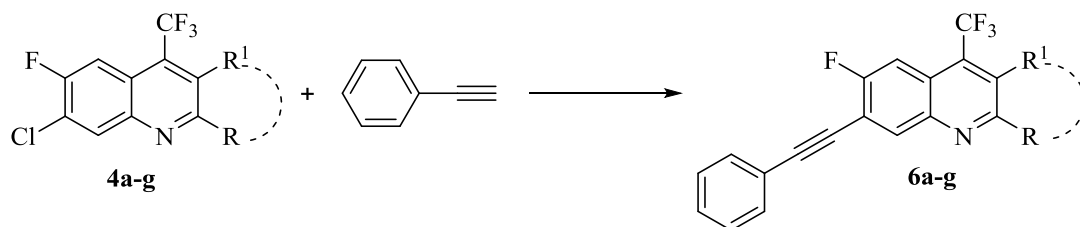
Sólido rosa claro obtido após 1h de reação a 45 °C. 79 % de rendimento, p.f. 143 – 144 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,22 (qui, *J* = 2 Hz, 1H, H-5); 8,11 (s, 1H, H-3); 8,03 (d, *J* = 9 Hz, H-8); 7,84 (dd, *J* = 2 Hz, *J* = 9 Hz, 1H, H-7); 7,65 (m, 1H, furila); 7,30 (d, *J* = 3 Hz, 1H, furila); 6,61 (dd, *J* = 2 Hz, *J* = 3 Hz, furila). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 152,7 (C-2); 148,7 (C-8a); 147,7 (furila); 144,9 (furila); 134,2 (q, *J* = 32 Hz, C-4); 134,2 (C-7); 131,7 (C-8); 126,3 (q, *J* = 2 Hz, C-5); 123,2 (q, *J* = 275 Hz, CF₃); 122,7 (C-4a); 122,1 (C-6); 115,5 (q, *J* = 5 Hz, C-3); 112,7 (furila); 111,5 (furila). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 341 (M⁺,100). Anal. Elem. Calc. para C₁₄H₇BrF₃NO (340,97): C, 49,15; H, 2,06; N, 4,09. Experimental: C, 48,98; H, 2,26; N, 4,01.



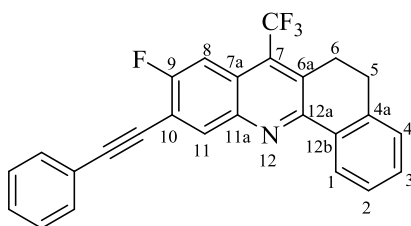
6-bromo-2-(4-nitrofenil)-4-(trifluormetil)quinolina (5j)

Sólido bege obtido após 2 h de reação a 120 °C, 78 % de rendimento, p.f. 207 – 208 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,41 – 8,36 (m, 4H, 4-NO₂C₆H₄); 8,31 (qui, *J* = 2 Hz, C-5); 8,21 (s, 1H, H-3); 8,15 (d, *J* = 9 Hz, H-8); 7,94 (dd, *J* = 2 Hz, *J* = 9 Hz, H-7). RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154,2 (C-2); 148,9 (4-NO₂C₆H₄); 147,6 (C-8a); 143,4 (4-NO₂C₆H₄); 134,9 (q, *J* = 32 Hz, C-4); 134,7 (C-7); 132,3 (C-8); 128,3 (4-NO₂C₆H₄); 126,3 (q, *J* = 2 Hz, C-5); 124,3 (q, *J* = 275 Hz, CF₃); 124,3 (4-NO₂C₆H₄); 123,7 (C-4a); 123,2 (C-6); 116,5 (q, *J* = 5 Hz, C-3). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 350 (47); 396 (M⁺,100). Anal. Elem. Calc. para C₁₆H₈BrF₃N₂O₂ (395,97): C, 48,39; H, 2,03; N, 7,05. Experimental: C, 48,34; H, 1,89; N, 7,04.

6.3.7 Síntese de 9-flúor-10-(feniletinil)-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*c*]acridina (6a) e 6-flúor-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolinas (6b–g)



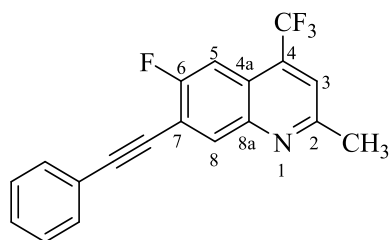
Em um tubo seco, equipado com septo de borracha e barra magnética, foram adicionados Pd(OAc)₂ (2 mol %, 0,00224 g), XPhos (4 mol%, 0,00953 g), CuI (4 mol%, 0,001898 g) e 10-cloro-9-flúor-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*c*]acridina (**4a**) ou 7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)-quinolina (**4b-g**) (0,5 mmol). O sistema foi evacuado e preenchido com argônio (operação realizada três vezes) e 3 mL de DMF, fenilacetileno (1,6 mmol, 0,176 mL) e 0,5 mL de trietilamina foram adicionados. A mistura reacional foi agitada e aquecida a 110 °C por 24h, e após, foi extraída com acetato de etila e água (3 x 15 mL) e o óleo preto obtido foi purificado via coluna cromatográfica utilizando acetato de etila e hexano como eluentes (1:99). Os sólidos obtidos foram recristalizados em hexano à baixa temperatura (-7°C), resultando em rendimentos de 25 – 50%.



9-fluoro-10-(feniletinil)-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*c*]acridina (6a)

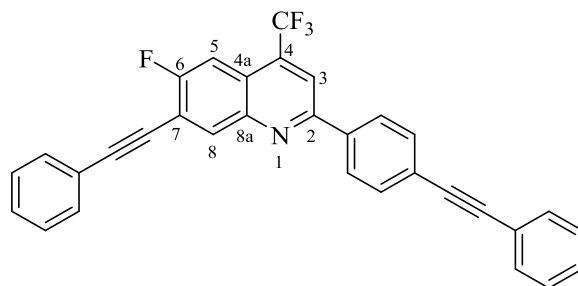
Eluente: hexano. Sólido amarelo, 30 % de rendimento, p.f. 158 – 159 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,46 – 8,44 (m, 1H, H-1); 8,36 (d, *J* = 7 Hz, 1H, H-11); 7,88 (dq, *J* = 2Hz, *J* = 8 Hz, H-8); 7,64 – 7,60 (m, 2H, C₆H₅); 7,46 – 7,38 (m, 5H, 3H C₆H₅, H-3,H-4); 7,29 – 7,26 (m, 1H, H-2); 3,38 – 3,34 (m, 2H, H-6); 2,99 – 2,95 (m, 2H, H-5). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159,9 (d, *J* = 253 Hz, C-9); 153,5 (C-12a); 144,3 (C-11a); 138,8 (C-11);

135,5 (C-6a); 133,6 (C-4a); 132,0 (C-12b); 131,9 (C₆H₅); 130,5 (dq, $J = 5$ Hz, $J = 32$ Hz, C-7); 130,3 (C-2); 129,04 (C₆H₅); 128,4 (C₆H₅); 127,5 (C-1); 127,4 (C-4); 126,5 (C-3); 124,6 (q, $J = 277$ Hz, CF₃); 123,4 (d, $J = 10$ Hz, C-7a); 122,4 (C₆H₅); 115,8 (d, $J = 20$ Hz, C-10); 109,6 (dq, $J = 6$ Hz, $J = 25$ Hz, C-8); 96,5 (C-10a); 82,1 (C-10b); 27,2 (C-5); 26,3 (q, $J = 4$ Hz, C-6). RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -53,3 (CF₃); -109,3 (F-6). CG-EM (70 eV): m/z (%); 417 (M⁺,100). Anal. Elem. Calc. para C₂₆H₁₅F₄N (417,41): C, 74,82; H, 3,62; N, 3,36. Experimental: C, 74,34; H, 3,46; N, 3,35.



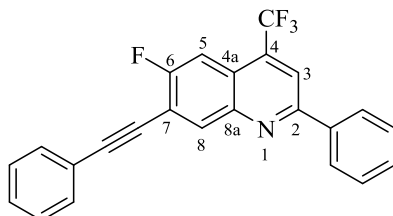
6-flúor-2-metil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (6b)

Eluente: acetato de etila/hexano (1:99). Sólido branco, 30 % de rendimento, p.f. 137 – 138 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,28 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-8); 7,73 (dd, $J = 2$ Hz, $J = 10$ Hz, 1H, H-5); 7,64 – 7,61 (m, 2H, C₆H₅); 7,58 (s, 1H, H-3); 7,41 – 7,38 (m, 3H, C₆H₅); 2,80 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159,7 (d, $J = 254$ Hz, C-6); 158,5 (d, $J = 3$ Hz, C-2); 145,4 (C-8a); 134,9 (C-8); 133,9 (ddd, $J = 5$ Hz, $J = 32$ Hz, C-4); 131,9 (C₆H₅); 129,2 (C₆H₅); 128,4 (C₆H₅); 123,1 (q, $J = 274$ Hz, CF₃); 122,3 (C₆H₅); 121,6 (C-4a), 121,5 (C-5); 119,9 (q, $J = 5$ Hz, C-3); 116,9 (d, $J = 20$ Hz, C-7); 96,9 (C-7a); 82,0 (C-7b); 25,3 (CH₃). RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -62,2 (CF₃); -109,6 (F-6). CG-EM (70 eV): m/z (%); 329 (M⁺,100). HRMS (ESI): m/z Calc. 330,0900 (M+H); Experimental: 330,0906.



6-flúor-7-(feniletinil)-2-(4-(feniletinil)fenil)-4-(trifluormetil)quinolina (6c)

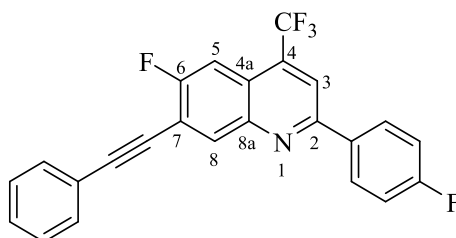
Eluente: acetato de etila/hexano (1:99). Sólido laranja, 25 % de rendimento, p.f. 194 – 196 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,43 (d, *J* = 7 Hz, C-8); 8,20 – 8,16 (m, 3H, H-3, 2H, C₁₄H₉); 7,77 (dd, *J* = 2 Hz, *J* = 10 Hz, H-5); 7,72 – 7,69 (m, 2H, C₁₄H₉); 7,64 – 7,62 (m, 2H, C₆H₅); 7,59 – 7,56 (m, 2H, C₁₄H₉); 7,41 – 7,37 (m, 6H, C₁₄H₉, C₆H₅). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 160,0 (d, *J* = 255 Hz, C-6); 155,5 (d, *J* = 3 Hz, C-2); 145,8 (C-8a); 137,2 (C-8); 135,7 (C₆H₅); 134,6 (qd, *J* = 6 Hz, *J* = 32 Hz, C-4); 132,2; 132,0; 131,7; 129,2, 128,6; 128,5; 128,4; 127,2; 125,3 (C-C₆H₅); 123,2 (q, *J* = 275 Hz, CF₃); 122,9 (C-C₆H₅); 122,3 (d, *J* = 10 Hz, C-4a); 122,2 (C-C₆H₅); 117,4 (d, *J* = 20 Hz, C-7); 116,5 (q, *J* = 5 Hz, C-3); 108,2 (d, *J* = 26 Hz, C-5); 97,2; 91,6; 89,0; 81,9 (4C-alcino). RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -62,1 (CF₃); -108,1 (F-6). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 491 (M⁺,100). HRMS (ESI): *m/z* Calc. 492,1370 (M+H); Experimental: 492,1376.



6-flúor-2-fenil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (6d)

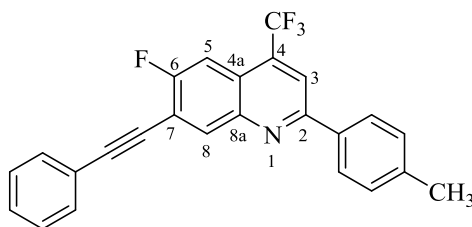
Eluente: acetato de etila/hexano (1:99). Sólido amarelo, 50 % de rendimento, p.f. 168 – 169 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,45 (d, *J* = 7 Hz, 1H, H-8); 8,20 – 8,17 (m, 3H, H-3; C₆H₅); 7,79 (dd, *J* = 2 Hz; *J* = 10 Hz, 1H, H-5); 7,65 – 7,63 (m, 2H, C₆H₅); 7,59 – 7,52 (m, 3H, C₆H₅); 7,42 – 7,39 (m, 3H, C₆H₅). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 160,1 (d, *J* = 255 Hz, C-6); 156,6 (C-2), 146,0 (C-8a); 138,0 (C-8); 135,9 (C₆H₅); 134,6 (qd, *J* = 5 Hz, *J* = 32 Hz, C-4); 132,0 (C₆H₅), 130,3 (C₆H₅); 129,2 (C₆H₅); 129,1 (C₆H₅); 128,5 (C₆H₅); 127,4 (C₆H₅); 123,3 (q, *J* = 274 Hz, CF₃); 122,4 (C₆H₅); 122,3 (d, *J* = 10 Hz, C-4a); 117,4 (d, *J* = 20 Hz, C-7); 116,7 (q, *J* = 5 Hz, C-3); 108,2 (d, *J* = 25 Hz, C-5); 97,2 (C-7a); 82,0 (C-7b). RMN

^{19}F (565 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -62,1 (CF_3); -108,5 (F-6). CG-EM (70 eV): m/z (%); 391 (M^+ ,100). HRMS (ESI): m/z Calc. 392,1057 ($\text{M}+\text{H}$); Experimental: 392,1062.



6-flúor-2-(4-fluorfenil)-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolinas (6e)

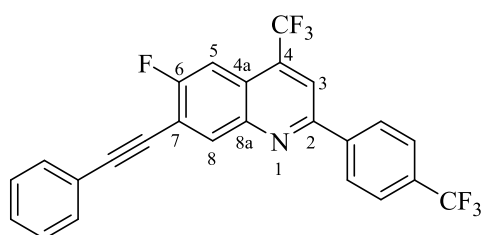
Eluente: acetato de etila/ hexano (1:99). Sólido amarelo, 45% de rendimento, p.f. 164 – 165 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 8,37 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-8); 8,18 – 8,13 (m, 2H, 4- FC_6H_4); 8,08 (s, 1H, H-3); 7,75 (dd, $J = 2$ Hz, $J = 10$ Hz, 1H, H-5); 7,64 – 7,59 (m, 2H, C_6H_5); 7,42 – 7,38 (m, 3H, C_6H_5); 7,25 – 7,19 (m, 2H, 4- FC_6H_4). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 164,3 (d, $J = 251$ Hz, 4- FC_6H_4); 160,0 (d, $J = 255$ Hz, C-6); 155,4 (C-2); 145,7 (C-8a); 135,7 (C-8); 134,6 (q, $J = 32$ Hz, C-4); 134,0 (d, $J = 3$ Hz, 4- FC_6H_4); 131,9 (C_6H_5); 129,3 (d, $J = 9$ Hz, 4- FC_6H_4); 129,2 (C_6H_5); 128,5 (C_6H_5); 123,2 (q, $J = 275$ Hz, CF_3); 122,2 (C_6H_5); 122,1 (d, $J = 10$ Hz, C-4a); 117,4 (d, $J = 20$ Hz, C-7); 116,3 (q, $J = 5$ Hz, C-3); 116,1 (d, $J = 22$ Hz, 4- FC_6H_4); 108,1 (d, $J = 22$ Hz, C-5); 97,2 (d, $J = 2$ Hz, C-7a); 81,9 (C-7b). RMN ^{19}F (565 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -62,1 (CF_3); -108,4 (F-6); -110,5 (4- FC_6H_4). CG-EM (70 eV): m/z (%); 409 (M^+ , 100). Anal. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}$ (409,09): C, 70,42; H, 2,95; N, 3,42. Experimental: C, 70,00; H, 3,19; N, 3,37.



6-flúor-7-(feniletinil)-2-(p-tolil)-4-(trifluormetil)quinolinas (6f)

Eluente: acetato de etila/hexano (1:99). Sólido amarelo, 45 % de rendimento, p.f. 163 –164 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,37 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-8); 8,09 (s, 1H, H-3); 8,05 – 8,02 (m, 2H, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 7,73 (dq, $J = 2$ Hz, $J = 10$ Hz, 1H, H-5); 7,62 – 7,59 (m, 2H, C_6H_5); 7,40 – 7,37 (m, 3H, C_6H_5); 7,34 –7,31 (m, 2H, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 2,43 (s, 3H, CH_3). RMN

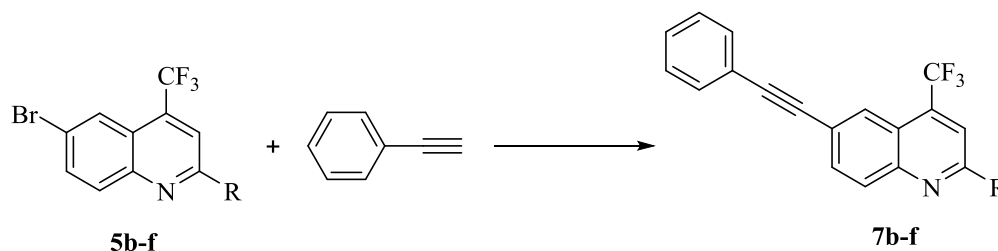
^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159,8 (d, $J = 254$ Hz, C-6); 156,4 (d, $J = 2$ Hz, C-2); 145,8 (C-8a); 140,6 (4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 135,7 (C_6H_5); 135,0 (4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 134,3 (qd, $J = 5$ Hz, $J = 32$ Hz, C-4); 131,9 (C-8); 129,8 (4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 129,1 (C_6H_5); 128,4 (C_6H_5); 127,2 (4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 123,3 (q, $J = 275$ Hz, CF_3); 122,3 (C_6H_5); 122,0 (d, $J = 10$ Hz, C-4a); 117,1 (d, $J = 20$ Hz, C-7); 116,5 (d, $J = 5$ Hz, C-3); 108,1 (d, $J = 25$ Hz, C-5); 97,0 (C-7a); 82,0 (C-7b), 21,4 (CH_3). RMN ^{19}F (565 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -62,1 (CF_3); -109,0 (F-6). CG-EM (70 eV): m/z (%); 405 (M^+ ,100). Anal. Elem. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}$ (405,11): C, 74,07; H, 3,73; N, 3,46. Experimental: C, 74,20; H, 3,69; N, 3,46.



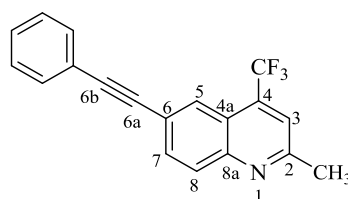
6-flúor-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (6g)

Eluente: hexano. Sólido branco, 49 % de rendimento, p.f. 173 –174 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,37 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-8); 8,26 – 8,24 (m, 2H, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 8,11 (s, 1H, H-3); 7,79 – 7,77 (m, 2H, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 7,74 (dq, $J = 2$ Hz, $J = 8$ Hz, 1H, H-5); 7,61 – 7,58 (m, 2H, C_6H_5); 7,41 – 7,36 (m, 3H, C_6H_5). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160,2 (d, $J = 256$ Hz, C-6); 154,8 (d, $J = 3$ Hz, C-2); 145,7 (C-8a); 140,9 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 135,8 (C-8); 134,8 (dq, $J = 5$ Hz, $J = 32$ Hz, C-4); 131,9 (C_6H_5); 131,9 (q, $J = 32$ Hz, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 129,3 (C_6H_5); 128,5 (C_6H_5); 127,6 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 125,9 (q, $J = 4$ Hz, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 124,0 (q, $J = 272$ Hz, CF_3); 123,1 (q, $J = 275$ Hz, CF_3); 122,4 (d, $J = 10$ Hz, C-4a); 122,4 (C_6H_5); 117,6 (d, $J = 20$ Hz, C-7); 116,4 (q, $J = 5$ Hz, C-3); 108,1 (d, $J = 25$ Hz, C-5); 97,5 (d, $J = 2$ Hz, C-7a); 81,7 (C-7b). RMN ^{19}F (565 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -62,1 (CF_3); -62,7 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$), -107,3 (F-6). CG-EM (70 eV): m/z (%); 459 (M^+ ,100). Anal. Elem. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{12}\text{F}_7\text{N}$ (459,09): C, 65,37; H, 2,63; N, 3,05. Experimental: C, 65,12; H, 2,49; N, 3,07.

6.3.8 Síntese de 6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolinas (7b-f)

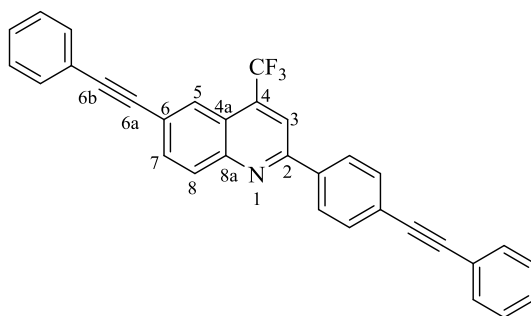


Em um tubo seco, equipado com septo de borracha e barra magnética, foram adicionados Pd(OAc)₂ (2 mol %, 0,00224 g), PPh₃ (6 mol%; 0,007869 g), CuI (2 mol%; 0,001898 g) e 6-bromo-4-(trifluormetil)quinolína (**5b-f**) (0.5 mmol). O sistema foi evacuado e preenchido com argônio (operação realizada três vezes) e 3 mL de DMF, fenilacetileno (1,6 mmol, 0,176 mL) e 0,5 mL de trietilamina foram adicionados. A mistura reacional foi agitada e aquecida a 110 °C por 8h, e após, foi extraída com acetato de etila e água (3 x 15 mL) e o óleo preto obtido foi purificado via coluna cromatográfica utilizando acetato de etila e hexano como eluentes. Os sólidos obtidos foram recristalizados em hexano à baixa temperatura (-7°C), resultando em rendimentos de 42 – 88%.



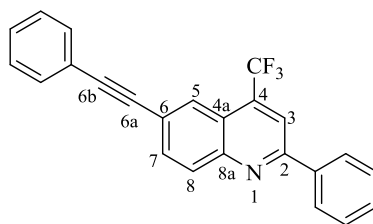
2-metil-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolína (**7b**)

Eluente: hexano. Sólido branco, 77 % de rendimento, p.f. 103 – 105 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,25 (qui, *J* = 2 Hz, 1H, H-5); 8,08 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-8); 7,86 (dd, *J* = 9 Hz, *J* = 2 Hz, 1H, H-7); 7,61 – 7,57 (m, 3H, H-C₆H₅, H-3); 7,41 – 7,35 (m, 3H, H-C₆H₅); 2,81 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159,0 (C-2); 147,9 (C-8a); 134,2 (q, *J* = 32 Hz, C-4); 133,0 (C-7); 131,8 (C-C₆H₅); 129,6 (C-8); 128,7 (C-C₆H₅); 128,4 (C-C₆H₅); 127,0 (d, *J* = 2 Hz, C-5); 123,3 (q, *J* = 274 Hz, CF₃); 122,7 (C-C₆H₅); 122,7 (C-6); 121,1 (C-4a); 119,6 (q, *J* = 5 Hz, C-3); 91,4 (C-6a); 88,8 (C-6b); 25,3 (CH₃). HRMS (ESI-QTOF): *m/z* Calc.: 312,099461(M+H); Exp: 312,100225.



6-(feniletinil)-2-(4-(feniletinil)fenil)-4-(trifluormetil)quinolina (7c)

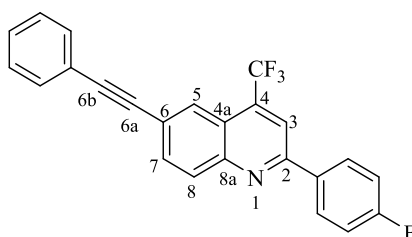
Eluente: hexano. Sólido amarelo, 42 % de rendimento, p.f. 198 – 200 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,28 – 8,27 (m, 1H, H-5); 8,21 – 8,18 (m, 3H, H-8, 4-(C₂C₆H₅)-C₆H₄); 8,16 (s, 1H, H-3); 7,89 (dd, *J* = 9 Hz, *J* = 2 Hz, 1H, H-7); 7,71 – 7,68 (m, 2H, 4-(C₂C₆H₅)-C₆H₄); 7,62 – 7,55 (m, 4H, C₆H₅); 7,40 – 7,35 (m, 6H, C₆H₅). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155,8 (C-2); 148,4 (C-8a); 137,5 (4-(C₂C₆H₅)-C₆H₄); 134,6 (q, *J* = 32 Hz, C-4); 133,3 (C-7); 132,2 (4-(C₂C₆H₅)-C₆H₄); 131,8 (C₆H₅); 131,7 (C-8); 130,6 (C₆H₅); 128,8 (4-(C₂C₆H₅)-C₆H₄); 128,5 (C₆H₅); 128,5 (C₆H₅); 128,4 (4-(C₂C₆H₅)-C₆H₄); 127,3 (4-(C₂C₆H₅)-C₆H₄); 127,0 (d, *J* = 2 Hz, C-5); 125,3 (4-(C₂C₆H₅)-C₆H₄); 123,8 (q, *J* = 275 Hz, CF₃); 123,3 (C₆H₅); 123,0 (4-(C₂C₆H₅)-C₆H₄); 122,6 (C-6); 116,3 (q, *J* = 5 Hz, C-3); 92,0 (C-6a); 91,7 (4-(C₂C₆H₅)-C₆H₄); 89,1 (4-(C₂C₆H₅)-C₆H₄); 88,9 (C-6b). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 121 (100); 326 (35); 378 (32); 446 (35); 474 (M⁺,14). HRMS (ESI-QTOF): *m/z*. Calc.: 474,146411 (M+H); Exp.: 474,146897.



2-fenil-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (7d)

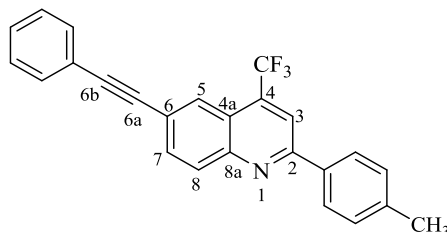
Eluente: hexano. Sólido amarelo, 76 % de rendimento, p.f. 164 – 165 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,28 (qui, *J* = 2 Hz, 1H, H-5); 8,25 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-8); 8,20 – 8,17 (m, 3H, H-C₆H₅, H-3); 7,89 (dd, *J* = 9 Hz, *J* = 2 Hz, 1H, H-7); 7,63 – 7,48 (m, 5H, C₆H₅); 7,41 – 7,36 (m, 3H, C₆H₅). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156,8 (C-2); 148,1 (C-8a); 137,8 (C₆H₅); 134,7 (q, *J* = 32 Hz, C-4); 133,3 (C-7); 131,8 (C-8); 130,4 (C₆H₅); 129,1 (C₆H₅);

128,8 (C₆H₅); 128,4 (C₆H₅); 127,5 (C₆H₅); 127,4 (C₆H₅); 127 (d, *J* = 3 Hz, C-5); 123,3 (q, *J* = 275 Hz, CF₃); 123,2 (C-4a); 122,6 (C₆H₅); 121,7 (C-6); 116,6 (q, *J* = 5 Hz, C-3); 91,9 (C-6a); 88,9 (C-6b). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 373 (M⁺,100). HRMS (ESI-QTOF): *m/z* Calc.: 374,115111 (M+H). Exp.: 374,115679.



2-(4-fluorfenil)-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (7e)

Eluente: acetato de etila e hexano (1:99). Sólido amarelo, 88 % de rendimento, p.f. 152 – 153 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,26 (m, 1H, H-5); 8,19 – 8,14 (m, 3H, H-8, 2H, 4-F-C₆H₄); 8,09 (s, 1H, H-3); 7,86 (dd, *J* = 9 Hz, *J* = 2 Hz, 1H, H-7); 7,60 – 7,58 (m, 2H, C₆H₅); 7,38 – 7,35 (m, 3H, C₆H₅); 7,23 – 7,18 (m, 2H, 4-FC₆H₄). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164,3 (d, *J* = 251 Hz, 4-FC₆H₄); 155,7 (C-2); 148,4 (C-8a); 134,1 (q, *J* = 32 Hz, C-4); 134,3 (C-7); 134,3 (d, *J* = 3 Hz, 4-FC₆H₄); 133,2 (C-8); 131,8 (C₆H₅); 130,6 (C₆H₅); 129,5 (d, *J* = 8 Hz, 4-FC₆H₄); 128,5 (C₆H₅); 127,0 (d, *J* = 2 Hz, C-5); 124,8 (q, *J* = 274 Hz, CF₃); 123,2 (C₆H₅); 122,8 (C-6); 121,6 (C-4a); 116,0 (4-FC₆H₄, C-3), 91,9 (C-6a); 88,9 (C-6b). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 391 (M⁺,100). HRMS (ESI-QTOF): *m/z* Calc.: 392,105689 (M+H). Exp.: 392,106543.

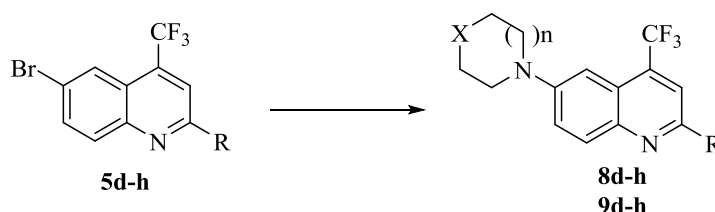


6-(feniletinil)-2-(p-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (7f)

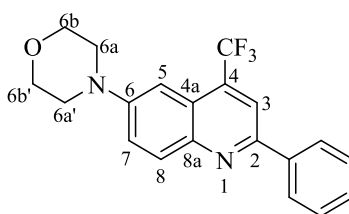
Eluente: hexano. Sólido amarelo, 85 % de rendimento, p.f. 179 – 180 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,27 (qui, *J* = 2 Hz, 1H, H-5); 8,18 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-8); 8,15 (s, 1H, H-3); 7,87 (dd, *J* = 9 Hz, *J* = 2 Hz, 1H, H-7); 7,61 – 7,59 (m, 2H, C₆H₅); 7,39 – 7,33 (m, 3H, C₆H₅); 2,44 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156,8 (C-2); 148,3 (C-8a); 140,6 (4-

CH₃C₆H₄); 135,2 (4-CH₃C₆H₄); 134,5 (q, *J* = 32 Hz, C-4); 133,1 (C-7); 131,8 (C₆H₅); 130,5 (C-8); 129,8 (4-CH₃C₆H₄); 128,7 (C₆H₅); 128,4 (C₆H₅); 127,4 (4-CH₃C₆H₄); 127,0 (d, *J* = 2 Hz, C-5); 124,8 (q, *J* = 275 Hz, CF₃); 122,8 (C-4a); 122,7 (C-6); 121,5 (C₆H₅); 116,4 (q, *J* = 5 Hz, C-3); 91,7 (C-6a); 89,0 (C-6b); 21,4 (CH₃). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 387 (M⁺,100). HRMS (ESI-QTOF): *m/z* Calc.: 388,130761 (M+H). Exp.: 388,130626.

6.3.9 Síntese de 4-(4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolinas (**8d-h**) e 6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (**9d-h**)



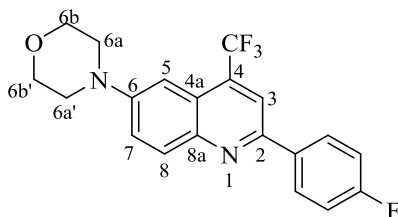
Em um tubo seco, equipado com septo de borracha e barra magnética, foram adicionados Pd(OAc)₂ (2 mol %, 0,00224 g), XPhos (4 mol%; 0,00953 g), NaO^tBu (1,5 mmol) e 6-bromo-4-(trifluormetil)quinolina (**5d-h**) (0,5 mmol). O sistema foi evacuado e preenchido com argônio (operação realizada três vezes) e após foram adicionados 3 mL de tolueno, morfolina ou pirrolidina (1,5 mmol). A mistura reacional foi agitada e aquecida a 100 °C por 12h, e após, o solvente reacional foi removido em rotaevaporador, resultando em um sólido verde escuro. O sólido obtido foi purificado via coluna cromatográfica utilizando acetato de etila e hexano (5:95), resultando em uma série de compostos com rendimentos de 60 – 88 %.



4-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8d**)

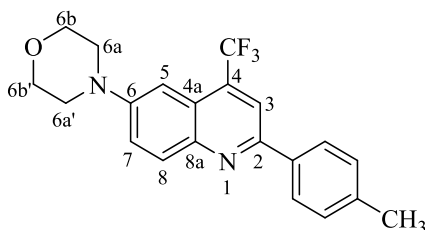
Sólido amarelo, 86 % de rendimento, p.f. 177 –178 °C. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,14 – 8,09 (m, 4H, H-8, H-3, C₆H₅); 7,56 – 7,45 (m, 4H, C₆H₅, H-7); 7,27 (s, 1H, H-5); 3,93 – 3,92 (m, 4H, H-6b, H-6b'); 3,36 – 3,35 (m, 4H, H-6a, H-6a'). RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ

(ppm): 153,5 (C-2); 150,0 (C-6); 144,7 (C-8a); 138,7 (C₆H₅); 132,9 (q, $J = 31$ Hz, C-4); 131,4 (C-8); 129,4 (C₆H₅); 128,9 (C₆H₅); 127,1 (C₆H₅); 123,9 (q, $J = 274$ Hz, CF₃); 123,2 (C-4a); 122,2 (C-7); 116,3 (q, $J = 5$ Hz, C-3); 104,6 (d, $J = 2$ Hz, H-5); 66,7, (C-6b,C-6b'); 48,8 (C-6a,C-6a'). CG-EM (70 eV): m/z (%); 300 (88); 358 (M⁺, 100). HRMS (ESI-QTOF): m/z Calc.: 359,136574 (M+H). Exp.: 359,136932.



4-(2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (8e)

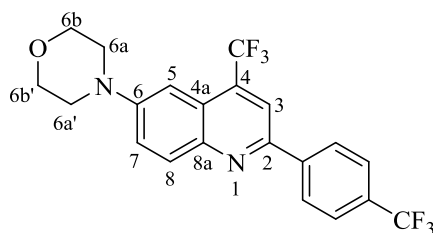
Sólido amarelo, 63 % de rendimento, p.f. 158 – 159 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,14 – 8,02 (m, 4H, H-8, H-3; 4-CH₃C₆H₄); 7,54 (dd, $J = 3$ Hz, $J = 9$ Hz, 1H, H-7); 7,22 – 7,18 (m, 3H, H-5, 4-CH₃C₆H₄); 3,94 – 3,91 (m, 4H, H-6b e H-6b'); 3,36 – 3,34 (m, 4H, H-6a, H-6a'). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 163,8 (d, $J = 250$ Hz, 4-FC₆H₄); 152,1 (C-2); 150,0 (C-6); 144,1 (C-8a); 134,3 (d, $J = 3$ Hz, 4-FC₆H₄); 133,3 (q, $J = 31$ Hz, C-4); 130,8 (C-8); 129,0 (d, $J = 9$ Hz, 4-FC₆H₄); 123,7 (q, $J = 274$ Hz, CF₃); 123,2 (C-4a); 122,5 (C-7); 116,0 (4-FC₆H₄, C-3); 104,4 (d, $J = 3$ Hz, C-5); 66,6 (C-6b, C-6b'); 48,6 (C-6a, C-6a'). CG-EM (70 eV): m/z (%); 376 (M⁺,100). Anal. Elem. Calc. para C₂₀H₁₆F₄N₂O (376,12): C, 63,88; H, 4,29; N, 7,44. Experimental: C, 63,54; H, 4,07; N, 7,42.



4-(2-(p-tolil)-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (8f)

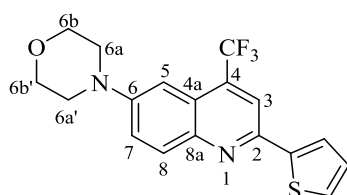
Sólido amarelo, 66 % de rendimento, p.f. 171 – 172 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,12 – 8,03 (m, 4H, H-8, H-3, 4-CH₃C₆H₄); 7,53 (dd, $J = 3$ Hz, $J = 9$ Hz, H-7); 7,33 – 7,31 (m, 2H, 4-CH₃C₆H₄); 7,26 – 7,25 (m, 1H, H-5); 3,93 – 3,91 (m, 4H, H-6b, H-6b'); 3,35 – 3,33 (m, 4H, H-6a, H-6a'); 2,43 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153,5 (C-2);

149,8 (C-6); 144,7 (C-8a); 139,5 (4-CH₃C₆H₄); 135,9 (4-CH₃C₆H₄); 132,9 (q, *J* = 31 Hz, C-4); 131,3 (C-8); 129,6 (4-CH₃C₆H₄); 126,9 (4-CH₃C₆H₄); 123,9 (q, *J* = 274 Hz, CF₃); 123,1 (C-4a); 122,2 (C-7); 116,1 (q, *J* = 5 Hz, C-3); 104,7 (C-5); 66,7 (C-6b, C-6b'); 48,8 (C-6a, C-6a'); 21,3 (CH₃). EM: *m/z* (%); 372 (M⁺,100). Anal. Elem. Calc. para C₂₁H₁₉F₃N₂O (372,14): C, 67,73; H, 5,14; N, 7,52. Experimental: C, 67,62; H, 5,07; N, 7,79.



4-(4-(trifluorometil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)quinolin-6-il)morfolina (8g)

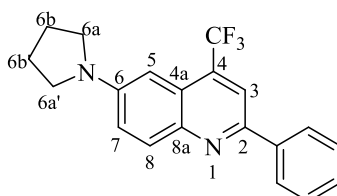
Sólido amarelo, 88 % de rendimento, p.f. 186 – 188 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,28 – 8,26 (m, 2H, 4-CF₃C₆H₄); 8,14 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-8); 8,10 (s, 1H, H-3); 7,80 – 7,77 (m, 2H, 4-CF₃C₆H₄); 7,59 (dd, *J* = 3Hz; *J* = 9 Hz, 1H, H-7); 7,29 – 7,27 (m, 1H, H-5); 3,96 – 3,93 (m, 4H, H-6b e H-6b'); 3,40 – 3,38 (m, 4H, H-6a, H-6a'). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 151,6 (C-2); 150,3 (C-6); 144,7 (C-8a); 141,9 (4-CF₃C₆H₄); 133,3 (q, *J* = 32 Hz, C-4); 131,6 (q, *J* = 32 Hz, 4-CF₃C₆H₄); 131,5 (C-8); 127,3 (4-CF₃C₆H₄); 125,8 (q, *J* = 4 Hz, 4-CF₃C₆H₄); 123,7 (C-4a); 122,6 (q, *J* = 272 Hz, CF₃); 122,4 (q, *J* = 274 Hz, CF₃); 122,4 (C-7); 116,1 (q, *J* = 5 Hz, C-3). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 426 (M⁺,87). HRMS (ESI-QTOF): *m/z* Calc.: 427,123959 (M+H). Exp.: 427,124004.



4-(2-(tiofen-2-il)-4-(trifluorometil)quinolin-6-il)morfolina (8h)

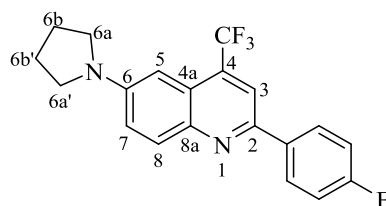
Sólido amarelo, 83 % de rendimento, p.f. 205 – 206 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,04 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-8); 7,69 (dd, *J* = 4 Hz, *J* = 1 Hz, 1H, tienila); 7,51 (dd, *J* = 9 Hz, *J* = 3 Hz, 1H, H-7); 7,44 (dd, *J* = 5 Hz, *J* = 1 Hz, 1H, tienila); 7,24 (qui, *J* = 2 Hz, 1H, H-5); 7,15 (dd, *J* = 5 Hz, *J* = 3 Hz, 1H, tienila); 3,93 – 3,90 (m, 4H, H-6b, H-6b'); 3,36 – 3,33 (m, 4H, H-6a, H-6a'). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 149,8 (C-2); 148,8 (C-6); 144,5 (C-8a);

132,8 (q, $J = 31$ Hz, C-4); 130,9 (C-7); 128,5 (C-8); 128,2 (tienila); 128,1 (tienila); 125,5 (tienila); 125,1 (tienila); 122,3 (q, $J = 275$ Hz, CF_3); 123,1 (C-4a); 122,3 (tienila); 115,2 (q, $J = 5$ Hz, C-3); 104,9 (q, $J = 2$ Hz, C-5); 66,7 (C-6b, C-6b'); 48,7 (C-6a, C-6a'). CG-EM (70 eV): m/z (%); 364 (M^+ ,100). HRMS (ESI-QTOF): m/z Calc.: 365,092995 (M+H). Exp.: 365,093357.



2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (9d)

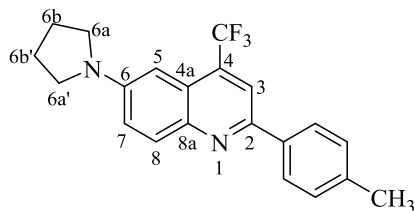
Sólido amarelo, 80 % de rendimento, p.f. 142 – 143 °C. RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,12 – 8,10 (m, 2H, C_6H_5); 8,06 (d, $J = 9$ Hz, H-8); 8,02 (s, 1H, H-3); 7,52 – 7,41 (m, 3H, C_6H_5); 7,25 (dd, $J = 3$ Hz, $J = 9$ Hz, H-7); 6,87 (m, 1H, H-5), 3,46 – 3,44 (m, 4H, H-6a, H-6a'); 2,09 – 2,06 (m, 4H, H-6b, H-6b'). RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 150,9 (C-2); 146,5 (C-6); 143,0 (C-8a); 139,1 (C_6H_5); 131,5 (q, $J = 31$ Hz, C-4); 131,4 (C-8); 131,4 (C_6H_5); 131,2 (C_6H_5); 124,2 (q, $J = 274$ Hz, CF_3); 124,0 (C-4a); 119,7 (C-7); 116,2 (q, $J = 5$ Hz, C-3); 99,5 (C-5); 47,8 (C-6a, C-6a'); 25,5 (C-6b, C-6b'). CG-EM (70 eV): m/z (%); 342 (M^+ ,100). HRMS (ESI-QTOF): m/z Calc.: 343,141660 (M+H). Exp.: 343,141996.



2-(4-fluorfenil)-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (9e)

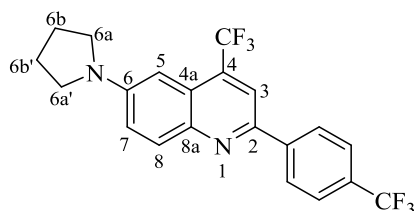
Sólido amarelo, 72 % de rendimento, p.f. 156 – 157 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,19 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-8); 8,14 – 8,09 (m, 2H, 4- FC_6H_4); 7,96 (s, 1H, H-3); 7,27 (dd, $J = 3$ Hz, $J = 9$ Hz, 1H, H-7); 7,22 – 7,16 (m, 2H, 4- FC_6H_4); 6,85 (qui, $J = 2$ Hz, 1H, H-5); 3,47 – 3,43 (m, 4H, H-6a, H-6a'); 2,10 – 2,06 (m, 4H, H-6b, H-6b'). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 163,7 (d, $J = 249$ Hz, 4- FC_6H_4); 149,3 (C-2); 146,8 (C-6); 142,0 (C-8a); 134,3 (4- FC_6H_4); 132,2 (q, $J = 31$ Hz, C-4); 130,6 (C-8); 128,9 (d, $J = 8$ Hz, 4- FC_6H_4); 124,0 (q, $J = 274$ Hz, CF_3); 124,1 (C-4a); 120,3 (C-7); 116,1 (q, $J = 6$ Hz, C-3); 115,9 (d, $J = 22$ Hz, 4-

FC₆H₄); 99,5 (C-5); 47,8 (C-6a, C-6a'); 25,5 (C-6b, C-6b'). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 360 (M⁺,100). HRMS (ESI-QTOF): *m/z* Calc.: 361,132238. Exp.: 361,133195.



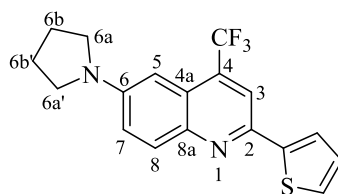
6-(pirrolidin-1-il)-2-(p-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (9f)

Sólido amarelo, 88 % de rendimento, p.f. 167 – 168 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,05 – 7,99 (m, 4H, H-3, H-8; 4-CH₃C₆H₄); 7,30 – 7,28 (m, 2H, 4-CH₃C₆H₄); 7,23 (dd, *J* = 3 Hz, *J* = 9 Hz, 1H, H-7); 6,87 (m, 1H, H-5); 3,45 – 3,42 (m, 4H, H-6a, H-6a'); 2,41 (s, 3H, CH₃); 2,07 – 2,04 (m, 4H, H-6b, H-6b'). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 151,0 (C-2); 146,5 (C-6); 143,1 (C-8a); 138,9 (4-CH₃C₆H₄); 136,4 (4-CH₃C₆H₄); 131,5 (q, *J* = 31 Hz, C-4); 131,4 (C-8); 129,5 (4-CH₃C₆H₄); 126,7 (4-CH₃C₆H₄); 124,3 (q, *J* = 274 Hz, CF₃); 123,9 (C-4a); 119,6 (C-7); 116,0 (q, *J* = 5 Hz, C-3); 99,7 (C-5); 47,8 (C-6a, C-6a'); 25,5 (C-6b, C-6b'); 21,2 (CH₃). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 356 (M⁺, 84). HRMS (ESI-QTOF): *m/z* Calc. 357,157310 (M+H); Exp.: 357,158045.



6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (9g)

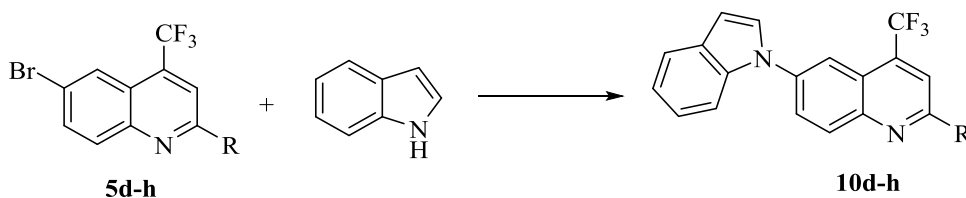
Sólido amarelo, 60 % de rendimento, p.f. 182 – 184 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,25 – 8,23 (m, 2H, 4-CF₃C₆H₄); 8,08 (d, *J* = 9 Hz, H-8); 8,03 (s, 1H, H-3); 7,77 – 7,75 (m, 2H, 4-CF₃C₆H₄); 7,30 (dd, *J* = 3 Hz, *J* = 9 Hz, H-7); 6,88 (m, 1H, H-5); 3,51 – 3,48 (m, 4H, H-6a, H-6a'); 2,13 – 2,10 (m, 4H, H-6b e H-6b'). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148,9 (C-2); 146,9 (C-6); 143,0 (C-8a); 142,4 (4-CF₃C₆H₄); 131,6 (C-8); 131,6 (q, *J* = 31 Hz, C-4); 130,5 (q, *J* = 32 Hz, 4-CF₃C₆H₄); 127,0 (4-CF₃C₆H₄); 125,8 (q, *J* = 4 Hz, 4-CF₃C₆H₄); 124,2 (q, *J* = 274 Hz, CF₃); 124,1 (q, *J* = 274 Hz, CF₃); 124,5 (C-4a); 120,1 (C-7); 116,0 (q, *J* = 5 Hz, C-3); 99,4 (C-5); 47,8 (C-6a, C-6a'); 25,6 (C-6b, C-6b'). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 410 (M⁺,100). HRMS (ESI-QTOF): *m/z* Calc. 411,129044 (M+H). Exp.: 411,129260.



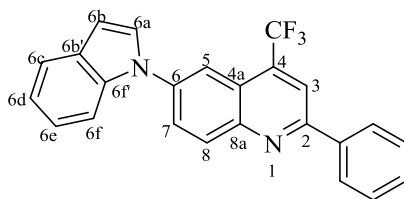
6-(pirrolidin-1-il)-2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (9h)

Sólido amarelo, 83 % de rendimento, p.f. 171 – 172 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,97 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-8); 7,91 (s, 1H, H-3); 7,62 (dd, *J* = 1 Hz, *J* = 4 Hz, 1H, tienila); 7,38 (dd, *J* = 1 Hz, *J* = 5 Hz, 1H, tienila); 7,20 (dd, *J* = 3 Hz, *J* = 9 Hz, H-7); 7,11 (dd, *J* = 4 Hz, *J* = 5 Hz, 1H, tienila); 6,83 – 6,82 (m, 1H, H-5); 3,44 – 3,41 (m, 4H, H-6a, H-6a'); 2,07 – 2,04 (m, 4H, H-6b, H-6b'). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 146,5 (C-2); 146,3 (C-6); 145,1 (C-8a); 131,4 (q, *J* = 31 Hz, C-4); 131,0 (C-8); 128,1 (tienila); 128,0 (tienila); 124,0 (C-4a); 124,6 (tienila); 124,0 (q, *J* = 275 Hz, CF₃); 119,7 (C-7); 115,1 (q, *J* = 5 Hz, H-3); 99,9 (C-5); 47,8 (C-6a, C-6a'); 25,5 (C-6b, C-6b'). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 348 (M⁺, 100). HRMS (ESI-QTOF): *m/z* Calc. 365,092995. Exp.: 365,093357.

6.3.10 Síntese de 6-(1*H*-indol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (10d-h)

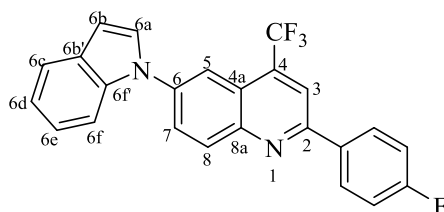


Em um tubo seco, equipado com septo de borracha e barra magnética, foram adicionados CuI (10 mol %; 0,00952 g), K₃PO₄ (1,5 mmol; 0,318 g), 6-bromo-4-(trifluormetil)quinolina (**5d-h**) (0,5 mmol) e indol (0,7 mmol; 0,082 g). O sistema foi evacuado e preenchido com argônio (operação realizada três vezes) e após foram adicionados 3 mL de tolueno e DMEDA (20 mol%, 0,0107 mL). A mistura reacional foi agitada e aquecida a 110 °C por 12 h e após, o solvente reacional foi removido em rotaevaporador, resultando em um sólido marrom que foi purificado via coluna cromatográfica utilizando acetato de etila/hexano (1:99). Os compostos **10d-h** foram obtidos com rendimentos de 57 – 84 %.



6-(1H-indol-1-yl)-2-phenil-4-(trifluormetil)quinolina (10d)

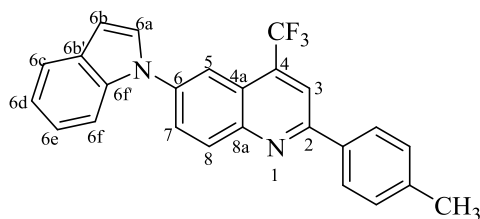
Sólido amarelo, 84 % de rendimento, p.f. 122 – 123 °C. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,39 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-8); 8,23 – 8,20 (m, 4H, C₆H₅, H-5, H-3); 8,00 (dd, *J* = 2 Hz, *J* = 9 Hz, H-7); 7,73 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-6f); 7,69 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-6c); 7,58 – 7,51 (m, 3H, C₆H₅); 7,48 (d, *J* = 3 Hz, 1H, H-6a); 7,30 (t, *J* = 8 Hz, H-6d); 7,23 (t, *J* = 7 Hz, 1H, H-6e); 6,78 (d, *J* = 3 Hz, 1H, H-6b). RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156,5 (C-2); 147,3 (C-8a); 138,8 (C-6); 138,1 (C₆H₅); 135,7 (C-6b'); 134,6 (q, *J* = 32 Hz, C-4); 132,3 (C-8); 130,2 (C₆H₅); 129,7 (C-6f'); 129,1 (C₆H₅), 127,6 (C-6a); 127,4 (C₆H₅); 127,3 (C-7); 123,5 (q, *J* = 275 Hz, CF₃); 123,1 (C-6d); 122,4 (C-4a); 121,4 (C-6f); 121,1 (C-6e); 117,2 (C-5); 116,8 (q, *J* = 5 Hz, C-3); 110,3 (C-6c); 105,1 (C-6b). CG-EM (70 eV): *m/z* (%); 388 (M⁺⁺, 100). Anal. Elem. Calc. para C₂₄H₁₅F₃N₂ (388,12): C, 74,22; H, 3,89; N, 7,21. Experimental: C, 74,64; H, 4,17; N, 7,05.



2-(4-fluorfenil)-6-(1H-indol-1-yl)-4-(trifluormetil)quinolina (10e)

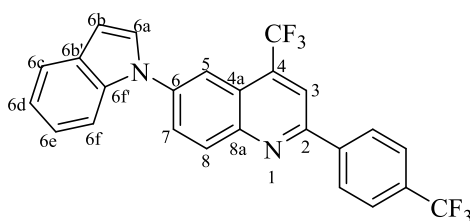
Sólido amarelo, 77% de rendimento, p.f. 147 – 148 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,32 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-8); 8,19 – 8,13 (m, 4H, H-3, H-5, 4-FC₆H₄); 7,95 (dd, *J* = 2 Hz, *J* = 9 Hz, 1H, H-7); 7,71 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-6f); 7,66 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-6c); 7,43 (d, *J* = 3 Hz, 1H, H-6a); 7,28 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-6d); 7,23 – 7,16 (m, 3H, H-6e, 4-FC₆H₄), 6,76 (d, *J* = 3 Hz, 1H, H-6b). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164,2 (d, *J* = 250 Hz, 4-FC₆H₄); 155,2 (C-2); 147,2 (C-8a); 138,9 (C-6); 135,7 (C-6b'); 134,7 (q, *J* = 32 Hz, C-4); 134,1 (4-FC₆H₄); 132,2 (C-8); 129,7 (C-6f'); 129,3 (d, *J* = 8 Hz, 4-FC₆H₄); 127,6 (C-6a); 127,3 (C-7); 123,4 (q, *J* = 275 Hz, CF₃); 123,1 (C-6d); 122,3 (C-4a); 121,5 (C-6f); 121,1 (C-6e); 117,1 (C-5); 116,3 (q, *J* = 6 Hz, C-3); 116,1 (d, *J* = 22 Hz, 4-FC₆H₄); 110,3 (C-6c); 105,1 (C-6b). CG-EM (70

eV): m/z (%); 406 (M^+ , 100). Anal. Elem. Calc. para $C_{24}H_{14}F_4N_2$ (406,11): C, 70,93; H, 3,47; N, 6,89. Experimental: C, 71,16; H, 3,43; N, 6,80.



6-(1H-indol-1-yl)-2-(p-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (10f)

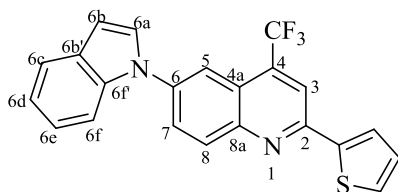
Sólido amarelo, 72% de rendimento, m.p. 152 – 153 °C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,38 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-8); 8,21 – 8,20 (m, 2H, H-3, H-5); 8,13 – 8,11 (m, 2H, 4- $CH_3C_6H_4$); 7,99 (dd, $J = 2$ Hz, $J = 9$ Hz, 1H, H-7); 7,73 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-6f); 7,69 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-6c); 7,48 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-6a); 7,38 – 7,36 (m, 2H, 4- $CH_3C_6H_4$); 7,30 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-6d); 7,23 (t, 1H, $J = 8$ Hz, 1H, H-6e); 6,78 (dd, $J = 1$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H, H-6b); 2,46 (s, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 156,5 (C-2); 147,3 (C-8a); 140,5 (4- $CH_3C_6H_4$), 138,6 (C-6), 135,7 (C-6b'), 135,3 (4- $CH_3C_6H_4$); 134,5 (q, $J = 32$ Hz, C-4); 132,2 (C-8); 129,8 (4- $CH_3C_6H_4$); 129,7 (C-6f'); 127,7 (C-6a); 127,3 (4- $CH_3C_6H_4$); 127,2 (C-7); 124,5 (q, $J = 275$ Hz, CF_3); 123,0 (C-6d); 122,3 (C-4a); 121,4 (C-6f); 121,0 (C-6e); 117,3 (C-5); 116,6 (q, $J = 5$ Hz, C-3); 110,3 (C-6c); 105,0 (C-6b); 21,4 (CH_3). CG-EM (70 eV): m/z (%); 402 (M^+ , 100). HRMS (ESI-QTOF): m/z Calc. 403,141660. Exp.: 403,141703.



6-(1H-indol-1-yl)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (10g)

Sólido amarelo, 80 % de rendimento, p.f. 164 – 165 °C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,40 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-8); 8,34 – 8,31 (m, 2H, 4- $CF_3C_6H_4$); 8,25 – 8,23 (m, 2H, H-3, H-5); 8,03 (dd, $J = 2$ Hz, $J = 9$ Hz, 1H, H-7); 7,82 (m, 2H, H-4- $CF_3C_6H_4$); 7,73 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-6f); 7,69 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-6c); 7,48 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-6a); 7,31 (ddd, $J = 1$ Hz, $J = 7$ Hz, $J = 8$ Hz, 1H, H-6d); 7,24 (m, 1H, H-6e); 6,79 (dd, $J = 1$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H, H-6b). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 154,7 (C-2); 147,3 (C-8a); 141,3 (4- $CF_3C_6H_4$); 139,4 (C-6); 135,7 (C-6b'); 135,0 (q, $J = 32$ Hz, C-4); 132,5 (C-8); 131,9 (q, $J = 32$ Hz, 4- $CF_3C_6H_4$); 129,8

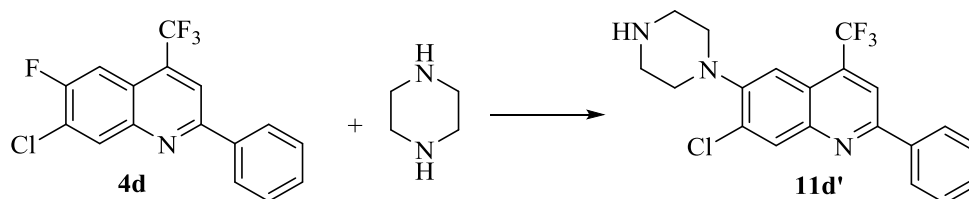
(C-6f^o); 127,7 (C-6a); 127,5 (d, $J = 3$ Hz, 4-CF₃C₆H₄); 126,0 (q, $J = 4$ Hz, 4-CF₃C₆H₄); 124,0 (q, $J = 275$ Hz, CF₃); 123,4 (q, $J = 275$ Hz, CF₃); 123,2 (C-6d); 122,8 (C-4a); 121,5 (C-6f); 121,2 (C-6e); 117,0 (C-5); 116,6 (q, $J = 5$ Hz, C-3); 110,3 (C-6c); 105,3 (C-6b). CG-EM (70 eV): m/z (%); 456 (M⁺, 100). HRMS (ESI-QTOF): m/z Calc. 457,113394. Exp.: 457,113473.



6-(1H-indol-1-yl)-2-(tiofen-2-yl)-4-(trifluorometil)quinolina (**10h**)

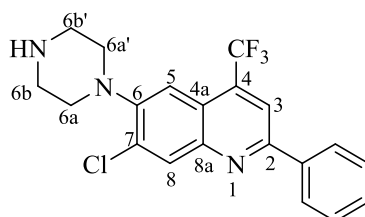
Sólido amarelo, 57 % de rendimento, p.f. 180 – 181 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,29 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-8); 8,16 (s, 1H, H-5); 8,09 (s, 1H, H-3); 7,95 (dd, $J = 2$ Hz, $J = 9$ Hz, 1H, H-7); 7,79 – 7,78 (m, 1H, tienila); 7,72 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-6f); 7,66 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-6c); 7,52 (d, $J = 5$ Hz, 1H, tienila); 7,45 (d, $J = 3$ Hz, 1H, tienila); 7,30 – 7,17 (m, 3H, H-6a, H-6d, H-6e); 6,77 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-6b). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 151,6 (C-2); 147,2 (C-8a); 144,0 (tienila), 138,6 (C-6); 135,8 (C-6b^o); 134,5 (q, $J = 32$ Hz, C-4); 131,8 (C-8); 129,8 (C-6f^o); 128,4 (tienila); 127,6 (C-6a); 127,4 (C-7); 126,8 (tienila); 123,3 (q, $J = 275$ Hz, CF₃); 123,1 (C-6d); 122,3 (C-4a); 121,4 (C-6f); 121,0 (C-6e); 117,4 (C-5); 115,7 (q, $J = 5$ Hz, C-3); 110,3 (C-6c); 105,0 (C-6b). CG-EM (70 eV): m/z (%); 394 (M⁺, 100). HRMS (ESI-QTOF): m/z Calc. 349,098081. Exp.: 349,099254.

6.3.11 Síntese de 7-cloro-2-fenil-6-(piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)quinolina (**11d'**)



Em um balão de 50 mL, adicionou-se 7-cloro-6-fluor-2-fenil-4-(trifluorometil)quinolina (**4d**) (1 mmol, 0,325g), 5 mL de DMF, piperazina (3 mmol, 0,258g) e K₂CO₃ (0,138 g). Após, a solução resultante foi aquecida a 150 °C por 24 h, o que resultou em uma solução marrom escuro. Após 24 h de reação, foi adicionado 10 mL de água na solução resultante, e realizou-se a extração com acetato de etila (3x 10 mL) para remover o produto da solução DMF/H₂O.

A solução obtida foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada a pressão atmosférica e por fim, o solvente foi removido no rotaevaporador, resultando em um sólido amarelo escuro. Após, este foi purificado via coluna cromatográfica em uma mistura de acetato de etila hexano (1:19), o que resultou no composto com 15 % de rendimento.



7-cloro-2-fenil-6-(piperazin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (11d')

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (s, 1H, H-8); 8,10 – 8,14 (m, 3 H, Ph, H-3); 7,56 – 7,49 (m, 4H, Ph, H-5); 3,57 (s, 8H, piperazina). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 156,6 (C-8a); 147,1 (C-6); 146,5 (C-2); 137,9 (C-4a); 134,2 (q, *J* = 32 Hz, C-4); 133,30 (C-8); 132,1 (C-Ph); 130,19 (C-Ph); 129,0 (C-Ph); 127 (C-Ph); 123,4 (q, *J* = 275 Hz, CF₃); 121,3 (C-7); 113,31(C-5); 116,5 (q, *J* = 5 Hz, C-3); 48,5 (2C, piperazina); 43,8 (2C, piperazina).

6.4 Atividade Antimicrobiana

A atividade antimicrobiana in vitro dos compostos 4-10 foram avaliadas frente uma variedade de microorganismos incluindo leveduras e fungos como *Candida albicans* ATCC 44373, *Candida dubliniensis* ATCC MYA 646, *Candida glabrata* ATCC 90030, *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (sorotipo D) ATCC 569900, *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 2601 e isolados clínicos de *Prototheca zopfii*. Entre as bactérias incluímos *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 19659 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27850.

A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada via métodos de microdiluição de acordo com os padrões.^{129,130} Os compostos foram diluídos em DMSO (1 mL) e a solução foi diluída com o meio de cultura. Por outras diluições progressivas com o meio de teste, as concentrações requeridas (80, 40, 20, 10, 5, 2,5, 1,25, 0,62 and 0,31µg/mL) foram obtidas. Estas concentrações foram escolhidas para fazer comparações com os principais agentes antifúngicos e antibacterianos. Além disso, alguns compostos causaram turbidez nos meios em altas concentrações. As atividades antimicrobianas foram avaliadas com base na concentração inibitória mínima (CIM) de acordo com os procedimentos CLSI M27-A2 para leveduras como fungos e algas. Para as bactérias, empregamos os procedimentos descritos em CLSI M7-A5. As bactérias foram inicialmente inoculadas em ágar Mueller-Hinton e após o crescimento durante a noite, quatro ou cinco colônias foram diretamente suspensas em solução salina para que a turbidez correspondesse à turbidez do padrão McFarland (aproximadamente 10⁸ cfu/mL). A suspensão foi diluída 1:100 em solução salina, seguida de nova diluição 1:20 em ágar Mueller-Hinton, resultando em uma concentração final de inóculo 5x10⁴cfu/mL.

Leveduras e *Prototheca zopfii* foram inoculadas em ágar de batata dextrose e o procedimento de padronização dos inóculos foi semelhante, o teste médio foi RPMI 1640. Resumidamente cada compartimento de microdiluição foi vertido em 100 µL do composto diluído em 100 µL do inóculo. As placas foram incubadas à 35 °C por 24h para bactérias e espécies de *Candida*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus neoformans* e *Prototheca zopfii* necessitaram de 72h de incubação. O crescimento ou ausência destes nos compartimentos contendo os agentes antimicrobianos foi determinado por comparação com o controle do crescimento, indicado pela turbidez. A concentração mais baixa que inibiu completamente o crescimento visível do organismo foi registrada como CIM. Todos os testes foram realizados em duplicata e aceitos quando coincidentes. Quando os testes não foram coincidentes, eles foram repetidos novamente. A interpretação dos resultados baseou-se nos

¹²⁹ National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast: approved standard. CLSI document M27-A2. Wayne, PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards.

¹³⁰ National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard; 5th ed. CLSI document M7-A5, Wayne, PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards.

pontos de quebra de fluconazol e anfotericina B para os fungos e baseou-se no imipenem para patógenos bacterianos; todos de acordo com as técnicas M27-A24 e M7-A55, respectivamente.

6.5 Análise Fotofísica

Espectro eletrônico de UV-vis foi obtido utilizando o espectrofotômetro Shimadzu UV2600 (dados em um intervalo de 1.0 nm), em clorofórmio como solvente. O espectro de fluorescência das amostras em soluções de CHCl_3 foram medidos com um espectrofotômetro Varian Cary 50 fluorescence (emissão; abertura 2.0 mm) e foi corrigido de acordo com instruções do fabricante. Rendimento quântico de fluorescência (Φ_f) dos compostos **8d-h** e **9d-h** em solução, foram determinadas comparando com o espectro de fluorescência corrigido com o de 9,10-difenilantraceno (DFA) em clorofórmio ($\Phi_f = 0.650$, $\lambda_{\text{ex}} = 366$ nm), que é o padrão usado para o rendimento de fluorescência.¹³¹

Rendimentos quânticos de fluorescência dos derivados foram determinados comparando cada emissão individual com uma amostra de padrão conhecido (DFA).¹³²

Coletando as amostras e os espectros de fluorescência padrão sob a mesma condição experimental, o rendimento quântico de fluorescência foi calculado usando:

$$\phi_f = \phi_f^{ref} \times \frac{\int_{\lambda_0}^{\lambda_f} F(\lambda) d\lambda}{\int_{\lambda_0}^{\lambda_f} F_{ref}(\lambda) d\lambda} \times \frac{f_{ref}}{f} \times \frac{n^2}{n_{ref}^2}$$

no qual ϕ_f^{ref} é a amostra padrão de rendimento quântico de fluorescência ($\Phi_f = 0,650$, DFA dissolvido em CHCl_3), o $F(\lambda)$ são os espectros de fluorescência (amostras e referência) integrados através da faixa de emissão, n é o índice refrativo do solvente, e f é a quantidade de luz absorvida no comprimento de onda de excitação $f = 1 - 10^{-A(\lambda_{\text{ex}})}$ onde A é a absorbância. Para a análise de ct-DNA, a interação com os compostos **8d-h** e **9d-h** com calf-thymus DNA (ct-DNA) foram registrados via medidas de UV-vis a temperatura ambiente em uma mistura do tampão DMSO (1%)-Tris-HCl (pH 7,2), usando solução estoque DMSO de

¹³¹ Bonacorso, H. G.; Calheiro, T. P.; Iglesias, B. A.; Berni, I. R. C.; Júnior, E. N. S.; Rocha, J. B. T.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 5017.

¹³² Heinrich, G.; Schoof, S.; Gusten, H. *J Photochem.*, **1974**, 3, 315.

derivados (faixa de 10^{-4} M). As concentrações dos pares de bases do DNA de baixo peso molecular ct-DNA foram determinadas por espectroscopia de absorção, usando um coeficiente de extinção igual a $6,600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ (por pares de base) em 260 nm. Soluções derivadas em DMSO com Tris-HCl foram tituladas com concentrações crescentes de DNA (variando de 0 a 100 μM). Os espectros de absorção dos compostos foram adquiridos na gama de comprimentos de onda de 250 a 700 nm. As constantes intrínsecas de ligação (K_b) dos derivados foram calculadas de acordo com o decaimento das bandas de absorção dos compostos, usando a seguinte Equação 1 através de um gráfico de $[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ versus $[\text{DNA}]$:

$$[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f) = [\text{DNA}]/(\epsilon_b - \epsilon_f) + 1/K_b(\epsilon_b - \epsilon_f) \quad (1)$$

No qual $[\text{DNA}]$ é a concentração do DNA nos pares de base, ϵ_a é o coeficiente de extinção ($A_{\text{obs}}/[\text{compound}]$), e ϵ_b e ϵ_f são os coeficientes de extinção das formas livres e totalmente ligada, respectivamente. Em parcelas de $[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ versus $[\text{DNA}]$, K_b é dada pela razão entre a inclinação e a intercepção.

Estudos de ligação competitiva foram realizados usando análise de emissão fluorescente com ct-DNA. Compostos **8d-h** e **9d-h** foram dissolvidos em DMSO, bem como através da adição gradual da solução-mãe dos derivados para a cubeta de quartzo (1,0 cm de comprimento) contendo brometo de etídio ($\text{EB } 2,0 \times 10^{-7} \text{ M}$) e ct-DNA ($1,0 \times 10^{-5} \text{ M}$) em uma solução tampão de Tris-HCl de 7,2 de pH. A concentração dos derivados foram na faixa de 0 – 100 μM . As amostras foram excitadas em $\lambda_{\text{exc}} = 510$ nm, e o espectro de emissão foi registrado na faixa de 550 – 800 nm, 5 min após cada adição da solução do complexo, a fim de ocorrer a incubação. A constante de extinção fluorescente de Stern-Volmer (K_{SV}) dos compostos foram calculadas de acordo com as bandas de decaimento de emissão de EB-DNA, usando a Equação 2 através de F_0/F versus $[\text{DNA}]$:

$$F_0/F = 1 + K_{\text{SV}}[\text{Q}] \quad (2)$$

Onde $[\text{Q}]$ é a concentração dos compostos e F_0 e F são as intensidades de emissão inicial e final, respectivamente. Em F_0/F versus $[\text{compound}]$, K_{SV} é dado pela razão entre a inclinação e a intercepção.

7. CONCLUSÃO

Analisando os resultados e os objetivos deste trabalho através do qual foram organizadas as rotas sintéticas para a obtenção dos sistemas heterocíclicos de interesse via reações de ciclização e derivatizações através de reações de acoplamento C-C e C-N, foi possível chegar as seguintes conclusões:

1. Quanto ao comportamento químico dos nucleófilos 3-cloro-4-flúor-anilina e 4-bromo-anilina nas reações com β -alcóxivinil trifluormetil cetonas **1a-j**, observou-se que estas levaram aos compostos enamino cetônicos **2** e **3** com bons rendimentos (53 – 90%), onde foi possível obter dezesseis compostos, caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C , espectrometria de massas, difração de Raios-X e suas purezas comprovadas por análise elementar. Através de RMN ^1H e pelos dados de Raio-X obtidos, foi possível estabelecer a configuração *Z* para estes enamino compostos.
2. Muitas metodologias encontradas na literatura utilizam PPA para a reação de ciclização de enamionas. No entanto, não foi possível realizar o a termociclização dos compostos enamino cetônicos **2** e **3** deste trabalho através do uso de PPA, o que foi possível apenas através da utilização de ácido sulfúrico concentrado. Assim, dezesseis novas quinolinas foram obtidas através de metodologias que utilizaram diferentes tempos e temperaturas, de acordo com o substituinte presente na posição 4 das enamionas de partida. Com isso, bons rendimentos foram alcançados (60 – 90%) e os compostos foram caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C , espectrometria de massas, difração de raios-x e suas purezas comprovadas por análise elementar. Os dados de RMN obtidos foram importantes para a determinação da posição do grupo trifluormetila nestes compostos, onde através dos dados de deslocamento químico obtidos chegou-se a conclusão que através do método sintético utilizado foi possível obter 4-CF₃, o que posteriormente foi confirmado por dados de difração de Raios-X.
3. Devido ao insucesso da síntese de novos análogos do fármaco Norfloxacino, alvo inicial deste trabalho de doutorado, reações de acoplamento de Sonogashira foram realizadas nos sistemas 7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)quinolinas (**4**) e 6-bromo-4-(trifluormetil)quinolinas (**5**) com o objetivo de obter compostos análogos a antimicrobianos. Com isso, através de catálise metálica via Pd/XPhos ou PPh₃, foram obtidos doze compostos com bons rendimentos (25 – 88%), o que possibilitou além da caracterização destes por RMN ^1H e ^{13}C , espectrometria de massas, difração de Raios-

- X, a avaliação biológica destes frente a bactérias e leveduras, onde não foi possível obter bons resultados de atividade antimicrobiana.
4. Devido à alta reatividade de bromo-quinolinas frente a reações de acoplamento, associado ao fato de que morfolina e pirrolidina possuem importantes aplicações biológicas, reações de acoplamento de Buchwald-Hartwig foram desenvolvidas para a inserção destas na posição 6 das quinolinas. Assim, foram obtidos dez novos compostos via catálise metálica envolvendo Pd/XPhos com bons rendimentos (60 – 88%).
 5. Nas análises de UV-vis e avaliação das propriedades fotofísicas dos compostos **8d-h** e **9d-h**, o espectro de absorção mostrou picos na região do ultravioleta e visível, na faixa de 250 – 600 nm. Também foram obtidos deslocamentos de Stokes moderados, permanecendo na faixa de 48 – 87 nm devido à presença do anel da morfolina e pirrolidina. Os rendimentos quânticos de 0,060 – 0,176, sendo que para a série de compostos **9d-h** estes foram menores, levando a concluir que as quinolinas apresentaram propriedades fotoluminescentes moderadas.
 6. A avaliação fotofísica dos compostos **8d-h** e **9d-h** demonstraram resultados interessantes em relação à interação com o DNA. Os estudos mostraram que os compostos quinolínicos **8d-h** apresentaram maior interação com o DNA devido aos maiores valores de constante de ligação K_b ($5,0 \times 10^5$ – $3,28 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$) o que acredita-se ser devido a maior interação do anel da morfolina com o DNA. Para a série de compostos **9d-h** estes valores permaneceram na faixa de $5,47 \times 10^5$ – $1,49 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ devido a menor interação do anel da pirrolidina. Também foram observados bons resultados em relação à avaliação de competitividade de ligação entre brometo de etídio e as quinolinas como o DNA, onde os resultados observados demonstram uma extinção da intensidade de fluorescência do aduto EB-DNA após a adição de concentrações de derivados de quinolina. Conclui-se que quinolinas morfólicas e pirrolidílicas possuem aplicações biológicas interessantes, sendo que mais testes devem ser realizados para verificar qual a aplicação mais adequada para estes sistemas.
 7. Nas reações de Ullmann, foi possível utilizar um catalisador metálico mais barato, pois muitas metodologias encontradas na literatura também utilizam paládio nestas reações. O sistema CuI e DMEDA se mostrou bastante eficiente para a síntese de 6-indolil-quinolinas **10**, o que possibilitou a obtenção de cinco novos compostos com rendimentos de 57 – 84%. Estes foram caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C ,

espectrometria de massas e difração de Raios-X e testes para avaliar as propriedades fotofísicas destes e interação com o DNA serão realizados.

8. Os resultados da avaliação microbiológica realizada para seis tipos de fungos e quatro tipos de bactérias mesmo que negativos na faixa de concentração avaliada (80 – 0,30 µg/mL) foram importantes, pois deste modo foi possível realizar uma avaliação inicial e com isso planejar novas análises com microrganismos mais específicos.

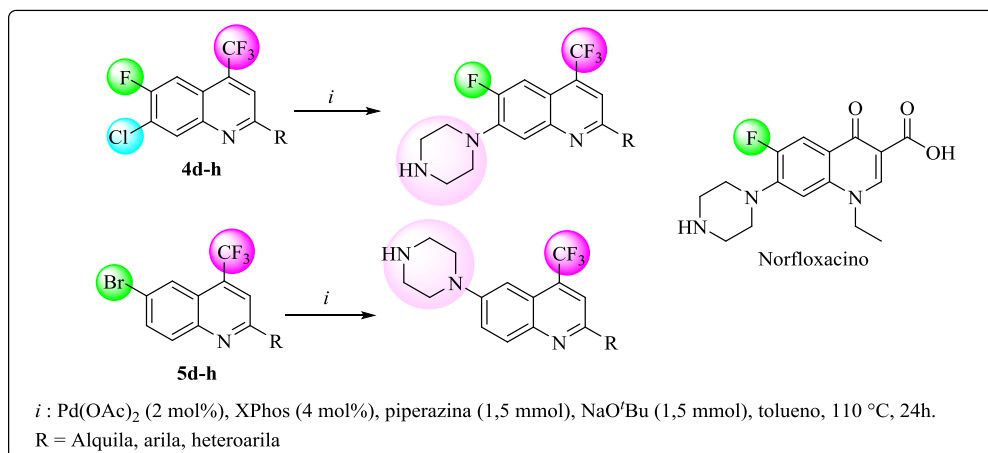
De maneira geral, foi possível desenvolver diversos tipos de reações para a obtenção de novos sistemas quinolínicos. Nas reações para a obtenção de enaminonas e quinolinas, rotas simples e de baixo custo foram utilizadas, sendo que nas reações de acoplamento os catalisadores utilizados são de alto custo, mas possibilitaram a inserção regioseletiva de grupos importantes biologicamente e que contribuíram para bons resultados nas propriedades fotoluminescentes dos compostos. As técnicas de caracterização utilizadas foram fundamentais para a identificação dos compostos, comprovando a regioseletividade dos métodos utilizados.

8. SUGESTÕES PARA A CONTINUIDADE DO TRABALHO

Uma vez que a proposta inicial deste trabalho foi realizar a síntese de quinolinas trifluormetil substituídas análogas de fármacos, sugere-se como complemento para um estudo futuro:

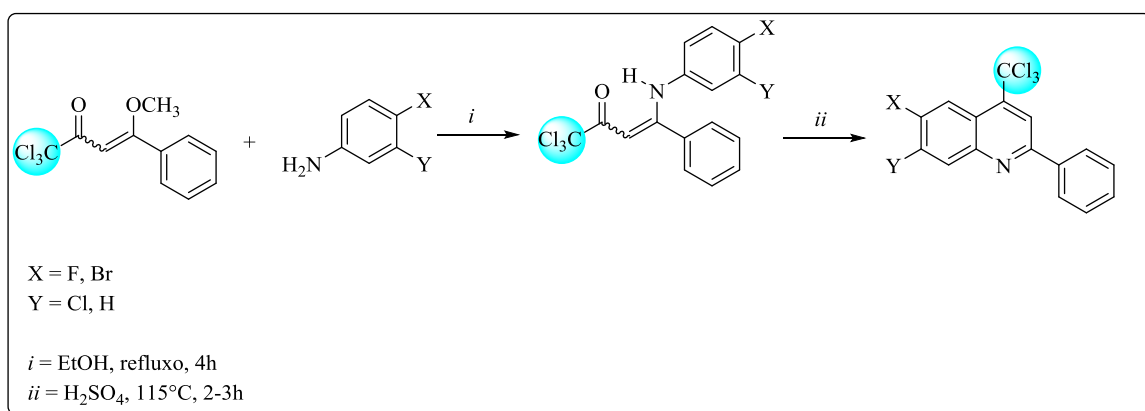
1. Realizar reações de acoplamento de Buchwald-Hartwig utilizando as 7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)quinolinas (**4a-g**), 6-bromo-4-(trifluormetil)quinolinas (**5b-j**) e a amina piperazina, com o objetivo de obter sistemas 6-flúor-7-(piperazin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas e 6-(piperazin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas, compostos análogos ao fármaco Norfloxacin (Esquema 48). Testes iniciais para a síntese destes compostos foram realizados via reação de Substituição Nucleofílica Aromática, mas não resultaram nos compostos e através das reações de aminação de Buchwald-Hartwig foi possível obter os compostos, mas não de forma pura, devido à sobra de piperazina. Com isso, para concluir a obtenção dos novos análogos resta apenas otimizar as condições reacionais através das quantidades de piperazina utilizadas, eliminando o excesso que permanece e facilitando a purificação final dos compostos. Nos anexos deste trabalho, pode-se visualizar o espectro de RMN ^1H obtido para o composto 6-flúor-2-metil-7-(piperazin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolína (Figura 155) e 2-metil-6-(piperazin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolína (Figura 156). Estes sistemas podem posteriormente ser avaliados frente a interações com o DNA, atividade antibacteriana e propriedades fotoluminescentes.

Esquema 50.



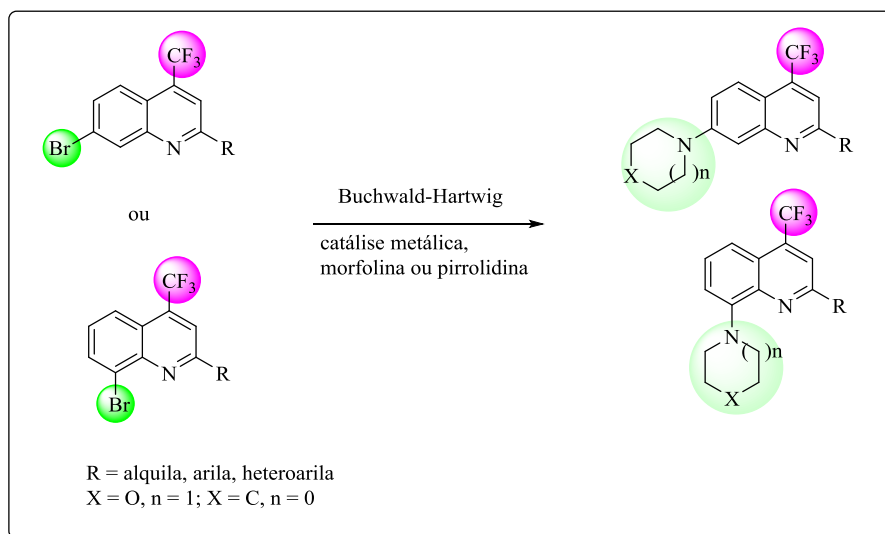
2. Neste trabalho também foram realizadas reações utilizando os precursores substituídos com triclorometila. Assim, foram obtidas inicialmente através do uso de 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-tricloro-3-alken-2-onas, 3-cloro-4-flúor-anilina e 4-bromo-anilina as enamionas precursoras (Z)-1,1,1-tricloro-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-4-fenilbut-3-en-2-ona e (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-tricloro-4-fenilbut-3-en-2-ona para a síntese das quinolinas 7-cloro-6-flúor-2-fenil-4-(triclorometil)quinolina e 6-bromo-2-fenil-4-(triclorometil)quinolina. Assim, através da utilização de ácido sulfúrico concentrado, foi possível realizar a ciclização das enamionas e com isso obter sistemas quinolínicos 4-triclorometil substituídos (Esquema 49). Neste trabalho, foi dada maior atenção aos sistemas 4-trifluormetil substituídos, sendo que são pouco relatados na literatura quinolinas 4-triclorometil substituídas e sua utilização em reações de acoplamento, o que pode ser utilizado em um novo projeto de pesquisa.

Esquema 51.



3. Através do trabalho desenvolvido, foi possível verificar que quinolinas contendo as amins morfolina e pirrolidina na posição 6 do anel levaram a bons resultados de fluorescência. Devido a este fato, uma avaliação das posições 7 e 8 frente estas propriedades podem ser realizadas através da utilização de anilinas substituídas com o átomo de bromo nestas posições, conforme Esquema 50.

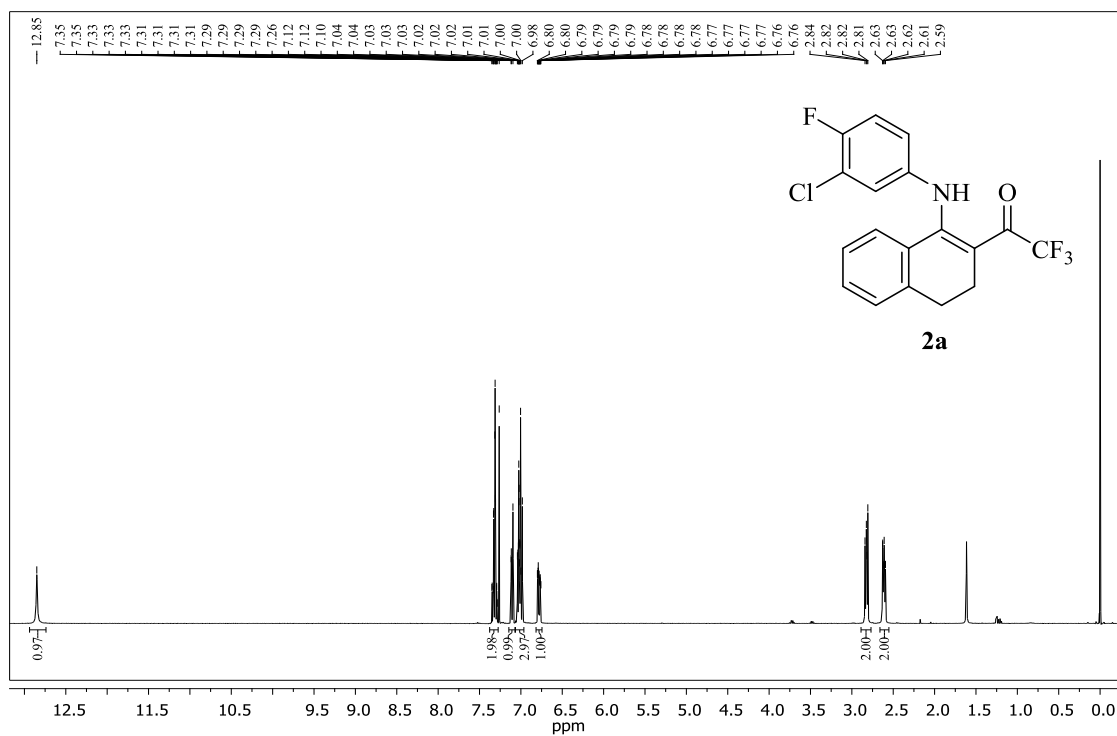
Esquema 52.



4. Na literatura, são relatadas diversas aplicações de quinolinas na detecção de metais como alumínio, zinco, dentre outros, através da formação de um complexo metal-quinolina. Com os sistemas quinolínicos halogenados sintetizados, é possível promover reações de derivatização destes para posterior aplicação em complexos metálicos e avaliar as propriedades fotoluminescentes dos sistemas obtidos.

**ANEXOS I: ESPECTROS DE RMN ^1H , ^{13}C {H}, ^{19}F , HMBC E
HMQC**

(a)



(b)

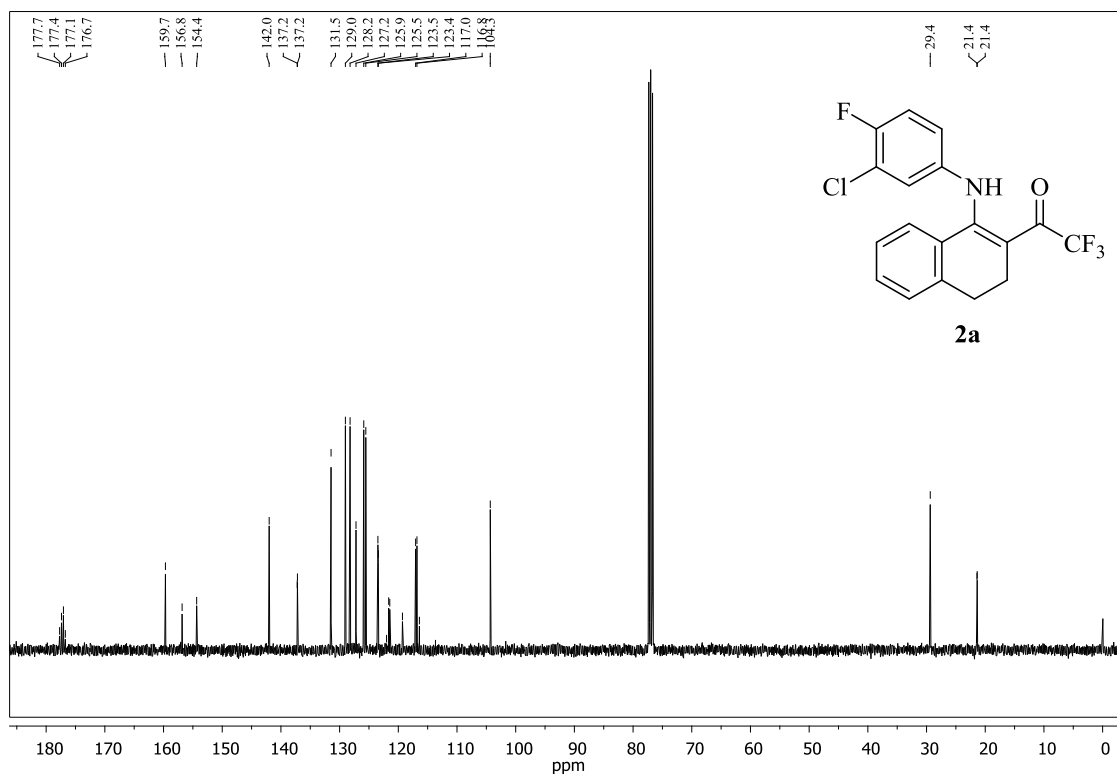
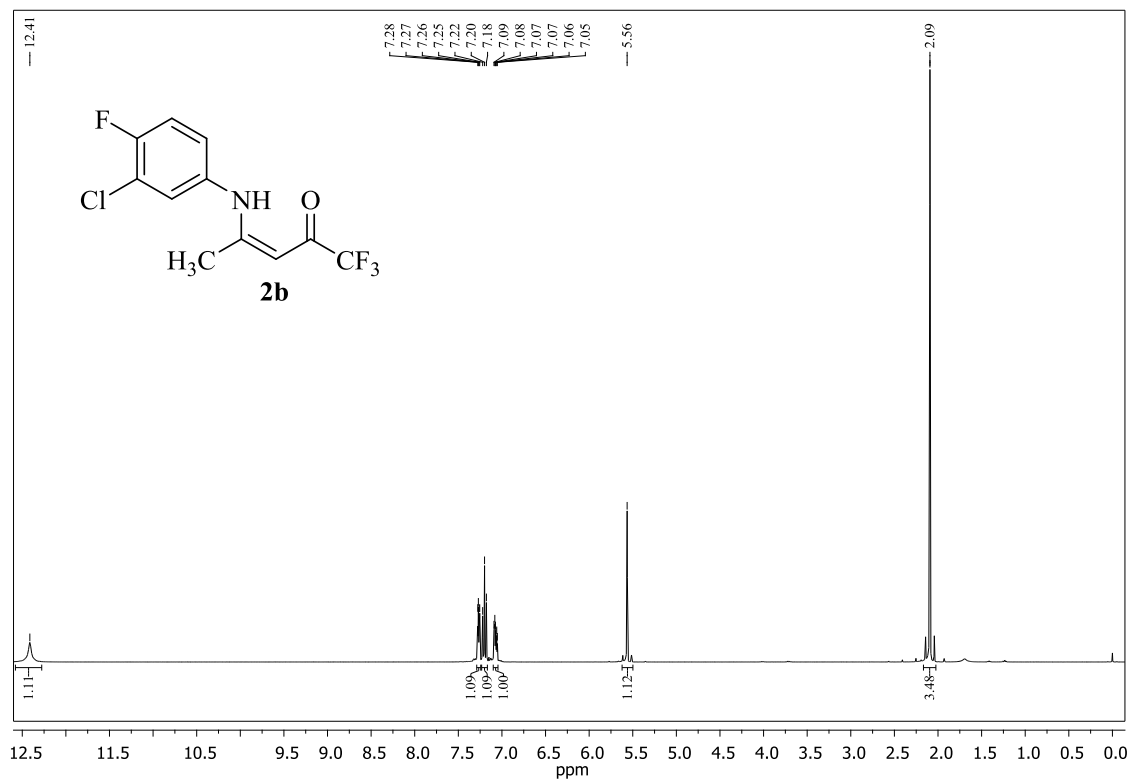


Figura 100. Espectros de RMN ¹H(400 MHz) e ¹³C (100 MHz) obtidos para o composto 1-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-3,4-diidronaftalen-2-il)-2,2,2-trifluoretan-1-ona (**2a**), registrados em CDCl₃.

(a)



(b)

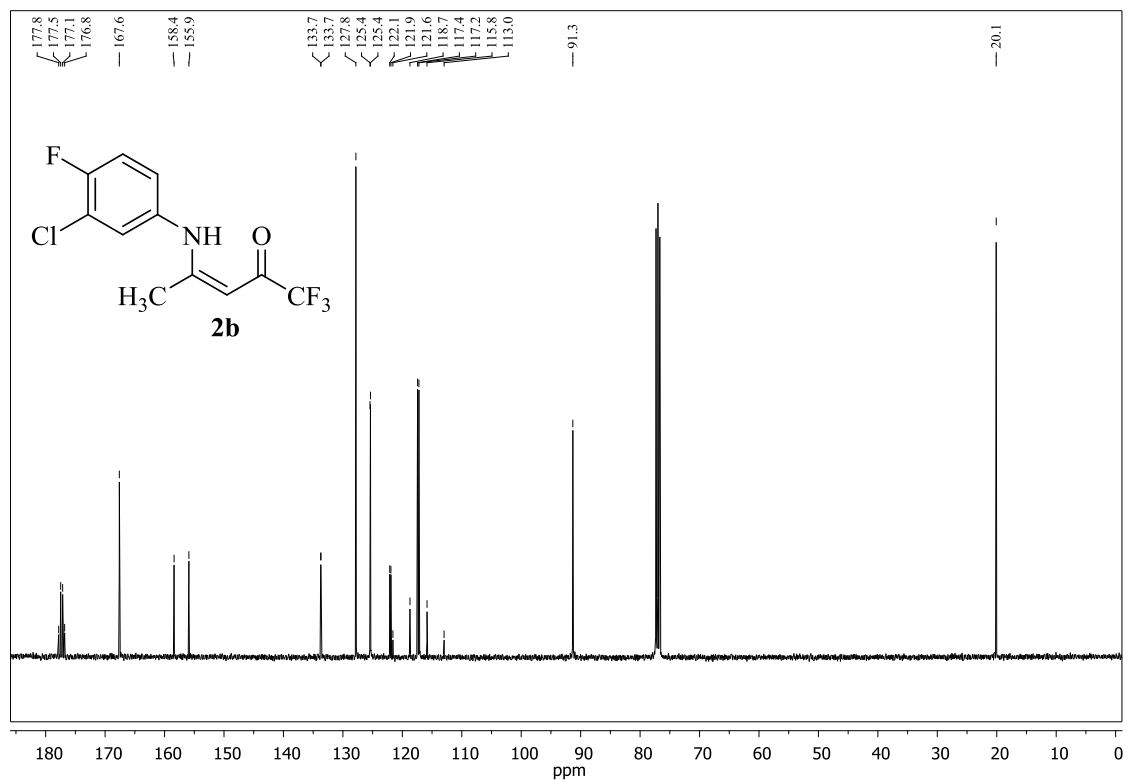
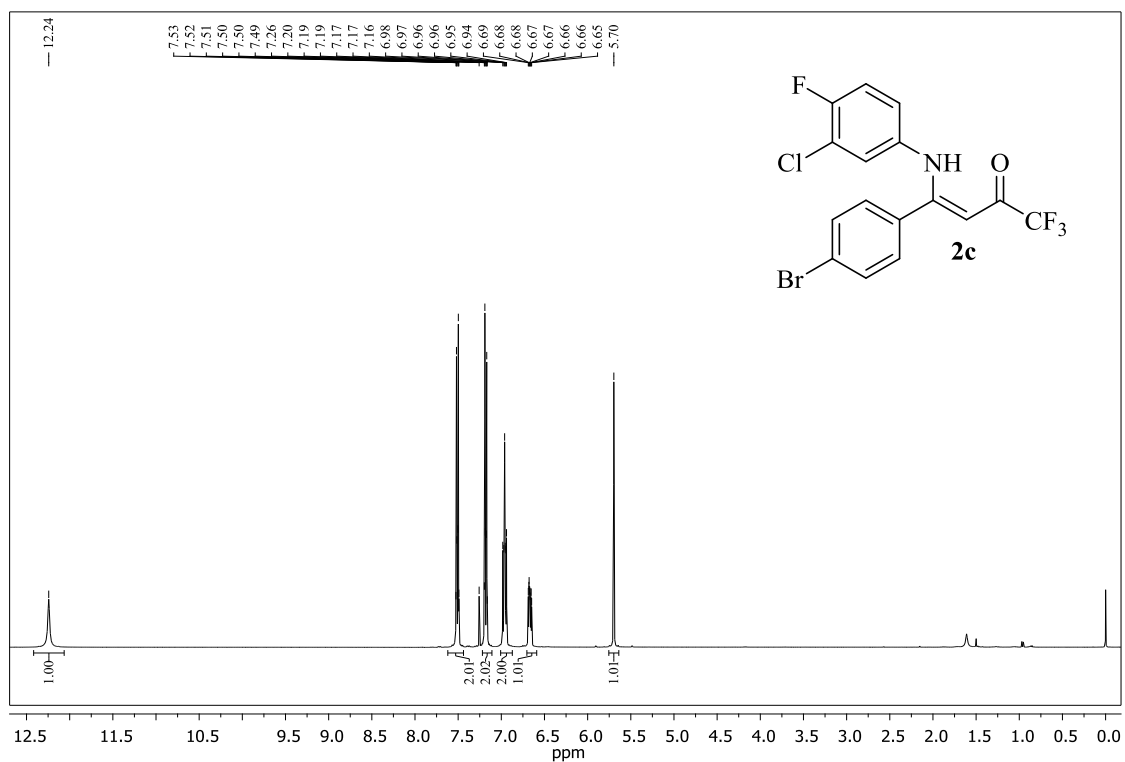


Figura 101. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluorpent-3-en-2-ona (**2b**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

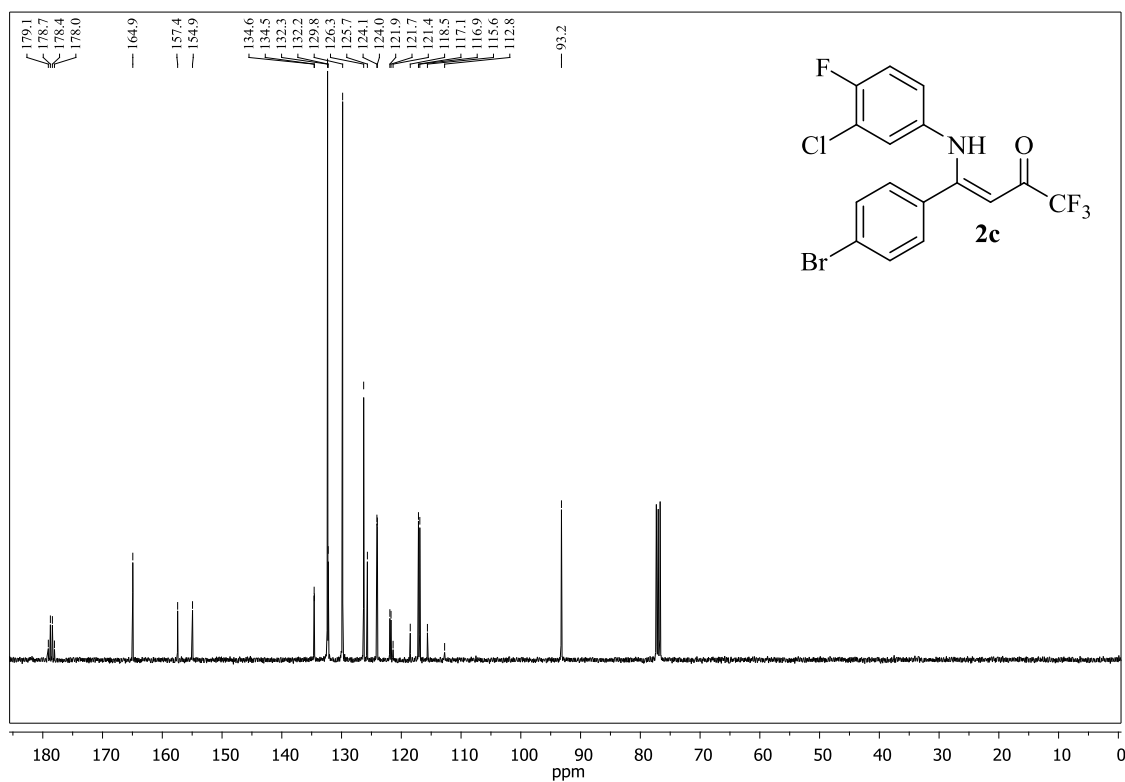
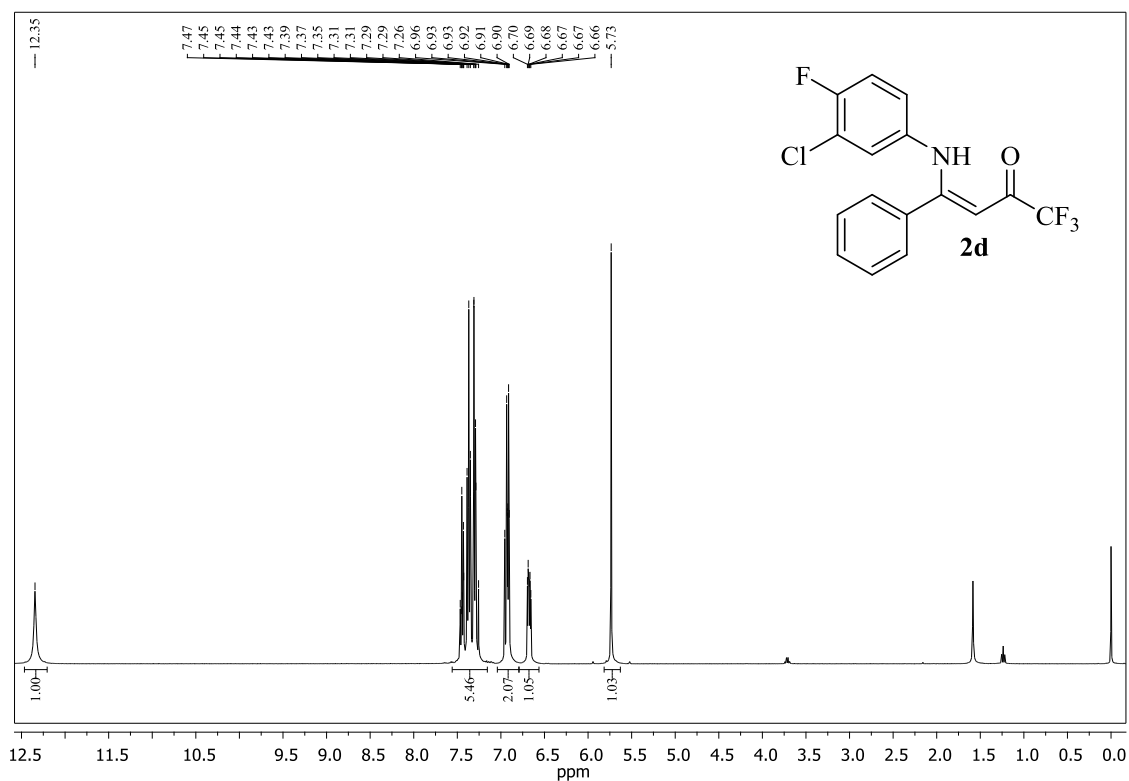


Figura 102. Espectros de RMN ¹H (400 MHz) e ¹³C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-(4-bromofenil)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona (**2c**), registrados em CDCl₃.

(a)



(b)

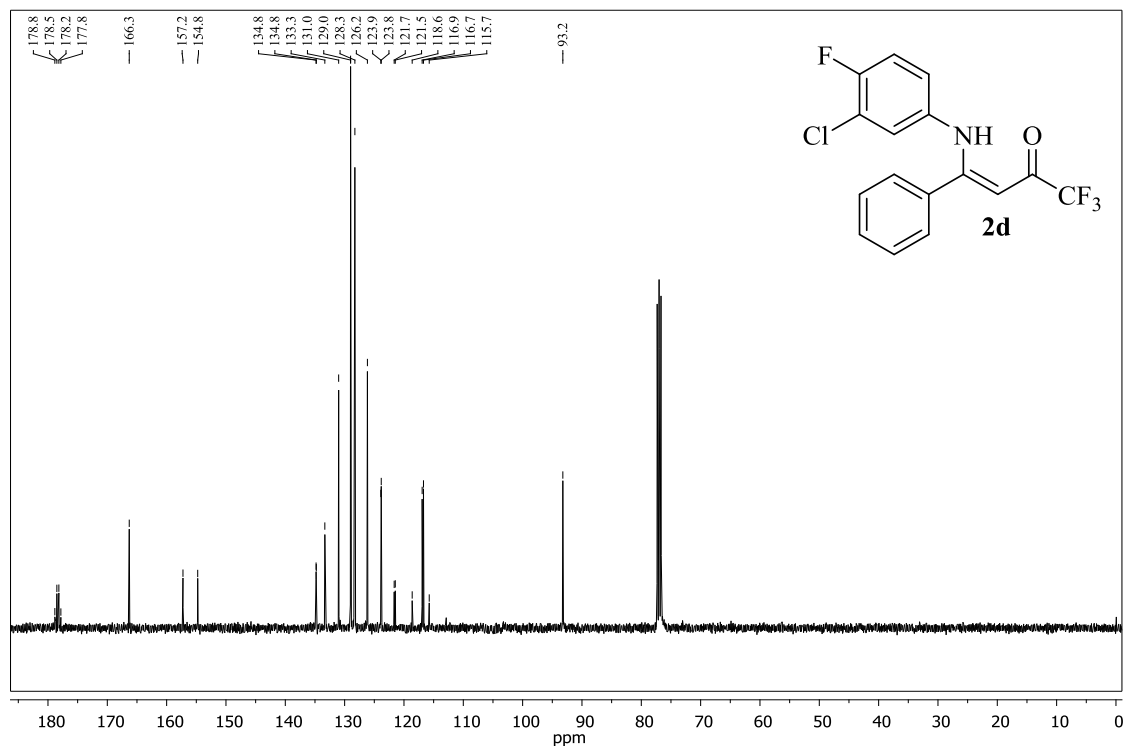
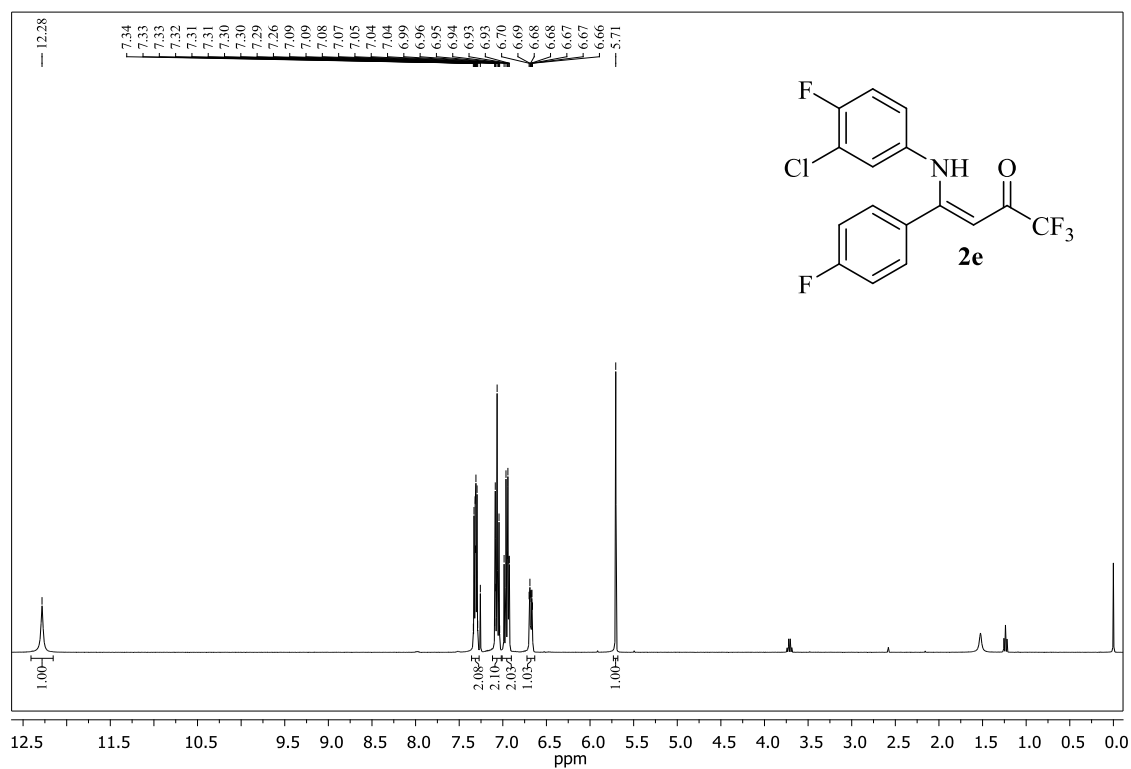


Figura 103. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenilbut-3-en-2-ona (**2d**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

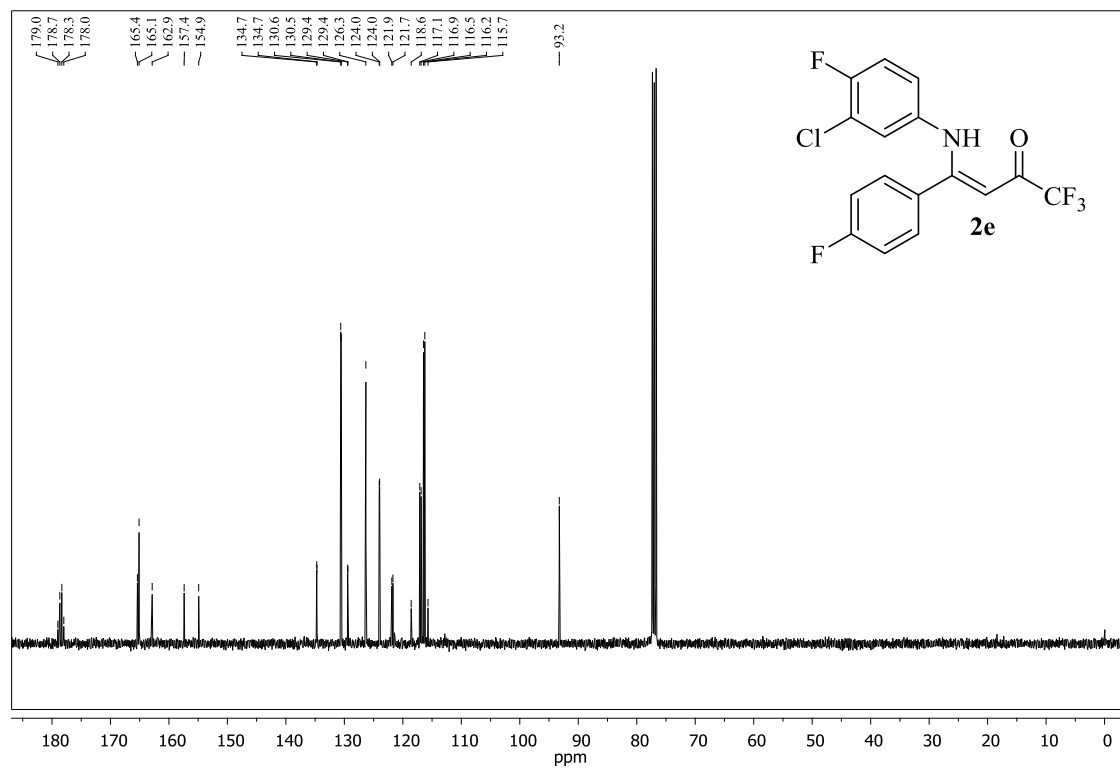
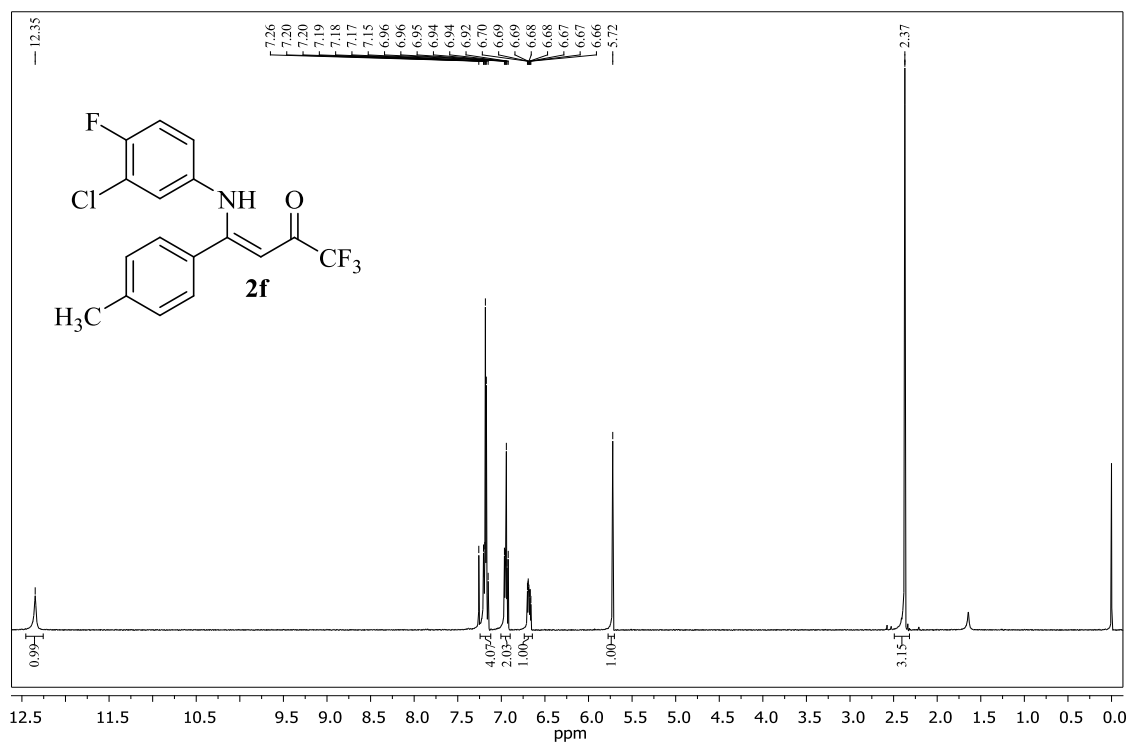


Figura 104. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-fluorfenil)but-3-en-2-ona (**2e**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

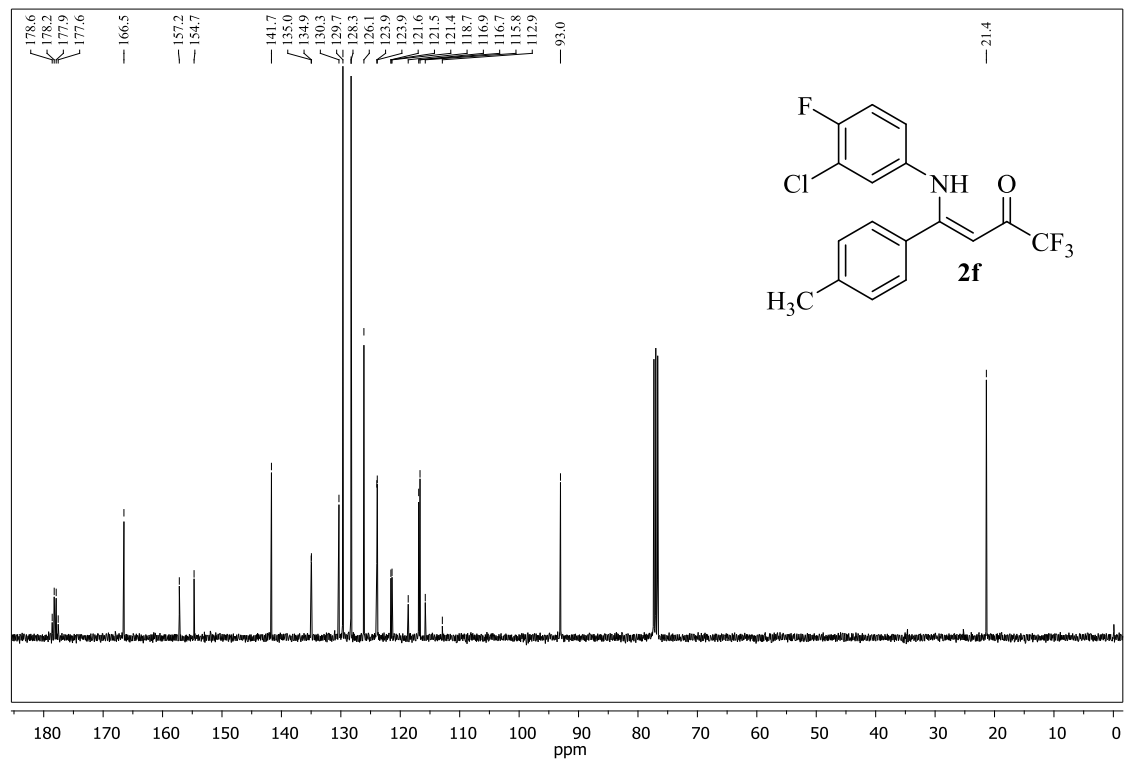
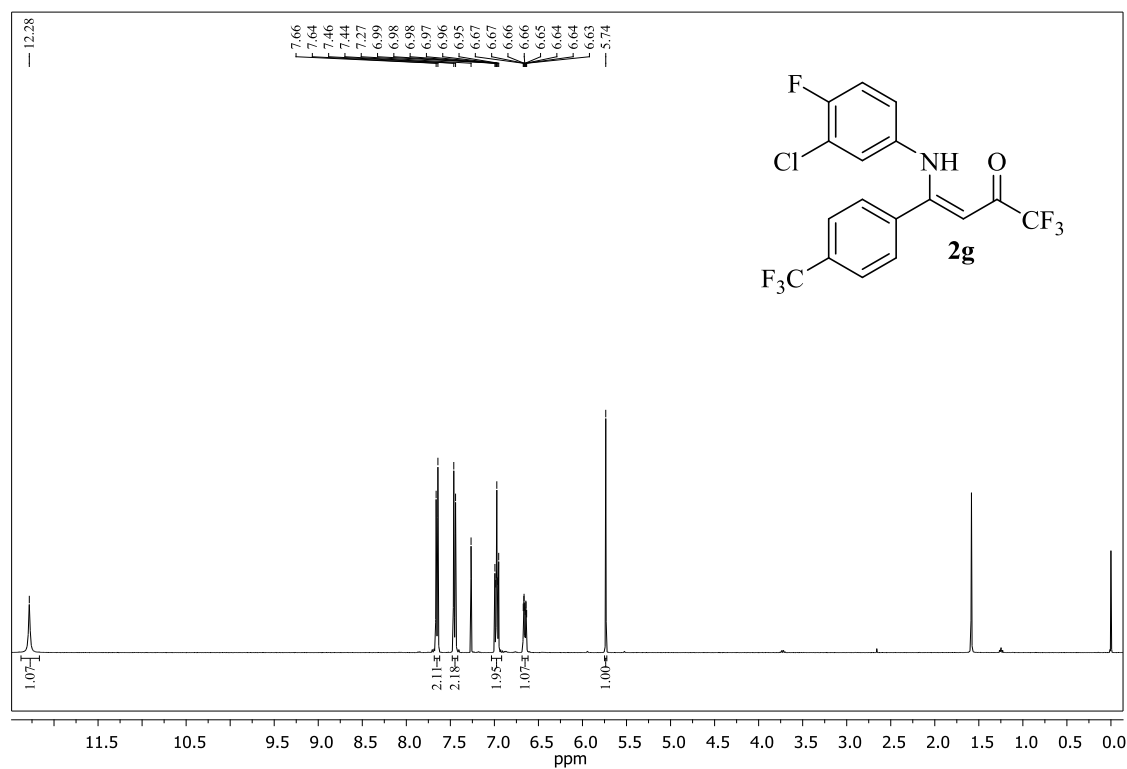


Figura 105. Espectros de RMN ¹H(400 MHz) e ¹³C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(p-tolil)but-3-en-2-ona (**2f**), registrados em CDCl₃.

(a)



(b)

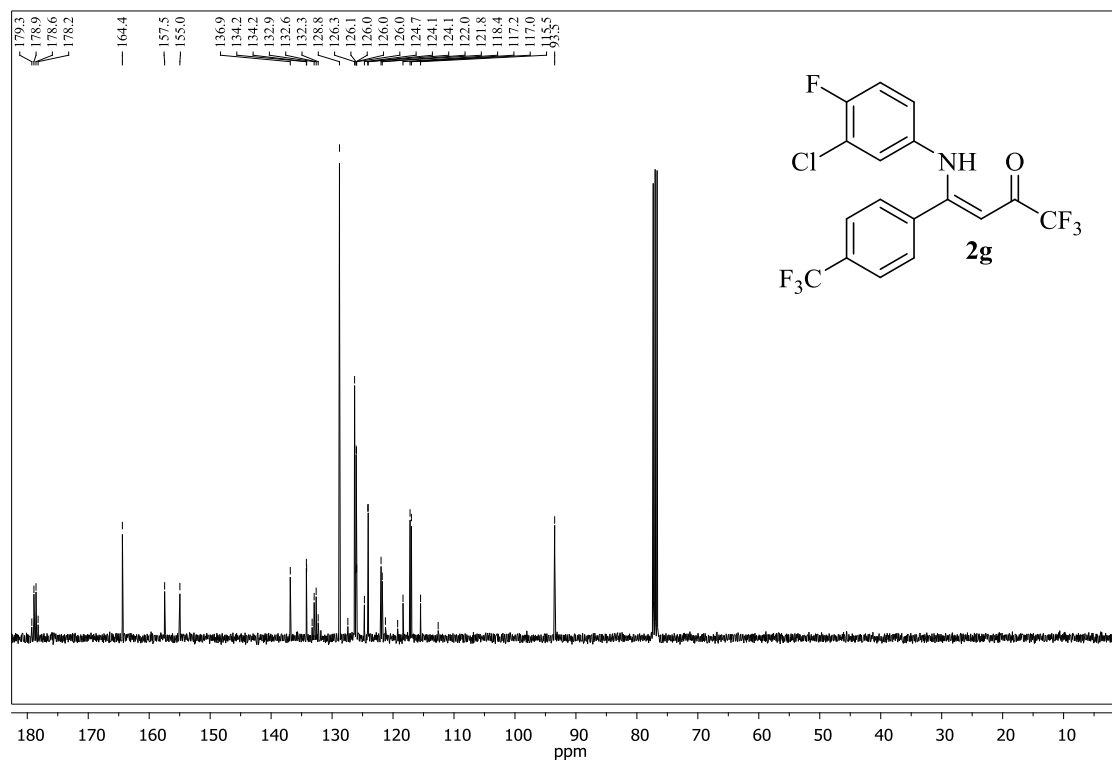
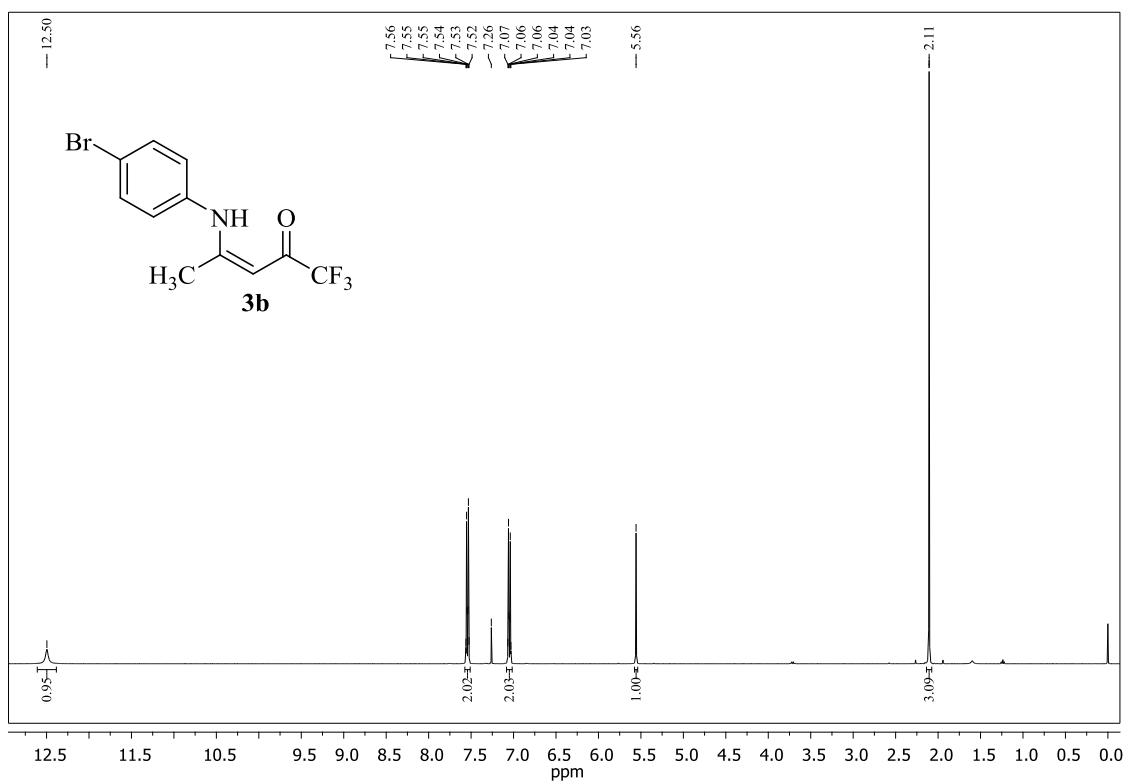


Figura 106. Espectros de RMN ¹H(400 MHz) e ¹³C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-(trifluormetil)fenil)but-3-en-2-ona (**2g**), registrados em CDCl₃.

(a)



(b)

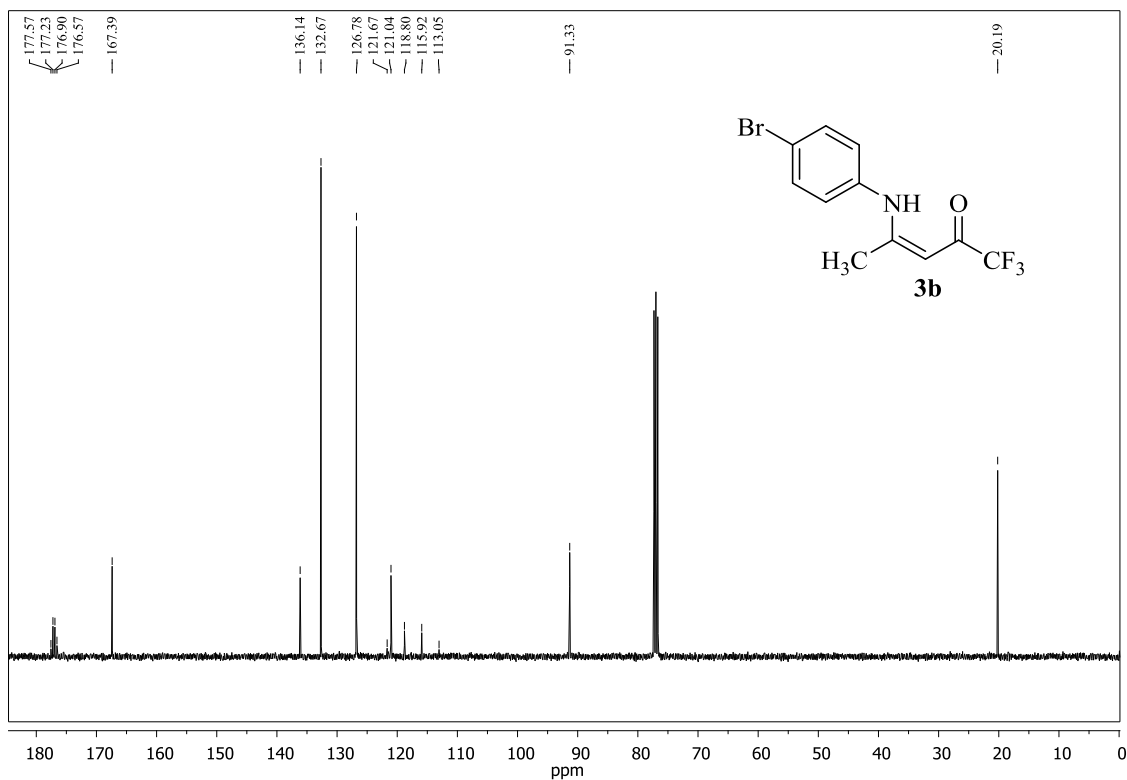
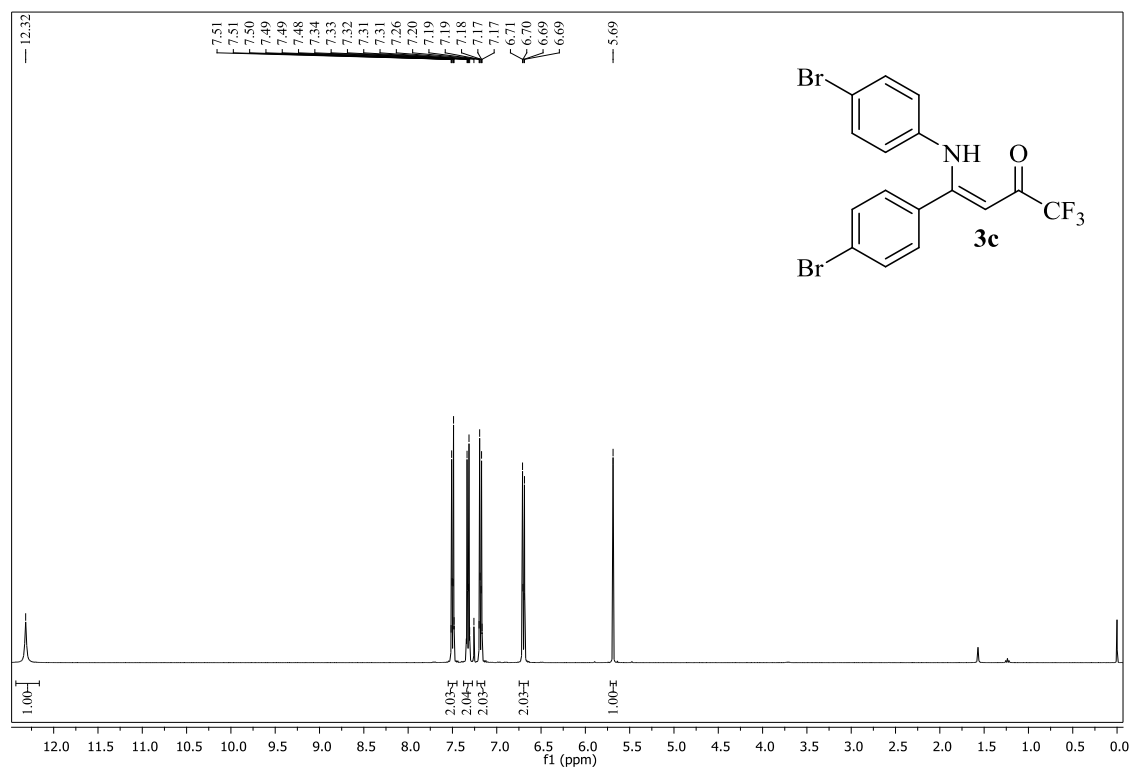


Figura 107. Espectros de RMN ¹H(400 MHz) e ¹³C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluorpent-3-en-2-ona (**3b**), registrados em CDCl₃.

(a)



(b)

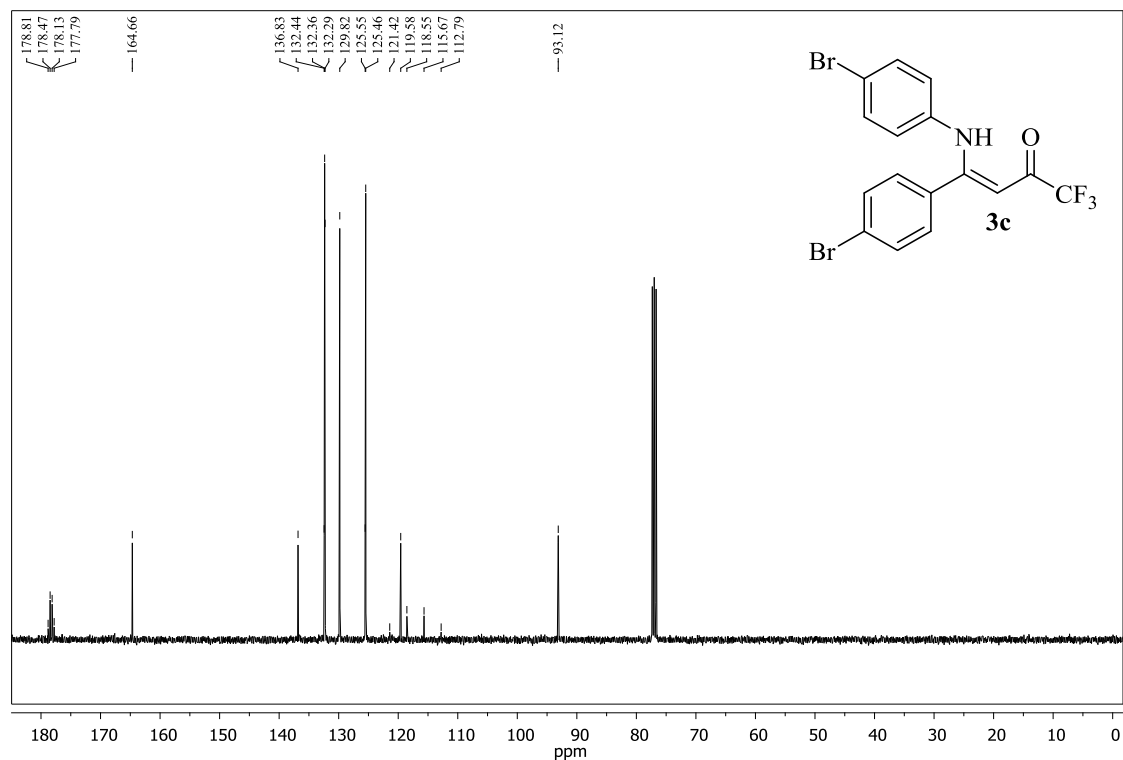
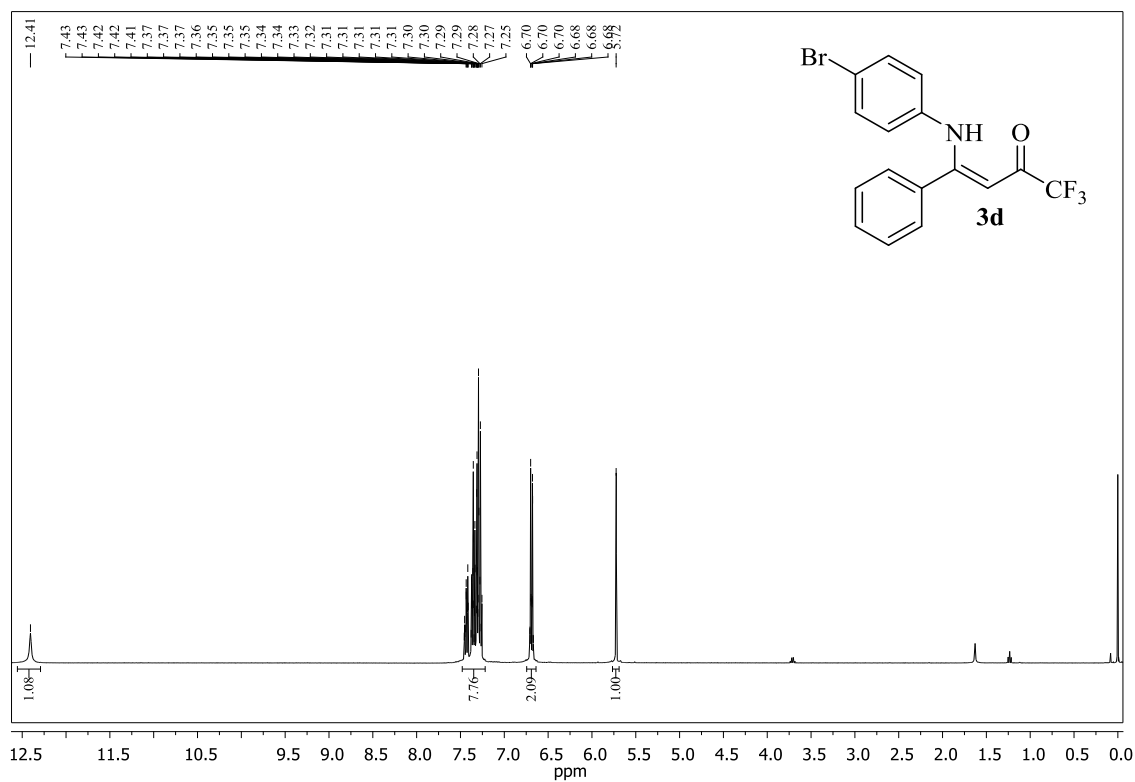


Figura 108. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-(4-bromofenil)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona (**3c**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

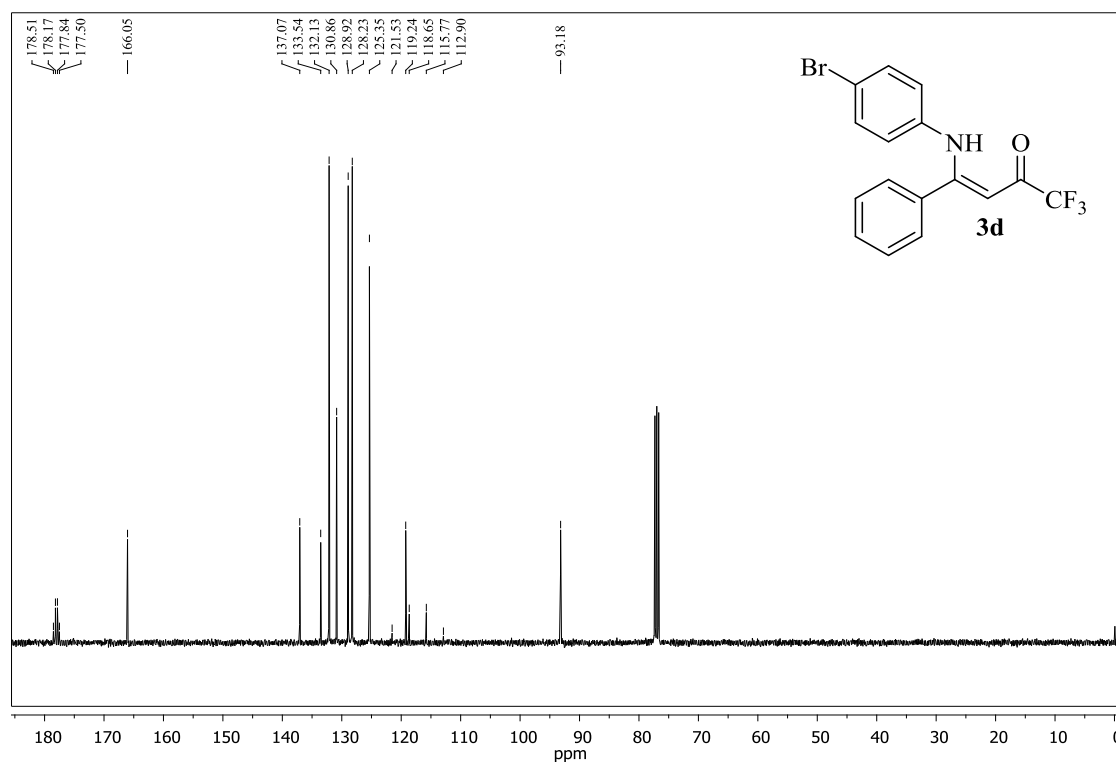
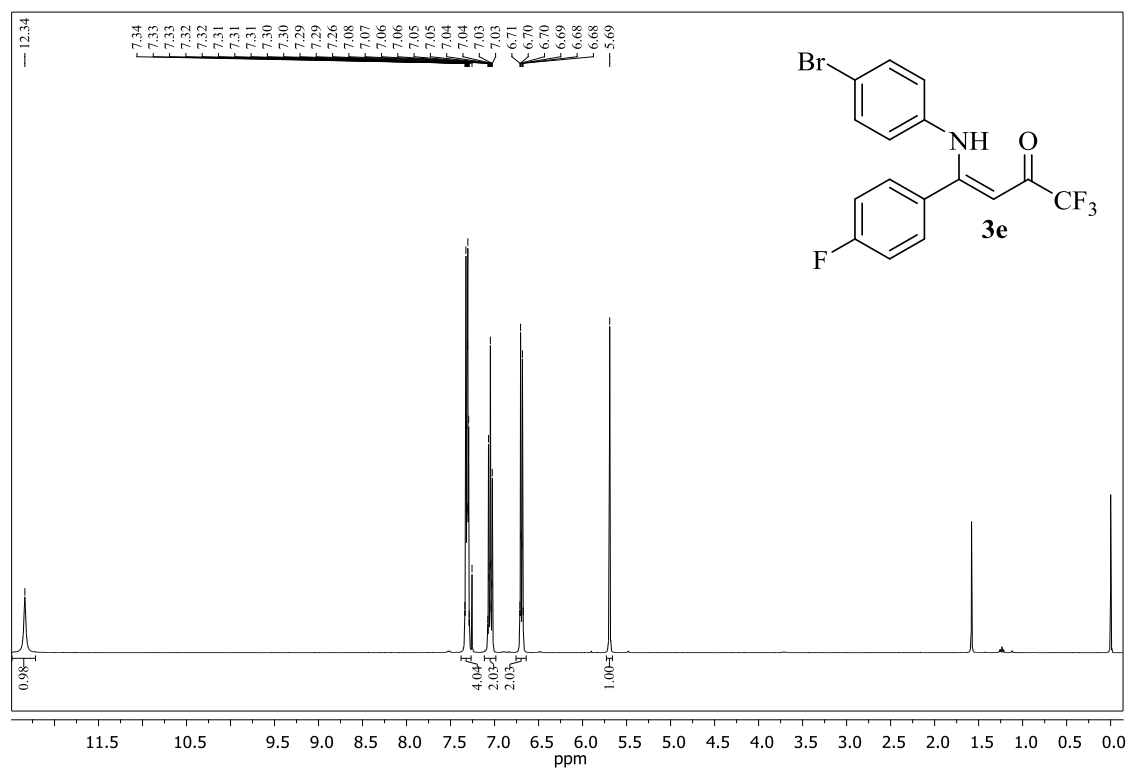


Figura 109. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenilbut-3-en-2-ona (**3d**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

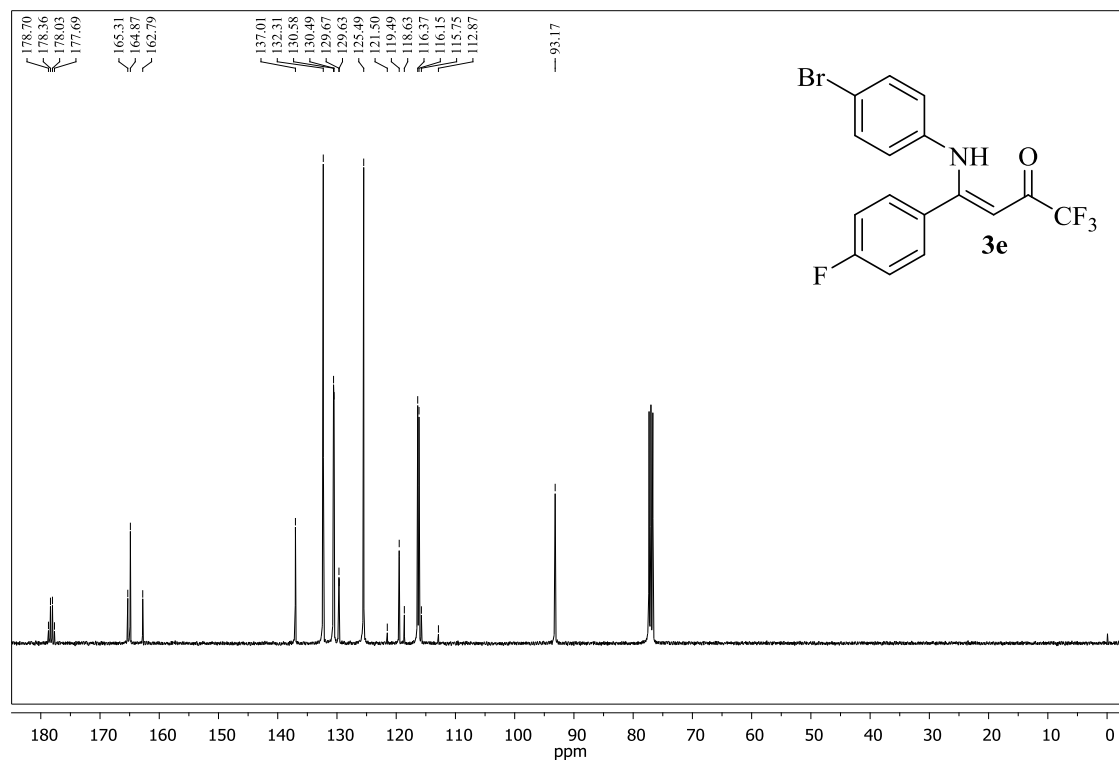
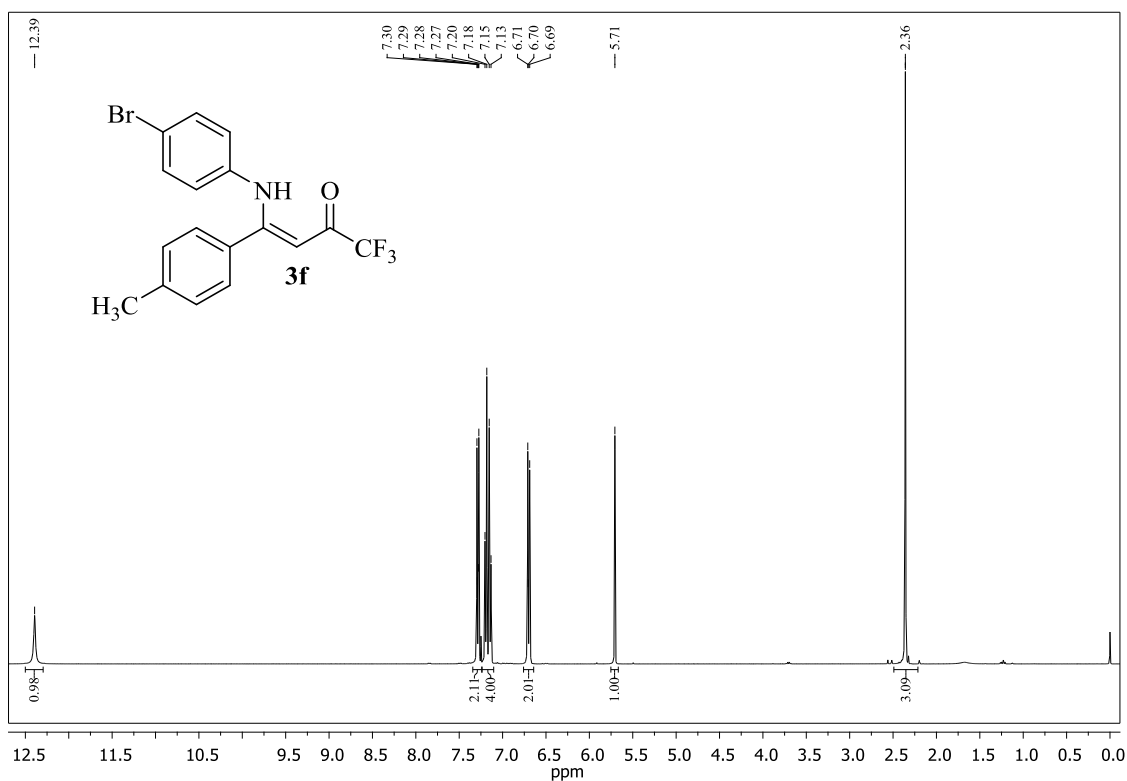


Figura 110. Espectros de RMN ¹H(400 MHz) e ¹³C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-fluorfenil)but-3-en-2-ona (**3e**), registrados em CDCl₃.

(a)



(b)

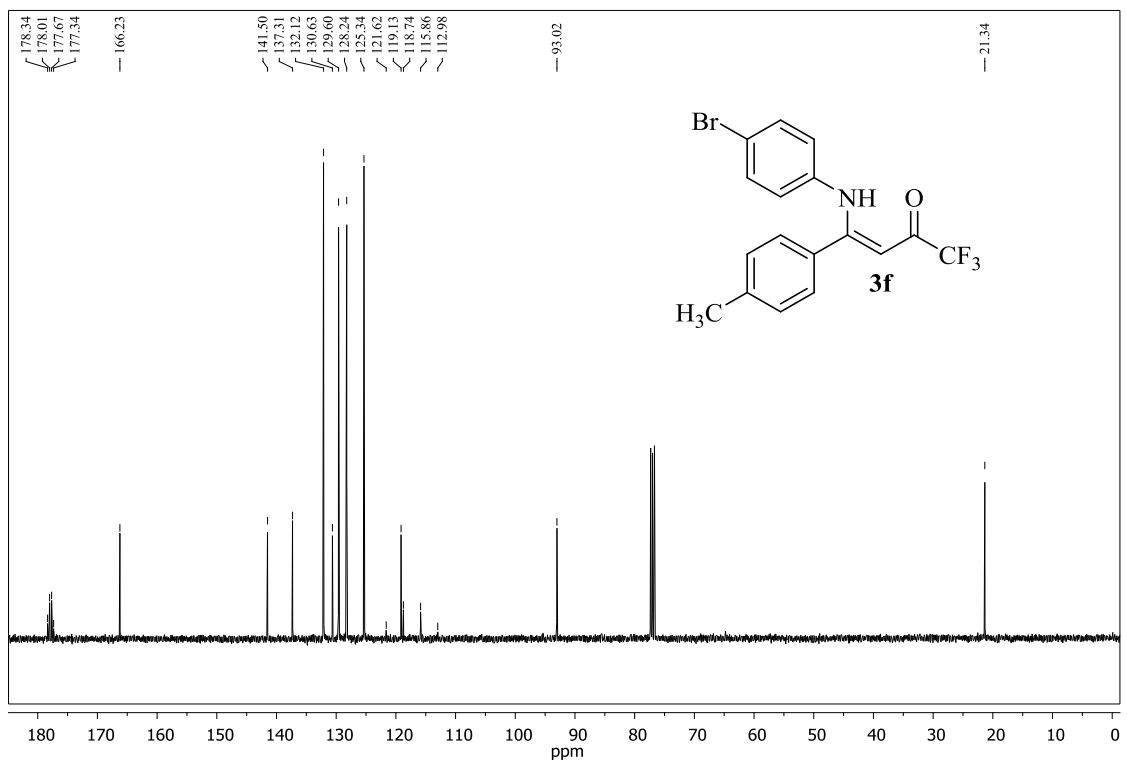
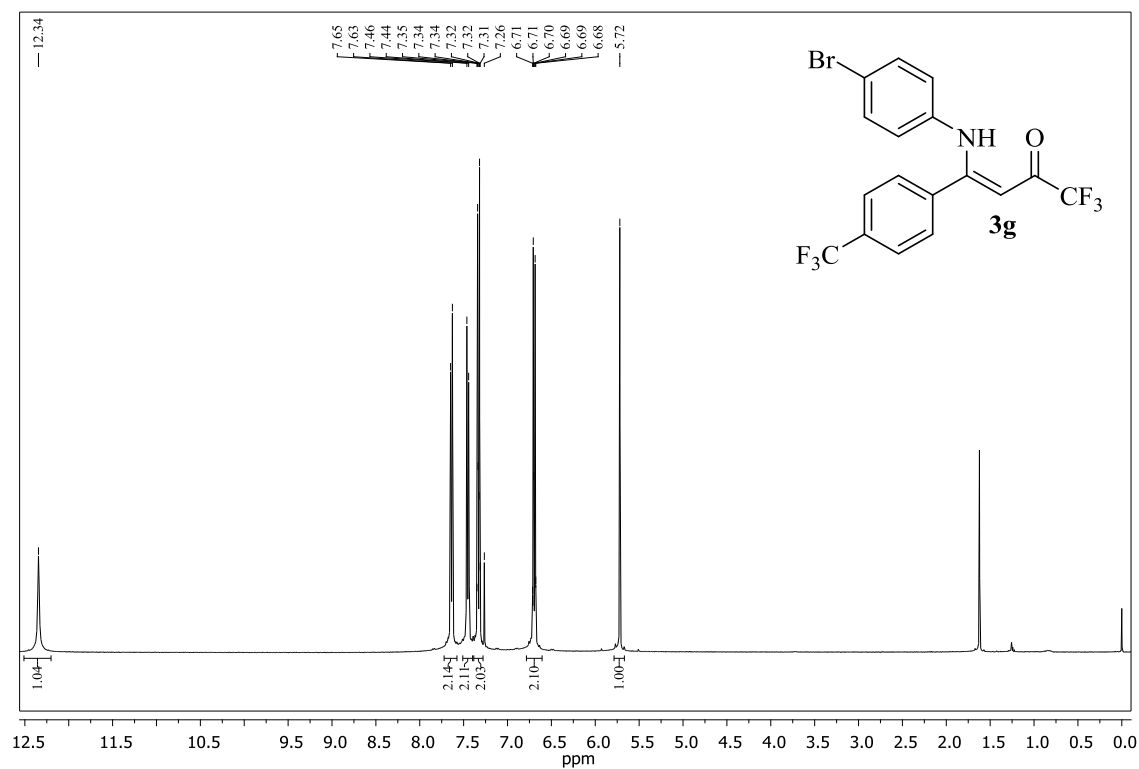


Figura 111. Espectros de RMN ¹H(400 MHz) e ¹³C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(p-tolil)but-3-en-2-ona (**3f**), registrados em CDCl₃.

(a)



(b)

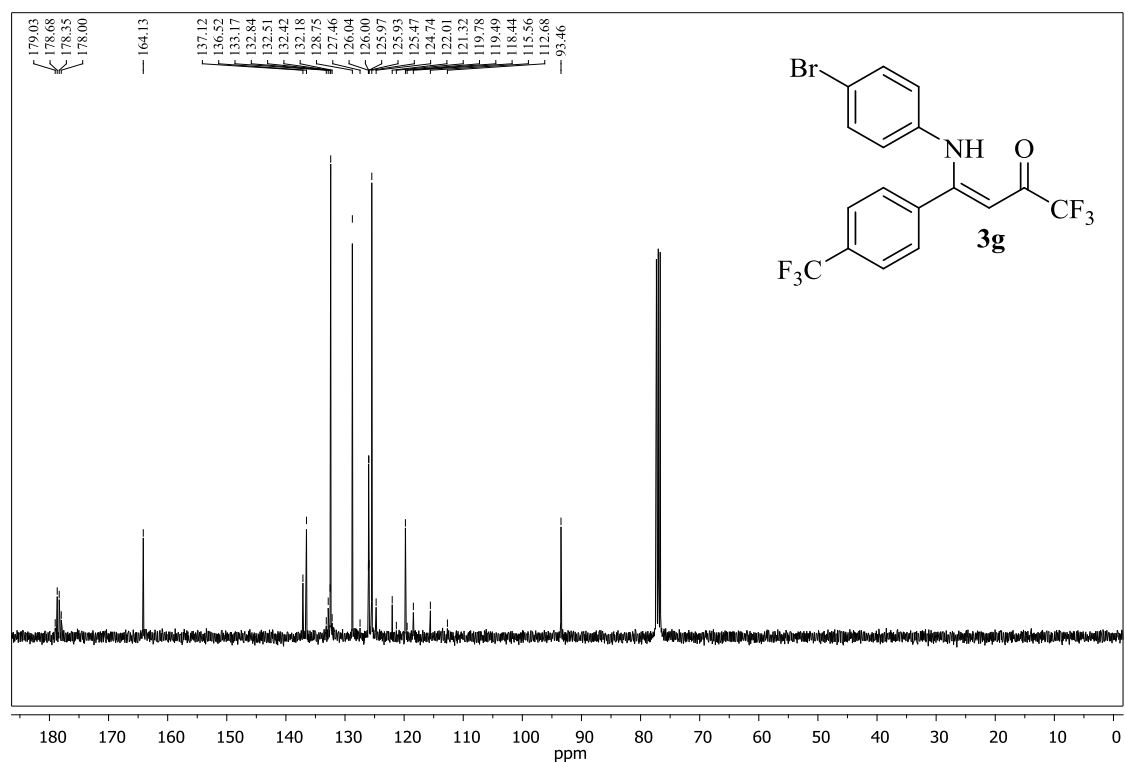
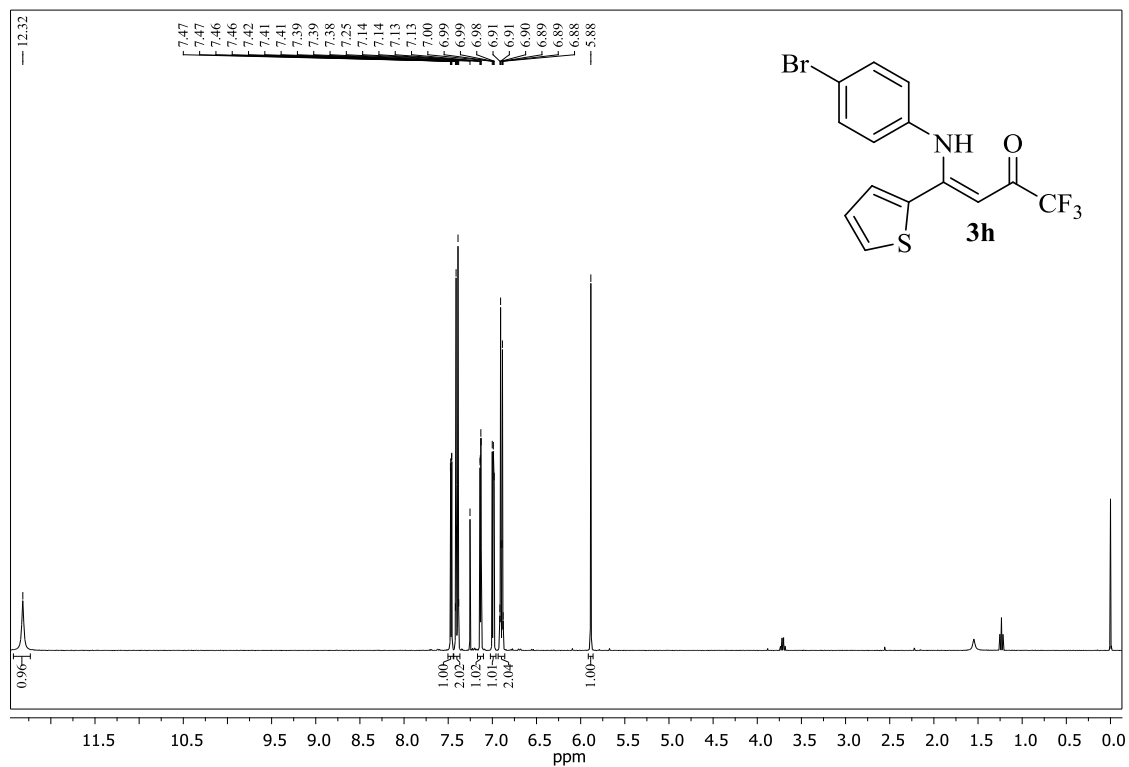


Figura 112. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ona (**3g**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

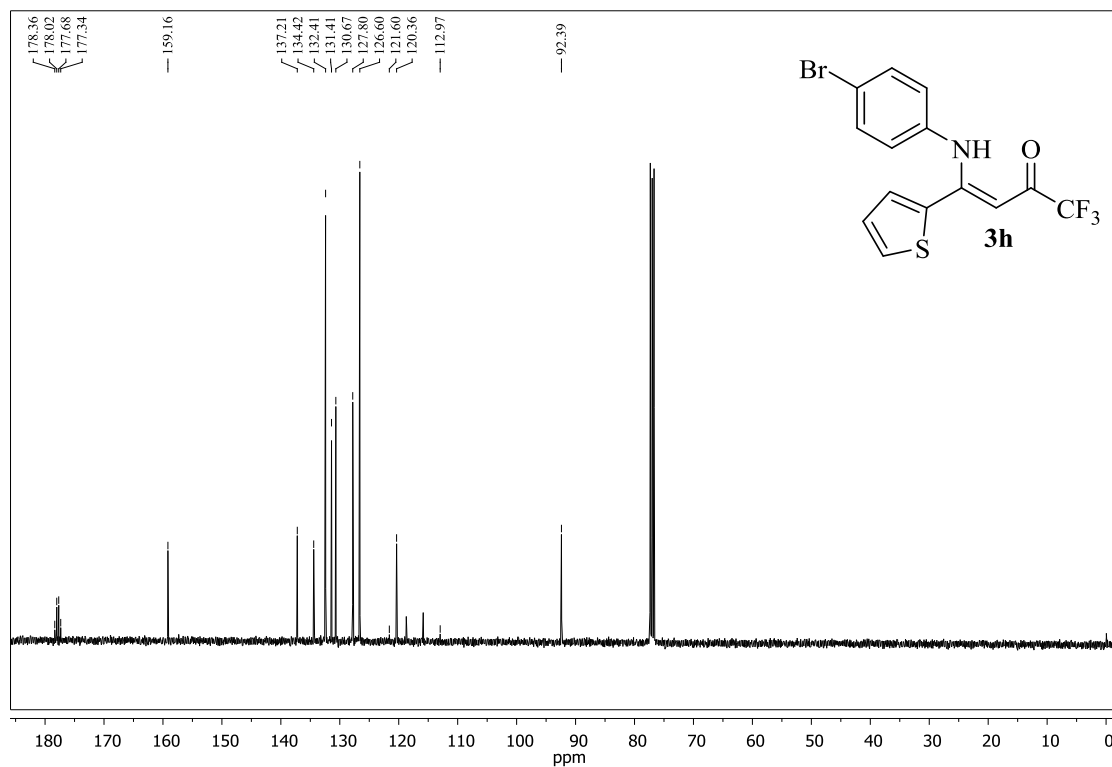
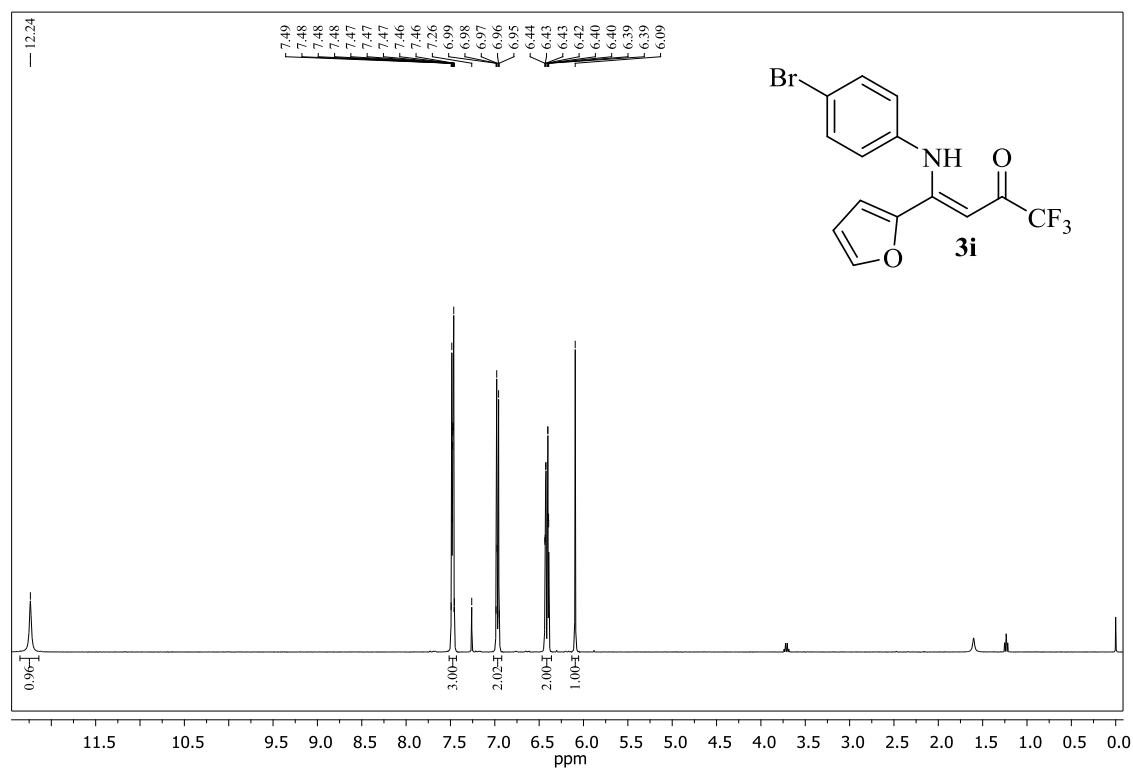


Figura 113. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(tiofen-2-il)but-3-en-2-ona (**3h**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

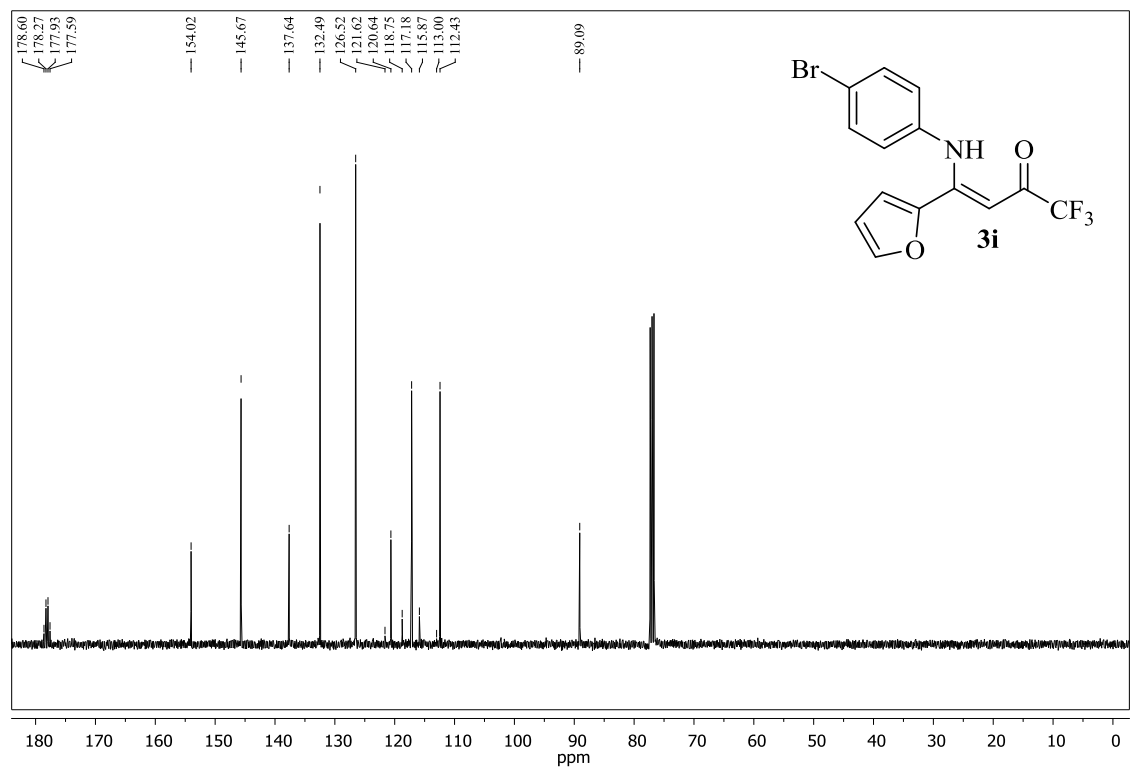
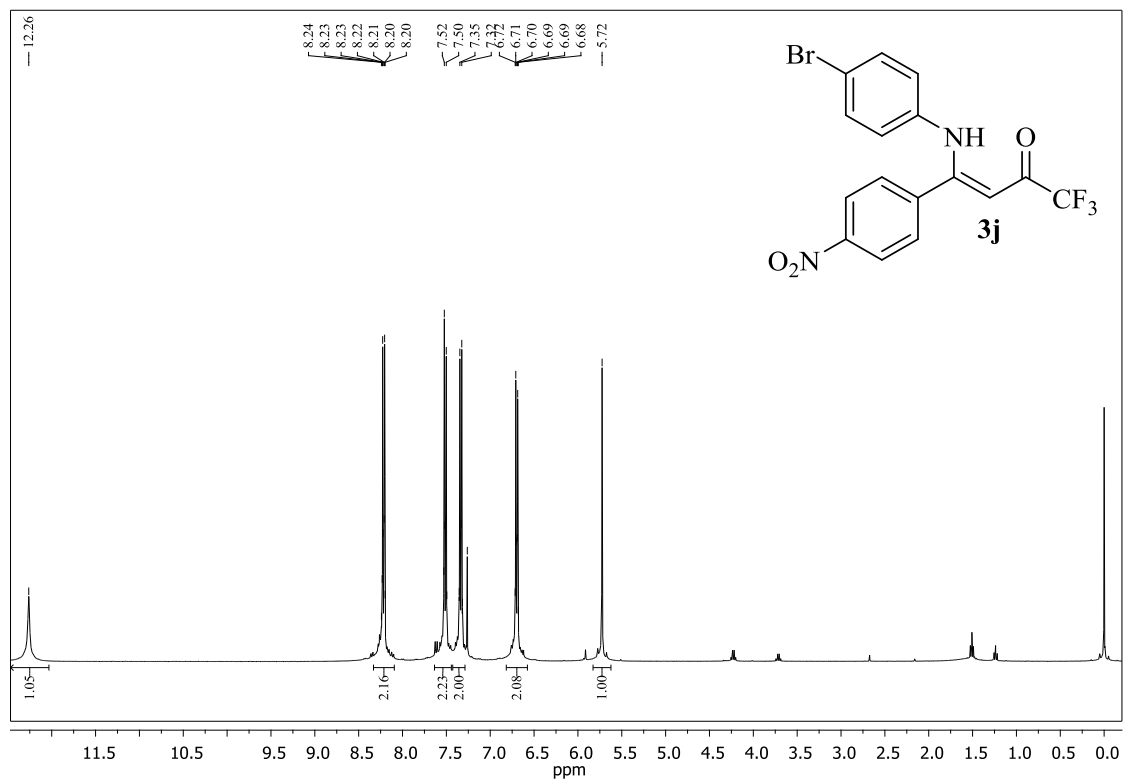


Figura 114. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(furan-2-il)but-3-en-2-ona (**3i**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

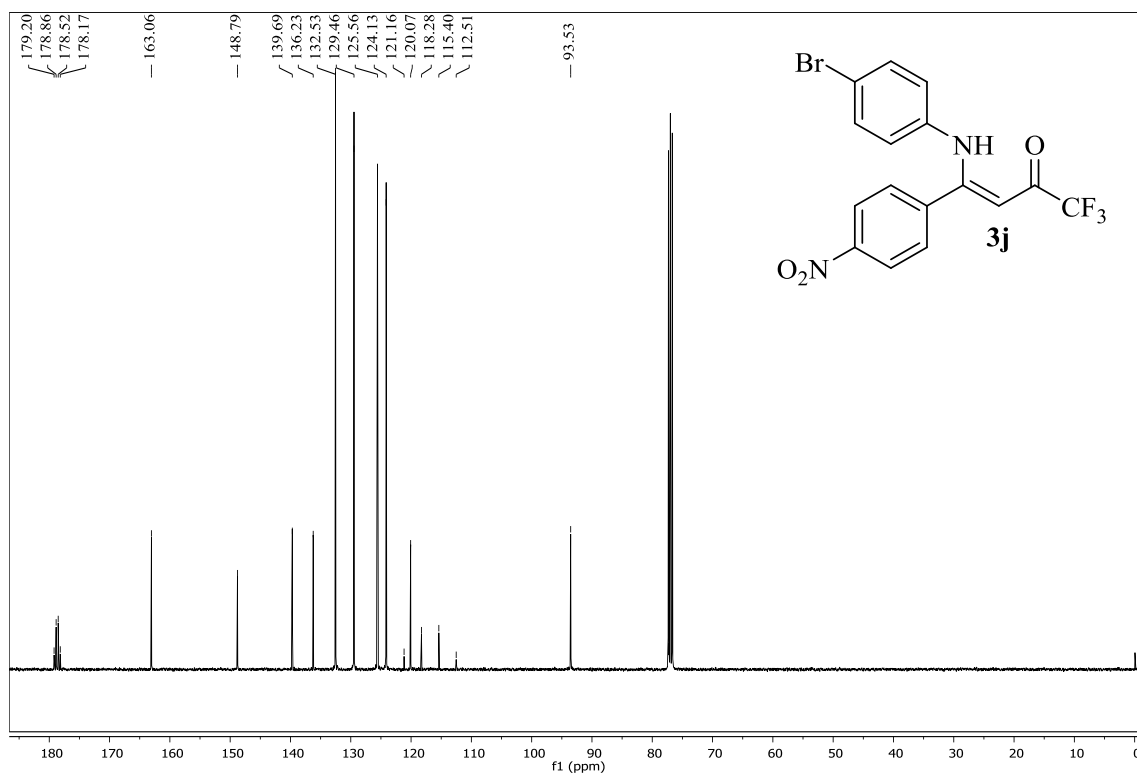
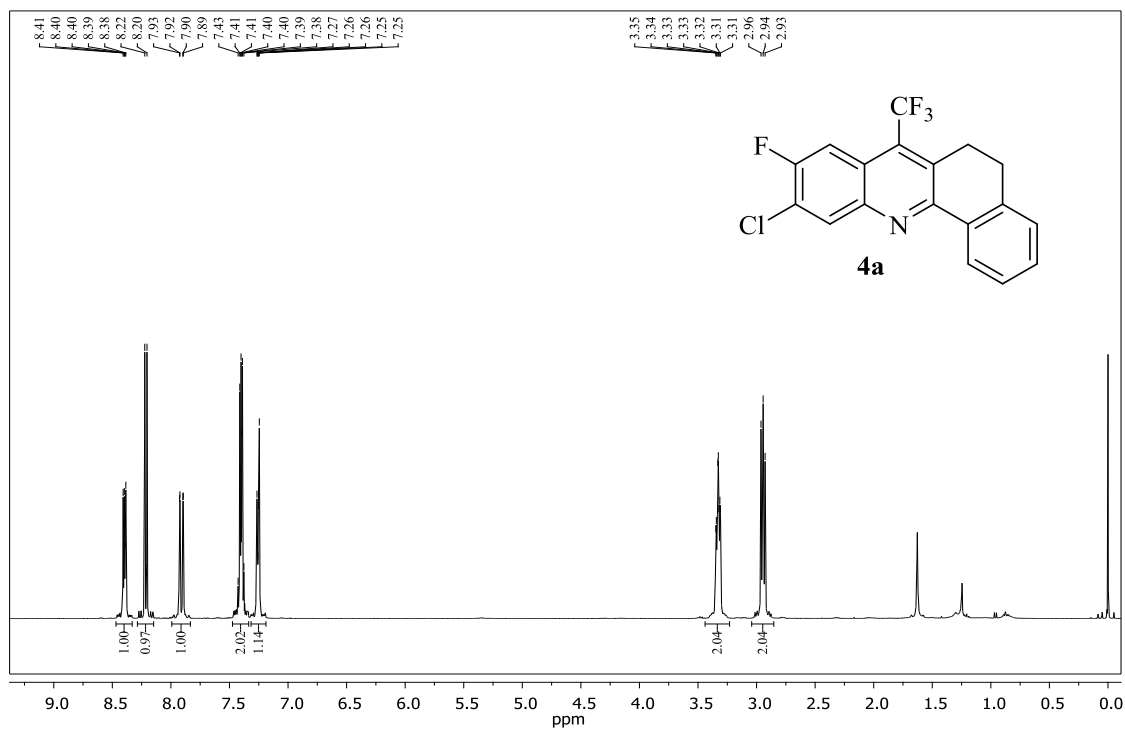


Figura 115. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona (**3j**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

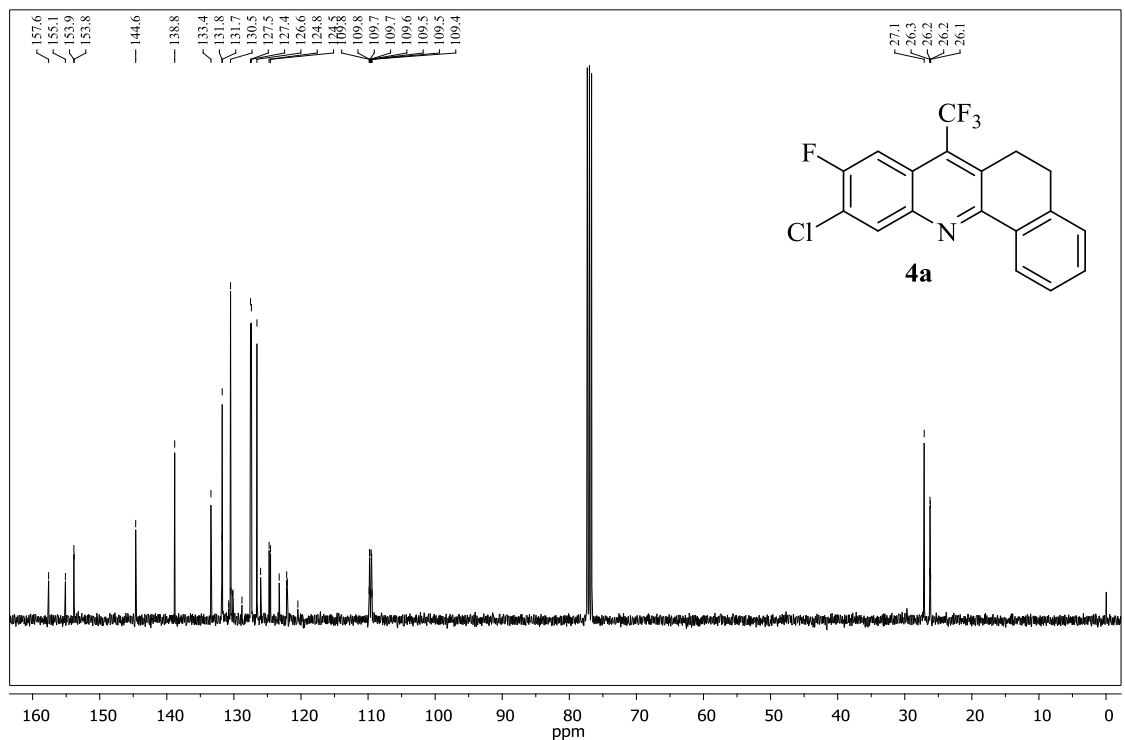
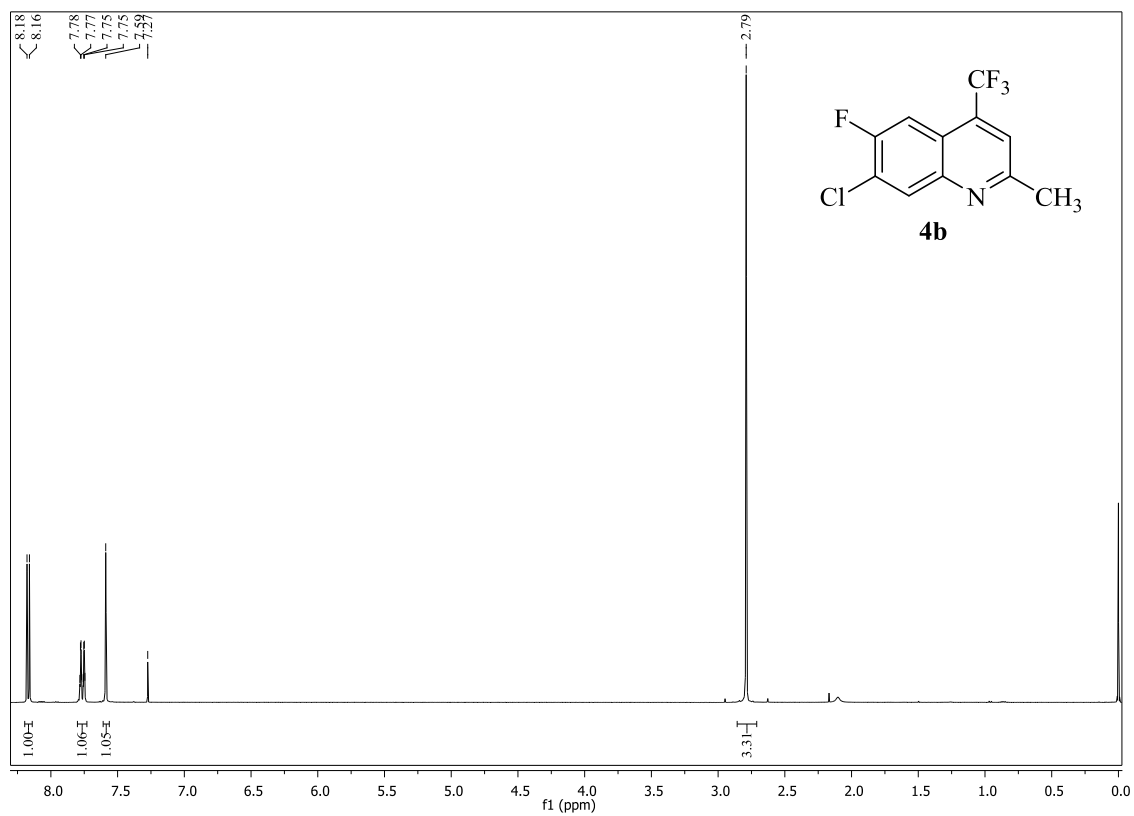


Figura 116. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 10-cloro-9-flúor-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*c*]acridina (**4a**), registrados em CDCl_3 .



(b)

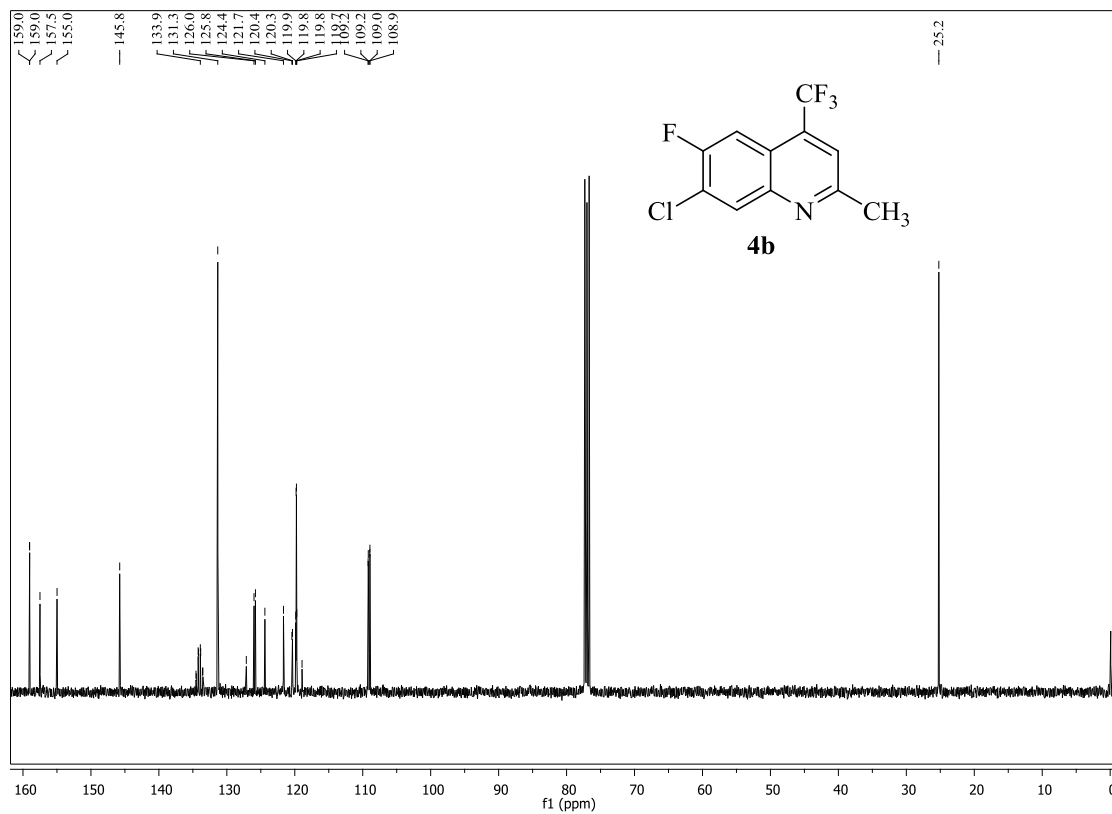
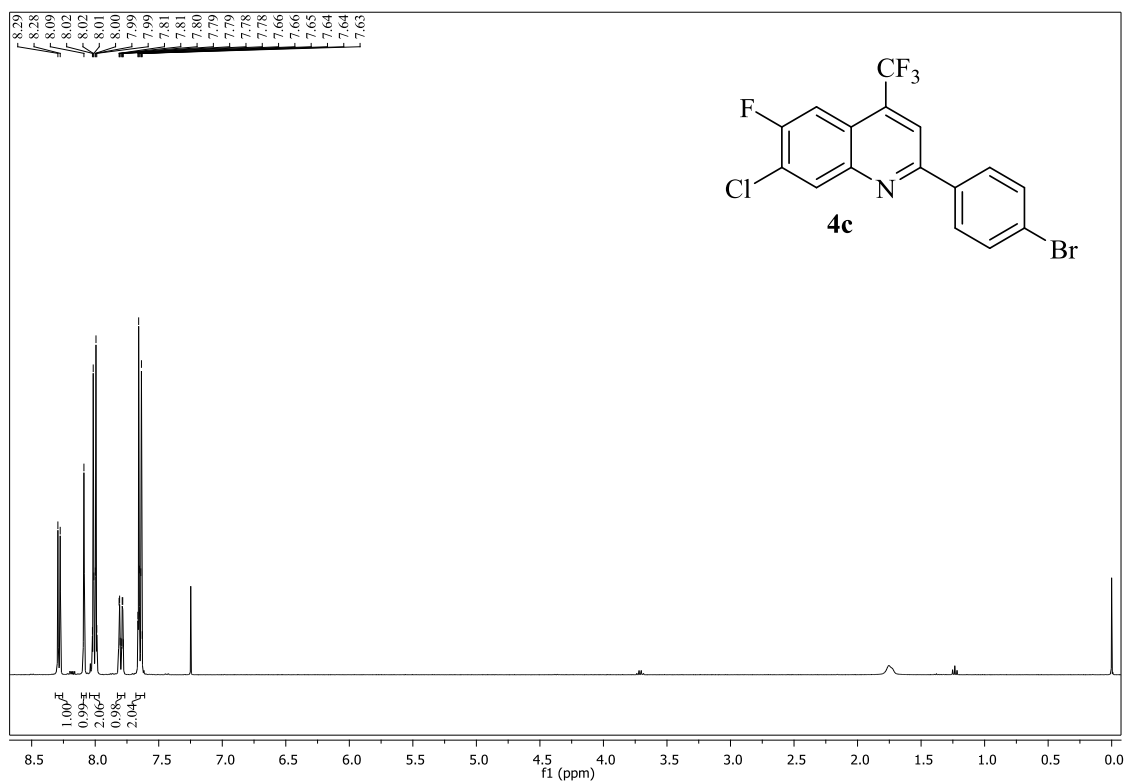


Figura 117. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 7-cloro-6-fluor-2-metil-4-(trifluormetil)quinolina (**4b**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

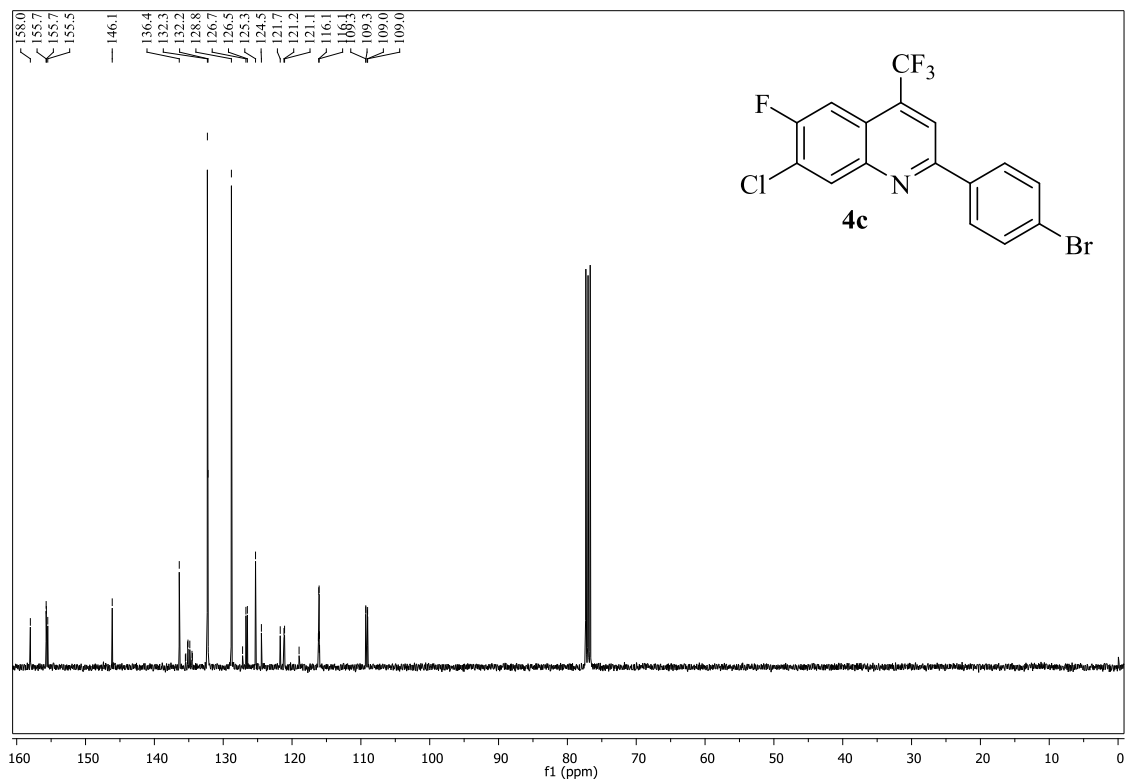
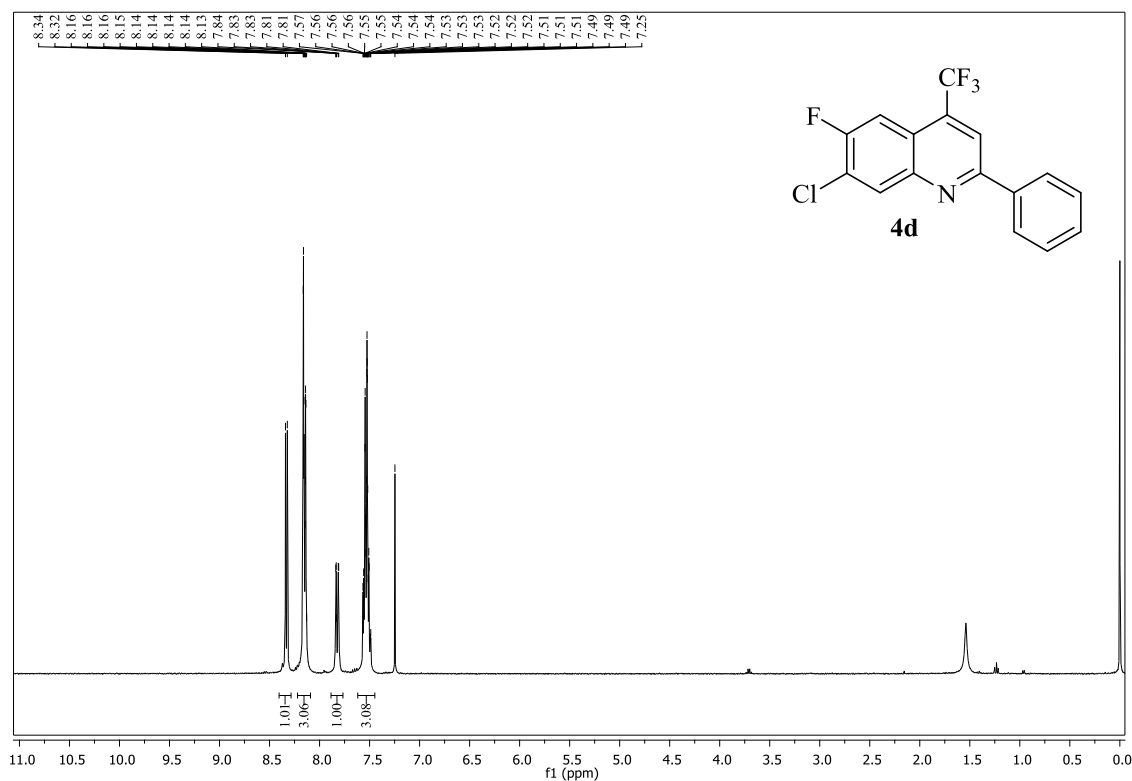


Figura 118. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 2-(4-bromofenil)-7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)quinolina (**4c**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

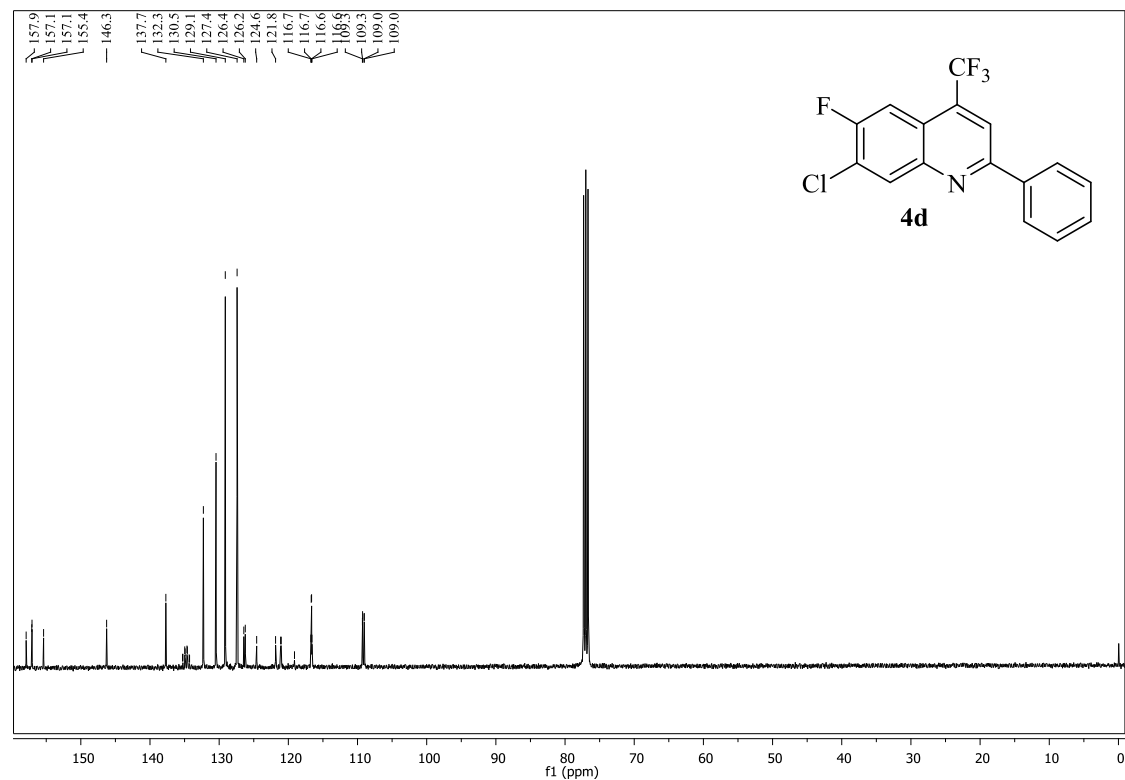
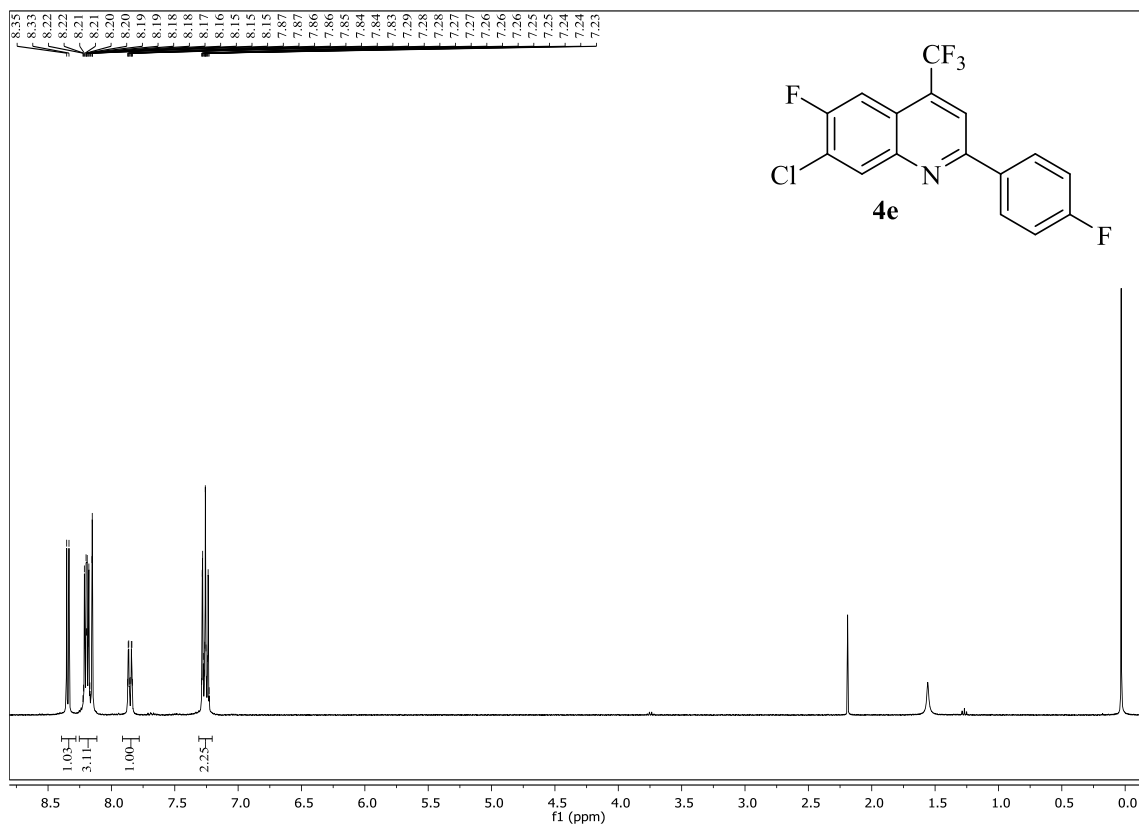


Figura 119. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 7-cloro-6-flúor-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**4d**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

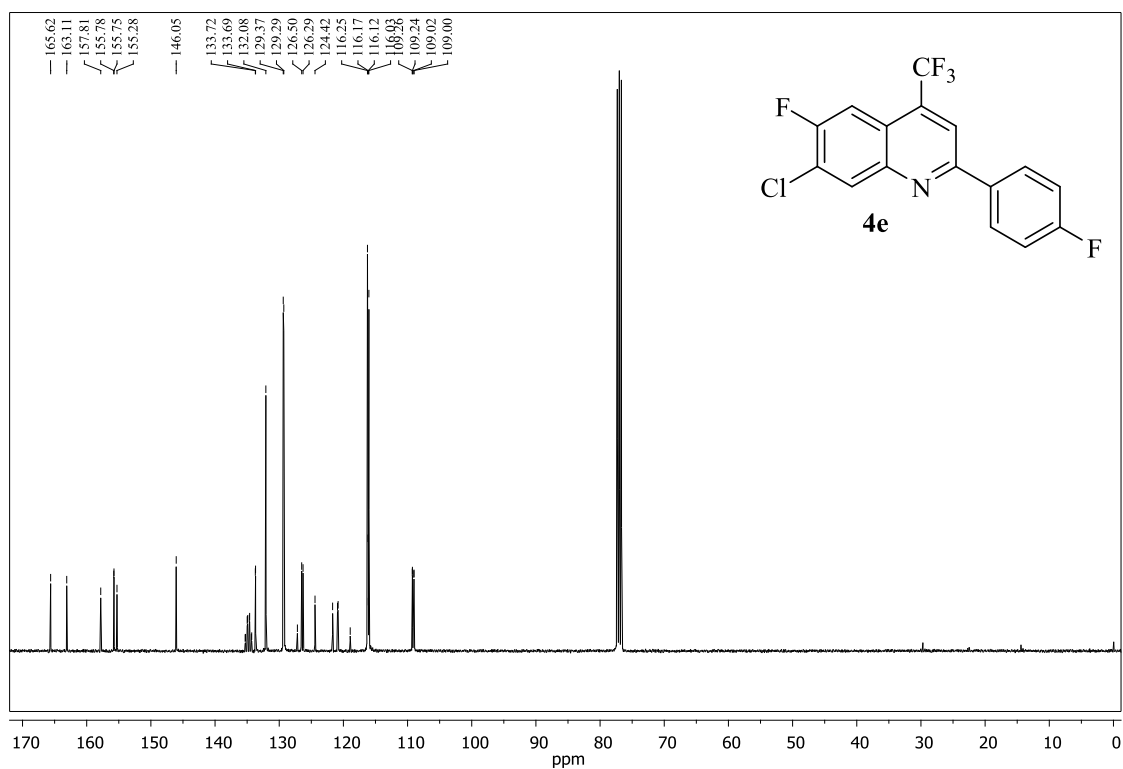
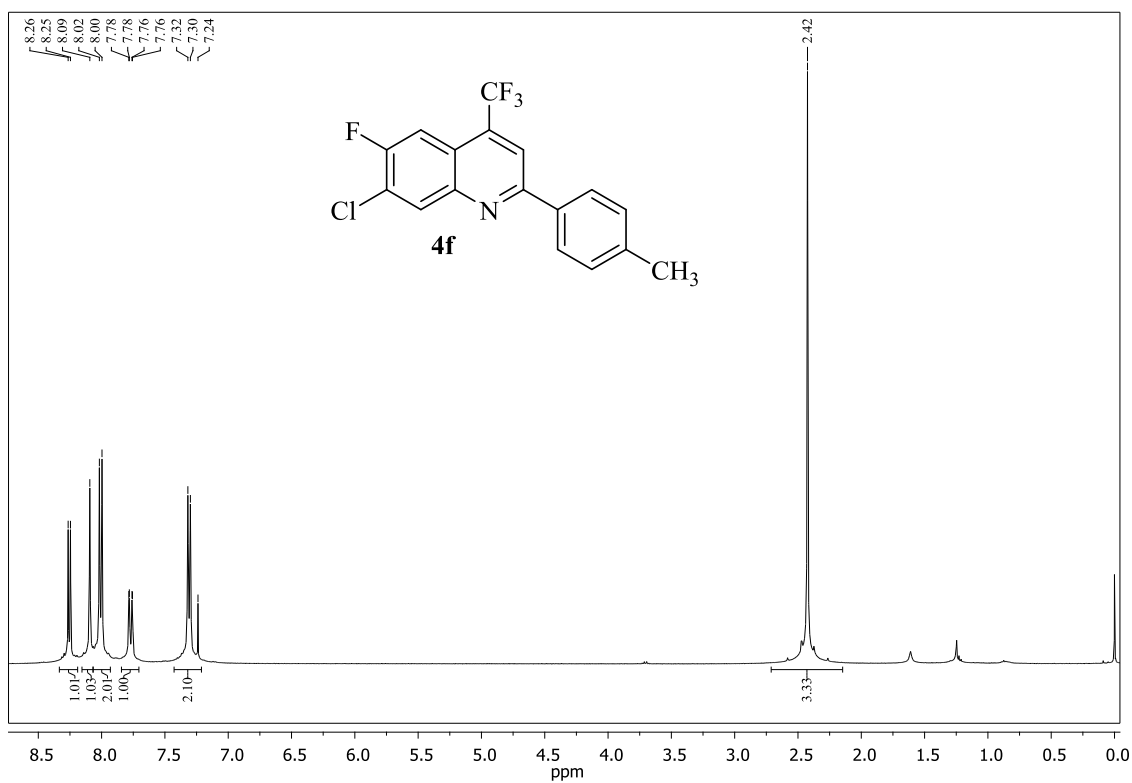


Figura 120. Espectros de RMN ¹H(400 MHz) e ¹³C (100 MHz) obtidos para o composto 7-cloro-6-flúor-2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**4e**), registrados em CDCl₃.

(a)



(b)

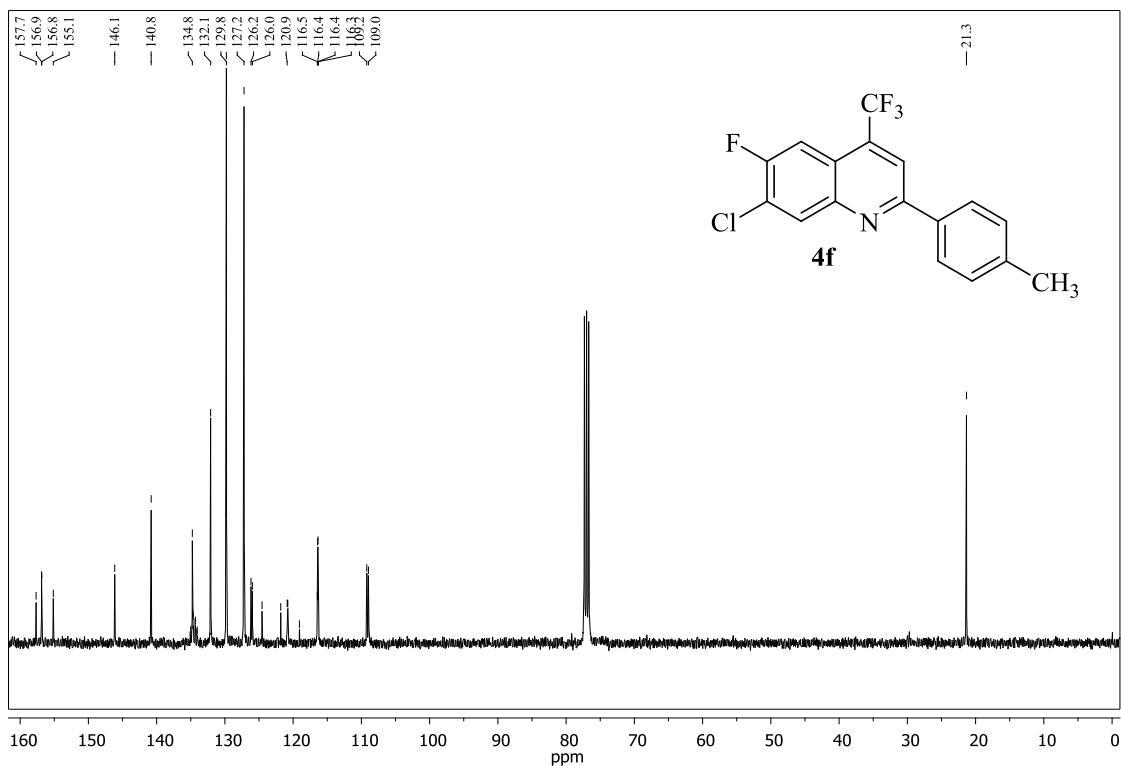
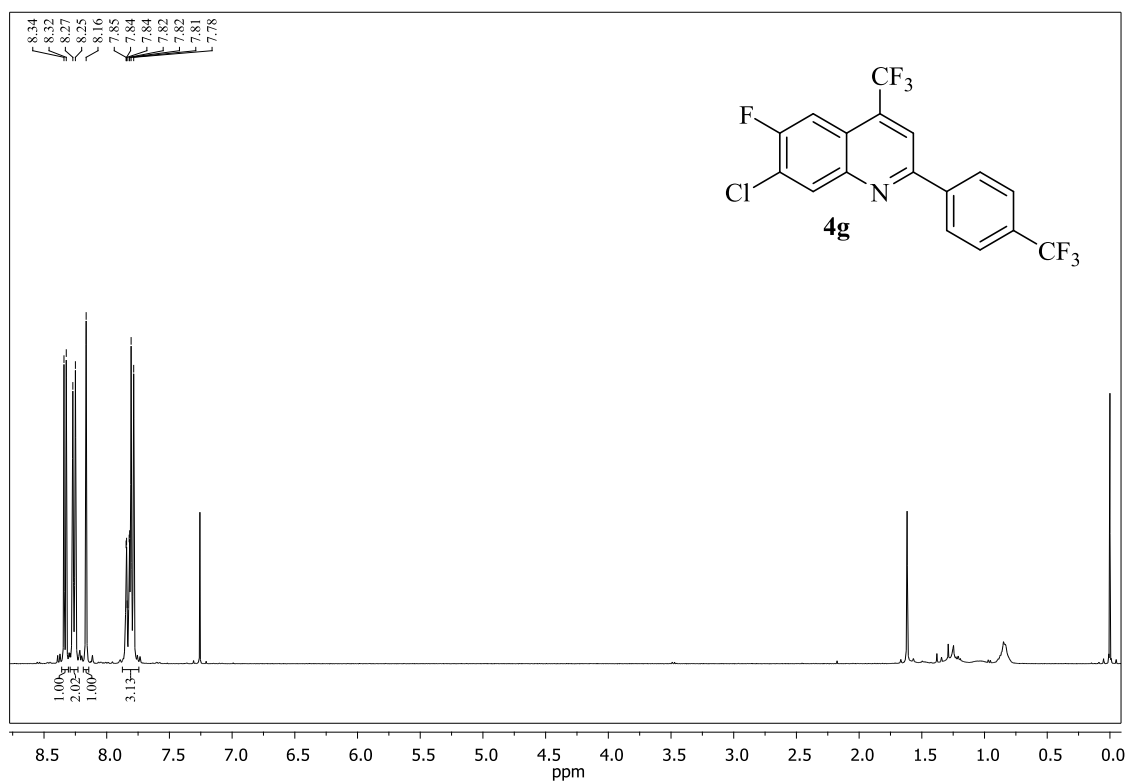


Figura 121. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 7-cloro-6-fluór-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**4f**), registrados em CDCl_3 .

Melissa Budke Rodrigues – TESE DE DOUTORADO – UFSM 2018

(a)



(b)

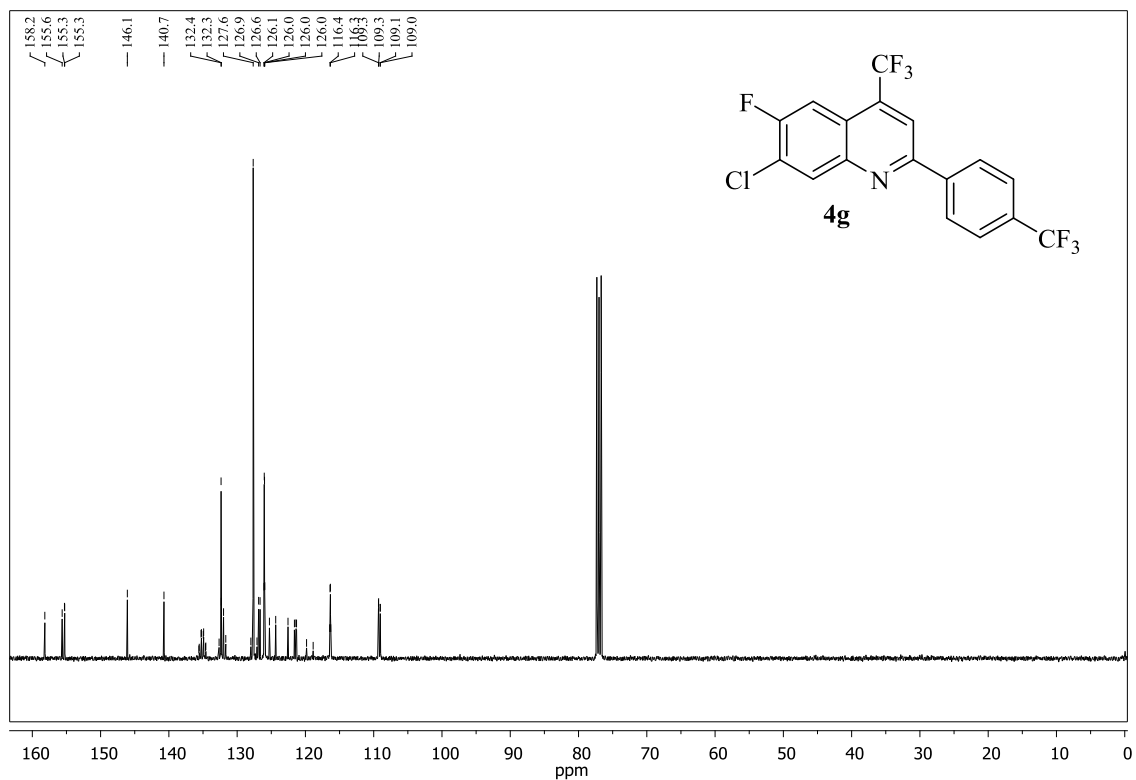
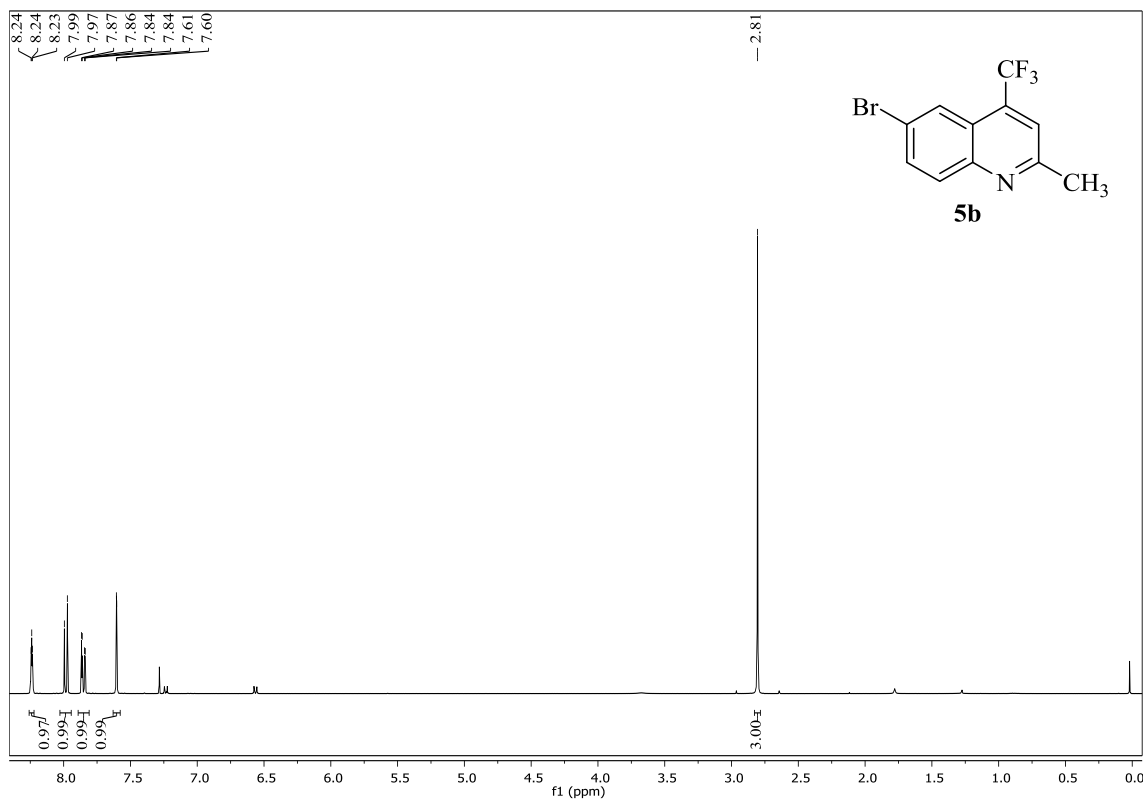


Figura 122. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 7-cloro-6-flúor-4-(trifluorometil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)quinolina (**4g**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

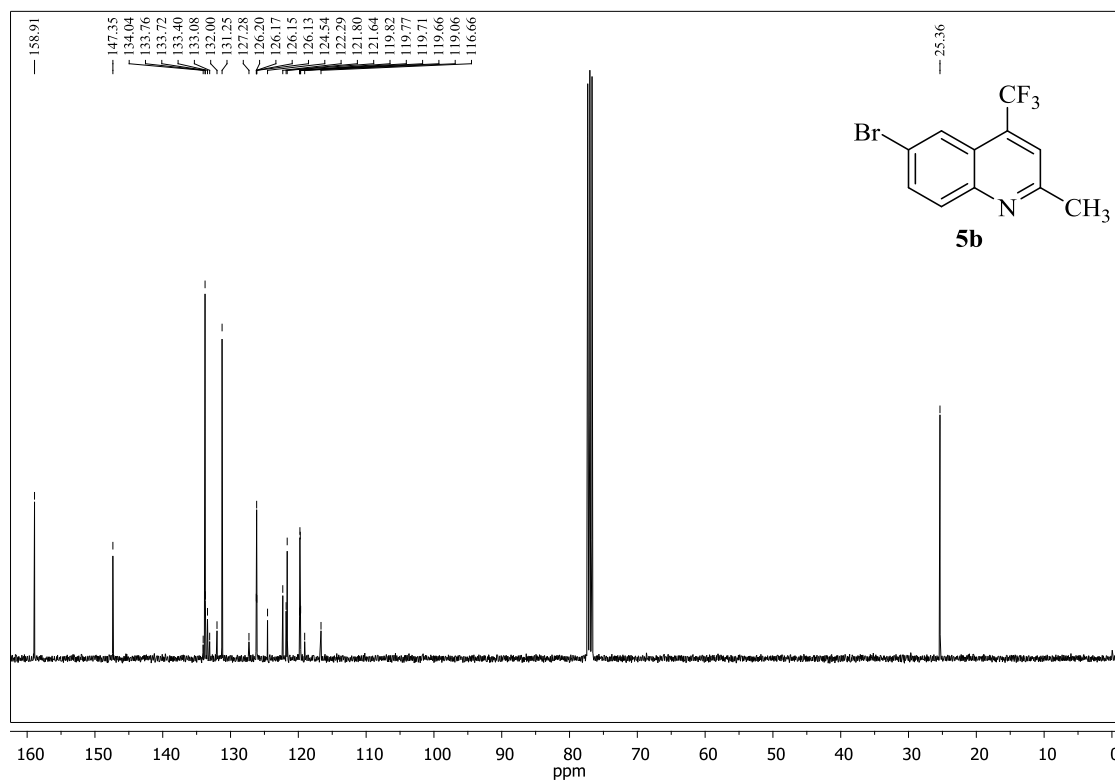
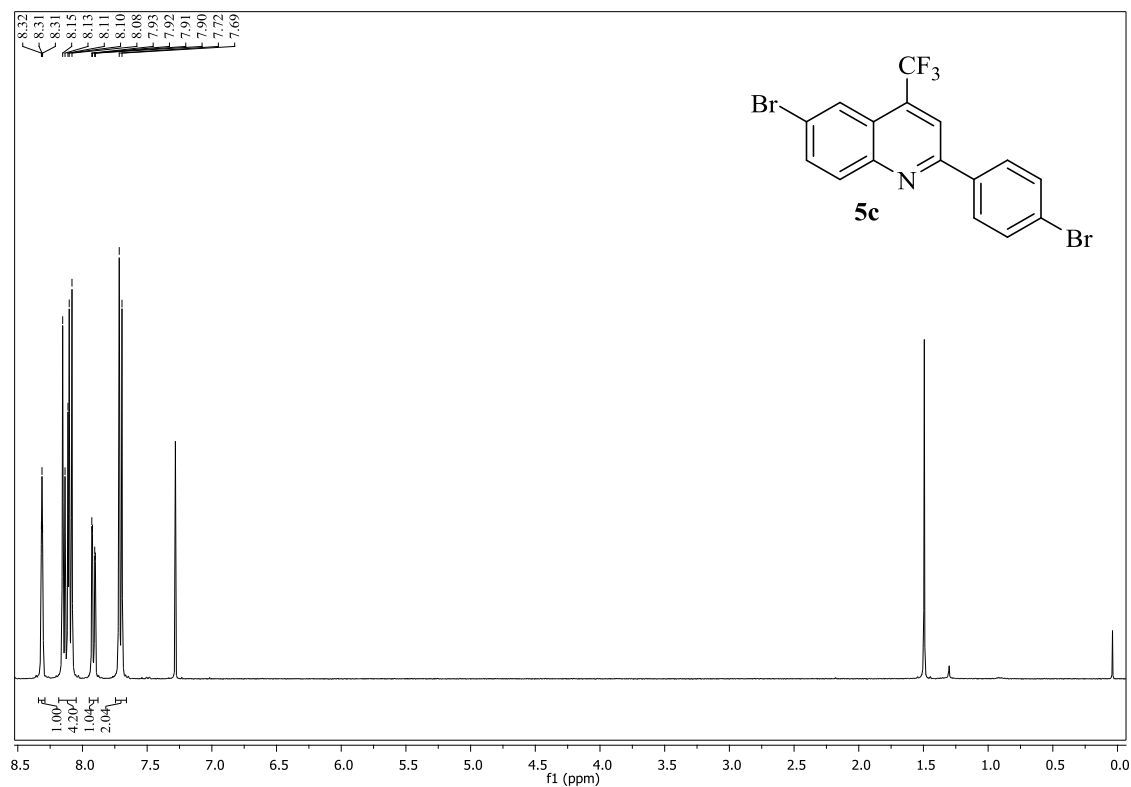


Figura 123. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-bromo-2-metil-4-(trifluormetil)quinolina (**5b**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

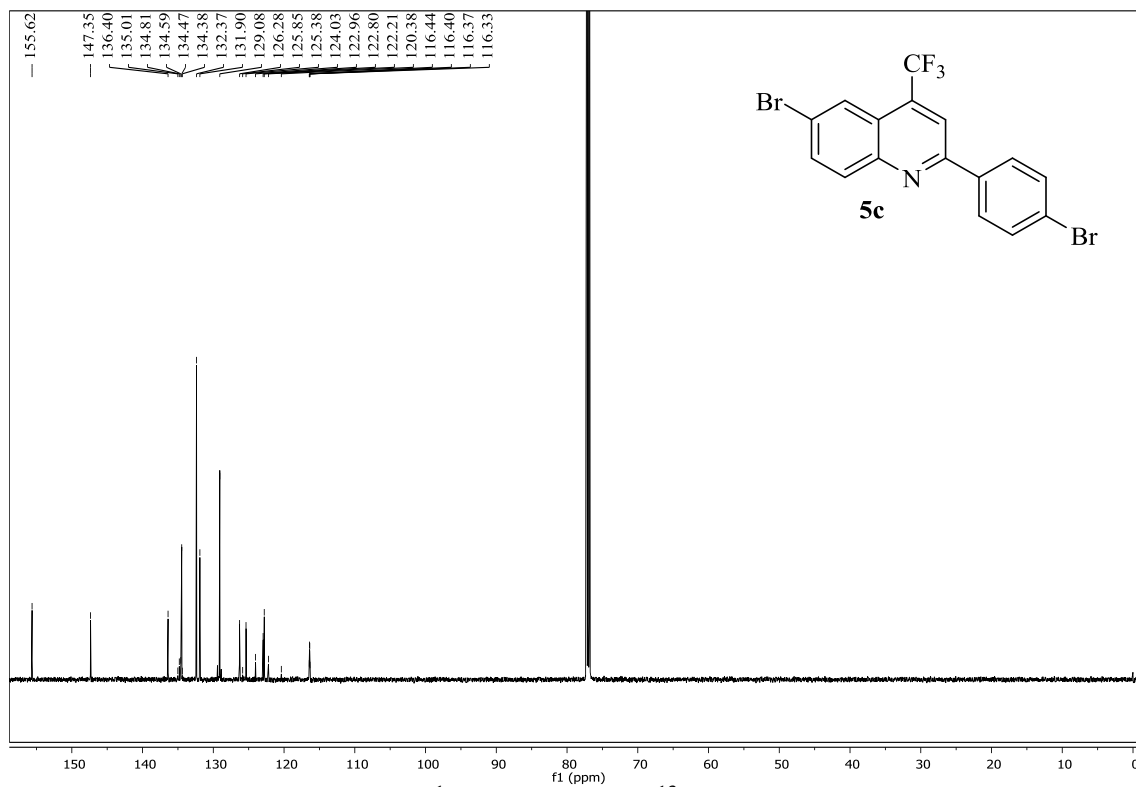
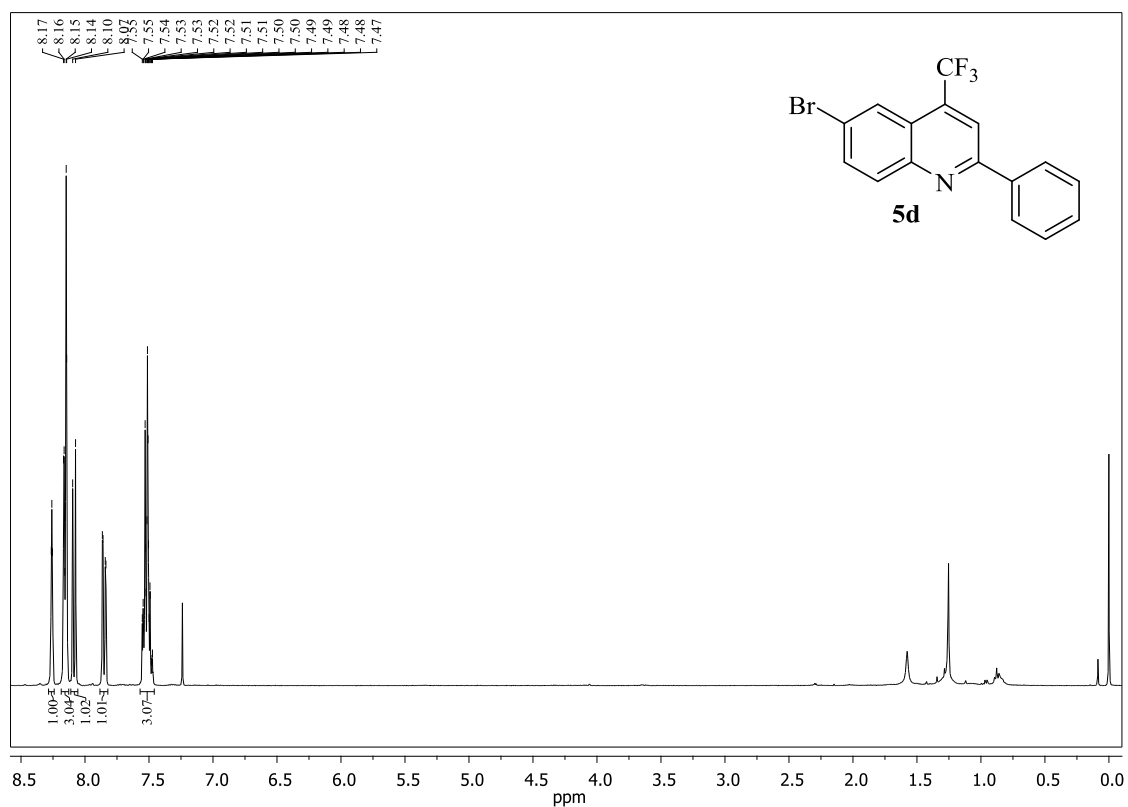


Figura 124. Espectros de RMN ¹H (400 MHz) e ¹³C (151 MHz) obtidos para o composto 6-bromo-2-(4-bromofenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**5c**), registrados em CDCl₃.

(a)



(b)

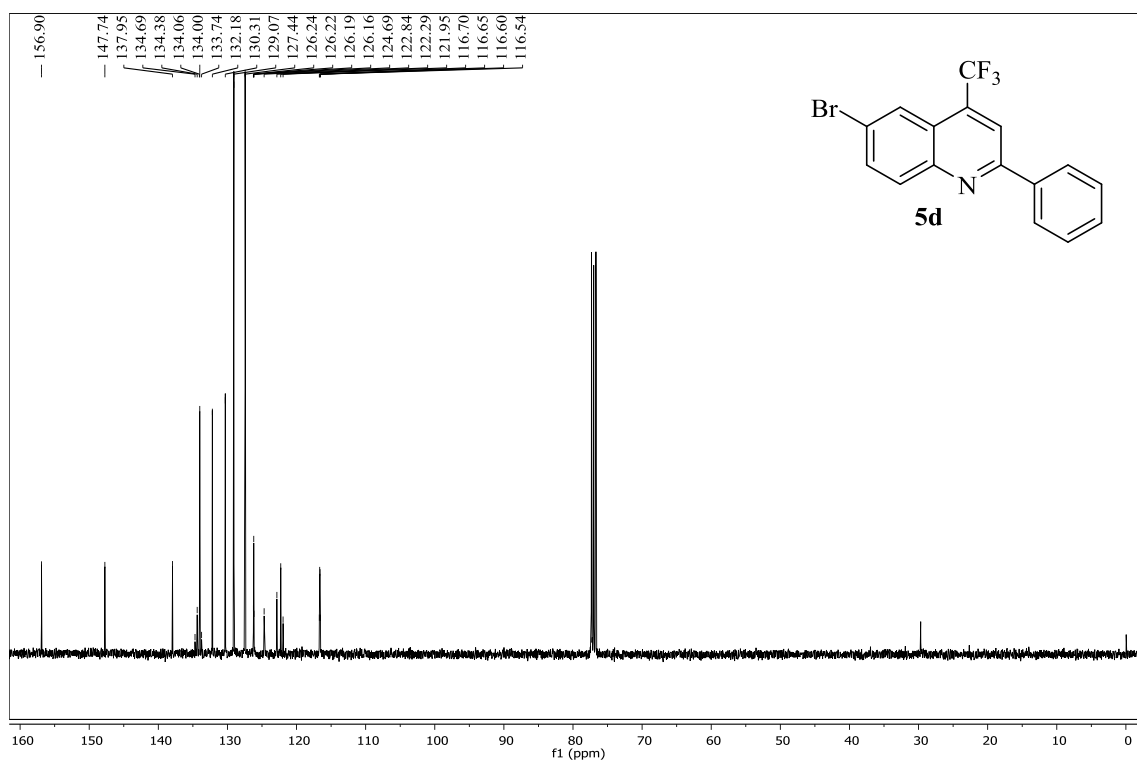
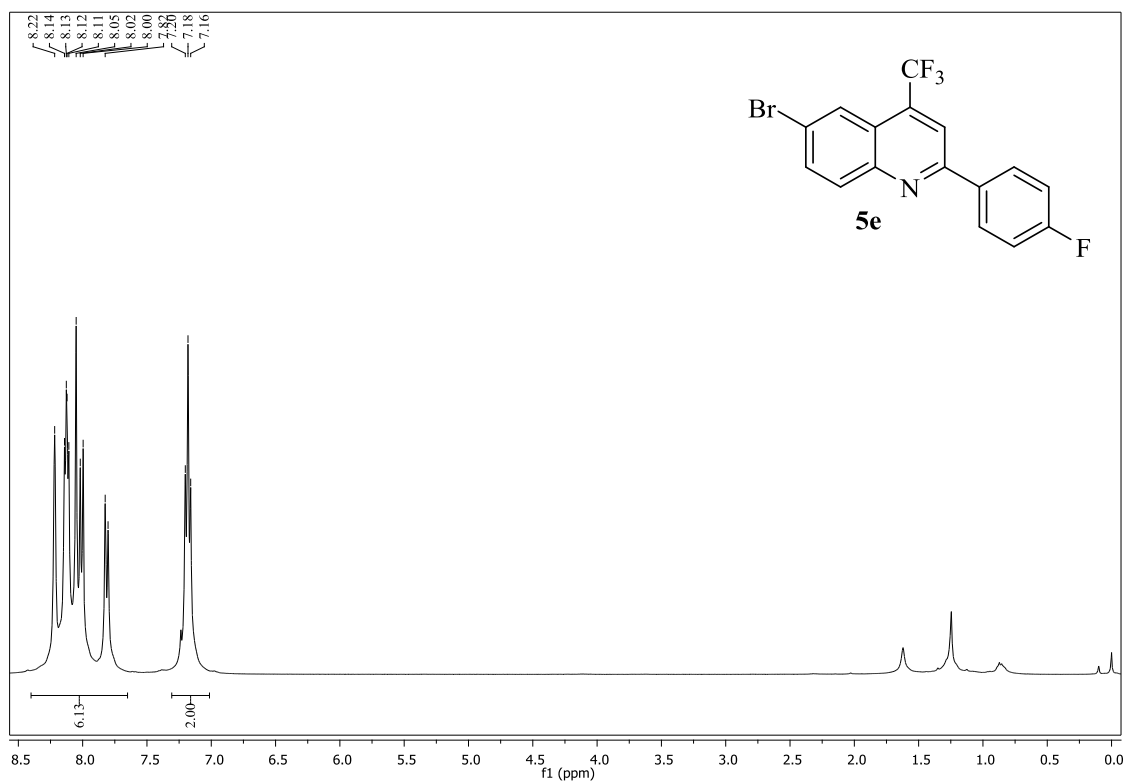


Figura 125. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-bromo-2-fenil-4-(trifluorometil)quinolina (**5d**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

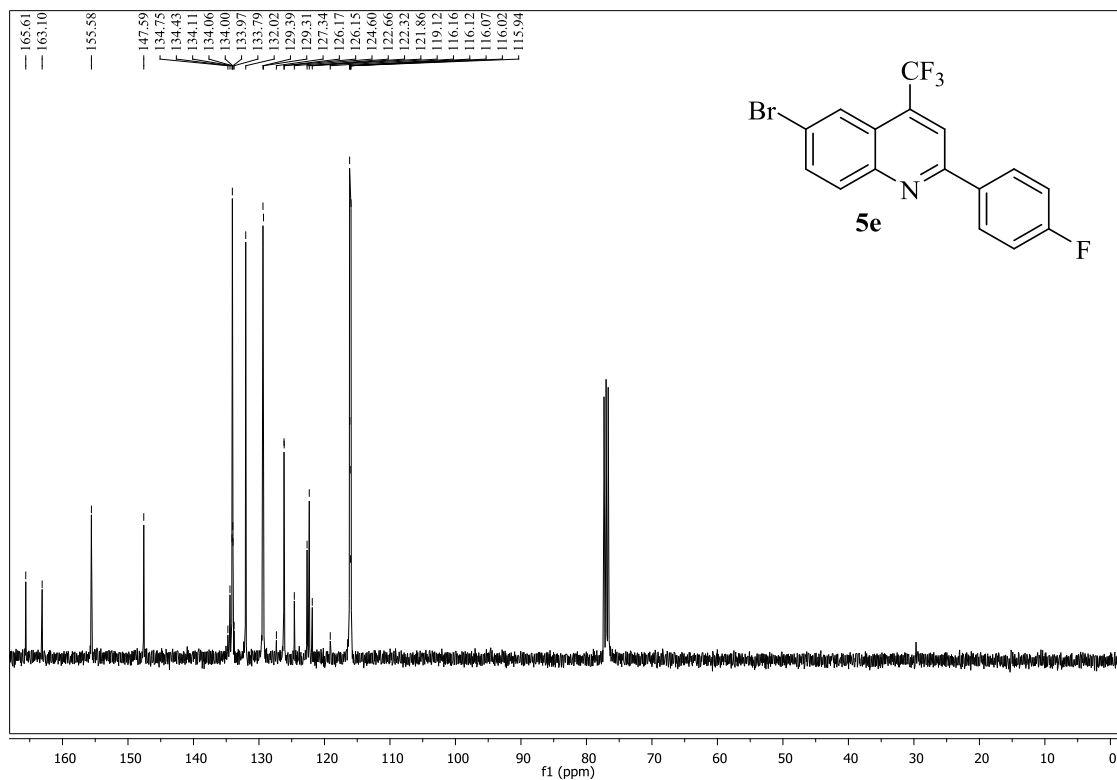
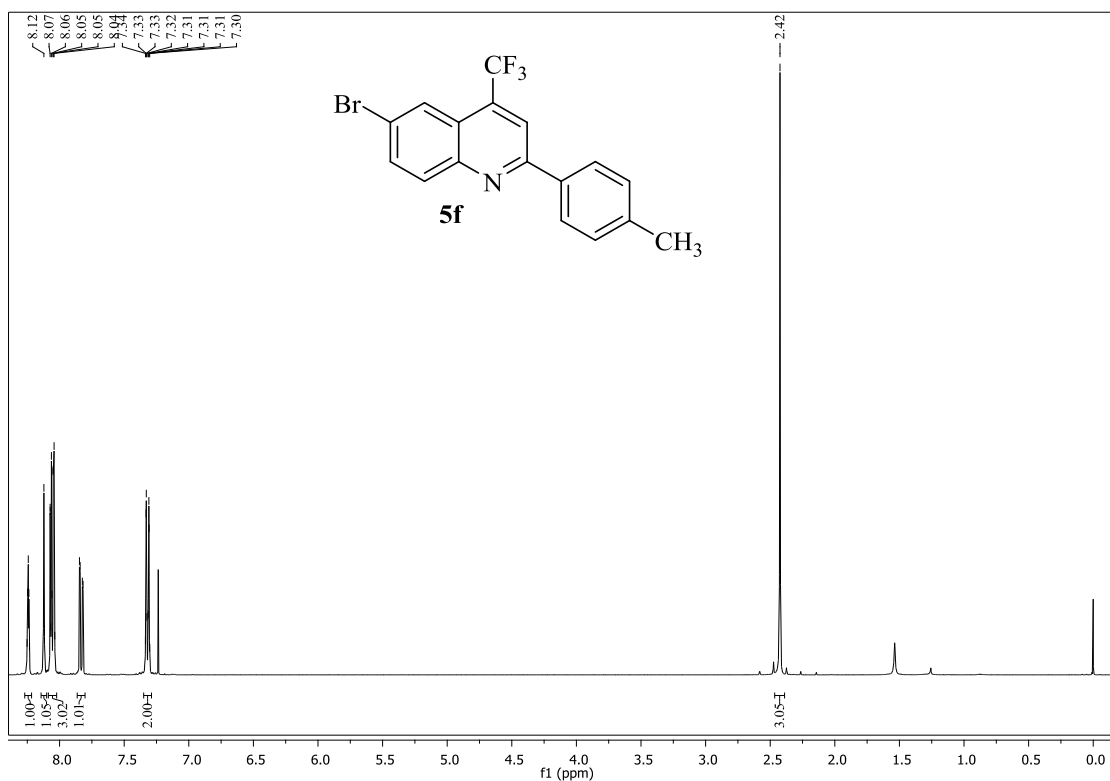


Figura 126. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-bromo-2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**5e**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

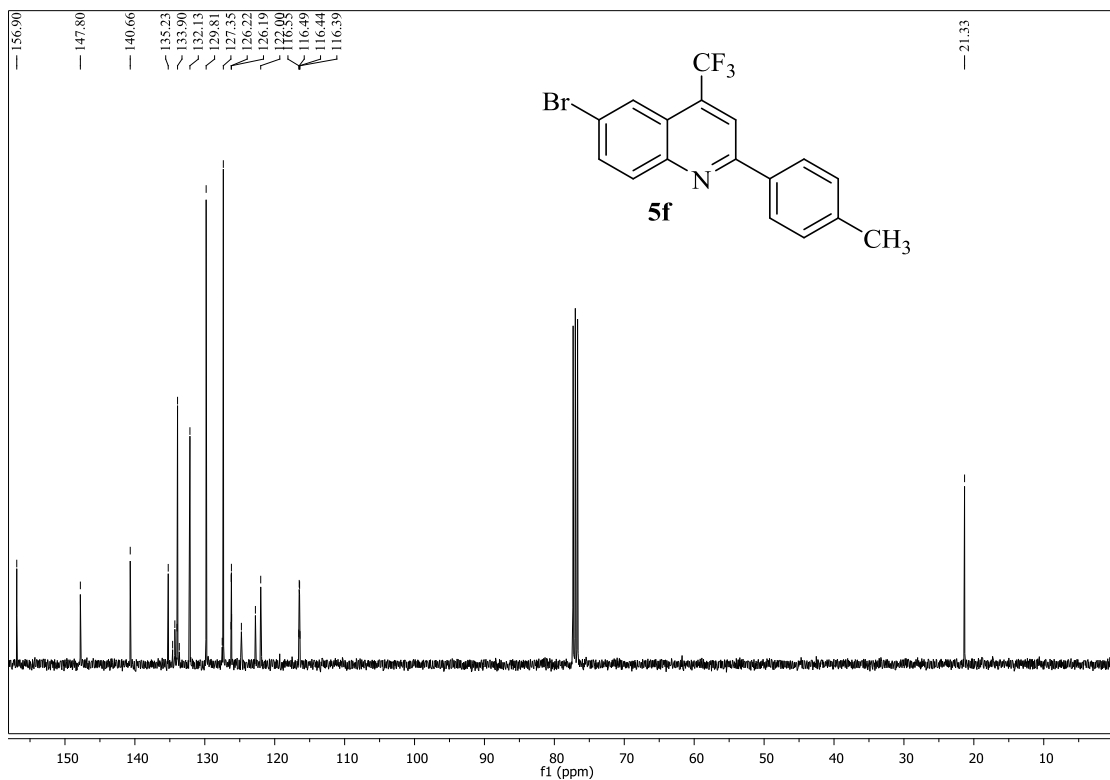
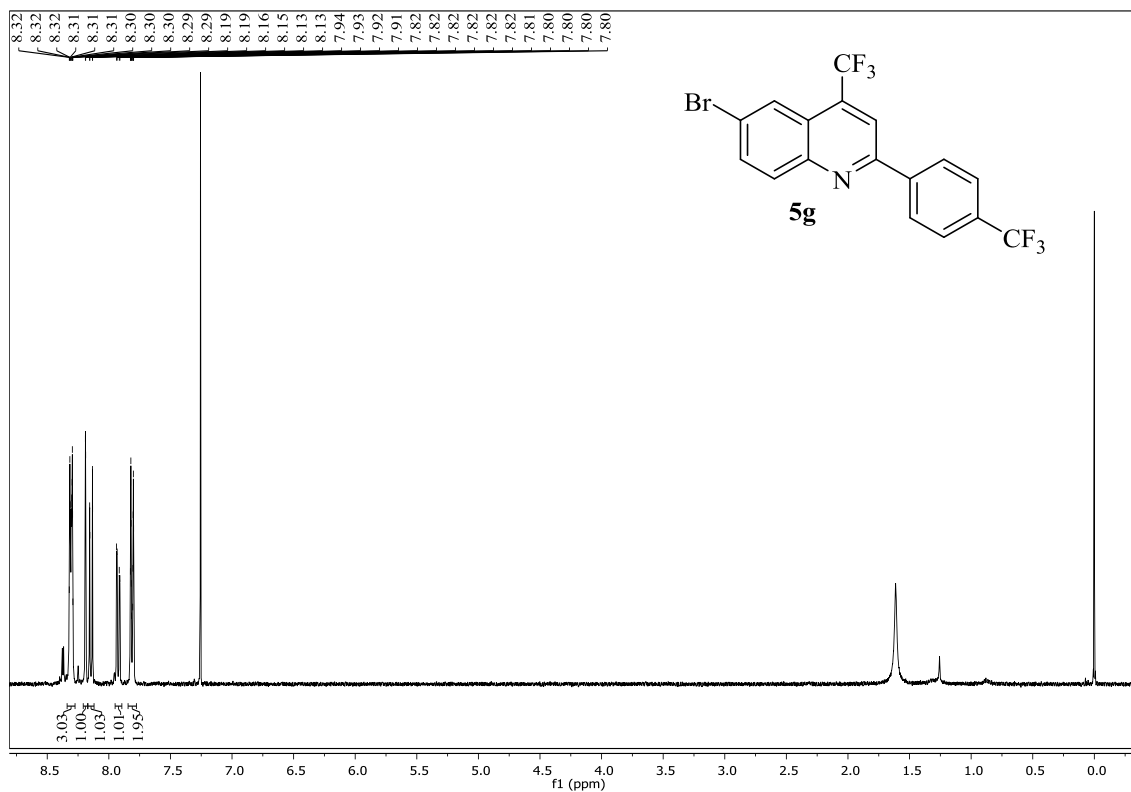


Figura 127. Espectros de RMN ¹H (400 MHz) e ¹³C (100 MHz) obtidos para o composto 6-bromo-2-(p-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**5f**), registrados em CDCl₃.

(a)



(b)

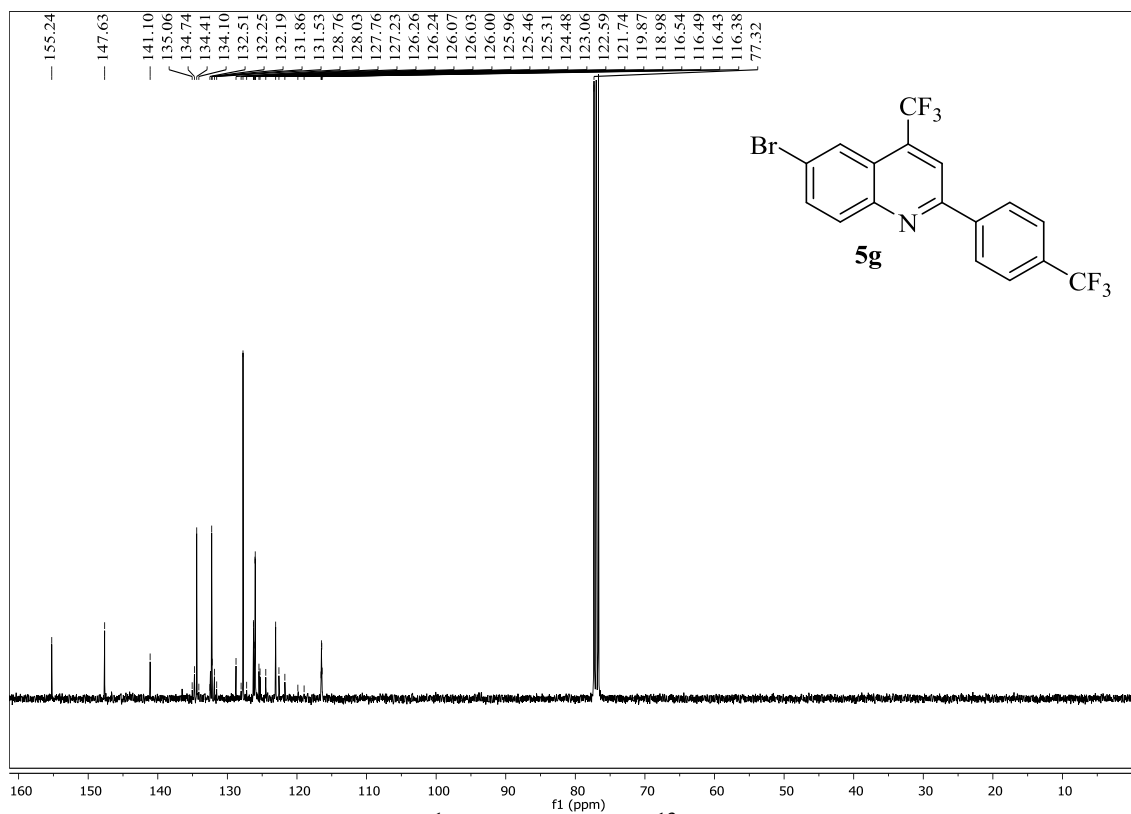
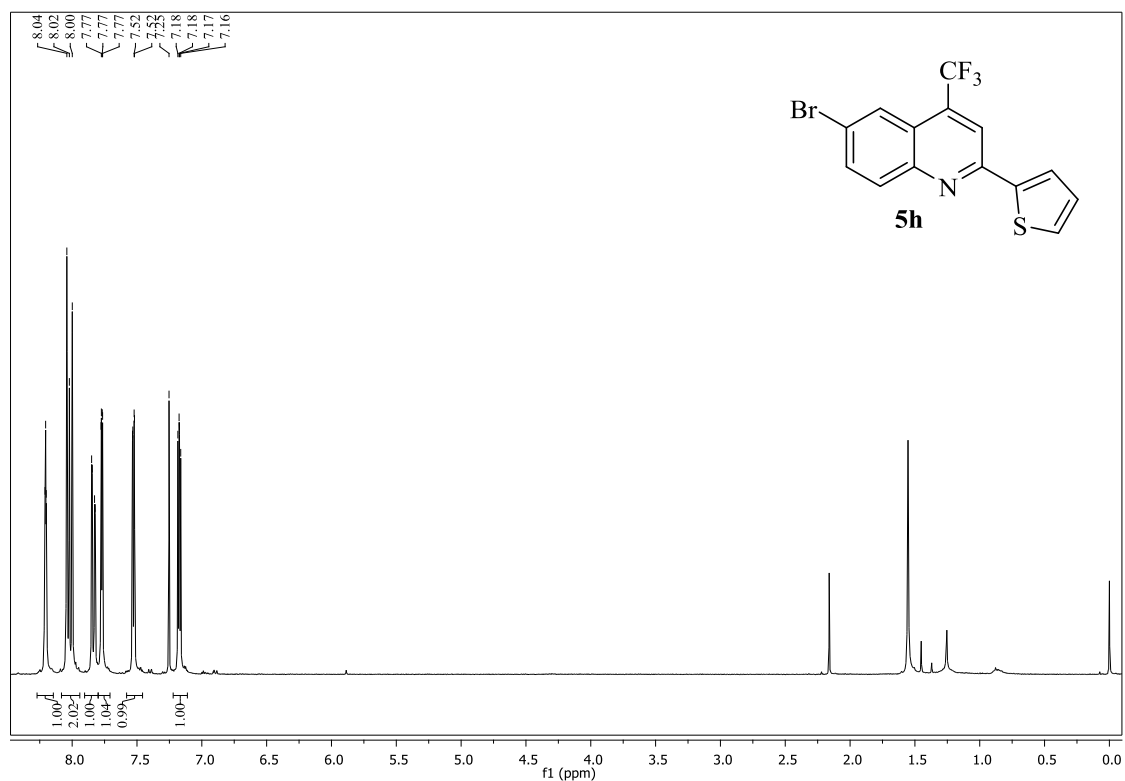


Figura 128. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-bromo-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**5g**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

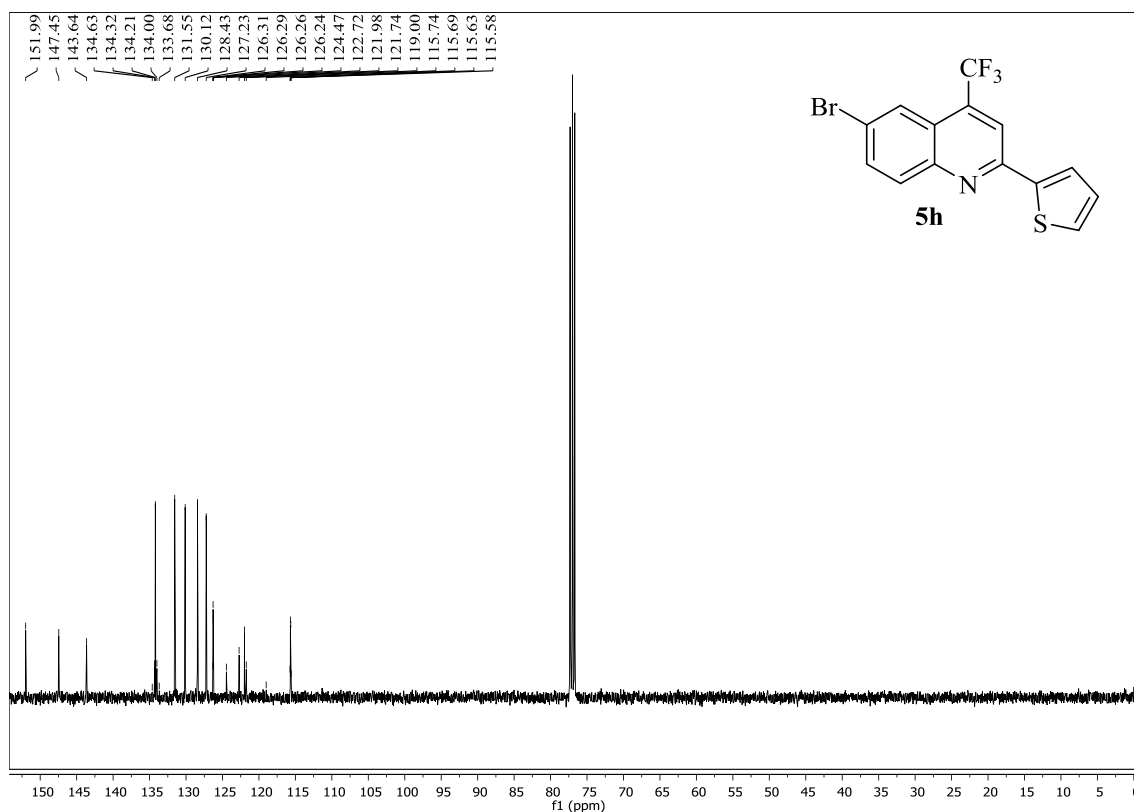
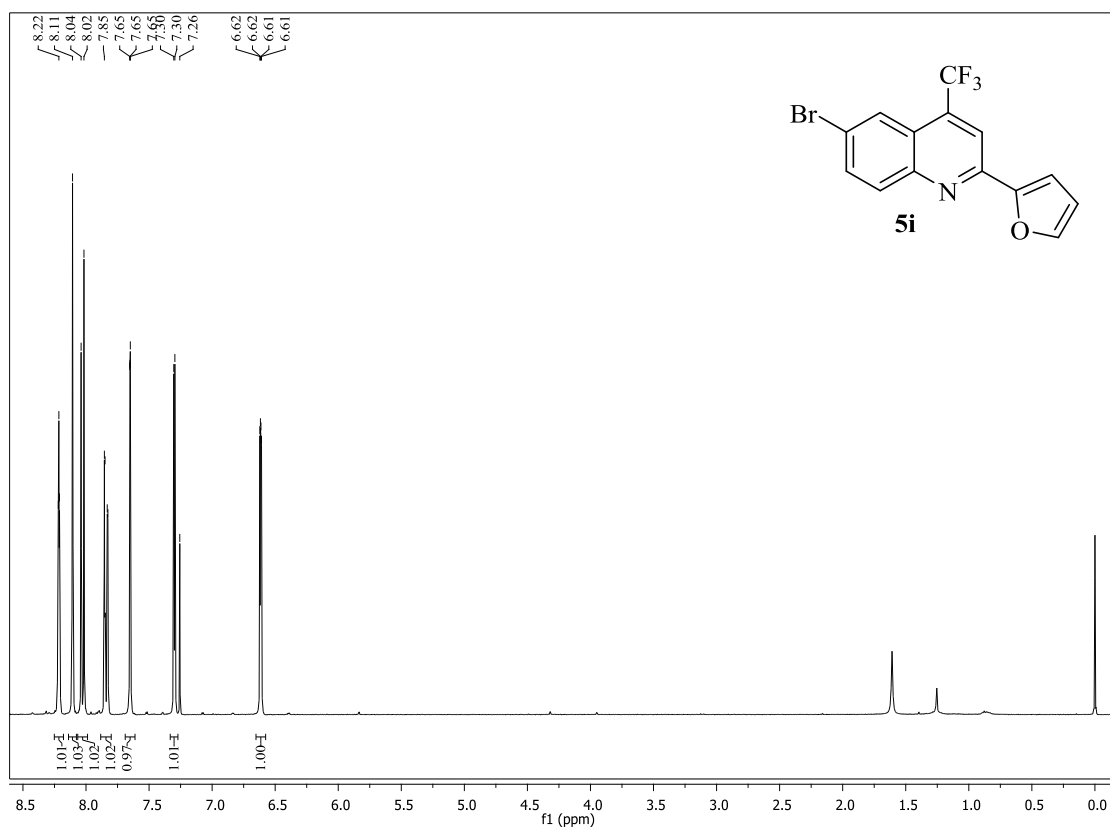


Figura 129. Espectros de RMN ¹H (400 MHz) e ¹³C (100 MHz) obtidos para o composto 6-bromo-2-(tiefen-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**5h**), registrados em CDCl₃.

(a)



(b)

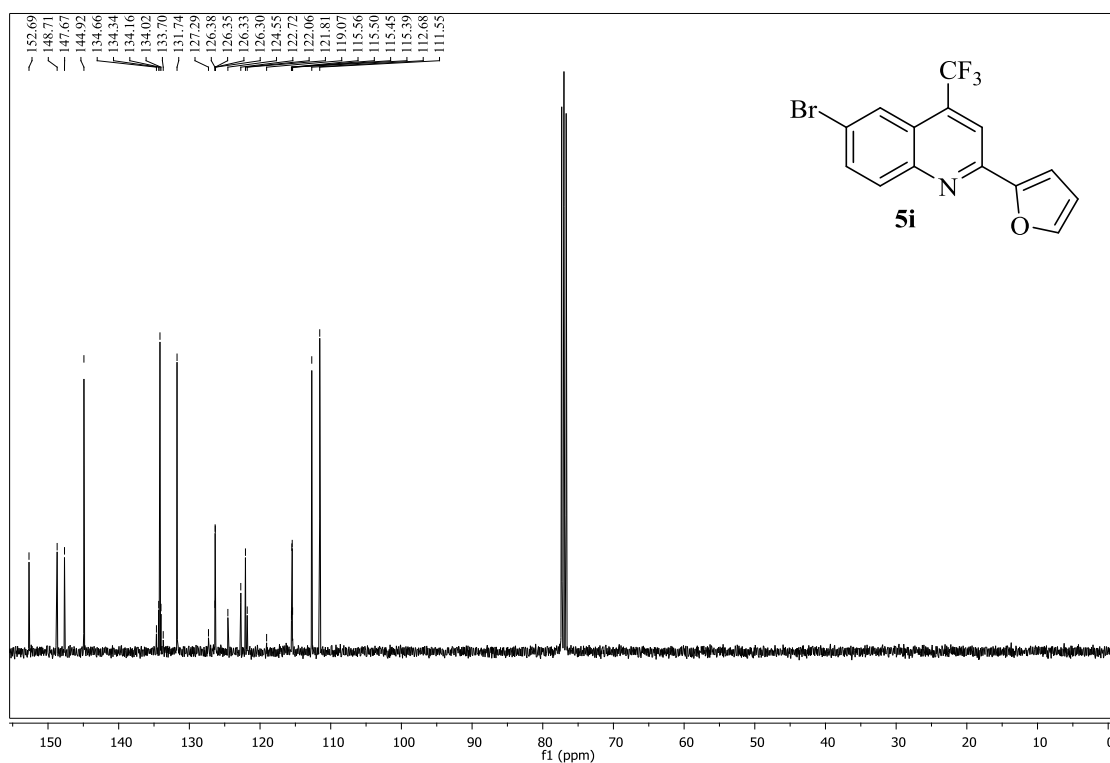
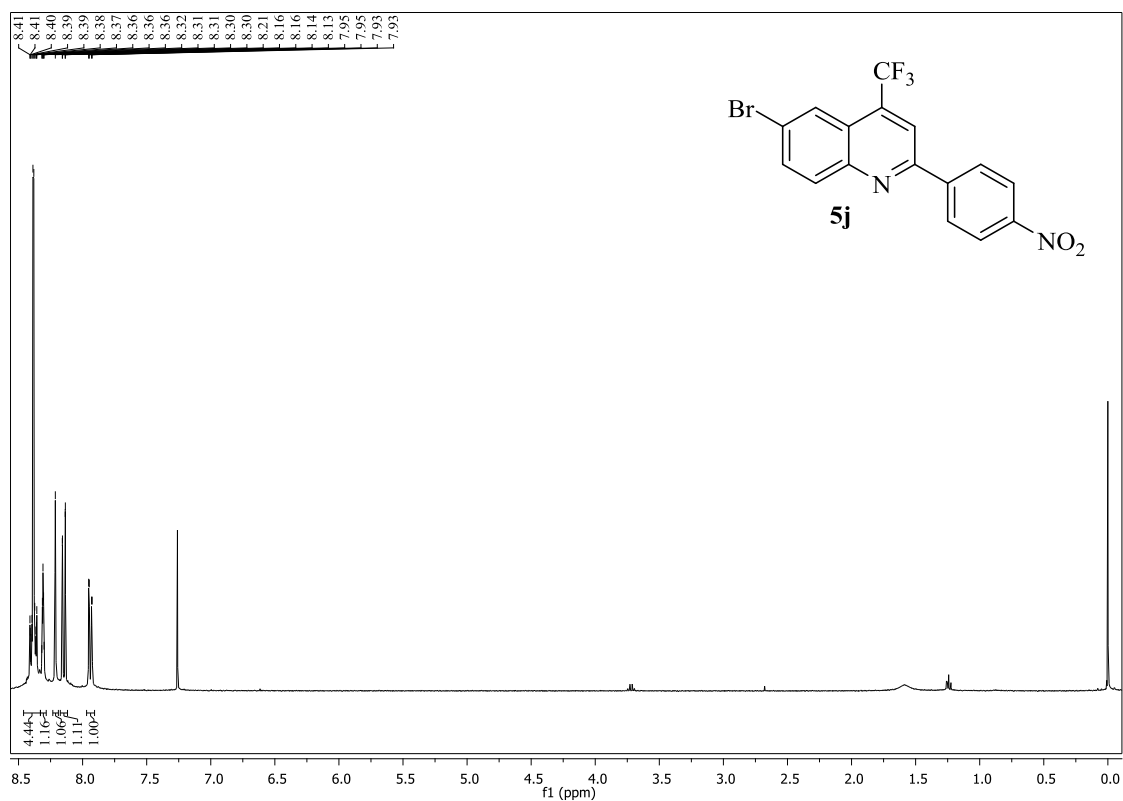


Figura 130. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-bromo-2-(furan-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**5i**), registrados em CDCl_3 .

Melissa Budke Rodrigues – TESE DE DOUTORADO – UFSM 2018

(a)



(b)

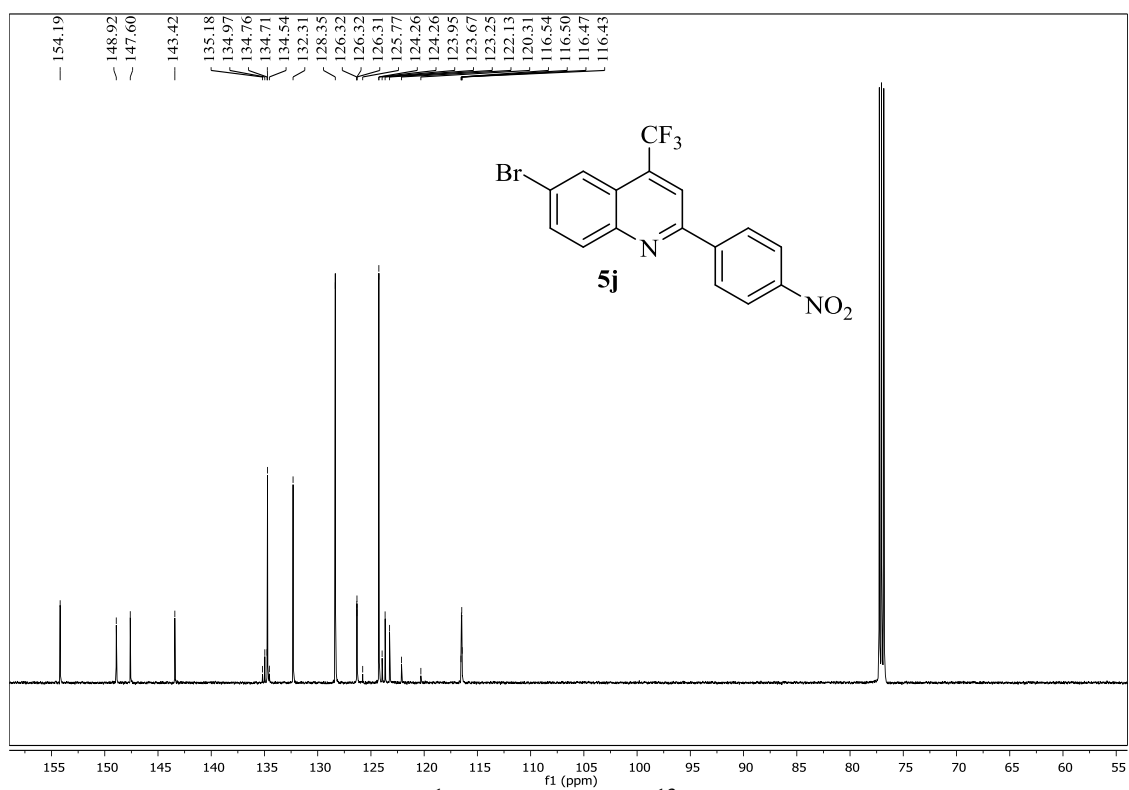
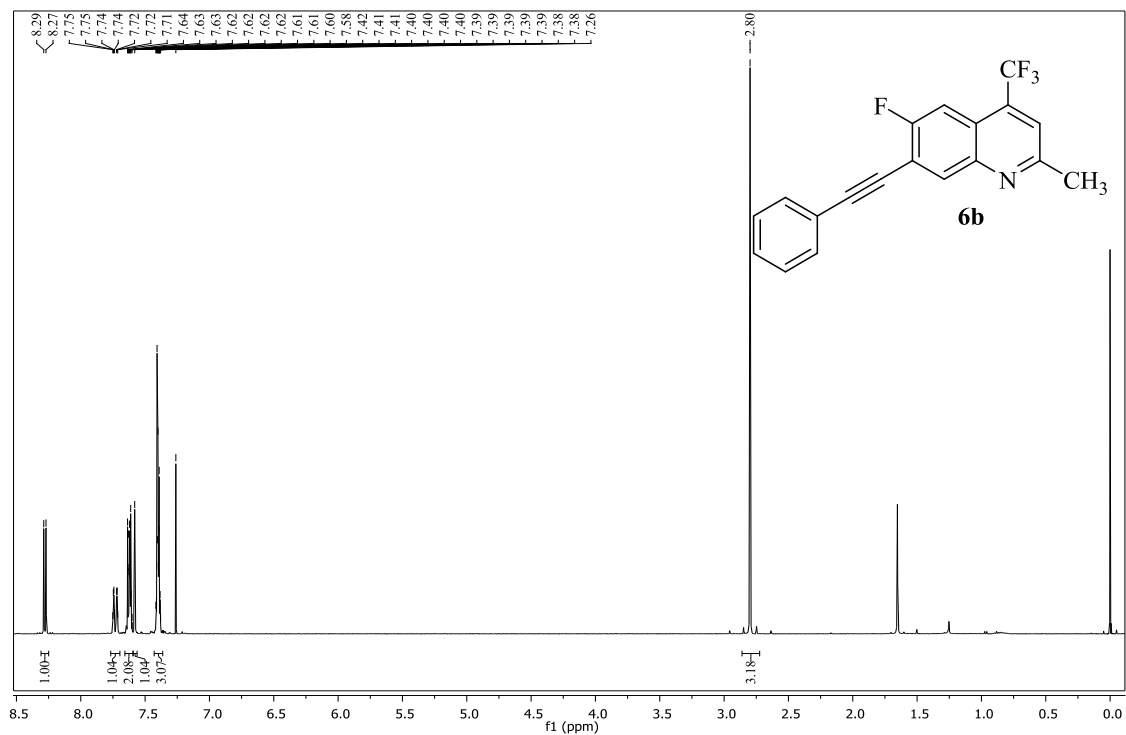


Figura 131. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (151 MHz) obtidos para o composto 6-bromo-2-(4-nitrofenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**5j**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

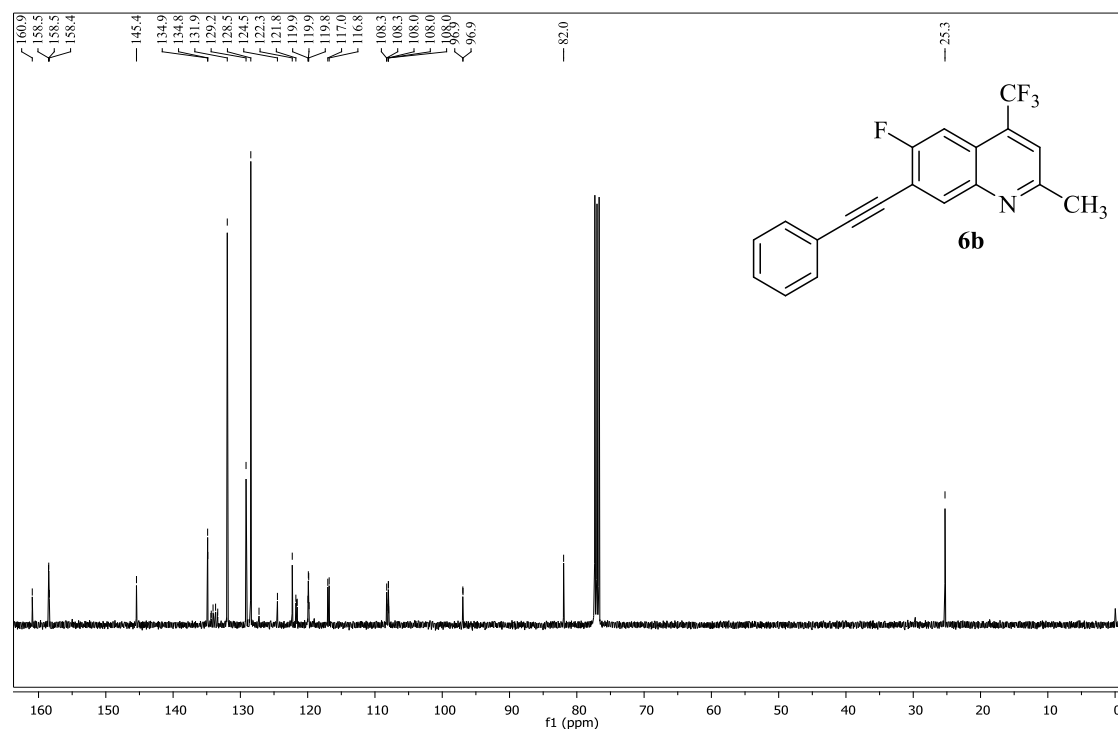
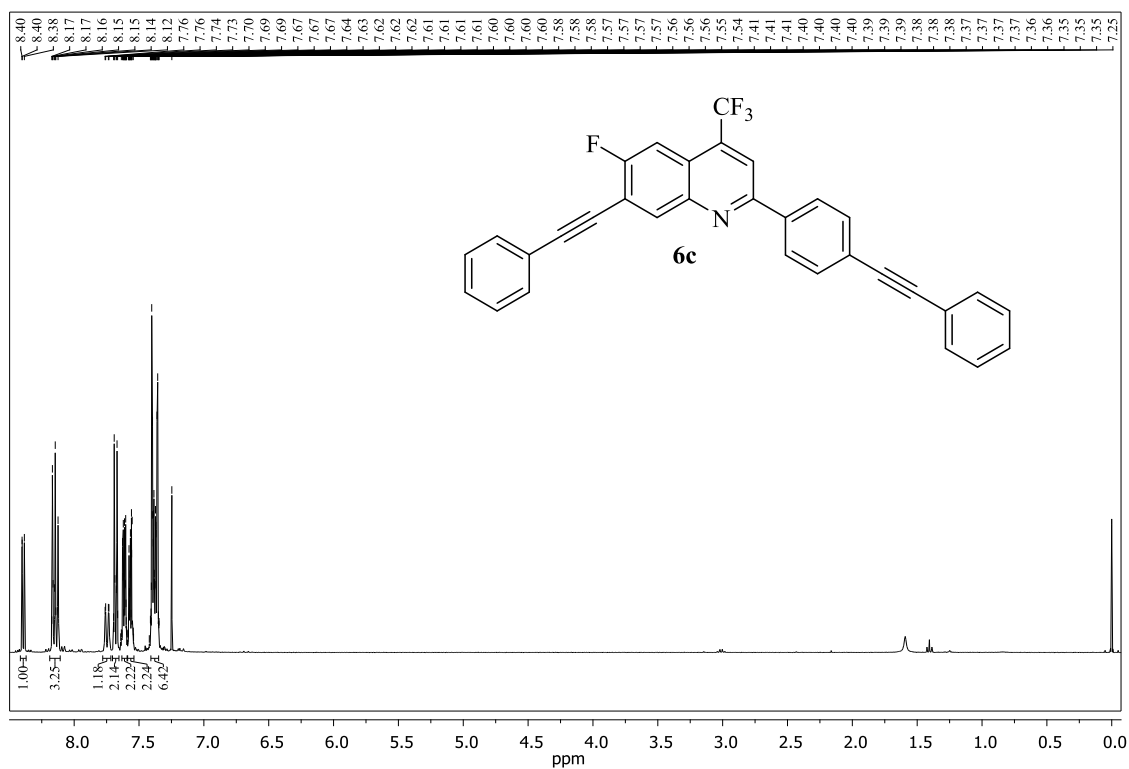


Figura 133. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-fluor-2-metil-7-(feniletinil)-4-(trifluorometil)quinolina (**6b**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

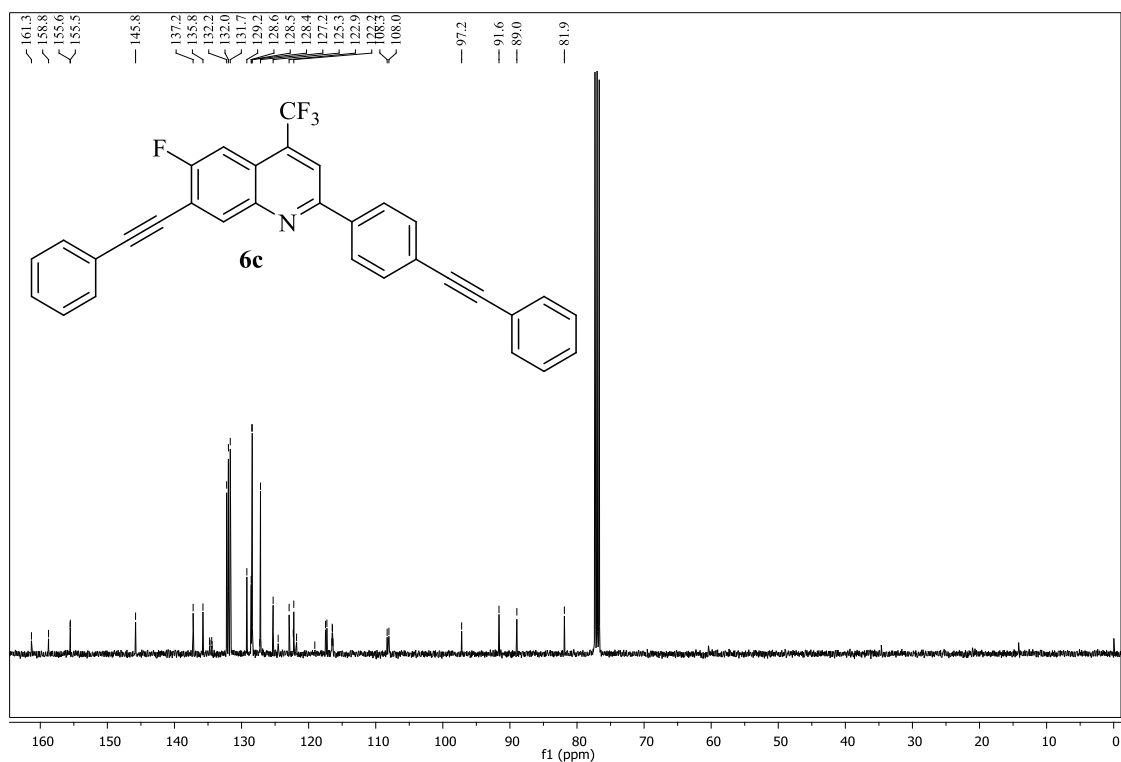
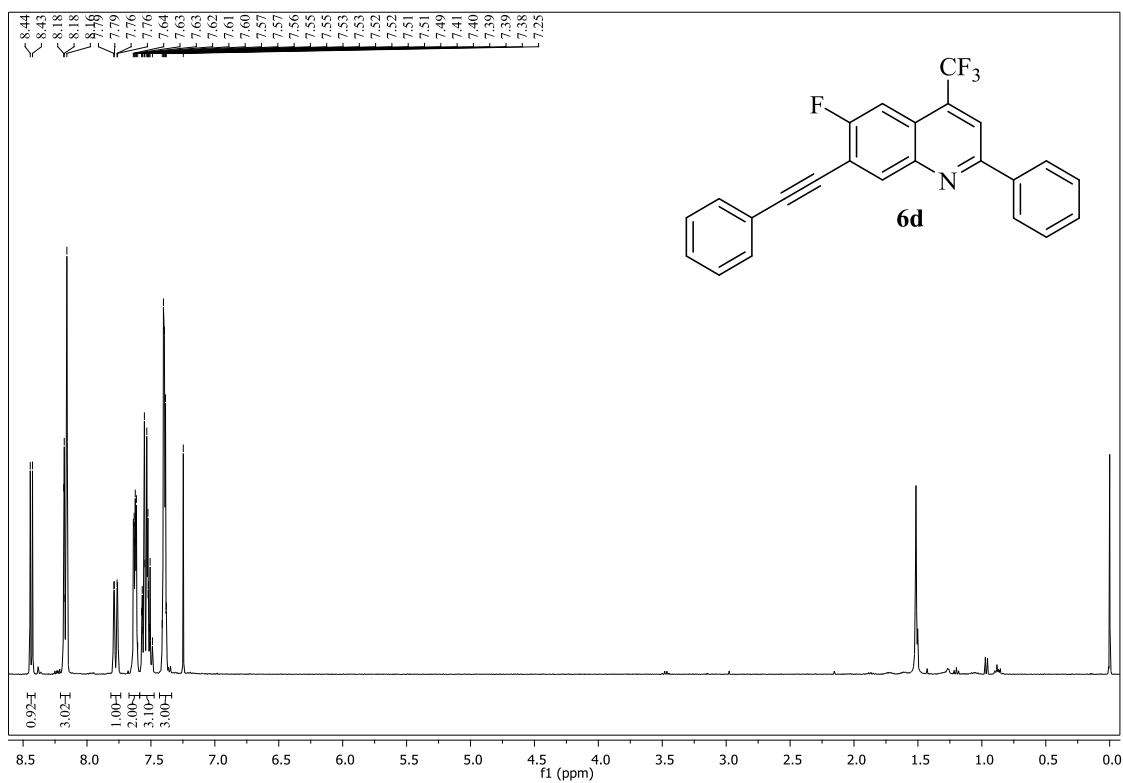


Figura 134. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-fluór-7-(feniletinil)-2-(4-(feniletinil)fenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6c**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

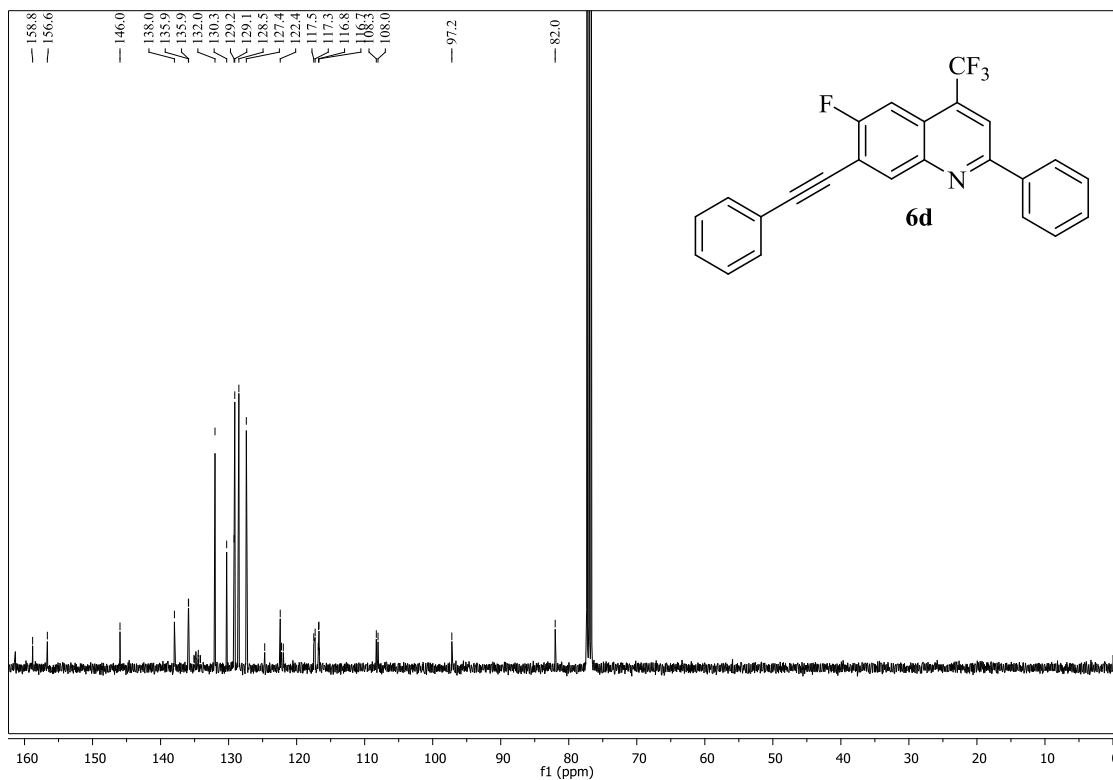
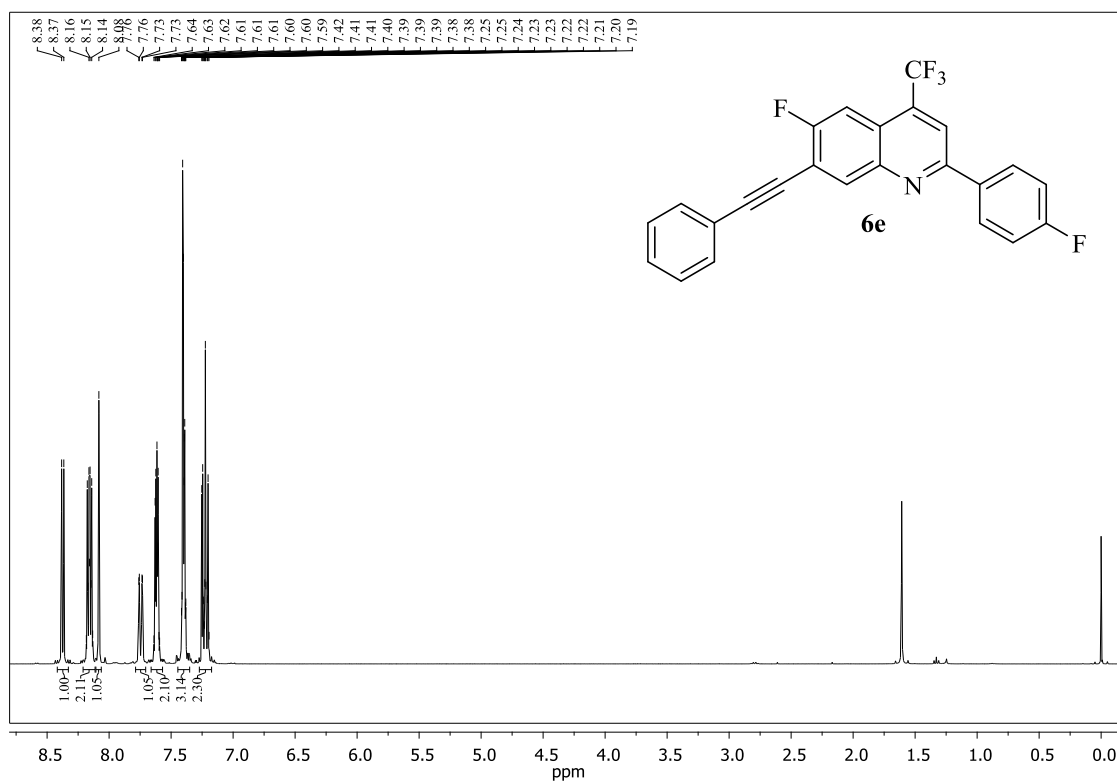


Figura 135. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-fluór-2-fenil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6d**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

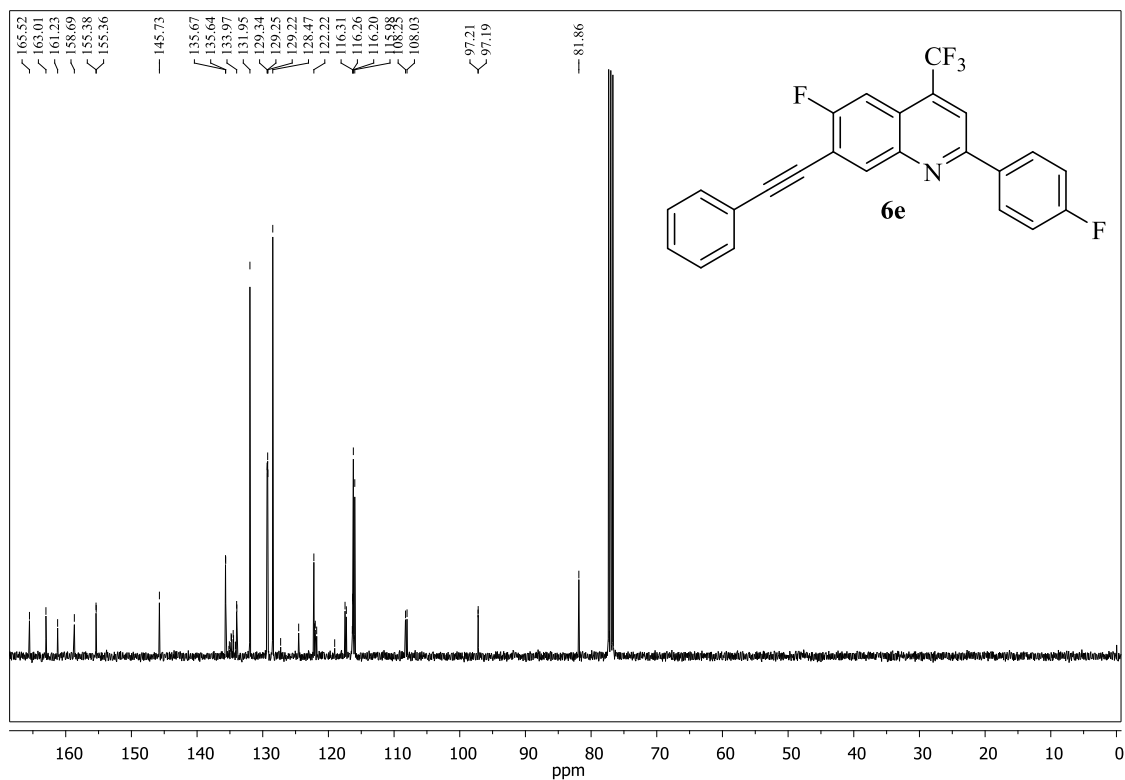
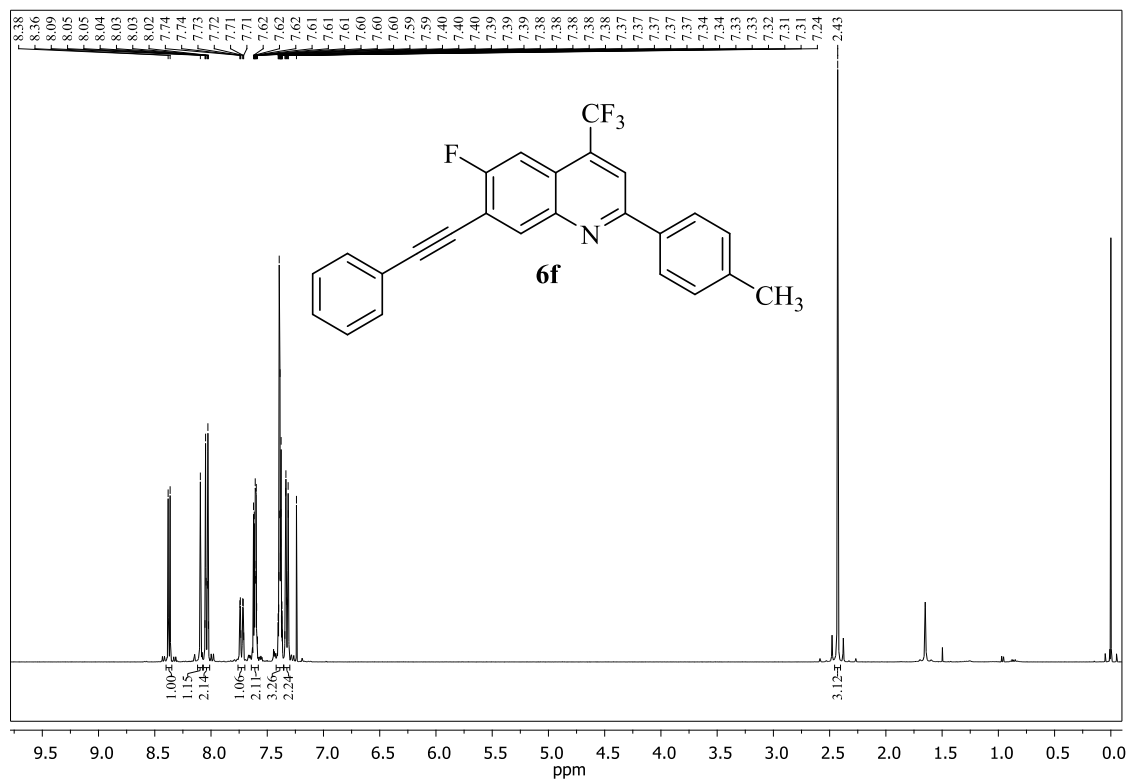


Figura 136. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-fluór-2-(4-fluorfenil)-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolinas (**6e**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

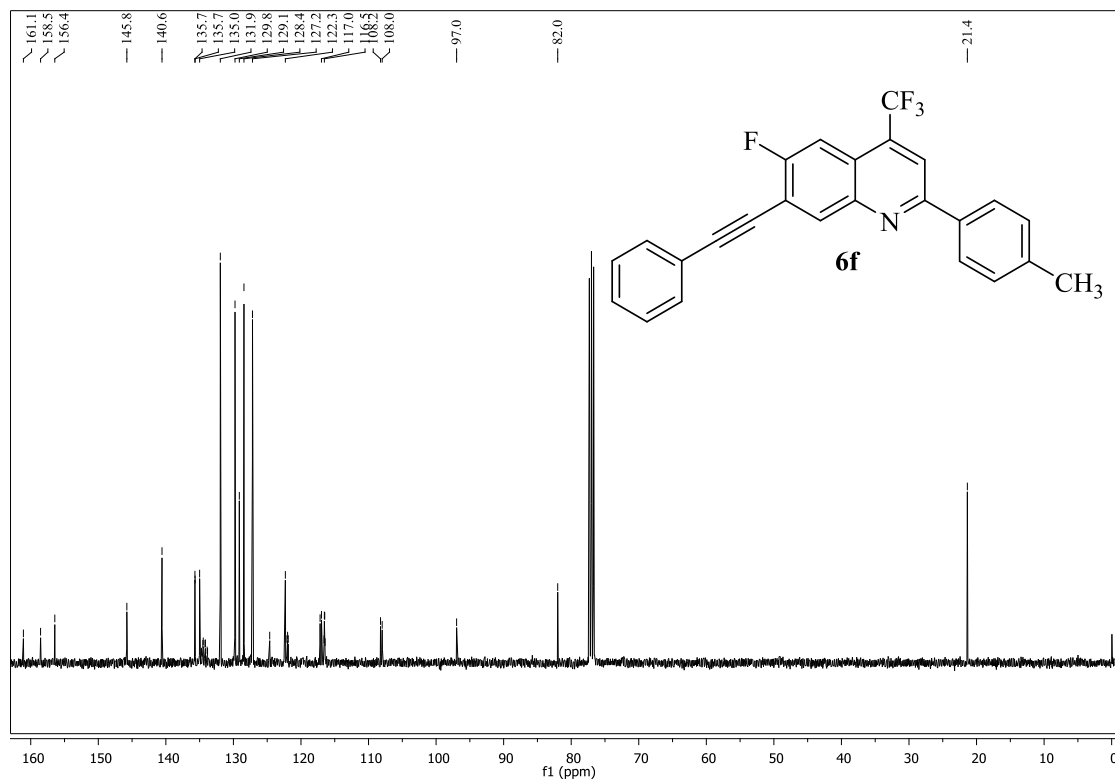
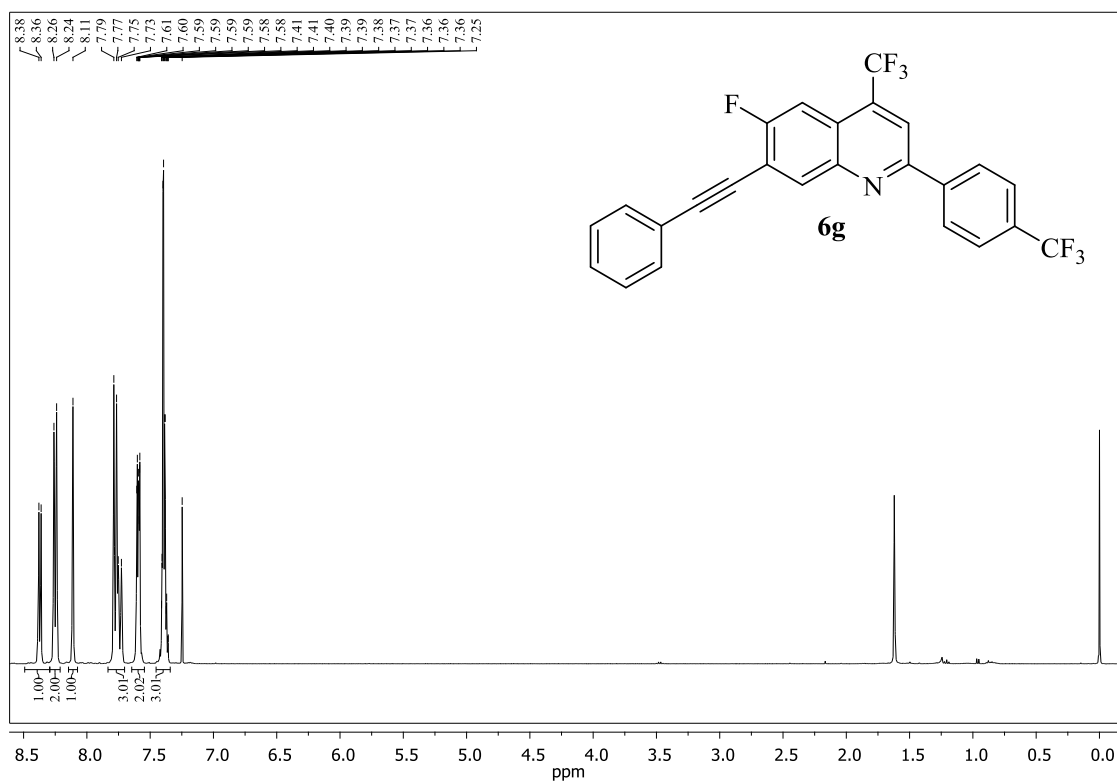


Figura 137. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-fluór-7-(feniletinil)-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6f**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

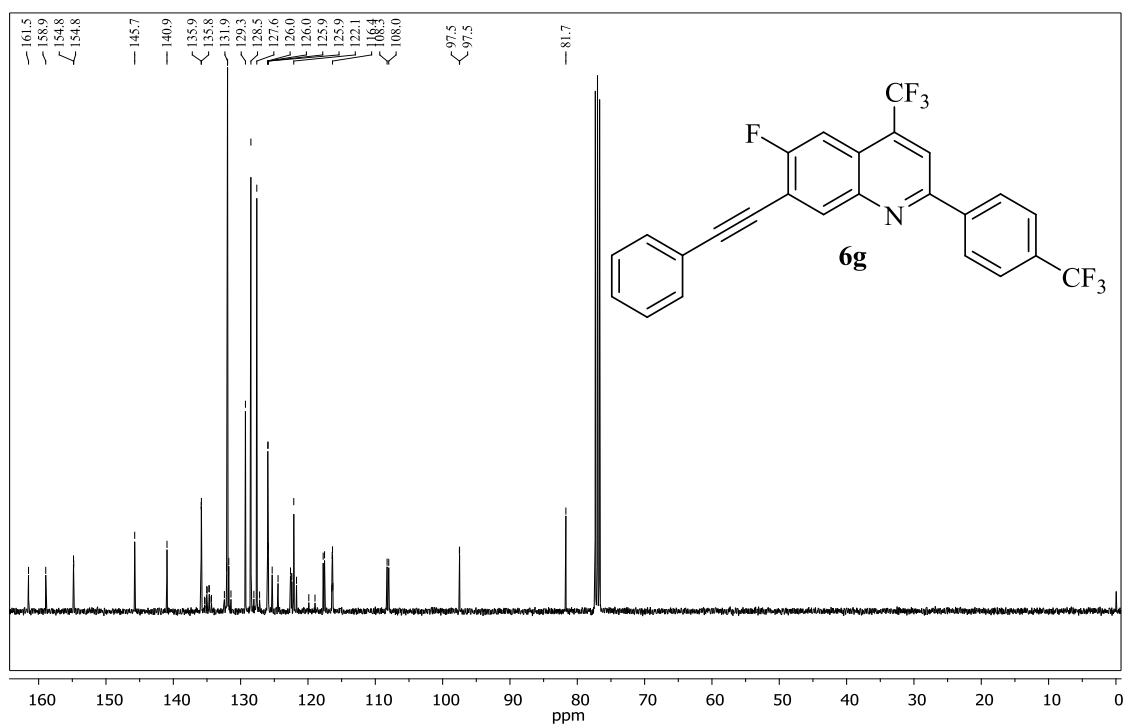
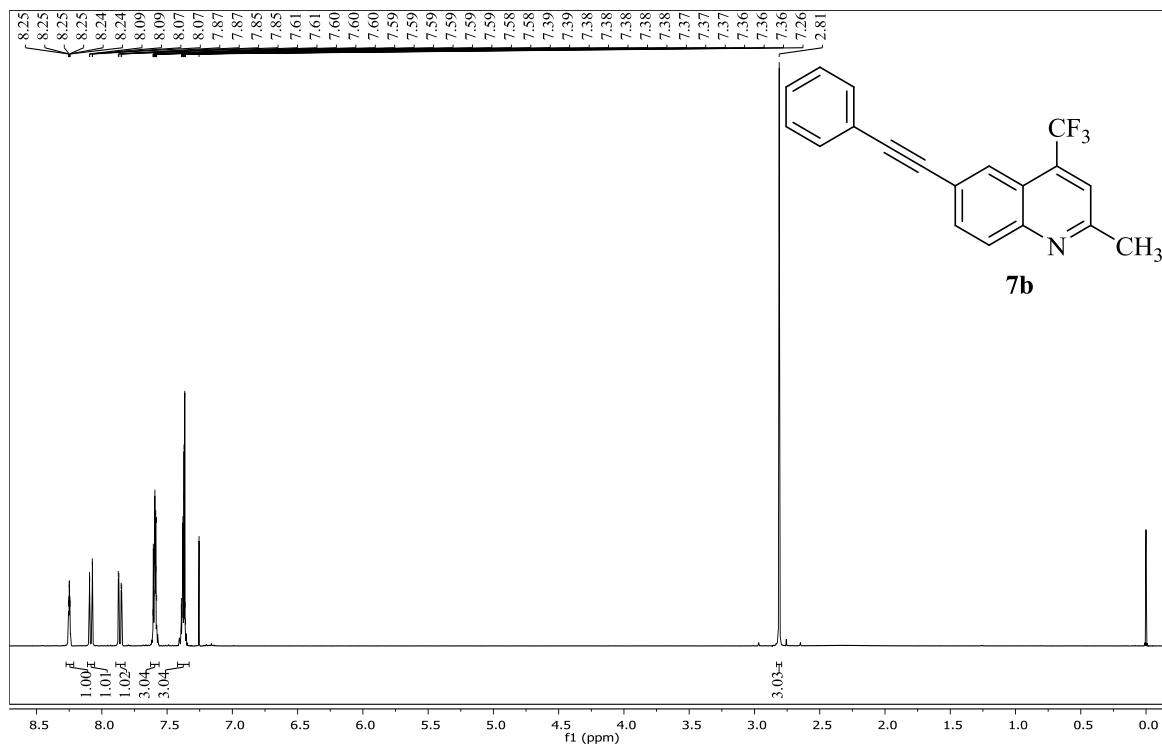


Figura 138. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-flúor-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**6g**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

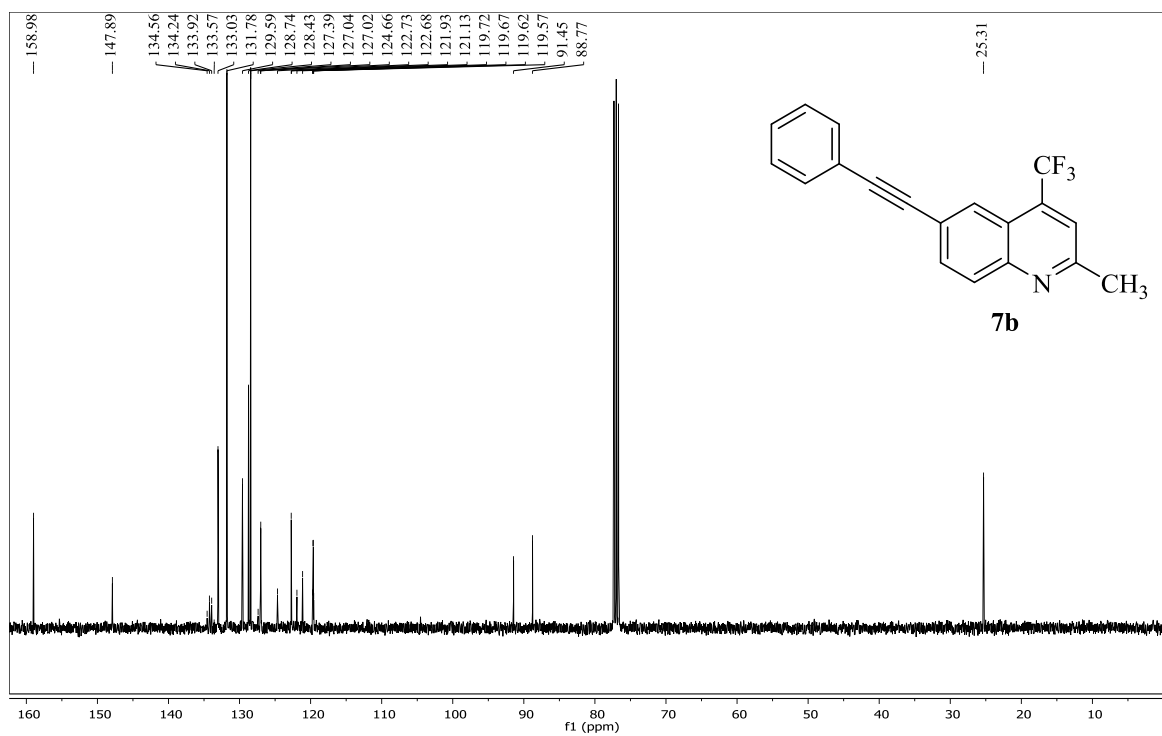
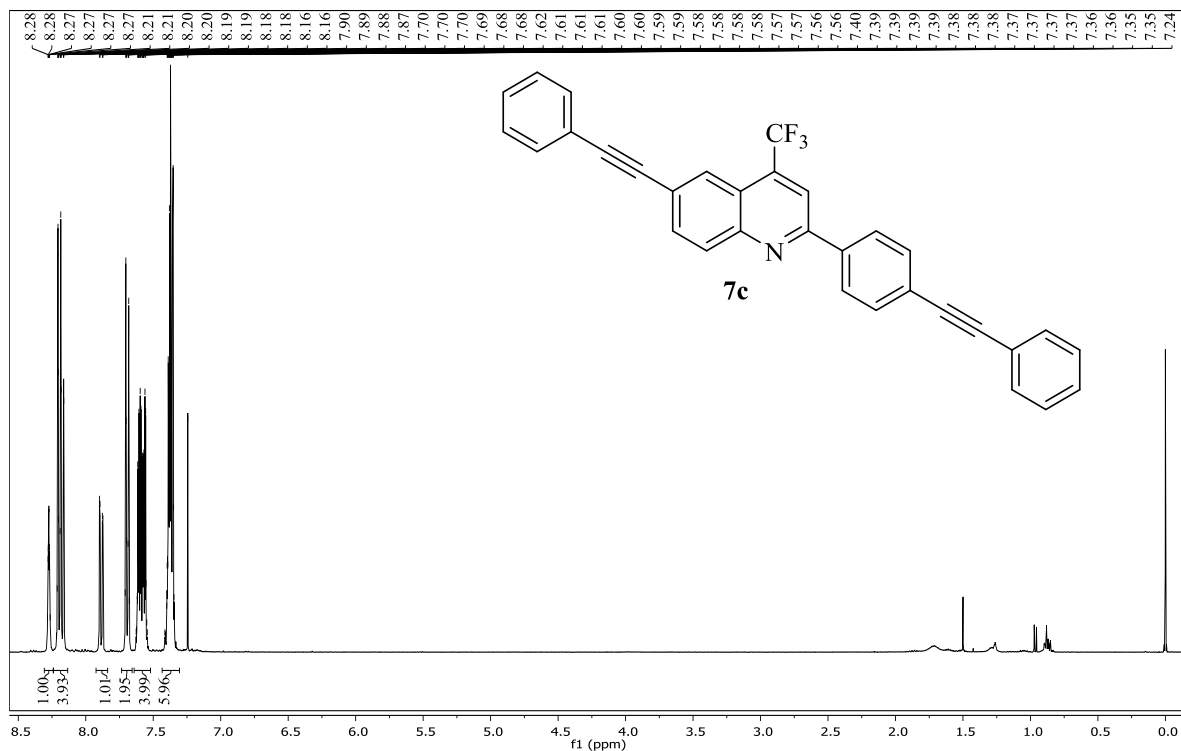


Figura 139. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 2-metil-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**7b**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

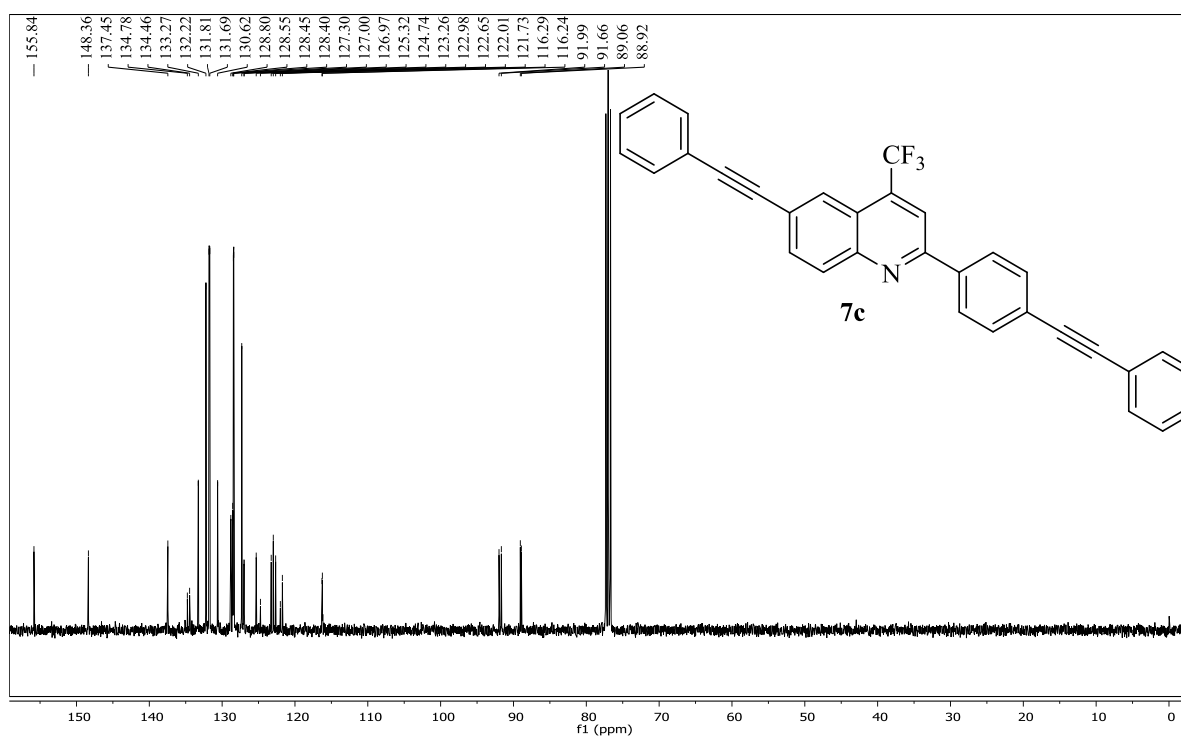
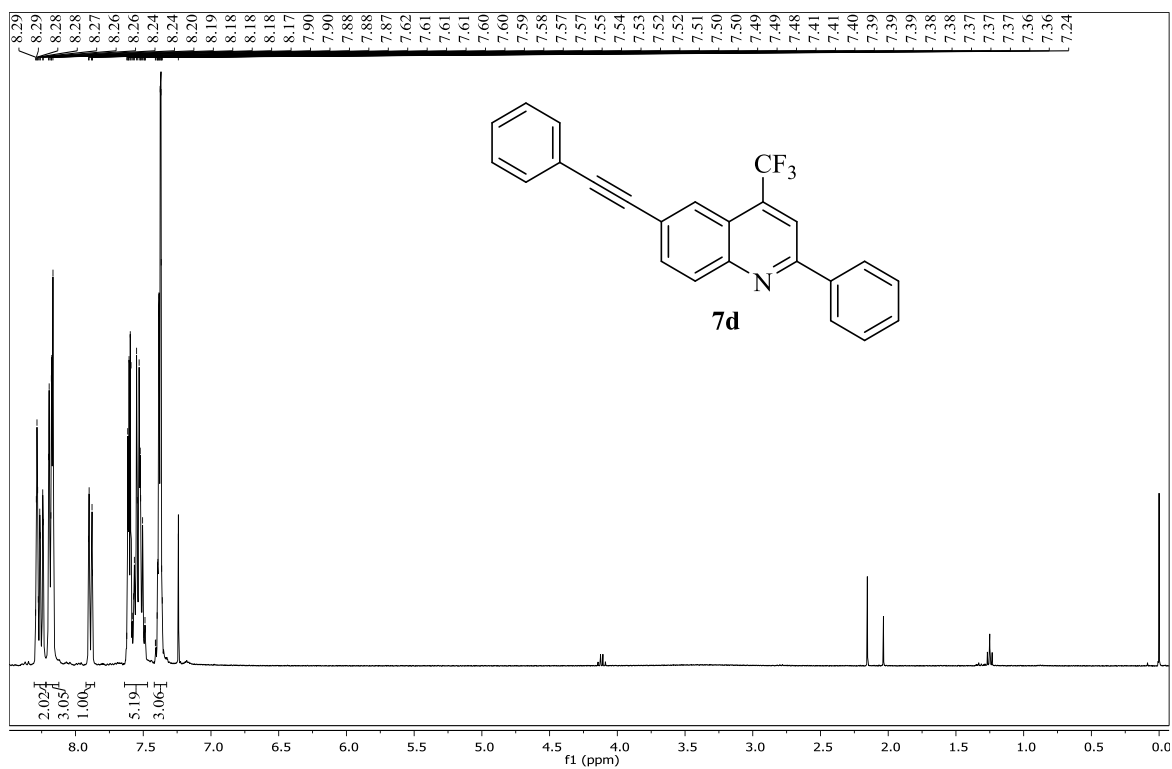


Figura 140. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-(feniletinil)-2-(4-(feniletinil)fenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**7c**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

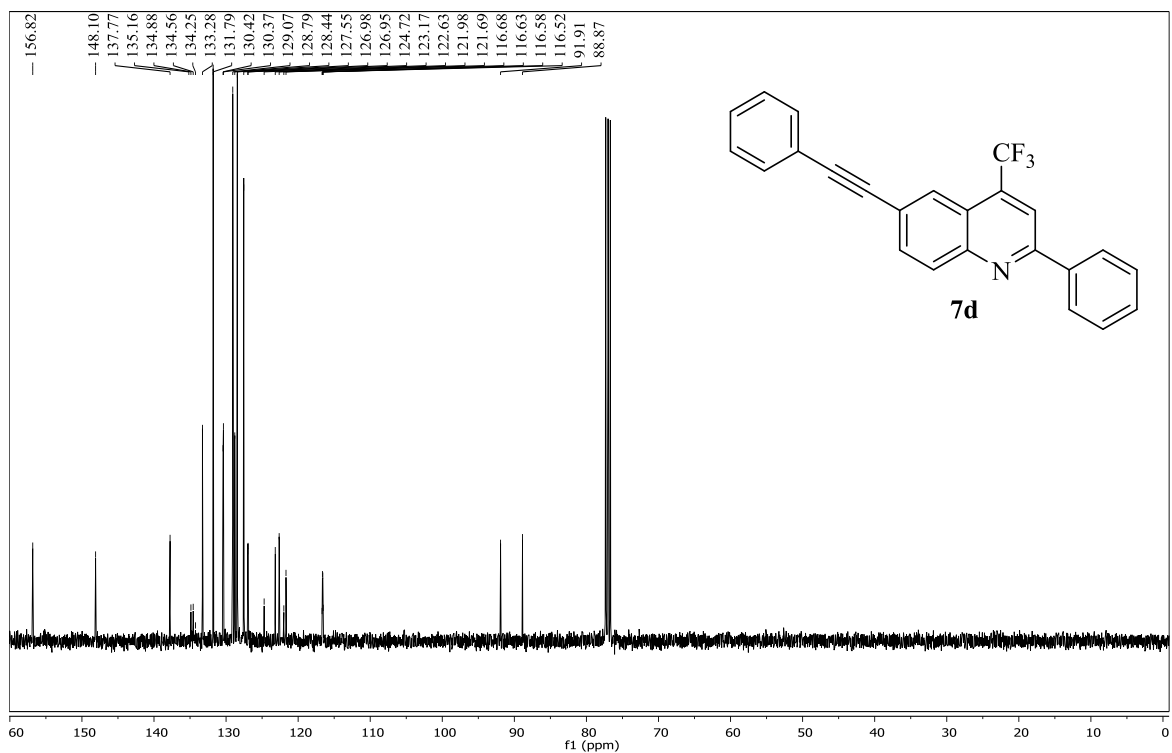
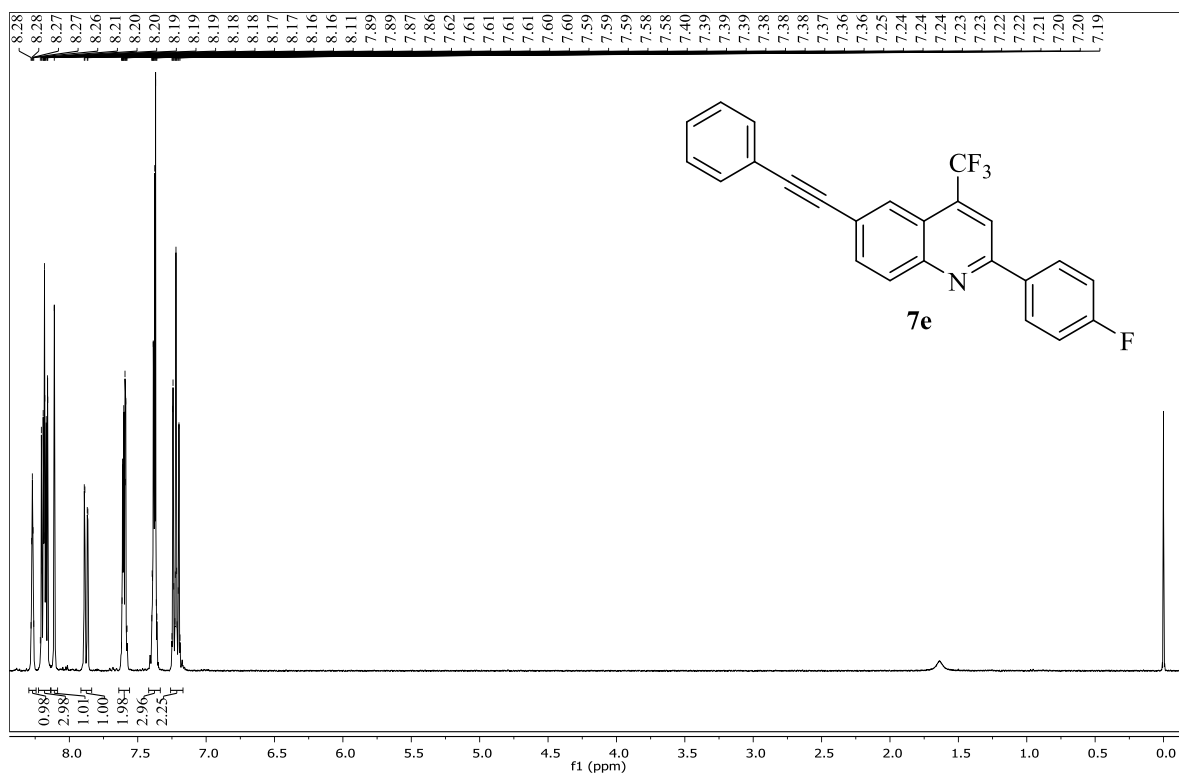


Figura 141. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 2-fenil-6-(feniletinil)-4-(trifluorometil)quinolona (**7d**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

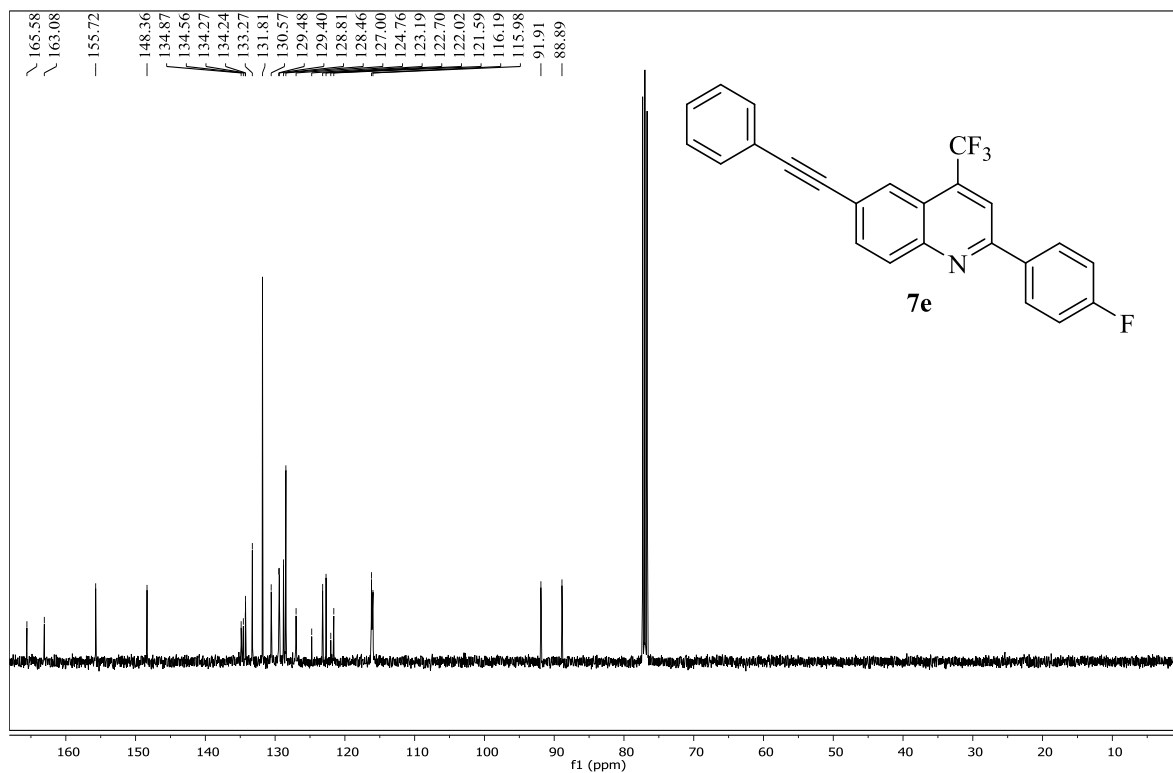
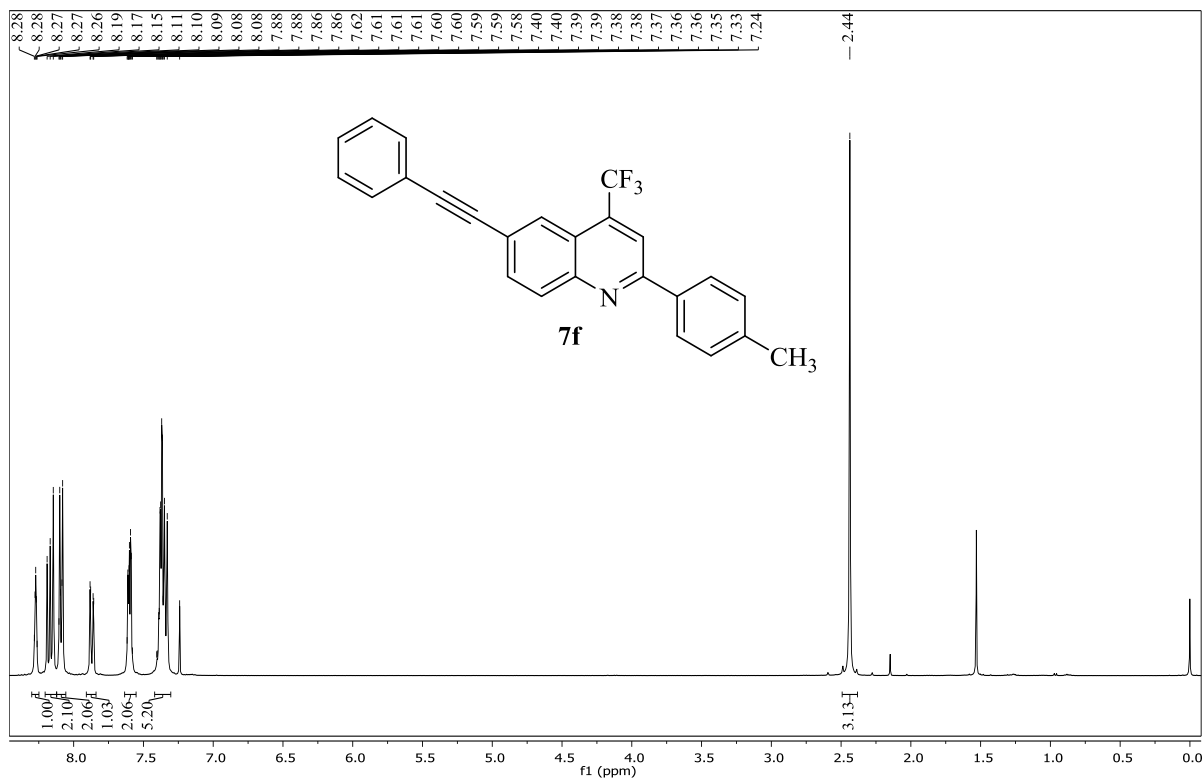


Figura 142. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 2-(4-fluorfenil)-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**7e**), registrados em CDCl_3 .
Melissa Budke Rodrigues – TESE DE DOUTORADO – UFSM 2018

(a)



(b)

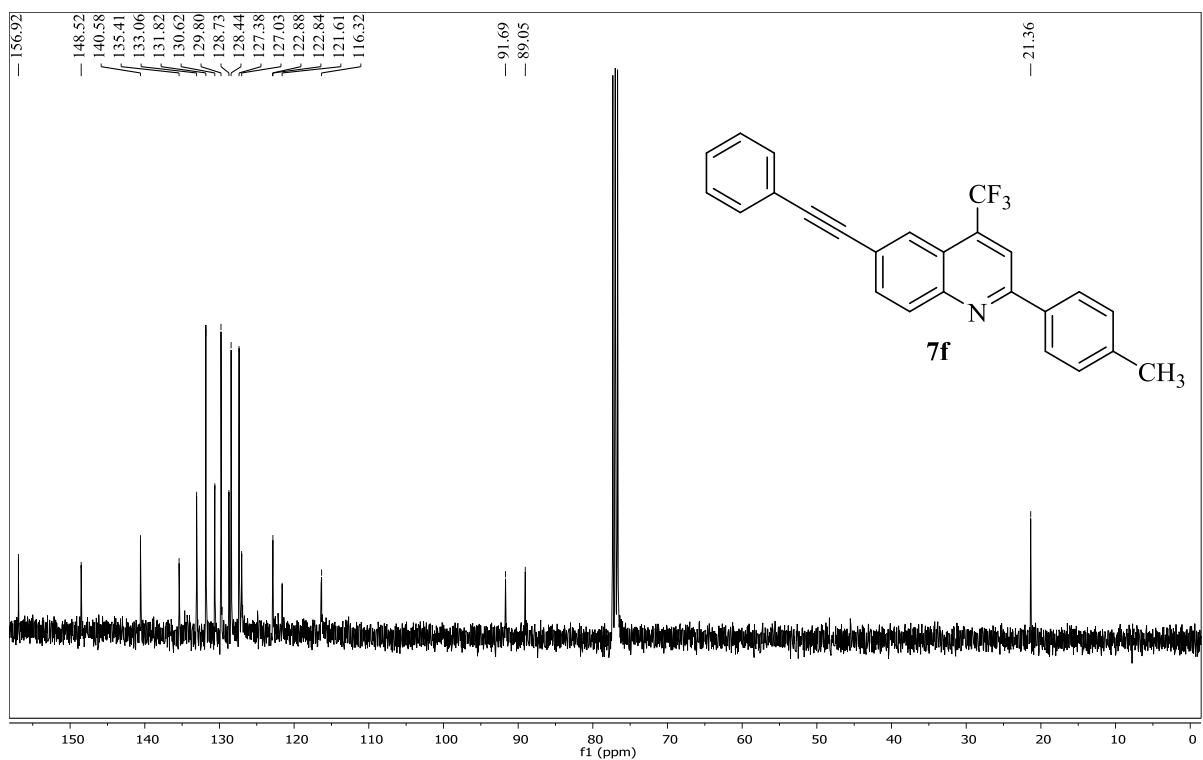
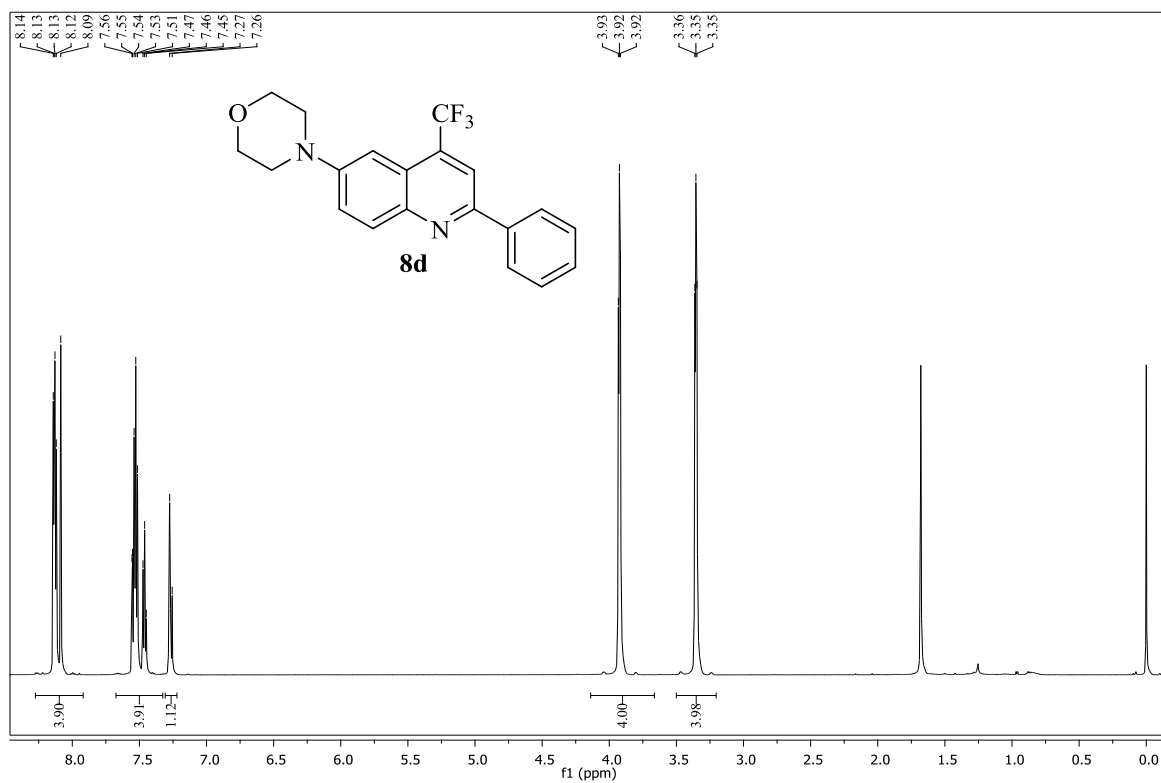


Figura 143. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-(feniletinil)-2-(*p*-tolil)-4-(trifluorometil)quinolina (**7f**), registrados em CDCl_3 .

Melissa Budke Rodrigues – TESE DE DOUTORADO – UFSM 2018

(a)



(b)

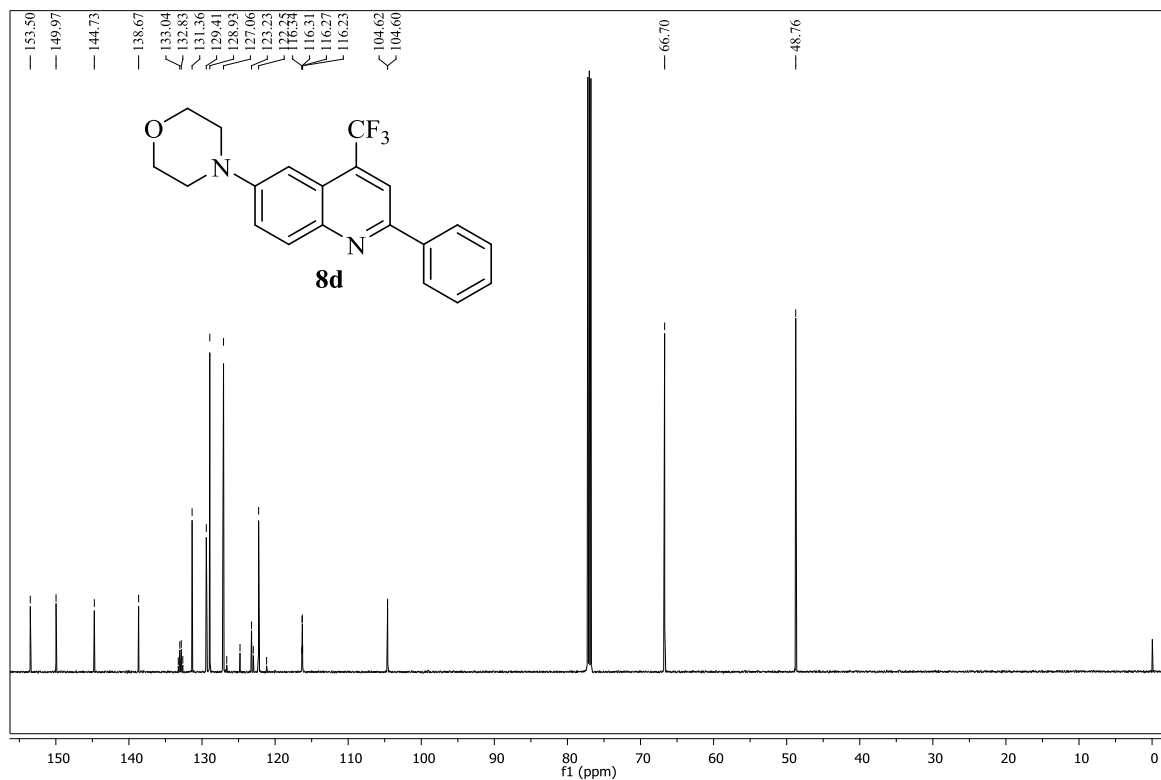
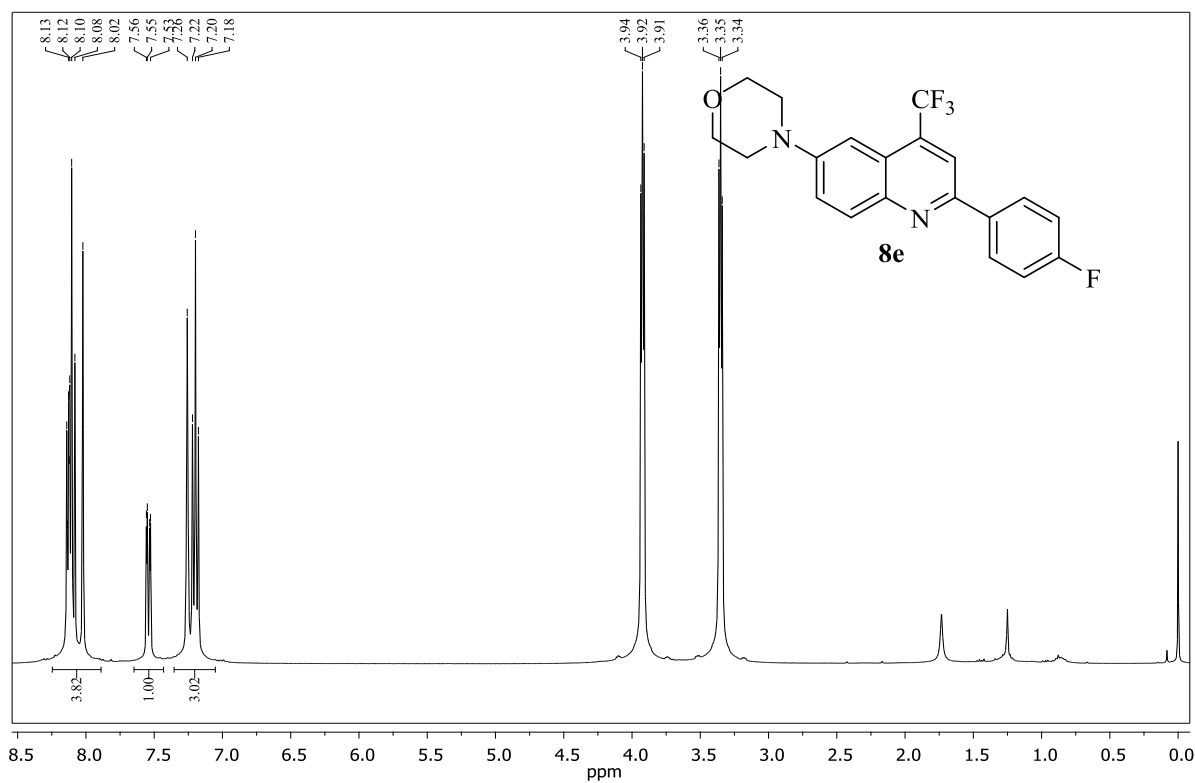


Figura 144. Espectros de RMN ¹H (600 MHz) e ¹³C (151 MHz) obtidos para o 4-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8d**), registrados em CDCl₃.

(a)



(b)

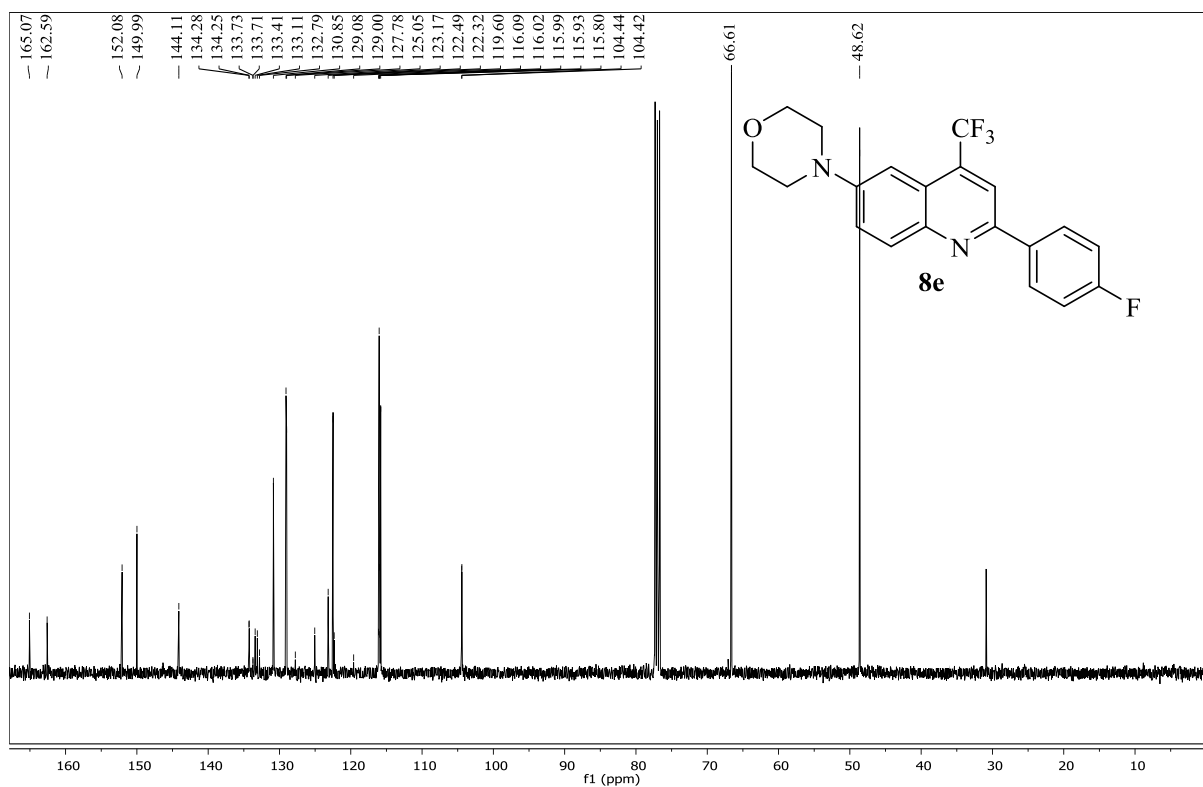
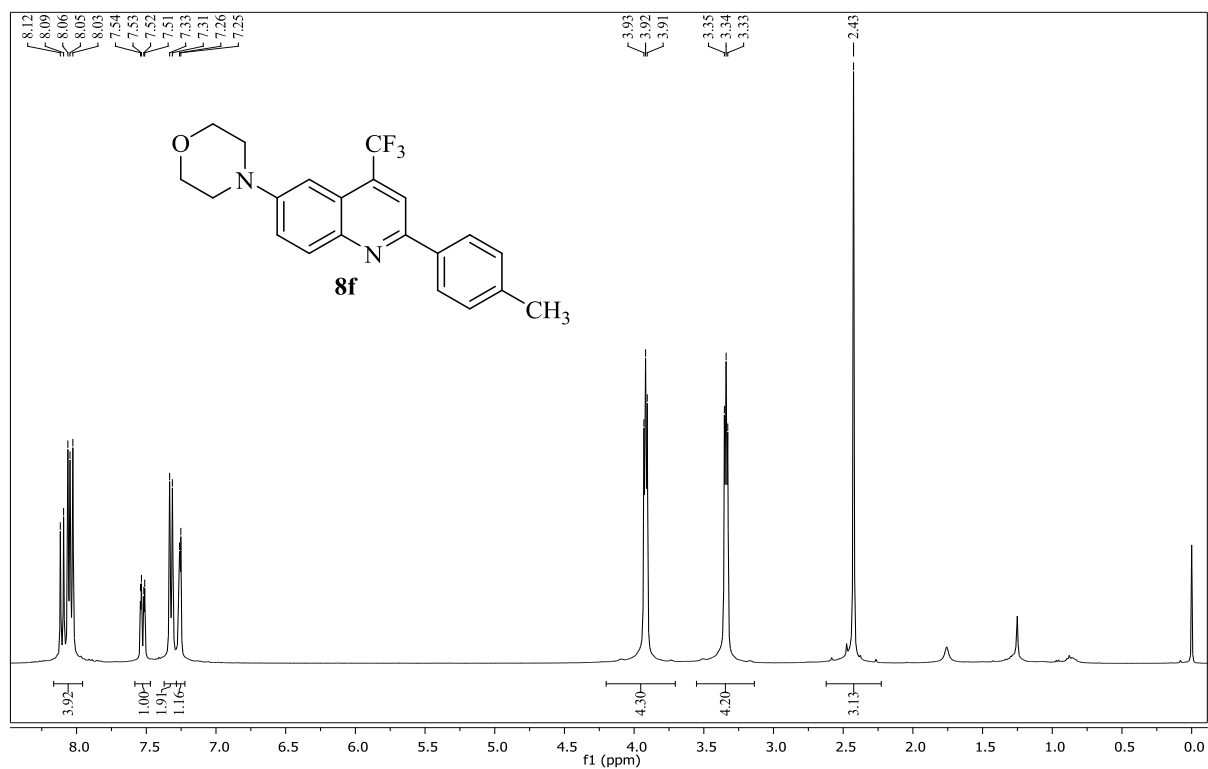


Figura 145. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 4-(2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8e**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

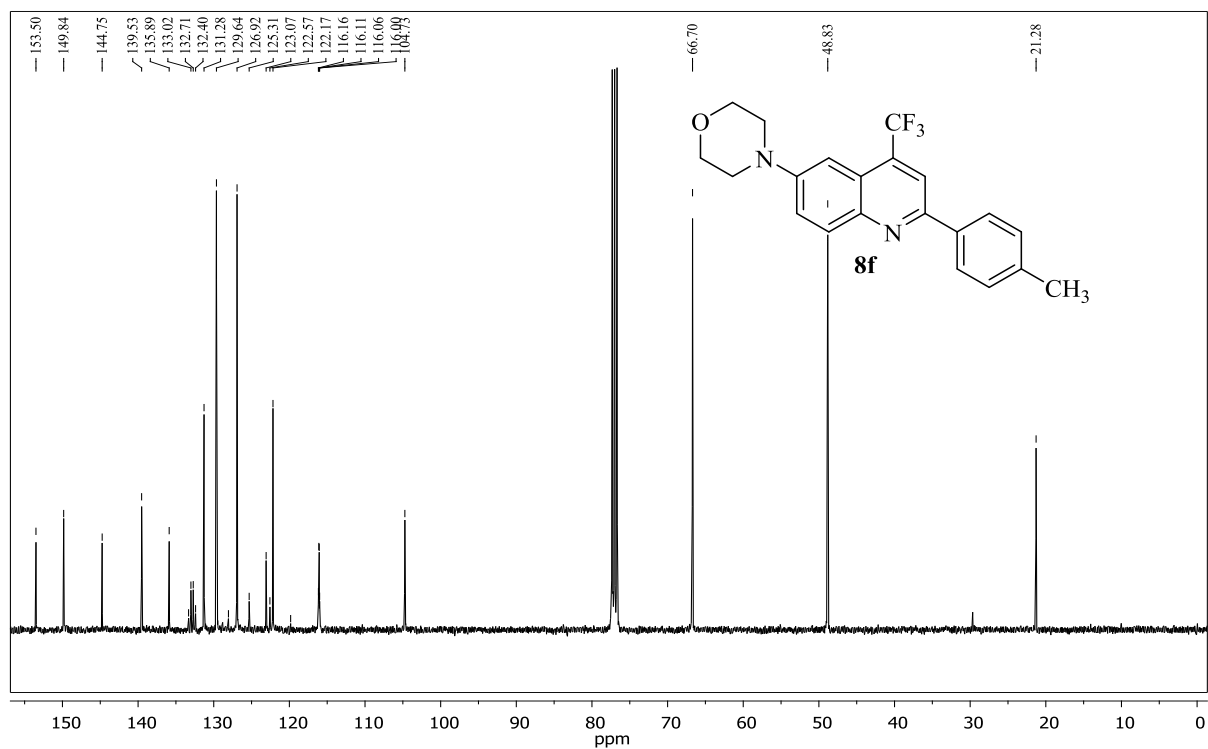
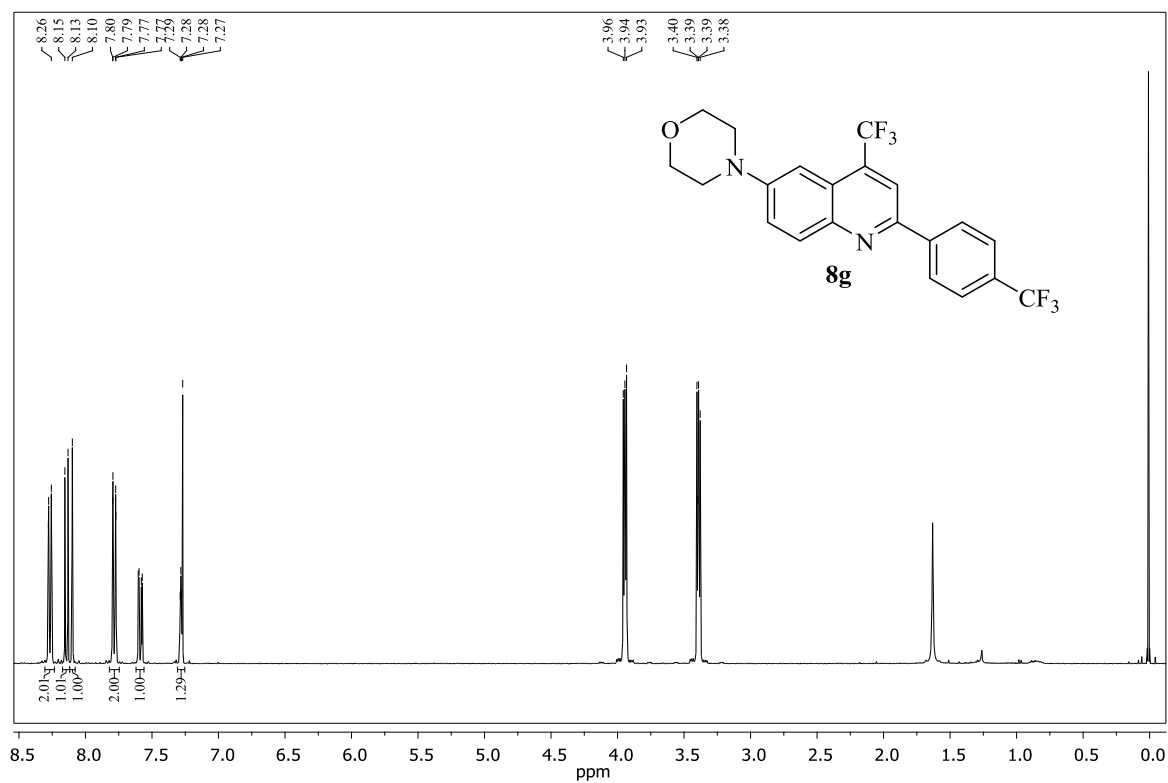


Figura 146. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 4-(2-(p-tolil)-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8f**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

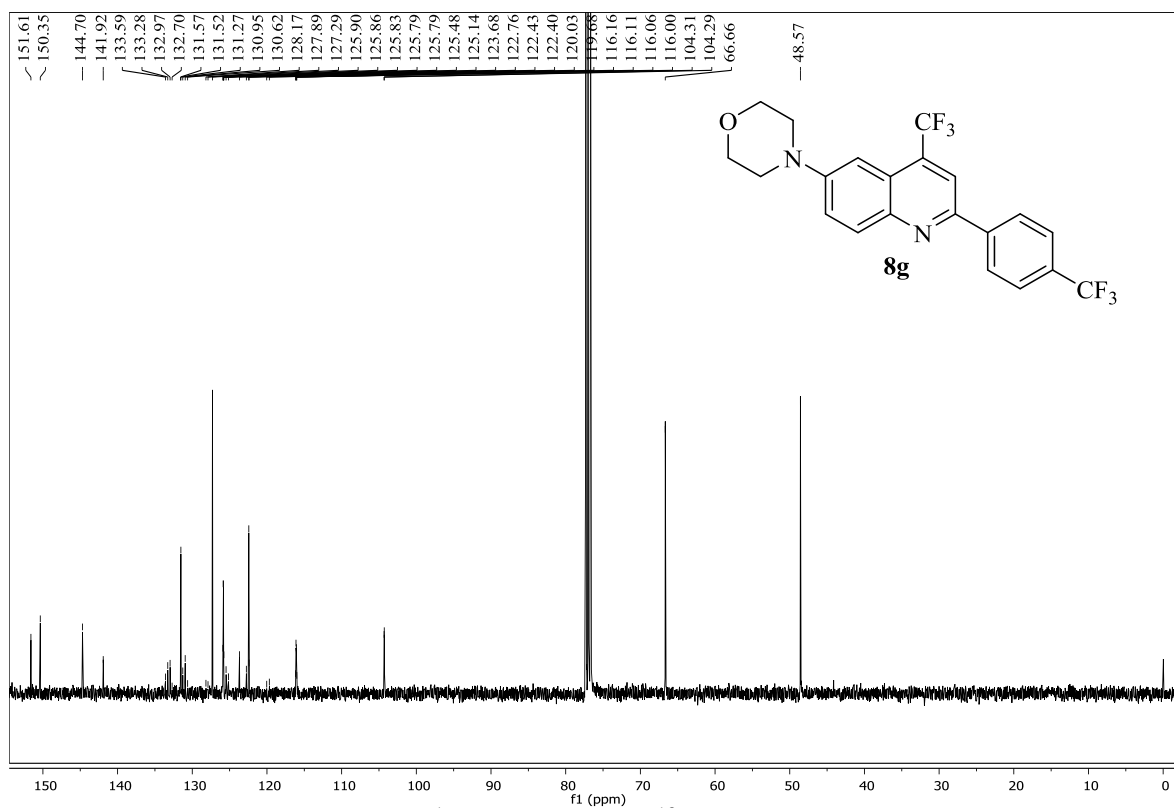
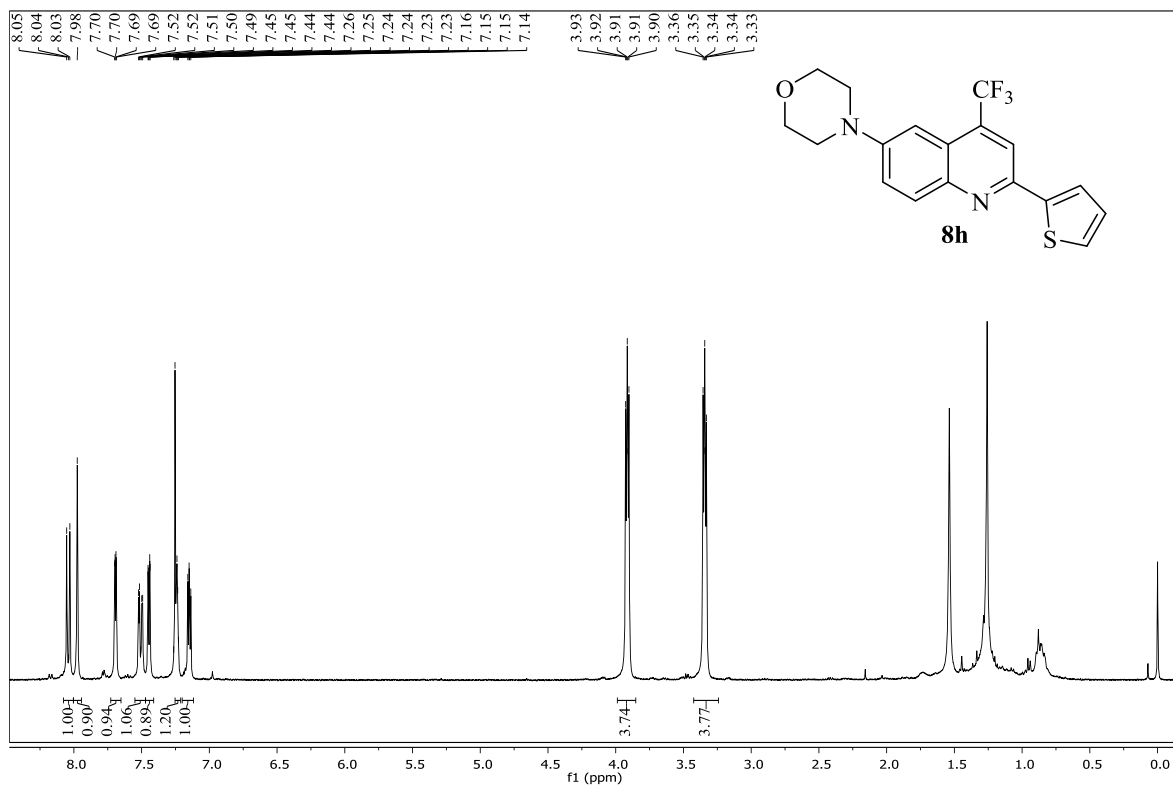


Figura 147. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 4-(4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolin-6-il)morfolina (**8g**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

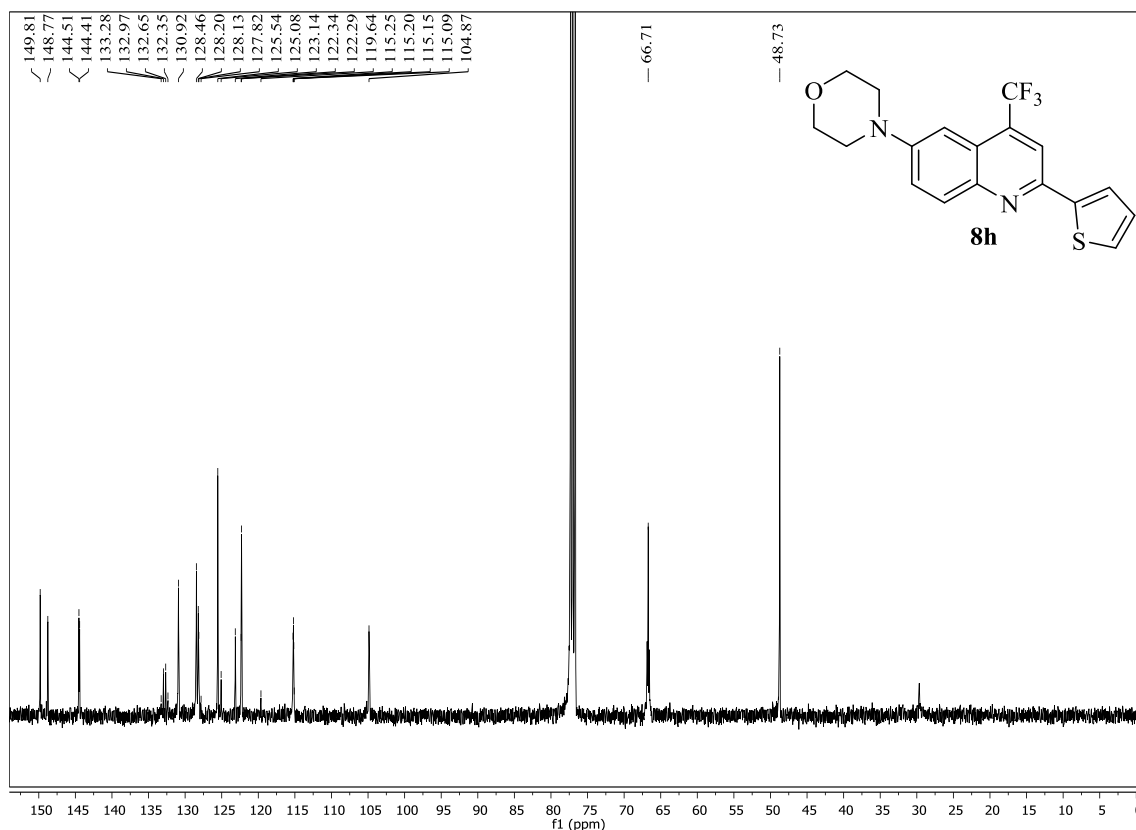
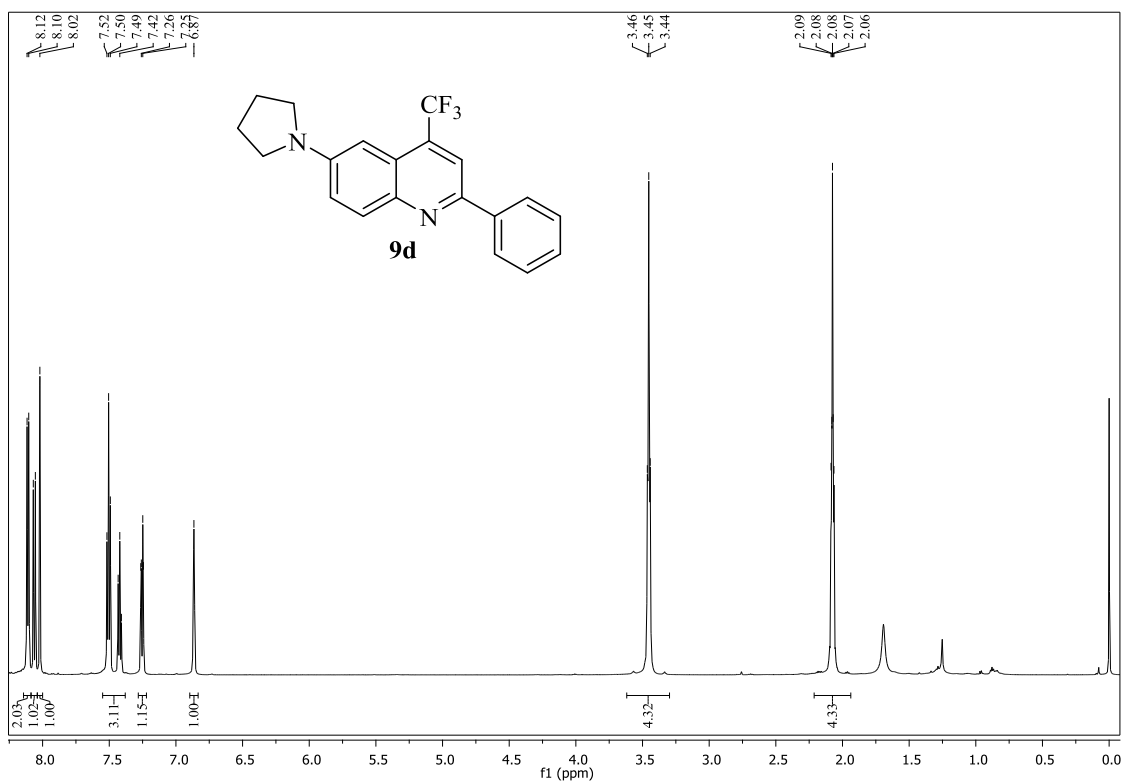


Figura 148. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 4-(2-(tiofen-2-il)-4-(trifluorometil)quinolin-6-il)morfolina (**8h**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

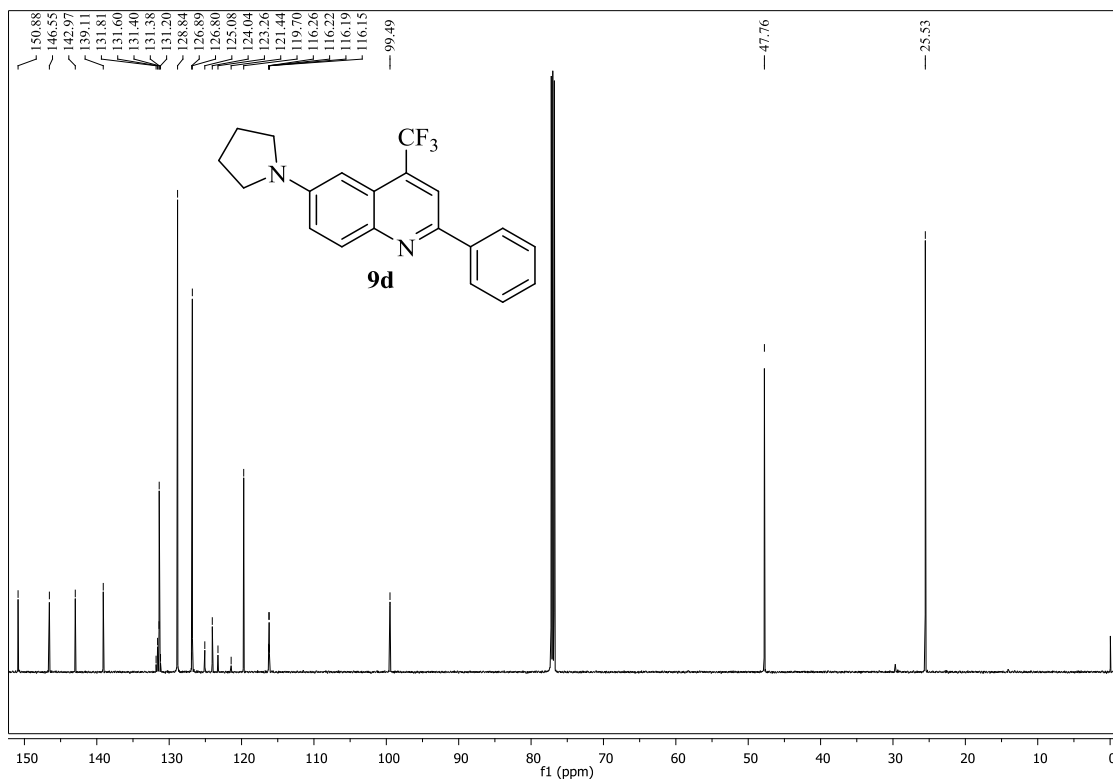
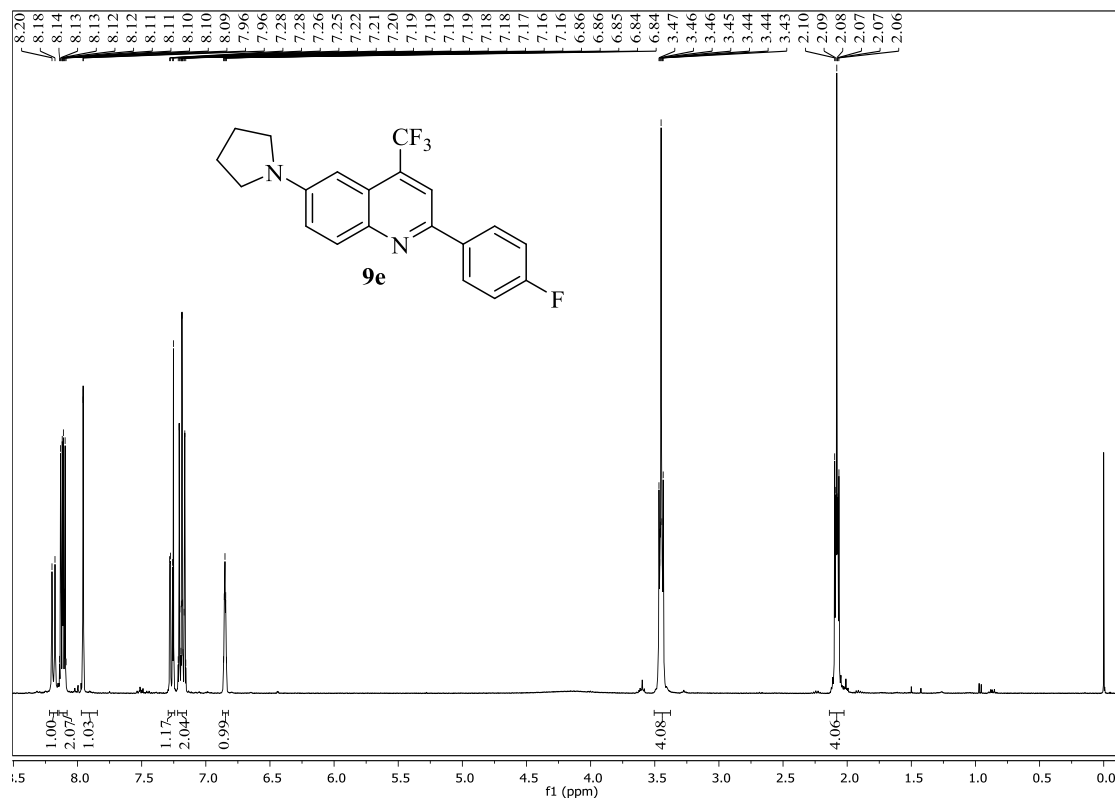


Figura 149. Espectros de RMN ^1H (600 MHz) e ^{13}C (151 MHz) obtidos para o composto 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9d**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

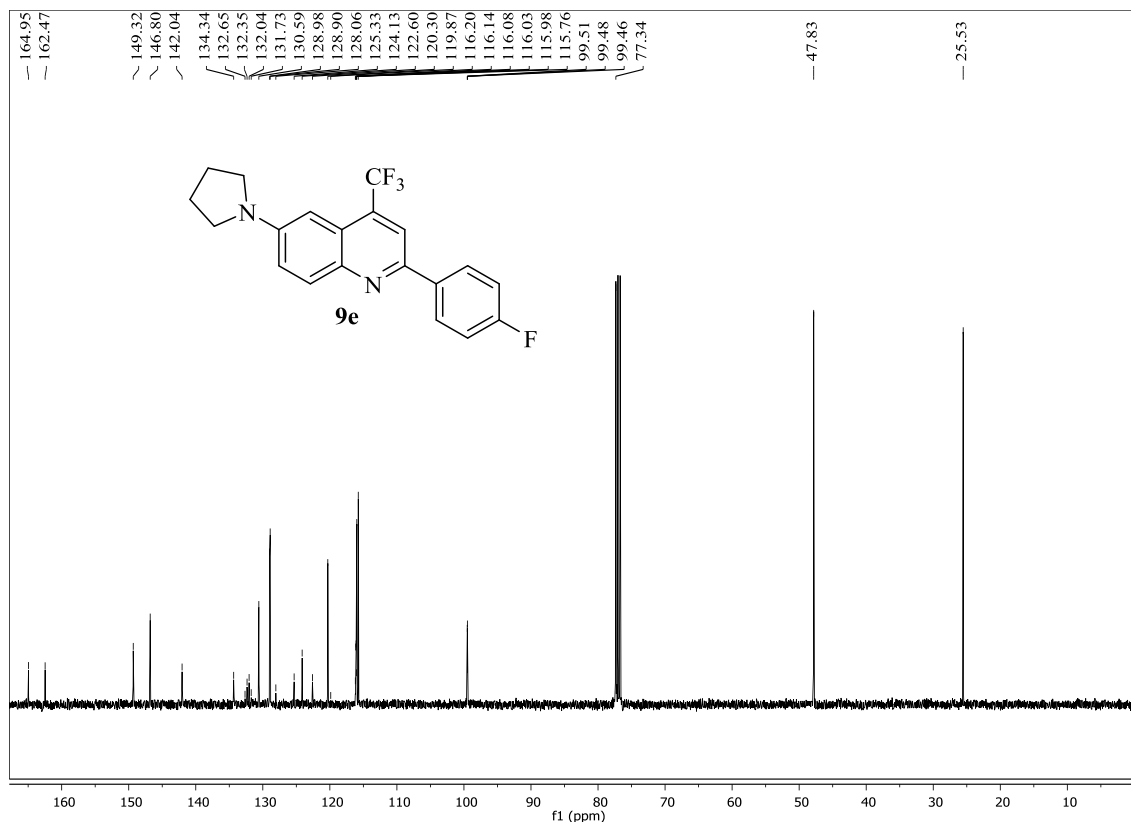
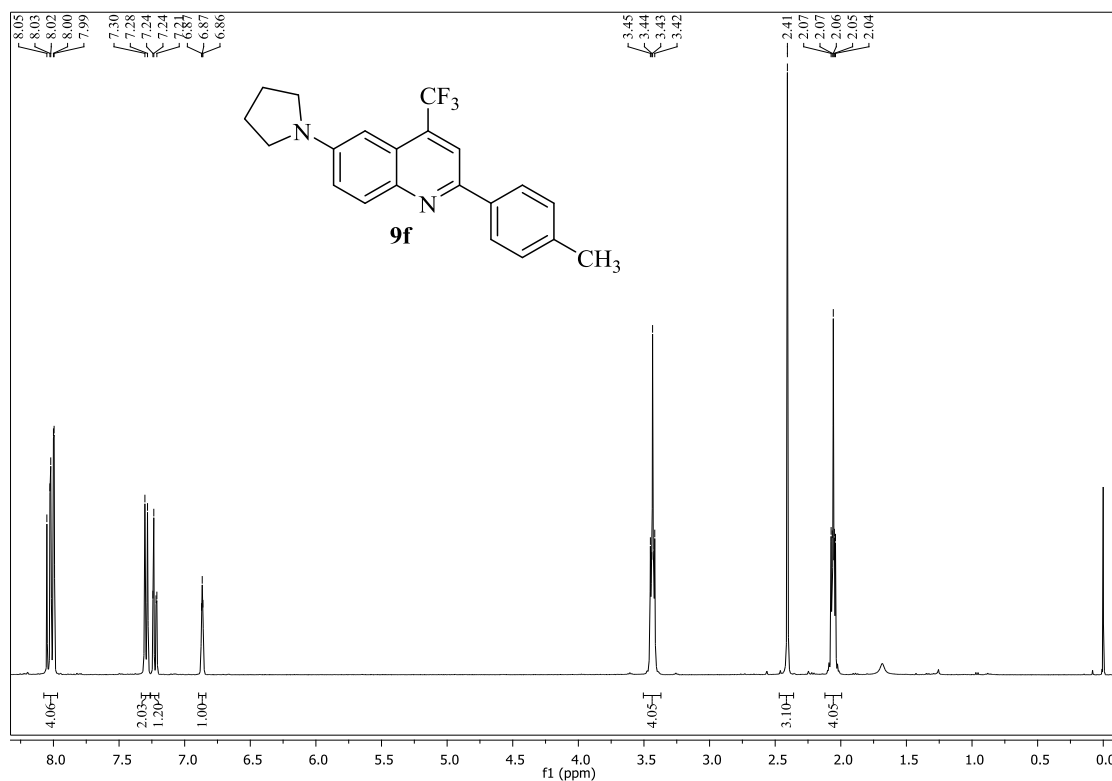


Figura 150. Espectros de RMN ¹H (400 MHz) e ¹³C (100 MHz) obtidos para o composto 2-(4-fluorfenil)-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9e**), registrados em CDCl₃.

Melissa Budke Rodrigues – TESE DE DOUTORADO – UFSM 2018

(a)



(b)

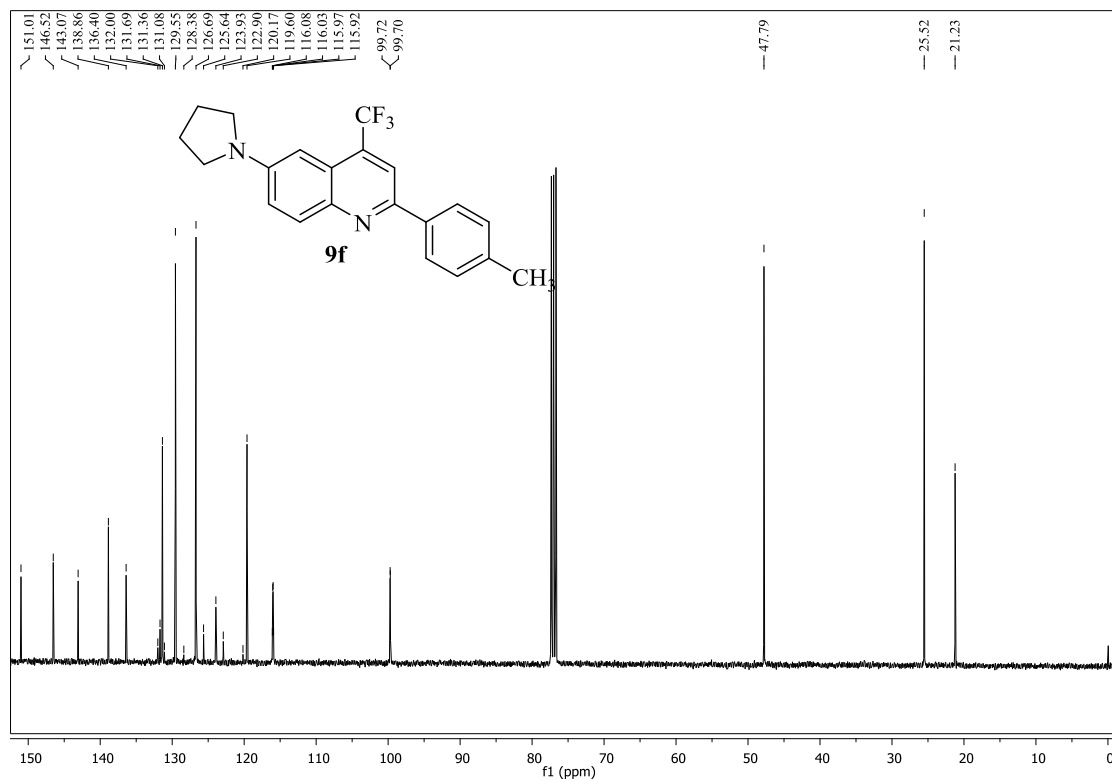
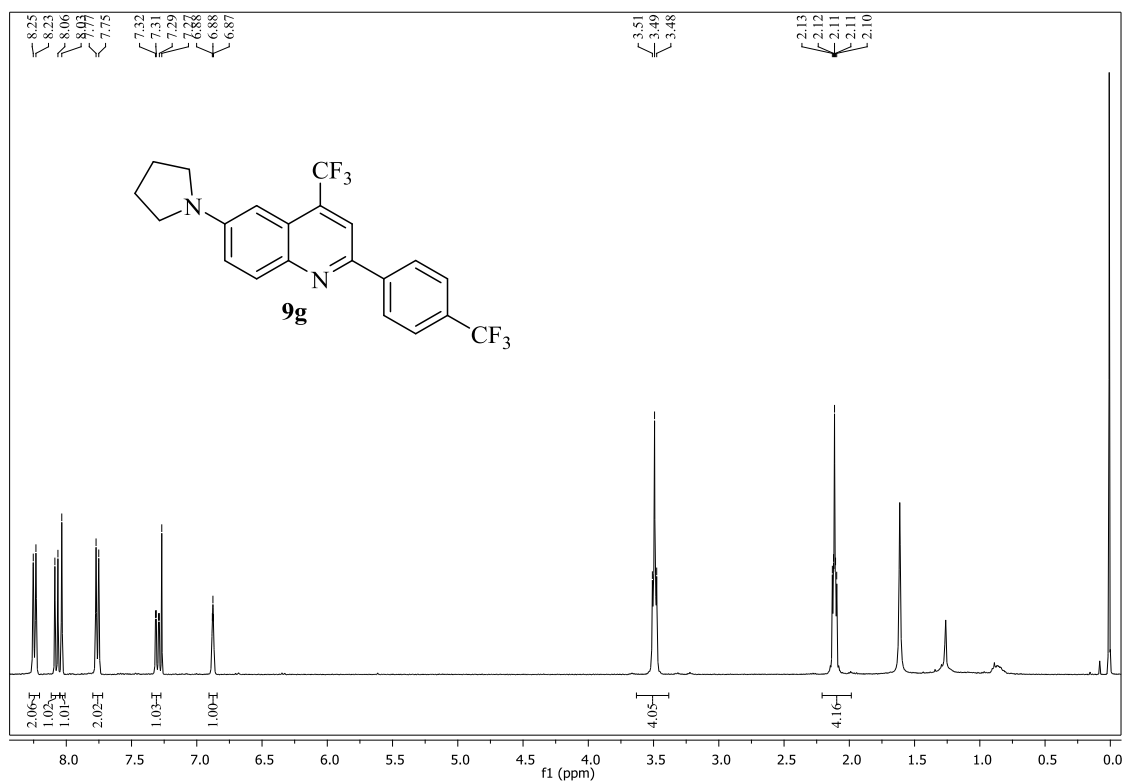


Figura 151. Espectros de RMN ¹H (400 MHz) e ¹³C (100 MHz) obtidos para o composto 6-(pirrolidin-1-il)-2-(p-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**9f**), registrados em CDCl₃.

(a)



(b)

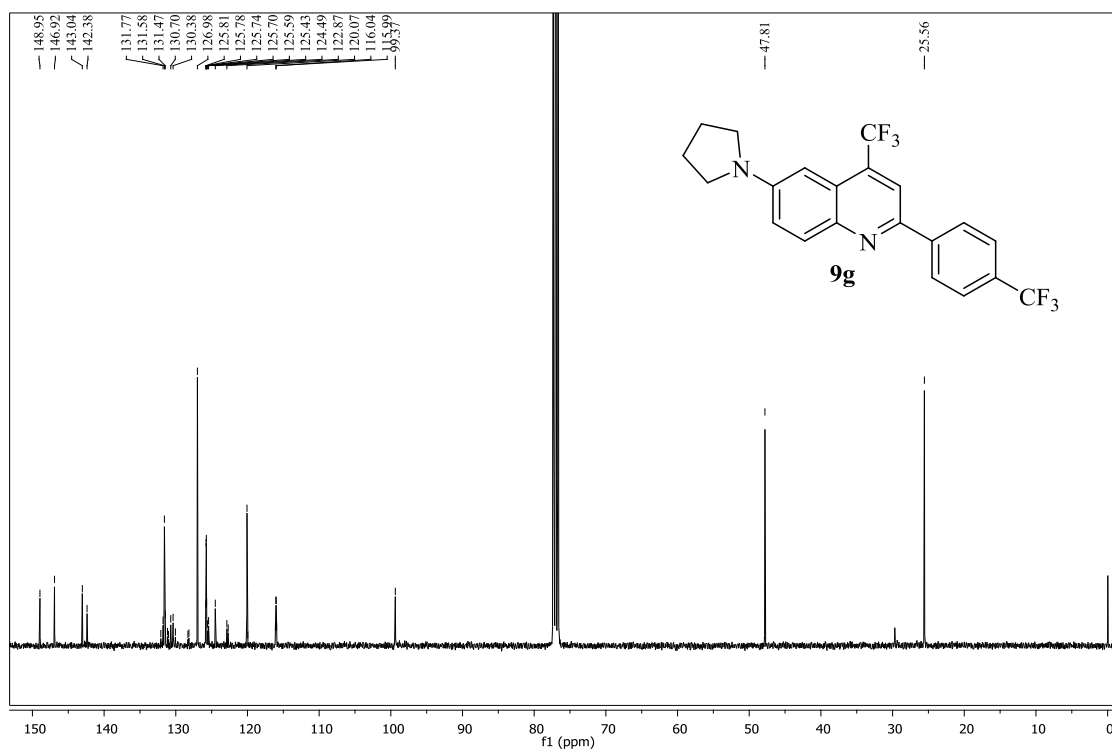
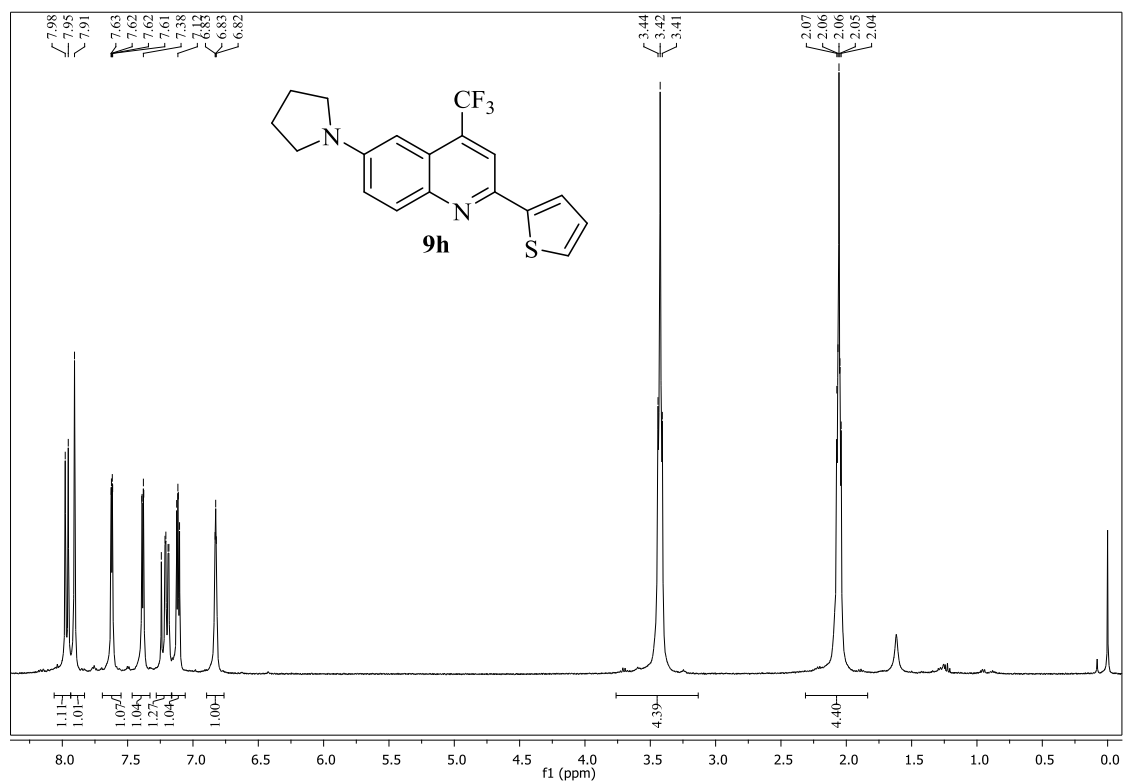


Figura 152. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**9g**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

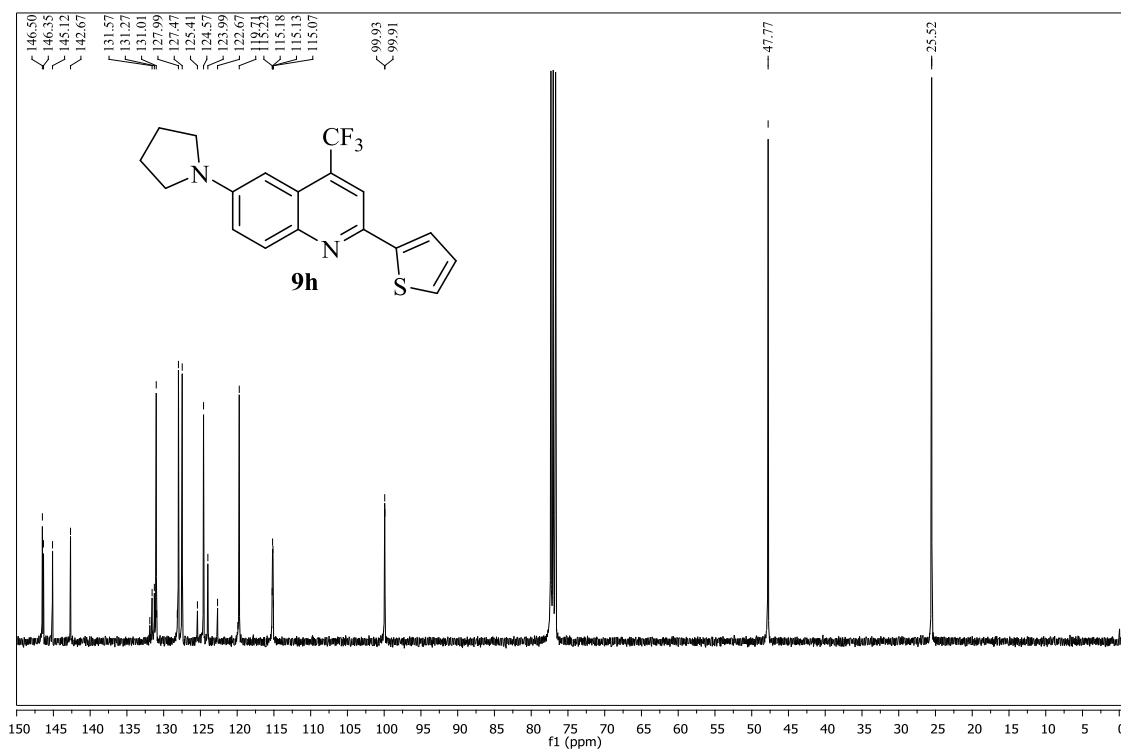
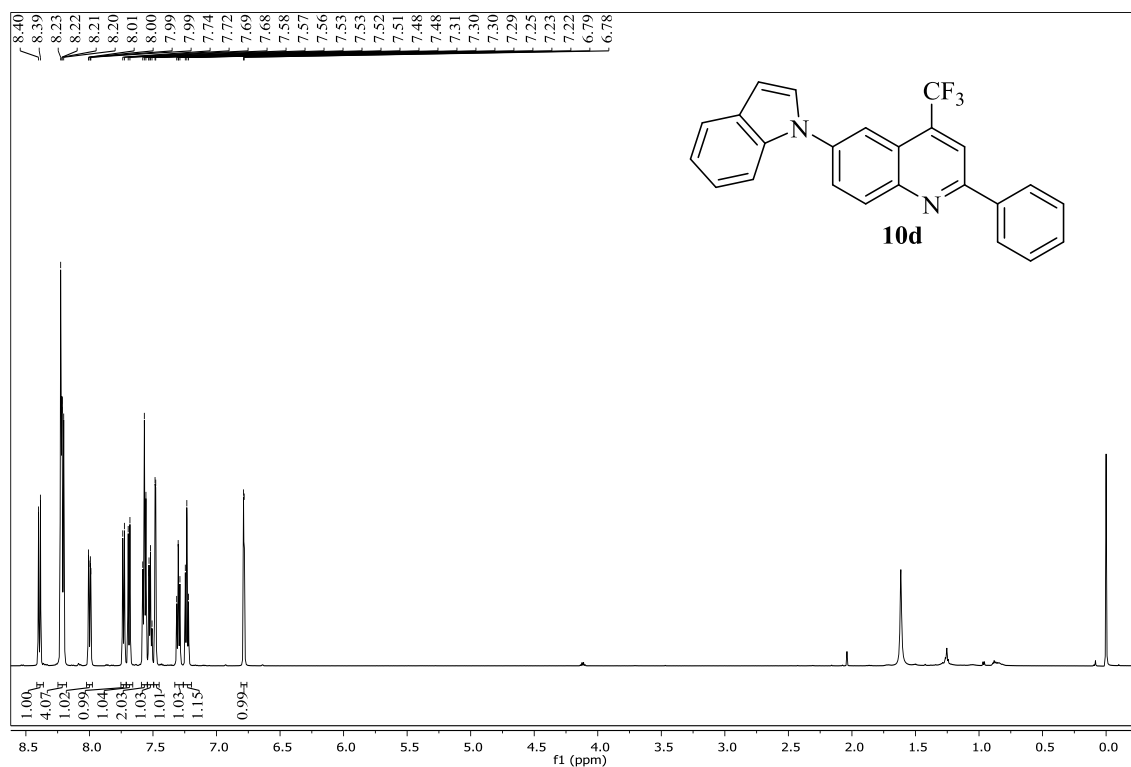


Figura 153. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-(pirrolidin-1-il)-2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9h**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

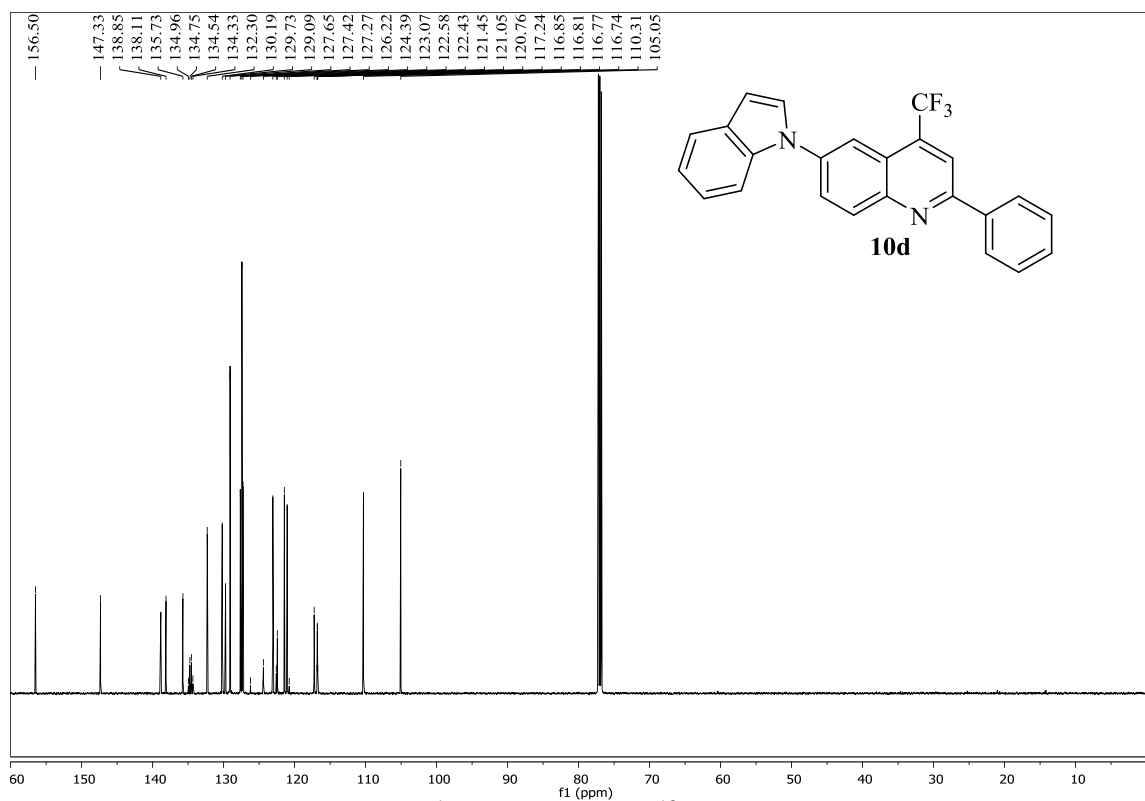
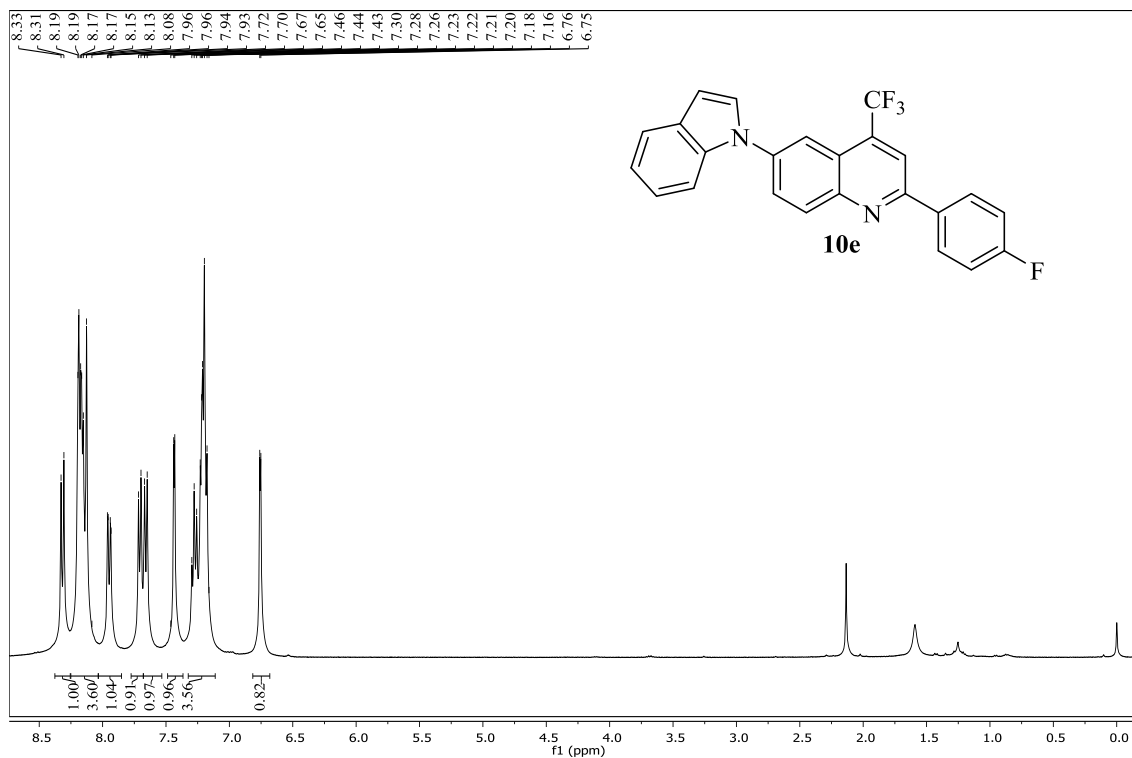


Figura 154. Espectros de RMN ^1H (600 MHz) e ^{13}C (151 MHz) obtidos para o composto 6-(*1H*-indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**10d**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

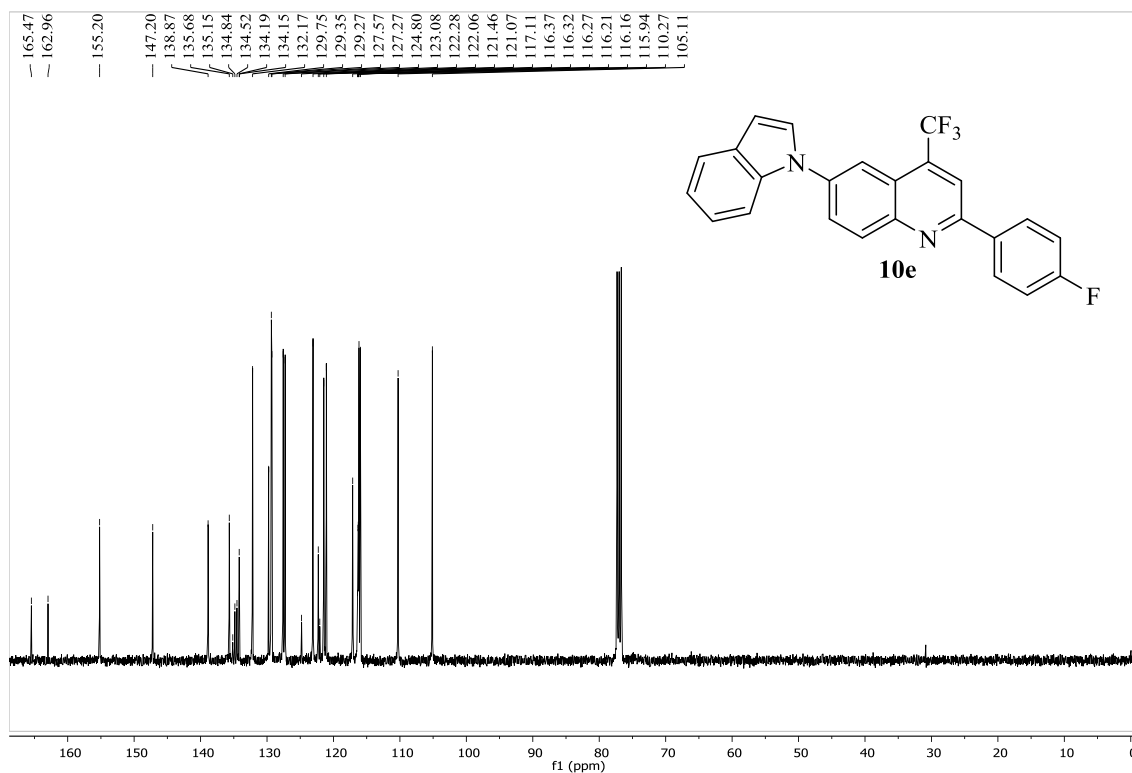
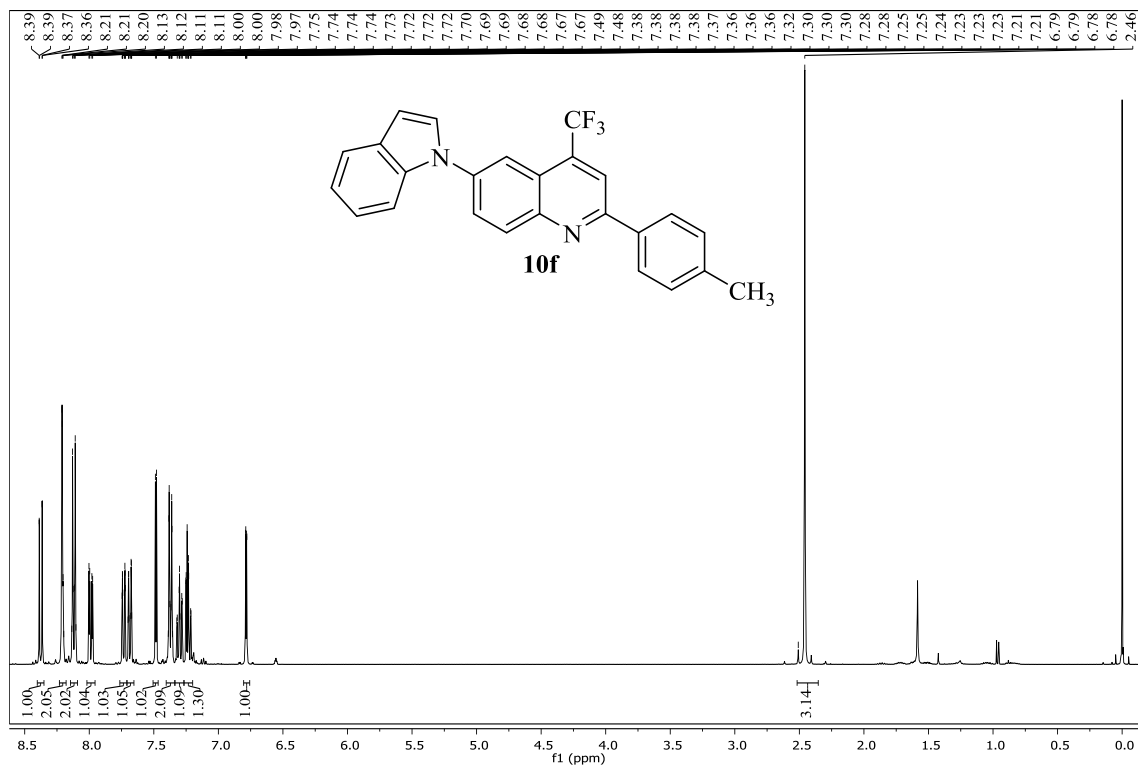


Figura 155. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 2-(4-fluorfenil)-6-(*1H*-indol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**10e**), registrados em CDCl_3 .
Melissa Budke Rodrigues – TESE DE DOUTORADO – UFSM 2018

(a)



(b)

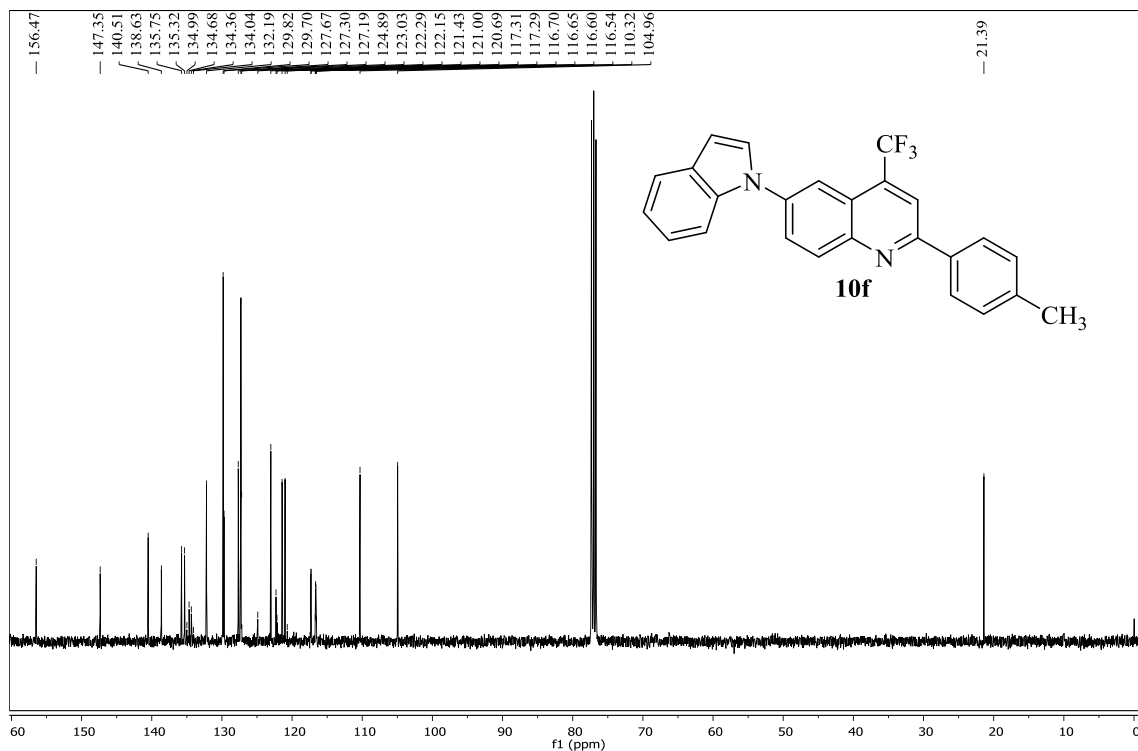
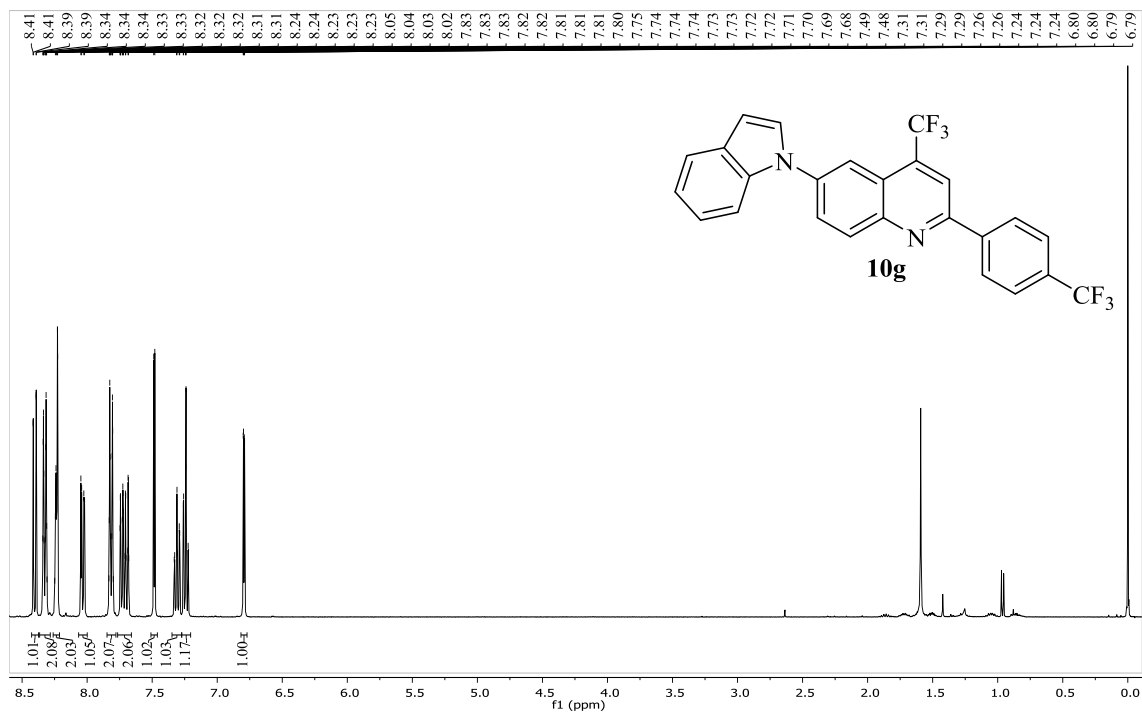


Figura 156. Espectros de RMN ¹H (400 MHz) e ¹³C (100 MHz) obtidos para o composto 6-(1H-indol-1-il)-2-(p-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**10f**), registrados em CDCl₃.

Melissa Budke Rodrigues – TESE DE DOUTORADO – UFSM 2018

(a)



(b)

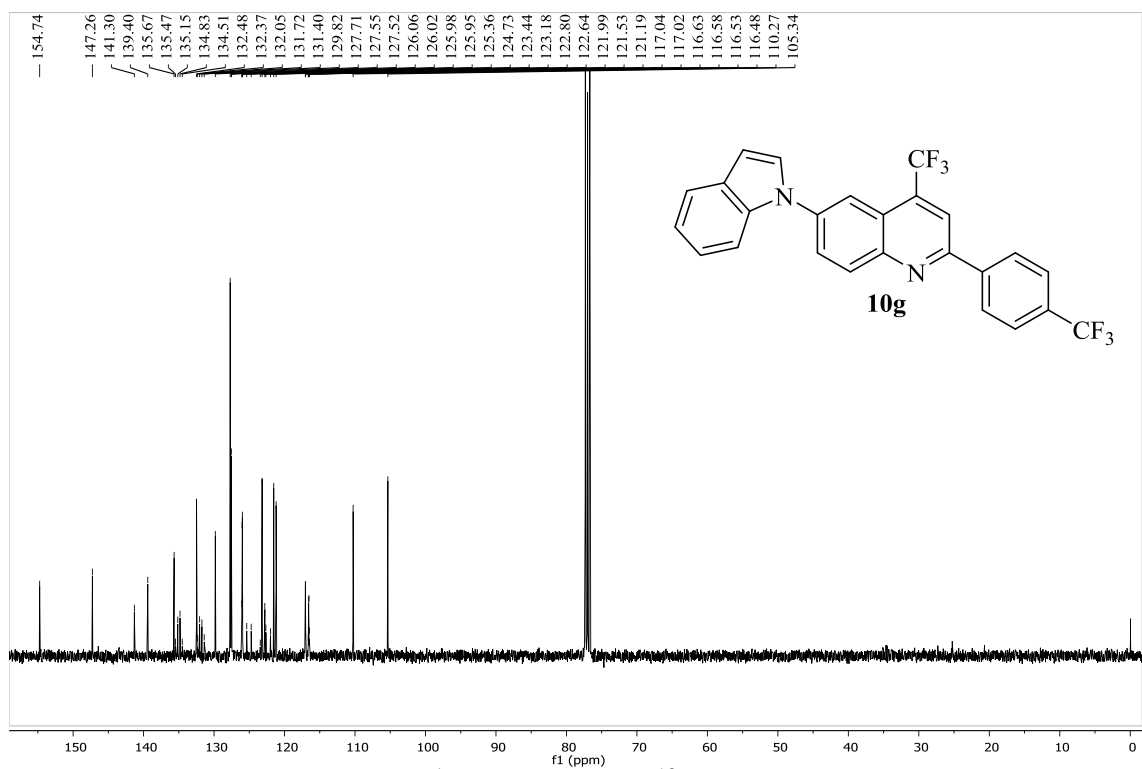
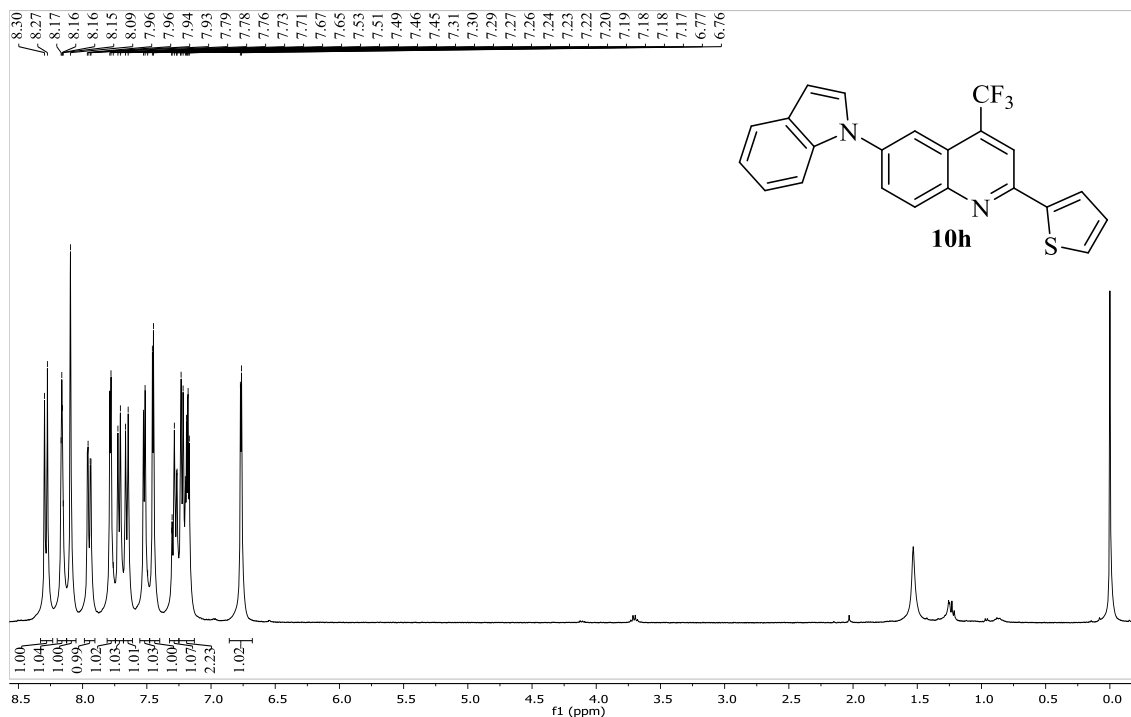


Figura 157. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-(1*H*-indol-1-il)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**10g**), registrados em CDCl_3 .

(a)



(b)

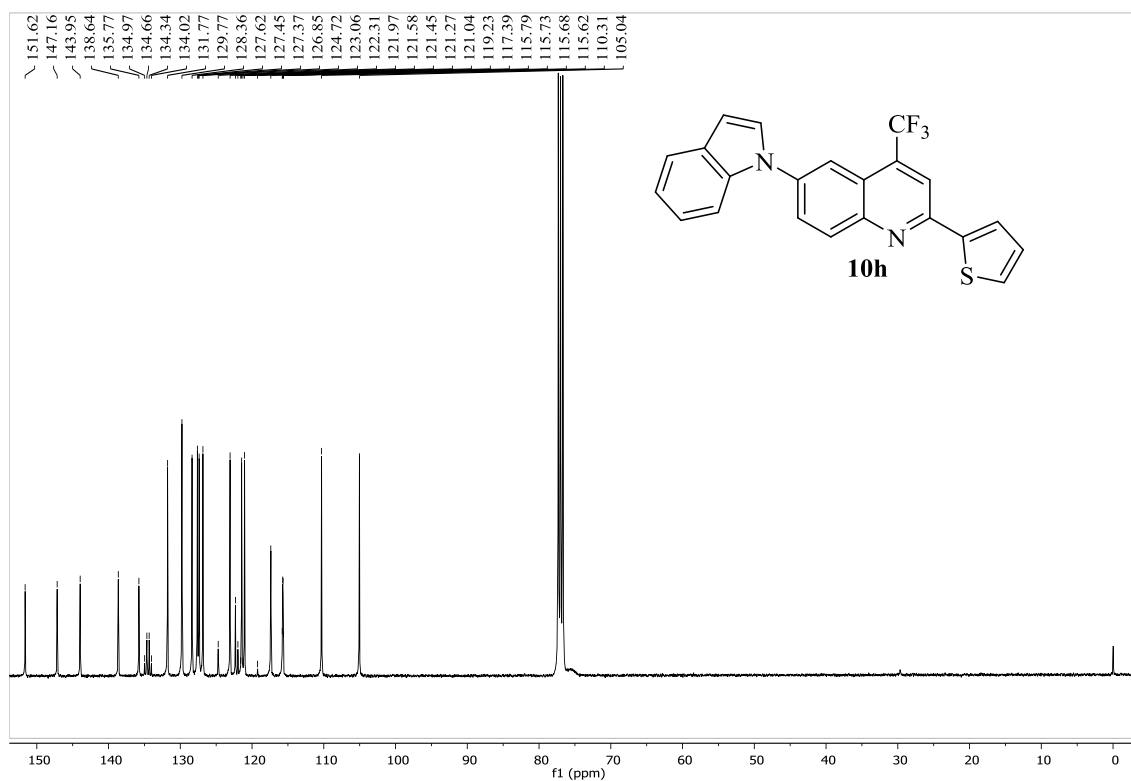


Figura 158. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) obtidos para o composto 6-(1*H*-indol-1-il)-2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**10h**), registrados em CDCl_3 .

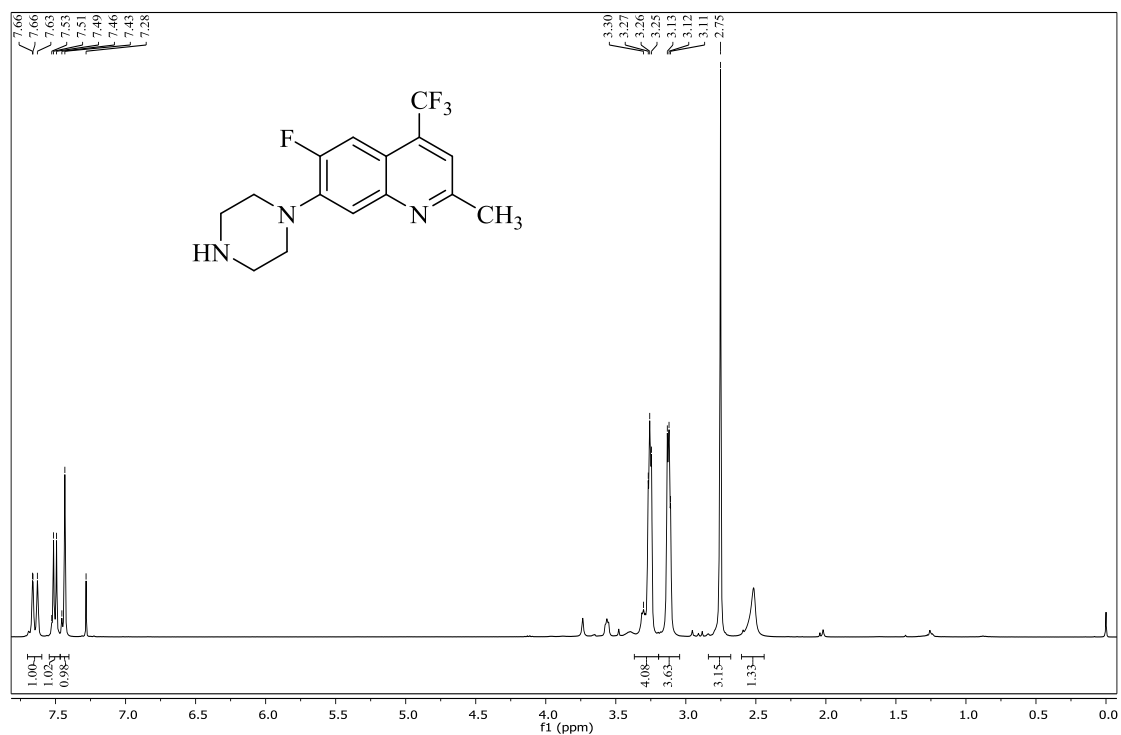


Figura 159. Espectro de RMN ^1H obtido para o composto 6-fluor-2-metil-7-(piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)quinolina, registrados em CDCl_3 a 400 MHz.

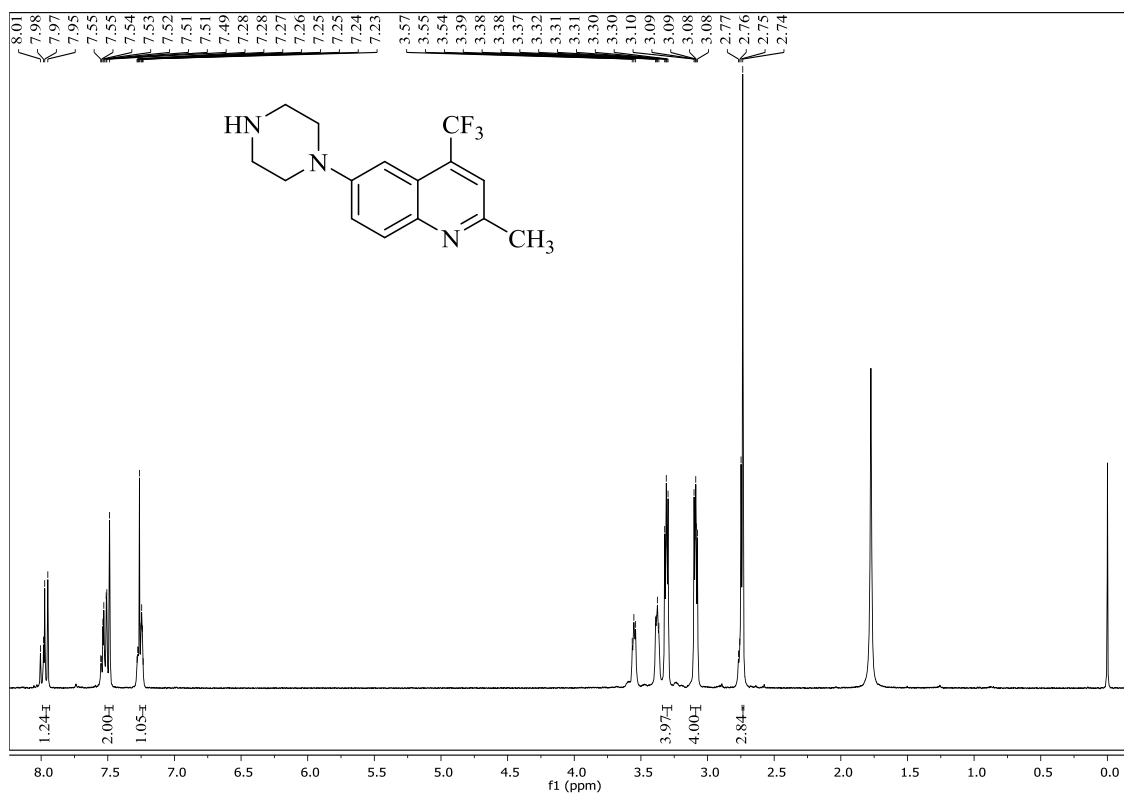


Figura 160. Espectro de RMN ^1H obtido para o composto 2-metil-6-(piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)quinolina, registrados em CDCl_3 a 400 MHz.



Figura 161. Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 10-cloro-9-flúor-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*c*]acridina (**4a**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 .

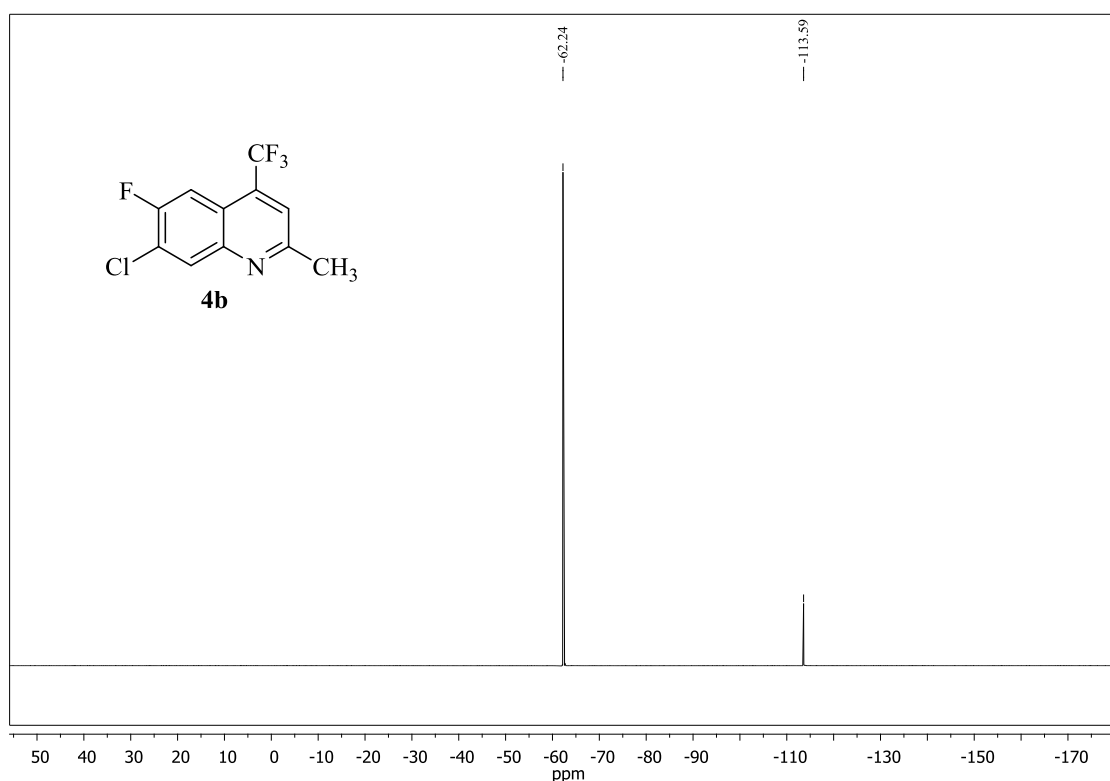


Figura 162. Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-metil-4-(trifluormetil)quinolina (**4b**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 .

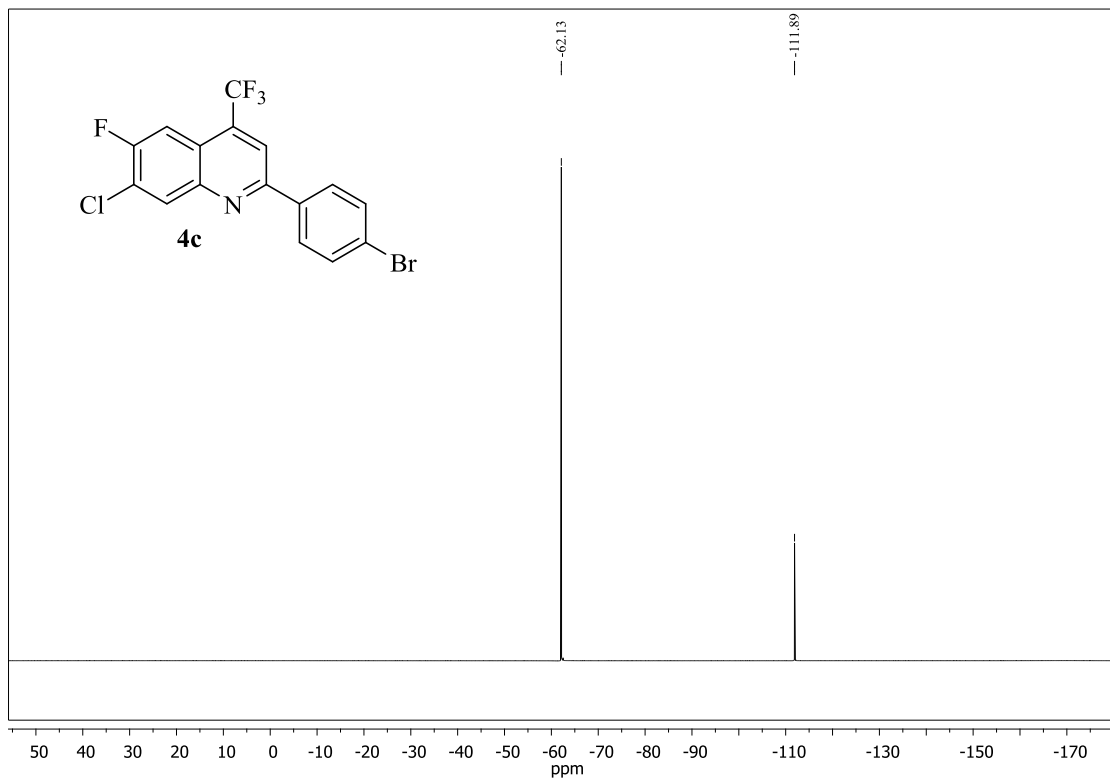


Figura 163. Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 2-(4-bromofenil)-7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)quinolina (**4c**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 .

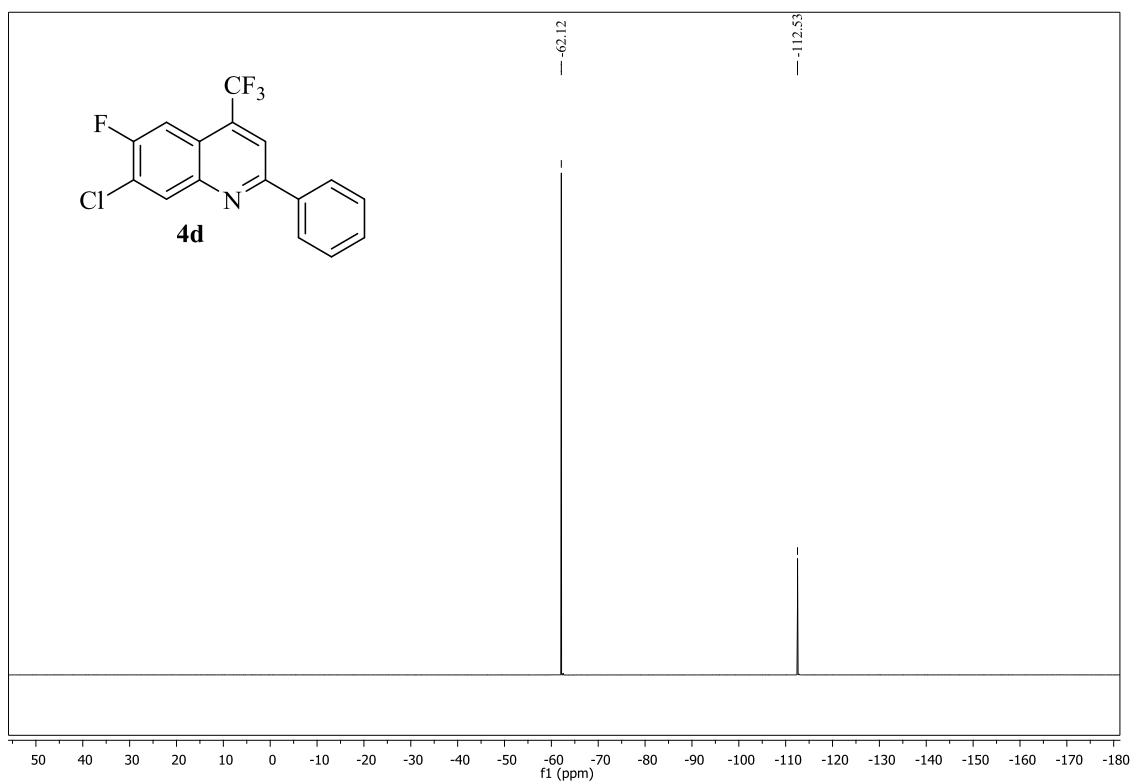


Figura 164. Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**4d**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 .



Figura 165. Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**4e**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 .

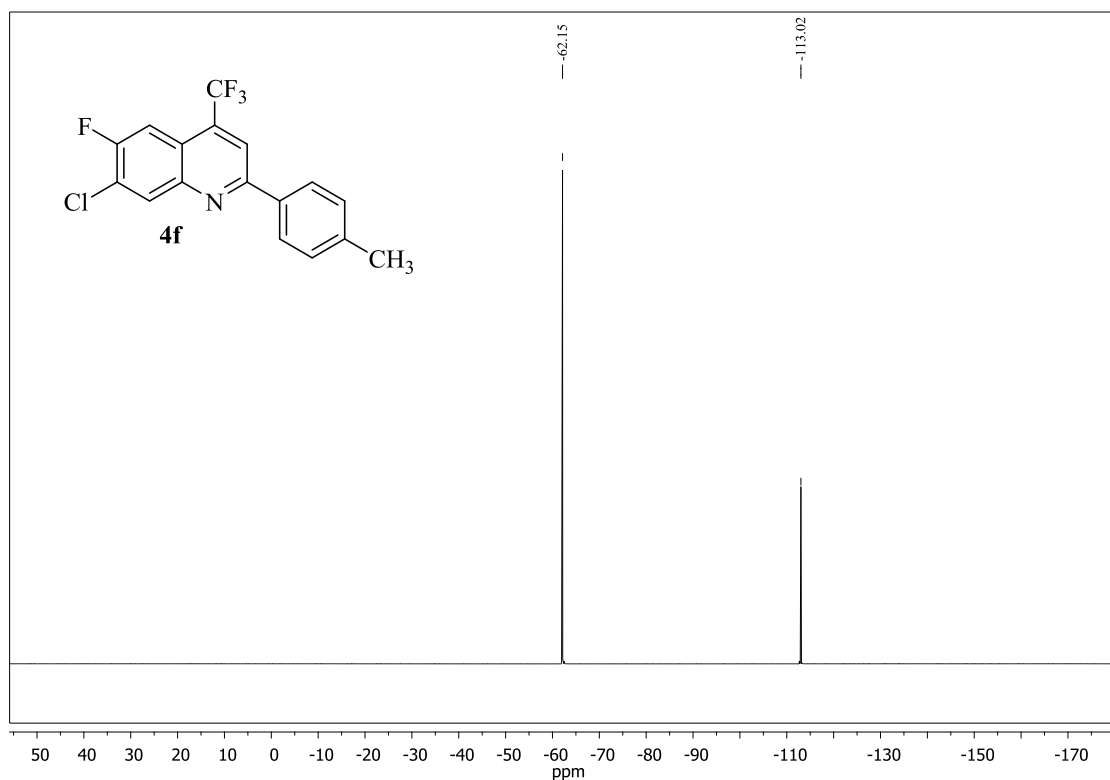


Figura 166. Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-(p-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**4f**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 .



Figura 167. Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**4g**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 .

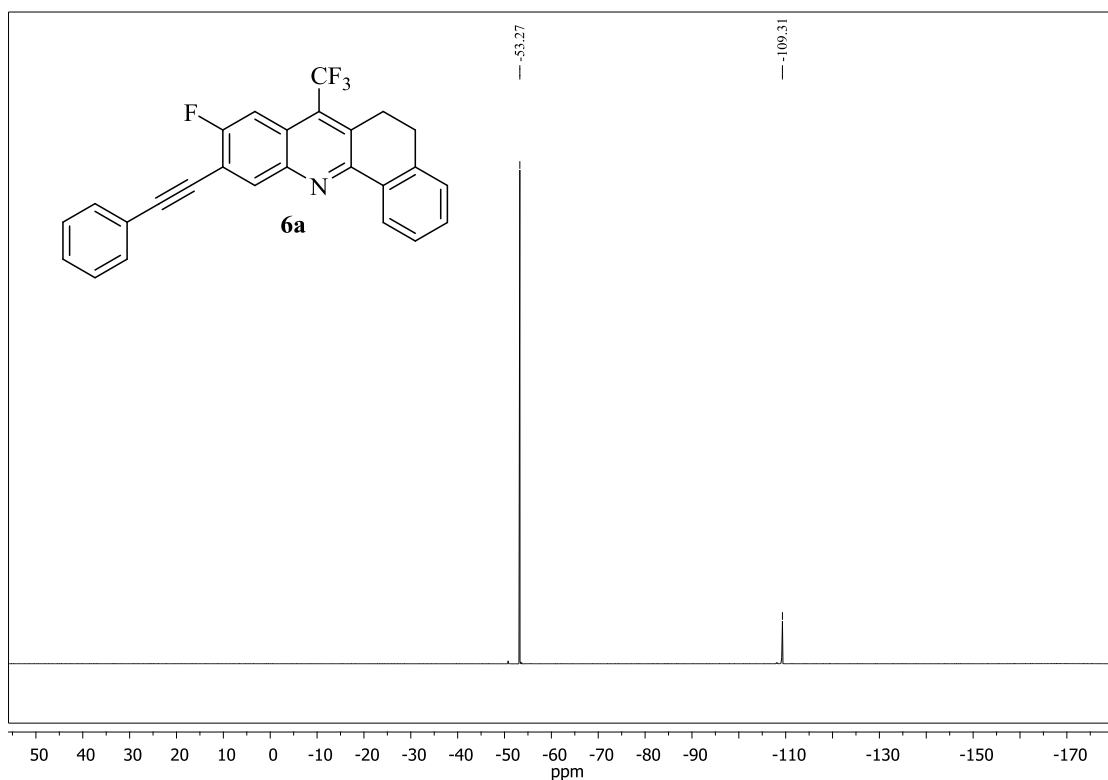


Figura 168. Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 9-fluoro-10-(feniletinil)-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[c]acridina (**6a**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 .

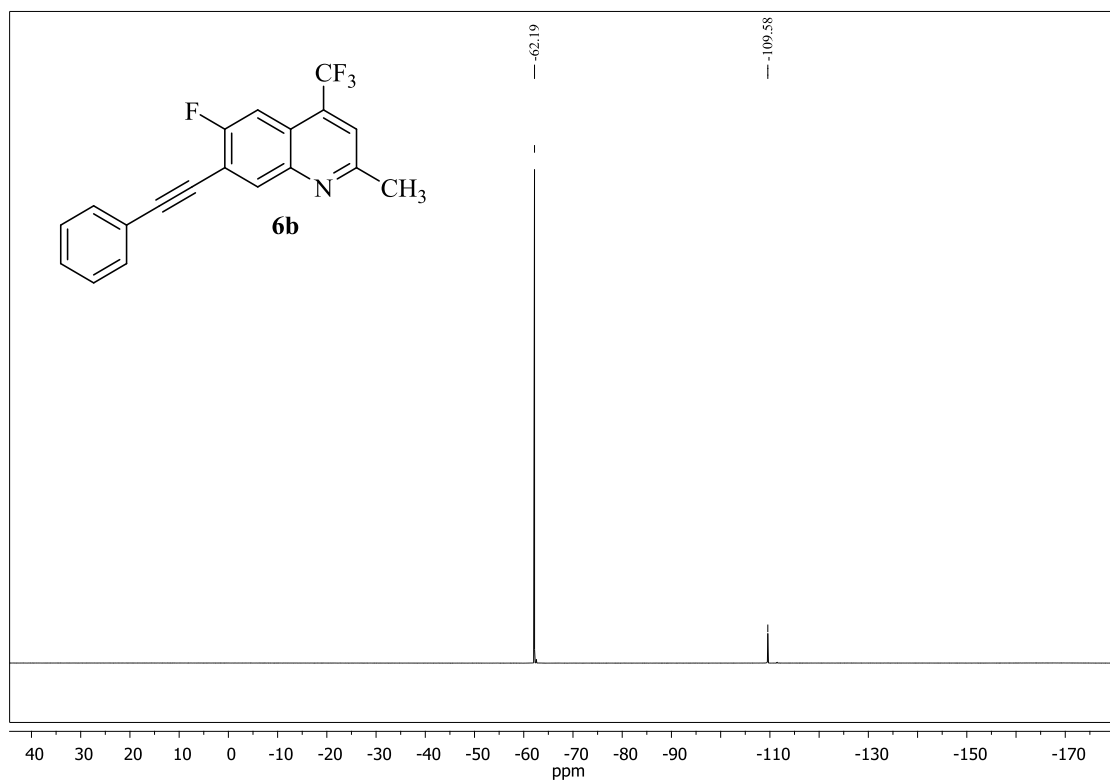


Figura 169. Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 6-flúor-2-metil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6b**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 .

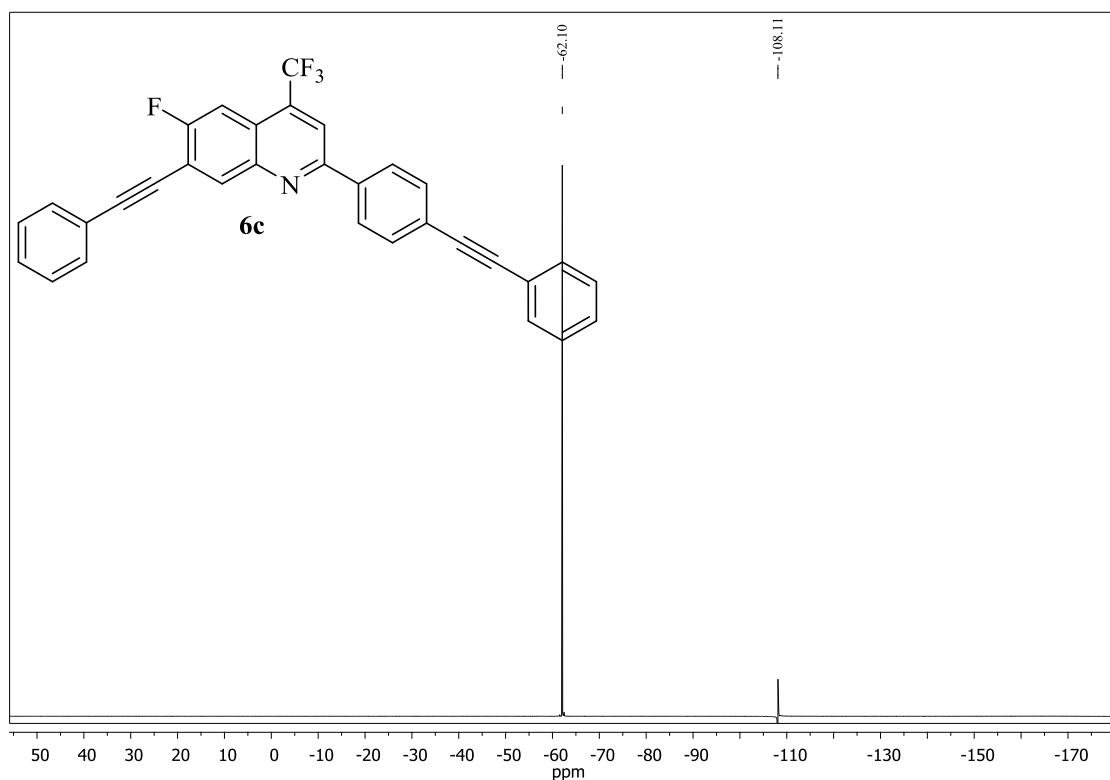


Figura 170. Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 6-flúor-7-(feniletinil)-2-(4-(feniletinil)fenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6c**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 .

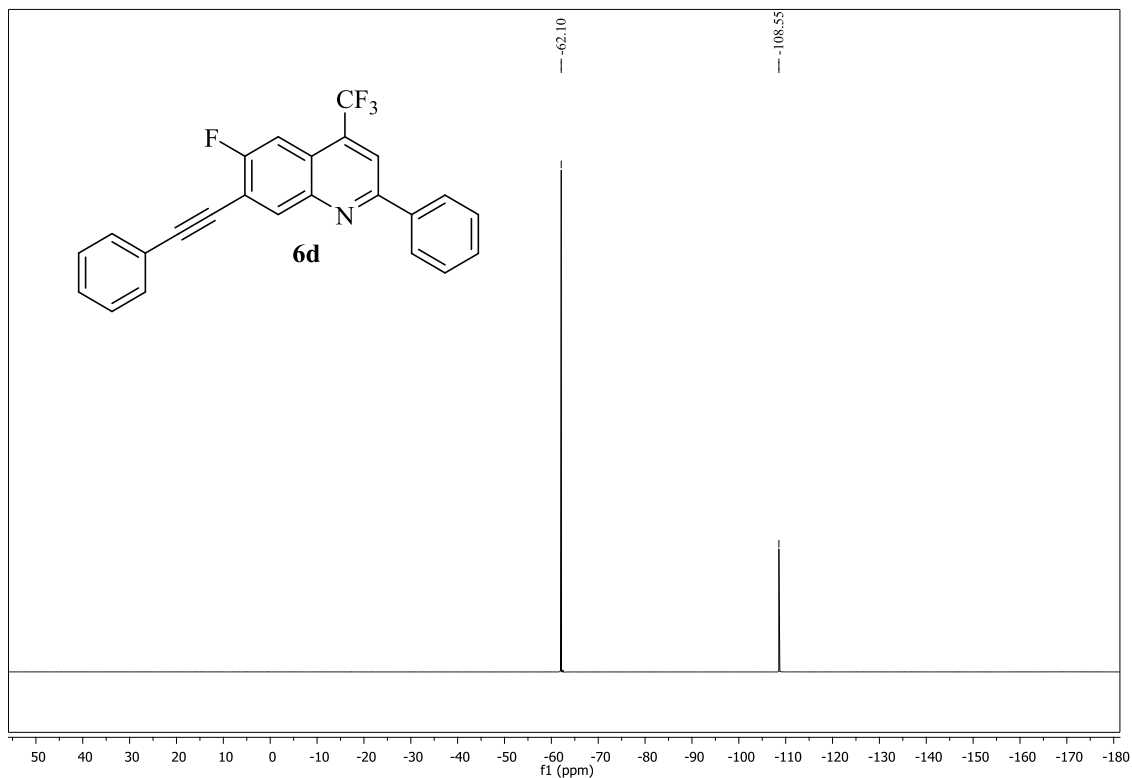


Figura 171. Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 6-flúor-2-fenil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6d**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 .

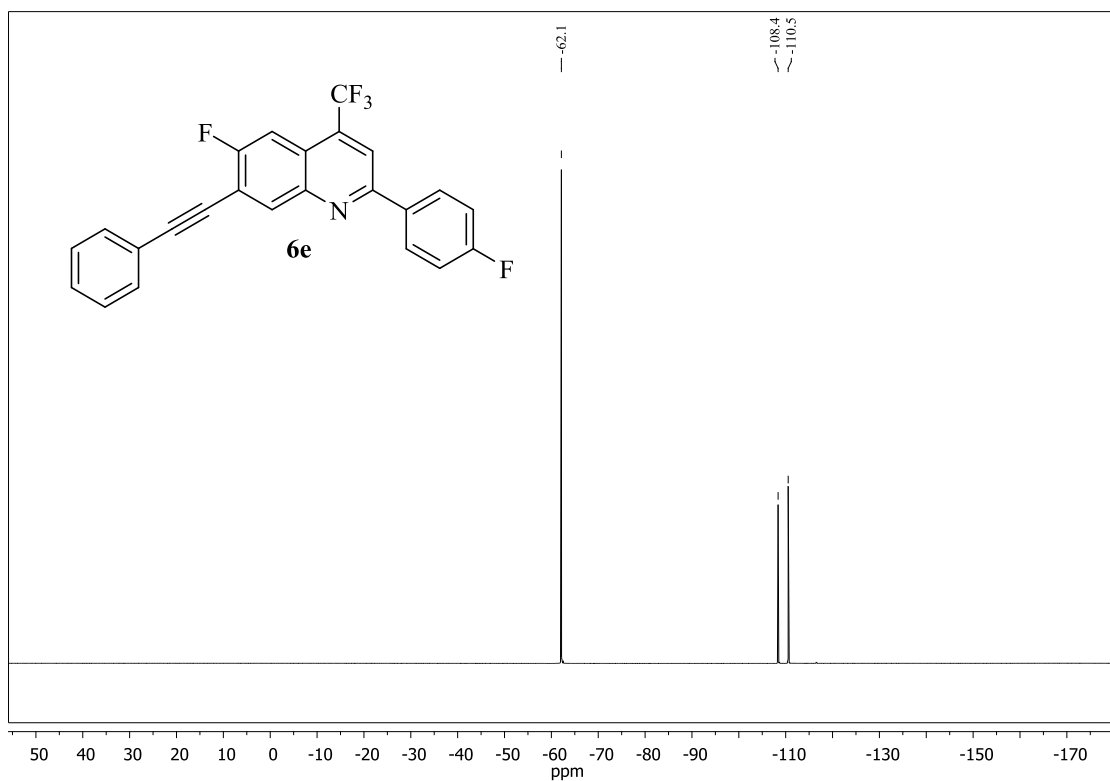


Figura 172. Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 6-flúor-2-(4-fluorfenil)-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolinas (**6e**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 .

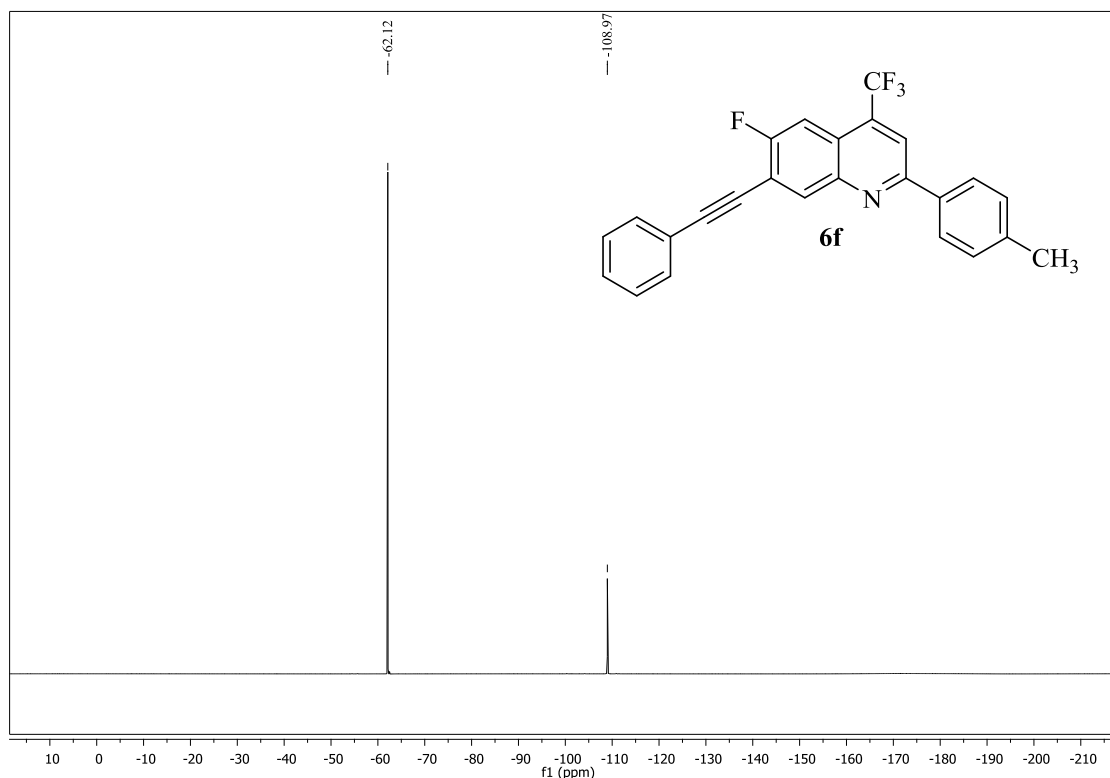


Figura 173. Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 6-flúor-7-(feniletinil)-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6f**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 .

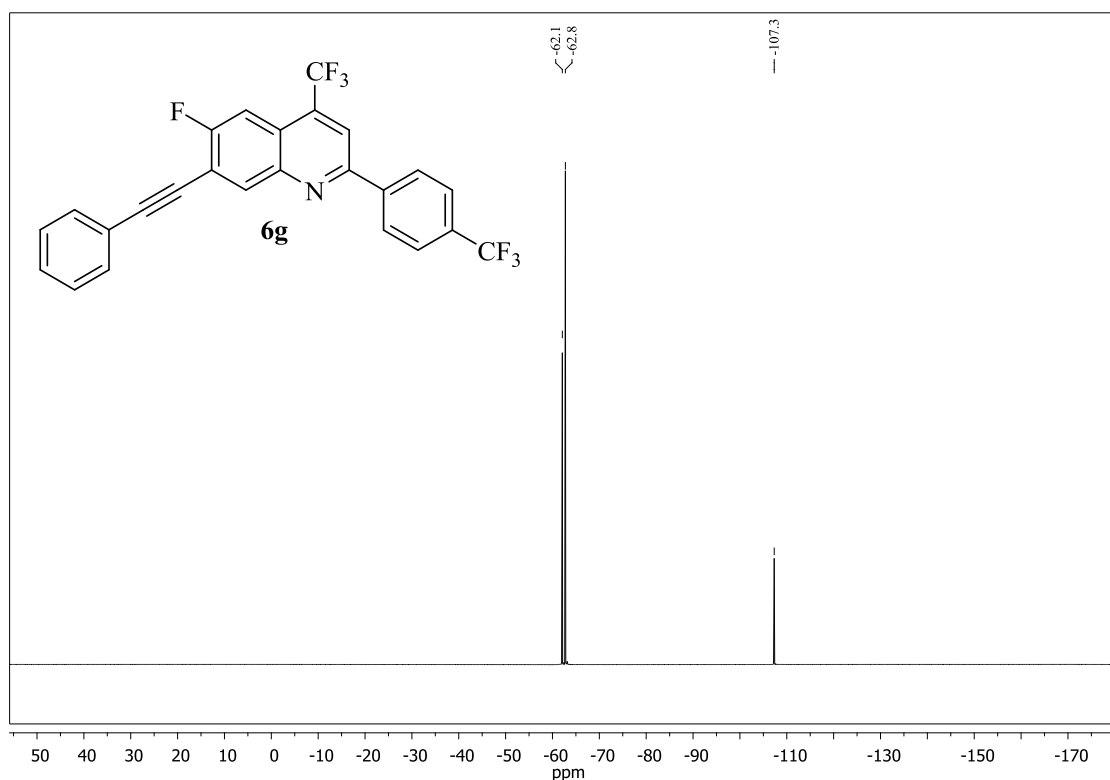


Figura 174. Espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto 6-flúor-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**6g**), registrados a 565 MHz em CDCl_3 .

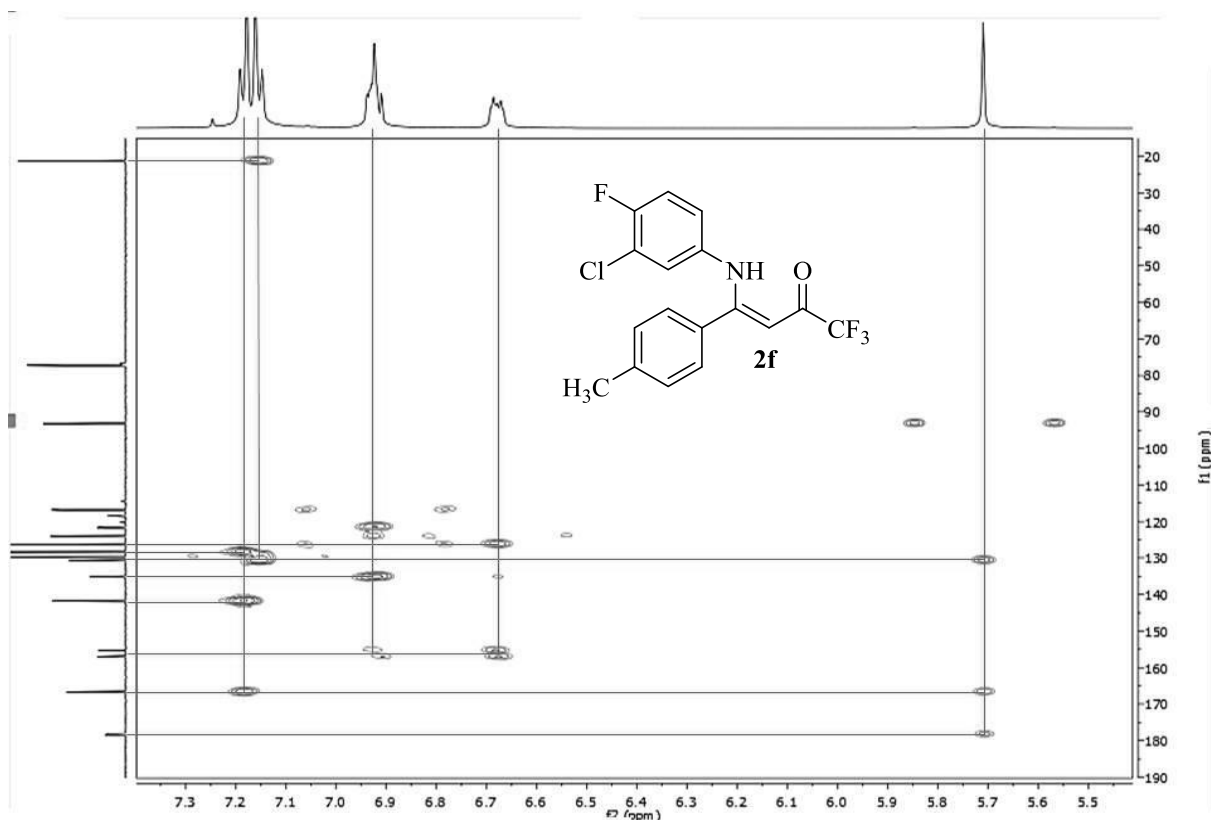


Figura 175. Espectro 2D HMBC obtido para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(*p*-tolil)but-3-en-2-ona (**2f**), registrados a 600 MHz em CDCl₃.

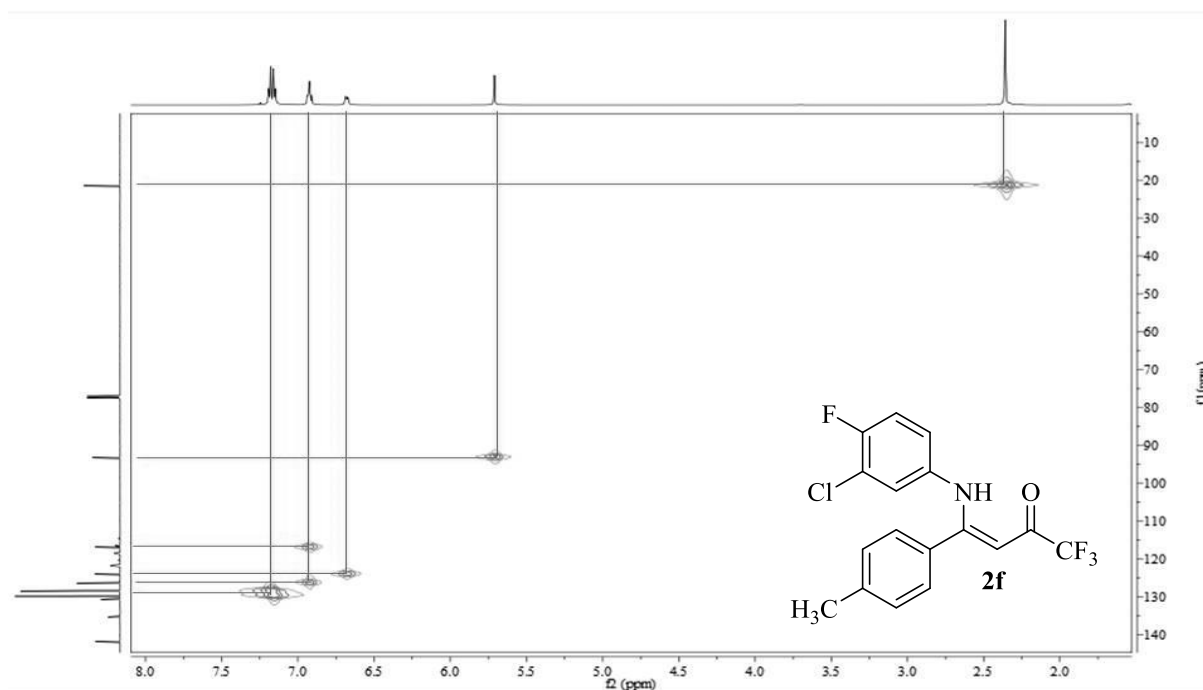


Figura 176. Espectro 2D HMQC obtido para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(*p*-tolil)but-3-en-2-ona (**2f**), registrados a 600 MHz em CDCl₃.

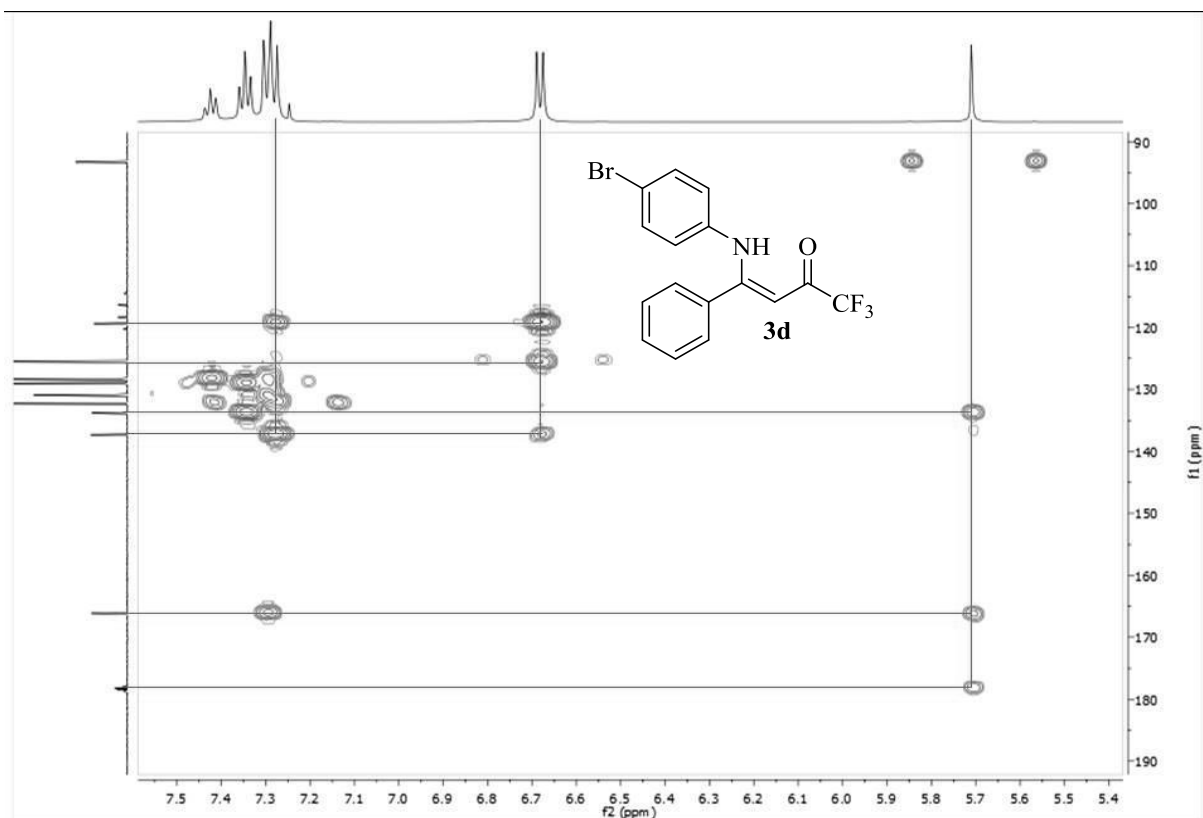


Figura 177. Espectro 2D HMBC obtido para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenilbut-3-en-2-ona (**3d**), registrados a 600 MHz em CDCl₃.

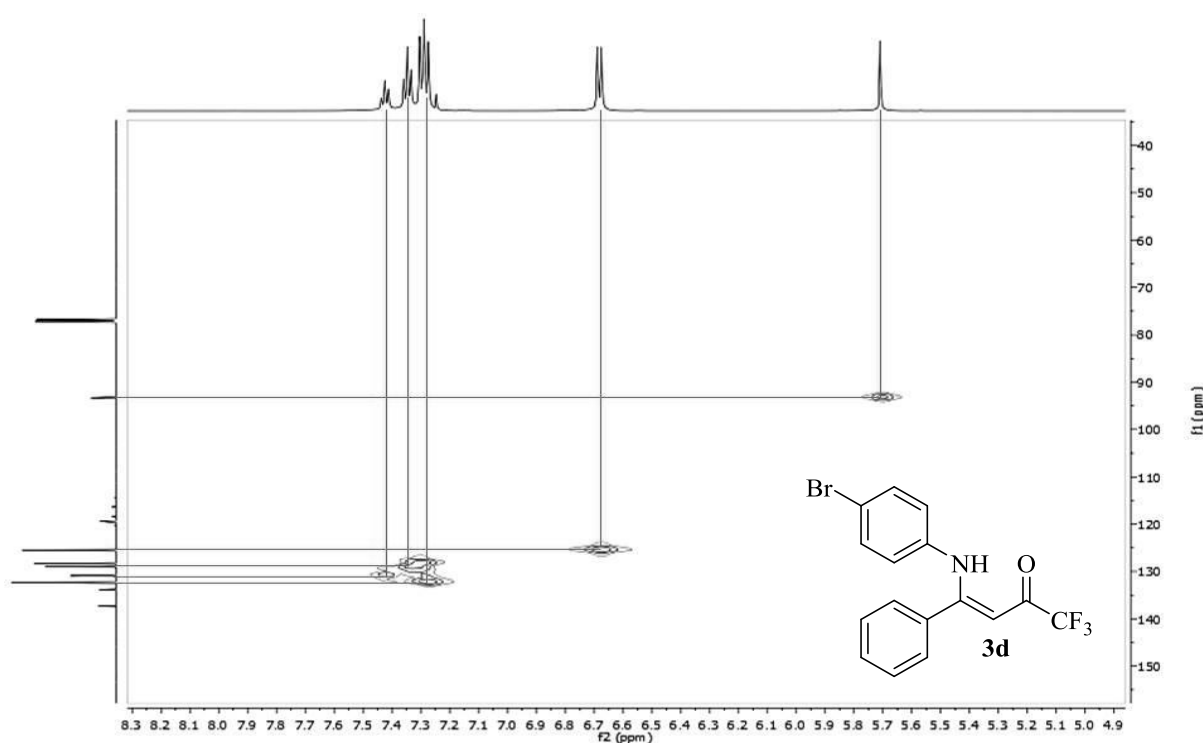


Figura 178. Espectro 2D HMQC obtido para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenilbut-3-en-2-ona (**3d**), registrados a 600 MHz em CDCl₃.

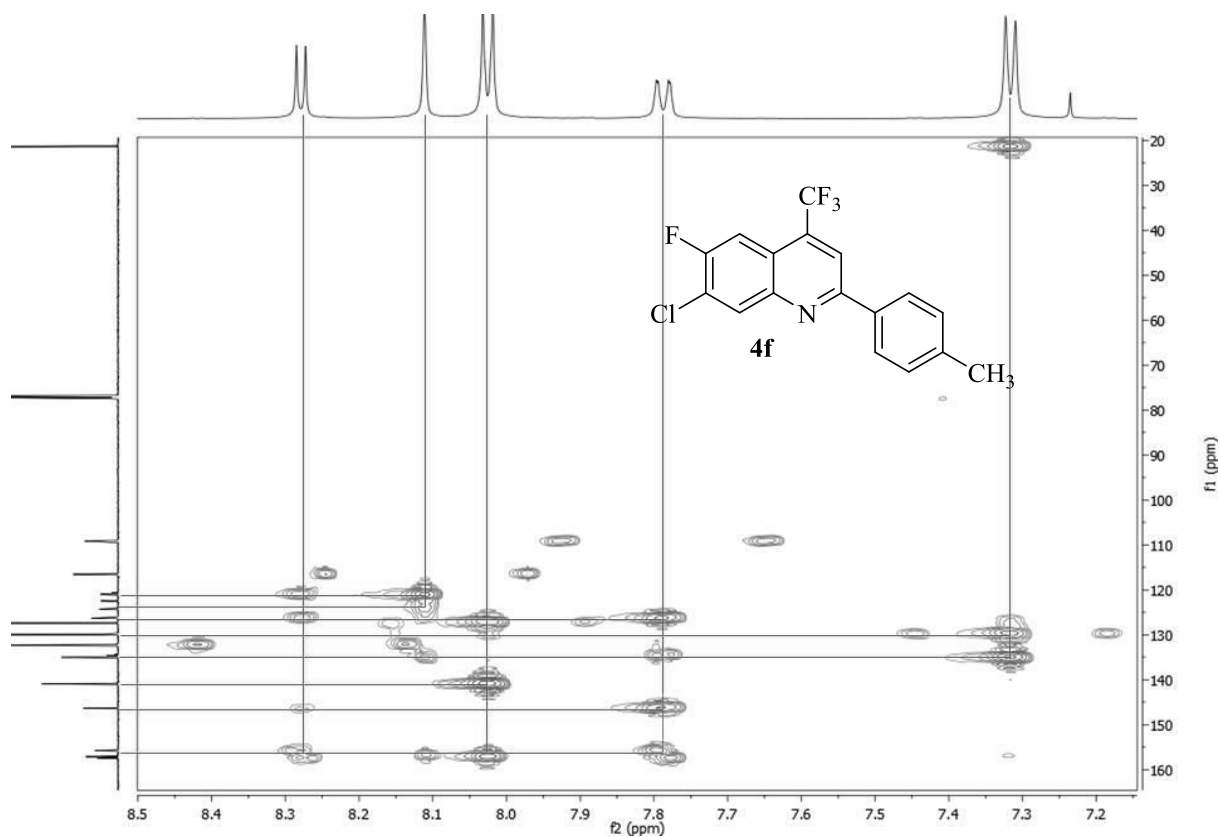


Figura 179. Espectro 2D HMBC obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**4f**), registrados a 600 MHz em CDCl₃.

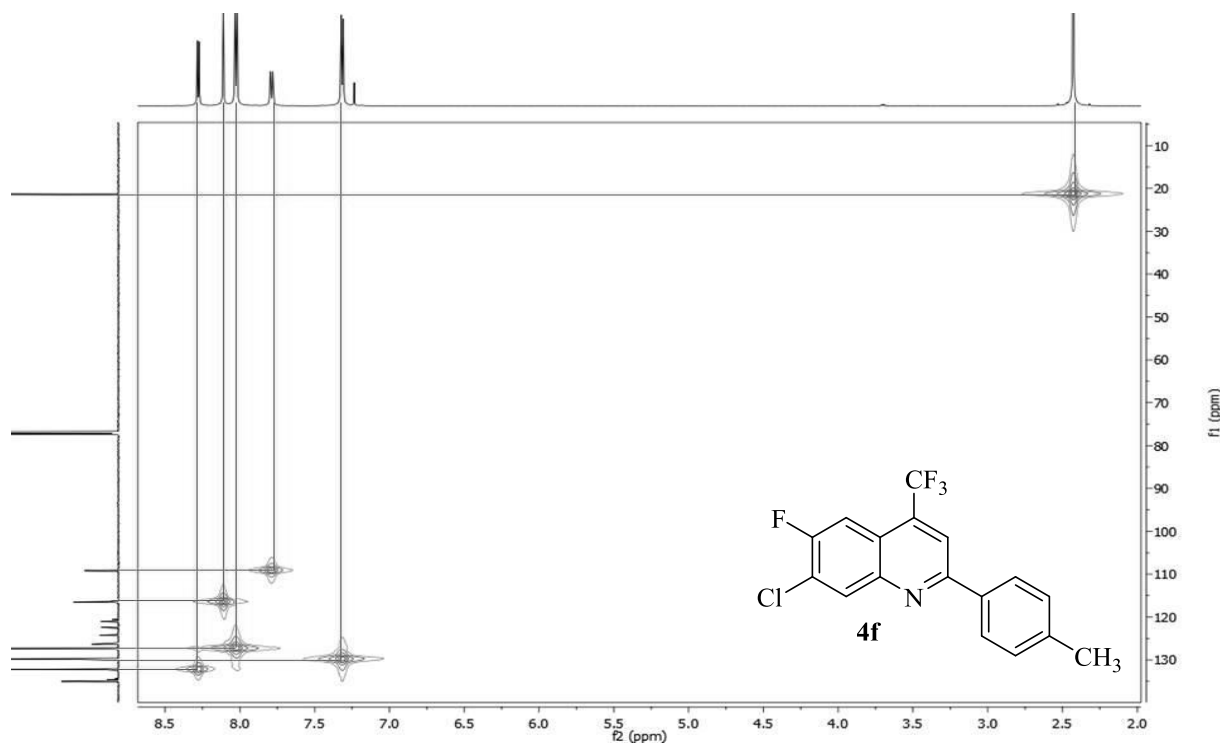


Figura 180. Espectro 2D HMQC obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**4f**), registrados a 600 MHz em CDCl₃.

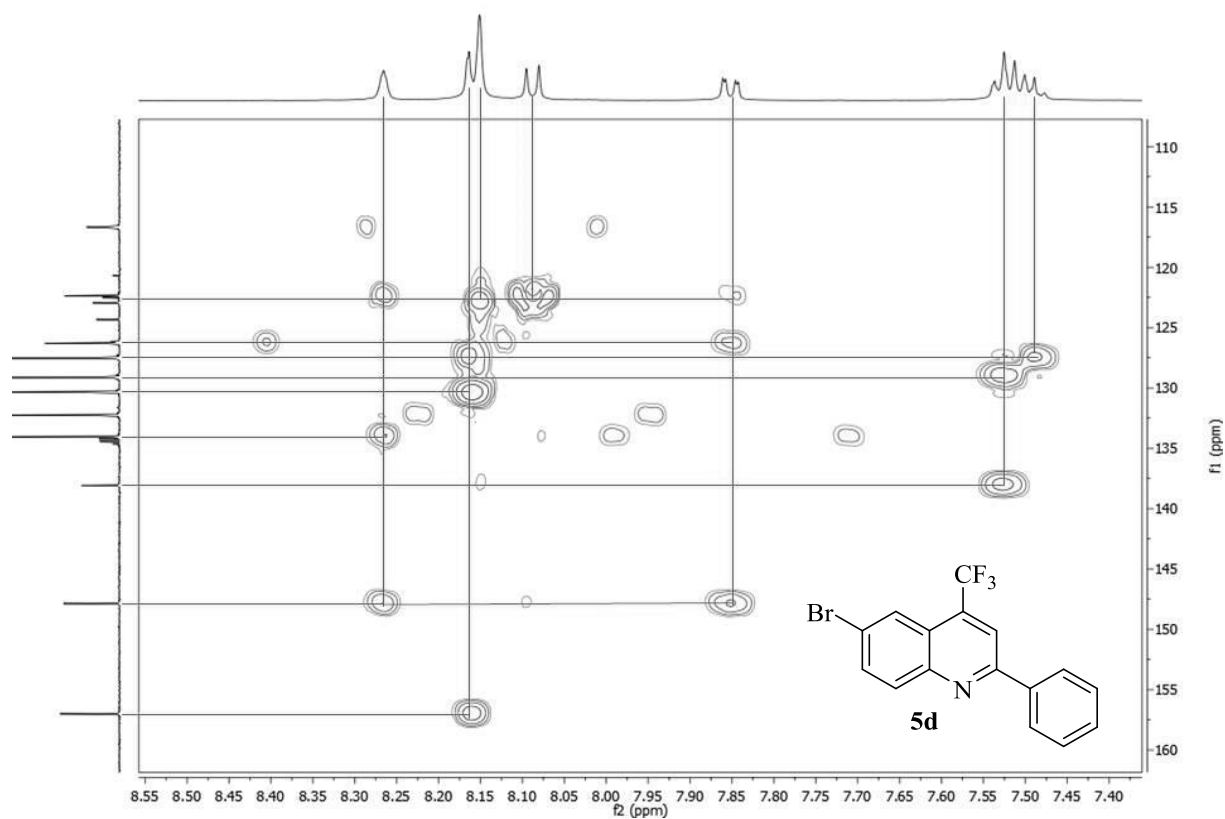


Figura 181. Espectro 2D HMBC obtido para o composto 6-bromo-2-fenil-4-(trifluorometil)quinolina (**5d**), registrados a 600 MHz em CDCl_3 .

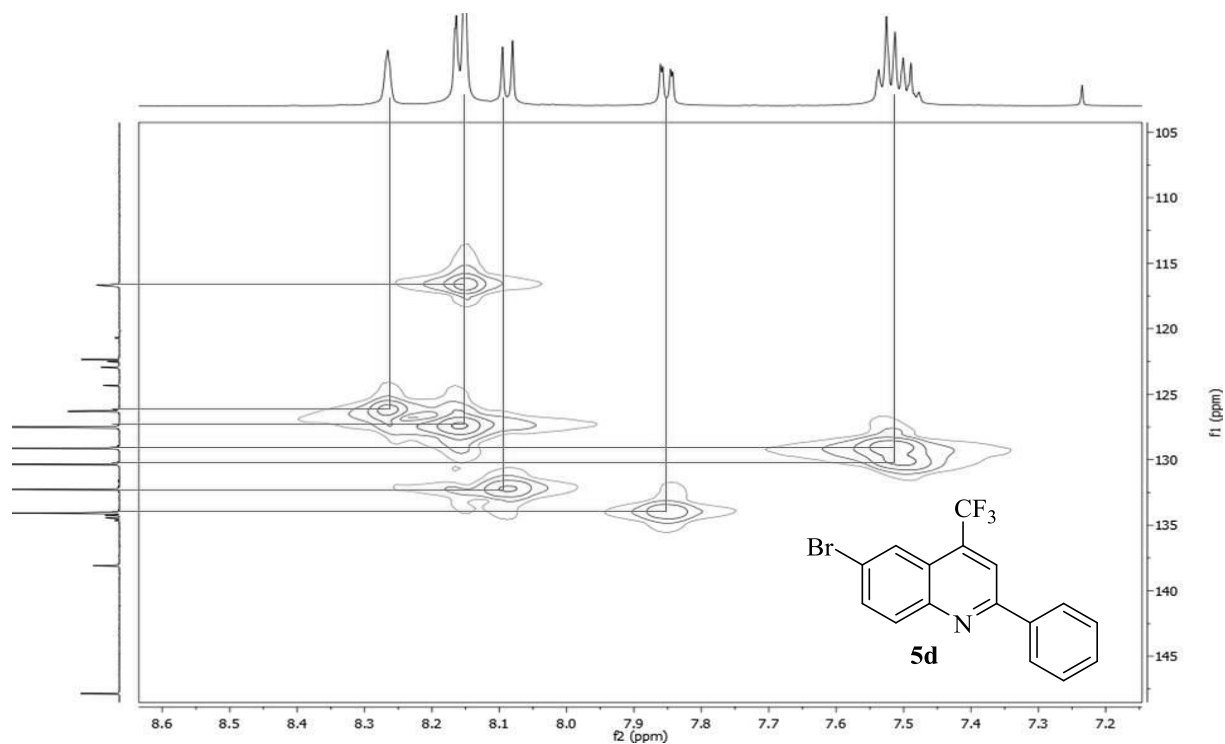


Figura 182. Espectro 2D HMQC obtido para o composto 6-bromo-2-fenil-4-(trifluorometil)quinolina (**5d**), registrados a 600 MHz em CDCl_3 .

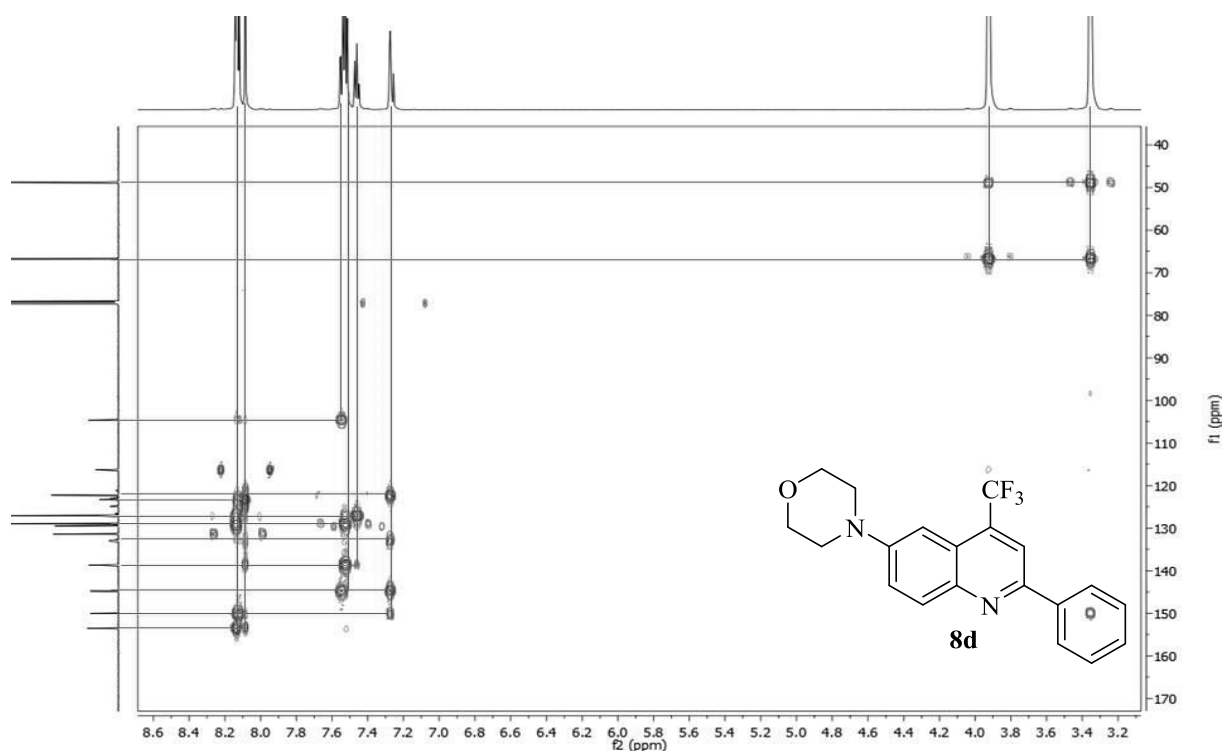


Figura 183. Espectro 2D HMBC obtido para o composto 4-(2-fenil-4-(trifluorometil)quinolin-6-il)morfolina (**8d**), registrados a 600 MHz em CDCl_3 .

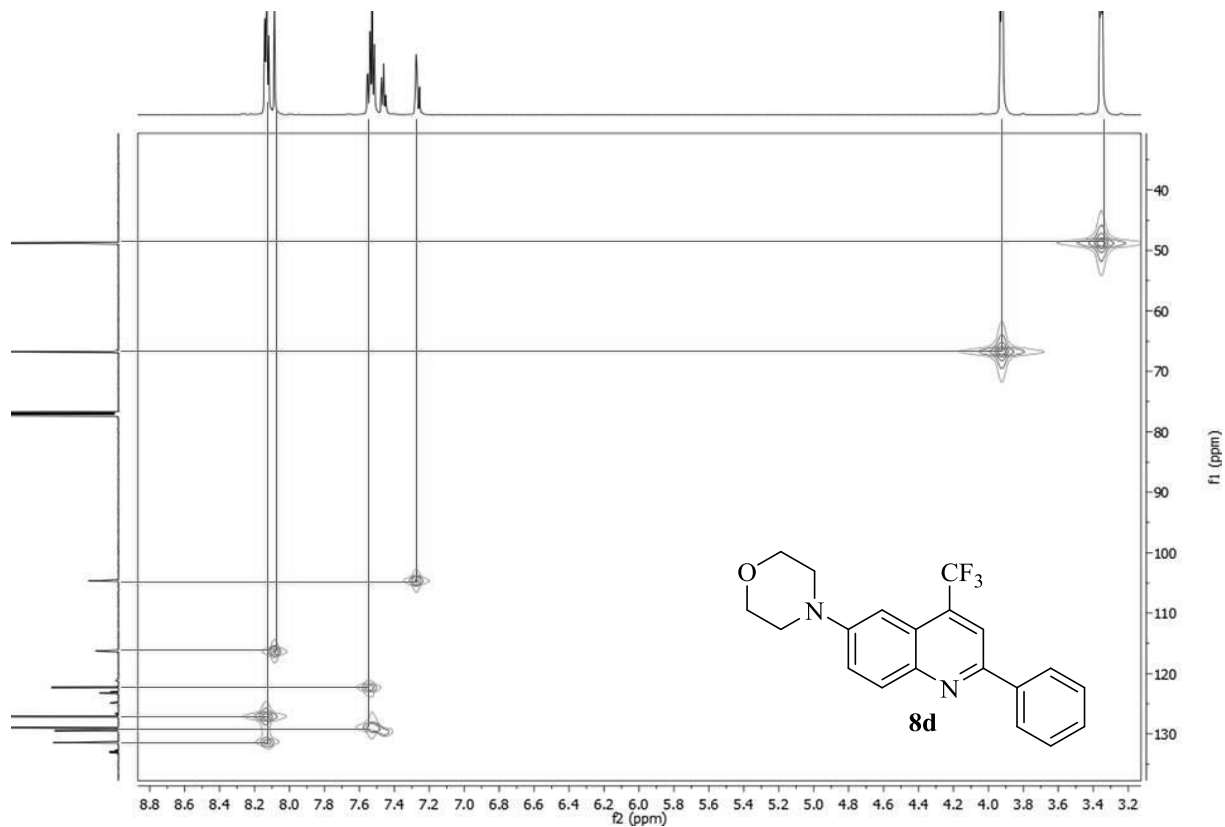


Figura 184. Espectro 2D HMQC obtido para o composto 4-(2-fenil-4-(trifluorometil)quinolin-6-il)morfolina (**8d**), registrados a 600 MHz em CDCl_3 .

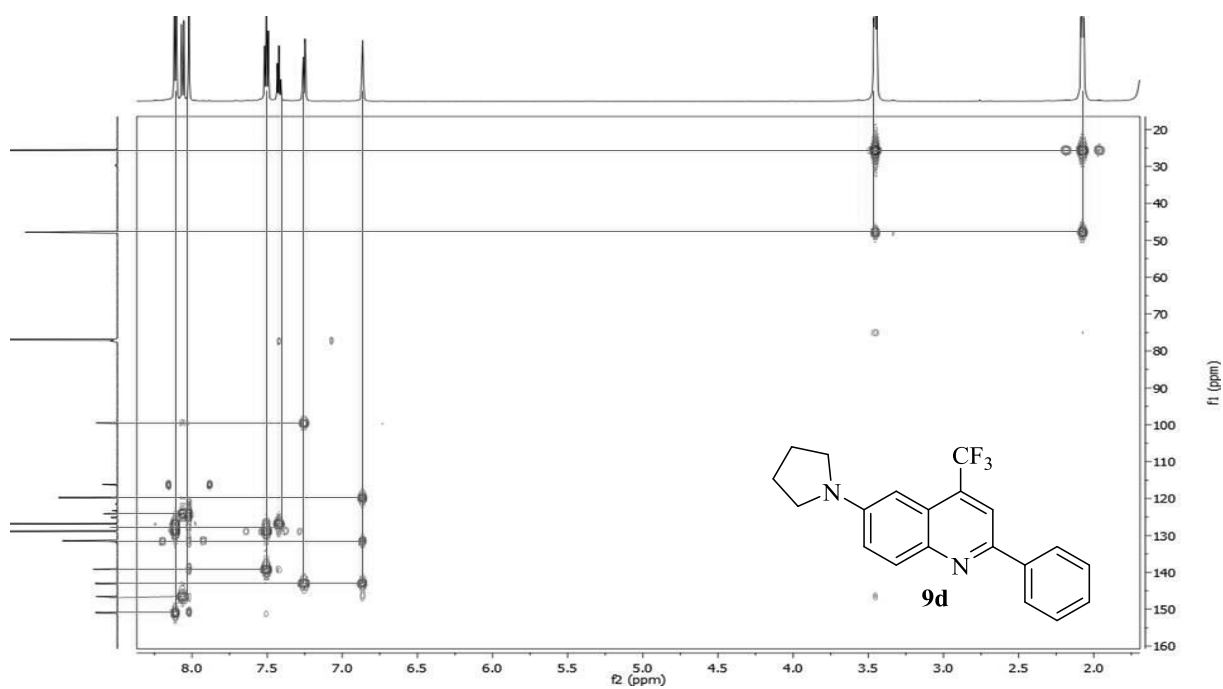


Figura 185. Espectro 2D HMBC obtido para o composto 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9d**), registrados a 600 MHz em CDCl_3 .

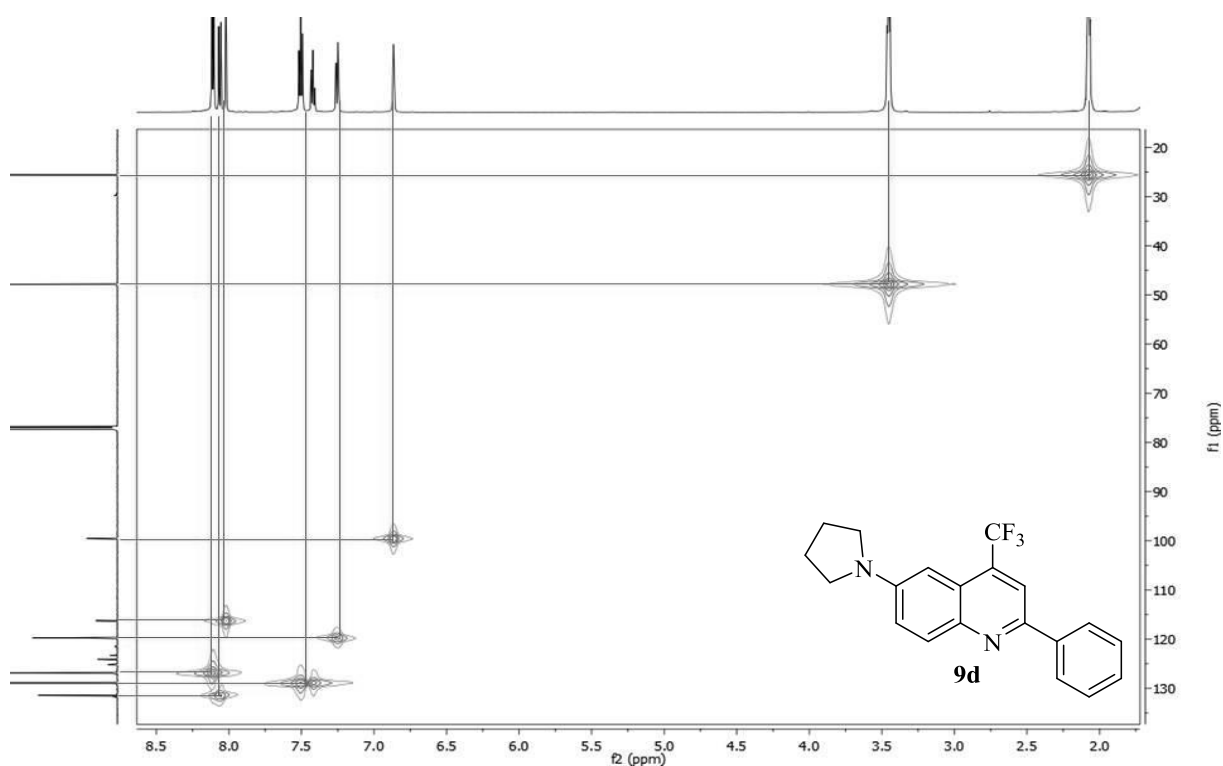


Figura 186. Espectro 2D HMQC obtido para o composto 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9d**), registrados a 600 MHz em CDCl_3 .

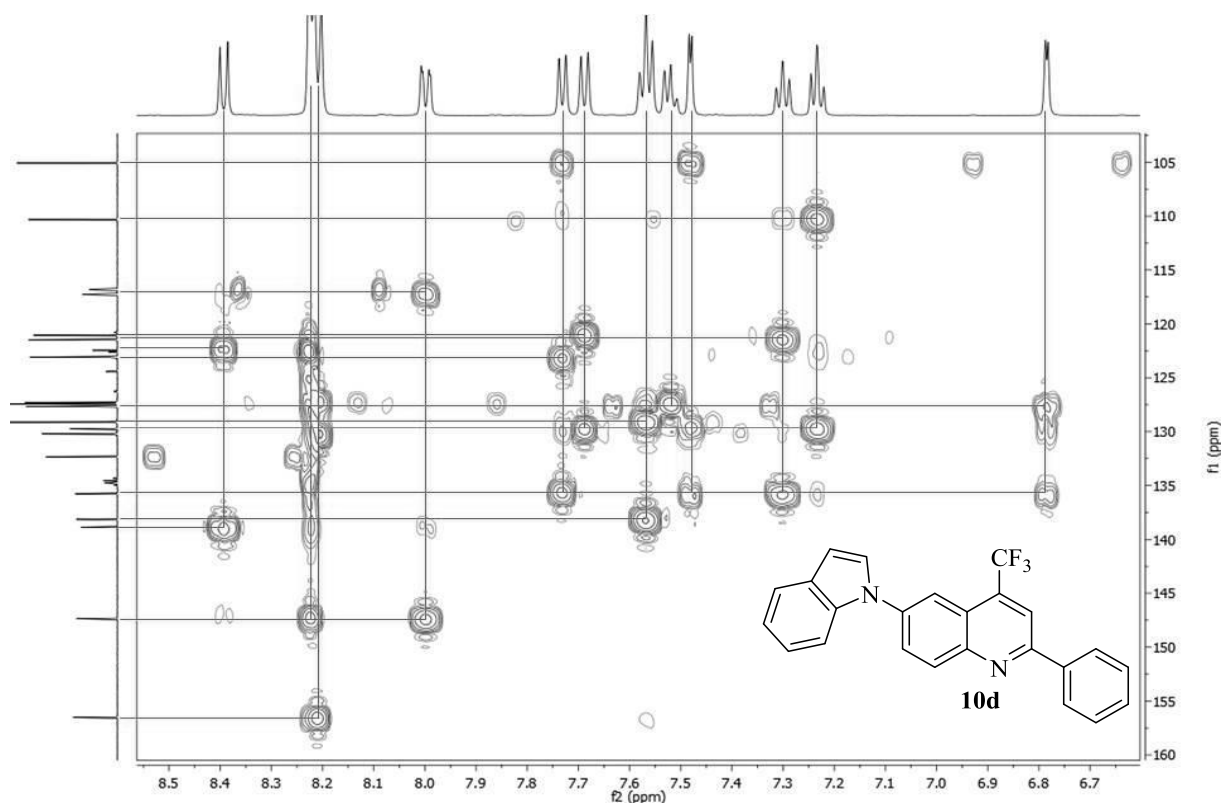


Figura 187. Espectro 2D HMBC obtido para o composto 6-(1*H*-indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**10d**), registrados a 600 MHz em CDCl₃.

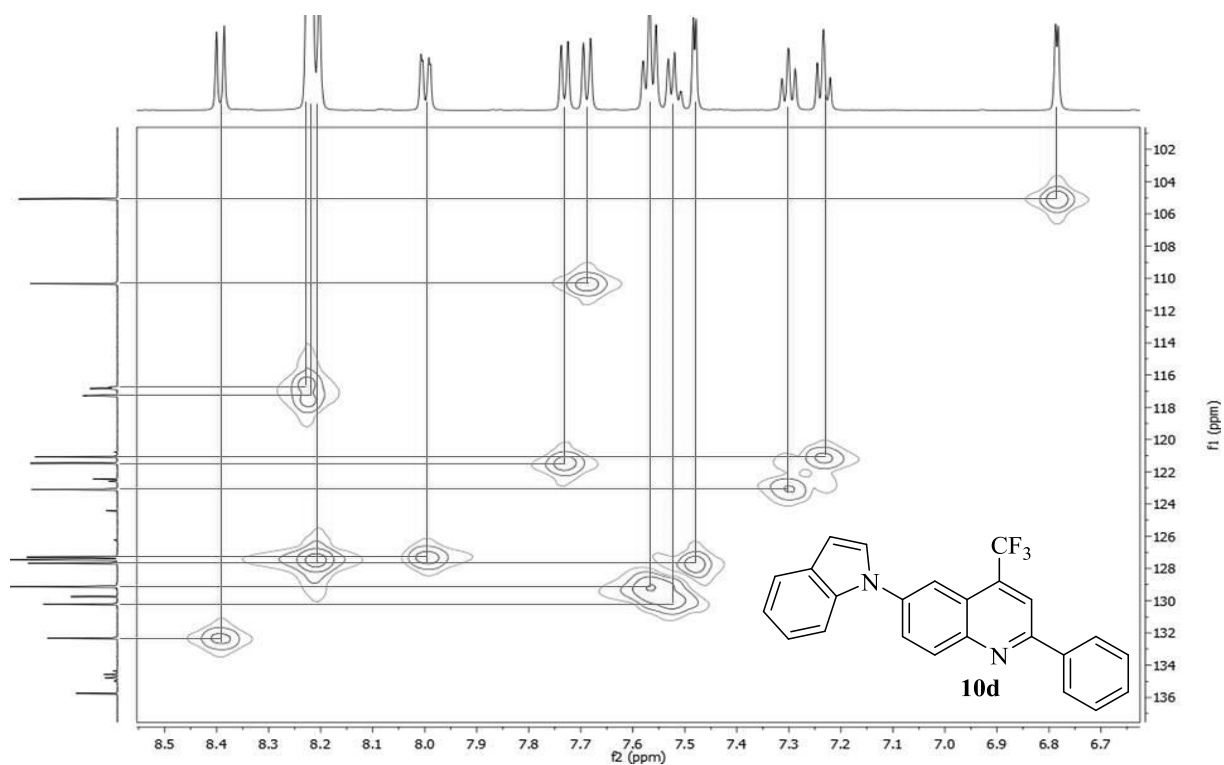


Figura 188. Espectro 2D HMQC obtido para o composto 6-(1*H*-indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**10d**), registrados a 600 MHz em CDCl₃.

Melissa Budke Rodrigues – TESE DE DOUTORADO – UFSM 2018

ANEXOS II: ESPECTROS DE MASSAS

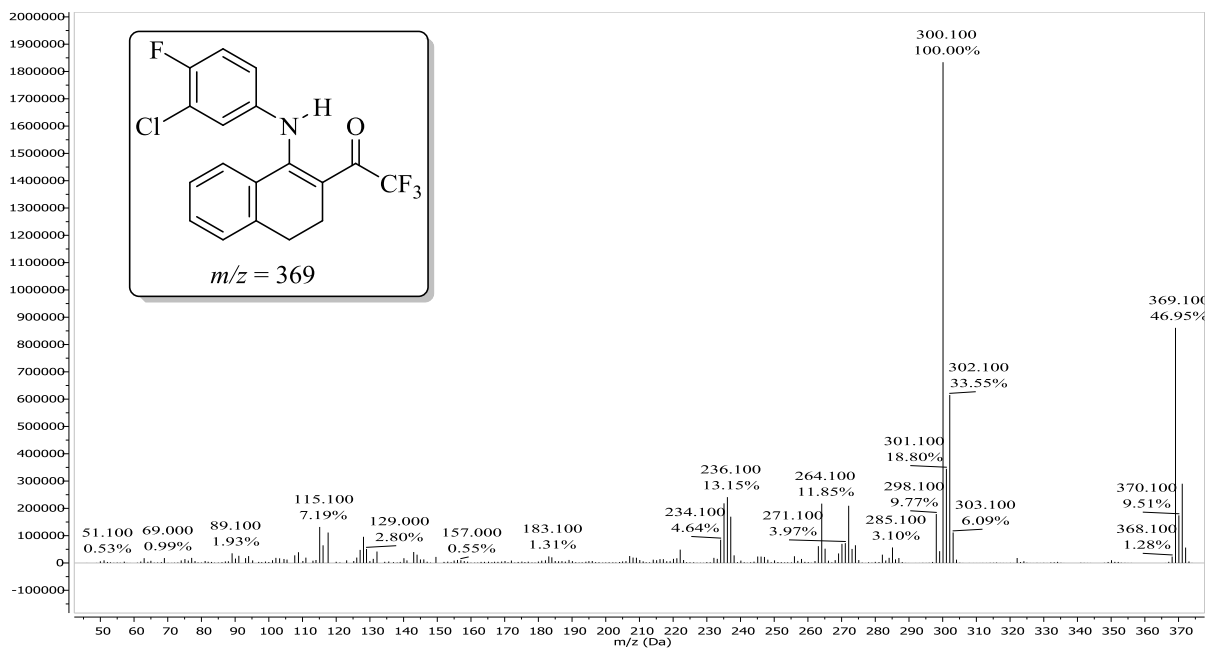


Figura 189. Espectro de massas obtido para o composto 1-(1-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-3,4-diidronaftalen-2-il)-2,2,2-trifluoretan-1-ona (**2a**).

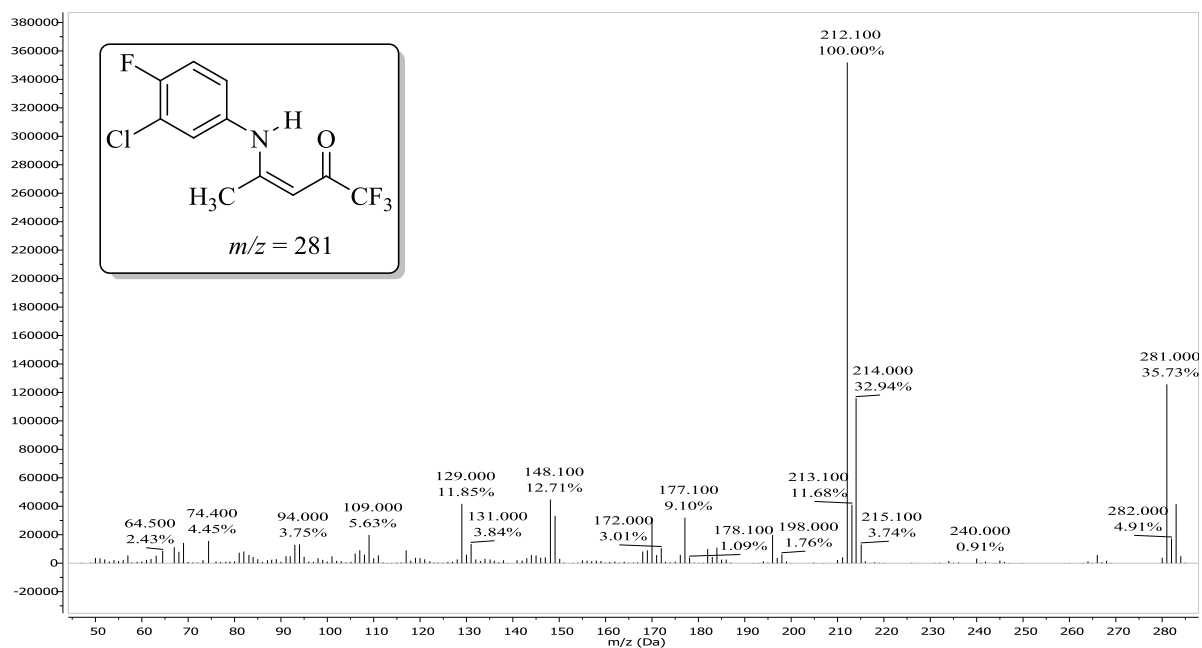


Figura 190. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluorpent-3-en-2-ona (**2b**).

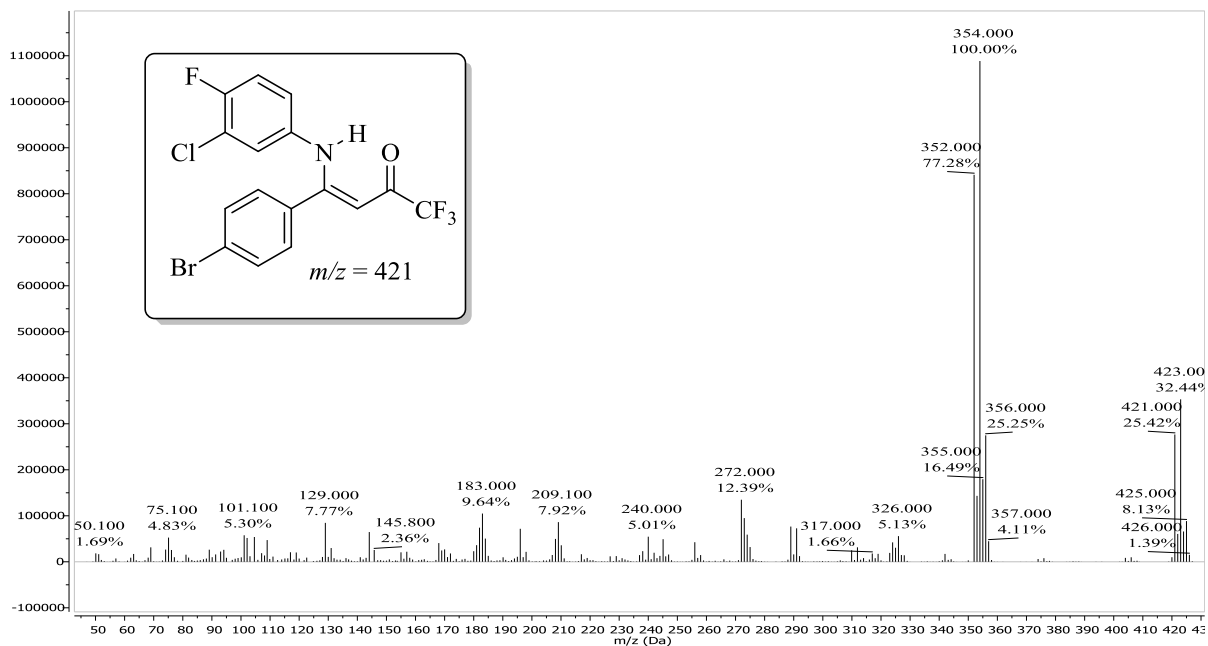


Figura 191. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-(4-bromofenil)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona (**2c**).

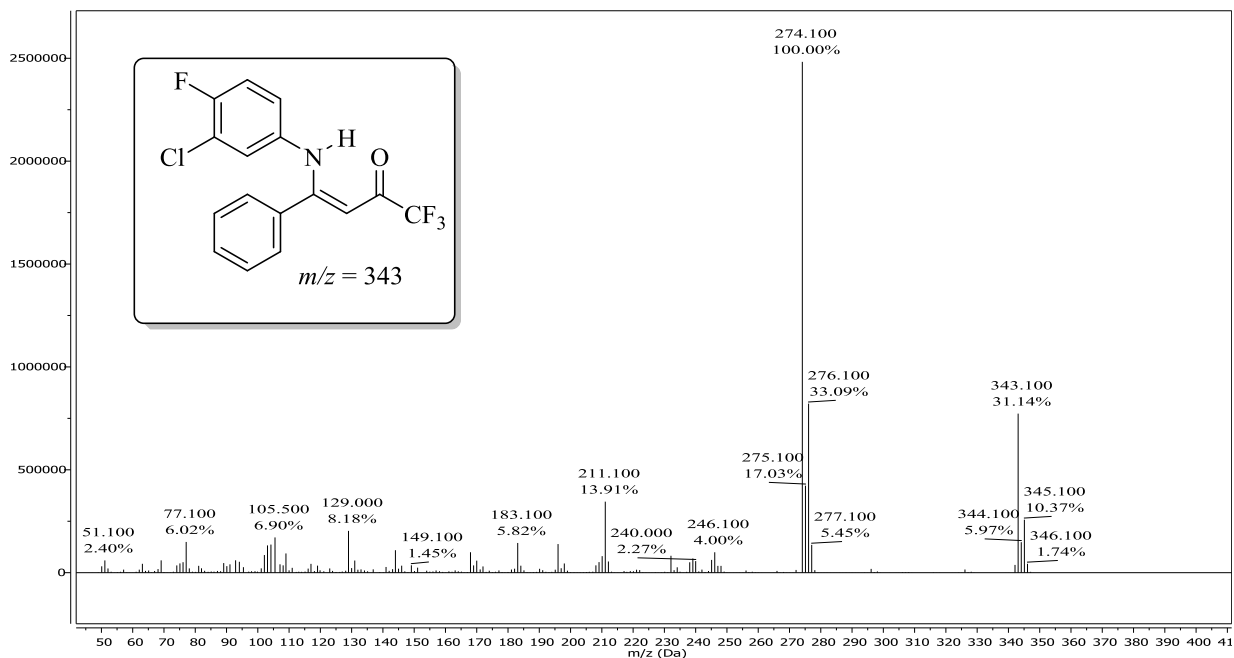


Figura 192. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenilbut-3-en-2-ona (**2d**).

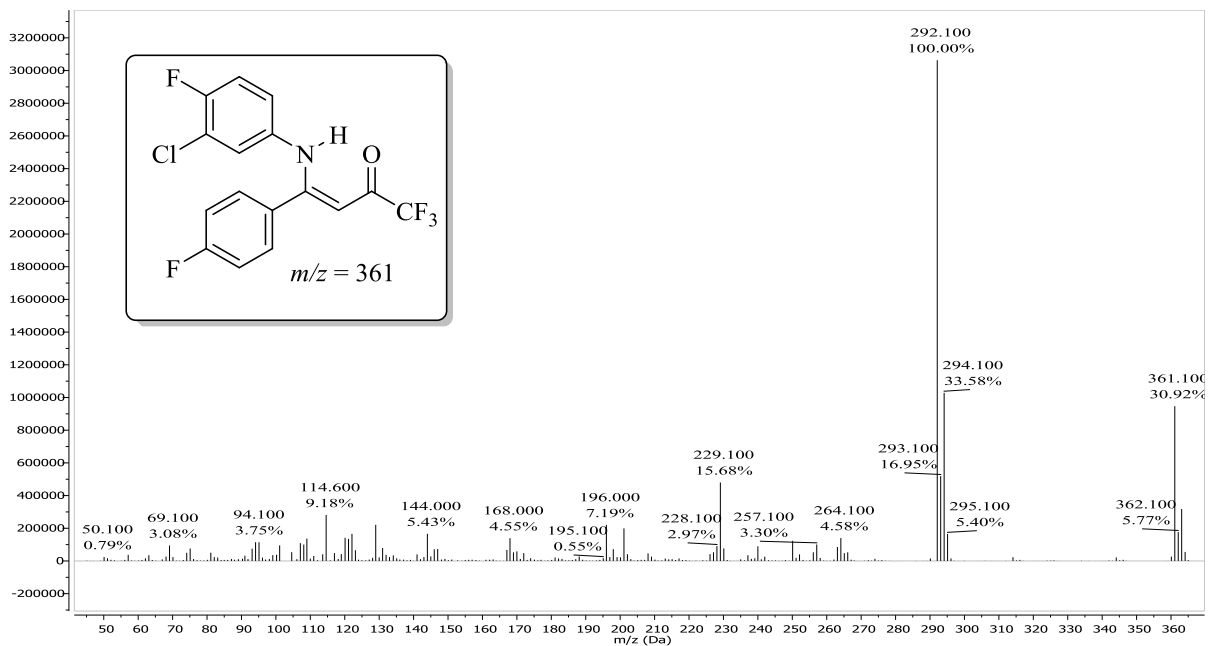


Figura 193. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenilbut-3-en-2-ona (**2e**).

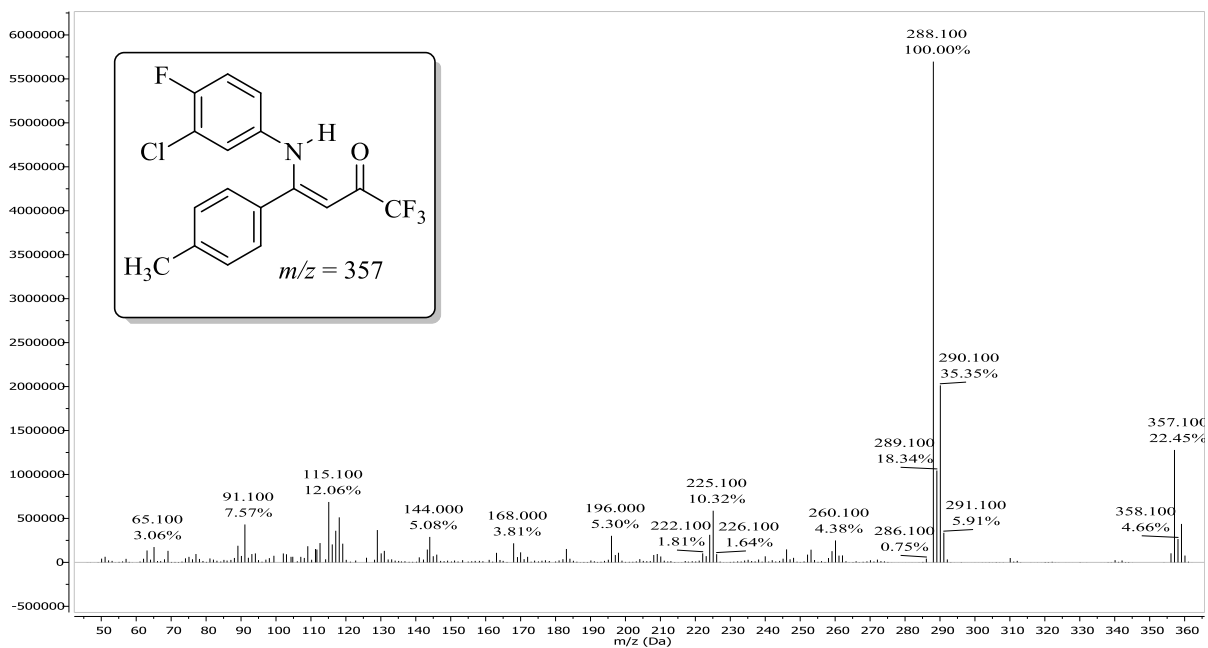


Figura 194. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(p-tolil)but-3-en-2-ona (**2f**).

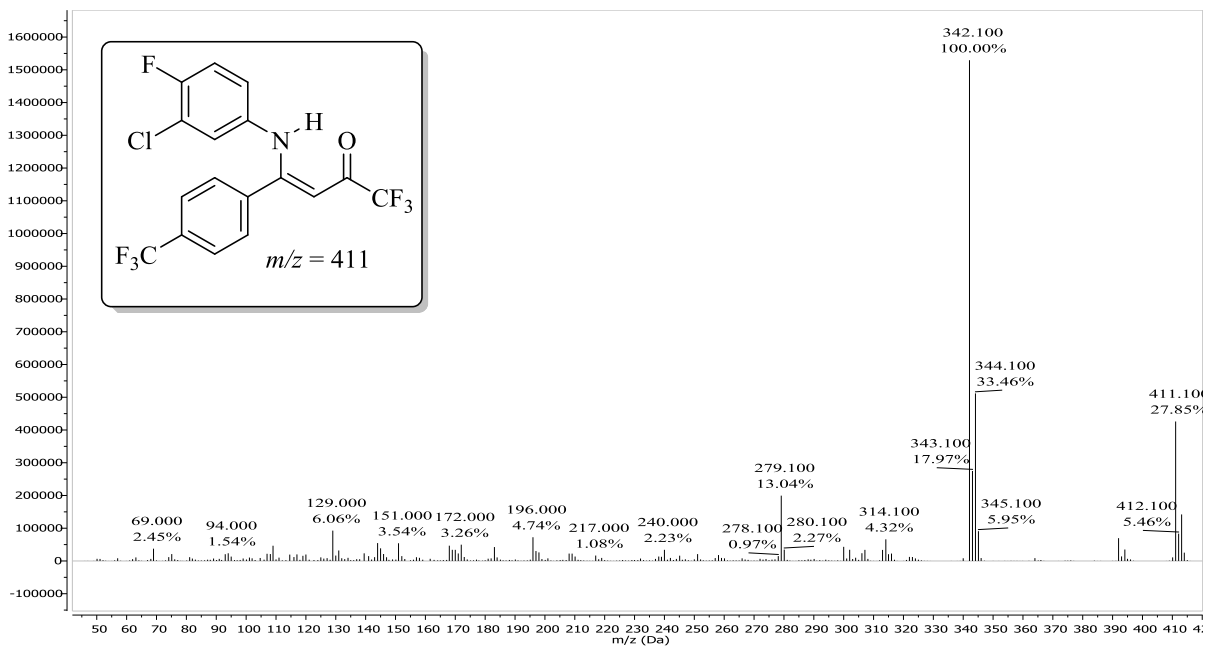


Figura 195. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-(trifluormetil)fenil)but-3-en-2-ona (**2g**).

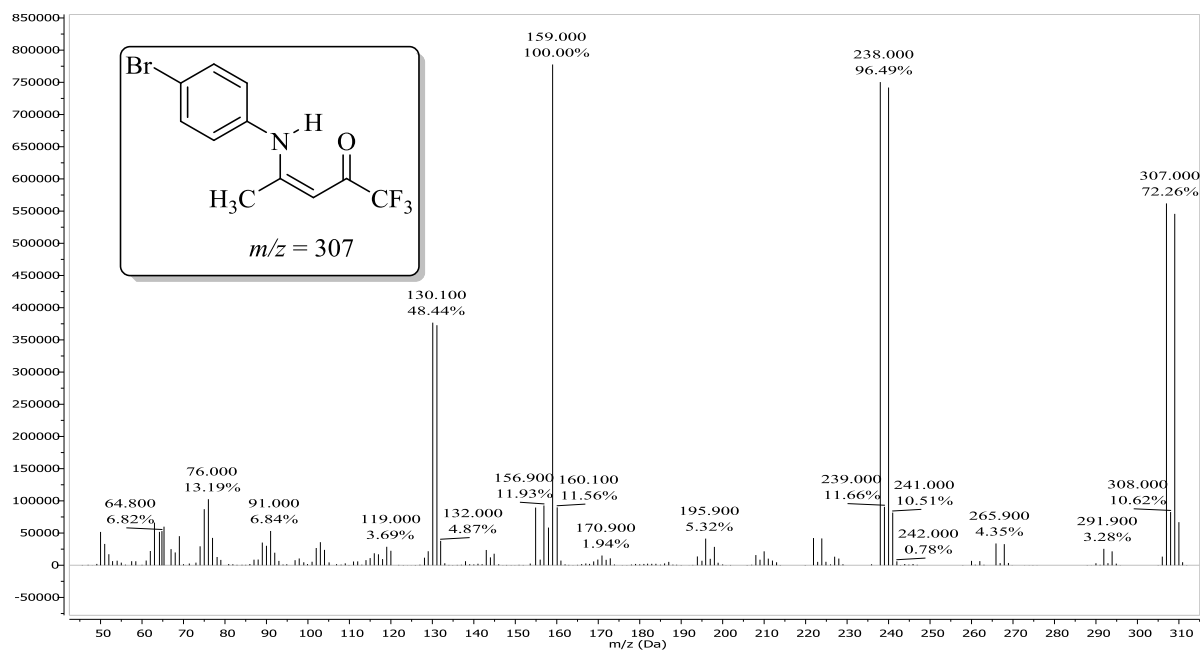


Figura 196. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluorpent-3-en-2-ona (**3b**).

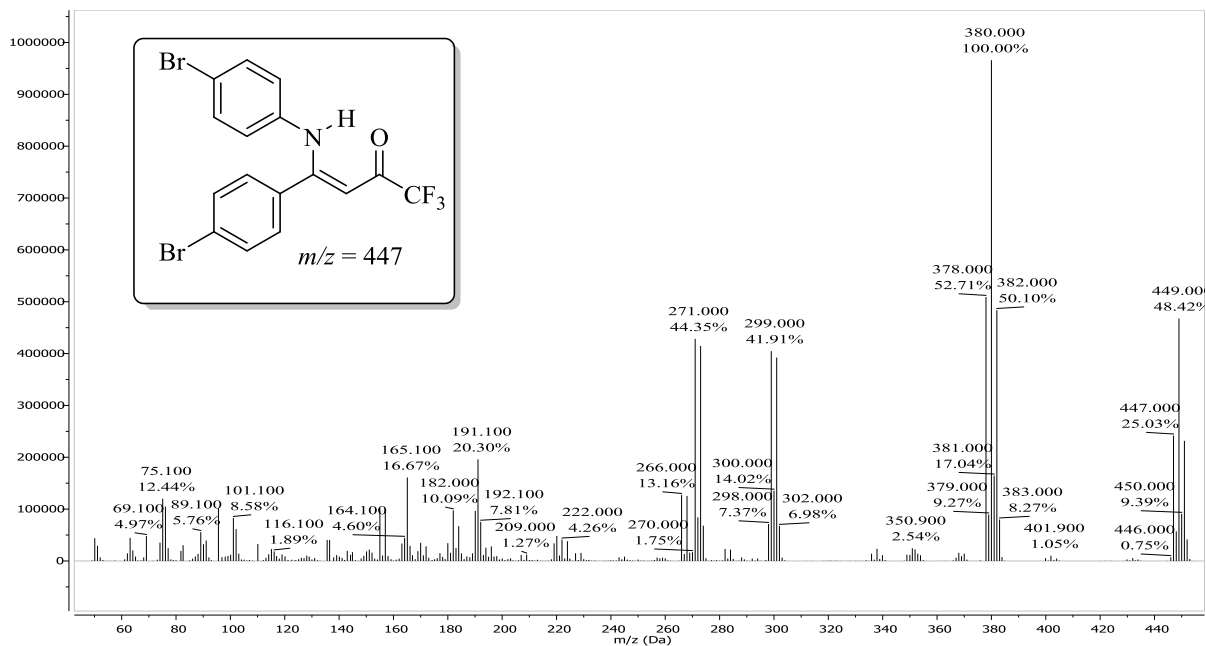


Figura 197. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-(4-bromofenil)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona (**3c**).

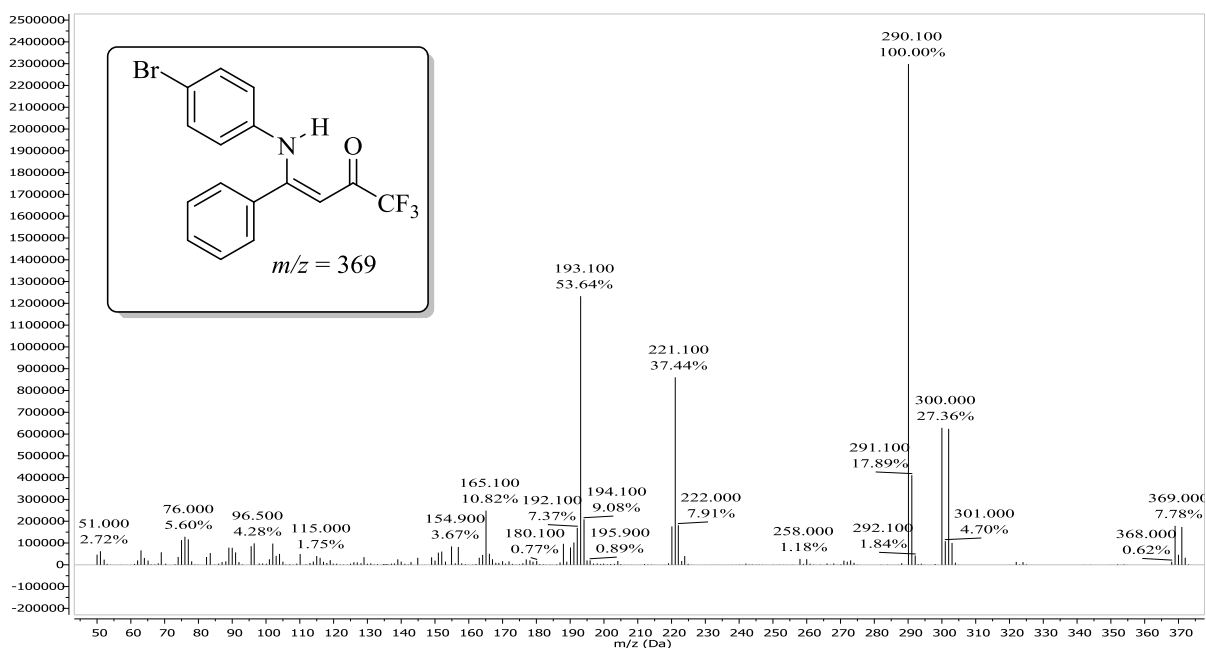


Figura 198. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenilbut-3-en-2-ona (**3d**).

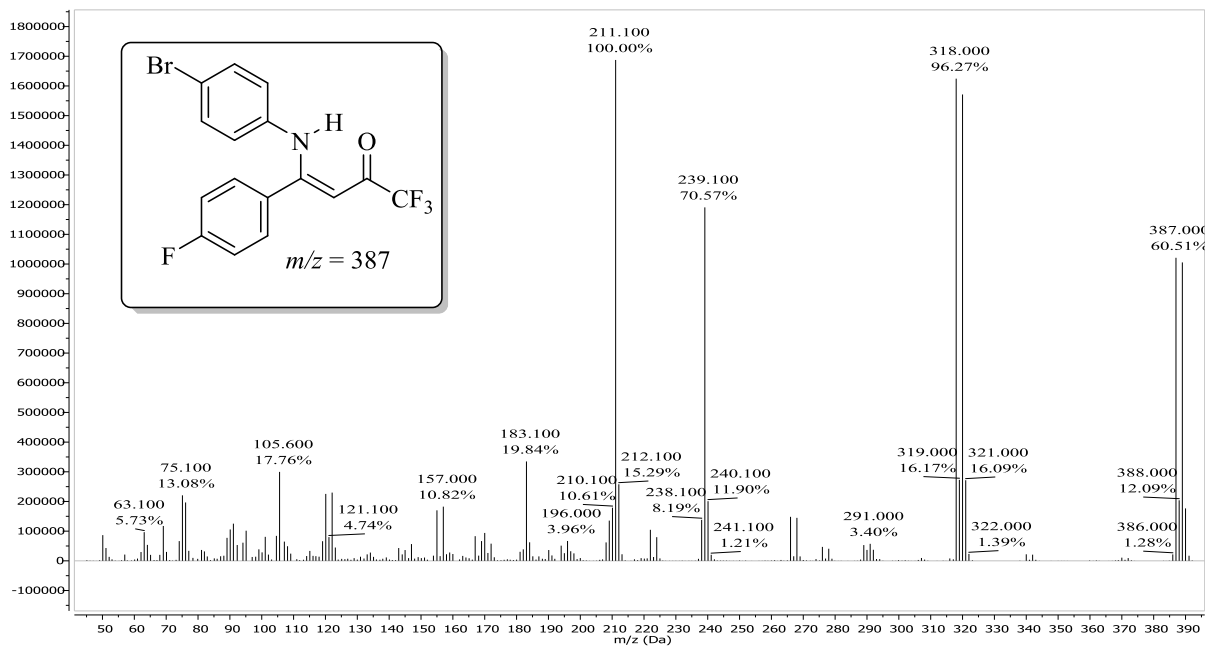


Figura 199. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-fluorfenil)but-3-en-2-ona (**3e**).

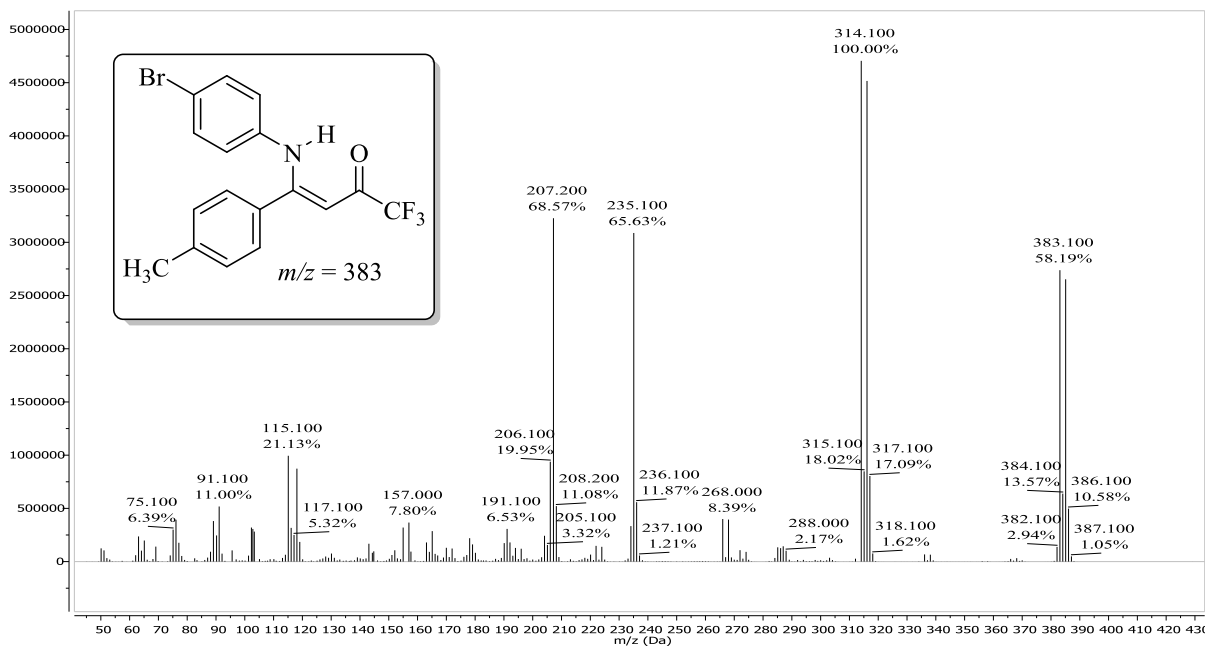


Figura 200. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(p-tolil)but-3-en-2-ona (**3f**).

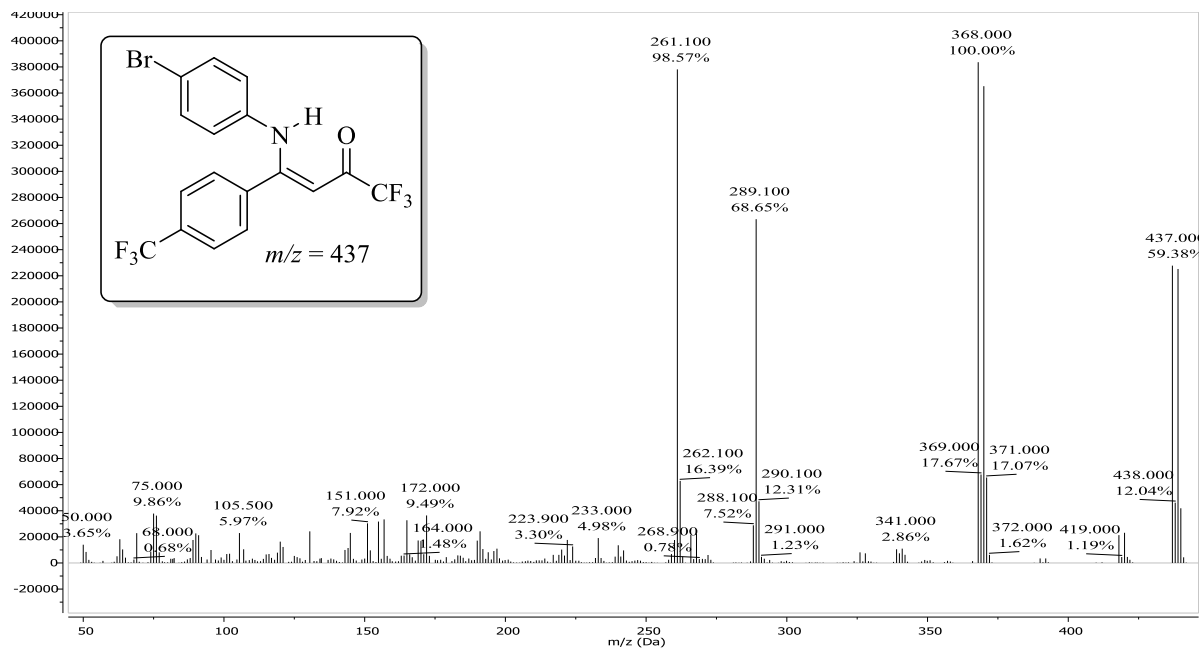


Figura 201. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ona (**3g**).

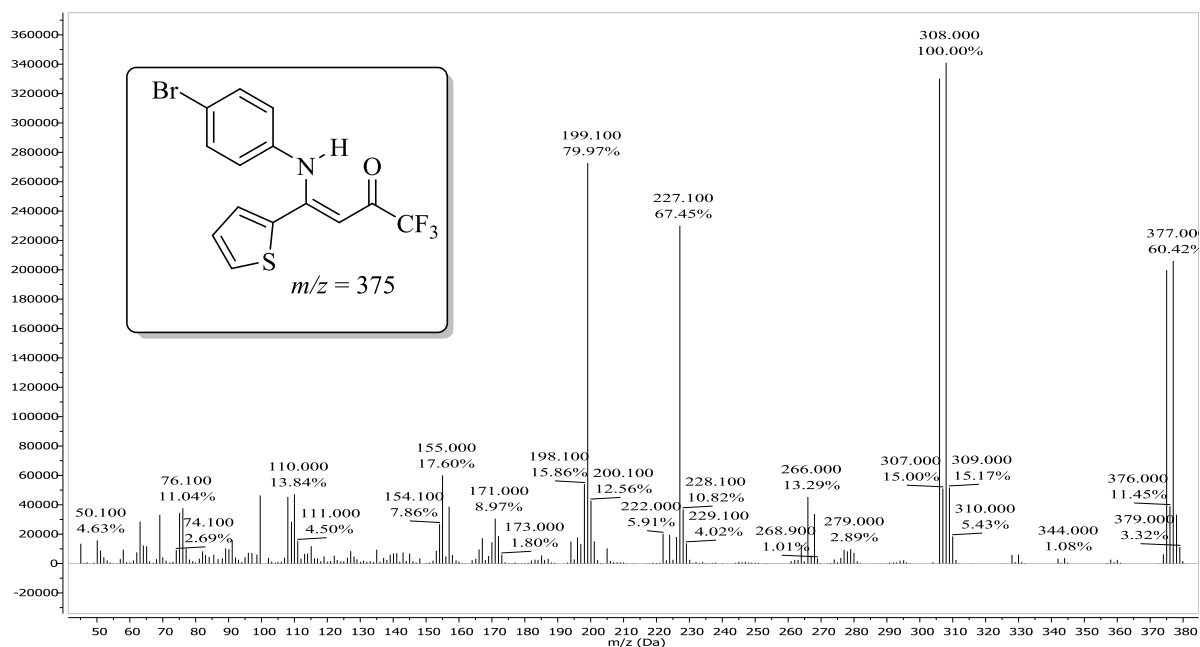


Figura 202. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(tiofen-2-il)but-3-en-2-ona (**3h**).

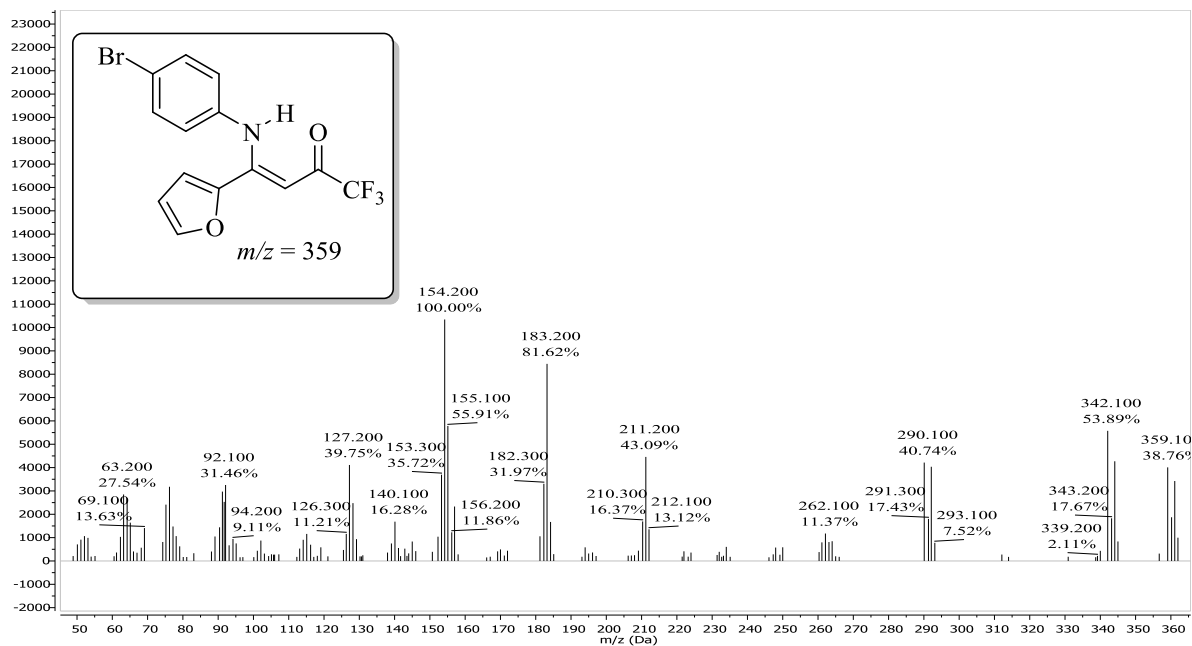


Figura 203. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(furan-2-il)but-3-en-2-ona (**3i**).

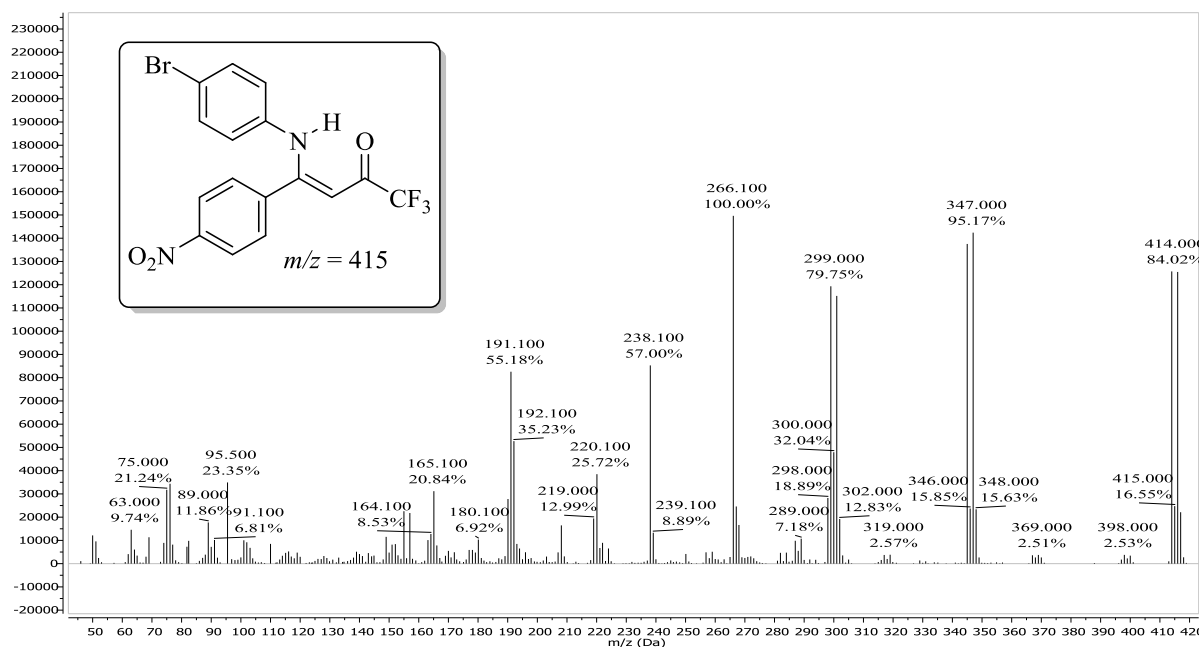


Figura 204. Espectro de massas obtido para o composto (Z)-4-((4-bromofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona (**3j**).

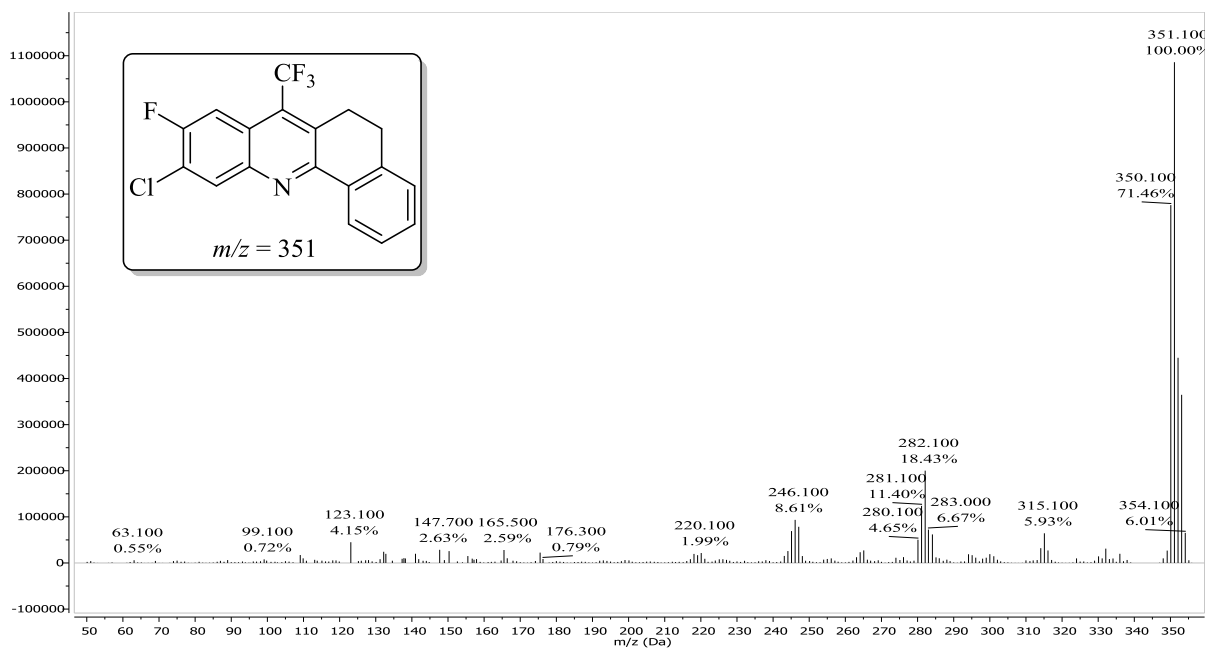


Figura 205. Espectro de massas obtido para o composto 10-cloro-9-fluór-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*c*]acridina (**4a**).

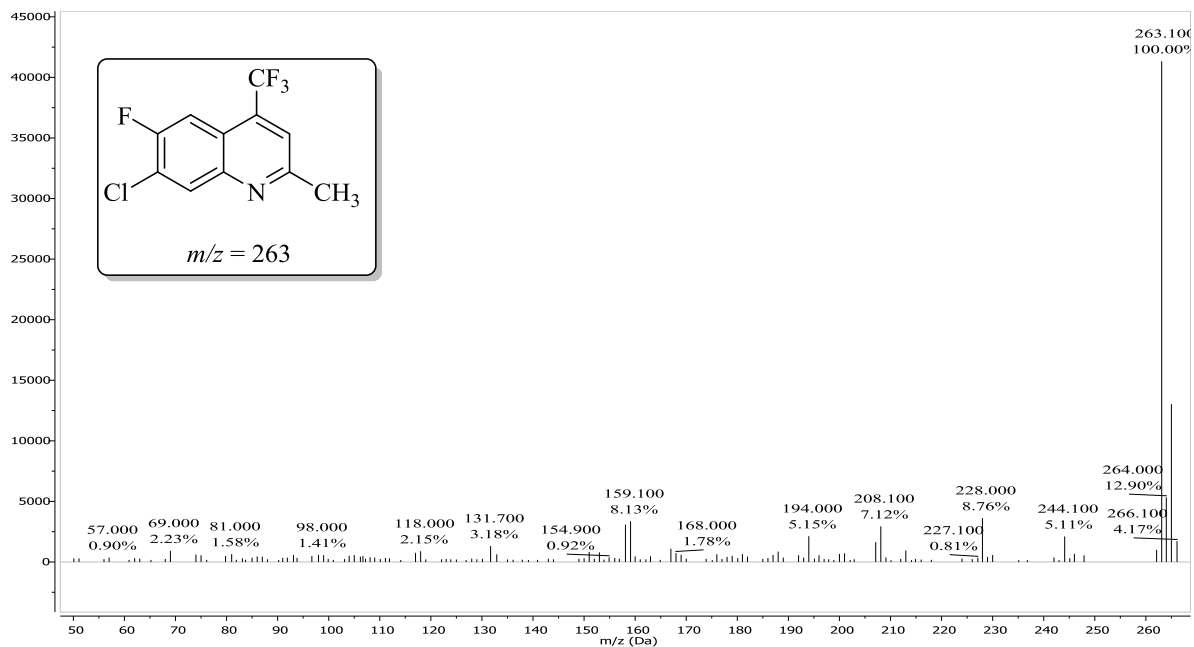


Figura 206. Espectro de massas obtido para o composto 7-cloro-6-fluór-2-metil-4-(trifluormetil)quinolina (**4b**).

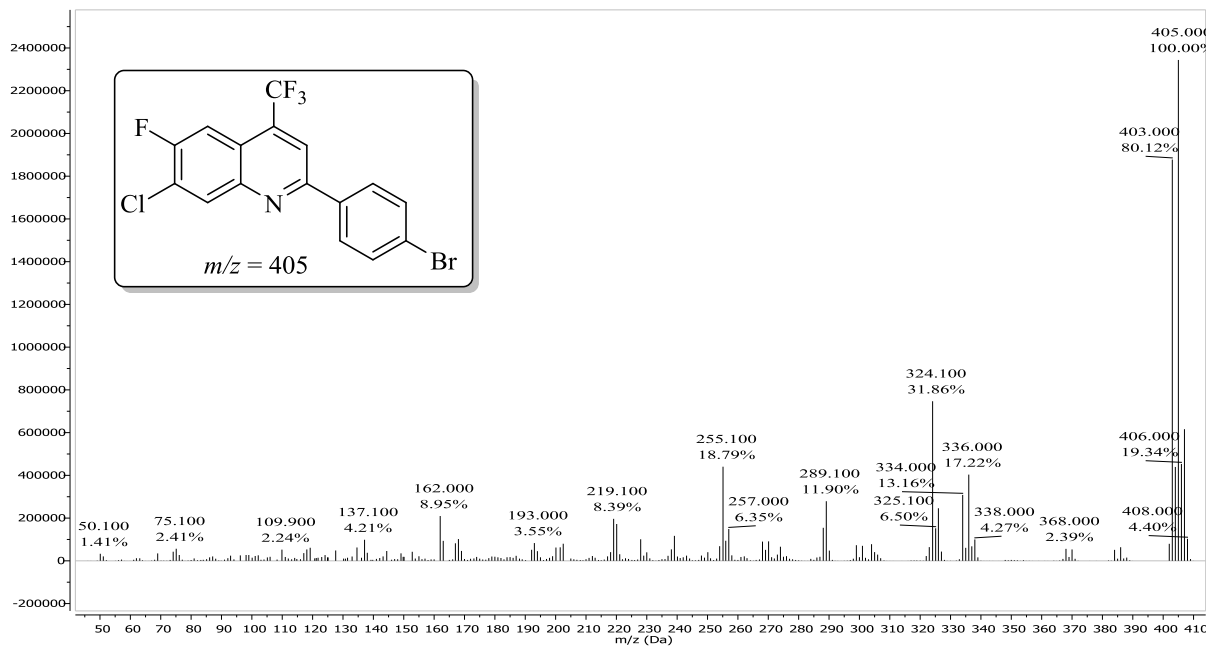


Figura 207. Espectro de massas obtido para o composto 2-(4-bromofenil)-7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)quinolína (**4c**).

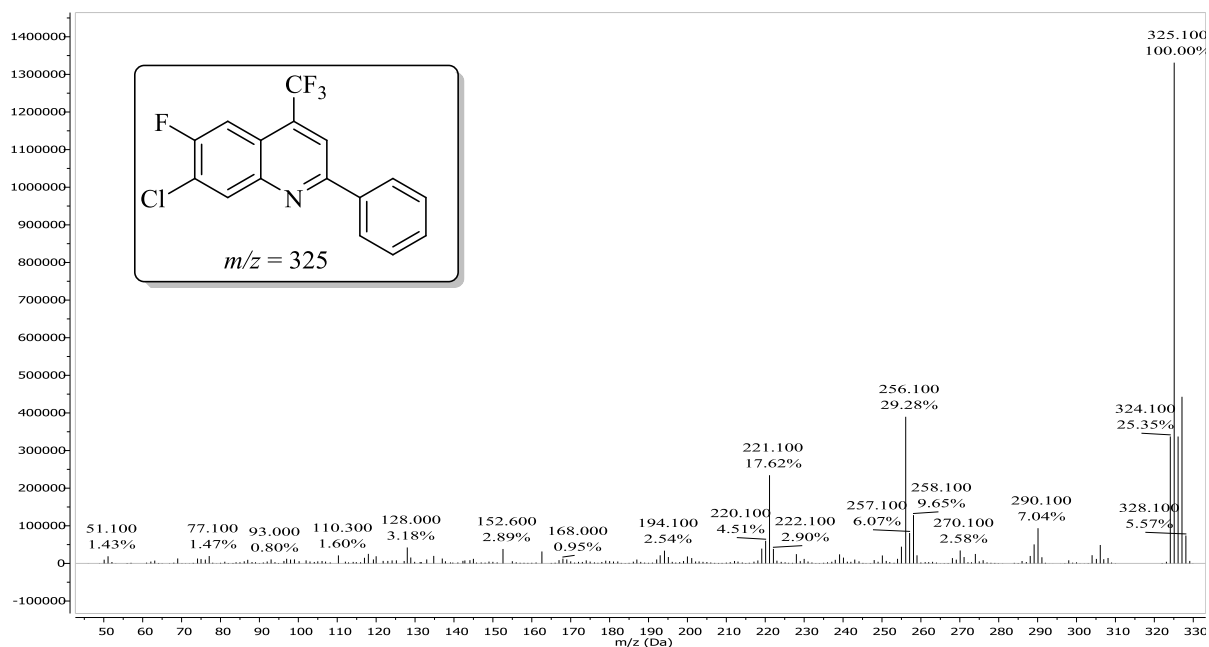


Figura 208. Espectro de massas obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolína (**4d**).

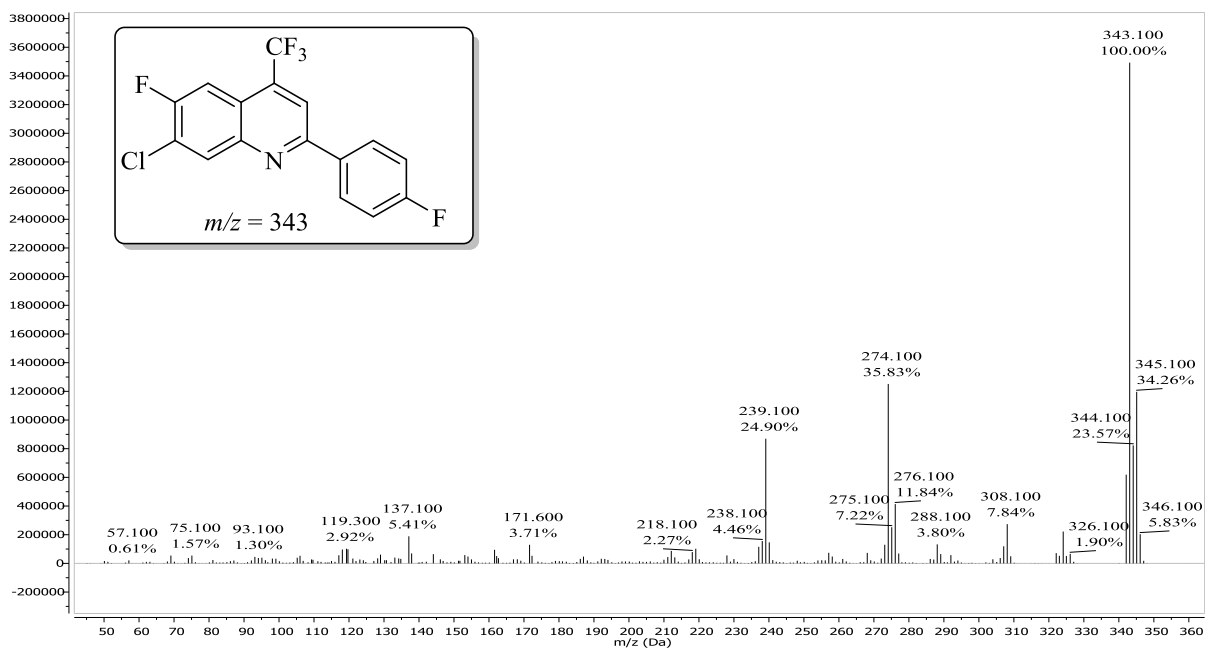


Figura 209. Espectro de massas obtido para o composto 7-cloro-6-fluoro-2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**4e**).

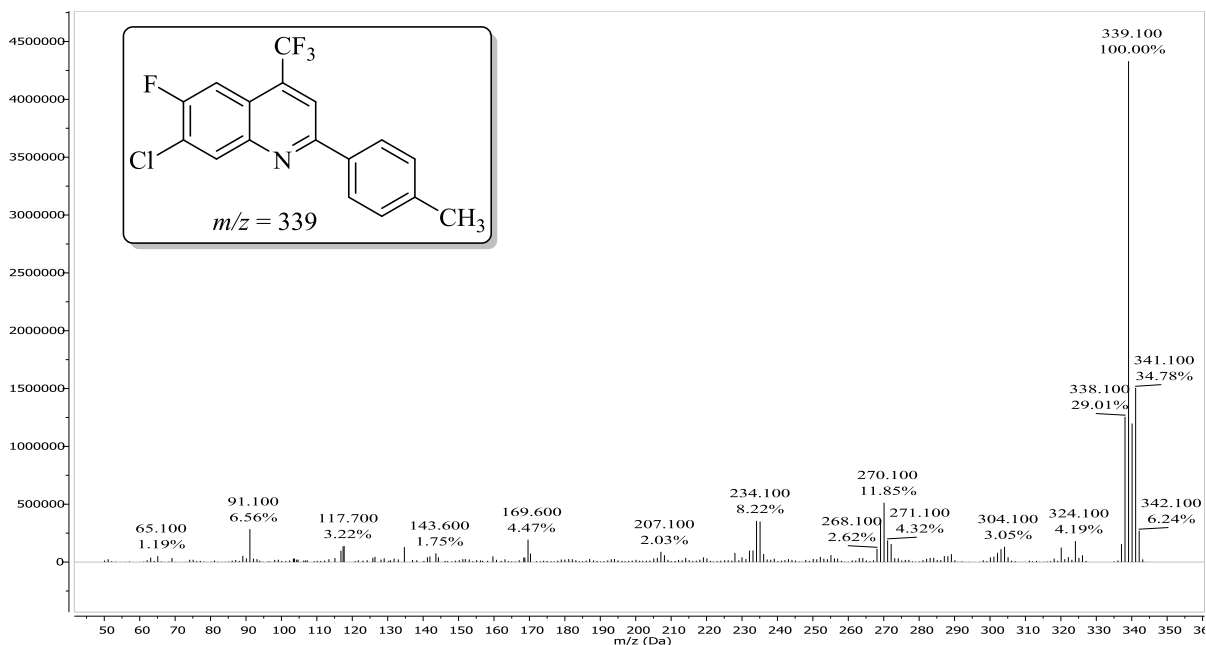


Figura 210. Espectro de massas obtido para o composto 7-cloro-6-fluoro-2-(p-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**4f**).

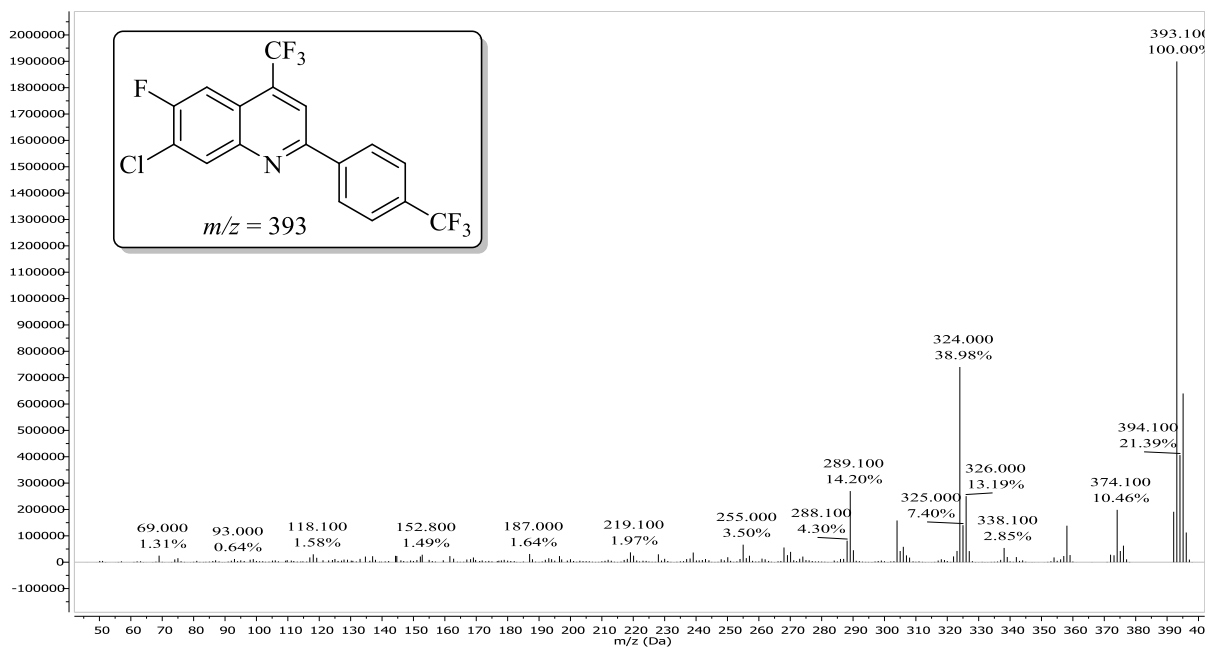


Figura 211. Espectro de massas obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**4g**).

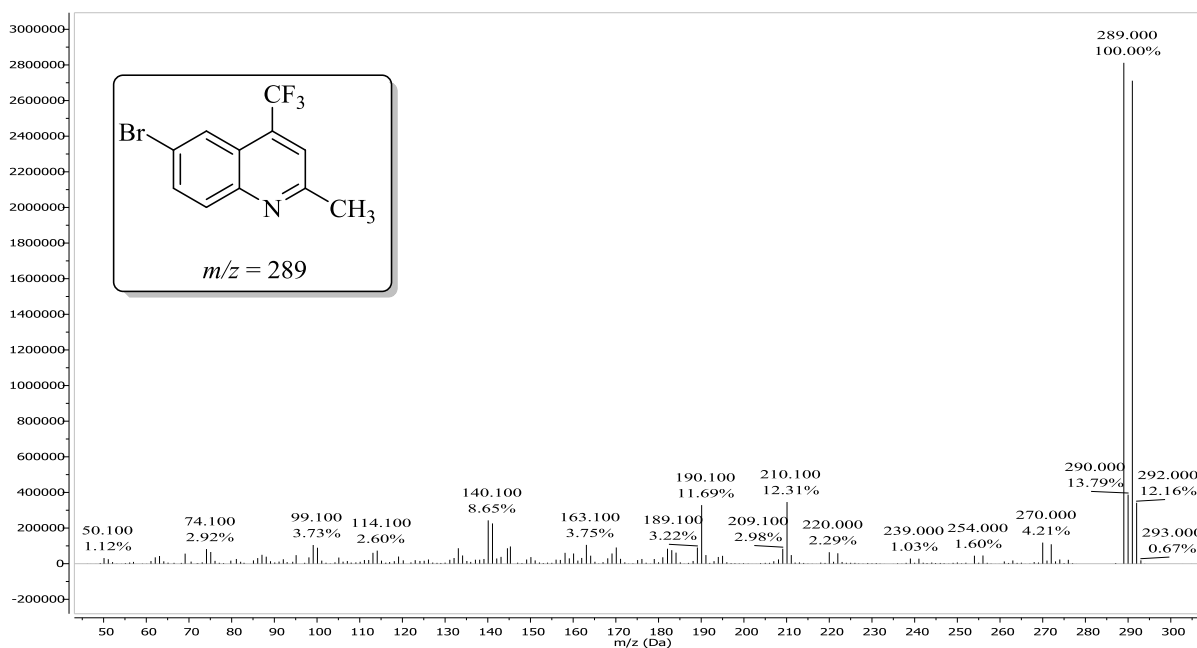


Figura 212. Espectro de massas obtido para o composto 6-bromo-2-metil-4-(trifluormetil)quinolina (**5b**).

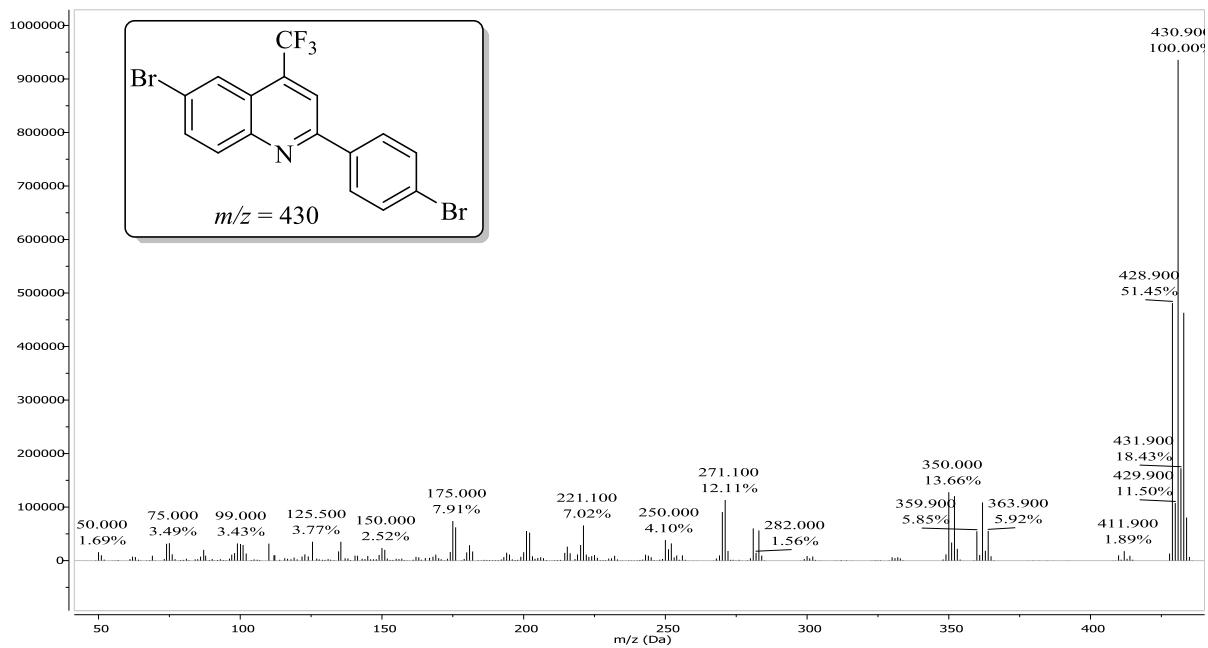


Figura 213. Espectro de massas obtido para o composto 6-bromo-2-(4-bromofenil)-4-(trifluorometil)quinolína (**5c**).

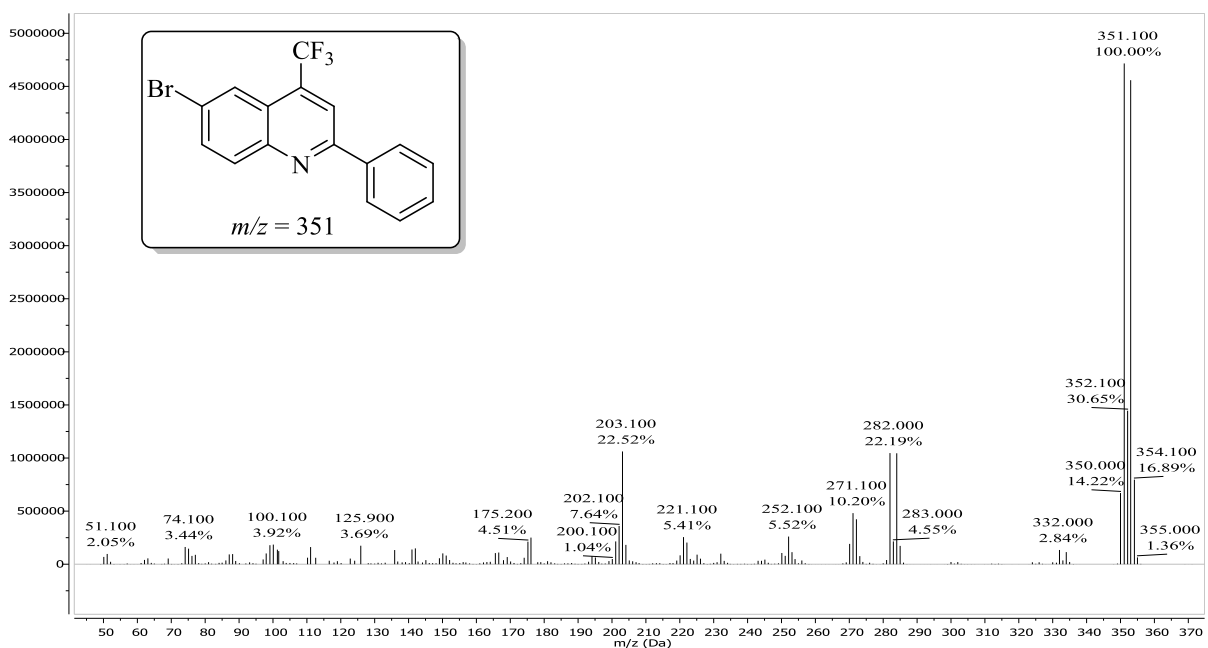


Figura 214. Espectro de massas obtido para o composto 6-bromo-2-fenil-4-(trifluorometil)quinolína (**5d**).

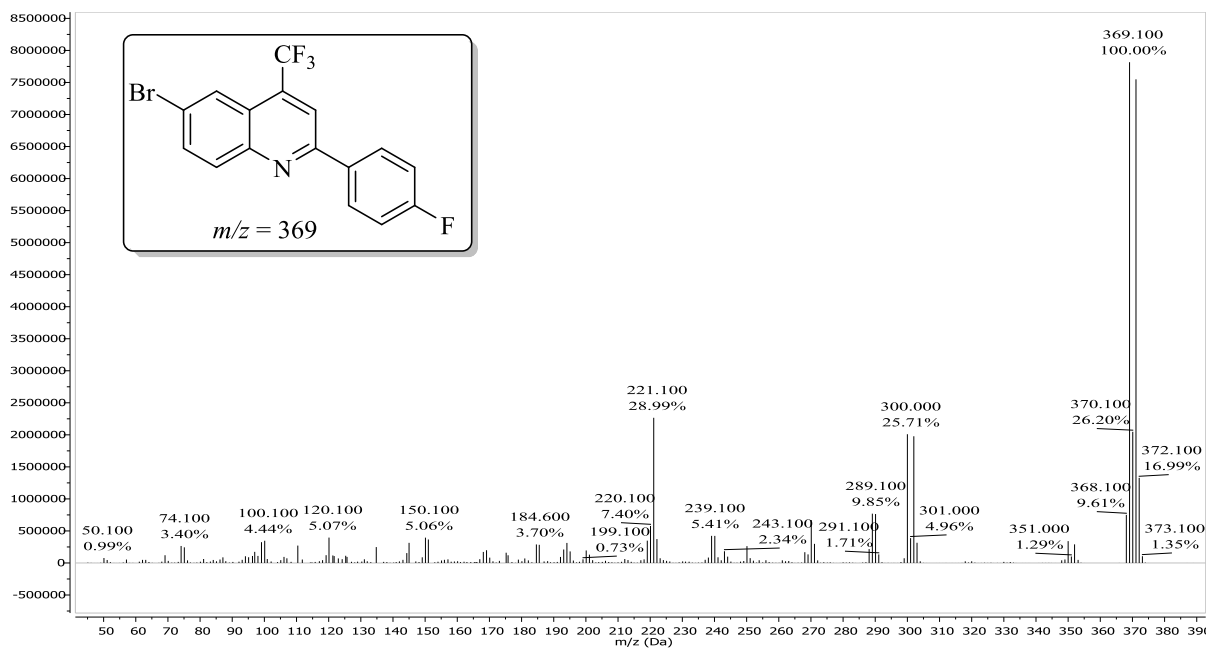


Figura 215. Espectro de massas obtido para o composto 6-bromo-2-(4-fluorfenil)-4-(trifluorometil)quinolina (**5e**).

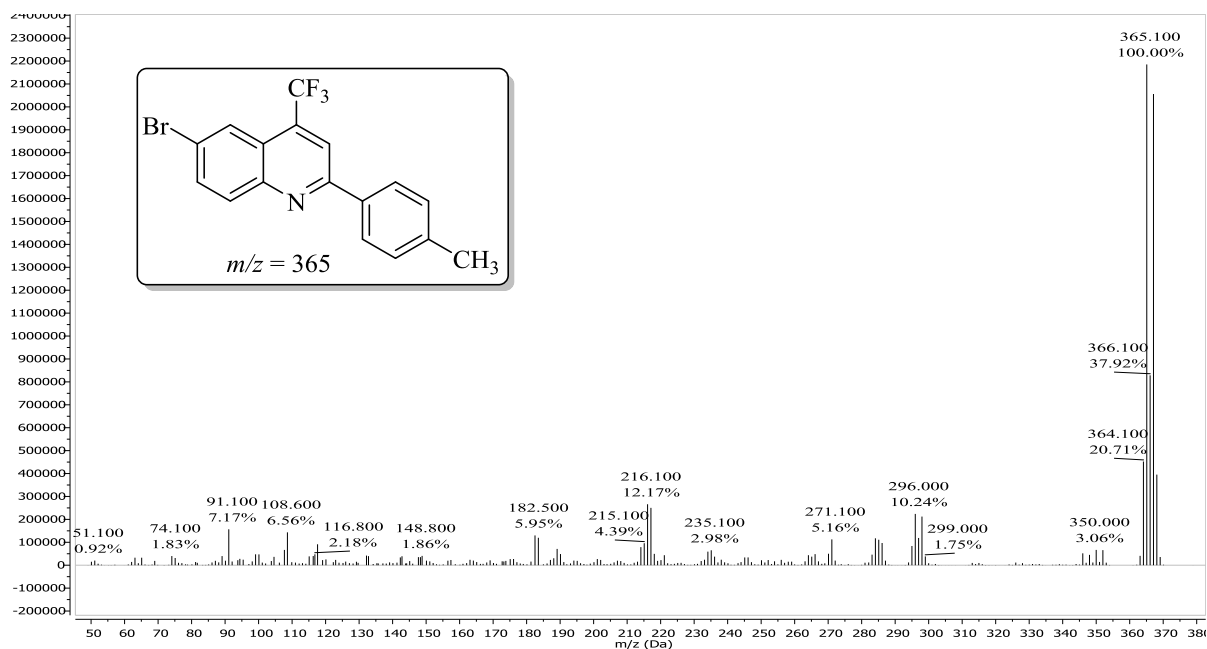


Figura 216. Espectro de massas obtido para o composto 6-bromo-2-(p-tolil)-4-(trifluorometil)quinolina (**5f**).

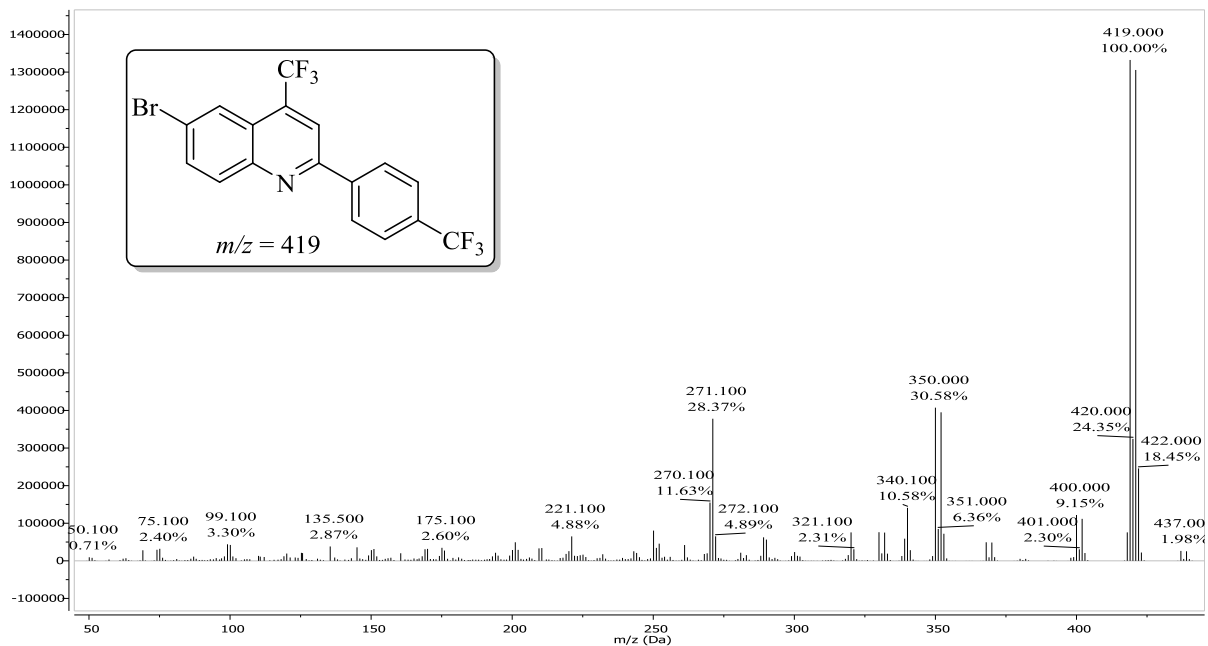


Figura 217. Espectro de massas obtido para o composto 6-bromo-4-(trifluorometil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)quinolina (**5g**).

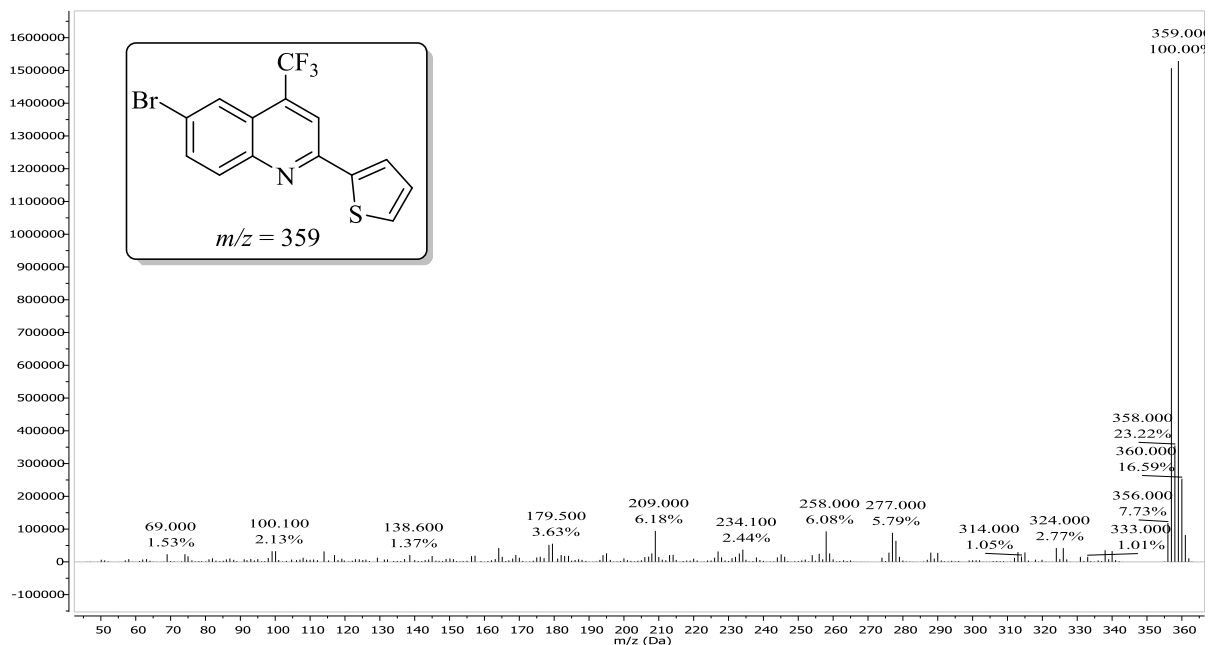


Figura 218. Espectro de massas obtido para o composto 6-bromo-2-(tiofen-2-il)-4-(trifluorometil)quinolina (**5h**).

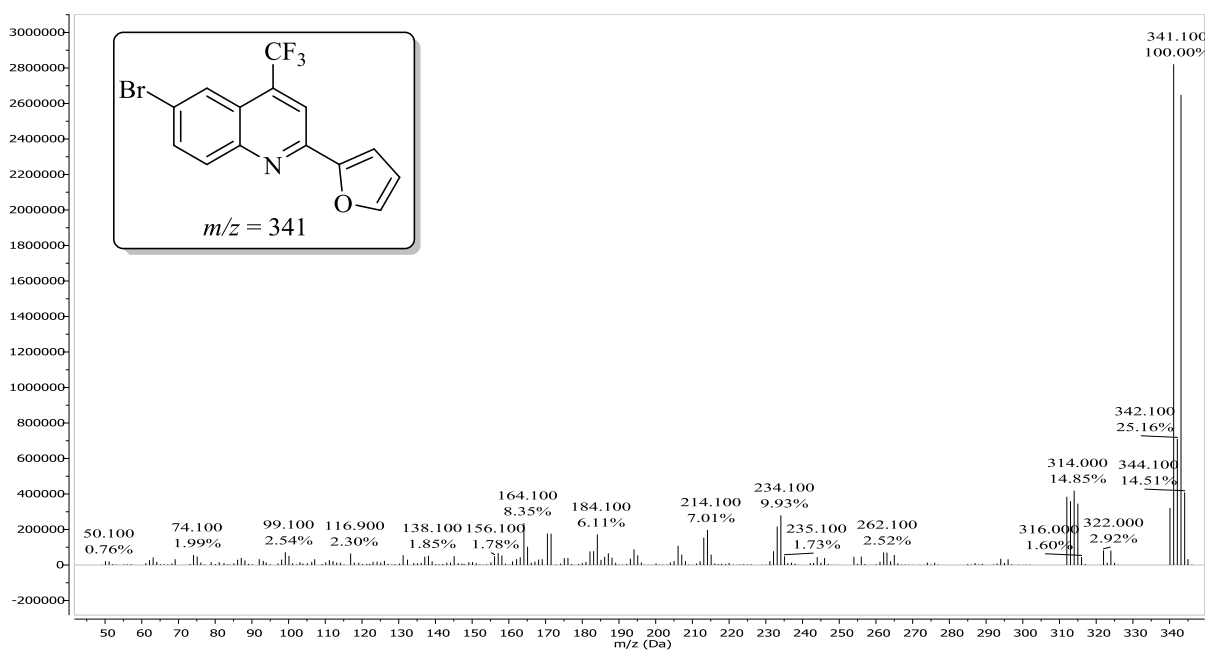


Figura 219. Espectro de massas obtido para o composto 6-bromo-2-(furan-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**5i**).

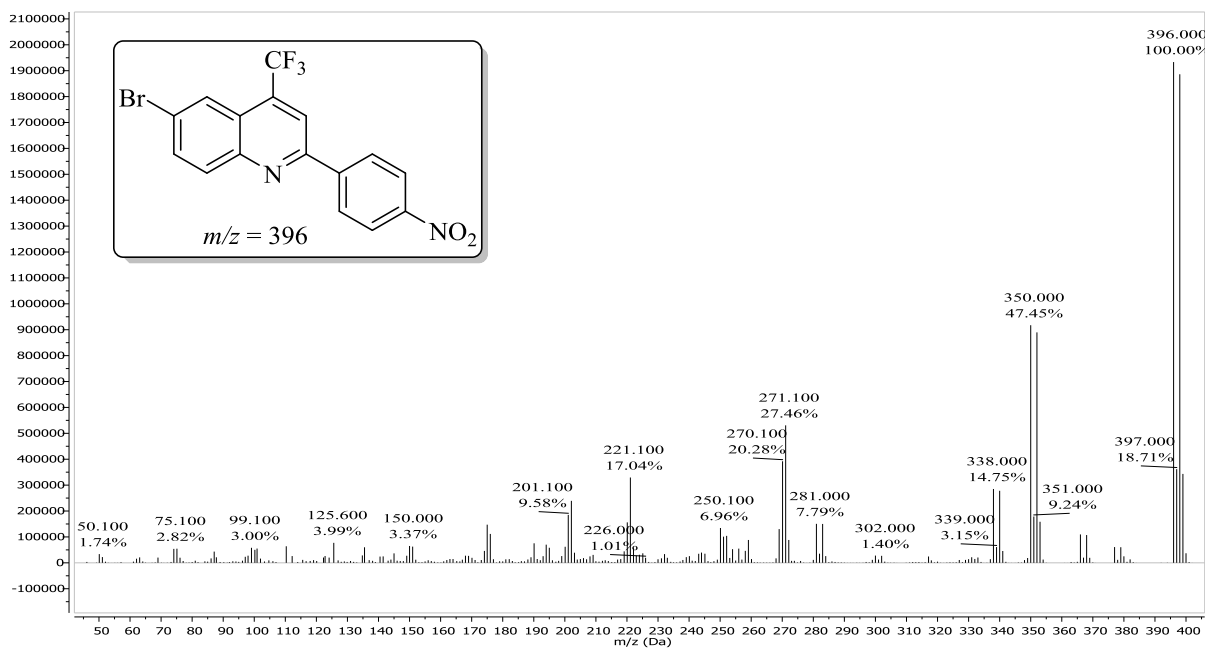


Figura 220. Espectro de massas obtido para o composto 6-bromo-2-(4-nitrofenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**5j**).

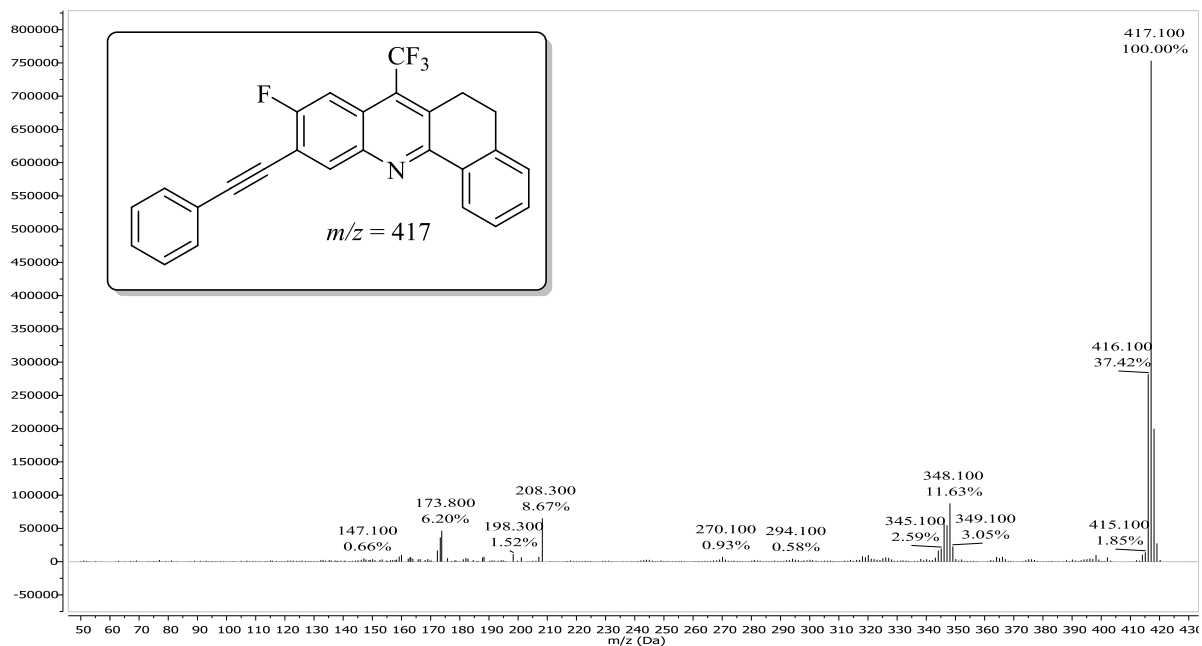


Figura 221. Espectro de massas obtido para o composto 9-fluoro-10-(feniletinil)-7-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*c*]acridina (**6a**).

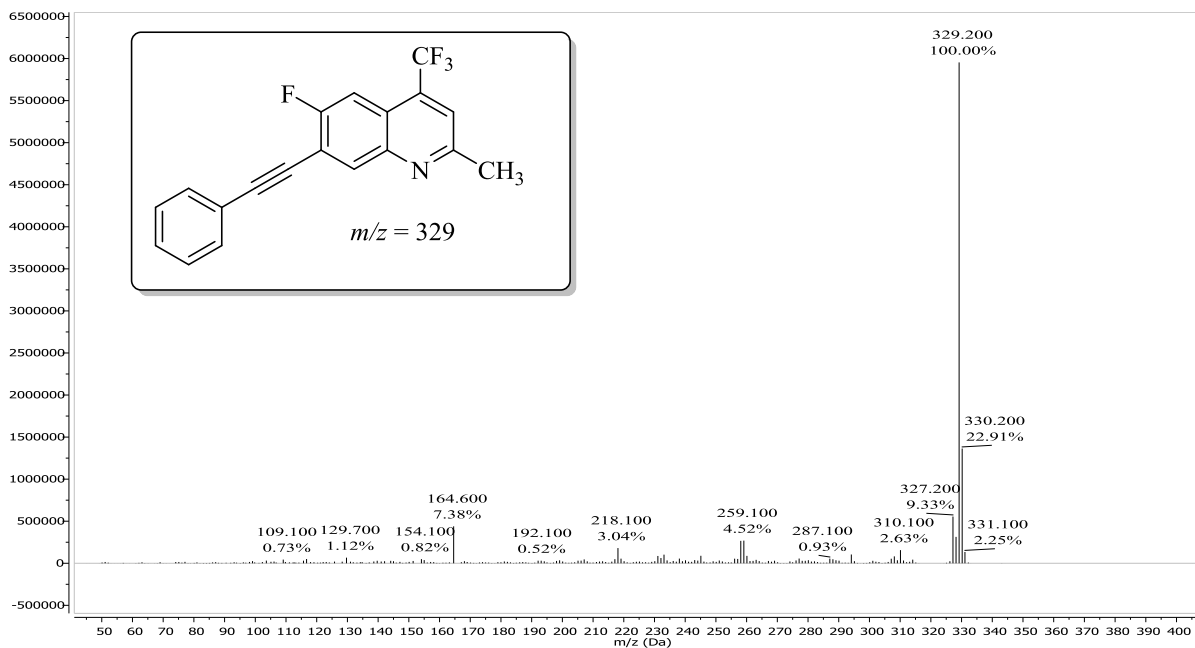


Figura 222. Espectro de massas obtido para o composto 6-fluór-2-metil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6b**).

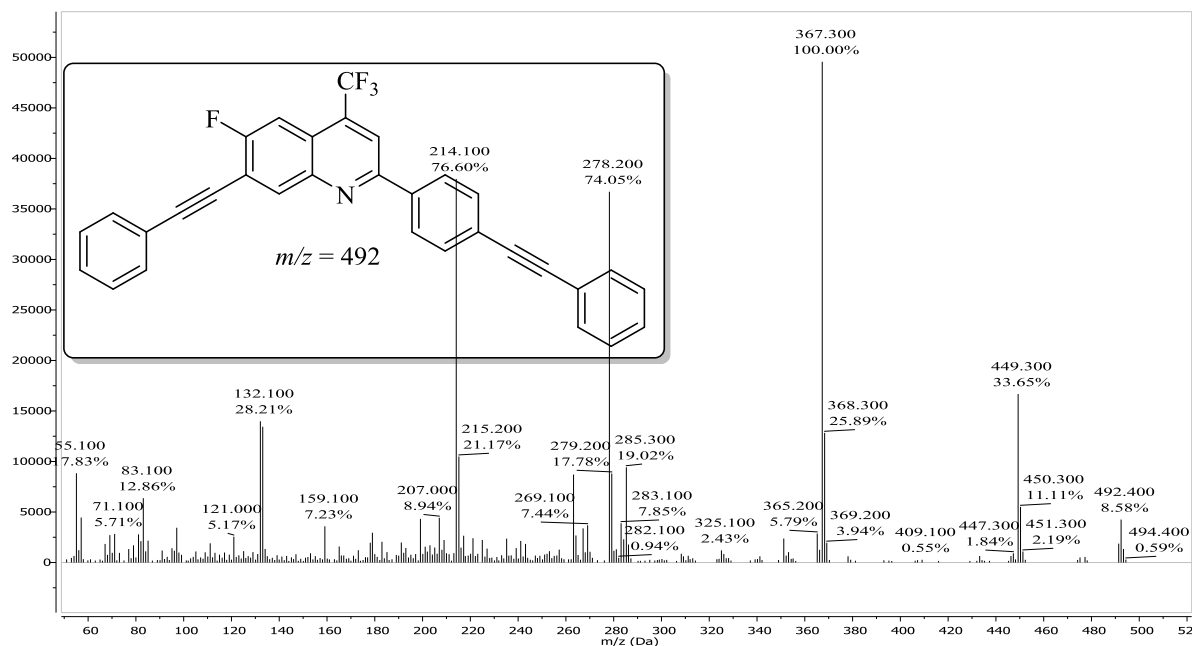


Figura 223. Espectro de massas obtido para o composto 6-flúor-7-(feniletinil)-2-(4-(feniletinil)fenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6c**).

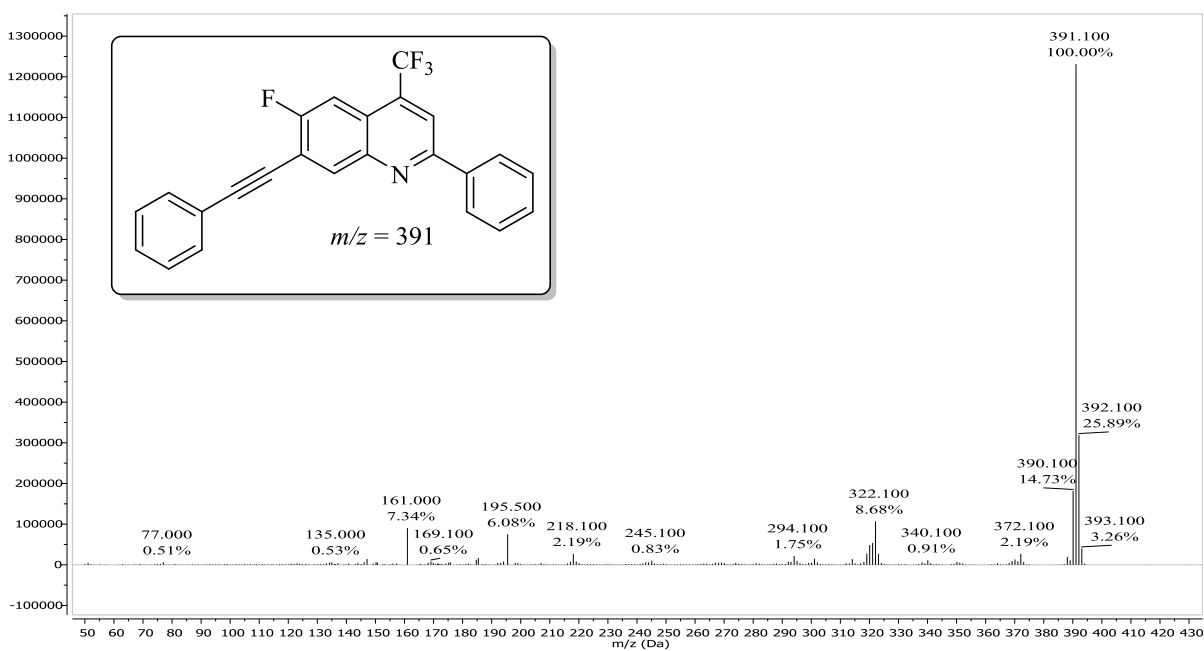


Figura 224. Espectro de massas obtido para o composto 6-flúor-2-fenil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6d**).

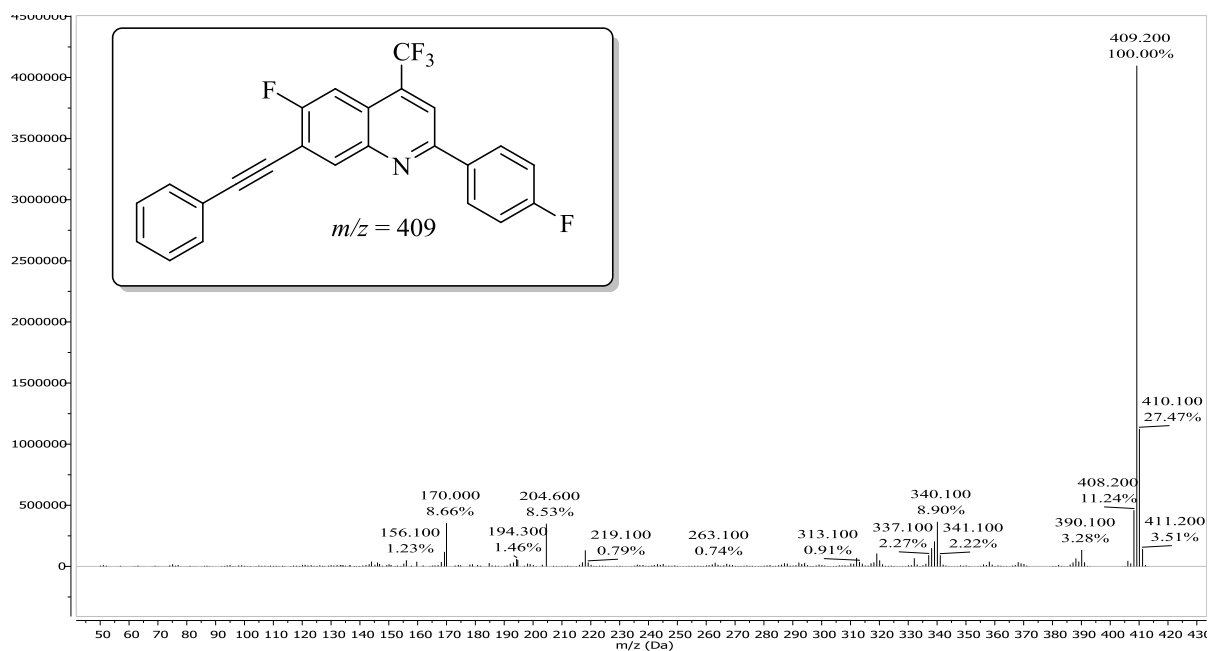


Figura 225. Espectro de massas obtido para o composto 6-flúor-2-(4-fluorfenil)-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolinas (**6e**).

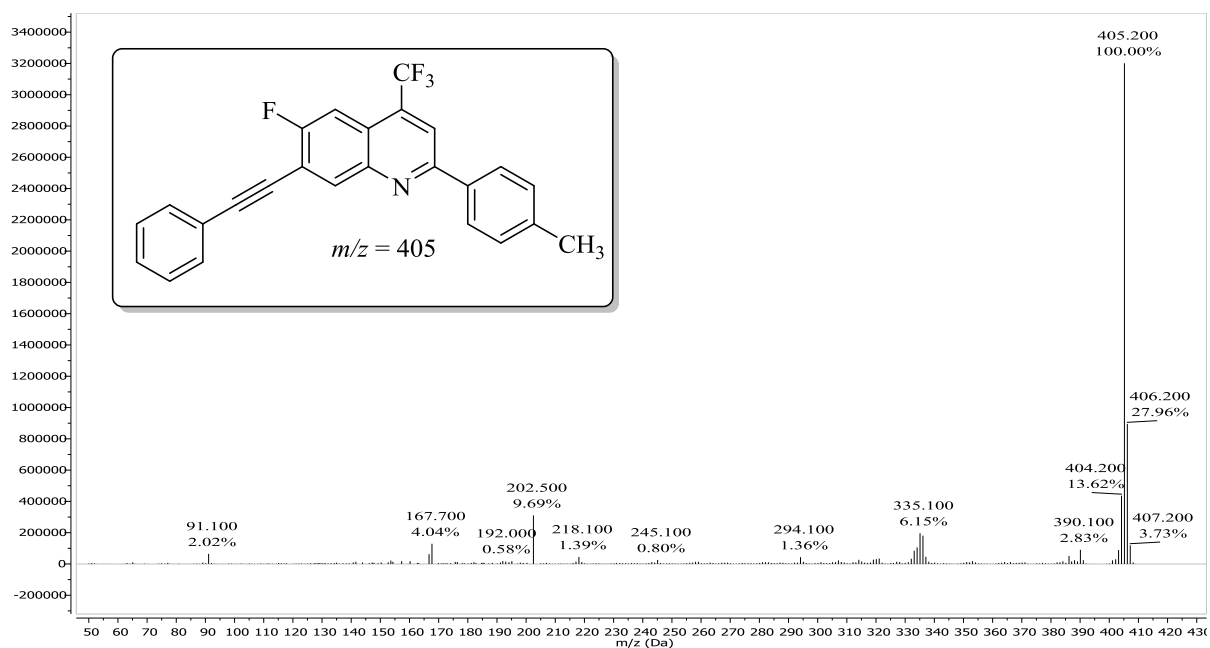


Figura 226. Espectro de massas obtido para o composto 6-flúor-7-(feniletinil)-2-(p-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6f**).

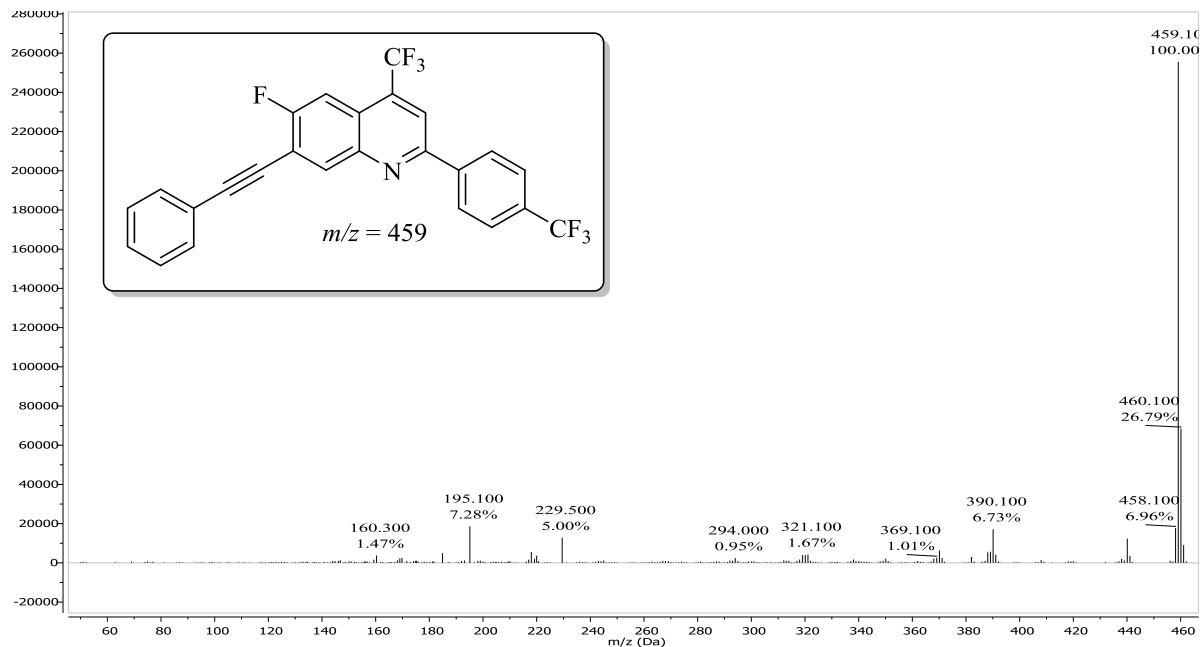


Figura 227. Espectro de massas obtido para o composto 6-flúor-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**6g**).

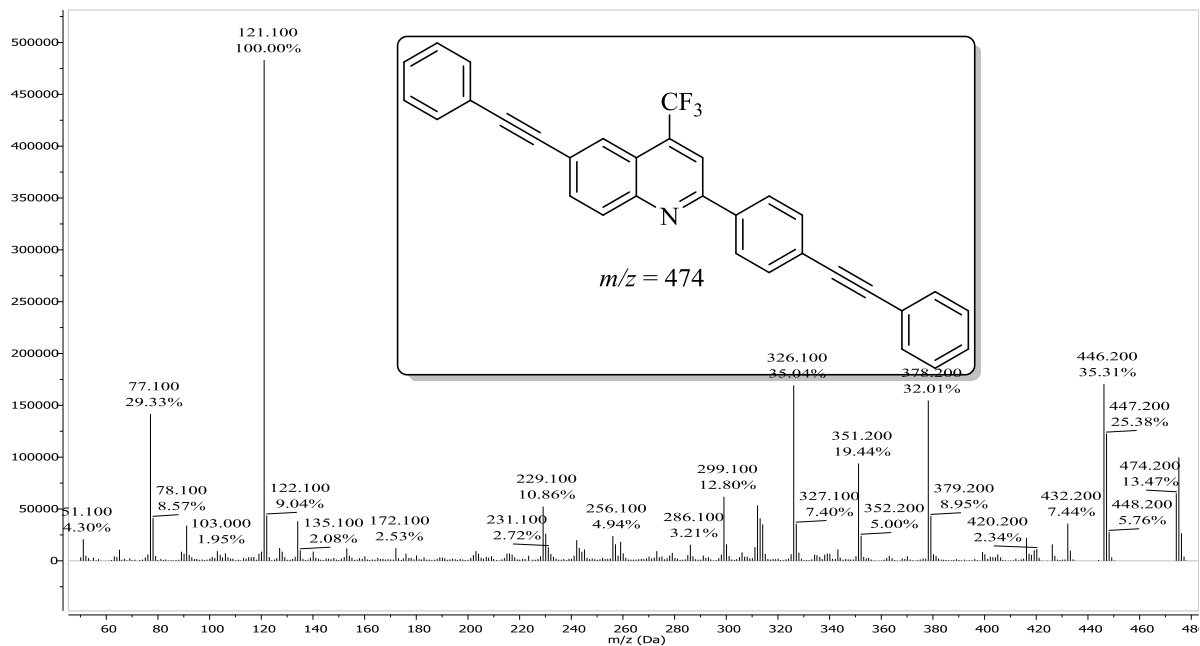


Figura 228. Espectro de massas obtido para o composto 6-(feniletinil)-2-(4-(feniletinil)fenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**7c**).

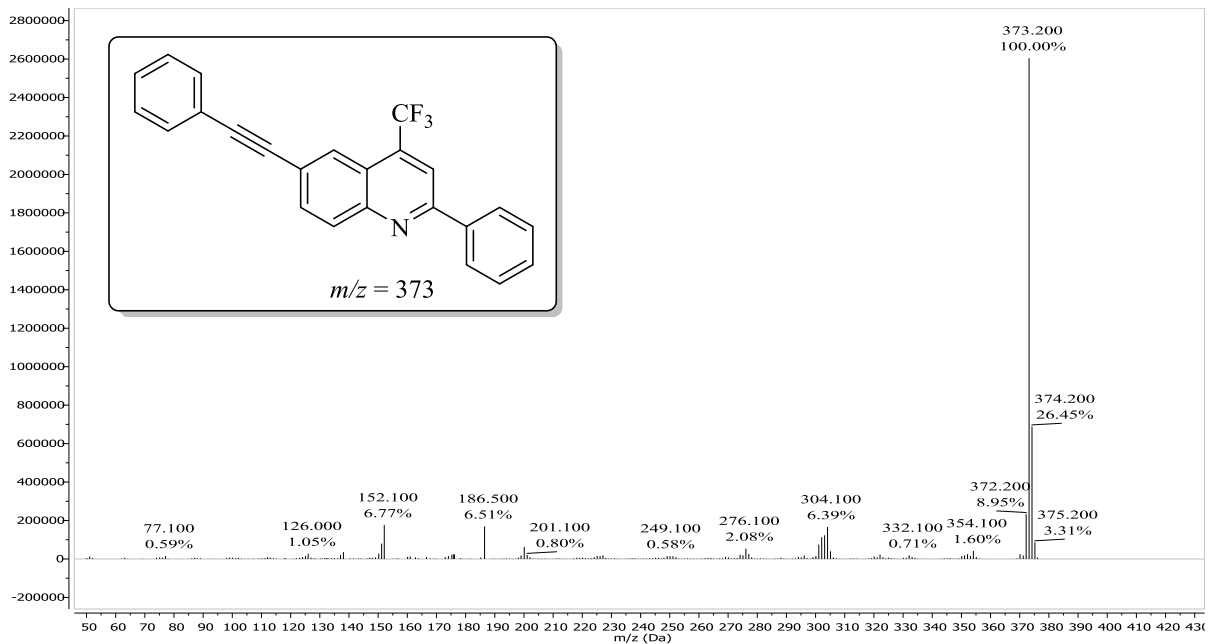


Figura 229. Espectro de massas obtido para o composto 2-fenil-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**7d**).

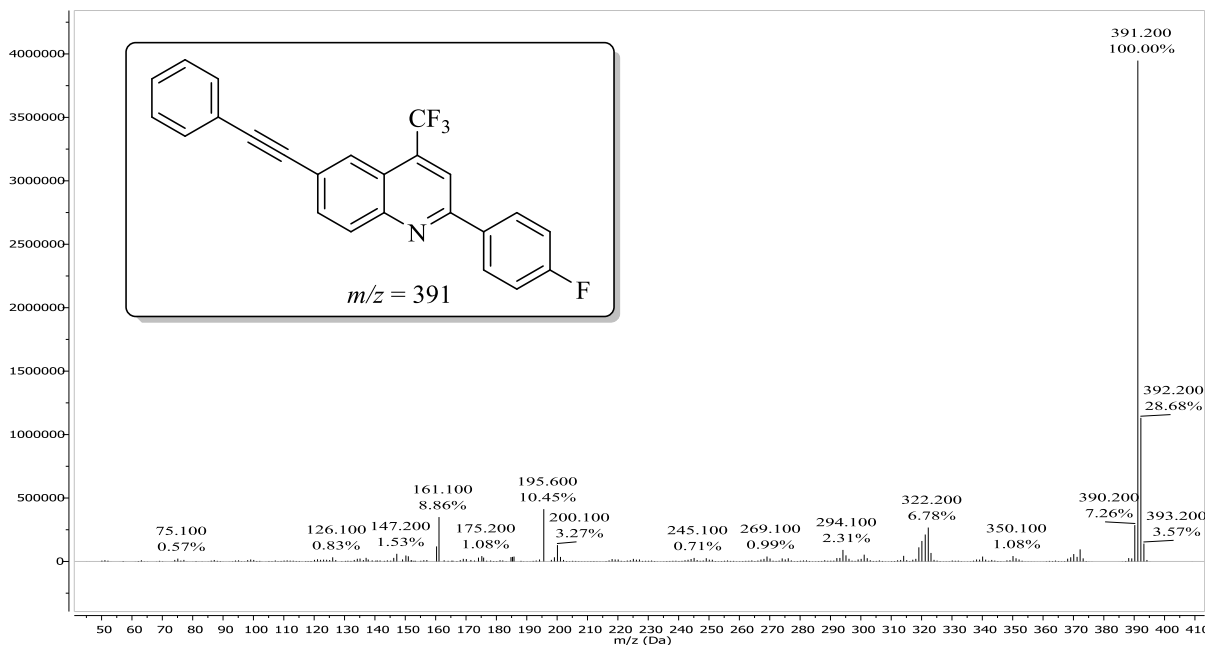


Figura 230. Espectro de massas obtido para o composto 2-(4-fluorfenil)-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**7e**).

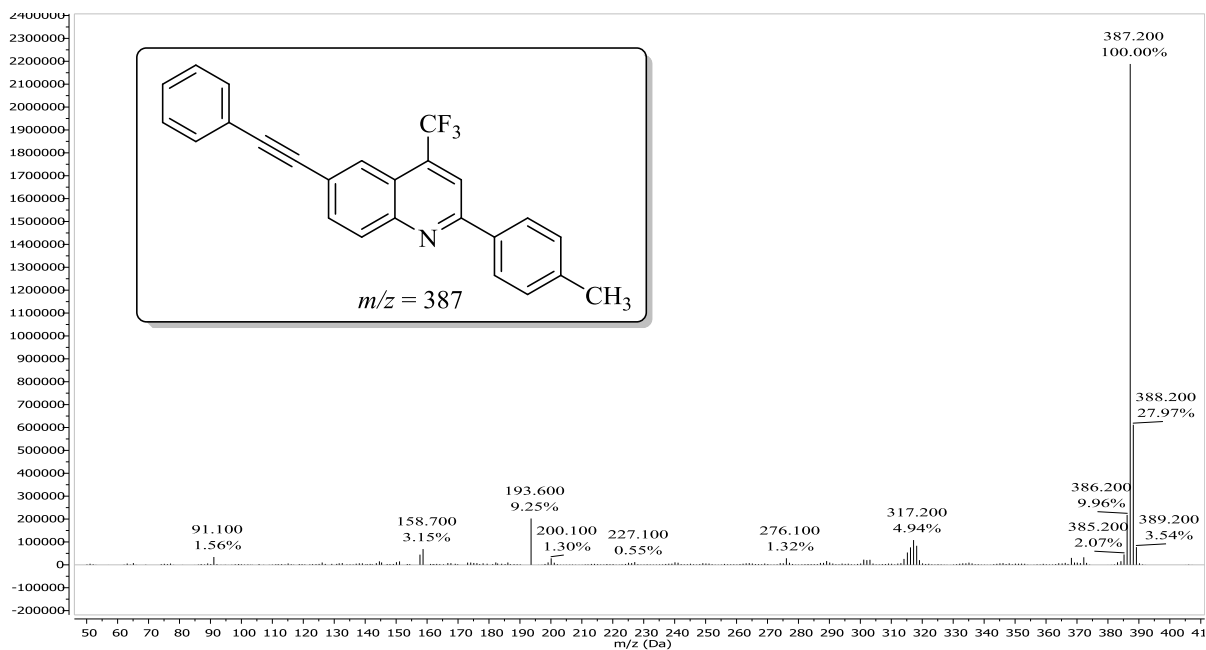


Figura 231. Espectro de massas obtido para o composto 6-(feniletinil)-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**7f**).

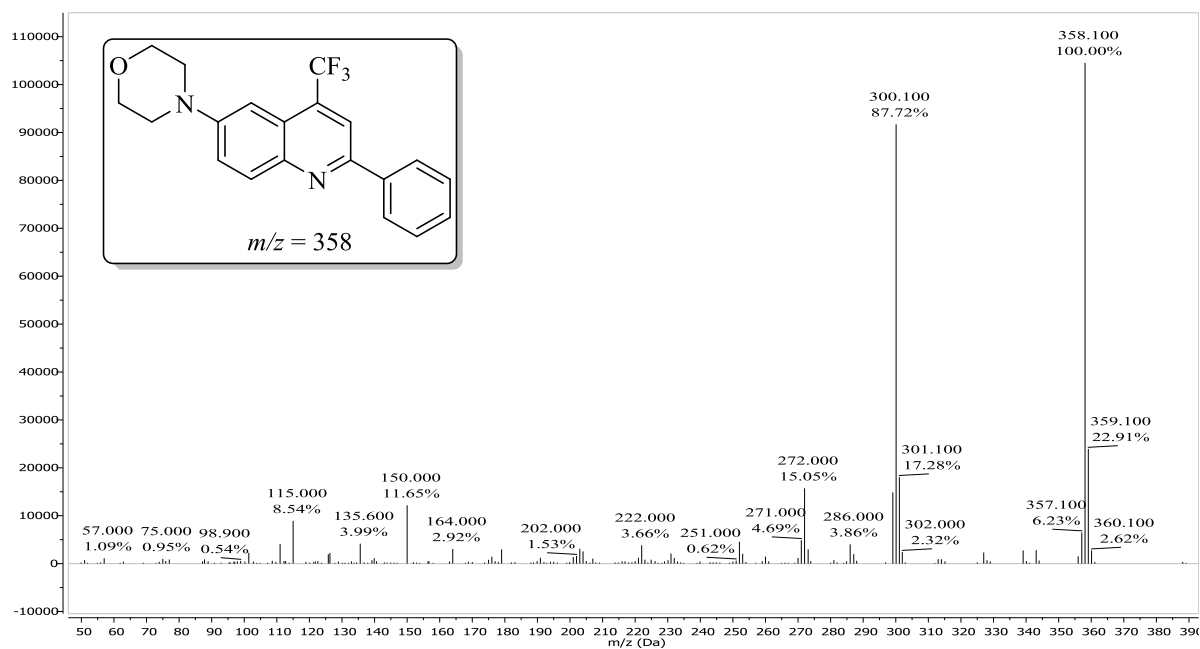


Figura 232. Espectro de massas obtido para o composto 4-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8d**).

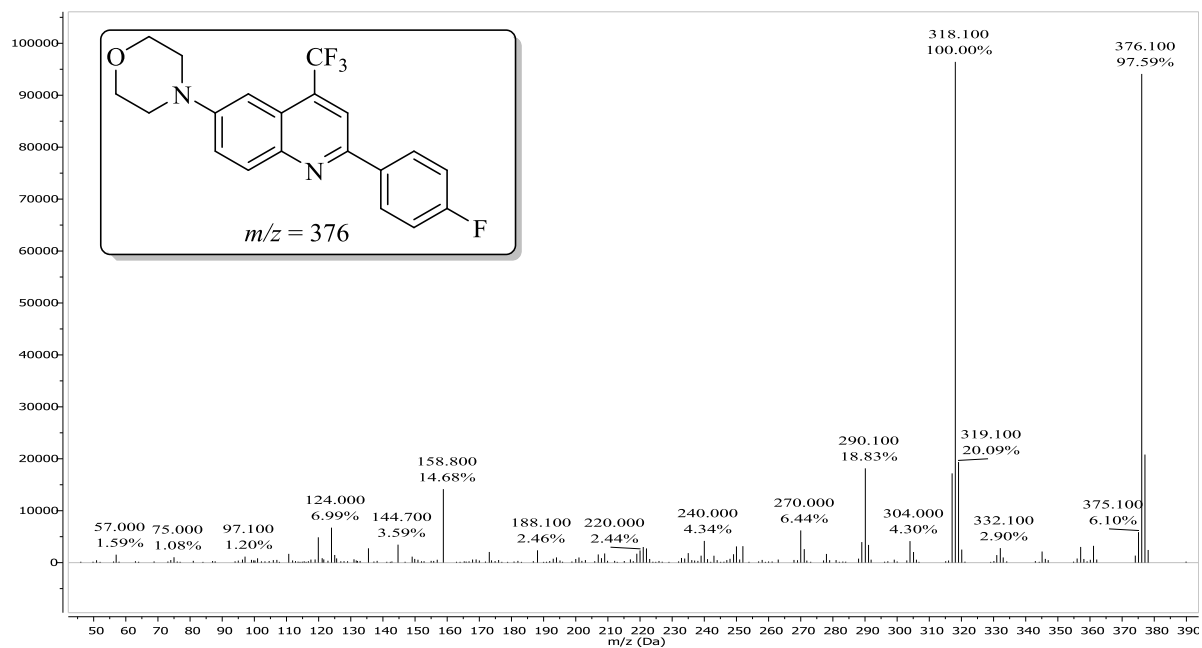


Figura 233. Espectro de massas obtido para o composto 4-(2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8e**).

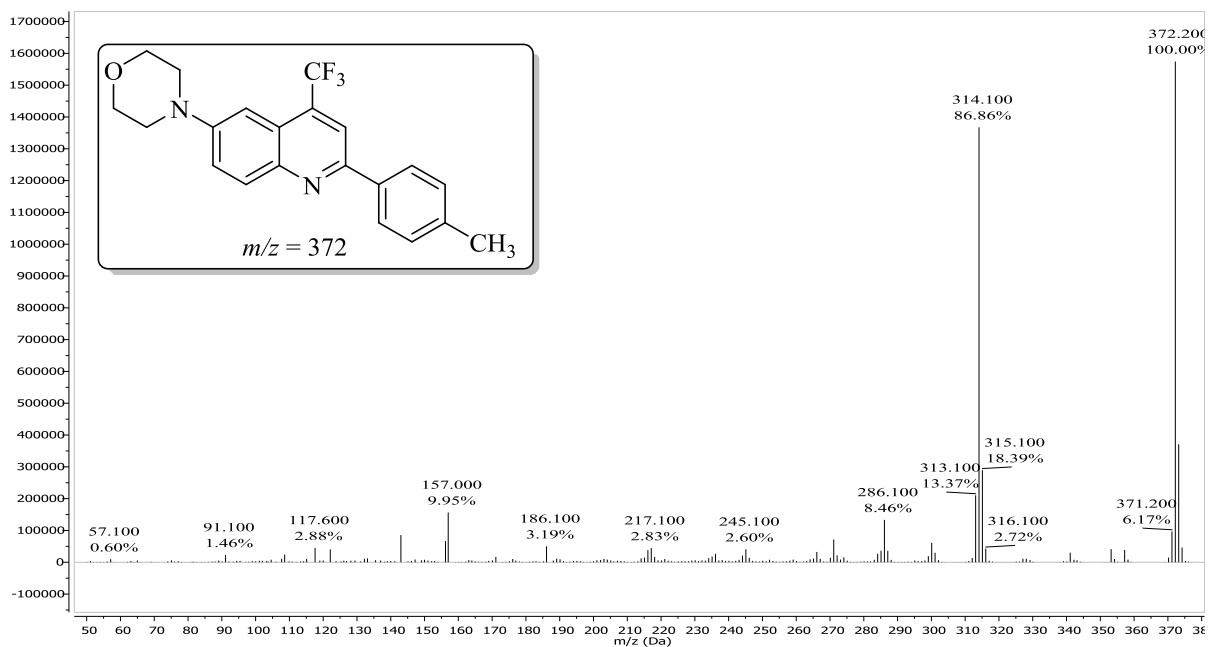


Figura 234. Espectro de massas obtido para o composto 4-(2-(p-tolil)-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)morfolina (**8f**).

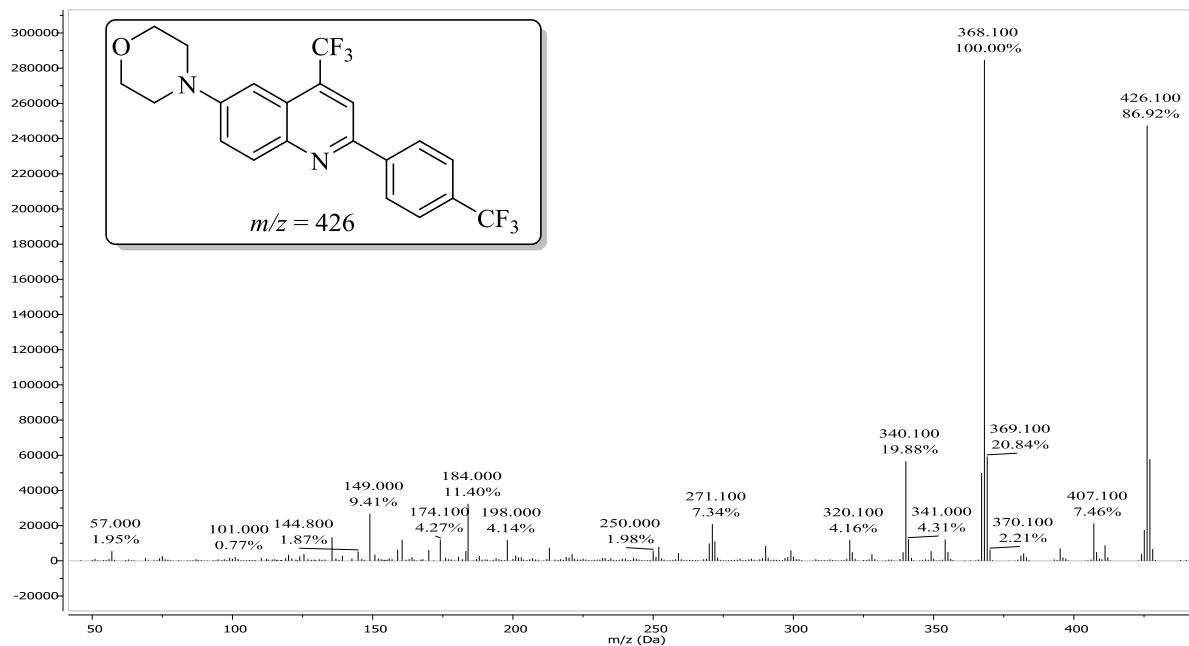


Figura 235. Espectro de massas obtido para o composto 4-(4-(trifluorometil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)quinolin-6-il)morfolina (**8g**).

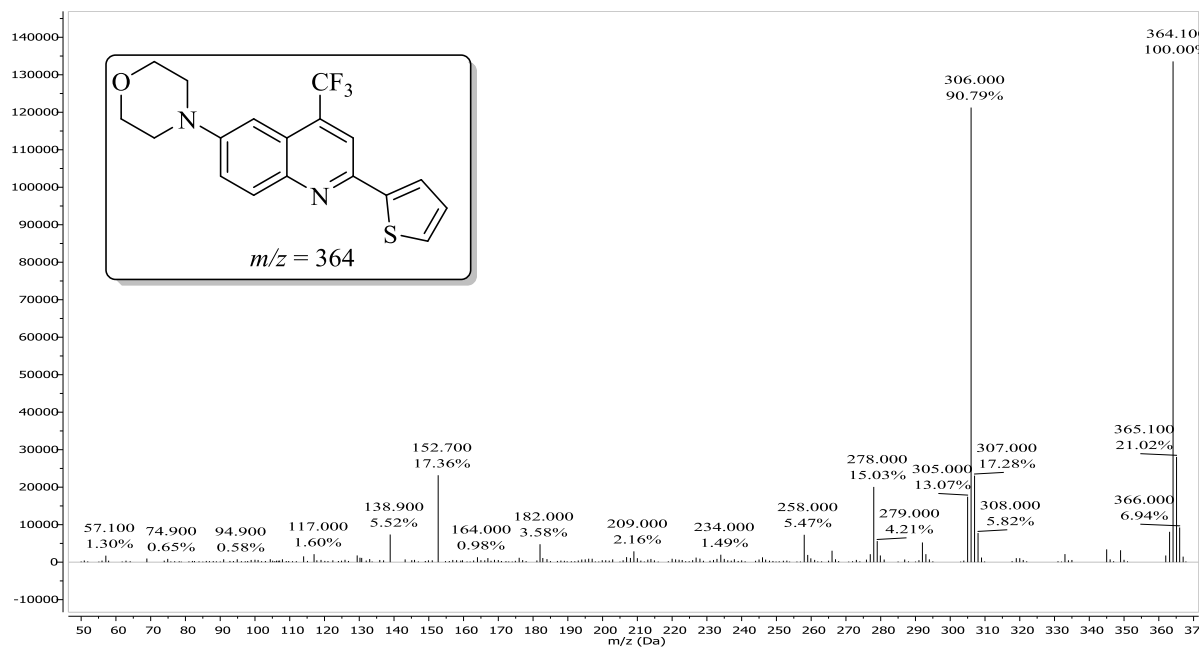


Figura 236. Espectro de massas obtido para o composto 4-(2-(tiofen-2-il)-4-(trifluorometil)quinolin-6-il)morfolina (**8h**).

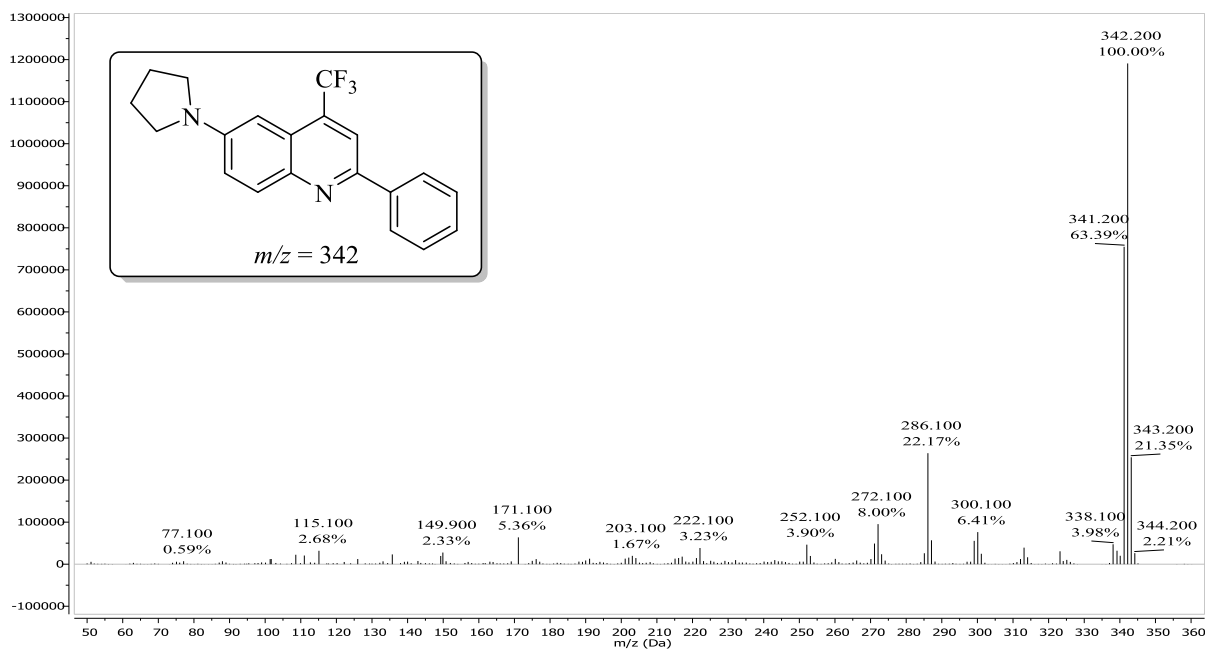


Figura 237. Espectro de massas obtido para o composto 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9d**).

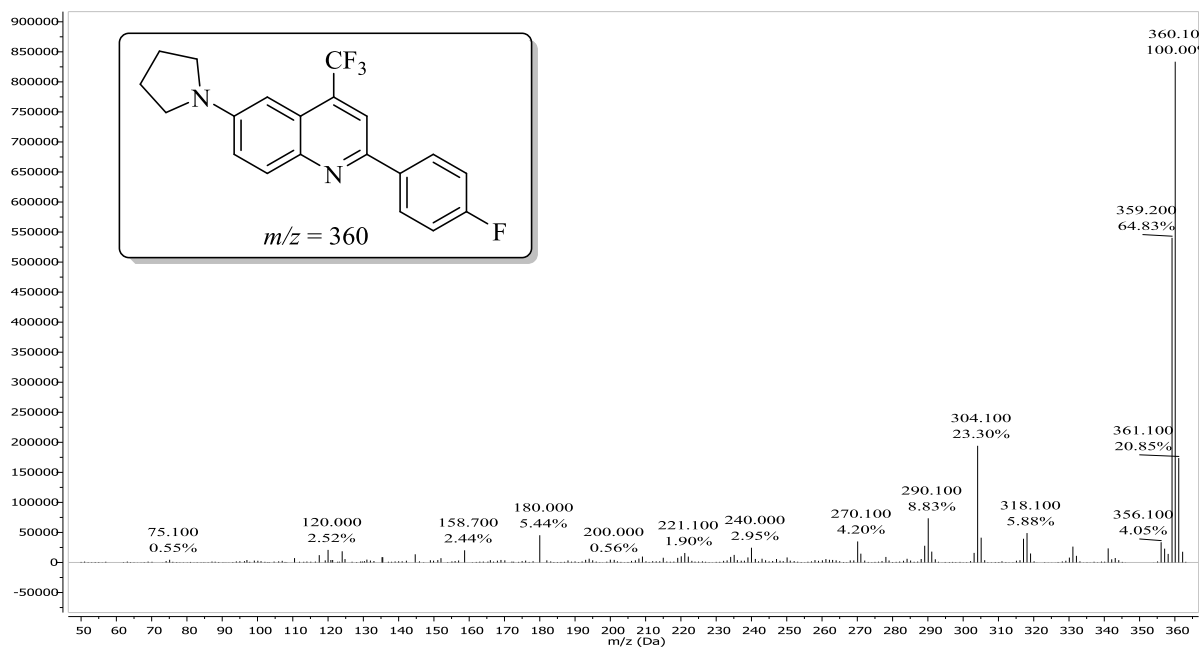


Figura 238. Espectro de massas obtido para o composto 2-(4-fluorfenil)-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9e**).

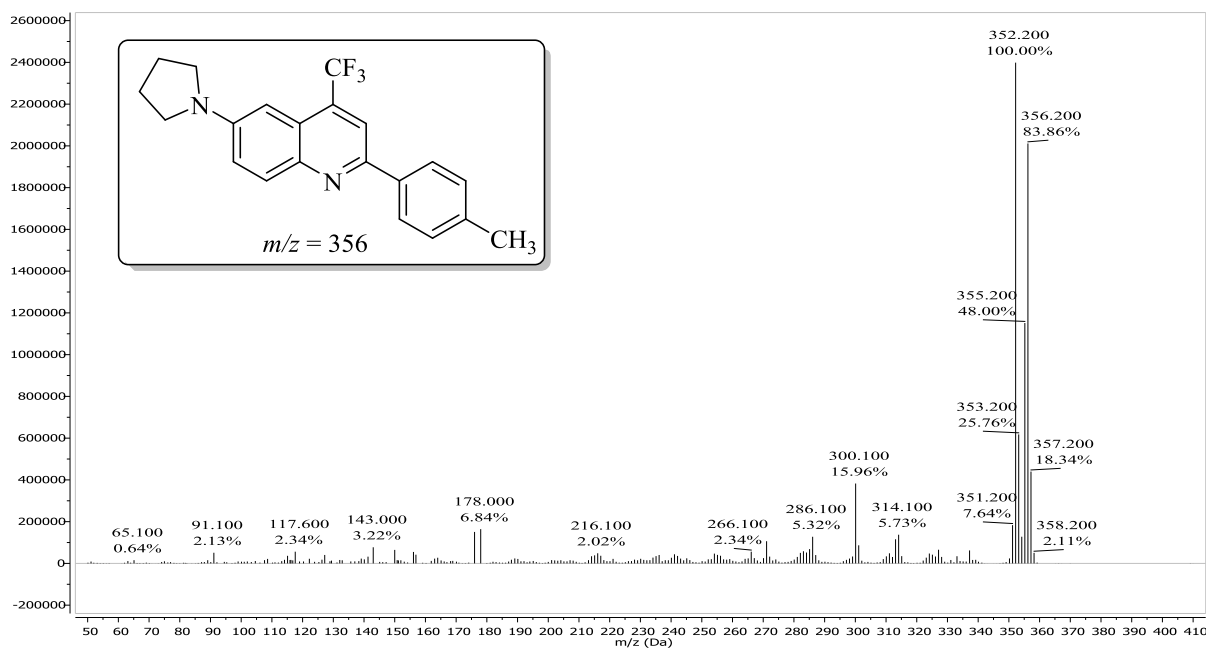


Figura 239. Espectro de massas obtido para o composto 6-(pirrolidin-1-il)-2-(p-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**9f**).

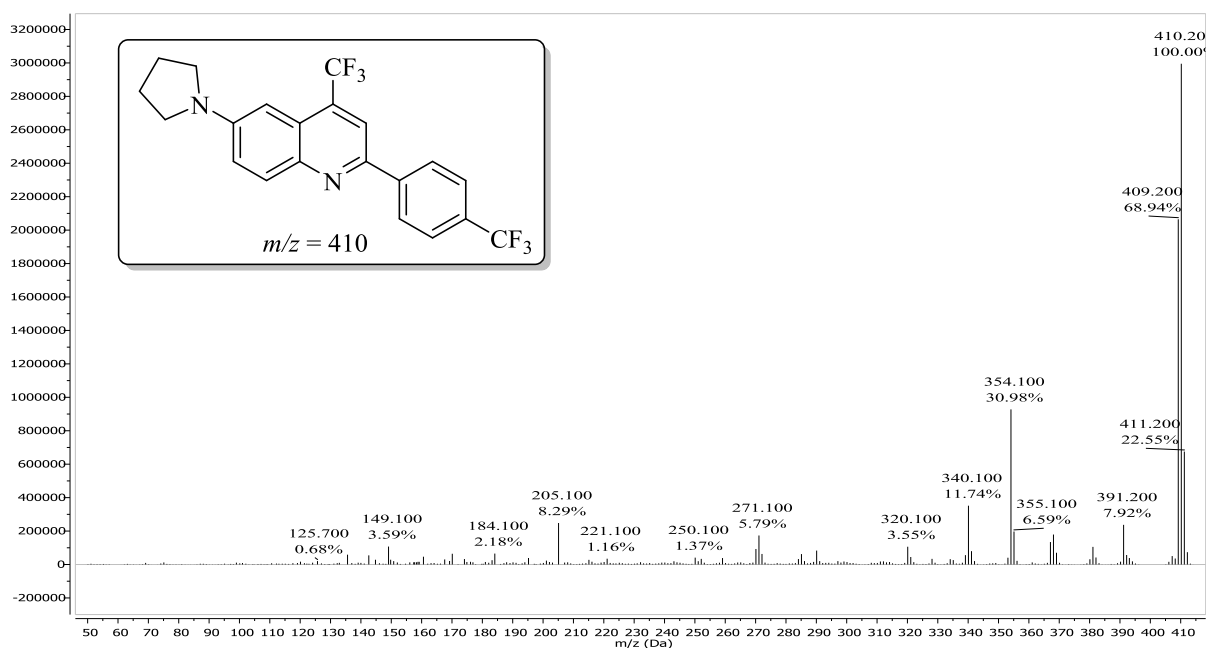


Figura 240. Espectro de massas obtido para o composto 6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**9g**).

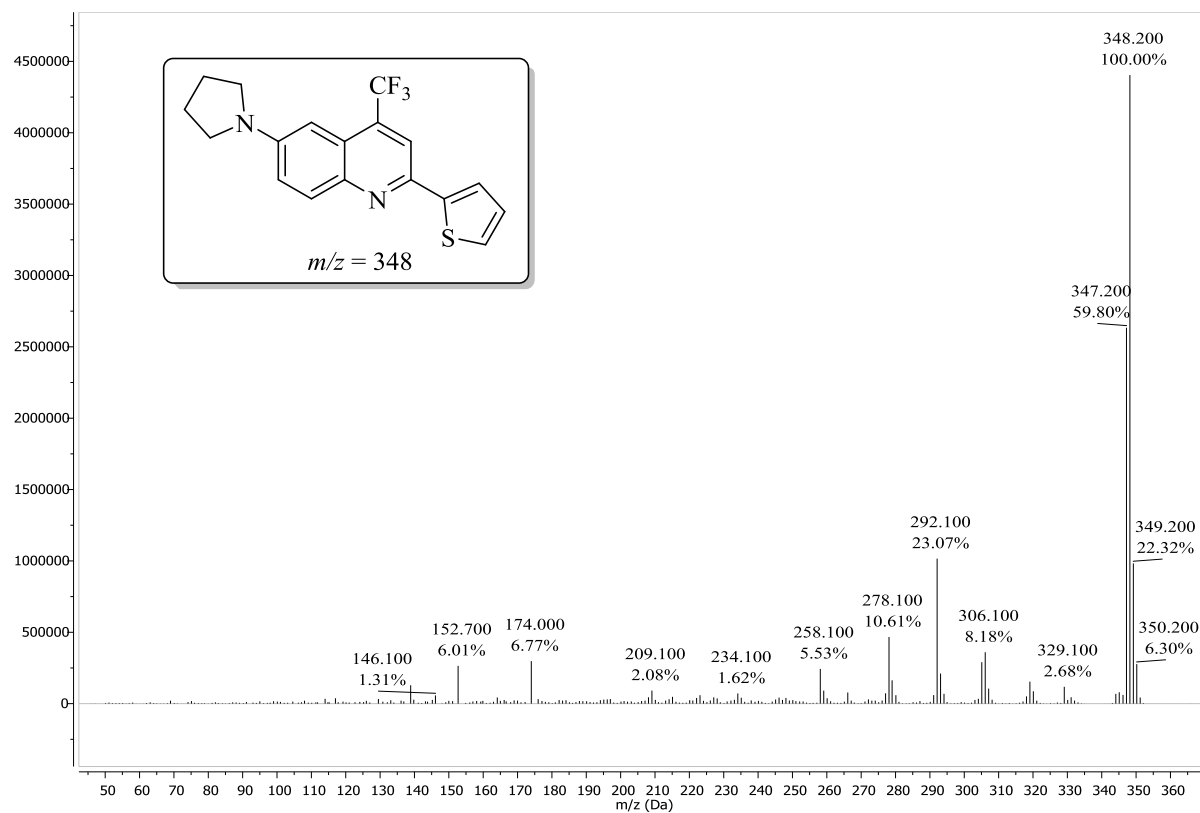


Figura 241. Espectro de massas obtido para o composto 6-(pirrolidin-1-il)-2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9h**).

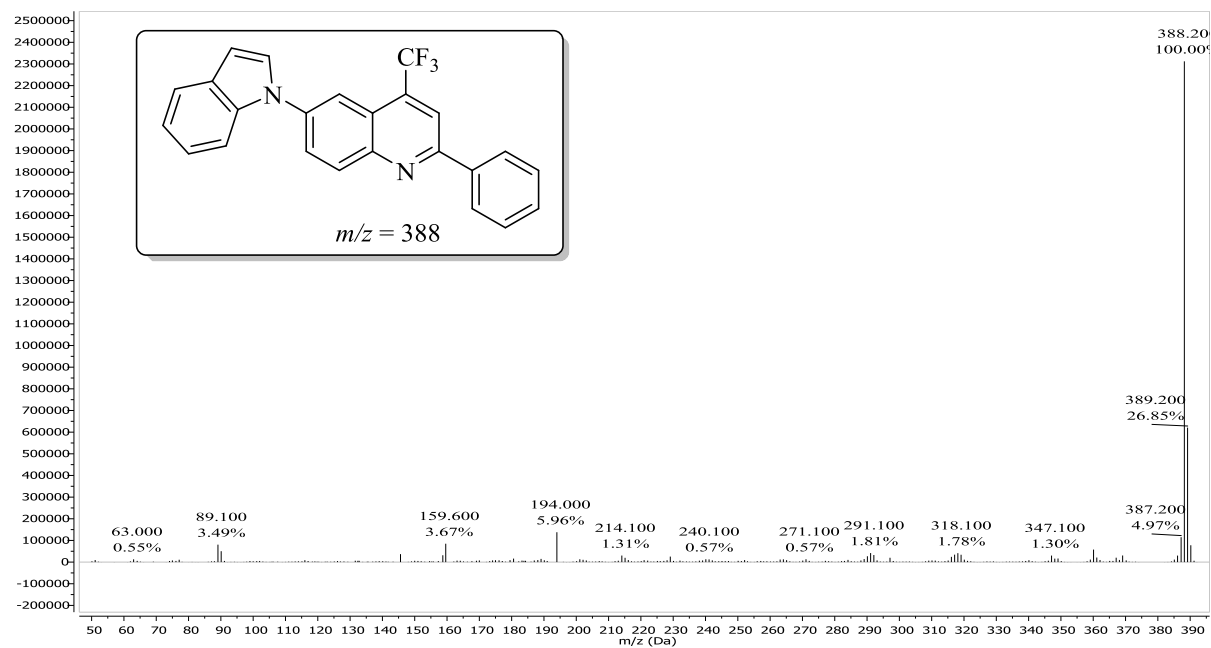


Figura 242. Espectro de massas obtido para o composto 6-(1H-indol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**10d**).

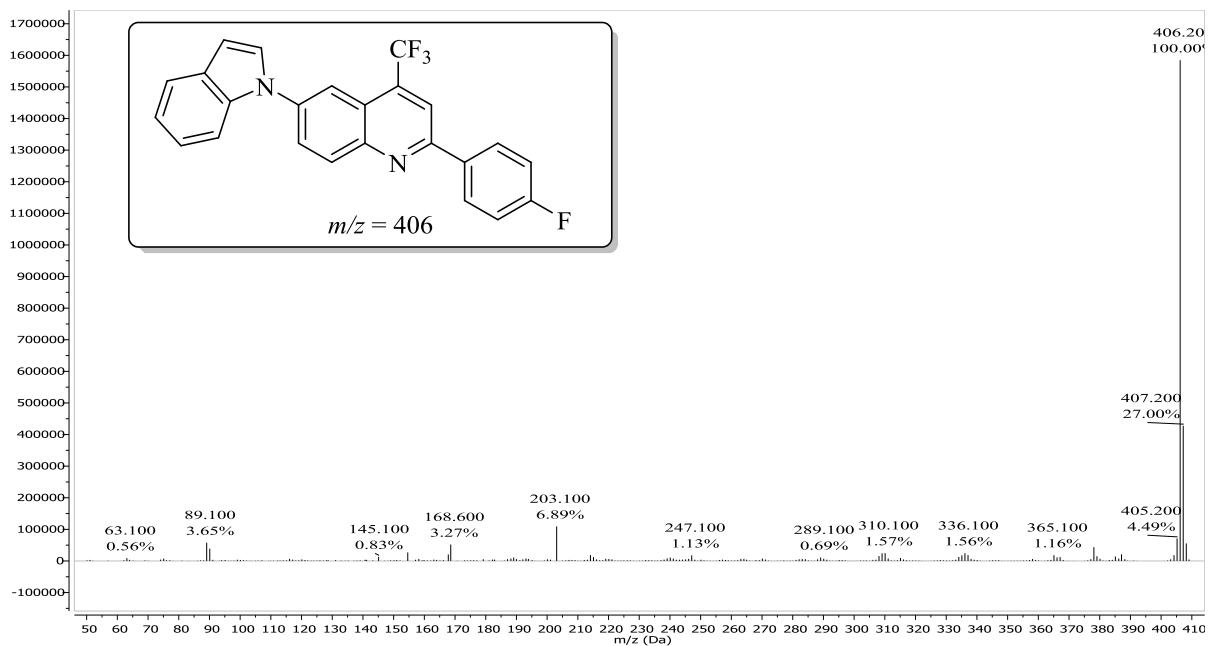


Figura 243. Espectro de massas obtido para o composto 2-(4-fluorfenil)-6-(1*H*-indol-1-il)-4-(trifluorometil)quinolina (**10e**).

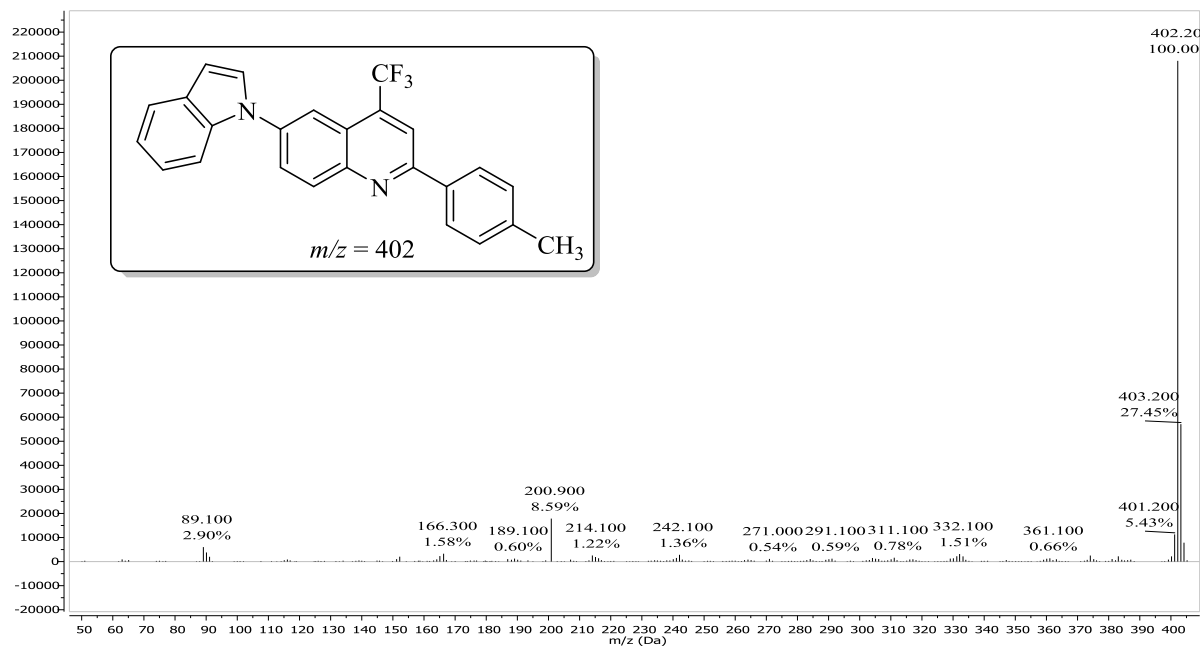


Figura 244. Espectro de massas obtido para o composto 6-(1*H*-indol-1-il)-2-(*p*-tolil)-4-(trifluorometil)quinolina (**10f**).

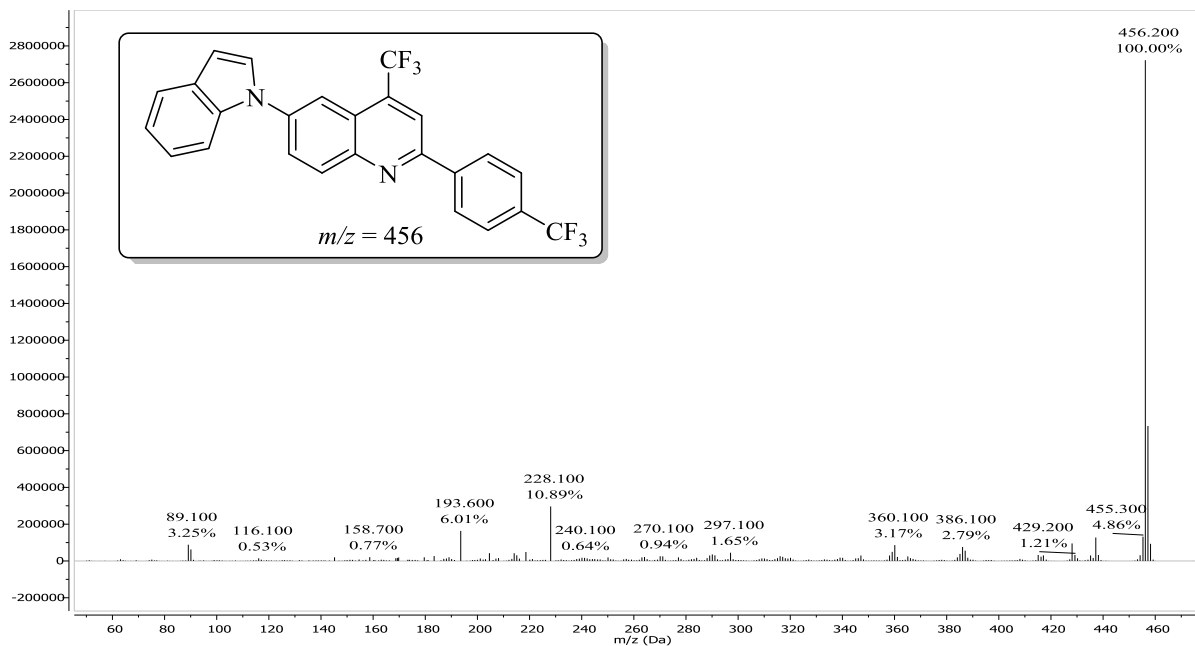


Figura 245. Espectro de massas obtido para o composto 6-(1*H*-indol-1-il)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**10g**).

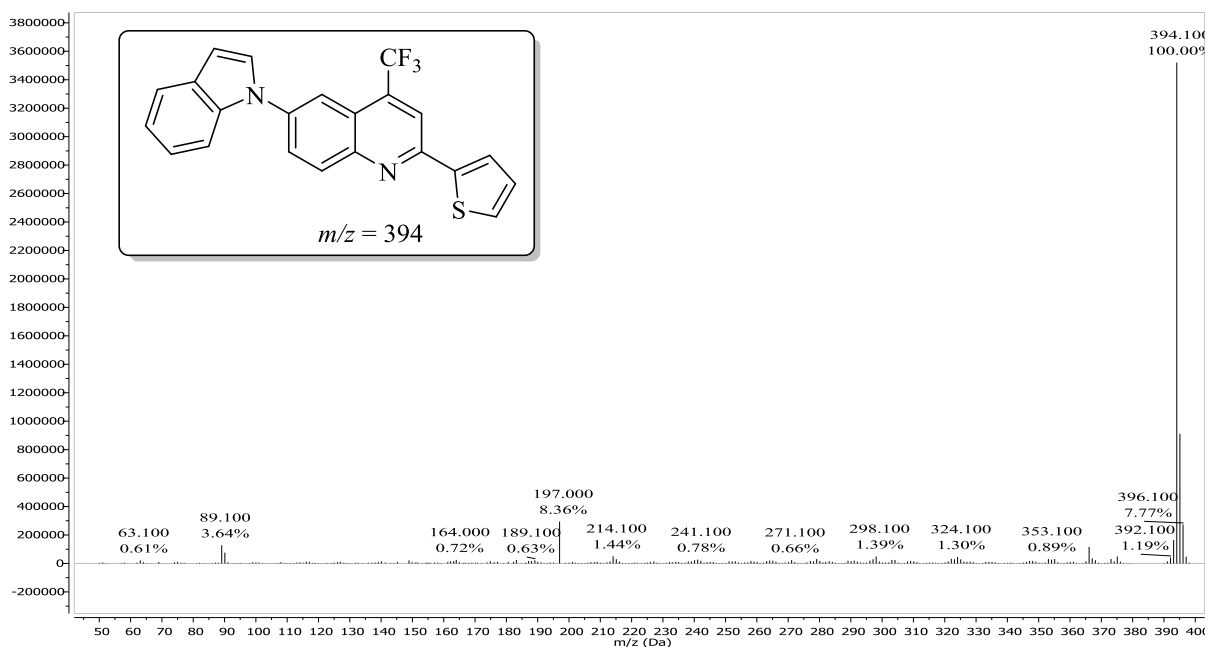
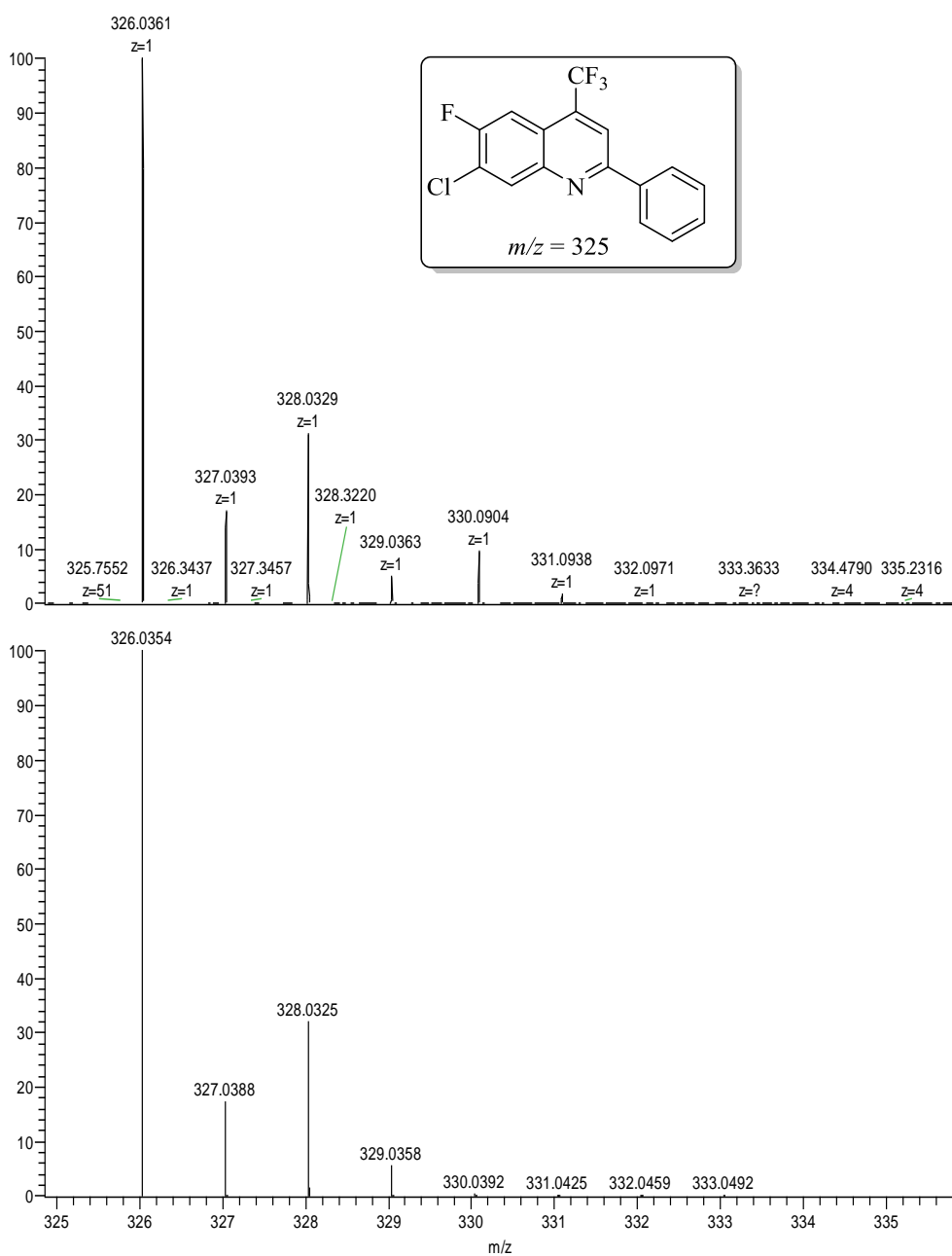


Figura 246. Espectro de massas obtido para o composto 6-(1*H*-indol-1-il)-2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**10h**).



NL:
2.57E8
G7G
FAAM_171026162855#
14-150 RT: 0.30-3.44
AV: 137 T: FTMS + p
ESI Full ms
[150.00-1000.00]

NL:
6.35E5
C₁₆H₈ClF₄N +H:
C₁₆H₉Cl₁F₄N₁
pa Chrg 1

Figura 247. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 7-cloro-6-flúor-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**4d**).

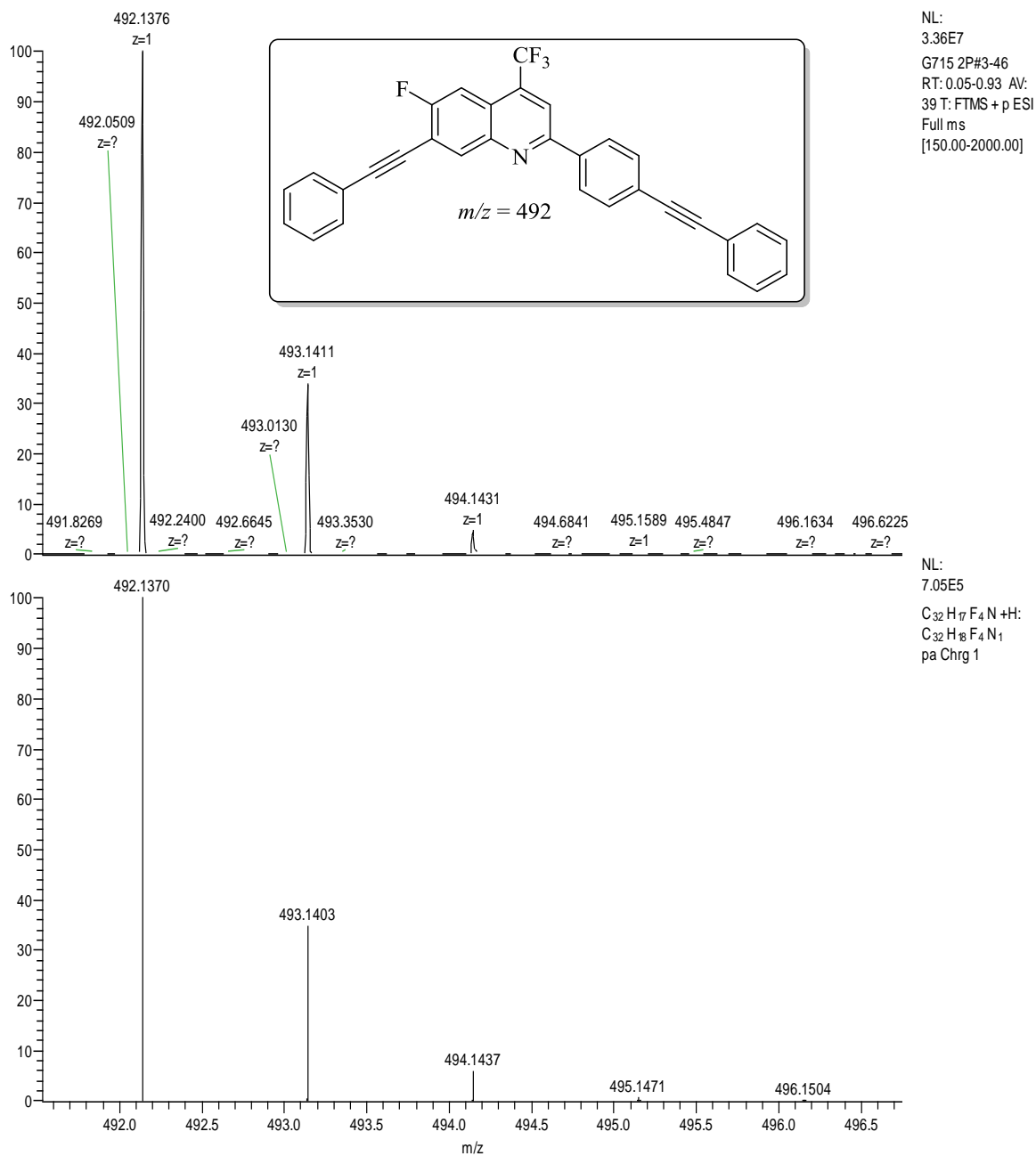


Figura 248. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-flúor-7-(feniletinil)-2-(4-(feniletinil)fenil)-4-(trifluorometil)quinolina (**6c**).

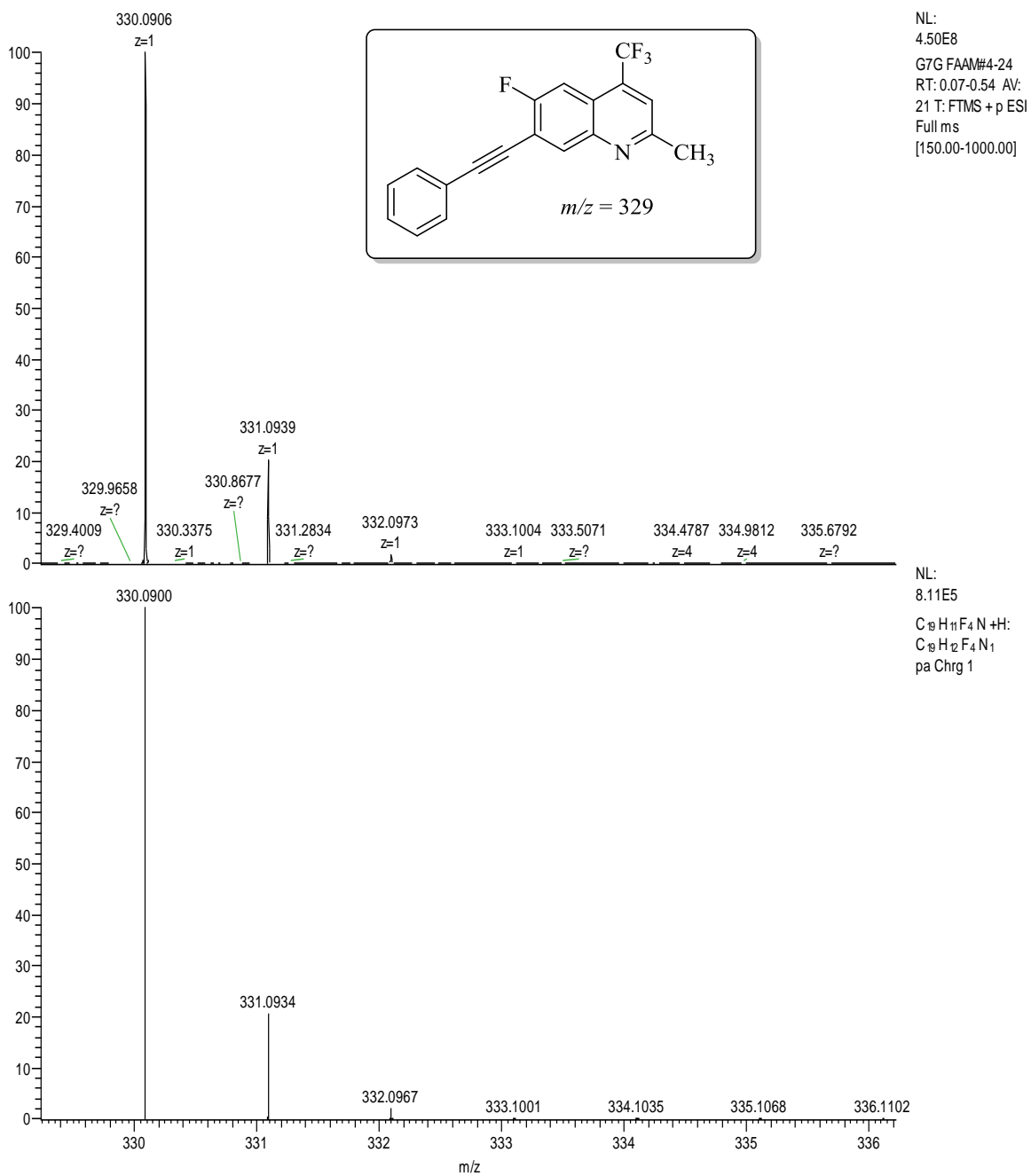


Figura 249. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-flúor-2-metil-7-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**6b**).

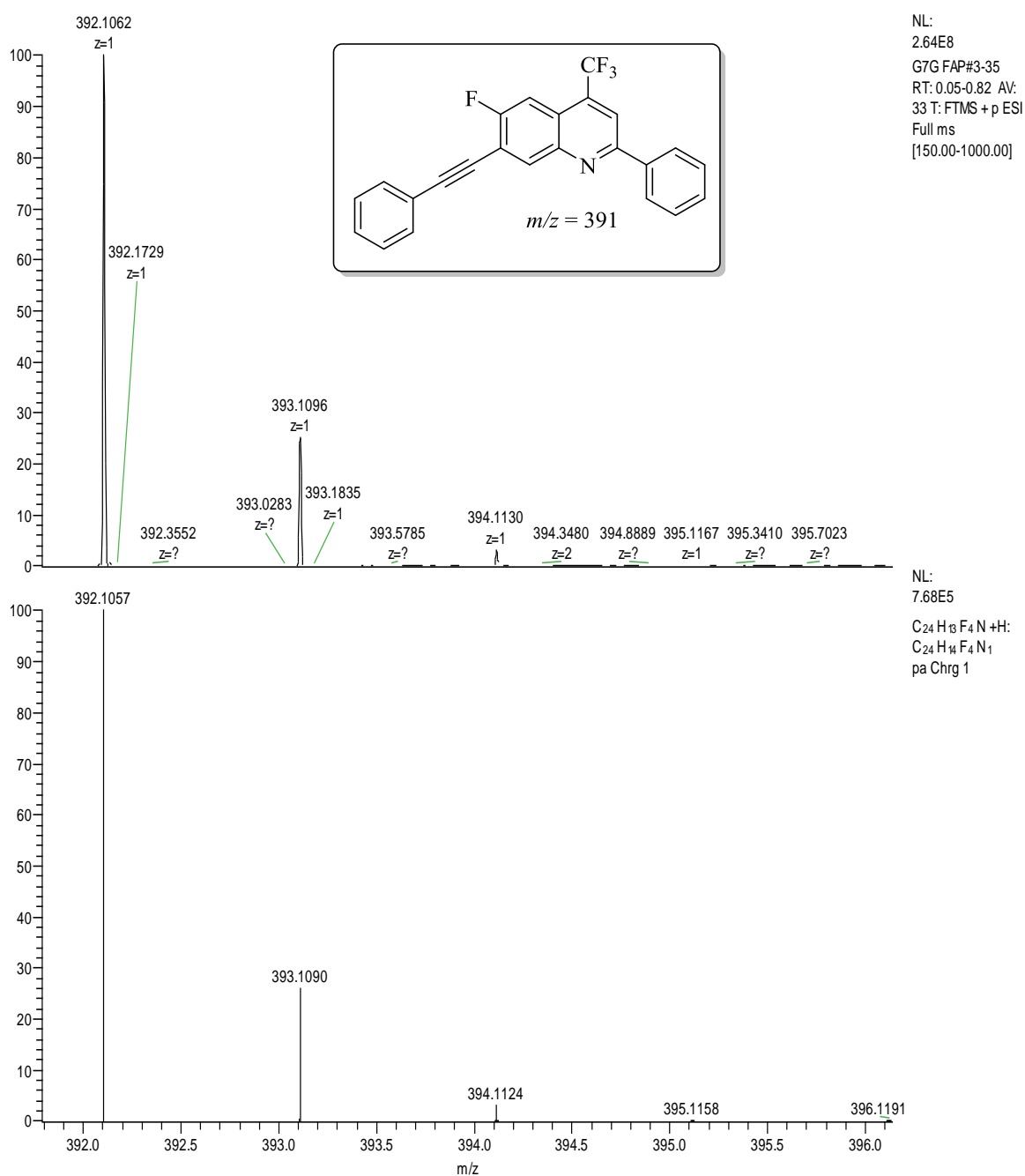


Figura 250. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-flúor-2-fenil-7-(feniletinil)-4-(trifluorometil)quinolina (**6d**).

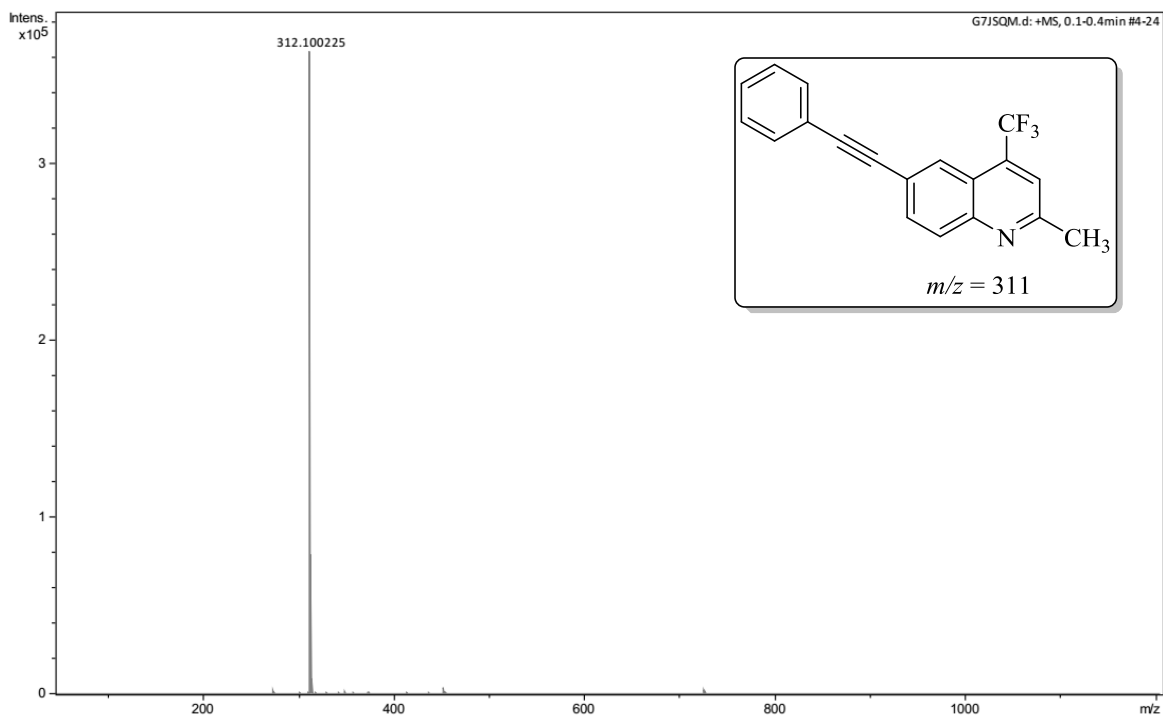


Figura 251. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 2-metil-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**7b**).

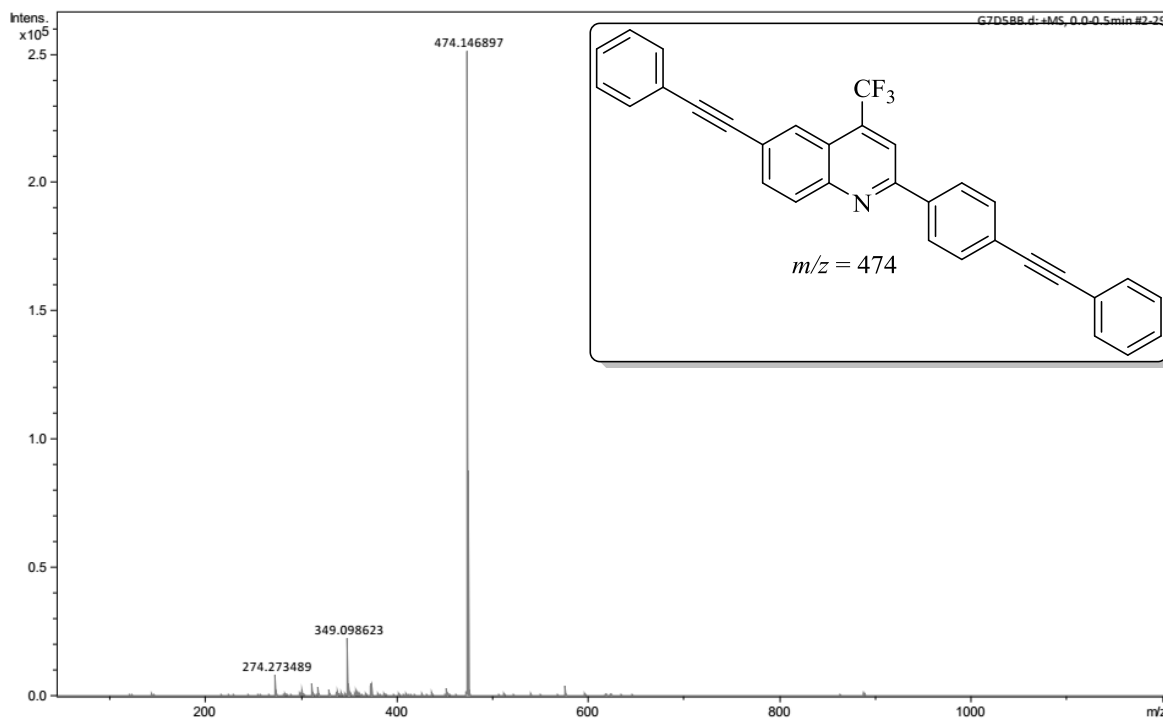


Figura 252. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-(feniletinil)-2-(4-(feniletinil)fenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**7c**).

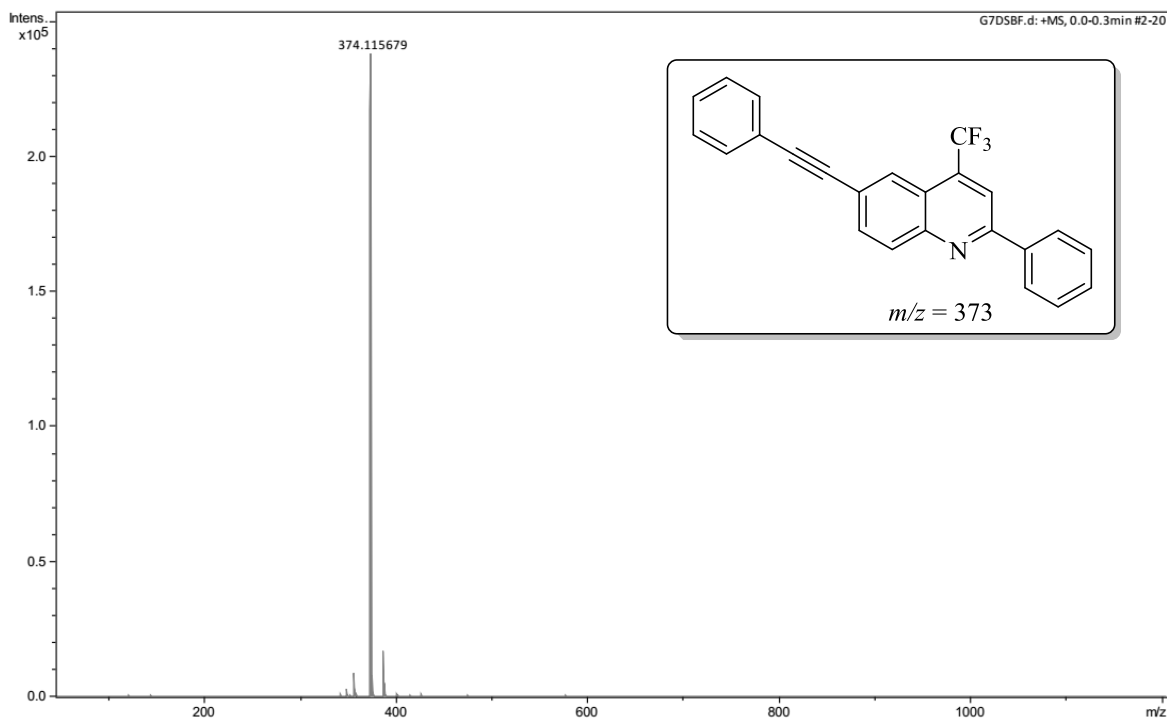


Figura 253. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 2-fenil-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**7d**).

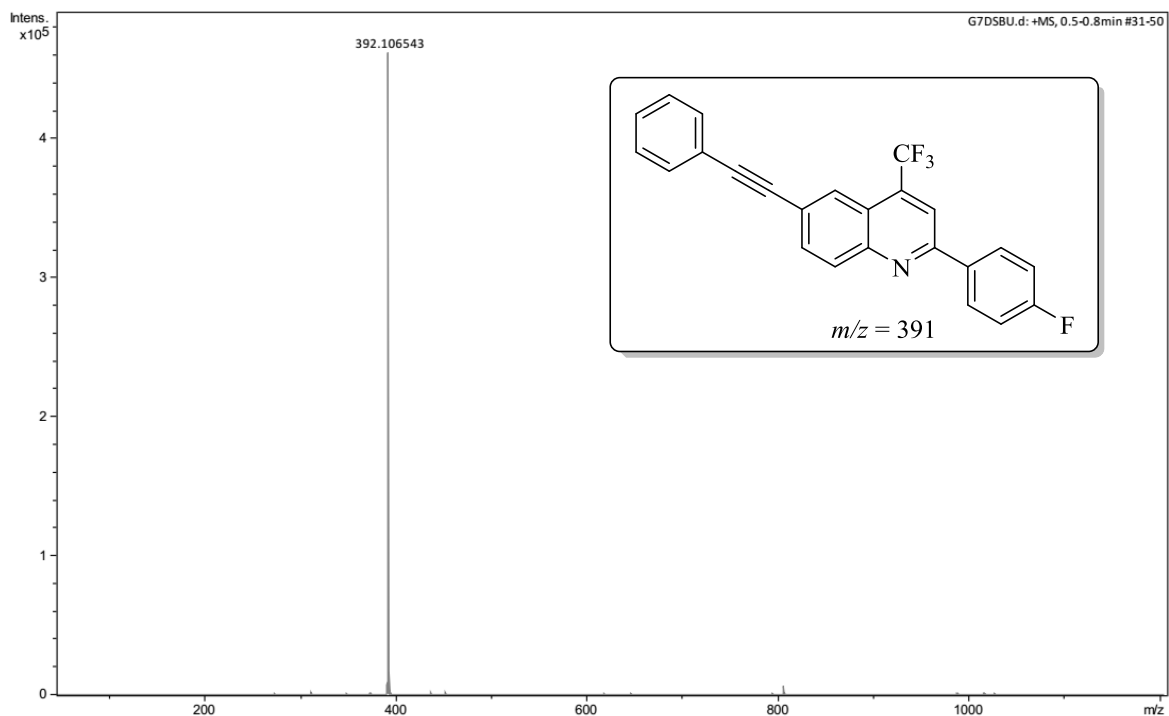


Figura 254. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 2-(4-fluorfenil)-6-(feniletinil)-4-(trifluormetil)quinolina (**7e**).

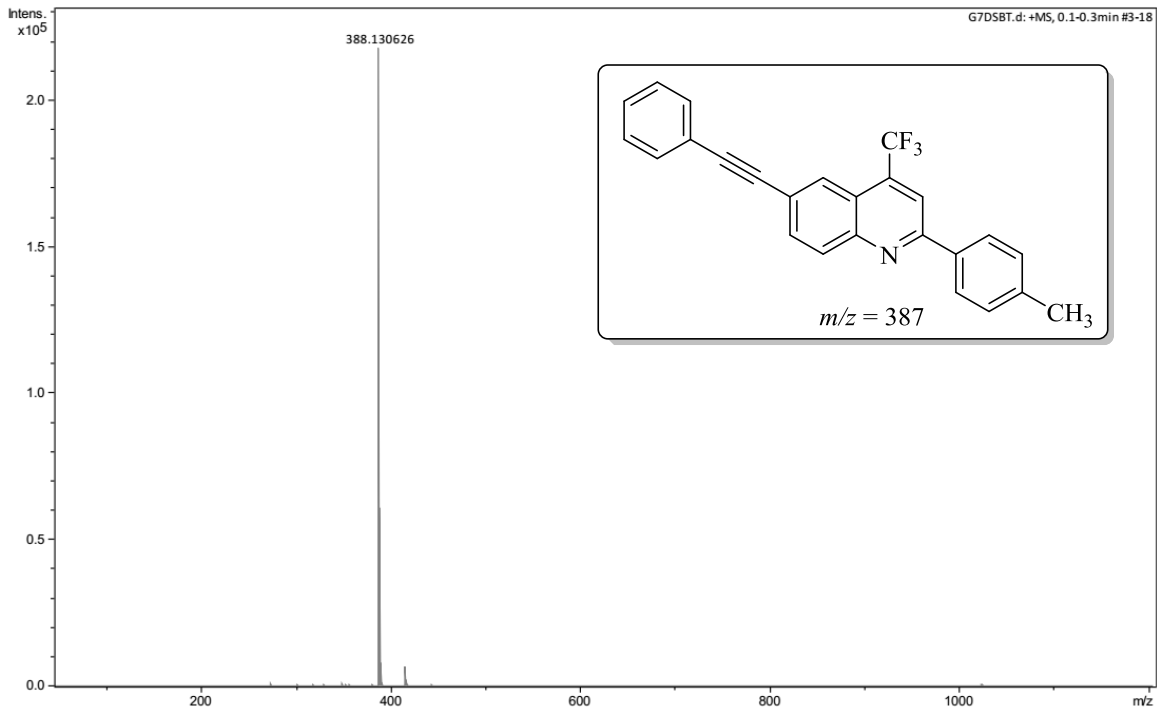


Figura 255. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-(feniletinil)-2-(p-tolil)-4-(trifluorometil)quinolina (**7f**).

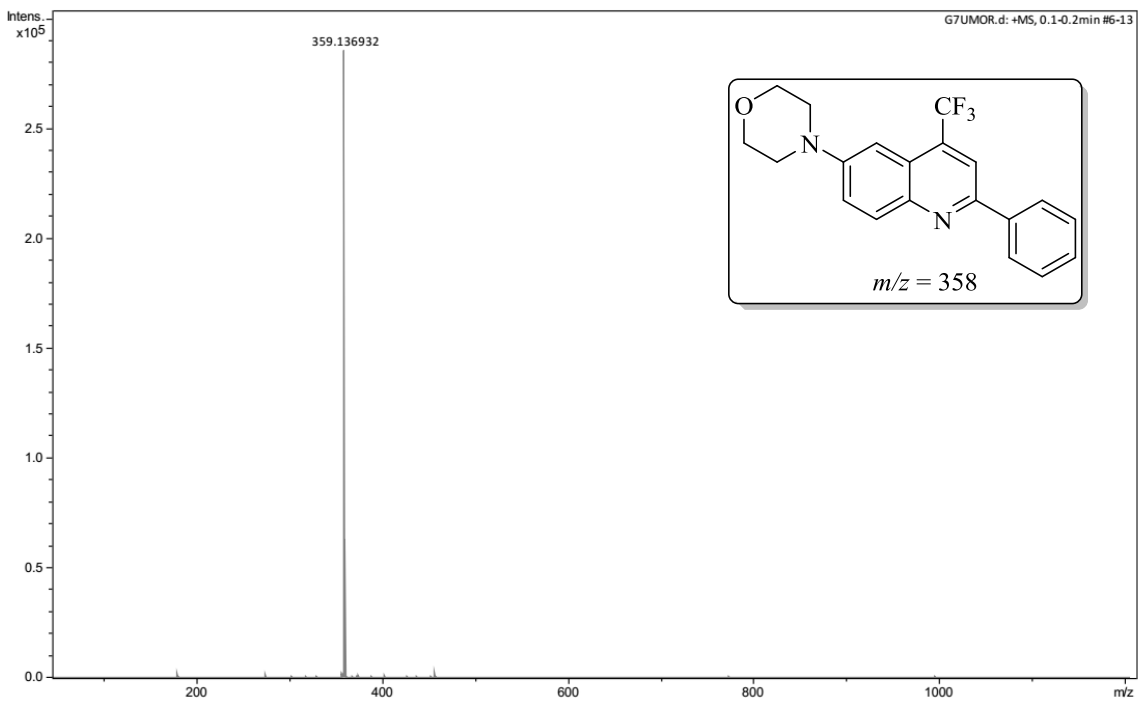


Figura 256. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 4-(2-fenil-4-(trifluorometil)quinolin-6-il)morfolina (**8d**).

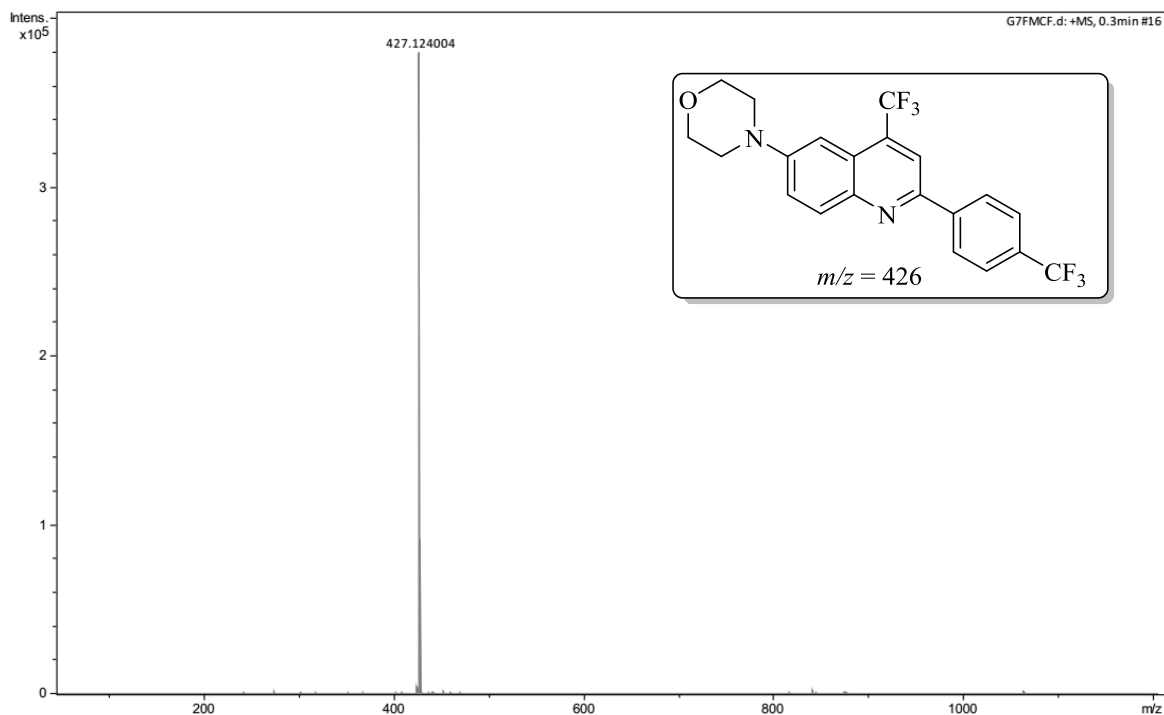


Figura 257. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 4-(4-(trifluorometil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)quinolin-6-il)morfolina (**8g**).

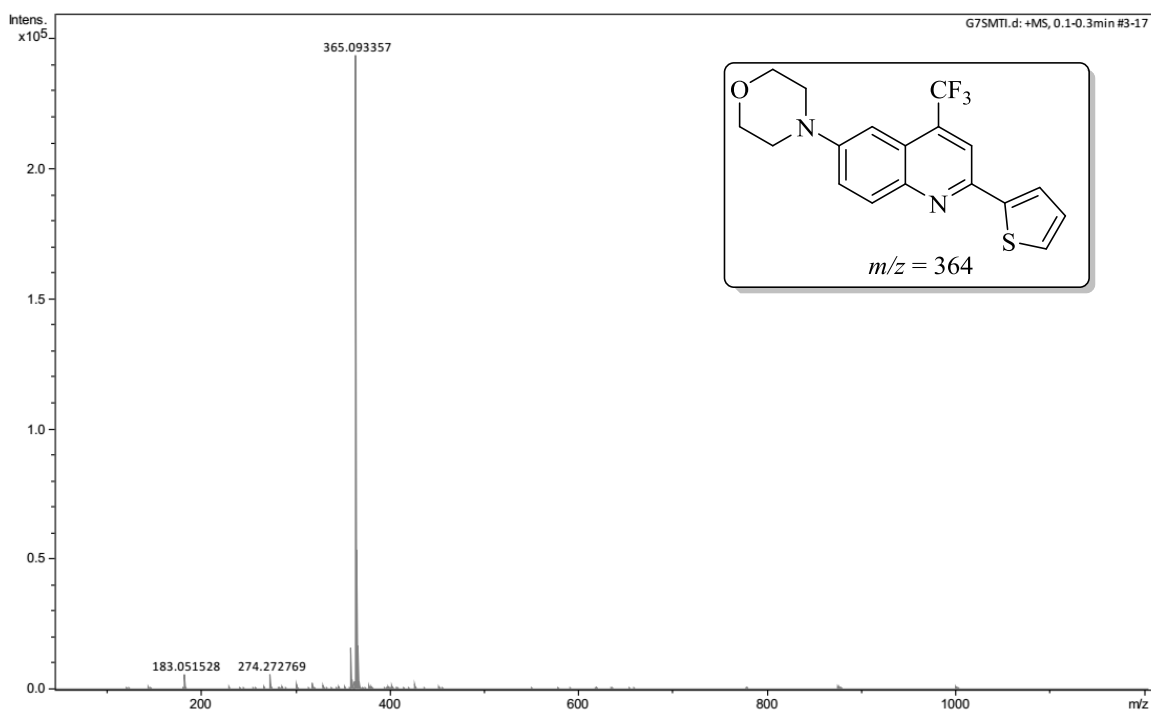


Figura 258. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 4-(2-(tiofen-2-il)-4-(trifluorometil)quinolin-6-il)morfolina (**8h**).

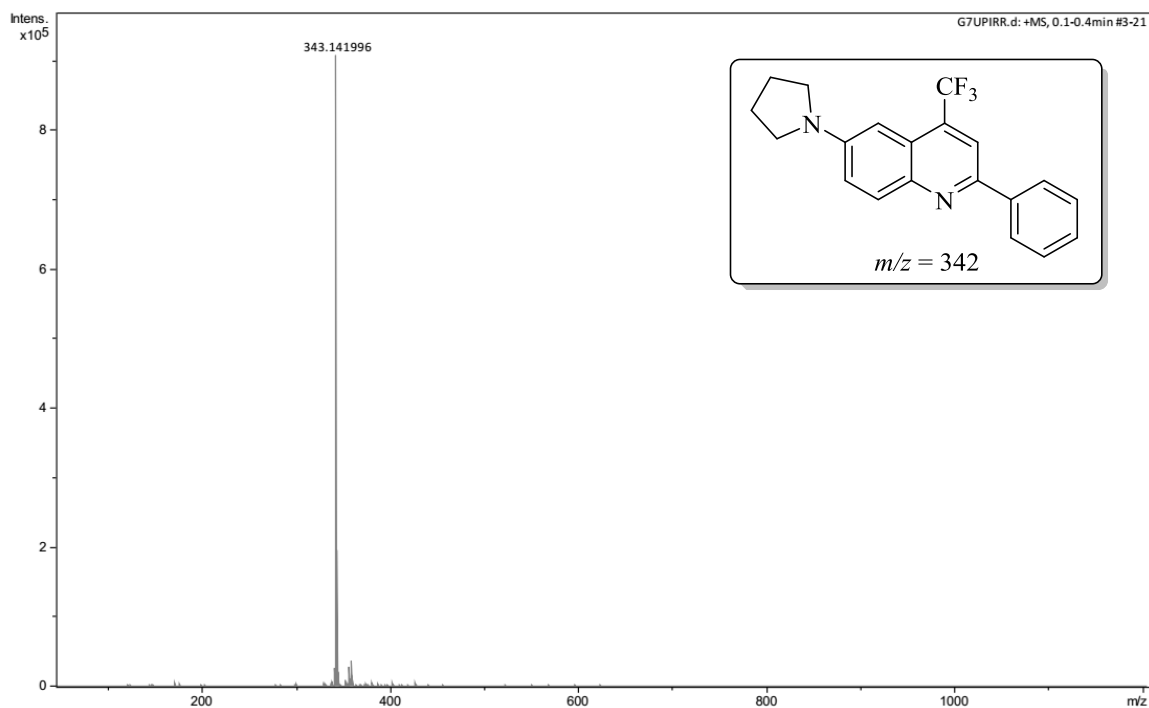


Figura 259. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)quinolina (**9d**).

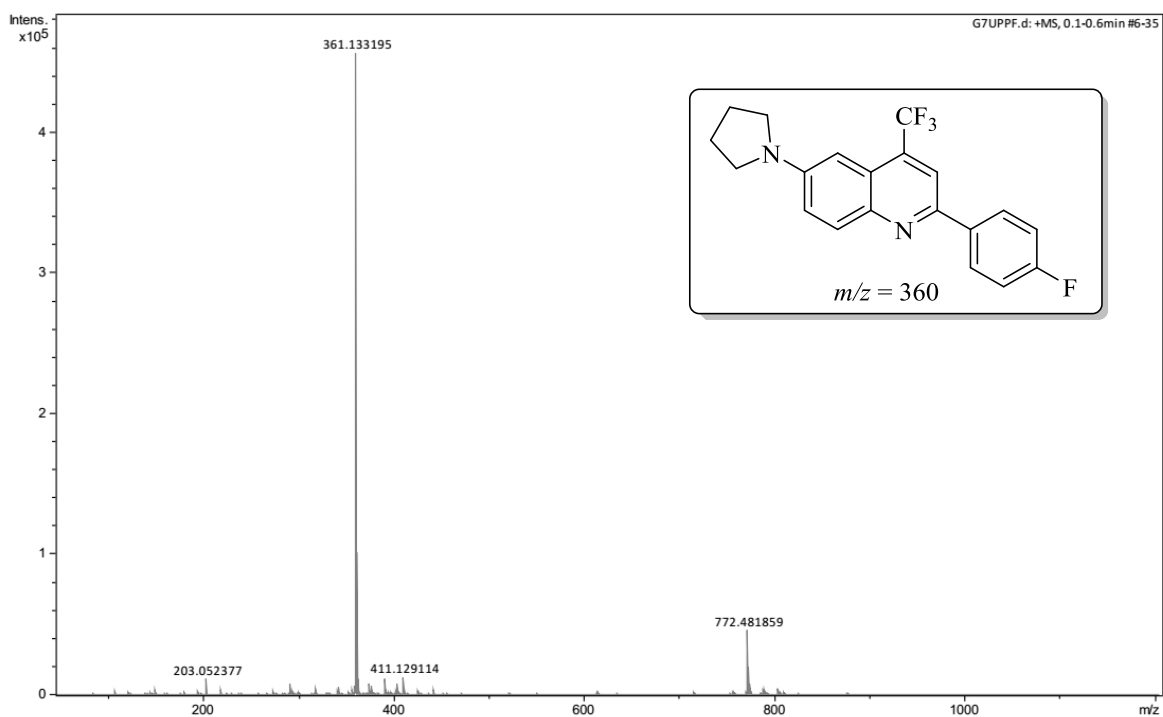


Figura 260. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 2-(4-fluorfenil)-6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)quinolina (**9e**).

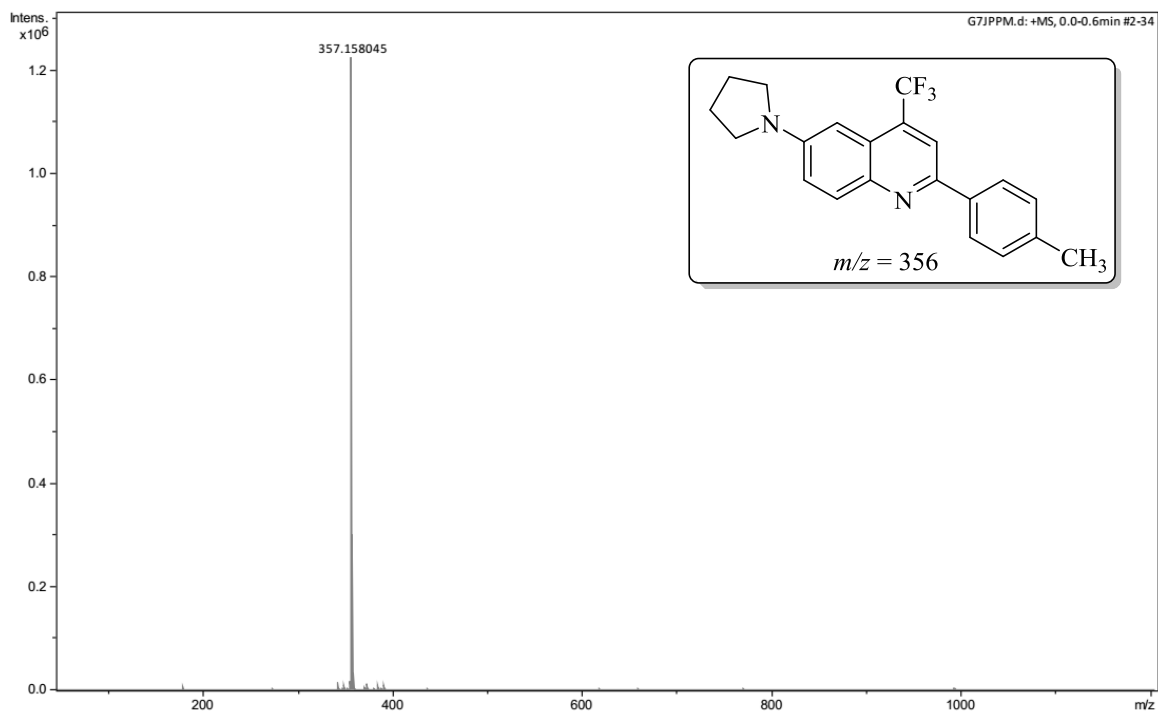


Figura 261. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-(pirrolidin-1-il)-2-(*p*-tolil)-4-(trifluorometil)quinolina (**9f**).

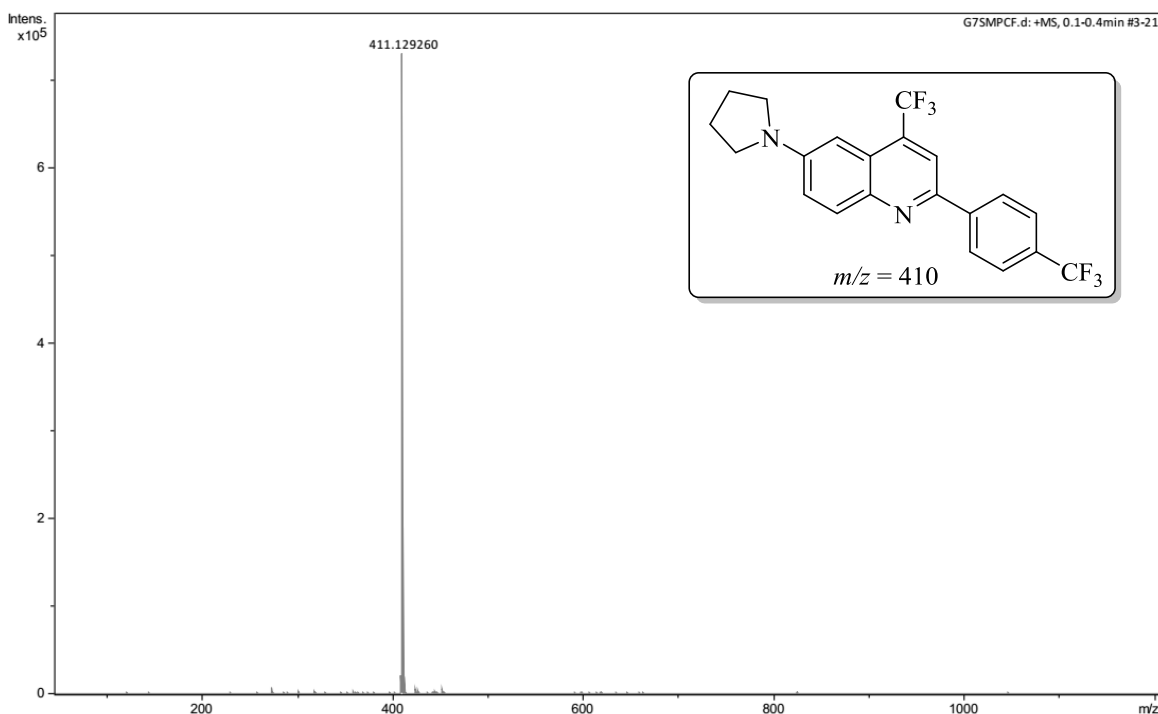


Figura 262. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)quinolina (**9g**).

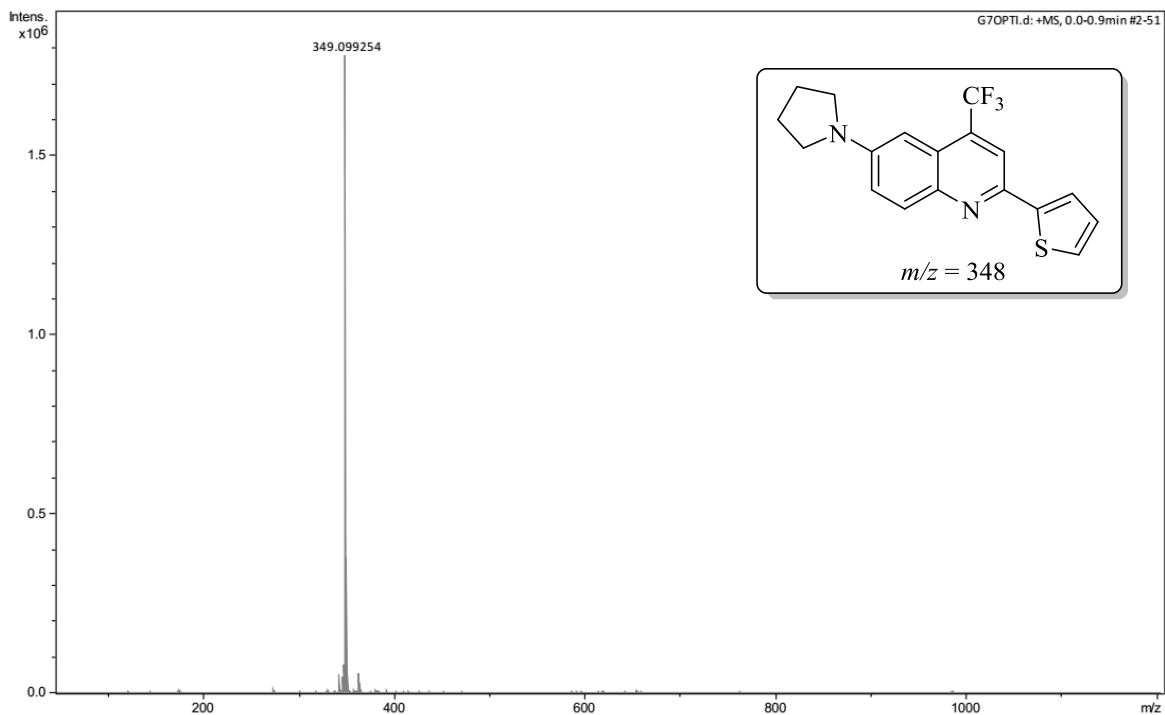


Figura 263. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-(pirrolidin-1-il)-2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9h**).

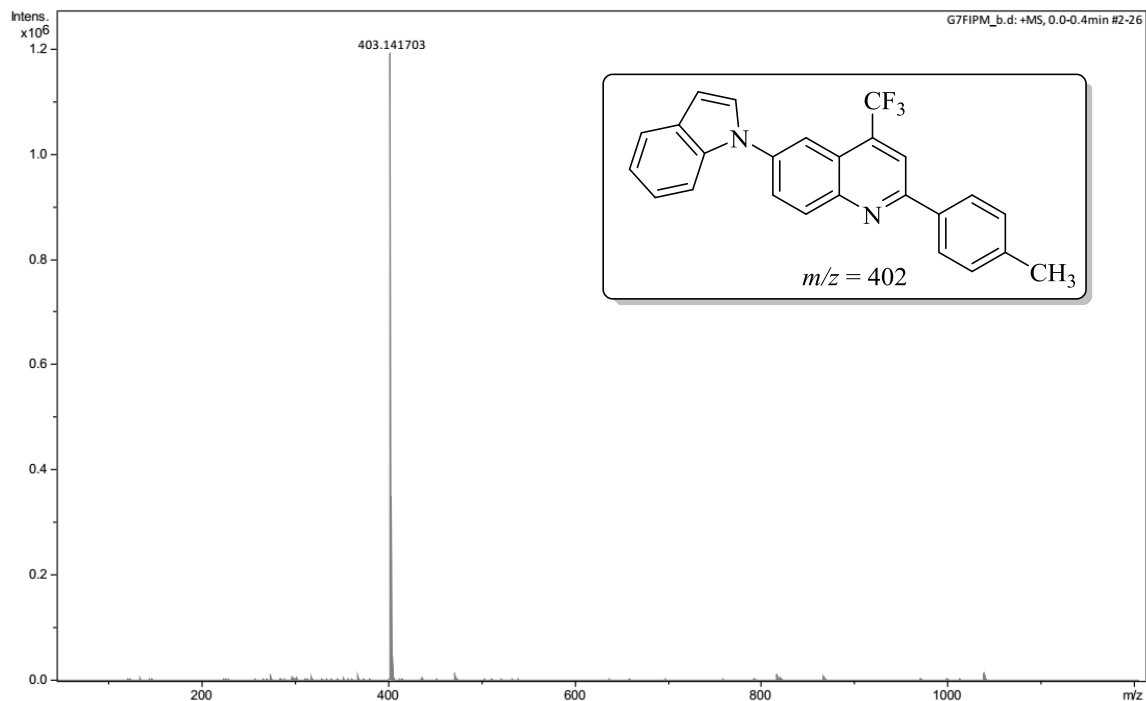


Figura 264. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-(1*H*-indol-1-il)-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (**10f**).

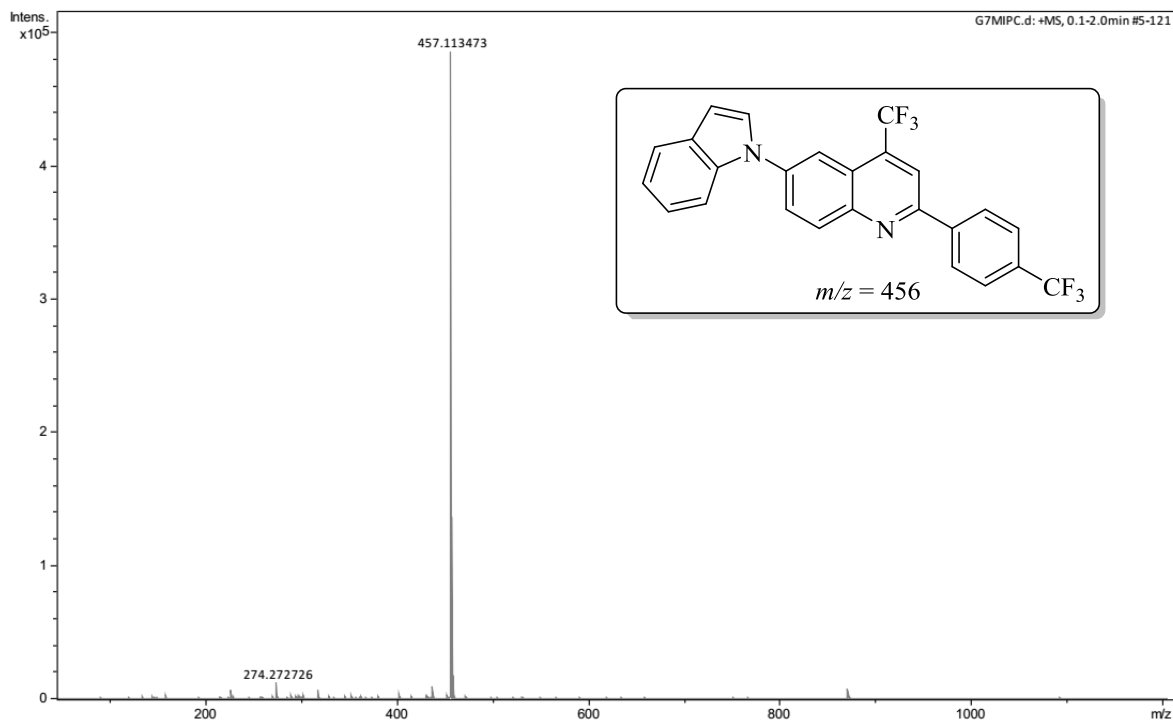


Figura 265. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-(1*H*-indol-1-il)-4-(trifluormetil)-2-(4-(trifluormetil)fenil)quinolina (**10g**).

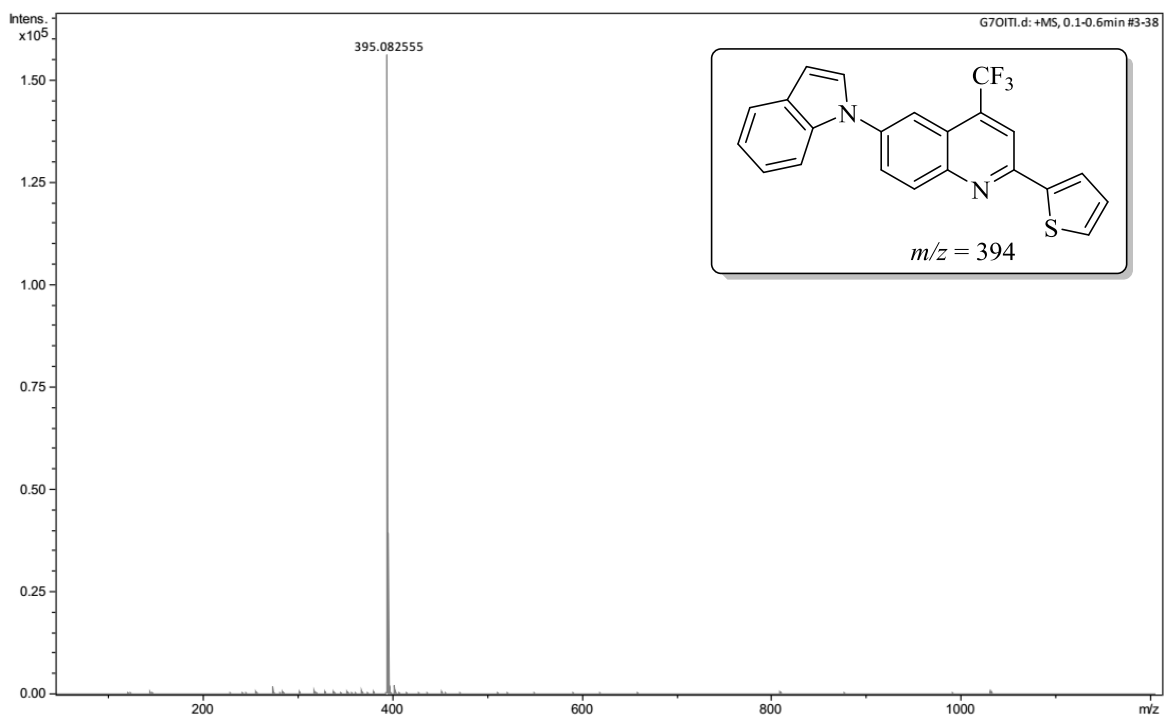
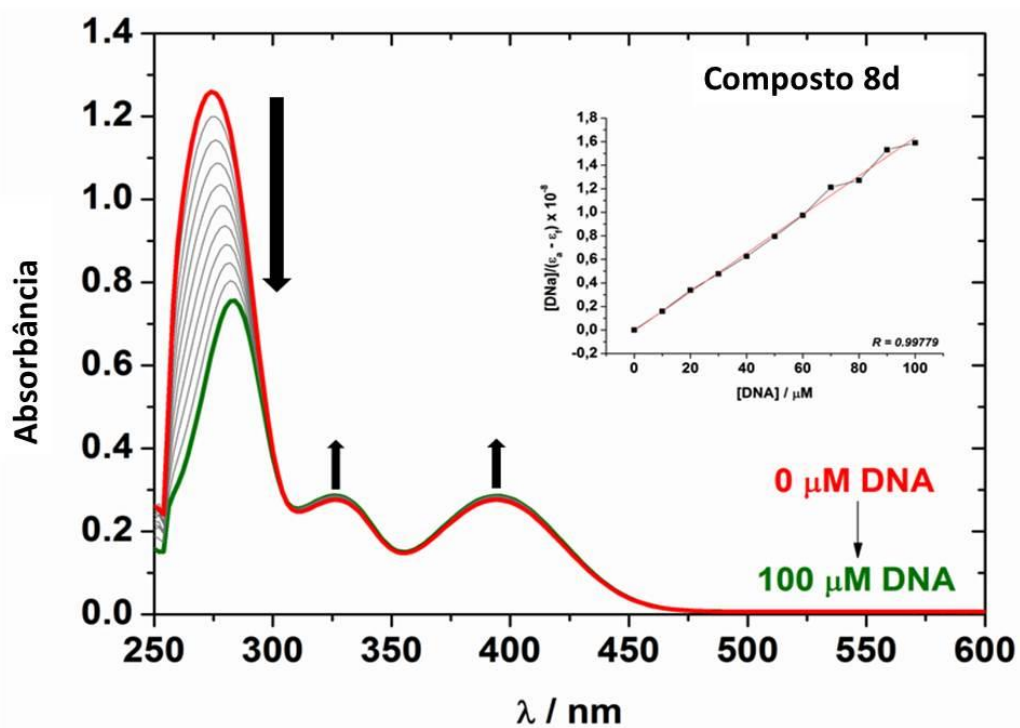


Figura 266. Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto 6-(1*H*-indol-1-il)-2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**10h**).

ANEXOS III: ESPECTROS DE ABSORÇÃO E EMISSÃO

(a)



(b)

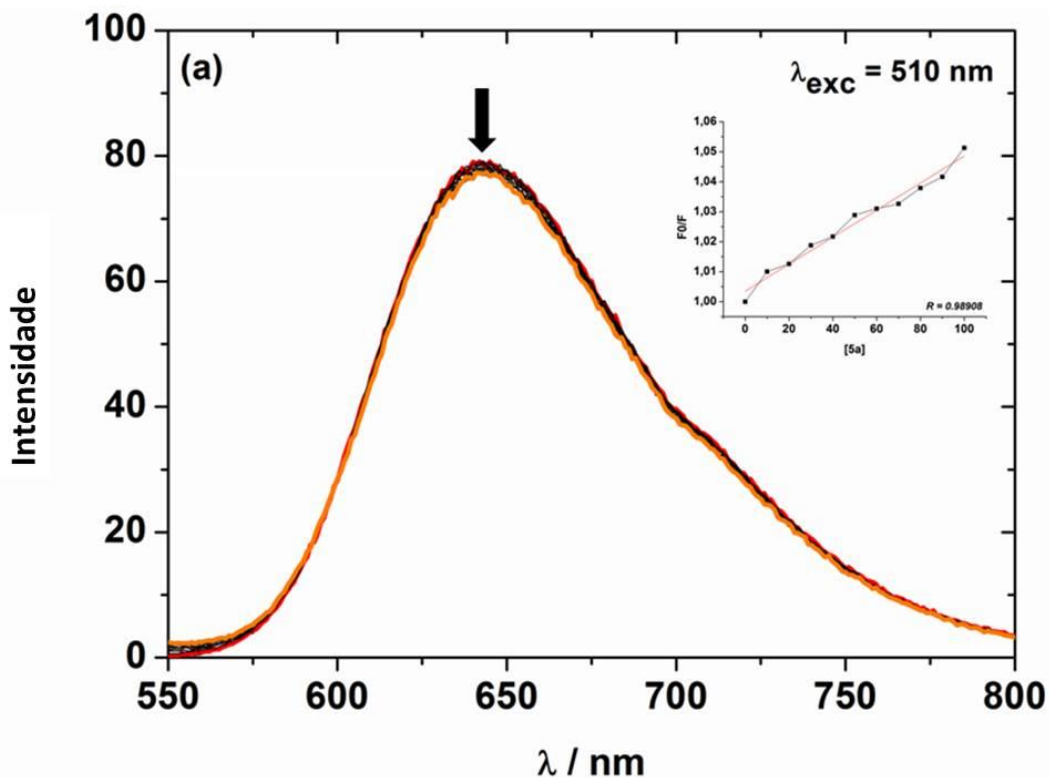
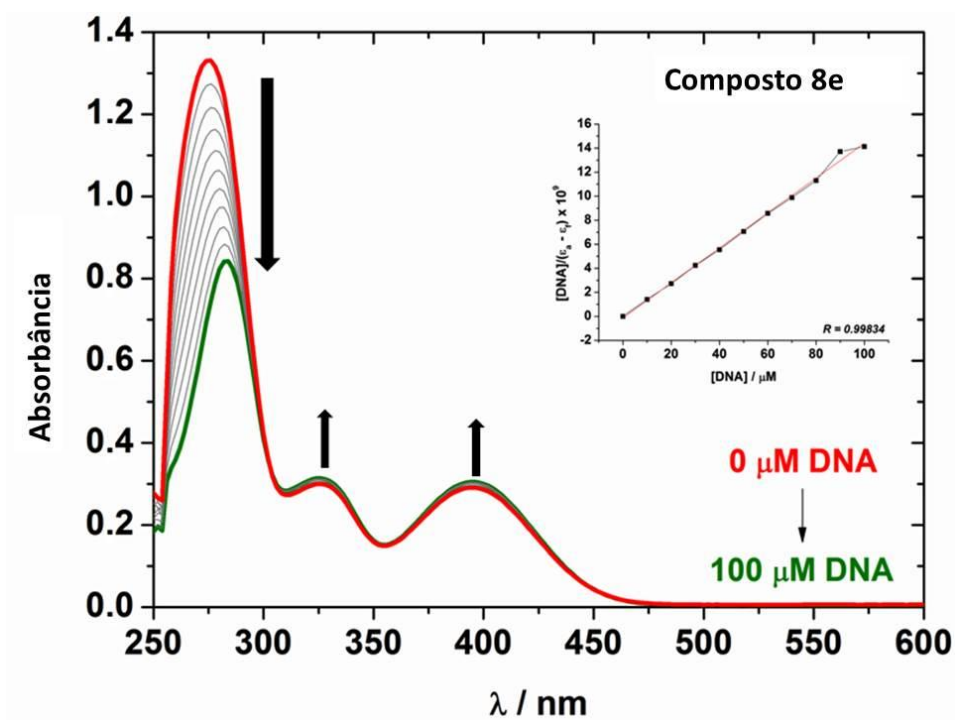


Figura 267. (a) Espectro de absorção UV-vis e (b) Espectro de emissão de EB-DNA para o composto 8d.

(a)



(b)

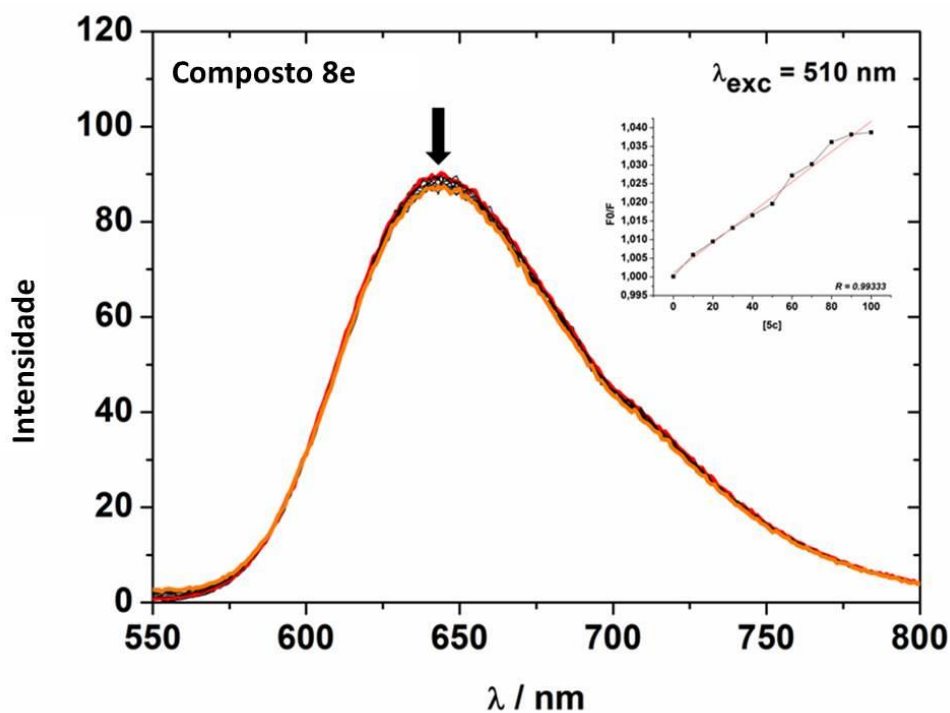
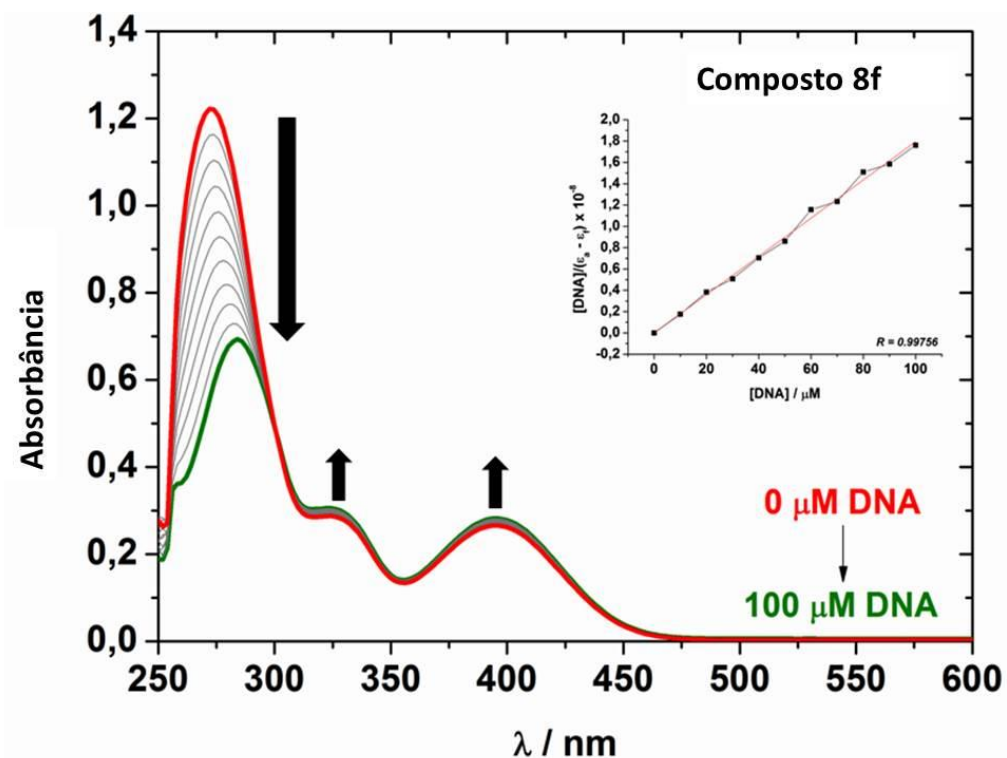


Figura 268. (a) Espectro de absorção UV-vis e (b) Espectro de emissão de EB-DNA para o composto 8e.

(a)



(b)

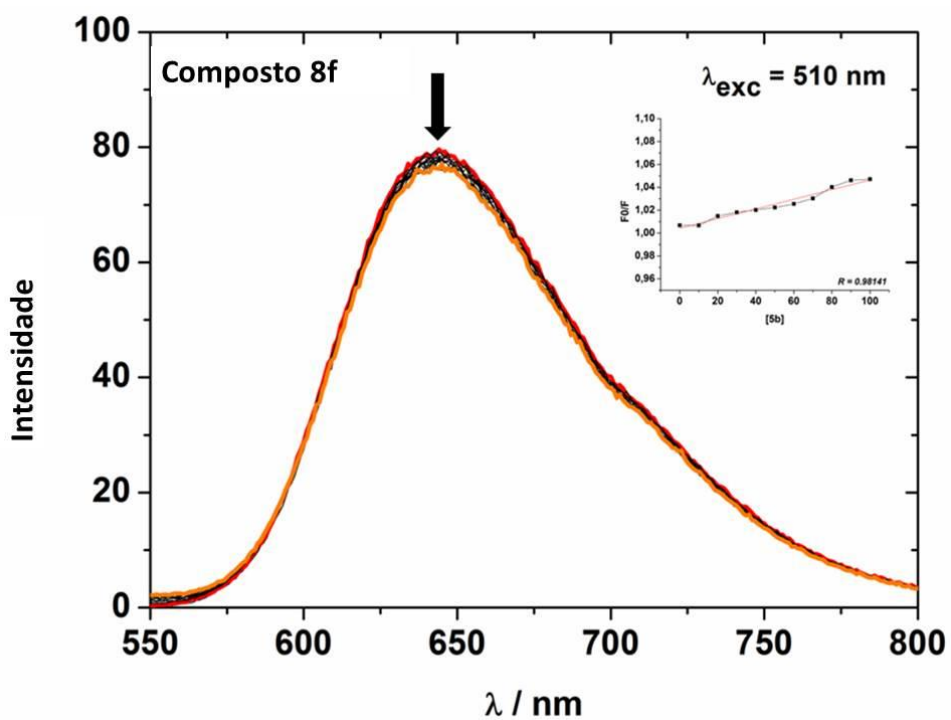
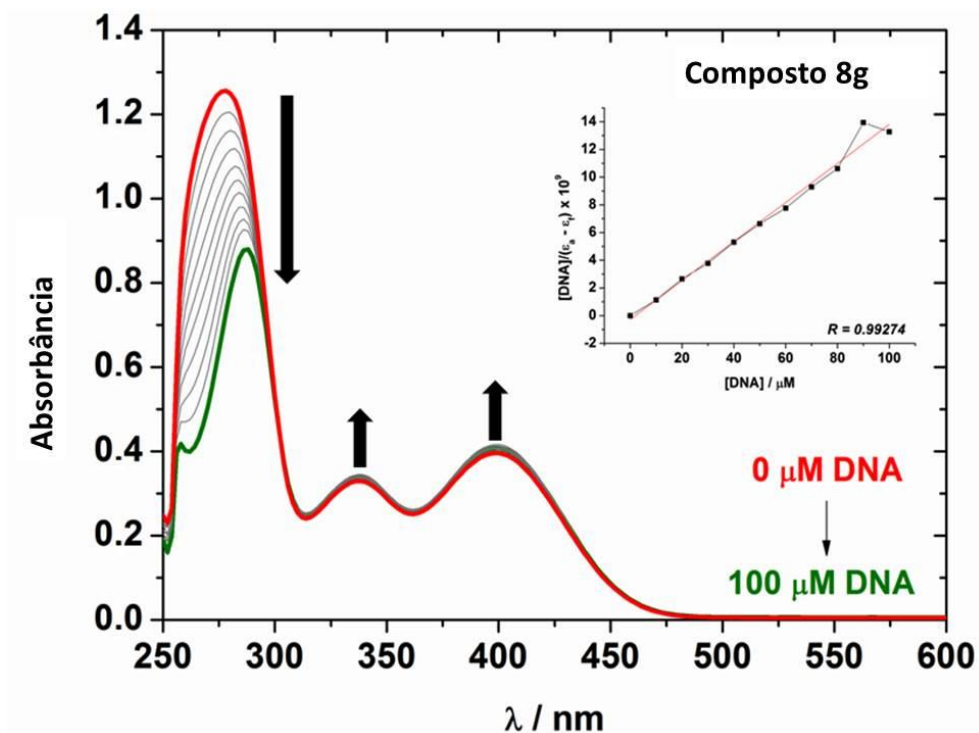


Figura 269. (a) Espectro de absorção UV-vis e (b) Espectro de emissão de EB-DNA para o composto 8f.

(a)



(b)

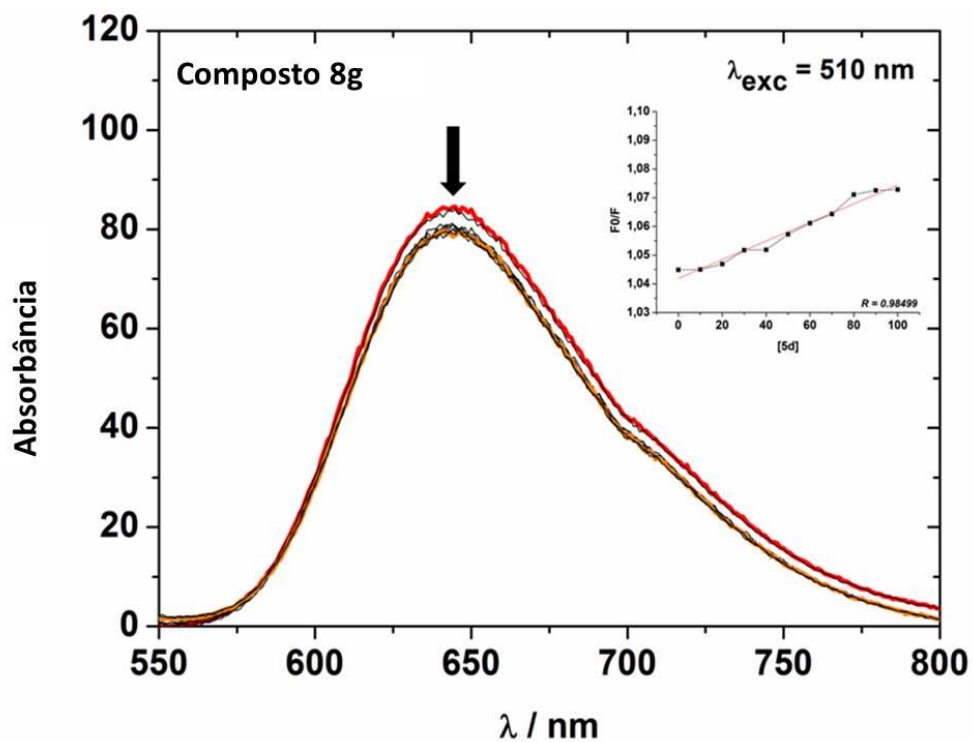
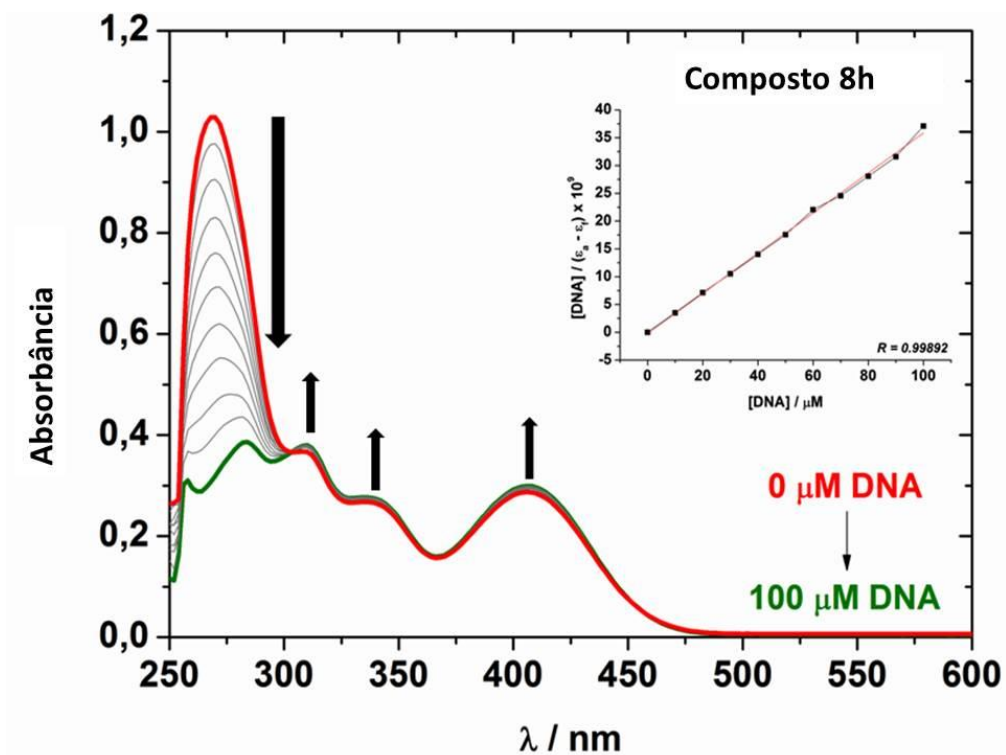


Figura 270. (a) Espectro de absorção UV-vis e (b) Espectro de emissão de EB-DNA para o composto 8g.

(a)



(b)

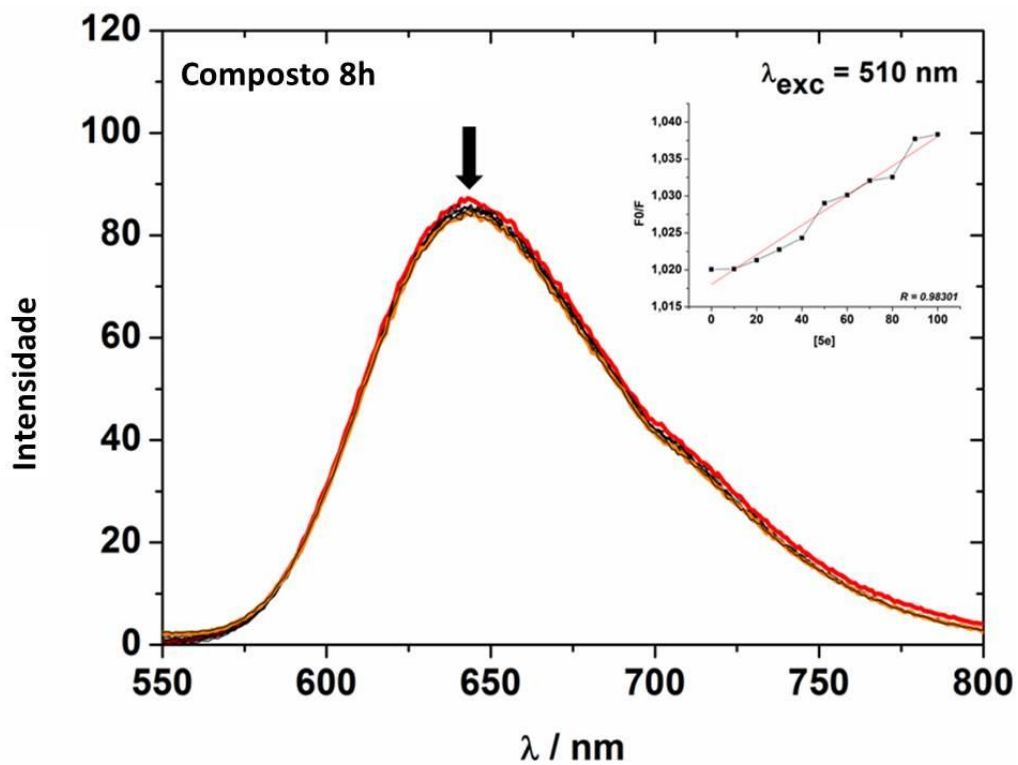
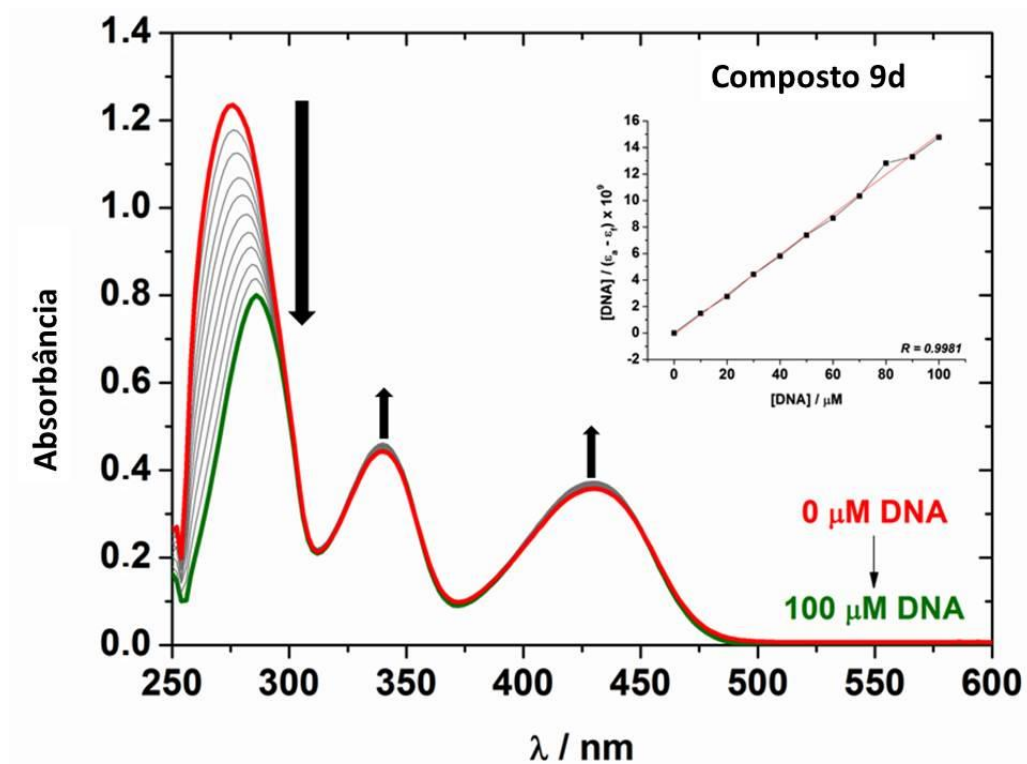


Figura 271. (a) Espectro de absorção UV-vis e (b) Espectro de emissão de EB-DNA para o composto 8h.

Melissa Budke Rodrigues – TESE DE DOUTORADO – UFSM 2018

(a)



(b)

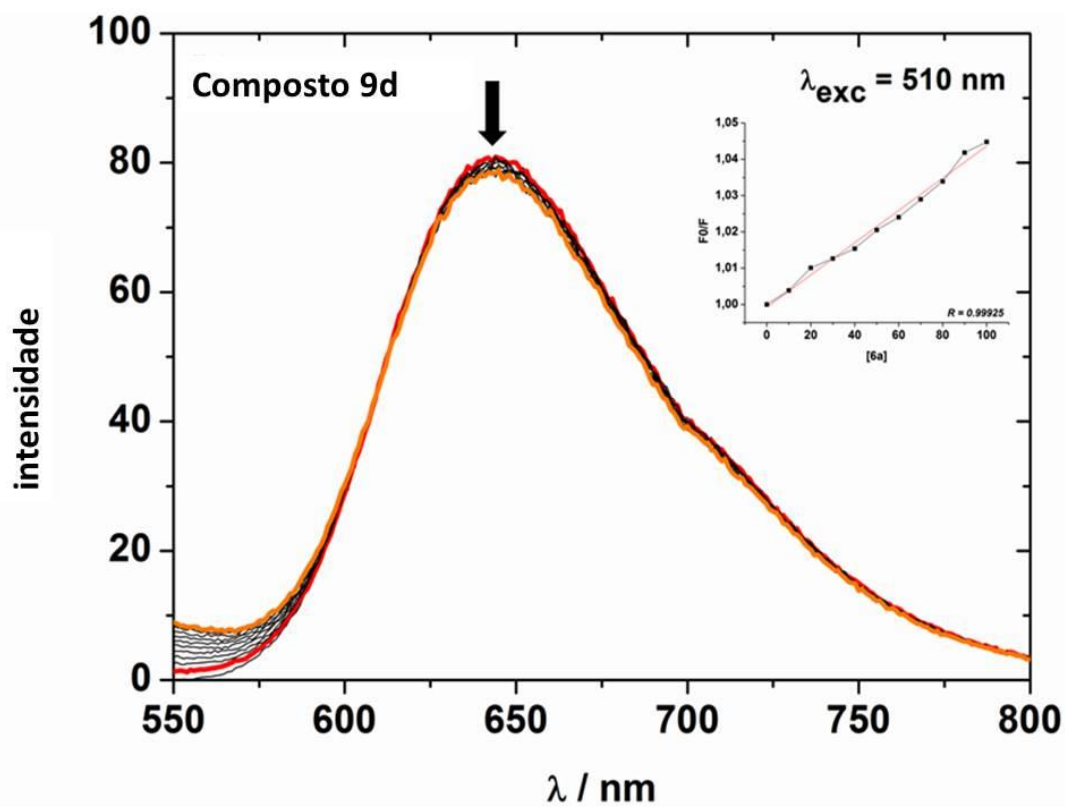
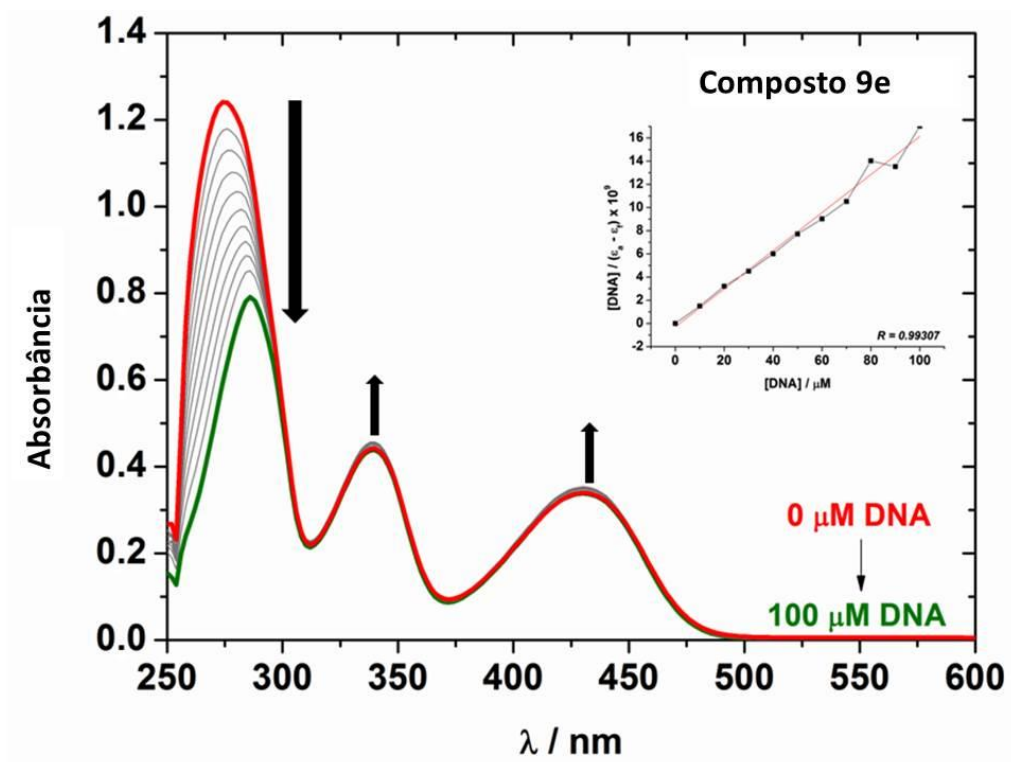


Figura 272. (a) Espectro de absorção UV-vis e (b) Espectro de emissão de EB-DNA para o composto 9d.

Melissa Budke Rodrigues – TESE DE DOUTORADO – UFSM 2018

(a)



(b)

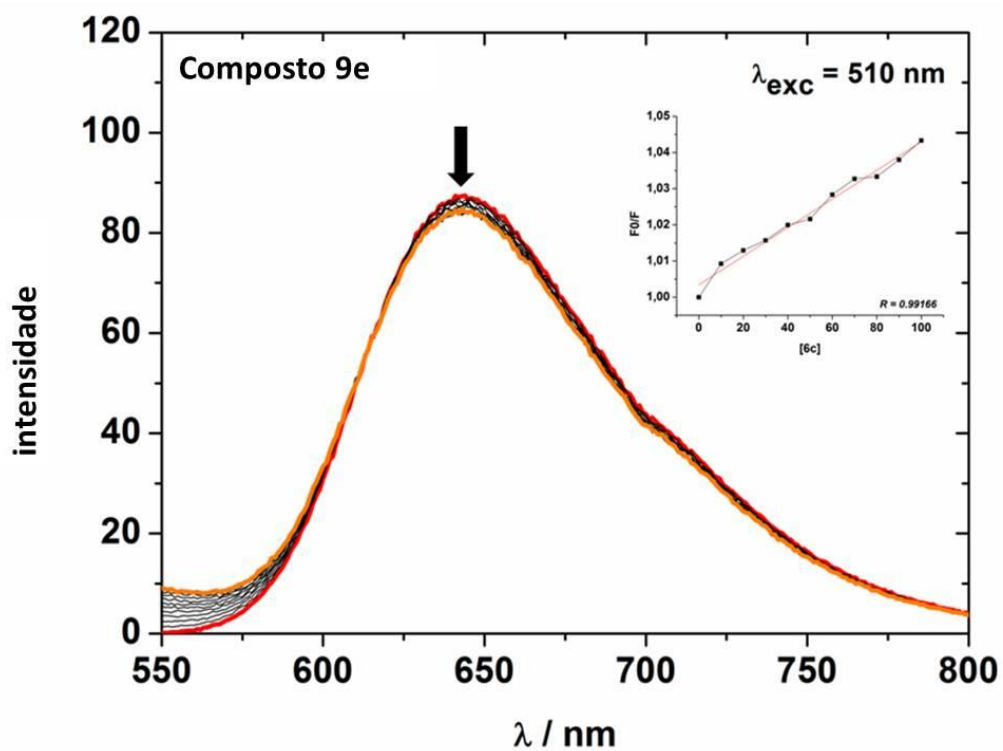
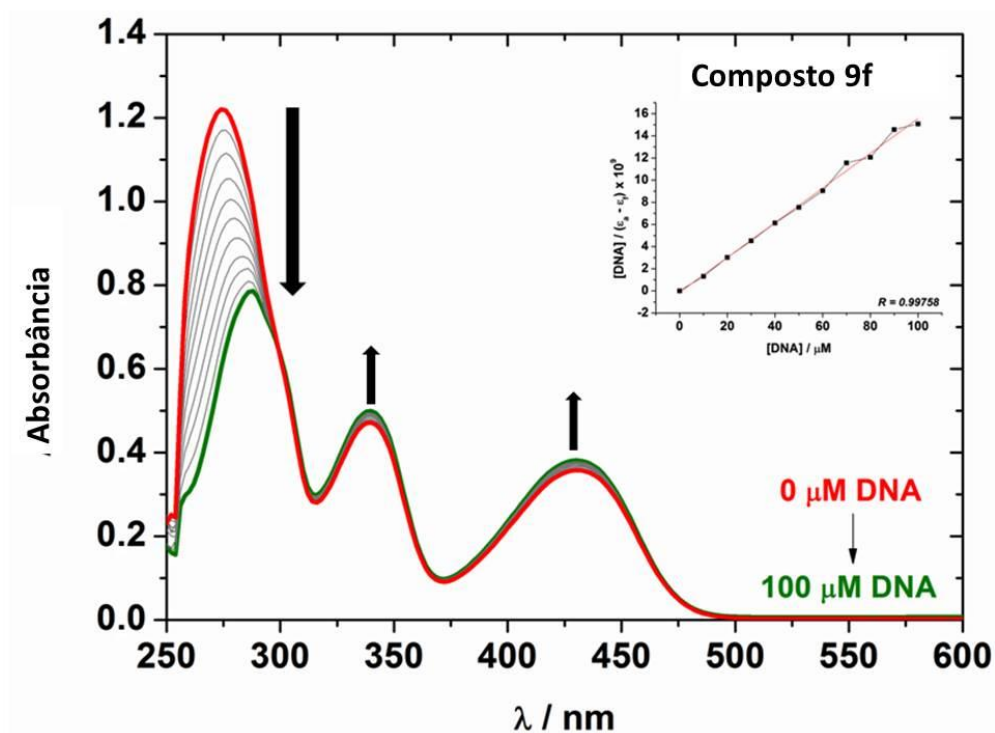


Figura 273. (a) Espectro de absorção UV-vis e (b) Espectro de emissão de EB-DNA para o composto 9e.

Melissa Budke Rodrigues – TESE DE DOUTORADO – UFSM 2018

(a)



(b)

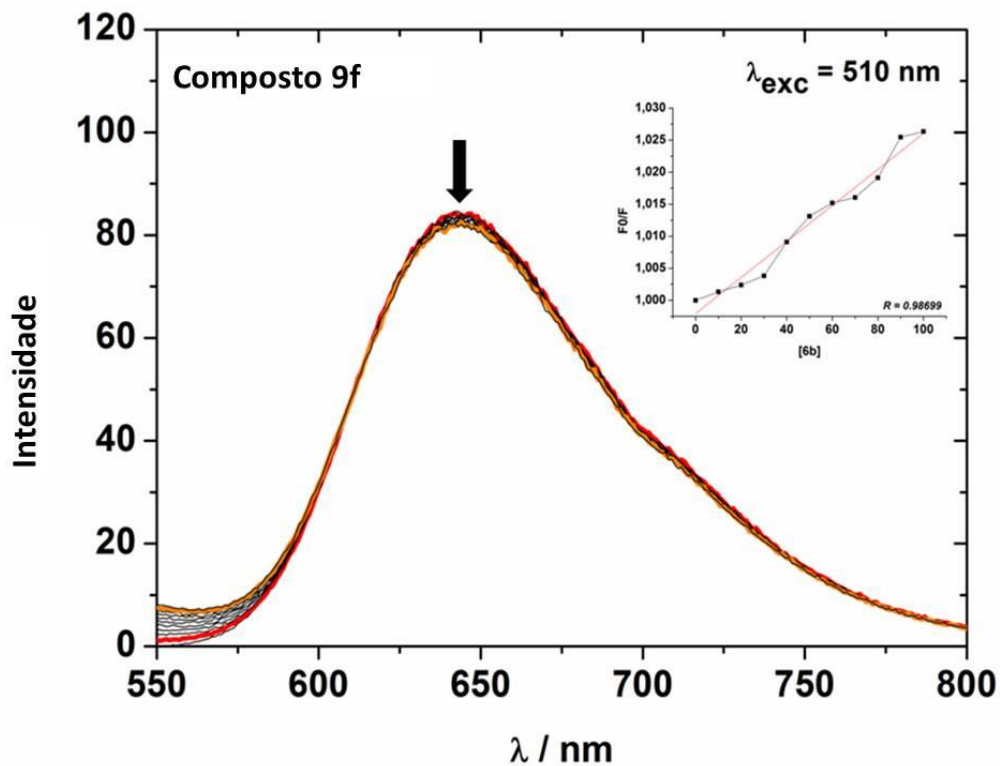
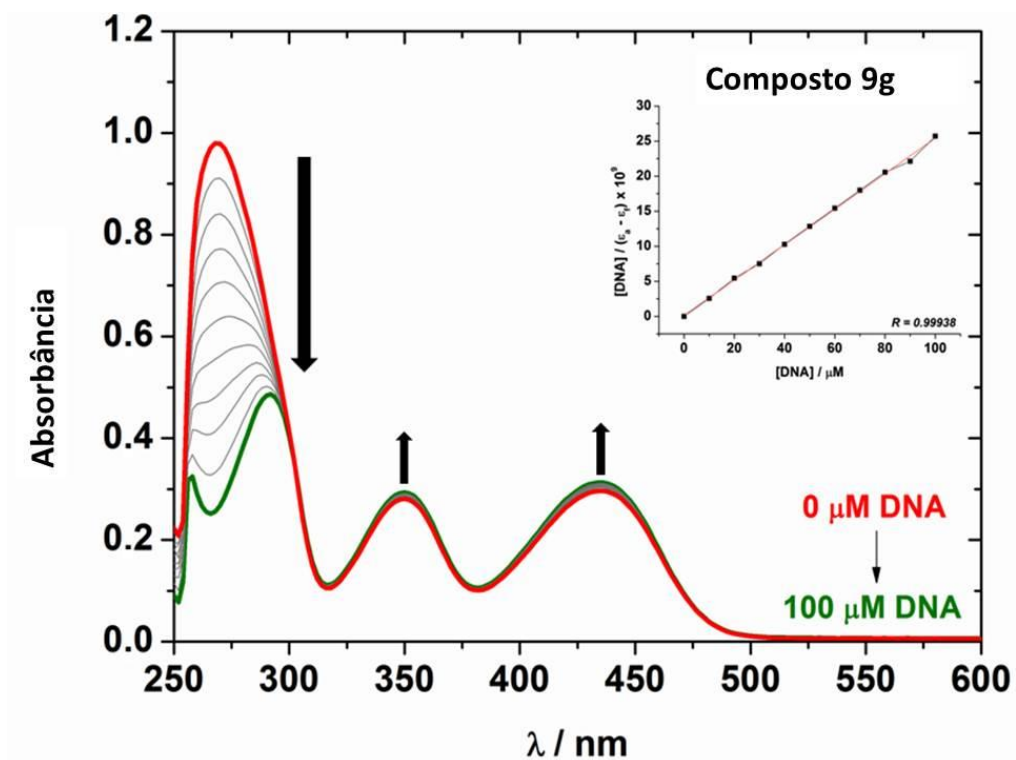


Figura 274. (a) Espectro de absorção UV-vis e (b) Espectro de emissão de EB-DNA para o composto 9f.

(a)



(b)

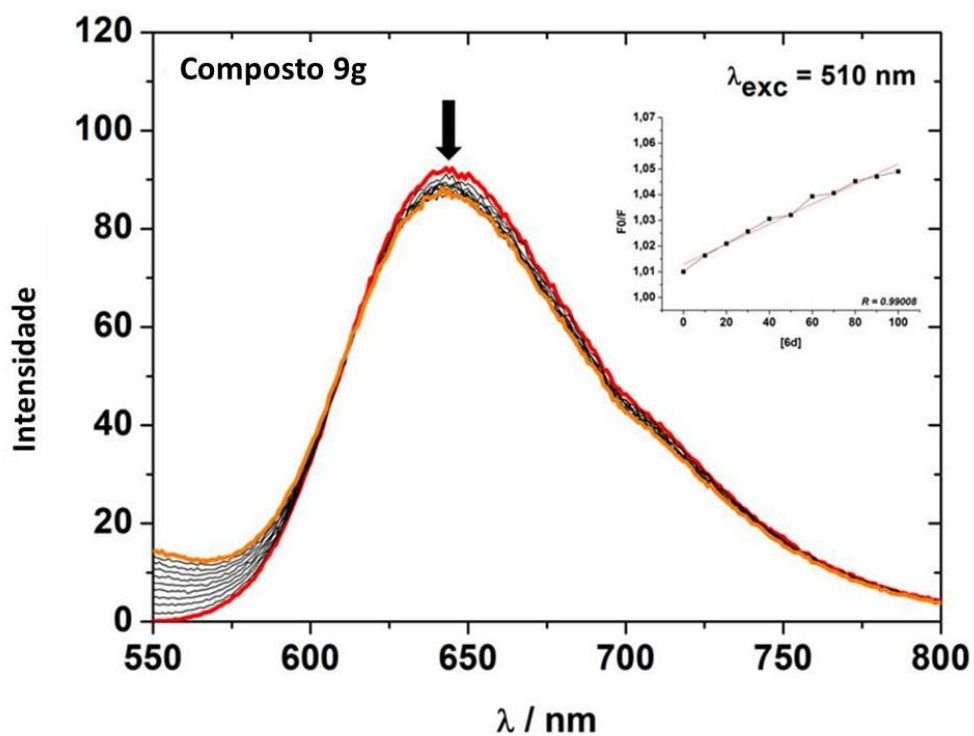
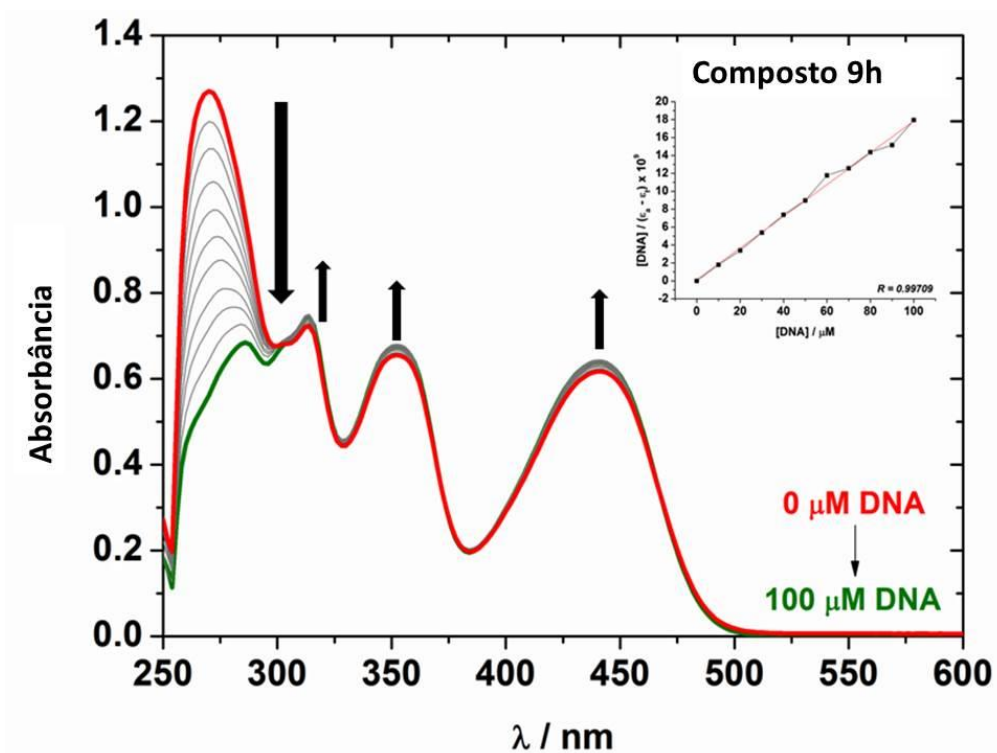


Figura 275. (a) Espectro de absorção UV-vis e (b) Espectro de emissão de EB-DNA para o composto 9g.

(a)



(b)

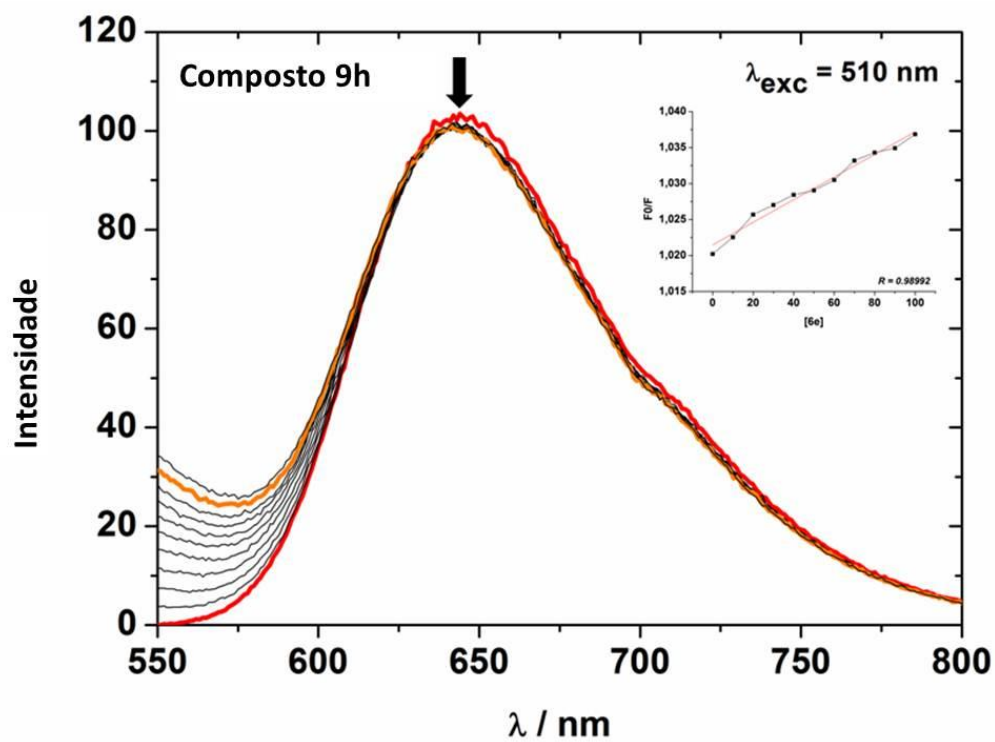


Figura 276. (a) Espectro de absorção UV-vis e (b) Espectro de emissão de EB-DNA para o composto 9h.

ANEXOS IV: DADOS CRISTALOGRAFICOS

Dados cristalográficos do composto **2d**.

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: p21c

Bond precision: C-C = 0.0034 A Wavelength=0.71073

Cell: a=11.2360 (2) b=9.7520 (2) c=14.5837 (2)
 alpha=90 beta=110.334 (1) gamma=90

Temperature: 293 K

	Calculated	Reported
Volume	1498.41 (5)	1498.40 (5)
Space group	P 21/c	P21/c
Hall group	-P 2ybc	-P 2ybc
Moiety formula	C16 H10 Cl F4 N O	C16 H10 Cl F4 N O
Sum formula	C16 H10 Cl F4 N O	C16 H10 Cl F4 N O
Mr	343.70	343.70
Dx, g cm ⁻³	1.524	1.524
Z	4	4
Mu (mm ⁻¹)	0.301	0.301
F000	696.0	696.0
F000'	697.06	
h, k, lmax	14, 12, 18	14, 12, 18
Nref	3326	3306
Tmin, Tmax	0.840, 0.858	0.889, 0.919
Tmin'	0.840	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.889 Tmax=0.919
AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 0.994 Theta(max)= 27.150

R(reflections)= 0.0468 (2656) wR2(reflections)= 0.1930 (3306)

S = 0.681 Npar= 209

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.

● **Alert level C**

ABSTY02 ALERT 1 C An _exptl_absorpt_correction_type has been given without a literature citation. This should be contained in the _exptl_absorpt_process_details field.
Absorption correction given as gaussian

GOODF01 ALERT 2 C The least squares goodness of fit parameter lies outside the range 0.80 <> 2.00
Goodness of fit given = 0.681

PLAT790 ALERT 4 C Centre of Gravity not Within Unit Cell: Resd. # 1 Note
C16 H10 Cl F4 N O

● **Alert level G**

PLAT005 ALERT 5 G No _iucr_refine_instructions_details in the CIF Please Do !

PLAT007 ALERT 5 G Number of Unrefined Donor-H Atoms 1 Report

PLAT072 ALERT 2 G SHELXL First Parameter in WGHT Unusually Large. 0.19 Report

PLAT199 ALERT 1 G Reported _cell_measurement_temperature (K) 293 Check

PLAT200 ALERT 1 G Reported _diffrn_ambient_temperature (K) 293 Check

PLAT242 ALERT 2 G Low Ueq as Compared to Neighbors for C1 Check

0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
3 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
6 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

3 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
3 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
0 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
1 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
2 ALERT type 5 Informative message, check

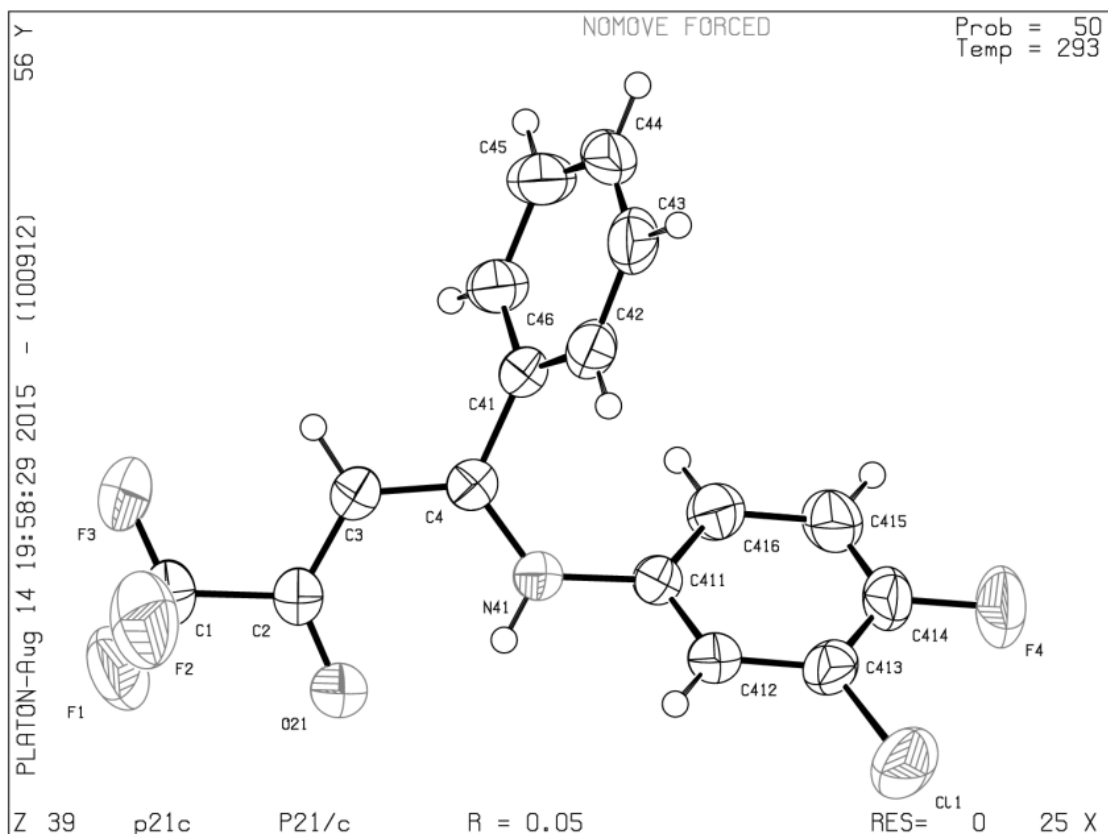


Tabela 33. Dados cristalográficos de (Z)-4-((3-cloro-4-fluorfenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenilbut-3-en-2-ona (**2d**).

Empirical Formula	C ₁₆ H ₁₀ ClF ₄ NO
Formula Weight	343.70
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinico, P21/c
Unit cell dimensions	a = 11.2360(2) Å alfa = 90 deg. b = 9.7520(2) Å beta = 110.3340(10) deg. c = 14.5837(2) Å gama = 90 deg.
Volume	1498.40(5) Å ³
z, calculated density	4, 1.524 mg/m ³
Absorption coeficiente	0.301 mm ⁻¹
F(000)	696
Crystal size	0.578 x 0.551 x 0.508 mm
Theta range for data collection	1.93 to 27.15 deg.
Limiting indices	-13<=h<=14, -12<=k<=12, -18<=l<=18
Reflections collected/unique	20500 / 3306 [R(int) = 0.0293]
Completeness to theta = 28.28	99.5 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.91858 and 0.88900
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/restraints/parameters	3306 / 0 / 209
Goodness-of-fit on F ²	0.681
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0468, wR2 = 0.1687
R índices (all data)	R1 = 0.0571, wR2 = 0.1930
Extinction coeficiente	none
Largest diff. peak and hole	0.462 and -0.315 e.Å ⁻³

Tabela 34. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de **2d**.

	x	y	z	U(eq)
Cl (1)	124(1)	9356(1)	1297(1)	82(1)
O(21)	-3408(2)	4377(2)	2651(1)	61(1)
N(41)	-2609(2)	7034(2)	3004(1)	45(1)
C(4)	-2835(2)	6864(2)	3838(1)	42(1)
F(4)	-1367(2)	11720(2)	1421(1)	87(1)
C(3)	-3252(2)	5622(2)	4075(1)	48(1)
C(41)	-2580(2)	8001(2)	4553(1)	44(1)
C(413)	-1052(2)	9383(2)	1802(1)	51(1)
C(2)	-3469(2)	4461(2)	3471(2)	46(1)
C(412)	-1357(2)	8216(2)	2213(1)	45(1)
C(411)	-2299(2)	8269(2)	2619(1)	42(1)
C(414)	-1683(3)	10581(2)	1809(2)	58(1)
C(416)	-2943(2)	9485(2)	2611(2)	54(1)
F(1)	-4544(2)	2329(2)	3234(1)	91(1)
F(2)	-2681(2)	2379(2)	4249(2)	102(1)
F(3)	-4157(3)	3275(2)	4629(2)	102(1)
C(42)	-1370(2)	8556(2)	4945(2)	55(1)
C(46)	-3533(2)	8451(2)	4885(2)	54(1)
C(44)	-2081(3)	10020(2)	5971(2)	71(1)
C(415)	-2619(3)	10651(2)	2206(2)	63(1)
C(1)	-3745(3)	3115(2)	3902(2)	64(1)
C(45)	-3278(3)	9473(3)	5588(2)	65(1)
C(43)	-1134(3)	9566(3)	5657(2)	71(1)

Tabela 35. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] de **2d**.

Cl(1)-C(413)	1.722(2)
O(21)-C(2)	1.224(3)
N(41)-C(4)	1.336(2)
N(41)-C(411)	1.423(2)
C(4)-C(3)	1.386(3)
C(4)-C(41)	1.480(3)
F(4)-C(414)	1.348(2)
C(3)-C(2)	1.403(3)
C(41)-C(42)	1.388(3)
C(41)-C(46)	1.392(3)
C(413)-C(414)	1.369(3)
C(413)-C(412)	1.384(3)
C(2)-C(1)	1.533(3)
C(412)-C(411)	1.381(3)
C(411)-C(416)	1.387(3)
C(414)-C(415)	1.368(4)
F(1)-C(1)	1.317(3)
F(2)-C(1)	1.334(3)
F(3)-C(1)	1.305(3)
C(42)-C(43)	1.388(3)
C(46)-C(45)	1.386(3)
C(44)-C(43)	1.370(4)
C(44)-C(45)	1.372(4)
C(4)-N(41)-C(411)	127.90(16)
N(41)-C(4)-C(3)	121.57(17)
N(41)-C(4)-C(41)	119.80(16)
C(3)-C(4)-C(41)	118.56(16)
C(4)-C(3)-C(2)	123.26(18)
C(42)-C(41)-C(46)	119.74(19)
C(42)-C(41)-C(4)	120.30(18)
C(46)-C(41)-C(4)	119.82(18)

Tabela 35. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] de **2d** (continuação).

C(414)-C(413)-C(412)	119.5(2)
C(414)-C(413)-Cl(1)	119.51(17)
C(412)-C(413)-Cl(1)	121.02(18)
O(21)-C(2)-C(3)	127.68(18)
O(21)-C(2)-C(1)	115.57(18)
C(3)-C(2)-C(1)	116.66(18)
C(411)-C(412)-C(413)	119.81(19)
C(412)-C(411)-C(416)	120.24(18)
C(412)-C(411)-N(41)	117.83(16)
C(416)-C(411)-N(41)	121.88(18)
F(4)-C(414)-C(413)	119.2(2)
F(4)-C(414)-C(415)	119.4(2)
C(413)-C(414)-C(415)	121.5(2)
C(415)-C(416)-C(411)	119.4(2)
C(41)-C(42)-C(43)	119.3(2)
C(45)-C(46)-C(41)	119.9(2)
C(43)-C(44)-C(45)	120.3(2)
C(416)-C(415)-C(414)	119.6(2)
F(3)-C(1)-F(1)	109.1(2)
F(3)-C(1)-F(2)	106.3(2)
F(1)-C(1)-F(2)	105.0(2)
F(3)-C(1)-C(2)	114.2(2)
F(1)-C(1)-C(2)	112.2(2)
F(2)-C(1)-C(2)	109.5(2)
C(44)-C(45)-C(46)	120.1(2)
C(44)-C(43)-C(42)	120.7(3)

Tabela 36. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de **2d**.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cl(1)	82(1)	98(1)	81(1)	-6(1)	49(1)	-30(1)
O(21)	92(1)	48(1)	52(1)	-4(1)	34(1)	-8(1)
N(41)	65(1)	35(1)	42(1)	0(1)	27(1)	0(1)
C(4)	47(1)	40(1)	40(1)	1(1)	18(1)	0(1)
F(4)	125(1)	55(1)	82(1)	19(1)	37(1)	-20(1)
C(3)	61(1)	45(1)	42(1)	0(1)	24(1)	-9(1)
C(41)	60(1)	39(1)	36(1)	2(1)	21(1)	-4(1)
C(413)	58(1)	57(1)	37(1)	-3(1)	16(1)	-16(1)
C(2)	53(1)	40(1)	48(1)	2(1)	20(1)	-6(1)
C(412)	57(1)	42(1)	40(1)	-2(1)	19(1)	-2(1)
C(411)	57(1)	35(1)	35(1)	1(1)	17(1)	-1(1)
C(414)	82(2)	44(1)	43(1)	7(1)	15(1)	-13(1)
C(416)	71(1)	44(1)	51(1)	6(1)	27(1)	10(1)
F(1)	99(1)	62(1)	105(1)	-11(1)	28(1)	-35(1)
F(2)	115(2)	70(1)	105(1)	35(1)	17(1)	7(1)
F(3)	227(3)	77(1)	139(2)	-16(1)	138(2)	-57(2)
C(42)	68(1)	56(1)	44(1)	1(1)	23(1)	-20(1)
C(46)	65(1)	53(1)	46(1)	-2(1)	23(1)	3(1)
C(44)	131(2)	41(1)	41(1)	-3(1)	30(1)	-13(1)
C(415)	91(2)	42(1)	56(1)	8(1)	24(1)	12(1)
C(1)	83(2)	48(1)	65(1)	0(1)	31(1)	-18(1)
C(45)	100(2)	55(1)	45(1)	0(1)	30(1)	16(1)
C(43)	101(2)	62(1)	45(1)	-2(1)	21(1)	-40(1)

Tabela 37. Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de **2d**.

	x	y	z	U(eq)
H(41)	-2658	6309	2657	54
H(3)	-3395	5554	4665	57
H(412)	-930	7399	2216	55
H(416)	-3587	9518	2874	65
H(42)	-724	8255	4732	66
H(46)	-4340	8068	4636	64
H(44)	-1912	10701	6445	85
H(415)	-3036	11475	2205	76
H(45)	-3919	9789	5800	78
H(43)	-324	9938	5924	85

Dados cristalográficos para o composto **2f**.

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: p21c

Bond precision: C-C = 0.0034 Å Wavelength=0.71073

Cell: a=11.2360 (2) b=9.7520 (2) c=14.5837 (2)
 alpha=90 beta=110.334 (1) gamma=90

Temperature: 293 K

	Calculated	Reported
Volume	1498.41 (5)	1498.40 (5)
Space group	P 21/c	P21/c
Hall group	-P 2ybc	-P 2ybc
Moiety formula	C16 H10 Cl F4 N O	C16 H10 Cl F4 N O
Sum formula	C16 H10 Cl F4 N O	C16 H10 Cl F4 N O
Mr	343.70	343.70
Dx, g cm ⁻³	1.524	1.524
Z	4	4
Mu (mm ⁻¹)	0.301	0.301
F000	696.0	696.0
F000'	697.06	
h, k, lmax	14, 12, 18	14, 12, 18
Nref	3326	3306
Tmin, Tmax	0.840, 0.858	0.889, 0.919
Tmin'	0.840	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.889 Tmax=0.919
AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 0.994 Theta(max)= 27.150

R(reflections)= 0.0468 (2656) wR2(reflections)= 0.1930 (3306)

S = 0.681 Npar= 209

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.

Alert level C

ABSTY02 ALERT 1 C An `_exptl_absorpt_correction_type` has been given without a literature citation. This should be contained in the `_exptl_absorpt_process_details` field.
Absorption correction given as gaussian

GOODF01 ALERT 2 C The least squares goodness of fit parameter lies outside the range 0.80 <> 2.00
Goodness of fit given = 0.681

PLAT790 ALERT 4 C Centre of Gravity not Within Unit Cell: Resd. # 1 Note
C16 H10 Cl F4 N O

Alert level G

PLAT005 ALERT 5 G No `_iucr_refine_instructions_details` in the CIF Please Do !

PLAT007 ALERT 5 G Number of Unrefined Donor-H Atoms 1 Report

PLAT072 ALERT 2 G SHELXL First Parameter in WGHT Unusually Large. 0.19 Report

PLAT199 ALERT 1 G Reported `_cell_measurement_temperature` (K) 293 Check

PLAT200 ALERT 1 G Reported `_diffrn_ambient_temperature` (K) 293 Check

PLAT242 ALERT 2 G Low Ueq as Compared to Neighbors for C1 Check

0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
3 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
6 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

3 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
3 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
0 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
1 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
2 ALERT type 5 Informative message, check

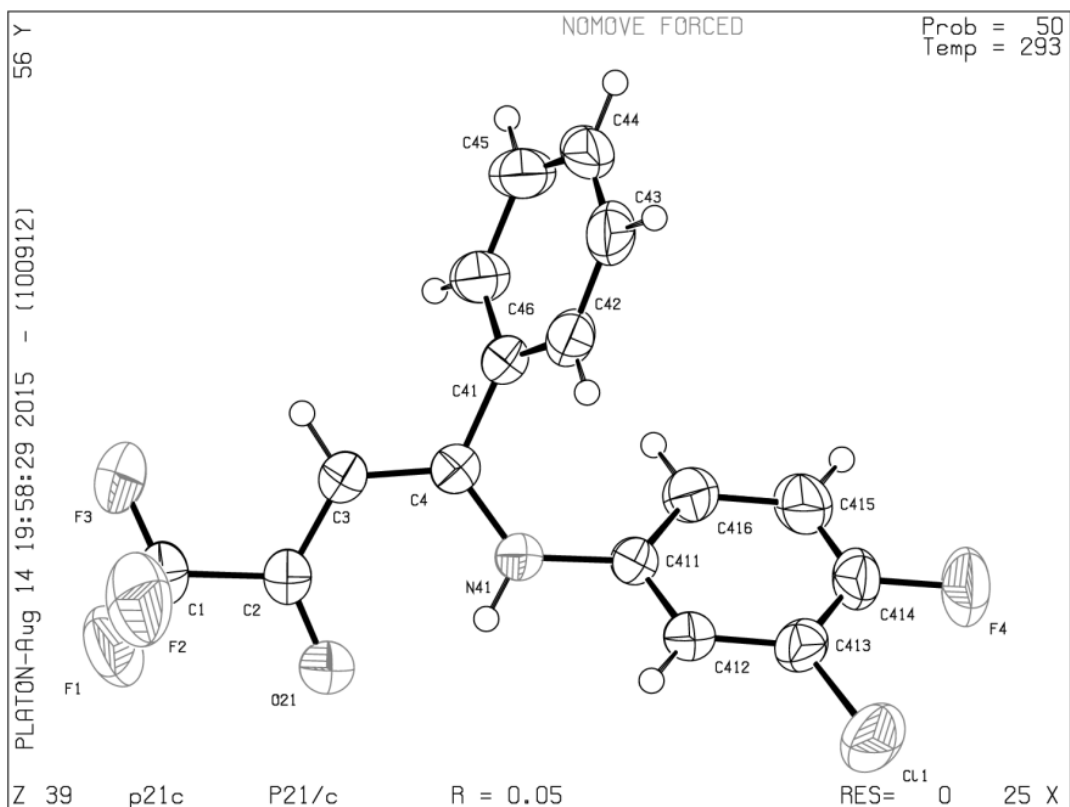


Tabela 38. Dados Cristalográficos de **2f**.

Empirical formula	C ₁₆ H ₁₀ Cl F ₄ NO
Formula weight	343.70
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P21/c
Unit cell dimensions	a = 11.2360(2) Å alpha = 90 deg b = 9.7520(2) Å beta = 110.3340(10) deg. c = 14.5837(2) Å gamma = 90 deg.
Volume	1498.40(5) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.524 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.301 mm ⁻¹
F(000)	696
Crystal size	0.578 x 0.551 x 0.508 mm
Theta range for data collection	1.93 to 27.15 deg.
Limiting indices	-13<=h<=14, -12<=k<=12, -18<=l<=18
Reflections collected / unique	20500 / 3306 [R(int) = 0.0293]
Completeness to theta = 27.15	99.5 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.91858 and 0.88900
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3306 / 0 / 209
Goodness-of-fit on F ²	0.681
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0468, wR2 = 0.1687
R indices (all data)	R1 = 0.0571, wR2 = 0.1930
Extinction coefficient	none
Largest diff. peak and hole	0.462 and -0.315 e.Å ⁻³

Tabela 39. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de **2f**.

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	124(1)	9356(1)	1297(1)	82(1)
O(21)	-3408(2)	4377(2)	2651(1)	61(1)
N(41)	-2609(2)	7034(2)	3004(1)	45(1)
C(4)	-2835(2)	6864(2)	3838(1)	42(1)
F(4)	-1367(2)	11720(2)	1421(1)	87(1)
C(3)	-3252(2)	5622(2)	4075(1)	48(1)
C(41)	-2580(2)	8001(2)	4553(1)	44(1)
C(413)	-1052(2)	9383(2)	1802(1)	51(1)
C(2)	-3469(2)	4461(2)	3471(2)	46(1)
C(412)	-1357(2)	8216(2)	2213(1)	45(1)
C(411)	-2299(2)	8269(2)	2619(1)	42(1)
C(414)	-1683(3)	10581(2)	1809(2)	58(1)
C(416)	-2943(2)	9485(2)	2611(2)	54(1)
F(1)	-4544(2)	2329(2)	3234(1)	91(1)
F(2)	-2681(2)	2379(2)	4249(2)	102(1)
F(3)	-4157(3)	3275(2)	4629(2)	128(1)
C(42)	-1370(2)	8556(2)	4945(2)	55(1)
C(46)	-3533(2)	8451(2)	4885(2)	54(1)
C(44)	-2081(3)	10020(2)	5971(2)	71(1)
C(415)	-2619(3)	10651(2)	2206(2)	63(1)
C(1)	-3745(3)	3115(2)	3902(2)	64(1)
C(45)	-3278(3)	9473(3)	5588(2)	65(1)
C(43)	-1134(3)	9566(3)	5657(2)	71(1)

Tabela 40. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] de **2f**.

Cl(1)-C(413)	1.722(2)
O(21)-C(2)	1.224(3)
N(41)-C(4)	1.336(2)
N(41)-C(411)	1.423(2)
C(4)-C(3)	1.386(3)
C(4)-C(41)	1.480(3)
F(4)-C(414)	1.348(2)
C(3)-C(2)	1.403(3)
C(41)-C(42)	1.388(3)
C(41)-C(46)	1.392(3)
C(413)-C(414)	1.369(3)
C(413)-C(412)	1.384(3)
C(2)-C(1)	1.533(3)
C(412)-C(411)	1.381(3)
C(411)-C(416)	1.387(3)
C(414)-C(415)	1.368(4)
C(416)-C(415)	1.387(3)
F(1)-C(1)	1.317(3)
F(2)-C(1)	1.334(3)
F(3)-C(1)	1.305(3)
C(42)-C(43)	1.388(3)
C(46)-C(45)	1.386(3)
C(44)-C(43)	1.370(4)
C(44)-C(45)	1.372(4)

Tabela 40. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] de **2f** (continuação).

C(4)-N(41)-C(411)	127.90(16)
	121.57(17)
N(41)-C(4)-C(3)	
N(41)-C(4)-C(41)	119.80(16)
C(3)-C(4)-C(41)	118.56(16)
C(4)-C(3)-C(2)	123.26(18)
C(42)-C(41)-C(46)	119.74(19)
C(42)-C(41)-C(4)	120.30(18)
C(46)-C(41)-C(4)	119.82(18)
C(414)-C(413)-C(412)	119.5(2)
C(414)-C(413)-Cl(1)	119.51(17)
	121.02(18)
C(412)-C(413)-Cl(1)	127.68(18)
O(21)-C(2)-C(3)	
O(21)-C(2)-C(1)	115.57(18)
C(3)-C(2)-C(1)	116.66(18)
C(411)-C(412)-C(413)	119.81(19)
C(412)-C(411)-C(416)	120.24(18)
C(412)-C(411)-N(41)	117.83(16)
C(416)-C(411)-N(41)	121.88(18)
F(4)-C(414)-C(413)	119.2(2)
F(4)-C(414)-C(415)	119.4(2)
C(413)-C(414)-C(415)	121.5(2)
C(415)-C(416)-C(411)	119.4(2)

Tabela 40. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] de **2f** (continuação).

C(41)-C(42)-C(43)	119.3(2)
C(45)-C(46)-C(41)	119.9(2)
C(43)-C(44)-C(45)	120.3(2)
C(416)-C(415)-C(414)	119.6(2)
F(3)-C(1)-F(1)	109.1(2)
F(3)-C(1)-F(2)	106.3(2)
F(1)-C(1)-F(2)	105.0(2)
F(3)-C(1)-C(2)	114.2(2)
F(1)-C(1)-C(2)	112.2(2)
F(2)-C(1)-C(2)	109.5(2)
C(44)-C(45)-C(46)	120.1(2)
C(44)-C(43)-C(42)	120.7(3)

Tabela 41. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de **2f**.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cl(1)	82(1)	98(1)	81(1)	-6(1)	49(1)	-30(1)
O(21)	92(1)	48(1)	52(1)	-4(1)	34(1)	-8(1)
N(41)	65(1)	35(1)	42(1)	0(1)	27(1)	0(1)
C(4)	47(1)	40(1)	40(1)	1(1)	18(1)	0(1)
F(4)	125(1)	55(1)	82(1)	19(1)	37(1)	-20(1)
C(3)	61(1)	45(1)	42(1)	0(1)	24(1)	-9(1)
C(41)	60(1)	39(1)	36(1)	2(1)	21(1)	-4(1)
C(413)	58(1)	57(1)	37(1)	-3(1)	16(1)	-16(1)
C(2)	53(1)	40(1)	48(1)	2(1)	20(1)	-6(1)
C(412)	57(1)	42(1)	40(1)	-2(1)	19(1)	-2(1)

Tabela 41. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de **2f** (continuação).

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(411)	57(1)	35(1)	35(1)	1(1)	17(1)	-1(1)
C(414)	82(2)	44(1)	43(1)	7(1)	15(1)	-13(1)
C(416)	71(1)	44(1)	51(1)	6(1)	27(1)	10(1)
F(1)	99(1)	62(1)	105(1)	-11(1)	28(1)	-35(1)
F(2)	115(2)	70(1)	105(1)	35(1)	17(1)	7(1)
F(3)	227(3)	77(1)	139(2)	-16(1)	138(2)	-57(2)
C(42)	68(1)	56(1)	44(1)	1(1)	23(1)	-20(1)
C(46)	65(1)	53(1)	46(1)	-2(1)	23(1)	3(1)
C(44)	131(2)	41(1)	41(1)	-3(1)	30(1)	-13(1)
C(415)	91(2)	42(1)	56(1)	8(1)	24(1)	12(1)
C(1)	83(2)	48(1)	65(1)	0(1)	31(1)	-18(1)
C(45)	100(2)	55(1)	45(1)	0(1)	30(1)	16(1)
C(43)	101(2)	62(1)	45(1)	-2(1)	21(1)	-40(1)

Tabela 42. Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de **2f**.

	x	y	z	U(eq)
H(41)	-2658	6309	2657	54
H(3)	-3395	5554	4665	57
H(412)	-930	7399	2216	55
H(416)	-3587	9518	2874	65
H(42)	-724	8255	4732	66
H(46)	-4340	8068	4636	64
H(44)	-1912	10701	6445	85
H(415)	-3036	11475	2205	76
H(45)	-3919	9789	5800	78
H(43)	-324	9938	5924	85

Dados cristalográficos obtidos para o composto **4c**

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: I

Bond precision: C-C = 0.0020 A Wavelength=0.71073
Cell: a=10.1981(5) b=12.8290(6) c=13.0687(6)
 alpha=116.213(1) beta=105.264(1) gamma=95.997(1)
Temperature: 121 K

	Calculated	Reported
Volume	1430.90(12)	1430.89(12)
Space group	P -1	P-1
Hall group	-P 1	-P1
Moiety formula	C16 H7 Br Cl F4 N	C32 H14 Br2 Cl2 F8 N2
Sum formula	C16 H7 Br Cl F4 N	C32 H14 Br2 Cl2 F8 N2
Mr	404.58	809.17
Dx, g cm ⁻³	1.878	1.878
Z	4	2
Mu (mm ⁻¹)	3.101	3.101
F000	792.0	792.0
F000'	791.91	
h, k, lmax	13, 16, 16	13, 16, 16
Nref	6347	6300
Tmin, Tmax	0.465, 0.609	0.511, 0.637
Tmin'	0.456	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.511 Tmax=0.637
AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 0.993 Theta(max)= 27.160

R(reflections)= 0.0180(5823) wR2(reflections)= 0.0474(6300)

S = 1.045 Npar= 415

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.

Alert level C

ABSTY02 ALERT 1 C An `_exptl_absorpt_correction_type` has been given without a literature citation. This should be contained in the `_exptl_absorpt_process_details` field.
Absorption correction given as gaussian

Alert level G

PLAT005 ALERT 5 G	No Embedded Refinement Details Found in the CIF	Please Do !
PLAT042 ALERT 1 G	Calc. and Reported MoietyFormula Strings Differ	Please Check
PLAT045 ALERT 1 G	Calculated and Reported Z Differ by a Factor ...	2.00 Check
PLAT154 ALERT 1 G	The s.u.'s on the Cell Angles are Equal ..(Note)	0.001 Degree
PLAT434 ALERT 2 G	Short Inter HL..HL Contact Br28 ..C172	3.48 Ang.
PLAT720 ALERT 4 G	Number of Unusual/Non-Standard Labels	2 Note

0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
1 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
6 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

4 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
1 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
0 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
1 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
1 ALERT type 5 Informative message, check

checkCIF publication errors

Alert level A

PUBL006 ALERT 1 A `_publ_requested_journal` is missing
e.g. 'Acta Crystallographica Section C'
PUBL008 ALERT 1 A `_publ_section_title` is missing. Title of paper.
PUBL009 ALERT 1 A `_publ_author_name` is missing. List of author(s) name(s).
PUBL010 ALERT 1 A `_publ_author_address` is missing. Author(s) address(es).
PUBL012 ALERT 1 A `_publ_section_abstract` is missing.
Abstract of paper in English.

5 **ALERT level A** = Data missing that is essential or data in wrong format
0 **ALERT level G** = General alerts. Data that may be required is missing

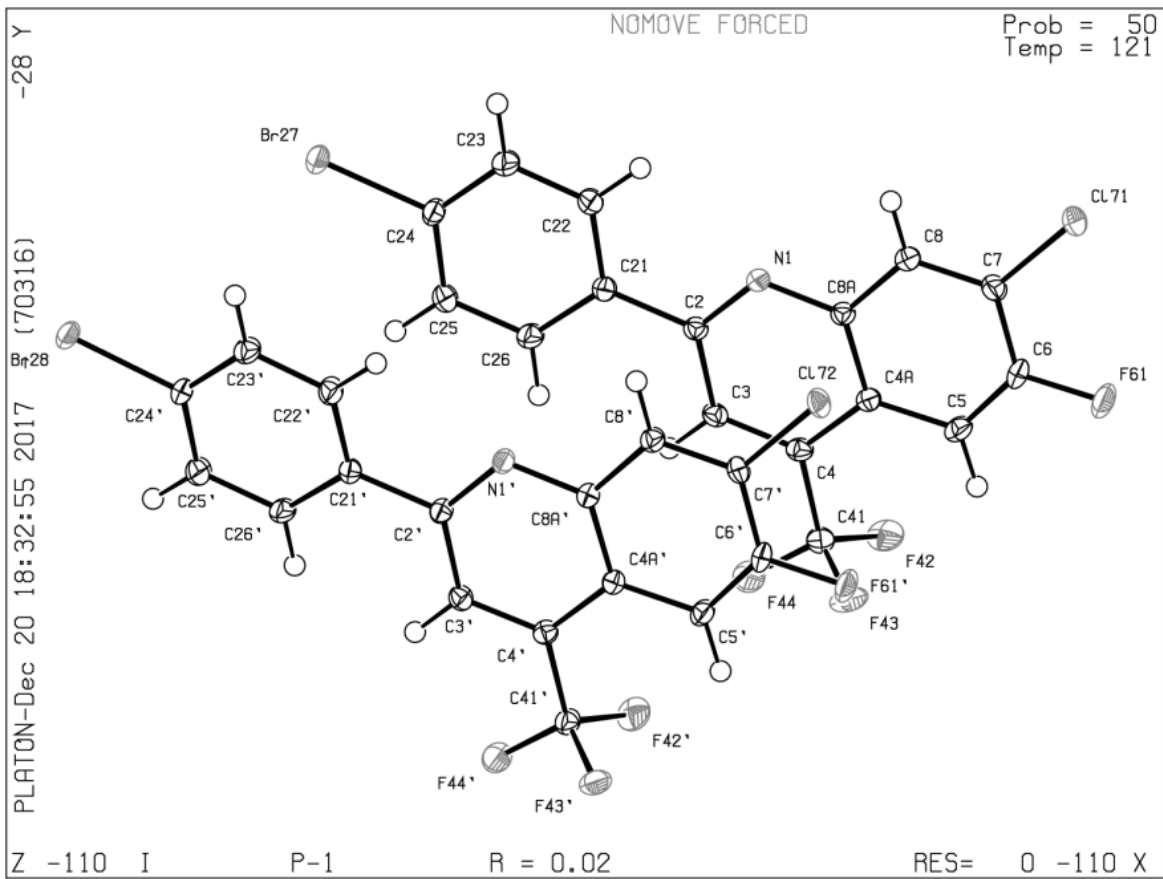


Tabela 43. Dados Cristalográficos de **4c**.

Formula	C ₃₂ H ₁₄ Br ₂ Cl ₂ F ₈ N ₂
$D_{calc.}/\text{g cm}^{-3}$	1.878
μ/mm^{-1}	3.101
Formula Weight	809.17
Colour	colourless
Shape	block
Size/mm ³	0.25×0.24×0.16
T/K	121(2)
Crystal System	Triclinic
Space Group	P-1
$a/\text{Å}$	10.1981(5)
$b/\text{Å}$	12.8290(6)
$c/\text{Å}$	13.0687(6)
$\alpha/^\circ$	116.2130(10)
$\beta/^\circ$	105.2640(10)
$\gamma/^\circ$	95.9970(10)
$V/\text{Å}^3$	1430.89(12)
Z	2
Z'	1
Wavelength/Å	0.710730
Radiation type	MoK $_{\alpha}$
$\theta_{min}/^\circ$	2.44
$\theta_{max}/^\circ$	27.16
Measured Refl.	36444
Independent Refl.	6300
Reflections Used	5823
R_{int}	0.0179
Parameters	415
Restraints	0
Largest Peak	0.357
Deepest Hole	-0.399
GooF	1.045
wR_2 (all data)	0.0474
wR_2	0.0464
R_1 (all data)	0.0206
R_1	0.0180

Tabela 44. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de **4c**.

Atom	x	y	z	U_{eq}
Br27	11143.70(15)	2572.83(12)	3325.77(12)	19.75(4)
Br28	7936.54(15)	-110.05(12)	-587.70(13)	21.34(4)
Cl71	9817.0(4)	9371.4(3)	12147.5(3)	22.94(8)
Cl72	6285.3(4)	6847.8(3)	8011.5(3)	17.47(7)
F61	7851.7(10)	7735.3(8)	12357.7(8)	29.5(2)
F44	6474.8(11)	2135.8(8)	8195.2(9)	34.1(2)
F43	5510.4(9)	3555.2(9)	8994.5(8)	26.37(19)
F42	7314.3(9)	3364.4(8)	10114.1(8)	25.56(19)
F61'	4223.3(10)	5235.1(7)	8163.2(8)	24.32(19)
F43'	1999.3(9)	1009.1(8)	4903.7(8)	21.55(18)
F42'	3847.3(10)	881.0(8)	6045.2(8)	24.02(19)
F44'	3002.3(10)	-394.9(7)	4134.6(8)	26.1(2)
N1	9514.7(11)	5559.4(10)	8432.7(10)	13.7(2)
N1'	6032.4(12)	3013(1)	4332.4(10)	13.9(2)
C24	10522.7(14)	3104.8(12)	4676.8(12)	15.7(3)
C25	9574.6(16)	2305.5(12)	4742.0(13)	20.3(3)
C26	9117.3(15)	2714.7(12)	5728.1(13)	19.1(3)
C21	9589.7(14)	3913.7(12)	6644.0(12)	13.8(2)
C2	9083.0(13)	4389.7(11)	7687.7(12)	13.1(2)
C8A	9069.7(13)	6044.6(12)	9396.4(12)	13.3(2)
C8	9577.4(14)	7299.2(12)	10176.6(12)	15.4(3)
C7	9180.1(14)	7849.8(12)	11164.0(12)	16.0(3)
C6	8236.7(15)	7159.5(13)	11383.5(12)	18.4(3)
C4A	8138.5(13)	5358.8(12)	9644.8(12)	13.3(2)
C4	7703.8(14)	4100.7(12)	8827.0(12)	14.5(3)
C3	8167.8(14)	3622.1(11)	7870.4(12)	14.3(3)
C41	6751.8(15)	3289.0(12)	9030.0(13)	18.5(3)
C5	7722.0(15)	5954.7(13)	10664.7(13)	18.3(3)
C22	10558.1(15)	4693.3(12)	6551.9(13)	19.7(3)

Atom	x	y	z	U_{eq}
C23	11024.2(16)	4296.6(13)	5574.7(13)	21.1(3)
C24'	7177.1(14)	465.9(12)	677.8(12)	15.5(3)
C25'	6407.5(16)	-335.6(12)	874.8(13)	20.4(3)
C26'	5878.9(15)	108.1(12)	1814.9(13)	18.5(3)
C21'	6110.0(14)	1341.9(12)	2556.5(12)	13.7(2)
C2'	5576.1(14)	1843.3(12)	3583.7(12)	13.5(2)
C8A'	5560.2(13)	3509.1(11)	5282.5(12)	13.0(2)
C8'	6083.0(14)	4763.3(12)	6066.0(12)	14.7(3)
C7'	5643.8(14)	5325.6(11)	7027.3(12)	13.8(2)
C6'	4657.6(15)	4648.1(12)	7221.7(12)	16.1(3)
C23'	7427.4(15)	1694.5(12)	1396.0(13)	17.6(3)
C22'	6885.8(15)	2123.1(12)	2327.2(12)	17.5(3)
C5'	4142.6(14)	3439.7(12)	6507.6(12)	16.0(3)
C4A'	4603.6(13)	2834.0(11)	5518.3(11)	12.5(2)
C4'	4174.3(14)	1572.3(12)	4714.2(12)	13.5(2)
C41'	3250.4(15)	769.5(12)	4944.2(12)	16.6(3)
C3'	4634.6(14)	1089.2(12)	3757.5(12)	14.2(3)

Tabela 45. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de **4c**.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Br27	24.19(8)	17.60(7)	16.94(7)	5.41(6)	12.45(6)	3.72(5)
Br28	26.07(8)	16.89(7)	20.59(8)	4.46(6)	16.92(6)	2.72(6)
Cl71	25.97(18)	14.14(15)	19.65(16)	-0.04(13)	11.14(14)	0.59(13)
Cl72	22.02(16)	10.99(14)	15.16(15)	2.56(12)	7.18(12)	3.96(12)
F61	41.7(5)	22.5(4)	24.8(5)	4.9(4)	25.5(4)	4.6(4)
F44	48.2(6)	14.3(4)	34.0(5)	4.4(4)	24.5(5)	-6.5(4)
F43	16.1(4)	37.6(5)	31.2(5)	21.8(4)	9.6(4)	2.3(4)
F42	26.9(5)	31.6(5)	25.5(5)	22.0(4)	7.4(4)	2.6(4)
F61'	34.8(5)	18.0(4)	21.7(4)	4.7(3)	21.2(4)	6.4(4)

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
F43'	17.0(4)	22.6(4)	26.7(4)	11.6(4)	11.4(3)	3.3(3)
F42'	30.8(5)	26.6(4)	23.3(4)	18.1(4)	11.7(4)	6.8(4)
F44'	36.9(5)	10.9(4)	30.4(5)	5.6(4)	21.6(4)	1.3(4)
N1	12.7(5)	13.3(5)	13.9(5)	5.2(4)	5.9(4)	2.4(4)
N1'	17.0(5)	12.5(5)	13.3(5)	5.9(4)	7.9(4)	3.6(4)
C24	16.7(6)	17.9(6)	13.9(6)	7.0(5)	8.2(5)	5.8(5)
C25	23.7(7)	12.4(6)	19.5(7)	2.5(5)	10.4(6)	1.8(5)
C26	21.3(7)	13.7(6)	21.3(7)	6.1(6)	11.8(6)	1.2(5)
C21	13.8(6)	13.5(6)	14.0(6)	6.4(5)	5.2(5)	3.7(5)
C2	11.7(6)	13.9(6)	13.4(6)	6.7(5)	3.9(5)	3.0(5)
C8A	11.7(6)	14.9(6)	13.2(6)	7.2(5)	4.0(5)	3.0(5)
C8	14.8(6)	15.1(6)	16.0(6)	6.8(5)	6.8(5)	2.7(5)
C7	15.7(6)	13.5(6)	15.4(6)	4.8(5)	4.8(5)	2.8(5)
C6	21.4(7)	21.1(7)	14.7(6)	7.0(6)	11.8(5)	7.0(6)
C4A	12.4(6)	14.6(6)	13.8(6)	7.5(5)	4.8(5)	3.3(5)
C4	13.7(6)	14.9(6)	15.7(6)	9.0(5)	4.3(5)	1.9(5)
C3	15.1(6)	11.4(6)	14.7(6)	5.8(5)	4.5(5)	1.5(5)
C41	20.7(7)	16.0(6)	18.1(7)	8.0(6)	7.8(6)	0.8(5)
C5	19.7(7)	19.7(7)	19.4(7)	11.0(6)	10.9(6)	3.4(5)
C22	23.4(7)	13.3(6)	18.1(7)	3.7(5)	10.2(6)	-0.7(5)
C23	24.0(7)	16.4(7)	21.1(7)	6.6(6)	12.0(6)	-0.4(6)
C24'	16.4(6)	16.6(6)	13.6(6)	5.5(5)	8.6(5)	4.4(5)
C25'	25.8(7)	11.2(6)	21.8(7)	3.5(5)	13.6(6)	2.8(5)
C26'	22.1(7)	12.7(6)	21.0(7)	6.4(5)	12.6(6)	1.0(5)
C21'	15.0(6)	13.2(6)	12.5(6)	5.4(5)	5.9(5)	3.6(5)
C2'	15.1(6)	13.4(6)	13.4(6)	6.6(5)	6.7(5)	4.6(5)
C8A'	13.7(6)	13.4(6)	12.6(6)	6.2(5)	5.5(5)	4.1(5)
C8'	16.3(6)	13.8(6)	14.7(6)	7.0(5)	6.7(5)	3.3(5)
C7'	16.5(6)	10.7(6)	12.4(6)	4.4(5)	4.2(5)	3.9(5)
C6'	19.8(7)	17.9(6)	12.6(6)	6.1(5)	9.8(5)	8.2(5)
C23'	21.8(7)	15.1(6)	18.8(7)	9.0(5)	10.7(6)	3.3(5)
C22'	24.2(7)	11.5(6)	17.7(7)	5.9(5)	11.1(6)	3.9(5)

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C5'	18.7(7)	17.0(6)	15.3(6)	8.3(5)	9.6(5)	4.6(5)
C4A'	13.4(6)	13.3(6)	11.8(6)	6.4(5)	4.9(5)	4.0(5)
C4'	14.1(6)	14.2(6)	13.9(6)	8.2(5)	5.1(5)	3.7(5)
C41'	20.1(7)	13.2(6)	17.8(6)	6.8(5)	10.2(5)	3.7(5)
C3'	16.3(6)	11.1(6)	14.6(6)	5.4(5)	5.9(5)	3.5(5)

Tabela 46. Ângulos de Ligação em Å para **4c**.

Atom	Atom	Length/Å
Br27	C24	1.8970(13)
Br28	C24'	1.8961(13)
Cl71	C7	1.7215(14)
Cl72	C7'	1.7225(13)
F61	C6	1.3467(15)
F44	C41	1.3354(16)
F43	C41	1.3398(17)
F42	C41	1.3361(16)
F61'	C6'	1.3473(15)
F43'	C41'	1.3364(16)
F42'	C41'	1.3417(16)
F44'	C41'	1.3412(15)
N1	C2	1.3187(17)
N1	C8A	1.3590(17)
N1'	C2'	1.3203(17)
N1'	C8A'	1.3635(17)
C24	C25	1.3811(19)
C24	C23	1.3828(19)
C25	C26	1.3869(19)
C26	C21	1.3950(18)
C21	C22	1.3973(19)
C21	C2	1.4838(18)

Atom	Atom	Length/Å
C2	C3	1.4250(18)
C8A	C8	1.4130(18)
C8A	C4A	1.4218(18)
C8	C7	1.3632(19)
C7	C6	1.4084(19)
C6	C5	1.355(2)
C4A	C5	1.4168(18)
C4A	C4	1.4216(18)
C4	C3	1.3631(18)
C4	C41	1.5051(18)
C22	C23	1.383(2)
C24'	C25'	1.3825(19)
C24'	C23'	1.3832(19)
C25'	C26'	1.3853(19)
C26'	C21'	1.3952(18)
C21'	C22'	1.3944(18)
C21'	C2'	1.4858(17)
C2'	C3'	1.4228(18)
C8A'	C8'	1.4141(18)
C8A'	C4A'	1.4192(18)
C8'	C7'	1.3647(18)
C7'	C6'	1.4066(19)
C6'	C5'	1.3579(19)
C23'	C22'	1.3837(19)
C5'	C4A'	1.4162(18)
C4A'	C4'	1.4223(18)
C4'	C3'	1.3611(18)
C4'	C41'	1.5029(18)

Tabela 47. Ângulos de ligação em ° para **4c**.

Atom	Atom	Atom	Angle/°
C2	N1	C8A	119.08(11)
C2'	N1'	C8A'	118.69(11)
C25	C24	C23	121.29(12)
C25	C24	Br27	119.80(10)
C23	C24	Br27	118.91(10)
C24	C25	C26	118.98(13)
C25	C26	C21	121.27(13)
C26	C21	C22	118.10(12)
C26	C21	C2	122.61(12)
C22	C21	C2	119.27(12)
N1	C2	C3	121.71(12)
N1	C2	C21	116.64(11)
C3	C2	C21	121.65(11)
N1	C8A	C8	116.88(12)
N1	C8A	C4A	123.48(12)
C8	C8A	C4A	119.64(12)
C7	C8	C8A	120.24(12)
C8	C7	C6	119.34(12)
C8	C7	Cl71	121.08(11)
C6	C7	Cl71	119.58(10)
F61	C6	C5	119.56(12)
F61	C6	C7	117.75(12)
C5	C6	C7	122.69(12)
C5	C4A	C4	125.14(12)
C5	C4A	C8A	119.05(12)
C4	C4A	C8A	115.81(12)
C3	C4	C4A	120.20(12)
C3	C4	C41	119.76(12)
C4A	C4	C41	120.03(12)
C4	C3	C2	119.71(12)

Atom	Atom	Atom	Angle/°
F44	C41	F42	106.83(12)
F44	C41	F43	106.74(12)
F42	C41	F43	106.19(11)
F44	C41	C4	112.12(11)
F42	C41	C4	111.99(11)
F43	C41	C4	112.55(11)
C6	C5	C4A	119.02(12)
C23	C22	C21	121.21(13)
C22	C23	C24	119.14(13)
C25'	C24'	C23'	121.49(12)
C25'	C24'	Br28	120.05(10)
C23'	C24'	Br28	118.46(10)
C24'	C25'	C26'	118.94(12)
C25'	C26'	C21'	121.10(13)
C22'	C21'	C26'	118.36(12)
C22'	C21'	C2'	119.37(12)
C26'	C21'	C2'	122.26(12)
N1'	C2'	C3'	121.86(12)
N1'	C2'	C21'	116.90(11)
C3'	C2'	C21'	121.23(11)
N1'	C8A'	C8'	116.80(12)
N1'	C8A'	C4A'	123.52(12)
C8'	C8A'	C4A'	119.67(12)
C7'	C8'	C8A'	120.13(12)
C8'	C7'	C6'	119.38(12)
C8'	C7'	Cl72	121.13(10)
C6'	C7'	Cl72	119.48(10)
F61'	C6'	C5'	119.44(12)
F61'	C6'	C7'	117.86(12)
C5'	C6'	C7'	122.70(12)
C24'	C23'	C22'	118.86(13)
C23'	C22'	C21'	121.26(12)

Atom	Atom	Atom	Angle/°
C6'	C5'	C4A'	118.88(12)
C5'	C4A'	C8A'	119.18(12)
C5'	C4A'	C4'	124.83(12)
C8A'	C4A'	C4'	115.99(11)
C3'	C4'	C4A'	119.96(12)
C3'	C4'	C41'	120.04(12)
C4A'	C4'	C41'	119.98(11)
F43'	C41'	F44'	106.91(11)
F43'	C41'	F42'	106.51(11)
F44'	C41'	F42'	106.45(11)
F43'	C41'	C4'	113.02(11)
F44'	C41'	C4'	112.13(11)
F42'	C41'	C4'	111.40(11)
C4'	C3'	C2'	119.92(12)

Tabela 48. Ângulos de torção para **4c**.

Atom	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C23	C24	C25	C26	0.3(2)
Br27	C24	C25	C26	-179.09(11)
C24	C25	C26	C21	0.4(2)
C25	C26	C21	C22	-1.0(2)
C25	C26	C21	C2	177.77(13)
C8A	N1	C2	C3	-0.28(19)
C8A	N1	C2	C21	179.28(11)
C26	C21	C2	N1	-174.11(13)
C22	C21	C2	N1	4.61(19)
C26	C21	C2	C3	5.5(2)
C22	C21	C2	C3	-175.83(13)
C2	N1	C8A	C8	179.16(12)
C2	N1	C8A	C4A	-0.83(19)

Atom	Atom	Atom	Atom	Angle/°
N1	C8A	C8	C7	-179.83(12)
C4A	C8A	C8	C7	0.2(2)
C8A	C8	C7	C6	-1.3(2)
C8A	C8	C7	Cl71	178.46(10)
C8	C7	C6	F61	-179.09(13)
Cl71	C7	C6	F61	1.13(18)
C8	C7	C6	C5	1.5(2)
Cl71	C7	C6	C5	-178.32(12)
N1	C8A	C4A	C5	-179.09(12)
C8	C8A	C4A	C5	0.92(19)
N1	C8A	C4A	C4	1.24(19)
C8	C8A	C4A	C4	-178.75(12)
C5	C4A	C4	C3	179.81(13)
C8A	C4A	C4	C3	-0.55(19)
C5	C4A	C4	C41	-1.4(2)
C8A	C4A	C4	C41	178.22(12)
C4A	C4	C3	C2	-0.46(19)
C41	C4	C3	C2	-179.23(12)
N1	C2	C3	C4	0.9(2)
C21	C2	C3	C4	-178.61(12)
C3	C4	C41	F44	0.18(18)
C4A	C4	C41	F44	-178.58(12)
C3	C4	C41	F42	120.26(14)
C4A	C4	C41	F42	-58.50(17)
C3	C4	C41	F43	-120.18(14)
C4A	C4	C41	F43	61.05(16)
F61	C6	C5	C4A	-179.80(13)
C7	C6	C5	C4A	-0.4(2)
C4	C4A	C5	C6	178.83(13)
C8A	C4A	C5	C6	-0.8(2)
C26	C21	C22	C23	0.9(2)
C2	C21	C22	C23	-177.92(13)

Atom	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C21	C22	C23	C24	-0.2(2)
C25	C24	C23	C22	-0.4(2)
Br27	C24	C23	C22	179.00(11)
C23'	C24'	C25'	C26'	0.0(2)
Br28	C24'	C25'	C26'	179.20(11)
C24'	C25'	C26'	C21'	0.1(2)
C25'	C26'	C21'	C22'	0.2(2)
C25'	C26'	C21'	C2'	-178.96(14)
C8A'	N1'	C2'	C3'	-1.38(19)
C8A'	N1'	C2'	C21'	179.60(11)
C22'	C21'	C2'	N1'	-9.02(19)
C26'	C21'	C2'	N1'	170.11(13)
C22'	C21'	C2'	C3'	171.95(13)
C26'	C21'	C2'	C3'	-8.9(2)
C2'	N1'	C8A'	C8'	179.60(12)
C2'	N1'	C8A'	C4A'	0.31(19)
N1'	C8A'	C8'	C7'	179.14(12)
C4A'	C8A'	C8'	C7'	-1.54(19)
C8A'	C8'	C7'	C6'	-0.7(2)
C8A'	C8'	C7'	Cl72	178.88(10)
C8'	C7'	C6'	F61'	-178.58(12)
Cl72	C7'	C6'	F61'	1.86(17)
C8'	C7'	C6'	C5'	1.8(2)
Cl72	C7'	C6'	C5'	-177.75(11)
C25'	C24'	C23'	C22'	-0.3(2)
Br28	C24'	C23'	C22'	-179.55(11)
C24'	C23'	C22'	C21'	0.6(2)
C26'	C21'	C22'	C23'	-0.5(2)
C2'	C21'	C22'	C23'	178.64(13)
F61'	C6'	C5'	C4A'	179.77(12)
C7'	C6'	C5'	C4A'	-0.6(2)
C6'	C5'	C4A'	C8A'	-1.62(19)

Atom	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C6'	C5'	C4A'	C4'	178.67(13)
N1'	C8A'	C4A'	C5'	-178.03(12)
C8'	C8A'	C4A'	C5'	2.70(19)
N1'	C8A'	C4A'	C4'	1.70(19)
C8'	C8A'	C4A'	C4'	-177.57(12)
C5'	C4A'	C4'	C3'	177.03(13)
C8A'	C4A'	C4'	C3'	-2.68(18)
C5'	C4A'	C4'	C41'	-4.9(2)
C8A'	C4A'	C4'	C41'	175.36(12)
C3'	C4'	C41'	F43'	-119.92(13)
C4A'	C4'	C41'	F43'	62.04(16)
C3'	C4'	C41'	F44'	1.01(18)
C4A'	C4'	C41'	F44'	-177.03(12)
C3'	C4'	C41'	F42'	120.20(13)
C4A'	C4'	C41'	F42'	-57.85(16)
C4A'	C4'	C3'	C2'	1.77(19)
C41'	C4'	C3'	C2'	-176.27(12)
N1'	C2'	C3'	C4'	0.3(2)
C21'	C2'	C3'	C4'	179.32(12)

Tabela 49. Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de **4c**.

Atom	x	y	z	U_{eq}
H7	9241	1488	4121	24
H6	8470	2168	5781	23
H3	10198	7761	10012	18
H1	7882	2781	7328	17
H2	7091	5516	10842	22
H5	10903	5511	7172	24
H4	11680	4836	5521	25

Atom	x	y	z	U_{eq}
H12	6244	-1177	374	24
H11	5350	-437	1957	22
H10	6741	5215	5923	18
H14	7962	2235	1252	21
H13	7046	2966	2820	21
H8	3484	3008	6669	19
H9	4328	250	3207	17

Dados cristalográficos obtidos para o composto **6a**

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: I

Bond precision: C-C = 0.0029 A Wavelength=1.54178

Cell: a=7.6834 (2) b=14.3422 (4) c=18.9017 (6)
 alpha=89.912 (1) beta=78.380 (1) gamma=74.885 (1)

Temperature: 293 K

	Calculated	Reported
Volume	1966.77 (10)	1966.77 (10)
Space group	P -1	P-1
Hall group	-P 1	-P1
Moiety formula	C26 H15 F4 N	C26 H15 F4 N
Sum formula	C26 H15 F4 N	C52 H30 F8 N2
Mr	417.39	834.78
Dx, g cm ⁻³	1.410	1.410
Z	4	2
Mu (mm ⁻¹)	0.918	0.918
F000	856.0	856.0
F000'	859.05	
h, k, lmax	9, 17, 23	9, 17, 23
Nref	7829	7477
Tmin, Tmax	0.769, 0.847	0.674, 0.754
Tmin'	0.698	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.674 Tmax=0.754
AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 0.955 Theta (max)= 72.620

R(reflections)= 0.0570 (6712) wR2(reflections)= 0.1538 (7477)

S = 1.055 Npar= 559

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.

Alert level B

PLAT029 ALERT 3 B	_diffrn_measured_fraction_theta_full value Low .	0.955 Why?
PLAT097 ALERT 2 B	Large Reported Max. (Positive) Residual Density	0.96 eA-3

Alert level C

ABSTY02 ALERT 1 C	An _exptl_absorpt_correction_type has been given without a literature citation. This should be contained in the _exptl_absorpt_process_details field. Absorption correction given as gaussian	
DIFMX02 ALERT 1 C	The maximum difference density is > 0.1*ZMAX*0.75 The relevant atom site should be identified.	
PLAT094 ALERT 2 C	Ratio of Maximum / Minimum Residual Density ...	2.03 Report
PLAT230 ALERT 2 C	Hirshfeld Test Diff for F74' --C71' ..	6.0 s.u.

Alert level G

FORMU01 ALERT 1 G	There is a discrepancy between the atom counts in the _chemical_formula_sum and _chemical_formula_moiety. This is usually due to the moiety formula being in the wrong format. Atom count from _chemical_formula_sum: C52 H30 F8 N2 Atom count from _chemical_formula_moiety: C26 H15 F4 N1	
PLAT005 ALERT 5 G	No Embedded Refinement Details Found in the CIF	Please Do !
PLAT045 ALERT 1 G	Calculated and Reported Z Differ by a Factor ...	2.00 Check
PLAT154 ALERT 1 G	The s.u.'s on the Cell Angles are Equal ..(Note)	0.001 Degree
PLAT199 ALERT 1 G	Reported _cell_measurement_temperature (K)	293 Check
PLAT200 ALERT 1 G	Reported _diffrn_ambient_temperature (K)	293 Check
PLAT242 ALERT 2 G	Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of	C71 Check
PLAT242 ALERT 2 G	Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of	C71' Check
PLAT371 ALERT 2 G	Long C(sp2)-C(sp1) Bond C10 - C110 .	1.43 Ang.
PLAT371 ALERT 2 G	Long C(sp2)-C(sp1) Bond C120 - C130 .	1.43 Ang.
PLAT371 ALERT 2 G	Long C(sp2)-C(sp1) Bond C10' - C101 .	1.43 Ang.
PLAT371 ALERT 2 G	Long C(sp2)-C(sp1) Bond C102 - C103 .	1.44 Ang.
PLAT710 ALERT 4 G	Delete 1-2-3 or 2-3-4 Linear Torsion Angle ... #	5 Do !
	C110-C120-C130-C140 -175.00 4.00 1.555 1.555 1.555	1.555
PLAT710 ALERT 4 G	Delete 1-2-3 or 2-3-4 Linear Torsion Angle ... #	6 Do !
	C110-C120-C130-C180 4.00 5.00 1.555 1.555 1.555	1.555
PLAT710 ALERT 4 G	Delete 1-2-3 or 2-3-4 Linear Torsion Angle ... #	7 Do !
	C130-C120-C110-C10 7.00 9.00 1.555 1.555 1.555	1.555
PLAT710 ALERT 4 G	Delete 1-2-3 or 2-3-4 Linear Torsion Angle ... #	8 Do !
	C120-C110-C10 -C11 -9.00 5.00 1.555 1.555 1.555	1.555
PLAT710 ALERT 4 G	Delete 1-2-3 or 2-3-4 Linear Torsion Angle ... #	9 Do !
	C120-C110-C10 -C9 171.00 5.00 1.555 1.555 1.555	1.555
PLAT710 ALERT 4 G	Delete 1-2-3 or 2-3-4 Linear Torsion Angle ... #	88 Do !
	C102-C101-C10'-C11' -129.00 6.00 1.555 1.555 1.555	1.555
PLAT710 ALERT 4 G	Delete 1-2-3 or 2-3-4 Linear Torsion Angle ... #	89 Do !
	C102-C101-C10'-C9' 49.00 7.00 1.555 1.555 1.555	1.555
PLAT710 ALERT 4 G	Delete 1-2-3 or 2-3-4 Linear Torsion Angle ... #	90 Do !
	C10'-C101-C102-C103 7.00 11.00 1.555 1.555 1.555	1.555
PLAT710 ALERT 4 G	Delete 1-2-3 or 2-3-4 Linear Torsion Angle ... #	91 Do !
	C101-C102-C103-C108 128.00 5.00 1.555 1.555 1.555	1.555
PLAT710 ALERT 4 G	Delete 1-2-3 or 2-3-4 Linear Torsion Angle ... #	92 Do !
	C101-C102-C103-C104 -49.00 6.00 1.555 1.555 1.555	1.555
PLAT720 ALERT 4 G	Number of Unusual/Non-Standard Labels	8 Note

0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
2 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
4 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
23 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

- 7 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
- 9 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
- 1 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
- 11 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
- 1 ALERT type 5 Informative message, check

checkCIF publication errors

Alert level A

- PUBL006 ALERT 1 A** _publ_requested_journal is missing
e.g. 'Acta Crystallographica Section C'
- PUBL008 ALERT 1 A** _publ_section_title is missing. Title of paper.
- PUBL009 ALERT 1 A** _publ_author_name is missing. List of author(s) name(s).
- PUBL010 ALERT 1 A** _publ_author_address is missing. Author(s) address(es).
- PUBL012 ALERT 1 A** _publ_section_abstract is missing.
Abstract of paper in English.

- 5 **ALERT level A** = Data missing that is essential or data in wrong format
- 0 **ALERT level G** = General alerts. Data that may be required is missing

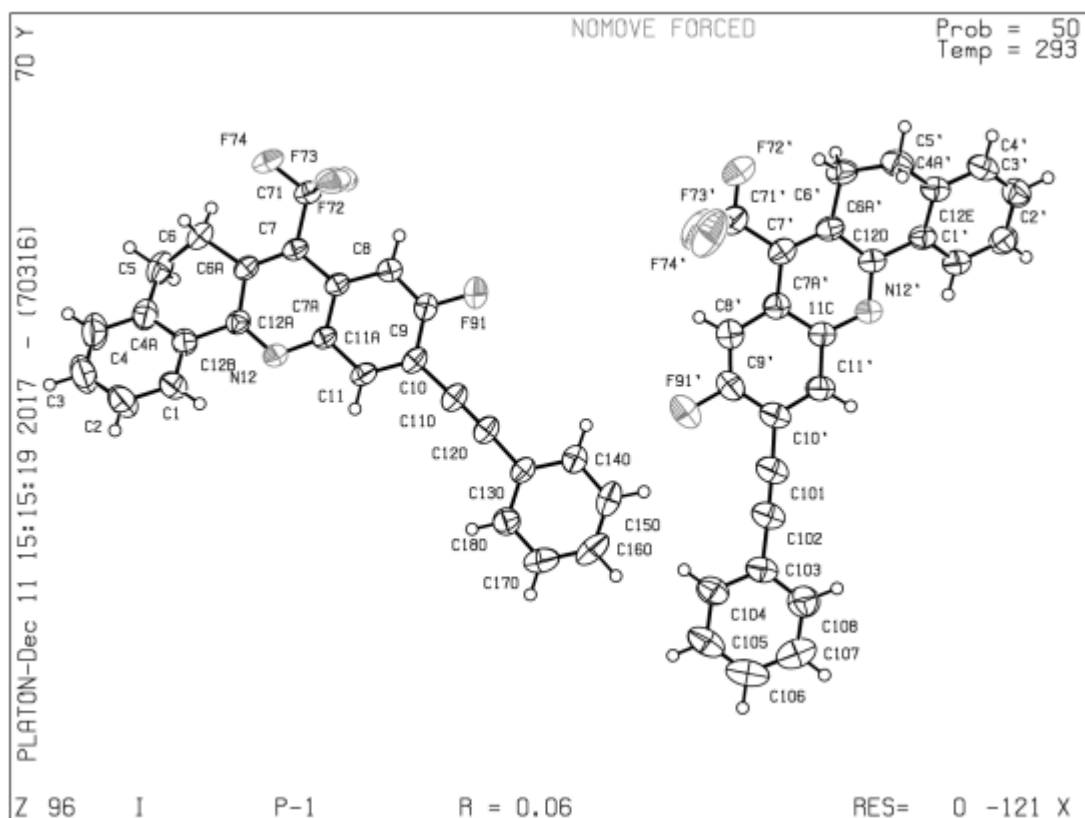


Tabela 50. Dados cristalográficos obtidos para o composto **6a**

Formula	C ₅₂ H ₃₀ F ₈ N ₂
$D_{calc.}/\text{g cm}^{-3}$	1.410
μ/mm^{-1}	0.918
Formula Weight	834.78
Colour	Yellow
Shape	block
Size/mm ³	0.34×0.33×0.18
T/K	293(2)
Crystal System	Triclinic
Space Group	P-1
$a/\text{Å}$	7.6834(2)
$b/\text{Å}$	14.3422(4)
$c/\text{Å}$	18.9017(6)
α°	89.9120(10)
β°	78.3800(10)
γ°	74.8850(10)
$V/\text{Å}^3$	1966.77(10)
Z	2
Z'	1
Wavelength/Å	1.54178
Radiation type	CuK α
θ_{min}°	3.20
θ_{max}°	72.62
Measured Refl.	29281
Independent Refl.	7477
Reflections Used	6712
R_{int}	0.0182
Parameters	559
Restraints	0
Largest Peak	0.964
Deepest Hole	-0.476
GooF	1.055
wR_2 (all data)	0.1538
wR_2	0.1501
R_1 (all data)	0.0613
R_1	0.0570

Tabela 51. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de **6a**.

Atom	x	y	z	U_{eq}
F74	-1782(2)	13497.6(8)	10296.7(7)	73.7(4)
F72	537.8(17)	12855.0(8)	9473.5(7)	66.3(3)
F73	-1906.1(18)	12378.0(9)	9580.8(7)	67.4(3)
F91	3173.7(18)	9716.4(9)	8347.8(6)	64.7(3)
F72'	3967(4)	9264.2(11)	4323.4(10)	144.3(10)
F74'	6013(3)	8799.7(14)	4936.4(12)	121.4(7)
F73'	3464(3)	8519.4(13)	5236.4(10)	121.4(7)
C120	5982(2)	7579.5(12)	8943.4(10)	46.4(4)
N12	1795(2)	10479.6(9)	11264.8(8)	41.8(3)
N12'	6544(2)	5737.3(11)	3553.7(8)	48.7(4)
C101	8230(3)	4155.2(17)	5662.3(12)	61.6(5)
F91'	7029(3)	5952.9(12)	6376.9(7)	99.0(5)
C160	9745(3)	4905.5(15)	8208.7(15)	68.0(6)
C170	9205(3)	5154.1(15)	8933.2(14)	65.8(6)
C180	7965(3)	6028.8(14)	9176.6(11)	52.7(4)
C130	7258(2)	6667.3(11)	8684.7(9)	41.7(4)
C110	4928(2)	8330.7(12)	9183.2(10)	47.8(4)
C10	3682(2)	9224.1(11)	9496.9(10)	42.4(4)
C11	3285(2)	9445.0(11)	10227(1)	42.6(4)
C11A	2058(2)	10326.7(11)	10536.3(9)	37.5(3)
C12A	622(2)	11282.8(11)	11571.0(9)	39.8(3)
C12B	527(3)	11480.7(13)	12348.0(9)	48.4(4)
C1	2022(3)	11068.6(15)	12661.0(11)	61.3(5)
C2	1972(5)	11309(2)	13373.6(13)	81.5(7)
C3	425(5)	11957(2)	13774.4(13)	90.4(9)
C150	9068(3)	5530.4(16)	7717.5(13)	63.6(5)
C140	7830(3)	6413.9(14)	7950.5(10)	51.6(4)
C4A	-1044(3)	12129.9(14)	12754.3(10)	56.1(5)
C5	-2599(3)	12545.5(15)	12386.6(11)	60.9(5)
C6	-1901(2)	12833.2(12)	11630.5(10)	48.7(4)

Atom	x	y	z	U_{eq}
C6A	-452(2)	12003.2(11)	11185.4(9)	38.6(3)
C7	-52(2)	11886.0(11)	10443.7(9)	38.3(3)
C71	-826(2)	12654.9(12)	9963.3(10)	46.4(4)
C7A	1211(2)	11015.9(11)	10089.3(9)	36.8(3)
C8	1631(2)	10785.6(12)	9335.2(9)	43.5(4)
C9	2810(2)	9924.6(13)	9068.3(9)	44.3(4)
C4	-1062(4)	12356.7(19)	13470.8(12)	77.5(7)
C3'	5024(3)	6058.1(16)	1110.4(12)	60.5(5)
C2'	5063(3)	5332.8(15)	1591.9(11)	57.1(5)
C1'	5372(3)	5479.4(13)	2272.4(11)	51.1(4)
C12E	5631(2)	6354.6(12)	2479.6(10)	43.9(4)
C12D	5926(2)	6515.8(12)	3213.6(10)	43.9(4)
11C	6698(2)	5843.9(13)	4251.3(10)	47.5(4)
C11'	7409(3)	4995.3(14)	4590.4(11)	53.9(4)
C10'	7549(3)	5010.7(15)	5301.5(11)	55.6(5)
C102	8743(3)	3453.7(17)	5980.8(12)	61.6(5)
C103	9281(3)	2619.1(15)	6389.9(11)	55.7(5)
C104	9061(3)	2724.9(18)	7134.7(12)	62.1(5)
C105	9482(3)	1928(2)	7536.0(14)	76.3(7)
C106	10157(4)	1028(2)	7207.4(18)	85.6(8)
C6A'	5464(2)	7486.4(12)	3524.8(10)	45.3(4)
C7'	5474(3)	7584.2(13)	4246.9(11)	49.7(4)
C71'	4741(3)	8551.2(15)	4663.4(12)	64.2(5)
C7A'	6119(3)	6754.2(13)	4638.8(10)	48.8(4)
C8'	6259(3)	6760.3(16)	5374.7(11)	62.4(5)
C9'	6934(3)	5923.6(17)	5673.0(11)	63.7(5)
C108	9949(4)	1699.3(19)	6061.9(14)	75.4(6)
C107	10397(4)	906(2)	6475.2(19)	90.7(8)
C6'	4958(3)	8303.9(13)	3031.3(12)	56.3(5)
C5'	5851(3)	8023.0(15)	2239.2(12)	60.3(5)
C4A'	5569(2)	7093.5(13)	1996.5(10)	48.5(4)
C4'	5282(3)	6926.8(16)	1309.9(11)	58.9(5)

Tabela 52. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de **6a**.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
F74	93.9(9)	36.2(6)	73.3(8)	3.6(5)	-16.0(7)	12.5(6)
F72	69.4(7)	47.9(6)	76.7(8)	24.7(5)	-5.4(6)	-14.7(5)
F73	72.8(8)	61.9(7)	80.1(8)	20.3(6)	-43.2(7)	-19.4(6)
F91	79.1(8)	61.8(7)	43.5(6)	-9.8(5)	-3.8(5)	-8.7(6)
F72'	253(3)	50.5(8)	97.0(12)	-11.8(8)	-56.2(15)	31.8(12)
F74'	120.5(14)	91.2(12)	154.9(17)	-53.4(12)	-28.0(13)	-32.7(11)
F73'	130.9(15)	78.7(11)	107.6(13)	-10.5(9)	41.2(11)	3.9(10)
C120	43.7(9)	38.6(9)	55.6(10)	-6.7(7)	-6.7(7)	-11.3(7)
N12	48.7(8)	32.5(7)	43.7(7)	2.7(5)	-11.1(6)	-8.8(6)
N12'	54.5(9)	40.3(7)	49.9(8)	6.4(6)	-14.1(7)	-7.8(6)
C101	58.9(12)	68.9(13)	58.5(12)	19.4(10)	-16.6(9)	-16.3(10)
F91'	147.5(15)	95.8(11)	52.2(8)	9.1(7)	-37.6(9)	-17(1)
C160	47.8(11)	41.5(10)	106.0(19)	-17.0(11)	-10.6(11)	-0.7(8)
C170	65.6(13)	42.8(10)	91.9(17)	13.5(10)	-28.3(12)	-10.3(9)
C180	59.6(11)	47.8(10)	51.7(10)	3.1(8)	-10.7(8)	-16.4(8)
C130	39.5(8)	33.4(8)	50.6(9)	-4.6(7)	-5.3(7)	-10.1(6)
C110	44.6(9)	38.5(9)	58.1(11)	-7.5(8)	-6.0(8)	-10.8(7)
C10	37.9(8)	33.3(8)	54.4(10)	-5.7(7)	-5.8(7)	-9.6(6)
C11	42.6(8)	29.9(7)	54(1)	-0.1(7)	-12.8(7)	-5.4(6)
C11A	38.7(8)	29.8(7)	44.3(8)	1.1(6)	-9.1(6)	-9.2(6)
C12A	44.2(8)	32.9(7)	42.9(9)	1.5(6)	-6.5(7)	-13.1(6)
C12B	64.7(11)	40.3(9)	41.9(9)	3.7(7)	-7.5(8)	-19.4(8)
C1	82.9(15)	54.4(11)	48.8(11)	8.2(9)	-20.3(10)	-17.1(10)
C2	119(2)	80.6(16)	53.0(13)	11.0(12)	-34.4(14)	-28.2(16)
C3	139(3)	95(2)	41.2(12)	-1.9(12)	-17.4(14)	-38.7(19)
C150	57.9(12)	60.0(12)	63.8(13)	-22.1(10)	2.2(10)	-10.7(10)
C140	55(1)	47(1)	50.2(10)	-4.2(8)	-9.2(8)	-10.4(8)
C4A	71.4(13)	47.9(10)	47(1)	-3.0(8)	2.4(9)	-23.4(9)
C5	56.5(11)	55.0(11)	61.7(12)	-12.9(9)	8.3(9)	-13.6(9)
C6	45.4(9)	37.2(8)	58.5(11)	-7.1(7)	-5.7(8)	-6.0(7)

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C6A	38.0(8)	30.3(7)	47.6(9)	-1.2(6)	-6.9(7)	-10.7(6)
C7	37.9(8)	29.1(7)	48.5(9)	2.8(6)	-10.6(7)	-8.8(6)
C71	49.0(9)	33.9(8)	54.5(10)	4.7(7)	-12.7(8)	-6.5(7)
C7A	36.4(8)	30.1(7)	44.0(8)	1.8(6)	-7.9(6)	-9.5(6)
C8	48.0(9)	37.3(8)	44.4(9)	3.6(7)	-10.7(7)	-9.1(7)
C9	46.5(9)	42.7(9)	42.4(9)	-4.3(7)	-4.4(7)	-13.1(7)
C4	105(2)	74.1(15)	46.9(12)	-9.7(10)	5.2(12)	-28.5(14)
C3'	59.9(12)	67.1(13)	53.8(11)	3.8(9)	-19.4(9)	-9.9(10)
C2'	56.2(11)	51.4(10)	63.0(12)	-1.8(9)	-16.8(9)	-9.6(9)
C1'	53.9(10)	42.7(9)	55.8(11)	7.0(8)	-12.9(8)	-9.9(8)
C12E	37.3(8)	43.1(9)	49.8(9)	7.4(7)	-9.4(7)	-7.7(7)
C12D	40.1(8)	39.9(8)	51.2(10)	8.4(7)	-10.1(7)	-9.6(7)
11C	47.5(9)	44.3(9)	50(1)	7.2(7)	-12.2(7)	-9.7(7)
C11'	57.6(11)	47.1(10)	56.6(11)	9.9(8)	-16.1(9)	-9.9(8)
C10'	54.3(11)	60.1(11)	54.7(11)	17.5(9)	-15.8(9)	-15.7(9)
C102	55.9(11)	69.2(13)	61.3(12)	21.9(10)	-16.6(9)	-16.2(10)
C103	46.3(10)	60.8(11)	59.4(11)	18.4(9)	-12.5(8)	-12.2(8)
C104	55.9(11)	71.6(13)	62.6(12)	12.8(10)	-23.2(9)	-15.1(10)
C105	67.6(14)	103(2)	67.0(14)	32.7(14)	-29.9(11)	-26.2(14)
C106	77.3(16)	84.0(19)	105(2)	47.1(16)	-38.2(15)	-24.3(14)
C6A'	41.1(8)	39.2(8)	56.3(10)	6.8(7)	-10.6(7)	-11.7(7)
C7'	47.9(9)	41.8(9)	58.3(11)	1.4(8)	-9.1(8)	-11.6(7)
C71'	75.7(14)	48.2(11)	63.1(13)	-2.1(9)	-10.0(11)	-10.2(10)
C7A'	48.1(9)	47.4(9)	50.3(10)	4.3(8)	-9.7(8)	-12.3(8)
C8'	73.6(14)	58.3(12)	53.0(11)	0.7(9)	-13.2(10)	-13.3(10)
C9'	73.7(14)	71.9(14)	45.5(11)	8.1(9)	-16.6(9)	-16.4(11)
C108	75.3(15)	74.8(15)	67.0(14)	8.3(12)	-7.8(11)	-9.3(12)
C107	86.7(19)	58.8(14)	119(2)	11.0(15)	-21.9(17)	-5.9(13)
C6'	63.0(11)	39.5(9)	70.2(13)	11.1(8)	-21(1)	-15.2(8)
C5'	68.3(13)	56.1(11)	65.4(12)	21.9(9)	-19(1)	-28.2(10)
C4A'	41.7(9)	49.8(10)	53.7(10)	12.4(8)	-9.9(7)	-11.6(7)
C4'	59.6(11)	63.1(12)	54.4(11)	18.2(9)	-17.1(9)	-13.1(9)

Tabela 53. Ângulos de ligação em Å para o composto **6a**.

Atom	Atom	Length/Å
F74	C71	1.323(2)
F72	C71	1.343(2)
F73	C71	1.335(2)
F91	C9	1.352(2)
F72'	C71'	1.283(3)
F74'	C71'	1.317(3)
F73'	C71'	1.316(3)
C120	C110	1.192(2)
C120	C130	1.433(2)
N12	C12A	1.313(2)
N12	C11A	1.360(2)
N12'	C12D	1.315(2)
N12'	11C	1.360(2)
C101	C102	1.190(3)
C101	C10'	1.432(3)
F91'	C9'	1.348(2)
C160	C170	1.367(3)
C160	C150	1.373(4)
C170	C180	1.377(3)
C180	C130	1.392(3)
C130	C140	1.387(3)
C110	C10	1.430(2)
C10	C11	1.371(2)
C10	C9	1.407(2)
C11	C11A	1.410(2)
C11A	C7A	1.414(2)
C12A	C6A	1.440(2)
C12A	C12B	1.480(2)
C12B	C1	1.392(3)
C12B	C4A	1.399(3)

Atom	Atom	Length/Å
C1	C2	1.381(3)
C2	C3	1.384(4)
C3	C4	1.373(4)
C150	C140	1.382(3)
C4A	C4	1.390(3)
C4A	C5	1.492(3)
C5	C6	1.518(3)
C6	C6A	1.516(2)
C6A	C7	1.374(2)
C7	C7A	1.434(2)
C7	C71	1.506(2)
C7A	C8	1.416(2)
C8	C9	1.354(2)
C3'	C4'	1.377(3)
C3'	C2'	1.380(3)
C2'	C1'	1.380(3)
C1'	C12E	1.390(3)
C12E	C4A'	1.396(2)
C12E	C12D	1.478(2)
C12D	C6A'	1.439(2)
11C	C11'	1.408(2)
11C	C7A'	1.417(3)
C11'	C10'	1.370(3)
C10'	C9'	1.406(3)
C102	C103	1.439(3)
C103	C108	1.382(3)
C103	C104	1.388(3)
C104	C105	1.374(3)
C105	C106	1.359(4)
C106	C107	1.364(4)
C6A'	C7'	1.374(3)
C6A'	C6'	1.517(2)

Atom	Atom	Length/Å
C7'	C7A'	1.431(3)
C7'	C71'	1.509(3)
C7A'	C8'	1.417(3)
C8'	C9'	1.349(3)
C108	C107	1.387(4)
C6'	C5'	1.523(3)
C5'	C4A'	1.492(3)
C4A'	C4'	1.391(3)

Tabela 54. Ângulos de ligação em ° para o composto **6a**.

Atom	Atom	Atom	Angle/°
C110	C120	C130	177.6(2)
C12A	N12	C11A	118.37(14)
C12D	N12'	C11	118.63(15)
C102	C101	C10'	177.7(2)
C170	C160	C150	120.25(19)
C160	C170	C180	120.3(2)
C170	C180	C130	120.06(19)
C140	C130	C180	119.24(16)
C140	C130	C120	121.14(17)
C180	C130	C120	119.61(16)
C120	C110	C10	177.8(2)
C11	C10	C9	116.64(15)
C11	C10	C110	121.91(16)
C9	C10	C110	121.44(16)
C10	C11	C11A	121.91(15)
N12	C11A	C11	116.97(14)
N12	C11A	C7A	123.05(14)
C11	C11A	C7A	119.95(15)
N12	C12A	C6A	123.97(15)
N12	C12A	C12B	117.00(15)

Atom	Atom	Atom	Angle/°
C6A	C12A	C12B	118.86(14)
C1	C12B	C4A	120.33(18)
C1	C12B	C12A	120.43(18)
C4A	C12B	C12A	119.14(17)
C2	C1	C12B	120.1(2)
C1	C2	C3	119.6(3)
C4	C3	C2	120.5(2)
C160	C150	C140	120.3(2)
C150	C140	C130	119.80(19)
C4	C4A	C12B	118.4(2)
C4	C4A	C5	123.9(2)
C12B	C4A	C5	117.66(17)
C4A	C5	C6	111.25(16)
C6A	C6	C5	111.72(15)
C7	C6A	C12A	117.04(14)
C7	C6A	C6	125.61(15)
C12A	C6A	C6	117.35(15)
C6A	C7	C7A	120.21(14)
C6A	C7	C71	123.08(14)
C7A	C7	C71	116.66(15)
F74	C71	F73	106.85(15)
F74	C71	F72	105.08(14)
F73	C71	F72	105.62(15)
F74	C71	C7	115.47(15)
F73	C71	C7	112.60(14)
F72	C71	C7	110.50(14)
C11A	C7A	C8	117.91(14)
C11A	C7A	C7	116.79(14)
C8	C7A	C7	125.27(15)
C9	C8	C7A	119.62(16)
F91	C9	C8	118.55(16)
F91	C9	C10	117.48(15)

Atom	Atom	Atom	Angle/°
C8	C9	C10	123.97(16)
C3	C4	C4A	121.0(2)
C4'	C3'	C2'	120.06(19)
C3'	C2'	C1'	119.79(19)
C2'	C1'	C12E	120.60(17)
C1'	C12E	C4A'	119.71(17)
C1'	C12E	C12D	120.45(15)
C4A'	C12E	C12D	119.81(16)
N12'	C12D	C6A'	124.00(17)
N12'	C12D	C12E	116.38(15)
C6A'	C12D	C12E	119.57(15)
N12'	11C	C11'	116.89(17)
N12'	11C	C7A'	122.58(16)
C11'	11C	C7A'	120.49(17)
C10'	C11'	11C	121.97(19)
C11'	C10'	C9'	116.05(18)
C11'	C10'	C101	123.0(2)
C9'	C10'	C101	120.95(19)
C101	C102	C103	177.3(2)
C108	C103	C104	118.6(2)
C108	C103	C102	121.5(2)
C104	C103	C102	119.9(2)
C105	C104	C103	120.4(2)
C106	C105	C104	120.5(2)
C105	C106	C107	120.1(2)
C7'	C6A'	C12D	116.81(16)
C7'	C6A'	C6'	126.15(17)
C12D	C6A'	C6'	117.02(16)
C6A'	C7'	C7A'	120.52(17)
C6A'	C7'	C71'	121.92(17)
C7A'	C7'	C71'	117.51(18)
F72'	C71'	F73'	104.2(2)

Atom	Atom	Atom	Angle/°
F72'	C71'	F74'	108.3(2)
F73'	C71'	F74'	103.6(2)
F72'	C71'	C7'	116.38(19)
F73'	C71'	C7'	111.18(19)
F74'	C71'	C7'	112.15(19)
C8'	C7A'	11C	117.02(17)
C8'	C7A'	C7'	126.05(18)
11C	C7A'	C7'	116.92(17)
C9'	C8'	C7A'	119.9(2)
F91'	C9'	C8'	118.4(2)
F91'	C9'	C10'	117.02(19)
C8'	C9'	C10'	124.56(19)
C103	C108	C107	120.0(2)
C106	C107	C108	120.3(3)
C6A'	C6'	C5'	112.77(16)
C4A'	C5'	C6'	112.37(16)
C4'	C4A'	C12E	118.80(18)
C4'	C4A'	C5'	123.05(17)
C12E	C4A'	C5'	118.13(17)
C3'	C4'	C4A'	121.02(18)

Tabela 55. Ângulos de torção para **6a**.

Atom	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C150	C160	C170	C180	0.6(3)
C160	C170	C180	C130	-0.2(3)
C170	C180	C130	C140	-0.5(3)
C170	C180	C130	C120	-179.42(18)
C110	C120	C130	C140	-175(4)
C110	C120	C130	C180	4(5)
C130	C120	C110	C10	7(9)
C120	C110	C10	C11	-9(5)
C120	C110	C10	C9	171(5)
C9	C10	C11	C11A	0.3(2)
C110	C10	C11	C11A	179.92(15)
C12A	N12	C11A	C11	-178.19(15)
C12A	N12	C11A	C7A	3.8(2)
C10	C11	C11A	N12	-178.62(15)
C10	C11	C11A	C7A	-0.5(2)
C11A	N12	C12A	C6A	2.0(2)
C11A	N12	C12A	C12B	-173.09(14)
N12	C12A	C12B	C1	24.0(2)
C6A	C12A	C12B	C1	-151.30(17)
N12	C12A	C12B	C4A	-159.56(16)
C6A	C12A	C12B	C4A	25.1(2)
C4A	C12B	C1	C2	-0.8(3)
C12A	C12B	C1	C2	175.5(2)
C12B	C1	C2	C3	0.3(4)
C1	C2	C3	C4	0.4(4)
C170	C160	C150	C140	-0.3(3)
C160	C150	C140	C130	-0.5(3)
C180	C130	C140	C150	0.8(3)
C120	C130	C140	C150	179.75(18)
C1	C12B	C4A	C4	0.6(3)

Atom	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C12A	C12B	C4A	C4	-175.81(18)
C1	C12B	C4A	C5	-179.98(18)
C12A	C12B	C4A	C5	3.6(3)
C4	C4A	C5	C6	136.7(2)
C12B	C4A	C5	C6	-42.7(2)
C4A	C5	C6	C6A	53.4(2)
N12	C12A	C6A	C7	-7.8(2)
C12B	C12A	C6A	C7	167.14(15)
N12	C12A	C6A	C6	173.14(15)
C12B	C12A	C6A	C6	-11.9(2)
C5	C6	C6A	C7	154.19(17)
C5	C6	C6A	C12A	-26.9(2)
C12A	C6A	C7	C7A	7.9(2)
C6	C6A	C7	C7A	-173.19(15)
C12A	C6A	C7	C71	-169.58(14)
C6	C6A	C7	C71	9.3(3)
C6A	C7	C71	F74	6.5(2)
C7A	C7	C71	F74	-171.06(15)
C6A	C7	C71	F73	-116.62(18)
C7A	C7	C71	F73	65.8(2)
C6A	C7	C71	F72	125.55(17)
C7A	C7	C71	F72	-52.00(19)
N12	C11A	C7A	C8	178.24(14)
C11	C11A	C7A	C8	0.3(2)
N12	C11A	C7A	C7	-3.4(2)
C11	C11A	C7A	C7	178.63(14)
C6A	C7	C7A	C11A	-2.8(2)
C71	C7	C7A	C11A	174.86(14)
C6A	C7	C7A	C8	175.44(15)
C71	C7	C7A	C8	-6.9(2)
C11A	C7A	C8	C9	0.2(2)
C7	C7A	C8	C9	-177.99(16)

Atom	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C7A	C8	C9	F91	179.26(15)
C7A	C8	C9	C10	-0.5(3)
C11	C10	C9	F91	-179.50(15)
C110	C10	C9	F91	0.9(2)
C11	C10	C9	C8	0.2(3)
C110	C10	C9	C8	-179.41(17)
C2	C3	C4	C4A	-0.7(4)
C12B	C4A	C4	C3	0.2(4)
C5	C4A	C4	C3	-179.2(2)
C4'	C3'	C2'	C1'	-0.3(3)
C3'	C2'	C1'	C12E	0.5(3)
C2'	C1'	C12E	C4A'	0.3(3)
C2'	C1'	C12E	C12D	178.81(17)
11C	N12'	C12D	C6A'	2.5(3)
11C	N12'	C12D	C12E	-174.82(15)
C1'	C12E	C12D	N12'	22.3(2)
C4A'	C12E	C12D	N12'	-159.16(16)
C1'	C12E	C12D	C6A'	-155.14(17)
C4A'	C12E	C12D	C6A'	23.4(2)
C12D	N12'	11C	C11'	-178.40(17)
C12D	N12'	11C	C7A'	3.8(3)
N12'	11C	C11'	C10'	-177.01(18)
C7A'	11C	C11'	C10'	0.9(3)
11C	C11'	C10'	C9'	0.2(3)
11C	C11'	C10'	C101	178.60(19)
C102	C101	C10'	C11'	-129(6)
C102	C101	C10'	C9'	49(7)
C10'	C101	C102	C103	7(11)
C101	C102	C103	C108	128(5)
C101	C102	C103	C104	-49(6)
C108	C103	C104	C105	-0.7(3)
C102	C103	C104	C105	176.7(2)

Atom	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C103	C104	C105	C106	1.4(4)
C104	C105	C106	C107	-0.9(4)
N12'	C12D	C6A'	C7'	-7.9(3)
C12E	C12D	C6A'	C7'	169.42(16)
N12'	C12D	C6A'	C6'	173.92(17)
C12E	C12D	C6A'	C6'	-8.8(2)
C12D	C6A'	C7'	C7A'	6.9(3)
C6'	C6A'	C7'	C7A'	-175.11(17)
C12D	C6A'	C7'	C71'	-170.54(18)
C6'	C6A'	C7'	C71'	7.5(3)
C6A'	C7'	C71'	F72'	5.6(3)
C7A'	C7'	C71'	F72'	-171.8(2)
C6A'	C7'	C71'	F73'	124.7(2)
C7A'	C7'	C71'	F73'	-52.8(3)
C6A'	C7'	C71'	F74'	-119.8(2)
C7A'	C7'	C71'	F74'	62.7(3)
N12'	11C	C7A'	C8'	176.54(18)
C11'	11C	C7A'	C8'	-1.2(3)
N12'	11C	C7A'	C7'	-4.4(3)
C11'	11C	C7A'	C7'	177.85(17)
C6A'	C7'	C7A'	C8'	177.70(19)
C71'	C7'	C7A'	C8'	-4.8(3)
C6A'	C7'	C7A'	11C	-1.3(3)
C71'	C7'	C7A'	11C	176.24(18)
11C	C7A'	C8'	C9'	0.6(3)
C7'	C7A'	C8'	C9'	-178.4(2)
C7A'	C8'	C9'	F91'	-179.2(2)
C7A'	C8'	C9'	C10'	0.5(4)
C11'	C10'	C9'	F91'	178.9(2)
C101	C10'	C9'	F91'	0.4(3)
C11'	C10'	C9'	C8'	-0.9(3)
C101	C10'	C9'	C8'	-179.3(2)

Atom	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C104	C103	C108	C107	-0.5(4)
C102	C103	C108	C107	-177.8(2)
C105	C106	C107	C108	-0.2(4)
C103	C108	C107	C106	0.9(4)
C7'	C6A'	C6'	C5'	154.65(18)
C12D	C6A'	C6'	C5'	-27.3(2)
C6A'	C6'	C5'	C4A'	50.1(2)
C1'	C12E	C4A'	C4'	-1.2(3)
C12D	C12E	C4A'	C4'	-179.71(16)
C1'	C12E	C4A'	C5'	179.90(17)
C12D	C12E	C4A'	C5'	1.4(3)
C6'	C5'	C4A'	C4'	143.38(19)
C6'	C5'	C4A'	C12E	-37.8(2)
C2'	C3'	C4'	C4A'	-0.6(3)
C12E	C4A'	C4'	C3'	1.3(3)
C5'	C4A'	C4'	C3'	-179.8(2)

Tabela 56. Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de **6a**.

Atom	x	y	z	U_{eq}
H160	10574	4311	8048	82
H170	9677	4730	9263	79
H180	7598	6193	9670	63
H11	3841	9000	10527	51
H1	3056	10631	12390	74
H2	2973	11037	13583	98
H3	392	12123	14253	108
H150	9445	5358	7225	76
H140	7380	6837	7616	62
H5A	-3428	13109	12670	73

Atom	x	y	z	U_{eq}
H5B	-3285	12072	12358	73
H6A	-2928	13041	11389	58
H6B	-1380	13375	11664	58
H8	1101	11223	9025	52
H4	-2097	12786	13749	93
H3'	4822	5960	651	73
H2'	4882	4747	1458	69
H1'	5407	4988	2595	61
H11'	7796	4407	4324	65
H104	8625	3339	7364	75
H105	9304	2006	8036	92
H106	10455	493	7482	103
H8'	5885	7340	5652	75
H108	10099	1612	5564	91
H107	10863	289	6252	109
H6'1	5337	8854	3181	68
H6'2	3629	8500	3083	68
H5'1	5335	8533	1943	72
H5'2	7162	7963	2168	72
H4'	5265	7410	980	71

Dados cristalográficos obtidos para o composto **6g**.

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: I

Bond precision: C-C = 0.0079 Å Wavelength=1.54178
Cell: a=9.3529(2) b=9.8023(2) c=13.0032(3)
 alpha=69.749(1) beta=69.283(1) gamma=87.289(1)
Temperature: 293 K

	Calculated	Reported
Volume	1042.28(4)	1042.28(4)
Space group	P -1	P-1
Hall group	-P 1	-P1
Moiety formula	C25 H12 F7 N	C25 H12 F7 N
Sum formula	C25 H12 F7 N	C25 H12 F7 N
Mr	459.36	459.36
Dx, g cm ⁻³	1.464	1.464
Z	2	2
Mu (mm ⁻¹)	1.135	1.135
F000	464.0	464.0
F000'	465.92	
h, k, lmax	10, 11, 15	10, 11, 15
Nref	3442	3266
Tmin, Tmax	0.639, 0.850	0.659, 0.752
Tmin'	0.536	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.659 Tmax=0.752
AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 0.949 Theta(max)= 63.830

R(reflections)= 0.0966(2761) wR2(reflections)= 0.2739(3266)

S = 1.122 Npar= 298

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.

Alert level B

PLAT029 ALERT 3 B	_diffn_measured_fraction_theta_full value Low .	0.949	Note
PLAT241 ALERT 2 B	High 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of		C22 Check
PLAT241 ALERT 2 B	High 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of		C23 Check
PLAT242 ALERT 2 B	Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of		C21 Check
PLAT242 ALERT 2 B	Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of		C24 Check
PLAT334 ALERT 2 B	Small Average Benzene C-C Dist. C21 -C26	1.34	Ang.

Alert level C

ABSTY02 ALERT 1 C	An _exptl_absorpt_correction_type has been given without a literature citation. This should be contained in the _exptl_absorpt_process_details field. Absorption correction given as gaussian		
THETM01 ALERT 3 C	The value of sine(theta_max)/wavelength is less than 0.590 Calculated sin(theta_max)/wavelength = 0.5821		
PLAT023 ALERT 3 C	Resolution (too) Low [sin(theta)/Lambda < 0.6]..	63.83	Degree
PLAT084 ALERT 3 C	High wR2 Value (i.e. > 0.25)	0.27	Report
PLAT213 ALERT 2 C	Atom F244 has ADP max/min Ratio	3.2	prolat
PLAT220 ALERT 2 C	Non-Solvent Resd 1 C Ueq(max)/Ueq(min) Range	3.4	Ratio
PLAT241 ALERT 2 C	High 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of		C25 Check
PLAT241 ALERT 2 C	High 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of		C26 Check
PLAT241 ALERT 2 C	High 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of		C74 Check
PLAT241 ALERT 2 C	High 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of		C75 Check
PLAT241 ALERT 2 C	High 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of		C77 Check
PLAT242 ALERT 2 C	Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of		C73 Check
PLAT250 ALERT 2 C	Large U3/U1 Ratio for Average U(i,j) Tensor	2.8	Note
PLAT331 ALERT 2 C	Small Average Phenyl C-C Dist. C73 -C78	1.36	Ang.
PLAT340 ALERT 3 C	Low Bond Precision on C-C Bonds	0.00785	Ang.

Alert level G

PLAT005 ALERT 5 G	No Embedded Refinement Details found in the CIF		Please Do !
PLAT072 ALERT 2 G	SHELXL First Parameter in WGHT Unusually Large	0.13	Report
PLAT154 ALERT 1 G	The s.u.'s on the Cell Angles are Equal ..(Note)	0.001	Degree
PLAT199 ALERT 1 G	Reported _cell_measurement_temperature	293	Check
PLAT200 ALERT 1 G	Reported _diffn_ambient_temperature	293	Check
PLAT242 ALERT 2 G	Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of		C41 Check
PLAT242 ALERT 2 G	Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of		C241 Check
PLAT371 ALERT 2 G	Long C(sp2)-C(sp1) Bond C7 - C71 ..	1.43	Ang.
PLAT371 ALERT 2 G	Long C(sp2)-C(sp1) Bond C72 - C73 ..	1.43	Ang.
PLAT710 ALERT 4 G	Delete 1-2-3 or 2-3-4 Linear Torsion Angle ... #	9	Do !
	C74 -C73 -C72 -C71 -17.00 15.00 1.555 1.555 1.555	1.555	
PLAT710 ALERT 4 G	Delete 1-2-3 or 2-3-4 Linear Torsion Angle ... #	10	Do !
	C78 -C73 -C72 -C71 161.00 14.00 1.555 1.555 1.555	1.555	
PLAT710 ALERT 4 G	Delete 1-2-3 or 2-3-4 Linear Torsion Angle ... #	11	Do !
	C73 -C72 -C71 -C7 30.00 20.00 1.555 1.555 1.555	1.555	
PLAT710 ALERT 4 G	Delete 1-2-3 or 2-3-4 Linear Torsion Angle ... #	12	Do !
	C72 -C71 -C7 -C8 158.00 8.00 1.555 1.555 1.555	1.555	
PLAT710 ALERT 4 G	Delete 1-2-3 or 2-3-4 Linear Torsion Angle ... #	13	Do !
	C72 -C71 -C7 -C6 -22.00 9.00 1.555 1.555 1.555	1.555	

- 0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
6 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
15 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
14 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

4 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data

- 20 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
- 5 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
- 5 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
- 1 ALERT type 5 Informative message, check

checkCIF publication errors

Alert level A

- PUBL006 ALERT 1 A** _publ_requested_journal is missing
e.g. 'Acta Crystallographica Section C'
- PUBL008 ALERT 1 A** _publ_section_title is missing. Title of paper.
- PUBL009 ALERT 1 A** _publ_author_name is missing. List of author(s) name(s).
- PUBL010 ALERT 1 A** _publ_author_address is missing. Author(s) address(es).
- PUBL012 ALERT 1 A** _publ_section_abstract is missing.
Abstract of paper in English.

- 5 **ALERT level A** = Data missing that is essential or data in wrong format
- 0 **ALERT level G** = General alerts. Data that may be required is missing

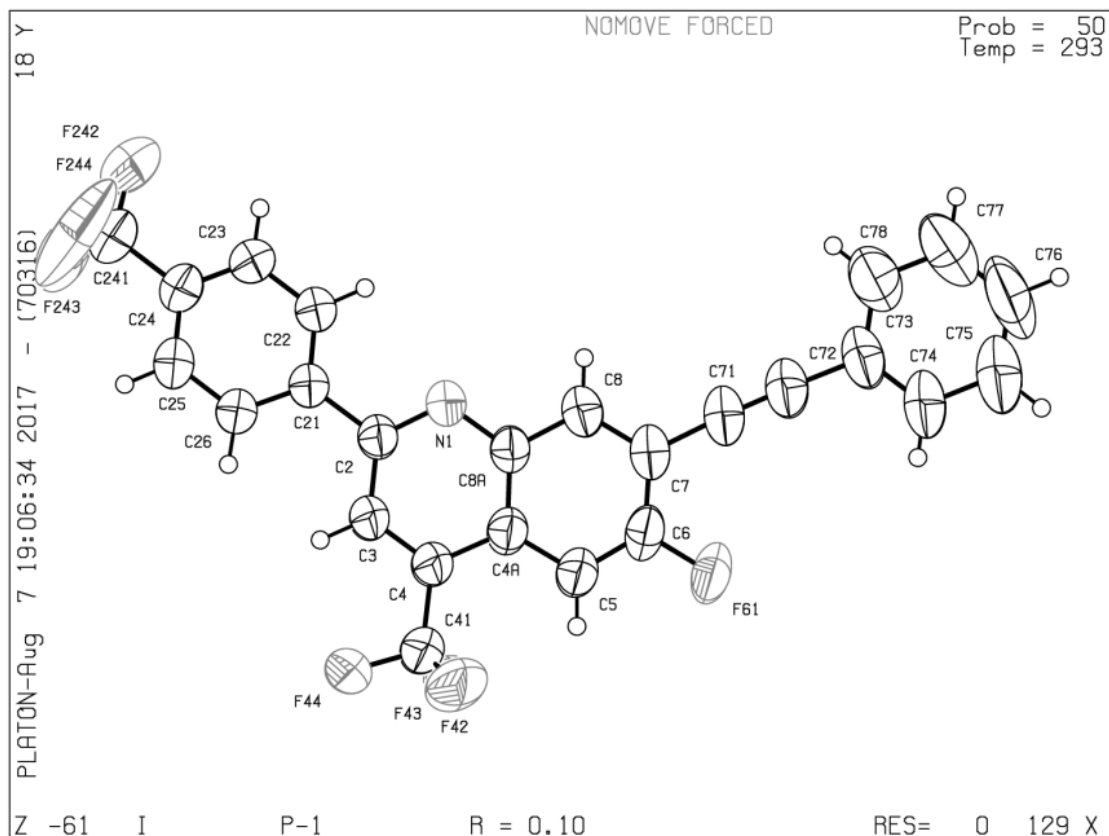


Tabela 57. Dados cristalográficos obtidos para o composto **6g**

Empirical Formula	C ₂₅ H ₁₂ F ₇ N
Formula Weight	459.36
Temperature	293(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P-1
Unit cell dimensions	a = 9.3529(2) Å alpha = 69.7490(10) deg. b = 9.8023(2) Å beta = 69.2830(10) deg. c = 13.0032(3) Å gamma = 87.2890(10) deg.
Volume	1042.28(4) Å ³
z, calculated density	2, 1.464 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.135 mm ⁻¹
F(000)	464
Crystal size	0.506 x 0.365 x 0.143 mm
Theta range for data collection	7.19 to 63.83 deg
Limiting indices	-10<=h<=10, -11<=k<=11, -14<=l<=15
Reflections collected/unique	15964 / 3266 [R(int) = 0.0177]
Completeness to theta = 63.83	94.9 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.7524 and 0.6591
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/restraints/parameters	3266 / 0 / 298
Goodness-of-fit on F ²	1.122
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0966, wR2 = 0.2642
R índices (all data)	R1 = 0.1066, wR2 = 0.2739
Extinction coeficiente	none
Largest diff. peak and hole	0.509 and -0.335 e.Å ⁻³

Tabela 58. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de **6g**.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	4699(3)	6713(3)	5572(2)	63(1)
F(243)	1069(4)	501(4)	10791(3)	164(2)
F(61)	5830(3)	11921(2)	1934(2)	106(1)
F(242)	3248(6)	770(5)	10642(4)	212(3)
F(244)	2662(8)	-468(4)	9839(3)	240(3)
F(42)	2133(5)	7916(4)	2662(3)	157(2)
F(43)	836(4)	8959(4)	3836(4)	152(2)
F(44)	351(4)	6693(3)	4269(3)	163(2)
C(8A)	4922(4)	7990(3)	4647(3)	61(1)
C(2)	3466(4)	5832(3)	5908(3)	61(1)
C(74)	10563(8)	14200(8)	1292(6)	173(3)
C(78)	11315(6)	12814(7)	2851(7)	134(2)
C(73)	10313(5)	13011(5)	2258(4)	95(1)
C(72)	9010(4)	11993(4)	2695(4)	86(1)
C(71)	7908(4)	11176(4)	3039(3)	81(1)
C(7)	6572(4)	10222(4)	3402(3)	71(1)
C(8)	C(8)	8910(4)	4309(3)	70(1)
C(21)	3206(4)	4486(3)	6956(3)	61(1)
C(26)	2080(6)	3445(6)	7336(5)	131(2)
C(25)	1837(6)	2228(6)	8322(5)	127(2)
C(24)	2711(4)	2017(4)	8956(3)	76(1)
C(241)	2438(6)	697(5)	10024(4)	99(1)
C(6)	5525(5)	10621(4)	2823(3)	77(1)
C(5)	4240(5)	9778(4)	3094(3)	81(1)
C(4A)	3910(4)	8424(4)	4022(3)	68(1)
C(23)	3863(9)	2996(8)	8567(7)	203(5)
C(22)	4121(8)	4222(7)	7567(6)	184(4)
C(3)	2419(4)	6148(4)	5316(3)	71(1)
C(4)	2621(4)	7414(4)	4401(3)	75(1)

Tabela 58. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de **6g** (continuação).

	x	y	z	U(eq)
C(41)	1473(7)	7749(6)	3801(5)	114(2)
C(76)	12827(9)	14951(11)	1432(10)	185(4)
C(77)	12566(9)	13791(10)	2425(10)	189(4)
C(75)	11818(11)	15197(10)	874(8)	209(4)

Tabela 59. Ângulos de ligação [Å] e ângulos [°] para **6g**.

N(1)-C(2)	1.320(4)
N(1)-C(8A)	1.364(4)
F(243)-C(241)	1.288(6)
F(61)-C(6)	1.350(4)
F(242)-C(241)	1.304(6)
F(244)-C(241)	1.240(6)
F(42)-C(41)	1.341(7)
F(43)-C(41)	1.310(7)
F(44)-C(41)	1.326(5)
C(8A)-C(8)	1.414(4)
C(8A)-C(4A)	1.416(5)
C(2)-C(3)	1.409(5)
C(2)-C(21)	1.486(4)
C(74)-C(73)	1.339(8)
C(74)-C(75)	1.384(9)
C(74)-H(74)	0.9300

Tabela 59. Ângulos de ligação [A] e ângulos [°] para **6g** (continuação).

C(78)-C(77)	1.369(8)
C(78)-C(73)	1.379(8)
C(78)-H(78)	0.9300
C(73)-C(72)	1.427(5)
C(72)-C(71)	1.187(5)
C(71)-C(7)	1.430(5)
C(7)-C(8)	1.369(5)
C(7)-C(6)	1.399(6)
C(8)-H(8)	0.9300
C(21)-C(22)	1.323(6)
C(21)-C(26)	1.333(5)
C(26)-C(25)	1.371(6)
C(26)-H(26)	0.9300
C(25)-C(24)	1.316(6)
C(25)-H(25)	0.9300
C(24)-C(241)	1.484(5)
C(6)-C(5)	1.358(5)
C(5)-C(4A)	1.407(5)
C(5)-H(5)	0.9300
C(4A)-C(4)	1.425(5)
C(23)-C(22)	1.383(7)
C(23)-H(23)	0.9300
C(22)-H(22)	0.9300
C(3)-C(4)	1.353(5)

Tabela 59. Ângulos de ligação [A] e ângulos [°] para **6g** (continuação).

C(3)-H(3)	0.9300
C(4)-C(41)	1.501(6)
C(76)-C(77)	1.344(12)
C(76)-C(75)	1.349(12)
C(76)-H(76)	0.9300
C(77)-H(77)	0.9300
C(75)-H(75)	0.9300
C(2)-N(1)-C(8A)	118.3(3)
N(1)-C(8A)-C(8)	116.9(3)
N(1)-C(8A)-C(4A)	123.8(3)
C(8)-C(8A)-C(4A)	119.4(3)
N(1)-C(2)-C(3)	122.0(3)
N(1)-C(2)-C(21)	117.2(3)
C(3)-C(2)-C(21)	120.7(3)
C(73)-C(74)-C(75)	121.2(8)
C(73)-C(74)-H(74)	119.4
C(75)-C(74)-H(74)	119.4
C(77)-C(78)-C(73)	120.0(7)
C(77)-C(78)-H(78)	120.0
C(73)-C(78)-H(78)	120.0
C(74)-C(73)-C(78)	118.6(5)
C(74)-C(73)-C(72)	121.1(5)
C(78)-C(73)-C(72)	120.3(5)
C(71)-C(72)-C(73)	178.1(5)

Tabela 59. Ângulos de ligação [A] e ângulos [°] para **6g** (continuação).

C(72)-C(71)-C(7)	177.3(5)
C(8)-C(7)-C(6)	117.3(3)
C(8)-C(7)-C(71)	122.7(4)
C(6)-C(7)-C(71)	120.0(3)
C(7)-C(8)-C(8A)	121.4(3)
C(7)-C(8)-H(8)	119.3
C(8A)-C(8)-H(8)	119.3
C(22)-C(21)-C(26)	114.9(4)
C(22)-C(21)-C(2)	121.4(3)
C(26)-C(21)-C(2)	123.6(3)
C(21)-C(26)-C(25)	122.7(4)
C(21)-C(26)-H(26)	118.7
C(25)-C(26)-H(26)	118.7
C(24)-C(25)-C(26)	121.6(4)
C(24)-C(25)-H(25)	119.2
C(26)-C(25)-H(25)	119.2
C(23)-C(24)-C(25)	116.5(4)
C(23)-C(24)-C(241)	122.2(4)
C(25)-C(24)-C(241)	121.3(4)
F(244)-C(241)-F(243)	105.2(5)
F(244)-C(241)-F(242)	107.4(5)
F(243)-C(241)-F(242)	100.9(5)
F(244)-C(241)-C(24)	114.9(4)
F(243)-C(241)-C(24)	114.2(4)

Tabela 59. Ângulos de ligação [A] e ângulos [°] para **6g** (continuação).

F(242)-C(241)-C(24)	113.0(4)
F(61)-C(6)-C(5)	118.4(4)
F(61)-C(6)-C(7)	117.5(3)
C(5)-C(6)-C(7)	124.1(3)
C(6)-C(5)-C(4A)	118.8(4)
C(6)-C(5)-H(5)	120.6
C(4A)-C(5)-H(5)	120.6
C(5)-C(4A)-C(8A)	119.0(3)
C(5)-C(4A)-C(4)	125.5(3)
C(8A)-C(4A)-C(4)	115.6(3)
C(24)-C(23)-C(22)	122.1(5)
C(24)-C(23)-H(23)	119.0
C(22)-C(23)-H(23)	119.0
C(21)-C(22)-C(23)	122.0(4)
C(21)-C(22)-H(22)	119.0
C(23)-C(22)-H(22)	119.0
C(4)-C(3)-C(2)	120.3(3)
C(4)-C(3)-H(3)	119.8
C(2)-C(3)-H(3)	119.8
C(3)-C(4)-C(4A)	120.0(3)
C(3)-C(4)-C(41)	119.6(3)
C(4A)-C(4)-C(41)	120.5(3)
F(43)-C(41)-F(44)	107.3(5)

Tabela 59. Ângulos de ligação [A] e ângulos [°] para **6g** (continuação).

F(44)-C(41)-F(42)	106.7(4)
F(43)-C(41)-C(4)	112.6(4)
F(44)-C(41)-C(4)	112.3(3)
F(42)-C(41)-C(4)	111.2(5)
C(77)-C(76)-C(75)	120.1(6)
C(77)-C(76)-H(76)	120.0
C(75)-C(76)-H(76)	120.0
C(76)-C(77)-C(78)	120.6(8)
C(76)-C(77)-H(77)	119.7
C(78)-C(77)-H(77)	119.7
C(76)-C(75)-C(74)	119.5(8)
C(76)-C(75)-H(75)	120.3
C(74)-C(75)-H(75)	120.3

Tabela 60. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de **6g**.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	61(2)	58(2)	63(2)	-15(1)	-20(1)	-5(1)
F(243)	149(3)	152(3)	95(2)	30(2)	-4(2)	-16(2)
F(61)	130(2)	67(1)	89(2)	9(1)	-34(1)	-30(1)
F(242)	251(5)	185(4)	156(3)	73(3)	-140(4)	-79(4)
F(244)	463(9)	76(2)	98(2)	6(2)	-46(3)	59(3)
F(42)	231(4)	140(3)	113(2)	5(2)	-119(3)	-42(3)
F(43)	135(3)	103(2)	211(4)	9(2)	-117(3)	-7(2)
F(44)	182(3)	117(2)	184(3)	46(2)	-143(3)	-74(2)
C(8A)	63(2)	54(2)	59(2)	-17(1)	-17(1)	-5(1)
C(2)	64(2)	57(2)	59(2)	-16(1)	-22(1)	-6(1)
C(74)	144(5)	156(6)	152(5)	42(5)	-56(4)	-92(5)
C(78)	100(4)	111(4)	180(6)	-32(4)	-54(4)	-17(3)
C(73)	68(2)	82(3)	115(3)	-28(2)	-13(2)	-18(2)
C(72)	69(2)	71(2)	96(3)	-22(2)	-10(2)	-9(2)
C(71)	71(2)	65(2)	86(2)	-22(2)	-7(2)	-13(2)
C(7)	66(2)	60(2)	71(2)	-22(2)	-7(2)	-9(2)
C(8)	60(2)	66(2)	75(2)	-21(2)	-15(2)	-7(2)
C(21)	62(2)	56(2)	61(2)	-14(1)	-23(1)	-4(1)
C(26)	136(4)	106(3)	126(4)	42(3)	-91(3)	-61(3)
C(25)	130(4)	102(3)	118(4)	34(3)	-72(3)	-58(3)
C(24)	78(2)	73(2)	62(2)	-5(2)	-23(2)	-5(2)
C(241)	108(3)	86(3)	79(3)	3(2)	-34(3)	-8(2)
C(6)	92(3)	55(2)	66(2)	-8(2)	-17(2)	-14(2)
C(5)	99(3)	64(2)	74(2)	-5(2)	-38(2)	-17(2)
C(4A)	83(2)	57(2)	61(2)	-12(2)	-27(2)	-11(2)
C(23)	202(7)	170(6)	188(6)	98(5)	-157(6)	-112(5)
C(22)	180(6)	155(5)	172(6)	86(4)	-137(5)	-109(5)
C(3)	80(2)	59(2)	72(2)	-9(2)	-36(2)	-15(2)
C(4)	91(2)	62(2 \oplus)	73(2)	-8(2)	-43(2)	-15(2)
C(41)	141(4)	82(3)	115(4)	18(3)	-85(3)	-39(3)

Tabela 60. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de **6g** (continuação).

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(76)	115(5)	166(7)	237(10)	-42(7)	-40(6)	-74(5)
C(77)	131(5)	169(7)	257(11)	-36(7)	-89(6)	-54(5)
C(75)	184(7)	183(8)	185(8)	38(6)	-64(6)	-115(7)

Tabela 61. Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de **6g**.

	x	y	z	U(eq)
H(74)	9882	14358	895	208
H(78)	11140	12016	3540	160
H(8)	6925	8616	4713	84
H(26)	1434	3548	6915	157
H(25)	1035	1535	8549	152
H(5)	3590	10091	2673	98
H(23)	4529	2864	8975	243
H(22)	4964	4880	7318	220
H(3)	1586	5484	5555	85
H(76)	13705	15584	1129	221
H(77)	13240	13652	2827	227
H(75)	11963	16029	213	251

Tabela 62. Ângulos de torção [°] para **6g**.

C(2)-N(1)-C(8A)-C(8)	180(3)
C(2)-N(1)-C(8A)-C(4A)	-0.2(5)
C(8A)-N(1)-C(2)-C(3)	2.3(5)
C(8A)-N(1)-C(2)-C(21)	-176.9(3)
C(75)-C(74)-C(73)-C(78)	1.6(12)
C(75)-C(74)-C(73)-C(72)	179.3(8)
C(77)-C(78)-C(73)-C(74)	-2.5(10)
C(77)-C(78)-C(73)-C(72)	179.8(6)
C(74)-C(73)-C(72)-C(71)	-17(15)
C(78)-C(73)-C(72)-C(71)	161(14)
C(73)-C(72)-C(71)-C(7)	33(20)
C(72)-C(71)-C(7)-C(8)	158(8)
C(72)-C(71)-C(7)-C(6)	-22(9)
C(6)-C(7)-C(8)-C(8A)	0.2(5)
C(71)-C(7)-C(8)-C(8A)	-180.0(3)
N(1)-C(8A)-C(8)-C(7)	-179.2(3)
C(4A)-C(8A)-C(8)-C(7)	1.0(5)
N(1)-C(2)-C(21)-C(22)	3.8(7)
C(3)-C(2)-C(21)-C(22)	-175.4(6)
N(1)-C(2)-C(21)-C(26)	-174.4(5)
C(3)-C(2)-C(21)-C(26)	6.4(6)
C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	3.3(10)
C(2)-C(21)-C(26)-C(25)	-178.4(5)
C(21)-C(26)-C(25)-C(24)	0.0(11)

Tabela 62. Ângulos de torção [°] para **6g** (continuação).

C(26)-C(25)-C(24)-C(23)	-2.9(11)
C(26)-C(25)-C(24)-C(241)	179.9(6)
C(23)-C(24)-C(241)-F(244)	-110.8(8)
C(25)-C(24)-C(241)-F(244)	66.3(8)
C(23)-C(24)-C(241)-F(243)	127.5(8)
C(25)-C(24)-C(241)-F(243)	-55.4(7)
C(23)-C(24)-C(241)-F(242)	12.9(9)
C(25)-C(24)-C(241)-F(242)	170.0(6)
C(8)-C(7)-C(6)-F(61)	179.4(3)
C(71)-C(7)-C(6)-F(61)	-0.4(5)
C(8)-C(7)-C(6)-C(5)	-1.1(6)
C(71)-C(7)-C(6)-C(5)	179.0(4)
F(61)-C(6)-C(5)-C(4A)	-179.7(3)
C(7)-C(6)-C(5)-C(4A)	0.8(6)
C(6)-C(5)-C(4A)-C(8A)	0.4(6)
C(6)-C(5)-C(4A)-C(4)	-179.2(4)
N(1)-C(8A)-C(4A)-C(5)	178.9(3)
C(8)-C(8A)-C(4A)-C(5)	-1.3(5)
N(1)-C(8A)-C(4A)-C(4)	-1.4(5)
C(8)-C(8A)-C(4A)-C(4)	178.4(3)
C(25)-C(24)-C(23)-C(22)	2.4(13)
C(241)-C(24)-C(23)-C(22)	179.6(8)
C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	-3.8(12)
C(2)-C(21)-C(22)-C(23)	177.9(8)

Tabela 62. Ângulos de torção [°] para **6g** (continuação).

C(24)-C(23)-C(22)-C(21)	1.0(16)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-2.7(5)
C(21)-C(2)-C(3)-C(4)	176.4(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(4A)	0.9(6)
C(2)-C(3)-C(4)-C(41)	-178.5(4)
C(5)-C(4A)-C(4)-C(3)	-179.3(4)
C(8A)-C(4A)-C(4)-C(3)	1.0(5)
C(5)-C(4A)-C(4)-C(41)	0.1(7)
C(8A)-C(4A)-C(4)-C(41)	-179.6(4)
C(3)-C(4)-C(41)-F(43)	120.8(4)
C(4A)-C(4)-C(41)-F(43)	-58.6(6)
C(3)-C(4)-C(41)-F(44)	-0.4(8)
C(4A)-C(4)-C(41)-F(44)	-179.8(4)
C(3)-C(4)-C(41)-F(42)	-119.9(4)
C(4A)-C(4)-C(41)-F(42)	60.7(6)
C(75)-C(76)-C(77)-C(78)	3.0(17)
C(73)-C(78)-C(77)-C(76)	0.2(13)
C(77)-C(76)-C(75)-C(74)	-3.9(17)
C(73)-C(74)-C(75)-C(76)	1.6(16)

Alert level C

ABSTY02 ALERT 1 C	An _exptl_absorpt_correction_type has been given without a literature citation. This should be contained in the _exptl_absorpt_process_details field. Absorption correction given as gaussian	
STRVA01 ALERT 4 C	Flack test results are meaningless. From the CIF: _refine_ls_abs_structure_Flack 0.700 From the CIF: _refine_ls_abs_structure_Flack_su 0.600	
PLAT147 ALERT 1 C	s.u. on Symmetry Constrained Cell Angle(s)	Please Check
PLAT761 ALERT 1 C	CIF Contains no X-H Bonds	Please Check
PLAT762 ALERT 1 C	CIF Contains no X-Y-H or H-Y-H Angles	Please Check
PLAT790 ALERT 4 C	Centre of Gravity not Within Unit Cell: Resd. # C21 H19 F3 N2	1 Note
PLAT907 ALERT 2 C	Flack x > 0.5, Structure needs to be Inverted? .	0.70 Check

Alert level G

PLAT005 ALERT 5 G	No Embedded Refinement Details found in the CIF	Please Do !
PLAT032 ALERT 4 G	Std. Uncertainty on Flack Parameter Value High .	0.600 Report
PLAT153 ALERT 1 G	The s.u.'s on the Cell Axes are Equal ..(Note)	0.005 Ang.
PLAT199 ALERT 1 G	Reported _cell_measurement_temperature	293 Check
PLAT200 ALERT 1 G	Reported _diffrn_ambient_temperature	293 Check
PLAT380 ALERT 4 G	Incorrectly? Oriented X(sp2)-Methyl Moiety	C27 Check

-
- 0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
7 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
6 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

- 7 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
1 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
0 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
4 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
1 ALERT type 5 Informative message, check

checkCIF publication errors

Alert level A

PUBL006 ALERT 1 A	_publ_requested_journal is missing e.g. 'Acta Crystallographica Section C'	
PUBL008 ALERT 1 A	_publ_section_title is missing. Title of paper.	
PUBL009 ALERT 1 A	_publ_author_name is missing. List of author(s) name(s).	
PUBL010 ALERT 1 A	_publ_author_address is missing. Author(s) address(es).	
PUBL012 ALERT 1 A	_publ_section_abstract is missing. Abstract of paper in English.	

-
- 5 **ALERT level A** = Data missing that is essential or data in wrong format
0 **ALERT level G** = General alerts. Data that may be required is missing
-

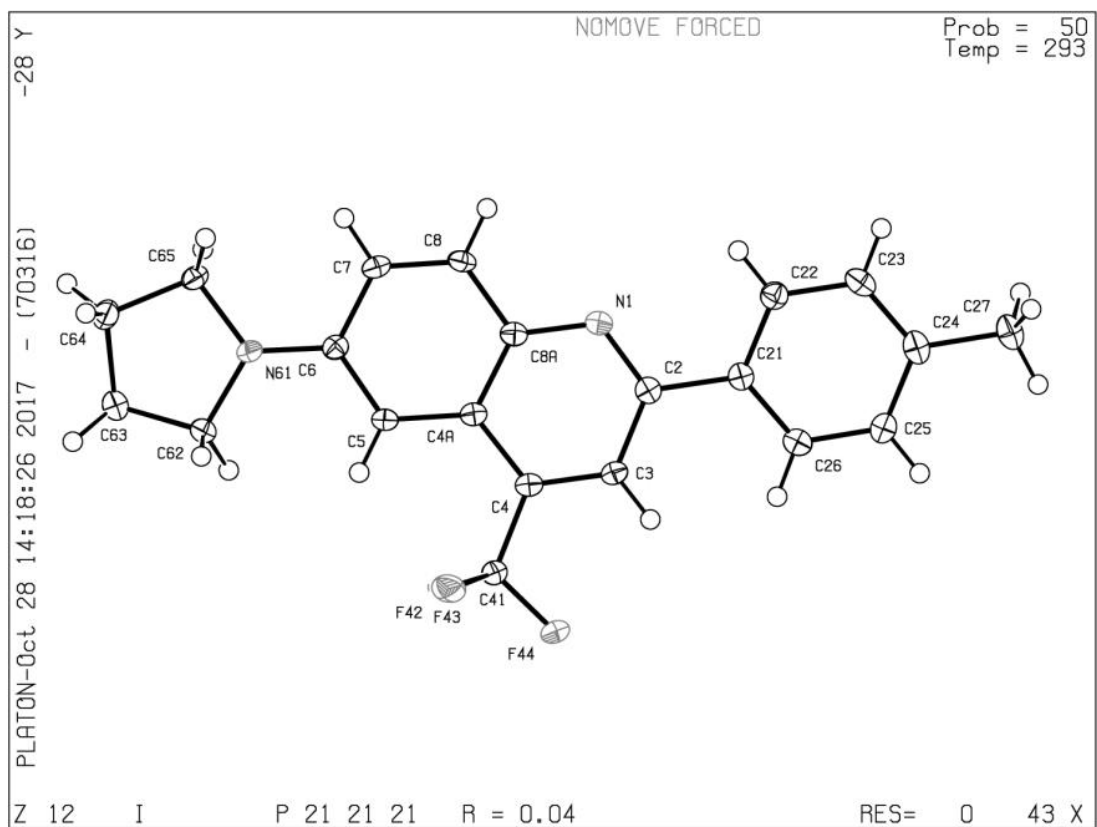


Tabela 63. Dados cristalográficos obtidos para o composto **9f**.

Empirical Formula	C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₂
Formula Weight	356.38
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 7.597(5) Å alpha = 90.000(5) deg. b = 10.743(5) Å beta = 90.000(5) deg. c = 20.703(5) Å gamma = 90.000(5) deg.
Volume	1689.7(14) Å ³
z, calculated density	4, 1.401 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.106 mm ⁻¹
F(000)	744
Crystal size	0.157 x 0.134 x 0.055 mm
Theta range for data collection	2.73 to 27.15 deg.
Limiting indices	-9<=h<=9, -13<=k<=13, -26<=l<=26
Reflections collected/unique	57067 / 3738 [R(int) = 0.0428]
Completeness to theta = 27.15	99.8 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.7455 and 0.7241
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/restraints/parameters	3738 / 0 / 235
Goodness-of-fit on F ²	1.056
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0355, wR2 = 0.0850
R índices (all data)	R1 = 0.0424, wR2 = 0.0883
Absolute structure parameter	0.7(6)
Extinction coeficiente	None
Largest diff. peak and hole	0.264 and -0.248 e.Å ⁻³

Tabela 64. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de **9f**.

	x	y	z	U(eq)
F(43)	13422(1)	-2806(1)	741(1)	28(1)
F(42)	14655(1)	-1596(1)	43(1)	26(1)
F(44)	16215(1)	-2919(1)	569(1)	27(1)
N(1)	15916(2)	602(1)	2101(1)	16(1)
N(61)	9679(2)	1086(1)	718(1)	18(1)
C(21)	18669(2)	-368(1)	2382(1)	16(1)
C(6)	11225(2)	935(2)	1043(1)	15(1)
C(5)	12359(2)	-49(2)	909(1)	15(1)
C(2)	17029(2)	-321(2)	1990(1)	16(1)
C(3)	16682(2)	-1237(2)	1513(1)	16(1)
C(65)	8478(2)	2128(2)	820(1)	18(1)
C(26)	20087(2)	-1128(2)	2212(1)	18(1)
C(4A)	13946(2)	-191(1)	1253(1)	14(1)
C(62)	9153(2)	296(2)	178(1)	18(1)
C(8A)	14408(2)	668(2)	1747(1)	15(1)
C(7)	11697(2)	1797(2)	1540(1)	17(1)
C(8)	13226(2)	1661(2)	1876(1)	17(1)
C(24)	21810(2)	-380(2)	3112(1)	20(1)
C(25)	21618(2)	-1140(2)	2572(1)	19(1)
C(41)	14870(2)	-2114(2)	631(1)	19(1)
C(22)	18842(2)	372(2)	2936(1)	20(1)
C(4)	15182(2)	-1170(1)	1149(1)	15(1)
C(23)	20384(2)	352(2)	3291(1)	22(1)
C(27)	23521(2)	-357(2)	3482(1)	25(1)
C(64)	6946(2)	1856(2)	362(1)	22(1)
C(63)	7755(2)	1056(2)	-170(1)	24(1)

Tabela 65. Ângulos de ligação [A] e ângulos [°] para **9f**.

F(43)-C(41)	1.347(2)
F(42)-C(41)	1.3476(19)
F(44)-C(41)	1.344(2)
N(1)-C(2)	1.323(2)
N(1)-C(8A)	1.361(2)
N(61)-C(6)	1.364(2)
N(61)-C(62)	1.458(2)
N(61)-C(65)	1.459(2)
C(21)-C(26)	1.396(2)
C(21)-C(22)	1.402(2)
C(21)-C(2)	1.487(2)
C(6)-C(5)	1.391(2)
C(6)-C(7)	1.429(2)
C(5)-C(4A)	1.409(2)
C(2)-C(3)	1.420(2)
C(3)-C(4)	1.368(2)
C(65)-C(64)	1.530(2)
C(26)-C(25)	1.381(2)
C(4A)-C(8A)	1.423(2)
C(4A)-C(4)	1.425(2)
C(62)-C(63)	1.522(2)
C(8A)-C(8)	1.419(2)
C(7)-C(8)	1.362(3)
C(24)-C(23)	1.389(3)
C(24)-C(25)	1.392(2)
C(24)-C(27)	1.509(2)
C(41)-C(4)	1.496(2)
C(22)-C(23)	1.383(2)
C(64)-C(63)	1.526(2)
C(2)-N(1)-C(8A)	118.89(14)
C(6)-N(61)-C(62)	123.01(13)

Tabela 65. Ângulos de ligação [A] e ângulos [°] para **9f** (continuação).

C(6)-N(61)-C(65)	123.87(14)
C(62)-N(61)-C(65)	112.77(13)
C(26)-C(21)-C(22)	117.68(15)
C(26)-C(21)-C(2)	121.96(14)
C(22)-C(21)-C(2)	120.35(15)
N(61)-C(6)-C(5)	121.65(15)
N(61)-C(6)-C(7)	119.63(15)
C(5)-C(6)-C(7)	118.72(15)
C(6)-C(5)-C(4A)	120.78(15)
N(1)-C(2)-C(3)	121.46(15)
N(1)-C(2)-C(21)	117.80(14)
C(3)-C(2)-C(21)	120.74(14)
C(4)-C(3)-C(2)	120.07(15)
N(61)-C(65)-C(64)	103.78(13)
C(25)-C(26)-C(21)	121.33(15)
C(5)-C(4A)-C(8A)	120.28(14)
C(5)-C(4A)-C(4)	124.61(14)
C(8A)-C(4A)-C(4)	115.11(14)
N(61)-C(62)-C(63)	103.97(13)
N(1)-C(8A)-C(8)	118.09(15)
N(1)-C(8A)-C(4A)	124.12(15)
C(8)-C(8A)-C(4A)	117.79(15)
C(8)-C(7)-C(6)	120.76(15)
C(7)-C(8)-C(8A)	121.68(15)
C(23)-C(24)-C(25)	117.70(16)
C(23)-C(24)-C(27)	121.78(16)
C(25)-C(24)-C(27)	120.51(16)
C(26)-C(25)-C(24)	121.02(16)
F(44)-C(41)-F(43)	106.35(13)
F(44)-C(41)-F(42)	105.79(13)
F(43)-C(41)-F(42)	106.33(13)

Tabela 65. Ângulos de ligação [A] e ângulos [°] para **9f** (continuação).

F(44)-C(41)-C(4)	112.61(14)
F(43)-C(41)-C(4)	112.47(13)
F(42)-C(41)-C(4)	112.75(13)
C(23)-C(22)-C(21)	120.39(16)
C(3)-C(4)-C(4A)	120.33(14)
C(3)-C(4)-C(41)	119.39(14)
C(4A)-C(4)-C(41)	120.26(14)
C(22)-C(23)-C(24)	121.81(16)
C(63)-C(64)-C(65)	104.45(14)
C(62)-C(63)-C(64)	103.93(14)

Tabela 66. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de **9f**.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
F(43)	25(1)	21(1)	37(1)	-9(1)	0(1)	-6(1)
F(42)	31(1)	31(1)	16(1)	-6(1)	-2(1)	5(1)
F(44)	24(1)	23(1)	34(1)	-12(1)	-5(1)	9(1)
N(1)	18(1)	15(1)	14(1)	0(1)	2(1)	-2(1)
N(61)	18(1)	18(1)	18(1)	-4(1)	0(1)	5(1)
C(21)	16(1)	15(1)	15(1)	4(1)	1(1)	-3(1)
C(6)	16(1)	17(1)	13(1)	1(1)	3(1)	1(1)
C(5)	17(1)	14(1)	15(1)	-2(1)	2(1)	-1(1)
C(2)	17(1)	15(1)	15(1)	3(1)	2(1)	-2(1)
C(3)	17(1)	14(1)	18(1)	-1(1)	2(1)	1(1)
C(65)	18(1)	17(1)	19(1)	-2(1)	2(1)	4(1)
C(26)	21(1)	18(1)	16(1)	1(1)	2(1)	-3(1)
C(4A)	17(1)	13(1)	12(1)	2(1)	4(1)	-1(1)
C(62)	18(1)	18(1)	17(1)	-3(1)	-1(1)	0(1)
C(8A)	19(1)	15(1)	12(1)	1(1)	3(1)	-1(1)
C(7)	20(1)	14(1)	18(1)	-1(1)	4(1)	4(1)
C(8)	23(1)	15(1)	14(1)	-3(1)	0(1)	0(1)
C(24)	20(1)	20(1)	18(1)	8(1)	-2(1)	-6(1)
C(25)	17(1)	19(1)	21(1)	4(1)	1(1)	0(1)
C(41)	17(1)	18(1)	21(1)	-4(1)	-1(1)	2(1)
C(22)	20(1)	19(1)	20(1)	1(1)	0(1)	0(1)
C(4)	18(1)	13(1)	15(1)	0(1)	4(1)	-1(1)
C(23)	27(1)	20(1)	17(1)	-1(1)	-2(1)	-5(1)
C(27)	23(1)	28(1)	25(1)	2(1)	-6(1)	-6(1)
C(64)	18(1)	22(1)	26(1)	1(1)	-1(1)	2(1)
C(63)	21(1)	26(1)	24(1)	-3(1)	-5(1)	1(1)

Tabela 67. Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de **9f**.

	x	y	z	U(eq)
H(5)	12066	-618	588	18
H(3)	17476	-1883	1447	20
H(65A)	9039	2913	713	22
H(65B)	8080	2158	1265	22
H(26)	19998	-1636	1850	22
H(62A)	8673	-487	332	21
H(62B)	10144	125	-103	21
H(7)	10951	2459	1635	21
H(8)	13503	2233	2197	21
H(25)	22535	-1664	2451	23
H(22)	17915	879	3065	24
H(23)	20468	842	3660	26
H(27A)	24340	-923	3286	38
H(27B)	23311	-603	3921	38
H(27C)	24000	470	3474	38
H(64A)	6015	1409	583	26
H(64B)	6468	2621	185	26
H(63A)	6876	519	-365	28
H(63B)	8278	1571	-504	28

Tabela 68. Ângulos de torção [°] para **9f**.

C8A N1 C2 C21	-179.8(1)
C8A N1 C2 C3	0.0(2)
C2 N1 C8A C4A	0.8(2)
C2 N1 C8A C8	-179.7(1)
C65 N61 C6 C5	177.4(1)
C65 N61 C6 C7	-3.2(2)
C62 N61 C6 C5	4.6(2)
C62 N61 C6 C7	-176.1(1)
C6 N61 C65 C64	178.5(1)
C62 N61 C65 C64	-8.0(2)
C6 N61 C62 C63	160.6(1)
C6 N61 C62 C63	160.6(1)
C65 N61 C62 C63	-12.9(2)
C26 C21 C2 N1	165.9(1)
C26 C21 C2 C3	-13.9(2)
C22 C21 C2 N1	-13.4(2)
C22 C21 C2 C3	166.8(2)
C2 C21 C26 C25	-178.5(1)
C22 C21 C26 C25	0.9(2)
C2 C21 C22 C23	178.4(1)
C26 C21 C22 C23	-0.9(2)
N61 C6 C5 C4A	179.7(1)
C7 C6 C5 C4A	0.3(2)

Tabela 68. Ângulos de torção [°] para **9f.**(continuação)

N61 C6 C7 C8	-179.4(1)
C5 C6 C7 C8	-0.0(2)
C6 C5 C4A C8A	-0.4(2)
C6 C5 C4A C4	-179.9(1)
N1 C2 C3 C4	-0.9(2)
C21 C2 C3 C4	178.9(1)
C2 C3 C4 C4A	0.9(2)
C2 C3 C4 C41	-177.6(1)
N61 C65 C64 C63	25.6(2)
C21 C26 C25 C24	0.9(2)
C5 C4A C8A N1	179.7(1)
C5 C4A C8A C8	0.2(2)
C4 C4A C8A N1	-0.8(2)
C4 C4A C8A C8	179.7(1)
C5 C4A C4 C3	179.4(2)
C5 C4A C4 C41	-2.1(2)
C8A C4A C4 C3	-0.1(2)
C8A C4A C4 C41	178.4(1)
N61 C62 C63 C64	28.5(2)
N1 C8A C8 C7	-179.5(1)
N1 C8A C8 H8	0.5
C4A C8A C8 C7	0.0(2)
C4A C8A C8 H8	-180.0
C6 C7 C8 C8A	-0.1(2)

Tabela 68. Ângulos de torção [°] para **9f** (continuação).

C23 C24 C25 C26	-2.5(2)
C27 C24 C25 C26	177.1(2)
C25 C24 C23 C22	2.5(2)
C27 C24 C23 C22	-177.1(2)
F43 C41 C4 C3	-117.5(2)
F43 C41 C4 C4A	64.0(2)
F42 C41 C4 C3	122.3(2)
F42 C41 C4 C4A	-56.2(2)
F44 C41 C4 C3	2.7(2)
F44 C41 C4 C4A	-175.8(1)
C21 C22 C23 C24	-0.8(3)
C65 C64 C63 C62	-33.7(2)

Dados cristalográficos obtidos para o composto **10d**

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: I

Bond precision:	C-C = 0.0018 A	Wavelength=0.71073	
Cell:	a=17.0227 (6)	b=6.4085 (2)	c=18.0731 (7)
	alpha=90	beta=116.061 (1)	gamma=90
Temperature:	120 K		
	Calculated	Reported	
Volume	1771.14 (11)	1771.14 (11)	
Space group	P 21/n	P121/n1	
Hall group	-P 2yn	-P2yn	
Moiety formula	C24 H15 F3 N2	C24 H15 F3 N2	
Sum formula	C24 H15 F3 N2	C24 H15 F3 N2	
Mr	388.38	388.38	
Dx, g cm ⁻³	1.457	1.457	
Z	4	4	
Mu (mm ⁻¹)	0.108	0.108	
F000	800.0	800.0	
F000'	800.44		
h, k, lmax	21, 8, 23	21, 8, 23	
Nref	3922	3903	
Tmin, Tmax	0.982, 0.988	0.734, 0.734	
Tmin'	0.979		

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.734 Tmax=0.734
AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 0.995 Theta (max)= 27.130

R(reflections)= 0.0345(3337) wR2(reflections)= 0.0909(3903)

S = 1.024 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.

Alert level C

ABSTY02 ALERT 1 C An `_exptl_absorpt_correction_type` has been given without a literature citation. This should be contained in the `_exptl_absorpt_process_details` field.
Absorption correction given as gaussian

Alert level G

PLAT005 ALERT 5 G No Embedded Refinement Details Found in the CIF Please Do !

0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
1 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
1 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

1 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
0 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
0 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
0 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
1 ALERT type 5 Informative message, check

checkCIF publication errors

Alert level A

PUBL006 ALERT 1 A `_publ_requested_journal` is missing
e.g. 'Acta Crystallographica Section C'
PUBL008 ALERT 1 A `_publ_section_title` is missing. Title of paper.
PUBL009 ALERT 1 A `_publ_author_name` is missing. List of author(s) name(s).
PUBL010 ALERT 1 A `_publ_author_address` is missing. Author(s) address(es).
PUBL012 ALERT 1 A `_publ_section_abstract` is missing.
Abstract of paper in English.

5 **ALERT level A** = Data missing that is essential or data in wrong format
0 **ALERT level G** = General alerts. Data that may be required is missing

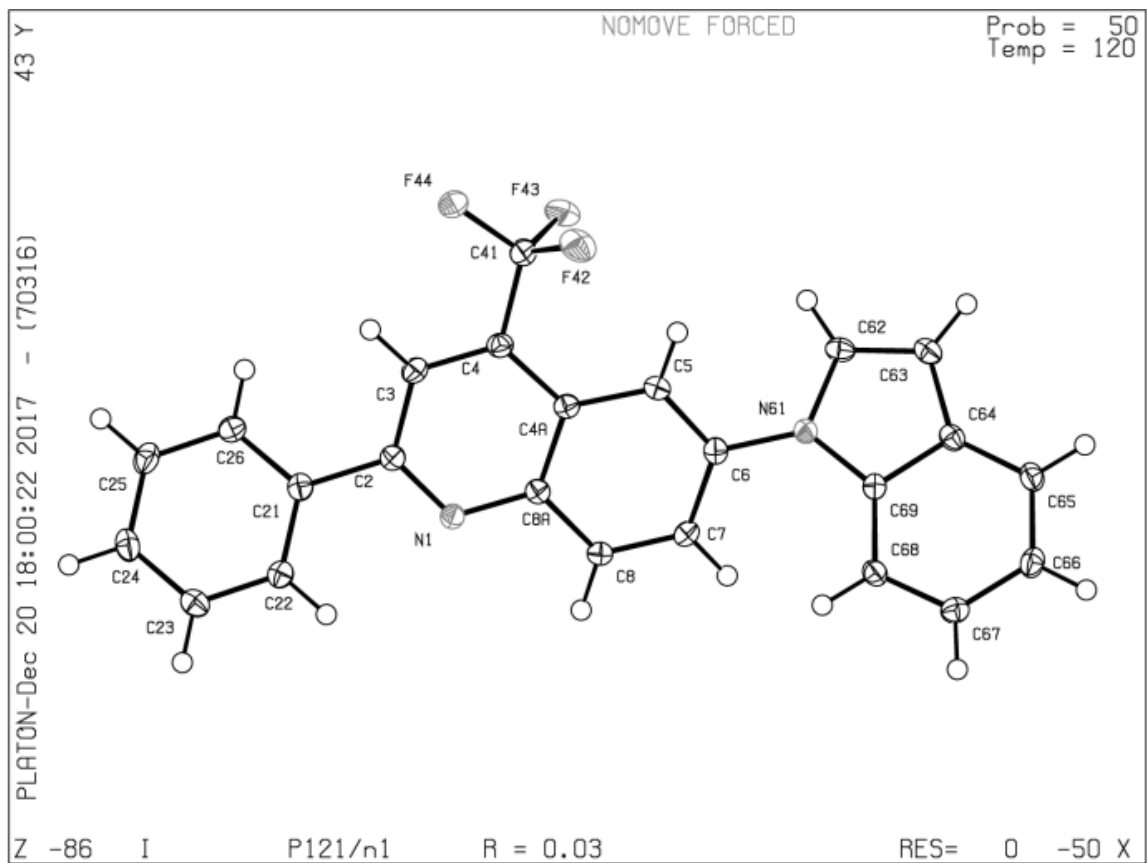


Tabela 69. Dados cristalográficos de **10d**.

Formula	C ₂₄ H ₁₅ F ₃ N ₂
$D_{calc.}/\text{g cm}^{-3}$	1.457
μ/mm^{-1}	0.108
Formula Weight	388.38
Colour	colourless
Shape	block
Size/ mm^3	0.20×0.14×0.11
T/K	120(2)
Crystal System	Monoclinic
Space Group	P2 ₁ /n
$a/\text{Å}$	17.0227(6)
$b/\text{Å}$	6.4085(2)
$c/\text{Å}$	18.0731(7)
$\alpha/^\circ$	90.00
$\beta/^\circ$	116.0610(10)
$\gamma/^\circ$	90.00
$V/\text{Å}^3$	1771.14(11)
Z	4
Z'	1
Wavelength/Å	0.710730
Radiation type	MoK α
$\Theta_{min}/^\circ$	2.51
$\Theta_{max}/^\circ$	27.13
Measured Refl.	30754
Independent Refl.	3903
Reflections Used	3337
R_{int}	0.0279
Parameters	262
Restraints	0
Largest Peak	0.321
Deepest Hole	-0.256
GooF	1.024
wR_2 (all data)	0.0909
wR_2	0.0857
R_1 (all data)	0.0432
R_1	0.0345

Tabela 70. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de **10d**.

Atom	x	y	z	U_{eq}
F44	6625.7(6)	4561.0(14)	1253.4(6)	36.9(2)
F42	7303.4(5)	3639.2(13)	2520.0(5)	28.0(2)
F43	6278.5(5)	1707.2(12)	1657.4(5)	26.61(19)
N61	6202.8(7)	151.5(16)	4344.2(6)	14.9(2)
N1	4559.8(6)	6955.1(16)	2334.0(6)	14.7(2)
C66	6974.2(8)	-1254(2)	6797.2(8)	19.1(3)
C67	6535.4(8)	644(2)	6518.4(8)	17.8(3)
C68	6248.0(8)	1283.2(19)	5709.1(7)	16.5(2)
C69	6392.6(7)	-64.5(18)	5174.2(7)	13.8(2)
C6	5799.4(8)	1867.4(18)	3826.1(7)	14.4(2)
C5	6069.4(8)	2468.1(19)	3243.4(7)	14.8(2)
C4A	5651.8(8)	4148.3(19)	2705.6(7)	14.2(2)
C8A	4980.9(8)	5272.5(18)	2802.2(7)	14.0(2)
C2	4763.0(8)	7549.5(19)	1739.0(7)	15.1(2)
C21	4293.2(7)	9390.0(19)	1240.8(7)	15.5(2)
C22	3973.9(8)	10919.9(19)	1589.5(7)	16.2(2)
C23	3528.6(8)	12641.6(19)	1134.5(8)	18.2(3)
C24	3390.1(8)	12859(2)	320.7(8)	20.1(3)
C64	6836.1(8)	-1983.1(19)	5446.3(7)	15.6(2)
C65	7131.7(8)	-2566(2)	6273.3(8)	18.1(3)
C63	6907.4(8)	-2914(2)	4757.8(8)	17.9(3)
C62	6529.0(8)	-1592.6(19)	4113.8(8)	16.8(3)
C4	5846.1(8)	4838.2(19)	2055.4(7)	16.1(2)
C3	5406.8(8)	6496.2(19)	1579.2(8)	17.4(3)
C8	4714.0(8)	4584.6(19)	3399.5(7)	15.8(2)
C7	5100.2(8)	2907.9(19)	3890.4(7)	15.8(2)
C25	3697.2(8)	11336(2)	-33.8(8)	20.8(3)
C26	4149.1(8)	9618(2)	422.3(8)	18.6(3)
C41	6511.4(9)	3696(2)	1872.0(8)	20.5(3)

Tabela 71. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de **10d**.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
F44	48.9(6)	39.1(5)	44.5(5)	21.6(4)	40.4(5)	22.0(4)
F42	16.4(4)	31.7(5)	36.8(5)	1.6(4)	12.5(3)	2.8(3)
F43	31.0(4)	22.1(4)	30.2(4)	-4.3(3)	16.7(4)	4.6(3)
N61	17.0(5)	13.2(5)	14.2(5)	0.3(4)	6.7(4)	1.1(4)
N1	15.6(5)	14.4(5)	14.2(5)	0.1(4)	6.5(4)	-0.3(4)
C66	16.3(6)	24.1(7)	15.6(6)	5.3(5)	5.8(5)	1.6(5)
C67	17.8(6)	19.3(6)	16.7(6)	-1.9(5)	7.9(5)	-0.4(5)
C68	17.3(6)	14.0(6)	17.4(6)	0.6(5)	7.0(5)	1.9(5)
C69	12.1(5)	14.1(6)	14.1(6)	1.2(4)	4.8(4)	-0.9(4)
C6	15.2(5)	12.2(5)	13.2(5)	-1.2(4)	3.9(4)	-2.0(4)
C5	14.0(5)	14.1(6)	16.8(6)	-1.7(4)	7.1(5)	-0.1(4)
C4A	14.6(5)	13.5(6)	14.3(5)	-1.9(4)	6.2(5)	-1.8(4)
C8A	13.8(5)	13.1(5)	14.0(5)	-1.5(4)	5.2(4)	-1.3(4)
C2	15.5(6)	14.7(6)	15.1(6)	-0.5(4)	6.7(5)	-0.8(4)
C21	12.8(5)	15.9(6)	18.0(6)	1.6(5)	6.8(5)	-1.9(5)
C22	15.2(5)	17.0(6)	16.5(6)	0.4(5)	6.9(5)	-1.9(5)
C23	15.5(6)	16.2(6)	22.9(6)	-0.9(5)	8.4(5)	-0.5(5)
C24	16.3(6)	18.3(6)	24.5(7)	7.4(5)	8.0(5)	1.5(5)
C64	13.2(5)	14.1(6)	19.2(6)	0.9(5)	6.8(5)	0.2(4)
C65	15.5(6)	17.6(6)	21.1(6)	5.2(5)	8.0(5)	3.4(5)
C63	17.8(6)	14.2(6)	22.4(6)	-0.5(5)	9.6(5)	1.5(5)
C62	17.4(6)	14.9(6)	19.5(6)	-4.0(5)	9.2(5)	-1.5(5)
C4	16.6(6)	15.9(6)	17.5(6)	-0.2(5)	9.3(5)	-0.2(5)
C3	19.1(6)	18.2(6)	18.3(6)	2.0(5)	11.5(5)	-0.5(5)
C8	16.3(6)	16.2(6)	16.6(6)	0.2(5)	8.8(5)	1.6(5)
C7	17.0(6)	17.3(6)	14.7(6)	0.6(5)	8.4(5)	-1.1(5)
C25	19.3(6)	25.4(7)	18.9(6)	6.2(5)	9.6(5)	-0.5(5)
C26	18.8(6)	20.1(6)	20.2(6)	2.3(5)	11.6(5)	1.2(5)
C41	22.1(6)	21.0(6)	23.1(6)	5.3(5)	14.1(5)	3.9(5)

Tabela 72. Ângulos de ligação em Å para **10d**.

Atom	Atom	Length/Å
F44	C41	1.3365(15)
F42	C41	1.3429(15)
F43	C41	1.3404(16)
N61	C62	1.3906(16)
N61	C69	1.3957(15)
N61	C6	1.4116(15)
N1	C2	1.3221(15)
N1	C8A	1.3637(15)
C66	C65	1.3779(18)
C66	C67	1.4005(18)
C67	C68	1.3847(17)
C68	C69	1.3966(17)
C69	C64	1.4132(17)
C6	C5	1.3761(17)
C6	C7	1.4129(17)
C5	C4A	1.4151(17)
C4A	C4	1.4238(16)
C4A	C8A	1.4244(16)
C8A	C8	1.4132(16)
C2	C3	1.4207(17)
C2	C21	1.4862(17)
C21	C26	1.3969(17)
C21	C22	1.3980(17)
C22	C23	1.3858(17)
C23	C24	1.3906(18)
C24	C25	1.3898(19)
C64	C65	1.4022(17)
C64	C63	1.4324(17)
C63	C62	1.3520(18)
C4	C3	1.3651(17)
C4	C41	1.5027(17)

Atom	Atom	Length/Å
C8	C7	1.3643(17)
C25	C26	1.3878(18)

Tabela 73. Ângulos de ligação em ° para **10d**.

Atom	Atom	Atom	Angle/°
C62	N61	C69	107.92(10)
C62	N61	C6	124.71(10)
C69	N61	C6	127.27(10)
C2	N1	C8A	118.59(10)
C65	C66	C67	121.12(11)
C68	C67	C66	121.47(12)
C67	C68	C69	117.41(11)
N61	C69	C68	130.90(11)
N61	C69	C64	107.24(10)
C68	C69	C64	121.79(11)
C5	C6	N61	119.79(11)
C5	C6	C7	120.50(11)
N61	C6	C7	119.67(10)
C6	C5	C4A	120.17(11)
C5	C4A	C4	125.06(11)
C5	C4A	C8A	119.25(11)
C4	C4A	C8A	115.70(11)
N1	C8A	C8	117.58(11)
N1	C8A	C4A	123.71(11)
C8	C8A	C4A	118.69(11)
N1	C2	C3	121.96(11)
N1	C2	C21	117.26(10)
C3	C2	C21	120.78(11)
C26	C21	C22	118.81(11)
C26	C21	C2	121.46(11)
C22	C21	C2	119.72(11)

Atom	Atom	Atom	Angle/°
C23	C22	C21	120.70(11)
C22	C23	C24	120.12(12)
C25	C24	C23	119.59(12)
C65	C64	C69	119.31(11)
C65	C64	C63	133.42(12)
C69	C64	C63	107.23(10)
C66	C65	C64	118.87(11)
C62	C63	C64	107.26(11)
C63	C62	N61	110.35(11)
C3	C4	C4A	120.03(11)
C3	C4	C41	119.82(11)
C4A	C4	C41	120.11(11)
C4	C3	C2	119.97(11)
C7	C8	C8A	121.17(11)
C8	C7	C6	120.06(11)
C26	C25	C24	120.41(12)
C25	C26	C21	120.37(12)
F44	C41	F43	106.60(11)
F44	C41	F42	106.35(10)
F43	C41	F42	106.41(10)
F44	C41	C4	112.53(10)
F43	C41	C4	111.80(11)
F42	C41	C4	112.70(11)

Tabela 74. Ângulos de torção obtidos para **10d**.

Atom	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C65	C66	C67	C68	-0.41(19)
C66	C67	C68	C69	1.59(18)
C62	N61	C69	C68	176.47(12)
C6	N61	C69	C68	-0.1(2)
C62	N61	C69	C64	-0.41(13)
C6	N61	C69	C64	-176.96(11)
C67	C68	C69	N61	-178.24(12)
C67	C68	C69	C64	-1.74(18)
C62	N61	C6	C5	-32.95(17)
C69	N61	C6	C5	143.05(12)
C62	N61	C6	C7	144.79(12)
C69	N61	C6	C7	-39.20(17)
N61	C6	C5	C4A	178.17(10)
C7	C6	C5	C4A	0.45(18)
C6	C5	C4A	C4	-176.77(11)
C6	C5	C4A	C8A	3.14(17)
C2	N1	C8A	C8	-176.05(11)
C2	N1	C8A	C4A	2.13(17)
C5	C4A	C8A	N1	177.75(11)
C4	C4A	C8A	N1	-2.33(17)
C5	C4A	C8A	C8	-4.09(17)
C4	C4A	C8A	C8	175.83(11)
C8A	N1	C2	C3	-0.36(17)
C8A	N1	C2	C21	-179.92(10)
N1	C2	C21	C26	-151.37(12)
C3	C2	C21	C26	29.06(17)
N1	C2	C21	C22	27.61(17)
C3	C2	C21	C22	-151.95(12)
C26	C21	C22	C23	-0.53(18)
C2	C21	C22	C23	-179.54(11)

Atom	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C21	C22	C23	C24	0.36(18)
C22	C23	C24	C25	0.30(18)
N61	C69	C64	C65	177.94(11)
C68	C69	C64	C65	0.71(18)
N61	C69	C64	C63	-0.02(13)
C68	C69	C64	C63	-177.25(11)
C67	C66	C65	C64	-0.68(19)
C69	C64	C65	C66	0.52(18)
C63	C64	C65	C66	177.84(13)
C65	C64	C63	C62	-177.09(13)
C69	C64	C63	C62	0.46(14)
C64	C63	C62	N61	-0.73(14)
C69	N61	C62	C63	0.72(14)
C6	N61	C62	C63	177.38(11)
C5	C4A	C4	C3	-179.28(12)
C8A	C4A	C4	C3	0.81(17)
C5	C4A	C4	C41	2.96(19)
C8A	C4A	C4	C41	-176.95(11)
C4A	C4	C3	C2	0.78(18)
C41	C4	C3	C2	178.55(11)
N1	C2	C3	C4	-1.07(19)
C21	C2	C3	C4	178.47(11)
N1	C8A	C8	C7	179.76(11)
C4A	C8A	C8	C7	1.48(18)
C8A	C8	C7	C6	2.11(18)
C5	C6	C7	C8	-3.12(18)
N61	C6	C7	C8	179.15(11)
C23	C24	C25	C26	-0.79(19)
C24	C25	C26	C21	0.61(19)
C22	C21	C26	C25	0.04(18)
C2	C21	C26	C25	179.04(11)
C3	C4	C41	F44	3.19(18)

Atom	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C4A	C4	C41	F44	-179.05(11)
C3	C4	C41	F43	-116.74(13)
C4A	C4	C41	F43	61.02(15)
C3	C4	C41	F42	123.44(13)
C4A	C4	C41	F42	-58.79(16)

Tabela 75. Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de **10d**.

Atom	x	y	z	U_{eq}
H66	7167	-1644	7357	23
H67	6433	1513	6893	21
H68	5963	2588	5525	20
H5	6537	1753	3202	18
H22	4063	10778	2144	19
H23	3318	13675	1379	22
H24	3087	14042	9	24
H65	7435	-3844	6469	22
H63	7171	-4218	4754	21
H62	6491	-1823	3580	20
H3	5531	6945	1141	21
H8	4258	5302	3460	19
H7	4899	2439	4276	19
H25	3597	11471	-592	25
H26	4362	8591	176	22

Dados cristalográficos obtidos para o composto **10f**

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: I

Bond precision:	C-C = 0.0020 A	Wavelength=0.71073	
Cell:	a=11.0009 (4)	b=15.0736 (6)	c=12.0377 (4)
	alpha=90	beta=101.830 (1)	gamma=90
Temperature:	100 K		
	Calculated	Reported	
Volume	1953.73 (12)	1953.73 (12)	
Space group	P 21/c	P121/c1	
Hall group	-P 2ybc	-P2ybc	
Moiety formula	C25 H14 F6 N2	C25 H14 F6 N2	
Sum formula	C25 H14 F6 N2	C25 H14 F6 N2	
Mr	456.38	456.38	
Dx, g cm-3	1.552	1.552	
Z	4	4	
Mu (mm-1)	0.132	0.132	
F000	928.0	928.0	
F000'	928.65		
h, k, lmax	14, 19, 15	14, 19, 15	
Nref	4327	4318	
Tmin, Tmax	0.984, 0.992	0.963, 0.992	
Tmin'	0.962		

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.963 Tmax=0.992
AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 0.998 Theta(max)= 27.160

R(reflections)= 0.0404 (3398) wR2(reflections)= 0.0986 (4318)

S = 1.056 Npar= 298

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.

Alert level C

ABSTY02 ALERT 1 C An `_exptl_absorpt_correction_type` has been given without a literature citation. This should be contained in the `_exptl_absorpt_process_details` field.
Absorption correction given as gaussian

Alert level G

PLAT005 ALERT 5 G No Embedded Refinement Details Found in the CIF Please Do !
PLAT066 ALERT 1 G Predicted and Reported Tmin&Tmax Range Identical ? Check

0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
1 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
2 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

2 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
0 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
0 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
0 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
1 ALERT type 5 Informative message, check

checkCIF publication errors

Alert level A

PUBL006 ALERT 1 A `_publ_requested_journal` is missing
e.g. 'Acta Crystallographica Section C'
PUBL008 ALERT 1 A `_publ_section_title` is missing. Title of paper.
PUBL009 ALERT 1 A `_publ_author_name` is missing. List of author(s) name(s).
PUBL010 ALERT 1 A `_publ_author_address` is missing. Author(s) address(es).
PUBL012 ALERT 1 A `_publ_section_abstract` is missing.
Abstract of paper in English.

5 **ALERT level A** = Data missing that is essential or data in wrong format
0 **ALERT level G** = General alerts. Data that may be required is missing

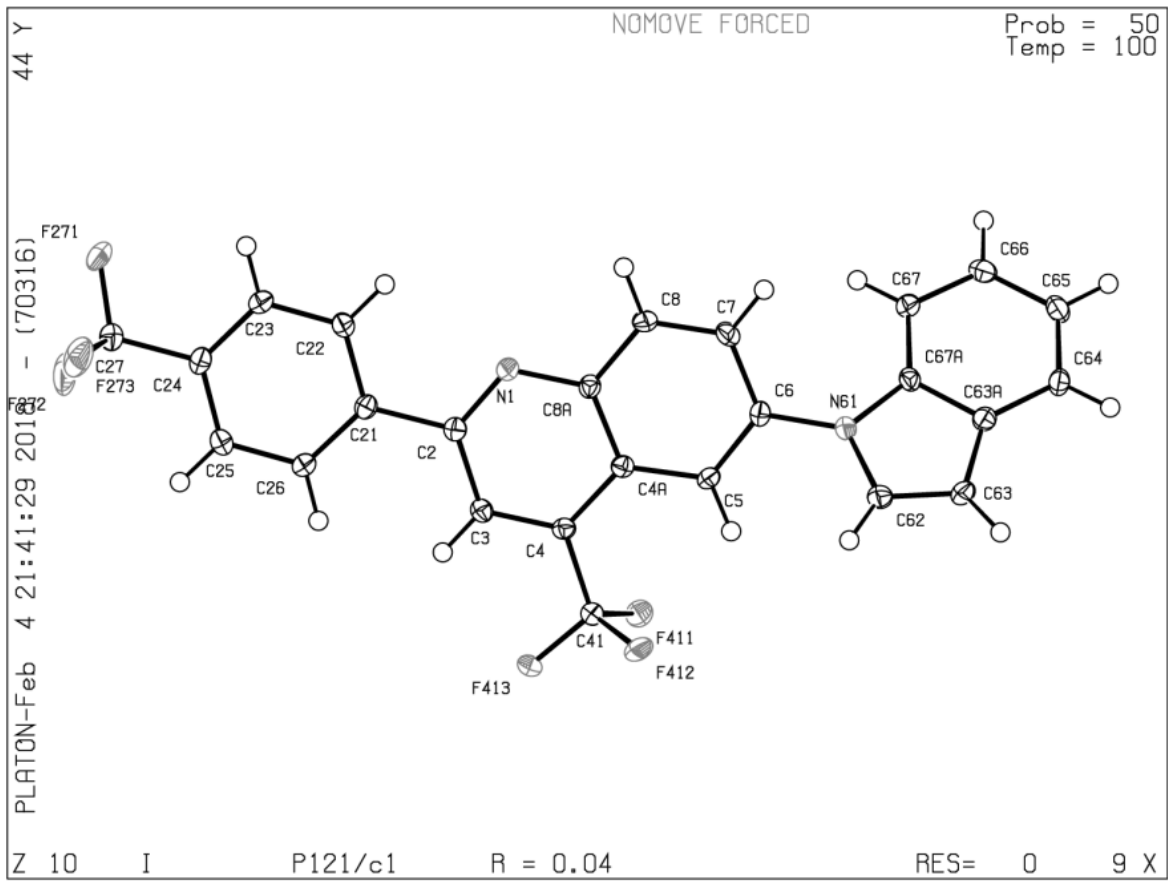


Tabela 76. Dados cristalográficos obtidos para o composto **10f**.

Empirical formula	C ₂₅ H ₁₄ F ₆ N ₂
Formula weight	456.38
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P121/c1
Unit cell dimensions	a = 11.0009(4) Å alpha = 90 deg.
Volume	b = 15.0736(6) Å beta = 101.8300(10) deg.
Z, Calculated density	c = 12.0377(4) Å gamma = 90 deg.
F(000)	1953.73(12) Å ³
Crystal size	4, 1.552 Mg/m ³
Theta range for data collection	0.132 mm ⁻¹
Limiting indices	928
Reflections collected / unique	0.29 x 0.10 x 0.06 mm
Completeness to theta = 27.16	2.19 to 27.16 deg.
Absorption correction	-14<=h<=14, -19<=k<=19, -13<=l<=15
Max. and min. transmission	66958 / 4318 [R(int) = 0.0563]
Refinement method	99.8 %
Data / restraints / parameters	Gaussian
Goodness-of-fit on F ²	0.9921 and 0.9627
Final R indices [I>2sigma(I)]	Full-matrix least-squares on F ²
R indices (all data)	4318 / 0 / 298
Extinction coefficient	1.056
Largest diff. peak and hole	R1 = 0.0404, wR2 = 0.0901

Tabela 77. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de **10f**.

	x	y	z	U(eq)
F(272)	2091(1)	6069(1)	10677(1)	37(1)
F(273)	3807(1)	6125(1)	11891(1)	35(1)
F(413)	6241(1)	4462(1)	5386(1)	24(1)
F(411)	6445(1)	5387(1)	4073(1)	21(1)
F(412)	8060(1)	4862(1)	5192(1)	22(1)
F(271)	2872(1)	7323(1)	11285(1)	35(1)
N(61)	9740(1)	7729(1)	4280(1)	15(1)
N(1)	6654(1)	7351(1)	7387(1)	15(1)
C(65)	10506(2)	9673(1)	2113(1)	20(1)
C(66)	9568(2)	9867(1)	2715(1)	19(1)
C(67)	9238(2)	9263(1)	3466(1)	16(1)
C(67A)	9872(1)	8458(1)	3605(1)	15(1)
C(6)	8917(1)	7634(1)	5031(1)	14(1)
C(5)	8312(1)	6842(1)	5068(1)	14(1)
C(4A)	7541(1)	6712(1)	5857(1)	13(1)
C(8A)	7384(1)	7416(1)	6603(1)	14(1)
C(2)	6051(1)	6601(1)	7462(1)	14(1)
C(21)	5266(1)	6568(1)	8334(1)	14(1)
C(26)	4626(2)	5804(1)	8535(1)	21(1)
C(25)	3924(2)	5793(1)	9369(1)	23(1)
C(24)	3862(1)	6546(1)	10016(1)	16(1)
C(27)	3156(2)	6517(1)	10954(1)	21(1)
C(23)	8763(2)	8337(1)	5771(1)	17(1)
C(8)	8010(2)	8227(1)	6529(1)	17(1)
C(64)	11121(2)	8873(1)	2246(1)	19(1)
C(63A)	10806(1)	8247(1)	2999(1)	16(1)
C(63)	11231(2)	7370(1)	3334(1)	18(1)
C(62)	10570(2)	7080(1)	4092(1)	18(1)
C(4)	6860(1)	5924(1)	5955(1)	14(1)
C(3)	6134(1)	5866(1)	6744(1)	14(1)

Tabela 77. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de **10f** (continuação)

C(41)	6902(2)	5160(1)	5164(1)	16(1)
C(22)	5164(2)	7313(1)	8975(1)	17(1)
C(23)	4470(2)	7324(1)	9814(1)	18(1)

Tabela 78. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [$^\circ$] de **10f**.

F(272)-C(27)	1.334(2)
F(273)-C(27)	1.343(2)
F(413)-C(41)	1.3378(18)
F(411)-C(41)	1.3509(18)
F(412)-C(41)	1.3441(18)
F(271)-C(27)	1.335(2)
N(61)-C(62)	1.388(2)
N(61)-C(67A)	1.391(2)
N(61)-C(6)	1.413(2)
N(1)-C(2)	1.323(2)
N(1)-C(8A)	1.363(2)
C(65)-C(64)	1.376(2)
C(65)-C(66)	1.407(2)
C(65)-H(65)	0.9500
C(66)-C(67)	1.383(2)
C(66)-H(66)	0.9500
C(67)-C(67A)	1.393(2)
C(67)-H(67)	1.413(2)
C(67A)-C(63A)	1.371(2)
C(6)-C(5)	1.416(2)
C(6)-C(7)	1.411(2)
C(5)-C(4A)	0.9500
C(5)-H(5)	1.422(2)
C(4A)-C(8A)	1.422(2)

Tabela 78. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] de **10f.**(continuação)

C(4A)-C(4)	1.415(2)
C(8A)-C(8)	1.418(2)
C(2)-C(3)	1.491(2)
C(21)-C(22)	1.394(2)
C(2)-C(21)	1.396(2)
C(21)-C(26)	1.387(2)
C(26)-C(25)	0.9500
C(26)-H(26)	1.386(2)
C(25)-C(24)	0.9500
C(25)-H(25)	1.382(2)
C(24)-C(23)	1.496(2)
C(24)-C(27)	1.363(2)
C(7)-C(8)	0.9500
C(7)-H(7)	0.9500
C(8)-H(8)	1.400(2)
C(64)-C(63A)	0.9500
C(64)-H(64)	1.433(2)
C(63A)-C(63)	1.351(2)
C(63)-C(62)	0.9500
C(62)-H(62)	0.9500
C(63)-H(63)	1.364(2)
C(4)-C(3)	1.500(2)
C(4)-C(41)	0.9500
C(3)-H(3)	1.385(2)
C(22)-C(23)	0.9500
C(22)-H(22)	0.9500
C(23)-H(23)	108.09(13)
C(62)-N(61)-C(67A)	124.20(13)
C(62)-N(61)-C(6)	127.71(13)
C(67A)-N(61)-C(6)	118.88(13)
C(2)-N(1)-C(8A)	121.19(15)
C(64)-C(65)-C(66)	119.4

Tabela 78. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] de **10f.**(continuação)

C(64)-C(65)-H(65)	119.4
C(66)-C(65)-H(65)	121.17(15)
C(67)-C(66)-C(65)	119.4
C(67)-C(66)-H(66)	119.4
C(65)-C(66)-H(66)	117.39(15)
C(66)-C(67)-C(67A)	121.3
C(66)-C(67)-H(67)	121.3
N(61)-C(67A)-C(67)	130.41(14)
C(67A)-C(67)-H(67)	107.32(13)
N(61)-C(67A)-C(63A)	122.25(14)
C(67)-C(67A)-C(63A)	119.22(14)
C(5)-C(6)-N(61)	120.61(14)
C(5)-C(6)-C(7)	120.11(14)
N(61)-C(6)-C(7)	120.35(14)
C(6)-C(5)-C(4A)	119.8
C(6)-C(5)-H(5)	119.8
C(4A)-C(5)-H(5)	119.23(14)
C(5)-C(4A)-C(8A)	124.87(14)
C(5)-C(4A)-C(4)	115.88(13)
C(8A)-C(4A)-C(4)	117.90(14)
N(1)-C(8A)-C(8)	123.29(14)
N(1)-C(8A)-C(4A)	118.81(13)
C(8)-C(8A)-C(4A)	122.02(14)
N(1)-C(2)-C(3)	116.58(13)
N(1)-C(2)-C(21)	121.39(14)
C(3)-C(2)-C(21)	118.52(14)
C(22)-C(21)-C(26)	119.10(14)
C(22)-C(21)-C(2)	122.38(14)
C(26)-C(21)-C(2)	120.74(15)
C(25)-C(26)-C(21)	119.6
C(25)-C(26)-H(26)	119.6

Tabela 78. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] de **10f.**(continuação)

C(21)-C(26)-H(26)	119.75(15)
C(24)-C(25)-C(26)	120.1
C(24)-C(25)-H(25)	120.1
C(26)-C(25)-H(25)	120.29(15)
C(23)-C(24)-C(25)	120.10(14)
C(23)-C(24)-C(27)	119.59(15)
C(25)-C(24)-C(27)	106.71(14)
F(272)-C(27)-F(271)	106.05(13)
F(272)-C(27)-F(273)	105.51(13)
F(271)-C(27)-F(273)	113.00(14)
F(272)-C(27)-C(24)	112.88(14)
F(271)-C(27)-C(24)	112.12(14)
F(273)-C(27)-C(24)	119.90(14)
C(8)-C(7)-C(6)	120.1
C(8)-C(7)-H(7)	120.1
C(6)-C(7)-H(7)	121.09(14)
C(7)-C(8)-C(8A)	119.5
C(7)-C(8)-H(8)	119.5
C(8A)-C(8)-H(8)	119.00(15)
C(65)-C(64)-C(63A)	120.5
C(65)-C(64)-H(64)	120.5
C(63A)-C(64)-H(64)	118.98(15)
C(64)-C(63A)-C(67A)	134.01(15)
C(64)-C(63A)-C(63)	107.01(14)
C(67A)-C(63A)-C(63)	107.36(14)
C(62)-C(63)-C(63A)	126.3
C(62)-C(63)-H(63)	126.3
C(63A)-C(63)-H(63)	110.22(14)
C(63)-C(62)-N(61)	124.9
C(63)-C(62)-H(62)	124.9
N(61)-C(62)-H(62)	120.29(14)

Tabela 78. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] de **10f.**(continuação)

C(3)-C(4)-C(4A)	119.48(14)
C(3)-C(4)-C(41)	120.19(13)
C(4A)-C(4)-C(41)	119.62(14)
C(4)-C(3)-C(2)	120.2
C(4)-C(3)-H(3)	120.2
C(2)-C(3)-H(3)	106.43(12)
F(413)-C(41)-F(412)	106.50(13)
F(413)-C(41)-F(411)	105.70(12)
F(412)-C(41)-F(411)	112.85(12)
F(413)-C(41)-C(4)	113.18(13)
F(412)-C(41)-C(4)	111.65(13)
F(411)-C(41)-C(4)	120.82(15)
C(23)-C(22)-C(21)	119.6
C(23)-C(22)-H(22)	119.6
C(21)-C(22)-H(22)	119.84(15)
C(24)-C(23)-C(22)	120.1
C(24)-C(23)-H(23)	120.1
C(22)-C(23)-H(23)	1.334(2)

Tabela 79. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de **10f.**

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
F(272)	33(1)	51(1)	34(1)	-5(1)	22(1)	-16(1)
F(273)	46(1)	44(1)	19(1)	11(1)	15(1)	15(1)
F(413)	33(1)	13(1)	29(1)	-6(1)	17(1)	-8(1)
F(411)	26(1)	22(1)	15(1)	-4(1)	5(1)	-3(1)
F(412)	22(1)	19(1)	27(1)	-5(1)	10(1)	4(1)
F(271)	53(1)	24(1)	39(1)	1(1)	34(1)	8(1)
N(61)	15(1)	14(1)	18(1)	1(1)	7(1)	-1(1)
N(1)	17(1)	15(1)	14(1)	-2(1)	5(1)	-1(1)
C(65)	26(1)	18(1)	18(1)	1(1)	7(1)	-7(1)

Tabela 79. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de **10f** (continuação)

C(66)	23(1)	13(1)	19(1)	0(1)	3(1)	-1(1)
C(67)	18(1)	16(1)	16(1)	-2(1)	5(1)	-1(1)
C(67A)	16(1)	15(1)	14(1)	-1(1)	4(1)	-4(1)
C(6)	13(1)	17(1)	13(1)	2(1)	4(1)	1(1)
C(5)	15(1)	14(1)	14(1)	-2(1)	5(1)	2(1)
C(4A)	12(1)	13(1)	14(1)	0(1)	2(1)	1(1)
C(8A)	14(1)	16(1)	12(1)	-1(1)	3(1)	-1(1)
C(2)	14(1)	15(1)	13(1)	1(1)	2(1)	0(1)
C(21)	14(1)	17(1)	12(1)	0(1)	2(1)	1(1)
C(26)	29(1)	16(1)	22(1)	-5(1)	14(1)	-3(1)
C(25)	30(1)	18(1)	25(1)	-1(1)	15(1)	-6(1)
C(24)	16(1)	20(1)	15(1)	2(1)	5(1)	3(1)
C(27)	26(1)	19(1)	20(1)	2(1)	11(1)	1(1)
C(7)	18(1)	15(1)	19(1)	-1(1)	5(1)	-5(1)
C(8)	22(1)	14(1)	16(1)	-4(1)	5(1)	-2(1)
C(64)	20(1)	21(1)	18(1)	-3(1)	9(1)	-5(1)
C(63A)	15(1)	17(1)	17(1)	-3(1)	4(1)	-3(1)
C(63)	17(1)	17(1)	21(1)	-2(1)	8(1)	2(1)
C(62)	18(1)	14(1)	22(1)	1(1)	6(1)	2(1)
C(4)	15(1)	12(1)	13(1)	0(1)	2(1)	1(1)
C(3)	14(1)	14(1)	15(1)	0(1)	3(1)	-2(1)
C(41)	19(1)	14(1)	19(1)	0(1)	7(1)	-1(1)
C(22)	19(1)	16(1)	17(1)	-1(1)	6(1)	-4(1)
C(23)	20(1)	16(1)	17(1)	-4(1)	7(1)	0(1)

Tabela 80. Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de **10f**.

	x	y	z	U(eq)
H(65)	10718	10102	1607	24
H(66)	9154	10423	2603	22
H(67)	8603	9392	3871	19
H(5)	8413	6379	4559	17
H(26)	4672	5287	8095	25
H(25)	3488	5271	9497	28
H(7)	9184	8883	5739	21
H(8)	7903	8704	7017	20
H(64)	11750	8748	1834	22
H(63)	11862	7050	3072	2
H(62)	10659	6514	4445	1
H(3)	5685	5338	6813	21
H(22)	5576	7854	8835	17
H(23)	4413	7831	10250	20

Tabela 81. Ângulos de torção [$^\circ$] de **10f**.

C(64)-C(65)-C(66)-C(67)	0.4(3)
C(65)-C(66)-C(67)-C(67A)	0.2(2)
C(62)-N(61)-C(67A)-C(67)	178.26(16)
C(6)-N(61)-C(67A)-C(67)	1.4(3)
C(62)-N(61)-C(67A)-C(63A)	0.28(17)
C(6)-N(61)-C(67A)-C(63A)	179.93(14)
C(66)-C(67)-C(67A)-N(61)	179.30(15)
C(66)-C(67)-C(67A)-C(63A)	0.9(2)
C(62)-N(61)-C(6)-C(5)	41.2(2)
C(67A)-N(61)-C(6)-C(5)	138.45(16)
C(62)-N(61)-C(6)-C(7)	136.06(16)
C(67A)-N(61)-C(6)-C(7)	44.3(2)
N(61)-C(6)-C(5)-C(4A)	176.26(14)

Tabela 81. Ângulos de torção [°] de **10f** (continuação)

C(7)-C(6)-C(5)-C(4A)	0.9(2)
C(6)-C(5)-C(4A)-C(8A)	0.9(2)
C(6)-C(5)-C(4A)-C(4)	179.03(14)
C(2)-N(1)-C(8A)-C(8)	179.31(14)
C(2)-N(1)-C(8A)-C(4A)	0.4(2)
C(5)-C(4A)-C(8A)-N(1)	179.66(14)
C(4)-C(4A)-C(8A)-N(1)	1.4(2)
C(5)-C(4A)-C(8A)-C(8)	0.1(2)
C(4)-C(4A)-C(8A)-C(8)	178.35(14)
C(8A)-N(1)-C(2)-C(3)	0.5(2)
C(8A)-N(1)-C(2)-C(21)	180.00(13)
N(1)-C(2)-C(21)-C(22)	2.9(2)
C(3)-C(2)-C(21)-C(22)	176.54(14)
N(1)-C(2)-C(21)-C(26)	177.09(15)
C(3)-C(2)-C(21)-C(26)	3.4(2)
C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	1.3(3)
C(2)-C(21)-C(26)-C(25)	178.75(15)
C(21)-C(26)-C(25)-C(24)	0.4(3)
C(26)-C(25)-C(24)-C(23)	1.6(3)
C(26)-C(25)-C(24)-C(27)	176.91(16)
C(23)-C(24)-C(27)-F(272)	140.67(16)
C(25)-C(24)-C(27)-F(272)	40.8(2)
C(23)-C(24)-C(27)-F(271)	19.5(2)
C(25)-C(24)-C(27)-F(271)	162.05(15)
C(23)-C(24)-C(27)-F(273)	99.54(18)
C(25)-C(24)-C(27)-F(273)	78.9(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	0.1(2)
N(61)-C(6)-C(7)-C(8)	177.07(15)
C(6)-C(7)-C(8)-C(8A)	0.8(2)
N(1)-C(8A)-C(8)-C(7)	179.49(15)
C(4A)-C(8A)-C(8)-C(7)	0.8(2)

Tabela 81. Ângulos de torção [°] de **10f** (continuação)

C(66)-C(65)-C(64)-C(63A)	0.3(2)
C(65)-C(64)-C(63A)-C(67A)	0.4(2)
C(65)-C(64)-C(63A)-C(63)	179.43(17)
N(61)-C(67A)-C(63A)-C(64)	179.77(14)
C(67)-C(67A)-C(63A)-C(64)	1.1(2)
N(61)-C(67A)-C(63A)-C(63)	0.13(17)
C(64)-C(65)-C(66)-C(67)	178.81(14)
C(65)-C(66)-C(67)-C(67A)	179.39(18)
C(62)-N(61)-C(67A)-C(67)	0.49(18)
C(6)-N(61)-C(67A)-C(67)	0.68(19)
C(62)-N(61)-C(67A)-C(63A)	0.61(18)
C(6)-N(61)-C(67A)-C(63A)	179.72(14)
C(66)-C(67)-C(67A)-N(61)	179.60(15)
C(66)-C(67)-C(67A)-C(63A)	1.4(2)
C(62)-N(61)-C(6)-C(5)	1.7(2)
C(67A)-N(61)-C(6)-C(5)	176.53(14)
C(62)-N(61)-C(6)-C(7)	0.6(2)
C(67A)-N(61)-C(6)-C(7)	177.38(14)
N(61)-C(6)-C(5)-C(4A)	0.5(2)
C(7)-C(6)-C(5)-C(4A)	179.89(14)
C(6)-C(5)-C(4A)-C(8A)	3.7(2)
C(6)-C(5)-C(4A)-C(4)	178.31(13)
C(2)-N(1)-C(8A)-C(8)	124.68(15)
C(2)-N(1)-C(8A)-C(4A)	57.35(19)
C(5)-C(4A)-C(8A)-N(1)	116.20(15)
C(4)-C(4A)-C(8A)-N(1)	61.77(19)
C(5)-C(4A)-C(8A)-C(8)	1.7(2)
C(4)-C(4A)-C(8A)-C(8)	178.31(15)
C(8A)-N(1)-C(2)-C(3)	1.1(3)
C(8A)-N(1)-C(2)-C(21)	177.34(15)
N(1)-C(2)-C(21)-C(22)	0.5(2)

ANEXOS V: PUBLICAÇÕES



Synthesis and antimicrobial screening of 2-alkyl(aryl)-7-chloro-6-fluoro-4-(trifluoromethyl)-quinolines and their phenylacetylene derivatives, promoted by Sonogashira cross-coupling reaction



Helio G. Bonacorso^{a,*}, Melissa B. Rodrigues^a, Sarah C. Feitosa^a, Helena S. Coelho^b, Sydney H. Alves^b, Jéssica T. Keller^b, Wilian C. Rosa^a, Alex Ketzner^a, Clarissa P. Frizzo^a, Marcos A.P. Martins^a, Nilo Zanatta^a

^a Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil

^b Laboratório de Pesquisas Micológicas (LAPEMI), Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Quinolines
Norfloxacin
Enaminoketones
Sonogashira coupling reaction

ABSTRACT

This paper firstly describes the synthesis of a series of (Z)-4-((3-chloro-4-fluorophenyl)amino)-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ones (**3a–f**) as well as 1-1-((3-chloro-4-fluorophenyl)amino)-3,4-dihydronaphthalen-2-yl)-2,2,2-trifluoroethanone (**3g**), from the O,N-exchange reaction of some 4-methoxy-4-alkyl(aryl)-1,1,1-trifluoroalk-3-en-2-ones (**1**) with 3-chloro-4-fluoroaniline (**2**), at 70–90% yields. Subsequently, in concentrated sulfuric acid, the enaminoketones **3** underwent a successful and regioselective intramolecular cyclocondensation reaction, which furnished a novel series of 2-alkyl(aryl)-7-chloro-6-fluoro-4-(trifluoromethyl)-quinolines (**4**) at 70–85% yields. To demonstrate synthetic applicability through the Sonogashira coupling reaction for obtaining quinolines with potential antimicrobial activity, the synthesis of a novel series of 2-alkyl(aryl)-6-fluoro-7-(phenylethynyl)-4-(trifluoromethyl)-quinolines (**5**) was performed, using quinolines **4** and phenylacetylene, via a regioselective Sonogashira coupling reaction (25–50% yield). Unfortunately, the new series of heterocycles **4** and **5** did not produce significant results against bacteria and fungi at the concentrations of 80–0.31 µg/mL.

1. Introduction

The discovery and development of antimicrobial agents has resulted in several advances over the past 50 years and provided many classes of natural products and semi-synthetic or synthetic compounds. Quinoline and quinolone derivatives are still important classes of therapeutically useful antibacterial drugs, and they occur in numerous natural products, many of which possess interesting physiological and biological properties [1]. The main sources of quinoline include petroleum, coal processing, wood preservation, and shale oil [2].

Obtained synthetically or extracted from plants (mainly from alkaloids), quinolines have been found to possess antimalarial, antibacterial, antifungal, anthelmintic, cardiotonic, anticonvulsant, anti-inflammatory, and analgesic activity [3,4]. Some examples of pharmacologically active heterocycles containing the quinoline ring are shown in Fig. 1.

Fig. 1 shows the following quinolines with important biological properties: the 7-chloroquinoline (I), which acts as an efflux-pump-

inhibiting agent and is of interest for the control of multidrug-resistant bacterial infections [5]; Norfloxacin (II), which is the medicine most utilized against urinary infection; and the 6-fluoro-7-(phenylethynyl)-4-quinolone (III), which is particularly related to our present work and was synthesized by Guerrini et al. [4] in 2013 through the use of 7-bromo-fluoroquinolones and phenylacetylene, via Sonogashira coupling reaction — its antibacterial activity against *Mycobacterium tuberculosis* showed an MIC \approx 16 µg/mL.

The classical syntheses of quinoline rings can be achieved through the methods of Skraup, Doebner-von Miller, Friedländer, Pfitzinger, Conrad-Limpach, and Combes [6]. These classical syntheses are well known and still frequently used for the preparation of pharmaceutical agents, ligands, and functional materials with a quinoline backbone.

The most important and general approaches to quinoline compounds are based on the use of non-heterocyclic precursors, which suggest general synthetic routes by the utilization of substituted anilines and di-carbonyl compounds in order to produce enaminoketone intermediates, which are either isolated or unisolated [6,10]. Enamines

* Corresponding author.

E-mail address: helio.bonacorso@ufsm.br (H.G. Bonacorso).

<https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.11.014>

Received 1 November 2017; Received in revised form 28 November 2017; Accepted 29 November 2017
0022-1139/© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

New 2-(Aryl/Heteroaryl)-6-(Morpholin-4-yl/Pyrrolidin-1-yl)-(4-Trifluoromethyl)quinolines: Synthesis via Buchwald–Hartwig Amination, Photophysics, and Biomolecular Binding Properties

Received 00th January 20xx,
Accepted 00th January 20xx

DOI: 10.1039/x0xx00000x

www.rsc.org/

Helio G. Bonacorso,^a Melissa B. Rodrigues,^a Bernardo A. Iglesias,^b Carolina H. da Silveira,^b Sarah C. Feitosa,^a Wilian C. Rosa,^a Marcos A. P. Martins,^a Clarissa P. Frizzo^a and Nilo Zanatta^a

This work reports a successful synthesis of two new series of 2-(aryl/heteroaryl)-6-(morpholin-4-yl/pyrrolidin-1-yl)-(4-trifluoromethyl)quinolines via the Buchwald–Hartwig amination, at 60–88% yields, starting from 2-(aryl/heteroaryl)-6-bromo-4-trifluoromethyl-quinolines and heteroarylamines (morpholine and pyrrolidine). The 6-bromoquinoline precursors were obtained from an easy intramolecular cyclization reaction of (*Z*)-4-((4-bromophenyl)amino)-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ones, which were previously prepared through the reaction of 4-methoxy-(aryl/heteroaryl)-1,1,1-trifluoroalk-3-en-2-ones with 4-bromoaniline. Photophysical analyses indicated intraligand and charge-transfer type transitions, in agreement with the aromatic structures of the heterocycle moieties. In the case of ct-DNA titrations (via the absorption and emission method), morpholinyl- and pyrrolidinyl-substituted quinolines had strong interactions with ct-DNA, which could be attributed to π -stacking and/or hydrogen-bonding interactions.

Introduction

Quinolines and quinolones are well-known heterocyclic classes that are prevalent in a variety of pharmacologically active synthetic and natural compounds. They have continued to attract the attention of researchers in various areas of science, ever since their discovery. In recent years, these benzo[*b*]pyridines have attracted great interest because of their diverse applications, especially in coordination chemistry, analytical chemistry, chemotherapy, but also in diverse biological applications, in particular for heteroaryl-substituted scaffolds, which have shown promising antibacterial,¹ antitumoral,² antitubercular,³ analgesic,⁴ antiparasitic,⁵ antiviral,⁶ and antimalarial⁷ properties (Figure 1).

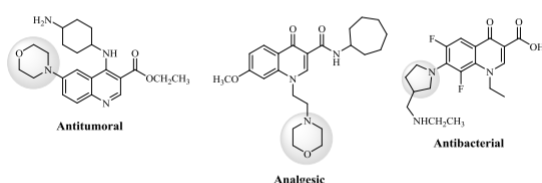


Fig. 1 Some bioactive quinoline derivatives.

On the other hand, the applications of quinolines and their derivatives in photoluminescent chemical sensors have allowed faster and more accurate detection of metallic species in solution, through fluorescent complexes of transition metals. Thus, chelates of some quinoline drugs containing transition metals — such as zirconium, molybdenum, vanadium, tungsten,⁸ aluminum,^{9,10} and zinc¹¹ — have been explored. Moreover, due to the strong binding ability with metal ions, as well as the high quantum yield, which plays a vital role in detecting metal ions in biological and living systems, great attention has been paid to the quinoline ring, because it can also appear as a unit containing fluorophore properties in some compounds.¹² Thus, significant studies have been conducted to develop compounds that undergo substantial change in their UV and/or fluorescence absorption spectra. Recent studies of these compounds have been directed toward their use in medicinal chemistry.¹⁸

The investigation of DNA binding properties with new heterocyclic compounds has made it possible to identify new anticancer agents. Many quinolines have been shown to possess this property, and their DNA binding activity has been studied extensively.^{13,14} In recent years, studies specifically involving aminoquinolines scaffolds and DNA binding have been developed, which have led to good results for the interaction with DNA via the intercalation mode, with higher binding affinity of some compounds.¹⁵

The palladium-catalyzed amination reaction has been successfully used for the construction of new aminoquinolines.¹⁶ The Pd-catalyzed formation of new C-N

^aNúcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900 – Santa Maria, RS – Brazil. Email: helio.bonacorso@ufsm.br

^bDepartamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, 97105-900, Brazil. Email: bernardopga@gmail.com

[†]Electronic Supplementary Information (ESI) available: Copies of NMR spectra, crystallographic data and UV-vis electronic absorption and Emission fluorescence spectral data. See DOI: 10.1039/x0xx00000x

Novel 2-Aryl(heteroaryl)-6-(1*H*-indol-1-yl)-4-(trifluoromethyl)quinolines by the Ullmann-type Copper-Catalyzed Coupling Amination and Their Photophysical and DNA-binding Properties

Helio G. Bonacorso^{a*}, Melissa B. Rodrigues^a, Bernardo A. Iglesias^b, Carolina H. da Silveira^b, Sarah Feitosa^a, Carson W. Wiethan^c, Wilian C. da Rosa^a, Marcos A. P. Martins^a, Nilo Zanatta^a

^a*Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, 97105-900, Brazil*

^b*Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil*

^c*Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 13083-970, Brazil*