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

Yuri Giovane Kappenberg

SÍNTESE, PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE 6-AMINO-4-(TRIFLUORMETIL)QUINOLINAS E SUA APLICAÇÃO NA CONSTRUÇÃO DE SISTEMAS TRIAZOLIL-QUINOLÍNICOS

Santa Maria, RS
2019

Yuri Giovane Kappenberg

SÍNTESE, PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE 6-AMINO-4-(TRIFLUORMETIL)QUINOLINAS E SUA APLICAÇÃO NA CONSTRUÇÃO DE SISTEMAS TRIAZOLIL-QUINOLÍNICOS

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química.**

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Santa Maria, RS

2019

Kappenberg, Yuri Giovane
SÍNTESE, PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE 6-AMINO-4 (TRIFLUORMETIL)QUINOLINAS E SUA APLICAÇÃO NA CONSTRUÇÃO DE SISTEMAS TRIAZOLIL-QUINOLÍNICOS / Yuri Giovane Kappenberg.- 2019.
220 p.; 30 cm

Orientador: Helio Gauze Bonacorso
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, RS, 2019

1. Química Orgânica 2. Aminoquinolinas 3. 1,2,3-triazóis 4. Propriedades fotofísicas I. Bonacorso, Helio Gauze II. Título.

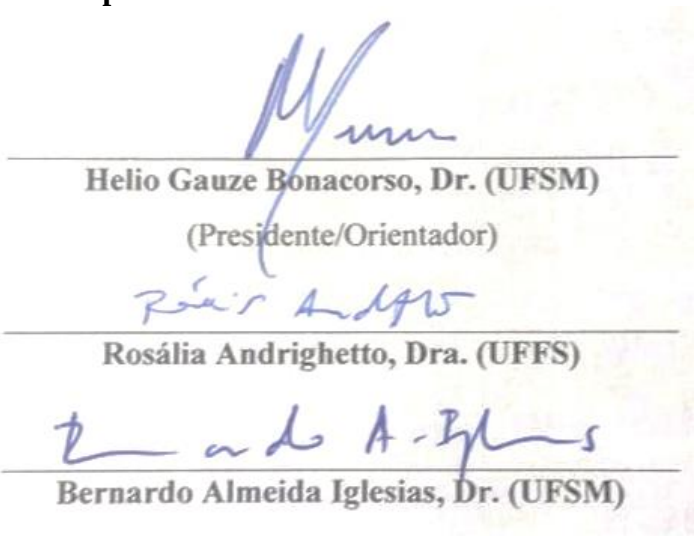
Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

Yuri Giovane Kappenberg

SÍNTESE, PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE 6-AMINO-4-(TRIFLUORMETIL)QUINOLINAS E SUA APLICAÇÃO NA CONSTRUÇÃO DE SISTEMAS TRIAZOLIL-QUINOLÍNICOS

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química.**

Aprovado em 28 de fevereiro de 2019:



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

Rosália Andrighetto, Dra. (UFFS)

Bernardo Almeida Iglesias, Dr. (UFSM)

Santa Maria, RS
2019

AGRADECIMENTOS

A meus pais Luis e Lenice que sempre se doaram por inteiro para que eu pudesse realizar os meus sonhos, um agradecimento especial por sempre acreditarem que podemos ter um futuro melhor, cuja dedicação e suporte de vocês foram fundamentais para na minha caminhada.

A minha irmã, Yasmin obrigado por entender minha ausência durante diversas vezes nestes dois últimos anos e por todo carinho que sempre transmite.

A minha namorada Bruna por estar ao meu lado e me dar o apoio necessário durante as dificuldades da vida longe de casa, enfrentou os desafios de um namoro à distância e de um namorado não muito bem humorado.

Ao prof. Helio Gauze Bonacorso, por ter confiado e acreditado no meu potencial, tendo aceito um aluno de outra universidade, gostaria de agradecê-lo pelos conhecimentos transmitidos ao longo destes dois anos como pesquisador e orientador.

Aos colegas atuais e passados de laboratório Alex, Andrizia, Felipe, Gean, Hernane, Inaiá, Melissa, Muriel, Sarah, Steffany, Tainara e Willian pela amizade, auxílio e pelos diversos momentos de descontração, risadas e choros.

Ao professor Bernardo A. Iglesias, pelo auxilio e disponibilidade de ouvir sobre as diversas dúvidas, além da contribuição e participação durante a execução deste trabalho, bem como as contribuições nas correções e sugestões no exame de qualificação.

Aos demais professores e colegas dos demais laboratórios integrantes do grupo NUQUIMHE, em especial aos colegas que forneceram auxilio para a obtenção de estruturas de raio-X, cálculos teóricos e análises térmicas.

Aos colegas operadores do RMN pelo desempenho no desenvolvimento dos espectros. Também agradeço ao professore Pablo Machado (PUCRS) pela realização das análises de massas de alta resolução (HRMS).

Aos professores do curso de pós-graduação em química da UFSM pela prontidão e ensinamentos.

À Coordenação do curso de pós-graduação em química da UFSM, em especial aos funcionários Ademir Sartori e Valéria Velásquez.

Aos funcionários do NAPO pelas análises de CG-MS e a Geovana Pinheiro por toda atenção sempre prestada.

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES, FAPERGS e FATEC, pelo auxílio financeiro e concessão da bolsa de mestrado.

RESUMO

SÍNTESE, PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE 6-AMINO-4-(TRIFLUORMETIL)QUINOLINAS E SUA APLICAÇÃO NA CONSTRUÇÃO DE SISTEMAS TRIAZOLIL-QUINOLÍNICOS

AUTOR: Yuri Giovane Kappenberg

ORIENTADOR: Dr. Helio Gauze Bonacorso

O presente trabalho descreve a síntese, o estudo estrutural e a avalição das propriedades fotofísicas de novas 6-amino-2-alquil(aril/heteroaril)-4-(trifluormetil)quinolinas, além da aplicação destas na obtenção de uma série inédita de 2-alquil(aril/heteroaril)-6-(4-alquil(aril)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas, sendo 2-alquil = Me; 2-aril(heteroaril) = Ph, 4-Me-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 4-NO_2-C_6H_4, 2-furil; 4-alquil(aril) = -CH_2OH, -$(CH_2)_5CH_3$, Ph. As propriedades estruturais e eletrônicas foram investigadas por espectrometria de massas (CG/EM), RMN de ^1H, ^{13}C e ^{19}F e por de difração de raios X em monocristal.

A metodologia inicia com a síntese de uma série inédita de precursores, denominados (*Z*)-4-alquil(aril)-4-(4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**3**), obtidas a partir de reações entre 4-metóxi-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**1**) e *p*-fenilenodiamina (**2**), com rendimentos de 71-87 %. As enaminocetonas **3**, por sua vez, foram utilizadas com sucesso em reações regiosseletivas de ciclização intramolecular em ácido sulfúrico, levando aos respectivos heterociclos 6-amino-4-(trifluormetil)quinolinas (**4**) em rendimentos de 22-87%.

Em sequência, as 6-aminoquinolinas derivadas **4** tiveram suas propriedades fotofísicas de absorção, emissão, rendimento quântico de fluorescência e deslocamento Stokes avaliadas e relacionadas a cálculos teóricos (TD-DFT). Uma avaliação inicial da estabilidade térmica via técnicas de DSC/TGA também foi realizada no presente estudo. As quinolinas **4** foram também convertidas a uma série inédita de 6-azido-4-(trifluormetil)quinolinas (**5**) em rendimentos de 78-87%, via sais de diazônio e azida de sódio.

Finalmente, as azidas originadas **5** foram empregadas, na presença de diferentes alcinos terminais (**6-8**) e em reações de cicloadição 1,3-dipolares regiosseletivas catalisadas por sais de cobre (CuAAC - *Click Chemistry*) na síntese exclusiva de sistemas 1*H*-1,2,3-triazolil-quinolínicos 1,4-dissubstituídos (**9-11**) em rendimentos de 77-95%, sendo representada por 12 exemplares sintéticos.

Palavras-chave: aminoquinolinas, triazóis, propriedades fotofísicas

ABSTRACT

SYNTHESIS, PHOTOPHYSICAL PROPERTIES OF 6-AMINO-4-(TRIFLUOROMETHYL)QUINOLINES AND THEIR APPLICATION IN THE CONSTRUCTION OF TRIAZOLYL-QUINOLINE SYSTEMS

AUTHOR:: Yuri Giovane Kappenberg
ADVISOR:: Dr. Helio Gauze Bonacorso

The present work describes the synthesis, structural study and evaluation of the photophysical properties of novel 6-amino-4-(trifluoromethyl)quinolines, as well as their application in obtaining an unpublished series of 2-alkyl(aryl/heteroaryl)-6-(4-alkyl(aryl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-4-(trifluoromethyl)quinolines, 2-alkyl = Me; 2-aryl(heteroaryl) = Ph, 4-Me-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 4-NO_2-C_6H_4, 2-furyl; 4-alkyl(aryl) = -CH_2OH, -$(CH_2)_5CH_3$, Ph. Structural and electronic properties were investigated by mass spectrometry (GC/MS), ^{1}H-, ^{13}C- and ^{19}F-NMR and by single-crystal X-ray diffraction.

The methodology begins with the synthesis of an unprecedented series of precursors namely (*Z*)-4-alkyl(aryl)-4-(4-aminophenyl)amino)-1,1,1-trifluoro-3-alken-2-ones (**3**), obtained from reactions between 4-methoxy-1,1,1-trifluoro-3-alken-2-ones (**1**) and p-phenylenediamine (**2**) in yields of 71-87%. The enaminoketones 3, on the other hand, were successfully used in regioselective reactions of intramolecular cyclization in sulfuric acid, bringing the corresponding 6-amino-4-(trifluoromethyl)quinolines (**4**) in yields of 22-87%.

In sequence, the 6-aminoquinoline derivatives **4** had their photophysical properties as absorption, emission, fluorescence quantum yield and Stokes displacement evaluated and related to theoretical calculations (TD-DFT). An initial evaluation of thermal stability using DSC/TGA techniques was also obtained in the present study. The quinolines **4** were also converted to an unpublished series of 6-azido-4-(trifluoromethyl)quinolines (**5**) in 78-87% yields employing diazonium salts and sodium azide.

Finally, the azides originating **5** reacted with different terminal alkynes (**6**-**8**) under a copper-catalysed 1,3-dipolar cycloaddition reactions (CuAAC - *Click Chemistry*), to performed the exclusive synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazolylquinoline derivatives (**9**-**11**) in yields of 77-95% (12 examples).

Keywords: aminoquinolines, triazoles, photophysical properties

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Exemplos de heterociclos nitrogenados 1
Figura 2 – Exemplos de azaheterociclos biologicamente ativos 2
Figura 3 – Compostos organofluorados trifluormetil substituídos biologicamente ativos 3
Figura 4 – Compostos quinolínicos com atividade antimalárica 4
Figura 5 – Derivados amino quinolínicos biologicamente ativos 5
Figura 6 – Exemplos de 1,2,3-triazóis que apresentam atividade farmacológica 6
Figura 7 – Modelo estrutural do composto alvo genérico deste estudo 7
Figura 8 – Compostos quinolinil-1,2,3-triazóis com elevada atividade antitubercular 17
Figura 9 – Representação estrutural demonstrando a numeração dos átomos principais para o composto 3b 25
Figura 10 – Espectro de RMN de ^{1}H à 400 MHz, em $CDCl_3$, do composto (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-fenilbut-3-en-2-ona (**3b**) 26
Figura 11 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100 MHz, em $CDCl_3$, do composto (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-fenilbut-3-en-2-ona (**3b**) 27
Figura 12 – Espectro de RMN de ^{19}F à 565 MHz, em $CDCl_3$, do composto (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-trifluor-fenilbut-3-en-2-ona (**3b**) 28
Figura 13 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **3b** 30
Figura 14 – ORTEP obtido para o composto (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-fenilbut-3-en-2-ona (**3b**) 32
Figura 15 – Representação estrutural demonstrando a numeração dos átomos principais para o composto **4b** 38
Figura 16 – Espectro de RMN de ^{1}H à 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (**4b**) 39
Figura 17 – Espectro de RMN de ^{13}C à 150 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (**4b**) 40
Figura 18 – Espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (**4b**) 41
Figura 19 – Expansão 1 do espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (**4b**) 42
Figura 20 – Expansão 2 do espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (**4b**) 43

Figura 21 – Espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HSQC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (**4b**) 44
Figura 22 – Expansão 1 do espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HSQC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (**4b**) 45
Figura 23 – Espectro de RMN de ^{19}F à 565 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (**4b**) 46
Figura 24 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **4b** 48
Figura 25 – ORTEP obtido para o composto 2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (**4d**) 49
Figura 26 – Espectro UV-vis para o composto **4b** em $CHCl_3$ (preto), DMSO (vermelho) e MeOH (verde), respectivamente 52
Figura 27 – Espectros de emissão para o composto **4b** em $CHCl_3$ (preto, λ_{exc} = 378 nm), DMSO (vermelho, λ_{exc} = 404 nm) e MeOH (verde, λ_{exc} = 392 nm), respectivamente 53
Figura 28 – Sobreposição das curvas de TG e DTG para o composto **4b** 58
Figura 29 – Termograma de DSC do composto **4b** 58
Figura 30 – Representação estrutural demonstrando a numeração dos átomos principais para o composto **5b** 62
Figura 31 – Espectro de RMN de ^{1}H à 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 6-azido-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5b**) 63
Figura 32 – Espectro de RMN de ^{13}C à 150 MHz, em $CDCl_3$, do composto 6-azido-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5b**) 64
Figura 33 – Espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 6-azido-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5b**) 65
Figura 34 – Expansão 1 do espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 6-azido-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5b**) 66
Figura 35 – Expansão 2 do espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 6-azido-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5b**) 67
Figura 36 – Espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HSQC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 6-azido-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5b**) 68
Figura 37 – Expansão 1 do espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HSQC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 6-azido-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5b**) 68
Figura 38 – Espectro de RMN de ^{19}F à 565 MHz, em $CDCl_3$, do composto 6-azido-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5b**) 69

Figura 39 – ORTEP obtido para o composto 6-azido-2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**5d**) 72
Figura 40 – Representação estrutural demonstrando a numeração dos átomos principais para o composto **9b** 80
Figura 41 – Espectro de RMN de ^{1}H à 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9b**) 81
Figura 42 – Espectro de RMN de ^{13}C à 150 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9b**) 82
Figura 43 – Espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9b**) 83
Figura 44 – Expansão 1 do espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9b**) 83
Figura 45 – Expansão 2 do espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9b**) 84
Figura 46 – Espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HSQC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto do composto 2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9b**) 85
Figura 47 – Expansão 1 do espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HSQC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9b**) 85
Figura 48 – Espectro de RMN de ^{19}F à 565 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9b**) 86
Figura 49 – ORTEP obtido para o composto 2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9b**) 89
Figura 50 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **3a**, registrados em $CDCl_3$ 128
Figura 51 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **3b**, registrados em $CDCl_3$ 129
Figura 52 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **3c**, registrados em $CDCl_3$ 130
Figura 53 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **3d**, registrados em $CDCl_3$ 131
Figura 54 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **3e**, registrados em $CDCl_3$ 132
Figura 55 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **3f**, registrados em $CDCl_3$ 133

Figura 56 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **3a**, registrado em $CDCl_3$ 134
Figura 57 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **3b**, registrado em $CDCl_3$ 134
Figura 58 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **3c**, registrado em $CDCl_3$ 135
Figura 59 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **3d**, registrado em $CDCl_3$ 135
Figura 60 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **3e**, registrado em $CDCl_3$ 136
Figura 61 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **3f**, registrado em $CDCl_3$ 136
Figura 62 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **4a**, registrados em $CDCl_3$ 137
Figura 63 – Espectro RMN ^{1}H à 600 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **4b**, registrados em $CDCl_3$ 138
Figura 64 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **4c**, registrados em $CDCl_3$ 139
Figura 65 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **4d**, registrados em $CDCl_3$ 139
Figura 66 – Espectro RMN ^{1}H à 600 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **4e**, registrados em DMSO-d_6 140
Figura 67 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **4f**, registrados em $CDCl_3$ 142
Figura 68 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **4a**, registrado em $CDCl_3$ 143
Figura 69 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **4b**, registrado em $CDCl_3$ 143
Figura 70 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **4c**, registrado em $CDCl_3$ 144
Figura 71 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **4d**, registrado em $CDCl_3$ 144
Figura 72 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **4e**, registrado em DMSO-d_6 145
Figura 73 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **4f**, registrado em $CDCl_3$ 145
Figura 74 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **5b**, registrados em $CDCl_3$ 146
Figura 75 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **5c**, registrados em $CDCl_3$ 147
Figura 76 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **5d**, registrados em $CDCl_3$ 148
Figura 77 – Espectro RMN ^{1}H à 600 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **5e**, registrados em $CDCl_3$ 149
Figura 78 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **5f**, registrados em $CDCl_3$ 150

Figura 79 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **5b**, registrado em $CDCl_3$ 151
Figura 80 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **5c**, registrado em $CDCl_3$..... 151
Figura 81 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **5d**, registrado em $CDCl_3$ 152
Figura 82 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **5e**, registrado em $CDCl_3$..... 152
Figura 83 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **5f**, registrado em $CDCl_3$ 153
Figura 84 – Espectro RMN ^{1}H à 600 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **9b**, registrados em $CDCl_3$..... 154
Figura 85 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **9c**, registrados em $CDCl_3$..... 155
Figura 86 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **9d**, registrados em $CDCl_3$..... 156
Figura 87 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **9f**, registrados em $CDCl_3$..... 157
Figura 88 – Espectro RMN ^{1}H à 600 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **10b**, registrados em DMSO-d_6 158
Figura 89 – Espectro RMN ^{1}H à 600 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **10c**, registrados em DMSO-d_6 159
Figura 90 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **10d**, registrados em DMSO-d_6 160
Figura 91 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **10f**, registrados em DMSO-d_6 161
Figura 92 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **11b**, registrados em $CDCl_3$..... 162
Figura 93 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **11c**, registrados em $CDCl_3$..... 163
Figura 94 – Espectro RMN ^{1}H à 600 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **11d**, registrados em $CDCl_3$..... 164
Figura 95 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **11f**, registrados em $CDCl_3$..... 165
Figura 96 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **9b**, registrado em $CDCl_3$ 166
Figura 97 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **9c**, registrado em $CDCl_3$..... 166
Figura 98 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **9d**, registrado em $CDCl_3$ 167
Figura 99 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **9f**, registrado em $CDCl_3$ 167
Figura 100 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **10b**, registrado em DMSO-d_6.... 168

Figura 101 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **10c**, registrado em DMSO-d_6.... 168
Figura 102 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **10d**, registrado em DMSO-d_6 ... 169
Figura 103 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **10f**, registrado em DMSO-d_6 169
Figura 104 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **11b**, registrado em $CDCl_3$..... 170
Figura 105 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **11c**, registrado em $CDCl_3$ 170
Figura 106 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **11d**, registrado em $CDCl_3$..... 171
Figura 107 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **11f**, registrado em $CDCl_3$..... 171
Figura 108 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **3a** 172
Figura 109 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **3b** 172
Figura 110 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **3c** 172
Figura 111 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **3d** 173
Figura 112 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **3e** 173
Figura 113 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **3f** 173
Figura 114 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **4a** 174
Figura 115 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **4b** 174
Figura 116 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **4c** 174
Figura 117 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **4d** 175
Figura 118 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **4e** 175
Figura 119 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **4f** 175
Figura 120 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **3a**..... 176
Figura 121 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **3b**. 177
Figura 122 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **3c**..... 178
Figura 123 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **3d**. 179
Figura 124 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **3e**..... 180
Figura 125 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **3f**. 181
Figura 126 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **4a**..... 182
Figura 127 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **4b**. 183
Figura 128 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **4c**..... 184
Figura 129 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **4d**. 185
Figura 130 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **4e**..... 186
Figura 131 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **4f**. 187
Figura 132 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **5b**. 188
Figura 133 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **5c**..... 189
Figura 134 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **5d** 190

Figura 135 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **5e** 191
Figura 136 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **5f** 192
Figura 137 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **9b** 193
Figura 138 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **9c** 194
Figura 139 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **9d** 195
Figura 140 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **9f** 196
Figura 141 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **10b** 197
Figura 142 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **10c** 198
Figura 143 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **10d** 199
Figura 144 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **10f** 200
Figura 145 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **11b** 201
Figura 146 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **11c** 202
Figura 147 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **11d** 203
Figura 148 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **11f** 204
Figura 149 – Espectro UV-vis para o composto **4a** em $CHCl_3$ (preto), DMSO (vermelho) e MeOH (verde), respectivamente 205
Figura 150 – Espectro UV-vis para o composto **4b** em $CHCl_3$ (preto), DMSO (vermelho) e MeOH (verde), respectivamente 205
Figura 151 – Espectro UV-vis para o composto **4c** em $CHCl_3$ (preto), DMSO (vermelho) e MeOH (verde), respectivamente 205
Figura 152 – Espectro UV-vis para o composto **4d** em $CHCl_3$ (preto), DMSO (vermelho) e MeOH (verde), respectivamente 206
Figura 153 – Espectro UV-vis para o composto **4e** em $CHCl_3$ (preto), DMSO (vermelho) e MeOH (verde), respectivamente 206
Figura 154 – Espectro UV-vis para o composto **4f** em $CHCl_3$ (preto), DMSO (vermelho) e MeOH (verde), respectivamente 206
Figura 155 – Espectros de emissão para o composto **4a** em $CHCl_3$ (preto, λ_{exc} = 366 nm), DMSO (vermelho, λ_{exc} = 391 nm) e MeOH (verde, λ_{exc} = 382 nm), respectivamente 207
Figura 156 – Espectros de emissão para o composto **4b** em $CHCl_3$ (preto, λ_{exc} = 378 nm), DMSO (vermelho, λ_{exc} = 404 nm) e MeOH (verde, λ_{exc} = 392 nm), respectivamente 207
Figura 157 – Espectros de emissão para o composto **4c** em $CHCl_3$ (preto, λ_{exc} = 380 nm), DMSO (vermelho, λ_{exc} = 407 nm) e MeOH (verde, λ_{exc} = 394 nm), respectivamente 207
Figura 158 – Espectros de emissão para o composto **4d** em $CHCl_3$ (preto, λ_{exc} = 380 nm), DMSO (vermelho, λ_{exc} = 408 nm) e MeOH (verde, λ_{exc} = 394 nm), respectivamente 208

Figura 159 – Espectros de emissão para o composto **4e** em $CHCl_3$ (preto, λ_{exc} = 349 nm), DMSO (vermelho, λ_{exc} = 431 nm) e MeOH (verde, λ_{exc} = 411 nm), respectivamente 208
Figura 160 – Espectros de emissão para o composto **4f** em $CHCl_3$ (preto, λ_{exc} = 392 nm), DMSO (vermelho, λ_{exc} = 418 nm) e MeOH (verde, λ_{exc} = 415 nm), respectivamente 208
Figura 161 – Energia de excitação (E), comprimento de onda de absorção (λ_{max}), e forças de oscilaçao (*f*) para os orbitais HOMO-LUMO em $CHCl_3$, DMSO e MeOH para o compost **4a**. Calculado no nível TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ 209
Figura 162 – Espectro UV-vis calculado para o composto **4a** em $CHCl_3$, DMSO e MeOH. 209
Figura 163 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em $CHCl_3$, DMSO e MeOH, respectivamente para o composto **4a**. 210
Figura 164 – Energia de excitação (E), comprimento de onda de absorção (λ_{max}), e forças de oscilaçao (*f*) para os orbitais HOMO-LUMO em $CHCl_3$, DMSO e MeOH para o compost **4b**. Calculado no nível TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ 210
Figura 165 – Espectro UV-vis calculado para o composto **4b** em $CHCl_3$, DMSO e MeOH 211
Figura 166 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em $CHCl_3$, DMSO e MeOH, respectivamente para o composto **4b**. 211
Figura 167 – Energia de excitação (E), comprimento de onda de absorção (λ_{max}), e forças de oscilaçao (*f*) para os orbitais HOMO-LUMO em $CHCl_3$, DMSO e MeOH para o compost **4c**. Calculado no nível TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ 211
Figura 168 – Espectro UV-vis calculado para o composto **4c** em $CHCl_3$, DMSO e MeOH. 212
Figura 169 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em $CHCl_3$, DMSO e MeOH, respectivamente para o composto **4c**. 212
Figura 170 – Energia de excitação (E), comprimento de onda de absorção (λ_{max}), e forças de oscilaçao (*f*) para os orbitais HOMO-LUMO em $CHCl_3$, DMSO e MeOH para o compost **4d**. Calculado no nível TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ 213
Figura 171 – Espectro UV-vis calculado para o composto **4d** em $CHCl_3$, DMSO e MeOH 213
Figura 172 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em $CHCl_3$, DMSO e MeOH, respectivamente para o composto **4d**. 213
Figura 173 – Energia de excitação (E), comprimento de onda de absorção (λ_{max}), e forças de oscilaçao (*f*) para os orbitais HOMO-LUMO em $CHCl_3$, DMSO e MeOH para o compost **4e**. Calculado no nível TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ 214
Figura 174 – Espectro UV-vis calculado para o composto **4e** em $CHCl_3$, DMSO e MeOH. 214
Figura 175 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em $CHCl_3$, DMSO e MeOH, respectivamente para o composto **4e**. 215

Figura 176 – Energia de excitação (E), comprimento de onda de absorção (λ_{max}), e forças de oscilaçao (f) para os orbitais HOMO-LUMO em $CHCl_3$, DMSO e MeOH para o compost **4f**. Calculado no nível TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.....215
Figura 177 – Espectro UV-vis calculado para o composto **4f** em $CHCl_3$, DMSO e MeOH..215
Figura 178 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em $CHCl_3$, DMSO e MeOH, respectivamente para o composto **4f**. 216

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Exemplo de nomenclatura das séries sintetizadas..... 20
Tabela 2 – Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos **3**..... 22
Tabela 3 – Características físicas, rendimento e análise elementar das (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**3a-f**)..... 24
Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H obtidos para a série de compostos **3a-f** (δ ppm) 29
Tabela 5 – Dados de RMN de ^{13}C obtidos para a série de compostos **3a-f** (δ ppm) 29
Tabela 6 – Dados de RMN de ^{19}F obtidos para a série de compostos **3a-f** (δ ppm)..... 30
Tabela 7 – Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos **4**..... 34
Tabela 8 – Características físicas, rendimento e análise elementar das 4-(trifluorometil)quinolin-6-aminas (**4a-f**)..... 37
Tabela 9 – Dados de RMN de ^{1}H obtidos para a série de compostos **4a-f** (δ ppm) 47
Tabela 10 – Dados de RMN de ^{13}C obtidos para a série de compostos **4a-f** (δ ppm) 47
Tabela 11 – Dados de RMN de ^{19}F obtidos para a série de compostos **4a-f** (δ ppm)..... 48
Tabela 12 – Dados fotofísicos dos compostos **4a-f**, em diferentes solventes..... 54
Tabela 13 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em $CHCl_3$ para o composto **4b**.[a] 55
Tabela 14 – Dados de HOMO E LUMO dos compostos **4a-f** em $CHCl_3$. 56
Tabela 15 – Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos **5**..... 59
Tabela 16 – Características físicas, rendimento e análise elementar das 6-azido-4-(trifluormetil)quinolinas (**5b-f**) 61
Tabela 17 – Dados de RMN de ^{1}H obtidos para a série de compostos **5b-f** (δ ppm) 70
Tabela 18 – Dados de RMN de ^{13}C obtidos para a série de compostos **5b-f** (δ ppm) 70
Tabela 19 – Dados de RMN de ^{19}F obtidos para a série de compostos **5b-f** (δ ppm)..... 71
Tabela 20 – Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos **9-11** 75
Tabela 21 – Características físicas, rendimento e análise elementar das 6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (**9b-d** e **f**) 77
Tabela 22 – Características físicas, rendimento e análise elementar das (1-(4-(trifluormetil)quinolin-6-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**10b-d** e **f**) 78
Tabela 23 – Características físicas, rendimento e análise elementar das 6-(4-hexil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (**11b-d** e **f**) 79
Tabela 24 – Dados de RMN de ^{1}H obtidos para a série de compostos **9-11** (δ ppm)..... 87
Tabela 25 – Dados de RMN de ^{13}C obtidos para a série de compostos **9-11** (δ ppm)..... 88

Tabela 26 – Dados de RMN de ^{19}F obtidos para a série de compostos **9-11** (δ ppm).....88

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 3
Esquema 2 7
Esquema 3 8
Esquema 4 9
Esquema 5 10
Esquema 6 11
Esquema 7 12
Esquema 8 13
Esquema 9 13
Esquema 10 14
Esquema 11 15
Esquema 12 15
Esquema 13 16
Esquema 14. 18
Esquema 15 19
Esquema 16 21
Esquema 17. 31
Esquema 18 33
Esquema 19 49
Esquema 20 51
Esquema 21 73
Esquema 22 74
Esquema 23 90
Esquema 24 112
Esquema 25 113
Esquema 26 113
Esquema 27 114
Esquema 28 115
Esquema 29 115
Esquema 30 116

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

CCD = Cromatografia em Camada Delgada

$CDCl_3$ = Clorofórmio Deuterado

CG/MS = Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas

CuAAC = *copper(I)-catalyzed alkyne azide cycloaddition*

d = dupleto

dd = duplo dupleto

DFT = Teoria do Funcional Densidade (*Density Functional Theory*)

DSC = Calorimetria Exploratória Diferencial (*Differencial Scanning Calorimetry*)

dt = duplo tripleto

DTG = Termogravimetria Derivada

EI = Impacto de Elétrons

Et = Etila

Hidrogênio

HRMS = Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Hz = Hertz

ICT = transferências de carga intramoleculares (*Intramolecular Charge Transfer*)

J = Constante de acoplamento

m = multipleto

Me = Metila

NaAsc = Ascorbato de sódio

NAPO = Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas

nm = nanometros

NUQUIMHE = Núcleo de Química de Heterociclos

OLEDs = diodos orgânicos emissores de luz

OSCs = células solares orgânicas

pf. = Ponto de Fusão

Ph = Fenila

q = quadripleto

RMN ^{13}C = Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 Espectro Desacoplado de

RMN ^{19}F = Ressonância Magnética Nuclear de Flúor

RMN ^{1}H = Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

s = simpleto

SS = Deslocamento Stoke

t = tripleto

t.a. = Temperatura ambiente

TG = Termogravimetria

TGA = Análise Termogravimétrica

TMS = Tetrametilsilano

δ = Deslocamento Químico

Φ_{fl} = rendimento quântico de fluorescência

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS 1
1.1 Azaheterociclos 1
1.2 Compostos Organofluorados 2
1.3 Quinolinas 4
1.4 1,2,3-Triazóis 6
2 REVISÃO DA LITERATURA 9
2.1 Síntese de sistemas aminoquinolínicos 9
2.2 Síntese de derivados triazolil-quinolínicos 14
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS 18
3.1 Nomenclatura e numeração dos compostos 19
3.2 Reações de 4-alcóxi-4-(alquil/aril/heteroaril)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**1a-f**) com *p*-fenilenodiamina 21
3.2.1 Síntese de (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**3a-f**) 21
3.2.2 Purificação dos compostos (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**3a-f**) 23
3.2.3 Identificação espectroscópica dos compostos (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (**3a-f**) 24
3.2.4 Mecanismo proposto para a síntese dos compostos **3a-f** 32
3.3 Síntese de 4-(trifluormetil)quinolin-6-aminas (**4a-f**) 33
3.3.1 Purificação dos compostos 4-(trifluormetil)quinolin-6-aminas (**4a-f**) 36
3.3.2 Identificação espectroscópica dos compostos 4-(trifluormetil)quinolin-6-aminas (**4a-f**) 38
3.4 Síntese de 6-azido-4-(trifluormetil)quinolinas (**5b-f**) 59
3.4.1 Purificação dos compostos 6-azido-4-(trifluormetil)quinolinas (**5b-f**) 60
3.4.2 Identificação espectroscópica dos compostos 6-azido-4-(trifluormetil)quinolinas (**5b-f**) 61
3.5 Síntese das 6-(4-alquil/aril-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (**9-11**) 74
3.5.1 Purificação dos compostos 6-(4-alquil/aril-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (**9-11**) 76
3.5.2 Identificação espectroscópica dos compostos 6-(4-alquil/aril-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (**9-11**) 79

4 MATERIAIS E MÉTODOS 91
4.1 Reagentes e Solventes Utilizados 91
4.1.1 Reagentes 91
4.1.2 Solventes 92
4.2 Equipamentos 92
4.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear 92
4.2.2 Ponto de Fusão 93
4.2.3 Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectroscopia de Massas-CG/EM 93
4.2.4 Espectrometria de Massas de Alta Resolução [HRMS – ESI(+)] 93
4.2.5 Difração de raios-X 94
4.2.6 Espectroscopia de absorção e emissão 94
4.2.7 Cálculos Teóricos 95
4.2.8 Análises térmicas 95
4.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos 96
4.3.1 Síntese de Acetais 96
4.3.2 Síntese de 4-Alcóxi-4-(alquil/aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (**1a-f**) 96
4.3.3 Procedimento geral para a síntese de (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-onas (**3a-f**) 97
4.3.4 Síntese de 4-(trifluormetil)quinolin-6-aminas (**4a-f**) 100
4.3.5 Síntese de 6-azido-4-(trifluormetil)quinolinas (**5b-f**) 103
4.3.6 Síntese de 6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (**9-11**) 105
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS 112
6 SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO 115
7 REFERÊNCIAS 117
8 ANEXOS 127
8.1 Espectros de RMN dos compostos obtidos neste trabalho 127
8.2 Espectros de massas obtidos para os compostos **3-4** 172
8.3 Espectros de massas de alta resolução obtidos para os compostos **3-11** 176
8.4 Dados fotofísicos dos compostos **4a-f** 205
8.5 Dados de cálculos teóricos TD-DFT 209
8.6 Dados de difração de raios-X para o composto **3b** 217
8.7 Dados de difração de raios-X para o composto **4d** 218
8.8 Dados de difração de raios-X para o composto **5d** 219
8.9 Dados de difração de raios-X para o composto **9b** 220

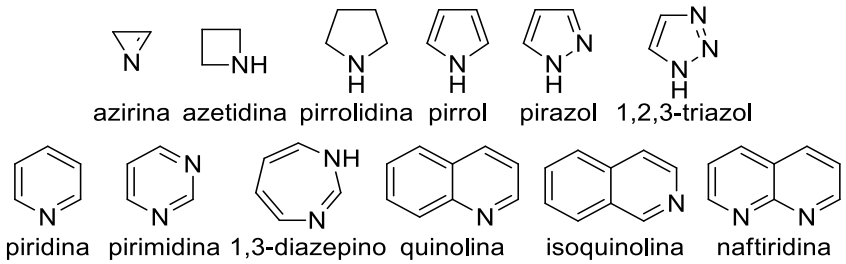
1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1.1 Azaheterociclos

As moléculas compostas por ciclos que contêm pelo menos um heteroátomo representam aproximadamente 55% das publicações envolvidas em química orgânica.[1] Isso se deve, principalmente, pelo fato de que heterociclos estão presentes em várias estruturas de organismos vivos, em fármacos e em novos materiais com aplicação industrial.[2] Devido principalmente à grande variedade e complexidade, sistemas heterocíclicos podem ser sintetizados ou extraídos da natureza, conferindo assim, um grande espectro de propriedades físicas, químicas e biológicas.[3-7]

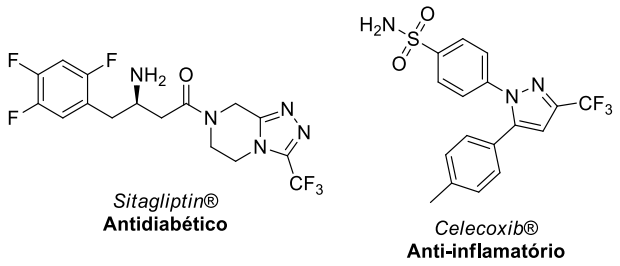
Dentre os heterociclos, se destacam os *N*-heterociclos, que são compreendidos como aqueles que possuem ao menos um átomo de nitrogênio em sua estrutura, podendo ser aromáticos ou não; de três, quatro, cinco, seis, sete ou mais membros; sendo ou não condensados a outros anéis, como mostra a Figura 1.

Figura 1 – Exemplos de heterociclos nitrogenados



Entre as diversas classes de azaheterociclos, os que possuem substituintes trifluormetila (CF_3) ocupam uma posição de destaque, sendo encontrados entre os compostos mais prescritos e lucrativos, comercializados no mercado farmacêutico dos EUA. Na Figura 2 estão representados exemplos de compostos comerciais contendo essas características. O *Sitagliptin*® é um medicamento antidiabético prescrito 9,2 milhões de vezes em 2015, gerando um lucro de US$ 3,8 bilhões, sendo a oitava droga mais prescrita no mercado americano. O *Celecoxib*® um anti-inflamatório não-esteróide, forneceu um lucro de US$ 2,2 bilhões no mesmo ano.[8]

Figura 2 – Exemplos de azaheterociclos biologicamente ativos



1.2 Compostos Organofluorados

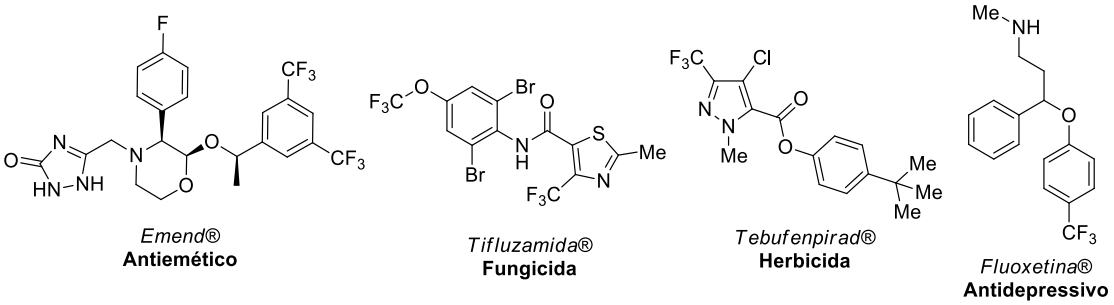
A química de compostos organofluorados vem se destacando na Química Medicinal devido suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas. As modificações decorrentes da presença de pelo menos um átomo de flúor altera as propriedades físico-químicas do composto, podendo alterar seu valor de pka, aumentar suas interações eletrostáticas com um determinado receptor (proteínas, ácidos nucleicos, entre outros), além de ter sua lipofilicidade aumentada, melhorando assim a absorção *in vivo* do fármaco.[9] A regioquímica conferida pelo átomo de flúor também deve ser mencionada, uma vez que devido à alta eletronegatividade, este, governa uma série de reações, muitas vezes limitando a formação de isômeros.[8-11]

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

Sabe-se que de 20-25% das drogas aprovadas pela FDA (*Food and Drug Administration*) e cerca de 40% de novos compostos que estão na fase clínica III, são organofluorados[8, 9], sendo assim, é de grande importância a pesquisa envolvendo compostos orgânicos contendo flúor, para o desenvolvimento de novos potenciais compostos biologicamente ativos.

Há exemplos de vários fármacos comercializados que contêm o grupo trifluormetil, sendo possível destacar, entre outros, os representados na Figura 3.

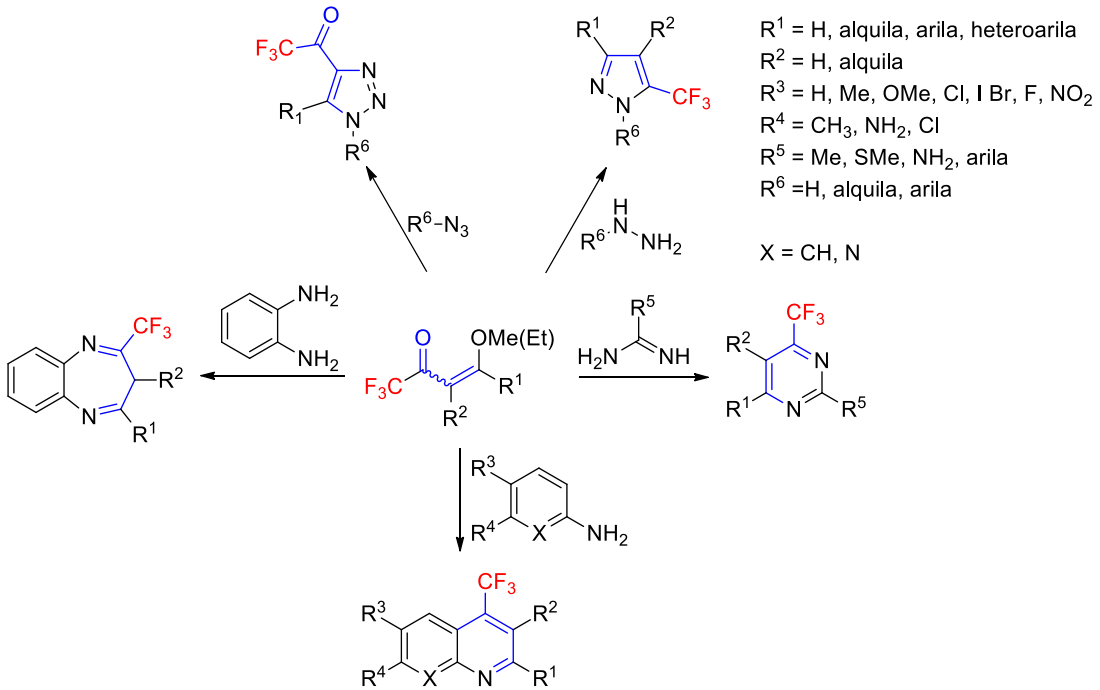
Figura 3 – Compostos organofluorados trifluormetil substituídos biologicamente ativos



A obtenção de compostos organofluorados segue principalmente protocolos que normalmente realizam: (i) a funcionalização dos substratos alvo através da régio inserção de átomos de flúor ou (ii) a síntese direta das estruturas alvo empregando-se blocos precursores já fluorados.[9]

Neste sentido, pesquisas envolvendo blocos precursores contendo o grupo CF_3 vêm sendo conduzidas pelo Núcleo de Química de Heterociclos, NUQUIMHE, da Universidade Federal de Santa Maria – UFSM com especial ênfase para 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos do tipo 4-alcóxi-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas. Estes precursores possibilitam a síntese regiosseletiva de vários sistemas azaheterocíclicos trifluormetil substituídos, tais como: triazóis, pirazóis, pirimidinas, quinolinas, naftiridinas, benzodiazepinos, entre outros, utilizando de diferentes nucleófilos (Esquema 1).[12-26]

Esquema 1

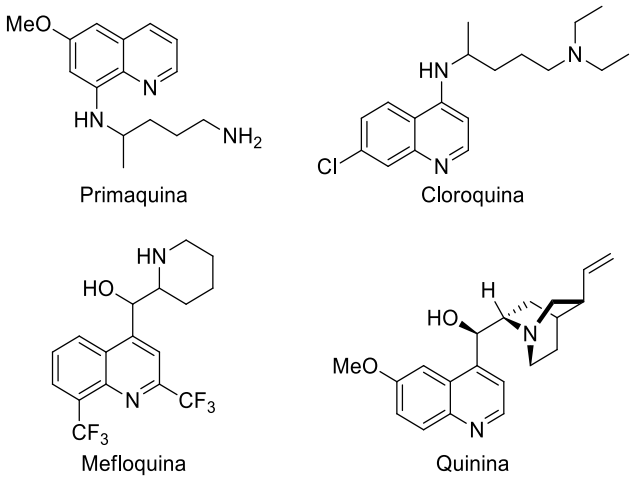


1.3 Quinolinas

Grande parte dos fármacos comerciais possuem heterociclos nitrogenados em sua estrutura.[27] Dois importantes heterociclos bicíclicos de seis membros contendo o anel piridínico fundido a um anel benzênico, são a quinolina e a isoquinolina, sendo comuns em fármacos de ocorrência sintética e natural.[28] 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.[27]

Derivados quinolínicos são compostos vastamente explorados devido a sua ampla aplicabilidade biológica.[29] Estudos vêm sendo desenvolvidos para a obtenção de novas quinolinas utilizadas no combate à malária. A Primaquina já esteve entre os fármacos antimaláricos mais comercializados, atualmente a Cloroquina (*Atabrine*®) é o fármaco antimalárico mais utilizado, no entanto, o consumo de Mefloquina (*Lariam*®) vem crescendo, sendo que este último possui em sua estrutura dois grupos CF_3 e apresentou uma maior eficiência no combate ao parasita *Plasmodium falciparum* responsável pela malária severa.[30,31] Estes dois fármacos são análogos da Quinina, antimalárico natural extraído de um arbusto da família *Rubiácea* (Figura 4).[32,33]

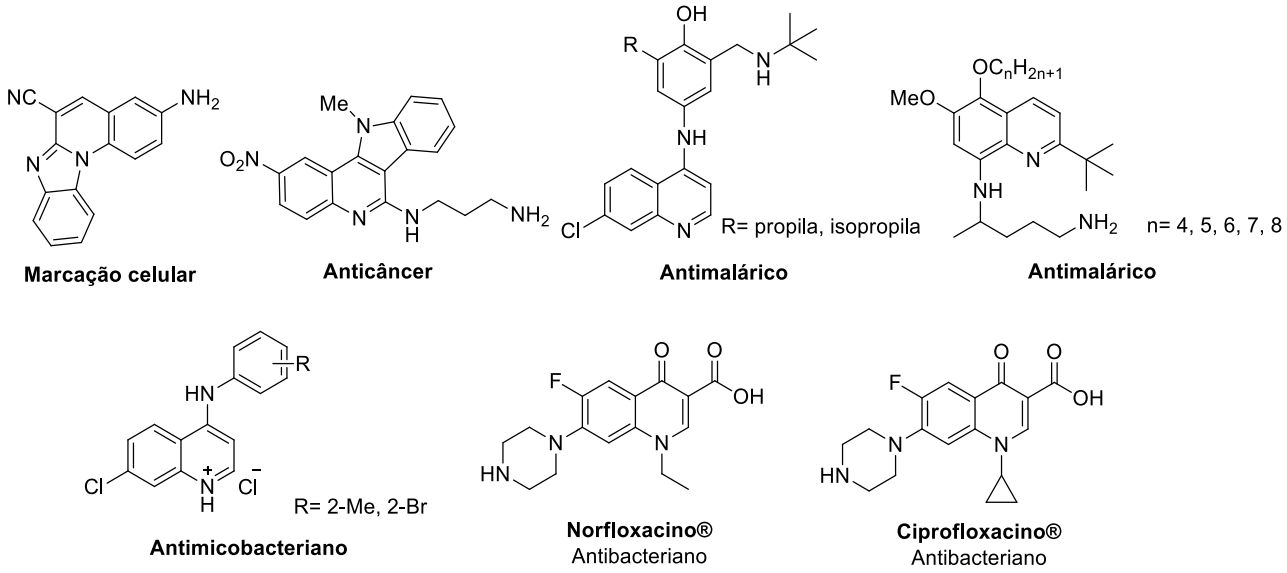
Figura 4 – Compostos quinolínicos com atividade antimalárica



Além do grupo CF_3, são relatados na literatura que o grupamento amino associado a um anel quinolínico possui diversas aplicações biológicas, como por exemplo: marcação celular[34], atividade anticâncer[35], atividade antimalárica[33, 36], atividade antimicobacteriana[37] e atividade

antibacteriana, como os antibacterianos comerciais *Norfloxacino*® e *Ciprofloxacino*® (Figura 5).[38]

Figura 5 – Derivados amino quinolínicos biologicamente ativos



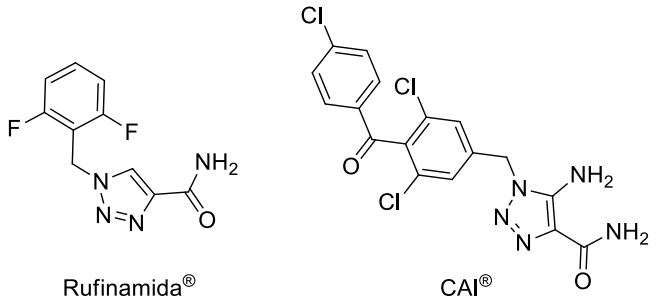
Outras aplicações de amino quinolinas, muito utilizadas nos últimos anos, estão relacionadas a sensores fotoluminescentes para a detecção rápida de metais em solução, através de complexos formados entre a quinolina e estas espécies. Assim, quelatos envolvendo quinolinas com metais como zinco, cádmio, cobre, alumínio, cromo, mercúrio e outros íons metálicos[39-41], têm sido explorados, devido à forte habilidade de ligação destes com quinolinas, o que leva a altos resultados de rendimento quântico e maior facilidade de detecção destas espécies metálicas em organismos vivos.[42]

Outro foco dado para a utilização de compostos amino quinolínicos é sua aplicação devido às suas propriedades luminescentes, as quais despertaram grande interesse devido às suas potenciais aplicações como células solares orgânicas (OSCs), marcadores biomoleculares, diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs), sondas moleculares e comutadores.[43, 44] Tais aplicações se dão devido a estes possuírem excelentes propriedades mecânicas, gerando materiais altamente eficientes no transporte eletrônico, apresentando características cruciais para seu uso em OLEDs, como alta mobilidade de elétrons, boa estabilidade térmica, altas eficiências de fotoluminescência e boas propriedades de formação de filmes.[43]

1.4 1,2,3-Triazóis

Apesar de muitos sistemas heterocíclicos estarem presentes em organismos vivos, outros obtidos apenas sinteticamente também merecem destaque, sendo o 1,2,3-triazol um exemplo. Este sistema é composto por um anel de 5 membros que apresenta três átomos de nitrogênio posicionados de forma adjacente. Os 1,2,3-triazóis são amplamente empregados não somente devido ao seu amplo espectro de propriedades biológicas, mas também por ser passível de obtenção facilmente a partir de diferentes *synthons*. A adição 1,3 dipolar catalisada por cobre com formação regioespecífica de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos, a qual emprega um alcino terminal e uma azida orgânica (*Click Chemistry*) é considerada atualmente como a principal técnica para a obtenção de 1,2,3-triazóis.[45,46] Essa reação foi o primeiro exemplo empregando este conceito, que também é conhecida como reação CuAAC (*copper(I)-catalyzed alkyne azide cycloaddition*).[47,48] O conceito "*Click Chemistry"* foi introduzido por Sharpless para descrever reações capazes de conectar duas moléculas de forma simples, com altos rendimentos, de forma rápida, estereoespecífica e com produtos secundários inofensivos.[49] Comercialmente são conhecidos vários 1,2,3-triazóis com importante relevância farmacológica, como exemplos pode-se destacar o anti-convulcionante *Rufinamida*® e o anti-tumoral *CAI*® (Figura 6).

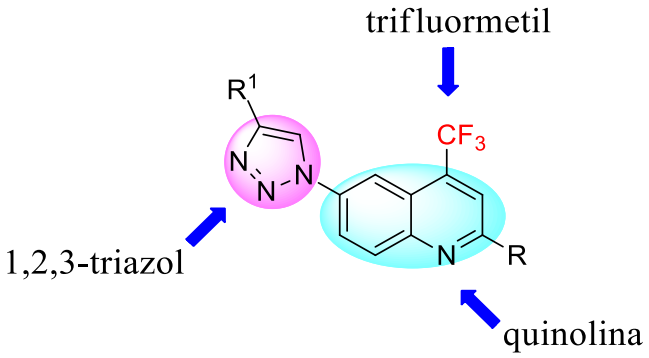
Figura 6 – Exemplos de 1,2,3-triazóis que apresentam atividade farmacológica



.

Desta forma, considerando a relevância química de todos estes elementos estruturais previamente relatados e visando a obtenção de propriedades biológicas e de aplicação na área de novos materiais emergentes da união destes heterociclos, este trabalho tem como objetivo geral desenvolver uma rota sintética regiosseletiva para a síntese de compostos 2-alquil(aril)-4-trifluormetil)quinolínicos que possuam na sua posição 6 um sistema 1*H*-1,2,3-triazolínico 4-alquil(aril) substituído, conforme representado na Figura 7.

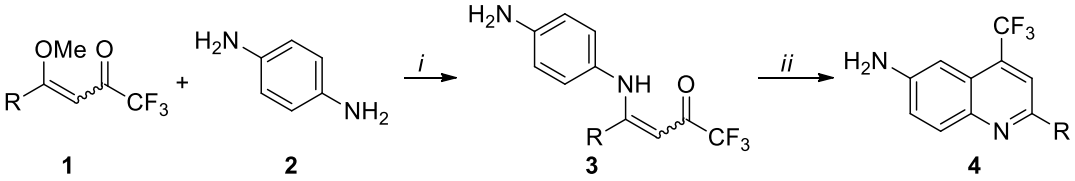
Figura 7 – Modelo estrutural do composto alvo genérico deste estudo



Desta forma, o desenvolvimento da metodologia proposta para este trabalho apresenta os seguintes objetivos específicos:

1) Avaliar o potencial sintético de 4-alcóxi-4-(alquil/aril/heteroaril)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**1a-f**) frente ao nucleófilo *p*-fenilenodiamina (**2**), visando a síntese de uma série inédita de (*Z*)-4-alquil(aril)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**3a-f**). Após, realizar a ciclocondensação intramolecular dos compostos **3a-f**, visando à obtenção de sistemas 2-alquil(aril)-4-(trifluormetil)quinolin-6-aminas (**4a-f**) (Esquema 2).

Esquema 2



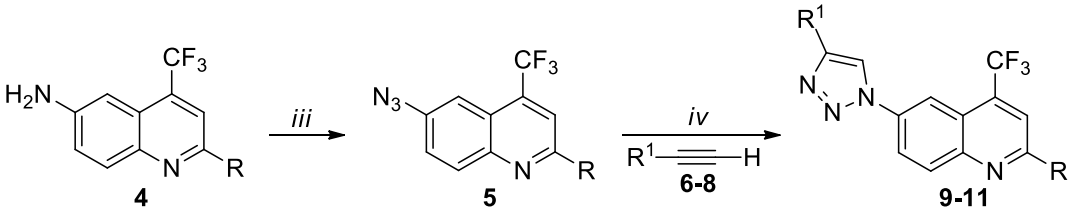
R = Me, C_6H_5, 4-Me-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 4-NO_2-C_6H_4, 2-furil

i = solvente/temperatura/tempo
ii = ácido/tempo/temperatura

2) Considerando resultados iniciais, realizar a avaliação das propriedades fotofísicas (absorção/emissão), promover cálculos teóricos semi-empirícos e avaliar a estabilidade térmica da série de compostos 4-(trifluormetil)quinolin-6-aminas (**4a-f**).

3) Avaliar o potencial sintético dos sistemas 4-(trifluormetil)quinolin-6-aminas (**4a-f**) frente a derivatização com o intuito de obter as respectivas 6-azido-4-(trifluormetil)quinolinas (**5a-f**) e posterior reações de formação de 6-(4-alquil/aril-1*H*-1,2,3-triazo-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (**9-11**) através de adição 1,3-dipolar regiosseletiva, via *Click Chemistry* com diferentes alcinos terminais (**6-8**) catalisada por cobre (*CuAAC*), constituindo assim, moléculas que reúnam quinolinas substituídas, 1*H*-1,2,3-triazóis e a presença do grupo trifluormetila em uma única estrutura química heterocíclica (Esquema 3).

Esquema 3



R = Me, C_6H_5, 4-Me-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 4-NO_2-C_6H_4, 2-furil
R^1 = C_6H_5, CH_2OH, $(CH_2)_5CH_3$

iii = HCl/$NaNO_2$, NaN_3
iv = *click chemistry*/solvente/temperatura/tempo

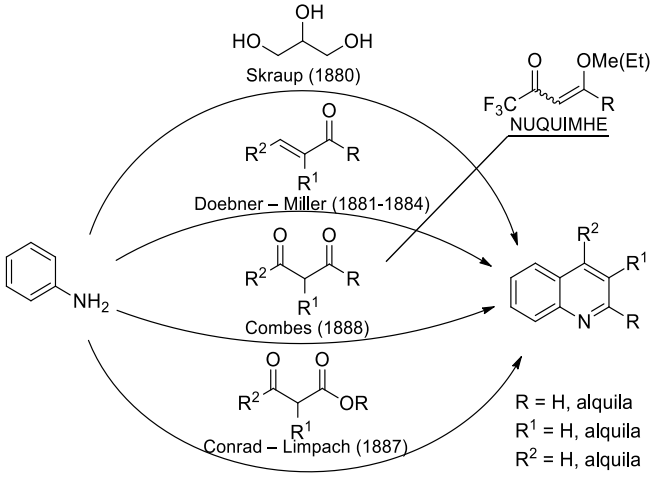
2 REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura contempla tópicos diretamente relacionados com os estudos realizados neste trabalho. Desta forma, neste capítulo serão relatados em um primeiro momento trabalhos envolvendo a síntese e aplicação de derivados aminoquinolínicos que possuam propriedades fotofísicas e biológicas. Na sequência, serão abordados trabalhos que descrevem análogos bioativos de compostos quinolínicos ligados a 1,2,3-triazóis, assim como a apresentação, de maneira sucinta, das principais metodologias para a obtenção de triazóis.

2.1 Síntese de sistemas aminoquinolínicos

A quinolina é um *N*-heterociclo constituído pela fusão de um anel benzênico com um piridínico, que, devido a sua variedade de aplicações tanto em química medicinal quanto em química orgânica sintética, vem sendo cada vez mais explorada. Diversas são as metodologias empregadas para a obtenção de quinolinas, sendo as mais clássicas são as que partem de anilinas, onde se percebe uma grande variedade estrutural possibilitada para cada síntese, nos quais utilizam-se de diferentes substratos carbonílicos, aos quais, destacam-se as reações nomeadas como reação de Skraup, Doebner-Miller, Combes e Conrad-Limpach (Esquema 4).[50]

Esquema 4

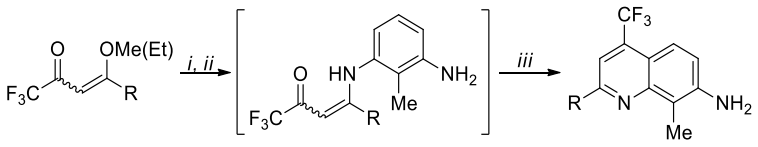


Estas sínteses têm algumas desvantagens, como por exemplo, a dificuldade em isolar o produto a partir da mistura bruta. Além disso, o uso de anilinas *meta* ou 3,4-dissubstituídas, ou

então o uso de 1,3-dicetonas assimétricas, normalmente geram uma mistura de regioisômeros, de difícil separação.[50]

Devido a estes problemas sintéticos e à grande importância biológica de quinolinas substituídas, ainda há a necessidade de desenvolvimento de protocolos para a síntese prática e regiosseletiva de heterociclos de interesse, visando isso, um trabalho desenvolvido por Bonacorso e col.[51], com a finalidade de obtenção de aminoquinolinas 2,4,7,8-tetrasubstituídas, promoveu a síntese regiosseletiva através da utilização de blocos precursores α-β insaturados. Sendo assim, neste estudo foi realizado a síntese de sistemas 7-amino-4-trifluormetil-8-metil-2-(alquil/aril/heteroaril)-quinolinas, a partir da reação entre um 1,3-dinuleófilo, 2,6-diaminotolueno (2,6-DAT), com as respectivas 4-alcóxi-4-(alquil/aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas, passando por um intermediário enamino cetônico isolável ou não, dependendo do substituinte, utilizando metanol e/ou ácido polifosfórico como solvente, obtendo-se rendimentos que variaram de 21–93 % (Esquema 5).

Esquema 5

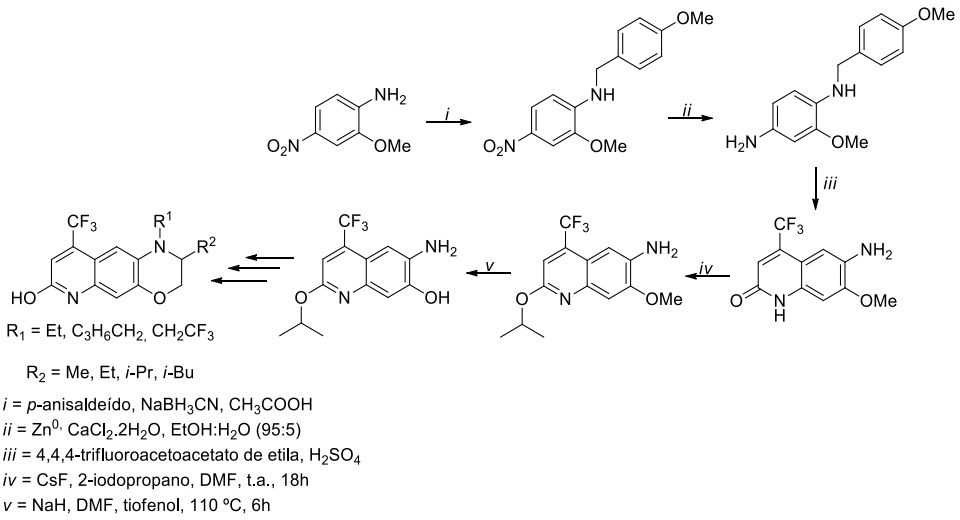


R = H, Me, C_6H_5, 4-F-C_6H_4, 4-Br-C_6H_4, 4-Me-C_6H_4, 4-OMe-C_6H_4, 2-furil, 2-tienil

i = 2,6-diaminotolueno, MeOH, 0 ºC, 2h
ii = MeOH, reluxo, 24h
iii = ácido polifosfórico, 90 ºC, 6 h

Em 2007, Higuchi e col.[52], visando a construção de 7*H*-[1,4]oxazino[3,2-*g*]quinolin-7-onas, preparam um intermediário 6-amino-7-metóxi-4-(trifluormetil)quinolin-2-ol, com o intuito de demonstrar a atividade *in vitro* e *in vivo* destas moléculas como possíveis receptores e moduladores andrógenos, uma vez que o uso de andrógenos esteróides utilizados em tratamentos de osteoporose, por exemplo, podem causar efeitos indesejáveis, como hipertrofia prostática e hirsutismo (Esquema 6).

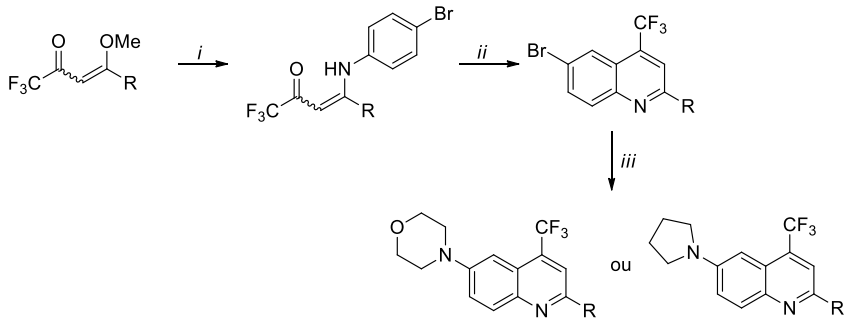
Esquema 6



Neste estudo, os autores demonstraram que os compostos sintetizados demonstraram promissora aplicação como novos moduladores androgênicos, onde um exemplo da série de compostos 7*H*-[1,4]oxazino[3,2-*g*]quinolin-7-onas, demonstrou um perfil de seletividade muscular comparável ao padrão utilizado, e destacam ainda que novos estudos voltados para a melhoria da potência *in vivo* devem ser desenvolvidos.

Em 2018, Bonacorso e col.[24], utilizando dos mesmos precursores 4-alcóxi-4-(alquil/aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas, descritos no trabalho anterior[51], em reações frente à 4-bromoanilina, descreveram a síntese de 6-morfilinil e 6-pirrolidinil 4-[2-(alquil/aril/heteroaril)]-4-(trifluormetil)-quinolinas, com rendimentos de 60-88 %, através de aminações de Buchwald–Hartwig dos intermediários 2-(alquil/aril/heteroaril)-6-bromo-4-(trifluormetil)-quinolinas, para realizar estudos envolvendo aplicações fotofísicas e ensaios de interação com ct-DNA (Esquema 7).

Esquema 7



R = Me, C_6H_5, 4-Me-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 4-Br-C_6H_4, 4-CF_3-C_6H_4,, 4-NO_2-C_6H_4, 2-furil, 2-tienil

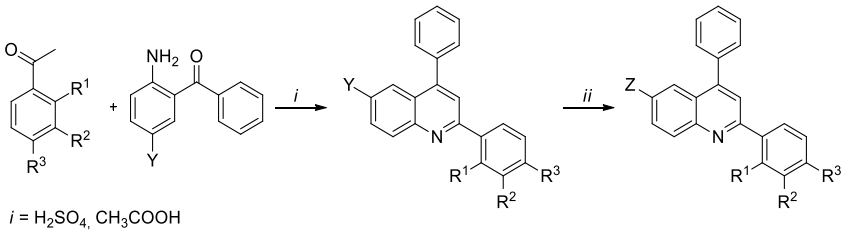
i = 4-bromoanilina, EtOH, reluxo, 4h
ii = H_2SO_4, 45-120 ºC, 1-3 h
iii = morfolina ou pirrolidina, $Pd(OAc)_2$, XPhos, NaO^{t}Bu, tolueno, 100 ºC, 12 h

Neste trabalho a análise fotofísica dos derivados 6-morfilinil e 6-pirrolidinil quinolínicos indicaram transições do tipo intraligante e transferência de carga (ICT), de acordo com as estruturas aromáticas para a porção heterocíclica, e o estudo com biomoléculas exibiu fortes interações com o ct-DNA, aos quais foram atribuídas devido à uma possível interação *π-stacking* ou por interações de hidrogênio, com as moléculas desenvolvidas no trabalho.

Realizando uma análise na literatura dos diversos compostos quinolínicos amino substituídos, percebe-se que, quando estes se encontram ligados na posição 6 no núcleo quinolínico, apresentam propriedades biológicas[34, 53-57] e luminescentes[57-59] bem evidenciadas, onde o *N*-substituinte, altera os termos de oferta e demanda de elétrons, podendo assim modular tais propriedades.[59]

Em 2010, Nedeltchev e col.[58] projetaram uma nova classe de amino quinolinas como materiais moleculares amorfos, com o intuito de estudar o efeito das estruturas moleculares em suas transições térmicas, bem como o ajuste das propriedades de fluorescência e a otimização dos rendimentos quânticos, a partir de estruturas moleculares não simétricas, através da variação de grupos amino ligados em diferentes posições do grupo 2-fenil, ligado na posição 2 do núcleo quinolínico (Esquema 8).

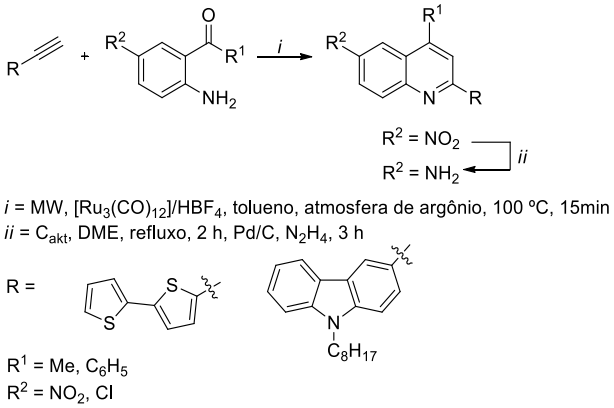
Esquema 8



Conforme apresentado pelos autores, todos os compostos formaram fases amorfas estáveis após as primeiras transições de fusão, das amostras recristalizadas com solvente, conforme determinado pelas técnicas de calorimetria de varrimento diferencial (DSC) e difração de raios-X em pó (XRD), cujas morfologias foram examinadas por microscopia óptica polarizada (POM) e microscopia eletrônica de varredura (SEM).

Em 2012, um trabalho realizado por Czaplinska e col.[57] explorou a disponibilidade sintética, bem como a aplicação como sondas intracelulares, de uma série de novos compostos baseados em carbazil e bistienil quinolinas amino substituídas obtidas via reação catalisada por rutênio, cujas propriedades fotofísicas destes foram estudadas e confrontadas com cálculos teóricos (Esquema 9).

Esquema 9

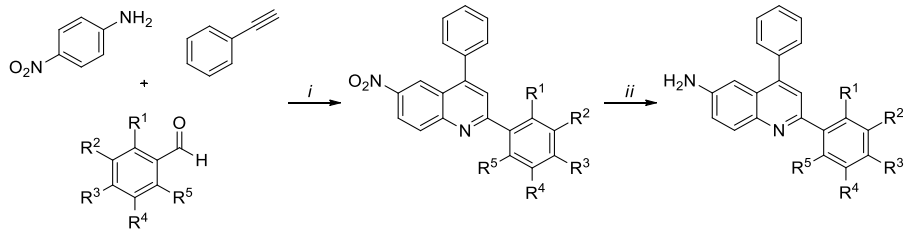


Neste estudo os compostos obtidos apresentaram máxima absorção na região de 235-408 nm, emissão significativa da região azul para a laranja (410-606 nm), com altos valores de rendimento quântico (9-70%) e com tempos de vida variando de 0,83 a 5,72 ns. Os autores demonstraram ainda que a introdução do substituinte carbazol na posição 2 da quinolina

resultou numa melhoria das propriedades fotofísicas, cujas propriedades estruturais demonstraram que os derivados quinolínicos tiveram uma penetração nas organelas celulares de forma rápida e eficiente com boa fluorescência global e relação sinal/ruído, onde a baixa toxicidade os torna altamente aplicáveis.

No trabalho descrito por Santos e col.[60], foi evidenciada a síntese e a caracterização óptica de novos amino e nitro derivados quinolínicos, obtidos através de uma reação multicomponente promovido via catálise com pentacloreto de nióbio ($NbCl_5$). Estes compostos demonstraram potencial aplicação como corantes em dispositivos eletrônicos orgânicos, devido às suas propriedades ópticas, aos quais se mostraram dependentes de acordo com os substituintes, cujos amino derivados, foram os que demonstraram maiores valores de absorção e de rendimento quântico de fluorescência (Esquema 10).

Esquema 10



i = 0,5 eq. $NbCl_5$, CH_3CN, t.a., 96 h
ii = 10% Pd/C, EtOH, N_2H_4/H_2O, refluxo, 12 h

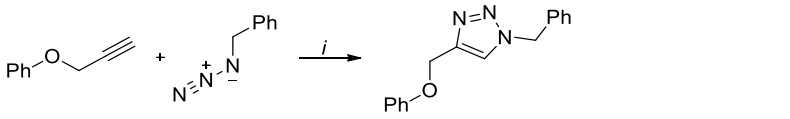
R^1 = H, F, Cl, Br, OCH_3, CH_3
R^2 = H, F, Cl, Br, OCH_3, CH_3, NO_2
R^3 = H, F, Cl, Br, OCH_3, CH_3, C_6H_5, $N(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2$, SCH_3, NO_2
R^4 = H
R^5 = H, CH_3

2.2 Síntese de derivados triazolil-quinolínicos

Diversas são as metodologias empregadas para a obtenção de 1,2,3-triazóis[1], a reação de cicloadição 1,3-dipolar, desenvolvida por Huisgen e col.[61], em 1967, teve seu crescimento exponencial em várias áreas da química, a partir da descoberta de Sharpless e col.[62], em 2002, sobre a capacidade de Cu(I) catalisar tal reação, entre um alcino terminal e uma azida orgânica, com formação regioespecífica de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos. Neste trabalho Sharpless e col. relataram que diferentes fontes de Cu(I) e solventes podem ser utilizados, sendo que as melhores condições de reação foram a geração de Cu(I) *in situ* através do uso de um sal de Cu(II) e um agente redutor, como ascorbato de sódio, à temperatura ambiente e com a

combinação de água e *terc*-butanol como solvente, no qual os autores obtiveram exclusivamente 91% do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído (Esquema 11).

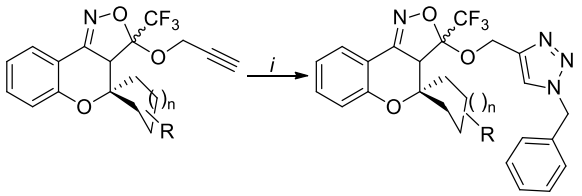
Esquema 11



i = $CuSO_4.5H_2O$ (1 mol%), ascorbato de sódio (5 mol%), $H_2O/^tBuOH$ (2:1), t.a., 8 h

Em 2018 o grupo NUQUIMHE, através de um trabalho desenvolvido por Bonacorso e col.[63], demonstrou a obtenção de 3-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3*a*-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'cicloalca-nos] com rendimentos de 36-84% a partir de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar regiosseletiva catalisada por cobre (CuAAC), utilizando benzil azida como bloco construtor NNN (*Click Chemistry*) e iodeto de cobre como catalisador (Esquema 12).

Esquema 12



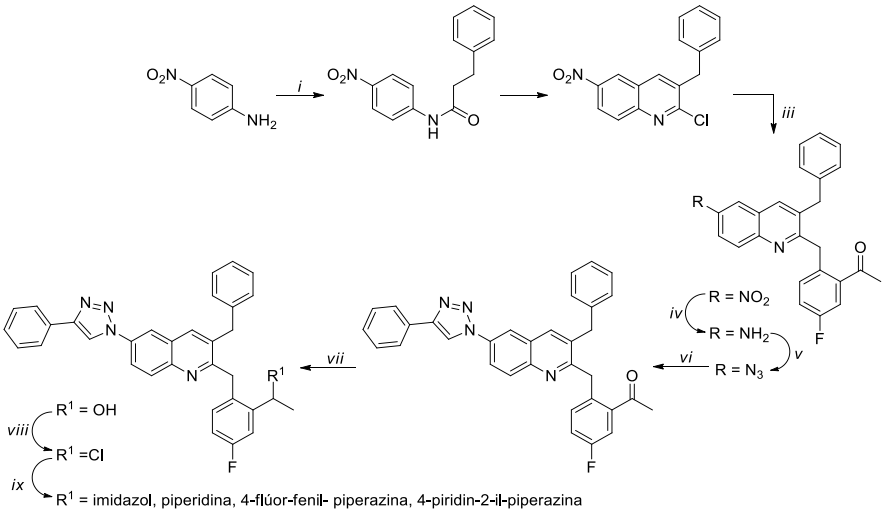
i = $PhCH_2N_3$ (1,4 eq), THF:^tBuOH:H_2O (3:2:1), CuI (50 mol%), 80 ºC, 12 h

n = 1, 2, 3
R = H, 4'-Me, 4'-^{t}Bu

Realizando uma análise na literatura dos diversos compostos que contemplassem a integração dos núcleos quinolinil-1,2,3-triazóis, percebeu-se que, quando estes foram combinados, apresentaram propriedades antimicrobianas[64, 65], antiviral[66] e antituberculose[67-69].

No trabalho descrito Upadhayaya e col.[67], foi evidenciada a síntese e a atividade antituberculose de derivados de 1,2,3-triazóis quinolinil substituídos, cujo composto que apresenta o substituinte R^1 = imidazol, apresentou uma concentração mínima inibitória MIC = 3,125 ug/mL, contra a cepa da *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv e uma atividade *in vitro* de 96 % de inibição, quando comparada com o padrão isoniazida (99%) (Esquema 13).

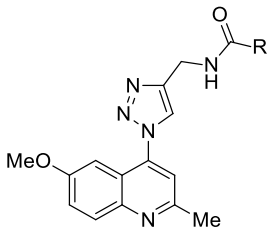
Esquema 13



i = cloreto de hidrocinamoila (1 eq.), Et_3N (1,5 eq), CH_2Cl_2, t.a., 4 h
ii = DMF–$POCl_3$ (1:1), CTAB (0.3 mol %), CH_3CN, 80 ºC, 16 h
iii = 1-(5-flúor-2-hidroxi-fenil)-etanona (1,1 eq.), K_2CO_3 (1,2 eq.), DMSO, t.a., 12 h
iv = H_2, Pd/C (10% w/w), acetato de etila, t.a. 4 h
v = $NaNO_2$ (1,4 eq.), 50% aq HCl, NaN_3 (2,8 eq.), NaOAc (5,6 eq.), H_2O 5 ºC–t.a., 1 h
vi = fenil acetileno (1 eq.), CuI (1 eq.), diisopropiletilamina (3 eq.), CH_3CN, 0 ºC, 10 min seguido de 4 h, t.a.
vii = $NaBH_4$ (1 eq.), EtOH–THF (1:1), t.a., 2 h
viii = $SOCl_2$ (1,3 eq.), CH_3CN, t.a., 1 h
ix = R_2H (7,3 eq.), Et_3N (7,3 eq.), CH_3CN, refluxo, tubo selado, 12 h

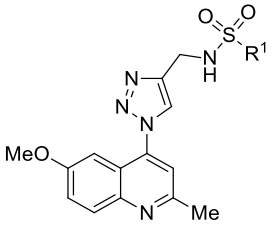
Em 2011, Thomas e col.[68] avaliaram novos possíveis agentes antituberculares, contendo 1,2,3-triazol na posição-4 do anel quinolínico, ao qual tem-se ainda ligado ao triazol diferentes grupos farmacofóricos como amidas, sulfonamidas e amidopiperazina. Neste estudo os compostos foram avaliados frente à três diferentes cepas de micobactérias (*Mycobacterium tuberculosis* H37Rv [MTB], *Mycobacterium smegmatis* ATCC 19420 [MS], *Mycobacterium fortuitum* ATCC 19542 [MF]), em que 7, dos 28 compostos sintetizados, apresentaram atividade antituberculose significativa quando comparados ao composto referência isoniazida, onde 5 destes foram mais potentes que a isoniazida, e cujas atividades elevadas relatadas pelos autores foram atribuídas aos importantes grupos farmacofóricos presentes na molécula, como o grupo acetil, metóxi, trifluormetil e flúor (Figura 8).

Figura 8 – Compostos quinolinil-1,2,3-triazóis com elevada atividade antitubercular

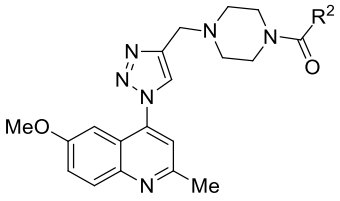


	MIC (ug/mL)		
R	MTB	MS	MF
acetil	0,625	10	10
4-flúor-benzoil	0,625	10	-
4-metóxi-benzoil	0,625	5	10
4-trifluometil-benzeno	0,625	10	5

	MIC (ug/mL)		
Referência	MTB	MS	MF
Isoniazida	0,7	50	12,5
Rifampicina	0,5	1,5	1,5



	MIC (ug/mL)		
R^1	MTB	MS	MF
4-metóxi-benzeno	0,625	10	10



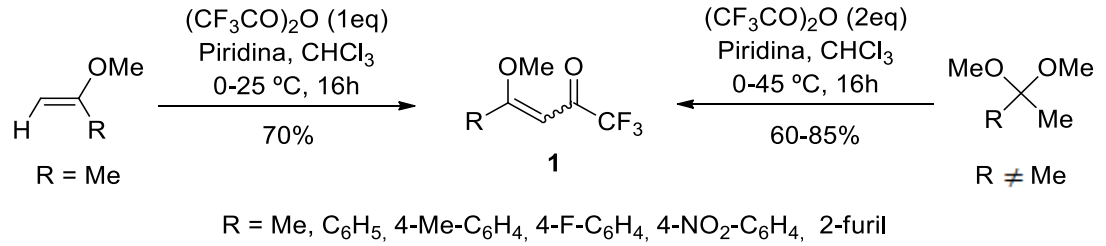
	MIC (ug/mL)		
R^2	MTB	MS	MF
4-trifluometil-benzeno	0,625	5	10

3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados pertinentes à síntese proposta para esta dissertação, numeração e nomenclatura dos compostos sintetizados, assim como, as rotas sintéticas propostas incluindo a discussão da otimização das condições reacionais, a elucidação estrutural e identificação dos compostos, a purificação e os mecanismos propostos para a formação dos produtos.

Para a realização do primeiro objetivo deste trabalho, foram utilizados como precursores as 4-alcóxi-4-(alquil/aril/heteroaril)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**1a-f**) sintetizadas através da trifluoracetilação de enol éteres e acetais, conforme metodologias descritas na literatura.[70-84] As condições reacionais utilizadas na síntese de **1a-f**, bem como os rendimentos obtidos, encontram-se representados no Esquema 14.

Esquema 14.



R = Me, C_6H_5, 4-Me-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 4-NO_2-C_6H_4, 2-furil

No primeiro tópico será apresentada a síntese dos precursores (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**3a-f**), provenientes da reação de adição/eliminação, partindo-se dos blocos precursores **1a-f**, amplamente utilizados pelo grupo NUQUIMHE, frente ao nucleófilo *p*-fenilenodiamina (**2**), para posteriormente, realizar a ciclocondensação intramolecular destes, visando à obtenção de sistemas 4-(trifluormetil)quinolin-6-aminas (**4a-f**). Os dados espectrométricos e espectroscópicos de Cromatografia em fase Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG/EM), Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F, ^{13}C-^{1}H HMBC e HSQC e difração de raios-X serão apresentados e discutidos.

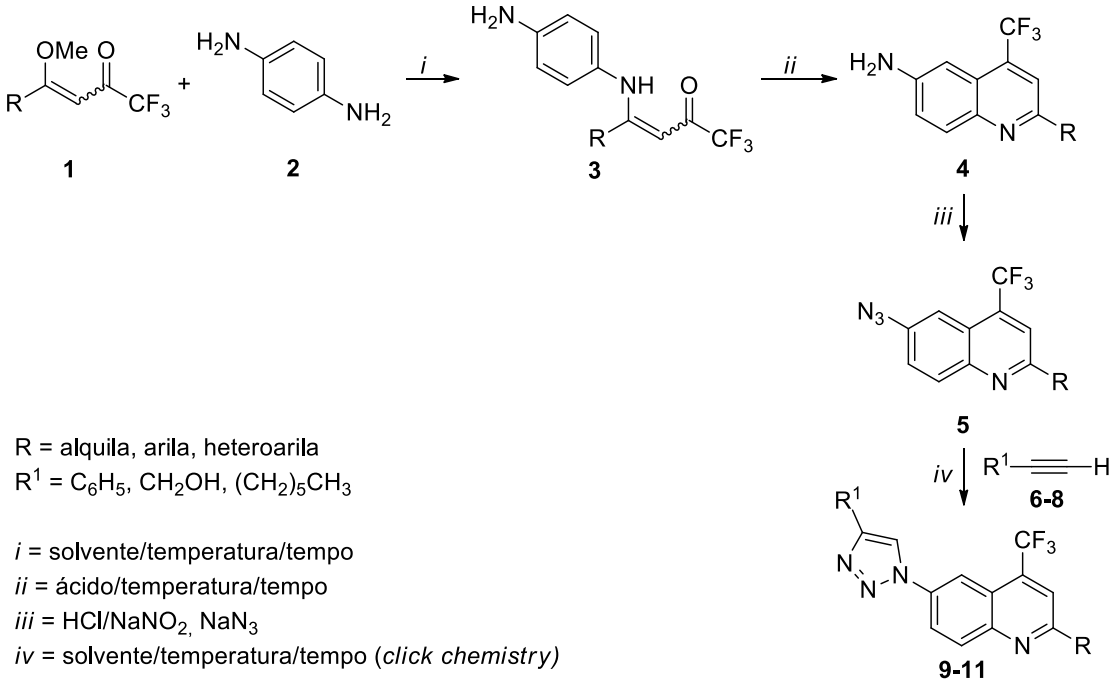
Em sequência, serão abordados os resultados pertinentes à derivatização das 4-(trifluormetil)quinolin-6-aminas (**4a-f**), em reações de formação de sais de diazônio e posterior formação das azidas respectivas, para a obtenção dos sistemas 6-azido-4-

(trifluormetil)quinolinas (**5a-f**), cujas características espectrométricas e espectroscópicas também serão apresentadas e discutidas.

Sequencialmente, serão apresentados e discutidos os dados referentes a síntese e identificação estrutural completa da série inédita de 6-(4-alquil/aril-1*H*-1,2,3-triazo-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (**9-11**) produzidos via reações de cicloadição 1,3-dipolares regiosseletivas catalisadas por cobre e na presença de alcinos terminais (CuAAC - *Click Chemistry*).

No Esquema 15 está representado a rota sintética adotada nesta dissertação.

Esquema 15

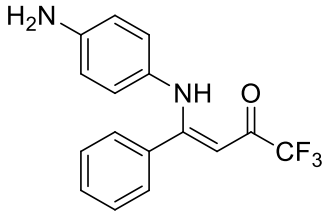
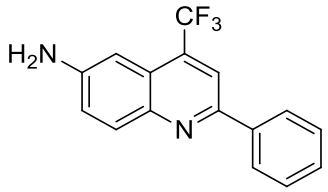
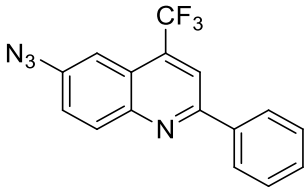
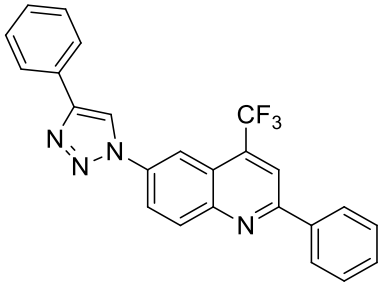
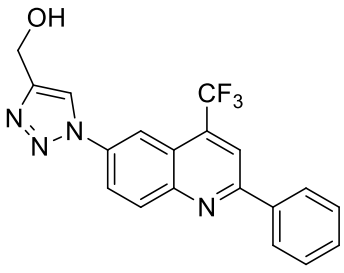


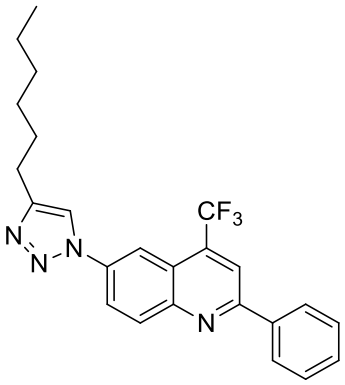
3.1 Nomenclatura e numeração dos compostos

As nomenclaturas adotadas para os compostos sintetizados seguiram as normas da União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC).

Considerando que a nomenclatura para os compostos de cada série varia apenas conforme os substituintes presentes na posição 2 do núcleo quinolínico e 4 do núcleo triazolínico, a nomenclatura dos compostos sintetizados está demonstrada na Tabela 1 e apresenta como exemplo, um composto de cada série.

Tabela 1 – Exemplo de nomenclatura das séries sintetizadas.

Representante da Série	Nome (IUPAC)
 **3b**	(*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-4-fenilbut-3-en-2-ona
 **4b**	2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina
 **5b**	6-azido-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina
 **9b**	2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina
 **10b**	(1-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol



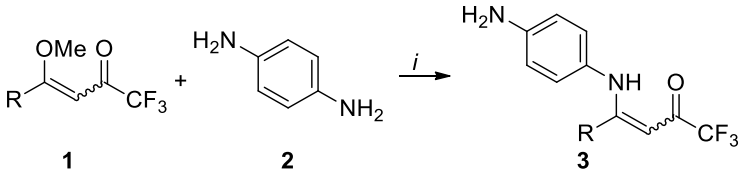
6-(4-hexil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina

11b

3.2 Reações de 4-alcóxi-4-(alquil/aril/heteroaril)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (1a-f) com *p*-fenilenodiamina

Considerando dados já relatados na literatura, onde reações entre β-alcoxivinil trifluormetil cetonas (**1**) e diferentes dinucleófilos como orto-fenilenodiamina[26], 1,3-fenilenodiamina[85, 86], 2,6-diaminopiridina[18], 2,6-diaminotolueno[51], permitiram o isolamento de enamino cetonas derivadas de um primeiro passo reacional, o objetivo inicial desta dissertação, foi avaliar o potencial sintético das 4-alcóxi-4-(alquil/aril/heteroaril)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**1a-f**) frente ao dinucleófilo *p*-fenilenodiamina, visando o isolamento e elucidação estrutural dos intermediários acíclicos (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**3a-f**) (Esquema 16), para posterior tentativa de obtenção de heterociclos trifluormetil substituídos a partir de reações de ciclocondensação intramoleculares.

Esquema 16



1 **2** **3**

R = Me, C_6H_5, 4-Me-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 4-NO_2-C_6H_4, 2-furil

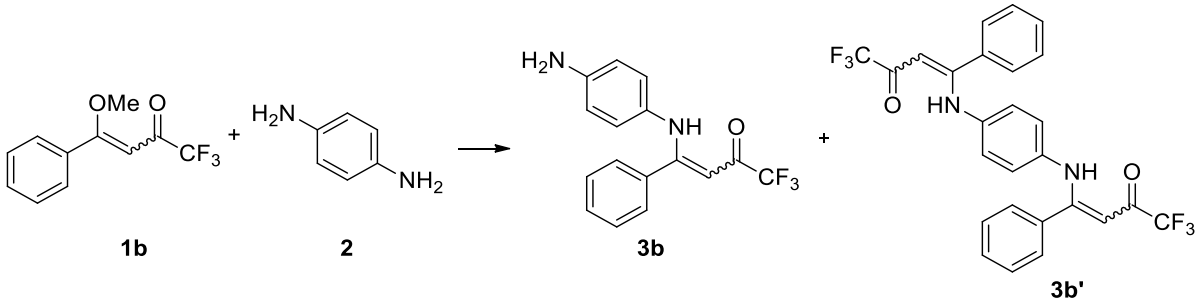
i = solvente/temperatura/tempo

3.2.1 Síntese de (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (3a-f)

Os compostos **3a-f** foram sintetizados a partir de reações de adição/eliminação entre 4-alcóxi-4-(alquil/aril/heteroaril)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**1a-f**) e *p*-fenilenodiamina.

Conforme já descrito por metodologias desenvolvidas pelo NUQUIMHE[17, 26, 31, 51, 86], foi avaliado inicialmente a influência da temperatura frente à reação de mono adição/eliminação do dinucleófilo *p*-fenilenodiamina, em condições de 0 ºC e 25 ºC (Entradas 1 e 2, Tabela 2), utilizando 1,1,1-triflúor-4-(fenil)-4-metoxibut-3-en-2-ona (**1b**) (1 mmol, 0,230 g), que foi adicionada gota a gota à *p*-fenilenodiamina (1 mmol, 0,108 g) em 10 mL de metanol como solvente durante o período de 2 horas à 0 ºC. Foi observado que, quando a temperatura foi modificada de 0 ºC para 25 ºC, houve o decaimento do rendimento do produto monossubstituído **3b** para 62 % e a obtenção de traços do produto 1,4-dissubstituído (**3b'**). Por outro lado, realizando uma adição lenta durante um período de 2 horas à temperatura de 0 ºC, foi possível obter-se um melhor rendimento de **3b** (87 %). Em sequência, realizaram-se ainda variações no solvente, utilizando etanol, clorofórmio, diclorometano e acetonitrila à temperatura de 0 ºC (Entradas 3-6, Tabela 2). A substituição do solvente metanol pelos citados acima não levou a um acréscimo de rendimento nesta reação, portanto, optou-se pelo metanol como solvente ideal.

Tabela 2 – Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos **3**.



1b **2** **3b** **3b'**

Entrada[a]	Solvente	Temperatura (ºC)	Rendimento[b] (%)
1	MeOH	0	87
2	MeOH	25	62
3	EtOH	0	82
4	$CHCl_3$	0	73
5	CH_2Cl_2	0	71
6	CH_3CN	0	71

[a] reações em solvente (10 ml), **1b** (1 mmol), **2** (1 mmol), tempo reacional (2h).

[b] rendimento obtido após purificação do produto via precipitação à -7 a 0 °C e filtração.

Após otimização das condições reacionais foi possível ampliar a série de compostos **3** variando as vinil cetonas **1**, o que possibilitou a obtenção dos compostos (*Z*)-4-((4-

aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**3a-f**), contendo substituintes alquila, arila e heteroarila com rendimentos que variaram de 71-87%.

As (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**3a-f**), foram obtidas na forma de sólidos, os quais foram identificados através de técnicas espectroscópicas de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F e espectrometria de massas e ponto de fusão.

Considerando os dados de rendimento da série de compostos **3a-f** apresentados na Tabela 2, verificou-se que o composto **3b**, com o substituinte fenila, foi o que apresentou maior rendimento (87%) em relação aos demais e o composto **3a**, o único representante alquílico da série, apresentou o menor rendimento (71%), também foi o único exemplo que apresentou traços do composto 1,4-dissubstituído. Percebeu-se também que, os compostos substituídos por grupos arilas doadores de elétrons (R = C_6H_5 e 4-MeC_6H_4) apresentaram os melhores rendimentos (75 e 87%) e com um grupo arila doador fraco de elétrons (R = 4-F-C_6H_4) foi obtido um rendimento de 76%. Para os compostos contendo grupo retirador de elétrons (R = 4-NO_2-C_6H_4) foi obtido um rendimento de 85%. Assim, observou-se que a variação de substituintes arílicos na posição 4 das vinil cetonas **1** não influenciaram nos rendimentos das enamino cetonas **3**.

Desta forma e de acordo com os procedimentos experimentais otimizados, obteve-se bons rendimentos (71-87%) para a obtenção da série de compostos **3a-f** aplicando uma metodologia simples e que resultou no isolamento de seis enamino cetonas inéditas na literatura.

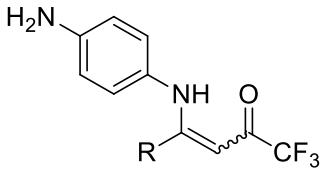
3.2.2 Purificação dos compostos (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (3a-f)

Para a purificação os compostos **3a-f**, inicialmente, após transcorrido o tempo de reação, foi realizada a remoção do solvente reacional em rotaevaporador sob pressão reduzida, resultando em um resíduo oleoso de coloração amarela e/ou vermelha. Para estabelecer a melhor condição de purificação, foram realizadas diversas tentativas de recristalizações dos compostos, porém, devido a elevada solubilidade de toda a série nos mais diversos solventes, como acetona, diclorometano, metanol, acetato de etila, clorofórmio, éter dietílico e etanol, em temperaturas de -7 a 25 ºC, realizou-se uma técnica de precipitação. Inicialmente os compostos **3** foram solubilizados em etanol a quente e então foi adicionado gota a gota água deionizada até que se inicia-se a precipitação do produto de interesse. Após, as soluções resultantes foram submetidas à temperatura de -7 a 0 °C durante o período de um dia. Após, os precipitados foram

filtrados sob pressão reduzida, lavados com água deionizada gelada e tornado anidros a pressão reduzida, resultando em sólidos amarelos, laranjas ou vermelhos, dependendo do substituinte.

A Tabela 3 descreve os valores de rendimento, ponto de fusão e características físicas dos compostos obtidos nesta dissertação.

Tabela 3 – Características físicas, rendimento e análise elementar das (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**3a-f**)



3a-f

Composto	R	Rend.[a] (%)	Característica física	P.F. (ºC)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS (g/mol) Cal./Exp. $[M+H]^+$
3a	Me	71	Sólido amarelo	78-80	$C_{11}H_{11}F_3N_2O$ 244,082	245,0896 245,0914
3b	C_6H_5	87	Sólido amarelo	124-126	$C_{16}H_{13}F_3N_2O$ 306,098	307,1053 307,1075
3c	4-Me-C_6H_4	75	Sólido laranja	134-136	$C_{17}H_{15}F_3N_2O$ 320,114	321,1209 321,1231
3d	4-F-C_6H_4	76	Sólido amarelo	107-110	$C_{16}H_{12}F_4N_2O$ 324,089	325,0959 325,0981
3e	4-NO_2-C_6H_4	85	Sólido vermelho	156-159	$C_{16}H_{12}F_3N_3O_3$ 351,083	352,0904 352,0930
3f	2-Furil	86	Sólido marrom	107-109	$C_{14}H_{11}F_3N_2O_2$ 296,077	297,0845 297,0987

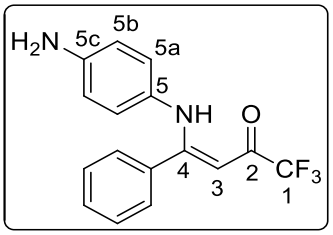
[a]Rendimento isolado.

3.2.3 Identificação espectroscópica dos compostos (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (3a-f)

A caracterização estrutural completa dos compostos **3** através da avaliação das características espectroscópicas de RMN de ^1H, ^{13}C e ^{19}F, cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC/EM) e difração de raios-X foi realizada utilizando como

referência compostos semelhantes já descritos na literatura.[51, 86-89] Nesta parte do trabalho, serão discutidos os dados de caracterização obtidos para o composto **3b** (R = C_6H_5, Figura 10), sendo que para as demais moléculas da série **3** as informações serão apresentadas nos anexos desta dissertação.

Figura 9 – Representação estrutural demonstrando a numeração dos átomos principais para o composto **3b**

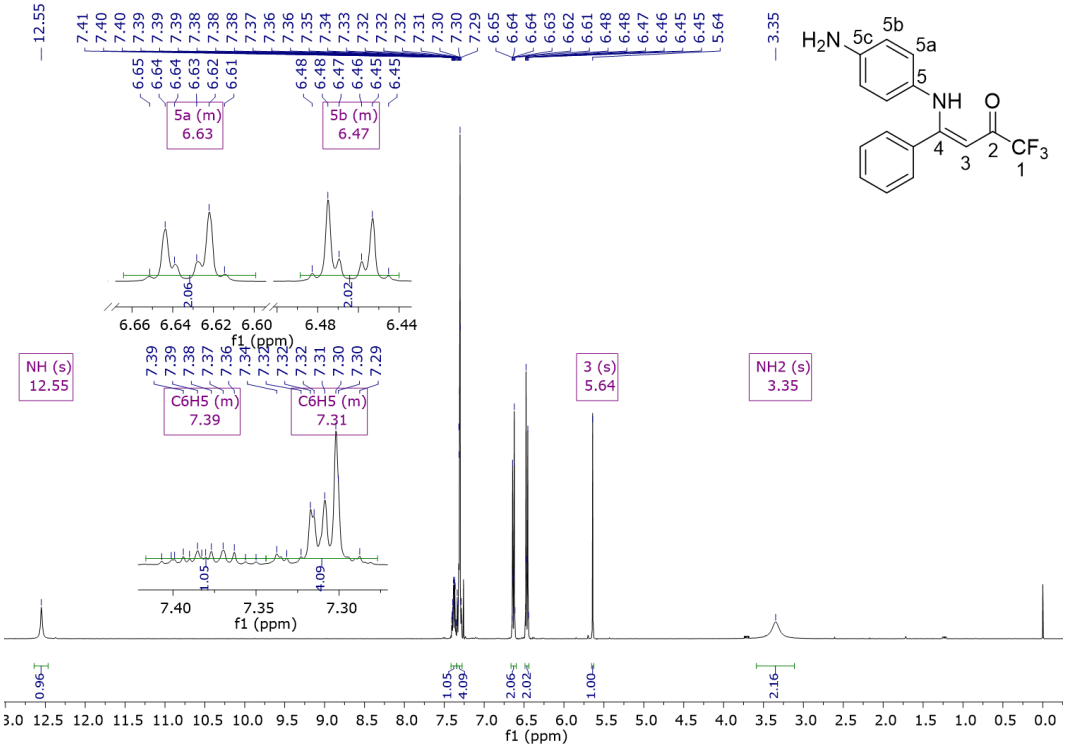


3.2.3.1 RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F

Os espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F obtidos para as séries de compostos **3a-f** 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.[18, 23, 24, 51, 85, 86]

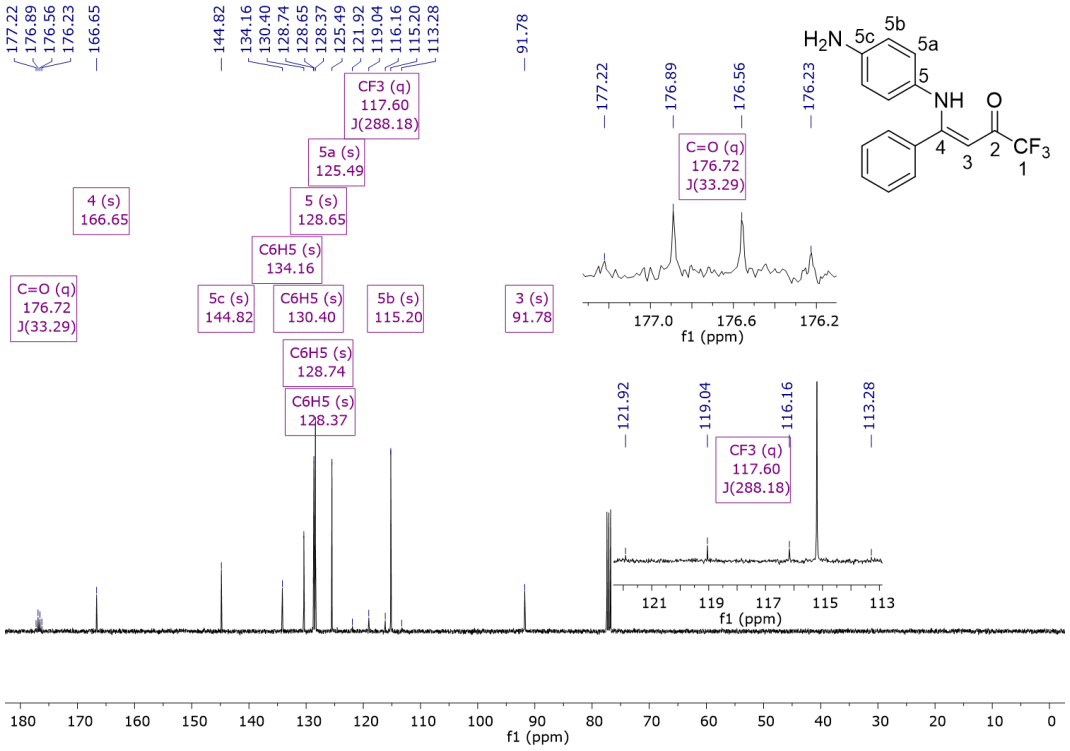
Observa-se no espectro de RMN de ^{1}H do composto (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-fenilbut-3-en-2-ona (**3b**), (Figura 10), um simpleto referente ao hidrogênio ligado ao átomo de N (NH) na região de 12,55 ppm, dois sinais na forma de multipletos nas regiões de 7,44 – 7,38 e 7,37 – 7,31 ppm, respectivamente, referentes a cinco hidrogênios aromáticos provenientes do substituinte R = C_6H_5. Na região de 6,69 – 6,64 ppm um sinal na forma de multipleto referente a dois hidrogênios H-5a e na região de 6,53 – 6,49 ppm outro sinal na forma de multipleto referente a dois hidrogênios H-5b, sendo ambos provenientes da porção aromática da anilina. Na região de 5,67 ppm, visualiza-se um simpleto referente ao H-3 característico. A região de 3,44 ppm apresenta um simpleto alargado referente a dois hidrogênios ligados ao átomo de N (NH_2), que comprova a monossubstituição em somente um dos dois grupamentos amino do dinucleófilo *p*-fenilenodiamina.

Figura 10 – Espectro de RMN de ^{1}H à 400 MHz, em $CDCl_3$, do composto (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-fenilbut-3-en-2-ona (**3b**)



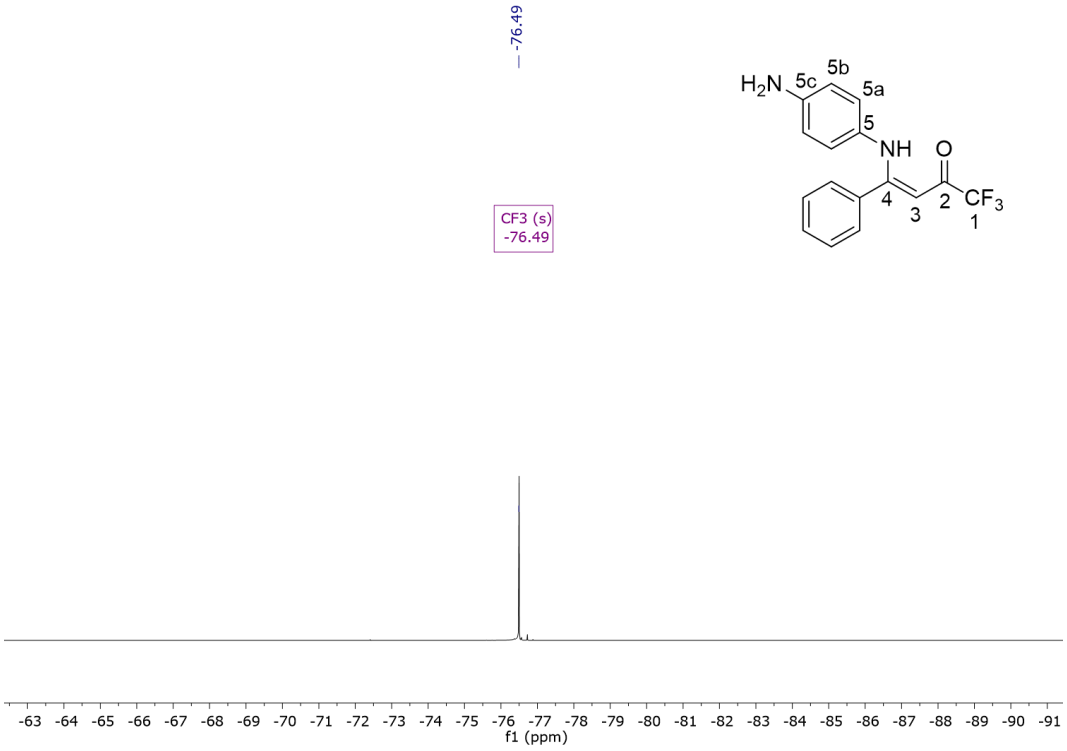
Através dos dados de RMN de ^{1}H obtidos para o composto **3b** é possível verificar que o deslocamento químico obtido para o grupo NH encontra-se na região de 12 ppm, o que de acordo com dados da literatura é atribuído à configuração *Z-s-cis* devido a este se encontrar dentro da faixa de 9 a 13 ppm. Em uma configuração *E* este próton encontraria-se na faixa de 4 a 8 ppm.[90]

Figura 11 – Espectro de RMN de ^{13}C à 100 MHz, em $CDCl_3$, do composto (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-fenilbut-3-en-2-ona (**3b**)



No espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto **3b** (Figura 11) foi observado que este apresenta um sinal na forma de um quarteto em 176,76 ppm referente ao carbono carbonílico C-2 (J = 33,3 Hz). O carbono vinílico C-4 apresenta um sinal na região de 166,65 ppm. Os carbonos referentes ao anel aromático do dinucleófilo *p*-fenilenodiamina, apresentam sinais nas regiões de 144,82 (C-5c), 128,65 (C-5), 125,49 (C-5a) e 115,20 (C-5b) ppm. Os carbonos referentes ao anel aromático do substituinte R = C_6H_5, apresentam sinais nas regiões de 134,16, 130,40, 128,74, 128,3 ppm. Em 117,6 ppm (J = 288,2 Hz) apresenta-se o sinal característico do grupo trifluormetila também na forma de um quateto e em 91,78 ppm o sinal referente ao carbono vinílico C-3.

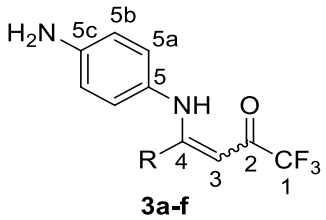
Figura 12 – Espectro de RMN de ^{19}F à 565 MHz, em $CDCl_3$, do composto (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-trifluor-fenilbut-3-en-2-ona (**3b**)



No espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto **3b** (Figura 12) foi observado que este apresenta um sinal em -76,49 ppm característico do grupo trifluormetila.

Os dados de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F dos compostos **3a-f** estão descritos nas Tabelas 4-6, respectivamente, cujos espectros encontram-se nos anexos desta dissertação. As variações nos deslocamentos químicos encontradas para os demais compostos foram atribuídas levando em consideração o efeito do substituinte R, as quais demonstraram pequenas variações.

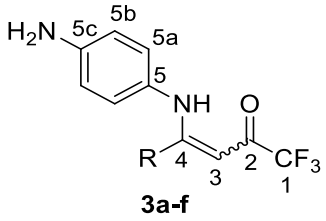
Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H obtidos para a série de compostos **3a-f** (δ ppm)



3a-f

Composto	R	H-3	H-5a	H-5b	NH	NH_2
3a	Me	5,48	6,97 – 6,89	6,69 – 6,64	12,41	3,80
3b	C_6H_5	5,67	6,69 – 6,64	6,53 – 6,49	12,56	3,44
3c	4-Me-C_6H_4	5,62	6,71 – 6,61	6,52 – 6,41	12,54	3,46
3d	4-F-C_6H_4	5,65	6,70 – 6,65	6,61 – 6,57	12,49	3,87
3e	4-NO_2-C_6H_4	5,66	6,67 – 6,62	6,54 – 6,46	12,41	3,74
3f	2-Furil	6,12	6,96 – 6,90	6,68 – 6,64	12,35	3,78

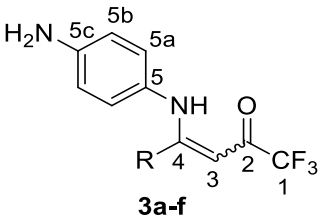
Tabela 5 – Dados de RMN de ^{13}C obtidos para a série de compostos **3a-f** (δ ppm)



3a-f

Composto	R	CF_3	C2	C3	C4	C5	C5a	C5b	C5c
3a	Me	117,69	175,82	90,24	168,84	127,55	126,54	115,32	146,04
3b	C_6H_5	117,6	176,72	91,78	166,65	128,65	125,49	115,2	144,82
3c	4-Me-C_6H_4	117,65	176,53	91,65	166,77	129,31	125,47	115,21	144,71
3d	4-F-C_6H_4	117,52	176,89	91,7	165,55	128.6	125,61	115,32	144,84
3e	4-NO_2-C_6H_4	117,23	177,69	91,88	163,84	127,84	123,82	115,31	145,39
3f	2-Furil	117,69	176,96	87,16	155,54	128,96	126,89	115,48	145,22

Tabela 6 – Dados de RMN de ^{19}F obtidos para a série de compostos **3a-f** (δ ppm)



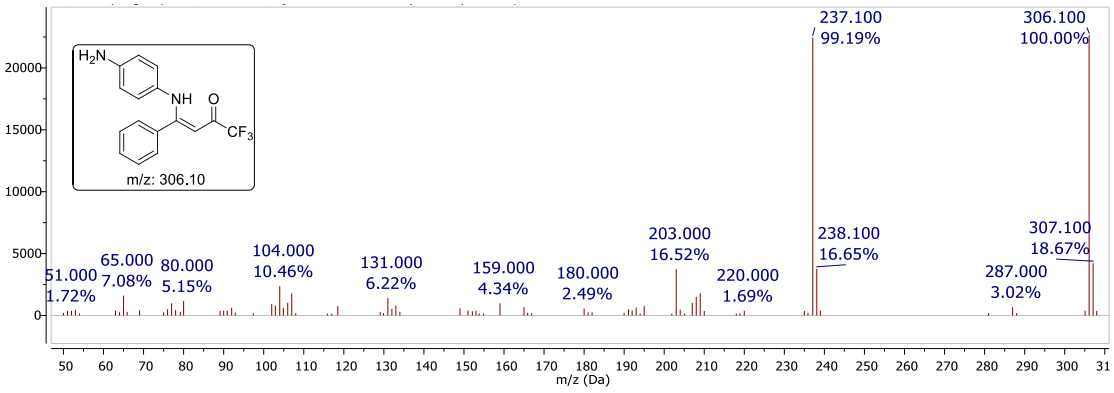
3a-f

Composto	R	CF_3
3a	Me	-76,59
3b	C_6H_5	-76,49
3c	4-Me-C_6H_4	-76,47
3d	4-F-C_6H_4	-76,53
3e	4-NO_2-C_6H_4	-76,66
3f	2-Furil	-76,51

3.2.3.2 Espectrometria de massas dos compostos 3a-f

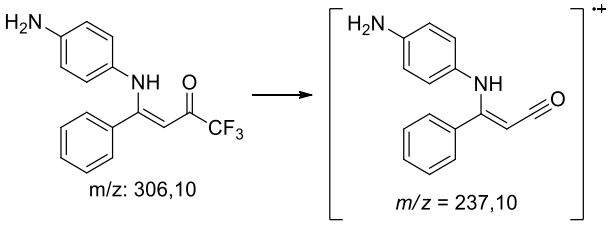
Utilizando a técnica de ionização por impacto de elétrons (EI) adquiriu-se espectros de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/EM) para todos os compostos da série **3a-f**. A título de exemplo e devido à grande similaridade dos fragmentos encontrados na série o espectro de massas EI (70eV), do composto **3b** está representado na Figura 13.

Figura 13 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **3b**



Os principais fragmentos observados no espectro de massas são os de *m/z* 306, referente ao íon molecular e também um fragmento com *m/z* 237 referente à perda da massa do grupo trifluormetila, com a formação de um íon acílio respectivo. Os principais fragmentos são sugeridos no Esquema 17.

Esquema 17.

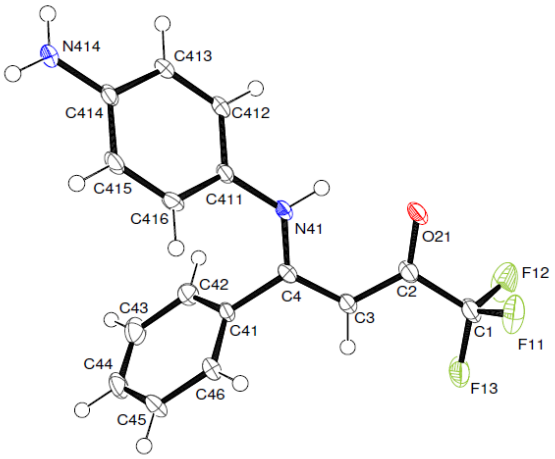


3.2.3.3 Análise por difração de raio-X em monocristal para o composto (*Z*)- 4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-trifluoro-1,1,1-triflúor-fenilbut-3-en-2-ona (3b)

A análise dos dados de RMN de ^{1}H, permitiu distinguir a configuração dos compostos **3a-f**, aos quais apresentaram dados de deslocamento químico para o hidrogênio do grupo NH na região de 9-13 ppm, sugerindo que estes apresentam configuração *Z* graças a estabilização intramolecular de hidrogênio N-H....O=C e que leva o sinal do hidrogênio do grupo amino a se apresentar nesta região quando em $CDCl_3$ como solvente. De modo a complementar a caracterização dos compostos e elucidar a configuração no estado sólido, foi realizado a determinação por difração de raio-X em monocristal do composto **3b**.

Os monocristais obtidos para o composto **3b** foram gerados através da evaporação lenta de etanol, à temperatura ambiente. Desta forma, através dos monocristais obtidos, foi possível a aquisição dos dados cristalográficos do composto e a elucidação estrutural do mesmo, podendo-se assim confirmar a configuração *Z* para os compostos enamino cetônicos **3** conforme pode-se verificar no ORTEP apresentado na Figura 14. Os dados cristalográficos detalhados encontram-se nos anexos desta dissertação.

Figura 14 – ORTEP obtido para o composto (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-fenilbut-3-en-2-ona (**3b**)

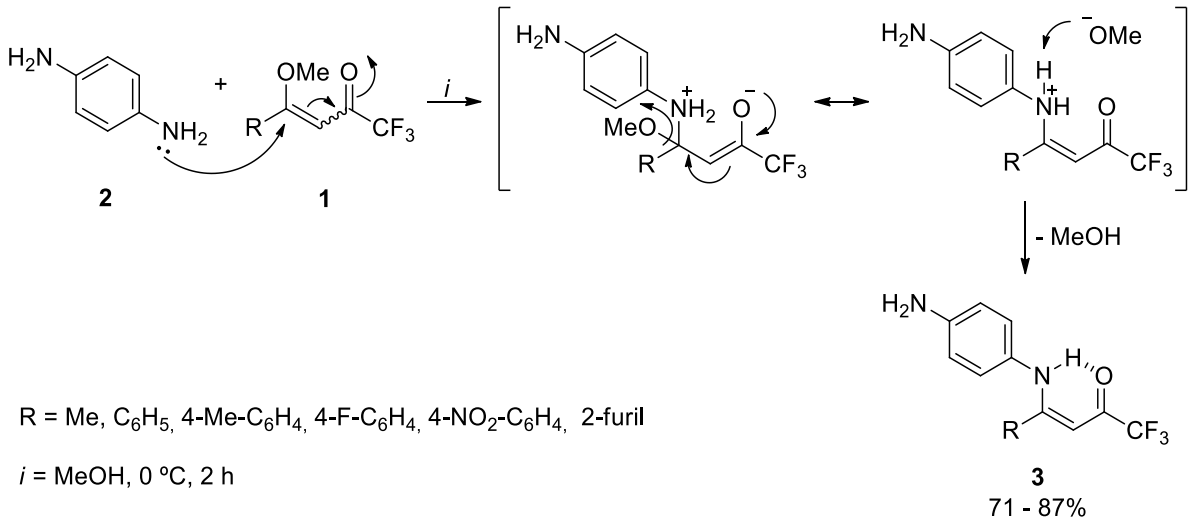


3.2.4 Mecanismo proposto para a síntese dos compostos 3a-f

Considerando a reatividade das 4-alcóxi-4-(alquil/aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (**1a-f**), que indicam que há dois centros eletrofílicos com reatividade diferenciada, sendo que o carbono olefínico C-4 é mais reativo que o carbono carbonílico, devido ao grupamento alcóxi que polariza a nuvem eletrônica em direção à carbonila, espera-se então uma maior reatividade na posição β em presença de nucleófilos.

Dessa forma, é bem estabelecida e conhecida a diferença de reatividade entre o carbono carbonílico e o carbono-β, sendo este último o mais reativo devido ao efeito elétron-retirador proporcionado pelo grupo CF_3. Devido a este mesmo efeito elétron-retirador, quando tais *β*-alcoxivinil cetonas são submetidas à dinucleófilos, como a *p*-fenilenodiamina, que possui dois centros nucleofílicos iguais, mostram alta reatividade frente a carbonos eletrofílicos e que em baixas temperaturas de reação e proporção molar de 1:1, respectivamente, resultam na monossubstituição do grupamento alcóxi (–OR) por NHAr, mediante ao ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio da *p*-fenilenodiamina ao carbono olefínico da *β*-alcoxivinil cetona (C-4), com posterior saída do grupamento alcoxila (-OR) sob forma de metanol, formando assim, as (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**3a-f**), conforme mecanismo ilustrado no Esquema 18.[87]

Esquema 18



3.3 Síntese de 4-(trifluormetil)quinolin-6-aminas (4a-f)

A síntese de quinolinas a partir de precursores enamino cetônicos, possuem métodos de obtenção bastante agressivos, que envolvem o uso de agentes desidratantes fortes, como ácido sulfúrico concentrado ou ácido polifosfórico (PPA) em altas temperaturas.[91] Desta forma, foram estudadas diferentes estratégias sintéticas para a obtenção de sistemas quinolínicos trifluormetil substituídos.

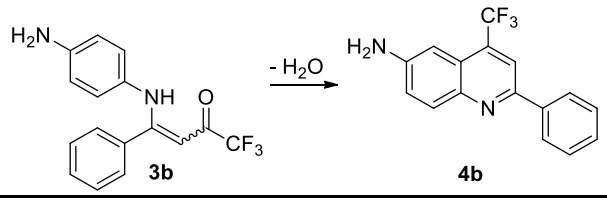
Inicialmente foram utilizadas metodologias já desenvolvidas pelo grupo NUQUIMHE[23, 24, 51, 85, 86] para compostos com uma semelhança estrutural, os quais envolviam o uso de ácido polifosfórico e ácido sulfúrico.

As reações envolvendo o uso do PPA foram largamente utilizadas pelo grupo NUQUIMHE devido à este ser obtido comercialmente, e também visando-se à redução dos custos e pelo fato de seu uso ser realizado imediatamente após o seu preparo, este foi sintetizado no laboratório através da metodologia descrita por Hein e col.[92] 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. Mais recentemente, Bonacorso e col.[23] realizaram a síntese de haloquinolinas utilizando ácido sulfúrico, a partir de compostos enamino cetônicos, devido ao uso de PPA se mostrar insatisfatório e baixo rendimento para o substrato em questão.

Desta forma, otimizações foram realizadas em meio PPA ou H_2SO_4 buscando-se obter o melhor rendimento a partir da rota sintética desejada. Inicialmente foi utilizado o composto

3b (R = C_6H_4) como material de partida para estabelecer a melhor condição reacional, conforme apresentado na Tabela 7.

Tabela 7 – Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos **4**.



3b **4b**

Entrada[a]	Ácido	Volume (mL)	Temperatura (ºC)	Tempo (h)	Rendimento[b] (%)
1	PPA	1,2 : 0,8	90	2	[c]
2	PPA	1,2 : 0,8	90	6	7
3	PPA	1,2 : 0,8	120	2	41
4	PPA	1,2 : 0,8	120	6	48
5	PPA	1,2 : 0,8	120	10	21
6	PPA	1,2 : 0,8	165	2	17
7	PPA	2,4 : 1,6	120	6	23
8	H_2SO_4	5	90	2	[c]
9	H_2SO_4	5	120	2	47
10	H_2SO_4	5	150	2	37
11	H_2SO_4	5	120	6	57
12	H_2SO_4	5	120	10	61
13	H_2SO_4	5	120	24	50
14	H_2SO_4	7	120	10	59
15	H_2SO_4	3	120	10	56

[a] reações realizadas com 1 mmol de **3b**, PPA (P_2O_5:H_3PO_4)**,** [b] rendimento obtido após purificação do produto via coluna cromatrográfica; [c] mistura do material de partida **3b** e traços do produto ciclizado **4b**.

Baseado nos trabalhos desenvolvidos por Bonacorso e col[51, 85, 86], devido à semelhança estrutural dos sistemas desenvolvidos nestes trabalhos em questão, os quais descrevem reações de ciclização intramolecular de diamino enamino cetonas trifluormetil substituídas. Inicialmente foram realizados testes de cicloaromatização direta do composto **4b** empregando uma metodologia[18] em refluxo de metanol. Entretanto, não foi possível obter o produto nestas

condições. Uma vez que este procedimento não se mostrou eficaz na obtenção do composto de interesse, foi utilizado uma metodologia empregando o PPA (Tabela 4, entradas 1-7), utilizando 1 mmol (0,288 g) da enamino cetona **3b** e variando as mesmas condições citadas nos trabalhos da literatura. Como primeiros testes, foi utilizado PPA na concentração de 1,2 g de P_2O_5 e 0,8 mL de H_3PO_4, à uma temperatura de 90 ºC (entradas 1 e 2). Visualizou-se por meio de acompanhamento por cromatografia em camada delgada (CCD) que, em um tempo de 2 h não ocorrou a formação de produto **4b**, porém a partir de 6 h de reação observou-se que já havia formação deste, mas haviam traços de degradação do material de partida. Dessa forma, decidiu-se parar a reação e determinar seu rendimento (7%). Devido a baixa conversão ao produto, decidiu-se elevar a temperatura para 120 ºC (entradas 3-5); realizou-se 3 testes, variando o tempo reacional (2, 6, 10 h). Percebeu-se uma elevação do rendimento até o tempo de 6 h (48%), porém, com a continuidade da reação até 10 h, a degradação do material de partida foi mais pronunciada do que a formação de produto. Utilizando ainda de PPA, elevou-se a temperatura, para 165 ºC, de forma a verificar se a temperatura teria efeito positivo para a elevação do rendimento, porém no teste realizado pelo período de 2 h, foi possível obter somente 17% de rendimento do produto **4b**. Por fim, ainda foi realizado um teste utilizando maior quantidade de PPA, 2,4 g de P_2O_5 e 1,6 mL de H_3PO_4, na melhor temperatura e tempo das reações anteriores, 120 ºC e 6h respectivamente, que resultou em um rendimento máximo de 23%. Os testes realizados utilizando PPA não se mostraram satisfatórios e baixos rendimentos foram obtidos, além disso, pela elevada dificuldade durante a extração, devido à formação de emulsões durante o período de purificação, decidiu-se então realizar reações envolvendo a utilização de H_2SO_4, uma vez que, baseado em trabalhos mais recentes desenvolvidos por Bonacorso e col.[23, 24], o uso deste meio se mostrou satisfatório na obtenção de haloquinolinas trifluormetil substituídas.

Como testes iniciais, utilizando 5 mL H_2SO_4 e 1 mmol (0,288 g) da enamino cetona **3b**, decidiu-se fixar um tempo de 2 h e variar a temperatura de 90-150 ºC (entradas 8-10). Desta forma, observou-se que, na temperatura de 90 ºC, obteve-se uma mistura do material de partida **3b** e traços do produto ciclizado **4b**. Em temperaturas de 120 e 150 ºC ocorreu uma elevação no rendimento para 47 e 37%, respectivamente. Como a temperatura de 120 ºC foi a que apresentou melhor rendimento, decidiu-se fixar essa temperatura e variar o tempo, onde percebeu-se que a melhor condição foi atingida na entrada 12, utilizando o período de 10 h de reação e resultando em um rendimento de 61%. Verificou-se ainda se a concentração de ácido sulfúrico seria um fator determinante para um acréscimo no valor de rendimento, onde então variou-se as quantidades para 7 e 3 mL de ácido, as quais não se mostraram relevantes frente ao mínimo acréscimo no rendimento.

Desta forma, estabeleceu-se que a melhor condição reacional para a obtenção dos compostos **4**, foi através da metodologia que emprega ácido sulfúrico concentrado (5 mL) sob agitação e aquecimento de 120 °C por 10 h (entrada 12) e 1 mmol da enamino cetona precursora, a qual foi estendida para a obtenção dos demais compostos da série **4a-f**, contendo substituintes alquila, arila e heteroarila e com rendimentos que variaram de 22-87%.

Considerando os dados de rendimento da série de compostos **4a-f** apresentados na Tabela 8, verificou-se que o composto **4e**, com o substituinte 4-flúor-fenila, foi o que apresentou o maior rendimento (87%) em relação aos demais. Pode-se verificar com isso que o grupo doador de elétrons fraco, com o efeito mesomérico positivo e indutivo negativo, favoreceu a um maior rendimento. Observou-se também, que o composto **4f**, o representante com o grupo retirador de elétrons mais forte (R = 4-NO_2-C_6H_4), apresentou o menor rendimento (22%), devido a um possível efeito inverso ao observado para o composto **4e**. Compostos substituídos com grupo arila doadores de elétrons, onde R = C_6H_5 e 4-MeC_6H_4, foram obtidos com rendimentos de 61 e 53%, respectivamente e com grupo arila contendo doador de elétrons (R = 4-F-C_6H_4) foi obtido com rendimento de 87%. Para o único representante alquílico da série, percebeu-se que este apresentou um baixo rendimento (37%), devido a uma possível degradação do material de partida e produto, uma vez que houve uma dificuldade frente a purificação, gerando uma mistura complexa durante a separação cromatográfica, e uma possível inversão da posição do grupo CF_3 e metila, com a formação do composto 2-CF_3 substituído, porém não confirmada por RMN.

Assim, de acordo com os procedimentos experimentais otimizados em ácido sulfúrico, obteve-se uma série inédita de seis compostos cíclicos (quinolinas **4a-f)** com rendimentos que variaram de 22-87%, através de uma metodologia simples e de fácil execução.

3.3.1 Purificação dos compostos 4-(trifluormetil)quinolin-6-aminas (4a-f)

Para a purificação os compostos **4a-f**, inicialmente, após transcorrido o tempo de reação, a mistura reacional foi arrefecida até a temperatura ambiente e posteriormente realizados diferentes métodos para a sua purificação.

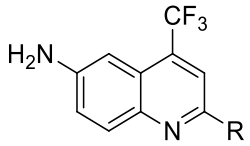
Visando inicialmente a necessidade da neutralização do meio, uma vez que, em meio ácido, o grupamento amino (NH_2) livre poderia estar sob forma protonada e na forma de um sal de amônio (NH_3^+ HSO_4^-), procederam-se alguns testes. Conclui-se que a melhor forma de se obter os produtos desejados **4**, seria através da neutralização dos mesmos em solução básica. Sendo assim, diferentes soluções aquosas básicas foram testadas para a neutralização, como

hidróxido de amônio, hidróxido de sódio, carbonato de sódio e bicarbonato de sódio. Devido à dificuldade frente a emulsões e degradação dos compostos obtidos, uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$) foi utilizada para neutralizar as reações.

Após a etapa de neutralização, a solução aquosa obtida foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi então tornada anidra com sulfato de sódio anidro e o solvente removido em rotaevaporador sob pressão reduzida. Os produtos brutos **4** foram então cuidadosamente purificados por cromatografia em coluna de sílica gel empregando acetato de etila e hexano como eluentes e em proporções que variaram de acordo com o substituinte, conforme descrito na seção experimental desta dissertação. As principais impurezas observadas foram a existência de traços do material de partida e de produtos de degradação.

Os compostos resultantes apresentaram-se na forma de sólidos amarelos, de diferentes tonalidades, dependendo do substituinte. Os valores de rendimento, ponto de fusão e características físicas dos compostos **4a-f** obtidos nesta dissertação encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8 – Características físicas, rendimento e análise elementar das 4-(trifluorometil)quinolin-6-aminas (**4a-f**)



4a-f

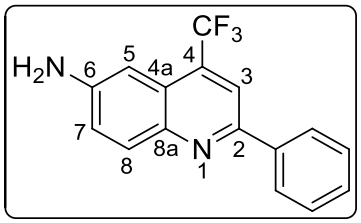
Composto	R	Rend.[a] (%)	Característica física	P.F. (ºC)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS (g/mol) Cal./Exp. $[M+H]^+$
4a	Me	37	Sólido amarelo	140-143	$C_{11}H_9F_3N_2$ 226,072	227,0791 227,0807
4b	C_6H_5	61	Sólido amarelo	124-126	$C_{16}H_{11}F_3N_2$ 288,087	289,0947 289,0968
4c	4-Me-C_6H_4	53	Sólido amarelo	96-99	$C_{17}H_{13}F_3N_2$ 302,103	303,1104 303,1126
4d	4-F-C_6H_4	87	Sólido amarelo	131-135	$C_{16}H_{10}F_4N_2$ 306,078	307,0853 307,0875
4e	4-NO_2-C_6H_4	22	Sólido amarelo	203-208	$C_{16}H_{10}F_3N_3O_2$ 333,072	334,0798 334,0824
4f	2-Furil	68	Sólido amarelo	144-146	$C_{14}H_9F_3N_2O$ 278,067	279,0740 279,0761

[a]Rendimento isolado

3.3.2 Identificação espectroscópica dos compostos 4-(trifluormetil)quinolin-6-aminas (4a-f)

A identificação dos compostos **4a-f** foi realizada através das técnicas de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F. Também foi necessário a utilização da espectroscopia de RMN bidimensional de ^{13}C-^{1}H HMBC e HSQC para uma correta atribuição dos sinais dos compostos obtidos. O padrão de fragmentação de espectrometria de massas também foi utilizado para a caracterização dos compostos, além da realização da análise por difração de raio-X de um exemplo da série. Nesta seção, serão discutidos os dados obtidos para o composto **4b** (R = C_6H_5, Figura 15), sendo que para as demais moléculas da série estas informações serão apresentadas na parte experimental e nos anexos desta dissertação.

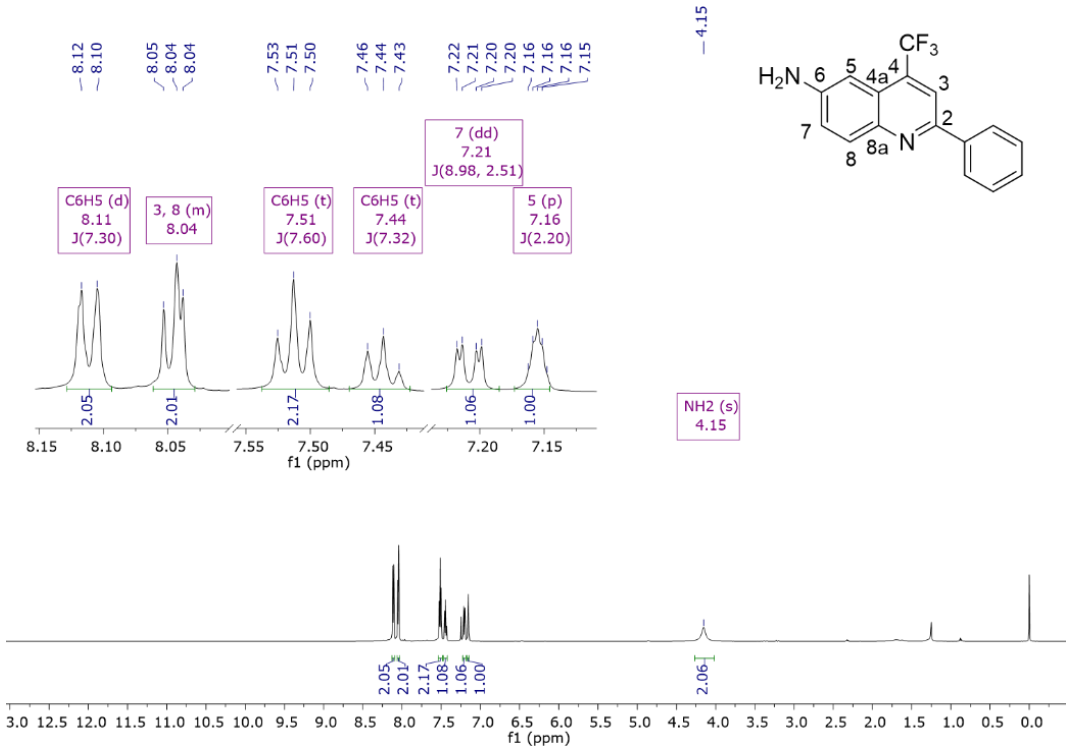
Figura 15 – Representação estrutural demonstrando a numeração dos átomos principais para o composto **4b**



3.3.2.1 RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F, ^{13}C-^{1}H HMBC e HSQC

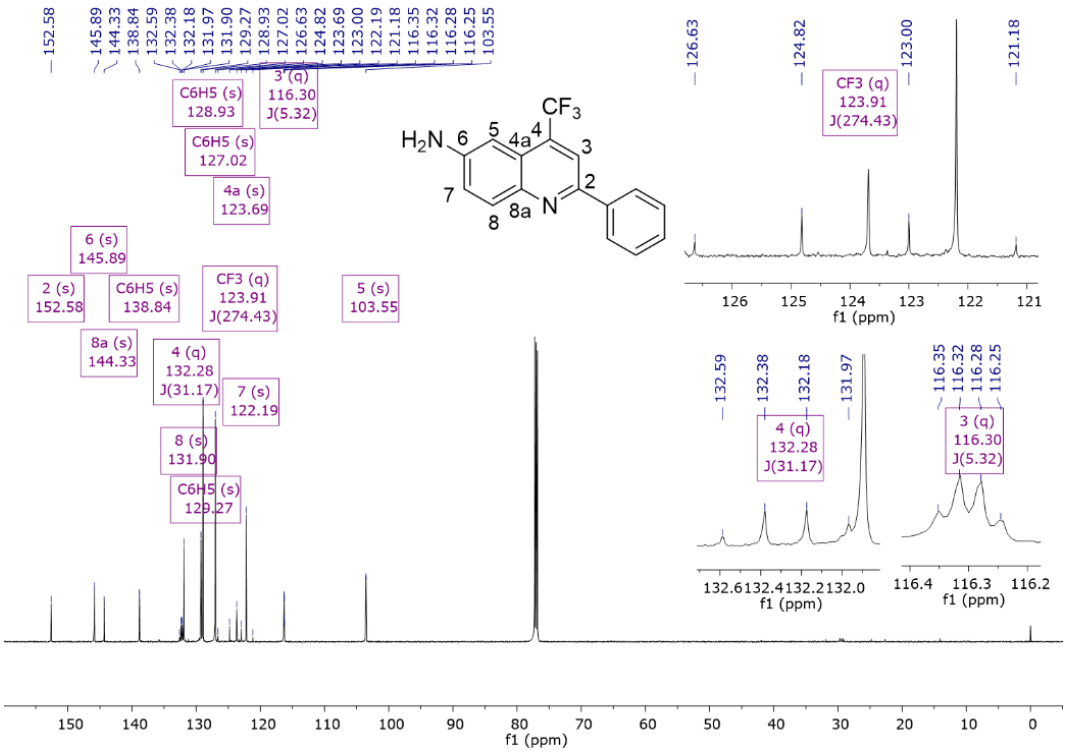
Os espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F obtidos para as séries de compostos **4a-f** foram registrados em $CDCl_3$ ou em DMSO-d_6 utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As atribuições dos sinais foram baseadas em dados publicados na literatura para compostos semelhantes[18, 23, 24, 51, 85, 86] e em RMN 2D ^{13}C-^{1}H HMBC e HSQC.

Figura 16 – Espectro de RMN de ^{1}H à 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (**4b**)



Pode-se observar no espectro de RMN de ^{1}H do composto 2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (**4b**) (Figura 16) um dupleto com J = 7,3 Hz, na região de 8,11 ppm, referente a dois hidrogênios aromáticos do substituinte R = C_6H_5, assim como dois tripletos, referentes a dois hidrogênios aromáticos cada, em 7,51 e 7,44 ppm com J = 7,6 e 7,32 Hz, respectivamente, e também referentes ao substituinte R = C_6H_5. Em 8,04 ppm pôde-se observar um multipleto referente aos hidrogênios H-8, que para alguns dos demais exemplos da série, desdobra-se sob forma de um dupleto, e H-3, que apresenta-se sob a forma de um simpleto. Na região de 7,21 ppm registra-se um duplo dupleto referente ao H-7 com J = 8,98 Hz e J = 2,51 Hz referente aos acoplamentos com os H-5 e H-8. Em 7,16 ppm foi possível observar um quinteto referente a H-5 com J = 2,2 Hz devido ao acoplamento a longa distância com o grupo CF_3. A região de 4,15 ppm apresentou um simpleto característico referente ao deslocamento dos dois hidrogênios ligados ao átomo de nitrogênio (NH_2).

Figura 17 – Espectro de RMN de ^{13}C à 150 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (**4b**)



No espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto **4b** (Figura 17) foi observado o sinal referente ao carbono C-2 em 152,58 ppm; em 145,89 ppm o carbono C-6, ligado ao átomo de nitrogênio, que causa a desblindagem deste sinal para tal região; em 144,33 ppm o sinal referente ao carbono C-8a; em 138,84, 129,27, 128,93, 127,02 encontram-se os sinais dos carbonos aromáticos pertencentes ao substituinte R = C_6H_5; em 132,28 apresenta-se um quarteto com J = 31,2 Hz, referente ao acoplamento entre os átomos de flúor com carbono C-4; em 131,90 ppm apresenta-se o sinal referente ao carbono C-8; em 123,91 ppm observa-se o quarteto característico do grupo CF_3 com J = 274,4 Hz; em 123,69 e 122,19 ppm têm-se os sinais referentes aos carbonos C-4a e C-7, respectivamente; em 116,30 ppm apresenta-se o quarteto referente ao carbono C-3 com J = 5,3 Hz e em 103,55 ppm o sinal referente ao carbono C-5.

Através dos dados obtidos nesta dissertação e relatados pela literatura[90] foi possível concluir que a série de compostos **4a-f** possui o grupo trifluormetila ligado ao C-4 do núcleo quinolínico.

De modo a complementar a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C foi realizado um espectro de RMN em duas dimensões ^{13}C-^{1}H HMBC que correlaciona hidrogênios e carbonos a duas e três ligações de distância (Figura 18), na qual podemos observar

o espectro para o composto **4b** bem com as regiões do espectro que foram expandidas para uma maior clareza da análise.

Figura 18 – Espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (**4b**)

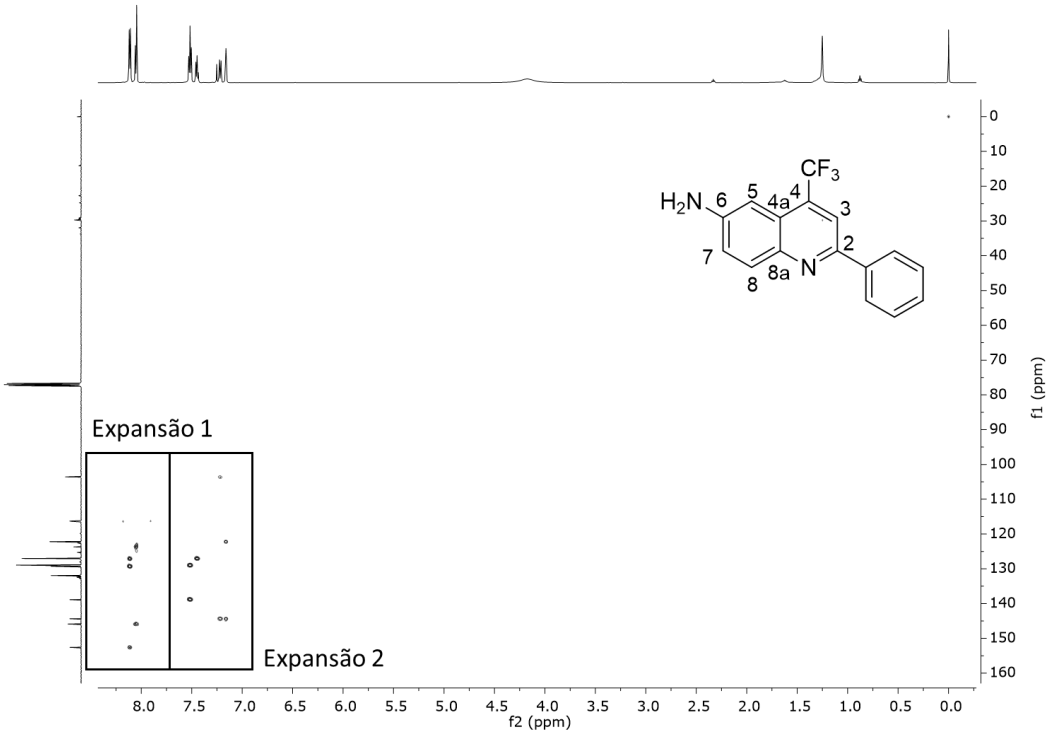
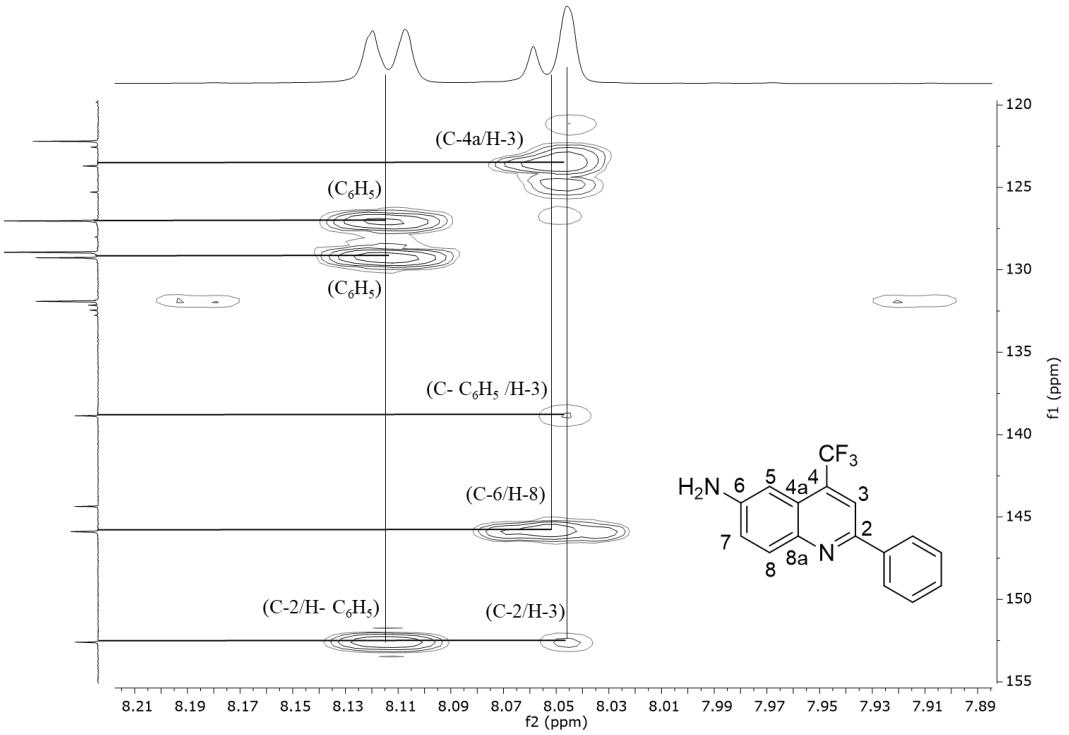
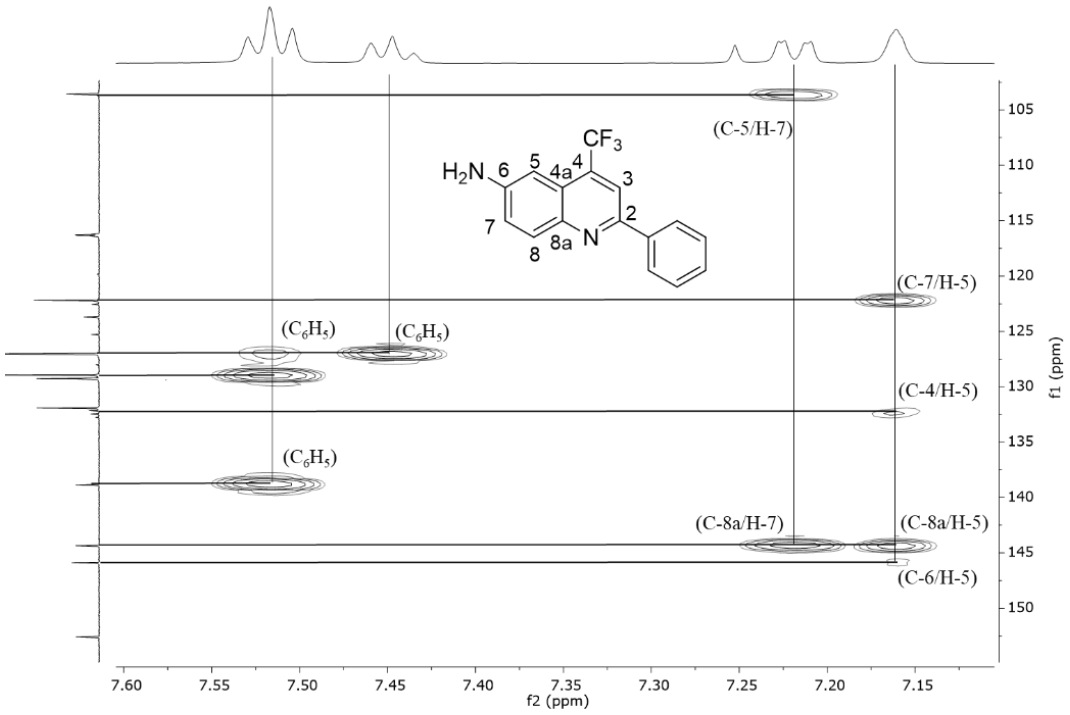


Figura 19 – Expansão 1 do espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (**4b**)



Na expansão 1 (Figura 19) é possível observar os acoplamentos dos hidrogênios e carbonos respectivos da porção aromática do substituinte R = C_6H_5. Além destes, foi possível observar o acoplamento de um dos hidrogênios do substituinte R = C_6H_5 com o carbono C-2, desblindado na região característica de 152,58 ppm. Observa-se também o acoplamento entre o hidrogênio H-8 a duas ligações com o carbono C-6, e o acoplamento do hidrogênio H-3 com os carbonos C-4a, a três ligações, C-2, a duas ligações, e com o carbono quaternário do substituinte R = C_6H_5.

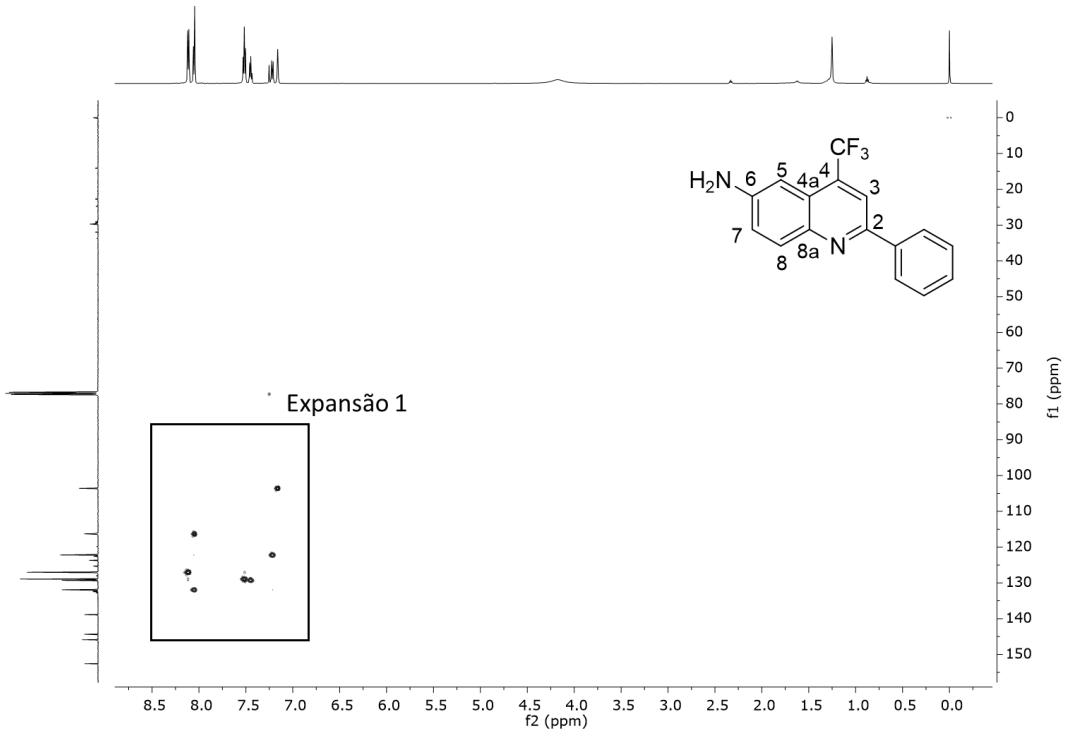
Figura 20 – Expansão 2 do espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (**4b**)



Na expansão 2 (Figura 20) é possível observar os acoplamentos entre os hidrogênios e carbonos da porção aromática do substituinte R = C_6H_5, fica evidenciada também a interação do hidrogênio H-7 com os carbonos C-5 e C-8a, a três ligações de distância; além da interação do H-5 com os carbonos C-7, C-4 e C-8a, a três ligações, e com o C-6, a duas ligações.

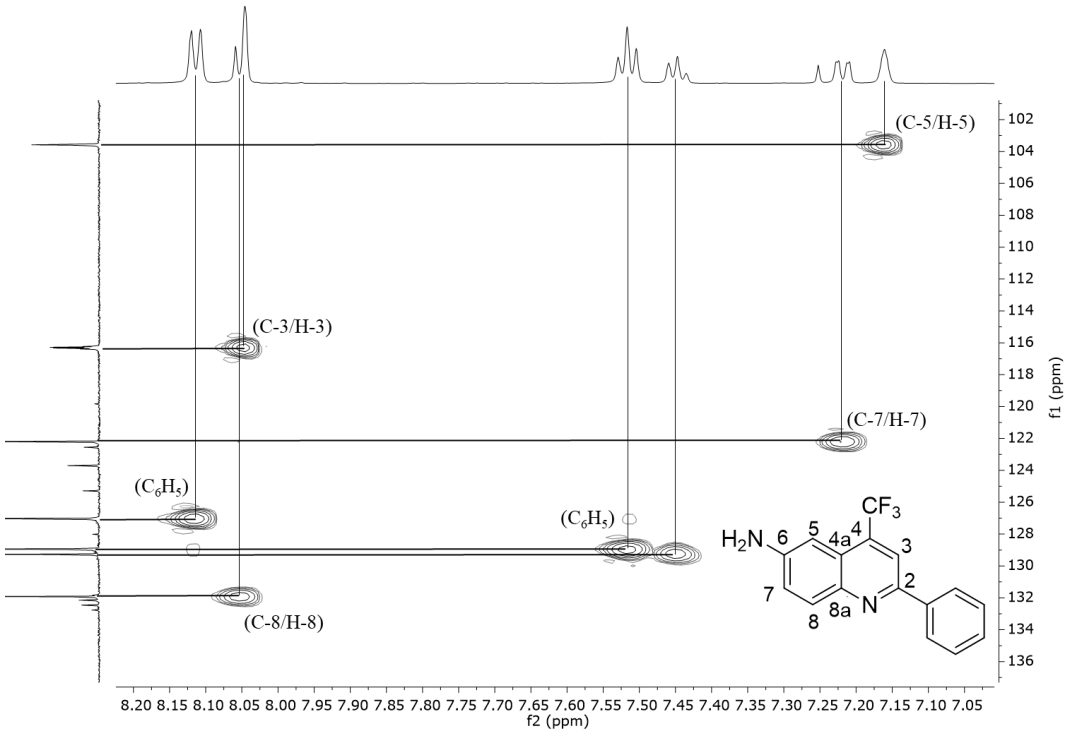
Este experimento permitiu atribuir com segurança os átomos de hidrogênio que se encontravam sobrepostos (H-3 e H-8), através dos acoplamentos entre os átomos de carbonos adjacentes a estes.

Figura 21 – Espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HSQC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (**4b**)



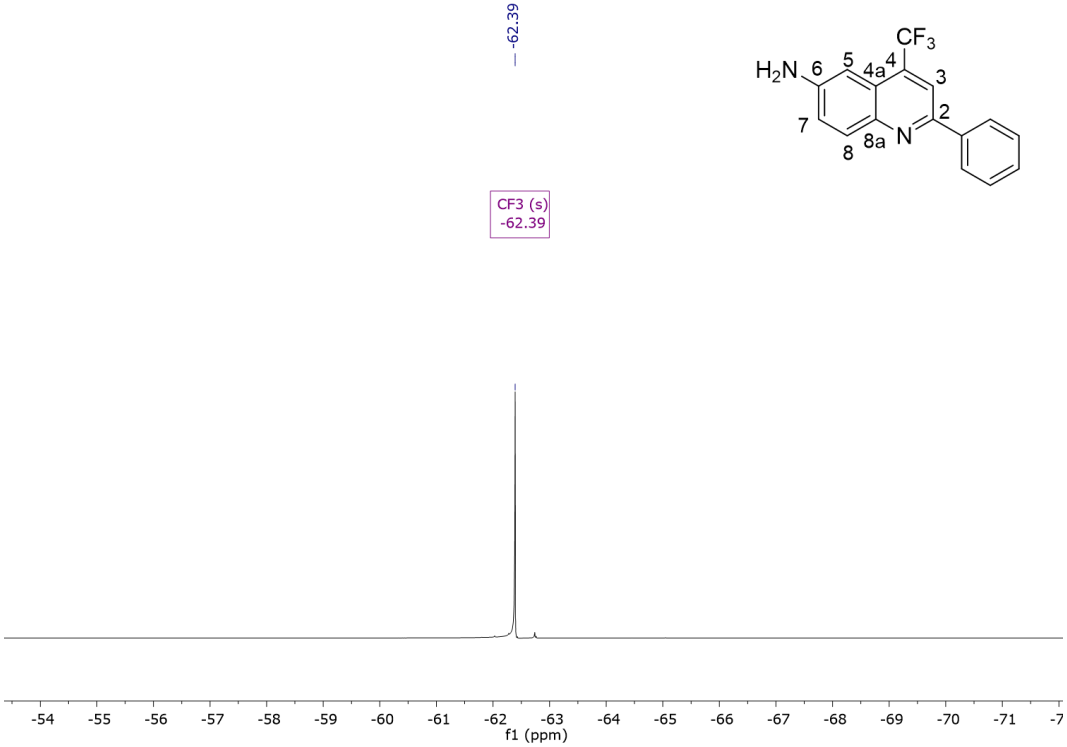
Desta forma para complementar a atribuição dos sinais foi realizado uma análise de RMN em duas dimensões de HSQC de modo a atribuir os carbonos hidrogenados do composto **4b** (Figura 21).

Figura 22 – Expansão 1 do espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HSQC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (**4b**)



Na expansão 1 (Figura 22) foi possível confirmar os hidrogênios e carbonos respectivos da porção aromática do substituinte R = C_6H_5. Foi possível observar também a confirmação dos sinais referentes aos hidrogênios H-3 e H-8, que se encontram sobrepostos, e que no espectro de carbono estão em regiões e desdobramentos bem característicos para os carbonos C-3 (116,30 ppm, J = 5,3 Hz) e C-8 (123,91 ppm). Também foi possível confirmar os sinais referentes ao H-7 e C-7, e o quinteto referente ao H-5 em 7,16 ppm com J = 2,2 Hz, mais blindado, com seu respectivo carbono C-5 em 103,55 ppm.

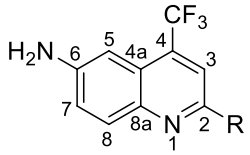
Figura 23 – Espectro de RMN de ^{19}F à 565 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (**4b**)



No espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto **4b** (Figura 23) foi observado que este apresenta um sinal em -62,39 ppm característico do grupo trifluormetil de compostos quinolínicos.

Os dados de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F dos compostos **4a-f** estão descritos nas Tabelas 9-11, respectivamente, cujos espectros encontram-se nos anexos desta dissertação. As variações nos deslocamentos químicos encontradas para os demais compostos foram atribuídas levando em consideração o efeito do substituinte R, os quais demonstraram pequenas variações.

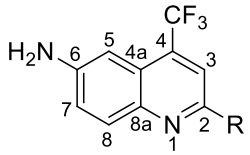
Tabela 9 – Dados de RMN de ^{1}H obtidos para a série de compostos **4a-f** (δ ppm)



4a-f

Composto	R	H-3	H-5	H-7	H-8	NH2
4a	Me	7,46	7,13	7,18	7,9	4,07
4b	C_6H_5	8,07 – 8,03	7,16	7,21	8,07 – 8,03	4,15
4c	4-Me-C_6H_4	8,06 – 7,97	7,14	7,18	8,06 – 7,97	4,14
4d	4-F-C_6H_4	8,02	7.27 – 7.17	7.27 – 7.17	8,05	4,17
4e	4-NO_2-C_6H_4	8,32	7.01	7,36	7,96	6,39
4f	2-Furil	8,03 – 7,96	7,13	7,2	7,15	4,16

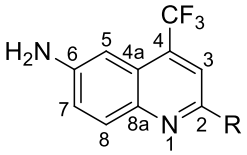
Tabela 10 – Dados de RMN de ^{13}C obtidos para a série de compostos **4a-f** (δ ppm)



4a-f

Composto	R	CF_3	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
3a	Me	123,79	153,85	119,2	131,93	103,83	145,29	121,9	130,74
3b	C_6H_5	123,91	152,58	116,3	132,28	103,55	145,89	122,19	131,9
3c	4-Me-C_6H_4	123,98	152,6	116,16	132,21	103,63	145,77	122,14	131,77
3d	4-F-C_6H_4	123,87	151,46	115,83	132,41	103,53	145,92	122,26	131,84
3e	4-NO_2-C_6H_4	123,88	149,86	116,11	129,59	99,57	147,37	123,16	131,61
3f	2-Furil	123,71	153,18	115,15	132,19	103,8	145,83	122,29	131,53

Tabela 11 – Dados de RMN de ^{19}F obtidos para a série de compostos **4a-f** (δ ppm)



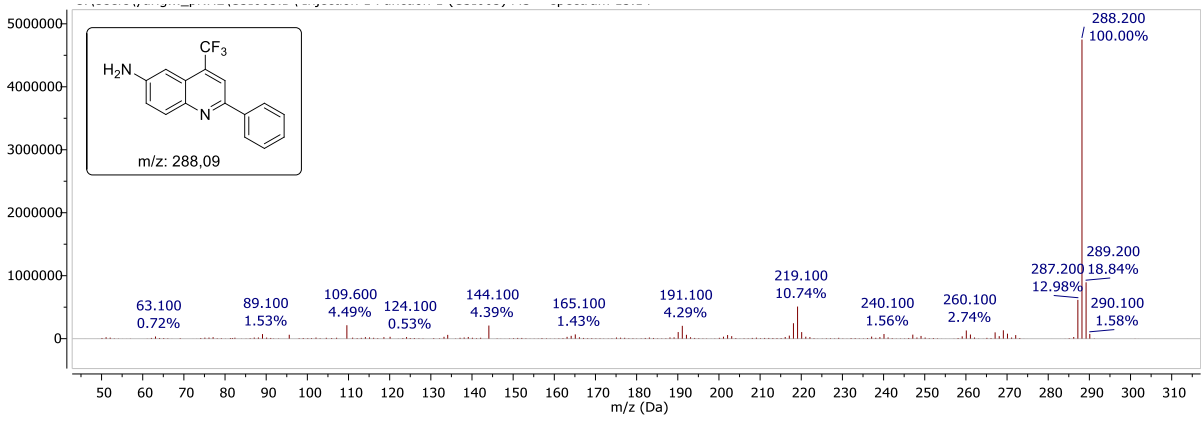
4a-f

Composto	R	CF_3
3a	Me	-62,39
3b	C_6H_5	-62,4
3c	4-Me-C_6H_4	-62,43
3d	4-F-C_6H_4	-56,94
3e	4-NO_2-C_6H_4	-62,57
3f	2-Furil	-62,39

3.3.2.2 Espectrometria de massas dos compostos 4a-f

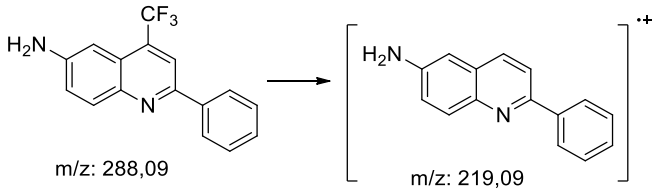
A título de exemplo e devido à grande similaridade dos fragmentos encontrados na série de compostos **4a-f** o espectro de massas EI (70eV), do composto **4b** está representado na Figura 24, onde é possível observar os fragmentos ilustrados no Esquema 19. Para os demais compostos de série, os espectros de massas encontram-se nos anexos deste trabalho.

Figura 24 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **4b**.



Os principais fragmentos observados no espectro de massas são os de *m/z* 288, referente ao íon molecular e também um fragmento com *m/z* 219, referente à perda da massa do grupo trifluormetila. Os principais fragmentos são sugeridos no Esquema 19.

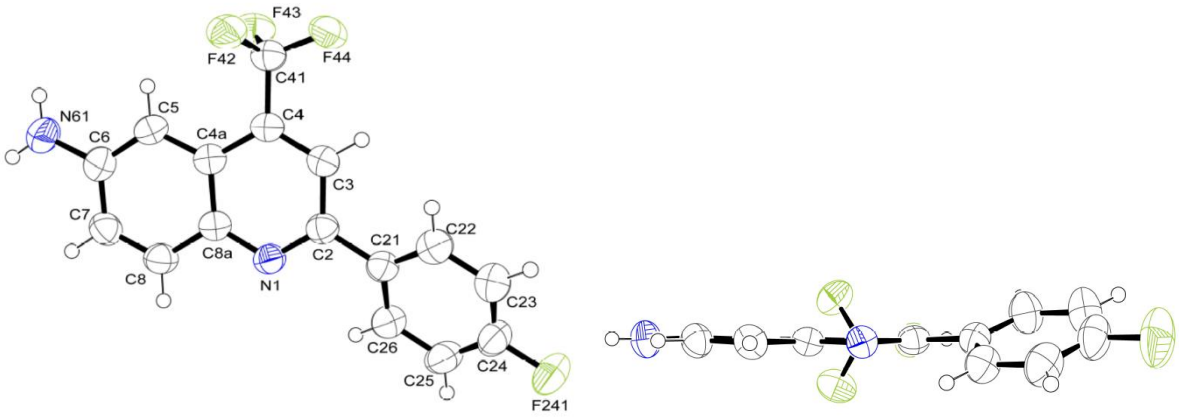
Esquema 19



3.3.2.3 Análise por Difração de Raio-X em monocristal para o composto 2-(4-flúorfenil)-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (4d)

De modo a complementar a caracterização das quinolinas **4**, foi realizado a determinação por difração de raio-X em monocristal (Figura 25) para o composto **4d**. Através dos monocristais obtidos para o composto **4d**, gerados através da evaporação lenta de clorofórmio, à temperatura ambiente, foi possível a aquisição dos dados cristalográficos do composto **4d** e a elucidação estrutural do mesmo, conforme pode-se verificar no ORTEP apresentado na Figura 25.

Figura 25 – ORTEP obtido para o composto 2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (**4d**)



Através do ORTEP obtido para o composto **4d**, foi possível confirmar a regiosseletividade das reações realizadas para a obtenção dos compostos quinolínicos. Observa-se que o grupo CF_3 está ligado na posição 4 conforme evidenciado por técnicas de RMN e através de dados mencionados na literatura.[93] Desta forma, comprova-se que as reações de ciclização intramolecular envolvendo ácido sulfúrico concentrado e os compostos **3a-f** foram seletivas, levando a formação somente de sistemas 4-(trifluormetil)quinolin-6-aminas (**4a-f**).

A partir dos dados de refinamento do composto **4d**, pode-se também observar que o anel piridínico da quinolina, formado através de ciclização intramolecular, possui um ângulo diedro entre os átomos N(1)–C(2)–C(21)–C(26), relacionados entre a quinolina e o anel aromático do substituinte ligado na posição 2 da mesma, de 25,6º. Os dados cristalográficos detalhados encontram-se nos anexos desta dissertação.

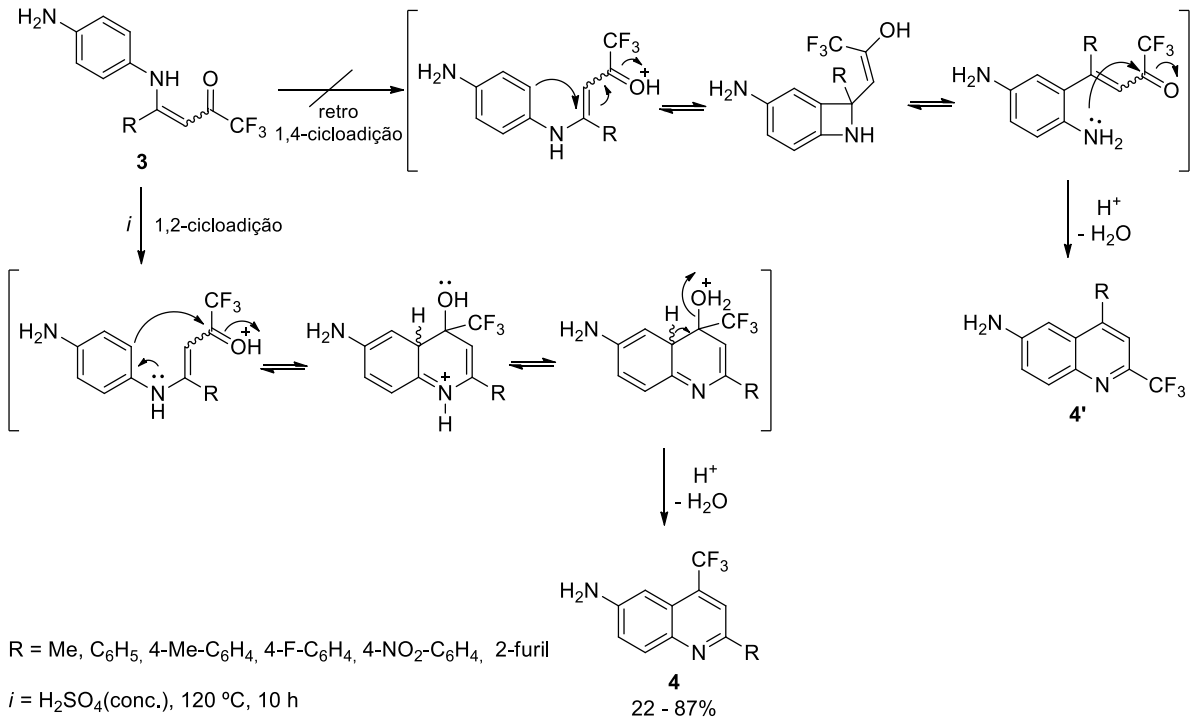
3.3.2.4 Mecanismo proposto para a síntese das quinolinas 4a-f

A ciclização intramolecular dos compostos enamino cetônicos **3** poderia proceder de duas maneiras, resultando na formação de quinolinas 2-CF_3, através da retro 1,4-cicloadição, e/ou 4-CF_3 substituídas, através da formação do produto via 1,2-cicloadição. 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.[90, 93]

Através dos dados de RMN ^{13}C obtidos para os compostos **4**, foi possível observar que o grupo CF_3 encontra-se na posição 4, pois obteve-se os deslocamentos químicos para os carbonos C-4 na região de 132,28 ppm com J = 31,2 Hz e o carbono referente ao grupo CF_3 na região de 123,69 ppm com J = 274,4 Hz, o que está de acordo com os dados apresentados na literatura para a formação de quinolinas 4-CF_3 substituídas.[90]

Desta forma através de mecanismos já propostos na literatura para esta classe de compostos e de acordo com a reatividade destes, percebe-se que durante o processo de ciclização, que envolve o uso de ácido forte e altas temperaturas, ocorre o mecanismo de 1,2-cicloadição, onde a presença de meio ácido, ativa o carbono carbonílico C-2 tornando-o mais eletrofílico. Subsequentemente, 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* 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 (Esquema 19).

Esquema 20



3.3.2.5 Propriedades fotofísicas dos compostos 4a-f

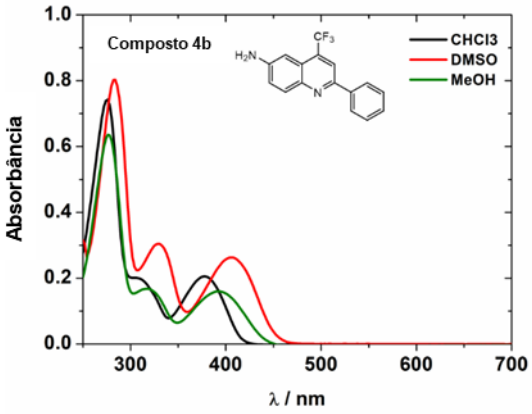
A fluorescência é um dos vários processos fotofísicos que ocorrem a partir da desativação de uma espécie eletronicamente excitada à espécie fundamental, quando esta é capaz de dissipar a energia absorvida.[94] Tal processo ocorre quando um elétron é promovido do estado fundamental para o estado excitado e após atingir o estado singlete eletronicamente excitado (S_1) e decai ao estado singlete fundamental (S_0). Para que um composto seja considerado fluorescente, este deve cumprir alguns requisitos eletrônicos como a conjugação dos elétrons π e a planaridade do sistema, bem como a presença de substituintes com diferentes propriedades eletrônicas e estruturais, bem como apresentar uma maior rigidez da estrutura.[94-96]

Algumas moléculas orgânicas são capazes de absorver luz na região do ultravioleta ou visível e emitir na região do visível pela medida de separação entre as bandas de absorção e emissão é possível mensurar em termos de deslocamento Stokes, que é definido como sendo a diferença entre os máximos de absorção e de emissão da molécula. Para moléculas que apresentam elevados valores de deslocamento Stokes, ou seja, uma grande distância (em nm) entre as bandas máxima de absorção e emissão, é permitida a sua utilização como sondas ou

marcadores para a observação de estruturas e mecanismos celulares, muitas vezes com o intuíto de obter informações sobre o metabolismo celular.[94, 97, 98]

Desta forma, foram obtidos os espectros de absorção UV-vis[99-102] para os compostos **4a-f** em três diferentes solventes ($CHCl_3$, DMSO e MeOH), os quais exibiram transições nas regiões do ultravioleta e do visível, na faixa de 250-450 nm (Figura 26, Tabela 12). De modo geral, a primeira transição observada pode ser atribuída a uma transição intraligante $\pi \rightarrow \pi^*$ do sistema aromático. Na faixa de 300-350 nm, bandas largas são atribuídas à transição $n \rightarrow \pi^*$ dos elétrons localizados na estrutura da quinolina.[24]

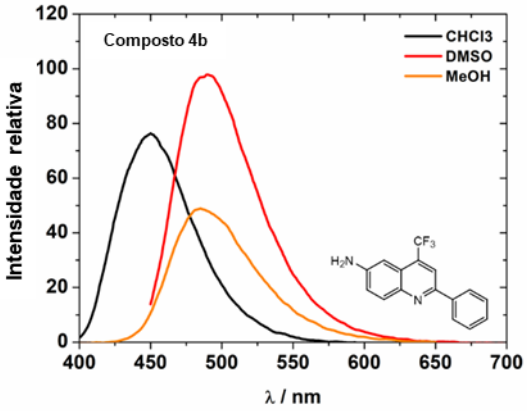
Figura 26 – Espectro UV-vis para o composto **4b** em $CHCl_3$ (preto), DMSO (vermelho) e MeOH (verde), respectivamente



Transições localizadas na faixa de 350-450 nm podem ser atribuídas a possíveis transferências de carga intramoleculares (ICT- *Intramolecular Charge Transfer*).[101] Pequenos desvios nas transições de energia mais baixas são observados para todos os compostos, de acordo com as propriedades do solvente. O composto **4b**, por sua vez, apresentou um desvio batocrômico em solventes mais polares (DMSO e MeOH), como mostrado na Figura 27. Os espectros de UV-Vis para as demais moléculas da série **4**, em diferentes solventes, encontram-se apresentadas nos anexos desta dissertação.

A partir dos resultados obtidos da análise por espectrofotometria UV-vis, foi realizada a determinação do estudo de fluorescência. Os compostos **4a-f** foram analisados em soluções de $CHCl_3$, DMSO e MeOH, conforme pode ser observado no espectro de emissão para o composto **4b** (Figura 27). Em seguida foi realizado o cálculo do rendimento quântico de fluorescência (Φ_{fl}) de modo a comprovar a eficiência quântica desses compostos em termos de emissão de fluorescência e assim discutir a influência dos diferentes grupos substituintes.

Figura 27 – Espectros de emissão para o composto **4b** em $CHCl_3$ (preto, λ_{exc} = 378 nm), DMSO (vermelho, λ_{exc} = 404 nm) e MeOH (verde, λ_{exc} = 392 nm), respectivamente



A análise dos espectros de emissões demonstrou que todos os compostos apresentaram fluorescência (região de roxo ao azul) com bons valores de Φ_{fl} (0,010-0,466), em vários solventes na faixa de 400-700 nm. Foi observada influência do solvente nos valores de Φ_{fl}, onde os compostos **4b** e **4d** apresentaram os maiores valores de Φ_{fl} em $CHCl_3$, **4b** e **4c** em DMSO e **4c** e **4d** em MeOH (Tabela 12).

Os compostos **4a-f** demonstraram ainda valores de deslocamento Stokes de moderado a alto (de 38-102 nm). Isso pode ser atribuído à presença do grupo amino terminal e a porção aril substituída, quando comparados aos derivados aromáticos de fenil-quinolinas.[102] Os dados de deslocamento Stokes observados para todos os compostos **4** pode ser atribuído à possíveis ICT e às propriedades eletrônicas dos substituintes existentes nestes compostos. Os espectros de emissão de fluorescência dos demais compostos da série **4**, em diferentes solventes, encontram-se apresentadas nos anexos desta dissertação.

Tabela 12 – Dados fotofísicos dos compostos **4a-f**, em diferentes solventes

Solvente	Composto	R	λ, nm (ε; $M^{-1}cm^{-1}$)[a]	λ_{em} (Φ_f)[b]	SS (nm)[d]
$CHCl_3$	**4a**	Me	252 (4310), 288 (sh), 366 (695)	448 (0,160)	82,0
	4b	C_6H_5	275 (3705), 310 (990), 378 (1030)	449 (0,309)	71,0
	4c	4-Me-C_6H_4	279 (3600), 311 (1320), 380 (1220)	450 (0,220)	70,0
	4d	4-F-C_6H_4	276 (3825), 309 (1040), 380 (1035)	454 (0,310)	74,0
	4e	4-NO_2-C_6H_4	270 (3075), 305 (2105), 349 (3145)	451 (0,268)	102,0
	4f	2-Furil	271 (2970), 299 (3610), 392 (1765)	457 (0,295)	65,0
DMSO	**4a**	Me	258 (4495), 294 (820), 391 (785)	482 (0,336)	91,0
	4b	C_6H_5	283 (4020), 329 (1525), 406 (1315)	489 (0,449)	83,0
	4c	4-Me-C_6H_4	284 (3885), 329 (1685), 407 (1370)	489 (0,466)	82,0
	4d	4-F-C_6H_4	282 (3260), 329 (1215), 408 (1050)	488 (0,441)	80,0
	4e	4-NO_2-C_6H_4	281 (3495), 318 (sh), 431 (3355)	469 (0,375)	38,0
	4f	2-Furil	277 (2090), 305 (2610), 418 (1345)	496 (0,264)	78,0
MeOH	**4a**	Me	252 (3235), 294 (390), 382 (450)	483 (0,117)	101,0
	4b	C_6H_5	277 (3170), 320 (835), 393 (795)	485 (0,187)	92,0
	4c	4-Me-C_6H_4	280 (3435), 322 (1045), 394 (960)	487 (0,230)	93,0
	4d	4-F-C_6H_4	277 (3050), 317 (800), 394 (735)	486 (0,265)	92,0
	4e	4-NO_2-C_6H_4	274 (3755), 304 (2205), 411 (3205)	495 (0,215)	84,0
	4f	2-Furil	271 (3270), 301 (4220), 405 (1870)	492 (0,010)	87,0

sh = shoulder; [a]Concentração = 2.0 x 10^{-4} M; [b]Concentração = 1,0 x 10^{-6} M, usando 1,9-difenilantraceno (DPA) como padrão (Φ_f = 0,65), em $CHCl_3$; [c]SS = Deslocamento Stoke = $\Delta\lambda = \lambda_{em} - \lambda_{abs}$ (em nm).

3.3.2.6 Cálculos Teóricos – Teoria do Funcional Densidade (DFT)

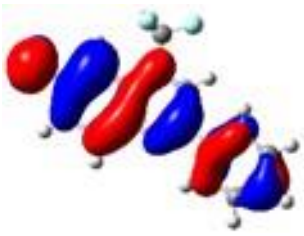
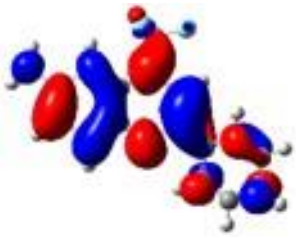
Cálculos de mecânica quântica têm se tornado uma importante ferramenta no estudo tanto de interações intermoleculares, devido ao fato destes poderem fornecer informações acerca da energia das interações entre moléculas, além de explicar a natureza das ligações químicas. Tais cálculos são baseados na resolução da Equação de Schrödinger, porém são poucos os sistemas físicos que possuem soluções analíticas ou numéricas aproximadas por serem computacionalmente inviáveis. Desta forma diversos métodos de aproximação visam a obtenção de resultados satisfatórios e com um custo computacional acessível para sistemas multieletrônicos.

Considerando estes fatores, os cálculos Teoria do Funcional Densidade (DFT – *Density Functional Theory*) tornaram-se mais precisos no estudo de propriedades do estado fundamental de sistemas moleculares, os quais demonstram grande vantagem devido aos seus bons resultados e custo computacional reduzido em relação aos métodos iniciais.[103-105]

Desta forma, este método se torna útil no estudo de grandes sistemas moleculares, descrevendo de forma realística diversos sistemas (orgânicos, inorgânicos, metálicos e semi-condutores), podendo assim ser utilizado para estudar a estrutura eletrônica (principalmente o estado fundamental) de diversos sistemas, em que, as propriedades de um sistema de muitos elétrons podem ser determinadas usando-se funcionais, isto é, funções de outra função, a qual neste caso é a densidade eletrônica.[105]

Desta forma, para uma melhor compreensão dos orbitais de fronteira dos compostos **4a-f** foram realizados os cálculos de DFT, utilizando o pacote de programas Gaussian.[106] Todas as estruturas foram otimizadas no nível de teoria SCRF (PCM)-B3LYP/cc-pVTZ. Ao analisar os dados obtidos para o composto **4b** (Tabela 13) observou-se que a densidade HOMO e LUMO deste está distribuída uniformemente por toda a molécula, em que pequenos deslocamentos nas transições de menor energia são observados, de acordo com as propriedades do solvente, onde o composto **4b** apresenta um desvio batocrômico em solventes mais polares (DMSO e MeOH), dados estes corroborados pelas análises de absorção e emissão. Foi possível ainda se observar que dentre os compostos obtidos nesta série, o composto **4e** foi o que demonstrou ter o LUMO mais deslocalizado no substituinte (R = 4-NO_2-C_6H_4) (Tabela 14).

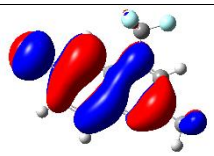
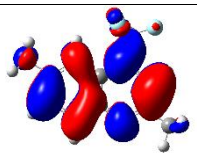
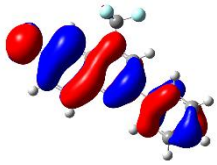
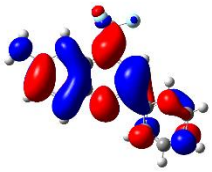
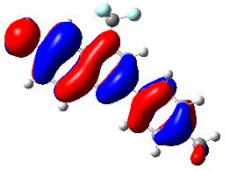
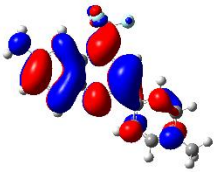
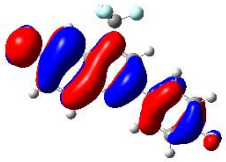
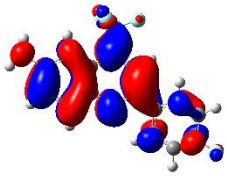
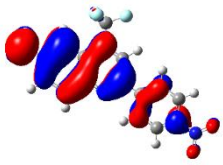
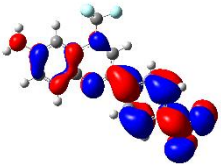
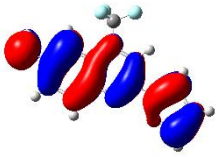
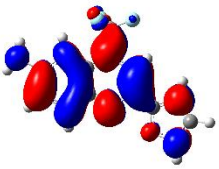
Tabela 13 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em $CHCl_3$ para o composto **4b**.[a]

HOMO[a]	LUMO[a]
	

Solvent	E (eV)	λ_{max} (nm)	*f*
$CHCl_3$	3,238	382,93	0,2805
DMSO	3,213	385,92	0,2761
MeOH	3,222	384,78	0,2613

Energia de excitação (E), comprimento de onda de absorbância máxima ($\lambda_{máx}$) e força do oscilador (*f*) para orbitais HOMO-LUMO em $CHCl_3$, DMSO e MeOH para o composto **4b**.

Tabela 14 – Dados de HOMO E LUMO dos compostos **4a-f** em $CHCl_3$.

Composto	HOMO	LUMO	Energia (eV)
4a			3,429
4b			3,238
4c			3,215
4d			3,22
4e			2,746
4f			3,138

Os dados referentes aos cálculos de DFT dos demais compostos da série **4**, em diferentes solventes, encontram-se apresentadas nos anexos desta dissertação.

3.3.2.7 Análises térmicas

As técnicas de análises térmicas podem fornecer informações importantes e para o armazenamento, quanto a estabilidade de diferentes substâncias químicas.

A termogravimetria pode ser definida como um processo contínuo que mede a variação de massa de uma substância ou material em função da temperatura e/ou tempo. Sendo assim, a

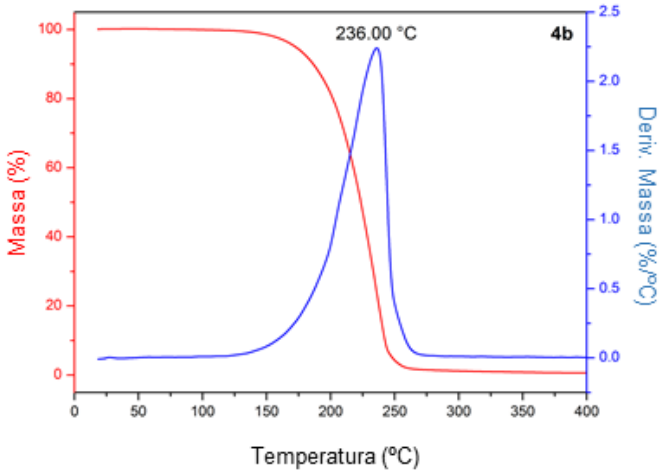
Análise Termogravimétrica (TGA) têm sido amplamente usada no estudo de diferentes compostos de um modo geral, a fim de analisar a estabilidade térmica das estruturas, cinética de decomposição e elucidar mecanismos de degradação, propriedades estas essenciais para designar aplicações, e assegurar possíveis processos de aplicação práticas dos compostos, bem como, tempo e temperatura de armazenamento visando controlar o processo de decomposição de compostos.[107, 108]

Através da técnica de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC – *Differencial Scanning Calorimetry*) é possível detectar eventos relacionados às alterações físicas e químicas de uma amostra. Ao longo de um programa de aquecimento idêntico, a amostra e a referência são aquecidas e/ou resfriadas a uma temperatura pré-determinada, cuja temperatura de ambas mantém-se constante até que alguma modificação física ou química ocorra na amostra.[109] Diferentes eventos térmicos podem ser observados a partir de uma análise de DSC, uma vez que picos endotérmicos podem caracterizar processos de fusão, onde a energia que está sendo fornecida é utilizada para romper interações intermoleculares na amostra, fazendo com que ocorra a transição sólido/líquido. Por outro lado, picos exotérmicos podem corresponder a processos de cristalização, onde a ocorrência de formação de ligações intermoleculares provoca liberação de energia devido à estabilização do sistema, descrevendo assim, uma transição líquido/sólido.[110]

Compreender o comportamento térmico é uma parte importante do desenvolvimento de medicamentos estáveis e novos materiais, por exemplo. Assim, considerando que o composto **4b** apresentou um desempenho satisfatório e promissor nos estudos fotofísicos apresentados nos itens 3.3.2.5 e 3.3.2.6, análises térmicas foram realizadas para o composto **4b** de modo a fornecer informações preliminares importantes sobre a estabilidade e o comportamento térmico deste tipo de estrutura. A TGA indica que a decomposição ocorre em uma única etapa (Figura 29), iniciando por volta de 150 a 260 °C (> 90% de decomposição).

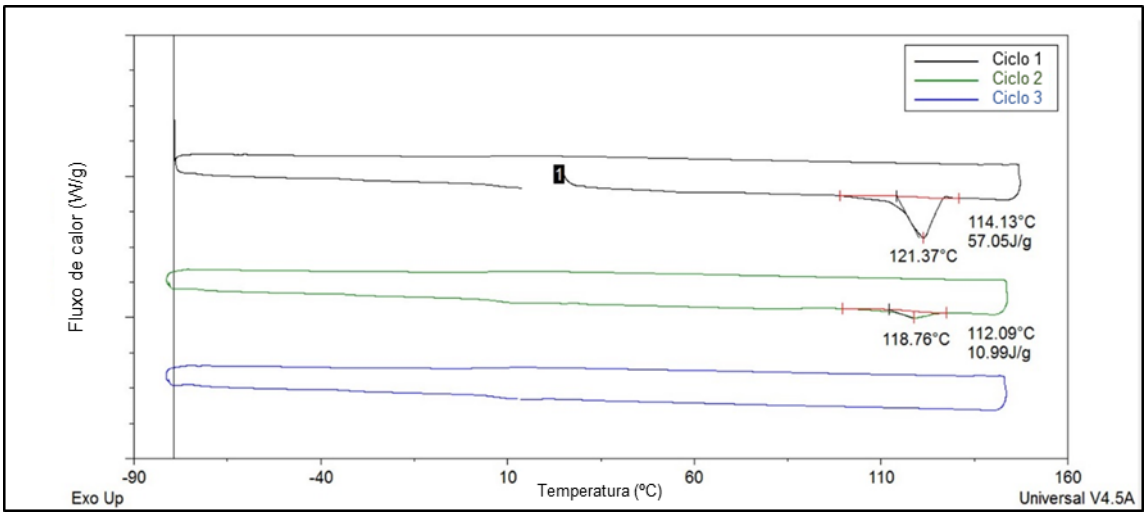
A temperatura de máxima decomposição (T_d), que corresponde à temperatura máxima de decomposição e perda de massa (%) em função da temperatura (T), ocorre em torno de 236 °C (Figura 28). Esta informação demonstra que o composto **4b** apresenta uma alta temperatura de decomposição, permitindo seu uso em aplicações que requeiram esta condição.

Figura 28 – Sobreposição das curvas de TG e DTG para o composto **4b**



O composto **4b** foi submetido também a análise de DSC (Figura 29) de modo a determinar os seus eventos térmicos (como temperaturas de fusão e cristalização, por exemplo). O composto **4b** foi submetido a três ciclos de aquecimento e arrefecimento a uma temperatura segura, variada de acordo com a sua temperatura de decomposição. Isso foi feito de modo a evitar a decomposição dentro do equipamento DSC. Foi observada uma temperatura de fusão em torno de 120 °C, com uma entalpia de fusão em torno de 4,0 kcal mol^{-1} no primeiro ciclo de resfriamento.

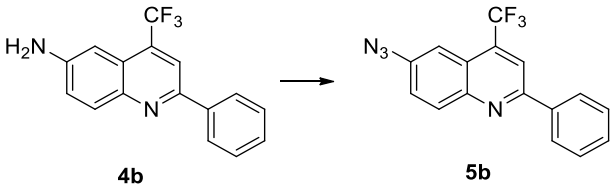
Figura 29 – Termograma de DSC do composto **4b**



3.4 Síntese de 6-azido-4-(trifluormetil)quinolinas (5b-f)

Dando continuidade a parte de aplicação sintética e visando a integralização dos objetivos desta dissertação, partiu-se para a construção do sistema triazolil-quinolínico final, representado pela série de 6-(4-alquil/aril-1*H*-1,2,3-triazo-1-il)4-(trifluormetil)quinolinas (**9-11**). Para isso, inicialmente fez-se necessário a síntese de sistemas 6-azido-4-(trifluormetil)quinolinas (**5b-f**) pelo fato de ter se optado por construir um anel triazólico a partir de reações tipo CuAAC e que envolvem um alcino terminal e uma azida orgânica na presença de sais de cobre (*Click Chemistry*). Desta forma, otimizações foram realizadas buscando o melhor rendimento para obtenção da azida orgânica **5b**. Inicialmente foi utilizado o composto **4b** (R = C_6H_5) como material de partida para estabelecer a melhor condição reacional, conforme apresentado na Tabela15.

Tabela 15 – Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos **5**



4b **5b**

Entrada[a]	**HCl**[b] **(mL)**	**$NaNO_2$ (equiv.)**	**NaN_3 (equiv.)**	**Rendimento**[c] **(%)**
1	8	10	10	87
2	8	5	5	65
3	8	20	20	71
4	8	20	10	81
5	8	10	20	73
6	16	10	10	77

[a] reações utilizando 1 mmol **4b**, 1 h, 0 ºC, 3 h, t.a.; [b] 6 M; [c] rendimento obtido após purificação via coluna cromatrográfica

Inicialmente foi utilizada a mesma metodologia descrita na literatura[111] (Tabela 15, entrada 1), no qual foi empregado 10 equiv. de $NaNO_2$ e 10 equiv. NaN_3, em relação ao precursor **4b**, obtendo-se um rendimento de 87%. Visando a economia de átomos, reduziu-se a proporção de $NaNO_2$ e NaN_3 para 5 equiv. (entrada 2), onde percebeu-se que houve um

decréscimo para 65% de rendimento. Na entrada 3, por sua vez, dobrou-se a equivalência relatada pela literatura, para 20 equiv. de ambos os sais, porém não se percebeu elevação no rendimento (71%). Desta forma, verificou-se ainda, se os reagentes individualmente tinham relevância, frente a uma possível elevação no rendimento. Assim, dobrou-se a quantidade de HCl, $NaNO_2$ e NaN_3 (entradas 4-6), frente à quantidade relatada pela literatura. Percebeu-se que nenhum dos fatores influenciaram para um melhor rendimento, obtendo-se rendimentos de 81%, 73% e 77% respectivamente.

Desta forma, estabeleceu-se que a melhor condição reacional para a obtenção do composto **5b**, foi através da metodologia que emprega ácido clorídrico 6M (8 mL) sob agitação magnética e resfriamento à 0 ºC, por 1 h, e mais 3 h à temperatura ambiente, utilizando 10 equiv. de $NaNO_2$ e NaN_3. Esta metodologia foi estendida para a obtenção dos demais compostos da série **5b-f**, os quais contém os substituintes arila e heteroarila. Bons rendimentos variando de 78-87% foram observados, resultando na obtenção de seis novas azidas **5**.

Entretanto, embora diversos testes tenham sido realizados, infelizmente não foi possível verificar a formação do produto derivado da 2-metil-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (**4a**). Alterações no tempo reacional e acompanhando o prosseguimento da reação através de CCD, verificou-se que havia a formação de um único produto, porém, devido a elevada polaridade necessária para a purificação deste composto (acetato de etila:hexano 1:1) e instabilidade deste, verificou-se que durante o processo de purificação houve a degradação do mesmo. Outra característica que indicaria uma possível não formação do produto, ou então uma reação secundária, foi o aparecimento de um sinal no espectro de RMN de ^1H de um produto no extrato bruto, na faixa de 12 ppm, e que não corresponde à azida desejada **5a**.

Assim, de acordo com os procedimentos experimentais otimizados para a síntese dos compostos **5**, obteve-se uma série inédita de cinco compostos 6-azido-quinolínicos (**5b-f**) com rendimentos que variaram de 78-87%, através de uma metodologia simples e de fácil execução.

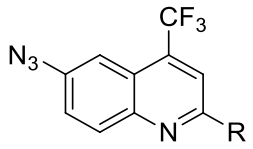
3.4.1 Purificação dos compostos 6-azido-4-(trifluormetil)quinolinas (5b-f)

Para a purificação os compostos **5b-f**, inicialmente, após transcorrido o tempo de reação, a mistura reacional foi extraída com éter etílico (3 x 25 mL), lavada com água destilada (2 × 50 mL) e com uma solução aquosa de cloreto de sódio saturada (50 mL). A fase orgânica foi então tornada anidra com sulfato de sódio anidro. O solvente foi então removido em rotaevaporador sob pressão reduzida e o produto bruto foi cuidadosamente purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, empregando acetato de etila e hexano como eluentes e em proporções que

variaram de acordo com o substituinte. As principais impurezas observadas foram a existência de traços dos materiais de partida e de produtos de degradação.

Os compostos resultantes apresentaram-se na forma de sólidos beges ou marrons, dependendo do substituinte. Os valores de rendimento, ponto de fusão e características físicas dos compostos obtidos nesta dissertação encontram-se na Tabela 16.

Tabela 16 – Características físicas, rendimento e análise elementar das 6-azido-4-(trifluormetil)quinolinas (**5b-f**)



5b-f

Composto	R	Rend.[a] (%)	Característica física	P.F. (ºC)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS (g/mol) Cal./Exp. $[M+H]^+$
5b	C_6H_5	87	Sólido marrom	112-114	$C_{16}H_9F_3N_4$ 314,078	315,0852 315,0885
5c	4-Me-C_6H_4	82	Sólido bege	142-145	$C_{17}H_{11}F_3N_4$ 328,291	329,1009 329,1043
5d	4-F-C_6H_4	86	Sólido marrom	130-133	$C_{16}H_8F_4N_4$ 332,255	333,0758 333,0796
5e	4-NO_2-C_6H_4	80	Sólido marrom	164-168	$C_{16}H_8F_3N_5O_2$ 359,063	360,0703 360,0738
5f	2-Furil	78	Sólido bege	122-125	$C_{14}H_7F_3N_4O$ 304,057	305,0645 305,0656

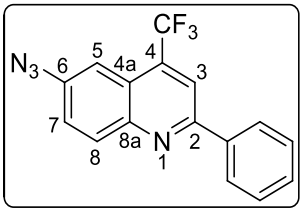
[a]Rendimento isolado

3.4.2 Identificação espectroscópica dos compostos 6-azido-4-(trifluormetil)quinolinas (5b-f)

A identificação dos compostos **5b-f** foi realizada através das técnicas de RMN de ^1H, ^{13}C e ^{19}F. Também foi necessário a utilização da espectroscopia de RMN bidimensional de ^{13}C-^1H HMBC e HSQC para uma correta atribuição dos sinais dos compostos obtidos. Também foi

possível a realização da análise por difração de raio-X de um exemplo da série. Nesta seção, serão discutidos os dados obtidos para o composto **5b** (R = C_6H_5, Figura 30), sendo que para as demais moléculas da série estas informações serão apresentadas na parte experimental e nos anexos desta dissertação.

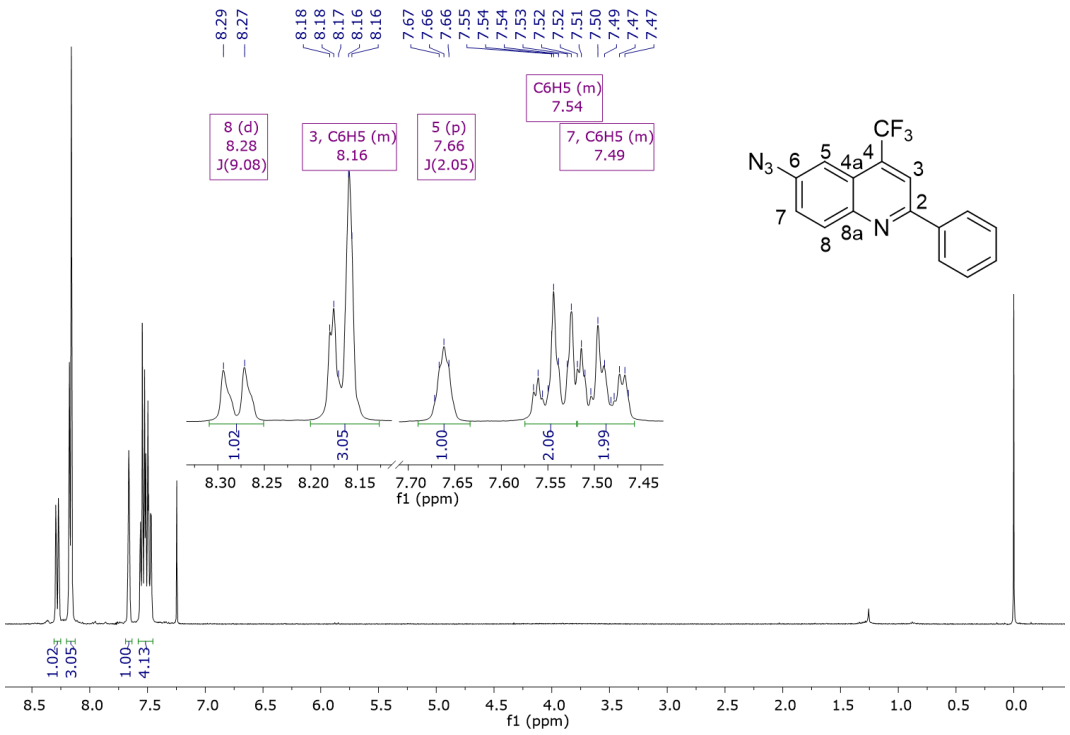
Figura 30 – Representação estrutural demonstrando a numeração dos átomos principais para o composto **5b**



3.4.2.1 RMN de ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F, ^{13}C-^{1}H HMBC e HSQC

Os espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F obtidos para as séries de compostos **5b-f** foram registrados em $CDCl_3$ utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As atribuições dos sinais foram baseadas em dados publicados na literatura para compostos semelhantes[69, 111] e em RMN 2D de ^{13}C-^{1}H HMBC e HSQC.

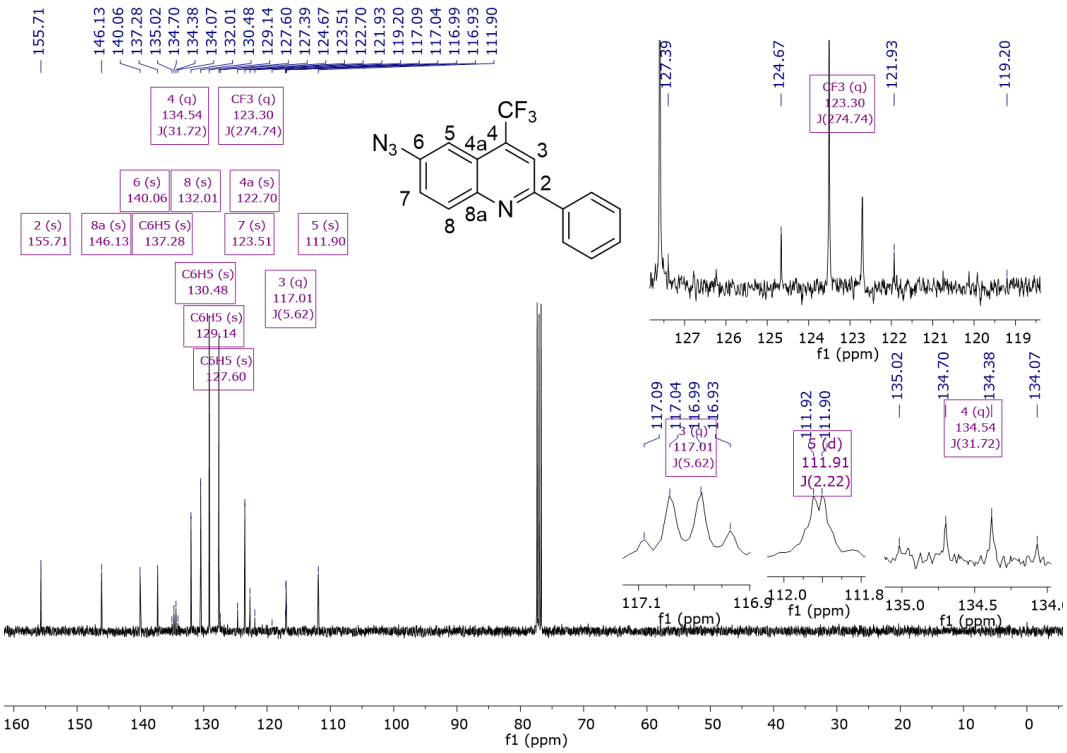
Figura 31 – Espectro de RMN de ^{1}H à 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 6-azido-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5b**)



Pode-se observar no espectro de RMN ^{1}H do composto 6-azido-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5b**) (Figura 31) que na região de 8,28 ppm um dupleto com J = 9,08 Hz, referente ao hidrogênio H-8. Em 8,16 ppm pôde-se observar um multipleto referente aos hidrogênios H-3 e dois hidrogênios aromáticos do substituinte R = C_6H_5. Em 7,66 ppm foi possível observar um quinteto referente ao H-5 com J = 2,05 Hz devido ao acoplamento a longa distância com o grupo CF_3. Na região de 7,54 ppm apresentou um multipleto referente à dois hidrogênios aromáticos do substituinte R = C_6H_5, além de um multipleto em 7,49 ppm, referente ao H-7 e a um hidrogênio aromático do substituinte R = C_6H_5.

É possível observar também no espectro de RMN de ^{1}H do composto **5b** a ausência do sinal referente aos hidrogênios ligados ao átomo de nitrogênio (NH_2), o que dá o indício de que a reação tenha ocorrido. Além disso, observa-se uma desblindagem dos hidrogênios H-5, H-7 e H-8 que no precursor **4b** encontravam-se em 7,16, 7,21 e 8,04 ppm, respectivamente, e no produto **5b** encontram-se em 7,66, 7,49 e 8,28 ppm, respectivamente.

Figura 32 – Espectro de RMN de ^{13}C à 150 MHz, em $CDCl_3$, do composto 6-azido-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5b**)



No espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto **5b** (Figura 32) foi observado o sinal referente ao carbono C-2 em 155,71 ppm; em 146,13 ppm o sinal referente ao carbono C-8a; em 140,06 ppm o carbono C-6, ligado ao átomo de nitrogênio; em 137,28, 130,48, 129,14, 127,60 encontram-se os sinais dos carbonos aromáticos pertencentes ao substituinte R = C_6H_5; em 134,54 apresenta-se um quarteto com J = 31,72 Hz, referente ao acoplamento entre os átomos de flúor com carbono C-4; em 132,01 ppm apresenta-se o sinal referente ao carbono C-8; em 123,51 ppm tem-se o pico referente ao carbono C-7; em 123,30 ppm observa-se o quarteto característico do grupo CF_3 com J = 274,74 Hz; em 122,70 o sinal referente ao carbono C-4a; em 117,01 ppm observa-se o quarteto referente ao carbono C-3 com J = 5,62 Hz e em 111,90 ppm o sinal referente ao carbono C-5.

Assim como nos dados de RMN ^1H do composto **5b**, o espectro de RMN de ^{13}C indica que houve uma mudança significativa de grupo funcional ligado à posição 6 do núcleo quinolínico, uma vez que os sinais de C-5 e C-6 alteraram significativamente seu deslocamento químico, onde os carbonos C-5 e C-6 do precursor **4b** encontravam-se em 105,55 ppm e 145,89 ppm, respectivamente, e no produto **5b** encontram-se em 111,90 e 140,06 ppm, respectivamente.

De modo a complementar e confirmar a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C, que se alteraram, devido a diferença de grupo funcional ligado ao C-6 do anel quinolínico, foi realizado um espectro de RMN em duas dimensões HMBC que correlaciona hidrogênios e carbonos a duas e três ligações de distância (Figura 33), no qual podemos observar o espectro para o composto **5b** bem com as regiões do espectro que foram expandidas para uma maior clareza da análise.

Figura 33 – Espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 6-azido-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5b**)

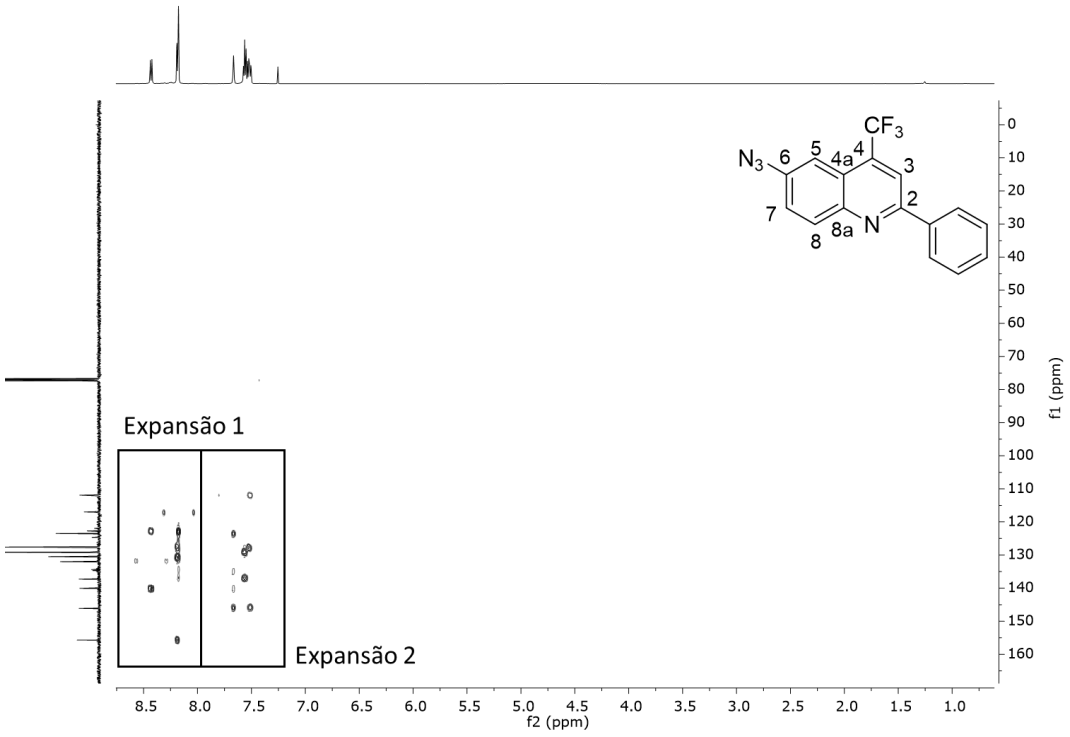
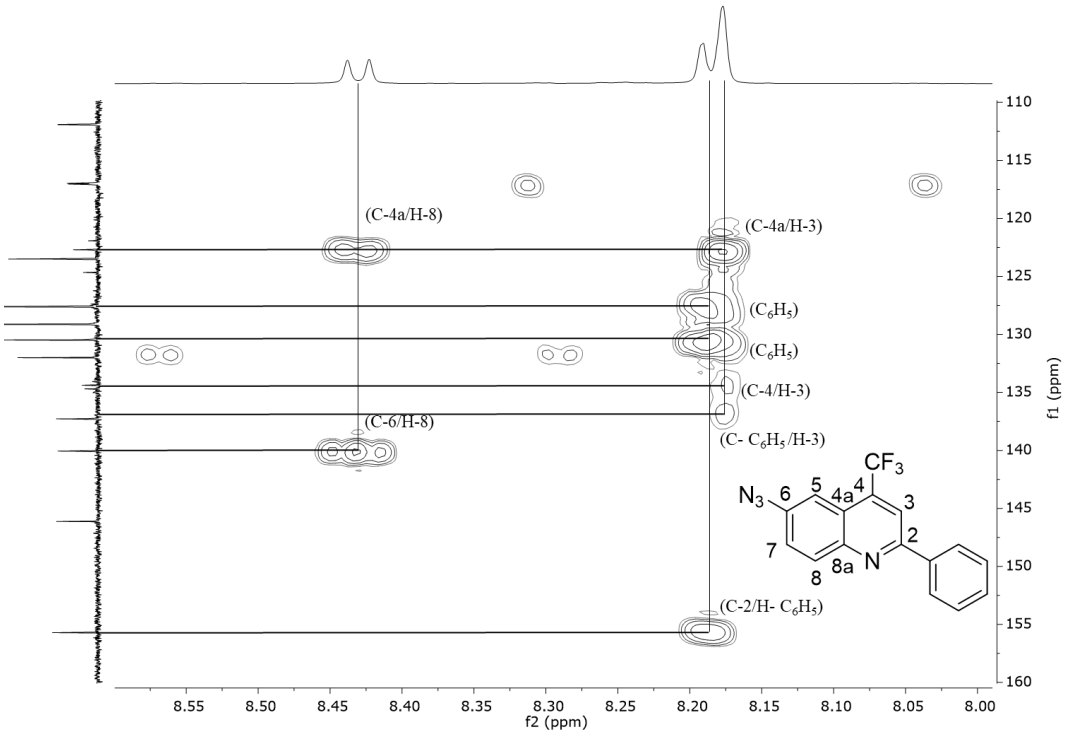
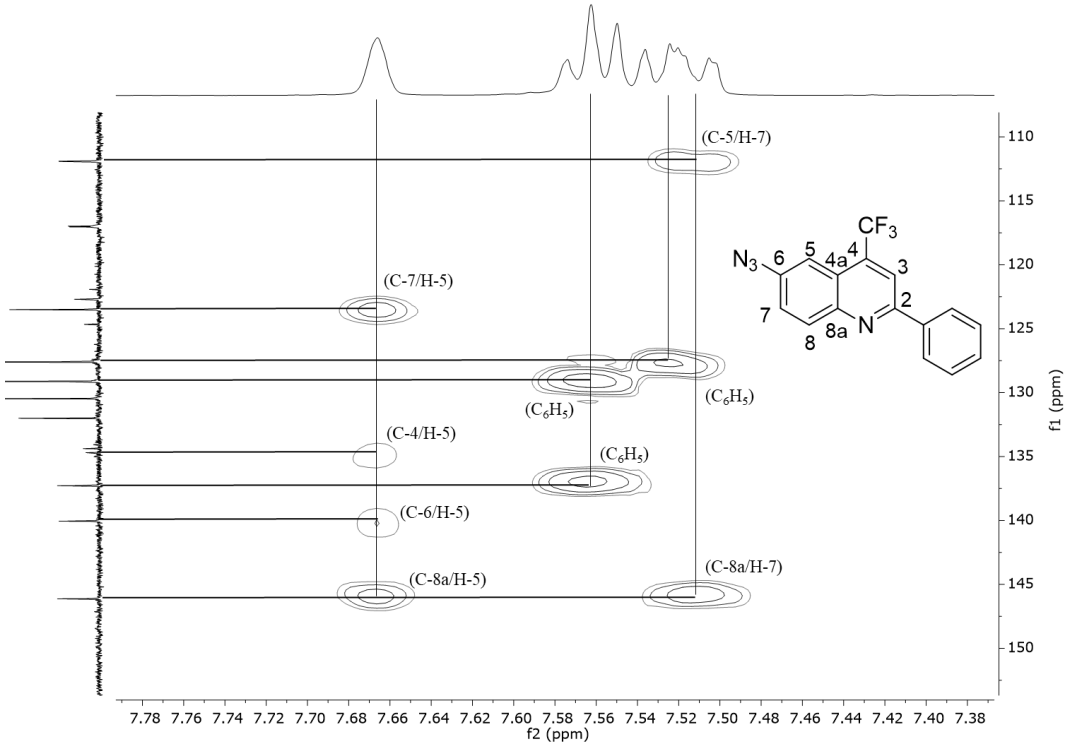


Figura 34 – Expansão 1 do espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 6-azido-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5b**)



Na expansão 1 (Figura 34) é possível observar o acoplamento do hidrogênio H-8 com os carbonos C-6 e C-4a, observa-se também os acoplamentos entre o hidrogênio H-3 a três ligações com o carbono C-4a, a duas ligações com o carbono C-4 e o acoplamento com um dos carbonos do substituinte R = C_6H_5. É possível se observar o acoplamento entre os hidrogênios do substituinte R = C_6H_5, com o carbono C-2. Também se observa os acoplamentos dos hidrogênios e carbonos respectivos da porção aromática do substituinte R = C_6H_5.

Figura 35 – Expansão 2 do espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 6-azido-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5b**)



Na expansão 2 (Figura 35) é possível observar os acoplamentos entre o hidrogênio H-5 e os carbonos C-4, C-7 e C-8a, a três ligações de distância, e com o C-6, a duas ligações de distância. Fica demonstrado também a interação do hidrogênio H-7 com os carbonos C-5 e C-8a, a três ligações de distância; além dos acoplamentos entre os hidrogênios e carbonos da porção aromática do substituinte R = C_6H_5.

Figura 36 – Espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HSQC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 6-azido-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5b**)

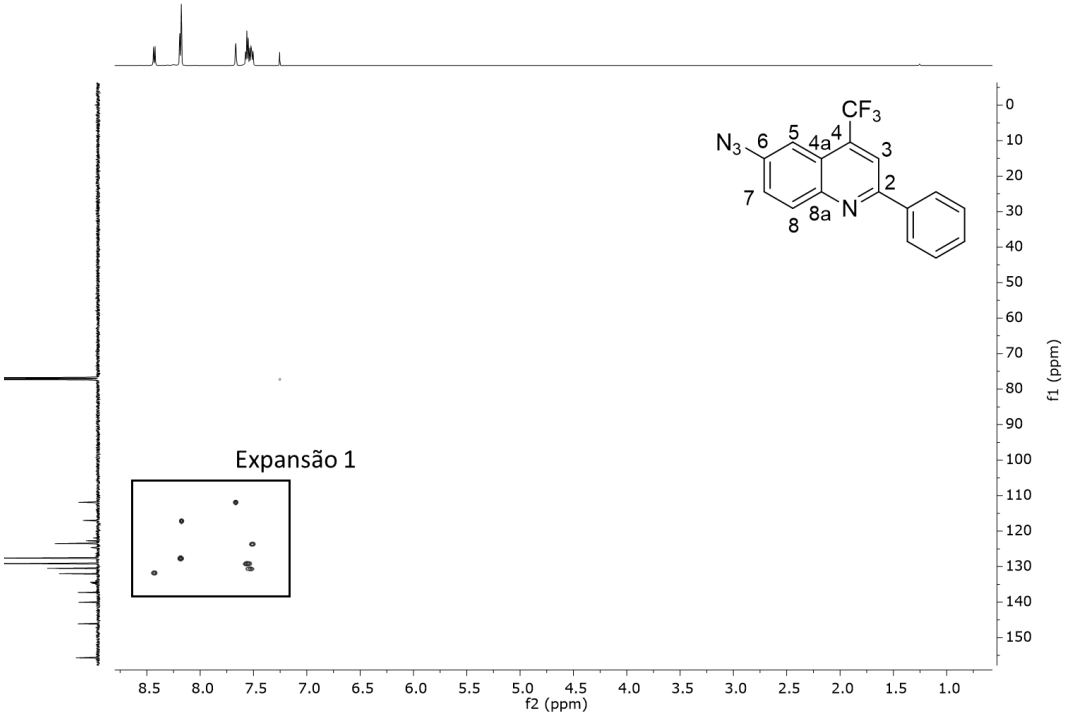
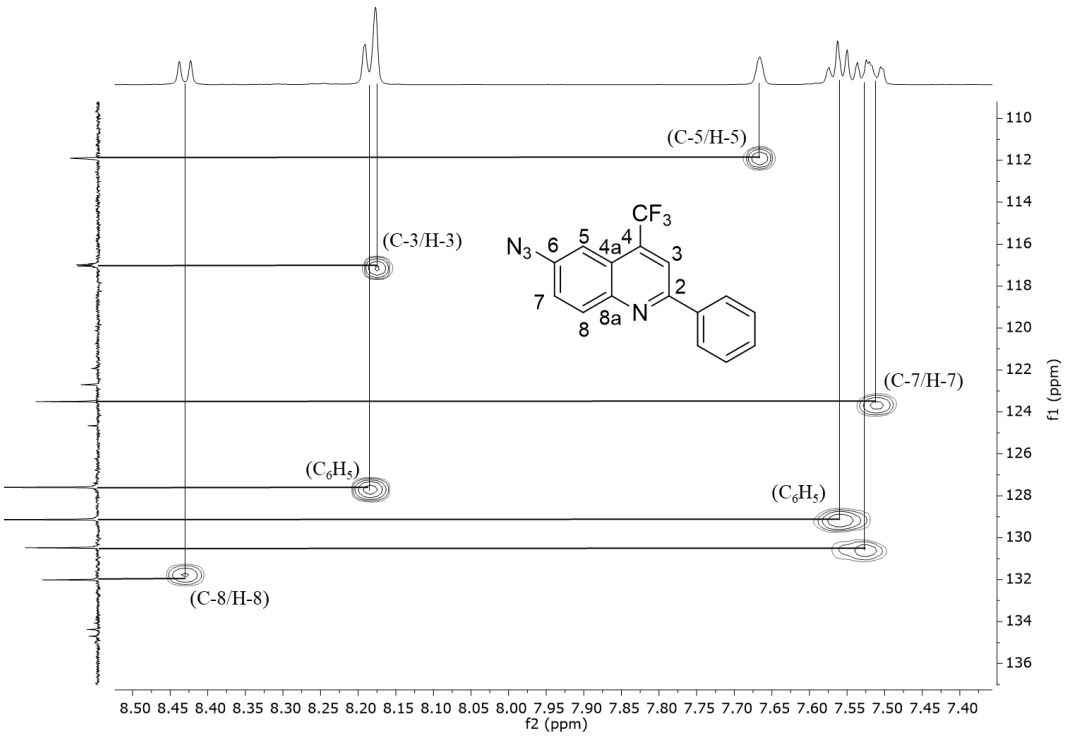
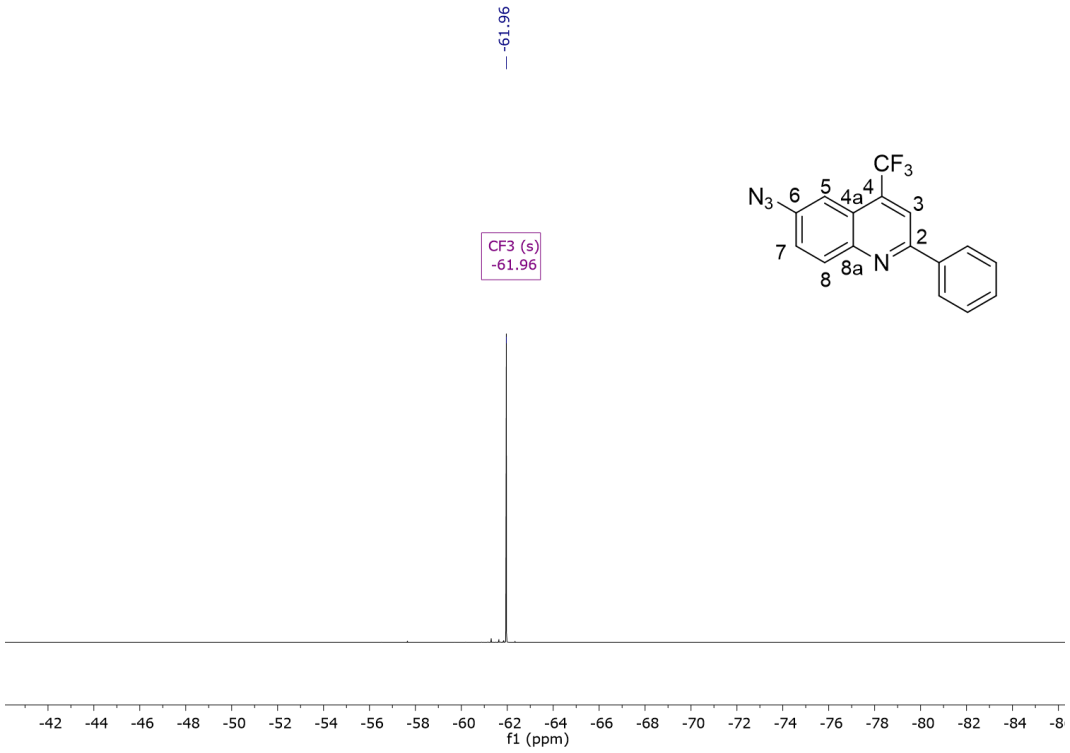


Figura 37 – Expansão 1 do espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HSQC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 6-azido-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5b**)



Desta forma para complementar a atribuição dos sinais foi realizado uma análise de RMN em duas dimensões de HSQC de modo a atribuir os carbonos hidrogenados do composto **5b**. Na expansão 1 (Figura 37) foi possível confirmar os hidrogênios e carbonos respectivos da porção aromática do substituinte R = C_6H_5. Foi possível observar também a confirmação dos sinais referentes ao hidrogênio H-3 e dois hidrogênios da porção aromática do substituinte R = C_6H_5, que se encontram sobrepostos, e que no espectro de carbono estão em regiões bem definidas, com o carbono C-3 em 117,1 ppm (J = 5,62 Hz) e o C-C_6H_5 em 127,60 ppm. Também foi possível confirmar o sinal referente ao quinteto do hidrogênio H-5 em 7,66 ppm com J = 2,05 Hz, com seu respectivo carbono C-5 em 111,90 ppm, além da confirmação dos sinais referentes ao H-7 e C-7, em 7,49 e 123,51 ppm, respectivamente.

Figura 38 – Espectro de RMN de ^{19}F à 565 MHz, em $CDCl_3$, do composto 6-azido-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (**5b**)

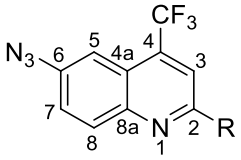


No espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto **5b** (Figura 38) foi observado que este apresenta um sinal em -61,96 ppm característico do grupo trifluormetil de compostos quinolínicos.

Os dados de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F dos compostos **5b-f** estão descritos nas Tabelas 17-19, respectivamente, cujos espectros encontram-se nos anexos desta dissertação. As variações

nos deslocamentos químicos encontradas para os demais compostos foram atribuídas levando em consideração o efeito do substituinte R, os quais demonstraram pequenas variações.

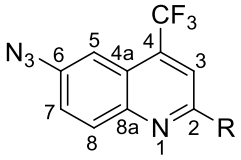
Tabela 17 – Dados de RMN de ^{1}H obtidos para a série de compostos **5b-f** (δ ppm)



5b-f

Composto	R	H-3	H-5	H-7	H-8
5b	C_6H_5	8,20 – 8,13	7,66	7,52 – 7,46	8,28
5c	4-Me-C_6H_4	8,14	7,49 – 7,44	7,64	8,21
5d	4-F-C_6H_4	8,14	7,68	7,51	8,28
5e	4-NO_2-C_6H_4	8,21	7,69	7,55	8,27
5f	2-Furil	8,11	7,62	7,47	8,18

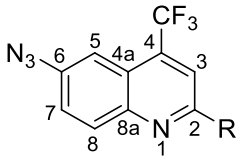
Tabela 18 – Dados de RMN de ^{13}C obtidos para a série de compostos **5b-f** (δ ppm)



5b-f

Composto	R	CF3	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
5b	C_6H_5	123,30	155,71	117,01	134,54	111,90	140,06	123,51	132,01
5c	4-Me-C_6H_4	123,47	155,86	116,60	133,87	111,95	140,42	123,01	132,47
5d	4-F-C_6H_4	123,36	154,70	116,76	134,73	112,03	140,21	123,74	132,09
5e	4-NO_2-C_6H_4	123,22	153,08	116,55	134,54	111,87	140,90	123,79	132,88
5f	2-Furil	123,25	152,63	115,62	133,92	112,12	139,50	123,28	132,11

Tabela 19 – Dados de RMN de ^{19}F obtidos para a série de compostos **5b-f** (δ ppm)



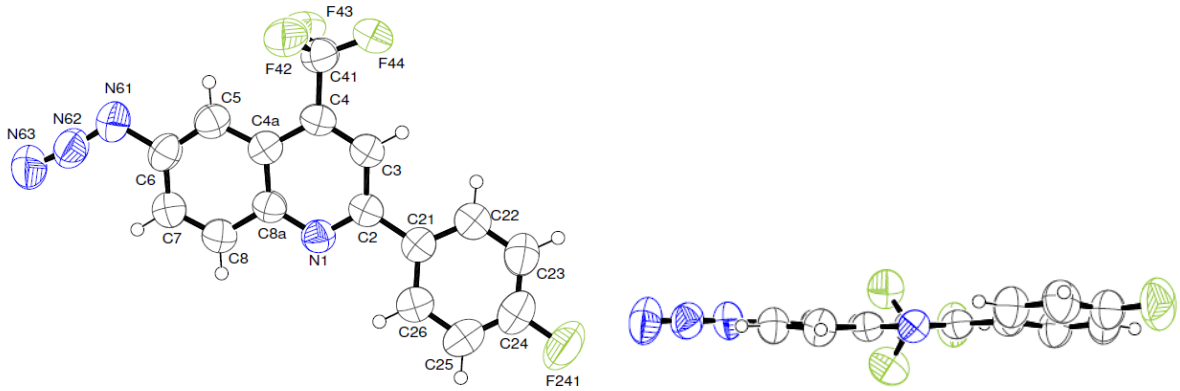
5b-f

Composto	**R**	CF_3
5b	C_6H_5	-61,96
5c	4-Me-C_6H_4	-61,94
5d	4-F-C_6H_4	-61,98
5e	4-NO_2-C_6H_4	-61,92
5f	2-Furil	-62,10

3.4.2.2 Análise por difração de raio-X em monocristal para o composto 6-azido-2-(4-flúorfenil)-4-(trifluormetil)quinolina (5d)

De modo a complementar a caracterização dos 6-azido-quinolinas **5**, foi realizado a determinação por difração de raio-X em monocristal (Figura 39) do composto **5d**. Através dos monocristais obtidos para o composto **5d**, gerados através da evaporação lenta de clorofórmio, à temperatura ambiente, foi possível a aquisição dos dados cristalográficos composto **5d** e a elucidação estrutural do mesmo, conforme pode-se verificar no ORTEP apresentado na Figura 40.

Figura 39 – ORTEP obtido para o composto 6-azido-2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**5d**)



Através do ORTEP obtido para o composto **5d**, foi possível confirmar a obtenção da azida orgânica proposta a partir de 4-(trifluormetil)quinolin-6-aminas (**5a-f**), indo de encontro com os dados relatados nos dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C (item 3.4.2.1 desta dissertação).

A partir dos dados de refinamento do composto **5d**, pode-se também observar que o anel piridínico da quinolina possui um ângulo diedro entre os átomos N(1)–C(2)–C(21)–C(26), relacionados entre a quinolina e o anel aromático do substituinte ligado na posição 2 da mesma, de -14,1º. Além disso, percebe-se que o ângulo diedro entre os átomos N(62)–N(61)–C(6)–C(5) relacionados entre o grupamento azida e a quinolina, apresentam um ângulo de torção de 178,6º. Os dados cristalográficos detalhados encontram-se nos anexos desta dissertação.

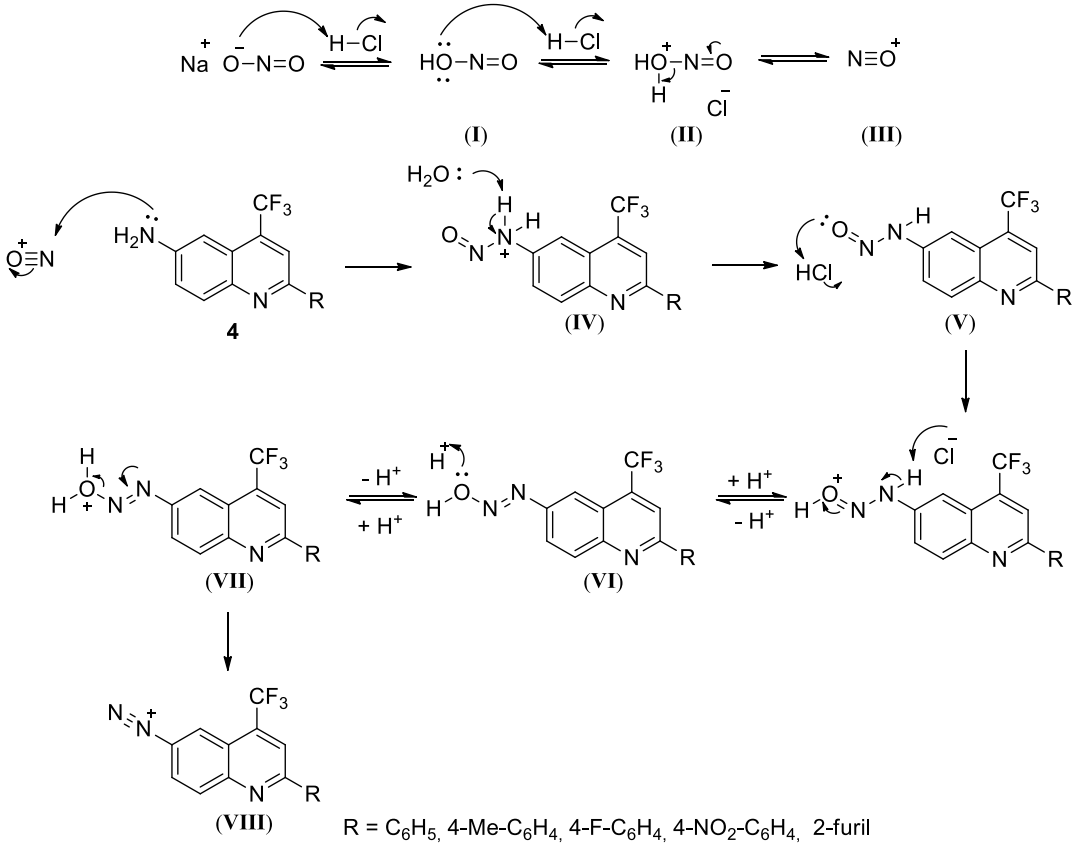
3.4.2.3 Mecanismo proposto para a síntese das 6-azido-quinolinas 5b-f

Considerando a reatividade de sais de diazônio arílicos, aos quais reagem diretamente com íons azido (N_3^-) de modo a formar as correspondentes aril azidas sem a necessidade de catalisador, onde normalmente são utilizadas azidas inorgânicas, como NaN_3 e IN_3, e orgânicas, como trimetilsililazida ($TMSN_3$), como fonte de íons azido.[112]

Desta forma através de mecanismos já propostos na literatura para esta classe de compostos e de acordo com a reatividade destes, inicialmente o grupo amino sofre uma reação de diazotação, que se inicia pela formação do íon nitrosônio (**III**). Primeiramente o ácido clorídrico é desprotonado pelo ânion nitrito formando o ácido nitroso no meio (**I**), o par de elétrons da hidroxila resultante, por sua vez, ataca outra molécula de HCl gerando a espécie iônica **II** que, ao perder água, gera o íon nitrosônio (**III**). A etapa seguinte é a formação do íon diazônio, onde o par de elétrons livre do nitrogênio da 6-azido-4-(trifluormetil)quinolina (**4**) ataca o íon nitrosônio (**III**), formando o cátion *N*-nitrosamônio (**IV**) que tem um hidrogênio

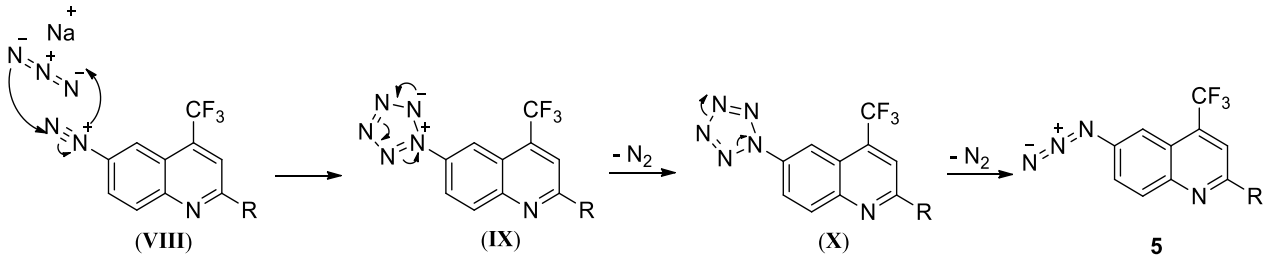
abstraído pela água, o que resulta na formação da *N*-nitrosamina (**V**). A espécie resultante sofre um ataque nucleofílico por parte da base levando a formação do *N*-hidroxiazocomposto (**VI**), que se encontra em equilíbrio com a molécula **VII**; esta que, de forma irreversível, gera o íon diazônio (**VIII**) através da expulsão de uma molécula de água (Esquema 21). [112, 113]

Esquema 21



Subsequentemente (Esquema 22), quando adicionado NaN_3 a sais de diazônio, estas reagem rapidamente, para formar aril azidas, onde foi demonstrado via marcação isotópica de que a adição da azida ao íon diazônio passa por um intermediário pentazol (**X**), altamente instável, ao qual, seguido da perda de nitrogênio molecular, forma a aril azida correspondente (**5**).[114]

Esquema 22

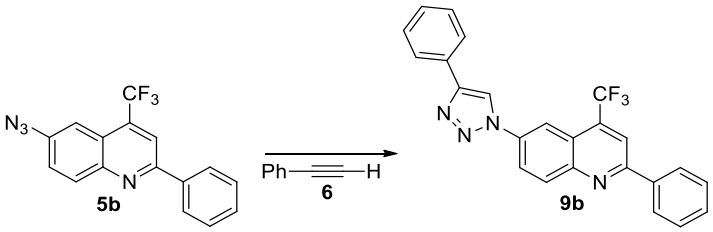


3.5 Síntese das 6-(4-alquil/aril-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (9-11)

Visando a síntese da série de 6-(4-alquil/aril-1*H*-1,2,3-triazo-1-il)4-(trifluormetil)quinolinas (**9-11**), devido ao fato das séries de compostos **9-11** serem inéditas, inicialmente fez-se necessário uma otimização das condições reacionais, buscando obter-se o melhor rendimento a partir da rota sintética desejada, onde inicialmente foram utilizados os compostos **9b** (R=C_6H_4) e **6** (R_1=C_6H_4) como material de partida, para estabelecer a melhor condição reacional.

Inicialmente foi utilizada uma metodologia descrita na literatura[69] para sistemas 6-azido-quinolínicos semelhantes, com a utilização de sulfato de cobre pentahidratado ($CuSO_4$ x 5 H_2O), onde o catalisador é preparado *in situ* pela redução de sais de Cu(II), através do agente redutor ascorbato de sódio (NaAsc). Visando a economia de átomos, foi utilizada também uma técnica descrita pelo grupo NUQUIMHE[63] para construção de 3-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3*a*-dihidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcanos], com o uso de iodeto de cobre como catalisador. A Tabela 20 apresenta as condições reacionais consideradas no processo de otimização.

Tabela 20 – Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos **9-11**



Entrada[a]	Alcino 6 (equiv.)	Cat. (mol %)	Temperatura (ºC)	Rendimento[b] (%)
1[1]	2	$CuSO_4$ x 5 H_2O (12); NaAsc (24)	25	80
2[1]	2	$CuSO_4$ x 5 H_2O (12); NaAsc (24)	80	93
3[1]	1,2	$CuSO_4$ x 5 H_2O (12); NaAsc (24)	80	53
4[2]	1,2	CuI (50)	80	93
5[2]	1,2	CuI (25)	80	>95
6[2]	1,2	CuI (12,5)	80	83

[a] reações utilizando 1 mmol de **5b**, por 12 h; [b] rendimento obtido após purificação via coluna cromatográfica; [1] solvente THF:H_2O (2:1, 15 mL); [2] solvente THF:^{t}BuOH:H_2O (3:2:1, 2,5 mL).

Inicialmente foi utilizada a mesma metodologia descrita na literatura[69] (Tabela 20, entrada 1), no qual foi empregado o uso de 2 equiv. do alcino **6** e 12 mol% de $CuSO_4$ x 5 H_2O e 24 mol% de NaAsc, como catalisadores, à temperatura ambiente, em que se obteve um rendimento de 80%. Visando o aumento de rendimento, foi elevada a temperatura para 80 ºC, mantendo a equivalência do alcino **6** e catalisadores (entrada 2), resultando em um rendimento de 93%. Na entrada 3, visando a economia de átomos, reduziu-se a equivalência do alcino **6** para 1,2 equiv., onde percebeu-se um decréscimo elevado no valor de rendimento (53%). Buscando-se melhorar o rendimento do produto final e uma maior economia de átomos, foi utilizada a metodologia descrita pelo grupo NUQUIMHE[63] (Tabela 20, entrada 4), no qual foi empregado o uso de 1,2 equiv. do alcino **6** e 50 mol% de CuI, como catalisador, à temperatura de 80 ºC, em que se obteve um rendimento de 93%. Realizou também testes diminuído ainda mais a quantidade de catalisador (entradas 5 e 6), onde percebeu-se que a melhor condição reacional para a obtenção do composto **9b**, foi através da metodologia que emprega uso de 1,2 equiv. do alcino **6**, 25 mol% de CuI, à temperatura de 80 ºC, com um rendimento >95%.

Através de diversos testes realizados, infelizmente não foi possível verificar a formação dos produtos derivados da 6-azido-2-(4-nitrofenil)-4-(trifluormetil)quinolina (**5e**), onde mesmo alterando-se tempo (10, 16 e 24 h), temperatura (25, 40 e 80 ºC), proporção de alcino (1, 1,2, 1,5, 2 equiv.) e acompanhando o prosseguimento da reação através de CCD, verificou-se que ocorreu apenas a degradação do material de partida e a não formação de produto. Uma possibilidade para que tal fato ocorresse, poderia ser a elevada desativação do composto **5e**, devido a presença de dois grupamentos fortemente retiradores de elétrons presentes no mesmo (4-nitrofenil e trifluormetil), que poderiam estar afetando a reatividade da mesma, onde mesmo a tripla estando polarizada (ver item 3.5.2.3, desta dissertação), não fosse suficientemente ativada para este ataque.

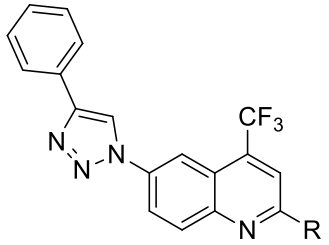
Assim, de acordo com os procedimentos experimentais otimizados, estendeu-se esta metodologia para a obtenção dos demais compostos da série **9-11**, onde se obteve uma série inédita de doze compostos cíclicos triazolil-quinolínicos com rendimentos que variaram de 77-95%, através de uma metodologia simples e de fácil execução.

3.5.1 Purificação dos compostos 6-(4-alquil/aril-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (9-11)

Para a purificação os compostos **9-11**, inicialmente, após transcorrido o tempo de reação, a mistura reacional foi arrefecida até a temperatura ambiente e posteriormente procedeu-se a adição de THF (5 mL) à mistura reacional, seguida de filtração e remoção do solvente em rotaevaporador sob pressão reduzida. Os produtos brutos **9-11** foram então cuidadosamente purificados por cromatografia em coluna de sílica gel empregando acetato de etila e hexano como eluentes e em proporções que variaram de acordo com o substituinte. As principais impurezas observadas foram a existência de produtos de degradação e traços dos materiais de partida.

Os compostos resultantes apresentaram-se na forma de sólidos beges ou brancos, dependendo do substituinte. Os valores de rendimento, ponto de fusão e características físicas dos compostos **9-11** obtidos nesta dissertação encontram-se nas Tabela 21-23.

Tabela 21 – Características físicas, rendimento e análise elementar das 6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (**9b-d** e **f**)

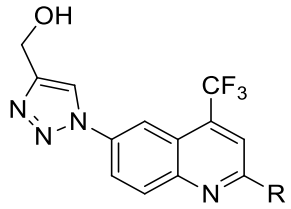


9b-d e **f**

Composto	R	Rend.[a] (%)	Característica física	P.F. (ºC)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS (g/mol) Cal./Exp. $[M+H]^+$
9b	C_6H_5	95	Sólido bege	202-203	$C_{24}H_{15}F_3N_4$ 416,125	417,1322 417,1350
9c	4-Me-C_6H_4	92	Sólido bege	212-215	$C_{25}H_{17}F_3N_4$ 430,141	431,1478 431,1506
9d	4-F-C_6H_4	92	Sólido bege	212-215	$C_{24}H_{14}F_4N_4$ 434,116	435,1227 435,1256
9f	2-Furil	83	Sólido amarelo	226-228	$C_{22}H_{13}F_3N_4O$ 406,104	407,1114 407,1126

[a]Rendimento isolado

Tabela 22 – Características físicas, rendimento e análise elementar das (1-(4-(trifluormetil)quinolin-6-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**10b-d** e **f**)

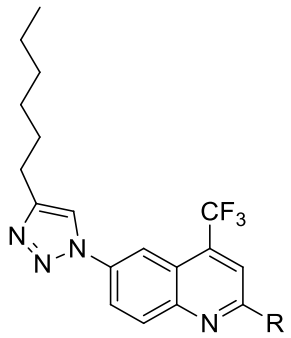


10b-d e **f**

Composto	R	Rend.[a] (%)	Característica física	P.F. (ºC)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS (g/mol) Cal./Exp. $[M+H]^+$
10b	C_6H_5	81	Sólido branco	191-193	$C_{19}H_{13}F_3N_4O$ 370,104	371,1114 371,1140
10c	4-Me-C_6H_4	81	Sólido branco	219-222	$C_{20}H_{15}F_3N_4O$ 384,120	385,1271 385,1295
10d	4-F-C_6H_4	92	Sólido branco	221-224	$C_{19}H_{12}F_4N_4O$ 388,095	389,1020 389,1047
10f	2-Furil	77	Sólido bege	211-215	$C_{17}H_{11}F_3N_4O_2$ 360,290	361,0907 361,0917

[a]Rendimento isolado

Tabela 23 – Características físicas, rendimento e análise elementar das 6-(4-hexil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (**11b-d** e **f**)



11b-d e **f**

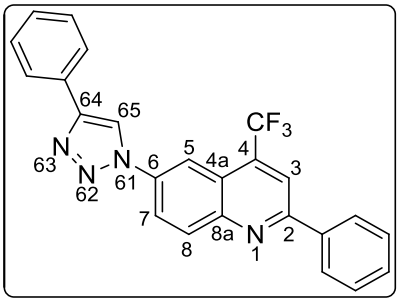
Composto	R	Rend.[a] (%)	Característica física	P.F. (ºC)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS (g/mol) Cal./Exp. $[M+H]^+$
11b	C_6H_5	86	Sólido bege	113-115	$C_{24}H_{23}F_3N_4$ 424,188	425,1948 425,1975
11c	4-Me-C_6H_4	86	Sólido bege	117-120	$C_{25}H_{25}F_3N_4$ 438,203	439,2104 439,2125
11d	4-F-C_6H_4	87	Sólido bege	129-132	$C_{24}H_{22}F_4N_4$ 442,178	443,1853 443,1884
11f	2-Furil	86	Sólido amarelo	121-124	$C_{22}H_{21}F_3N_4O$ 414,167	415,1740 415,1750

[a]Rendimento isolado

3.5.2 Identificação espectroscópica dos compostos 6-(4-alquil/aril-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (9-11)

A identificação dos compostos **9-11** foi realizada através das técnicas de RMN ^1H, ^{13}C e ^{19}F. Também foi necessário a utilização da espectroscopia de RMN bidimensional de ^{13}C-^1H HMBC e HSQC para uma correta atribuição dos sinais dos compostos obtidos. Também foi possível a realização da análise por difração de raio-X de um exemplo da série. Nesta seção, serão discutidos os dados obtidos para o composto **9b** (R=C_6H_4 e R_1=C_6H_4, Figura 40), sendo que para as demais moléculas da série estas informações serão apresentadas na parte experimental e nos anexos desta dissertação.

Figura 40 – Representação estrutural demonstrando a numeração dos átomos principais para o composto **9b**

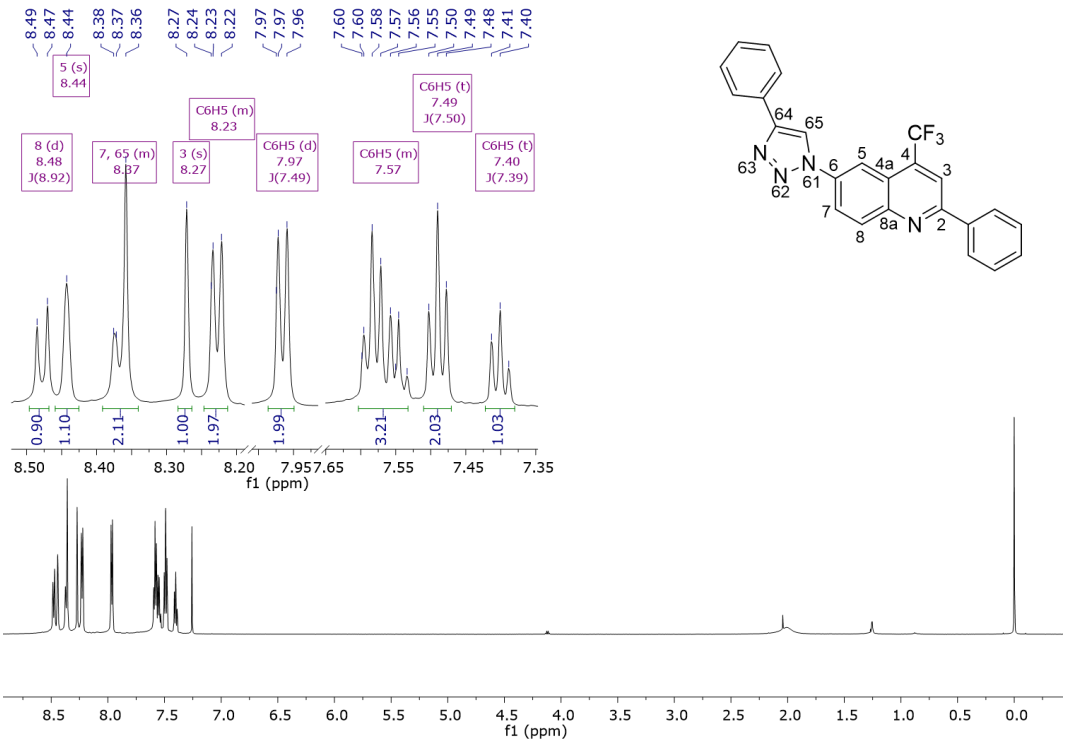


3.5.2.1 RMN de ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F, ^{13}C-^{1}H HMBC e HSQC

Os espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F obtidos para as séries de compostos **9-11** foram registrados em $CDCl_3$ ou em DMSO-d_6 utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As atribuições dos sinais foram baseadas em dados publicados na literatura para compostos semelhantes[67, 69] e em RMN 2D ^{13}C-^{1}H HMBC e HSQC.

Pode-se observar no espectro de RMN de ^{1}H do composto 2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9b**) (Figura 41) que na região de 8,92 ppm um dupleto com J = 8,98 Hz, referente ao hidrogênio H-8. Em 8,44 ppm foi possível observar um simpleto alargado referente ao hidrogênio H-5. Na região de 8,37 ppm observa-se um multipleto referente ao hidrogênio H-7 e a um hidrogênio do triazol H-65. Em 8,27 ppm pôde-se observar um simpleto referente ao hidrogênio H-3. Os hidrogênios aromáticos dos substituintes R = C_6H_5 e R_1 = C_6H_5 apresentaram-se como: um multipleto em 8,23 ppm, um dupleto em 7,97 ppm com J = 7,49 Hz, um multipleto em 7,57 ppm, um tripleto em 7,49 ppm com J = 7,5- Hz e como um tripleto em 7,40 ppm com J = 7,39 Hz.

Figura 41 – Espectro de RMN de ^{1}H à 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9b**)

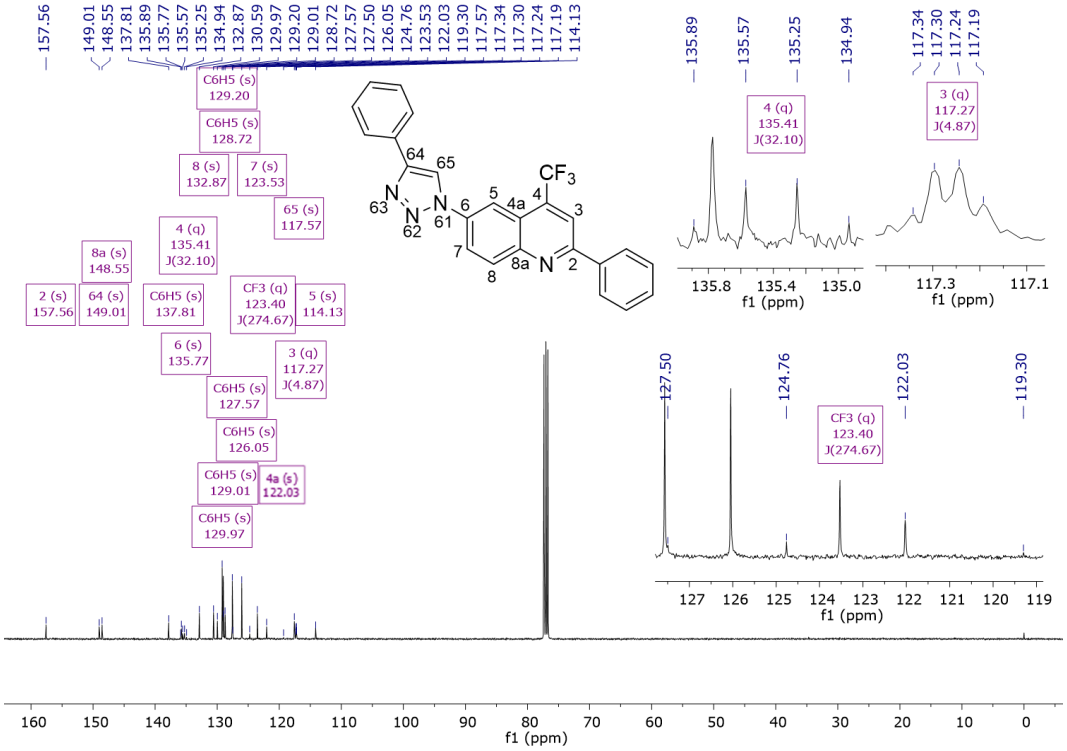


No espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto **9b** (Figura 42) foi observado o sinal referente ao carbono C-2 em 157,56 ppm; em 149,01 ppm o carbono C-64, referente ao carbono não hidrogenado do triazol ligado ao substituinte $R_1 = C_6H_5$; em 148,55 ppm o sinal referente ao carbono C-8a; em 137,81, 130,59, 129,97, 129,20, 129,01, 128,72, 127,57 e 126,05 encontram-se os sinais dos carbonos aromáticos pertencentes aos substituintes $R = C_6H_5$ e $R_1 = C_6H_5$; em 135,77 ppm o carbono C-6, ligado ao átomo de nitrogênio N-61 do triazol; em 135,41 apresenta-se um quarteto com J = 32,1 Hz referente ao acoplamento entre os átomos de flúor com carbono C-4; em 132,87 ppm apresenta-se o sinal referente ao carbono C-8; em 123,53 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C-7; em 123,40 ppm observa-se o quarteto característico do grupo CF_3 com J = 274,1 Hz; em 122,03 têm-se o sinal referente ao carbono quaternário C-4a; em 117,57 ppm o carbono C-65, referente ao carbono hidrogenado do triazol; em 117,27 ppm apresenta-se o quarteto referente ao carbono C-3 com J = 4,9 Hz e em 114,13 ppm o sinal referente ao carbono C-5.

É possível observar no espectro de RMN ^{13}C do composto **9b** que houve uma mudança significativa de grupo funcional na posição 6 do núcleo quinolínico, uma vez que os sinais de C-5 e C-6 alteraram significativamente seu deslocamento químico, onde os carbonos C-5 e C-

6 do precursor **6b** encontravam-se em 111,90 ppm e 140,06 ppm, respectivamente, e no produto **9b** encontram-se em 114,13 e 135,77 ppm, respectivamente.

Figura 42 – Espectro de RMN de ^{13}C à 150 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9b**)



De modo a complementar a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C foi realizado um espectro de RMN em duas dimensões HMBC que correlaciona hidrogênios e carbonos a duas e três ligações de distância (Figura 43). Pode-se observar o espectro para o composto **9b** bem como as regiões do espectro que foram expandidas para uma maior clareza da análise.

Figura 43 – Espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9b**)

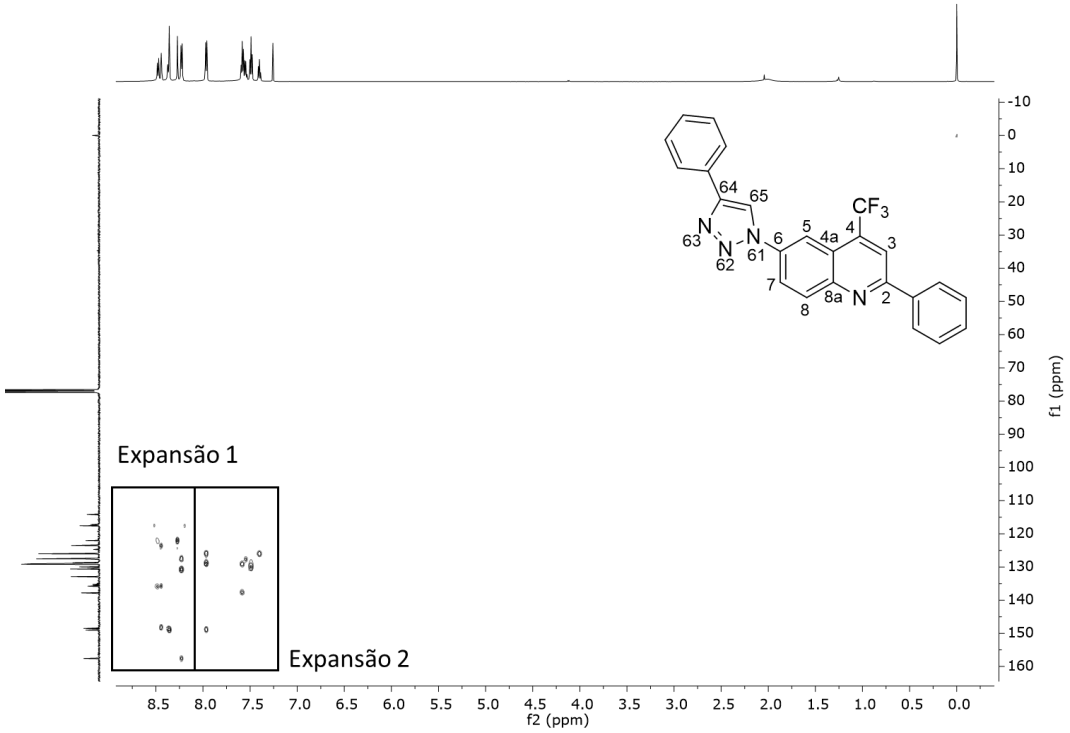
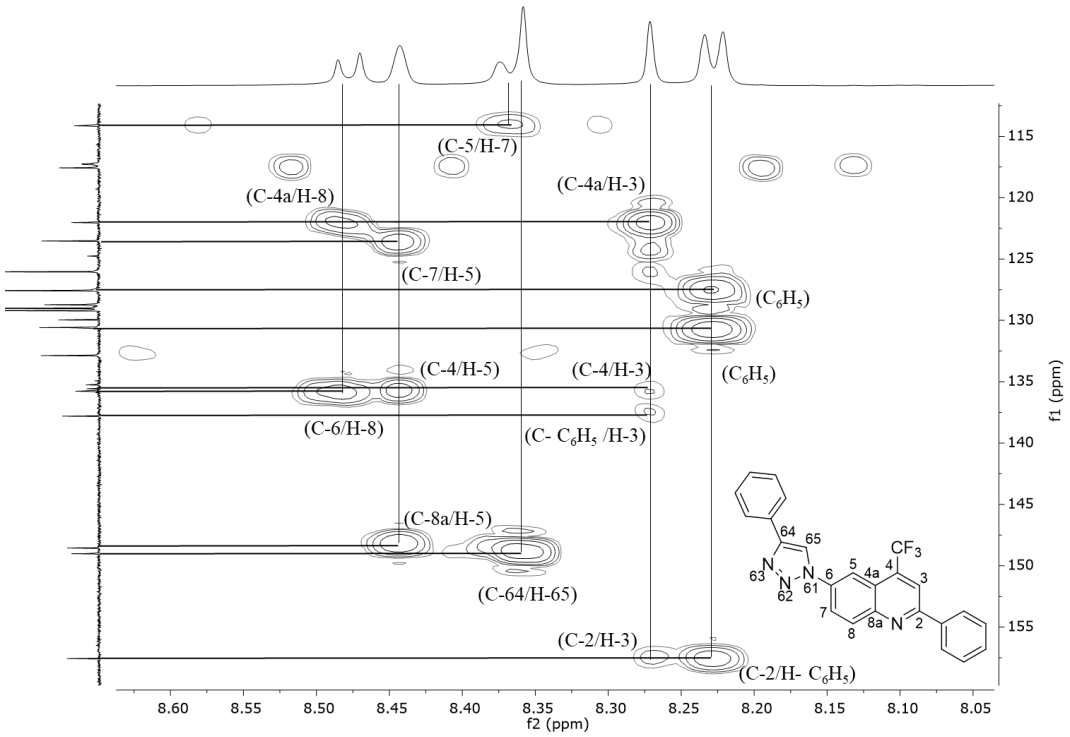
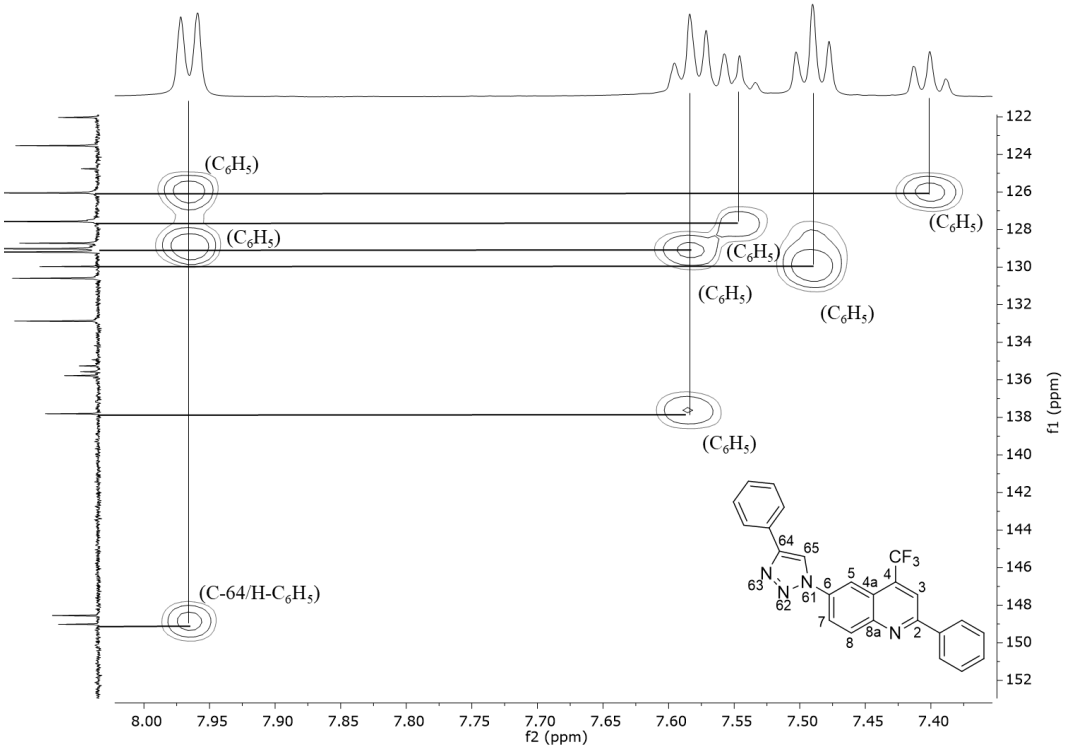


Figura 44 – Expansão 1 do espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9b**)



Na expansão 1 (Figura 44) é possível observar o acoplamento do hidrogênio H-8 com os carbonos C-6 e C-4a, observa-se que também os acoplamentos entre o hidrogênio H-5 a três ligações com os carbonos C-7 e C-8a. É possível se observar o acoplamento entre o hidrogênio H-7 a três ligações com o carbono C-5 e o acoplamento entre o hidrogênio H-64 com o carbono C-65, ambos no núcleo triazolínico. Observa-se também os acoplamentos entre o hidrogênio H-3 a três ligações com o carbono C-4a, a duas ligações com o carbono C-4, o acoplamento com um dos carbonos do substituinte R = C_6H_5 e o acoplamento a duas ligações com o carbono C-2. É possível se observar o acoplamento entre os hidrogênios do substituinte R = C_6H_5, com o carbono C-2. Também se observa os acoplamentos dos hidrogênios e carbonos respectivos da porção aromática dos substituintes R = C_6H_5 e R_1 = C_6H_5.

Figura 45 – Expansão 2 do espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9b**)



Na expansão 2 (Figura 45) é possível observar os acoplamentos entre os hidrogênios e carbonos da porção aromática do substituinte R_1 = C_6H_5 e com o carbono quaternário C-64 do triazol. Fica demonstrado também a interação entre os hidrogênios e carbonos das porções aromáticas dos substituintes R = C_6H_5 e R_1 = C_6H_5.

Figura 46 – Espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HSQC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto do composto 2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9b**)

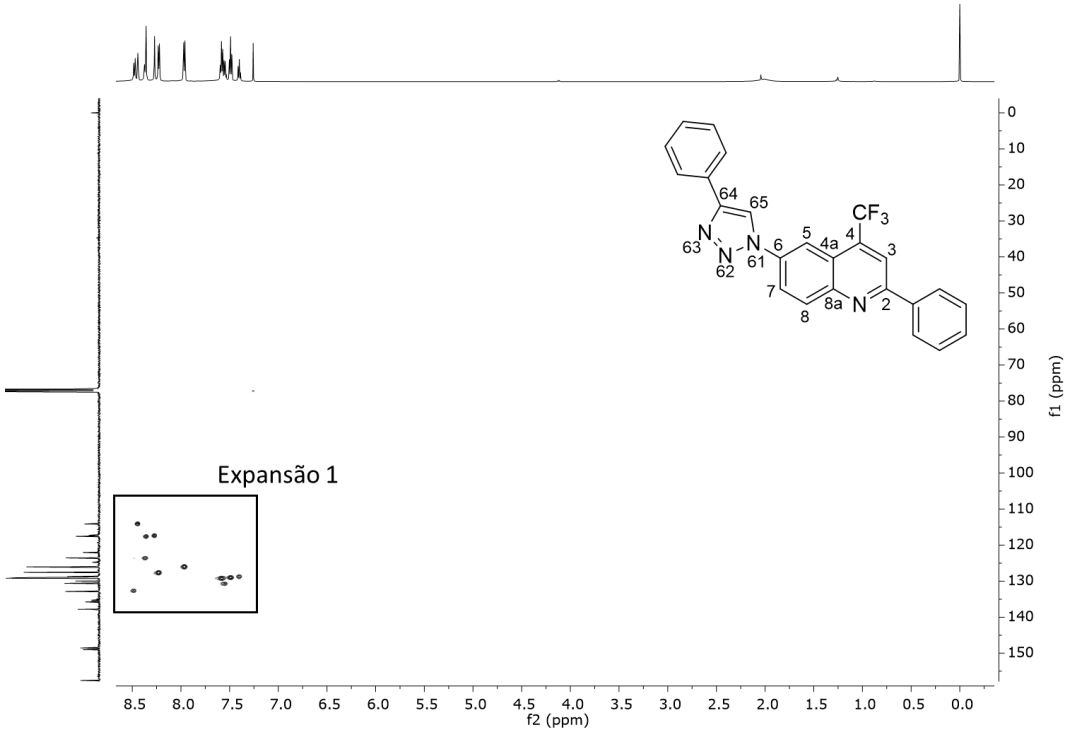
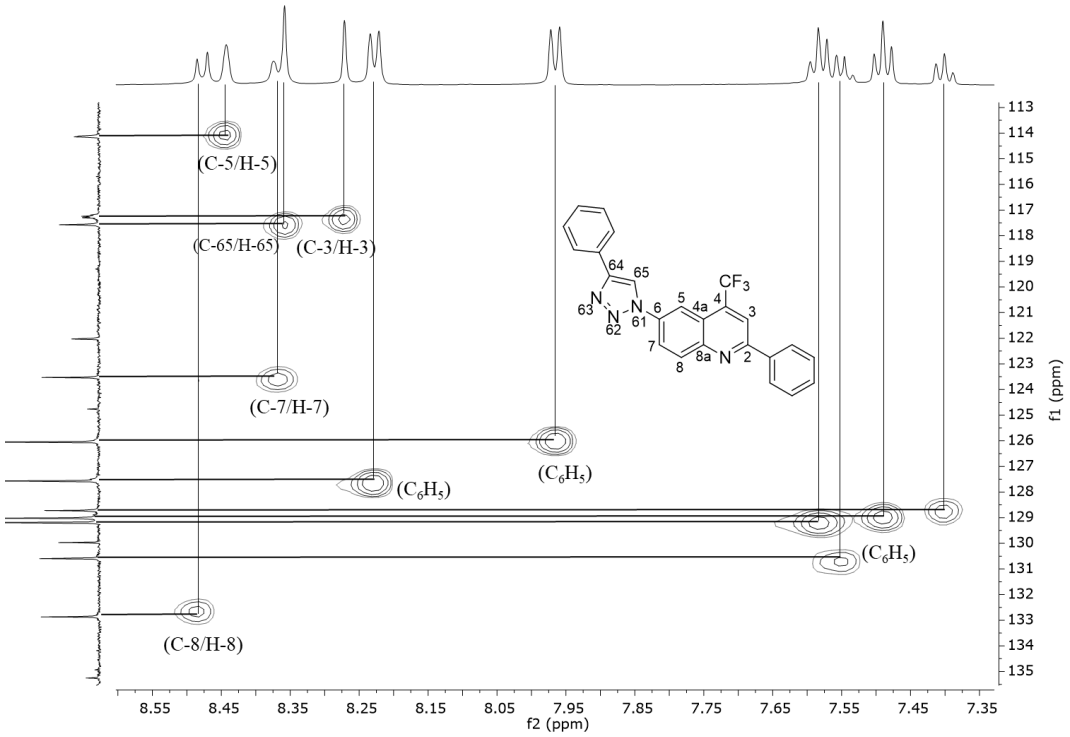
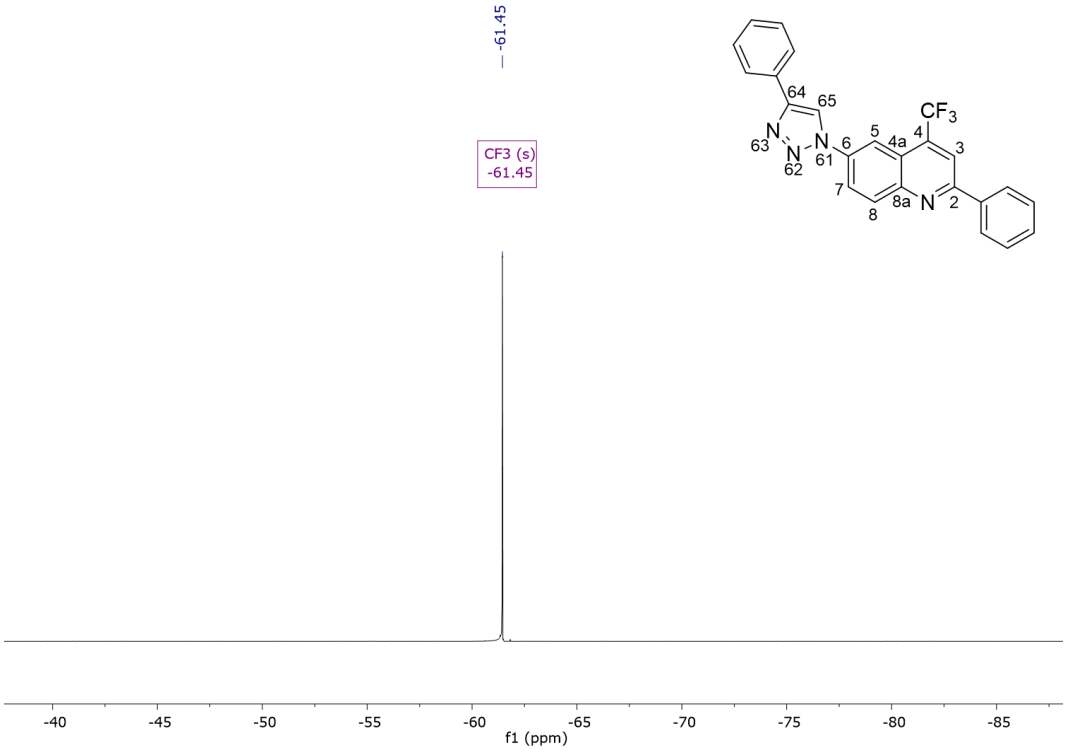


Figura 47 – Expansão 1 do espectro de RMN 2D ^{13}C-^{1}H HSQC a 600 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9b**)



Desta forma para complementar a atribuição dos sinais foi realizado uma análise de RMN em duas dimensões de HSQC de modo a atribuir os carbonos hidrogenados do composto **9b**. Na expansão 1 (Figura 47) observa-se um dupleto em 8,48 ppm (J = 8,98 Hz) referente ao H-8 com seu respectivo carbono C-8 em 132,87 ppm. Foi possível confirmar também o sinal referente ao simpleto alargado do hidrogênio H-5 em 8,44 ppm, com seu respectivo carbono C-5 em 114,13 ppm. Foi possível observar também a confirmação dos sinais referentes ao hidrogênio H-65 e H-7, que se encontram sobrepostos, e que no espectro de carbono estão em regiões bem definidas, com o carbono C-65 em 117,57 ppm e o C-7 em 123,53 ppm. Observa-se também a confirmação do simpleto referente ao hidrogênio H-3 em 8,27 ppm, que interage com quarteto do carbono C-3, com J = 4,9 Hz em 117,27 ppm. Fica demonstrado também a interação entre os hidrogênios e carbonos respectivos das porções aromáticas dos substituintes R = C_6H_5 e R_1 = C_6H_5.

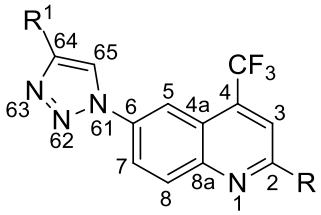
Figura 48 – Espectro de RMN de ^{19}F à 565 MHz, em $CDCl_3$, do composto 2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9b**)



No espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto **9b** (Figura 48) foi observado que este apresenta um sinal em -61,45 ppm característico do grupo trifluormetil de compostos quinolínicos.

Os dados de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F dos compostos **9-11** estão descritos nas Tabelas 24-26, respectivamente, cujos espectros encontram-se nos anexos desta dissertação. As variações nos deslocamentos químicos encontradas para os demais compostos foram atribuídas levando em consideração o efeito do substituinte R e R^{1}, os quais demonstraram pequenas variações.

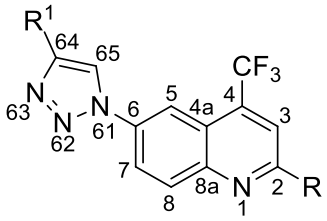
Tabela 24 – Dados de RMN de ^{1}H obtidos para a série de compostos **9-11** (δ ppm)



9-11

Composto	R	R^{1}	H-3	H-5	H-7	H-8	H-65
9b	C_6H_5	C_6H_5	8,27	8,44	8,40 – 8,34	8,48	8,40 – 8,34
9c	4-Me-C_6H_4		8,23	8,42 – 8,38	8,35 – 8,31	8,42 – 8,38	8,35 – 8,31
9d	4-F-C_6H_4		8,25 – 8,20	8,44 – 8,38	8,36 – 8,32	8,44 – 8,38	8,36 – 8,32
9f	2-Furil		8,35 – 8,31	8,39	8,35 – 8,31	8,35 – 8,31	8,2
10b	C_6H_5	CH_2OH	8,53	8,51	8,48	8,42	8,97
10c	4-Me-C_6H_4		8,51 – 8,43	8,51 – 8,43	8,51 – 8,43	8,39	8,91
10d	4-F-C_6H_4		8,53 – 8,35	8,53 – 8,35	8,53 – 8,35	8,53 – 8,35	8,91
10f	2-Furil		8,40 – 8,30	8,51 – 8,42	8,51 – 8,42	8,40 – 8,30	8,96
11b	C_6H_5	$(CH_2)_5CH_3$	8,27	8,38	8,32	8,52	7,92
11c	4-Me-C_6H_4		8,22	8,33	8,28	8,37	7,88
11d	4-F-C_6H_4		8,27 – 8,20	8,41 – 8,30	8,41 – 8,30	8,41 – 8,30	7,91
11f	2-Furil		8,35 – 8,25	7,68	8,35 – 8,25	8,35 – 8,25	7,88

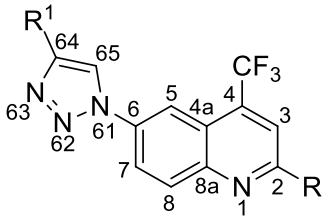
Tabela 25 – Dados de RMN de ^{13}C obtidos para a série de compostos **9-11** (δ ppm)



9-11

Composto	R	R^1	CF_3	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C64	C65
9b	C_6H_5	C_6H_5	123,4	157,56	117,27	135,41	114,13	135,77	123,53	132,87	149,01	117,57
9c	4-Me-C_6H_4		123,38	157,44	117,06	135,2	114,09	135,51	123,39	132,7	148,92	117,56
9d	4-F-C_6H_4		123,28	156,30	116,86	135,55	114,05	135,76	123,61	132,67	148,99	117,52
9f	2-Furil		123,2	152,53	116,02	135,26	114,22	135,56	123,59	132,31	149,18	117,45
10b	C_6H_5	CH_2OH	123,81	157,02	117,98	134,46	113,3	136,11	123,97	132,92	150,15	122,01
10c	4-Me-C_6H_4		123,8	156,8	117,68	134,27	113,17	135,84	123,8	132,76	150,09	121,98
10d	4-F-C_6H_4		123,2	155,25	117,23	133,86	112,55	135,44	123,29	132,26	149,56	121,42
10f	2-Furil		123,03	151,55	116,32	133,65	112,84	135,29	123,56	131,87	149,56	121,48
11b	C_6H_5	$(CH_2)_5CH_3$	123,29	157,3	117,31	135,66	113,87	136,05	123,68	132,4	149,77	118,91
11c	4-Me-C_6H_4		123,39	157,25	116,96	135,13	113,80	135,76	123,43	132,55	149,81	118,86
11d	4-F-C_6H_4		123,3	156,11	116,73	135,41	113,75	135,98	123,63	132,58	149,89	118,84
11f	2-Furil		123,17	152,46	115,96	135,16	113,93	135,76	123,68	132,17	149,83	118,81

Tabela 26 – Dados de RMN de ^{19}F obtidos para a série de compostos **9-11** (δ ppm)



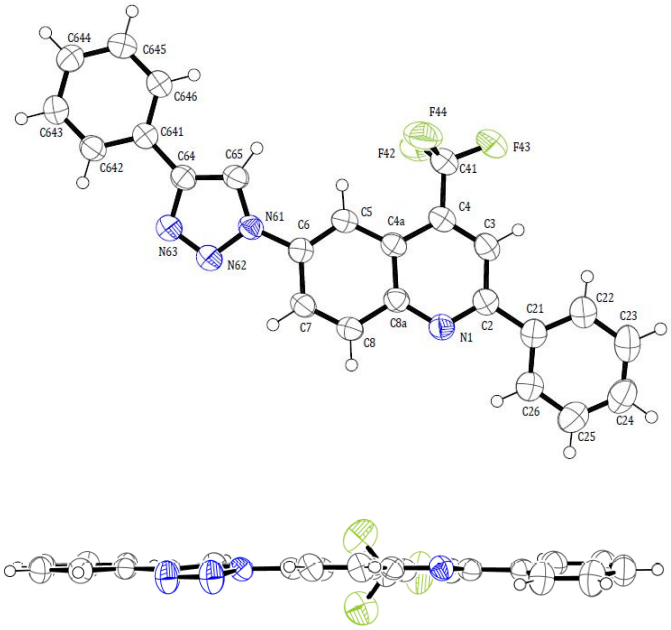
9-11

Composto	R	R^1	CF_3
9b	C_6H_5	C_6H_5	-61,45
9c	4-Me-C_6H_4		-61,47
9d	4-F-C_6H_4		-61,47
9f	2-Furil		-61,63
10b	C_6H_5	CH_2OH	-55,61
10c	4-Me-C_6H_4		-60,38
10d	4-F-C_6H_4		-60,38
10f	2-Furil		-60,66
11b	C_6H_5	$(CH_2)_5CH_3$	-61,51
11c	4-Me-C_6H_4		-61,53
11d	4-F-C_6H_4		-61,54
11f	2-Furil		-61,69

3.5.2.2 Análise por difração de raio-X em monocristal para o composto 2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (9b)

De modo a complementar a caracterização das triazolil-quinolinas **9-11**, foi realizado a determinação por difração de raio-X em monocristal (Figura 49) do composto **9b**. Através dos monocristais obtidos para o composto **9b**, gerados através da evaporação lenta de acetato de etila, à temperatura ambiente, foi possível a aquisição dos dados cristalográficos composto **9b** e a elucidação estrutural do mesmo, conforme pode-se verificar no ORTEP apresentado na Figura 49.

Figura 49 – ORTEP obtido para o composto 2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (**9b**)

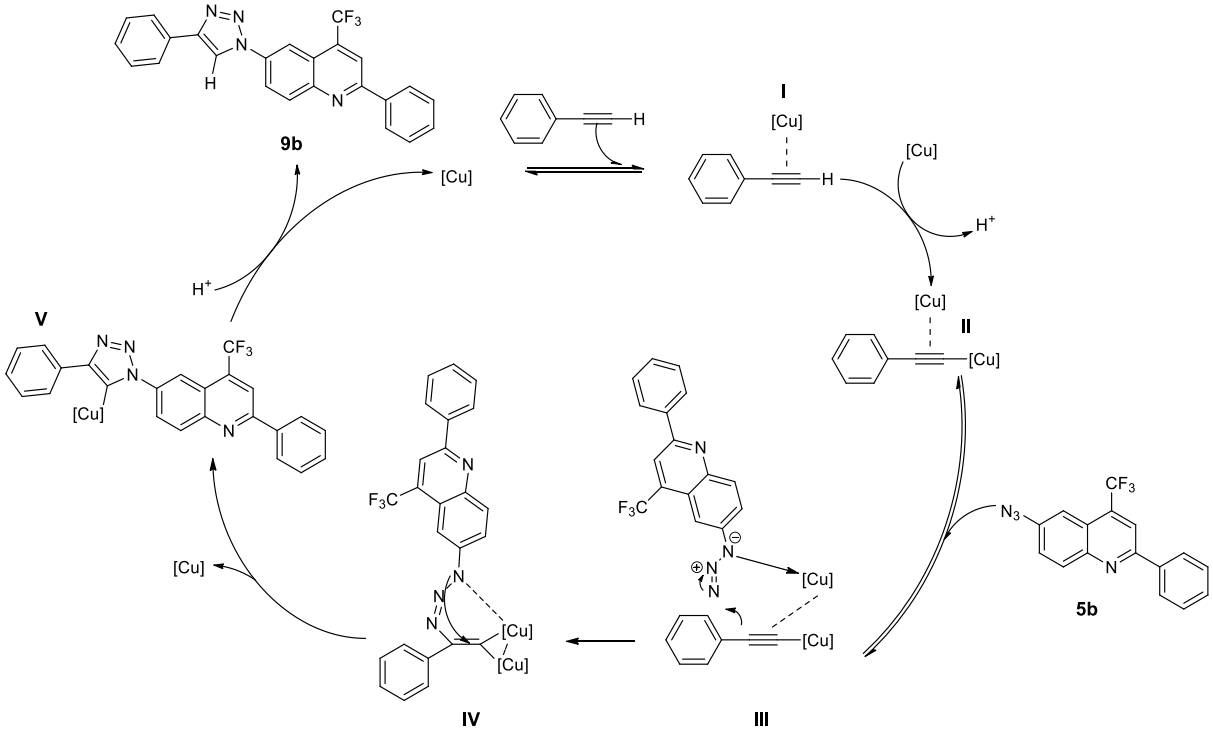


A partir dos dados de refinamento do composto **9b**, pode-se também observar que o anel piridínico da quinolina possui um ângulo diedro entre os átomos N(1)–C(2)–C(21)–C(26), relacionados entre a quinolina e o anel aromático do substituinte ligado na posição 2 da mesma, de 11,6º. Percebe-se que o ângulo diedro entre os átomos N(62)–N(61)–C(6)–C(7) relacionados entre os núcleos triazolínico e a quinollínico, apresentam um ângulo de torção de 10,8º. Através do ORTEP obtido observa-se ainda que os átomos C(642)–C(641)–C(64)–N(63) apresentam um ângulo diedro de 6,3º, entre o triazol e o anel aromático do substituinte ligado na posição 4. Os dados cristalográficos detalhados encontram-se nos anexos desta dissertação.

3.5.2.3 Mecanismo proposto para a síntese das triazolil-quinolinas 9-11

A formação das 6-(4-alquil/aril-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (**9-11**), a partir das 6-azido-4-(trifluormetil)quinolinas (**5b-f**) e alcinos terminais (**6-8**), ocorre através da cicloadição catalisada por Cu(I), que ficou conhecida como CuAAC (do termo inglês; "*Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition*"), que está demonstrado no Esquema 23, conforme descrito na literatura[48], e que traz como exemplo a formação do compostos **9b**.

Esquema 23



O ciclo catalítico inicia-se com a inserção de um átomo de Cu (I) se coordenando com um equivalente de alcino terminal (**I**), em seguida outro átomo de Cu (I) se coordena com o mesmo formando um intermediário dinuclear de cobre, substituindo o hidrogênio terminal da tripla (**II**). Neste ponto, com a tripla polarizada, este intermediário reage com a azida orgânica, de forma que os elétrons da ligação π do alcino atacam o átomo de nitrogênio eletrofílico da azida e um dos átomos de cobre se coordena com o nitrogênio nucleofílico (**III**). Em seguida ocorre a formação de uma ligação σ entre o nitrogênio 1 e o alcino, seguido pela remoção de um átomo de cobre (**IV**), seguido pela substituição do outro átomo de cobre por um próton disponível no meio reacional (**V**), levando a formação do composto de interesse **9b**.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Reagentes e Solventes Utilizados

Para o desenvolvimento deste trabalho foram utilizados reagentes e solventes com qualidade técnica ou P.A., e/ou foram purificados segundo metodologias usuais de laboratório. A seguir estão descritos os reagentes e solventes utilizados.

4.1.1 Reagentes

* 2-Metoxipropeno (Sigma-Aldrich);
* 2-Acetil-furano (Sigma-Aldrich);
* Acetofenona (Sigma-Aldrich);
* 4-Flúor-acetofenona (Sigma-Aldrich);
* 4-Metil-acetofenona (Sigma-Aldrich);
* 4-Nitro-acetofenona (Sigma-Aldrich);
* *p*-fenilenodiamina (Sigma-Aldrich);
* Ácido fosfórico (Synth);
* Ácido sulfúrico (Synth);
* Ortoformiato de trimetila (Sigma-Aldrich);
* Ácido p-tolueno sulfônico (Sigma Aldrich);
* Anidrido trifluoracético (Sigma-Aldrich);
* Carbonato de sódio anidro (Synth);
* Sulfato de magnésio anidro (Synth);
* Piridina (Merck);
* Pentóxido de fósforo (Vetec);
* Sulfato de sódio anidro P.A. (Synth);
* Bicarbonato de sódio P.A. (Synth);
* Iodeto de cobre (Sigma Aldrich);
* Azida de sódio (Sigma Aldrich);
* Fenilacetileno (Sigma Aldrich);
* Álcool propargílico (Sigma Aldrich);
* 1-Octino (Sigma Aldrich);

4.1.2 Solventes

* Acetato de Etila (Vetec e Synth);
* Acetona P. A. (Vetec e Synth);
* Álcool Etílico (Vetec e Synth);
* Álcool *terc*-Butílico (Vetec e Synth);
* Álcool Metílico (Vetec e Synth);
* Clorofórmio (Vetec): destilado sobre P2O5;
* Diclorometano (Vetec e Synth);
* Dimetilsulfóxido (Vetec e Synth);
* Clorofórmio deuterado (Vetec e Synth);
* Dimetilsulfóxido deuterado (Vetec e Synth);
* Hexano (Vetec e Synth);
* THF (Vetec e Synth);
* Éter etílico (Vetec e Synth);

4.2 Equipamentos

4.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C foram registrados nos Espectrômetros: BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ^{1}H e 100,62 MHz para ^{13}C) e Bruker Avance III (600 MHz para ^{1}H e ^{19}F e 151 MHz para ^{13}C). Ambos os equipamentos estão instalados no Departamento de Química da UFSM. Os dados de ^{1}H e ^{13}C foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, em clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) ou dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) como solvente, utilizando tretrametilsilano (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 ^{1}H e 13,7 μs para ^{13}C; tempo de aquisição 6,5 s para ^{1}H 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 ^{1}H e 2000 a 20000 para ^{13}C; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ^{1}H e 0,371260 para ^{13}C. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de ±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 (^{13}C-^{1}H HMBC e HSQC) foram adquiridos em Bruker Avance III (600 MHz para ^{1}H 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 = dupleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multipleto, dd = duplo dupleto e qui = quinteto.

4.2.2 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho digital MQAPF-302, marca Micro Química Equipamentos Ltda.

4.2.3 Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectroscopia de Massas-CG/EM

As amostras foram injetadas em um cromatógrafo Agilent Technologies 6890N, com detector de massas 5975B inert MSD (CG-MS). A injeção das amostras ocorreu no modo split (com divisão de fluxo) e a coluna utilizada no forno foi DB-5MS (Agilent JeW GC Columns) com 30 m de comprimento e 0,250 mm de diâmetro, a qual possui uma temperatura máxima de 325 oC. Fluxo de gás Hélio de 2,0 mL/min, pressão 5,05 psi. Temperatura do injetor de 250 ºC; Seringa de 10 uL, com injeção de 1uL. A temperatura inicial do forno é de 70 ºC, a qual é mantida por um minuto. A temperatura final do forno é de 280 ºC. O tempo de aquisição dos dados foi de 25 minutos. A fonte de ionização (EI-electron Impact) operou em 70 eV. no espectrômetro de massas, realizadas no prédio 15 do NAPO da Universidade Federal de Santa Maria, RS.

4.2.4 Espectrometria de Massas de Alta Resolução [HRMS – ESI(+)]

Os espectros de massa foram obtidos para todos os compostos num espectretro de massa LTQ Orbitrap Discovery (Thermo Fisher Scientific). Este sistema híbrido atende o espectrômetro de massa de captura de íon linear LTQ XL e um analisador de massa Orbitrap. Os experimentos foram realizados via infusão direta da amostra (fluxo: 10 μL / min) no modo

íon positivo, utilizando ionização por eletropulverização. 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). As análises foram realizadas pelo Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Tuberculose (INCT-TB), na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

4.2.5 Difração de raios-X

A coleta de dados para a análise estrutural por difração de Raio X em monocristal foi realizada em um Difratômetro Bruker D8 Venture com goniômetro KAPPA de quatro círculos, equipado com detector de área PHOTON 100 CMOS, monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-Kα (= 0,71073 Å) e em um Difratômetro Bruker D8 QUEST com goniômetro KAPPA de quatro círculos, equipado com detector de área PHOTON II CPAD, monocromador de Cobre e fonte de radiação Cu-Kα (= 1,54080 Å). Ambos os equipamentos estão instalados no Departamento de Química da UFSM. A solução e o refinamento das estruturas foram realizados com o pacote de programas cristalográficos WinGX a partir dos programas SHELXS-97 e SHELXL-97 baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides foram localizados experimentalmente baseado na interpretação dos Mapas de Fourier diferença e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos. Os átomos de hidrogênio foram localizados geometricamente e refinados com parâmetros térmicos isotrópicos. As projeções gráficas foram construídas utilizando o programa *Ortep3 for Windows* incluído no pacote de programas WinGx.

4.2.6 Espectroscopia de absorção e emissão

Os espectros de absorção de UV-vis foram registados usando um espectrofotômetro Shimadzu UV-2600 (intervalo de dados, 1,0 nm), usando $CHCl_3$, DMSO ou MeOH como solvente, utilizando uma concentração de 2,0 x 10^{-4} M de cada composto. Os espectros de fluorescência de amostras em soluções foram medidos com um espectrofotômetro de fluorescência Varian Cary50 (emissão; fenda 1,0 mm) e foram corrigidos de acordo com as instruções do fabricante. Ambos os equipamentos estão instalados no Departamento de Química da UFSM. A transição eletrônica de menor energia para cada composto a ser excitado (espectro de emissão) foi escolhida. O rendimento quântico de fluorescência (Φ_f) foram

determinados em solução por comparação com os espectros de fluorescência corrigidos com 9,10-difenilantraceno (DPA) em clorofórmio (Φ_f = 0,65, λ_{ex} = 366 nm) como o padrão para o rendimento quântico de fluorescência, ao qual foram obtidos excitando ambos, DPA e os compostos **4a-f**. Os espectros de fluorescência foram registados para ambas as amostras e os rendimentos quânticos de fluorescência foram calculados usando a Equação 1.

Equação 1

$$\Phi_f = \Phi_f^{ref} \text{ x } \frac{\int_{\lambda_0}^{\lambda f} F(\lambda) d\lambda}{\int_{\lambda_0}^{\lambda f} F_{ref}(\lambda) d\lambda} \text{ x } \frac{f_{ref}}{f} \text{ x } \frac{n^2}{n_{ref}^2}$$

em que, Φ_f^{ref} é o rendimento quântico de fluorescência da amostra de referência, que é cerca de 0,65 para o DPA dissolvida em clorofórmio. $F(\lambda)$ é o espectro de fluorescência em função do comprimento de onda, que é integrado na faixa de comprimento de onda total da emissão. *f* é o fator de absorção, definido pela quantidade de luz que é absorvida pela amostra no comprimento de onda de excitação, *n* e n_{ref} são o índice de refração do solvente utilizado.

4.2.7 Cálculos Teóricos

Os cálculos teóricos foram realizados com o pacote de programas Gaussian 09. As estruturas dos compostos foram totalmente otimizadas sem qualquer constante, no nível de teoria B3LYP/cc-pVTZ, com energias de ponto único e orbitais moleculares calculados no mesmo nível da teoria. O modelo PCM foi utilizado para compensar o efeito do solvente. Cálculos de freqüência harmônica foram realizados para confirmar as geometrias energéticas mínimas e potenciais mínimos de energia. Os cálculos teóricos foram realizados pelo grupo NUQUIMHE, no prédio 15a – NAPO - da Universidade Federal de Santa Maria

4.2.8 Análises térmicas

A temperatura de fusão e a entalpia de fusão associada ao composto **4b** foram determinadas por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) em um equipamento MDSC Q2000 (T-zeroTM DSC technology, TA Instruments Inc., USA). O gás de nitrogênio anidro de alta pureza (99,999%) foi usado como gás de purga (50 mL / min). As amostras foram prensadas hermeticamente em panelas de alumínio com tampas. A taxa de aquecimento utilizada para

todas as amostras foi de 5 °C min^{-1}. As amostras foram submetidas a três ciclos de aquecimento-resfriamento, com faixa de temperatura de -80 ° C até o início da temperatura de decomposição (em torno de 150 ° C) observada através da análise termogravimétrica (TGA). A análise TGA foi realizada em um equipamento TGA Q5000 (TA Instruments Inc., USA). A taxa de aquecimento utilizada foi de 10 °C min^{-1} numa atmosfera inerte de N_2 (50 ml min-1). A amostra de DSC foi pesada em balança Sartorius (M500P) com precisão de (± 0,001 mg). Os dados foram tratados com o software TA Universal Analysis 2000, versão 4.5 (TA Instruments Inc., USA). As análises térmicas foram realizadas pelo grupo NUQUIMHE, no prédio 15a – NAPO - da Universidade Federal de Santa Maria

4.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos

4.3.1 Síntese de Acetais

A uma solução da respectiva cetona (50 mmol) e ortoformiato de trimetila (50 mmol; 6,36 g) em metanol anidro (30 mL), foi adicionado ácido *p*-toluenossulfônico (1 mmol; 0,19 g) 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 (30 g) e filtrada a pressão ambiente. O excesso de metanol foi retirado em rotaevaporador e o respectivo acetal foi então destilado a pressão reduzida.

4.3.2 Síntese de 4-Alcóxi-4-(alquil/aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (1a-f)

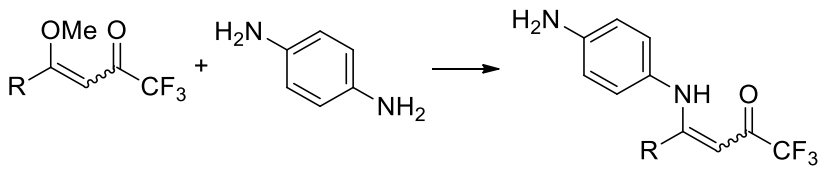
4.3.2.1 Método A: A partir do enoléter

A uma solução de iso-propenil éter (30 mmol) e piridina anidra (30 mmol) em clorofórmio anidro (30 mL), sob banho de gelo e agitação magnética, foi adicionado lentamente uma solução contendo o anidrido trifluoracético (30 mmol) em clorofórmio anidro (30 mL). 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. A fase orgânica foi desidratada com carbonato de sódio anidro e após foi removido o solvente em rotaevaporador. O produto obtido foi purificado através de destilação sob pressão reduzida, sendo obtido sob forma de um líquido amarelo.

4.3.2.2 Método B: A partir dos acetais

A uma solução dos respectivos acetais derivados de acetofenonas e 2-acetilfurano (30 mmol) e piridina anidra (60 mmol; 4,8 mL) em clorofórmio anidro (30 mL), sob banho de gelo a 0°C e sob agitação magnética, foi adicionado lentamente uma solução contendo o anidrido trifluoracético (60 mmol) em clorofórmio anidro (30 mL). A mistura foi agitada durante 16 horas, a 45°C. A seguir, a solução foi extraída três vezes utilizando HCl diluído (0,01 M) e uma vez com excesso de água destilada. A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro e após foi removido o solvente em rotaevaporador. Os produtos foram purificados através de destilação sob pressão reduzida.

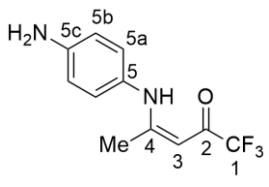
4.3.3 Procedimento geral para a síntese de (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-onas (3a-f)



1a-f **2** **3a-f**

A um balão de 500 mL foi adicionado 1,4-fenilenodiamina (5 mmol, 0,541 g) em metanol (50 mL). A seguir, uma solução de **1a-f** (5 mmol) em metanol (50 mL) foi adicionada gota a gota à 0 ºC. A mistura permaneceu sob agitação magnética por 2 horas. Após este tempo, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Então, o resíduo escuro foi dissolvido em etanol à quente e, subsequentemente, precipitado com água destilada quente. Após, a solução obtida foi concentrada e resfriada em freezer (-10 °C), resultando em sólidos amarelos ou vermelhos, dependendo do substituinte. Os produtos **3a-f** foram isolados da solução resfriada por filtração a pressão reduzida, lavados com água gelada e secos a pressão reduzida, resultando nos compostos enamino cetônicos **3** com rendimentos de 71-87 %.

(*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-trifluorpent-3-en-2-ona (3a)



Sólido amarelo, rendimento 71%, pf. 78-80ºC

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 12.41 (s, 1H, NH), 6.97 – 6.89 (m, 2H, H-5a), 6.69 – 6.64 (m, 2H, H-5b), 5.48 (s, 1H, H-3), 3.80 (s, 2H, NH_2), 2.04 (s, 3H, Me).

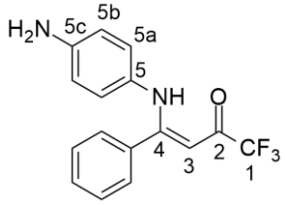
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 175.82 (q, J = 32.9 Hz, C-2), 168.84 (C-4), 146.04 (C-5c), 127.55 (C-5), 126.54 (C-5a), 117.69 (q, J = 288.2 Hz, CF_3), 115.32 (C-5b), 90.24 (C-3), 20.14 (Me).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -76. 59 (CF_3).

GC-MS (EI, 70 Ev): m/z (%): 244 (M^+, 100), 175 (85).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{11}H_{11}F_3N_2O$: 245.0896. Encontrado: 245.0914.

(*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-fenilbut-3-en-2-ona (3b)



Sólido amarelo, rendimento 87%, pf. 124-126ºC.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 12.56 (s, 1H, NH), 7.44 – 7.38 (m, 1H, H-C_6H_5), 7.37 – 7.31 (m, 4H, H-C_6H_5), 6.69 – 6.64 (m, 2H, H-5a), 6.53 – 6.49 (m, 2H, H-5b), 5.67 (s, 1H, H-3), 3.44 (s, 2H, NH_2).

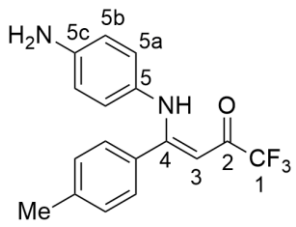
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 176.72 (q, J = 33.3 Hz, C-2), 166.65 (C-4), 144.82 (C-5c), 134.16 (C-C_6H_5), 130.40 (C-C_6H_5), 128.74 (C-C_6H_5), 128.65 (C-5), 128.3 (C-C_6H_5), 125.49 (C-5a), 117.60 (q, J = 288.2 Hz, CF_3), 115.20 (C-5b), 91.78 (C-3).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -76.49 (CF_3).

GC-MS (EI, 70 Ev): m/z (%): 306 (M^+, 100), 238 (17), 237 (99), 203 (16).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{16}H_{13}F_3N_2O$: 307.1053. Encontrado: 307.1075.

(*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(*p*-tolil)but-3-en-2-ona (3c)



Sólido laranja, rendimento 75%, pf. 134-136ºC

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 12.54 (s, 1H, NH), 7.22 – 7.16 (m, 2H, H-4-Me-C_6H_4), 7.15 – 7.06 (m, 2H, H-4-Me-C_6H_4), 6.71 – 6.61 (m, 2H, H-5a), 6.52 – 6.41 (m, 2H, H-5b), 5.62 (s, 1H, H-3), 3.46 (s, 2H, NH_2), 2.34 (s, 3H, Me).

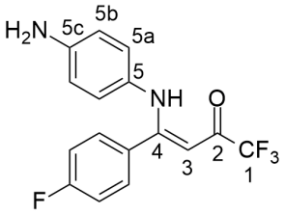
RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 176.53 (q, J = 33.0 Hz, C-2), 166.77 (C-4), 144.71 (C-5c), 140.88 (C-4-Me-C_6H_4), 131.19 (C-4-Me-C_6H_4), 129.31 (C-5), 128.98 (C-4-Me-C_6H_4), 128.36 (C-4-Me-C_6H_4), 125.47 (C-5a), 117.65 (q, J = 288.3 Hz, CF_3), 115.21 (C-5b), 91.65 (C-3), 21.42 (Me).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -76.47 (CF_3).

GC-MS (EI, 70 Ev): m/z (%): 320 (97), 251 (100), 203 (26).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{17}H_{15}F_3N_2O$: 321.1209. Encontrado: 321.1231.

(*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-flúorfenil)but-3-en-2-ona (3d)



Sólido amarelo, rendimento 76%, pf. 107-110ºC

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 12.49 (s, 1H, NH), 7.36 – 7.30 (m, 2H, H-4-F-C_6H_4), 7.07 – 7.00 (m, 2H, H-4-F-C_6H_4), 6.70 – 6.65 (m, 2H, H-5a), 6.61 – 6.57 (m, 2H, H-5b), 5.65 (s, 1H, H-3), 3.87 (s, 2H, NH_2).

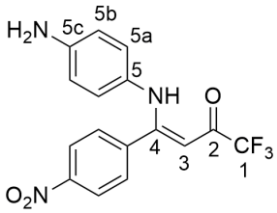
RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 176.89 (q, J = 33.4 Hz, C-2), 165.55 (C-4), 163.72 (d, J = 252.1 Hz, C-4-F-C_6H_4), 144.84 (C-5c), 130.62 (d, J = 8.8 Hz, C-4-F-C_6H_4), 130.16 (d, J = 3.9 Hz, C-4-F-C_6H_4), 128.60 (C-5), 125.61 (C-5a), 117.52 (q, J = 288.4 Hz, CF_3), 115.91 (d, J = 22.0 Hz, C-4-F-C_6H_4), 115.32 (C-5b), 91.70 (C-3).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -76.53 (CF_3), -108.73 (4-F-C_6H_4).

GC-MS (EI, 70 Ev): m/z (%): 324 (M^+, 100), 256 (15), 255 (88), 203 (16).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{16}H_{12}F_4N_2O$: 325.0959. Encontrado: 325.0981.

(*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona (3e)



Sólido vermelho, rendimento 85%, pf. 156-159ºC

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 12.41 (s, 1H, NH), 8.23 – 8.11 (m, 2H, H-4-NO_2-C_6H_4), 7.57 – 7.46 (m, 2H, H-4-NO_2-C_6H_4), 6.67 – 6.62 (m, 2H, H-5a), 6.54 – 6.46 (m, 2H, H-5b), 5.66 (s, 1H, H-3), 3.74 (s, 2H, NH_2).

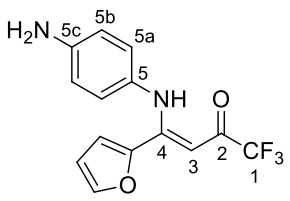
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 177.69 (q, J = 33.9 Hz, C-2), 163.84 (C-4), 148.56 (C-4-NO_2-C_6H_4), 145.39 (C-5c), 140.56 (C-4-NO_2-C_6H_4), 129.57 (C-4-NO_2-C_6H_4), 127.84 (C-5), 125.80 (C-4-NO_2-C_6H_4), 123.82 (C-5a), 117.23 (q, J = 288.7 Hz, CF_3), 115.31 (C-5b), 91.88 (C-3).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -76.66 (CF_3).

GC-MS (EI, 70 Ev): m/z (%): 353 (M^+, 100), 282 (22), 236 (71), 235 (25).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{16}H_{12}F_3N_3O_3$: 352.0904. Encontrado: 352.0930.

(*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-trifluor-4-(furan-2-il)but-3-en-2-ona (3f)



Sólido marrom, rendimento 86%, pf. 107-109ºC

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 12.35 (s, 1H, NH), 7.47 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H, H-furil), 6.96 – 6.90 (m, 2H, H-5a), 6.68 – 6.64 (m, 2H, H-5b), 6.35 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H, H-furil), 6.14 (dd, J = 3.7, 0.7 Hz, 1H, H-furil), 6.12 (s, 1H, H-3), 3.78 (s, 2H, NH_2).

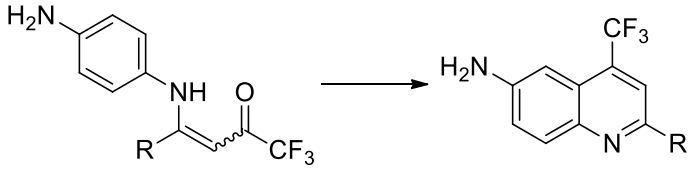
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 176.96 (q, J = 33.3 Hz, C-2), 155.54 (C-4), 146.16 (C-furil), 145.78 (C-furil), 145.22 (C-5c), 128.96 (C-5), 126.89 (C-5a), 117.69 (q, J = 288.0 Hz, CF_3), 117.49 (C-furil), 115.48 (C-5b), 112.32 (C-furil), 87.16 (C-3).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -76.51 (CF_3).

GC-MS (EI, 70 Ev): m/z (%): 296 (M^+, 100), 279 (32), 227 (26).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{14}H_{11}F_3N_2O_2$: 297.0845. Encontrado: 297.0987.

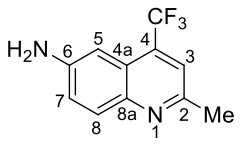
4.3.4 Síntese de 4-(trifluormetil)quinolin-6-aminas (4a-f)



3a-f **4a-f**

Em um balão de 50 mL foram adicionados 1 mmol da β-aminovinil trialometil cetona correspondente (**3a-f**) e após, 5 mL de H_2SO_4 concentrado 98%. A mistura permaneceu sob agitação magnética a 120 ºC por 10 horas. Após a solução resultante arrefecer a temperatura ambiente, a mesma foi neutralizada com uma solução de $NaHCO_3$ saturada, e o produto extraído com acetato de etila (3x 20 mL). A fase orgânica foi tornada anidra com sulfato de sódio anidro. O solvente foi então removido em rotaevaporador sob pressão reduzida e os produtos brutos foram então purificados por cromatografia em coluna de sílica gel empregando acetato de etila e hexano como eluentes e em proporções que variaram de acordo com o substituinte, obtendo produtos com rendimentos de 22-87 %.

2-metil-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (4a)



Sólido amarelo, rendimento 37%, pf. 140-143ºC.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.90 (dd, J = 9.0, 0.5 Hz, 1H, H-8), 7.46 (s, 1H, H-3), 7.18 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H, H-7), 7.13 (p, J = 2.2 Hz, 1H, H-5), 4.07 (s, 2H, NH_2), 2.71 (s, 3H, Me).

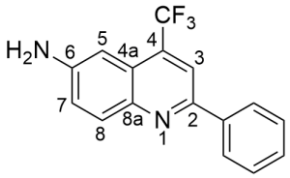
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 153.85 (C-2), 145.29 (C-6), 143.96(C-8a), 131.93 (q, J = 31.1 Hz, C-4), 130.74 (C-8), 123.79 (q, J = 274.3 Hz, CF_3), 122.92 (C-4a), 121.90 (C-7), 119.20 (q, J = 5.4 Hz, C-3), 103.83 (d, J = 2.2 Hz, C-5), 24.81 (Me).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -62.46 (CF_3).

GC-MS (EI, 70 Ev): m/z (%): 226 (100), 198 (M^+, 6), 157 (6).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{11}H_9F_3N_2$: 227.0791. Encontrado: 227.0807.

2-fenil4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (4b)



Sólido amarelo, rendimento 61%, pf. 124-126ºC.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.11 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H-C_6H_5), 8.07 – 8.03 (m, 2H, H-3, H-8), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H-C_6H_5), 7.44 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H-C_6H_5), 7.21 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H, H-7), 7.16 (p, J = 2.2 Hz, 1H, H-5), 4.15 (s, 2H, NH_2).

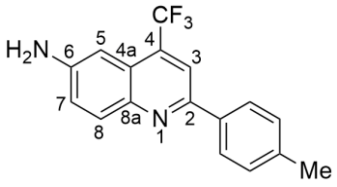
RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 152.58 (C-2), 145.89 (C-6), 144.33 (C-8a), 138.84 (C-C_6H_5), 132.28 (q, J = 31.2 Hz, C-4), 131.90 (C-8), 129.27 (C-C_6H_5), 128.93 (C-C_6H_5), 127.02 (C-C_6H_5), 123.91 (q, J = 274.4 Hz, CF_3), 123.69 (C-4a), 122.19 (C-7), 116.30 (q, J = 5.3 Hz, C-3), 103.55 (C-5).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -62.39 (CF_3).

GC-MS (EI, 70 Ev): m/z (%): 288 (100), 289 (M^+, 19), 287 (13), 219 (11).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{16}H_{11}F_3N_2$: 289.0947. Encontrado: 289.0968.

2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (4c)



Sólido laranja, rendimento 56%, pf. 96-99ºC.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.06 – 7.97 (m, 4H, H-3, H-8, H-4-Me-C_6H_4), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-4-Me-C_6H_4), 7.18 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H, H-7), 7.14 (qui, J = 2.2 Hz, 1H, H-5), 4.14 (s, 2H, NH_2), 2.41 (s, 3H, Me).

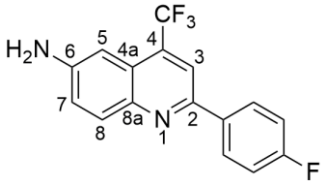
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 152.60 (C-2), 145.77 (C-6), 144.31 (C-8a), 139.39 (C-4-Me-C_6H_4), 136.05 (C-4-Me-C_6H_4), 132.21 (q, J = 31.0 Hz, C-4), 131.77 (C-8), 129.67 (C-4-Me-C_6H_4), 126.90 (C-4-Me-C_6H_4), 123.98 (q, J = 274.4 Hz, CF_3), 123.56 (C-4a), 122.14 (C-7), 116.16 (q, J = 5.5 Hz, C-3), 103.63 (q, J = 2.1 Hz C-5), 21.33 (Me).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -62.40 (CF_3).

GC-MS (EI, 70 Ev): m/z (%): 302 (100), 303 (M^+, 19), 301 (19), 233 (6).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{17}H_{13}F_3N_2$: 303.1104. Encontrado: 303.1126.

2-(4-flúorfenil)-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (4d)



Sólido bege, rendimento 87%, pf. 131-135ºC.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.16 – 8.11 (m, 2H, H-4-F-C_6H_4), 8.05 (dd, J = 9.0, 0.5 Hz, 1H, H-8), 8.02 (s, 1H, H-3), 7.27 – 7.17 (m, 4H, H-5, H-7, H-4-F-C_6H_4), 4.17 (s, 2H, NH_2).

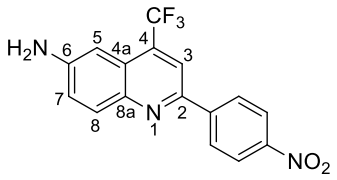
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 163.73 (d, J = 248.8 Hz, C-4-F-C_6H_4), 151.46 (C-2), 145.92 (C-6), 144.31 (C-8a), 135.02 (d, J = 3.1 Hz, C-4-F-C_6H_4), 132.41 (q, J = 31.0 Hz, C-4), 131.84 (C-8), 128.82 (d, J = 8.2 Hz, C-4-F-C_6H_4), 123.87 (q, J = 274.3 Hz, CF_3), 123.60 (C-4a), 122.26 (C-7), 115.99 – 115.66 (m, C-3, C-4-F-C_6H_4), 103.53 (C-5).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -62.43 (CF_3), -112.47 (4-F-C_6H_4).

GC-MS (EI, 70 Ev): m/z (%): 306 (100), 307 (M^+, 18), 305 (9), 237 (9).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{16}H_{10}F_4N_2$: 307.0853. Encontrado: 307.0875.

2-(4-nitrofenil)-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (4e)



Sólido amarelo, rendimento 22%, pf. 203-208ºC.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO-*d6*) δ (ppm): 8.52 – 8.48 (m, 2H, H-4-NO_2-C_6H_4), 8.36 – 8.33 (m, 2H, H-4-NO_2-C_6H_4), 8.32 (s, 1H, H-3), 7.96 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H-8), 7.36 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H, H-7), 7.01 (s, 1H, H-5), 6.39 (s, 2H, NH_2).

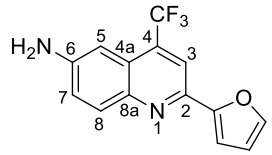
RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO-*d6*) δ (ppm): 149.86 (C-2), 147.37 (C-6), 146.59 (C-4-NO_2-C_6H_4), 143.95 (C-8a), 142.57 (C-4-NO_2-C_6H_4), 131.61 (C-8), 129.59 (q, J = 30.3 Hz, C-4), 127.44 (C-4-NO_2-C_6H_4), 124.21 (C-4a), 123.88 (C-4-NO_2-C_6H_4), 123.88 (q, J = 274.5 Hz, CF_3), 123.16 (C-7), 116.11 (q, J = 5.0 Hz, C-3), 99.57 (C-5).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -56.94 (CF_3).

GC-MS (EI, 70 Ev): m/z (%): 333 (100), 334 (M^+, 19), 287 (41), 218 (14).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para C16H10F3N3O2: 334.0798. Encontrado: 334.0824.

2-(furan-2-il)-4-(trifluormetil)quinolin-6-amina (4f)



Sólido amarelo, rendimento 68%, pf. 144-146ºC.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.03 – 7.96 (m, 2H, H-3, H-furil), 7.60 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H, H-furil), 7.20 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H, H-7), 7.15 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 1H, H-8), 7.13 (p, J = 2.2 Hz, 1H, H-5), 6.58 (dd, J = 3.4, 1.7 Hz, 1H, H-furil), 4.16 (s, 2H, NH_2).

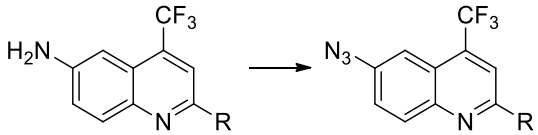
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 153.18 (C-2), 145.83 (C-6), 144.66 (C-8a), 144.02 (C-furil), 143.88 (C-furil), 132.19 (q, J = 31.5 Hz, C-4), 131.53 (C-8), 123.71 (q, J = 274.8 Hz, CF_3), 123.60 (C-4a), 122.29 (C-7), 115.15 (q, J = 5.6 Hz, C-3), 112.28 (C-furil), 109.32 (C-furil), 103.80 (C-5).

RMN 19F (565 MHz, CDCl3) δ (ppm): -62.57 (CF3).

GC-MS (EI, 70 Ev): m/z (%): 278 (100), 249 (11), 139 (7).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{14}H_9F_3N_2O$: 279.0740. Encontrado: 279.0761.

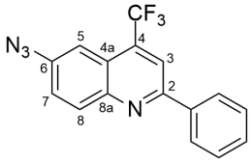
4.3.5 Síntese de 6-azido-4-(trifluormetil)quinolinas (5b-f)



4b-f **5b-f**

Em um balão de 100 mL, foram adicionados 1 mmol da 4-(trifluormetil)quinolin-6-amina correspondente (**4b-f**), seguido da adição de HCl (6 M, 8 mL) à 0 ºC. A mistura permaneceu sob agitação magnética por 1 hora, então $NaNO_2$ (10 mmol, 0,690 g) foi adicionado à solução em pequenas porções. A mistura permaneceu sob agitação e resfriamento por mais 1 hora. Após, NaN_3 (10 mmol, 0,650 g) foi adicionado à solução em pequenas porções. Após a adição, a mistura permaneceu sob agitação durante 3 horas à temperatura ambiente. O produto foi extraído com éter etílico (3x 25 mL), lavado com água destilada (2 × 50 mL) e NaCl saturado (50 mL). A fase orgânica foi tornada anidra sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi então removido em rotaevaporador sob pressão reduzida e os produtos brutos foram então purificados por cromatografia em coluna de sílica gel empregando acetato de etila e hexano como eluentes e em proporções que variaram de acordo com o substituinte, obtendo produtos com rendimentos de 78 – 87 %.

6-azido-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (5b)



Sólido marrom, rendimento 87%, pf. 112-114ºC.

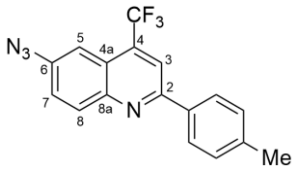
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.28 (d, J = 9.08 Hz, 1H, H-8), 8.20 – 8.13 (m, 3H, H-3, H-C_6H_5), 7.66 (p, J = 2.0 Hz, 1H, H-5), 7.58 – 7.52 (m, 2H, H-C_6H_5), 7.52 – 7.46 (m, 2H, H-7, H-C_6H_5).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 155.71 (C-2), 146.13 (C-8a), 140.06 (C-6), 137.28 (C-C_6H_5), 134.54 (q, J = 31.7 Hz, C-4), 132.01 (C-8), 130.48 (C-C_6H_5), 129.14 (C-C_6H_5), 127.60 (C-C_6H_5), 123.51 (C-7), 123.30 (q, J = 274.7 Hz, CF_3), 122.70 (C-4a), 117.01 (q, J = 5.6 Hz, C-3), 111.9 (C-5).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -61.96 (CF_3).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{16}H_9F_3N_4$: 315,0852. Encontrado: 315,0885.

6-azido-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (5c)



Sólido bege, rendimento 82%, pf. 130-133ºC.

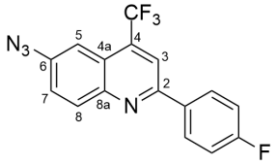
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.21 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H, H-8), 8.14 (s, 1H, H-3), 8.06 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H-4-Me-C_6H_4), 7.64 (s, 1H, H-5), 7.49 – 7.44 (m, 1H, H-7), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-4-Me-C_6H_4), 2.44 (s, 3H, Me).

RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 155.86 (C-2), 146.89 (C-8a), 140.42 (C-6), 139.40 (C-4-Me-C_6H_4), 135.28 (C-4-Me-C_6H_4), 133.87 (q, J = 31.4 Hz, C-4), 132.47 (C-8), 129.81 (C-4-Me-C_6H_4), 127.21 (C-4-Me-C_6H_4), 123.47 (q, J = 274.8 Hz, CF_3), 123.01 (C-7), 122.46 (C-4a), 116.60 (q, J = 5.2 Hz, C-3), 111.95 (C-5), 21.40 (Me).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -61.94 (CF_3).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{17}H_{11}F_3N_4$: 329,1009. Encontrado: 329,1043.

6-azido-2-(4-flúorfenil)-4-(trifluormetil)quinolina (5d)



Sólido marrom, rendimento 86%, pf. 142-145ºC.

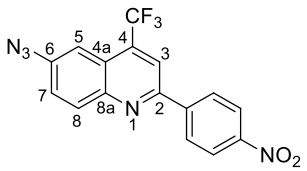
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.28 (dd, J = 9.0, 0.6 Hz, 1H, H-8), 8.23 – 8.17 (m, 2H, H-4-F-C_6H_4), 8.14 (s, 1H, H-3), 7.68 (p, J = 1.9 Hz, 1H, H-5), 7.51 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H, H-7), 7.28 – 7.22 (m, 2H, H-4-F-C_6H_4).

RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 164.52 (d, J = 251.8 Hz, C-4-F-C_6H_4), 154.70 (C-2), 146.26 (C-8a), 140.21 (C-6), 134.73 (q, J = 32.1 Hz, C-4), 133.65 (C-4-F-C_6H_4), 132.09 (C-8), 129.71 (d, J = 8.7 Hz, C-4-F-C_6H_4), 123.74 (C-7), 123.36 (q, J = 274.8 Hz, CF_3), 122.71 (C-4a), 116.76 (q, J = 5.4 Hz, C-3), 116.34 (d, J = 21.9 Hz, C-4-F-C_6H_4), 112.03 (C-5).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -61.98 (CF_3), -110.12 (4-F-C_6H_4).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{16}H_8F_4N_4$: 333,0758. Encontrado: 333,0796.

6-azido-2-(4-nitrofenil)-4-(trifluormetil)quinolina (5e)



Sólido marrom, rendimento 80%, pf. 164-168ºC.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.41 – 8.35 (m, 4H, H-4-NO_2-C_6H_4), 8.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H-8), 8.21 (s, 1H, H-3), 7.69 (p, J = 1.9 Hz, 1H, H-5), 7.55 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H, H-7).

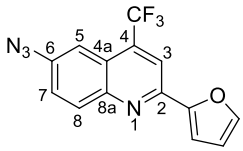
RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 153.08 (C-2), 148.77 (C-4-NO_2-C_6H_4), 146.87 (C-8a), 143.70 (C-4-NO_2-C_6H_4), 140.90 (C-6), 134.54 (q, J = 31.7 Hz, C-4), 132.88 (C-8), 128.16 (C-

4-NO_2-C_6H_4), 124.25 (C-4-NO_2-C_6H_4), 123.79 (C-7), 123.22 (q, *J* = 274.1 Hz, CF_3), 123.15 (C-4a), 116.55 (q, *J* = 5.2 Hz, C-3), 111.87 (C-5).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -61.92 (CF_3).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{16}H_8F_3N_5O_2$: 360,0703. Encontrado: 360,0738.

6-azido-2-(furan-2-il)-4-(trifluormetil)quinolina (5f)



Sólido marrom, rendimento 78%, pf. 122-125ºC.

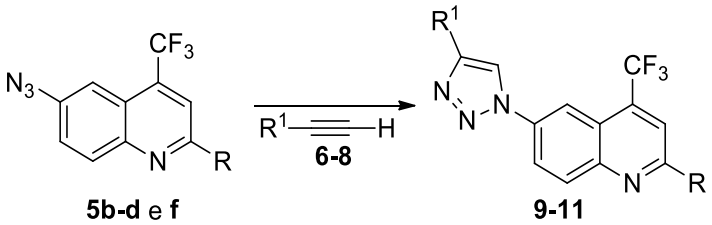
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.18 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-8), 8.11 (s, 1H, H-3), 7.65 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-furil), 7.62 (s, 1H, H-5), 7.47 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H, H-7), 7.28 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-furil), 6.62 (dd, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 1H, H-furil).

RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 152.63 (C-2), 147.69 (C-furil), 146.70 (C-8a), 144.77 (C-furil), 139.50 (C-6), 133.92 (q, *J* = 32.3 Hz, C-4), 132.11 (C-8), 123.28 (C-7), 123.25 (q, *J* = 274.9 Hz, CF_3), 122.46 (C-4a), 115.62 (q, *J* = 5.5 Hz, C-3), 112.63 (C-furil), 112.12 (C-5), 111.12 (C-furil).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -62.10 (CF_3).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{17}H_7F_3N_4O$: 305,0645. Encontrado: 305,0656.

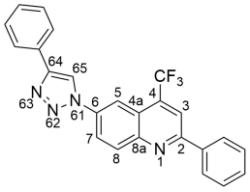
4.3.6 Síntese de 6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas (9-11)



5b-d e **f** **9-11**

A uma mistura de solventes THF:*terc*-butanol:H_2O 3:2:1 v.v (2,5 mL) contidos em um sistema de refluxo dotado de agitação magnética foram adicionados: 6-azido-4-(trifluormetil)quinolina (**5b-d** e **f**) (1 mmol), iodeto de cobre I (0,048 g, 25 mol %) e o alcino terminal correspondente (**6-8**) (1,2 mmol). A reação foi aquecida e mantida a 80 °C por 12 horas. Após o termino do tempo de reação foi adicionado THF (5 mL), a mistura foi filtrada, o solvente foi então removido em rotaevaporador sob pressão reduzida. Os produtos brutos foram então purificados por cromatografia em coluna de sílica gel empregando acetato de etila e hexano como eluentes e em proporções que variaram de acordo com o substituinte, obtendo os produtos com rendimentos de 77 – 95 %.

2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (9b)



Sólido amarelo, rendimento 95%, pf. 202-203ºC.

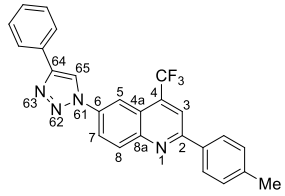
RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-8), 8.44 (s, 1H, H-5), 8.40 – 8.34 (m, 2H, H-7, H-65), 8.27 (s, 1H, H-3), 8.26 – 8.20 (m, 2H, H-C_6H_5), 7.97 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H-C_6H_5), 7.61 – 7.53 (m, 3H, H-C_6H_5), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-C_6H_5), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-C_6H_5).

RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 157.56 (C-2), 149.01 (C-64), 148.55 (C-8a), 137.81 (C-C_6H_5), 135.77 (C-6), 135.41 (q, J = 32.1 Hz, C-4), 132.87 (C-8), 130.59 (C-C_6H_5), 129.97 (C-C_6H_5), 129.20 (C-C_6H_5), 129.01 (C-C_6H_5), 128.72 (C-C_6H_5), 127.57 (C-C_6H_5), 126.05 (C-C_6H_5), 123.53 (C-7), 123.40 (q, J = 274.1 Hz, CF_3), 122.03 (C-4a),117.57 (C-65), 117.27 (q, J = 4.9 Hz, C-3), 114.13 (C-5).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -61.45 (CF_3).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{24}H_{15}F_3N_4$: 417,1322. Encontrado: 417,1350.

6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (9c)



Sólido bege, rendimento 92%, pf. 212-215ºC.

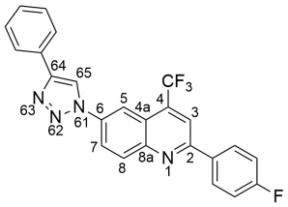
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.42 – 8.38 (m, 2H, H-5, H-8), 8.35 – 8.31 (m, 2H, H-7, H-65), 8.23 (s, 1H, H-3), 8.16 – 8.09 (m, 2H, H-4-Me-C_6H_4), 7.98 – 7.94 (m, 2H, H-4-Me-C_6H_4), 7.51 – 7.46 (m, 2H, H-C_6H_5), 7.42 – 7.35 (m, 3H, H-C_6H_5), 2.45 (s, 3H, Me).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 157.44 (C-2), 148.92 (C-64), 148.50 (C-8a), 140.99 (C-4-Me-C_6H_4), 135.51 (C-6), 135.20 (q, J = 32.3 Hz, C-4), 134.95 (C-4-Me-C_6H_4), 132.70 (C-8), 129.94 (C-C_6H_5), 129.91 (C-4-Me-C_6H_4), 129.00 (C-C_6H_5), 128.69 (C-C_6H_5), 127.41 (C-4-Me-C_6H_4), 126.00 (C-C_6H_5), 123.39 (C-7), 123.38 (q, J = 275.1 Hz, CF_3), 121.82 (C-4a), 117.56 (C-65), 117.06 (q, J = 5.4 Hz, C-3), 114.09 (d, J = 2.5 Hz, C-5), 21.44 (Me).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -61.47 (CF_3).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{25}H_{17}F_3N_4$: 431,1478. Encontrado: 431,1506.

2-(4-fluorfenil)-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (9d)



Sólido amarelo, rendimento 92%, pf. 212-215ºC.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.44 – 8.38 (m, 2H, H-5, H-8), 8.36 – 8.32 (m, 2H, H-7, H-65), 8.25 – 8.20 (m, 3H, H-3, H-4-F-C_6H_4),

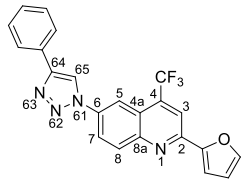
7.97 – 7.93 (m, 2H, H-C_6H_5), 7.51 – 7.45 (m, 2H, H-C_6H_5), 7.41 – 7.37 (m, 1H, H-C_6H_5), 7.28 – 7.21 (m, 2H, H-4-F-C_6H_4).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 164.51 (d, J = 251.6 Hz, C-4-F-C_6H_4), 156.30 (C-2), 148.99 (C-64), 148.33 (C-8a), 135.76 (C-6), 135.55 (q, J = 32.2 Hz, C-4), 133.81 (d, J = 3.1 Hz, C-4-F-C_6H_4), 132.67 (C-8), 129.87 (C-C_6H_5), 129.58 (d, J = 8.8 Hz, C-4-F-C_6H_4), 129.00 (C-C_6H_5), 128.72 (C-C_6H_5), 126.00 (C-C_6H_5), 123.61 (C-7), 123.28 (q, J = 274.5 Hz, CF_3), 121.88 (C-4a), 117.52 (C-65), 116.86 (q, J = 5.2 Hz, C-3), 116.24 (d, J = 21.6 Hz, C-4-F-C_6H_4), 114.05 (d, J = 2.7 Hz, C-5).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -61.47 (CF_3), -109.93 (4-F-C_6H_4).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{24}H_{14}F_4N_4$: 435,1227. Encontrado: 435,1256.

2-(furan-2-il)-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (9f)



Sólido amarelo, rendimento 83%, pf. 226-228ºC.

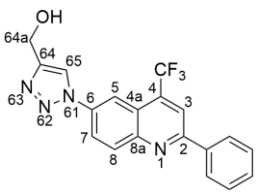
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.39 (p, J = 2.1 Hz, 1H, H-5), 8.35 – 8.31 (m, 3H, H-3, H-5, H-8), 8.20 (s, 1H, H-65), 7.98 – 7.93 (m, 2H, H-C_6H_5), 7.69 – 7.66 (m, 1H, H-furil), 7.51 – 7.34 (m, 4H, H-furil, H-C_6H_5), 6.64 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H, H-furil).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 152.53 (C-2), 149.18 (C-64), 148.96 (C-8a), 148.42 (C-furil), 145.13 (C-furil), 135.56 (C-6), 135.26 (q, J = 31.6 Hz, C-4), 132.31 (C-8), 129.96 (C-C_6H_5), 128.95 (C-C_6H_5), 128.65 (C-C_6H_5), 126.01 (C-C_6H_5), 123.59 (C-7), 123.20 (q, J = 274.6 Hz, CF_3), 121.81 (C-4a), 117.45 (C-65), 116.02 (q, J = 5.4 Hz, C-3), 114.22 (d, J = 2.7 Hz, C-5), 112.79 (C-furil), 111.96 (C-furil).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -61.63.

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{22}H_{13}F_3N_4O$: 407,1114. Encontrado: 407,1126.

(1-(2-fenil-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (10b)



Sólido branco, rendimento 81%, pf. 191-193ºC.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.97 (s, 1H, H-65), 8.53 (s, 1H, H-3), 8.51 (s, 1H, H-5), 8.48 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H, H-7), 8.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H-8), 8.39 – 8.35 (m, 2H, H-C_6H_5), 7.63 – 7.56 (m, 3H, H-C_6H_5), 5.40 (t, J = 5.6 Hz, 1H, OH), 4.68 (d, J = 5.5 Hz, 2H, H-64a).

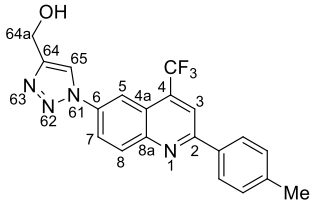
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 157.02 (C-2), 150.15 (C-64), 147.92 (C-8a), 137.47 (C- C_6H_5), 136.11 (C-6), 134.46 (q, J = 31.7 Hz, C-4), 132.92 (C-8), 131.10 (C-C_6H_5), 129.49

(C-C_6H_5), 128.03 (C-C_6H_5), 123.97 (C-7), 123.81 (q, *J* = 275.2 Hz, CF_3), 122.01 (C-65), 121.63 (C-4a), 117.98 (q, *J* = 5.1 Hz, C-3), 113.30 (C-5), 55.46 (C-64a).

RMN ^{19}F (565 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): -55.61 (CF_3).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{19}H_{13}F_3N_4O$: 371,1114. Encontrado: 371,1140.

(1-(2-(*p*-tolil)-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (10c)



Sólido branco, rendimento 91%, pf. 219-222ºC.

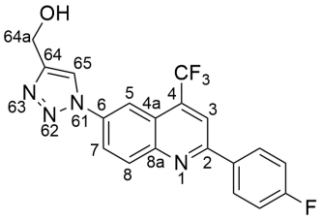
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.91 (s, 1H, H-65), 8.51 – 8.43 (m, 3H, H-3, H-5, H-7), 8.39 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-8), 8.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-4-Me-C_6H_4), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-4-Me-C_6H_4), 5.30 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, OH), 4.68 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, H-64a), 2.41 (s, 3H, Me).

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 156.80 (C-2), 150.09 (C-64), 147.85 (C-8a), 141.06 (C-4-Me-C_6H_4), 135.84 (C-6), 134.60 (C-4-Me-C_6H_4), 134.27 (q, *J* = 31.4 Hz, C-4), 132.76 (C-8), 130.08 (C-4-Me-C_6H_4), 127.88 (C-4-Me-C_6H_4), 123.80 (C-7), 123.80 (q, *J* = 275.0 Hz, CF_3), 121.98 (C-65), 121.43 (C-4a), 117.68 (q, *J* = 5.0 Hz, C-3), 113.17 (C-5), 55.40 (C-64a), 21.41 (Me).

RMN ^{19}F (565 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): -60.38 (CF_3).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{20}H_{15}F_3N_4O$: 385,1271. Encontrado: 385,1295.

(1-(2-(4-flúorfenil)-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (10d)



Sólido amarelo, rendimento 92%, pf. 221-224ºC.

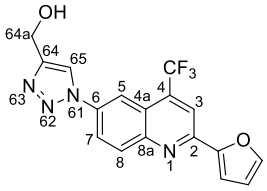
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.91 (s, 1H, H-65), 8.53 – 8.35 (m, 6H, H-3, H-5, H-7, H-8, H-4-F-C_6H_4), 7.43 – 7.34 (m, 2H, H-4-F-C_6H_4), 5.32 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, OH), 4.69 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, H-64a).

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 163.72 (d, *J* = 248.8 Hz, C-4-F-C_6H_4), 155.25 (C-2), 149.56 (C-64), 147.15 (C-8a), 135.44 (C-6), 133.86 (q, *J* = 32.5 Hz, C-4), 133.31 (C-4-F-C_6H_4), 132.26 (C-8), 129.87 (d, *J* = 8.7 Hz, C-4-F-C_6H_4), 123.29 (C-7), 123.20 (q, *J* = 275.1 Hz, CF_3), 121.42 (C-65), 120.91 (C-4a), 117.23 (d, *J* = 6.0 Hz, C-3), 115.84 (d, *J* = 21.7 Hz, C-4-F-C_6H_4), 112.55 (C-5), 54.86 (C-64a).

RMN ^{19}F (565 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): -60.38 (CF_3), -110.56 (4-F-C_6H_4).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{19}H_{12}F_4N_4O$: 389,1020. Encontrado: 389,1047.

(1-(2-(furan-2-il)-4-(trifluormetil)quinolin-6-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (10f)



Sólido bege, rendimento 77%, pf. 211-215ºC.

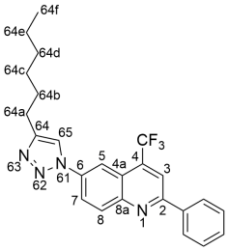
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.96 (s, 1H, H-65), 8.51 – 8.42 (m, 2H, H-5, H-7), 8.40 – 8.30 (m, 2H, H-3, H-8), 8.03 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H, H-furil), 7.63 (dd, *J* = 3.5, 0.8 Hz, 1H, H-furil), 6.80 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H, H-furil), 5.37 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, OH), 4.67 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, H-64a).

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 151.55 (C-2), 149.56 (C-64), 148.25 (C-furil), 147.33 (C-8a), 146.24 (C-furil), 135.29 (C-6), 133.65 (q, *J* = 31.8 Hz, C-4),), 131.87 (C-8), 123.56 (C-7), 123.03 (q, *J* = 274.8 Hz, CF_3), 121.48 (C-65), 120.75 (C-4a), 116.32 (q, J = 4.7 Hz, C-3), 113.13 (C-furil), 112.96 (C-furil), 112.84 (C-5), 54.84 (C-64a).

RMN ^{19}F (565 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): -60.66 (CF_3).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{17}H_{11}F_3N_4O_2$: 361,0907. Encontrado: 361,0917.

6-(4-hexil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenil-4-(trifluormetil)quinolina (11b)



Sólido amarelo, rendimento 86%, pf. 113-115ºC.

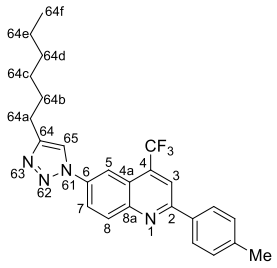
RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-8), 8.38 (s, 1H, H-5), 8.32 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H, H-7), 8.27 (s, 1H, H-3), 8.25 – 8.20 (m, 2H, H-C_6H_5), 7.92 (s, 1H, H-65), 7.63 – 7.53 (m, 3H, H-C_6H_5), 2.86 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-64a), 1.79 (p, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-64b), 1.48 – 1.41 (m, 2H, H-64c), 1.39 – 1.32 (m, 4H, H-64d, H-64e), 0.91 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-64f).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 157.30 (C-2), 149.77 (C-64), 147.97 (C-8a), 137.36 (C-C_6H_5), 136.05 (C-6), 135.66 (q, *J* = 31.8 Hz, C-4), 132.40 (C-8), 130.71 (C-C_6H_5), 129.18 (C-C_6H_5), 127.67 (C-C_6H_5), 123.68 (C-7), 123.29 (d, *J* = 274.6 Hz, CF_3), 122.05 (C-4a), 118.91 (C-65), 117.31 (q, *J* = 5.4 Hz, C-3), 113.87 (d, *J* = 2.7 Hz, C-5), 31.56 (C-64d), 29.31 (C-64b), 28.94 (C-64c), 25.64 (C-64a), 22.54(C-64e), 14.00 (C-64f).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -61.51 (CF_3).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{24}H_{23}F_3N_4$: 425,1948. Encontrado: 425,1975.

6-(4-hexil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-(p-tolil)-4-(trifluormetil)quinolina (11c)



Sólido bege, rendimento 86%, pf. 117-120ºC.

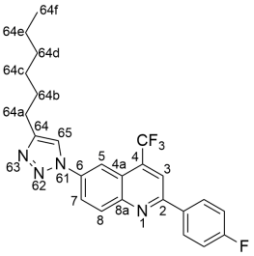
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.37 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H-8), 8.33 (p, J = 2.0 Hz, 1H, H-5), 8.28 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H, H-7), 8.22 (s, 1H, H-3), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-4-Me-C_6H_4), 7.88 (s, 1H, H-65), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-4-Me-C_6H_4), 2.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H, H-64a), 2.45 (s, 3H, Me), 1.78 (p, 2H, H-64b), 1.49 – 1.40 (m, 2H, H-64c), 1.38 – 1.32 (m, 4H, H-64d, H-64e), 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-64f).

RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 157.25 (C-2), 149.81 (C-64), 148.35 (C-8a), 140.90 (C-4-Me-C_6H_4), 135.76 (C-6), 135.13 (q, J = 31.5 Hz, C-4), 135.00 (C-4-Me-C_6H_4), 132.55 (C-8), 129.89 (C-4-Me-C_6H_4), 127.38 (C-4-Me-C_6H_4), 123.43 (C-7), 123.39 (q, J = 274.7 Hz, CF_3), 121.82 (C-4a), 118.86 (C-65), 116.96 (q, J = 5.1 Hz, C-3), 113.80 (C-5), 31.61 (C-64d), 29.39 (C-64b), 28.99 (C-64c), 25.73 (C-64a), 22.60 (C-64e), 21.44 (Me), 14.09 (C-64f).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -61.53 (CF_3).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{25}H_{25}F_3N_4$: 439,2104. Encontrado: 439,2125.

2-(4-flúorfenil)-6-(4-hexil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (11d)



Sólido amarelo, rendimento 87%, pf. 129-132ºC.

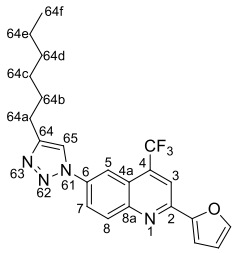
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.41 – 8.30 (m, 3H, H-5, H-7, H-8), 8.27 – 8.20 (m, 3H, H-3, H-4-F-C_6H_4), 7.91 (s, 1H, H-65), 7.30 – 7.23 (m, 2H, H-4-F-C_6H_4), 2.87 (t, J = 7.7 Hz, 2H, H-64a), 1.81 (p, J = 7.4 Hz, 2H, H-64b), 1.51 – 1.42 (m, 2H, H-64c), 1.41 – 1.35 (m, 4H, H-64d, H-64e), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H-64f).

RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 164.44 (d, J = 251.8 Hz, C-4-F-C_6H_4), 156.11 (C-2), 149.89 (C-64), 148.27 (C-8a), 135.98 (C-6), 135.41 (q, J = 31.9 Hz, C-4), 133.94 (d, J = 3.1 Hz, C-4-F-C_6H_4), 132.58 (C-8), 129.51 (d, J = 8.8 Hz, C-4-F-C_6H_4), 123.63 (C-7), 123.30 (q, J = 274.6 Hz, CF_3), 121.86 (C-4a), 118.84 (C-65), 116.73 (q, J = 5.2 Hz, C-3), 116.21 (d, J = 21.9 Hz, C-4-F-C_6H_4), 113.75 (C-5), 31.61 (C-64d), 29.38 (C-64b), 28.99 (C-64c), 25.72 (C-64a), 22.60 (C-64e), 14.09 (C-64f).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -61.54 (CF_3), -110.12 (4-F-C_6H_4).

HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{24}H_{22}F_4N_4$: 443,1853. Encontrado: 443,1884.

2-(furan-2-il)-6-(4-hexil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluormetil)quinolina (11f)



Sólido amarelo, rendimento 86%, pf. 121-124ºC.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.35 – 8.25 (m, 3H, 3H, H-7, H-8), 8.19 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-furil), 7.88 (s, 1H, H-65), 7.68 (s, 1H, H-5), 7.36 – 7.34 (m, 1H, H-furil), 6.66 – 6.64 (m, 1H, H-furil), 2.84 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-64a), 1.78 (p, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-64b), 1.48 – 1.40 (m, 2H, H-64c), 1.38 – 1.31 (m, 4H, H-64d, H-64e), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-64f).

RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 152.46 (C-2), 149.83 (C-64), 148.95 (C-8a), 148.21 (C-furil), 145.15 (C-furil), 135.76 (C-6), 135.16 (q, *J* = 33.0 H, C-4z), 132.17 (C-8), 123.68 (C-7), 123.17 (q, *J* = 275.0 Hz, CF_3), 121.79 (C-4a), 118.81 (C-65), 115.96 (d, *J* = 5.0 Hz, C-3), 113.93 (C-5), 112.81 (C-furil), 111.91 (C-furil), 31.59 (C-64d), 29.37 (C-64b), 28.97 (C-64c), 25.72 (C-64a), 22.59 (C-64e), 14.08 (C-64f).

RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -61.69 (CF_3).

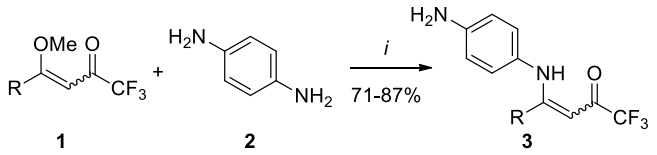
HRMS-ESI(+): $[M + H]^+$: Calc. para $C_{22}H_{21}F_3N_4O$: 415,1740. Encontrado: 415,1750.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos objetivos propostos e os resultados obtidos até o presente momento, pode-se concluir que:

✓ 4-Alcóxi-4-alquil(aril)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**1a-f**) reagiram com 4-aminoanilina (**2**) em relação molar 1:1 conduzindo a síntese e isolamento de uma série inédita de (*Z*)-4-alquil(aril)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**3a-f**), a partir das técnicas já descritas pelo grupo NUQUIMHE, e em rendimentos satisfatórios (71-87%), sendo foi possível obter seis novos compostos, caracterizados por RMN ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F, espectrometria de massas e difração de raio-X, cuja configuração *Z* foi possível de se estabelecer através de RMN ^{1}H e pelos dados de raios-X obtidos (Esquema 24);

Esquema 24

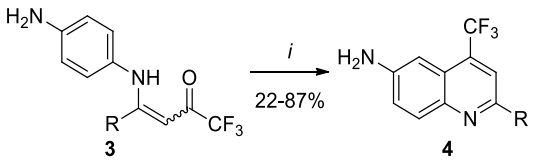


R = Me, C_6H_5, 4-Me-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 4-NO_2-C_6H_4, 2-furil

i = MeOH, 0 °C, 2 h

✓ A partir das (*Z*)-4-((4-aminofenil)amino)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**3a-f**) foi possível realizar a síntese de uma série também inédita de 4-(trifluormetil)quinolin-6-aminas (**4a-f**), através de reação de substituição eletrofílica aromática intramolecular catalisada por ácido sulfúrico, com rendimentos satisfatórios (22-87%). Os compostos **4** foram caracterizados por RMN ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F, espectrometria de massas e difração de raio-X, sendo tais dados importantes para a determinação da posição do grupo trifluormetila. Concluiu-se que o método sintético utilizado levou a obtenção exclusiva do isômero 4-CF_3, fato este comprovado através dos dados de RMN e confirmação definitivas por difração de raios-X em monocristais (Esquema 25);

Esquema 25



R = Me, C_6H_5, 4-Me-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 4-NO_2-C_6H_4, 2-furil

i = H_2SO_4(conc.), 120 ºC, 10 h

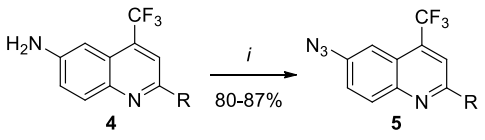
✓ Estudos teóricos utilizando cálculos de densidade funcional (TD-DFT) demostraram que a densidade HOMO e LUMO para a série de compostos **4** apresentar-se distribuída uniformemente por toda a molécula, sendo que pequenos deslocamentos nas transições de menor energia são observados, de acordo com as propriedades do solvente.

✓ A avaliação das propriedades fotofísicas dos compostos **4a-f** foram realizadas em três diferentes solventes ($CHCl_3$, DMSO e MeOH), cujos os espectros de absorção mostraram picos na região do ultravioleta e visível, na faixa de 250-450 nm. Os espectros de emissão foram observados na região do roxo ao azul, entre 400-700 nm. Os valores de deslocamento de Stokes de moderados a altos (de 38-102 nm), com bons valores de rendimentos quânticos de fluorescência e que variaram na faixa de 0,010-0,466;

✓ As propriedades térmicas do composto **4b** revelaram características importantes, onde a temperatura de máxima decomposição ocorreu em torno de 236 °C, demonstrando que este apresenta uma alta temperatura de decomposição, permitindo seu uso em aplicações que requeiram tal condição;

✓ Uma série de novas 6-azido-4-(trifluormetil)quinolinas (**5b-d**, **5f**) foram passíveis de obtenção em rendimentos de 78-87%, a partir de reações envolvendo quatro 4-(trifluormetil)quinolin-6-aminas (**4b-d**, **4f**), com a formação de sais de diazônio intermediários e posterior isolamento pela adição final de azida de sódio (Esquema 26);

Esquema 26

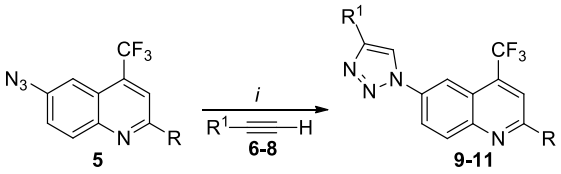


R = C_6H_5, 4-Me-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 4-NO_2-C_6H_4, 2-furil

ii = HCl, $NaNO_2$, NaN_3, 0 ºC, 1 h, t.a, 3 h

✓ A partir das 6-azido-4-(trifluormetil)quinolinas (**5a-f**), foi possível realizar a síntese de uma série de novas 6-(4-alquil(aril)-1*H*-1,2,3-triazo-1-il)-4-(trifluormetil)quinolinas 2-alquil(aril)-subsituídas (**9-11**) envolvendo três alcinos terminais (**6-8**) em reações catalisadas por cobre I, do tipo CuAAC - *Click Chemistry* e apresentando rendimentos que variaram de 77-95% (Esquema 27).

Esquema 27



R = C_6H_5, 4-Me-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 2-furil
R^1 = C_6H_5, CH_2OH, C_6H_{13}

i = CuI (25 mol%), THF:^{t}BuOH:H2O (3:2:1), 80 ºC, 12 h

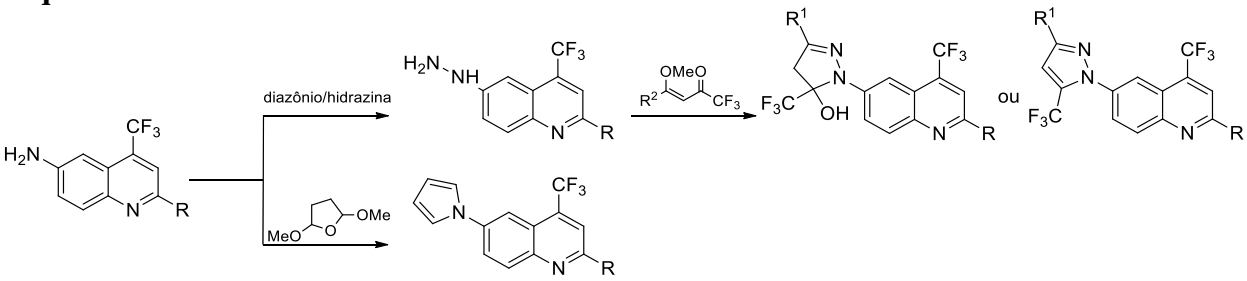
6 SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

Uma vez que a proposta inicial deste trabalho foi realizar a síntese de aminoquinolinas trifluormetil substituídas e sistemas heterocíclicos derivados deste, com potenciais propriedades fotofísicas e biológicas, sugere-se como complemento para um estudo futuro:

✓ Avaliar as propriedades biológicas, frente a cepa de *Mycobacterium tuberculosis*, e fotofíscas das 6-(4-alquil/aril-1*H*-1,2,3-triazo-1-il)4-(trifluormetil)quinolinas (**9-11**);

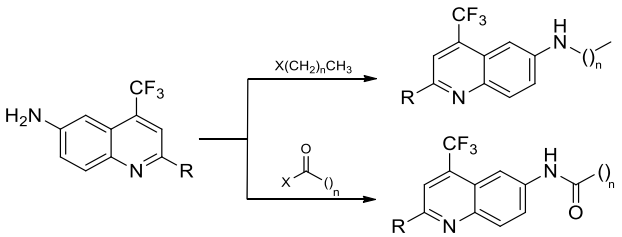
✓ Promover a síntese de novos sistemas heterocíclicos, através dos precursores 4-(trifluormetil)quinolin-6-aminas (**4a-f**), devido à presença do grupo amino na estrutura dos compostos que os torna intermediários interessantes para a preparação de novos compostos de interesse, como por exemplo, 6-pirrolil-4-(trifluormetil)quinolinas ou 6-pirazolil-4-(trifluormetil)quinolinas (Esquema 28).

Esquema 28



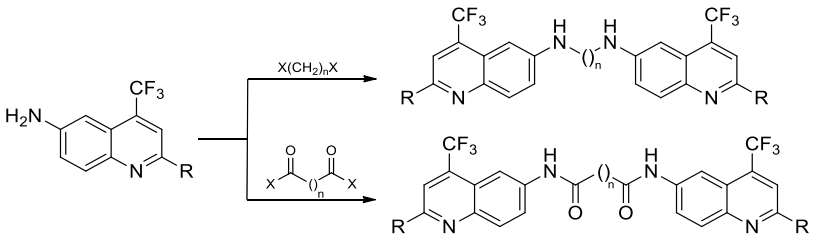
✓ Promover a síntese de novos compostos *N*-alquil/acil subtituídos, a partir das 4-(trifluormetil)quinolin-6-aminas (**4b-f**), com potenciais propriedades fotofísicas (Esquema 29);

Esquema 29



✓ Promover a síntese de novos macrossistemas/dímeros, a partir das 4-(trifluormetil)quinolin-6-aminas (**4b-f**) (Esquema 30);

Esquema 30



✓ Avaliar as potenciais propriedades fotofísicas dessas novas estruturas, como também sua aplicação sintética e possíveis atividades biológicas.

7 REFERÊNCIAS

1. MELO, J. O. F. et al. 1, 2, 3-triazolic heterocycles: history, preparations, applications and pharmacological activities. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 569-579, 2006.

2. TALAPANENI, S. N. et al. Nanoporous polymers incorporating sterically confined *N*-heterocyclic carbenes for simultaneous CO_2 capture and conversion at ambient pressure. **Chemistry of Materials**, v. 27, n. 19, p. 6818-6826, 2015.

3. COTTINEAU, B. et al. Synthesis and hypoglycemic evaluation of substituted pyrazole-4-carboxylic acids. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 12, n. 16, 2105-2108, 2002.

4. LEE, K. Y.; KIM, J. M.; KIM, J. N.. Regioselective synthesis of 1, 3, 4, 5-tetrasubstituted pyrazoles from Baylis–Hillman adducts. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 35, p. 6737-6740, 2003.

5. LI, C. et al. Synthesis and properties of heterocyclic acene diimides. **Organic Letters**, v. 15, n. 3, p. 682-685, 2013.

6. TROSE, M. et al. Copper N-heterocyclic carbene complexes as active catalysts for the synthesis of 2-substituted oxazolines from nitriles and aminoalcohols. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 20, p. 9910-9914, 2015.

7. PONTIUS, A. et al. Antiprotozoal activities of heterocyclic-substituted xanthones from the marine-derived fungus *Chaetomium* sp. **Journal of Natural Products**, v. 71, n. 9, p. 1579-1584, 2008.

8. ZHOU, Y. et al. Next generation of fluorine-containing pharmaceuticals, compounds currently in phase II–III clinical trials of major pharmaceutical companies: new structural trends and therapeutic areas. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 2, p. 422-518, 2016.

9. PURSER, S. et al. Fluorine in medicinal chemistry. **Chemical Society Reviews**, v. 37, n. 2, p. 320-330, 2008.

10. PARK, B. K. et al. Metabolism of fluorine-containing drugs. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 41, n. 1, p. 443-470, 2001.

11. HAUFE, G. Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 343, n. 3, 311-311, 2001.

12. LOBO, M. M. et al. Regioselectively controlled synthesis of 3 (5)-(trifluoromethyl) pyrazolylbenzenesulfonamides and their effects on a pathological pain model in mice. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 102, p. 143-152, 2015.

13. BONACORSO, H. G. et al. Haloacetylated enol ethers: 12 [18]. Regiospecific synthesis and structural determination of stable 5-hydroxy-1*H*-pyrazolines. **Tetrahedron**, v. 55, n. 2, p. 345-352, 1999.

14. BONACORSO, H. G. et al. Trifluoroacetylation of unsymmetrical ketone acetals. A convenient route to obtain alkyl side chain trifluoromethylated heterocycles. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 99, n. 2, p. 177-182, 1999.

15. BONACORSO, H. G. et al. One-pot synthesis of N_2-aminoprotected 6-substituted and cycloalka[*d*] 4-trifluoromethyl-2-acetylaminopyrimidines. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 45, n. 2, p. 483-487, 2008.

16. ZANATTA, N. et al. Synthesis and structural study of a new series of 2-methylsulfanyl-tetrahydropyrimidines from β-alkoxyvinyl trihalomethyl ketones. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 45, n. 1, p. 221-227, 2008.

17. BONACORSO, H. G. et al. Synthesis of new trifluoromethyl-containing cycloalka [*b*] quinolines derived from alkoxycycloalkenes. **Arkivoc**, v. 16, p. 75-83, 2008.

18. BONACORSO, H. G. et al. General Pathway for a Convenient One-Pot Synthesis of Trifluoromethyl-Containing 2-amino-7-alkyl (aryl/heteroaryl)-1, 8-naphthyridines and Fused Cycloalkane Analogues. **Molecules**, v. 16, n. 4, p. 2817-2832, 2011.

19. BONACORSO, H. G. et al. New solventless and metal-free synthesis of the antiepileptic drug 1-(2, 6-difluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamide (Rufinamide) and analogues. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 2, p. 441-444, 2015.

20. BONACORSO, H. G. et al. Convergent synthesis and cytotoxicity of novel trifluoromethyl-substituted (1*H*-pyrazol-1-yl)(quinolin-4-yl) methanones. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 190, p. 31-40, 2016.

21. BONACORSO, H. G. et al. Synthesis and antinociceptive activity of new 2-substituted 4-(trifluoromethyl)-5, 6-dihydrobenzo [*h*] quinazolines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 19, p. 4808-4814, 2016.

22. BONACORSO, H. G. et al. Synthesis of novel trifluoromethyl-substituted spiro-[chromeno [4, 3-*d*] pyrimidine-5, 1′-cycloalkanes], and evaluation of their analgesic effects in a mouse pain model. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 7, p. 1551-1556, 2017.

23. BONACORSO, H. G. et al. 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. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 205, p. 49-57, 2018.

24. BONACORSO, H. G. et al. New 2-(aryl/heteroaryl)-6-(morpholin-4-yl/pyrrolidin-1-yl)-(4-trifluoromethyl) quinolines: synthesis via Buchwald–Hartwig amination, photophysics, and biomolecular binding properties. **New Journal of Chemistry**, v. 42, n. 12, p. 10024-10035, 2018.

25. BONACORSO, H. G. et al. Sequential one-pot three-step synthesis of polysubstituted 4-(5-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-1 H-1, 2, 3-triazole systems. **RSC Advances**, v. 7, n. 69, p. 43957-43964, 2017.

26. BONACORSO, H. G. et al. Reactions of β-alkoxyvinyl trifluoromethyl ketones. The synthesis of *N*-[1-aryl-3-oxo-4, 4, 4-trifluoro-1-buten-1-yl]-o-phenylenediamines and 4-aryl-2-trifluoromethyl-3*H*-1, 5-benzodiazepines. **Synthetic Communications**, v. 32, n. 20, p. 3225-3232, 2002.

27. BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal**: As bases moleculares da ação dos fármacos. 3 ed.; Artmed Editora: Porto Alegre, 2015.

28. STEFANI, H. A. **Introdução à química de compostos heterocíclicos**. Grupo Gen-Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2009.

29. AFZAL, O. et al. A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 871-910, 2015.

30. MUSCIA, G. C. et al. Microwave-assisted Friedländer synthesis of quinolines derivatives as potential antiparasitic agents. **Tetrahedron Letters**, v. 47, n. 50, p. 8811-8815, 2006.

31. BONACORSO, H. G. et al. Regiospecific Synthesis of 3-Alkyl-2-aryl-4-trifluoromethylbenzo [*h*] quinolines by Intramolecular Cyclization of *N*-(2-Alkyl-1-aryl-3-oxo-4, 4, 4-trifluorobut-1-en-1-yl)-1-naphthylamines. **Synthesis**, v. 2002, n. 08, p. 1037-1042, 2002.

32. ROBERT, A. et al. From mechanistic studies on artemisinin derivatives to new modular antimalarial drugs. **Accounts of Chemical Research**, v. 35, n. 3, p. 167-174, 2002.

33. RAYNES, K. J. et al. New 4-Aminoquinoline Mannich Base Antimalarials. 1. Effect of an Alkyl Substituent in the 5 ‘-Position of the 4 ‘-Hydroxyanilino Side Chain. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 15, p. 2747-2751, 1999.

34. PERIN, N. et al. Novel biologically active nitro and amino substituted benzimidazo [1, 2-*a*] quinolines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 21, p. 6329-6339, 2011.

35. WANG, N. et al. Synthesis and in vitro cytotoxic effect of 6-amino-substituted 11*H*-and 11Me-indolo [3, 2-*c*] quinolines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 78, p. 314-323, 2014.

36. JAIN, M. et al. Synthesis and Biological Evaluation of 8-Quinolinamines and Their Amino Acid Conjugates as Broad-Spectrum Anti-infectives. **ACS Omega**, v. 3, n. 3, p. 3060-3075, 2018.

37. OTEVREL, J. et al. Antimycobacterial and photosynthetic electron transport inhibiting activity of ring-substituted 4-arylamino-7-chloroquinolinium chlorides. **Molecules**, v. 18, n. 9, p. 10648-10670, 2013.

38. PRAJAPATI, S. M. et al. Recent advances in the synthesis of quinolines: a review. **RSC Advances**, v. 4, n. 47, p. 24463-24476, 2014.

39. POURFALLAH, G.; LOU, X.. Novel 4-amino-2-methyl-8-(trifluoromethyl) quinoline-based magnetic nanostructures for highly sensitive detection of zinc ions in aqueous solutions. **Dyes and Pigments**, v. 158, p. 12-19, 2018.

40. PARK, G. J. et al. A highly selective turn-on chemosensor capable of monitoring Zn^{2+} concentrations in living cells and aqueous solution. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 215, p. 568-576, 2015.

41. VONGNAM, K. et al. Aminoquinoline-Salicylaldimine Dyads as Highly Selective Turn-On Fluorescent Sensors for Zinc (II) Ions. **ChemistrySelect**, v. 3, n. 12, p. 3495-3499, 2018.

42. MENG, X. et al. 6-Substituted quinoline-based ratiometric two-photon fluorescent probes for biological Zn^{2+} detection. **Chemical Communications**, v. 48, n. 35, p. 4196-4198, 2012.

43. DOS SANTOS, G. C. et al. Theoretical-Experimental Photophysical Investigations of the Solvent Effect on the Properties of Green-and Blue-Light-Emitting Quinoline Derivatives. **Journal of Fluorescence**, v. 27, n. 5, p. 1709-1720, 2017.

44. UCHACZ, T. et al. Amino derivatives of 1, 3-diphenyl-1*H*-pyrazolo [3, 4-*b*] quinoline–Photophysics and implementation of molecular logic switches. **Dyes and Pigments**, v. 124, p. 277-292, 2016.

45. RAO, Y. J.; SRINIVAS, A. Synthesis of New Hybrid Heterocyclic Compounds Having 1, 2, 3-Triazole and Isoxazole via Click Chemistry. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 51, n. 6, p. 1675-1678, 2014.

46. PALFRAMAN, M. J. et al. Synthesis of triazole-linked morpholino oligonucleotides via Cu I catalysed cycloaddition. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 11, p. 3112-3119, 2016.

47. ROSTOVTSEV, V. V. et al. A stepwise huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. **Angewandte Chemie**, v. 114, n. 14, p. 2708-2711, 2002.

48. WORRELL, B. T.; MALIK, J. A.; FOKIN, V. V. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu (I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. **Science**, v. 340, n. 6131, p. 457-460, 2013.

49. KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 40, n. 11, p. 2004-2021, 2001.

50. KOUZNETSOV, V. V.; MÉNDEZ, L. Y. V.; GÓMEZ, C. M. M. Recent progress in the synthesis of quinolines. **Current Organic Chemistry**, v. 9, n. 2, p. 141-161, 2005.

51. BONACORSO, H. G. et al. Cycloaromatization Reaction of 4-Alkoxy-1, 1, 1-trifluoroalk-3-en-2-ones with 2, 6-Diaminotoluene: The Unexpected Regioselective Synthesis of 2, 4, 7, 8-Tetrasubstituted Quinolines. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 50, n. S1, p. 193-199, 2013.

52. HIGUCHI, R. I. et al. Novel Series of Potent, Nonsteroidal, Selective Androgen Receptor Modulators Based on 7*H*-[1, 4] Oxazino [3, 2-*g*] quinolin-7-ones. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 50, n. 10, p. 2486-2496, 2007.

53. PIPLANI, P. et al. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Some Quinoline Derivatives as Potential Antiamnesic Agents. **Journal of Young Pharmacists**, v. 1, n. 4, 2009.

54. WISSNER, A. et al. Synthesis and structure− activity relationships of 6, 7-disubstituted 4-anilinoquinoline-3-carbonitriles. The design of an orally active, irreversible inhibitor of the tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and the human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2). **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 1, p. 49-63, 2003.

55. SHIRUDE, P. S. et al. Quinolinyl pyrimidines: potent inhibitors of NDH-2 as a novel class of anti-TB agents. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 3, n. 9, p. 736-740, 2012.

56. HUANG, W. et al. A fluorogenic, small molecule reporter for mammalian phospholipase C isozymes. **ACS Chemical Biology**, v. 6, n. 3, p. 223-228, 2011.

57. CZAPLINSKA, B. et al. Comprehensive exploration of the optical and biological properties of new quinoline based cellular probes. **Dyes and Pigments**, v. 144, p. 119-132, 2017.

58. NEDELTCHEV, A. K.; HAN, H.; BHOWMIK, P. K. Photoactive amorphous molecular materials based on quinoline amines and their synthesis by Friedländer condensation reaction. **Tetrahedron**, v. 66, n. 48, p. 9319-9326, 2010.

59. CAI, Y. C.; LI, C.; SONG, Q. H.. Fluorescent chemosensors with varying degrees of intramolecular charge transfer for detection of a nerve agent mimic in solutions and in vapor. **ACS Sensors**, v. 2, n. 6, p. 834-841, 2017.

60. DOS SANTOS, G. C. et al. Facile synthesis and Photophysical characterization of new Quinoline dyes. **Journal of Fluorescence**, v. 27, n. 1, p. 271-280, 2017.

61. HUISGEN, R.; SZEIMIES, G.; MÖBIUS, L.. 1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXXII. Kinetik der Additionen organischer Azide an CC-Mehrfachbindungen. **Chemische Berichte**, v. 100, n. 8, p. 2494-2507, 1967.

62. ROSTOVTSEV, V. V. et al. A stepwise huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. **Angewandte Chemie**, v. 114, n. 14, p. 2708-2711, 2002.

63. BONACORSO, H. G. et al. Useful approach for *O*-functionalization of trifluoromethyl-substituted spirotetracyclic isoxazolines, and their application in the synthesis of 1, 2, 3-triazole derivatives. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 210, p. 142-148, 2018.

64. HOLLA, B. S. et al. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1, 2, 3-triazoles. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, n. 11, p. 1173-1178, 2005.

65. KATEGAONKAR, A. H. et al. Synthesis and biological evaluation of new 2-chloro-3-((4-phenyl-1*H*-1, 2, 3-triazol-1-yl) methyl) quinoline derivatives via click chemistry approach. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 7, p. 3142-3146, 2010.

66. BOECHAT, F. da C. S. et al. 1, 2, 3-Triazolyl-4-oxoquinolines: A feasible beginning for promising chemical structures to inhibit oseltamivir-resistant influenza A and B viruses. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 24, p. 7777-7784, 2015.

67. UPADHAYAYA, R. S. et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel triazole, urea and thiourea derivatives of quinoline against *Mycobacterium tuberculosis*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 13, p. 4681-4692, 2009.

68. THOMAS, K. D. et al. New quinolin-4-yl-1, 2, 3-triazoles carrying amides, sulphonamides and amidopiperazines as potential antitubercular agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 6, p. 2503-2512, 2011.

69. KOKATLA, H. P. et al. Toll-like receptor-8 agonistic activities in C2, C4, and C8 modified thiazolo [4, 5-*c*] quinolines. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 11, n. 7, p. 1179-1198, 2013.

70. EFFENBERGER, F.; ZIEGLER, T.; SCHÖNWÄLDER, K. H. Enolether, XVI. Synthese von 4-Hydroxy-2*H*-pyran-2-onen. **Chemische Berichte**, v. 118, n. 2, p. 741-752, 1985.

71. EFFENBERGER, F.; SCHÖNWÄLDER, K. H. Enolether, XIVI. Die Acylierung von Ketonenolethern mit Malonyldichlorid—Eine neue Synthese von Phloroglucinen. **Chemische Berichte**, v. 117, n. 11, p. 3270-3279, 1984.

72. EFFENBERGER, F. et al. Enolether, XIII. Die Acylierung von Enolethern mit reaktiven Carbonsäure-chloriden. **Chemische Berichte**, v. 115, n. 8, p. 2766-2782, 1982.

73. EFFENBERGER, F. Enoläther, II: Synthese und Reaktionen von 1.4-Bis-äthoxymethylen-butandion-(2.3). **Chemische Berichte**, v. 98, n. 7, p. 2260-2265, 1965.

74. HOJO, M.; MASUDA, R.; OKADA, E. A useful one-step synthesis of β-trihaloacetylvinyl ethers and trihaloacetylketene acetals. **Synthesis**, v. 1986, n. 12, p. 1013-1014, 1986.

75. HOJO, M. et al. A convenient synthetic method for β-alkoxy-and β-phenoxyacrylic acids and 3, 4-dihydro-2*H*-pyran-5-and 2, 3-dihydrofuran-4-carboxylic acids. **Synthesis**, v. 1986, n. 12, p. 1016-1017, 1986.

76. HOJO, M. et al. Electrophilic Substitutions of Olefinic Hydrogens II. Acylation of Vinyl Ethers and *N*-Vinyl Amides. **Chemistry Letters**, v. 5, n. 5, p. 499-502, 1976.

77. COLLA, A. et al. Trihaloacetylated enol ethers-general synthetic procedure and heterocyclic ring closure reactions with hydroxylamine. **Synthesis**, v. 1991, n. 06, p. 483-486, 1991.

78. MARTINS, M. A. P. et al. Haloacetylated enol ethers. 5 [5]. Heterocyclic ring closure reactions of β-alkoxyvinyl dichloromethyl ketones with hydroxylamine. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 32, n. 3, p. 739-741, 1995.

79. MARTINS, M. A. P. et al. Regiospecific acylation of acetals. A convenient method to obtain β-methoxyvinyl trichloromethyl ketones. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 23, p. 4309-4312, 1999.

80. MARTINS, M. A. P. et al. Regiospecific allylic mono-and dibromination of 4-methoxy-1, 1, 1-trihalo-3-alken-2-ones and 5-methoxy-1, 1, 1, 2, 2-pentafluoro-4-hexen-2-one, and their applications to the synthesis of heterocycles. **Synthesis**, v. 2002, n. 16, p. 2353-2358, 2002.

81. FLORES, A. F. C. et al. Synthesis of 1, 1, 1-trihalo-4-methoxy-4-[2-heteroaryl]-3-buten-2-ones, the corresponding butan-1, 3-dione and azole derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 48, p. 8701-8705, 2002.

82. MARTINS, M. A. P. et al. Synthesis of new halo-containing acetylenes and their application to the synthesis of azoles. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 25, p. 4935-4938, 2004.

83. BONACORSO, H. G. et al. Synthesis, ^{17}O NMR spectroscopy and structure of 2-trifluoroacetyl-1-methoxycycloalkenes. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 126, n. 9-10, p. 1396-1402, 2005.

84. BONACORSO, H. G. et al. Regioselective synthesis and through-space ^{13}C–^{19}F spin–spin coupling NMR of new tetracyclic 3-(trifluoromethyl)-spiro (chromen [4, 3-*c*] pyrazole-4, 1′-cycloalkanes). **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 166, p. 44-51, 2014.

85. BONACORSO, H. G. et al. The unexpected cyclization routes of *N*, *N*′-bis (oxotrifluoroalkenyl)-1, 3-phenylenediamines in polyphosphoric acid medium. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 29, p. 3752-3755, 2010.

86. BONACORSO, H. G. et al. Simultaneous regioselective synthesis of trifluoromethyl-containing 1, 7-phenanthrolines and quinolines from cyclocondensation reaction of *N*, *N*'-bis (oxotrifluoroalkenyl)-1, 3-phenylenediamines. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 8, p. 1426-1438, 2011.

87. MARTINS, M. A. P. et al. A solvent-free synthesis of beta-enamino trihalomethyl ketones. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 18, n. 8, p. 1486-1491, 2007.

88. BONACORSO, Helio G. et al. Preparation of new 2-amino-and 2, 3-diamino-pyridine trifluoroacetyl enamine derivatives and their application to the synthesis of trifluoromethyl-containing 3*H*-pyrido [2, 3-*b*][1, 4] diazepinols. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 45, n. 6, p. 1679-1686, 2008.

89. BONACORSO, H. G. et al. Synthesis of some *N*-[1-alkyl (aryl)-3-oxo-4, 4, 4-trichloro (trifluoro)-1-buten-1-yl]-o-aminophenols and o-phenylenediamines as potential anticancer agents. **Synthetic Communications**, v. 32, n. 3, p. 335-341, 2002.

90. LINDERMAN, R. J.; KIROLLOS, S. Regioselective synthesis of trifluoromethyl substituted quinolines from trifluoroacetyl acetylenes. **Tetrahedron Letters**, v. 31, n. 19, p. 2689-2692, 1990.

91. SLOOP, J. C. Quinoline formation via a modified Combes reaction: Examination of kinetics, substituent effects, and mechanistic pathways. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 22, n. 2, p. 110-117, 2009.

92. HEIN, D. W.; ALHEIM, R. J_; LEAVITT, J. J. The use of polyphosphoric acid in the synthesis of 2-aryl-and 2-alkyl-substituted benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles1. **Journal of the American Chemical Society**, v. 79, n. 2, p. 427-429, 1957.

93. SCHLOSSER, M. et al. How 2-anilinovinyl perfluoroalkyl ketones can be mechanistically correlated with their cyclization products 2-(perfluoroalkyl) quinolines. **Tetrahedron Letters**, v. 38, n. 49, p. 8523-8526, 1997.

94. LAKOWICZ, J. R.,**Principles of Fluorescence Spectroscopy**. Springer: Baltimore, 2006; Vol. 3rd.

95. CALVERT, V. J. G.; PITTS, J. N., **Photochemistry**. John Wiley & Sons: New York, 1967.

96. GLOTZBACH, C. et al. Fluorescent Modular Boron Systems Based on NNN-and ONO-Tridentate Ligands: Self-Assembly and Cell Imaging. **The Journal of organic chemistry**, v. 78, n. 9, p. 4410-4418, 2013.

97. MASON, W. T. **Fluorescent and Luminescent Probes for Biological Activity**. A Pratical Guide to Technology for Quantitative Real-Time Analysis. Academic Press: Cambridge, U.K., 1999; Vol. 2nd.

98. NEW, E. J. et al. Fluorescent analogues of quinoline reveal amine ligand loss from cis and trans platinum (II) complexes in cancer cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 103, n. 8, p. 1120-1125, 2009.

99. AURAS, B. L. et al. Synthesis, spectroscopic/electrochemical characterization and DNA interaction study of novel ferrocenyl-substituted porphyrins. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 32, n. 5, p. e4318, 2018.

100. PADILHA, G. et al. Synthesis of Chromeno [4, 3-*b*] pyrrol-4 (1*H*)-ones, from β-Nitroalkenes and 4-Phenylaminocoumarins, under Solvent–free Conditions. **ChemistrySelect**, v. 2, n. 3, p. 1297-1304, 2017.

101. CHEN, T. R. et al. Synthesis, characterization and electroluminescence of B (III) compounds: BPh 2 (2-(2-quinolyl) naphtho [*b*] imidazolato) and BPh 2 (2-(2-quinolyl) benzimidazolato). **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 691, n. 9, p. 1998-2004, 2006.

102. KULKARNI, A. P. et al. Phenothiazine-phenylquinoline donor− acceptor molecules: Effects of structural isomerism on charge transfer photophysics and electroluminescence. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 109, n. 42, p. 19584-19594, 2005.

103. RILEY, K. E. et al. Stabilization and structure calculations for noncovalent interactions in extended molecular systems based on wave function and density functional theories. **Chemical Reviews**, v. 110, n. 9, p. 5023-5063, 2010.

104. ČERNÝ, J.; HOBZA, P. The X3LYP extended density functional accurately describes H-bonding but fails completely for stacking. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 7, n. 8, p. 1624-1626, 2005.

105. YOUNG, D. **Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems**. John Wiley & Sons: New York, 2001.

106. FRISCH, M. J. et al, **Gaussian 09, Revision A.02**. Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2016.

107. BERNAL, C. et al. Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais-DSC. **Química Nova**, v. 25, n. 5, p. 849-855, 2002.

108. GILL, P.; MOGHADAM, T. T.; RANJBAR, B. Differential scanning calorimetry techniques: applications in biology and nanoscience. **Journal of Biomolecular Techniques: JBT**, v. 21, n. 4, p. 167, 2010.

109. MATON, C.; DE VOS, N.; STEVENS, C. V. Ionic liquid thermal stabilities: decomposition mechanisms and analysis tools. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 13, p. 5963-5977, 2013.

110. SOUZA, D.; CASTILLO, T. E.; RODRÍGUEZ, R. J. S. Impacto do co-monômero hidroxivalerato na cinética de degradação térmica dos poli (3-hidroxialcanoatos). **Revista Matéria**, v. 14, n. 3, 2009.

111. DAI, C. G. et al. Two-Input Fluorescent Probe for Thiols and Hydrogen Sulfide Chemosensing and Live Cell Imaging. **ACS Sensors**, v. 1, n. 7, p. 888-895, 2016.

112. CAREY, F.. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry**. Part A: Structure and Mechanisms. 5 ed.; Springer Science & Business Media: New York, 2007; p 1191.

113. CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. **Organic Chemistry**. 1 ed.; Oxford University Press: New York, 2001; p 1512.

114. ALLINGER, N. L. et al. **Química Orgânica**. 2 ed.; LTC: Rio de Janeiro, 1976; p 531.

8 ANEXOS

8.1 Espectros de RMN dos compostos obtidos neste trabalho

Figura 50 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **3a**, registrados em $CDCl_3$

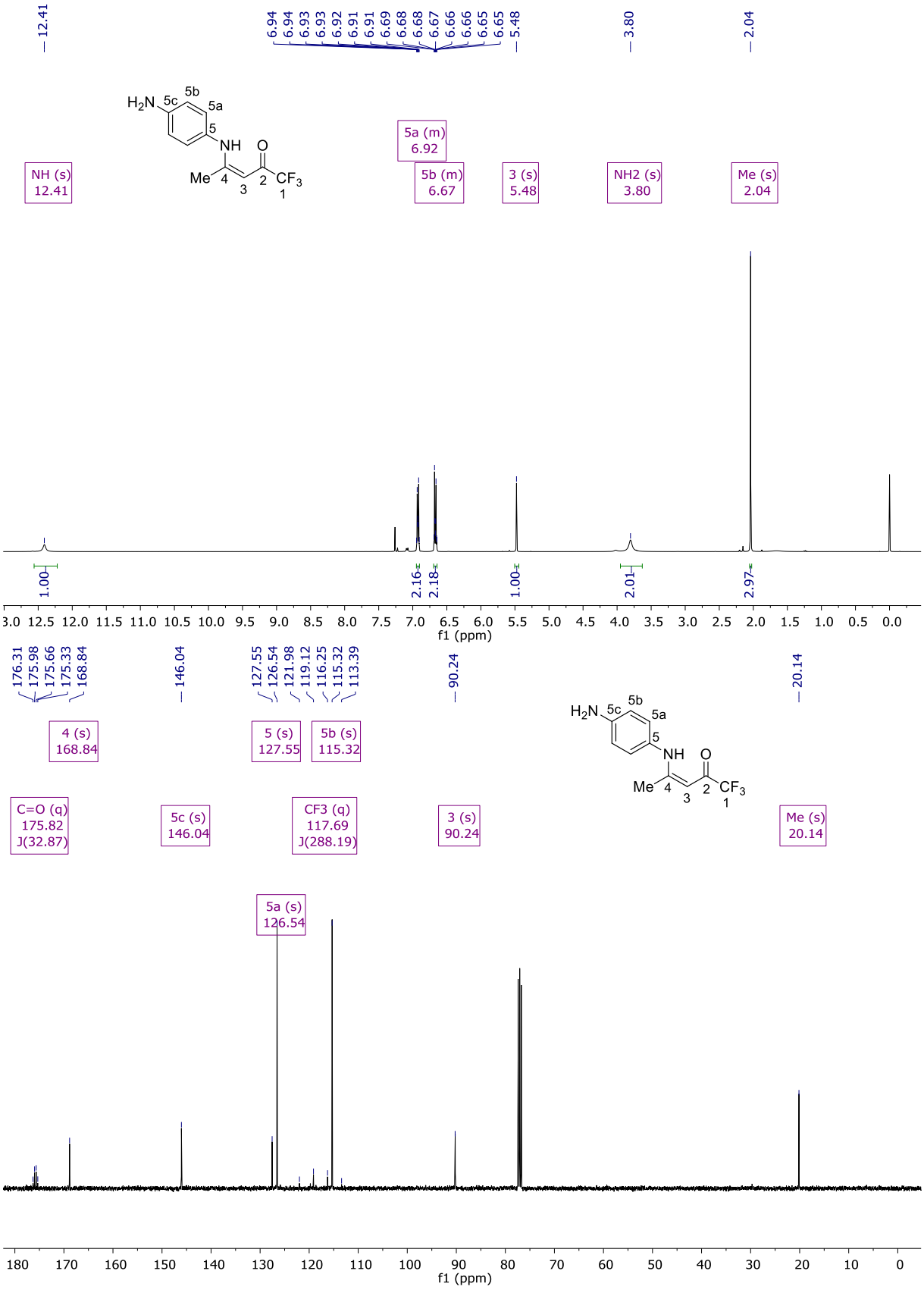


Figura 51 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **3b**, registrados em $CDCl_3$

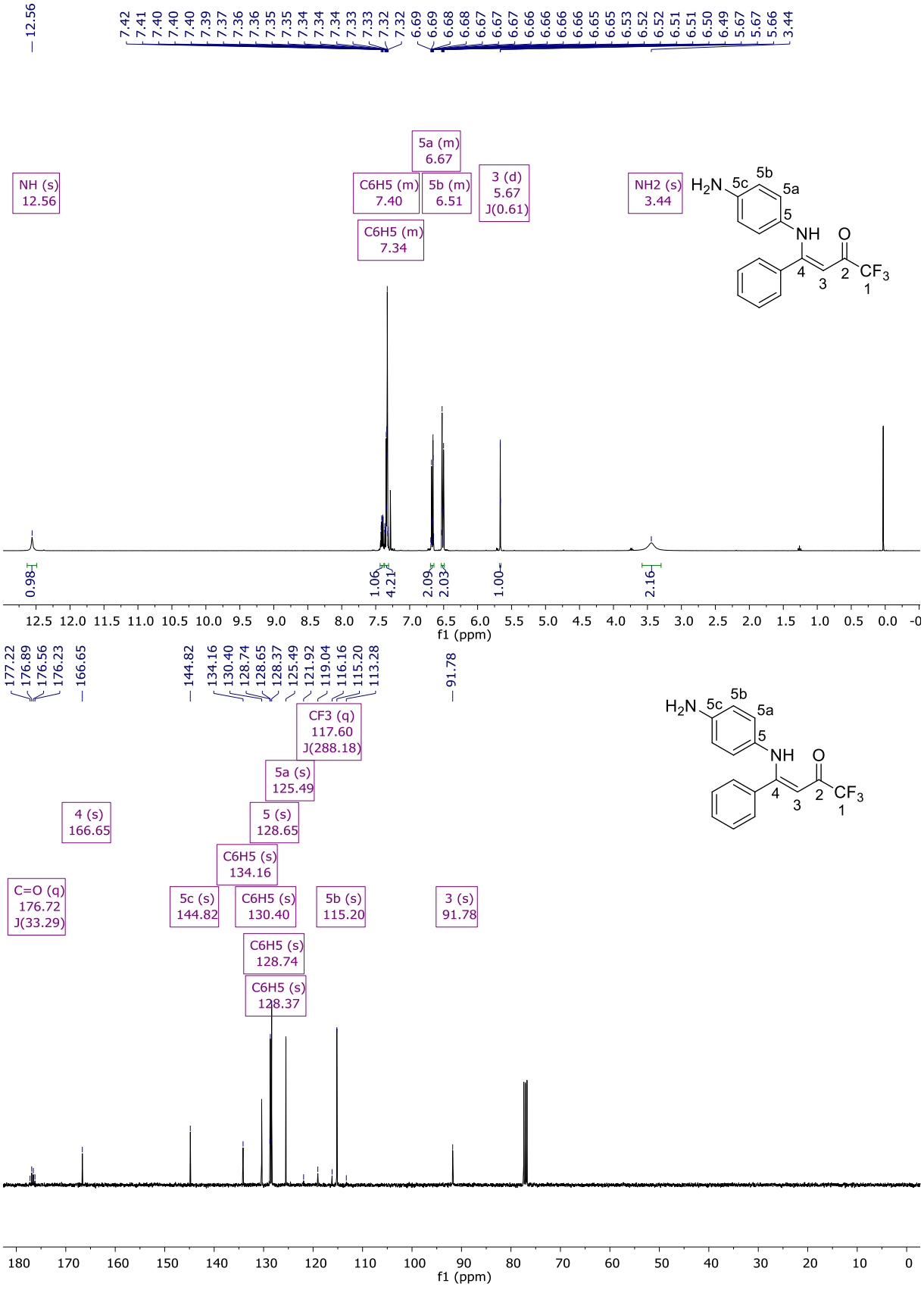


Figura 52 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **3c**, registrados em $CDCl_3$

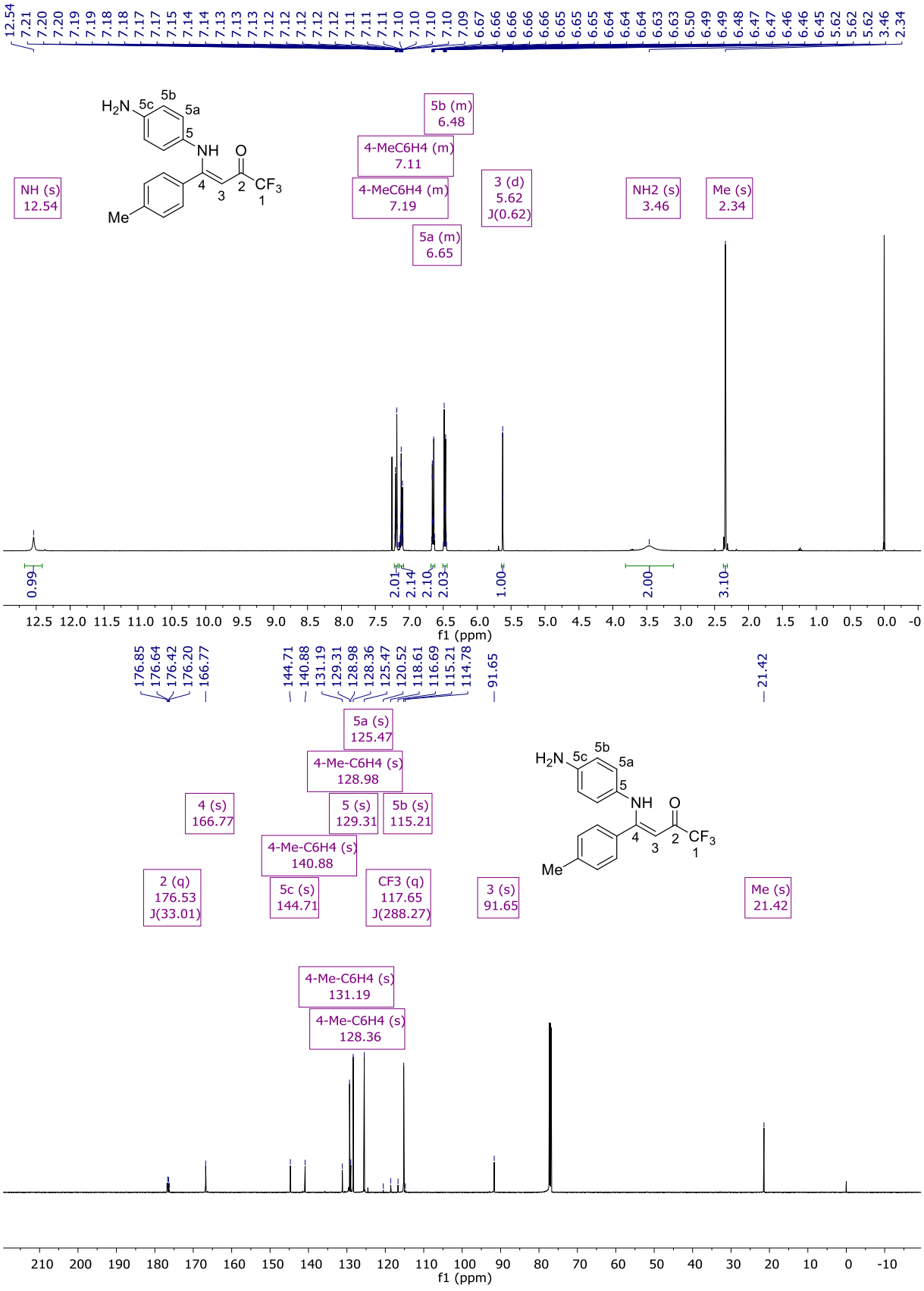


Figura 53 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **3d**, registrados em $CDCl_3$

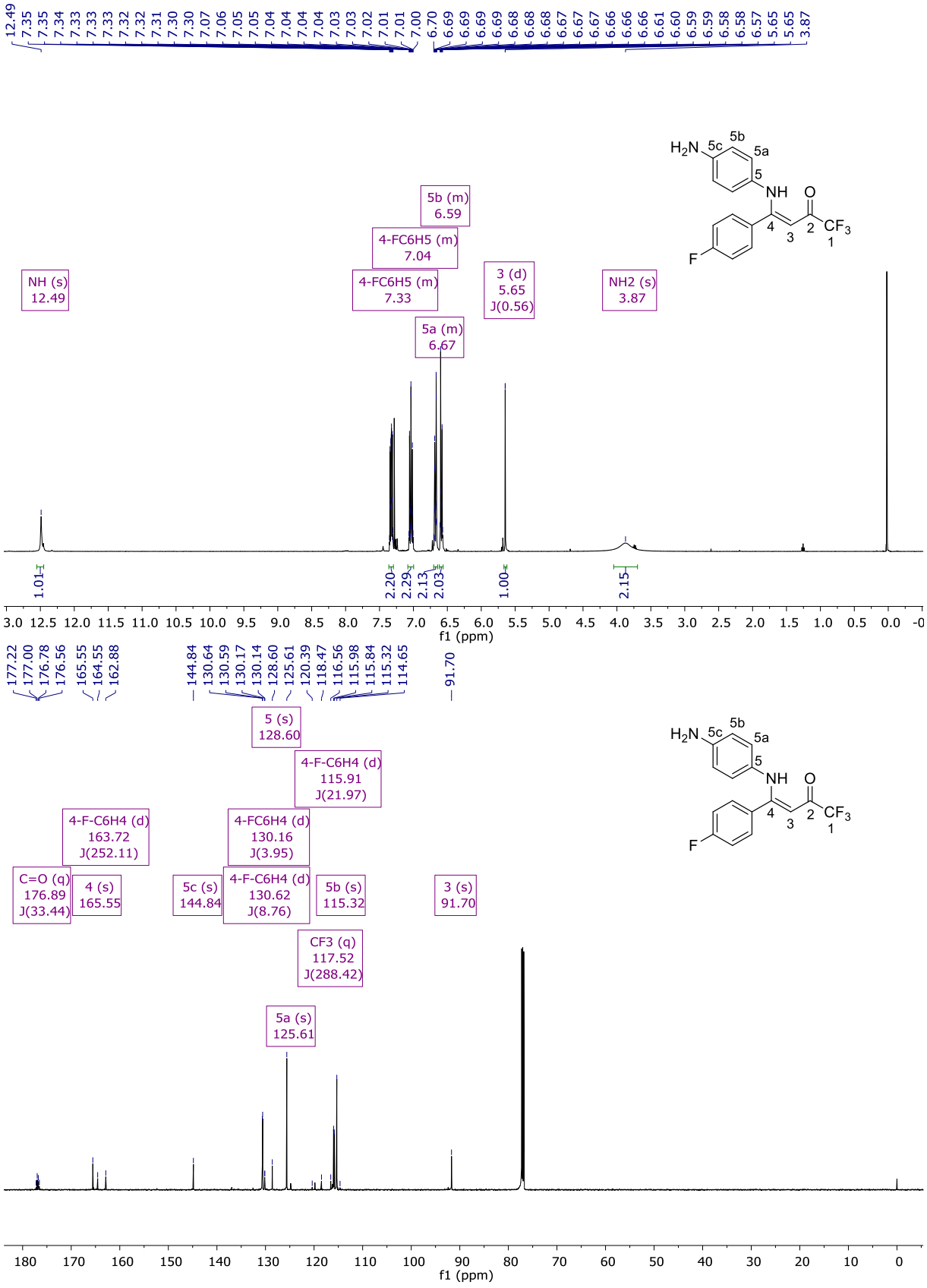


Figura 54 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **3e**, registrados em $CDCl_3$

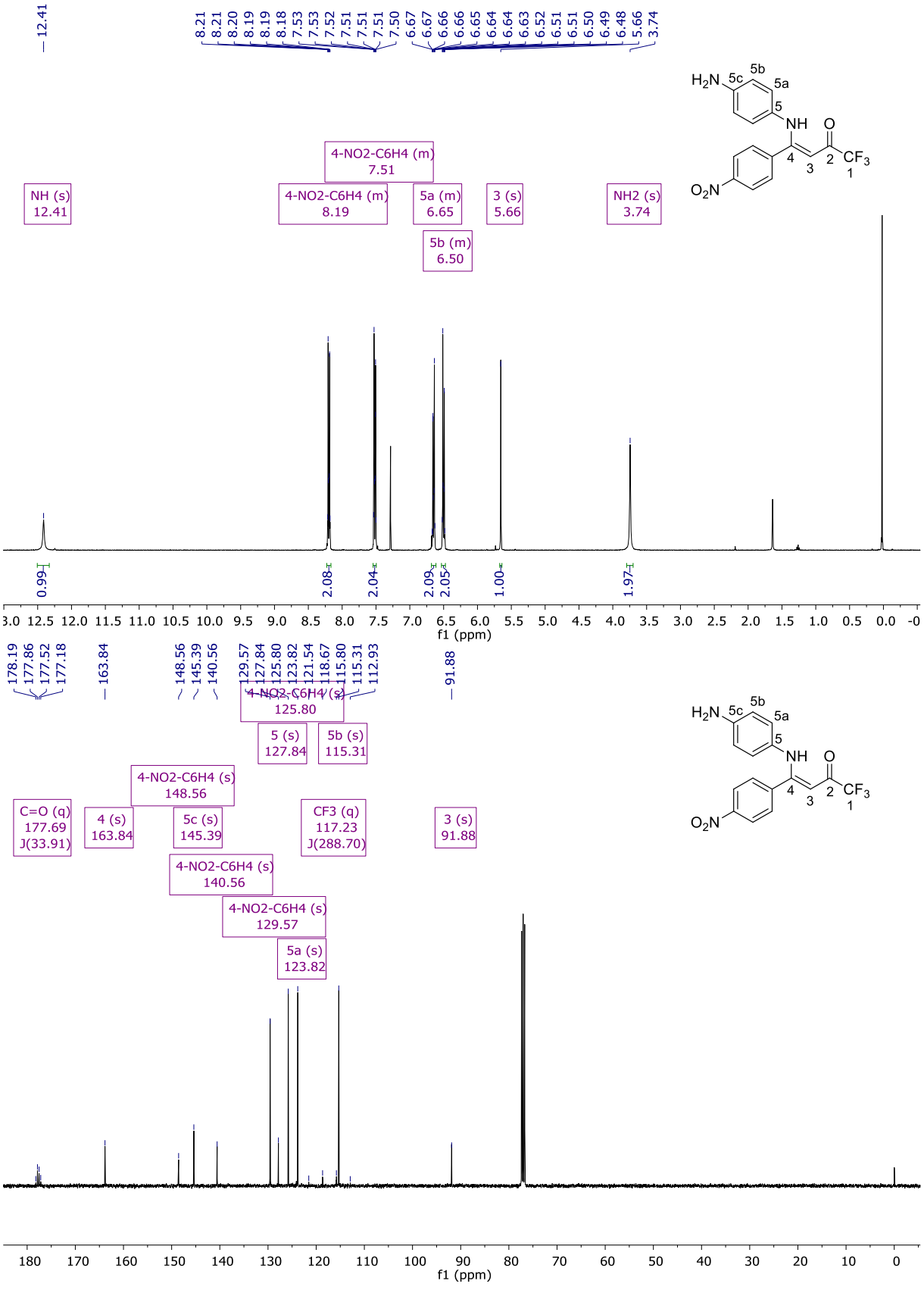


Figura 55 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **3f**, registrados em $CDCl_3$

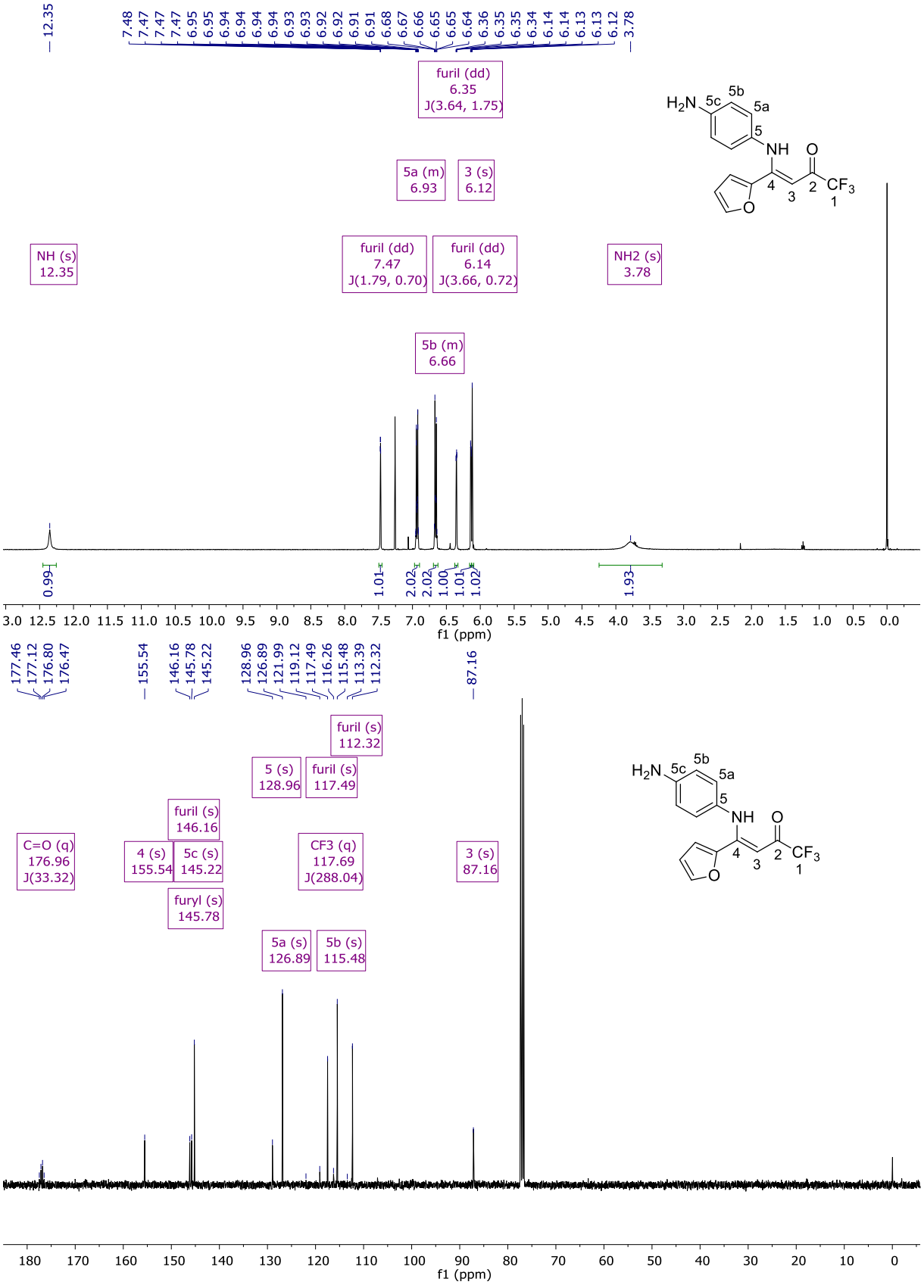


Figura 56 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **3a**, registrado em $CDCl_3$

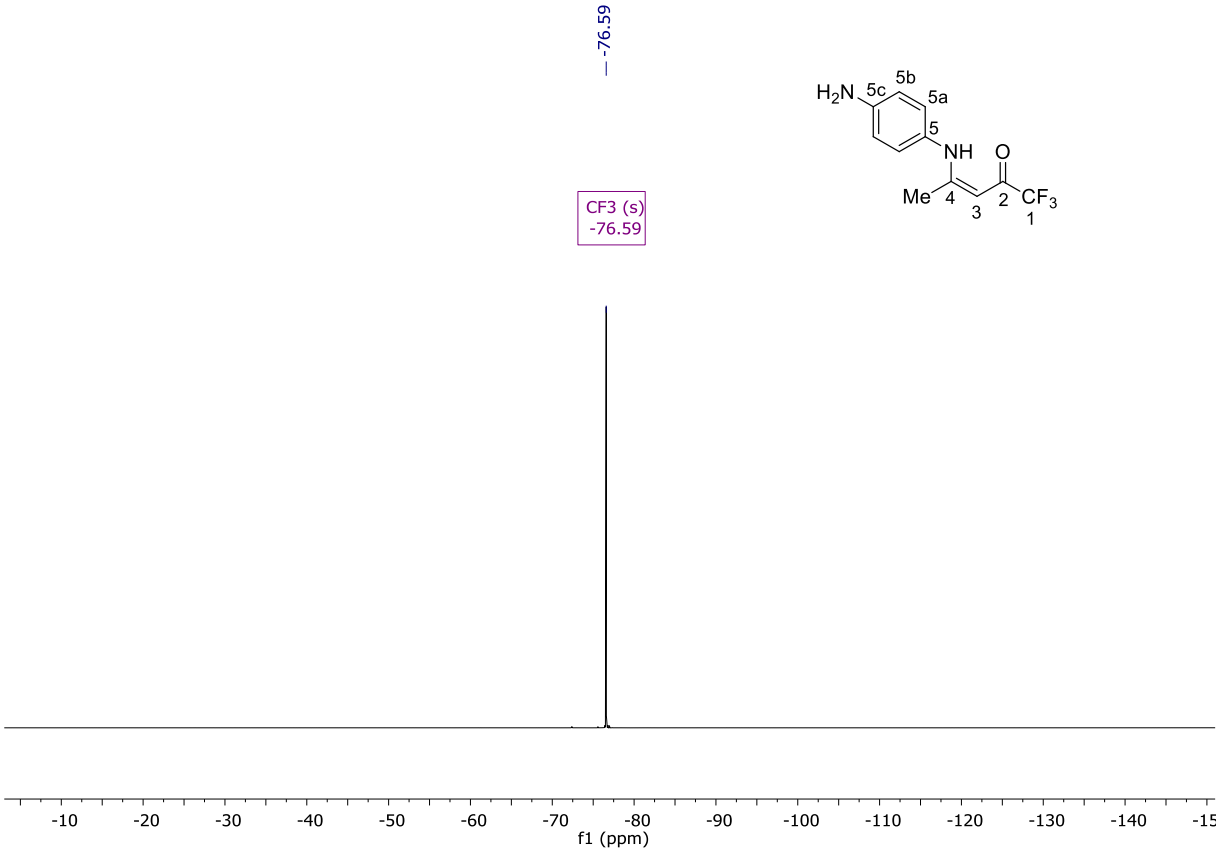


Figura 57 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **3b**, registrado em $CDCl_3$

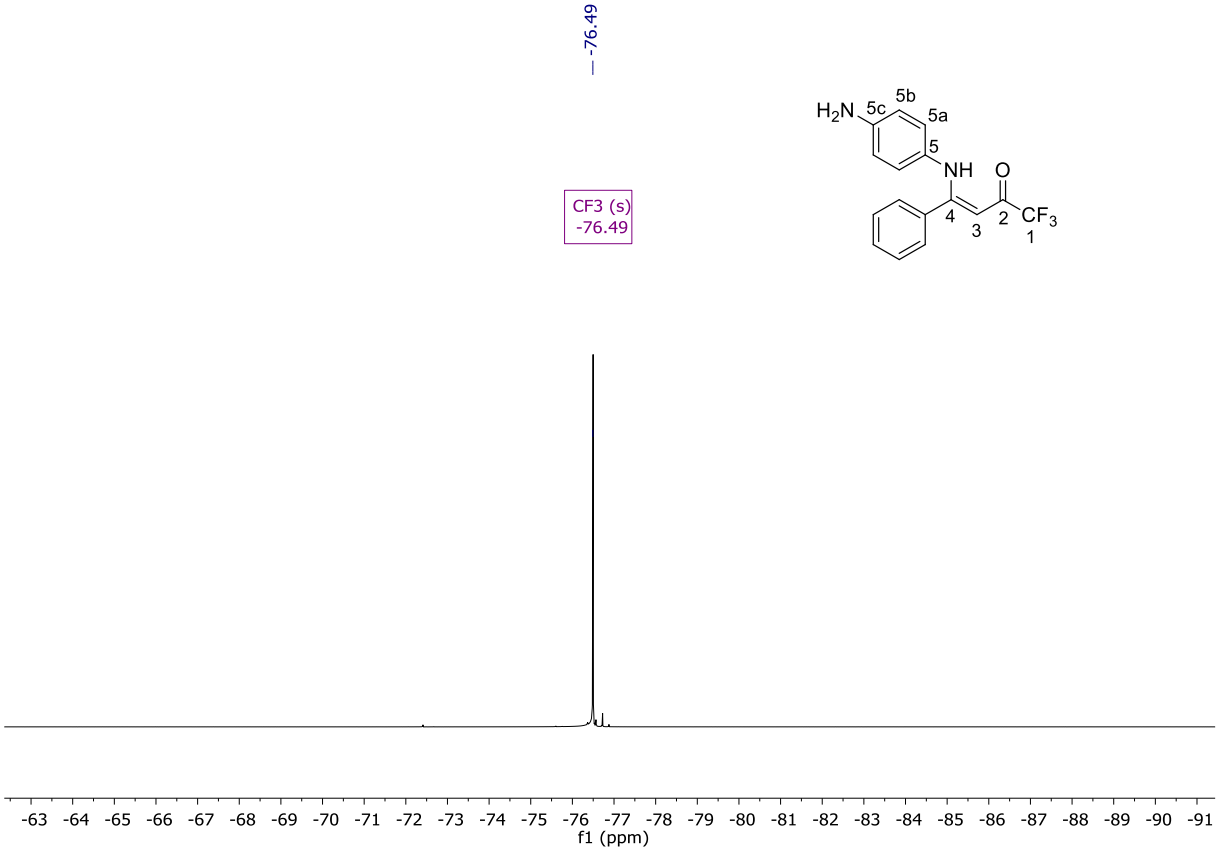


Figura 58 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **3c**, registrado em $CDCl_3$

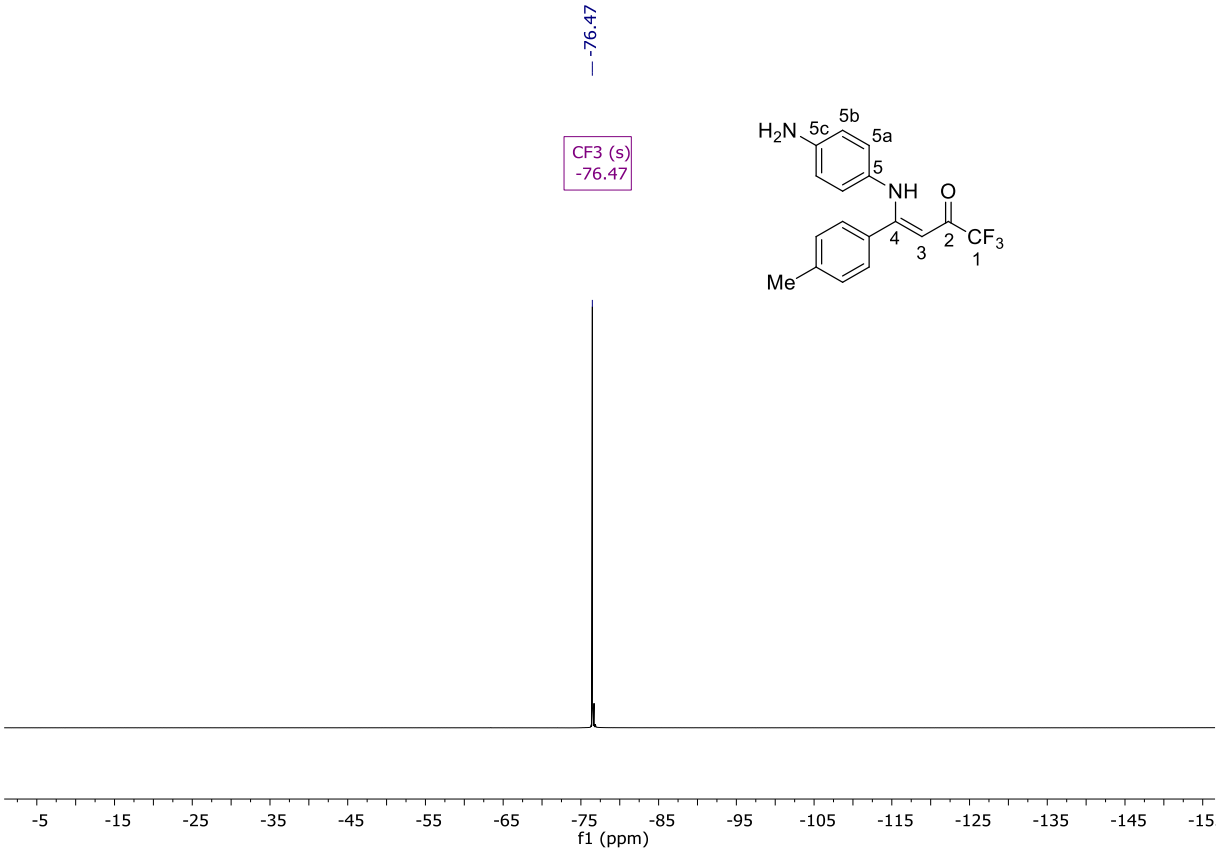


Figura 59 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **3d**, registrado em $CDCl_3$

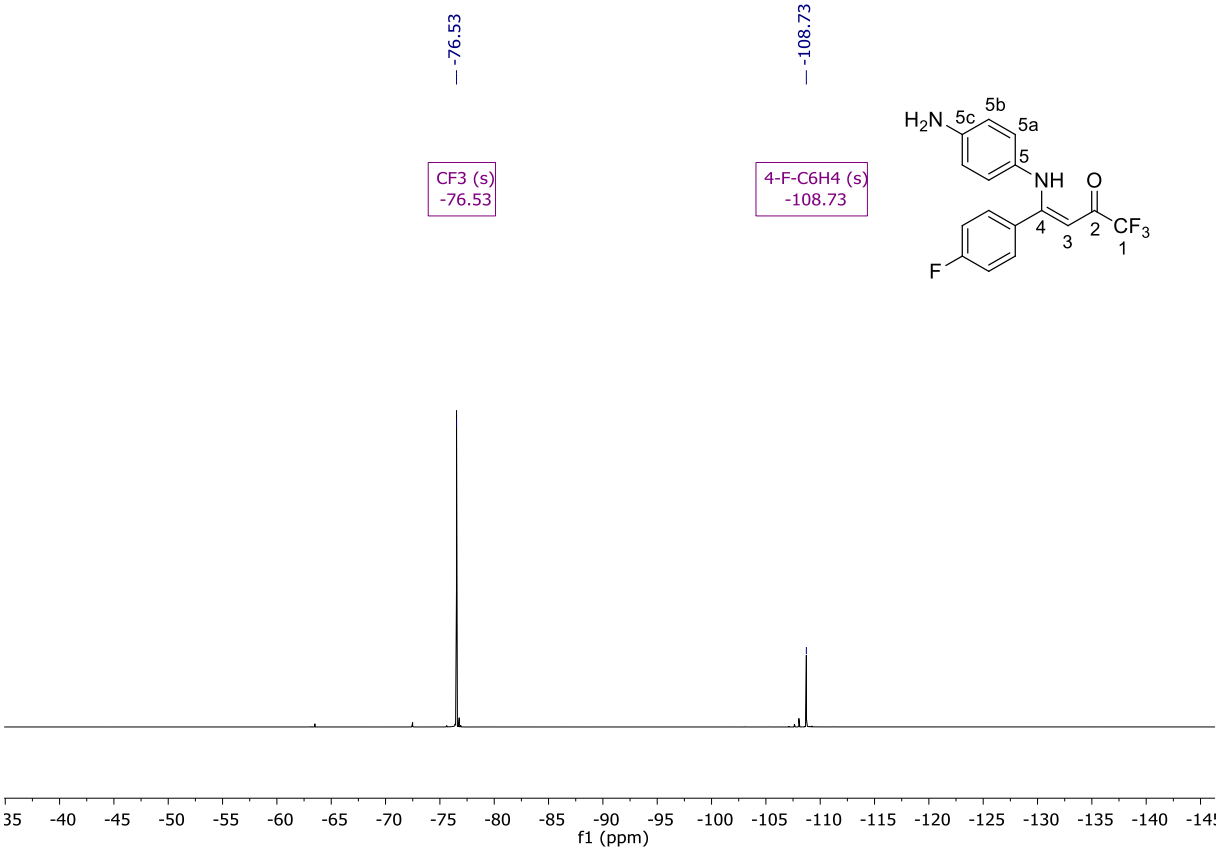


Figura 60 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **3e**, registrado em $CDCl_3$

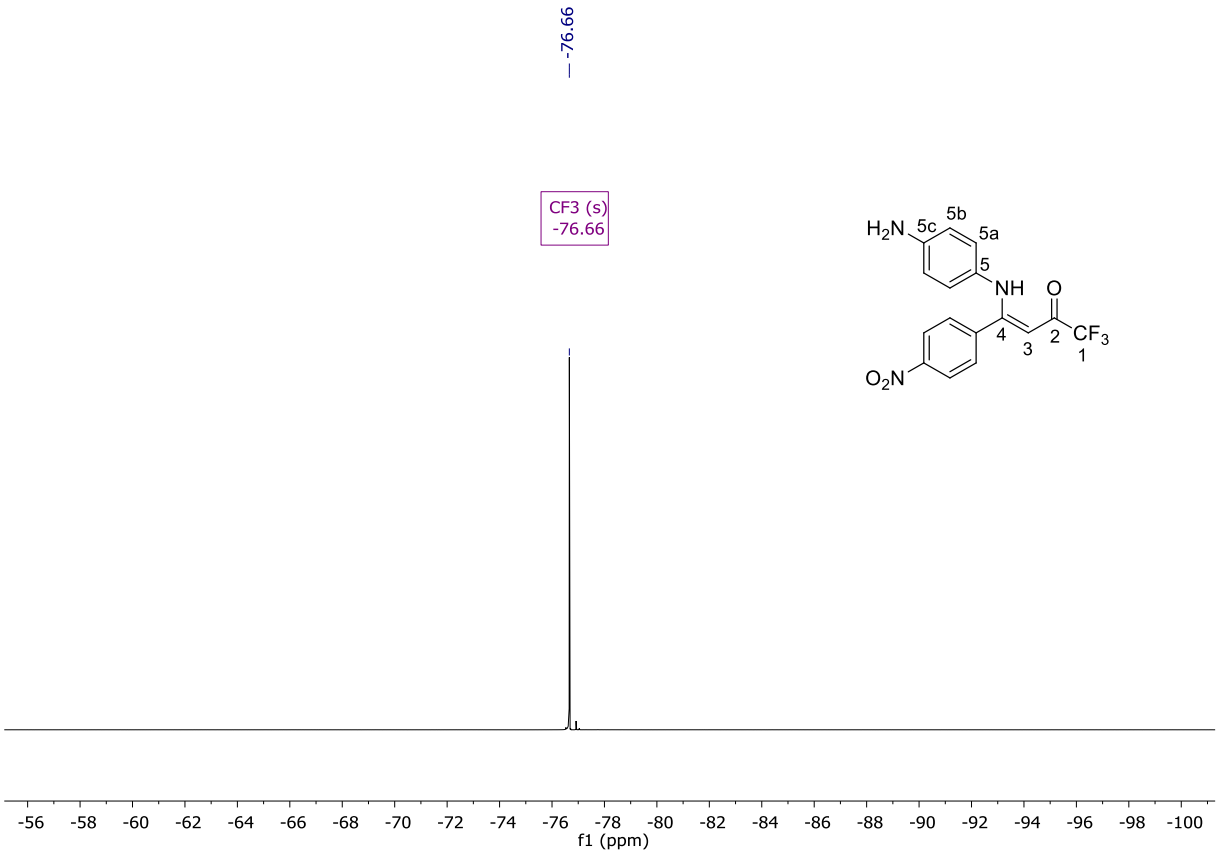


Figura 61 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **3f**, registrado em $CDCl_3$

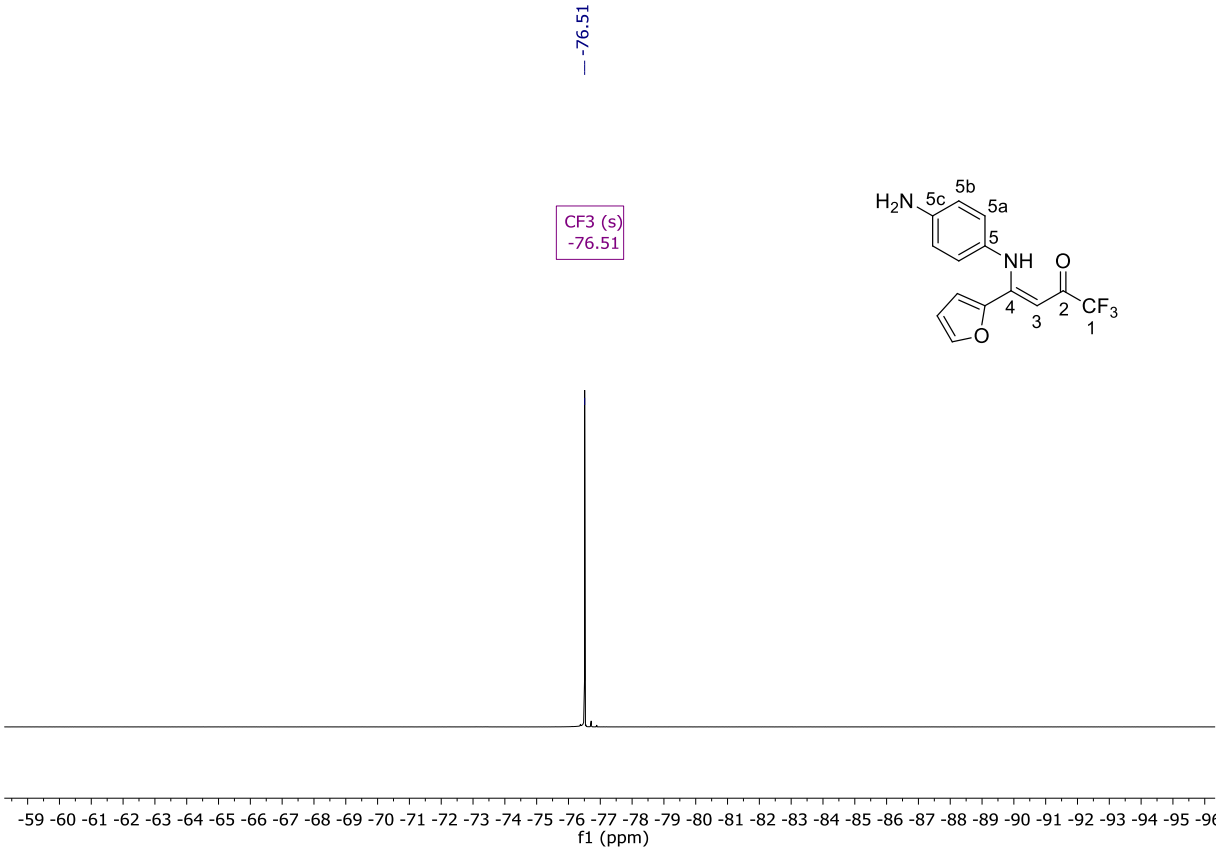


Figura 62 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **4a**, registrados em $CDCl_3$

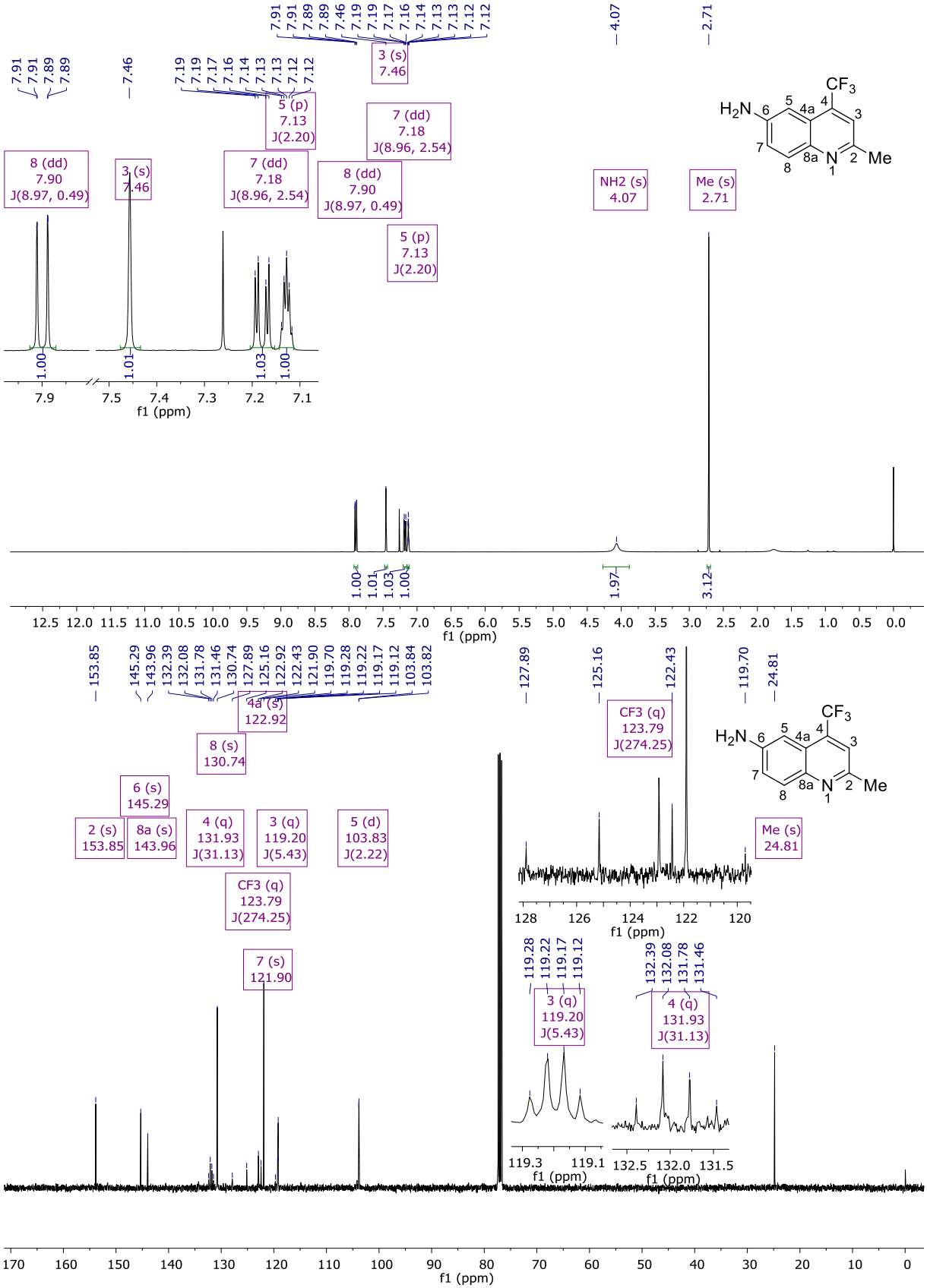


Figura 63 – Espectro RMN ^{1}H à 600 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **4b**, registrados em $CDCl_3$

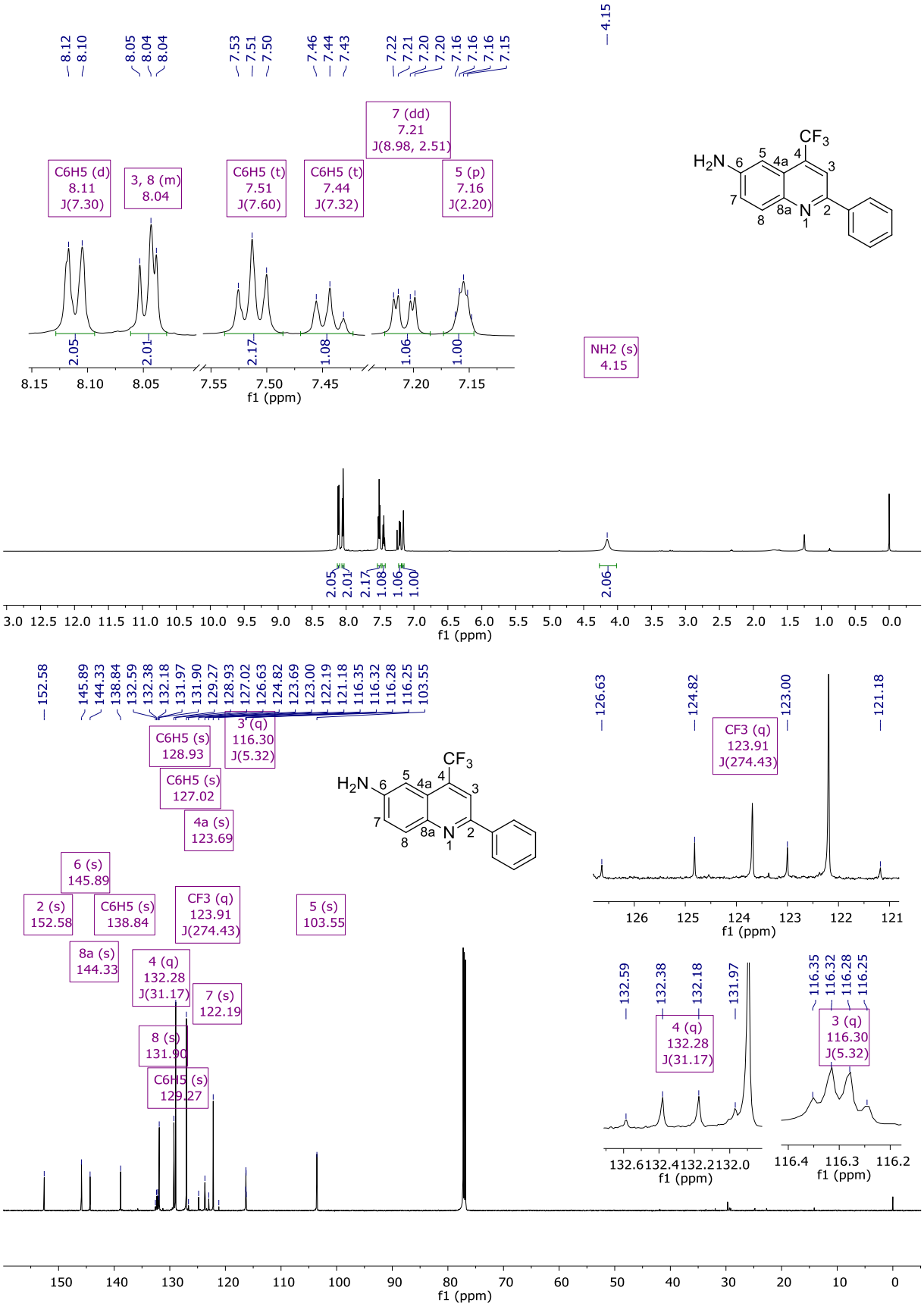


Figura 64 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **4c**, registrados em $CDCl_3$

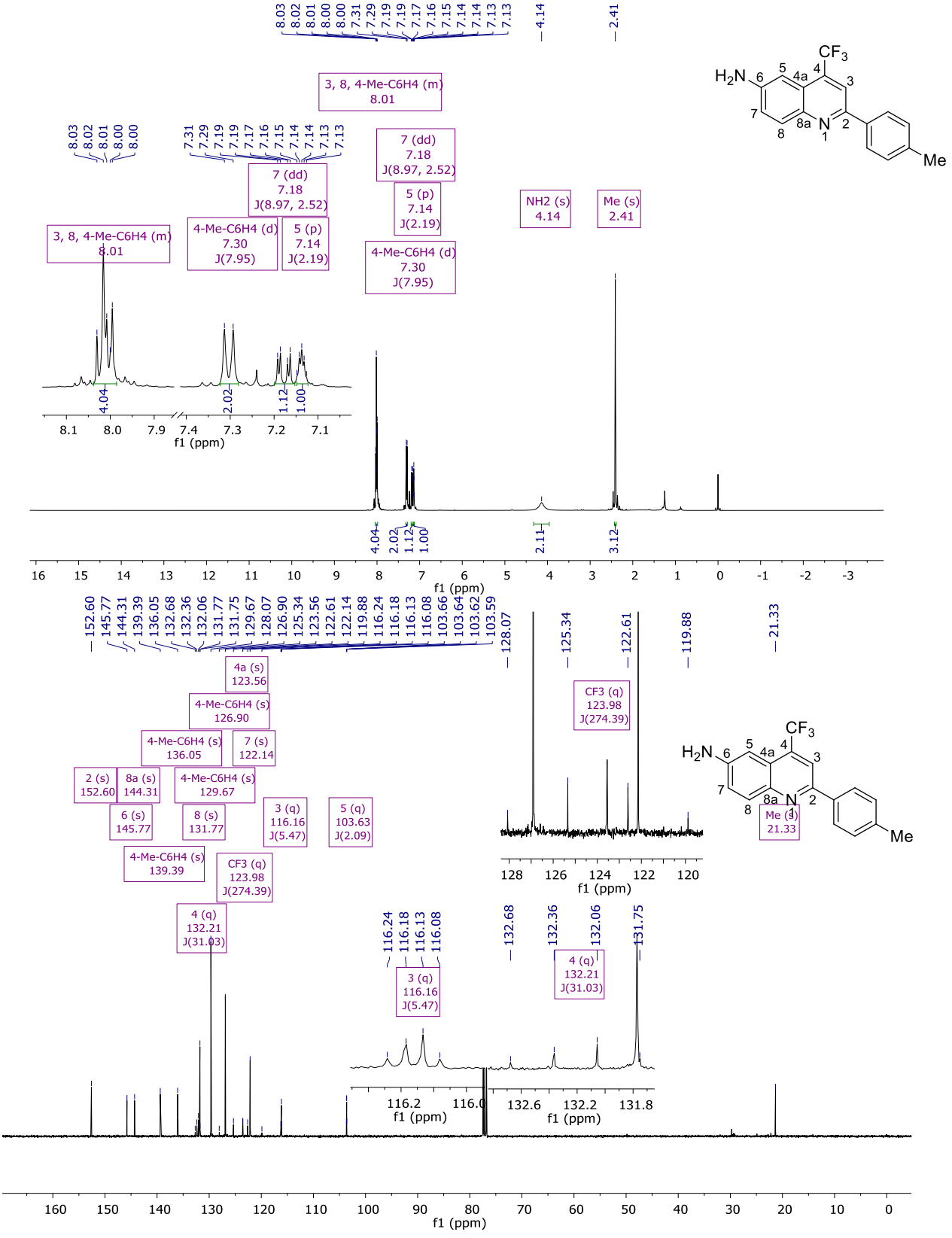


Figura 65 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **4d**, registrados em $CDCl_3$

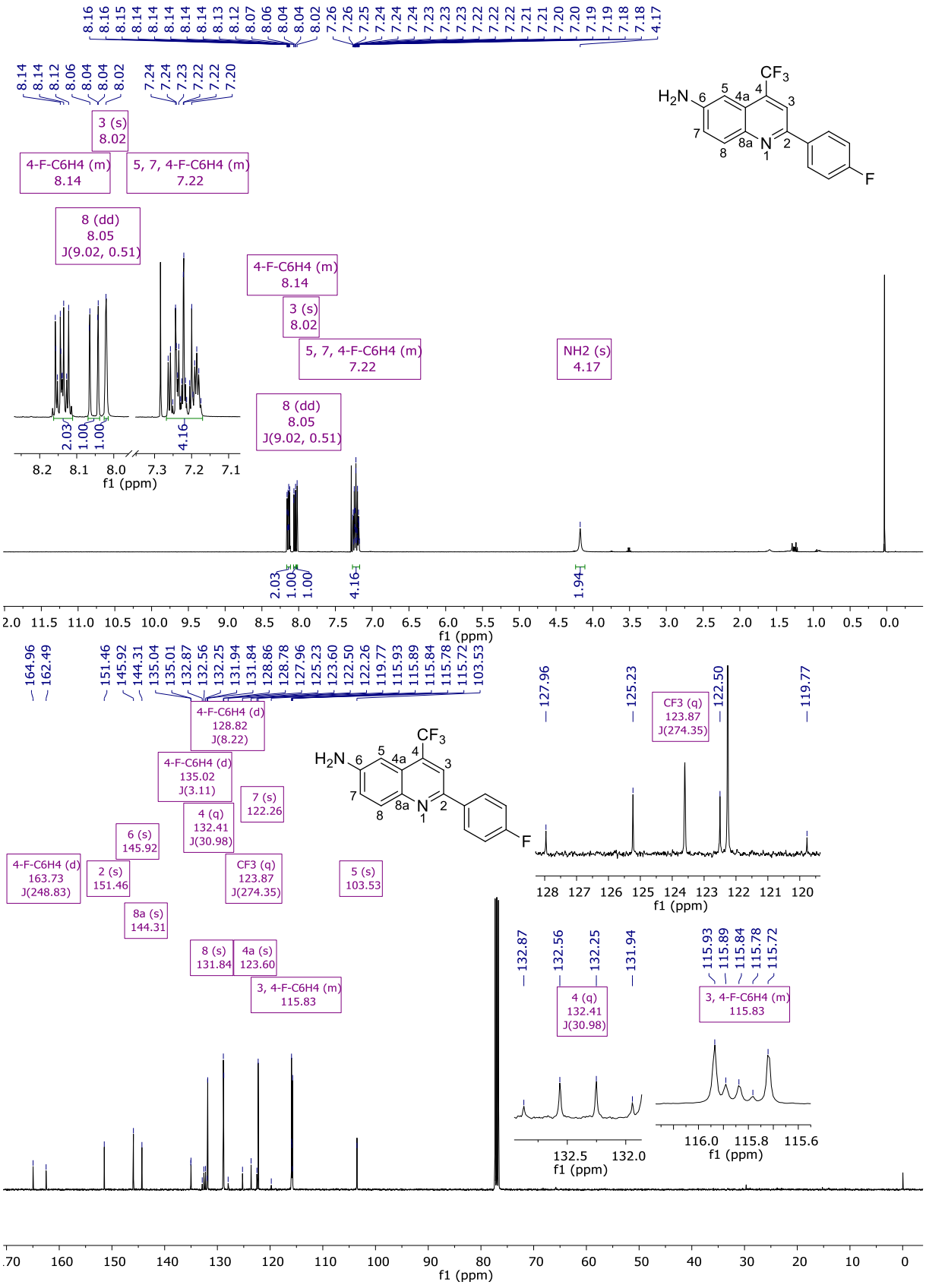


Figura 66 – Espectro RMN ^{1}H à 600 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **4e**, registrados em DMSO-d_6

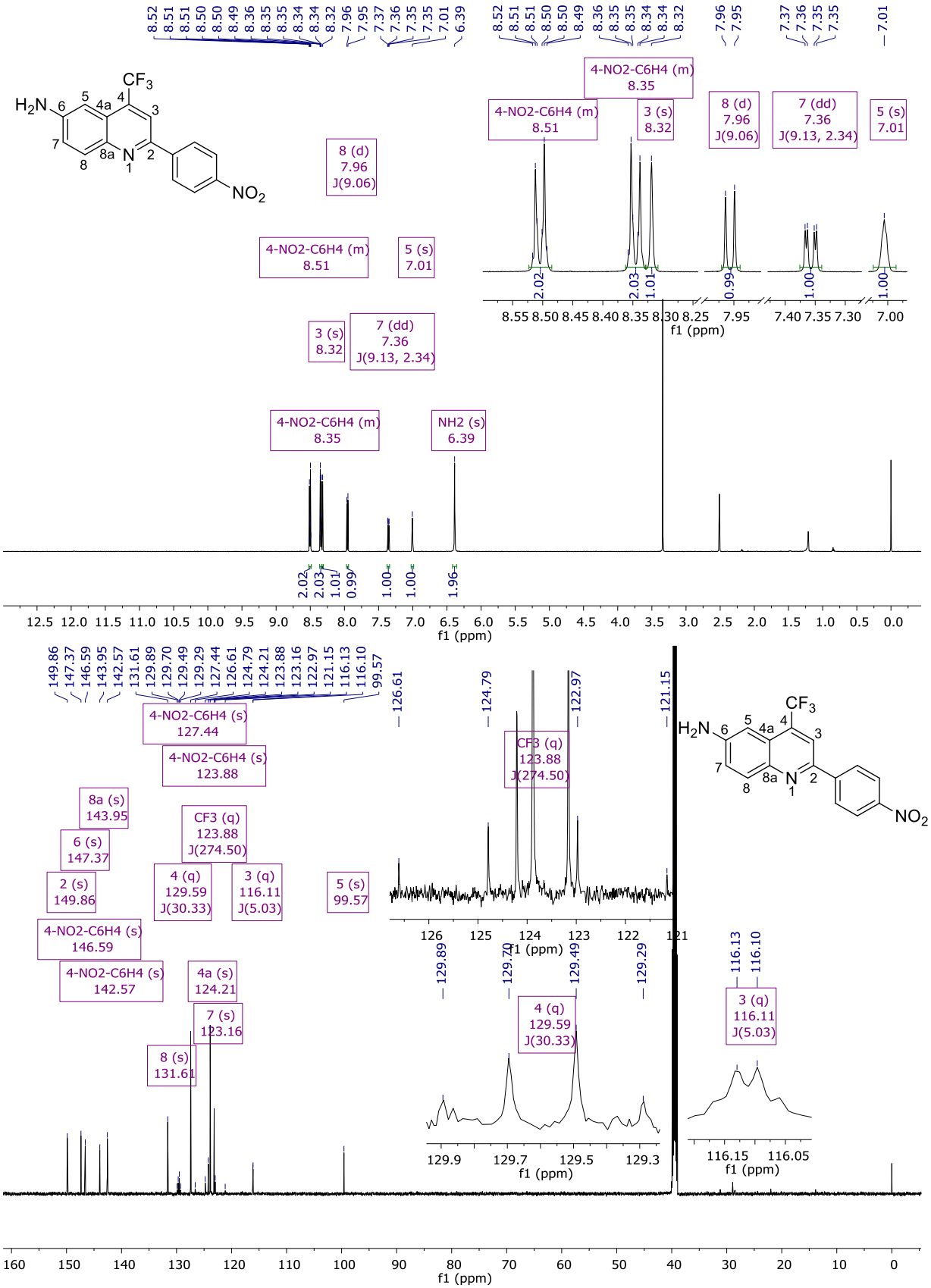

8 (d) 7.96 J(9.06)
4-NO2-C6H4 (m) 8.51
5 (s) 7.01
3 (s) 8.32
7 (dd) 7.36 J(9.13, 2.34)
4-NO2-C6H4 (m) 8.35
NH2 (s) 6.39
f1 (ppm)
CF3 (q) 123.88 J(274.50)
4-NO2-C6H4 (s) 127.44
4-NO2-C6H4 (s) 123.88
8a (s) 143.95
6 (s) 147.37
2 (s) 149.86
4 (q) 129.59 J(30.33)
3 (q) 116.11 J(5.03)
5 (s) 99.57
4-NO2-C6H4 (s) 146.59
4-NO2-C6H4 (s) 142.57
4a (s) 124.21
7 (s) 123.16
8 (s) 131.61

Figura 67 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **4f**, registrados em $CDCl_3$

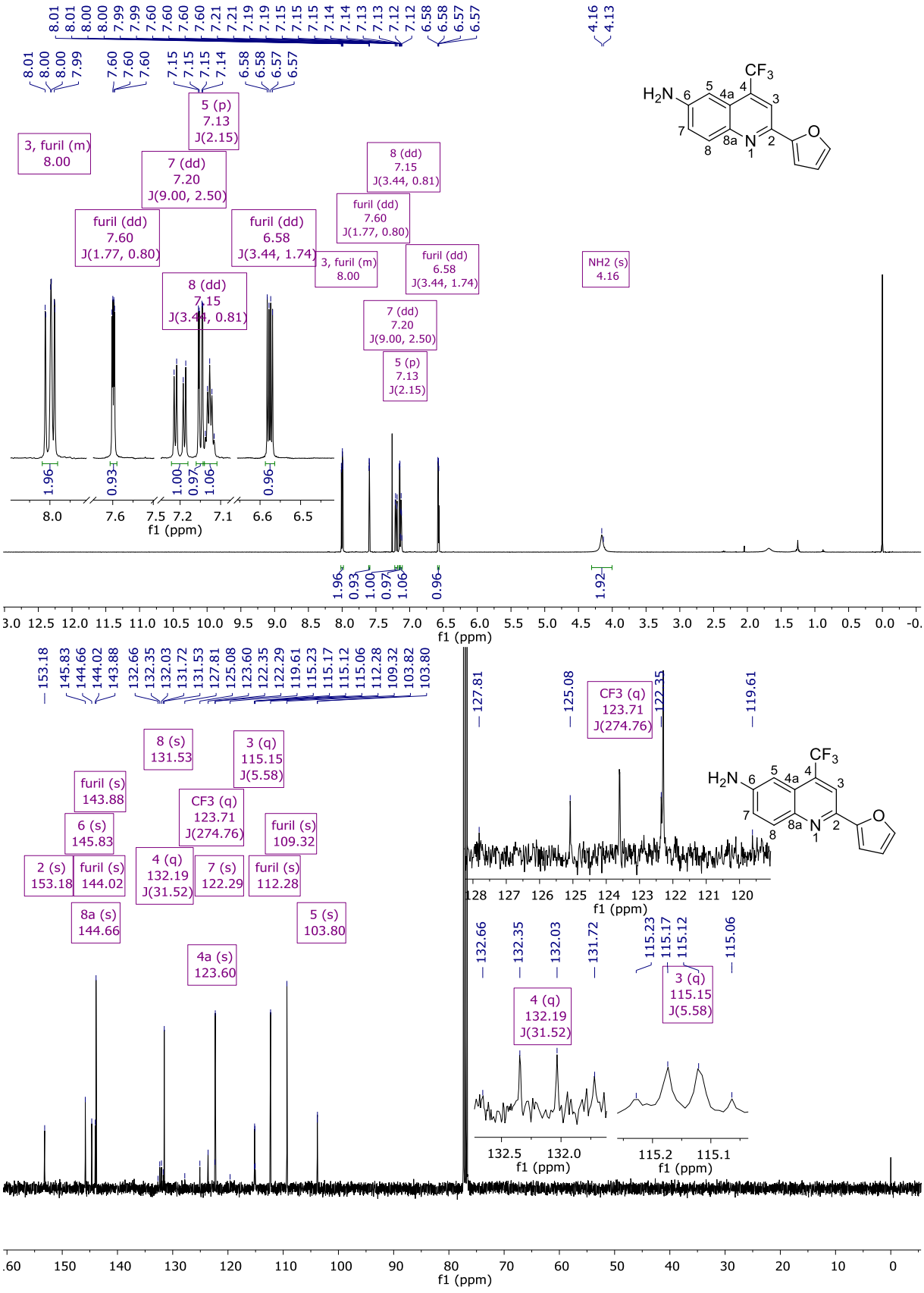


Figura 68 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **4a**, registrado em $CDCl_3$

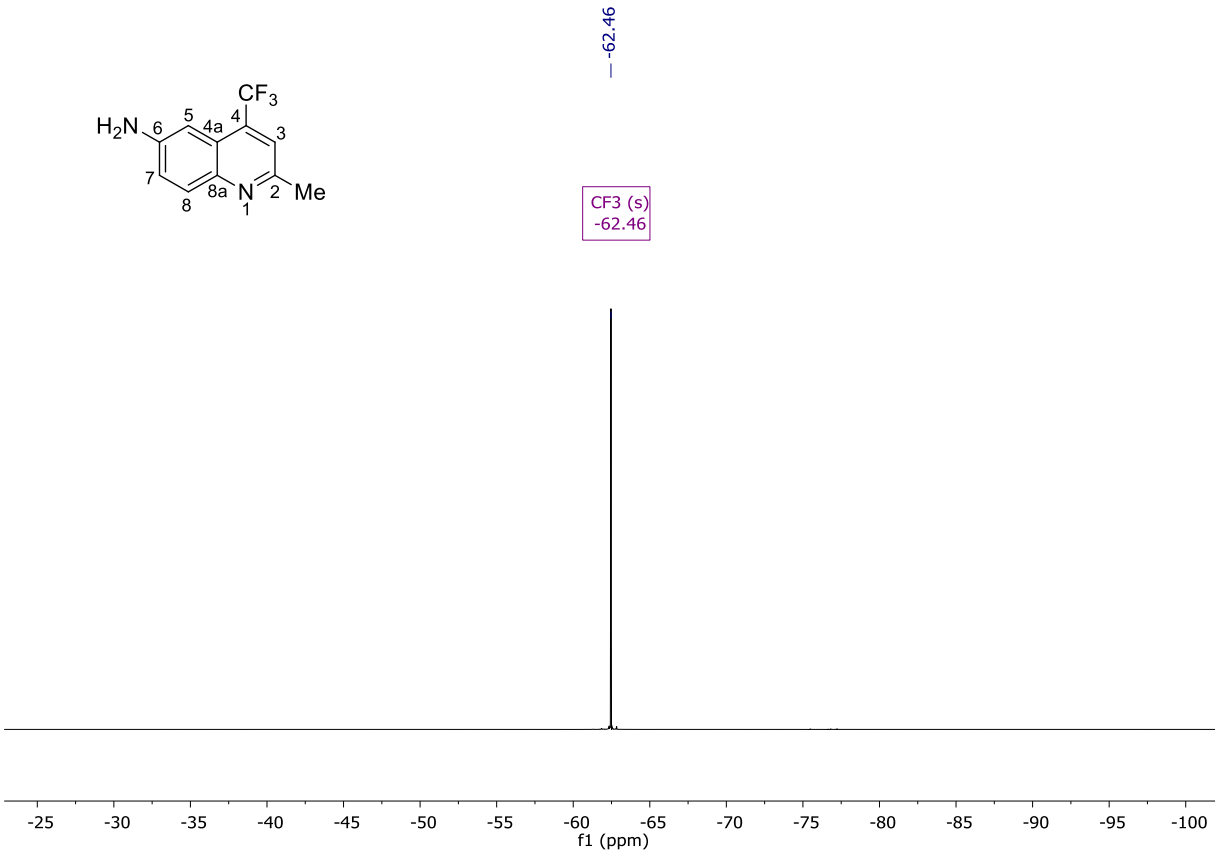


Figura 69 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **4b**, registrado em $CDCl_3$

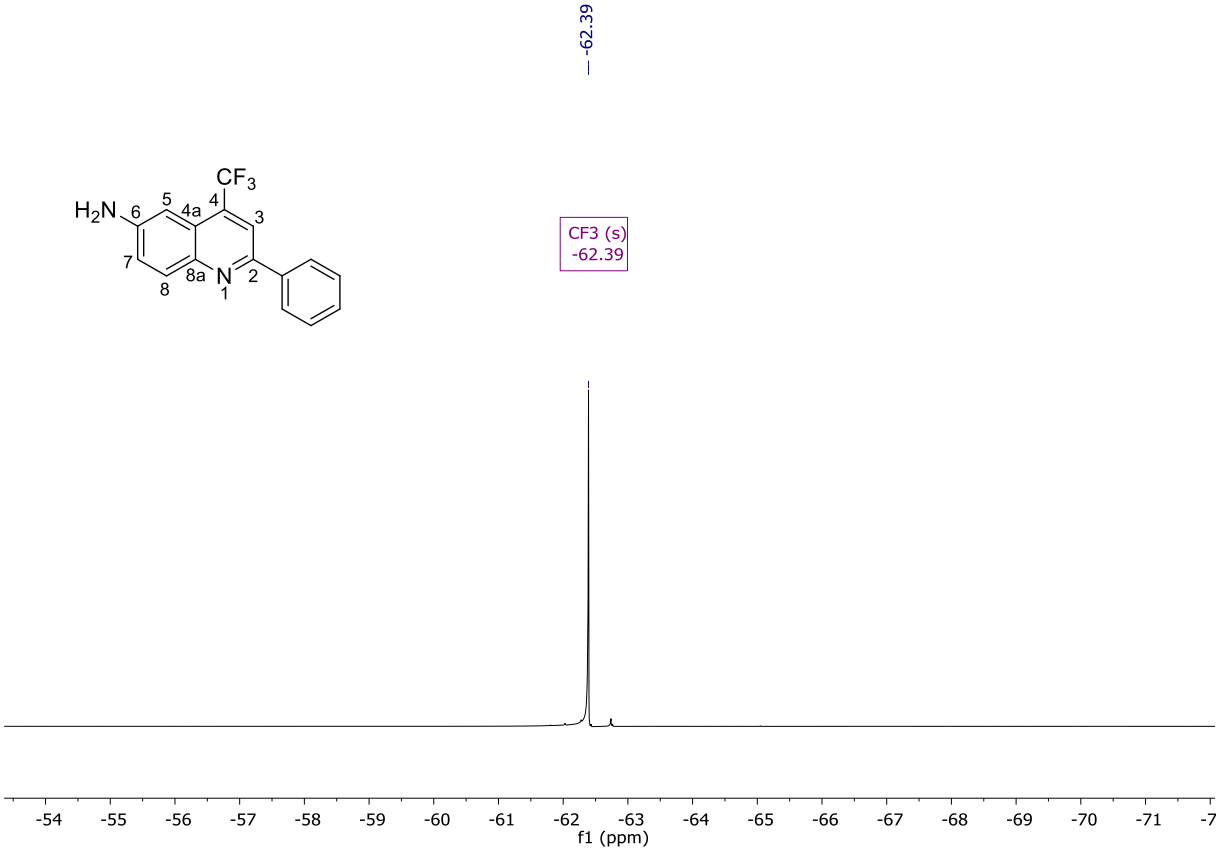


Figura 70 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **4c**, registrado em $CDCl_3$

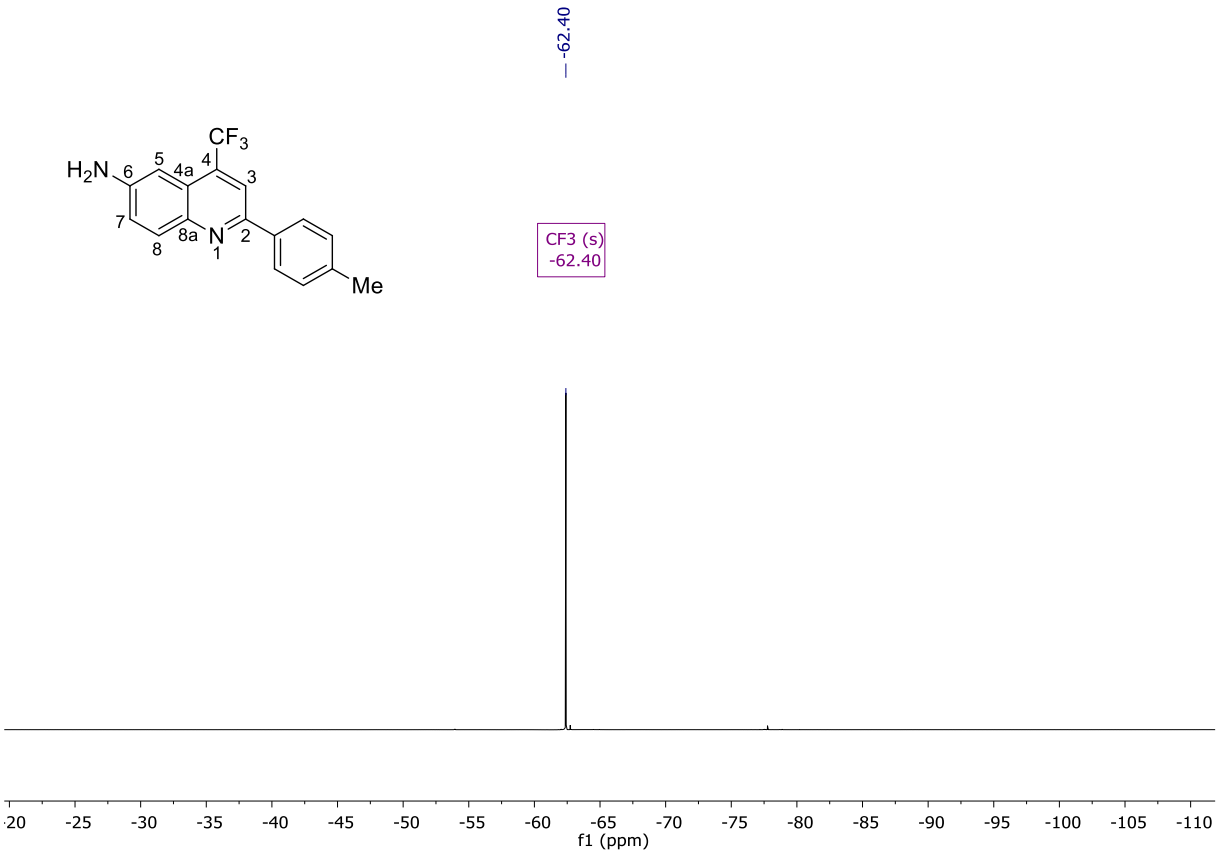


Figura 71 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **4d**, registrado em $CDCl_3$

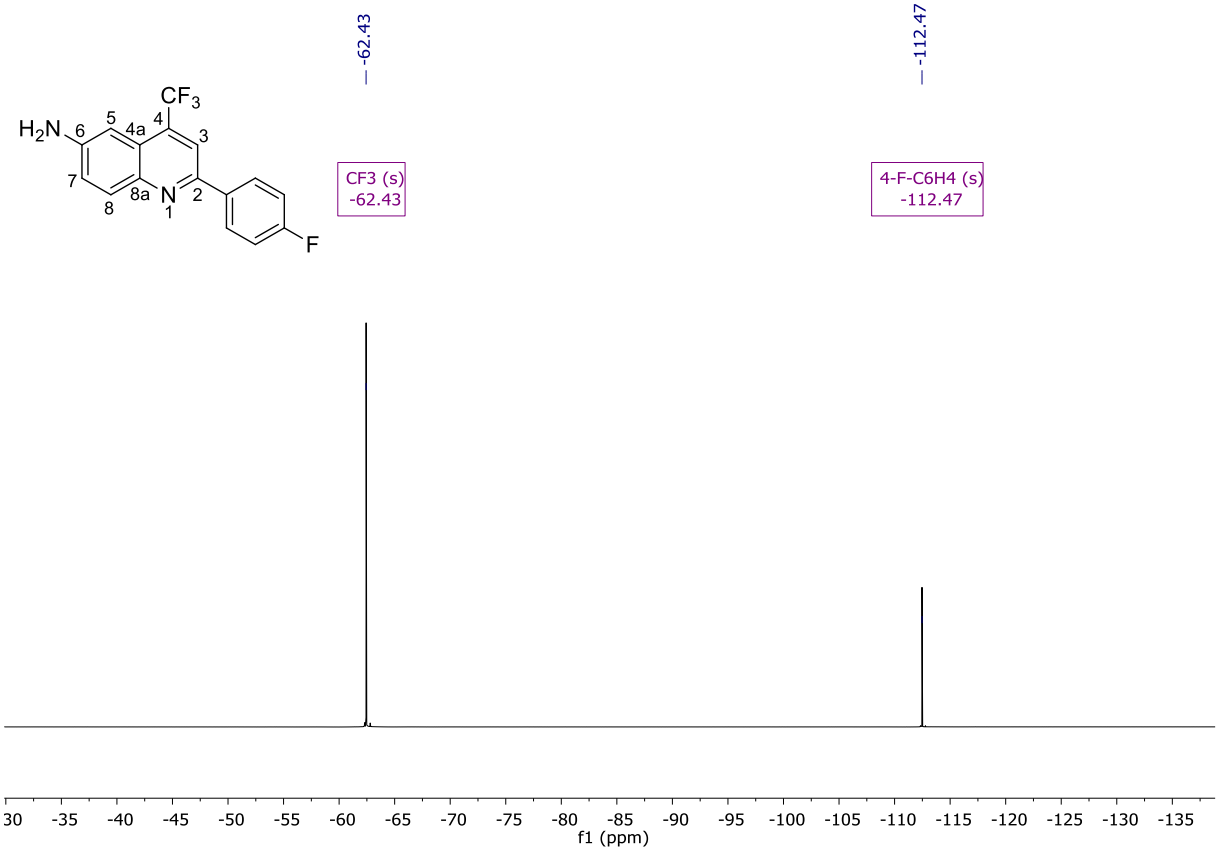


Figura 72 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **4e**, registrado em DMSO-d_6

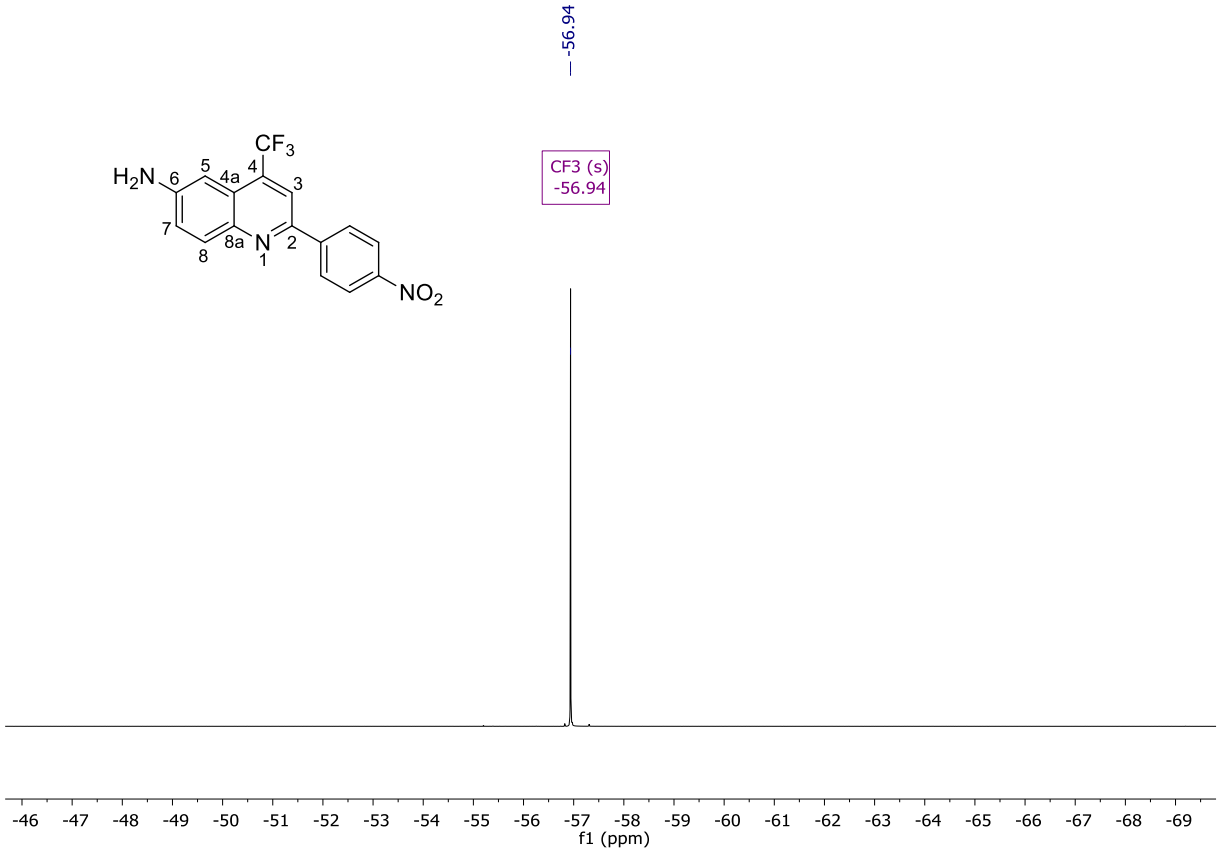


Figura 73 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **4f**, registrado em $CDCl_3$

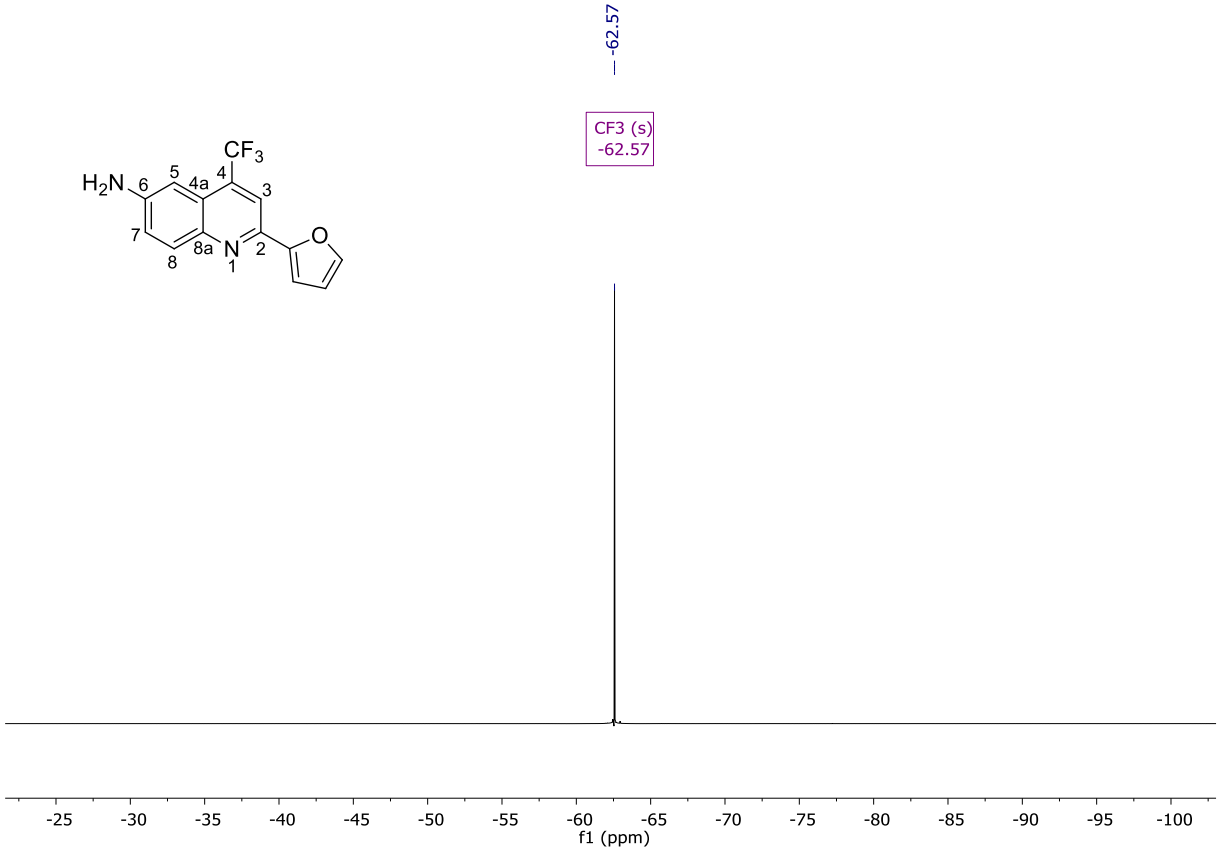


Figura 74 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **5b**, registrados em $CDCl_3$

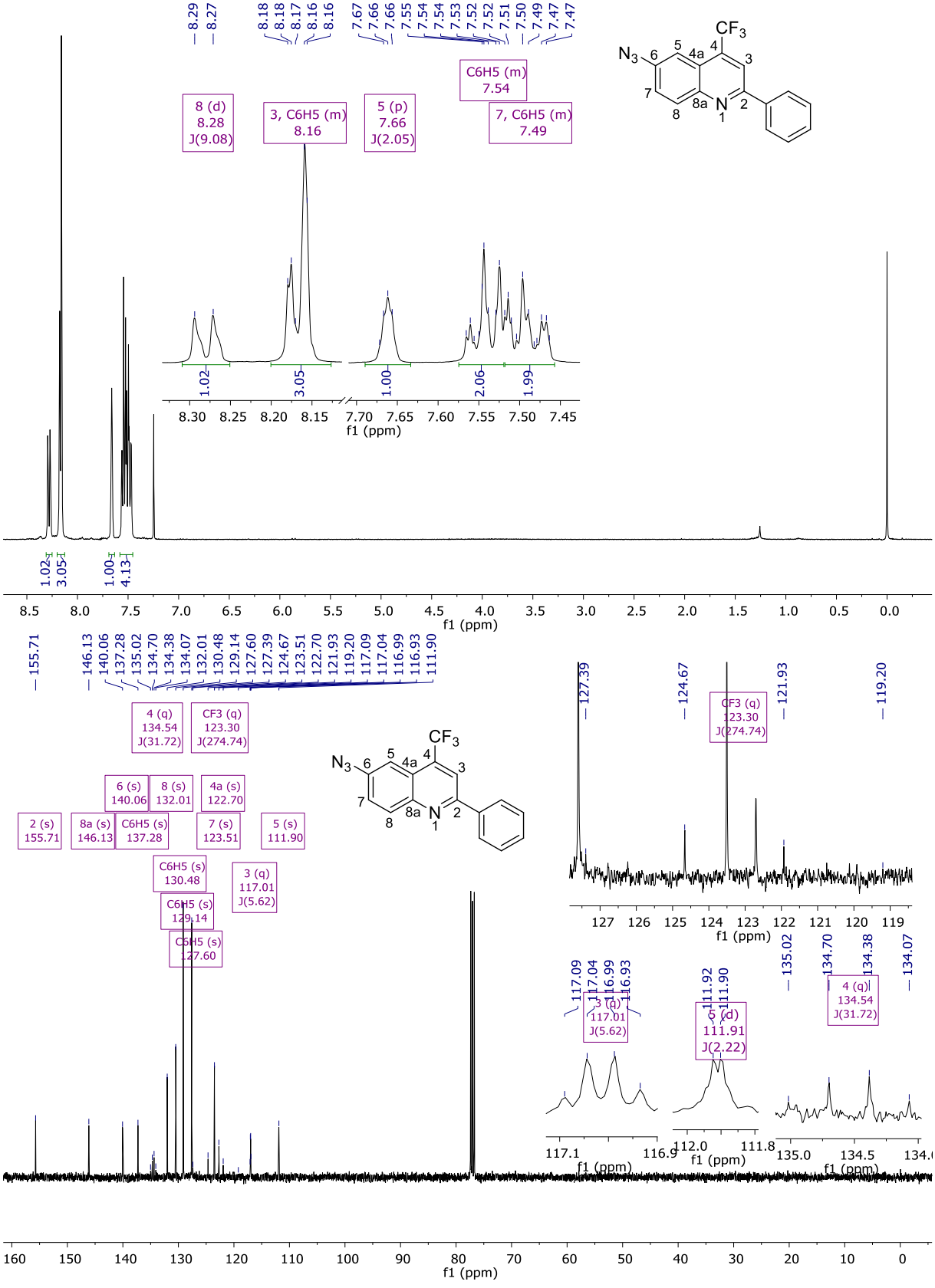


Figura 75 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **5c**, registrados em $CDCl_3$

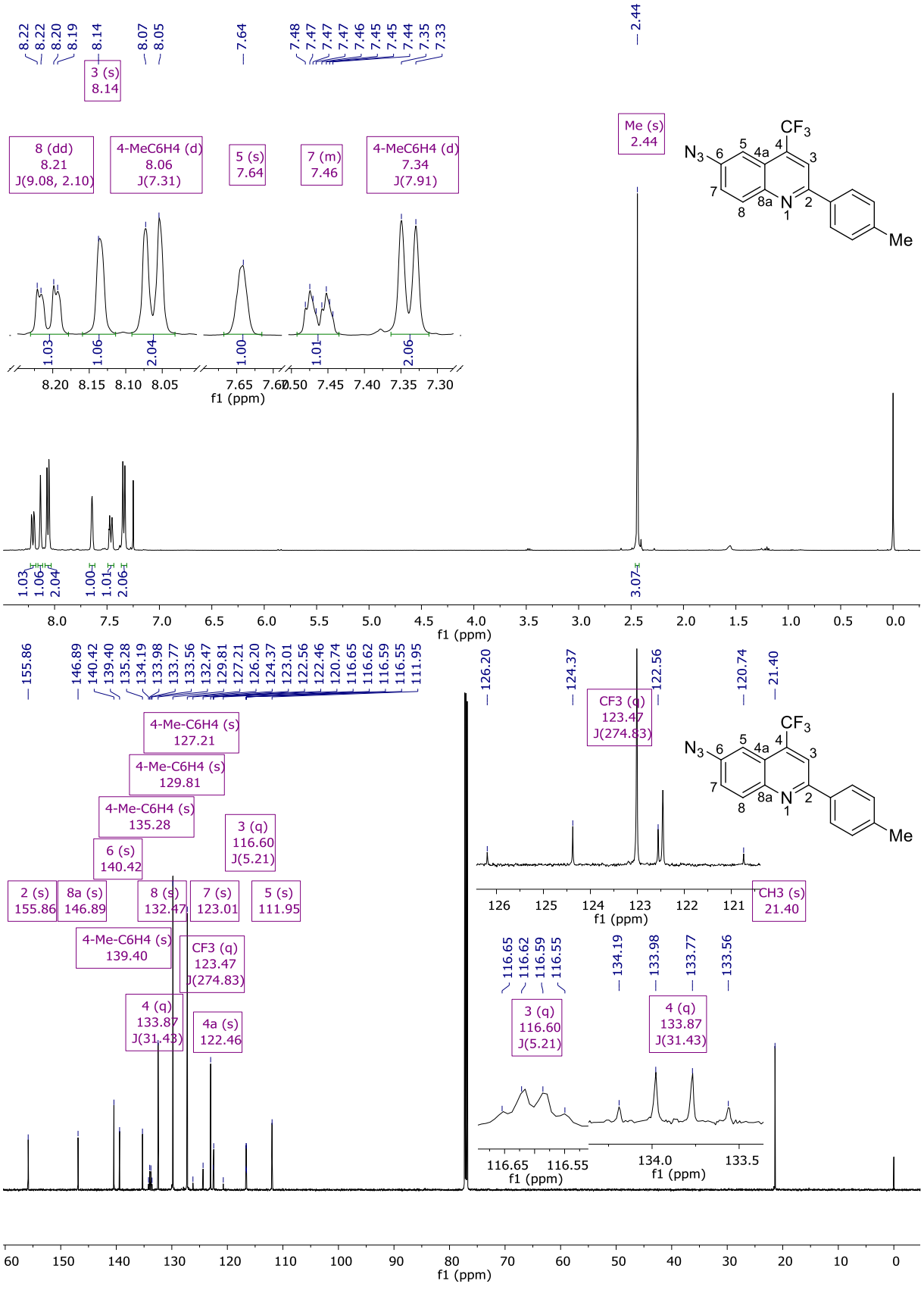


Figura 76 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **5d**, registrados em $CDCl_3$

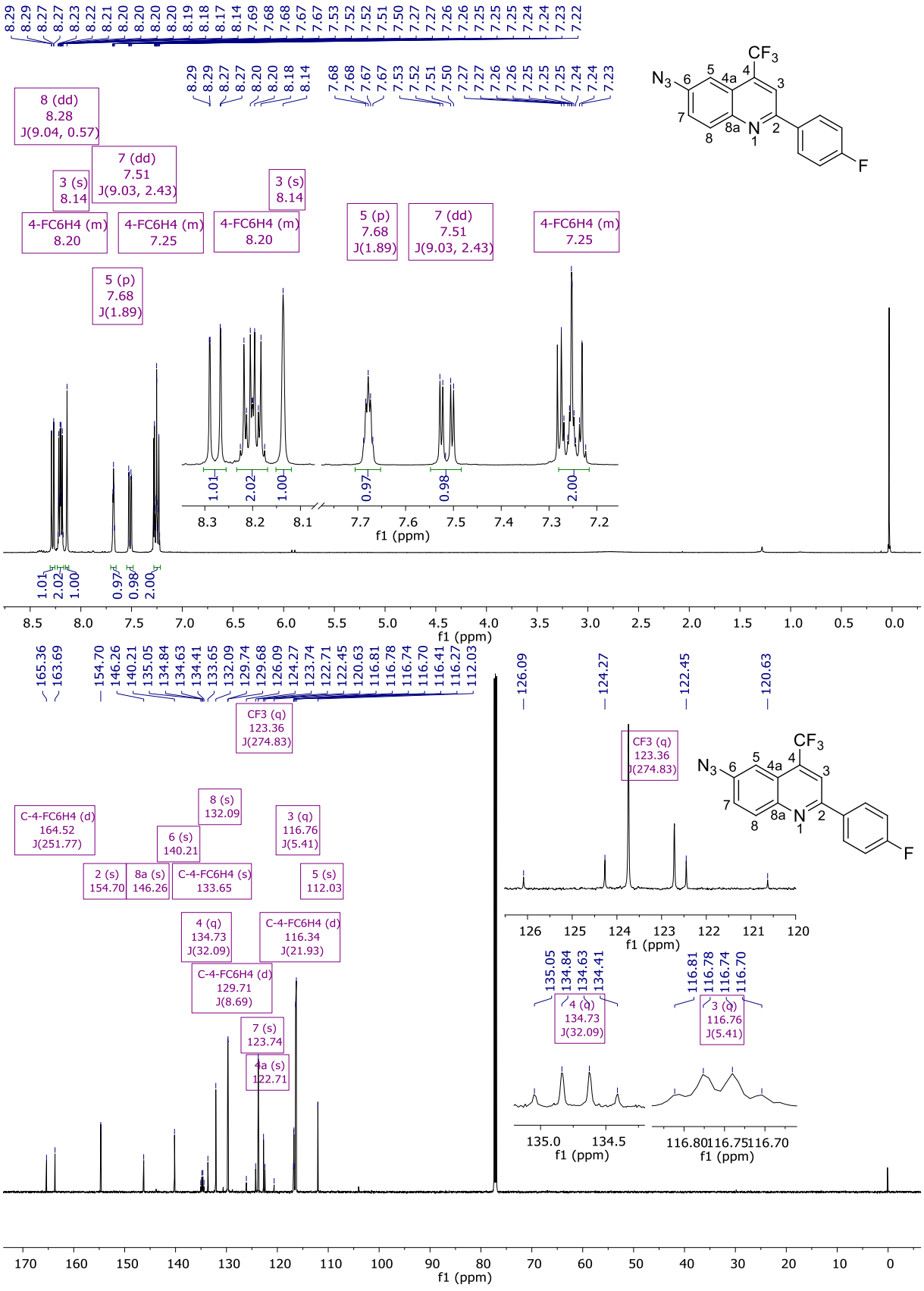


Figura 77 – Espectro RMN ^{1}H à 600 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **5e**, registrados em $CDCl_3$

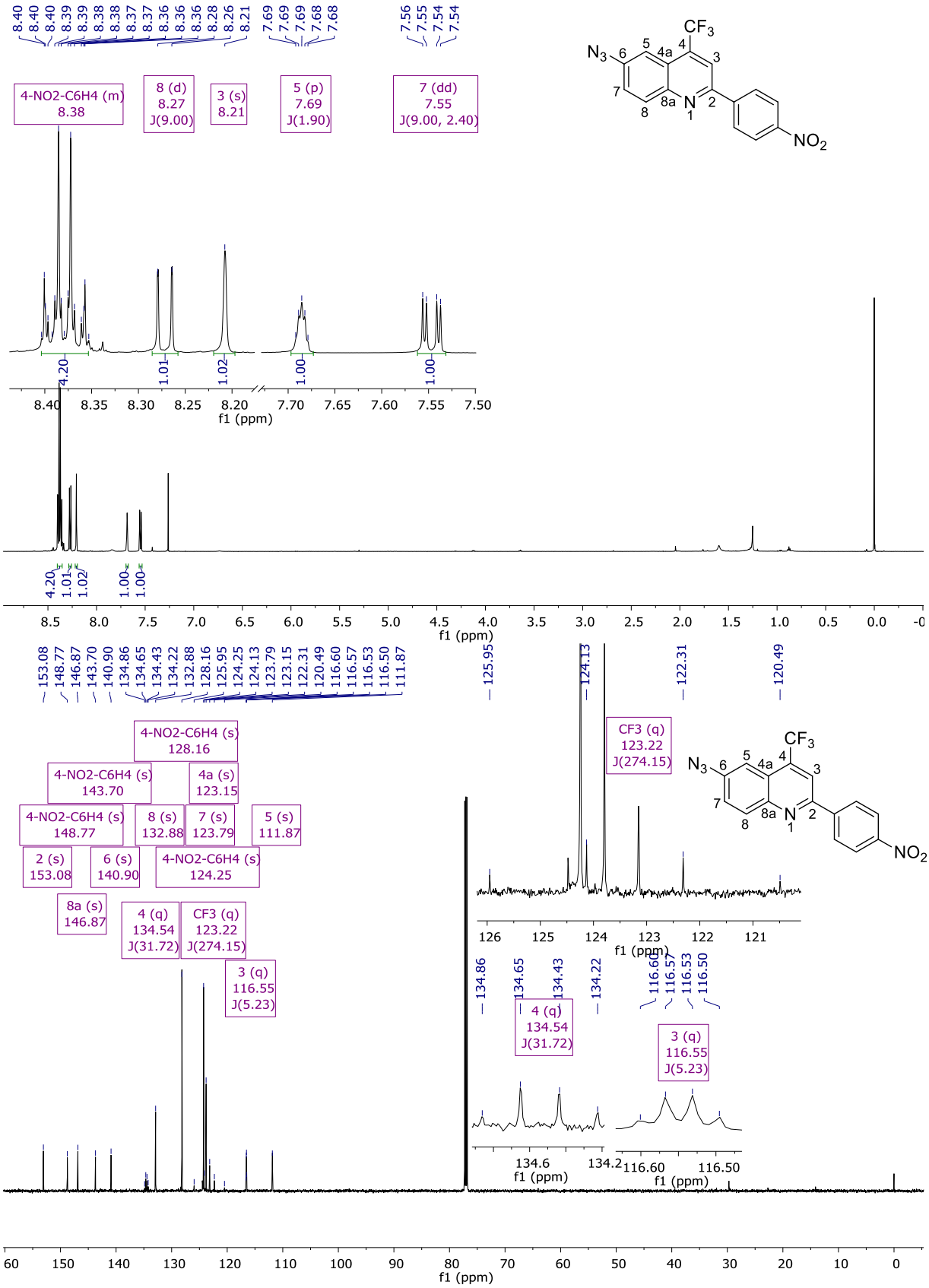


Figura 78 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **5f**, registrados em $CDCl_3$

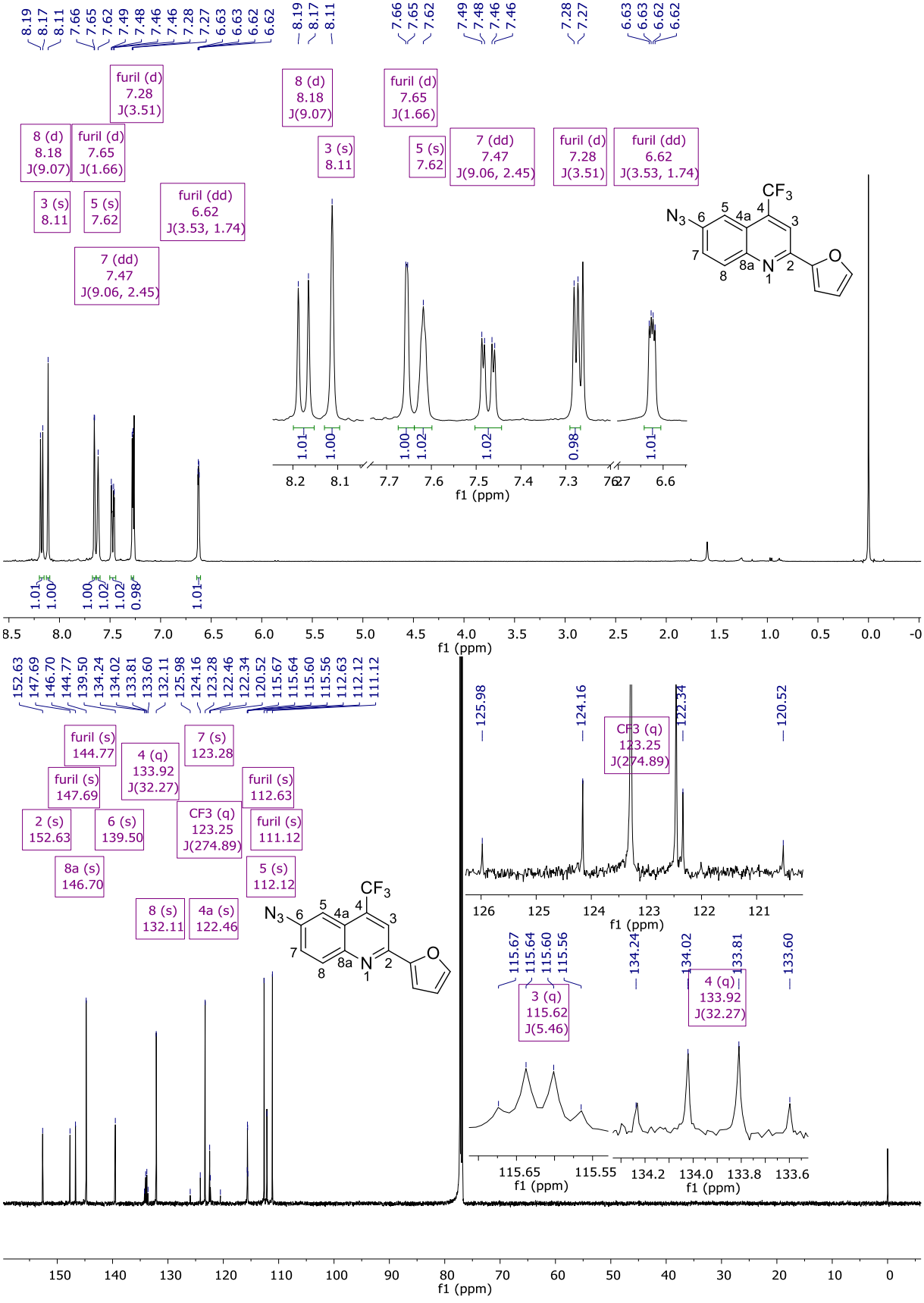


Figura 79 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **5b**, registrado em $CDCl_3$

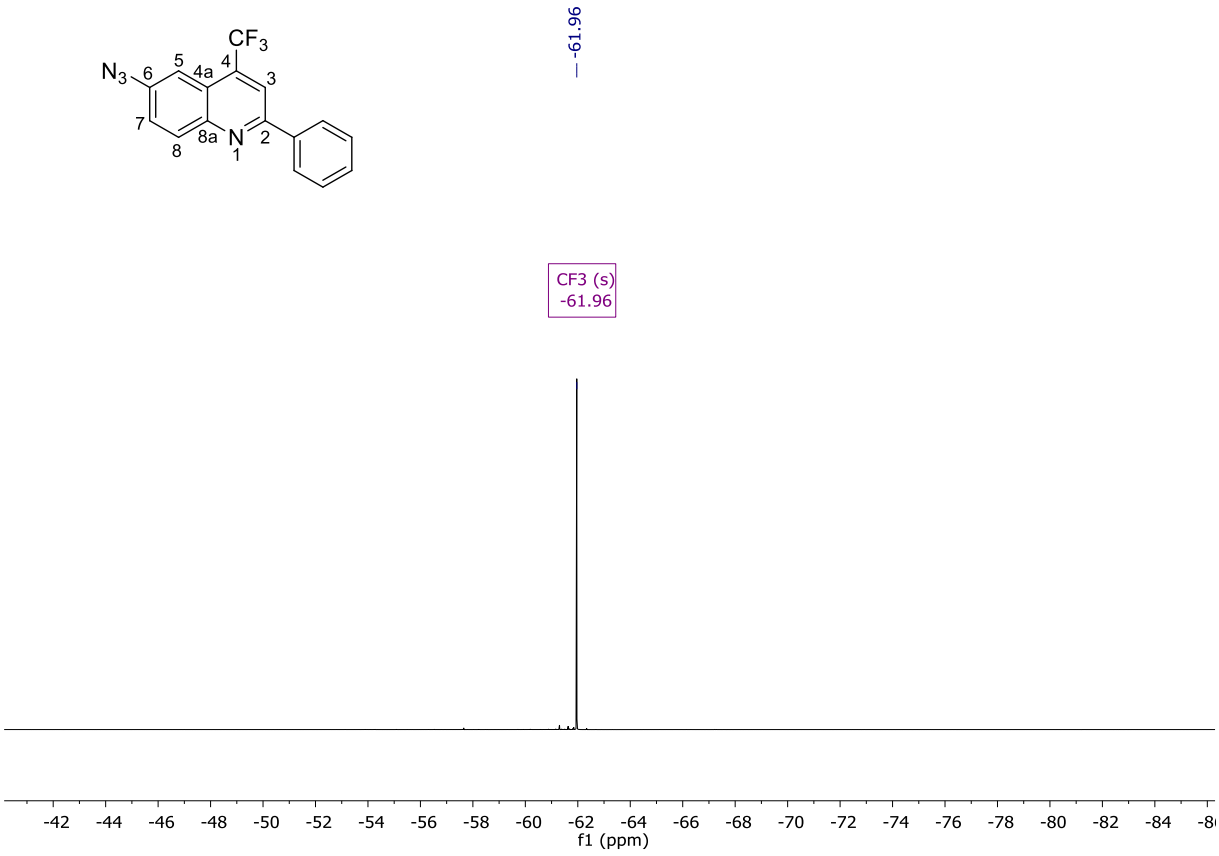


Figura 80 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto 5c, registrado em $CDCl_3$

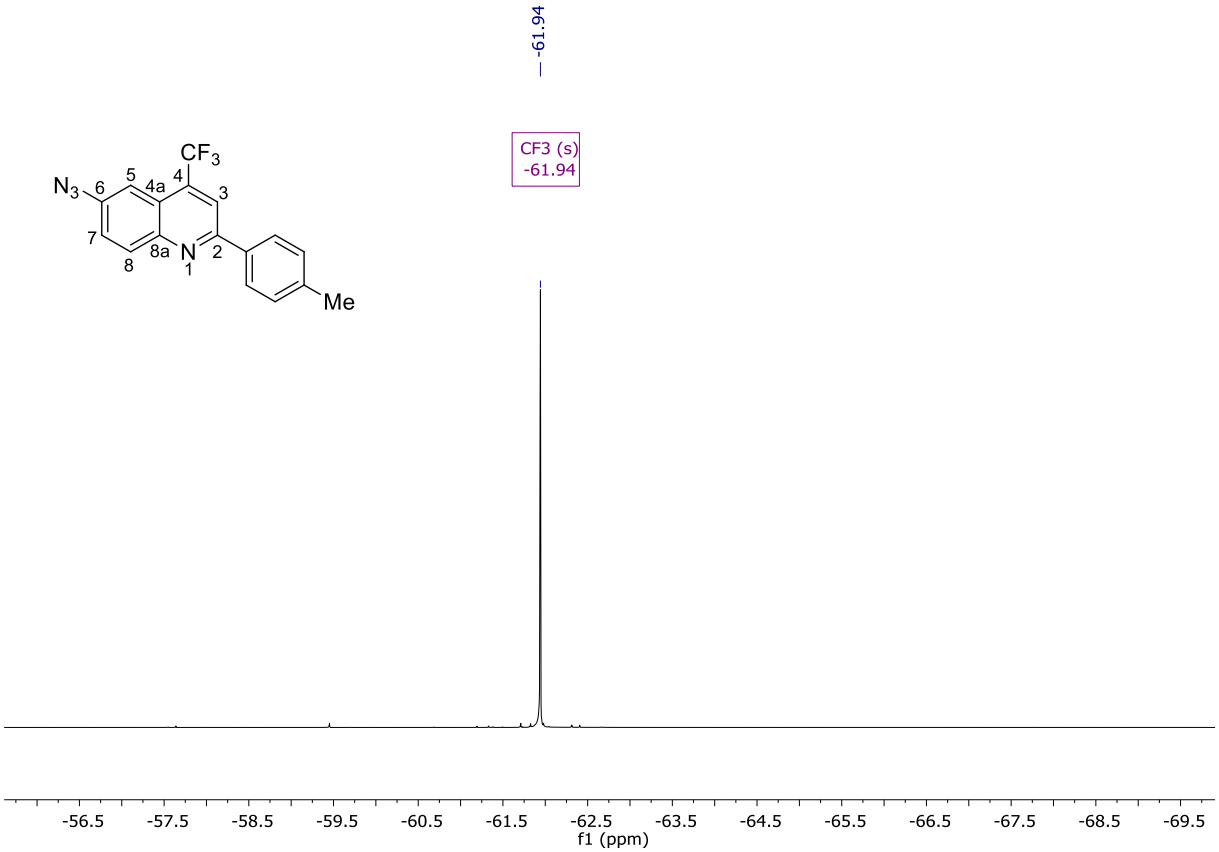


Figura 81 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **5d**, registrado em $CDCl_3$

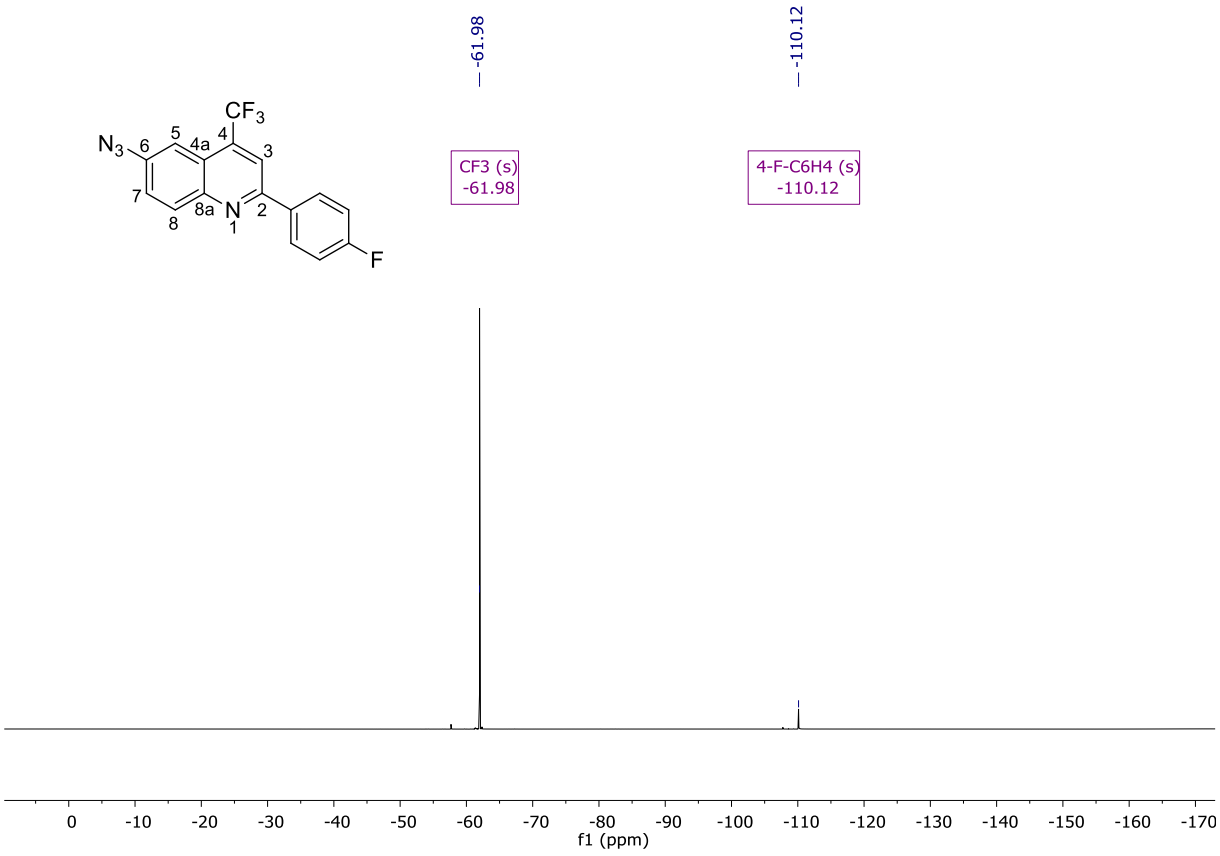


Figura 82 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **5e**, registrado em $CDCl_3$

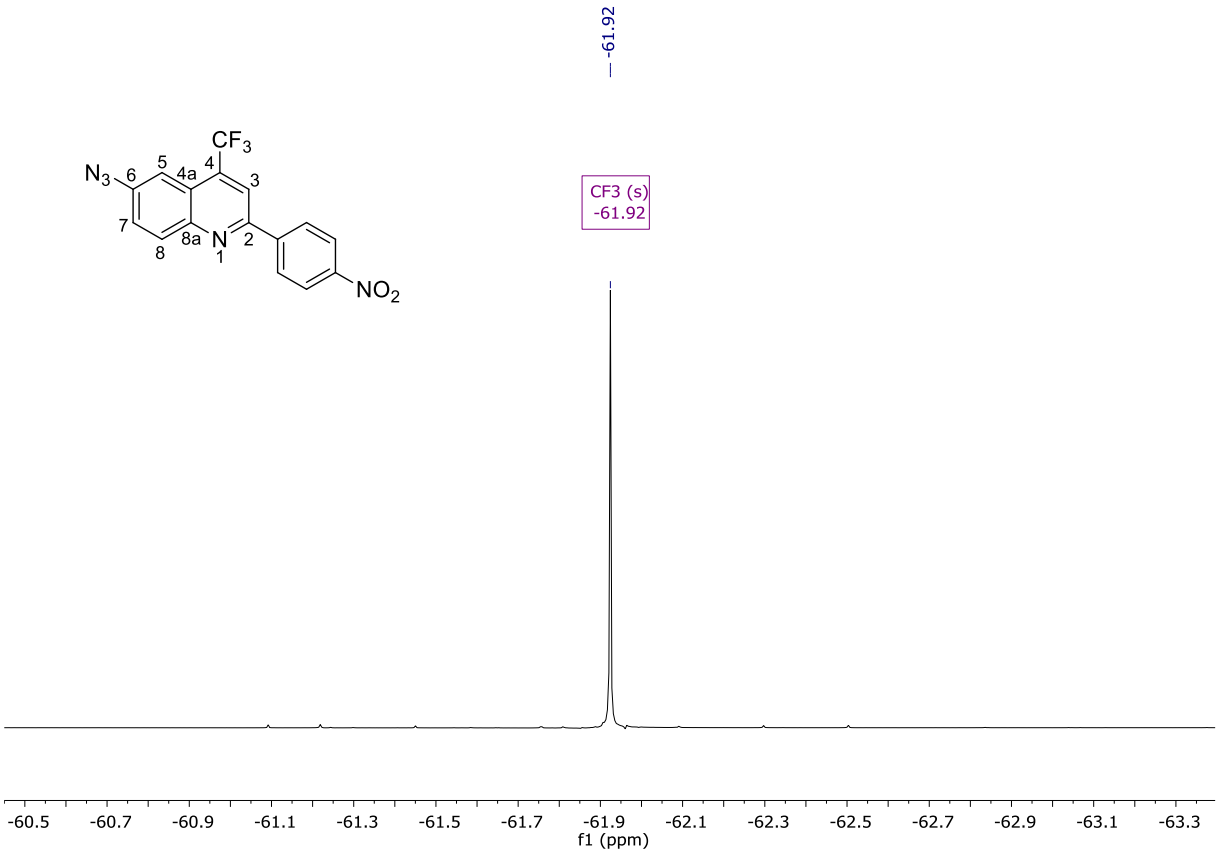


Figura 83 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **5f**, registrado em $CDCl_3$

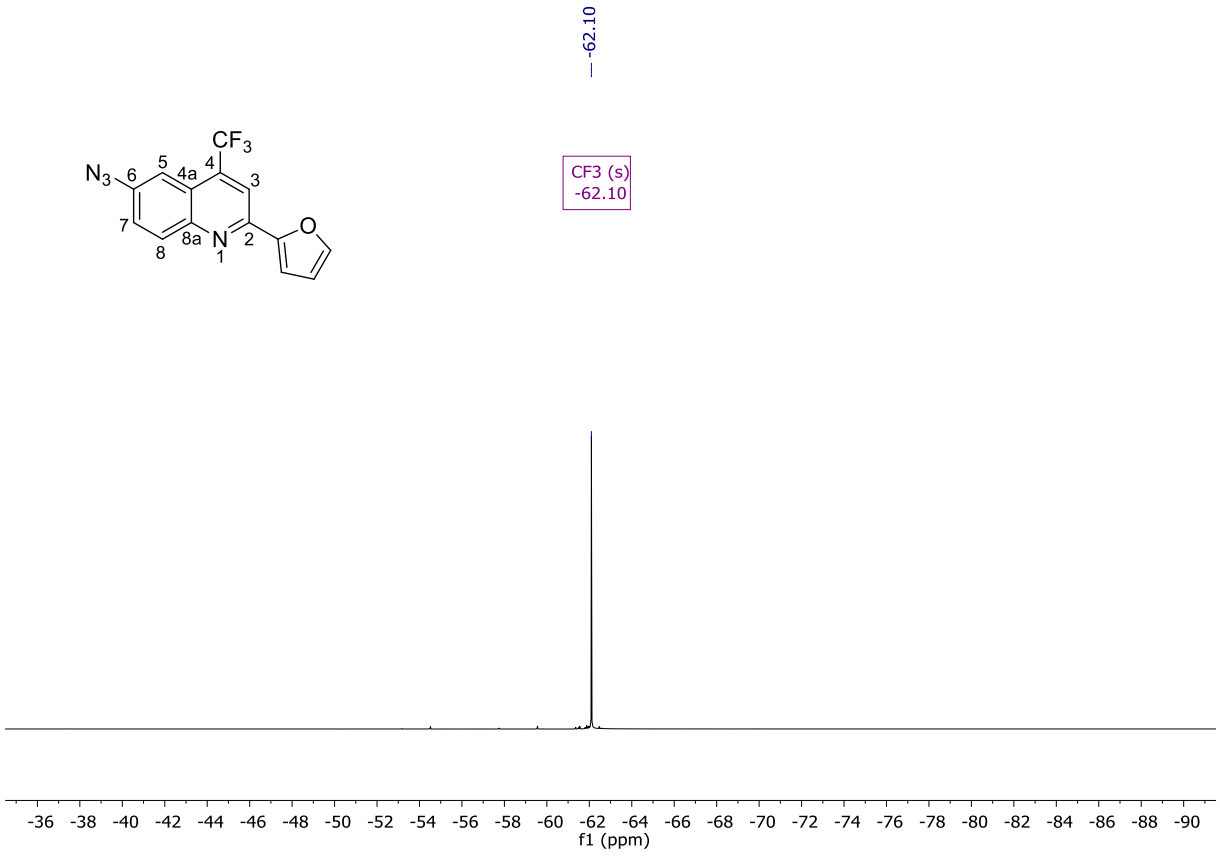


Figura 84 – Espectro RMN ^{1}H à 600 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **9b**, registrados em $CDCl_3$

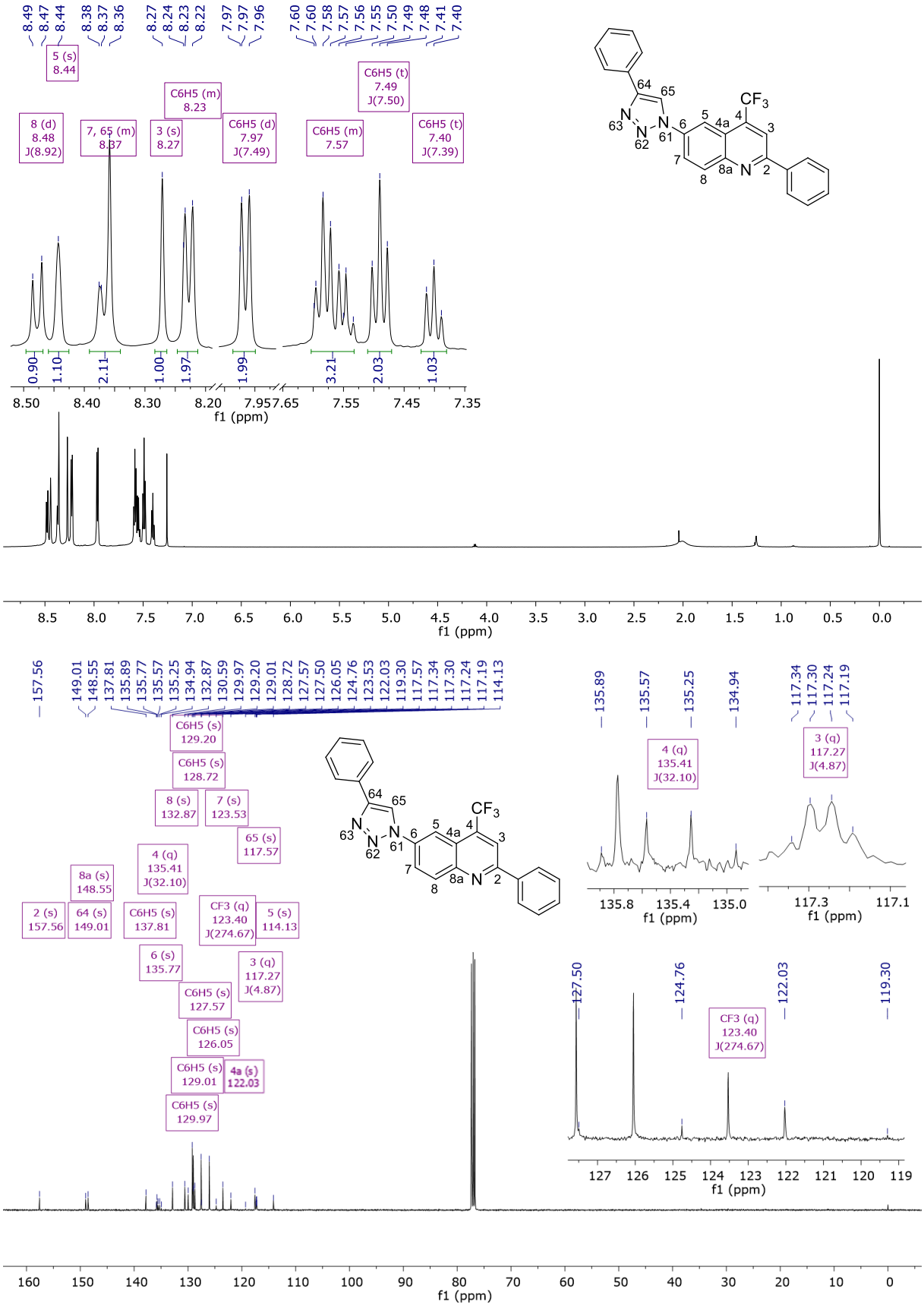


Figura 85 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **9c**, registrados em $CDCl_3$

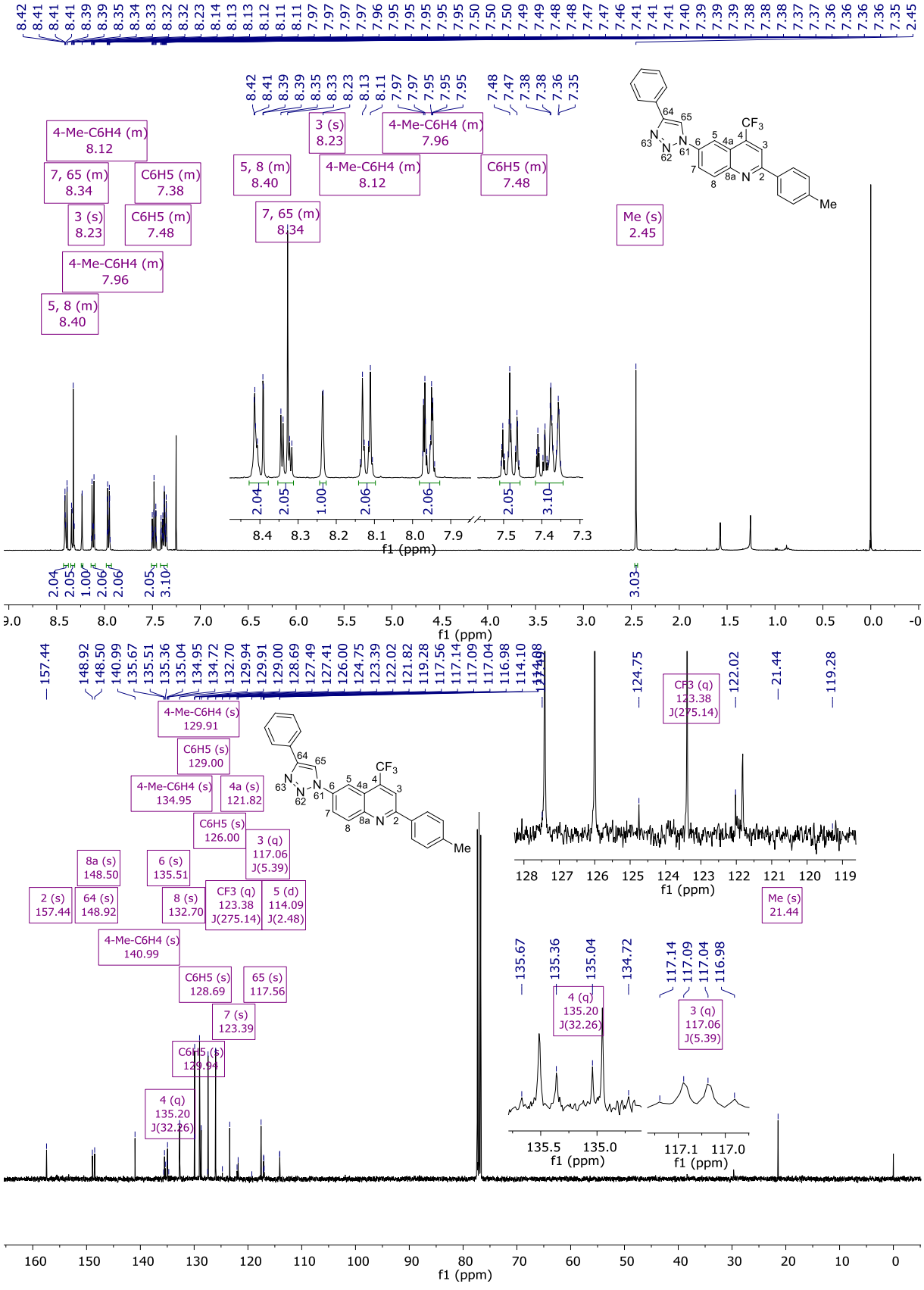


Figura 86 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **9d**, registrados em $CDCl_3$

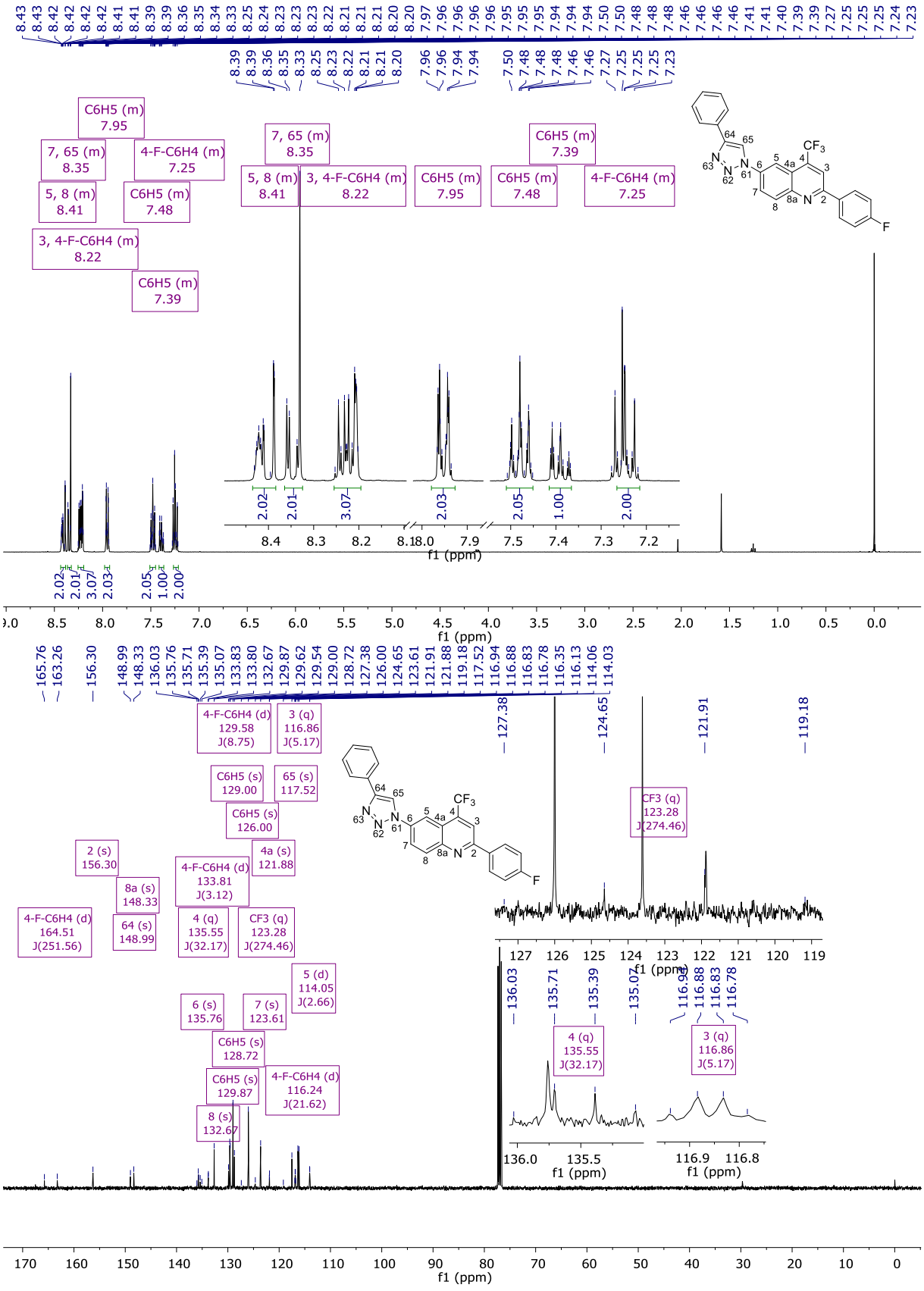


Figura 87 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **9f**, registrados em $CDCl_3$

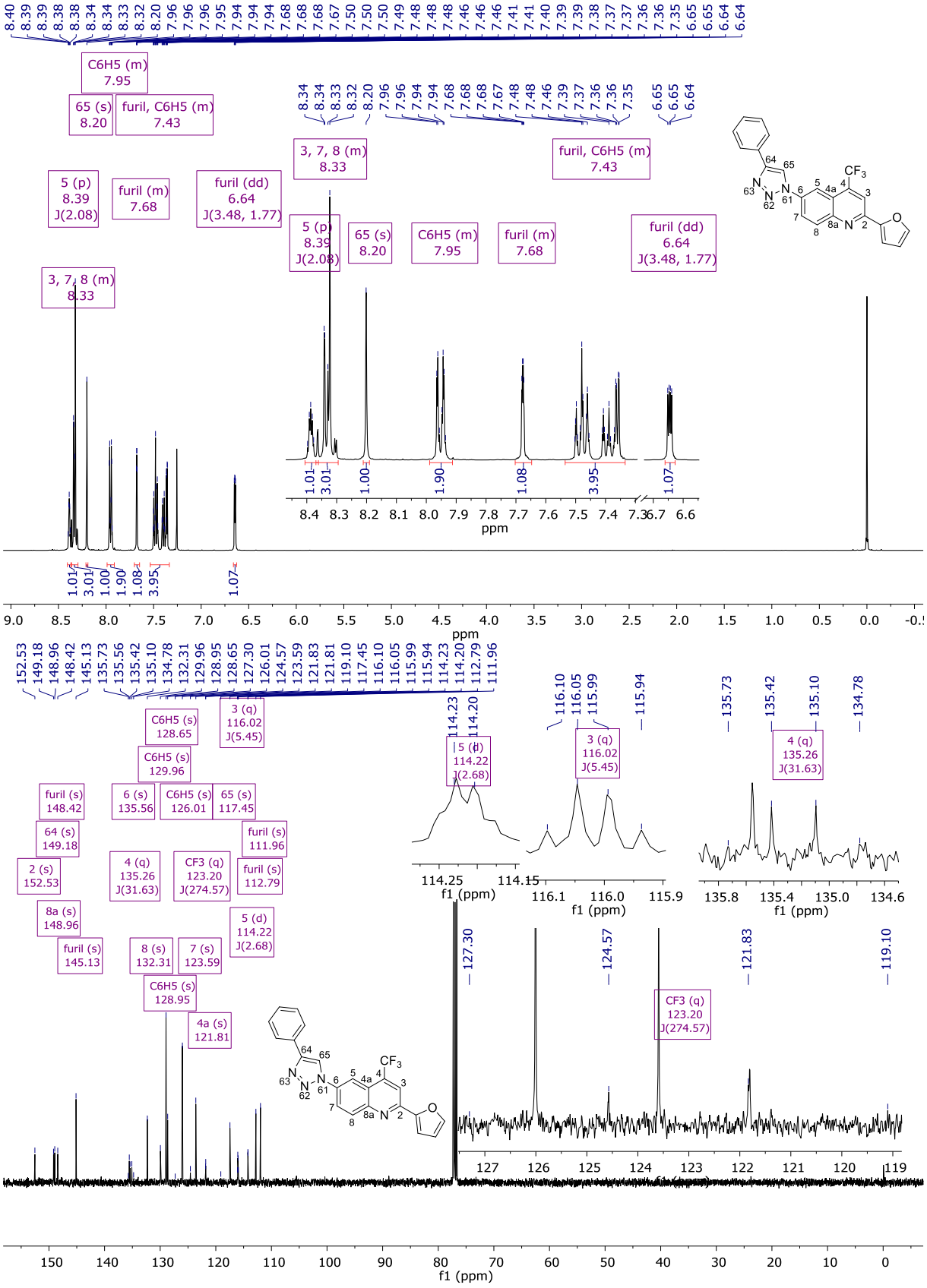


Figura 88 – Espectro RMN ^{1}H à 600 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **10b**, registrados em DMSO-d_6

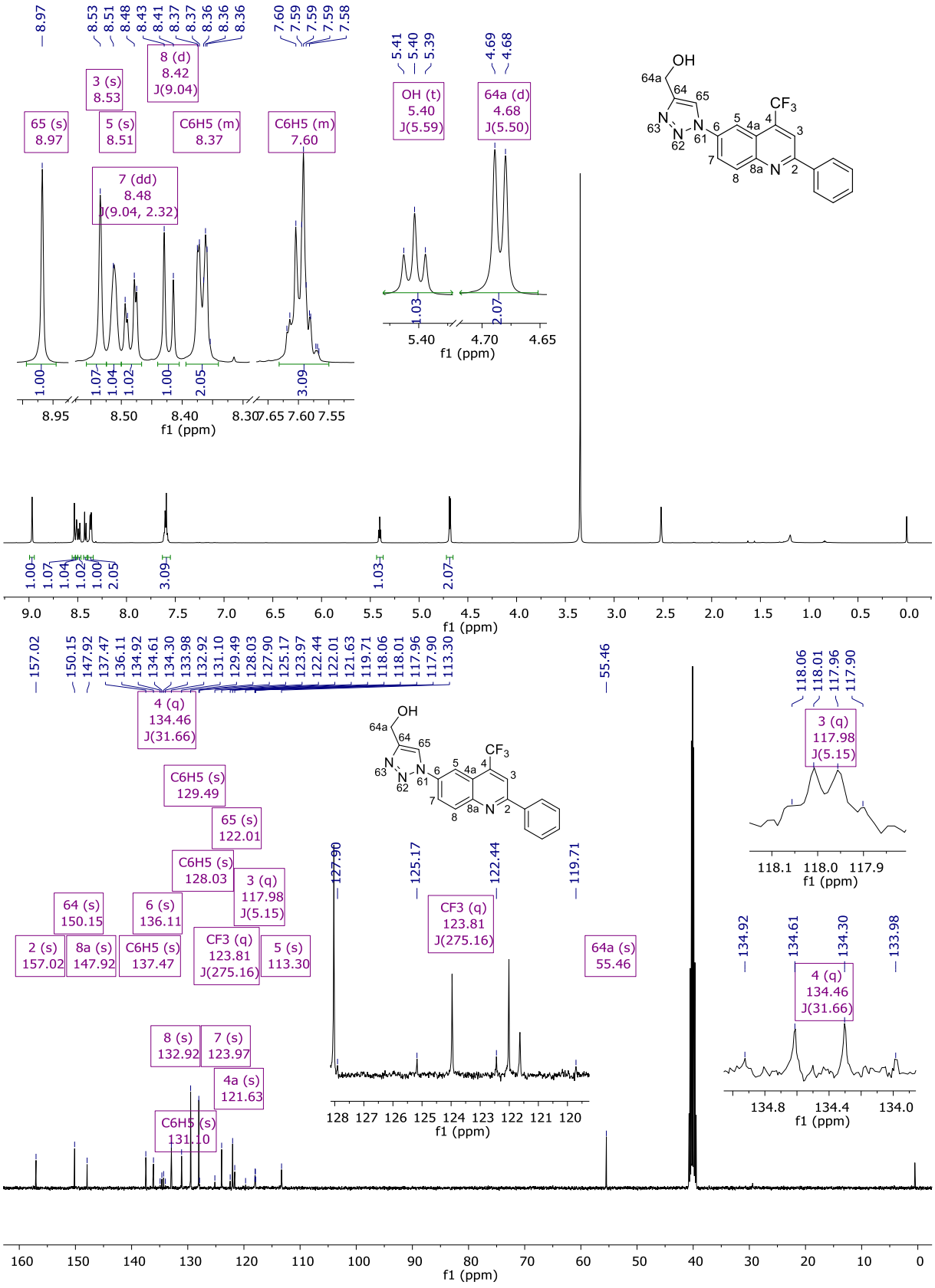


Figura 89 – Espectro RMN ^{1}H à 600 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **10c**, registrados em DMSO-d_6

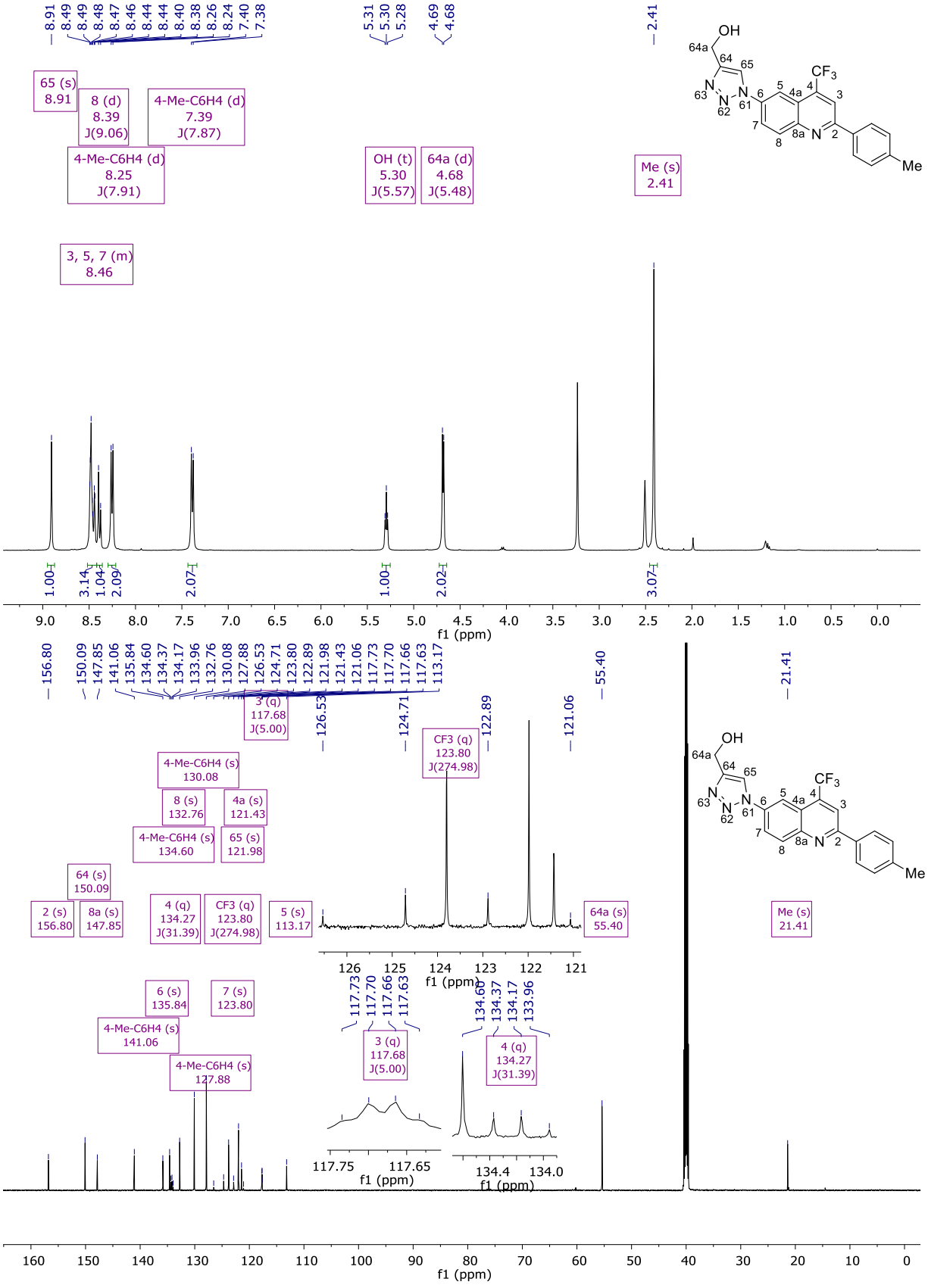


Figura 90 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **10d**, registrados em DMSO-d_6

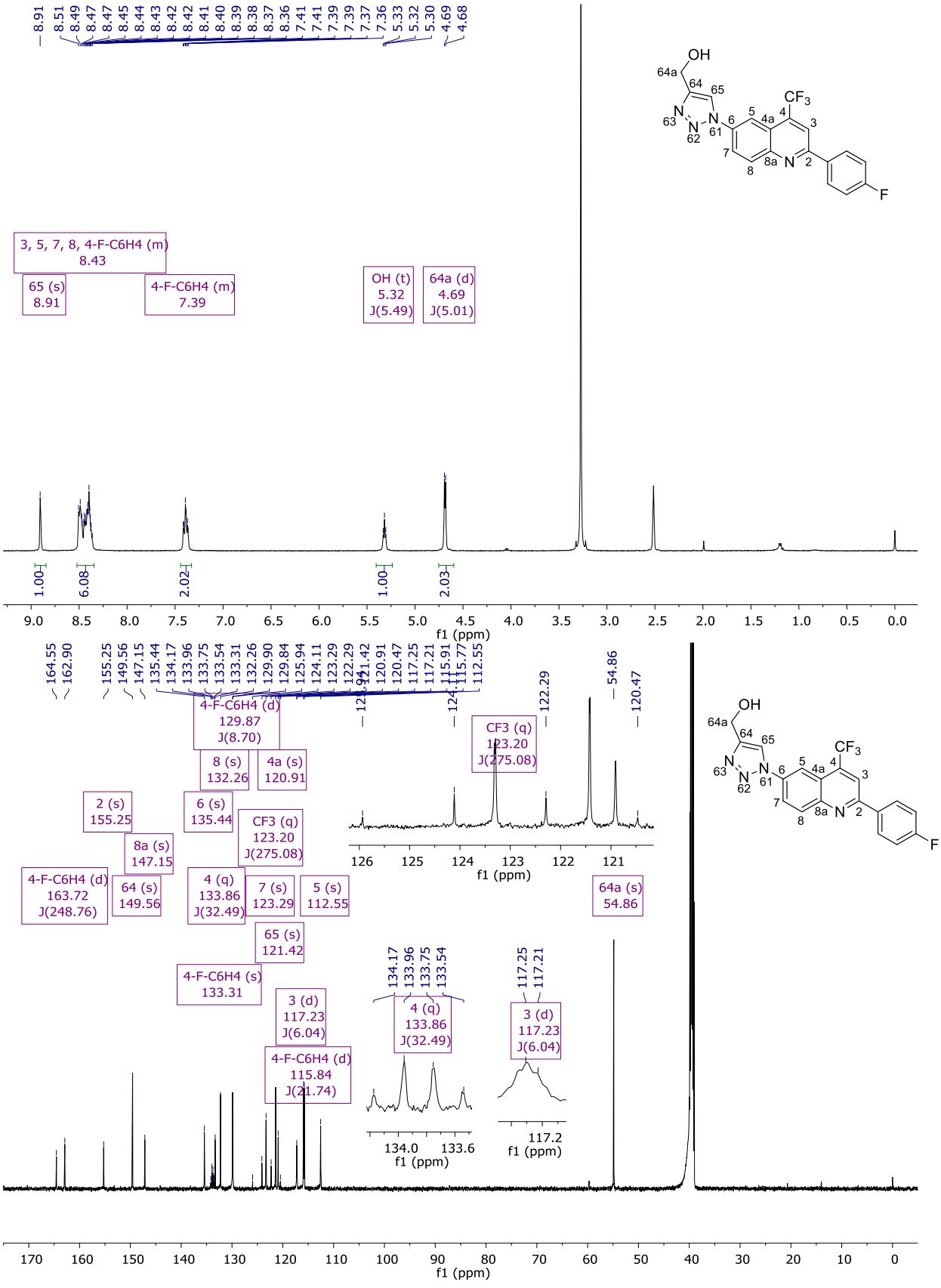


Figura 91 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **10f**, registrados em DMSO-d_6

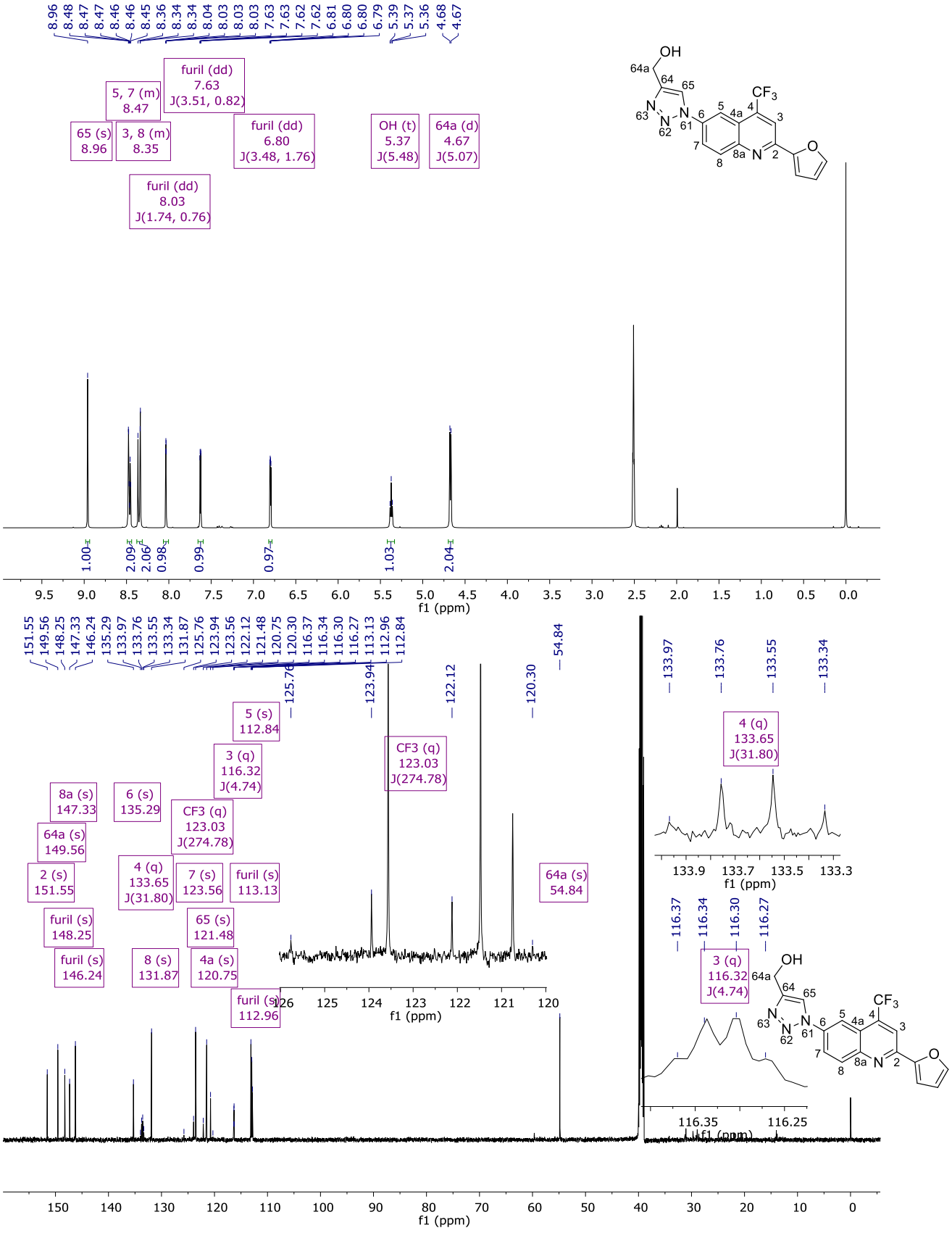


Figura 92 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz do composto **11b**, registrados em $CDCl_3$

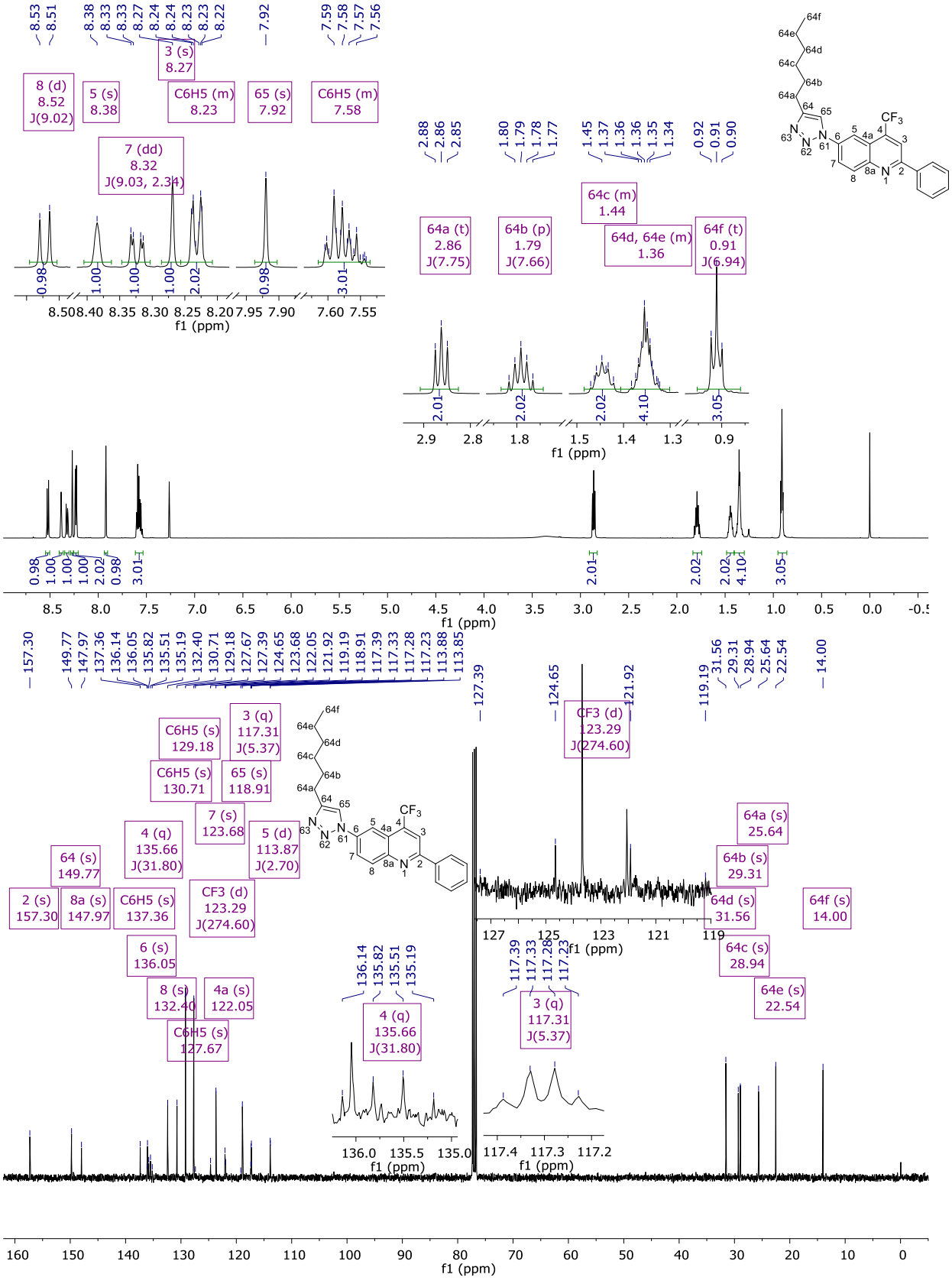


Figura 93 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **11c**, registrados em $CDCl_3$

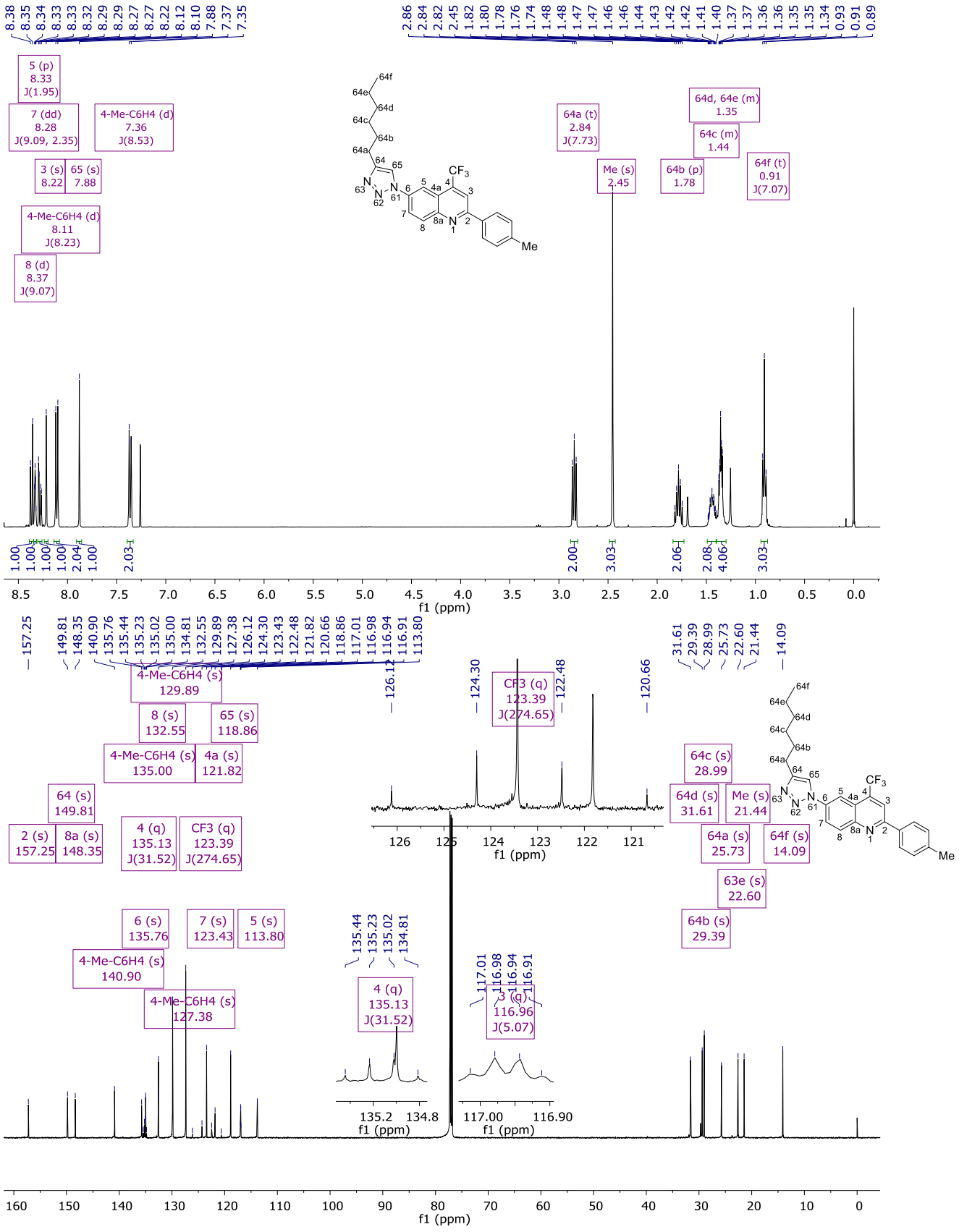


Figura 94 – Espectro RMN ^{1}H à 600 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **11d**, registrados em $CDCl_3$

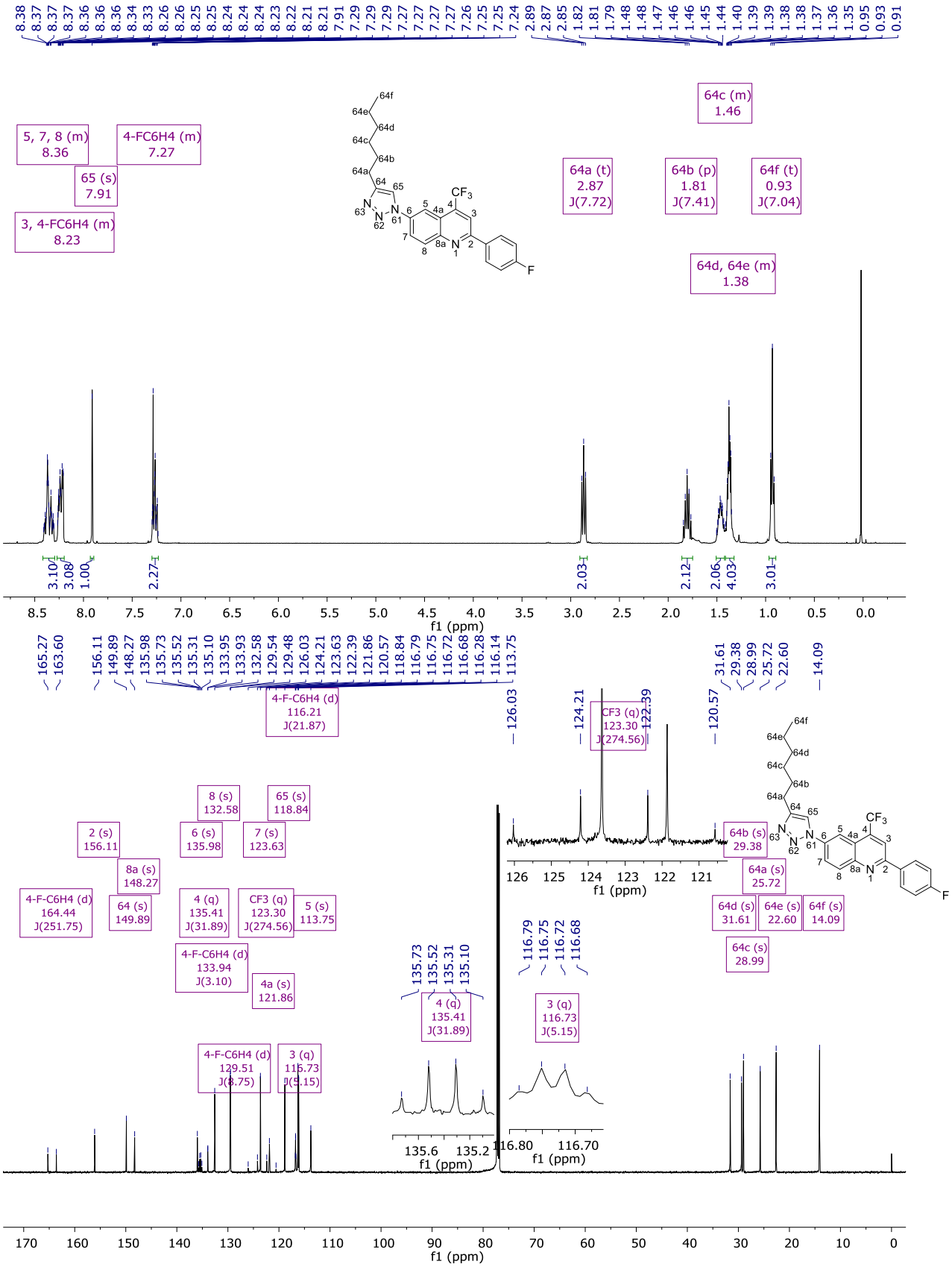


Figura 95 – Espectro RMN ^{1}H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz do composto **11f**, registrados em $CDCl_3$

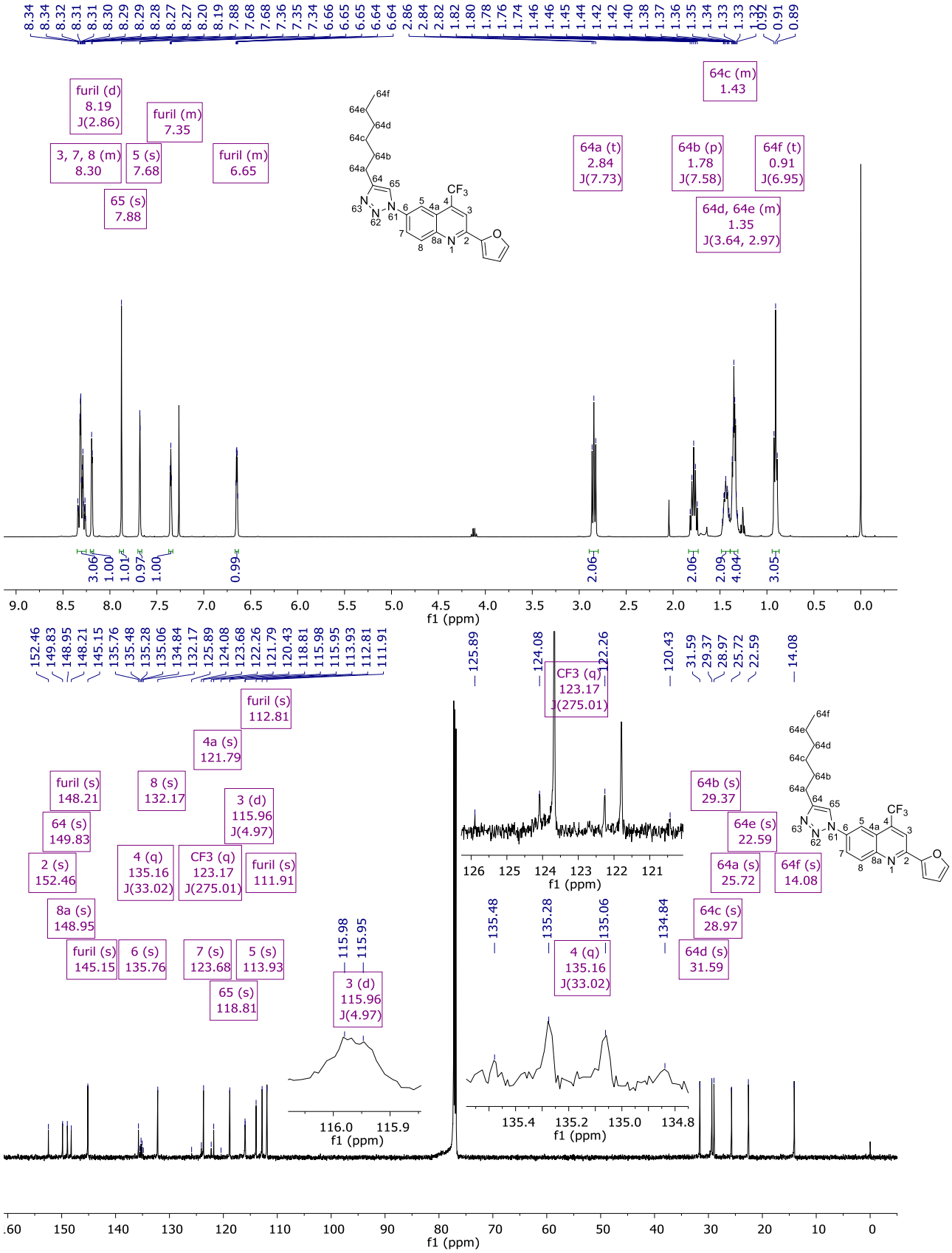


Figura 96 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **9b**, registrado em $CDCl_3$

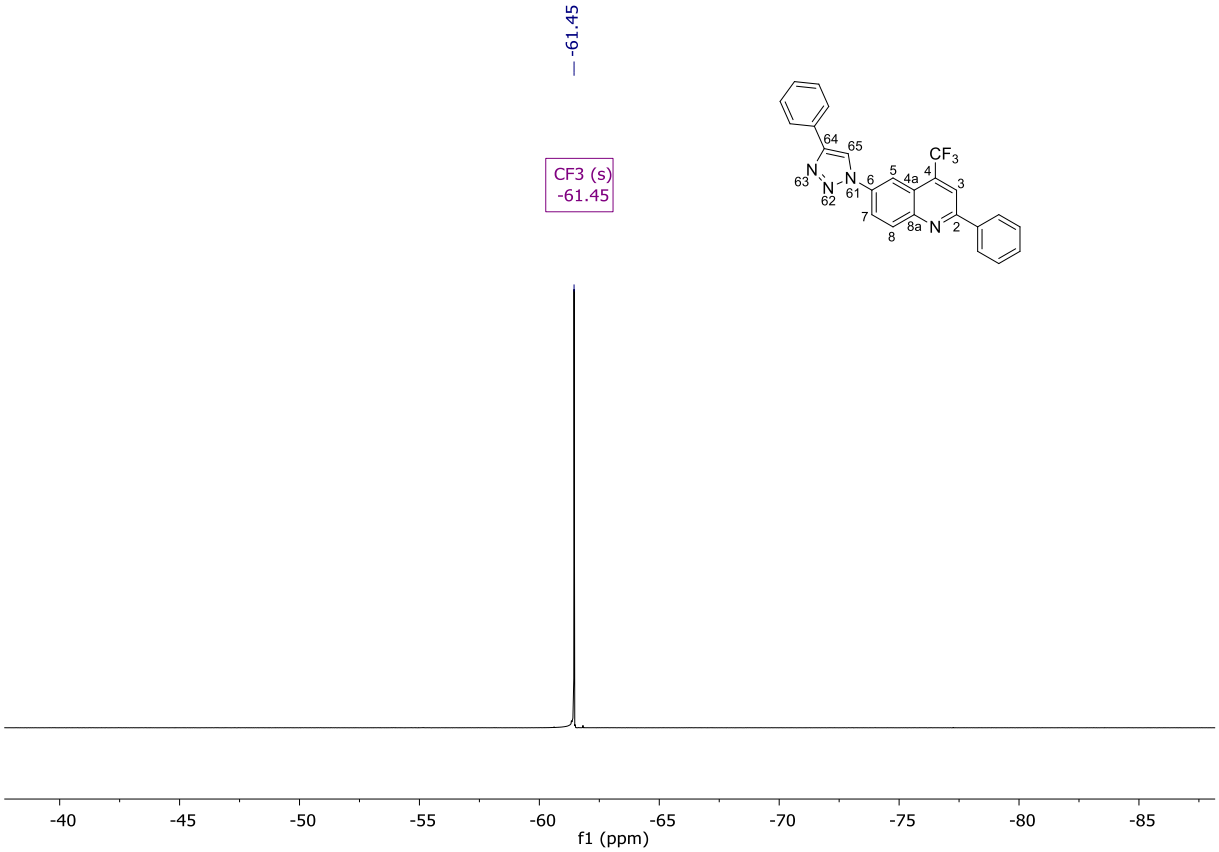


Figura 97 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **9c**, registrado em $CDCl_3$

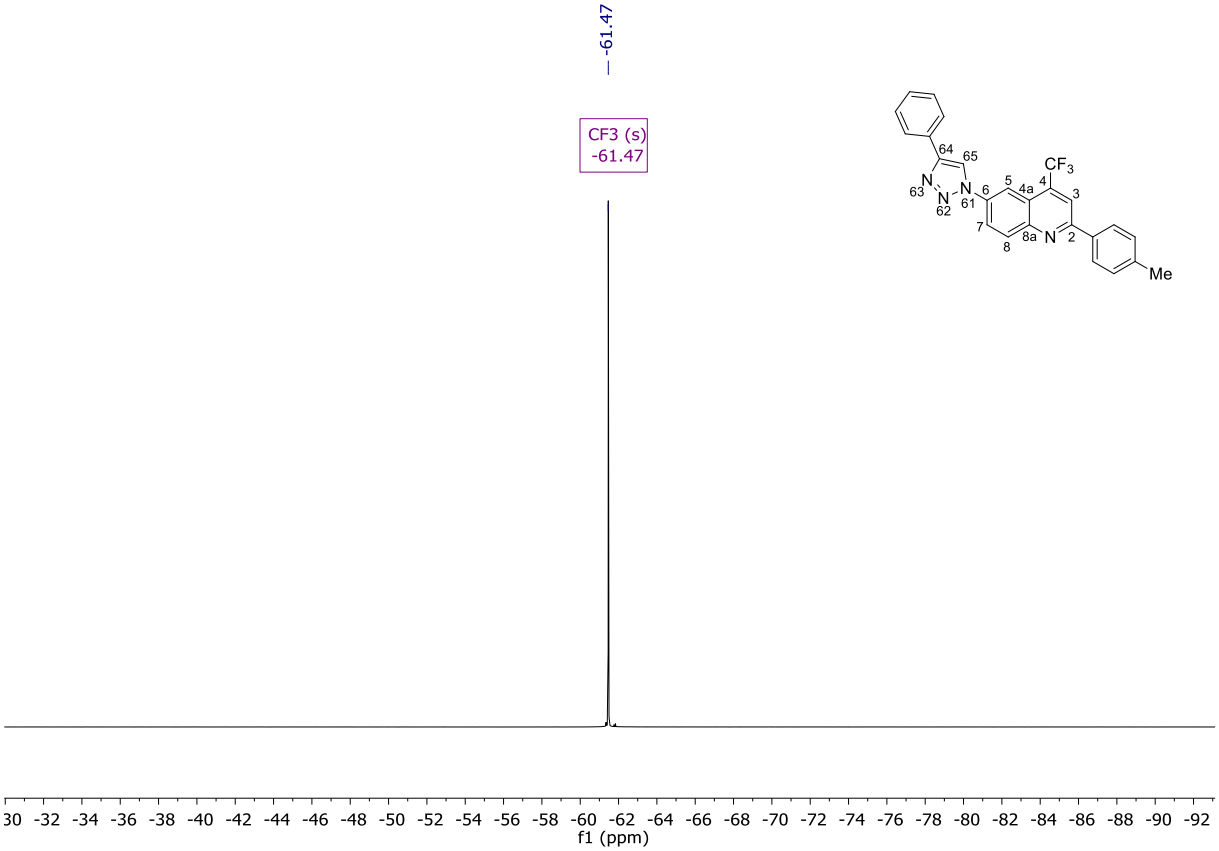


Figura 98 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **9d**, registrado em $CDCl_3$

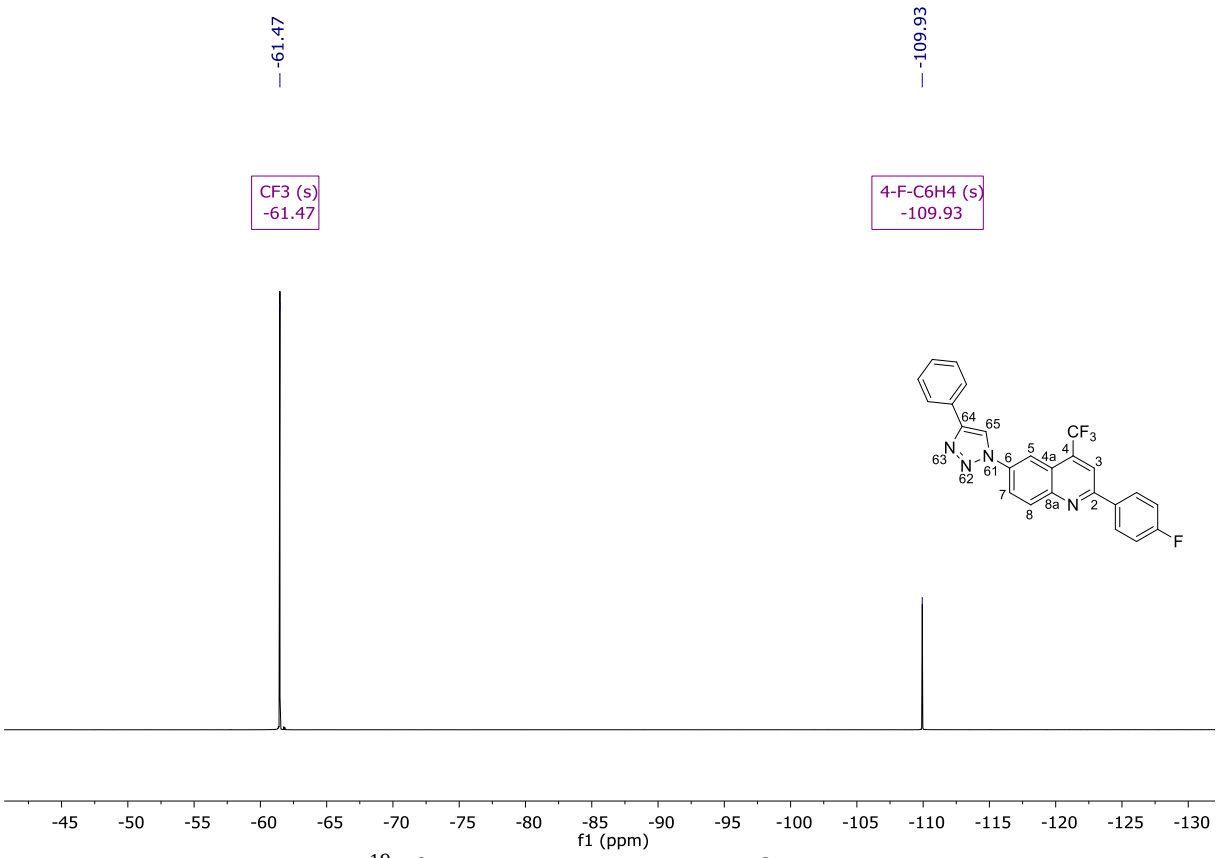


Figura 99 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **9f**, registrado em $CDCl_3$

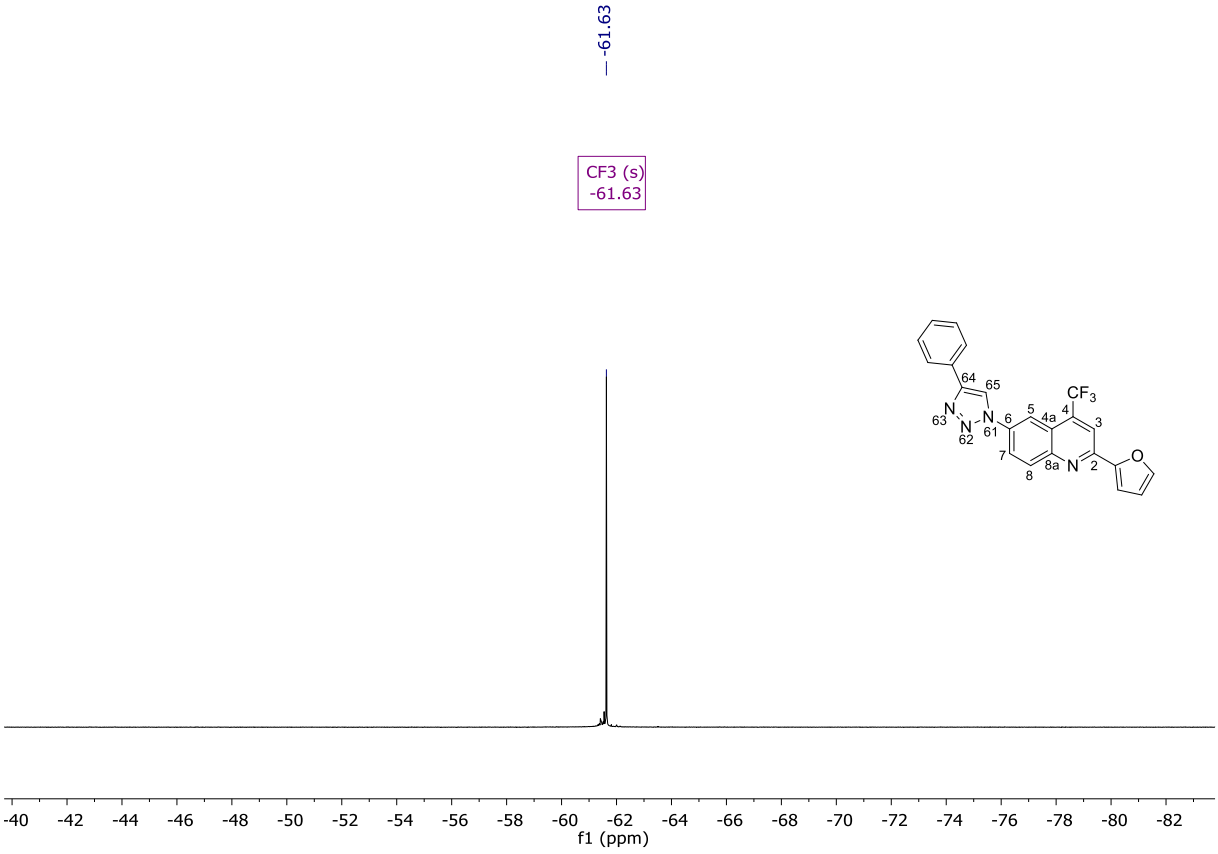


Figura 100 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **10b**, registrado em DMSO-d_6

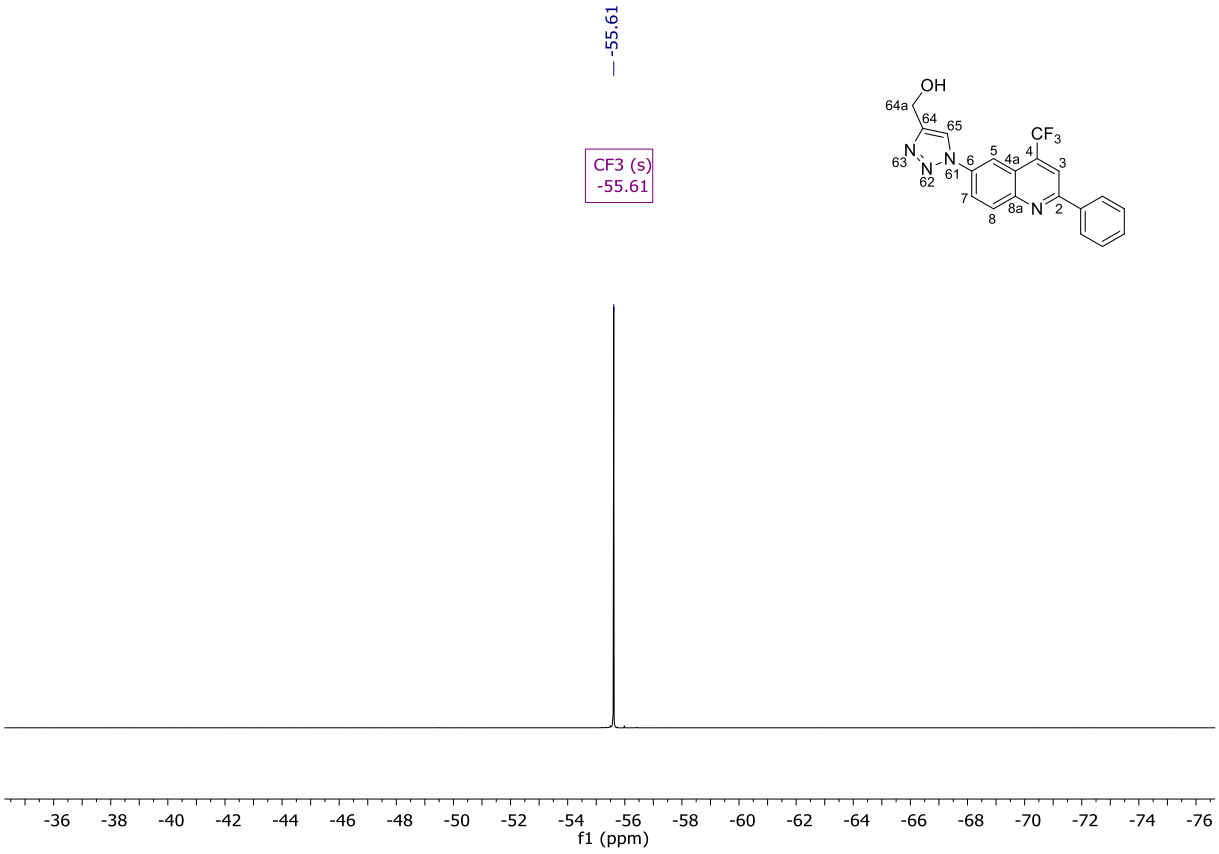


Figura 101 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **10c**, registrado em DMSO-d_6

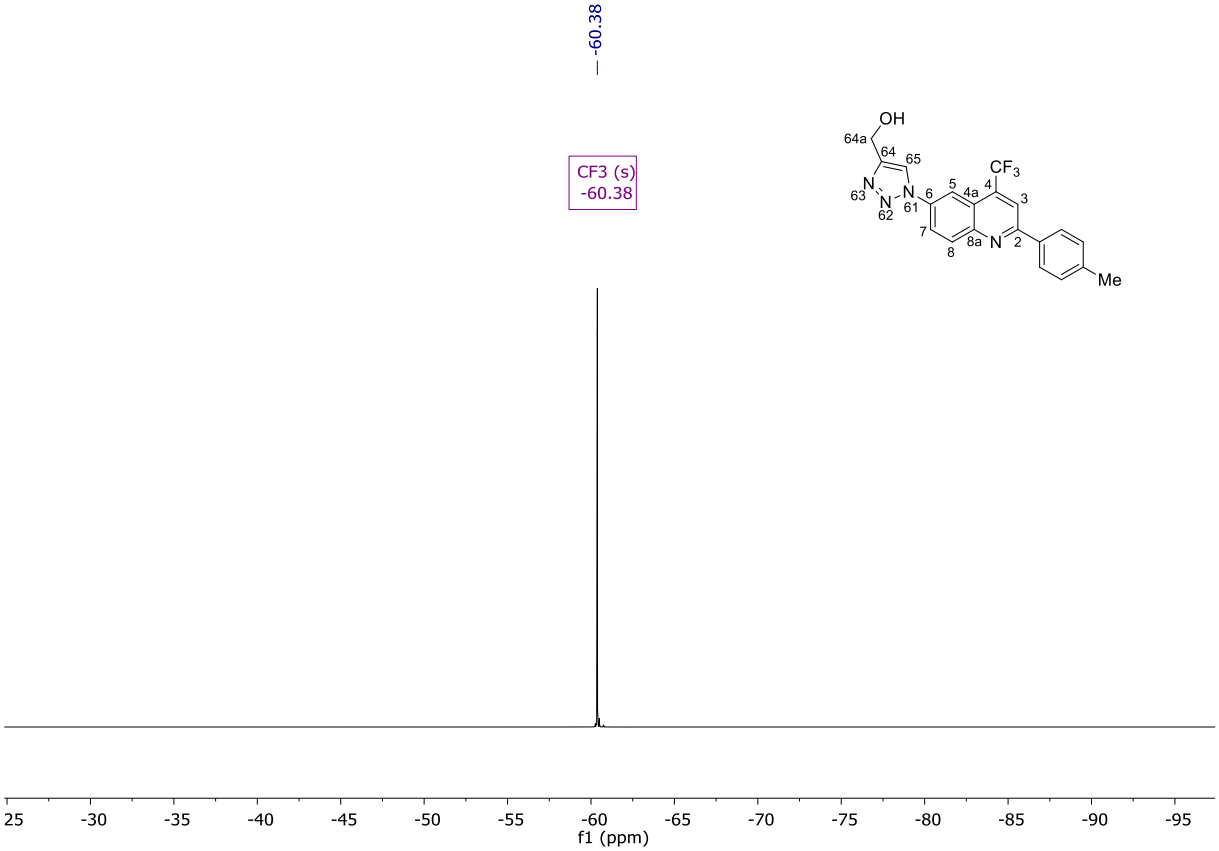


Figura 102 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **10d**, registrado em DMSO-d_6

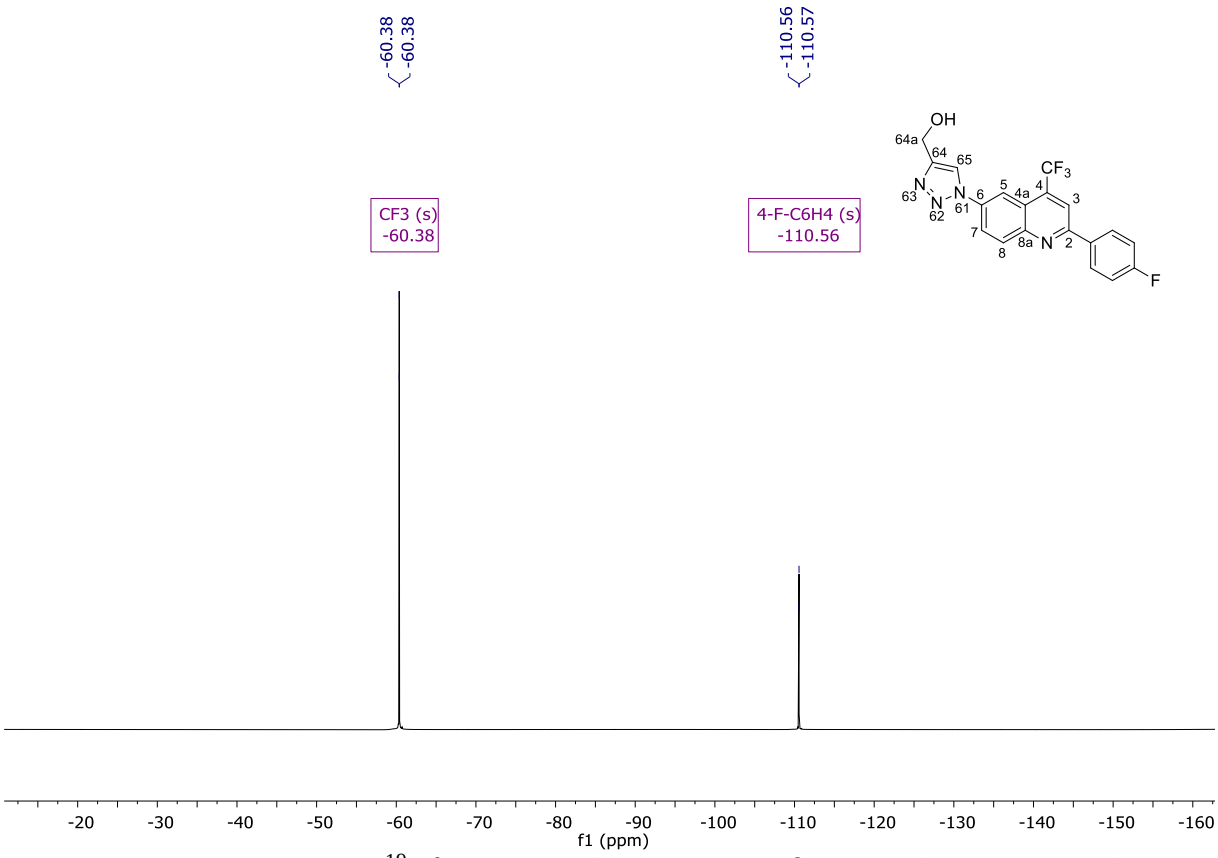


Figura 103 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **10f**, registrado em DMSO-d_6

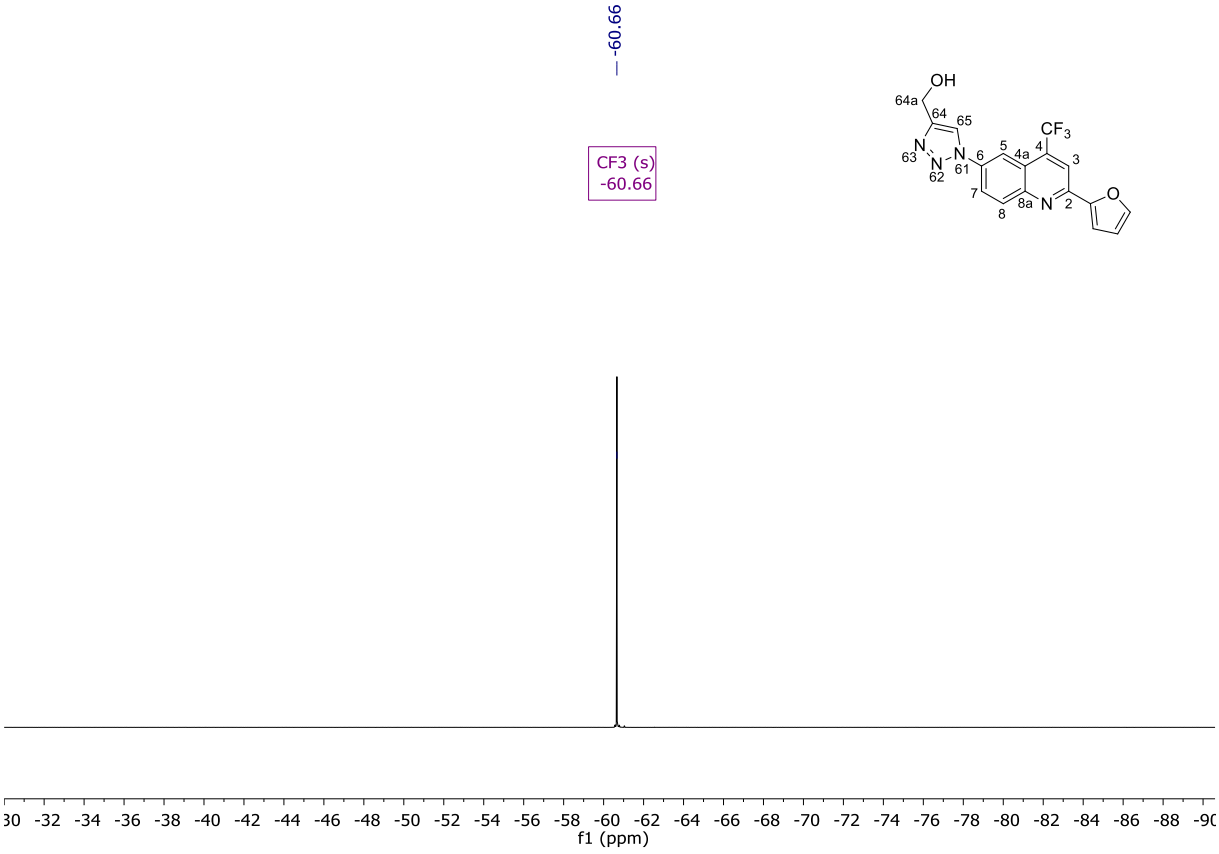


Figura 104 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **11b**, registrado em $CDCl_3$

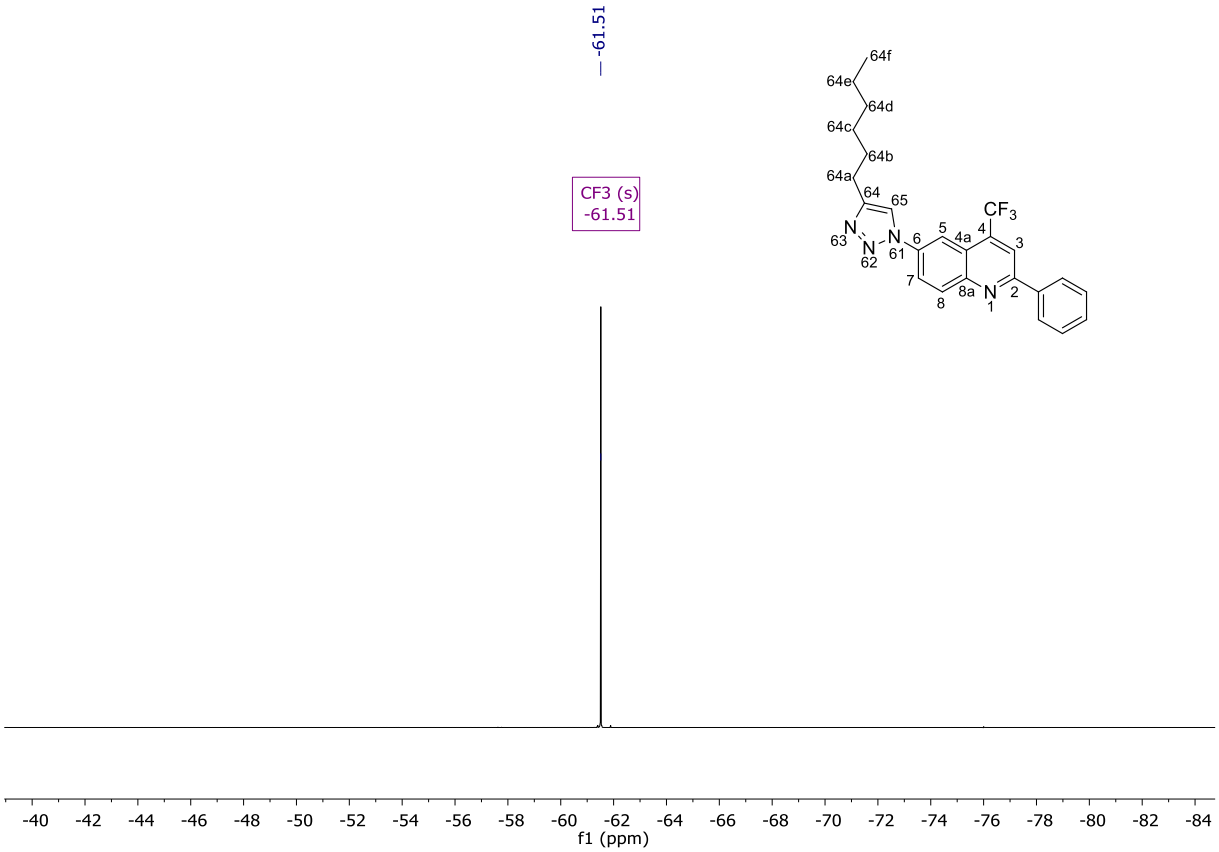


Figura 105 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **11c**, registrado em $CDCl_3$

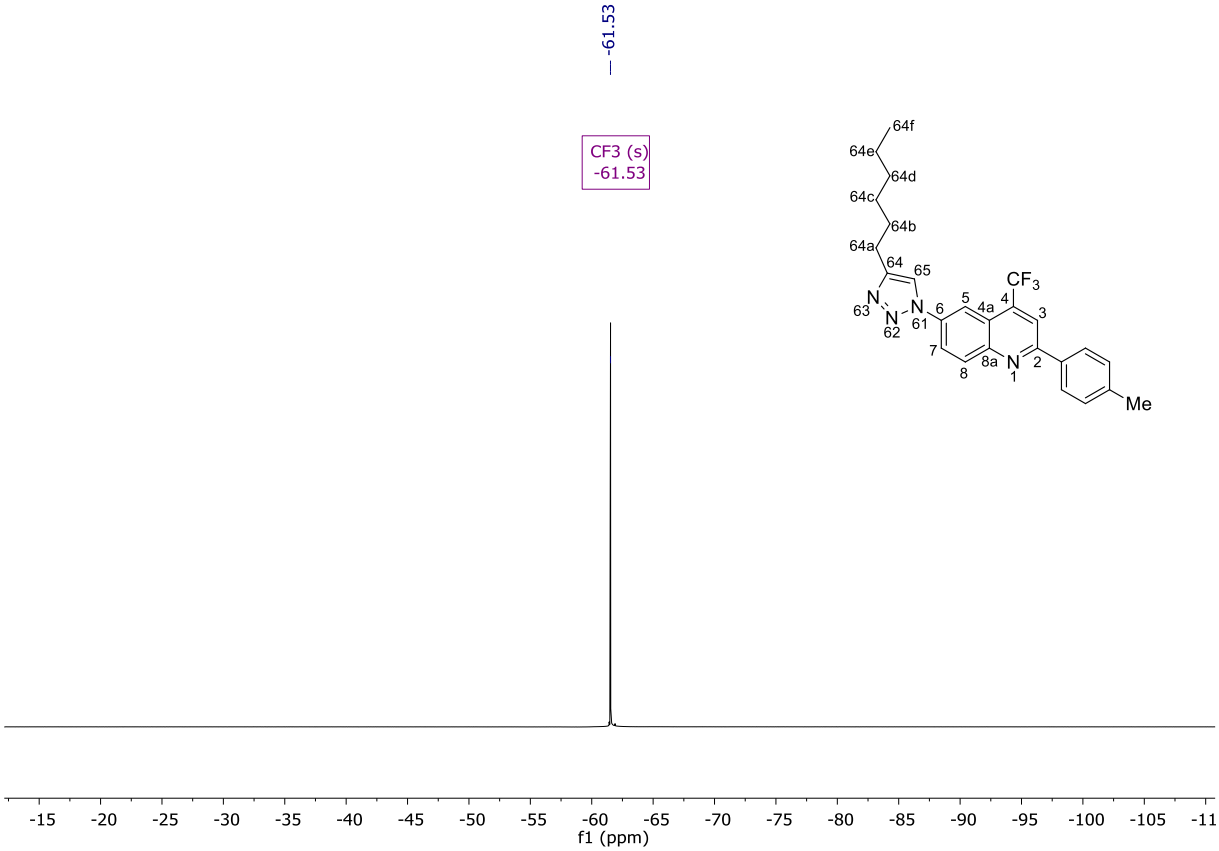


Figura 106 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **11d**, registrado em $CDCl_3$

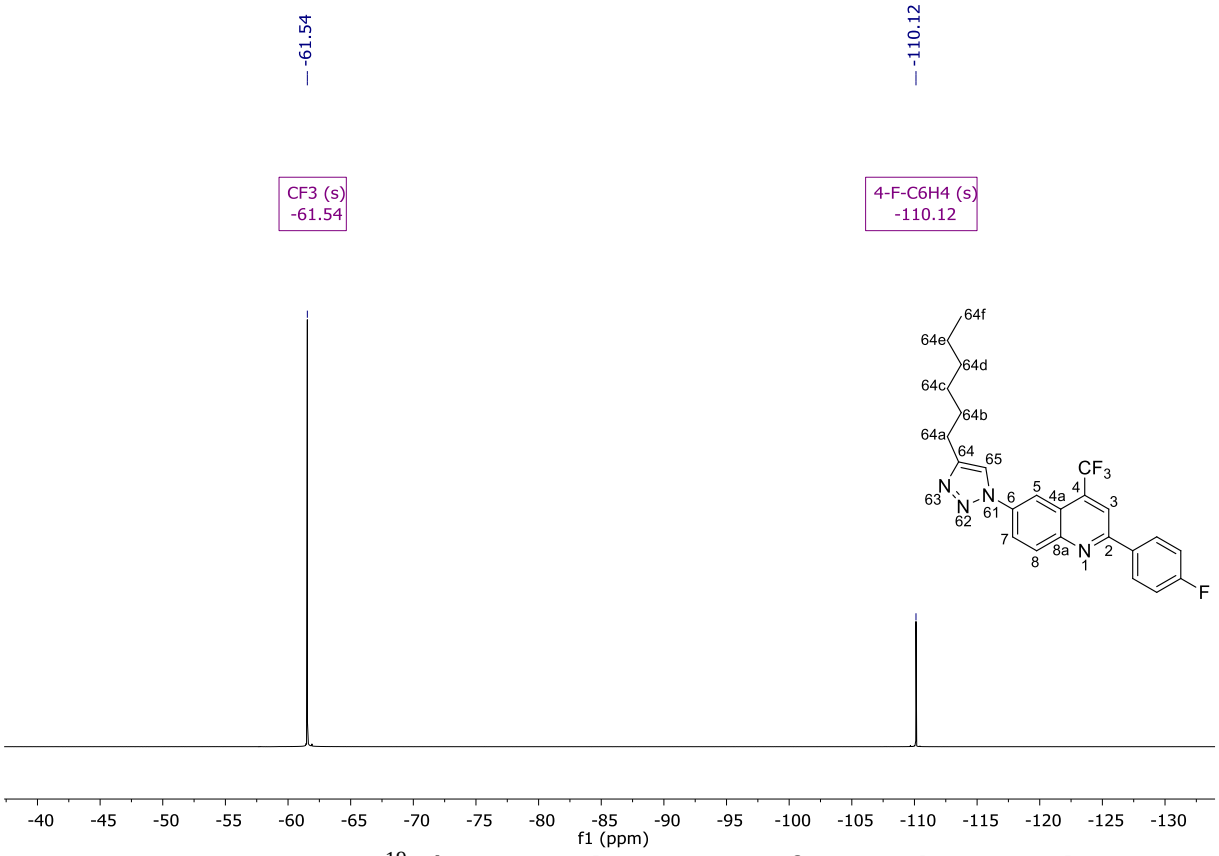
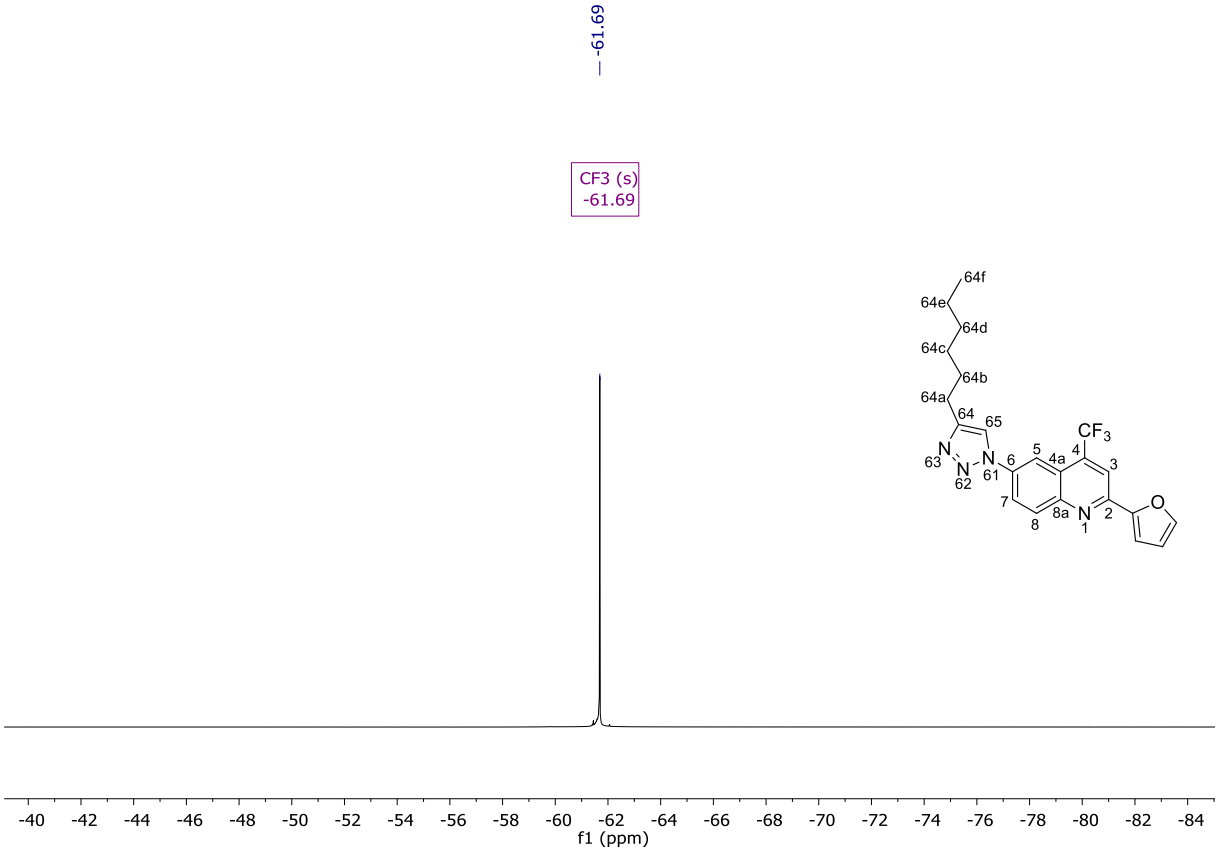


Figura 107 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz do composto **11f**, registrado em $CDCl_3$



8.2 Espectros de massas obtidos para os compostos 3-4

Figura 108 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **3a**

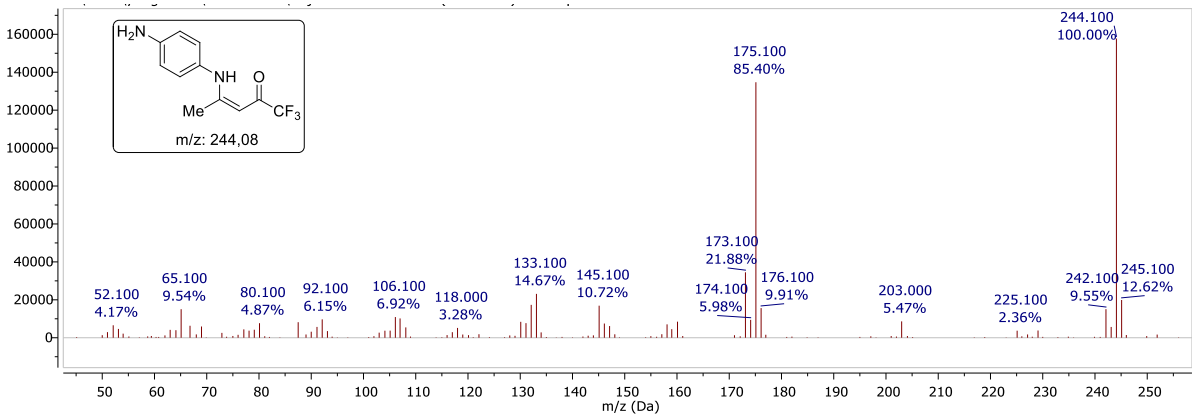


Figura 109 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **3b**

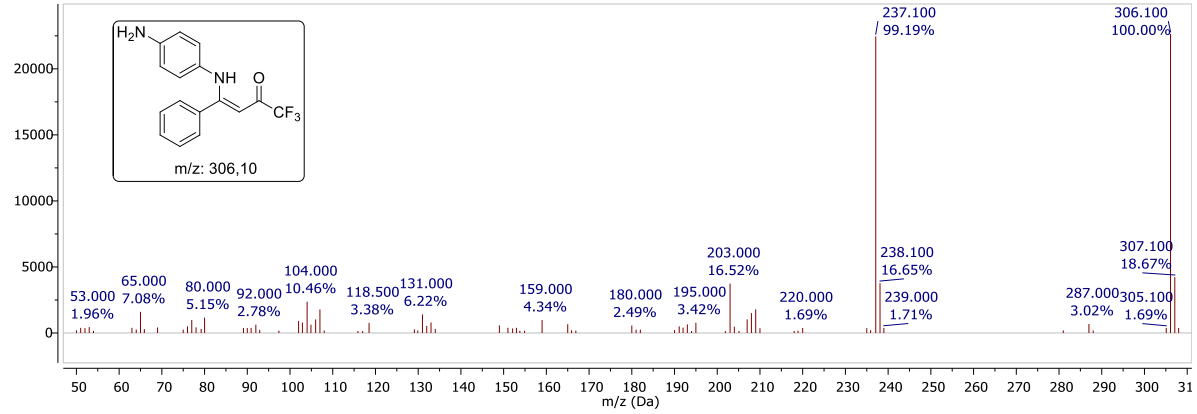


Figura 110 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **3c**

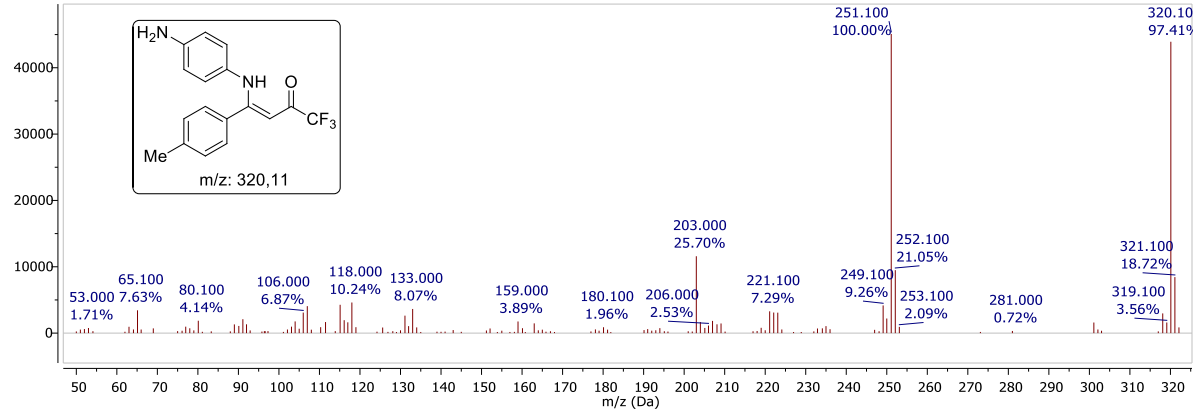


Figura 111 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **3d**

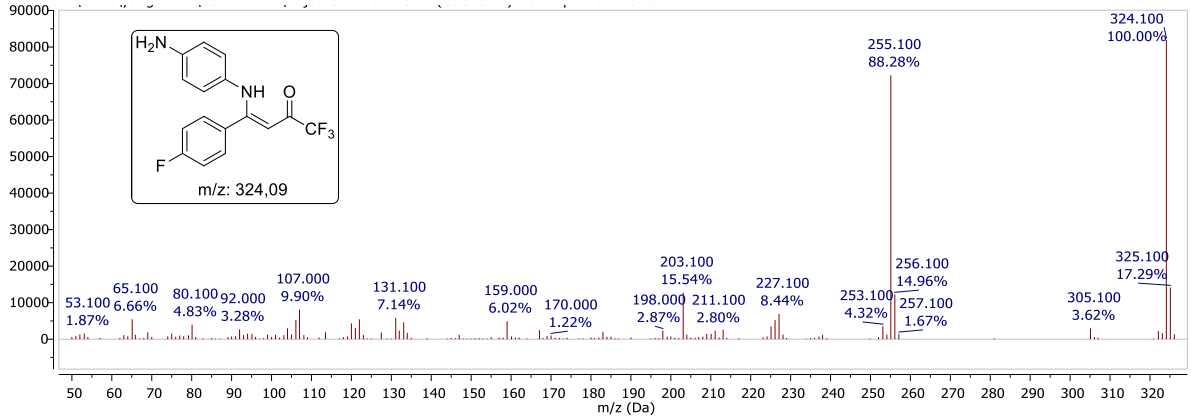


Figura 112 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **3e**

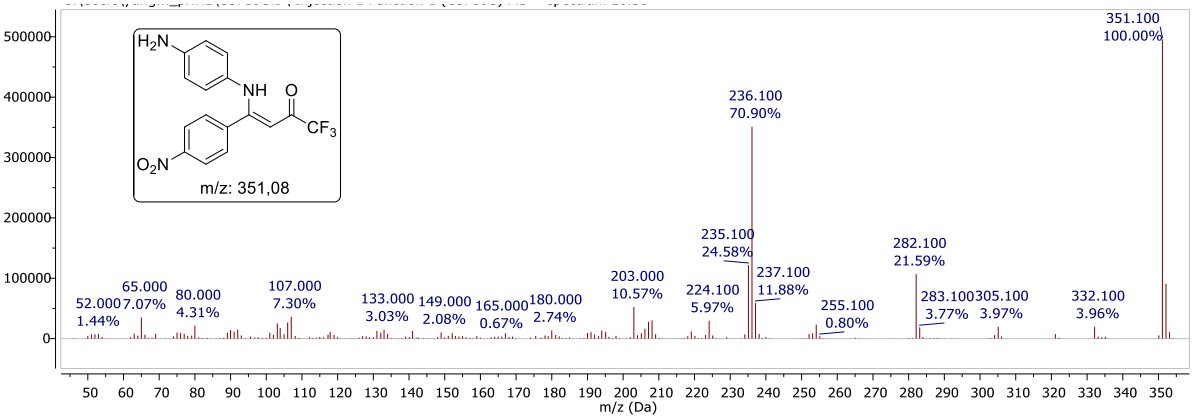


Figura 113 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **3f**

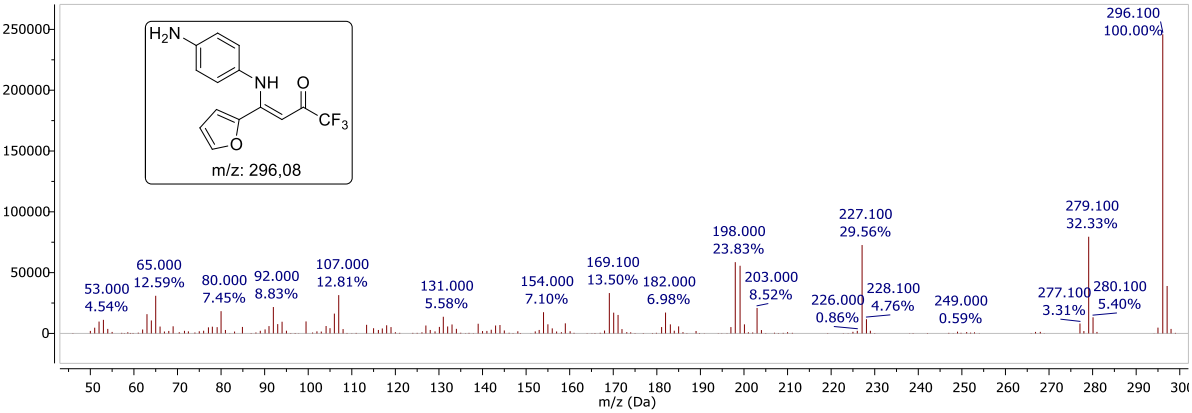


Figura 114 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **4a**

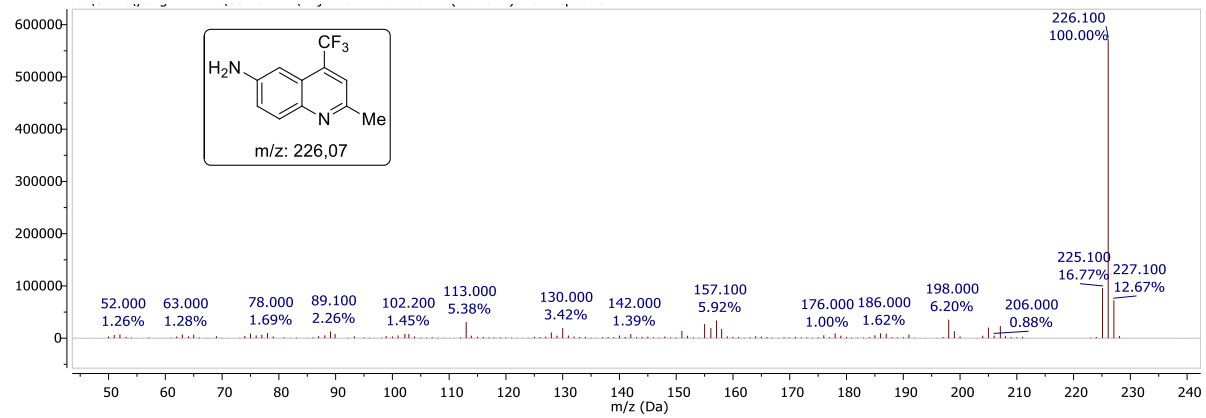


Figura 115 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **4b**

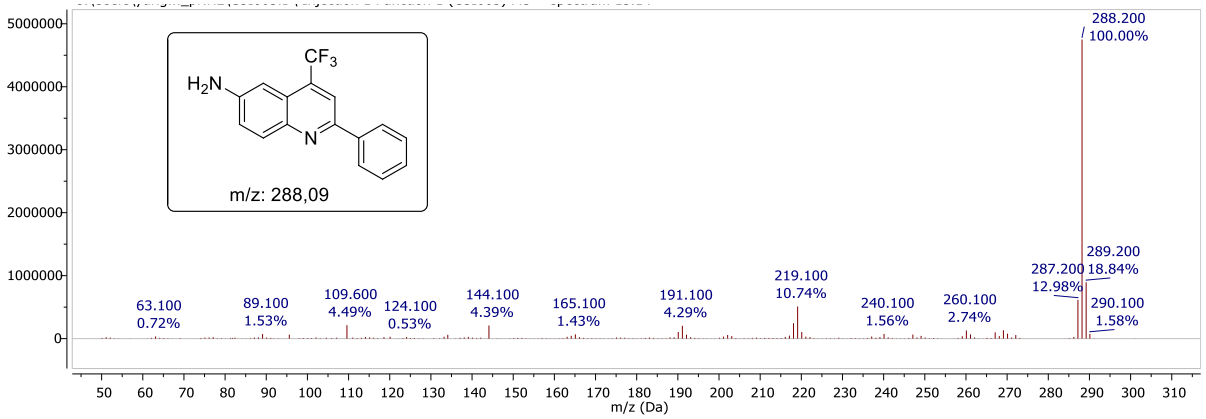


Figura 116 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **4c**

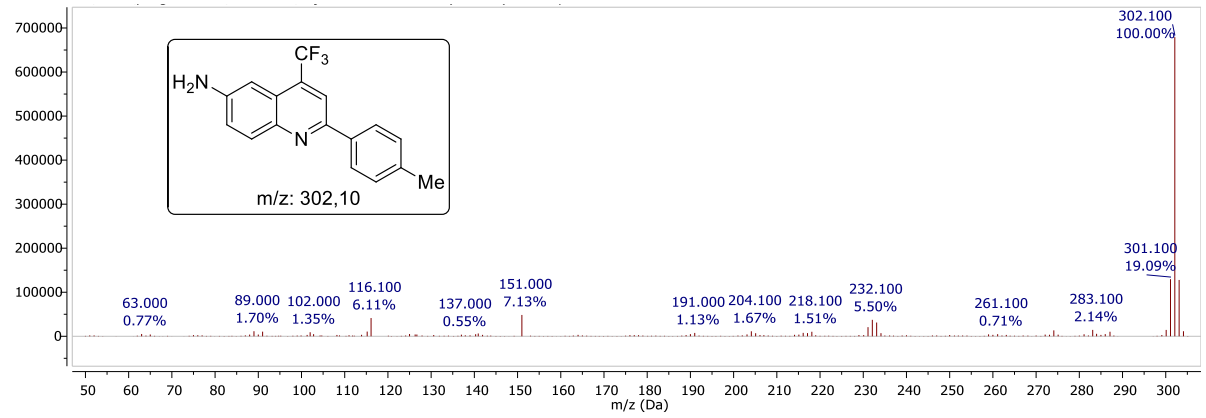


Figura 117 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **4d**

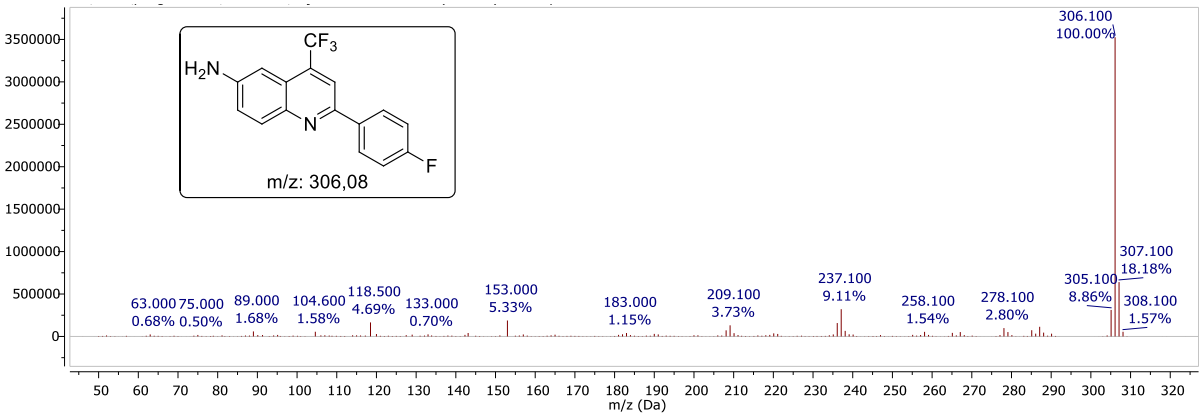


Figura 118 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **4e**

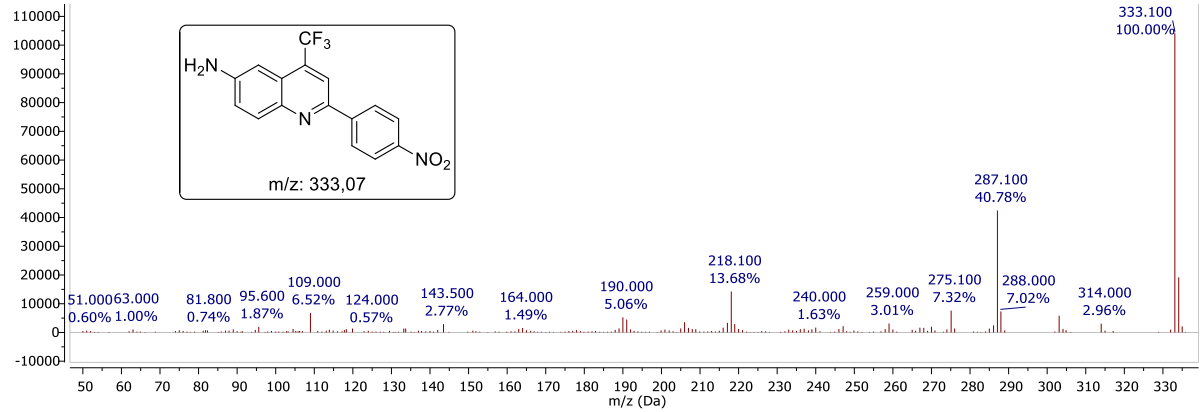
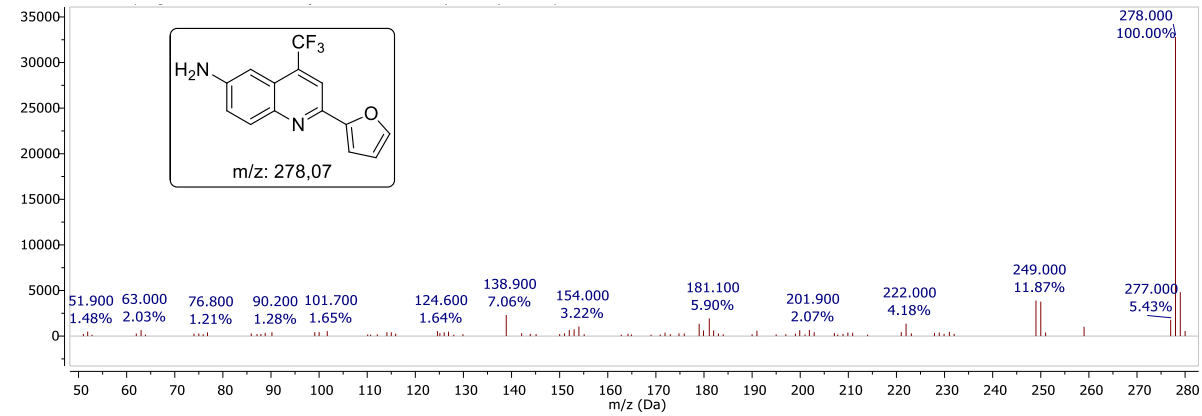


Figura 119 – Espectro de massa EI (70 eV) do composto **4f**



8.3 Espectros de massas de alta resolução obtidos para os compostos 3-11

Figura 120 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **3a**.

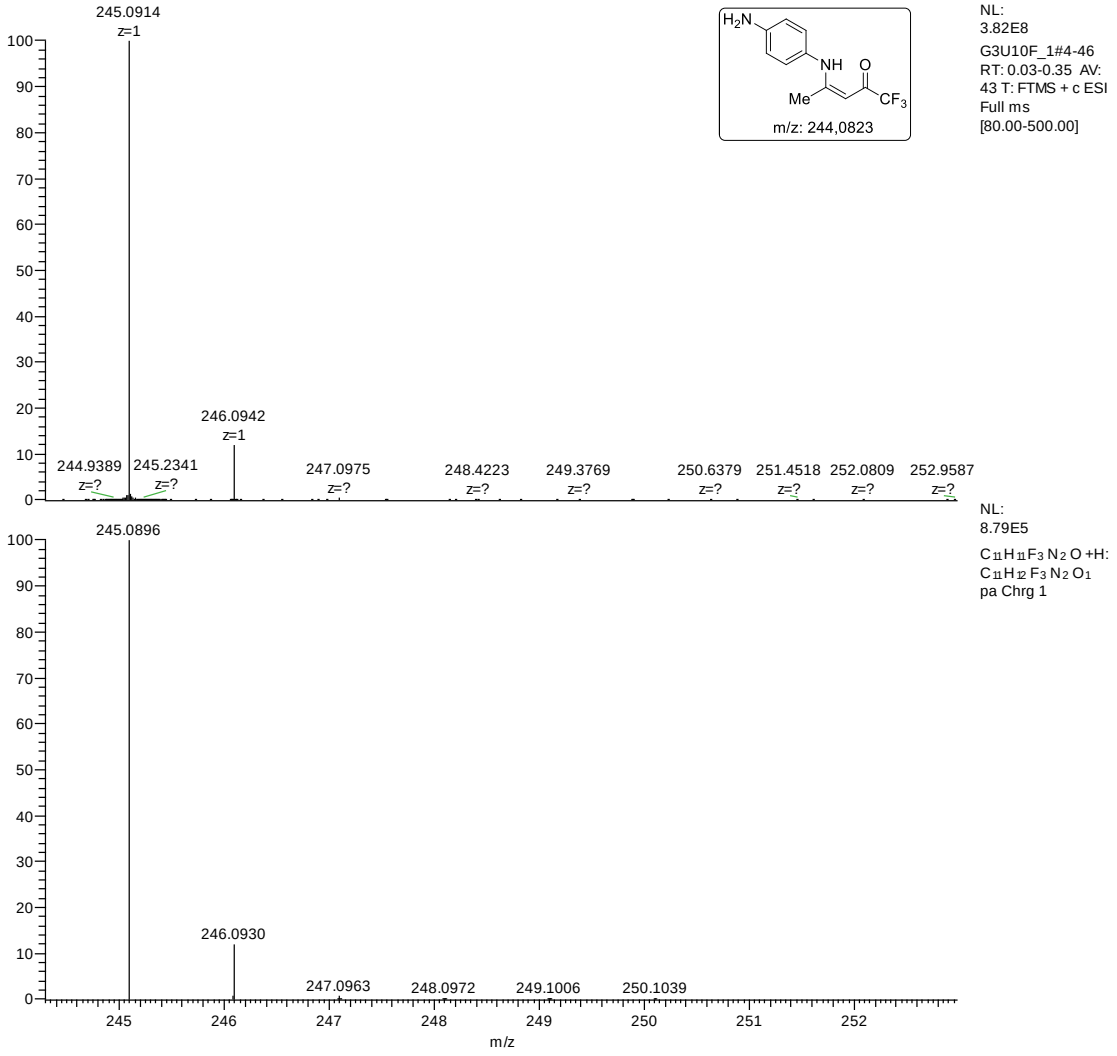


Figura 121 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **3b**.

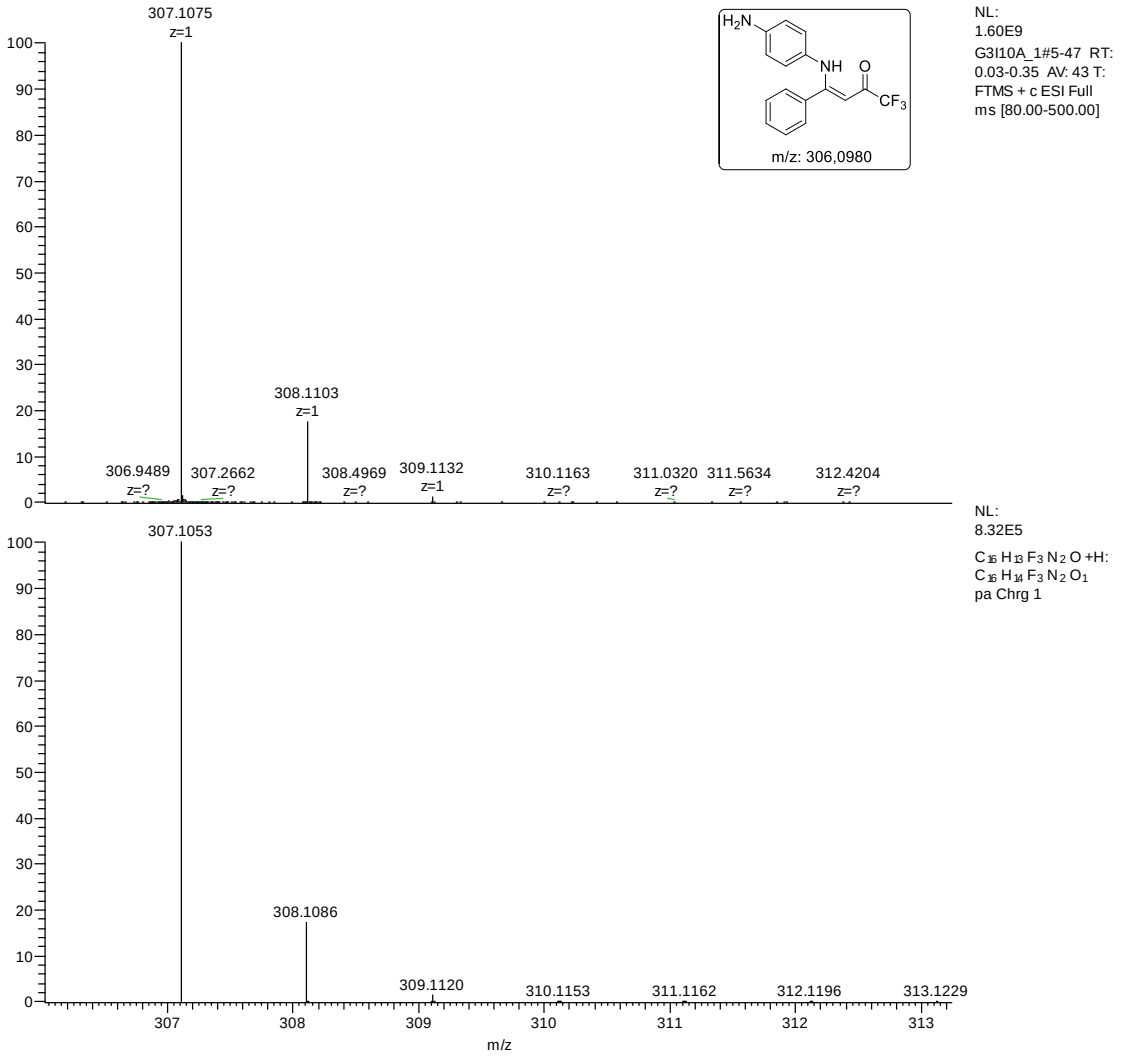


Figura 122 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **3c**.

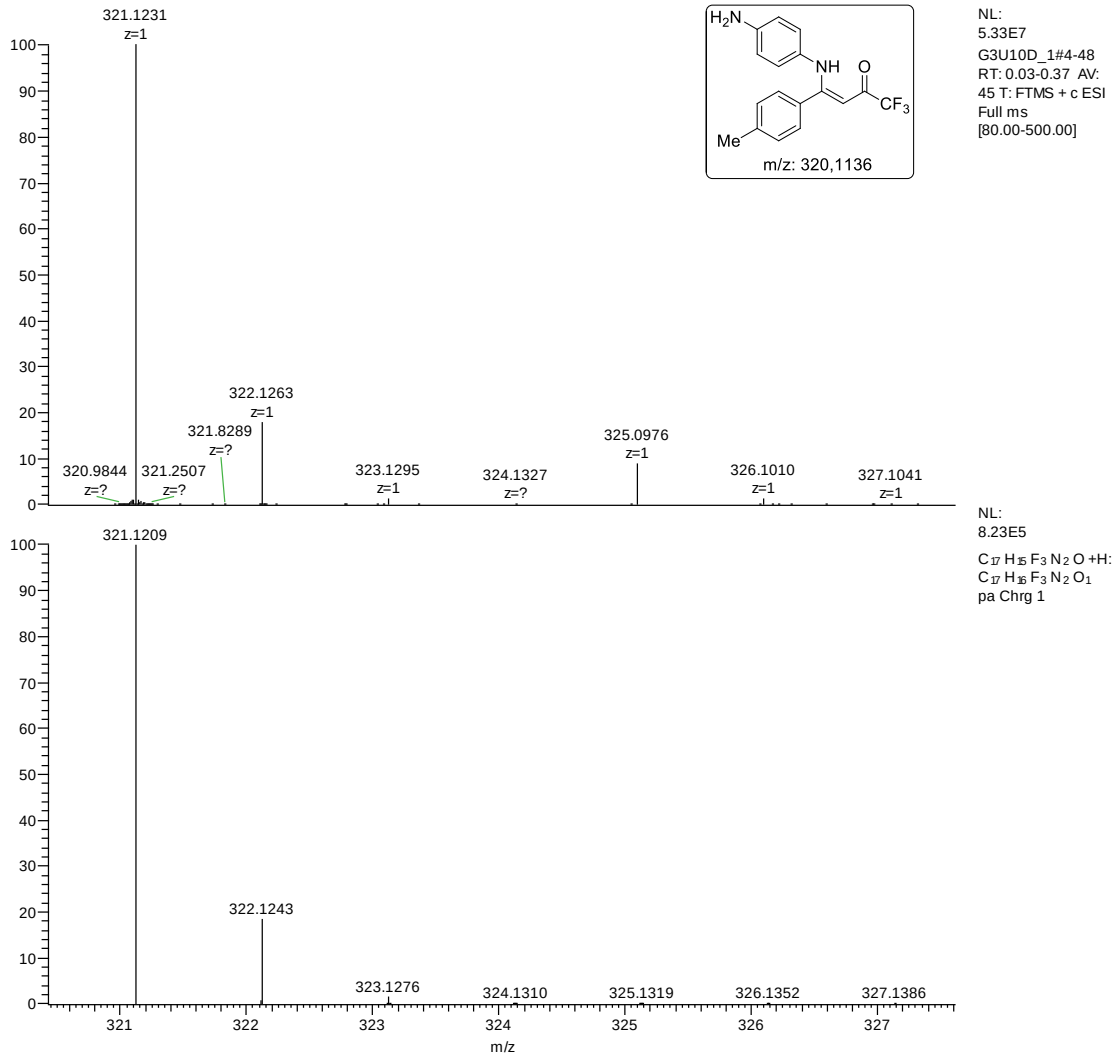


Figura 123 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **3d**.

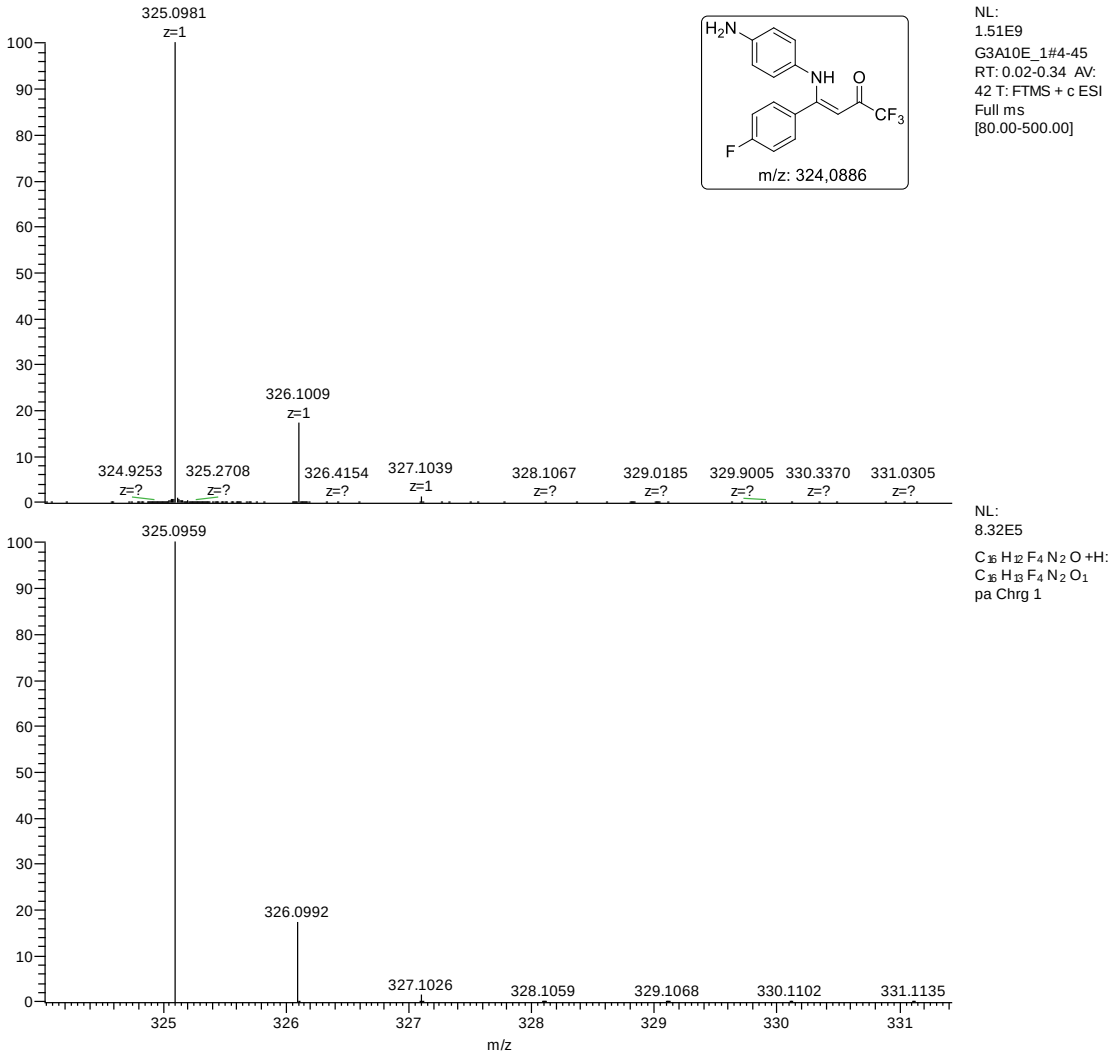


Figura 124 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **3e**.

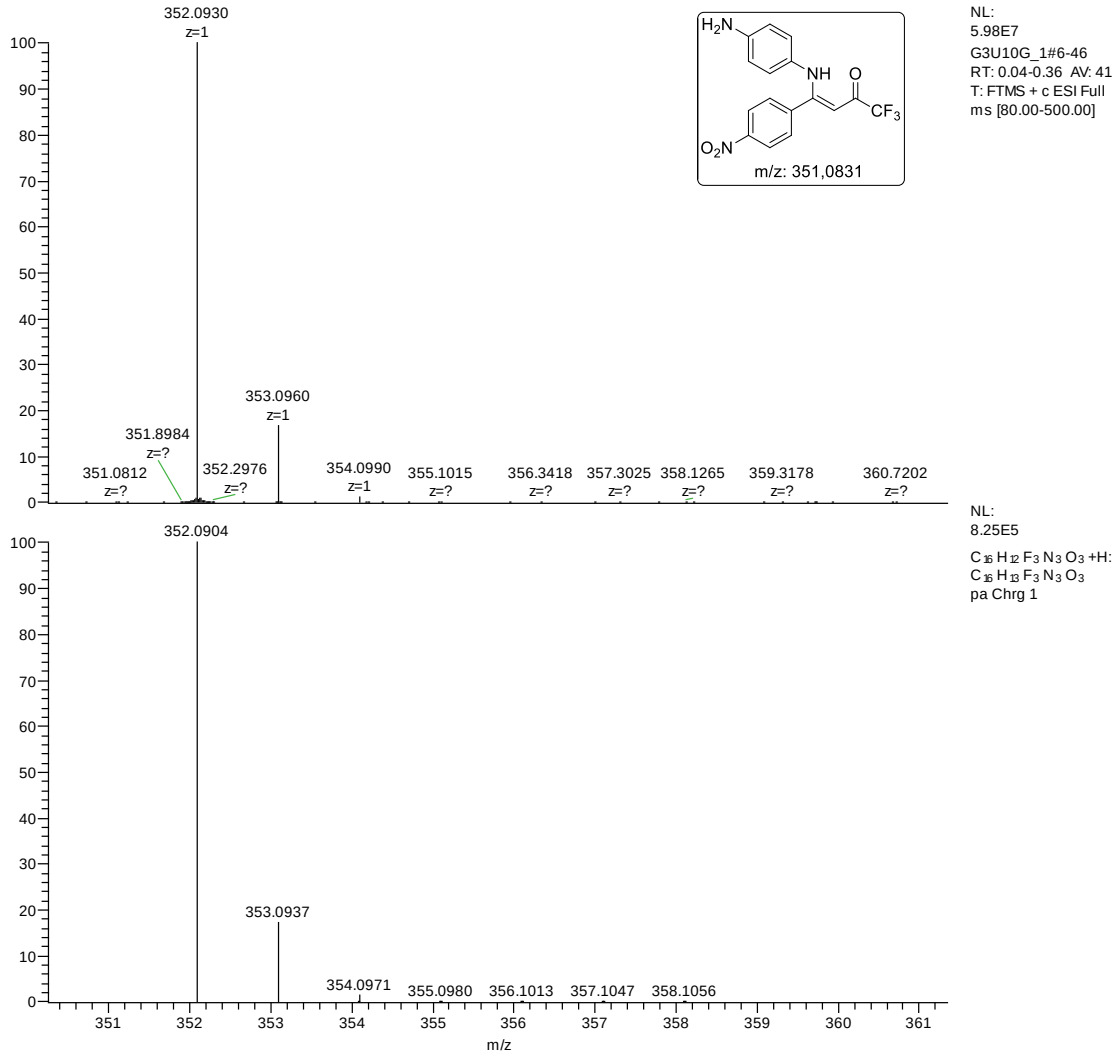


Figura 125 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **3f**.

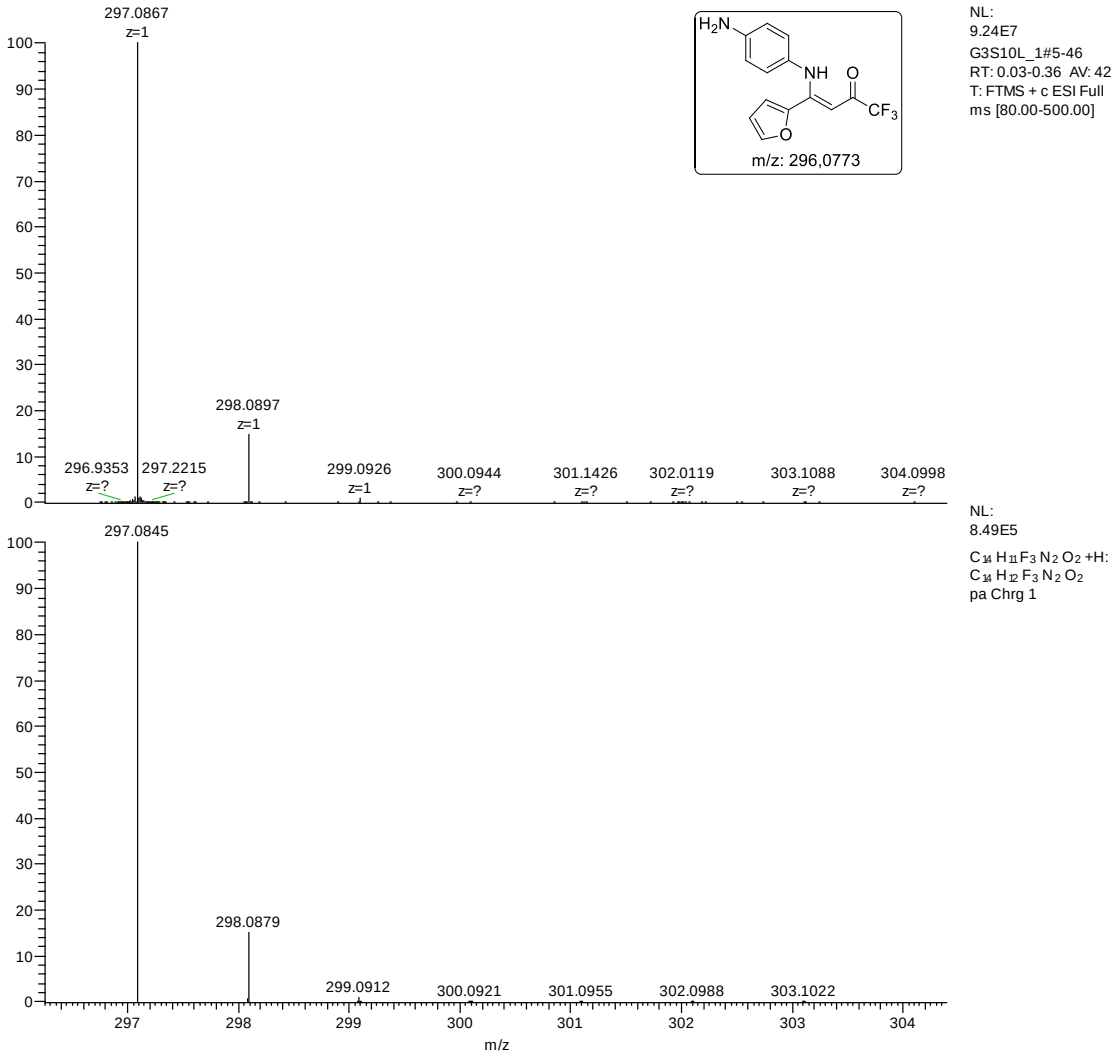


Figura 126 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **4a**.

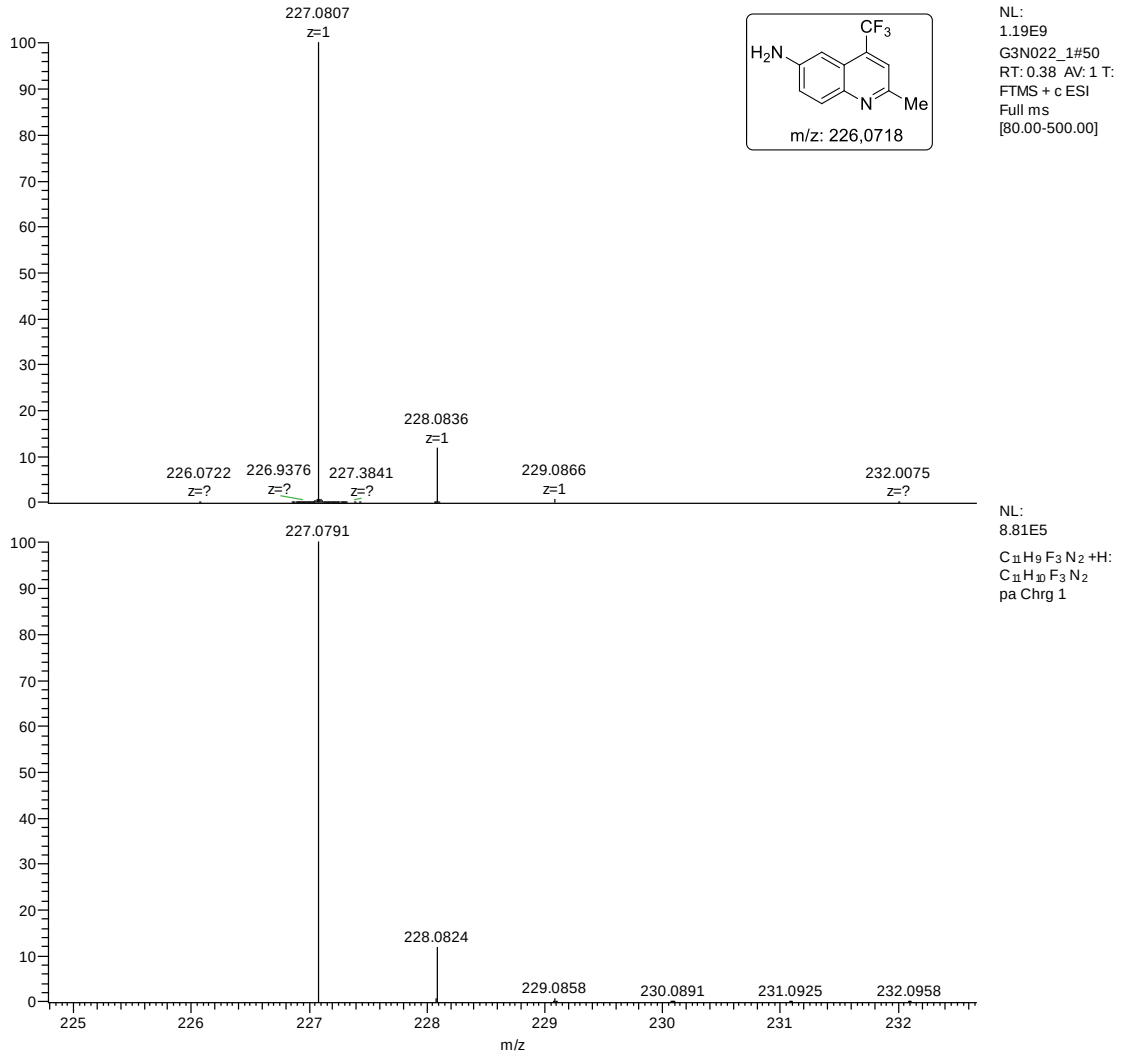


Figura 127 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **4b**.

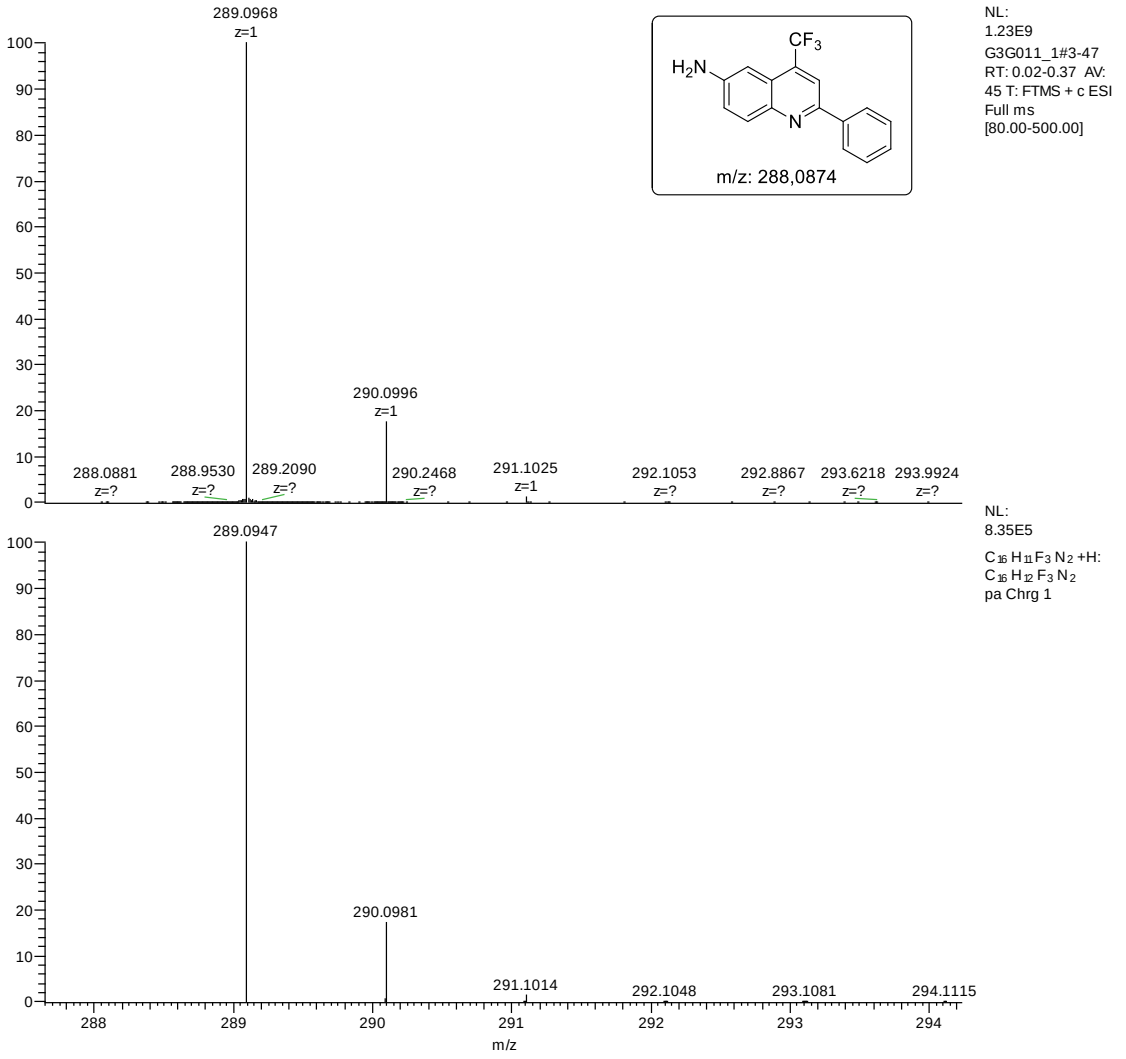


Figura 128 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **4c**.

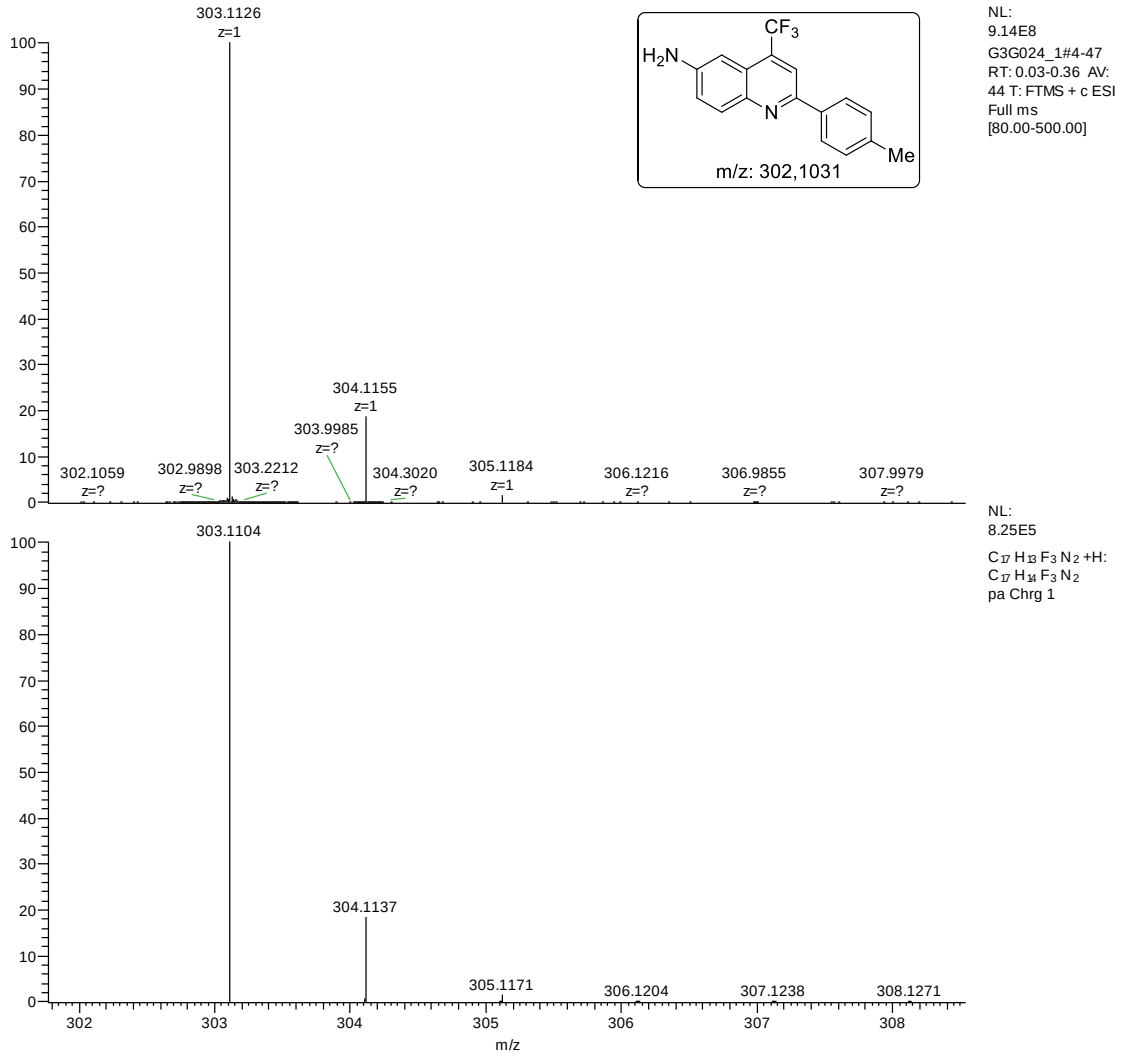


Figura 129 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **4d**.

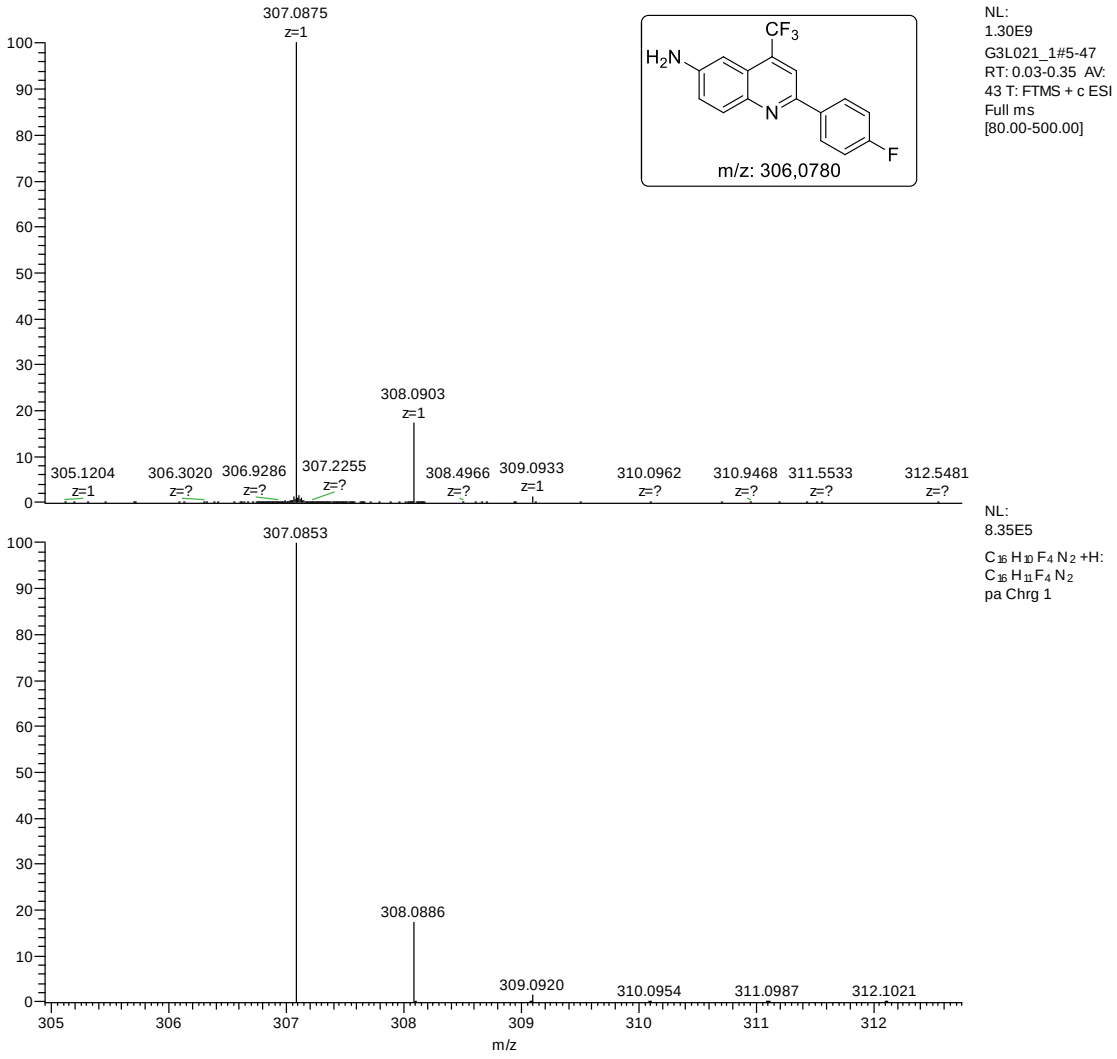


Figura 130 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **4e**.

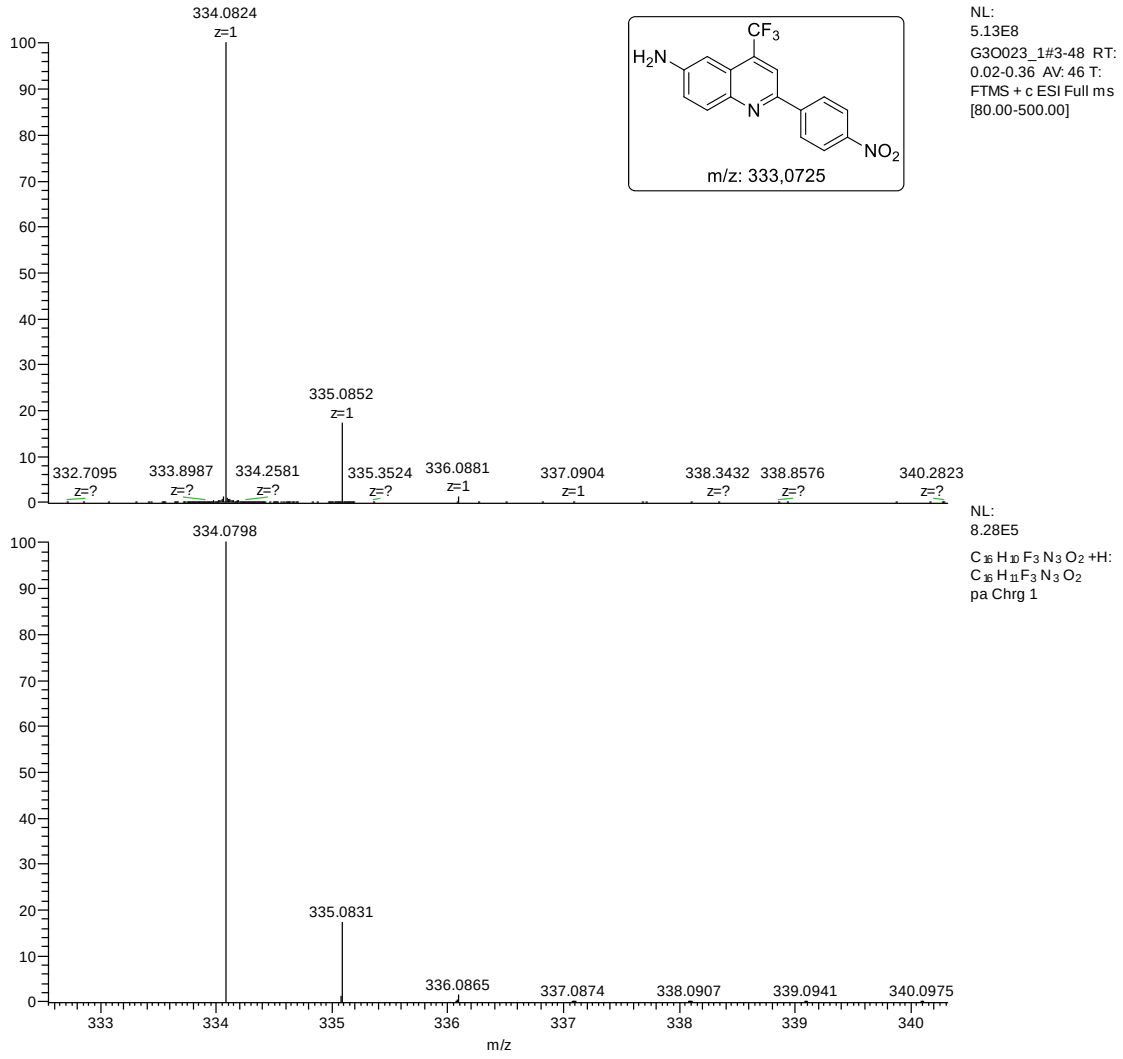


Figura 131 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **4f**.

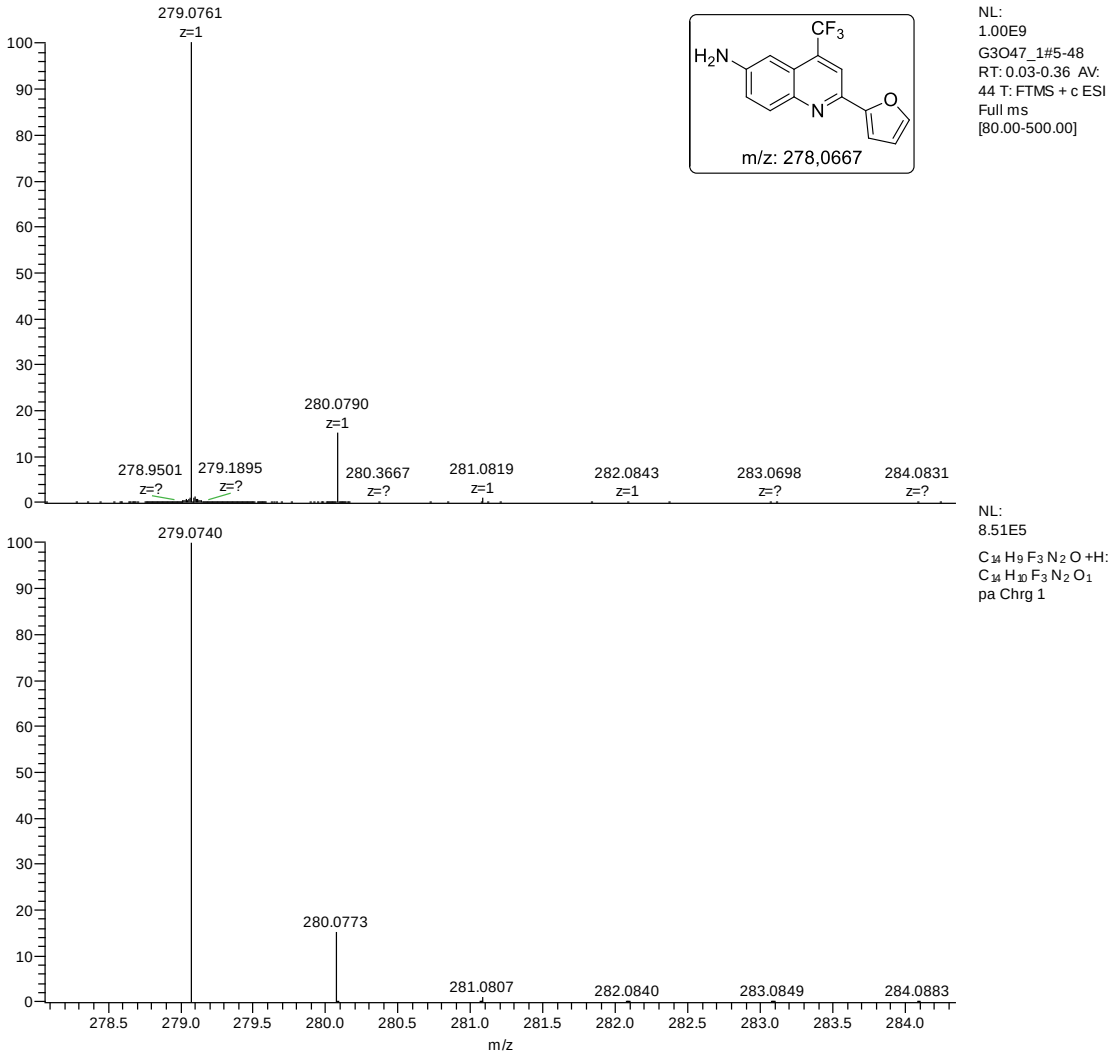


Figura 132 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **5b**.

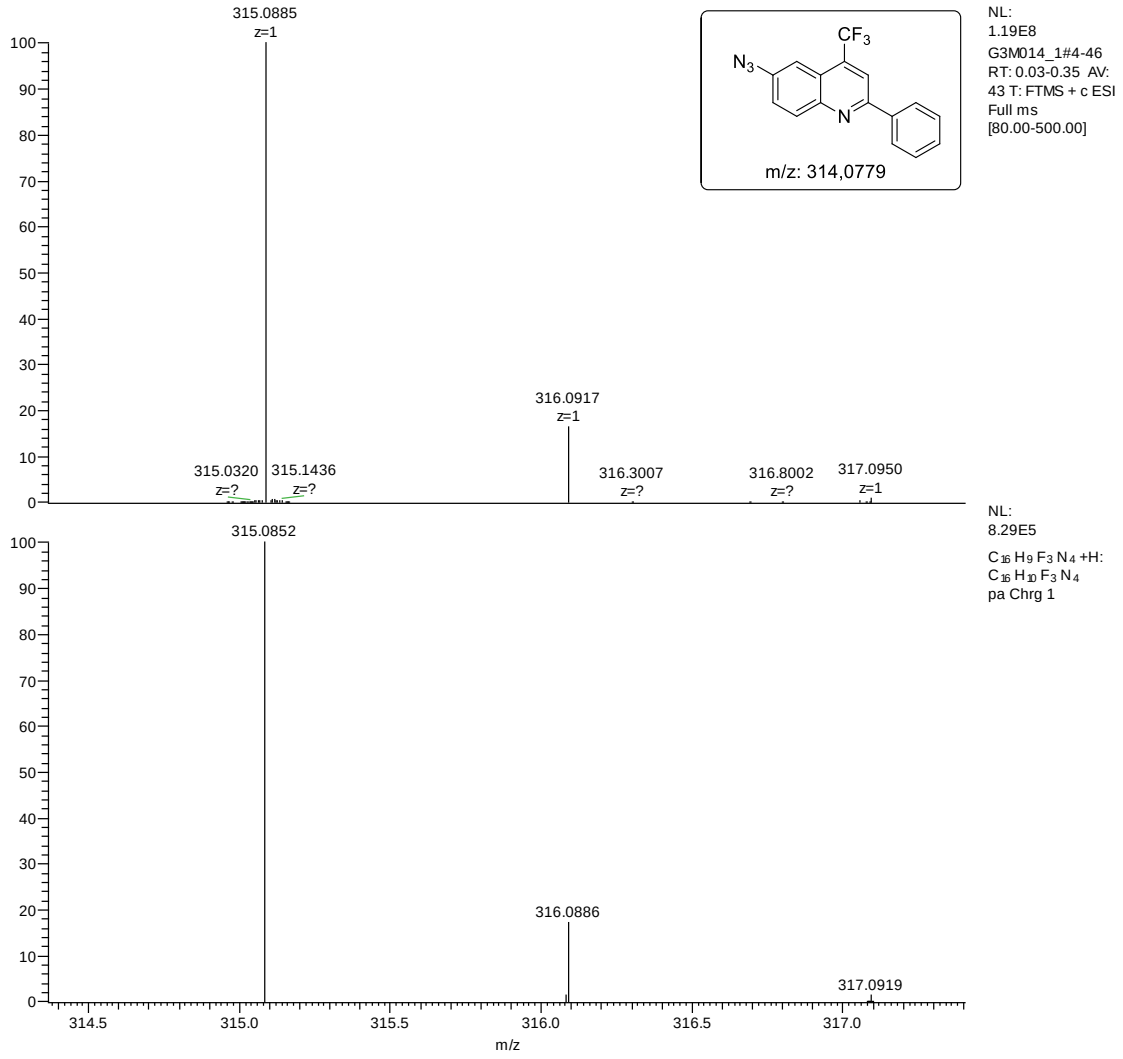


Figura 133 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **5c**.

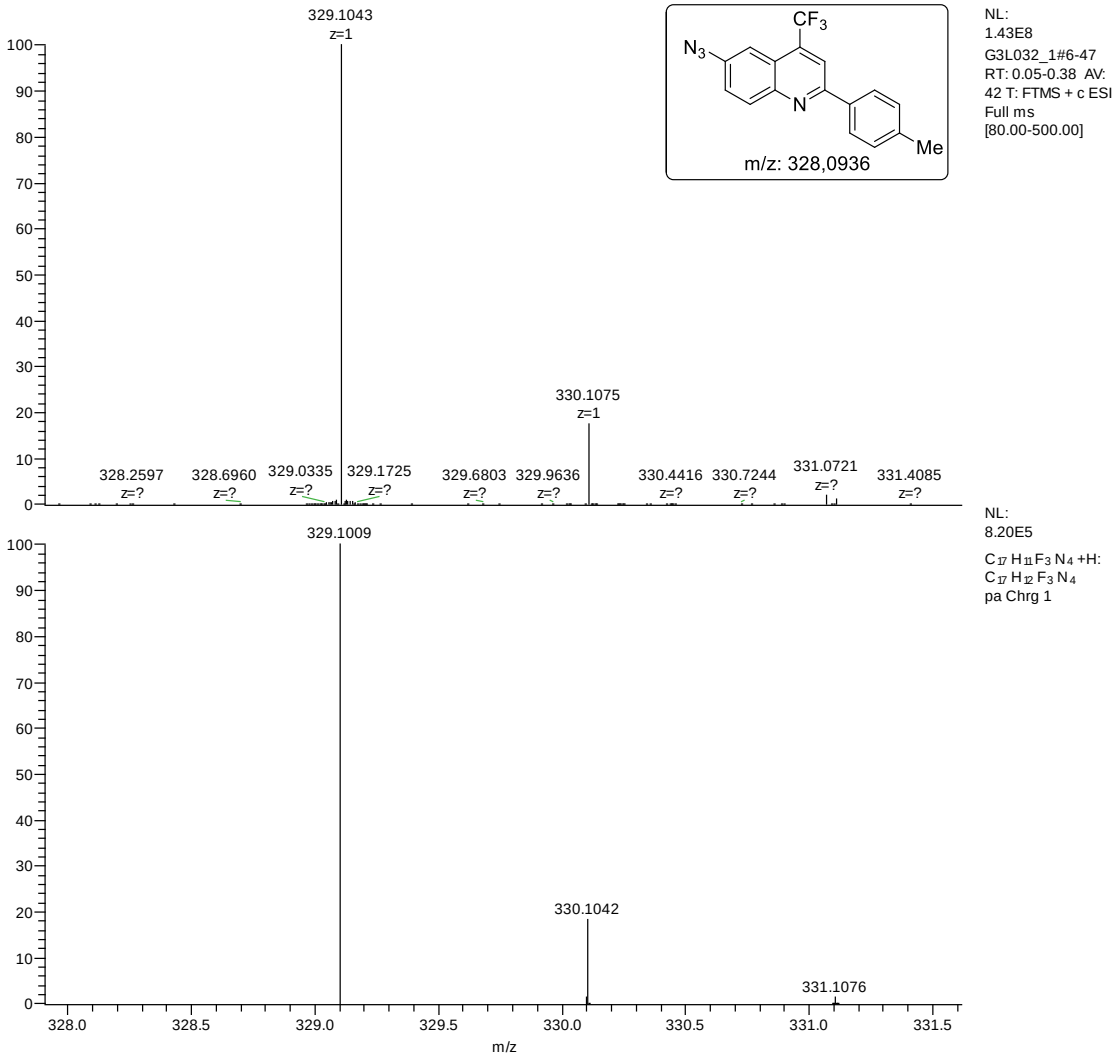


Figura 134 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **5d**

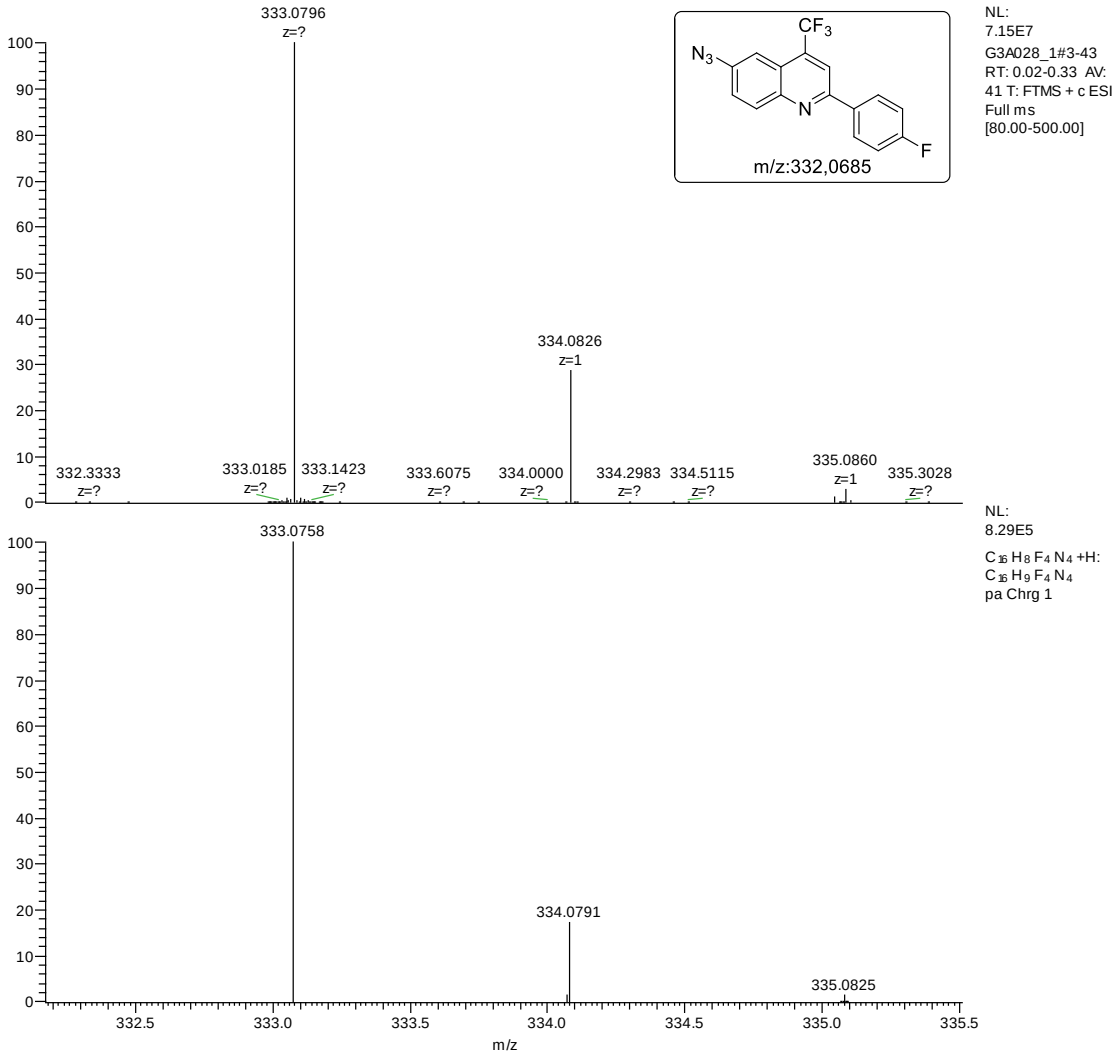


Figura 135 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **5e**

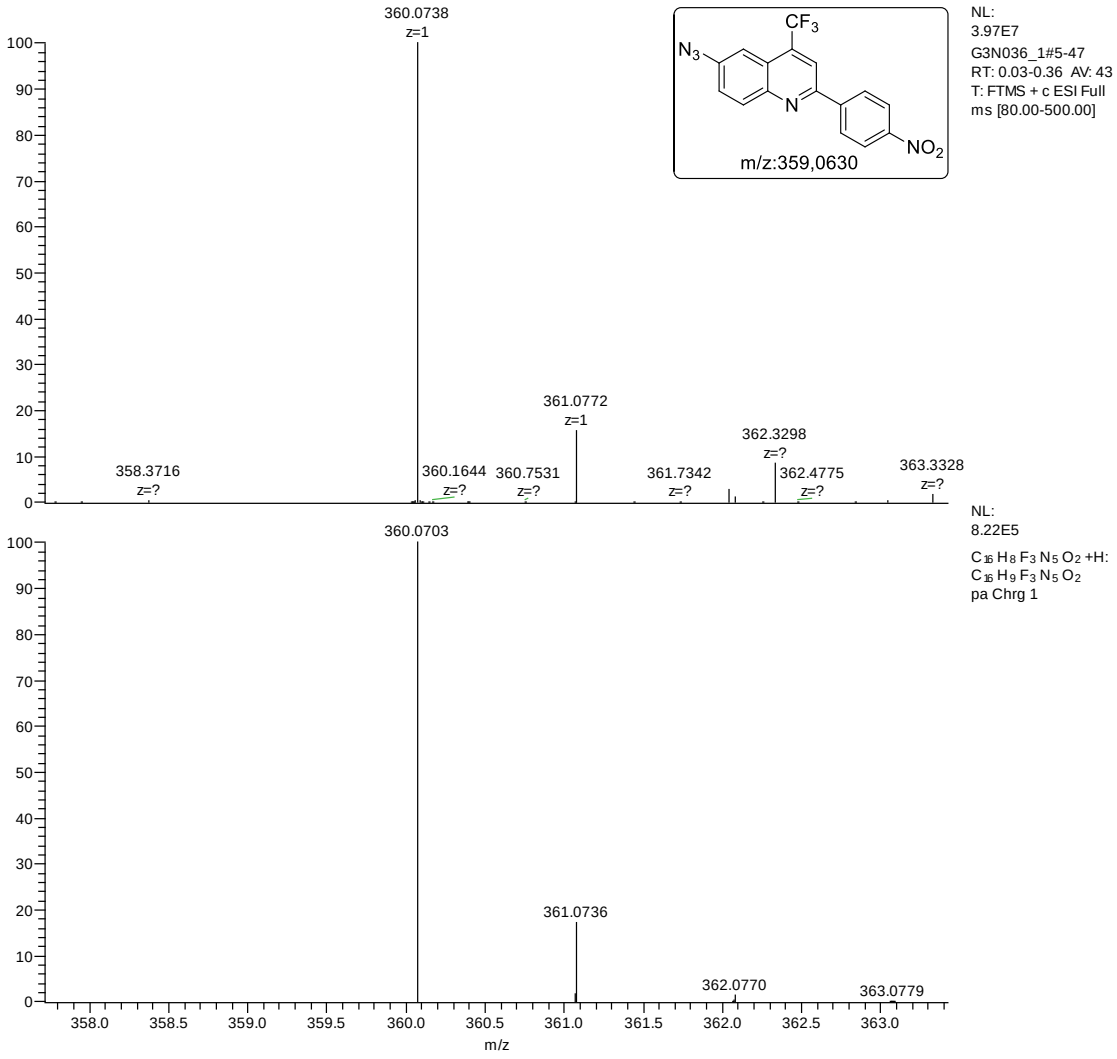


Figura 136 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **5f**

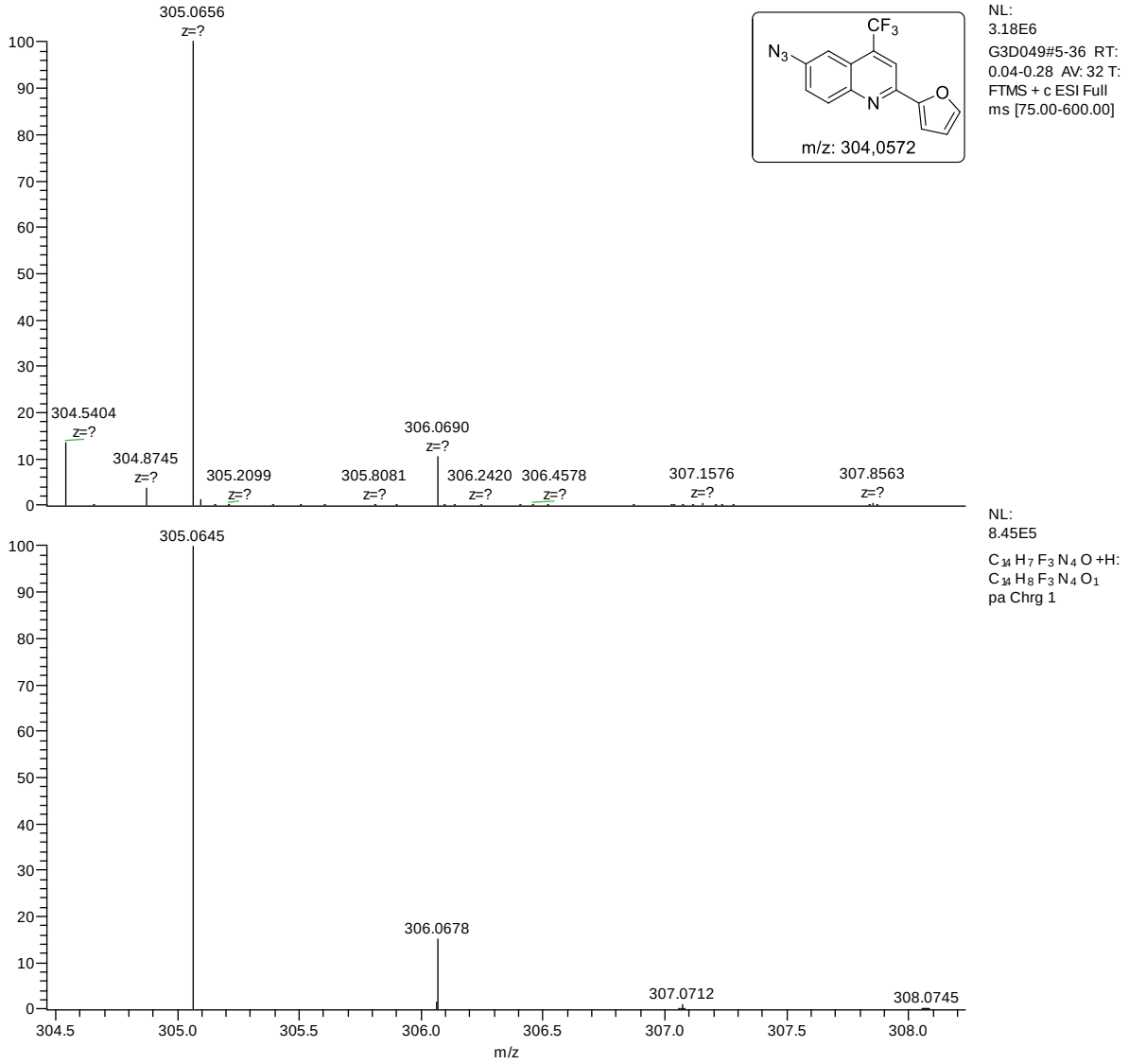


Figura 137 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **9b**

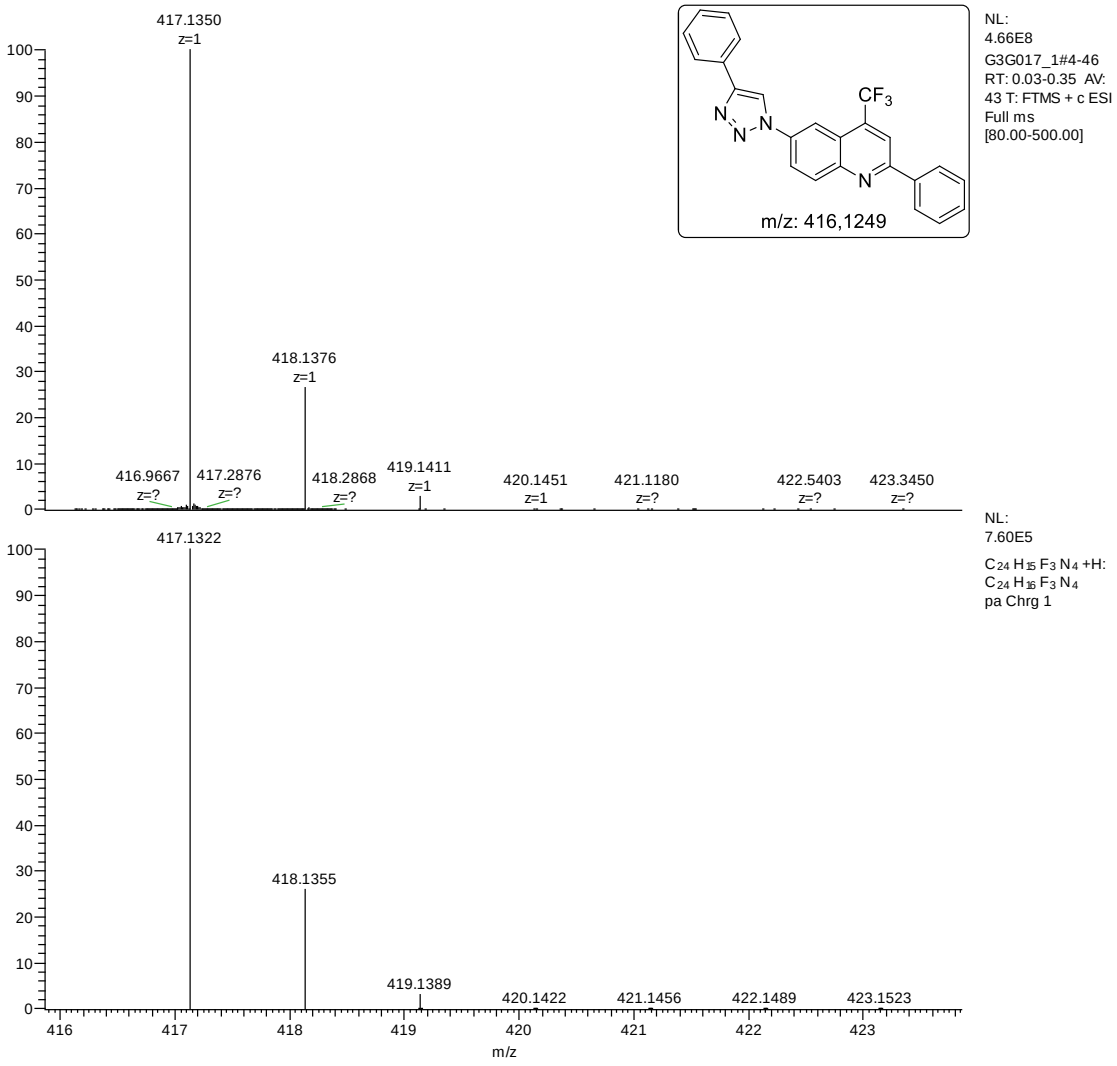


Figura 138 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **9c**

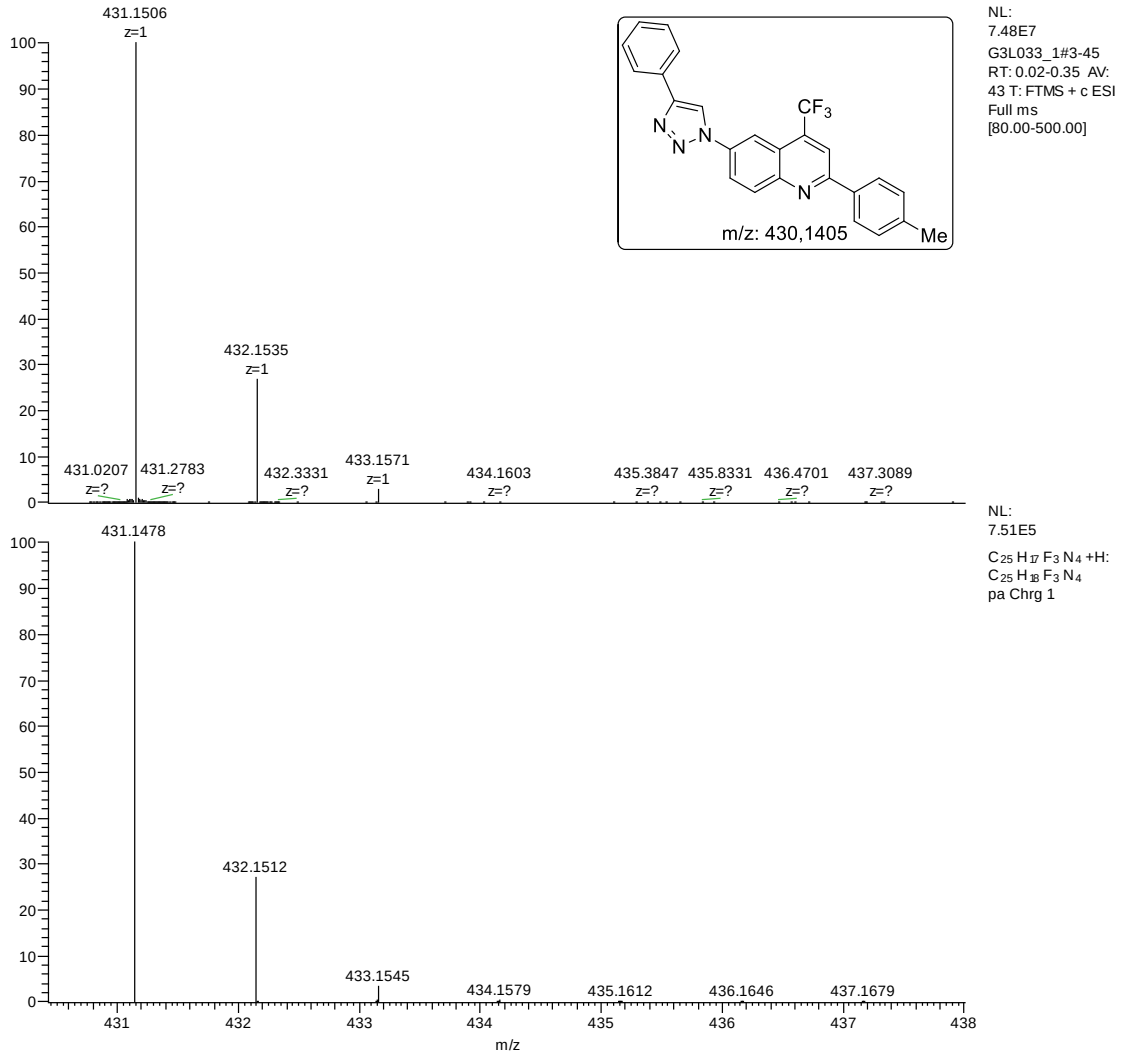


Figura 139 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **9d**

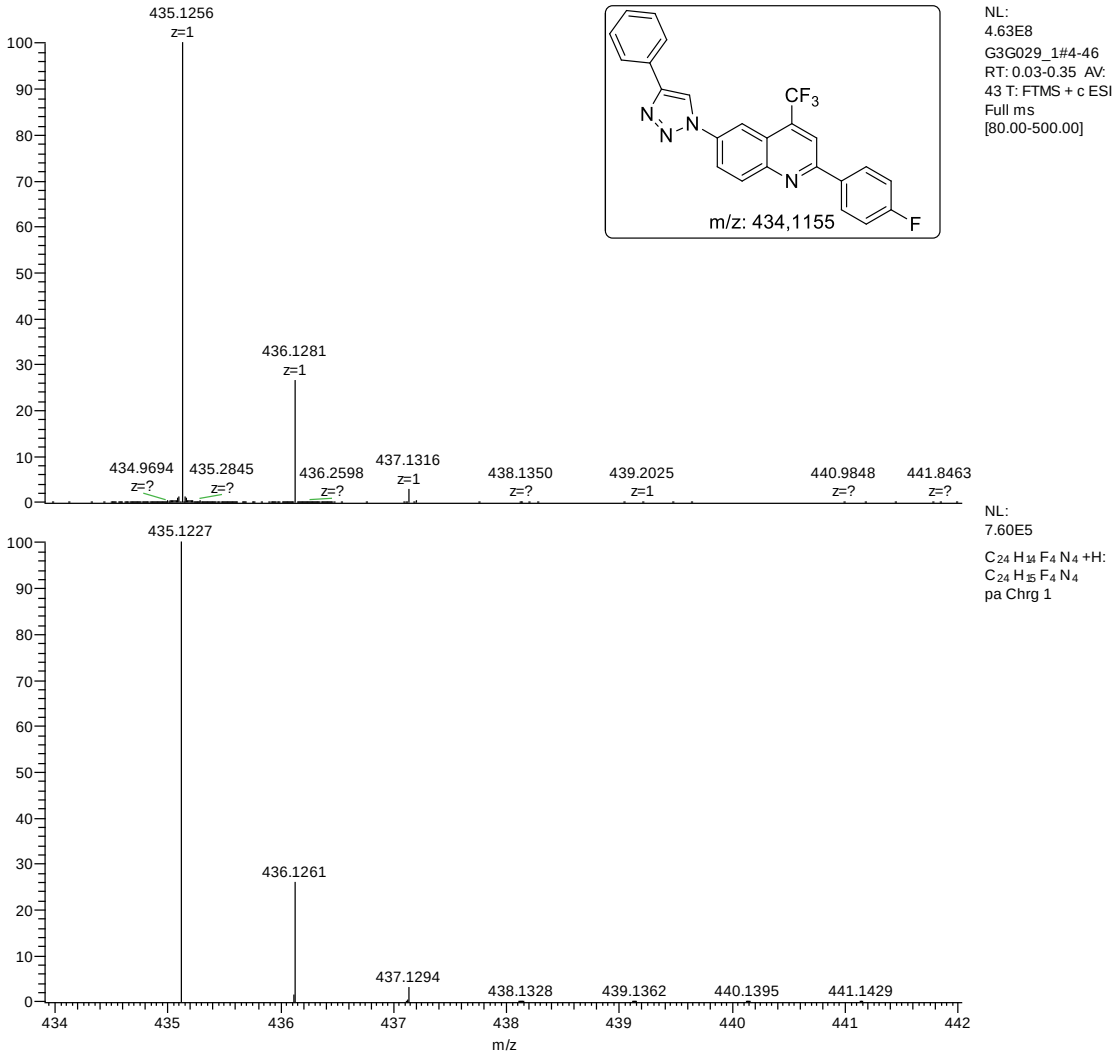


Figura 140 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **9f**

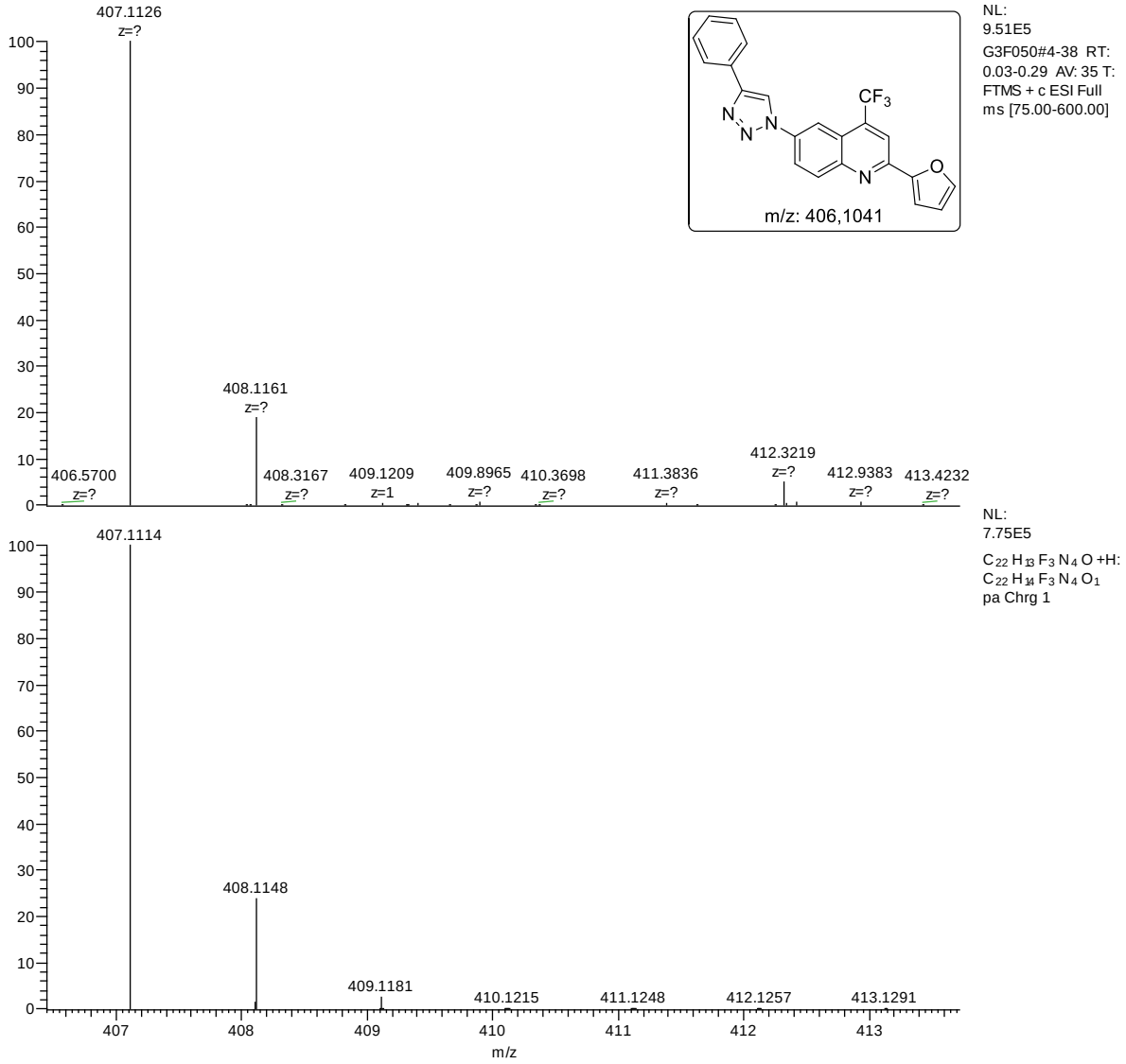


Figura 141 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **10b**

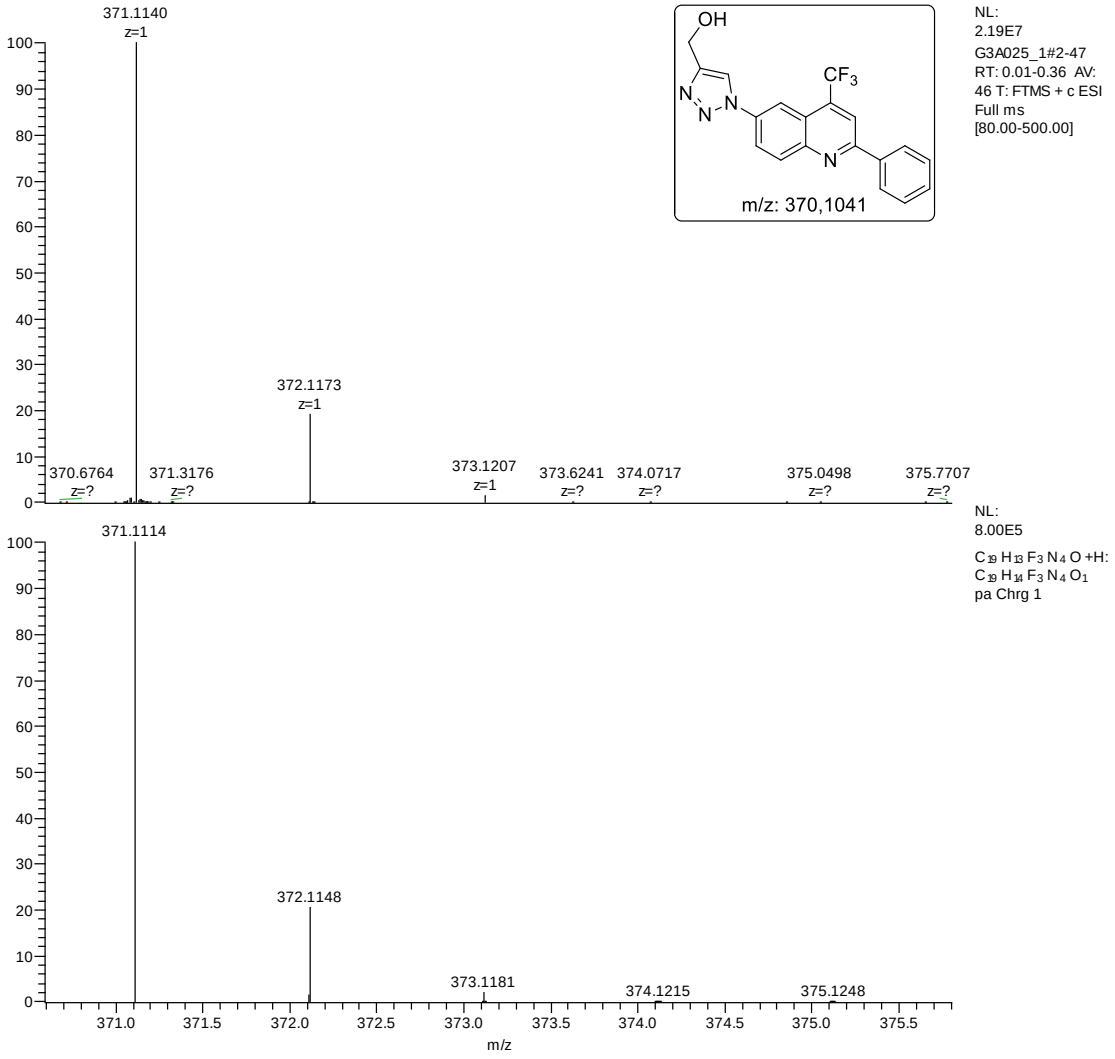


Figura 142 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **10c**

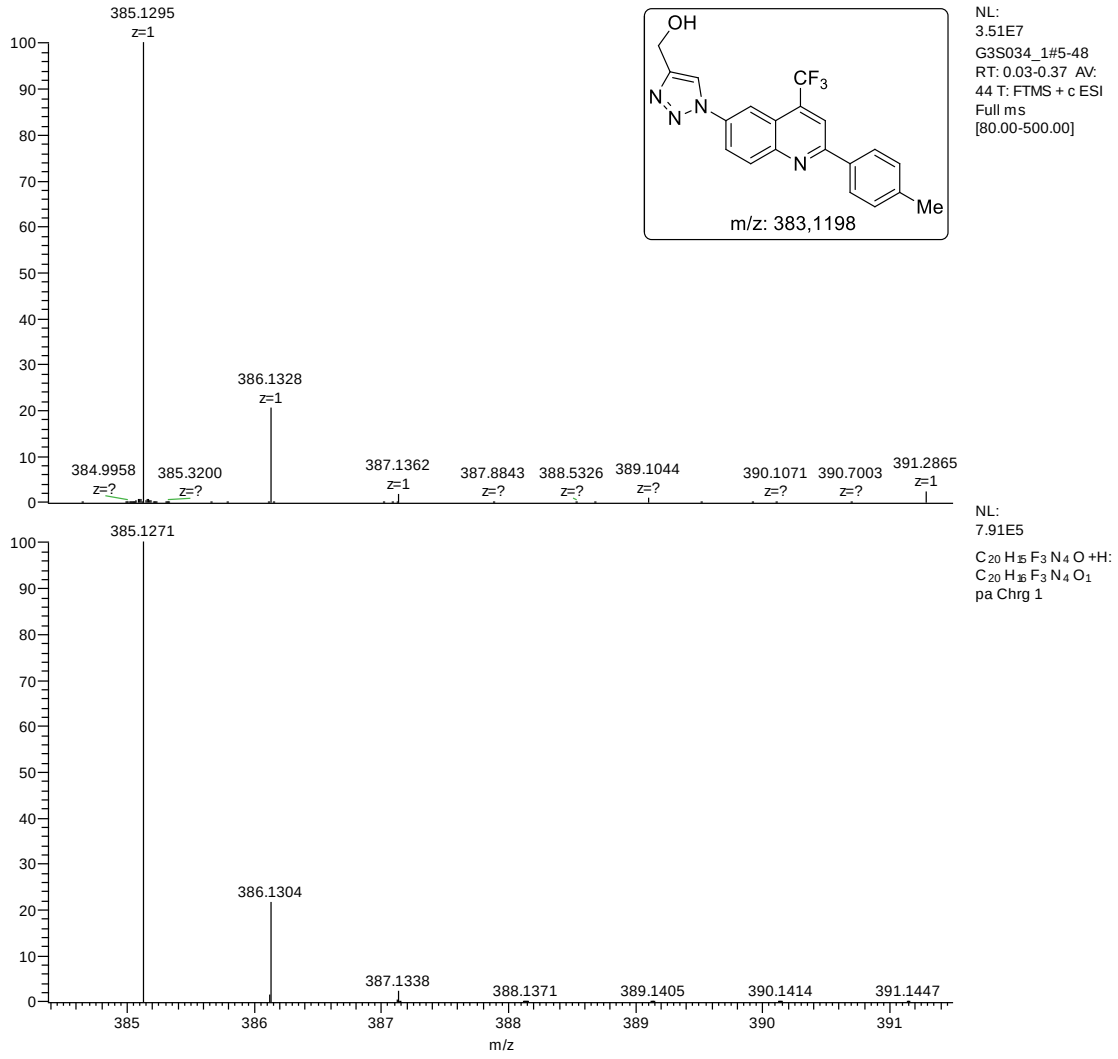


Figura 143 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **10d**

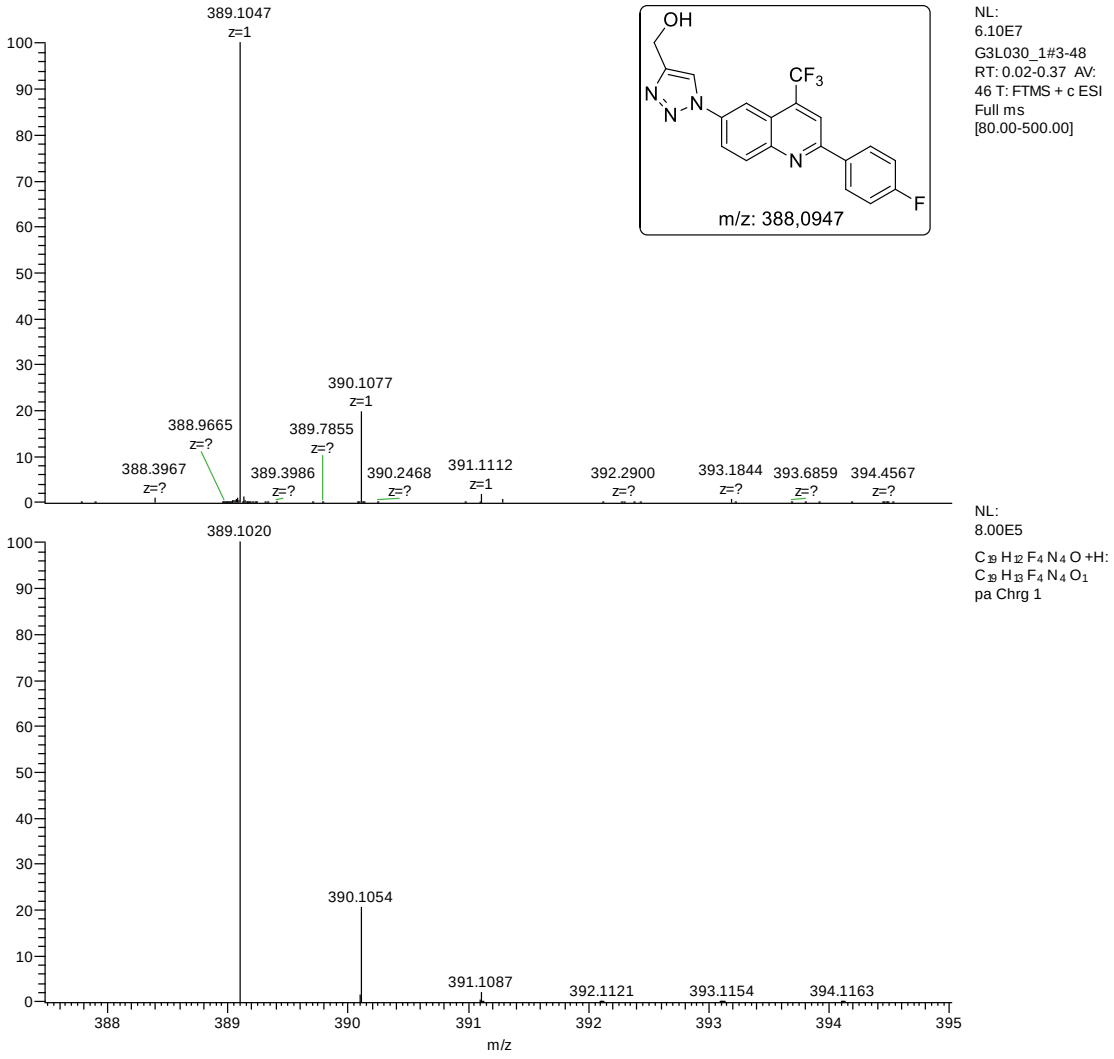


Figura 144 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **10f**

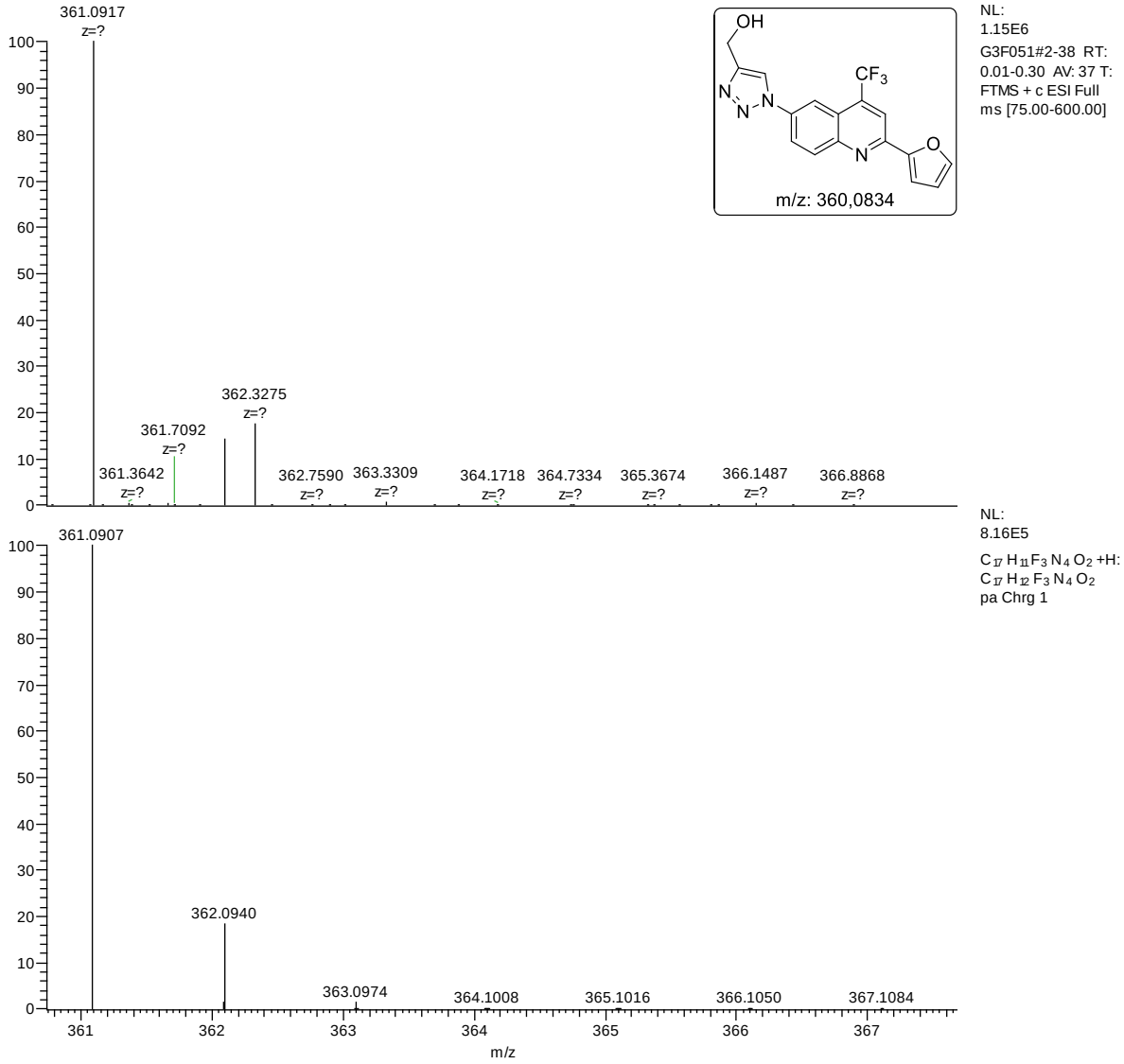


Figura 145 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **11b**

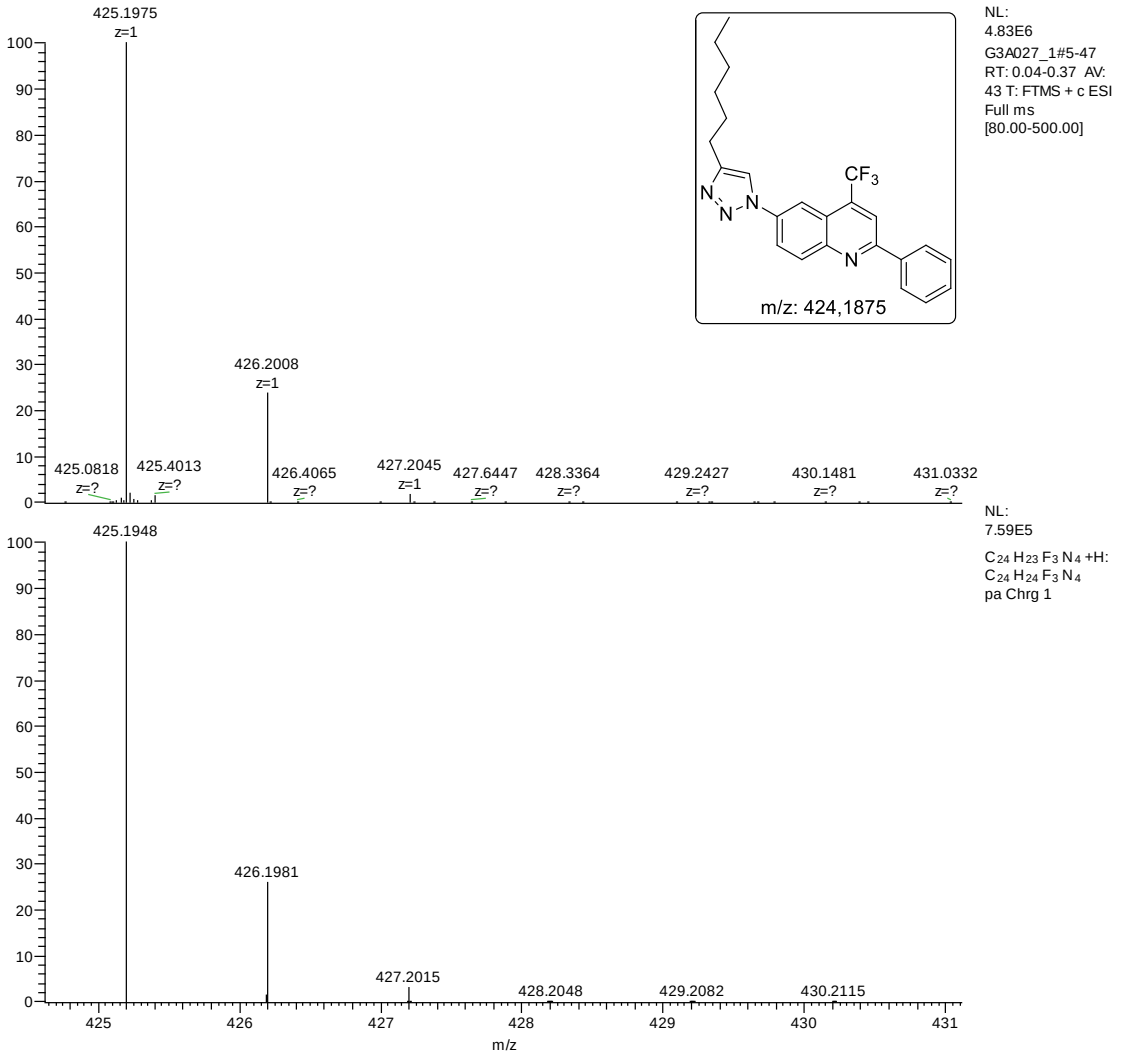


Figura 146 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **11c**

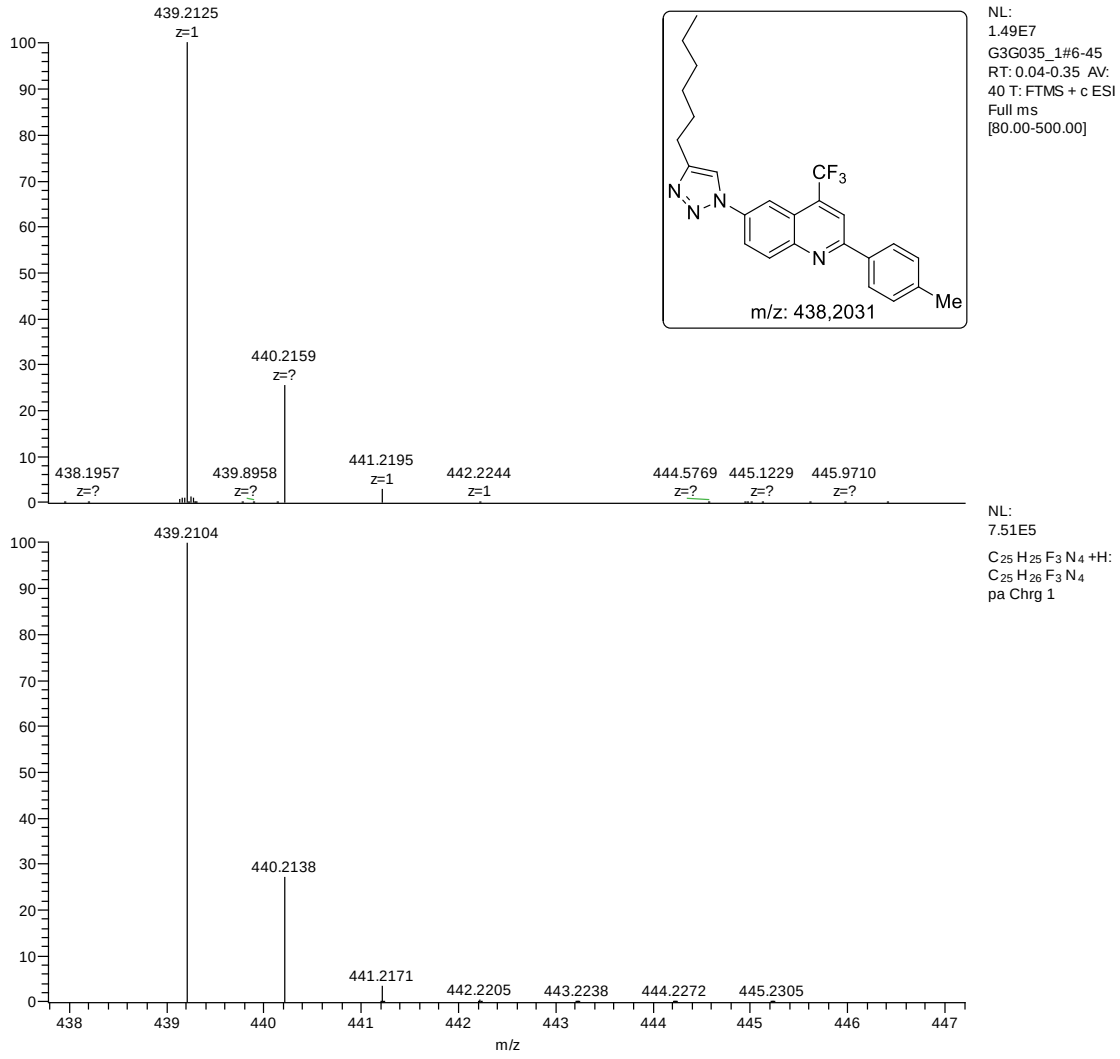


Figura 147 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **11d**

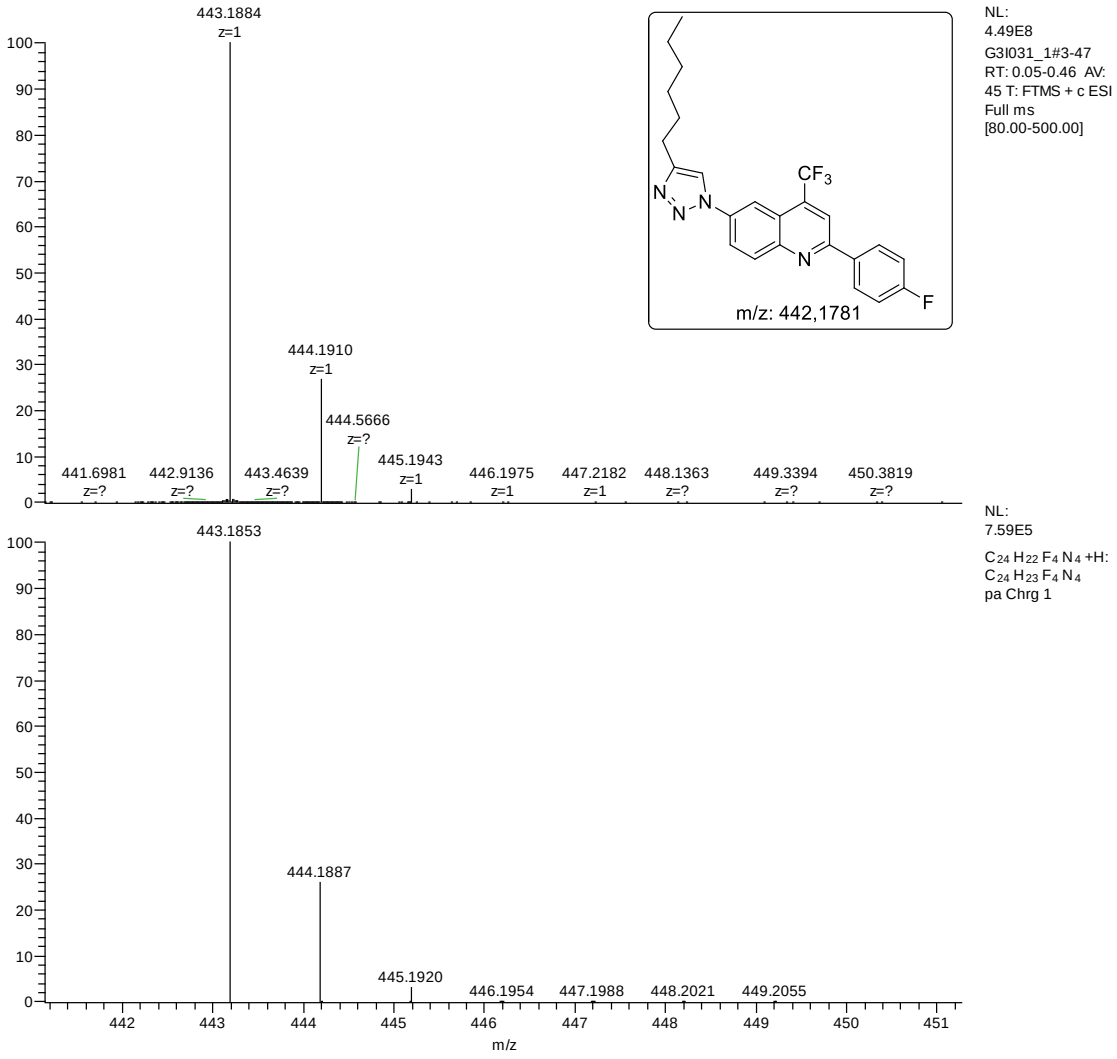
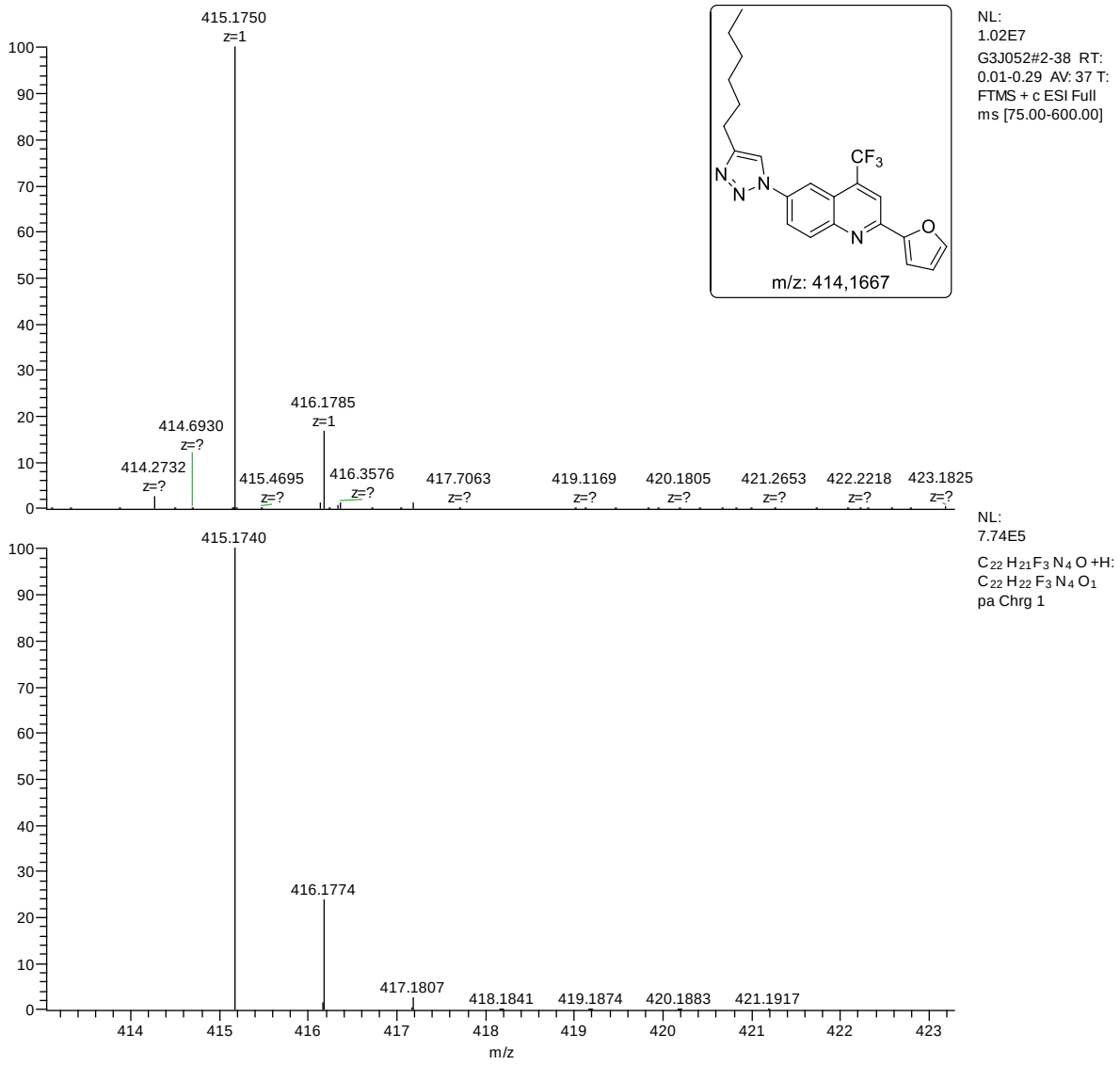


Figura 148 – Espectro de massas de alta resolução obtido para o composto **11f**



8.4 Dados fotofísicos dos compostos 4a-f

Figura 149 – Espectro UV-vis para o composto **4a** em $CHCl_3$ (preto), DMSO (vermelho) e MeOH (verde), respectivamente

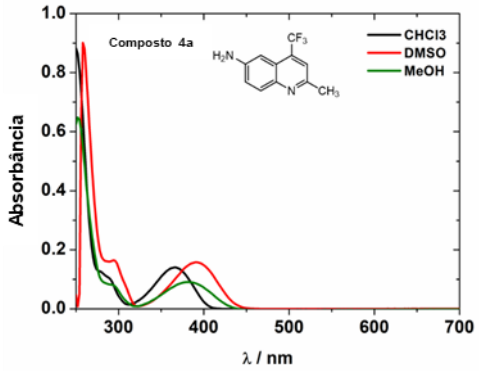


Figura 150 – Espectro UV-vis para o composto **4b** em $CHCl_3$ (preto), DMSO (vermelho) e MeOH (verde), respectivamente

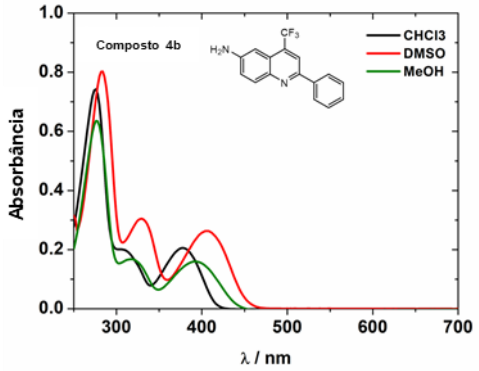


Figura 151 – Espectro UV-vis para o composto **4c** em $CHCl_3$ (preto), DMSO (vermelho) e MeOH (verde), respectivamente

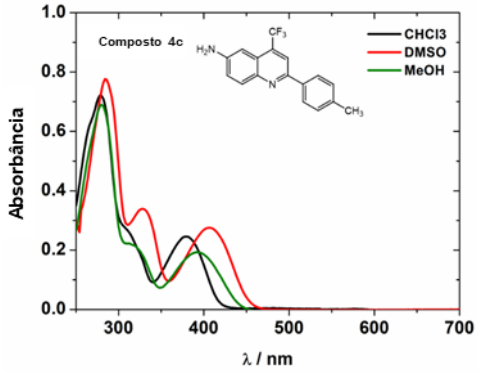


Figura 152 – Espectro UV-vis para o composto **4d** em $CHCl_3$ (preto), DMSO (vermelho) e MeOH (verde), respectivamente

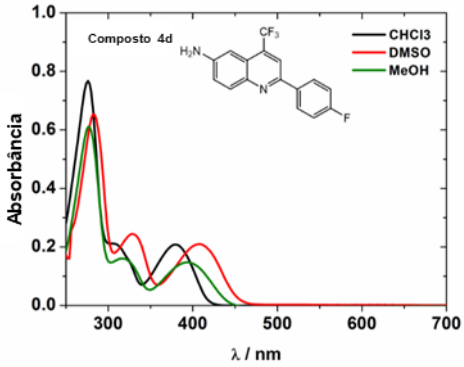


Figura 153 – Espectro UV-vis para o composto **4e** em $CHCl_3$ (preto), DMSO (vermelho) e MeOH (verde), respectivamente

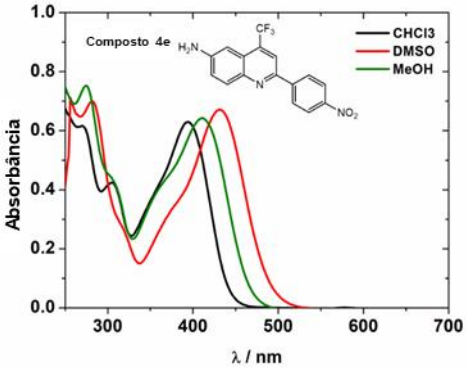


Figura 154 – Espectro UV-vis para o composto **4f** em $CHCl_3$ (preto), DMSO (vermelho) e MeOH (verde), respectivamente

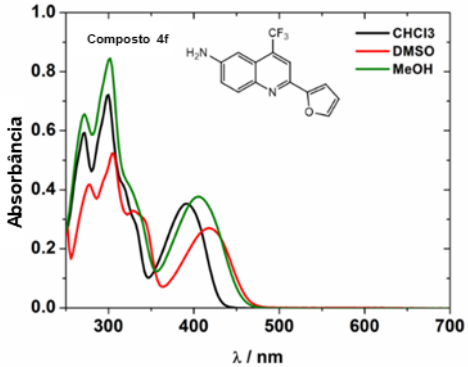


Figura 155 – Espectros de emissão para o composto **4a** em $CHCl_3$ (preto, λ_{exc} = 366 nm), DMSO (vermelho, λ_{exc} = 391 nm) e MeOH (verde, λ_{exc} = 382 nm), respectivamente

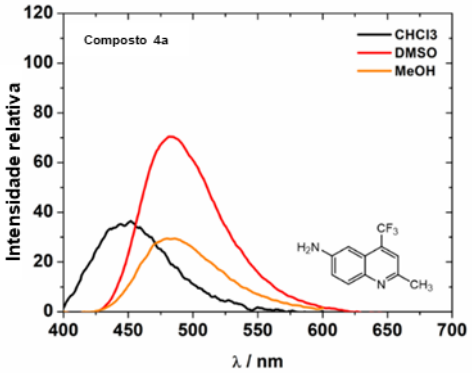


Figura 156 – Espectros de emissão para o composto **4b** em $CHCl_3$ (preto, λ_{exc} = 378 nm), DMSO (vermelho, λ_{exc} = 404 nm) e MeOH (verde, λ_{exc} = 392 nm), respectivamente

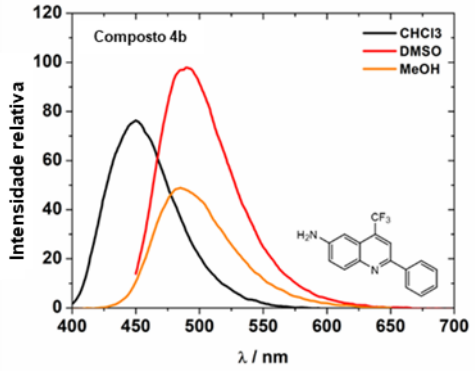


Figura 157 – Espectros de emissão para o composto **4c** em $CHCl_3$ (preto, λ_{exc} = 380 nm), DMSO (vermelho, λ_{exc} = 407 nm) e MeOH (verde, λ_{exc} = 394 nm), respectivamente

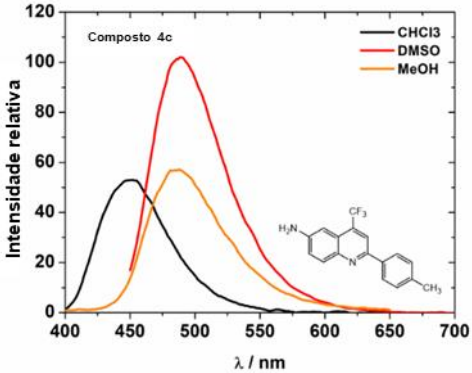


Figura 158 – Espectros de emissão para o composto **4d** em $CHCl_3$ (preto, λ_{exc} = 380 nm), DMSO (vermelho, λ_{exc} = 408 nm) e MeOH (verde, λ_{exc} = 394 nm), respectivamente

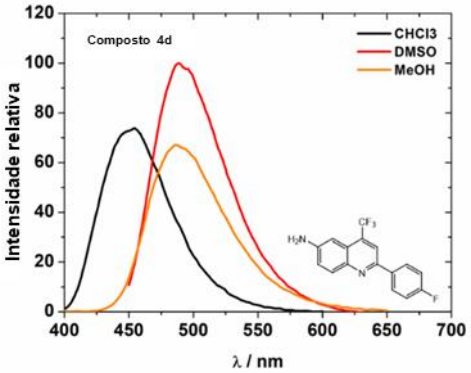


Figura 159 – Espectros de emissão para o composto **4e** em $CHCl_3$ (preto, λ_{exc} = 349 nm), DMSO (vermelho, λ_{exc} = 431 nm) e MeOH (verde, λ_{exc} = 411 nm), respectivamente

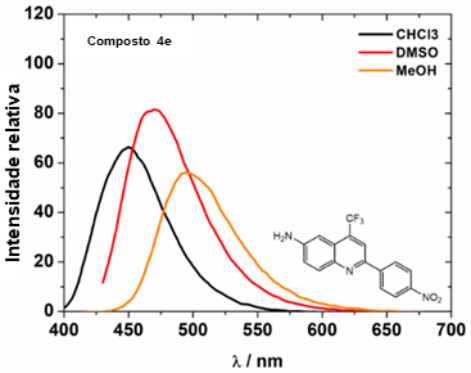
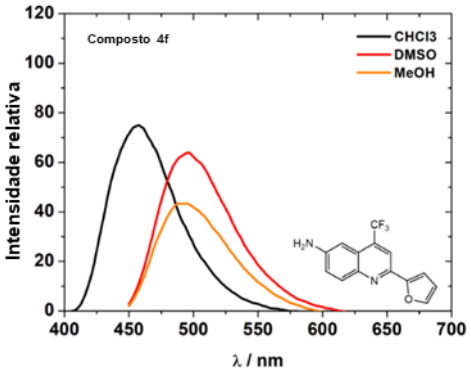


Figura 160 – Espectros de emissão para o composto **4f** em $CHCl_3$ (preto, λ_{exc} = 392 nm), DMSO (vermelho, λ_{exc} = 418 nm) e MeOH (verde, λ_{exc} = 415 nm), respectivamente



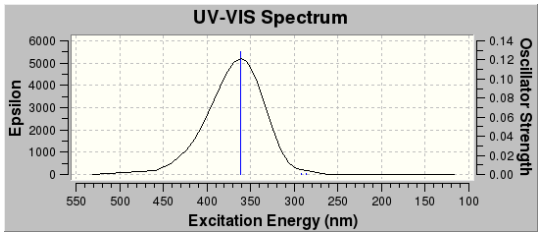
8.5 Dados de cálculos teóricos TD-DFT

Figura 161 – Energia de excitação (E), comprimento de onda de absorção (λ_{max}), e forças de oscilaçao (*f*) para os orbitais HOMO-LUMO em $CHCl_3$, DMSO e MeOH para o compost **4a**. Calculado no nível TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ

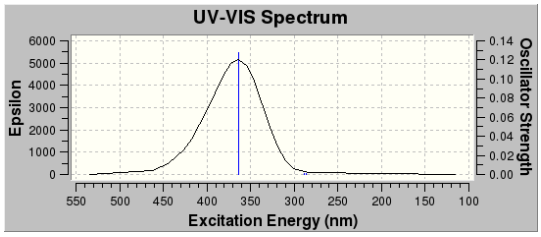
Solvente	Transições eletrônicas	Energia (eV)	λ_{max} (nm)	Orbital de Transição Principal	*f*
$CHCl_3$	$S_0 \rightarrow S_1$	3,429	361.54	HOMO → LUMO (0.69)	0.1284
	$S_0 \rightarrow S_2$	4,254	291.49	HOMO-2 → LUMO (0.70)	0.0012
	$S_0 \rightarrow S_3$	4,336	285.92	HOMO-1 → LUMO (0.53)	0.0007
DMSO	$S_0 \rightarrow S_1$	3,404	364.21	HOMO → LUMO (0.69)	0.1273
	$S_0 \rightarrow S_2$	4,290	289.02	HOMO-2 → LUMO (0.70)	0.0012
	$S_0 \rightarrow S_3$	4,327	286.54	HOMO-1 → LUMO (0.52)	0.0009
MeOH	$S_0 \rightarrow S_1$	3,411	363.46	HOMO → LUMO (0.69)	0.1207
	$S_0 \rightarrow S_2$	4,288	289.12	HOMO-2 → LUMO (0.70)	0.0012
	$S_0 \rightarrow S_3$	4,329	286.41	HOMO-1 → LUMO (0.52)	0.0009

Figura 162 – Espectro UV-vis calculado para o composto **4a** em $CHCl_3$, DMSO e MeOH

$CHCl_3$



DMSO



MeOH

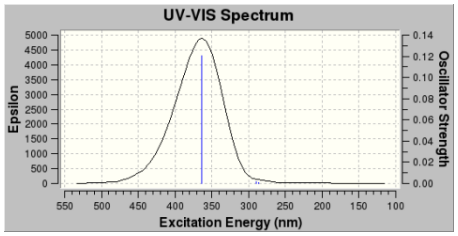
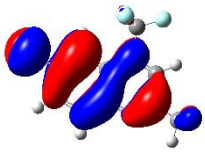
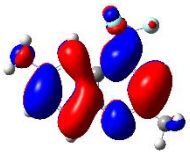
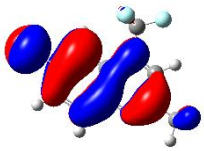
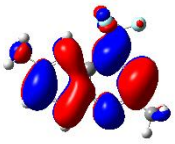


Figura 163 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em $CHCl_3$, DMSO e MeOH, respectivamente para o composto **4a**.

$CHCl_3$		DMSO	
HOMO	LUMO	HOMO	LUMO
			

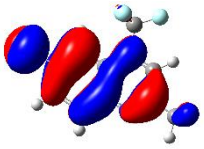
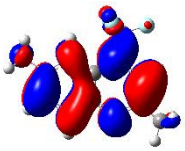
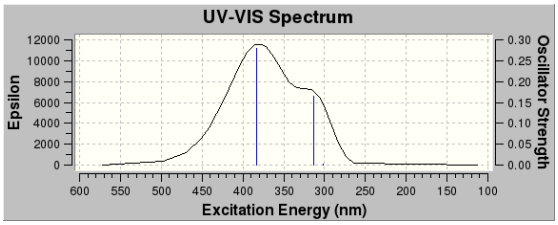
MeOH	
HOMO	LUMO
	

Figura 164 – Energia de excitação (E), comprimento de onda de absorção (λ_{max}), e forças de oscilaçao (*f*) para os orbitais HOMO-LUMO em $CHCl_3$, DMSO e MeOH para o compost **4b**. Calculado no nível TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ

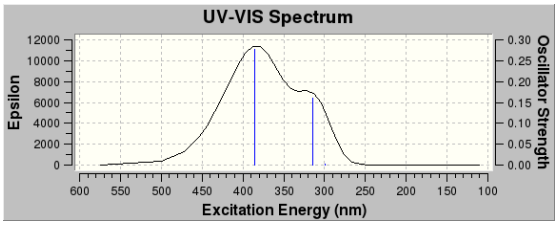
Solvente	Transições eletrônicas	Energia (eV)	λ_{max} (nm)	Orbital de Transição Principal	*f*
$CHCl_3$	$S_0 \rightarrow S_1$	3.238	382.93	HOMO -> LUMO (0.69)	0.2805
	$S_0 \rightarrow S_2$	3.952	313.76	HOMO -> LUMO+1 (0.59)	0.1643
	$S_0 \rightarrow S_3$	4.115	301.32	HOMO-4 -> LUMO (0.63)	0.0016
DMSO	$S_0 \rightarrow S_1$	3.213	385.92	HOMO -> LUMO (0.69)	0.2761
	$S_0 \rightarrow S_2$	3.938	314.82	HOMO -> LUMO+1 (0.60)	0.1606
	$S_0 \rightarrow S_3$	4.147	298.96	HOMO-4 -> LUMO (0.63)	0.0024
MeOH	$S_0 \rightarrow S_1$	3.222	384.78	HOMO -> LUMO (0.69)	0.2613
	$S_0 \rightarrow S_2$	3.942	314.50	HOMO -> LUMO+1 (0.59)	0.1485
	$S_0 \rightarrow S_3$	4.146	299.05	HOMO-4 -> LUMO (0.63)	0.0022

Figura 165 – Espectro UV-vis calculado para o composto **4b** em $CHCl_3$, DMSO e MeOH

$CHCl_3$



DMSO



MeOH

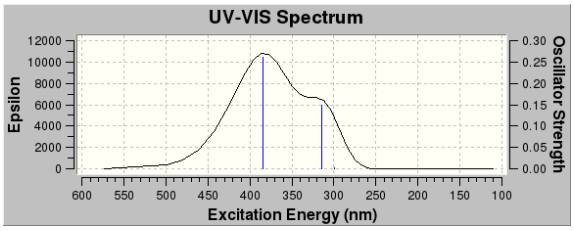
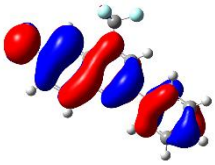
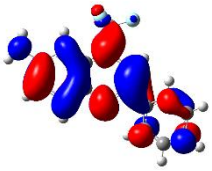
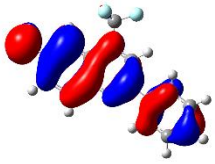
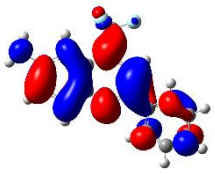


Figura 166 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em $CHCl_3$, DMSO e MeOH, respectivamente para o composto **4b**.

$CHCl_3$		DMSO	
HOMO	LUMO	HOMO	LUMO
			

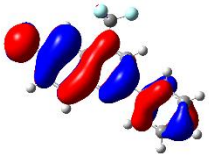
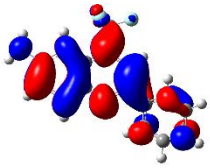
MeOH	
HOMO	LUMO
	

Figura 167 – Energia de excitação (E), comprimento de onda de absorção (λ_{max}), e forças de oscilaçao (f) para os orbitais HOMO-LUMO em $CHCl_3$, DMSO e MeOH para o compost **4c**. Calculado no nível TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ

Solvente	Transições eletrônicas	Energia (eV)	λ_{max} (nm)	Orbital de Transição Principal	f
$CHCl_3$	$S_0 \rightarrow S_1$	3,215	385.65	HOMO → LUMO (0.69)	0.3028
	$S_0 \rightarrow S_2$	3,941	314.62	HOMO → LUMO+1 (0.59)	0.1902
	$S_0 \rightarrow S_3$	4,114	301.35	HOMO-4 → LUMO (0.63)	0.0071

	$S_0 \rightarrow S_1$	3,191	388.53	HOMO → LUMO (0.69)	0.2977
DMSO	$S_0 \rightarrow S_2$	3,930	315.48	HOMO → LUMO+1 (0.59)	0.1819
	$S_0 \rightarrow S_3$	4,145	299.12	HOMO-4 → LUMO (0.61)	0.0270
	$S_0 \rightarrow S_1$	3,201	387.39	HOMO → LUMO (0.69)	0.2822
MeOH	$S_0 \rightarrow S_2$	3,934	315.17	HOMO → LUMO+1 (0.58)	0.1674
	$S_0 \rightarrow S_3$	4,144	299.18	HOMO-4 → LUMO (0.62)	0.0200

Figura 168 – Espectro UV-vis calculado para o composto **4c** em $CHCl_3$, DMSO e MeOH

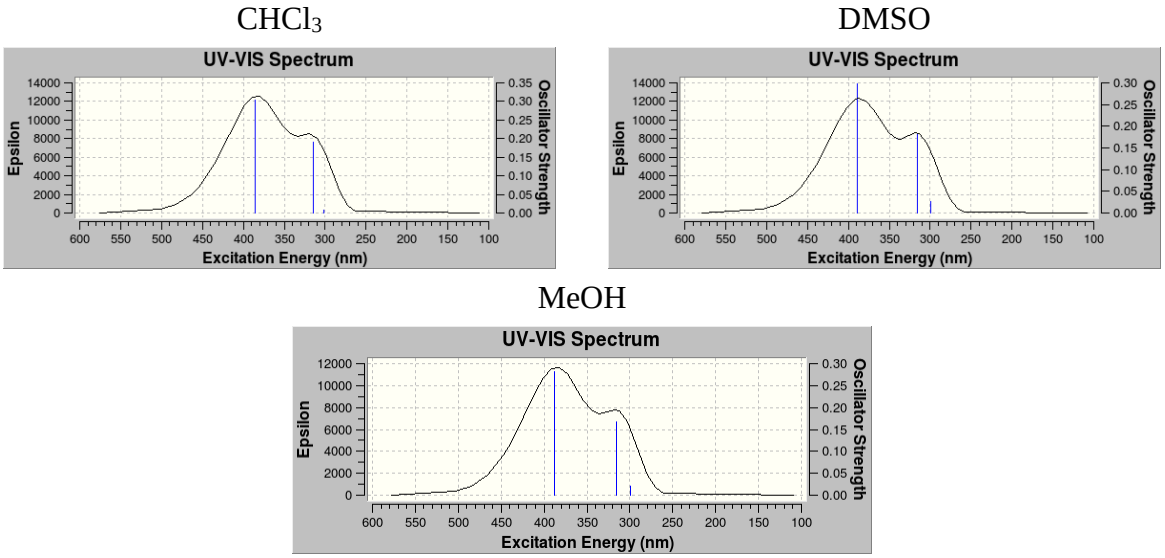


Figura 169 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em $CHCl_3$, DMSO e MeOH, respectivamente para o composto **4c**.

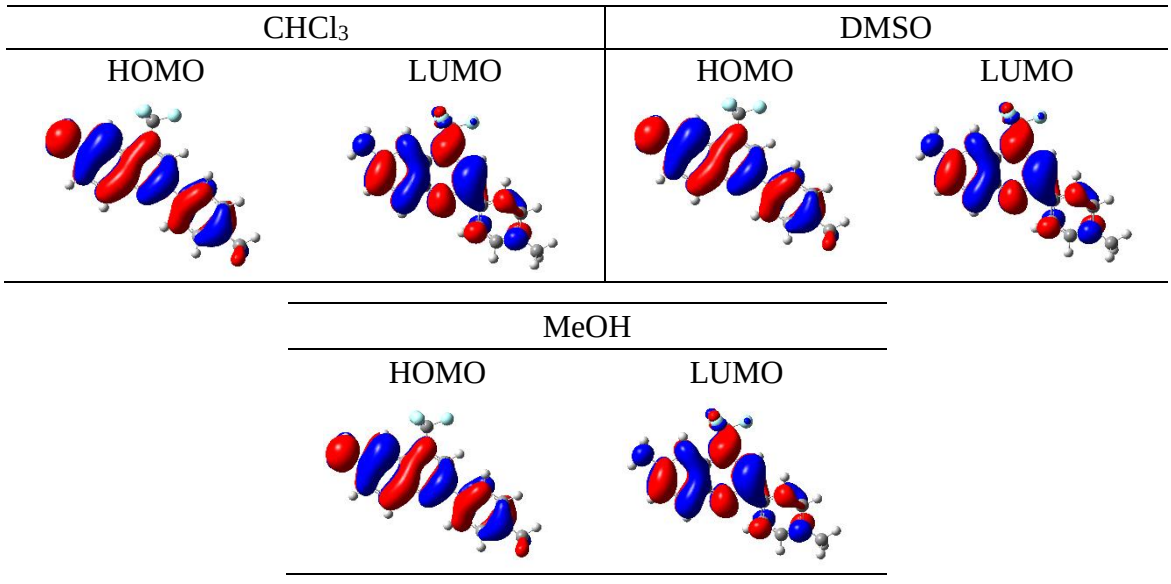
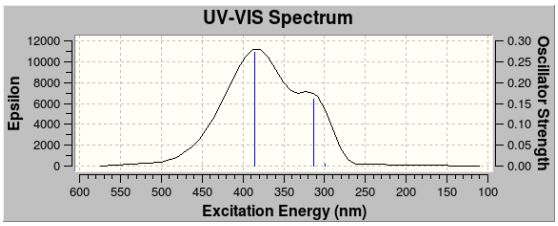


Figura 170 – Energia de excitação (E), comprimento de onda de absorção (λ_{max}), e forças de oscilaçao (f) para os orbitais HOMO-LUMO em $CHCl_3$, DMSO e MeOH para o compost **4d**. Calculado no nível TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ

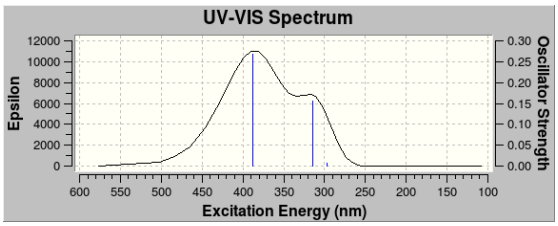
Solvente	Transições eletrônicas	Energia (eV)	λ_{max} (nm)	Orbital de Transição Principal	f
$CHCl_3$	$S_0 \rightarrow S_1$	3,22	385.23	HOMO → LUMO (0.69)	0.2717
	$S_0 \rightarrow S_2$	3,95	313.84	HOMO → LUMO+1 (0.59)	0.1608
	$S_0 \rightarrow S_3$	4,14	299.67	HOMO-3 → LUMO (0.52)	0.0035
DMSO	$S_0 \rightarrow S_1$	3,198	387.70	HOMO → LUMO (0.69)	0.2682
	$S_0 \rightarrow S_2$	3,941	314.62	HOMO → LUMO+1 (0.59)	0.1554
	$S_0 \rightarrow S_3$	4,167	297.54	HOMO-3 → LUMO (0.48)	0.0070
MeOH	$S_0 \rightarrow S_1$	3,207	386.61	HOMO → LUMO (0.69)	0.2540
	$S_0 \rightarrow S_2$	3,944	314.34	HOMO → LUMO+1 (0.58)	0.1436
	$S_0 \rightarrow S_3$	4,166	297.61	HOMO-3 → LUMO (0.49)	0.0058

Figura 171 – Espectro UV-vis calculado para o composto **4d** em $CHCl_3$, DMSO e MeOH

$CHCl_3$



DMSO



MeOH

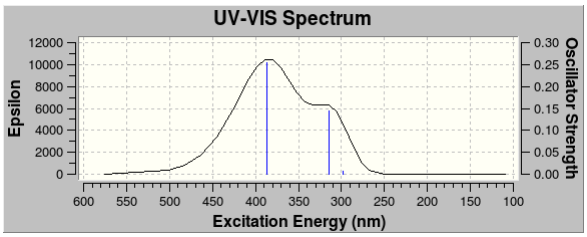
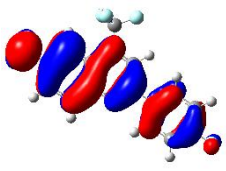
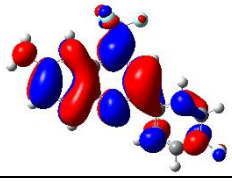
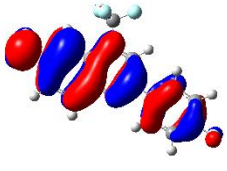
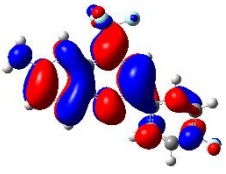


Figura 172 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em $CHCl_3$, DMSO e MeOH, respectivamente para o composto **4d**.

$CHCl_3$		DMSO	
HOMO	LUMO	HOMO	LUMO
			

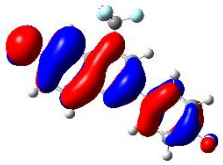
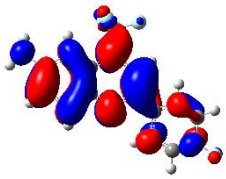
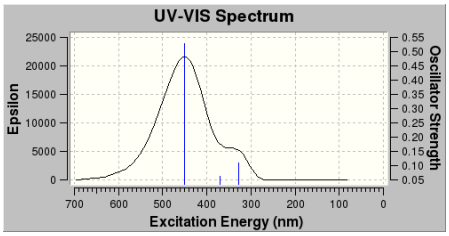
MeOH	
HOMO	LUMO
	

Figura 173 – Energia de excitação (E), comprimento de onda de absorção (λ_{max}), e forças de oscilaçao (*f*) para os orbitais HOMO-LUMO em $CHCl_3$, DMSO e MeOH para o compost **4e**. Calculado no nível TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ

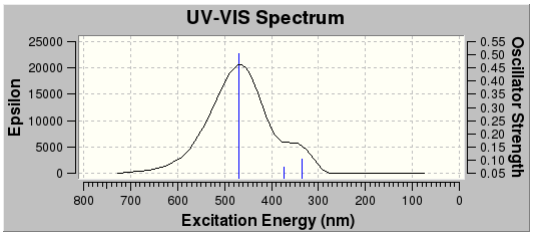
Solvente	Transições eletrônicas	Energia (eV)	λ_{max} (nm)	Orbital de Transição Principal	*f*
	$S_0 \rightarrow S_1$	2,746	451.57	HOMO → LUMO (0.70)	0.5278
$CHCl_3$	$S_0 \rightarrow S_2$	3,351	370.03	HOMO → LUMO+1 (0.69)	0.0640
	$S_0 \rightarrow S_3$	3,782	327.83	HOMO-1 → LUMO (0.66)	0.1102
	$S_0 \rightarrow S_1$	2,647	468.34	HOMO → LUMO (0.70)	0.5059
DMSO	$S_0 \rightarrow S_2$	3,313	374.19	HOMO → LUMO+1 (0.69)	0.0746
	$S_0 \rightarrow S_3$	3,708	334.38	HOMO-1 → LUMO (0.68)	0.1024
	$S_0 \rightarrow S_1$	2,662	465.74	HOMO → LUMO (0.70)	0.4867
MeOH	$S_0 \rightarrow S_2$	3,319	373.51	HOMO → LUMO+1 (0.69)	0.0712
	$S_0 \rightarrow S_3$	3,714	333.82	HOMO-1 → LUMO (0.68)	0.0982

Figura 174 – Espectro UV-vis calculado para o composto **4e** em $CHCl_3$, DMSO e MeOH

$CHCl_3$



DMSO



MeOH

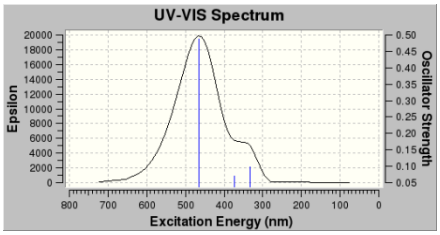


Figura 175 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em $CHCl_3$, DMSO e MeOH, respectivamente para o composto **4e**.

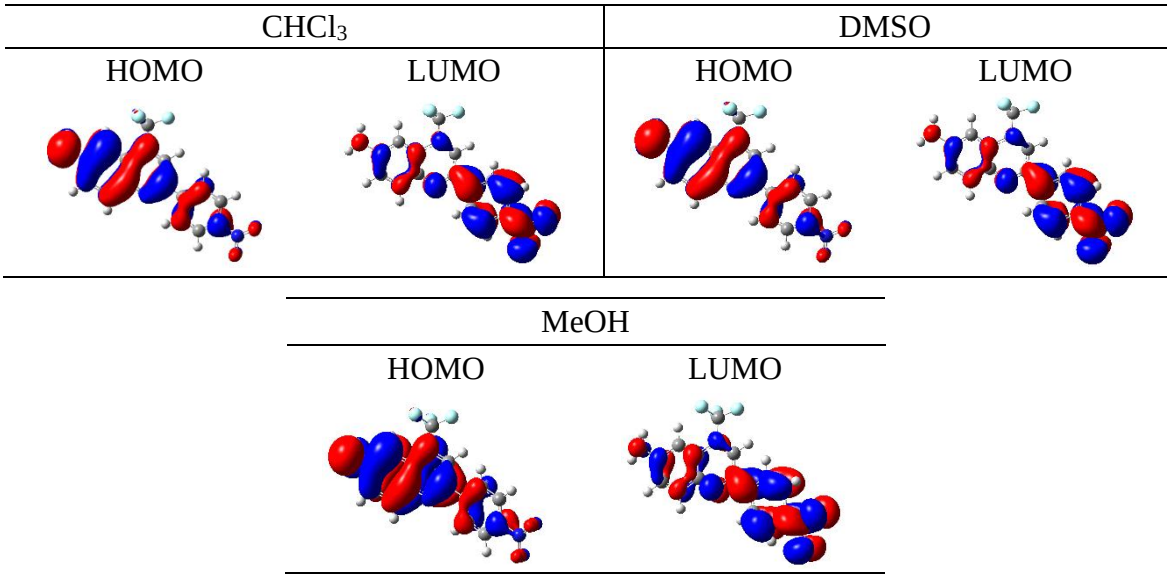
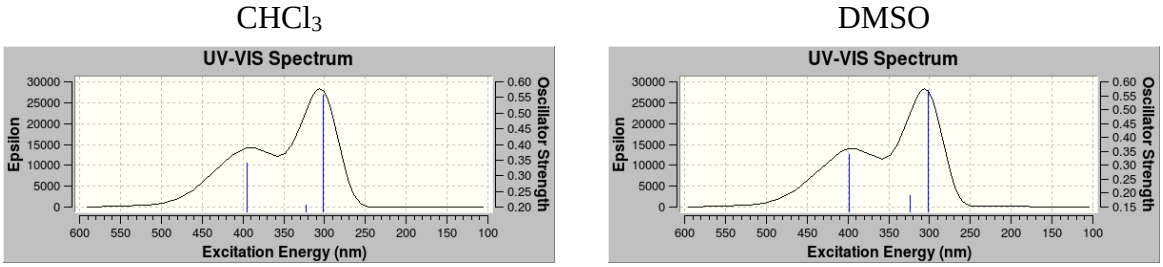


Figura 176 – Energia de excitação (E), comprimento de onda de absorção (λ_{max}), e forças de oscilaçao (f) para os orbitais HOMO-LUMO em $CHCl_3$, DMSO e MeOH para o compost **4f**. Calculado no nível TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ

Solvente	Transições eletrônicas	Energia (eV)	λ_{max} (nm)	Orbital de Transição Principal	f
$CHCl_3$	$S_0 \rightarrow S_1$	3,138	395.08	HOMO → LUMO (0.69)	0.3412
	$S_0 \rightarrow S_2$	3,842	322.67	HOMO → LUMO+1 (0.58)	0.2074
	$S_0 \rightarrow S_3$	4,118	301.05	HOMO-1 → LUMO (0.61)	0.5563
DMSO	$S_0 \rightarrow S_1$	3,115	398.08	HOMO → LUMO (0.69)	0.3390
	$S_0 \rightarrow S_2$	3,828	323.93	HOMO → LUMO+1 (0.58)	0.1906
	$S_0 \rightarrow S_3$	4,106	301.95	HOMO-1 → LUMO (0.61)	0.5685
MeOH	$S_0 \rightarrow S_1$	3,126	396.65	HOMO → LUMO (0.69)	0.3195
	$S_0 \rightarrow S_2$	3,832	323.52	HOMO → LUMO+1 (0.57)	0.1748
	$S_0 \rightarrow S_3$	4,119	301.02	HOMO-1 → LUMO (0.60)	0.5600

Figura 177 – Espectro UV-vis calculado para o composto **4f** em $CHCl_3$, DMSO e MeOH



MeOH

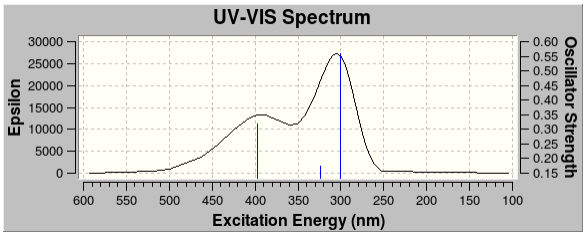
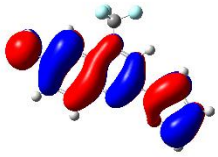
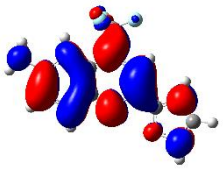
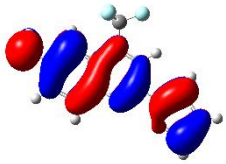
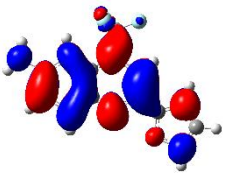
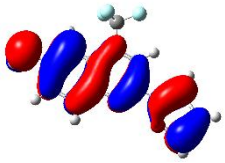
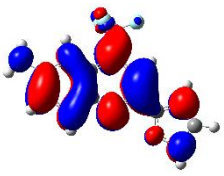


Figura 178 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em $CHCl_3$, DMSO e MeOH, respectivamente para o composto **4f**.

$CHCl_3$		DMSO	
HOMO	LUMO	HOMO	LUMO
			

MeOH	
HOMO	LUMO
	

8.6 Dados de difração de raios-X para o composto 3b

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: shelx

```
Bond precision:  C-C = 0.0031 A          Wavelength=0.71073

Cell:            a=12.0703(9)    b=5.8282(4)         c=20.5755(14)
                 alpha=90        beta=100.792(2)     gamma=90
Temperature:     100 K

                 Calculated                  Reported
Volume           1421.85(17)                 1421.85(17)
Space group      P 21/c                      P 21/c
Hall group       -P 2ybc                     -P 2ybc
Moiety formula   C16 H13 F3 N2 O             C16 H13 F3 N2 O
Sum formula      C16 H13 F3 N2 O             C16 H13 F3 N2 O
Mr               306.28                      306.28
Dx,g cm-3        1.431                       1.431
Z                4                           4
Mu (mm-1)        0.118                       0.118
F000             632.0                       632.0
F000'            632.40
h,k,lmax         15,7,26                     15,7,26
Nref             3162                        3156
Tmin,Tmax        0.987,0.994                 0.560,0.746
Tmin'            0.954

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.560 Tmax=0.746
AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 0.998          Theta(max)= 27.152

R(reflections)= 0.0615( 2384)     wR2(reflections)= 0.1615( 3156)

S = 1.051                 Npar= 199
```

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.

8.7 Dados de difração de raios-X para o composto 4d

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: shelx

Bond precision: C-C = 0.0027 A Wavelength=1.54178

Cell: a=14.122(3) b=4.6032(10) c=21.574(5)
alpha=90 beta=106.541(11) gamma=90
Temperature: 296 K

	Calculated	Reported
Volume	1344.4(5)	1344.4(5)
Space group	P 21/c	P 21/c
Hall group	-P 2ybc	-P 2ybc
Moiety formula	C16 H10 F4 N2	C16 H10 F4 N2
Sum formula	C16 H10 F4 N2	C16 H10 F4 N2
Mr	306.26	306.26
Dx,g cm-3	1.513	1.513
Z	4	4
Mu (mm-1)	1.126	1.126
F000	624.0	624.0
F000'	626.46	
h,k,lmax	17,5,26	16,5,26
Nref	2481	2353
Tmin,Tmax	0.751,0.900	0.671,0.753
Tmin'	0.666	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.671 Tmax=0.753
AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 0.948 Theta(max)= 68.481

R(reflections)= 0.0392(1879) wR2(reflections)= 0.1155(2353)

S = 1.015 Npar= 199

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.

8.8 Dados de difração de raios-X para o composto 5d

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: shelx

Bond precision: C-C = 0.0049 A Wavelength=1.54178

Cell: a=4.8000(9) b=11.267(2) c=14.215(3)
alpha=67.384(9) beta=86.185(9) gamma=86.330(9)
Temperature: 296 K

	Calculated	Reported
Volume	707.5(2)	707.5(2)
Space group	P -1	P -1
Hall group	-P 1	-P 1
Moiety formula	C16 H8 F4 N4	C16 H8 F4 N4
Sum formula	C16 H8 F4 N4	C16 H8 F4 N4
Mr	332.26	332.26
Dx,g cm-3	1.560	1.560
Z	2	2
Mu (mm-1)	1.167	1.167
F000	336.0	336.0
F000'	337.34	
h,k,lmax	5,13,16	5,13,16
Nref	2424	2287
Tmin,Tmax	0.771,0.819	0.625,0.753
Tmin'	0.609	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.625 Tmax=0.753
AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 0.943 Theta(max)= 65.282

R(reflections)= 0.0589(1575) wR2(reflections)= 0.1952(2287)

S = 1.068 Npar= 217

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.

8.9 Dados de difração de raios-X para o composto 9b

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 = 0.0021 A Wavelength=1.54178

Cell:	a=16.9456(3)	b=5.8354(1)	c=19.3964(4)
	alpha=90	beta=94.057(1)	gamma=90
Temperature:	296 K		

	Calculated	Reported
Volume	1913.20(6)	1913.19(6)
Space group	P 21/c	P121/c1
Hall group	: -P 2ybc	-P2ybc
Moiety formula	C24 H15 F3 N4	C24 H15 F3 N4
Sum formula	C24 H15 F3 N4	C24 H15 F3 N4
Mr	416.40	416.40
Dx,g cm-3	1.446	1.446
Z	4	4
Mu (mm-1)	0.910	0.910
F000	856.0	856.0
F000'	858.93	
h,k,lmax	20,6,23	20,6,23
Nref	3374	3291
Tmin,Tmax	0.831,0.865	0.585,0.868
Tmin'	0.548	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.585 Tmax=0.868
AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 0.975 Theta(max)= 66.670

R(reflections)= 0.0379(2856) wR2(reflections)= 0.1058(3291)

S = 1.042 Npar= 280

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.