

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

Wilian Carvalho da Rosa

**$\beta$ -ENAMINOCETONAS TRIALOMETIL SUBSTITUÍDAS: SÍNTESE,  
ESTRUTURA E PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE QUELATOS  
DIFLÚOR-ORGANOBORO E REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO  
INTRAMOLECULARES**

Santa Maria, RS  
2020



**Wilian Carvalho da Rosa**

**$\beta$ -ENAMINOCETONAS TRIALOMETIL SUBSTITUÍDAS: SÍNTESE, ESTRUTURA  
E PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE QUELATOS DIFLÚO-ROORGANOBORO E  
REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO INTRAMOLECULARES**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para a obtenção do título de **Doutor em Química.**

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Santa Maria, RS  
2020

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001

Rosa, Wilian Carvalho da  
?-ENAMINOCETONAS TRIALOMETIL SUBSTITUÍDAS: SÍNTESE,  
ESTRUTURA E PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE QUELATOS DIFLÚO  
ROGANOBORO E REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO  
INTRAMOLECULARES / Wilian Carvalho da Rosa.- 2020.  
334 p.; 30 cm

Orientador: Helio Gauze Bonacorso  
Coorientador: Nilo Zanatta  
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de  
Pós-Graduação em Química, RS, 2020

1. Diflúor-organoboro 2. Cumarina 3. ?-enaminocetona  
4. Cromóforos 5. Propriedades Fotofísicas I. Bonacorso ,  
Helio Gauze II. Zanatta, Nilo III. 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.

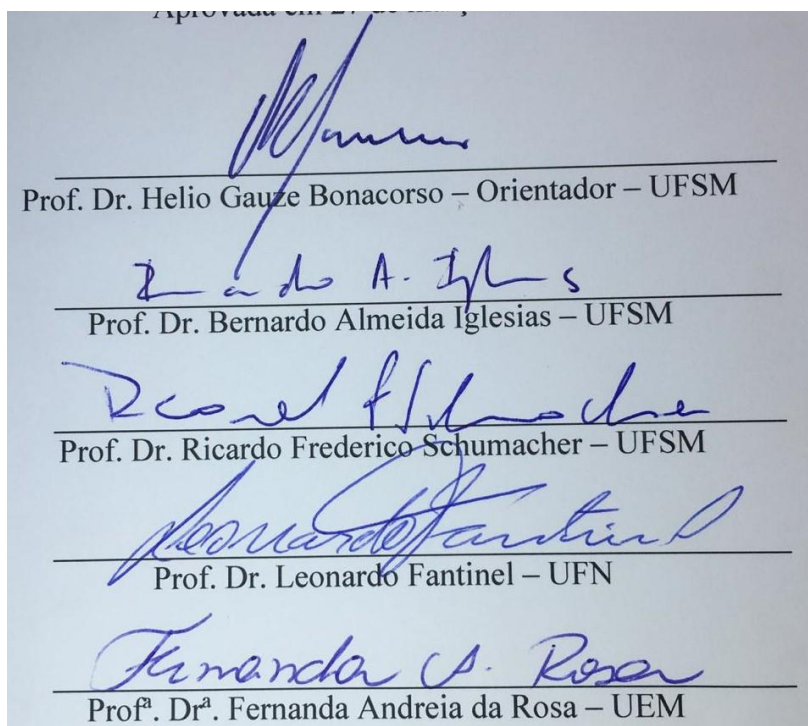
Declaro, WILIAN CARVALHO DA ROSA, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Tese) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

Wilian Carvalho da Rosa

**$\beta$ -ENAMINOCETONAS TRIALOMETIL SUBSTITUÍDAS: SÍNTESE, ESTRUTURA  
E PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE QUELATOS DIFLÚO-ROGANOBORO E  
REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO INTRAMOLECULARES**

Tese de doutorado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Química  
da Universidade Federal de Santa Maria  
(UFSM), como requisito parcial para a  
obtenção do título de **Doutor em  
Química.**

**Aprovada em 27 de março de 2020:**



Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador – UFSM

Prof. Dr. Bernardo Almeida Iglesias – UFSM

Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher – UFSM

Prof. Dr. Leonardo Fantinel – UFN

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Andreia da Rosa – UEM

Santa Maria, RS  
2020



## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho em especial aos meus pais Eneida e Giba, que sempre foram motivo de muito orgulho para mim. Sem dúvida a responsabilidade, a dedicação e o compromisso com o trabalho bem como a persistência na busca por nossos sonhos aprendi com vocês. Obrigado pelo incentivo e apoio sempre que necessário ao longo dessa caminhada. Amo muito vocês.*





*Meu sincero agradecimento ao Prof. Helio Bonacorso pela oportunidade e confiança no meu trabalho. Sua orientação e apoio durante este tempo foi de fundamental importância para que o trabalho fosse desenvolvido e concretizado.*



## AGRADECIMENTOS

As minhas irmãs Pamela e Simone e minha afilhada Clara. Obrigado por estarem sempre comigo.

Um agradecimento muito especial a Sarah por toda admiração a minha pessoa e, pela ajuda e incentivo. São pessoas como você que nos fazem crescer e melhorar a cada dia. Muito obrigado!

Aos colegas de Laboratório Alex Ketzer, Felipe Stefanello, Yuri Kappenberg, Ricardo Cassol, Anderson Pagliari e Gabriel Costa pelo apoio na realização deste trabalho e também pelo convívio diário no laboratório.

Aos alunos e alunas de iniciação científica Steffany Franceschini, Luís Moretto, Érica Gilioli e Juliane Araújo pela dedicação e esforço para realização das atividades do laboratório. Agradeço em especial as alunas Inaiá Oliveira e Bruna Schimitz pela responsabilidade, dedicação, compromisso e esforço em me ajudar no desenvolvimento de todo este trabalho de doutorado, sem a ajuda de vocês com certeza as dificuldades seriam muito maiores! Muito obrigado!

Um agradecimento especial aos colegas do laboratório do Prof Nilo, Adriano Camargo, Paulo Moraes, Mário Marangoni, Nicolas Kruger, Matheus Mitterseiner e Lucimara Zachow.

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

Aos professores Oscar Rodrigues, Marco Aurélio Mostardeiro e Nilo Zanatta pelas correções sugeridas no exame de qualificação.

Aos profs Leonardo Fantinel, Ricardo Schumacher e Fernanda Rosa pela disponibilidade em avaliar meu trabalho.

Aos operadores de RMN, pelo esforço, boa vontade e paciência no desenvolvimento dos espectros. Também agradeço aos professores Pablo Machado (PUCRS) pela realização das análises de massas de alta resolução (HRMS) e a prof<sup>a</sup> Helena Coelho pelos testes biológicos.

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

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES e FATEC pelo auxílio financeiro.



## RESUMO

### $\beta$ -ENAMINOCETONAS TRIALOMETIL SUBSTITUÍDAS: SÍNTESE, ESTRUTURA E PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE QUELATOS DIFLUORORGANOBORO E REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO INTRAMOLECULARES

**AUTOR:** Wilian Carvalho da Rosa

**ORIENTADOR:** Dr. Helio Gauze Bonacorso

**Palavras chave:** Diflúor-organoboro, Cumarina,  $\beta$ -enaminocetona, Cromóforos, Propriedades Fotofísicas, Microorganismos.

O trabalho apresenta a síntese, caracterização estrutural espectroscópica, determinação das propriedades microbiológicas, fotofísicas, e de ligação com DNA de novos compostos diflúor-organoboro análogos a BODIPYs derivados de precursores  $\beta$ -enaminocetonas trialometil substituídas. Além disso, apresenta também um estudo das reações de ciclização intramolecular e a elucidação da regioseletividade de fechamento anelar em derivados aminocumarínicos. Assim, obteve-se duas séries de  $\beta$ -enaminocetonas na qual foram utilizados como precursores, alquil(aril)aminas (**5aa-ai**, **5be**) (61-90%) e, 6-amino-cumarina (**9,10a-e**) (50-95%), frente a vinilcetonas alquil(aril) trialometil substituídas. Aplicou-se essas  $\beta$ -enaminocetonas trialometil substituídas como bloco precursor na síntese de novos compostos 2,2-diflúor-3,4-alkil(heteroaril)-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborin-3-ium-2-uides frente a  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  como fonte de  $\text{BF}_2$ . As  $\beta$ -enaminocetonas trifluormetiladas não apresentaram reatividade suficiente para a síntese dos compostos diflúor-organoboro. Já as  $\beta$ -enaminocetonas triclorometil substituídas levaram a síntese de treze compostos (**7aa-ai**, **7be**, **12a**, **12b**, **12e**) inéditos em rendimentos que variaram de 50 – 91%. Alguns compostos apresentaram efeitos antimicrobianos em vários micro-organismos patogênicos em concentrações abaixo daquelas que mostraram efeitos citotóxicos. Na análise de interação com o DNA por métodos espectroscópicos de absorção e emissão, os derivados **7aa-i** e **7be** apresentaram fortes interações com o ct-DNA, sendo essas, atribuídas a forças hidrofóbicas. Para os compostos **12a**, **12b**, **12e** realizaram-se testes espectroscópicos de absorção e emissão na qual mostraram que a absorção apresenta duas bandas: uma primeira na região de 270-290 nm e a segunda na região de 305-370 nm. Todos os derivados cumarínicos mostraram fluorescência com rendimentos quânticos de moderados a baixos ( $\Phi^{\text{fl}}$ ) em solução de diclorometano quando comparado com o

9,10-difenilantraceno (DPA), referência de emissão. Os substratos  $\beta$ -enaminocumarínicos trialometil substituídos submetidos a termociclicização sob catálise ácida não apresentaram regioselectividade. Apenas a  $\beta$ -enaminocumarina trifluormetil substituída **9b** levou a formação de dois produtos um linear (**13b**) (15%) e outro angular (**15b**) (10%) sendo que as cloradas nem reagiram. Finalmente, observou-se que o comportamento químico do nucleófilo 4-amino-cumarina frente as vinilcetonas trialometil substituídas sob catálise ácida, leva a obtenção direta de pirido-cumarinas (**20a-i**) sem passar por nenhum tipo de intermediário  $\beta$ -enamino cetônicos. A metodologia levou a síntese de nove compostos trifluormetilados 1,4-substituídos em rendimentos que variaram de 25 – 66%. As vinilcetonas triclorometil substituídas não reagiram.

## ABSTRACT

### SUBSTITUTED TRIHALOMETHYL $\beta$ -ENAMINOKETONES: SYNTHESIS, STRUCTURE AND PHOTOPHYSICAL PROPERTIES OF DIFLUOROORGANOBORON CHELATES AND INTRAMOLECULAR CYCLOCONDENSATION REACTIONS

**AUTHOR:** Wilian Carvalho da Rosa

**ADVISOR:** Dr. Helio Gauze Bonacorso

**Keywords:** Difluoroorganoboron, Coumarin,  $\beta$ -enaminoketone, Chromophores, Photophysical Properties, Microorganisms.

This work shows the synthesis, spectroscopic structural characterization, microbiological properties determination, photophysical, and the DNA bonds of the new difluoroorganoboron compounds, which are BODIPYs derivatives and analogues synthesized from substituted trihalomethyl  $\beta$ -enaminoketones. Furthermore, also presents a study of intramolecular cyclization reactions and the regioselectivity elucidation of ring closure in derivatives aminocoumarinics. So, were obtained two series of  $\beta$ -enaminoketones which were used with a precursor, alkyl(aryl)amines (**5aa-ai**, **5be**) (61-90%) and, 6-amino-coumarin (**9,10a-e**) (50-95%), with the substituted alkyl(aryl) trihalomethyl. These substituted trihalomethyl  $\beta$ -enaminoketones were applied with a precursor bloc in the synthesis of new compounds 2,2,-difluoro-3,4-alkyl(heteroaryl)-6-(trichloromethyl)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uides in front of  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  as a source of  $\text{BF}_2$ . The trifluoromethylated  $\beta$ -aminoketones didn't presented enough reactivity for the synthesis of difluoroorganoboron compounds. Whereas the trichloromethyl  $\beta$ -aminoketones carried out to a synthesis of thirteen unpublished compounds (**7aa-ai**, **7be**, **12a**, **12b**, **12e**) with good yields (50 – 91%) Some compounds showed antimicrobial effects in front of many pathogenic microorganisms in low concentration, lower that presents cytotoxic effects. In analysis of interaction with DNA through spectroscopical methods of absorption and emission, the derivatives **7aa-i** e **7be** showed strong interactions with ct-DNA, apresentaram fortes interações com o ct-DNA, which are attributed to the hydrophobic forces. For the compounds **12a**, **12b**, **12e** were performed spectroscopic tests of absorption and emission that presents two absorption bands: the first in the region of 270-290 nm and the second in the region of 305-370 nm. All derivatives coumarinics showed fluorescence with low and moderate quantum yields ( $\Phi^f$ ) in dichloromethane when compared

to the 9,10-diphenylanthracene (DPA), emission reference. The substituted trihalomethyl  $\beta$ -enaminoketones submitted to thermocyclization under acid catalysis didn't presented regioselectivity. Only the substituted trifluoromethyl  $\beta$ -enaminocoumarin **9b** carried to formation of two products one linear (**13b**) (15%) and another angular (**15b**) (10%) being that chlorinated didn't reacted. Finally was observed that chemical behavior of the nucleophile 4-amino-coumarin in front of the substituted trihalomethyl vinylketones under acid catalysis, carried out the pyrido-coumarins (**20a-i**) directly, without an intermediate formation, the  $\beta$ -enaminoketones. The methodology carried to the synthesis of nine compounds trifluoromethylated 1,4-substituted in yield between 25 – 66%. The substituted trichloromethyl vinylketones didn't reacted.



## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	41
2.	OBJETIVOS .....	46
2.1.	Objetivos Específicos.....	46
3.	REVISÃO DA LITERATURA.....	50
3.1.	Síntese de $\beta$ -enaminocetonas trialometil substituídas derivadas de 4-alcóxi-4- alquil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas .....	50
3.2.	A química dos BODIPYs e seus análogos.....	55
3.3.	$\beta$ -Enaminocetonas como bloco precursor na síntese de compostos difluororganoboro e suas aplicações como luminóforos .....	58
3.4.	Reações de ciclocondensação intramolecular em derivados cumarínicos: Síntese de pirido-cumarinas .....	62
4.	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	68
4.1.	Síntese de 4-alcóxi-4-alquil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas (1,2) ...	68
4.2.	Síntese das (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-alquil(aril)amina-but-3-en-2-onas (4,5aba-i) 69	
4.2.1.	Identificação espectroscópica das (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4- alquil(aril)amina-but-3-en-2-onas (5aa-ai, 5be) .....	73
4.2.2.	Espectrometria de massas das (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-alquil(aril)-amina-but-3- en-2-onas (5aa-ai, 5be).....	75
4.2.3.	Mecanismo proposto para a síntese das (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-alquil (aril)- amina-but-3-en-2-onas (5aa-ai e 5be) .....	76
4.3.	Síntese dos compostos 2,2-diflúor-3-alquil(aril)-4-aril-6-(trialometil)-2H-1,3,2- oxazaborinin-3-ium-2-uide (6,7aa-ai, 6,7ba-bi) .....	77
4.3.1.	Identificação espectroscópica dos 2,2-diflúor-3-alquil(aril)-4-aril-6-(trialometil)- 2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (7aa-ai, 7be).....	83
4.3.2.	Análise por difração de raios-x dos 2,2-diflúor-3-alquil(aril)-4-aril-6-(trialometil)- 2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (7aa-ai, 7be).....	89
4.4.	Síntese dos compostos derivados aminocumarinas .....	90

4.4.1. Síntese da 6-amino-cumarina 8.....	91
4.4.2. Síntese das (Z)-6-((4,4,4-trialo-3-oxobut-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-onas (9,10a-e).....	92
4.4.3. Identificação espectroscópica das (Z)-6-((4,4,4-trialo-3-oxobut-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-onas (9,10a-e).....	95
4.4.4. Espectrometria de massas das (Z)-6-((4,4,4-trialo-3-oxobut-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-onas (9,10a-e).....	100
4.5. Síntese dos 2,2-diflúor-4-alkuil[aril(hetroaril)]-3-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uides (9,10a-e).....	101
4.5.1. Identificação espectroscópica dos 2,2-diflúor-4-alkuil[(aril(hetroaril)]-3-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uides (9,10a-e).....	104
4.5.2. Difração de raio-x dos 2,2-diflúor-4-alkuil[aril(hetroaril)]-3-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uides (9,10a-e).....	110
4.6. Reação de ciclização das (Z)-6-((4,4,4-triflúor-3-oxo-1-but-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-onas (9,10a-e).....	111
4.6.1. Espectrometria de massas dos compostos 7-fenil-9-(trifluormetil)-2H-pirano[2,3-g]quinolin-2-ona (13b) e 8-fenil-10-(trifluormetil)-3H-pirano[3,2-f]quinolin-3-ona (15b).	114
4.6.2. Identificação espectroscópica dos compostos 7-fenil-9-(trifluormetil)-2H-pirano[2,3-g]quinolin-2-ona (13b) e 8-fenil-10-(trifluormetil)-3H-pirano[3,2-f]quinolin-3-ona (15b).....	115
4.6.3. Difração de raios-X dos compostos 7-fenil-9-(trifluormetil)-2H-pirano[2,3-g]quinolin-2-ona (13b) e 8-fenil-10-(trifluormetil)-3H-pirano[3,2-f]quinolin-3-ona (15b)	119
4.7. Síntese de pirido-cumarinas derivadas da 4-aminocumarina.....	120
4.7.1. Síntese de 4-aminocumarina 17.....	121
4.7.2. Síntese de cromeno[4,3b]piridinonas 18,19,20,21a-i.....	121
4.7.3. Identificação da regioquímica de ciclização e elucidação estrutural das 4-trifluormetil-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-onas 20a-i.....	126

4.7.4. Espectrometria de Massas dos 4-trifluormetil-5 <i>H</i> -cromeno[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-onas 20a-i	132
4.7.5. Difração de Raios-X dos 4-trifluormetil-5 <i>H</i> -cromeno[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-onas 20a-i	132
4.7.6. Mecanismo Proposto para a Obtenção dos 4-(trifluormetil)-5 <i>H</i> -cromeno[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-onas (20a-i)	133
4.8. Atividade antimicrobiana	134
4.9. Propriedades de absorção e emissão dos compostos diflúor-organoboro 7aa-ai e 7be	141
4.9.1. Cálculos teóricos de TD-DFT dos compostos diflúor-organoboro 7aa-ai e 7be.	143
4.9.2. Testes de interação com CT-DNA por análise de absorção e emissão dos compostos 7aa-ai e 7be	145
4.10. Análise de UV-Vis e de fluorescência de emissão dos compostos 9,10,12a, 9,10,12b e 9,10,12e.	148
4.10.1. Cálculos teóricos TD-DFT dos compostos 9,10,12a, 9,10,12b e 9,10,12e	151
5. MATERIAIS E MÉTODOS	152
5.1. Reagentes e Solventes utilizados	152
5.1.1. Reagentes	152
5.1.2. Solventes	152
5.2. Aparelhos Utilizados	153
5.2.1. Espectroscopia de RMN	153
5.2.2. Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM)	154
5.2.3. Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS)	154
5.2.4. Ponto de Fusão	155
5.2.5. Análise elementar	155
5.2.6. Difração de raios-x	155
5.3. Espectroscopia de absorção e emissão	156
5.4. Cálculos Teóricos	157

<b>5.5. Procedimentos Experimentais.....</b>	<b>157</b>
<b>5.5.1. Síntese dos Acetais e das 4-alcóxi-4-alkuila[alkuil,aril,heteroaril]-1,1,1-trialo-3-alkuen-2-onas (1,2).....</b>	<b>157</b>
<b>5.5.2. Síntese da 6-nitro-cumarina e 6-amino-cumarina 8 .....</b>	<b>157</b>
<b>5.5.3. Síntese das (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-[(alkuil,aril)amina]but-3-en-2-ona (5aa-ai, 5be) .....</b>	<b>157</b>
<b>5.5.4. Síntese dos 2,2-difluór-3-alkuil(aril)-4-fenil-6-(trialometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uid (7aa-ai, 7be) .....</b>	<b>161</b>
<b>5.5.5. Síntese das <math>\beta</math>-enamino-cumarinas trialometil substituídas (9,10a-e) .....</b>	<b>166</b>
<b>5.5.6. Síntese dos 2,2-difluór-3-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-4-alkuil,aril,heteroaril-6-(triclorometil)- 2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (12a-e).....</b>	<b>170</b>
<b>5.5.7. Síntese da 8-fenil-10-(trifluormetil)-3H-pirano[3,2-f]quinolin-3-ona (13b) e 7-fenil-9-(trifluorometil)-2H-pirano[2,3-g]quinolin-2-ona (15b) .....</b>	<b>172</b>
<b>5.5.8. Síntese das 4-trifluormetil-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-onas 20a-i .....</b>	<b>173</b>
<b>6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>176</b>
<b>7. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>181</b>
<b>8. ANEXOS .....</b>	<b>186</b>
<b>8.1. Espectros de RMN dos compostos obtidos neste trabalho .....</b>	<b>187</b>
<b>8.2. Espectros de massas dos compostos obtidos neste trabalho.....</b>	<b>242</b>
<b>8.3. Espectros de massa de alta resolução dos compostos obtidos neste trabalho.....</b>	<b>253</b>
<b>8.4. Dados de raios-x .....</b>	<b>262</b>
<b>8.5. Cálculos teóricos de TD-DFT para os compostos 7aa – 7ai e 7be.....</b>	<b>278</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estrutura química do BODIPY e outros exemplos de análogos. ....	42
<b>Figura 2.</b> Quelatos diflúor-organoboro análogos à BODIPYS derivados de $\beta$ -enaminocetonas. ....	43
<b>Figura 3.</b> Compostos para avaliação das propriedades biológicas e fotofísicas. ....	49
<b>Figura 4.</b> Estrutura genérica dos compostos $\beta$ -enamino cetônicos. ....	50
<b>Figura 5.</b> Exemplos de estruturas análogas a BODIPYS. ....	56
<b>Figura 6.</b> Estruturas genéricas das $\beta$ -dicetonas, $\beta$ -enaminocetonas e $\beta$ -diiminas na sua forma complexada ou quelada. ....	58
<b>Figura 7.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400,13 MHz de (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-(fenilamina)but-3-en-2-ona ( <b>5ac</b> ), registrado em $\text{CDCl}_3$ . ....	74
<b>Figura 8.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-(fenilamina)but-3-en-2-ona ( <b>5ac</b> ), registrado em $\text{CDCl}_3$ . ....	74
<b>Figura 9.</b> Espectro de massas do composto (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-(fenilamina)but-3-en-2-ona ( <b>5ac</b> ). ....	75
<b>Figura 10.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 600 MHz de 2,2-diflúor-4-fenil-3-( <i>p</i> -toluil)-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7ad</b> ). ....	84
<b>Figura 11.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 151 MHz de 2,2-diflúor-4-fenil-3-( <i>p</i> -toluil)-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-uide ( <b>7ad</b> ). ....	84
<b>Figura 12.</b> Espectro de RMN $^{19}\text{F}$ a 565 MHz de 2,2-diflúor-4-fenil-3-( <i>p</i> -toluil)-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7ad</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . ....	85
<b>Figura 13.</b> Espectro de RMN $^{11}\text{B}$ a 193 MHz de 2,2-diflúor-4-fenil-3-( <i>p</i> -toluil)-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7ad</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . ....	86
<b>Figura 14.</b> Espectro 2D HMBC a 400 Mz de 2,2-diflúor-4-fenil-3-( <i>p</i> -toluil)-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-uide ( <b>7ad</b> ). ....	87
<b>Figura 15.</b> Expansão 1 do espectro 2D HMBC a 400 Mz de 2,2-diflúor-4-fenil-3-( <i>p</i> -toluil)-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7ad</b> ). ....	87
<b>Figura 16.</b> Expansão 2 do espectro 2D HMBC a 400 Mz de 2,2-diflúor-4-fenil-3-( <i>p</i> -toluil)-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7ad</b> ) ....	88
<b>Figura 17.</b> Expansão 3 do espectro 2D HMBC a 400 Mz de 2,2-diflúor-4-fenil-3-( <i>p</i> -toluil)-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7ad</b> ). ....	88

<b>Figura 18.</b> ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura do 2,2-diflúor-3-(4-metoxifenil)-4-fenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7ae</b> ). .....	90
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400,13 MHz de (Z)-6-((4,4,4-triflúor-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amina)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona <b>10b</b> , registrado em CDCl <sub>3</sub> . .....	96
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100 MHz de (Z)-6-((4,4,4-triflúor-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amina)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona <b>10b</b> , registrado em CDCl <sub>3</sub> . .....	97
<b>Figura 21.</b> Espectro 2D HSQC a 400 Mz de (Z)-6-((4,4,4-triflúor-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amina)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona <b>10b</b> , registrado em CDCl <sub>3</sub> . .....	98
<b>Figura 22.</b> Espectro 2D HMBC a 400 Mz de (Z)-6-((4,4,4-triflúor-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amina)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona <b>10b</b> , registrado em CDCl <sub>3</sub> . .....	99
<b>Figura 23.</b> Expansão do espectro 2D HMBC a 400 Mz de (Z)-6-((4,4,4-triflúor-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amina)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona <b>10b</b> , registrado em CDCl <sub>3</sub> . .....	100
<b>Figura 24.</b> Espectro de massas do (Z)-6-((4,4,4-triflúor-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amina)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona <b>10b</b> . .....	101
<b>Figura 25.</b> Espectros de <sup>1</sup> H a 600 MHz de 2,2-diflúor-3-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-6-il)-4-fenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>12b</b> ) registrado em CDCl <sub>3</sub> . .....	105
<b>Figura 26.</b> Espectros de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 151 MHz de 2,2-diflúor-3-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-6-il)-4-fenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>12b</b> ) registrado em CDCl <sub>3</sub> . .....	106
<b>Figura 27.</b> Espectro de RMN <sup>19</sup> F a 565 MHz de 2,2-diflúor-3-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-6-il)-4-fenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>12b</b> ) registrado em CDCl <sub>3</sub> . .....	107
<b>Figura 28.</b> Espectro de RMN <sup>11</sup> B a 193 MHz de 2,2-diflúor-3-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-6-il)-4-fenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>12b</b> ) registrado em CDCl <sub>3</sub> . .....	108
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN 2D HSQC do composto 2,2-diflúor-3-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-6-il)-4-fenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>12b</b> ) registrado em CDCl <sub>3</sub> . .....	109
<b>Figura 30.</b> Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do composto 2,2-diflúor-3-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-6-il)-4-fenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>12b</b> ) registrado em CDCl <sub>3</sub> . .....	109
<b>Figura 31.</b> ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura do 2,2-diflúor-3-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-6-il)-4-fenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>12b</b> ). .....	111
<b>Figura 32.</b> Espectro de massas do composto 7-fenil-9-(trifluormetil)-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>g</i> ]quinolin-2-ona ( <b>13b</b> ). .....	114
<b>Figura 33.</b> Espectro de massas do composto 8-fenil-10-(trifluormetil)-3 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>f</i> ]quinolin-3-ona ( <b>15b</b> ). .....	115

<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz de 7-fenil-9-(trifluormetil)-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>g</i> ]quinolin-2-ona ( <b>13b</b> ). .....	117
<b>Figura 35.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400,13 MHz de 8-fenil-10-(trifluormetil)-3 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>f</i> ]quinolin-3-ona ( <b>15b</b> ), registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	118
<b>Figura 36.</b> Expansão da região dos sinais aromáticos do espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400,13 MHz de 8-fenil-10-(trifluormetil)-3 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>f</i> ]quinolin-3-ona ( <b>15b</b> ), registrado em $\text{CDCl}_3$ ... ..	118
<b>Figura 37.</b> ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura do 7-fenil-9-(trifluormetil)-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>g</i> ]quinolin-2-ona ( <b>13b</b> ). .....	119
<b>Figura 38.</b> ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura do 8-fenil-10-(trifluormetil)-3 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>f</i> ]quinolin-3-ona ( <b>15b</b> ). .....	120
<b>Figura 39.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ obtido para o composto 2-fenil-4-(trifluormetil)-5 <i>H</i> -cromeno[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-ona ( <b>20b</b> ) registrado a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	127
<b>Figura 40.</b> Expansão do Espectro de RMN $^1\text{H}$ obtido para o composto 2-fenil-4-(trifluormetil)-5 <i>H</i> -cromeno[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-ona ( <b>20b</b> ) registrado a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ . .....	128
<b>Figura 41.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ obtido para o composto 2-fenil-4-(trifluormetil)-5 <i>H</i> -cromeno[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-ona ( <b>20b</b> ) registrado a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	129
<b>Figura 42.</b> Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ obtido para o composto 2-fenil-4-(trifluormetil)-5 <i>H</i> -cromeno[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-ona ( <b>20b</b> ) registrado a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	129
<b>Figura 43.</b> Espectro de RMN HSQC obtido para o composto 2-fenil-4-(trifluormetil)-5 <i>H</i> -cromeno[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-ona ( <b>20b</b> ) registrado a 600 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	130
<b>Figura 44.</b> Espectro de RMN DPET 135 obtido para o composto 2-fenil-4-(trifluormetil)-5 <i>H</i> -cromeno[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-ona ( <b>20b</b> ) registrado a 600 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	131
<b>Figura 45.</b> Espectro de RMN HMBC 135 obtido para o composto 2-fenil-4-(trifluormetil)-5 <i>H</i> -cromeno[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-ona ( <b>20b</b> ) registrado a 600 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	131
<b>Figura 46.</b> Espectro de massas obtido para o composto 2-metil-4-(trifluormetil)-5 <i>H</i> -cromeno[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-ona ( <b>20a</b> ). .....	132
<b>Figura 47.</b> ORTEP obtido para o composto 2-metil-4-(trifluormetil)-5 <i>H</i> -cromeno[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-ona ( <b>20a</b> ) (CCDC 1990071). .....	133
<b>Figura 48.</b> Espectros comparativos de absorção UV-Vis em solução do composto <b>7ac</b> dos difluór-organoboro em DCM (linha preta sólida), DMSO (linha vermelha sólida) e metanol (linha azul sólida), respectivamente. ....	142
<b>Figura 49.</b> Espectros de absorção UV-Vis para o composto <b>7ac</b> e o efeito de adições sucessivas de solução de CT-DNA na presença de uma concentração fixa de <b>7ac</b> , numa mistura tampão DMSO (2%)/Tris-HCl (pH = 7,2). .....	146

<b>Figura 50.</b> Espectros de emissão de fluorescência de EB ligados ao CT-DNA na presença de <b>6a</b> numa mistura de DMSO (2%)/Tris-HCl pH 7,2 a $\lambda_{exc} = 510$ nm. O conjunto mostra a relação entre $F_0/F$ versus a concentração do composto <b>6a</b> de acordo com a equação de Volmer-esternal. ....	148
<b>Figura 51.</b> Espectros eletrônicos de absorção dos derivados cumarínicos em solução de DCM ( $[ ] = 1,5 \times 10^{-4}$ M). ....	149
<b>Figura 52.</b> Espectros de fluorescência de emissão de <b>9,10,12a</b> , <b>9,10,12b</b> e <b>9,10,12e</b> em solução de DCM ( $[ ] = 2,0 \times 10^{-6}$ M). Os comprimentos de onda de excitação foram selecionados de acordo com a banda de absorção máxima e menor transição de energia dos compostos. ....	150
<b>Figura 53.</b> Espectros de $^1H$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}C \{^1H\}$ a 100,61 MHz (Z)-1,1,1-tricloro-4-(isopropilamina)-4-fenilbut-3-en-2-ona ( <b>5aa</b> ) registrado em $CDCl_3$ . ....	187
<b>Figura 54.</b> Espectros de $^1H$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}C \{^1H\}$ a 100,61 MHz de (Z)-4-(butilamina)-1,1,1-tricloro-4-fenilbut-3-en-2-ona ( <b>5ab</b> ) registrado em $CDCl_3$ . ....	188
<b>Figura 55.</b> Espectros de $^1H$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}C \{^1H\}$ a 100,61 MHz de (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-(fenilamina)but-3-en-2-ona ( <b>5ac</b> ) registrado em $CDCl_3$ . ....	189
<b>Figura 56.</b> Espectros de $^1H$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}C \{^1H\}$ a 100,61 MHz de (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-( <i>p</i> -toluilamina)but-3-en-2-ona ( <b>5ad</b> ) registrado em $CDCl_3$ . ....	190
<b>Figura 57.</b> Espectros de $^1H$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}C \{^1H\}$ a 100,61 MHz de (Z)-1,1,1-tricloro-4-((4-metoxifenil)amina)-4-fenilbut-3-en-2-ona ( <b>5ae</b> ) registrado em $CDCl_3$ . ....	191
<b>Figura 58.</b> Espectros de $^1H$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}C \{^1H\}$ a 100,61 MHz de (Z)-1,1,1-tricloro-4-((4-nitrofenil)amina)-4-fenilbut-3-en-2-ona ( <b>5af</b> ) registrado em $CDCl_3$ . ....	192
<b>Figura 59.</b> Espectros de $^1H$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}C \{^1H\}$ a 100,61 MHz de (Z)-1,1,1-tricloro-4-((4-fluorfenil)amina)-4-fenilbut-3-en-2-ona ( <b>5ag</b> ) registrado em $CDCl_3$ . ....	193
<b>Figura 60.</b> Espectros de $^1H$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}C \{^1H\}$ a 100,61 MHz de (Z)-4-((4-bromofenil)amina)-1,1,1-tricloro-4-fenilbut-3-en-2-ona ( <b>5ah</b> ) registrado em $CDCl_3$ . ....	194
<b>Figura 61.</b> Espectros de $^1H$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}C \{^1H\}$ a 100,61 MHz de (Z)-1,1,1-tricloro-4-(naftalen-1-ilamina)-4-fenilbut-3-en-2-ona ( <b>5ai</b> ) registrado em $CDCl_3$ . ....	195
<b>Figura 62.</b> Espectros de $^1H$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}C \{^1H\}$ a 100,61 MHz de (Z)-1,1,1-tricloro-4-((4-metóxifenil)amino)-3-metil-4-( <i>p</i> -toluil)but-3-en-2-ona ( <b>5be</b> ) registrado em $CDCl_3$ . ...	196
<b>Figura 63.</b> Espectros de $^1H$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}C \{^1H\}$ a 100,61 MHz de 2,2-diflúor-3-isopropil-4-fenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7aa</b> ) registrado em $CDCl_3$ . ....	197
<b>Figura 64.</b> Espectros de RMN $^{11}B$ a 193 MHz e RMN $^{19}F$ a 565 MHz de 2,2-diflúor-3-isopropil-4-fenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7aa</b> ) registrado em $CDCl_3$ . ....	198



<b>Figura 65.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-butil-2,2-diflúor-4-fenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7ab</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	199
<b>Figura 66.</b> Espectros de RMN $^{11}\text{B}$ a 193 MHz e RMN $^{19}\text{F}$ a 565 MHz de 3-butil-2,2-diflúor-4-fenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7ab</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . ....	200
<b>Figura 67.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2,2-diflúor-3,4-difenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7ac</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .	201
<b>Figura 68.</b> Espectros de RMN $^{11}\text{B}$ a 193 MHz e RMN $^{19}\text{F}$ a 565 MHz de 2,2-diflúor-3,4-difenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7ac</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	202
<b>Figura 69.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 600,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 151 MHz de 2,2-diflúor-4-fenil-3-( <i>p</i> -toluil)-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7ad</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	203
<b>Figura 70.</b> Espectros de RMN $^{11}\text{B}$ a 193 MHz e RMN $^{19}\text{F}$ a 565 MHz de 2,2-diflúor-4-fenil-3-( <i>p</i> -toluil)-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7ad</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	204
<b>Figura 71.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2,2-diflúor-4-fenil-3-(4-metoxifenil)-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7ae</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	205
<b>Figura 72.</b> Espectros de RMN $^{11}\text{B}$ a 193 MHz e RMN $^{19}\text{F}$ a 565 MHz de 2,2-diflúor-4-fenil-3-(4-metoxifenil)-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7ae</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	206
<b>Figura 73.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2,2-diflúor-3-(4-nitrofenil)-4-fenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7af</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	207
<b>Figura 74.</b> Espectros de RMN $^{11}\text{B}$ a 193 MHz e RMN $^{19}\text{F}$ a 565 MHz de 2,2-diflúor-3-(4-nitrofenil)-4-fenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7af</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	208
<b>Figura 75.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2,2-diflúor-3-(4-fluorfenil)-4-fenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7ag</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	209
<b>Figura 76.</b> Espectros de RMN $^{11}\text{B}$ a 193 MHz e RMN $^{19}\text{F}$ a 565 MHz de 2,2-diflúor-3-(4-fluorfenil)-4-fenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7ag</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	210

<b>Figura 77.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-(4-bromofenil)-2,2-diflúor-4-fenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7ah</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	211
<b>Figura 78.</b> Espectros de RMN $^{11}\text{B}$ a 193 MHz e RMN $^{19}\text{F}$ a 565 MHz de 2,2-diflúor-3-(4-bromofenil)-4-fenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7ah</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	212
<b>Figura 79.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2,2-diflúor-3-(naftalen-2-il)-4-fenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7ai</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	213
<b>Figura 80.</b> Espectros de RMN $^{11}\text{B}$ a 193 MHz e RMN $^{19}\text{F}$ a 565 MHz de 2,2-diflúor-3-(naftalen-2-il)-4-fenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7ai</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	214
<b>Figura 81.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2,2-diflúor-3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-( <i>p</i> -toluil)-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7be</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	215
<b>Figura 82.</b> Espectros de RMN $^{11}\text{B}$ a 193 MHz e RMN $^{19}\text{F}$ a 565 MHz de 2,2-diflúor-3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-( <i>p</i> -toluil)-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7be</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	216
<b>Figura 83.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de ( <i>Z</i> )-6-((5,5,5-triflúor-4-oxopent-2-en-2-il)amina)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>9a</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	217
<b>Figura 84.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de ( <i>Z</i> )-6-((4,4,4-triflúor-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amina)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>9b</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . ...	218
<b>Figura 85.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de ( <i>Z</i> )-6-((4,4,4-triflúor-1-(4-metoxifenil)-3-oxobut-1-en-1-il)amina)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>9c</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	219
<b>Figura 86.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de ( <i>Z</i> )-6-((4,4,4-triflúor-1-(4-nitrofenil)-3-oxobut-1-en-1-il)amina)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>9c</b> ). .....	220
<b>Figura 87.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de ( <i>Z</i> )-6-((4,4,4-triflúor-3-oxo-1-(tiofen-2-il)but-1-en-1-il)amina)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>9e</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	221
<b>Figura 88.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de ( <i>Z</i> )-6-((5,5,5-tricloro-4-oxopent-2-en-2-il)amino)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>10a</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	222
<b>Figura 89.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de ( <i>E</i> )-6-((4,4,4-tricloro-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amino)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>10b</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . ..	223

<b>Figura 90.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de (Z)-6-((4,4,4-tricloro-1-(4-metoxifenil)-3-oxobut-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-ona ( <b>10c</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	224
<b>Figura 91.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de (Z)-6-((4,4,4-tricloro-1-(4-nitrofenil)-3-oxobut-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-ona ( <b>10d</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	225
<b>Figura 92.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de (Z)-6-((4,4,4-tricloro-3-oxo-1-(tiofen-2-il)but-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-ona ( <b>10e</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	226
<b>Figura 93.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2,2-diflúor-4-metil-3-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>12a</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	227
<b>Figura 94.</b> Espectros de RMN $^{11}\text{B}$ a 193 MHz e RMN $^{19}\text{F}$ a 565 MHz de 2,2-diflúor-4-metil-3-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>12a</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	228
<b>Figura 95.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2,2-diflúor-3-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-4-fenil-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>12b</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	229
<b>Figura 96.</b> Espectros de RMN $^{11}\text{B}$ a 193 MHz e RMN $^{19}\text{F}$ a 565 MHz de 2,2-diflúor-3-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-4-fenil-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>12b</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	230
<b>Figura 97.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2,2-diflúor-3-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-4-(tiofen-2-il)-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>12e</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	231
<b>Figura 98.</b> Espectros de RMN $^{11}\text{B}$ a 193 MHz e RMN $^{19}\text{F}$ a 565 MHz de 2,2-diflúor-3-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-4-(tiofen-2-il)-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>12e</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	232
<b>Figura 99.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz de 7-fenil-9-(trifluormetil)-2H-pirano[2,3-g]quinolin-2-ona ( <b>13b</b> ). .....	233
<b>Figura 100.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400,13 MHz de 8-fenil-10-(trifluormetil)-3H-pirano[3,2-f]quinolin-3-ona ( <b>15b</b> ), registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	233
<b>Figura 101.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2-metil-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-ona ( <b>20a</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	234

<b>Figura 102.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2-fenil-4-(trifluormetil)-5 <i>H</i> -cromeno[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-ona ( <b>20b</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	235
<b>Figura 103.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 600 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 151 MHz de 2-( <i>p</i> -toluil)-4-(trifluormetil)-5 <i>H</i> -cromeno[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-ona ( <b>20c</b> ) registrado em Acetona- $d_6$ . .....	236
<b>Figura 104.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 600 MHz 2-(4-metoxifenil)-4-(trifluormetil)-5 <i>H</i> -cromeno[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-ona ( <b>20d</b> ) registrado em Acetona- $d_6$ . .....	237
<b>Figura 105.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 600 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 151 MHz de 2-(4-nitrofenil)-4-(trifluormetil)-5 <i>H</i> -cromeno[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-ona ( <b>20e</b> ) registrado em DMSO- $d_6$ . .....	238
<b>Figura 106.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 600 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 151 MHz de 2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)-5 <i>H</i> -cromeno[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-ona ( <b>20f</b> ) registrado em Acetona- $d_6$ . .....	239
<b>Figura 107.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 600 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 151 MHz de 2-(4-bromofenil)-4-(trifluormetil)-5 <i>H</i> -cromeno[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-ona ( <b>20g</b> ) registrado em Acetona- $d_6$ . .....	240
<b>Figura 108.</b> Espectros de $^1\text{H}$ a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)-5 <i>H</i> -cromeno[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-ona ( <b>20i</b> ) registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	241
<b>Figura 109.</b> Espectro de massas do composto ( <i>Z</i> )-1,1,1-tricloro-4-(isopropilamina)-4-fenilbut-3-en-2-ona ( <b>5aa</b> ). .....	242
<b>Figura 110.</b> Espectro de massas do composto ( <i>Z</i> )-4-(butilamina)-1,1,1-tricloro-4-fenilbut-3-en-2-ona ( <b>5ab</b> ). .....	242
<b>Figura 111.</b> Espectro de massas do composto ( <i>Z</i> )-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-(fenilamina)but-3-en-2-ona ( <b>5ac</b> ). .....	242
<b>Figura 112.</b> Espectro de massas do composto ( <i>Z</i> )-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-( <i>p</i> -toluilamina)but-3-en-2-ona ( <b>5ad</b> ). .....	243
<b>Figura 113.</b> Espectro de massas do composto ( <i>Z</i> )-1,1,1-tricloro-4-((4-metoxifenil)amino)-4-fenilbut-3-en-2-ona ( <b>5ae</b> ). .....	243
<b>Figura 114.</b> Espectro de massas do composto ( <i>Z</i> )-1,1,1-tricloro-4-((4-nitrofenil)amino) 4-fenilbut-3-en-2-ona ( <b>5af</b> ). .....	243
<b>Figura 115.</b> Espectro de massas do composto ( <i>Z</i> )-1,1,1-tricloro-4-((4-fluorfenil)amina)-4-fenilbut-3-en-2-ona ( <b>4ag</b> ). .....	244
<b>Figura 116.</b> Espectro de massas do composto ( <i>Z</i> )-4-((4-bromofenil)amina)-1,1,1-tricloro-4-fenilbut-3-en-2-ona ( <b>5ah</b> ). .....	244
<b>Figura 117.</b> Espectro de massas do composto ( <i>Z</i> )-1,1,1-tricloro-4-(naftalen-1-ilamina)-4-fenilbut-3-en-2-ona ( <b>5ai</b> ). .....	244
<b>Figura 118.</b> Espectro de massas do composto ( <i>Z</i> )-6-((5,5,5-trifluor-4-oxopent-2-en-2-il)amina)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>9a</b> ). .....	245

<b>Figura 119.</b> Espectro de massas do composto (Z)-6-((4,4,4-triflúor-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-ona ( <b>9b</b> ). .....	245
<b>Figura 120.</b> Espectro de massas do composto (Z)-6-((4,4,4-triflúor-1-(4-metoxifenil)-3-oxobut-1-en-1-il)amina)-2H-cromen-2-ona ( <b>9c</b> ). .....	245
<b>Figura 121.</b> Espectro de massas do composto (Z)-6-((4,4,4-triflúor-1-(4-nitrofenil)-3-oxobut-1-en-1-il)amina)-2H-cromen-2-ona ( <b>9d</b> ). .....	246
<b>Figura 122.</b> Espectro de massas do composto (Z)-6-((4,4,4-triflúor-3-oxo-1-(tiofen-2-il)but-1-en-1-il)amina)-2H-cromen-2-ona ( <b>9e</b> ). .....	246
<b>Figura 123.</b> Espectro de massas do composto (Z)-6-((5,5,5-tricloro-4-oxopent-2-en-2-il)amino)-2H-cromen-2-ona ( <b>10a</b> ). .....	247
<b>Figura 124.</b> Espectro de massas do composto (Z)-6-((4,4,4-tricloro-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-ona ( <b>10b</b> ). .....	247
<b>Figura 125.</b> Espectro de massas do composto (Z)-6-((4,4,4-tricloro-3-oxo-1-(tiofen-2-il)but-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-ona ( <b>10e</b> ). .....	248
Figura 126. Espectro de massas do composto 8-fenil-10-(trifluormetil)-3H-pirano[3,2-f]quinolin-3-ona ( <b>15b</b> ). .....	248
<b>Figura 127.</b> Espectro de massas do composto 7-fenil-9-(trifluormetil)-2H-pirano[2,3-g]quinolin-2-ona ( <b>13b</b> ). .....	249
<b>Figura 128.</b> Espectro de massas do composto 2-metil-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-ona ( <b>20a</b> ). .....	250
<b>Figura 129.</b> Espectro de massas do composto 2-fenil-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-ona ( <b>20b</b> ). .....	250
<b>Figura 130.</b> Espectro de massas do composto 2-(p-toluil)-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-ona ( <b>20c</b> ). .....	250
<b>Figura 131.</b> Espectro de massas do composto 2-(4-metoxifenil)-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-ona ( <b>20d</b> ). .....	251
<b>Figura 132.</b> Espectro de massas do composto 2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-ona ( <b>20f</b> ). .....	251
<b>Figura 133.</b> Espectro de massas do composto 2-(4-bromofenil)-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-ona ( <b>20g</b> ). .....	251
<b>Figura 134.</b> Espectro de massas do composto 2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-ona ( <b>20i</b> ). .....	252
<b>Figura 135.</b> Espectro de HRMS do composto <b>5ac</b> . .....	253
<b>Figura 136.</b> Espectro de HRMS do composto <b>5ad</b> . .....	253

<b>Figura 137.</b> Espectro de HRMS do composto <b>5ae</b> .....	254
<b>Figura 138.</b> Espectro de HRMS do composto <b>5ag</b> .....	254
<b>Figura 139.</b> Espectro de HRMS do composto <b>5ai</b> .....	255
<b>Figura 140.</b> Espectro de HRMS do composto <b>9c</b> .....	255
<b>Figura 141.</b> Espectro de HRMS do composto <b>9d</b> .....	256
<b>Figura 142.</b> Espectro de HRMS do composto <b>10a</b> .....	256
<b>Figura 143.</b> Espectro de HRMS do composto <b>10c</b> .....	257
<b>Figura 144.</b> Espectro de HRMS do composto <b>10d</b> .....	257
<b>Figura 145.</b> Espectro de HRMS do composto <b>10e</b> .....	258
<b>Figura 146.</b> Espectro de HRMS do composto <b>13a</b> .....	258
<b>Figura 147.</b> Espectro de HRMS do composto <b>20a</b> .....	259
<b>Figura 148.</b> Espectro de HRMS do composto <b>20b</b> .....	259
<b>Figura 149.</b> Espectro de HRMS do composto <b>20c</b> .....	260
<b>Figura 150.</b> Espectro de HRMS do composto <b>20e</b> .....	260
<b>Figura 151.</b> Espectro de HRMS do composto <b>20g</b> .....	261
<b>Figura 152.</b> Espectro de HRMS do composto <b>20i</b> .....	261
<b>Figura 153.</b> Espectros UV-Vis calculados para o composto <b>7aa</b> em DCM, DMSO e MeOH. .....	279
<b>Figura 154.</b> HOMO e LUMO para o composto <b>7aa</b> em DCM, DMSO e MeOH. ....	280
<b>Figura 155.</b> Espectros UV-Vis calculados para o composto <b>7ab</b> em DCM, DMSO e MeOH. .....	282
<b>Figura 156.</b> HOMO e LUMO para o composto <b>7ab</b> em DCM, DMSO e MeOH. ....	283
<b>Figura 157.</b> Espectros UV-Vis calculados para o composto <b>7ac</b> em DCM, DMSO e MeOH. .....	285
<b>Figura 158.</b> HOMO e LUMO para o composto <b>7ac</b> em DCM, DMSO e MeOH.....	286
<b>Figura 159.</b> Espectros UV-Vis calculados para o composto <b>7ad</b> em DCM, DMSO e MeOH. .....	288
<b>Figura 160.</b> HOMO e LUMO para o composto <b>7ad</b> em DCM, DMSO e MeOH. ....	289
<b>Figura 161.</b> Espectros UV-Vis calculados para o composto <b>7ae</b> em DCM, DMSO e MeOH. .....	291
<b>Figura 162.</b> HOMO e LUMO para o composto <b>7ae</b> em DCM, DMSO e MeOH.....	292
<b>Figura 163.</b> Espectros UV-Vis calculados para o composto <b>7af</b> em DCM, DMSO e MeOH. .....	294
<b>Figura 164.</b> HOMO e LUMO para o composto <b>7af</b> em DCM, DMSO e MeOH. ....	295

<b>Figura 165.</b> Espectros UV-Vis calculados para o composto <b>7ag</b> em DCM, DMSO e MeOH. .....	297
<b>Figura 166.</b> HOMO e LUMO para o composto <b>7ag</b> em DCM, DMSO e MeOH. ....	298
<b>Figura 167.</b> Espectros UV-Vis calculados para o composto <b>7ah</b> em DCM, DMSO e MeOH. .....	300
<b>Figura 168.</b> HOMO e LUMO para o composto <b>7ah</b> em DCM, DMSO e MeOH.....	301
<b>Figura 169.</b> Espectros UV-Vis calculados para o composto <b>7ai</b> em DCM, DMSO e MeOH. .....	303
<b>Figura 170.</b> HOMO e LUMO para o composto <b>7ai</b> em DCM, DMSO e MeOH.....	304
<b>Figura 171.</b> Espectros UV-Vis calculados para o composto <b>7be</b> em DCM, DMSO e MeOH. .....	306
<b>Figura 172.</b> HOMO e LUMO para o composto <b>7be</b> em DCM, DMSO e MeOH. ....	307
<b>Figura 173.</b> Espectro UV-Vis calculados para o composto <b>9a</b> em DCM.....	310
<b>Figura 174.</b> HOMO e LUMO para o composto <b>9a</b> em DCM. ....	310
<b>Figura 175.</b> Espectro UV-Vis calculados para o composto <b>9b</b> em DCM. ....	313
<b>Figura 176.</b> HOMO e LUMO para o composto <b>9b</b> em DCM. ....	313
<b>Figura 177.</b> Espectro UV-Vis calculados para o composto <b>9d</b> em DCM. ....	316
<b>Figura 178.</b> HOMO e LUMO para o composto <b>9d</b> em DCM. ....	316
<b>Figura 179.</b> Espectro UV-Vis calculados para o composto <b>10a</b> em DCM.....	319
<b>Figura 180.</b> HOMO e LUMO para o composto <b>10a</b> em DCM. ....	319
<b>Figura 181.</b> Espectro UV-Vis calculados para o composto <b>10a</b> em DCM.....	322
<b>Figura 182.</b> HOMO e LUMO para o composto <b>10b</b> em DCM. ....	322
<b>Figura 183.</b> Espectro UV-Vis calculados para o composto <b>10e</b> em DCM.....	325
<b>Figura 184.</b> HOMO e LUMO para o composto <b>10e</b> em DCM.....	325
<b>Figura 185.</b> Espectro UV-Vis calculados para o composto <b>12a</b> em DCM.....	328
<b>Figura 186.</b> HOMO e LUMO para o composto <b>12a</b> em DCM. ....	328
<b>Figura 187.</b> Espectro UV-Vis calculados para o composto <b>12b</b> em DCM. ....	331
<b>Figura 188.</b> HOMO e LUMO para o composto <b>12b</b> em DCM. ....	331
<b>Figura 189.</b> Espectro UV-Vis calculados para o composto <b>12e</b> em DCM.....	334
<b>Figura 190.</b> HOMO e LUMO para o composto <b>12e</b> em DCM.....	334





## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. ....	44
Esquema 2. ....	46
Esquema 3. ....	47
Esquema 4. ....	47
Esquema 5. ....	48
Esquema 6. ....	48
Esquema 7. ....	49
Esquema 8. ....	51
Esquema 9. ....	52
Esquema 10. ....	52
Esquema 11. ....	53
Esquema 12. ....	53
Esquema 13. ....	54
Esquema 14. ....	54
Esquema 15. ....	55
Esquema 16. ....	55
Esquema 17. ....	57
Esquema 18. ....	58
Esquema 19. ....	59
Esquema 20. ....	59
Esquema 21. ....	60
Esquema 22. ....	61
Esquema 23. ....	62
Esquema 24. ....	64
Esquema 25. ....	64
Esquema 26. ....	65
Esquema 27. ....	66
Esquema 28. ....	66
Esquema 29. ....	67
Esquema 30. ....	69
Esquema 31. ....	70

<b>Esquema 32</b> .....	76
<b>Esquema 33</b> .....	77
<b>Esquema 34</b> .....	77
<b>Esquema 35</b> .....	80
<b>Esquema 36</b> .....	81
<b>Esquema 37</b> .....	89
<b>Esquema 38</b> .....	91
<b>Esquema 39</b> .....	91
<b>Esquema 40</b> .....	92
<b>Esquema 41</b> .....	94
<b>Esquema 42</b> .....	101
<b>Esquema 43</b> .....	102
<b>Esquema 44</b> .....	102
<b>Esquema 45</b> .....	104
<b>Esquema 46</b> .....	113
<b>Esquema 47</b> .....	114
<b>Esquema 48</b> .....	115
<b>Esquema 49</b> .....	121
<b>Esquema 50</b> .....	122
<b>Esquema 51</b> .....	125
<b>Esquema 52</b> .....	132
<b>Esquema 53</b> .....	134
<b>Esquema 54</b> .....	176
<b>Esquema 55</b> .....	177
<b>Esquema 56</b> .....	178
<b>Esquema 57</b> .....	178
<b>Esquema 58</b> .....	179
<b>Esquema 59</b> .....	180

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Ponto de fusão, fórmula molecular, peso molecular e análise elementar ou massas de alta resolução dos compostos <b>5aa-ai, 5be</b> .....	72
<b>Tabela 2.</b> Otimização das condições para a síntese do composto 2,2-diflúor-4-fenil-3-( <i>p</i> -toluil)-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>5ad</b> ).....	78
<b>Tabela 3.</b> Ponto de fusão, fórmula molecular, peso molecular e análise elementar dos compostos dos compostos 2,2-diflúor-3-alkuil(aril)-4-aryl-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>7aa-ai, 7be</b> ).....	82
<b>Tabela 4.</b> Otimização das condições reacionais para a síntese de ( <i>Z</i> )-6-((4,4,4-trialo-3-oxobut-1-en-1-il)amino)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>9b</b> ).....	93
<b>Tabela 5.</b> Ponto de fusão, fórmula molecular, peso molecular e análise elementar ou massas de alta resolução dos compostos <b>9,10a-e</b> .....	95
<b>Tabela 6.</b> Otimização da condição reacional para a síntese de 2,2-diflúor-3-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-6-il)-4-fenil-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide ( <b>12b</b> ).....	103
<b>Tabela 7.</b> Condições reacionais para a síntese de 2,2-diflúor-3-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-6-il)-4-alkuil[(aril)heteroaril]-6-(triclorometil)-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide <b>12a, 12b e 12e</b> .....	104
<b>Tabela 8.</b> Otimização das condições reacionais para a síntese de pirido-cumarinas trifluormetil substituídas <b>13,15b</b> .....	112
<b>Tabela 9.</b> Otimização da condição reacional para a síntese de 4-fenil-2-(trifluormetil)-5 <i>H</i> -cromeno[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-ona <b>18b</b> ou 2-fenyi-4-(trifluormetil)-5 <i>H</i> -cromeno[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-ona <b>20b</b> .....	123
<b>Tabela 10.</b> Fórmula molecular, a análise elementar ou os massas de alta resolução para os compostos <b>20a-i</b> .....	126
<b>Tabela 11.</b> Atividades antimicrobianas <i>in vitro</i> contra fungos filamentosos (MIC/MFC, µg/mL) para os compostos <b>5,7aa-ai, 5,7be</b> .....	136
<b>Tabela 12.</b> Atividades antimicrobianas <i>in vitro</i> contra alga (MIC/MFC, µg/mL) para os compostos <b>5,7aa-ai, 5,7be</b> .....	137
<b>Tabela 13.</b> Atividades antimicrobianas <i>in vitro</i> contra fungos bactérias Gram positivas e negativas (MIC/MBC, µg/mL) para os compostos <b>5,7aa-ai, 5,7be</b> .....	138
<b>Tabela 14.</b> Atividades antimicrobianas <i>in vitro</i> contra leveduras (MIC/MFC, µg/mL) para os compostos <b>5,7aa-ai, 5,7be</b> .....	139

<b>Tabela 15.</b> Atividade citotóxica in vitro dos compostos <b>5,7aa-ai, 5,7be</b> .....	140
<b>Tabela 16.</b> Dados de absorção UV-Vis e parâmetros de solvente. ....	143
<b>Tabela 17.</b> Parcelas de amplitude orbital molecular (geradas com valor de 0,02 au), energia de excitação (E) e resistência dos osciladores ( <i>f</i> ) para os orbitais HOMO-LUMO, calculados ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ em DCM, DMSO e MeOH para o composto ( <b>7ac</b> ). ....	144
<b>Tabela 18.</b> Dados de ligação CT-DNA de absorção UV-Vis e emissão de fluorescência para os compostos diflúor-organoboro <b>7aa-ai</b> e <b>7be</b> .....	146
<b>Tabela 19.</b> Dados de UV-vis e de fluorescência de emissão dos compostos <b>9,10,12a, 9,10,12b</b> e <b>9,10,12e</b> . ....	150
<b>Tabela 20.</b> Parcelas de amplitude orbital molecular (geradas com valor de 0,02 au), energia de excitação (E) e resistência dos osciladores ( <i>f</i> ) para os orbitais HOMO-LUMO, calculados ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ em DCM para o composto ( <b>12b</b> ). ....	151
<b>Tabela 21.</b> Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{max}$ ), e resistência dos osciladores ( <i>f</i> ) para orbitais HOMO-LUMO em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMSO e MeOH para o composto <b>7aa</b> . Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ. ....	278
<b>Tabela 22.</b> Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{max}$ ), e resistência dos osciladores ( <i>f</i> ) para orbitais HOMO-LUMO em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMSO e MeOH para o composto <b>7ab</b> . Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ. ....	281
<b>Tabela 23.</b> Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{max}$ ), e resistência dos osciladores ( <i>f</i> ) para orbitais HOMO-LUMO em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMSO e MeOH para o composto <b>7ac</b> . Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ. ....	284
<b>Tabela 24.</b> Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{max}$ ), e resistência dos osciladores ( <i>f</i> ) para orbitais HOMO-LUMO em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMSO e MeOH para o composto <b>7ad</b> . Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ. ....	287
<b>Tabela 25.</b> Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{max}$ ), e resistência dos osciladores ( <i>f</i> ) para orbitais HOMO-LUMO em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMSO e MeOH para o composto <b>7ae</b> . Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ. ....	290
<b>Tabela 26.</b> Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{max}$ ), e resistência dos osciladores ( <i>f</i> ) para orbitais HOMO-LUMO em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMSO e MeOH para o composto <b>7af</b> . Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.....	293
<b>Tabela 27.</b> Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{max}$ ), e resistência dos osciladores ( <i>f</i> ) para orbitais HOMO-LUMO em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMSO e MeOH para o composto <b>7ag</b> . Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ. ....	296

<b>Tabela 28.</b> Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\max}$ ), e resistência dos osciladores ( <i>f</i> ) para orbitais HOMO-LUMO em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMSO e MeOH para o composto <b>7ah</b> . Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ. ....	299
<b>Tabela 29.</b> Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\max}$ ), e resistência dos osciladores ( <i>f</i> ) para orbitais HOMO-LUMO em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMSO e MeOH para o composto <b>7ai</b> . Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.....	302
<b>Tabela 10.</b> Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\max}$ ), e resistência dos osciladores ( <i>f</i> ) para orbitais HOMO-LUMO em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMSO e MeOH para o composto <b>7be</b> . Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.....	305
<b>Tabela 31.</b> Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\max}$ ), e resistência dos osciladores ( <i>f</i> ) para orbitais HOMO-LUMO em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMSO e MeOH para o composto <b>9a</b> . Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.....	308
<b>Tabela 32.</b> Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\max}$ ), e resistência dos osciladores ( <i>f</i> ) para orbitais HOMO-LUMO em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMSO e MeOH para o composto <b>9b</b> . Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.....	311
<b>Tabela 33.</b> Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\max}$ ), e resistência dos osciladores ( <i>f</i> ) para orbitais HOMO-LUMO em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMSO e MeOH para o composto <b>9d</b> . Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.....	314
<b>Tabela 34.</b> Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\max}$ ), e resistência dos osciladores ( <i>f</i> ) para orbitais HOMO-LUMO em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMSO e MeOH para o composto <b>10a</b> . Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.....	317
<b>Tabela 35.</b> Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\max}$ ), e resistência dos osciladores ( <i>f</i> ) para orbitais HOMO-LUMO em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMSO e MeOH para o composto <b>10b</b> . Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ. ....	320
<b>Tabela 36.</b> Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\max}$ ), e resistência dos osciladores ( <i>f</i> ) para orbitais HOMO-LUMO em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMSO e MeOH para o composto <b>10e</b> . Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.....	323
<b>Tabela 37.</b> Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\max}$ ), e resistência dos osciladores ( <i>f</i> ) para orbitais HOMO-LUMO em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMSO e MeOH para o composto <b>12a</b> . Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.....	326
<b>Tabela 18.</b> Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\max}$ ), e resistência dos osciladores ( <i>f</i> ) para orbitais HOMO-LUMO em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMSO e MeOH para o composto <b>12b</b> . Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ. ....	329

**Tabela 19.** Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\text{max}}$ ), e resistência dos osciladores ( $f$ ) para orbitais HOMO-LUMO em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMSO e MeOH para o composto **12e**. Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ. .... 332

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG/MS	Cromatografia Gasosa/Espectrometria de Massas
HMRS	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
EI	Impacto de Elétrons
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
$\Delta$	Deslocamento Químico
TMS	Tetrametilsilano
NAPO	Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas
NUQUIMHE	Núcleo de Química de Heterociclos
t.a.	Temperatura Ambiente
H	Hora
p.f.	Ponto de Fusão
ppm	Partes por milhão
Rend.	Rendimento
Cat.	Catalisador
Cal.	Calculado
Py	Piridina
Exp.	Experimental
DNA	Deoxyribonucleic acid
BODIPYs	4,4-diflúor-4-bora-3 <i>a</i> ,4 <i>a</i> -diaz-a-s-indaceno
ct-DNA	Circulating tumor deoxyribonucleic acid
DPA	9,10-difenilantraceno
OLEDs	Organic light-emitting diode

OFETs	Organic field-effect transistor
PPA	Ácido polifosfórico
DFT	Teoria do funcional de densidade
HMBC	Heteronuclear multiple bond coherence
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence
DCE	Dicloroetano
LAPEMI	Laboratório de Pesquisas Micológicas
CIM	Concentração inibitória mínima
MFC	Minimum fungicide concentration
UV	Ultravioleta
THF	Tetrahidrofurano
PUC	Pontifícia Universidade Católica
UCS	Universidade de Caxias do Sul
AIE	Aggregation-induced emission



## 1 INTRODUÇÃO

A química das moléculas orgânicas fluorescentes vem recebendo grande atenção dos pesquisadores nos últimos anos, devido, principalmente às suas distintas propriedades ópticas e à sua aplicabilidade na química de materiais como, por exemplo, diodos emissores de luz orgânicos (OLEDs),<sup>1</sup> transistores orgânicos de efeito de campo (OFETs),<sup>2</sup> sondas fluorescentes<sup>3</sup> e muitos outros.

Nesta área, existe um grande número de luminóforos com as mais variadas estruturas orgânicas, como porfirinas,<sup>4</sup> xantenos,<sup>5</sup> boranilas<sup>6</sup> e produtos naturais como a cumarina,<sup>7</sup> entre outros, já amplamente conhecidos. As propriedades dessas moléculas já são bem conhecidas na literatura. Pesquisadores vêm desenvolvendo estratégias para potencializar suas propriedades através de derivatizações, sintetizando moléculas análogas ou procurando por novas estruturas químicas nesse campo de pesquisa.

Entre as várias classes de compostos com propriedades ópticas, destacam-se os borodipirrometenos, que são compostos contendo o núcleo 4,4-difluór-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno, mais conhecido como “BODIPY” (Figura 1 – I), que surgiu como um importante luminóforo. O BODIPY foi descoberto em 1968 por Treibs e Kreuzer.<sup>8</sup> Na atualidade, uma série de análogos vêm sendo relatados na literatura, como pode ser observado na Figura 1 – II e III.<sup>9</sup>

---

<sup>1</sup> Li, D.; Zhang, H.; Wang, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8416.

<sup>2</sup> Torsi, L.; Magliulo, M.; Manoli, k.; Palazzo, G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8612.

<sup>3</sup> Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130.

<sup>4</sup> Goslinski, T.; Piskorz, J. *J. Photochem. Photobiol.* **2011**, *12*, 304.

<sup>5</sup> Beija, M.; Afonso, C. A. M.; Martinho, J. M. G. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2410.

<sup>6</sup> Loudet A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891.

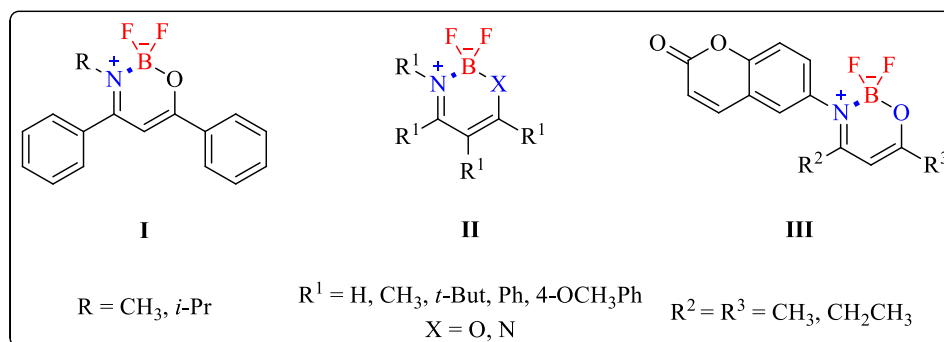
<sup>7</sup> Tasiar, M.; Kim, D.; Singha, S.; Krzeszewski, M.; Ahn, K. H.; Gryko, D. T. *J. Mater. Chem.* **2015**, *3*, 1421.

<sup>8</sup> Treibs, A.; Kreuzer, F. H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208.

<sup>9</sup> (a) Kumbhar, H. S.; Gadilohar, B. L.; Shankarling, G. S. *Spectrochim. Acta A* **2015**, *146*, 80. (b) Kubota, Y.; Tsuzuki, T.; Funabiki, K.; Ebihara, M.; Matsui, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4010.



promissora de fluoróforos, sendo um grande número delas sintetizadas e caracterizadas na forma de quelatos de difluór-organoboro análogos à BODIPYS.<sup>19, 20, 21</sup>



**Figura 2.** Quelatos difluór-organoboro análogos à BODIPYS derivados de  $\beta$ -enaminocetonas.

$\beta$ -Enaminocetonas são vastamente descritas na literatura.<sup>22</sup> Esse bloco representado pelo sistema conjugado (N-C=C-C=O) pode ser obtido a partir de reações entre compostos  $\beta$ -dicetonas,  $\beta$ -cetoesteres ou 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas com aminas primárias e/ou secundárias. É um importante precursor utilizado na síntese de uma variedade de heterociclos e compostos farmacêuticos, como na síntese de derivados quinolínicos com propriedades antibacterianas.<sup>23</sup>

Diante da grande versatilidade sintética de  $\beta$ -enaminocetonas como precursoras de compostos heterociclos, nos últimos anos, o grupo de pesquisa NUQUIMHE/UFSM tem desenvolvido metodologias para a preparação de séries de  $\beta$ -enaminocetonas trialometil substituídas, as quais, na sua grande maioria, foram utilizadas como bloco precursor de heterociclos trialometil substituídos.<sup>24</sup> Cabe aqui ressaltar que grande parte dos compostos  $\beta$ -enaminocetônicos sintetizados são trifluormetil substituídos, e que as triclorometil substituídas ainda foram pouco exploradas, tanto na parte sintética, (como intermediário na síntese de

<sup>19</sup> Josefik, F.; Svobodova, M.; Bertolasi, V.; Simunek, P.; Machacek, V.; Almonasy, N.; Cernoskova, E. *J. Organomet. Chem.* **2012**, 699, 75.

<sup>20</sup> Macedo, F. P.; Gwengo, C.; Lindeman, S. V.; Smith, M. D.; Gardinier, J. R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 20, 3200.

<sup>21</sup> Xia, M.; Wu, B.; Xiang, G. *J. Fluor. Chem.* **2008**, 129, 402.

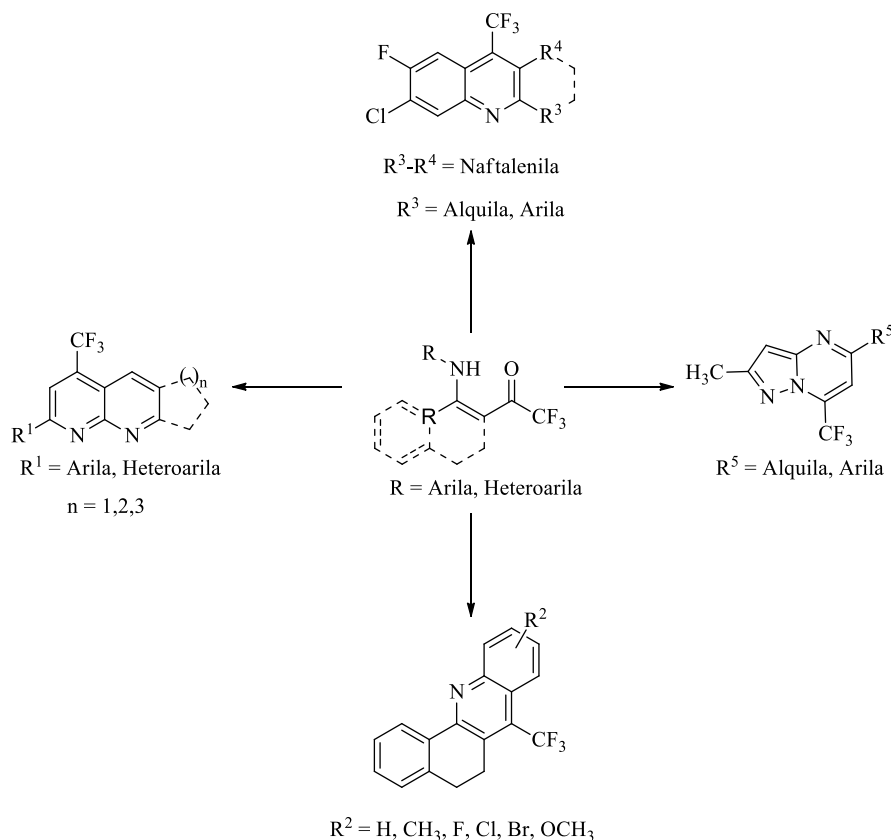
<sup>22</sup> (a) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quím. Nova* **2004**, 27, 89. (b) Ferraz, H. M. C.; Gonçalves, E. R. S. *Quím. Nova* **2007**, 30, 957.

<sup>23</sup> Appelbaum F. C.; Hunter, P. A. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2000**, 16, 5.

<sup>24</sup> (a) Martins, M. A. P.; Peres, R. L.; Fiss, G. F.; Dimer, F. A.; Mayer, R.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, 18, 1486. (b) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Righi, F. J.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic. Chem.* **2008**, 45, 1679. (c) Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Krüger, N.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22, 1426. (d) Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Krüger, N.; Navarini, J.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic. Chem.* **2013**, 50, E193.

heterociclos), quanto na sua aplicação relativa às propriedades fotofísicas e biológicas. No Esquema 1, apresentam-se alguns exemplos de heterociclos trifluormetil substituídos obtidos a partir do bloco precursor  $\beta$ -enaminocetônico.<sup>25</sup>

### Esquema 1.



A inserção de grupos halogenados  $\text{CF}_3$  ou  $\text{CCl}_3$  em heterociclos pode potencializar seus efeitos como moléculas bioativas devido, principalmente, ao acréscimo de lipofilicidade, à redução dos efeitos colaterais no organismo, além do prolongamento do efeito de muitos fármacos quando comparados com seus análogos hidrogenados.<sup>26,27</sup> A partir disso, nos últimos 30 anos, aproximadamente, o Núcleo de

<sup>25</sup> (a) Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Nicolás Krüger, Zanatta, Z.; Martins, M. A. P. *Molecules* **2011**, *16*, 2817. (b) Bonacorso, H. G.; Drekner, R. L.; Rodrigues, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, Z. *J. Fluor. Chem.* **2005**, *126*, 1384. (c) Buriol, L.; München, T. S.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, Z.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Ultrasonics Sonochem.* **2013**, *20*, 1139. (d) Bonacorso, H. G.; Rodrigues, M. B.; Feitosa, S. C.; Coelho, H. S.; Alves, S. H.; Keller, J. T.; Rosa, W. C.; Ketzer, A.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluor. Chem.* **2018**, *205*, 49.

<sup>26</sup> Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Krüger, N.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1426.

<sup>27</sup> (a) Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Loehle, W. D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 135. (b) Filler, R. *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, R. E. Banks (Ed.) Ellis Horwood, London, **1979**.

Química de Heterociclos (NUQUIMHE) vem utilizando como bloco precursor 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas na síntese de diversos derivados heterocíclicos nitrogenados e/ou oxigenados trialometil substituídos.<sup>28</sup>

---

<sup>28</sup> (a) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261. (b) Bonacorso, H. G.; Lang, E. S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 646. (c) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; da Silva, L. B.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 631. (d) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 408.

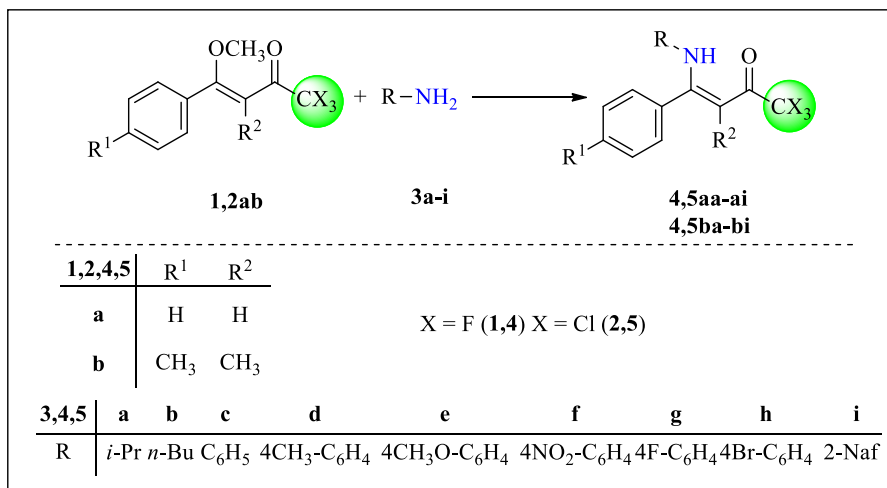
## 2 OBJETIVOS

A partir da explanação acima, este trabalho tem por objetivo geral: avaliar a reatividade sintética de  $\beta$ -enaminocetonas trialometil substituídas como bloco precursor na síntese de novos quelatos difluór-organoboro; estudar suas possíveis propriedades de interesse nas áreas fotofísica e biológica como agentes antimicrobianos e sua utilização em reações de ciclização intramolecular; bem como, elucidar a regioseletividade de fechamento anelar.

### 2.1 Objetivos específicos

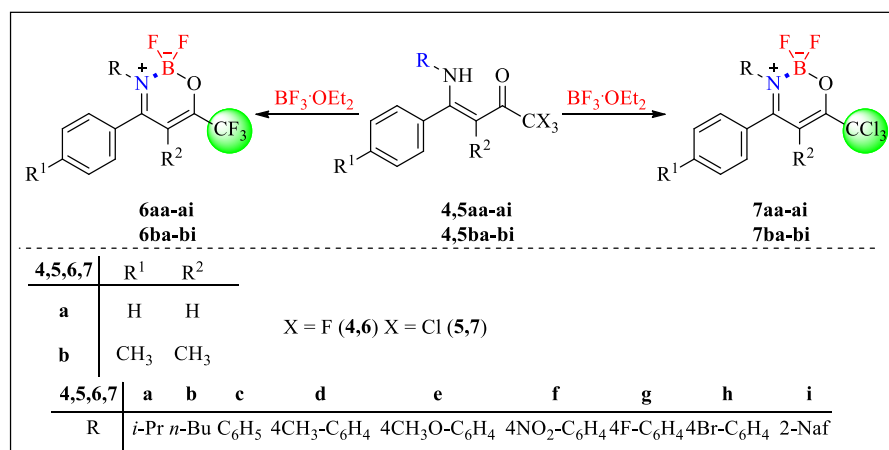
1. Sintetizar séries de  $\beta$ -enaminocetonas, denominadas (Z)-1,1,1-trialo-4-fenil-4-alkil(aril)-amina-but-3-en-2-ona (**4,5aa-ai**, **4,5ba-bi**) a partir de metodologias previamente descritas por nosso grupo, envolvendo reações entre 4-alcóxi-4-alkil(aril)-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas (**1,2ab**) com aminas primárias alquílicas e arílicas (**3a-i**) (Esquema 2).

Esquema 2.



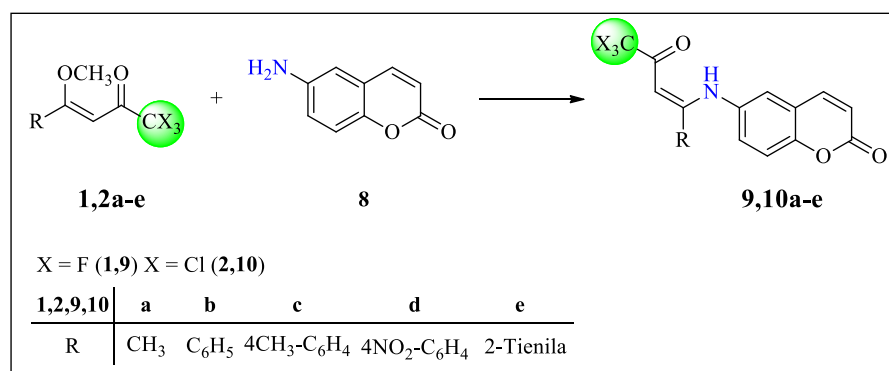
2. Avaliar a reatividade sintética das  $\beta$ -enaminocetonas (*Z*)-1,1,1-trialo-4-fenil-4-alquil(aril)-amina-but-3-en-2-ona (**4,5aa-ai**, **4,5ba-bi**) frente a  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  como bloco precursor na síntese de 2,2-difluór-3alquil(aril)-4-aril-6-(trialometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uides (**6,7aa-ai**, **6,7ba-bi**) (Esquema 3).

**Esquema 3.**



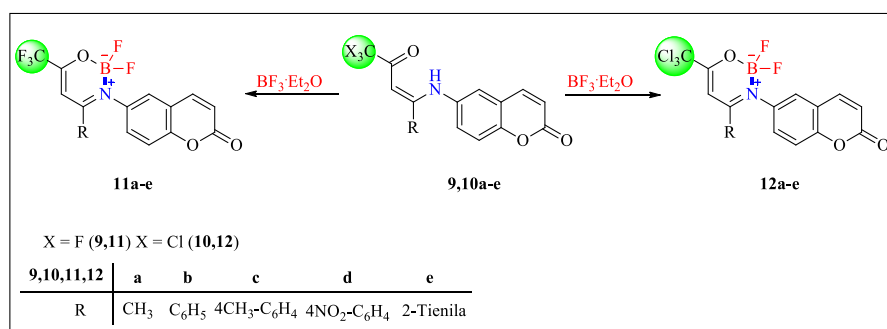
3. Considerando que cumarinas já apresentam propriedades luminescentes bem estabelecidas, estudar o comportamento químico das 4-alcóxi-4-alquil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas (**1,2a-e**) frente ao nucleófilo 6-amino-cumarina (**8**) visando à obtenção de (*Z*)-6-((4,4,4-trialo-3-oxobut-1-en-1-il)amina)-2*H*-cromen-2-onas (**9,10a-e**) (Esquema 4).

**Esquema 4.**



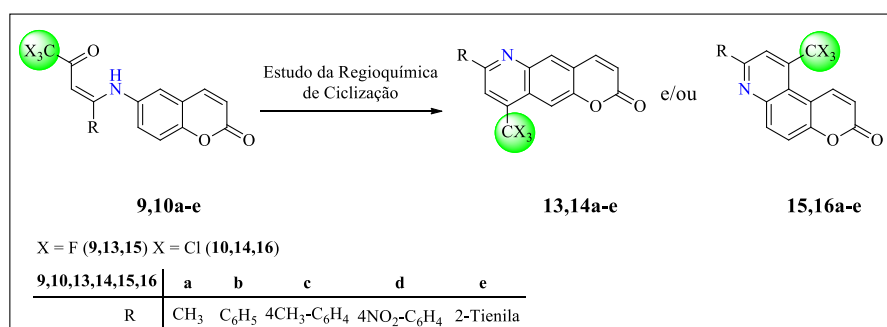
4. A partir de  $\beta$ -enaminocumarinas (*Z*)-6-((4,4,4-trialo-3-oxobut-1-en-1-il)amina)-2*H*-cromen-2-onas (**9,10a-e**) avaliar a sua reatividade frente à trifluorboroeterato ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) na síntese de 2,2-difluor-3-(2-oxo-2*H*-cromen-6-il)-6-(trialometilmetil)-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uides (**11,12a-e**) e realizar estudos das propriedades fotofísicas das estruturas (Esquema 5).

Esquema 5.



5. Avaliar o comportamento químico das (*Z*)-6-((4,4,4-trialo-3-oxobut-1-en-1-il)amina)-2*H*-cromen-2-onas (**9,10a-e**) em reações de ciclização intramolecular, bem como elucidar a regioseletividade de fechamento do anel considerando que ele poderá resultar na formação de sistemas heterocíclicos lineares (**13,14a-e**) e/ou angulares (**15,16a-e**) (Esquema 6).

Esquema 6.

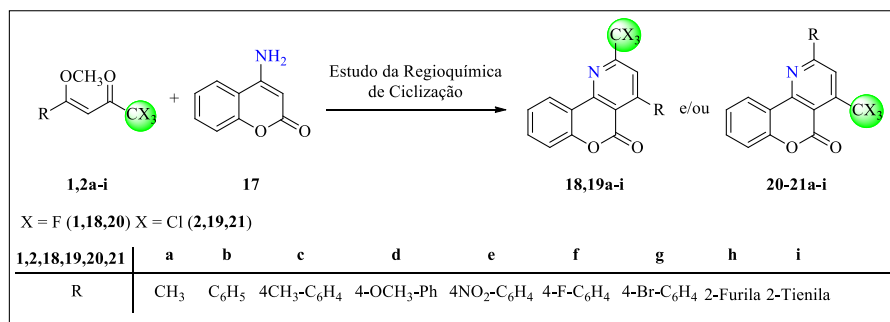


6. Estudar o comportamento químico das 4-alcóxi-4-alkuil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trialo-3-alkuen-2-onas (**1,2a-i**) frente ao nucleófilo 4-amino-cumarina em reações de ciclização intramolecular, bem como elucidar a regioseletividade de fechamento do anel considerando que ele poderá resultar na formação de sistemas

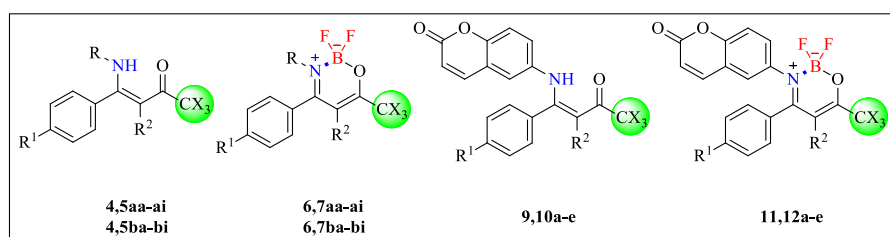


heterocíclicos 1,2 ou 1,4 (trifluormetil)-5*H*-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-onas (18,19,20,21a-i).

### Esquema 7.



7. Estudar as propriedades fotofísicas, o potencial redox e a interação com DNA para os compostos sintetizados. Além disso, avaliar a atividade antimicrobiana *in vitro* frente a fungos leveduriformes, fungos filamentosos e algas patogênicas (Figura 3).



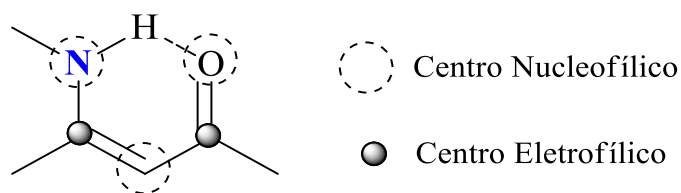
**Figura 3.** Compostos para avaliação das propriedades biológicas e fotofísicas.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

Na revisão da literatura, serão abordadas, especificamente, referências relacionadas ao tema da pesquisa. Dessa forma, serão discutidos os trabalhos relacionados à síntese e aplicação de  $\beta$ -enaminocetonas trialometil substituídas na preparação de heterociclos. Além disso, serão abordadas, referências relacionadas à síntese de análogos a BODIPYs derivados de  $\beta$ -enaminocetonas, sua caracterização e sua aplicação como luminóforos. Por fim, serão abordadas referências relacionadas a reações de heterociclicização intramolecular em derivados amino-cumarínicos.

#### 3.1. Síntese de $\beta$ -enaminocetonas trialometil substituídas derivadas de 4-alcóxi-4-alkuil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trialo-3-alkuen-2-onas

As  $\beta$ -enaminocetonas são definidas como compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos derivados de  $\beta$ -dicetonas,  $\beta$ -ceto ésteres e por extensão, de outros análogos de compostos  $\beta$ -dicarbonílicos que apresentam o sistema conjugado (N-C=C-C=O). Os representantes comuns desta classe são as  $\beta$ -enamino cetonas e os  $\beta$ -enamino cetoésteres, também conhecidos, respectivamente, como amidas vinílogas e carbamatos vinílogos.<sup>29</sup> Esses compostos apresentam três centros nucleofílicos e dois centros eletrofílicos, como se pode observar na Figura 4. Essa característica estrutural confere a esse bloco uma versatilidade sintética, tanto na aplicação como precursor de compostos heterociclos como na construção de complexos, uma vez que é um estrutura bidentada e insaturada.<sup>30</sup>



**Figura 4.** Estrutura genérica dos compostos  $\beta$ -enamino cetônicos.

A síntese das  $\beta$ -enaminocetonas envolve basicamente reações de aminação de 1,3-dicetonas ou a aminação intramolecular direta de alcenos.<sup>31</sup> Por outro lado, uma outra

<sup>29</sup> (a) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quím. Nova* **2004**, 27, 89. (b) Ferraz, H. M. C.; Gonçalo, E. R. S. *Quím. Nova* **2007**, 30, 957.

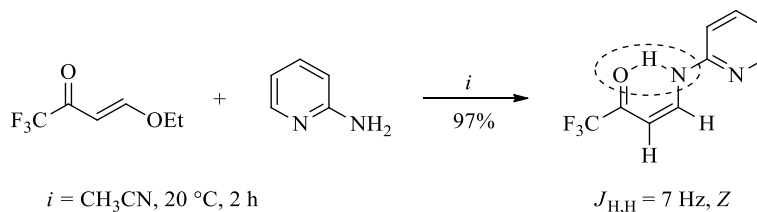
<sup>30</sup> Kascheres, C. M. J. *Braz. Chem. Soc.* **2003**, 14, 945.

<sup>31</sup> Seko, S; Tani, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8119.

metodologia bastante versátil para a preparação de  $\beta$ -enaminocetonas se dá a partir da substituição do grupo alcóxi de  $\beta$ -alcóxivinil cetonas trialometil substituídas. Essas metodologias foram desenvolvidas a partir da década de 1990 pelo grupo de Pesquisa NUQUIMHE. Tendo em vista que, neste trabalho utilizara-se as  $\beta$ -enaminocetonas derivadas de  $\beta$ -alcóxivinil cetonas trialometil substituídas. Na presente revisão da literatura serão abordados os métodos de síntese estritamente relacionados ao trabalho.

Em 1991, Gerus e col.<sup>32</sup> realizaram a síntese de  $\beta$ -enaminocetona trifluormetil substituída através da reação entre a 4-etóxi-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona utilizando 2-aminopiridina como nucleófilo. Como produto, os pesquisadores obtiveram o (Z)-1,1,1-trifluór-4-(piridin-2-ilamino)but-3-en-2-ona com 97 % de rendimento. A partir dessa estrutura, os autores realizaram estudos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{19}\text{F}$ , sendo possível estabelecer a configuração desses compostos através da ligação de hidrogênio existente entre hidrogênio do grupo NH e a carbonila vizinha ao grupo  $\text{CF}_3$ , levando a uma estrutura cíclica estável de seis membros, com constante de acoplamento ( $^3J_{\text{HH}}$ ) de 7 Hz entre os dois hidrogênios vinílicos (Esquema 8). Isso levou concluir que os compostos apresentaram configuração Z, pois a configuração E possui uma constante de acoplamento de 12 Hz.

### Esquema 8.

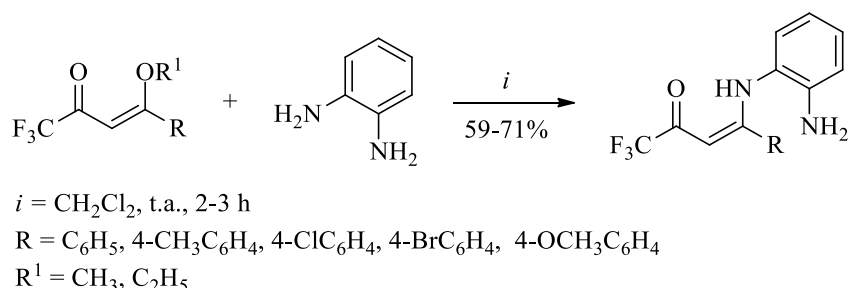


Bonacorso e col. em 2002, sintetizaram uma série de *N*-[1-*o*-fenilenodiamonias em rendimentos de 59 – 71% em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à temperatura ambiente, em um tempo que variou de duas a três horas como mostra o Esquema 9.<sup>33</sup>

<sup>32</sup> Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Vdovenko, S. I.; Vagupolskii, Y. I.; Kukhour, V. P. *Zh. Neorg. Khim.* **1990**, *26*, 1877. (Versão em inglês, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1991**).

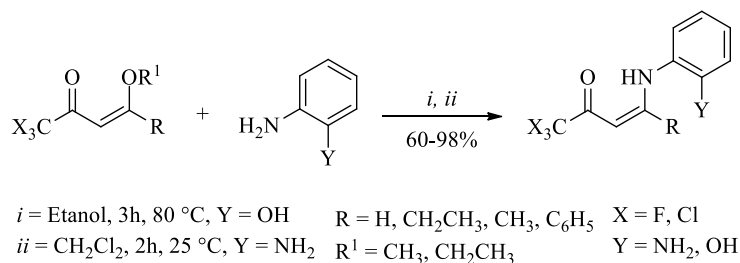
<sup>33</sup> Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthetic Communications* **2002**, *32*, 3225.

### Esquema 9



Em 2002 Bonacorso e col.,<sup>34</sup> através de duas metodologias diferentes realizaram a síntese de  $\beta$ -enamino cetonas trialometil substituídas através de reações entre vinil cetonas trifluormetil ou triclorometil substituídas e *o*-fenilenodiaminas (reação em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à t.a.) e *o*-aminofenol (reação em EtOH à 80 °C) (Esquema 10). Os compostos foram obtidos em rendimentos que variaram de 60 – 98%. Estes compostos apresentaram uma promissora atividade anticancerígena. Além disso, eles também foram submetidos a reações de ciclização intramolecular para a síntese de heterociclos de sete membros benzodiazepínicos.

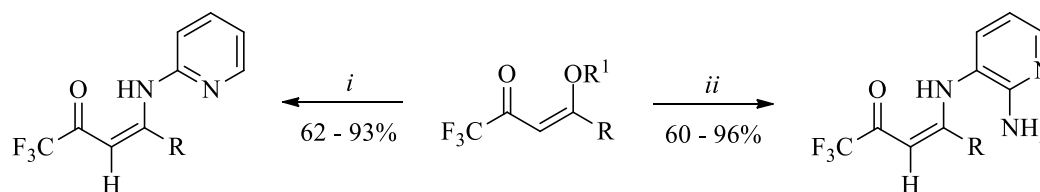
### Esquema 10.



Em 2008, tendo o trabalho de Gerus e col.<sup>32</sup> como base, o grupo NUQUIMHE ampliou o escopo desta reação a partir de um maior número de vinil cetonas trifluormetil substituídas e ainda utilizou 2,3-diaminopiridina além da 2-aminopiridina (Esquema 11).<sup>24b</sup> Como resultado, o grupo obteve as  $N^2(N^3)$ -[1-alkila(arila)-oxo-4,4,4-trifluor-1-butem-1-il]-2-aminopiridinas em rendimentos de 62 – 93%. Além disso, também obteve  $N^2(N^3)$ -[1-alkila(arila)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2,3-diaminopiridina em rendimentos que variaram de 60 – 96%. Todos esses compostos foram submetidos posteriormente, a reações de ciclização intramolecular.

<sup>34</sup> Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 335.

### Esquema 11.



*i* = 2-NH<sub>2</sub>C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 2 h

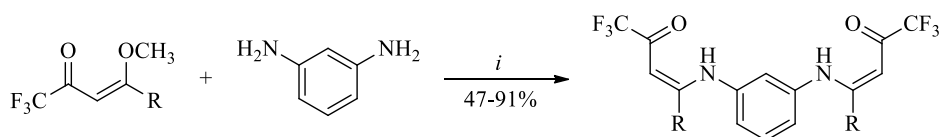
*ii* = 2,3-(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N, MeOH, 0 °C, 20 h

R = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Em 2011, uma série de compostos *bis*-enamino cetônicos foram sintetizados através do emprego de etanol como solvente e os precursores 2,6-fenilenodiamina e 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas. Com isso, foi possível obter os compostos de interesse com rendimentos de 47 – 91 % (Esquema 12) onde, posteriormente, foram utilizados na síntese de fenantrolinas e quinolinas através do uso de ácido polifosfórico (PPA).<sup>35</sup>

### Esquema 12.



*i* = EtOH, 40 °C, 2 h, ou H<sub>2</sub>O/CHCl<sub>3</sub>, 60 °C, 4 h.

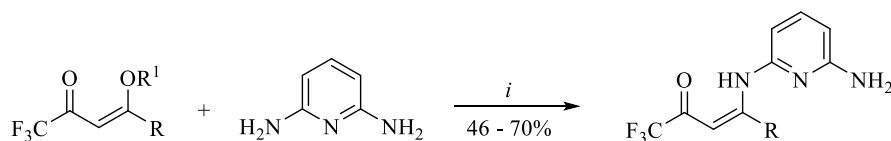
R = H, CH<sub>3</sub>, Ph, 4-CH<sub>3</sub>Ph, 4-OCH<sub>3</sub>Ph, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh, 4-NO<sub>2</sub>Ph, 2-Furila.

Em 2013, Bonacorso e col.<sup>36</sup> realizaram a síntese de β-aminovinil trifluormetil cetonas utilizando 4-alcóxi-4-alkila(arila)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas e 2,6-diaminopiridina, onde foi possível obter os compostos com 46 – 70% de rendimento (Esquema 13). Através da adição lenta das 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas a 2,6-diaminopiridina sob banho de gelo, foi possível favorecer a formação da β-enamino cetona de interesse, formando também em menor quantidade bis enamino cetonas devido à existência de dois centros nucleofílicos no material de partida utilizado.

<sup>35</sup> Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Krüger, N.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1426.

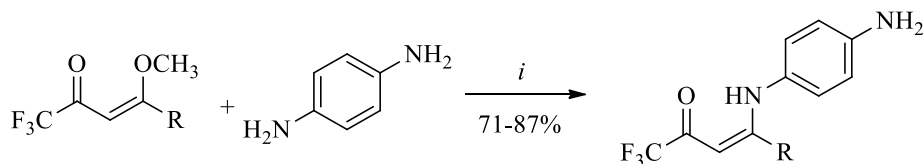
<sup>36</sup> Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Krüger, N.; Navarini, J.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, E193.

### Esquema 13.



Recentemente em 2019, Kappenberg e col. realizaram a síntese de uma série de (*Z*)-4-alquil(aril)-4-(4-aminofenil-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas obtidas a partir de reações entre 4-metóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas e *p*-fenilenodiamina com rendimentos de 71 – 87%.<sup>37</sup> Essas β-enaminonas foram utilizadas em reações regioseletivas de ciclização intramolecular para a síntese de 6-amino-4-trifluormetil-quinolinas. Os heterociclos obtidos apresentaram promissoras propriedades fotosísicas bem como estabilidade térmica observada via técnicas de DSC/TGA.

### Esquema 14.

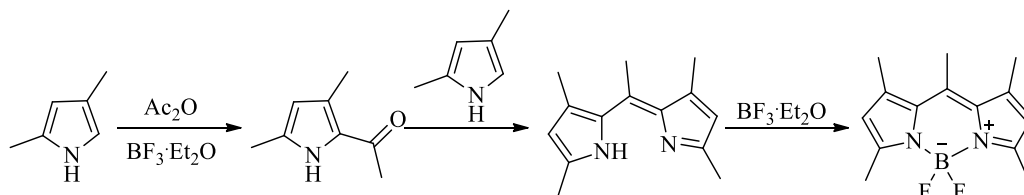


<sup>37</sup> Kappenberg, Y. G.; Ketzer, A.; Stefanello, Salbego, P. R. S.; Acunha, T. V.; Abbadi, B. L.; Bizarro, C. V.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Iglesias, B. A.; Bonacorso, H. G. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 12375.

### 3.2. A química dos BODIPYs e seus análogos

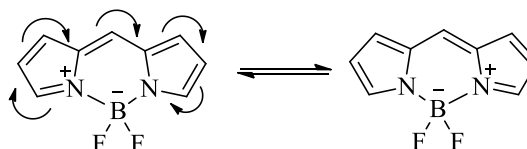
O núcleo 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-indaceno ou mais conhecido da literatura BODIPY foi descoberto acidentalmente por Treibs e Kreuzer em 1968.<sup>38</sup> A descoberta desse fluoróforo, que são moléculas que absorvem fótons com energia de determinado espectro de excitação e re-emitem fótons com energia em determinado espectro de emissão (ou de fluorescência), ocorreu quando os pesquisadores tentavam realizar a acetilação do 2,4-dimetil pirrol com anidrido acético e  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . O produto obtido a partir dessa reação foi uma estrutura luminescente inesperada que após sua elucidação ficou conhecida como BODIPY.<sup>8</sup>

#### Esquema 15.



A estrutura dos BODIPYs é formada por duas unidades pirrônicas unidas por uma metilena, que estão complexadas através do par de elétrons não ligante do nitrogênio pirrônico a um átomo de boro, este ainda substituído por dois átomos de flúor.<sup>6</sup> No Esquema 16 apresentam-se as estruturas canônicas do núcleo BODIPY.<sup>39</sup> Acredita-se que a rigidez estrutural do núcleo BODIPY esteja relacionada às suas características diferenciadas quanto ao seus altos índices de rendimento quântico, o que, aliado ao alto coeficiente de absorvidade molar, confere brilho intenso a essas estruturas.

#### Esquema 16.

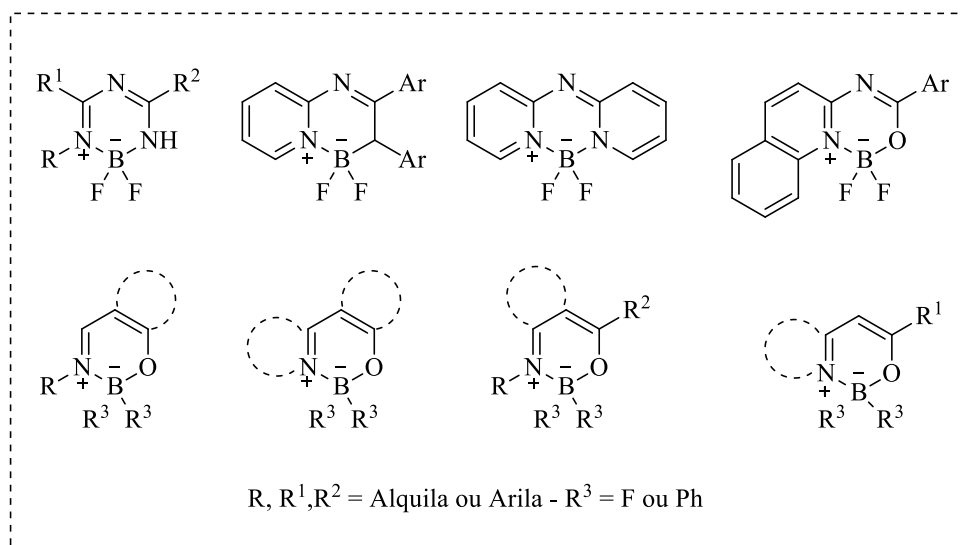


<sup>38</sup> Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130.

<sup>39</sup> Ulrich, G.; Ziessel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem. Int.* **2008**, *47*, 1184.

O BODIPY é uma estrutura quimicamente versátil, pois, atualmente, existem diversos métodos de modificações do núcleo, os quais são aplicados com o intuito de potencializar suas propriedades fotofísicas e diminuir suas desvantagens, a exemplo de sua baixa solubilidade em solventes polares, o que restringe sua aplicação em determinados sistemas biológicos. Ainda, devido à sua rigidez e à alta planaridade estrutural, ocorre um comprometimento das suas propriedades fotofísicas no estado sólido.

Tendo em vista a grande aplicabilidade desses compostos como fluoróforos devido às suas características estruturais diferenciadas às suas já conhecidas restrições, os pesquisadores buscam ampliar a biblioteca de compostos análogos a BODIPYs. O avanço no desenvolvimento de novas estruturas análogas não reflete apenas a importância dos BODIPYs como sondas fluorescentes, mas também a obtenção de análogos com propriedades diversas. Abaixo, na Figura 5, há alguns exemplos de estruturas análogas que vêm sendo desenvolvidas pelos pesquisadores.



**Figura 5.** Exemplos de estruturas análogas a BODIPYs.

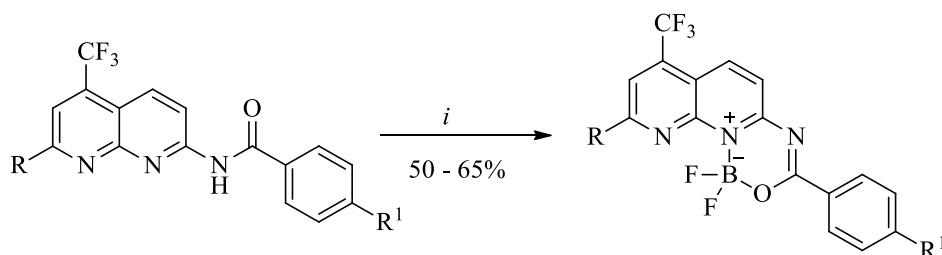
Na busca por novos compostos análogos aos BODIPYs, Bonacorso e col., em 2016, sintetizaram uma série de quelatos difluororganoboro utilizando 1,8-naftiridinas trifluormetil substituídas como bloco precursor (Esquema 17).<sup>40</sup> As moléculas foram caracterizadas através de estudo de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F e <sup>11</sup>B e apresentaram

<sup>40</sup> Bonacorso, H. G.; Calheiro, T. P.; Iglesias, B. A.; Berni, I. R. C.; Júnior, E. N. S.; Rocha, J. B. T.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5017.



rendimentos que variaram de 50 – 65%. Os estudos fotofísicos mostraram que os compostos apresentam valores de absorção e emissão semelhantes aos descritos na literatura, além de altos índices de rendimento quânticos e grandes deslocamentos de Stokes.

### Esquema 17.



$i = \text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2, \text{Et}_3\text{N}, \text{CHCl}_3, \text{r.t.}, 24 \text{ h.}$

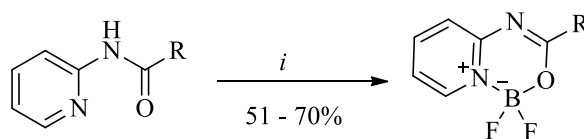
$\text{R} = \text{Ph}, 4\text{-CH}_3\text{Ph}, 4\text{-FPh}, 4\text{-BrPh}, 4\text{-CH}_3\text{OPh}, 4\text{-NO}_2\text{Ph}, 2\text{-Tienila.}$

$\text{R}^1 = \text{H}, \text{N}(\text{CH}_3)_2.$

Recentemente em 2018, Bonacorso e col. estenderam a metodologia para substratos *N*-piridinil benzamidas para a formação de complexos *N*-piridinil-BF<sub>2</sub> (Esquema 2).<sup>41</sup> Da mesma forma, os compostos foram caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F e <sup>11</sup>B além de difração de raios-x. Em sequência realizaram-se estudos de fluorescência, cálculos de rendimento quântico, cálculo do deslocamento de Stokes, potencial redox e cálculos DFT. Nesse trabalho os autores observaram pequenas diferenças nos valores de emissão quando comparados os substituintes doadores e retiradores de elétrons. Através dos cálculos de DFT, pode-se observar que há uma distribuição de carga por toda a molécula com exceção das moléculas substituídas pelos grupos 4-dimetilaminofenil e 2-naftil que neste caso a maior parte da carga estava sobre os próprios substituintes.

<sup>41</sup> Bonacorso, H. G.; Calheiro, T. C.; Iglesias, B. I.; Acunha, T. V.; Franceschini, S. Z.; Ketzer, A. K.; Meyer, A. R.; Rodrigues, L. R.; Nogara, P. A.; Rocha, J. T. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 1913.

### Esquema 18.

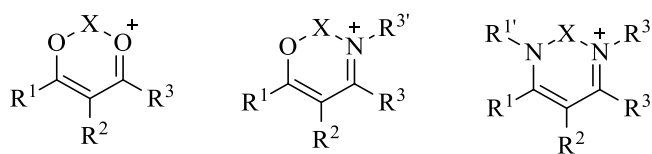


$i = \text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2, \text{Et}_3\text{N CHCl}_3, \text{r.t.}, 24 \text{ h.}$

$\text{R} = \text{Ph}, 4\text{-CH}_3\text{Ph}, 4\text{-N(CH}_3)_2\text{Ph}, 4\text{-NO}_2\text{Ph}, \text{Naftila}, 2\text{-Tienila.}$

### 3.3. $\beta$ -Enaminocetonas como bloco precursor na síntese de compostos difluororganoboro e suas aplicações como luminóforos

Há um interesse antigo no estudo sobre  $\beta$ -dicetonas,  $\beta$ -enaminocetonas e  $\beta$ -diiminas como precursor na síntese de quelatos (Figura 6). Esses estudos são importantes tanto para o conhecimento da química de coordenação aplicada quanto para o conhecimento das propriedades eletrônicas dos ligantes nas suas formas queladas. Nesta revisão serão abordadas algumas metodologias em que  $\beta$ -enaminocetonas são utilizadas como bloco precursor na síntese de compostos difluororganoboro.



$\text{X} = \text{metal or metalóide};$

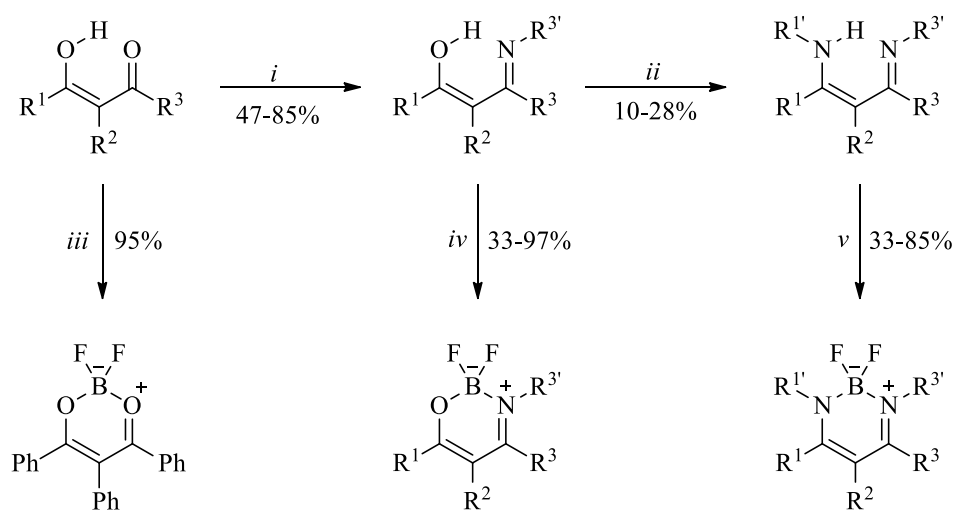
$\text{R}^1, \text{R}^3 = \text{alquila ou arila}$

$\text{R}^2, \text{R}^1, \text{R}^3 = \text{H, alquila ou arila}$

**Figura 6.** Estruturas genéricas das  $\beta$ -dicetonas,  $\beta$ -enaminocetonas e  $\beta$ -diiminas na sua forma complexada ou quelada.

Macedo e col., em 2008, sintetizaram uma série de quelatos difluor-organoboro derivados de  $\beta$ -dicetonas,  $\beta$ -enaminocetonas, e  $\beta$ -bis(aril)iminas com o objetivo de avaliar o impacto da substituição do anel quelato e da anilina nas propriedades estruturais, eletroquímicas e fotofísicas dessas estruturas (Esquema 19).<sup>20</sup> Nesse trabalho os autores concluíram que as propriedades eletrônicas são mais afetadas pelos substituintes ligados aos carbonos do anel do quelato.

### Esquema 19.



*i* e *ii* = H<sub>2</sub>NR', *p*-TosH, Tolueno, Refluxo, *overnight*

*iii*, *iv* e *v* = BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, Tolueno, Refluxo, 12 horas

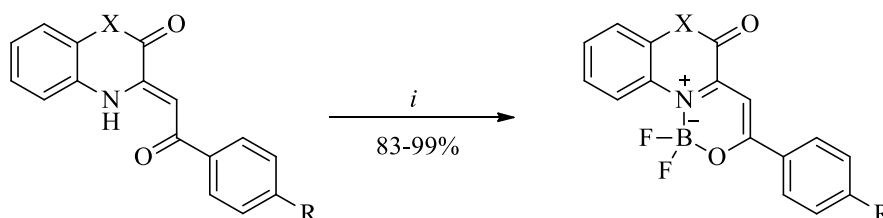
R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, *t*-Bu, Ph, 4-BrPh, 4-OCH<sub>3</sub>Ph

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

R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>, *t*-Bu, Ph, 4-CH<sub>3</sub>Ph, 2-BrPh, 4-BrPh, 2-Br-4-CH<sub>3</sub>Ph, 4-OCH<sub>3</sub>Ph

Ainda em 2008, Xia e col. realizaram a síntese de quelatos difluór-organoboro a partir de 3-(2-oxo-2-arietileno)-3,4-diidro-1*H*-quinoxalin-2-onas ou 3-(2-oxo-2-arietileno)-3,4-diidrobenzo[1,4]oxazin-2-onas respectivamente sob refluxo de uma mistura de ácido acético e tolueno em um tempo de 5 a 10 minutos. Nessa condição, obtiveram os produtos em rendimentos de 83 – 99% (Esquema 20).<sup>21</sup> Segundo os autores, os compostos apresentaram fluorescência intensa devido à alta conjugação entre o anel quelado e os ciclos aromáticos.

### Esquema 20.



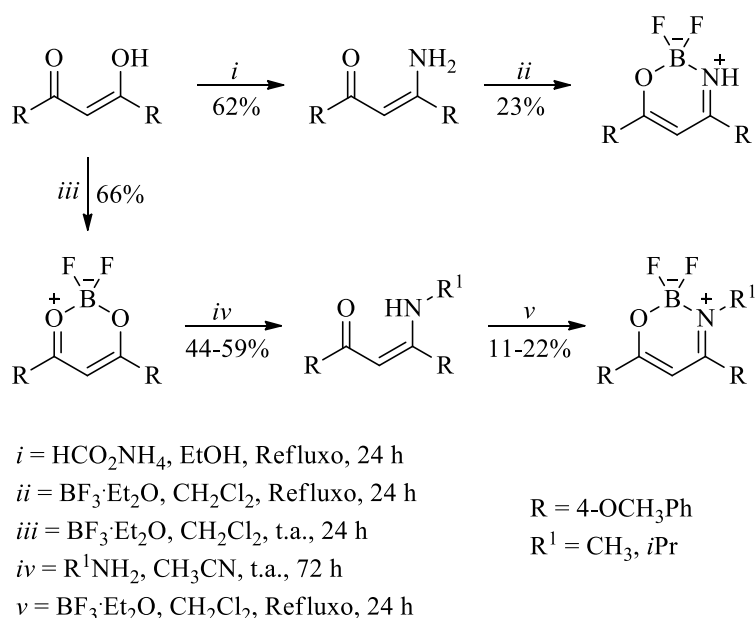
*i* = BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, AcOH/Tolueno (1:1), Refluxo, 5-10 min

X = O, NH

R = H, OCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, Cl

Chujo e col. em 2013,<sup>42</sup> sintetizaram uma série de quelatos diflúor-organoboro a partir de 1,3-(bismetoxifenil)- $\beta$ -enaminocetona sob refluxo de diclorometano por 24 horas. Os produtos desejados foram obtidos com baixos rendimentos (11 – 23%) (Esquema 21). No entanto, após as investigações das propriedades desses compostos, os pesquisadores relataram que as estruturas exibiram emissão induzida por agregação. Além disso, as propriedades ópticas dos compostos eram governadas pelos efeitos estéricos dos grupos ligados ao átomo do nitrogênio. Segundo os autores, esse foi o primeiro relato na literatura no qual se obteve quelatos de diflúor-organoboro que exibiram a propriedade de emissão induzida por agregação (AIE).

**Esquema 21.**

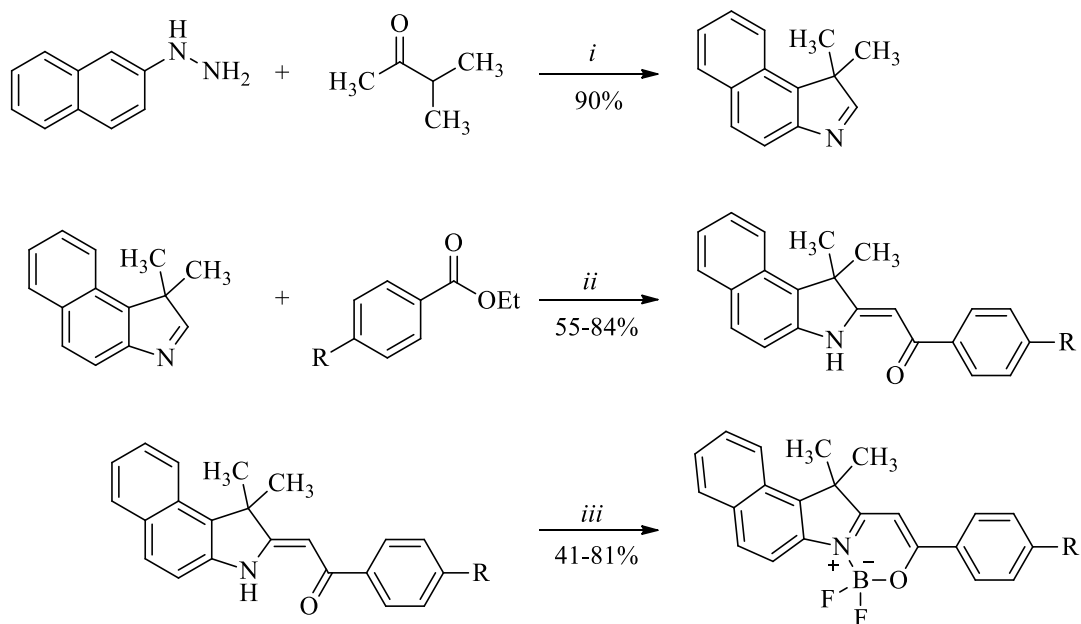


Em 2015, Kumbhar e col.,<sup>43</sup> realizaram a síntese de quelatos diflúor-organoboro fundidos ao anel benzoindólico em rendimentos que variaram de 41 – 81% (Esquema 22). Esses compostos exibiram intensa fluorescência, tanto em solução, quanto no estado sólido. Além disso, apresentaram grandes deslocamentos de Stoke e uma excelente estabilidade térmica e fotoestabilidade. Segundo os autores, as propriedades de fluorescência desses compostos no estado sólido são semelhantes às propriedades observadas nos BODIPYs convencionais, logo são excelentes estruturas para a aplicação como sondas fluorescentes ou OLEDs.

<sup>42</sup> Yoshii, R.; Nagai, A.; Tanaka, K.; Chujo, Y. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4506.

<sup>43</sup> Kumbhar, H. S.; Gadilohar, B. L.; Shankarling, G. S. *Spectrochim Acta A* **2015**, *146*, 80.

## Esquema 22.



*i* = AcOH, t.a., 0,5 - 2 h

*ii* = NaH, Tolueno, t.a., 24 h

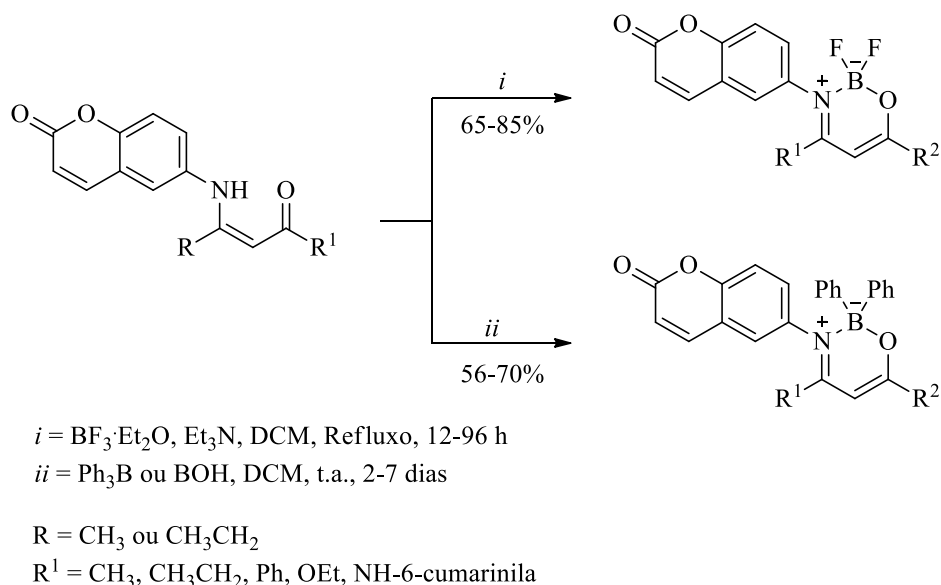
*iii* =  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , t.a., 5 h

R = H, Cl,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{COOEt}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$

Recentemente, em 2016 Dousová e col.<sup>44</sup> realizaram a síntese de quelatos de boro substituídos por flúor ou fenila, derivados de  $\beta$ -enaminocetonas ligados a cumarinas (Esquema 23). Os estudos das propriedades fotofísicas das moléculas, mostraram que todas apresentam fluorescência no estado sólido. No entanto, com exceção de um composto, os demais estudados não apresentaram fluorescência em solução a temperatura ambiente. Por outro lado, à baixa temperatura, todos os compostos apresentaram fluorescência no solvente 2-metil-tetrahydrofurano. Os compostos apresentam emissão induzida por agregação (AIE).

<sup>44</sup> Dousová, H.; Simunek, P.; Almonasy, N.; Ruzicková, Z. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *802*, 60.

### Esquema 23.



### 3.4. Reações de ciclocondensação intramolecular em derivados cumarínicos: Síntese de pirido-cumarinas

Os derivados cumarínicos são uma interessante classe de heterocíclicos fundidos, uma vez que o anel cumarina é uma parte essencial do núcleo de uma variedade de compostos biologicamente ativos tanto naturais quanto sintéticos.<sup>45</sup> Em particular, as cumarinas fundidas a anéis piridínicos ou piridocumarinas, têm sido relatadas como possuidoras de uma série de propriedades biológicas interessantes tais como, antialérgicas,<sup>46</sup> antidiabéticas,<sup>47</sup> analgésicas,<sup>48</sup> anti-inflamatórias<sup>49</sup> entre outras.

Em 2010, Dawane e col., desenvolveram uma metodologia para a síntese de 2,4-diarilpirido[3,2-*c*]cumarinas através de um método considerado sustentável, na qual polietilenoglicol é utilizado como solvente.<sup>50</sup> Após a síntese dos compostos, os autores realizaram testes antimicrobianos contra fungos e bactérias. Os autores relatam que os compostos apresentaram

<sup>45</sup> Kostova, I.; Bhatia, S.; Grigorov, P.; Balkansky, S.; Parmar, V. S.; Prasad, A. K.; Saso, L. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 3929.

<sup>46</sup> Ukawa, K.; Ishiguro, T.; Wada, Y.; Nohara, A. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1931.

<sup>47</sup> Heber, D. *Arch. Pharm.* **1987**, *320*, 402.

<sup>48</sup> Heber, D.; Berghaus, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1353.

<sup>49</sup> Khan, I. A.; Kulkarni, M. V.; Gopal, M.; Shahabuddin, M. S.; Sun, C.-M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3584.

<sup>50</sup> Dawane, B. S.; Konda, S. G.; Bodade, R. G.; Bhosale, R. B. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 237.

uma potente atividade contra a bactéria *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* e *Bacillus subtilis*. Os autores ainda observaram que os compostos com substituintes halogenados nas arilas são mais potentes.

Além disso, alcalóides piridocumarínicos têm sido isolados de fontes naturais. A investigação química dos extractos de partes aéreas da planta australiana *Goniothalamus australis* resultou no isolamento de dois alcalóides piridocumarínicos goniotalinas A e B.<sup>51</sup> Esses compostos foram avaliados para atividade antimalárica, *in vitro*, contra uma linha *Plasmodium falciparum* sensível à cloroquina (3D7), no entanto não apresentaram atividades satisfatórias.

A síntese do anel piridocumarínico pode ser realizada através da formação da piridina<sup>46,47</sup> ou da piranona.<sup>52</sup> A construção do anel piridina envolve principalmente a reação de Skraup<sup>53</sup> em 6-nitrocumarinas, a reação de aminocumarinas com glicerol,<sup>54</sup> vinilcetonas,<sup>47</sup> ou Reações de Vilsmeier,<sup>55</sup> Reação de Povarov *one pot* de aminocumarinas com aldeídos aromáticos e enol éteres cíclicos<sup>56</sup> ou fenilacetilenos sob catálise por ácidos de Lewis.<sup>57</sup> A cicloisomerização seguida de oxidação de propargilamino cumarinas catalisada por ácidos de Lewis também leva à formação do anel piridocumarínico de maneira eficiente. Dessa forma, abaixo apresentam-se alguns exemplos de reações que levam à formação dos compostos ciclizados de interesse desta tese.

Em 2011 Majumdar e col. realizaram a síntese de piridocumarinas, fenantrolinas e pirimidinas através da cicloisomerização 6-*eno*-dig de derivados heterocíclicos *N*-propargilados, entre eles cumarinas, sob catálise de prata (Esquema 24).<sup>56</sup> Essa metodologia foi altamente regioseletiva levando à formação apenas do anel de seis membros de maneira angular em relação à cumarina. Segundo os autores, isso se deu porque o carbono 5 possui uma maior reatividade do que o carbono 7.

---

<sup>51</sup> Levrier, C.; Balastrier, M.; Beattle, K. D.; Carroll, A. R.; Martin, F.; Choomuenwai, V.; Davis, R. A. *Phytochemistry* **2013**, *86*, 121.

<sup>52</sup> Galariniotou, E.; Fragos, V.; Makri, A.; Litinas, K. E.; Nicolaidis, D. N. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8298.

<sup>53</sup> Liska, K. J.; Fentiman, A. F.; Foltz, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4657.

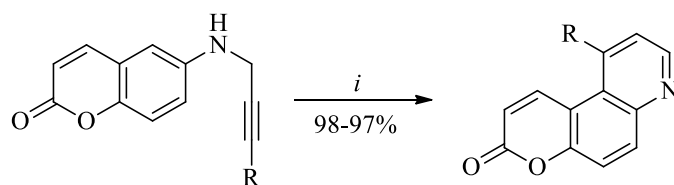
<sup>54</sup> Petrow, V.; Rewald, E. L. *J. Chem. Soc.* **1949**, 769.

<sup>55</sup> Heber, D.; Ivanov, I. C.; Karagiosov, S. K. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 505.

<sup>56</sup> Kudale, A. A.; Kendall, J.; Miller, D. O.; Collins, J. L.; Bodwell, G. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8437.

<sup>57</sup> Majumdar, K. C.; Ponra, S.; Ghosh, D.; Taher, A. *Synlett* **2011**, 116.

### Esquema 24.

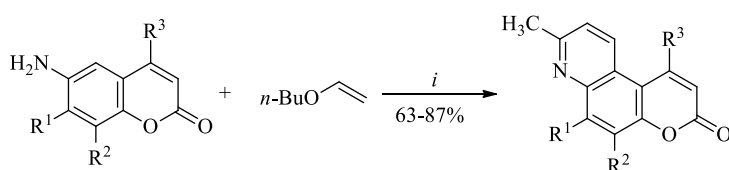


$i = \text{AgSbF}_6$  (10 mol%), DMSO, 110 °C, 45 min

R = H ou CH<sub>3</sub>

Symionidis e col. em 2013, realizaram a síntese de piridocumarinas angulares e lineares através da reação de Povarov (Esquema 25).<sup>58</sup> A reação foi realizada entre o éter vinil butílico com 6 e 7-amino-cumarinas catalisada por iodo. Essa metodologia levou à formação dos produtos lineares e angulares que puderam ser isolados por coluna cromatográfica. Segundo os autores, esse método é mais eficiente, pois os rendimentos obtidos são superiores aos descritos na literatura, na qual PdCl<sub>2</sub> ou BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O são utilizados como catalisadores.

### Esquema 25.



$i = \text{I}_2$  (10 mol %), MeCN (seco), refluxo, 1 h

R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H

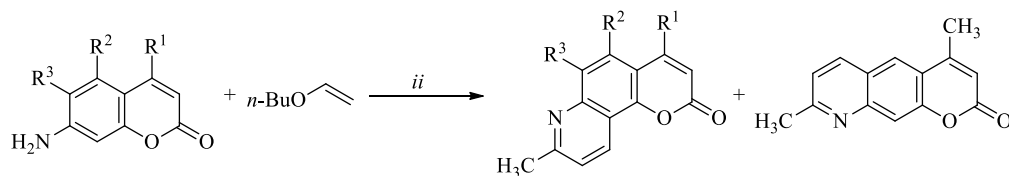
R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub> R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H

R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R<sup>3</sup> = H

R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R<sup>3</sup> = COOCH<sub>3</sub>

R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup> = CH=CH-CH=CH R<sup>3</sup> = COOCH<sub>3</sub>

R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup> = CH=CH-CH=N R<sup>3</sup> = COOCH<sub>3</sub>



$ii = \text{I}_2$  (10 mol %), MeCN (seco), refluxo, 1 h

R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub> R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H

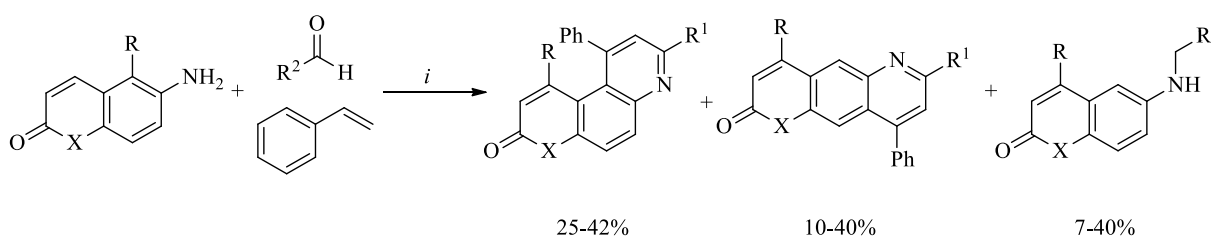
R<sup>1</sup> = H R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

<sup>58</sup> Symionidis, T. S.; Litinas, K. E. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6517.



Metodologias alternativas também são utilizadas na síntese de piridocumarinas. Ganguly e col., em 2014, desenvolveram um método para a síntese de piridocumarinas através de uma reação multicomponente catalisada por iodo em meio micelar (água e sulfato de sódio dodecílico) (Esquema 26). A reação envolve 6-aminocumarinas, aldeídos aromáticos e excesso de estireno. Segundo os autores o método favoreceu mais a formação dos produtos angulares sendo que em alguns casos os produtos lineares nem foram observados. Isso, se deve ao fato de a cavidade micelar onde se encontra um ambiente hidrofóbico, ter uma preferência pelo produto angular, pois é mais compacto.

**Esquema 26.**



$i = I_2$  (10 mol%),  $H_2O$ , SDS, 70-80 °C, 2-5 h

$R^1 = Ph, 4-OCH_3Ph, 4-OAlilPh, -OCH_2OPh, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh, 4-IPh, 3-CHOPh, 2-Furil$

$X = O, R = H$

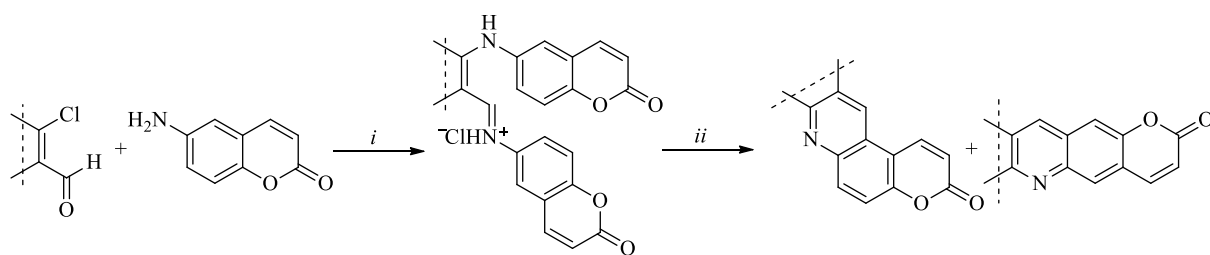
$X = NCH_3, R = H$

$X = O, R = Br$

Ainda em 2014, Patra e col., realizaram a síntese de 3*H*-pirano[3,2-*f*]quinolin-3-onas, 3*H*-acenafto[1,2-*b*]pirano-[3,2-*f*]quinolin-3-onas e 3*H*-benzo[*h*]pirano[3,2-*a*]acridin-3-onas a partir de cloridrato de β-enaminocumarinas através de termólise catalisado por Anil.HCl (Esquema 27).<sup>59</sup>

<sup>59</sup> Patra, P.; Kar, G. K.; Khatua, B. *J. Heterocyclic Chem.* **2014**, *51*, 1306.

### Esquema 27.



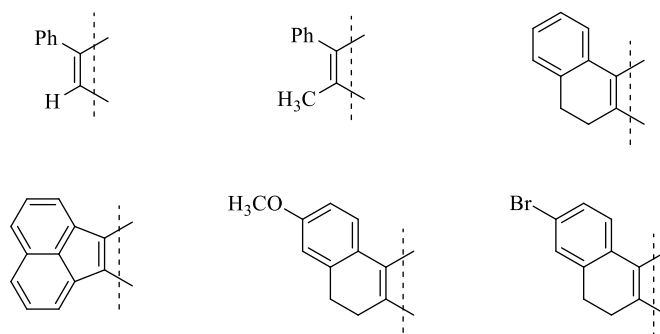
*i* = EtOH, HCl<sub>conc.</sub>, 5-10 °C, 2-4 h

*ii* = Anil.HCl, 220-320 °C, 3-5 min

81-96%

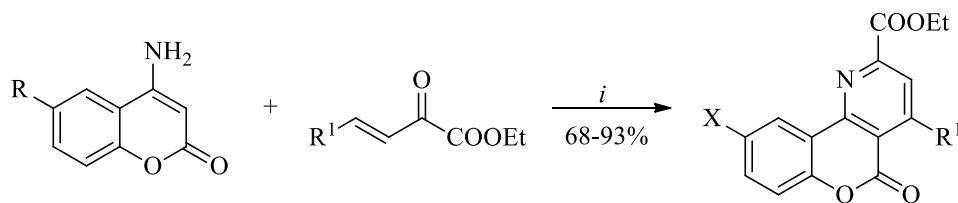
45-55%

10%



Em 2017, Yadav e col., sintetizaram uma série de pirido-cumarinas derivadas de 4-amino-cumarinas e esteres  $\alpha,\beta$ -insaturados catalisada por triflato de cobre (Esquema 28).<sup>60</sup> A metodologia é considerada pelos autores como ambientalmente correta, pois ocorre sem solvente e sob radiação de micro-ondas. Além disso, a metodologia é rápida (15 – 40 minutos de reação) e proporciona, de maneira eficiente e em altos rendimentos, a fusão de dois heterociclos de grande apelo biológico sem a utilização de agentes oxidantes tradicionais.

### Esquema 28.



*i* = Cu(OTf)<sub>2</sub> (10mol%), MW, 90 °C, 15-40 min

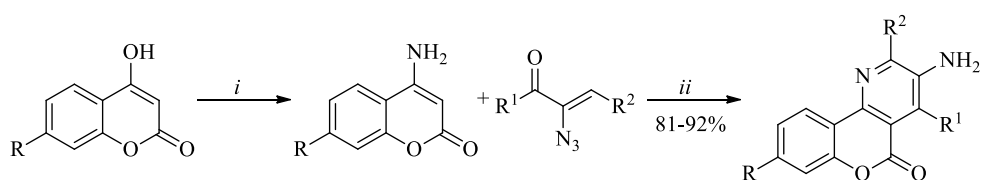
R = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>O, Cl, Br

R<sup>1</sup> = Ph, 4-CH<sub>3</sub>Ph, 4-ClPh, 4-BrPh, 2,6-F<sub>2</sub>Ph, 2,6-Cl<sub>2</sub>Ph, 4-NO<sub>2</sub>Ph, 4-PhPh, 2-Naftila, 4-NCPh, 2-Tiofenila, 2-Estirila, 4-OCH<sub>3</sub>Estirila

<sup>60</sup> Yadav, A.; Biswas, S.; Mobin, S. M.; Samanta, S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3634.

Mais recentemente em 2018, Adib e col. relataram a síntese de pirido-cumarinas via uma reação multicomponente (Esquema 29).<sup>61</sup> A reação entre 4-hidróxi-cumarinas, acetato de amônio e azido-chalconas levou aos produtos desejados em rendimentos que variam de 81 – 92%. Os compostos sintetizados foram avaliados para atividade inibitória da enzima  $\alpha$ -glucosidase. Todas as moléculas apresentaram excelente inibição *in vitro* da enzima, cujos valores de IC<sub>50</sub> variaram de 101,0  $\pm$ 2,0 a 227,3  $\pm$ 1,4  $\mu$ M quando comparados com o medicamento padrão acarbose (IC<sub>50</sub> = 750,0  $\pm$ 1,5  $\mu$ M). Os autores também realizaram testes de citotoxicidade dos compostos, nos quais observaram que, na concentração de 100  $\mu$ M, os compostos não eram tóxicos para os tipos de células testadas.

### Esquema 29.



*i* = NH<sub>4</sub>OAc, DMF, 60 °C, 1 h

*ii* = NaOH, DMF, 60 °C, 20 min

R = H, CH<sub>3</sub>

R<sup>1</sup> = Ph, 4-CH<sub>3</sub>Ph, 4-ClPh, 4-BrPh

R<sup>2</sup> = Ph, 4-CH<sub>3</sub>Ph, 4-OCH<sub>3</sub>Ph, 4-ClPh

<sup>61</sup> Adib, M.; Peytam, F.; Rahmadian-Jazi, M.; Mohammadi-Khanaposhtani, M.; Mahernia, S.; Bijanzadeh, H. R.; Jahani, M.; Imanparast, S.; Faramarzi, M. A.; Mahdavig, M.; Larijani, B. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 17268.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo, serão apresentados os resultados e as análises dos dados obtidos no trabalho. Apresentar-se-ão os compostos sintetizados com suas respectivas nomenclaturas, propriedades e rotas sintéticas utilizadas. As discussões realizadas referem-se à otimização das condições reacionais, identificação e caracterização dos compostos.

### 4.1. Síntese de 4-alcóxi-4-alkuil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trialo-3-alkuen-2-onas (1,2)

Os compostos 4-alcóxi-4-alkuil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trialo-3-alkuen-2-onas (1,2) são intermediários sintéticos 1,3-dieletrófilos largamente descritos pelo grupo NUQUIMHE há décadas. São análogos a compostos 1,3-dicarbonílicos, no entanto como apresentam reatividades diferenciadas nos seus centros eletrofilicos, levam a reações de ciclocondensação frente a diferentes nucleófilos com regioquímica definida.<sup>62</sup>

As 4-alcóxi-4-alkuil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trialo-3-alkuen-2-onas (1,2) foram obtidas a partir de reações de acetalização e acilação de cetonas apropriadas seguida de acilação. Os procedimentos envolvem, basicamente a síntese de acetais a partir de cetonas e, posteriormente, a acilação dos mesmos com cloreto de tricloroacetila ou anidrido trifluoracético com base em metodologias descritas por Hojo e col.<sup>63</sup> e sistematizadas pelo NUQUIMHE ao longo dos anos (Esquema 30).

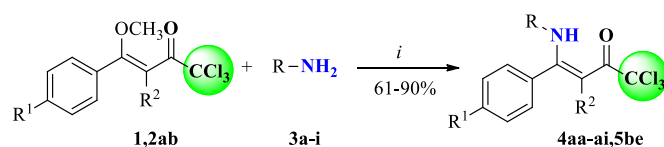
---

<sup>62</sup> (a) Colla, A.; Clar, G.; Martins, M. A. P.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis* **1991**, *6*, 483. (b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739. (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309. (d) Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3225. (e) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A.D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, *16*, 2353. (f) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (g) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935. (h) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396. (i) Bonacorso, H. G.; Garcia, F. D.; Belo, C. R.; Tier, A. Z.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A.P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *166*, 44.

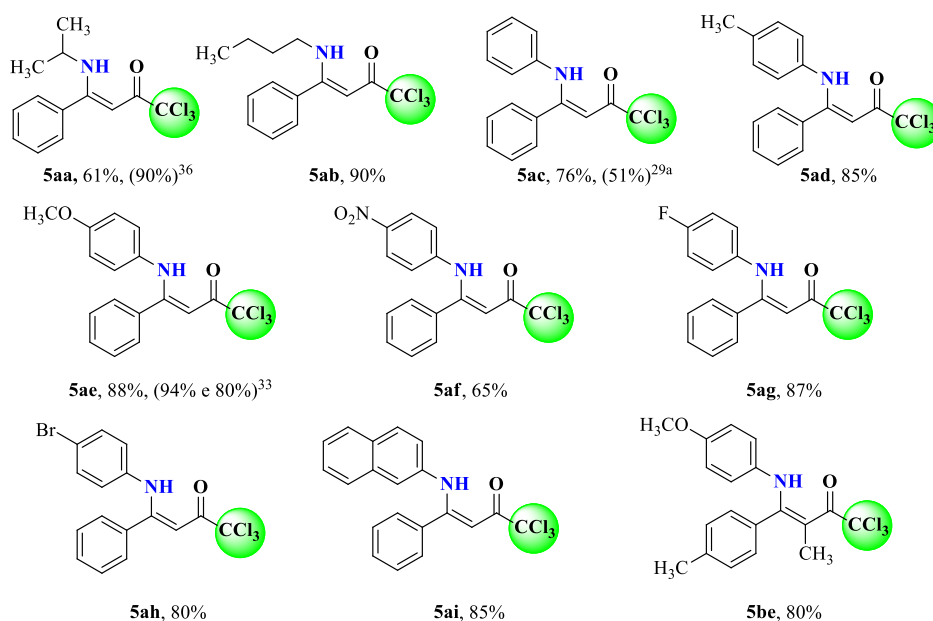
<sup>63</sup> (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013. (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem Lett.* **1976**, *5*, 499. (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 1016.



### Esquema 31.



1,2,4,5	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	
a	H	H	X = F (1,4) X = Cl (2,5)
b	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	



Condições reacionais: (i) = Composto **2a** ou **2b** (5 mmols), Amina **3a-i** (1.5 eq), EtOH (20 mL), 78 °C, 24 horas. Rendimentos dos produtos após purificação.

A reação de adição/eliminação de diferentes aminas no carbono  $\beta$  da vinilcetona, levou aos produtos desejados em rendimentos que variaram de 61 – 90% (Esquema 31). Comparando com a metodologia descrita por Bonacorso e col. em 2002,<sup>33</sup> foi necessário um maior tempo reacional do que as 3 horas descritas, em virtude de as aminas serem menos ativadas que *o*-fenilenodiamina e o 2-amino-fenol. Já em relação à metodologia descrita por Martins e col. em 2007,<sup>24a</sup> não foi possível realizar a reação sem solvente devido ao composto **2a** e à grande maioria das aminas serem sólidas.

Os compostos, após serem isolados do meio reacional por filtração simples, foram purificados através de recristalização em etanol. Os compostos se apresentaram como sólidos amarelos cristalinos estáveis no ambiente atmosférico, com exceção do composto **5ab** derivado da *n*-butilamina, o qual foi obtido como um óleo marrom na sua forma pura após evaporação do etanol no rota-evaporador. Na Tabela 1, podemos

observar os rendimentos, as propriedades físicas, a fórmula molecular, o peso molecular e a análise elementar ou massa de alta resolução dos compostos sintetizados. Cabe ressaltar que os compostos **5aa**,<sup>64</sup> **5ac**<sup>62a</sup> e **5ae**<sup>61g</sup> já são descritos na literatura, mas obtidos por meio de outros substratos e a partir de diferentes metodologias. Os demais compostos são todos inéditos.

Os rendimentos obtidos para as  $\beta$ -enaminonas derivadas das aminas alquílicas foram de 61% para a isopropilamina (**5aa**), a única obtida como um sólido branco, e 90% para a butilamina (**5ab**). Essa diferença de rendimento pode estar relacionada ao efeito estérico do grupo isopropila que, possivelmente, pode dificultar a aproximação do NH<sub>2</sub> com o carbono  $\beta$  da vinilcetona (**2a**), o que pode ocorrer em menor proporção com o substituinte *n*-butila. A  $\beta$ -enaminona **5aa** se apresentou na forma sólida com baixo ponto de fusão em relação aos derivados arílicos **5ac-ai** e **5be**, já a  $\beta$ -enaminona **5ab** apresentou-se na forma de um óleo.

Com relação às  $\beta$ -enaminonas **5ac-ah** e **5be**, podemos observar que os rendimentos são maiores quando os substituintes das aminas são doadores de elétrons em comparação com a anilina. Quando se utilizou a *p*-nitro-anilina, grupo fortemente retirador de elétrons (efeito -M), o rendimento foi inferior ao derivado da anilina sem substituinte.

---

<sup>64</sup> Sosnovskikh, V. Y.; Usachev, B. I.; Rosenthaler, G. V. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1375.

**Tabela 1.** Ponto de fusão, fórmula molecular, peso molecular e análise elementar ou massas de alta resolução dos compostos **5aa-ai**, **5be**.

Comp.	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%) ou HRMS Cal./Exp.		
			C	H	N
<b>5aa</b>	84–87	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> NO (306,61)	50,92	4,60	4,57
			50,89	4,40	4,59
<b>5ab</b>	Óleo	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NO (320,64)	52,44	5,03	4,37
			52,46	5,03	4,44
<b>5ac</b>	123–124	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> NO (340,63)	340,0057/340,0069		
<b>5ad</b>	112–113	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> NO (354,65)	354,0214 / 354,0226		
<b>5ae</b>	144–145	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (370,65)	370,0163 / 370,0173		
<b>5af</b>	107–109	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (385,62)	49,83	2,88	7,26
			49,78	2,85	7,26
<b>5ag</b>	115–116	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> FNO (358,62)	357,9963 / 357,9976		
<b>5ah</b>	142– 44	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> BrCl <sub>3</sub> NO (419,52)	45,81	2,64	3,34
			45,53	2,54	3,27
<b>5ai</b>	149–151	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> NO (390,69)	390,0217 / 390,0214		
<b>5be</b>	115-116	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (398,71)	57,24	4,55	3,51
			57,18	4,57	3,51

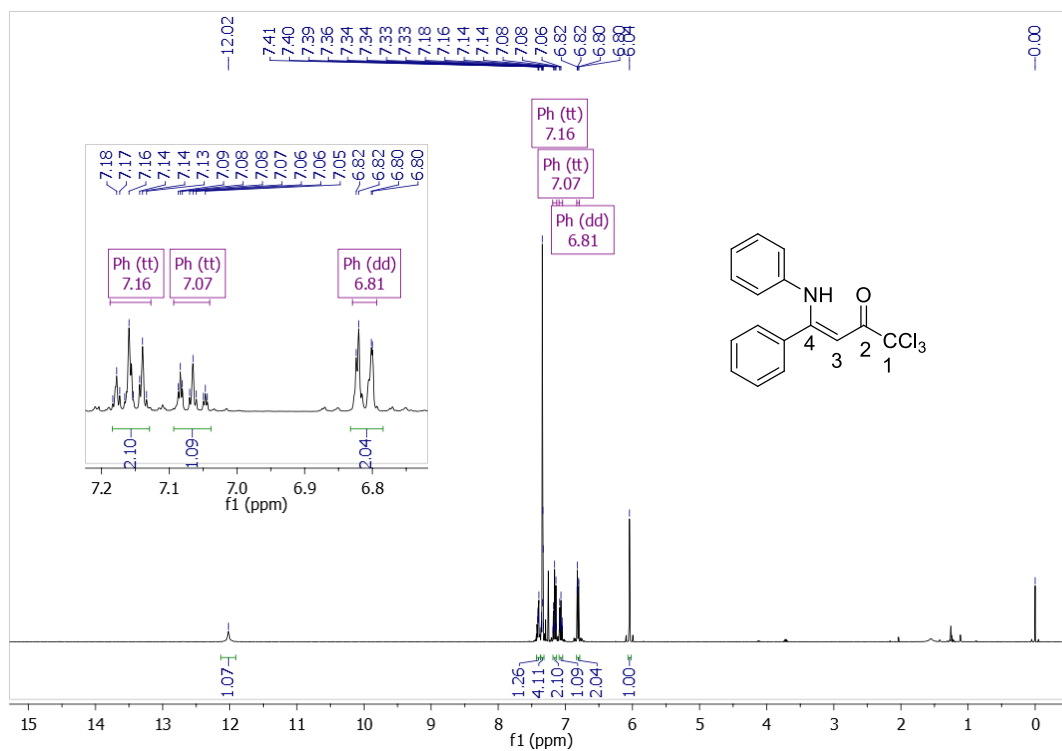


#### 4.2.1. Identificação espectroscópica das (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-alquil(aril)amina-but-3-en-2-onas (5aa-ai, 5be)

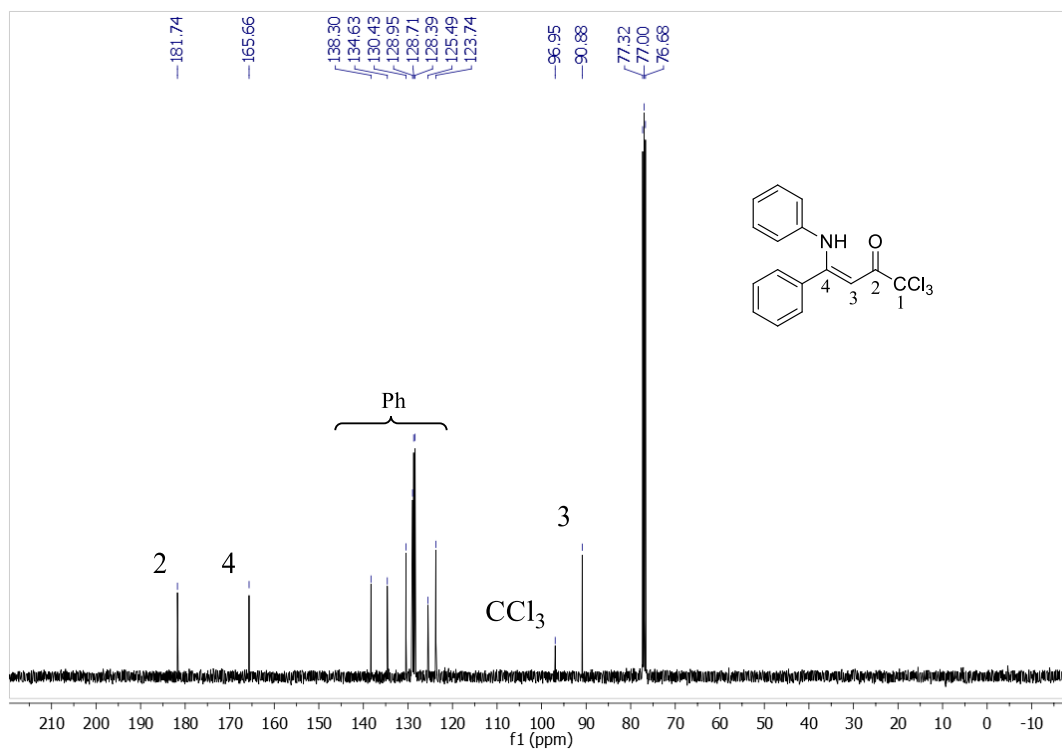
A identificação espectroscópica dos compostos foi realizada com base nos dados de espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ , CG/EM. Os sinais dos espectros de RMN foram atribuídos com base em compostos análogos já descritos na literatura.<sup>24a, 33</sup> Os espectros foram registrados em  $\text{CDCl}_3$  utilizando TMS como referência interna. A numeração utilizada segue ordem arbitrária, e a descrição dos sinais é partindo do campo baixo (menor blindagem) para campo alto (maior blindagem) em relação ao TMS.

A título de exemplo, serão apresentados os dados referentes ao composto **5ac** (Figura 7). Podemos observar no espectro na região de 12,02 ppm, um simpleto referente ao hidrogênio ligado ao átomo de N (NH). Dois sinais na forma de multipletos nas regiões de 7,41 – 7,39 e 7,36 – 7,33 ppm, respectivamente, referente a cinco hidrogênios aromáticos. Na região de 7,16 ppm, um sinal na forma de triplete de triplete com constante de acoplamento  $J = 7,6$  Hz e  $J = 2$  Hz referente a dois hidrogênios aromáticos. Na região de 7,07 ppm outro sinal na forma de triplete de triplete com constante de acoplamento  $J = 7,3$  e  $J = 1,3$  Hz referente a um hidrogênio aromático. Na região de 6,81 ppm, um sinal na forma de duplete de duplete com constante de acoplamento  $J = 8,5$  e  $J = 1,1$  Hz referente a dois hidrogênios aromáticos. Na região de 6,04 ppm um simpleto referente ao hidrogênio ligado ao carbono 3 característico.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  para o composto **5ac** (Figura 8) apresenta um sinal em 181,7 ppm referente ao carbono carbonílico. O carbono vinílico C-4 apresenta um sinal na região de 165,7 ppm. Os carbonos referentes aos anéis aromáticos apresentam sinais nas regiões de 138,3, 134,6, 130,4, 128,9, 128,7, 128,4, 125,5, 123,7 ppm. O carbono C-1 apresenta um sinal em 96,9 ppm ( $\text{CCl}_3$ ). O carbono vinílico C-3 apresenta deslocamento químico de 90,9 ppm.



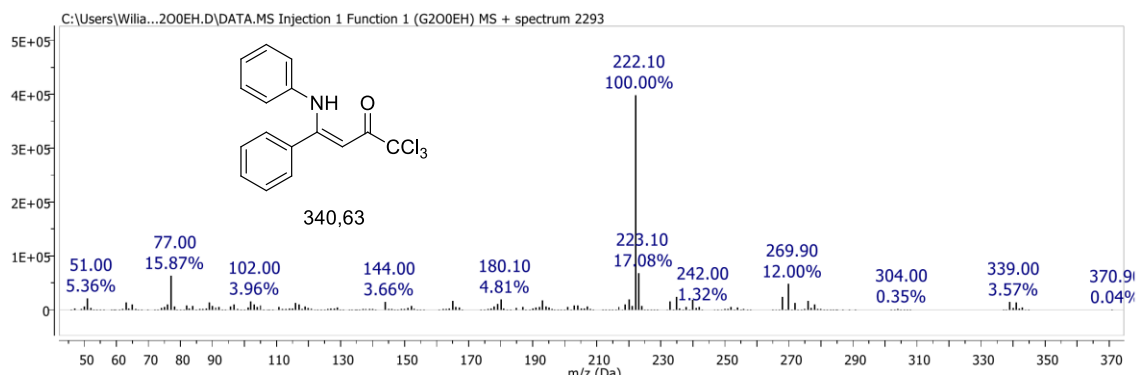
**Figura 7.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz de (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-(fenilamina)but-3-en-2-ona (**5ac**), registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 8.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-(fenilamina)but-3-en-2-ona (**5ac**), registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

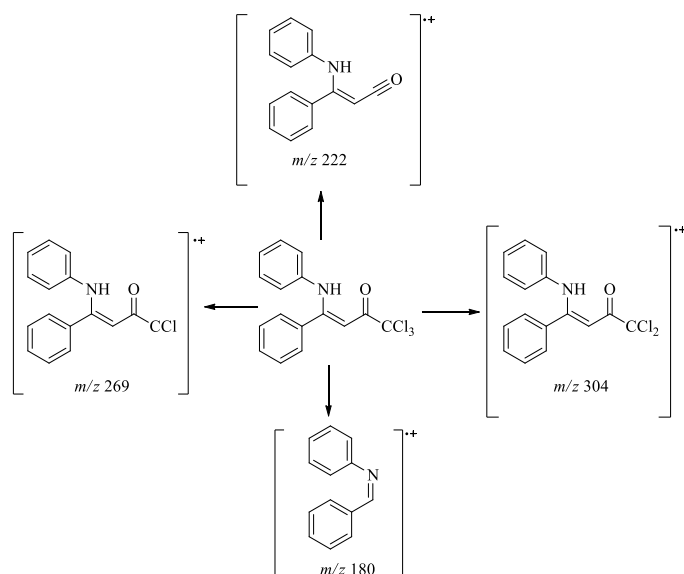
#### 4.2.2. Espectrometria de massas das (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-alkuil(aril)-amina-but-3-en-2-onas (5aa-ai, 5be)

Os espectros de massas dos compostos (**5ac**), apresentam uma série de fragmentos ionizados através do impacto de elétrons, utilizando uma energia de 70 eV. Como exemplo, apresenta-se, na Figura 9, o espectro de massas do composto **5ac**. O pico de  $m/z$  339 é referente ao íon molecular. Observa-se também um fragmento com  $m/z$  304 referente à perda da massa de um átomo de cloro. Observa-se também um fragmento com  $m/z$  269 referente à perda da massa de dois átomos de cloro. Podemos observar um fragmento de  $m/z$  222, resultante da perda da massa do substituinte  $\text{CCl}_3$ . O pico de  $m/z$  180, resultante da perda da massa de um fragmento ( $\text{HCCOCCl}_3$ ). O espectro de massas ainda mostra o pico de  $m/z$  77 referente ao fragmento da fenila. Os principais fragmentos são sugeridos no Esquema 32.



**Figura 9.** Espectro de massas do composto (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-(fenilamina)but-3-en-2-ona (**5ac**).

### Esquema 32.

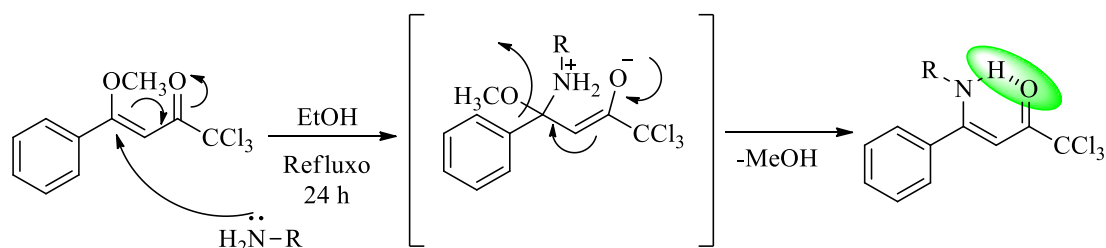


#### 4.2.3. Mecanismo proposto para a síntese das (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-amil-2-onas (5aa-ai e 5be)

Para propor um mecanismo de reação das (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-amil-2-onas ((aril,alquil)amina)but-3-en-2-onas (**5aa-ai,5be**), baseou-se no trabalho descrito por Martins e col., de 2007.<sup>24a</sup> Dessa forma, é bem estabelecida e conhecida a diferença de reatividade entre o carbono carbonílico e o carbono  $\beta$ , sendo este último o mais reativo devido ao efeito elétron-retirador proporcionado pelo grupo  $\text{CCl}_3$ . Então como mostra o Esquema 33, esta reação envolve o ataque inicial do átomo do nitrogênio da amina no carbono  $\beta$  da enona, o que leva a uma deslocalização de carga para a carbonila e uma subsequente eliminação de uma molécula de metanol.

Em concordância com o trabalho descrito por Martins e col.,<sup>24a</sup> foi obtida a configuração Z para as moléculas. Este fato pode ser confirmado através da análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , onde se observa o deslocamento químico do hidrogênio ligado ao nitrogênio (N–H) na região acima de 10 ppm. O padrão espectral dessas moléculas ocorre devido à possibilidade de ligação de hidrogênio entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio e o oxigênio da carbonila, como destacado no Esquema 33.

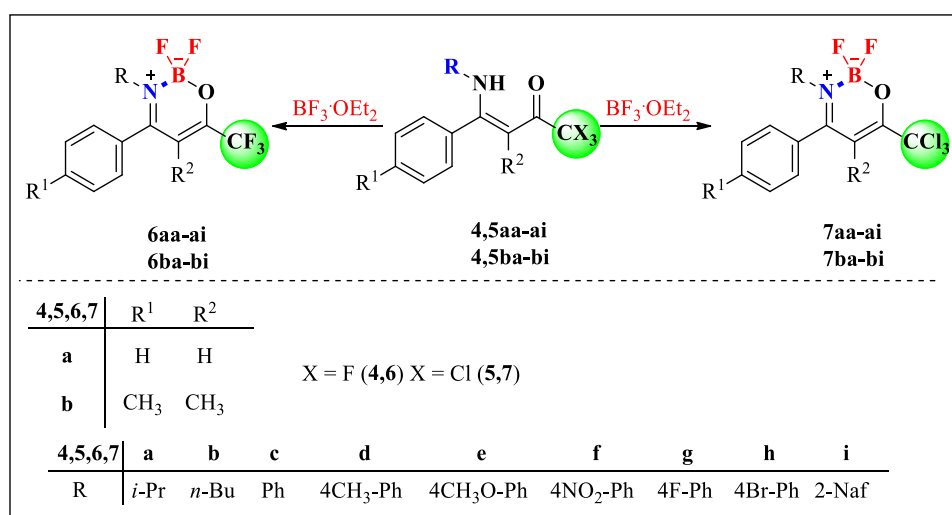
**Esquema 33.**



#### 4.3. Síntese dos compostos 2,2-difluór-3-alkil(aril)-4-aryl-6-(trialometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (6,7aa-ai, 6,7ba-bi)

A preparação de novas espécies de compostos difluór-organoboro tem sido um desafio para os químicos orgânicos sintéticos. Nesse sentido, tais sistemas expandem amplamente a biblioteca de estruturas heterocíclicas e redefinem o perfil estrutural e de reatividade desses sistemas conjugados. Tendo isso em vista, o segundo objetivo busca avaliar a reatividade sintética das  $\beta$ -enaminocetonas trialometil substituídas descritas por nosso grupo ao longo dos anos, assim como as novas estruturas cloradas descritas anteriormente, como bloco precursor para a síntese de novos quelatos difluór-organoboro (Esquema 34).

**Esquema 34.**



Com base em metodologias descritas na literatura,<sup>20,39,40,41,43,65,66</sup> iniciou-se o estudo da síntese dos respectivos compostos. Utilizando a (*Z*)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-(*p*-toluilamina)but-3-en-2-ona (**5ad**) como composto padrão, realizou-se uma breve otimização da melhor condição reacional, em que foram avaliados os volumes de trietilamina e trifluorboroeterato, o tempo e a temperatura reacional. Na Tabela 2, podemos observar as condições testadas, assim como a mais conveniente para a síntese dos compostos.

**Tabela 2.** Otimização das condições para a síntese do composto 2,2-difluór-4-fenil-3-(*p*-toluil)-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**5ad**).

	<b>5ad</b>			<b>7ad</b>		
<b>Reação<sup>[a]</sup></b>	<b>BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (mL)</b>	<b>Et<sub>3</sub>N (mL)</b>	<b>Tempo (h)</b>	<b>Temp. (°C)</b>	<b>Rend. (%)</b>	
1	4	2	24(48)	t.a	[b]	
2 <sup>d</sup>	4	2	24	Refluxo	[c]	
3	4	2	18	Refluxo	68	
4	2	2	18	Refluxo	63	
5	1	1	18	Refluxo	65	
6	1	-	18	Refluxo	[c]	

<sup>[a]</sup> Reações realizadas utilizando-se a escala de 1 mmol de **5ad** e 15 mL de CHCl<sub>3</sub> seco, em sistema previamente flambado. <sup>[b]</sup> Nesta reação após 48 horas houve recuperação do material de partida. <sup>[c]</sup> Recuperação do material de partida. <sup>[d]</sup> Reação realizada em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Rendimentos obtidos após purificação.

Iniciou-se a otimização da reação com base na metodologia descrita por Bonacorso e col. em 2016,<sup>39</sup> utilizando-se 1 mmol de **5ad**, 4 mL de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (16 mmols), 2 mL de Et<sub>3</sub>N (14 mmols) e 15 mL de CHCl<sub>3</sub> seco em um sistema com balão de duas bocas equipado com barra magnética, condensador de refluxo e tubo secante este sistema foi previamente flambado. As reações foram acompanhadas por TLC até que todo o material de partida fosse consumido. Como pode-se observar nos dados

<sup>65</sup> Tolle, N.; Dunkel, U.; Oehninger, L.; Ott, O.; Preu, L.; Haase, T.; Behrends, S.; Jones, P. G.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Kubbutat, M. H. G.; Kunick, C. *Synthesis* **2011**, *17*, 2848.

<sup>66</sup> Yoshii, R.; Tanaka, K.; Chujo, Y. *Macromolecules* **2014**, *47*, 2268.

apresentados na Tabela 2, quando se realizou a reação à temperatura ambiente, não houve a formação do produto em 24 horas de reação (Tabela 2 – Reação 1).

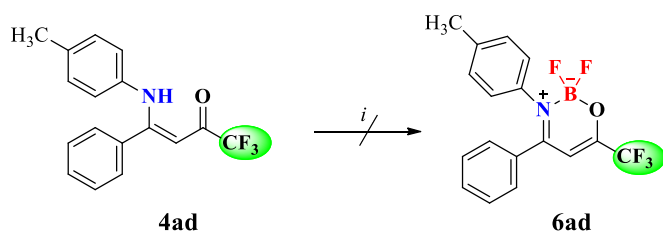
Então, estendeu-se o tempo reacional por mais 24 horas e, da mesma, forma não foi possível observar a formação do produto desejado. Com base no trabalho descrito por Chujo e col. em 2013,<sup>41</sup> que realizaram suas reações sob-refluxo de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , realizou-se a reação em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco e não se obteve o produto desejado após 24 horas de reação (Tabela 2 – Reação 2). Quando se realizou a reação em  $\text{CHCl}_3$  na temperatura de refluxo obteve-se a formação do produto com 68% de rendimento após 18 horas de reação (Tabela 2 – Reação 3).

Tendo em vista este resultado, avaliou-se o volume de trietilamina e de trifluorboroeterato na reação. Reduzindo-se para 2 mL o volume de trifluorboroeterato após 18 horas, obteve-se 63% de rendimento (Tabela 2 – Reação 4). Reduzindo-se ainda mais o volume para 1 mL de trietilamina e trifluorboroeterato, a reação ainda se mostrou eficiente, levando a um rendimento de 65% (Tabela 2 – Reação 5). Na ausência de trietilamina não se observou a formação de produto (Tabela 2 – Reação 6).

Sendo assim, conforme os resultados obtidos através do estudo de otimização, estabeleceu-se que a melhor condição para a síntese dos novos quelatos difluor-organoboro derivados de  $\beta$ -enaminocetonas triclorometil substituídas foi quando se utilizou para 1 mmol de  $\beta$ -enaminocetona, 1 mL (7 mmols) de trietilamina, 1 mL (4 mmols) de trifluorboroeterato em 20 mL de  $\text{CHCl}_3$  anidro sob refluxo por 18 horas (Tabela 2 – Reação 5).

Optou-se por esta condição devido ao fato de que o produto depois de extraído com água, foi cristalizado em etanol. Então, por mais que da Reação 2 se obtenha o produto em 68% de rendimento, a diferença de 3 % pode estar ligada a perdas nos processos de extração e purificação. O menor volume de trietilamina facilita o processo de purificação.

### Esquema 35.



*i* = BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (1 mL), NEt<sub>3</sub> (1 mL), CHCl<sub>3</sub> (15 mL), Refluxo, 18 horas

A partir da metodologia descrita para as  $\beta$ -enaminonas triclorometil substituídas avaliou-se a sua aplicação para  $\beta$ -enaminonas trifluormetil substituídas. Reagindo-se a (*Z*)-1,1,1-trifluor-4-fenil-4-(*p*-toluilamina)but-3-en-2-ona (**4ad**) frente a BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, trietilamina sob-refluxo de CHCl<sub>3</sub> anidro, não foi possível o isolamento do produto desejado **6ad** (Esquema 35).

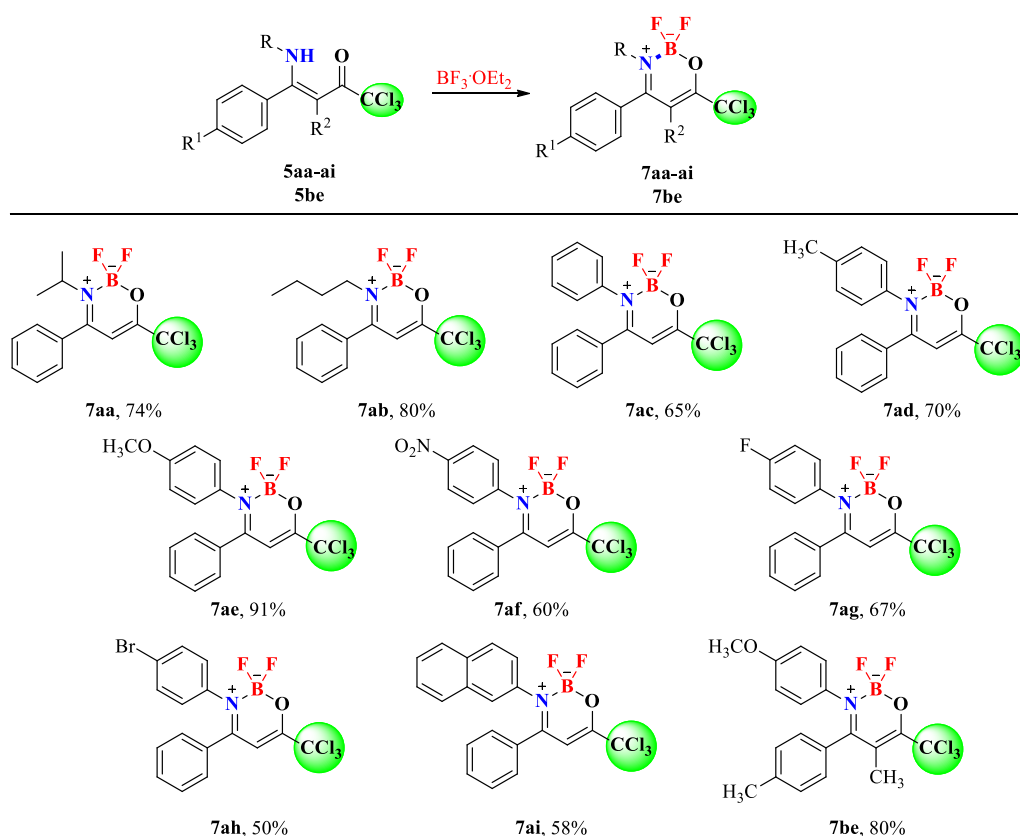
Apesar de toda a  $\beta$ -enaminona ser consumida na reação (reação acompanhada por CCD) o produto se degrada rapidamente. Possivelmente, a alta desativação causada pelo grupo CF<sub>3</sub> impede que o sistema tenha estabilidade, ou seja, os pares de elétrons do oxigênio e nitrogênio ficam comprometidos para se coordenar com o boro.

Tendo isso em vista, avaliou-se, então, a eficácia da metodologia frente a diferentes  $\beta$ -enaminocetonas triclorometil substituídas, já que não se obteve sucesso com as trifluormetil substituídas. Na primeira etapa deste trabalho, optou-se por avaliar somente diferentes substituintes na amina precursora da  $\beta$ -enaminocetonas **7aa-ai**, **7be**. Substituintes alquilas e arilas foram testados.

Para todos os compostos **7aa-ai**, **7be**, após o término do tempo reacional, deixou-se a reação voltar à temperatura ambiente e extraiu-se 3 vezes com água destilada e CHCl<sub>3</sub>, a fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e, após evaporação do solvente obteve-se um óleo. A este óleo, adicionou-se etanol (20 mL) e aqueceu-se até completa solubilização. Esta mistura ficou no freezer até a cristalização. Os cristais foram filtrados e recristalizados em etanol e obtidos na sua forma pura. No Esquema 36, podemos observar as estruturas sintetizadas com seus respectivos rendimentos.



### Esquema 36.



Condições reacionais: (i) = **5aa-ai** ou **5be** (1 mmol),  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (1 mL),  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 mL),  $\text{CHCl}_3$  anidro (15 mL), 61 °C, 18 horas.

Como podemos observar no Esquema 36, os rendimentos variaram de 50 – 91%, logo, a metodologia é eficiente tanto para grupos alquila quanto para grupos arilas substituídos na amina. Como podemos observar, da mesma forma que na síntese das  $\beta$ -enaminocetonas, o composto **7ab** com substituinte *n*-butila obteve-se um melhor rendimento (80%) do que o composto **7aa** com substituinte isopropila (74%).

Com relação aos substituintes arilas, quando se utilizou arilas substituídas com grupos ativantes os rendimentos foram superiores em comparação com os retiradores. Obteve-se um baixo rendimento (50%) quando se utilizou a  $\beta$ -enaminona **5ah**. Possivelmente, a explicação para este fato está relacionada a uma maior solubilidade do composto **7ah** em etanol do que os demais compostos, então, há uma maior perda no processo de purificação.

Todos os compostos apresentaram-se na forma de sólidos com pontos de fusão acima das respectivas  $\beta$ -enaminonas. Os compostos sintetizados apresentam uma boa solubilidade em solventes halogenados e baixa solubilidade em solventes alcoólicos.

Esse fato também foi observado por Macedo e col., em 2008,<sup>20</sup> em estruturas semelhantes. Na Tabela 3, podemos observar o ponto de fusão, a fórmula molecular, o peso molecular e a análise elementar dos compostos. Não foi possível obter espectros de massas para os compostos.

**Tabela 3.** Ponto de fusão, fórmula molecular, peso molecular e análise elementar dos compostos dos compostos 2,2-difluor-3-alkuil(aril)-4-aryl-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7aa-ai**, **7be**).

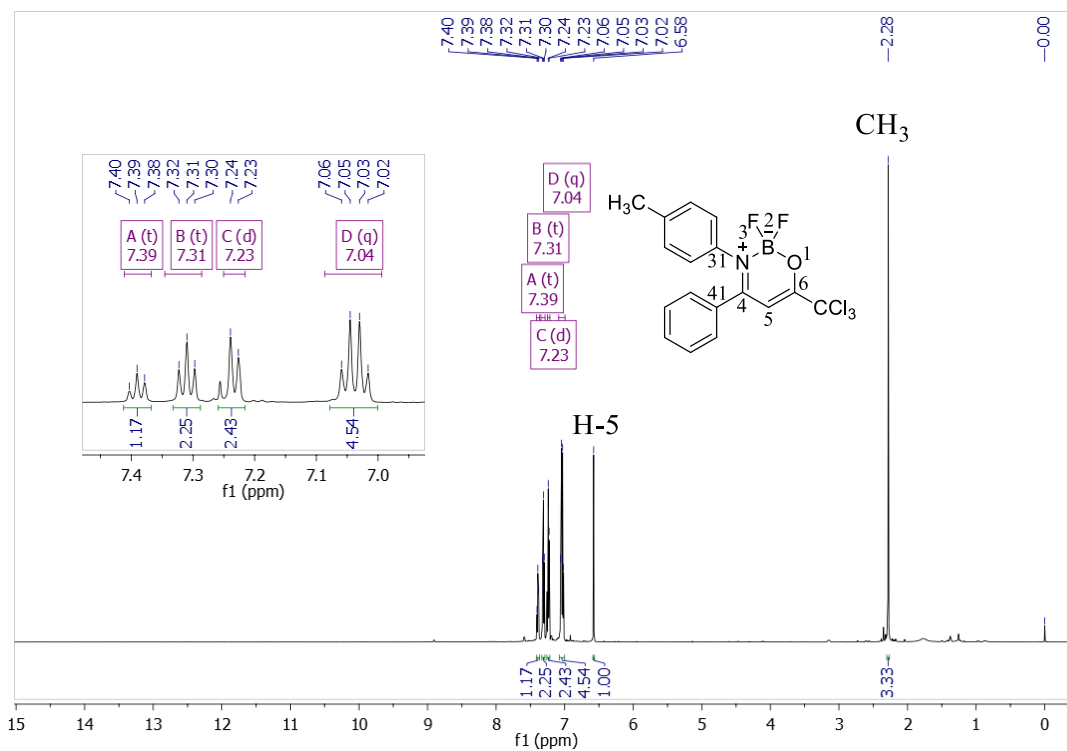
Comp.	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)		
			Cal.	Exp.	
			C	H	N
<b>7aa</b>	121–123	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> BCl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> NO (305,05)	44,06	3,70	3,95
			44,08	3,85	4,02
<b>7ab</b>	85–87	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> BCl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> NO (368,44)	45,64	4,10	3,80
			46,16	3,84	3,93
<b>7ac</b>	198–199	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> BCl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> NO (388,43)	50,73	3,26	3,48
			50,57	3,32	3,52
<b>7ad</b>	173–175	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> BCl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> NO (402,45)	48,79	3,13	3,35
			48,64	3,22	3,24
<b>7ae</b>	152 – 153	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> BCl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> (418,45)	44,34	2,33	6,46
			44,33	2,20	6,38
<b>7af</b>	201–202	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> BCl <sub>3</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (433,42)	47,28	2,48	3,45
			46,97	2,30	3,59
<b>7ag</b>	169–170	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> BCl <sub>3</sub> F <sub>3</sub> NO (406,42)	47,28	2,48	3,45
			46,97	2,30	3,59
<b>7ah</b>	174–175	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> BBrCl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> NO (467,32)	41,12	2,16	3,00
			41,29	2,00	3,05
<b>7ai</b>	195-197	C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> BCl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> NO (438,49)	54,78	2,99	3,19
			54,72	3,17	3,31
<b>7be</b>	171-173	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> BCl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> (446,51)	51,11	3,84	3,14
			51,11	3,87	3,12

#### 4.3.1. Identificação espectroscópica dos 2,2-difluór-3-alkuil(aril)-4-aril-6-(trialometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (7aa-ai, 7be)

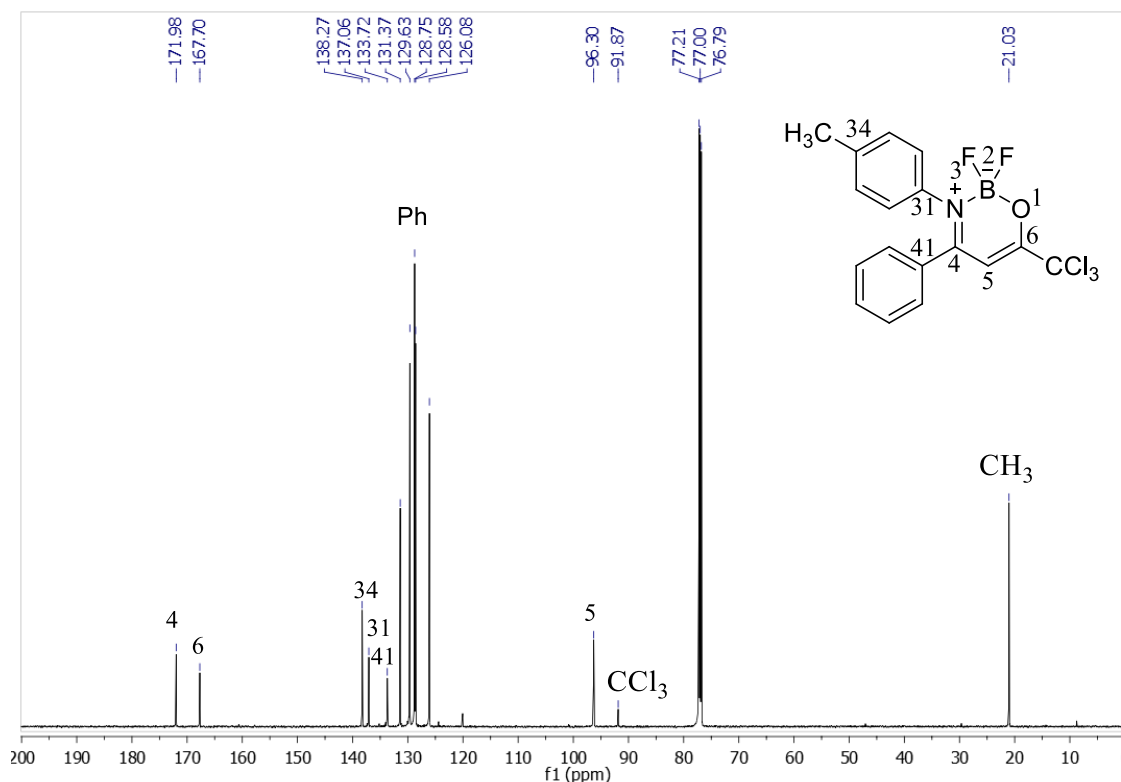
As estruturas dos compostos **7aa-ai**, **7be** foram identificadas com base nos dados de espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ },  $^{19}\text{F}$  e  $^{11}\text{B}$  registrados em  $\text{CDCl}_3$  utilizando TMS como referência interna. A numeração utilizada segue ordem arbitrária, e a descrição dos sinais é partindo do campo baixo (menor blindagem) para campo alto (maior blindagem) em relação ao TMS. A título de exemplo serão apresentados os dados referentes ao composto 2,2-difluór-4-fenil-3-(*p*-toluil)-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-2-ium-3-uide (**7ad**).

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , na Figura 10, mostra um tripleto com constante de acoplamento 7,4 Hz referente a um hidrogênio aromático na região de 7,31 ppm. Pode-se observar outro tripleto com constante de acoplamento de 7,7 Hz na região de 7,39 ppm referente a dois hidrogênios aromáticos. Um duplete na região de 7,23 ppm com constante de acoplamento de 7,7 Hz referente a dois hidrogênios aromáticos. Pode-se observar um quarteto com constante de acoplamento de 8,4 Hz na região de 7,04 ppm referente a quatro hidrogênios aromáticos. Um simpleto em 6,54 ppm referente ao hidrogênio vinílico (H – 5). Outro simpleto com três hidrogênios referente à metila na região de 2,28 ppm.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } para o composto **7ad** (Figura 11) mostra um sinal em 172,0 ppm referente ao carbono 4. Em 167,7 ppm, o sinal referente ao carbono 6. Na região de 138,3 ppm o sinal referente ao carbono aromático ligado a metila (C – 34). Em 137,1 ppm, o sinal referente ao carbono aromático ligado ao nitrogênio (C – 31). Em 133,7 ppm o sinal referente ao carbono aromático (C – 41). Entre as regiões de 131,4, 129,6, 128,7, 128,6, 126,1 ppm os sinais referentes aos demais carbonos aromáticos. Em 96,3 ppm, o sinal do carbono vinílico (C – 5). Em 91,9 ppm o sinal referente ao carbono  $\text{CCl}_3$ . Em 21,0 ppm, o sinal característico referente a metila.



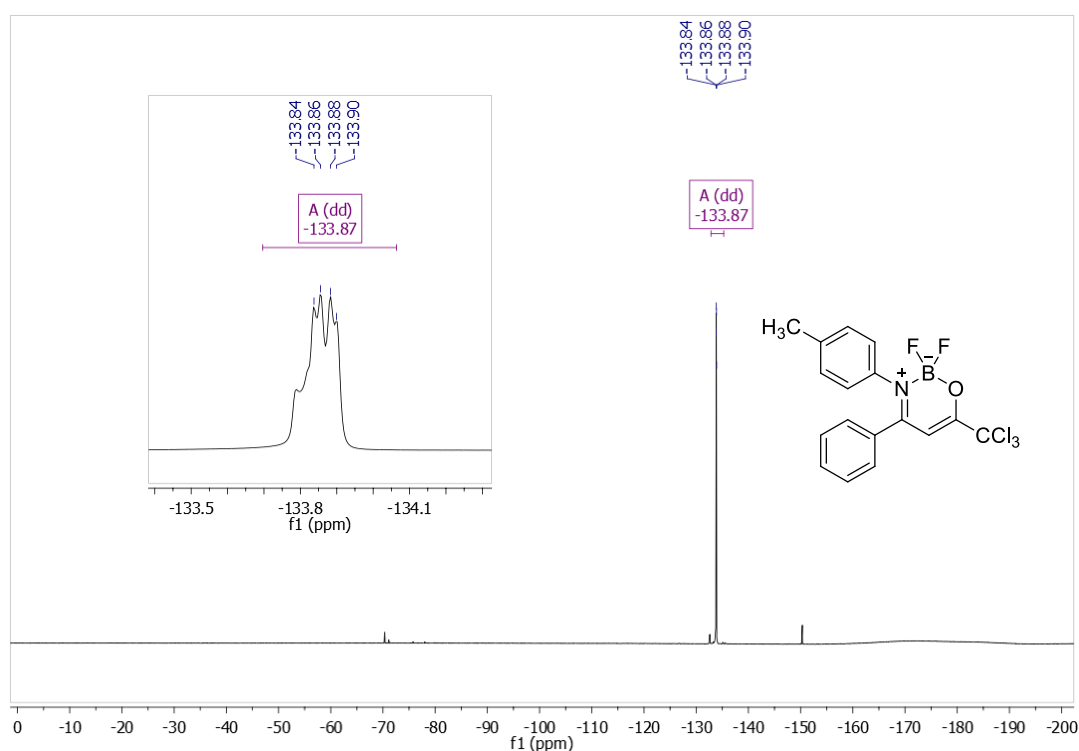
**Figura 10.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 600 MHz de 2,2-difluór-4-fenil-3-(*p*-toluil)-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7ad**).



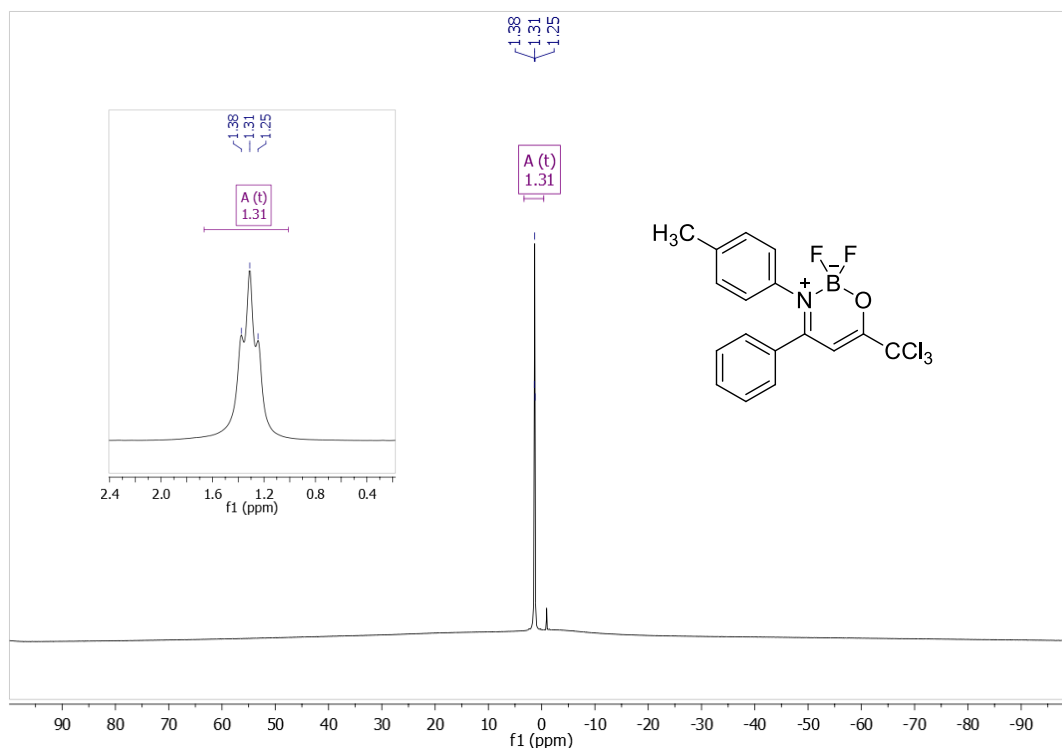
**Figura 11.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 151 MHz de 2,2-difluór-4-fenil-3-(*p*-toluil)-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7ad**).

No espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  para o composto **7ad** (Figura 12), podemos observar um sinal na forma de um duplete de duplete referente ao  $\text{BF}_2$  com constante de acoplamento de 25,2 Hz e 9,9 Hz na região de -133,87 ppm. De acordo com Dousová e col.,<sup>43</sup> o sinal neste formato nos permite deduzir que, em solução, a estrutura do composto faz com que os átomos de flúor não sejam equivalentes. Logo há um acoplamento  $^{19}\text{F} - ^{19}\text{F}$  e outro  $^{19}\text{F} - ^{11}\text{B}$ . O deslocamento químico observado para o sinal do  $^{19}\text{F}$  ficou dentro de uma faixa próxima aos observados em moléculas semelhantes encontradas na literatura.<sup>43</sup>

Além do espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$ , também foi realizado o RMN de  $^{11}\text{B}$  e, neste espectro, foi observado um sinal na forma de um tripeto com constante de acoplamento 12,4 Hz na região de 1,31 ppm devido ao acoplamento entre o  $^{11}\text{B}$  e os dois  $^{19}\text{F}$  (Figura 13).



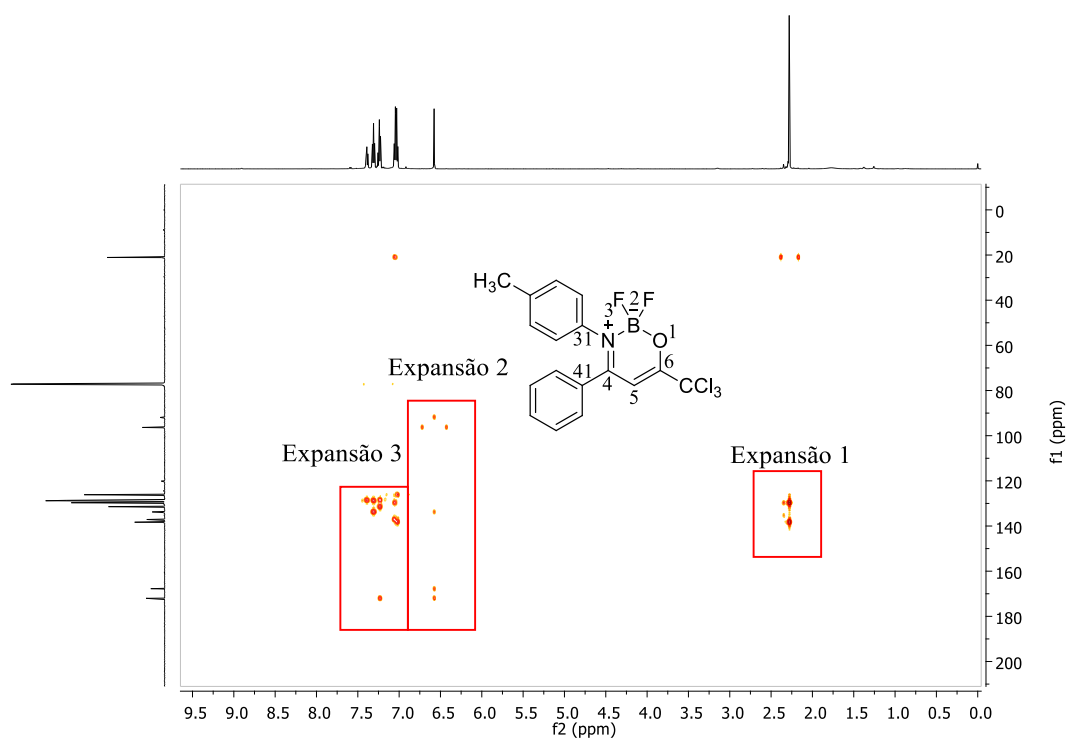
**Figura 12.** Espectro de RMN  $^{19}\text{F}$  a 565 MHz de 2,2-diflúor-4-fenil-3-(*p*-toluil)-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7ad**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



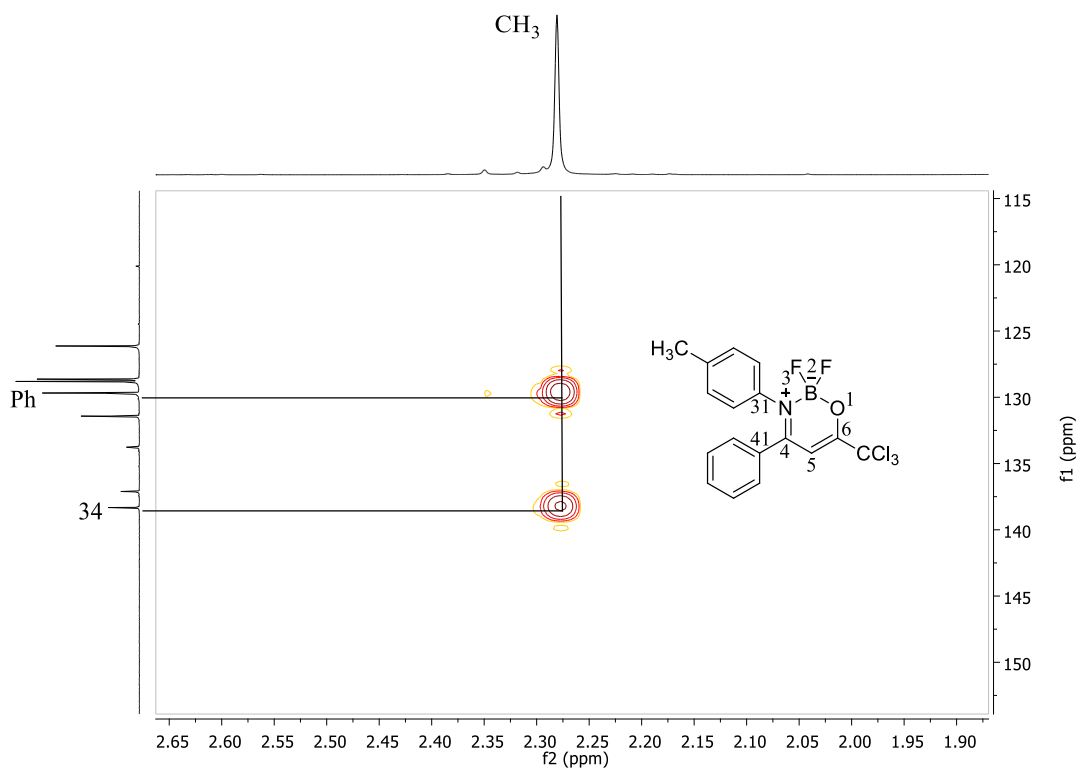
**Figura 13.** Espectro de RMN  $^{11}\text{B}$  a 193 MHz de 2,2-diflúor-4-fenil-3-(*p*-toluila)-6-(triclormetil)-2*H*-1,3,2-oxazaborin-3-íum-2-íde (**7ad**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

Para a correta atribuição dos sinais nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ , foi necessária a realização de um espectro de RMN em duas dimensões HMBC que correlaciona hidrogênios e carbonos a duas e três ligações de distância. Na Figura 14, podemos observar o espectro para o composto **7ad**, bem como as regiões do espectro que foram expandidas para uma maior clareza da análise.

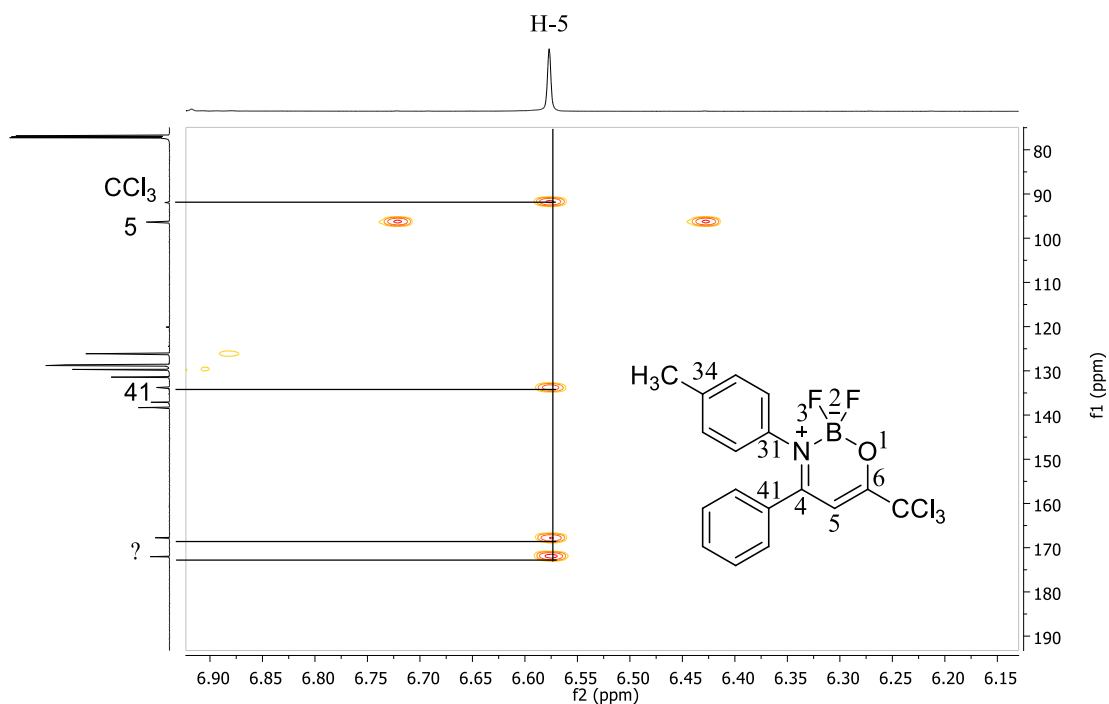
Na expansão 1 (Figura 15), observa-se um acoplamento entre os hidrogênios da metila com um sinal de um carbono aromático e com o carbono C – 34. Na expansão 2 (Figura 16), podemos observar um acoplamento entre o hidrogênio vinílico (H – 5) com os carbonos (C – 6), (C – 5), (C – 4), (C – 41) e o carbono do  $\text{CCl}_3$ . Na expansão 3 (Figura 17), podemos observar que apenas o carbono (C – 4) pode acoplar com hidrogênios aromáticos, logo, por eliminação distinguimos do sinal do carbono (C – 6).



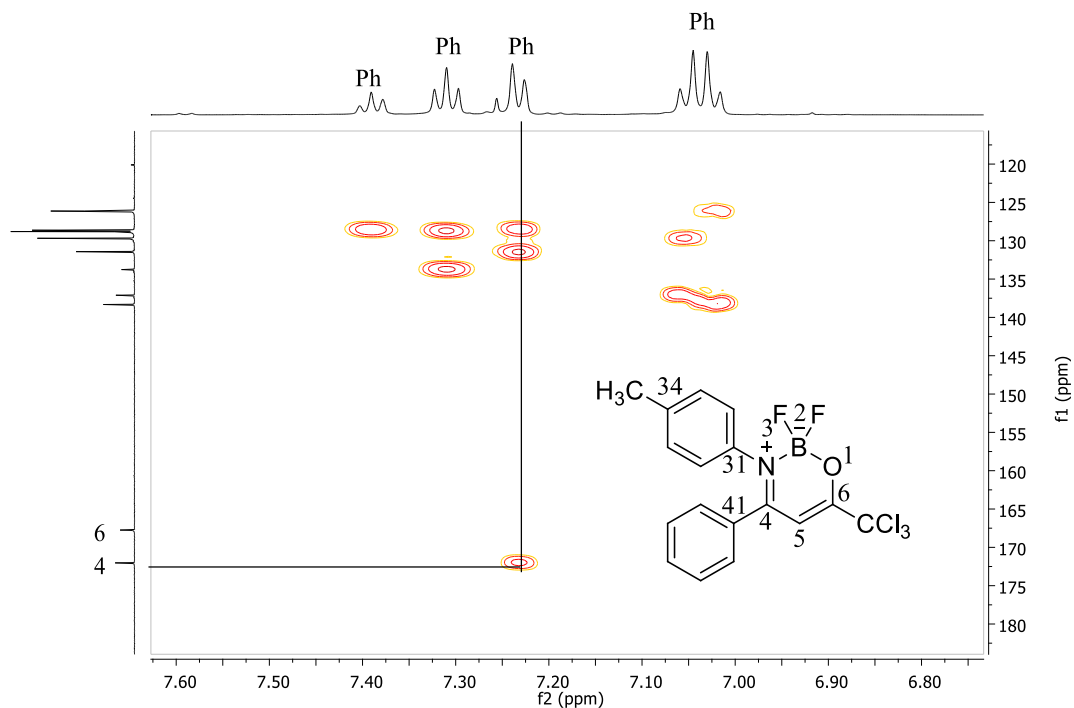
**Figura 14.** Espectro 2D HMBC a 400 Mz de 2,2-diflúor-4-fenil-3-(*p*-toluil)-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-uide (**7ad**).



**Figura 15.** Expansão 1 do espectro 2D HMBC a 400 Mz de 2,2-diflúor-4-fenil-3-(*p*-toluil)-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7ad**).



**Figura 16.** Expansão 2 do espectro 2D HMBC a 400 Mz de 2,2-diflúor-4-fenil-3-(*p*-toluil)-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7ad**)



**Figura 17.** Expansão 3 do espectro 2D HMBC a 400 Mz de 2,2-diflúor-4-fenil-3-(*p*-toluil)-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7ad**).



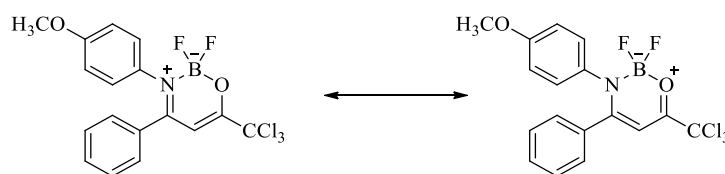
#### 4.3.2. Análise por difração de raios-x dos 2,2-difluór-3-alkil(aril)-4-aril-6-(trialometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (7aa-ai, 7be)

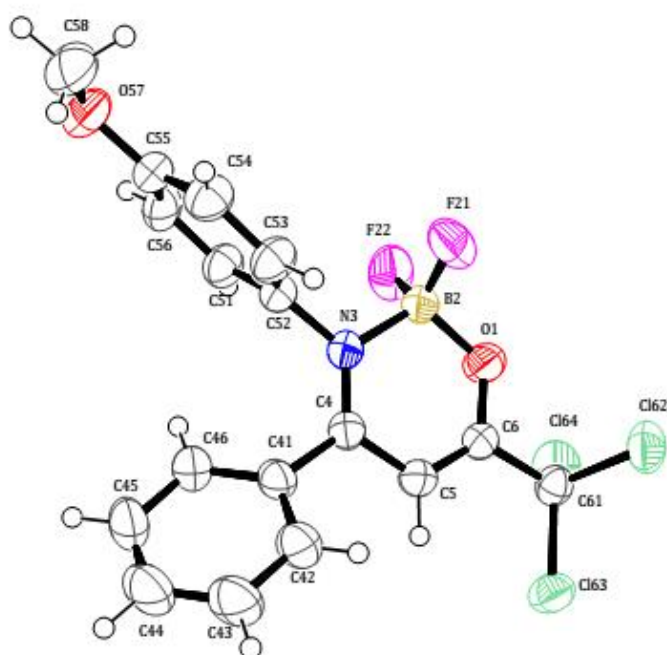
Para complementar a caracterização dos compostos, foi realizada a determinação por difração de raios-x em monocristal (Figura 18) do composto **7ae**. No estado sólido, os dados cristalográficos de raios-x podem fornecer algumas informações estruturais detalhadas da molécula.

A partir dos dados de refinamento do composto (**7ae**), podemos sugerir, primeiramente, que o anel de seis membros formado pelos três átomos de carbono, nitrogênio, boro e oxigênio é praticamente planar. Este dado é observado devido o valor do desvio máximo do plano médio (0,016 Å) ser próximo a zero.

Outro dado importante sobre a estrutura dos compostos que podemos observar refere-se aos comprimentos de ligação. Pode-se observar que o comprimento de ligação B–O (1,452 Å) é mais curto que o comprimento da ligação N–B (1,590 Å). Esta observação sugere que há uma maior contribuição da ligação sigma entre o B–O e uma coordenação dos pares de elétrons n do nitrogênio com o orbital p vazio do boro. Macedo e col., em 2008,<sup>20</sup> observaram esta mesma característica em seu trabalho, sugerindo que a estrutura do composto na forma de um íon alcóxi-imínio contribui mais do que a forma ceto-enamino (Esquema 37).

**Esquema 37.**





**Figura 18.** ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura do 2,2-diflúor-3-(4-metoxifenil)-4-fenil-6-(triclormetil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7ae**).

#### 4.4. Síntese dos compostos derivados aminocumarinas

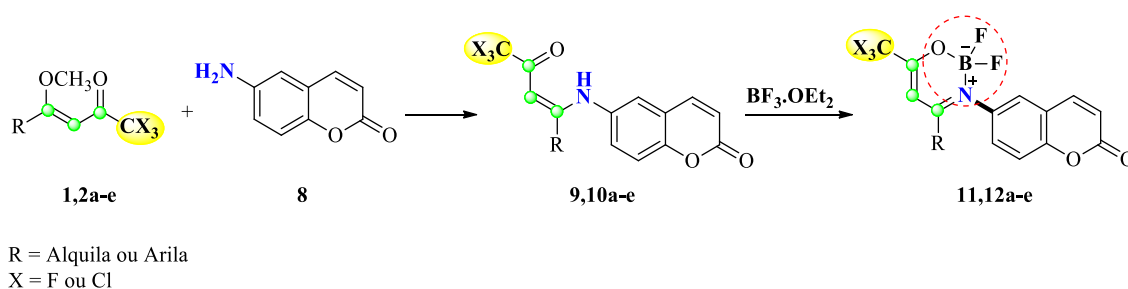
Após o estudo dos substituintes na amina, será analisada, neste próximo tópico, a variação de substituintes na posição 4 do núcleo diflúor-organoboro. Para isso, fixou-se a 6-amino-cumarina **8** e variaram-se as vinilcetonas trialometil substituídas **1,2a-e**. Intencionalmente, essa amina foi selecionada, pois os derivados cumarínicos são largamente descritos na literatura e apresentam diversas propriedades interessantes, dentre as quais se destacam, principalmente, as propriedades luminescentes.

Os derivados da 2*H*-cromen-2-ona são utilizados como marcadores fluorescentes, onde se ligam covalentemente a outras moléculas, a exemplo de uma proteína, podendo atuar como sensores fluorescentes. Nesse sentido, e tendo em vista que os compostos diflúor-organoboro também apresentam essas características, o outro objetivo deste trabalho é desenvolver uma estratégia sintética para a preparação de moléculas que apresentem o núcleo diflúor-organoboro ligado diretamente a um anel cumarínico.

Assim, no Esquema 38, apresenta-se a estratégia sintética adotada para a síntese das  $\beta$ -enamino-cumarinas trialometil substituídas (**9,10a-e**). Ao reagir-se a 6-amino-cumarina **8** com os 1,3-dieletrófilos trialometil substituídos (**1,2a-e**),  $\beta$ -enamino-cumarinas trialometil substituídas (**9,10a-e**) são formadas como produtos.

Tendo em vista os resultados obtidos nos objetivos anteriores, a partir deste novo bloco precursor, pode-se avaliar a reatividade sintética dessas estruturas e sua aplicação na síntese dos núcleos diflúor-organoboro (**11,12a-e**).

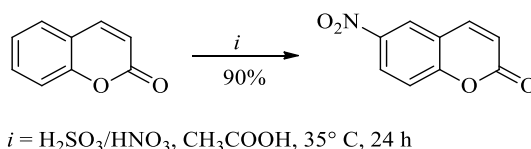
### Esquema 38.



#### 4.4.1. Síntese da 6-amino-cumarina **8**

Para obtenção da 6-amino-cumarina **8**, realizou-se, primeiramente, uma reação de nitração da posição 6 do anel aromático da 2H-cromen-2-ona comercial (Cumarina) a partir do procedimento descrito por Datta e col. em 2011 e adaptado por Maia em sua dissertação de mestrado em 2014, na qual obteve-se o rendimento de 90% (Esquema 39).<sup>67,68</sup> Após a reação de nitração da cumarina, realizou-se a redução do grupo nitro para transformá-lo no grupo amina (Esquema 40).

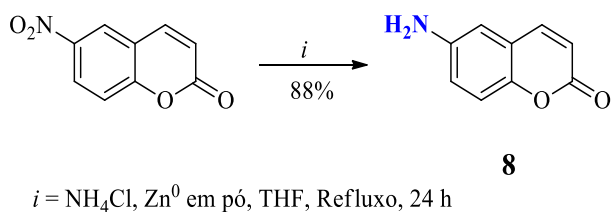
### Esquema 39.



<sup>67</sup> Datta, P.; Mukhopadhyay, A. P.; Manna, P.; Tiekink, E. R. T.; Sil, P. C.; Sinha, C. *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105*, 577-588.

<sup>68</sup> Maia, R. A. *Derivados de 2H-Cromen-2-onas acoplados a L-Aminoácidos Via Reação de Ullmann Empregados na Síntese de 1,3,4-Oxadiazóis 2,5-Dissubstituídos* 119 f. (Dissertação em Química) – Universidade Federal de Santa Maria, **2014**.

#### Esquema 40.



#### 4.4.2. Síntese das (Z)-6-((4,4,4-trialo-3-oxobut-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-onas (9,10a-e)

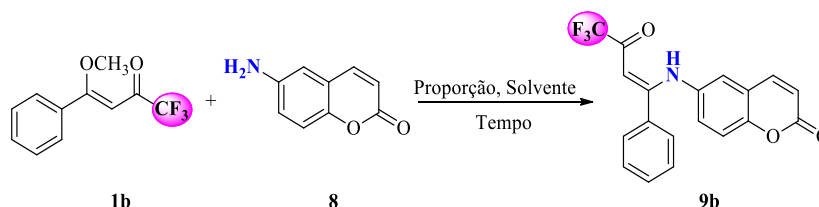
Após a preparação do composto 6-amino-cumarina (**8**), realizou-se a síntese de (Z)-6-((4,4,4-trialo-3-oxobut-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-onas (**9,10a-e**) a partir da reação com os 1,3-dieletrófilos trialometil substituídos (**1,2a-e**). Para a síntese dos novos compostos  $\beta$ -enamino-cumarínicos, realizou-se, primeiramente, uma breve otimização a fim de avaliar a melhor condição reacional, onde foram testados diferentes solventes, proporção estequiométrica dos reagentes e o tempo reacional. As condições foram avaliadas com base em trabalhos anteriores descritos pelo nosso grupo. Para os testes optou-se pela reação entre a (Z)-1,1,1-trifluór-4-metóxi-4-fenilbut-3-en-2-ona (**1b**) e a respectiva 6-amino-cumarina (**8**) previamente sintetizada.

Primeiramente, realizou-se a síntese utilizando-se a proporção 1:1 entre os materiais de partida na temperatura de refluxo do etanol por 8 horas, obtendo-se 35% de rendimento do produto (Tabela 4 – Reação 1). Quando se aumentou a proporção da vinilcetona (**1b**) para 2 equivalentes na mesma temperatura e tempo reacional, o rendimento aumentou para 45% (Tabela 4 – Reação 2). Aumentando-se o tempo reacional para 24 horas nas mesmas condições o rendimento passou a 60% (Tabela 4 – Reação 3). Quando se mudou o solvente para metanol nas mesmas condições, o rendimento de 62% foi muito próximo da reação em etanol (Tabela 4 – Reação 4).

A reação testada em clorofórmio levou a um rendimento de 55% e, da mesma maneira, não alterou o panorama de rendimento (Tabela 4 – Reação 5). Porém, quando se realizou a reação em acetonitrila, o rendimento passou a 80% após as 24 horas reacionais (Tabela 4 – Reação 6). Então, diminuiu-se o tempo reacional para 8 horas no refluxo da acetonitrila e o rendimento obtido foi de 82%, não sendo necessárias as 24

horas (Tabela 4 – Reação 7). Dessa forma, conclui-se que, para essas reações, um solvente polar aprótico com temperatura de refluxo mais elevada é o mais apropriado.

**Tabela 4.** Otimização das condições reacionais para a síntese de (Z)-6-((4,4,4-trialo-3-oxobut-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-ona (**9b**).



Reação <sup>[a]</sup>	Solvente	1b/8 (mmol)	Tempo (h)	Rend. (%)
1	EtOH	1:1	8	35
2	EtOH	2:1	8	45
3	EtOH	2:1	24	60
4	CH <sub>3</sub> OH	2:1	24	62
5	CHCl <sub>3</sub>	2:1	24	55
6	CH <sub>3</sub> CN	2:1	24	80
7	CH <sub>3</sub> CN	2:1	8	82

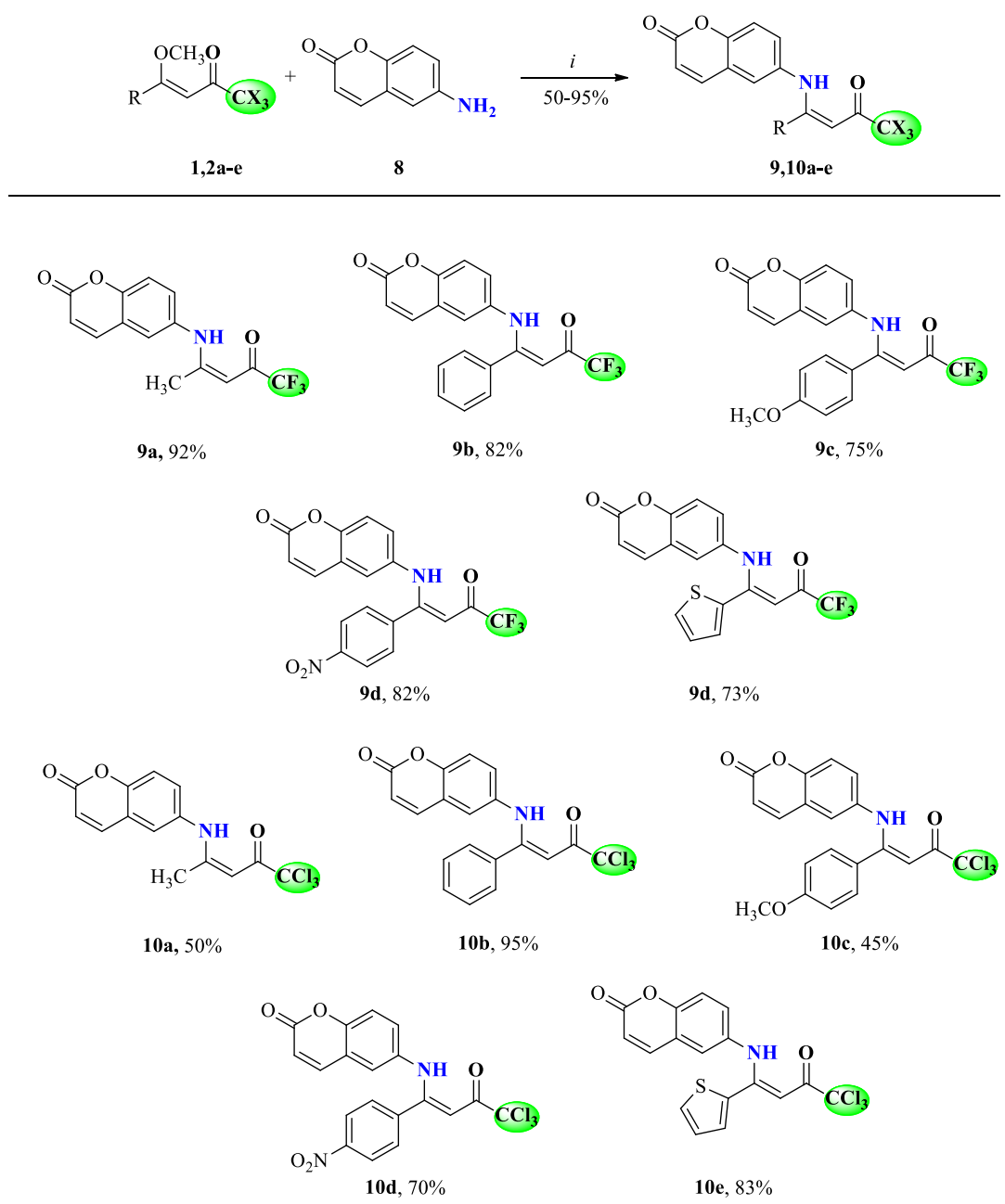
<sup>[a]</sup> Condições testadas para 1 mmol de 6-amino-cumarina **8** em 30 mL de solvente sob refluxo.

Após a otimização da condição reacional, estendeu-se a metodologia para diferentes vinilcetonas trialometil substituídas **1,2a-e**. Realizou-se a reação de adição/eliminação da 6-amino-cumarina (**8**) ao carbono β de cinco diferentes vinilcetonas trifluórmethyl (**1a-e**) e triclorometil substituídas (**2a-e**), como mostra o Esquema 41. Todos os produtos foram obtidos na forma de sólidos amarelos estáveis ao ar e em rendimentos que variaram de 45 – 95%. Na Tabela 5, podemos observar os pontos de fusão e análise elementar ou massa de alta resolução de cada composto.

Para a realização dessas reações com as vinilcetonas trifluórmethyladas **1a-e** na escala de 1 mmol de 6-amino-cumarina **8**, primeiramente é necessária a solubilização em 25 mL de solvente levemente aquecido, após a completa solubilização, adiciona-se a vinilcetona solubilizada em 5 mL do solvente. A reação é aquecida à temperatura de refluxo por 8 horas. Terminado o tempo, evapora-se o solvente à pressão reduzida e os produtos puros são obtidos através de coluna cromatográfica em sílica gel utilizando *n*-

hexano e acetato de etila como eluente na proporção de 15% para os compostos com substituintes R = Ph **9d** e CH<sub>3</sub> **9a**. Já para os compostos com substituintes R = *p*-OCH<sub>3</sub>Ph **9c** e 2-tienil **9e**, a purificação foi realizada através de recristalização em metanol. Para o composto com substituinte *p*-NO<sub>2</sub>Ph **9d**, a purificação é realizada através da recristalização em acetonitrila.

### Esquema 41.



Condições reacionais: (i) = 6-amino-cumarina **8** (1 mmol), Compostos **1,2a-e** (2 eq), CH<sub>3</sub>CN (30 mL), Refluxo, 8 - 24 horas.

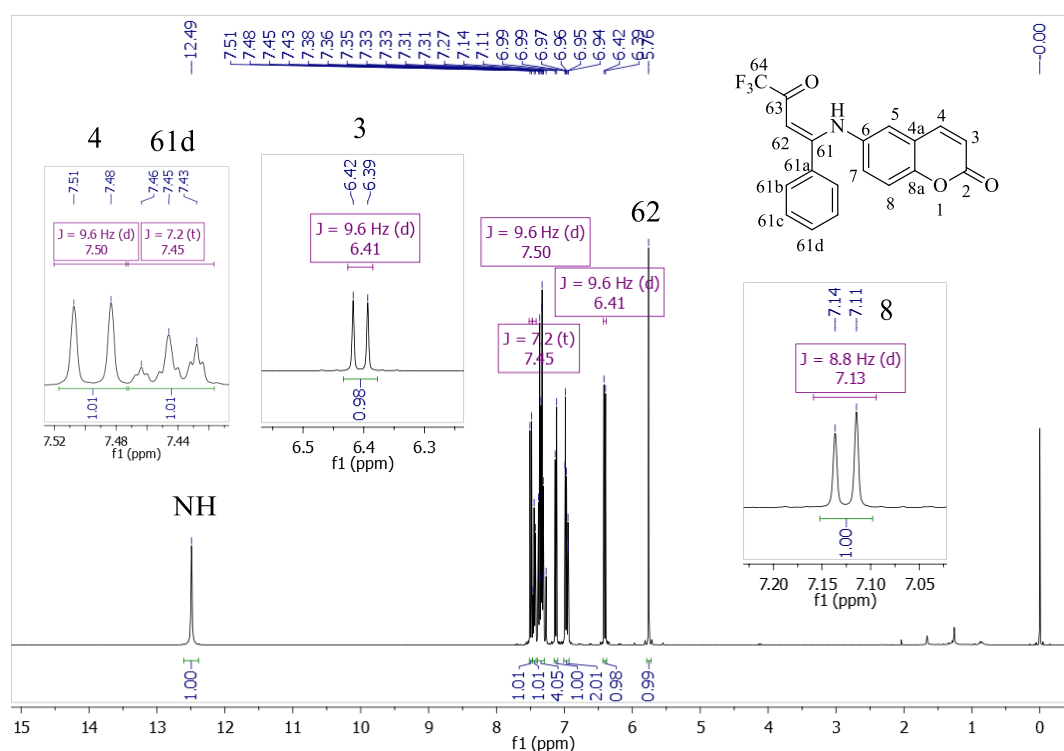
**Tabela 5.** Ponto de fusão, fórmula molecular, peso molecular e análise elementar ou massas de alta resolução dos compostos **9,10a-e**.

Comp.	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%) ou HRMS Cal./Exp.		
			C	H	N
<b>9a</b>	201–203	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> (297,22)	56,57	3,39	4,71
			56,59	3,11	4,85
<b>9b</b>	152–154	C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> (359,29)	63,51	3,37	3,90
			63,93	3,18	3,68
<b>9c</b>	146–148	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> (389,32)	390,0948 / 390,0941		
<b>9d</b>	250-253	C <sub>19</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (404,29)	403,0547 / 403,0602		
<b>9e</b>	122–125	C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> S (365,32)	55,89	2,76	3,83
			55,78	2,58	3,88
<b>10<sup>a</sup></b>	209-212	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> (346,59)	345,9794 / 345,9794		
<b>10b</b>	151–153	C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> (408,66)	55,84	2,96	3,43
			56,28	2,98	3,61
<b>10c</b>	185-186	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> (438,68)	438,0061 / 438,0050		
<b>10d</b>	238-241	C <sub>19</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (453,66)	452,9631 / 452,9686		
<b>10e</b>	204-205	C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> S (414,69)	415,9490 / 415,9487		

#### 4.4.3. Identificação espectroscópica das (Z)-6-((4,4,4-trialo-3-oxobut-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-onas (**9,10a-e**)

As estruturas dos compostos β-enamino-cumarinícos foram identificadas com base nos dados de espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} registrados em CDCl<sub>3</sub> utilizando TMS como referência interna. A numeração utilizada segue ordem arbitrária, e a descrição dos sinais é partindo do campo baixo (menor blindagem) para campo alto (maior blindagem) em relação ao TMS.

Como exemplo, serão abordados os dados referentes ao composto **10b**. Na Figura 19, podemos observar em 12,49 ppm um simpleto referente ao sinal do NH. Na região de 7,50 ppm, podemos observar um duplete com constante de acoplamento  $J = 9,6$  Hz referente ao sinal do hidrogênio vinílico da cumarina (H – 4). Em 7,45 ppm, um sinal na forma de um tripleto com constante de acoplamento  $J = 7,2$  Hz referente a um sinal aromático (H – 61d). Na faixa de 7,38 – 7,31 ppm, podemos observar um sinal na forma de um multiplete referente a quatro hidrogênios aromáticos (H – 61b e 61c). Em 7,13 ppm, um sinal na forma de um duplete referente a um hidrogênio aromático com constante de acoplamento de  $J = 8,8$  Hz (H – 8). Na faixa de 6,99 – 6,94 ppm, podemos observar um multiplete referente a dois hidrogênios aromáticos (H – 5 e 7). Na região de 6,41 ppm, podemos observar um duplete com constante de acoplamento  $J = 9,6$  Hz referente ao sinal do hidrogênio vinílico da cumarina (H – 3). Em 5,76 ppm, um simpleto referente a um hidrogênio vinílico (H – 62).

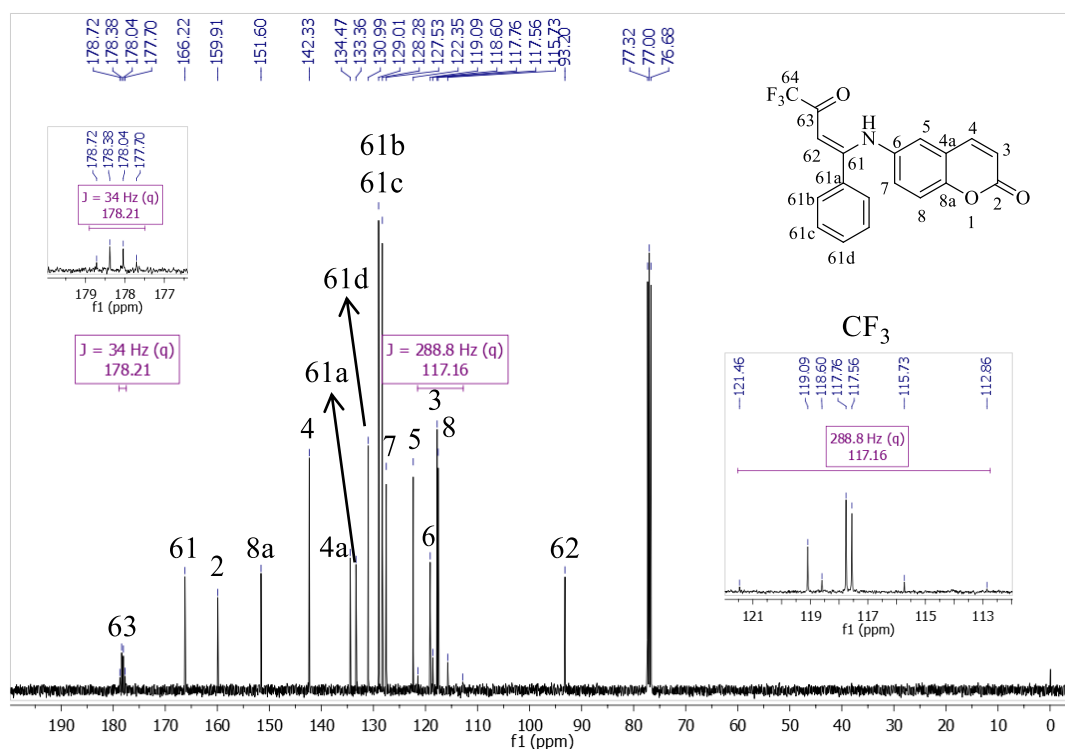


**Figura 19.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz de (Z)-6-((4,4,4-trifluoro-3-oxo-1-phenilbut-1-en-1-yl)amino)-2H-cromen-2-ona **10b**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

No espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  (Figura 20), podemos observar um sinal na região de 178,2 ppm na forma de um quarteto com constante de acoplamento de 34,0 Hz referente ao carbono carbonílico ligado ao  $\text{CF}_3$  (C – 63). Em 166,2 ppm, um sinal



referente ao carbono vinílico (C – 61). Em 159,9 ppm, o sinal referente ao carbono carbonílico (C – 2). Em 151,6 ppm, o sinal referente ao carbono aromático ligado ao oxigênio (C – 8a). Em 142,3 ppm, um sinal referente a um carbono vinílico (C – 4). Em 134,5 ppm, um sinal referente a um carbono aromático (C – 4a). Em 133,4 ppm, um sinal referente a um carbono aromático (C – 61a). Em 131,0, 129,0 e 128,3 ppm, aos carbonos aromáticos (C – 61d, 61b e 61c). Em 127,5 ppm, um sinal referente a um carbono aromático (C – 7). Em 122,3 ppm, um sinal referente a um carbono aromático (C – 5). Em 119,1 ppm, um sinal referente a um carbono aromático (C – 6). Em 117,8 ppm, um sinal referente a um carbono vinílico (C – 3). Em 117,6 ppm, um sinal referente a um carbono aromático (C – 8). Em 117,2 ppm, um quarteto com constante de acoplamento  $J = 288,8$  Hz referente ao  $\text{CF}_3$  (C – 64). Em 93,2 ppm, um sinal referente a um carbono vinílico (C – 62).

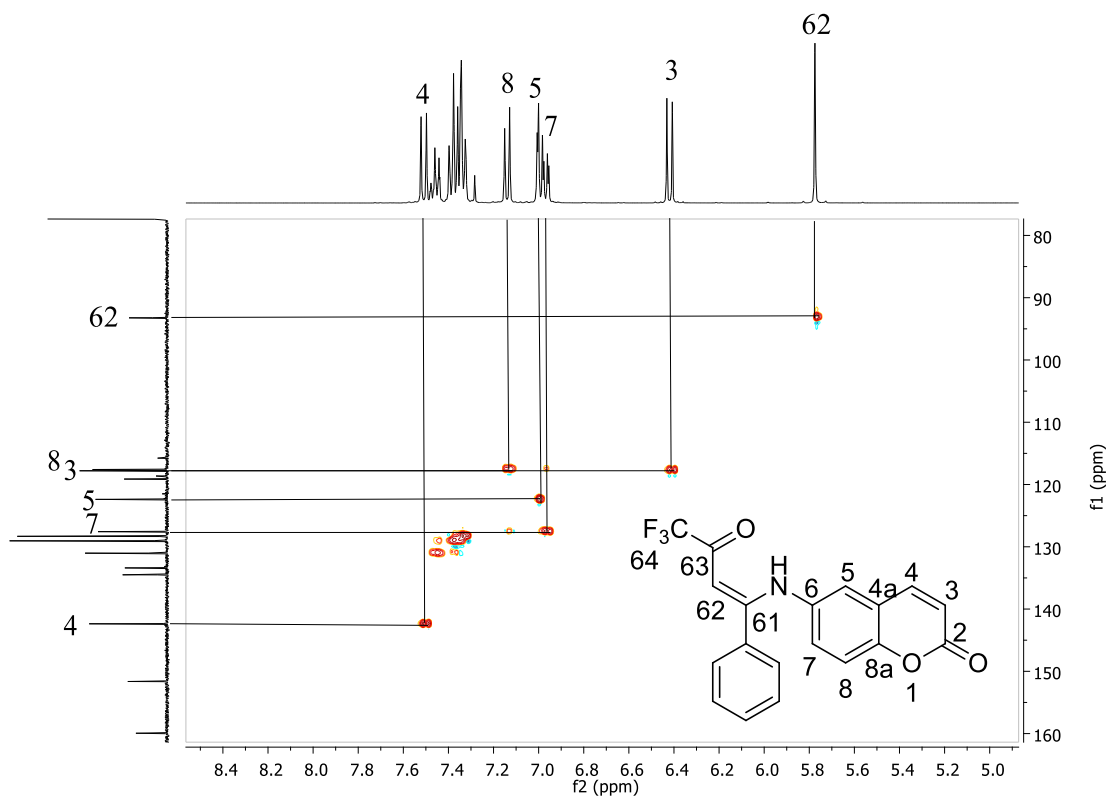


**Figura 20.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz de (*Z*)-6-((4,4,4-trifluoro-3-oxo-1-phenilbut-1-en-1-il)amina)-2*H*-cromen-2-ona **10b**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

A atribuição dos sinais nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  foi realizada através de espectro de RMN em duas dimensões HSQC, que correlaciona os hidrogênios e carbonos diretamente ligados entre si, e HMBC, que correlaciona hidrogênios e

carbonos a duas e três ligações de distância. Na Figura 18 podemos observar o espectro de HSQC para o composto **10b**.

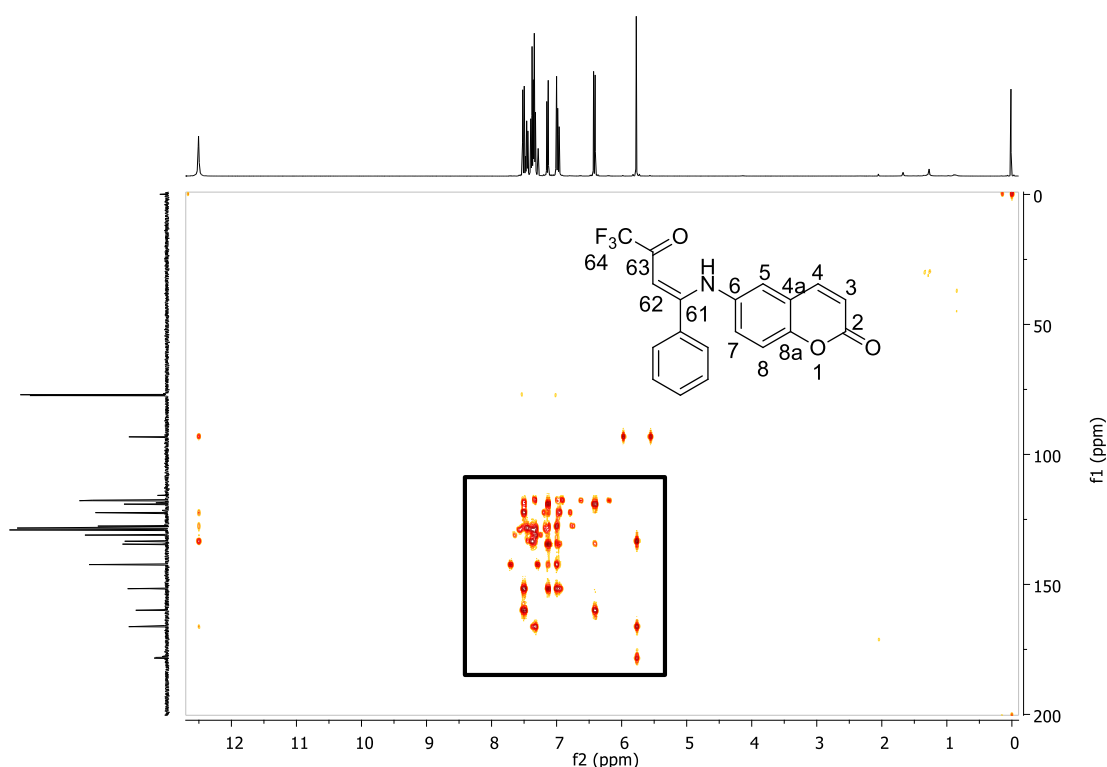
No espectro de HSQC (Figura 21), podemos observar o acoplamento do hidrogênio vinílico com seu respectivo carbono (C62 – H62). Podemos observar os acoplamentos entre os carbonos vinílicos da cumarina com seus respectivos hidrogênios (C3 – H3) e (C4 – H4). Através da multiplicidade dos sinais, podemos atribuir os sinais dos hidrogênios aromáticos do anel cumarínico com seus respectivos carbonos. Primeiro, o duplete referente ao hidrogênio 8 (C8 – H8) e os sinais referentes aos hidrogênios (H – 5) e (H – 7) que estão com deslocamento químico próximo, porém, é possível distinguir o duplete do (H – 7) do simpleto do (H – 5) e a correlação com seus respectivos carbonos.



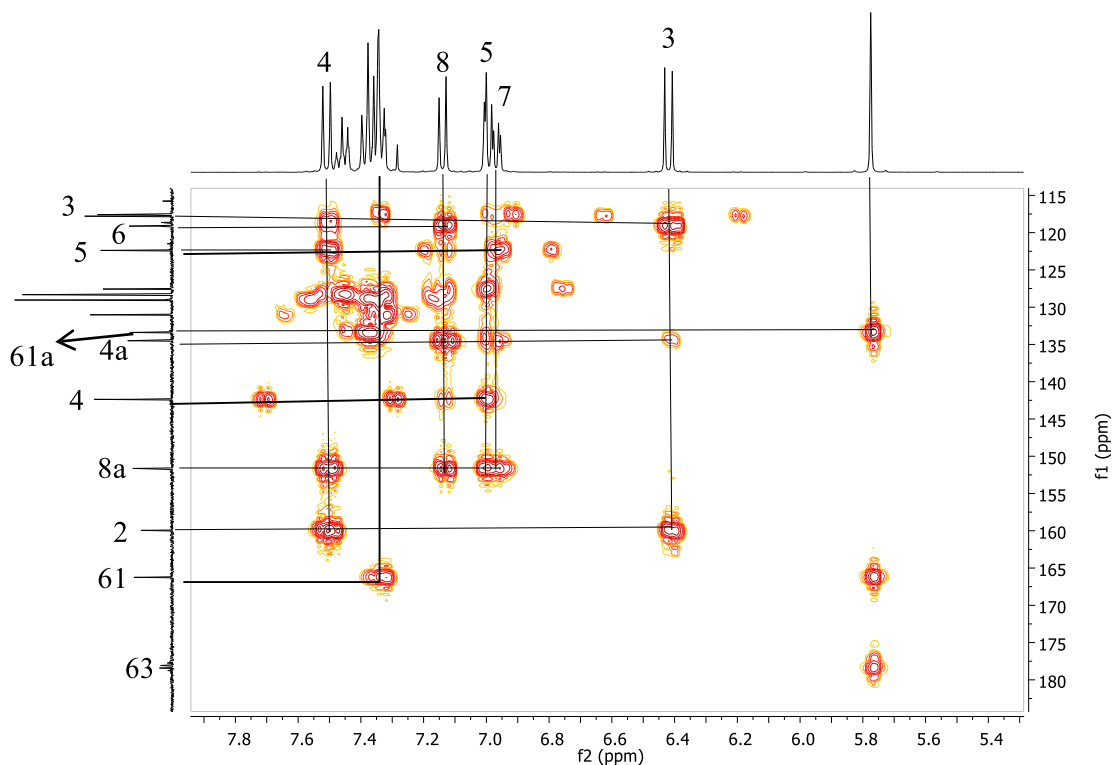
**Figura 21.** Espectro 2D HSQC a 400 Mz de (Z)-6-((4,4,4-trifluor-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amina)-2H-cromen-2-ona **10b**, registrado em CDCl<sub>3</sub>.

Através do espectro de HMBC, podemos atribuir mais alguns sinais referentes ao composto **10b**. Na Figura 22, podemos observar o espectro de HMBC que, para sua análise, necessitou de uma expansão da região marcada. Na Figura 23, primeiramente,

podemos observar um acoplamento a três ligações entre o hidrogênio 62 com o carbono 61a (C61a – H62). Observam-se os acoplamentos do hidrogênio (H – 3) com os carbonos (C – 2), (C – 4a) e com o (C – 3). Através do hidrogênio (H – 7), podemos atribuir os carbonos (C8a e C5) que estão a três ligações de distância. O hidrogênio (H – 5) atribui os carbonos C8a e C4. Através do hidrogênio (H – 8), podemos observar o acoplamento com os carbonos C4a e C6. Pode-se observar que o carbono C61 acopla apenas com os hidrogênios aromáticos (H – 61a) e (H – 61b).



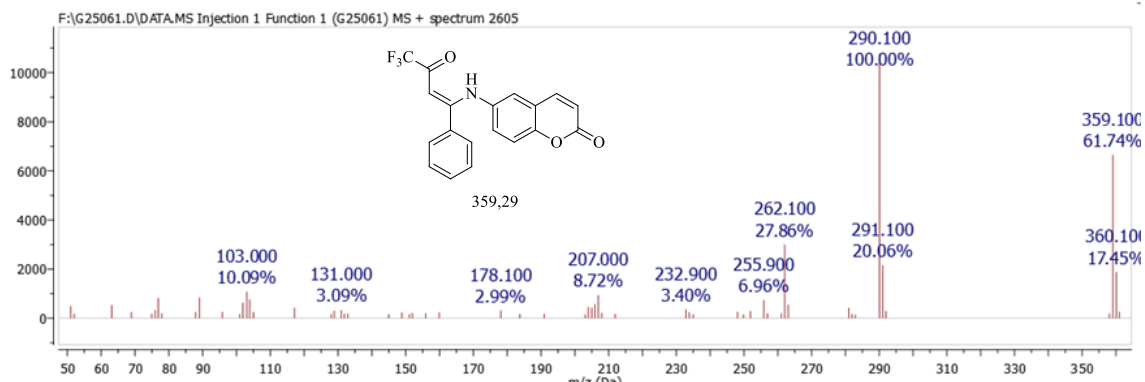
**Figura 22.** Espectro 2D HMBC a 400 Mz de (Z)-6-((4,4,4-trifluór-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amina)-2H-cromen-2-ona **10b**, registrado em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 23.** Expansão do espectro 2D HMBC a 400 Mz de (Z)-6-((4,4,4-triflúor-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amina)-2H-cromen-2-ona **10b**, registrado em CDCl<sub>3</sub>.

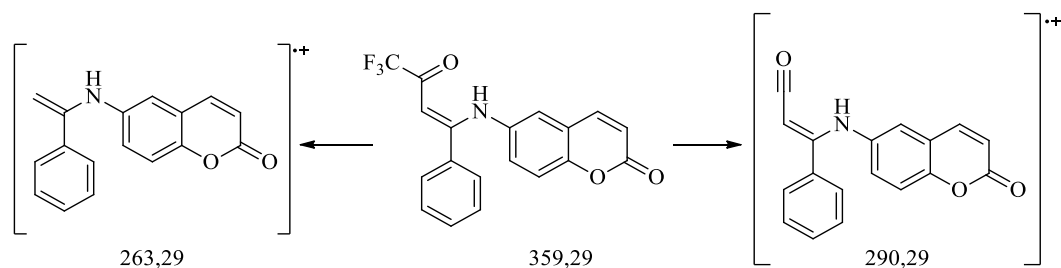
#### 4.4.4. Espectrometria de massas das (Z)-6-((4,4,4-triflúor-3-oxobut-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-onas (9,10a-e)

Os espectros de massas dos compostos **10b** apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Como característica desses compostos, o exemplo do composto **10b** na Figura 24 mostra-se, a massa do produto  $m/z$  359. A seguir o pico de  $m/z$  290 referente ao íon molecular obtido pela perda da massa do fragmento CF<sub>3</sub>. No Esquema 42, podemos observar os possíveis fragmentos para o composto **10b**.



**Figura 24.** Espectro de massas do (Z)-6-((4,4,4-trifluor-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amina)-2H-cromen-2-ona **10b**.

#### Esquema 42.

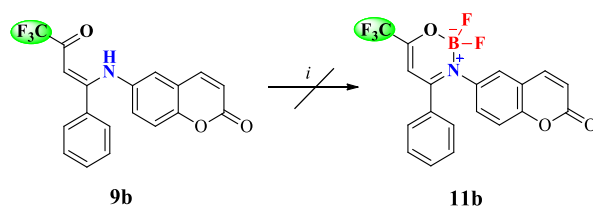


#### 4.5. Síntese dos 2,2-difluor-4-alkuil[aril(hetroaril)]-3-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uides (**9,10a-e**)

Após a síntese das  $\beta$ -enamino-cumarinas trialometil substituídas (**9,10a-e**), partiu-se então para o estudo de reatividade dessas estruturas para aplicá-las como bloco precursor na síntese dos compostos difluor-organoboro. Devido ao sucesso obtido pela metodologia desenvolvida para as  $\beta$ -enaminonas triclorometil substituídas, realizaram-se os testes nas mesmas condições otimizadas anteriormente.

Primeiramente, testou-se a  $\beta$ -enamino-cumarina trifluormetilada **9b** (Esquema 43) nas mesmas condições otimizadas anteriormente e, neste caso, não se obteve o produto trifluormetil substituído após 18 horas de reação. Nessa reação, a  $\beta$ -enamino-cumarina **9b** chega a ser consumida (reação acompanhada por TLC), porém o produto não é possível de ser isolado pois se degrada antes. Acredita-se que, da mesma forma que anteriormente o grupo  $\text{CF}_3$  impede que o sistema tenha estabilidade, ou seja, os pares de elétrons do oxigênio e nitrogênio ficam comprometidos para se coordenar com o boro.

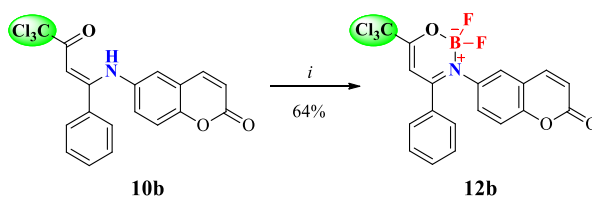
### Esquema 43.



$i = \text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (1 mL),  $\text{NEt}_3$  (1 mL),  $\text{CHCl}_3$  (15 mL), Refluxo, 18 horas.

Já quando o teste foi realizado com a  $\beta$ -enamino-cumarina triclorometil substituída **10b** (Esquema 44) frente à  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  sob refluxo de  $\text{CHCl}_3$  anidro, obteve-se o produto desejado após as 18 horas de reação. Essa reação foi acompanhada por TLC e as condições utilizadas foram as mesmas otimizadas anteriormente.

### Esquema 44.



$i = \text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (4 mmols),  $\text{NEt}_3$  (7 mmols),  $\text{CHCl}_3$  (15 mL), Refluxo, 18 horas.

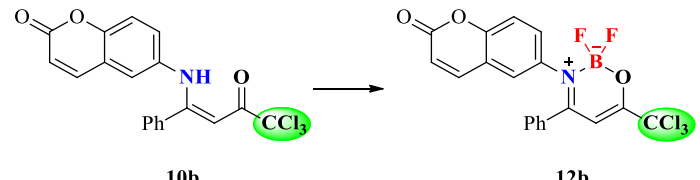
A partir desses resultados, iniciou-se a otimização da reação para as  $\beta$ -enaminocumarinas triclorometil substituídas **10a-b**. Com base na metodologia descrita anteriormente e nos procedimentos descritos literatura,<sup>20,40,41,43</sup> a  $\beta$ -enaminona **10b** foi submetida a reações em diferentes solventes, temperaturas e volumes da trietilamina e  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (Tabela 6).

Usando as mesmas condições, entretanto, com solvente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Tabela 6 – Reação 1) ou DCE (Tabela 6 – Reação 2), o produto foi formado em 60% e 58% de rendimento após 18 horas de reação, respectivamente. O melhor rendimento foi obtido quando a reação foi realizada em  $\text{CHCl}_3$  à temperatura ambiente. Nesse caso, o produto foi formado com 78% de rendimento após 18 horas de reação (Tabela 6 – Reação 3).

Tendo isso em vista, aumentou-se o volume de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  e  $\text{Et}_3\text{N}$  na reação. Dessa forma, quando se aumentou para 2 mL de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  e  $\text{Et}_3\text{N}$  após 18 horas o rendimento, manteve-se em 78% (Tabela 6 – Reação 4). Na ausência de  $\text{Et}_3\text{N}$ ,

não foi observada qualquer formação de produto (Tabela 6 – Reação 5). Todas as reações testadas foram monitoradas por TLC e levaram à formação do produto após 18 horas com exceção da reação 5.

**Tabela 6.** Otimização da condição reacional para a síntese de 2,2-diflúor-3-(2-oxo-2*H*-cromen-6-il)-4-fenil-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**12b**).



Reação	Solvente	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (mL)	Et <sub>3</sub> N (mL)	Temp. (°C)	Rend. (%)
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	1	Reflux	60
2	DCE	1	1	Reflux	58
3	CHCl <sub>3</sub>	1	1	t.a.	78
4	CHCl <sub>3</sub>	2	2	t.a.	78
5	CHCl <sub>3</sub>	1	-	t.a.	[a]

Condição reacional: (*Z*)-6-((4,4,4-tricloro-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amino)-2*H*-cromen-2-ona (**10b**) (1 mmol), Solvente (15 mL), Sistema anidro. [a] Recuperação do material de partida.

Dessa forma, o estudo de otimização estabeleceu que a melhor condição para a síntese dos compostos **12a-e** foi quando se utilizou 1 mmol de β-enaminocoumarina (**10b**), 1 mL de Et<sub>3</sub>N (7 mmol), 1 mL de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (4 mmol) em 15 mL de CHCl<sub>3</sub> anidro seco à temperatura ambiente durante 18 horas em sistema anidro (Tabela 6 – Reação 3). A partir disso, investigamos o escopo das β-enaminocoumarinas **10a-e** previamente sintetizadas com o objetivo de expandir a diversidade estrutural dos compostos diflúor-organoboro.

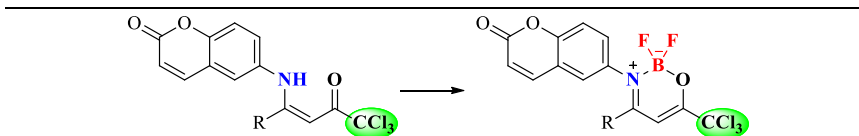
Todas as β-enaminocoumarinas triclorometil substituídas **10a-e** foram testadas nessa condição, porém, apenas três levaram à formação do produto, R=CH<sub>3</sub> **12a**, R=Ph **12b** e R=2-Tienil **12e**. Além disso, observou-se também que a reação para cada composto é dependente da temperatura, tempo e volume de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N e solvente.

Para o composto **12a** quando R=CH<sub>3</sub>, foi necessário apenas um volume maior de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> e Et<sub>3</sub>N. Além disso, a reação para esse substrato foi mais rápida, em três horas de refluxo, o material de partida foi todo consumido. Já para o composto **12e**, quando R=2-Tienil foi necessário um volume maior de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>

e Et<sub>3</sub>N e também de solvente, este maior volume de solvente foi necessário para a completa solubilização do material inicial.

Os compostos foram obtidos em rendimentos que variaram de 65 – 78% e se apresentaram como sólidos estáveis ao ar, purificados por recristalização a partir do metanol ou etanol (Tabela 7) (Esquema 45).

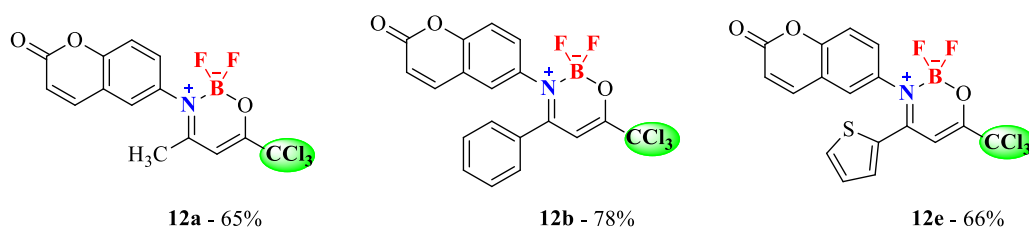
**Tabela 7.** Condições reacionais para a síntese de 2,2-diflúor-3-(2-oxo-2*H*-cromen-6-il)-4-alkil[(aril)heteroaril]-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide **12a**, **12b** e **12e**.



Reação	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (mL)	Et <sub>3</sub> N (mL)	Solvent (mL)	Time (h)	Yield (%)
<b>12a</b>	2	2	15	3	65
<b>12b</b>	1	1	15	24	78
<b>12e</b>	4	4	30	48	66

Condição reacional: (*Z*)-6-((4,4,4-tricloro-3-oxo-1-alkil[aril(heteroaril)]-but-1-en-1-il)amino)-2*H*-cromen-2-onas (**10a**, **10b** e **10e**) (1 mmol), sistema anidro.

**Esquema 45.**



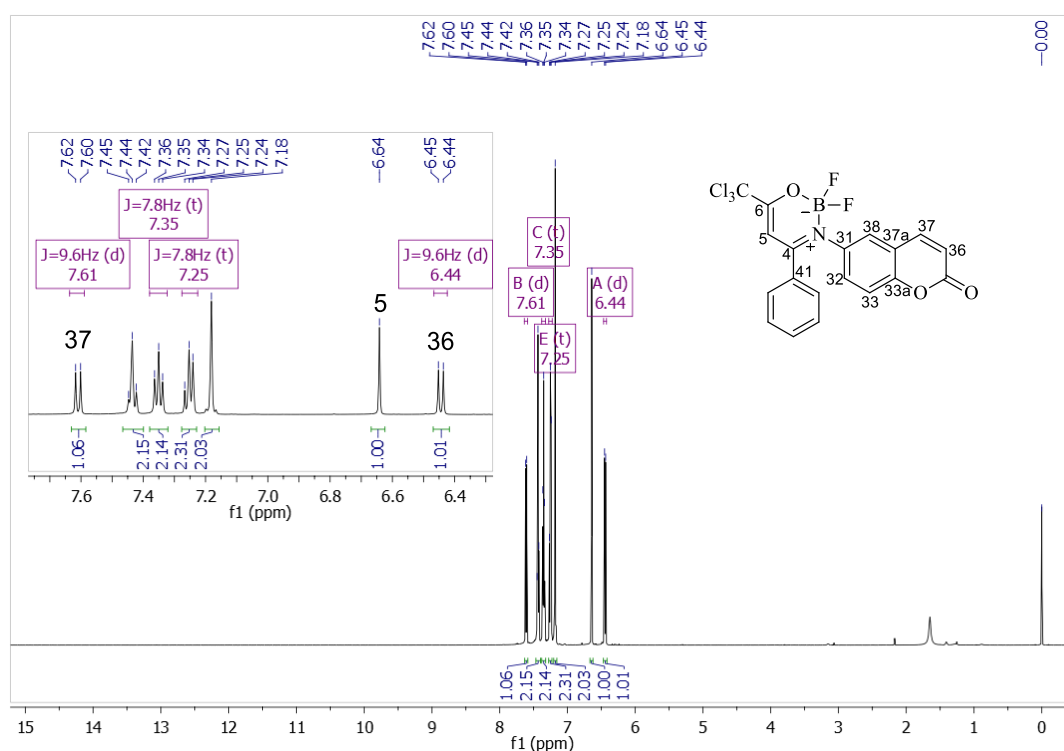
#### 4.5.1. Identificação espectroscópica dos 2,2-diflúor-4-alkil[(aril(heteroaril)]-3-(2-oxo-2*H*-cromen-6-il)-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uides (**9,10a-e**)

A identificação do composto **12b** foi realizada com base nos dados de espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} registrados em CDCl<sub>3</sub> utilizando TMS como referência interna. A numeração utilizada segue ordem arbitrária, e a descrição dos sinais é partindo do campo baixo (menor blindagem) para campo alto (maior blindagem)



em relação ao TMS. Os sinais foram atribuídos com base no material de partida e em RMN 2D HSQC e HMBC.

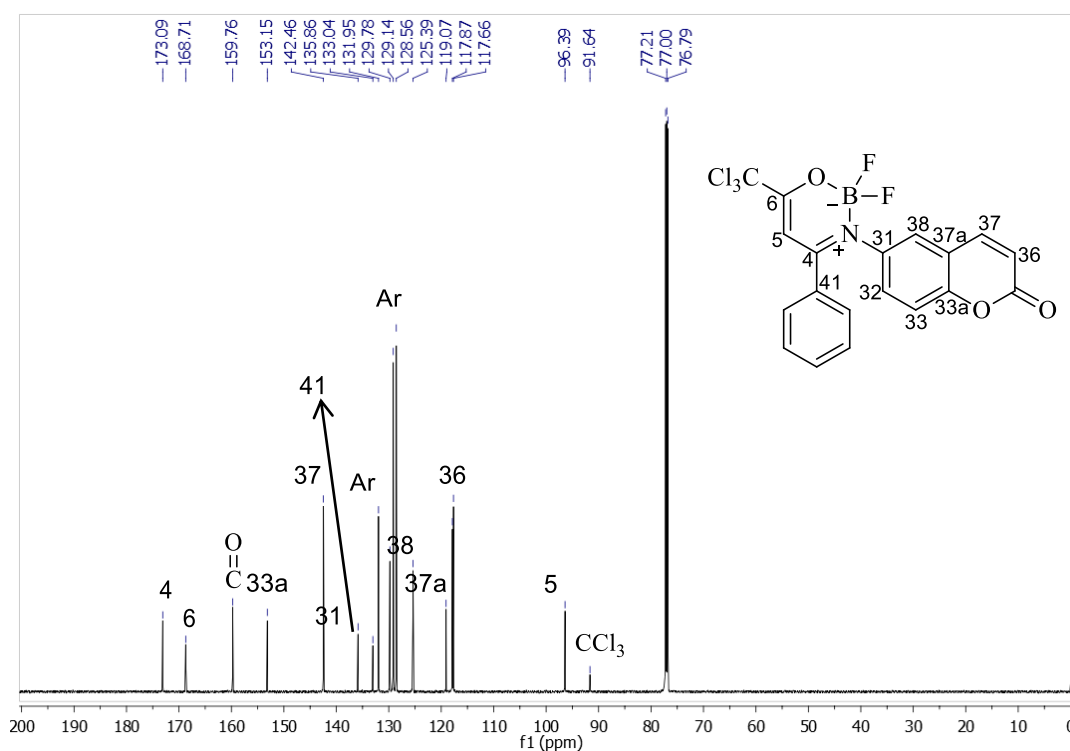
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **12b**, na Figura 25, apresenta um sinal na região de 7,61 ppm na forma de um duplete com constante de acoplamento de  $J = 9,6$  Hz referente ao hidrogênio  $\beta$ -carbonílico. Um multipletto na faixa de 7,45 – 7,42 ppm referente a dois hidrogênios aromáticos. Na região de 7,35 ppm um triplete com constante de acoplamento de  $J = 7,8$  Hz referente a dois hidrogênios aromáticos. Outro sinal na forma de um triplete na região de 7,25 ppm com constante de acoplamento de  $J = 7,8$  Hz referente a dois hidrogênios aromáticos. Na região de 7,18 ppm, um simpleto referente a dois hidrogênios aromáticos. Em 6,64 ppm um sinal na forma de um simpleto referente ao hidrogênio da posição 5. Por último, um sinal na forma de duplete na região de 6,44 ppm com constante de acoplamento de  $J = 9.6$  referente ao hidrogênio  $\alpha$ -carbonílico.



**Figura 25.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 600 MHz de 2,2-difluór-3-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-4-fenil-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**12b**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  para o composto **12b**, na Figura 26, apresenta em 173,1 ppm, o sinal referente ao carbono C4. Em 168,7 ppm, o sinal referente ao carbono C6. Em 159,8 ppm, o sinal referente a carbonila. Em 153,1 ppm, o sinal referente ao

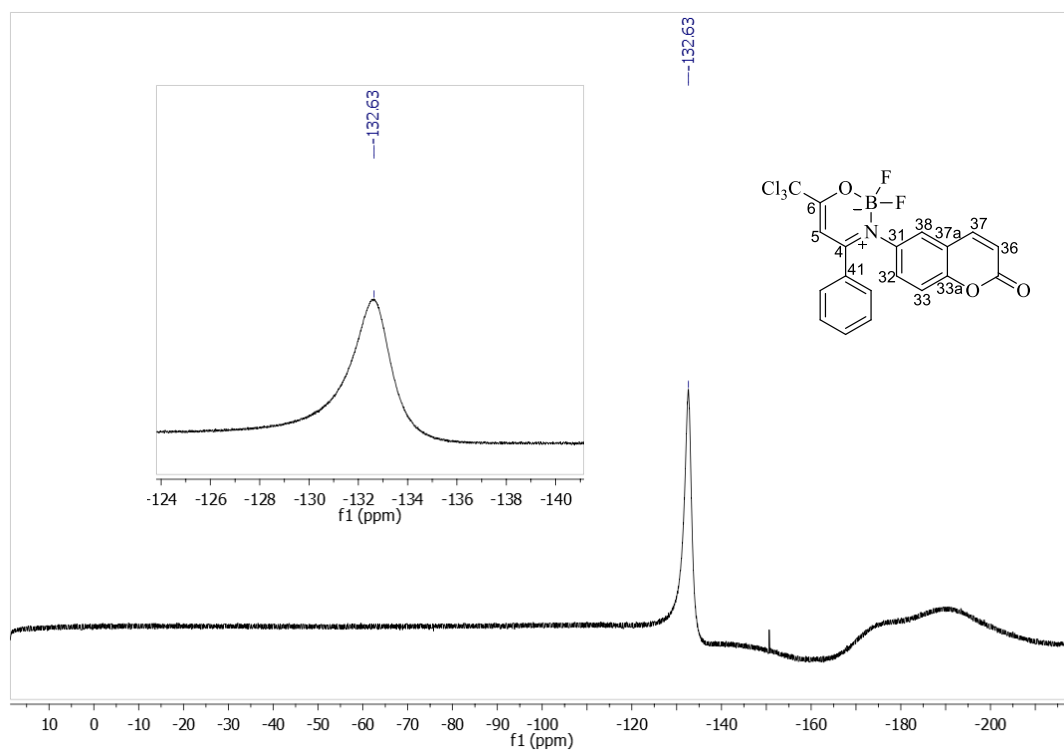
carbono C33a. Em 142,5 ppm, o sinal referente ao carbono C37. Em 135,9 ppm, o sinal referente ao carbono C31. Em 133,0 ppm, o sinal referente a um carbono Ar. Em 131,9 ppm, um sinal referente a carbono C32. Em 129,8 ppm, um sinal referente a um carbono Ar. Em 129,1 ppm, um sinal referente a um carbono Ar. Em 128,6 ppm, o sinal referente a um carbono Ar. Em 125,4 ppm, o sinal referente ao carbono C38. Em 119,1 ppm, um sinal referente ao carbono C37a. Em 117,9 ppm, um sinal referente a um carbono aromático. Em 117,9 ppm, o sinal referente ao carbono C36. Em 117,7 ppm, um sinal referente ao carbono 33. Em 96,4 ppm, o sinal referente ao carbono C5. Em 91,6 ppm o sinal do  $\text{CCl}_3$ .



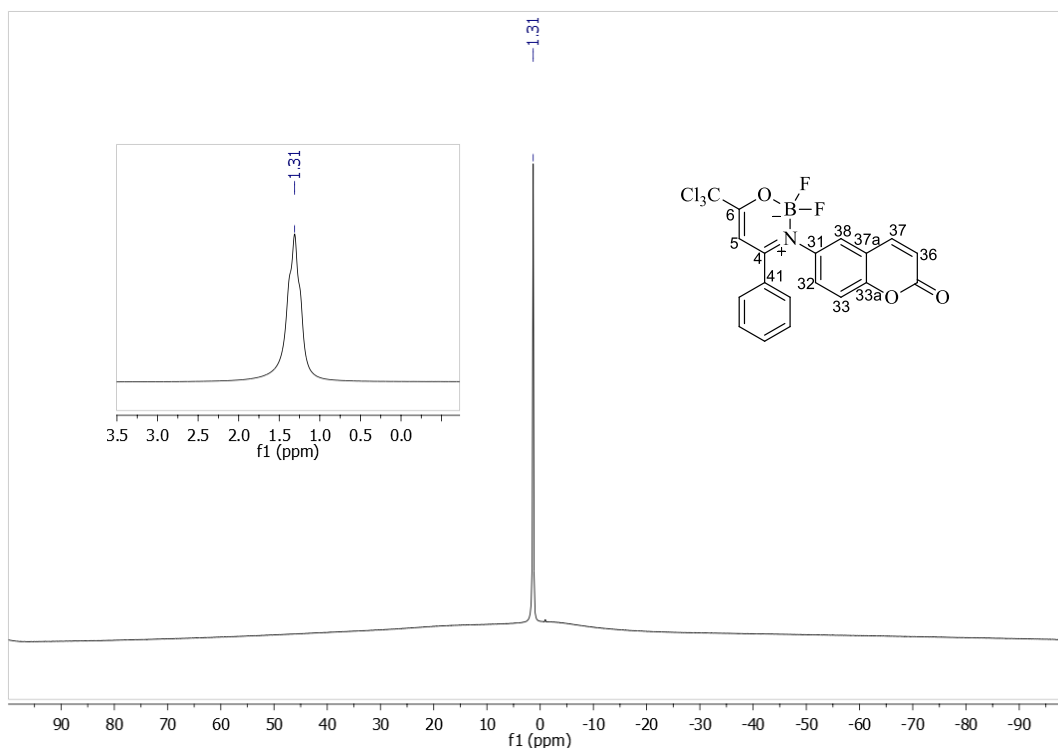
**Figura 26.** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 151 MHz de 2,2-diflúor-3-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-4-fenil-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**12b**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

Também foram realizados os experimentos de RMN de  $^{19}\text{F}$  e  $^{11}\text{B}$  do composto **12b**, no entanto, neste caso, os sinais nos espectros não ficaram definidos como para os compostos anteriores. Para o espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  (Figura 27), esperava-se um sinal na forma de duplete de duplete, porém, obteve-se um sinal na forma de um simpleto na região de -132,63 ppm. Já para o espectro de RMN de  $^{11}\text{B}$  (Figura 28), esperava-se um sinal na forma de um tripleto, no entanto, observou-se um sinal na forma de um simpleto

na região de 1,31 ppm. Apesar da multiplicidade dos sinais não estar dentro do esperado os deslocamentos químicos observados ficaram dentro do esperado, e próximo aos descritos na literatura.



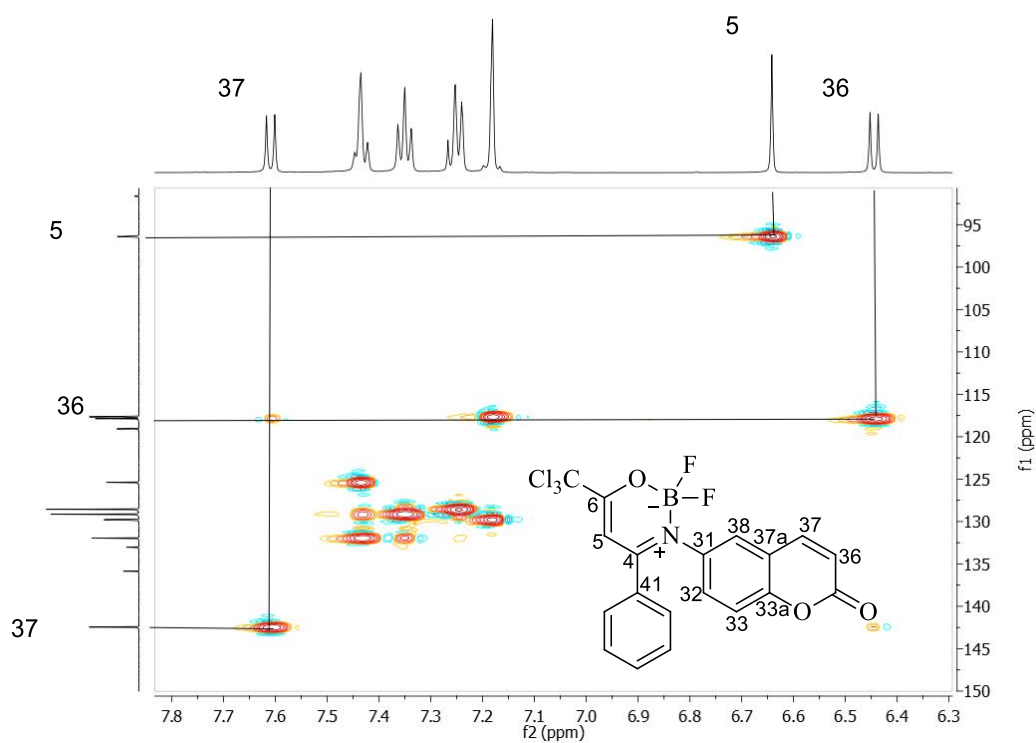
**Figura 27.** Espectro de RMN  $^{19}\text{F}$  a 565 MHz de 2,2-diflúor-3-(2-oxo-2*H*-cromen-6-il)-4-fenil-6-(triclórometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborin-3-ium-2-uide (**12b**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



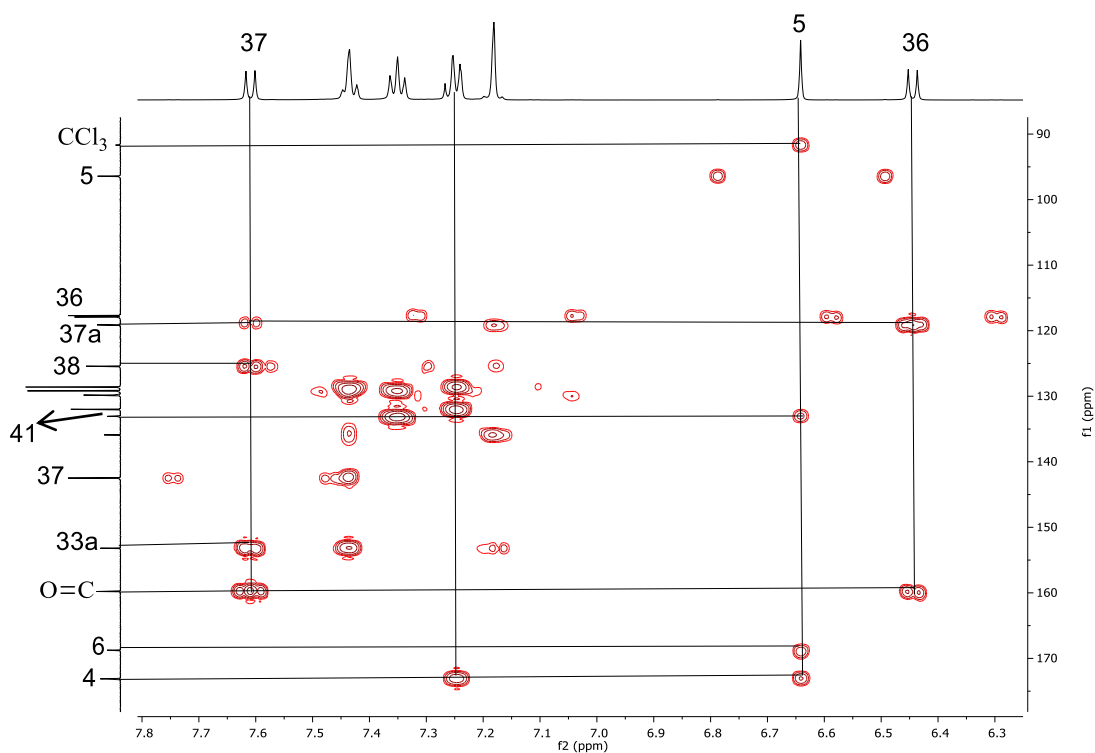
**Figura 28.** Espectro de RMN  $^{11}\text{B}$  a 193 MHz de 2,2-difluoro-3-(2-oxo-2H-cromen-6-yl)-4-fenil-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**12b**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

Para atribuição melhor atribuição dos sinais, foi necessária a realização de experimentos em 2D. Na Figura 29, podemos observar uma expansão do espectro de HSQC que mostra a correlação entre o hidrogênio (H – 5) com o seu respectivo carbono, e o C36 e C37, referentes aos carbonos  $\alpha$  e  $\beta$  a carbonila do anel cumarínico.

Na Figura 30, podemos observar na expansão do espectro de HMBC, que o hidrogênio (H – 37) atribui os carbonos C38 em 125,4 ppm, C33a em 153,1 ppm e a carbonila da cumarina a três ligações 159,8 ppm e o C37a a duas ligações em 119,1 ppm. O H – 37 atribui a três ligações o C37a e a duas ligações a carbonila da cumarina. O hidrogênio H – 5 atribui os carbonos C41 em 133,4 ppm a três ligações e o carbono C4 em 173,1 ppm e C6 em 168,7 ppm a duas ligações, além disso atribui também o  $\text{CCl}_3$ . Para diferenciar o C4 do C6, podemos observar que os sinais dos hidrogênios aromáticos da posição orto do substituinte fenila atribuem apenas o carbono C4.



**Figura 29.** Espectro de RMN 2D HSQC do composto 2,2-diflúor-3-(2-oxo-2*H*-cromen-6-il)-4-fenil-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**12b**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 30.** Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do composto 2,2-diflúor-3-(2-oxo-2*H*-cromen-6-il)-4-fenil-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**12b**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

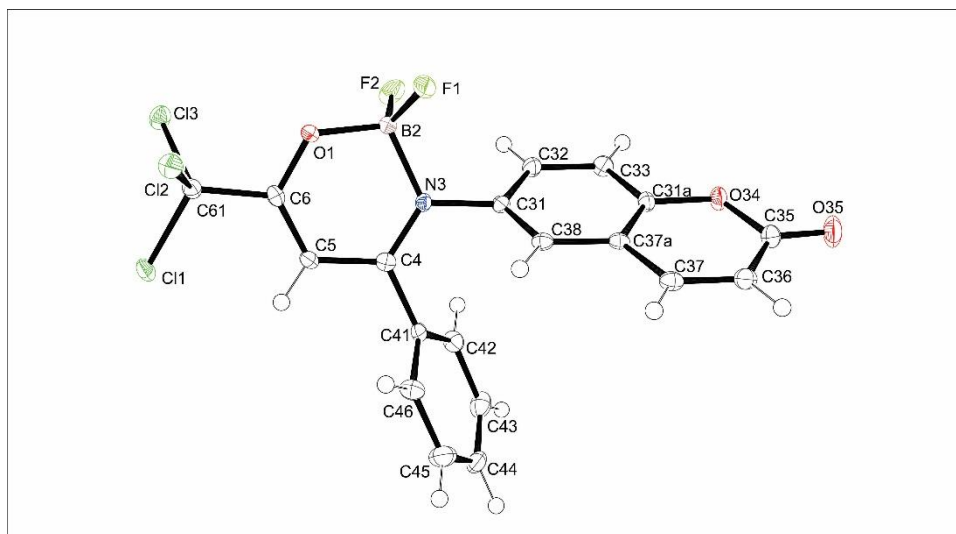
#### 4.5.2. Difração de raio-x dos 2,2-difluor-4-alkuil[aril(heteroaril)]-3-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uides (9,10a-e)

Para complementar a caracterização dos compostos desta série, foi realizada a determinação por raios-x em monocristal (Figura 31). O composto **12b** foi cristalizado em um sistema monoclinico em grupo espacial P-21.

A partir dos dados de refinamento do composto (**12b**), podemos observar que, independente de termos grupos alkila, arila ou heteroarila, o anel oxazaborínico permanece com considerável planaridade, pois seu valor do desvio máximo do plano médio foi de 1,4°. Porém, quando comparado com a estrutura aril substituída apresentada anteriormente, esta é levemente menos planar.

A partir do ângulo diedro dos elementos B2-N3-C31-C32, podemos observar que o anel cumarínico está 60,8° fora do plano em relação ao núcleo oxazaborínico. Da mesma forma, podemos observar que a fenila também se encontra fora do plano do anel oxazaborínico, pois o ângulo diedro para os elementos C5-C4-C41-C42 é de 59°.

Podemos observar que o átomo de boro apresentou uma geometria tetraédrica levemente destorcida, pois seus ângulos de ligação variaram de 108,73° (14) a 111,86° (15). As distâncias de ligação B-F1, B-F2, B-N, e B-O foram de 1,369 (2), 1,370 (2), 1,582 (2) e 1,476 (2) respectivamente. A partir disso, notamos também que, quando se substitui um grupo arila por heteroarila no nitrogênio, a maior contribuição da ligação covalente ainda permanece sendo O-B, pois o valor do comprimento de ligação é menor que o em N-B.



**Figura 31.** ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura do 2,2-diflúor-3-(2-oxo-2*H*-cromen-6-il)-4-fenil-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**12b**).

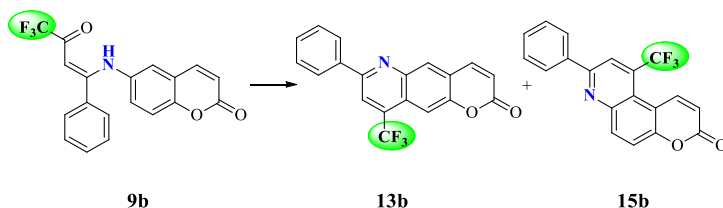
#### 4.6. Reação de ciclização das (*Z*)-6-((4,4,4-triflúor-3-oxo-1-but-1-en-1-il)amino)-2*H*-cromen-2-onas (**9,10a-e**)

Em nosso grupo de pesquisa, a grande maioria dos compostos  $\beta$ -enaminocetonas trialometil substituídas foram utilizadas como bloco precursor para a síntese de compostos heterocíclicos nitrogenados. Tendo em vista isso, testamos os compostos  $\beta$ -enamino-cumarínicos como intermediários sintéticos para a síntese de novas piridocumarinas angulares e/ou lineares através da reação substituição eletrofílica aromática catalisada por ácido.

Para a reação de ciclização desses produtos, utilizam-se como precursores  $\beta$ -enaminonas, e os métodos são bastante drásticos e envolvendo o uso de ácido sulfúrico concentrado, agentes desidratantes ou ácido polifosfórico (PPA) em altas temperaturas.<sup>69</sup> A partir destas metodologias, foram estudadas estratégias sintéticas para a obtenção de sistemas pirido-cumarínicos trifluormetil substituídos Tabela 8.

<sup>69</sup> Sloop, J. C. *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, 22, 110.

**Tabela 8.** Otimização das condições reacionais para a síntese de pirido-cumarinas trifluormetil substituídas **13,15b**.



Reação	Condição reacional	T(°C)	t(h)	Rend. (%)	
				<b>13b</b>	<b>15b</b>
1	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (5 mL)	120	24	15	10
2	PPA (1,2g P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> / 0,8 mL H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> )	120	24	[a]	
3	PPA (1,2g P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> / 0,8 mL H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> )	90	24	[a]	
4	PPA (1,2g P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> / 0,8 mL H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> )	150	24	[a]	
5	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (5 mL)	150	24	[a]	
6	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (5 mL)	100	24	13	9
7	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (5 mL)	120	8	[a]	
8	CH <sub>3</sub> COOH (5 mL)	120	24	[a]	

[a] Degradação do material de partida

Todas as reações teste foram realizadas na escala de 0,5 mmol de (*Z*)-6-((4,4,4-trifluór-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amino)-2*H*-cromen-2-ona **9b** utilizada como padrão. O primeiro teste foi realizado com base na metodologia descrita por nosso grupo de pesquisa.<sup>25d,36,70</sup> Dessa forma, foi utilizado 5 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado a 120 °C por 24 horas, obtendo-se 15 e 10% de rendimento dos produtos isolados (Tabela 8 – Reação 1).

A reação foi testada também em PPA em diferentes temperaturas, porém, não se obteve os produtos desejados, sendo observado, apenas, a completa degradação do material de partida (Tabela 8 – Reação 2, 3, 4). Como os testes utilizando PPA não foi observada a formação dos produtos partiu-se para reações envolvendo a utilização de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Testou-se a reação em diferentes temperaturas e, como se pode observar a uma temperatura mais baixa os rendimentos diminuíram, já quando se aumentou a temperatura acima de 120 °C, houve degradação do material de partida (Tabela 8 –

<sup>70</sup> Rodrigues, M. B.; Feitosa, S. C.; Wiethan, C. W.; Rosa, W. C.; Silveira, C. H.; Pagliari, A. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Iglesias, B. A.; Bonacorso, H. G. *J. Fluor. Chem.* **2019**, *221*, 84.

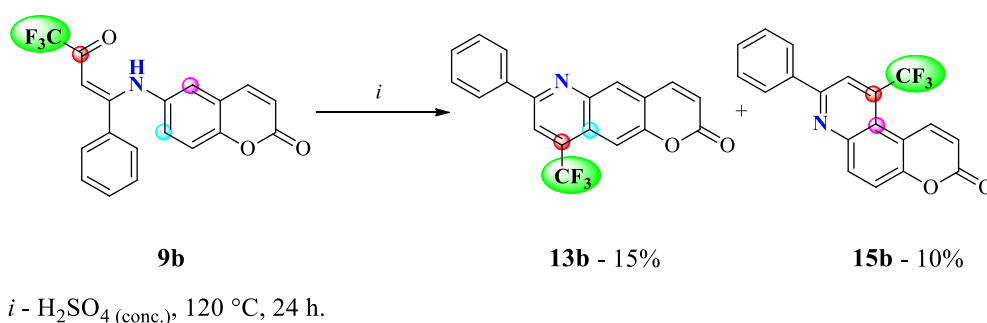


Reação 5, 6, 7). Em um menor tempo reacional não foi observada a formação dos produtos. Testou-se a reação em ácido acético glacial e, após 24 horas de reação, só o material de partida foi observado por TLC (Tabela 8 – Reação 8).

Após a série de reações de otimização, pode-se observar que os substratos  $\beta$ -enaminocumarínicos trifluormetilados não são bons intermediários sintéticos para a síntese de piridocumarinas trifluormetiladas devido principalmente a dois fatores: a reação não é regioseletiva e os rendimentos observados são muito baixos. A melhor condição na qual foi possível levar os produtos em condições de serem isolados na sua forma pura foi quando se utilizou 5 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado a  $120\text{ }^\circ\text{C}$  por 24 horas.

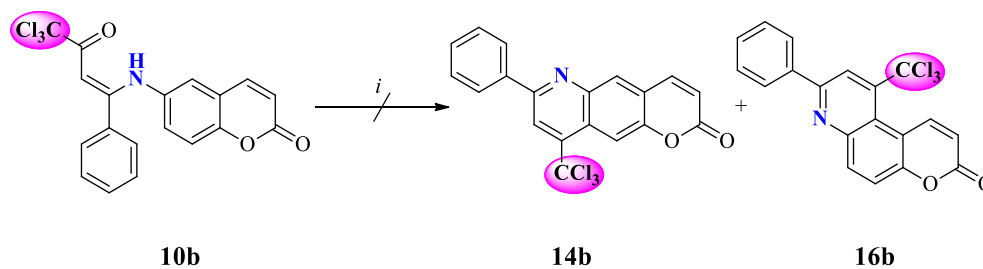
Após as 24 horas, observou-se, nessa reação, que o material de partida foi consumido. Após a mistura reacional voltar à temperatura ambiente, neutralizou-se o  $\text{H}_2\text{SO}_4$  com  $\text{NaHCO}_3$ . A mistura reacional resultante foi extraída com acetato de etila e água. Os isômeros puderam ser isolados na sua forma pura por coluna cromatográfica e sílica gel com rendimento de 15% para o produto linear e 10% para o produto angular.

#### Esquema 46.



Essa condição reacional foi estendida às demais  $\beta$ -enaminocumarinas trifluormetiladas **9a-e** a fim de avaliar se os substituintes teriam alguma influência na reatividade. Para estas reações, observou-se apenas a degradação dos materiais de partida ou traços de produtos impossíveis de serem isolados. Também foi testada uma reação com a  $\beta$ -enaminocumarina triclorometil substituída e, da mesma forma, não foi possível isolar os produtos desejados (Esquema 47).

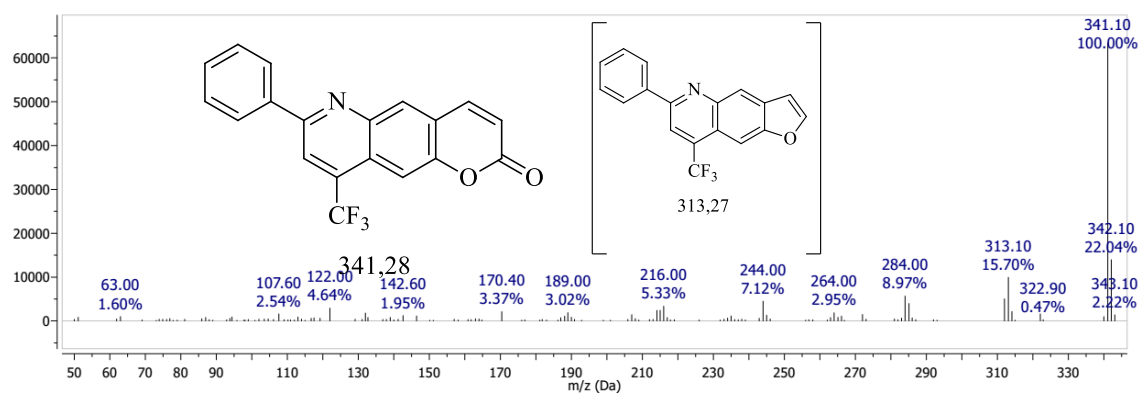
### Esquema 47.



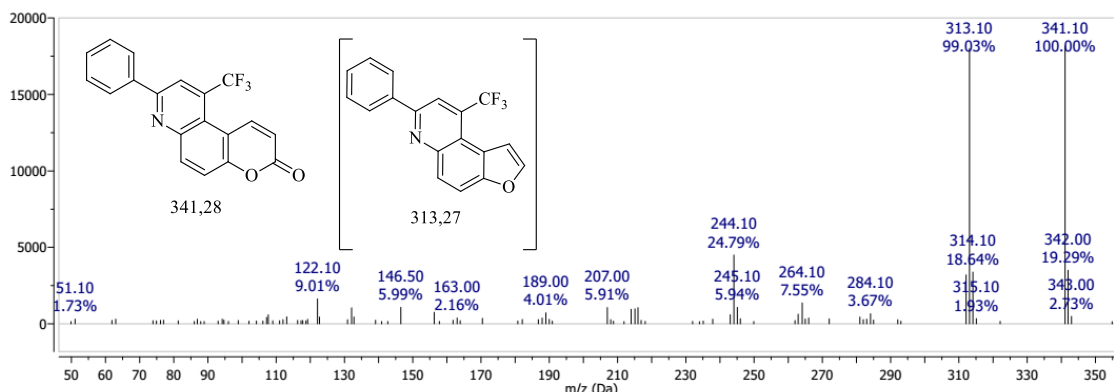
*i* - H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (conc.), 120 °C, 24 h.

#### 4.6.1. Espectrometria de massas dos compostos 7-fenil-9-(trifluormetil)-2*H*-pirano[2,3-*g*]quinolin-2-ona (**13b**) e 8-fenil-10-(trifluormetil)-3*H*-pirano[3,2-*f*]quinolin-3-ona (**15b**).

Como se pode observar nos espectros de massas (Figura 32 e Figura 33), através de uma reação de substituição eletrofílica aromática do composto β-enamino-cumarínico trifluormetil substituído **9b**, é possível obter dois compostos ciclizados **13b** e **15b**. Pode-se notar, também, que não há diferença nas fragmentações dos compostos, porém, a intensidade dos picos é diferente sendo o de *m/z* 313 referente à formação de um anel benzofurano característico das fragmentações das cumarinas, o mais visível.



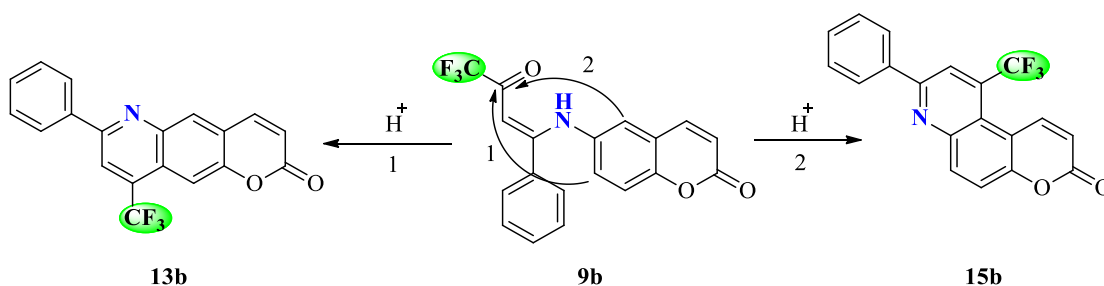
**Figura 32.** Espectro de massas do composto 7-fenil-9-(trifluormetil)-2*H*-pirano[2,3-*g*]quinolin-2-ona (**13b**).



**Figura 33.** Espectro de massas do composto 8-fenil-10-(trifluormetil)-3*H*-pirano[3,2-*f*]quinolin-3-ona (**15b**).

Tem-se em vista que há duas possibilidades de ataque dos pares de elétrons do anel aromático como mostra o Esquema 48. No ataque dos pares de elétrons da posição 7 (1), forma-se o produto linear, 7-fenil-9-(trifluormetil)-2*H*-pirano[2,3-*g*]quinolin-2-ona (**13b**). Já no ataque dos pares de elétrons da posição 5 (2) forma-se o produto angular, 8-fenil-10-(trifluormetil)-3*H*-pirano[3,2-*f*]quinolin-3-ona (**15b**).

#### Esquema 48.



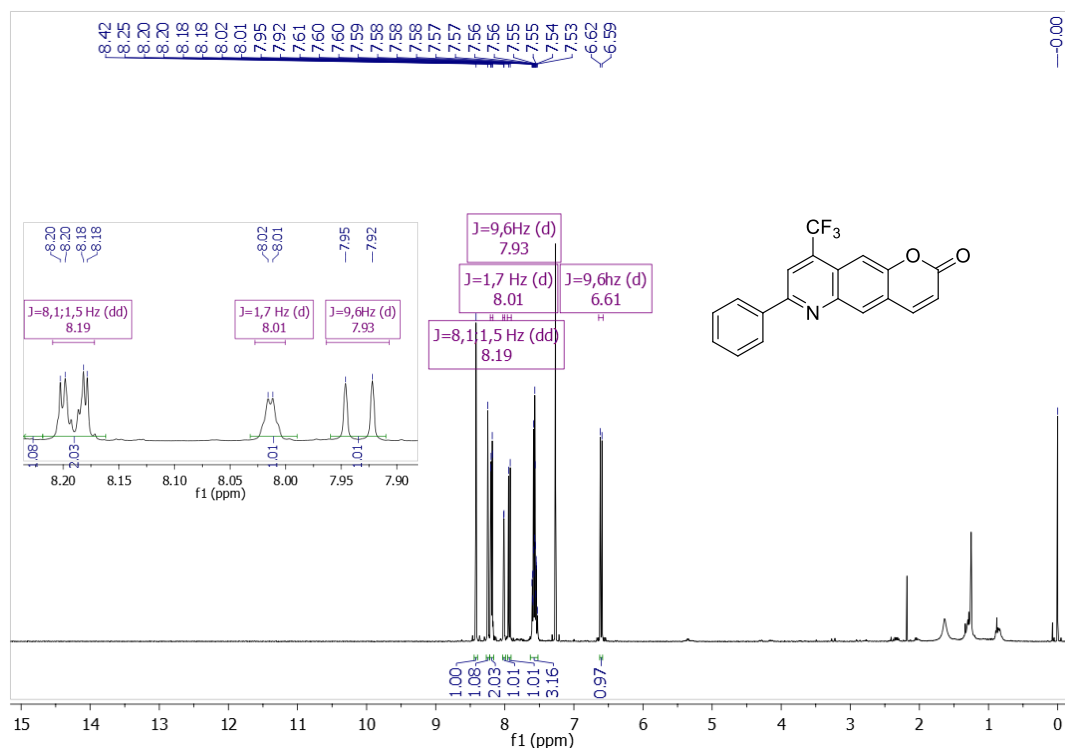
#### 4.6.2. Identificação espectroscópica dos compostos 7-fenil-9-(trifluormetil)-2*H*-pirano[2,3-*g*]quinolin-2-ona (**13b**) e 8-fenil-10-(trifluormetil)-3*H*-pirano[3,2-*f*]quinolin-3-ona (**15b**)

As estruturas dos compostos 7-fenil-9-(trifluormetil)-2*H*-pirano[2,3-*g*]quinolin-2-ona (**13b**) e 8-fenil-10-(trifluormetil)-3*H*-pirano[3,2-*f*]quinolin-3-ona (**15b**) foram identificadas através de espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  registradas em  $\text{CDCl}_3$ , utilizando TMS como referência interna. A título de exemplo, serão abordados apenas os dados referente aos espectros de  $^1\text{H}$ . Os sinais foram listados partindo-se do campo baixo (menor blindagem) para campo alto (maior blindagem) em relação ao TMS. Foi

possível diferenciar os isômeros através do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , pois a multiplicidade dos núcleos em regiões de sistemas aromáticos das duas estruturas é diferenciada.

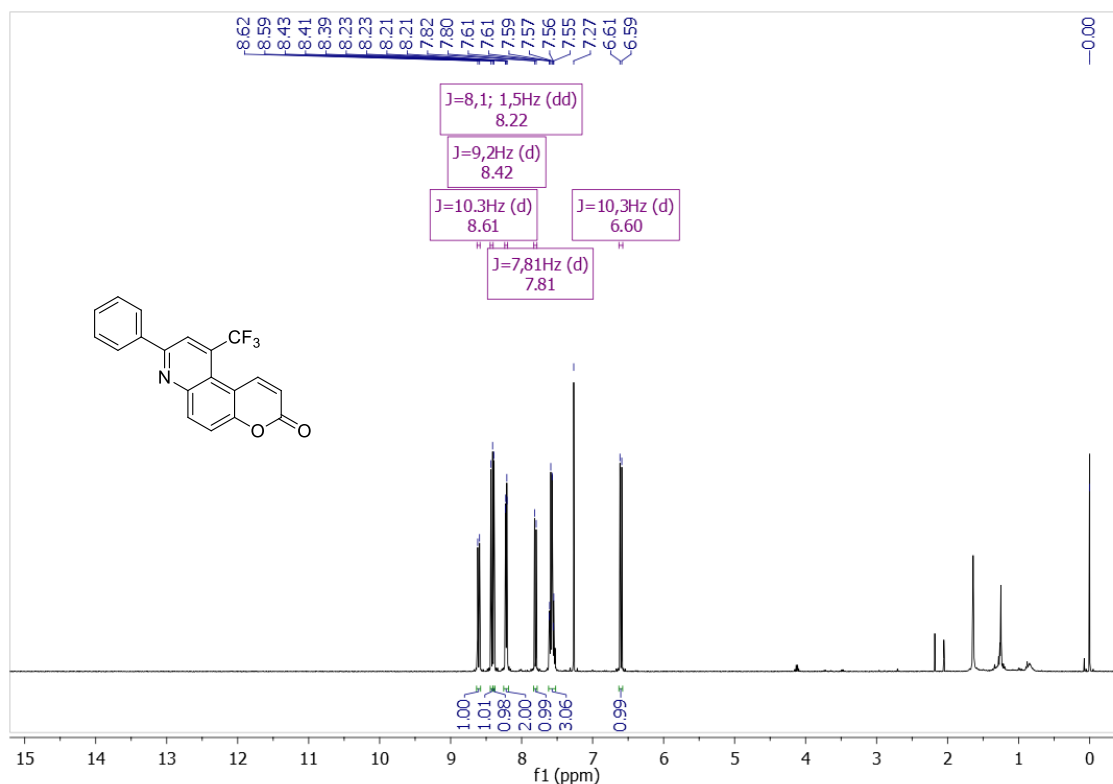
No composto 7-fenil-9-(trifluormetil)-2*H*-pirano[2,3-*g*]quinolin-2-ona (**13b**) (Linear), podemos observar os dois sinais da fenilena da quinolina, um na forma de um simpleto e outro na forma de um duplete destorcido devido à proximidade com o  $\text{CF}_3$ . Já o composto 8-fenil-10-(trifluormetil)-3*H*-pirano[3,2-*f*]quinolin-3-ona (**15b**) apresenta os dois sinais aromáticos da fenilena da quinolina na forma de dupletos bem definidos.

Na Figura 34, apresentam-se os dados de  $^1\text{H}$  referentes ao composto 7-fenil-9-(trifluormetil)-2*H*-pirano[2,3-*g*]quinolin-2-ona (**13b**) que, em 8,42 ppm apresenta um simpleto com integração para um hidrogênio. Em 8,25 ppm, pode-se observar outro simpleto para um hidrogênio. Já em 8,19 ppm, um sinal na forma de um duplete de duplete com  $J = 8,1, 1,5$  Hz para dois hidrogênios referentes a dois hidrogênios do substituinte fenila. Em 8,01 ppm, um sinal na forma de um duplete com  $J = 1,7$  Hz referente ao sinal da fenilena vizinha ao  $\text{CF}_3$  que é desdobrado devido ao acoplamento com o flúor. Em 7,93 ppm, um duplete com  $J = 9,6$  Hz para um hidrogênio. Na faixa de 7,61 – 7,53 ppm, um multiplete para três hidrogênios referentes aos hidrogênios do substituinte fenila. Em 6,61 ppm, outro duplete com  $J = 9,6$  Hz com integração para um hidrogênio.

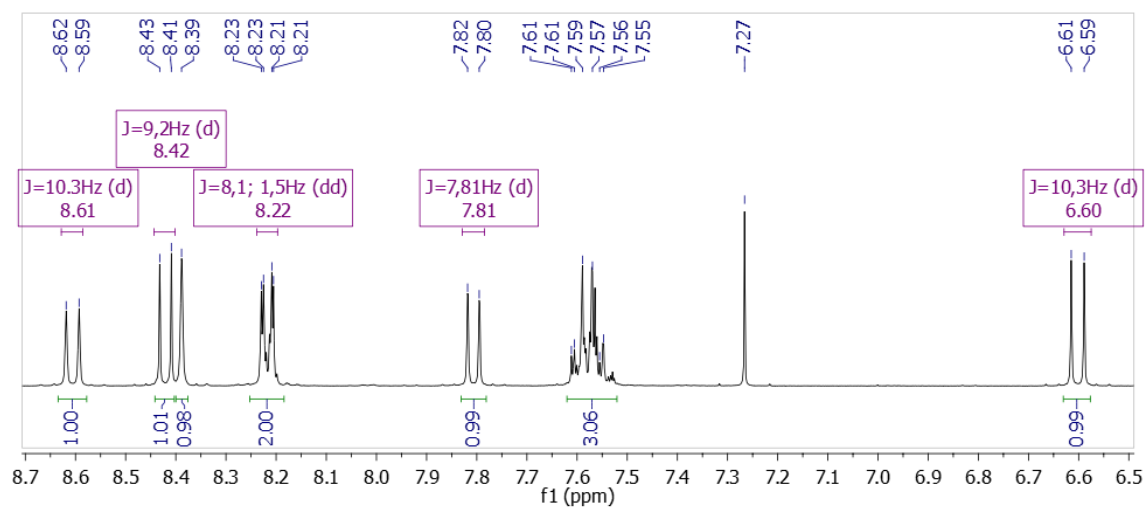


**Figura 34.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz de 7-fenil-9-(trifluorometil)-2*H*-pirano[2,3-*g*]quinolin-2-ona (**13b**).

Nas Figuras 36 e 37, podemos observar o espectro de <sup>1</sup>H para o composto **15b** que mostra em 8,61 ppm um duplete com  $J = 10,3$  Hz para um hidrogênio referente ao duplete do anel cumarínico. Em 8,42 ppm, outro duplete com  $J = 9,2$  Hz para 1 hidrogênio referente ao anel fenilênico. Em 8,39 ppm, um simpleto para um hidrogênio referente ao anel fenilênico. Em 8,22 ppm, um duplete de duplete com  $J = 8,1$  e 1,5 Hz, para dois hidrogênios referente aos hidrogênios do substituinte fenila. Em 7,81 ppm, outro duplete com  $J = 9,2$  Hz para um hidrogênio referente ao anel fenilênico. Na faixa de 7,61 – 7,55 ppm, um multiplete para três hidrogênios referentes aos hidrogênios do substituinte fenila. Em 6,60 ppm, um duplete com  $J = 10,3$  Hz para um hidrogênio referente ao duplete do anel cumarínico.



**Figura 35.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz de 8-fenil-10-(trifluorometil)-3H-pirano[3,2-f]quinolin-3-ona (**15b**), registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

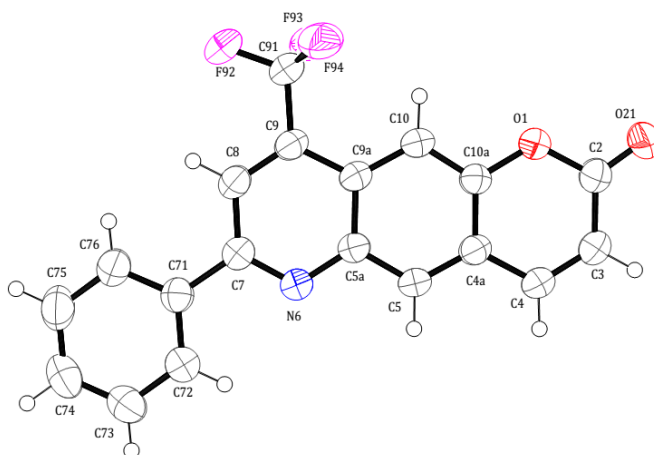


**Figura 36.** Expansão da região dos sinais aromáticos do espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz de 8-fenil-10-(trifluorometil)-3H-pirano[3,2-f]quinolin-3-ona (**15b**), registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

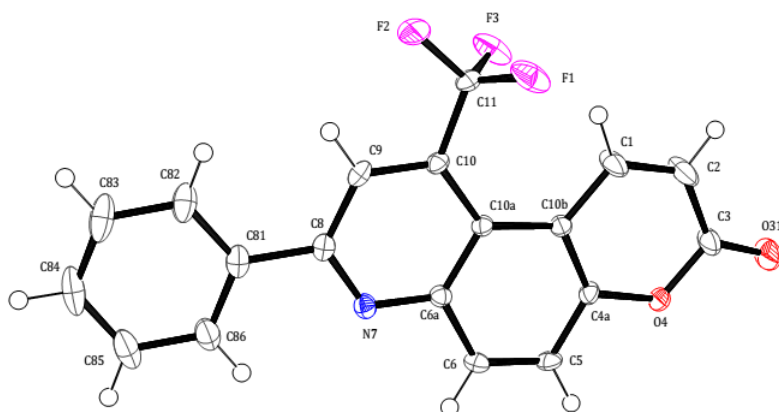
#### 4.6.3. Difração de raios-X dos compostos 7-fenil-9-(trifluormetil)-2*H*-pirano[2,3-*g*]quinolin-2-ona (**13b**) e 8-fenil-10-(trifluormetil)-3*H*-pirano[3,2-*f*]quinolin-3-ona (**15b**)

Para complementar a identificação e diferenciar os isômeros formados na reação, realizou-se a determinação estrutural por difração de raios-x em monocristal das duas estruturas dos compostos 7-fenil-9-(trifluormetil)-2*H*-pirano[2,3-*g*]quinolin-2-ona (**13b**) e 8-fenil-10-(trifluormetil)-3*H*-pirano[3,2-*f*]quinolin-3-ona (**15b**). Os ORTEPs relativos aos compostos são mostrados nas Figuras 38 e 39.

Primeiramente, podemos observar as diferenças estruturais na posição dos substituintes fenil e trifluormetil. Como se pode observar no composto linear (**13b**), a fenila encontra-se na posição 7 e o trifluormetil na posição 9. Já para o composto angular (**15b**), a fenila encontra-se 8 e o trifluormetil na posição 10.



**Figura 37.** ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura do 7-fenil-9-(trifluormetil)-2*H*-pirano[2,3-*g*]quinolin-2-ona (**13b**).



**Figura 38.** ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura do 8-fenil-10-(trifluormetil)-3*H*-pirano[3,2-*f*]quinolin-3-ona (**15b**).

#### 4.7. Síntese de pirido-cumarinas derivadas da 4-aminocumarina

Tendo em vista a baixa reatividade das  $\beta$ -enaminocumarinas trialometil substituídas como intermediário sintético para síntese de pirido-cumarinas trialometil substituídas, adotamos outra via para chegar aos produtos desejados, dessa vez cromeno[4,3*b*]piridinonas. Assim, este objetivo envolve a avaliação da reatividade sintética de 4-amino-cumarina **17** frente às vinilcetonas trialometil substituídas **1,2a-i**. Além disso, outro objetivo também é estudar a regioquímica de ciclização das novas estruturas cromeno[4,3*b*]piridinonas **18,19,20,21a-i**.

Nosso interesse na síntese do heterociclo cromeno[4,3*b*]piridinonas é devido, principalmente, ao seu amplo espectro de propriedades biológicas, as quais exibem atividades farmacológicas como anti-tumorais,<sup>71</sup> anti-inflamatória,<sup>72</sup> antiviral,<sup>73</sup> antimicrobiano<sup>74</sup> e antimalárica.<sup>75</sup> O acesso a este tipo de pirido-cumarinas envolve basicamente reações entre 4-hidróxi-cumarinas, arilaminas/NH<sub>4</sub>OAc e arilaldeídos/aldeídos  $\beta$ -Br- $\alpha,\beta$ -insaturados com aquecimento convencional e sob agentes oxidantes como Bi(OTf)<sub>3</sub>, I<sub>2</sub>, *L*-prolina, HYSBP·HSO<sub>4</sub>.

<sup>71</sup> Al-Said, M. S.; Ghorab, M. M.; Nissan Y. M. *Chem. Cent. J.* **2012**, *64*, 1.

<sup>72</sup> Grover, J. Jachak, S. M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 38892.

<sup>73</sup> Kelly, T. R.; Kim, M. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1593.

<sup>74</sup> Frolova, L. V.; Malik, I.; Uglinski, P. V.; Rogelj, S.; Kornienko, A.; Magedov, I. V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6643.

<sup>75</sup> Levrier, C.; Balastrier, M.; Beattie, K. D. *Phytochem.* **2013**, *86*, 121.



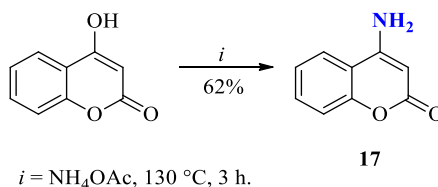
Tendo em vista isto, primeiramente, sintetizou-se a 4-amino-cumarina e as vinilcetonas trialometil substituídas para posterior investigação de viabilidade de ciclização. Após, realizou-se o estudo da reioquímica de ciclização e caracterização dos compostos.

#### 4.7.1. Síntese de 4-aminocumarina **17**

A 4-amino-cumarina **17** foi obtida conforme procedimento descrito na literatura.<sup>76</sup> A metodologia procedeu-se em um sistema aberto onde se misturou 4-hidróxi-cumarina (5 mmols) com acetato de amônio (100 mmols) à temperatura ambiente (Esquema 49). A mistura foi aquecida a 130 °C. Quando a reação atingiu essa temperatura, observou-se que os materiais de partida fundem e a mistura reacional passa a ser líquida.

O produto obtido é um sólido de cor amarelo escuro opaco estável ao ar em rendimento de 62%. O ponto de fusão realizado foi de 228 – 230 °C, ficando muito próximo ao relatado na literatura 226 – 228 °C.

#### Esquema 49.



#### 4.7.2. Síntese de cromeno[4,3b]piridinonas **18,19,20,21a-i**

As reações iniciais envolvendo a 4-amino-cumarina **17** e vinil cetonas trifluormetiladas **1,2a-i** levaram à obtenção direta do composto ciclizado e não passaram por nenhum tipo intermediário do tipo  $\beta$ -enamino cetônicos. Em um primeiro momento, utilizaram-se metodologias encontradas na literatura para síntese de  $\beta$ -enamino cetonas, porém, não foi possível isolar nenhum composto.<sup>24,25</sup> Já quando se utilizou um método mais agressivo com meio ácido e alta temperatura, o produto desejado foi obtido.

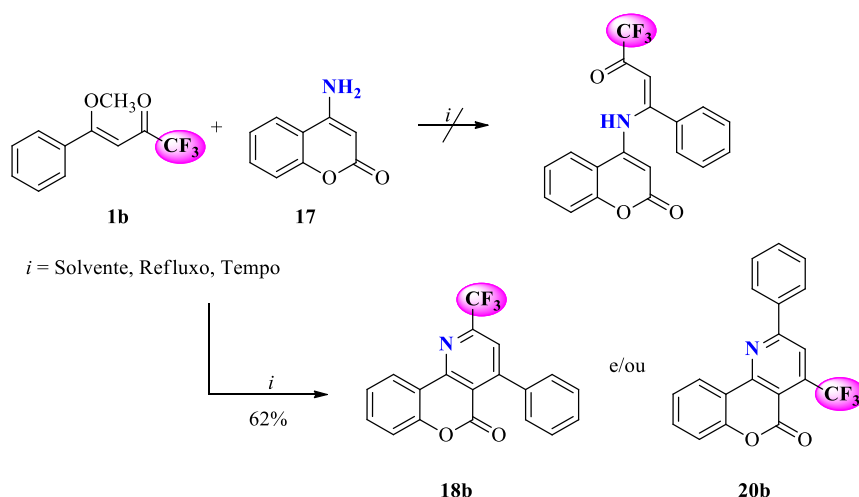
A reação foi inicialmente realizada utilizando-se (*Z*)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-4-fenilbut-3-en-2-ona **1b** (2 mmols) e 4-amino-cumarina **17** (1 mmol) como padrão na proporção de 2:1

<sup>76</sup> Joshi, S. D.; Sakhardande, V. D.; Seshadri, S. *Indian. J. Chem. Sec B.* **1984**, 23, 206.

respectivamente (Esquema 50). A reação foi primeiramente testada nos solventes (15 mL) etanol, metanol, clorofórmio e diclorometano na temperatura de refluxo. Essas reações foram todas acompanhadas por TLC e, em nenhuma, delas foi observado o consumo dos materiais de partida em até 48 horas de reação. Estas condições foram empregadas com base na literatura esperando a formação de intermediário  $\beta$ -enaminocetônico.

Tendo em vista a não formação de produto, testou-se a reação sob refluxo de ácido acético glacial (5 mL). Após 24 horas, de reação houve o consumo dos materiais de partida e, como consequência, a formação de um único produto. A essa mistura reacional, após voltar à temperatura ambiente, adicionou-se água e formou-se um precipitado branco. Este sólido foi filtrado e purificado por coluna cromatográfica utilizando-se *n*-hexano e acetato de etila como eluente no qual foi obtido um rendimento de 62%.

**Esquema 50.**

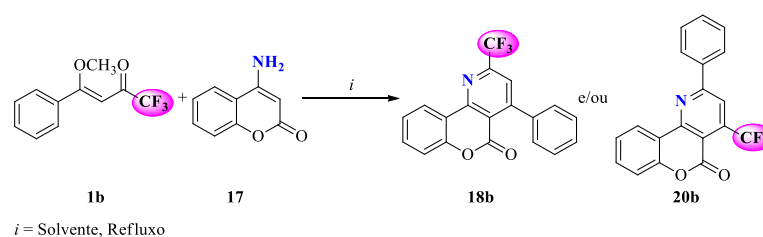


Partindo-se desta metodologia (Tabela 9 – Reação 1), realizou-se a otimização da condição reacional com o intuito de elevar o rendimento. Para isto, avaliou-se o uso de outros ácidos, o volume de ácido, a proporção estequiométrica e a temperatura. Todas as reações foram realizadas na escala de 1 mmol e foram acompanhadas por TLC.

Quando trocamos o ácido da reação por  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (Tabela 9 – Reação 2),  $\text{HCl}$  (Tabela 9 – Reação 3) e PPA (Tabela 9 – Reação 4), não foi possível isolar o produto, havendo, a degradação dos materiais de partida, formando-se uma mistura preta que, ao adicionarmos água, não leva à formação de nenhum precipitado. Além disso, não foi possível realizar uma extração direta.

Diminuindo a temperatura da reação para 100 °C, o rendimento caiu para 36% (Tabela 9 – Reação 5). Da mesma forma, quando se diminuiu o volume de ácido acético para 3 mL, o rendimento caiu para 48% (Tabela 9 – Reação 6). Quando se aumentou o volume de ácido acético para 10 mL, o rendimento permaneceu constante 60% (Tabela 9 – Reação 7). Quando a proporção estequiométrica foi alterada para 1:1, o rendimento caiu para 36% e se observou que após as 24 horas, houve sobra de 4-amino-cumarina (Tabela 9 – Reação 8). Já quando invertemos a proporção de 1:2 para 2:1, o rendimento caiu ainda mais, para 20%, após as 24 horas (Tabela 9 – Reação 9).

**Tabela 9.** Otimização da condição reacional para a síntese de 4-fenil-2-(trifluormetil)-5*H*-cromeno[4,3-*b*]piridín-5-ona **18b** ou 2-fenil-4-(trifluormetil)-5*H*-cromeno[4,3-*b*]piridín-5-ona **20b**.



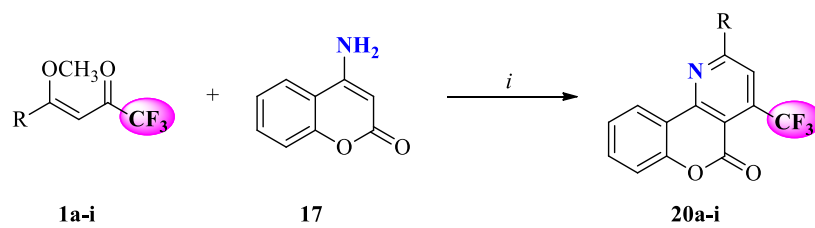
Reação <sup>[b]</sup>	Ácido (mL)	Proporção 1b:17	Temp. (°C)	Rend. (%) <sup>[c]</sup>
1	AcOH (5)	2:1	120	62
2	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (5)	2:1	120	[a]
3	HCl (5)	2:1	120	[a]
4	PPA (5)	2:1	120	[a]
5	AcOH (5)	2:1	100	36
6	AcOH (3)	2:1	120	48
7	AcOH (10)	2:1	120	60
8	AcOH (5)	1:1	120	36
9	AcOH (10)	1:2	120	20

[a] Degradação dos materiais de partida. [b] Reações realizadas em 24 horas. [c] Rendimentos após purificação.

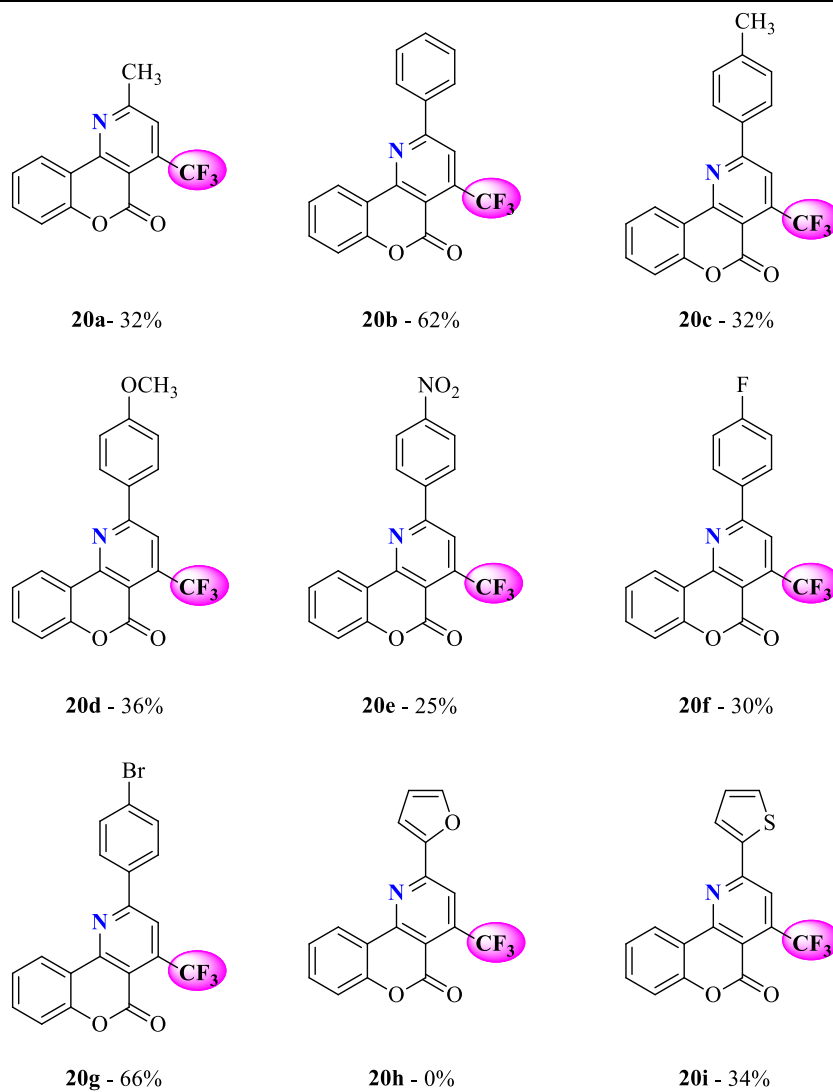
Após estabelecer a melhor condição reacional de ciclização, estendeu-se esta metodologia para a ciclização de outras vinilcetonas trifluormetil substituídas **1a-i**. Todos os compostos foram obtidos na forma de sólidos estáveis ao ar em rendimentos que variaram de 25 – 66% e suas respectivas estruturas são demonstradas no Esquema 51.

Como se pode observar os rendimentos não seguiram uma lógica em relação aos diferentes substituintes. Não foi possível obter o composto 2-furil substituído, pois a vinilcetona é degradada ao longo da reação. Para os substituintes em que o rendimento foi menor que os 62% obtido para a fenila, testou-se a reação em menores tempos ou em temperaturas mais baixas, mas os produtos não foram obtidos. Na Tabela 10, é possível observar a fórmula molecular, a análise elementar ou os massas de alta resolução.

### Esquema 51.



*i* = CH<sub>3</sub>COOH, 120 °C, 24 h



**Tabela 10.** Fórmula molecular, a análise elementar ou os massas de alta resolução para os compostos **20a-i**.

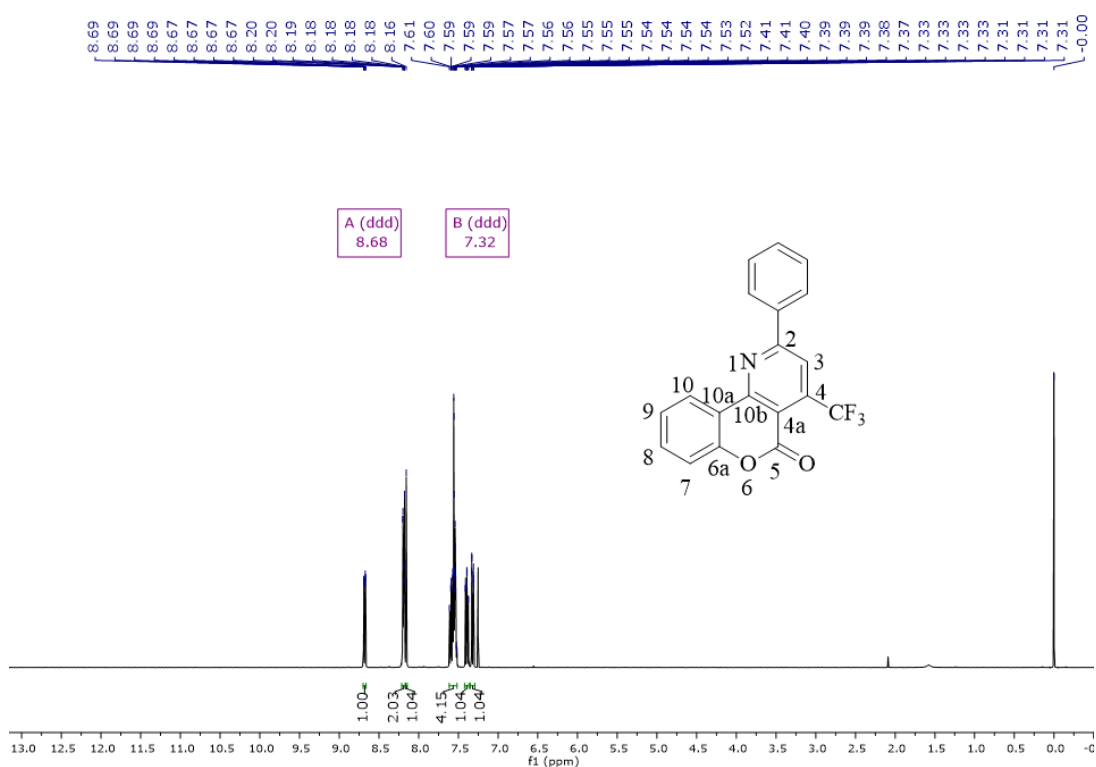
Comp.	Fórmula Molecular (g/mol)	P.F. (°C)	A. E. ou HRMS Cal./Exp.		
			C	H	N
<b>20a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (279,21)	208-210	278,0434 / 278,0458		
<b>20b</b>	C <sub>19</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (341,28)	198-199	342,0736 / 342,0730		
<b>20c</b>	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (355,31)	238-240	357,0926 / 357,0935		
<b>20d</b>	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> (371,30)	210-211	65,96 65,70	2,80 2,87	3,73 3,76
<b>20e</b>	C <sub>19</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (386,28)	278-280	387,0587 / 387,2388		
<b>20f</b>	C <sub>19</sub> H <sub>9</sub> F <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> (359,27)	231-233	63,52 63,59	2,52 2,50	3,90 3,73
<b>20g</b>	C <sub>19</sub> H <sub>9</sub> BrF <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (420,17)	234-235	420,9754 / 420,9792		
<b>20h</b>	C <sub>17</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> (331,24)	-	-		
<b>20i</b>	C <sub>17</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> S (347,31)	239-240	348,0301 / 348,0284		

A = Dados em fase de aquisição.

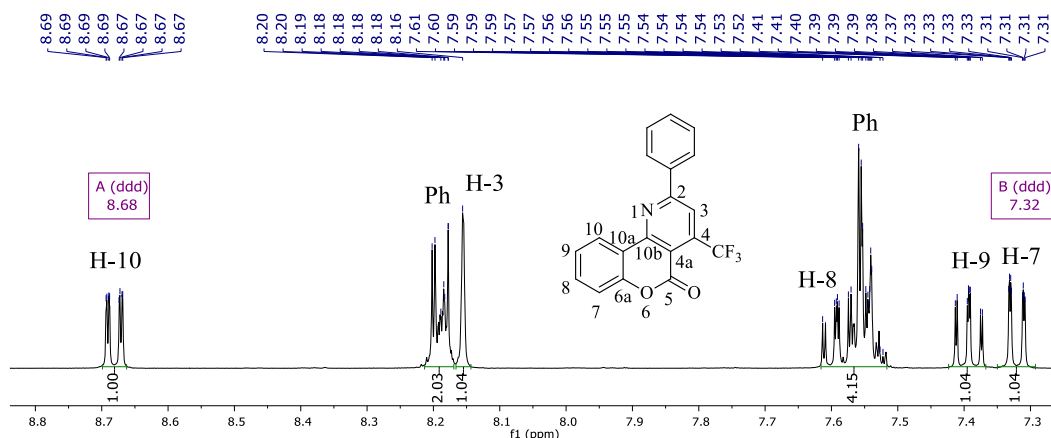
#### 4.7.3. Identificação da regioquímica de ciclização e elucidação estrutural das 4-trifluormetil-5H-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-onas **20a-i**

A identificação e a caracterização dos compostos **20a-i** foram realizadas através das técnicas de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}, HMBC, HSQC e DEPT 135, espectrometria de massas e difração de raios x. A título de exemplo, serão discutidos os dados obtidos para o composto **20b**. Através de técnicas de RMN, em uma e duas dimensões, foram possíveis a elucidação estrutural e o esclarecimento da regioquímica de ciclização dos compostos. Todos esses dados e suas respectivas análises são confirmadas na sequência pelo ORTEP em monocristal obtido para o composto **20b**.

Como exemplo será discutido o espectro de RMN  $^1\text{H}$  obtido para o composto **20b** (Figura 39). Claramente, pode-se verificar, inicialmente, que obtive-se um produto diretamente ciclizado e não um intermediário  $\beta$ -enaminocetônico, pois não se observa um sinal na forma de um simpleto na região de 12 ppm característico e também não é possível observar os sinais vinílicos na região entre 5,5 e 6,5 ppm. Na expansão do espectro do composto **20b** (Figura 40), o que se observa é um duplete de duplete de duplete em 8,68 ppm com constante de acoplamento 7,9, 1,7 e 0,5 Hz referente ao H – 10. Um sinal da forma de multipletto na faixa de 8,20 – 8,18 ppm referente aos dois hidrogênios *ortho* da fenila. Um simpleto em 8,16 ppm referente ao H – 3. Um multipletto na faixa de 7,61 – 7,51 ppm referente a quatro hidrogênios, os outros dois da fenila e o sinal do H – 8 sobreposto. Um sinal na forma de um duplete de duplete de duplete referente aos hidrogênios H – 7 na região de 7,32 ppm com constante de acoplamento de 8,2, 1,2 e 0,5 Hz.



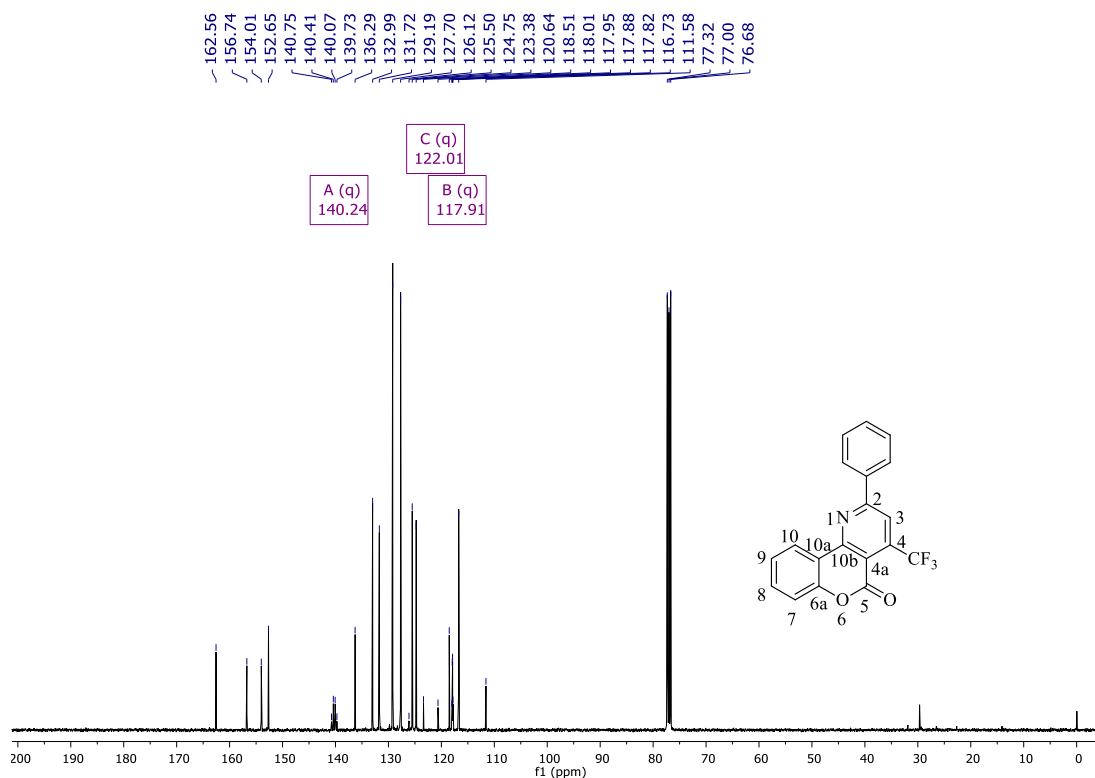
**Figura 39.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  obtido para o composto 2-fenil-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (**20b**) registrado a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .



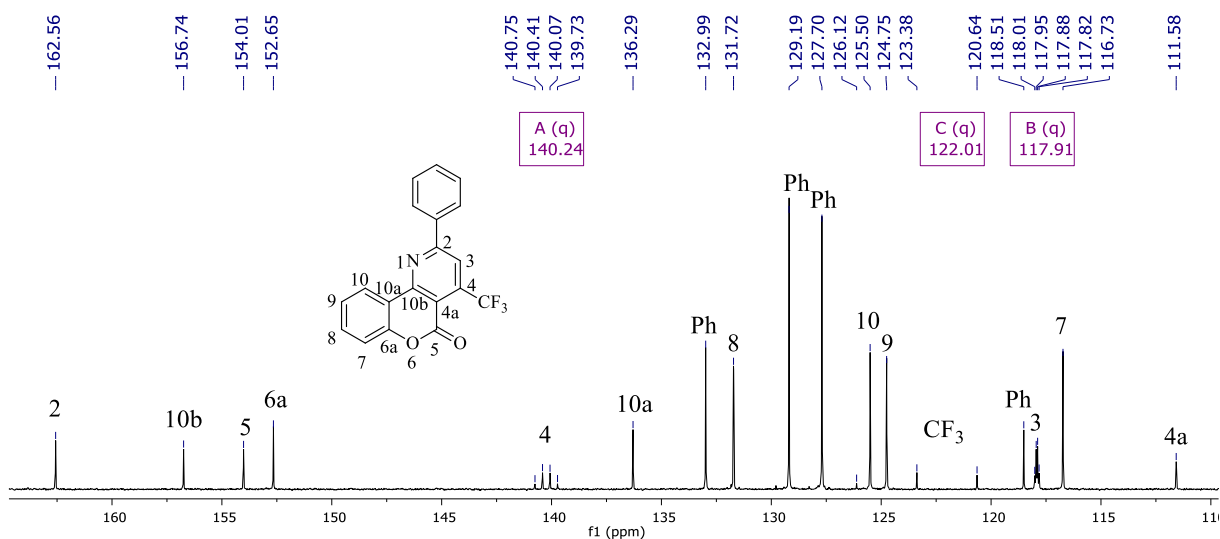
**Figura 40.** Expansão do Espectro de RMN  $^1\text{H}$  obtido para o composto 2-fenil-4-(trifluorometil)-5H-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (**20b**) registrado a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

Na figura 41, apresenta-se o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **20b**. Para facilitar a atribuição, realizou-se uma expansão da região onde se concentram os sinais (Figura 42). Assim, podemos observar que em 162,6 ppm, encontra-se o sinal referente ao carbono C2, em 156,7 ppm, o sinal referente ao carbono C10b, em 154,0 ppm o sinal da carbonila e, em 152,6 ppm, o sinal referente ao carbono C6a. Em 140,2 ppm, podemos observar um sinal na forma de um quarto referente ao carbono C4 com constante de acoplamento 34,1 Hz. Em 136,3 ppm, podemos observar o sinal referente ao carbono C10a e, em 133,0 ppm, o sinal referente ao carbono *para* do substituinte fenila. Em 131,7 ppm, o sinal referente ao carbono C8. Em 129,2 e 127,7 ppm, podemos observar os sinais dos carbonos aromáticos *orto* e *meta* do substituinte fenila. Em 125,5 ppm, o sinal referente ao carbono C10 e, em 124,7 ppm, o sinal referente ao carbono C9. Em 122,0 ppm, um sinal na forma de um quarteto referente ao carbono do grupo  $\text{CF}_3$  com constante de acoplamento de 275 Hz. Em 118,5 ppm, um sinal referente ao carbono da fenila ligado ao heterociclo. Em 117,9 ppm, um sinal na forma de um quarteto referente ao carbono C3 com constante de acoplamento de 6,8 Hz. Em 116,7 ppm, o sinal referente ao carbono C7 e, em 111,6 ppm, o sinal referente ao carbono C4a.





**Figura 41.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  obtido para o composto 2-fenil-4-(trifluormetil)-5*H*-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (**20b**) registrado a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

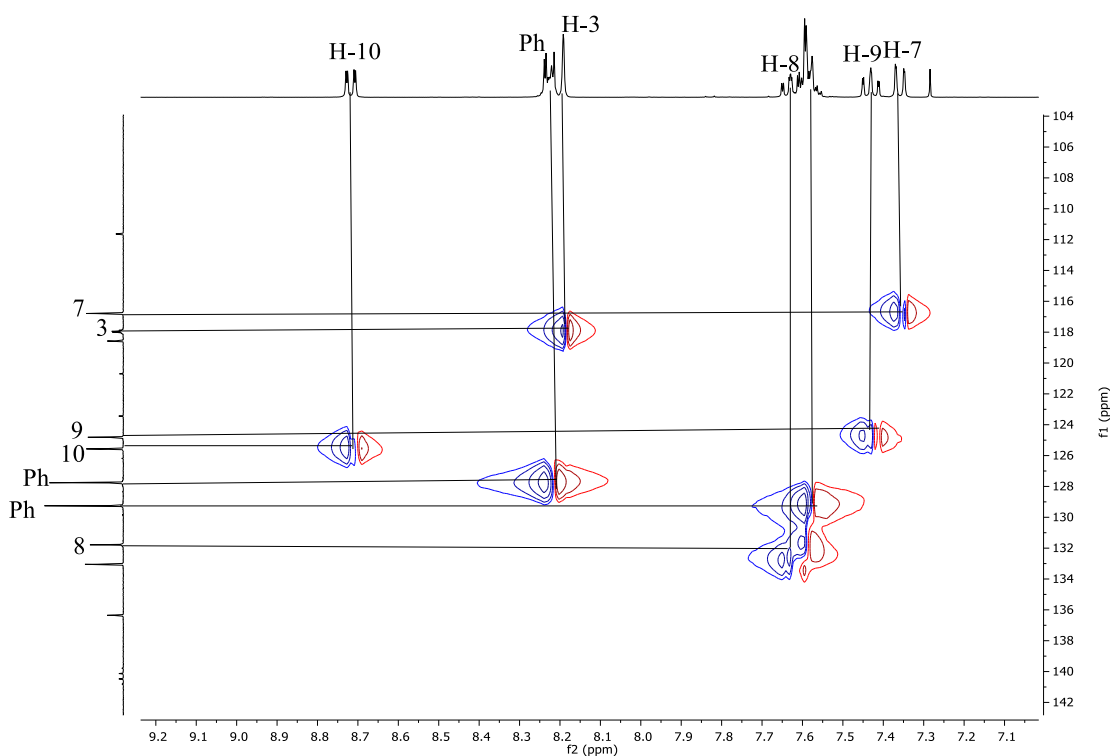


**Figura 42.** Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  obtido para o composto 2-fenil-4-(trifluormetil)-5*H*-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (**20b**) registrado a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

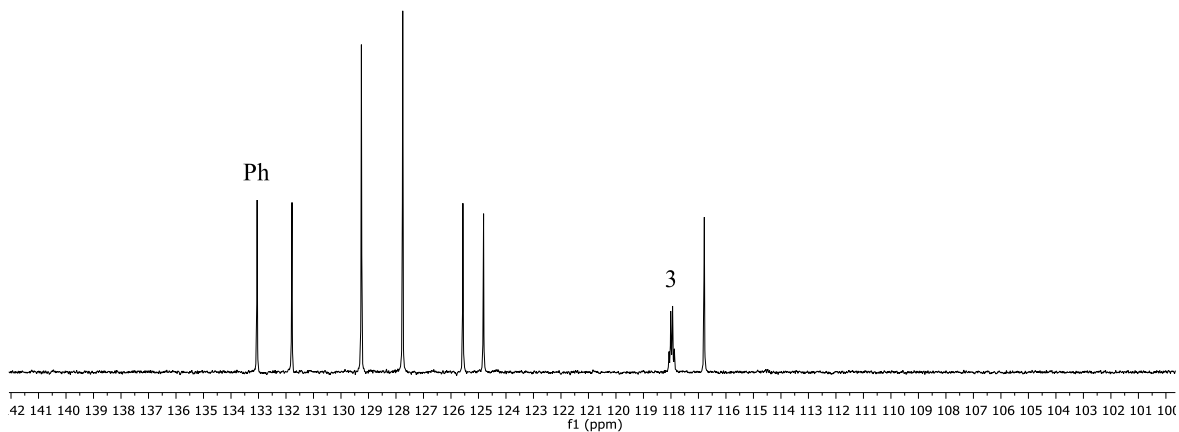
Os sinais acima atribuídos foram resolvidos através de experimentos de RMN em duas dimensões. Primeiramente, a partir do Espectro de RMN HSQC obtido para o composto 2-fenil-4-(trifluormetil)-5*H*-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (**20b**) (Figura 43), podemos atribuir os

carbonos hidrogenados, C10 em 125,5 ppm, em 127,2 ppm os carbonos *orto* do substituinte fenila, em 117,9 ppm o quarteto referente ao C3, o C8 em 131,7 ppm, o C9 em 124,7 ppm e o C7 em 116,7 ppm. O carbono C3 pode ser atribuído a partir do espectro de DEPT 135 (Figura 44), pois foi observado que o sinal do quarteto apareceu no espectro, enquanto o sinal do C4a não aparece. A partir do DEPT 135, é possível também atribuir o carbono *meta* para do substituinte fenila em 133,0 ppm.

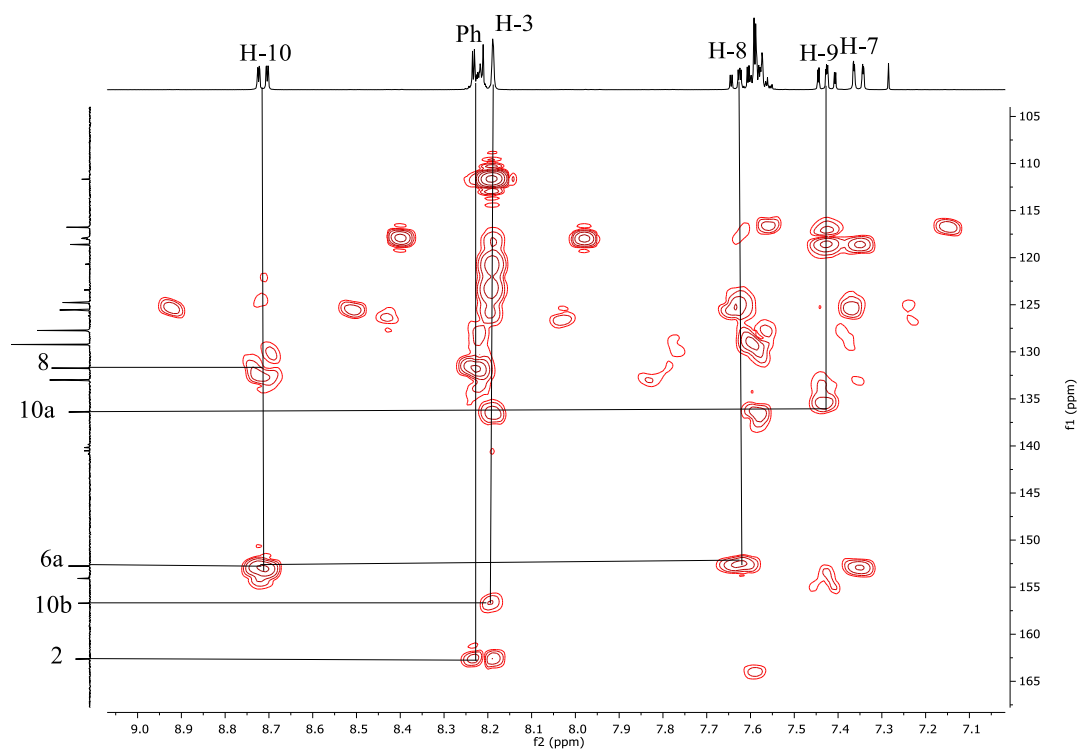
Através do espectro de HMBC do composto **20b** (Figura 45), podemos atribuir o carbono 2 em 162,6, pois este é o único carbono que pode mostrar acoplamentos com os hidrogênios *orto* do substituinte fenila na região acima de 150 ppm. Pode-se atribuir o carbono 10b devido ao acoplamento a quatro ligações observadas com o hidrogênio 3. O carbono 6a pode ser atribuído pelos hidrogênios H – 10 e H – 8 a três ligações. O carbono 10a é atribuído pelo hidrogênio H – 9.



**Figura 43.** Espectro de RMN HSQC obtido para o composto 2-fenil-4-(trifluorometil)-5H-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (**20b**) registrado a 600 MHz em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 44.** Espectro de RMN DPET 135 obtido para o composto 2-fenil-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (**20b**) registrado a 600 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

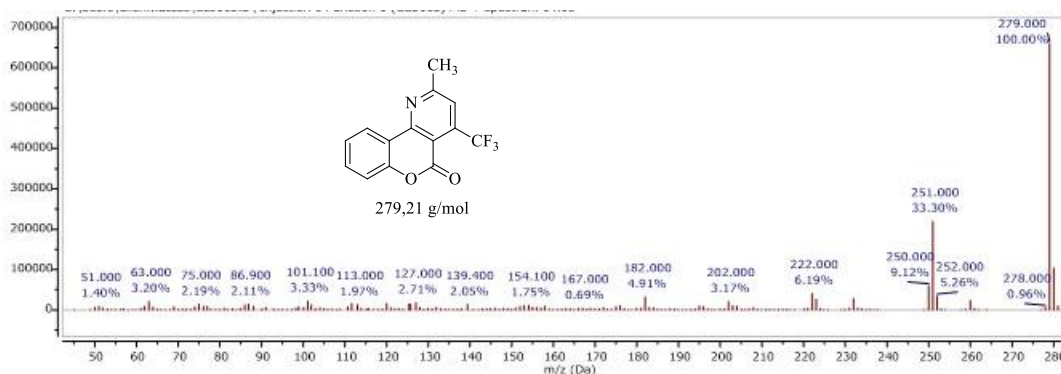


**Figura 45.** Espectro de RMN HMBC 135 obtido para o composto 2-fenil-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (**20b**) registrado a 600 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

#### 4.7.4. Espectrometria de Massas dos 4-trifluormetil-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-onas **20a-i**

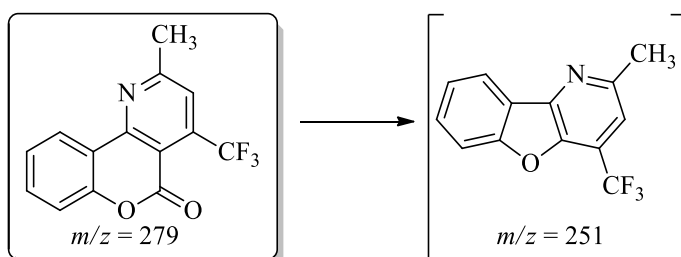
Para a série de compostos **20a-i**, realizou-se espectrometria de massas através de cromatografia gasosa acoplada com detector seletivo de massas (CG/EM), tendo sido possível obter os fragmentos utilizando a energia de 70 eV. Assim, foi possível verificar o íon molecular e a fragmentação característica de cada composto.

No Esquema 52, utilizando como exemplo o composto **20a** (Figura 46) apresenta-se o principal fragmento observado. Os principais fragmentos observados são o íon molecular ( $m/z = 279$ ) e o fragmento referente à formação de um anel benzofurano ( $m/z = 251$ ), muito comum e observado em compostos derivados de cumarinas.



**Figura 46.** Espectro de massas obtido para o composto 2-metil-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-ona (**20a**).

#### Esquema 52.

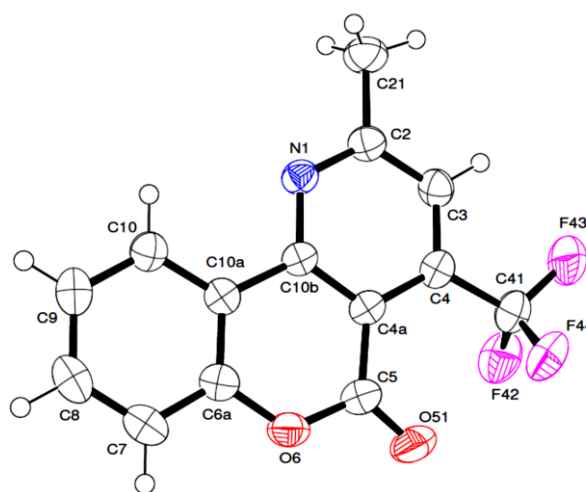


#### 4.7.5. Difração de Raios-X dos 4-trifluormetil-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-onas **20a-i**

Através da obtenção de um monocristal do composto 2-metil-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-ona (**20a**), foi possível elucidar estruturalmente a série de compostos

**20a-i.** Na Figura 47, encontra-se o ORTEP do composto **20a** obtido através dos dados cristalográficos.

Assim, foi possível confirmar a regioquímica de ciclização das reações realizadas para a obtenção dos compostos 4-(trifluormetil)-5*H*-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona, onde o grupo CF<sub>3</sub> permaneceu na posição 4, como foi identificado por técnicas de RMN. Com isso, as reações de ciclização envolvendo o dinucleófilo 4-amino-cumarina **17** e vinilcetonas trialometil **1a-i** substituídas em ácido acético foram regiosseletivas apenas à formação de sistemas de um tipo de anel piridocumarínico.



**Figura 47.** ORTEP obtido para o composto 2-metil-4-(trifluormetil)-5*H*-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (**20a**) (CCDC 1990071).

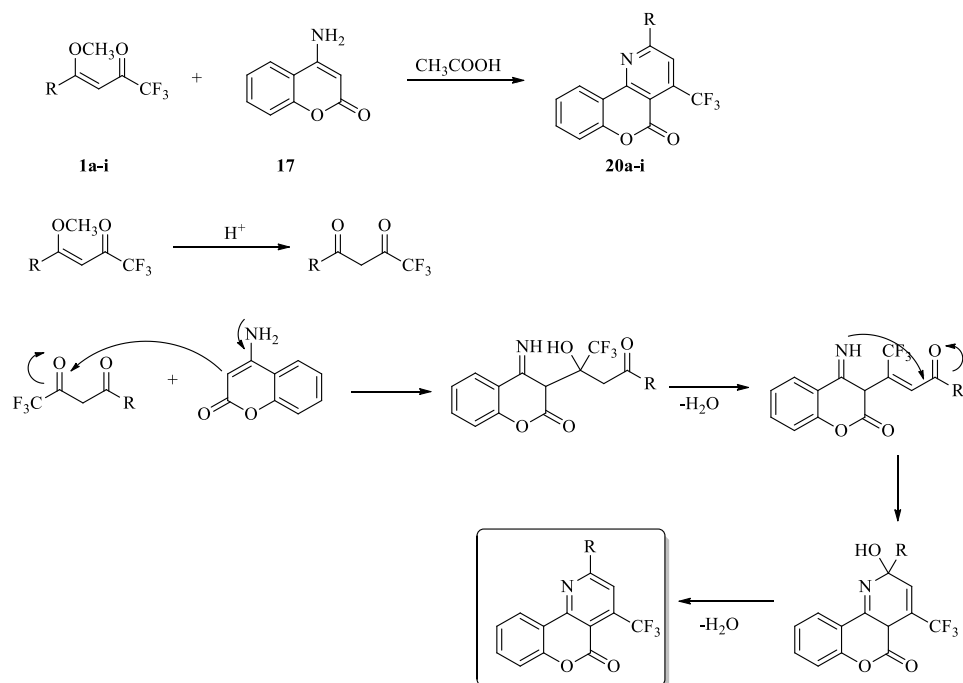
#### 4.7.6. Mecanismo Proposto para a Obtenção dos 4-(trifluormetil)-5*H*-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-onas (**20a-i**)

O mecanismo proposto para essa ciclização foi elaborado de acordo com dados da literatura.<sup>60</sup> A ciclização dos compostos tem a possibilidade de ocorrer de duas maneiras e levar à formação de dois compostos diferentes, porém, foi observado apenas um produto formado. No Esquema 53, encontra-se esquematizada a provável rota para a formação dos compostos 4-(trifluormetil)-5*H*-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-onas.

Como se pode observar, em um primeiro momento, ocorre a formação de um dicarbonílico a partir da hidrólise da vinilcetona em meio ácido. Com isso a carbonila mais reativa torna-se a vizinha ao grupo CF<sub>3</sub>, que recebe um ataque nucleofílico do carbono  $\alpha$  da 4-amino-cumarina **17**. Em uma segunda etapa, após deslocalização de cargas, o nitrogênio ataca

o carbono a outra carbonila de cetona levando ao produto ciclizado. Após uma etapa de desidratação, é formado apenas o produto 1,4-ciclizado.

### Esquema 53.



## 4.8. Atividade antimicrobiana

Após a síntese e a caracterização das séries de compostos  $\beta$ -enaminocetonas **5aa-ai**, **5be**, **9,10a-e** e difluor-organoboro **7aa-ai**, **7be**, **12a**, **12b** e **12e**, avaliou-se, primeiramente, sua aplicação como agentes antimicrobianos e sua citotoxicidade. Os testes foram realizados no Laboratório de Pesquisas Micológicas (LAPEMI), no Departamento de Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal de Santa Maria, pelas alunas de doutorado Pauline Christ Ledur e Laura Bedin Denardi sob orientação da professora Helena Sebastiany Coelho.

Os testes foram realizados *in vitro* contra uma série de microrganismos – que incluíram leveduras, fungos filamentosos, bactérias e algas – através da determinação de sua concentração inibitória mínima (CIM). Os resultados obtidos foram comparados com agentes terapêuticos atualmente utilizados no mercado: Fluconazol e Anfotericina B.

As concentrações inibitórias mínimas (CIM) foram determinadas através de métodos de microdiluição, onde o composto foi diluído em uma solução de DMSO e a solução foi diluída

com o meio de cultura. As concentrações avaliadas foram: 80; 40; 20; 10; 5; 2,5; 1,25; 0,625; 0,31 e 0,15 µg/mL. Os compostos derivados cumarínicos **9,10a-e** e **12a, 12b** e **12e** não puderam ser avaliados devido à baixa solubilidade na solução de DMSO. Dessa forma, apenas os compostos **5aa-ai**, **5be**, **7aa-ai** e **7be** foram testados para todos os microrganismos. Os dados completos obtidos no estudo encontram-se nos anexos.

A partir dos testes, destacam-se aqui, os resultados mais relevantes:

- ✓ Os compostos não apresentaram atividade significativa contra *Candida* spp. Somente o composto **7ai** apresentou uma atividade moderada (CIM 40 µg/mL) contra a *C. albicans*, os demais compostos foram inativos;
- ✓ Os compostos **7aa-ai** e **7be** apresentaram atividade moderada contra a *C. neoformans*, um agente comum causador da meningite fúngica;
- ✓ A maioria dos compostos apresentaram significativa atividade contra a alga *P. zopfii* do gênero prototeca, que vive da decomposição da matéria e causa doenças em animais e humanos. Cabe ressaltar que o tratamento para este tipo de infecção ainda não é bem estabelecido. Os compostos **5ad**, **5ae** e **5af** apresentaram as maiores atividades algicidas (CIM 0,31 µg/mL);
- ✓ Os compostos **5ac**, **5ag** e **5ah** apresentaram resultados significativos contra os fungos filamentosos da espécie *Aspergillus*. Na concentração de 2,5 µg/mL, o crescimento foi completamente inibido. O composto **5ag** apresentou atividade moderada contra o *A. flavus* (CIM 20 µg/mL), o segundo agente mais importante causador da aspergilose;
- ✓ Os compostos não apresentaram resultados significativos contra bactérias, resultados moderados foram observados apenas para o composto **7ac** e **7ai** (CIM 5,0 µg/mL) ambos contra *K. pneumoniae*.
- ✓ Os testes de citotoxicidade foram realizados utilizando-se o ensaio *in vitro*, baseado em células fibroblasto 3T3 como modelo celular e o MTT como modelo para determinar a viabilidade celular. Como resultado observou-se que, para todos os compostos em concentrações entre 1 e 100 µg/mL, a toxicidade é muito baixa ou insignificante.

**Tabela 11.** Atividades antimicrobianas *in vitro* contra fungos filamentosos (MIC/MFC, µg/mL) para os compostos **5,7aa-ai, 5,7be**.

<b>Comp.</b>	<i>A. niger</i>	<i>A. fumigatus</i>	<i>A. flavus</i>
<b>5aa</b>	10/20	-	-
<b>5ab</b>	10/10	-	-
<b>5ac</b>	2,5/2,5	-	40/40
<b>5ad</b>	2,5/40	-	80/80
<b>5ae</b>	2,5/-	-	80/80
<b>5af</b>	10/10	-	-
<b>5ag</b>	2,5/2,5	80/-	20/20
<b>5ah</b>	2,5/2,5	-	-
<b>5ai</b>	-	-	-
<b>5be</b>	-	-	-
<b>7aa</b>	40/40	-	-
<b>7ab</b>	10/-	-	-
<b>7ac</b>	10/10	80/80	40/40
<b>7ad</b>	5/5	-	-
<b>7ae</b>	5/40	-	40/40
<b>7af</b>	10/20	-	40/40
<b>7ag</b>	10/20	-	40/40
<b>7ah</b>	5/5	-	-
<b>7ai</b>	5/40	-	20/20
<b>7be</b>	-	-	-
<b>AmB</b>	1,0	1,0	1,0
<b>IMP</b>	10/20	-	-

MIC/MFC, Concentração inibitória mínima / Concentração fungicida mínima; *A. niger*, *Aspergillus niger* (clinicamente isolado); *A. fumigatus*, *Aspergillus fumigatus* (clinicamente isolado); *A. flavus*, *Aspergillus flavus* (clinicamente isolado). AmB, Anfotericina B; IMP, Imipeném; - Não ativo.



**Tabela 12.** Atividades antimicrobianas *in vitro* contra alga (MIC/MFC, µg/mL) para os compostos **5,7aa-ai, 5,7be**.

<b>Comp.</b>	<i>A. terreus</i>
<b>5aa</b>	-
<b>5ab</b>	-
<b>5ac</b>	-
<b>5ad</b>	-
<b>5ae</b>	-
<b>5af</b>	-
<b>5ag</b>	80/-
<b>5ah</b>	-
<b>5ai</b>	-
<b>5be</b>	-
<b>7aa</b>	-
<b>7ab</b>	-
<b>7ac</b>	80/-
<b>7ad</b>	-
<b>7ae</b>	80/80
<b>7af</b>	-
<b>7ag</b>	80/-
<b>7ah</b>	-
<b>7ai</b>	80/-
<b>7be</b>	-
<b>AmB</b>	2,0

MIC/MFC, Concentração inibitória mínima / Concentração fungicida mínima; *A. terreus*, *Aspergillus terreus* (clinicamente isolado); AmB, Anfotericina B; - Não ativo.

**Tabela 13.** Atividades antimicrobianas *in vitro* contra fungos bactérias Gram positivas e negativas (MIC/MBC, µg/mL) para os compostos **5,7aa-ai**, **5,7be**.

Comp.	Gram-positiva			Gram-negativa		
	<i>P. zopfii</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B.subtilis</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. typhimurium</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<b>5aa</b>	0,62/0,62	-	-	-	-	-
<b>5ab</b>	0,62/0,62	-	-	-	-	-
<b>5ac</b>	1,25/5	-	-	-	-	-
<b>5ad</b>	0,31/0,31	-	-	-	-	-
<b>5ae</b>	0,31/0,31	-	-	-	-	-
<b>5af</b>	2,5/2,5	-	-	-	-	-
<b>5ag</b>	-	-	-	-	-	-
<b>5ah</b>	1,25/1,25	-	-	-	-	-
<b>5ai</b>	10/10	-	-	-	-	-
<b>5be</b>	40/40	-	-	-	-	-
<b>7aa</b>	5/5	-	-	-	-	-
<b>7ab</b>	1,25/1,25	-	-	-	-	-
<b>7ac</b>	0,62/0,62	20/40	20/80	5/10	20/80	-
<b>7ad</b>	1,25/1,25	-	80/-	80/-	80/-	80/-
<b>7ae</b>	0,31/0,31	-	-	-	-	-
<b>7af</b>	0,31/0,31	-	-	-	-	-
<b>7ag</b>	1,25/1,25	20/80	20/80	10/40	40/80	-
<b>7ah</b>	0,62/0,62	-	80/-	-	80/-	80/-
<b>7ai</b>	1,25/1,25	20/40	20/80	5/20	20/80	-
<b>7be</b>	40/40	-	-	-	-	-
<b>AmB</b>	0,5					
<b>IMP</b>		0,06	2,0	<4,0	≤1,0	2,0

MIC/MBC, concentração inibitória mínima/ concentração bactericida mínima; *Prototheca zopfii* (cl clinicamente isolada); *S. aureus*, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; *B. subtilis*, *Bacillus subtilis* ATCC19659; *K. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* (cl clinicamente isolada); *S. typhimurium*, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027; AmB, Anfotericina B; IMP, Imipeném; - Não ativo.

**Tabela 14.** Atividades antimicrobianas *in vitro* contra leveduras (MIC/MFC, µg/mL) para os compostos **5,7aa-ai**, **5,7be**.

<b>Comp.</b>	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. gatti</i>	<i>S. cerevisiae</i>
<b>5aa</b>	-	-	-	20/40	-
<b>5ab</b>	-	-	-	20/40	-
<b>5ac</b>	-	-	-	-	-
<b>5ad</b>	-	-	-	-	-
<b>5ae</b>	-	-	-	-	-
<b>5af</b>	-	-	-	-	-
<b>5ag</b>	-	-	-	-	-
<b>5ah</b>	-	-	-	-	-
<b>5ai</b>	-	-	-	-	-
<b>5be</b>	-	-	-	80/80	-
<b>7aa</b>	-	-	-	40/80	-
<b>7ab</b>	-	-	-	20/40	-
<b>7ac</b>	80/80	-	-	20/40	-
<b>7ad</b>	-	-	-	20/20	-
<b>7ae</b>	-	-	-	20/20	-
<b>7af</b>	-	-	-	20/20	-
<b>7ag</b>	-	-	-	20/20	-
<b>7ah</b>	-	-	-	40/40	-
<b>7ai</b>	40/40	80/80	40/40	20/80	-
<b>7be</b>	-	-	-	-	-
<b>FLZ</b>	4,0	8,0	4,0	2,0	1,0

MIC/MFC, Concentração inibitória mínima / Concentração fungicida mínima; *C. albicans*, *Candida albicans* ATCC 44373; *C. glabrata*, *Candida glabrata* ATCC 10231; *C. tropicalis*, *Candida tropicalis* ATCC 750; *C. gatti*, *Cryptococcus gatti* ATCC 28952; *C. cerevisiae*, *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 2601; FLZ, Fluconazol. – Não ativo.

**Tabela 15.** Atividade citotóxica in vitro dos compostos **5,7aa-ai, 5,7be.**

<b>Comp.</b>	<b>Citotoxicidade</b>
<b>5aa</b>	>100
<b>5ab</b>	25
<b>5ac</b>	25
<b>5ad</b>	5
<b>5ae</b>	50
<b>5af</b>	5
<b>5ag</b>	10
<b>5ah</b>	25
<b>5ai</b>	25
<b>5be</b>	1
<b>7aa</b>	5
<b>7ab</b>	5
<b>7ac</b>	5
<b>7ad</b>	5
<b>7ae</b>	1
<b>7af</b>	10
<b>7ag</b>	10
<b>7ah</b>	5
<b>7ai</b>	5
<b>7be</b>	1

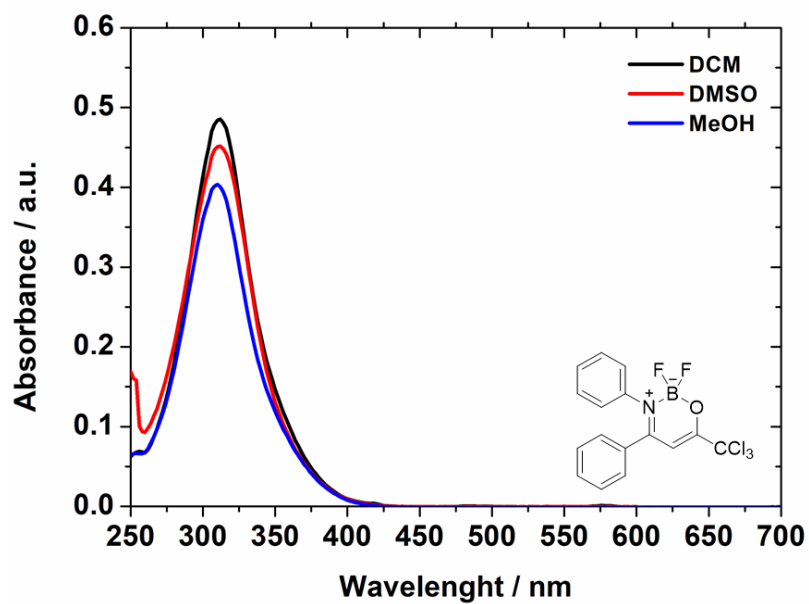
O efeito citotóxico foi medido pelo ensaio MTT utilizando como modelo a linha de células de fibroblasto 3T3 de ratos. O efeito de cada tratamento foi calculado como uma percentagem de inibição da viabilidade celular contra o grupo de controle.

#### 4.9. Propriedades de absorção e emissão dos compostos diflúor-organoboro **7aa-ai** e **7be**

As propriedades fotofísicas e interação com DNA foram avaliadas no Laboratório de Bioinorgânica e Materiais Porfirínicos, no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria, pelo aluno de doutorado Thiago Acunha, sob orientação do professor Bernardo Almeida Iglesias.

Os espectros de absorção dos compostos diflúor-organoboro **7aa-ai** e **7be** foram obtidos utilizando-se DCM, DMSO e metanol como solventes (Figura 48). Todos os espectros apresentaram comportamento semelhante e estão listados no anexo da tese.

Os dados relevantes da espectroscopia de absorção UV-Vis são apresentados na Tabela 16, em que os solventes foram selecionados de acordo com parâmetros de polaridade. Em geral, todos os complexos de boro têm bandas de absorção na região UV, que é uma característica padrão destes tipos heterocíclicos. Do coeficiente de absorção relativamente elevado ( $\epsilon_{\max} \sim 2.0 - 4.0 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) da banda de absorção de baixa energia, é plausível que esta transição seja  $S_1(\pi) \rightarrow S_0(\pi)$  na natureza. Yoshii e col.<sup>41</sup> também observaram e atribuíram a mesma natureza de transição aos seus compostos, embora os autores tenham medido em solução de THF. Além disso, foi observado em todos os casos um comportamento muito discreto de solvatocromismo (1 – 3 nm), o que indica a não dependência das propriedades do solvente.



**Figura 48.** Espectros comparativos de absorção UV-Vis em solução do composto **7ac** dos difluór-organoboro em DCM (linha preta sólida), DMSO (linha vermelha sólida) e metanol (linha azul sólida), respectivamente.

**Tabela 16.** Dados de absorção UV-Vis e parâmetros de solvente.

Composto	Solvente	$\Delta f(\epsilon, n)^a$	Abs ( $\epsilon; M^{-1} cm^{-1}$ ) <sup>b</sup>
<b>7aa</b>	DCM	0.22	301 (43,250)
	DMSO	0.26	300 (27,583)
	MeOH	0.31	299 (31,333)
<b>7ab</b>	DCM	0.22	302 (41,416)
	DMSO	0.26	301 (36,000)
	MeOH	0.31	299 (28,500)
<b>7ac</b>	DCM	0.22	311 (40,416)
	DMSO	0.26	311 (37,666)
	MeOH	0.31	310 (33,583)
<b>7ad</b>	DCM	0.22	310 (39,500)
	DMSO	0.26	311 (32,833)
	MeOH	0.31	309 (28,000)
<b>7ae</b>	DCM	0.22	309 (43,750), 372 (12,000)
	DMSO	0.26	309 (23,333), 375 (5,916)
	MeOH	0.31	307 (28,666), 370 (8,500)
<b>7af</b>	DCM	0.22	320 (43,083)
	DMSO	0.26	318 (27,166)
	MeOH	0.31	315 (19,416), 378 (28,333)
<b>7ag</b>	DCM	0.22	312 (45,583)
	DMSO	0.26	311 (29,666)
	MeOH	0.31	310 (32,666)
<b>7ah</b>	DCM	0.22	314 (34,500)
	DMSO	0.26	314 (30,166)
	MeOH	0.31	313 (29,583)
<b>7ai</b>	DCM	0.22	309 (38,000), 380 (3,500)
	DMSO	0.26	307 (33,666)
	MeOH	0.31	308 (34,916), 373 (3,666)
<b>7be</b>	DCM	0.22	326 (43,333)
	DMSO	0.26	325 (35,833)
	MeOH	0.31	324 (31,416)

<sup>a</sup> Parâmetro de Polaridade ( $= [(\epsilon - 1) / (2\epsilon - 1)] - [(n^2 - 1) / (2n + 1)]$ ) onde a constante dielétrica de solvente e os índices de refração são representados por  $\epsilon$  e  $n$ , respectivamente;

<sup>b</sup> Absortividade Molar (Todos os compostos na concentração de  $[ ] = 1.20 \times 10^{-5} M$ ).

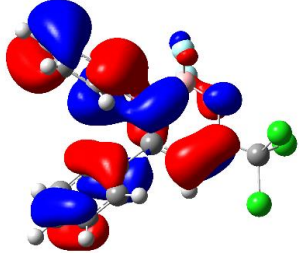
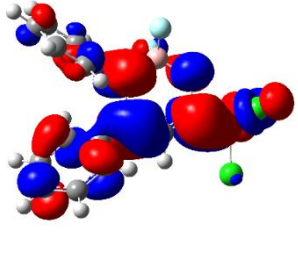
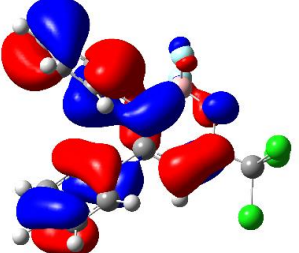
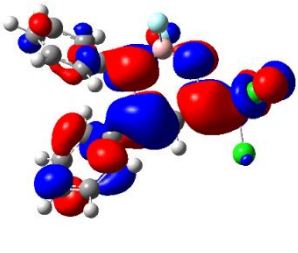
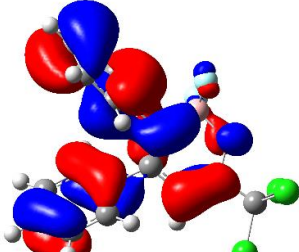
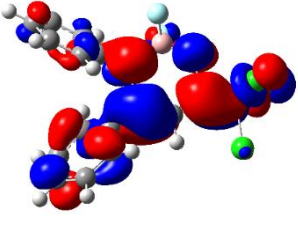
Infelizmente, todos os compostos difluór-organoboro **7aa-ai** e **7be** não apresentaram propriedades luminescentes em solução, independentemente do solvente utilizado nos testes. Isso pode estar diretamente ligado à presença do grupo  $CCl_3$  nos compostos difluór-organoboro **7aa-ai** e **7be**, em oposição aos análogos que contêm um maior número de grupos aromáticos e à ausência de átomos pesados, que fazem com que as propriedades emissivas se mantenham.

#### 4.9.1. Cálculos teóricos de TD-DFT dos compostos difluór-organoboro **7aa-ai** e **7be**

Para uma melhor percepção das orbitais de fronteira e das propriedades espectroscópicas observadas dos compostos **7aa-ai** e **7be**, foram realizados cálculos de TD-DFT, utilizando o pacote de programas *Gaussian 09*. Todas as estruturas geométricas foram otimizadas ao nível

da teoria SCRF(PCM)-B3LYP/cc-pVTZ. Os valores calculados para os comprimentos de onda máximos de absorção foram fechados e de acordo com os resultados experimentais em DCM, DMSO e MeOH (efeito solvente). Na Tabela 17 destaca-se a distribuição eletrônica do HOMO e do LUMO para o composto **7ac**. Pode-se observar que as densidades HOMO e LUMO em **7ac** foram deslocalizadas sobre toda a molécula. O mesmo comportamento pode ser observado para os demais compostos estudados (Anexos).

**Tabela 17.** Parcelas de amplitude orbital molecular (geradas com valor de 0,02 au), energia de excitação ( $E$ ) e resistência dos osciladores ( $f$ ) para os orbitais HOMO-LUMO, calculados ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ em DCM, DMSO e MeOH para o composto (**7ac**).

Solvent	HOMO	$E/\lambda/f$	LUMO
DCM		3.4565 eV 358.70 nm 0.1148	
DMSO		3.4611 eV 358.22 nm 0.1023	
MeOH		3.4639 eV 357.93 nm 0.0995	



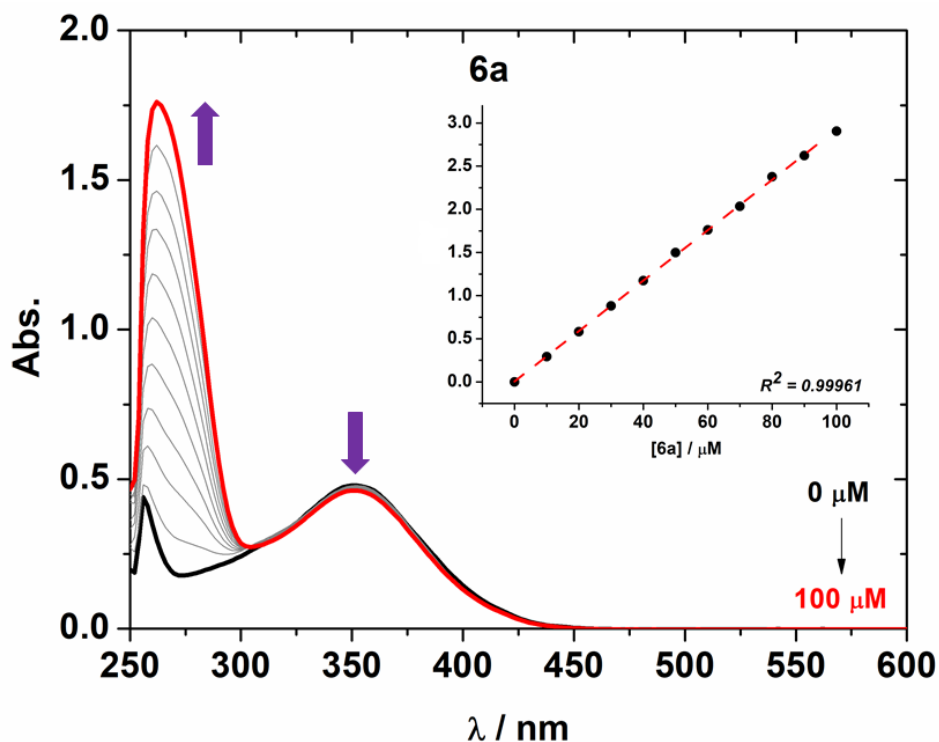
#### 4.9.2. Testes de interação com CT-DNA por análise de absorção e emissão dos compostos **7aa-ai** e **7be**

Durante as últimas décadas, os estudos sobre o mecanismo de ligação das moléculas com DNA, foram identificados como um dos principais tópicos para o desenvolvimento de novos medicamentos mais eficientes envolvidos em doenças genéticas.

Muitas moléculas podem interagir com as estruturas do DNA, resultando em interações covalentes ou não covalentes. Existem vários locais na estrutura do DNA onde essas ligações podem ocorrer: (i) entre dois pares de bases, (ii) na ranhura menor ou maior, (iii) no exterior da hélice, e (iv) por interação eletrostática.

Para investigar essas possíveis interações, foi utilizado o método de espectrofotometria de fluorescência UV-Vis, uma vez que as interações com entre pequenas moléculas e o ADN, podem ser monitorizadas experimentalmente através de alterações na intensidade e na posição dos picos espectroscópicos de resposta ou de alterações na viscosidade dinâmica do DNA.

A partir disso, as interações entre os compostos diflúor-organoboro **7aa-ai** e **7be** com o CT-DNA foi estudada por espectroscopia de absorção UV-Vis na faixa de 250 a 600 nm utilizando uma solução tampão de DMSO (2%)/Tris-HCl (pH 7,2). De maneira geral, todos os compostos em estudo apresentaram fortes interações com o núcleo ácido e foi observado uma diminuição da banda de transição de intensidade nos espectros ultravioleta/visível. Como exemplo, é apresentado o efeito em diferentes concentrações de CT-DNA sobre os espectros de absorção do derivado **7ac** na Figura 49. Os resultados obtidos para os demais compostos são apresentados nos Anexos da tese. Os parâmetros interativos para todos os compostos são apresentados na Tabela 18.



**Figura 49.** Espectros de absorção UV-Vis para o composto **7ac** e o efeito de adições sucessivas de solução de CT-DNA na presença de uma concentração fixa de **7ac**, numa mistura tampão DMSO (2%)/Tris-HCl (pH = 7,2).

**Tabela 18.** Dados de ligação CT-DNA de absorção UV-Vis e emissão de fluorescência para os compostos diflúor-organoboro **7aa-ai** e **7be**.

Compound	CT-DNA by absorção				EB-DNA por emissão		
	<i>H</i> (%) <sup>a</sup>	$\Delta\lambda$ (nm) <sup>b</sup>	$K_b$ (M <sup>-1</sup> ) <sup>c</sup>	$\Delta G^\circ$ (kcal/mol) <sup>d</sup>	<i>Q</i> (%) <sup>e</sup>	$K_{sv}$ (M <sup>-1</sup> ) <sup>f</sup>	$k_q$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ) <sup>g</sup>
<b>7aa</b>	3.55	0.0	$1.67 \times 10^5$	- 7.12	7.08	$7.47 \times 10^2$	$3.24 \times 10^{10}$
<b>7ab</b>	3.68	0.0	$1.72 \times 10^5$	- 7.13	3.45	$3.44 \times 10^2$	$1.49 \times 10^{10}$
<b>7ac</b>	6.26	3.0	$2.44 \times 10^5$	- 7.34	10.95	$1.17 \times 10^3$	$5.09 \times 10^{10}$
<b>7ad</b>	4.07	0.0	$1.85 \times 10^5$	- 7.17	4.85	$5.07 \times 10^2$	$2.20 \times 10^{10}$
<b>7ae</b>	4.74	0.0	$1.98 \times 10^5$	- 7.22	5.86	$6.72 \times 10^2$	$2.92 \times 10^{10}$
<b>7af</b>	3.10	6.0	$1.51 \times 10^5$	- 7.06	5.43	$3.26 \times 10^2$	$1.42 \times 10^{10}$
<b>7ag</b>	2.11	6.0	$1.17 \times 10^5$	- 6.90	14.53	$1.64 \times 10^3$	$7.13 \times 10^{10}$
<b>7ah</b>	4.85	0.0	$2.23 \times 10^5$	- 7.28	7.02	$6.98 \times 10^2$	$3.03 \times 10^{10}$
<b>7ai</b>	3.68	0.0	$1.76 \times 10^5$	- 7.14	11.34	$1.20 \times 10^3$	$5.22 \times 10^{10}$
<b>7be</b>	7.06	0.0	$4.76 \times 10^5$	- 7.73	7.31	$9.05 \times 10^2$	$3.93 \times 10^{10}$

<sup>a</sup>  $H(\%) = (Abs_{inicial} - Abs_{final}) / (Abs_{inicial}) \times 100$  no interval de 300-400 nm;

<sup>b</sup>  $\Delta\lambda$  (nm) =  $\lambda_{final} - \lambda_{inicial}$ ;

<sup>c</sup> Constante de ligação para análise de UV-Vis CT-DNA;

<sup>d</sup> Constante dos gases  $R = 0.0019858775$  kcal/K mol e temperatura  $T = 298$  K;

<sup>e</sup>  $Q(\%) = (Emiss\tilde{a}o_{inicial} - Emiss\tilde{a}o_{final}) / (Emiss\tilde{a}o_{inicial}) \times 100$ ;

<sup>f</sup> Constante EB-DNA de têmpera de popa ( $K_{sv}$ ) por espectros de emissão em estado estacionário;

<sup>g</sup> Taxa de absorc o da constante EB-DNA ( $k_q$ ) por espectros de emissão em estado estacionário.

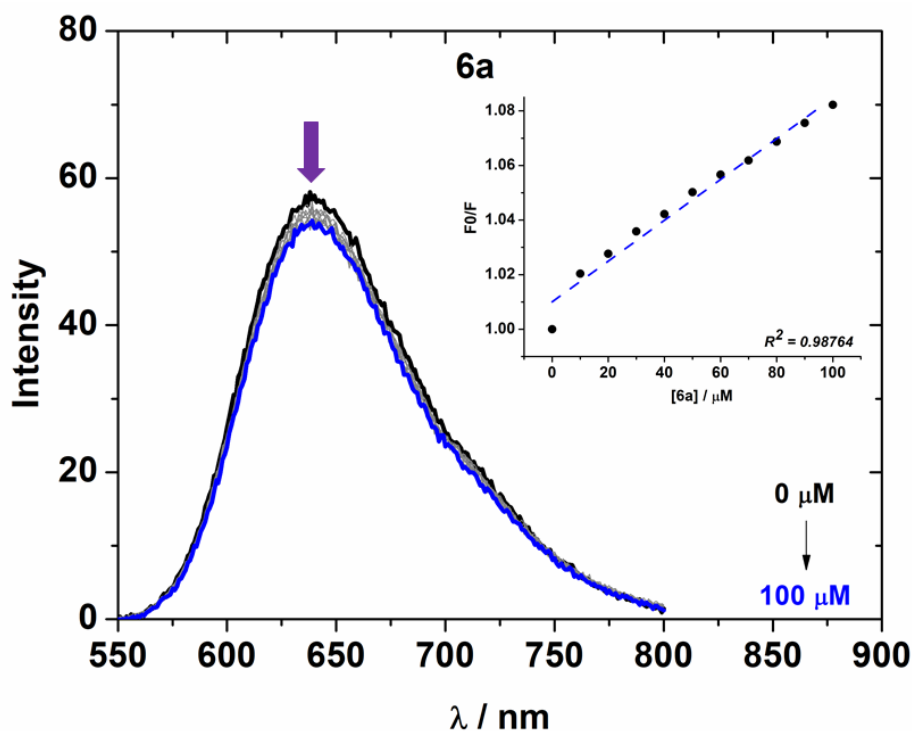
Geralmente, os espectros de absorção dos compostos estudados podem ser analisados na faixa de 300-400 nm mediante várias adições de CT-DNA (propriedades de hipocromicidade), revelando a capacidade de ligação de pequenas moléculas contra o DNA. Foi observado também, um ligeiro desvio batocrômico para os compostos diflúor-organoboro **7aa-ai** e **7be**, indicando uma interação eletrostática fraca ou não observada entre os três compostos citados e o DNA (Tabela 18). A alteração na banda de transição dos derivados em  $\pi \rightarrow \pi^*$  pode resultar da interação do composto boro com os resíduos do núcleo base da estrutura do DNA (Figura 49), que são possíveis através de forças hidrofóbicas, tal como anteriormente reportado para alguns outros compostos de boro.

Além disso, os valores constantes  $K_b$  para os compostos foram calculados e estão resumidos na Tabela 19. Estes valores de constantes de ligação estão associados à estabilidade do complexo  $BF_2$ -DNA, enquanto a energia livre indica a espontaneidade/não espontaneidade do processo de ligação dos compostos com DNA. Nesse sentido, as energias livres calculadas foram obtidas como valores negativos (-6,90 a -7,73 kcal/mol), indicando a espontaneidade da interação entre as unidades dos compostos de boro e o DNA, sendo essa interação termodinamicamente espontânea.

Na análise das emissões de fluorescência em estado estacionário, foram também utilizados ensaios de EB-DNA de interação competitiva para determinar o deslocamento do corante de brometo de etídeo (EB) do agente intercalador do CT-DNA. Este estudo foi realizado a fim de fornecer informações adicionais sobre a afinidade de interação dos compostos sintetizados **7aa-ai** e **7be** com o DNA. Desta forma, a emissão de fluorescência do composto **7ac** foi monitorada aumentando a concentração do fluoróforo a uma concentração fixa de CT-DNA pré-tratado com EB (Figura 50). Os espectros de fluorescência de emissão de EB-DNA dos demais compostos são apresentados nos Anexos.

A experiência de competição do EB-DNA mostra uma intensa emissão de fluorescência localizada em  $\lambda_{em} = 649$  nm sob excitação em  $\lambda_{exc} = 510$  nm, conforme descrito para a emissão do corante brometo de etídeo. Os espectros de emissão de EB ligados ao CT-DNA na ausência do composto **7ac** (linha negra sólida) também podem ser observados. Após a adição de **7ac** ao adutor de EB-DNA, a emissão de EB induzida pelo ácido nucléico diminuiu de intensidade. Isto demonstra uma fraca fluorescência do adutor EB-DNA, conforme estimado pelos valores do  $K_{sv}$  (Table 18). Este comportamento pode ser atribuído à concorrência dos compostos de boro com EB sobre a ligação do par elétrons de base do CT-DNA (modo de intercalação). Além disso, o subconjunto da Figura 50 mostra a parcela de Stern-Volmer, onde foi obtida uma

correlação linear entre  $F_0/F$  e a concentração do composto **7ac**. Foram obtidos valores elevados para a taxa constante de extinção ( $k_q$ ), que foram superiores à constante de difusão ( $k_{diff} \sim 7,40 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  a 298 K, de acordo com a teoria de Smoluchowski-Stokes-Einstein). Isto indica um mecanismo de interação estática entre os compostos boro e o EB-DNA.

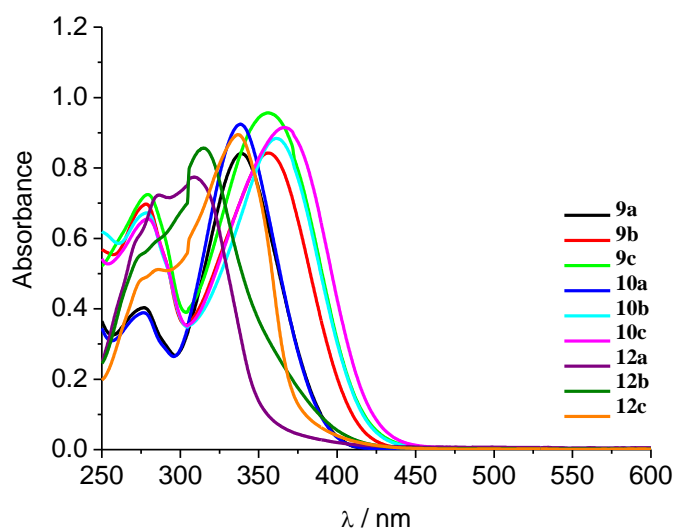


**Figura 50.** Espectros de emissão de fluorescência de EB ligados ao CT-DNA na presença de **6a** numa mistura de DMSO (2%)/Tris-HCl pH 7,2 a  $\lambda_{exc} = 510 \text{ nm}$ . O conjunto mostra a relação entre  $F_0/F$  versus a concentração do composto **6a** de acordo com a equação de Volmer-esternal.

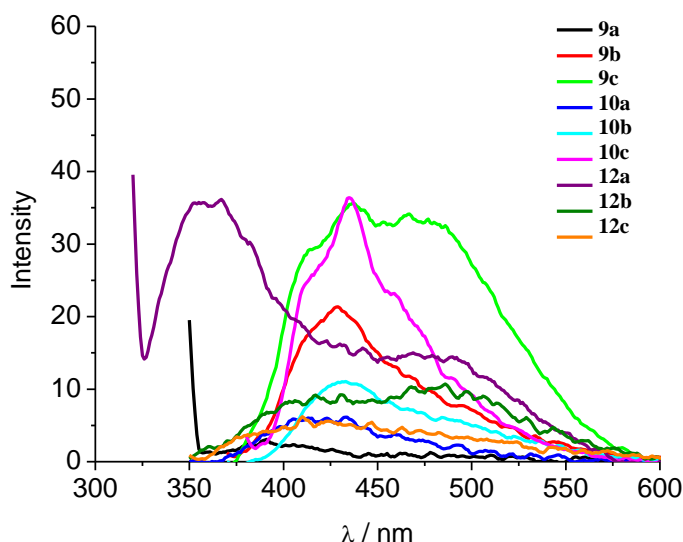
#### 4.10. Análise de UV-Vis e de fluorescência de emissão dos compostos **9,10,12a**, **9,10,12b** e **9,10,12e**

Para os derivados cumarínicos **9,10,12a**, **9,10,12b** e **9,10,12e**, os espectros de absorção UV-vis foram registados em soluções de DCM entre 250 e 600 nm, e são apresentados na Figura 51. Os comprimentos de onda máximos e os coeficientes de absorção molar de todos os compostos **9**, **10** e **12** são apresentados na Tabela 19. A absorção nos compostos apresentou duas bandas: A primeira a cerca de 270-290 nm e a segunda transição a cerca de 305-370 nm, que podem ser todas atribuídas às bandas de transição  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Verifica-se que os deslocamentos das bandas não ocorrem devido às propriedades eletrônicas dos substituintes presentes nas moléculas.

Todos os compostos cumarínicos mostraram fluorescência com rendimentos quânticos de moderados a baixos ( $\Phi^f$ ) em solução de DCM, quando comparado com o DPA referência de emissão (Figura 52). Os compostos **9c** e **12c** tinham os maiores valores de rendimento quântico, devido à presença do grupo tienila (Tabela 19). Deste modo, apenas o composto **12c** apresenta perfil de emissão de UV, uma vez que todos os outros derivados emitem na região do violeta ao azul. Além disso, todos os derivados cumarínicos exibiram deslocamentos de Stokes de moderados a grandes, o que é atribuído à presença de grupos com efeito doador e, isto pode ser atribuído às propriedades do estado das ICT que existem nestas estruturas. Dessa forma, de acordo com a estrutura dos compostos, é plausível que as propriedades de emissão de fluorescência observadas nestes derivados, seja proveniente da cumarina, uma vez que a enamina não tem emissão de fluorescência.



**Figura 51.** Espectros eletrônicos de absorção dos derivados cumarínicos em solução de DCM ( $[ ] = 1,5 \times 10^{-4} \text{ M}$ ).



**Figura 52.** Espectros de fluorescência de emissão de **9,10,12a, 9,10,12b e 9,10,12e** em solução de DCM ( $[ ] = 2,0 \times 10^{-6} \text{ M}$ ). Os comprimentos de onda de excitação foram selecionados de acordo com a banda de absorção máxima e menor transição de energia dos compostos.

**Tabela 19.** Dados de UV-vis e de fluorescência de emissão dos compostos **9,10,12a, 9,10,12b e 9,10,12e**.

Composto	$\lambda / \text{nm} (\epsilon; \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1})^{\text{a}}$	Emissão / nm <sup>b</sup>	$\Phi_{\text{f}}^{\text{c}}$	Deslocamento de Stoke / nm <sup>d</sup>
<b>9a</b>	275 (2,706), 339 (5,606)	390	0.06	51
<b>9b</b>	278 (4,626), 357 (5,586)	428	0.11	71
<b>9e</b>	279 (4,820), 355 (6,366)	450	0.25	95
<b>10a</b>	276 (2,580), 338 (6,133)	417	0.03	79
<b>10b</b>	278 (4,460), 361 (5,853)	430	0.06	69
<b>10e</b>	280 (4,346), 366 (6,100)	435	0.15	69
<b>12a</b>	286 (4,813), 308 (5,160)	359	0.05	51
<b>12b</b>	274 (sh), 314 (5,700)	477	0.09	163
<b>12e</b>	283 (3,386), 337 (5,966)	421	0.34	84

a Em solução de diclorometano;

b Excitado na faixa de transição de menos energia;

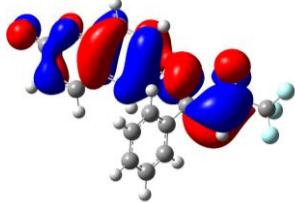
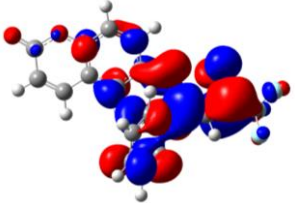
c Utilizando como padrão 9,10 difenilantraceno em solução de clorofórmio ( $\Phi_{\text{fl}} = 0,65$ ); d = em - abs;

d  $\Delta\lambda = \lambda_{\text{em}} - \lambda_{\text{abs}}$ .

#### 4.10.1. Cálculos teóricos TD-DFT dos compostos 9,10,12a, 9,10,12b e 9,10,12e

Para uma melhor percepção das orbitais de fronteira e das propriedades espectroscópicas observadas dos compostos **9,10,12a**, **9,10,12b** e **9,10,12e**, foram realizados cálculos de TD-DFT, utilizando o pacote de programas *Gaussian 09*. Todas as estruturas geométricas foram otimizadas ao nível da teoria SCRF(PCM)-B3LYP/cc-pVTZ. Os valores calculados para os comprimentos de onda máximos de absorção foram fechados e de acordo com os resultados experimentais em DCM. Na Tabela 20 destaca-se a distribuição eletrônica do HOMO e do LUMO para o composto **12b**. Pode-se observar que as densidades HOMO e LUMO em **12b** foram deslocalizadas sobre toda a molécula. O mesmo comportamento pode ser observado para os demais compostos estudados (Anexos).

**Tabela 20.** Parcelas de amplitude orbital molecular (geradas com valor de 0,02 au), energia de excitação ( $E$ ) e resistência dos osciladores ( $f$ ) para os orbitais HOMO-LUMO, calculados ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ em DCM para o composto (**12b**).

Solvente	HOMO	$E/\lambda/f$	LUMO
DCM		3.9012 eV/ 317.81 nm/ 0.6050	

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1. 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.

#### 5.1.1. Reagentes

- Ácido 4-toluenossulfônico hidratado;
- Trimetilortoformiato;
- 4-metóxi-acetofenona;
- 4-bromo-acetofenona;
- 4-metil-acetofenona;
- 2-acetil-tiofenona;
- 4-flúor-acetofenona;
- 4-nitro-acetofenona;
- 2-aceto-naftona;
- 4-hidróxi-cumarina;
- 2-*H*-cromen-2-ona;
- Zinco em pó;
- Cloreto de amônio;
- Cloreto de tricloroacetila;
- Anidrido trifluoracético;
- Trifluorboroeterato;
- Trietilamina;
- Iodo;
- Cloreto de Zinco;
- 2-metóxi-propeno;
- Cumarina;
- Ácido clorídrico 37% P.A.;
- Ácido nítrico concentrado;
- Ácido sulfúrico concentrado;
- Ácido acético glacial;
- Butilamina;
- Isopropilamina;
- Anilinas em geral;
- Sulfato de sódio anidro;
- Carbonato de sódio anidro.

#### 5.1.2. Solventes



- Acetato de etila;
- Álcool etílico absoluto P.A.;
- Álcool metílico destilado sob magnésio e iodo;
- Anidrido acético;
- Clorofórmio P.A.;
- Clorofórmio destilado sob P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>;
- Clorofórmio-*d*<sub>6</sub>;
- Acetona-*d*<sub>6</sub>;
- Dimetilsulfóxido;
- Dimetilsulfóxido -*d*<sub>6</sub>;
- Acetona-*d*<sub>6</sub>;
- Acetonitrila;
- Hexano;
- Diclorometano;
- Dicloroetano;
- Tetrahydrofurano;
- Água destilada;
- Piridina destilada sob hidróxido de potássio;
- Tetrametilsilano.

## 5.2. Aparelhos Utilizados

### 5.2.1. Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram registrados nos Espectrômetros: BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H e 100,62 MHz para <sup>13</sup>C) e Bruker Avance III (600 MHz para <sup>1</sup>H e <sup>19</sup>F e 151 MHz para <sup>13</sup>C). Os dados de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, em solventes deuterados, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para <sup>1</sup>H e 100,61 MHz para <sup>13</sup>C; *lock* interno pelo <sup>2</sup>D do solvente; largura de pulso 8,0 μs para <sup>1</sup>H e 13,7 μs para <sup>13</sup>C; tempo de aquisição 6,5 s para <sup>1</sup>H e 7,6 s para <sup>13</sup>C; janela espectral 2400 Hz para <sup>1</sup>H e 11500 Hz para <sup>13</sup>C; número de varreduras de 8 a 32 para <sup>1</sup>H e 2000 a 20000 para <sup>13</sup>C; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para <sup>1</sup>H e 0,371260 para <sup>13</sup>C. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de ±0,01 ppm.

Os espectros de RMN <sup>19</sup>F foram registrados em 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<sub>3</sub> e usando como referências externas CFCl<sub>3</sub>. Os espectros de 2D (HMBC,

HMQC) foram adquiridos em Bruker Avance III (600 MHz para  $^1\text{H}$  e 151 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) equipado com um probe PABBO de 5mm, com tubos de 5 mm a 298 K, com resolução digital de 0,01 ppm em  $\text{CDCl}_3$ . Todos os resultados foram apresentados com o deslocamento químico ( $\delta$ ), multiplicidade, integração e constantes de acoplamento (Hz). As abreviaturas para as multiplicidades são: s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete, dd = duplo duplete e qui = quinteto.

### **5.2.2. Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM)**

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo à Gás HP 6890 acoplado a um detector de massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane) – temperatura máxima de  $325^\circ\text{C}$  – (30m x 0.32mm., 0.25 $\mu\text{m}$ ). Fluxo de gás hélio de 2 mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor  $250^\circ\text{C}$ ; Seringa de 10  $\mu\text{L}$ , com injeção de 1  $\mu\text{L}$ ; Temperatura inicial do forno de  $70^\circ\text{C}/\text{min}$  e após aquecimento de  $12^\circ\text{C}/\text{min}$  até  $280^\circ\text{C}$ . Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

### **5.2.3. Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS)**

As massas de alta resolução foram realizadas na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) em um espectrômetro de massa LTQ Orbitrap Discovery (Thermo Fisher Scientific). Neste sistema, encontra-se o espectrômetro de massa linear LTQ XL e um analisador de massa Orbitrap. Os experimentos foram realizados por infusão direta de amostra (fluxo: 10  $\mu\text{L} / \text{min}$ ) no modo de íons positivos usando ionização por eletrospray. Os cálculos de composição elementar para comparação foram executados usando a ferramenta específica incluída no módulo Qual Browser do software Xcalibur (Thermo Fisher Scientific, versão 2.0.7).

Também foram realizadas análises de espectrometria de massa de alta resolução por ionização por eletrospray (ESI-QTOF) na Universidade de Caxias do Sul (UCS), realizada em um equipamento micrOTOF-Q II de Bruker Daltonics em modo positivo. As amostras foram solubilizadas em acetonitrila de grau HPLC contendo ácido fórmico, 0,1% (v/v) e injetadas na fonte ESI por meio de uma bomba de seringa a um fluxo de  $5,0 \mu\text{L} \text{ min}^{-1}$ . Os seguintes parâmetros do instrumento foram aplicados: a tensão capilar e de cone foram ajustadas para +4000 V e +40 V, respectivamente, com uma temperatura de dessolvatação de  $180^\circ\text{C}$ . Para

aquisição e processamento de dados, utilizou-se Compass 1.3 para o software micrOTOF-Q II (Bruker daltonics, EUA). Os dados foram coletados na faixa  $m/z$  de 50-1200 na velocidade de duas varreduras por segundo.

#### 5.2.4. Ponto de Fusão

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

#### 5.2.5. Análise elementar

As análises elementares foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo, e no analisador CHN Perkin-Elmer 2400 Series II, na Universidade de Santa Cruz do Sul.

#### 5.2.6. Difração de raios-x

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

Também foram realizadas usando D8 Venture, Bruker detector Photon CMOS (AgK $\alpha$  radiação:  $\lambda = 0.56086 \text{ \AA}$ )<sup>77</sup> até uma resolução de  $(\sin u/l)_{\max} = 0.60 \text{ \AA}^{-1}$ , na temperatura de 293

---

<sup>77</sup> Bruker (2010). APEX2, SAINT, SADABS and XSHLL. Bruker AXS Inc.: Madison, Wisconsin, USA, 2010.

K. As estruturas foram resolvidas com SHELXS-2013 [18] usando método direto, e foram refinadas com SHELXL-2013<sup>78</sup> em F2 para todas as reflexões. Os átomos de não hidrogênio foram refinados usando parâmetros de deslocamento anisotrópico. As posições dos átomos de hidrogênio foram calculadas para posições idealizadas.

### 5.3. Espectroscopia de absorção e emissão

Os espectros de absorção de UV-vis foram registrados utilizando um espectrofotômetro Shimadzu UV-2600 (intervalo de dados, 1,0 nm), em CHCl<sub>3</sub>, DMSO ou MeOH como solvente, em uma concentração de 2,0 x 10<sup>-4</sup> M de cada composto. Os espectros de fluorescência foram medidos em soluções 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. Os rendimentos quânticos de fluorescência ( $\Phi_f$ ) foram determinados em solução por comparação com os espectros de fluorescência corrigidos, utilizando como padrão o 9,10-difenilantraceno (DPA) em clorofórmio ( $\Phi_f = 0,65$ ,  $\lambda_{ex} = 366$  nm). Os espectros de fluorescência foram registrados para as amostras e os rendimentos quânticos de fluorescência foram calculados a partir da Equação 1.

#### Equação 1

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

em que,  $\Phi_f^{ref}$  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.

<sup>78</sup> G. Sheldrick, A short history of SHELX, *Acta Crystallogr. A.* **2008**, *64*, 112.

## 5.4. 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 frequência 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.

## 5.5. Procedimentos Experimentais

### 5.5.1. Síntese dos Acetais e das 4-alcóxi-4-alkila[alkil, aril, heteroaril]-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas (1,2)

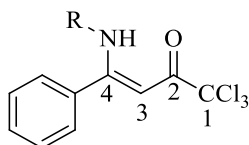
As reações de acetalização e acilação foram realizadas através das técnicas estabelecidas pelo grupo NUQUIMHE e já descritas na literatura.

### 5.5.2. Síntese da 6-nitro-cumarina e 6-amino-cumarina 8

A reação de nitração e posterior redução do grupo nitro na cumarina foram realizadas de acordo com a técnica descrita por Datta e col. em 2011 e adaptado por Maia em 2014.<sup>30</sup>

### 5.5.3. Síntese das (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-[(alkil, aril)amina]but-3-en-2-ona (5aa-ai, 5be)

A um balão de 100 mL de duas bocas adaptado com condensador de refluxo e barra magnética, contendo uma solução de (Z)-1,1,1-tricloro-4-metóxi-4-fenilbut-3-en-2-ona (5 mmol) em etanol P.A (20 mL), foi adicionado 1,5 equivalente de (alkil, aril)-amina em uma única porção. A mistura permaneceu sob agitação magnética na temperatura de refluxo por 24 horas. Após este tempo, ao retornar à temperatura ambiente, formou-se um precipitado que foi filtrado e lavado com etanol gelado. Os produtos foram obtidos puros após recristalização em etanol e secos a pressão reduzida. Os compostos  $\beta$ -enamino cetônicos foram obtidos com rendimentos de 61 – 90%.



**(Z)-1,1,1-tricloro-4-(isopropilamina)-4-fenilbut-3-en-2-ona (5aa):**

Sólido branco, rendimento 61%, p.f. 84 – 87 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,65 (s, 1 H, NH), 7,50 – 7,45 (m, 3 H, Ph), 7,38 – 7,36 (m, 2 H, Ph), 5,68 (s, 1 H, H – 3), 3,77 – 3,65 (m, 1 H, C–H), 1,23 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,21 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 180,5 (C-2), 169,1 (C-4), 134,9 (Ph), 130,0 (Ph), 128,7 (Ph), 127,1 (Ph), 97,2 (CCl<sub>3</sub>), 87,3 (C-3), 46,8 (CH), 23,9 (CH<sub>3</sub>).

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%) = 305 (M<sup>+</sup>, 5), 270 (1), 242 (9), 188 (100), 146 (19), 103 (14), 77 (7).

Análise elementar Calulada para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>NO (306,62): C, 50,92; H, 4,60; N, 4,57. Experimental: C, 50,89; H, 4,40; N, 4,59.

**(Z)-4-(butilamina)-1,1,1-tricloro-4-fenilbut-3-en-2-ona (5ab):**

Óleo marrom, rendimento 90 %.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,74 (s, 1 H, NH), 7,49 – 7,45 (m, 3 H, Ph), 7,39 – 7,36 (m, 2 H, Ph), 5,75 (s, 1 H, H – 3), 3,26 (q, *J* = 13,0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>–N), 1,57 (quint, *J* = 14,7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,37 (sext, *J* = 14,5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 180,6 (C-2), 170,2 (C-4), 134,6 (Ph), 130,1 (Ph), 128,7 (Ph), 127,4 (Ph), 97,2 (CCl<sub>3</sub>), 87,4 (C-3), 45,0 (CH<sub>2</sub>), 32,3 (CH<sub>2</sub>), 19,8 (CH<sub>2</sub>), 13,5 (CH<sub>3</sub>).

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%) = 319 (M<sup>+</sup>, 4), 256 (7), 202 (100), 184 (6), 103 (9).

Análise elementar Calulada para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>NO (320,64): C, 52,44; H, 5,03; N, 4,37. Experimental: C, 52,46; H, 5,03; N, 4,44.

**(Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-(fenilamina)but-3-en-2-ona (5ac):**

Sólido amarelo, rendimento 76%, p.f. 123 – 124 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12,02 (s, 1 H, NH), 7,41 – 7,39 (m, Ph), 7,36 – 7,33 (m, Ph), 7,16 (tt, *J* = 7,6, *J* = 2 Hz, Ph), 7,07 (tt, *J* = 7,3, *J* = 1,3 Hz, Ph), 6,81 (dd, *J* = 8,5, *J* = 1,1 Hz, Ph), 6,04 (s, 1 H, H – 3).

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 181,7 (C-2), 165,7 (C-4), 138,3 (Ph), 134,6 (Ph), 130,4 (Ph), 128,9 (Ph), 128,7 (Ph), 128,4 (Ph), 125,5 (Ph), 123,7 (Ph), 96,9 (CCl<sub>3</sub>), 90,9 (C-3).

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%) = 339 (M<sup>+</sup>, 4), 269 (12), 222 (100), 180 (5), 77 (16).

HRMS (ESI-TOF): C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>NO (M + H). Calculado: 340,0057. Experimental 340,0069.

**(Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-(*p*-toluilaamina)but-3-en-2-ona (5ad):**

Sólido amarelo, rendimento 85%, p.f. 112 – 113 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12,04 (s, 1 H, NH), 7,42 – 7,32 (m, 4 H, Ph), 6,95 (d, *J* = 8,2 Hz, Ph), 6,70 (d, *J* = 8,3 Hz, Ph), 6,02 (s, 1 H, H – 3), 2,25 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 181,5 (C-2), 165,8 (C-4), 135,6 (Ph), 135,4 (Ph), 134,7 (Ph), 130,3 (Ph), 129,5 (Ph), 128,6 (Ph), 128,4 (Ph), 123,6 (Ph), 97,0 (CCl<sub>3</sub>), 90,4 (C-3), 20,8 (CH<sub>3</sub>).

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%) = 353 (M<sup>+</sup>, 4), 319 (1), 236 (100), 91 (6).

HRMS (ESI-TOF): C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>NO (M + H). Calculado: 354,0214. Experimental 354,0226.

**(Z)-1,1,1-tricloro-4-((4-metoxifenil)amino)-4-fenilbut-3-en-2-ona (5ae):**

Sólido amarelo, rendimento 88%, p.f. 144 – 145 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12,06 (s, 1 H, NH), 7,41 – 7,32 (m, 5 H, Ph), 6,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H, Ph), 6,69 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H, Ph), 6,68 (s, 1 H, H – 3), 3,73 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 181,5 (C-2), 166,0 (C-4), 157,5 (Ph), 134,7 (Ph), 131,2 (Ph), 130,3 (Ph), 128,6 (Ph), 128,4 (Ph), 125,3 (Ph), 114,2 (Ph), 97,0 (CCl<sub>3</sub>), 90,0 (C-3), 55,4 (CH<sub>3</sub>).

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%) = 369 (M<sup>+</sup>, 9), 334 (2), 252 (100), 209 (26).

HRMS (ESI-TOF): C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (M + H). Calculado: 370,0163. Experimental 370,0173.

**(Z)-1,1,1-tricloro-4-((4-nitrofenil)amino)-4-fenilbut-3-en-2-ona (5af):**

Sólido amarelo, rendimento 65%, p.f. 107 – 109 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,83 (s, 1 H, NH), 8,03 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H, Ph), 7,53 – 7,49 (m, 1 H, Ph), 7,44 – 7,37 (m, 4 H, Ph), 6,85 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H, Ph), 6,16 (s, 1 H, H – 3).

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 182,6 (C-2), 163,8 (C-4), 144,4 (Ph), 144,0 (Ph), 133,9 (Ph), 131,2 (Ph), 129,3 (Ph), 128,2 (Ph), 124,8 (Ph), 122,4 (Ph), 96,5 (CCl<sub>3</sub>), 94,1 (C-3).

Análise elementar Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (385,63): C, 49,83; H, 2,88; N, 7,26.  
Experimental: C, 49,78; H, 2,85; N, 7,26.

**(Z)-1,1,1-tricloro-4-((4-fluorfenil)amina)-4-fenilbut-3-en-2-ona (5ag):**

Sólido bege, rendimento 87%, p.f. 115 – 116 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,95 (s, 1 H, NH), 7,42 – 7,30 (m, 5 H, Ph), 6,88 – 6,77 (m, 4 H, Ph), 6,04 (s, 1 H, H – 3).

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 181,9 (C-2), 165,8 (C-4), 160,3 (d, *J* = 246,4 Hz, Ph), 134,4 (d, *J* = 3,2 Hz, Ph), 134,4 (Ph), 130,5 (Ph), 128,8 (Ph), 128,4 (Ph), 125,5 (d, *J* = 8,2 Hz, Ph), 115,9 (d, *J* = 22,9 Hz, Ph), 96,9 (CCl<sub>3</sub>), 90,8 (C-3).

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%) = 358 (M<sup>+</sup>, 3), 294 (4), 269 (13), 240 (100), 198 (4), 95 (8).

HRMS (ESI-TOF): C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>FNO (M + H). Calculado: 357,9963. Experimental: 357,9976.

**(Z)-4-((4-bromofenil)amina)-1,1,1-tricloro-4-fenilbut-3-en-2-ona (5ah):**

Sólido amarelo, rendimento 80%, p.f. 142 – 144 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,92 (s, 1 H, NH), 7,46 – 7,42 (m, 1 H, Ph), 7,39 – 7,32 (m, 4 H, Ph), 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H, Ph), 6,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H, Ph), 6,06 (s, 1 H, H – 3).

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 181,9 (C-2), 165,2 (C-4), 137,4 (Ph), 134,1 (Ph), 132,0 (Ph), 130,7 (Ph), 128,9 (Ph), 128,3 (Ph), 125,0 (Ph), 118,7 (Ph), 96,7 (CCl<sub>3</sub>), 91,5 (C-3).

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%) = 418 (M<sup>+</sup>, 10), 301 (M<sup>+</sup>, 100), 301 (M<sup>+2</sup>, 20), 302 (M<sup>+3</sup>, 97), 269 (27), 271 (7), 234 (14), 221 (51), 193 (41), 192 (7), 165 (14), 102 (15), 76 (16).

Análise elementar Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>BrCl<sub>3</sub>NO (419,52): C, 45,81; H, 2,64; N, 3,34.  
Experimental: C, 45,53; H, 2,54; N, 3,27.

**(Z)-1,1,1-tricloro-4-(naftalen-1-il-amina)-4-fenilbut-3-en-2-ona (5ai):**

Sólido amarelo, rendimento 85%, p.f. 149 – 151 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12,39 (s, 1 H, NH), 8,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (ddd, *J* = 6,9, 4,7, 1,4 Hz, 2H), 7,55 (ddd, *J* = 8,0, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,34 – 7,20 (m, 5 H, Ph), 7,12 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,19 (s, 1 H, H – 3).



$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 182,1 (C-2), 167,1 (C-4), 134,7 (Ph), 134,3 (Ph), 134,0 (Ph), 130,3 (Ph), 128,6 (Ph), 128,4 (Ph), 128,0 (Ph), 127,2 (Ph), 126,7 (Ph), 126,5 (Ph), 124,9 (Ph), 123,2 (Ph), 121,9 (Ph), 96,9 ( $\text{CCl}_3$ ), 91,2 (C-3).

MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%) = 391 ( $\text{M}^+$ , 7), 355 (2), 290 (3), 272 (100), 273 (21), 244 (9), 166 (4), 127 (14), 77 (5).

HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{NO}$  ( $\text{M} + \text{H}$ ): Calculado 390,0217. Experimental 390,0214.

**(Z)-1,1,1-triclor-4-((4-metoxifenil)amino)-3-metil-4-(p-toluil)but-3-en-2-ona (5be):**

Sólido amarelo, rendimento 85%, p.f. 115 – 116 °C.

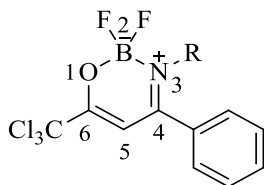
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13,11 (s, 1 H, NH), 7,14 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,66 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,61 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 3,70 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,34 (s, 3 H,  $\text{PhCH}_3$ ), 1,95 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 179,7 (C-2), 168,2 (C-4), 156,9 (Ph), 139,1 (Ph), 131,9 (Ph), 131,3 (Ph), 129,3 (Ph), 128,6 (Ph), 125,4 (Ph), 113,9 (Ph), 98,8 ( $\text{CCl}_3$ ), 94,8 (C-3), 55,3 ( $\text{OCH}_3$ ), 21,3 ( $\text{CH}_3$ ), 16,8 ( $\text{CH}_3$ ).

Análise elementar Calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_2$  (385.63): C, 57.24; H, 4.55; N, 3.51. Experimental: C, 57.18; H, 4.57; N, 3.51.

**5.5.4. Síntese dos 2,2-difluor-3-alkuil(aril)-4-fenil-6-(trialometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uid (7aa-ai, 7be)**

A um balão de 50 mL de duas bocas equipado com barra magnética, condensador de refluxo, tubo secante com o sistema flambado, solubilizou-se a (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-(alkuil,aril,amina)but-3-en-2-ona (1 mmol) e trietilamina seca (1 mL) em  $\text{CHCl}_3$  seco (15 mL), após completa solubilização adicionou-se  $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$  (1 mL). Ao se adicionar o  $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$  ocorre liberação de calor que pode ser observado pelo aquecimento do balão reacional. Após o sistema voltar a temperatura ambiente elevou-se a temperatura até o refluxo do  $\text{CHCl}_3$  por 18 horas. Depois das 18 horas, extraiu-se 3 vezes com água destilada (20 mL). A fase orgânica seca-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e o solvente evapora-se após filtração. Após a evaporação forma-se um óleo, a esse óleo adiciona-se etanol P.A até a completa solubilização e deixa-se *overnight* no freezer para precipitar. Os produtos puros são obtidos após recristalização em etanol em rendimentos de 50 – 91%.



**2,2-difluór-3-isopropil-4-fenil-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (7aa):**

Sólido marrom, rendimento 74%, p.f. 121 – 123 °C.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,59 – 7,57 (m, 3 H, Ph), 7,34 – 7,32 (m, 2 H, Ph), 6,23 (s, 1 H, H – 5), 4,19 – 4,14 (m, 1 H, C–H), 1,44 (t,  $J = 1,3$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,42 (t,  $J = 1,3$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172,30 (C-4), 165,39 (C-6), 134,20 (C-41), 130,79 (C-44), 129,41 (C-42), 125,74 (C-43), 96,86 (C-5), 91,70 ( $\text{CCl}_3$ ), 54,20 (CH), 21,83 ( $\text{CH}_3$ ).

$^{11}\text{B}$  NMR (193 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 (t,  $J = 17,5$  Hz).

$^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -134,64 – -134,99 (m).

Análise elementar Calulad para  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BCl}_3\text{F}_2\text{NO}$  (354,42): C, 44,06; H, 3,70; N, 3,95.

Experimental: C, 44,08; H, 3,85; N, 4,02.

**3-butil-2,2-difluór-4-fenil-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (7ab):**

Sólido marrom claro, rendimento 80%, p.f. 85 – 87 °C.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,60 – 7,55 (m, 3 H, Ph), 7,38 – 7,36 (m, 2 H, Ph), 6,29 (s, 1 H, H – 5), 3,58 (t, 2 H  $\text{CH}_2$ ), 1,73 (quint, 2 H  $\text{CH}_2$ ), 1,19 (sext, 2 H  $\text{CH}_2$ ), 0,79 (t, 3 H  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172,7 (C-4), 165,7 (C-6), 133,3 (C-41), 131,1 (C-44), 129,3 (C-42), 126,3 (C-43), 96,4 (C-5), 91,8 ( $\text{CCl}_3$ ), 48,8 ( $\text{NCH}_2$ ), 32,3 ( $\text{CH}_2$ ), 20,1 ( $\text{CH}_2$ ), 13,4 ( $\text{CH}_3$ ).

$^{11}\text{B}$  RMN (193 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,13 (t,  $J = 15,8$  Hz).

$^{19}\text{F}$  RMN (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -138,13 – -138,36 (m).

Análise elementar Calulad para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BCl}_3\text{F}_2\text{NO}$  (368,44): C, 45,64; H, 4,10; N, 3,80.

Experimental: C, 46,16; H, 3,84; N, 3,93.

**2,2-difluóro-3,4-difenil-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (7ac):**

Sólido amarelo claro, rendimento 65%, p.f. 198 – 199 °C.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,41 – 7,14 (m, 10 H, Ph), 6,60 (s, 1 H, H – 5).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 172,3 (C-4), 167,9 (C-6), 139,6 (C-31), 133,5 (C-41), 131,5 (C-44), 129,0 (C-42), 128,7 (Ph), 128,6 (Ph), 128,2 (Ph), 126,4 (Ph), 96,3 (C-5), 91,8 ( $\text{CCl}_3$ ).

$^{11}\text{B}$  RMN (193 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34 (t,  $J = 12,7$  Hz).

$^{19}\text{F}$  RMN (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -132,97 – -134,25 (m).

Análise elementar Calculad para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BCl}_3\text{F}_2\text{NO}$  (388,43): C, 49,47; H, 2,85; N, 3,61.  
Experimental: C, 49,41; H, 2,96; N, 3,61.

**2,2-diflúor-4-fenil-3-(*p*-toluil)-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (7ad):**

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,39 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1 H, Ph), 7,31 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2 H, Ph), 7,23 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2 H, Ph), 7,04 (q,  $J = 8,4$  Hz, 4 H, Ph), 6,58 (s, 1 H, H – 5), 2,28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172,0 (C-4), 167,7 (C-6), 138,3 (C-31), 137,1 (C-34), 133,7 (C-41), 131,4 (C-44), 129,6 (C-42), 128,7 (Ph), 128,6 (Ph), 126,1 (C-43), 96,3 (C-5), 91,9 ( $\text{CCl}_3$ ), 21,0 ( $\text{CH}_3$ ).

$^{11}\text{B}$  RMN (193 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,31 (t,  $J = 12,4$  Hz).

$^{19}\text{F}$  RMN (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -133,84 – -133,90 (m).

Análise elementar Calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BCl}_3\text{F}_2\text{NO}$  (402,46): C, 50,73; H, 3,26; N, 3,48.  
Experimental: C, 50,57; H, 3,32; N, 3,52.

**2,2-diflúor-3-(4-metoxifenil)-4-fenil-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (7ae):**

Sólido amarelo, rendimento 91%, p.f. 152 – 153 °C.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,42 – 7,38 (m, 1 H, Ph), 7,35 – 7,30 (m, 2 H, Ph), 7,25 – 7,22 (m, 2 H, Ph), 7,06 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H, Ph), 6,76 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1 H, Ph), 6,58 (s, 1 H, H – 5), 3,75 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171,8 (C-4), 167,5 (C-6), 159,1 (C-34), 133,7 (C-31), 132,4 (C-41), 131,3 (C-44), 128,8 (Ph), 128,6 (Ph), 127,4 (Ph), 114,2 (Ph), 96,3 (C-5), 91,8 ( $\text{CCl}_3$ ), 55,4 ( $\text{OCH}_3$ ).

$^{11}\text{B}$  RMN (193 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (t,  $J = 12,2$  Hz).

$^{19}\text{F}$  RMN (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -131,70 – -136,45 (m).

Análise elementar Calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BCl}_3\text{F}_2\text{NO}_2$  (418,46): C, 48,79; H, 3,13; N, 3,35.  
Experimental: C, 48,64; H, 3,22; N, 3,24.

**2,2-diflúor-3-(4-nitrofenil)-4-fenil-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (7af):**

Sólido amarelo, rendimento 60%, p.f. 201 – 202 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,13 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H, Ph), 7,48 – 7,43 (m, 1 H, Ph), 7,38 – 7,33 (m, 4 H, Ph), 7,23 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H, H – 5).

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173,6 (C-4), 169,7 (C-6), 147,1 (C-31), 145,3 (C-34), 132,9 (C-41), 132,3 (C-44), 129,3 (C-43), 128,6 (C-32), 127,8 (C-42), 124,4 (C-33), 96,5 (C-5), 91,6 (CCl<sub>3</sub>).

<sup>11</sup>B RMN (193 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30.

<sup>19</sup>F RMN (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -132,18 – -132,59 (m).

Análise elementar Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>BCl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (433,43); C, 44,34; H, 2,33; N, 6,46. Experimental: C, 44,33; H, 2,20; N, 6,38.

**2,2-diflúor-3-(4-fluorofenil)-4-fenil-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (7ag):**

Sólido amarelo, rendimento 67%, p.f. 169 – 170 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,45 – 7,40 (m, 1 H, Ph), 7,36 – 7,32 (m, 2 H, Ph), 7,23 – 7,21 (m, 2 H, Ph), 7,15 – 7,12 (m, 2 H, Ph), 6,99 – 6,94 (m, 2 H, Ph), 6,60 (s, 1 H, H – 5).

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172,7 (C-4), 168,1 (C-6), 161,9 (*J* = 249,4 Hz, C-34), 135,6 (d, *J* = 3,1 Hz, C-31), 133,3 (C-41), 131,6 (C-44), 128,9 (C-42), 128,5 (C-4), 128,2 (d, *J* = 8,6 Hz, C-32), 116,1 (d, *J* = 23,1 Hz, C-33), 96,3 (C-5), 91,7 (CCl<sub>3</sub>).

<sup>11</sup>B RMN (193 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28 (t, *J* = 12,5 Hz).

<sup>19</sup>F RMN (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -112,39 (s); -133,37 – -133,43 (m)

Análise elementar Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>BCl<sub>3</sub>F<sub>3</sub>NO (406,42): C, 47,28; H, 2,48; N, 3,45. Experimental: C, 46,97; H, 2,30; N, 3,59.

**3-(4-bromo-fenil)-2,2-diflúor-4-fenil-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (7ah):**

Sólido amarelo, rendimento 50%, p.f. 174 – 175 °C.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,46 – 7,33 (m, 5 H, Ph), 7,23 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1 H, Ph), 7,03 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H, Ph), 6,61 (s, 1 H, H – 5).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172,6 (C-4), 168,4 (C-6), 138,7 (C-31), 133,2 (C-41), 132,3 (C-44), 131,8 (C-34), 129,0 (C-42), 128,6 (C-43), 128,0 (C-32), 122,3 (C-33), 94,7 (C-5), 91,7 ( $\text{CCl}_3$ ).

$^{11}\text{B}$  RMN (193 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,25 (t,  $J = 12,0$  Hz).

$^{19}\text{F}$  RMN (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -133,21 (s).

Análise elementar Calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BBrCl}_3\text{F}_2\text{NO}$  (467,33): C, 41,12; H, 2,16; N, 3,00. Experimental: C, 41,29; H, 2,00; N, 3,05.

**2,2-difluór-3-(naftalen-2-il)-4-fenil-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (7ai):**

Sólido amarelo, rendimento 74%, p.f. 197 – 198 °C.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,77 – 7,74 (m, 3 H, Ph), 7,49 – 7,37 (m, 4 H, Ph), 7,21 – 7,17 (m, 3 H, Ph), 7,10 – 7,06 (m, 2 H, Ph), 6,69 (s, 1 H, H – 5).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 174,9 (C-4), 168,5 (C-6), 135,9 (Ph), 133,8 (Ph), 133,5 (Ph), 131,4 (Ph), 129,0 (Ph), 128,6 (Ph), 128,3 (Ph), 128,2 (Ph), 127,4 (Ph), 127,2 (Ph), 126,5 (Ph), 125,0 (Ph), 124,7 (Ph), 122,8 (Ph), 96,2 (C-5), 91,9 ( $\text{CCl}_3$ ).

$^{11}\text{B}$  RMN (193 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,75 – 1,16 (m).

$^{19}\text{F}$  RMN (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -132,66 – -137,64 (m).

Análise elementar Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{BCl}_3\text{F}_2\text{NO}$  (438,49): C, 54,78; H, 2,99; N, 3,19. Experimental; C, 54,72; H, 3,17; N, 3,31.

**2,2-difluór-3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-(*p*-toluil)-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (7be):**

Sólido amarelo, rendimento 69%, p.f. 171 – 173 °C.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,10 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 6,95 – 6,91 (m, 4 H), 6,69 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,30 (s, 3 H,  $\text{PhCH}_3$ ), 1,96 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 177,0 (C-4), 164,1 (C-6), 158,7 (C-34), 140,3 (C-31), 133,0 (C-41), 130,0 (C-44), 129,3 (C-42), 127,9 (C-43), 127,2 (C-32), 113,9 (C-32), 103,4 (C-5), 94,0 ( $\text{CCl}_3$ ), 55,3 (q,  $J = 6,6$  Hz, ( $\text{OCH}_3$ ), 21,3 (q,  $J = 4,9$  Hz, ( $\text{PhCH}_3$ ), 16,7 ( $\text{CH}_3$ ).

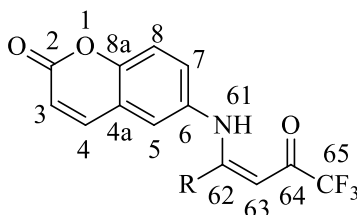
$^{11}\text{B}$  RMN (193 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,66 – 0,53 (m).

$^{19}\text{F}$  RMN (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -138,63 – -138,74 (m).

Análise elementar Calculada para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>BCl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (446,51): C, 51,11; H, 3,84; N, 3,14.  
Experimental: C, 51,11, H, 3,87, N, 3,12.

### 5.5.5. Síntese das β-enamino-cumarinas trialometil substituídas (9,10a-e)

Em um balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo e barra magnética, solubilizou-se a 6-amino-cumarina **8** (1 mmol) em acetonitrila P.A (25 mL) levemente aquecida, depois da completa solubilização adiciona-se as (Z)-1,1,1-trialometil-4-metóxi-4-(alquil, aril, heteroaril)-but-3-en-2-onas **1,2a-e** (2eq) solubilizadas em 5 mL de acetonitrila, eleva-se a temperatura de refluxo do solvente por 8 – 24 horas. Após este tempo o solvente é evaporado a pressão reduzida. Os produtos são obtidos na forma pura após purificação por coluna cromatográfica ou recristalização.



#### (Z)-6-((5,5,5-trifluór-4-oxopent-2-en-2-il)amina)-2H-cromen-2-ona (9a):

Sólido branco, rendimento 92%, p.f. 201 – 203 °C.

<sup>1</sup>H RMN (398 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12,56 (s, 1 H, NH), 7,73 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H, H – 4), 7,41 – 7,36 (m, 3 H, Ar), 6,52 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H, H – 3), 5,60 (s, 1 H, H – 63), 2,14 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 177,0 (q, *J* = 33,3 Hz, C-64), 167,8 (C-61), 159,9 (C-2), 152,6 (C-8a), 142,4 (C-4), 133,3 (C-4a), 128,8 (C-7), 124,2 (C-5), 119,4 (C-6), 118,0 (C-3), 118,0 (C-8), 117,2 (q, *J* = 288,3 Hz, CF<sub>3</sub>), 91,3 (C-62), 20,2 (CH<sub>3</sub>).

Análise elementar calculada para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> (297,22): C, 56,57; H, 3,39; N, 4,71.  
Experimental: C, 56,59; H, 3,11; N, 4,85.

#### (Z)-6-(4,4,4-trifluór-3-oxo-1-(fenilamina)but-1-en-1-il)-2H-cromen-2-ona (9b):

Sólido amarelo, rendimento 82%, p.f. 152 – 154 °C.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12,49 (s, 1 H, NH), 7,50 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1 H, H – 4), 7,45 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1 H, Ar), 7,38 – 7,31 (m, 4 H, Ar), 7,13 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H, H – 8), 6,99 – 6,94 (m, 2 H, Ar), 6,41(d,  $J = 9,6$  Hz, 1 H, H – 3), 5,76 (s, 1 H, H – 63).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 178,2 (q,  $J = 34,0$  Hz, C-63), 166,2 (C-61), 159,9 (C-2), 151,6 (C-8a), 142,3 (C-4), 134,5 (C-4a), 133,4 (C-61a), 131,0 (C-61d), 129,0 (C-61b), 128,3 (C-61c), 127,5 (C-7), 122,3 (C-5), 119,1 (C-6), 117,8 (C-3), 117,6 (C-8), 117,2 (q,  $J = 288,8$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 93,2 (C-62).

Análise elementar calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$  (359,29): C, 63,51; H, 3,37; N, 3,90. Experimental: C, 63,93; H, 3,18; N, 3,68.

**(Z)-6-((4,4,4-trifluór-1-(4-metoxifenil)-3-oxobut-1-en-1-il)amina)-2H-cromen-2-ona (9c):**

Sólido amarelo, rendimento 75%, p.f. 146 – 148 °C.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12,46 (s, 1 H, NH), 7,52 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1 H, H – 4), 7,27 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H, Ar), 7,14 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H, Ar), 7,03 – 6,97 (m, 2 H, Ph), 6,85 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 6,41 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1 H, H – 3), 5,74 (s, 1 H, H – 63), 3,82 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 177,8 (q,  $J = 33,7$  Hz, C-63), 166,0 (C-61), 161,8 (C-61a), 160,0 (C-2), 151,5 (C-8a), 142,4 (C-4), 134,8 (C-4a), 130,2 (C-61b), 127,6 (C-7), 125,2 (C-61d), 122,3 (C-5), 119,1 (C-6), 117,7 (C-3), 117,6 (C-8), 117,3 (q,  $J = 288,5$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 114,4 (C-61c), 92,8 (C-62), 55,4 ( $\text{OCH}_3$ ).

HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4$  (M + H). Calculado: 390,0948. Experimental: 390,0941.

**(Z)-6-((4,4,4-trifluór-1-(4-nitrofenil)-3-oxobut-1-en-1-il)amina)-2H-cromen-2-ona (9d):**

Sólido amarelo, rendimento 82%, p.f. 251 – 253 °C.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 12,36 (s, 1H, NH), 8,25 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H, Ar), 7,84 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H, H – 4), 7,79 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H, Ar), 7,47 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H, Ar), 7,30 (dd,  $J = 8,8, 2,6$  Hz, 1H, Ar), 7,23 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H, Ar), 6,42 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H, H – 3), 5,84 (s, 1H, H – 63).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, Acetone)  $\delta$ : 178,3 (d,  $J = 34,5$  Hz, C-63), 165,6 (C-61), 160,2 (C-61a), 153,1 (C-2), 149,8 (C-8a), 143,8 (C-4), 140,8 (C-61b), 134,9 (C-7), 131,2 (C-61d), 129,5 (C-5), 124,8 (C-6), 120,3 (C-3), 118,3 (C-8), 118,1 (C-61c), 118,1 (d,  $J = 289,0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 93,5 (C-62).

HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$  (M + H). Calculado: 403,0547. Experimental: 403,0602.

**(Z)-6-((4,4,4-trifluor-3-oxo-1-(tiofen-2-il)but-1-en-1-il)amina)-2H-cromen-2-ona (9e):**

Sólido amarelo, rendimento 73%, p.f. 122 – 125 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12,44 (s, 1 H, NH), 7,61 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H, H – 4), 7,49 (dd, *J* = 5,0, 1,2 Hz, 1 H, Ar), 7,28 – 7,17 (m, 4 H, Ar), 7,01 (dd, *J* = 5,0, 3,8 Hz, 1 H, Ar), 6,46 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H, H – 3), 5,93 (s, 1 H, H – 63),

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 177,8 (q, *J* = 33,9 Hz, C-63), 159,9 (C-61), 159,4 (C-2), 152,3 (C-8a), 142,4 (C-4), 134,4 (C-4a), 134,1 (C-61a), 131,6 (C-61b), 131,1 (C-61c), 128,8 (C-61d), 127,8 (C-7), 123,8 (C-5), 119,2 (C-6), 117,8 (C-3), 117,8 (C-8), 117,2 (q, *J* = 288,4 Hz, CF<sub>3</sub>), 92,2 (C-62).

Análise elementar calculada para C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S (365,32): C, 55,89; H, 2,76; N, 3,83. Experimental: C, 55,78; H, 2,58; N, 3,88.

**(Z)-6-((5,5,5-tricloro-4-oxopent-2-en-2-il)amino)-2H-cromen-2-ona (10a):**

Sólido branco, rendimento 50%, p.f. 209 – 211 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12,08 (s, 1 H, NH), 7,70 (d, *J* = 9,6 Hz, H-4), 7,40 – 7,33 (m, 3 H, H-5,7,8), 6,50 (d, *J* = 9,6 Hz, H-3), 5,93 (s, 1 H, H-63), 2,16 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>),

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 181,4 (C-64), 166,6 (C-62), 159,9 (C-2), 152,5 (C-8a), 142,4 (C-4), 133,7 (C-4a), 128,8 (C-7), 124,1 (C-5), 119,4 (C-6), 118,0 (C-8), 118,0 (C-3), 96,7 (CCl<sub>3</sub>), 88,9 (C-63), 20,6 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI-TOF): C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> (M + H). Calculado: 345,9794. Experimental: 345,9794.

**(Z)-6-((4,4,4-tricloro-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-ona (10b):**

Sólido amarelo, rendimento 95%, p.f. 150 – 153 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,97 (s, 1 H, NH), 7,46 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H, H-4), 7,44 – 7,33 (m, 5 H, Ar), 7,11 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H, Ar), 6,95 (dd, *J* = 7,3, 2,5 Hz, 2 H, Ar), 6,39 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H, H-3), 6,09 (s, 1 H, H-63).

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 182,2 (C-64), 165,3 (C-62), 160,0 (C-2), 151,4 (C-8a), 142,4 (C-4), 134,9 (Ar), 134,1 (C-4a), 130,8 (Ar), 129,0 (Ar), 128,4 (Ar), 127,3 (C-7), 122,0 (C-5), 119,1 (C-6), 117,7 (C-8), 117,5 (C-3), 96,7 (CCl<sub>3</sub>), 91,6 (C-63).

Análise elementar calculada para C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> (408,66): C, 55,84; H, 2,96; N, 3,43. Experimental: C, 56,28; H, 2,98; N, 3,62.



**(Z)-6-((4,4,4-tricloro-1-(4-metoxifenil)-3-oxobut-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-ona**

**(10c):**

Sólido amarelo, rendimento 45%, p.f. 185 – 188 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,97 (s, 1 H, NH), 7,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H, H-4), 7,29 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H, Ar), 7,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H, Ar), 6,99 – 6,95 (m, 2 H, Ar), 6,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H, Ar), 6,40 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H, H-3), 6,08 (s, 1 H, H-63), 3,82 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 181,9 (C-64), 165,1 (C-62), 161,7 (C-2), 160,0 (Ar), 151,3 (C-8a), 142,5 (C-4), 135,3 (C-4a), 130,1 (Ar), 127,4 (C-7), 125,9 (Ar), 121,9 (C-5), 119,1 (C-6), 117,6 (C-8), 117,5 (C-3), 114,4 (Ar), 96,8 (CCl<sub>3</sub>), 91,1 (C-63), 55,4 (OCH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI-TOF): C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> (M + H). Calculado: 438,0061. Experimental: 438,0050.

**(Z)-6-((4,4,4-tricloro-1-(4-nitrofenil)-3-oxobut-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-ona (10d):**

Sólido amarelo, rendimento 70%, p.f. 238 – 241 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,81 (s, 1 H, NH), 8,22 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H, Ar), 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H, Ar), 7,50 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H, H-4), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H, Ar), 6,99 – 6,93 (m, 2 H, Ar), 6,43 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H, H-3), 6,08 (s, 1 H, H-63).

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 182,6 (C-64), 162,3 (C-62), 159,7 (C-2), 151,7 (C-8a), 148,9 (Ar), 142,1 (C-4), 140,3 (Ar), 134,2 (C-4a), 129,6 (Ar), 127,4 (C-7), 124,2 (Ar), 122,4 (C-5), 119,4 (C-6), 118,2 (C-8), 118,0 (C-3), 96,3 (CCl<sub>3</sub>), 92,3 (C-63).

HRMS (ESI-TOF): C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M + H). Calculado: 452,9631. Experimental: 452,9686.

**(Z)-6-((4,4,4-tricloro-3-oxo-1-(tiofen-2-il)but-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-ona (10e):**

Sólido amarelo, rendimento 83%, p.f. 204 – 205 °C.

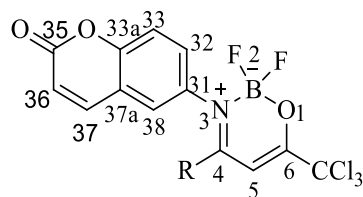
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,87 (s, 1 H, NH), 7,58 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H, H-4), 7,46 (dd, *J* = 5,0, 1,2 Hz, 1 H, Ar), 7,24 – 7,13 (m, 4 H, Ar), 7,01 – 6,99 (m, 1 H, Ar), 6,44 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H, H – 3), 6,27 (s, 1 H, H – 63).

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 182,0 (C-64), 160,0 (C-62), 158,4 (C-2), 152,0 (C-8a), 142,4 (C-4), 135,0 (C-4a), 134,9 (C-2-Tiofeno), 131,0 (C-2-Tiofeno), 130,4 (C-2-Tiofeno), 128,4 (C-2-Tiofeno), 127,8 (C-7), 123,3 (C-5), 119,2 (C-6), 117,7 (C-8), 117,7 (C-3), 96,7 (CCl<sub>3</sub>), 90,9 (C-63).

HRMS (ESI-TOF): C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S (M + H). Calculado: 415,9490. Experimental: 415,9487.

### 5.5.6. Síntese dos 2,2-difluór-3-(2-oxo-2*H*-cromen-6-il)-4-alkuil[aril(heteroaril)]-6-(triclorometil)- 2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (12a-e)

A um balão de 50 mL de duas bocas equipado com barra magnética, condensador de refluxo, tubo secante com o sistema flambado, solubilizou-se a (*Z*)-6-((4,4,4-tricloro-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amina)-2*H*-cromen-2-ona (1 mmol) e trietilamina seca (1 – 4 mL) em CHCl<sub>3</sub> seco (15 – 30 mL), após completa solubilização adicionou-se BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (1 – 4 mL). Ao se adicionar o BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O ocorre liberação de calor que pode ser observado pelo aquecimento do balão reacional. Após o sistema voltar à temperatura ambiente, elevou-se a temperatura até o refluxo do CHCl<sub>3</sub> por 3 – 48 horas. Após, extraiu-se 3 vezes com água destilada. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado após filtração. Após a evaporação, formase um óleo e, a esse óleo, adiciona-se etanol P.A até a completa solubilização e deixa-se *overnight* no freezer para precipitar. Os produtos puros são obtidos após recristalização em etanol.



#### 2,2-difluór-4-metil-3-(2-oxo-2*H*-cromen-6-il)-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (12a):

Condições reacionais: BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (2 mL), Et<sub>3</sub>N (2 mL), CHCl<sub>3</sub> (15 mL), tempo (3 horas).

Purificação: Recristalização em MeOH/Hexano (50:50). Aspecto físico: Sólido amarelo.

Rendimento: 65%. Ponto de fusão: 184 – 186 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,69 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H, H-37), 7,48 – 7,35 (m, 3 H, H-32,33,38), 6,49 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H, H-36), 6,45 (s, 1 H, H-5), 2,20 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>),

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 175,0 (C-4), 168,0 (C-6), 159,5 (C-35), 153,9 (C-33a), 142,3 (C-37), 135,0 (C-31), 128,8 (C-32), 124,7 (C-38), 119,6 (C-37a), 118,3 (C-36), 118,2 (C-33), 95,3 (C-5), 91,8 (C- CCl<sub>3</sub>), 22,4 (CCl<sub>3</sub>),

<sup>11</sup>B RMN (193 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 – 0,87 (s)

<sup>19</sup>F RMN (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -132,75 – -134,37.

Análise elementar calculada para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BCl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (394,39): C, 42,64; H, 2,30; N, 3,55.

Experimental: C, 42,86; H, 2,37; N, 3,53.

**2,2-difluór-3-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-4-fenil-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (12b):**

Condição reacional: BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (1 mL), Et<sub>3</sub>N (1 mL), CHCl<sub>3</sub> (15 mL), tempo (24 horas).

Purificação: Recristalização em MeOH/Hexano (50:50). Aspecto físico: Sólido amarelo.

Rendimento: 78%. Ponto de fusão: 218 – 221 °C.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,61 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-37), 7,45 – 7,42 (m, 2 H, Ar), 7,35 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, Ar), 7,25 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, Ar), 6,64 (s, 1H, H-5), 6,44 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-36).

<sup>13</sup>C RMN (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173,1 (C-4), 168,7 (C-6), 159,8 (C-35), 153,1 (C-33a), 142,5 (C-37), 135,9 (C-31), 133,0 (Ph), 131,9 (C-32), 129,8 (Ph), 129,1 (Ph), 128,6 (Ph), 125,4 (C-38), 119,1 (C-37a), 117,9 (C-33), 117,6 (C-36), 96,4 (C-5), 91,6 (CCl<sub>3</sub>).

<sup>11</sup>B RMN (193 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -1,31 (s).

<sup>19</sup>F RMN (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -132,63 (s).

Análise elementar calculada para C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>BCl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (456,46): C, 49,99; H, 2,43; N, 3,07.

Experimental: C, 49,82; H, 2,46; N, 3,11.

**2,2-difluór-3-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-4-(tiofen-2-il)-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (12e):**

Condição reacional: BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (4 mL), Et<sub>3</sub>N (4 mL), CHCl<sub>3</sub> (30 mL), time (48 hours).

Purificação: Cristalização em EtOH. Aspecto físico: Sólido amarelo. Rendimento: 50%. Ponto de fusão: 237 – 239 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,69 - 7,65 (m, 2H, H-37, H-thiophen-2-yl), 7,57 (dd, *J* = 4,0, 1,2 Hz, 1H, Ar), 7,50 (s, 1 H, H-38), 7,40 (s, 2H, H-Ar, H-thiophen-2-yl), 7,09 (dd, *J* = 5,0, 4,0 Hz, 1H, H-thiophen-2-yl), 6,92 (s, 1H, H-5), 6,48 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-36).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167,9 (C-4), 163,6 (C-6), 159,6 (C-35), 154,4 (C-33a), 142,3 (C-37), 137,1 (2-Tienil), 136,8 (2-Tienil), 135,7 (C-31), 133,6 (2-Tienil), 130,4 (C-32), 128,1 (2-Tienil), 126,2 (C-38), 119,9 (C-37a), 118,6 (C-36), 118,1 (C-33), 94,3 (C-5), 92,1 (CCl<sub>3</sub>).

<sup>11</sup>B RMN (193 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,23 – 1,09 (m).

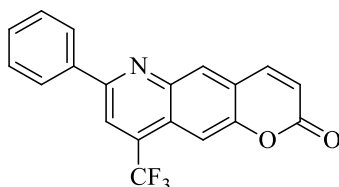
<sup>19</sup>F RMN (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -134,30 – -136,46 (m).

Análise elementar calculada para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BCl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (394,39): C, 42,64; H, 2,30; N, 3,55.

Experimental: C, 42,86; H, 2,37; N, 3,53.

### 5.5.7. Síntese da 8-fenil-10-(trifluormetil)-3*H*-pirano[3,2-*f*]quinolin-3-ona (13b) e 7-fenil-9-(trifluormetil)-2*H*-pirano[2,3-*g*]quinolin-2-ona (15b)

Em um balão de 50 mL de duas bocas solubilizou-se 0,5 mmol de (*Z*)-6-((4,4,4-trifluor-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amino)-2*H*-cromen-2-ona (**9b**) (0,5 mmol) 5 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado, elevou-se à temperatura a 120 °C por 24 horas. A reação foi acompanhada por TLC. Após esse tempo a reação retornou a t.a. e adicionou-se 20 mL de água sob banho de gelo e neutralizou-se a mistura reacional com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A mistura reacional resultante foi extraída com acetato de etila três vezes. A mistura dos isômeros foi isolada por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando hexano/acetato de etila (para composto linear 5%) (para o composto angular 10%) como eluente.

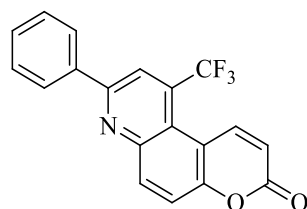


#### 7-Fenil-9-(trifluormetil)-2*H*-pirano[2,3-*g*]quinolin-2-ona (13b):

Sólido amarelo, rendimento 15%, p.f. 221 – 223 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,42 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,19 (dd, *J* = 8,1; 1,5 Hz, 2 H), 8,01 (d, *J* = 1,7 Hz, 2 H), 7,93 (dd, *J* = 9,6 Hz, 2 H), 7,61 – 7,53 (m, 3 H), 6,61 (dd, *J* = 9,6 Hz, 1 H).

HRMS (ESI-TOF): C<sub>19</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (M + H). Calculado: 342,0736. Experimental 342,0732.



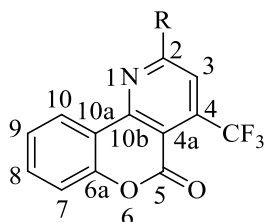
#### 8-fenil-10-(trifluormetil)-3*H*-pirano[3,2-*f*]quinolin-3-ona (15b):

Sólido branco, rendimento 10%, p.f. 187 – 189 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,61 (d, *J* = 1,93 Hz, 1 H), 8,42 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,22 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 2 H), 7,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,61 – 7,55 (m, 3 H), 6,60 (d, *J* = 10,3 Hz, 1 H).

### 5.5.8. Síntese das 4-trifluormetil-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-onas 20a-i

Em um balão de 50 mL de duas bocas equipado com barra magnética e condensador de refluxo, adicionou-se 1 mmol de 4-amino-cumarina (**17**) e 2 mmols da vinil cetona trifluormetil substituída. Após, adiciona-se ácido acético gracial e eleva-se a temperatura ao refluxo por 24 horas. Após decorrido o tempo e a temperatura voltar a t.a. adiciona-se 20 mL de água, forma-se um precipitado. Este precipitado é filtrado a vácuo e lavado com água. Após secar, o sólido é purificado por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando hexano/acetato de etila como eluente.



#### 2-Metil-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-ona (20a):

Sólido branco, rendimento 32%, p.f. 208 – 210 °C.

$^1\text{H}$  RMN (399 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,64 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H – 10), 7,65 (s, 1H, H – 3), 7,58 (t,  $J = 8,5$  Hz, 1H, H – 8), 7,38 – 7,33 (m, 2H, H – 7, H – 9), 2,82 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166,7 (C-2), 156,9 (C-10b), 153,9 (C-5), 152,7 (C-6a), 139,6 (q,  $J = 34,4$  Hz, C-4), 132,9 (Ph), 125,6 (Ph), 124,7 (Ph), 122,0 (q,  $J = 275,0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 121,6 (q,  $J = 6,4$  Hz, C-3), 118,5 (C-10a), 116,7 (Ph), 111,2 (C-4a), 25,6 ( $\text{CH}_3$ ).

HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2$  (M + H). Calculado: 278,0434. Experimental 278,0458.

#### 2-Fenil-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-ona (20b):

Sólido branco, rendimento 62%, p.f. 198 – 199 °C.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,68 (ddd,  $J = 7,9, 1,7, 0,5$  Hz, 1H, H – 10), 8,20 – 8,18 (m, 2H), 8,16 (s, 1H, H – 3), 7,61 – 7,52 (m, 4H), 7,41 – 7,37 (m, 1H, H – 9), 7,32 (ddd,  $J = 8,2, 1,2, 0,5$  Hz, 1H, H – 7).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162,6 (C-2), 156,7 (C-10b), 154,0 (C-5), 152,7 (C-6a), 140,3 (q,  $J = 34,1$  Hz, C-4), 136,4 (C-10a), 133,0 (Ph), 131,7 (C-8), 129,2 (Ph), 127,7 (Ph), 125,5 (C-

10), 124,7 (C-9), 123,4 (q,  $J = 275,0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 118,6 (Ph), 117,9 (q,  $J = 7,4, 6,8$  Hz, C-3), 116,7 (C-7), 111,6 (C-4a).

HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$  (M + H). Calculado: 342,0736. Experimental 342,0730.

**2-(*p*-Toluil)-4-(trifluormetil)-5*H*-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (20c):**

Sólido branco, rendimento 32%, p.f. 238 – 240 °C.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 8,84 – 8,83 (m, 1H, H – 10), 8,46 (s, 1H, H – 3), 8,38 (dd,  $J = 7,5, 3,1$  Hz, 2H), 7,75 – 7,72 (m, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 4H), 2,47 ( $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (151 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 164,6 (C-2), 158,2 (C-10b), 156,0 (C-5), 154,9 (C-6a), 144,2 (Ph), 141,6 (q,  $J = 34,1$  Hz, C-4), 135,9 (C-10a), 134,9 (Ph), 131,7 (Ph), 129,9 (Ph), 127,4 (Ph), 126,7 (Ph), 126,5 (Ph), 124,4 (d,  $J = 273,9$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 120,8, 119,9 (q,  $J = 6,3$  Hz, C-3), 118,4 (Ph), 113,6 (C-4a), 22,4 ( $\text{CH}_3$ ).

HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$  (M + H). Calculado: 357,0926. Experimental 357,0935.

**2-(4-metoxifenil)-4-(trifluormetil)-5*H*-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (20d):**

Sólido branco, rendimento 36%, p.f. 210 – 211 °C.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 8,85 (dd,  $J = 7,9, 1,6$  Hz, 1H, H – 10), 8,52 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2 H, Ph), 8,46 (s, 1 H, H – 3), 7,77 – 7,74 (m, 1 H, H – 8), 7,53 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H, H – 9), 7,44 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H, H – 7), 7,20 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H, Ph), 3,95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

Análise elementar calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$  (371,30): C, 65,96; H, 2,80; N, 3,73. Experimental: C, 65,70; H, 2,87; N, 3,76.

**2-(4-Nitrofenil)-4-(trifluormetil)-5*H*-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (20e):**

Sólido amarelo claro, rendimento 25%, p.f. 278 – 280 °C.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,77 – 8,71 (m, 3H), 8,61 (s, 1H, H – 3), 8,43 – 8,41 (m, 2H), 7,78 – 7,75 (m, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  RMN (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 160,3 (C-2), 156,6 (C-10b), 154,1 (C-5), 153,0 (C-6a), 149,9 (Ph), 142,3 (C-10a), 139,8 (q,  $J = 35,4$  Hz, C-4), 133,9 (Ph), 130,0 (Ph), 125,7 (Ph), 125,4 (Ph), 124,5 (Ph), 122,6 (q,  $J = 274,8$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 119,9 (q,  $J = 5,5$  Hz, C-3), 118,8 (Ph), 117,1 (Ph), 113,5 (C-4a).

HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{19}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_4$  (M + H). Calculado: 387,0587. Experimental 387,2388.

**2-(4-Fluorfenil)-4-(trifluormetil)-5*H*-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (20f):**

Sólido amarelo claro, rendimento 30%, p.f. 231 – 233 °C.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 8,83 – 8,77 (m, 1H), 8,57 – 8,53 (m, 2H), 8,47 (s, 1H, H – 3), 7,74 – 7,71 (m, 1H), 7,52 – 7,49 (m, 1H) 7,43 – 7,37 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (151 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 165,1 (d,  $J = 250,9$  Hz, 4-FPh), 161,6 (C-2), 156,2 (C-10b), 154,1 (C-5), 153,0 (C-6a), 140,0 (q,  $J = 34,8$  Hz, C-4), 133,1 (Ph), 130,6 (d,  $J = 8,8$  Hz, 4-FPh), 125,6 (Ph), 124,7 (Ph), 122,4 (q,  $J = 274,7$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 118,8 (C-10a), 118,1 (q,  $J = 6,7$  Hz, C-3), 116,5 (Ph), 116,1 (Ph), 116,0 (Ph), 112,0 (C-4a).

Análise elementar calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_9\text{F}_4\text{NO}_2$  (359,27): C, 63,52; H, 2,52; N, 3,90. Experimental: C, 63,59; H, 2,50; N, 3,73.

### **2-(4-Bromofenil)-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-ona (20g):**

Sólido branco, rendimento 66%, p.f. 234 – 235 °C.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 8,78 (dd,  $J = 7,9, 1,7$  Hz, 1H, H – 10), 8,48 (s, 1H, H – 3), 8,41 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, Ph), 7,80 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, Ph), 7,73 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H, H – 8), 7,49 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H – 9), 7,41 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H, H – 7).

$^{13}\text{C}$  RMN (151 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 163,4 (C-2), 158,0 (C-10b), 155,9 (C-5), 154,8 (C-6a), 141,9 (q,  $J = 34,2$  Hz, C-4), 137,7 (C-10a), 135,0 (Ph), 134,1 (Ph), 131,6 (Ph), 127,7 (Ph), 127,3 (Ph), 126,5 (Ph), 124,2 (q,  $J = 274,0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 120,5 (Ph), 120,0 (q,  $J = 6,6$  Hz, C-3), 118,4 (Ph), 114,2 (C-4a).

HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{19}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{NO}_2$  (M + H). Calculado: 420,9754. Experimental 420,9792.

### **2-(Tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-ona (20i):**

Sólido amarelo, rendimento 34%, p.f. 239 – 240 °C.

$^1\text{H}$  RMN (399 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,64 (ddd,  $J = 8,1, 1,7, 0,5$  Hz, 1H, H – 10), 8,04 (s, 1H, H – 3), 7,87 (dd,  $J = 3,8, 1,1$  Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J = 5,0, 1,1$  Hz, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 1H, H – 8), 7,42 – 7,38 (m, 1H, H – 9), 7,34 (ddd,  $J = 8,3, 1,1, 0,5$  Hz, 1H, H – 7), 7,22 (dd,  $J = 5,0, 3,8$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 157,9 (C-2), 156,5 (C-10b), 154,5 (C-5), 153,0 (C-6a), 142,7 (C-10a), 140,5 (q,  $J = 34,6$  Hz, C-4), 133,1 (Ph), 132,3 (Ph), 128,9 (Ph), 125,7 (2-tiofeno), 124,8 (2-tiofeno), 122,0 (q,  $J = 274,9$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 118,4 (2-tiofeno), 116,8 (Ph), 116,7 (q,  $J = 6,9$  Hz, C-3), 111,3 (C-4a).

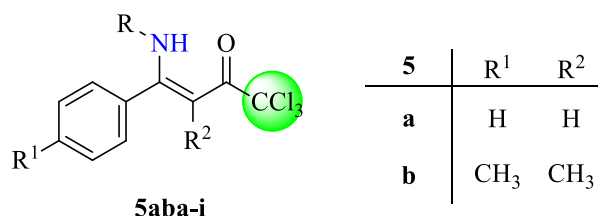
HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$  (M + H). Calculado: 348,0301. Experimental 348,0284.

## 6 CONCLUSÕES

A partir dos objetivos propostos neste trabalho e dos resultados obtidos pode-se concluir que:

1. Ampliou-se a biblioteca de compostos  $\beta$ -enamino cetônicos triclorometil substituídos **5aa-i** e **5be** em bons rendimentos (61 – 90%), onde foi possível obter sete compostos inéditos, caracterizados por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , espectrometria de massas, análise elementar ou massa de alta resolução (Esquema 54). Através de RMN  $^1\text{H}$  observou-se que a faixa de deslocamentos químicos do sinal do NH ficou na região de 10 – 12 ppm. Esse dado nos permitiu estabelecer que a configuração Z é adotada por estes compostos.

**Esquema 54**

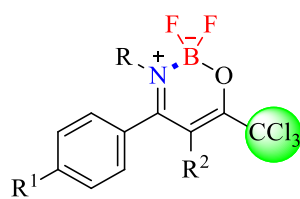


<b>5</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h</b>	<b>i</b>
R	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	Ph	4CH <sub>3</sub> -Ph	4CH <sub>3</sub> O-Ph	4NO <sub>2</sub> -Ph	4F-Ph	4Br-Ph	2-Naf

2. Ao avaliar a reatividade sintética das  $\beta$ -enaminocetonas trialometil substituídas como bloco precursor para a síntese de novos compostos diflúor-organoboro, concluímos que as trifluormetiladas não são substratos convenientes para a síntese dos compostos diflúor-organoboro devido ao forte efeito elétron-retirador do grupo CF<sub>3</sub> (Esquema 55). Já as  $\beta$ -enaminocetonas triclorometil substituídas levaram à síntese de dez compostos inéditos em rendimentos que variaram de 50 – 91%, estáveis ao ar e que puderam ser caracterizados através RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{11}\text{B}$ , difração de raios-x e suas purezas comprovadas por análise elementar.



**Esquema 55.**



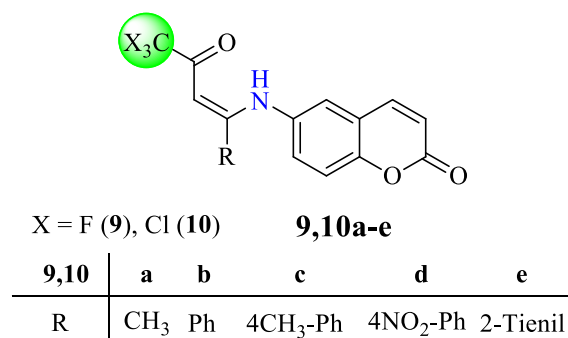
7	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>a</b>	H	H
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

**7aba-i**

7	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	Ph	4CH <sub>3</sub> -Ph	4CH <sub>3</sub> O-Ph	4NO <sub>2</sub> -Ph	4F-Ph	4Br-Ph	2-Naf

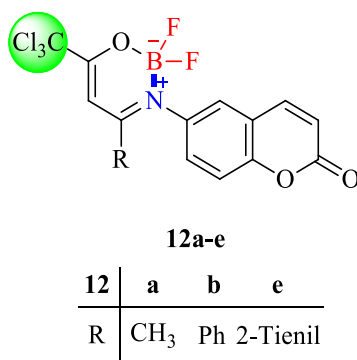
3. Os compostos **5aa-i**, **5be**, **7aa-i** e **7be** foram testados *in vitro* contra uma série de microrganismos que incluíram leveduras, fungos filamentosos, bactérias e algas através da determinação de sua concentração inibitória mínima (CIM). Os resultados obtidos mostraram que alguns compostos apresentaram efeitos antimicrobianos potentes em vários micro-organismos patogênicos em concentrações abaixo daquelas que mostraram efeitos citotóxicos. Destacam-se, aqui, os compostos **5ad**, **5ae**, **7ae** e **7af** que mostraram os melhores resultados e foram muito significativos contra *P. zopfii*, que é um agente causador de doenças em humanos e animais. Além disso, foi realizada a análise de ligação com o DNA por métodos espectroscópicos de absorção e emissão e concluiu-se que todos os derivados **7aa-i** e **7be** estudados apresentaram fortes interações com o CT-DNA. Essas interações podem ser atribuídas a forças hidrofóbicas. De maneira geral, essas duas novas séries de moléculas **5aa-i**, **5be**, **7aa-i** e **7be** aqui apresentadas abrem boas perspectivas para o desenvolvimento de estruturas com possível aplicação em microbiologia e estudos envolvendo interações com o DNA.
4. Quanto ao comportamento químico do nucleófilo 6-amino-cumarina **8** nas reações frente as vinilcetonas trialometil substituídas, foi possível a síntese de dez novas β-enamino cetonas **9,10a-e** com rendimentos que variaram de 50 – 95%, onde foi possível obter, caracterizados por RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, espectrometria de massas, análise elementar ou massa de alta resolução (Esquema 56). Da mesma forma que as demais β-enaminonas, a configuração *Z* é observada nestes compostos.

**Esquema 56.**



5. Através destas estruturas cumarinil substituídas, a tendência de reatividade se manteve quando foram utilizadas como intermediárias sintéticas frente a  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  para a síntese dos compostos difluor-organoboro (Esquema 57). Dessa forma, não foi possível a síntese dos compostos trifluormetil substituídos. Já para as cloradas, apenas três  $\beta$ -enaminonas levaram à formação dos produtos (R=CH<sub>3</sub> **12a**, R=Ph **12b** e R=2-Tienil **12e**), assim, foi possível obter a cumarina ligada diretamente no anel oxazaborínico como resultado ao objetivo 4.

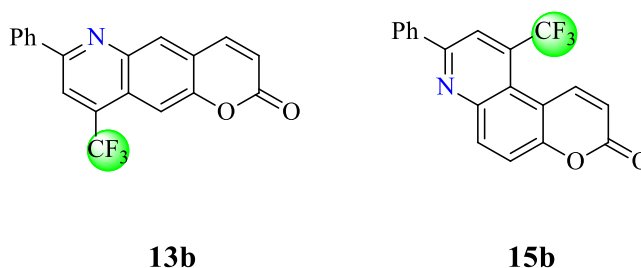
**Esquema 57.**



6. Os testes das propriedades fotofísicas, UV-Vis e a análise de fluorescência de emissão dos compostos **9,10,12a**, **9,10,12b**, e **9,10,12e**, mostraram que, os derivados cumarínicos apresentam duas bandas de absorção, a primeira em cerca de 270-2900 nm e, a segunda transição em cerca de 305-370 nm. Essas transições são atribuídas às bandas de transição do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Os rendimentos quânticos apresentados foram de moderados a baixos ( $\Phi_{fl}$ ) em solução de diclorometano e, os deslocamentos de Stokes de moderados a grandes.

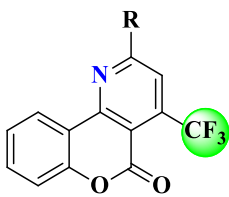
7. Os substratos  $\beta$ -enaminocumarínicos trialometil substituídos não são bons intermediários sintéticos para a termociclicação sob catálise ácida. Não foi observada a formação dos produtos triclorometil substituídos. Já para a síntese de piridocumarinas trifluormetiladas, apesar da formação dos produtos, a reação não foi viável devido, principalmente, a dois fatores: a reação não é regioseletiva e os rendimentos observados são muito baixos. Apenas a  $\beta$ -enaminocumarina trifluormetil substituída **9b** levou à formação de dois produtos um linear (15%) e outro angular (10%) (Esquema 58). As demais  $\beta$ -enaminocumarinas trifluormetil substituídas não foram possíveis de se isolar os produtos na melhor condição estabelecida.

**Esquema 58.**



8. Devido ao insucesso da síntese de pirido-cumarinas derivadas de  $\beta$ -enamino-cumarinas trialometil substituídas, alvo inicial deste trabalho, avaliou-se o comportamento químico do nucleófilo 4-amino-cumarina **17** frente às vinilcetonas trialometil substituídas (Esquema 59). Além disso, também se estudou a regioquímica de ciclização. A partir dos dados obtidos, concluiu-se que as reações levaram à obtenção direta do composto ciclizado e não passaram por nenhum tipo de intermediário  $\beta$ -enamino cetônicos. Após estabelecer-se a melhor condição reacional, a metodologia foi estendida outras vinilcetonas trialometil substituídas e levaram à síntese de nove compostos trifluormetil substituídos **21a-i** em rendimentos que variaram de 25 – 66%. Não foi possível isolar os produtos triclorometil substituídos. Obtiveram-se, apenas misturas complexas ou ocorreu a carbonização dos materiais de partida. Após todas as moléculas serem caracterizadas através RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , difração de raios-x, análise elementar ou massa de alta resolução, comprovou-se que a reação é regioseletiva por haver apenas a formação de um produto ciclizado que o grupo  $\text{CF}_3$  permaneceu na posição quatro e o substituinte da vinilcetona na posição dois.

**Esquema 59.**



**20a-i**

<b>20</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h</b>	<b>i</b>
R	CH <sub>3</sub>	Ph	4-CH <sub>3</sub> Ph	4-OCH <sub>3</sub> Ph	4-NO <sub>2</sub> Ph	4-FPh	4-BrPh	2-Furil	2-Tienil

## 7 REFERÊNCIAS

1. Li, D.; Zhang, H.; Wang, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8416.
2. Torsi, L.; Magliulo, M.; Manoli, k.; Palazzo, G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8612.
3. Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130.
4. Goslinski, T.; Piskorz, J. *J. Photochem. Photobiol.* **2011**, *12*, 304.
5. Beija, M.; Afonso, C. A. M.; Martinho, J. M. G. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2410.
6. Loudet A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891.
7. Tasior, M.; Kim, D.; Singha, S.; Krzeszewski, M.; Ahn, K. H.; Gryko, D. T. *J. Mater. Chem.* **2015**, *3*, 1421.
8. Treibs, A.; Kreuzer, F. H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208.
9. (a) Kumbhar, H. S.; Gadilohar, B. L.; Shankarling, G. S. *Spectrochim. Acta A* **2015**, *146*, 80. (b) Kubota, Y.; Tsuzuki, T.; Funabiki, K.; Ebihara, M.; Matsui, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4010.
10. Ulrich, G.; Ziesel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184.
11. Wang, D.; Fan, J.; Gao, X.; Wang, B.; Sun, S.; Peng, X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7675.
12. Erten-Ela, S.; Yilmaz, M. D.; Icli, B.; Dede, Y.; Icli, S.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3299.
13. Rousseau, T.; Cravino, A.; Bura, T.; Ulrich, G.; Ziesel, R.; Roncali, J. *Chem. Commun.* **2009**, *0*, 1673.
14. Ozlem, S.; Akkaya, E. U. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *131*, 48.
15. Frath, D.; Massue, J.; Ulrich, G.; Ziesel, R. *Angew. Chem. Int.* **2014**, *53*, 2290.
16. Matsui, M.; Ikeda, R.; Kubota, Y.; Funabiki, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5047.
17. Park, S.; Ebihara, M.; Kubota, Y.; Funabiki, K.; Matsui, M. *Dyes Pigm.* **2009**, *82*, 258.
18. Cui, A.; Peng, X.; Fan, J.; Chen, X.; Wu, Y.; Guo, B. *J. Photochem. Photobiol. A. Chem.* **2007**, *186*, 85.
19. Josefik, F.; Svobodova, M.; Bertolasi, V.; Simunek, P.; Machacek, V.; Almonasy, N.; Cernoskova, E. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *699*, 75.
20. Macedo, F. P.; Gwengo, C.; Lindeman, S. V.; Smith, M. D.; Gardinier, J. R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *20*, 3200.
21. Xia, M.; Wu, B.; Xiang, G. *J. Fluor. Chem.* **2008**, *129*, 402.

22. (a) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quím. Nova* **2004**, *27*, 89. (b) Ferraz, H. M. C.; Gonçalo, E. R. S. *Quím. Nova* **2007**, *30*, 957.
23. Appelbaum F. C.; Hunter, P. A. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2000**, *16*, 5.
24. (a) Martins, M. A. P.; Peres, R. L.; Fiss, G. F.; Dimer, F. A.; Mayer, R.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1486. (b) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Righi, F. J.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic. Chem.* **2008**, *45*, 1679. (c) Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Krüger, N.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1426. (d) Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Krüger, N.; Navarini, J.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic. Chem.* **2013**, *50*, E193.
25. (a) Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Nicolás Krüger, Zanatta, Z.; Martins, M. A. P. *Molecules* **2011**, *16*, 2817. (b) Bonacorso, H. G.; Drekner, R. L.; Rodrigues, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, Z. *J. Fluor. Chem.* **2005**, *126*, 1384. (c) Buriol, L.; München, T. S.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, Z.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Ultrasonics Sonochem.* **2013**, *20*, 1139. (d) Bonacorso, H. G.; Rodrigues, M. B.; Feitosa, S. C.; Coelho, H. S.; Alves, S. H.; Keller, J. T.; Rosa, W. C.; Ketzer, A.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluor. Chem.* **2018**, *205*, 49.
26. Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Krüger, N.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1426.
27. (a) Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Loehle, W. D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 135. (b) Filler, R. *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, R. E. Banks (Ed.) Ellis Horwood, London, **1979**.
28. (a) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261. (b) Bonacorso, H. G.; Lang, E. S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 646. (c) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; da Silva, L. B.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 631. (d) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 408.
29. (a) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quím. Nova* **2004**, *27*, 89. (b) Ferraz, H. M. C.; Gonçalo, E. R. S. *Quím. Nova* **2007**, *30*, 957.
30. Kascheres, C. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 945.

31. Seko, S; Tani, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8119.
32. Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Vdovenko, S. I.; Vagupolskii, Y. I.; Kukhour, V. P. *Zh. Neorg. Khim.* **1990**, 26,1877. (Versão em inglês, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1991**).
33. Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 335.
34. Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Krüger, N.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22, 1426.
35. Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Krüger, N.; Navarini, J.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, 50, E193.
36. Kappenberg, Y. G.; Ketzer, A.; Stefanello, Salbego, P. R. S.; Acunha, T. V.; Abbad, B. L.; Bizarro, C. V.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Iglesias, B. A.; Bonacorso, H. G. *New J. Chem.* **2019**, 43, 12375.
37. Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1130.
38. Ulrich, G.; Ziesel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem. Int.* **2008**, 47, 1184.
39. Bonacorso, H. G.; Calheiro, T. P.; Iglesias, B. A.; Berni, I. R. C.; Júnior, E. N. S.; Rocha, J. B. T.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 5017.
40. Bonacorso, H. G.; Calheiro, T. C.; Iglesias, B. I.; Acunha, T. V.; Franceschini, S. Z.; Ketzer, A. K.; Meyer, A. R.; Rodrigues, L. R.; Nogara, P. A.; Rocha, J. T. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *New J. Chem.* **2018**, 42, 1913.
41. Yoshii, R.; Nagai, A.; Tanaka, K.; Chujo, Y. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 4506.
42. Kumbhar, H. S.; Gadilohar, B. L.; Shankarling, G. S. *Spectrochim Acta A* **2015**, 146, 80.
43. Dousová, H.; Simunek, P.; Almonasy, N.; Ruzicková, Z. *J. Organomet. Chem.* **2016**, 802, 60.
44. Kostova, I.; Bhatia, S.; Grigorov, P.; Balkansky, S.; Parmar, V. S.; Prasad, A. K.; Saso, L. *Curr. Med. Chem.* **2011**, 18, 3929.
45. Ukawa, K.; Ishiguro, T.; Wada, Y.; Nohara, A. *Heterocycles* **1986**, 24, 1931.
46. Heber, D. *Arch. Pharm.* **1987**, 320, 402.
47. Heber, D.; Berghaus, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, 31, 1353.
48. Khan, I. A.; Kulkarni, M. V.; Gopal, M.; Shahabuddin, M. S.; Sun, C.-M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3584.

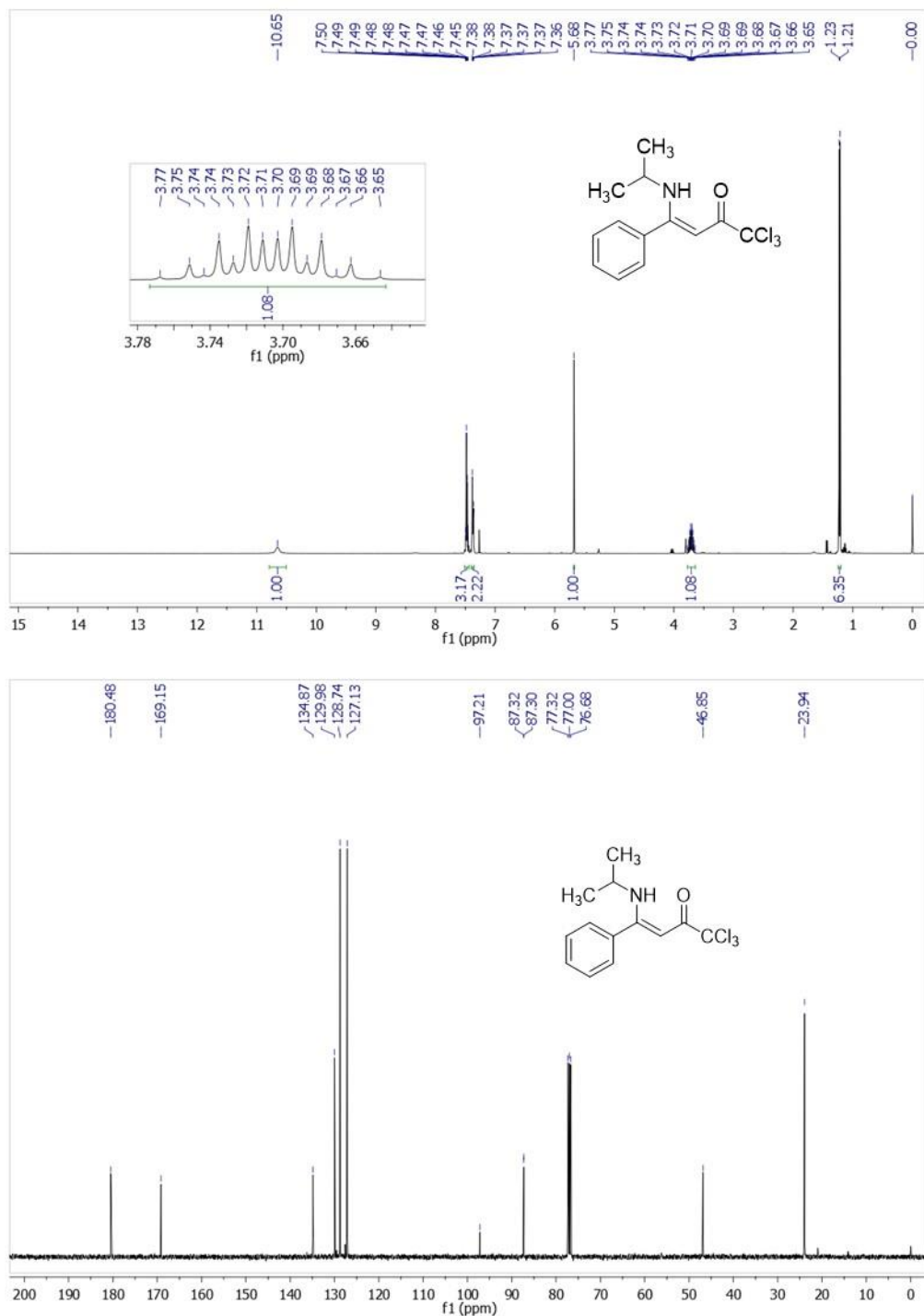
49. Dawane, B. S.; Konda, S. G.; Bodade, R. G.; Bhosale, R. B. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 237.
50. Levrier, C.; Balastrier, M.; Beattle, K. D.; Carroll, A. R.; Martin, F.; Choomuenwai, V.; Davis, R. A. *Phytochemistry* **2013**, *86*, 121.
51. Galariniotou, E.; Fragos, V.; Makri, A.; Litinas, K. E.; Nicolaides, D. N. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8298.
52. Liska, K. J.; Fentiman, A. F.; Foltz, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4657.
53. Petrow, V.; Rewald, E. L. *J. Chem. Soc.* **1949**, 769.
54. Heber, D.; Ivanov, I. C.; Karagiosov, S. K. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 505.
55. Kudale, A. A.; Kendall, J.; Miller, D. O.; Collins, J. L.; Bodwell, G. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8437.
56. Majumdar, K. C.; Ponra, S.; Ghosh, D.; Taher, A. *Synlett* **2011**, 116.
57. Symionidis, T. S.; Litinas, K. E. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6517.
58. Patra, P.; Kar, G. K.; Khatua, B. *J. Heterocyclic Chem.* **2014**, *51*, 1306.
59. Yadav, A.; Biswas, S.; Mobin, S. M.; Samanta, S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3634.
60. Adib, M.; Peytam, F.; Rahmanian-Jazi, M.; Mohammadi-Khanaposhtani, M.; Mahernia, S.; Bijanzadeh, H. R.; Jahani, M.; Imanparast, S.; Faramarzi, M. A.; Mahdavig, M.; Larijani, B. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 17268.
61. (a) Colla, A.; Clar, G.; Martins, M. A. P.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis* **1991**, *6*, 483. (b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739. (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309. (d) Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3225. (e) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A.D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, *16*, 2353. (f) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (g) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935. (h) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396. (i) Bonacorso, H. G.; Garcia, F. D.; Belo, C. R.; Tier, A. Z.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A.P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *166*, 44.



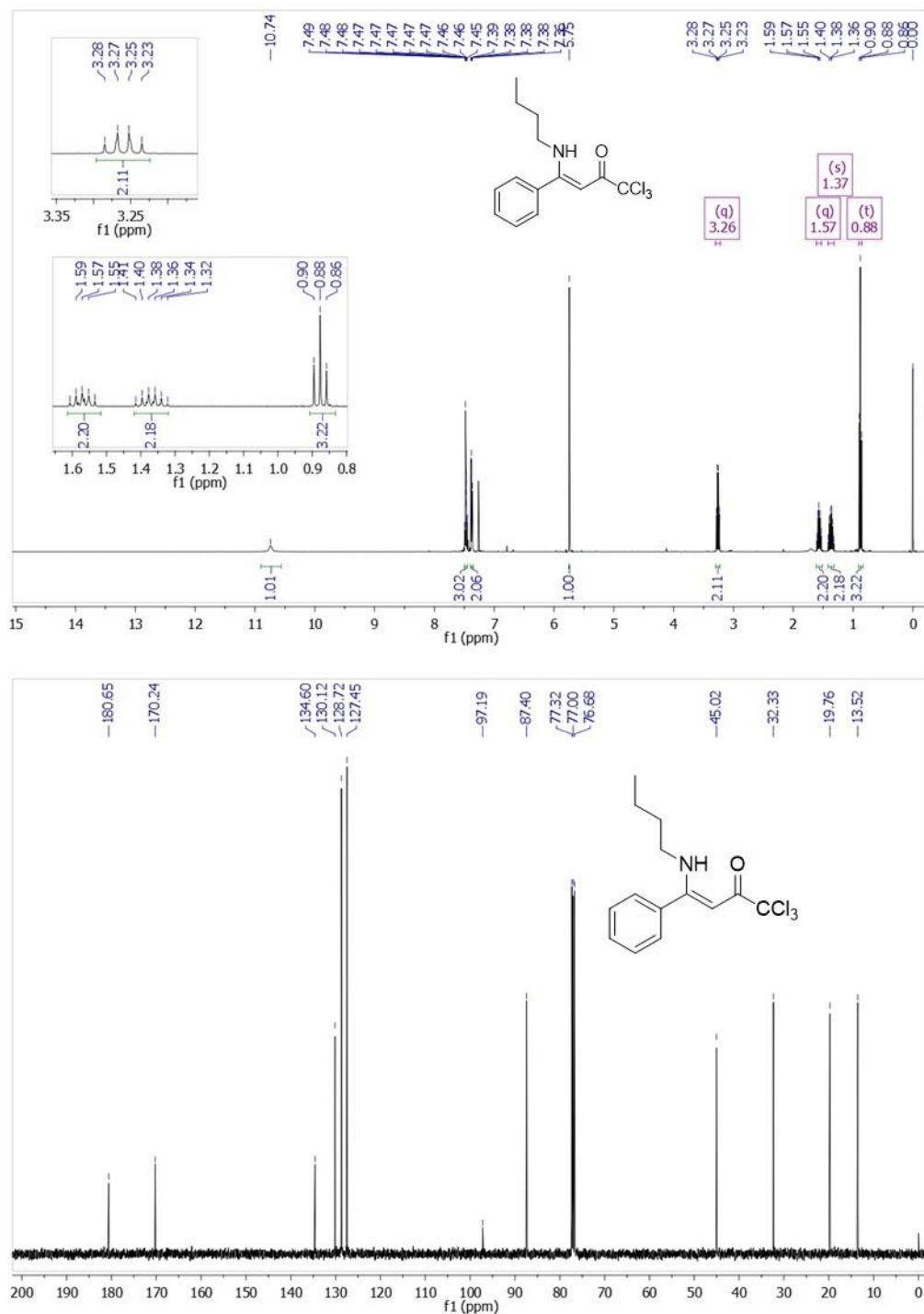
62. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013. (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem Lett.* **1976**, *5*, 499. (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 1016.
63. Sosnovskikh, V. Y.; Usachev, B. I.; Roschenthaler, G. V. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1375.
64. Tolle, N.; Dunkel, U.; Oehninger, L.; Ott, O.; Preu, L.; Haase, T.; Behrends, S.; Jones, P. G.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Kubbutat, M. H. G.; Kunick, C. *Synthesis* **2011**, *17*, 2848.
65. Yoshii, R.; Tanaka, K.; Chujo, Y. *Macromolecules* **2014**, *47*, 2268.
66. Datta, P.; Mukhopadhyay, A. P.; Manna, P.; Tiekink, E. R. T.; Sil, P. C.; Sinha, C. *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105*, 577-588.
67. Maia, R. A. *Derivados de 2H-Cromen-2-onas acoplados a L-Aminoácidos Via Reação de Ullmann Empregados na Síntese de 1,3,4-Oxadiazóis 2,5-Dissubstituídos* 119 f. (Dissertação em Química) – Universidade Federal de Santa Maria, **2014**.
68. Sloop, J. C. *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22*, 110.
69. Rodrigues, M. B.; Feitosa, S. C.; Wiethan, C. W.; Rosa, W. C.; Silveira, C. H.; Pagliari, A. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Iglesias, B. A.; Bonacorso, H. G. *J. Fluor. Chem.* **2019**, *221*, 84.
70. Al-Said, M. S.; Ghorab, M. M.; Nissan Y. M. *Chem. Cent. J.* **2012**, *64*, 1.
71. Grover, J. Jachak, S. M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 38892.
72. Kelly, T. R.; Kim, M. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1593.
73. Frolova, L. V.; Malik, I.; Uglinski, P. V.; Rogelj, S.; Kornienko, A.; Magedov, I. V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6643.
74. Levrier, C.; Balastrier, M.; Beattie, K. D. *Phytochem.* **2013**, *86*, 121.
75. Joshi, S. D.; Sakhardande, V. D.; Seshadri, S. *Indian. J. Chem. Sec B.* **1984**, *23*, 206.
76. Heinrich, G.; Schoof, S.; Gusten, H. *J. Photochem.* **1974**, *3*, 315.
77. Bruker (2010). APEX2, SAINT, SADABS and XSELL. Bruker AXS Inc.: Madison, Wisconsin, USA, **2010**.
78. G. Sheldrick, A short history of SHELX, *Acta Crystallogr. A.* **2008**, *64*, 112.

## 8 ANEXOS

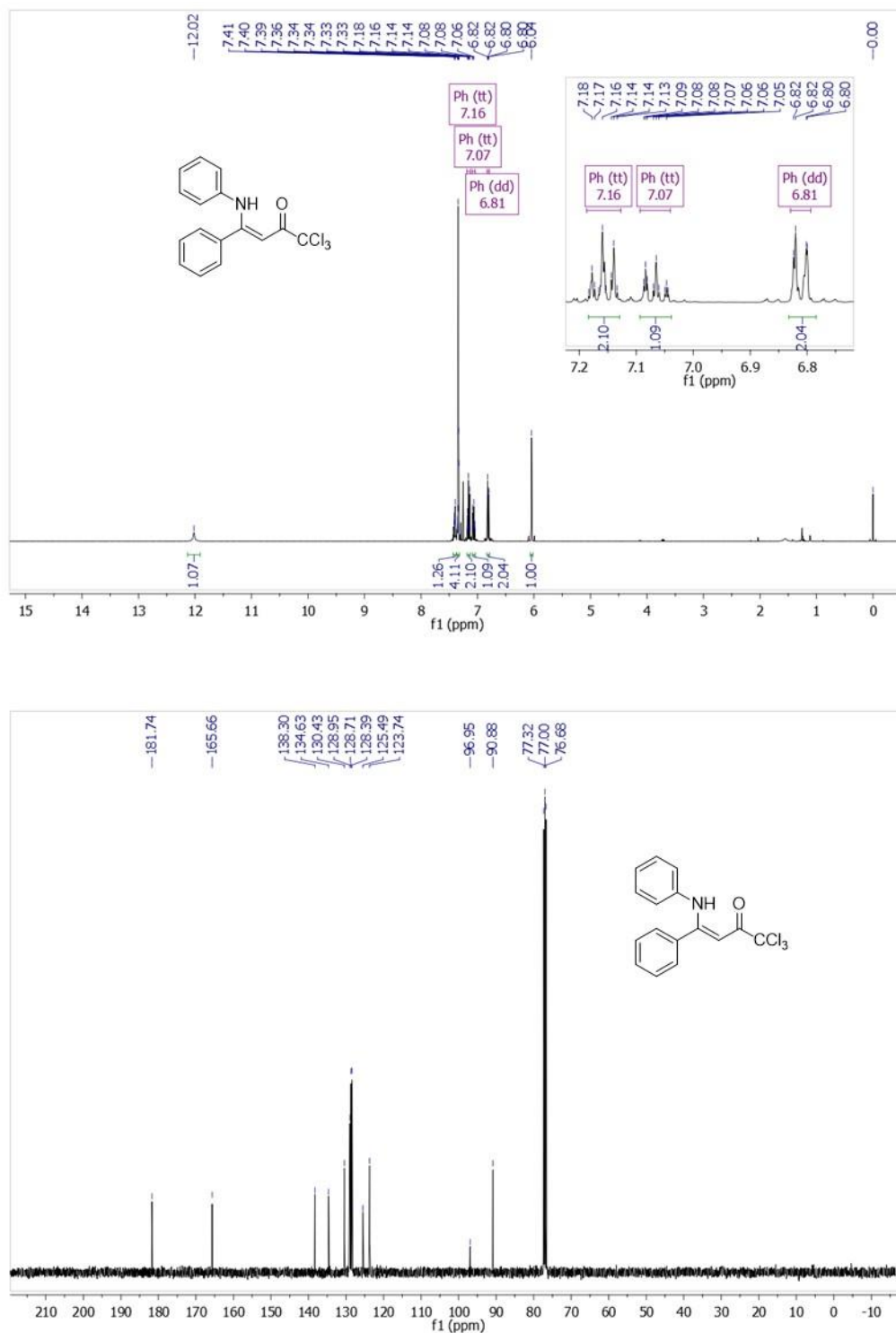
## 8.1. Espectros de RMN dos compostos obtidos neste trabalho



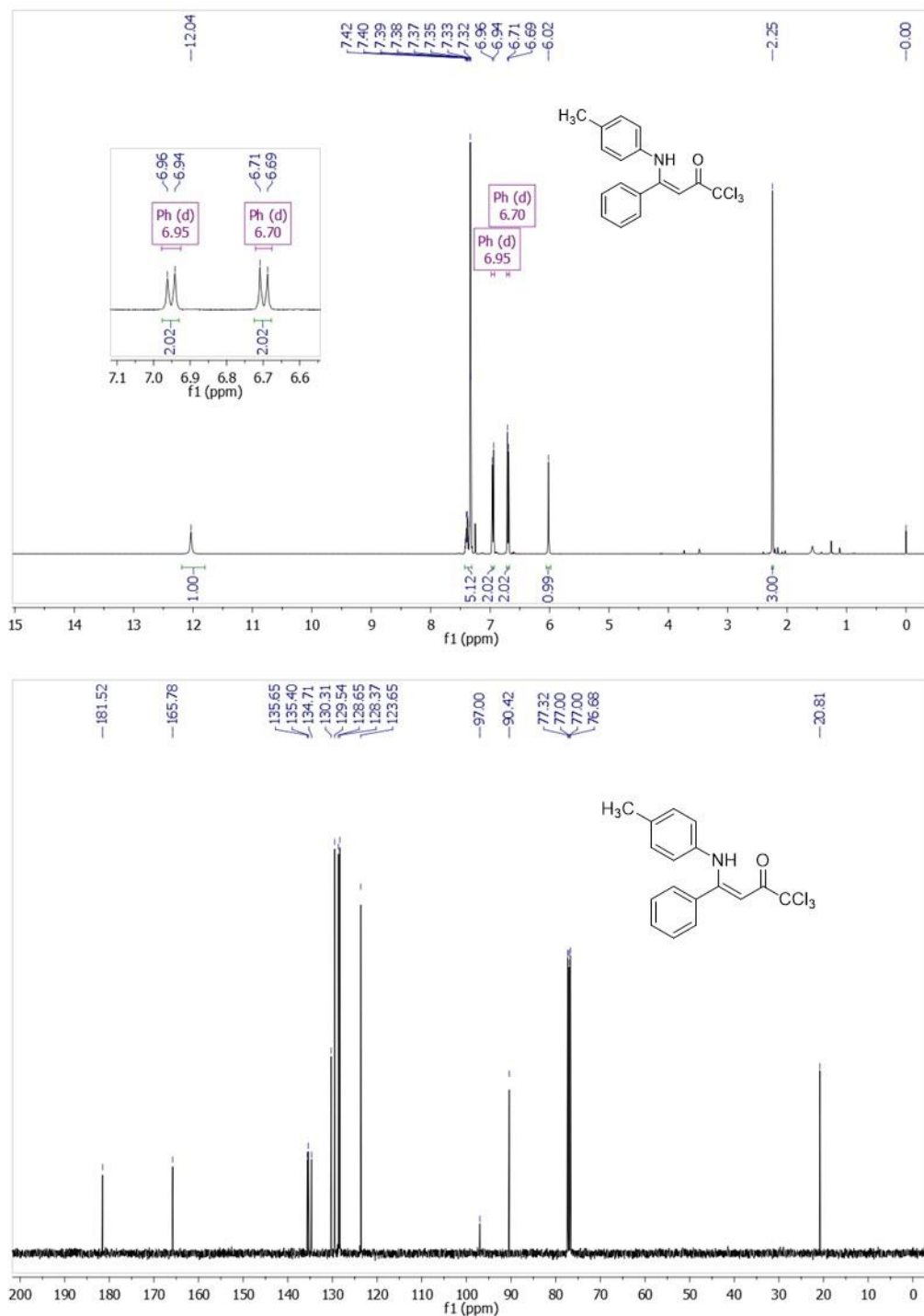
**Figura 53.** Espectros de <sup>1</sup>H a 400,13 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz (Z)-1,1,1-tricloro-4-(isopropilamina)-4-fenilbut-3-en-2-ona (**5aa**) registrado em CDCl<sub>3</sub>.



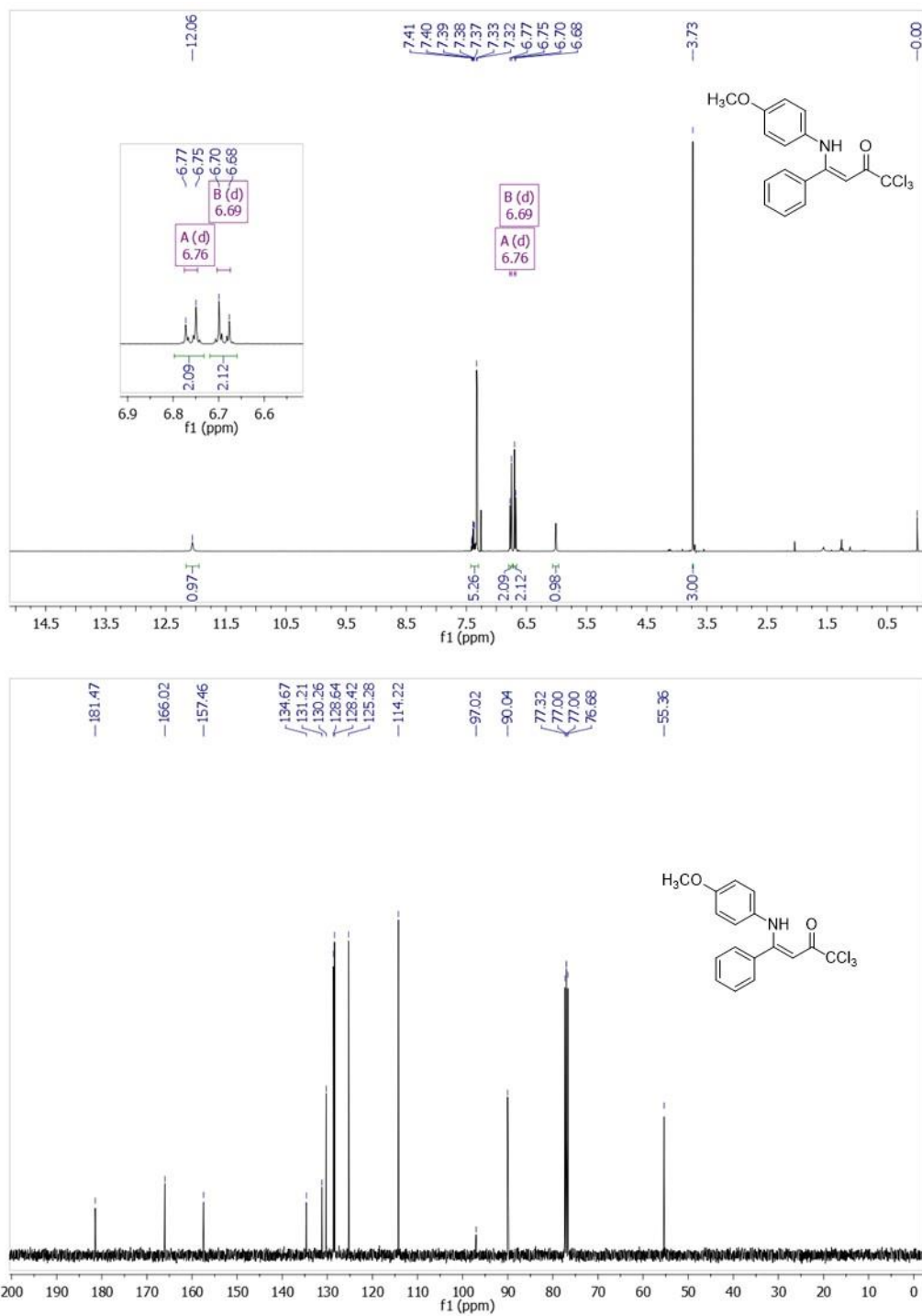
**Figura 54.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de (Z)-4-(butilamina)-1,1,1-tricloro-4-fenilbut-3-en-2-ona (**5ab**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



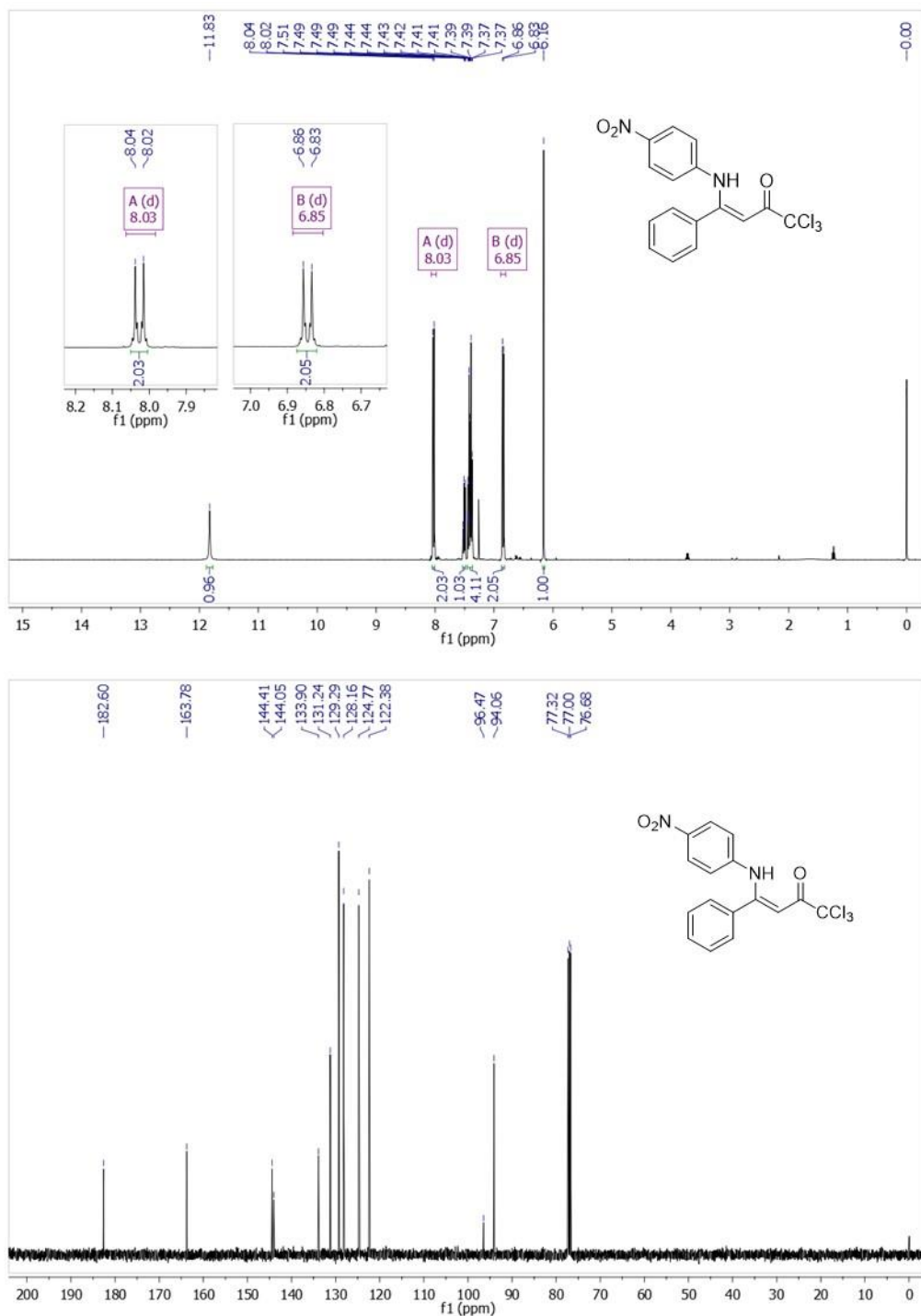
**Figura 55.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-(fenilamina)but-3-en-2-ona (**5ac**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 56.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-(p-toluilamina)but-3-en-2-ona (**5ad**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

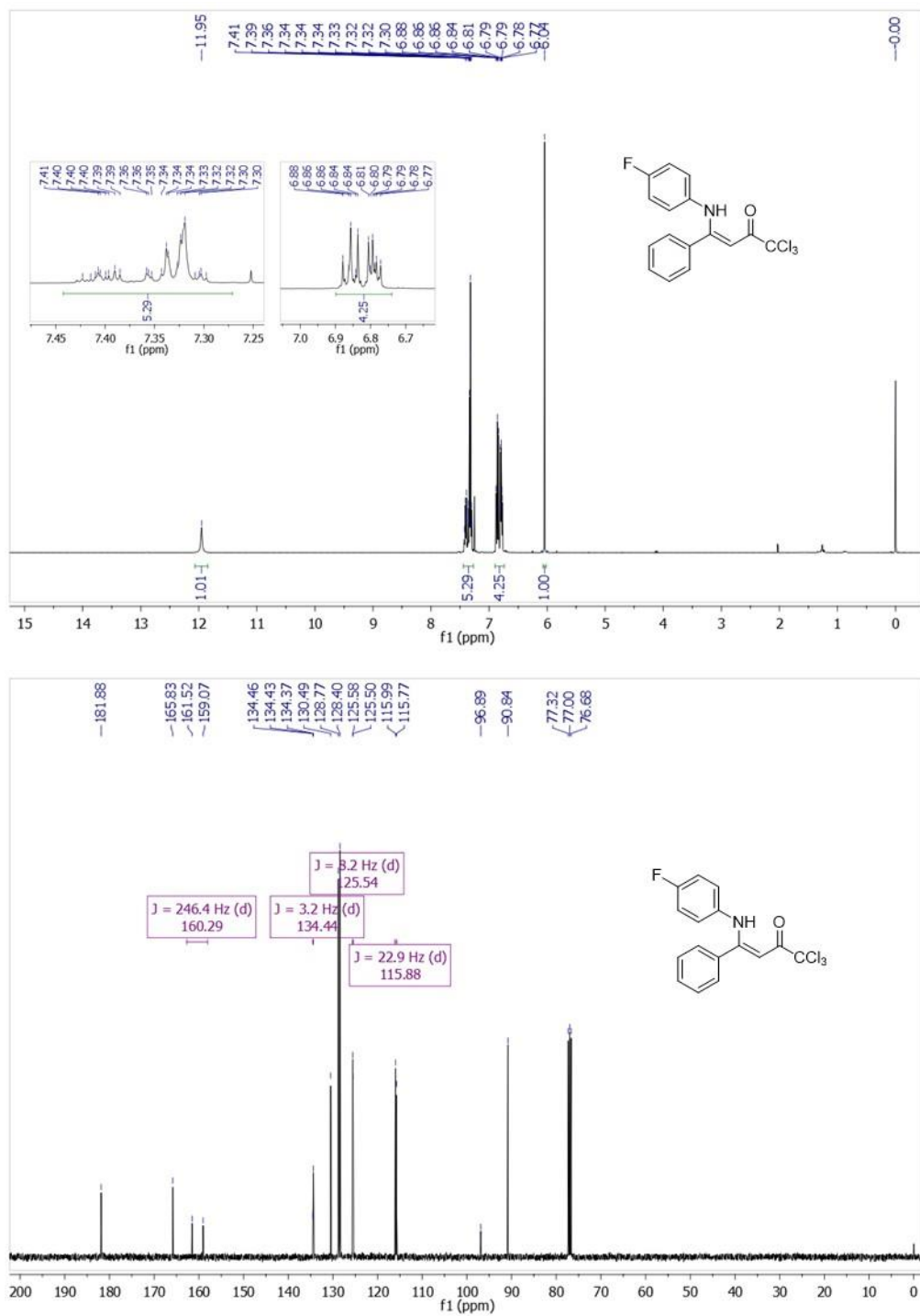


**Figura 57.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de (*Z*)-1,1,1-tricloro-4-((4-metoxifenil)amina)-4-fenilbut-3-en-2-ona (**5ae**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

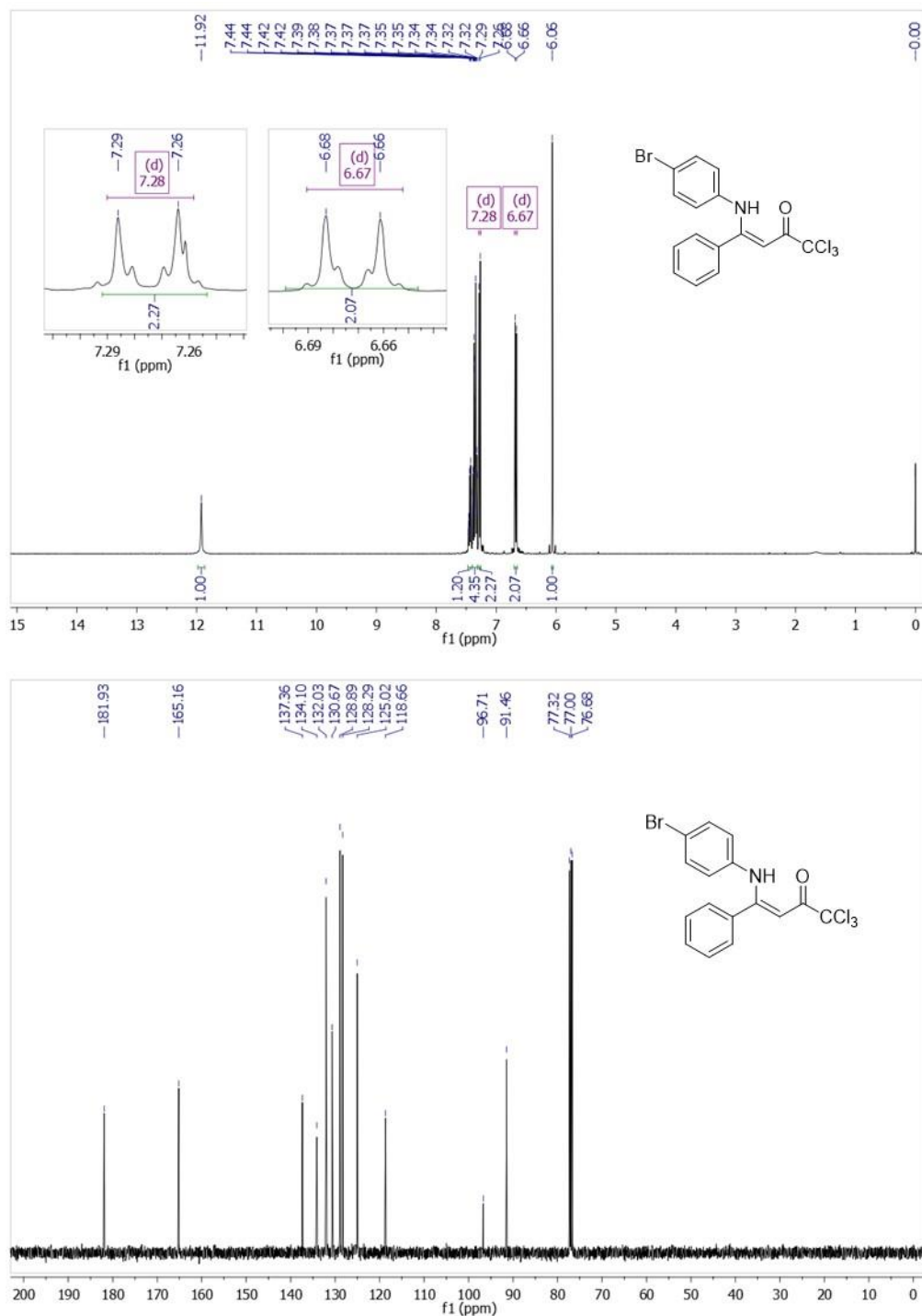


**Figura 58.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de (Z)-1,1,1-tricloro-4-((4-nitrofenil)amina)-4-fenilbut-3-en-2-ona (**5af**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

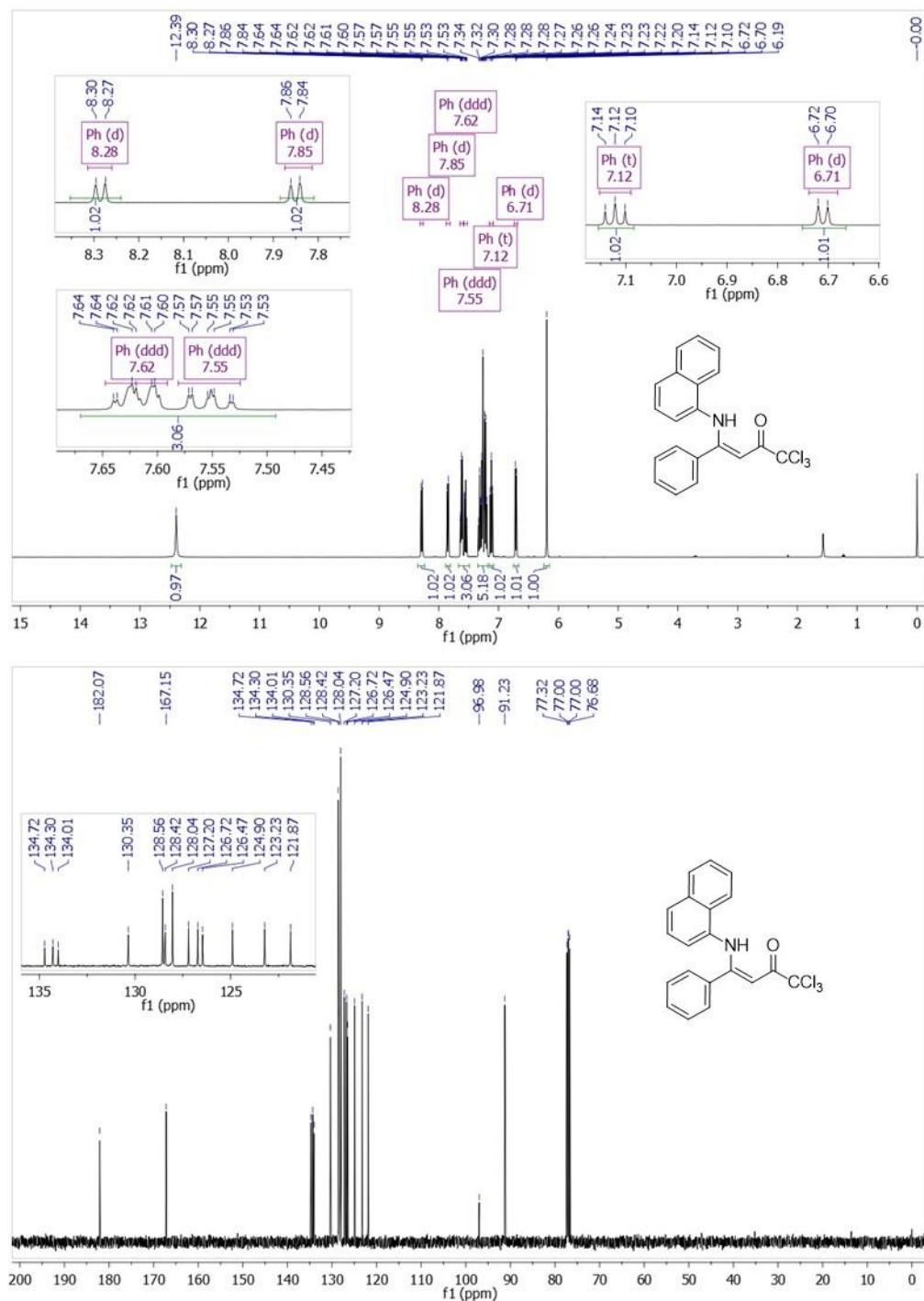




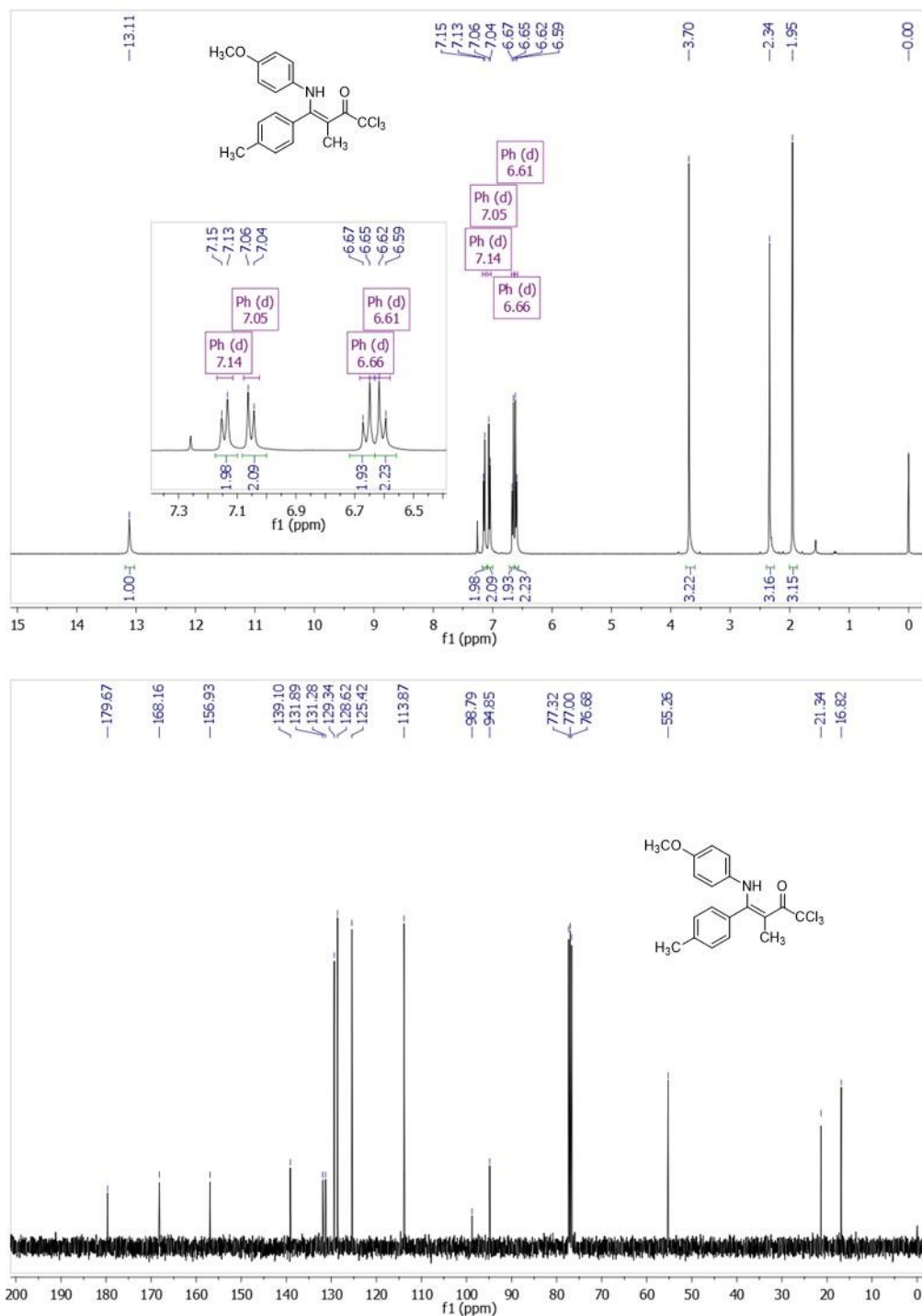
**Figura 59.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de (Z)-1,1,1-tricloro-4-((4-fluorofenil)amina)-4-fenilbut-3-en-2-ona (**5ag**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



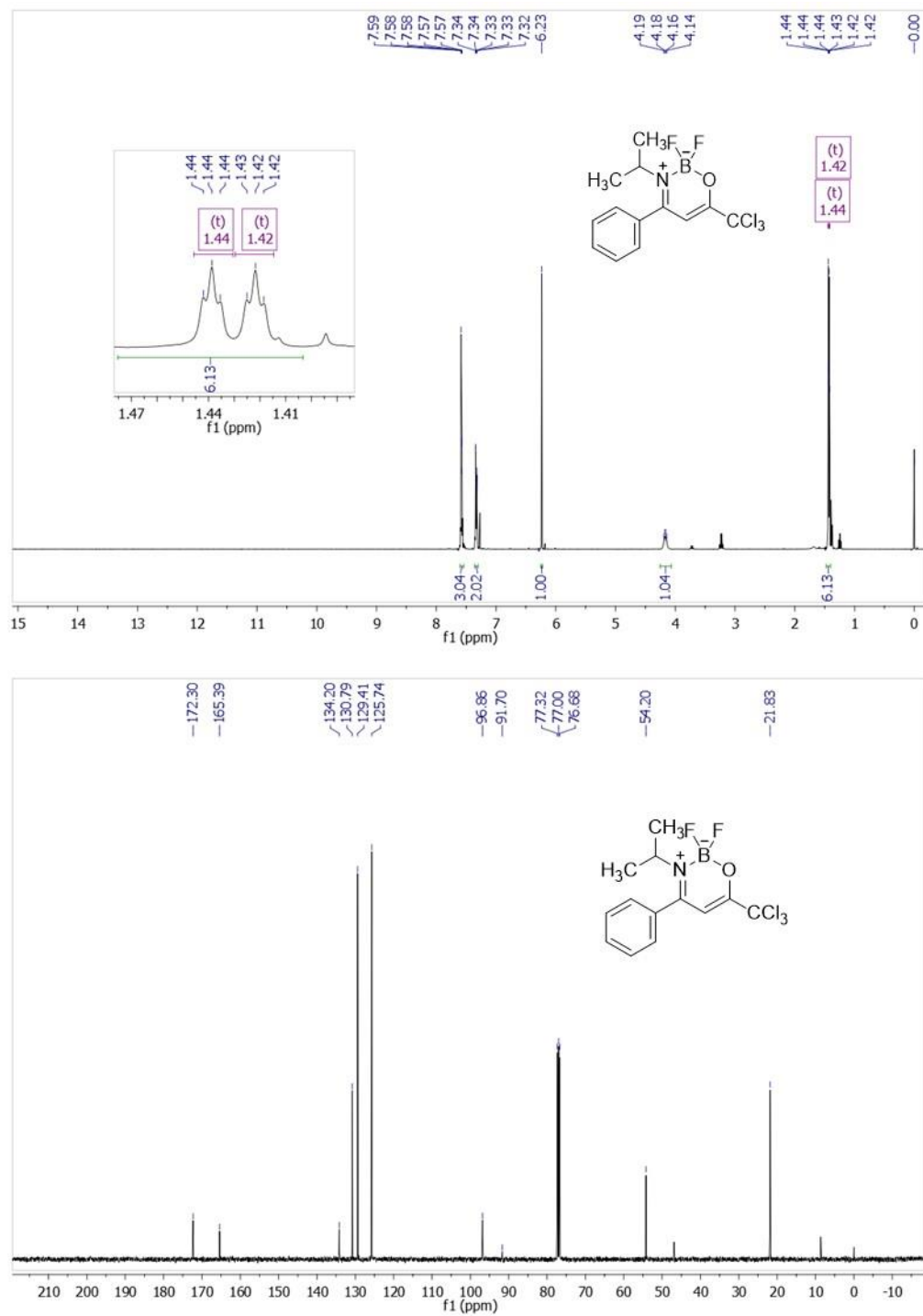
**Figura 60.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de (Z)-4-((4-bromofenil)amina)-1,1,1-tricloro-4-fenilbut-3-en-2-ona (**5ah**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



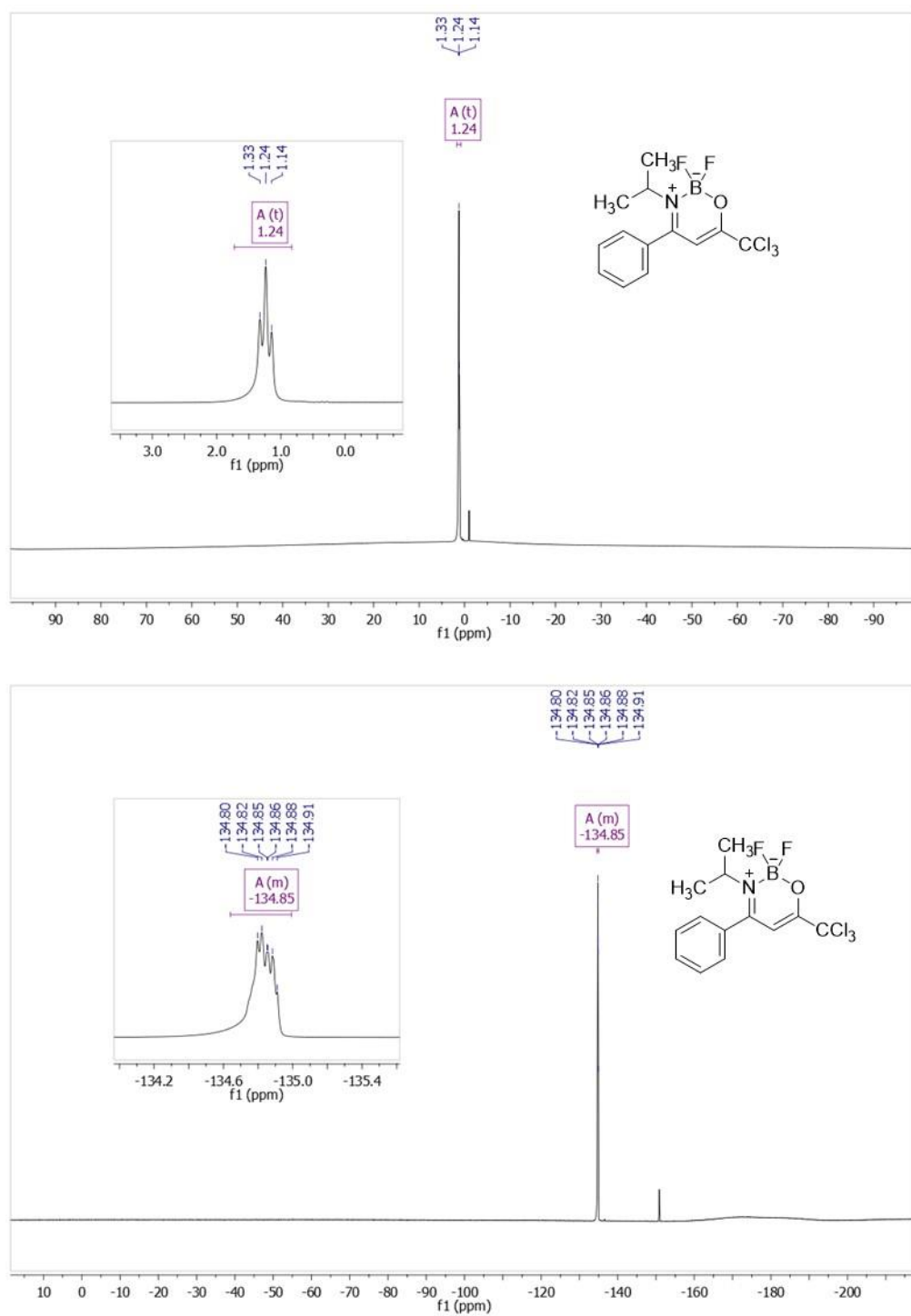
**Figura 61.** Espectros de <sup>1</sup>H a 400,13 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de (Z)-1,1,1-tricloro-4-(naftalen-1-ilamina)-4-fenilbut-3-en-2-ona (**5ai**) registrado em CDCl<sub>3</sub>.



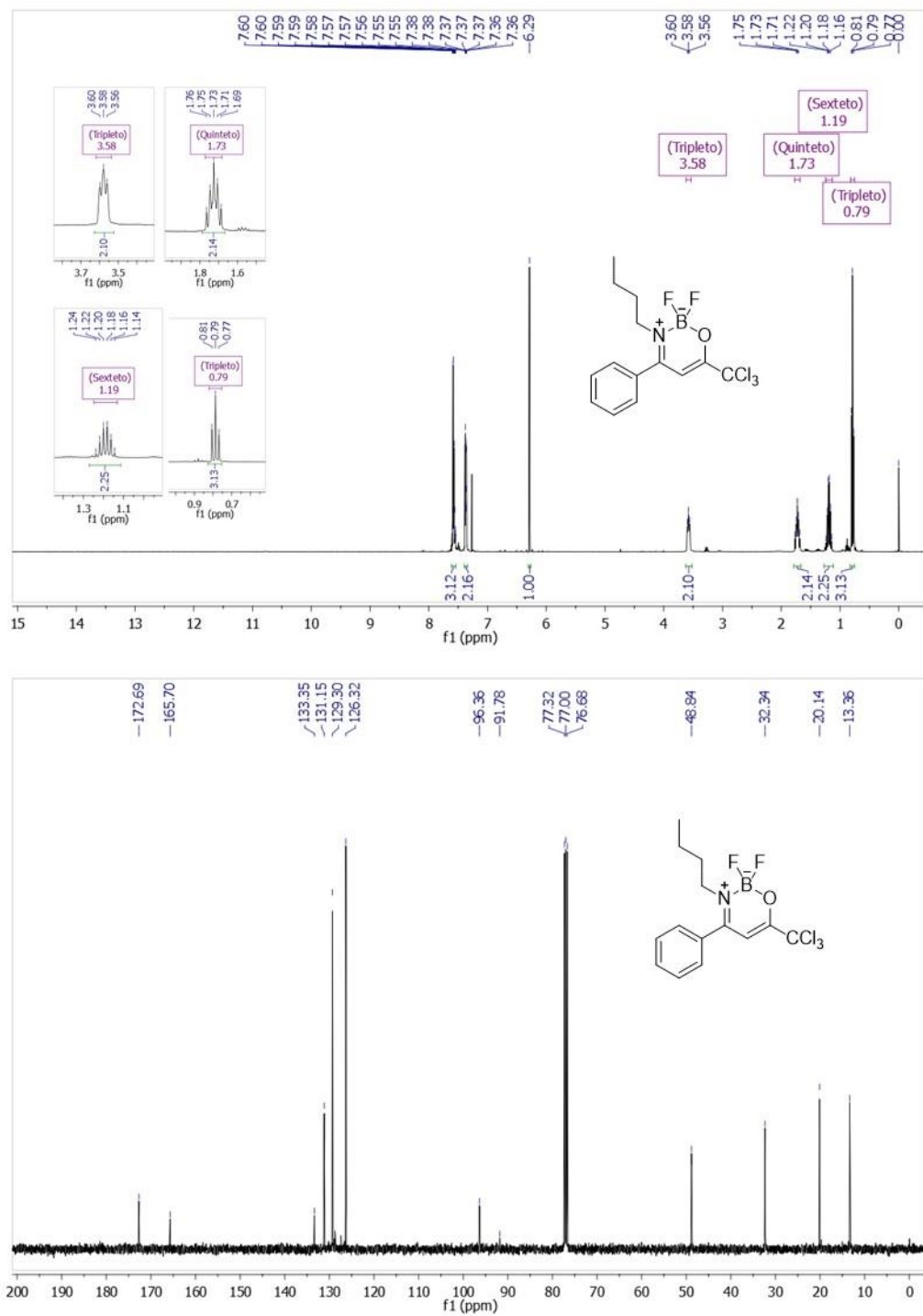
**Figura 62.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de (*Z*)-1,1,1-tricloro-4-((4-metóxiifenil)amino)-3-metil-4-(*p*-toluil)but-3-en-2-ona (**5be**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



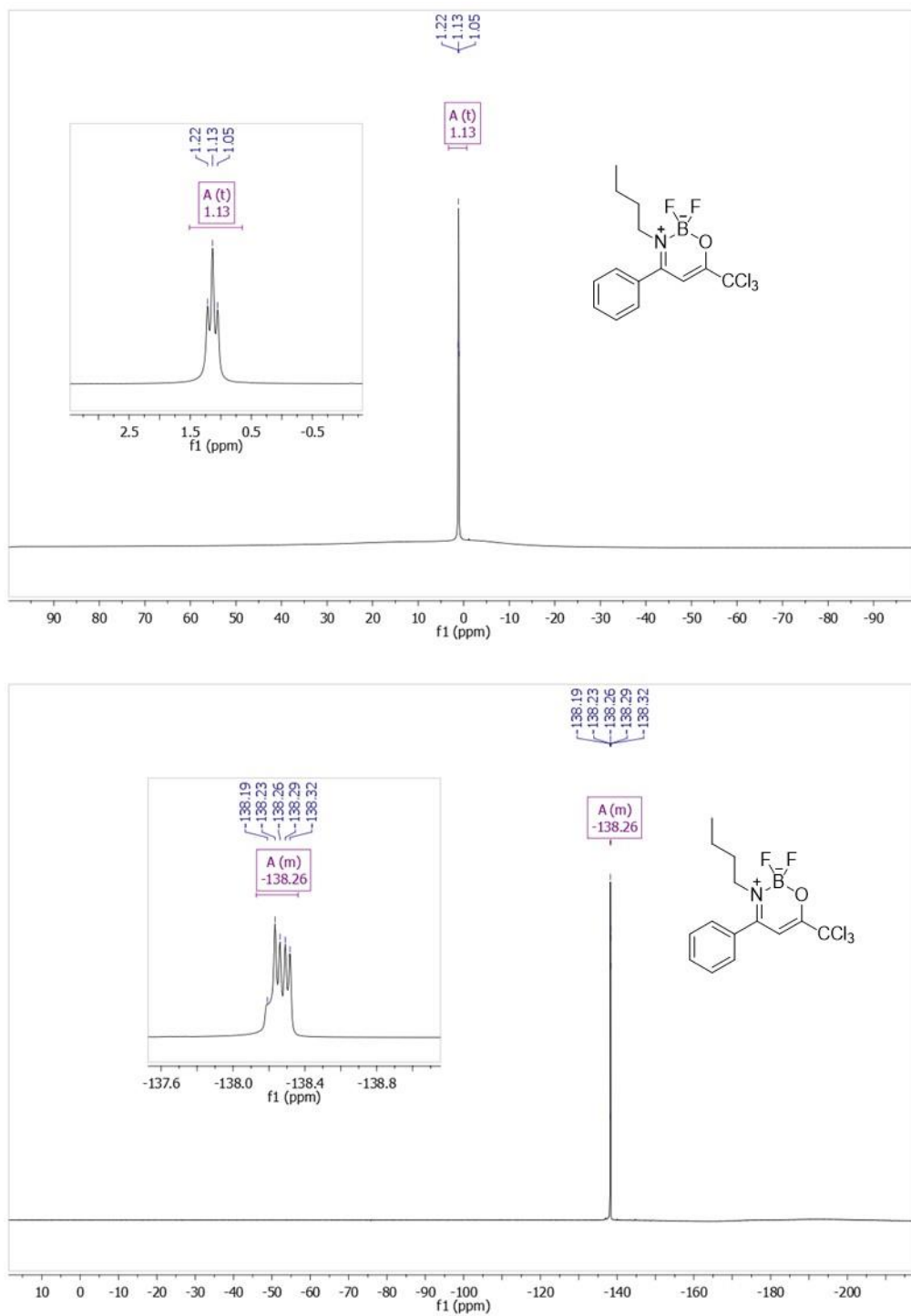
**Figura 63.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 2,2-diflúor-3-isopropil-4-fenil-6-(triclórometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7aa**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 64.** Espectros de RMN  $^{11}\text{B}$  a 193 MHz e RMN  $^{19}\text{F}$  a 565 MHz de 2,2-diflúor-3-isopropil-4-fenil-6-(triclórometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborin-3-ium-2-uide (**7aa**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

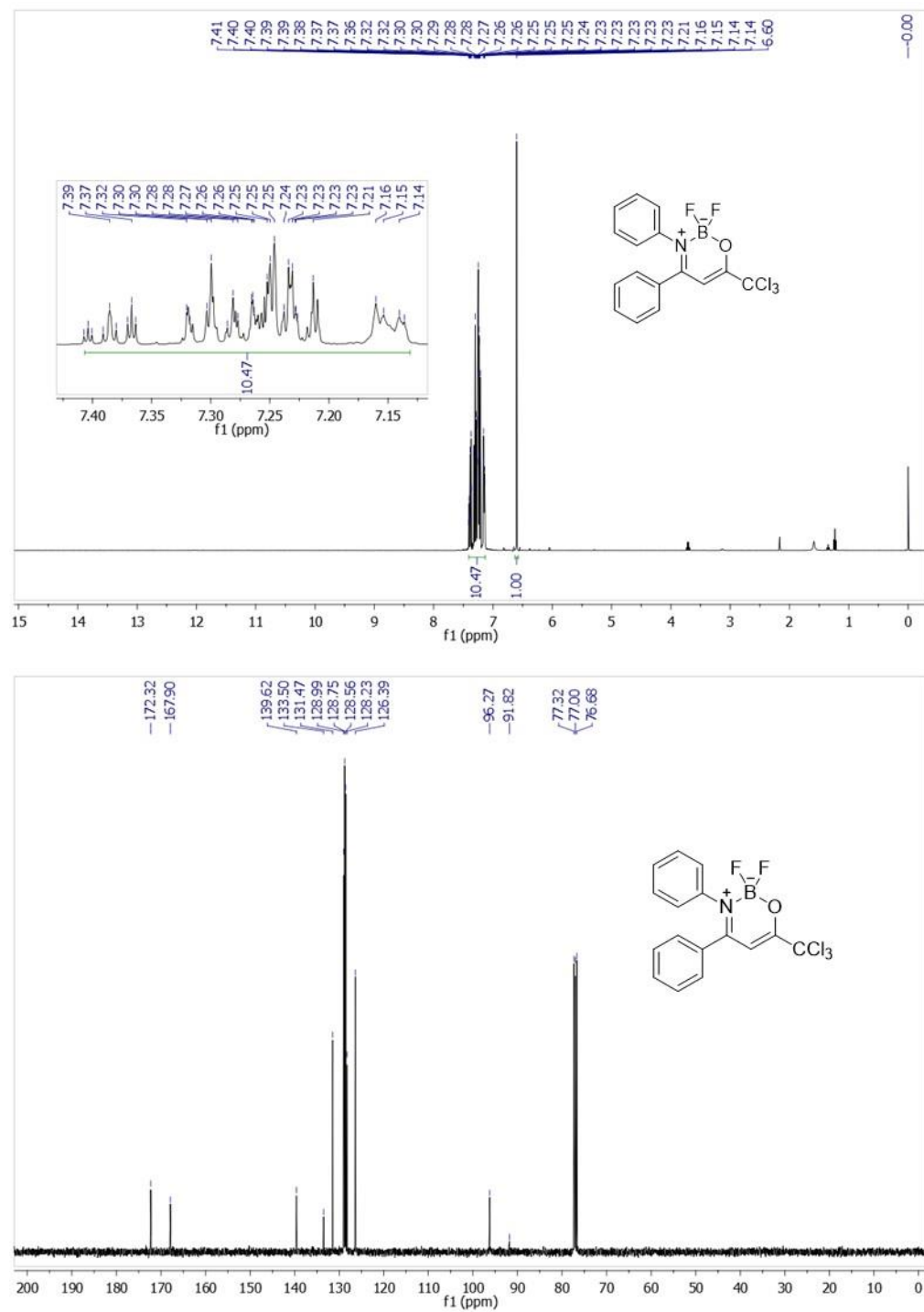


**Figura 65.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 3-butil-2,2-difluoro-4-fenil-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7ab**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

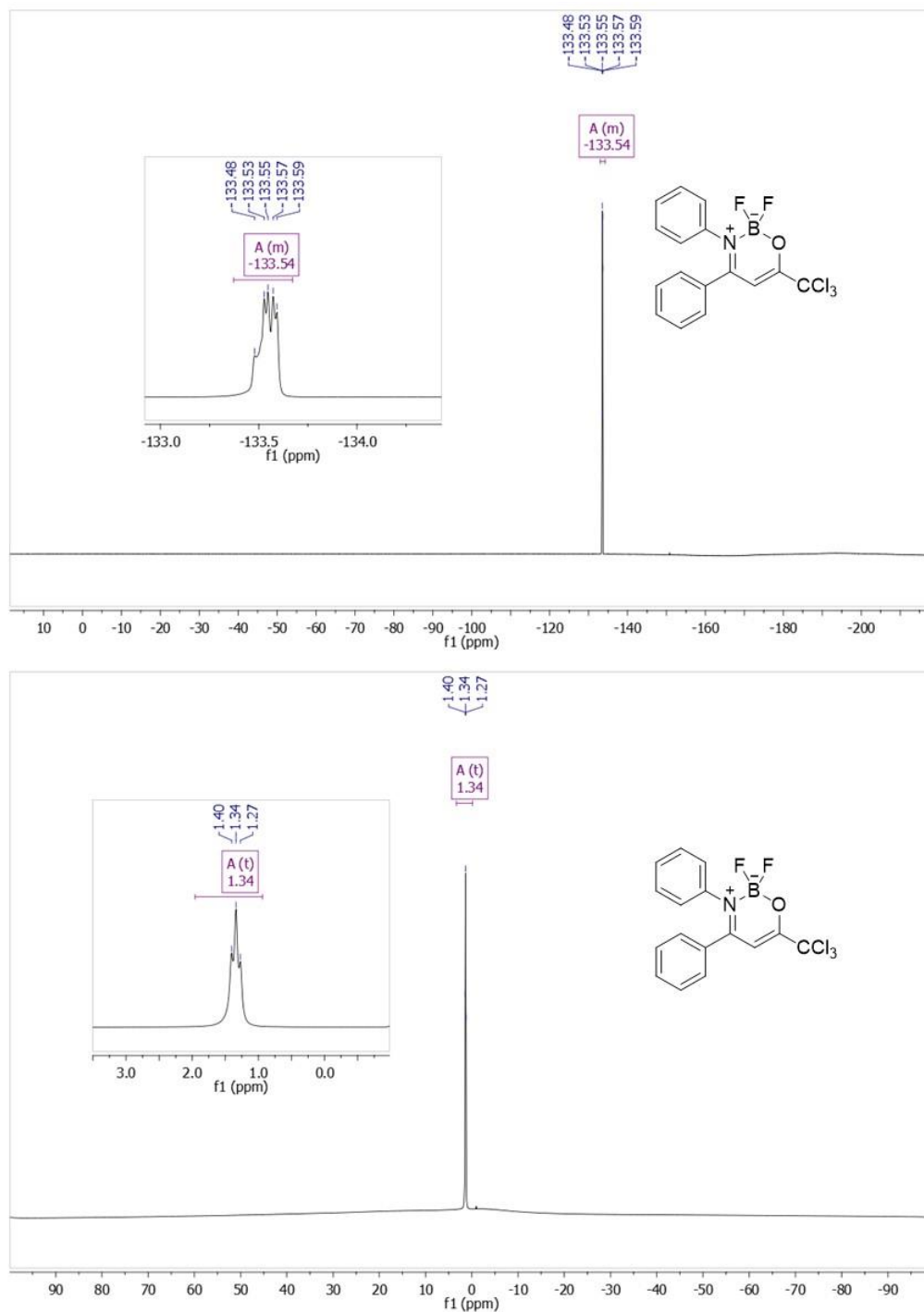


**Figura 66.** Espectros de RMN  $^{11}\text{B}$  a 193 MHz e RMN  $^{19}\text{F}$  a 565 MHz de 3-butil-2,2-difluor-4-fenil-6-(trichlorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (7ab) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

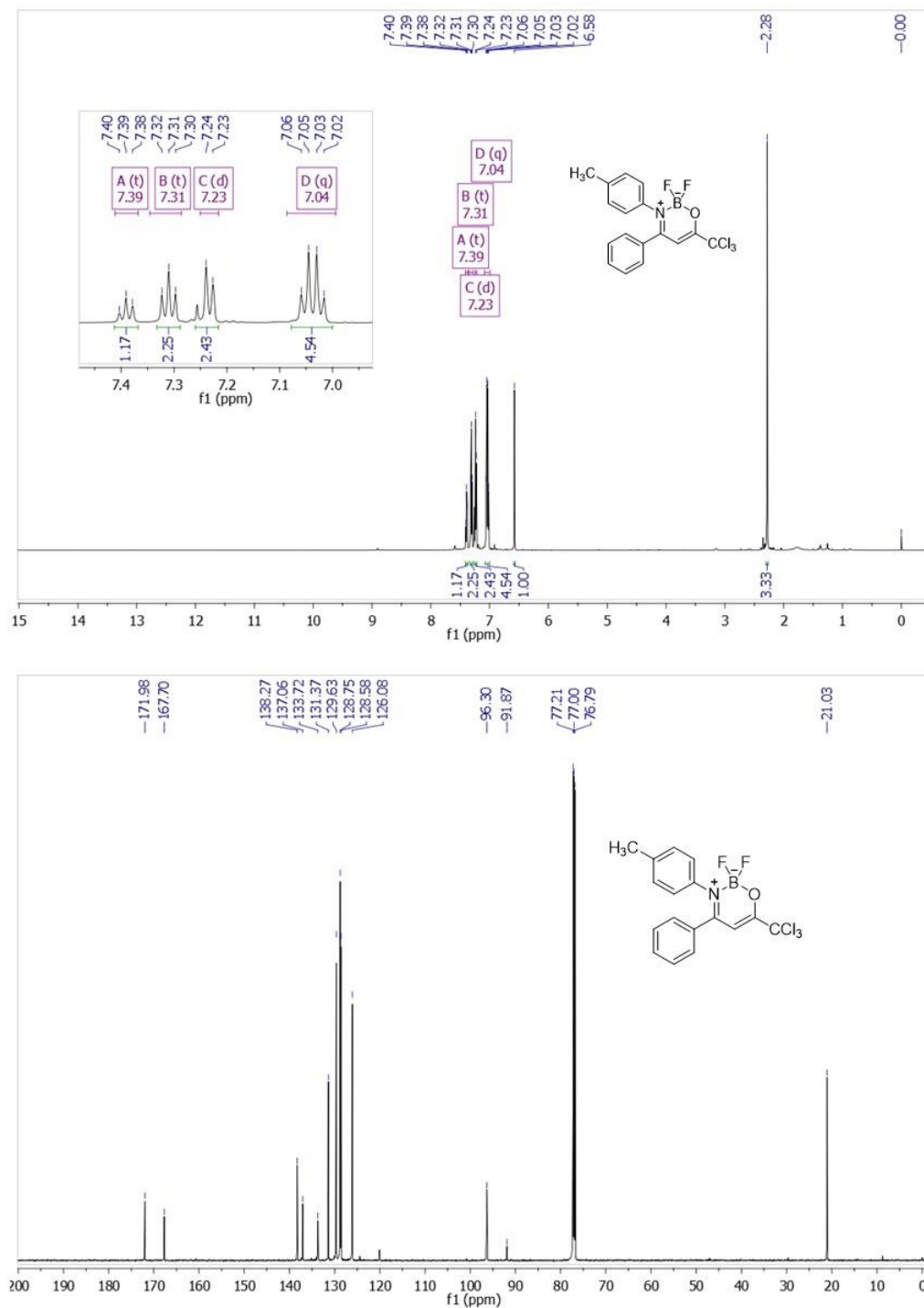




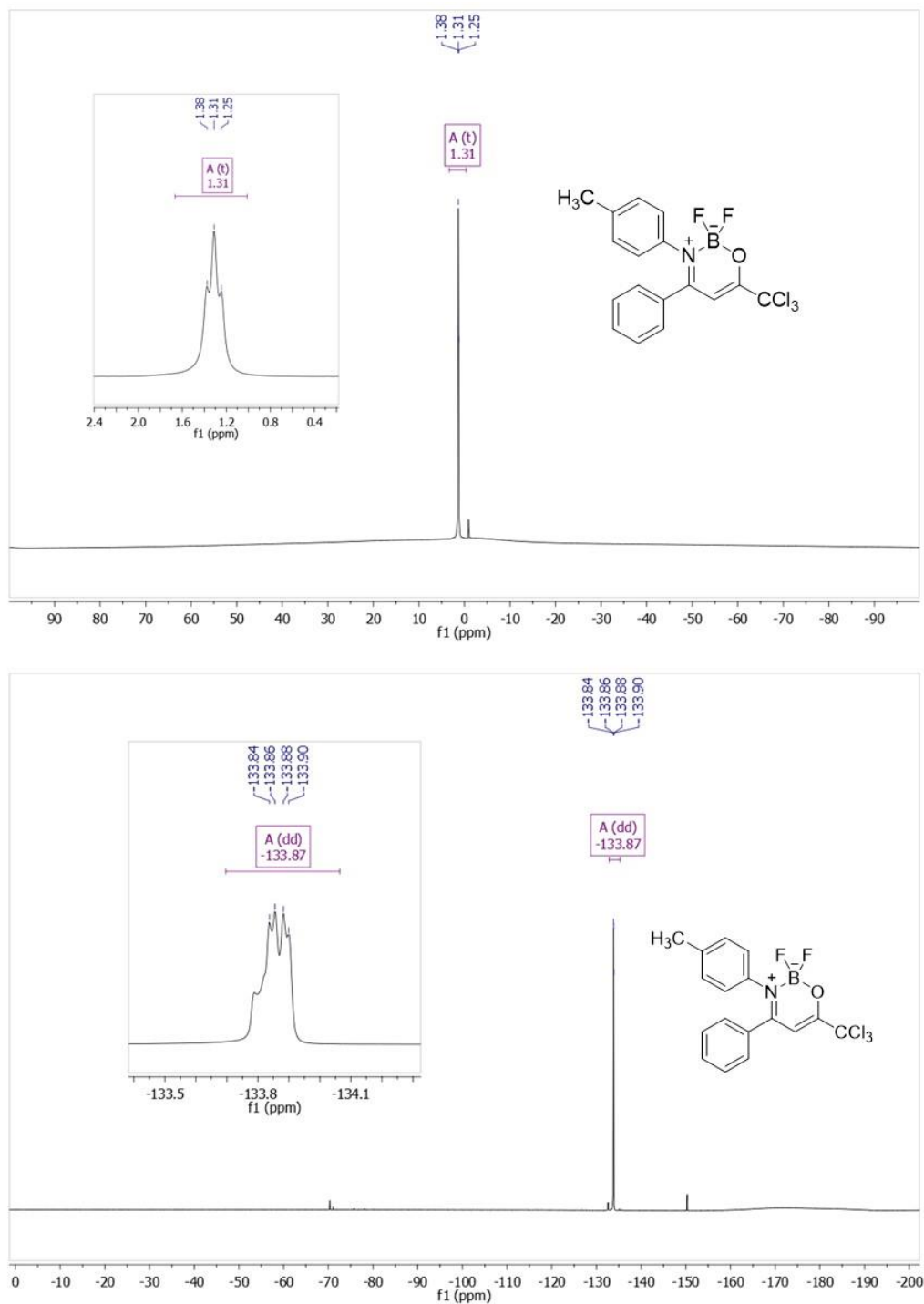
**Figura 67.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 2,2-difluor-3,4-difenil-6-(trichlorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7ac**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



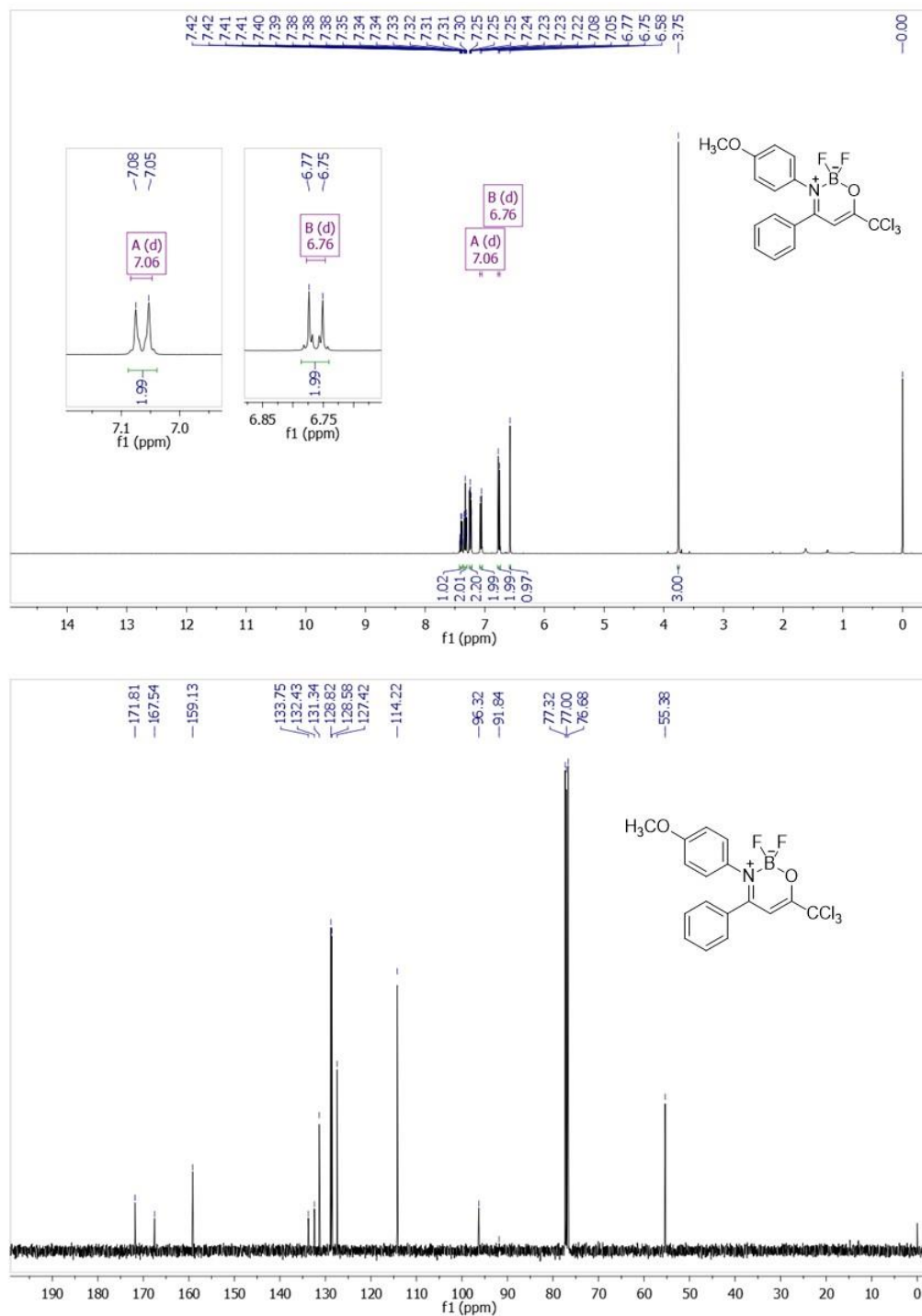
**Figura 68.** Espectros de RMN  $^{11}\text{B}$  a 193 MHz e RMN  $^{19}\text{F}$  a 565 MHz de 2,2-difluor-3,4-difenil-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7ac**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



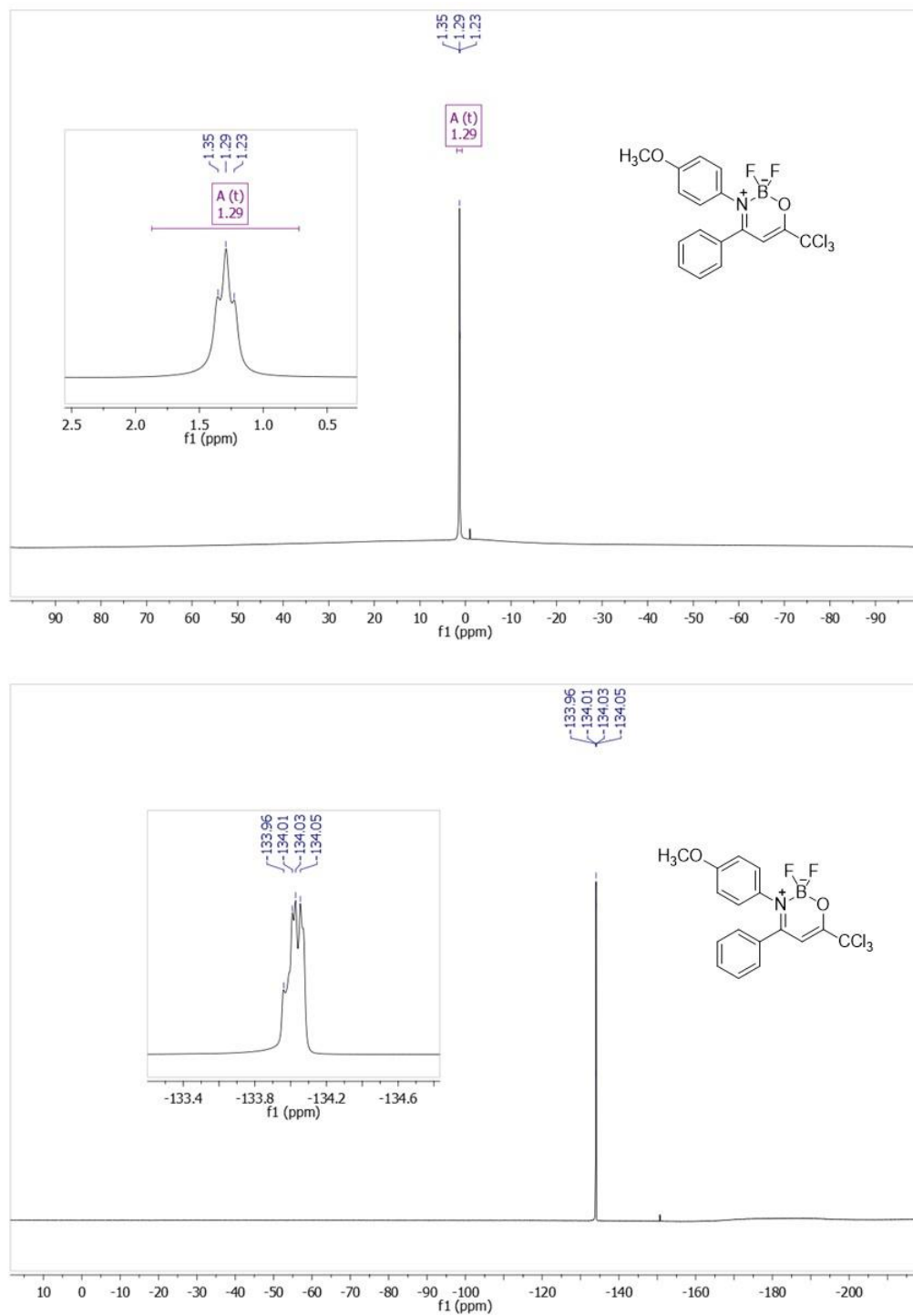
**Figura 69.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 600,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 151 MHz de 2,2-difluoro-4-fenil-3-(*p*-toluyl)-6-(triclormetil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7ad**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



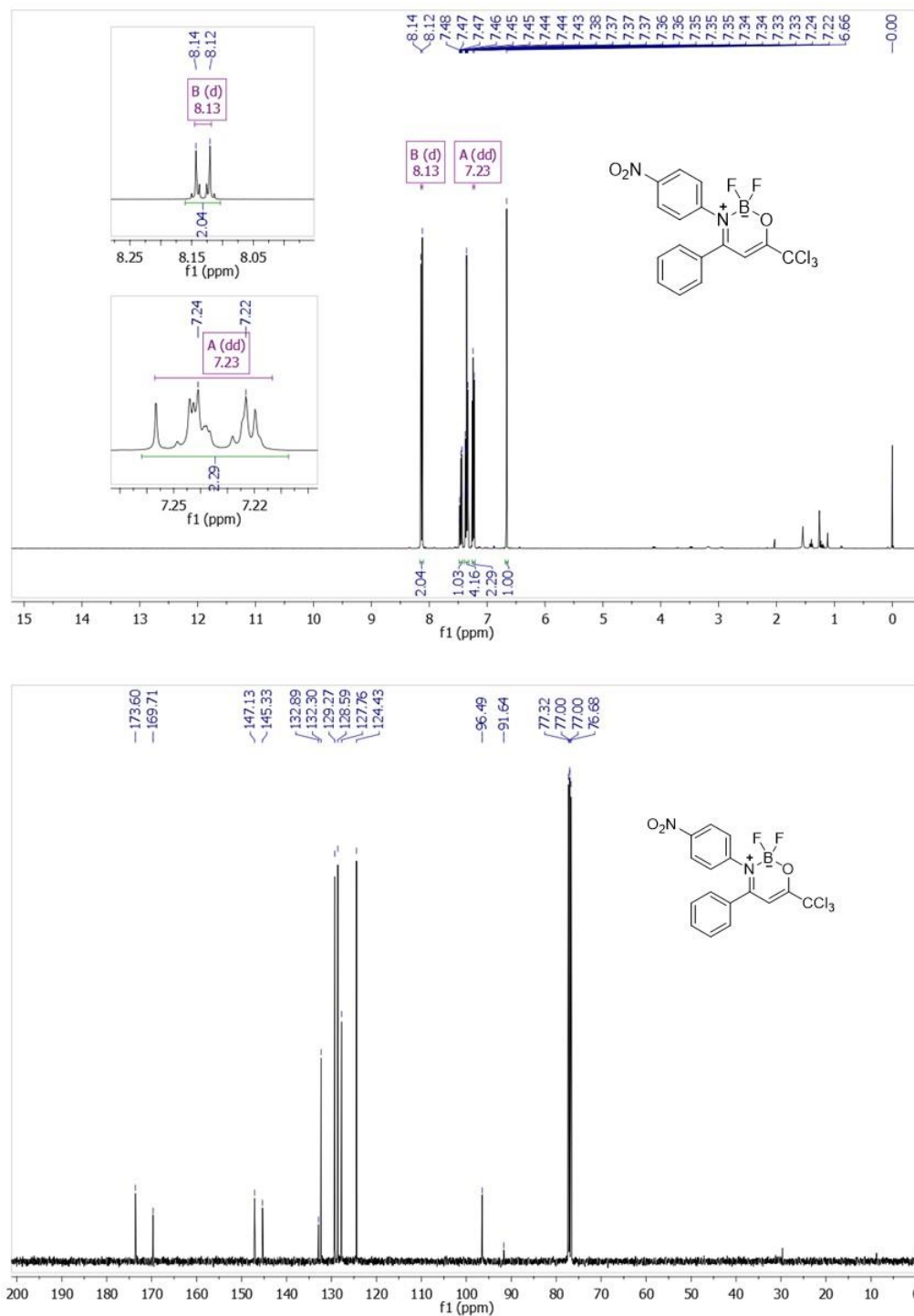
**Figura 70.** Espectros de RMN  $^{11}\text{B}$  a 193 MHz e RMN  $^{19}\text{F}$  a 565 MHz de 2,2-difluoro-4-fenil-3-(*p*-toluyl)-6-(trichlorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7ad**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



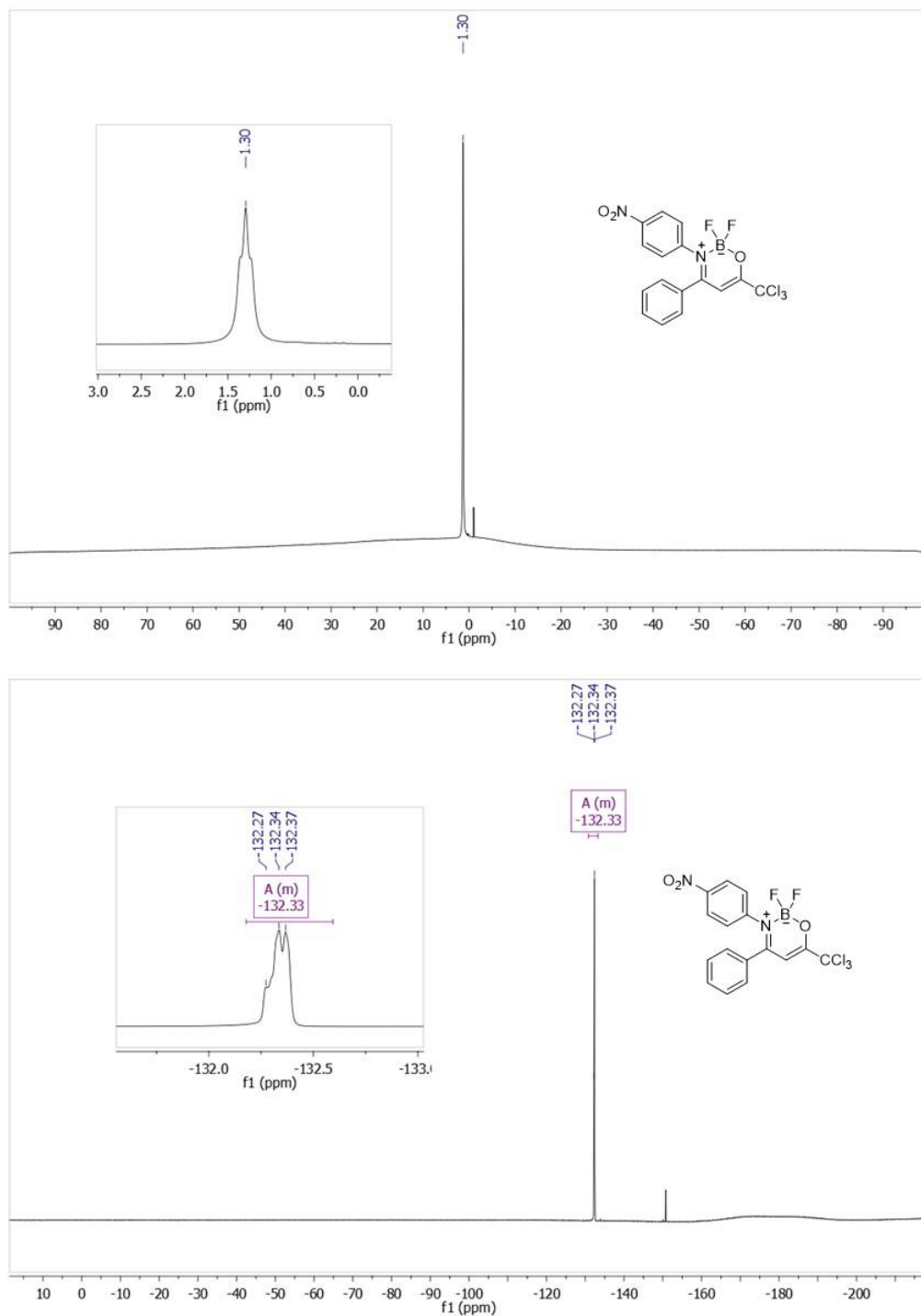
**Figura 71.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 2,2-diflúor-4-fenil-3-(4-metoxifenil)-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborin-3-ium-2-uide (**7ae**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 72.** Espectros de RMN  $^{11}\text{B}$  a 193 MHz e RMN  $^{19}\text{F}$  a 565 MHz de 2,2-difluor-4-fenil-3-(4-metoxifenil)-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7ae**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

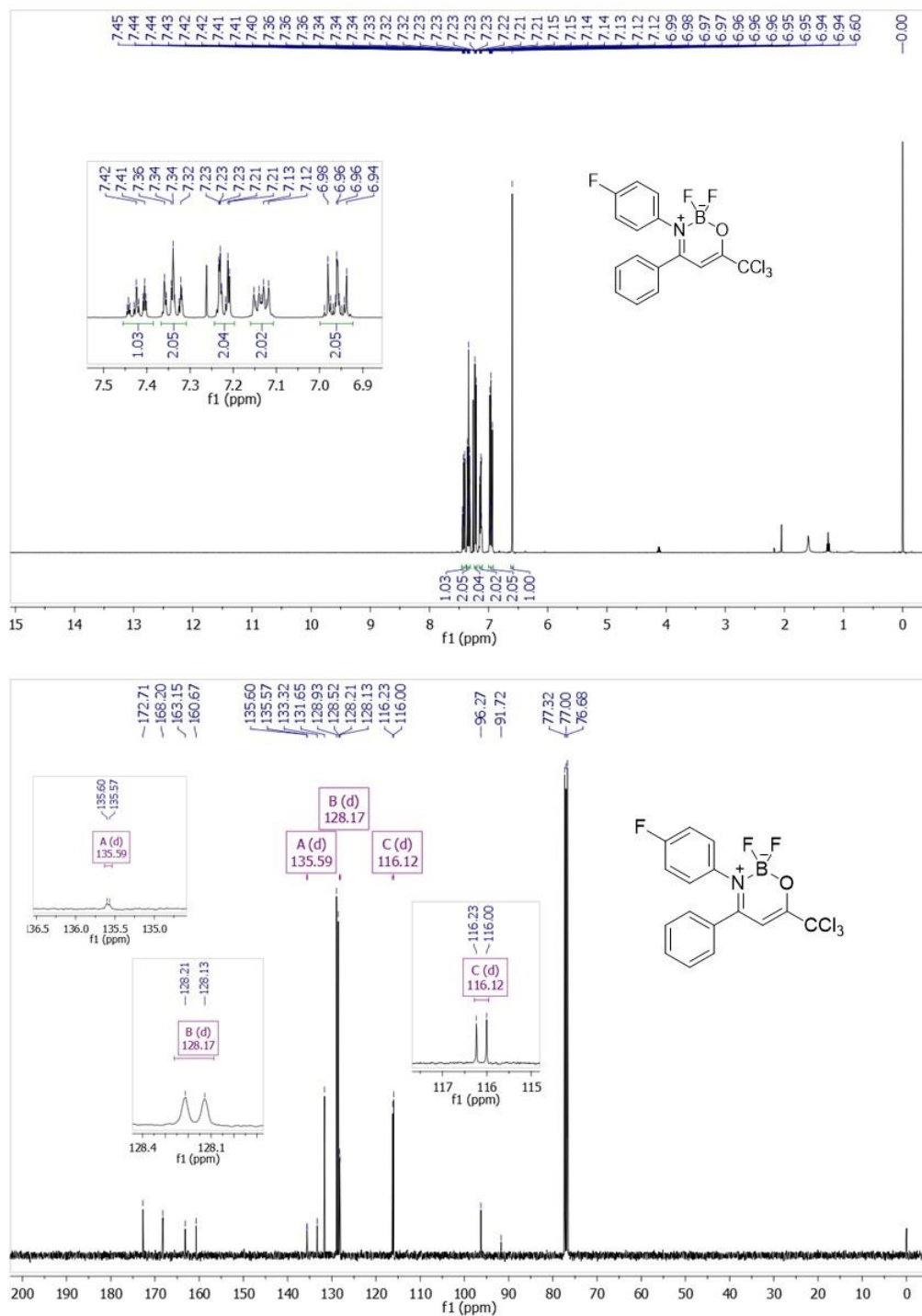


**Figura 73.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 2,2-difluoro-3-(4-nitrofenil)-4-fenil-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7af**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

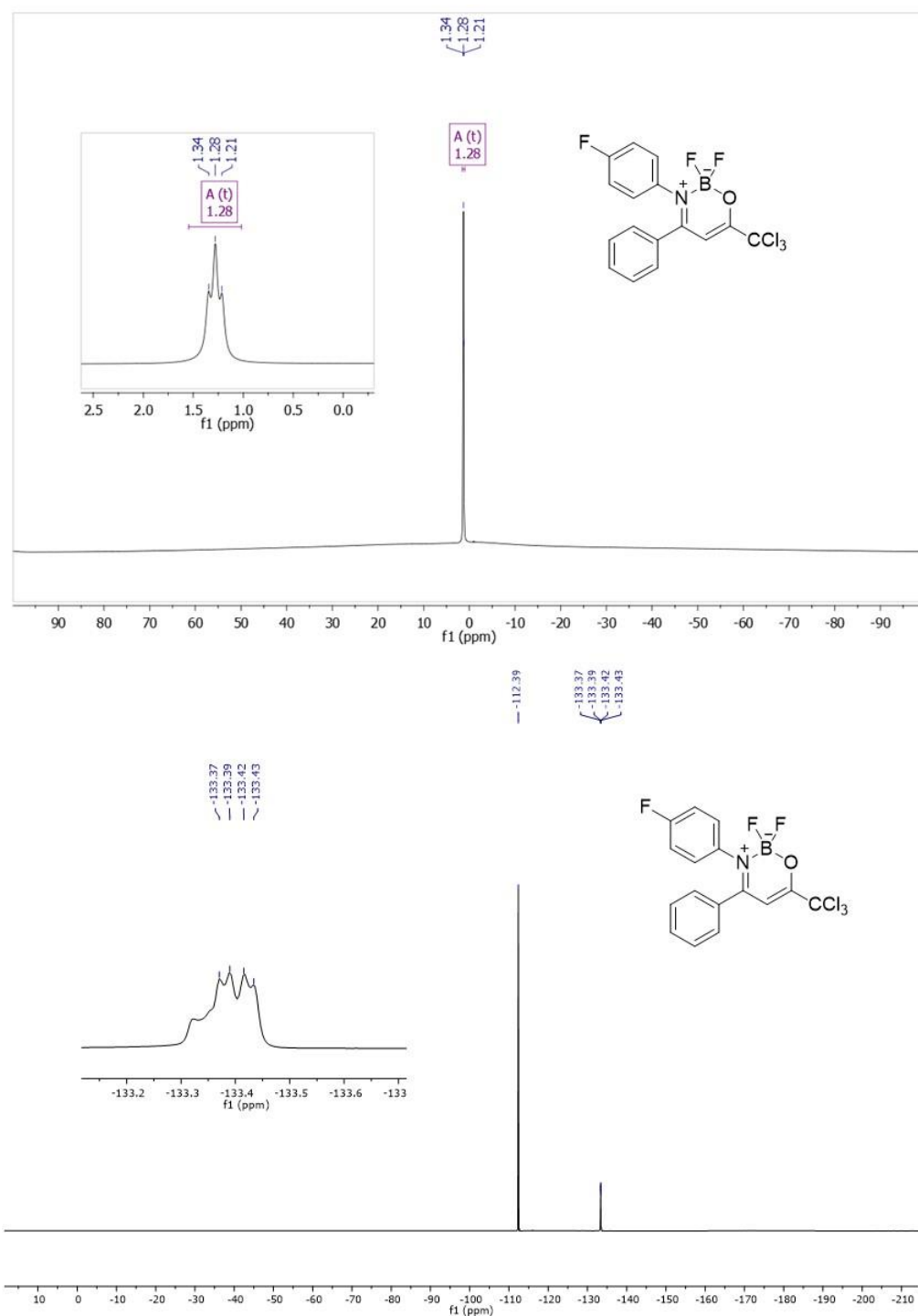


**Figura 74.** Espectros de RMN  $^{11}\text{B}$  a 193 MHz e RMN  $^{19}\text{F}$  a 565 MHz de 2,2-difluor-3-(4-nitrofenil)-4-fenil-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7af**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

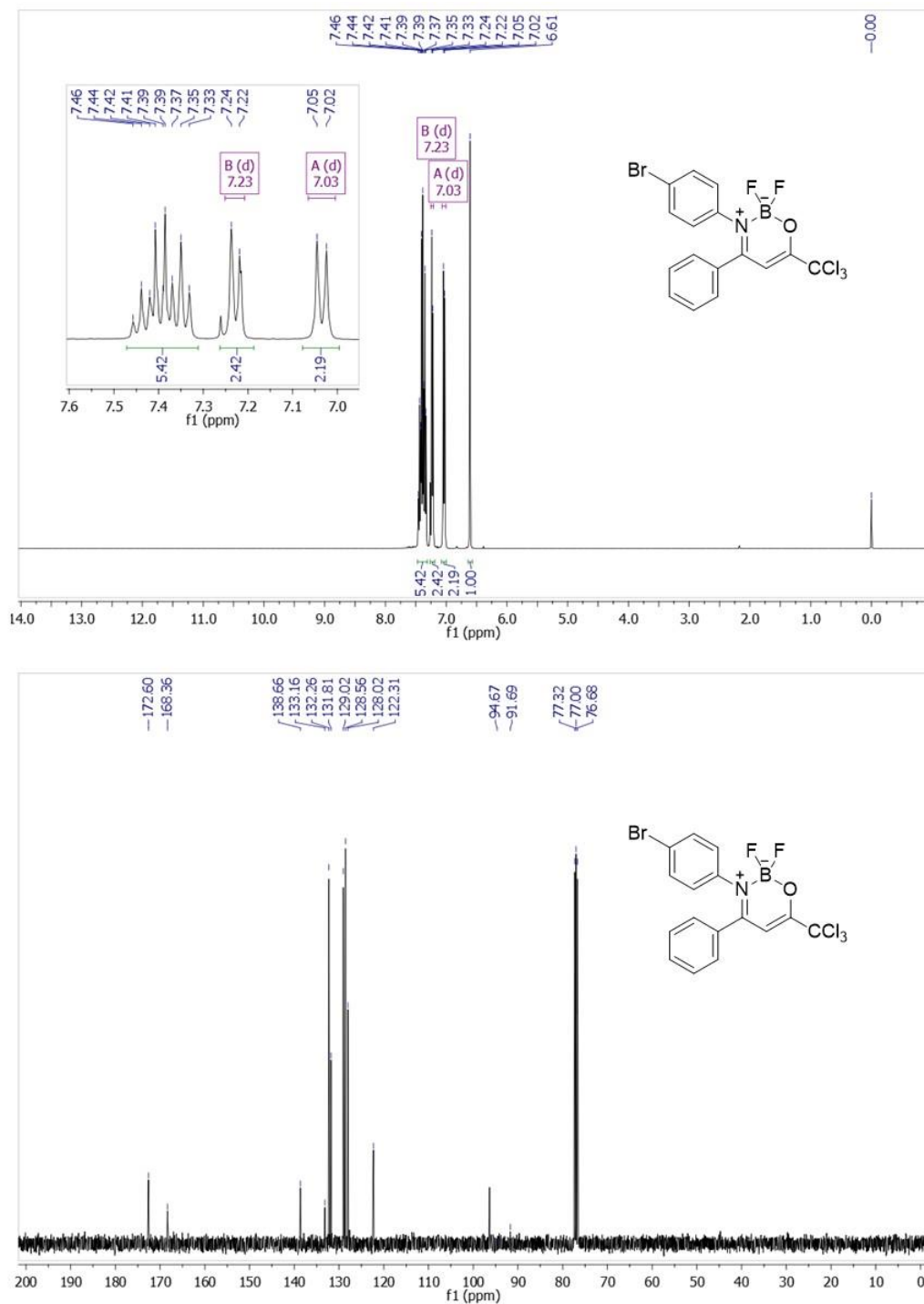




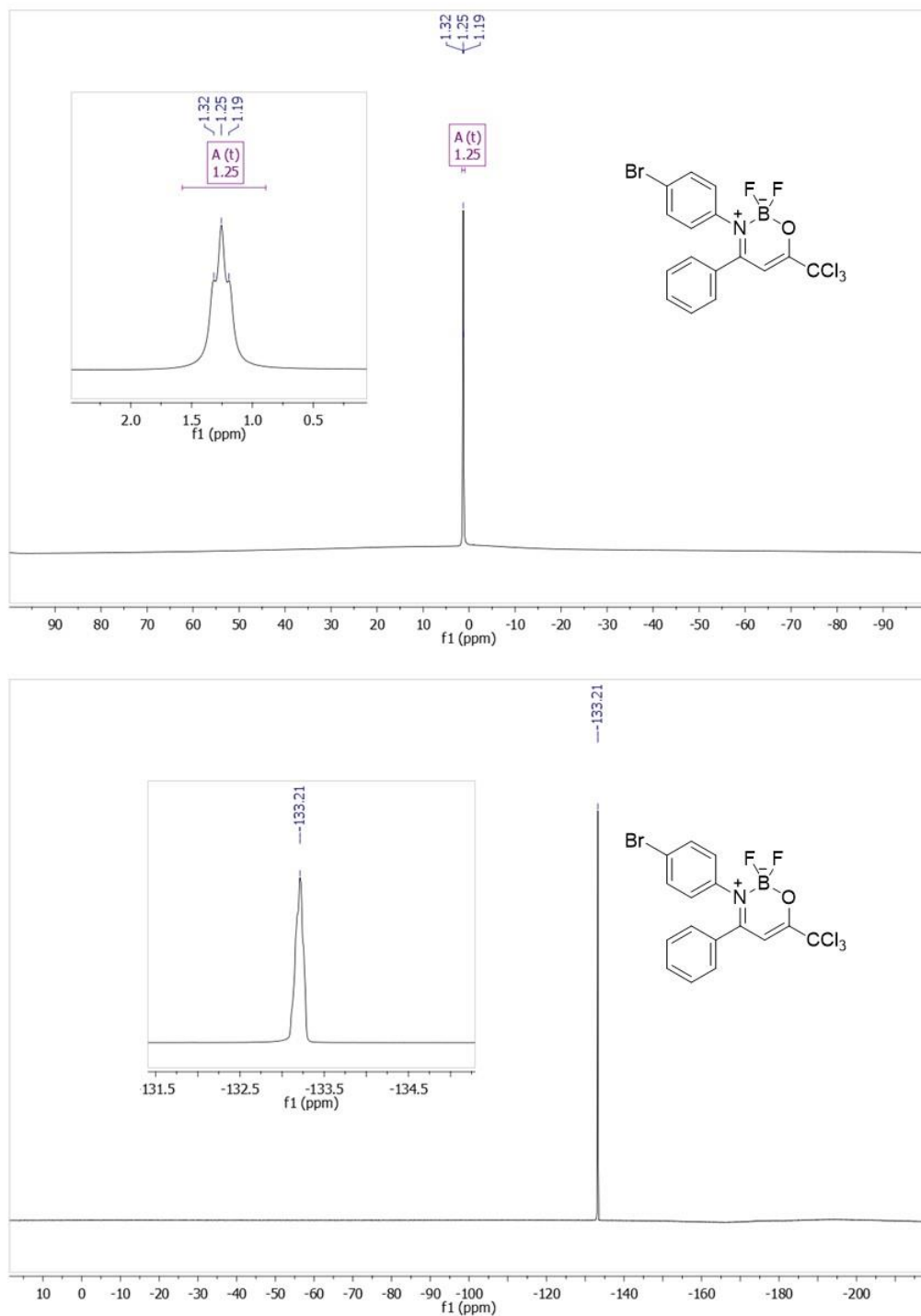
**Figura 75.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 2,2-difluor-3-(4-fluorfenil)-4-fenil-6-(triclormetil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7ag**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



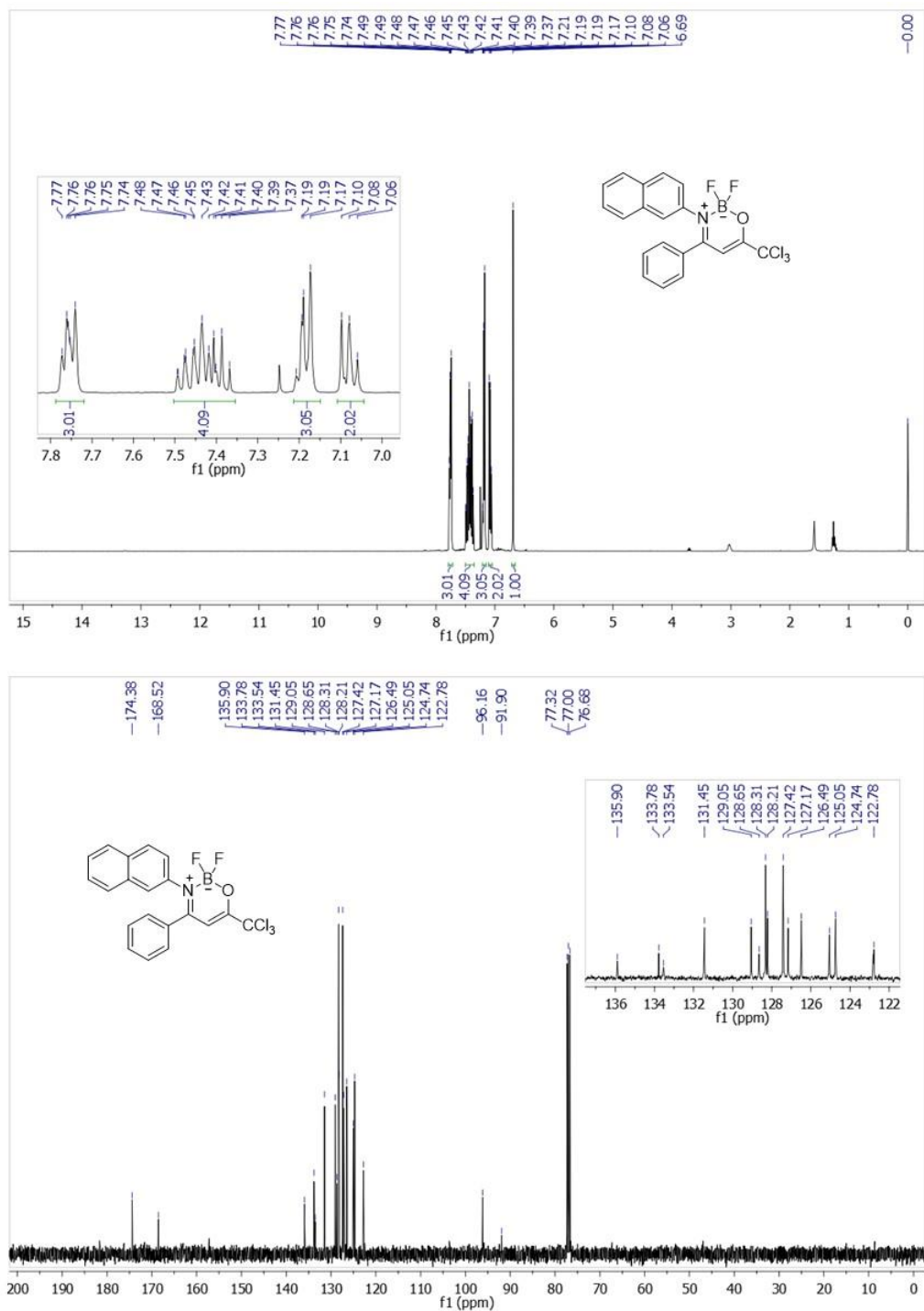
**Figura 76.** Espectros de RMN <sup>11</sup>B a 193 MHz e RMN <sup>19</sup>F a 565 MHz de 2,2-difluor-3-(4-fluorfenil)-4-fenil-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7ag**) registrado em CDCl<sub>3</sub>.



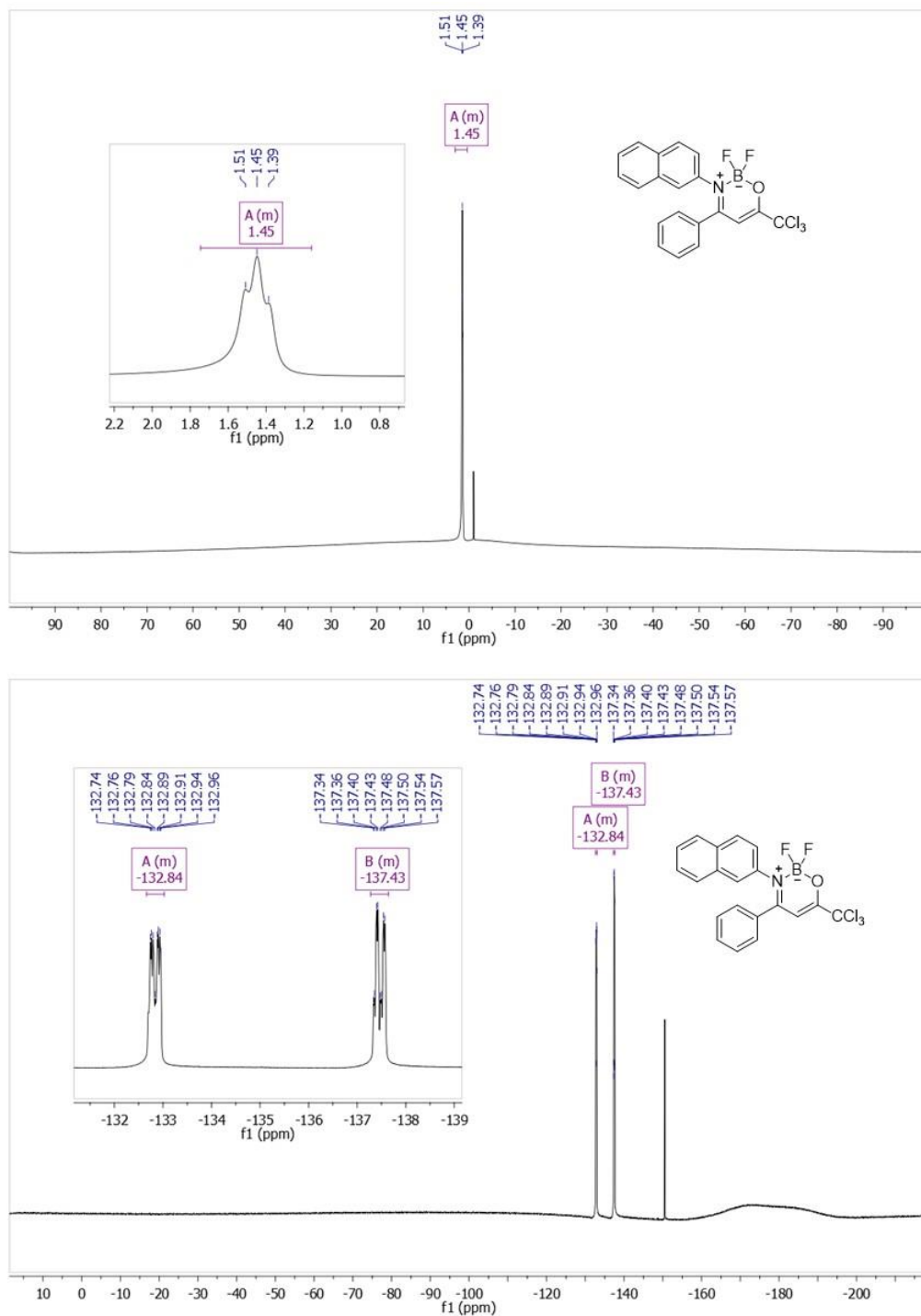
**Figura 77.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 3-(4-bromofenil)-2,2-diflúor-4-fenil-6-(triclórometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (7ah) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



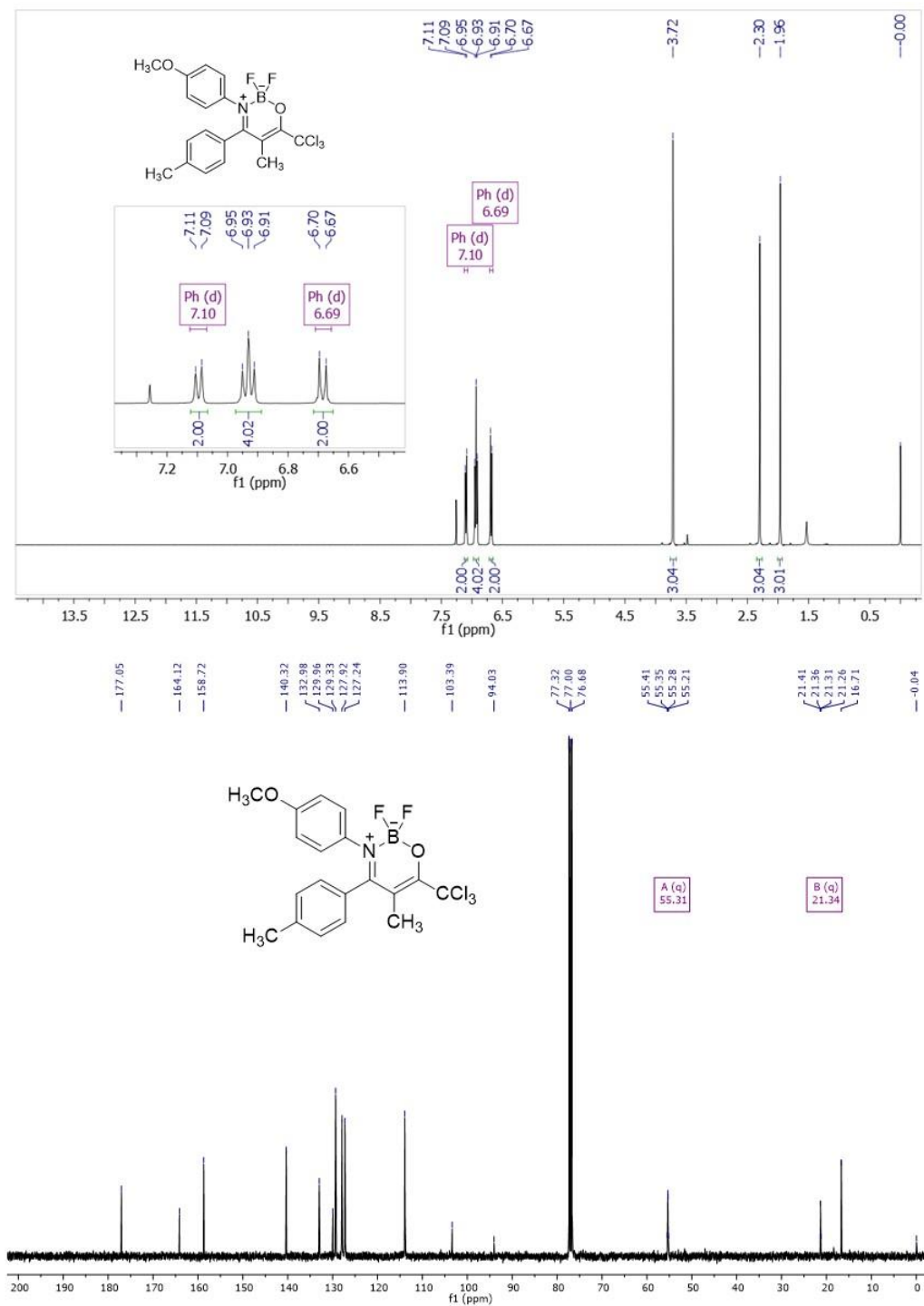
**Figura 78.** Espectros de RMN  $^{11}\text{B}$  a 193 MHz e RMN  $^{19}\text{F}$  a 565 MHz de 2,2-diflúor-3-(4-bromofenil)-4-fenil-6-(triclormetil)-2*H*-1,3,2-oxazaborin-3-ium-2-uide (**7ah**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



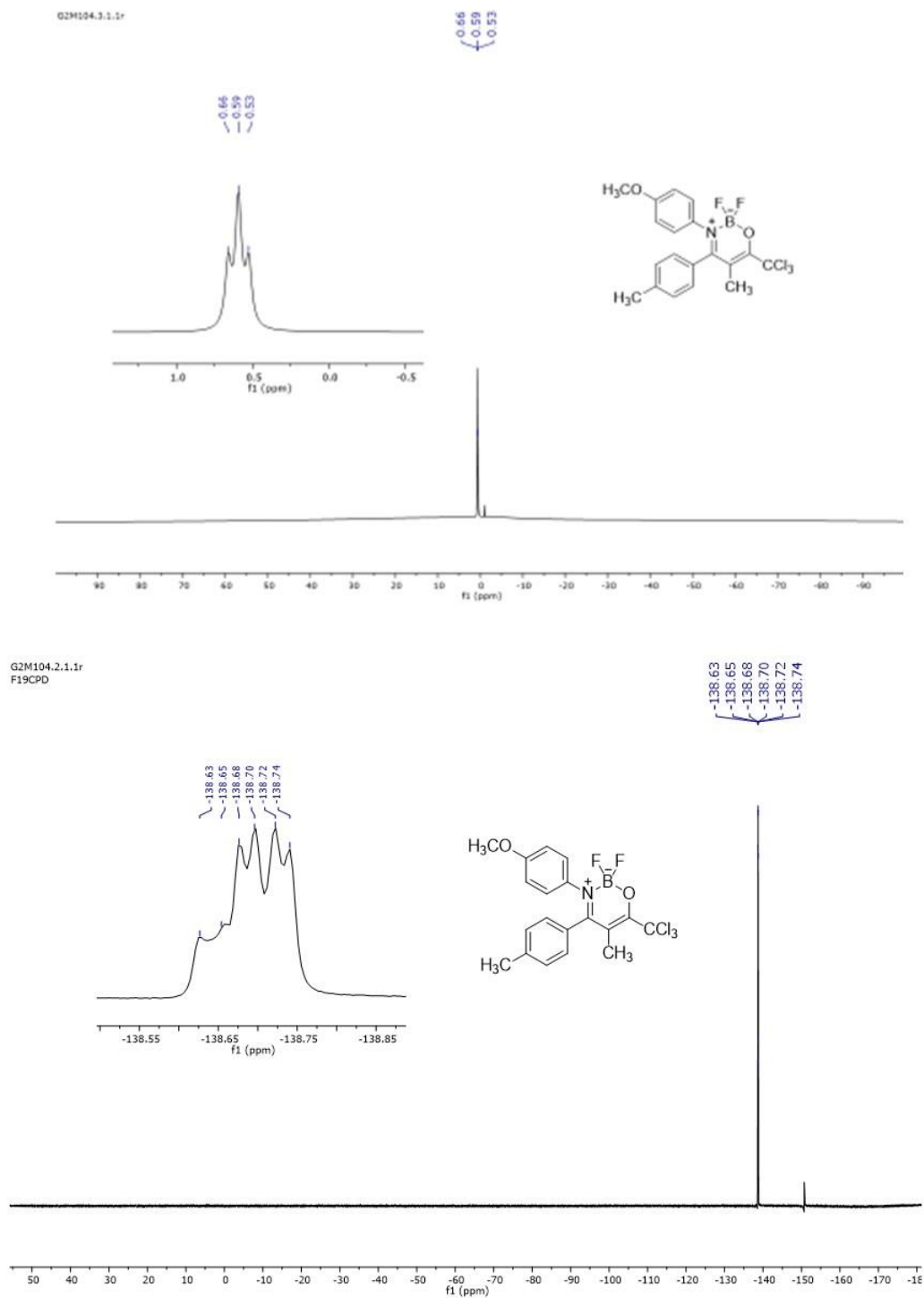
**Figura 79.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 2,2-diflúor-3-(naftalen-2-il)-4-fenil-6-(triclórometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborin-3-ium-2-uide (7ai) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 80.** Espectros de RMN <sup>11</sup>B a 193 MHz e RMN <sup>19</sup>F a 565 MHz de 2,2-difluoro-3-(naftalen-2-il)-4-fenil-6-(trichlorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7ai**) registrado em CDCl<sub>3</sub>.

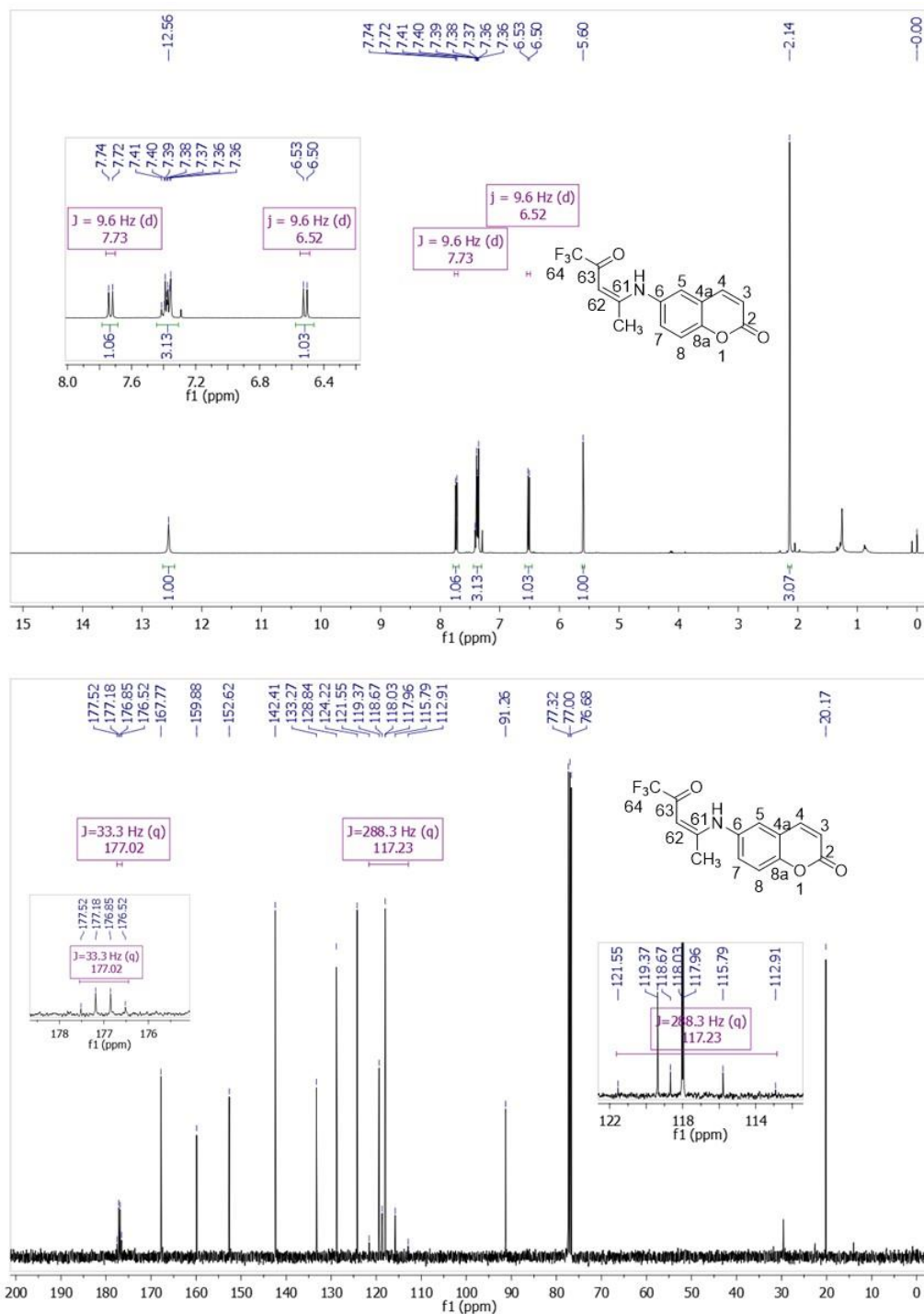


**Figura 81.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 2,2-diflúor-3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-(*p*-toluil)-6-(triclорometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7be**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

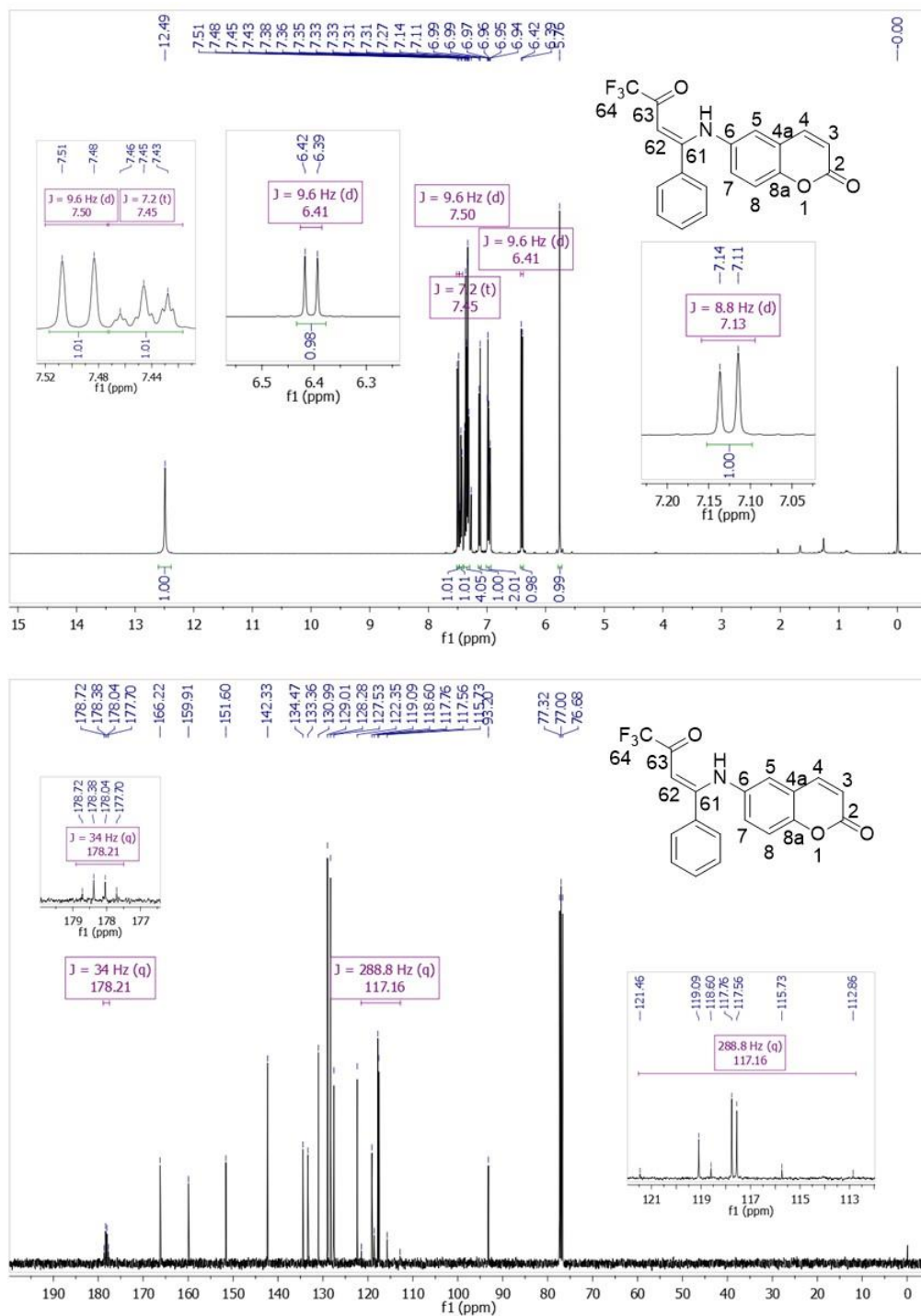


**Figura 82.** Espectros de RMN  $^{11}\text{B}$  a 193 MHz e RMN  $^{19}\text{F}$  a 565 MHz de 2,2-difluor-3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-(*p*-toluol)-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7be**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

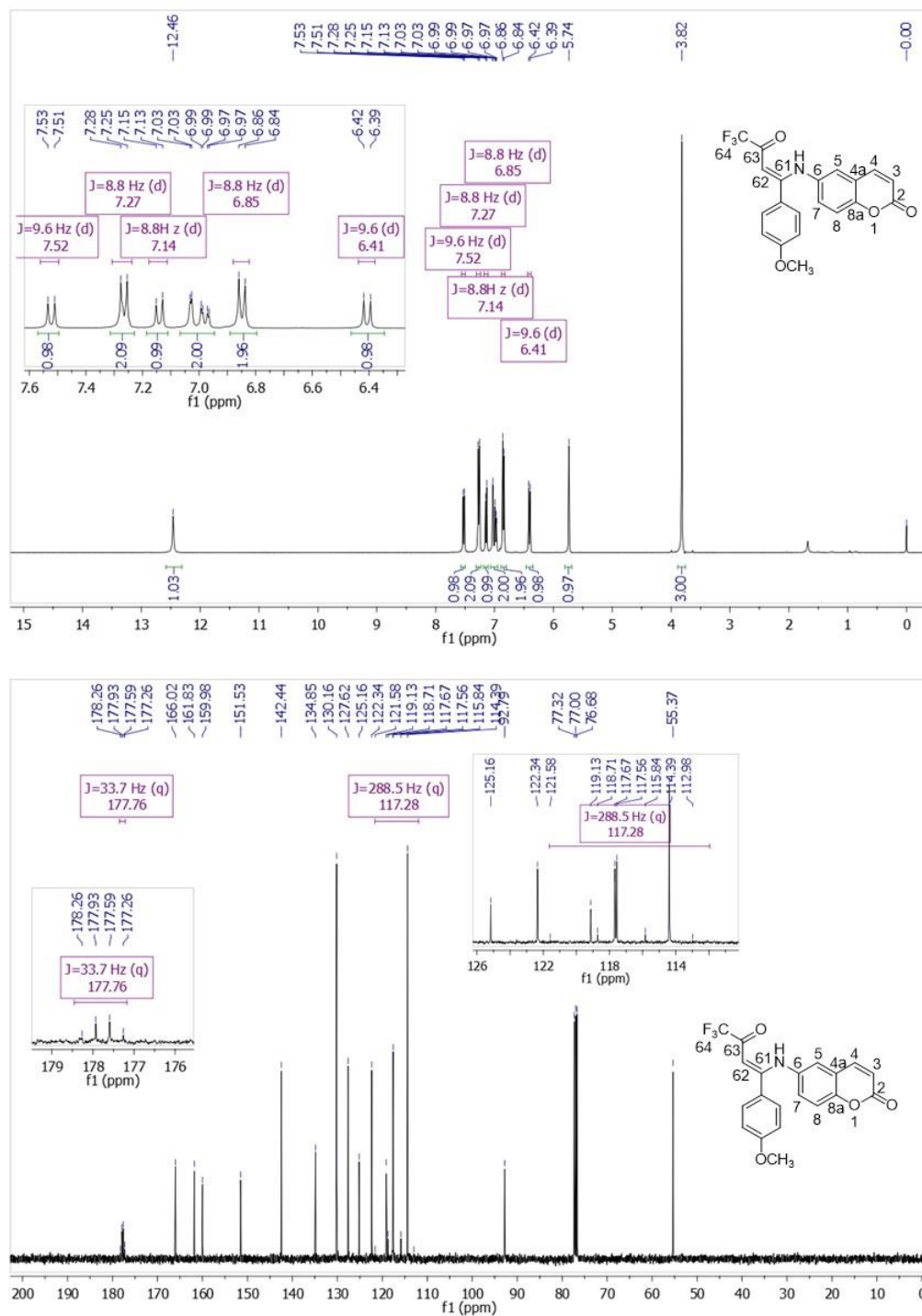




**Figura 83.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de (*Z*)-6-((5,5,5-trifluoro-4-oxopent-2-en-2-il)amina)-2*H*-cromen-2-ona (**9a**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 84.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de (*Z*)-6-((4,4,4-trifluor-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amina)-2*H*-cromen-2-ona (**9b**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 85.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de (Z)-6-((4,4,4-trifluoro-1-(4-metoxifenil)-3-oxobut-1-en-1-il)amina)-2H-cromen-2-ona (**9c**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

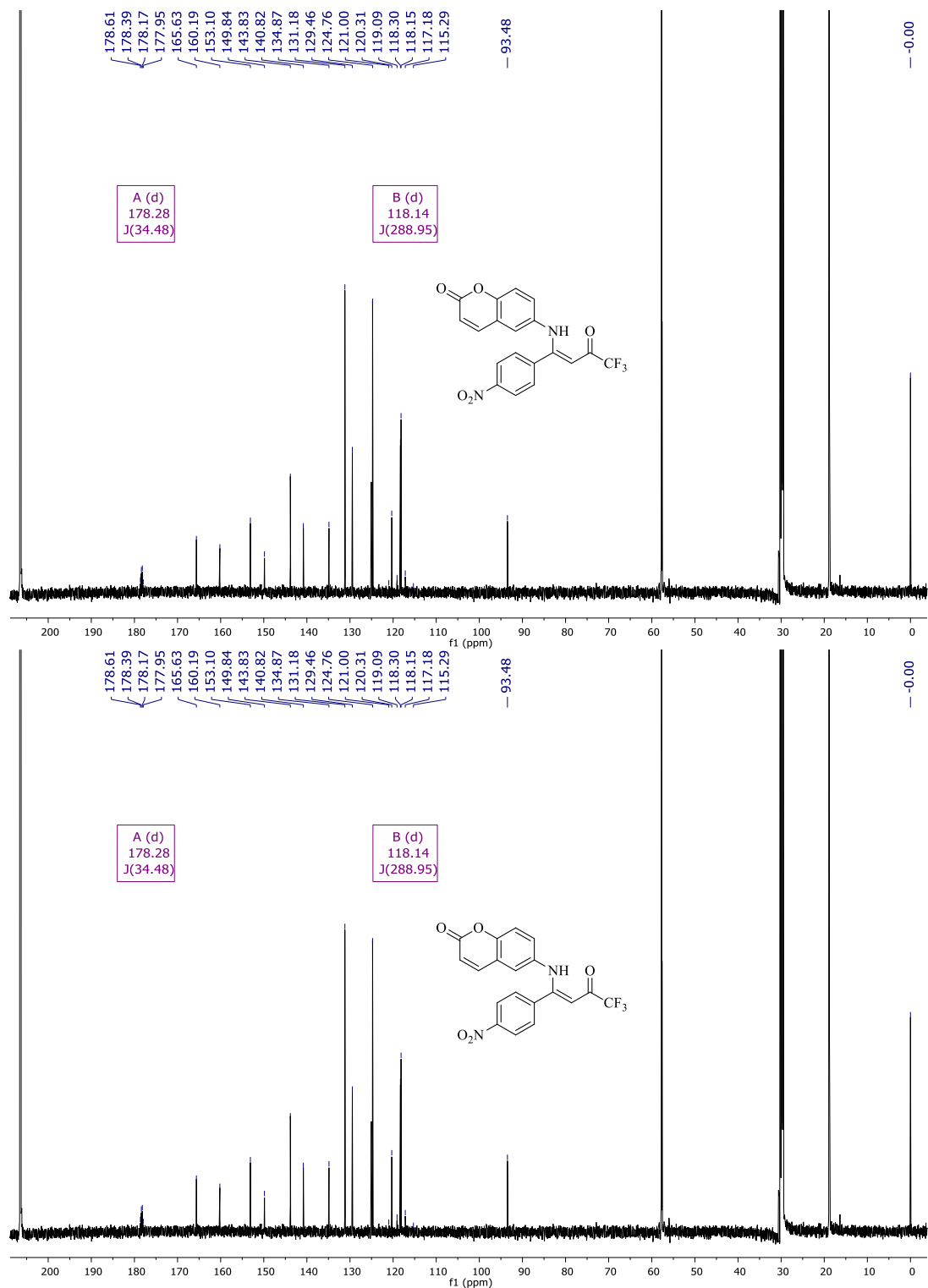
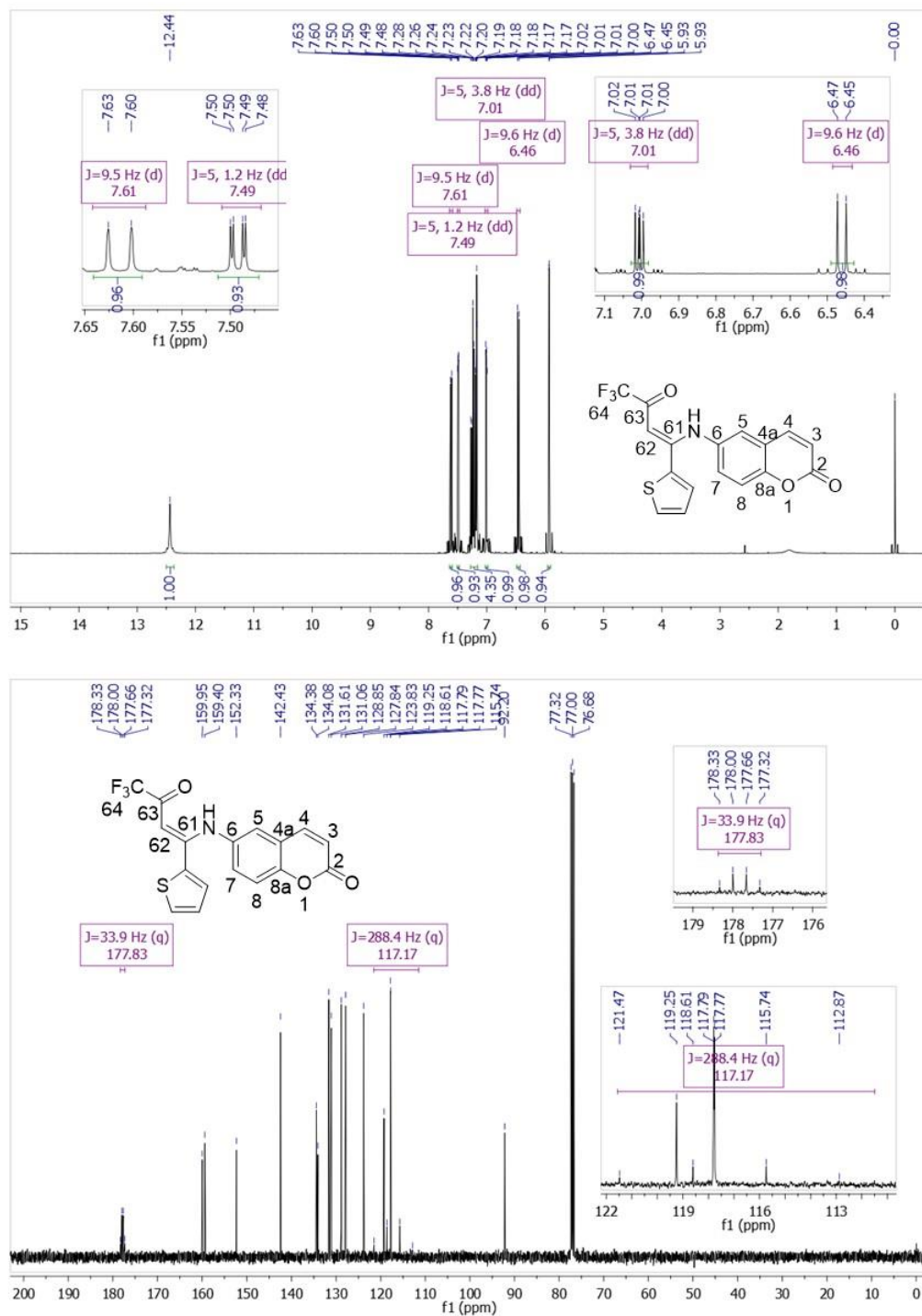
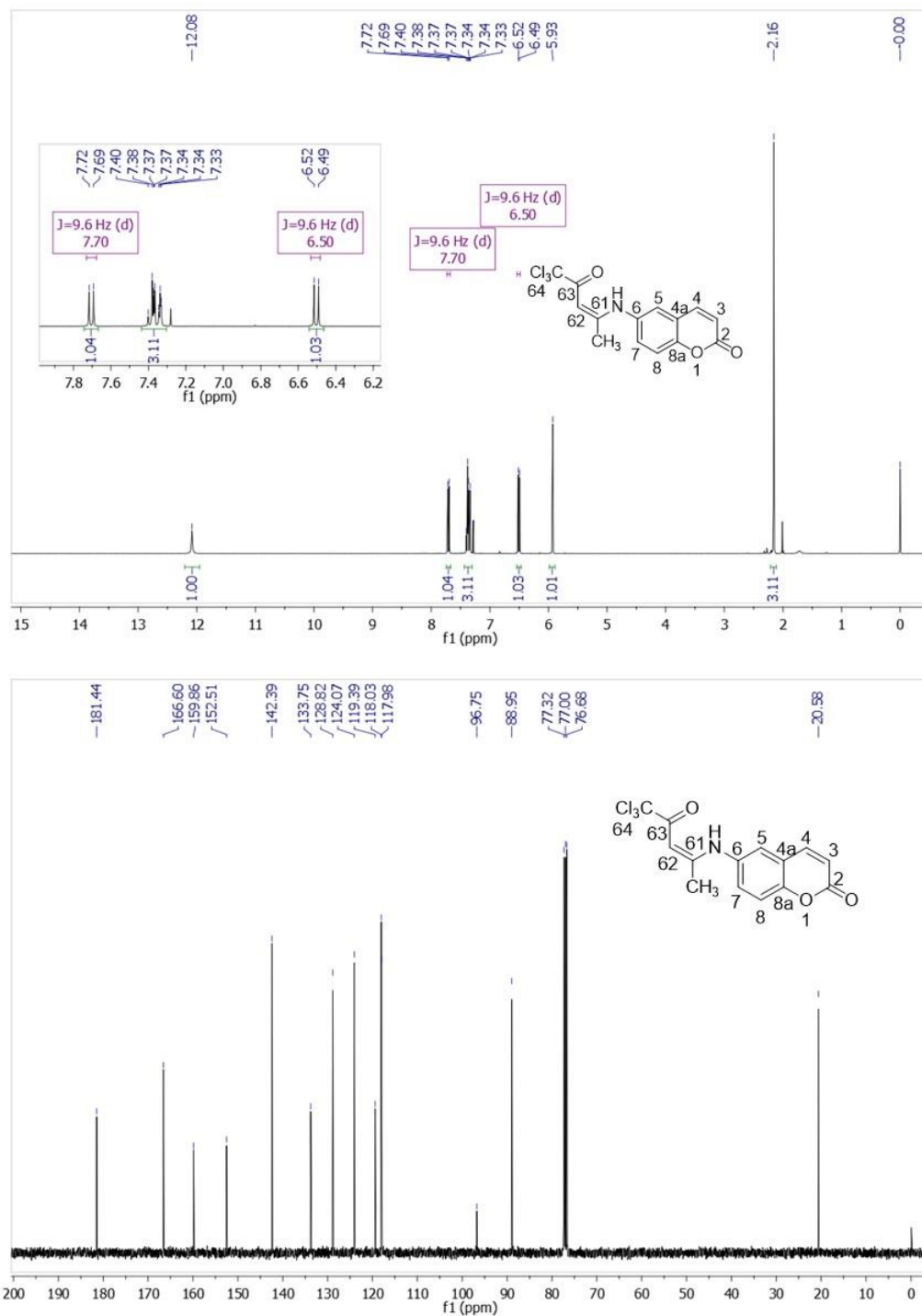


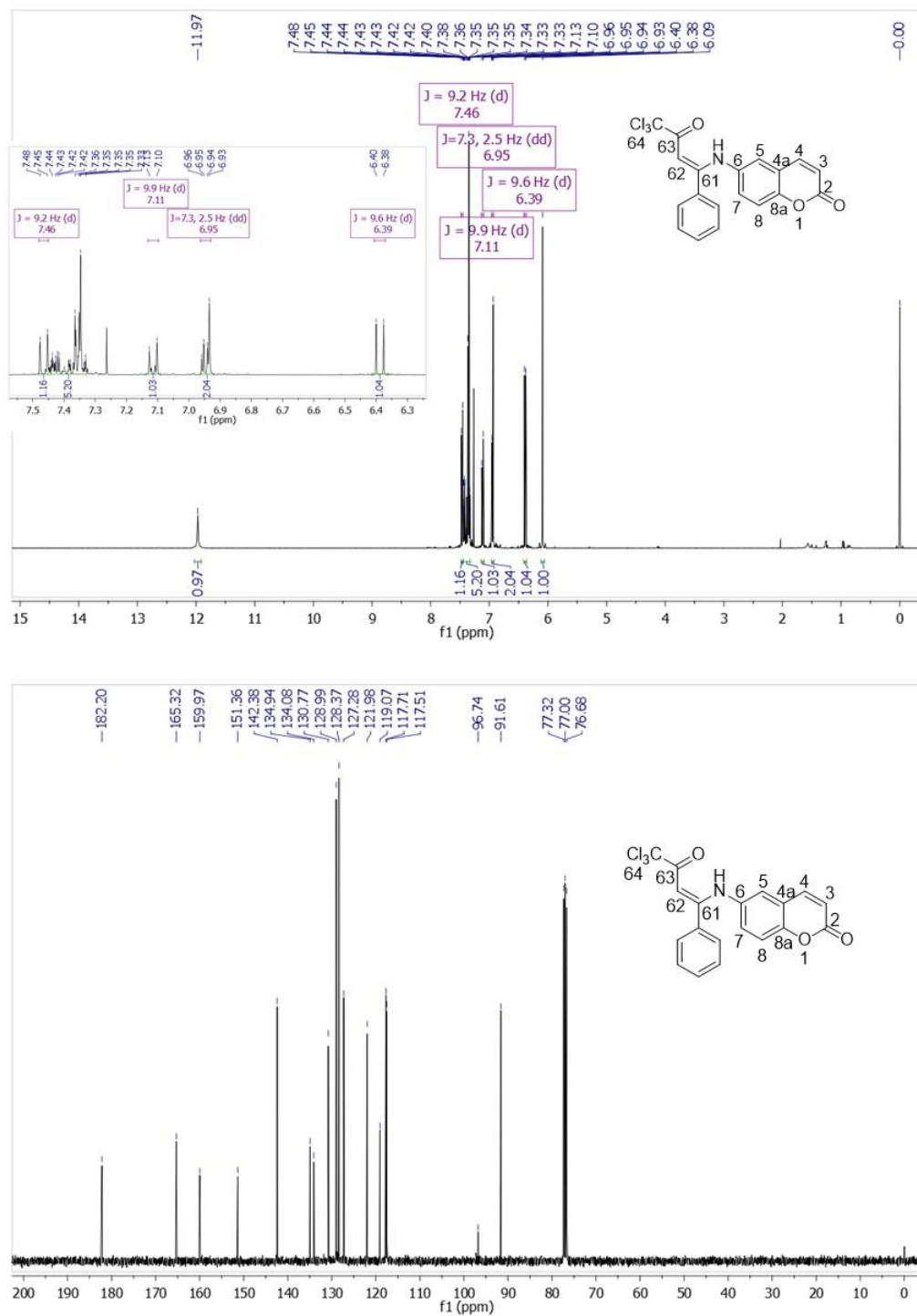
Figura 86. Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de (Z)-6-((4,4,4-trifluoro-1-(4-nitrofenil)-3-oxobut-1-en-1-il)amina)-2H-cromen-2-ona (9c).



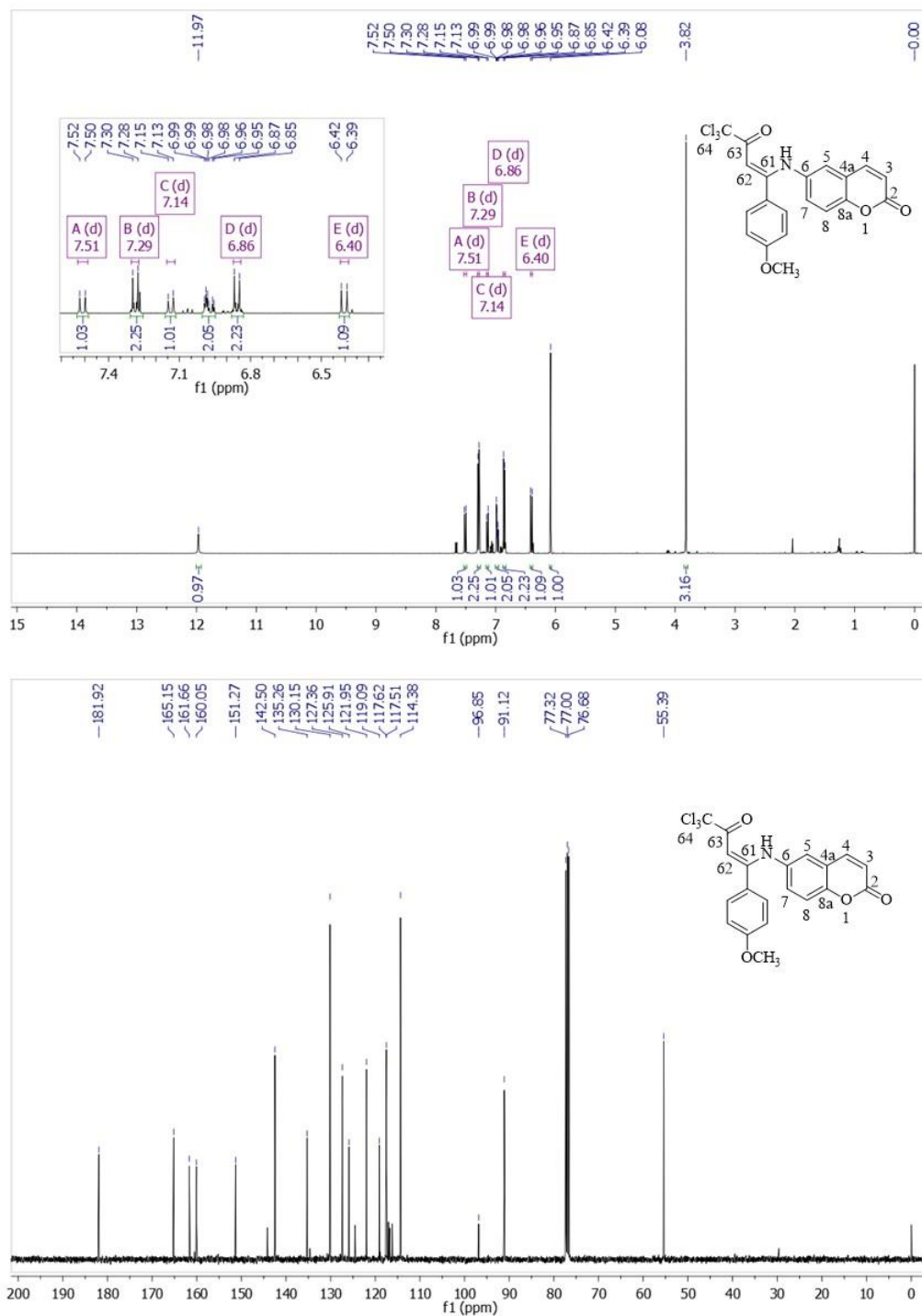
**Figura 87.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de (Z)-6-((4,4,4-trifluoro-3-oxo-1-(tiofen-2-il)but-1-en-1-il)amina)-2H-cromen-2-ona (**9e**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 88.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de (Z)-6-((5,5,5-tricloro-4-oxopent-2-en-2-il)amino)-2H-cromen-2-ona (**10a**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

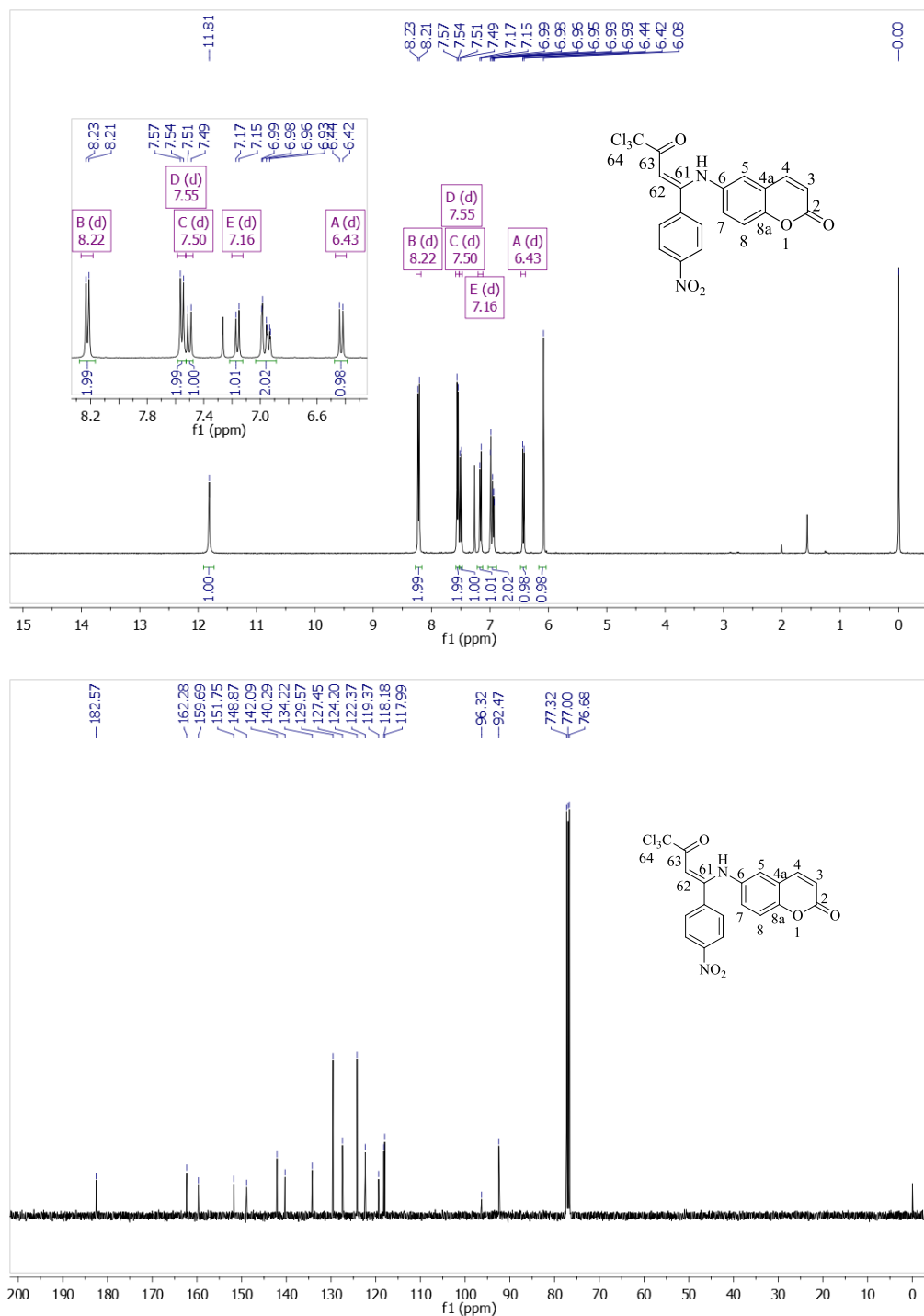


**Figura 89.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de (*E*)-6-((4,4,4-tricloro-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amino)-2*H*-cromen-2-ona (**10b**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

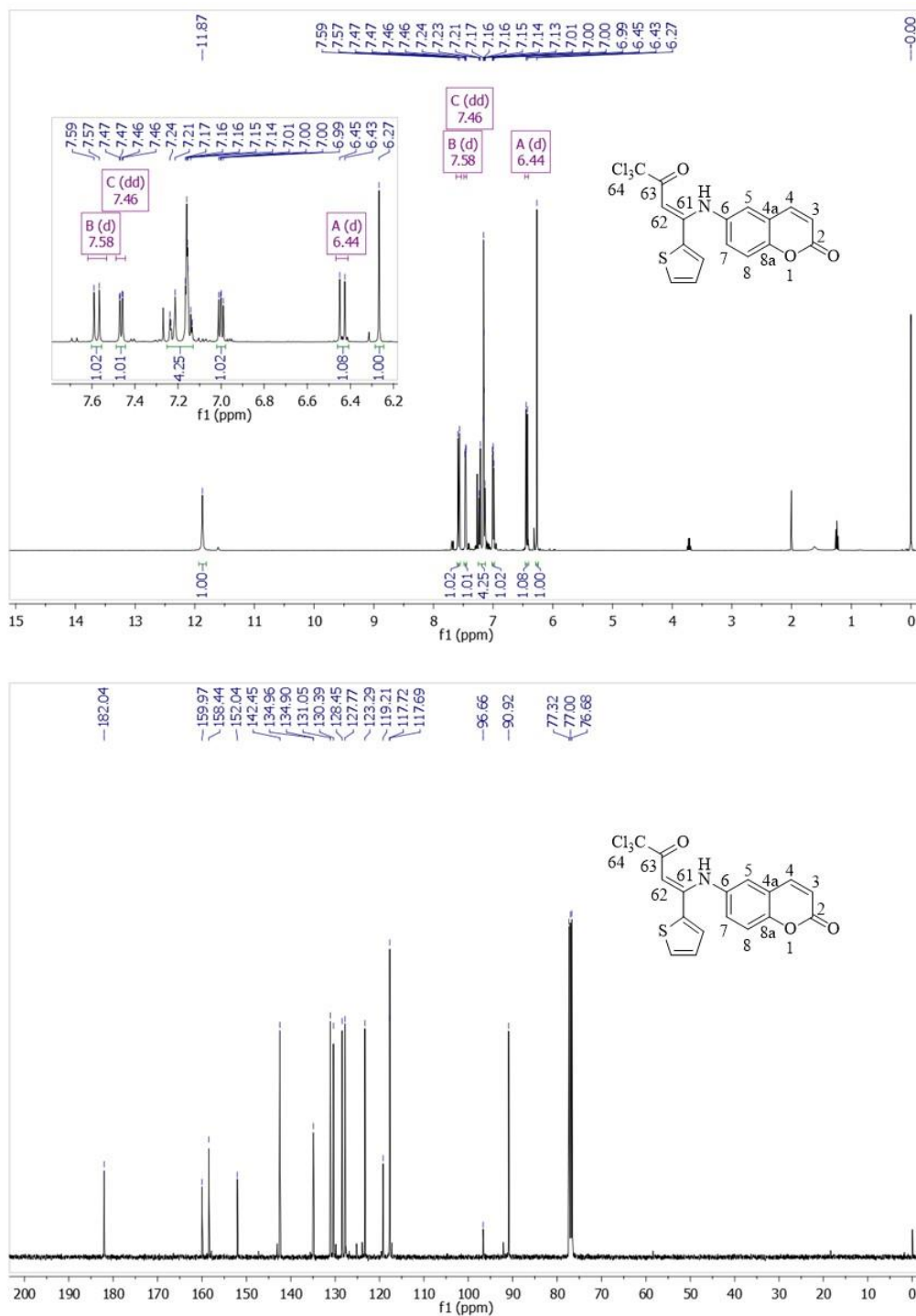


**Figura 90.** Espectros de <sup>1</sup>H a 400,13 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de (Z)-6-((4,4,4-tricloro-1-(4-metoxifenil)-3-oxobut-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-ona (**10c**) registrado em CDCl<sub>3</sub>.

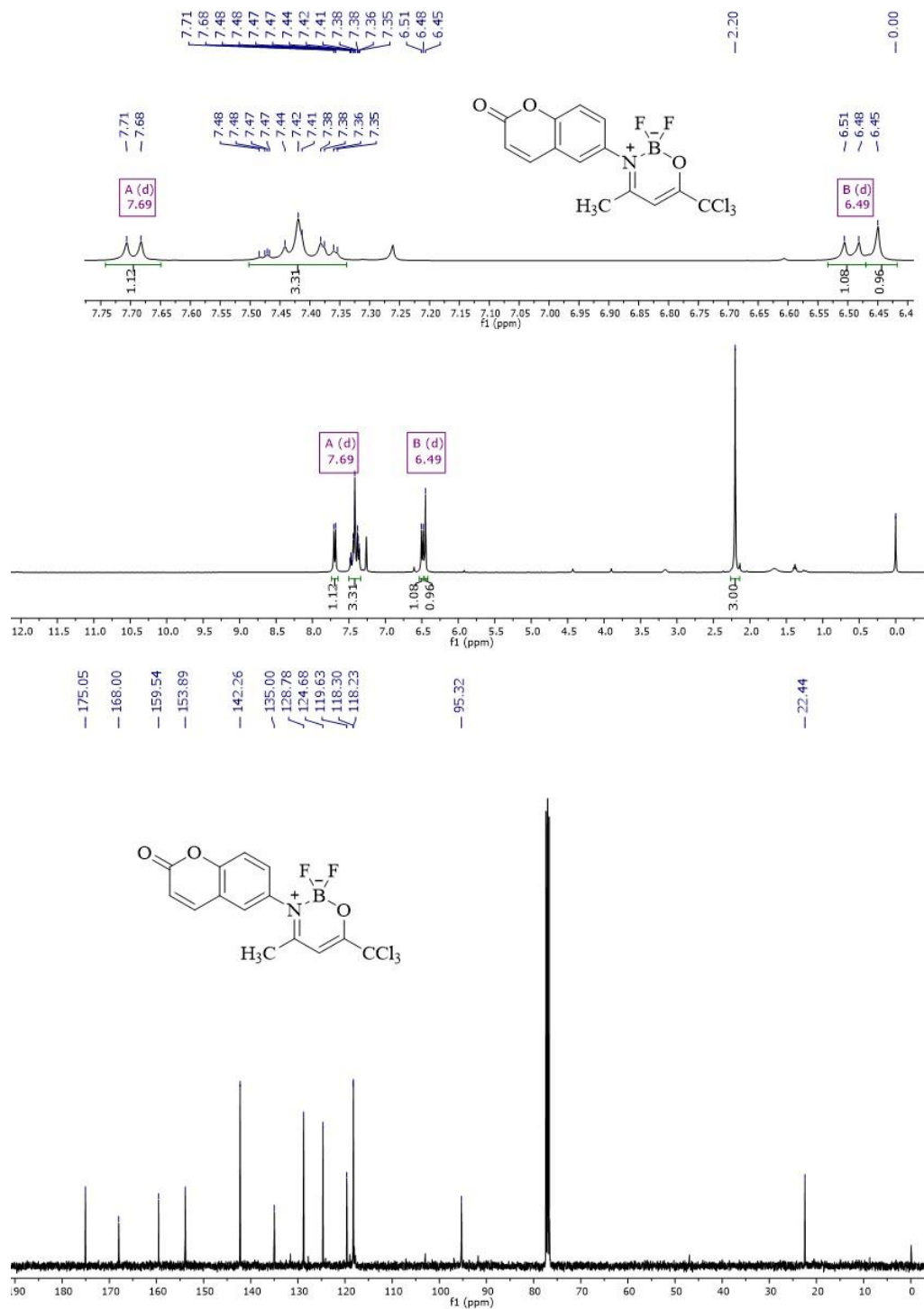




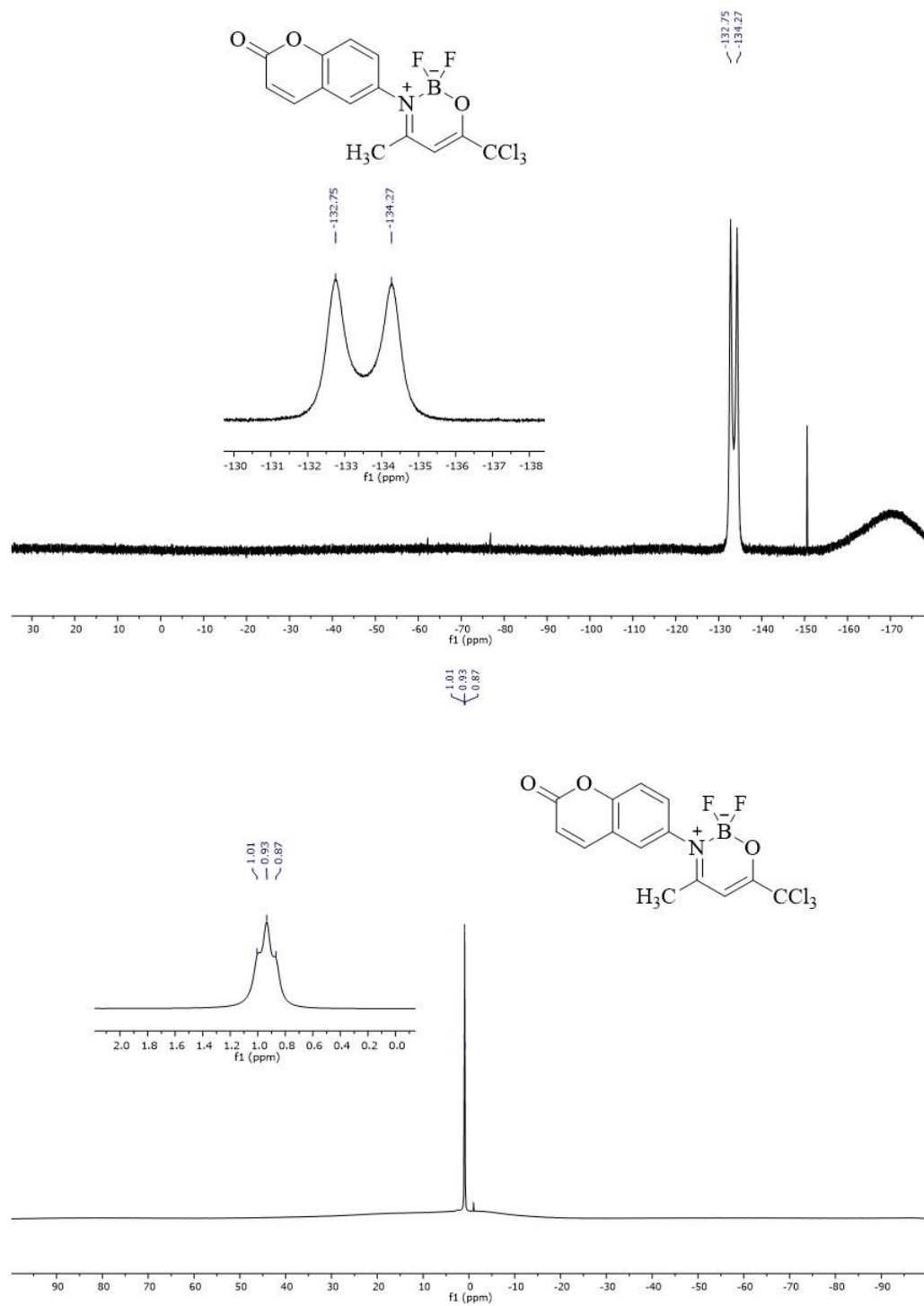
**Figura 91.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de (Z)-6-((4,4,4-tricloro-1-(4-nitrofenil)-3-oxobut-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-ona (**10d**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



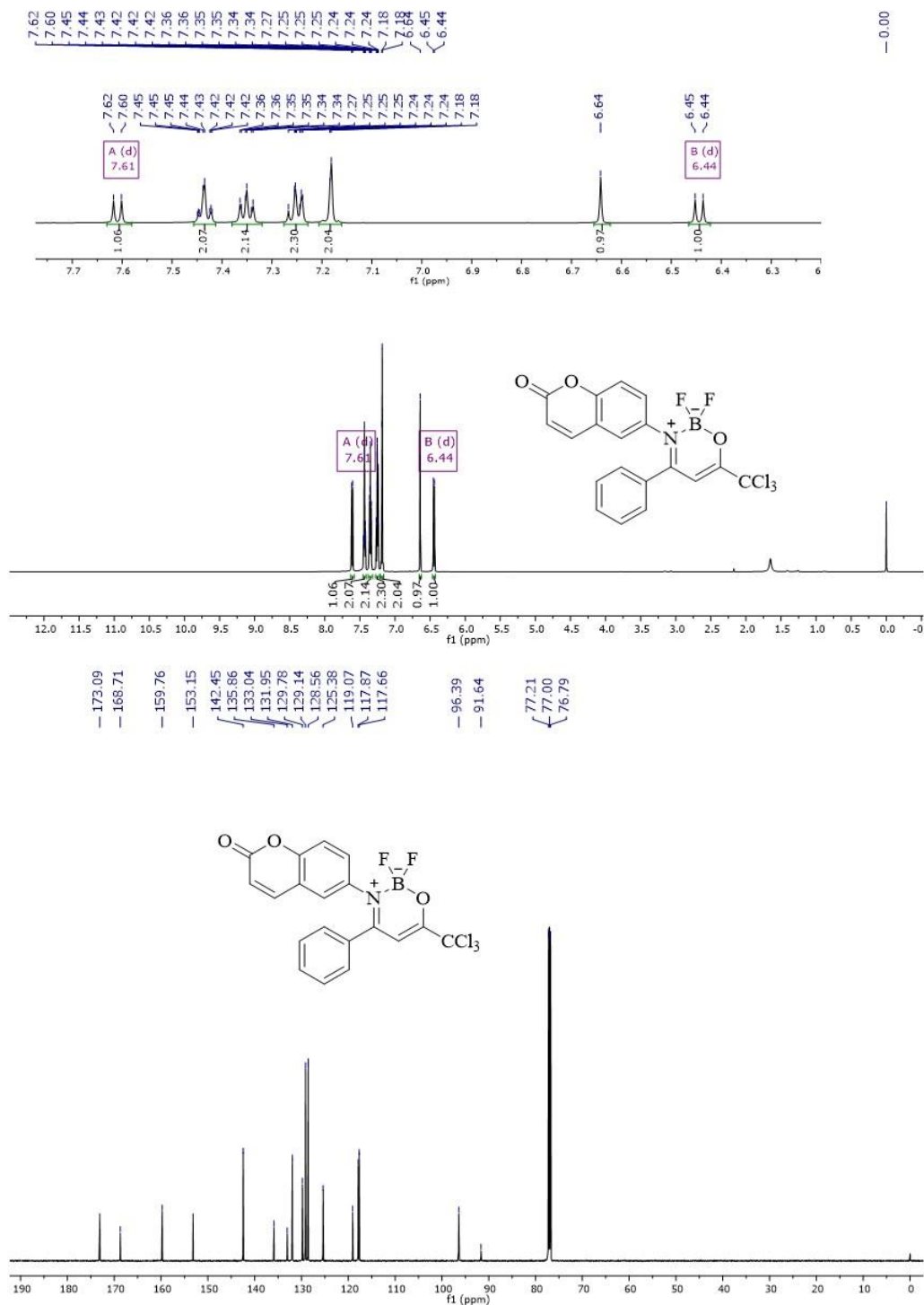
**Figura 92.** Espectros de <sup>1</sup>H a 400,13 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de (Z)-6-((4,4,4-tricloro-3-oxo-1-(tiofen-2-il)but-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-ona (**10e**) registrado em CDCl<sub>3</sub>.



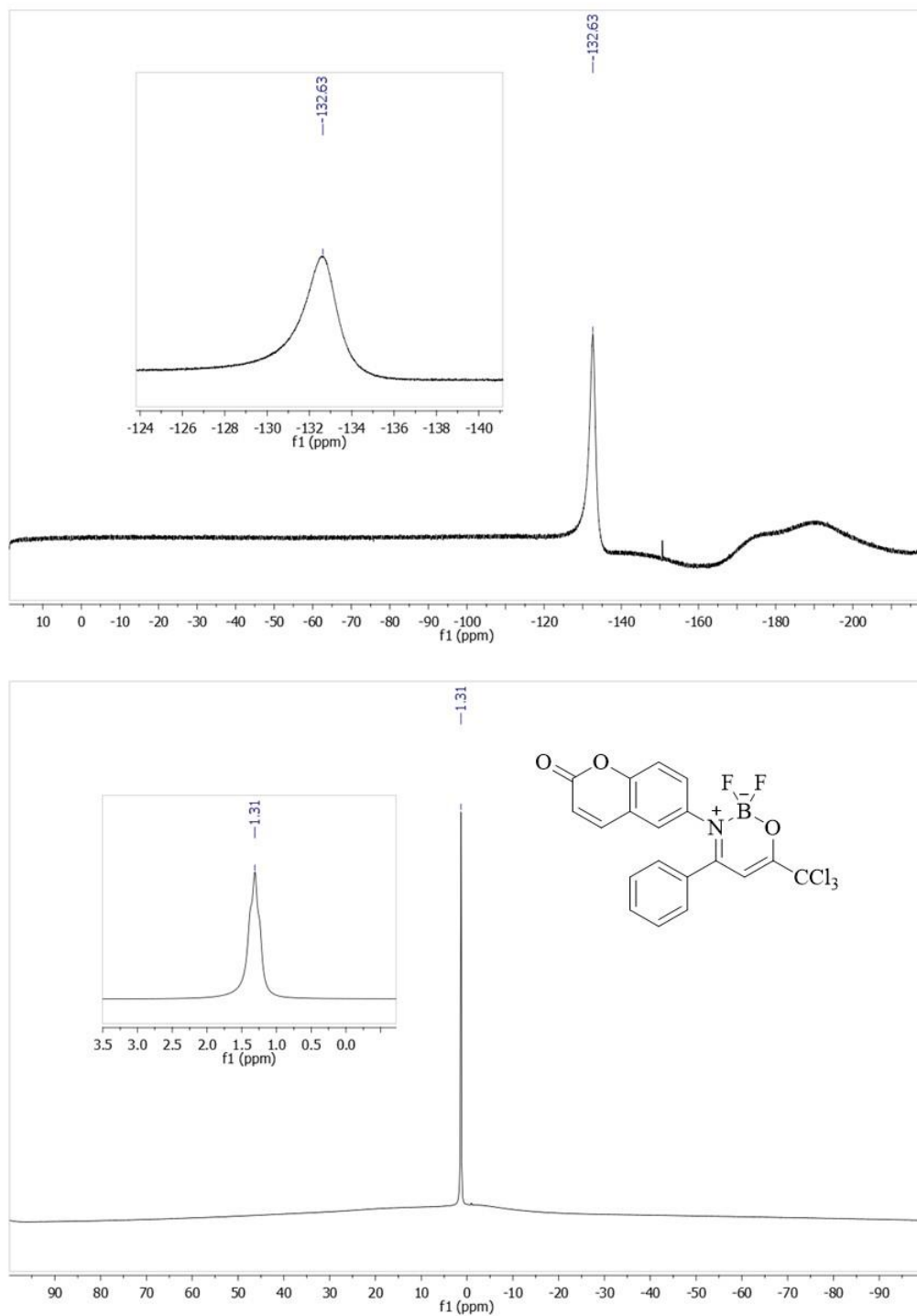
**Figura 93.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 22,2-difluor-4-metil-3-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-6-(triclorometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**12a**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



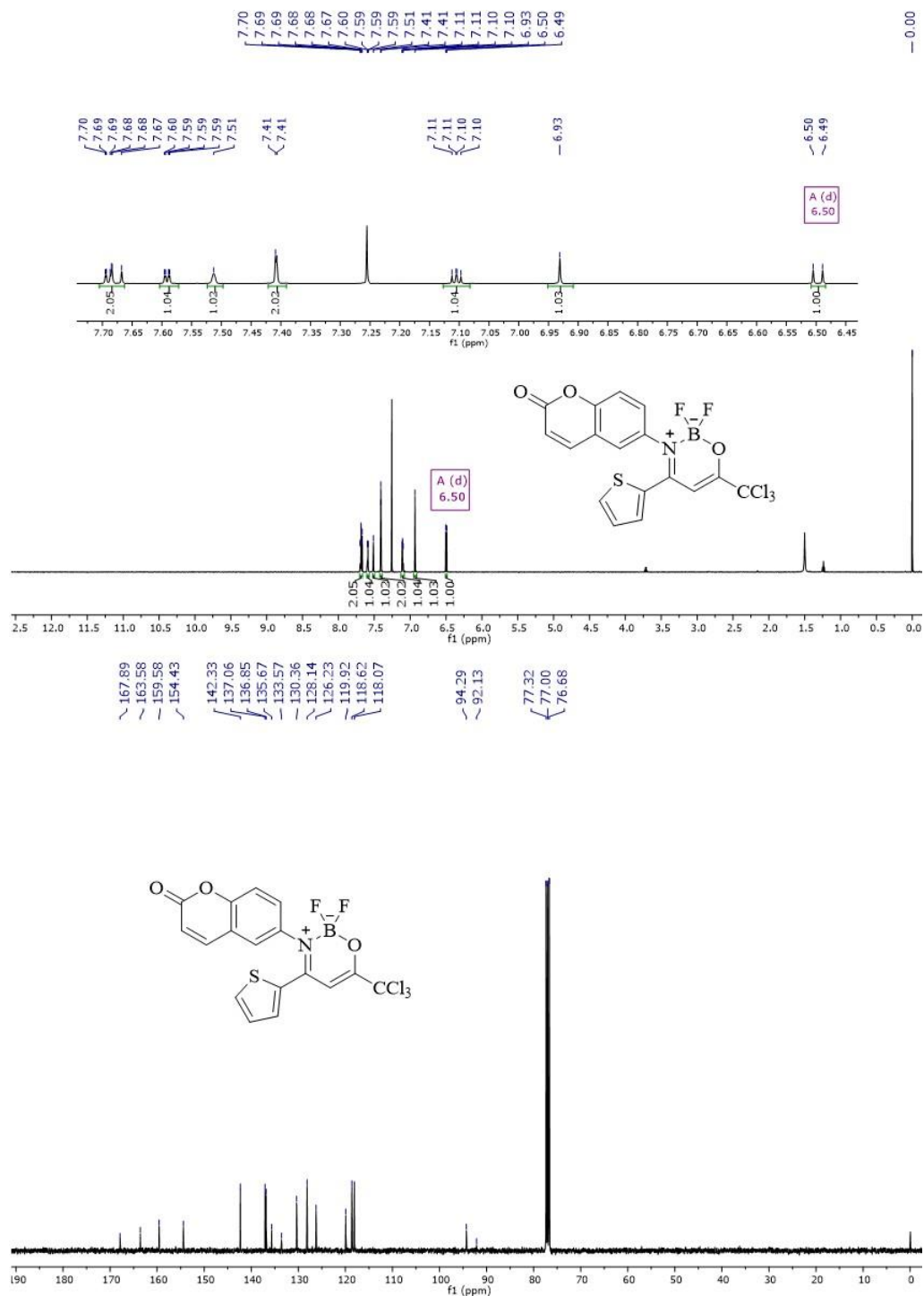
**Figura 94.** Espectros de RMN  $^{11}\text{B}$  a 193 MHz e RMN  $^{19}\text{F}$  a 565 MHz de 2,2-difluoro-4-metil-3-(2-oxo-2*H*-cromen-6-il)-6-(triclórometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborin-3-ium-2-uide (**12a**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



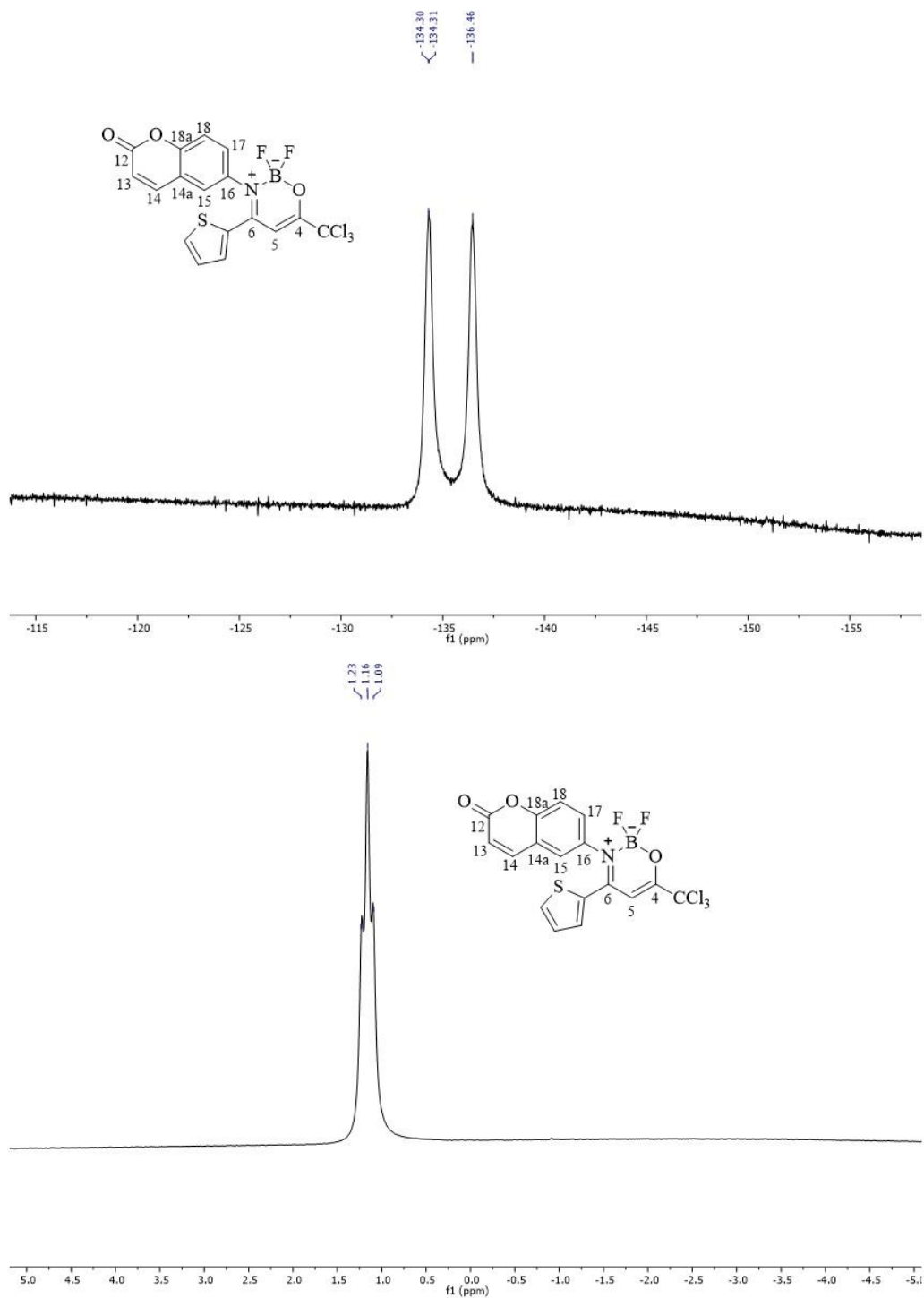
**Figura 95.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 2,2-difluor-3-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-4-fenil-6-(triclormetil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**12b**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 96.** Espectros de RMN  $^{11}\text{B}$  a 193 MHz e RMN  $^{19}\text{F}$  a 565 MHz de 2,2-diflúor-3-(2-oxo-2*H*-cromen-6-il)-4-fenil-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**12b**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

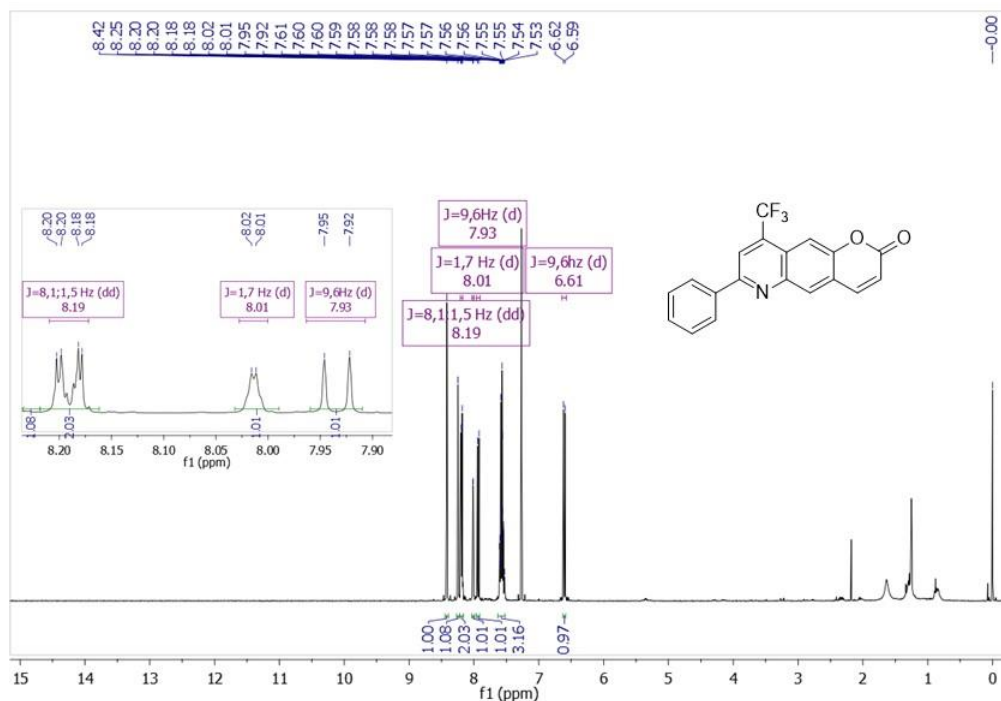


**Figura 97.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 2,2-difluór-3-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-4-(tiofen-2-il)-6-(triclórometil)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**12e**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

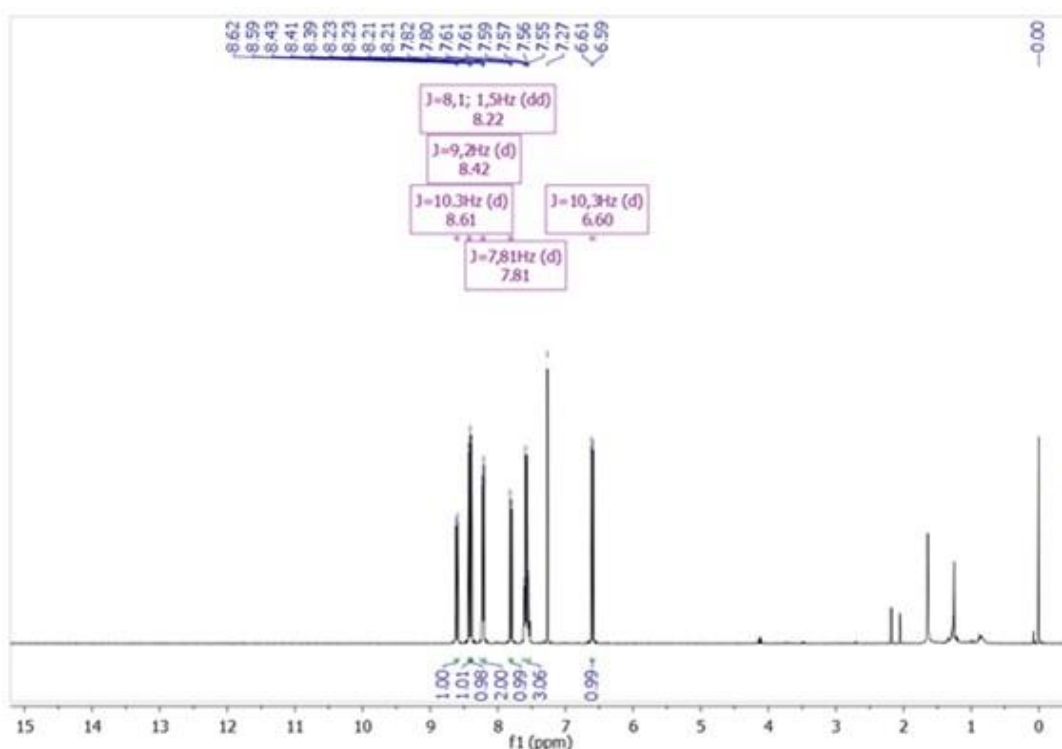


**Figura 98.** Espectros de RMN  $^{11}\text{B}$  a 193 MHz e RMN  $^{19}\text{F}$  a 565 MHz de 2,2-difluor-3-(2-oxo-2*H*-cromen-6-il)-4-(tiofen-2-il)-6-(triclormetil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**12e**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

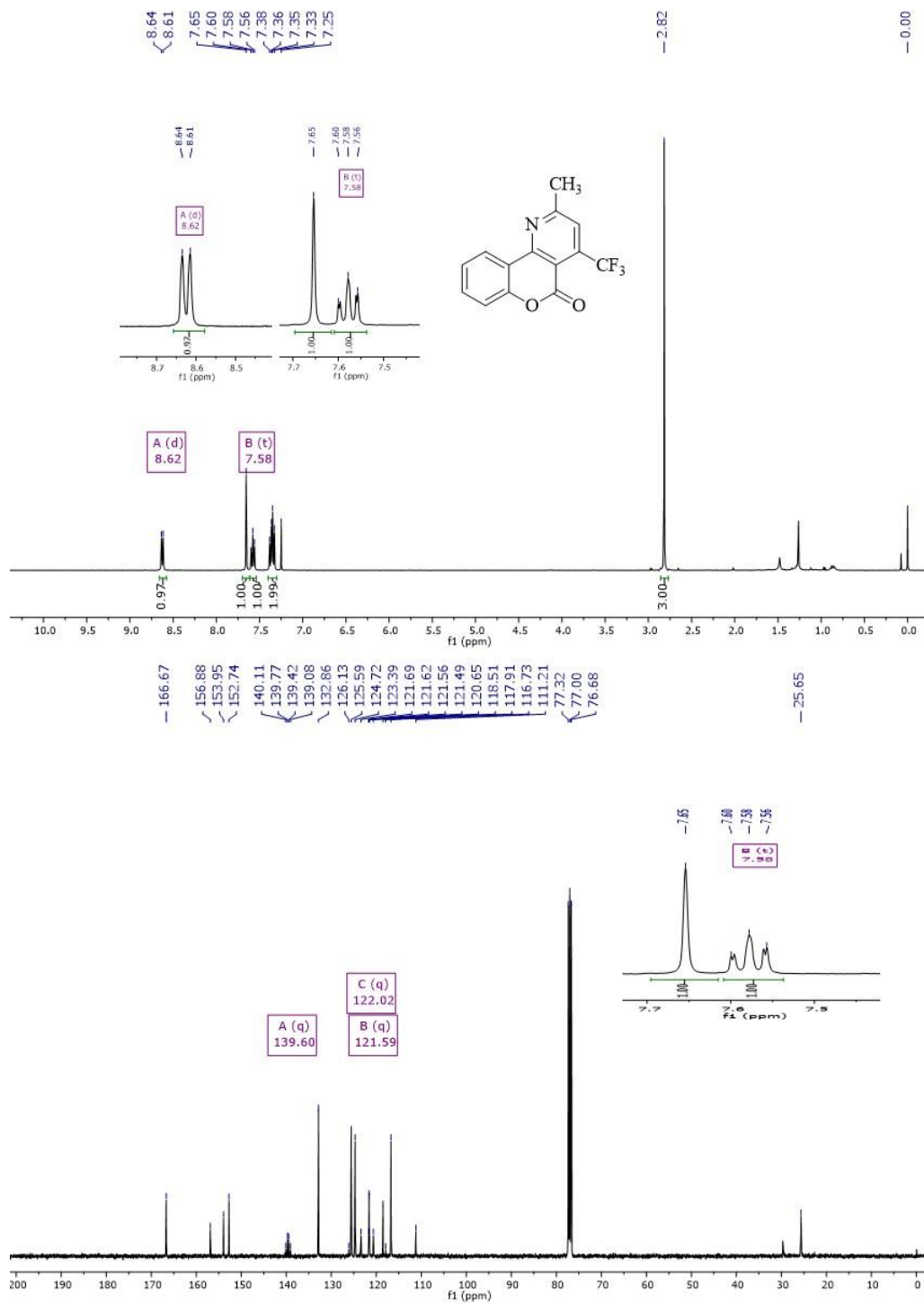




**Figura 99.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz de 7-fenil-9-(trifluorometil)-2H-pirano[2,3-g]quinolin-2-ona (**13b**).

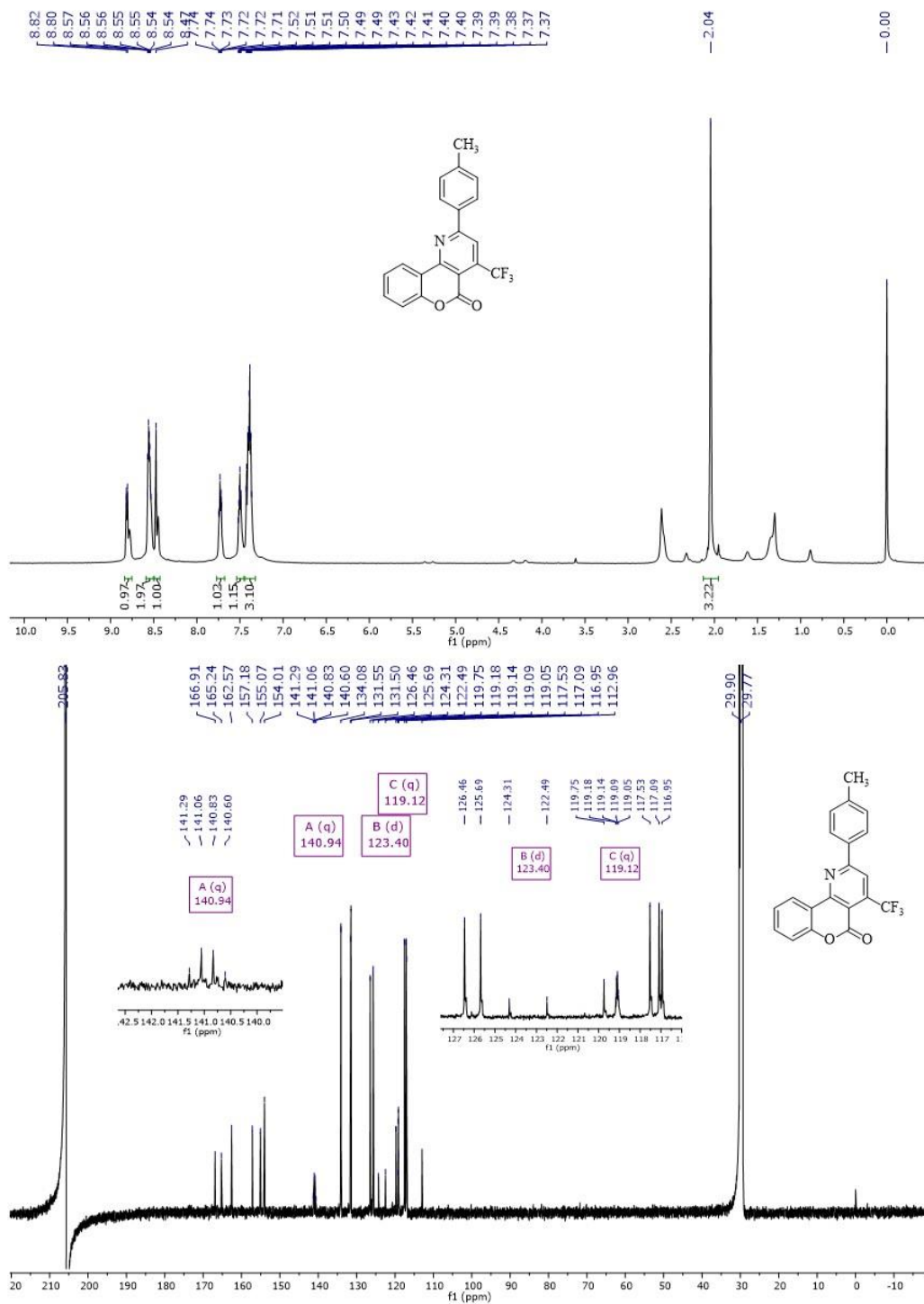


**Figura 100.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz de 8-fenil-10-(trifluorometil)-3H-pirano[3,2-f]quinolin-3-ona (**15b**), registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

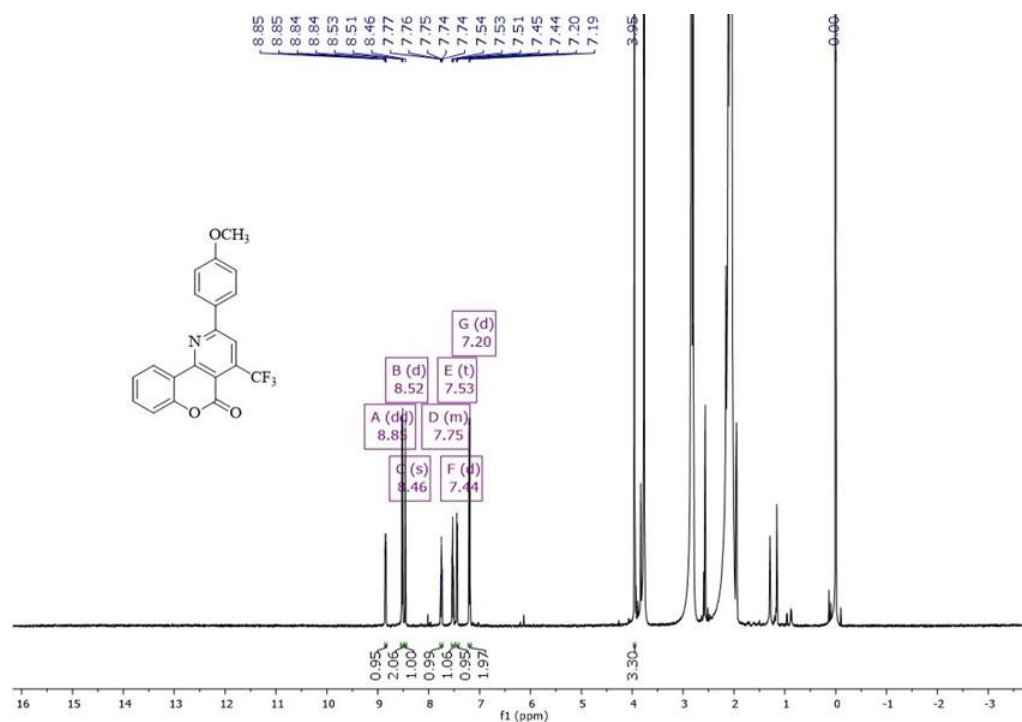


**Figura 101.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 2-metil-4-(trifluormetil)-5*H*-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (**20a**) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

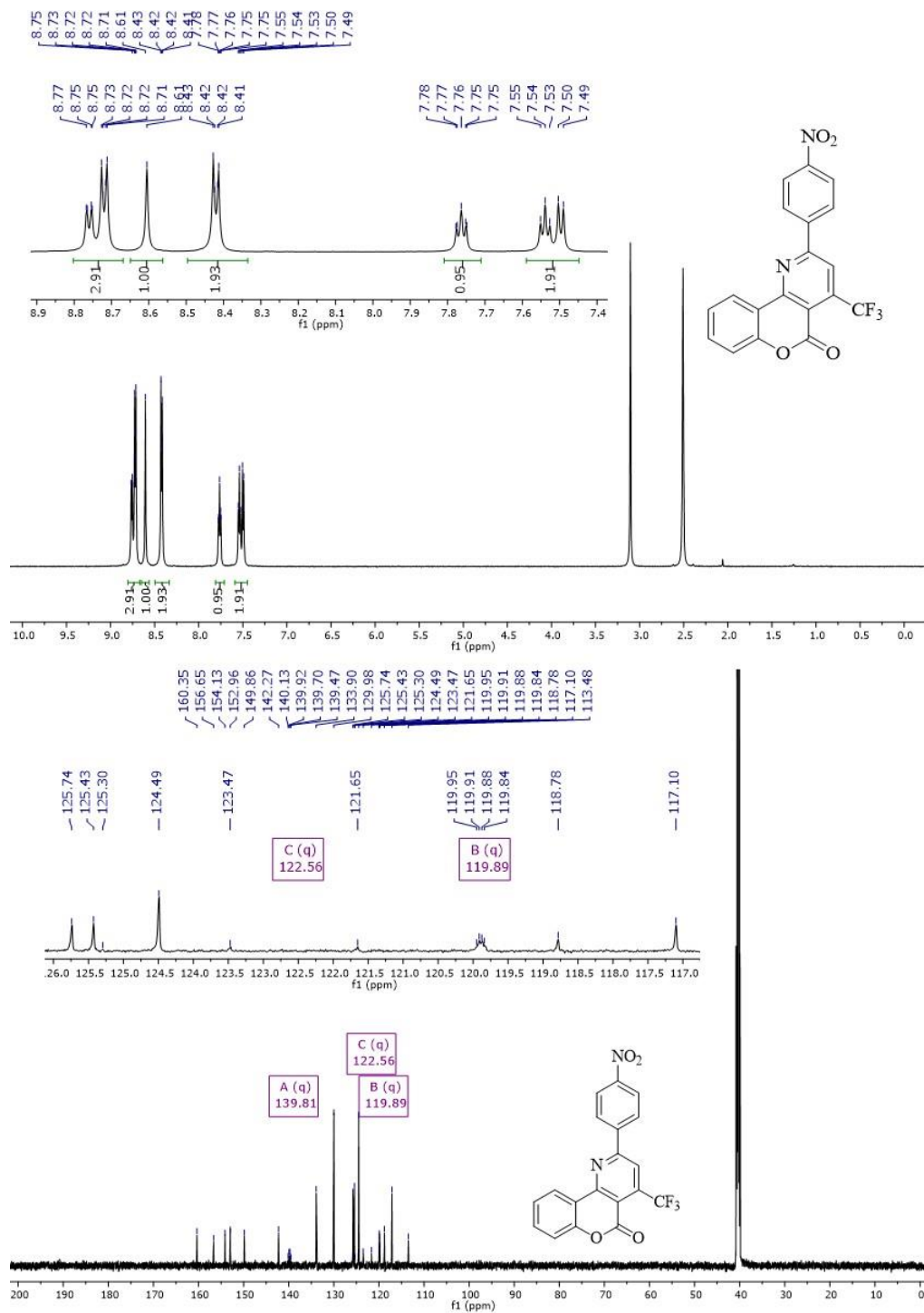




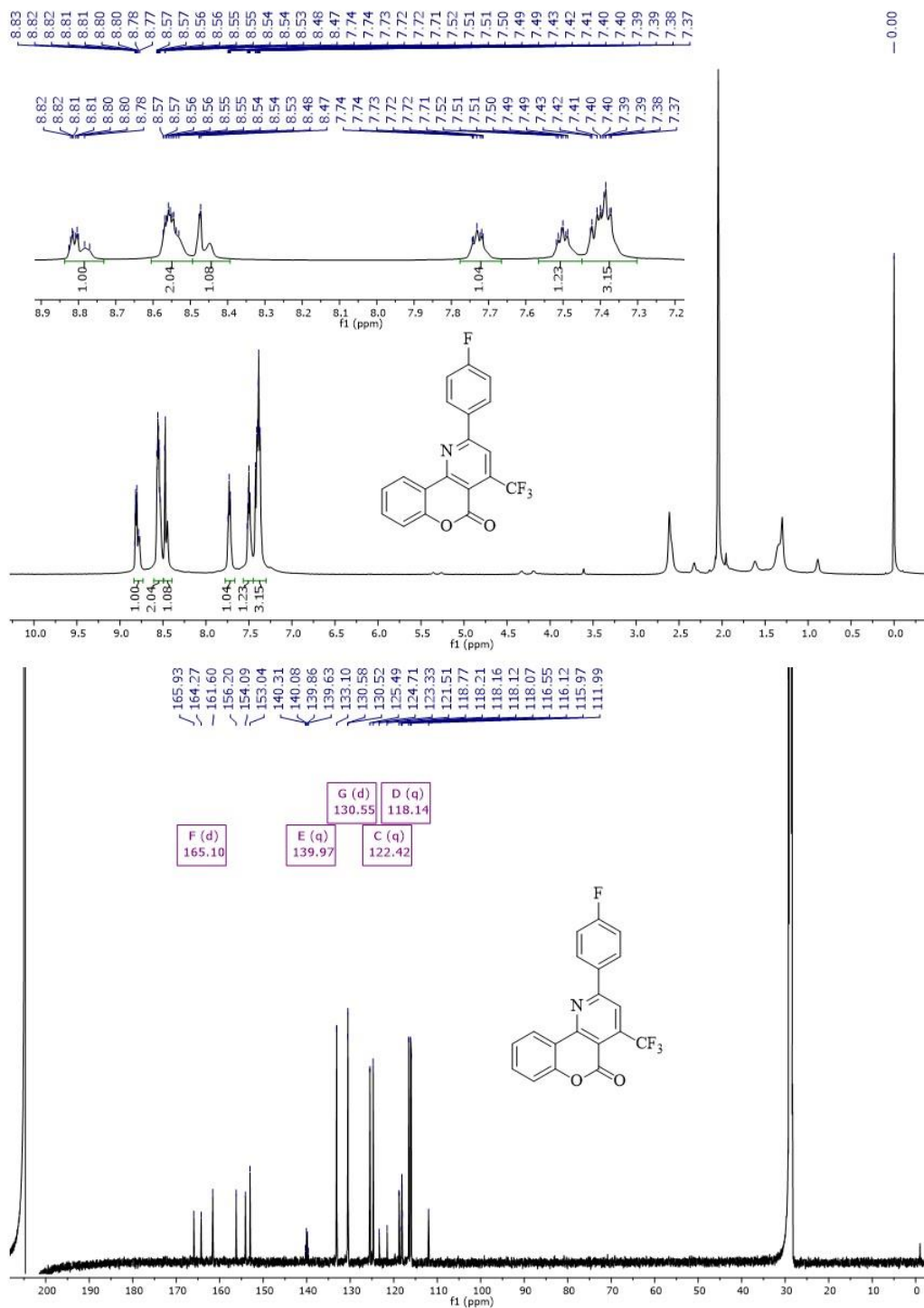
**Figura 103.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 600 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 151 MHz de 2-(*p*-toluil)-4-(trifluorometil)-5H-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (**20c**) registrado em Acetona- $d_6$ .

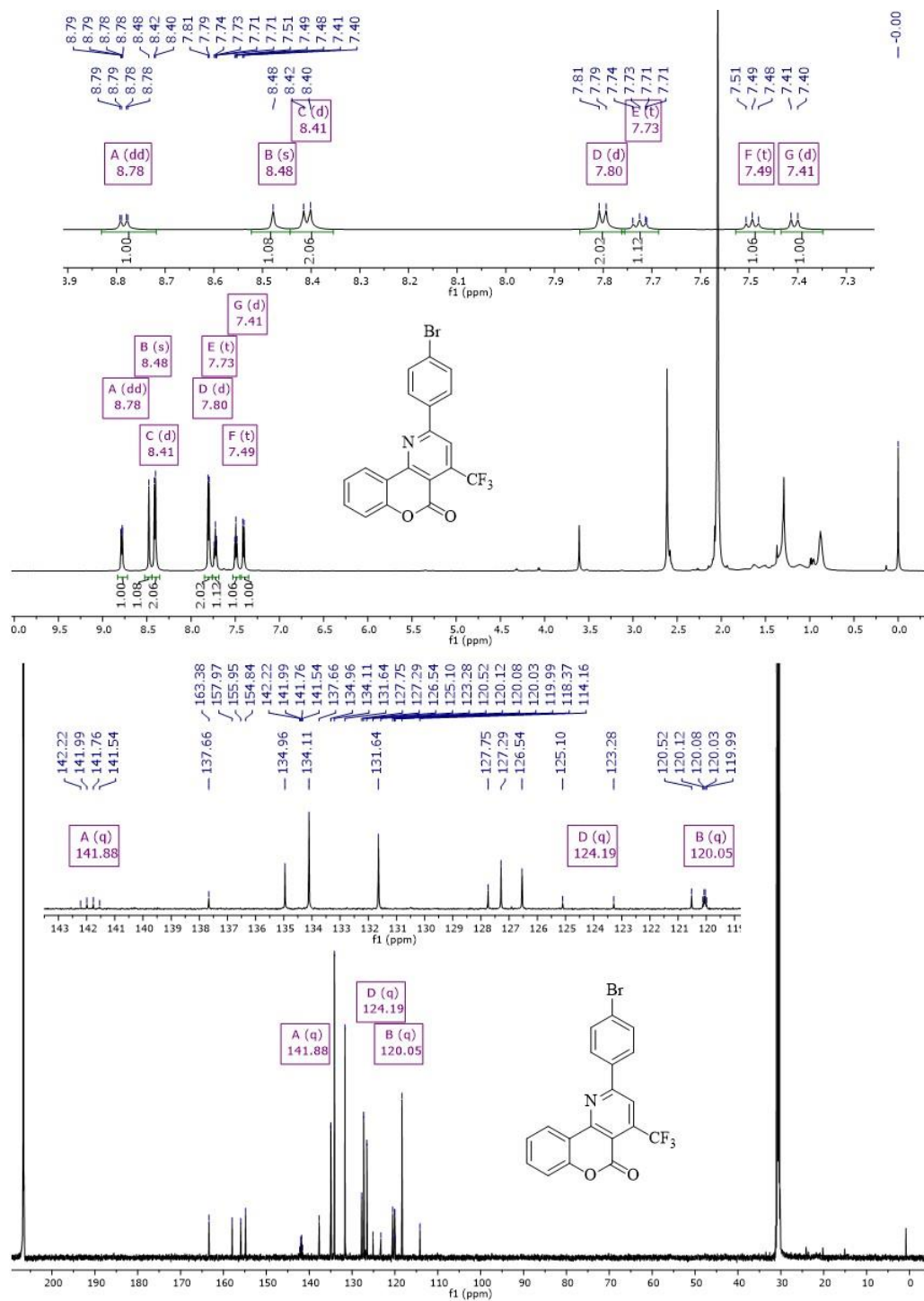


**Figura 104.** Espectros de <sup>1</sup>H a 600 MHz 2-(4-metoxifenil)-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (**20d**) registrado em Acetona-*d*<sub>6</sub>.



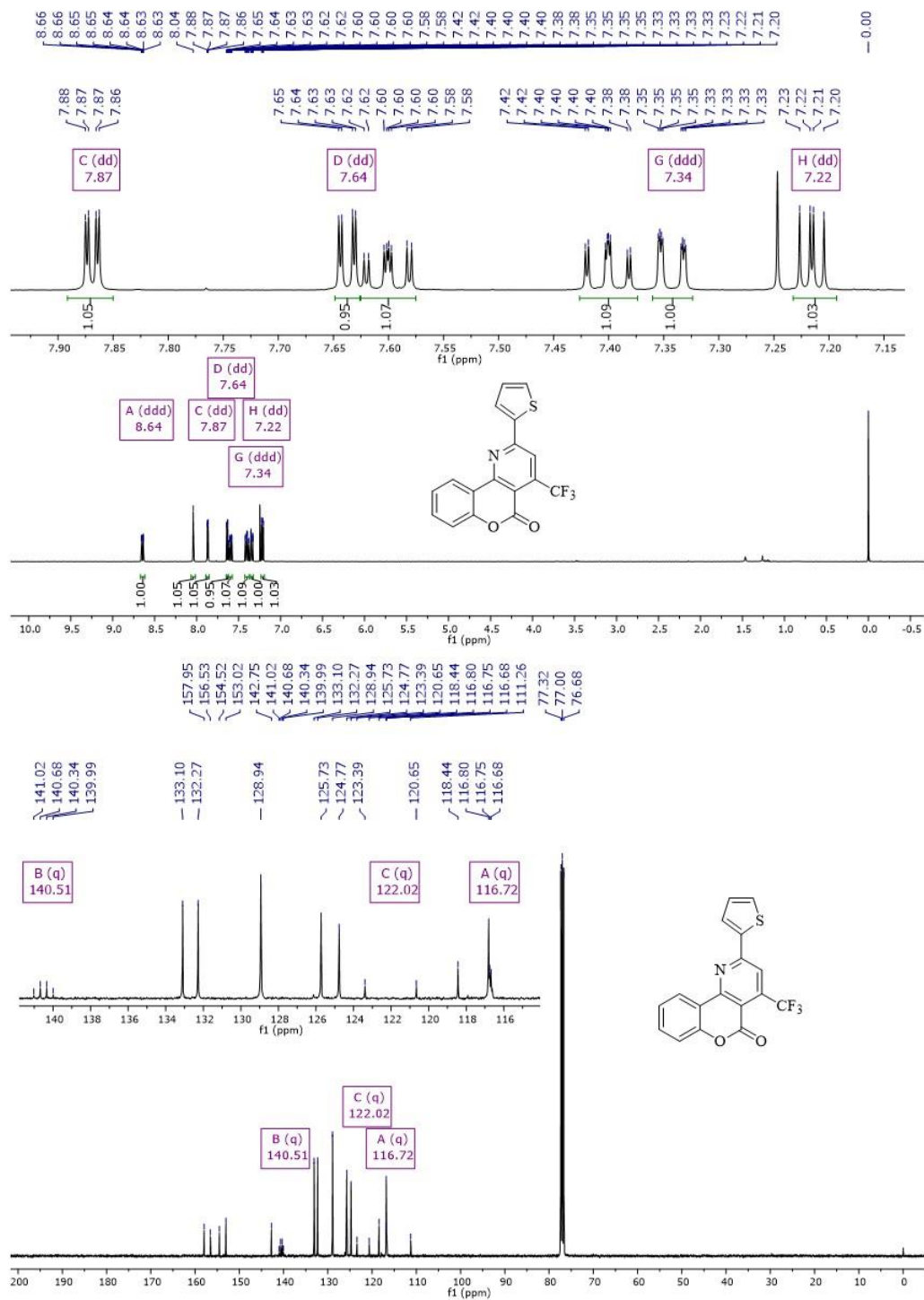
**Figura 105.** Espectros de <sup>1</sup>H a 600 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 151 MHz de 2-(4-nitrofenil)-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (**20e**) registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub>.





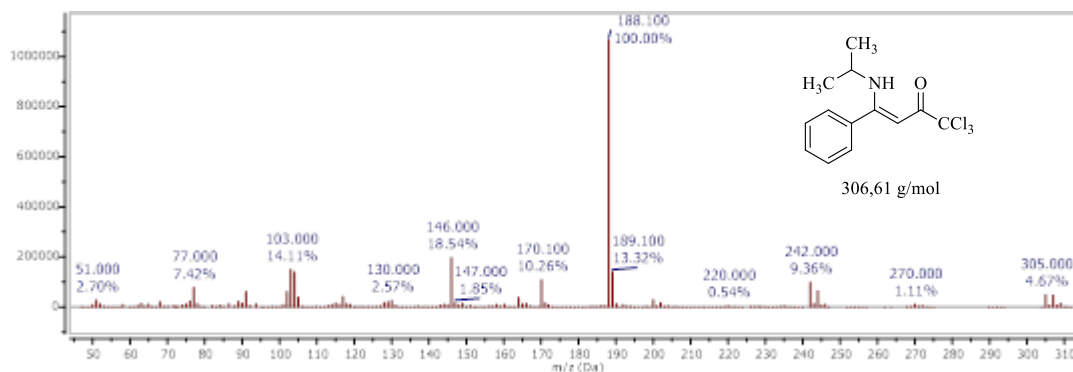
**Figura 107.** Espectros de  $^1\text{H}$  a 600 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 151 MHz de 2-(4-bromofenil)-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-ona (**20g**) registrado em Acetona- $d_6$ .



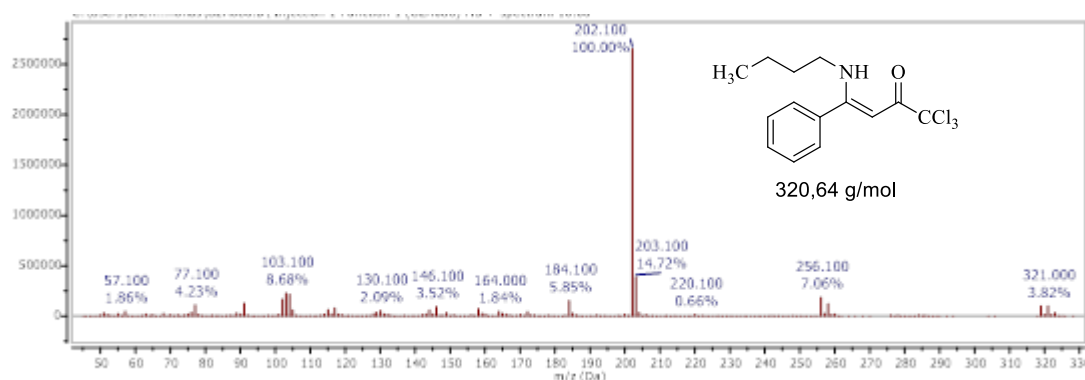


**Figura 108.** Espectros de <sup>1</sup>H a 400,13 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de 2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-ona (**20i**) registrado em CDCl<sub>3</sub>.

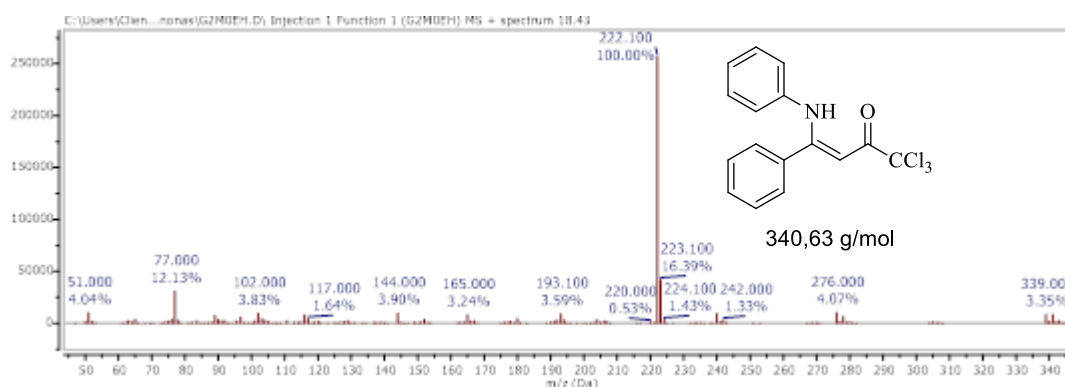
## 8.2. Espectros de massas dos compostos obtidos neste trabalho



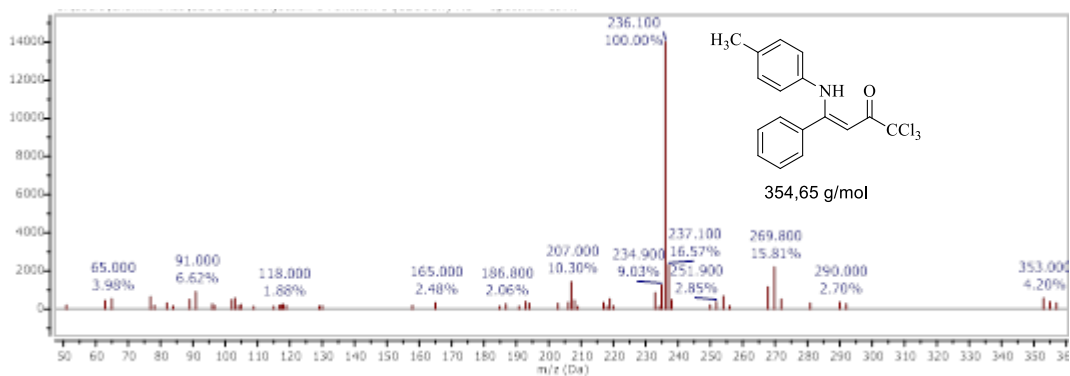
**Figura 109.** Espectro de massas do composto (Z)-1,1,1-tricloro-4-(isopilamina)-4-fenilbut-3-en-2-ona (**5aa**).



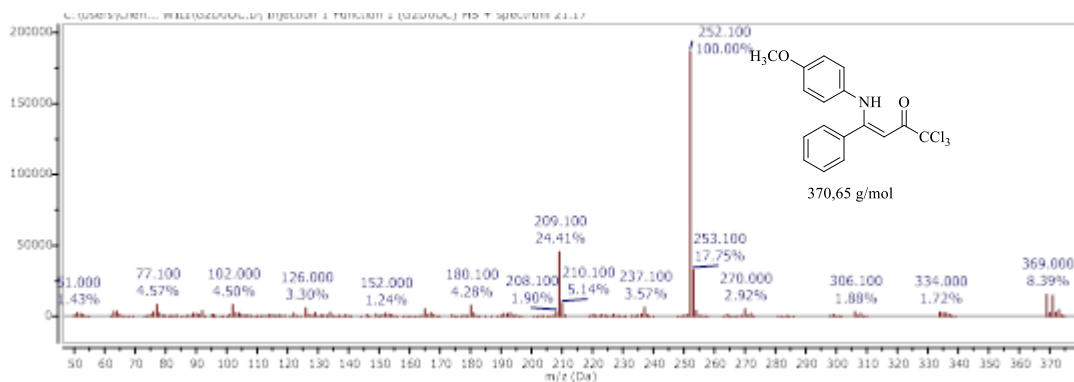
**Figura 110.** Espectro de massas do composto (Z)-4-(butilamina)-1,1,1-tricloro-4-fenilbut-3-en-2-ona (**5ab**).



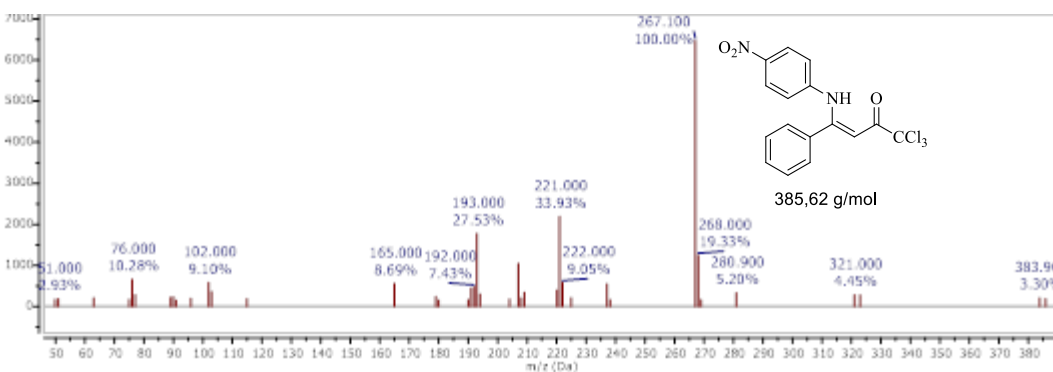
**Figura 111.** Espectro de massas do composto (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-(fenilamina)but-3-en-2-ona (**5ac**).



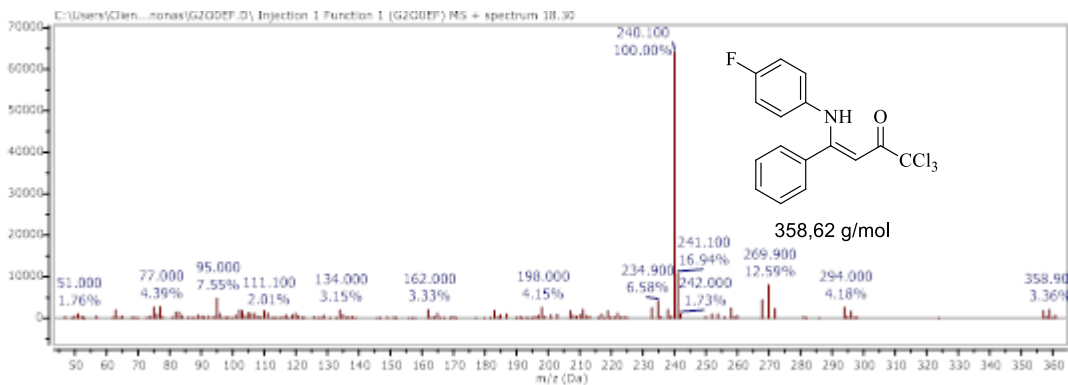
**Figura 112.** Espectro de massas do composto (Z)-1,1,1-tricloro-4-fenil-4-(*p*-toluilamina)but-3-en-2-ona (**5ad**).



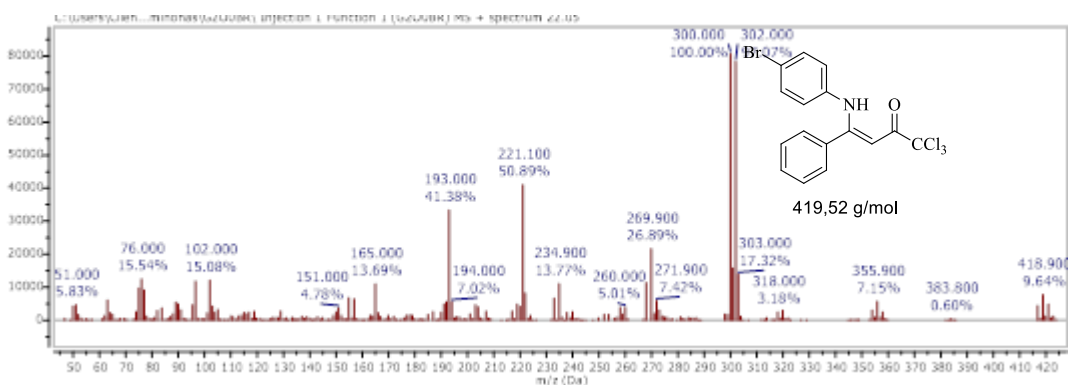
**Figura 113.** Espectro de massas do composto (Z)-1,1,1-tricloro-4-((4-metoxifenil)amino)-4-fenilbut-3-en-2-ona (**5ae**).



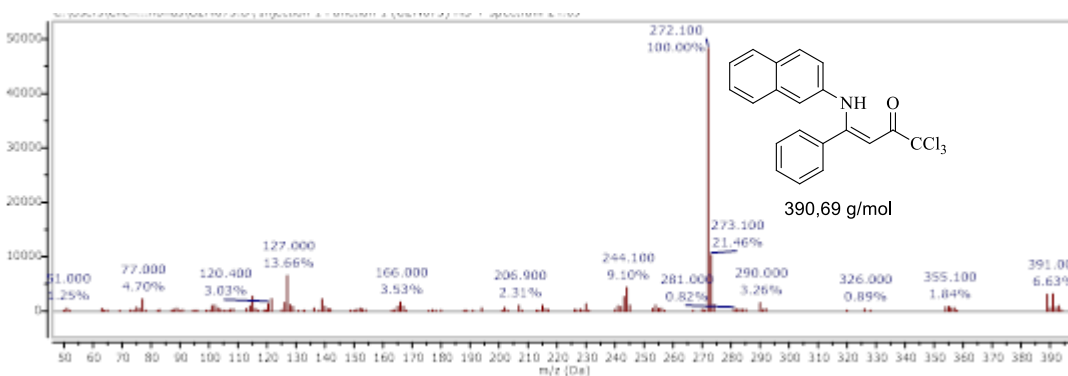
**Figura 114.** Espectro de massas do composto (Z)-1,1,1-tricloro-4-((4-nitrofenil)amino)-4-fenilbut-3-en-2-ona (**5af**).



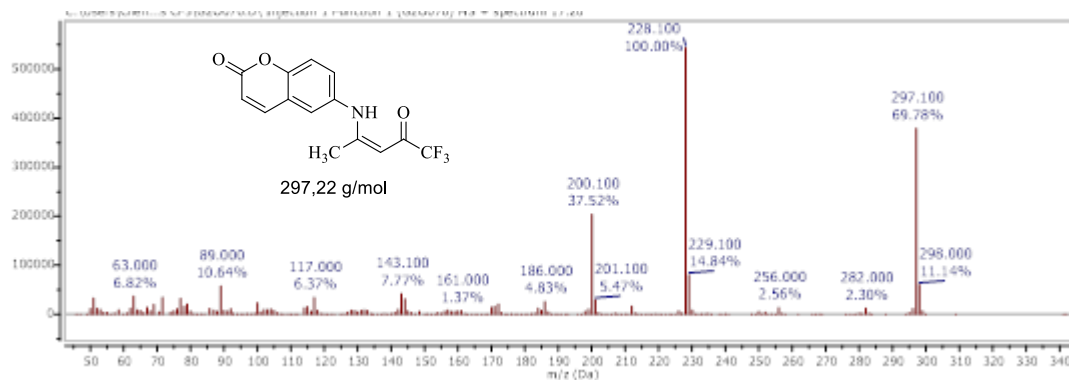
**Figura 115.** Espectro de massas do composto (Z)-1,1,1-tricloro-4-((4-fluorfenil)amina)-4-fenilbut-3-en-2-ona (**4ag**).



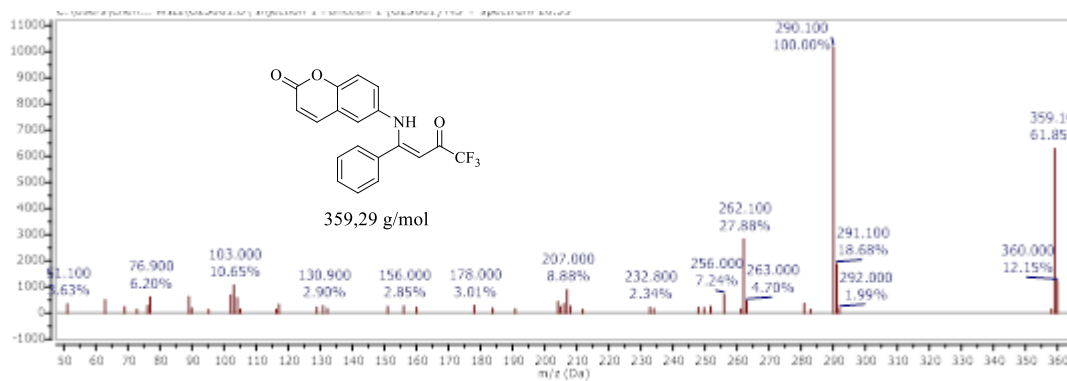
**Figura 116.** Espectro de massas do composto (Z)-4-((4-bromofenil)amina)-1,1,1-tricloro-4-fenilbut-3-en-2-ona (**5ah**).



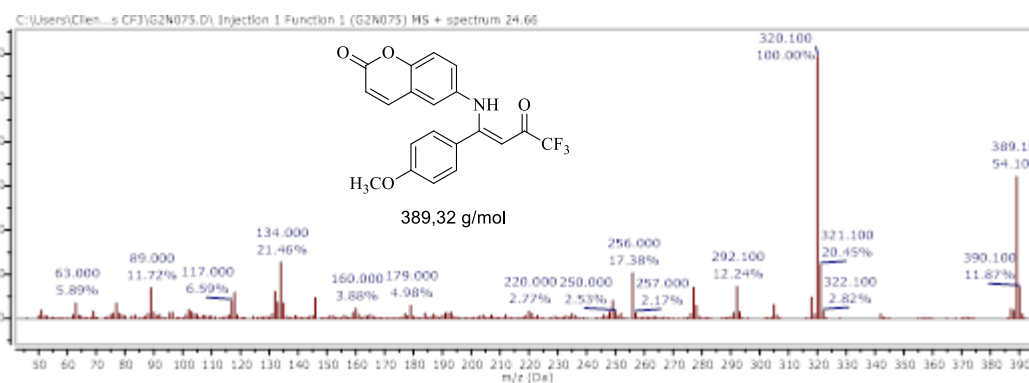
**Figura 117.** Espectro de massas do composto (Z)-1,1,1-tricloro-4-(naftalen-1-ilamina)-4-fenilbut-3-en-2-ona (**5ai**).



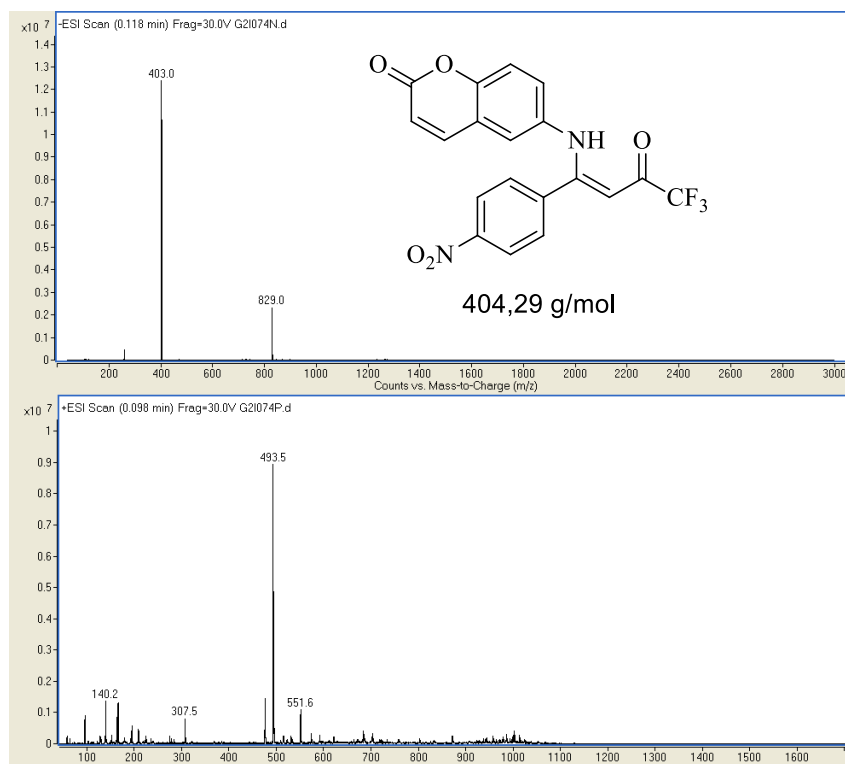
**Figura 118.** Espectro de massas do composto (Z)-6-((5,5,5-trifluoro-4-oxopent-2-en-2-il)amina)-2H-cromen-2-ona (**9a**).



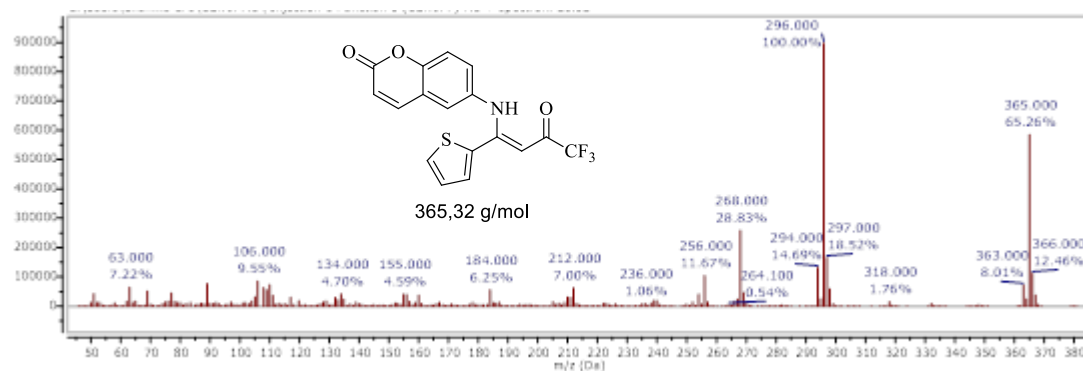
**Figura 119.** Espectro de massas do composto (Z)-6-((4,4,4-trifluoro-3-oxo-1-phenilbut-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-ona (**9b**).



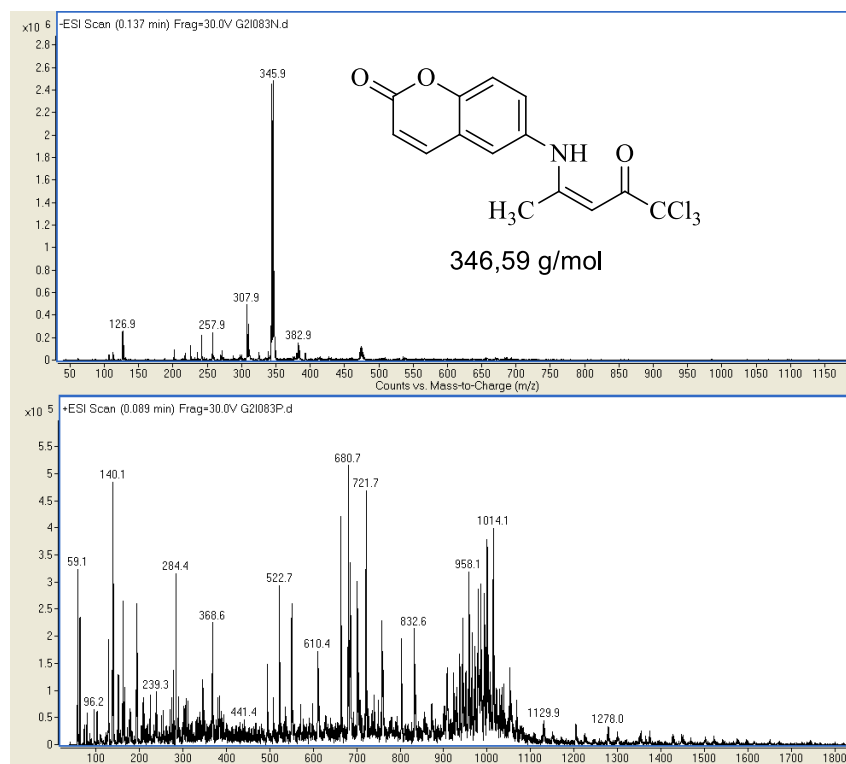
**Figura 120.** Espectro de massas do composto (Z)-6-((4,4,4-trifluoro-1-(4-metoxifenil)-3-oxobut-1-en-1-il)amina)-2H-cromen-2-ona (**9c**).



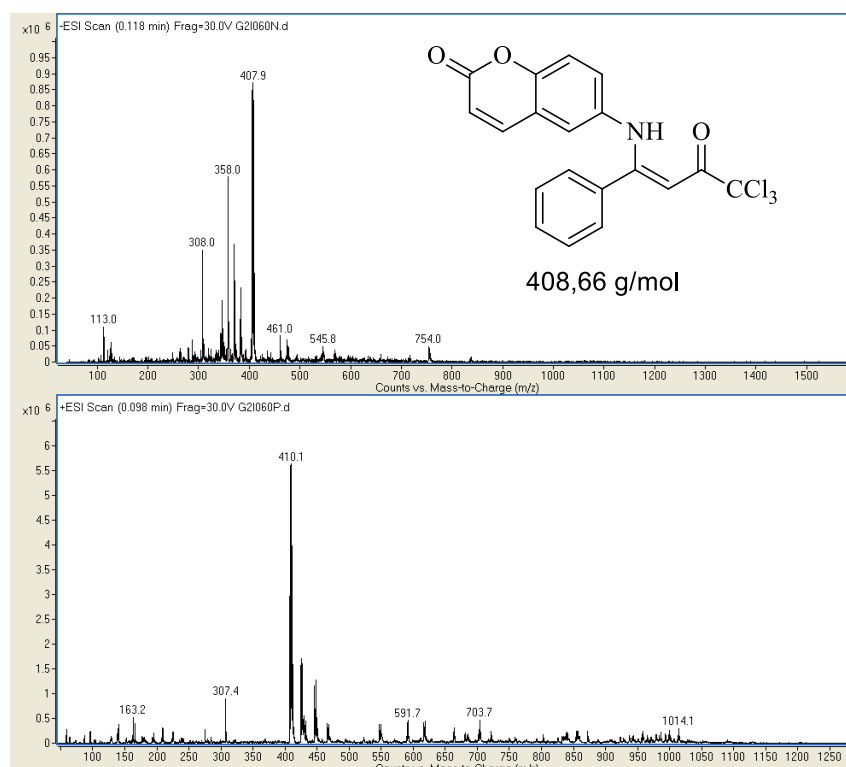
**Figura 121.** Espectro de massas do composto (Z)-6-((4,4,4-trifluór-1-(4-nitrofenil)-3-oxobut-1-en-1-il)amina)-2H-cromen-2-ona (**9d**).



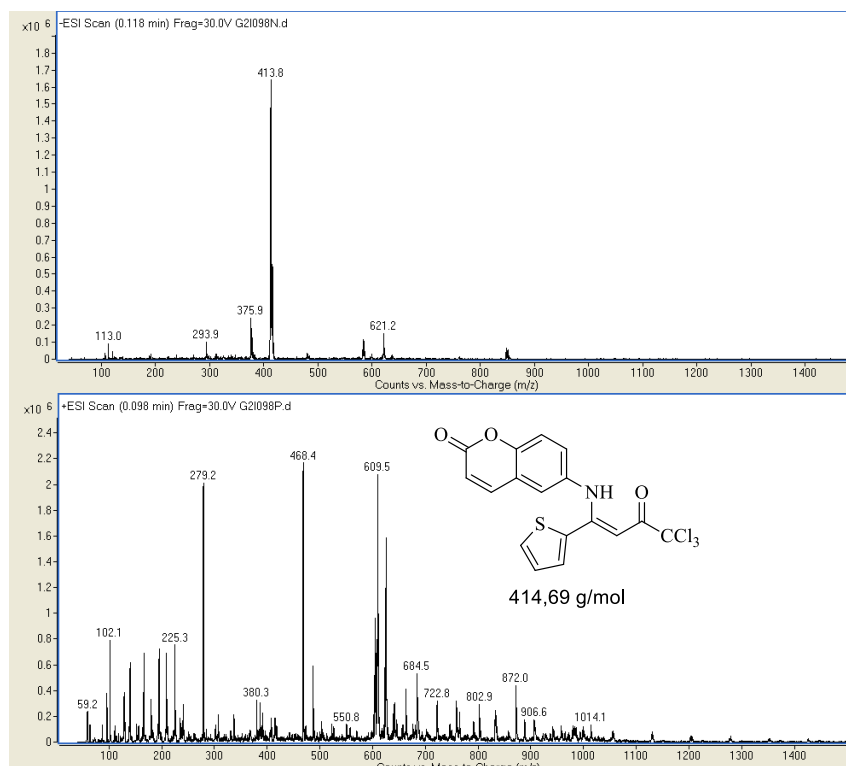
**Figura 122.** Espectro de massas do composto (Z)-6-((4,4,4-trifluór-3-oxo-1-(tiofen-2-il)but-1-en-1-il)amina)-2H-cromen-2-ona (**9e**).



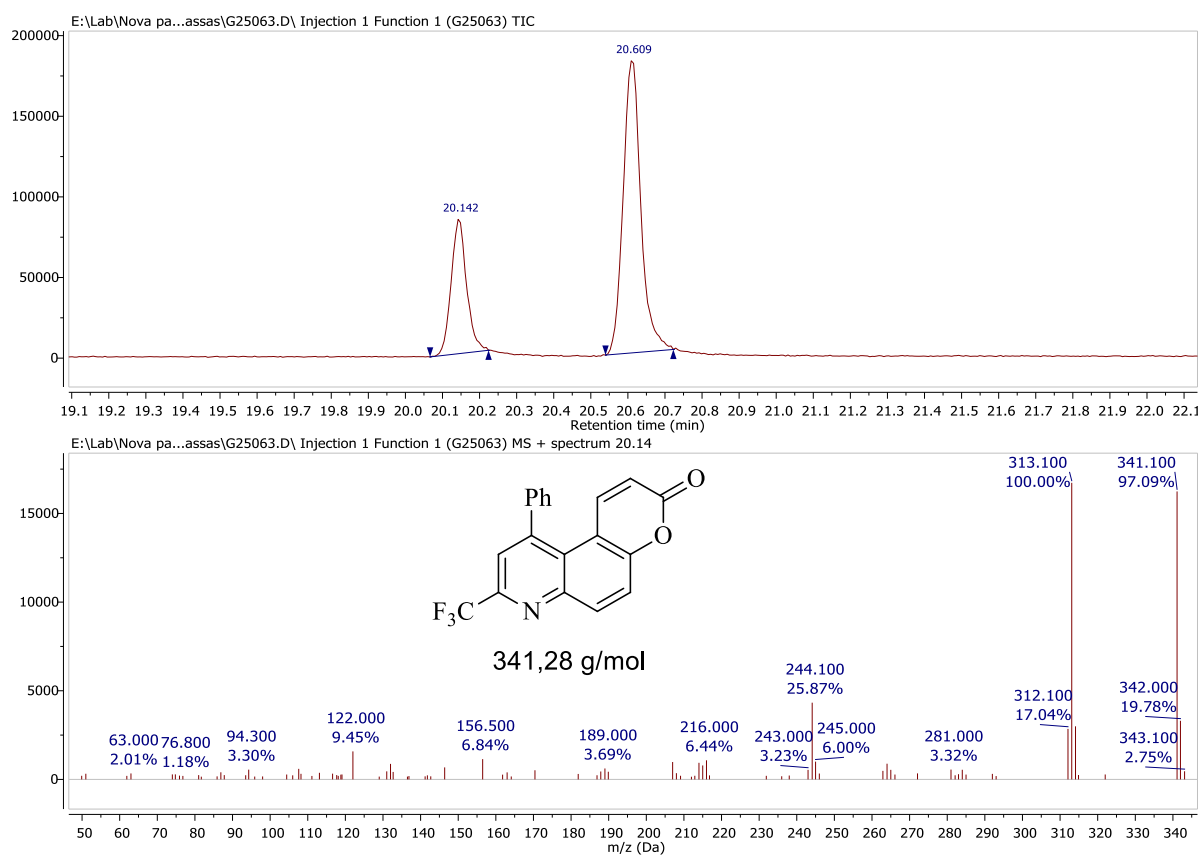
**Figura 123.** Espectro de massas do composto (Z)-6-((5,5,5-tricloro-4-oxopent-2-en-2-il)amino)-2H-cromen-2-ona (**10a**).



**Figura 124.** Espectro de massas do composto (Z)-6-((4,4,4-tricloro-3-oxo-1-fenilbut-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-ona (**10b**).

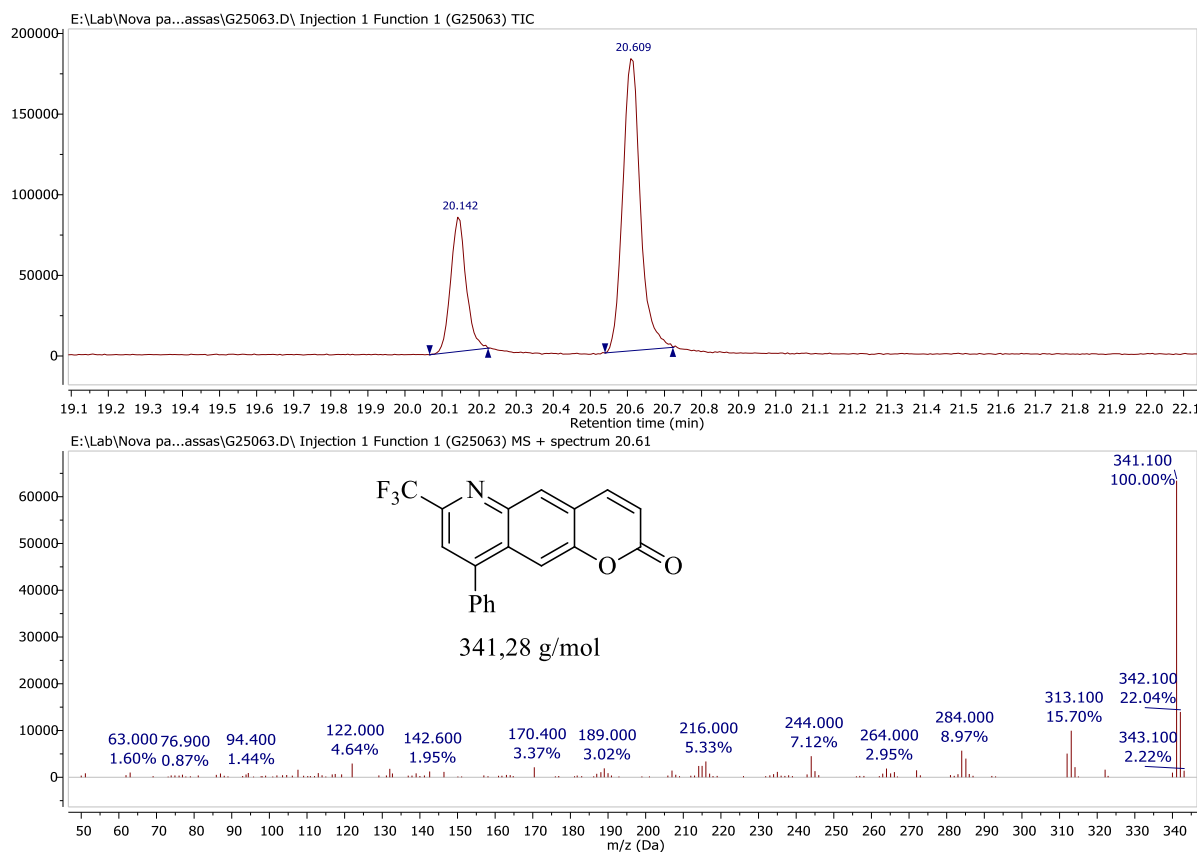


**Figura 125.** Espectro de massas do composto (Z)-6-((4,4,4-tricloro-3-oxo-1-(tiofen-2-il)but-1-en-1-il)amino)-2H-cromen-2-ona (**10e**).

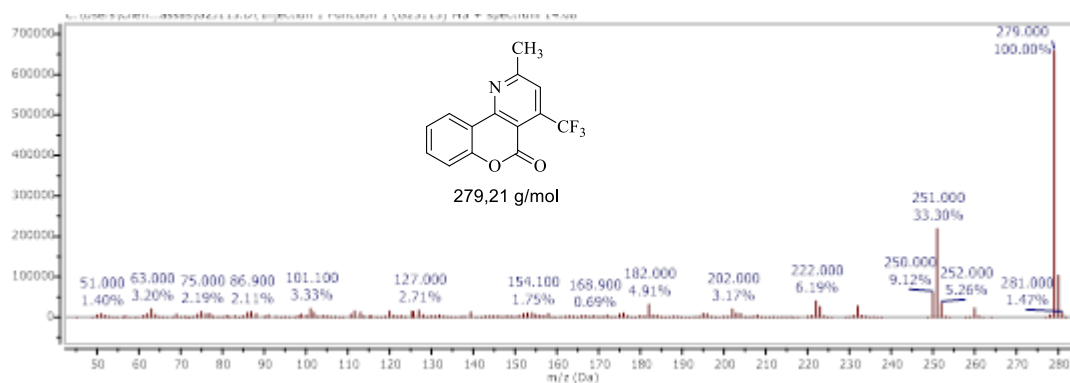


**Figura 126.** Espectro de massas do composto 8-fenil-10-(trifluormetil)-3H-pirano[3,2-f]quinolin-3-ona (**15b**).

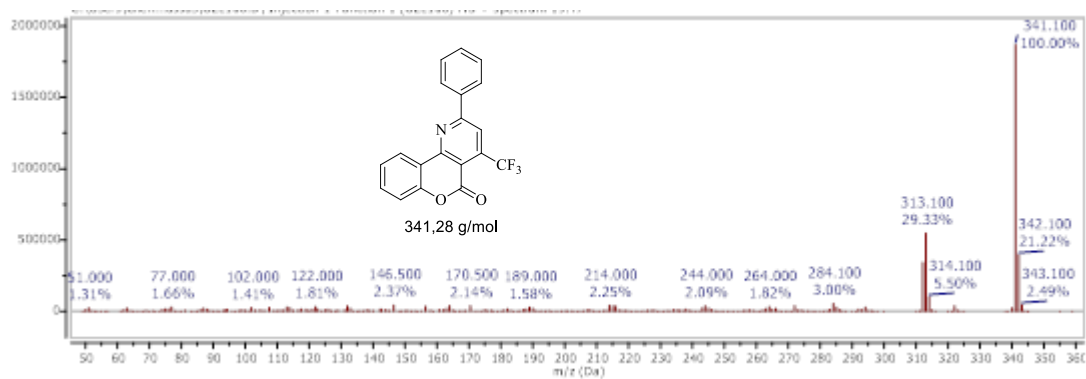




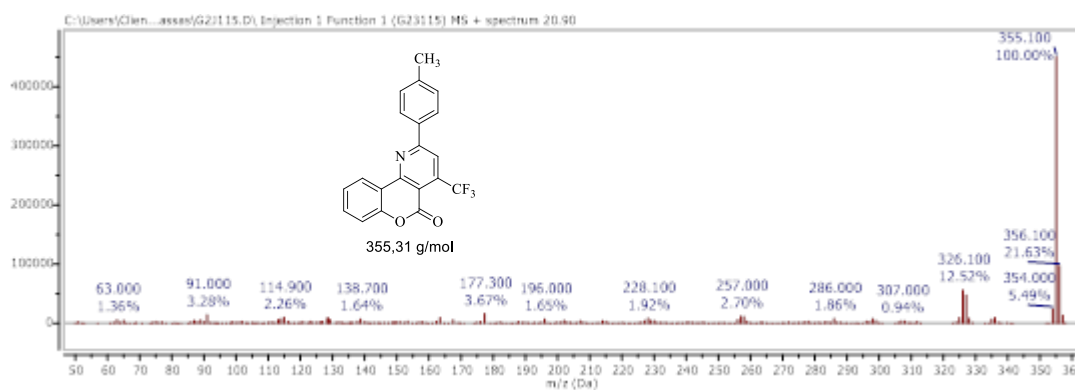
**Figura 127.** Espectro de massas do composto 7-fenil-9-(trifluorometil)-2*H*-pirano[2,3-*g*]quinolin-2-ona (**13b**).



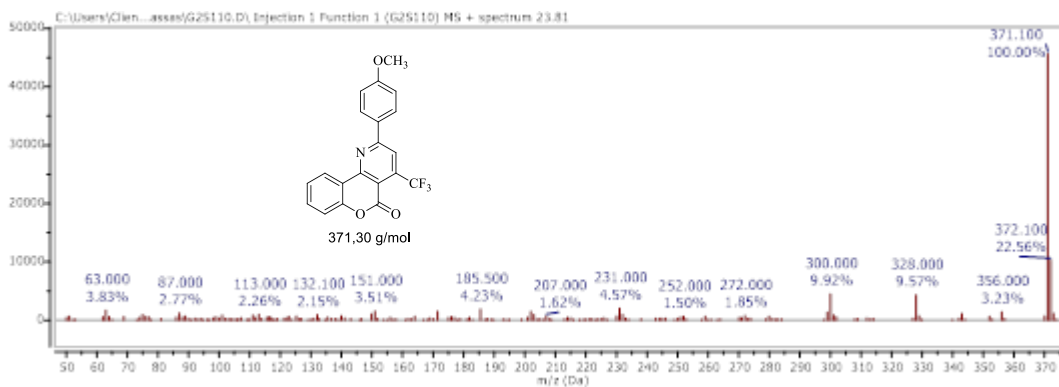
**Figura 128.** Espectro de massas do composto 2-metil-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (20a).



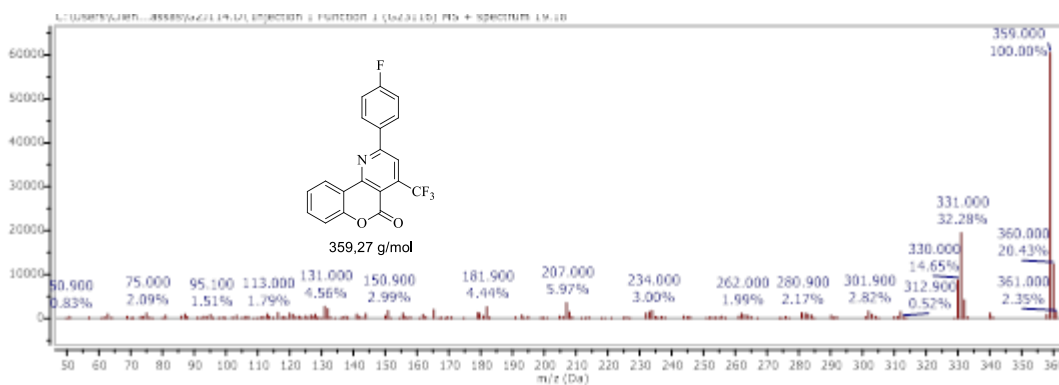
**Figura 129.** Espectro de massas do composto 2-fenil-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (20b).



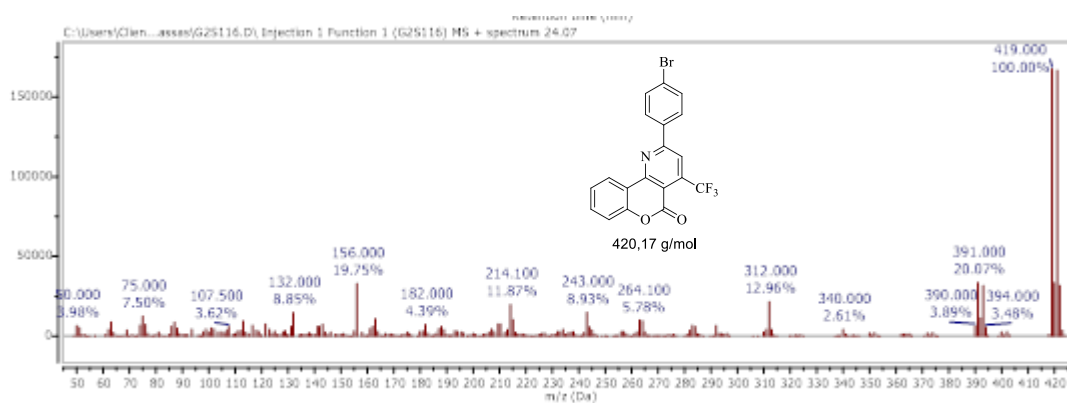
**Figura 130.** Espectro de massas do composto 2-(*p*-tolui)l-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (20c).



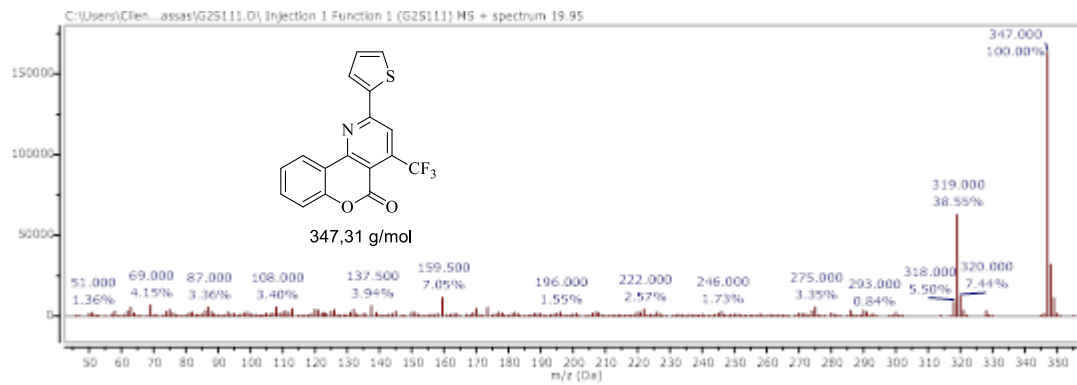
**Figura 131.** Espectro de massas do composto 2-(4-metoxifenil)-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (**20d**).



**Figura 132.** Espectro de massas do composto 2-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (**20f**).



**Figura 133.** Espectro de massas do composto 2-(4-bromofenil)-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (**20g**).



**Figura 134.** Espectro de massas do composto 2-(tiofen-2-il)-4-(trifluormetil)-5H-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (**20i**).

### 8.3. Espectros de massa de alta resolução dos compostos obtidos neste trabalho

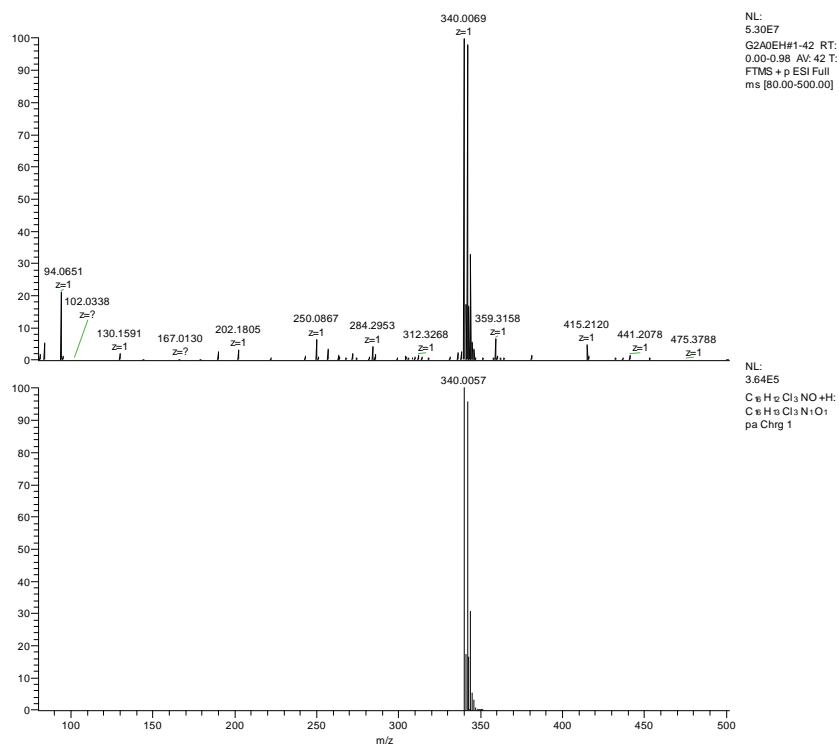


Figura 135. Espectro de HRMS do composto **5ac**.

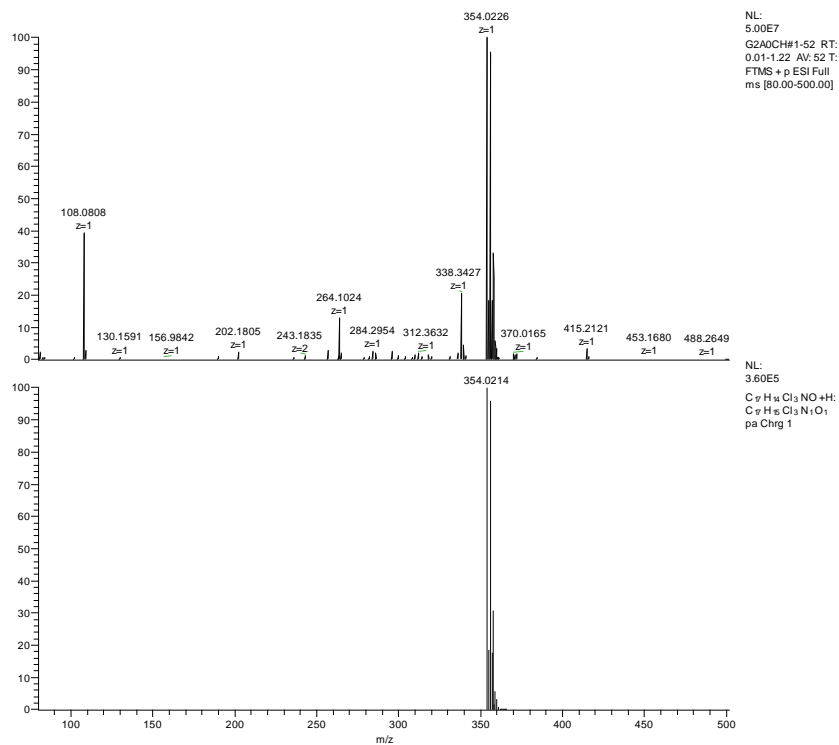


Figura 136. Espectro de HRMS do composto **5ad**.

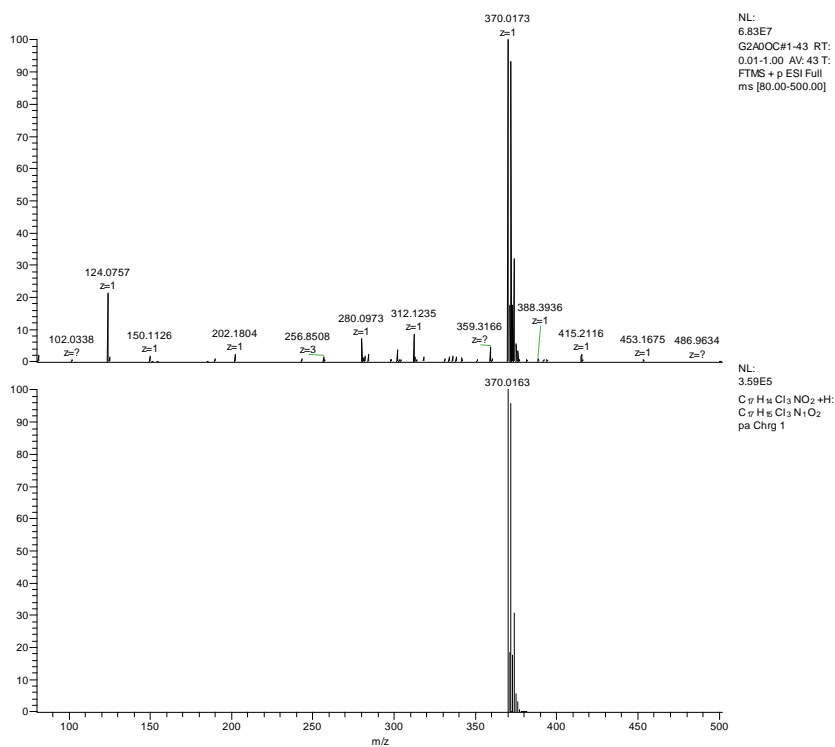


Figura 137. Espectro de HRMS do composto **5ae**.

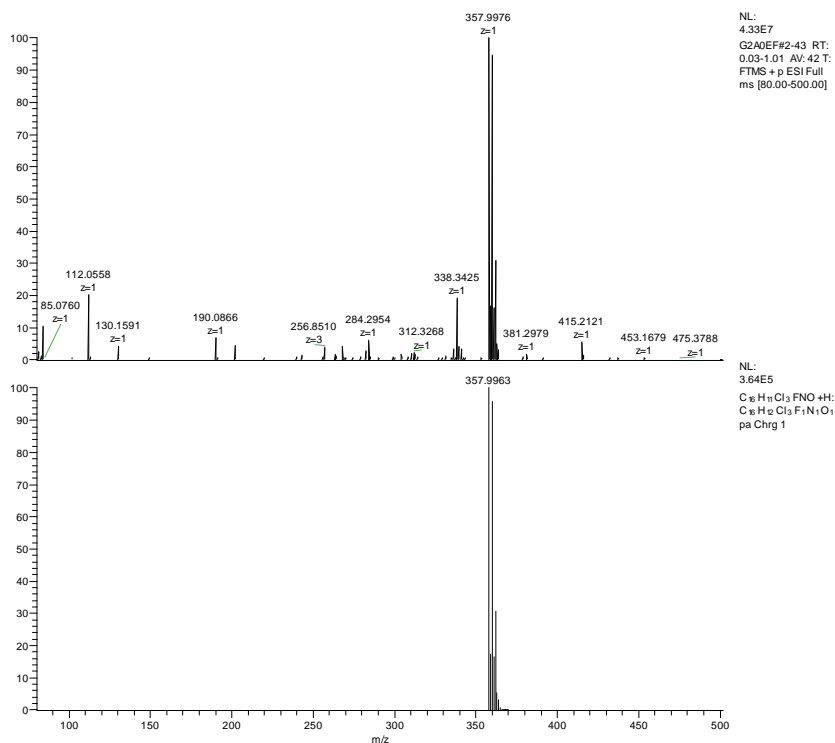


Figura 138. Espectro de HRMS do composto **5ag**.

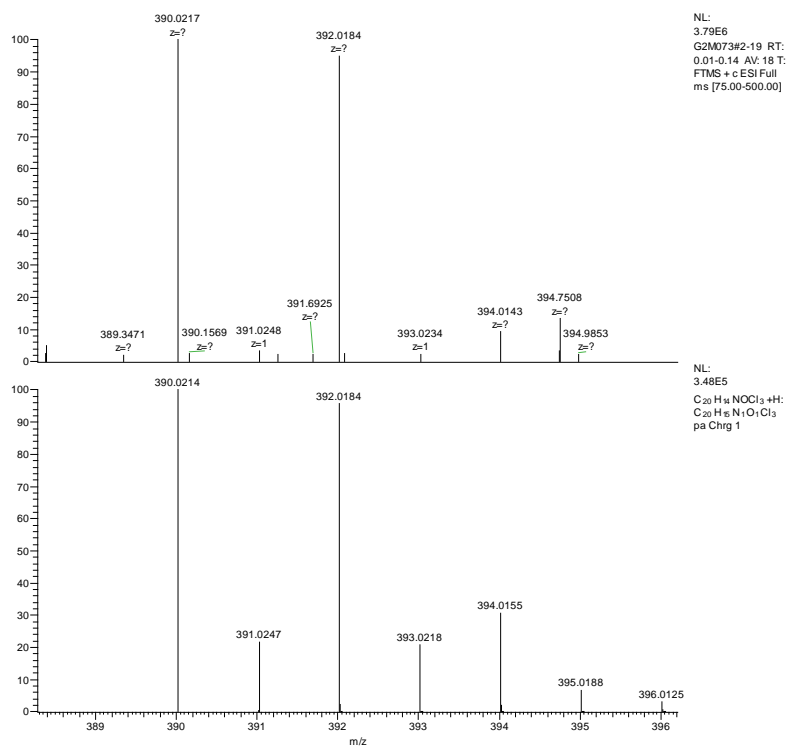


Figura 139. Espectro de HRMS do composto **5ai**.

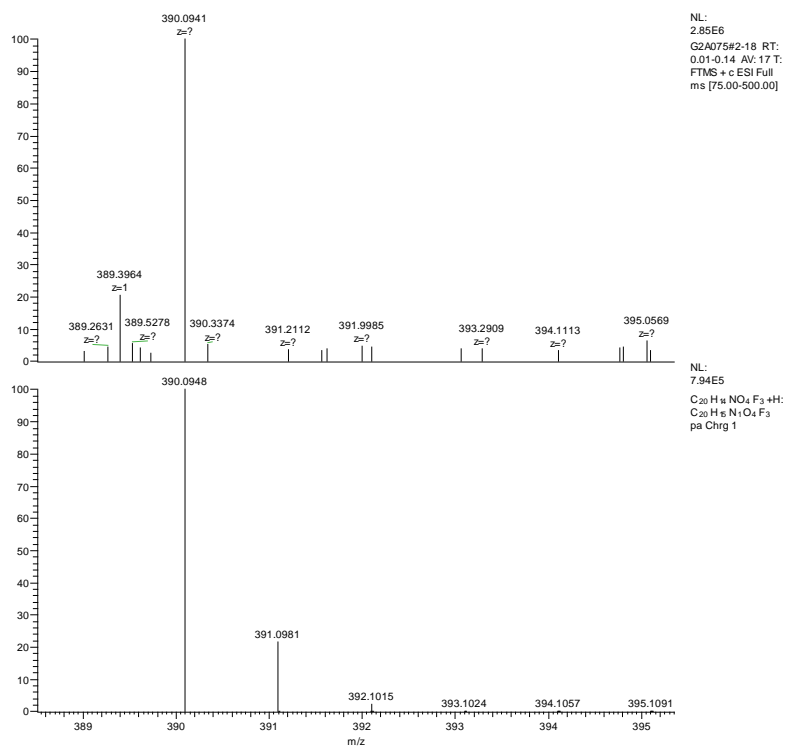


Figura 140. Espectro de HRMS do composto **9c**.

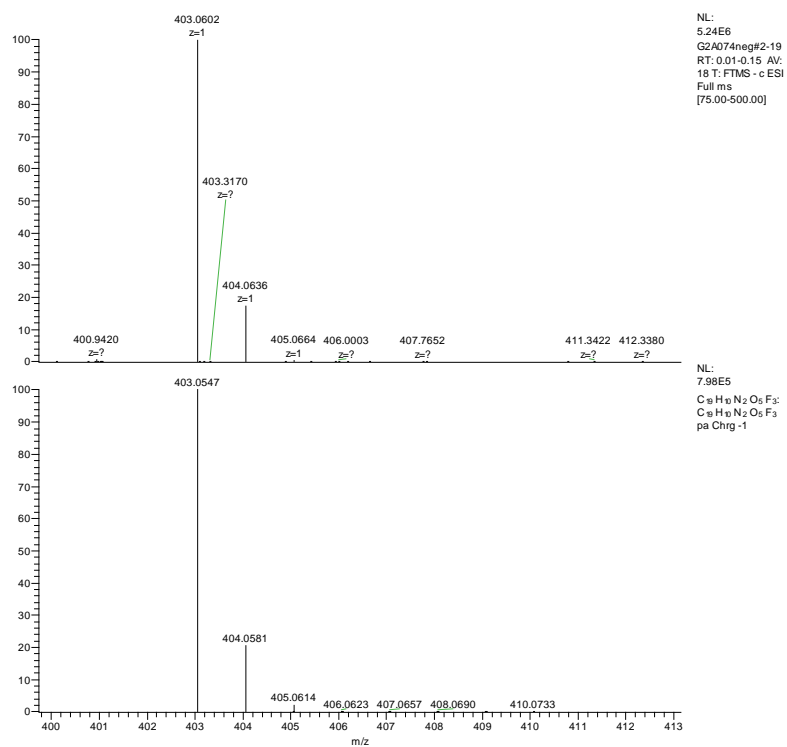


Figura 141. Espectro de HRMS do composto **9d**.

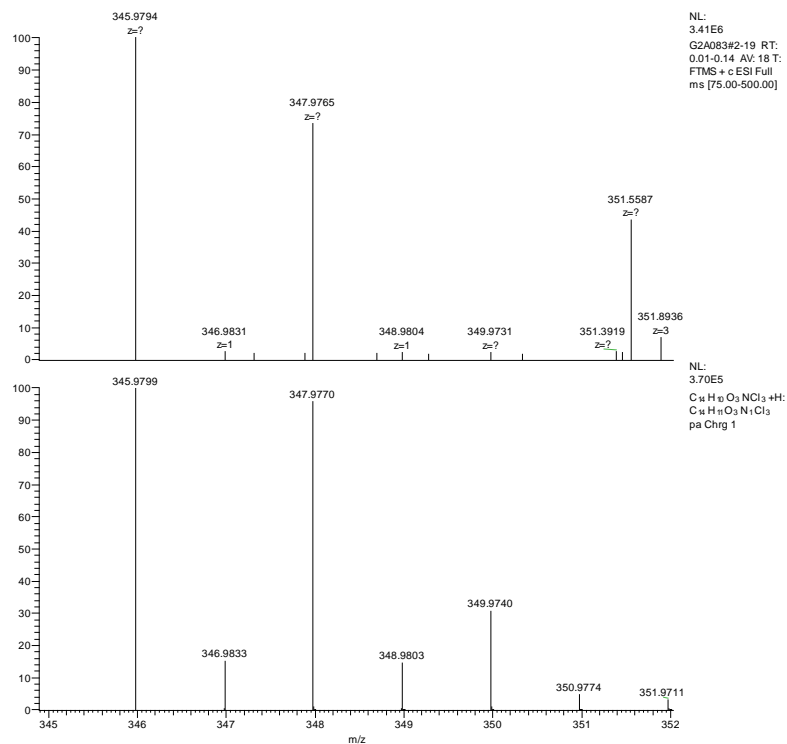
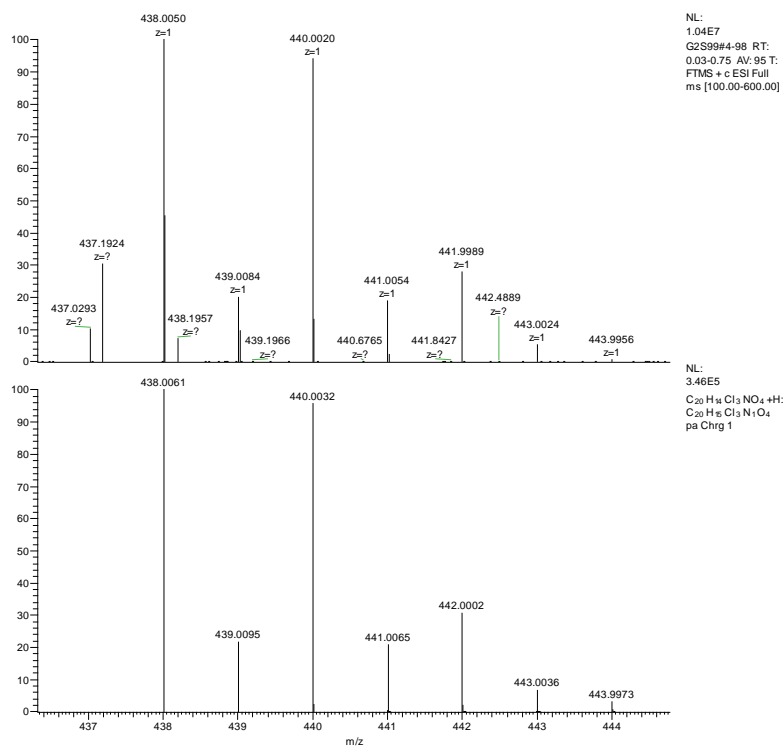
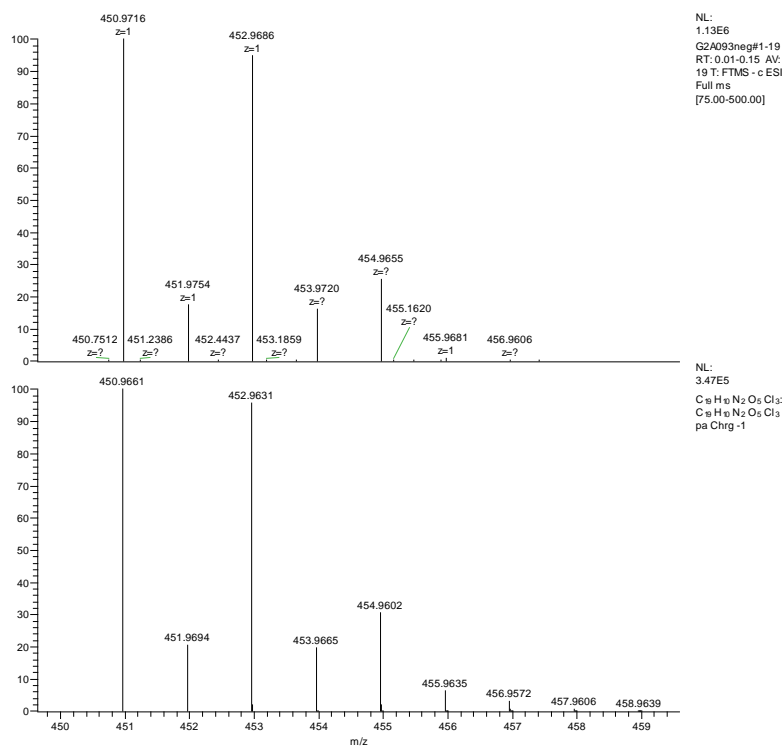


Figura 142. Espectro de HRMS do composto **10a**.





**Figura 143.** Espectro de HRMS do composto **10c**.



**Figura 144.** Espectro de HRMS do composto **10d**.

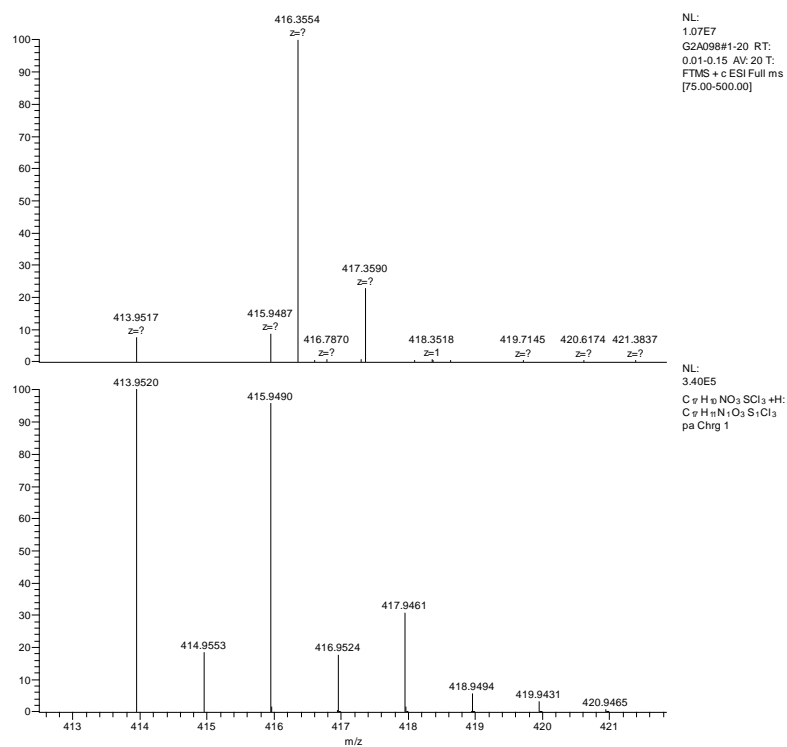


Figura 145. Espectro de HRMS do composto 10e.

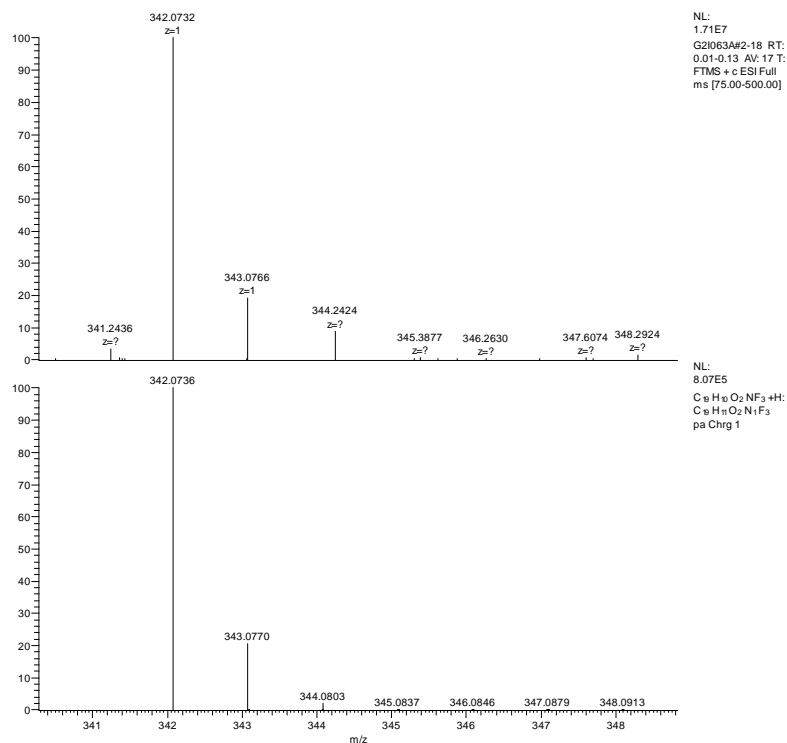
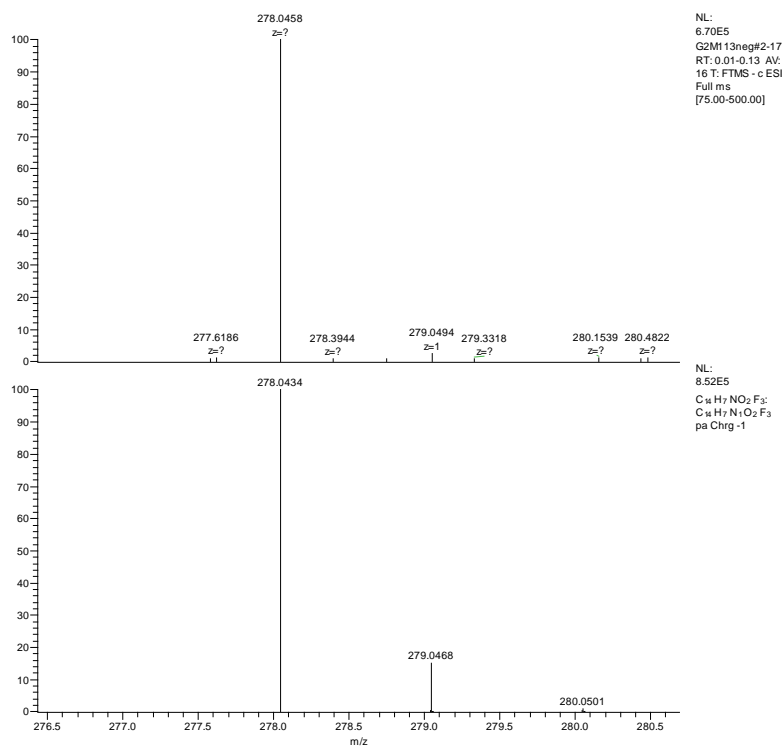
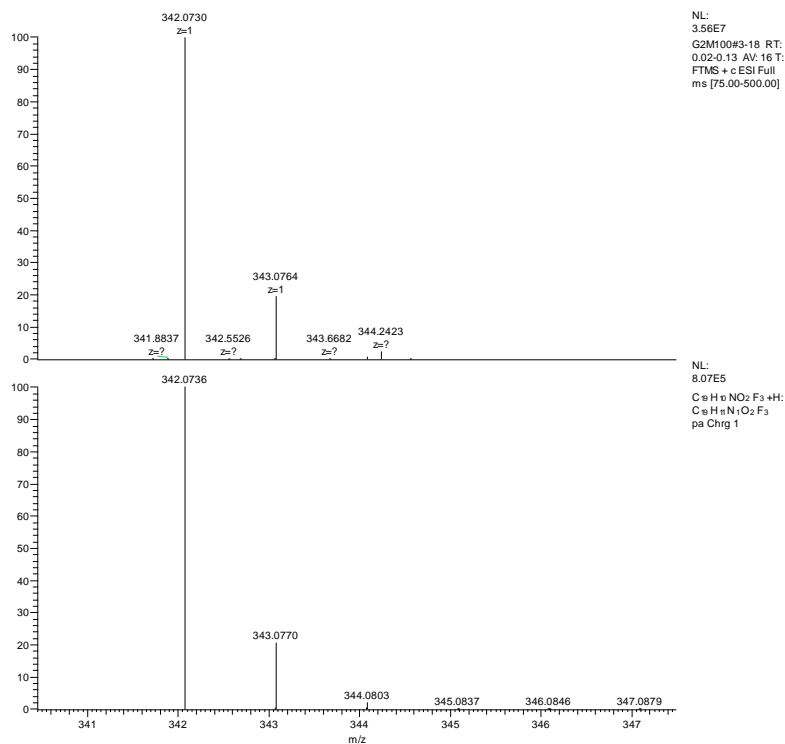


Figura 146. Espectro de HRMS do composto 13a.



**Figura 147.** Espectro de HRMS do composto **20a**.



**Figura 148.** Espectro de HRMS do composto **20b**.

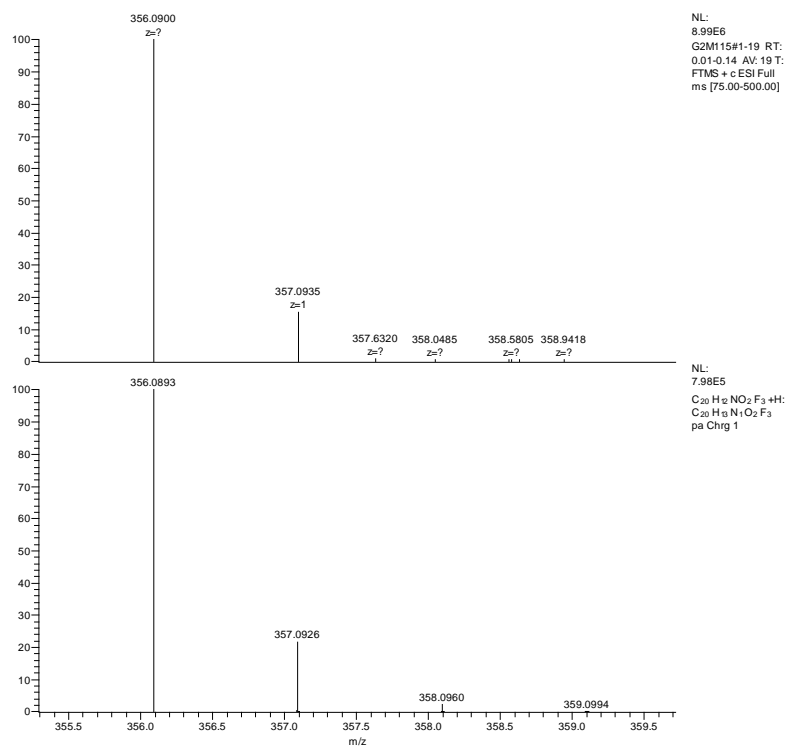


Figura 149. Espectro de HRMS do composto **20c**.

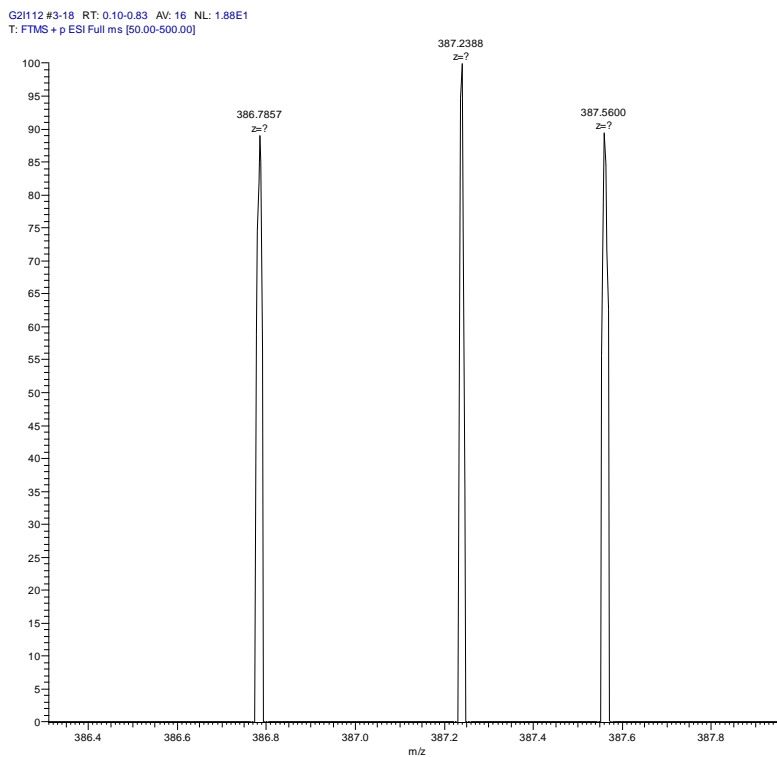
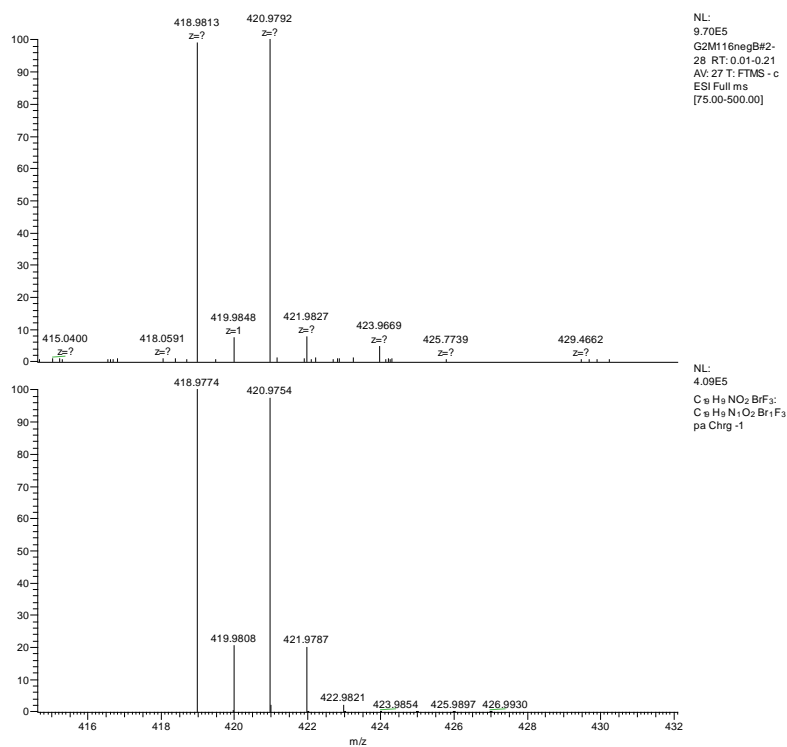
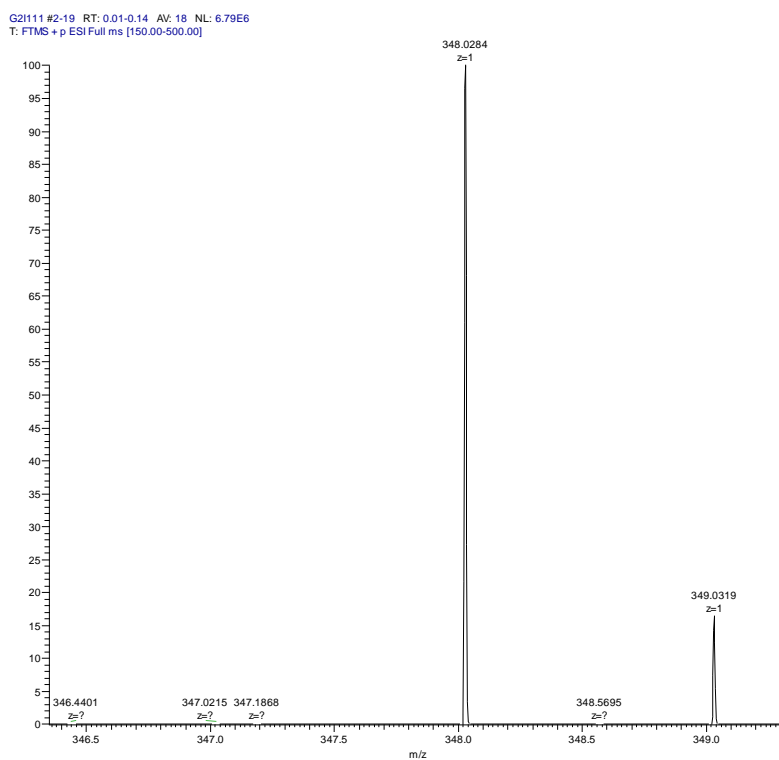


Figura 150. Espectro de HRMS do composto **20e**.



**Figura 151.** Espectro de HRMS do composto **20g**.



**Figura 152.** Espectro de HRMS do composto **20i**.

## 8.4. Dados de raios-x

CheckCIF do composto 2,2-difluór-4-fenil-3-(*p*-toluil)-6-(triclorometil)-2*H*-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uide (**7e**).

### 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 = 0.0033 A	Wavelength=1.54178	
Cell:	a=5.7998 (2)	b=16.0750 (4)	c=19.7847 (5)
	alpha=90	beta=90	gamma=90
Temperature:	293 K		
	Calculated	Reported	
Volume	1844.56(9)	1844.56(9)	
Space group	P 21 21 21	P212121	
Hall group	P 2ac 2ab	P2ac2ab	
Moiety formula	C17 H13 B Cl3 F2 N O2	C17 H13 B Cl3 F2 N O2	
Sum formula	C17 H13 B Cl3 F2 N O2	C17 H13 B Cl3 F2 N O2	
Mr	418.44	418.44	
Dx, g cm-3	1.507	1.507	
Z	4	4	
Mu (mm-1)	4.787	4.787	
F000	848.0	848.0	
F000'	854.70		
h, k, lmax	6, 19, 23	6, 19, 23	
Nref	3359 [ 1964]	3232	
Tmin, Tmax	0.352, 0.614	0.558, 0.753	
Tmin'	0.040		

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.558 Tmax=0.753  
AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 1.65/0.96      Theta(max)= 68.080

R(reflections)= 0.0290( 3154)      wR2(reflections)= 0.0784( 3232)

S = 1.054      Npar= 235

---

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format  
**test-name\_ALERT\_alert-type\_alert-level.**  
Click on the hyperlinks for more details of the test.

---

#### Alert level C

**ABSTY02 ALERT 1 C** An `_exptl_absorpt_correction_type` has been given without a literature citation. This should be contained in the `_exptl_absorpt_process_details` field.  
Absorption correction given as gaussian

<b>PLAT029 ALERT 3 C</b>	<code>_diffn_measured_fraction_theta_full</code> value Low .	0.977	Note
<b>PLAT241 ALERT 2 C</b>	High <code>'MainMol'</code> Ueq as Compared to Neighbors of		01 Check
<b>PLAT242 ALERT 2 C</b>	Low <code>'MainMol'</code> Ueq as Compared to Neighbors of		B2 Check

---

#### Alert level G

<b>PLAT005 ALERT 5 C</b>	No Embedded Refinement Details found in the CIF	Please Do !	
<b>PLAT033 ALERT 4 C</b>	Flack x Value Deviates > 3.0 * sigma from Zero .	0.056	Note
<b>PLAT063 ALERT 4 C</b>	Crystal Size Likely too Large for Beam Size ....	0.64	mm
<b>PLAT199 ALERT 1 C</b>	Reported <code>_cell_measurement_temperature</code> .... (K)	293	Check
<b>PLAT200 ALERT 1 C</b>	Reported <code>_diffn_ambient_temperature</code> .... (K)	293	Check
<b>PLAT395 ALERT 2 C</b>	Deviating X-O-Y Angle from 120 Deg for 01	123.3	Degree

---

0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain  
0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully  
4 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight  
6 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

3 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data  
3 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient  
1 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low  
2 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion  
1 ALERT type 5 Informative message, check

---

## checkCIF publication errors

---

#### Alert level A

**PUBL006 ALERT 1 A** `_publ_requested_journal` is missing  
e.g. 'Acta Crystallographica Section C'

**PUBL008 ALERT 1 A** `_publ_section_title` is missing. Title of paper.  
**PUBL009 ALERT 1 A** `_publ_author_name` is missing. List of author(s) name(s).  
**PUBL010 ALERT 1 A** `_publ_author_address` is missing. Author(s) address(es).  
**PUBL012 ALERT 1 A** `_publ_section_abstract` is missing.  
Abstract of paper in English.

---

5 **ALERT level A** = Data missing that is essential or data in wrong format  
0 **ALERT level G** = General alerts. Data that may be required is missing

---

### Publication of your CIF

You should attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the nature of your study may justify the reported deviations from journal submission requirements and the more serious of these should be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special\_details" fields of the CIF. *checkCIF* was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

If level A alerts remain, which you believe to be justified deviations, and you intend to submit this CIF for publication in a journal, you should additionally insert an explanation in your CIF using the Validation Reply Form (VRF) below. This will allow your explanation to be considered as part of the review process.

### Validation response form

Please find below a validation response form (VRF) that can be filled in and pasted into your CIF.

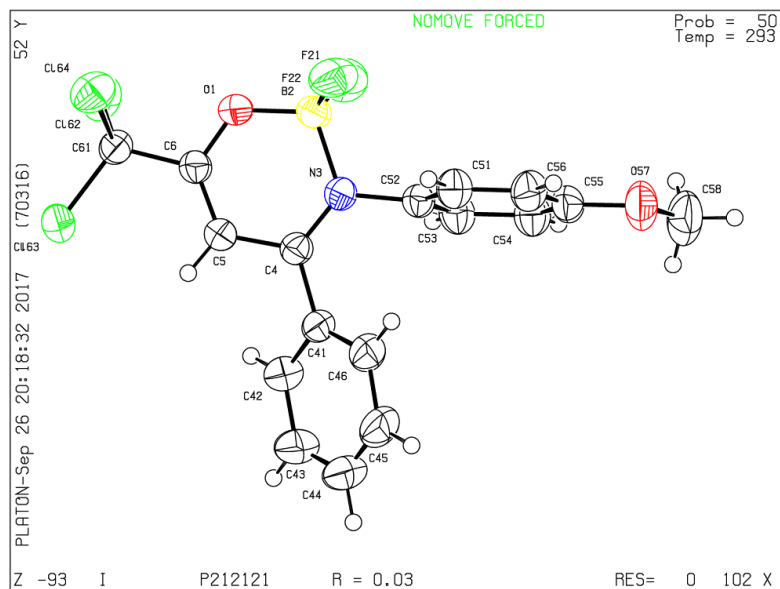
```
# start Validation Reply Form
_vrf_PUBL006_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_requested_journal is missing
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL008_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_section_title is missing. Title of paper.
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL009_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_author_name is missing. List of author(s) name(s).
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL010_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_author_address is missing. Author(s) address(es).
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL012_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_section_abstract is missing.
RESPONSE: ...
;
# end Validation Reply Form
```



If you wish to submit your CIF for publication in Acta Crystallographica Section C or E, you should upload your CIF via [the web](#). If you wish to submit your CIF for publication in IUCrData you should upload your CIF via [the web](#). If your CIF is to form part of a submission to another IUCr journal, you will be asked, either during electronic [submission](#) or by the Co-editor handling your paper, to upload your CIF via our web site.

PLATON version of 13/08/2017; check.def file version of 27/07/2017

Datablock 1 - ellipsoid plot





CheckCIF do composto 7-Fenil-9-(trifluormetil)-2*H*-pirano[2,3-*g*]quinolin-2-ona (**13b**):

### checkCIF/PLATON report

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

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

No syntax errors found.    CIF dictionary    Interpreting this report

### Datablock: I

---

Bond precision:	C-C = 0.0018 A	Wavelength=1.54178	
Cell:	a=15.3967 (3)	b=13.0146 (3)	c=7.5923 (2)
	alpha=90	beta=95.298 (1)	gamma=90
Temperature:	293 K		
	Calculated	Reported	
Volume	1514.86 (6)	1514.86 (6)	
Space group	P 21/c	P121/c1	
Hall group	-P 2ybc	-P2ybc	
Moiety formula	C19 H10 F3 N O2	C19 H10 F3 N O2	
Sum formula	C19 H10 F3 N O2	C19 H10 F3 N O2	
Mr	341.28	341.28	
Dx, g cm-3	1.496	1.496	
Z	4	4	
Mu (mm-1)	1.053	1.053	
F000	696.0	696.0	
F000'	698.67		
h,k,lmax	19,16,9	19,15,9	
Nref	2997	2852	
Tmin,Tmax	0.717,0.776	0.710,0.754	
Tmin'	0.609		

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.710 Tmax=0.754  
AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 0.952                      Theta(max)= 72.490  
R(reflections)= 0.0393 ( 2635)              wR2(reflections)= 0.1118 ( 2852)  
S = 1.053                                      Npar= 226

---

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format  
**test-name ALERT alert-type alert-level.**  
Click on the hyperlinks for more details of the test.

---

**Alert level C**

ABSTY02\_ALERT\_1\_C An `_exptl_absorpt_correction_type` has been given without a literature citation. This should be contained in the `_exptl_absorpt_process_details` field.  
Absorption correction given as gaussian

---

**Alert level G**

PLAT005_ALERT_5_G	No Embedded Refinement Details Found	in the CIF	Please Do !
PLAT199_ALERT_1_G	Reported <code>_cell_measurement_temperature</code>	.... (K)	293 Check
PLAT200_ALERT_1_G	Reported <code>_diffrn_ambient_temperature</code>	.... (K)	293 Check
PLAT242_ALERT_2_G	Low 'MainMol' Ueq	as Compared to Neighbors of	C91 Check

---

0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain  
0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully  
1 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight  
4 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

3 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data  
1 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient  
0 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low  
0 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion  
1 ALERT type 5 Informative message, check

---

## checkCIF publication errors

---

**Alert level A**

PUBLO06\_ALERT\_1\_A `_publ_requested_journal` is missing  
e.g. 'Acta Crystallographica Section C'  
PUBLO08\_ALERT\_1\_A `_publ_section_title` is missing. Title of paper.  
PUBLO09\_ALERT\_1\_A `_publ_author_name` is missing. List of author(s) name(s).  
PUBLO10\_ALERT\_1\_A `_publ_author_address` is missing. Author(s) address(es).  
PUBLO12\_ALERT\_1\_A `_publ_section_abstract` is missing.  
Abstract of paper in English.

---

5 **ALERT level A** = Data missing that is essential or data in wrong format  
0 **ALERT level G** = General alerts. Data that may be required is missing

---

## Publication of your CIF

You should attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the nature of your study may justify the reported deviations from journal submission requirements and the more serious of these should be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special\_details" fields of the CIF. *checkCIF* was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

If level A alerts remain, which you believe to be justified deviations, and you intend to submit this CIF for publication in a journal, you should additionally insert an explanation in your CIF using the Validation Reply Form (VRF) below. This will allow your explanation to be considered as part of the review process.

## Validation response form

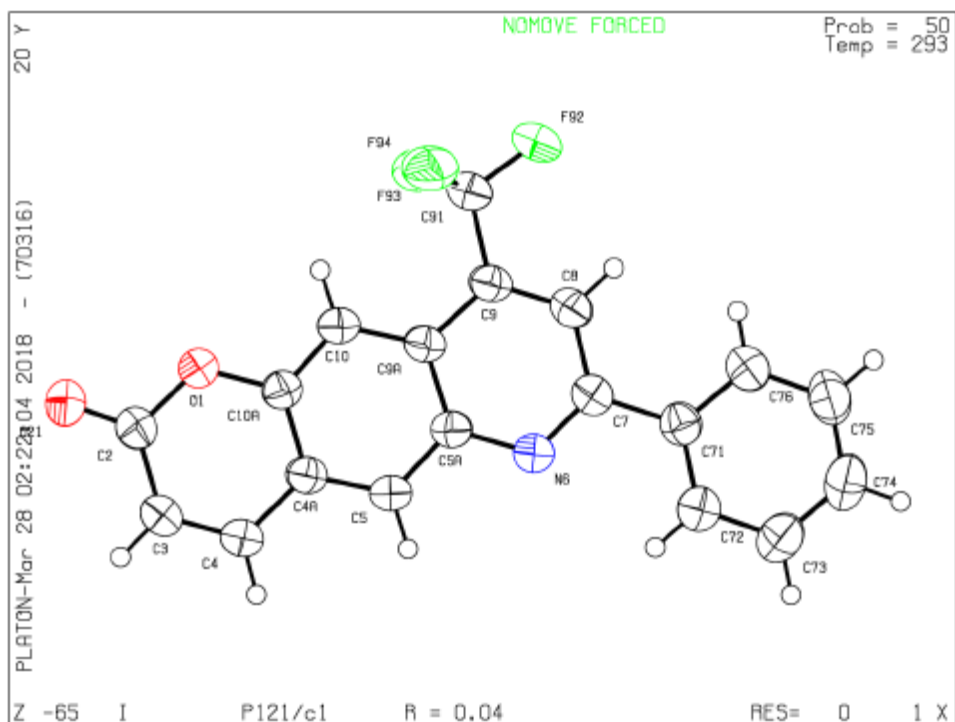
Please find below a validation response form (VRF) that can be filled in and pasted into your CIF.

```
# start Validation Reply Form
_vrf_PUBL006_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_requested_journal is missing
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL008_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_section_title is missing. Title of paper.
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL009_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_author_name is missing. List of author(s) name(s).
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL010_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_author_address is missing. Author(s) address(es).
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL012_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_section_abstract is missing.
RESPONSE: ...
;
# end Validation Reply Form
```

If you wish to submit your CIF for publication in Acta Crystallographica Section C or E, you should upload your CIF via the web. If you wish to submit your CIF for publication in IUCrData you should upload your CIF via the web. If your CIF is to form part of a submission to another IUCr journal, you will be asked, either during electronic submission or by the Co-editor handling your paper, to upload your CIF via our web site.

PLATON version of 30/01/2018; check.def file version of 30/01/2018

Datablock 1 - ellipsoid plot



CheckCIF do composto 8-fenil-10-(trifluormetil)-3*H*-pirano[3,2-*f*]quinolin-3-ona (**15b**).

## 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 = 0.0027 Å	Wavelength=0.71073	
Cell:	a=46.1572 (17)	b=14.1675 (6)	c=13.8378 (6)
	alpha=90	beta=105.470 (2)	gamma=90
Temperature:	293 K		
	Calculated	Reported	
Volume	8721.1 (6)	8721.1 (6)	
Space group	C 2/c	C12/c1	
Hall group	-C 2yc	-C2yc	
Moiety formula	C19 H10 F3 N O2	C57 H30 F9 N3 O6	
Sum formula	C19 H10 F3 N O2	C57 H30 F9 N3 O6	
Mr	341.28	1023.84	
Dx, g cm <sup>-3</sup>	1.560	1.560	
Z	24	8	
Mu (mm <sup>-1</sup> )	0.128	0.128	
F000	4176.0	4176.0	
F000'	4178.81		
h,k,lmax	59,18,17	59,18,17	
Nref	9685	9657	
Tmin,Tmax	0.959,0.974	0.717,0.746	
Tmin'	0.957		

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.717 Tmax=0.746  
AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 0.997      Theta(max)= 27.150

R(reflections)= 0.0512 ( 7810)      wR2(reflections)= 0.1433 ( 9657)

S = 1.040      Npar= 676

---

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format  
**test-name\_ALERT\_alert-type\_alert-level**.  
Click on the hyperlinks for more details of the test.

---

**Alert level B**

PLAT213_ALERT_2_B Atom F2	has ADP max/min Ratio .....	4.1	prolat
PLAT220_ALERT_2_B Non-Solvent Resd 2	C Ueq(max)/Ueq(min) Range	7.0	Ratio

---

**Alert level C**

ABSTY02\_ALERT\_1\_C An `_exptl_absorpt_correction_type` has been given without a literature citation. This should be contained in the `_exptl_absorpt_process_details` field.

Absorption correction given as gaussian

RINTA01\_ALERT\_3\_C The value of Rint is greater than 0.12  
Rint given 0.126

PLAT213_ALERT_2_C Atom C1	has ADP max/min Ratio .....	3.4	prolat
PLAT213_ALERT_2_C Atom C2	has ADP max/min Ratio .....	3.5	prolat
PLAT213_ALERT_2_C Atom F2'	has ADP max/min Ratio .....	3.5	prolat
PLAT213_ALERT_2_C Atom C82'	has ADP max/min Ratio .....	3.2	prolat
PLAT213_ALERT_2_C Atom C83'	has ADP max/min Ratio .....	4.0	prolat
PLAT213_ALERT_2_C Atom C84'	has ADP max/min Ratio .....	3.6	prolat
PLAT220_ALERT_2_C Non-Solvent Resd 1	C Ueq(max)/Ueq(min) Range	4.1	Ratio
PLAT222_ALERT_3_C Non-Solvent Resd 2	H Uiso(max)/Uiso(min) Range	5.0	Ratio
PLAT241_ALERT_2_C High 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of		C2	Check
PLAT241_ALERT_2_C High 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of		C83'	Check
PLAT242_ALERT_2_C Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of		C11	Check
PLAT250_ALERT_2_C Large U3/U1 Ratio for Average U(i,j) Tensor ....		2.1	Note
PLAT250_ALERT_2_C Large U3/U1 Ratio for Average U(i,j) Tensor ....		2.5	Note
PLAT431_ALERT_2_C Short Inter HL..A Contact F2" .. O31 ..		2.88	Ang.

---

**Alert level G**

PLAT005_ALERT_5_G No Embedded Refinement Details found in the CIF		Please Do !
PLAT017_ALERT_1_G Check Consistency of Scattering Type C for		10B'
PLAT017_ALERT_1_G Check Consistency of Scattering Type C for		10A'
PLAT017_ALERT_1_G Check Consistency of Scattering Type C for		10B"
PLAT017_ALERT_1_G Check Consistency of Scattering Type C for		10A"
PLAT020_ALERT_3_G The value of Rint is greater than 0.12 .....	0.126	Report
PLAT042_ALERT_1_G Calc. and Reported MoietyFormula Strings Differ		Please Check
PLAT045_ALERT_1_G Calculated and Reported Z Differ by a Factor ...		3.00 Check
PLAT083_ALERT_2_G SHELXL Second Parameter in WGHT Unusually Large		11.02 Why ?
PLAT128_ALERT_4_G Alternate Setting for Input Space Group C2/c		I2/a Note
PLAT199_ALERT_1_G Reported <code>_cell_measurement_temperature</code> .....	(K)	293 Check
PLAT200_ALERT_1_G Reported <code>_diffraction_ambient_temperature</code> .....	(K)	293 Check
PLAT720_ALERT_4_G Number of Unusual/Non-Standard Labels .....		8 Note

---

0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain  
2 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully  
16 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight  
13 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

9 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data  
16 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient  
3 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low  
2 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion  
1 ALERT type 5 Informative message, check

---

## checkCIF publication errors



---

### Alert level A

PUBL006\_ALERT\_1\_A \_publ\_requested\_journal is missing  
e.g. 'Acta Crystallographica Section C'  
PUBL008\_ALERT\_1\_A \_publ\_section\_title is missing. Title of paper.  
PUBL009\_ALERT\_1\_A \_publ\_author\_name is missing. List of author(s) name(s).  
PUBL010\_ALERT\_1\_A \_publ\_author\_address is missing. Author(s) address(es).  
PUBL012\_ALERT\_1\_A \_publ\_section\_abstract is missing.  
Abstract of paper in English.

---

5 ALERT level A = Data missing that is essential or data in wrong format  
0 ALERT level G = General alerts. Data that may be required is missing

---

### Publication of your CIF

You should attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the nature of your study may justify the reported deviations from journal submission requirements and the more serious of these should be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special\_details" fields of the CIF. *checkCIF* was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

If level A alerts remain, which you believe to be justified deviations, and you intend to submit this CIF for publication in a journal, you should additionally insert an explanation in your CIF using the Validation Reply Form (VRF) below. This will allow your explanation to be considered as part of the review process.

### Validation response form

Please find below a validation response form (VRF) that can be filled in and pasted into your CIF.

```
# start Validation Reply Form
_vrf_PUBL006_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_requested_journal is missing
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL008_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_section_title is missing. Title of paper.
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL009_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_author_name is missing. List of author(s) name(s).
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL010_GLOBAL
```

```

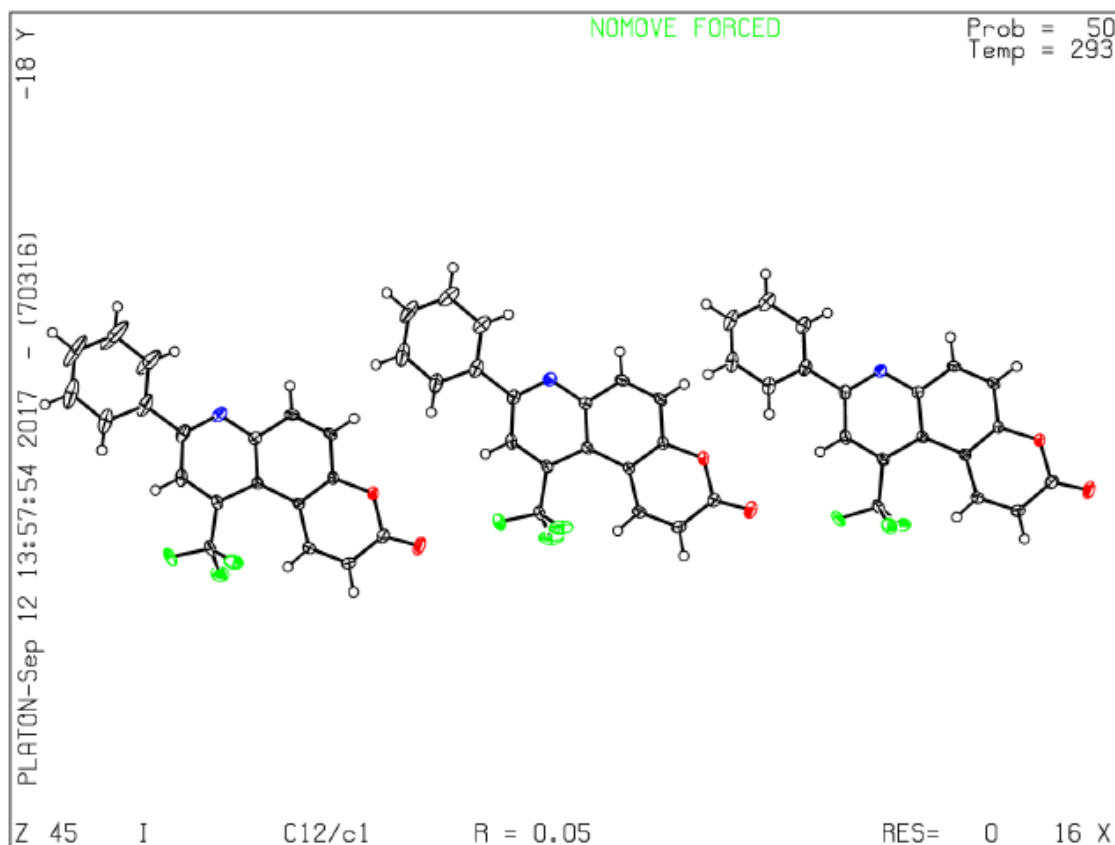
;
PROBLEM: _publ_author_address is missing. Author(s) address(es).
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL012_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_section_abstract is missing.
RESPONSE: ...
;
# end Validation Reply Form

```

If you wish to submit your CIF for publication in Acta Crystallographica Section C or E, you should upload your CIF via the web. If you wish to submit your CIF for publication in IUCrData you should upload your CIF via the web. If your CIF is to form part of a submission to another IUCr journal, you will be asked, either during electronic submission or by the Co-editor handling your paper, to upload your CIF via our web site.

**PLATON version of 13/08/2017; check.def file version of 27/07/2017**

Datablock I - ellipsoid plot



CheckCIF do composto 2-metil-4-(trifluormetil)-5*H*-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona (**20a**).

## 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 = 0.0020 Å                      Wavelength=0.71073

Cell:                      a=7.4693 (3)              b=12.7950 (5)              c=12.2392 (4)  
                                    alpha=90                      beta=96.314 (1)              gamma=90

Temperature:              296 K

	Calculated	Reported
Volume	1162.60 (8)	1162.60 (8)
Space group	P 21/n	P 21/n
Hall group	-P 2yn	-P 2yn
Moiety formula	C14 H8 F3 N O2	C14 H8 F3 N O2
Sum formula	C14 H8 F3 N O2	C14 H8 F3 N O2
Mr	279.21	279.21
Dx, g cm <sup>-3</sup>	1.595	1.595
Z	4	4
Mu (mm <sup>-1</sup> )	0.139	0.139
F000	568.0	568.0
F000'	568.42	
h, k, lmax	9, 16, 15	9, 16, 15
Nref	2587	2558
Tmin, Tmax	0.940, 0.967	0.710, 0.746
Tmin'	0.940	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.710 Tmax=0.746  
AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 0.989                      Theta(max)= 27.170

R(reflections)= 0.0420 ( 2201)              wR2(reflections)= 0.1234 ( 2558)

S = 1.058                                      Npar= 181

---

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format  
**test-name\_ALERT\_alert-type\_alert-level.**  
Click on the hyperlinks for more details of the test.

---

● **Alert level G**

PLAT242\_ALERT\_2\_G Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of C41 Check  
PLAT380\_ALERT\_4\_G Incorrectly? Oriented X(sp2)-Methyl Moiety ..... C21 Check

---

0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain  
0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully  
0 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight  
2 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

0 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data  
1 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient  
0 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low  
1 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion  
0 ALERT type 5 Informative message, check

---

It is advisable to attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the purpose of your study may justify the reported deviations and the more serious of these should normally be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special\_details" fields of the CIF. checkCIF was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

#### **Publication of your CIF in IUCr journals**

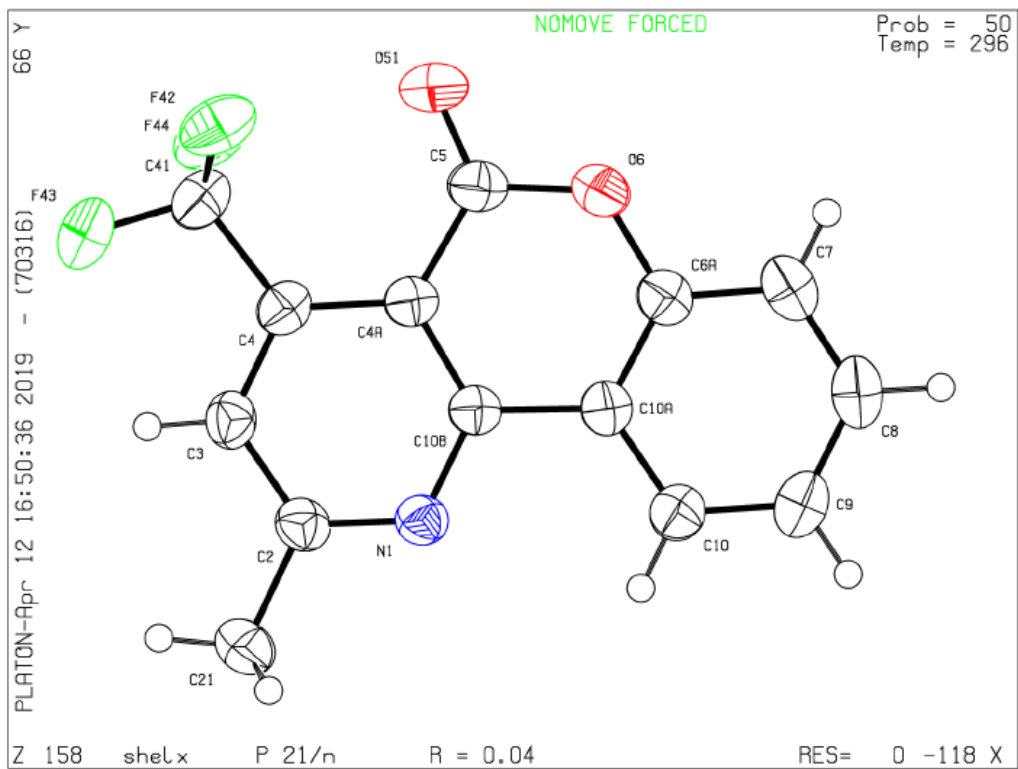
A basic structural check has been run on your CIF. These basic checks will be run on all CIFs submitted for publication in IUCr journals (*Acta Crystallographica*, *Journal of Applied Crystallography*, *Journal of Synchrotron Radiation*); however, if you intend to submit to *Acta Crystallographica Section C* or *E* or *IUCrData*, you should make sure that full publication checks are run on the final version of your CIF prior to submission.

#### **Publication of your CIF in other journals**

Please refer to the *Notes for Authors* of the relevant journal for any special instructions relating to CIF submission.

---

PLATON version of 17/03/2019; check.def file version of 04/03/2019

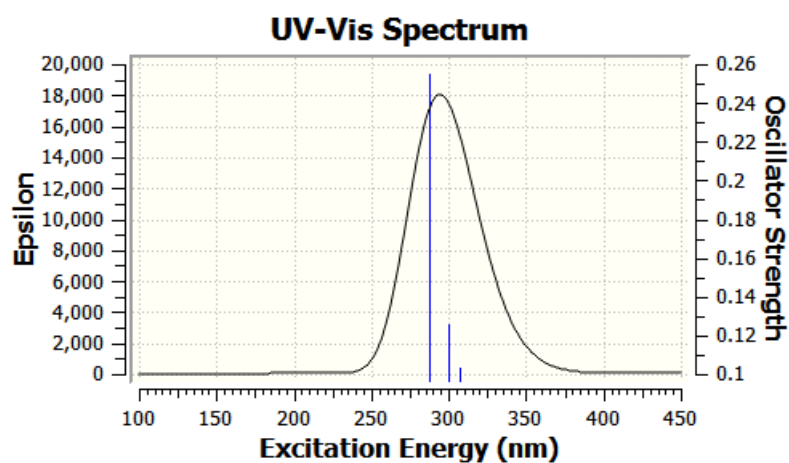


### 8.5. Cálculos teóricos de TD-DFT para os compostos 7aa – 7ai e 7be

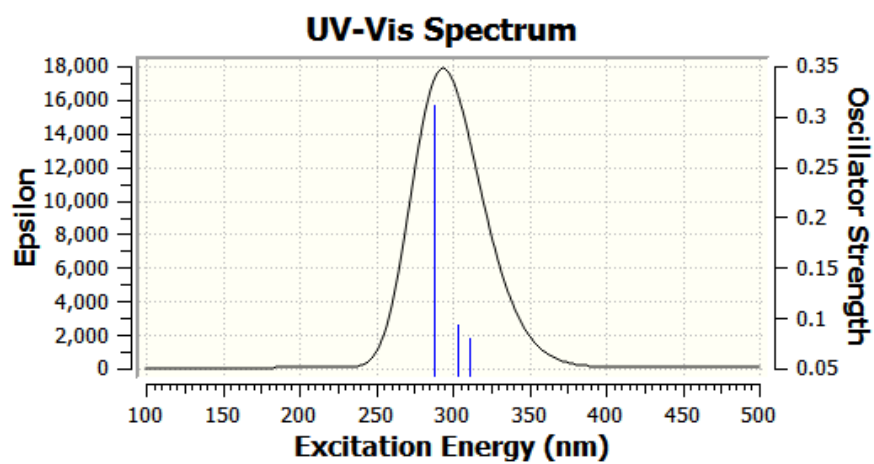
**Tabela 21.** Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{max}$ ), e resistência dos osciladores ( $f$ ) para orbitais HOMO-LUMO em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMSO e MeOH para o composto **7aa**. Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.

Solvente	Transição eletrônica	Energia (eV)	$\lambda_{max}$ (nm)	Transição Orbital Principal		$F$
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	4.0338	307.36	88-> 91	0.19059	0.1034
				89-> 91	0.59301	
				90-> 91	0.32649	
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	4.1314	300.10	88-> 91	0.35302	0.1260
				89->91	-0.37669	
				90->91	0.48004	
S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	4.3134	287.44	88->91	0.57808	0.2549	
			90->91	-0.39955		
DMSO	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	3.9833	311.26	88->91	0.18891	0.0806
				89->91	0.60689	
				90->91	0.30081	
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	4.0828	303.67	88->91	0.38352	0.0942
				89->91	-0.35386	
				90->91	0.47411	
S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	4.3023	288.18	88->91	0.55882	0.3121	
			90->91	-0.42599		
MeOH	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	3.9906	310.69	88->91	0.18796	0.0754
				89->91	0.61152	
				90->91	0.29179	
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	4.0906	303.10	88->91	0.39485	0.0914
				89->91	-0.34559	
				90->91	0.47087	
S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	4.3110	287.60	88->91	0.55117	0.3078	
			90->91	0.43574		

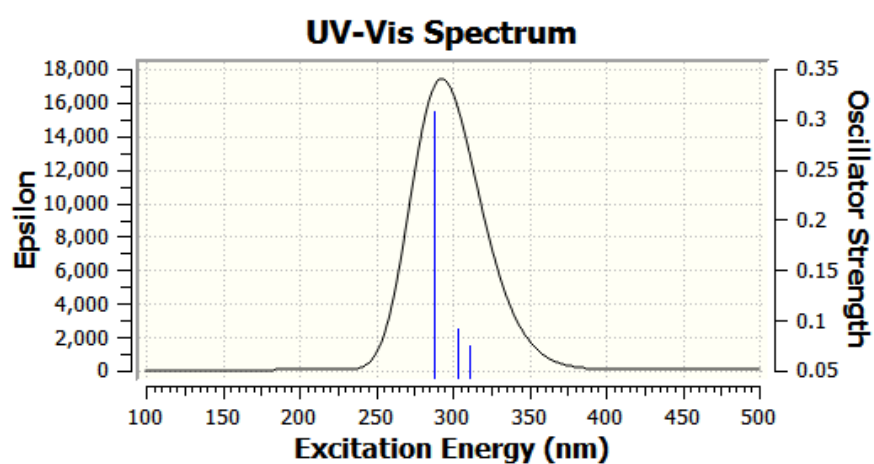
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



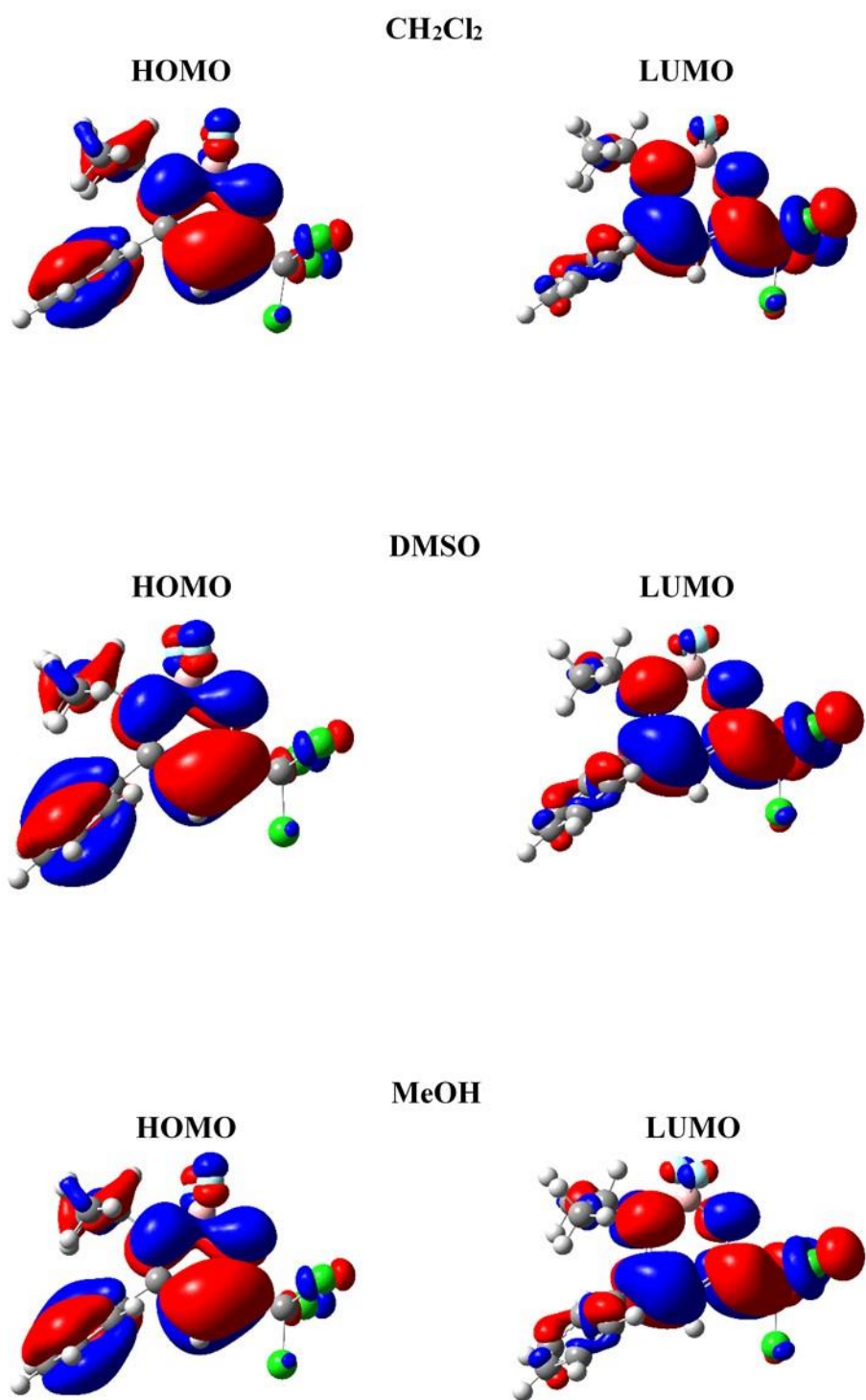
DMSO



MeOH



**Figura 153.** Espectros UV-Vis calculados para o composto **7aa** em DCM, DMSO e MeOH.



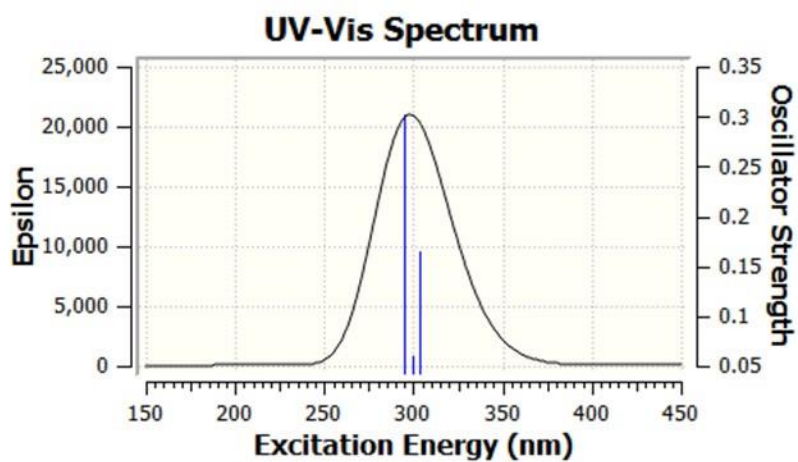
**Figura 154.** HOMO e LUMO para o composto **7aa** em DCM, DMSO e MeOH.



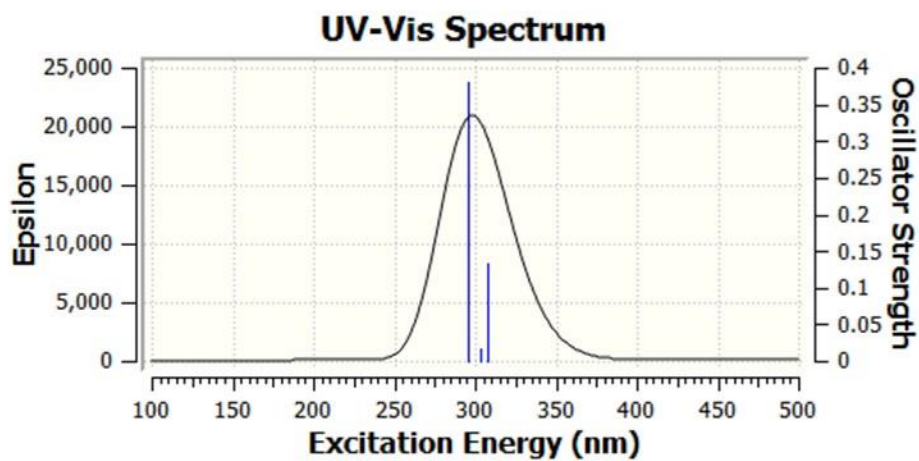
**Tabela 22.** Energia de excitação ( $E$ ), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\text{max}}$ ), e resistência dos osciladores ( $f$ ) para orbitais HOMO-LUMO em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMSO e MeOH para o composto **7ab**. Calculado ao nível de TD-DFT (SCRFP(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.

Solvente	Transição eletrônica	Energia (eV)	$\lambda$ max (nm)	Transição Orbital Principal		$F$
$\text{CHCl}_2$	$S_0 \rightarrow S_1$	4.0823	303.71	92 -> 95	-0.12387	0.1641
				93 -> 95	0.66122	
				94 -> 95	-0.20431	
	$S_0 \rightarrow S_2$	4.1422	299.32	92 -> 95	0.60112	0.0607
				94 -> 95	-0.36527	
	$S_0 \rightarrow S_3$	4.2024	295.03	92 -> 95	0.34355	0.3021
93 -> 95				0.23748		
94 -> 95				0.56656		
DMSO	$S_0 \rightarrow S_1$	4.0318	307.51	92 -> 95	-0.16215	0.1332
				93 -> 95	0.66880	
				94 -> 95	-0.14379	
	$S_0 \rightarrow S_2$	4.0857	303.46	92 -> 95	0.64716	0.0175
				93 -> 95	0.10211	
				94 -> 95	-0.25634	
$S_0 \rightarrow S_3$	4.1981	295.34	92 -> 95	0.22337	0.3808	
			93 -> 95	0.19010		
			94 -> 95	0.64012		
MeOH	$S_0 \rightarrow S_1$	4.0404	306.86	92 -> 95	-0.15707	0.1246
				93 -> 95	0.67160	
				94 -> 95	-0.13561	
	$S_0 \rightarrow S_2$	4.0930	302.92	92 -> 95	0.64880	0.0169
				93 -> 95	0.10109	
				94 -> 95	-0.25242	
$S_0 \rightarrow S_3$	4.2072	294.69	92 -> 95	0.22208	0.3763	
			93 -> 95	0.18016		
			94 -> 95	0.64343		

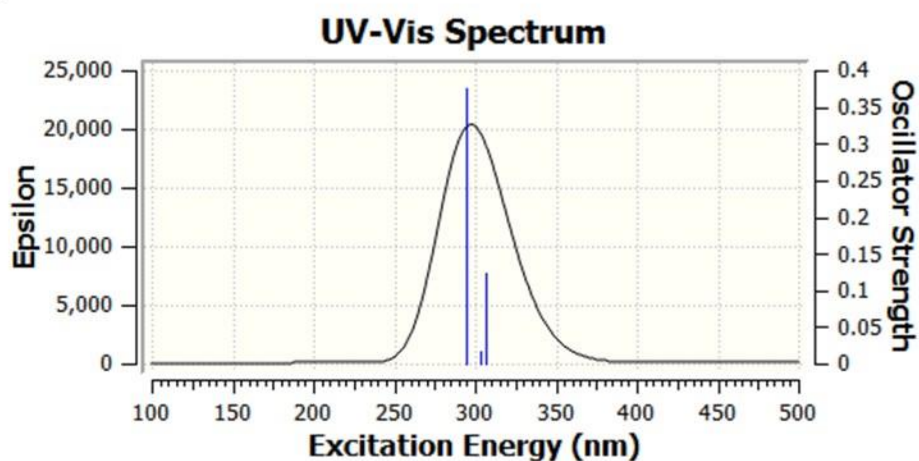
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



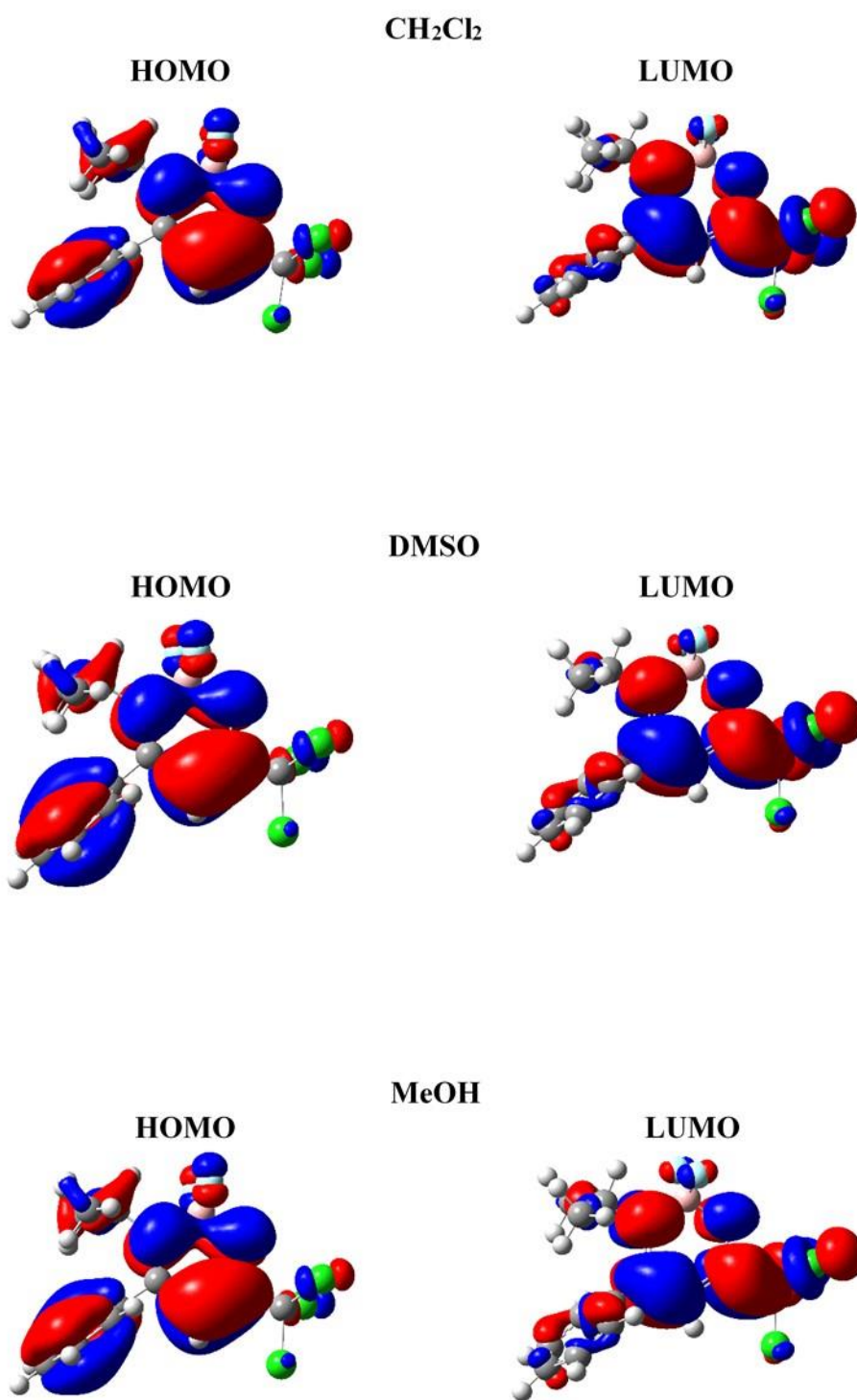
DMSO



MeOH



**Figura 155.** Espectros UV-Vis calculados para o composto **7ab** em DCM, DMSO e MeOH.

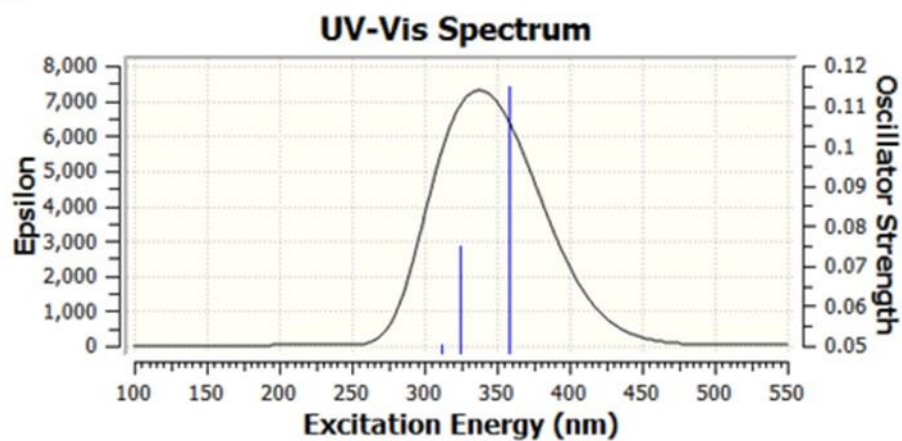


**Figura 156.** HOMO e LUMO para o composto **7ab** em DCM, DMSO e MeOH.

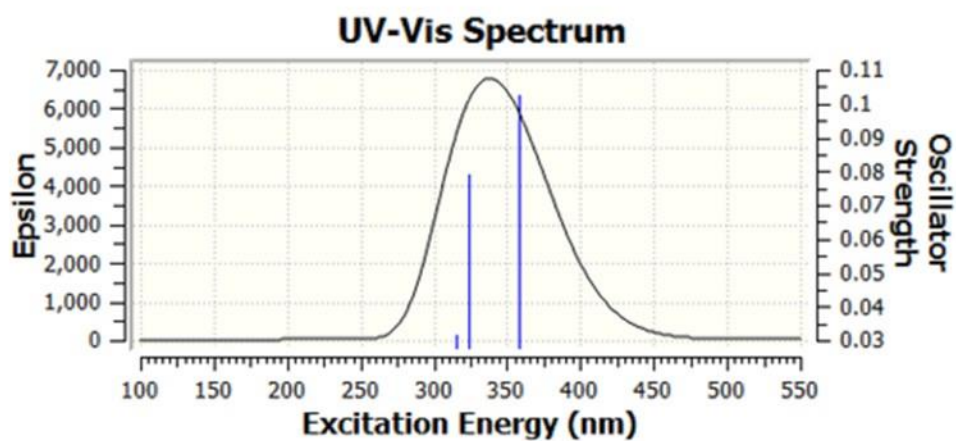
**Tabela 23.** Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\text{max}}$ ), e resistência dos osciladores ( $f$ ) para orbitais HOMO-LUMO em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMSO e MeOH para o composto **7ac**. Calculado ao nível de TD-DFT (SCRFP(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.

Solvente	Transição eletrônica	Energia (eV)	$\lambda_{\text{max}}$ (nm)	Transição Orbital Principal	$F$
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	3.4565	358.70	98->99 0.69241	0.1148
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	3.8209	324.49	96->99 0.23182 97->99 0.66346	0.0752
	S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	3.9770	311.75	95->99 0.60326 96->99 0.33090 97->99 -0.10859	0.0506
DMSO	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	3.4611	358.22	98->99 0.69353	0.1023
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	3.8225	324.36	96 -> 99 -0.26777 97 -> 99 0.64997	0.0792
	S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	3.9366	314.95	95->99 0.60022 96->99 0.33641 97->99 0.12037	0.0317
MeOH	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	3.4639	357.93	98->99 0.69299	0.0995
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	3.8241	324.22	96 -> 99 -0.27534 97->99 0.64688	0.0693
	S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	3.9423	314.50	95->99 0.61191 96->99 0.31674 97->99 0.11425	0.0284

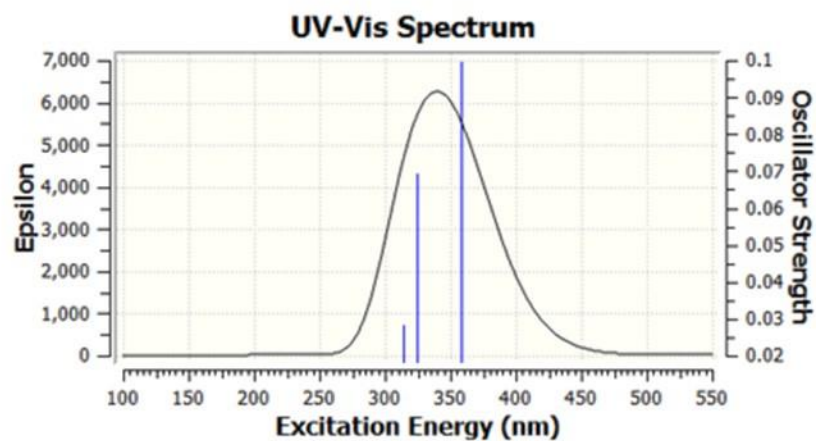
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$



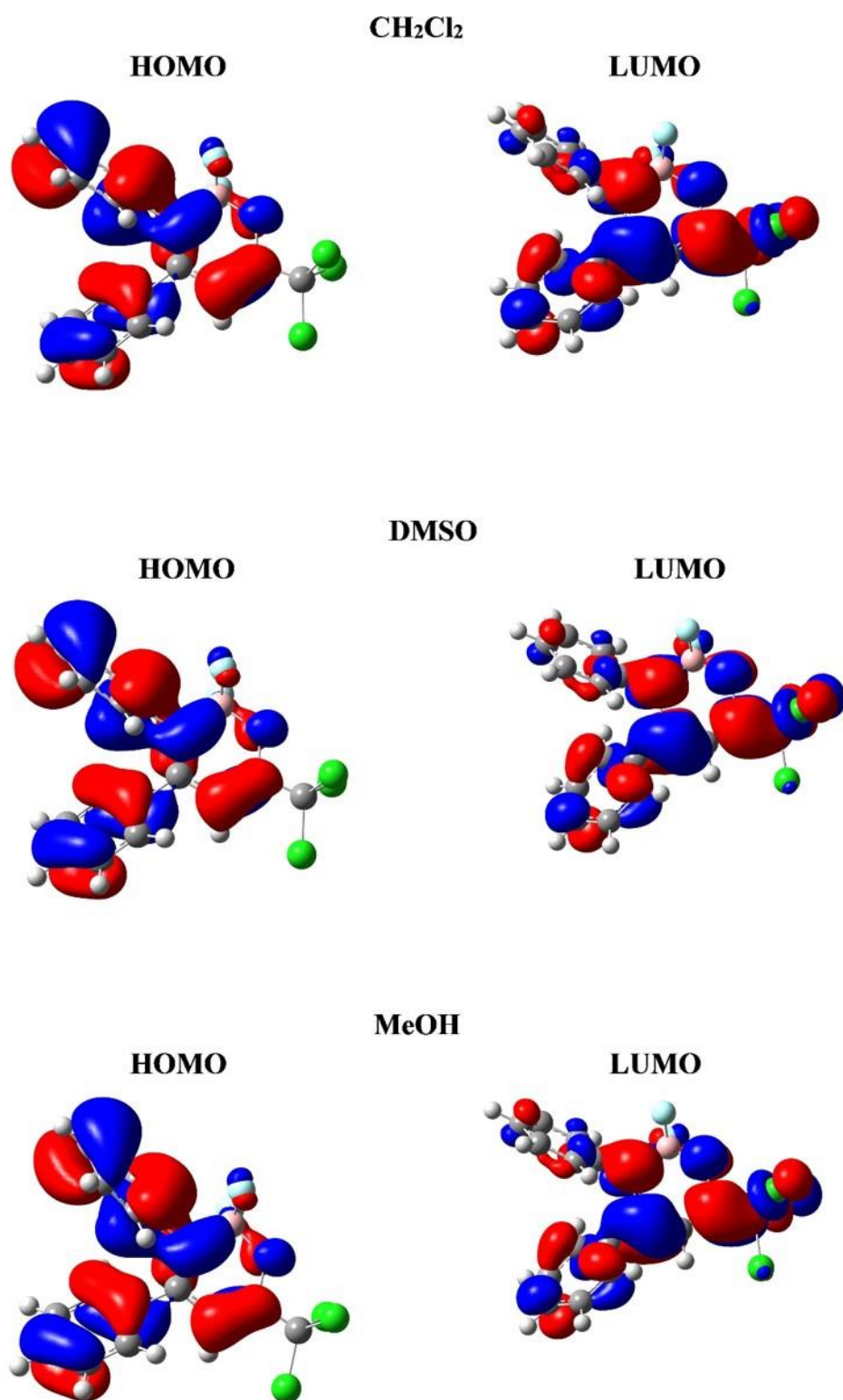
DMSO



MeOH



**Figura 157.** Espectros UV-Vis calculados para o composto **7ac** em DCM, DMSO e MeOH.

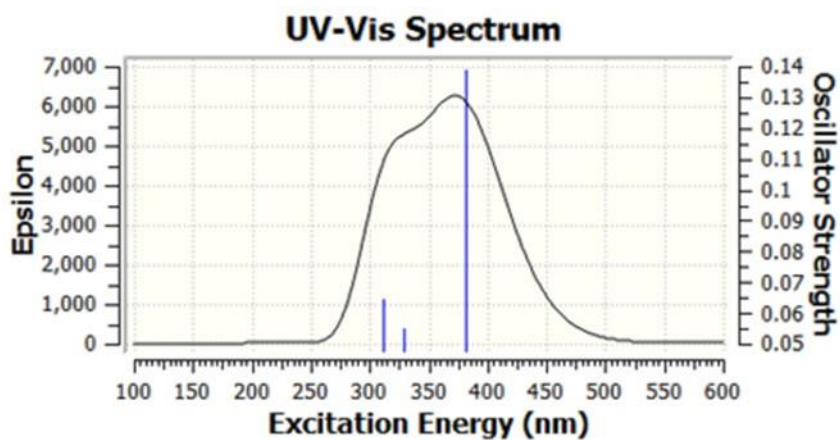


**Figura 158.** HOMO e LUMO para o composto **7ac** em DCM, DMSO e MeOH.

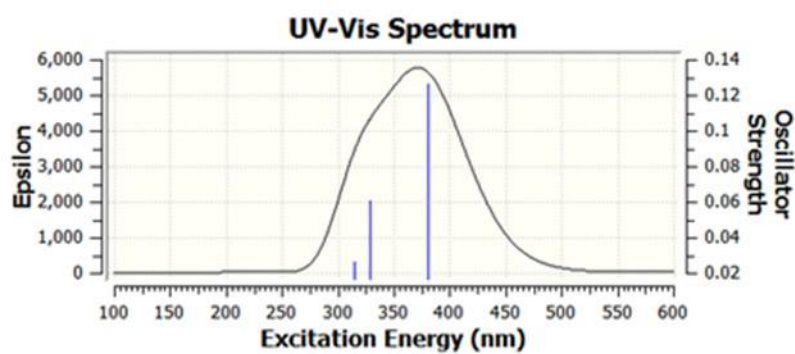
**Tabela 24.** Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\text{max}}$ ), e resistência dos osciladores ( $f$ ) para orbitais HOMO-LUMO em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMSO e MeOH para o composto **7ad**. Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.

Solvente	Transição eletrônica	Energia (eV)	$\lambda_{\text{max}}$ (nm)	Transição Orbital Principal		$F$
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	3.2544	380.98	102->103	0.69992	0.1387
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	3.7778	328.19	100->103	-0.13860	0.0550
				101->103	0.69026	
S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	3.9832	311.27	99->103	0.59005	0.0647	
			100->103	-0.36075		
DMSO	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	3.2558	380.81	102->103	0.70024	0.1263
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	3.7751	328.43	100->103	-0.14824	0.0605
				101->103	0.68828	
S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	3.9394	314.73	99->103	0.62403	0.0261	
			100->103	0.30944		
MeOH	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	3.2581	380.54	102->103	0.69998	0.1234
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	3.7771	328.25	100->103	-0.15716	0.0540
				101->103	0.68630	
S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	3.9451	314.28	99->103	0.63143	0.0238	
			100->103	-0.29398		

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



DMSO



MeOH

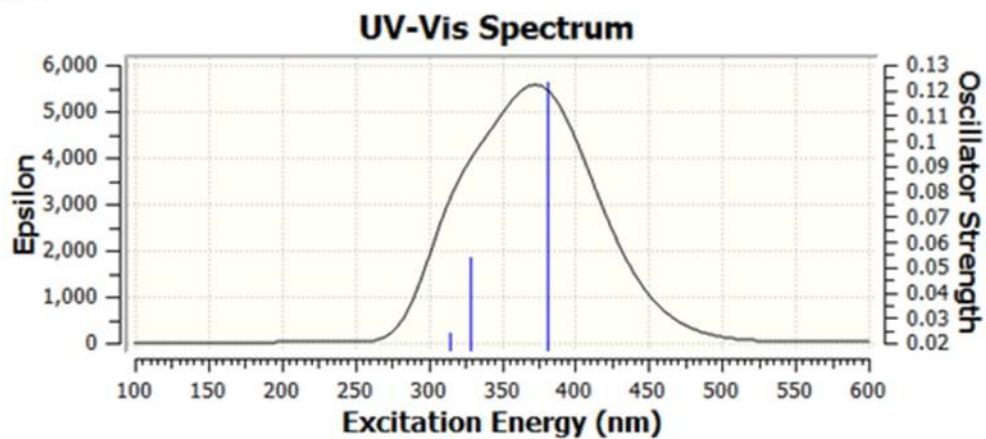
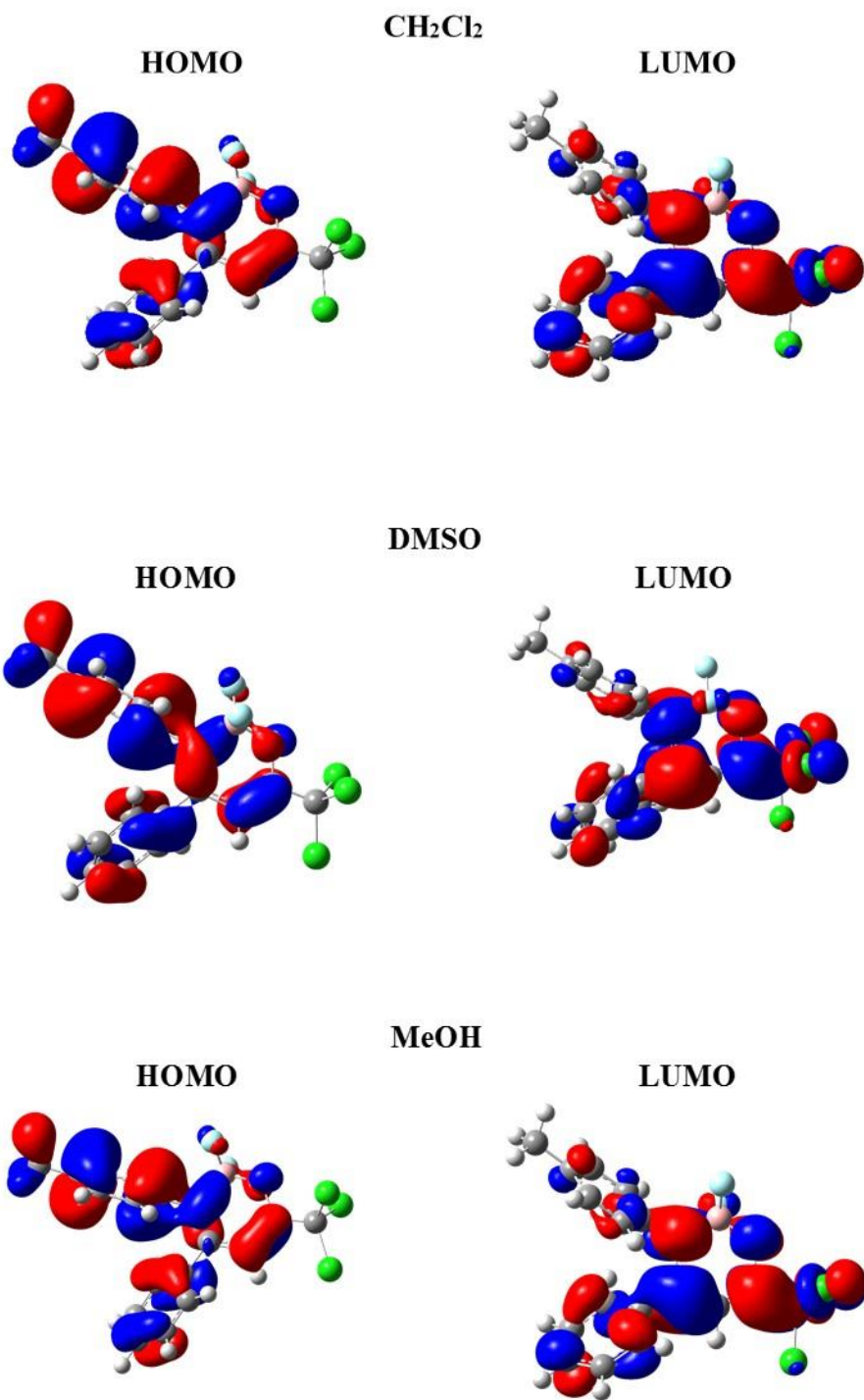


Figura 159. Espectros UV-Vis calculados para o composto **7ad** em DCM, DMSO e MeOH.



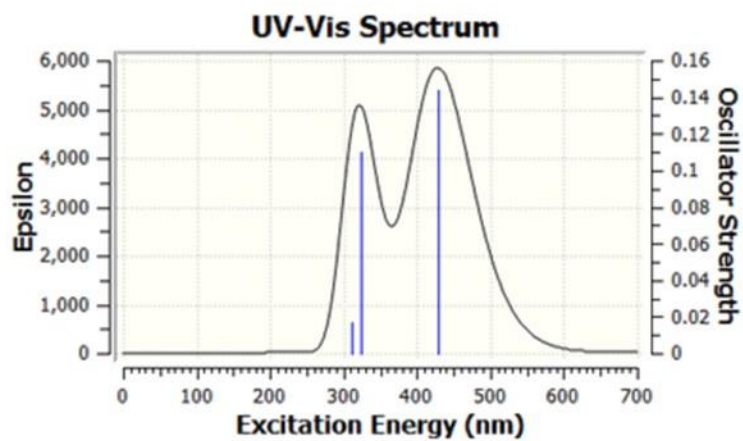


**Figura 160.** HOMO e LUMO para o composto **7ad** em DCM, DMSO e MeOH.

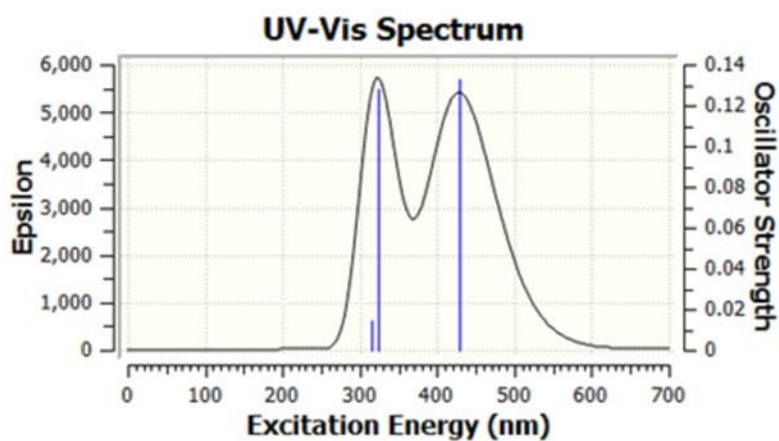
**Tabela 25.** Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\text{max}}$ ), e resistência dos osciladores ( $f$ ) para orbitais HOMO-LUMO em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMSO e MeOH para o composto **7ae**. Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.

Solvente	Transição eletrônica	Energia (eV)	$\lambda$ max (nm)	Transição Orbital Principal	$F$
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	2.8912	428.83	106 ->107 0.70356	0.1437
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	3.8371	323.12	104 ->107 -0.18783 105 ->107 0.67812	0.1100
	S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	3.9917	310.61	103 ->107 0.66599 104 ->107 -0.20660	0.0170
DMSO	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	2.8904	428.95	106 ->107 0.70360	0.1327
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	3.8281	323.88	104 ->107 -0.17206 105 ->107 0.68097	0.1277
	S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	3.9450	314.28	103 ->107 0.61897 104 ->107 -0.32463	0.0141
MeOH	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	2.8936v	428.48	106 ->107 0.70350	0.1296
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	3.8319	323.56	104 ->107 -0.18571 105 ->107 0.67745	0.1139
	S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	3.9510	313.80	103 ->107 0.63214 104 ->107 -0.29783	0.0134

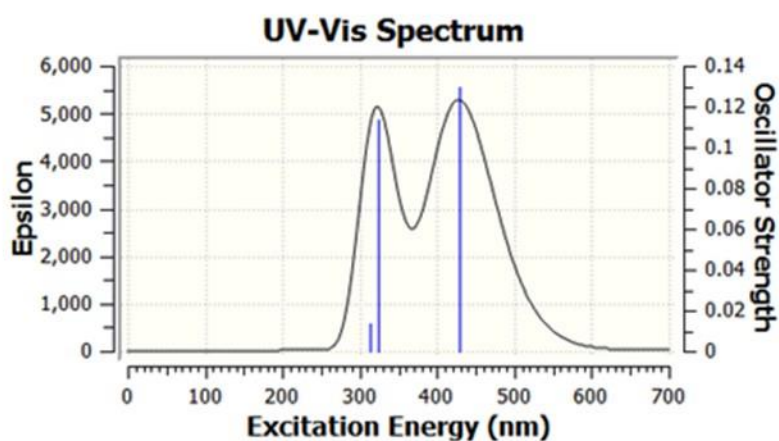
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



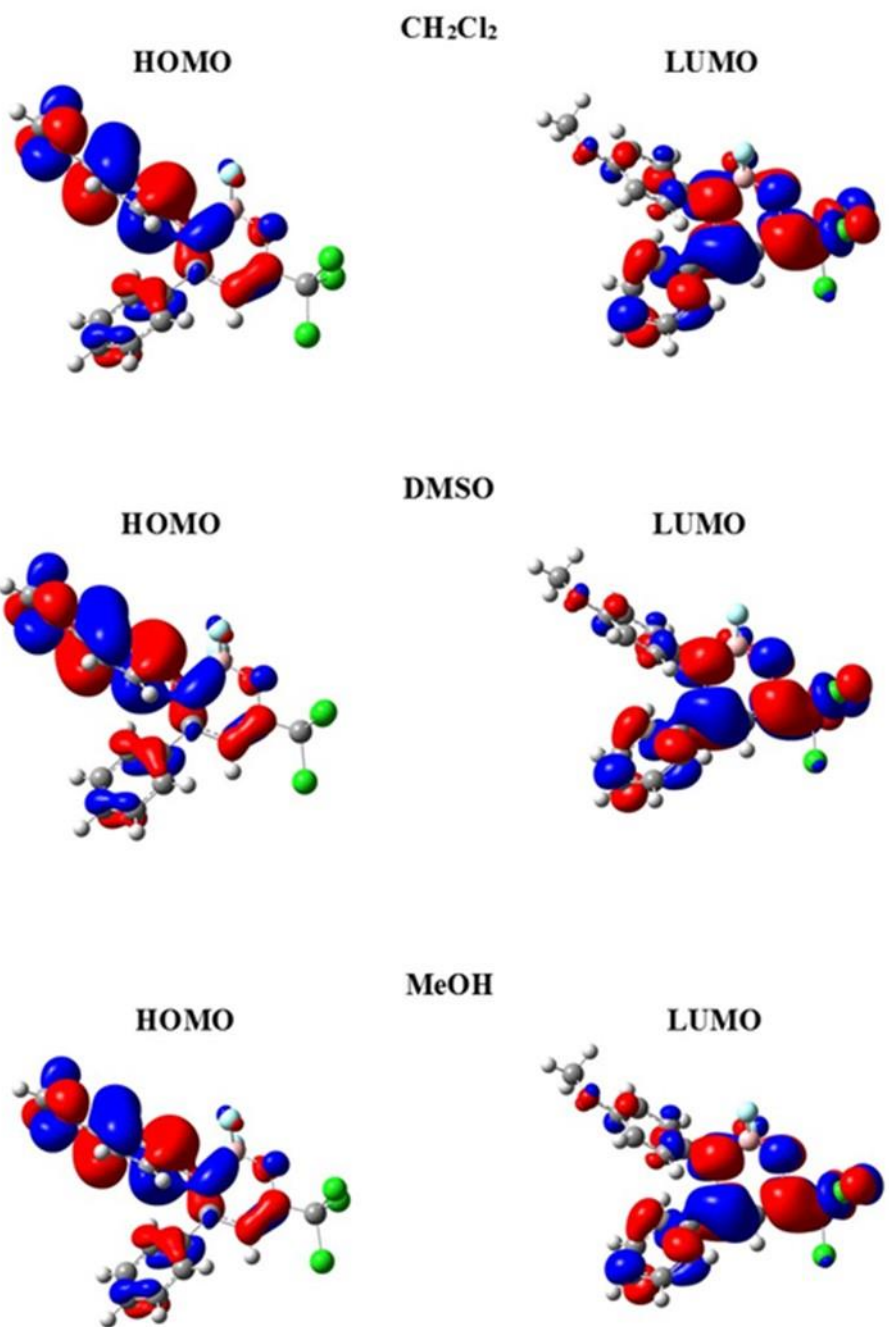
DMSO



MeOH



**Figura 161.** Espectros UV-Vis calculados para o composto **7ae** em DCM, DMSO e MeOH.

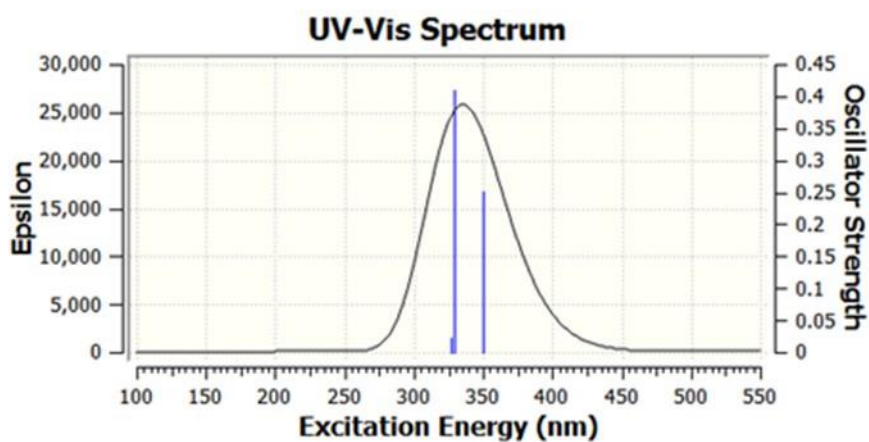


**Figura 162.** HOMO e LUMO para o composto **7ae** em DCM, DMSO e MeOH.

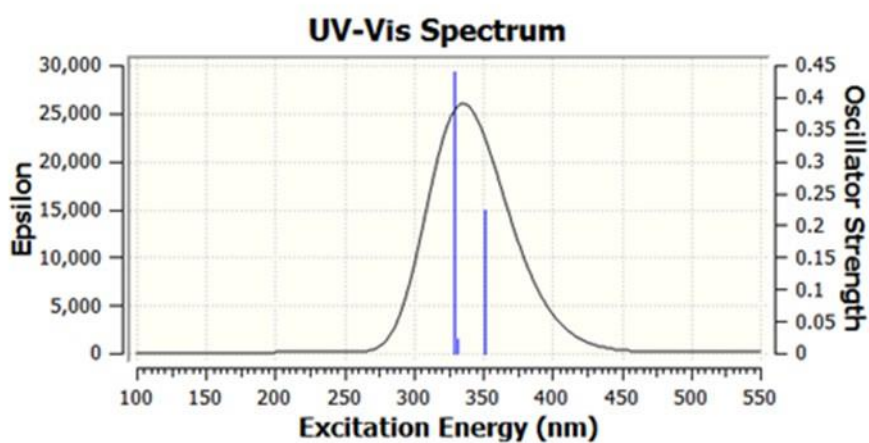
**Tabela 26.** Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\text{max}}$ ), e resistência dos osciladores ( $f$ ) para orbitais HOMO-LUMO em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMSO e MeOH para o composto **7af**. Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.

Solvente	Transição eletrônica	Energia (eV)	$\lambda$ max (nm)	Transição Orbital Principal		$F$
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	$S_0 \rightarrow S_1$	3.5466	349.59	108 ->110	0.17814	0.2502
				109 ->110	0.67653	
	$S_0 \rightarrow S_2$	3.7732	328.60	104 ->110	0.14865	0.4102
				104 ->111	0.15791	
108 ->110				0.63710		
$S_0 \rightarrow S_3$	3.7919	326.97	109 ->110	-0.16808	0.0238	
DMSO	$S_0 \rightarrow S_1$	3.5318	351.05	107 ->110	0.69116	0.2227
				108 ->110	0.12826	
	$S_0 \rightarrow S_2$	3.7419	331.34	109 ->110	0.68633	0.0227
				107 ->111	-0.10871	
$S_0 \rightarrow S_3$	3.7631	329.47	104 ->110	0.13451	0.4408	
104 ->111	0.13661					
108 ->110	0.65569					
109 ->110	-0.12666					
MeOH	$S_0 \rightarrow S_1$	3.5390	350.34	104 ->110	0.14919	0.2162
				108 ->110	0.13849	
	$S_0 \rightarrow S_2$	3.7485	330.76	109 ->110	0.68407	0.0217
				107 ->110	0.69267	
	$S_0 \rightarrow S_3$	3.7718	328.72	107 ->111	-0.10681	0.4146
				104 ->111	0.15167	
108 ->110				0.64870		
109 ->110	-0.13342					

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



DMSO



MeOH

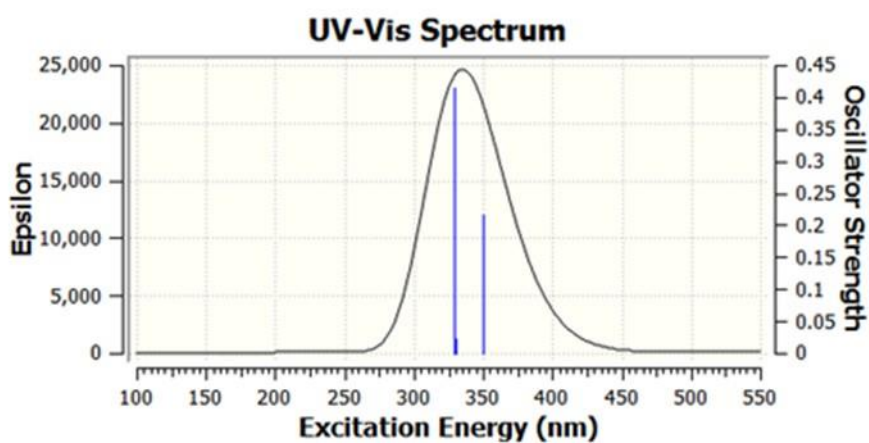
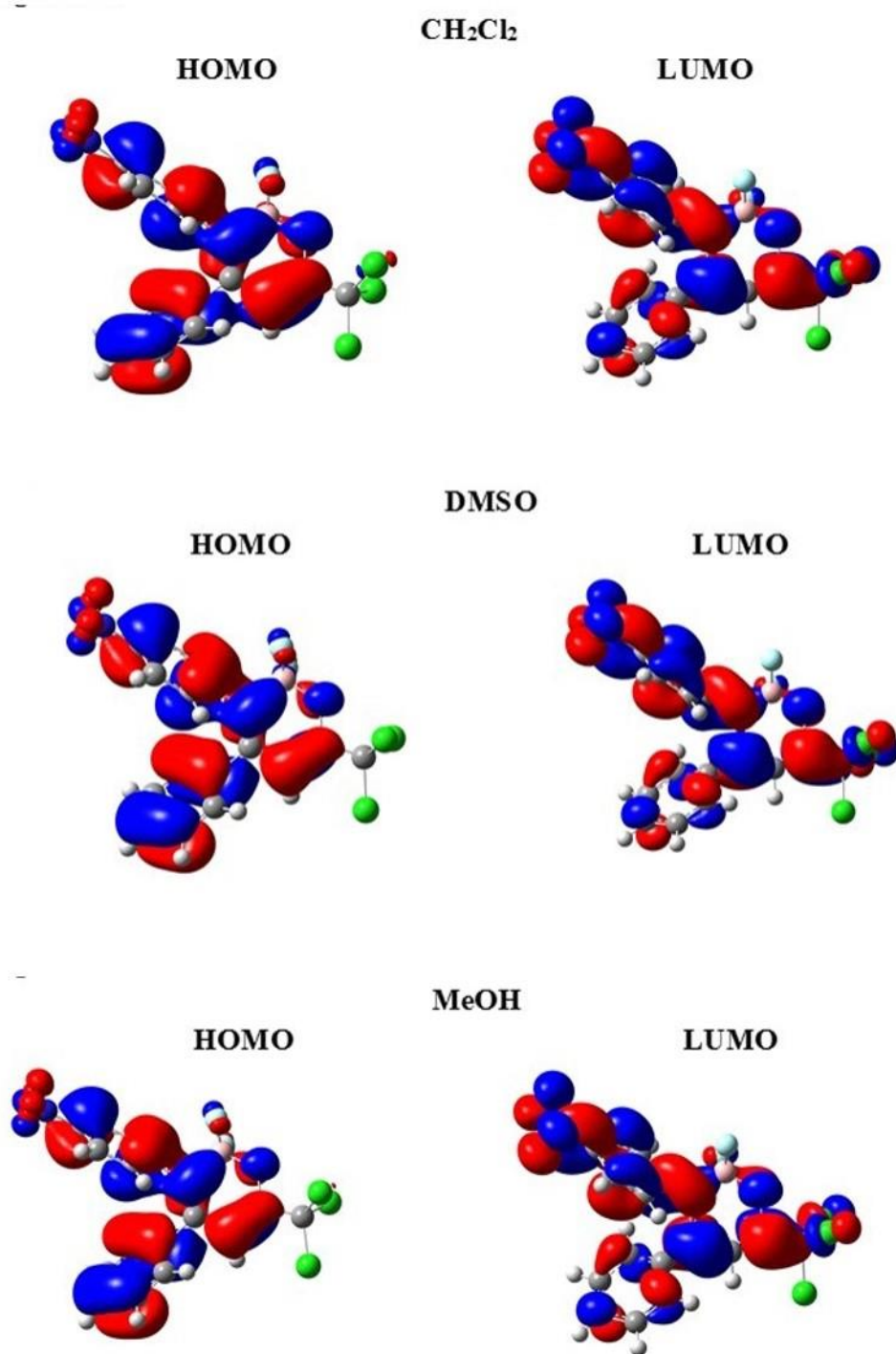


Figura 163. Espectros UV-Vis calculados para o composto **7af** em DCM, DMSO e MeOH.



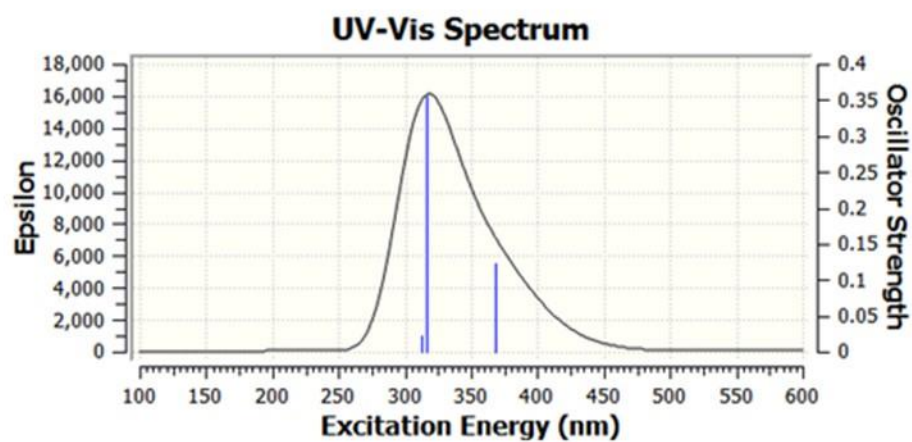
**Figura 164.** HOMO e LUMO para o composto **7af** em DCM, DMSO e MeOH.

**Tabela 27.** Energia de excitação ( $E$ ), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\text{max}}$ ), e resistência dos osciladores ( $f$ ) para orbitais HOMO-LUMO em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMSO e MeOH para o composto **7ag**. Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.

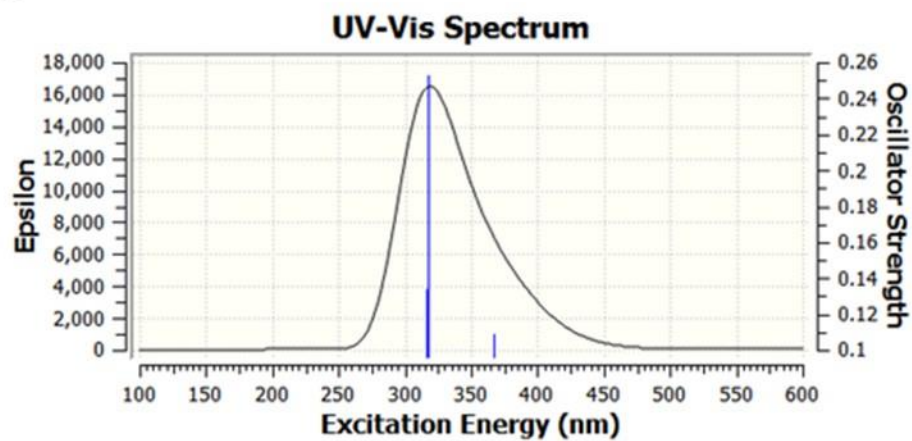
Solvente	Transição eletrônica	Energia (eV)	$\lambda_{\text{max}}$ (nm)	Transição Orbital Principal	$F$
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$S_0 \rightarrow S_1$	3.3706	367.84	102 $\rightarrow$ 103 0.69663	0.1218
	$S_0 \rightarrow S_2$	3.9233	316.02	99 $\rightarrow$ 103 0.14231	0.3557
				100 $\rightarrow$ 103 0.16043 101 $\rightarrow$ 103 0.66157	
$S_0 \rightarrow S_3$	3.9650	312.69	100 $\rightarrow$ 103 0.67958 101 $\rightarrow$ 103 -0.13450	0.0223	
DMSO	$S_0 \rightarrow S_1$	3.3773	367.11	102 $\rightarrow$ 103 0.69708	0.1092
	$S_0 \rightarrow S_2$	3.9085	317.21	100 $\rightarrow$ 103 0.45508 101 $\rightarrow$ 103 0.52444	0.2532
				$S_0 \rightarrow S_3$	
MeOH	$S_0 \rightarrow S_1$	3.3794	366.89	102 $\rightarrow$ 103 0.69670	0.1066
	$S_0 \rightarrow S_2$	3.9166	316.56	100 $\rightarrow$ 103 0.49542 101 $\rightarrow$ 103 0.48747	0.2142
				$S_0 \rightarrow S_3$	



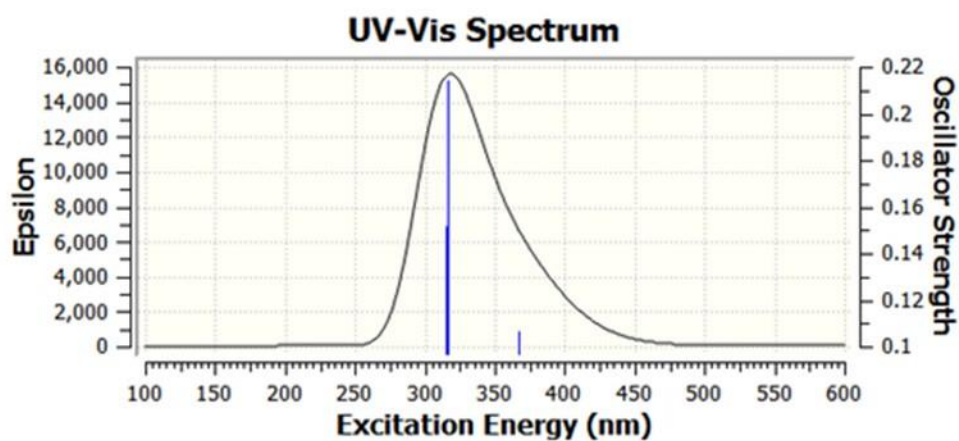
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



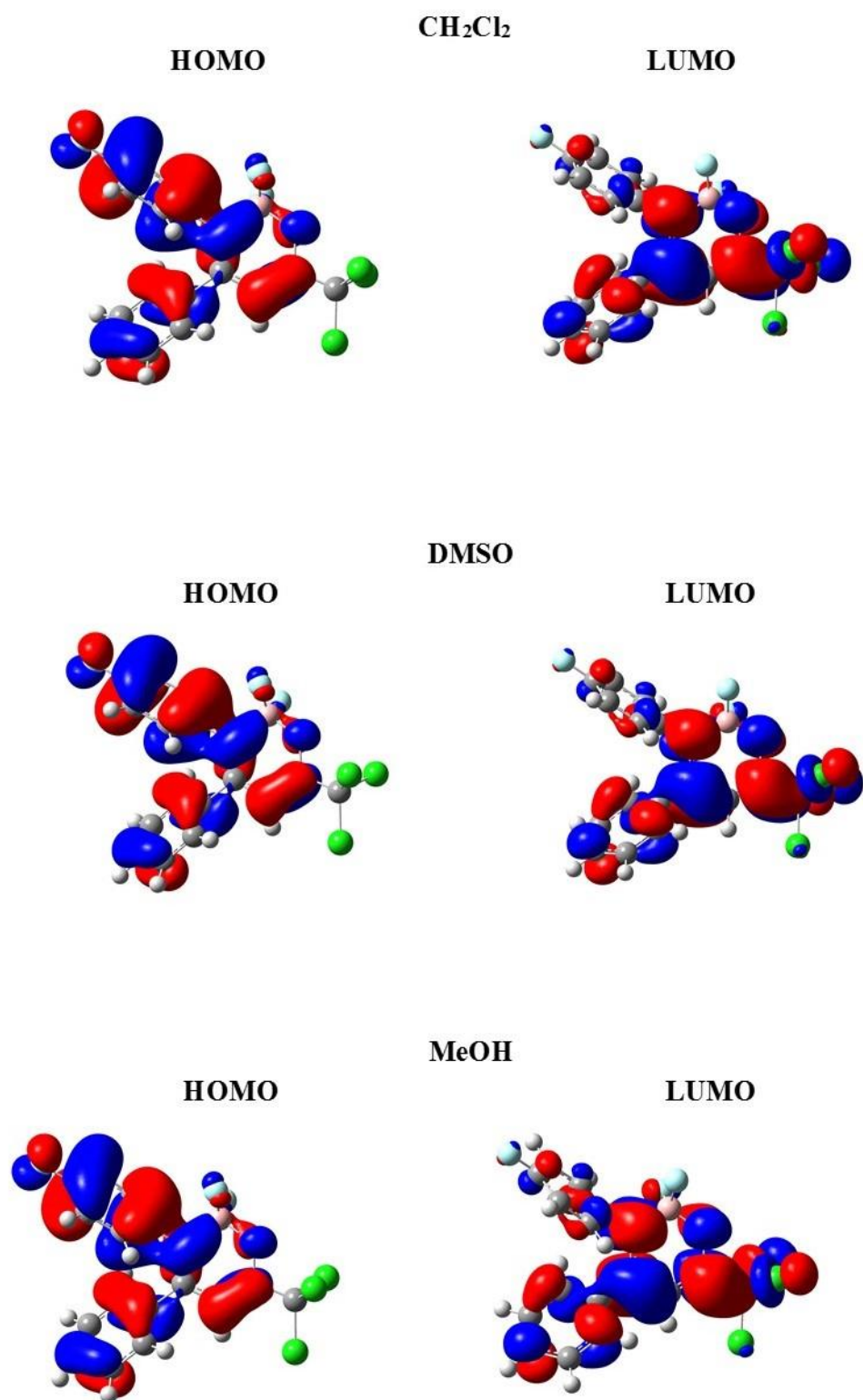
DMSO



MeOH



**Figura 165.** Espectros UV-Vis calculados para o composto **7ag** em DCM, DMSO e MeOH.

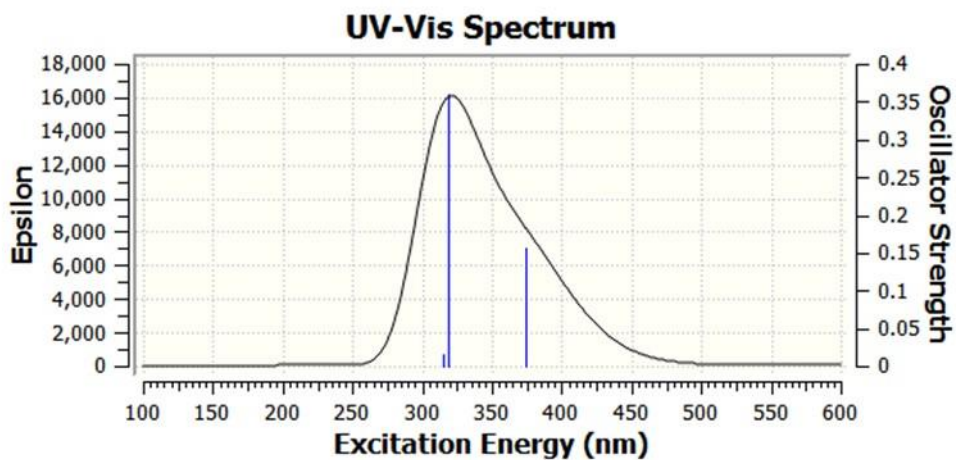


**Figura 166.** HOMO e LUMO para o composto **7ag** em DCM, DMSO e MeOH.

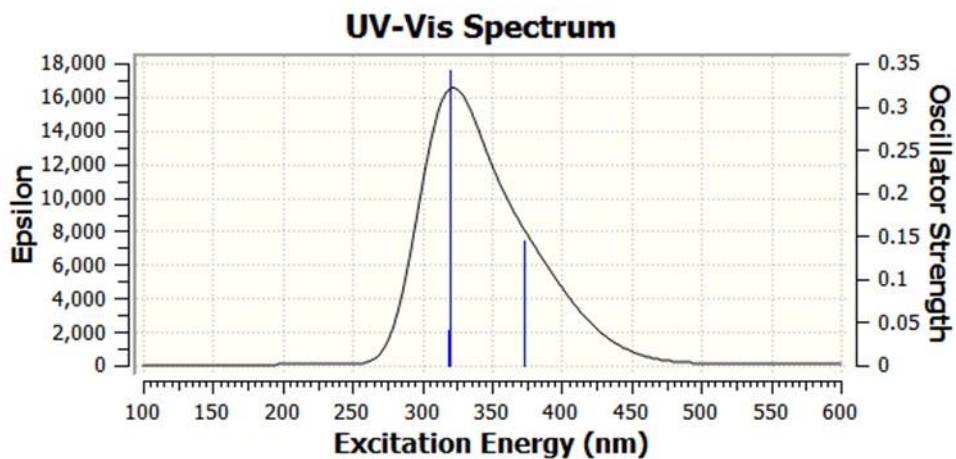
**Tabela 28.** Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\text{max}}$ ), e resistência dos osciladores ( $f$ ) para orbitais HOMO-LUMO em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMSO e MeOH para o composto **7ah**. Calculado ao nível de TD-DFT (SCRFP(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.

Solvente	Transição eletrônica	Energia (eV)	$\lambda$ max (nm)	Transição Orbital Principal		$F$
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	3.3140	374.12	115 ->116	0.69941	0.1570
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	3.8941	318.39	112 ->116	-0.17641	0.3588
				114 ->116	0.66920	
S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	3.9371	314.91	113 ->116	0.69238	0.0165	
DMSO	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	3.3232	373.08	115 ->116	0.69933	0.1443
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	3.8804	319.51	112 ->116	-0.14436	0.3429
				113 ->116	0.24642	
			114 ->116	0.63880		
S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	3.8931	318.47	113 ->116	0.65601	0.0414	
			114 ->116	-0.22534		
MeOH	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	3.3252	372.86	115 ->116	0.69914	0.1406
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	3.8892	318.79	112 ->116	-0.15527	0.3194
				113 ->116	0.26336	
			114 ->116	0.62962		
S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	3.8987	318.01	112 ->116	0.10542	0.0435	
			113 ->116	0.64922		
			114 ->116	-0.23948		

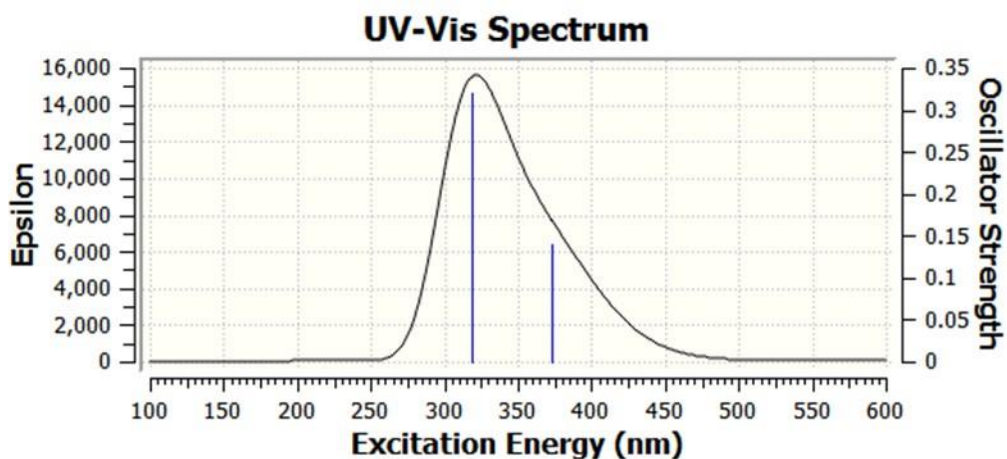
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



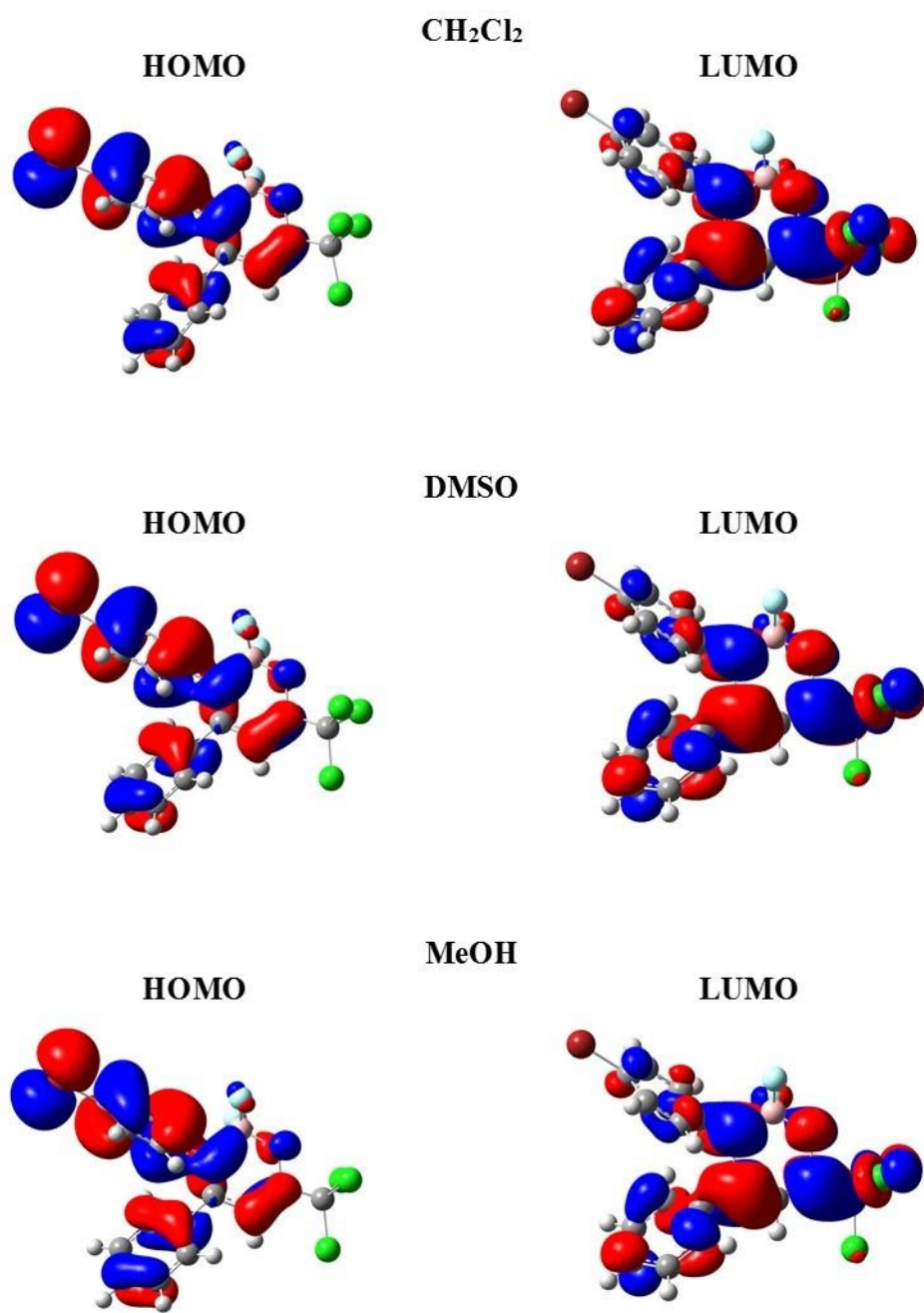
DMSO



MeOH



**Figura 167.** Espectros UV-Vis calculados para o composto **7ah** em DCM, DMSO e MeOH.

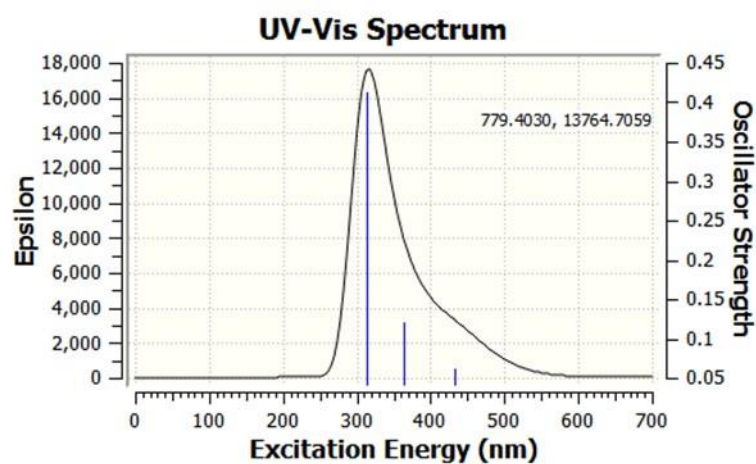


**Figura 168.** HOMO e LUMO para o composto **7ah** em DCM, DMSO e MeOH.

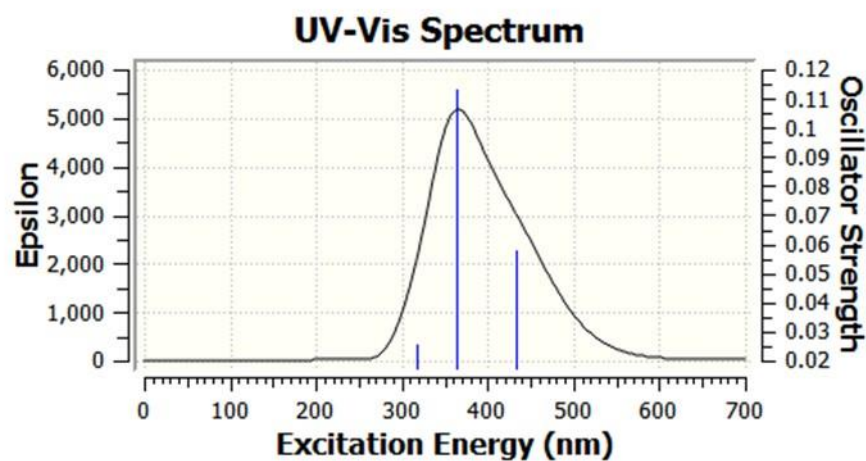
**Tabela 29.** Energia de excitação ( $E$ ), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\text{max}}$ ), e resistência dos osciladores ( $f$ ) para orbitais HOMO-LUMO em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMSO e MeOH para o composto **7ai**. Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.

Solvente	Transição eletrônica	Energia (eV)	$\lambda_{\text{max}}$ (nm)	Transição Orbital Principal		$F$
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$S_0 \rightarrow S_1$	2.8648	432.79	111 -> 112	0.70382	0.0626
	$S_0 \rightarrow S_2$	3.4160	362.95	110 -> 112	0.69952	0.1202
	$S_0 \rightarrow S_3$	3.9523	313.70	107 -> 112 108 -> 112 109 -> 112	0.16602 0.20495 0.64650	0.4126
DMSO	$S_0 \rightarrow S_1$	2.8674	432.39	111 -> 112	0.70380	0.0577
	$S_0 \rightarrow S_2$	3.4161	362.94	110 -> 112	0.69961	0.1130
	$S_0 \rightarrow S_3$	3.9143	316.74	108 -> 112 109 -> 112	0.67844 0.17100	0.0258
MeOH	$S_0 \rightarrow S_1$	2.8681	432.28	111 -> 112	0.70379	0.0556
	$S_0 \rightarrow S_2$	3.4183	362.71	110 -> 112	0.69954	0.1097
	$S_0 \rightarrow S_3$	3.9204	316.26	108 -> 112 109 -> 112	0.67860 0.16929	0.0246

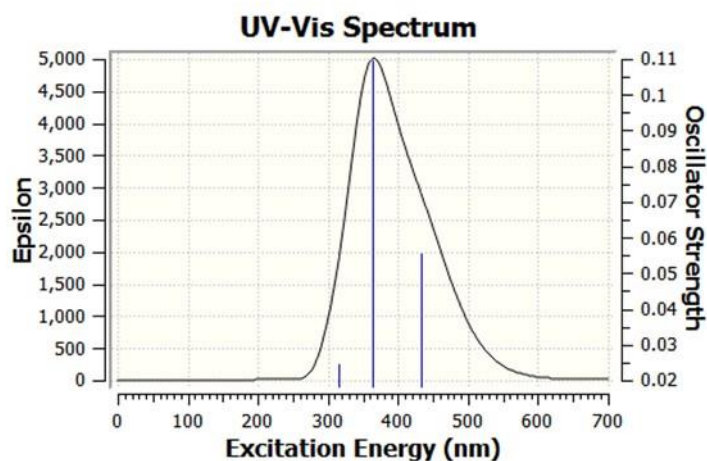
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



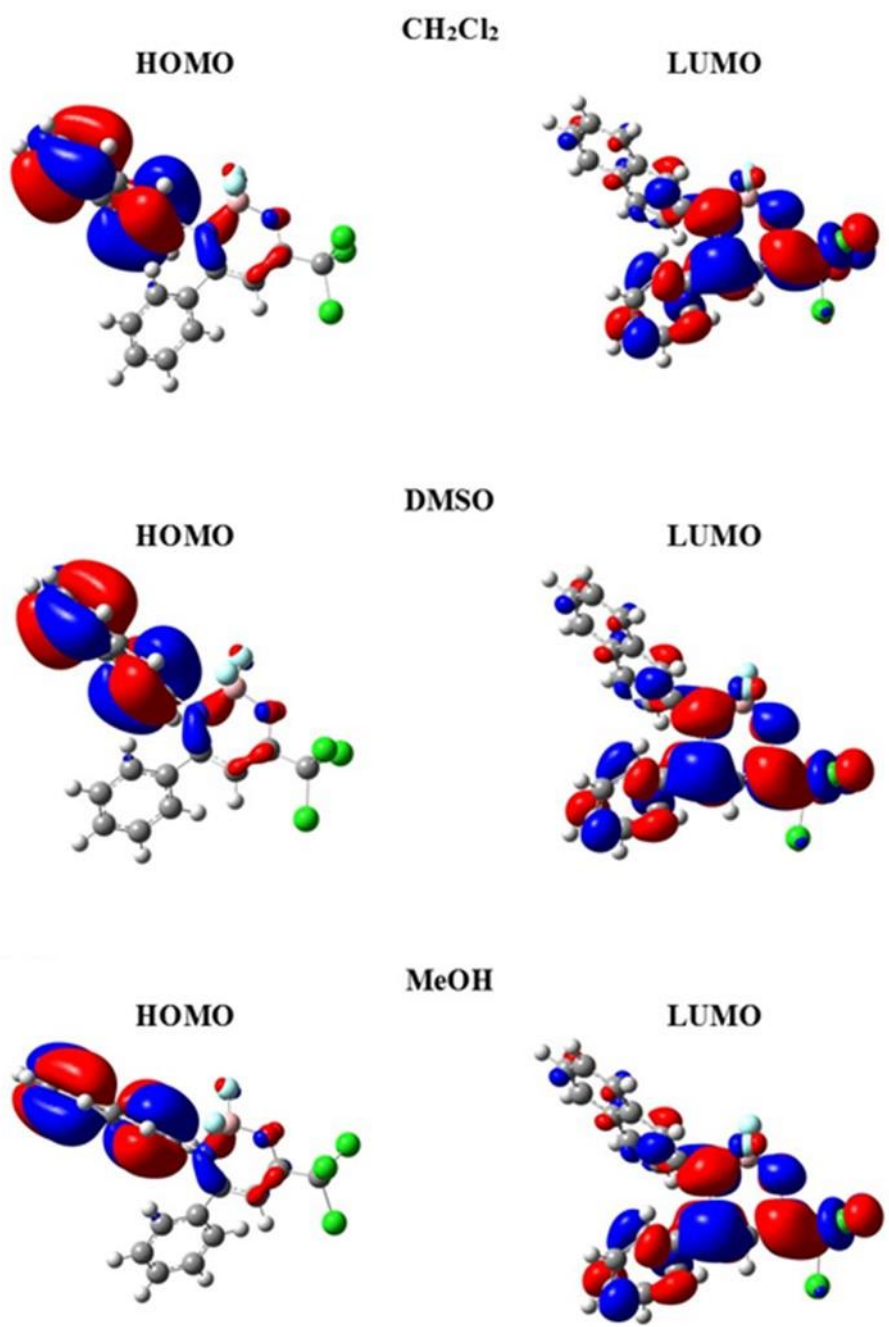
DMSO



MeOH



**Figura 169.** Espectros UV-Vis calculados para o composto **7ai** em DCM, DMSO e MeOH.



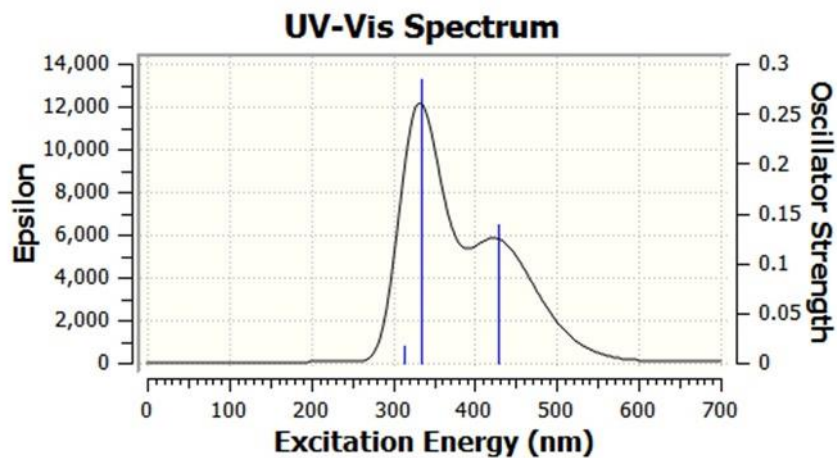
**Figura 170.** HOMO e LUMO para o composto **7ai** em DCM, DMSO e MeOH.



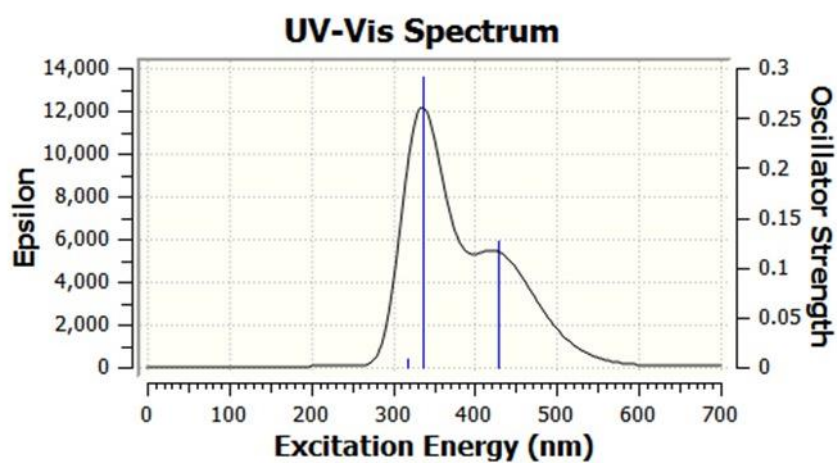
**Tabela 30.** Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\text{max}}$ ), e resistência dos osciladores ( $f$ ) para orbitais HOMO-LUMO em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMSO e MeOH para o composto **7be**. Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.

Solvente	Transição eletrônica	Energia (eV)	$\lambda$ max (nm)	Transição Orbital Principal	$F$
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	2.8972	427.95	110 -> 111 0.70357	0.1386
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	3.7197	333.32	109 -> 111 0.69794	0.2851
	S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	3.9445	314.32	107 -> 111 0.53902 108 -> 111 -0.44496	0.0171
DMSO	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	2.8937	428.46	110 -> 111 0.70364	0.1270
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	3.6931	335.72	109 -> 111 0.69935	0.2910
	S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	3.9084	317.23	108 -> 111 0.69697	0.0083
MeOH	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	2.8971	427.96	110 -> 111 0.70355	0.1242
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	3.7017	334.94	109 -> 111 0.69816	0.2760
	S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	3.9132	316.84	108 -> 111 0.69811	0.0078

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



DMSO



MeOH

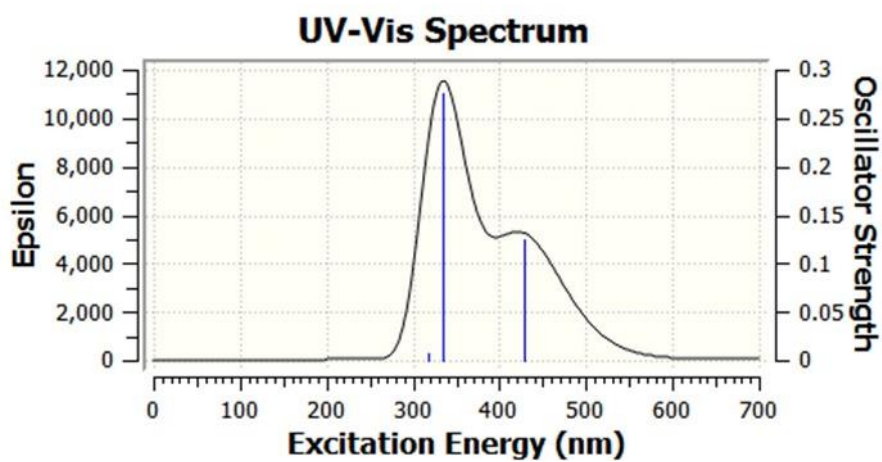
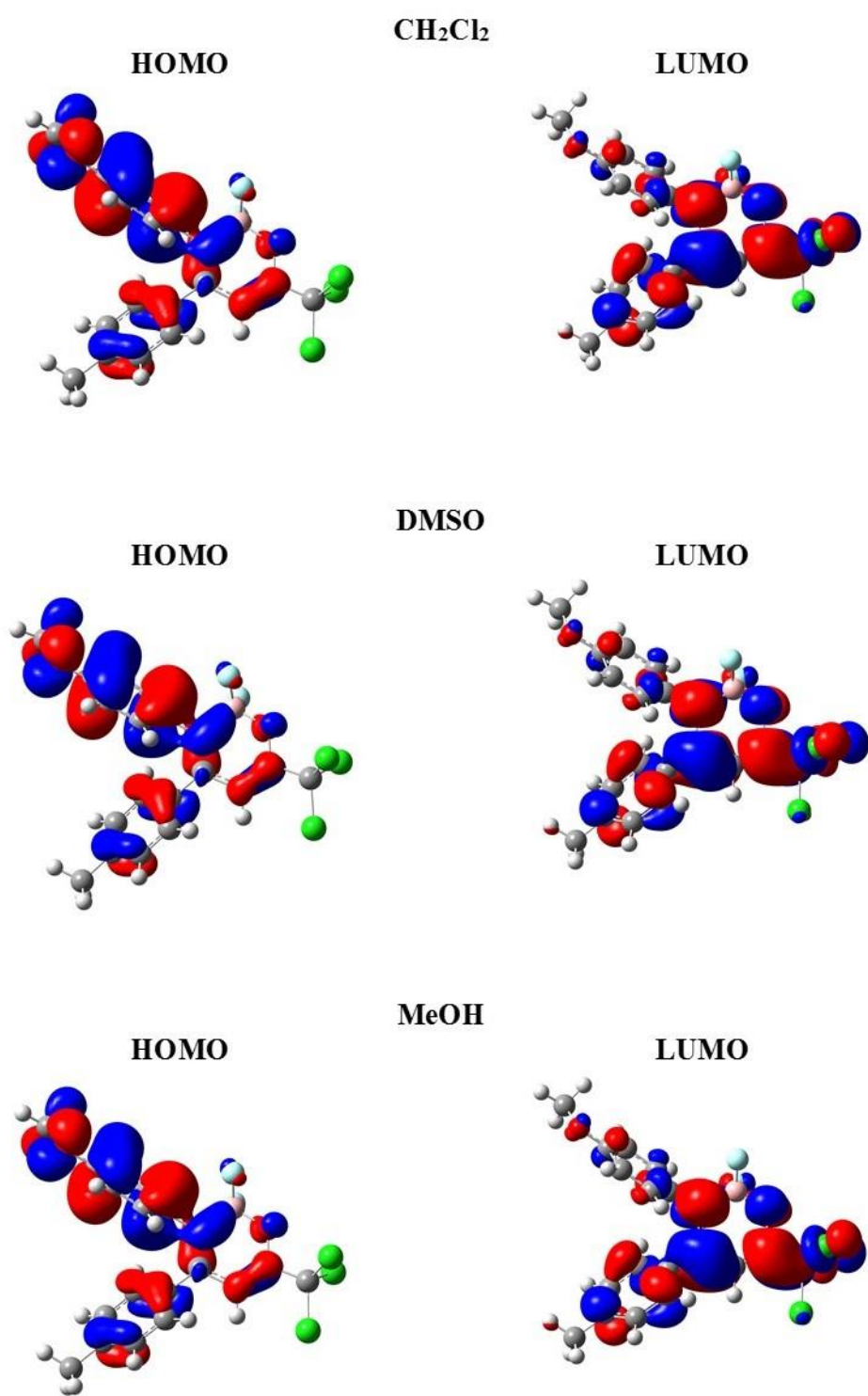


Figura 171. Espectros UV-Vis calculados para o composto **7be** em DCM, DMSO e MeOH.



**Figura 172.** HOMO e LUMO para o composto **7be** em DCM, DMSO e MeOH.

**Tabela 31.** Energia de excitação ( $E$ ), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\text{max}}$ ), e resistência dos osciladores ( $f$ ) para orbitais HOMO-LUMO em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMSO e MeOH para o composto **9a**. Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.

Solvente	Transição eletrônica	Energia (eV)	$\lambda_{\text{max}}$ (nm)	Transição Orbital Principal	$F$
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$S_0 \rightarrow S_1$	4.1152	301.29	73 -> 78 -0.12517 75 -> 77 -0.10041 75 -> 78 -0.11220 76 -> 77 -0.16782 76 -> 78 0.64348	0.8402
	$S_0 \rightarrow S_2$	4.1823	296.45	74 ->77 -0.14893 75 -> 77 0.20386 75 -> 78 -0.10608 76 -> 77 0.59950 76 -> 78 0.18160	0.0372
	$S_0 \rightarrow S_3$	4.3573	284.55	73 -> 78 0.57782 73 -> 79 0.13395 74 -> 78 0.29607 75 -> 78 -0.14375	0.0347
	$S_0 \rightarrow S_4$	4.8557	255.34	74 -> 77 0.31859 75 -> 77 0.54786 75 -> 78 0.13727 75 -> 79 -0.13365 76 -> 79 -0.19560	0.2894
	$S_0 \rightarrow S_5$	5.1490	240.79	72 -> 77 0.63044 72 -> 80 -0.27835	0.0000
	$S_0 \rightarrow S_6$	5.4813	226.19	74 -> 77 0.22863 74 -> 80 0.12217 75 -> 77 -0.32785 75 -> 78 0.40214 75 -> 79 -0.15069 76 -> 77 0.27221 76 -> 79 -0.18558	0.0907
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$S_0 \rightarrow S_7$	5.6579	219.13	73 -> 78 -0.22588 74 -> 77 0.31009	0.2164

				74 -> 78 0.39187 75 -> 78 -0.26942 75 -> 79 -0.14273 76 -> 77 0.13443 76 -> 78 -0.12225 76 -> 79 0.13106 76 -> 80 -0.10405	
	$S_0 \rightarrow S_8$	5.6979	217.59	73 -> 77 -0.10417 74 -> 77 0.39302 74 -> 78 -0.28060 75 -> 78 -0.17341 75 -> 79 0.14748 76 -> 79 0.18360 76 -> 80 0.34771	0.0071
	$S_0 \rightarrow S_9$	5.8842	210.71	75 -> 78 0.30766 76 -> 79 0.58138 76 -> 80 -0.10988	0.1451
	$S_0 \rightarrow S_{10}$	6.1257	202.40	73 -> 78 -0.14049 74 -> 78 0.37671 75 -> 78 0.20516 75 -> 79 0.12347 75 -> 80 0.17854 76 -> 80 0.45210	0.0895

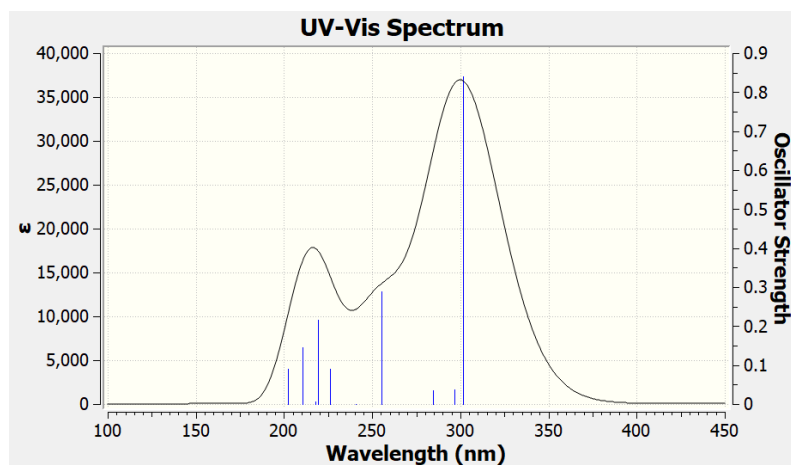


Figura 173. Espectro UV-Vis calculados para o composto **9a** em DCM.

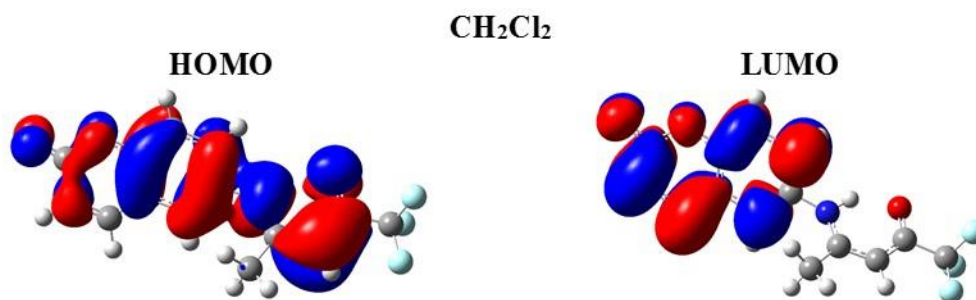


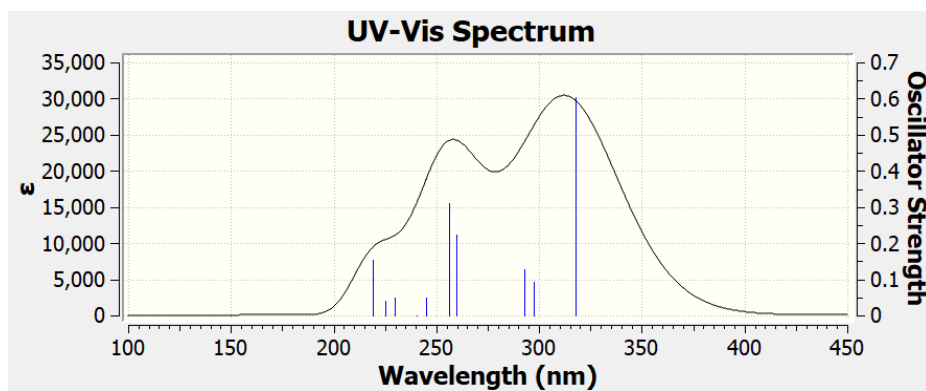
Figura 174. HOMO e LUMO para o composto **9a** em DCM.

**Tabela 32.** Energia de excitação ( $E$ ), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\text{max}}$ ), e resistência dos osciladores ( $f$ ) para orbitais HOMO-LUMO em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMSO e MeOH para o composto **9b**. Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.

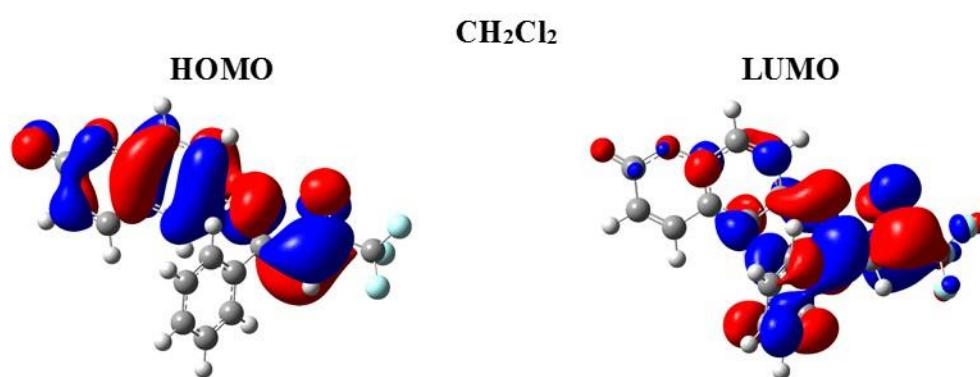
Solvente	Transição eletrônica	Energia (eV)	$\Lambda$ max (nm)	Transição Orbital Principal	$F$
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$S_0 \rightarrow S_1$	3.9012	317.81	87 -> 93 0.18298 92 -> 93 0.64935	0.6050
	$S_0 \rightarrow S_2$	4.1663	297.58	88 -> 94 0.10019 91 -> 94 -0.22532 92 -> 94 0.62322	0.0933
	$S_0 \rightarrow S_3$	4.2366	292.65	87 -> 93 0.50710 87 -> 97 -0.17235 88 -> 93 0.17624 89 -> 93 -0.11004 91 -> 93 -0.35125 92 -> 93 -0.13454	0.1285
	$S_0 \rightarrow S_4$	4.7737	259.72	87 -> 93 0.24741 88 -> 93 0.15928 90 -> 93 -0.18464 90 -> 94 0.16697 91 -> 93 0.53178 92 -> 93 -0.11976	0.2233
	$S_0 \rightarrow S_5$	4.8360	256.38	90 -> 93 0.20799 90 -> 94 0.59503 91 -> 93 -0.10936 92 -> 96 -0.10009	0.3096
	$S_0 \rightarrow S_6$	5.0592	245.07	87 -> 93 0.12909 88 -> 96 0.11704 89 -> 93 0.54678 89 -> 95 0.18774 89 -> 97 0.13699 90 -> 93 0.11000 90 -> 96 -0.11014 91 -> 95 0.13193 91 -> 96 0.18364	0.0492
	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$S_0 \rightarrow S_7$	5.1523	240.64	86 -> 94 0.62975 86 -> 96 0.11007 86 -> 98 -0.25132
$S_0 \rightarrow S_8$		5.3950	229.81	89 -> 93 -0.15452	0.0489

				90 -> 93 0.50991 90 -> 94 -0.17402 91 -> 93 0.17251 91 -> 94 -0.21164 92 -> 93 -0.10801 92 -> 94 -0.21253	
	$S_0 \rightarrow S_9$	5.5045	225.24	88 -> 94 -0.14884 90 -> 93 0.22646 90 -> 94 -0.14841 91 -> 94 0.55714 92 -> 94 0.17019 92 -> 96 -0.14409 92 -> 98 0.11238	0.0396
	$S_0 \rightarrow S_{10}$	5.6635	218.92	88 -> 93 0.23456 90 -> 94 -0.11759 92 -> 93 0.11745 92 -> 95 0.47541 92 -> 96 -0.31752	0.1544





**Figura 175.** Espectro UV-Vis calculados para o composto **9b** em DCM.



**Figura 176.** HOMO e LUMO para o composto **9b** em DCM.

**Tabela 33.** Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{max}$ ), e resistência dos osciladores ( $f$ ) para orbitais HOMO-LUMO em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMSO e MeOH para o composto **9d**. Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.

Solvente	Transição eletrônica	Energia (eV)	$\lambda$ max (nm)	Transição Orbital Principal	$F$
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	3.8199	324.57	88 -> 94 -0.16313 91 -> 94 0.11618 93 -> 94 0.65603	0.5518
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	4.0848	303.52	88 -> 94 0.35319 88 -> 97 -0.11769 92 -> 94 0.56596	0.2252
	S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	4.1854	296.23	89 -> 95 -0.12711 91 -> 95 -0.10351 92 -> 95 -0.23121 93 -> 95 0.61100	0.1124
	S <sub>0</sub> → S <sub>4</sub>	4.4236	280.28	88 -> 94 0.46066 88 -> 97 -0.14292 89 -> 94 0.20720 91 -> 94 0.13324 92 -> 94 -0.37873 93 -> 94 0.13127	0.1171
	S <sub>0</sub> → S <sub>5</sub>	4.8180	257.34	89 -> 95 -0.13289 91 -> 94 -0.17447 91 -> 95 0.60084 93 -> 96 0.13459 93 -> 97 0.12700	0.2820
	S <sub>0</sub> → S <sub>6</sub>	4.9508	250.43	88 -> 94 0.13061 90 -> 94 0.60153 91 -> 94 -0.28152	0.1331
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	S <sub>0</sub> → S <sub>7</sub>	5.1519	240.66	87 -> 95 0.63133 87 -> 98 0.28249	0.0000
	S <sub>0</sub> → S <sub>8</sub>	5.3020	233.84	90 -> 94 0.28917 91 -> 94 0.53092 91 -> 95 0.21420 93 -> 94 -0.14216 93 -> 95 0.15504	0.0339

	$S_0 \rightarrow S_9$	5.3709	230.85	91 -> 94 -0.12793 92 -> 95 0.61809 93 -> 95 0.24018	0.0140
	$S_0 \rightarrow S_{10}$	5.5458	223.57	88 -> 94 -0.13597 89 -> 94 0.40813 91 -> 95 -0.11593 92 -> 97 -0.10140 93 -> 94 -0.10533 93 -> 95 -0.10183 93 -> 96 0.45821	0.0664

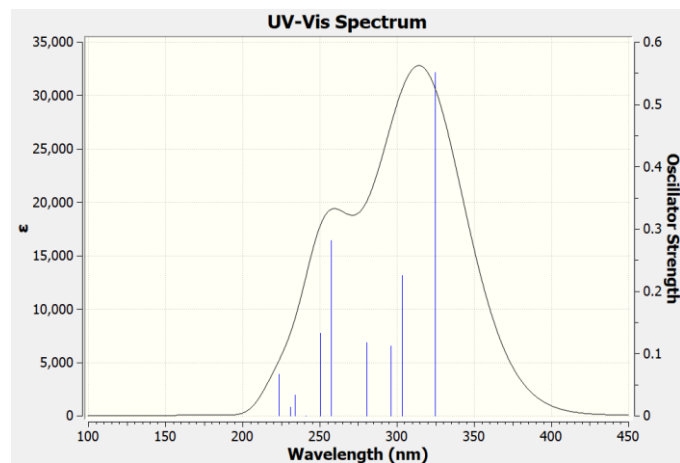


Figura 177. Espectro UV-Vis calculados para o composto **9d** em DCM.

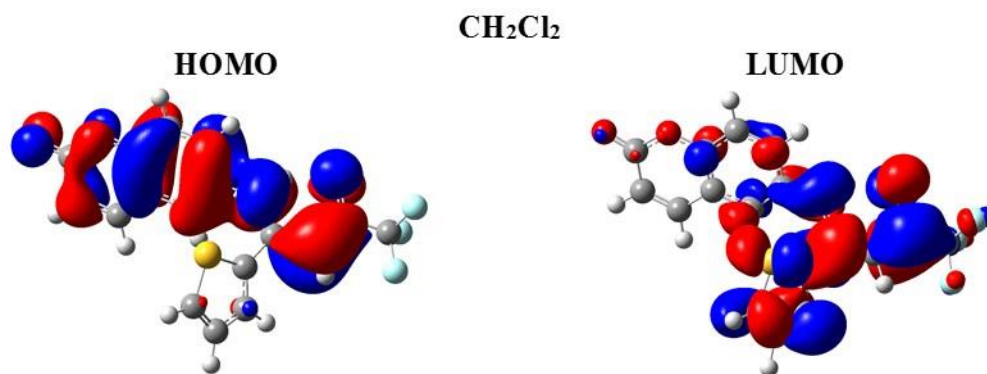
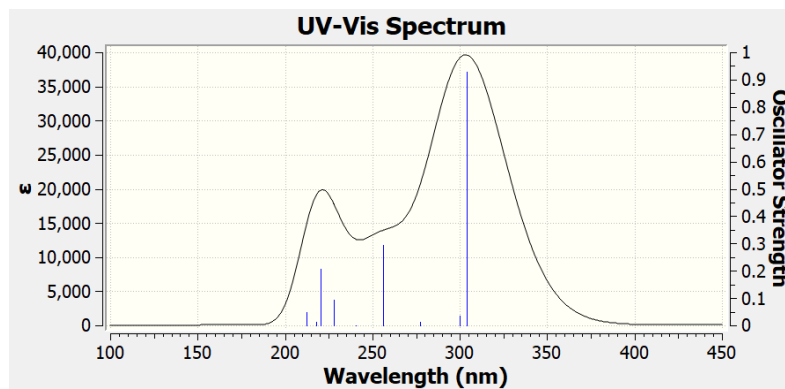


Figura 178. HOMO e LUMO para o composto **9d** em DCM.

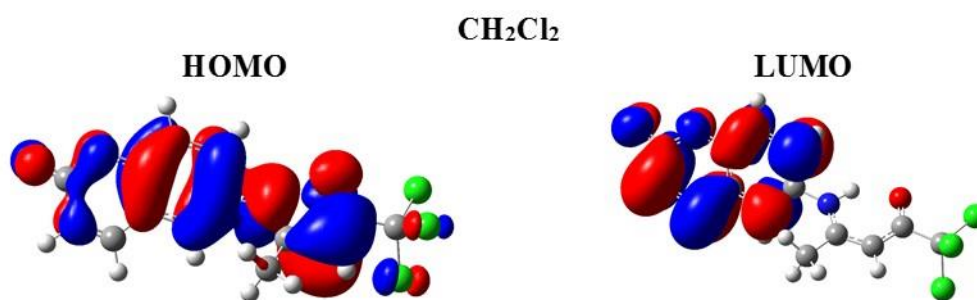
**Tabela 34.** Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\text{max}}$ ), e resistência dos osciladores ( $f$ ) para orbitais HOMO-LUMO em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMSO e MeOH para o composto **10a**. Calculado ao nível de TD-DFT (SCRFP(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.

Solvente	Transição eletrônica	Energia (eV)	$\lambda$ max (nm)	Transição Orbital Principal	$F$
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	4.0768	304.12	87 -> 89 -0.10729 87 -> 90 -0.11869 88 -> 89 -0.18802 88 -> 90 0.64030	0.9299
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	4.1361	299.76	86 -> 89 -0.14780 87 -> 89 0.19716 87 -> 90 -0.10450 88 -> 89 0.59696 88 -> 90 0.20709	0.0348
	S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	4.4681	277.49	85 -> 90 0.58768 85 -> 92 0.14303 86 -> 90 0.28193 87 -> 90 -0.12500	0.0136
	S <sub>0</sub> → S <sub>4</sub>	4.8418	256.07	86 -> 89 0.30810 87 -> 89 0.55879 87 -> 90 0.11267 87 -> 92 -0.13024 88 -> 92 -0.18303	0.2940
	S <sub>0</sub> → S <sub>5</sub>	5.1517	240.67	84 -> 89 0.63152 84 -> 93 -0.27418	0.0000
	S <sub>0</sub> → S <sub>6</sub>	5.4414	227.85	86 -> 89 -0.29773 86 -> 93 -0.11869 87 -> 89 0.32666 87 -> 90 -0.29863 87 -> 92 0.14385 88 -> 89 -0.26723 88 -> 92 0.27054	0.0938
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	S <sub>0</sub> → S <sub>7</sub>	5.6237	220.47	86 -> 89 -0.27800 86 -> 90 -0.16990 87 -> 91 -0.14750 88 -> 91 0.43989	0.2059

				88 -> 92 -0.31764	
	$S_0 \rightarrow S_8$	5.6326	220.12	86 -> 89 0.25676 86 -> 90 0.16048 86 -> 91 0.10828 87 -> 90 -0.14611 87 -> 91 -0.15627 88 -> 91 0.46154 88 -> 92 0.29957	0.1515
	$S_0 \rightarrow S_9$	5.6907	217.87	85 -> 90 0.10216 86 -> 89 0.26479 86 -> 90 -0.28821 86 -> 92 0.11948 86 -> 93 -0.11735 87 -> 90 -0.13203 87 -> 92 0.19912 87 -> 93 0.13157 88 -> 93 0.44978	0.0129
	$S_0 \rightarrow S_{10}$	5.8426	212.21	85 -> 90 0.16930 86 -> 90 -0.18474 87 -> 90 0.44853 88 -> 90 0.13838 88 -> 92 0.40700	0.0477



**Figura 179.** Espectro UV-Vis calculados para o composto **10a** em DCM.



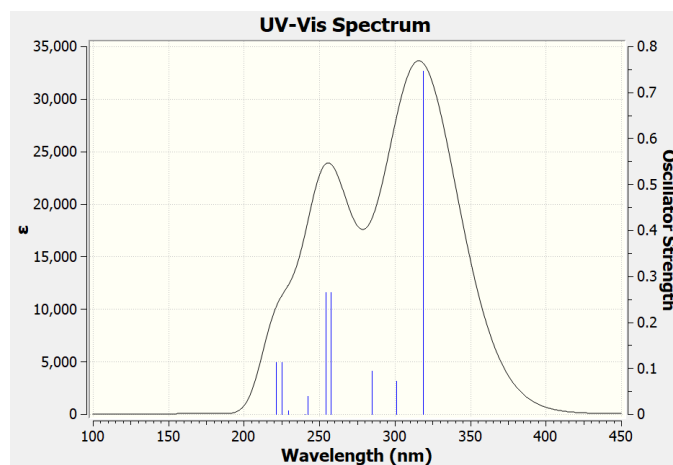
**Figura 180.** HOMO e LUMO para o composto **10a** em DCM.

**Tabela 35.** Energia de excitação ( $E$ ), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\text{max}}$ ), e resistência dos osciladores ( $f$ ) para orbitais HOMO-LUMO em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMSO e MeOH para o composto **10b**. Calculado ao nível de TD-DFT (SCRFP(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.

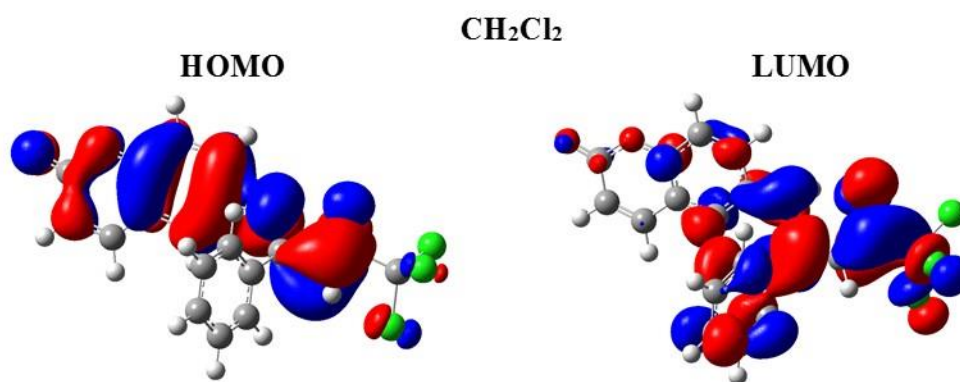
Solvente	Transição eletrônica	Energia (eV)	$\lambda_{\text{max}}$ (nm)	Transição Orbital Principal	$F$
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$S_0 \rightarrow S_1$	3.8887	318.83	99 ->105 -0.12298 103 ->105 0.11547 104 ->105 0.66061	0.7466
	$S_0 \rightarrow S_2$	4.1197	300.96	103 ->106 -0.22590 104 ->106 0.62707	0.0720
	$S_0 \rightarrow S_3$	4.3567	284.59	99 ->105 0.52271 99 ->110 -0.13228 100 ->105 0.16805 101 ->105 0.12255 103 ->105 0.32771	0.0942
	$S_0 \rightarrow S_4$	4.8156	257.46	99 ->105 -0.11674 102 ->106 0.56907 103 ->105 0.24177 104 ->110 -0.18320	0.2651
	$S_0 \rightarrow S_5$	4.8751	254.32	99 ->105 -0.20841 100 ->105 -0.15291 102 ->105 0.24304 102 ->106 -0.26804 103 ->105 0.48418	0.2648
	$S_0 \rightarrow S_6$	5.1190	242.20	99 ->105 -0.12887 100 ->109 0.14249 101 ->105 0.50003 101 ->108 0.26393 102 ->105 -0.10252 102 ->109 -0.11992 103 ->106 0.10929 103 ->109 -0.23917	0.0396
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$S_0 \rightarrow S_7$	5.1552	240.50	98 ->106 0.62869 98 ->109 0.12851 98 ->111 -0.25331	0.0001
	$S_0 \rightarrow S_8$	5.4022	229.51	100 ->106 0.14414 101 ->105 -0.15860 102 ->105 -0.25039 103 ->106 0.49422	0.0075



				104 ->106 0.27047	
	$S_0 \rightarrow S_9$	5.5071	225.13	102 ->105 0.43631 102 ->106 0.22322 102 ->110 0.11663 103 ->105 -0.12324 103 ->106 0.28375 104 ->108 -0.20248 104 ->109 -0.15004 104 ->110 0.14977 104 ->111 0.15858	0.1127
	$S_0 \rightarrow S_{10}$	5.6033	221.27	100 ->105 -0.10028 102 ->105 0.20569 103 ->105 -0.10421 103 ->106 0.12194 104 ->105 0.12296 104 ->107 0.19158 104 ->108 0.54884 104 ->110 -0.11682	0.1134



**Figura 181.** Espectro UV-Vis calculados para o composto **10a** em DCM.



**Figura 182.** HOMO e LUMO para o composto **10b** em DCM.

**Tabela 36.** Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\text{max}}$ ), e resistência dos osciladores ( $f$ ) para orbitais HOMO-LUMO em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMSO e MeOH para o composto **10e**. Calculado ao nível de TD-DFT (SCRFP(CM))-B3LYP/cc-pVTZ.

Solvente	Transição eletrônica	Energia (eV)	$\lambda$ max (nm)	Transição Orbital Principal	$F$
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	$S_0 \rightarrow S_1$	3.8137	325.11	100 ->106 -0.10633 103 ->106 0.10615 105 ->106 0.66390	0.7027
	$S_0 \rightarrow S_2$	4.1356	299.80	101 ->107 0.12779 104 ->107 -0.23068 105 ->107 0.61313	0.0813
	$S_0 \rightarrow S_3$	4.2060	294.78	100 ->106 0.35922 104 ->106 0.55420	0.1924
	$S_0 \rightarrow S_4$	4.5252	273.99	100 ->106 0.47179 100 ->108 0.11796 100 ->110 -0.11620 101 ->106 -0.17264 103 ->106 0.11262 104 ->106 -0.36994 105 ->106 0.11398	0.1118
	$S_0 \rightarrow S_5$	4.8155	257.47	101 ->107 0.12964 103 ->106 -0.12817 103 ->107 0.61553 105 ->110 0.15008	0.2997
	$S_0 \rightarrow S_6$	5.0533	245.36	100 ->106 0.13192 102 ->106 0.59309 102 ->108 -0.14084 103 ->106 - 0.26735	0.1175
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	$S_0 \rightarrow S_7$	5.1550	240.51	99 ->107 0.63141 99 ->111 0.27447	0.0000
	$S_0 \rightarrow S_8$	5.3026	233.82	101 ->107 -0.10466 102 ->106 0.10808 103 ->106 0.11385 103 ->107 0.11182 104 ->107 0.55508	0.0033

				104 ->108 0.10687 105 ->107 0.27036 105 ->108 0.17359	
	$S_0 \rightarrow S_9$	5.4059	229.35	102 ->106 0.24532 103 ->106 0.53444 103 ->107 0.16322 103 ->110 0.10619 104 ->107 -0.22880 105 ->106 -0.12358 105 ->111 0.10613	0.0543
	$S_0 \rightarrow S_{10}$	5.4500	227.49	101 ->106 -0.12078 103 ->107 -0.10855 104 ->107 -0.13852 104 ->108 0.12186 105 ->107 -0.10939 105 ->108 0.60263	0.0865

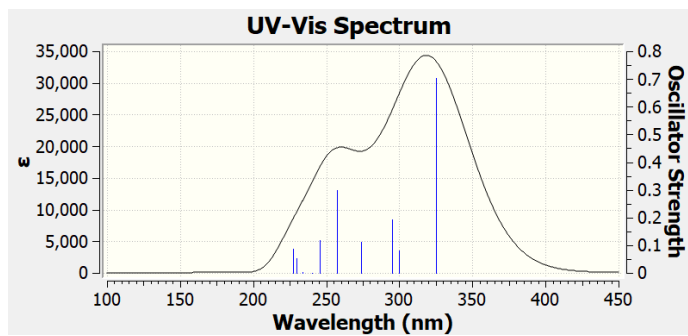


Figura 183. Espectro UV-Vis calculados para o composto **10e** em DCM.

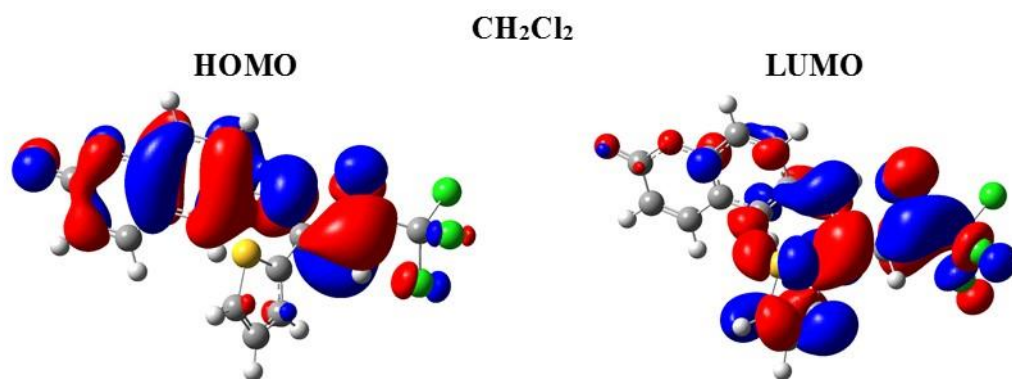
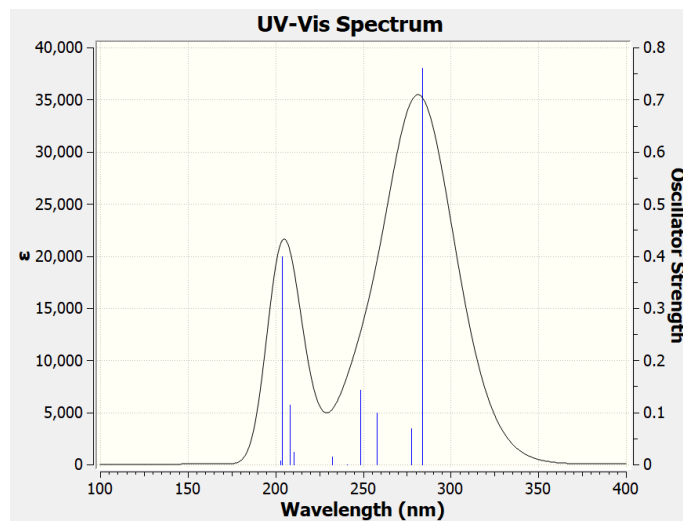


Figura 184. HOMO e LUMO para o composto **10e** em DCM.

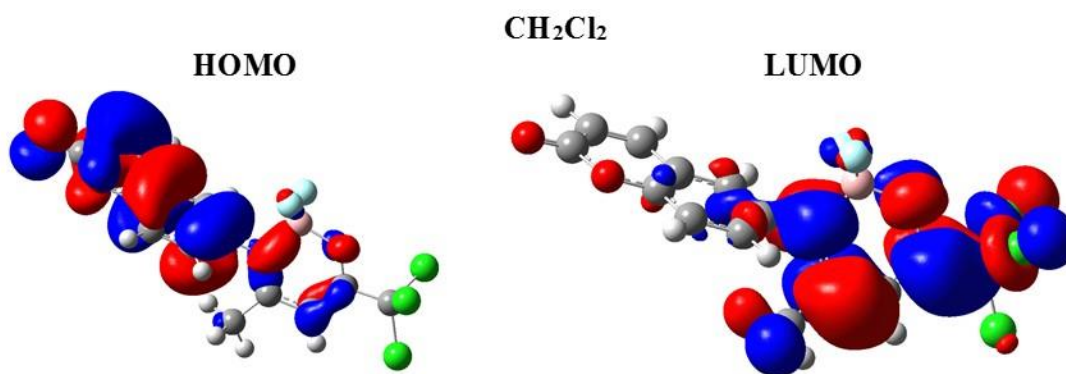
**Tabela 37.** Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{max}$ ), e resistência dos osciladores ( $f$ ) para orbitais HOMO-LUMO em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMSO e MeOH para o composto **12a**. Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.

Solvente	Transição eletrônica	Energia (eV)	$\lambda_{max}$ (nm)	Transição Orbital Principal	$F$
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	4.3687	283.80	97 ->100 -0.32896 98 ->100 0.29390 99 ->100 -0.35177 99 ->101 0.39853	0.7603
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	4.4705	277.34	97 ->100 0.21942 98 ->100 -0.28103 99 ->100 0.20500 99 ->101 0.54026	0.0695
	S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	4.8053	258.02	94 ->100 -0.13120 97 ->100 -0.40850 98 ->101 0.22753 99 ->100 0.45291 99 ->103 0.12057	0.0988
	S <sub>0</sub> → S <sub>4</sub>	4.9907	248.43	97 ->100 0.24560 97 ->101 0.23038 98 ->101 0.50775 99 ->100 -0.14558 99 ->101 0.10270 99 ->103 0.23882	0.1432
	S <sub>0</sub> → S <sub>5</sub>	5.1514	240.68	96 ->101 0.62959 96 ->104 -0.28317	0.0000
	S <sub>0</sub> → S <sub>6</sub>	5.3400	232.18	97 ->100 0.29924 98 ->100 0.54934 98 ->101 -0.13034 99 ->100 0.25103	0.0146
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	S <sub>0</sub> → S <sub>7</sub>	5.8922	210.42	83 ->100 0.10613 85 ->100 0.16017 89 ->100 -0.12078 91 ->100 0.43068 94 ->100 0.42785	0.0243
	S <sub>0</sub> → S <sub>8</sub>	5.9500	208.38	97 ->104 0.11602	0.1140

				98 ->101 -0.27885	
				98 ->103 0.22658	
				99 ->103 0.43391	
				99 ->104 -0.32549	
	$S_0 \rightarrow S_9$	6.0828	203.83	97 ->101 0.23737	0.3994
				97 ->103 -0.15596	
				98 ->101 -0.18001	
				98 ->103 -0.26624	
				99 ->103 0.36460	
				99 ->104 0.35586	
	$S_0 \rightarrow S_{10}$	6.1061	203.05	95 ->100 0.65119	0.0076
				95 ->106 0.18156	



**Figura 185.** Espectro UV-Vis calculados para o composto **12a** em DCM.



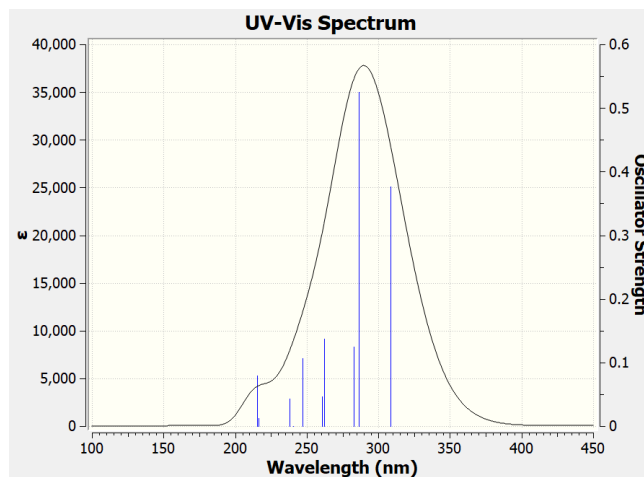
**Figura 186.** HOMO e LUMO para o composto **12a** em DCM.



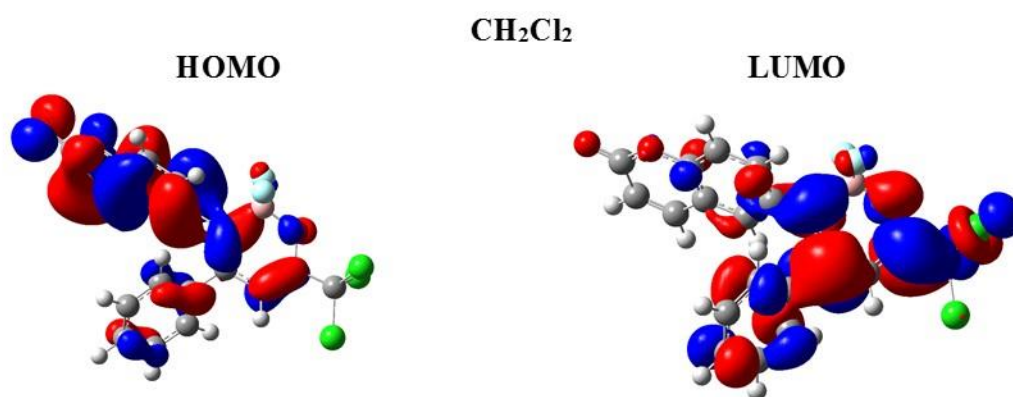
**Tabela 38.** Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\text{max}}$ ), e resistência dos osciladores ( $f$ ) para orbitais HOMO-LUMO em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMSO e MeOH para o composto **12b**. Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.

Solvente	Transição eletrônica	Energia (eV)	$\lambda$ max (nm)	Transição Orbital Principal	$F$
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	4.0162	308.71	111 -> 116 -0.13179 113 -> 116 0.21125 114 -> 116 -0.22096 115 -> 116 0.60537	0.3764
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	4.3304	286.31	113 -> 116 0.43650 114 -> 116 0.24922 115 -> 117 0.44513	0.5255
	S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	4.3803	283.05	113 -> 116 -0.43474 114 -> 116 -0.12922 115 -> 117 0.49589	0.1251
	S <sub>0</sub> → S <sub>4</sub>	4.7304	262.10	112 -> 116 -0.28263 113 -> 116 -0.15770 114 -> 116 0.41841 114 -> 117 -0.31233 115 -> 116 0.22441	0.1368
	S <sub>0</sub> → S <sub>5</sub>	4.7543	260.78	112 -> 116 0.58183 112 -> 118 0.12122 112 -> 119 -0.11465 114 -> 116 0.21288 114 -> 117 -0.16001	0.0461
	S <sub>0</sub> → S <sub>6</sub>	5.0199	246.99	111 -> 116 0.22269 111 -> 117 -0.10723 114 -> 116 0.29211 114 -> 117 0.49106 115 -> 116 0.17198 115 -> 121 0.13055	0.1069
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	S <sub>0</sub> → S <sub>7</sub>	5.1515	240.68	110 -> 117 0.63053 110 -> 122 -0.26570	0.0000
	S <sub>0</sub> → S <sub>8</sub>	5.2059	238.16	111 -> 116 0.59215 113 -> 116 0.15611 114 -> 116 -0.21206	0.0431

				114 -> 117 -0.15454	
	$S_0 \rightarrow S_9$	5.7343	216.22	97 -> 116 -0.14664 103 -> 116 -0.13484 105 -> 116 0.38176 108 -> 116 0.37461 112 -> 118 -0.14833 112 -> 119 0.13389	0.0120
	$S_0 \rightarrow S_{10}$	5.7598	215.26	105 -> 116 0.19302 108 -> 116 0.17340 111 -> 116 -0.14025 111 -> 120 -0.11364 111 -> 121 0.13688 112 -> 116 -0.21465 112 -> 118 0.20520 112 -> 119 -0.20387 112 -> 124 -0.11930 113 -> 120 -0.15486 113 -> 121 0.13934 114 -> 120 -0.21237 114 -> 121 0.10590 115 -> 120 0.23858	0.0795



**Figura 187.** Espectro UV-Vis calculados para o composto **12b** em DCM.

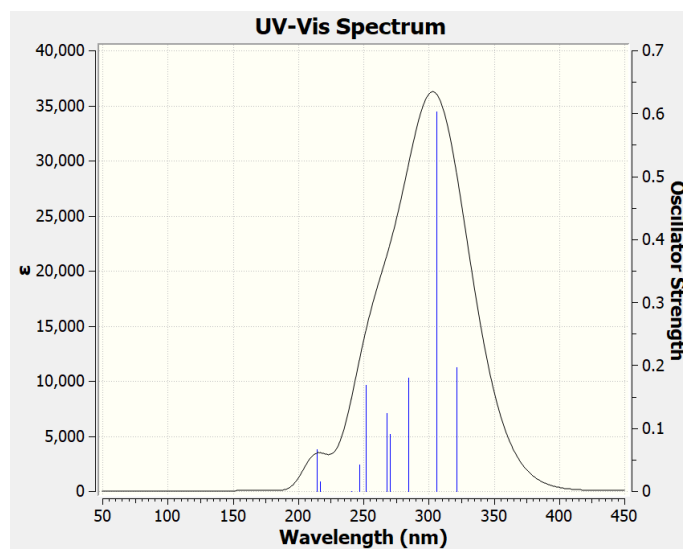


**Figura 188.** HOMO e LUMO para o composto **12b** em DCM.

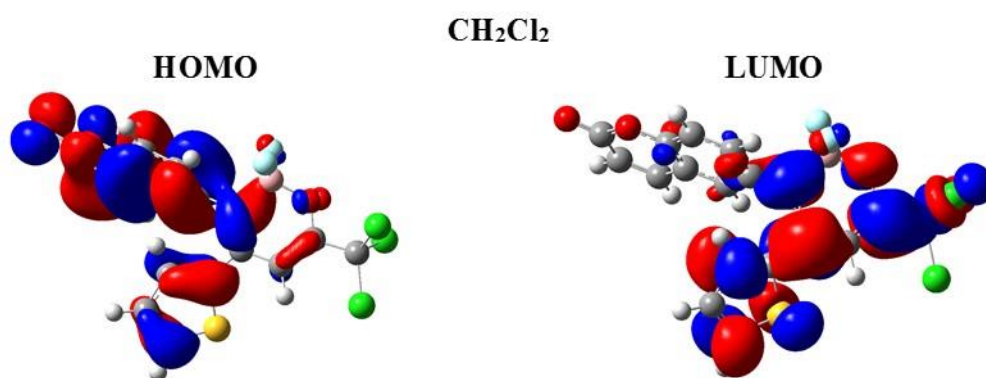
**Tabela 39.** Energia de excitação (E), comprimento de onda da absorvância máxima ( $\lambda_{\text{max}}$ ), e resistência dos osciladores ( $f$ ) para orbitais HOMO-LUMO em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMSO e MeOH para o composto **12e**. Calculado ao nível de TD-DFT (SCRF(PCM))-B3LYP/cc-pVTZ.

Solvente	Transição eletrônica	Energia (eV)	$\lambda_{\text{max}}$ (nm)	Transição Orbital Principal	$F$
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	3.8597	321.23	115 →117 0.36753 116 →117 0.57915	0.1967
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	4.0552	305.74	112 →117 -0.13104 113 →117 0.14377 114 →117 0.48631 115 →117 -0.39260 116 →117 0.23287	0.6030
	S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	4.3623	284.22	112 →118 0.11436 114 →117 -0.11745 116 →118 0.65074	0.1799
	S <sub>0</sub> → S <sub>4</sub>	4.5916	270.03	113 →117 0.62752 114 →117 -0.24299 116 →118 -0.10422	0.0911
	S <sub>0</sub> → S <sub>5</sub>	4.6314	267.70	112 →117 -0.23178 113 →117 0.19282 114 →117 0.32157 114 →118 -0.12436 115 →117 0.38225 115 →118 -0.17820 116 →117 -0.26954	0.1238
	S <sub>0</sub> → S <sub>6</sub>	4.9205	251.97	112 →117 -0.25946 112 →118 0.12943 114 →118 0.32130 115 →118 0.45788 116 →121 0.21684	0.1680
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	S <sub>0</sub> → S <sub>7</sub>	5.0189	247.03	112 →117 0.56099 113 →117 0.12578 114 →117 0.25870 114 →118 0.10955 115 →117 0.16752 115 →118 0.15944	0.0418

	$S_0 \rightarrow S_8$	5.1481	240.84	111 ->118 0.63101 111 ->122 -0.27806	0.0000
	$S_0 \rightarrow S_9$	5.7252	216.56	100 ->117 -0.13910 104 ->117 -0.10727 106 ->117 0.32938 109 ->117 0.32820 114 ->118 -0.10092 115 ->119 -0.25918 116 ->119 -0.26579	0.0151
	$S_0 \rightarrow S_{10}$	5.7930	214.03	106 ->117 -0.13039 109 ->117 -0.14501 112 ->118 -0.17828 114 ->118 -0.17030 114 ->121 0.10399 115 ->118 0.37783 115 ->119 -0.16328 115 ->121 0.20844 116 ->118 0.15899 116 ->121 -0.27883 116 ->122 -0.15855	0.0670



**Figura 189.** Espectro UV-Vis calculados para o composto 12e em DCM.



**Figura 190.** HOMO e LUMO para o composto 12e em DCM.