

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

Steffany Zorzin Franceschini

**SÍNTESE E PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE 2,8-  
DI(ARIL/HETEROARIL)-IMIDAZOLO[1,2-*a*][1,8]NAFTIRIDINAS  
TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS**

Santa Maria, RS  
2022

Steffany Zorzin Franceschini

**SÍNTESE E PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE 2,8-DI(ARIL/HETEROARIL)-  
IMIDAZOLO[1,2-*a*][1,8]NAFTIRIDINAS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS**

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

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Santa Maria, RS  
2022

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

Franceschini, Steffany Zorzin  
SÍNTESE E PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE 2,8  
DI (ARIL/HETEROARIL)-IMIDAZOLO[1,2-a][1,8]NAFTIRIDINAS  
TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS / Steffany Zorzin  
Franceschini.- 2022.  
176 p.; 30 cm

Orientador: Helio Gauze Bonacorso  
Coorientador: Nilo Zanatta  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de  
Pós-Graduação em Química, RS, 2022

1. Naftiridinas 2. Imidazolo-naftiridinas 3.  
Propriedades fotofísicas 4. TGA 5. TD-DFT 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, STEFFANY ZORZIN FRANCESCHINI, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Dissertação) 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.

Steffany Zorzin Franceschini

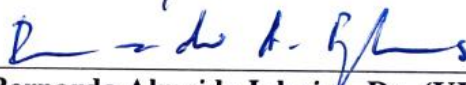
**SÍNTESE E PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE 2,8-DI(ARIL/HETEROARIL)-  
IMIDAZOLO[1,2-*a*][1,8]NAFTIRIDINAS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS**

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

**Aprovada em 11 de novembro de 2022:**



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



**Bernardo Almeida Iglesias, Dr. (UFSM)**



**Rosália Andrighetto, Dr<sup>a</sup>. (UFFS)**

Santa Maria, RS  
2022



## RESUMO

### SÍNTESE E PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE 2,8-DI(ARIL/HETEROARIL)-IMIDAZOLO[1,2-*a*][1,8]NAFTIRIDINAS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS

AUTORA: Steffany Zorzin Franceschini  
ORIENTADOR: Dr. Helio Gauze Bonacorso

O presente trabalho descreve a síntese, o estudo estrutural e a avaliação das propriedades fotofísicas de uma série inédita de dezessete exemplos de 2,8-di(aril/heteroaril)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (**6**), sendo 2,8-aril/heteroaril = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-naftila, 2-tienila, 2-furila. As caracterizações estruturais foram investigadas por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e <sup>19</sup>F, infravermelho, espectrometria de massas de alta resolução (HRMS), e por difração de raios-X em monocristal. Inicialmente, seguindo metodologia já relatada na literatura foi realizada a síntese dos precursores: os compostos 2-amino-5-trifluormetil-7-(aril/heteroaril)-1,8-naftiridina (**3**), que foram obtidos via reação de ciclocondensação entre 4-alcóxi-4-(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (**1**) e 2,6-diaminopiridina (**2**), e dos precursores 2-bromo-1-(aril/heteroaril)-etanonas (**5**), que foram obtidos por meio de reações entre diferentes metil cetonas acíclicas (**4**) e bromo elementar (Br<sub>2</sub>). Na sequência, realizou-se a síntese da série inédita de 2,8-di(aril/heteroaril)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (**6**), a partir de uma reação de ciclocondensação [3+2] intramolecular regioseletiva entre os precursores (**3**) e (**5**) com rendimentos de 21–77%. Além disso, as estabilidades térmicas no estado sólido foram avaliadas via análise termogravimétrica (TGA). Foi constatado que os compostos **6** são estáveis termicamente na faixa de 150 °C a 300 °C. Posteriormente, os compostos imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (**6**) foram submetidos a avaliação de suas propriedades fotofísicas de absorção e emissão e correlacionadas a cálculos teóricos TD-DFT (Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo). As propriedades de absorção UV-Vis de imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (**6**) foram avaliadas em DCM, como solvente e apresentaram radiação na região ultravioleta. Observa-se, também, a influência do substituinte na emissão de fluorescência, ou seja, substituintes doadores de elétrons em R<sup>1</sup> (porção imidazolínica) tendem a deslocar o pico máximo de fluorescência para regiões de menores energias enquanto que esse deslocamento é observado para grupos retiradores de elétrons na porção naftiridínica R. Os cálculos teóricos TD-DFT mostraram as densidades eletrônicas para os orbitais HOMO e LUMO que corroboraram com os resultados experimentais relativos às propriedades ópticas estudadas. Além disso, avaliou-se a atividade antibacteriana e a triagem preliminar mostrou que os compostos **6** não impediram o crescimento bacteriano.

**Palavras-chave:** naftiridinas, imidazolo-naftiridinas, propriedades fotofísicas, TGA, TD-DFT.

## ABSTRACT

### SYNTHESIS AND PHOTOPHYSICAL PROPERTIES OF 2,8-DI(ARYL/HETEROARYL)-IMIDAZO[1,2-*a*][1,8]TRIFLUOROMETHYL SUBSTITUTED NAPHTHYRIDINES

Author: Steffany Zorzin Franceschini

Advisor: Dr. Helio Gauze Bonacorso

This work describes the synthesis, structural study and evaluation of the photophysical properties of a novel series of seventeen examples of 2,8-di(aryl/heteroaryl)-4-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*][1,8]naphthyridines (**6**), in which 2,8-aryl/heteroaryl = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-naphthyl, 2-thienyl, 2-furyl. Structural characterizations were investigated by <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and <sup>19</sup>F NMR spectroscopy, infrared, high resolution mass spectrometry (HRMS) and by single crystal X-ray diffraction. Initially, following the methodology already reported in the literature, the synthesis of precursors was accomplished: the compounds 2-amino-5-trifluoromethyl-7-(aryl/heteroaryl)-1,8-naphthyridine (**3**), which were obtained by cyclocondensation reaction between 4-alkoxy-4-(aryl/heteroaryl)-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ones (**1**) and 2,6-diaminopyridine (**2**), and 2-bromo-1-(aryl/heteroaryl)-ethanones (**5**), which were obtained through reactions between different acyclic methyl ketones (**4**) and elemental bromine (Br<sub>2</sub>). Subsequently, the synthesis of 2,8-di(aryl/heteroaryl)-4-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*][1,8]naphthyridines (**6**) was performed by intramolecular and regioselective [3+2] cyclocondensation reaction between precursors **3** and **5** in yields of 21–77%. In addition, solid state thermal stabilities were evaluated via thermogravimetric analysis (TGA). Compounds **6** were found to be thermally stable in the range of 150°C to 300°C. Subsequently, the imidazo[1,2-*a*][1,8]naphthyridines (**6**) were submitted to the evaluation of their photophysical properties of absorption and emission and correlated to theoretical calculations TD-DFT (Time Dependent Density Functional Theory). The UV-Vis absorption properties of imidazo[1,2-*a*][1,8]naphthyridines (**6**) were evaluated in DCM, as a solvent and showed radiation in the ultraviolet region. It is also observed the influence of the substituent on fluorescence emission, in other words, electron-donating substituents at C-8 (R<sup>1</sup>) tend to shift the maximum peak of fluorescence to regions of lower energies, while this shift is observed for electron-withdrawing groups in at C-2. The theoretical TD-DFT calculations showed the electron densities for the HOMO and LUMO orbitals that corroborated the experimental results regarding the studied optical properties. Furthermore, antibacterial activity was evaluated and preliminary screening showed that compounds **6** did not impede bacterial growth.

**Keywords:** naphthyridines, imidazo-naphthyridines, photophysical properties, TGA, TD-DFT.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estruturas contendo o núcleo 1,8-naftiridínico com potencial atividade biológica.....	22
Figura 2 – Isômeros possíveis para o sistema imidazolo-[1,8]-naftiridina.....	22
Figura 3 – Derivados imidazolo[1,2- <i>a</i> ][1,8]naftiridinas como potenciais agentes biológicos.....	23
Figura 4 – Formas isoméricas para naftiridinas.....	26
Figura 5 – Estrutura do ácido nalidíxico .....	27
Figura 6 – Estrutura molecular de fármacos imidazolínicos .....	28
Figura 7 – Estruturas moleculares de fármacos que apresentam o núcleo imidazolopiridínico....	29
Figura 8 – Estrutura do antiviral RO8191 .....	30
Figura 9 – Frequências e comprimentos de onda do espectro eletromagnético .....	34
Figura 10 – Diagrama de Jablonski .....	35
Figura 11 – Estrutura molecular de imidazolo-1,8-naftiridinas substituídas.....	38
Figura 12 – Nomenclatura para o sistema imidazolo[1,2- <i>a</i> ][1,8]naftiridina.....	41
Figura 13 – Representação estrutural demonstrando a numeração dos átomos principais para o composto <b>6aa</b> .....	49
Figura 14 – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H à 600 MHz, registrados em CDCl <sub>3</sub> para o composto <b>6aa</b> .	50
Figura 15 – Espectro de RMN de <sup>13</sup> C à 150 MHz, registrados em CDCl <sub>3</sub> para o composto <b>6aa</b> .	51
Figura 16 - Expansão do espectro de RMN 13C em CDCl <sub>3</sub> à 150 MHz para o composto <b>6aa</b> ..	51
Figura 17 – Espectro de RMN de <sup>19</sup> F à 565 MHz, registrados em CDCl <sub>3</sub> para o composto <b>6aa</b> ..	52
Figura 18 – Espectro de RMN 2D <sup>13</sup> C- <sup>1</sup> H HSQC à 600 MHz, registrados em CDCl <sub>3</sub> , do composto <b>6aa</b> .....	53
Figura 19 – Expansão do espectro de RMN 2D <sup>13</sup> C- <sup>1</sup> H HSQC à 600 MHz, registrados em CDCl <sub>3</sub> , do composto <b>6aa</b> .....	53
Figura 20 – Espectro de RMN 2D <sup>13</sup> C- <sup>1</sup> H HMBC à 600 MHz, registrados em CDCl <sub>3</sub> , do composto <b>6aa</b> .....	55
Figura 21 – Expansão do espectro de RMN 2D <sup>13</sup> C- <sup>1</sup> H HMBC à 600 MHz, registrados em CDCl <sub>3</sub> , do composto <b>6aa</b> .....	56
Figura 22 – Representação estrutural demonstrando a substituição dos átomos principais para o composto <b>6fa</b> e possível <b>6fa'</b> .....	57
Figura 23 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H para os compostos <b>6fa</b> e <b>6fa'</b> .....	57

Figura 24 – Espectros de RMN $^{13}\text{C}$ para os compostos <b>6fa</b> e <b>6fa'</b> .....	58
Figura 25 – ORTEP do composto 2-(4-trifluormetilfenil)-8-fenil-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2- <i>a</i> ][1,8]naftiridina ( <b>6da</b> ) (CCDC 2215241).....	59
Figura 27 – Composto <b>6aa</b> em diferentes solventes sob a luz UV.....	60
Figura 28 – (a) Espectro de absorção UV-vis (b) Espectro de emissão de fluorescência para o composto <b>6aa</b> .....	61
Figura 29 – Compostos <b>6</b> dissolvidos em DCM sob luz UV.....	61
Figura 30 – Espectros de absorção na região do UV-Vis em DCM para a série <b>6</b> .....	62
Figura 31 – Espectros de emissão de fluorescência em DCM dos compostos <b>6</b> .....	63
Figura 32 – Tempos de vida de fluorescência em DCM para os heterociclos <b>6</b> .....	64
Figura 33 – Espectros de absorção no estado sólido para a série <b>6</b> .....	71
Figura 34 – Espectros de emissão no estado sólido para os compostos <b>6</b> .....	71
Figura 26 – Curvas (a) de TGA e (b) da derivada (%/°C) dos compostos analisados. ....	74
Figura 35 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ à 600 MHz, registrados em DMSO- $d_6$ para o composto <b>3d</b> .....	101
Figura 36 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ à 150 MHz, registrados em DMSO- $d_6$ para o composto <b>3d</b> .....	102
Figura 37 – Espectro de RMN de $^{19}\text{F}$ à 565 MHz, registrados em DMSO- $d_6$ para o composto <b>3d</b> .....	102
Figura 38 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ à 600 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6aa</b>	103
Figura 39 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ à 150 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6aa</b>	103
Figura 40 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ à 600 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6ab</b>	104
Figura 41 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ à 150 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6ab</b>	104
Figura 42 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ à 600 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6ac</b> .	105
Figura 43 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ à 150 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6ac</b>	105
Figura 44 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ à 600 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6ad</b>	106
Figura 45 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ à 150 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6ad</b>	106
Figura 46 – Espectro de RMN de $^{19}\text{F}$ à 565 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6ad</b>	107
Figura 47 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ à 600 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6ae</b> .	108
Figura 48 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ à 150 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6ae</b>	108
Figura 49 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ à 600 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6af</b> .	109

Figura 50 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ à 150 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6af</b>	109
Figura 51 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ à 600 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6ag</b>	110
Figura 52 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ à 150 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6ag</b>	111
Figura 53 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ à 600 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6ba</b>	111
Figura 54 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ à 150 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6ba</b>	112
Figura 55 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ à 600 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6ca</b>	112
Figura 56 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ à 150 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6ca</b>	113
Figura 57 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ à 600 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6da</b>	113
Figura 58 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ à 150 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6da</b>	114
Figura 59 – Espectro de RMN de $^{19}\text{F}$ à 565 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6da</b>	115
Figura 60 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ à 600 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6ea</b>	116
Figura 61 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ à 150 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6ea</b>	116
Figura 62 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ à 600 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6fa</b>	117
Figura 63 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ à 150 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6fa</b>	117
Figura 64 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ à 600 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6fa'</b>	118
Figura 65 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ à 150 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6fa'</b>	118
Figura 66 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ à 600 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6ga</b>	119
Figura 67 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ à 150 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6ga</b>	120
Figura 68 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ à 600 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6bb</b>	120
Figura 69 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ à 150 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6bb</b>	121
Figura 70 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ à 600 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6bd</b>	121
Figura 71 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ à 150 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6bd</b>	122
Figura 72 – Espectro de RMN de $^{19}\text{F}$ à 565 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6bd</b>	123
Figura 73 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ à 600 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6db</b>	124
Figura 74 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ à 150 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6db</b>	124
Figura 75 – Espectro de RMN de $^{19}\text{F}$ à 565 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6db</b>	125
Figura 76 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ à 600 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6dd</b>	126
Figura 77 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ à 150 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6dd</b>	126
Figura 78 – Espectro de RMN de $^{19}\text{F}$ à 565 MHz, registrados em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>6dd</b>	127
Figura 79 – Curvas de TGA do composto <b>6aa</b> (10 °C/min).....	129
Figura 80 – Curvas de TGA do composto <b>6ab</b> (10 °C/min). ....	129

Figura 81 – Curvas de TGA do composto <b>6ac</b> (10 °C/min).....	130
Figura 82 – Curvas de TGA do composto <b>6ad</b> (10 °C/min). .....	130
Figura 83 – Curvas de TGA do composto <b>6ae</b> (10 °C/min).....	131
Figura 84 – Curvas de TGA do composto <b>6af</b> (10 °C/min). .....	131
Figura 85 – Curvas de TGA do composto <b>6ag</b> (10 °C/min).....	132
Figura 86 – Curvas de TGA do composto <b>6ba</b> (10 °C/min). .....	132
Figura 87 – Curvas de TGA do composto <b>6ca</b> (10 °C/min).....	133
Figura 88 – Curvas de TGA do composto <b>6da</b> (10 °C/min). .....	133
Figura 89 – Curvas de TGA do composto <b>6ea</b> (10 °C/min).....	134
Figura 90 – Curvas de TGA do composto <b>6fa</b> (10 °C/min). .....	134
Figura 91 – Curvas de TGA do composto <b>6ga</b> (10 °C/min).....	135
Figura 92 – Curvas de TGA do composto <b>6bb</b> (10 °C/min). .....	135
Figura 93 – Curvas de TGA do composto <b>6bd</b> (10 °C/min). .....	136
Figura 94 – Curvas de TGA do composto <b>6db</b> (10 °C/min). .....	136
Figura 95 – Curvas de TGA do composto <b>6dd</b> (10 °C/min). .....	137
Figura 96 – Espectro UV-vis calculado para o composto <b>6aa</b> em DCM .....	139
Figura 97 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto <b>6aa</b> .....	139
Figura 98 – Espectro UV-vis calculado para o composto <b>6ab</b> em DCM.....	140
Figura 99 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto <b>6ab</b> .....	141
Figura 100 - Espectro UV-vis calculado para o composto <b>6ac</b> em DCM .....	142
Figura 101 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto <b>6ac</b> .....	142
Figura 102 – Espectro UV-vis calculado para o composto <b>6ad</b> em DCM.....	144
Figura 103 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto <b>6ad</b> .....	144
Figura 104 – Espectro UV-vis calculado para o composto <b>6ae</b> em DCM .....	145
Figura 105 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto <b>6ae</b> .....	145
Figura 106 – Espectro UV-vis calculado para o composto <b>6af</b> em DCM.....	147

Figura 107 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto <b>6af</b> .....	147
Figura 108 – Espectro UV-vis calculado para o composto <b>6ag</b> em DCM.....	149
Figura 109 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto <b>6ag</b> .....	149
Figura 110 – Espectro UV-vis calculado para o composto <b>6ba</b> em DCM.....	150
Figura 111 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto <b>6ba</b> .....	150
Figura 112 – Espectro UV-vis calculado para o composto <b>6ca</b> em DCM.....	152
Figura 113 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto <b>6ca</b> .....	152
Figura 114 – Espectro UV-vis calculado para o composto <b>6da</b> em DCM.....	154
Figura 115 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto <b>6da</b> .....	154
Figura 116 – Espectro UV-vis calculado para o composto <b>6ea</b> em DCM.....	155
Figura 117 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto <b>6ea</b> .....	155
Figura 118 – Espectro UV-vis calculado para o composto <b>6fa</b> em DCM.....	157
Figura 119 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto <b>6fa</b> .....	157
Figura 120 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto <b>6ga</b> .....	159
Figura 121 – Espectro UV-vis calculado para o composto <b>6bb</b> em DCM.....	160
Figura 122 - Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto <b>6bb</b> .....	160
Figura 123 – Espectro UV-vis calculado para o composto <b>6bd</b> em DCM.....	162
Figura 124 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto <b>6bd</b> .....	162
Figura 125 – Espectro UV-vis calculado para o composto <b>6db</b> em DCM.....	163
Figura 126 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto <b>6db</b> .....	163

Figura 127 – Espectro UV-vis calculado para o composto <b>6dd</b> em DCM.....	165
Figura 128 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto <b>6dd</b> .....	165
Figura 129 – Análise de infravermelho ATR do composto <b>6aa</b> .....	168
Figura 130 – Análise de infravermelho ATR do composto <b>6ab</b> .....	168
Figura 131 – Análise de infravermelho ATR do composto <b>6ac</b> .....	169
Figura 132 – Análise de infravermelho ATR do composto <b>6ad</b> .....	169
Figura 133 – Análise de infravermelho ATR do composto <b>6ae</b> .....	170
Figura 134 – Análise de infravermelho ATR do composto <b>6af</b> .....	170
Figura 135 – Análise de infravermelho ATR do composto <b>6ag</b> .....	171
Figura 136 – Análise de infravermelho ATR do composto <b>6ba</b> .....	171
Figura 137 – Análise de infravermelho ATR do composto <b>6ca</b> .....	172
Figura 138 – Análise de infravermelho ATR do composto <b>6da</b> .....	172
Figura 139 – Análise de infravermelho ATR do composto <b>6ea</b> .....	173
Figura 140 – Análise de infravermelho ATR do composto <b>6fa</b> .....	173
Figura 141 – Análise de infravermelho ATR do composto <b>6ga</b> .....	174
Figura 142 – Análise de infravermelho ATR do composto <b>6bb</b> .....	174
Figura 143 – Análise de infravermelho ATR do composto <b>6bd</b> .....	175
Figura 144 – Análise de infravermelho ATR do composto <b>6db</b> .....	175
Figura 145 – Análise de infravermelho ATR do composto <b>6dd</b> .....	176



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Exemplos de nomenclatura para compostos das séries sintetizadas.....	39
Tabela 2 – Otimização das condições reacionais para a obtenção do composto <b>6aa</b> .....	43
Tabela 3 – Características físicas, rendimentos e massas de alta resolução dos compostos 2,8-di(aril/heteroaril)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-a][1,8]naftiridina ( <b>6</b> ).....	46
Tabela 5 – Dados de HOMO e LUMO dos compostos <b>6</b> em DCM.....	66
Tabela 4 – Resultados das análises de TGA.....	74
Tabela 6 – Transições de Energia(eV), $\lambda$ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto <b>6aa</b> .....	139
Tabela 7 – Transições de Energia(eV), $\lambda$ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto <b>6ab</b> .....	141
Tabela 8 – Transições de Energia(eV), $\lambda$ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto <b>6ac</b> .....	143
Tabela 9 – Transições de Energia(eV), $\lambda$ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto <b>6ad</b> .....	144
Tabela 10 – Transições de Energia(eV), $\lambda$ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto <b>6ae</b> .....	146
Tabela 11 – Transições de Energia(eV), $\lambda$ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto <b>6af</b> .....	148
Tabela 12 – Transições de Energia(eV), $\lambda$ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto <b>6ag</b> .....	149
Tabela 13 – Transições de Energia(eV), $\lambda$ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto <b>6ba</b> .....	151
Tabela 14 – Transições de Energia(eV), $\lambda$ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto <b>6ca</b> .....	152
Tabela 15 – Transições de Energia(eV), $\lambda$ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto <b>6da</b> .....	154
Tabela 16 - Transições de Energia(eV), $\lambda$ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto <b>6ea</b> .....	156

Tabela 17 – Transições de Energia(eV), $\lambda$ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto <b>6fa</b> .....	158
Tabela 18 – Transições de Energia(eV), $\lambda$ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto <b>6ga</b> .....	159
Tabela 19 - Transições de Energia(eV), $\lambda$ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto <b>6bb</b> .....	161
Tabela 20 – Transições de Energia(eV), $\lambda$ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto <b>6bd</b> .....	162
Tabela 21 – Transições de Energia(eV), $\lambda$ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto <b>6db</b> .....	164
Tabela 22 – Transições de Energia(eV), $\lambda$ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto <b>6dd</b> .....	165

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 .....	23
Esquema 2 .....	24
Esquema 3 .....	27
Esquema 4 .....	28
Esquema 5 .....	29
Esquema 6 .....	30
Esquema 7 .....	31
Esquema 8 .....	31
Esquema 9 .....	32
Esquema 10 .....	32
Esquema 11 .....	33
Esquema 12 .....	33
Esquema 13 .....	36
Esquema 14 .....	37
Esquema 15 .....	38
Esquema 16 .....	41
Esquema 17 .....	42
Esquema 18 .....	42
Esquema 19 .....	45
Esquema 20 .....	48
Esquema 21 .....	91
Esquema 22 .....	92
Esquema 23 .....	93

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

CCD = Cromatografia em Camada Delgada

$\text{CDCl}_3$  = Clorofórmio Deuterado

$\text{CFCl}_3$  = Triclorofluormetano

DABCO = 1,4-Diazabicyclo(2,2,2)octano

DCM = Diclorometano

DIPEA = *N,N*-Di-isopropiletilamina

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

DMF = *N,N*-Dimetilformamida

DMAP = 4-Dimetilaminopiridina

$\text{DMSO-}d_6$  = Dimetilsulfóxido Deuterado

DRX-MC = Difração de Raios-X em Monocristais

d = Duplete

dd = Duplo duplete

EtOH = Etanol

H = Hidrogênio

h = Horas

HATU = *Hexafluorophosphate Azabenzotriazole Tetramethyl Uronium*

HMBC = *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*

HRMS = Espectrometria de Massas de Alta Resolução

HSQC = *Heteronuclear Single Quantum Correlation*

Hz = Hertz

IUPAC = União Internacional de Química Pura e Aplicada

*J* = Constante de acoplamento

LiOH = Hidróxido de Lítio

m = Multiplete

min = Minutos

mL = Mililitro

MW = Micro-ondas

mmol = Milimol

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = Sulfato de sódio

NaHCO<sub>3</sub> = Bicarbonato de sódio

NAPO = Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas

NUQUIMHE = Núcleo de Química de Heterociclos

nm = Nanômetros

OLEDs = Diodos Emissores de Luz Orgânicos (do inglês: *Organic Light-Emitting Diodes*)

OFETs = Transistores Orgânicos de Efeito de Campo (do inglês: *Organic Field-Effect Transistors*)

P.F. = Ponto de Fusão

Ph = Fenila

ppm = Partes por milhão

Rend. = Rendimento em %

RMN <sup>13</sup>C = Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 Espectro Desacoplado de Carbono

RMN <sup>19</sup>F = Ressonância Magnética Nuclear de Flúor

RMN <sup>1</sup>H = Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

s = Simpleto

t = Tripleto

t.a. = Temperatura ambiente

TGA = Análise termogravimétrica

Tol = Tolueno

THF = Tetraidrofurano

TMS = Tetrametilsilano

SN<sub>2</sub> = Substituição nucleofílica de segunda ordem

δ = Deslocamento químico (ppm)

SS = Deslocamento Stokes

Φ<sub>f</sub> = Rendimento quântico de fluorescência

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	21
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	26
2.1 1,8-Naftiridinas ou 1,8-Diazanaftalenos.....	26
2.2 Imidazóis ou 1,3-Diazóis.....	28
2.3 Imidazolo[1,2- <i>a</i> ][1,8]naftiridinas.....	29
2.4 Visão Geral da Fotofísica.....	34
<b>3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	39
3.1 Nomenclatura e Numeração dos Compostos.....	39
3.1.1 Nomenclatura específica para o sistema imidazolo[1,2- <i>a</i> ][1,8]naftiridina ( <b>6</b> ).....	40
3.2 Síntese dos Precursores 1, 3, 5 e dos Heterociclos-alvo <b>6</b> .....	41
3.2.1 Síntese de 4-Alcóxi-4-(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-buten-2-onas ( <b>1a-g</b> ).....	41
3.2.2 Síntese de 2-Amino-5-trifluormetil-7-(aril/heteroaril)-1,8-naftiridinas ( <b>3a-g</b> ).....	42
3.2.3 Síntese de 2-Bromo-1-(aril/heteroaril)etanona ( <b>5a-g</b> ).....	42
3.2.4 Síntese de 2,8-Di(aril/heteroaril)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2- <i>a</i> ][1,8]naftiridinas ( <b>6</b> ).....	43
3.3 Purificação de 2,8-Di(aril/heteroaril)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2- <i>a</i> ][1,8]naftiridinas ( <b>6</b> ).....	45
3.7 Proposta de Mecanismo Reacional para a Síntese de Imidazolo[1,2- <i>a</i> ][1,8]naftiridina ( <b>6</b> ).....	47
3.5 Identificação Espectroscópica dos Compostos 2,8(9)-di(aril/heteroaril)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2- <i>a</i> ][1,8]naftiridina ( <b>6</b> ).....	48
3.5.1 Identificação Espectroscópica dos Compostos 2,8-Di(aril/heteroaril)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2- <i>a</i> ][1,8]naftiridina ( <b>6</b> ).....	48
3.5.1.1 RMN de <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C, <sup>19</sup> F, <sup>13</sup> C- <sup>1</sup> H HMBC e HSQC.....	49
3.5.2. Identificação Espectroscópica do Possível Composto 2-(2-Tienil)-9-fenil-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2- <i>a</i> ][1,8]naftiridina ( <b>6fa'</b> ).....	56
3.6 Análise por Difração de raios-X em monocristal para o composto <b>6da</b> .....	58

3.7 Propriedades Fotofísicas de Imidazolo[1,2- <i>a</i> ][1,8]naftiridinas ( <b>6</b> ) .....	60
3.7.1 Análise de absorção UV-Vis em DCM dos compostos imidazolo[1,2- <i>a</i> ][1,8]naftiridinas ( <b>6</b> ) .....	61
3.7.2 Propriedades de emissão de fluorescência em DCM para os compostos <b>6</b> .....	62
3.7.3 Cálculos Teóricos-Teoria do Funcional da Densidade (DFT).....	65
3.7.4 Propriedades Fotofísicas de absorção no estado sólido de Imidazolo[1,2- <i>a</i> ][1,8]naftiridinas ( <b>6</b> ) .....	70
3.7.5 Propriedades Fotofísicas de emissão no estado sólido de Imidazolo[1,2- <i>a</i> ][1,8]naftiridinas ( <b>6</b> ) .....	71
3.8 Análise Termogravimétrica (TGA) para os compostos <b>6</b> .....	72
3.9 Análise Antibacteriana .....	75
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	77
4.1 Reagentes e solventes utilizados .....	77
4.1.1 Reagentes.....	77
4.1.2 Solventes.....	77
4.2 Equipamentos .....	77
4.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	77
4.2.2 Ponto de Fusão .....	78
4.2.3 Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS).....	78
4.2.4 Difração de raios-X em monocristal.....	78
4.2.5 Análise fotofísica em solução.....	79
4.2.8 Análise fotofísica em estado sólido.....	79
4.2.7 Cálculos teóricos TD-DFT .....	80
4.2.8 Análise termogravimétrica (TGA).....	80
4.2.9 Atividades Biológicas.....	81
4.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos.....	81

4.3.1 Síntese dos Acetais e das 4-alcóxi-4-(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas ( <b>1a-g</b> )	81
4.3.2 Síntese das 2-Amino-5-trifluormetil-7-(aril/heteroaril)-1,8-naftiridinas ( <b>3a-g</b> ).....	81
4.3.3 Síntese de 2-Bromo-1-(aril/heteroaril)-etanona ( <b>5a-g</b> ).....	82
4.3.4 Síntese de 2,8-di(aril/heteroaril)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2- <i>a</i> ][1,8]naftiridinas ( <b>6</b> ).....	82
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	91
<b>6. PROGNÓSTICOS</b> .....	93
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	94
<b>8. ANEXOS</b> .....	101
8.1 Espectros de RMN dos compostos obtidos .....	101
8.2 Dados de difração de raios-X para o composto <b>6da</b> .....	128
8.3 Gráficos de estabilidade térmica TGA .....	129
8.4 Gráficos dos estudos fotofísicos .....	138
8.5 Dados de cálculos teóricos TD-DFT .....	139
8.6 Espectros de Infravermelho .....	168



## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos contendo o substituinte trifluormetila ( $\text{CF}_3$ ) vêm atraindo a atenção de pesquisadores ao longo dos anos, pois a presença desse grupo em moléculas orgânicas confere a estas uma melhora na farmacocinética e farmacodinâmica, como por exemplo, aumento da permeabilidade, maior afinidade de ligação, maior estabilidade e lipofilicidade. Sendo assim, compostos trifluormetílicos apresentam-se como blocos precursores promissores na síntese de novos medicamentos, agroquímicos e novos materiais.<sup>1,2</sup>

Compostos heterocíclicos são substâncias químicas que contêm pelo menos um átomo diferente do carbono em sua estrutura, sendo que os heteroátomos mais comuns são: nitrogênio, oxigênio e enxofre. Estes compostos podem ser extraídos da natureza ou obtidos sinteticamente e apresentam diversas aplicações na área biológica devido à sua aplicabilidade como medicamentos contra várias doenças, e também podem ser encontrados compondo a estrutura química de diversas moléculas bioativas, como hemoglobina, DNA, RNA, vitaminas, hormônios, aminoácidos, proteínas, entre outros.<sup>3</sup>

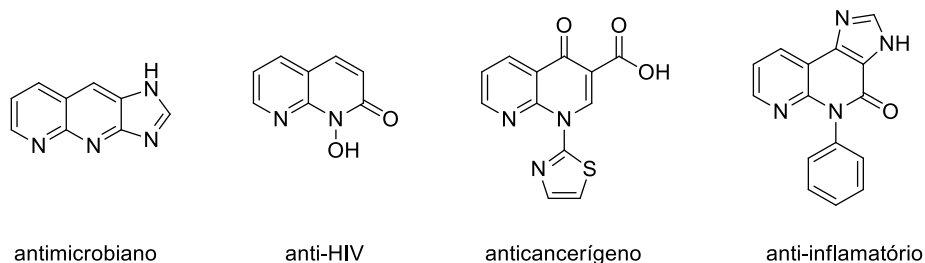
Dentro da classe dos heterociclos, destacam-se, entre outros, os compostos aza-heterocíclicos, que se caracterizam por possuir um ou mais átomos de nitrogênio em suas estruturas formando sistemas mono- ou poli-anelares. Esses compostos *N*-heterocíclicos vêm atraindo, cada vez mais, a atenção de pesquisadores, uma vez que estas estruturas são amplamente utilizadas na área farmacológica como antifúngicos, anti-inflamatórios, antibacterianos, antioxidantes, anticonvulsivantes, antialérgicos, inibidores de enzimas, anti-HIV e anticancerígenos<sup>3</sup> (Figura 1).

Dentre os diversos heterociclos nitrogenados, o imidazol e seus derivados ganharam notável importância devido a suas amplas atividades farmacológicas. O núcleo imidazólico está presente em diversas estruturas biomoleculares no corpo humano, como a guanina e a adenina, que compreendem umas das bases mais importantes dos ácidos nucleicos.<sup>4</sup> Estruturas imidazólicas têm apresentado um amplo espectro de atividades farmacológicas, tais como: antituberculose, antimicrobiano, anticancerígenos e antiparkinsonianos,<sup>4</sup> antibiótico e antifúngico.<sup>5</sup>

Não menos importante, outra classe heterocíclica de grande importância é a 1,8-naftiridina e seus derivados. Este núcleo tem demonstrado uma variedade de atividades biológicas, podendo ser

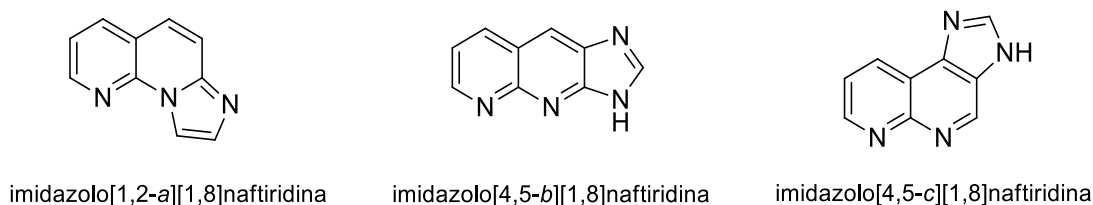
citada a sua aplicação como: antimicrobianos,<sup>6</sup> antivirais,<sup>7-9</sup> anticancerígenos,<sup>10,11</sup> anti-inflamatórios e analgésicos<sup>12,13</sup> (Figura 1).

Figura 1 – Estruturas contendo o núcleo 1,8-naftiridínico com potencial atividade biológica



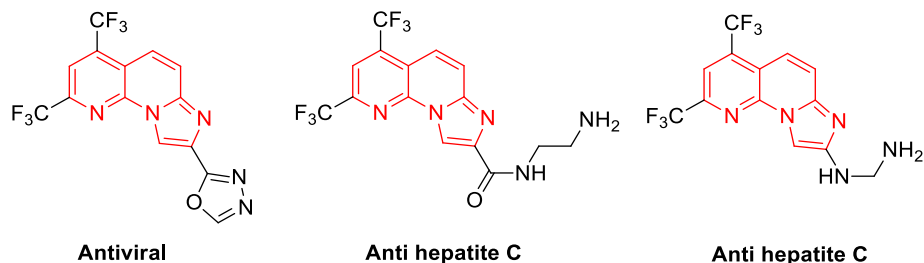
Mais especificamente, a possível fusão entre faces de um núcleo 1,8-naftiridínico com um anel imidazólico dá origem ao núcleo denominado imidazolo-1,8-naftiridina. Este núcleo apresenta-se na forma de três isômeros: imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina,<sup>14</sup> imidazolo[4,5-*b*][1,8]naftiridina<sup>15,16</sup> e imidazolo[4,5-*c*][1,8]naftiridina<sup>17</sup> (Figura 2).

Figura 2 – Isômeros possíveis para o sistema imidazolo-[1,8]-naftiridina



Na presente dissertação de mestrado é dada ênfase ao isômero imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina. Este sistema isomérico vem sendo objeto de estudo de diversos pesquisadores devido às suas bio-propriedades, dentre as quais podendo-se citar: anti-hepatite C,<sup>18-20</sup> anti-hepatite B<sup>21</sup> e anti-inflamatória<sup>19</sup> (Figura 3).

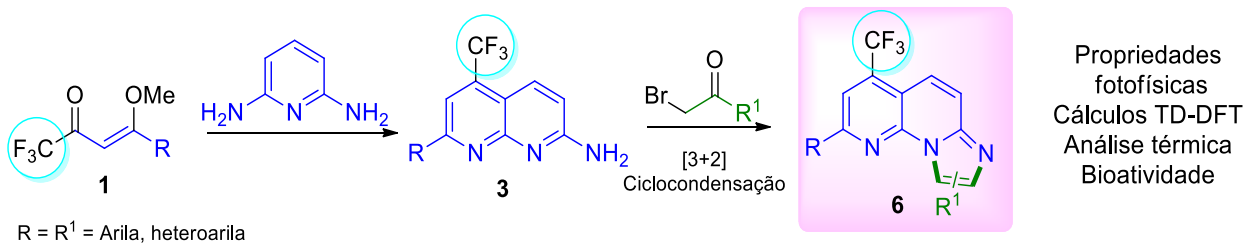
Figura 3 – Derivados imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas como potenciais agentes biológicos



Outro campo de interesse científico, estudo e aplicação na química e em áreas correlatas é o fenômeno fotofísico denominado fluorescência. Nos últimos anos, moléculas orgânicas fluorescentes vêm atraindo grande atenção dos pesquisadores devido, principalmente, às suas propriedades fotofísicas e à sua aplicabilidade na química de materiais, como, por exemplo, sondas fluorescentes,<sup>22</sup> diodos emissores de luz orgânicos (OLEDs),<sup>23</sup> transistores orgânicos de efeito de campo (OFETs),<sup>24</sup> entre outros. Contudo, não há na literatura, estudos aprofundados sobre as propriedades fotofísicas diretamente associadas ao sistema imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina.

Considerando a importância para a obtenção sintética de novos compostos com potencial bio-aplicação e com o propósito de ampliar a possibilidade de estudo das propriedades fotofísicas para o sistema imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina, o objetivo geral do presente trabalho é o desenvolvimento de métodos sintéticos viáveis para obtenção de imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas inéditas, que contenham o grupo CF<sub>3</sub> e com a possibilidade de variação dos substituintes em duas posições do heterociclo geminado principal. A partir de precursores já descritos na literatura, pretende-se promover a elucidação estrutural da série sintetizada através de diferentes técnicas espectroscópicas e espectrométricas de rotina, bem como, realizar o estudo da influência de substituintes nas propriedades fotofísicas. (Esquema 1).

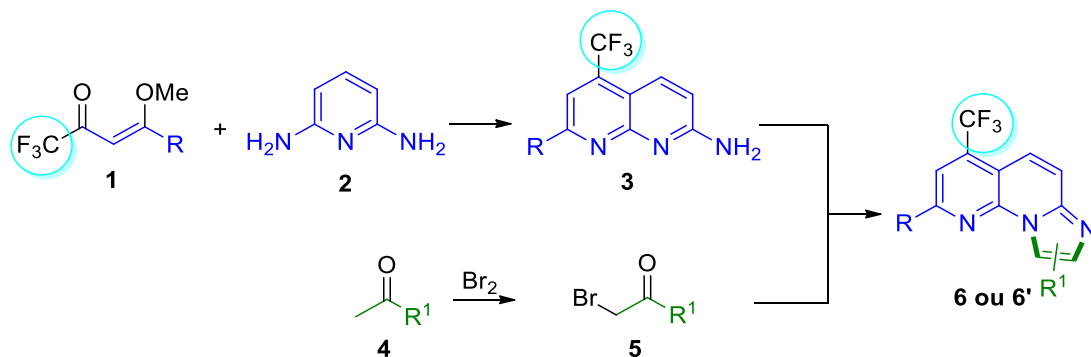
Esquema 1



Assim, os objetivos específicos desse trabalho são:

- 1) Sintetizar de forma convergente uma série de 2,8-di(aryl/heteroaryl)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (**6**), a partir de uma reação de ciclocondensação [3+2] regioseletiva entre 2-amino-naftiridinas trifluormetil substituídas (**3**) e 2-bromo-1-(aryl/heteroaryl)-etanonas (**5**). Os compostos (**3**), por sua vez, serão obtidos via ciclocondensação entre 4-alcóxi-4-(aryl/heteroaryl)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (**1**) e 2,6-diaminopiridina (**2**), conforme descrito na literatura.<sup>25</sup> Os precursores 2-bromo-1-(aryl/heteroaryl)-etanonas (**5**) serão obtidos por meio de reações entre diferentes metil cetonas acíclicas (**4**) e bromo elementar (Br<sub>2</sub>), seguindo metodologia já relatada na literatura<sup>26</sup> (Esquema 2).

Esquema 2



- 2) Promover a elucidação estrutural completa e inequívoca das novas estruturas químicas obtidas através de análises de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e <sup>19</sup>F, assim como, se possível, via difração de raios-X em monocristais (DRX-MC).
- 3) Realizar análises fotofísicas de interesse para a série relativa ao sistema heterocíclico **6** em solução e no estado sólido, com o objetivo de avaliar as propriedades de absorção e emissão (UV-Vis) e parâmetros relacionados à fluorescência em solventes de diferentes polaridades (solvatocromismo), como também avaliar a influência dos substituintes “R e R<sup>1</sup>” sobre as propriedades estudadas.

- 4) Correlacionar os parâmetros relacionados às propriedades fotofísicas observadas influenciadas pelos substituintes “R e R<sup>1</sup>” com cálculos envolvendo a Teoria do Funcional da Densidade (TD-DFT).
- 5) Considerando a presença de propriedades fotofísicas no estado sólido, determinar a estabilidade térmica para a série imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (**6**) por meio de experimentos térmicos utilizando (TGA).
- 6) Realizar o estudo da bioatividade destes compostos frente às cepas de fungos e bactérias.

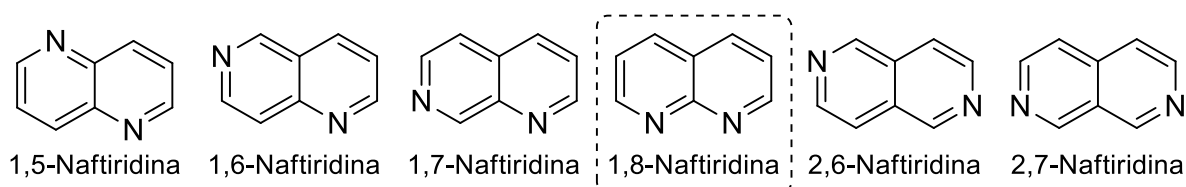
## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Nesta revisão da literatura, serão abordados tópicos relacionados com os estudos realizados neste trabalho. Desse modo, inicialmente será dissertado sobre a síntese e aplicação de núcleos 1,8-naftiridínicos e imidazólicos. Na sequência, será apresentado estudos de bioatividade e fotofísica, assim como metodologias para a obtenção de derivados de imidazolo-1,8-naftiridinas.

### 2.1 1,8-Naftiridinas ou 1,8-Diazanaftalenos

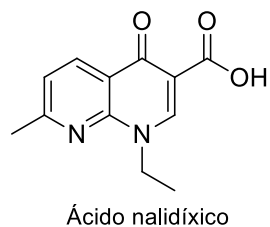
Entre os diversos compostos heterocíclicos existentes, destacam-se as naftiridinas devido ao seu amplo espectro de aplicação na área biológica. As naftiridinas, também conhecidas como diazanaftalenos ou piridopiridinas, são descritas em seis formas isoméricas diferentes com base na posição dos nitrogênios no sistema bicíclico<sup>27</sup> (Figura 4). arrumar referencia

Figura 4 – Formas isoméricas para naftiridinas

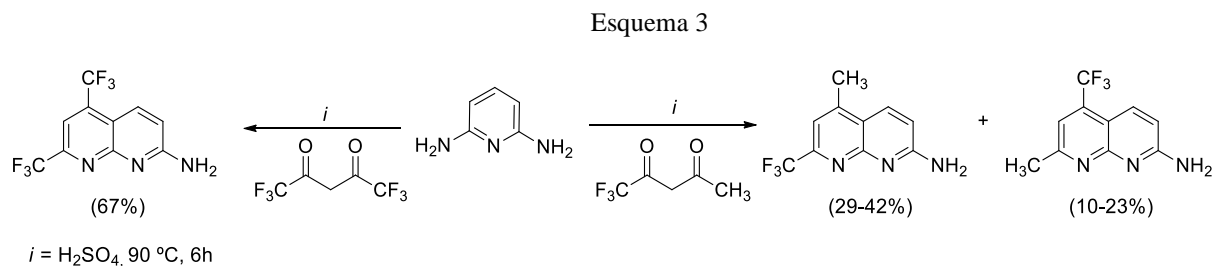


Entre essas subclasses de isômeros, a 1,8-naftiridina e seus derivados vem ganhando destaque no campo da química medicinal. A extensiva pesquisa se iniciou em 1962 quando Lesher e colaboradores descobriram as propriedades antibacterianas do ácido nalidíxico (Figura 5), utilizado no tratamento de infecções urinárias. Depois disso, diversos pesquisadores investigaram as possíveis atividades biológicas de derivados de 1,8-naftiridinas.<sup>27</sup>

Figura 5 – Estrutura do ácido nalidíxico

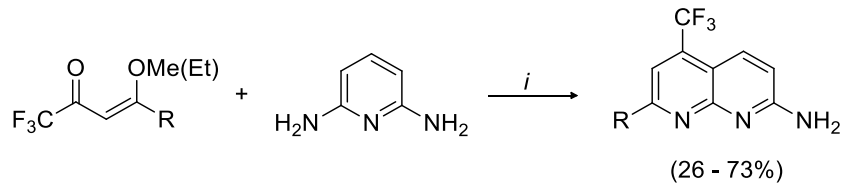


Vários são os métodos preparativos existentes para a síntese de 1,8-naftiridinas. Um dos mais antigos foi desenvolvido por Eichler e colaboradores,<sup>28</sup> no ano de 1976, por meio do uso de compostos 1,3-dicarbonílicos e diaminas. O respectivo estudo consiste na síntese de derivados 2-amino naftiridínicos a partir da reação de condensação de 2,6-diaminopiridina com 1,1,1,5,5,5-hexaflúor-2,4-pentanodiona ou 1,1,1-triflúor-2,4-pentanodiona – este último resultando em uma mistura de isômeros com baixos rendimentos – em ácido sulfúrico 85% na temperatura de 90 °C por 6 h (Esquema 3).



Neste mesmo sentido, em 2011, Bonacorso e colaboradores<sup>25</sup> promoveram a síntese regioseletiva de 1,8-naftiridinas derivadas através da utilização de precursores  $\alpha$ - $\beta$  insaturados e com a possibilidade de variação nos substituintes das posições 5 e 7 do anel naftiridínico. Portanto, no referido estudo foi realizada a síntese descrita a partir da reação de 2,6-diaminopiridina com as respectivas 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-triflúor-3-buten-2-onas, utilizando metanol como solvente. Essas condições reacionais levaram à formação das respectivas 2-amino-5-trifluormetil-7-(aril/heteroaril)-1,8-naftiridinas em rendimentos de 26 – 73 % (Esquema 4).

Esquema 4



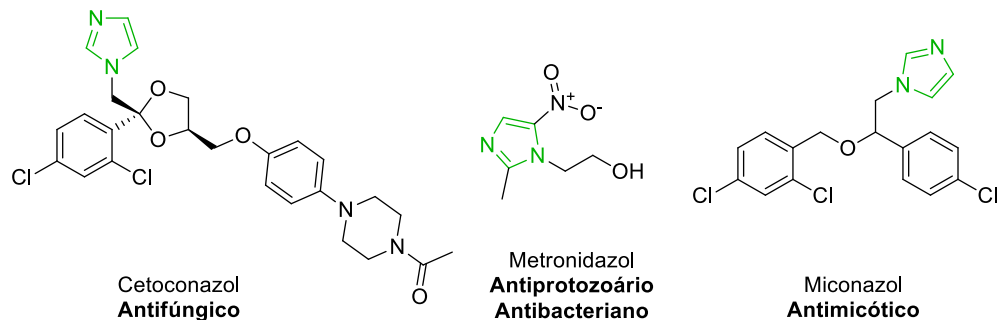
*i* = MeOH, 0 °C, 2 h, refluxo, 24 h

R = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-tienila, 2-furila

## 2.2 Imidazóis ou 1,3-Diazóis

O imidazol ou 1,3-diazol é um heterociclo nitrogenado de elevada importância sendo composto por um anel de cinco membros com três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio, estes últimos estão presentes nas posições 1 e 3 do respectivo anel.<sup>29</sup> Este núcleo vem ganhando notável destaque pela ampla aplicabilidade na química medicinal, uma vez que a inserção desse núcleo confere às moléculas diversas propriedades biológicas.<sup>4,5</sup> Na figura 6 é possível observar estruturas contendo imidazol e suas respectivas aplicações biológicas.<sup>30</sup>

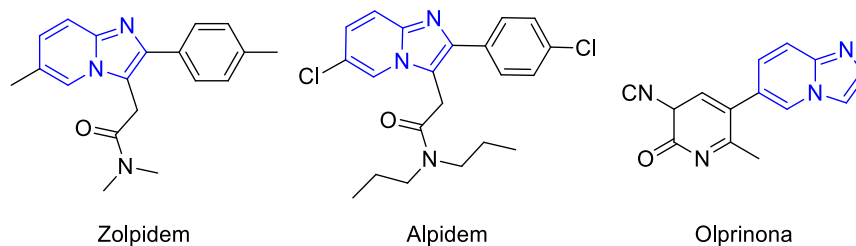
Figura 6 – Estrutura molecular de fármacos imidazolínicos



A versatilidade sintética destes compostos possibilita a obtenção de heterociclos fundidos, tais como imidazolopiridinas. Esses heterociclos fundidos configuram-se como potenciais blocos precursores na síntese de novos fármacos, uma vez que existem diversas estruturas biologicamente ativas contendo este núcleo, como Zolpidem (tratamento da insônia), Alpidem (agente ansiolítico), Olprinona (tratamento de ansiedade)<sup>31</sup> (Figura 7).



Figura 7 – Estruturas moleculares de fármacos que apresentam o núcleo imidazolopiridínico



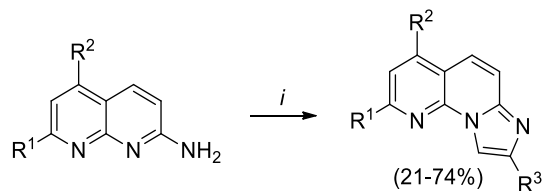
Uma vez que esses compostos imidazolopiridínicos apresentam-se como blocos precursores promissores, estudos de derivatizações deste núcleo vêm sendo realizados.<sup>32</sup>

### 2.3 Imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas

As naftiridinas mostram-se como ótimos blocos precursores para a obtenção de compostos com aplicação biológica<sup>27,33</sup> e também fotofísica.<sup>34,35</sup> Diante disto, a fusão do imidazol com a naftiridina mostra-se promissora na busca por derivatizações dos compostos imidazolopiridina.

A síntese de imidazolo-naftiridinas é antiga, em 1997, Gueiffier e colaboradores<sup>36</sup> desenvolveram a síntese de uma série de imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas através da reação de condensação de 2-amino-1,8-naftiridinas com diferentes compostos carbonílicos halogenados, em etanol por 4 horas, levando à formação dos produtos em rendimentos que variaram de 21 – 74% (Esquema 5).

Esquema 5



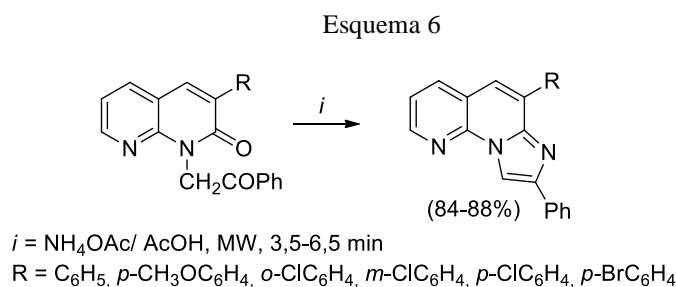
$i = \text{EtOH, BrCH}_2\text{COR}^3, \text{refluxo, 4 h}$

$\text{R}^1 = \text{H, CH}_3, \text{Cl, C}_6\text{H}_5$

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

$\text{R}^3 = \text{H, CO}_2\text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 2,4\text{-(OCH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{CO-C}_6\text{H}_5$

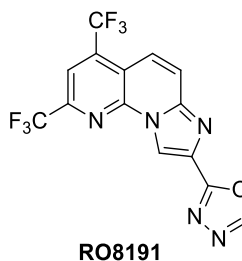
Outro método sintético para a obtenção deste sistema heterocíclico foi descrito por Mogilaiah e colaboradores<sup>37</sup> em 2004, por meio da reação de ciclocondensação de 3-aryl-1-(2-oxo-afeniletil)-1,8-naftiridin-2-onas com acetato de amônio em ácido acético glacial em micro-ondas por 3,5-6,5 min (Esquema 6).



Os autores relatam que obtiveram uma série de seis novos compostos imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas substituídos com ótimos rendimentos (84–88%).

Após a descoberta da atividade antiviral do composto 8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,4-bis(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina, mais conhecido como RO8191 (Figura 8), por Konishi e colaboradores,<sup>18</sup> no ano de 2011, diversos estudos de derivatizações para essa molécula foram realizados<sup>20,38</sup> com o objetivo de investigar a ação biológica destes derivados imidazolonaftiridínicos.

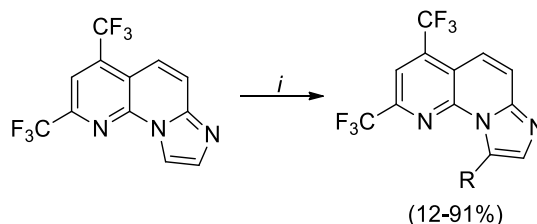
Figura 8 – Estrutura do antiviral RO8191



Tang e colaboradores<sup>38</sup> realizaram, em 2014, a síntese de análogos ao RO8191 através de reação de ativação/arilação de C-H. A estratégia sintética iniciou com a reação de 2,4-di(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas, na presença de PhI, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>P, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,

em DMF, atmosfera de nitrogênio, a 130 °C por 3-6 horas (Esquema 7), obtendo uma série de 12 novos compostos com rendimentos que variaram entre 12 – 91%.

Esquema 7

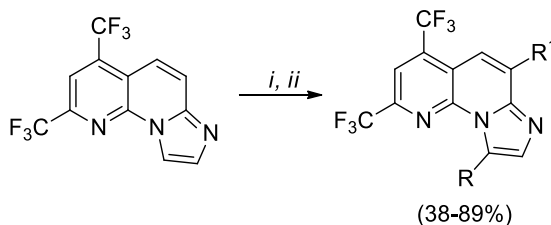


*i* = RI, Pd(OAc)<sub>2</sub>/ Ph<sub>3</sub>P, DMF, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, N<sub>2</sub>, 130 °C, 3-6 h

R = Arila, heteroarila

No mesmo trabalho, Tang e colaboradores<sup>38</sup> realizaram, ainda, uma série de seis novos compostos através de uma reação de arilação dupla, com rendimentos entre 38–89% (Esquema 8).

Esquema 8



*i* = RI, Pd(OAc)<sub>2</sub>/ Ph<sub>3</sub>P, DMF, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, N<sub>2</sub>, 130 °C, 6-12 h, quando R=R<sup>1</sup>

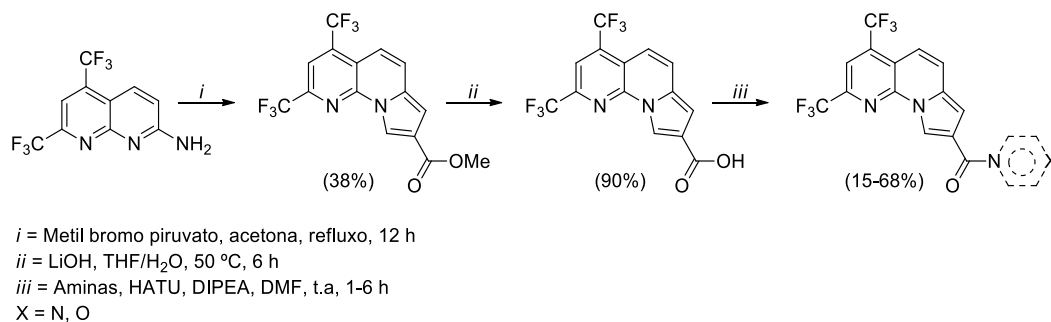
*ii* = RI, Pd(OAc)<sub>2</sub>/ Ph<sub>3</sub>P, DMF, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, N<sub>2</sub>, 130 °C, 3h, depois R<sup>1</sup>I, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 6-12 h, quando R≠R<sup>1</sup>

R = Arila, heteroarila

Após sintetizadas, essas duas novas séries de compostos foram submetidas a testes de inibição do vírus da hepatite C (HCV) utilizando o composto RO8191 como padrão. Foi realizado o teste de EC<sub>50</sub> para estes compostos e embora algumas moléculas apresentaram baixos valores de EC<sub>50</sub> para o vírus da hepatite C, nenhum superou os resultados do padrão utilizado.

Já, em 2015, Wang e colaboradores<sup>20</sup> promoveram a síntese de análogos ao RO8191 a partir de reação de 2-aminonaftiridinas-5,6-trifluorometil substituídas com metil bromo piruvato. Após algumas derivatizações realizadas na parte imidazolínica da estrutura (Esquema 9), testes para avaliar a possível atividade contra o vírus da hepatite C foram realizados.

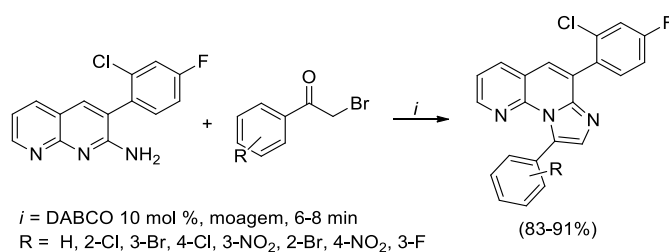
Esquema 9



Os autores relataram que alguns exemplares das moléculas sintetizadas apresentaram atividade inibitória até dez vezes melhor do que o composto RO8191, porém através de um mecanismo de ação diferente.

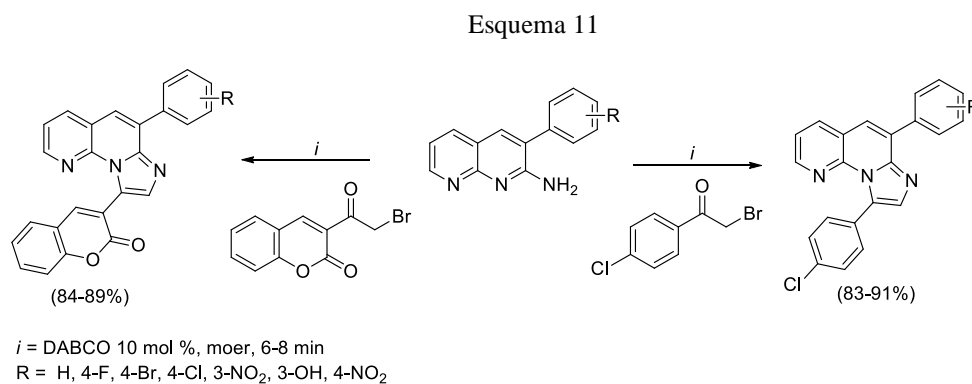
Boda e colaboradores, no ano de 2018,<sup>33</sup> realizaram a síntese de derivados imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridínicos com a finalidade de investigar as propriedades desse novo sistema geminado. A rota sintética iniciou a partir da reação de 2-amina-3-(2-cloro-4-fluorfenil)-1,8-naftiridina com bromo-etanonas fenil substituídas, catalisada por DABCO, sem a presença de solvente através da moagem desses precursores. Através desta síntese regioseletiva, foi possível obter uma série de oito novos compostos 6,9-dissubstituídos em ótimos rendimentos entre 83 – 91% (Esquema 10).

Esquema 10



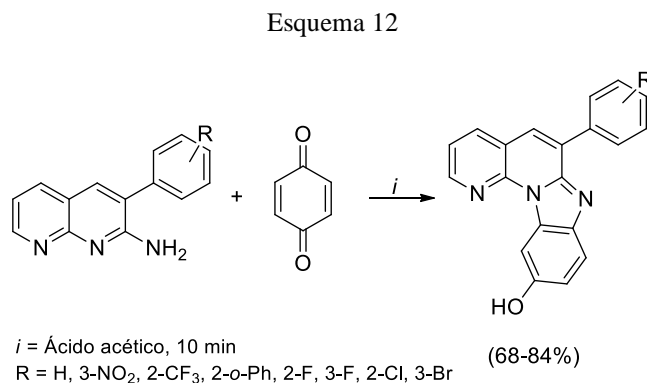
Essa nova série de compostos tricíclicos foi submetida a avaliação microbiológica através do método disco-difusão. Avaliou-se a zona de inibição de duas bactérias (*S.aureus* e *E. coli*) e dois fungos (*A. niger* e *C. metapsilosis*) frente à série de compostos sintetizada, utilizando a Penicilina como padrão para bactérias e Clotrimazol para fungos. O melhor resultado, tanto para a análise de fungos, quanto para de bactérias, foi para os compostos 4-Br, 4-Cl e 3-NO<sub>2</sub> fenil substituídos, porém esse resultado não superou o dos medicamentos controle.

O grupo de pesquisa de Boda,<sup>19</sup> realizou, no mesmo ano, a síntese de duas novas séries de derivados imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas seguindo a mesma metodologia descrita anteriormente, mas variando os substituintes na porção naftiridínica (Esquema 11).



Foram realizados os testes microbiológicos de disco-difusão, para as mesmas bactérias e fungos *S.aureus* e *E. coli* e *A. niger* e *C. metapsilosis*, respectivamente. Concluiu-se que os compostos 3-NO<sub>2</sub> fenil substituídos de ambas as séries apresentaram os melhores resultados para inibição de bactérias e fungos, porém, novamente, não foram melhores que os medicamentos-controle utilizados.

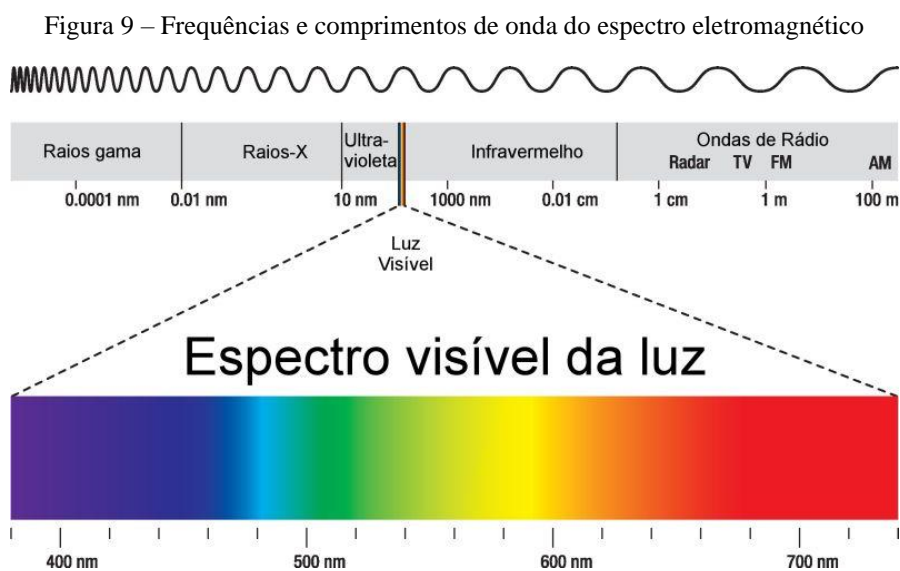
Ainda em 2018, Boda e colaboradores<sup>39</sup> promoveram a síntese de derivados de imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas a partir da reação de 2-amino-3-aryl-1,8-naftiridinas com benzoquinona sem a presença de solvente e catalisada por ácido acético, levando à formação dos compostos 6-aryl-benzo[4,5]imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridin-10-ol (Esquema 12).



Foram realizados testes biológicos e de *docking* molecular para essa nova série de derivados de imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas. Os autores concluíram que os compostos apresentaram atividade moderada à ótima contra quatro bactérias, além disso, os resultados de *docking* foram mais promissores para a molécula contendo o R = 2-CF<sub>3</sub> no anel (forte retirador de elétrons).

## 2.4 Visão Geral da Fotofísica

Compostos orgânicos que apresentam luminescência são denominados fluoróforos. Estes compostos emitem luz na faixa de comprimentos de onda do espectro visível (vis), ou seja, entre o infravermelho e o ultravioleta (UV). Na Figura 9, é possível observar as frequências e comprimentos de onda do espectro eletromagnético.<sup>40,41</sup>

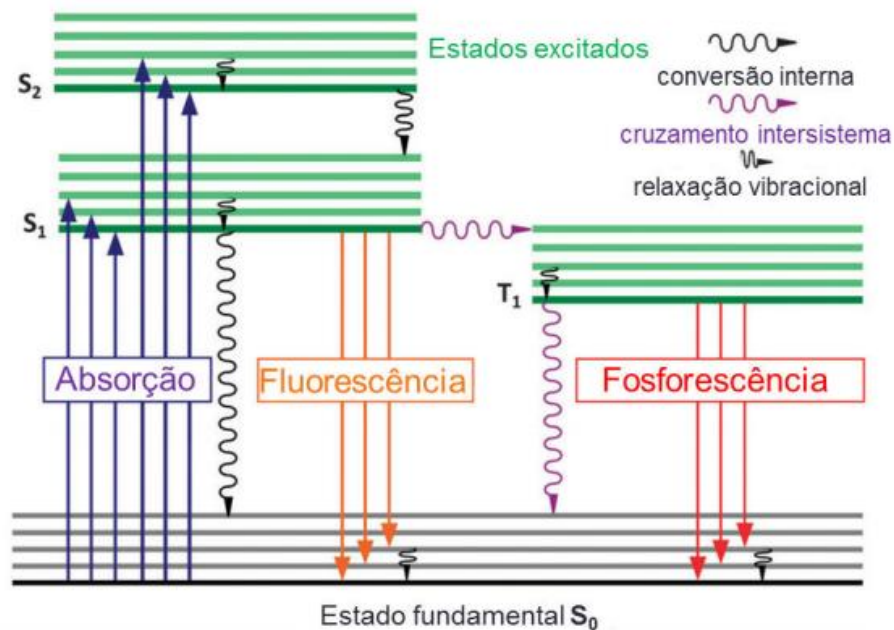


Neste contexto, a emissão de luz por determinada substância pode ocorrer de duas formas. Na fluorescência isso ocorre quando uma molécula absorve um fóton de luz e um elétron é promovido do estado fundamental ( $S_0$ ) para um estado excitado singlete ( $S_1$ ), após ocorre um relaxamento para o nível vibracional fundamental do estado excitado através da conversão interna (CI) e, por fim o retorno para o estado eletrônico fundamental com emissão de luz. Nesse processo, o elétron excitado não muda a orientação de spin, continuando desemparelhado e o retorno ao estado fundamental ocorre rapidamente, na ordem de  $10^{-8} \text{ s}^{-1}$  e o seu tempo de vida  $10^{-9} \text{ s}^{-1}$ .<sup>40,41</sup>

Já na fosforescência o elétron passa para o estado excitado tripleto ( $T_1$ ) antes de retornar ao estado fundamental, mudando sua orientação de spin e ficando emparelhado com o elétron que permaneceu no estado fundamental. Nesse caso, as transições para o estado fundamental são proibidas por spin, levando a taxas de emissão mais lentas, na faixa de  $10^3$ - $10^0$  s<sup>-1</sup>.<sup>40,41</sup>

Estes processos de absorção e emissão estão ilustrados pelo diagrama de Jablonski,<sup>42</sup> como pode ser visualizado na Figura 10.

Figura 10 – Diagrama de Jablonski



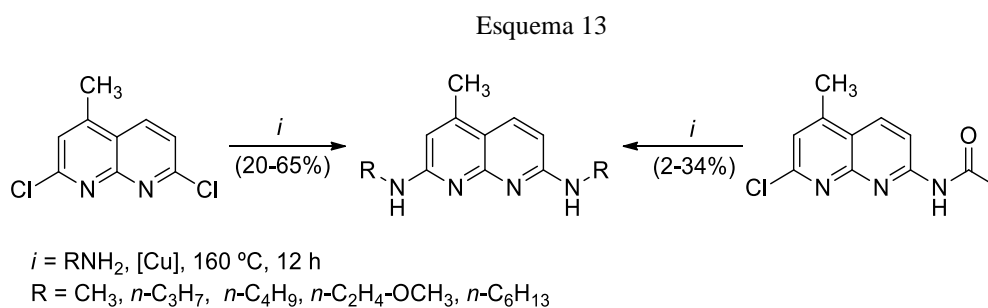
Através do diagrama da figura 10, pode-se observar que a emissão de luz tem uma energia menor que a energia do fóton absorvido, pois parte da energia é perdida para vizinhança. A diferença do comprimento de onda da absorção e emissão é denominada Deslocamento de Stokes. Sendo assim, moléculas que apresentam elevados deslocamentos de Stokes, ou seja, uma distância grande entre as bandas máximas de absorção e emissão, podem ser úteis para aplicações como sondas ou marcadores fluorescentes.<sup>40,41,43</sup>

Outro parâmetro de grande importância entre as características para potenciais aplicações de fluoróforos é o rendimento quântico de fluorescência ( $\Phi_f$ ), este parâmetro expressa a razão entre o número de fótons emitidos  $n_{em}$  por fluorescência e o número de

fótons absorvidos  $n_{\text{abs}}$  pela amostra. Uma molécula apresenta significativa fluorescência quando sua eficiência quântica tiver considerável magnitude entre 0,1 e 1,0.<sup>41</sup>

Tendo em vista que a presença de fluorescência em compostos orgânicos possibilita sua aplicação em diversas áreas do conhecimento, como na química de materiais (sondas fluorescentes, OLEDs e OFETs),<sup>22-24</sup> a síntese de moléculas com potenciais atividades fotofísicas vem sendo desenvolvida por diversos pesquisadores. Neste contexto, destaca-se a utilização de compostos heterocíclicos como, por exemplo, derivados naftiridínicos,<sup>34,44</sup> imidazólicos<sup>45</sup> e a fusão destes núcleos com outros heterociclos.<sup>32,46,47</sup>

Em 1999, Hoock e colaboradores<sup>34</sup> promoveram a síntese de 4-metil-2,7-dialquilamino-[1,8]naftiridinas por meio de uma substituição nucleofílica de derivados 2,7-dicloro- ou 7-acetamida-2-cloro-[1,8]naftiridina, na presença de diferentes alquilaminas, catalisada por cobre, a 160 °C por 12 h. A síntese levou a formação dos produtos com rendimentos entre 20 – 65% quando utilizado o precursor diclorado e 2 – 34% para a reação com 7-acetamida-2-cloro-[1,8]naftiridina como precursor (Esquema 13).

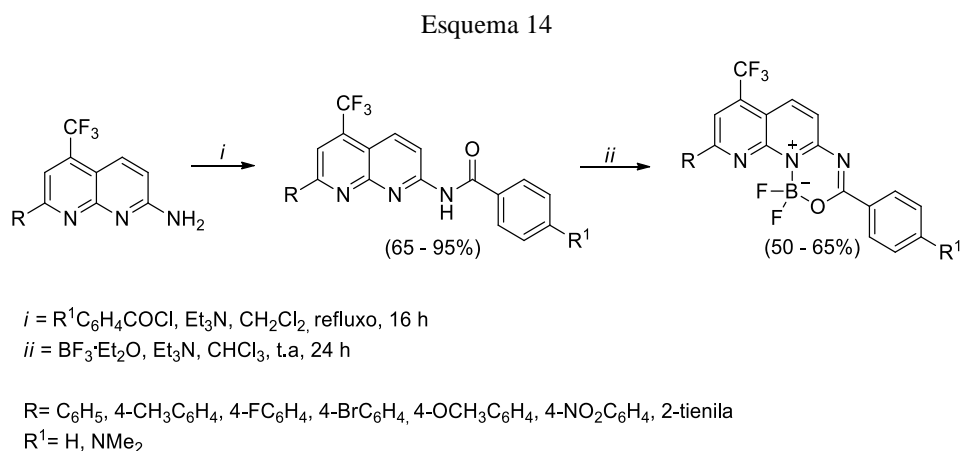


Estas moléculas apresentaram rendimentos quânticos na faixa de 0,19 a 0,28. Porém, estes dados são baixos quando comparados com a fluoresceína que já é utilizada como marcador fluorescente.

Em 2016, Bonacorso e colaboradores<sup>44</sup> utilizaram sistemas 1,8-naftiridínicos como blocos precursores para síntese de oxadiazaborininos onde avaliaram a influência dos substituintes nas propriedades fotofísicas (absorção e emissão, rendimento quântico, deslocamentos de Stokes e potencial redox). Sendo assim, a rota sintética iniciou-se com a reação das respectivas 2-amino-1,8-naftiridinas com cloretos ácidos na presença de trietilamina, utilizando diclorometano como solvente, na temperatura de refluxo, em um tempo reacional de 16 h, levando a formação das



amidas substituídas com rendimentos de 65 – 95 %. Após, estas amidas reagiram com  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  em meio básico por 24 horas, em temperatura ambiente e utilizando clorofórmio como solvente, o que levou à formação dos compostos oxadiazaborininos em rendimentos que variaram de 50 – 65%. O esquema 14 ilustra a rota sintética utilizando 1,8-naftiridinas como precursores.

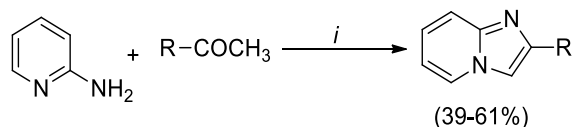


Foi possível concluir que essa série de compostos  $\text{BF}_2$ -naftiridínicos apresentaram rendimentos quânticos moderados e os melhores deslocamentos de Stokes (197 e 220 nm) foram para os compostos contendo substituintes doadores de elétrons ( $\text{R} = 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}^1 = \text{NMe}_2$ ) e os com sistema *push-pull* (um substituinte doador e outro retirador de elétrons), sendo  $\text{R} = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  e  $\text{R}^1 = \text{NMe}_2$ , respectivamente.

A variedade de aplicação dessas moléculas oxadiazaborinios possibilitou, ainda, a realização de estudos de absorção de dois fótons.<sup>48</sup> Sendo assim, os autores relataram que os melhores resultados foram obtidos para os compostos com um grupo retirador de elétrons na porção naftiridínica ( $\text{R} = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  e  $\text{R}^1 = \text{H}$ ) e com sistema *push-pull* ( $\text{R} = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  e  $\text{R}^1 = \text{NMe}_2$ )

Os derivados imidazolopiridínicos são altamente fluorescentes na região do visível e apresentam grandes deslocamentos de Stokes,<sup>32</sup> possibilitando sua aplicação como laser de corante,<sup>46</sup> sensor fluorescente e biomarcador.<sup>47</sup> Gryko e colaboradores<sup>46</sup> realizaram, em 2012, a síntese *one-pot* para obtenção de imidazolopiridinas através da reação entre 2-aminopiridina com diferentes cetonas, na presença de iodo molecular ( $\text{I}_2$ ) e hidróxido de sódio ( $\text{NaOH}$ ) com o intuito de observar a existência do fenômeno de transferência intramolecular de prótons no estado excitado (ESIPT) (Esquema 15).

Esquema 15



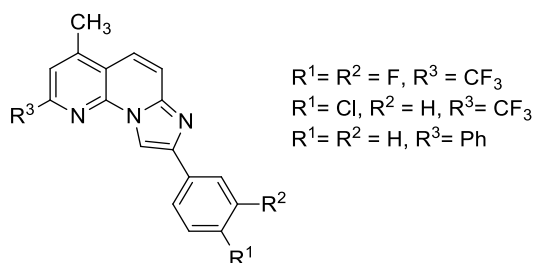
$i = I_2, NaOH (45\%, aq)$

R= Arila, heteroarila

Os autores relatam que realizaram a síntese das imidazolo[1,2-*a*]piridinas substituídas com rendimentos que variaram entre 39–61% e todos os compostos possuindo o substituinte hidroxifenil na posição C-2 exibiram ESIPT em todos os solventes testados (tolueno, DCM, ACN), com exceção do MeOH, devido às interações de hidrogênio com das hidroxilas dos compostos imidazolopiridinas com o solvente.

Vijila e colaboradores,<sup>32</sup> em 2000, realizaram estudos de absorção e emissão, deslocamentos de Stokes e meia vida de fluorescência para derivados de imidazolonaftiridinas (Figura 11).

Figura 11 – Estrutura molecular de imidazolo-1,8-naftiridinas substituídas



Os autores relataram que as características de absorção e emissão para esses três derivados imidazolonaftiridínicos foram estudados em solventes orgânicos polares (acetato de etila, acetato de *n*-butila, acetonitrila e metanol) e apolar (hexano, tolueno, benzeno, clorofórmio, diclorometano). Os resultados indicaram que a mudança nos substituintes alterou os resultados de rendimento quântico de fluorescência, meia vida e absorção e emissão, para esses derivados.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos, a numeração e a nomenclatura dos compostos sintetizados, assim como, as rotas sintéticas já desenvolvidas, incluindo a discussão da otimização das condições reacionais, a purificação dos produtos, a elucidação estrutural e a identificação dos compostos isolados por técnicas espectroscópicas e espectrométricas, e os mecanismos propostos para a formação dos produtos.

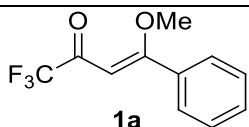
Inicialmente será apresentada a síntese dos precursores  $\beta$ -alcoviniltrifluormetil cetonas (**1a-g**),<sup>49-61</sup> 2-amino-[1,8]naftiridinas (**3a-g**)<sup>25</sup> e 2-bromo-1-(aril/heteroaril)etanonas (**5a-g**),<sup>26</sup> conforme descrito pela literatura.

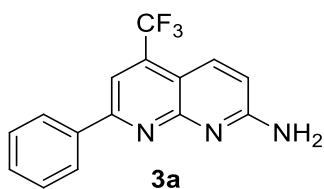
Posteriormente serão apresentados e discutidos os dados referente à síntese e otimização de uma rota sintética para o desenvolvimento de uma série inédita de 2,8-di(aril/heteroaril)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (**6**), assim como sua caracterização através de métodos espectrométricos e espectroscópicos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H HMBC e HSQC.

#### 3.1 Nomenclatura e Numeração dos Compostos

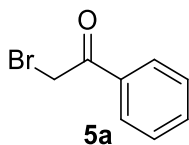
As nomenclaturas adotadas para os compostos sintetizados seguiram as normas da União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC). Na Tabela 1, estão representadas as estruturas e numerações de exemplos dos compostos químicos sintetizados e relativos às séries **1**, **3**, **5**, **6**.

Tabela 1 – Exemplos de nomenclatura para compostos das séries sintetizadas

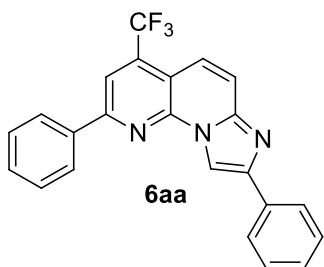
Composto	Nome (IUPAC)
 <p style="text-align: center;"><b>1a</b></p>	4-alcóxi-4-fenil-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona



2-amino-5-trifluorometil-7-fenil-  
1,8-naftiridina



2-bromo-1-feniletanona



2,8-difenil-4-  
(trifluorometil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina

### 3.1.1 Nomenclatura específica para o sistema imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (6)

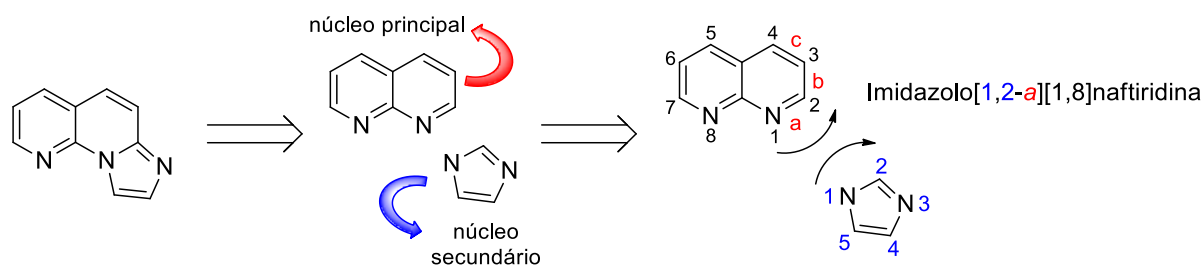
Para atribuir a nomenclatura para uma estrutura com um sistema de núcleos geminados, deve-se seguir a nomenclatura sistemática de Hantzsch-Widman,<sup>62</sup> sendo assim, inicialmente, separa-se os dois núcleos e definir qual será o núcleo principal. Essa escolha é feita com base no heterociclo que apresentar mais quantidade dos itens abaixo:

- ✓ Anel contendo átomos de nitrogênio;
- ✓ Presença de heteroátomos diferente do nitrogênio;
- ✓ Maior número de anéis;
- ✓ Anel maior;
- ✓ Maior quantidade de heteroátomos;
- ✓ Maior quantidade de heteroátomos diferentes entre si;
- ✓ Maior quantidade de heteroátomos com mais alta prioridade;
- ✓ Heteroátomos com menor numeração.

Sendo assim, para o sistema em questão em que se tem um núcleo 1,8-naftiridínico, que contém dois átomos de nitrogênio e dois anéis de 6 membros, enquanto que o núcleo imidazolínico, embora tenha, também, dois átomos de nitrogênio, possui um único anel de 5 membros, conclui-se que a naftiridina é o núcleo principal. Sendo assim, o nome do composto será imidazolo[1,8]naftiridina.

Após, deve-se indicar em qual face está ocorrendo a fusão dos núcleos. Então, deve-se numerar os átomos dos dois núcleos separadamente, sendo que são atribuídas letras às faces entre os átomos, ou seja, a face entre os átomos 1 e 2 é denominada face “a” e, assim, sucessivamente. A posição de fusão do núcleo principal será indicada pela respectiva letra e para o núcleo secundário utiliza-se os números, ou seja, os átomos 1 e 2 do imidazolo estão fundidos à face “a” da naftiridina (Figura 12). Nota-se que a numeração dos núcleos acontece de forma convergente (indicado pelas setas na figura 12), por isso temos a nomenclatura imidazolo[1,2-*a*]naftiridina. Em caso de numeração divergente, inverte-se os números levando a nomenclatura [2,1-*a*].

Figura 12 – Nomenclatura para o sistema imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina

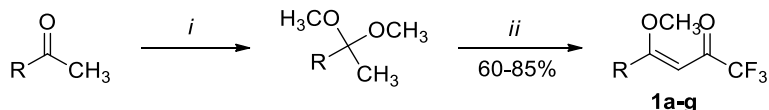


## 3.2 Síntese dos Precursores 1, 3, 5 e dos Heterociclos-alvo 6

### 3.2.1 Síntese de 4-Alcóxi-4-(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-buten-2-onas (1a-g)

A síntese destes precursores inicia-se com a reação de acetalização das respectivas cetonas e posterior acilação destes acetais com anidrido trifluoracético formando as  $\beta$ -alcoxiviniltrifluormetil cetonas (**1a-g**), conforme metodologias já descritas na literatura (Esquema 16).<sup>49-61</sup>

Esquema 16



*i* = *p*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H, HC(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH anidro, t.a, 24 h

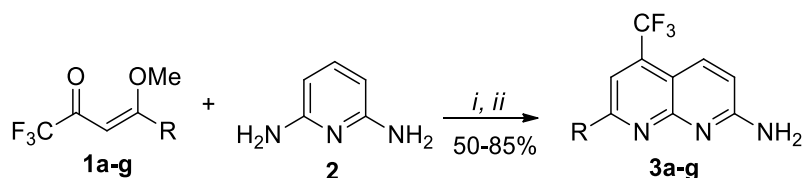
*ii* = (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Py, CHCl<sub>3</sub> anidro, 45 °C, 16 h

R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-naftila, 2-tienila, 2-furila

### 3.2.2 Síntese de 2-Amino-5-trifluormetil-7-(aril/heteroaril)-1,8-naftiridinas (3a-g)

Os compostos 2-amino-1,8-naftiridinas **3** foram obtidos através da reação de 2,6-diaminopiridina com as respectivas  $\beta$ -alcoxiviniltrifluormetil cetonas (**1**) utilizando metanol como solvente, em um tempo reacional de 2 horas a 0 °C e após 24 horas na temperatura de refluxo, conforme descrito previamente na literatura<sup>25</sup> (Esquema 17). Os compostos **3a-g** foram purificados por recristalização em EtOH, identificados por ponto de fusão e RMN de <sup>1</sup>H antes de sua utilização no passo reacional subsequente por comparação com dados de caracterização descritos na literatura.

Esquema 17



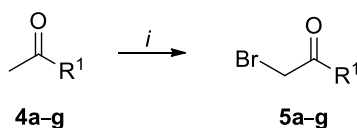
*i* = **1a-g** (1eq), **2** (1eq), MeOH (8mL), 0 °C, 2 h, *ii* = Refluxo, 24 h

R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-naftila, 2-tienila, 2-furila

### 3.2.3 Síntese de 2-Bromo-1-(aril/heteroaril)etanona (5a-g)

Os compostos **5a-g** foram sintetizados seguindo metodologia descrita na literatura<sup>26</sup> a partir de reações de halogenação de diferentes aril metil cetonas (**4a-g**) com bromo elementar (Br<sub>2</sub>), levando à formação das respectivas 2-bromo-1-(aril/heteroaril)etanonas (Esquema 18). Os compostos **5a-g** foram utilizados no passo reacional subsequente sem purificações prévias e identificados por ponto de fusão e RMN de <sup>1</sup>H por comparação com dados de caracterização descritos na literatura.

Esquema 18



*i* = **4** (1eq), Br<sub>2</sub> (1eq), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (10 mL), t.a., 30 min

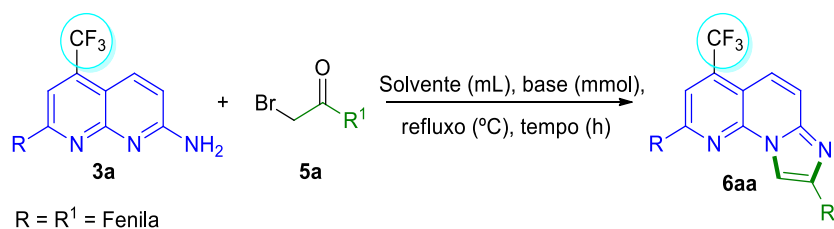
R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-naftila, 2-tienila, 2-furila

### 3.2.4 Síntese de 2,8-Di(aril/heteroaril)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (**6**)

Considerando que os compostos **6** era inéditos até o momento, fez-se necessário a otimização das condições reacionais com o objetivo de se obter o melhor rendimento a partir da rota sintética proposta. Desta forma, selecionou-se o composto 2-amino-5-trifluormetil-7-fenil-1,8-naftiridina (**3a**) e 2-bromo-1-feniletanona (**5a**) como precursores para efetuar a otimização.

Neste contexto, inicialmente realizou-se a obtenção do composto 2,8-difenil-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (**6aa**) segundo condições descritas na literatura para sínteses similares.<sup>36,47</sup> Em sequência, realizaram-se tentativas sintéticas visando a otimização para a obtenção do produto desejado **6aa**. A tabela 2 apresenta as condições reacionais consideradas e realizadas na otimização sintética para o composto **6aa**.

Tabela 2 – Otimização das condições reacionais para a obtenção do composto **6aa**



Entrada <sup>a</sup>	Tempo (h)	Base (mmol)	Solvente	Rendimento <sup>b</sup> (%)
1	4	-	EtOH	35
2	4	NaHCO <sub>3</sub> (1,5)	EtOH	53
3	3	NaHCO <sub>3</sub> (1,5)	EtOH	64
4	2	NaHCO <sub>3</sub> (1,5)	EtOH	74
5	1	NaHCO <sub>3</sub> (1,5)	EtOH	56
6 <sup>c</sup>	2	NaOH (1,5)	EtOH	-
7 <sup>c</sup>	2	DMAP (1,5)	EtOH	-
8	2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5)	EtOH	41
9	2	NaHCO <sub>3</sub> (3)	EtOH	48
10	2	NaHCO <sub>3</sub> (1)	EtOH	49
11	2	NaHCO <sub>3</sub> (1,5)	MeOH	25
12	2	NaHCO <sub>3</sub> (1,5)	CH <sub>3</sub> CN	44
13	2	NaHCO <sub>3</sub> (1,5)	CHCl <sub>3</sub>	57
14	2	NaHCO <sub>3</sub> (1,5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	41

15	2	NaHCO <sub>3</sub> (1,5)	1,4-Dioxano	46
16	2	NaHCO <sub>3</sub> (1,5)	1-Butanol	66
17	2	NaHCO <sub>3</sub> (1,5)	EtOH/H <sub>2</sub> O	49

<sup>a</sup> Condições reacionais: **3** (1,1 mmol), **5** (1 mmol), solvente (20 mL), temperatura de refluxo. <sup>b</sup> Rendimento obtido após recristalização em EtOH. <sup>c</sup> Recuperação do material de partida.

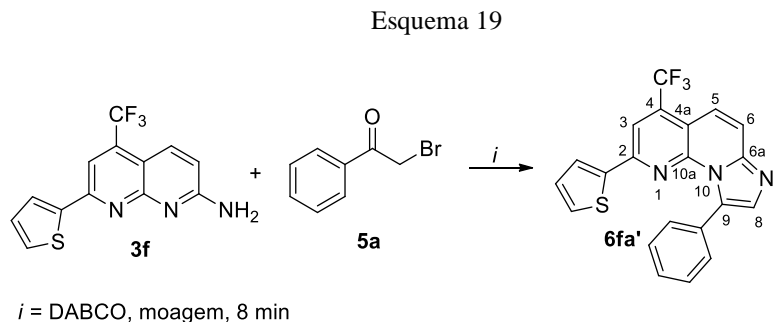
De acordo com a tabela 2, inicialmente utilizou-se etanol como solvente, em um tempo reacional de 4 horas sem a presença de base<sup>36</sup> sendo observado um rendimento de somente 35% (Entrada 1). Visando a melhora deste resultado, na entrada 2, utilizou-se 1,5 mmol de bicarbonato de sódio como base,<sup>47</sup> levando ao aumento do rendimento para 53%, observando que a presença de base é necessária para otimizar a reação. Na entrada 3, diminuiu-se o tempo reacional para 3 horas o que levou a um maior rendimento de 64%. Delimitando que a diminuição do tempo reacional demonstrou ser eficaz para o aumento do rendimento da reação, nas entradas 4 e 5, as reações foram realizadas no tempo reacional de 2 e 1 hora, levando a um rendimento de 74% e 56%, respectivamente. Fixando, então, 2 horas como tempo reacional, nas entradas 6-8 avaliou-se a influência de diferentes tipos de base na reação: hidróxido de sódio,<sup>46</sup> dimetilaminopiridina<sup>63</sup> e carbonato de potássio, respectivamente, obtendo-se apenas a recuperação do material de partida (entradas 6 e 7) e rendimento de 41% (entrada 8). Nas entradas 9 e 10 avaliou-se o aumento ou diminuição, respectivamente, na proporção de bicarbonato de sódio e ambas levaram a menores rendimentos, 48% e 49%, respectivamente. Posteriormente, nas entradas 11-17 avaliou-se a influência do solvente na reação,<sup>36,47,64</sup> observando que, tanto solventes polares (entradas 11 e 12), solventes apolares (entradas 13 e 14), solventes com maior ponto de ebulição (entradas 15 e 16) ou mistura de solventes (entrada 17) não proporcionaram o acréscimo nos valores de rendimentos.

Desta forma, estabeleceu-se que a melhor condição reacional para a obtenção do composto **6aa** está demonstrada na entrada 4, com um rendimento de 74%. Nesta entrada, utilizou-se 1,1 mmol de 2-amino-5-trifluormetil-7-fenil-1,8-naftiridina (**3a**), 1 mmol de 2-bromo-1-feniletanona (**5a**), 1,5 mmol de bicarbonato de sódio, em 20 mL de etanol, à 80 °C e um tempo reacional de 2 horas. Esta condição foi utilizada como padrão para realizar a síntese da série inédita de compostos 2,8-di(aril/heteroaril)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (**6**).

Considerando a possibilidade da formação dos compostos 6,9-dissubstituídos descrito por Boda e colaboradores,<sup>19,33</sup> realizou-se uma reação com os precursores 2-amino-5-trifluormetil-7-(2-tienil)-1,8-naftiridina (**3f**) e 2-bromo-fenil-etanona (**5a**) catalisada por 4-



diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO) sem a presença de solvente, através de moagem por 8 minutos, com a finalidade de obter um isômero 2,9-dissubstituído (**6fa'**) (Esquema 19).



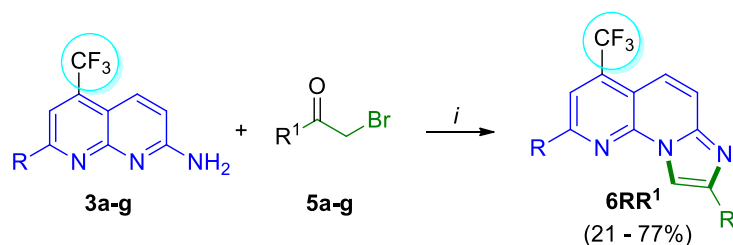
Através da caracterização por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  que será apresentada no tópico 3.5.2 desta dissertação, observou-se que não houve a formação deste isômero 2,9-dissubstituído (**6fa'**), mas sim do composto **6fa** (2,8-dissubstituído).

### 3.3 Purificação de 2,8-Di(aril/heteroaril)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (6)

A purificação da série sintetizada **6** foi realizada da seguinte forma: finalizado o tempo reacional, determinado por CCD, evaporou-se o solvente à pressão reduzida, adicionou-se 20 mL de clorofórmio e extraiu-se a reação com água (3 x 20 mL). A água residual foi removida da fase orgânica utilizando sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e os produtos purificados através de recristalização em etanol.

Os compostos obtidos apresentaram-se na forma de sólidos amarelos, laranjas e verdes e com rendimentos de 21 a 77%. Todos os produtos obtidos foram identificados por técnicas espectroscópicas de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{19}\text{F}$  e HRMS. Sendo assim, os valores de rendimentos, pontos de fusão e características físicas dos compostos **6** encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3 – Características físicas, rendimentos e massas de alta resolução dos compostos 2,8-di(aryl/heteroaryl)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-a][1,8]naftiridina (**6**).



$i$  = NaHCO<sub>3</sub> (1,5 mmol), EtOH (20 mL), 80 °C, 2 h.

R = R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-naftila, 2-tienila, 2-furila

Nº	R, R <sup>1</sup>	Rend. (%)	Característica física	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS <sup>a</sup> Cal./Exp. [M+H] <sup>+</sup>
<b>6aa</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	74	Sólido amarelo	258-260	C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> 389,37	390,1213/390,1228
<b>6ab</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	56	Sólido amarelo	222-224	C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O 419,40	420,1318/420,1311
<b>6ac</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	37	Sólido amarelo	240-242	C <sub>23</sub> H <sub>13</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> 468,27	468,0318/468,0334
<b>6ad</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72	Sólido amarelo	278-280	C <sub>24</sub> H <sub>13</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> 457,3705	458,1086/458,1081
<b>6ae</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 2-Naftila	26	Sólido amarelo	238-240	C <sub>27</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> 439,43	440,1369/440,1374
<b>6af</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 2-Tienila	40	Sólido verde	244-246	C <sub>21</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S 395,40	396,0777/396,0785
<b>6ag</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 2-Furila	40	Sólido amarelo	192-194	C <sub>21</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O 379,33	380,1005/380,1018
<b>6ba</b>	4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	77	Sólido amarelo	201-203	C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O 419,40	420,1318/420,1332
<b>6ca</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	58	Sólido amarelo	240-243	C <sub>23</sub> H <sub>13</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> 468,27	468,0318/468,0306
<b>6da</b>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	21	Sólido amarelo	240-242	C <sub>24</sub> H <sub>13</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> 457,3705	458,1086/458,1107
<b>6ea</b>	2-Naftila, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	70	Sólido amarelo	201-203	C <sub>27</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> 439,43	440,1369/440,1359
<b>6fa</b>	2-Tienila, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	30	Sólido amarelo	200-202	C <sub>21</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S 395,40	396,0777/396,0786
<b>6ga</b>	2-Furila, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	39	Sólido amarelo	256-258	C <sub>21</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O 379,33	380,1005/380,1014
<b>6bb</b>	4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	22	Sólido amarelo	195-197	C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 449,42	450,1424/450,1417
<b>6bd</b>	4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	77	Sólido amarelo	251-253	C <sub>25</sub> H <sub>15</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O 487,39	488,1192/488,1198
<b>6db</b>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	22	Sólido amarelo	210-212	C <sub>25</sub> H <sub>15</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O 487,39	488,1192/488,1216
<b>6dd</b>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	34	Sólido amarelo	281-283	C <sub>25</sub> H <sub>12</sub> F <sub>9</sub> N <sub>3</sub> 525,36	526,0960/526,0958

Conforme pode ser observado na Tabela 3, os rendimentos dos compostos **6** variaram de 21–77%. Comparando os valores de rendimento considerando os diferentes grupos R substituintes na porção naftiridínica, foi observado que compostos contendo grupos fortemente doadores de elétrons como **6ba** (R = 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 77%) e **6ea** (R = 2-Naftila, R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 70%) apresentaram melhores rendimentos. Enquanto o composto contendo substituinte retirador de elétrons, **6da** (R = 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 21%) apresentou menor rendimento.

Analisando os substituintes do grupo R<sup>1</sup>, ligados a porção imidazolínica, observou-se que os melhores rendimentos foram para os compostos contendo grupos retiradores de elétrons **6ad** (R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 72%). Enquanto os compostos contendo grupos doadores de elétrons **6ab** (R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 56%) **6ae** (R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = 2-Naftila, 26%) apresentaram menores rendimentos.

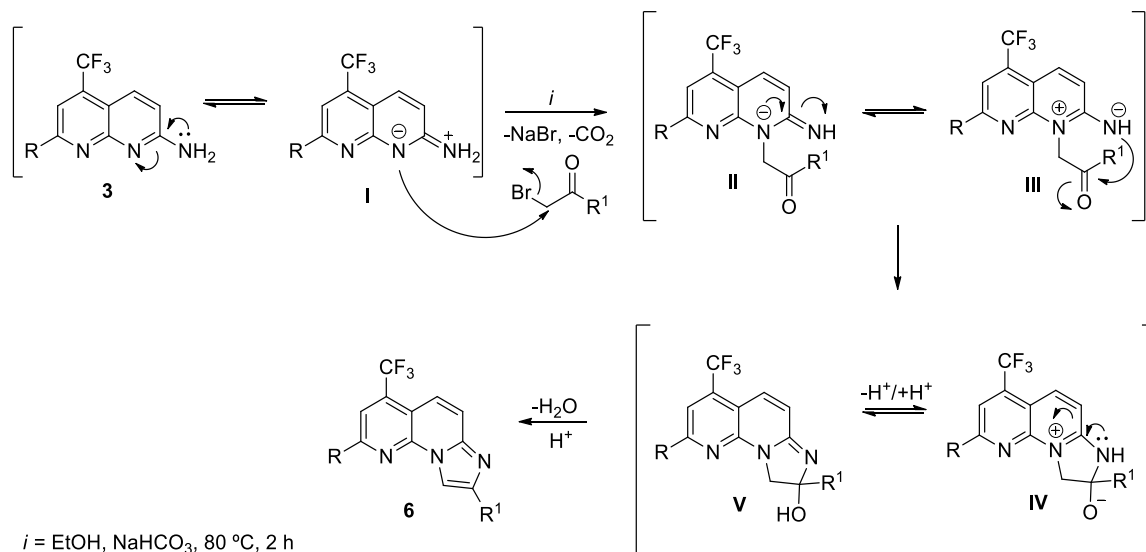
Quando se substituiu tanto R quanto R<sup>1</sup> por sistemas doadores e retiradores de elétrons, observou-se que o melhor rendimento foi para o composto **6bd** com um grupo doador de elétrons na porção naftiridínica e um grupo retirador de elétrons na porção imidazolínica (R = 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 77%). Enquanto que os compostos **6bb** (R = R<sup>1</sup> = 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 22%), **6dd** (R = R<sup>1</sup> = 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 34%) e **6db** (R = 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 22%) apresentaram rendimentos menores.

Estes resultados de rendimentos estão de acordo com o mecanismo reacional proposto (ver item 3.7 desta dissertação) para formação de imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (**6**), uma vez que grupos doadores de elétrons no substituinte R da 2-amino[1,8]naftiridina (**3**) tornam o nitrogênio responsável pelo primeiro ataque mais nucleofílico. Em contraste, grupos retiradores de elétrons no grupo substituinte R<sup>1</sup> do precursor bromo-etanona (**5**) tornam o carbono halogenado mais eletrofílico, facilitando a reação.

### 3.7 Proposta de Mecanismo Reacional para a Síntese de Imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (**6**)

Para melhor esclarecimento quanto à formação dos compostos **6**, no Esquema 20 está detalhado o mecanismo proposto para a formação de imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (**6**) com base na literatura<sup>31,63,65</sup> para a formação de compostos similares.

Esquema 20



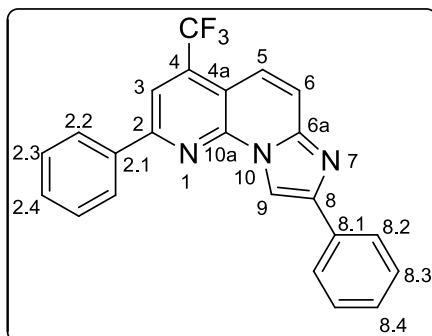
Inicialmente, a 2-aminonaftiridina está em ressonância com a espécie **I** e o par de elétrons do nitrogênio atacará o carbono halogenado do composto **5** através de uma reação de substituição nucleofílica intermolecular ocorrendo a eliminação de  $\text{NaBr}$  e  $\text{CO}_2$  no meio reacional e levando à formação do intermediário **II** que por sua vez estará em ressonância com **III**. Após, o par de elétrons do  $\text{NH}$  no intermediário **III** atacará o carbono carbonílico por meio de uma reação de ciclização intramolecular para formar o intermediário **IV** que após a deslocalização de cargas e eliminação de  $\text{H}_2\text{O}$  resultará no produto desejado (**6**).

### 3.5 Identificação Espectroscópica dos Compostos 2,8(9)-di(aryl/heteroaryl)-4-(trifluorometil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (**6**)

#### 3.5.1 Identificação Espectroscópica dos Compostos 2,8-Di(aryl/heteroaryl)-4-(trifluorometil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (**6**)

A caracterização estrutural completa dos compostos **6** foi realizada por meio de técnicas de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{19}\text{F}$ . Neste sentido, com o intuito de uma correta atribuição dos sinais para os compostos obtidos, fez-se o uso da espectroscopia de RMN bidimensional de  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HMBC e HSQC. Portanto, nesta seção serão discutidos, como exemplo, apenas os dados espectrais do composto **6aa** (Figura 13), uma vez que os demais seguem o mesmo padrão espectral.

Figura 13 – Representação estrutural demonstrando a numeração dos átomos principais para o composto **6aa**.

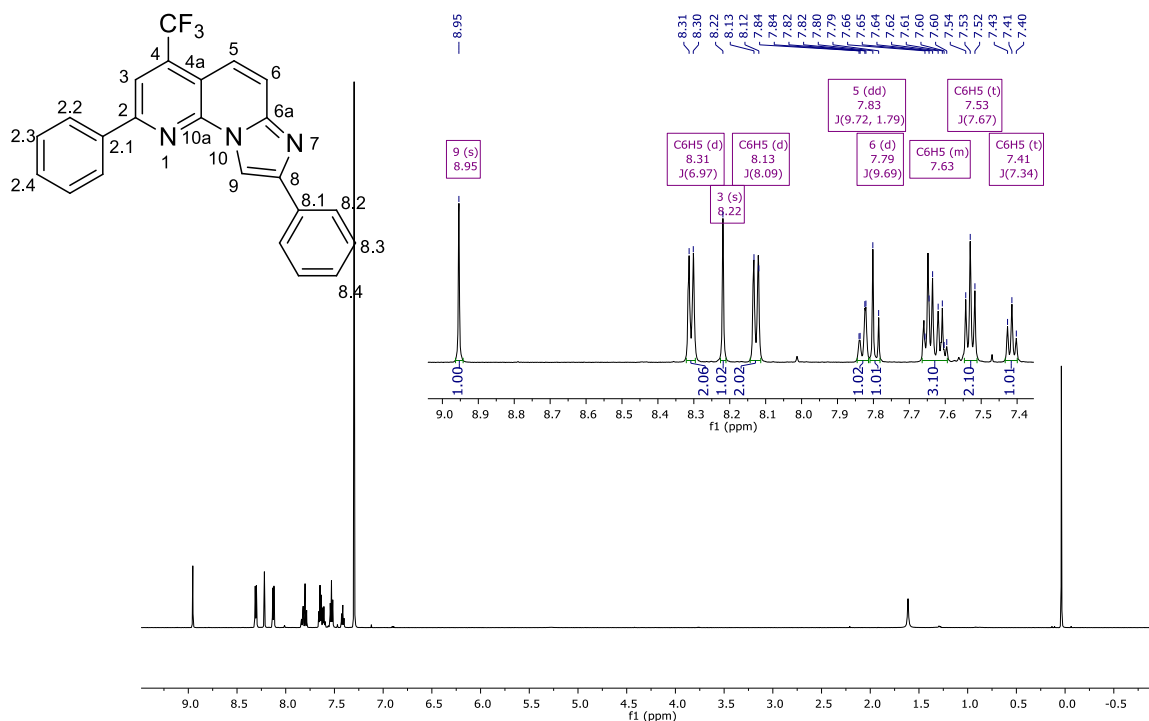


### 3.5.1.1 RMN de $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ , $^{19}\text{F}$ , $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ HMBC e HSQC

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da série de compostos (**6**) foram registrados em  $\text{CDCl}_3$  utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As atribuições dos sinais foram baseadas em dados publicados na literatura<sup>36</sup> para compostos similares e em RMN 2D  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HMBC e HSQC. A numeração utilizada segue ordem arbitrária e a descrição dos sinais será feita partindo-se partindo do campo baixo (menor blindagem) para campo alto (maior blindagem) em relação ao TMS. Sendo assim, será apresentado os dados referente ao composto 2,8-difenil-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (**6aa**).

Sendo assim, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **6aa**, como pode-se observar na Figura 14, apresenta um simpleto referente ao hidrogênio H-9 pertencente ao núcleo imidazol na região de 8,95 ppm. Na região de 8,31 ppm observa-se um duplete com  $J = 6,97$  Hz alusivo aos hidrogênios H-2.2 e 2.2' da fenila ligada à naftiridina. O H-3 apresenta-se na forma de um simpleto com deslocamento químico de 8,22 ppm. Outro duplete é observado na região de 8,13 ppm com  $J = 8,09$  Hz pertencente aos hidrogênios H-8.2 e H-8.2' da fenila ligada ao imizadol. Observa-se um duplete de duplete com  $J = 9,7$  e 1,8 Hz na região de 7,83 ppm referente ao acoplamento do hidrogênio H-5 com os átomos de flúor do grupo  $\text{CF}_3$ . Além do mais, o hidrogênio H-6 apresenta-se na forma de um duplete com deslocamento químico de 7,79 ppm com  $J = 9,69$  Hz. Na região típica para sinais aromáticos registra-se um multiplete com deslocamento químico de 7,63 ppm, um tripleto com  $J = 7,67$  Hz na região de 7,53 ppm e outro tripleto na região de 7,41 ppm com  $J = 7,34$  Hz, ambos respectivos aos seis hidrogênios restantes das duas fenilas.

Figura 14 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6aa**.



No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  desacoplado obtido para o composto **6aa** (Figura 15) e que pode ser melhor visualizado pela expansão na Figura 16, observa-se um sinal referente ao carbono C-2 com deslocamento químico de 156,03 ppm; C-8 em 145,47 ppm; C-6a em 144,46 ppm; em 143,98 ppm o C-10a que estão diretamente ligados a átomos de nitrogênio, causando a desblindagem destes sinais para tal região. O carbono C-4, que está ligado ao  $\text{CF}_3$ , apresenta-se como um quarteto em 136,50 ppm e  $J= 32,29$  Hz devido ao acoplamento do carbono a duas ligações com os átomos de flúor. Os carbonos aromáticos relativos às fenilas apresentam-se com deslocamentos químicos na faixa de 136,88 a 126,02 ppm. O carbono  $\text{CF}_3$  apresenta-se em 122,96 ppm como quarteto com  $J= 274,95$  Hz. Em 119,94 ppm encontra-se o carbono C-6; o carbono C-5 em 119,42 ppm. Em 114,01 ppm observa-se o carbono C-3 na forma de quarteto com  $J= 5,13$  Hz, devido ao acoplamento deste carbono à três ligações com os átomos de flúor do grupo  $\text{CF}_3$ . O carbono C-4a apresenta-se em 112,77 ppm e em 108,12 ppm o carbono C-9.

Figura 15 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  à 150 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6aa**.

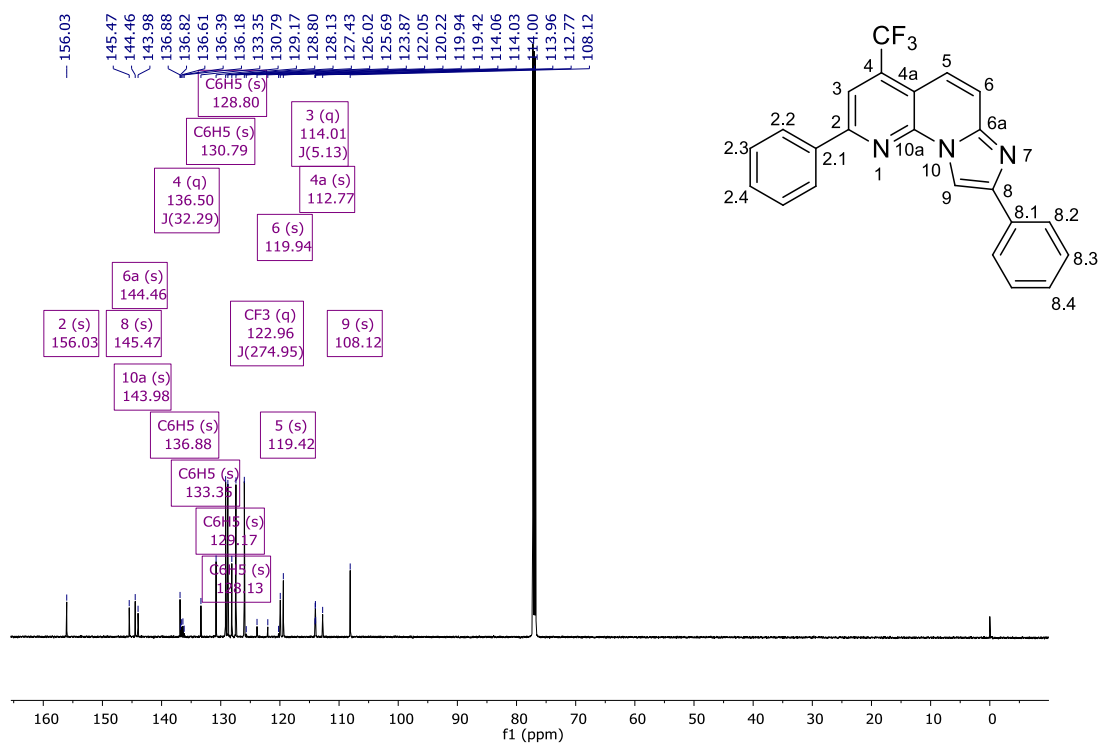
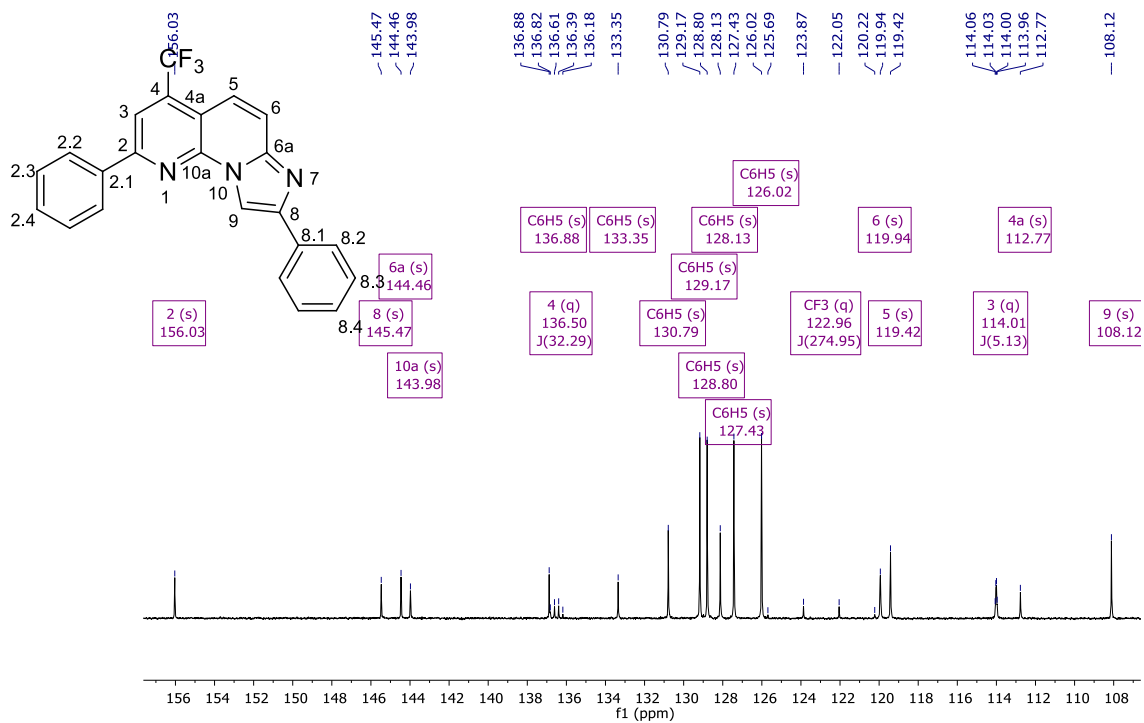
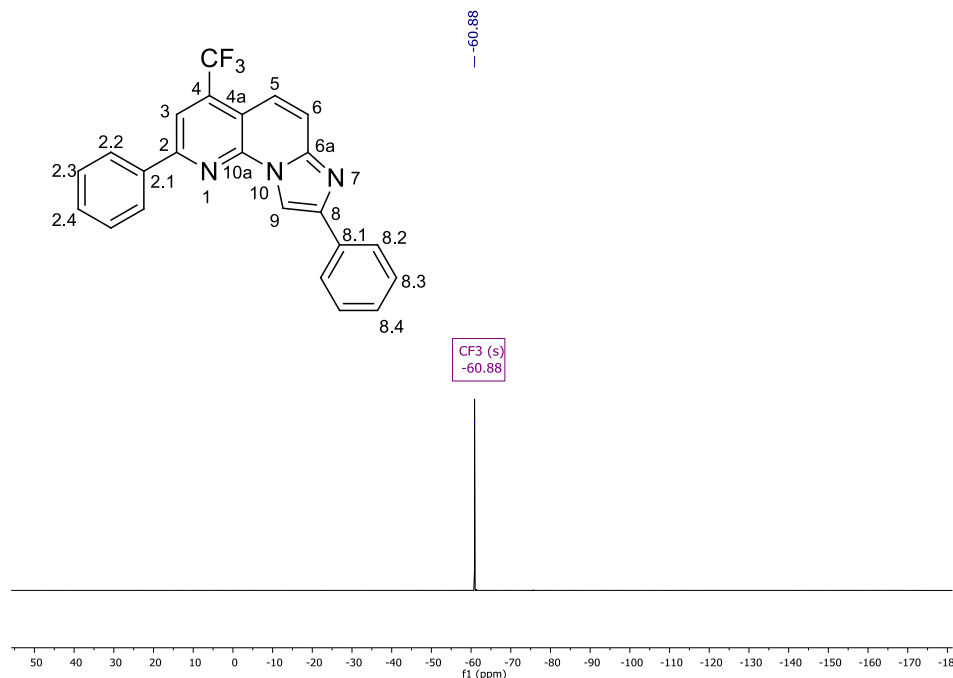


Figura 16 - Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  à 150 MHz para o composto **6aa**.



Neste contexto, no espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  (Figura 17) registrado para o composto **6aa**, utilizando o  $\text{CFCl}_3$  como referência externa, observa-se um sinal com deslocamento químico em -60,20 ppm relativo aos 3 átomos de flúor que estão de acordo com dados encontrados na literatura para estruturas similares.

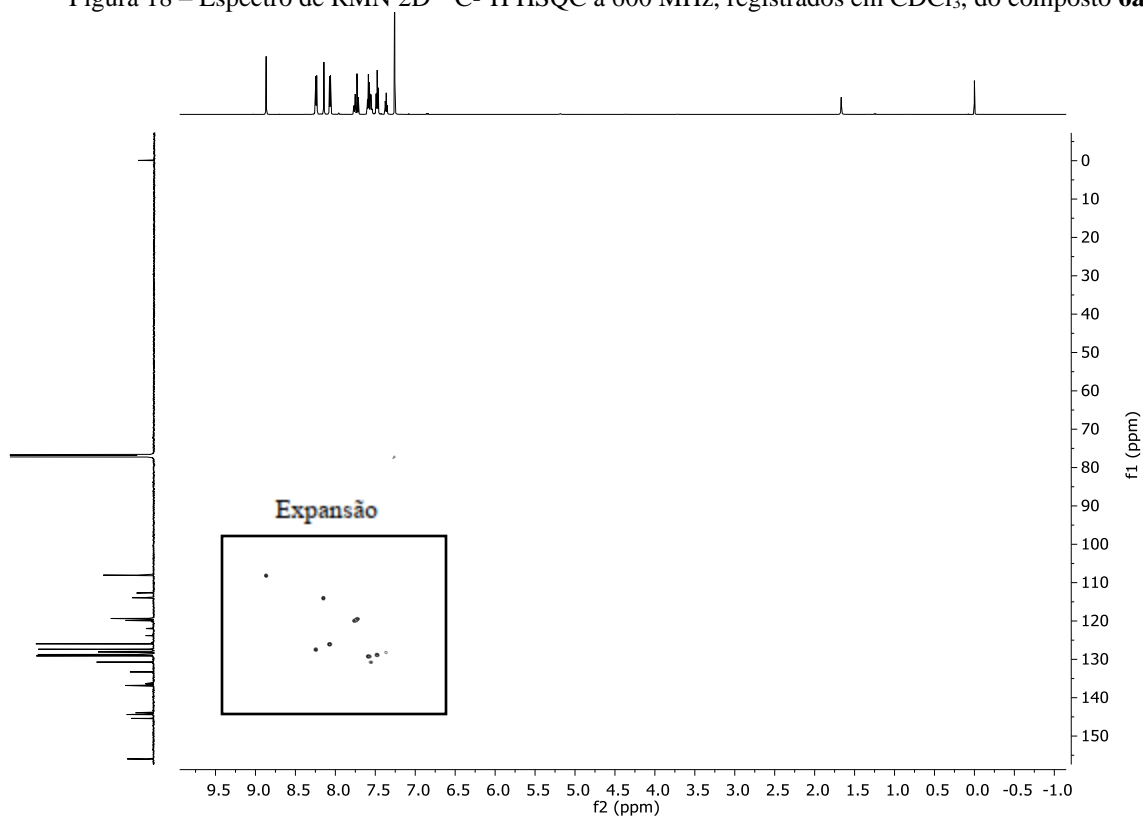
Figura 17 – Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  à 565 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6aa**.

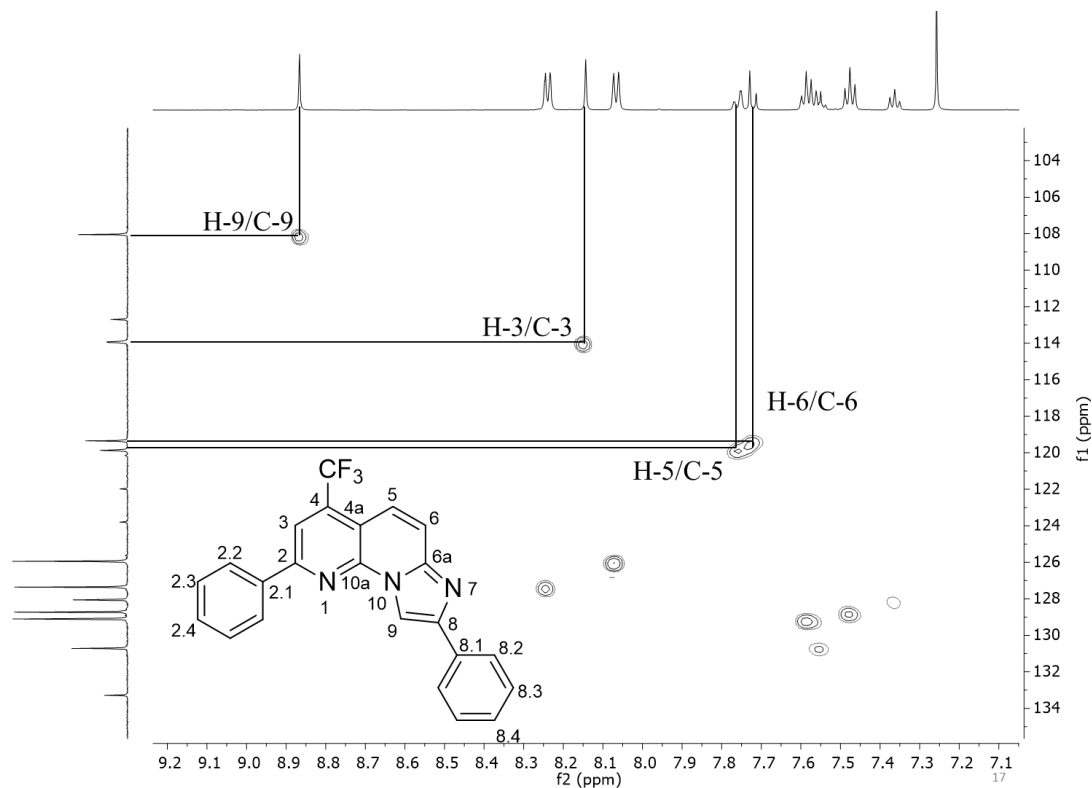


Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos demais compostos **6** encontram-se nos anexos desta dissertação. As variações nos deslocamentos químicos encontradas para os demais compostos foram atribuídas levando em consideração o efeito do substituinte R presente nos compostos.

De modo a complementar e realizar a atribuição correta dos sinais nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foi realizado o experimento de RMN em duas dimensões, tipo HSQC, que correlaciona hidrogênios e carbonos a uma ligação de distância (Figura 18). Uma vez que este experimento não foi suficiente para a atribuição exata dos sinais, fez-se necessária a realização do experimento HMBC que correlaciona hidrogênios e carbonos a duas e três ligações de distância (Figura 20). O espectro para o composto **6aa**, bem como as regiões do espectro foram expandidas para uma maior clareza da análise (Figuras 19 e 21).



Figura 18 – Espectro de RMN 2D  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HSQC à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$ , do composto **6aa**Figura 19 – Expansão do espectro de RMN 2D  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HSQC à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$ , do composto **6aa**



Na expansão apresentada na figura 19 é possível observar o acoplamento a uma ligação de distância entre o hidrogênio H-9 com o carbono C-9. Posteriormente, observa-se o acoplamento entre o hidrogênio H-3 a uma ligação com o carbono C-3.

Entretanto, este experimento não foi suficiente para a identificação dos hidrogênios H-5 e H-6 e os carbonos C-5 e C-6 pertencentes ao núcleo naftiridínico. Realizou-se, então, o experimento de RMN em duas dimensões do tipo HMBC, que correlaciona hidrogênios e carbonos a duas e três ligações de distância. (Figura 20)

Figura 20 – Espectro de RMN 2D  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HMBC à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$ , do composto **6aa**

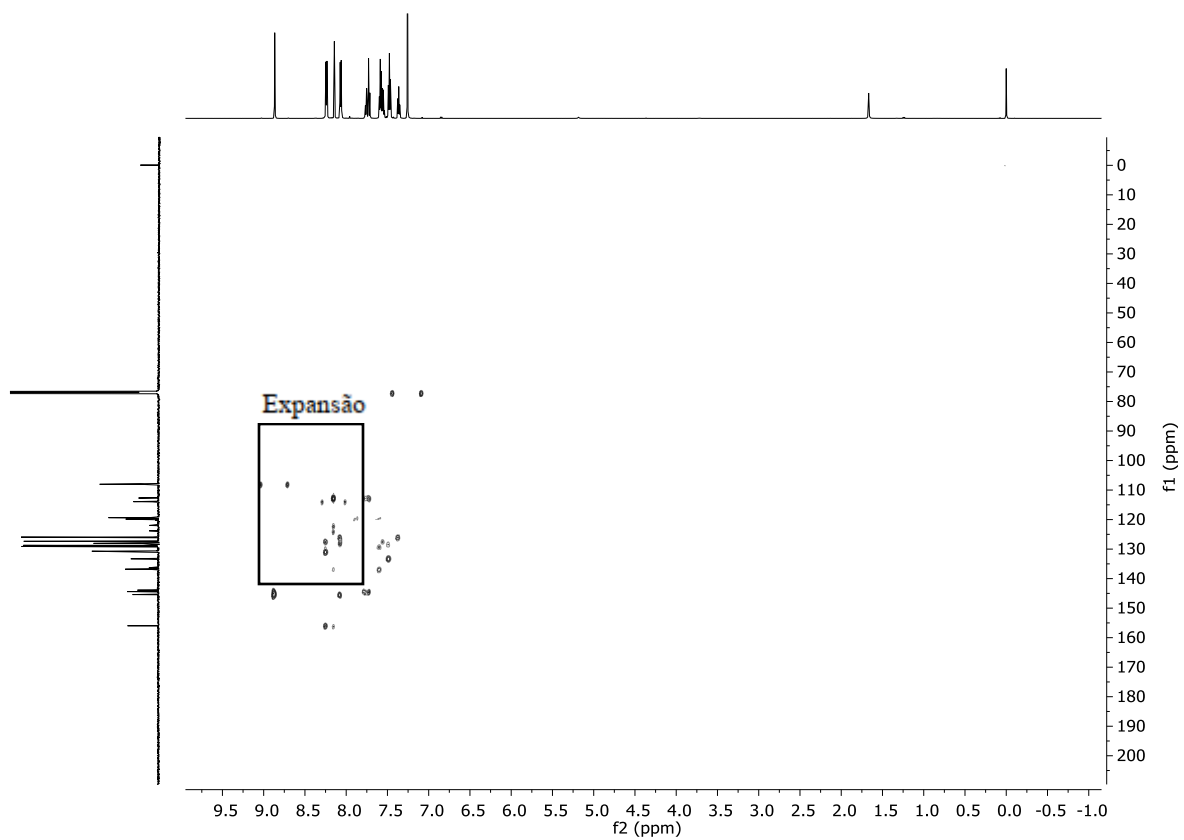
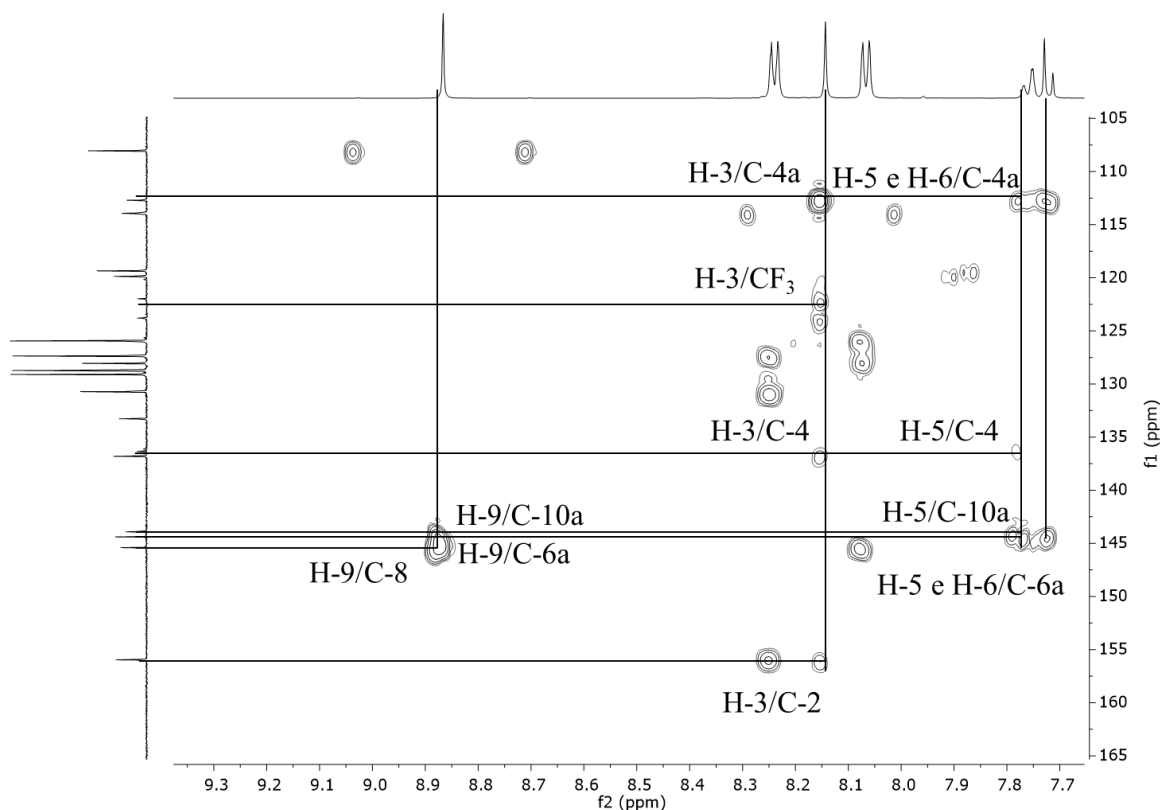


Figura 21 – Expansão do espectro de RMN 2D  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HMBC à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$ , do composto **6aa**



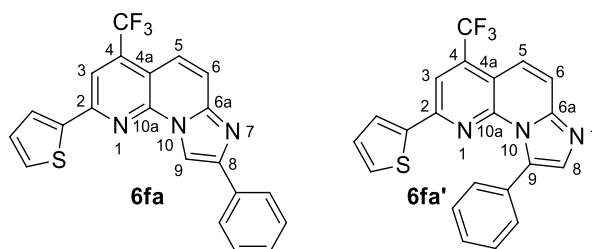
Na expansão observada na figura 21, notou-se inicialmente o acoplamento do hidrogênio H-9 a duas ligações de distância do carbono C-8 pertencente ao imidazol e a três ligações com os carbonos C-6a e C-10a. Posteriormente, observou-se o hidrogênio H-3 acoplando a três ligações de distância com o carbono C-4a, com o carbono  $\text{CF}_3$  e a duas ligações de distância com os carbonos C-4 e C-2 do núcleo naftiridínico. O sinal correspondente ao hidrogênio H-5 apresentou acoplamento a duas ligações de distância com o carbono C-4a e a três ligações de distância com os carbonos C-4, C-6a e C-10a. Por fim, o hidrogênio H-6 apresentou acoplamento a três ligações de distância com o carbono C-4a e a duas ligações com o carbono C-6a.

### 3.5.2. Identificação Espectroscópica do Possível Composto 2-(2-Tienil)-9-fenil-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (**6af'**)

Considerando a possibilidade da formação dos compostos 6,9-dissubstituídos descrito por Boda e colaboradores,<sup>19,33</sup> foi realizada a caracterização estrutural do possível composto **6af'** a

partir dessa metodologia por meio de técnicas de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Na Figura 22 é possível observar a substituição do composto **6fa** em comparação ao possível isômero **6fa'**

Figura 22 – Representação estrutural demonstrando a substituição dos átomos principais para o composto **6fa** e possível **6fa'**.



Através da análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , nenhuma alteração espectral foi observada, concluindo que não foi possível obter o composto na sua forma isomérica (**6fa'**), mas que foi novamente sintetizado o composto **6fa**. Nas Figuras 23 e 24 observa-se as comparações entre os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto **6fa** e **6fa'**, nos levando a confirmar que ambos são 2,8 di-substituídos. Os espectros completos referentes aos compostos se encontram nos anexos desta dissertação.

Figura 23 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  para os compostos **6fa** e **6fa'**

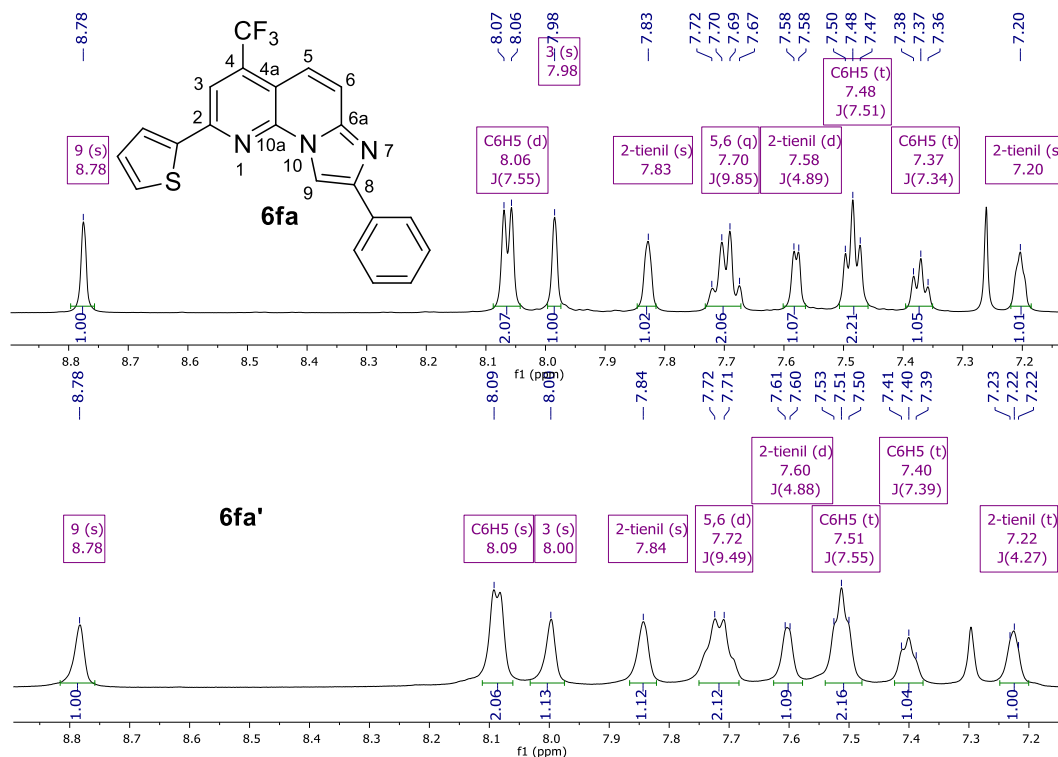
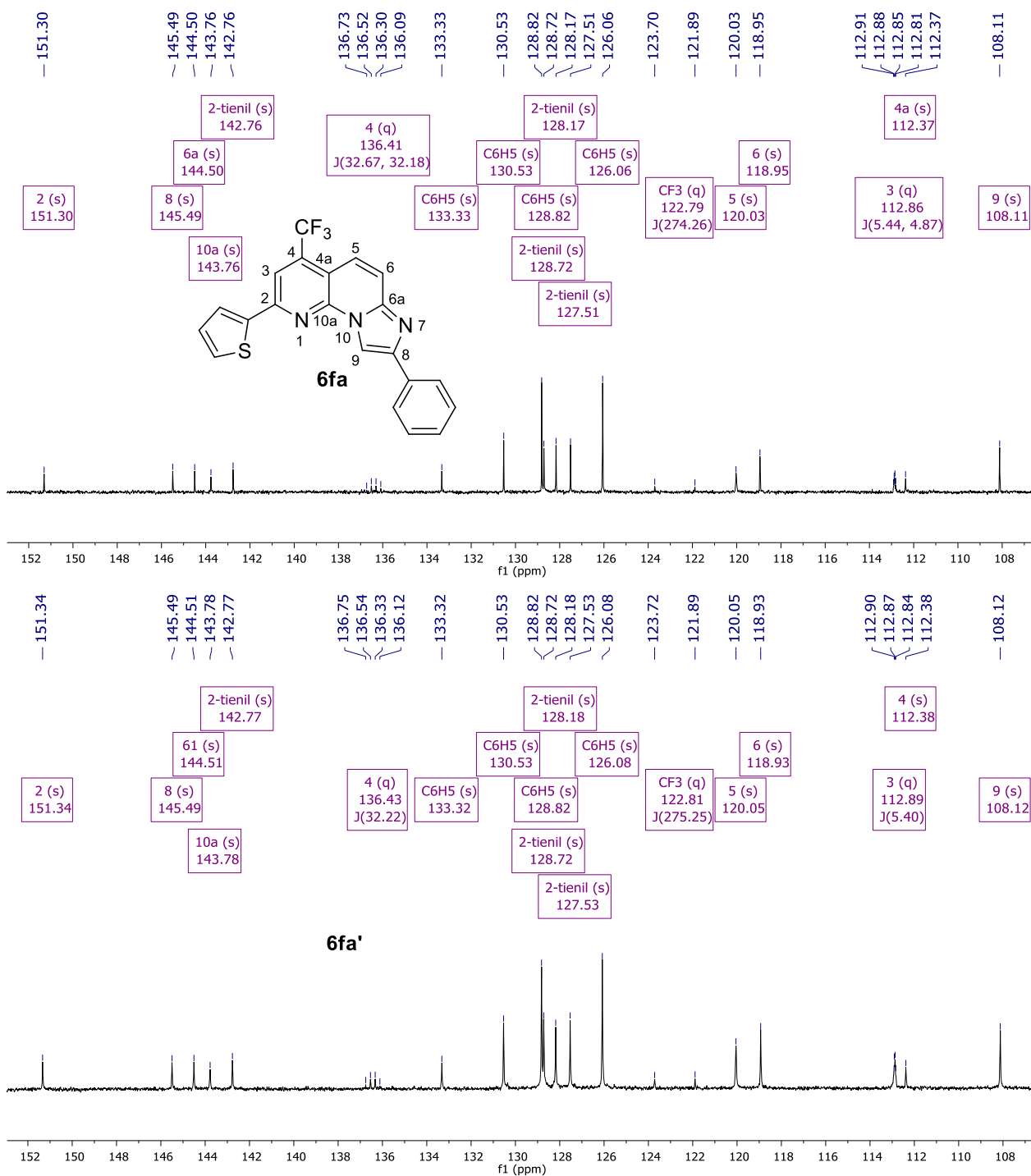
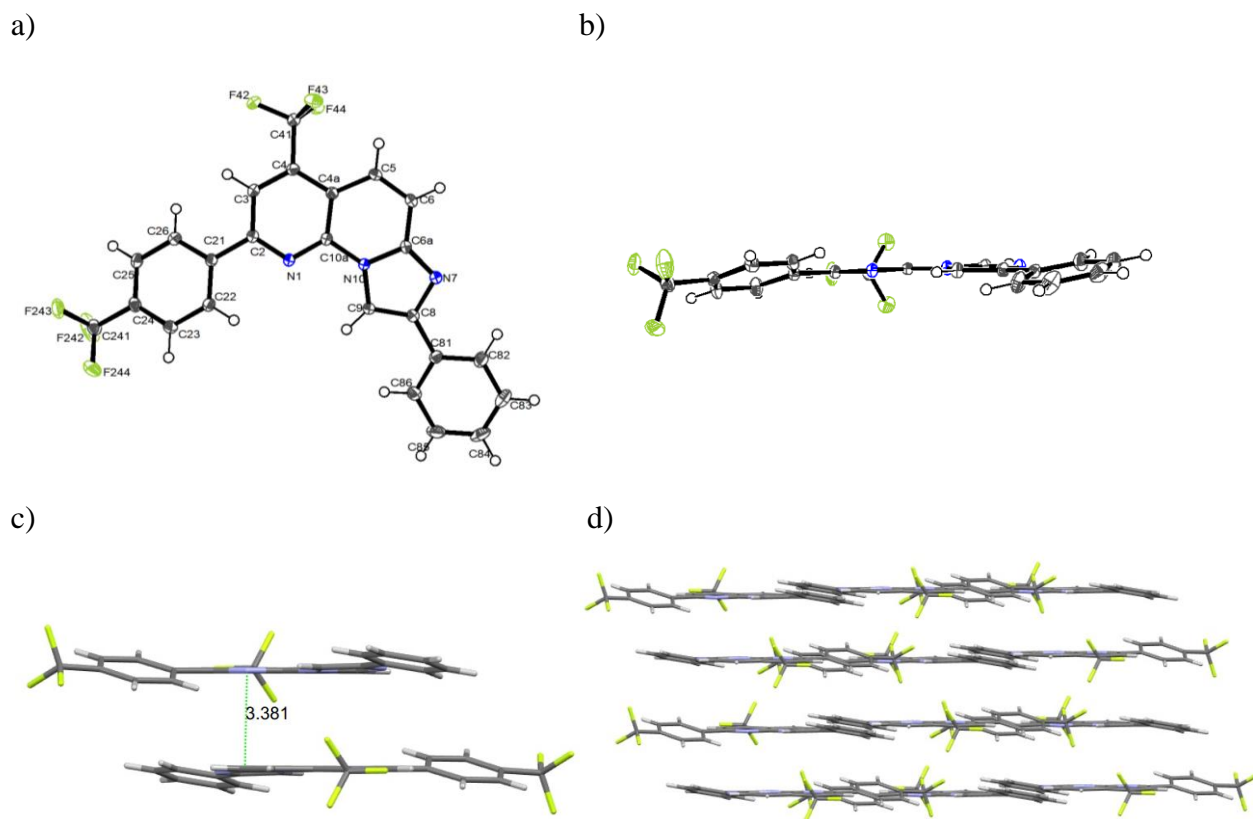


Figura 24 – Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  para os compostos **6fa** e **6fa'**

### 3.6 Análise por Difração de raios-X em monocristal para o composto **6da**

Visando complementar a caracterização para os novos compostos imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (**6**), realizou-se a determinação por difração de raios-X em monocristal para o composto **6da** (Figura 25), obtidos por meio de evaporação lenta de etanol, à temperatura ambiente. O composto **6da** foi cristalizado em uma rede monoclinica em grupo espacial P 21/c.

Figura 25 – ORTEP do composto 2-(4-trifluormetilfenil)-8-fenil-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (**6da**) (CCDC 2215241)



A partir dos dados de refinamento do composto **6da** (Figura 25a), foi possível observar que o núcleo naftiridínico possui um ângulo diedro entre os átomos N(1)-C(2)-C(21)-C(22) de 16,3° com o substituinte 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ligado na posição C-2. Percebe-se que o ângulo diedro entre as átomos C(9)-C(8)-C(81)-C(86) que relaciona o núcleo imidazolínico com o substituinte ligado a posição C-8 apresentam um ângulo de 11,3°. Através do ORTEP obtido observa-se, ainda, que os átomos N(1)-C(10a)-N(10)-C(9) apresentam um ângulo diedro de 3,3° entre o núcleo naftiridínico e imidazólico, confirmando a coplanaridade do sistema heterocíclico geminado. Nas Figuras 25b,

25c e 25d é possível visualizar a vista do topo da molécula, a distância intramolecular e o empacotamento molecular, respectivamente. Os demais dados cristalográficos detalhados encontram-se nos anexos desta dissertação.

### 3.7 Propriedades Fotofísicas de Imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (6)

A presença de fluorescência em compostos orgânicos possibilita sua aplicação em diversas áreas do conhecimento, como na química de materiais (sondas fluorescentes, OLEDs e OFETs).<sup>22-24</sup>

Sendo assim, foram realizadas análises das propriedades fotofísicas para esta série de compostos **6** sintetizada. Portanto, inicialmente, realizou-se a dissolução de uma pequena quantidade do composto **6aa** nos seguintes solventes: dimetil sulfóxido (DMSO), etanol (EtOH), diclorometano (DCM) e tolueno (Tol). Posteriormente, estas soluções foram submetidas à luz UV e observou-se que estes compostos apresentaram fluorescência para os quatro solventes testados. A Figura 27 ilustra o comportamento do composto **6aa** ( $R^1=Ph$ ,  $R^2=Ph$ ) dissolvido nos diferentes solventes sob luz UV.

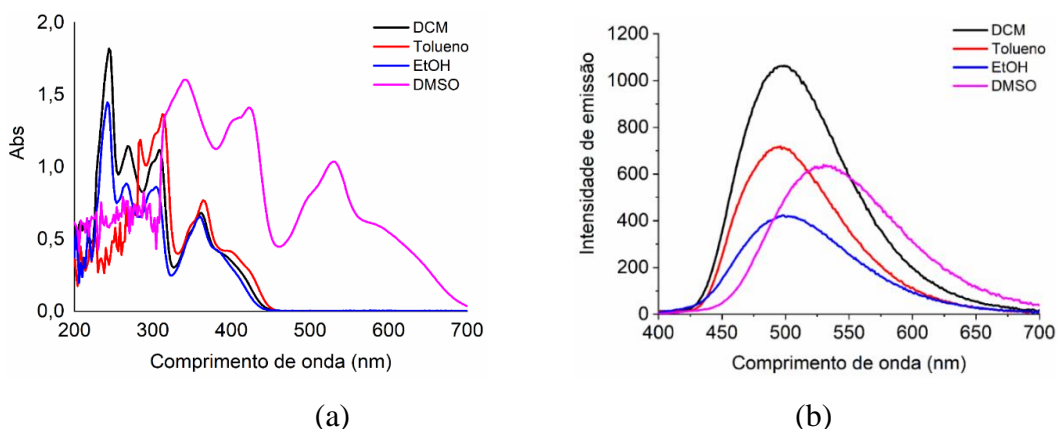
Figura 26 – Composto **6aa** em diferentes solventes sob a luz UV



Portanto, na Figura 28 é possível visualizar os espectros de absorção e emissão, respectivamente, nos quatro solventes listados para o composto **6aa**.



Figura 27 – (a) Espectro de absorção UV-vis (b) Espectro de emissão de fluorescência para o composto **6aa**.



Foi possível observar, nestes estudos iniciais, que a mudança do solvente influencia os valores de comprimento de onda de absorção e emissão, sendo que em solução de DMSO os valores de comprimento de onda são deslocados para uma região de menor energia no espectro de luz visível, enquanto que em solução de EtOH, DCM e tolueno os comprimentos de onda se mantiveram em região em comum.

Sendo assim, estudos fotofísicos nos diferentes solventes para os demais compostos da série (6) já sintetizados estão em andamento, a fim de comparar os resultados da influência dos substituintes nos dados de absorção e emissão.

Neste contexto, na presente dissertação serão avaliados a influência dos diferentes substituintes R e R<sup>1</sup> nos compostos **6** dissolvidos em diclorometano. A Figura 29 ilustra o comportamento dessa série **6** dissolvido no solvente sob luz UV.

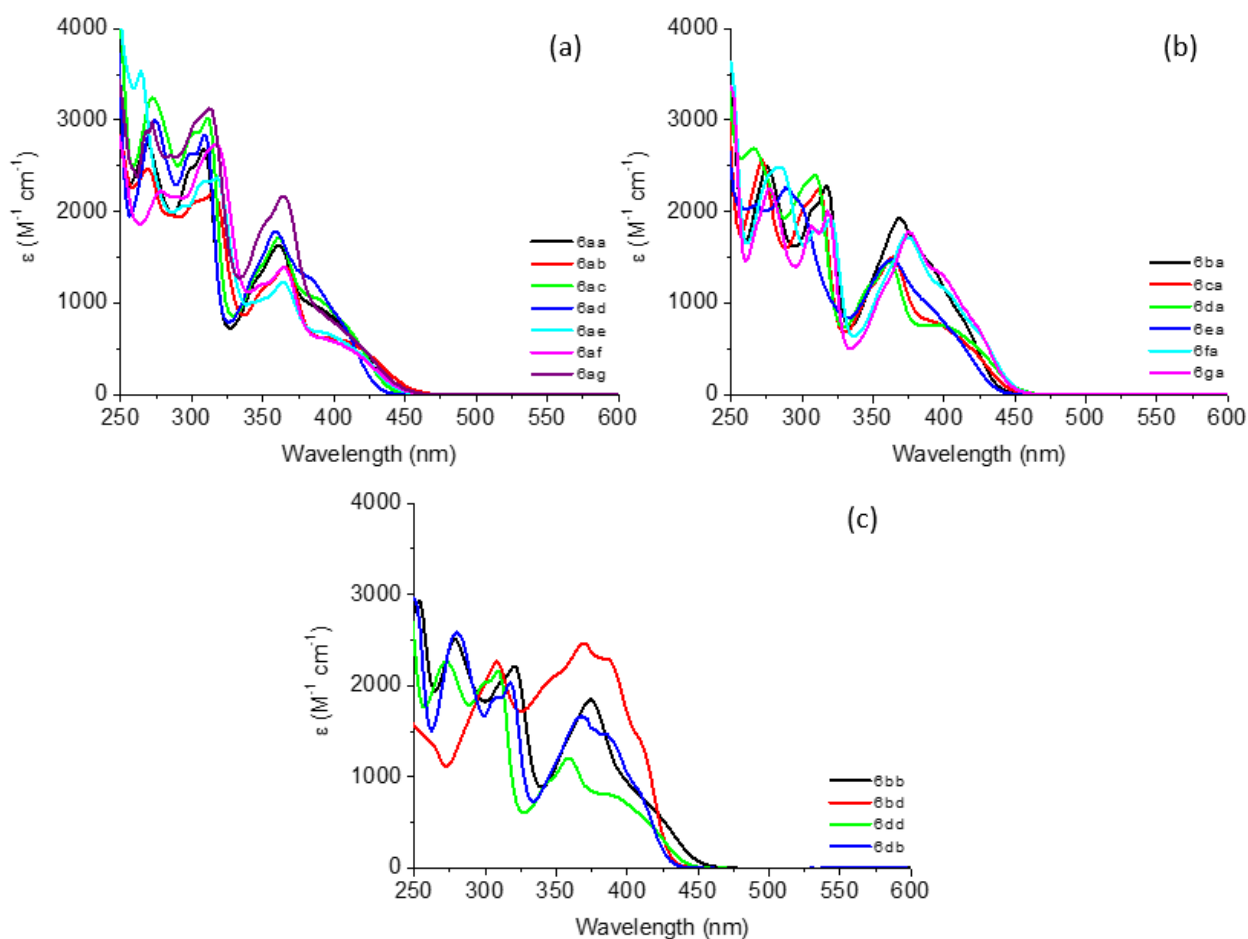
Figura 28 – Compostos **6** dissolvidos em DCM sob luz UV



### 3.7.1 Análise de absorção UV-Vis em DCM dos compostos imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (6)

Foram investigadas as propriedades fotofísicas dos derivados imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas **6** em DCM. Como exemplo, a Figura 30 mostra o perfil espectral de absorção desses compostos **6**.

Figura 29 – Espectros de absorção na região do UV-Vis em DCM para a série **6**

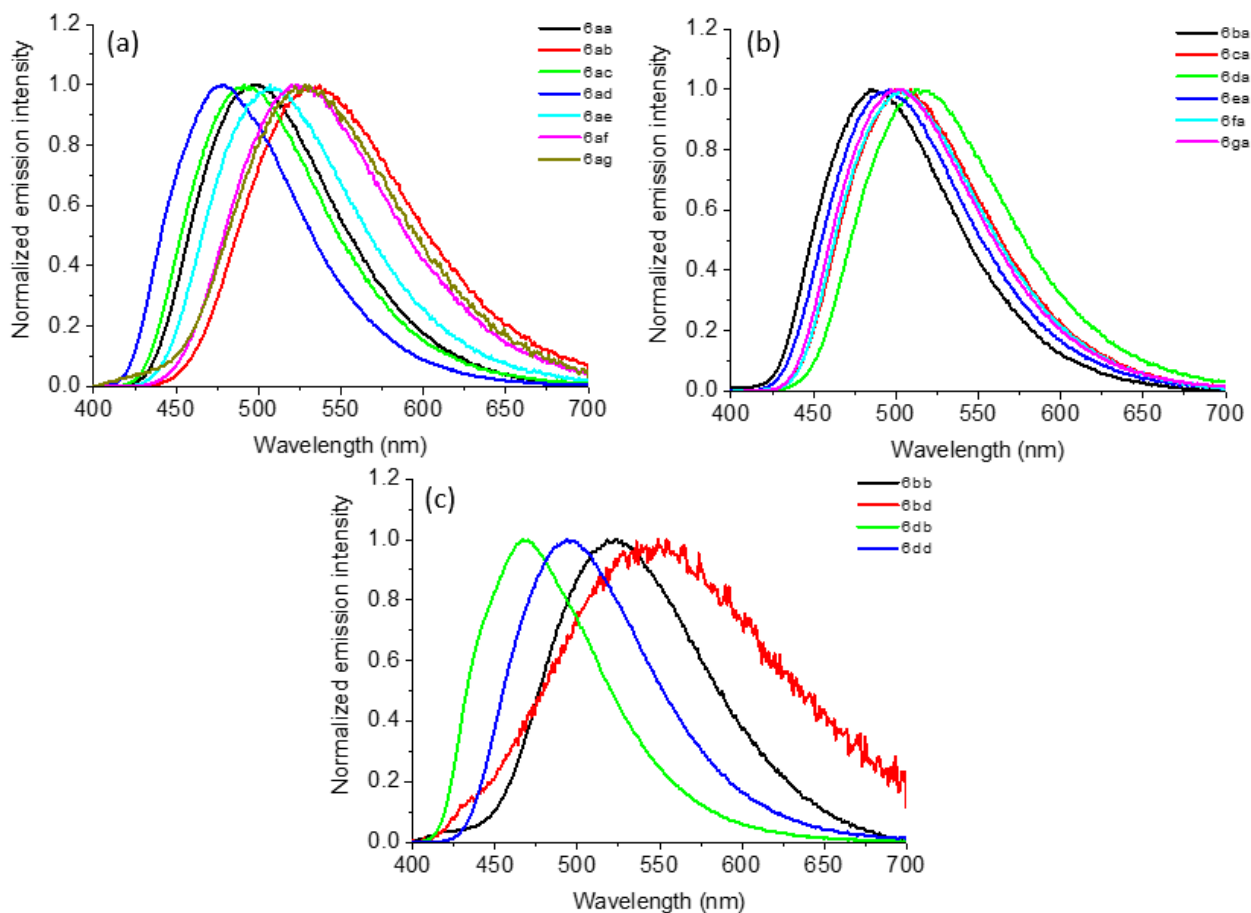


Em geral todos os derivados imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas substituídos mostraram absorção de radiação na região ultravioleta, com três principais bandas de absorção máxima (270, 320 e 380 nm). Estes picos podem ser atribuídos as transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  (anéis aromáticos) e  $n \rightarrow \pi^*$  (heteroátomos), que são características deste tipo de esqueleto heterocíclico. Pode-se observar, ainda, um mesmo padrão espectral independente do efeito eletrônico do substituinte analisado.

### 3.7.2 Propriedades de emissão de fluorescência em DCM para os compostos **6**

As propriedades de emissão de fluorescência dos derivados **6** foram investigadas em DCM e podem ser visualizadas nos espectros da Figura 31.

Figura 30 – Espectros de emissão de fluorescência em DCM dos compostos **6**

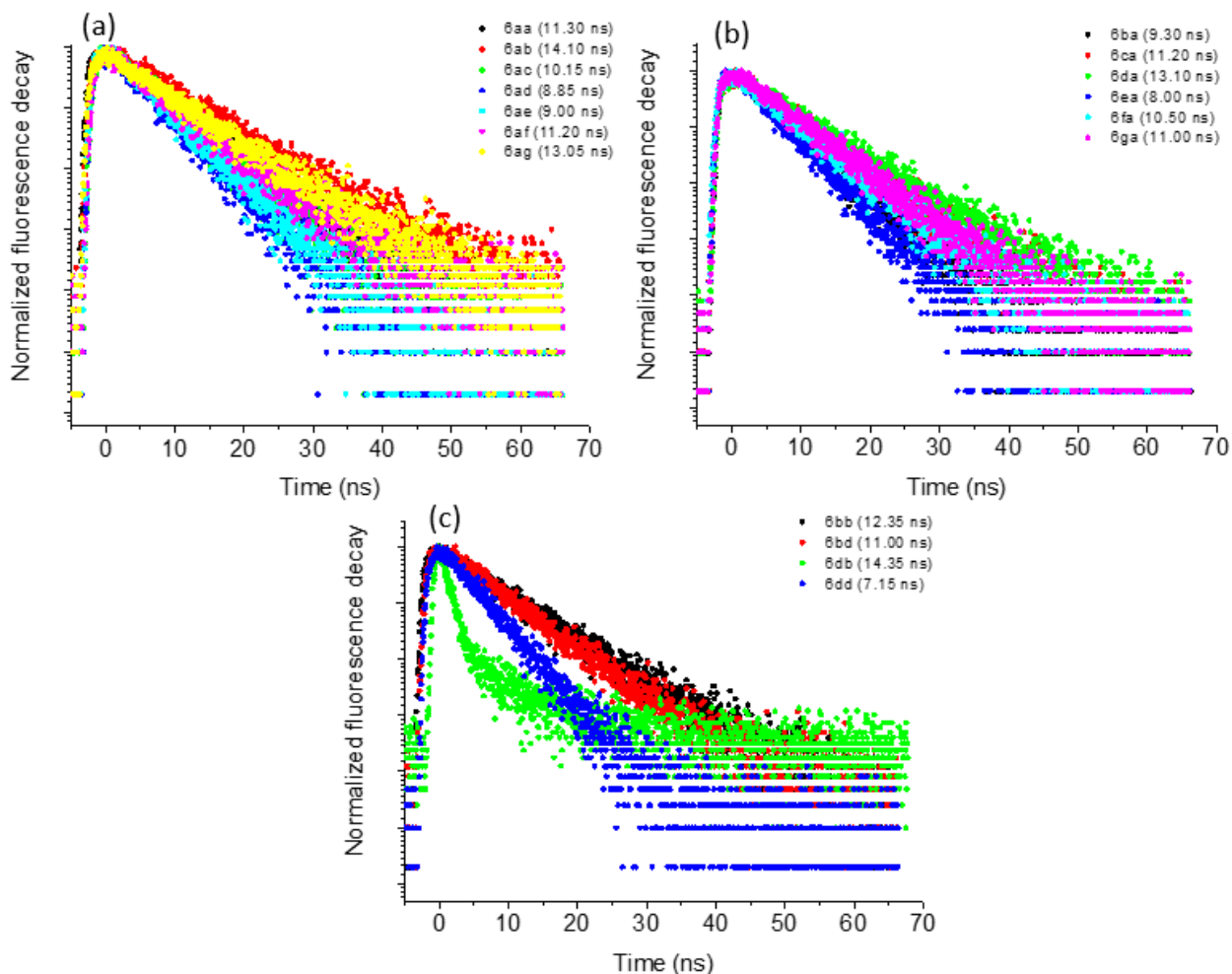


Ao analisar a influência dos substituintes nos espectros de emissão de fluorescência em DCM, pode-se inferir que os compostos com substituintes doadores de elétrons na porção imidazolínica ( $R^1 = 4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ , 2-naftila, 2-tienila, 2-furila) e fenila no anel naftiridínico ( $R$ ), têm o pico máximo de emissão deslocado para uma região de menor energia no espectro (**6ab**, **6ae**, **6af**, **6ag**), enquanto que para o composto (**6ad**), contendo um substituinte retirador de elétrons ( $R^1 = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), há um deslocamento para a região de maior energia (Figura 31a). Por outro lado, quando se analisa a variação dos substituintes na porção naftiridínica ( $R$ ), fixando-se  $R^1 =$  fenila, há um deslocamento do pico de emissão máxima para regiões de maior energia quando os substituintes doam densidade eletrônica **6ba** ( $R = 4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ). Já para o composto **6da** ( $R = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), o deslocamento ocorre para a região de menor energia no espectro (Figura 31b).

A análise da variação dos substituintes nas duas porções da molécula ( $R$  e  $R^1$ ), demonstrou que há um deslocamento para a região de menor energia do espectro quando  $R = R^1 = 4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (**6bb**) e quando  $R = 4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  e  $R^1 = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (**6bd**). Para o composto (**6db**), onde  $R = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$  e  $R^1 = 4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ , observa-se um deslocamento para a região de maior energia. Por fim, quando  $R = R^1 = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (**6dd**) não se observa deslocamento no pico máximo de emissão de fluorescência (Figura 31c).

Além disso, a série dos derivados imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridínicos (**6**) apresentou diferentes valores de tempos de vida de fluorescência para os diferentes substituintes empregados ( $R$  e  $R^1$ ) (Figura 32).

Figura 31 – Tempos de vida de fluorescência em DCM para os heterociclos **6**



Ao analisar a Figura 32a quando se fixou o substituinte na porção naftiridínica ( $R = C_6H_5$ ) e variou-se o substituinte  $R^1$  (porção imidazolínica), utilizando grupos doadores e retiradores de elétrons, heteroátomos e sistemas conjugado, observou-se que houve um aumento no tempo de vida de fluorescência para os compostos com substituintes doadores de elétrons (**6ab**, 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> e **6ag**, 2-furila), enquanto que, quando  $R^1 = 4-CF_3C_6H_4$  (**6ad**), observou-se um decréscimo na fluorescência.

Além disso, ao fixar  $R^1 = C_6H_5$  e variar os mesmos substituintes na porção naftiridínica ( $R$ ) (Figura 32b), notou-se um efeito contrário, ou seja, substituintes doadores em  $R$  diminuem a fluorescência (**6ba**), enquanto que para o composto **6da** ( $R = 4-CF_3C_6H_4$ ) ocorre um acréscimo no tempo fluorescência.

Destaca-se, ainda, que o substituinte 2-naftila, levou ao decréscimo na fluorescência para os compostos **6ae** e **6ea**, independente da porção em que está ligado ( $R$  ou  $R^1$ ).

Após, analisou-se os tempos de meia vida de fluorescência quando se variou tanto  $R$  quanto  $R^1$  (Figura 32c). Sendo assim, para o composto com grupo doador de elétrons em ambos os lados da molécula ( $R = R^1 = 4-OCH_3C_6H_4$ , **6bb**) e para o composto **6bd**, cujo substituinte doador está na porção naftiridínica e retirador na porção imidazolínica ( $R = 4-OCH_3C_6H_4$ ,  $R^1 = 4-CF_3C_6H_4$ ) não houve variações significativas. O maior acréscimo no tempo de fluorescência ocorreu para o composto **6db**, quando  $R$  é retirador de elétrons e  $R^1$  doador. Ao substituir  $R = R^1 = 4-CF_3C_6H_4$  (retirador de elétrons) percebe-se o menor tempo de fluorescência (**6dd**).

Esses resultados nos mostram que os substituintes na porção imidazolínica ( $R^1$ ) resultam em uma maior influência na fluorescência dessa série de compostos (**6**) quando comparado aos substituintes em  $R$  (porção naftiridínica).

### 3.7.3 Cálculos Teóricos-Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

Cálculos de mecânica quântica têm se tornado uma ferramenta muito importante no estudo de interações intermoleculares, os quais podem fornecer informações acerca da energia das interações entre moléculas, além de explicar a natureza das ligações químicas.

Neste sentido, a Teoria do Funcional da Densidade (DFT – do inglês: *Density Functional Theory*) é uma das mais populares teorias da mecânica quântica utilizada para descrever propriedades eletrônicas na física do estado sólido, química quântica, ciência dos materiais,

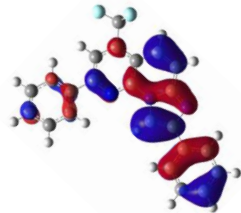
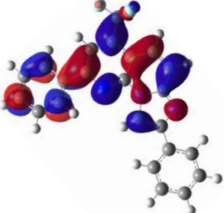
bioquímica, biologia, nano-sistemas e sistemas em escala atômica. Sendo assim, os cálculos de DFT demonstram grande vantagem devido aos seus bons resultados e custo computacional reduzido e ainda se tornaram mais precisos no estudo das propriedades do estado fundamental de sistemas moleculares.<sup>66,67</sup>

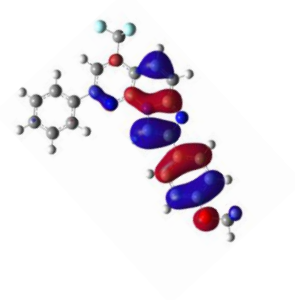
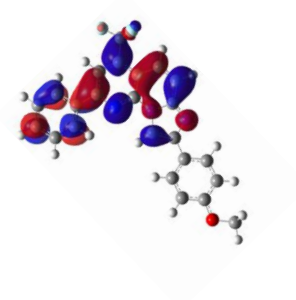
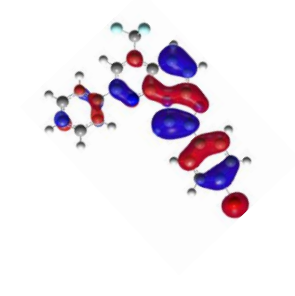
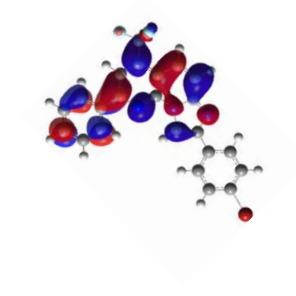
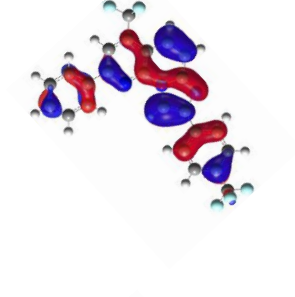
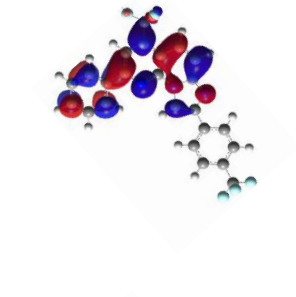

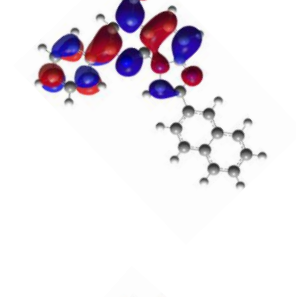
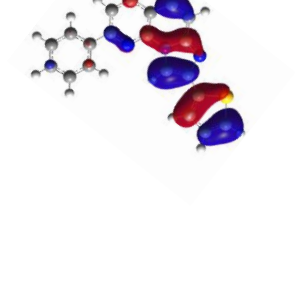

Desta forma, em um estudo de sistemas moleculares maiores, este método torna-se útil pois descreve de forma realística diversos sistemas (orgânicos, inorgânicos, metálicos e semicondutores), podendo ser ampliado para compreensões da estrutura eletrônica de diversos sistemas. Logo, sistemas moleculares contendo muitos elétrons podem ser determinadas utilizando-se funcionais, ou seja, funções de outra função, neste caso a densidade eletrônica.<sup>68</sup>

Neste contexto, visando uma melhor compreensão dos orbitais de fronteiras para os compostos imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (**6**), foram realizados cálculos de DFT utilizando o programa Gaussian 09.<sup>69</sup>

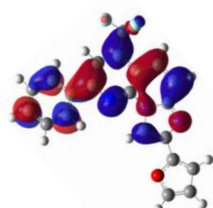
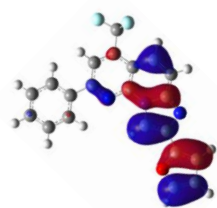
Com o intuito de complementar os estudos das propriedades fotofísicas da série imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (**6**) sintetizados, realizou-se os cálculos de DFT em um meio apolar (DCM) (Tabela 5). Os dados referentes aos cálculos de DFT dos compostos encontram-se nos anexos desta dissertação.

Tabela 4 – Dados de HOMO e LUMO dos compostos **6** em DCM

Composto	HOMO	LUMO	Transições eletrônicas	Energia (eV)	Máx. $\lambda$ (nm)
<b>6aa</b>			$S_0 \rightarrow S_1$	2.9460	420.85

<b>6ab</b>			$S_0 \rightarrow S_1$	2.7201	455.82
<b>6ac</b>			$S_0 \rightarrow S_1$	2.9652	418.14
<b>6ad</b>			$S_0 \rightarrow S_1$	3.0488	406.67
<b>6ae</b>			$S_0 \rightarrow S_1$	2.8640	432.91
<b>6af</b>			$S_0 \rightarrow S_1$	2.7866	444.92

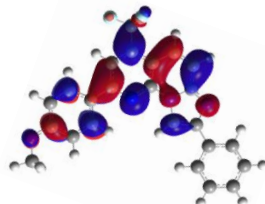
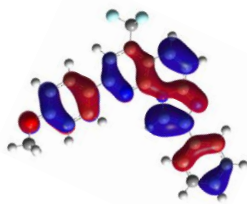
6ag

 $S_0 \rightarrow S_1$ 

2.7536

450.26

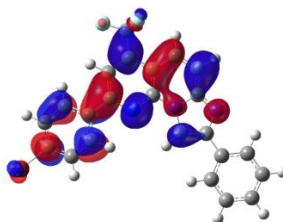
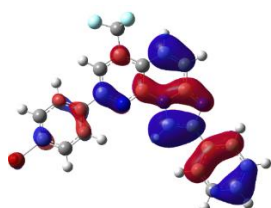
6ba

 $S_0 \rightarrow S_1$ 

2.9493

420.39

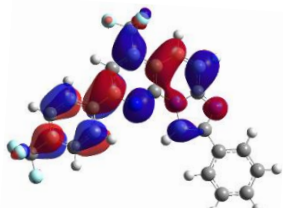
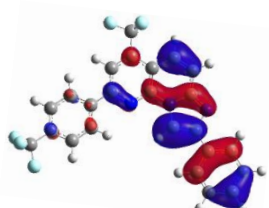
6ca

 $S_0 \rightarrow S_1$ 

2.8874

429.40

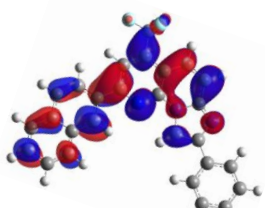
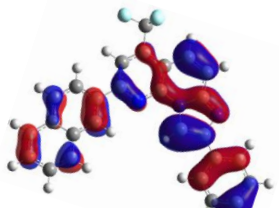
6da

 $S_0 \rightarrow S_1$ 

2.8420

436.25

6ea

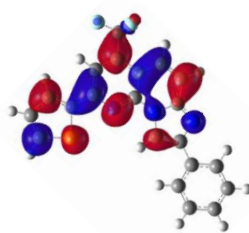
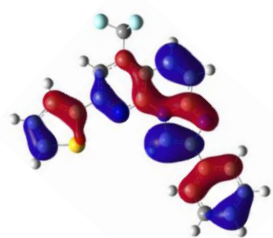
 $S_0 \rightarrow S_1$ 

2.8628

433.09



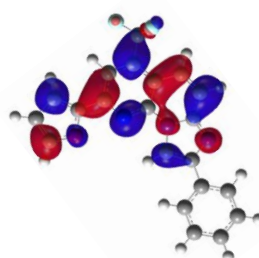
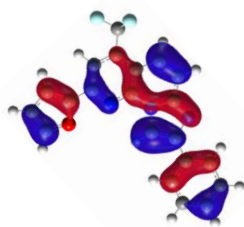
6fa

 $S_0 \rightarrow S_1$ 

2.8674

432.39

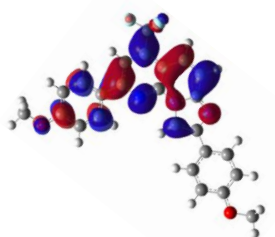
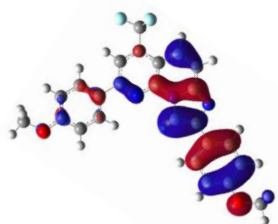
6ga

 $S_0 \rightarrow S_1$ 

2.9226

424.23

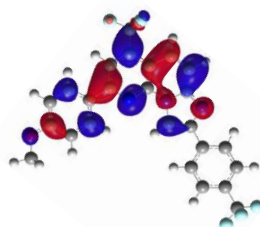
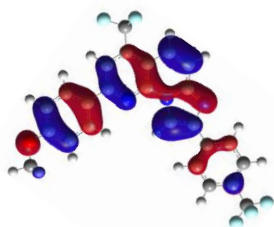
6bb

 $S_0 \rightarrow S_1$ 

2.7765

446.54

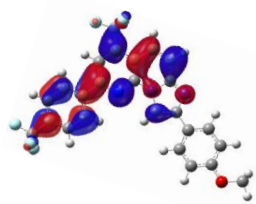
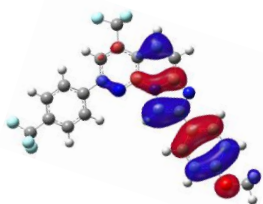
6bd

 $S_0 \rightarrow S_1$ 

3.0164

411.04

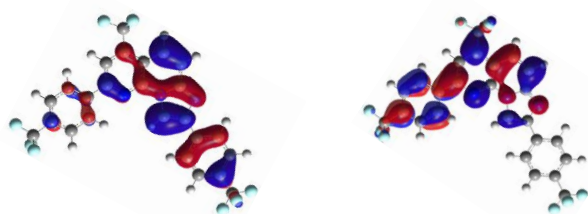
6db

 $S_0 \rightarrow S_1$ 

2.5961

477.57

6dd



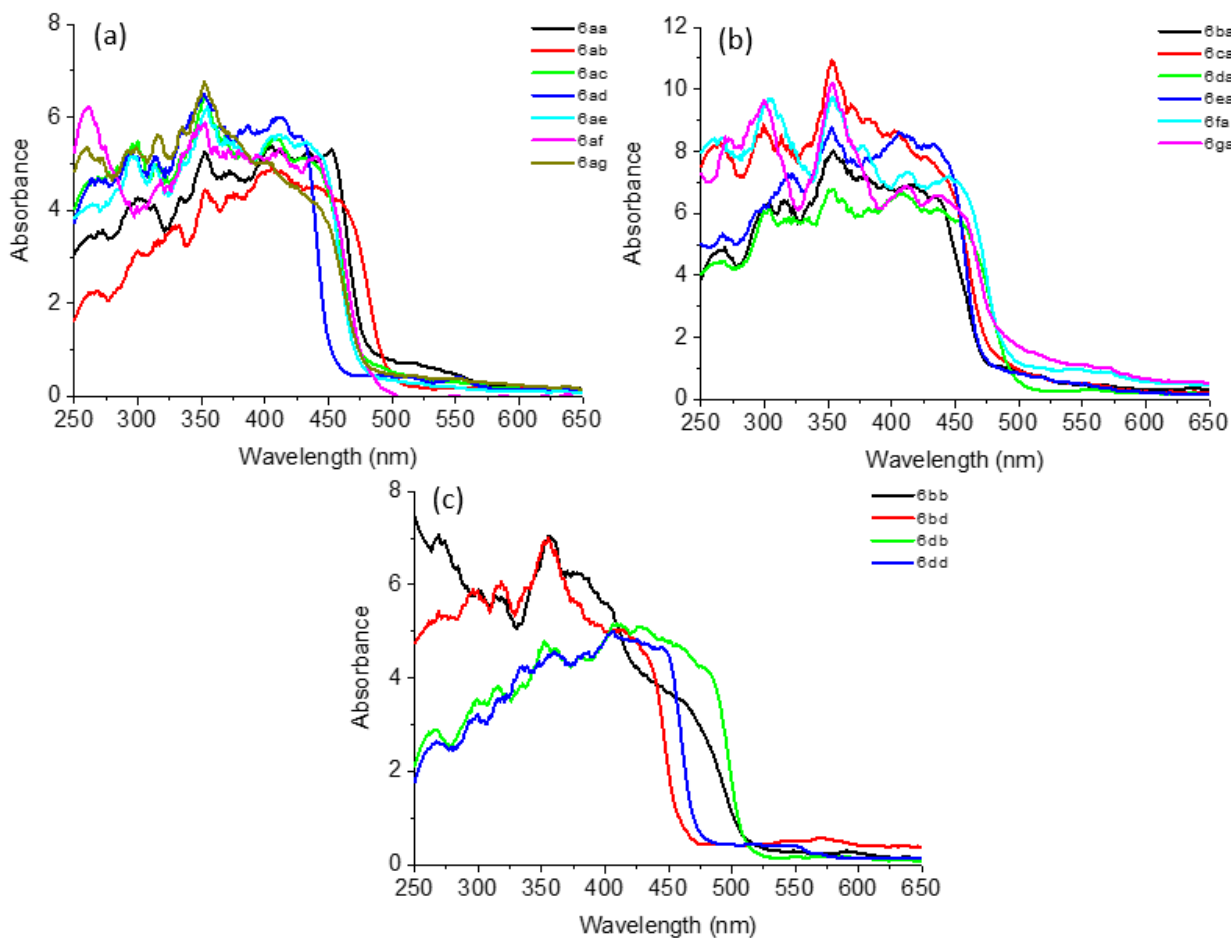
$S_0 \rightarrow S_1$	2.9527	419.90
-----------------------	--------	--------

Com este estudo, observou-se que de acordo com a análise do nível HOMO os compostos apresentam densidade eletrônica localizada na porção imidazolínica e do substituinte ligado a posição C-8 da molécula, com exceção dos compostos **6ad**, **6ba**, **6ea**, **6fa**, **6ga**, em que a densidade eletrônica está distribuída de forma uniforme por toda molécula e do composto **6db**, em que a densidade eletrônica está localizada na porção naftiridínica e substituinte ligado na posição C-2 da molécula. Pela análise do nível LUMO a densidade eletrônica está localizada na porção imidazolo-naftiridínica e do substituinte ligado na posição C-2 da molécula, os quais não foram influenciados pelos substituintes empregados.

### 3.7.4 Propriedades Fotofísicas de absorção no estado sólido de Imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (**6**)

Considerando que os compostos imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (**6**) apresentam emissão de fluorescência no estado sólido, realizou-se uma análise espectroscópica do estado sólido em pó para todos os compostos sintetizados (Figura 33).

Figura 32 – Espectros de absorção no estado sólido para a série 6

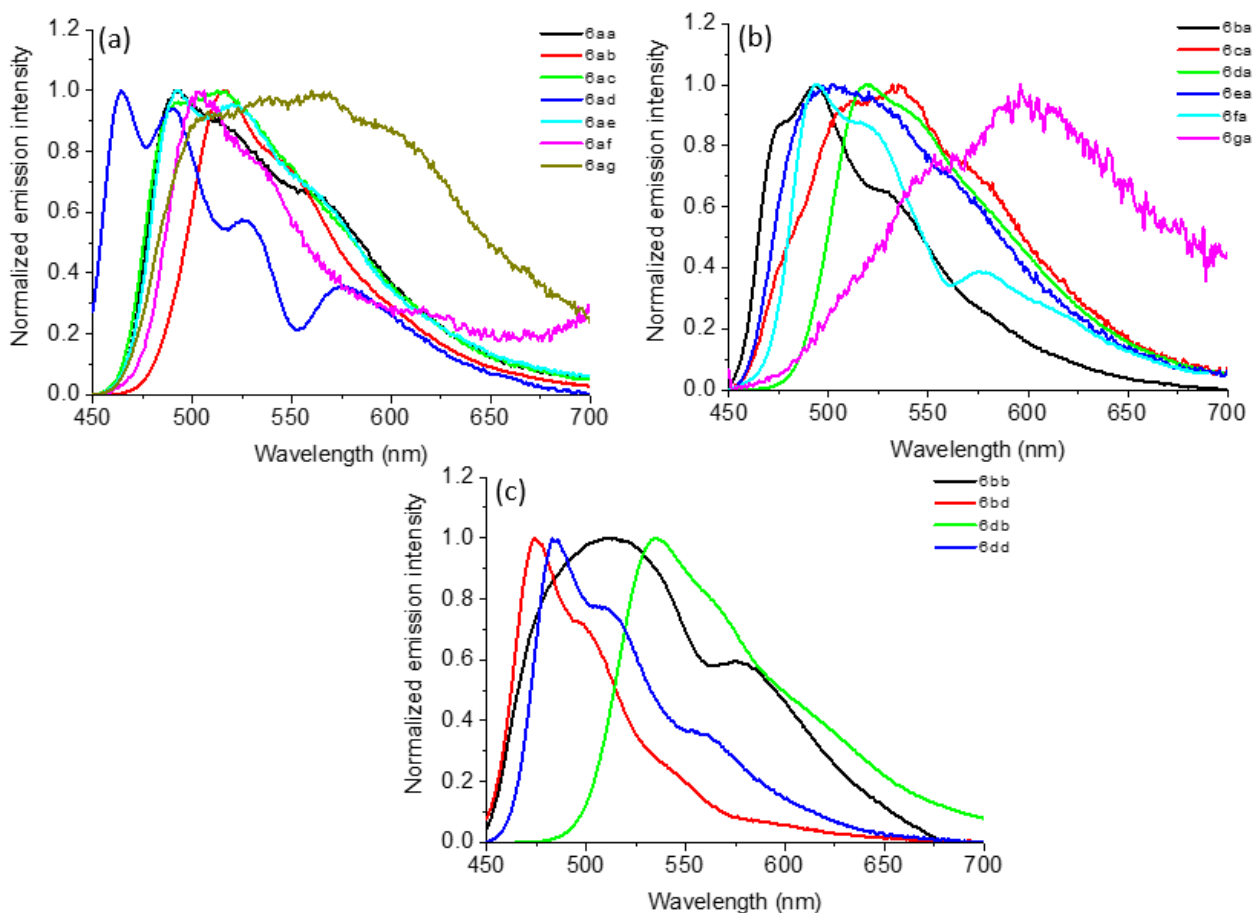


Através da interpretação dos espectros de absorção, foi possível concluir que os compostos **6** apresentam um mesmo padrão espectral de absorção no estado sólido e dissolvidos em DCM.

### 3.7.5 Propriedades Fotofísicas de emissão no estado sólido de Imidazolo[1,2-a][1,8]naftiridinas (**6**)

Foi realizada, ainda, a análise espectroscópica de emissão no estado sólido em pó para essa série de heterociclos inéditos (**6**) (Figura 34)

Figura 33 – Espectros de emissão no estado sólido para os compostos **6**



Ao analisar os espectros de emissão no estado sólido, foi possível observar que estes mantêm os mesmos padrões espectrais quando comparados aos espectros de emissão em DCM.

### 3.8 Análise Termogravimétrica (TGA) para os compostos 6

Compostos que apresentam fluorescência em estado sólido podem ser utilizados como OLDEs e para esta aplicação devem possuir estabilidade térmica aproximadamente  $> 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>23,70-72</sup> Sendo assim, os compostos sintetizados tiveram suas estabilidades térmicas medidas por meio da técnica de TGA, na qual a massa da amostra é medida em função da temperatura utilizando uma taxa de aquecimento constante. As curvas de TGA obtidas como resultado estão na Figura 26a (as curvas individuais de cada composto podem ser visualizadas nos Anexos dessa dissertação), juntamente com as curvas da derivada da porcentagem de massa em relação à temperatura ( $\%/^{\circ}\text{C}$ )

na Figura 26b. A partir das curvas de TGA da Figura 26, pode-se extrair dados quantitativos que expressam a estabilidade térmica dos compostos analisados. A Tabela 4 mostra os valores de  $T_{0.05}$ , o qual representa a temperatura na qual a amostra perdeu 5 % de massa, os valores de  $T_d$ , indicando a temperatura na qual a taxa de decomposição térmica é máxima (pico da curva da derivada) e a perda de massa das etapas de decomposição.

Utilizando os valores de  $T_{0.05}$ , temperatura na qual o composto se encontra consideravelmente degradado, é possível estabelecer a seguinte ordem de estabilidade térmica: **6aa** < **6ab** < **6ea** < **6ba** < **6ag** < **6fa** < **6da** < **6af** < **6ga** < **6db** < **6dd** < **6ad** < **6bd**, **6ca** < **6ac**, **6bb** < **6ae**. Pode-se notar que os compostos com menor estabilidade térmica são aqueles que apresentam duas etapas bem definidas de decomposição (**6aa**, **6ab**, **6ea** e **6ba**), sendo a primeira, entre 150 °C e 200 °C, aquela que define a estabilidade, uma vez que há uma perda de massa considerável e o composto provavelmente já perdeu suas propriedades originais devido à presença dos produtos de decomposição térmica. Observa-se também que os valores de perda de massa diferem consideravelmente para os compostos que apresentam esse comportamento, restando no amostrador uma quantidade consideravelmente maior de resíduo não volátil. Nota-se que não há relação direta entre a estabilidade térmica e a massa molecular dos compostos, portanto, os aspectos estruturais são os mais relevantes.

Nesse sentido, nota-se que os compostos com o substituinte 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, em ambas as posições 2 (**6ba**) e 8 (**6ab**), apresentam baixa estabilidade térmica devido à uma etapa de decomposição inicial entre 150 °C e 200 °C, indicando um efeito desse substituinte na diminuição da estabilidade térmica. O composto **6aa**, substituído por grupos fenila nas posições 2 e 8, também apresenta esse tipo de comportamento. É interessante notar que o composto **6ea** (R = 2-naftila na posição 2) apresenta uma primeira etapa de decomposição térmica bem definida, a qual diminui sua estabilidade térmica em relação a seu isômero **6ae** (R = 2-naftila na posição 8), o qual é o composto mais estável termicamente da série estudada. Para os demais compostos isoméricos, com exceção dos isômeros **6ab:6ba** e **6ag:6ga**, o mesmo comportamento é observado, ou seja, a substituição na posição 8 (R ≠ C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) fornece maior estabilidade térmica aos compostos estudados. Além disso, todos os compostos com substituintes Rs ≠ C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> em ambas as posições 2 e 8 (**6bb**, **6bd**, **6db** e **6dd**) apresentam valores de  $T_{0.05}$  acima de 250 °C, indicando que esse tipo de substituição garante uma alta estabilidade térmica aos compostos estudados.

Figura 34 – Curvas (a) de TGA e (b) da derivada (%/°C) dos compostos analisados.

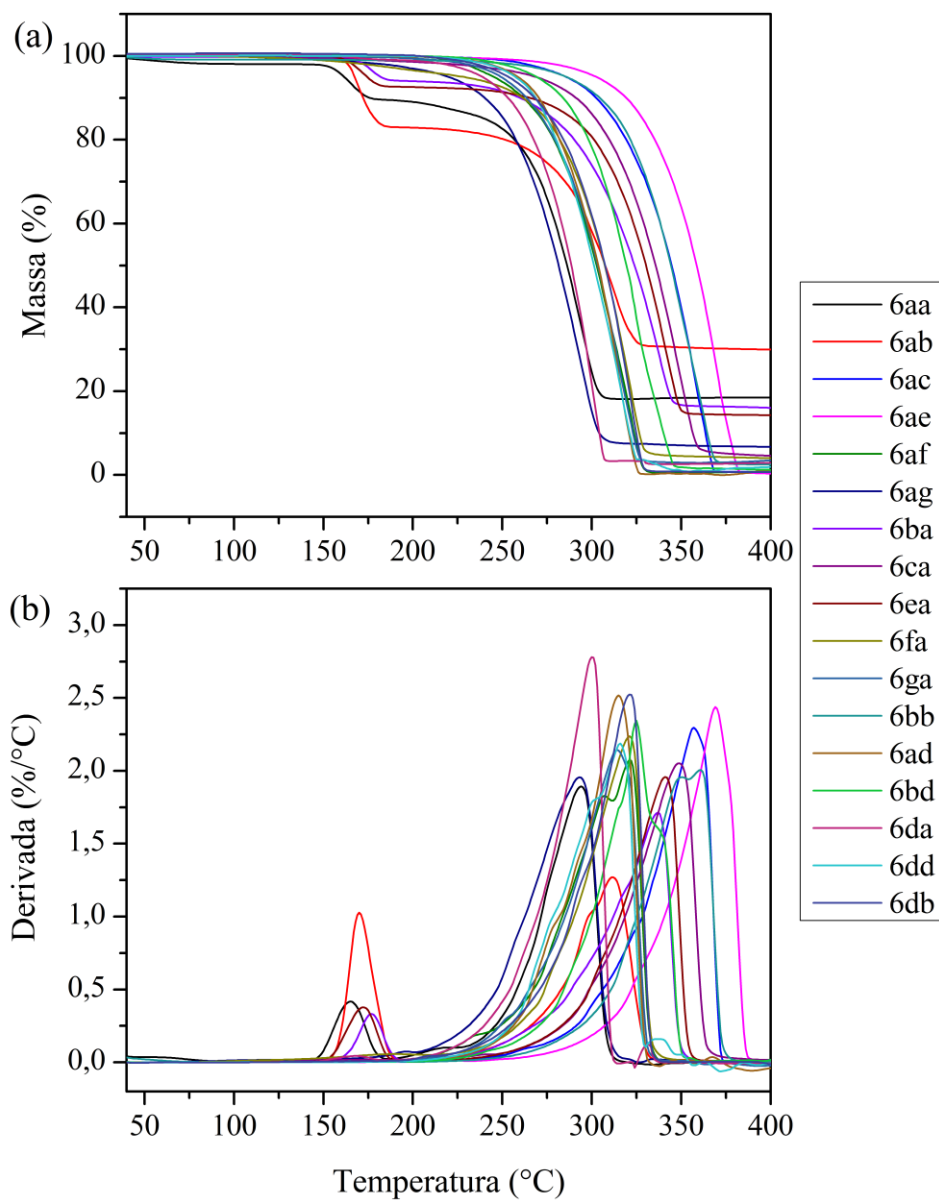


Tabela 5 – Resultados das análises de TGA.

Composto	Etapa de decomposição	T <sub>0,05</sub> (°C)	T <sub>d</sub> (°C)	Perda de massa (%)
<b>6aa</b>	1	162	165	9
	2	241	294	71
<b>6ab</b>	1	168	170	17
	2	260	311	52
<b>6ac</b>	1	286	357	99
<b>6ad</b>	1	259	315	99

<b>6ae</b>	1	302	369	98
<b>6af</b>	1	245	321	99
<b>6ag</b>	1	220	293	92
<b>6ba</b>	1	182	177	5
	2	263	337	77
<b>6bb</b>	1	286	361	96
<b>6bd</b>	1	269	325	98
<b>6ca</b>	1	269	349	94
<b>6da</b>	1	239	300	97
<b>6db</b>	1	253	321	99
<b>6dd</b>	1	257	316	96
<b>6ea</b>	1	174	172	7
	2	278	341	78
<b>6fa</b>	1	228	321	95
<b>6ga</b>	1	249	314	97

A análise de TGA permitiu observar que os compostos obtidos neste trabalho são, em sua maioria, significativamente estáveis termicamente, com valores de  $T_{0.05}$  maiores que 200 °C. Esse comportamento permite inferir que a utilização destes em processos em temperaturas relativamente elevadas (> 100 °C) é seguro quanto à possibilidade de decomposição térmica, como por exemplo para a aplicação como OLEDs.<sup>23,70-72</sup> Além disso, mostrou-se que, em geral, a presença de substituintes diferentes de C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> na posição 8 leva a compostos com maior estabilidade térmica em comparação aqueles substituídos na posição 2. Em relação a substituição em ambas as posições 2 e 8 com grupos diferentes de C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, também ocorre um aumento da estabilidade térmica nesses casos.

### 3.9 Análise Antibacteriana

Avaliou-se, também, a aplicação dos compostos imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (**6**) como agentes antimicrobianos utilizando a técnica por disco-difusão.

Como forma de triagem preliminar, os compostos foram testados contra bactérias *Pseudomonas aeruginosa* (PA01), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Streptococcus mutans* (ATCC 25175), *Enterococcus faecalis* (ATCC 51299), *Klebsiella*

*pneumonie* (ATCC 700603) *Proteus mirabilis* (ATCC 25933), *Candida albicans* (ATCC 14053), *Chromobacterium violaceum* (Isolado Clínico), seguindo o método de disco-difusão de Kirby-Bauer (1966) e as recomendações do Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI, 2018).

Colônias de aspectos similares foram suspensas em solução salina (NaCl 0,90%) até conseguir um inóculo com turvação 0,5 da escala de McFarland (equivalente a  $1,5 \times 10^8$  UFC/mL), utilizou-se um densitômetro para a mensuração. Um swab de algodão estéril foi então submergido a esta suspensão bacteriana e posteriormente inoculado à superfície do meio de cultura ágar Mueller-Hinton, ágar Brain Heart Infusion ou ágar Sabouraudi à temperatura ambiente. Objetivando distribuir uniformemente o inóculo, o meio de cultura foi estriado com o swab em pelo menos três direções, girando a placa em ângulos de aproximadamente 60 graus após cada estria. Após esse processo foram colocados discos de papel e pipetado um volume de 10  $\mu$ L dos compostos testes. As placas foram incubadas em uma estufa à 37°C durante 24 horas.

Após a incubação, os halos de inibição de crescimento ao redor dos discos foram medidos e registrados (em mm) com auxílio de um paquímetro. Porém os compostos não impediram o crescimento bacteriano das cepas testadas, demonstrando assim, que todas as imidazolo[1,2-a][1,8]naftiridinas (6) obtidas nesta dissertação, não apresentaram atividade antibacteriana na concentração avaliada.



## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Reagentes e solventes utilizados

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

#### 4.1.1 Reagentes

1-Feniletanona, 1-(4-metoxifenil)etanona, 1-(4-bromofenil)etanona, 1-(4-nitrofenil)etanona, 1-(2-naftil)etanona, 1-(2-tienil)etanona, 1-(2-furil)etanona, 2,6-diaminopiridina, anidrido trifluoracético, bicarbonato de sódio, bromo elementar, carbonato de sódio anidro, ortoformiato de trimetila, sulfato de sódio anidro.

#### 4.1.2 Solventes

Acetato de etila, acetonitrila, água, álcool etílico, álcool metílico, álcool metílico anidro, clorofórmio, clorofórmio anidro clorofórmio deuterado, diclorometano, diclorometano anidro, dimetilsulfóxido, dimetilsulfóxido deuterado, éter etílico, hexano.

## 4.2 Equipamentos

### 4.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{19}\text{F}$  foram registrados nos Espectrômetros: Bruker Avance III (600 MHz para  $^1\text{H}$  e  $^{19}\text{F}$  e 151 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Os equipamentos estão instalados no Departamento de Química da UFSM. Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, em clorofórmio ( $\text{CDCl}_3$ ) ou dimetilsulfóxido ( $\text{DMSO-}d_6$ ) deuterado como solvente, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os experimentos de RMN

$^{19}\text{F}$  foram realizados no espectrômetro Bruker Avance III a 564 MHz, equipado com um probe PABBO de 5 mm, com tubos de 5 mm a 298 K, resolução digital de 0,01 ppm em  $\text{CDCl}_3$  ou ou dimetilsulfóxido ( $\text{DMSO-}d_6$ ) deuterado e usando como referências externas  $\text{CFCl}_3$ . Os espectros de 2D ( $^{13}\text{C}$  - $^1\text{H}$  HMBC e HSQC) 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 5 mm, 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, m = multiplete, dd = duplo duplete.

#### 4.2.2 Ponto de Fusão

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

#### 4.2.3 Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS)

Todas as análises de HRMS foram realizadas utilizando uma coluna Acquity UPLC BEH C18 (1.7  $\mu\text{m}$ , 2.1x100 mm). Os experimentos foram realizados via infusão direta da amostra, com fluxo de 0.5 mL/min, no modo íon positivo. Como eluente, foi utilizado gradiente de MeCN (+0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ ) em  $\text{H}_2\text{O}$  (+0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ ), começando com 10% até 50% de MeCN (+0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ ) em 6 min; e de 50% até 98% de MeCN (+0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ ) em 3 min, totalizando 9 min. As análises foram realizadas pelo Instituto de Química de São Carlos, na Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

#### 4.2.4 Difração de raios-X em monocristal

A coleta de dados para a análise estrutural por difração de raios-X em monocristal foi realizada em um Difratorômetro Bruker D8 Venture com goniômetro KAPPA de quatro círculos, equipado com detector de área PHOTON 100 CMOS, monocromador de grafite e fonte de radiação Mo- $\text{K}\alpha$  ( $= 0,71073 \text{ \AA}$ ) e em um Difratorômetro Bruker D8 QUEST com goniômetro KAPPA de

quatro círculos, equipado com detector de área PHOTON II CPAD, monocromador de Cobre e fonte de radiação Cu-K $\alpha$  (= 1,54080 Å). Ambos os equipamentos estão instalados no Departamento de Química da UFSM. A solução e o refinamento das estruturas foram realizados com o pacote de programas cristalográficos WinGX a partir dos programas SHELXS-97 e SHELXL-97 baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides foram localizados experimentalmente baseado na interpretação dos Mapas de Fourier diferença e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos. Os átomos de hidrogênio foram localizados geometricamente e refinados com parâmetros térmicos isotrópicos. As projeções gráficas foram construídas utilizando o programa *Ortep3 for Windows* incluído no pacote de programas WinGx.

#### 4.2.5 Análise fotofísica em solução

A espectroscopia de absorção UV-Vis foi registrada usando um espectrofotômetro Shimadzu UV-2600 (intervalo de dados, 1,0 nm) usando DCM como solvente, na gama de 250-600 nm com concentração fixa de 10  $\mu$ M.

Foram medidos espectros de emissão de fluorescência em estado estacionário de compostos **6** em DCM com um espectrofluorômetro Horiba Yvon-Jobin Fluoromax Plus (Em/Exc; fenda de 3,0 mm) na gama de 300-700 nm a uma concentração fixa de 1,0  $\mu$ M.

As experiências de fluorescência foram registradas usando o método de Contagem de Fótons Únicos (TCSPC) com o controlador DeltaHub em conjunto com o espectrofluorímetro Horiba. Os dados foram processados com o software DAS6 e Origin<sup>®</sup> 8.5 utilizando o ajuste exponencial (mono-exponencial) de dados em bruto. Fonte NanoLED (Horiba) (1,0 MHz; largura de pulso < 1,2 ns; comprimento de onda de excitação de 284 nm) foi utilizada como fonte de excitação.

#### 4.2.8 Análise fotofísica em estado sólido

Para os espectros de emissão de estado sólido, os derivados **6** foram tratados como pó. As experiências foram realizadas à temperatura ambiente e a base no estado sólido foi obtida utilizando sulfato de bário (BaSO<sub>4</sub>; Wako Company<sup>®</sup>). Os espectros de reflexão difusa (DRUV) foram

medidos utilizando uma fixação de esfera integradora num espectrofotômetro Shimadzu UV-2600 na gama de 200-700 nm.

Os espectros de emissão de fluorescência em estado estável no estado sólido foram medidos a 400-700 nm, utilizando o espectrofluorímetro Horiba Yvon-Jobin Fluoromax Plus (Em/Exc; fenda 5,0 mm).

Para ensaios de duração de fluorescência em estado sólido, foi utilizado o método de Contagem de Fótons Únicos (TCSPC) relacionado com o controlo DeltaHub em conjunto com o espectrofluorímetro Horiba. Os dados foram processados com o software DAS6 e Origin<sup>®</sup> 8.5 utilizando o ajuste exponencial (mono-exponencial) de dados em bruto. Fonte NanoLED (Horiba) (1,0 MHz; largura de pulso < 1,2 ns; comprimento de onda de excitação de 284 nm) foi utilizada como fonte de excitação.

#### **4.2.7 Cálculos teóricos TD-DFT**

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. 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 15 – NAPO - da Universidade Federal de Santa Maria.

#### **4.2.8 Análise termogravimétrica (TGA)**

As análises termogravimétricas (TGA) foram realizadas usando um instrumento TGA Q5000 (TA Instruments Inc., New Castle, DE, EUA) a uma taxa de aquecimento de 10 °C min<sup>-1</sup>, da temperatura ambiente até 400 °C sob um fluxo de N<sub>2</sub> de 25 mL min<sup>-1</sup>. As massas foram de 1-5 mg para todas as amostras. A análise dos dados foi realizada por meio do software OriginPro 8.5. A confirmação da calibração do aparelho antes da análise foi feita com CaC<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (99,9%). As análises térmicas foram realizadas pelo grupo NUQUIMHE, no prédio 15<sup>a</sup> – NAPO da Universidade Federal de Santa Maria.

### 4.2.9 Atividades Biológicas

Todos os testes microbiológicos foram feitos no Laboratório de Microbiologia Oral (LAPEMICRO), no Departamento de Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

## 4.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos

### 4.3.1 Síntese dos Acetais e das 4-alcóxi-4-(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (1a-g)

As reações de acetalização e acilação foram realizadas através das técnicas estabelecidas pelo grupo NUQUIMHE e já descritas na literatura.<sup>49-61</sup>

### 4.3.2 Síntese das 2-Amino-5-trifluormetil-7-(aril/heteroaril)-1,8-naftiridinas (3a-g)

As reações de ciclocondensação entre 4-alcóxi-4-(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (1a-g) e 2,6-diaminopiridina (2) foram obtidas de acordo com a técnica descrita por Bonacorso e colaboradores.<sup>25</sup>

#### 2-Amino-5-trifluormetil-7-(4-trifluormetilfenil)-1,8-naftiridina (3d)

Sólido branco, rendimento 55%, P.F. 266–268 °C

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.14 (s, 1H, H-6), 8.10 (dd, *J* = 9.2, 2.2 Hz, 1H, H-4), 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.31 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 7.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-3).

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 161.82 (C-7), 157.85 (C-8a), 156.49 (C-2), 142.07 (4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 134.91 (q, *J* = 30.9 Hz, C-5), 133.06 (C-4), 130.48 (q, *J* = 32.0 Hz, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 128.54 (4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 126.18 (q, *J* = 4.5, 3.9 Hz, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 125.56 (q, *J* = 272.5 Hz, CF<sub>3</sub>), 122.92 (q, *J* = 274.1 Hz, CF<sub>3</sub>), 116.23 (C-3), 111.36 (C-6a), 111.31 (q, *J* = 4.9 Hz, C-4a).

<sup>19</sup>F NMR (565 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): -54.84, -56.45.

HRMS-ESI(+):[M+H]<sup>+</sup>: C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub> Calculado: 358,0773 Encontrado: 358,0784.

### 4.3.3 Síntese de 2-Bromo-1-(aril/heteroaril)-etanona (5a-g)

As reações de bromação das cetonas aril/heteroaril substituídas (5a-g) foram efetuadas conforme metodologias descritas na literatura.<sup>26</sup>

### 4.3.4 Síntese de 2,8-di(aril/heteroaril)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (6)

Em um balão de 50 mL de duas bocas adaptado com condensador de refluxo e barra magnética, contendo uma solução de 2-amino-5-trifluormetil-7-(aril/heteroaril)-1,8-naftiridina (1,1 mmol) em etanol absoluto (20 mL), foi adicionado 2-bromo-1-(aril/heteroaril)-etanona (1 mmol) e bicarbonato de sódio (1,5 mmol) em uma única porção. A mistura permaneceu sob agitação magnética na temperatura de refluxo por 2 horas. Após este tempo, o solvente foi removido sob pressão reduzida, adicionou-se 20 mL de clorofórmio e extraiu-se a reação com água (3 x 20 mL), a fase orgânica foi tornada anidra com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente à pressão reduzida e os produtos foram purificados através de recristalização em etanol. Os compostos imidazolo 1,8-naftiridinas **6** foram obtidos com rendimentos de 21 – 77%.

#### 2,8-Difenil-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (6aa)

Sólido amarelo, rendimento 74%, P.F. 258–260 °C

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.95 (s, 1H, H-9), 8.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.22 (s, 1H, H-3), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.83 (dd, *J* = 9.7, 1.8 Hz, 1H, H-5), 7.79 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-6), 7.68 – 7.58 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 156.03 (C-2), 145.47 (C-8), 144.46 (C-6a), 143.98 (C-10a), 136.88 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 136.50 (q, *J* = 32.3 Hz, C-4), 133.35 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 130.79 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129.17 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.80 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.13 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.43 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 126.02 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 122.96 (q, *J* = 274.9 Hz, CF<sub>3</sub>), 119.94 (C-5), 119.42 (C-6), 114.01 (q, *J* = 5.1 Hz, C-3), 112.77 (C-4a), 108.12 (C-9).

FTIR (ATR) em cm<sup>-1</sup>: 3063 (ν<sub>C-H</sub>), 1572 (ν<sub>C=C</sub>), 1440 (ν<sub>C-H</sub>), 1378 (ν<sub>C-H</sub>), 1177 (ν<sub>C-C</sub>), 1125 (ν<sub>C-C</sub>), 740 (δ<sub>C-C</sub>), 688 (δ<sub>C-C</sub>).

HRMS-ESI(+):[M+H]<sup>+</sup>: C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub> Calculado: 390,1213 Encontrado: 390,1228.

#### 2-Fenil-8-(4-metoxifenil)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (6ab)

Sólido amarelo, rendimento 56%, P.F. 222–224 °C

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.79 (s, 1H, H-9), 8.25 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.14 (s, 1H, H-3), 8.00 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, 4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.75 (dd,  $J = 9.7, 1.8$  Hz, 1H, H-5), 7.71 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, H-6), 7.63 – 7.52 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.01 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, 4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 159.71 (4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 156.01 (C-2), 145.43 (C-8), 144.41 (C-6a), 143.93 (C-10a), 136.98 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 136.48 (q,  $J = 32.2$  Hz, C-4), 130.76 (4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 129.19 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.46 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.32 (4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 126.11 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 122.99 (q,  $J = 275.1$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 119.75 (C-5), 119.28 (C-6), 114.23 (4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 113.94 (q,  $J = 5.4$  Hz, C-3), 112.74 (C-4a), 107.18 (C-9), 55.36 ( $\text{OCH}_3$ ).

FTIR (ATR) em  $\text{cm}^{-1}$ : 3037 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1617 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1490 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1439 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1377 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1242 ( $\nu_{\text{C-O-C}}$ ), 1031 ( $\nu_{\text{C-C}}$ ), 756 ( $\delta_{\text{C-C}}$ ), 683 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ).

HRMS-ESI(+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$  Calculado: 420,1318 Encontrado: 420,1311.

### **2-Fenil-8-(4-bromofenil)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (6ac)**

Sólido amarelo, rendimento 37%, P.F. 240–242 °C

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.89 (s, 1H, H-9), 8.28 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.20 (s, 1H, H-3), 7.96 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ), 7.81 (dd,  $J = 9.7, 1.8$  Hz, 1H, H-5), 7.74 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, H-6), 7.67 – 7.54 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 156.25 (C-2), 144.56 (C-8a), 144.40 (C-6a), 143.97 (C-10a), 136.86 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 136.63 (q,  $J = 32.1$  Hz, C-4), 132.37 (4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ), 131.94 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 130.90 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 129.24 (4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ), 127.54 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.48 (4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ), 124.76 (q,  $J = 275.2$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 122.08 (4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ), 120.30 (C-5), 119.34 (C-6), 114.23 (q,  $J = 4.6$  Hz, C-3), 112.80 (C-4a), 108.27 (C-9).

FTIR (ATR) em  $\text{cm}^{-1}$ : 3005 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1556 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1439 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1375 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1285 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1138 ( $\nu_{\text{C-C}}$ ), 755 ( $\delta_{\text{C-C}}$ ), 680 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ).

HRMS-ESI(+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{N}_3$  Calculado: 468,0318 Encontrado: 468,0334.

### **2-Fenil-8-(4-trifluormetilfenil)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (6ad)**

Sólido amarelo, rendimento 77%, P.F. 258–280 °C

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.92 (s, 1H, H-2), 8.24 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.16 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H, H-3, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.79 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, H-5), 7.72 (d,  $J = 10.3$  Hz, 3H, H-6, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.63 – 7.53 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 156.55 (C-2), 144.82 (C-8), 144.23 (C-6a, C-10a), 137.08 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 137.00 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 136.87 (q,  $J = 32.7$  Hz, C-4), 130.98 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 130.09 (q,  $J = 32.3$  Hz, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 129.30 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 127.57 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 126.28 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 125.81 (q,  $J = 3.6$  Hz, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 124.38 (q,  $J = 272.0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 122.15 (q,  $J = 272.9$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 120.51 (C-5), 119.58 (C-6), 114.42 (d,  $J = 5.1$  Hz, C-3), 112.96 (C-4a), 109.10 (C-9).

$^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -60.88, -62.47.

FTIR (ATR) em  $\text{cm}^{-1}$ : 3041 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1576 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1441 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1118 ( $\nu_{\text{C-C}}$ ), 847 ( $\nu_{\text{C-C}}$ ), 760 ( $\delta_{\text{C-C}}$ ), 689 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ).

HRMS-ESI(+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $\text{C}_{24}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_3$  Calculado: 458,1086 Encontrado: 458,1081.

### **2-Fenil-8-(2-naftil)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (6ae)**

Sólido amarelo, rendimento 26%, P.F. 238–240 °C

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.97 (s, 1H, H-2), 8.58 (s, 1H, Ar), 8.27 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H, Ar), 8.15 (s, 1H, H-3), 8.12 (dd,  $J = 8.4, 1.7$  Hz, 1H, Ar), 7.94 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-5), 7.91 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H-6), 7.84 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H, Ar), 7.81 – 7.74 (m, 2H, Ar), 7.61 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, Ar), 7.57 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, Ar), 7.52 – 7.43 (m, 2H, Ar).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 155.91 (C-2), 145.25 (C-8), 144.51 (C-6a), 143.81 (C-10a), 136.82 (Ar), 136.36 (q,  $J = 32.5$  Hz, C-4), 133.64 (Ar), 133.15 (Ar), 130.79 (Ar), 130.56 (Ar), 129.15 (Ar), 128.32 (Ar), 128.29 (Ar), 127.64 (Ar), 126.26 (Ar), 125.96 (Ar), 124.60 (Ar), 123.94 (Ar), 122.95 (d,  $J = 274.9$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 120.07 (C-5), 119.25 (C-6), 113.93 (q,  $J = 5.1$  Hz, C-4a), 112.69 (C-3), 108.48 (C-9).

FTIR (ATR) em  $\text{cm}^{-1}$ : 3040 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1553 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1376 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1260 ( $\nu_{\text{C-C}}$ ), 1134 ( $\nu_{\text{C-C}}$ ), 756 ( $\delta_{\text{C-C}}$ ), 688 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ).

HRMS-ESI(+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4$  Calculado: 440,1369 Encontrado: 440,1374.

### **2-Fenil-8-(2-tienil)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (6af)**

Sólido verde, rendimento 40%, P.F. 244–246 °C



$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.75 (s, 1H, H-9), 8.23 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.15 (s, 1H, H-3), 7.76 (dd,  $J = 9.6, 2.0$  Hz, 1H, H-5), 7.70 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H, H-6), 7.62 – 7.51 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 2-tienil), 7.35 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, 2-tienil), 7.13 (dd,  $J = 5.0, 3.5$  Hz, 1H, 2-tienil).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 156.20 (C-2), 144.29 (C-8), 143.84 (C-6a), 140.69 (C-10a), 137.10 (2-tienil), 136.86 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 136.58 (q,  $J = 32.1$  Hz, C-4), 130.85 (2-tienil), 129.21 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.90 (2-tienil), 127.47 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 125.30 (2-tienil), 124.07 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 122.94 (q,  $J = 275.2$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 120.21 (C-5), 119.18 (C-6), 114.14 (q,  $J = 5.5$  Hz, C-3), 112.78 (C-4a), 107.43 (C-9).

FTIR (ATR) em  $\text{cm}^{-1}$ : 3035 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1573 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1440 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1378 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1159 ( $\nu_{\text{C-C}}$ ), 1123 ( $\nu_{\text{C-C}}$ ), 748 ( $\delta_{\text{C-C}}$ ), 691 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ).

HRMS-ESI(+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$  Calculado: 396,0777 Encontrado: 396,0785.

### **2-Fenil-8-(2-furil)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (6ag)**

Sólido amarelo, rendimento 40%, P.F. 192–193 °C

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.78 (s, 1H, H-9), 8.24 (d, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.15 (s, 1H, H-3), 7.77 (dd,  $J = 9.6, 1.9$  Hz, 1H, H-5), 7.70 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H, H-6), 7.60 – 7.54 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.53 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H, 2-furil), 6.94 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H, 2-furil), 6.55 (dd,  $J = 3.4, 1.8$  Hz, 1H, 2-furil).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 156.21 (C-2), 149.26 (2-furil), 144.47 (C-8), 143.94 (C-6a), 142.31 (C-10a), 137.66 (2-furil), 136.79 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 136.60 (q,  $J = 32.7$  Hz, C-4), 130.87 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 129.20 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.45 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 122.95 (q,  $J = 275.2$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 120.45 (C-5), 119.16 (C-6), 114.09 (q,  $J = 5.3$  Hz, C-3), 112.76 (C-4a), 111.72 (2-furil), 107.90 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 107.06 (2-furil).

FTIR (ATR) em  $\text{cm}^{-1}$ : 3039 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1574 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1433 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1378 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1121 ( $\nu_{\text{C-C}}$ ), 750 ( $\delta_{\text{C-C}}$ ), 685 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ).

HRMS-ESI(+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{N}_3$  Calculado: 380,1005 Encontrado: 380,1018.

### **2-(4-Metoxifenil)-8-fenil-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (6ba)**

Sólido amarelo, rendimento 77%, P.F. 201–203 °C

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.83 (s, 1H, H-9), 8.19 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, 4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.11 – 8.01 (m, 3H, H-3, ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )), 7.73 (dd,  $J = 9.7, 1.8$  Hz, 1H, H-5), 7.68 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, H-6), 7.48 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )), 7.36 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )), 7.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, 4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 3.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 161.95 (4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 155.73 (C-2), 145.30 (C-8), 144.52 (C-6a), 143.94 (C-10a), 136.34 (q,  $J = 32.2$  Hz, C-4), 133.40 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 129.41 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.95 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.81 (4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 128.10 (4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 126.01 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 123.00 (q,  $J = 274.5$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 120.10 (C-5), 118.78 (C-6), 114.53 (4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 113.34 (q,  $J = 5.0$  Hz, C-3), 111.99 (C-4a), 108.00 (C-9), 55.50 ( $\text{OCH}_3$ )

FTIR (ATR) em  $\text{cm}^{-1}$ : 3150 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1574 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1377 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1244 ( $\nu_{\text{C-O-C}}$ ), 1124 ( $\nu_{\text{C-C}}$ ), 828 ( $\delta_{\text{C-C}}$ ), 741 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ).

HRMS-ESI(+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$  Calculado: 420,1318 Encontrado: 420,1332.

### **2-(4-Bromofenil)-8-fenil-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (6ca)**

Sólido amarelo, rendimento 58%, P.F. 241–243 °C

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.84 (s, 1H, H-9), 8.12 – 8.10 (m, 3H, H-3, 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ), 8.06 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.78 – 7.71 (m, 2H, 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ), 7.71 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, H-5, H-6), 7.48 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.38 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 154.80 (C-2), 145.62 (C-8), 144.45 (C-6a), 143.99 (C-10a), 136.72 (q,  $J = 32.0$  Hz, (C-4), 135.75 (4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ), 133.23 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 132.42 (4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ), 128.89 (4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ), 128.84 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.23 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 126.03 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 125.62 (4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ), 122.86 (q,  $J = 275.2$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 119.90 (C-5), 119.71 (C-6), 113.72 (q,  $J = 4.99$  Hz, C-3), 113.09 (C-4a), 108.08 (C-9).

FTIR (ATR) em  $\text{cm}^{-1}$ : 3076 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1577 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1444 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1390 ( $\nu_{\text{C-C}}$ ), 1127 ( $\nu_{\text{C-C}}$ ), 827 ( $\delta_{\text{C-C}}$ ), 741 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ).

HRMS-ESI(+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{N}_3$  Calculado: 468,0318 Encontrado: 468,0306.

### **2-(4-Trifluormetilfenil)-8-fenil-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (6da)**

Sólido amarelo, rendimento 21%, P.F. 240–242 °C

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.83 (s, 1H, H-9), 8.34 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.15 (s, 1H, H-3), 8.04 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.84 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.78 – 7.72 (m, 2H, H-5, H-6), 7.47 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.40 – 7.32 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 154.30 (C-2), 145.76 (C-8), 144.40 (C-6a), 144.03 (c-10a), 140.14 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 136.88 (q,  $J = 32.8$  Hz, C-4), 133.16 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 132.41 (q,  $J = 32.6$  Hz, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 128.84 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.29 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 127.79 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 126.14 (q,  $J = 3.8$  Hz, 4-

CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 126.02 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 123.91 (q,  $J = 272.2$  Hz, CF<sub>3</sub>), 123.74 (q,  $J = 274.2$  Hz, CF<sub>3</sub>), 120.16 (C-5), 119.78 (C-6), 114.20 (q,  $J = 5.0$  Hz, C-3), 113.63 (C-4a), 108.11 (C-9).

<sup>19</sup>F NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): -60.85, -62.80.

FTIR (ATR) em cm<sup>-1</sup>: 3066 ( $\nu_{C-H}$ ), 1568 ( $\nu_{C=C}$ ), 1442 ( $\nu_{C-H}$ ), 1327 ( $\nu_{C-C}$ ), 1125 ( $\nu_{C-C}$ ), 845 ( $\delta_{C-C}$ ), 740 ( $\nu_{C-H}$ ).

HRMS-ESI(+):[M+H]<sup>+</sup>: C<sub>24</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub> Calculado: 458,1086 Encontrado: 458,1107.

### **2-(2-Naftil)-8-fenil-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (6ea)**

Sólido amarelo, Rendimento 70%, P.F. 201–203 °C

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.83 (s, 1H, H-9), 8.30 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, Ar), 8.05 (s, 2H, H-3), 8.05 – 7.97 (m, 4H, Ar), 7.86 (dd,  $J = 9.8, 1.8$  Hz, 1H, H-5), 7.83 – 7.79 (m, 2H, H-6, Ar), 7.69 – 7.63 (m, 1H, Ar), 7.62 – 7.55 (m, 2H, Ar), 7.44 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, Ar), 7.34 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, Ar).

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 158.41 (C-2), 145.63 (C-8), 144.45 (C-6a), 143.95 (C-10a), 136.22 (d,  $J = 32.3$  Hz, C-4), 136.16 (Ar), 134.07 (Ar), 133.32 (Ar), 130.75 (Ar), 130.53 (Ar), 128.80 (Ar), 128.77 (Ar), 128.76 (Ar), 128.15 (Ar), 127.36 (Ar), 126.45 (Ar), 126.02 (Ar), 125.35 (Ar), 124.94 (C-5), 122.96 (d,  $J = 275.3$  Hz, CF<sub>3</sub>), 119.94 (Ar), 119.90 (C-6), 118.78 (q,  $J = 5.1$  Hz, C-4a), 112.74 (C-3), 108.30 (C-9).

FTIR (ATR) em cm<sup>-1</sup>: 3037 ( $\nu_{C-H}$ ), 1576 ( $\nu_{C=C}$ ), 1444 ( $\nu_{C-H}$ ), 1272 ( $\nu_{C-C}$ ), 775 ( $\delta_{C-C}$ ), 740 ( $\nu_{C-H}$ ).

HRMS-ESI(+):[M+H]<sup>+</sup>: C<sub>27</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub> Calculado: 440,1369 Encontrado: 440,1359.

### **2-(2-Tienil)-8-fenil-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (6fa)**

Sólido amarelo, rendimento 30%, P.F. 200–202 °C

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.78 (s, 1H, H-9), 8.06 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.98 (s, 1H, H-3), 7.83 (s, 1H, 2-tienil), 7.70 (q,  $J = 9.9$  Hz, 2H, H-5, H-6), 7.58 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H, 2-tienil), 7.48 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.37 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.20 (s, 1H, 2-tienil).

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 151.30 (C-2), 145.49 (C-8), 144.50 (C-6a), 143.76 (C-10a), 142.76 (2-tienil), 136.41 (q,  $J = 32.7, 32.2$  Hz, C-4), 133.33 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 130.53 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.82 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.72 (2-tienil), 128.17 (2-tienil), 127.51 (2-tienil), 126.06 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 122.79 (q,  $J = 274.3$  Hz, CF<sub>3</sub>), 120.03 (C-5), 118.95 (C-6), 112.86 (q,  $J = 5.4, 4.9$  Hz, C-3), 112.37 (C-4a), 108.11 (C-9).

FTIR (ATR) em cm<sup>-1</sup>: 2924 ( $\nu_{C-H}$ ), 1561 ( $\nu_{C=C}$ ), 1258 ( $\nu_{C-C}$ ), 1121 ( $\nu_{C-C}$ ), 827 ( $\delta_{C-C}$ ), 736 ( $\nu_{C-H}$ ).

HRMS-ESI(+):[M+H]<sup>+</sup>: C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S Calculado: 396,0777 Encontrado: 396, 0786.

**2-(2-Furil)-8-fenil-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (6ga)**

Sólido amarelo, rendimento 39%, P.F. 256–258 °C

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.76 (s, 1H, H-9), 8.07 (s, 1H, H-3), 8.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.71 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-5), 7.67 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H, H-6, 2-furil), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.41 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, 2-furil), 7.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.67 – 6.65 (m, 1H, 2-furil).

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 152.18 (C-2), 147.62 (2-furil), 145.42 (C-8), 145.20 (2-furil), 144.48 (C-6a), 143.96 (C-10a), 136.43 (q, *J* = 32.4 Hz, C-4), 133.34 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.80 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.13 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 126.02 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 122.82 (q, *J* = 275.0 Hz, CF<sub>3</sub>), 120.06 (C-5), 118.99 (C-6), 112.94 (2-furil), 112.62 (q, *J* = 5.4 Hz, C-3), 112.45 (C-4a), 112.22 (2-furil), 108.09 (C-9).

FTIR (ATR) em cm<sup>-1</sup>: 3040 (ν<sub>C-H</sub>), 15697 (ν<sub>C=C</sub>), 1436(ν<sub>C-H</sub>), 1159 (ν<sub>C-O-C</sub>), 1130 (ν<sub>C-C</sub>), 753 (δ<sub>C-C</sub>).

HRMS-ESI(+):[M+H]<sup>+</sup>: C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub> Calculado: 380,1005 Encontrado: 380,1014.

**2,8-Di(4-metoxifenil)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (6bb)**

Sólido amarelo, rendimento 22%, P.F. 195–197 °C

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.71 (s, 1H, H-9), 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.03 (s, 1H, H-3), 7.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.70 (dd, *J* = 9.7, 1.9 Hz, 1H, H-5), 7.65 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-6), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 161.94 (4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 159.71 (4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 155.71 (C-2), 145.17 (C-8), 144.42 (C-6a), 143.84 (C-10a), 136.31 (q, *J* = 32.4 Hz, C-4), 129.47 (4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 128.96 (4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 127.33 (4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 126.06 (4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 123.03 (q, *J* = 274.6 Hz, CF<sub>3</sub>), 119.96 (C-5), 118.55 (C-6), 114.54 (4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 114.23 (4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 113.27 (q, *J* = 5.3 Hz, C-3), 111.95 (C-4a), 107.06 (C-9), 55.50 (OCH<sub>3</sub>), 55.35 (OCH<sub>3</sub>).

FTIR (ATR) em cm<sup>-1</sup>: 3071 (ν<sub>C-H</sub>), 1608 (ν<sub>C=C</sub>), 1246 (ν<sub>C-C</sub>), 1119 (ν<sub>C-O-C</sub>), 822 (δ<sub>C-C</sub>).

HRMS-ESI(+):[M+H]<sup>+</sup>: C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Calculado: 450,1424 Encontrado: 450,1417.

**2-(4-metoxifenil)-8-(4-trifluormetilfenil)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (6bd)**

Sólido amarelo, rendimento 77%, P.F. 251–253 °C

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.93 (s, 1H, H-9), 8.25 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, 4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.12 (s, 1H, H-3), 7.80 (dd,  $J = 9.7, 1.9$  Hz, 1H, H-5), 7.75 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.71 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H, H-6), 7.12 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, 4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 162.09 (4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 155.96 (C-2), 144.72 (C-8), 143.93 (C-6a), 143.79 (C-10a), 136.92 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 136.47 (q,  $J = 32.5$  Hz, C-4), 129.79 (q,  $J = 32.7$  Hz, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 129.26 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 128.99 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 126.07 (4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 125.75 (q,  $J = 3.3$  Hz, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 124.28 (q,  $J = 272.1$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 122.04 (q,  $J = 274.5$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 120.64 (C-5), 118.75 (C-6), 114.60 (4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 113.61 (q,  $J = 5.6$  Hz, C-4a), 112.00 (C-3), 108.92 (C-2), 55.51 ( $\text{OCH}_3$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -60.95, -62.45.

FTIR (ATR) em  $\text{cm}^{-1}$ : 3037 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1569 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1255 ( $\nu_{\text{C-C}}$ ), 1115 ( $\nu_{\text{C-O-C}}$ ), 837 ( $\delta_{\text{C-C}}$ ).

HRMS-ESI(+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}$  Calculado: 488,1192 Encontrado: 488,1192/488,1198.

### **2-(4-trifluormetilfenil)-8-(4-metoxifenil)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (6db)**

Sólido amarelo, rendimento 22%, P.F. 210–212 °C

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.70 (s, 1H, H-2), 8.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.13 (s, 1H, H-3), 7.95 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, 4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.83 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.77 – 7.66 (m, 2H, H-5, H-6), 6.98 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, 4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 159.82 (4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 154.17 (C-2), 145.68 (C-8), 144.30 (C-6a), 143.92 (C-8a), 140.19 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 136.80 (q,  $J = 32.2$  Hz, C-4), 132.35 (q,  $J = 32.7$  Hz, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 127.77 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 127.30 (4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 126.12 (q,  $J = 5.3, 4.3$  Hz, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 125.88 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 123.01 (q,  $J = 272.5$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 121.93 (q,  $J = 275.7$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 119.98 (C-5), 119.52 (C-6), 114.24 (4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 114.04 (q,  $J = 5.1$  Hz), 113.55 (C-3), 107.12 (C-4a), 55.34 ( $\text{OCH}_3$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -60.85 ( $\text{CF}_3$ ), -62.79 ( $\text{CF}_3$ ).

FTIR (ATR) em  $\text{cm}^{-1}$ : 3035 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1617 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1443 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1247 ( $\nu_{\text{C-C}}$ ), 1130 ( $\nu_{\text{C-O-C}}$ ), 847 ( $\delta_{\text{C-C}}$ ).

HRMS-ESI(+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}$  Calculado: 488,1192 Encontrado: 488,1216.

**2,8-Di(4-trifluormetilfenil)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina (6dd)**

Sólido amarelo, rendimento 34%, P.F. 281–283 °C

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.92 (s, 1H, H-9), 8.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.21 – 8.13 (m, 3H, H-3, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.92 – 7.78 (m, 3H, H-5, H-6, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.78 – 7.69 (m, 3H, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 154.84 (C-2), 144.79 (C-8), 144.55 (C-6a), 144.34 (C-10a), 140.27 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 137.29 (d,  $J = 32.7$  Hz, C-4), 136.90 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 132.80 (d,  $J = 32.5$  Hz, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 130.27 (d,  $J = 32.4$  Hz, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 127.94 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 126.34 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 126.27 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 125.87 (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 125.24 (q,  $J = 274.1$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 123.83 (q,  $J = 275.0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 123.07 (q,  $J = 272.9$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 120.38 (C-5, C-6), 114.63 (q,  $J = 5.5$  Hz, C-3), 113.85 (C-4a), 109.14 (C-9).

$^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -60.84, -62.50, -62.82.

FTIR (ATR) em  $\text{cm}^{-1}$ : 3153 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1443 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1325 ( $\nu_{\text{C-C}}$ ), 1104 ( $\nu_{\text{C-C}}$ ), 846 ( $\delta_{\text{C-C}}$ ), 762 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ).

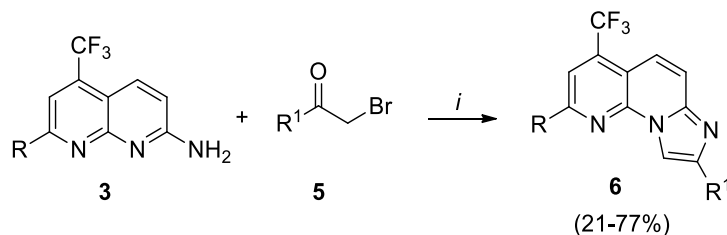
HRMS-ESI(+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $\text{C}_{25}\text{H}_{12}\text{F}_9\text{N}_3$  Calculado: 526,0960 Encontrado: 526,0958.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

- Desenvolveu-se e otimizou-se a obtenção de 2,8-di(aril/heteroaril)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (**6**), com rendimentos que variaram de 21–77%. Os compostos (**6**) apresentaram-se como sólidos estáveis ao ar, com coloração amarela ou verde, conforme os substituintes ligados na posição 2 do anel naftiridínico e na posição 8 na porção imidazolínica. Sendo assim, foi possível obter dezessete novos compostos caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{19}\text{F}$ , assim como por espectroscopia de RMN bidimensional de  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HMBC e HSQC, como também por difração de raios-X para o composto **6da** (Esquema 21).

Esquema 21

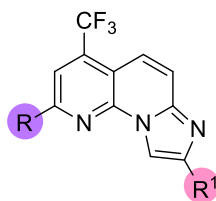


*i* = NaHCO<sub>3</sub> (1,5 mmol), EtOH (20 mL), 80 °C, 2h.

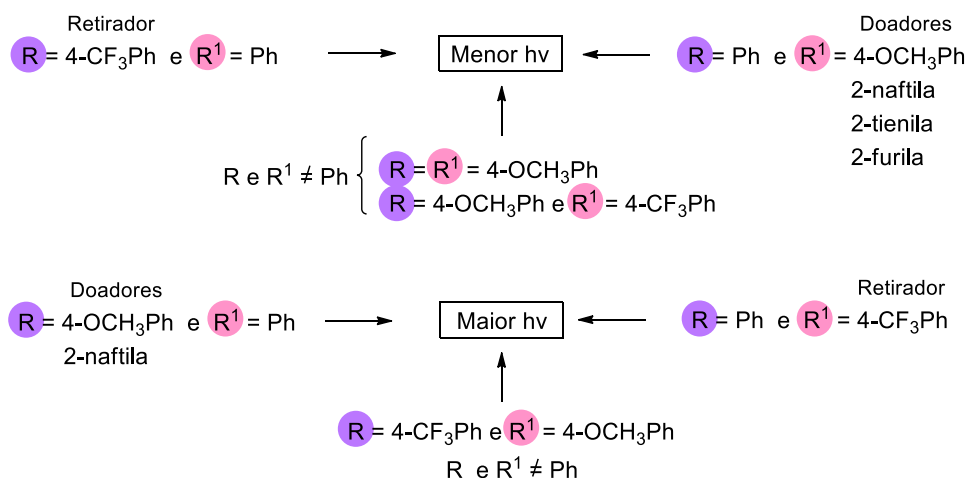
R e R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-naftila, 2-tienila, 2-furila

- A avaliação das propriedades de absorção UV-Vis realizadas em DCM de imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (**6**) apresentaram radiação na região ultravioleta. Observa-se, também, a influência do substituinte na emissão de fluorescência, ou seja, substituintes doadores de elétrons em R<sup>1</sup> (porção imidazolínica) tendem a deslocar o pico máximo de fluorescência para regiões de menores energias enquanto que esse deslocamento é observado para grupos retiradores de elétrons em R (porção naftiridínica) (Esquema 22).

Esquema 22



Dados de emissão de fluorescência em DCM



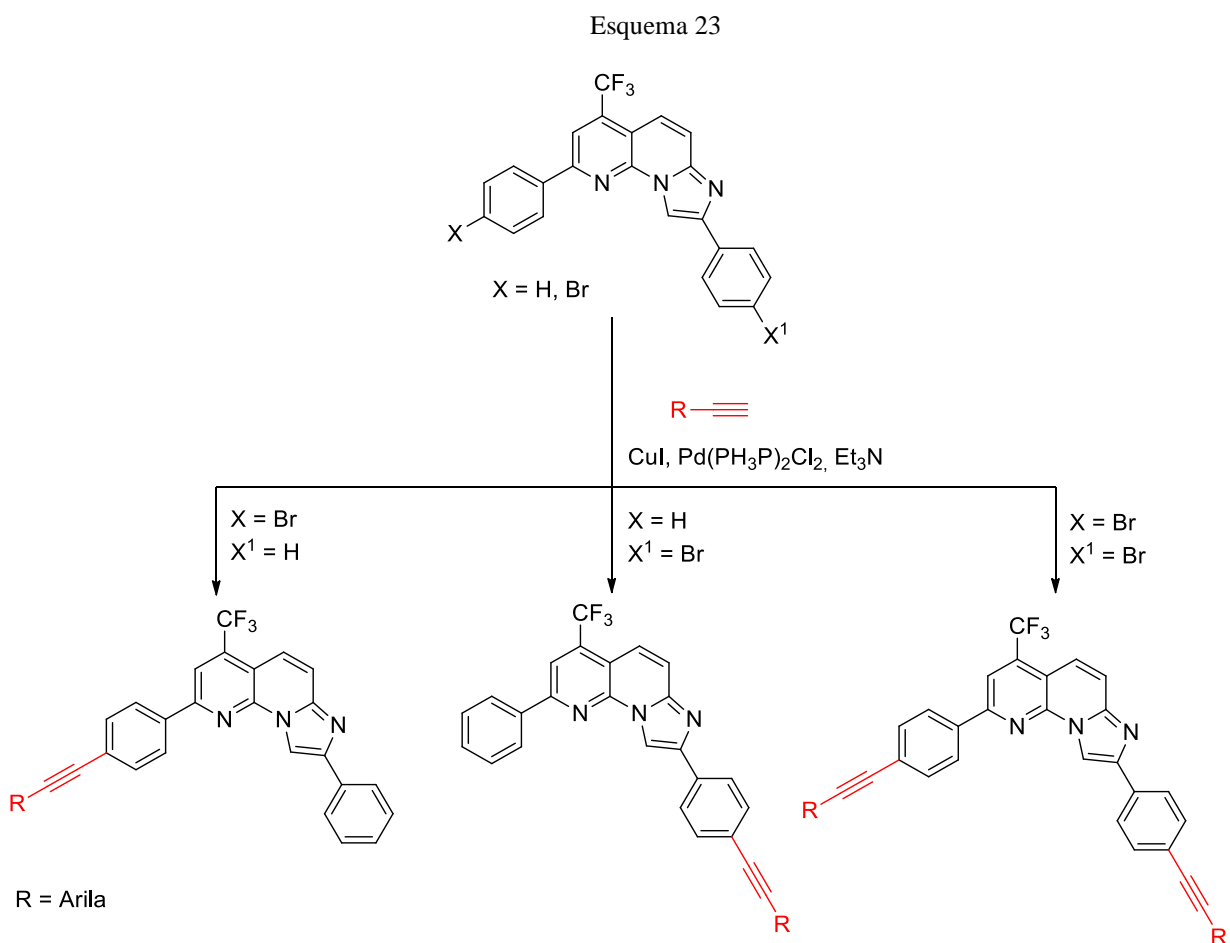
- Estudos teóricos utilizando cálculos de densidade funcional (TD-DFT) demonstraram que a densidade HOMO e LUMO para a série de compostos **6** corroboraram com os resultados experimentais relativos as propriedades ópticas estudadas.
- A análise termogravimétrica (TGA) mostrou que os compostos obtidos neste trabalho são, em sua maioria, bastante estáveis termicamente. Além disso, a presença de substituintes diferentes de  $\text{C}_6\text{H}_5$  na posição 8 leva a compostos com maior estabilidade térmica que aqueles substituídos na posição 2. Em relação a substituição em ambas as posições 2 e 8 com grupos diferentes de  $\text{C}_6\text{H}_5$ , também ocorre um aumento da estabilidade térmica nesses casos.
- Os compostos não apresentaram atividade antibacteriana frente às cepas de bactérias testadas.



## 6. PROGNÓSTICOS

Sugere-se como continuidade para um estudo futuro:

Promover a síntese de novos derivados de imidazolo-naftiridinas, partindo de reações de funcionalização via acoplamento cruzado de Sonogashira, utilizando os precursores 2,8-di(aril/heteroaril)-4-(trifluormetil)imidazolo[1,2-*a*][1,8]naftiridinas (**6ac**, **6ca**) (Esquema 23). Após a síntese, realizar o estudo das potenciais propriedades fotofísicas para esta nova série obtida.



## 7. REFERÊNCIAS

1. Mudshinge, S. R., Hammond, G. B. & Umemoto, T. Synthesis and application of S-(trifluoromethyl)-2,8-bis(trifluoromethoxy)dibenzothiophenium triflate (Umemoto reagent IV). *J. Fluor. Chem.* 110015 (2022) doi:10.1016/j.jfluchem.2022.110015.
2. Oguz, M. Synthesis and anticancer activity of new p-tertbutylcalix[4]arenes integrated with trifluoromethyl aniline groups against several cell lines. *Tetrahedron* **116**, 132816 (2022).
3. Mermer, A., Keles, T. & Sirin, Y. Recent studies of nitrogen containing heterocyclic compounds as novel antiviral agents: A review. *Bioorg. Chem.* **114**, 105076 (2021).
4. Vijesh, A. M., Isloor, A. M., Telkar, S., Arulmoli, T. & Fun, H.-K. Molecular docking studies of some new imidazole derivatives for antimicrobial properties. *Arab. J. Chem.* **6**, 197–204 (2013).
5. Dias, G. G. *et al.* Imidazoles and Oxazoles from Lapachones and Phenanthrene-9,10-dione: A Journey through their Synthesis, Biological Studies, and Optical Applications. *Chem. Rec.* **21**, 2702–2738 (2021).
6. Marchese, A., Debbia, E. A. & Schito, G. C. Comparative in vitro potency of gemifloxacin against European respiratory tract pathogens isolated in the Alexander Project. *J. Antimicrob. Chemother.* **46**, 11–15 (2000).
7. Nagasawa, J. Y. *et al.* 6-Benzylamino 4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridines and 4-oxo-1,4-dihydroquinolines as HIV integrase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **21**, 760–763 (2011).
8. Zhao, X. Z. *et al.* Bicyclic 1-Hydroxy-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide-Containing HIV-1 Integrase Inhibitors Having High Antiviral Potency against Cells Harboring Raltegravir-Resistant Integrase Mutants. *J. Med. Chem.* **57**, 1573–1582 (2014).
9. Zhao, X. Z. *et al.* 4-Amino-1-hydroxy-2-oxo-1,8-naphthyridine-Containing Compounds Having High Potency against Raltegravir-Resistant Integrase Mutants of HIV-1. *J. Med. Chem.* **57**, 5190–5202 (2014).
10. Freeman, C., Keane, N., Swords, R. & Giles, F. Vosaroxin: a new valuable tool with the potential to replace anthracyclines in the treatment of AML? *Expert Opin. Pharmacother.* **14**, 1417–1427 (2013).

11. Abbas, J. A. & Stuart, R. K. Vosaroxin: a novel antineoplastic quinolone. *Expert Opin. Investig. Drugs* **21**, 1223–1233 (2012).
12. Grossi, G. *et al.* 1,8-Naphthyridines V. Novel N-substituted 5-amino-N,N-diethyl-9-isopropyl [1,2,4]triazolo[4,3-a][1,8]naphthyridine-6-carboxamides, as potent anti-inflammatory and/or analgesic agents completely devoid of acute gastrolesivity. *Eur. J. Med. Chem.* **40**, 155–165 (2005).
13. Roma, G. *et al.* 1,8-Naphthyridines VIII. Novel 5-aminoimidazo[1,2-a][1,8]naphthyridine-6-carboxamide and 5-amino[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,8]naphthyridine-6-carboxamide derivatives showing potent analgesic or anti-inflammatory activity, respectively, and completely devoid. *Eur. J. Med. Chem.* **45**, 352–366 (2010).
14. Gueiffier, A. *et al.* Synthesis, structure and reactivity of imidazo[1,2-a][1,8]naphthyridines. *J. Heterocycl. Chem.* **34**, 765–771 (1997).
15. Al-duaij, O., Zaki, M. & El Gazzar, A.-R. A Simple Precursor for Highly Functionalized Fused Imidazo[4,5-b]pyridines and Imidazo[4,5-b]-1,8-naphthyridine. *Molecules* **21**, 1646 (2016).
16. Grivas, S. & Schuisky, P. Synthesis of Imidazonaphthyridines and -quinolines. *Heterocycles* **48**, 1575 (1998).
17. Suzuki, F. *et al.* New antiinflammatory agents. 2. 5-Phenyl-3H-imidazo[4,5-c][1,8]naphthyridin-4(5H)-ones: a new class of nonsteroidal antiinflammatory agents with potent activity like glucocorticoids. *J. Med. Chem.* **35**, 2863–2870 (1992).
18. Konishi, H. *et al.* An orally available, small-molecule interferon inhibits viral replication. *Sci. Rep.* **2**, 259 (2012).
19. Banoth, S., Perugu, S. & Boda, S. Green Synthesis of Fused Imidazo[1,2-a][1,8]naphthyridine Derivatives Catalyzed by DABCO under Solvent-Free Solid-State Conditions and Their Biological Evaluation. *J. Heterocycl. Chem.* **55**, 709–715 (2018).
20. Wang, H. *et al.* Discovery of Imidazo[1,2-a][1,8]naphthyridine Derivatives as Potential HCV Entry Inhibitor. *ACS Med. Chem. Lett.* **6**, 977–981 (2015).
21. Takahashi, N. *et al.* Development of an anti-hepatitis B virus (HBV) agent through the structure-activity relationship of the interferon-like small compound CDM-3008. *Bioorg. Med. Chem.* **27**, 470–478 (2019).
22. Li, X., Liang, X., Yin, J. & Lin, W. Organic fluorescent probes for monitoring autophagy in

- living cells. *Chem. Soc. Rev.* **50**, 102–119 (2021).
23. Lee, S., Kim, H. & Kim, Y. Progress in organic semiconducting materials with high thermal stability for organic light-emitting devices. *InfoMat* **3**, 61–81 (2021).
  24. Torsi, L., Magliulo, M., Manoli, K. & Palazzo, G. Organic field-effect transistor sensors: a tutorial review. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 8612 (2013).
  25. Bonacorso, H. G., Andrighetto, R., Krüger, N., Zanatta, N. & Martins, M. A. P. General Pathway for a Convenient One-Pot Synthesis of Trifluoromethyl-Containing 2-amino-7-alkyl(aryl/heteroaryl)-1,8-naphthyridines and Fused Cycloalkane Analogues. *Molecules* **16**, 2817–2832 (2011).
  26. Günther, M. *et al.* Trisubstituted Pyridinylimidazoles as Potent Inhibitors of the Clinically Resistant L858R/T790M/C797S EGFR Mutant: Targeting of Both Hydrophobic Regions and the Phosphate Binding Site. *J. Med. Chem.* **60**, 5613–5637 (2017).
  27. Madaan, A. *et al.* 1,8-Naphthyridine Derivatives: A Review of Multiple Biological Activities. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **348**, 837–860 (2015).
  28. Eichler, E., Rooney, C. S. & Williams, H. W. R. 1,8-Naphthyridines. Part I. Synthesis of some trifluoromethyl-1,8-naphthyridine derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **13**, 41–42 (1976).
  29. Kumari Shalini, Pramod Kumar Sharma, N. K. Imidazole and its biological activities: A review. *Der Chem. Sin.* **3**, 36–37 (2010).
  30. A., B. S. P. K. & N., K. A Review on “Imidazoles”: Their Chemistry and Pharmacological Potentials. *Int. J. PharmTech Res.* **3**, 268–282 (2011).
  31. Ghosh, P., Ganguly, B., Kar, B., Dwivedi, S. & Das, S. Green procedure for highly efficient, rapid synthesis of imidazo[1,2- a ]pyridine and its late stage functionalization. *Synth. Commun.* **48**, 1076–1084 (2018).
  32. Vijila, C., Ramalingam, A., Gowri, V. ., Chua, S.-O. & Sivakumar, K. Effect of solvents on the photophysical properties of substituted imidazonaphthyridine derivatives. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **56**, 983–989 (2000).
  33. Sonyanaik, B., Sakram, B., Shyam, P., Madhu, P. & Govan, M. Green Synthesis and Biological Evaluation of Novel Fused 6-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-9-arylimidazo[1,2-a][1,8]naphthyridine Derivatives Catalyzed by DABCO. *Russ. J. Gen. Chem.* **88**, 1495–1501 (2018).
  34. Hoock, C., Reichert, J. & Schmidtke, M. Fluorescent 2,7-Dialkylamino-[1,8]-

- Naphthyridines: Preparation and Spectroscopic Properties. *Molecules* **4**, 264–271 (1999).
35. Fernández-Mato, A., Quintela, J. M. & Peinador, C. Novel naphthyridine-based compounds in small molecular non-doped OLEDs: synthesis, properties and their versatile applications for organic light-emitting diodes. *New J. Chem.* **36**, 1634 (2012).
  36. Gueiffier, A. *et al.* Synthesis, structure and reactivity of imidazo[1,2- a ][1,8]naphthyridines. *J. Heterocycl. Chem.* **34**, 765–771 (1997).
  37. Mogilaiah, K., Reddy, G. R. & Reddy, C. S. Synthesis of imidazo[1,2-a][1,8]naphthyridines under microwave irradiation. *J. Chem. Res.* **2004**, 832–833 (2004).
  38. Huang, S. *et al.* Design and synthesis of imidazo[1,2- $\alpha$ ][1,8]naphthyridine derivatives as anti-HCV agents via direct C–H arylation. *Org. Biomol. Chem.* **12**, 2344–2348 (2014).
  39. Boda, S. *et al.* A conventional and solid-state synthesis, biological activity, and molecular docking studies of 6-arylbenzo[4,5]imidazo[1,2- a ] [1,8]naphthyridin-10-ols. *Synth. Commun.* **49**, 1–11 (2019).
  40. Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy. Principles of fluorescence spectroscopy, Springer, New York, USA, 3rd edn, 2006.* (2006). doi:10.1007/978-0-387-46312-4.
  41. Valeur, B. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications. Bernard Valeur vol. 1* (2001).
  42. Heine, J. & Müller-Buschbaum, K. Engineering metal-based luminescence in coordination polymers and metal–organic frameworks. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 9232 (2013).
  43. Gilbert, A.; Baggott, J. *Essentials of Molecular Photochemistry.* (1991).
  44. Bonacorso, H. G. *et al.* Synthesis, <sup>11</sup>B- and <sup>19</sup>F NMR spectroscopy, and optical and electrochemical properties of novel 9-aryl-3-(aryl/heteroaryl)-1,1-difluoro-7-(trifluoromethyl)-1H-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-a][1,8]naphthyridin-11-ium-1-uide complexes. *Tetrahedron Lett.* **57**, 5017–5021 (2016).
  45. Feng, K., Hsu, F.-L., Van DerVeer, D., Bota, K. & Bu, X. R. Tuning fluorescence properties of imidazole derivatives with thiophene and thiazole. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **165**, 223–228 (2004).
  46. Stasyuk, A. J., Banasiewicz, M., Cyrański, M. K. & Gryko, D. T. Imidazo[1,2- a ]pyridines Susceptible to Excited State Intramolecular Proton Transfer: One-Pot Synthesis via an Ortoleva–King Reaction. *J. Org. Chem.* **77**, 5552–5558 (2012).

47. Rodríguez, J. C., Maldonado, R. A., Ramírez-García, G., Díaz Cervantes, E. & Cruz, F. N. Microwave-assisted synthesis and luminescent activity of imidazo[1,2- a ]pyridine derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **57**, 2279–2287 (2020).
48. Dipold, J. *et al.* Two-photon absorption properties of BODIPY-like compounds based on BF 2 –naphthyridine complexes. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **21**, 6662–6671 (2019).
49. Martins, M. A. P. *et al.* Haloacetylated enol ethers. 5 [5]. Heterocyclic ring closure reactions of  $\beta$ -alkoxyvinyl dichloromethyl ketones with hydroxylamine. *J. Heterocycl. Chem.* **32**, 739–741 (1995).
50. Effenberger, F. Synthese und Reaktionen von 1,4-Bis-athoxymethylen-butandion-(2.3). *Chem. Ber.* **98**, 2260–2265 (1965).
51. Martins, M. A. P. *et al.* Regiospecific acylation of acetals. A convenient method to obtain  $\beta$ - methoxyvinyl trichloromethyl ketones. *Tetrahedron Lett.* **40**, 4309–4312 (1999).
52. Effenberger, F., Ziegler, T. & Schönwälder, K. Synthese von 4-Hydroxy-2H-pyran-2-onen. *Chem. Ber.* **118**, 741–752 (1985).
53. Siqueira, G. M., Flores, A. F. C., Clar, G., Zanatta, N. & Martins, M. A. P. Síntese de  $\beta$ -aril- $\beta$ -metóxiviniltrialometilcetonas: acilação de cetais. *Quim. Nova* **17**, 24–26 (1994).
54. Hojo, M., Masuda, R., Kokuryo, Y., Shioda, H. & Matsuo, S. Electrophilic substitutions of olefinichydrogens II. Acylation of vinyl ethers and N-vinyl amides. *Chem. Lett.* **5**, 499–502 (1976).
55. Effenberger, F., Maier, R., Schönwälder, K. -H & Ziegler, T. Die Acylierung von Enolethern mit reaktiven Carbonsäure-chloriden. *Chem. Ber.* **115**, 2766–2782 (1982).
56. Effenberger, F. & Schönwälder, K. -H. Enolether, XIV1). Die Acylierung von Ketonenolethern mit Malonyldichlorid — Eine neue Synthese von Phloroglucinen. *Chem. Ber.* **117**, 3270–3279 (1984).
57. Bonacorso, H. G. *et al.* Synthesis, <sup>17</sup>O NMR spectroscopy and structure of 2-trifluoroacetyl-1-methoxycycloalkenes. *J. Fluor. Chem.* **126**, 1396–1402 (2005).
58. Colla, A., Martins, M. A. P., Clar, G., Krimmer, S. & Fischer, P. Trihaloacetylated enol ethers-general synthetic procedure and heterocyclic ring closure reactions with hydroxylamine. *Synthesis (Stuttg)*. 483–486 (1991).
59. Hojo, M., Masuda, R., Sakaguchi, S. & Takagawa, M. A convenient synthetic method for  $\beta$ -alkoxy- and  $\beta$ -phenoxyacrylic acids and 3, 4-dihydro-2H-pyran-5- and 2, 3-dihydrofuran-

- 4-carboxylic acids. *Synthesis (Stuttg)*. **1986**, 1016–1017 (1986).
60. Hojo, M., Masuda, R. & Okada, E. A useful one-step synthesis of  $\beta$ -trihaloacetylvinyl ethers and trihaloacetylketene acetals. *Synthesis (Stuttg)*. **1986**, 1013–1014 (1986).
61. Bonaccorso, H. G. *et al.* Regioselective synthesis and through-space  $^{13}\text{C}$ - $^{19}\text{F}$  spin-spin coupling NMR of new tetracyclic 3-(trifluoromethyl)-spiro(chromen[4,3-*c*]pyrazole-4,1'-cycloalkanes). *J. Fluor. Chem.* **166**, 44–51 (2014).
62. Eicher, T., Hauptmann, S. & Speicher, A. The Chemistry of Heterocycles. *Chem. Heterocycles* (2003) doi:10.1002/352760183X.
63. Wang, F.-J., Xu, H., Xin, M. & Zhang, Z. I<sub>2</sub>-mediated amination/cyclization of ketones with 2-aminopyridines under high-speed ball milling: solvent- and metal-free synthesis of 2,3-substituted imidazo[1,2-*a*]pyridines and zolimidine. *Mol. Divers.* **20**, 659–666 (2016).
64. Pericherla, K. *et al.* Copper catalyzed tandem oxidative C–H amination/cyclizations: Direct access to imidazo[1,2-*a*]pyridines. *RSC Adv.* **3**, 18923 (2013).
65. Kour, D., Khajuria, R. & Kapoor, K. K. Iodine–ammonium acetate promoted reaction between 2-aminopyridine and aryl methyl ketones: a novel approach towards the synthesis of 2-arylimidazo[1,2-*a*]pyridines. *Tetrahedron Lett.* **57**, 4464–4467 (2016).
66. Riley, K. E., Pitoňák, M., Jurečka, P. & Hobza, P. Stabilization and Structure Calculations for Noncovalent Interactions in Extended Molecular Systems Based on Wave Function and Density Functional Theories. *Chem. Rev.* **110**, 5023–5063 (2010).
67. Černý, J. & Hobza, P. The X3LYP extended density functional accurately describes H-bonding but fails completely for stacking. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **7**, 1624–1626 (2005).
68. YOUNG, D. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*. (John Wiley & Sons: New York, 2001).
69. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Had. G09 | Gaussian.com. (2009).
70. Adamovich, V. I., Weaver, M. S., Kwong, R. C. & Brown, J. J. High temperature operation and stability of phosphorescent OLEDs. *Curr. Appl. Phys.* **5**, 15–18 (2005).
71. Spreitzer, H. *et al.* Temperature stability of OLEDs using amorphous compounds with spiro-bifluorene core. in (ed. Kafafi, Z. H.) 316 (1999). doi:10.1117/12.372726.

72. Sasabe, H. & Kido, J. Development of high performance OLEDs for general lighting. *J. Mater. Chem. C* **1**, 1699 (2013).



## 8. ANEXOS

### 8.1 Espectros de RMN dos compostos obtidos

Figura 35 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  à 600 MHz, registrados em  $\text{DMSO-}d_6$  para o composto **3d**

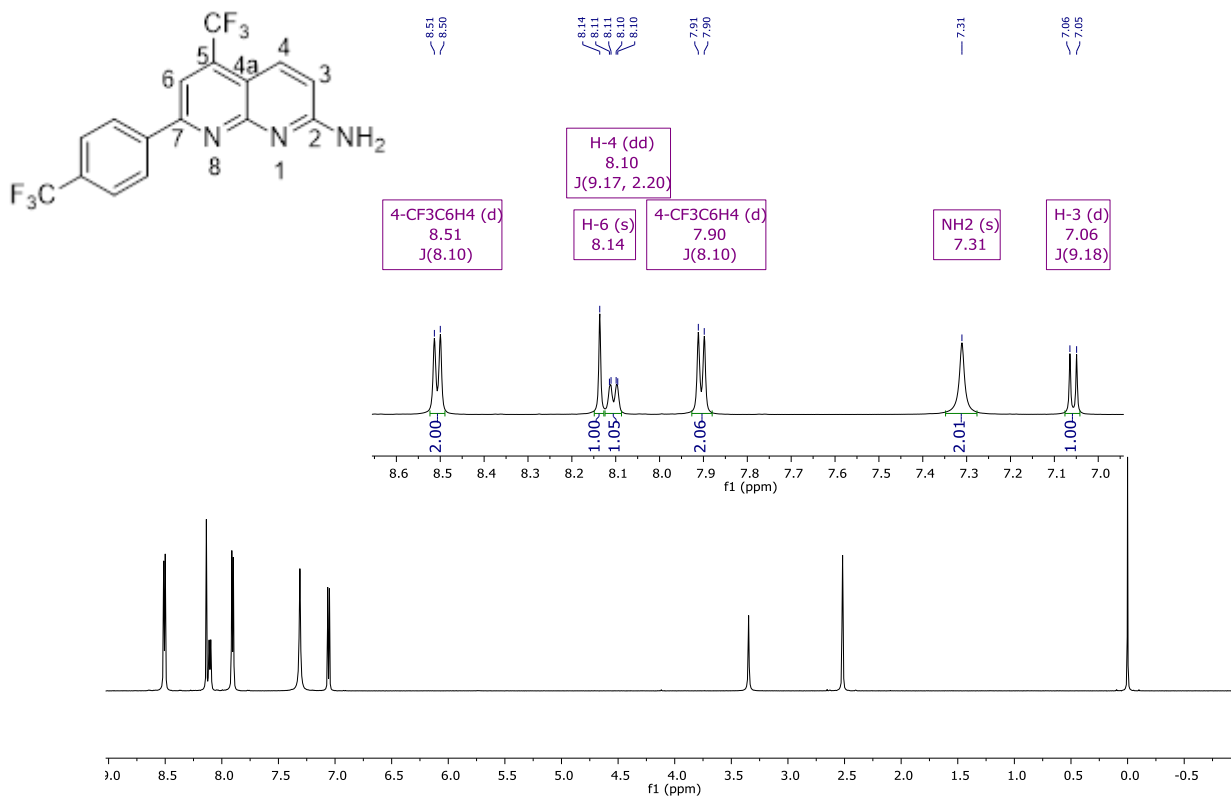


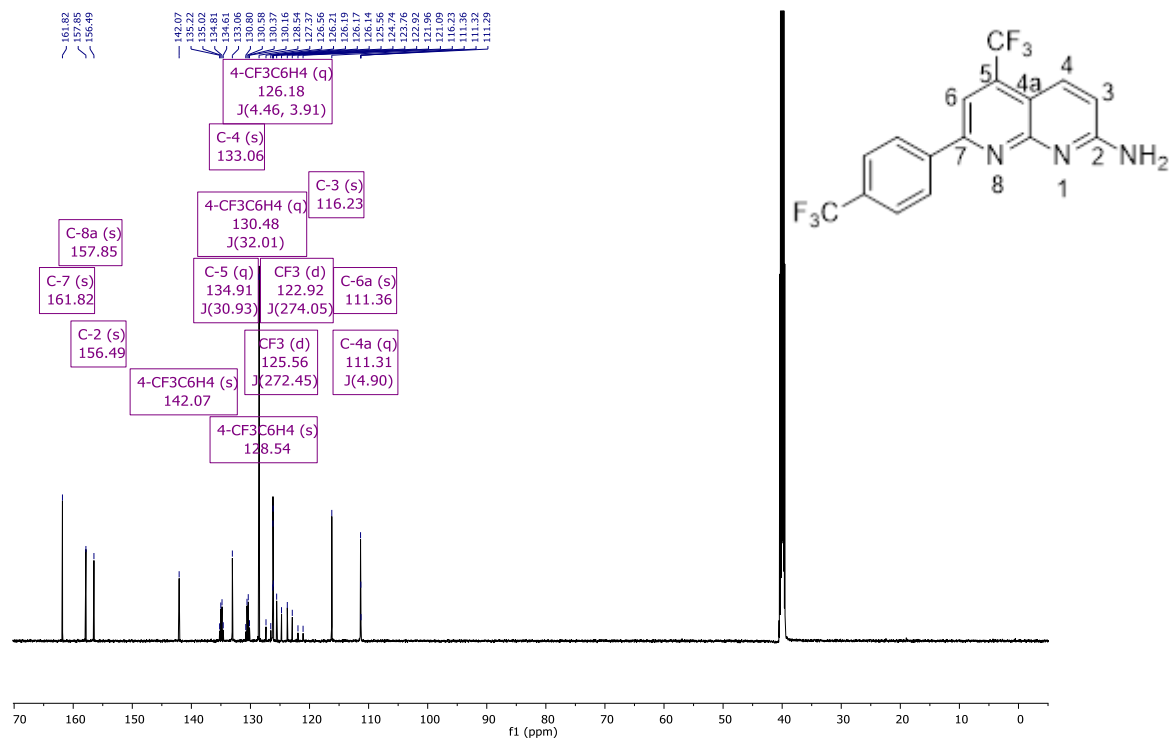
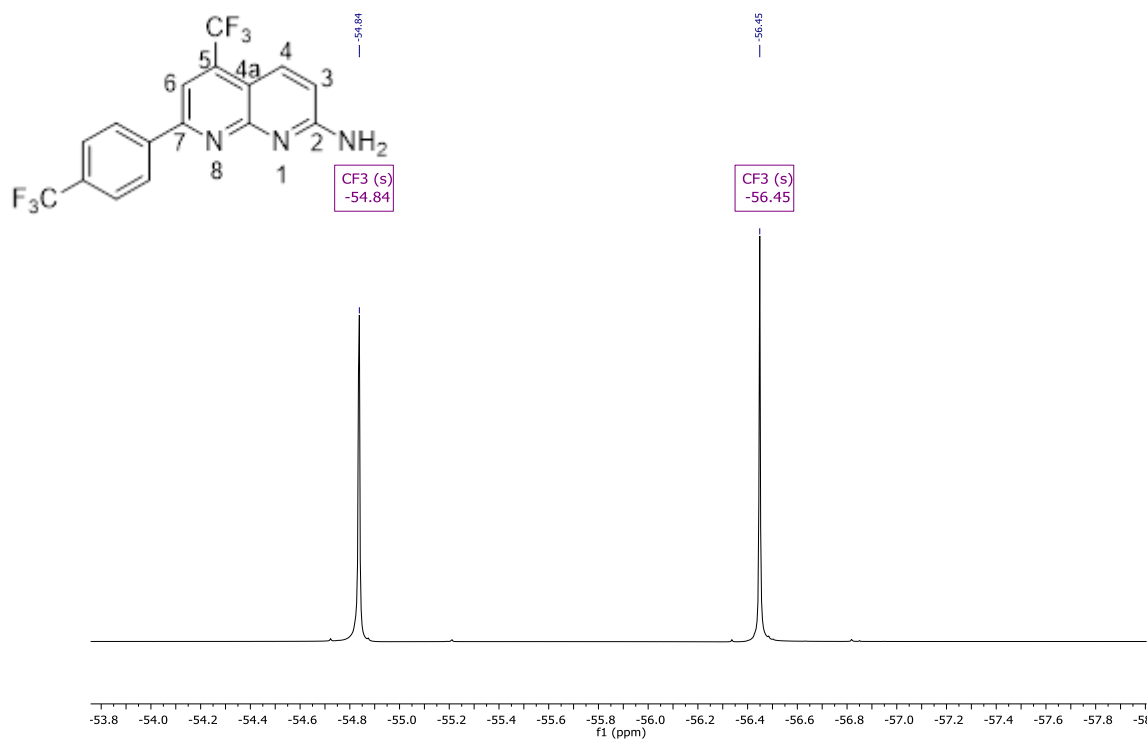
Figura 36 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  à 150 MHz, registrados em  $\text{DMSO-}d_6$  para o composto **3d**Figura 37 – Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  à 565 MHz, registrados em  $\text{DMSO-}d_6$  para o composto **3d**

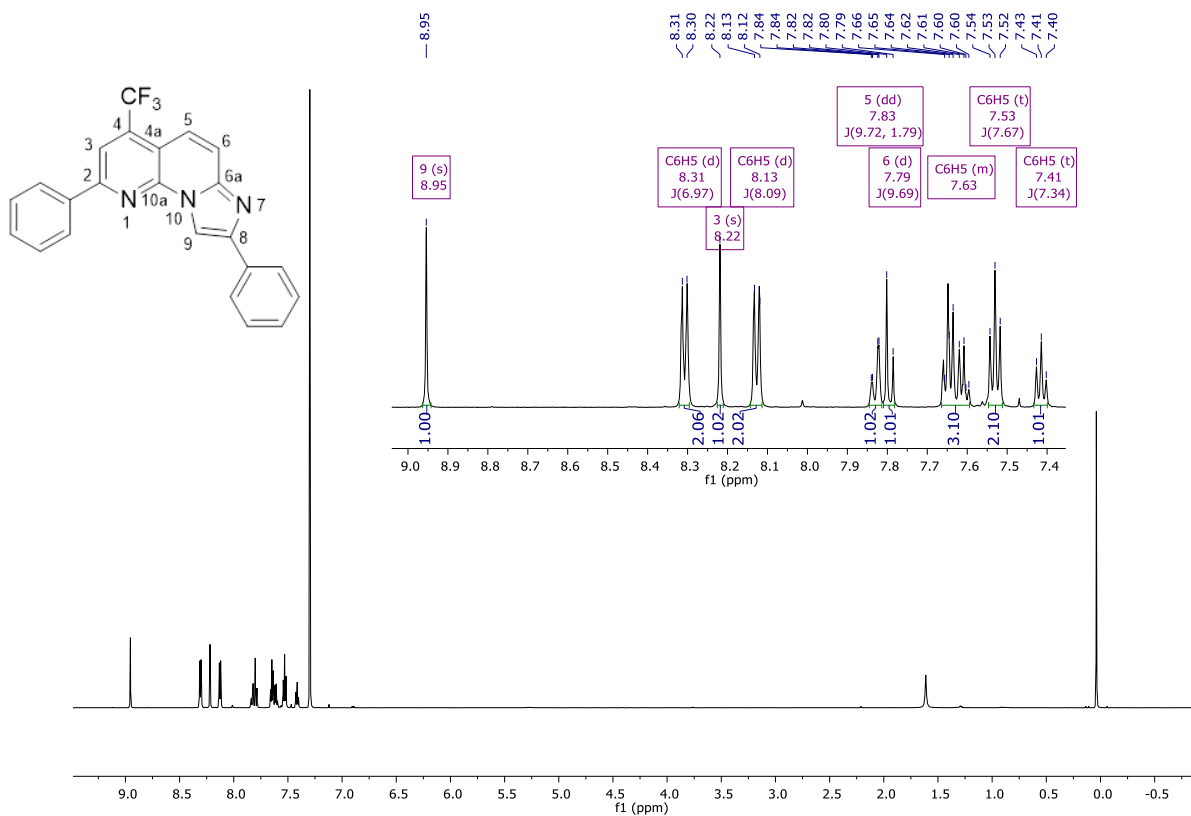
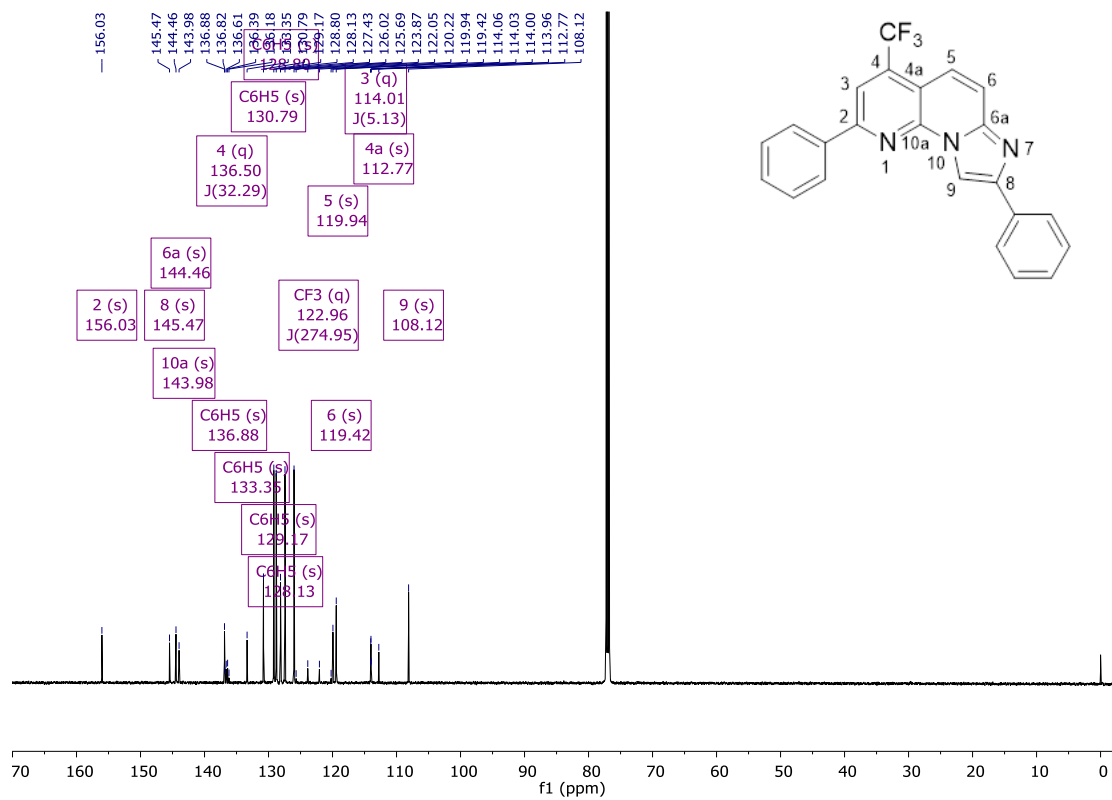
Figura 38 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6aa**Figura 39 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  à 150 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6aa**

Figura 40 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6ab**

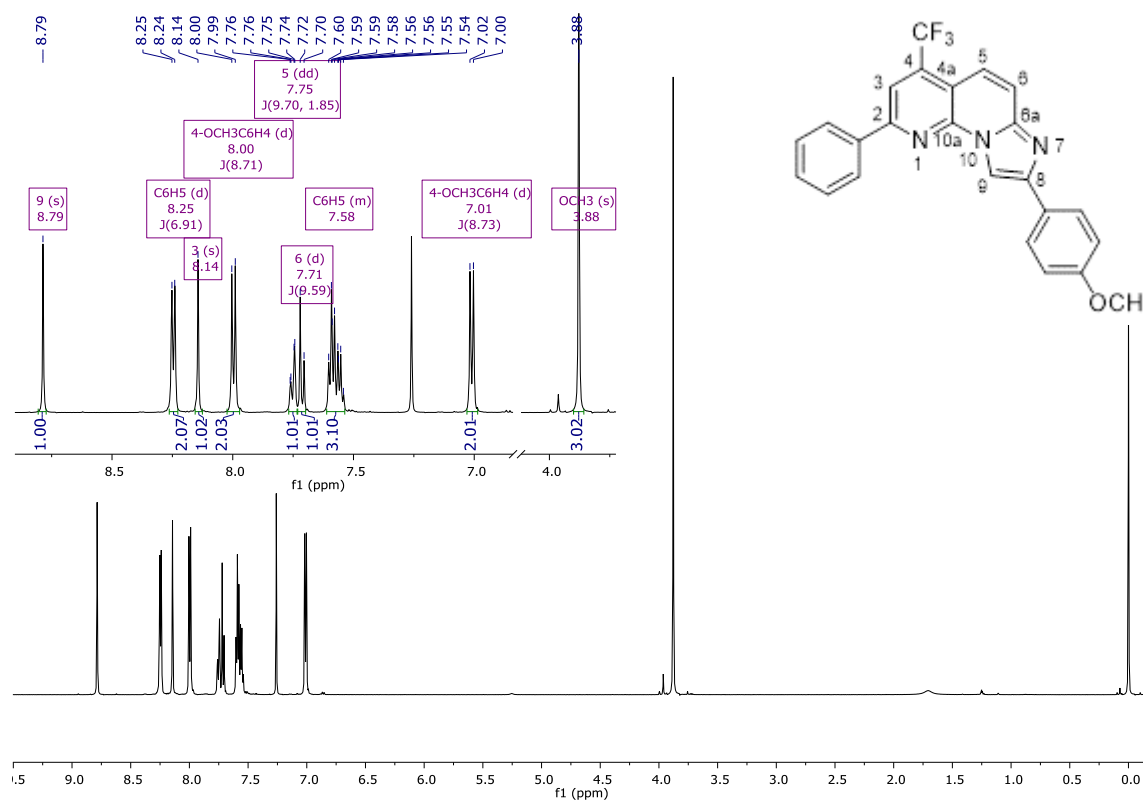


Figura 41 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  à 150 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6ab**

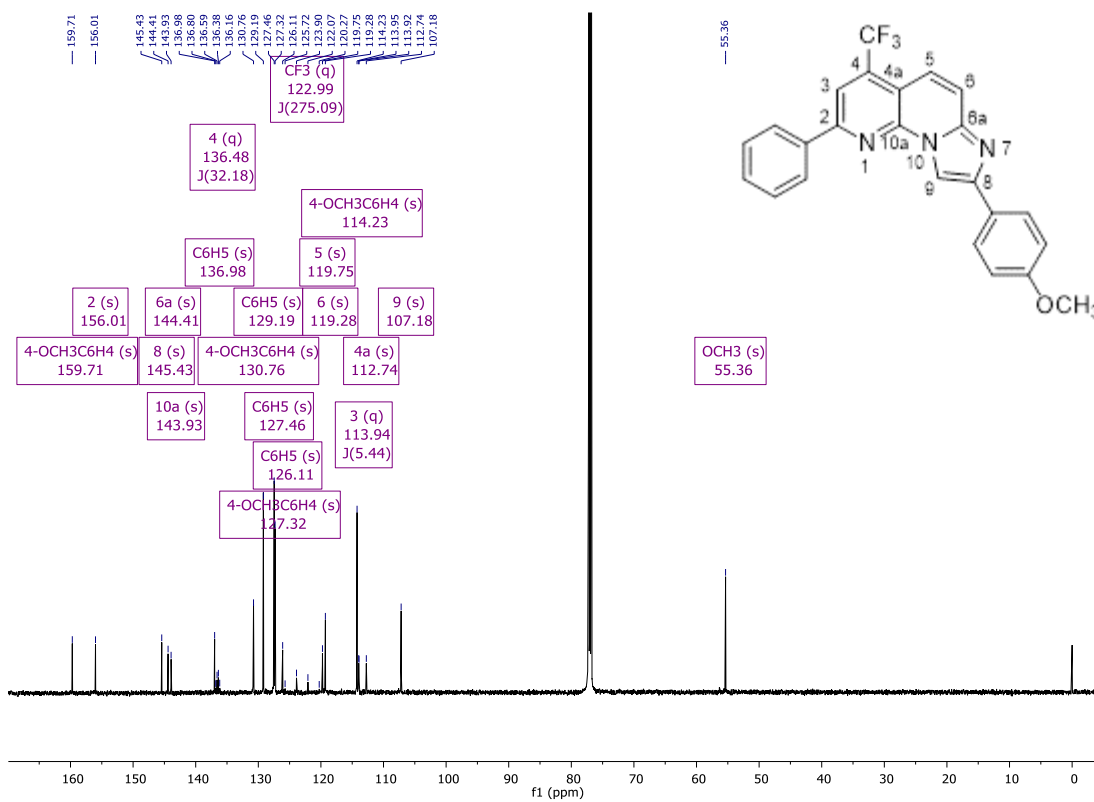


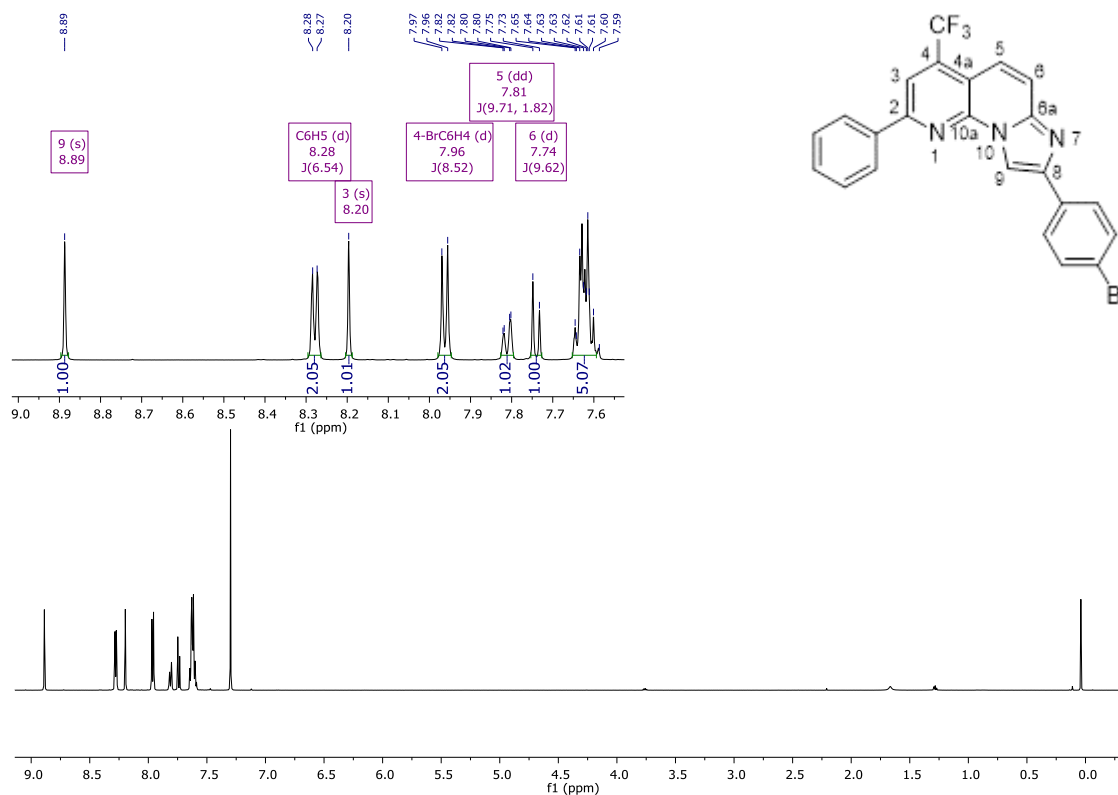
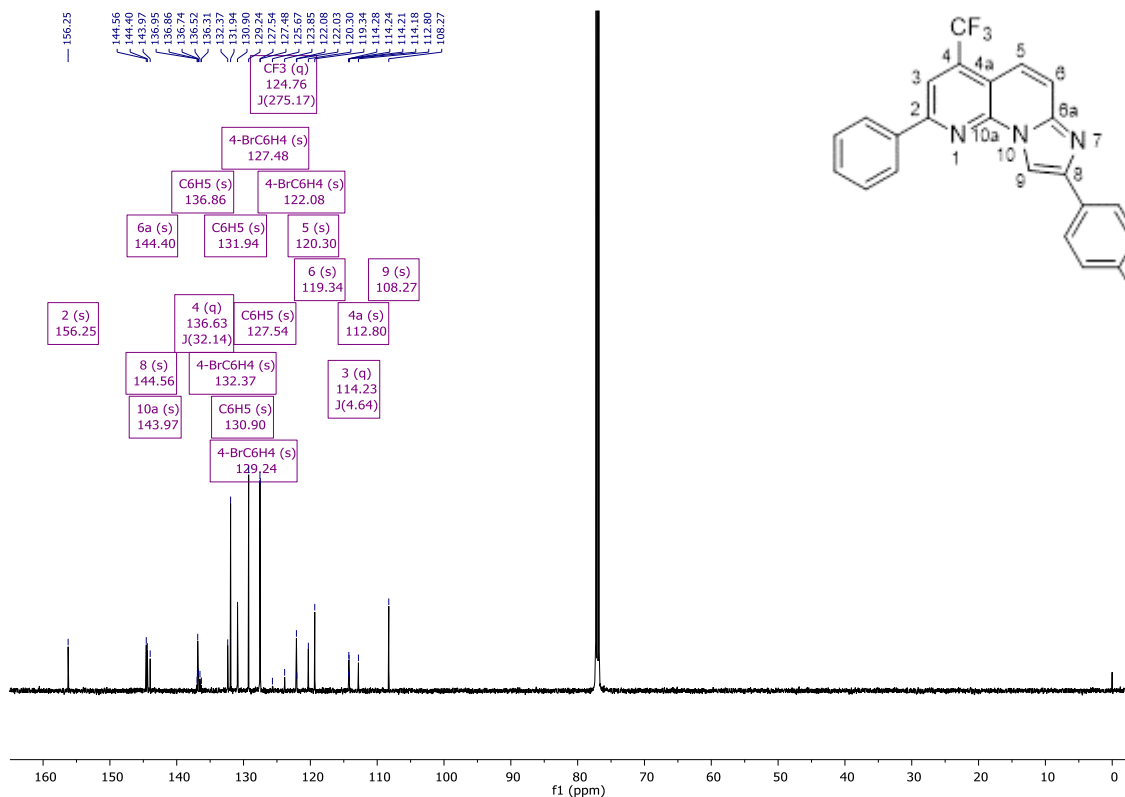
Figura 42 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6ac**Figura 43 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  à 150 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6ac**

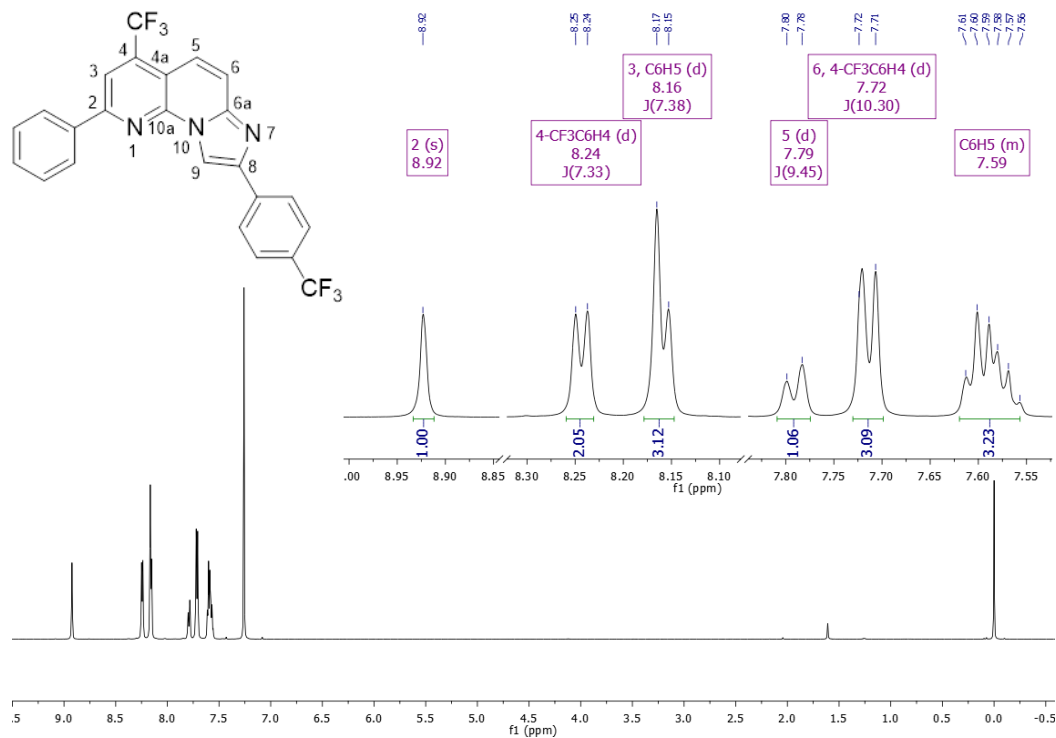
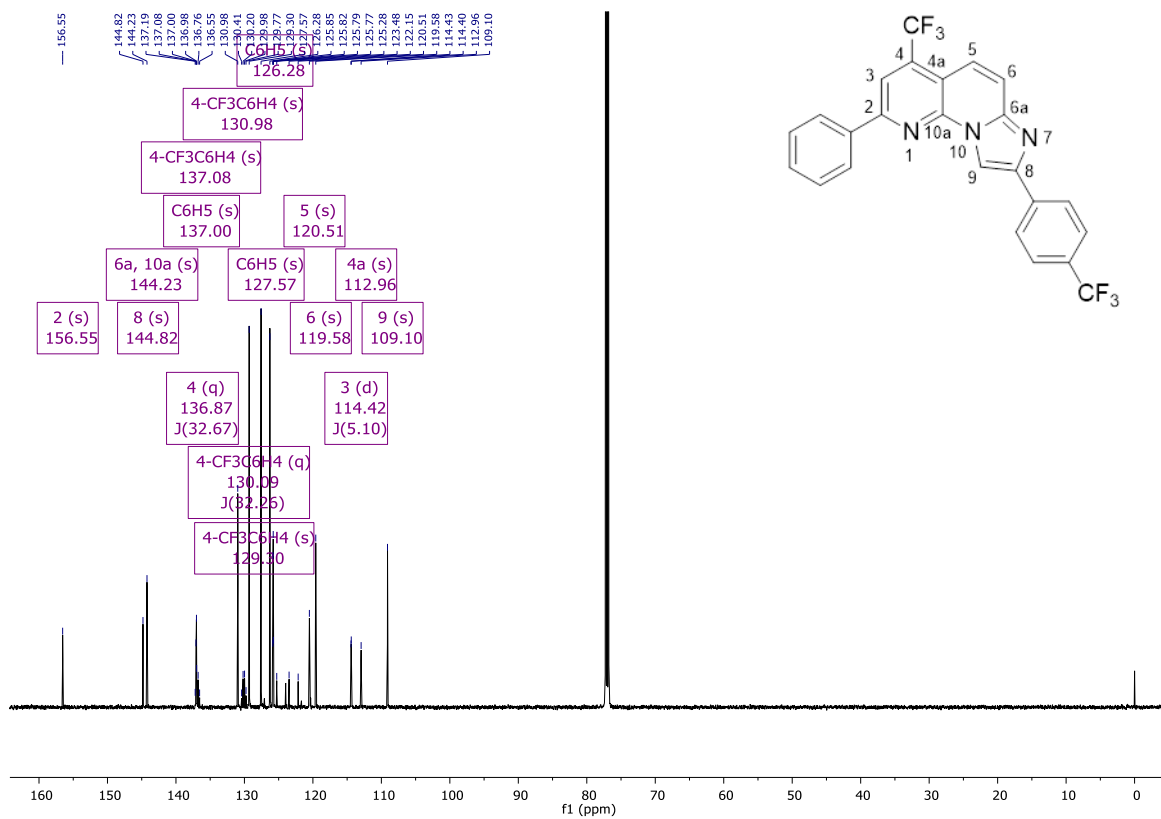
Figura 44 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6ad**Figura 45 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  à 150 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6ad**

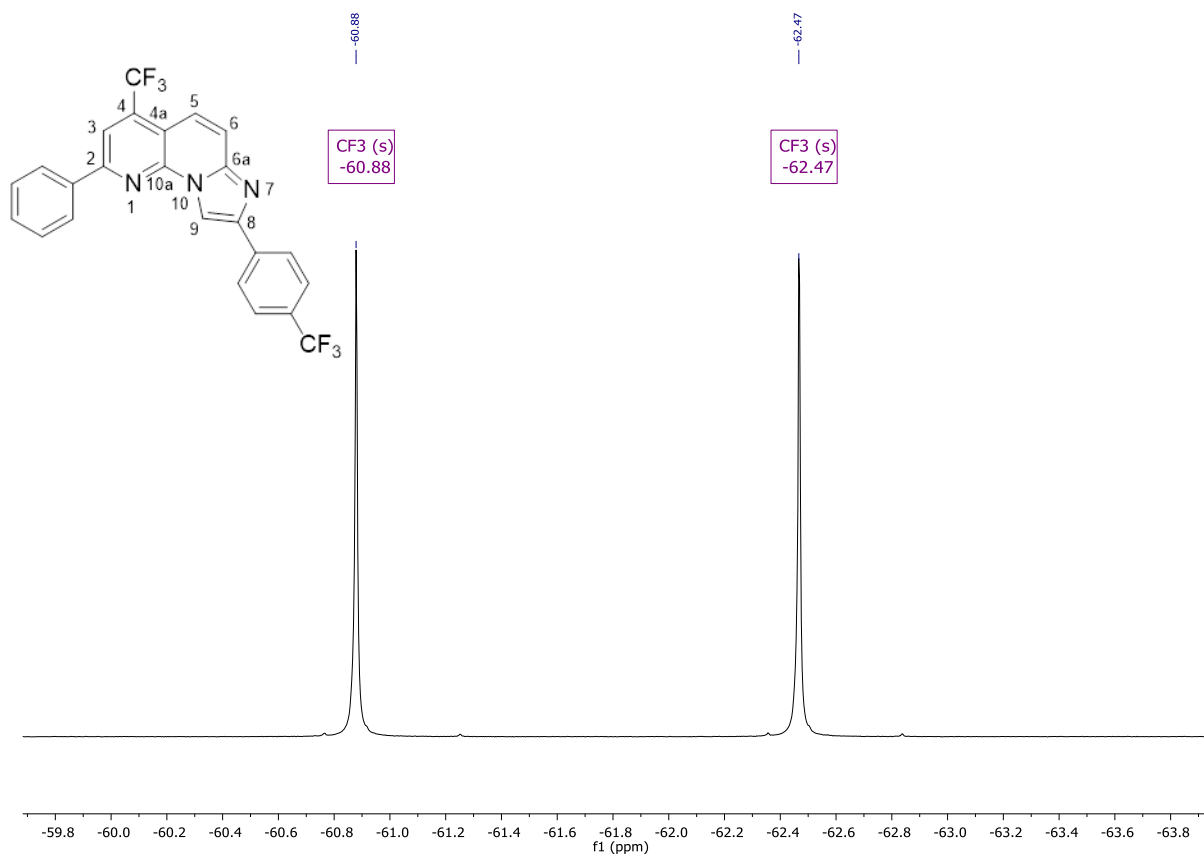
Figura 46 – Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  à 565 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6ad**

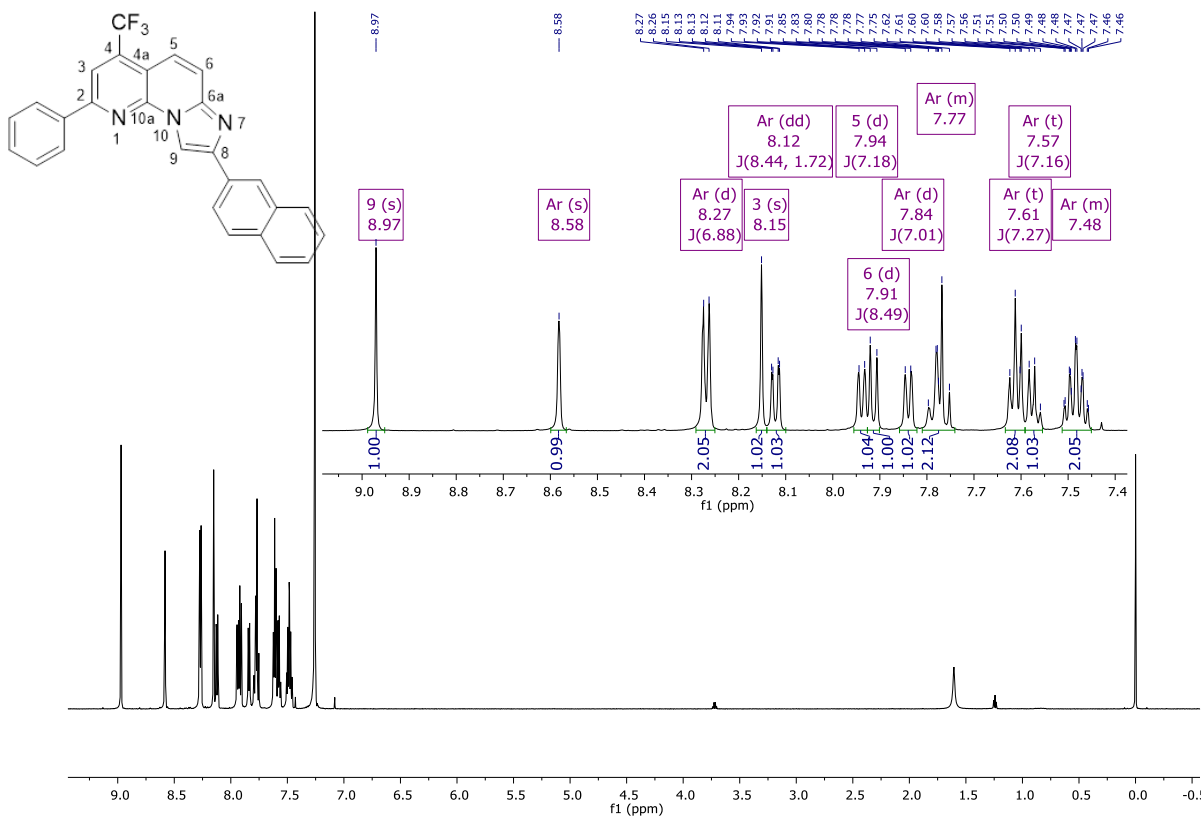
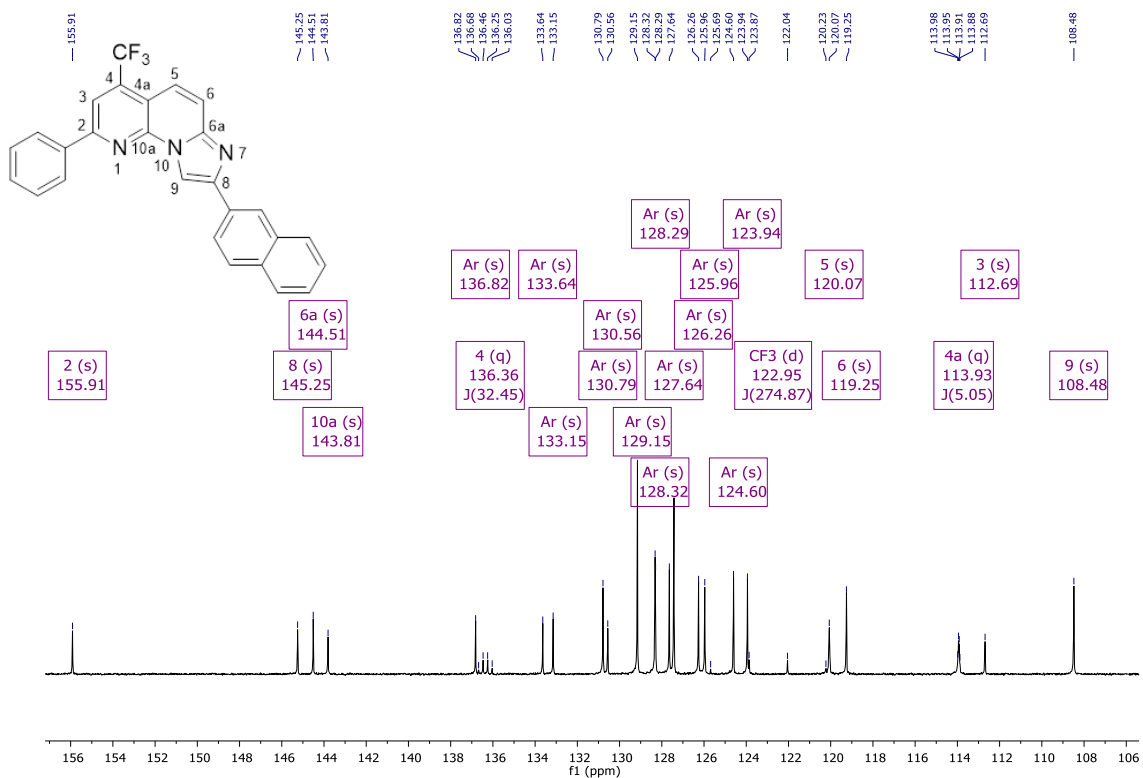
Figura 47 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6ae**Figura 48 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  à 150 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6ae**



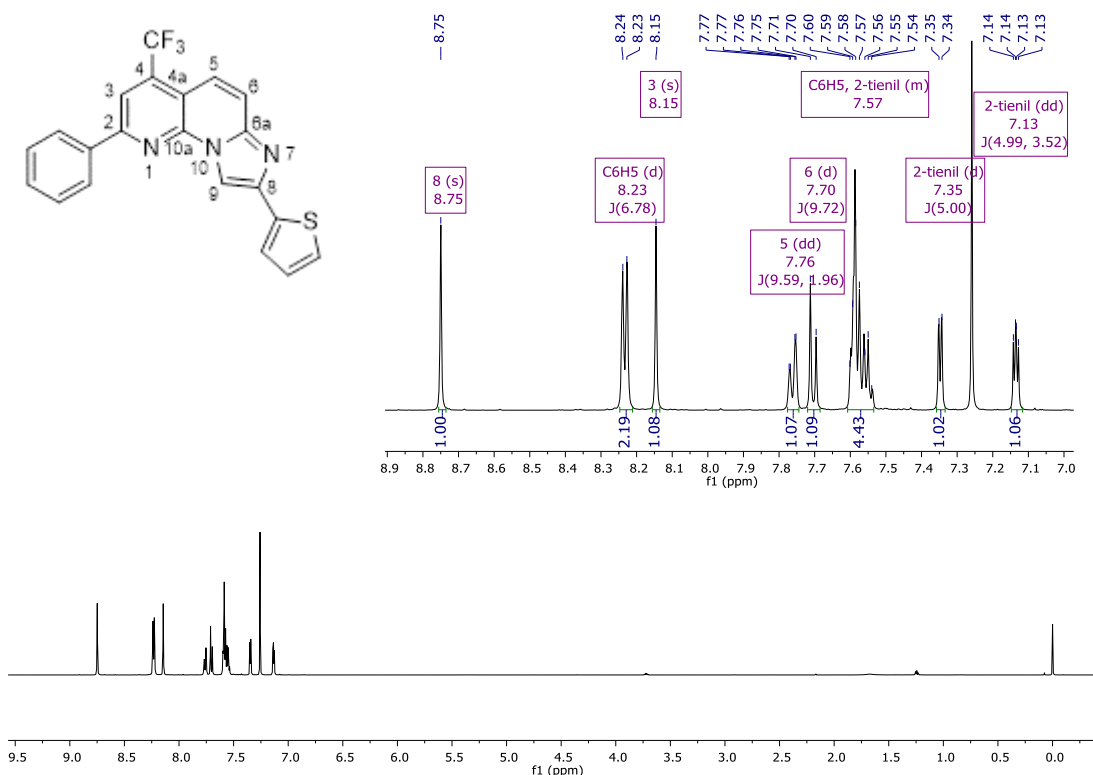
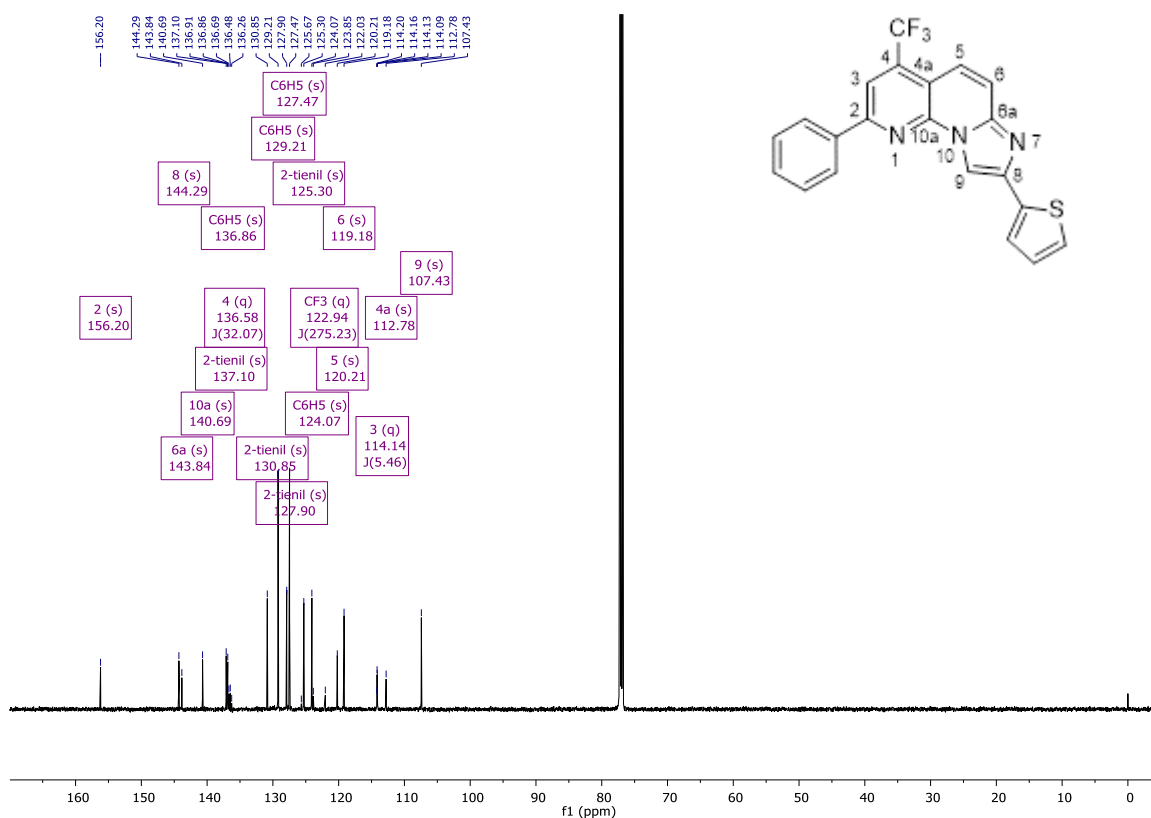
Figura 49 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6af**Figura 50 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  à 150 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6af**

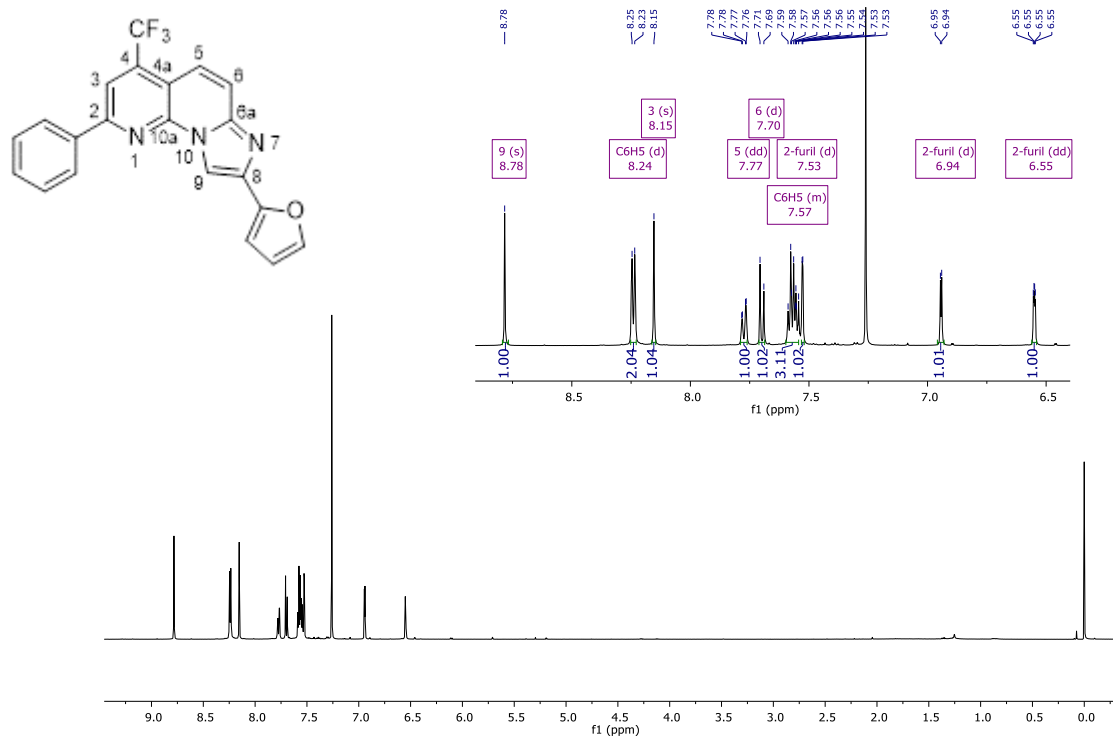
Figura 51 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6ag**

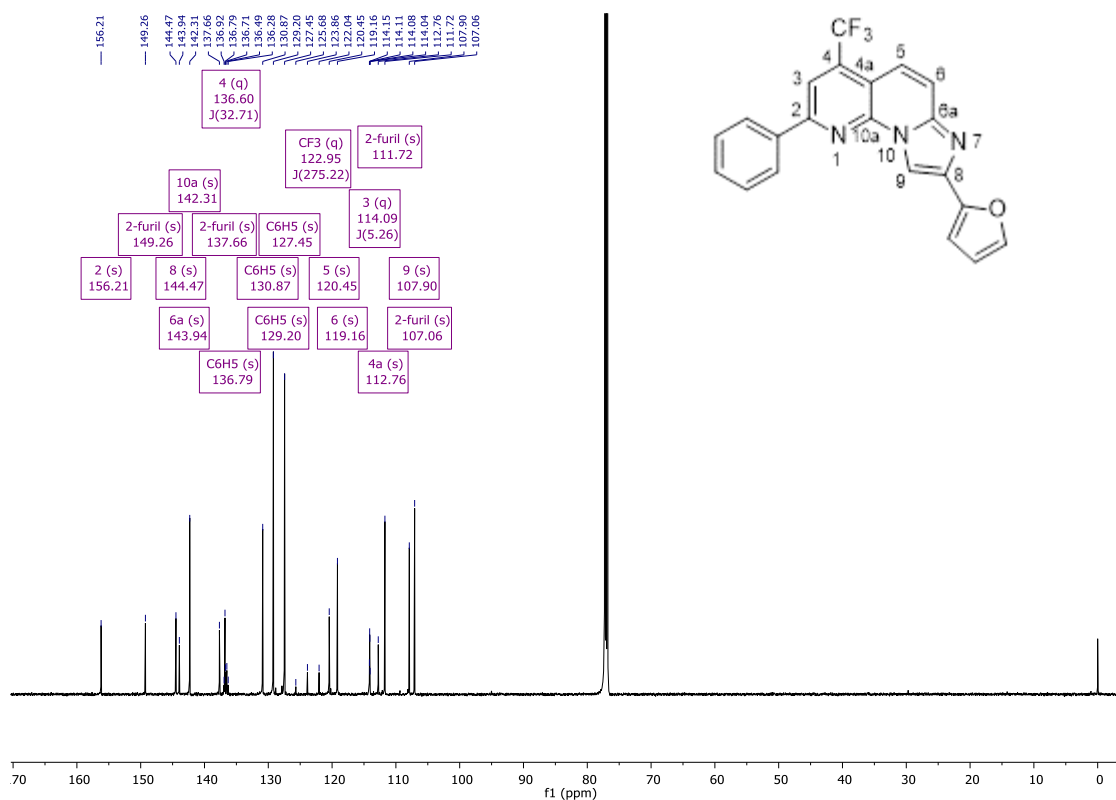
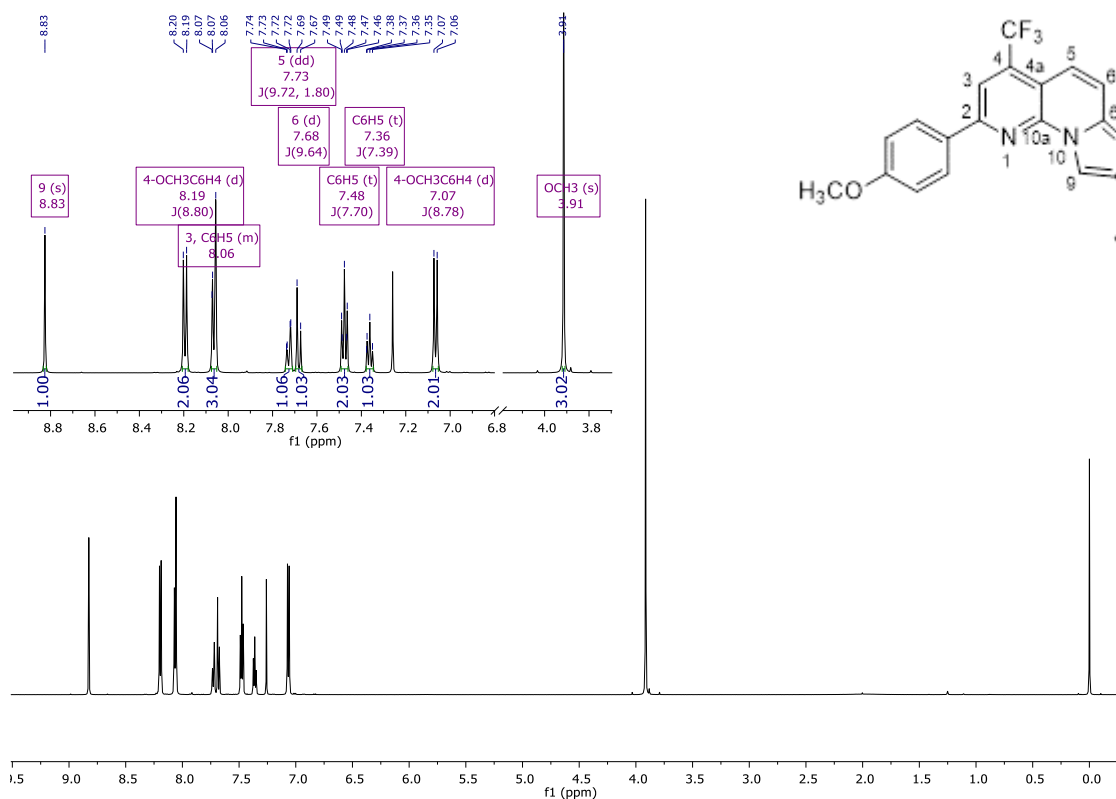
Figura 52 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  à 150 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6ag**Figura 53 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6ba**

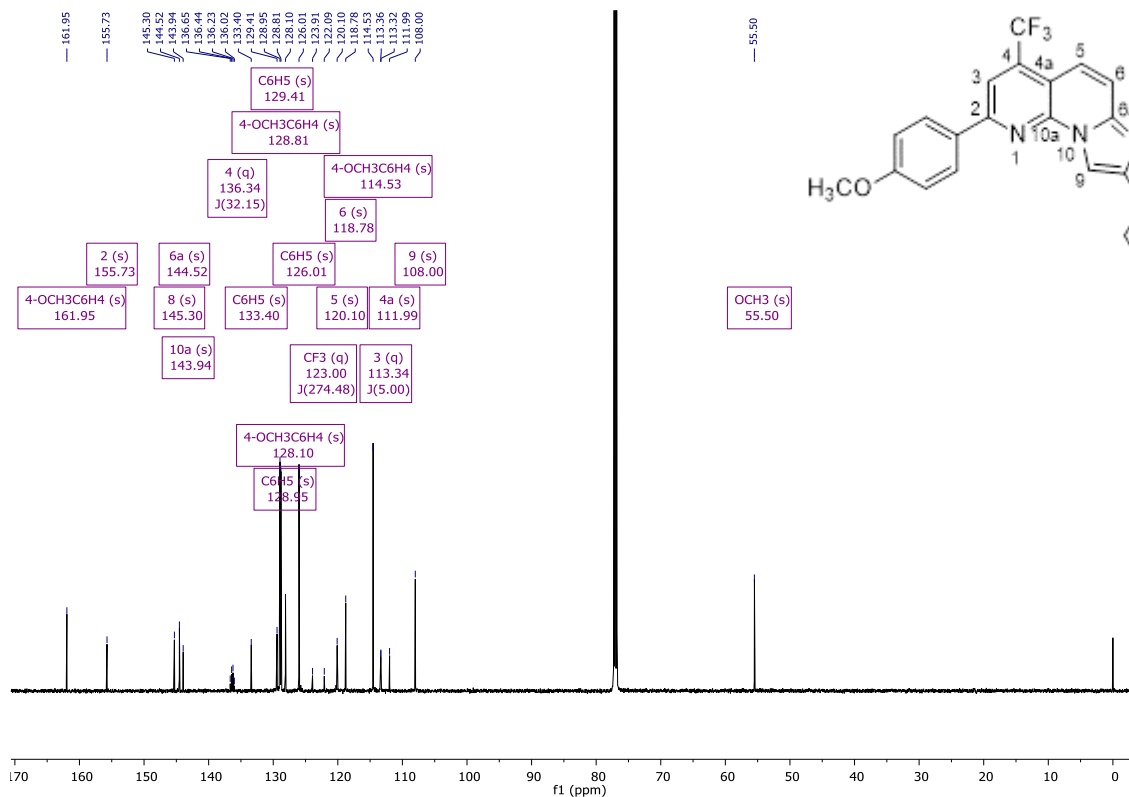
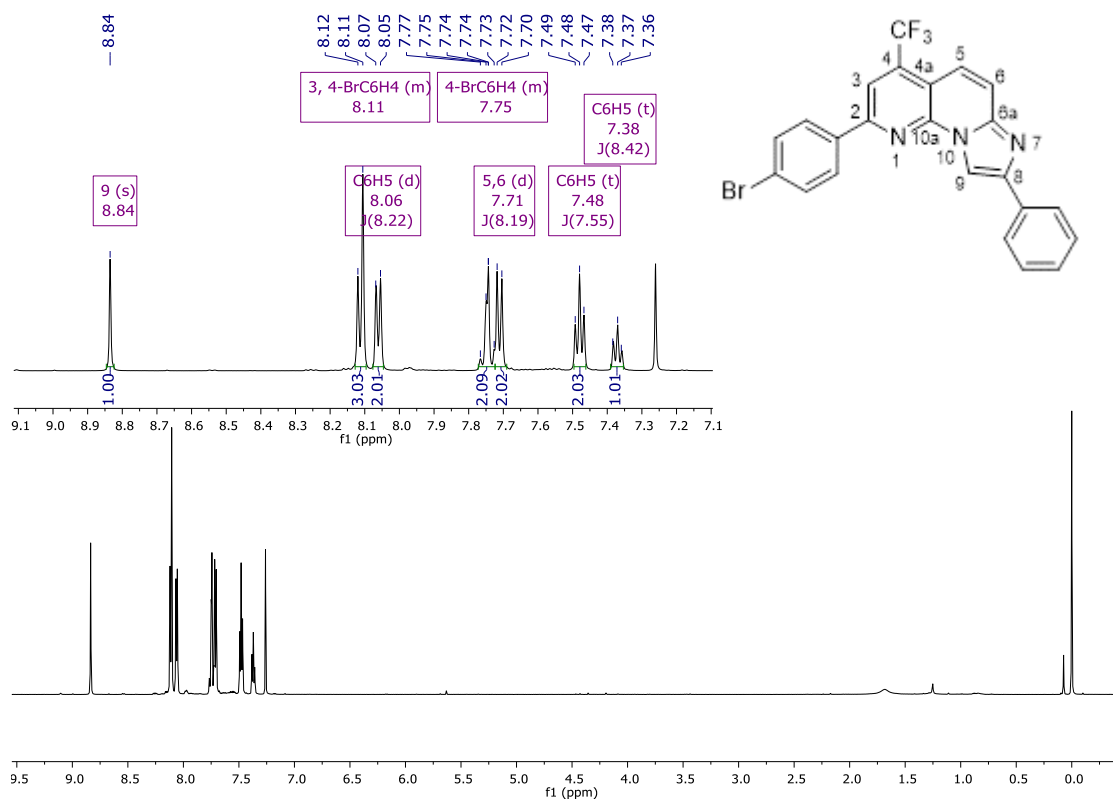
Figura 54 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  à 150 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6ba**Figura 55 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6ca**

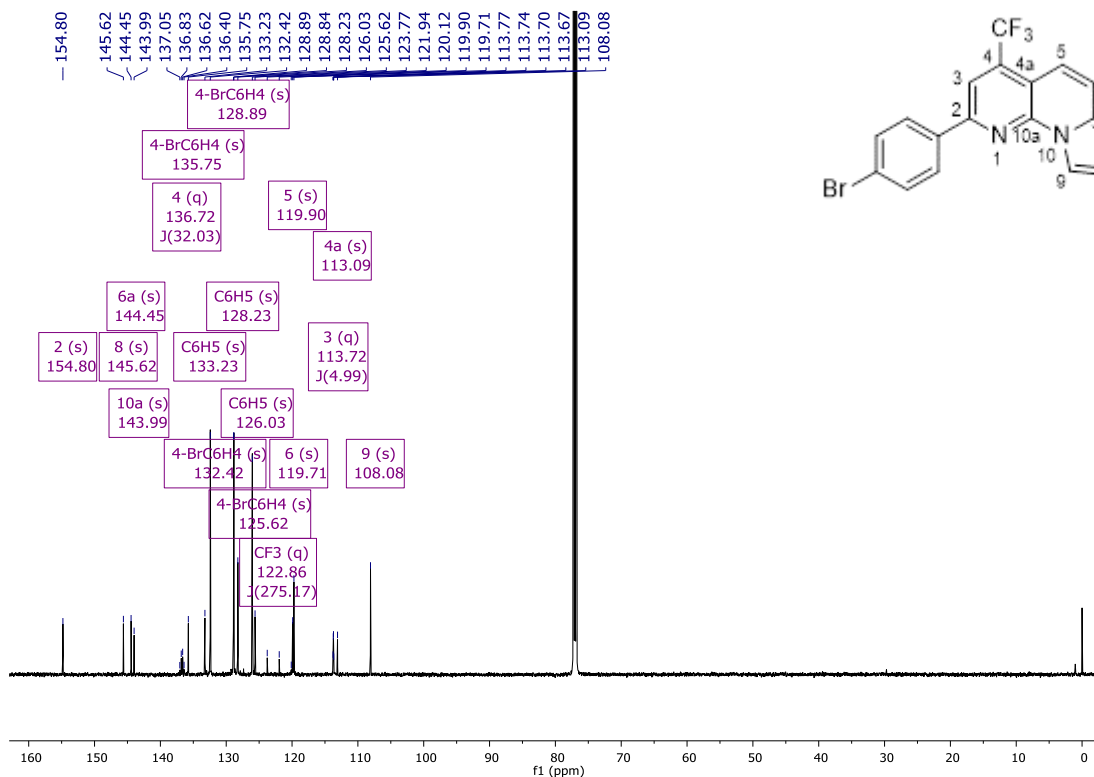
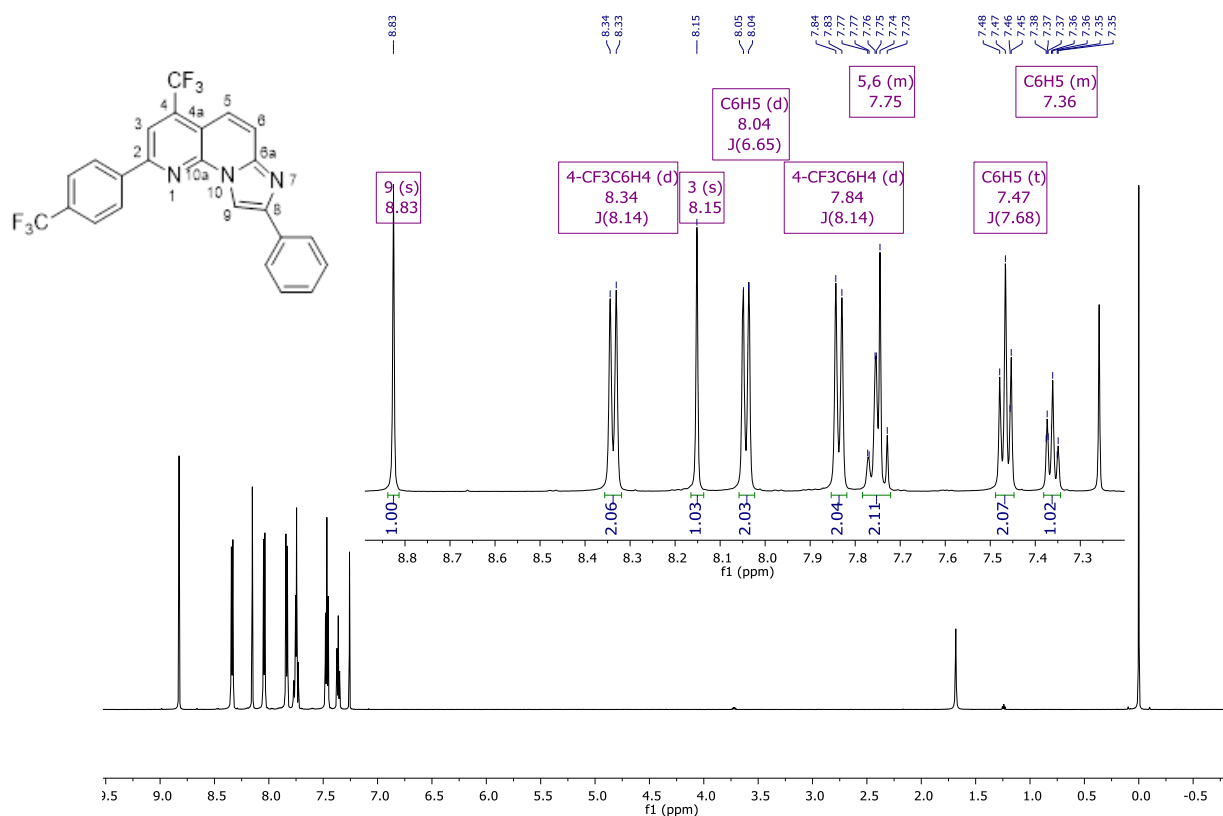
Figura 56 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  à 150 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6ca**Figura 57 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6da**

Figura 58 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  à 150 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6da**

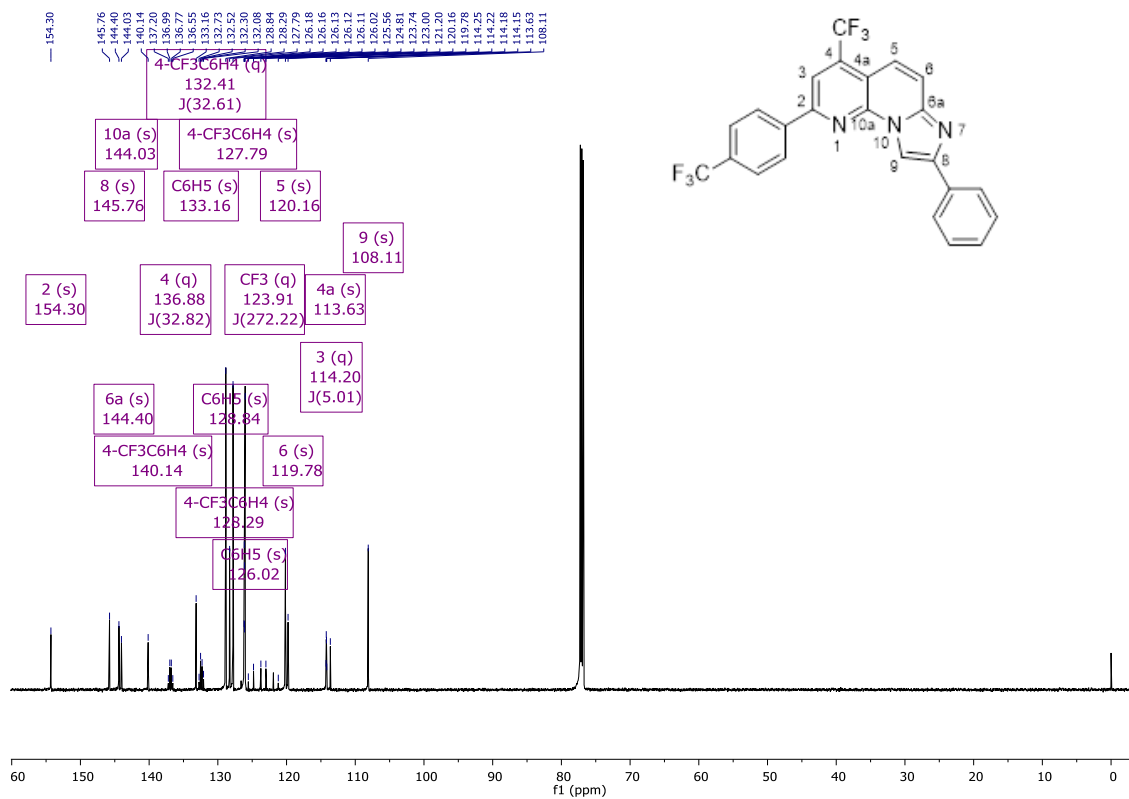


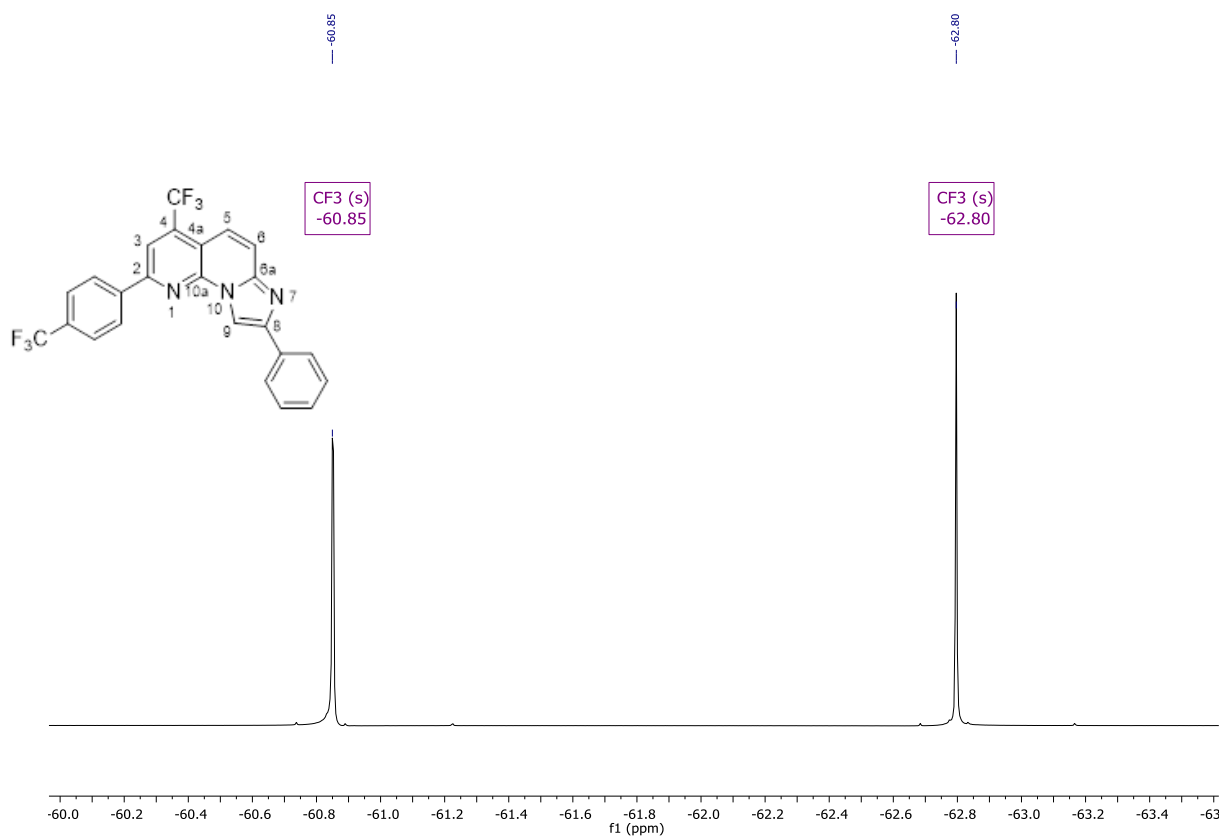
Figura 59 – Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  à 565 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6da**

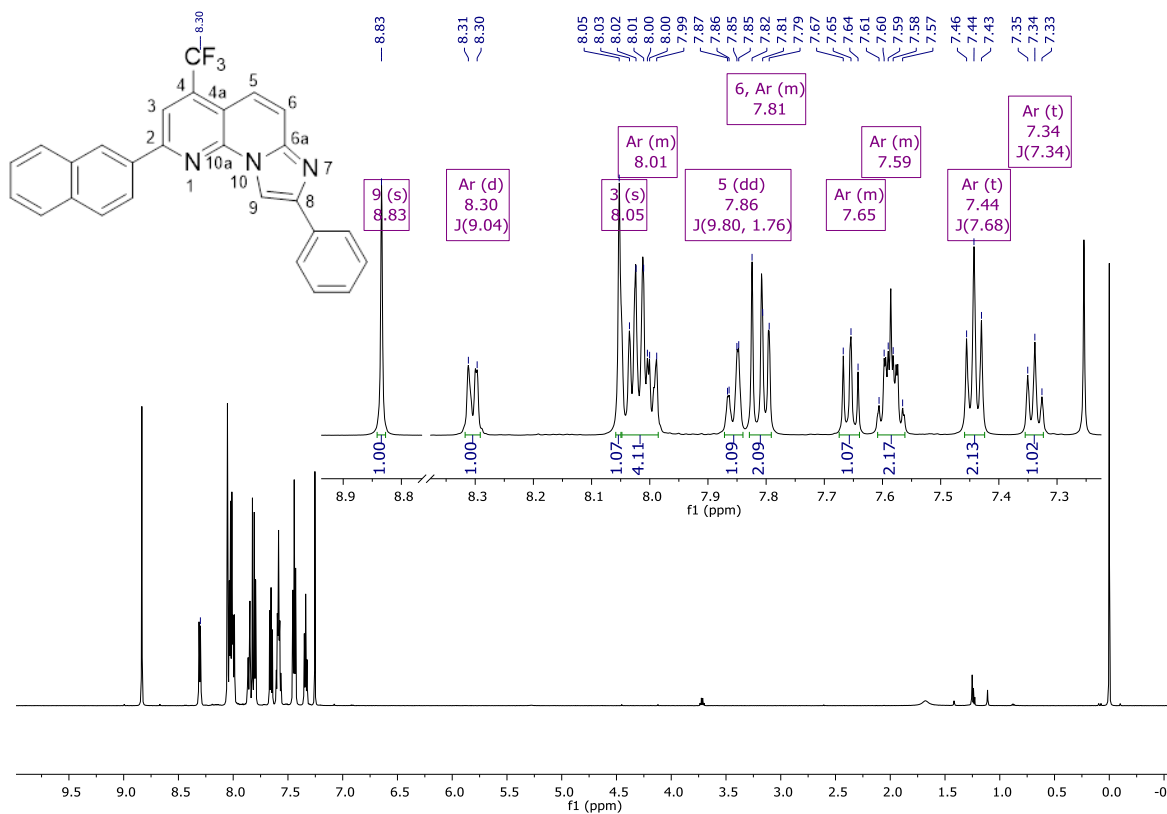
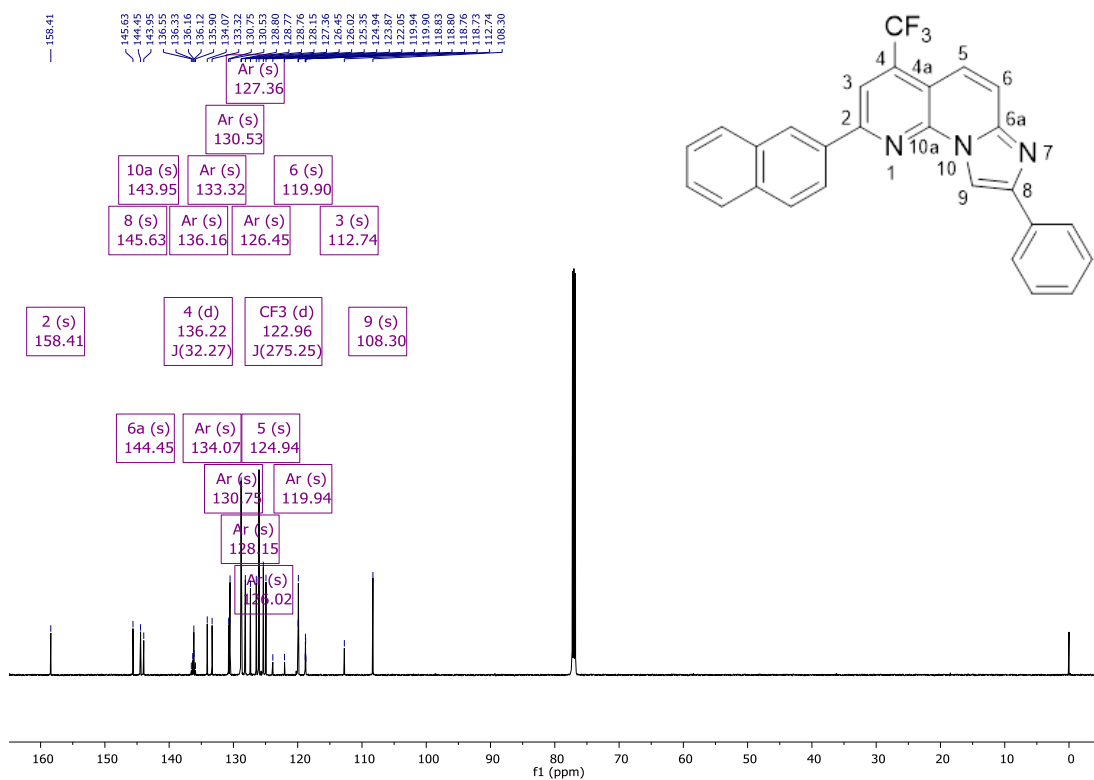
Figura 60 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6ea**Figura 61 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  à 150 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6ea**



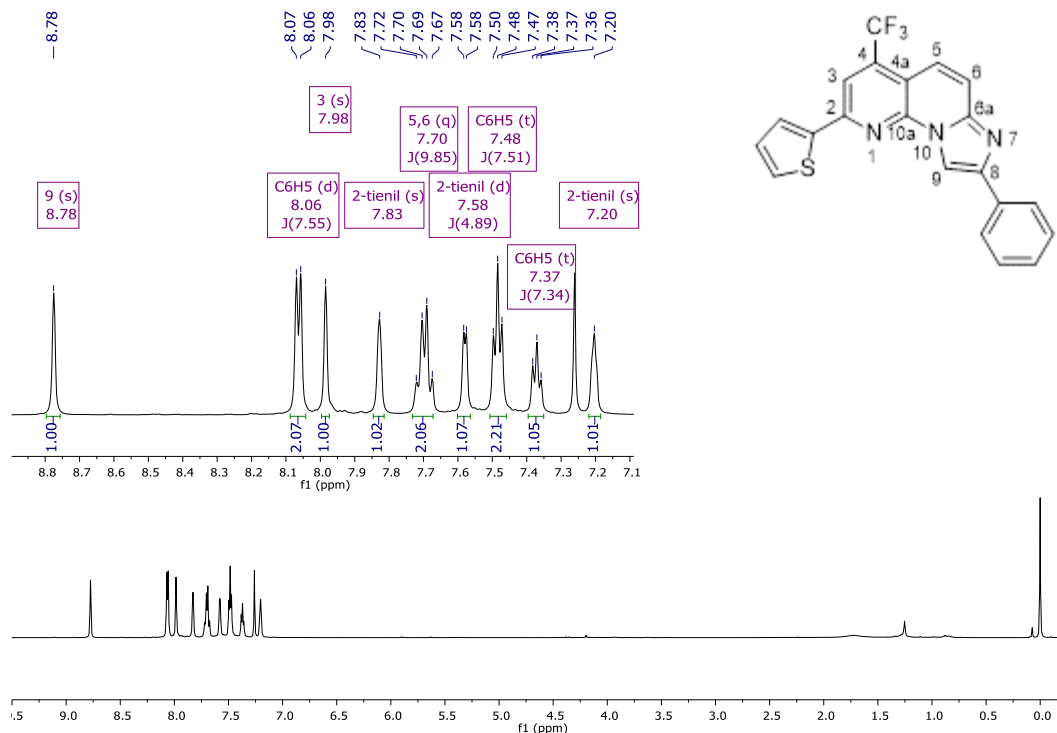
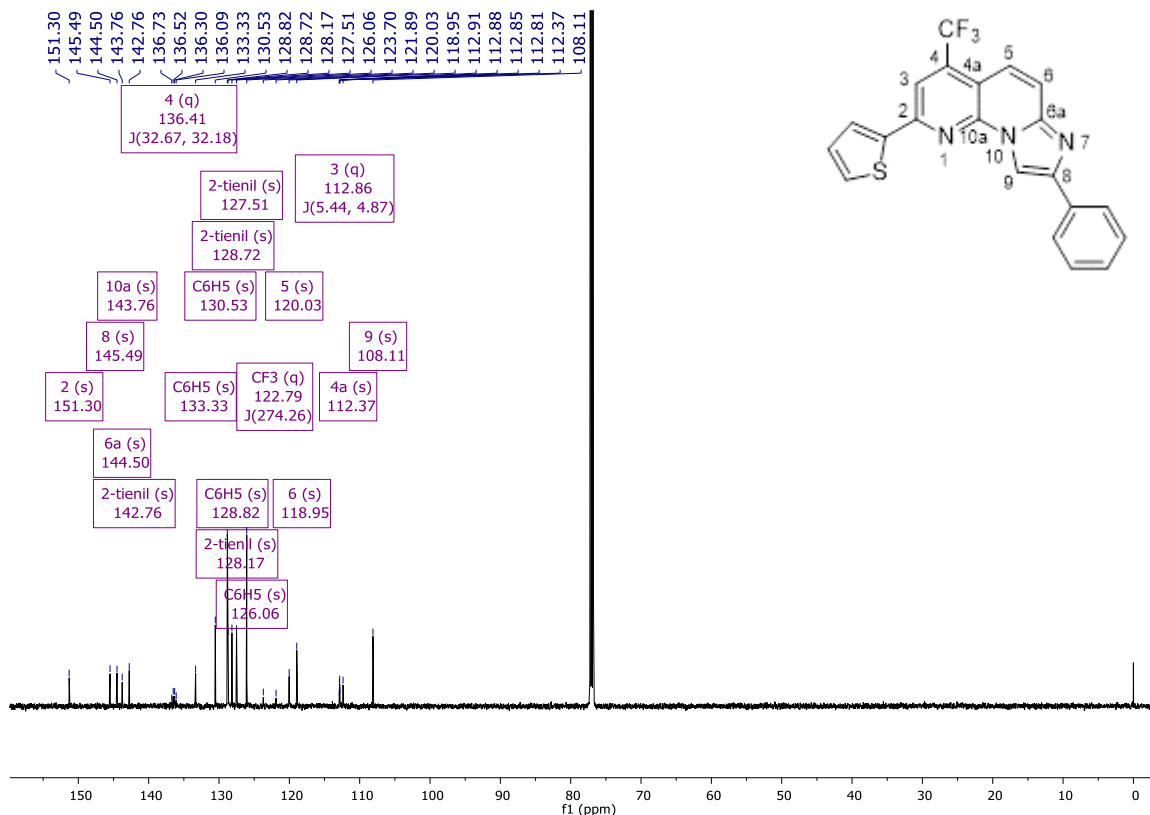
Figura 62 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6fa**Figura 63 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  à 150 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6fa**

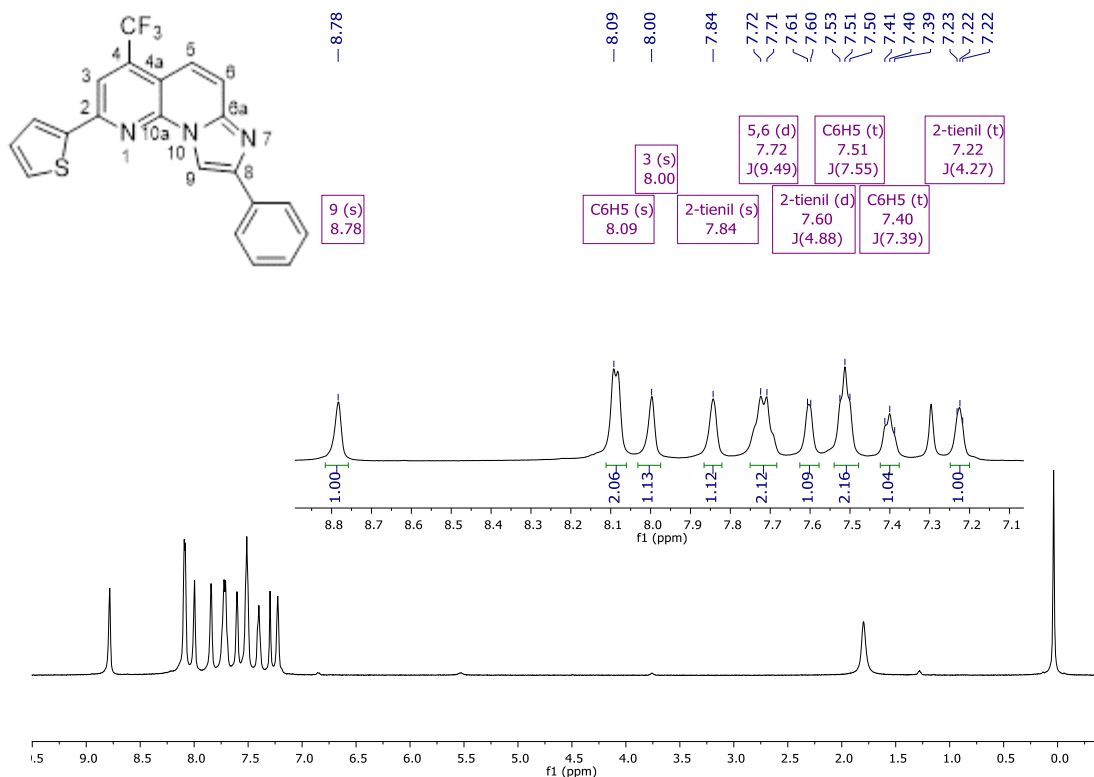
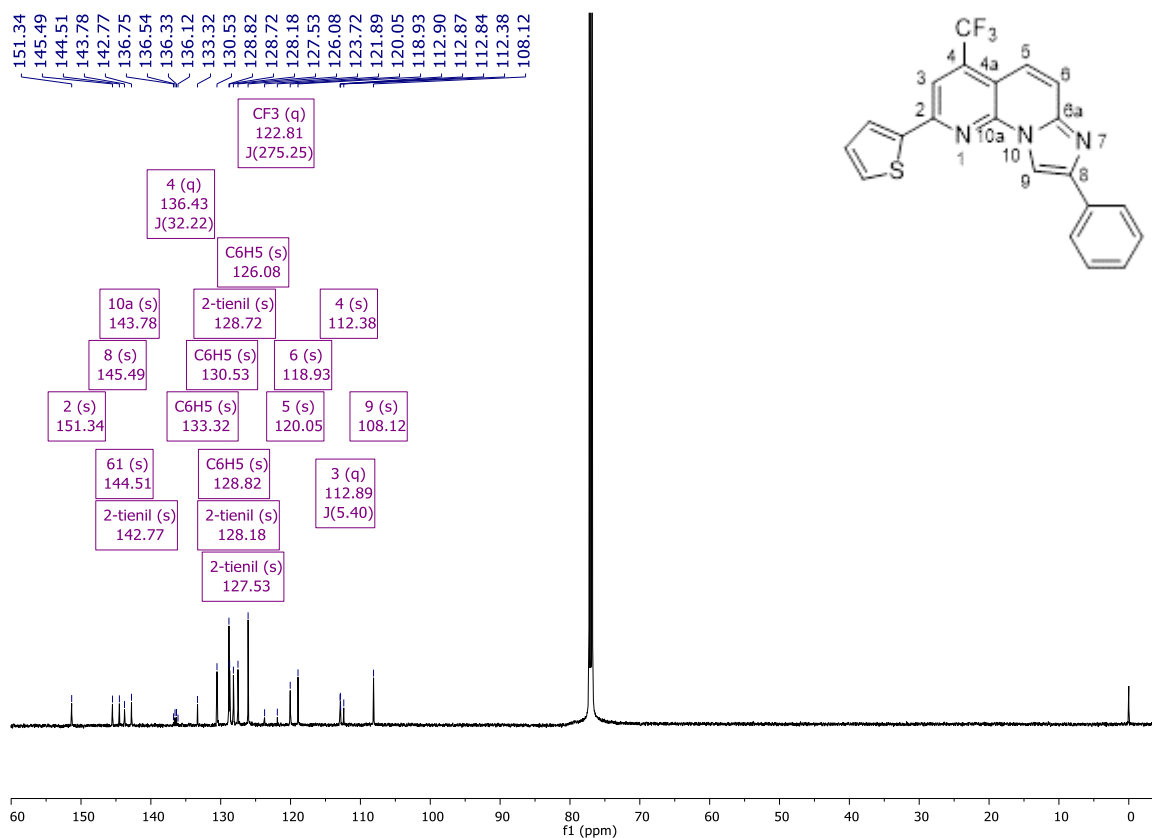
Figura 64 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6fa'**Figura 65 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  à 150 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6fa'**

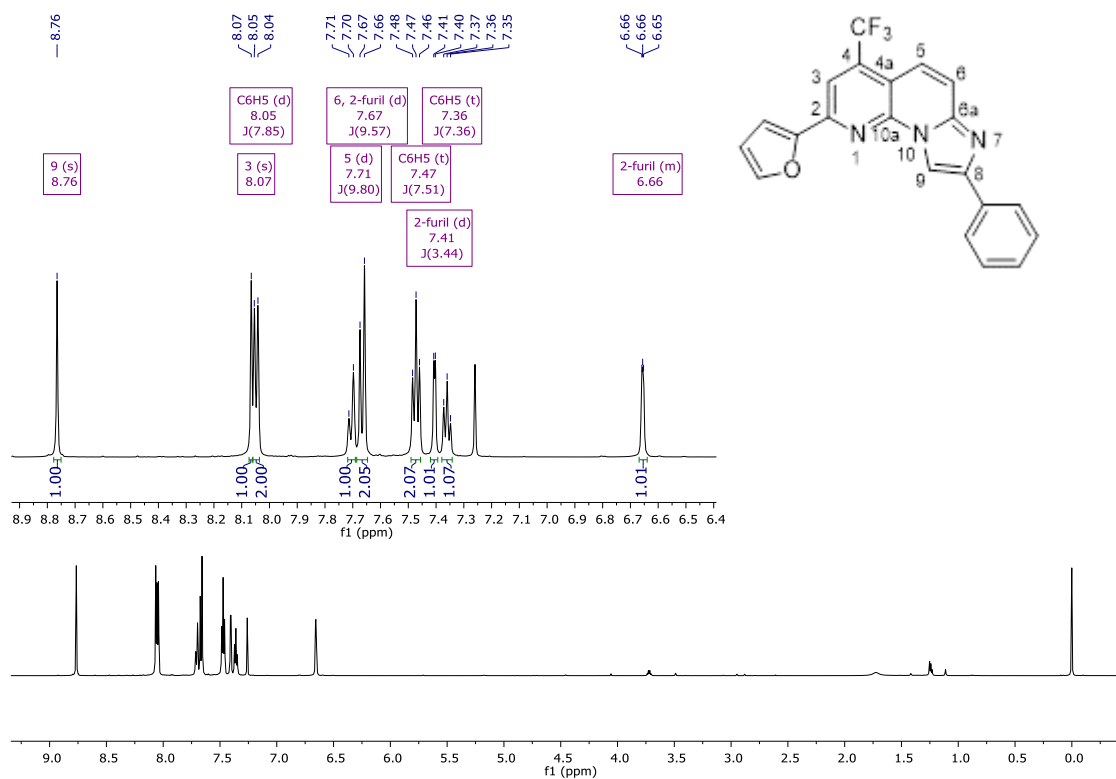
Figura 66 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6ga**

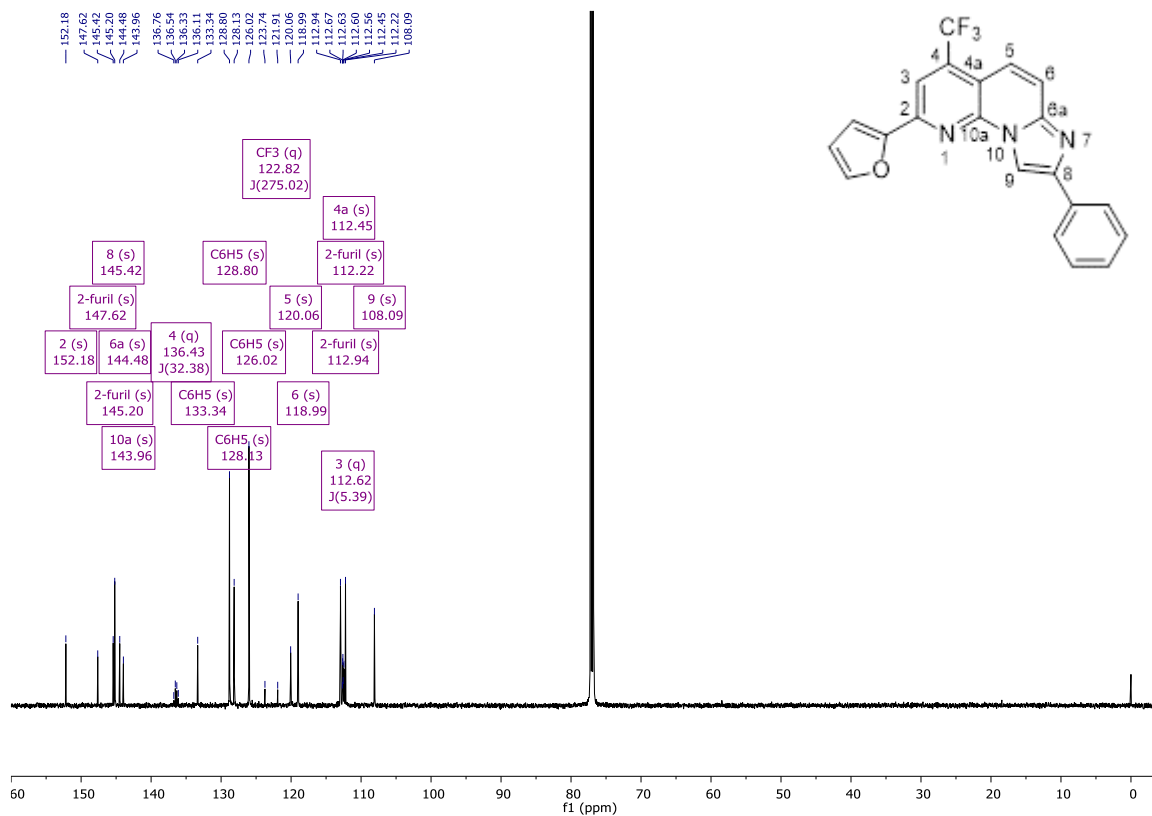
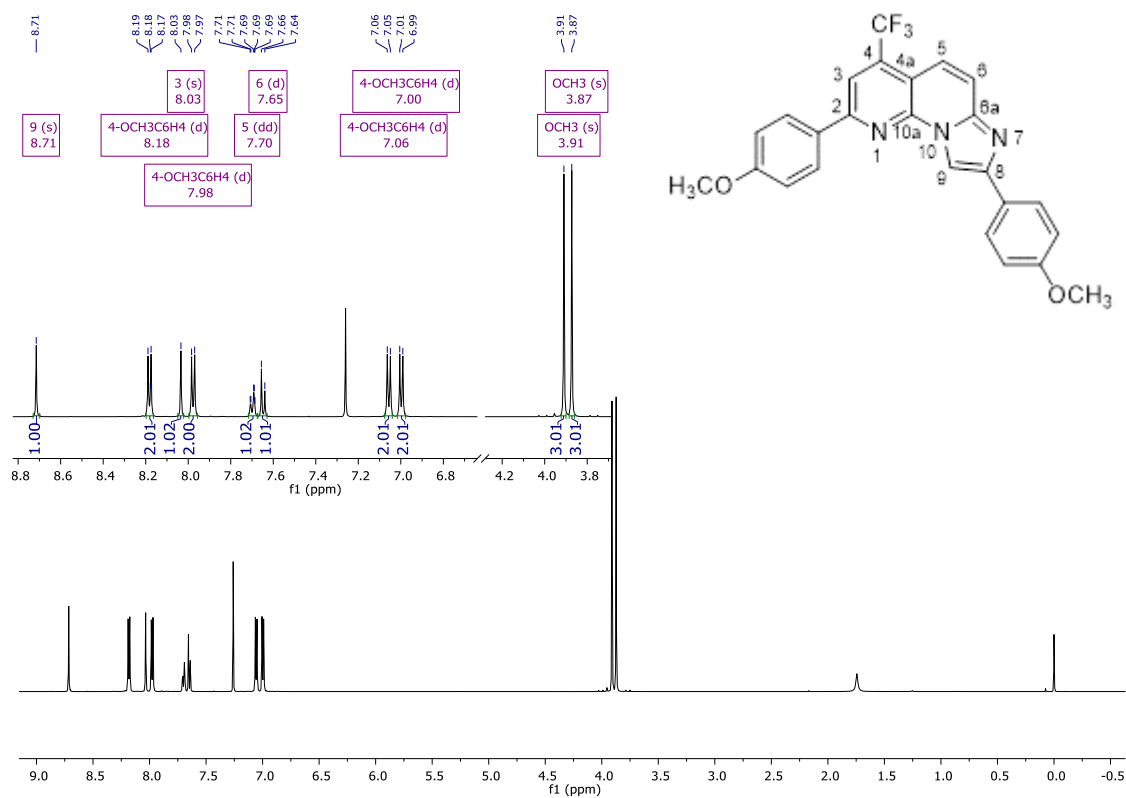
Figura 67 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  à 150 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6ga**Figura 68 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6bb**

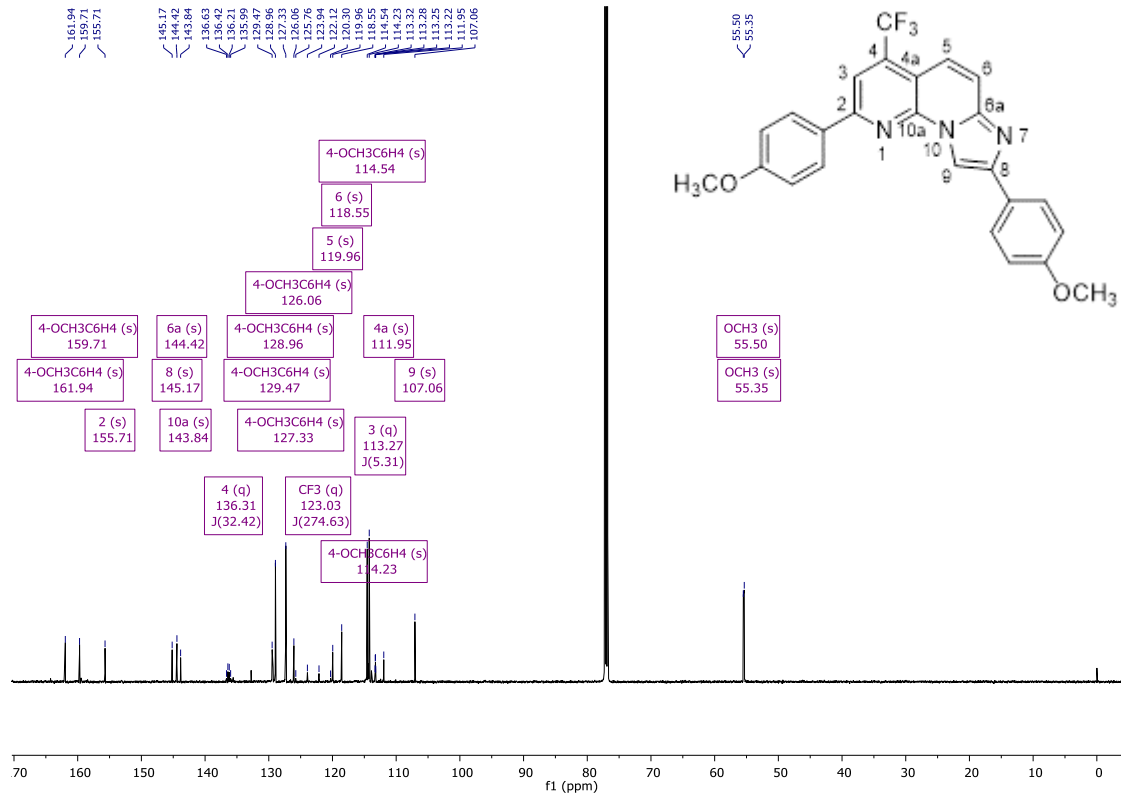
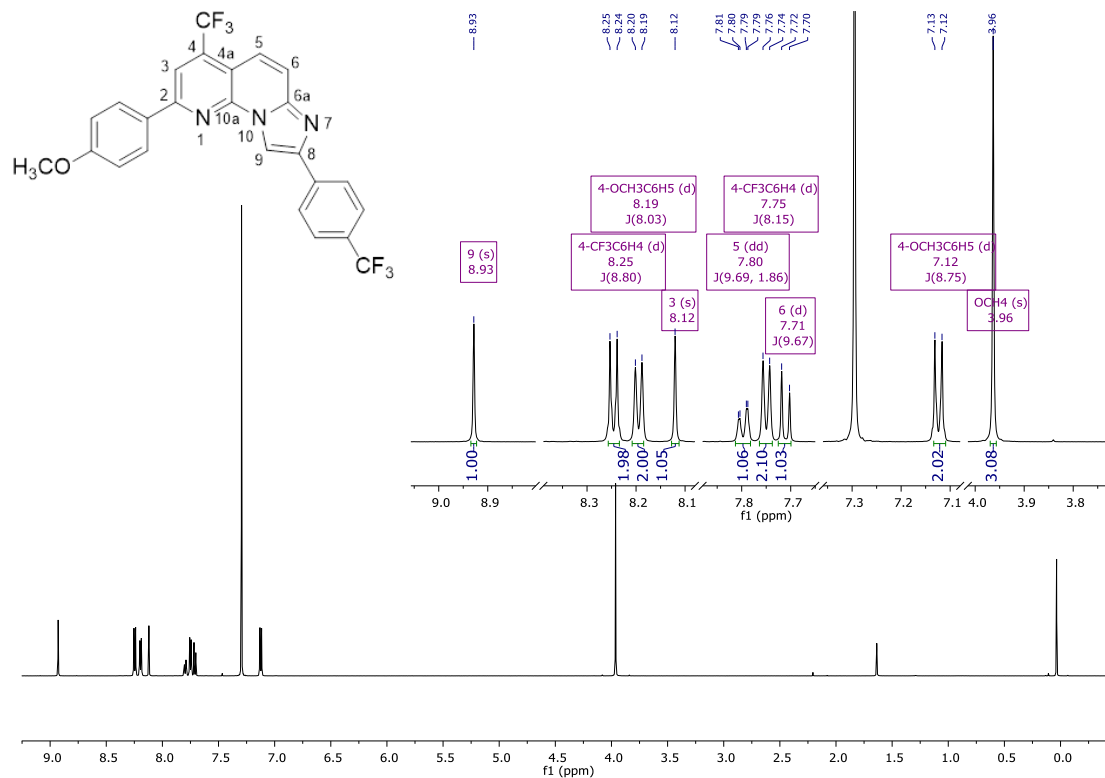
Figura 69 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  à 150 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6b**Figura 70 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6b**

Figura 71 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  à 150 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6bd**

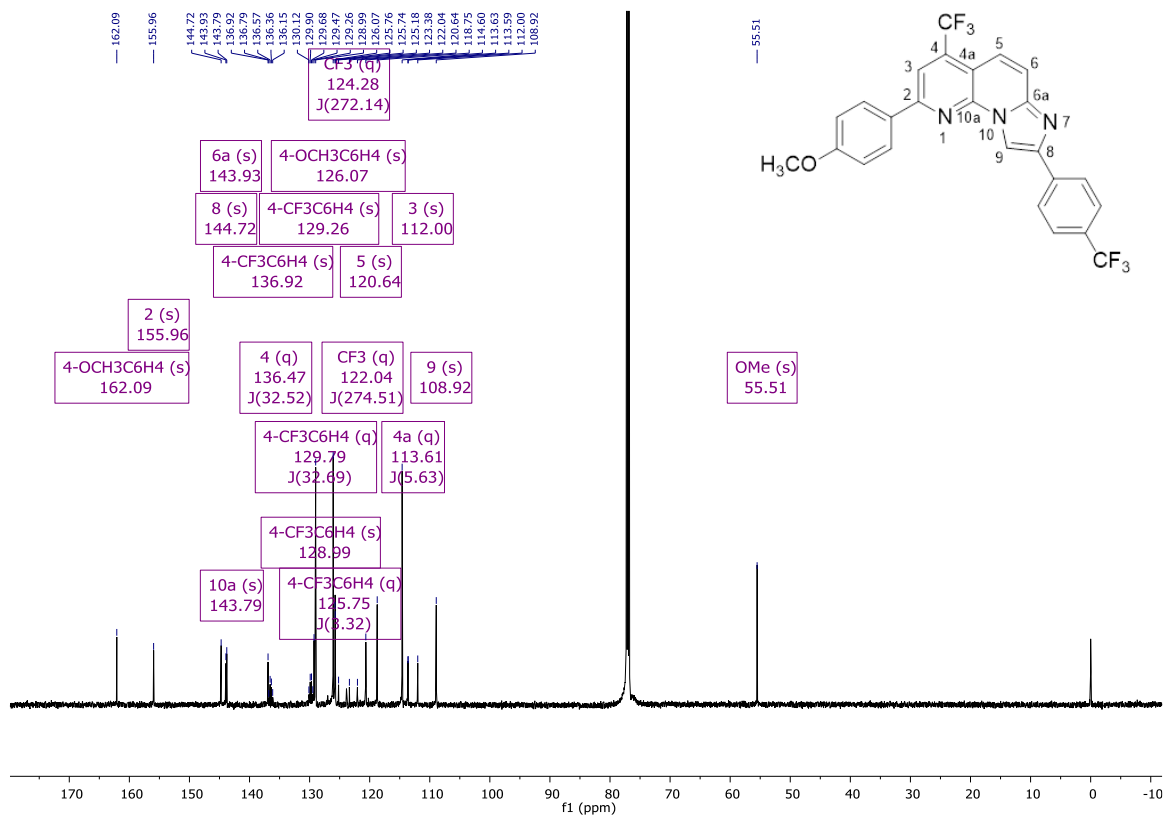


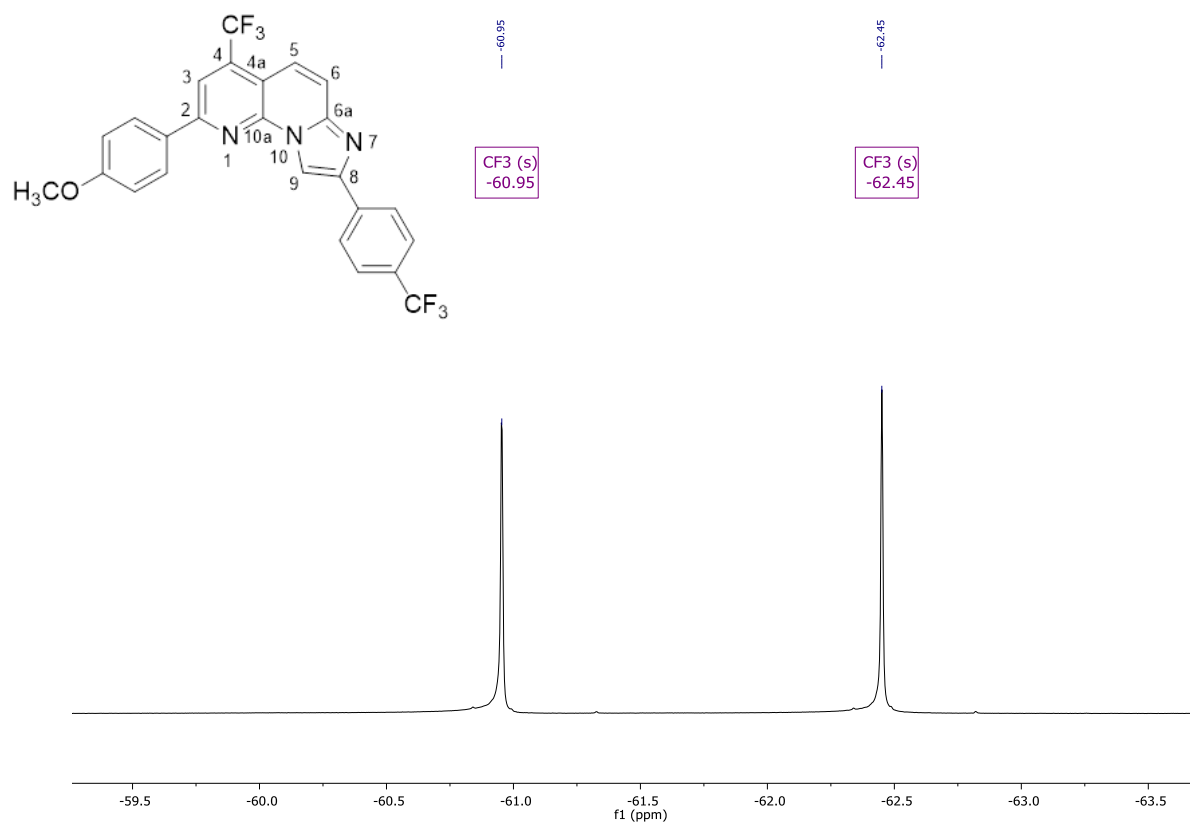
Figura 72 – Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  à 565 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6bd**

Figura 73 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6db**

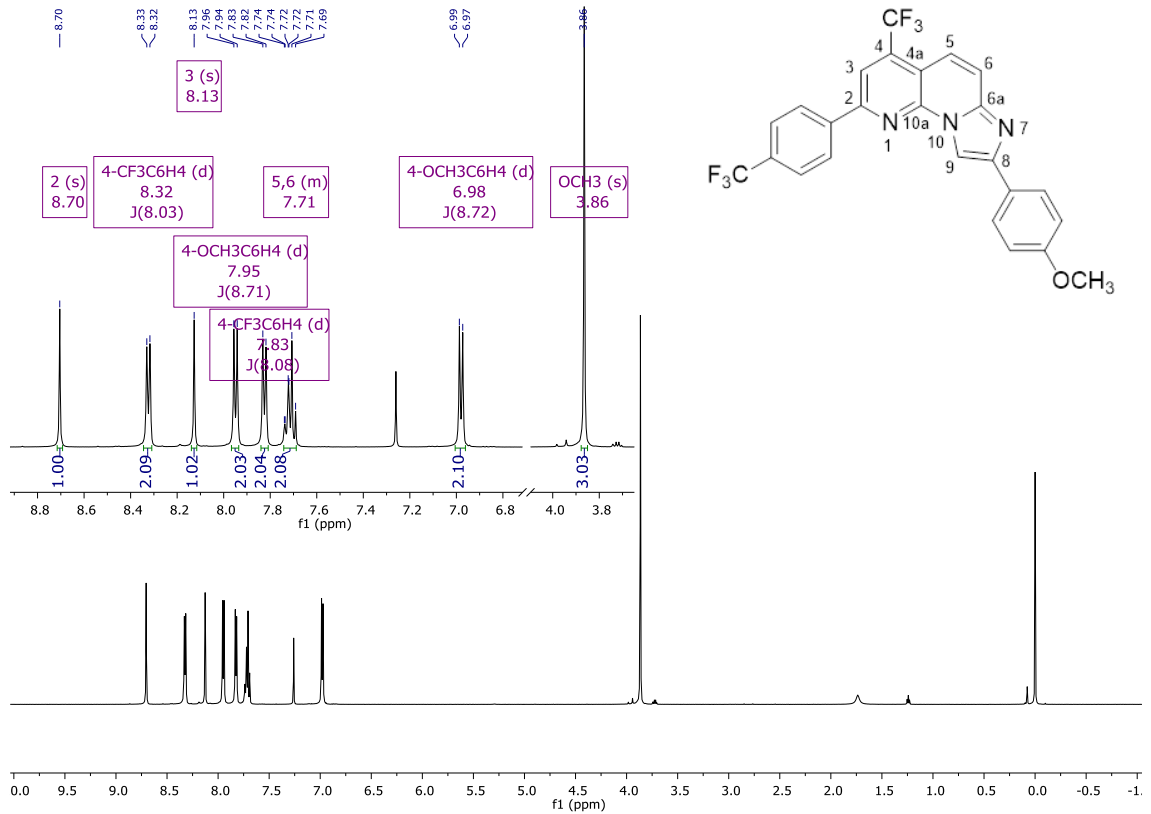


Figura 74 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  à 150 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6db**

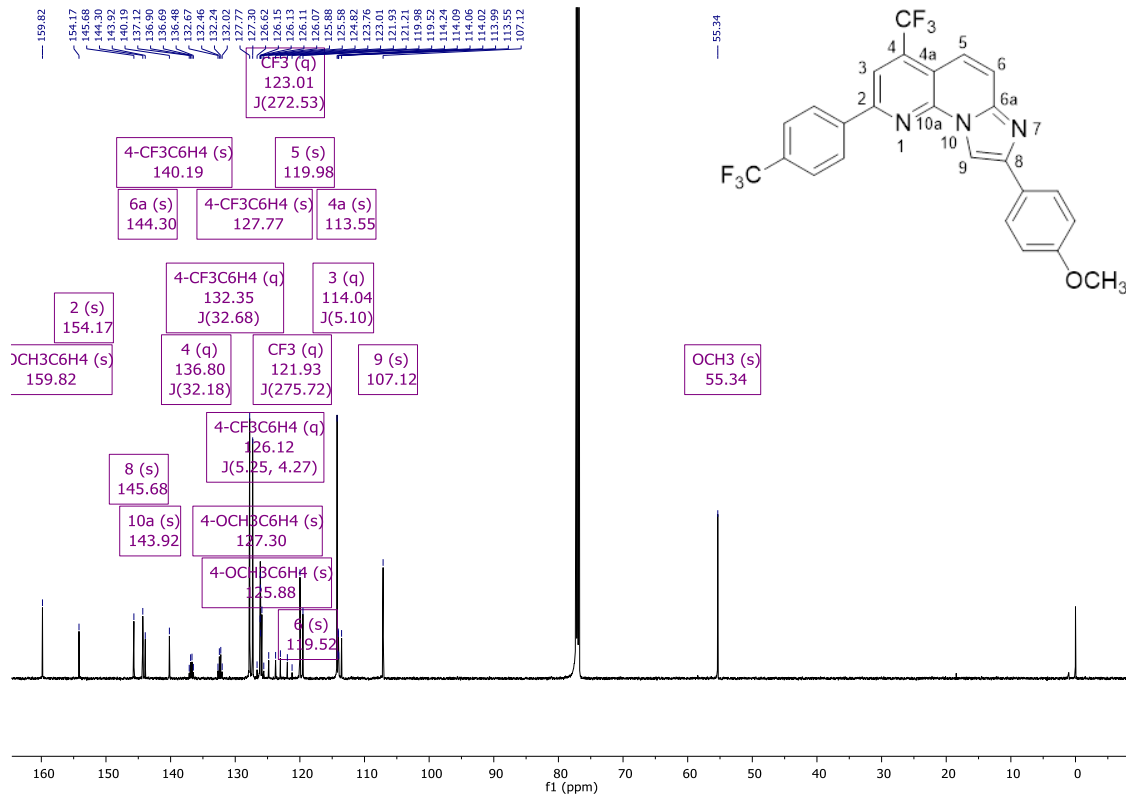




Figura 75 – Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  à 565 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6db**

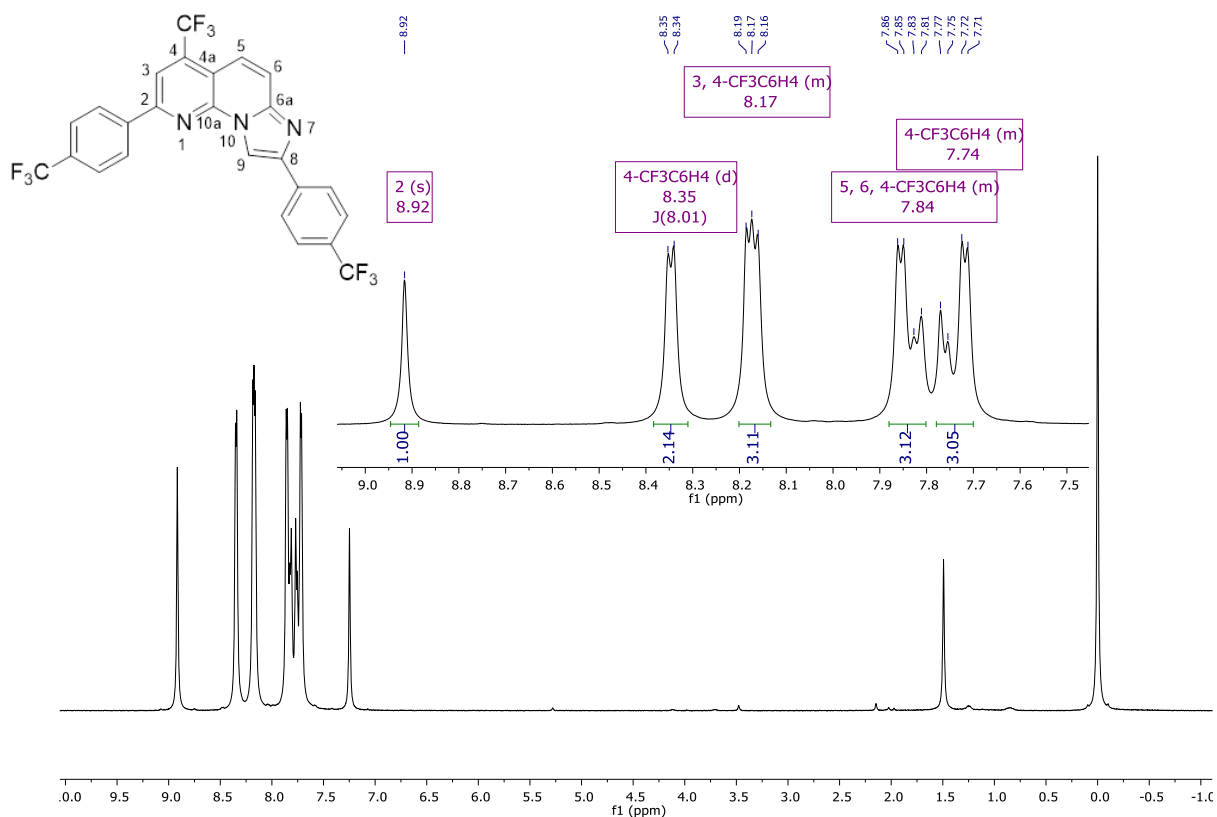
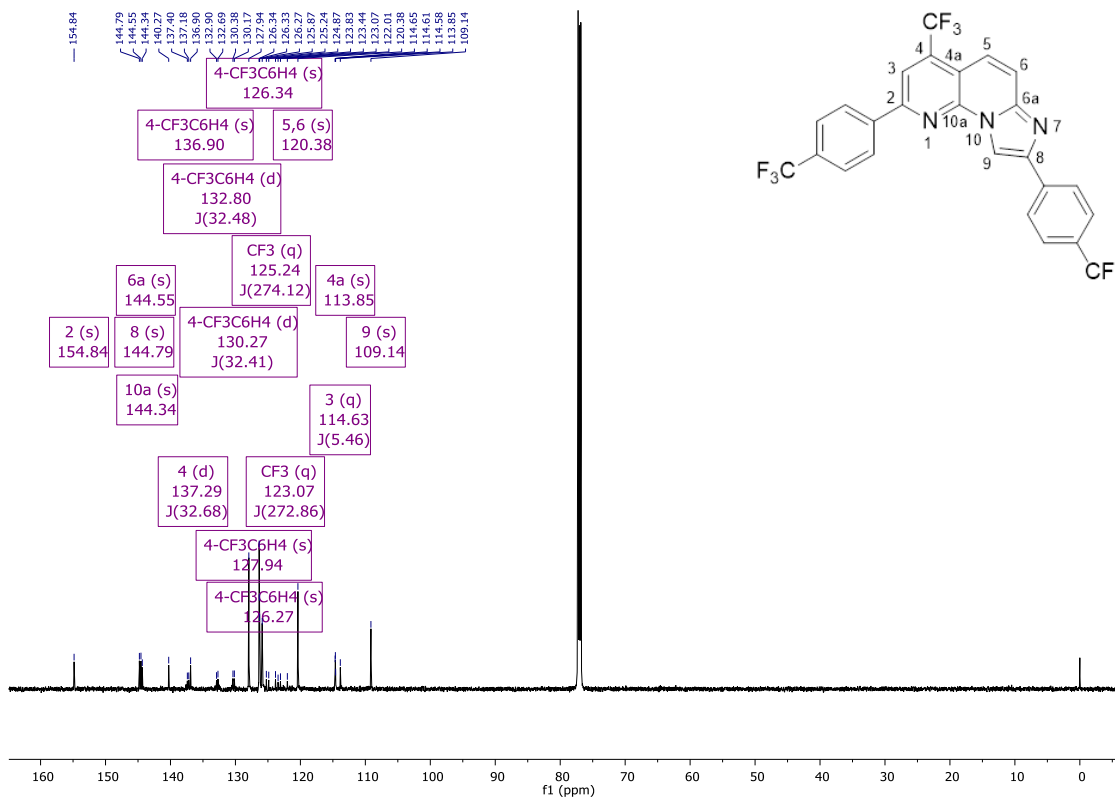
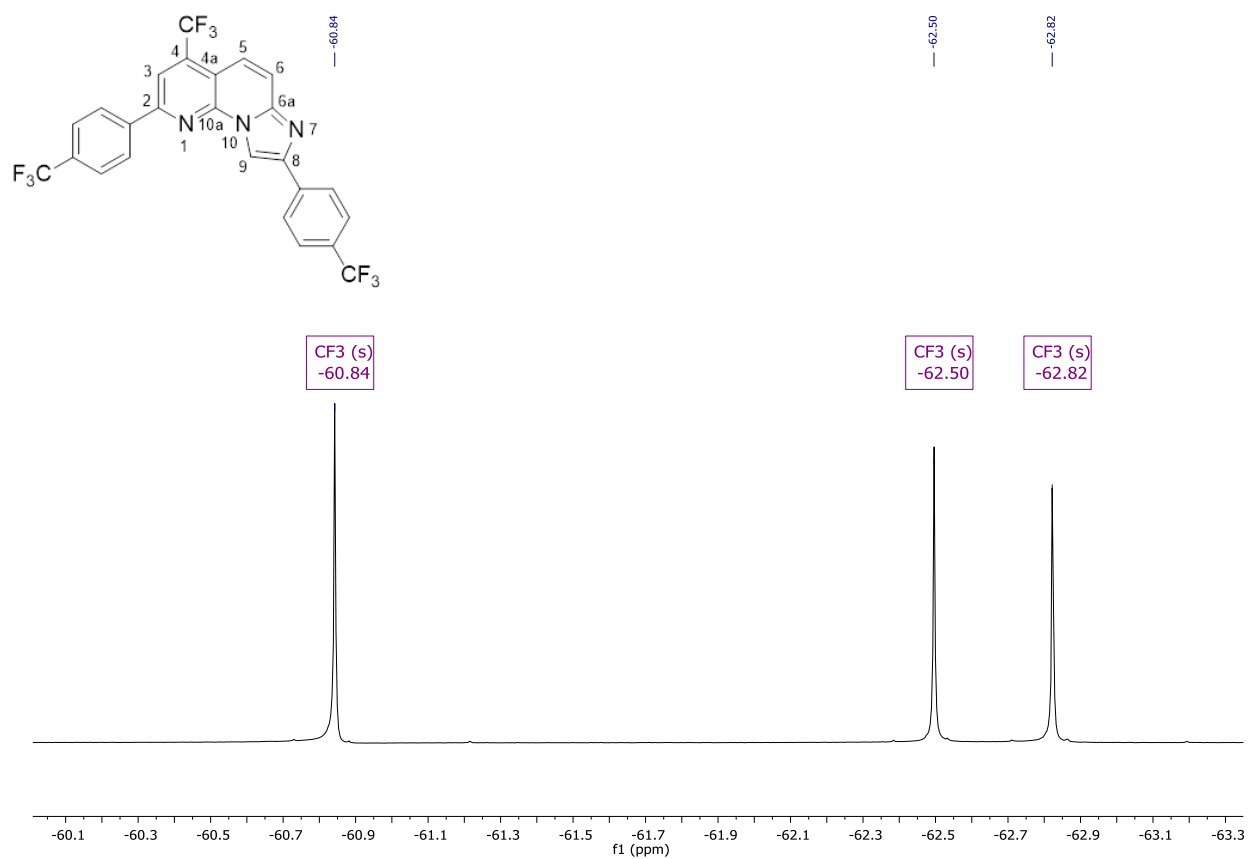
Figura 76 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  à 600 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6dd**Figura 77 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  à 150 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6dd**

Figura 78 – Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  à 565 MHz, registrados em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **6dd**

## 8.2 Dados de difração de raios-X para o composto 6da

### checkCIF/PLATON report

Structure factors have been supplied for datablock(s) mo\_MMV1389\_0m\_a

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

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

### Datablock: mo\_MMV1389\_0m\_a

---

Bond precision: C-C = 0.0019 Å          Wavelength=0.71073

Cell:                 a=8.485(3)          b=9.149(2)          c=25.258(4)  
                        alpha=90          beta=95.604(15)      gamma=90

Temperature:         100 K

	Calculated	Reported
Volume	1951.4(9)	1951.4(8)
Space group	P 21/c	P 1 21/c 1
Hall group	-P 2ybc	-P 2ybc
Moiety formula	C24 H13 F6 N3	C24 H13 F6 N3
Sum formula	C24 H13 F6 N3	C24 H13 F6 N3
Mr	457.37	457.38
Dx, g cm <sup>-3</sup>	1.557	1.557
Z	4	4
Mu (mm <sup>-1</sup> )	0.134	0.134
F000	928.0	928.8
F000'	928.64	
h, k, lmax	10, 11, 32	10, 11, 31
Nref	4167	4117
Tmin, Tmax	0.936, 0.951	0.715, 0.745
Tmin'	0.911	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.715 Tmax=0.745  
 AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 0.988          Theta(max)= 26.770

R(reflections)= 0.0368( 3694)          wR2(reflections)=  
 S = 1.053          Npar= 298          0.0958( 4117)

### 8.3 Gráficos de estabilidade térmica TGA

Figura 79 – Curvas de TGA do composto **6aa** (10 °C/min).

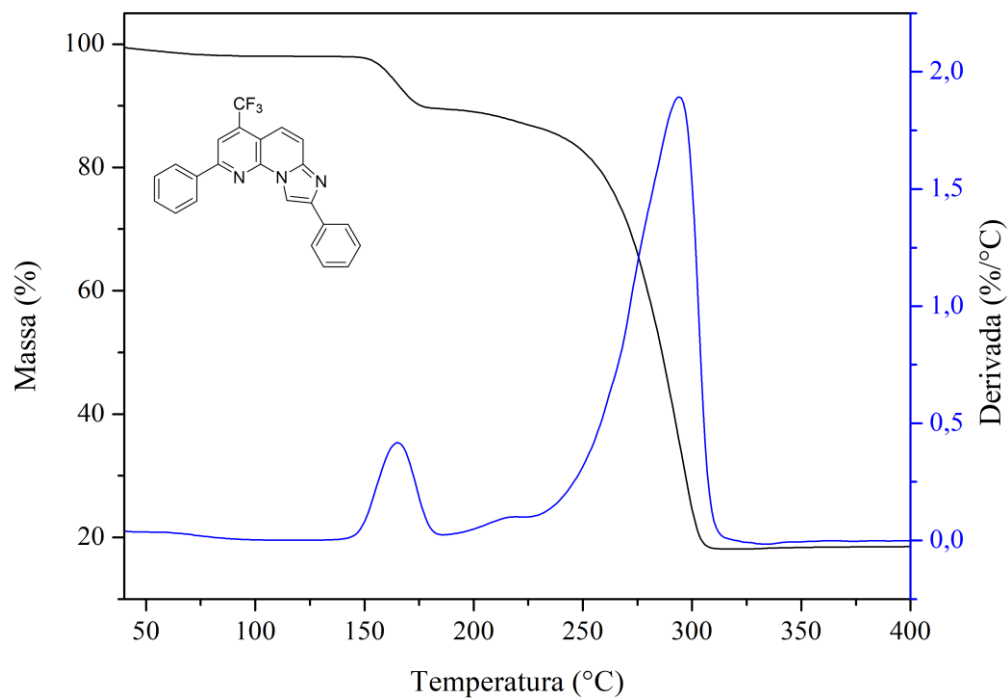


Figura 80 – Curvas de TGA do composto **6ab** (10 °C/min).

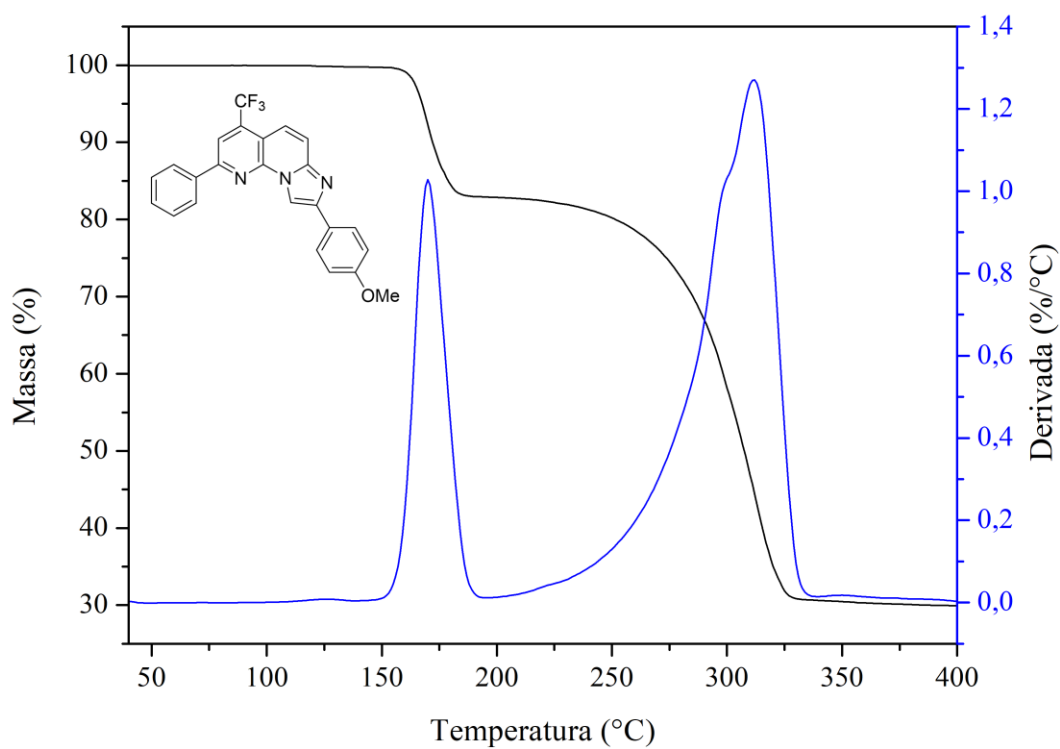


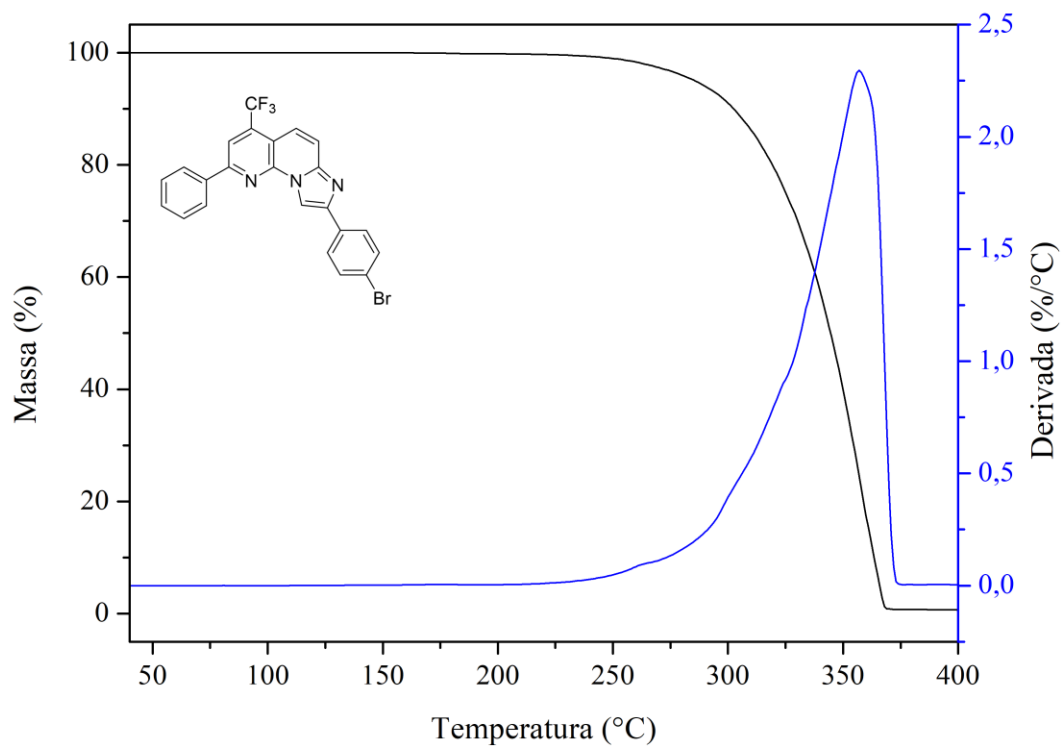
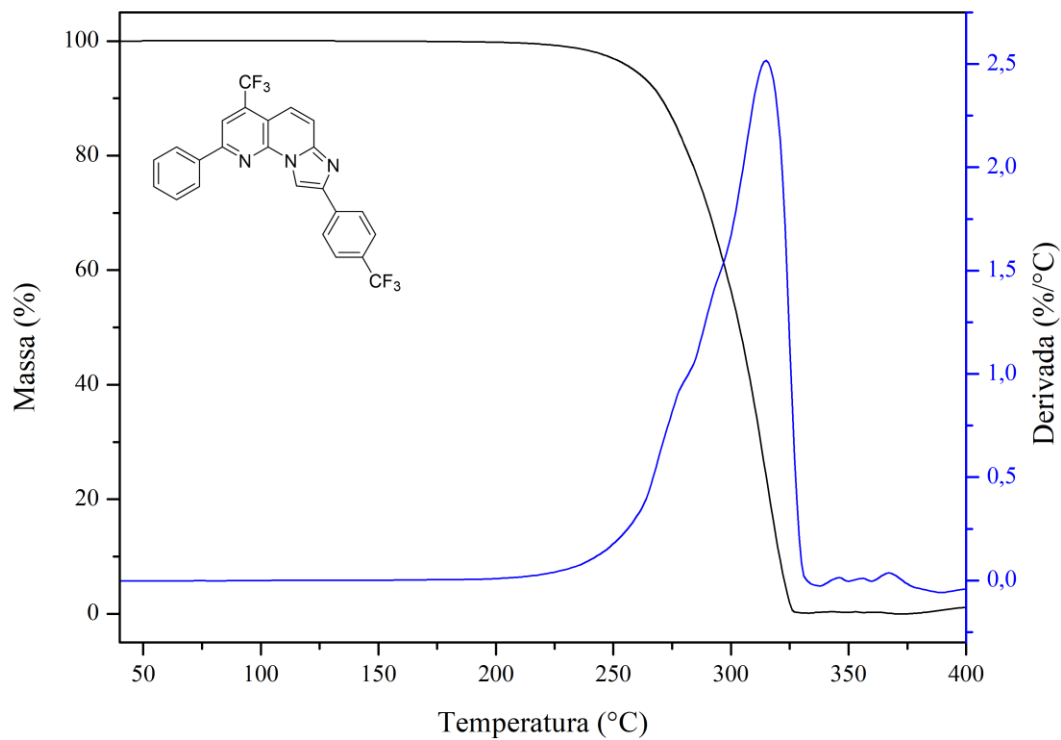
Figura 81 – Curvas de TGA do composto **6ac** (10 °C/min).Figura 82 – Curvas de TGA do composto **6ad** (10 °C/min).

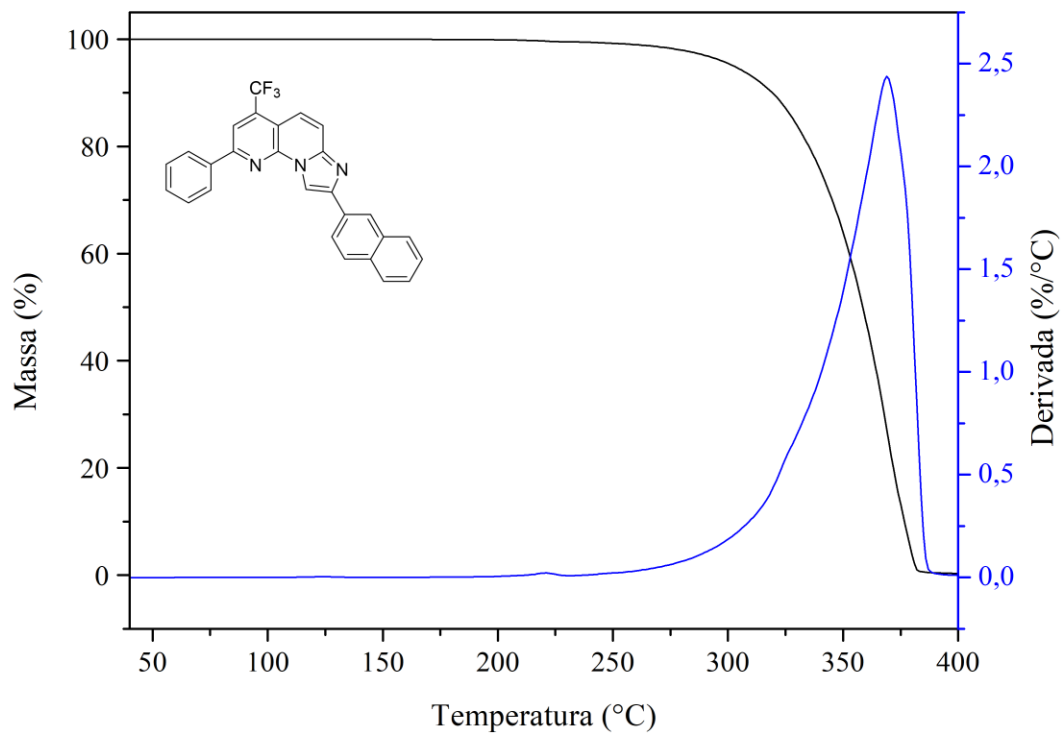
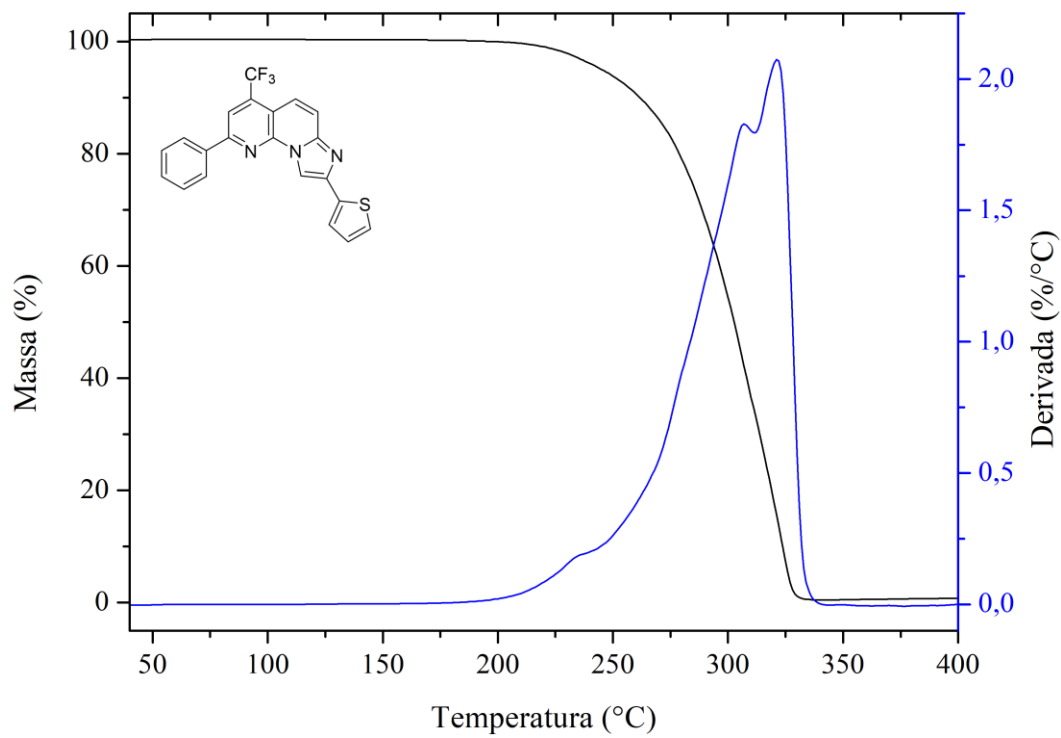
Figura 83 – Curvas de TGA do composto **6ae** (10 °C/min).Figura 84 – Curvas de TGA do composto **6af** (10 °C/min).

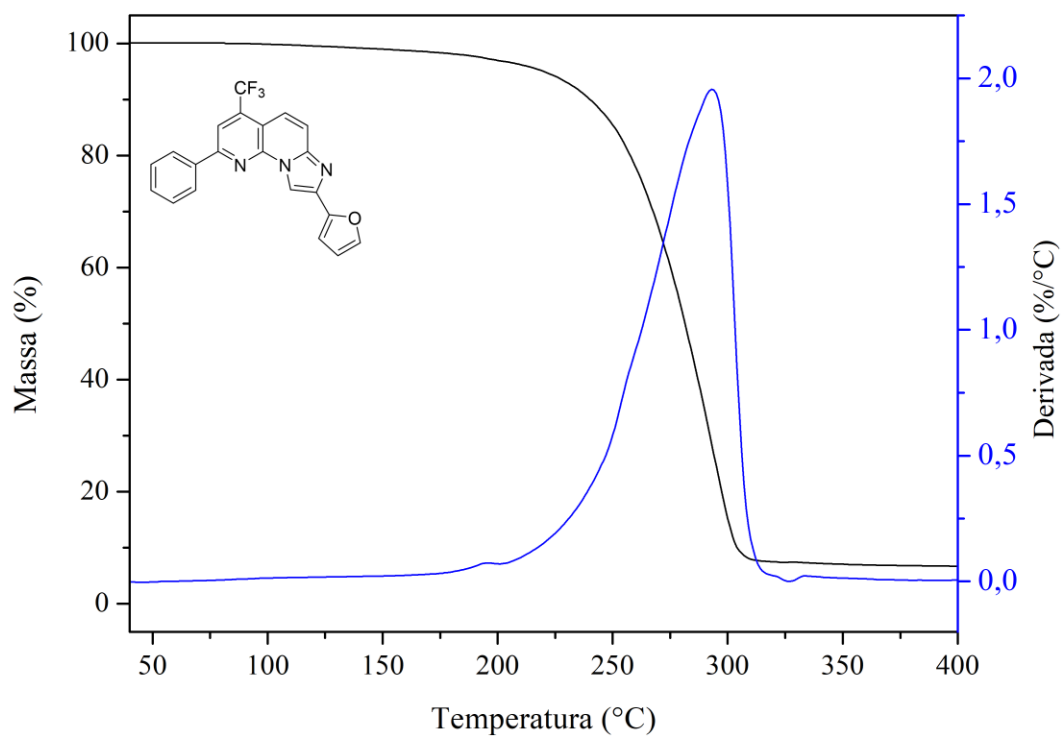
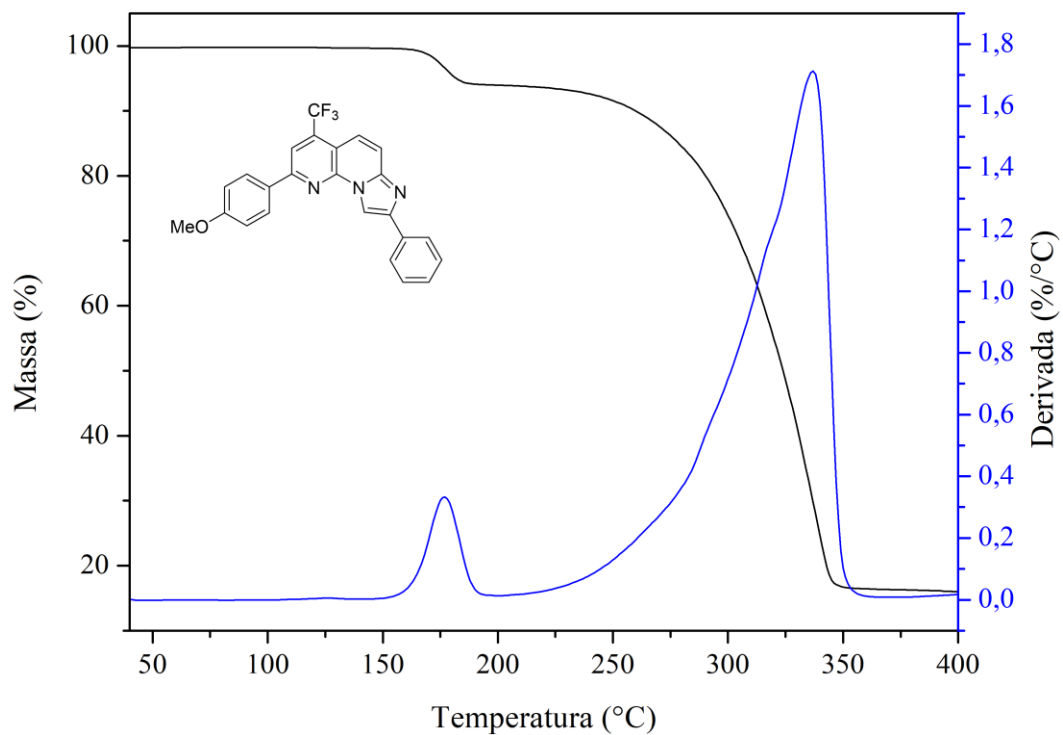
Figura 85 – Curvas de TGA do composto **6ag** (10 °C/min).Figura 86 – Curvas de TGA do composto **6ba** (10 °C/min).



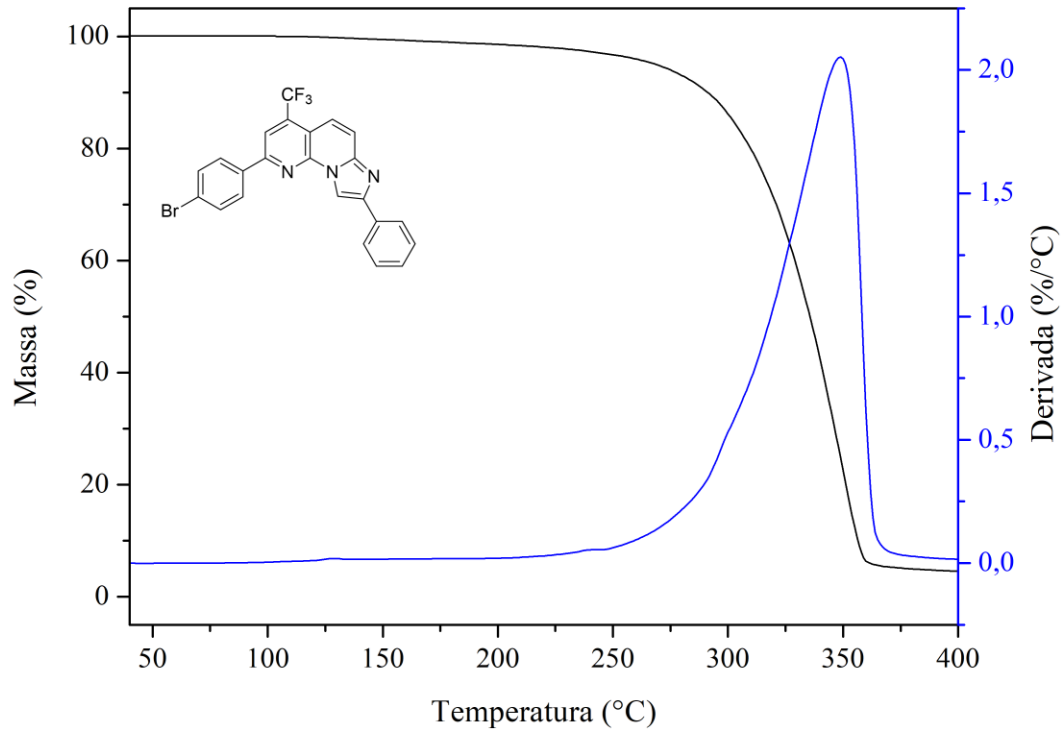
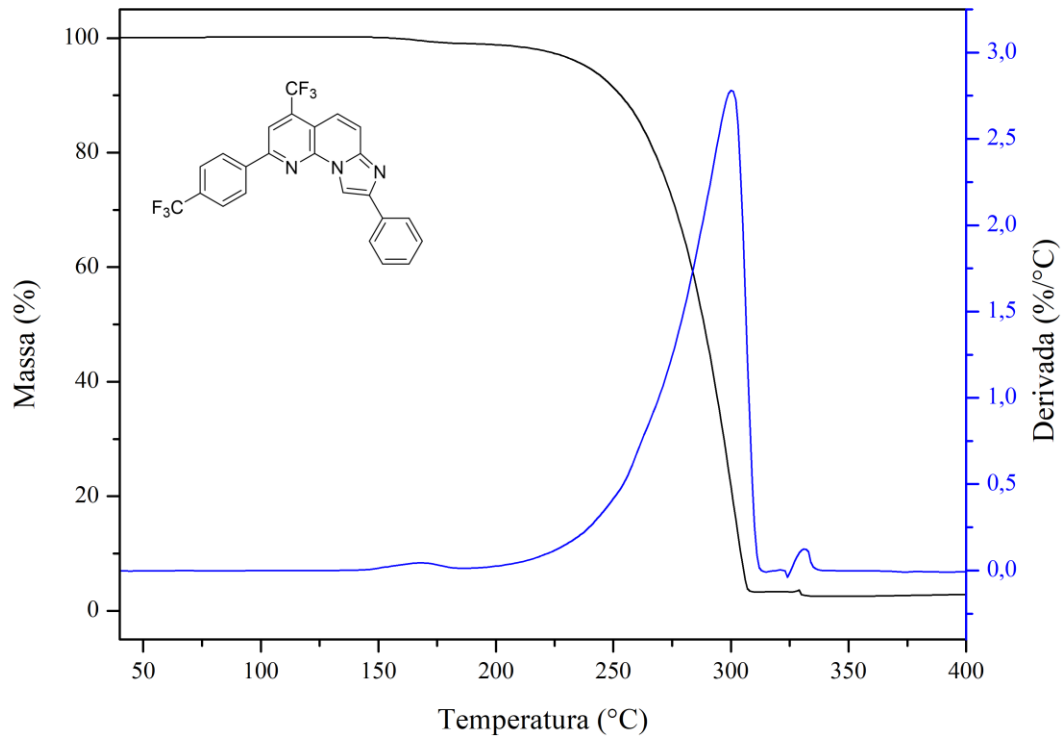
Figura 87 – Curvas de TGA do composto **6ca** (10 °C/min).Figura 88 – Curvas de TGA do composto **6da** (10 °C/min).

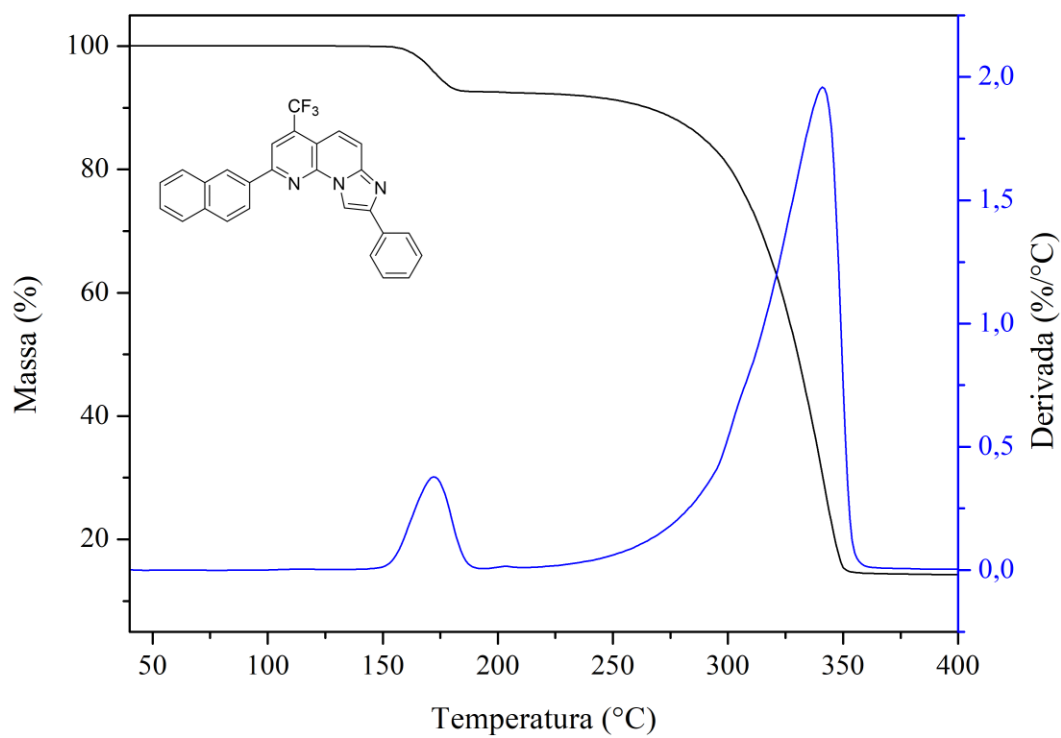
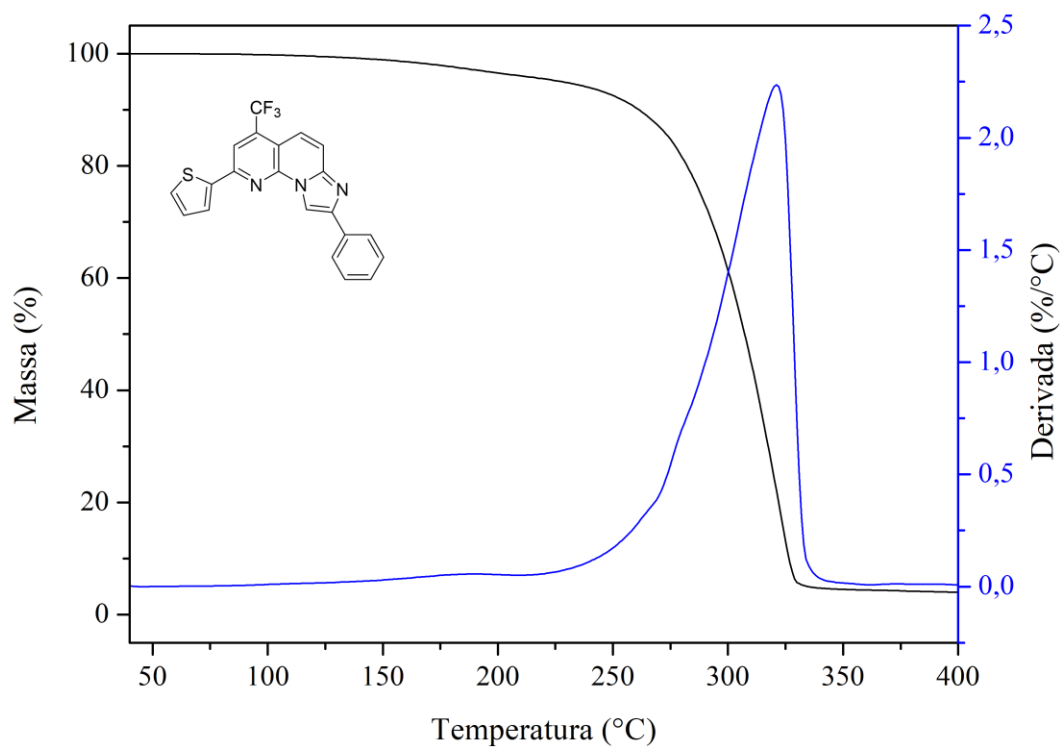
Figura 89 – Curvas de TGA do composto **6ea** (10 °C/min).Figura 90 – Curvas de TGA do composto **6fa** (10 °C/min).

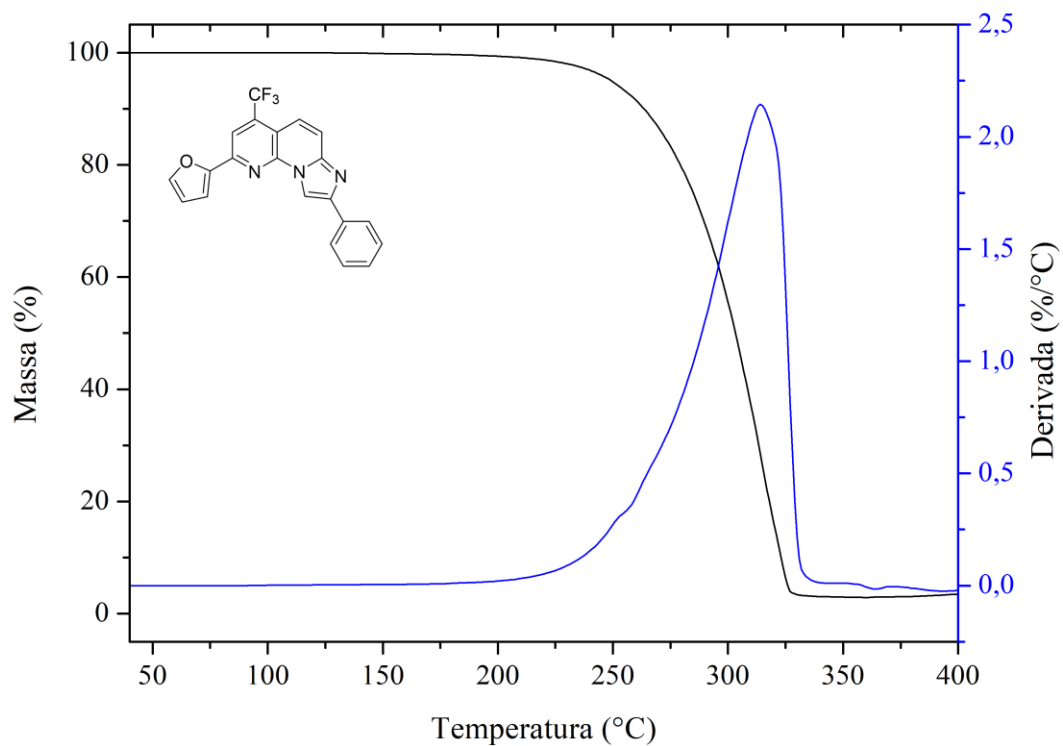
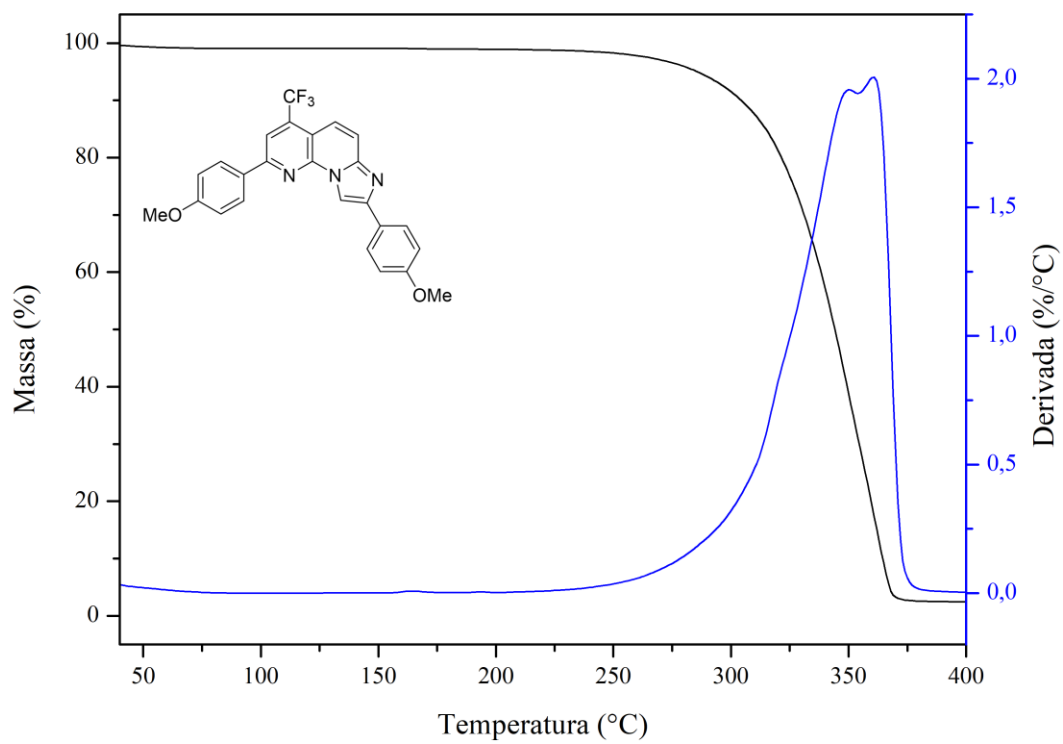
Figura 91 – Curvas de TGA do composto **6ga** (10 °C/min).Figura 92 – Curvas de TGA do composto **6bb** (10 °C/min).

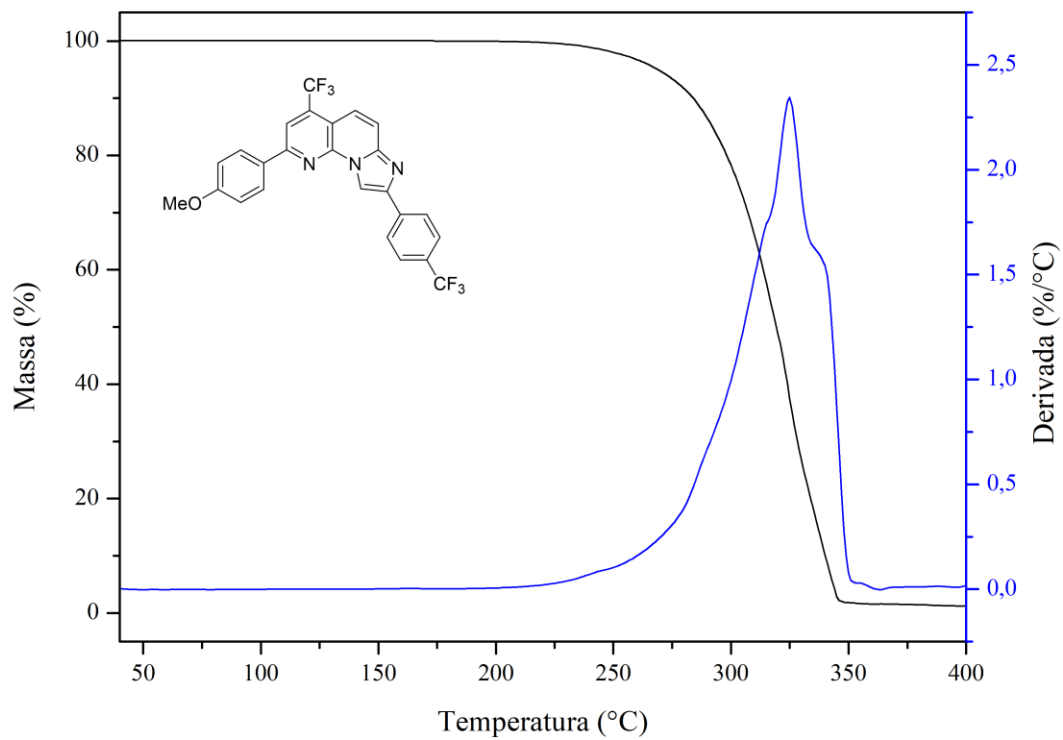
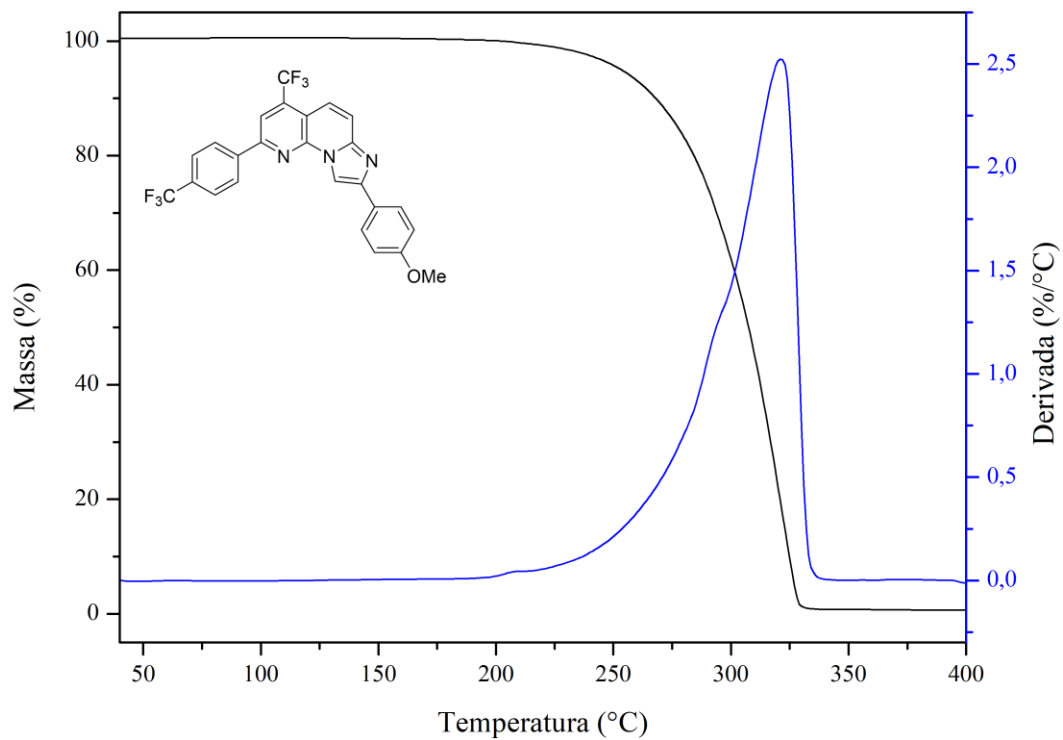
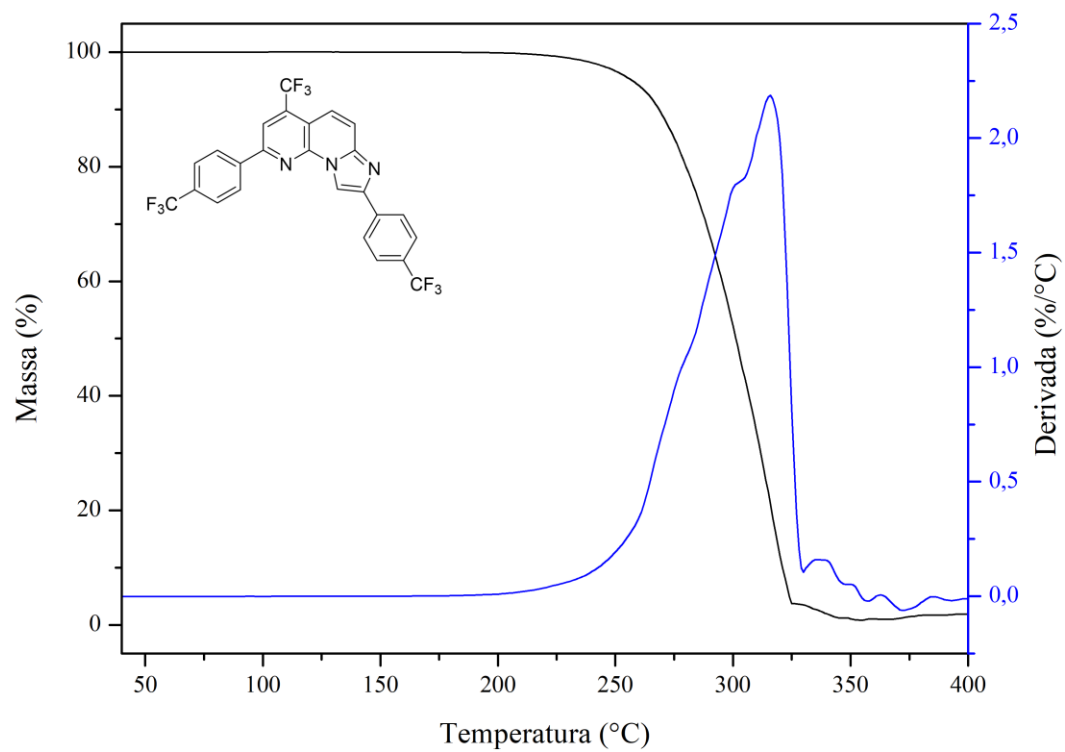
Figura 93 – Curvas de TGA do composto **6bd** (10 °C/min).Figura 94 – Curvas de TGA do composto **6db** (10 °C/min).

Figura 95 – Curvas de TGA do composto **6dd** (10 °C/min).

## 8.4 Gráficos dos estudos fotofísicos

## 8.5 Dados de cálculos teóricos TD-DFT

Figura 96 – Espectro UV-vis calculado para o composto **6aa** em DCM

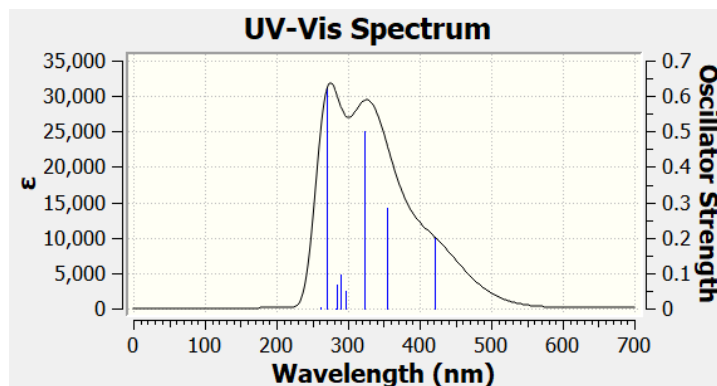


Figura 97 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto **6aa**

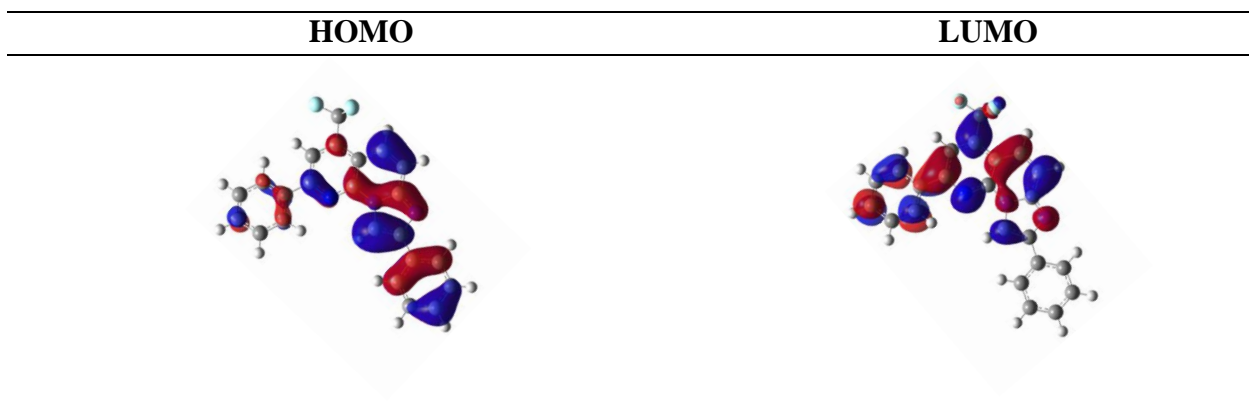


Tabela 6 – Transições de Energia(eV),  $\lambda$  max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto **6aa**

Transições Eletrônicas	Energia (eV)	Máx. $\lambda$ (nm)	Transição Orbital	$F$
$S_0 \rightarrow S_1$	2.9460	420.85	100 $\rightarrow$ 101 0.70090	0.1994
$S_0 \rightarrow S_2$	3.4910	355.15	99 $\rightarrow$ 101 0.65673 100 $\rightarrow$ 102 0.22520	0.2848
$S_0 \rightarrow S_3$	3.8314	323.60	99 $\rightarrow$ 101 -0.23111 100 $\rightarrow$ 102 0.65286	0.5012
$S_0 \rightarrow S_4$	4.1811	296.54	97 $\rightarrow$ 101 0.50642 98 $\rightarrow$ 101 -0.45877	0.0120
$S_0 \rightarrow S_5$	4.1911	295.83	96 $\rightarrow$ 101 -0.27657 97 $\rightarrow$ 101 0.37322	0.0499

			98 ->101 0.48768 99 ->102 -0.16590	
$S_0 \rightarrow S_6$	4.2804	289.65	96 ->101 0.45523 97 ->101 0.24955 98 ->101 0.21441 99 ->102 0.41067	0.0973
$S_0 \rightarrow S_7$	4.3523	284.87	96 ->101 -0.37284 99 ->102 0.45219 100 ->103 0.32982	0.0672
$S_0 \rightarrow S_8$	4.3993	281.83	93 ->101 -0.37608 94 ->101 0.25026 95 ->101 0.52466 97 ->101 -0.10564	0.0010
$S_0 \rightarrow S_9$	4.5958	269.77	96 ->101 0.20614 99 ->102 -0.21501 100 ->103 0.60246	0.6217
$S_0 \rightarrow S_{10}$	4.7384	261.66	94 ->101 0.16019 98 ->102 0.37745 98 ->103 -0.17483 100 ->104 -0.29091 100 ->105 0.27068 100 ->106 -0.30452	0.0020

Dipole Moment (D)
4.458122

Figura 98 – Espectro UV-vis calculado para o composto **6ab** em DCM

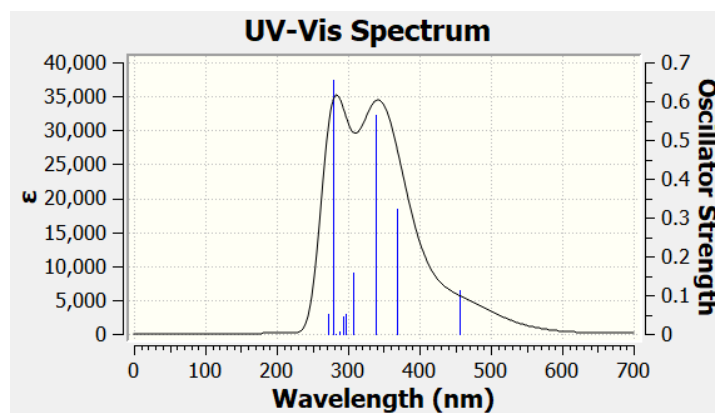
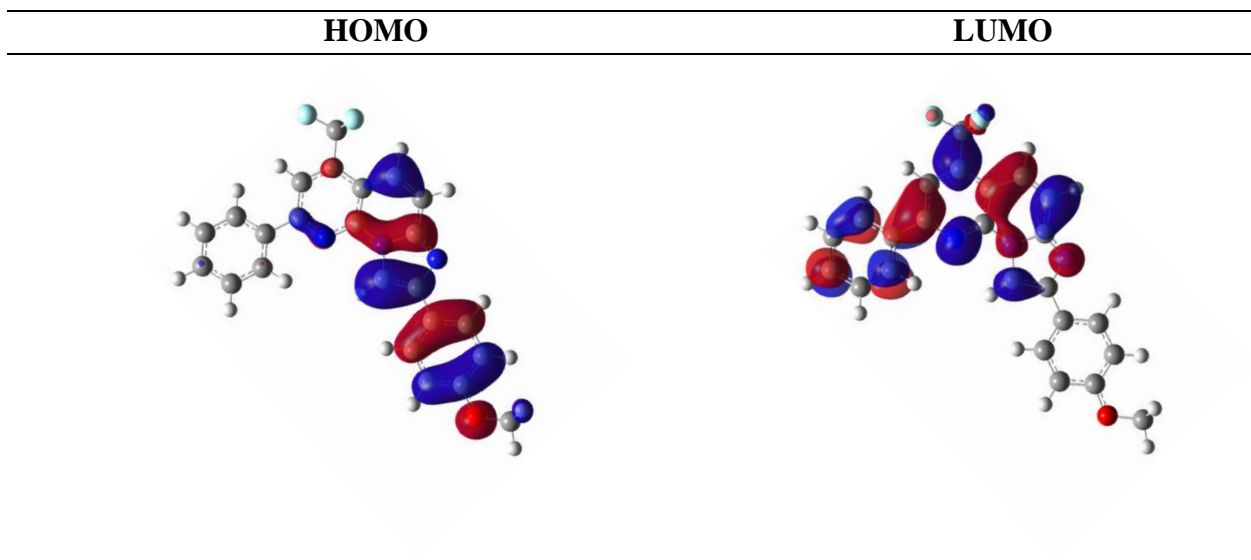




Figura 99 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto **6ab**Tabela 7 – Transições de Energia(eV),  $\lambda$  max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto **6ab**

Transições Eletrônicas	Energia (eV)	Máx. $\lambda$ (nm)	Transição Orbital	<i>F</i>
$S_0 \rightarrow S_1$	2.7201	455.82	108 ->109 0.70154	0.1118
$S_0 \rightarrow S_2$	3.3645	368.51	107 ->109 0.67512 108 ->110 0.16953	0.3229
$S_0 \rightarrow S_3$	3.6566	339.07	107 ->109 -0.17852 108 ->110 0.66920	0.5647
$S_0 \rightarrow S_4$	4.0412	306.80	105 ->109 0.17845 106 ->109 0.56105 107 ->110 0.35905	0.1593
$S_0 \rightarrow S_5$	4.1806	296.57	104 ->109 0.53557 106 ->109 -0.22420 107 ->110 0.29926 108 ->111 0.18457	0.0529
$S_0 \rightarrow S_6$	4.2306	293.07	104 ->109 0.41170 106 ->109 0.20304 107 ->110 -0.38062 108 ->111 -0.31316	0.0463
$S_0 \rightarrow S_7$	4.2993	288.38	105 ->109 0.6590 106 ->109 -0.20582 108 ->111 -0.10125	0.0074
$S_0 \rightarrow S_8$	4.3929	282.24	101 ->109 -0.38821 102 ->109 0.56896 104 ->109 0.10481	0.0003

$S_0 \rightarrow S_9$	4.4488	278.69	105 ->109 0.13928 106 ->109 0.19172 107 ->110 -0.27997 108 ->111 0.57169	0.6556
$S_0 \rightarrow S_{10}$	4.5603	271.88	103 ->109 0.23253 105 ->110 0.13493 105 ->111 -0.10881 108 ->111 0.11484 108 ->112 -0.30220 108 ->113 0.49877 108 ->114 -0.15218	0.0509

Dipole Moment (D)
2.488592

Figura 100 - Espectro UV-vis calculado para o composto **6ac** em DCM

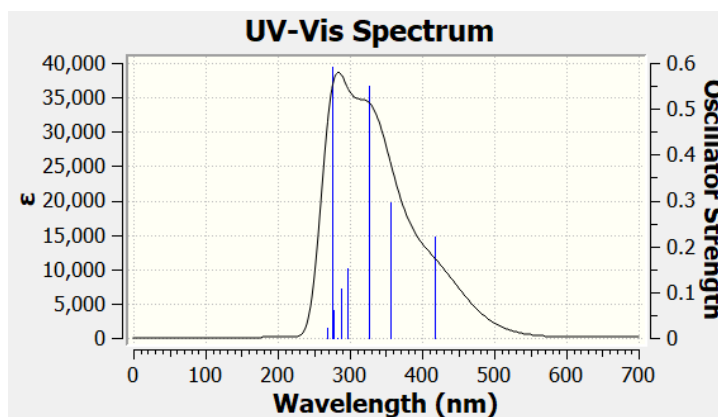


Figura 101 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto **6ac**

**HOMO**

**LUMO**

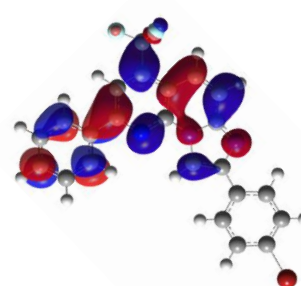
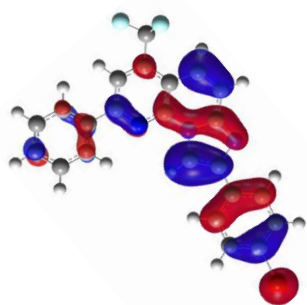
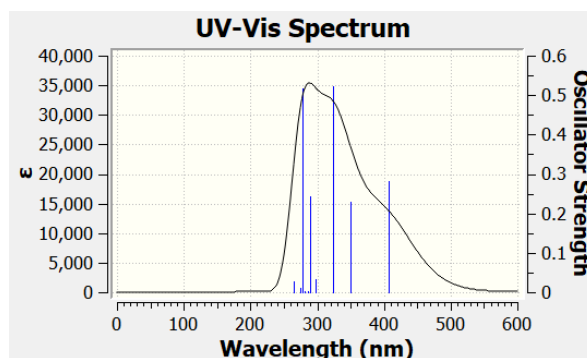
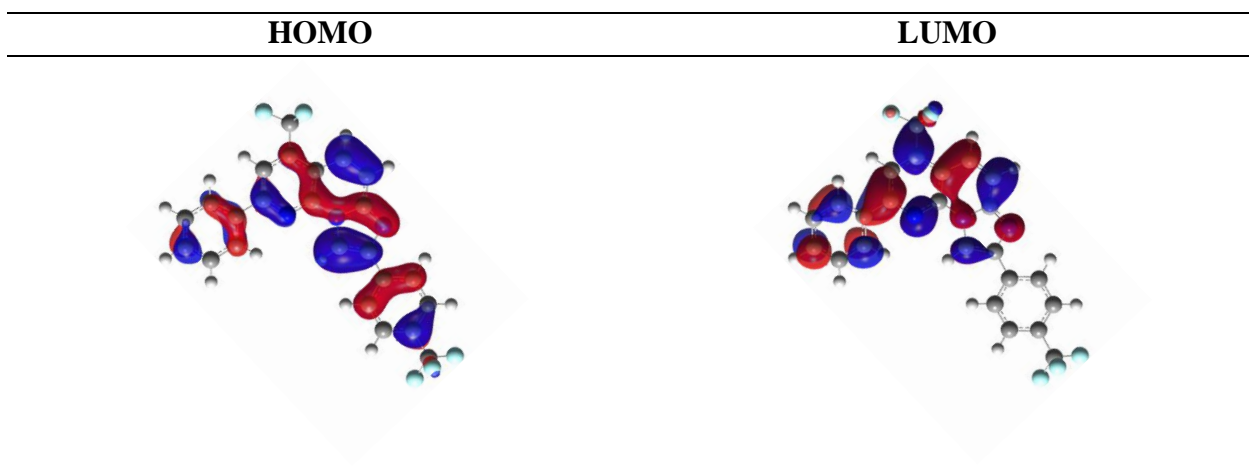


Tabela 8 – Transições de Energia(eV),  $\lambda$  max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto **6ac**

Electronic Transitions	Energy (eV)	$\lambda$ max (nm)	Main Orbital Transition	$f$
$S_0 \rightarrow S_1$	2.9652	418.14	117 ->118 0.70066	0.2225
$S_0 \rightarrow S_2$	3.4869	355.58	116 ->118 0.66078 117 ->119 0.20354	0.2948
$S_0 \rightarrow S_3$	3.8090	325.50	116 ->118 -0.21418 117 ->119 0.65825	0.5501
$S_0 \rightarrow S_4$	4.1698	297.34	114 ->118 0.63578 115 ->118 -0.21875 116 ->119 -0.12634	0.0527
$S_0 \rightarrow S_5$	4.1935	295.66	114 ->118 0.10617 115 ->118 0.54678 116 ->119 -0.40884	0.1513
$S_0 \rightarrow S_6$	4.3036	288.10	114 ->118 0.20380 115 ->118 0.29654 116 ->119 0.47817 117 ->120 -0.30731 117 ->121 -0.12779	0.1069
$S_0 \rightarrow S_7$	4.4026	281.61	109 ->118 -0.33384 110 ->118 -0.15169 111 ->118 0.58910	0.0006
$S_0 \rightarrow S_8$	4.4808	276.70	113 ->118 0.64204 117 ->120 -0.21973 117 ->121 0.16113	0.0621
$S_0 \rightarrow S_9$	4.5038	275.29	113 ->118 0.23169 114 ->118 0.10521 115 ->118 0.19604 116 ->119 0.17718 117 ->120 0.57869	0.5930
$S_0 \rightarrow S_{10}$	4.6048	269.25	112 ->118 -0.11090 113 ->118 -0.16773 113 ->119 0.21533 113 ->120 0.14178 116 ->121 0.11906 117 ->121 0.53840 117 ->122 0.22963	0.0218

Dipole Moment (D)
6.004688

Figura 102 – Espectro UV-vis calculado para o composto **6ad** em DCMFigura 103 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto **6ad**Tabela 9 – Transições de Energia(eV),  $\lambda$  max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto **6ad**

Electronic Transitions	Energy (eV)	$\lambda$ max (nm)	Main Orbital Transition	$f$
$S_0 \rightarrow S_1$	3.0488	406.67	116 ->117 0.69878	0.2813
$S_0 \rightarrow S_2$	3.5499	349.26	115 ->117 0.63040 116 ->118 0.27172	0.2299
$S_0 \rightarrow S_3$	3.8388	322.97	115 ->117 -0.27892 116 ->118 0.63214	0.5219
$S_0 \rightarrow S_4$	4.1620	297.90	113 ->117 -0.13206 114 ->117 0.66926	0.0339
$S_0 \rightarrow S_5$	4.2772	289.87	113 ->117 -0.28549 114 ->117 -0.10898 115 ->118 0.60019 116 ->119 0.12945	0.2428

$S_0 \rightarrow S_6$	4.3387	285.76	112 ->117 0.14603 113 ->117 0.49019 115 ->118 0.18275 116 ->119 0.41309	0.0036
$S_0 \rightarrow S_7$	4.4079	281.28	109 ->117 -0.33164 111 ->117 0.60483	0.0026
$S_0 \rightarrow S_8$	4.4714	277.29	112 ->117 -0.16921 113 ->117 -0.27857 115 ->118 -0.24619 116 ->119 0.52409 116 ->120 0.13473	0.5167
$S_0 \rightarrow S_9$	4.5097	274.93	112 ->117 0.64403 113 ->117 -0.24738	0.0108
$S_0 \rightarrow S_{10}$	4.6797	264.94	112 ->117 0.12300 112 ->118 -0.23410 112 ->119 0.12330 113 ->118 0.22163 115 ->120 0.15875 116 ->120 0.48817 116 ->121 -0.25418	0.0275

Dipole Moment (D)
-------------------

7.182399
----------

Figura 104 – Espectro UV-vis calculado para o composto **6ae** em DCM

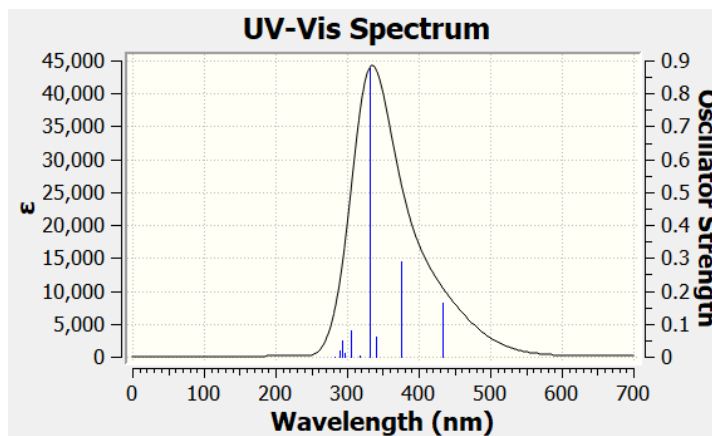


Figura 105 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto **6ae**

---

**HOMO**

**LUMO**

---



Tabela 10 – Transições de Energia(eV),  $\lambda$  max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto **6ae**

Electronic Transitions	Energy (eV)	$\lambda$ max (nm)	Main Orbital Transition	$f$
$S_0 \rightarrow S_1$	2.8640	432.91	113 ->114 0.69474	0.1621
$S_0 \rightarrow S_2$	3.3022	375.46	112 ->114 0.68972	0.2902
$S_0 \rightarrow S_3$	3.6350	341.09	111 ->114 0.57342 112 ->115 0.17036 113 ->115 -0.32064	0.0612
$S_0 \rightarrow S_4$	3.7312	332.29	111 ->114 0.35002 113 ->115 0.59525	0.8763
$S_0 \rightarrow S_5$	3.9142	316.75	111 ->115 0.16900 111 ->116 -0.10609 112 ->115 0.41726 112 ->117 -0.10194 113 ->116 0.45582 113 ->117 -0.20517	0.0020
$S_0 \rightarrow S_6$	4.0622	305.22	109 ->114 -0.12715 111 ->114 -0.17039 111 ->115 -0.12740 112 ->115 0.48460 113 ->115 0.13675 113 ->116 -0.38677	0.0809
$S_0 \rightarrow S_7$	4.1836	296.36	109 ->114 0.60652 110 ->114 -0.30451	0.0104
$S_0 \rightarrow S_8$	4.2332	292.88	109 ->114 0.18761 110 ->114 0.43628 111 ->115 0.34320 112 ->116 -0.11429 113 ->116 -0.28317 113 ->117 -0.18727	0.0477

$S_0 \rightarrow S_9$	4.2871	289.20	109 ->114 0.19855 110 ->114 0.39329 111 ->115 -0.30819 111 ->116 0.12422 112 ->115 0.13011 113 ->116 0.15543 113 ->117 0.33615	0.0191
$S_0 \rightarrow S_{10}$	4.3992	281.84	105 ->114 -0.36756 107 ->114 0.58614	0.0006

Dipole Moment (D)
4.478079

Figura 106 – Espectro UV-vis calculado para o composto **6af** em DCM

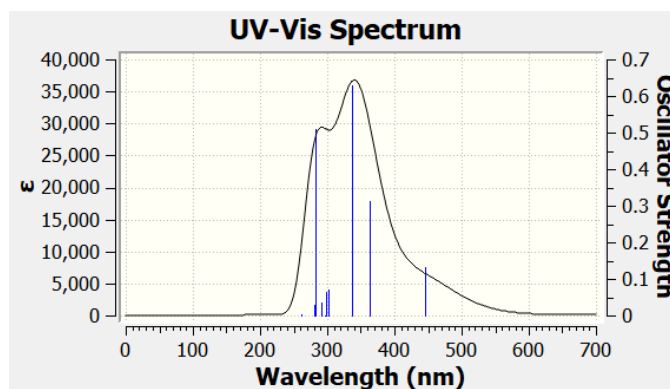


Figura 107 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto **6af**

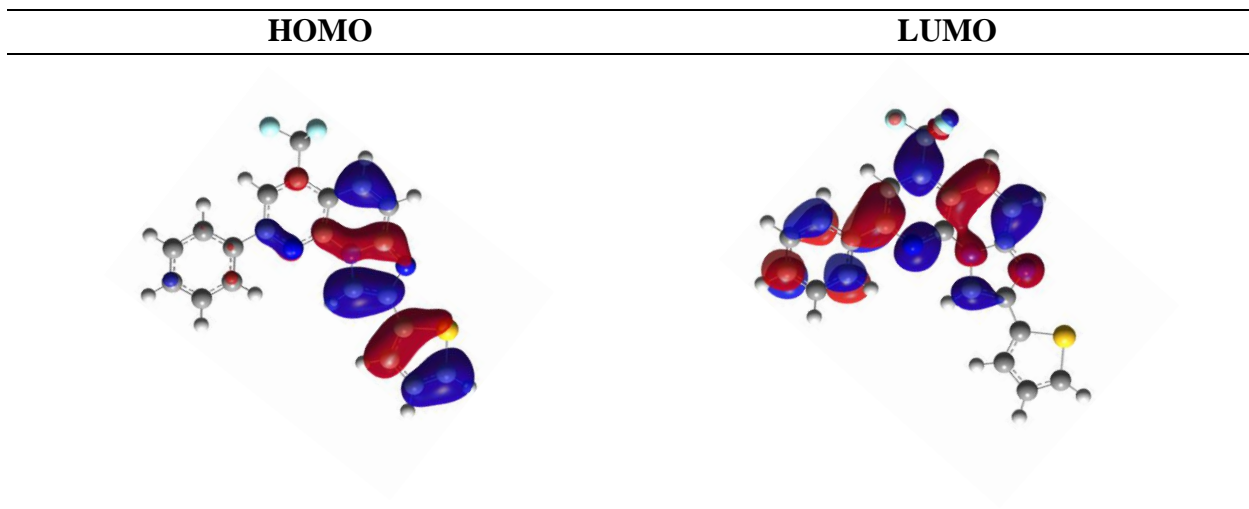


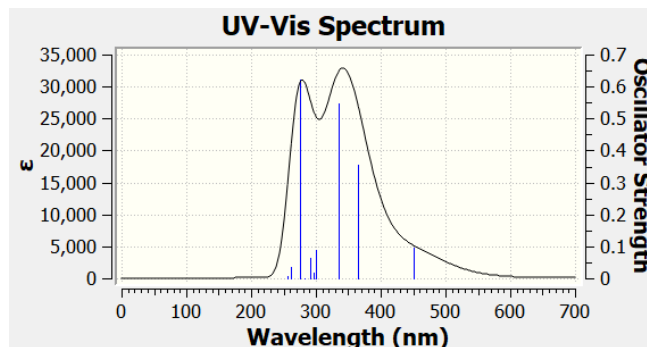
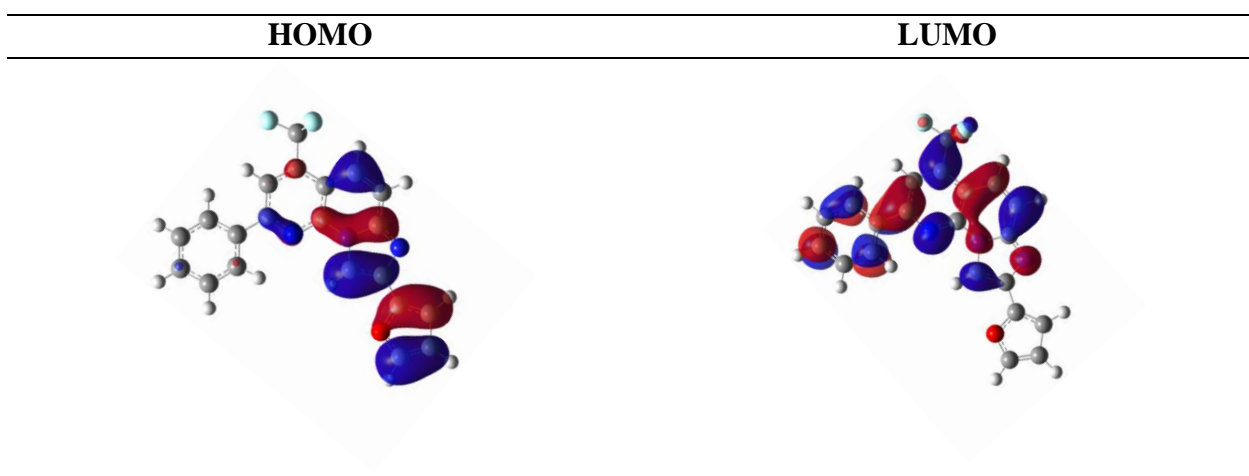
Tabela 11 – Transições de Energia(eV),  $\lambda$  max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto **6af**

Electronic Transitions	Energy (eV)	$\lambda$ max (nm)	Main Orbital Transition	$f$
$S_0 \rightarrow S_1$	2.7866	444.92	101 ->102 0.70216	0.1320
$S_0 \rightarrow S_2$	3.4214	362.38	100 ->102 0.66355 101 ->103 0.19653	0.3136
$S_0 \rightarrow S_3$	3.6796	336.95	100 ->102 -0.20754 101 ->103 0.66349	0.6281
$S_0 \rightarrow S_4$	4.1093	301.72	97 ->102 -0.17112 98 ->102 -0.13872 99 ->102 0.57247 100 ->103 -0.32701	0.0697
$S_0 \rightarrow S_5$	4.1581	298.17	97 ->102 0.39718 98 ->102 -0.19055 99 ->102 0.30262 100 ->103 0.40482 101 ->104 -0.14784	0.0641
$S_0 \rightarrow S_6$	4.1905	295.87	97 ->102 -0.24426 98 ->102 0.51884 99 ->102 0.21294 100 ->103 0.28925 101 ->104 -0.13247	0.0016
$S_0 \rightarrow S_7$	4.2508	291.67	97 ->102 0.37546 98 ->102 0.32040 99 ->102 0.15516 100 ->103 -0.15637 101 ->104 0.42152	0.0341
$S_0 \rightarrow S_8$	4.3836	282.84	95 ->102 0.11348 97 ->102 -0.28746 98 ->102 -0.18798 100 ->103 0.25894 101 ->104 0.50293	0.5082
$S_0 \rightarrow S_9$	4.4042	281.51	94 ->102 0.32071 95 ->102 0.59935 98 ->102 0.10977	0.0286
$S_0 \rightarrow S_{10}$	4.7480	261.13	96 ->102 0.53364 101 ->105 -0.41132	0.0045

Dipole Moment (D)

4.918690



Figura 108 – Espectro UV-vis calculado para o composto **6ag** em DCMFigura 109 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto **6ag**Tabela 12 – Transições de Energia(eV),  $\lambda$  max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto **6ag**

Transições eletrônicas	Energia (eV)	Máx. $\lambda$ (nm)	Transição Orbital	$f$
$S_0 \rightarrow S_1$	2.7536	450.26	97 -> 98 0.70251	0.0967
$S_0 \rightarrow S_2$	3.3937	365.33	96 -> 98 0.67377 97 -> 99 0.17386	0.3542
$S_0 \rightarrow S_3$	3.7053	334.61	96 -> 98 -0.18316 97 -> 99 0.66972	0.5462
$S_0 \rightarrow S_4$	4.1314	300.10	94 -> 98 -0.27818 95 -> 98 -0.38954 96 -> 99 0.49451	0.0904
$S_0 \rightarrow S_5$	4.1744	297.01	94 -> 98 0.53141 95 -> 98 -0.42644	0.0194
$S_0 \rightarrow S_6$	4.2593	291.09	94 -> 98 0.30889 95 -> 98 0.30152	0.0638

			96 -> 99 0.37478 97 ->100 0.36662	
$S_0 \rightarrow S_7$	4.3993	281.82	90 -> 98 0.29191 91 -> 98 -0.20700 92 -> 98 0.59487	0.0006
$S_0 \rightarrow S_8$	4.5022	275.39	94 -> 98 -0.11606 95 -> 98 -0.23141 96 -> 99 -0.24163 97 ->100 0.58465	0.6230
$S_0 \rightarrow S_9$	4.7304	262.10	91 -> 98 0.18627 93 -> 98 0.57879 96 -> 99 -0.10494 97 ->101 -0.28570	0.0354
$S_0 \rightarrow S_{10}$	4.8366	256.35	93 -> 98 0.26343 97 ->101 0.61565 97 ->102 0.16217	0.0059

Dipole Moment (D)
3.800835

Figura 110 – Espectro UV-vis calculado para o composto **6ba** em DCM

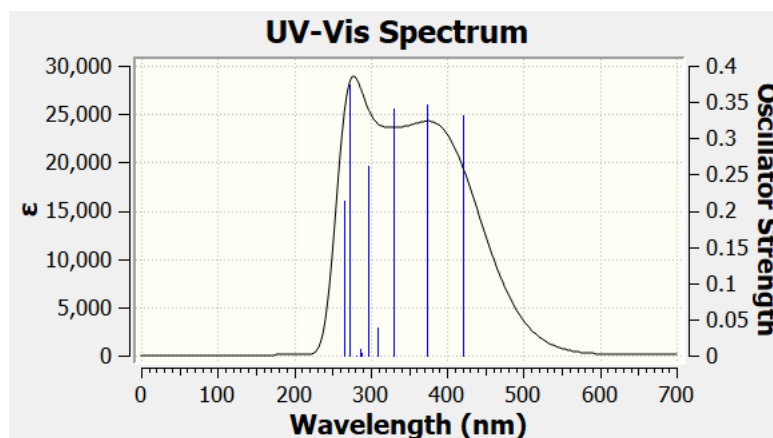


Figura 111 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto **6ba**

<b>HOMO</b>	<b>LUMO</b>
-------------	-------------

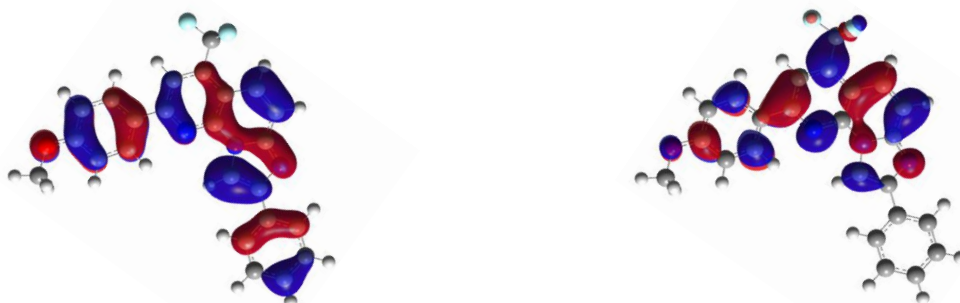


Tabela 13 – Transições de Energia(eV),  $\lambda$  max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto **6ba**

Electronic Transitions	Energy (eV)	$\lambda$ max (nm)	Main Orbital Transition	$f$
$S_0 \rightarrow S_1$	2.9493	420.39	108 ->109 0.69575	0.3309
$S_0 \rightarrow S_2$	3.3240	373.00	107 ->109 0.67135 108 ->109 -0.10007 108 ->110 0.16183	0.3464
$S_0 \rightarrow S_3$	3.7525	330.41	106 ->109 0.19603 107 ->109 -0.15678 108 ->110 0.64527	0.3417
$S_0 \rightarrow S_4$	4.0075	309.38	106 ->109 0.63145 107 ->110 0.21750 108 ->110 -0.19433	0.0384
$S_0 \rightarrow S_5$	4.1702	297.31	104 ->109 0.19700 106 ->109 -0.19493 107 ->110 0.61291 108 ->111 -0.12652 108 ->112 0.11430	0.2626
$S_0 \rightarrow S_6$	4.2923	288.85	104 ->109 0.12702 105 ->109 0.68662	0.0039
$S_0 \rightarrow S_7$	4.3280	286.47	104 ->109 0.59642 105 ->109 -0.15041 107 ->110 -0.16499 107 ->112 -0.10095 108 ->111 0.18602 108 ->113 0.10531	0.0099
$S_0 \rightarrow S_8$	4.4052	281.45	101 ->109 -0.33904 102 ->109 0.60817	0.0005
$S_0 \rightarrow S_9$	4.5426	272.94	104 ->109 -0.14405 106 ->110 -0.18965	0.3733

			107 ->110 0.13684 108 ->111 0.61434	
$S_0 \rightarrow S_{10}$	4.6731	265.32	105 ->110 0.10026 106 ->110 0.52112 107 ->113 -0.11129 108 ->111 0.18376 108 ->112 0.24147 108 ->113 -0.24356	0.2138

Dipole Moment (D)
5.909076

Figura 112 – Espectro UV-vis calculado para o composto **6ca** em DCM

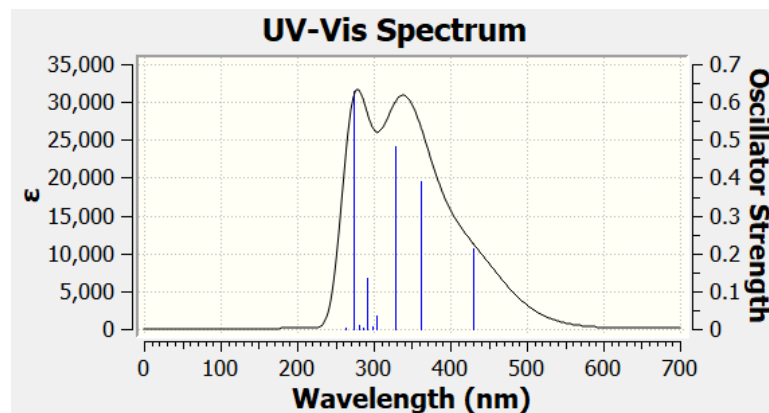


Figura 113 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto **6ca**

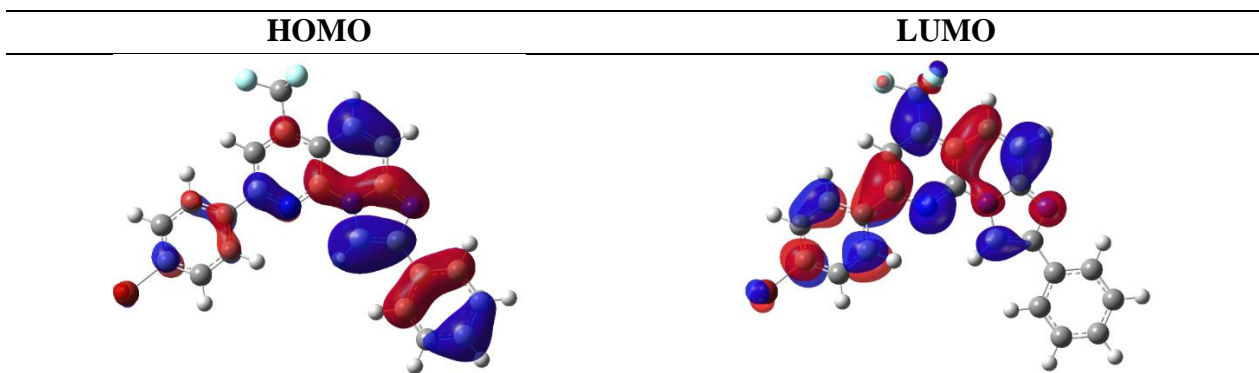


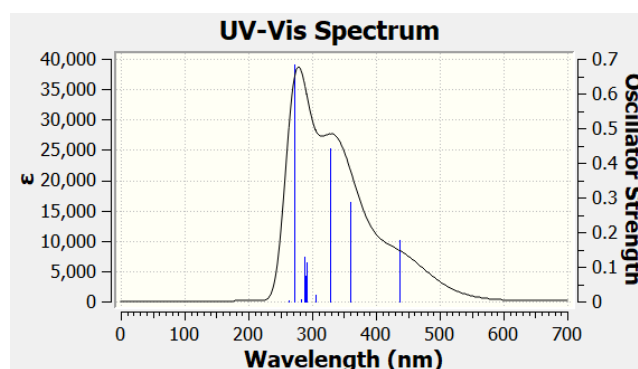
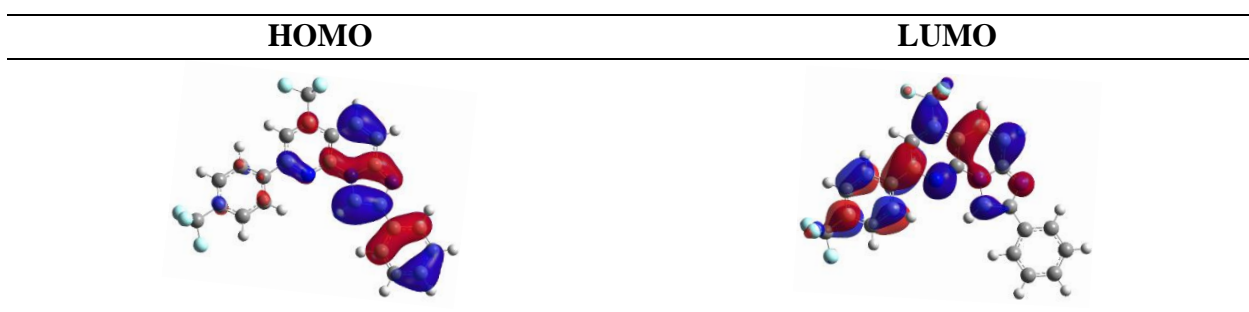
Tabela 14 – Transições de Energia(eV),  $\lambda$  max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto **6ca**

Electronic Transitions	Energy (eV)	$\lambda$ max (nm)	Main Orbital Transition	$f$
------------------------	-------------	--------------------	-------------------------	-----

$S_0 \rightarrow S_1$	2.8874	429.40	117 ->118 0.70121	0.2118
$S_0 \rightarrow S_2$	3.4267	361.82	116 ->118 0.66910 117 ->119 0.19085	0.3899
$S_0 \rightarrow S_3$	3.7745	328.48	116 ->118 -0.19601 117 ->119 0.65974	0.4827
$S_0 \rightarrow S_4$	4.0820	303.74	114 ->118 -0.24640 115 ->118 0.63090 116 ->119 0.14773	0.0353
$S_0 \rightarrow S_5$	4.1686	297.43	114 ->118 0.62294 115 ->118 0.29127 116 ->119 -0.13451	0.0067
$S_0 \rightarrow S_6$	4.2637	290.79	113 ->118 0.25415 114 ->118 0.13444 116 ->119 0.55787 117 ->120 0.22514 117 ->121 0.10485	0.1356
$S_0 \rightarrow S_7$	4.3460	285.28	109 ->118 -0.20551 110 ->118 -0.15477 111 ->118 0.34783 113 ->118 0.44797 116 ->119 -0.18281 117 ->120 -0.20434	0.0019
$S_0 \rightarrow S_8$	4.4047	281.48	109 ->118 -0.24210 110 ->118 -0.17875 111 ->118 0.45223 113 ->118 -0.36213 116 ->121 0.11396 117 ->120 0.16594	0.0108
$S_0 \rightarrow S_9$	4.5213	274.22	112 ->118 -0.13702 113 ->118 0.15784 114 ->118 -0.11010 116 ->119 -0.24622 117 ->120 0.58787	0.6277
$S_0 \rightarrow S_{10}$	4.6964	264.00	112 ->118 -0.31548 113 ->118 -0.12360 115 ->119 0.23329 115 ->120 -0.10524 117 ->121 0.45165 117 ->122 -0.19325 117 ->123 0.19992	0.0041

Dipole Moment (D)
-------------------

2.585607
----------

Figura 114 – Espectro UV-vis calculado para o composto **6da** em DCMFigura 115 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto **6da**Tabela 15 – Transições de Energia(eV),  $\lambda$  max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto **6da**

Electronic Transitions	Energy (eV)	$\lambda$ max (nm)	Main Orbital Transition	$f$
$S_0 \rightarrow S_1$	2.8420	436.25	116 ->117 0.70164	0.1776
$S_0 \rightarrow S_2$	3.4550	358.86	115 ->117 0.65861 116 ->118 0.22610	0.2866
$S_0 \rightarrow S_3$	3.7751	328.43	115 ->117 -0.23318 116 ->118 0.65413	0.4406
$S_0 \rightarrow S_4$	4.0638	305.09	114 ->117 0.70251	0.0185
$S_0 \rightarrow S_5$	4.2575	291.21	112 ->117 0.23993 113 ->117 -0.16497 115 ->118 0.55756 116 ->119 0.24655	0.1133
$S_0 \rightarrow S_6$	4.2943	288.72	109 ->117 -0.22184 111 ->117 -0.25629 112 ->117 0.28006 113 ->117 0.48465 115 ->118 -0.11365	0.0740

			116 ->119 0.20059	
$S_0 \rightarrow S_7$	4.3208	286.95	109 ->117 0.16650 111 ->117 0.20329 112 ->117 -0.37863 113 ->117 0.24635 116 ->119 0.44375	0.1297
$S_0 \rightarrow S_8$	4.3872	282.60	109 ->117 0.30818 111 ->117 0.45618 112 ->117 0.37701 113 ->117 0.14583	0.0056
$S_0 \rightarrow S_9$	4.5482	272.60	112 ->117 0.17080 113 ->117 -0.35320 115 ->118 -0.33047 115 ->119 0.11439 116 ->119 0.42660 116 ->121 0.14021	0.6825
$S_0 \rightarrow S_{10}$	4.7023	263.67	109 ->117 0.48485 110 ->117 -0.22440 111 ->117 -0.35858 116 ->120 0.21400	0.0019

Dipole Moment (D)
-------------------

1.800766
----------

Figura 116 – Espectro UV-vis calculado para o composto **6ea** em DCM

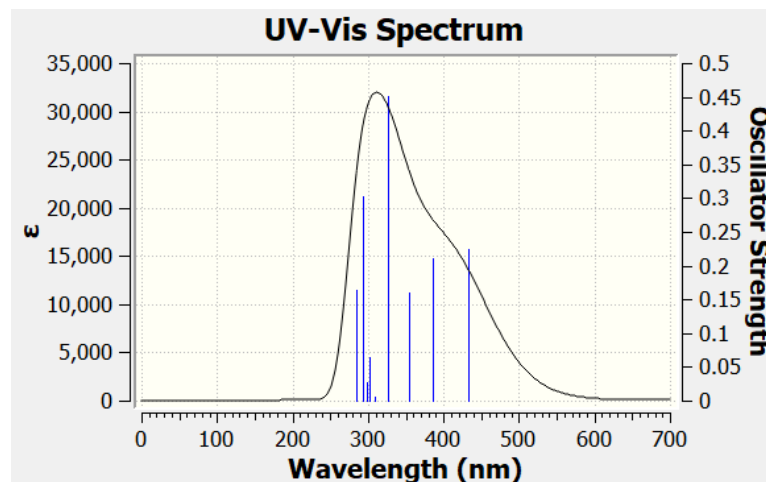


Figura 117 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto **6ea**

---

**HOMO**

**LUMO**

---

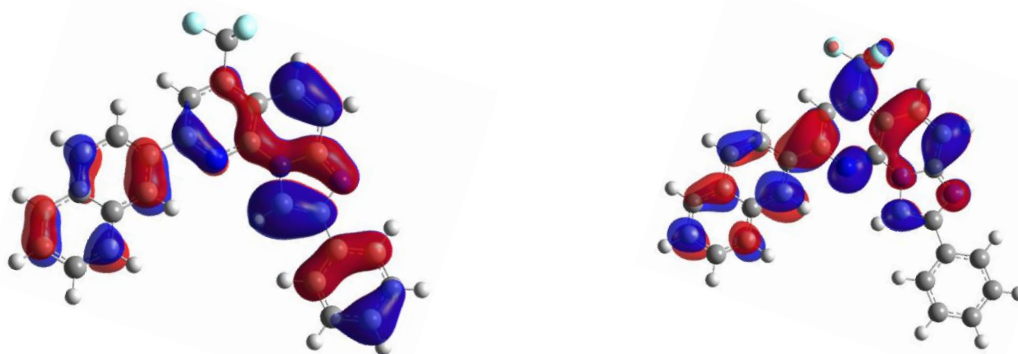


Tabela 16 - Transições de Energia(eV),  $\lambda$  max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto **6ea**

Electronic Transitions	Energy (eV)	$\lambda$ max (nm)	Main Orbital Transition	$f$
$S_0 \rightarrow S_1$	2.8628	433.09	113 ->114 0.69960	0.2242
$S_0 \rightarrow S_2$	3.2190	385.16	112 ->114 0.69086	0.2107
$S_0 \rightarrow S_3$	3.5069	353.55	111 ->114 0.65720 113 ->115 0.20024	0.1597
$S_0 \rightarrow S_4$	3.7990	326.36	111 ->114 -0.19221 113 ->115 0.65011	0.4514
$S_0 \rightarrow S_5$	4.0061	309.49	109 ->114 0.32163 110 ->114 0.30886 111 ->114 0.12329 112 ->115 0.35533 112 ->116 0.12224 112 ->117 -0.12027 113 ->116 -0.32642	0.0067
$S_0 \rightarrow S_6$	4.0946	302.80	109 ->114 0.18458 110 ->114 0.39535 113 ->116 0.52937	0.0651
$S_0 \rightarrow S_7$	4.1631	297.81	109 ->114 -0.44299 110 ->114 0.47905 112 ->115 -0.15234 113 ->116 -0.19865	0.0281
$S_0 \rightarrow S_8$	4.2200	293.80	109 ->114 -0.30578 111 ->116 0.11247 112 ->115 0.55600 113 ->116 0.20543 113 ->117 -0.10714	0.3036
$S_0 \rightarrow S_9$	4.3495	285.05	105 ->114 0.33624	0.0115



			106 ->114 0.14219 107 ->114 0.56857 111 ->115 -0.14465	
$S_0 \rightarrow S_{10}$	4.3556	284.65	107 ->114 0.14791 108 ->114 0.11103 109 ->114 0.17307 111 ->115 0.46577 112 ->116 -0.36042 112 ->117 0.10735 113 ->117 -0.16388	0.1650

Dipole Moment (D)
4.662746

Figura 118 – Espectro UV-vis calculado para o composto **6fa** em DCM

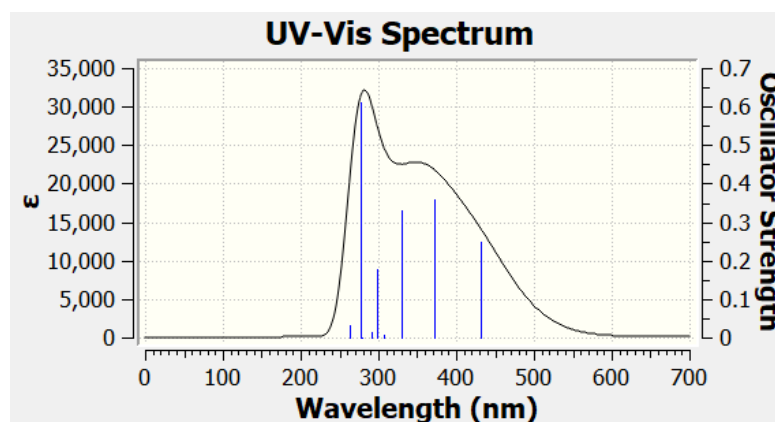


Figura 119 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto **6fa**

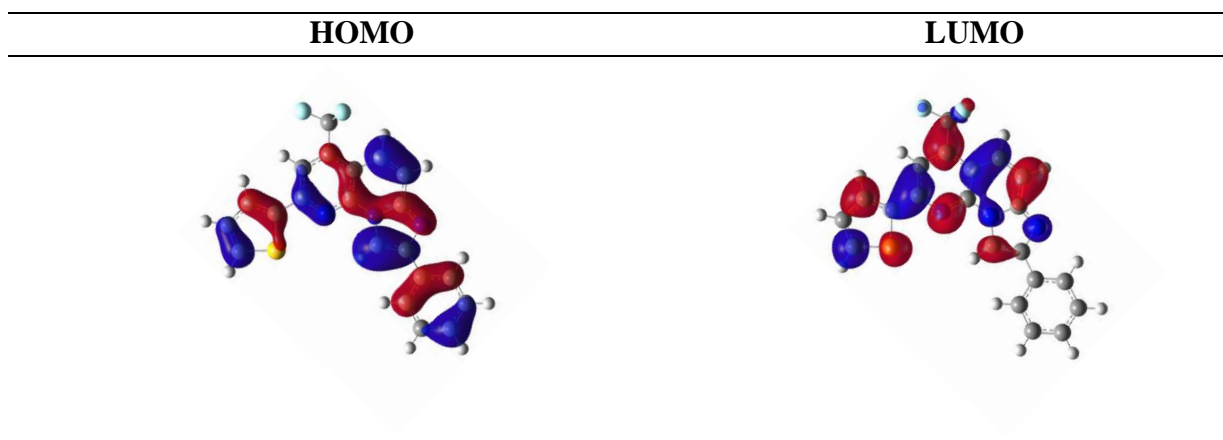
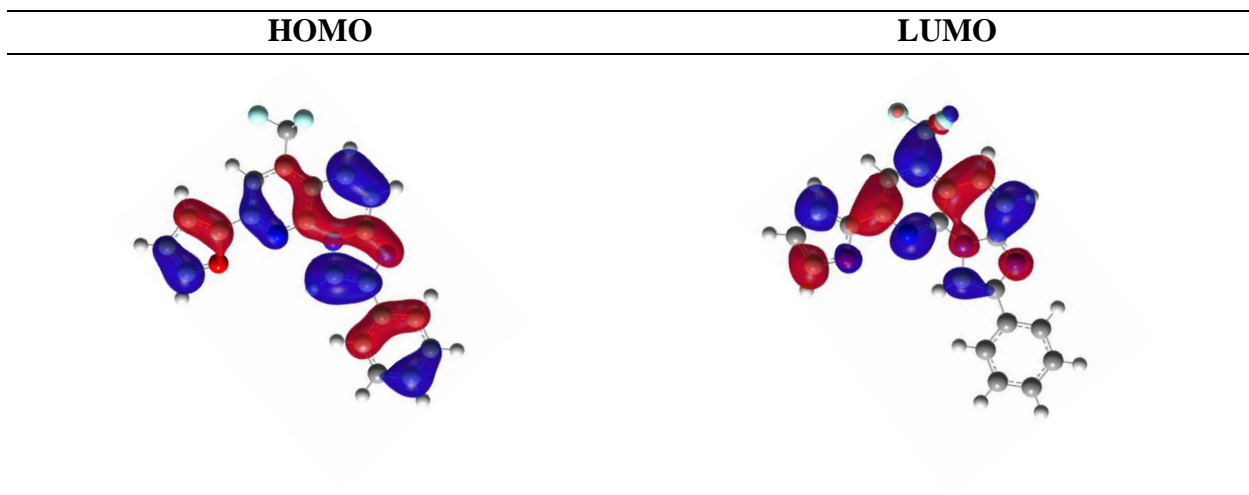


Tabela 17 – Transições de Energia(eV),  $\lambda$  max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto **6fa**

Electronic Transitions	Energy (eV)	$\lambda$ max (nm)	Main Orbital Transition	$f$
$S_0 \rightarrow S_1$	2.8674	432.39	101 ->102 0.69752	0.2472
$S_0 \rightarrow S_2$	3.3281	372.54	100 ->102 0.66913 101 ->103 -0.17505	0.3575
$S_0 \rightarrow S_3$	3.7503	330.60	100 ->102 0.17578 101 ->103 0.66276	0.3311
$S_0 \rightarrow S_4$	4.0355	307.24	98 ->102 0.31324 99 ->102 0.57616 100 ->103 -0.19575	0.0071
$S_0 \rightarrow S_5$	4.1597	298.06	97 ->102 0.43164 98 ->102 -0.29848 99 ->102 0.10427 100 ->103 -0.42570 101 ->104 -0.11366	0.1762
$S_0 \rightarrow S_6$	4.1686	297.43	98 ->102 0.49389 99 ->102 -0.36302 100 ->103 -0.32556	0.0394
$S_0 \rightarrow S_7$	4.2445	292.10	97 ->102 0.51024 98 ->102 0.18522 100 ->103 0.28840 101 ->104 0.32276	0.0144
$S_0 \rightarrow S_8$	4.4369	279.44	94 ->102 -0.42119 95 ->102 0.56229	0.0002
$S_0 \rightarrow S_9$	4.4808	276.70	97 ->102 -0.17010 98 ->102 -0.12354 99 ->102 -0.11676 100 ->103 -0.23416 101 ->104 0.58395	0.6097
$S_0 \rightarrow S_{10}$	4.7177	262.81	96 ->102 0.11838 98 ->104 0.10602 99 ->103 0.41911 99 ->104 -0.13407 100 ->105 -0.14276 100 ->106 0.12641 101 ->105 -0.36007 101 ->106 0.29981	0.0311

Dipole Moment (D)

5.175296

Figura 120 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto **6ga**Tabela 18 – Transições de Energia(eV),  $\lambda$  max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto **6ga**

Electronic Transitions	Energy (eV)	$\lambda$ max (nm)	Main Orbital Transition	<i>f</i>
$S_0 \rightarrow S_1$	2.9226	424.23	96 -> 98 -0.11465 97 -> 98 0.69241	0.2777
$S_0 \rightarrow S_2$	3.3586	369.15	96 -> 98 0.65618 97 -> 98 0.11759 97 -> 99 -0.19882	0.3517
$S_0 \rightarrow S_3$	3.7680	329.04	96 -> 98 0.20299 97 -> 99 0.65973	0.3937
$S_0 \rightarrow S_4$	4.0749	304.26	94 -> 98 -0.19991 95 -> 98 0.56234 96 -> 99 -0.35509	0.0363
$S_0 \rightarrow S_5$	4.2036	294.95	94 -> 98 0.18873 95 -> 98 0.38077 96 -> 99 0.51618 97 -> 100 -0.18734	0.1717
$S_0 \rightarrow S_6$	4.2434	292.18	94 -> 98 0.63425 96 -> 99 -0.22987 97 -> 100 0.13648	0.0447
$S_0 \rightarrow S_7$	4.4430	279.06	90 -> 98 -0.40608 92 -> 98 0.57409	0.0004
$S_0 \rightarrow S_8$	4.5558	272.14	95 -> 98 0.11387 95 -> 99 0.15190 96 -> 99 0.13843 97 -> 100 0.62815	0.4655
$S_0 \rightarrow S_9$	4.7151	262.95	94 -> 100 -0.12709	0.0490

			95 -> 99 0.41004 96 ->101 0.15811 96 ->102 -0.12302 97 ->100 -0.11695 97 ->101 -0.40865 97 ->102 0.24626	
$S_0 \rightarrow S_{10}$	4.8072	257.92	90 -> 98 0.57023 92 -> 98 0.40239	0.0012

Dipole Moment (D)
5.663732

Figura 121 – Espectro UV-vis calculado para o composto **6bb** em DCM

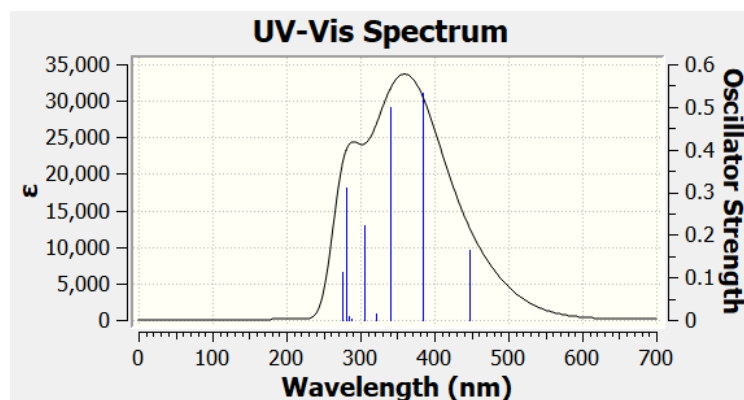


Figura 122 - Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto **6bb**

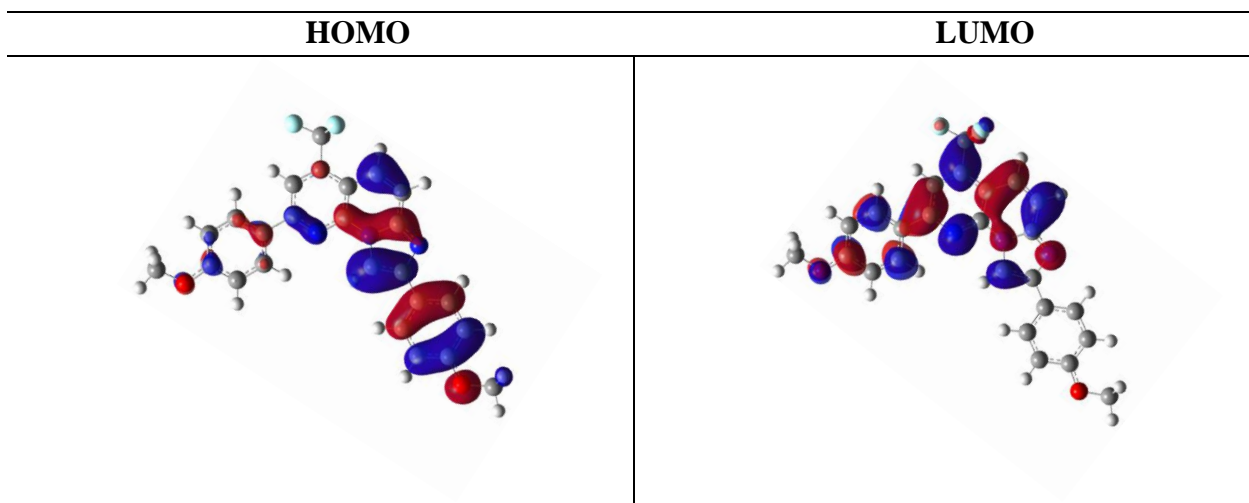
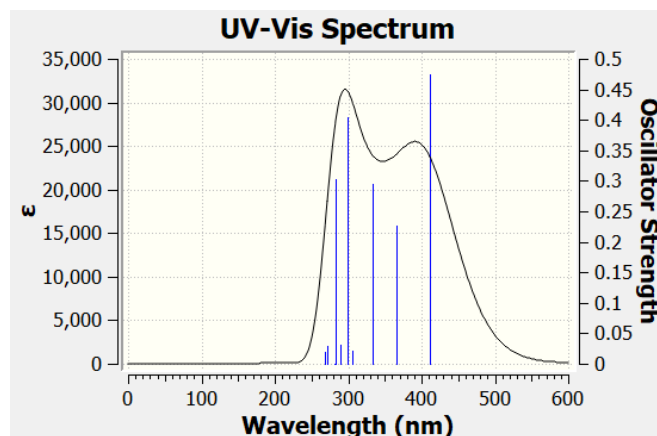
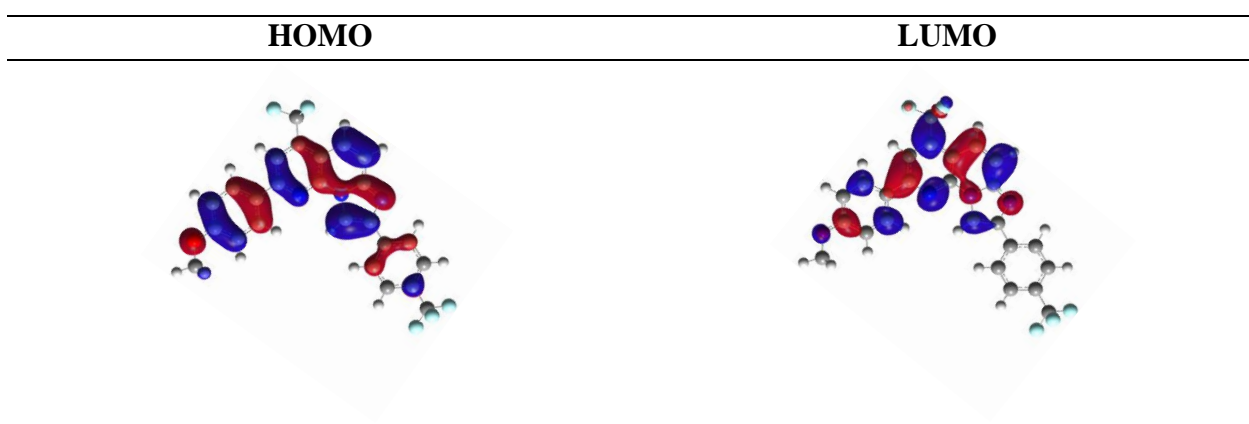


Tabela 19 - Transições de Energia(eV),  $\lambda$  max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto **6bb**

Transições Eletrônicas	Energia (eV)	Máx. $\lambda$ (nm)	Transição Orbital	$F$
$S_0 \rightarrow S_1$	2.7765	446.54	116 ->117 0.70189	0.1648
$S_0 \rightarrow S_2$	3.2317	383.65	115 ->117 0.69067	0.5326
$S_0 \rightarrow S_3$	3.6418	340.45	114 ->117 0.11091 115 ->117 -0.10595 116 ->118 0.67474	0.4998
$S_0 \rightarrow S_4$	3.8572	321.44	114 ->117 0.64045 115 ->118 0.26075	0.0142
$S_0 \rightarrow S_5$	4.0664	304.90	112 ->117 -0.11471 114 ->117 -0.23327 115 ->118 0.60824 116 ->118 0.12516 116 ->119 0.12891	0.2232
$S_0 \rightarrow S_6$	4.3220	286.87	110 ->117 0.12429 111 ->117 -0.19941 112 ->117 0.58681 115 ->120 0.16539 116 ->119 0.14173	0.0018
$S_0 \rightarrow S_7$	4.3700	283.7	113 ->117 0.68976	0.0106
$S_0 \rightarrow S_8$	4.4168	280.71	109 ->117 0.33962 110 ->117 0.56591 116 ->119 -0.19176	0.0280
$S_0 \rightarrow S_9$	4.4276	280.02	110 ->117 0.14188 111 ->117 0.25200 116 ->119 0.54198 116 ->120 0.20065 116 ->121 -0.13352	0.3092
$S_0 \rightarrow S_{10}$	4.5059	275.16	111 ->117 0.51587 112 ->117 0.27498 114 ->118 -0.27766 115 ->118 0.13558 116 ->119 -0.15956	0.1115

Dipole Moment (D)

4.895706

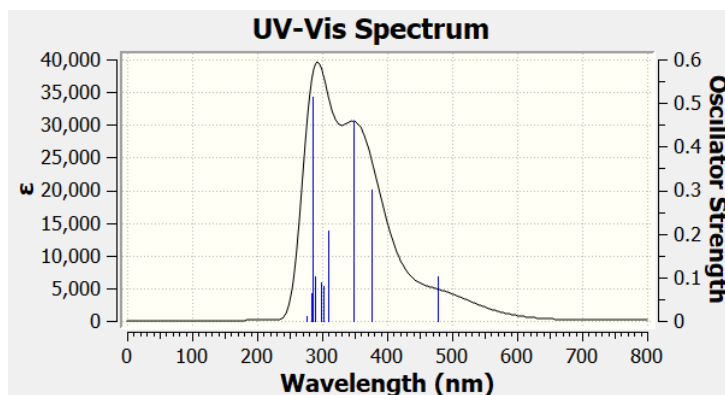
Figura 123 – Espectro UV-vis calculado para o composto **6bd** em DCMFigura 124 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto **6bd**Tabela 20 – Transições de Energia(eV),  $\lambda$  max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto **6bd**

Electronic Transitions	Energy (eV)	$\lambda$ max (nm)	Main Orbital Transition	$f$
$S_0 \rightarrow S_1$	3.0164	411.04	123 ->125 0.11320 124 ->125 0.69342	0.4740
$S_0 \rightarrow S_2$	3.3823	366.57	123 ->125 0.64853 124 ->125 -0.11194 124 ->126 0.22305	0.2267
$S_0 \rightarrow S_3$	3.7117	334.04	122 ->125 0.15282 123 ->125 -0.22277 124 ->126 0.63633	0.2943
$S_0 \rightarrow S_4$	4.0482	306.27	122 ->125 0.53860 123 ->126 0.40368 124 ->126 -0.16474	0.0212

$S_0 \rightarrow S_5$	4.1484	298.87	121 ->125 0.15743 122 ->125 -0.39518 123 ->126 0.52652 124 ->127 0.11365	0.4039
$S_0 \rightarrow S_6$	4.2768	289.90	121 ->125 0.51667 124 ->127 -0.42871	0.0305
$S_0 \rightarrow S_7$	4.3893	282.47	121 ->125 0.38166 123 ->126 -0.17709 124 ->127 0.51618 124 ->130 -0.10550	0.3032
$S_0 \rightarrow S_8$	4.4091	281.20	117 ->125 0.28698 119 ->125 0.64016	0.0005
$S_0 \rightarrow S_9$	4.5651	271.59	120 ->125 0.53516 120 ->126 0.10952 122 ->126 -0.27772 123 ->128 0.15668 124 ->128 0.26000	0.0292
$S_0 \rightarrow S_{10}$	4.6138	268.72	120 ->125 0.44373 120 ->126 -0.12969 122 ->126 0.32551 123 ->128 -0.15477 124 ->128 -0.35890	0.0199

Dipole Moment (D)

7.508746

Figura 125 – Espectro UV-vis calculado para o composto **6db** em DCMFigura 126 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto **6db**

<b>HOMO</b>	<b>LUMO</b>
-------------	-------------

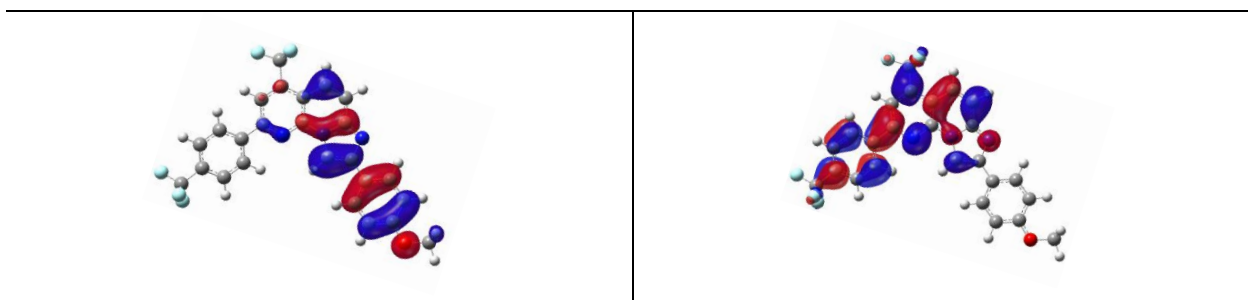


Tabela 21 – Transições de Energia(eV),  $\lambda$  max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto **6db**

Electronic Transitions	Energy (eV)	$\lambda$ max (nm)	Main Orbital Transition	$f$
$S_0 \rightarrow S_1$	2.5961	477.57	124 ->125 0.70185	0.1035
$S_0 \rightarrow S_2$	3.3037	375.29	123 ->125 0.67306 124 ->126 0.18312	0.3008
$S_0 \rightarrow S_3$	3.5661	347.67	123 ->125 -0.19018 124 ->126 0.66692	0.4570
$S_0 \rightarrow S_4$	4.0059	309.50	121 ->125 0.38944 122 ->125 0.40818 123 ->126 0.39339	0.2069
$S_0 \rightarrow S_5$	4.1126	301.47	122 ->125 -0.37321 123 ->126 0.33045 124 ->127 0.47209	0.0807
$S_0 \rightarrow S_6$	4.1669	297.54	121 ->125 0.47124 122 ->125 -0.41703 124 ->127 -0.30150	0.0882
$S_0 \rightarrow S_7$	4.2987	288.42	117 ->125 -0.29124 118 ->125 0.34783 120 ->125 0.46452 121 ->125 0.10211 124 ->127 0.16587	0.1025
$S_0 \rightarrow S_8$	4.3453	285.33	117 ->125 -0.19891 118 ->125 0.26903 121 ->125 -0.27797 122 ->125 -0.10812 123 ->126 0.37476 124 ->127 -0.34770	0.5151
$S_0 \rightarrow S_9$	4.3807	283.02	117 ->125 0.23148 118 ->125 -0.33782 120 ->125 0.44850 121 ->125 -0.11123 123 ->126 0.19365 123 ->128 0.10397	0.0625



			124 ->127 -0.13913 124 ->128 -0.12778	
$S_0 \rightarrow S_{10}$	4.4996	275.55	119 ->125 0.10973 120 ->125 0.16808 124 ->128 0.63658 124 ->129 -0.15327	0.0100

Dipole Moment (D)
1.462919

Figura 127 – Espectro UV-vis calculado para o composto **6dd** em DCM

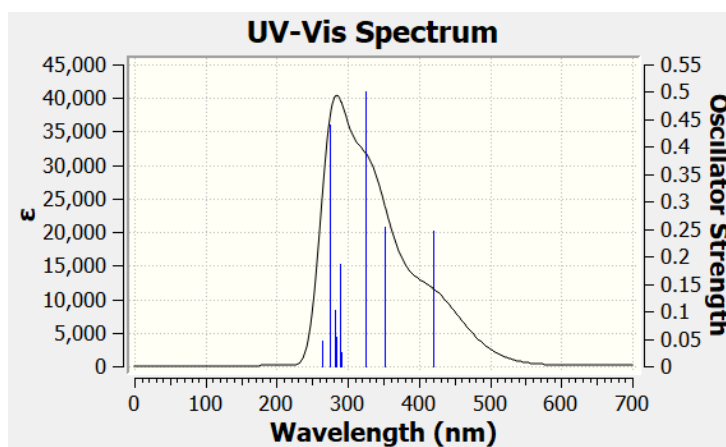


Figura 128 – Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DCM para o composto **6dd**

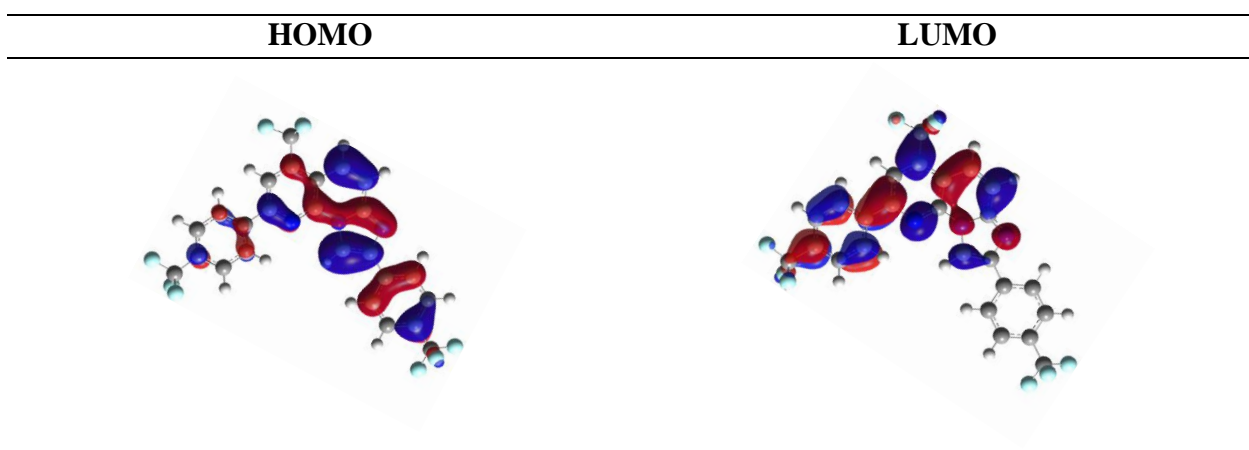


Tabela 22 – Transições de Energia(eV),  $\lambda$  max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength para o composto **6dd**

Electronic Transitions	Energy (eV)	$\lambda$ max (nm)	Main Orbital Transition	$f$
------------------------	-------------	--------------------	-------------------------	-----

$S_0 \rightarrow S_1$	2.9527	419.90	132 ->133 0.70021	0.2466
$S_0 \rightarrow S_2$	3.5230	351.93	131 ->133 0.63958 132 ->134 0.25947	0.2550
$S_0 \rightarrow S_3$	3.8173	324.80	131 ->133 -0.26782 132 ->134 0.64097	0.5017
$S_0 \rightarrow S_4$	4.2660	290.63	129 ->133 -0.17025 131 ->134 -0.43728 132 ->135 0.49728	0.0266
$S_0 \rightarrow S_5$	4.2893	289.06	125 ->133 -0.12826 127 ->133 0.17349 128 ->133 0.38248 129 ->133 -0.34984 130 ->133 -0.17598 131 ->134 -0.15490 132 ->135 -0.31493	0.1868
$S_0 \rightarrow S_6$	4.3019	288.21	125 ->133 -0.14341 127 ->133 0.18816 129 ->133 -0.36900 130 ->133 0.39861 131 ->134 0.34229	0.1503
$S_0 \rightarrow S_7$	4.3716	283.61	125 ->133 -0.27511 127 ->133 0.41776 128 ->133 -0.22937 130 ->133 -0.39394 131 ->134 0.10258 132 ->135 0.11847	0.0529
$S_0 \rightarrow S_8$	4.3882	282.54	125 ->133 -0.19319 127 ->133 0.30865 129 ->133 0.35861 130 ->133 0.37903 131 ->134 -0.21055 132 ->135 -0.17257	0.1016
$S_0 \rightarrow S_9$	4.5093	274.95	128 ->133 0.48897 129 ->133 0.20087 131 ->134 0.24601 131 ->135 0.10700 132 ->135 0.28696 132 ->136 0.12857 132 ->137 -0.15474	0.4394
$S_0 \rightarrow S_{10}$	4.6955	264.05	130 ->134 -0.32769 130 ->135 -0.17007 131 ->137 0.12841 132 ->136 -0.25224 132 ->137 0.37528 132 ->138 -0.29039	0.0469

Dipole Moment (D)
5.830458

## 8.6 Espectros de Infravermelho

Figura 129 – Análise de infravermelho ATR do composto **6aa**

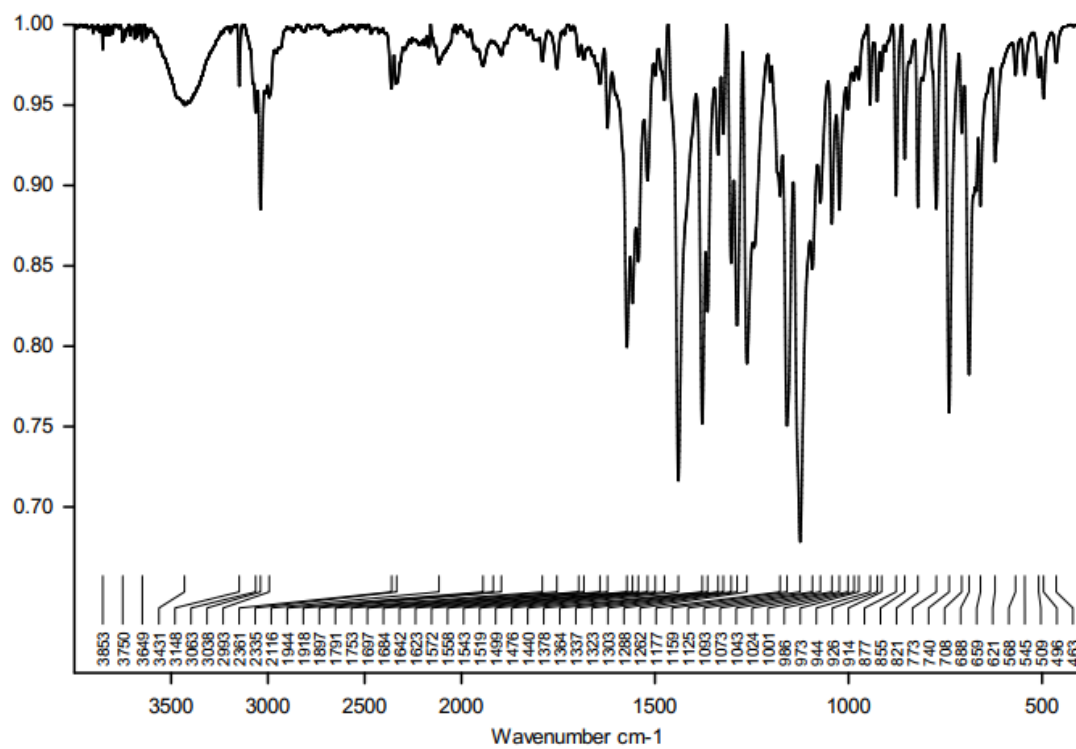


Figura 130 – Análise de infravermelho ATR do composto **6ab**

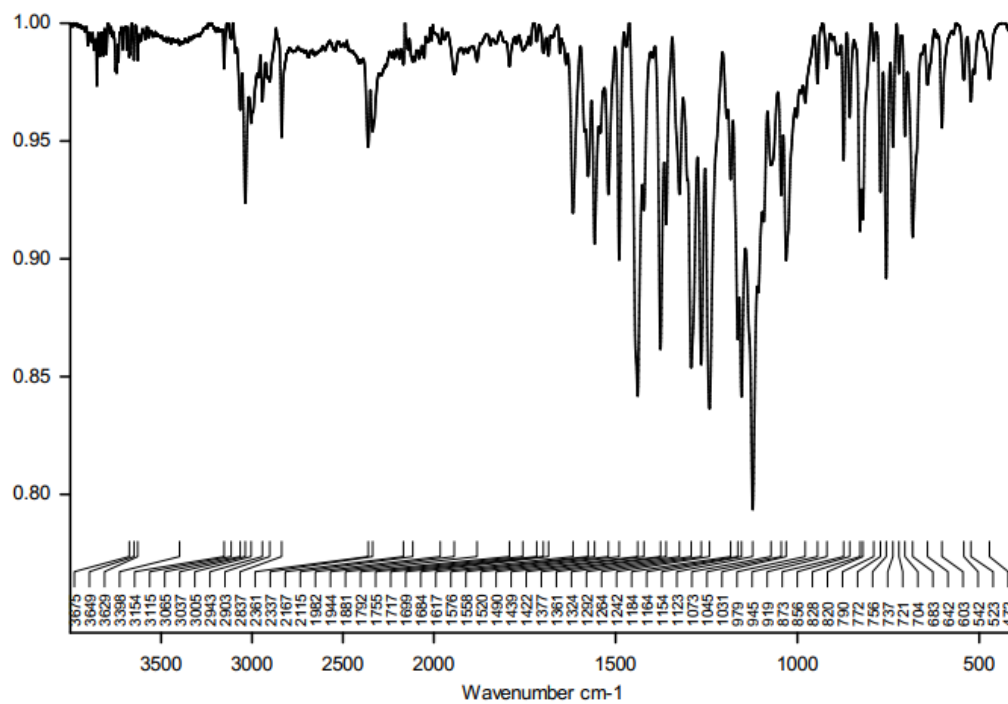


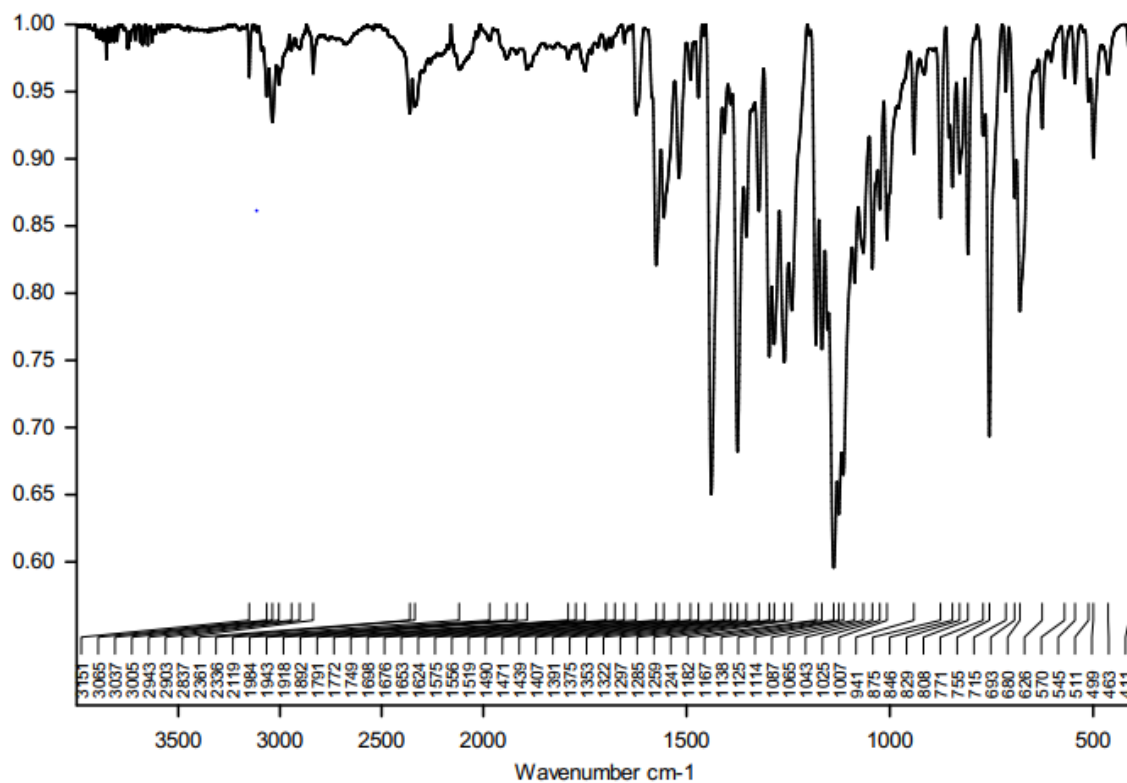
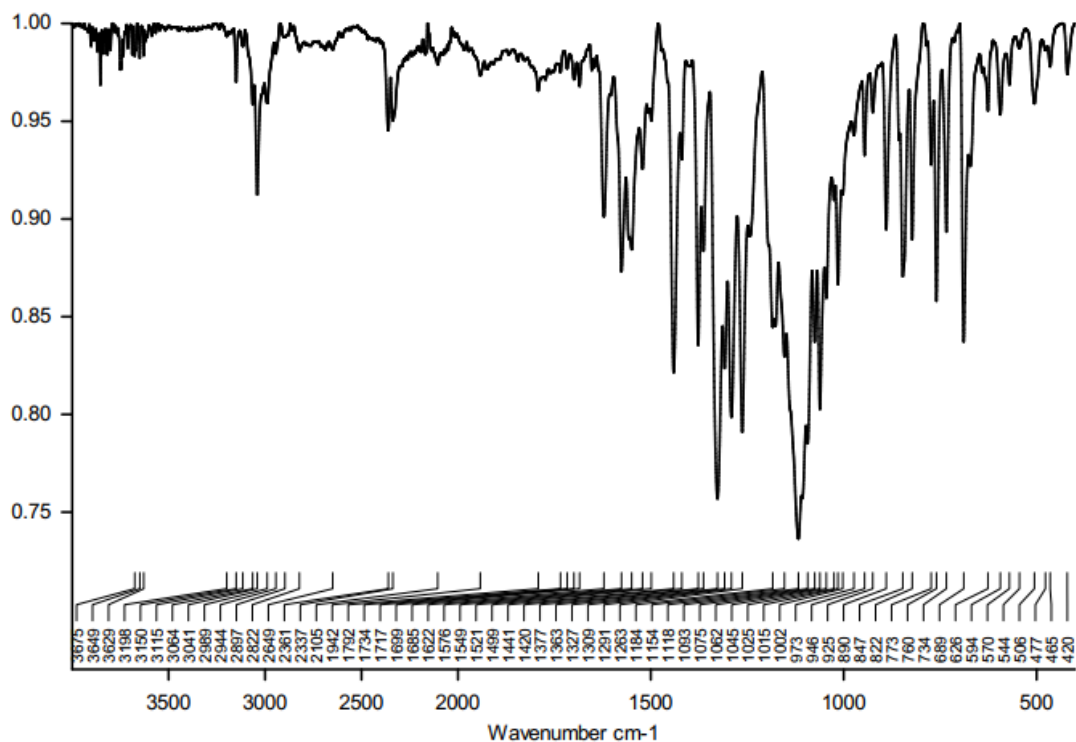
Figura 131 – Análise de infravermelho ATR do composto **6ac**Figura 132 – Análise de infravermelho ATR do composto **6ad**

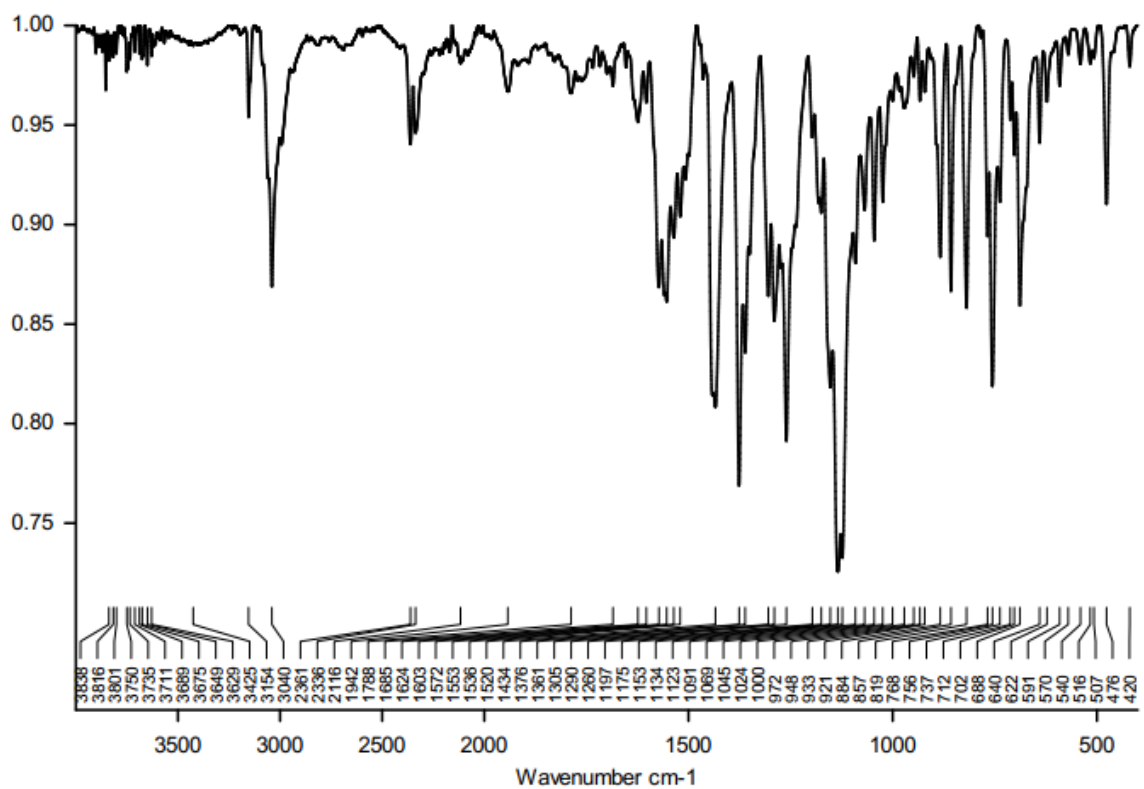
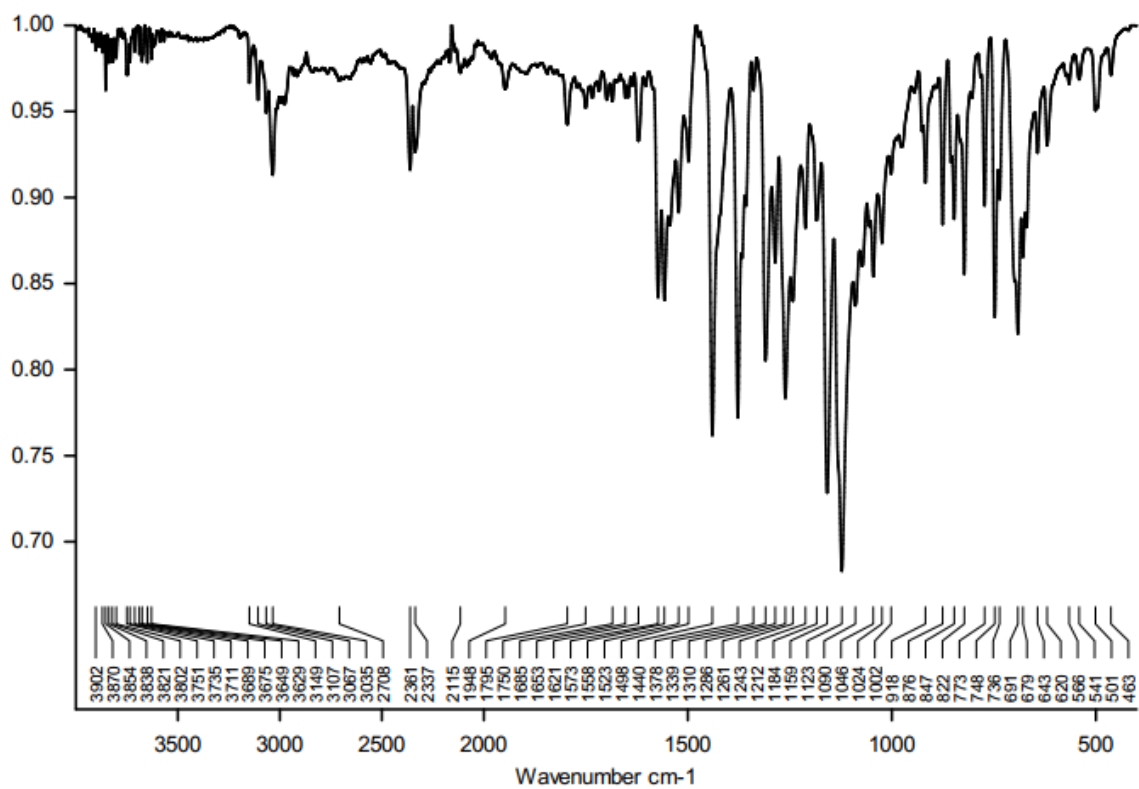
Figura 133 – Análise de infravermelho ATR do composto **6ae**Figura 134 – Análise de infravermelho ATR do composto **6af**

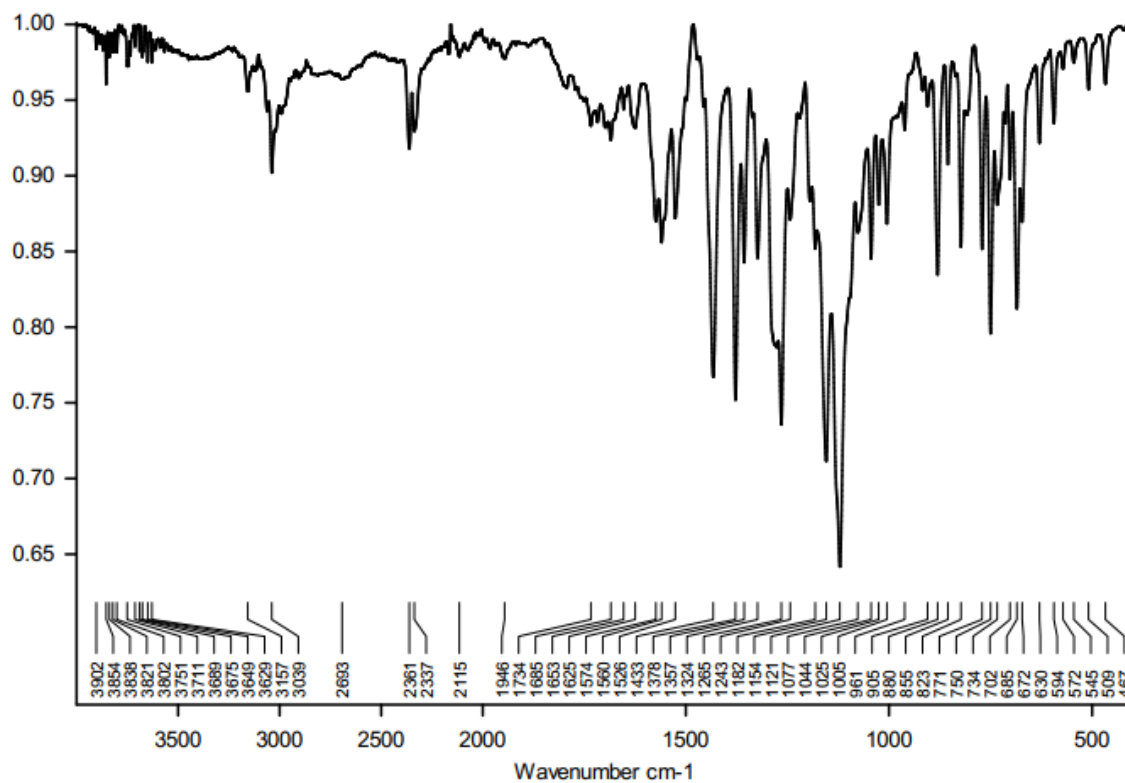
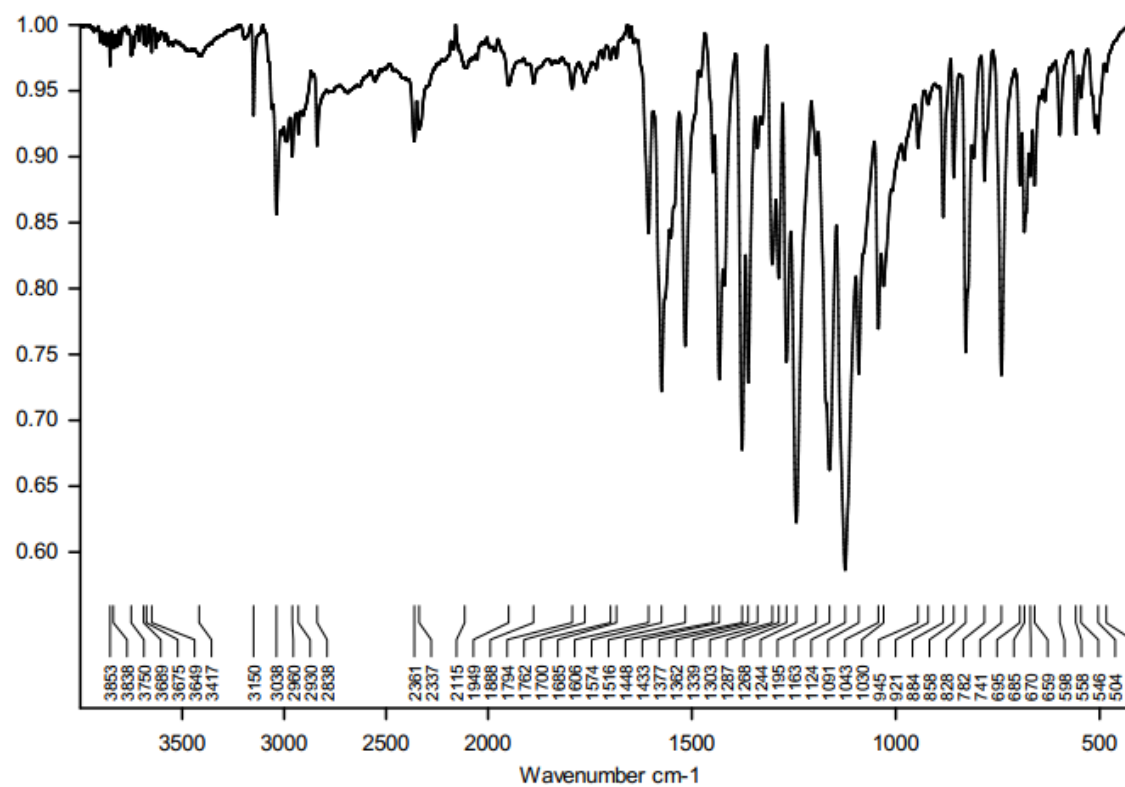
Figura 135 – Análise de infravermelho ATR do composto **6ag**Figura 136 – Análise de infravermelho ATR do composto **6ba**

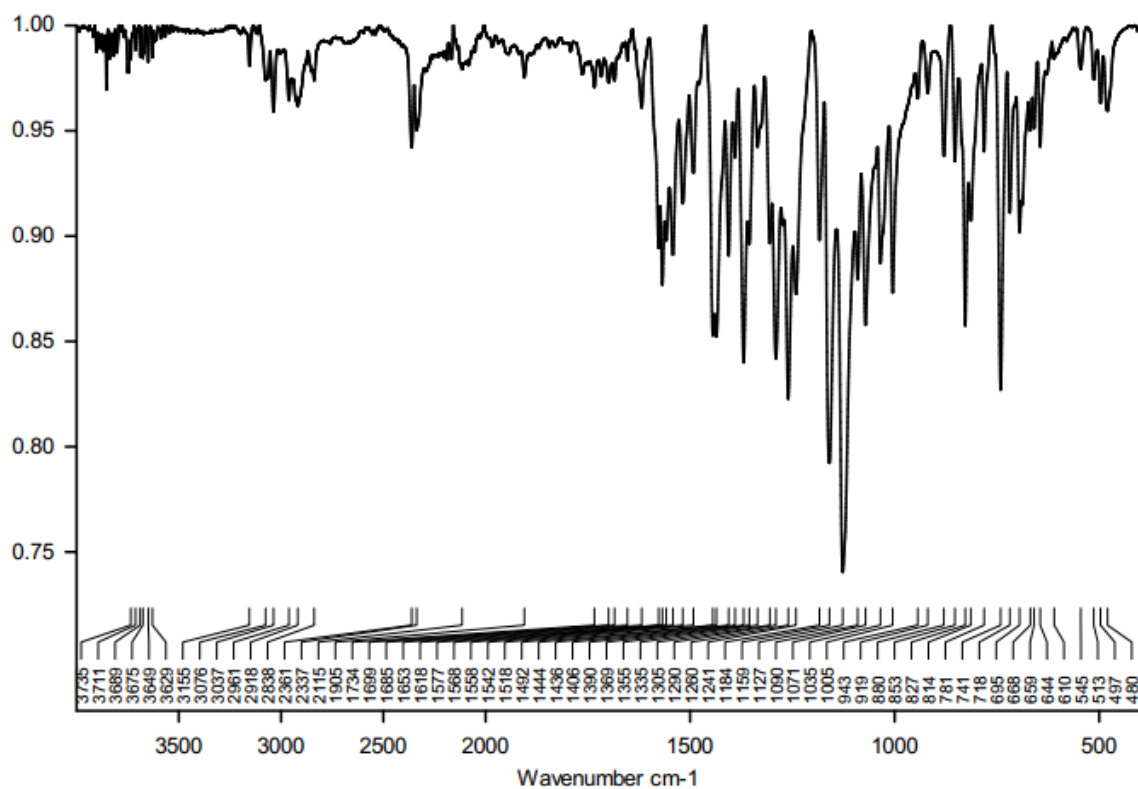
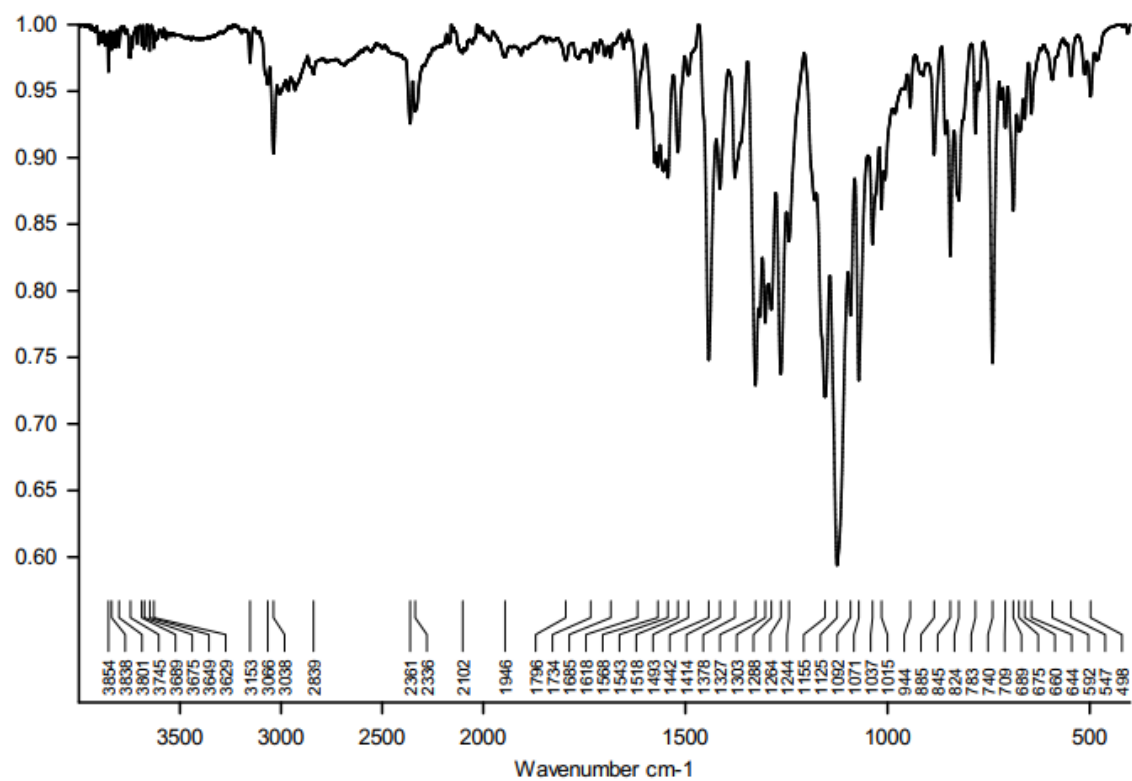
Figura 137 – Análise de infravermelho ATR do composto **6ca**Figura 138 – Análise de infravermelho ATR do composto **6da**



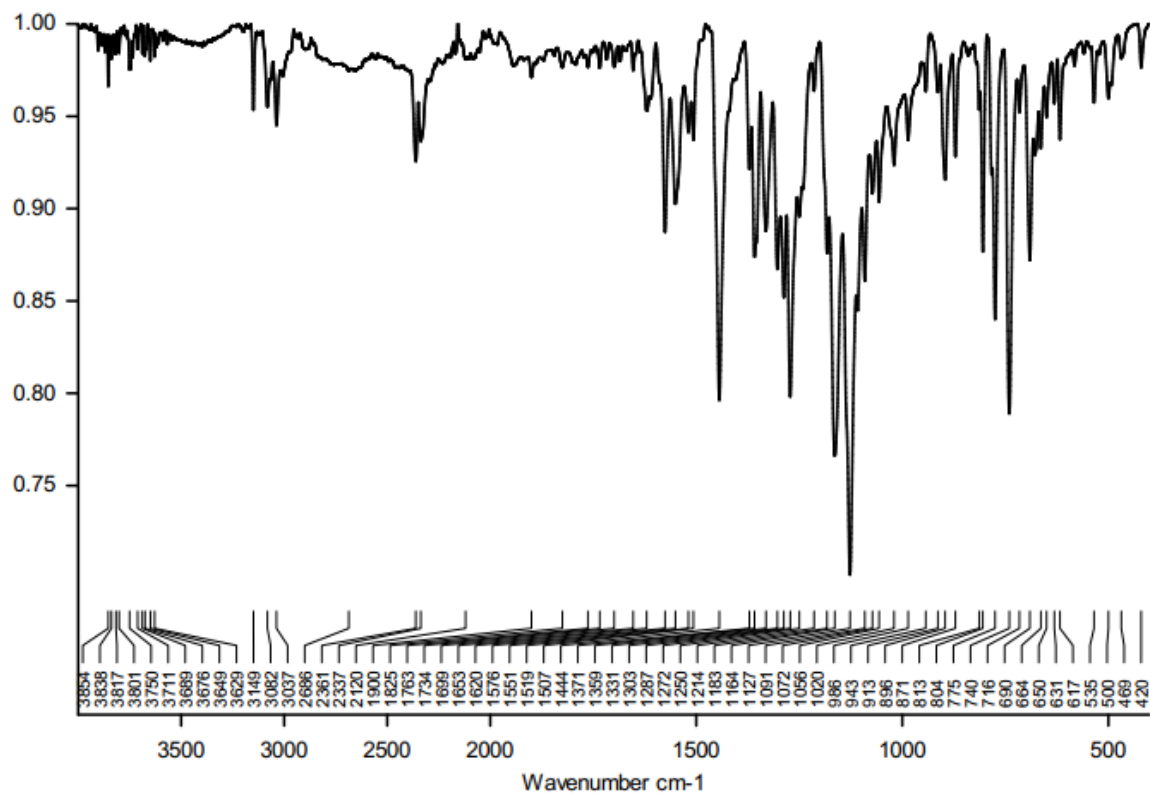
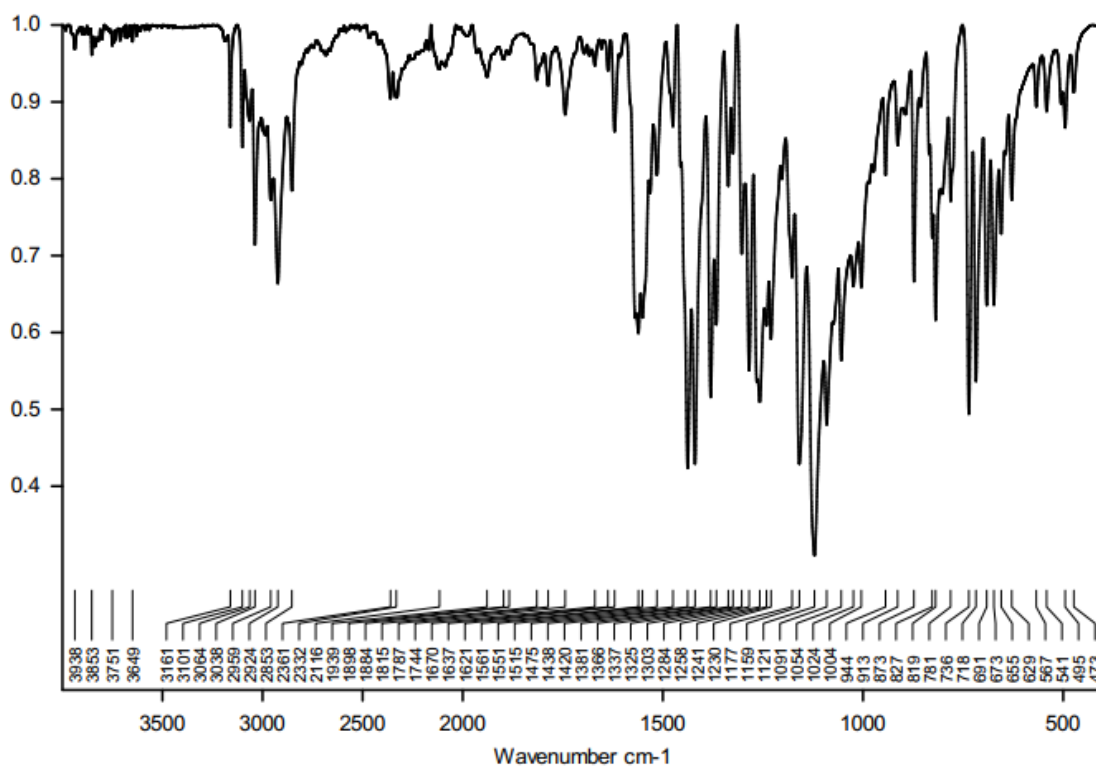
Figura 139 – Análise de infravermelho ATR do composto **6ea**Figura 140 – Análise de infravermelho ATR do composto **6fa**

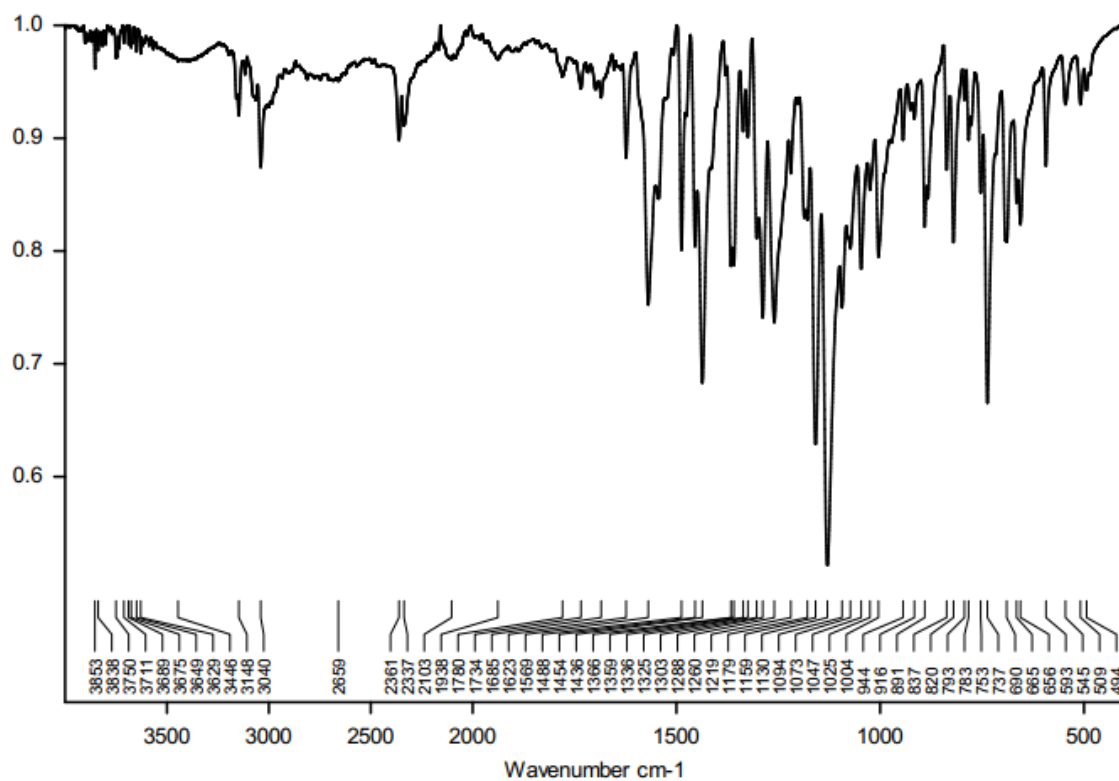
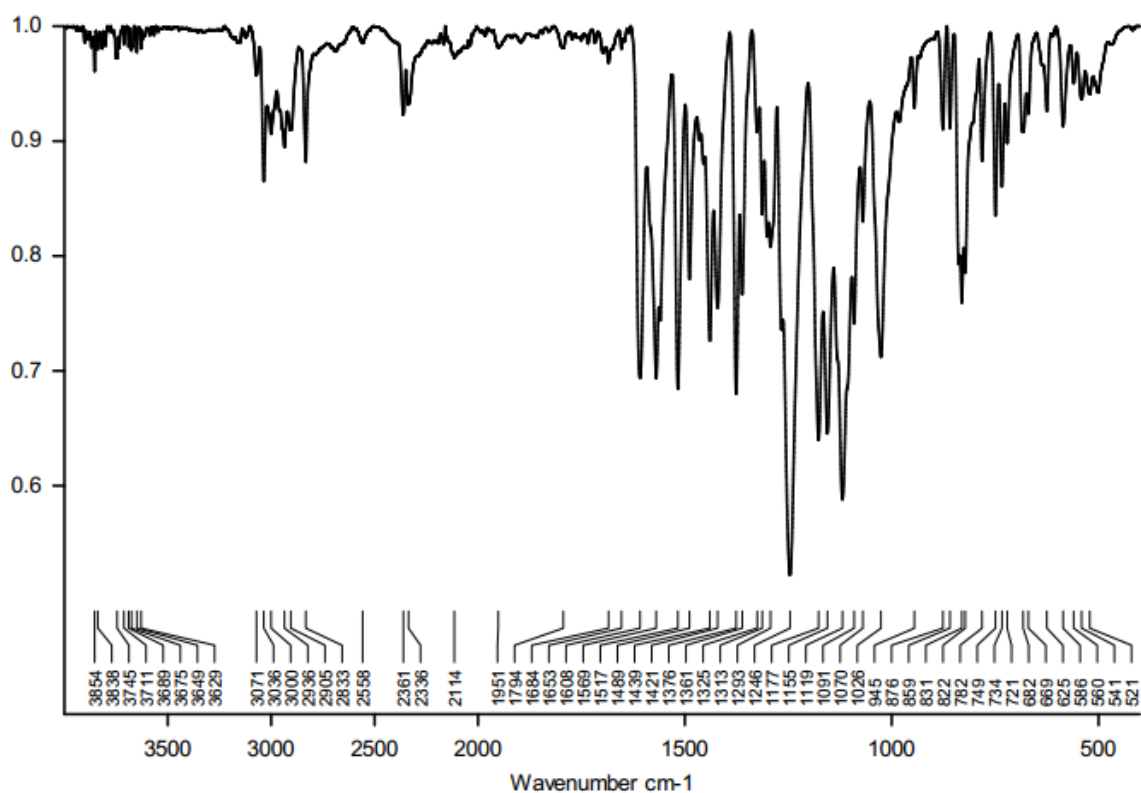
Figura 141 – Análise de infravermelho ATR do composto **6ga**Figura 142 – Análise de infravermelho ATR do composto **6bb**

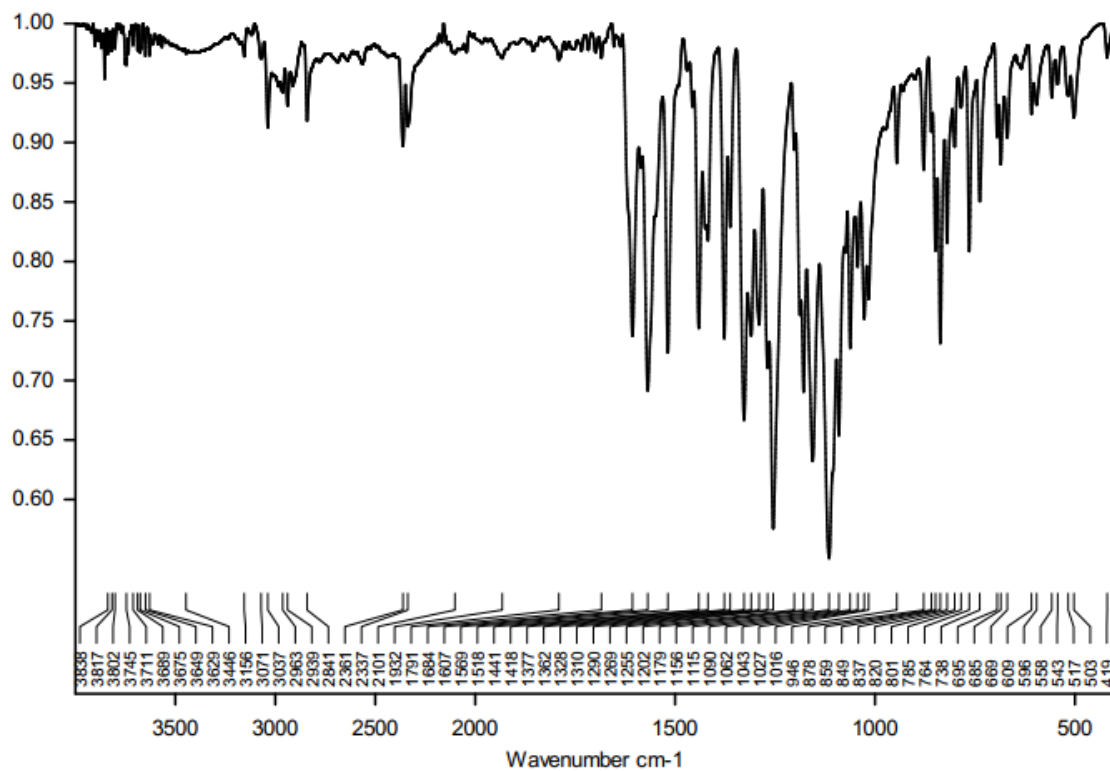
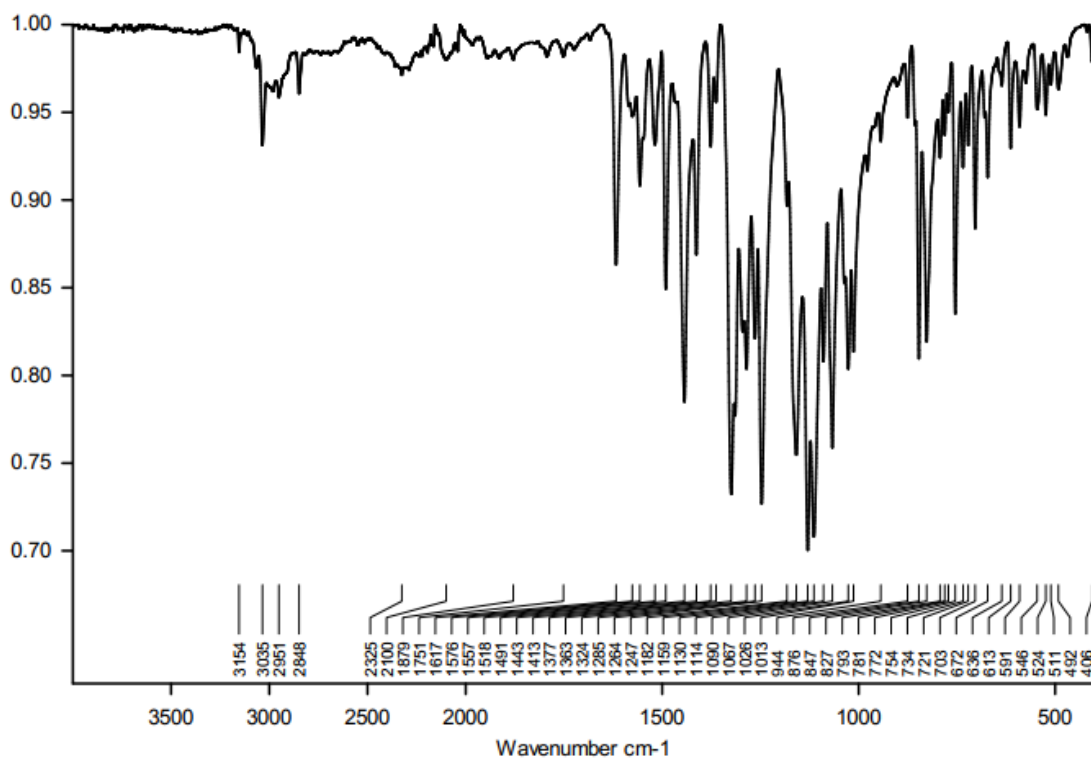
Figura 143 – Análise de infravermelho ATR do composto **6bd**Figura 144 – Análise de infravermelho ATR do composto **6db**

Figura 145 – Análise de infravermelho ATR do composto **6dd**