

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

Tainara Paulus Calheiro

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E ESTUDO
FOTOFÍSICO DE CROMÓFOROS DIFLÚOR-ORGANOBORO
DERIVADOS DE AZAHETEROCICLOS**

Santa Maria-RS, Brasil

2018

Tainara Paulus Calheiro

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E ESTUDO FOTOFÍSICO DE
CROMÓFOROS DIFLÚOR-ORGANOBORO DERIVADOS DE
AZAHETEROCICLOS**

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

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Santa Maria, RS, Brasil

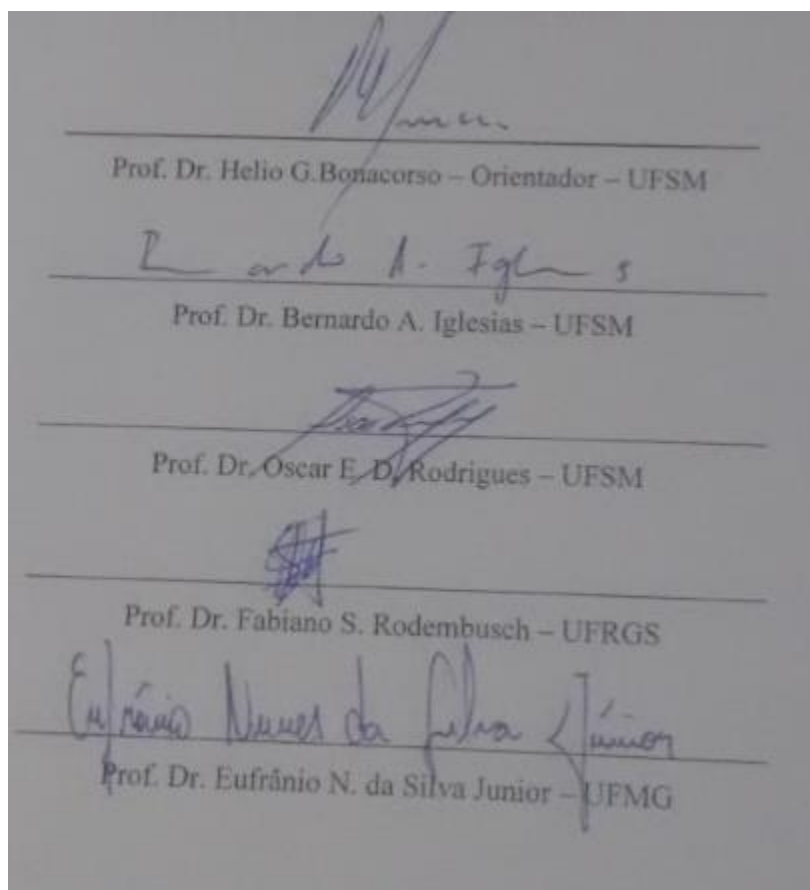
2018

Tainara Paulus Calheiro

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E ESTUDO FOTOFÍSICO DE CROMÓFOROS DIFLÚOR-ORGANOBORO DERIVADOS DE AZAHETEROCICLOS

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

Aprovada em 11 de julho de 2018.



Santa Maria, RS, Brasil

2018

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese a meus pais, Elcio Calheiro e Elisélia P. Calheiro, que mesmo distantes sempre me apoiaram nas minhas escolhas; minhas conquistas são fruto do apoio e trabalho duro de vocês. Obrigada por sempre me incentivarem a correr atrás dos meus sonhos e a nunca desistir deles. Palavras nunca serão suficientes para expressar minha gratidão e o meu amor por vocês!!

Ao meu orientador Prof. Helio G. Bonacorso, pela oportunidade de participar de seu grupo de pesquisa, pela orientação durante este trabalho e pela sua contribuição à minha formação pessoal e profissional, meu sincero agradecimento.

AGRADECIMENTOS

Aos professores Aloir Merlo, Eufrânio N. da Silva Junior, Fabiano S. Rodembusch, Bernardo A. Iglesias e Oscar D. Rodrigues, pela colaboração e participação nos processos de qualificação e defesa.

Ao professor Bernardo A. Iglesias, pela paciência e disponibilidade de ensinar e explicar, assim como, pela contribuição e participação durante a execução deste trabalho.

Aos colegas de laboratório que já não estão mais no grupo de pesquisa, Francieli Maria Líbero, Rosália Andrighetto, Susiane Cavinato, Everton Pittaluga, Carson Wiethan, Fábio da Luz, Letícia Barros, Maiara Moraes e Chaiene Belo, o meu agradecimento pelo apoio na chegada ao laboratório, receptividade com que me acolheram e disponibilidade de ajudar sempre que necessário.

Aqueles que se fizeram mais presentes nos últimos tempos, Melissa Budke, Alex Ketzer, Willian Carvalho, Felipe Steffanelo, Yuri Kappenberg, Andrizia Junges, Gean Dal Forno, Hernane Tolentino, Sarah Feitosa e Inaiá Oliveira, obrigada pela amizade e por todos momentos de descontração (Locadora, churrascos e afins) como também, convívio diário no laboratório. Obrigada pelo companheirismo e pela história de amizade criada ao longo desses anos, que ficarão pra sempre registradas em nossas memórias.

Em especial aos alunos de iniciação científica Iuri Robert e Steffany Franceschini que muito me auxiliaram na elaboração deste trabalho. Agradeço pela confiança a mim acreditada, espero ter conseguido passar alguns ensinamentos à vocês e desejo muito sucesso pois tenho certeza que vocês ainda irão muito longe.

Aos colegas Pablo Nogara e Alexandre Meyer por todo auxílio, paciência e disponibilidade na realização dos estudos de *docking molecular* e cálculos teóricos.

Aos inúmeros colegas e amigos de laboratório que tive a oportunidade de conhecer e conviver ao longo destes anos de NUQUIMHE. Não citarei nomes para não correr o risco de ser omissa, mas vocês foram fundamentais para o meu crescimento pessoal e profissional, e algumas das amigas oriundas deste período levarei para toda a vida.

As gurias do LabSelen, Patrícia Foletto, Andriele Nunes, Raquel Melo, Natália Quoos e Elisiane Heck, assim, como ao meus amigos Natham Brites e Josimar Vargas, meu agradecimento por toda amizade e companheirismo de sempre.

A Mariele Rodrigues por toda convivência, paciência e companheirismo, por ser como uma irmã pra mim e estar presente em todos os momentos, obrigada pela amizade de sempre, faltam palavras para agradecer por tudo.

As minhas amigas, que mesmo distantes se fazem presentes, Itamara Cardoso, Driéli Louzada e Lidiane Mendes, obrigada por todo apoio e amizade de tantos anos. Ao Rodrigo Borges e Maria Eduarda Contreira, pela amizade e carinho em todos os momentos.

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

Ao Lab RMN e a Maria Angélica Lima pela oportunidade concedida, assim como a todos colegas operadores pelos ensinamentos.

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

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

Às agências financiadoras CAPES, CNPq e FATEC, pelas bolsas e auxílios concedidos à pesquisa.

À Deus, pelo dom da vida e a Nossa Senhora da Conceição por iluminar meus passos, como também por todas as oportunidades que apareceram em meu caminho.

A todos, MUITO OBRIGADA!!

RESUMO**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E ESTUDO FOTOFÍSICO DE CROMÓFOROS DIFLÚOR-ORGANOBORO DERIVADOS DE AZAHETEROCICLOS**

AUTORA: Tainara Paulus Calheiro

ORIENTADOR: Dr. Helio Gauze Bonacorso

O presente trabalho apresenta a síntese e estudo espectroscópico de novos derivados oxadiazaborininos a partir de sistemas azaheterociclos 2-amino substituídos, subdivididos em quatro diferentes classes de azaheterociclos, os quais são compreendidos por sistemas naftiridínicos, piridínicos, pirimidínicos e quinoxalínicos. Os quatro sistemas 2-amino substituídos foram inicialmente convertidos às respectivas amidas a partir de reações de *N*-acilação e então utilizados para a conversão aos sistemas heterocíclicos diflúor-organoboro derivados em reações com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Inicialmente, os blocos precursores inéditos *N*-(1,8-naftiridinil)benzamidas foram obtidas com rendimentos de 65 – 92 %. A partir desses sistemas e de derivados análogos *N*-(1,8-naftiridinil)acetamidas, foram realizadas reações com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ para obtenção dos respectivos heterociclos difluororganoboro derivados com rendimentos de 50 – 66 %. Em sequência, reações de (*N*-piridinil)benzamidas e (*N*-pirimidinil)benzamidas com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ propiciaram o isolamento de duas novas séries análogas em rendimentos de 51 – 70 % e 50 – 68 %, respectivamente. Finalmente, benzamidas inéditas derivadas de sistemas 2-aminoquinoxalínicos foram obtidas com rendimentos de 62 – 82 % e foram utilizadas, em sequência, como blocos precursores para a síntese de novos heterociclos diflúor-organoboro através de reação com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

No decorrer da síntese das quatro séries de heterociclos diflúor-organoboro, a caracterização estrutural das moléculas inéditas foi realizada por RMN de ^1H , ^{13}C , ^{19}F e ^{11}B , experimentos bidimensionais HMBC ^1H - ^{15}N , GC-MS, difração de raios-X em monocristais e análise elementar CHN. Paralelamente, propriedades fotofísicas como dados de absorção, emissão, rendimento quântico de fluorescência, deslocamento Stokes e voltametria cíclica foram realizados, apresentados e discutidos. Ensaio de interação destes heterociclos com ct-DNA e BSA, assim como, de *docking molecular* e cálculos teóricos complementaram o presente estudo.

Palavras chave: Heterociclos diflúor-organoboro, cromóforos, propriedades fotofísicas, RMN de ^{19}F , ^{11}B e ^{15}N .

ABSTRACT**SYNTHESIS, STRUCTURAL CHARACTERIZATION AND PHOTOPHYSICAL STUDY OF DIFLUORO-ORGANOBORON CHROMOPHORS DERIVED FROM AZAHETEROCYCLES****AUTHOR:** Tainara Paulus Calheiro**ADVISOR:** Dr. Helio Gauze Bonacorso

The present work presents the synthesis and spectroscopic study of new oxadiazaborinine derivatives from 2-amino substituted azaheterocycles systems, subdivided into four different classes of azaheterocycles, these are comprised of naphthyridine, pyridine, pyrimidine and quinoxaline systems. The four substituted 2-amino systems were initially converted to the respective amides from the *N*-acylation reactions and then used for the conversion to the difluoro-organoboron heterocyclic systems derived in reactions with $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Initially, the novel *N*-(1,8-naphthyridinyl) benzamide precursor blocks were obtained in yields of 65 – 92 %. From these systems and *N*-(1,8-naphthyridinyl) acetamides analogous derivatives, reactions were carried out with $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ to obtain the respective difluororganoboro derivative heterocycles in yields of from 50 – 66 %. Subsequently, reactions of (*N*-pyridinyl) benzamides and (*N*-pyrimidinyl) benzamides with $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ provided the isolation of two new analogous series in yields of 51– 70 % and 50 – 68 %, respectively. Finally, novel benzamides derived from 2-aminoquinoxalines systems were obtained in yields of 62 – 82 % and were sequentially used as precursor blocks for the synthesis of novel difluoro-organoboro heterocycles by reaction with $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

In the course of the synthesis of the four series of difluoro-organoboron heterocycles, the structural characterization of the unpublished molecules was performed by ^1H , ^{13}C , ^{19}F and ^{11}B NMR, two-dimensional experiments HMBC ^1H - ^{15}N , GC-MS, X-ray diffraction in monocrystals and analysis elemental CHN. In parallel, photophysical properties such as absorption, emission, fluorescence quantum yield, Stokes shifts and cyclic voltammetry properties were performed, presented and discussed. Interaction assays of these heterocycles with ct-DNA and BSA, as well as molecular docking and theoretical calculations complemented the present study.

Keywords: Difluoro-organoboron heterocycles, Chromophores, Photophysical properties, ^{19}F , ^{11}B and ^{15}N NMR.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Propriedades físicas e rendimentos das benzamidas 2a-i	40
Tabela 2. Condições reacionais otimizadas para a síntese dos compostos 3	46
Tabela 3. Rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos complexos 3a-i	47
Tabela 4. Comprimentos e ângulos de ligação entre os átomos do complexo 3g	56
Tabela 5. Dados de HOMO E LUMO dos compostos 3a-i	57
Tabela 6. Análise de fluorescência e UV-vis dos compostos 3a-i	64
Tabela 7. Dados comparativos entre os compostos.....	66
Tabela 8. Potenciais redox dos compostos 3a-i	69
Tabela 9. Rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos 5a-d	71
Tabela 10. Dados comparativos de deslocamentos químicos dos compostos das séries 3 e 5	76
Tabela 11. Dados comparativos de deslocamento químico de nitrogênio dos compostos 3a e 5a	80
Tabela 12. Comprimentos e ângulos de ligação entre os átomos do complexo 5d	81
Tabela 13. Dados de HOMO e LUMO dos compostos 5a-d	82
Tabela 14. Análise de fluorescência e UV-vis dos compostos 5a-d	84
Tabela 15. Dados comparativos entre as propriedades dos compostos das séries 3 e 5	85
Tabela 16. Potenciais redox dos compostos 5a-d	86
Tabela 17. Dados de interação de DNA-compostos 5a-d por análises de absorção e emissão.....	89
Tabela 18. Condições reacionais otimizadas para a síntese dos compostos 8a-f	91
Tabela 19. Rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos 8a-f	93
Tabela 20. Comprimentos e ângulos de ligação entre os átomos do complexo 8b	102
Tabela 21. Dados de HOMO e LUMO dos compostos 8a-f	103
Tabela 22. Análise de fluorescência e UV-vis dos compostos 8a-f	105
Tabela 23. Valores de Constante de Stern-Volmer (K_{SV}), constante de ligação (K_b) e número de sítios de ligação (n) para as interações dos compostos 8a-f com BSA.....	108
Tabela 24. Variações de tempo realizadas na síntese de compostos pirimido oxadiazaborininos.....	110

Tabela 25. Dados comparativos de deslocamento químico de flúor e boro dos compostos 8a-f e 11a-f	117
Tabela 26. Dados comparativos de deslocamento químico de nitrogênio entre as séries 8 e 11	119
Tabela 27. Comprimentos e ângulos de ligação entre os átomos do composto 11a	122
Tabela 28. Dados de HOMO e LUMO dos compostos 11a-f	123
Tabela 29. Dados de fluorescência e UV-vis dos compostos 11a-f	125
Tabela 30. Valores de Constante de Stern-Volmer (K_{SV}), constante de ligação (K_b) e número de sítios de ligação (n) para as interações dos compostos 11a-f com BSA.....	127
Tabela 31. Condições reacionais utilizadas na síntese de <i>N</i> -(3-fenilquinoxalin-2-il)benzamida (13a-f).....	129
Tabela 32. Propriedades físicas e rendimentos das benzamidas 13a-f	130
Tabela 33. Variações de tempo realizadas na síntese de compostos oxadiazaborininos.....	133
Tabela 34. Propriedades físicas e rendimentos dos compostos 14a-f	134
Tabela 35. Dados comparativos entre os valores de deslocamento químico dos compostos 14a-f	139
Tabela 36. Ângulos e comprimento de ligação do composto 14f	141
Tabela 37. Ângulos e comprimento de ligação do composto 14a	142
Tabela 38. Dados de HOMO e LUMO dos compostos 14a-f	143

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCD = Cromatografia em Camada Delgada

CDCl_3 = Clorofórmio Deuterado

ct-DNA = Calf-thymus DNA

Comp. = Composto

δ = Deslocamento Químico

$^1J_{\text{C-F}}$ = Constante de acoplamento carbono-flúor a uma ligação de distância

$^2J_{\text{C-F}}$ = Constante de acoplamento carbono-flúor a duas ligações de distância

$^3J_{\text{C-F}}$ = Constante de acoplamento carbono-flúor a três ligações de distância

d = duplete

dd = duplo duplete

dt = duplo tripleto

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

DMF = *N,N*-dimetilformamida

EB-DNA = Brometo de etídeo-DNA

Eq. = equação

g = gramas

h = horas

Hz = Hertz

m = multiplete

NUQUIMHE = Núcleo de Química de Heterociclos

PF = Ponto de Fusão

Ph = Fenila

q = quarteto

RMN ^{11}B = Ressonância Magnética Nuclear de Boro

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

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

RMN ^1H = Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

s = simpleto

t.a. = Temperatura ambiente

TMS = Tetrametilsilano

t=tripleto

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	18
2. REVISÃO DA LITERATURA	
2.1 Síntese de sistemas azo-2-aminosubstituídos e seus derivados <i>N</i> -substituídos.....	27
2.2 Síntese de compostos difluor-organoboro a partir de azaheterociclos.....	31
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	
3.1 Síntese de <i>N</i> -(7-aril/heteroaril-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il) benzamidas (2a-i).....	39
3.2 Purificação e identificação espectroscópica dos compostos 2a-i	40
3.3 Análise por Difração de Raio-X.....	44
3.4 Síntese de 1,1-difluor-7-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -[1,3,5,2]oxadiazaborinino [3,4- <i>a</i>][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (3a-i).....	45
3.5 Purificação e identificação espectroscópica dos compostos 3a-i	46
3.6 Análise por difração de Raio-X.....	55
3.7 Cálculos Teóricos – Teoria do Funcional Densidade.....	56
3.8 Estudos Fotofísicos dos compostos 3a-i	59
3.9 Voltametria Cíclica.....	68
3.10 Síntese de 1,1-difluor-3-metil-7-(trifluormetil)- 1 <i>H</i> -[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4- <i>a</i>][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (5a-d).....	70
3.11 Purificação e Identificação Espectroscópica dos compostos 5a-d	71
3.12 Análise por difração de Raio-X.....	80
3.13 Cálculos dos Orbitais Moleculares.....	81
3.14 Estudos Fotofísicos dos compostos 5a-d	82
3.15 Voltametria Cíclica	86
3.16 Síntese de sistemas 1,1-difluor-3-fenil-1 <i>H</i> -pirido [1,2- <i>c</i>][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (8a-f).....	90
3.17 Purificação e Identificação Espectroscópica dos compostos 8a-f	92
3.18 Espectrometria de massas.....	100
3.19 Análise por Difração de Raios-X.....	101
3.20 Cálculos dos Orbitais Moleculares.....	102

3.21	Estudo Fotofísico dos compostos 8a-f	103
3.22	Estudo de Interação de moléculas com proteínas (BSA).....	106
3.23	<i>Docking molecular</i>	109
3.24	Síntese de sistemas 1,1-difluor-3-fenil-1 <i>H</i> -pirimido [1,2- <i>c</i>][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (11a-f).....	110
3.25	Purificação e Identificação Espectroscópica dos compostos 11a-f	111
3.26	Espectrometria de massas.....	120
3.27	Análise por Difração de Raios-X.....	121
3.28	Cálculos dos Orbitais Moleculares.....	122
3.29	Estudo Fotofísico dos compostos 11a-f	123
3.30	Estudo de Interação de moléculas com proteínas (BSA).....	126
3.31	<i>Docking molecular</i>	127
3.32	Síntese de <i>N</i> -(3-fenilquinoxalin-2-il)benzamidas (13a-f).....	128
3.33	Purificação e identificação espectroscópica dos compostos 13a-f	129
3.34	Síntese de 1,1-difluor-3,5-difenil-1 <i>H</i> -[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4- <i>a</i>] quinoxalin-11-ium-1-uide (14a-f).....	132
3.34	Purificação e Identificação Espectroscópica dos compostos 14a-f	134
3.35	Análise por Difração de Raios-X.....	141
3.36	Cálculos dos Orbitais Moleculares.....	143
3.37	Mecanismo geral proposto para a síntese dos compostos oxadiazaborininos...145	
4.	CONCLUSÕES	146
5.	SUGESTÕES DE CONTINUIDADE DO TRABALHO	149
6.	MATERIAIS E MÉTODOS	
6.1	Equipamentos	
6.1.1.	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	150
6.1.2	Cromatografia Gasosa-CG/EM.....	151
6.1.3	Difração de Raios-X.....	151
6.1.4.	Ponto de Fusão.....	152
6.1.5.	Análise Elementar.....	152
6.1.6	Espectroscopia de absorção e emissão.....	152
6.1.7	Voltametria Cíclica.....	154

6.1.8 Cálculos Teóricos.....	154
6.1.9 <i>Docking Molecular</i>	154
6.2 Reagentes e Solventes Utilizados	
6.2.1 Reagentes.....	156
6.2.2 Solventes.....	157
6.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos	
6.3.1 Síntese de Acetais e Síntese de 4-Alcóxi-4-arila(heteroarila)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas.....	158
6.3.2 Síntese de 7-4-arila(heteroarila)-2-amino-5-trifluormetil-1,8-naftiridinas (1a-g)	158
6.3.3 Síntese de <i>N</i> -(5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamidas (2a-i).....	159
6.3.4 Síntese de 1,1-difluor-7-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -[1,3,5,2]oxadiazaborinino [3,4 <i>a</i>][1,8]nafiridin-11-ium-1-uide (3).....	164
6.3.5 Síntese de 2-acetilamino-7-arila(heteroarila)-5-trifluormetil-1,8-naftiridinas (4a-d)	
6.3.6 Síntese de 1,1-difluor-3-metil-7-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -[1,3,5,2]oxadiazaborinino [3,4 <i>a</i>][1,8]nafiridin-11-ium-1-uide (5a-d).....	171
6.3.7 Síntese de <i>N</i> -piridinil e <i>N</i> -pirimidinil benzamidas.....	174
6.3.8 Síntese de 1,1-difluor-3-fenil-1 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>c</i>][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (8a-f).....	174
6.3.9 Síntese de 1,1-difluor-3-(aril/heteroaril)-1 <i>H</i> -pirimido [1,2- <i>c</i>][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (11a-f).....	178
6.3.10 Síntese de 3-fenil-2-aminoquinoxalinas (12).....	181
6.3.11 Síntese de <i>N</i> -(3-fenilquinoxalin-2-il)benzamidas (13a-f).....	182
6.3.12 Síntese de 1,1-difluor-3,5-difenil-1 <i>H</i> -[1,3,5,2]oxadiazaborinino [3,4- <i>a</i>]quinoxalin-11-ium-1-uide (14a-f).....	185
Anexo I - Espectros de RMN de ¹H, ¹³C, ¹⁹F e ¹¹B dos compostos obtidos neste Trabalho	190
Anexos II - Dados Cristalográficos	268
Anexo III- Dados fotofísicos	311
Anexo IV- Publicações	319

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos orgânicos que apresentam fluorescência possuem grande aplicação na química orgânica. Dentre estes, destacam-se aqueles contendo heterociclos em sua estrutura, como é o caso da fluoresceína, rodamina B e ftalocianinas, amplamente utilizados como corantes (Figura 1).

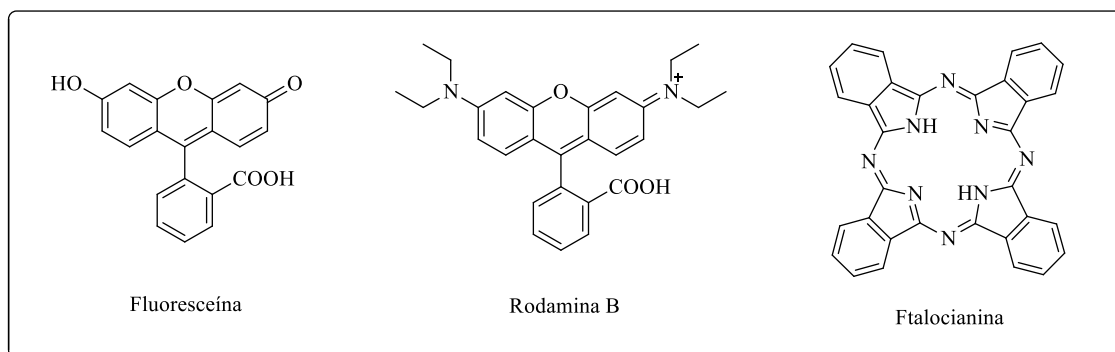


Figura 1. Estruturas de heterociclos utilizados como corantes.

Nestes compostos a fluorescência é observada devido a um fenômeno que envolve a perda de energia de uma molécula no estado excitado até o estado fundamental por emissão de luz. Quando a molécula absorve um fóton de luz, por exemplo, um elétron é promovido do estado fundamental para um estado excitado. Pode ocorrer então, um relaxamento para o nível vibracional fundamental do estado excitado, e então, o retorno para o estado eletrônico fundamental com emissão de luz.¹

As moléculas em seu estado fundamental, apresentam uma determinada configuração cuja energia total é a menor possível. Após absorver radiação, a molécula assume uma nova configuração eletrônica de maior energia, chamada de estado excitado. Estando no estado excitado, a mesma pode retornar ao estado inicial por diferentes “caminhos”, emitindo ou não radiação.

O processo de desativação no qual se observa a emissão de fótons provenientes de transições entre estados singletos é chamado de fluorescência, neste processo um elétron é promovido do estado fundamental para o estado excitado e após atingir o estado singleto

¹ Valeur, B. *Molecular Fluorescence Principles and Applications*. 1ª Ed. Wiley – VCH, Weinheim, 2001.

eletronicamente excitado (S_1) decai ao estado singlete fundamental (S_0).² Na Figura 2, através do Diagrama de Jablonski³ estão ilustrados os processos de absorção e emissão de fluorescência. O processo de relaxação entre níveis eletrônicos excitados é denominado conversão interna. Já na fosforescência, o elétron promovido ao estado excitado passa por um estado intermediário chamado de estado tripleto (T_1) e após retorna ao estado fundamental.

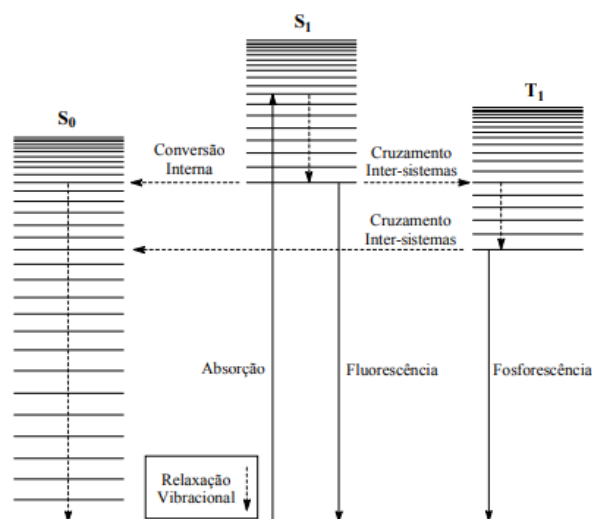


Figura 2. Diagrama de Jablonski simplificado.

Nas moléculas, os sistemas conjugados capazes de absorver energia na faixa do visível são denominados cromóforos. É importante salientar que a cor emitida pode sofrer influências eletrônicas de outros grupos próximos ao sistema cromóforo. Estes grupos que alteram o comprimento de onda absorvido pelo grupo cromóforo são denominados auxocromos. Os grupos auxocromos podem influenciar o grupo cromóforo de várias maneiras, deslocando o comprimento de onda absorvido para um valor maior (deslocamento batocrômico) ou para um valor menor (deslocamento hipsocrômico) ou alterando a intensidade de absorção dos comprimentos de onda, de modo a aumentá-la (efeito hipercrômico) ou diminuí-la (efeito hipocrômico).⁴

² Rouessac, F.; Rouessac, A. *Chemical Analysis Modern Instrumentation Methods and Techniques*, 2nd ed. John Wiley e Sons, 2007.

³ Jablonski, A. *Nature* **1933**, *131*, 21.

⁴ Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; *Introduction to Spectroscopy*, 3a. ed., Thomson Learning, 2001.

Dentre as estruturas que contém estes núcleos que conferem características fluorescentes, os borodipirrometanos são compostos contendo o núcleo 4,4-difluor-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno, mais conhecido como “BODIPY”. Os BODIPYS estão entre os fluoróforos mais conhecidos e com aplicação mais difundida (Figura 3).⁵

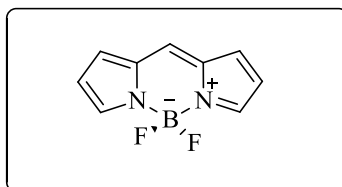


Figura 3. Estrutura do BODIPY.

Estas estruturas e seus derivados apresentam grande emprego como espécies fluorescentes, visto que são utilizados nas áreas biológicas e da saúde, onde encontram aplicação na microscopia, imunoenaios, biologia molecular, engenharia genética, análises clínicas e toxicológicas.⁶

Acredita-se que a rigidez estrutural do núcleo BODIPY esteja por trás de seus altos rendimentos quânticos de fluorescência, o que, aliado ao alto coeficiente de absorvidade molar confere brilho luminescência a este grupo de corantes.⁷

No entanto, os sistemas BODIPYs ainda apresentam algumas restrições na sua utilização, visto que sua baixa solubilidade em solventes polares restringe sua aplicação em determinados sistemas biológicos, bem como, devido sua rigidez estrutural compromete o uso e aplicação em sistemas no estado sólido.

Desta forma, na busca de corrigir estas restrições, considerando também a grande versatilidade destes compostos, demais estruturas análogas contendo este núcleo vêm sendo desenvolvidas (Figura 4).

⁵ Boens, N.; Leen, V., Dehaen, W. *Chem.Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130.

⁶ Singh, A.; Gopinatham, K. P. *Curr.Scie.* **1998**,*74*,841.

⁷ Ulrich, G.; Ziessel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*,1184.

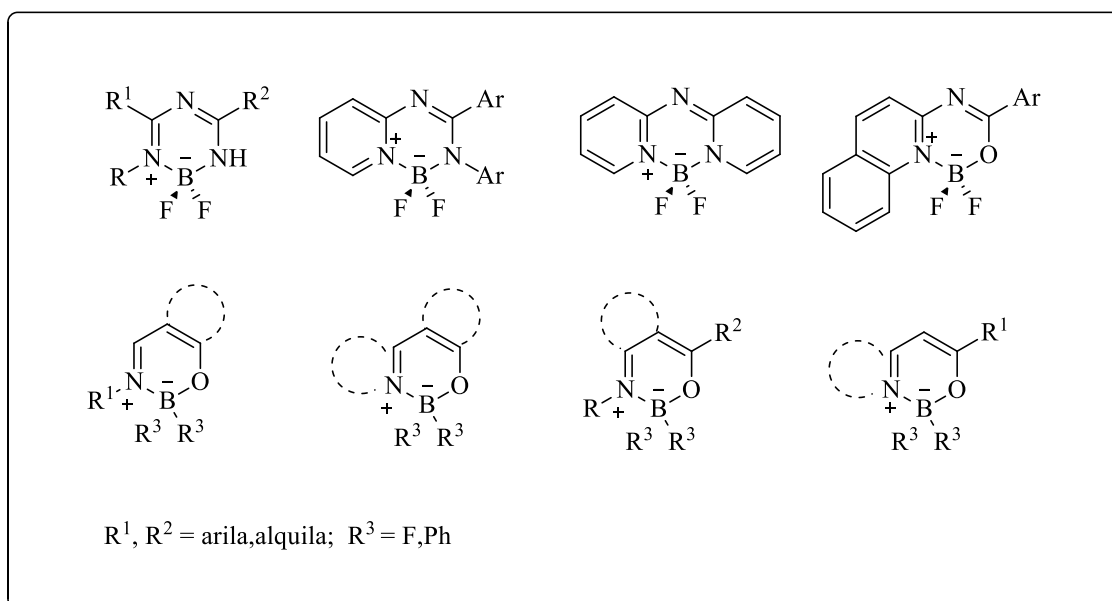


Figura 4. Compostos-BF₂ e suas possíveis conexões em heterociclos.

O sucesso destas estruturas estimulou a utilização da coordenação com boro tetravalente como meio de fixar a estrutura de outros cromóforos com o intuito de obter novas estruturas com potenciais propriedades fotofísicas. Compostos difluor-organoboro são um dos tipos mais importantes de corantes fluorescentes,⁸ estas estruturas exibem propriedades de fluorescência,⁹ alto rendimento quântico e excelente estabilidade química e fotoquímica.¹⁰

A aplicação destes compostos é ampla, podendo ser utilizados como sensores químicos, sensibilizadores de células solares, em sondas moleculares,^{11,12,13} e em estudos de

⁸ Benniston, A. C.; Copley, G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 4124.

⁹ Ziessel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A.; Alamiry, M. A. H.; Stewart, B.; Retailleau, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1359.

¹⁰ Gómez-Durán, C. F. A.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Martín, V.; Sastre, R.; Bañuelos, J.; Arbeloa, F. L.; Arbeloa, I. L.; Peña-Cabrera, E. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5103.

¹¹ Ertan-Ela, S.; Yilmaz, M. D.; Icli, B.; Dede, Y.; Icli, S.; Akkaya, E.U. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3299.

¹² Kuimova, M. K.; Yahioğlu, G. Levitt, J. A.; Suhling, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6672.

¹³ Alamudi, S. H.; Satapathy, R.; Kim, J.; Su, D.; Ren, H.; Das, R.; Hu, L.; Alavarado-Martínez, E.; Lee, J. Y.; Hoppmann, C.; Peña-Cabrera, E.; Ha, H-H.; Park, H-S.; Wang, L.; Chang, Y-T. *Nature Commun.* **2016**, *7*, 11964.

terapia fotodinâmica.¹⁴ Pesquisas recentes também tem descrito o estudo de interação dessas estruturas com biomoléculas como DNA e proteínas, os quais apresentam propriedades de fotoclivagem do DNA.¹⁴

Desde a descoberta dos efeitos benéficos da incorporação de flúor em moléculas orgânicas, devido às propriedades únicas exibidas por tais substratos, a síntese e aplicação de compostos organofluorados nos diversos campos científicos aumentou significativamente.¹⁵ Entre os heterociclos, aqueles que apresentam o grupo trifluormetila (CF₃) como substituinte têm mostrado um papel importante tanto do ponto de vista sintético, atuando como intermediários químicos, ou do ponto de vista biológico, apresentando atividade farmacológica, uma vez que a introdução de halogênios em moléculas orgânicas confere mudanças significativas nas propriedades químicas, físicas, espectroscópicas e biológicas.^{16,17}

Desta forma, analisando as potenciais aplicações e as diversificadas propriedades destes grupos substituintes e destes heterociclos, observa-se também que moléculas azoheterocíclicas aminosubstituídas apresentam-se como sistemas de grande interesse em química sintética, mostrando-se como potenciais blocos precursores para a construção de compostos difluor-organoboro. Dentro deste contexto, derivados azoheterocíclos amino substituídos também tem apresentado interesse na formação dessas estruturas.

Assim, diversos sistemas precursores vêm sendo estudados a fim de aprimorar as potenciais propriedades desses núcleos. Dentre estes, destacam-se sistemas contendo os azaheterociclos 1,8- naftiridinas, piridinas, pirimidinas e quinoxalinas (Figura 5).

¹⁴ Glotzbach, C.; Kauscher, U.; Voskuhl, J.; Seda Kehr, N.; Stuart, M. C. A.; Frohlich, R.; Galla, H. J.; Ravoo, B. J.; Nagura, K.; Saito, S.; Yamaguchi, S.; Wurthwein, E-U. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4410.

¹⁵ Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.

¹⁶ Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P., Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, 1, 391.

¹⁷ Zhu, S. Z.; Wang, Y. L.; Peng, W. M.; Song, L. P.; Jin, G. F.; *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 1057.

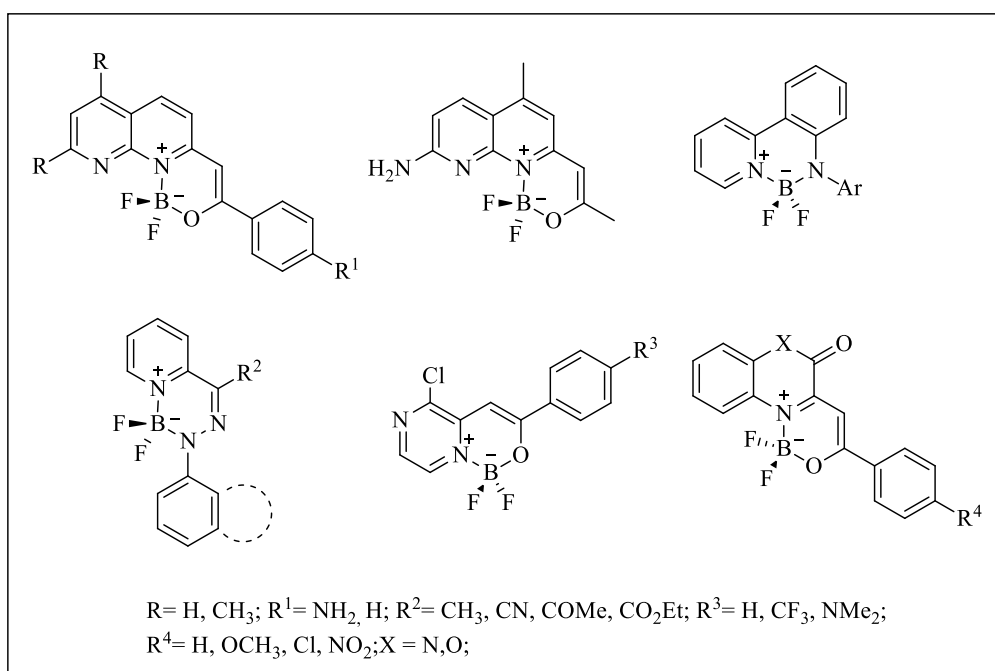


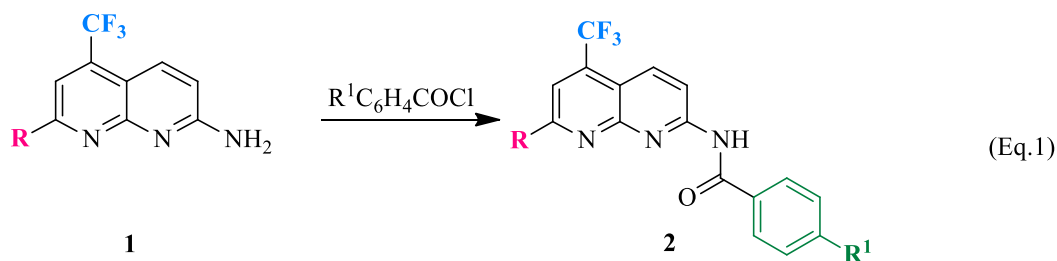
Figura 5. Compostos flúor-organoboro à partir de diferentes sistemas azoheterocíclicos.

Desta forma, a busca por novos precursores para geração de moléculas inéditas com potencial interesse na química de materiais e com potencial biológico é de constante interesse da comunidade científica. Neste contexto, o objetivo geral do presente trabalho é o desenvolvimento de métodos sintéticos para a obtenção de precursores e compostos heterocíclicos diflúor-organoboro, promover a elucidação estrutural das respectivas séries sintetizadas através de diferentes técnicas espectroscópicas, bem como, realizar o estudo das propriedades fotofísicas, eletroquímicas e biológicas destas novas moléculas relacionado-as diretamente com as estruturas heterocíclicas e seus substituintes.

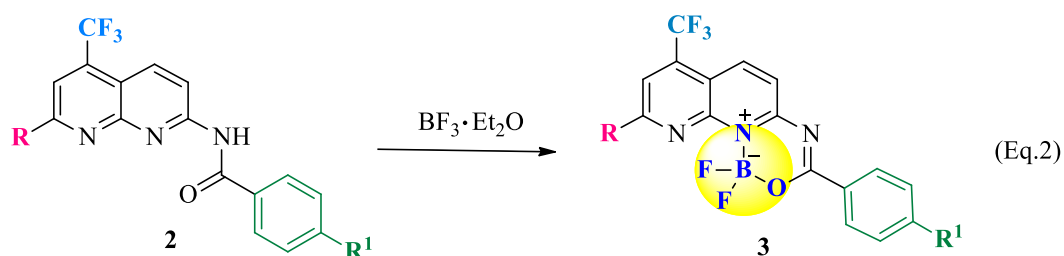
Subdividimos este objetivo geral nos seguintes objetivos específicos:

1- Sintetizar sistemas inéditos *N*-7-(aril/heteroaril)-(5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamidás (2) através da reação de 7-(aril/heteroaril)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-aminas (1)¹⁸ com cloretos de acila (Esquema 1 - Eq. 1). A partir dos sistemas inéditos *N*-7-(aril/heteroaril)-(5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamidás (2) avaliar o potencial destas estruturas frente a reações com BF₃·Et₂O (Esquema 1 – Eq.2) visando a síntese de novos compostos 1,8-naftiridínicos-BF₂ (3), contendo diferentes grupos substituintes na porção naftiridínica (R) e no anel oxadiazaborinino (R¹).

Esquema 1.



R = C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2-tienila;
R¹ = H, NMe₂

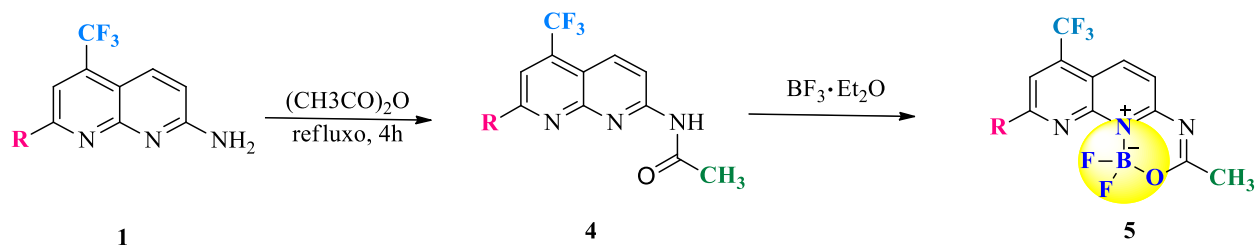


R = C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2-tienila;
R¹ = H, NMe₂

¹⁸ Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Krüger, N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Molecules*, **2011**, *16*, 2817

2- Avaliar o comportamento químico de *N*-(7-(aril/heteroaril)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)acetamidas (**4**), já descritas na literatura¹⁸ frente à reações com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ para a formação de novos derivados naftiridínicos- BF_2 tricíclicos (**5**) (Esquema 2).

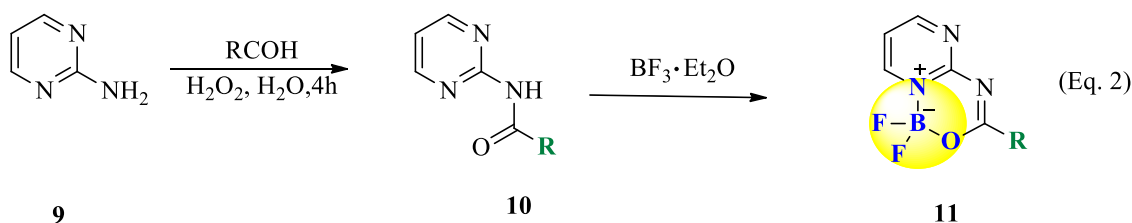
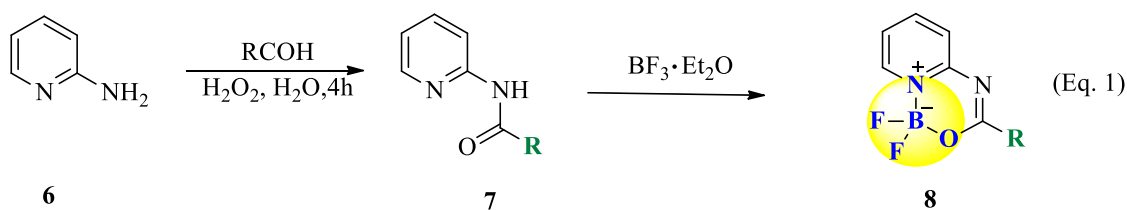
Esquema 2.



R = C_6H_5 , 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 4- FC_6H_4 , 2-tienila.

3- A partir de precursores já descritos na literatura, *N*-piridinil benzamidas¹⁹ (**7**) (Esquema 3 - Eq. 1) e *N*-pirimidinil benzamidas (**10**) (Esquema 3- Eq. 2) explorar a síntese de novos compostos oxadiazaborininos bicíclicos utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Esquema 3.

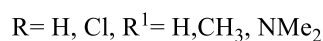
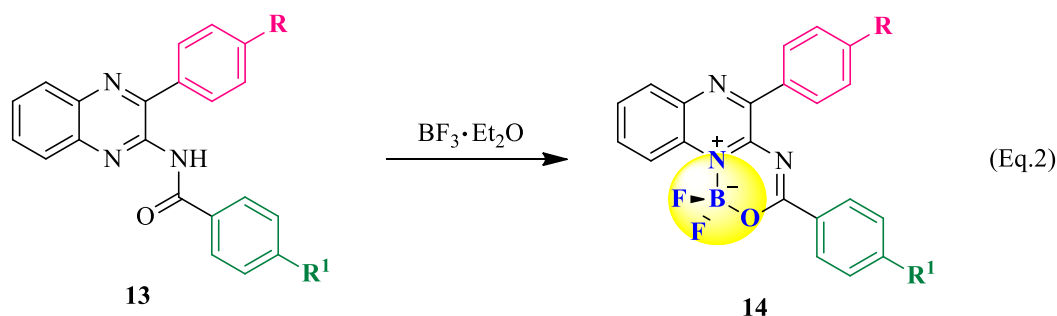
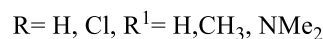
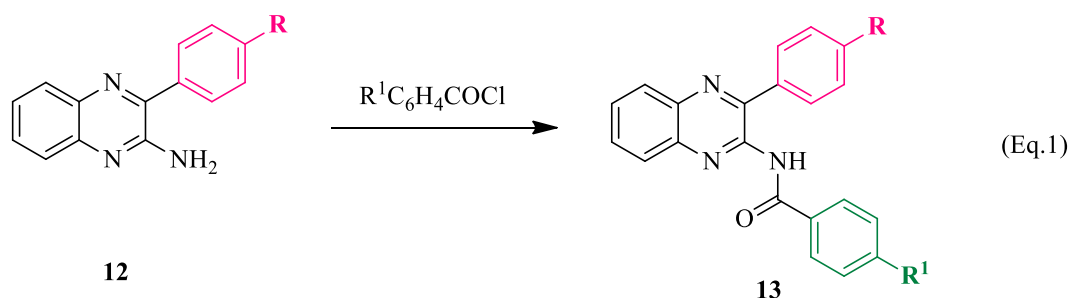


R = C_6H_5 , 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 4- $\text{NMe}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 2- naftila, 2-tienila.

¹⁹ Devi, E. S.; Alanthadka, A.; Tamilselvi, A.; Nagarajan, S.; Sridharan, V.; Maheswari, C.U. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 8228.

4- Realizar a síntese de *N*-(3-fenilquinoxalil-2-il) benzamidas (**13**)²⁰ (Esquema 4- Eq.1) através da reação de 3-fenilquinoxalin-2-aminas (**12**), já descritas na literatura, com os respectivos cloretos ácidos. Subsequentemente realizar a síntese dos sistemas difluór-organoboro (**14**) através da reação destes novos precursores frente à BF₃·Et₂O (Esquema 4- Eq.2).

Esquema 4.



5- Promover a elucidação estrutural completa e inequívoca dos novos compostos sintetizados através de análises de RMN de ¹H, ¹³C, ¹⁹F, ¹¹B e ¹⁵N, assim como por difração de raio-X.

6- Considerando as propriedades relatadas para estruturas análogas, realizar testes fotofísicos através de métodos espectroscópicos (UV-vis, fluorescência), eletroquímicos (voltametria cíclica), bem como promover cálculos teóricos semi-empíricos e estudos de interação dos compostos inéditos com ct-DNA, proteína (BSA) e de *docking molecular*.

²⁰ Cho, Y-H.; Kim, K-H.; Cheon, C-H. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 901.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura contempla tópicos diretamente relacionados com os estudos realizados neste trabalho. Assim, inicialmente serão relatados trabalhos envolvendo a síntese dos derivados 2-amino substituídos para os grupos naftiridínicos e quinoxalílicos, como também a formação das amidas utilizadas como blocos precursores dos respectivos compostos derivados-BF₂. Na sequência, serão descritos os principais trabalhos já desenvolvidos que descrevem a síntese e aplicação desses respectivos sistemas para a obtenção de compostos difluór-organoboro.

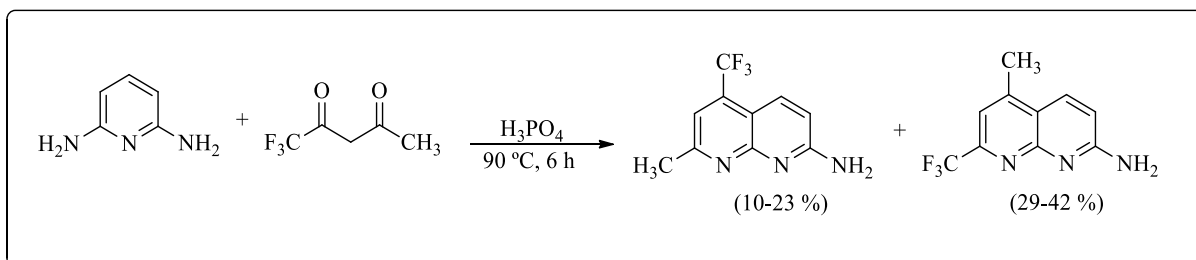
2.1 Síntese de sistemas azo-2-aminosubstituídos e seus derivados *N*-substituídos

A síntese dos derivados 2-amino substituídos pode ser realizada através de diferentes procedimentos reacionais, variando de acordo com os substratos utilizados. Nessa seção serão abordados os principais procedimentos utilizados para a síntese dos blocos precursores utilizados neste trabalho.

A síntese de derivados 2-amino naftiridínicos foi inicialmente realizada por Eichler e colaboradores,²¹ através da utilização de compostos 1,3-dicarbonílicos. No respectivo estudo os autores realizaram a reação de 2,6-diaminofenileno com 1,1,1-trifluór-2,4-pentanodiona (Esquema 5) resultando em uma mistura de isômeros, 5- e 7-trifluormetil substituído, com baixos rendimentos.

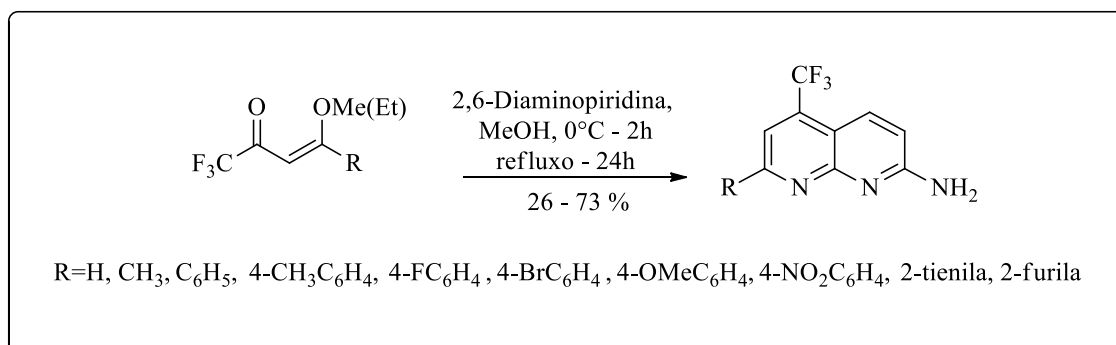
²¹ Eichler, E.; Rooney, C. S.; Williams, H. W. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 41.

Esquema 5.



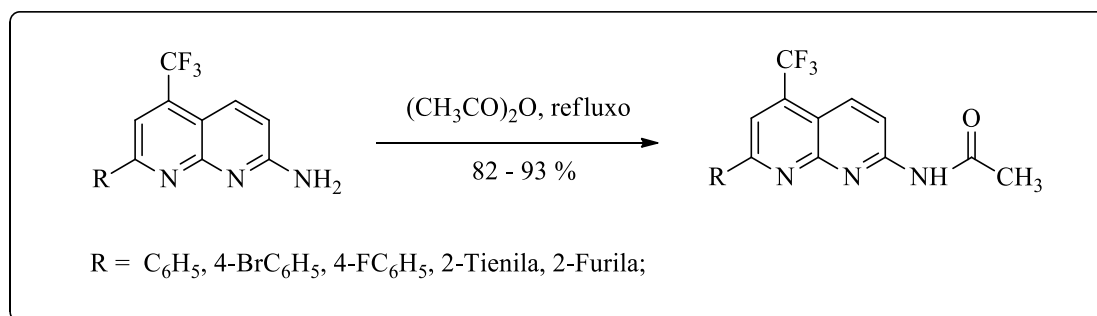
Desta forma, com a finalidade de obtenção de derivados 1,8-naftiridínicos com a possibilidade de diferentes substituintes nas posições 5 e 7 do anel naftiridínico, em 2011, Bonacorso e colaboradores promoveram a síntese regioseletiva através da utilização de blocos precursores α - β insaturados.¹⁸ Sendo assim, neste estudo foi realizada a síntese de sistemas 2-amino-5-trifluormetil-7-(aril/heteroaril)-1,8-naftiridinas a partir da reação de 2,6-diaminopiridina (2,6-DAP) com as respectivas 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluoro-3-alken-2-onas utilizando metanol como solvente, obtendo rendimentos que variaram de 26 – 73 % (Esquema 6).

Esquema 6.



Ainda no respectivo trabalho, Bonacorso e colaboradores¹⁸ promoveram a reação de acilação dos compostos naftiridínicos 2-amino substituídos, utilizando anidrido acético, (Esquema 7) sob refluxo, por 4h, e obtiveram as respectivas *N*-(7-(aril/heteroaril)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)acetamidas com rendimentos que variaram de 82 – 93 %.

Esquema 7.

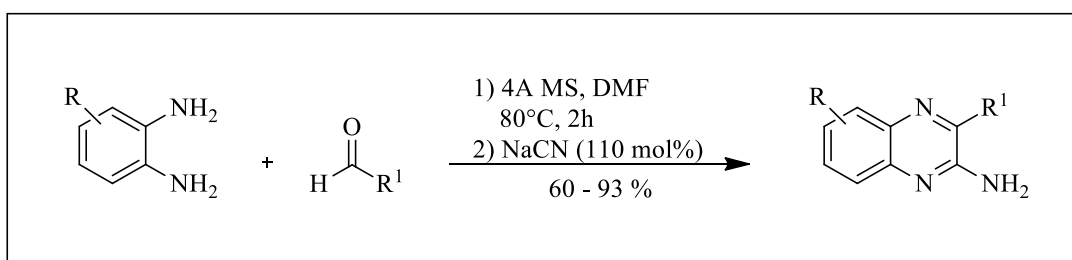


Os derivados 2-aminopiridinas e 2-aminopirimidinas utilizados neste trabalho foram obtidos comercialmente.

Ainda, analisando os diversos azoheterociclos 2-amino substituídos, as 2-aminoquinoxalinas são consideradas uma das mais importantes da classe das quinoxalinas, devido a importantes atividades biológicas²² e potenciais aplicações como blocos precursores de fármacos em reações multicomponentes.²³

O método convencional para a síntese de 2-aminoquinoxalinas envolve a condensação de orto-fenilendiaminas e compostos α -carbonil ésteres levando a formação de quinoxalinonas. Subsequentemente seguido de uma reação com POCl₃, a mesma proporciona a formação de 2-cloroquinoxalinas, que por sua vez, são convertidas em aminoquinoxalinas através de reações de substituição nucleofílica.²⁴ No entanto, em 2014 Cho e colaboradores²⁰ desenvolveram uma metodologia *one-pot*, na qual através de uma reação multicomponente de orto-fenilendiaminas, aldeídos e isocianeto foram obtidas as respectivas 2-aminoquinoxalinas em rendimentos de 60 – 93 % (Esquema 8).

Esquema 8.



Como já citado anteriormente, grupos 2-amino substituídos podem transformar-se em diferentes compostos amídicos através de reações de acilação, com diferentes cloretos de acila

²² Gonzalez, M.; Cerecetto, H. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2012**, *22*, 1289.

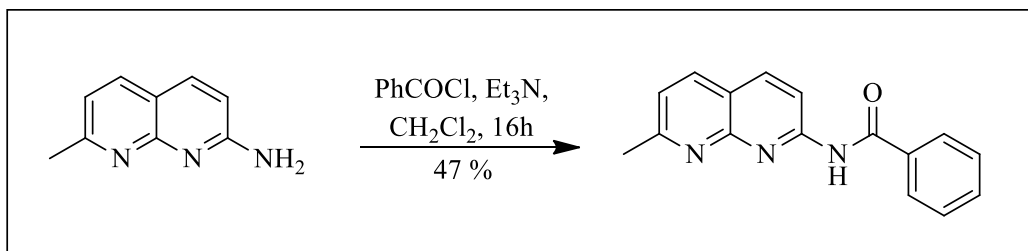
²³ Domling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.

²⁴ Hara, H.; Van der Plas, H. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1285.

²⁰ Cho, Y-H.; Kim, K-H.; Cheon, C-H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 901.

conforme descrito por Fenlon e colaboradores em 1993.²⁵ Pelizzaro e colaboradores²⁶ em 2011 promoveram a síntese de *N*-(7-metil-1,8-naftiridin-2-il)benzamida através da reação de 7-metil-1,8-naftiridin-2-amina com cloreto de benzoíla, trietilamina e diclorometano para a obtenção da respectiva benzamida (Esquema 9).

Esquema 9.



Assim como sistemas naftiridínicos, derivados de *N*-piridinilbenzamidias e *N*-pirimidinilbenzamidias também podem ser vistos como potenciais blocos precursores na síntese de compostos difluór-organoboro. Diversas são as metodologias descritas na literatura para a síntese dessas estruturas, as mesmas variam de métodos convencionais como a reação de Schmidt,^{27,28} na qual promove a conversão de cetonas em amidias utilizando HN₃ (ácido hidrazóico) ou através da reação de Schotten-Baumann empregando aminas primárias e cloretos ácidos,²⁹ ou ainda outras mais recentes que empregam a utilização de catalisadores de cobre.³⁰

No entanto, no trabalho realizado por Devi e colaboradores¹⁹ em 2016, foi proposta a síntese de benzamidias utilizando uma metodologia economicamente viável, sem a utilização de metais. Desta forma foi realizada a amidação oxidativa de aldeídos empregando H₂O₂ aq. onde um aldeído é acoplado com aminas para gerar amidias sob condições brandas, as reações ocorreram em meio aquoso, por um período de 4 horas à 80°C, com rendimentos que variaram de 42 – 93%. (Esquema 10).

²⁵ Fenlon, E. E.; Murray, T. J.; Baloga, M. H.; Zimmerman, S. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6625.

²⁶ Pellizzaro, M. L.; McGhee, A. M.; Renton, L. C. Nix, M. G.; Fisher, J. Turnbull, W. B.; Wilson, A. J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14508.

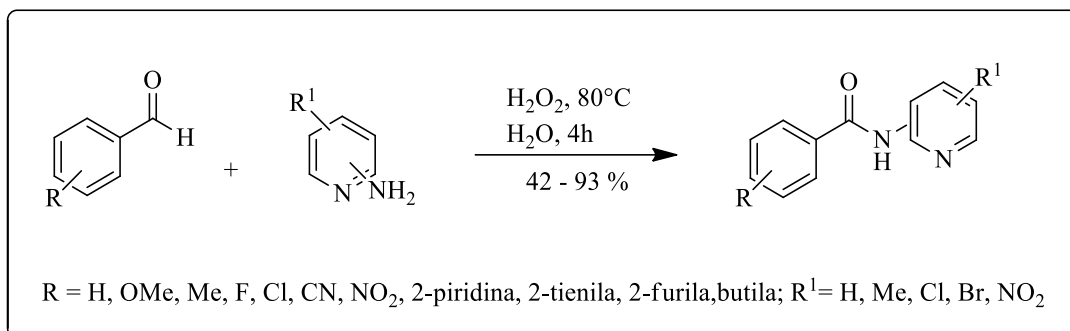
²⁷ Li, J. J. *Name Reactions*, New York: Springer Berlin Heidelberg, 2006.

²⁸ Baumann, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A/B*, **1886**, *19*, 3218.

²⁹ Yang, S.; Yan, H.; Ren, X.; Shi, X. X.; Li, J.; Wang, Y.; Huang, G. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 6431

³⁰ Subramanian, P.; Indu, S.; Kaliappan, K. P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6212.

Esquema 10.



Desta forma, estes sistemas apresentaram-se como potenciais precursores em reações de derivatizações, podendo serem realizadas reações de *N*-acilação, com diferentes reagentes acilantes, tornando-se assim peças-chaves para a síntese de novos compostos difluor-organoboro.

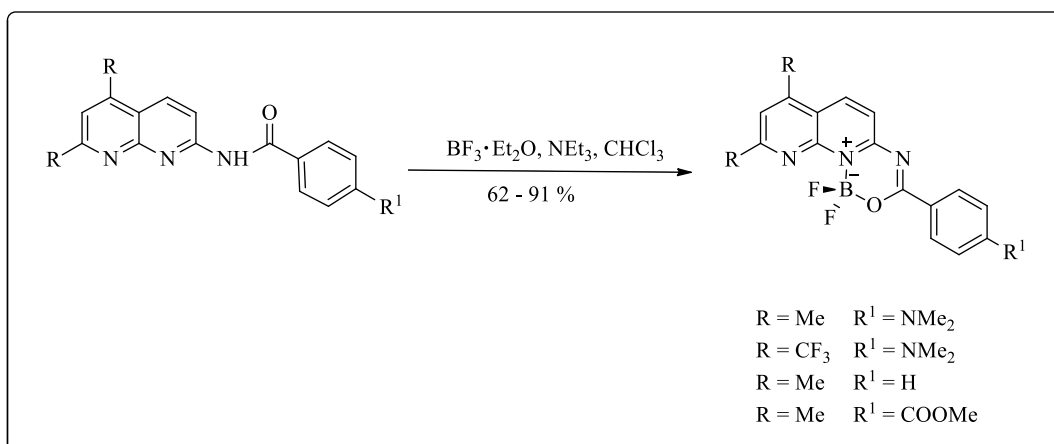
2.2 Síntese de compostos difluor-organoboro a partir de azaheterociclos

Pesquisadores têm demonstrado grande interesse na síntese de compostos difluor-organoboro, principalmente pela sua ampla aplicação, visto que estas estruturas apresentam características fluorescentes, de emissões que vão desde a região do azul até próximo ao infravermelho. Assim, uma série de compostos difluor-organoboro e derivados vêm sendo desenvolvidos, juntamente com o estudo de suas diversas propriedades fotoluminescentes.³¹

Dentre essas novas estruturas sintetizadas destacam-se os compostos naftiridínicos-BF₂, como os sintetizados por Wu e colaboradores em 2012.³¹ Neste trabalho os autores propuseram o uso de derivados 1,8-naftiridínicos funcionalizados com o grupamento benzamida com variações de substituintes na posição 4 no anel aromático, como restrição este trabalho apresenta somente substituintes iguais na porção naftiridínica. As benzamidas derivadas foram submetidas a reação com BF₃·Et₂O, Et₃N e clorofórmio por 24 horas e os produtos foram obtidos com rendimentos de 62 – 91% (Esquema 11).

³¹ Wu, Y.-Y.; Chen, Y.; Gou, G.-Z.; Mu, W.-H.; Lv, X.-J.; Du, M.-L.; Fu, W.-F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5226.

Esquema 11.



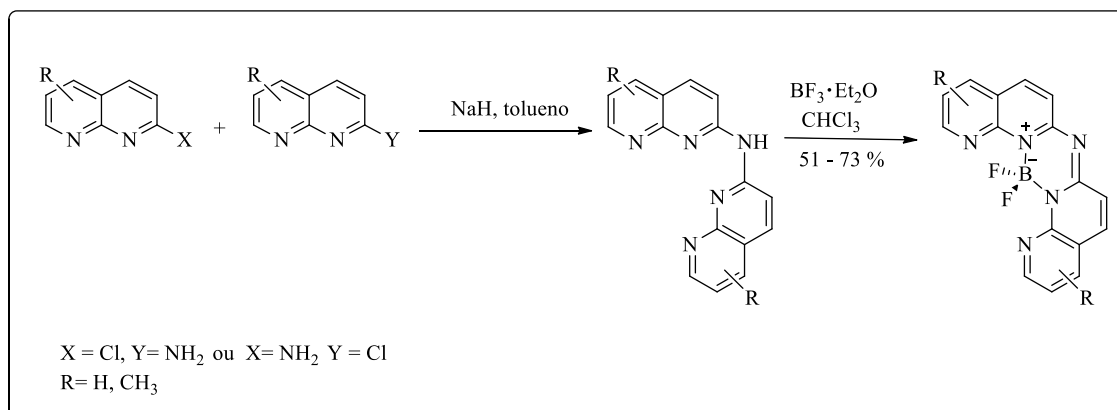
Neste trabalho foram realizados estudos fotofísicos e foram observados grandes Deslocamentos Stokes (162 nm quando $\text{R} = \text{CF}_3$, $\text{R}^1 = \text{NMe}_2$), com valores de emissão na região de 392 – 642 nm.

As densidades eletrônicas para os orbitais HOMO e LUMO dessas estruturas foram determinadas e apresentaram-se deslocalizadas sobre toda a molécula, no entanto, nas estruturas contendo o substituinte 4-dimetilamino fenil, estas densidades mostraram-se localizadas principalmente sobre este respectivo grupo.

No mesmo ano, Quan e colaboradores³² promoveram a síntese de compostos naftiridínicos- BF_2 . O sistema precursor deste trabalho foi obtido através da reação entre dois sistemas 1,8-naftiridínicos diferentes utilizando NaH em tolueno. Após obtenção deste bloco contendo dois grupos naftiridínicos, este foi submetido a reação com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ em clorofórmio e os produtos foram obtidos com rendimentos de 51 – 73 % (Esquema 12). Os compostos naftiridínicos- BF_2 obtidos apresentaram emissões na região do azul, (em solução de diclorometano), com valores de rendimentos quânticos que variaram de $\Phi = 0,72 - 0,87$. Pequenos valores de deslocamentos Stokes foram observados.

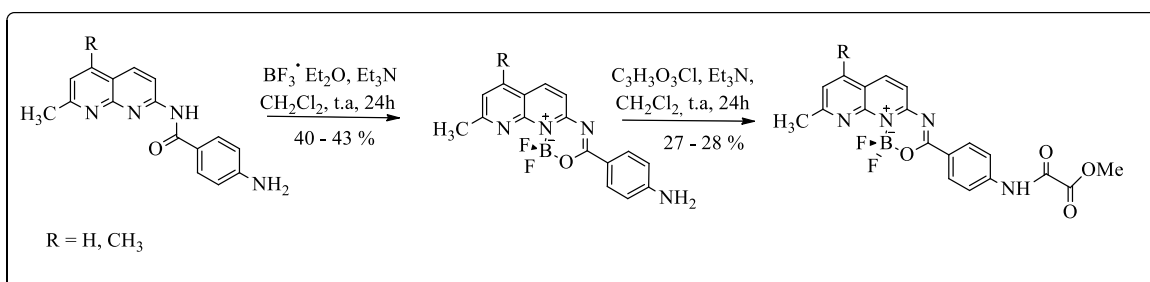
³² Quan, L.; Chen, Y.; Jun, X. Lv.; Fu, W. F. *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 14604.

Esquema 12



Em 2015, Wu e colaboradores³³ promoveram a síntese de complexos 1,8 naftiridínicos (Esquema 13) para utilização como sondas de detecção altamente seletiva de íons fosfóricos. Em trabalhos anteriores foi relatado que a presença do grupo metóxi oxalil apresentou-se como um efetivo sensor, desta forma o interesse de adição desse grupo a esses sistemas.³⁴ Os autores observaram que com a adição deste grupo houve uma diminuição na fluorescência, no entanto, frente a testes de impregnação em células *HeLa* e *C. elegans* para detecção in vivo estes complexos apresentaram grande potencial.

Esquema 13.

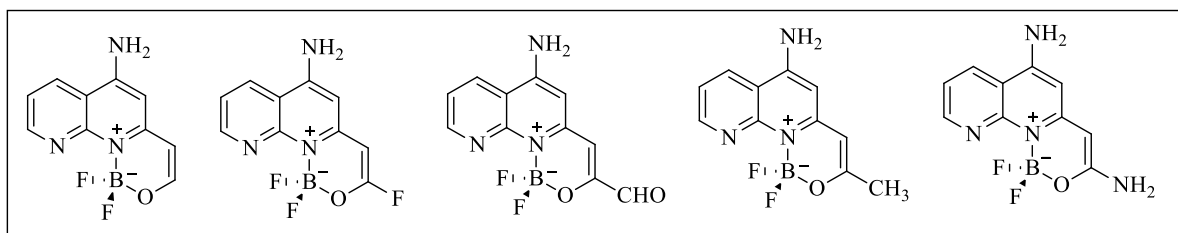


³³ Wu, G. F.; Xu, Q. L.; Guo, L. E.; Zang, T. N.; Tan, R.; Tao, S. T.; Ji, J. F.; Hao, R. T.; Zhang, J. F.; Zhou, Y. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5034.

³⁴ Guo, L. E.; Zhang, J. F.; Liu, X. Y.; Zhang, L. M.; Zhang, H. L.; Chen, J. H.; Xie, X. G.; Zhou, Y.; Luo, K.; Yoon, J. *Anal. Chem.*, **2015**, *87*, 1196.

Mais recentemente, em 2018 Sutradhar e Misra³⁵ promoveram a síntese e estudo das propriedades fotofísicas de compostos difluor organoboro naftiridinil substituídos (Esquema 14). Neste estudo os autores realizaram a variação de diferentes substituintes na posição 3 do composto, empregando grupos doadores e retiradores de elétrons, com o intuito de avaliar a influência destes grupos nas propriedades eletrônicas e fotofísicas.

Esquema 14.



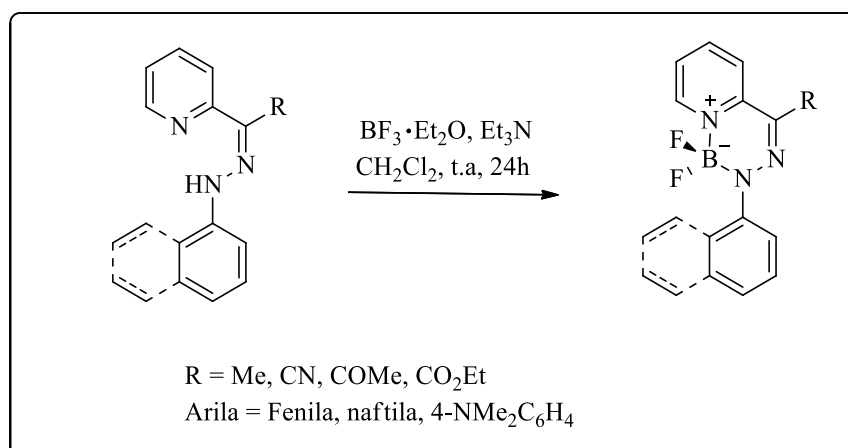
Os valores de emissão foram obtidos através de cálculos computacionais, os mesmos foram feitos em fase gasosa e considerando diclorometano como solvente. Considerando os valores obtidos para a utilização de diclorometano, foram observados valores de emissão na faixa de 421 – 477 nm, e os Deslocamentos Stokes variaram de 49 a 98 nm. Foi observado que os substituintes com caráter doador de elétrons CH₃ e NH₂ deslocaram o espectro de emissão para região de menor energia. Os valores de energia entre os orbitais de fronteira HOMO-LUMO também foram obtidos, e entre as cinco moléculas a maior diferença observada foi de 3,90 eV (molécula substituída com átomo de flúor), já menores valores de energia entre os respectivos orbitais foram constatados quando a molécula continha os grupos amina e metil substituídos.

Assim como derivados 1,8-naftiridínicos substituídos, sistemas piridinil também tem sido utilizados como blocos precursores na síntese de compostos difluor-organoboro. Em 2012, Yang e colaboradores³⁶ realizaram a síntese e estudo de emissão de compostos hidrazonas-BF₂. Os compostos foram sintetizados utilizando hidrazonas com BF₃·Et₂O e Et₃N em diclorometano por 24 horas (Esquema 15). Quando avaliadas as propriedades fotofísicas dos compostos sintetizados o derivado com grupo substituinte R=ciano apresentou valores maiores de rendimento quântico ($\Phi = 0,52$) e de emissão (545 nm) quando em solução de diclorometano.

³⁵ Sutradhar, T.; Misra, A. *J. Phys. Chem. A* **2018**, *122*, 4111.

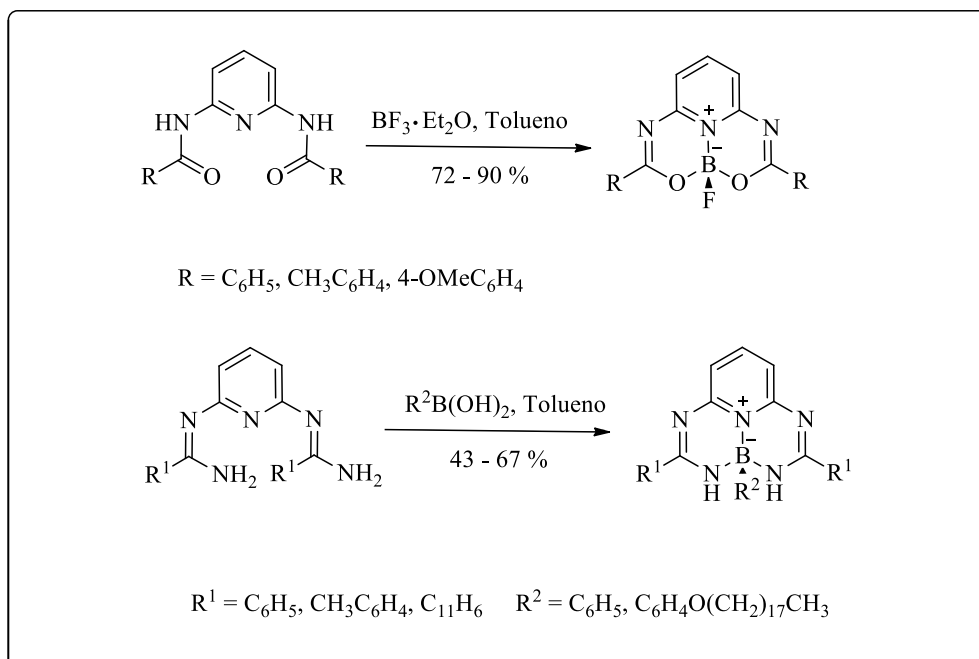
³⁶ Yang, Y.; Su, Y.; Carrol, C. N.; Aprahamian, I. *Chem. Sci*, **2012**, *3*, 610.

Esquema 15.



A síntese de compostos organoboro através da reação de derivados de 2,6-diaminopiridinas como bloco precursor central (Esquema 16) foi descrita em 2013 por Glotzbach e colaboradores.¹⁴ Neste trabalho foi relatado a síntese de compostos a partir de sistemas ligantes NNN- ou ONO- com bons rendimentos (72 – 90 %).

Esquema 16.



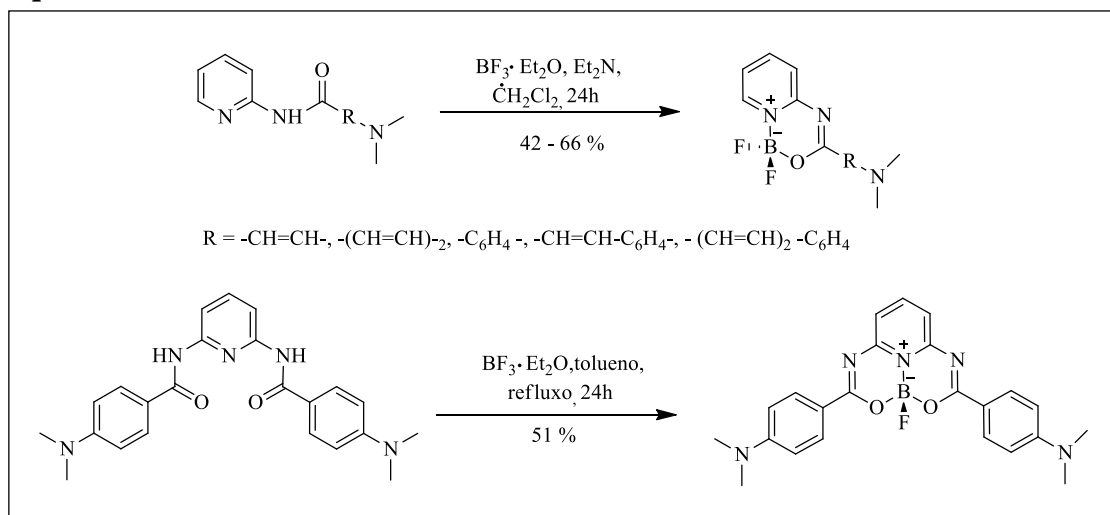
¹⁴ Glotzbach, C.; Kauscher, U.; Voskuhl, J.; Seda Kehr, N.; Stuart, M. C. A.; Frohlich, R.; Galla, H. J.; Ravoo, B. J.; Nagura, K.; Saito, S.; Yamaguchi, S.; Wurthwein, E-U. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4410.

Nos testes fotofísicos, os complexos obtidos a partir de ligantes ONO- apresentaram valores de absorção na faixa de 394 – 399 nm e de emissão em 456 – 457 nm. O maior valor de rendimento quântico ($\Phi = 0,39$) foi observado quando substituinte R = 4-OMeC₆H₄. Já para os complexos proveniente de ligantes NNN- observou-se valores de absorção que variaram de 435 – 440 nm, e de emissão na faixa de 508 – 513 nm, enquanto os valores de rendimentos quânticos variaram ente $\Phi = 0,13 – 0,21$.

Os autores salientaram a importância de um substituinte alquílico no átomo de boro, visto que este apresentou estabilidade térmica e química. Sendo que o mesmo pode permitir a introdução de grupos funcionais, e pode ser utilizado como marcador de membranas celulares. Estas estruturas geralmente apresentam baixa citotoxicidade e capacidade de se ligar a fosfolípidios, sendo assim, promissoras estruturas para utilização em novos experimentos *in vivo*.

Em 2016, Grabarz e colaboradores³⁷ promoveram a síntese e o estudo fotofísico de sistemas piridinil difluór-organoboro (Esquema 17), no qual variaram os diferentes grupos espaçadores entre este sistema e o grupo NMe₂, grupo fortemente doador de elétrons, já conhecido por conferir interessantes propriedades fotofísicas nestas estruturas.

Esquema 17.



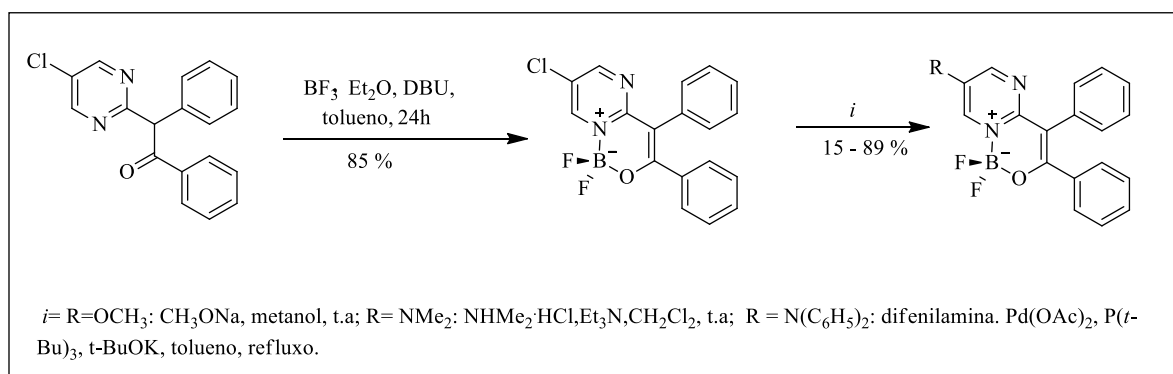
Neste trabalho, foram observados valores de emissão na faixa de 382 – 595 nm, e rendimentos quânticos de fluorescência na faixa de 0,098 – 0,685. Os autores constataram que o aumento do comprimento de conjugação- π levou a um efeito batocrômico (deslocamento

³⁷ Grabarz, A. M.; Laurent, A. D.; Jedrzejewska, B.; Zakrzewska, A.; Jacquemin, D.; Osmialowski, B. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2280.

para regiões de maiores comprimentos de onda) de absorção e emissão, e que ocorreu diminuição dos rendimentos quânticos de fluorescência.

Dentre os diversos tipos de compostos difluor organoboro, os que apresentam pirimidinas-BF₂ também tem ganhado destaque devido as suas propriedades fluorescentes, em 2016 Qi e colaboradores³⁸ realizaram a síntese desses sistemas (Esquema 18), promovendo a variação de substituintes no anel pirimidínico. Os autores realizaram também estudos fotofísicos e das propriedades destas estruturas no estado sólido. Os resultados encontrados foram promissores indiciando assim o potencial uso destas estruturas como materiais emissivos no estado sólido.

Esquema 18.

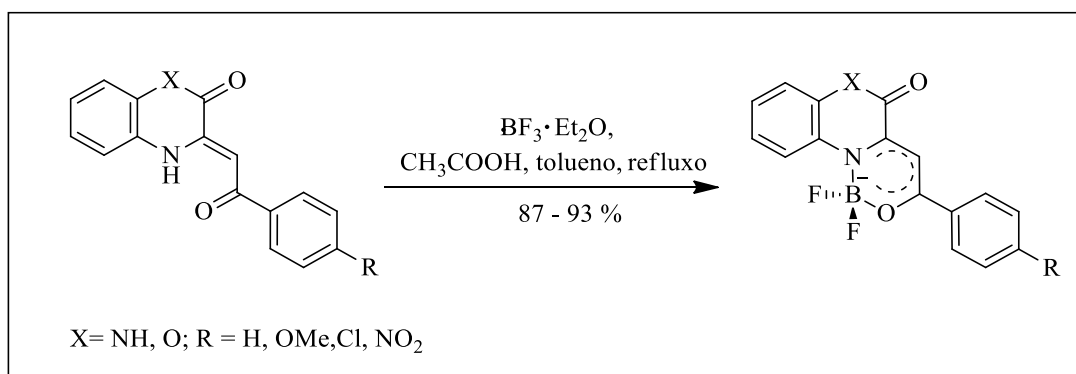


Da mesma forma, sistemas contendo grupos quinoxalínicos vêm sendo explorados, como o trabalho descrito por Xia e colaboradores³⁹ em 2008, no qual os autores realizam a síntese de compostos difluor-organoboro através de derivados de quinoxalinas substituídos com 1,3-enaminocetonas (Esquema 19). Neste trabalho foram variados os diferentes grupos substituintes, contendo grupos doadores e retiradores de elétrons. Os testes fotofísicos demonstraram que os valores de comprimento de onda nos espectros de emissão variaram de 481 - 513 nm, e os valores de rendimento quântico de fluorescência foram na faixa de 0,63 – 0,86.

³⁸ Qi, F.; Lin, J.; Wang, X.; Cui, P.; Yan, H.; Gong, S.; Ma, C.; Liu, Z.; Huang, W. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 7278.

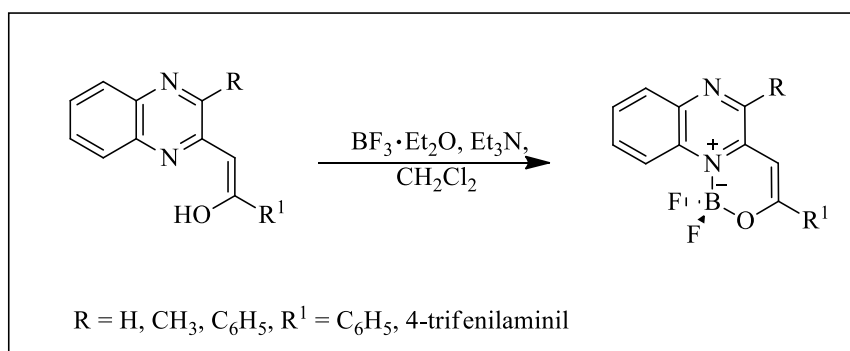
³⁹ Xia, M.; Wu, B.; Xiang, G. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 402.

Esquema 19.



Mais recentemente, em 2015, Liao e colaboradores⁴⁰ promoveram a síntese e estudo fotofísico de compostos difluor-organoboro a partir de quinoxalinas substituídas (Esquema 20). Neste trabalho foram realizados os estudos dessas estruturas em solução e em estado sólido, este último devido a grande aplicabilidade na área de materiais. Os dados observados de emissão de fluorescência em estado líquido demonstraram valores na faixa de 465 – 617 nm, assim como, os valores de rendimento quântico de fluorescência variaram de 0,1 – 0,9.

Esquema 20.



⁴⁰ Liao, C-W.; Rao M., R.; Sun, S-S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2656.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos no desenvolvimento da presente tese.

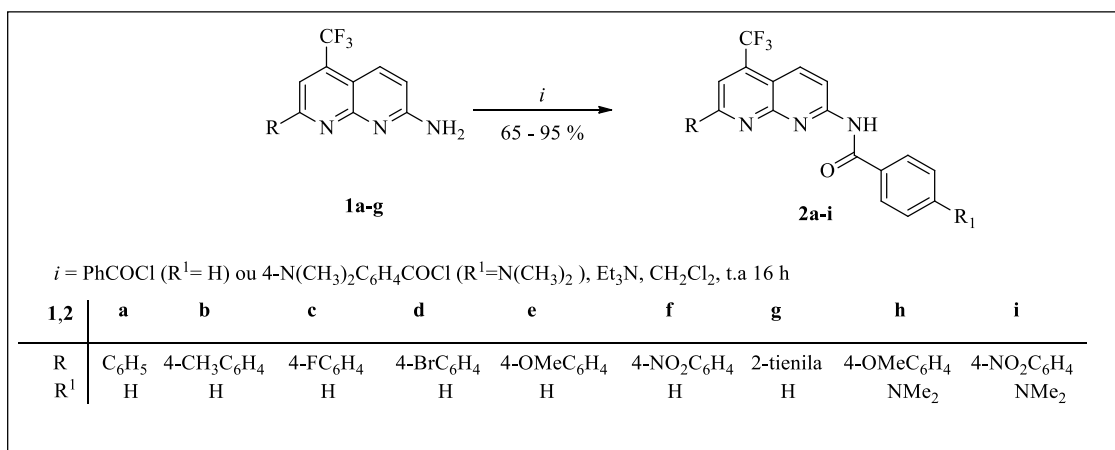
As reações para a síntese dos precursores *N*-acetamida-1,8-naftiridínicos trifluormetilados, bem como dos demais sistemas precursores *N*-piridinil benzamidas e *N*-pirimidinil benzamidas não serão discutidos neste capítulo, visto que já foram anteriormente abordadas.^{18,19}

Para este estudo foram selecionados quatro sistemas heterocíclicos nitrogenados (*N*-1,8-naftiridinil acetamida/benzilamida, *N*-piridinil benzamidas, *N*-pirimidinil benzamidas e *N*-quinoxanilil benzamidas) como blocos precursores para a síntese dos compostos difluór organoboro, os quais serão abordados separadamente. De forma geral, inicialmente será descrita a síntese, purificação e caracterização estrutural dos compostos obtidos. Subsequentemente serão apresentados e discutidos os dados obtidos em cálculos teóricos, bem como nos testes fotofísicos e eletroquímicos, assim como o estudo de interação dessas estruturas com ct-DNA e proteínas (BSA).

3.1 Síntese de *N*-(7-aryl/heteroaryl-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamidas (2a-i)

As reações de formação de amidas, através de amins primárias e cloretos de acila tem sido amplamente descrita na literatura. Desta forma, a síntese das *N*-(7-alkil/heteroaryl-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamidas (**2a-i**) foi realizada de acordo com procedimento descrito por Pelizarro e colaboradores²⁶ em 2011, o qual utilizou as respectivas amins derivadas (**1a-g**) em reações com cloretos ácidos em meio básico. As reações foram acompanhadas por CCD (cromatografia em camada delgada). Através desta metodologia foi possível obter uma série de nove novas benzamidas (**2a-i**) com rendimentos que variaram de 65 – 95 % (Esquema 21).

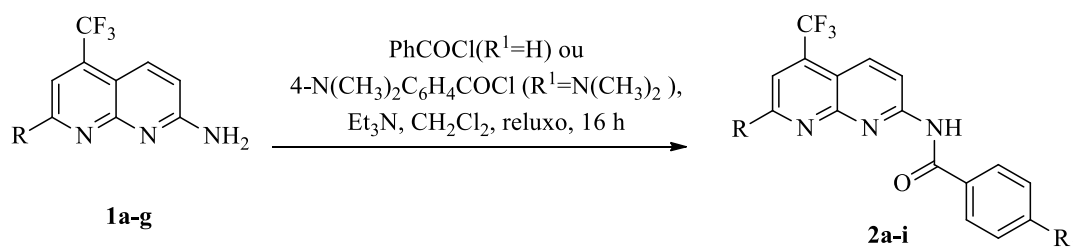
Esquema 21.



3.2 Purificação e identificação espectroscópica dos compostos 2a-i

Os compostos **2a-i**, após isolados do meio reacional foram purificados através de cromatografia em coluna utilizando diclorometano e apresentaram-se como sólidos estáveis ao ar. Após, a caracterização foi realizada através de RMN de ¹H e ¹³C. Os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar da série **2a-i** podem ser observados na Tabela 1.

Tabela 1. Propriedades físicas e rendimentos das benzamidas **2a-i**.



Comp.	R	R ¹	Rend. (%)	Ponto de Fusão (°C)	Análise Elementar (%)		
					Cal./Experim. C	H	N
2a	C ₆ H ₅	H	80	148 – 150	67,17	3,59	10,68
					67,15	3,76	10,89
2b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	80	167 – 168	67,81	3,96	10,31
					67,44	3,95	10,81

Continuação **Tabela 1**. Propriedades físicas e rendimentos das benzamidas **2a-i**

2c	4-FC ₆ H ₄	H	82	213 – 214	64,24	3,19	10,22
					64,49	3,60	10,76
2d	4-BrC ₆ H ₄	H	65	229 – 231	55,95	2,77	8,90
					55,89	2,80	8,91
2e	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	H	92	238 – 240	65,25	3,81	9,92
					65,01	4,04	9,75
2f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	84	278 – 280	60,28	2,99	12,78
					60,50	3,31	12,40
2g	2-tienila	H	95	239 – 240	60,15	3,03	10,52
					60,03	3,21	10,32
2h	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	84	126 – 128	64,37	4,54	12,01
					64,61	4,74	11,65
2i	4-NO ₂ C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	66	278 – 280	59,88	3,77	14,55
					59,32	3,37	14,50

Dos compostos **2a-i** demonstrados na Tabela 1, os que apresentaram maiores rendimentos foram os compostos substituídos com grupo doadores de elétrons **2e** (R= 4-OCH₃C₆H₄, 92%) e **2g** (R = 2-tienila, 95 %) enquanto o de menor rendimentos foi com substituinte retirador de elétrons **2d** (R =4-BrC₆H₄, 65 %). Este fato pode ser explicado devido a reatividade do precursor naftiridínico, no qual aqueles que contém a presença de grupos doadores de elétrons na posição 7 do anel naftiridínico, deixam o grupo NH₂ mais nucleofílico para o ataque na carbonila do cloreto ácido.

A espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é uma das mais importantes técnicas analíticas utilizada na elucidação de estruturas químicas de moléculas orgânicas e inorgânicas pela interpretação de seus espectros uni e bidimensionais, originados pelos mais diferentes núcleos como, por exemplo, ¹H, ¹³C, ¹⁹F, ¹⁵N, ³¹P e ¹¹B, sendo ¹H e ¹³C os mais utilizados na química orgânica.

A ressonância magnética nuclear é um fenômeno, que pode ser observado para qualquer átomo que contenha spin nuclear diferente de zero. Esses átomos, devido a sua configuração nuclear, possuem propriedades giromagnéticas intrínsecas, devido a seus momentos angulares e magnéticos, que os fazem detectáveis por RMN.

As estruturas dos compostos **2** foram estabelecidas com base nos dados de espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C e na literatura de compostos similares.^{17,18} Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em CDCl₃ ou DMSO-*d*₆, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A título de exemplo da série 2 serão apresentados os dados espectroscópicos da benzamida **2a**.

O espectro de RMN de ^1H registrado em CDCl_3 para o composto **2a** (Figura 6) exibe um duplete na região de 8,90 com constante de acoplamento de 9 Hz relativo ao hidrogênio 4 e um duplo duplete 8,58 ppm com constante de acoplamento de 9 e 2 Hz referente ao hidrogênio 3. Na região de 8,22 ppm, o espectro apresenta um simpleto referente ao deslocamento químico do hidrogênio H-6. Nas regiões de 8,32-8,26 (m, 1H, Ph), 8,10 – 8,07 (m, 2H), 7,66 – 7,61 (m, 1H) e 7,59 – 7,54 (m, 5H) ppm, o espectro mostra os multipletos referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos do substituinte fenila, ligado ao carbono C-7 do esqueleto naftiridínico e à porção amídica. A expansão dos sinais pode ser observada na Figura 7.

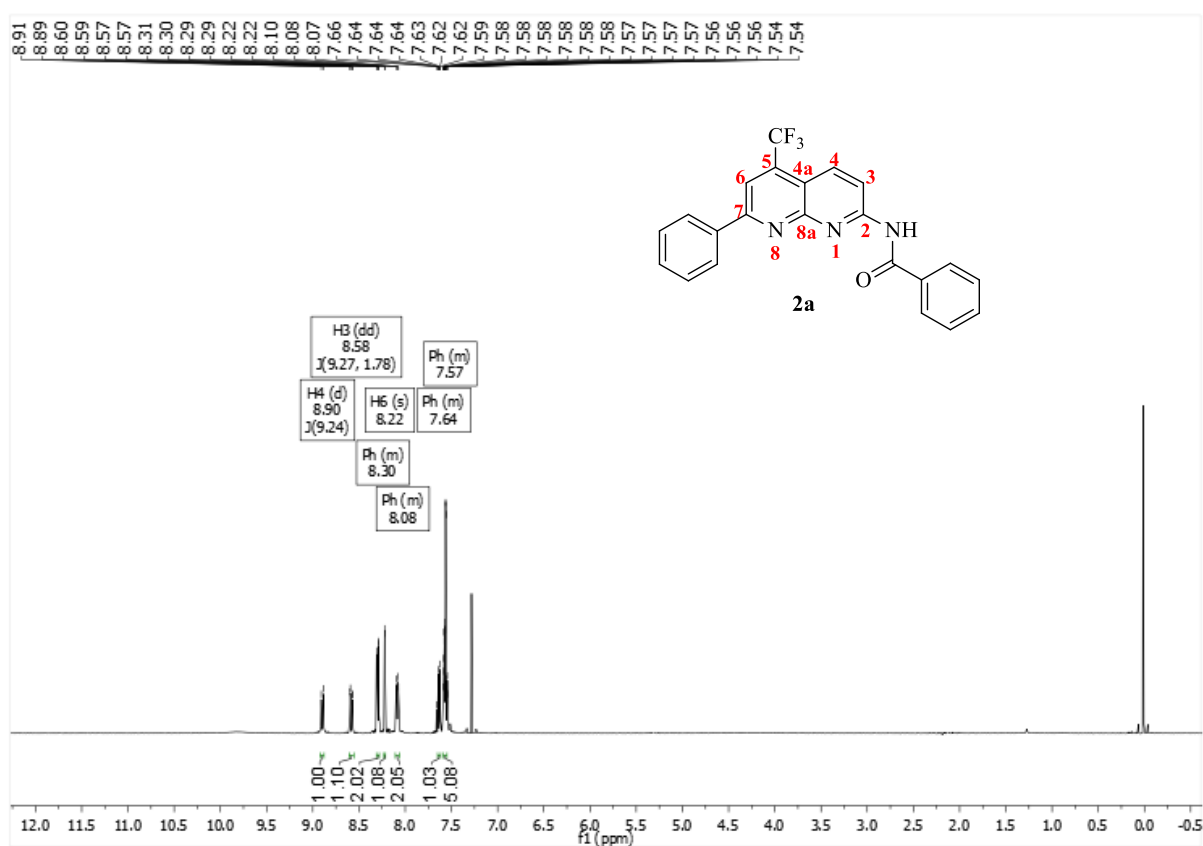


Figura 6. Espectro de RMN ^1H de *N*-(7-fenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida (**2a**) realizados em CDCl_3 .

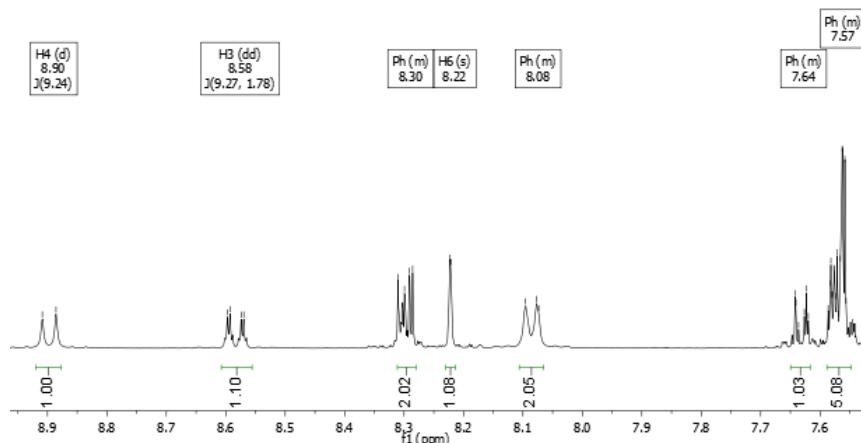


Figura 7. Expansão do espectro de RMN ^1H de *N*-(7-fenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida (**2a**) realizados em CDCl_3 .

A confirmação da estrutura do composto **2a** também foi feita através da análise do espectro de RMN ^{13}C (Figura 8). Na respectiva análise foi notado: a presença do sinal do carbono pertencente à carbonila da amida em 166,4 ppm e, logo na sequência, em 160,8 ppm o sinal referente ao C-7; em 154,5 ppm o sinal referente aos carbonos C-8a e C-2; em 136,9, 136,3, 136,0, 131,2, 129,1, 129,0, 127,9 e 116,3 os carbonos aromáticos. Os carbonos 5 e 4 apresentaram-se em 136,3 e 133,1 ppm respectivamente. Os sinais referentes ao deslocamento do grupo trifluormetílico (CF_3) aparecem como um quarteto $^1J = 275$ Hz na região de 121,5 ppm. O deslocamento químico referente aos carbonos 6 e 4a é observado em 115,6 e 114,4 ppm respectivamente.

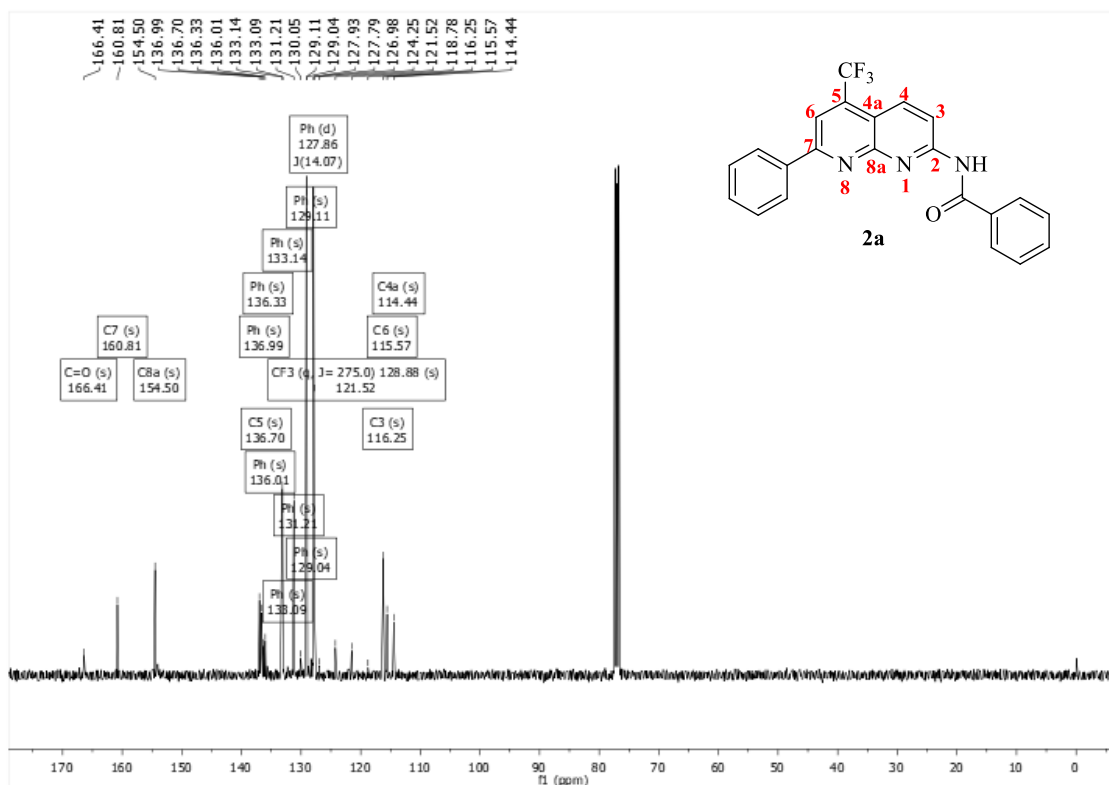


Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de *N*-(7-fenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida (**2a**) realizados em CDCl_3 .

3.3 Análise por Difração de Raio-X

Complementando a caracterização dos compostos desta série foi realizada a determinação estrutural por difração de raios-X em monocristal. O composto **2a** foi cristalizado em um sistema triclinico em grupo espacial P-1. O composto cristalizou-se na forma de um sal, apresentando uma molécula $\cdot\text{HCl}$ em sua estrutura. O ORTEP relativo ao composto **2a** é mostrado na Figura 9.

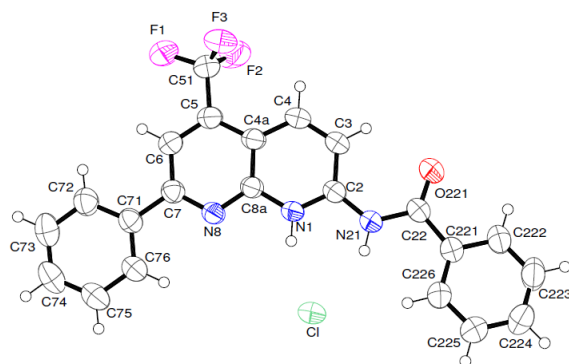


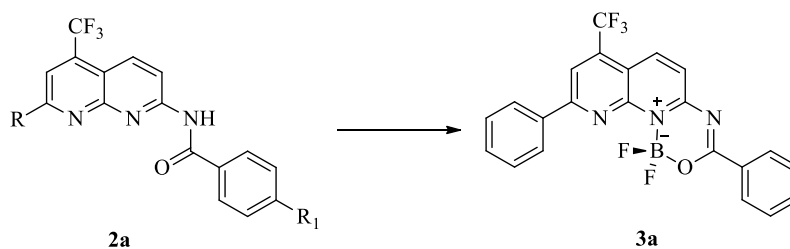
Figura 9. ORTEP do composto *N*-(7-fenil-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida. Os elipsóides foram desenhados em um nível de probabilidade de 50%, e os átomos de H são representados por círculos com raios arbitrários.

3.4 Síntese de 1,1-difluor-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (3a-i)

A partir das *N*-(5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamidias (**2a-i**) sintetizadas anteriormente, foi realizado o estudo para a síntese dos respectivos complexos-BF₂. Inicialmente foi utilizado procedimento já descrito na literatura para compostos análogos. A utilização de excesso dos reagentes BF₃·Et₂O e Et₃N com relação aos respectivos precursores é bem relatado na literatura.³¹ Com a finalidade de otimizar as melhores condições reacionais para este sistema, foram variados os seguintes parâmetros: quantidades de solvente, proporção dos reagentes, e tempos reacionais. A variável temperatura não foi modificada, visto que a formação do produto ocorre à temperatura ambiente com bons rendimentos. Para os respectivos testes foi utilizada a benzamida precursora **2a** (R=C₆H₅, R¹= H), sendo que os resultados encontrados estão descritos na Tabela 2. Na entrada 1 foi utilizada metodologia conforme descrito na literatura,³¹ e foi obtido 56 % de rendimento. Na busca das melhores condições, inicialmente foi variado o volume de solvente, reduzindo de 90 mL para 60 mL (entrada 2) foi observado que não houve uma grande variação de rendimento, desta forma, para os demais testes foi empregado este volume reduzido. Como inconvenientemente, mesmo após o *work-up* da reação foi observada a presença de Et₃N no meio, desta forma foi realizada a redução da quantidade da mesma no meio reacional (entradas 3 e 4). Nestes testes, foi observado que reduzindo a quantidade de 2 mL para 1,5 mL não houve mudanças significativa no rendimento da reação e melhorou o processo de purificação. Para verificar a importância do tempo reacional, foram realizados testes em 16 h (entrada 5) e 30 h (entrada 6)

nos quais, reduzindo o tempo foi observado queda no rendimento reacional e aumentando o mesmo não foi observada modificação. Desta forma, foi determinada como melhor condição reacional a entrada 3, no qual foi empregado 60 mL de solvente, 2mL de BF₃·Et₂O e 1,5 mL de Et₃N, em um tempo reacional de 24h.

Tabela 2. Condições reacionais otimizadas para a síntese dos compostos **3**.



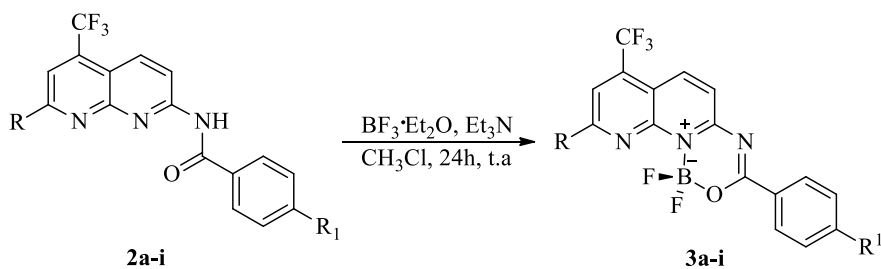
Entrada ^a	Volume de solvente (mL)	Volume BF ₃ ·Et ₂ O:Et ₃ N (mL)	Tempo reacional (h)	Rendimento (%)
1	90	2,5 : 2,5	24	56
2	60	2,5 : 2,5	24	57
3	60	2,5 : 1,5	24	58
4	60	2,5 : 1,0	24	52
5	60	2,5 : 1,5	16	48
6	60	2,5 : 1,5	30	57

[a] reações realizadas com 1 mmol de **2a** em CHCl₃ anidro, t.a.

3.5 Purificação e identificação espectroscópica dos compostos **3a-i**

Os compostos **3a-i**, após isolados do meio reacional foram purificados através de cromatografia em coluna utilizando diclorometano e apresentaram-se como sólidos estáveis ao ar. Após, a caracterização foi realizada através de RMN de ¹H, ¹³C, ¹⁹F, ¹¹B e ¹⁵N. Os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar da série **3a-i** podem ser observados na Tabela 3.

Tabela 3: Rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos complexos **3a-i**.



Comp.	R	R ¹	Rend. (%)	Ponto de Fusão (°C)	Análise Elementar (%)		
					Cal./Experim. C	H	N
3a	C ₆ H ₅	H	58	225 – 227	59,90 60,06	2,97 2,98	9,52 9,38
3b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	50	258 – 260	60,69 60,89	3,32 3,40	9,23 9,26
3c	4-FC ₆ H ₄	H	54	276 – 278	57,55 57,67	2,63 2,90	9,15 9,02
3d	4-BrC ₆ H ₄	H	51	225 – 227	50,81 50,96	2,33 2,57	8,08 8,11
3e	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	H	65	260 – 262	58,63 58,45	3,21 3,17	8,92 8,84
3f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	50	273 – 275	54,35 54,03	2,49 2,61	11,52 11,15
3g	2-tienila	H	61	264 – 266	53,72 53,48	2,48 2,48	9,40 9,22
3h	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	60	210 – 212	58,39 58,73	2,10 2,21	10,89 10,61
3i	4-NO ₂ C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	51	303 – 305	54,47 54,63	3,24 3,44	13,23 13,13

Conforme pode ser observado na Tabela 3, os rendimentos dos complexos **3a-i** variaram de 50 – 65 %. Comparando os valores de rendimento considerando os diferentes grupos R substituintes na porção naptiridínica, foi observado que compostos contendo grupos doadores de elétrons como **3e** (R= 4-OCH₃C₆H₄, R¹ = C₆H₅, 65%) e **3h** (R = 4-OCH₃C₆H₄, R¹ = C₆H₄N(CH₃)₂, 60%) apresentaram melhores rendimentos. Enquanto os compostos contendo substituintes retiradores de elétrons, **3f** (R =4-NO₂C₆H₄, R¹ = C₆H₅, 50 %) e **3i** (R =4-NO₂C₆H₄, R¹ = C₆H₄N(CH₃)₂, 51 %) apresentaram menores rendimentos.

Analisando os substituintes do grupo R¹, observou-se que a presença do grupamento C₆H₄N(CH₃)₂ (**3h** e **3i**) não apresentou influência nos rendimentos quando comparado com os respectivos substituintes C₆H₅ (**3e** e **3f**).

As estruturas dos compostos **3** foram estabelecidas com base nos dados de espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C e na literatura de compostos similares.^{18,31} Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em CDCl₃ utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

A título de exemplo da série **3** serão apresentados os dados espectroscópicos e a atribuição dos sinais de RMN de hidrogênio, carbono, flúor, boro e nitrogênio do complexo **3a**. Os demais compostos sintetizados apresentaram o mesmo padrão de sinais, com pequenas variações de deslocamento químico, conforme os respectivos substituintes.

No espectro de RMN de ¹H (Figura 10) foi observado: três dupletos em 8,59, 8,49 e 8,42 ppm com constantes de acoplamento de 9 e 8 Hz referentes aos hidrogênios 6 e aos ligados ao anel aromático; em 8,32 ppm notou-se um simpleto referente ao hidrogênio 8; em 7,68 e 7,55 ppm dois tripletos com constante de acoplamentos iguais a 8 Hz relativos aos hidrogênios dos anéis aromáticos fenila e em 7,60 -7,56 um multiplete referente aos hidrogênios do anel aromático e hidrogênio 5. A expansão dos sinais pode ser observada na Figura 11 .

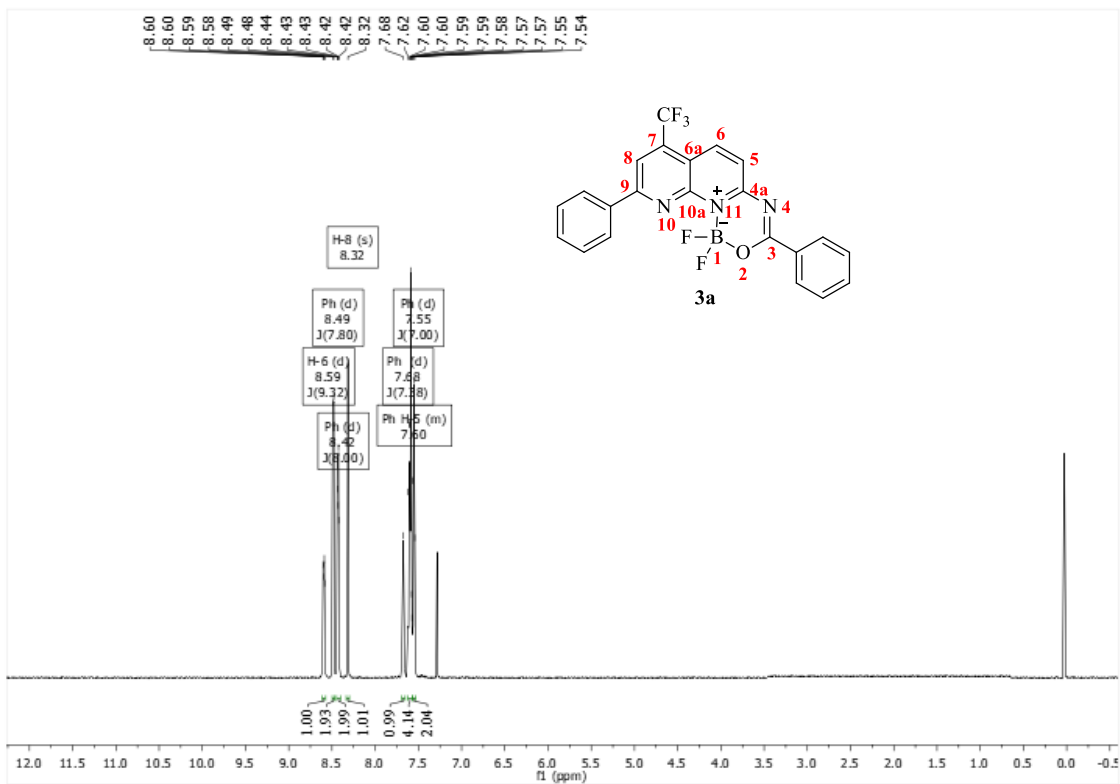


Figura 10. Espectro de RMN ^1H de 1,1-difluor-9-(fenil)-3-fenil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**3a**) realizado em CDCl_3 .

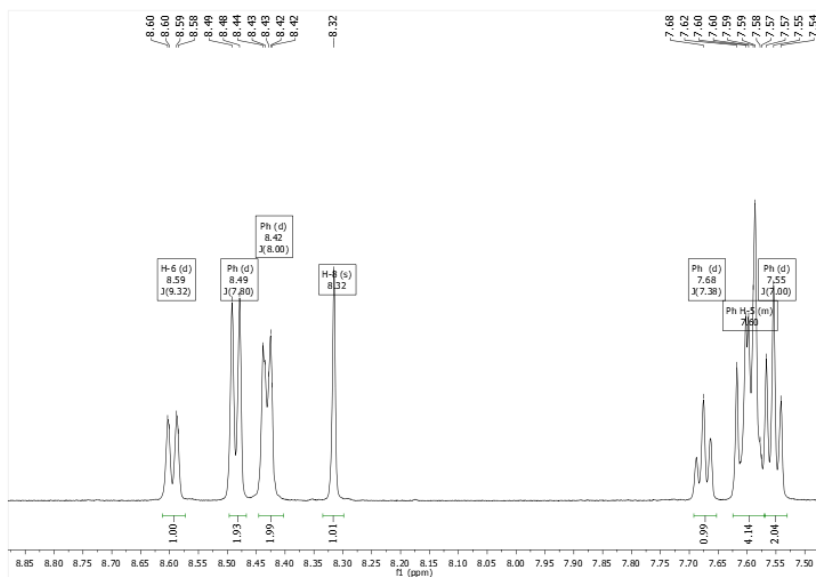


Figura 11. Expansão do espectro de RMN ^1H de 1,1-difluor-9-(fenil)-3-fenil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**3a**) realizado em CDCl_3 .

Na análise de RMN de ^{13}C (Figura 12) foi observado: em campo mais baixo o carbono 3 em 169,4, ppm em seguida, os carbonos 10a e 9a em 160,3 e 159,3 ppm; logo, em 138,5 ppm o sinal referente ao carbono 4a; em 136,2 ppm um quarteto com constante de acoplamento de 32 Hz referente ao acoplamento C-CF₃ à duas ligações de distância referente ao carbono 7; em 134,3 o carbono 6, assim como em 149,4, 131,9, 131,7, 130,4, 128,4, 128,6, 128,4 e 119,9 ppm, os carbonos aromáticos; em 123,5 ppm o quarteto referente ao acoplamento C-F, com constante de acoplamento de 272 Hz; em 115,7 ppm o acoplamento a três ligações de distância C-CF₃ com constante de acoplamento de 5 Hz, referente ao carbono 8, e em 114,9 o sinal referente ao carbono 5.

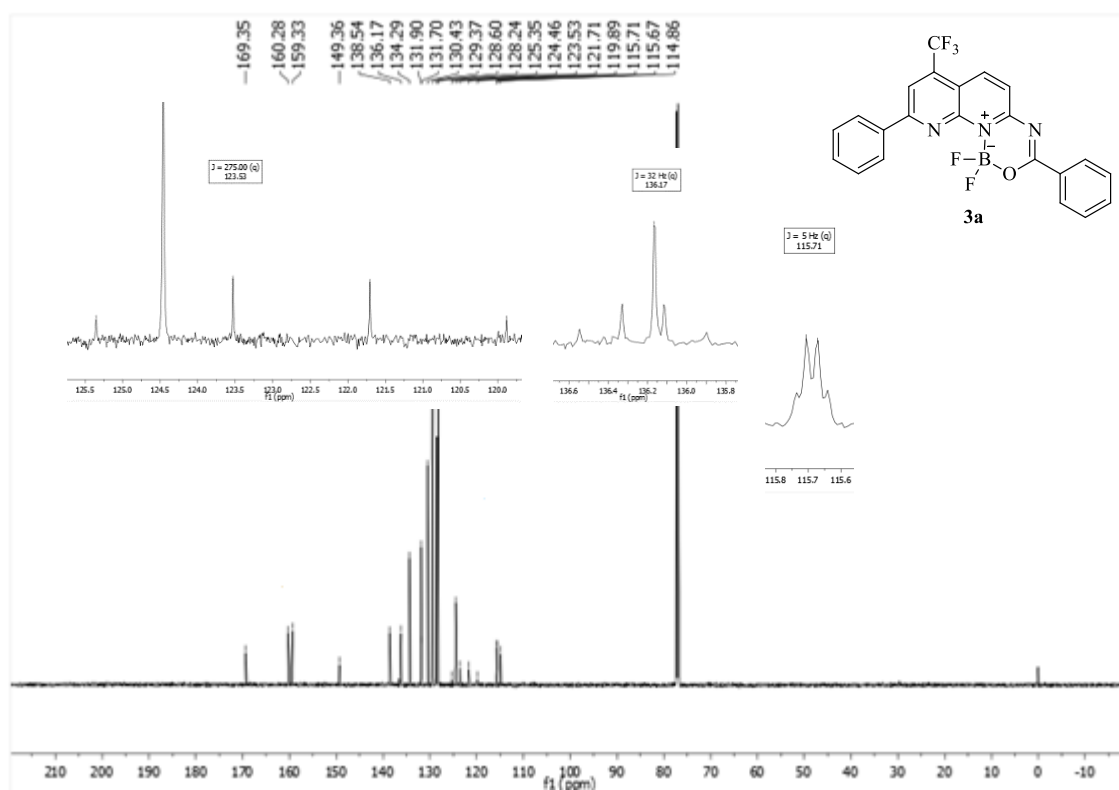


Figura 12. Espectro de RMN ^{13}C de 1,1-difluor-9-(fenil)-3-fenil-7-(trifluormetil)-1H-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-a][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**3a**) realizado em CDCl_3 .

A confirmação estrutural do composto **3a** também foi realizada através da análise do espectro de RMN ^{19}F (Figura 13). Foi notado a presença do sinal referente aos três átomos de flúor do grupo CF_3 em $-60,58$ ppm e em $-130,10$ à $-130,19$ ppm o sinal referente aos dois átomos de flúor ligado ao átomo de boro (BF_2).

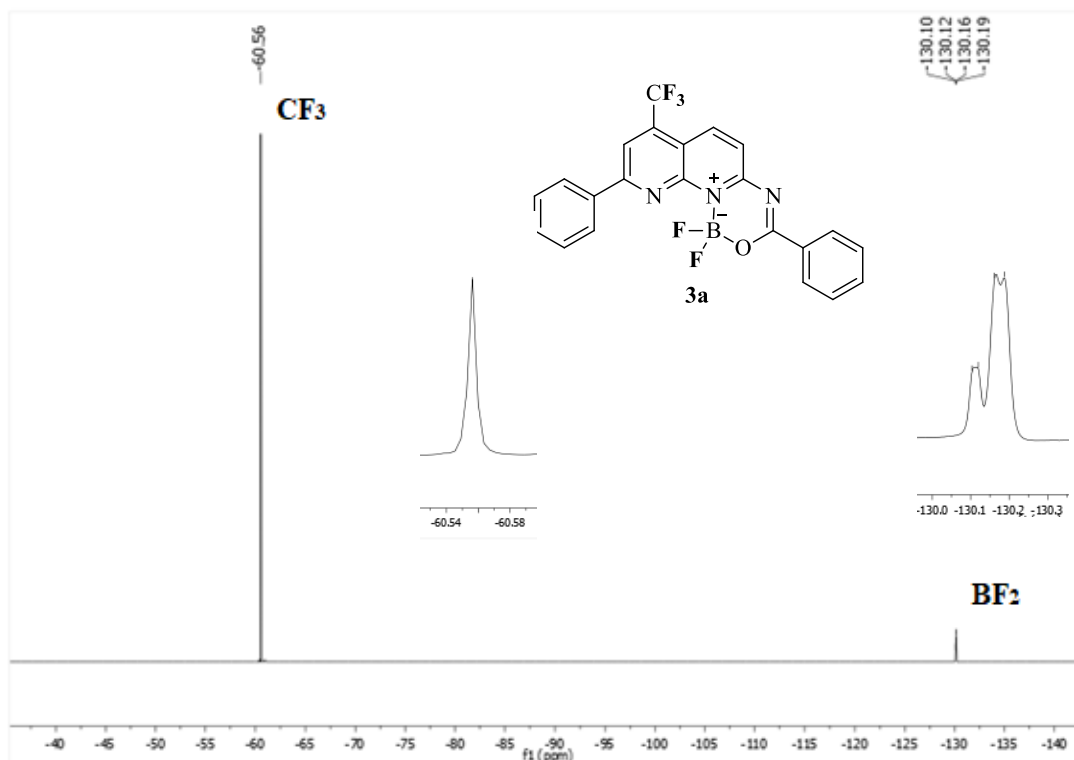


Figura 13. Espectro de RMN ^{19}F de 1,1-difluor-9-(fenil)-3-fenil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**3a**) realizado em CDCl_3 .

Após obtenção dos dados de RMN de ^{19}F da série **3a-i**, foi realizado o cálculo da média dos valores de deslocamentos químicos observados. Sendo assim, o deslocamento químico do grupo BF_2 foi observado em média de $-130,71$ e $-130,74$ ppm, enquanto na literatura²⁹ este valor é de $-131,01$ e $-131,06$ ppm. O grupo CF_3 se apresentou na média de $-60,62$ enquanto na literatura encontra-se o valor de $-60,44$ ppm. Desta forma, os valores observados para esta nova série (**3a-i**) não apresentam diferença significativa comparado com os valores descritos na literatura.³¹

Foi realizada também a análise de RMN de ^{11}B do composto **3a**, (Figura 14) no qual foi observada a presença de um simpleto em $1,20$ ppm referente ao átomo de boro.

Xie e colaboradores⁴¹ relataram que no espectro de RMN de boro de complexos-BF₂, o sinal do mesmo pode aparecer na forma de tripleto, duplo de duplo ou ainda na forma de um multipeto, que se reduz a um simpleto.

O sinal do átomo de boro nas análises dos complexos **3a-i** foram observados na forma de um simpleto. O fato que ocasiona a multiplicidade em algumas análises ocorre devido ao acoplamento do átomo de boro com os átomos de flúor, o que não foi observado nos experimentos dos novos compostos sintetizados.

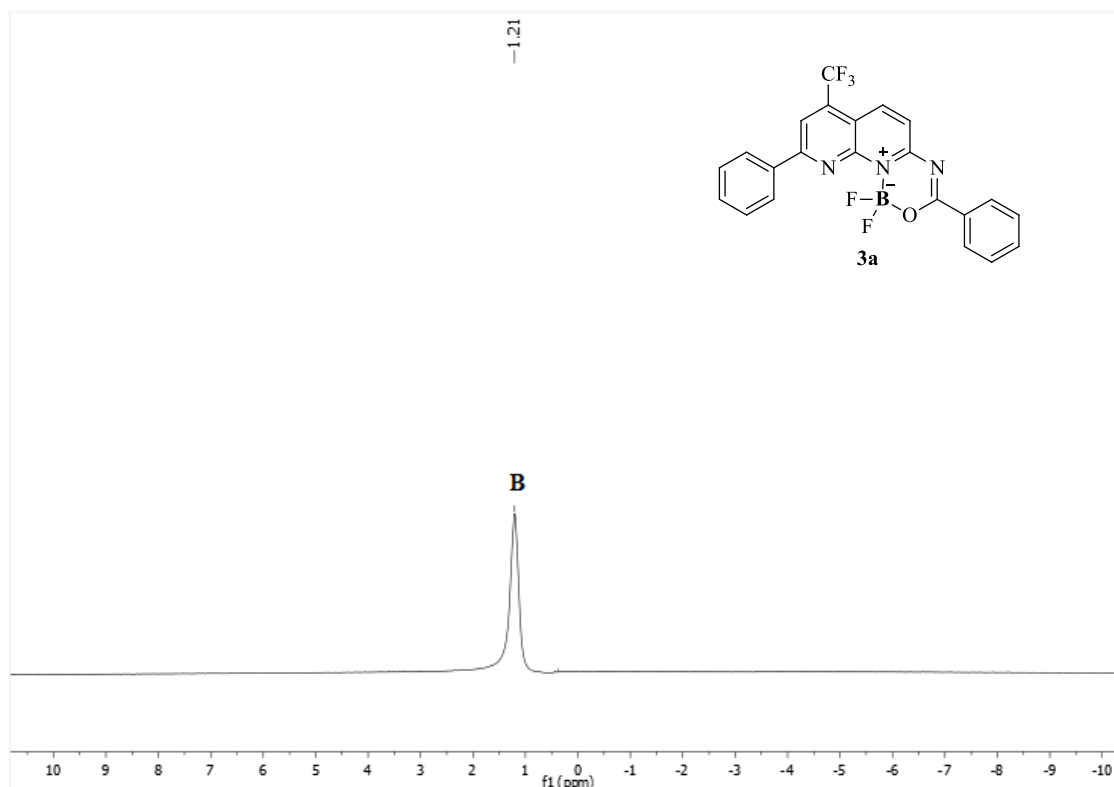


Figura 14. Espectro de RMN ¹¹B de 1,1-difluor-9-(fenil)-3-fenil-7-(trifluormetil)- 1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**3a**) realizado em CDCl₃.

Além de técnicas unidimensionais, é possível a realização de experimentos bidimensionais. Experimentos heteronucleares em duas dimensões, apresentam-se como interessantes técnicas para detecção e identificação de diferentes núcleos. Os métodos bidimensionais heteronucleares são utilizados para assinalar os átomos de hidrogênios ligados a núcleos como o ¹³C, o ¹⁵N e o ³¹P. Os experimentos mais comumente utilizados são:

⁴¹ Xie, X.; Yuan, Y.; Kruger, R.; Bröring, M. *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 1024.

correlação homonuclear (COSY) e os experimentos heteronucleares: Correlação heteronuclear de múltiplo quanta (HMQC), correlação heteronuclear de quantum simples (HSQC) e de correlação heteronuclear através de múltiplas ligações (HMBC).⁴²

Correlações de longa distância entre ressonâncias de diferentes núcleos podem ser registradas pelo experimento de correlação heteronuclear através de múltiplas ligações (HMBC). É uma das técnicas de grande valia para elucidação estrutural, pois permite obter indiretamente as conectividades entre os átomos, podendo contar também com o auxílio dos experimentos HMQC ou HSQC. Os acoplamentos de longo alcance observados no mapa de contornos HMBC fornecem ainda informações sobre a conectividade entre dois grupos que estão ligados apenas por carbonos (que podem não conter átomos de hidrogênios ligados diretamente ao carbono, carbono quaternários) ou heteroátomos (por exemplo, átomos de nitrogênio).

Para complementação dos estudos de ressonância magnética nuclear, foram realizados experimentos em duas dimensões RMN HMBC ^1H - ^{15}N . A partir destes, foi possível realizar a atribuição dos respectivos átomos de nitrogênio. Os espectros de RMN de nitrogênio obtidos, foram através da análise bidimensional. A numeração para atribuição dos respectivos átomos pode ser observada na Figura 15. É importante mencionar que não foram realizados experimentos diretos de RMN de ^{15}N devido à baixa abundância natural deste núcleo, no entanto, foi possível obter os respectivos deslocamentos químicos indiretamente realizando experimentos em duas dimensões.

No espectro de RMN HMBC ^1H - ^{15}N do composto **3a** foi possível identificar os respectivos nitrogênios N4, N10 e N11. Foi observado os acoplamentos: N4 com H5 e H6, a três e quatro ligações de distância respectivamente; N10 com H8 e N11 com H5, ambos a três ligações de distância. (Figura 16).

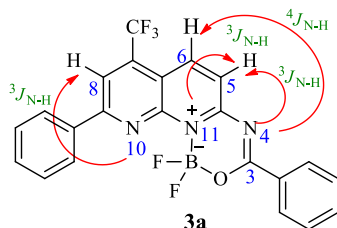


Figura 15. Acoplamentos à duas e três dimensões entre os átomos de hidrogênio e nitrogênio.

⁴² Leal, A. P. F. **Aplicação do Método de Ressonância Magnética Nuclear para identificação e quantificação de polissacarídeos meningocócicos sorogrupos C e W135.** Dissertação de Mestrado, FIOCRUZ – Rio de Janeiro, 2013.

Desta forma, os nitrogênios N10, N4 e N11 apareceram na faixa 296,50, 203,31 e 188,95 ppm respectivamente, (Figura 17) conforme pode ser observado na figura, estes valores estão em conformidade com dados descritos na literatura.⁴³

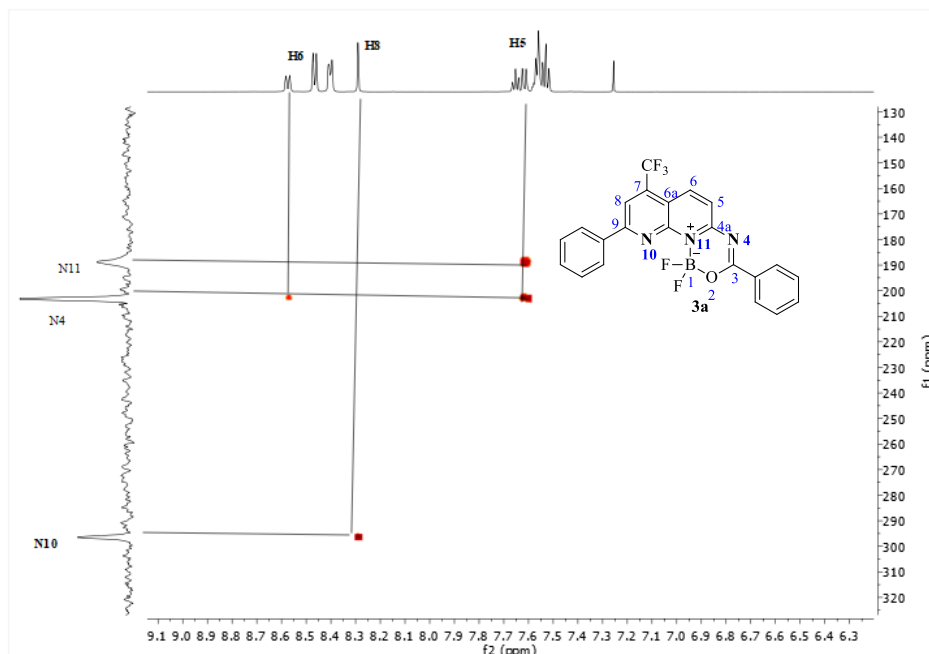


Figura 16. Espectro de RMN HMBC ¹H-¹⁵N do composto **3a**.

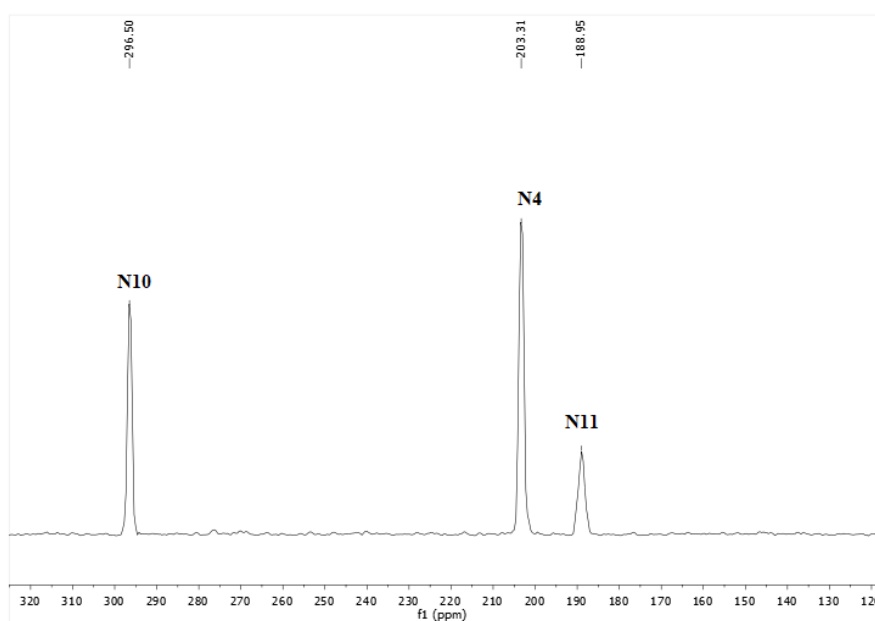


Figura 17. Espectro de ¹⁵N do composto **3a** obtido através do experimento à duas dimensões HMBC.

⁴³ Osmiałowski, B.; Kolehmainen, E.; Behera, B.; Kauppinen, R.; Sievanen, E. *Struct. Chem.* **2011**, *22*, 1143.

3.6 Análise por difração de Raio-X

Complementando a caracterização dos compostos foi realizada a determinação estrutural por difração de raios-x em monocristal. O ORTEP relativo ao composto **3g** é mostrado na Figura 18. O composto **3g** foi cristalizado em uma rede triclínica em grupo espacial P-1.

A molécula apresentou geometria planar, sendo que, somente os átomos de flúor não estão no mesmo plano. O átomo de boro apresentou uma geometria tetraédrica um pouco distorcida com distâncias B-F, B-N e B-O de 1,369(2), 1,586 (2) e 1,481(2) Å respectivamente. Os ângulos de ligação em torno do átomo de boro foram de 107,33 (13)° a 112,45 (14)°. O ângulo diedro entre os átomos N4 – C3 – C31 – C32 é de 3,8° e entre os átomos O2 – C3 – C31 – C32 é 4,1°, o que demonstra uma planaridade do substituinte da posição 3 com o sistema oxadiazaborinino. Estes valores para comprimentos de ligação e ângulos de ligação assemelha-se com os demais complexos-BF₂ descritos na literatura³¹ e podem ser observados na Tabela 4.

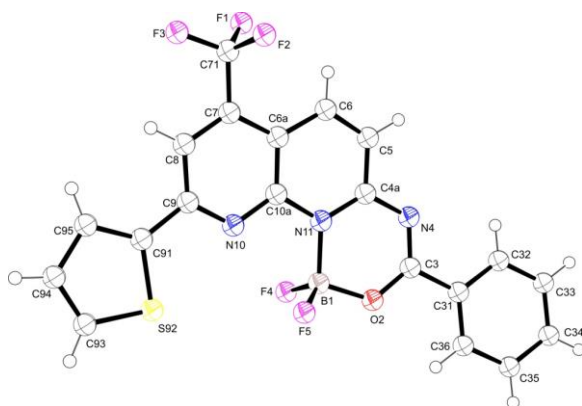


Figura 18. ORTEP do composto 1,1-difluor-3-fenil-9-(2-tienila)-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**3g**) (CCDC 1497181).⁴⁴ Os elipsóides foram desenhados em um nível de probabilidade de 50%, e os átomos de H são representados por círculos com raios arbitrários.

⁴⁴ Os dados cristalográficos para a estrutura de **3g** foram depositados no Banco de Dados Cristalográficos de Cambridge, sob número de depósito CCDC 1497181. Cópias dos dados podem ser obtidas gratuitamente através do endereço eletrônico deposit@ccdc.com.ac.uk.

Tabela 4. Comprimentos e ângulos de ligação entre os átomos do complexo **3g**.

Comprimento de Ligação (Å)	Ângulos de Ligação (°)
B1 – F4 = 1,364	F4-B1-O2 = 106,81
B1 – F5 = 1,371	F5-B1-O2 = 108,99
B1 – O2 = 1,481	F4-B1-N11 = 108,54
B1 – N11 = 1,586	F5-B1-N11 = 109,41
O2 – C3 = 1,305	N11-B1-O2 = 107,33
C3 – N4 = 1,297	F4-B1-F5 = 112,45

3.7 Cálculos Teóricos – Teoria do Funcional Densidade

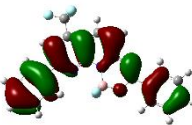
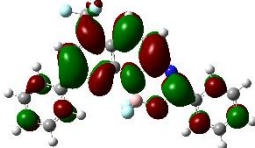
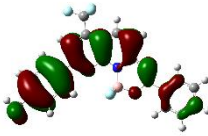
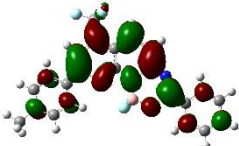
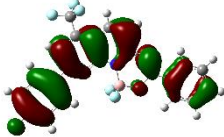
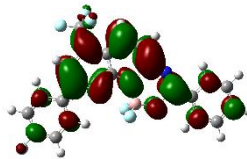
Dentre os principais objetivos da Química Quântica estão o estudo e a previsão das propriedades moleculares, assim como explicar a natureza das ligações químicas. A mecânica quântica teve seu início com a equação de Schrödinger em 1926, e esta equação determina a função de onda quântica de um sistema, seja ele um átomo, uma molécula ou um sólido. No entanto, são poucos os sistemas físicos que possuem soluções analíticas ou numéricas aproximadas por serem computacionalmente inviáveis.

Considerando-se estes interesses a Teoria do Funcional Densidade (DFT – *Density Functional Theory*) surgiu como uma alternativa a métodos *ab initio* e semi-empíricos no estudo de propriedades do estado fundamental de sistemas moleculares. A grande vantagem dos métodos DFT sobre os métodos iniciais é seu custo computacional reduzido (ganho de velocidade e espaço de memória).⁴⁵ Nas derivações das equações do funcional de densidade, nenhum parâmetro necessita ser ajustado ou determinado empiricamente. Assim, este método é útil no estudo de grandes sistemas moleculares, descrevendo de forma realística sistemas orgânicos, inorgânicos, metálicos e semi-condutores. Desta forma, a DFT é utilizada para estudar a estrutura eletrônica (principalmente o estado fundamental) de sistemas de muitos corpos, em particular átomos, moléculas e sólidos. Com esta teoria, as propriedades de um sistema de muitos elétrons podem ser determinadas usando-se funcionais, isto é, funções de outra função, a qual neste caso é a densidade eletrônica.

⁴⁵ David C. Young, *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*, John Wiley & Sons, New York, 2001.

Assim, utilizando o pacote de programas Gaussian 09,⁴⁶ foram realizados os cálculos do DFT dos compostos **3a-i**. Todas as estruturas foram otimizadas no nível de teoria SCRF (PCM) -B3LYP / cc-pVTZ. Ao analisar os dados obtidos (Tabela 5) observou-se que a densidade HOMO e LUMO dos compostos **3a-g** está distribuída de forma uniforme por toda a molécula. No entanto, destacam-se os compostos **3h** e **3i**, nos quais a densidade eletrônica de HOMO está distribuída principalmente sobre o grupamento 4-NMe₂C₆H₄. Foi observado também que estes dois compostos foram os que apresentaram menor diferença de energia entre os orbitais. Constatou-se ainda que não foi observado densidade de carga sobre o grupamentos BF₂ e CF₃. Há relatos na literatura de que grupos dimetilamino e trifluormetil podem provocar aumento e diminuição respectivamente na densidade dos orbitais HOMO e LUMO.⁴⁷

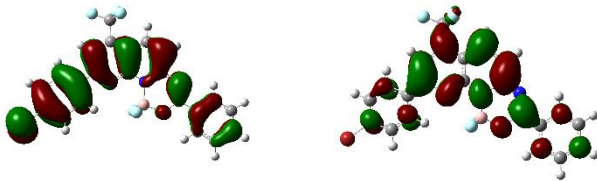
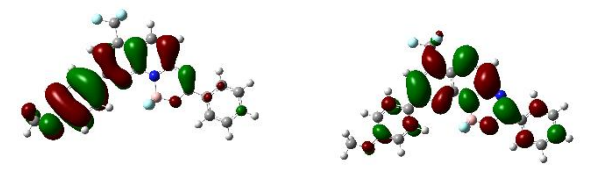
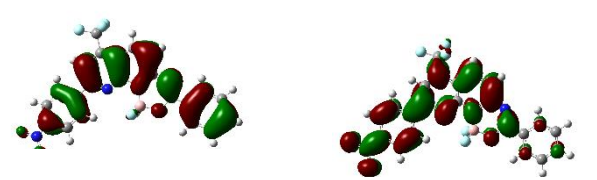
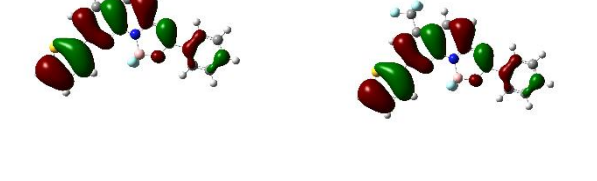
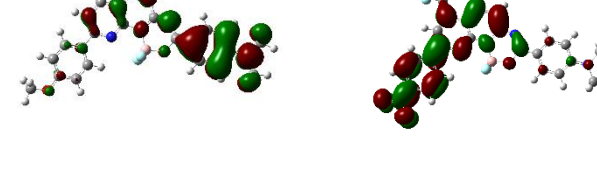
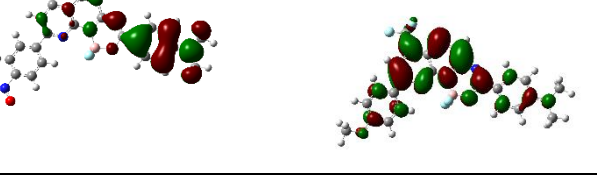
Tabela 5. Dados de HOMO E LUMO dos compostos **3a-i**.

Comp.	HOMO	LUMO	Energia (eV)
3a			3,11
3b			3,01
3c			3,08

⁴⁶ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.02*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

⁴⁷ Kubota, Y.; Sakuma, Y.; Funabiki, K.; Matsui, M. J. *Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 8717.

Continuação **Tabela 5**. Dados de HOMO E LUMO dos compostos **3a-i**.

3d		3,05
3e		2,79
3f		3,07
3g		2,91
3h		2,48
3i		2,20

3.8 Estudos Fotofísicos dos compostos 3a-i

A espectrometria de absorção é uma técnica amplamente utilizada, através dela é possível medir a quantidade de luz (radiação eletromagnética) absorvida de determinada solução. O espectro fornece informações de intensidade por comprimento de onda da fonte de luz.

Em geral, uma transição eletrônica consiste em promover um elétron de um orbital de uma molécula no estado fundamental para um orbital desocupado por absorção de um fóton. As transições eletrônicas de orbitais mais externos correspondem à espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível.

O orbital molecular σ é formado por dois orbitais atômicos ou de um orbital atômico p e um orbital atômico s . O orbital molecular π se forma por dois orbitais atômicos p . O orbital molecular n consiste de elétrons não ligantes localizados em heteroátomos tais como oxigênio ou nitrogênio. Na espectroscopia de absorção e fluorescência de uma molécula, são importantes os seguintes orbitais: o orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO) e o orbital molecular desocupado mais baixa energia (LUMO).⁴⁸

Para que uma molécula orgânica seja considerada fluorescente, esta deve cumprir com alguns requisitos eletrônicos e estruturais. A rigidez da estrutura, a conjugação dos elétrons π e a planaridade do sistema, bem como a presença de substituintes com propriedades eletrônicas diferentes são alguns requisitos.¹⁴

No presente estudo, os complexos **3a-i** foram analisados em soluções de diclorometano, conforme pode ser observado na Figura 19. Os valores de coeficientes máximos de comprimento de onda e de absorção molar de todos os compostos estão apresentados na Tabela 6. O espectro de absorção exibiu duas bandas principais: uma na faixa de 250 – 300 nm ($\log \epsilon = 3,60 - 4,30$), que pode ser atribuída a uma transição intraligante $\pi - \pi^*$ e a outra em torno de 350 – 460 nm ($\log \epsilon = 3,50 - 4,50$), intervalo que pode ser atribuído a transição do tipo $n \rightarrow \pi^*$.

⁴⁸ Rouessac, F.; Rouessac, A. *Chemical Analysis, Modern Instrumentation Methods and Techniques*, 2nd ed. John Wiley & Sons, **2007**.

¹⁴ Glotzbach, C.; Kauscher, U.; Voskuhl, J.; Seda Kehr, N.; Stuart, M. C. A.; Frohlich, R.; Galla, H. J.; Ravoo, B. J.; Nagura, K.; Saito, S.; Yamaguchi, S.; Wurthwein, E-U. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4410.

Analisando os dados obtidos observou-se por exemplo, que o composto **3d** (R = 4-BrC₆H₄, R¹ = H) apresentou um deslocamento para a região do azul, ao contrário do que foi observado para o derivado **3g** (R = 2-tienila, R¹ = H) e **3i** (R= 4-NO₂C₆H₄, R¹ = NMe₂), onde existe um desvio para a região do vermelho no espectro. Esta tendência do complexo **3d** apresentar-se mais próximo da região do azul pode ser atribuída ao efeito retirador de elétrons do átomo de bromo. Nos composto **3g** e **3i** ocorrem os deslocamentos para a região do vermelho devido a conjugação eletrônica e efeito de ressonância interna respectivamente.

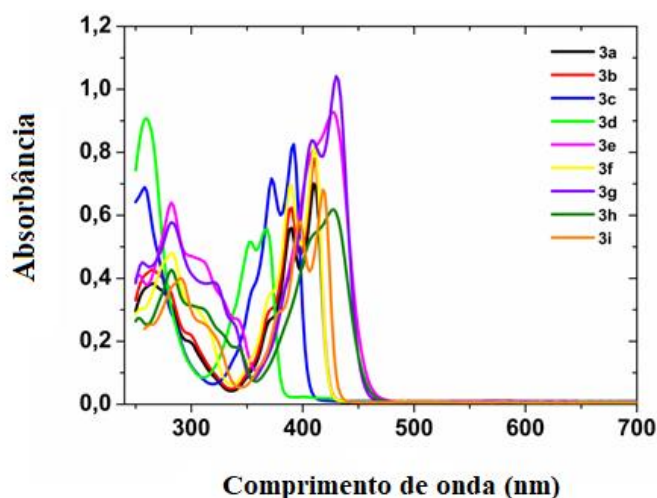


Figura 19. Espectro eletrônico na região UV-vis dos complexos **3a-i**.

A partir dos resultados obtidos na análise por espectrofotometria UV-vis, foi realizada a determinação do estudo de fluorescência. Os complexos **3a-g** foram analisados em soluções de diclorometano, conforme pode ser observado na Figura 20. Foi utilizado o comprimento de onda máximo de absorção ($\lambda = 390$ nm) obtido pela técnica de UV-vis como parâmetro de excitação das medições de emissão de fluorescência. Em seguida foi realizado o cálculo do rendimento quântico de fluorescência (Φ_f) de modo a comprovar e eficiência quântica desses compostos em termos de emissão de fluorescência e assim discutir a influência dos diferentes grupos substituintes.

Realizando a comparação entre os deslocamentos das bandas de emissão dos derivados **3e** (R= 4-OMeC₆H₄, R¹= H) e **3f** (R= 4-NO₂C₆H₄, R¹= H), observou-se que ocorrem influências do substituintes, quando se comparam compostos contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons.

Em comparação entre estes, observou-se que o composto **3e** apresentou emissão para a região de menor energia do que o respectivo **3f**, assim é possível inferir que a presença de grupos doadores de elétrons substituídos na porção naftiridínica acarretam esta particularidade, visto que o derivado **3g** (R= tienila, R¹= H) também apresentou esta característica. Assim como, para compostos substituídos com grupos retiradores de elétrons, (**3c** R= 4-FC₆H₄, e **3d** R= 4-BrC₆H₄, R¹= H) foram observados menores valores de comprimento de onda, 403 e 392 nm respectivamente.

Logo, quando analisado os compostos contendo um substituinte R¹= NMe₂, (**3h** e **3i**), grupo fortemente doador de elétrons, foi observada uma grande diferença comparando com os demais compostos da série. Assim, os respectivos compostos **3h** e **3i**, apresentaram comprimentos de onda em uma região de menor energia no espectro visível, na região do vermelho, em 624 e 637 nm respectivamente.

Assim, foi possível verificar que o substituinte na posição 3 do anel oxadiazaborinino também acarreta influência nos valores de comprimento de onda, sendo que a presença de grupos doadores de elétrons desloca os valores de comprimento de onda para regiões de menores energia (região do vermelho) no espectro de luz visível.

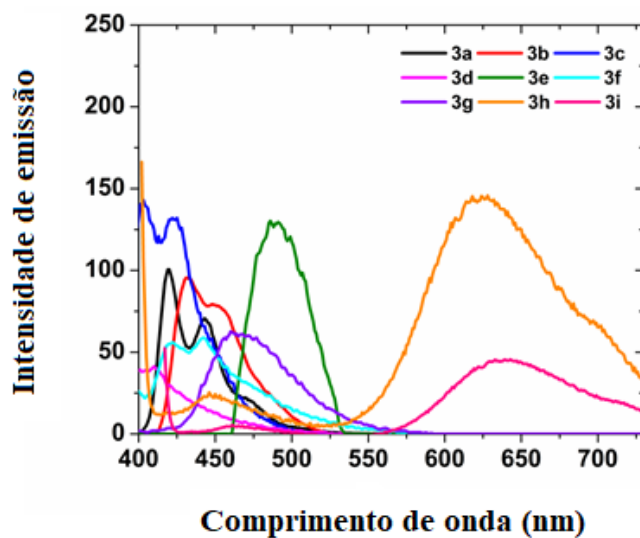


Figura 20. Espectro de emissão dos complexos **3a-i**.

Outro parâmetro de grande importância entre as características para potenciais aplicações de fluoróforos é o rendimento quântico de fluorescência (Φ_f), este parâmetro expressa a razão entre o número de fótons emitidos n_{em} por fluorescência e o número de fótons absorvidos n_{abs} pela amostra. Uma molécula apresenta significativa fluorescência

quando sua eficiência quântica tiver considerável magnitude entre 0,1 e 1,0. Desta forma, neste estudo também foram realizados estes cálculos (Tabela 6), os quais foram observados bons rendimento quântico de fluorescência ($\Phi_{fl} = 0,183 - 0,620$). Realizando uma análise entre os valores obtidos, observou-se que houveram diferenças significativas, o valor para o composto **3e** (R=4-OMeC₆H₅, R¹ = H), foi quase cinco vezes maior do que o derivado **3a** (R=C₆H₅, R¹ = H). Observou-se também que os maiores valores foram encontrados na presença de grupos doadores de elétrons R¹= NMe₂ (**3h** e **3i**) e **3e** (R=4-OMeC₆H₅).

Algumas moléculas orgânicas são capazes de absorver luz na região do visível ou ultravioleta e emitir na região do visível. Devido ao aparecimento de uma larga separação entre as bandas de absorção e emissão é possível medir em termos de deslocamento Stokes, (Figura 21) que é definido como a diferença entre os máximos de absorção e de emissão da molécula.

Uma aplicação biológica muito importante de compostos fluorescentes é através da sua utilização em sondas ou marcadores para determinação de mecanismos celulares. Para a utilização de moléculas como em sondas, estas devem apresentar um grande deslocamento Stokes, ou seja, uma grande distância (em nm) entre as bandas máxima de absorção e emissão, o que permite a obtenção de informações sobre o metabolismo celular.⁴⁹

⁴⁹ Lakowicz, J. R.; *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. 3rd Ed, Springer Science+Business Media, LLC: Baltimore, 2006.

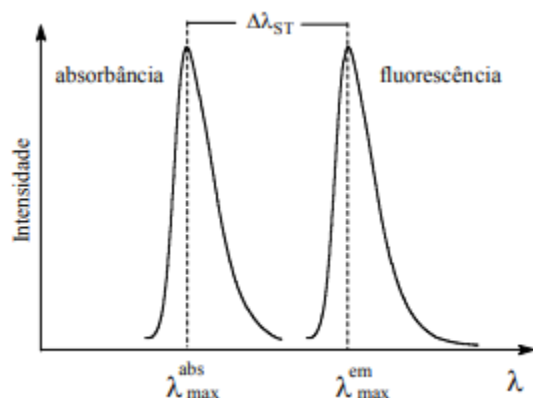
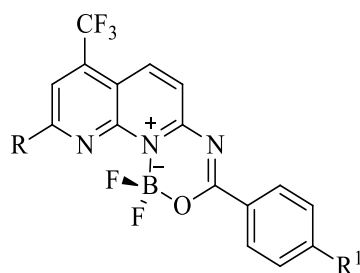


Figura 21. Deslocamento Stokes

Neste estudo pequenos valores de deslocamentos Stokes foram observados nos compostos **3a** ($R=C_6H_5$, $R^1 = H$), **3c** ($R=4-FC_6H_5$, $R^1 = H$) e **3f** ($R=4-NO_2C_6H_4$, $R^1 = H$), respectivamente, de acordo com as propriedades eletrônicas dos grupos substituintes nas moléculas. Bons valores de deslocamentos Stokes foram encontrados para os complexos **3e** ($R=4-OMeC_6H_5$, $R^1 = H$), e **3g** ($R=2$ -tienila, $R^1 = H$). Para os complexos, **3h** ($R=4-OMeC_6H_4$, $R^1 = NMe_2$), e **3i** ($R=4-NO_2C_6H_4$, $R^1 = NMe_2$), foram encontrados grandes valores de deslocamento Stokes, valores estes superiores aos descritos na literatura para compostos semelhantes.³¹

Tabela 6. Análise de fluorescência e UV-vis dos compostos **3a-i**.



Comp.	R	R ¹	λ / nm (log ϵ) ^a	Emissão / nm ^b	Φ_{fl} ^c	Deslocamento Stokes ^d (nm)	E_{0-0} / eV ^e
3a	C ₆ H ₅	H	266 (3,86), 369 (sh), 389 (4,04) e 410 (4,13)	419	0,183	7	2,982
3b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	265 (4,05), 300 (sh), 369 (sh), 389 (4,21) e 410 (4,31)	432	0,495	19,5	2,945
3c	4-FC ₆ H ₄	H	258 (4,12), 354 (sh), 372 (4,14) e 391 (4,20)	403	0,421	10	3,128
3d	4-BrC ₆ H ₄	H	259 (4,20), 352 (3,95) e 367 (3,99) 282 (4,09), 311 (sh), 342	392	0,277	23	3,263
3e	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	H	(sh), 408 (sh) e 427(4,26) 283 (3,67), 313 (sh), 369	489	0,519	76	2,907

Continuação **Tabela 6.** Análise de fluorescência e UV-vis dos compostos **3a-i**.

			(sh), 389				
3f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	(3,83) e 410(3,90) 283 (4,09), 321 (sh), 339 (sh), 408	422	0,302	8	2,952
3g	2-tienila	H	(4,25) e 430 (4,35) 281 (4,07), 312 (sh), 341	465	0,256	53	2,906
3h	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	(sh) e 427 (4,22) 290 (3,65), 315 (sh), 396	624	0,620	197	2,666
3i	4-NO ₂ C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	(3,80) e 417 (3,87)	637	0,542	220	2,857

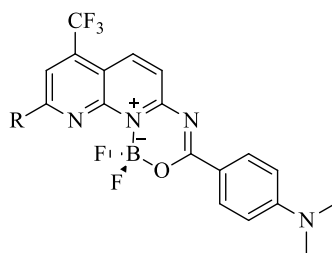
^ash: shoulder; ^b $\lambda_{exc} = 390$ nm; ^c 9,10-difenilantraceno (DPA) como padrão de fluorescência em CHCl₃ ($\phi_f = 0,65$); ^dDeslocamento Stokes: $\Delta\lambda = \lambda_{em} - \lambda_{abs}$; ^e E_{0-0} (eV) = $1240 / \lambda$;

Analisando as estruturas sintetizadas e comparando os dados obtidos neste trabalho com valores descritos na literatura,³¹ foi observado que os compostos, principalmente os que apresentam emissão na região do vermelho apresentam-se como grandes potenciais para utilização como marcadores celulares.

A Tabela 7 apresenta os valores comparativos entre o composto **3i**, com uma estrutura semelhante já descrita na literatura.³¹ Os valores de absorção e emissão mantiveram-se na mesma faixa de comprimento de onda. No entanto, o composto **3i** apresentou um maior deslocamento Stokes, assim como o valor de rendimento quântico de fluorescência foi 5x maior que o descrito na literatura.³¹

³¹ Wu, Y-Y.; Chen, Y.; Gou, G-Z.; Mu, W-H.; Lv, X-J.; Du, M-L.; Fu, W-F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5226.

Tabela 7. Dados comparativos entre os compostos.



R	Absoção λ / nm	Emissão / nm	Φ_f	Deslocamento de Stokes
CF ₃ (Ref. 31)	480	642	0,11	162
4-NO ₂ C ₆ H ₄	417	637	0,54	220

O acréscimo destes valores pode ser atribuído ao forte efeito retirador de elétrons do grupamento nitro, assim como, ao efeito de ressonância mais pronunciado nesta molécula, o qual favorece o sistema *push-pull* apresentado por estas estruturas.

A figura 22 ilustra os respectivos compostos da série **3a-i** em solução de diclorometano, expostos a luz de comprimento de onda de 365 nm.



Figura 22. Compostos da série **3a-i** em solução de diclorometano expostos a luz (365 nm).

Outro fenômeno que pode estar ocorrendo é uma transferência de carga intramolecular (ICT- *Intramolecular Charge Transfer*), que é a transferência de elétrons entre regiões distintas de um mesmo sistema molecular. Esse processo é caracterizado por um aumento de dipolo do estado excitado. Estes sistemas moleculares, podem emitir fluorescência

proveniente de dois estados eletrônicos, o primeiro se origina da excitação da molécula e é conhecido como a emissão originária de um estado singleto (LE- *Locally Excited*). O segundo ICT é originado a partir deste primeiro estado e possui um aumento de dipolo maior do que o estado LE. A primeira observação de um sistema envolvendo transferência de carga intramolecular foi descrito em 1955, onde foi analisado o sistema 4-(dimetilamino)benzonitrila, (Figura 23) sendo que para este sistema o processo de transferência de carga ocorre do grupo amino (doador de carga) em direção ao grupo CN (retirador de carga).⁵⁰

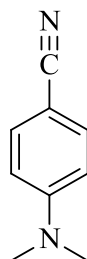


Figura 23. Estrutura molecular do 4-(dimetilamino)benzonitrila.

⁵⁰ Grabowski, Z. R.; Rotkiewicz, K.; Rettig, W. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3899.

3.9 Voltametria Cíclica

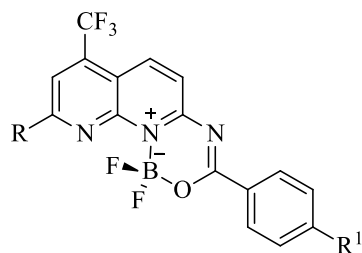
A voltametria cíclica é uma das técnicas eletroquímicas que basicamente se fundamenta na medida da corrente que se desenvolve ao se submeter uma dada espécie a uma varredura de potencial elétrico numa determinada faixa de potenciais, compatível com o solvente utilizado. Um potencial é aplicado sobre o eletrodo de trabalho, e mede-se a corrente elétrica originada. A técnica baseia-se em registrar a corrente que passa pelo eletrodo de trabalho, imerso em uma solução do composto de interesse, quando este é submetido a uma varredura contínua e cíclica de potenciais.

Desta forma, análises de voltametria cíclica foram realizadas para a respectiva série em estudo. Os testes foram conduzidos em solução 0,1 M TBAPF₆ DMF com um eletrodo de carbono vítreo usando um fio de platina com eletrodo de pseudo-referência em diclorometano, na faixa de -2,0 a +2,0 V (Tabela 8). Os voltamogramas podem ser observados na Figura 24.

Em geral, o comportamento eletroquímico dos complexos **3a-3i** demonstraram que os compostos são anódicamente e catódicamente estáveis em CH₂Cl₂ até -2,0 V. Quando os derivados **3a-3i** são reduzidos a uma corrente catódica na faixa de -2,0 a -1,5 V pode ocasionar a redução da porção naftiridínica. A reoxidação só é observadas para os compostos **3g** (R= 2-Tienila, R¹= H), **3h** (R= 4-OCH₃C₆H₄, R¹= NMe₂) e **3i** (R= 4-NO₂C₆H₄, R¹= NMe₂), indicando decomposição da unidade naftiridínica após redução. Na região anódica, foram observados picos de oxidação nos compostos **3g**, **3h** e **3i**, na faixa de 0,8 - 0,9 V. A literatura relata que quando comparadas estruturas não substituídas com compostos *N*-substituídos, os mesmos podem apresentar picos de oxidação, fato que pode estar relacionado à natureza doadora de elétrons dessas estruturas.⁵¹

⁵¹ Dutta, R.; Firmansyah, D.; Yoo, J.; Kumar, R.; Mulugeta, E.; Jo, H.; Ok, K.M.; Lee, C-H. *Chem. Soc.* **2017**, *38*, 1163.

Tabela 8. Potenciais redox dos compostos **3a-i**.



Comp.	R	R ¹	<i>E</i> ₁ (V)	<i>E</i> ₂ (V)	<i>E</i> ₃ (V)
3a	C ₆ H ₅	H	-1,533 ^a	-----	-----
3b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	-1,673 ^a	-----	-----
3c	4-FC ₆ H ₄	H	-1,948 ^a	-----	-----
3d	4-BrC ₆ H ₄	H	-1,681 ^a	-----	-----
3e	4- OCH ₃ C ₆ H ₄	H	-1,869 ^a	-----	-----
3f	4- NO ₂ C ₆ H ₄	H	-1,872 ^a	-1,528 ^a	-----
3g	2- Tienila	H	-1,580 ^a	+0,831 ^b	-----
3h	4- OCH ₃ C ₆ H ₄	NMe ₂	-1,818 ^a	-1,584 ^a	+0,827 ^b
3i	4- NO ₂ C ₆ H ₄	NMe ₂	-1,690 ^a	+0,815 ^b	-----

^aPico catódico, ^bPico anódico, *Fc⁺/Fc par redox em CH₂Cl₂ -*E*_{1/2} = 0,5 V.

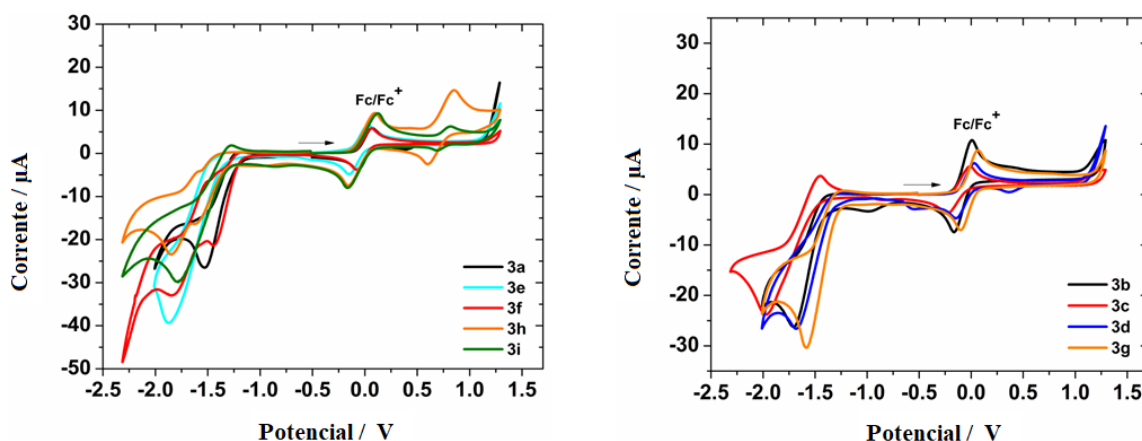
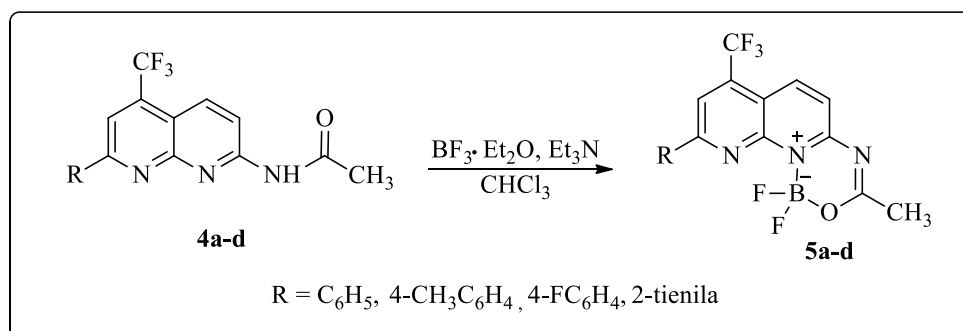


Figura 24. Voltamograma cíclico dos compostos **3a-i**.

3.10 Síntese de 1,1-difluor-3-metil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**5a-d**)

Devido a similaridade estrutural das *N*-(7-aryl/heteroaryl-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)acetamidas com as benzamidas sintetizadas anteriormente neste trabalho (**2a-i**), utilizou-se a metodologia previamente otimizada para a síntese dos compostos-BF₂ (**3a-i**). Os precursores foram sintetizadas conforme descrito na literatura,¹⁸ e através da reação destes, com BF₃·Et₂O e Et₃N, em clorofórmio, foi possível obter os respectivos compostos (**5a-d**) (Esquema 22) como sólidos estáveis ao ar, com rendimentos que variaram de 60 - 66 %. A síntese destas novas estruturas contendo um substituinte alquílicos ligado ao anel oxadiazaborinino foi realizada com a finalidade de estudar a influência do grupo alquílicos (CH₃) com caráter doador de elétrons na posição 3 do composto. A escolha dos grupos R substituintes foi realizada de forma arbitrária, com a finalidade de contemplar substituintes aromáticos e heteroaromáticos.

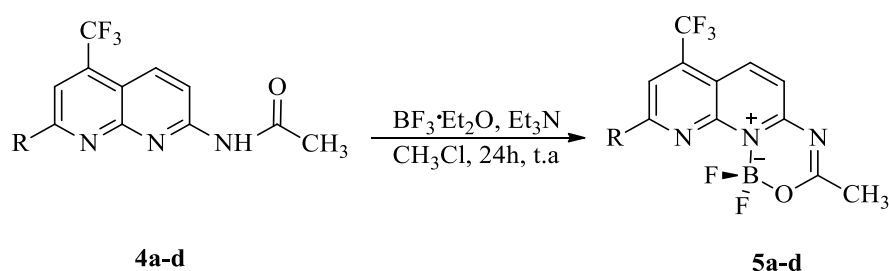
Esquema 22.



3.11 Purificação e Identificação Espectroscópica dos compostos 5a-d

Os compostos **5a-d**, após isolados do meio reacional foram purificado através de cromatografia em coluna utilizando diclorometano e apresentaram-se como sólidos estáveis ao ar. Após, a caracterização foi realizada através de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{11}B e ^{15}N . Os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar da série **5a-d** podem ser observados na Tabela 9.

Tabela 9. Rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos **5a-d**.



Comp.	R	Rend. (%)	Ponto de Fusão (°C)	Análise Elementar (%)		
				Cal./Experim. C	H	N
5a	C ₆ H ₅	60	228-230	53,86	2,92	11,08
				53,98	3,02	11,14
5b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	61	249-252	54,99	3,33	10,69
				55,07	3,37	11,00
5c	4-FC ₆ H ₄	60	183-185	51,42	2,54	10,58
				51,07	2,37	10,67
5d	2-tienila	66	207-209	46,78	2,81	10,91
				47,01	2,86	10,84

Analisando os dados da Tabela 9 foi observado que os compostos **5** foram obtidos em bons rendimentos (60 – 66 %) apresentando pequena influência dos grupos R substituintes.

A atribuição dos sinais dos compostos foi realizada com base na literatura.^{18,31} O espectro de RMN de ^1H do composto **5a** (Figuras 25 e 26) exibiu: na região de 8,60 ppm um duplete com $J = 9$ Hz referente ao hidrogênio 6; um duplete em 8,38 ppm com $J = 8$ Hz referente aos hidrogênios da fenila; em 8,31 ppm um simpleto referente ao hidrogênio 8; logo, em 7,59 – 7,57 um multiplete correspondente aos demais hidrogênios do anel aromático ligado na posição 9 da porção naftiridínica; ainda em 7,45 ppm, um duplete com $J = 9$ Hz

referente ao hidrogênio 5 e na região de campo mais alto, em 2,47 ppm, um simpleto correspondente aos hidrogênios do grupo metila.

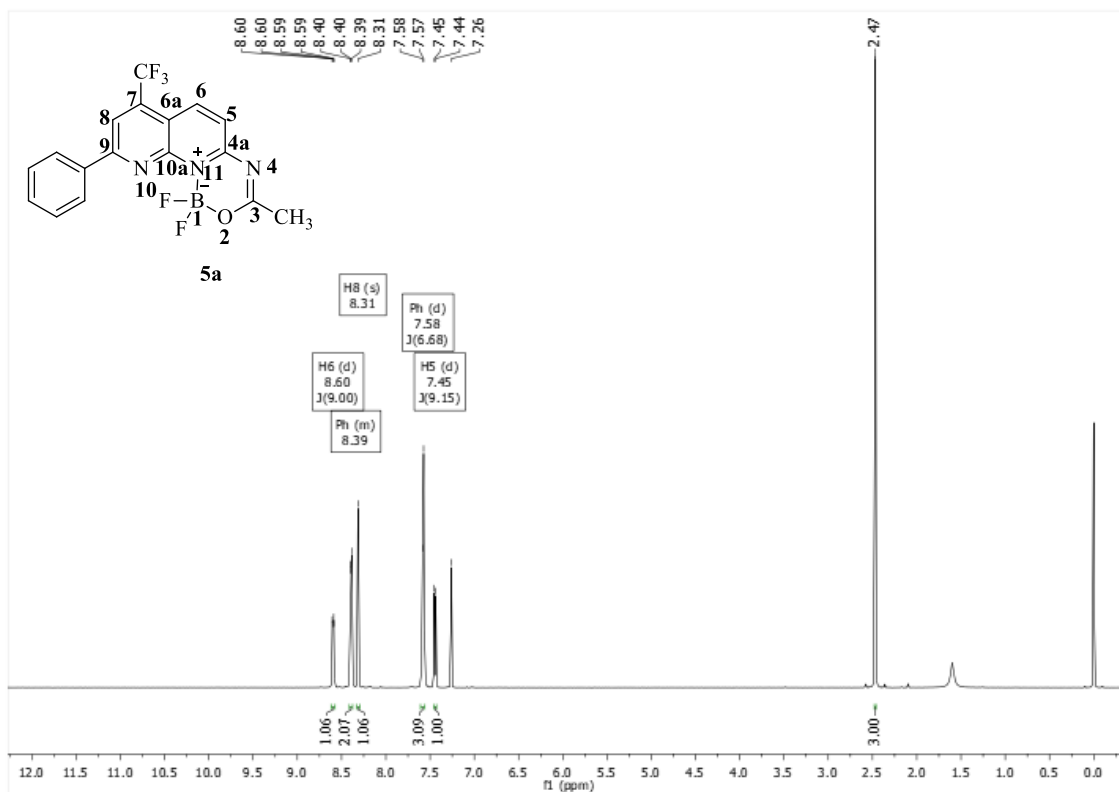


Figura 25. Espectro de RMN ^1H 1,1-difluor-3-metil-9-fenil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**5a**) realizados em CDCl_3 .

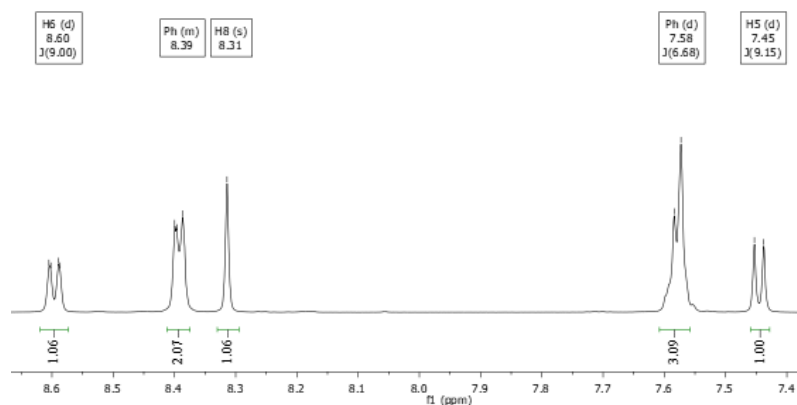


Figura 26. Expansão do espectro de RMN ^1H 1,1-difluor-3-metil-9-fenil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**5a**) realizados em CDCl_3 .

A confirmação da estrutura do composto **5a** também foi feita através da análise do espectro de RMN ^{13}C (Figura 27). Foi notado: a presença ^{13}C do sinal do carbono pertencente ao

carbono 3 em 176,6 ppm e, logo na sequência, em 160,5, 158,4 e 149, 1 ppm os sinais referente aos carbonos C-9, C-4a e C-6a; em, 136,4, 129,4, 128,3 e 123,6 ppm os carbonos aromáticos. Os carbonos 7 e 6, apresentaram sinal em 136,1 e 131,9 ppm respectivamente, enquanto os carbonos 4 e 6a em 115,9 e 114,8 ppm. Os sinais referentes ao deslocamento do grupo trifluórmético (CF₃) aparecem como um quarteto $^1J = 275$ Hz na região de 122,6 ppm, e em campo mais alto, em 24,2 ppm, o sinal referente a metila.

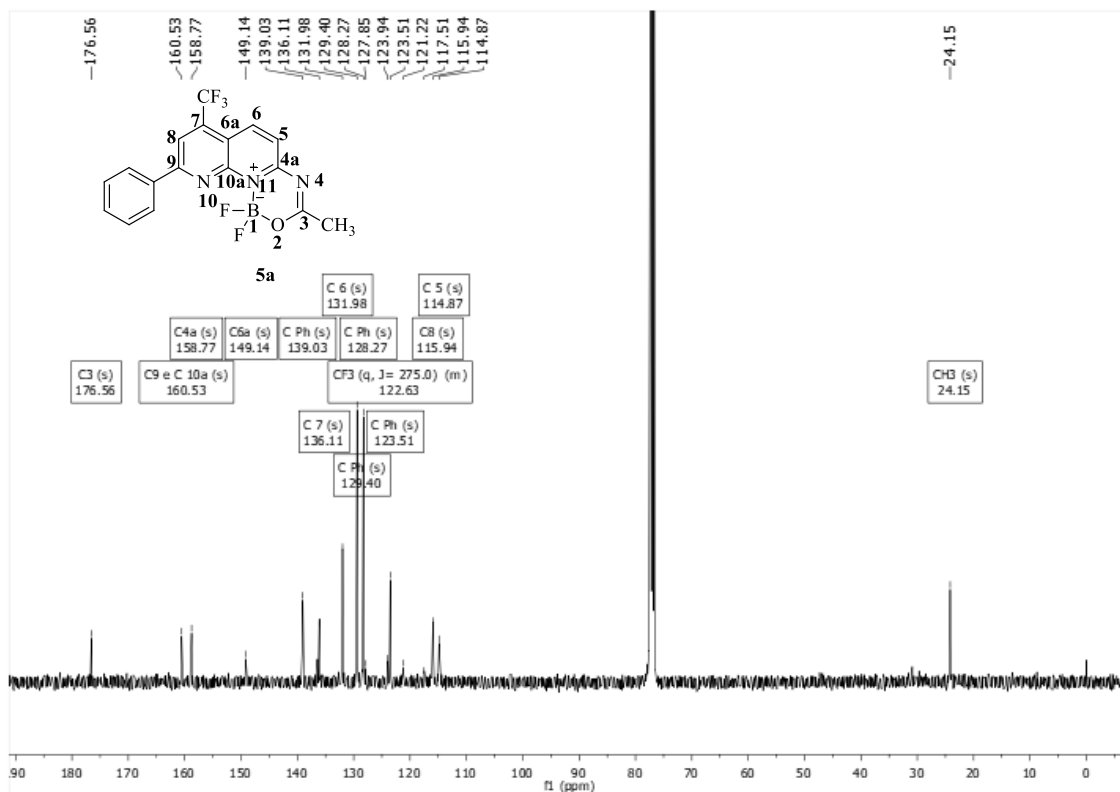


Figura 27. Espectro de RMN ¹³C de 1,1-difluor-3-metil-9-fenil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**5a**) realizados em CDCl₃.

No espectro de RMN de ^{19}F foi observado um sinal referente aos três átomos de flúor, do grupo CF_3 em $-60,59$ ppm e em $-129,82$ à $-129,84$ ppm o sinal referente aos átomos de flúor ligado ao boro (Figura 28).

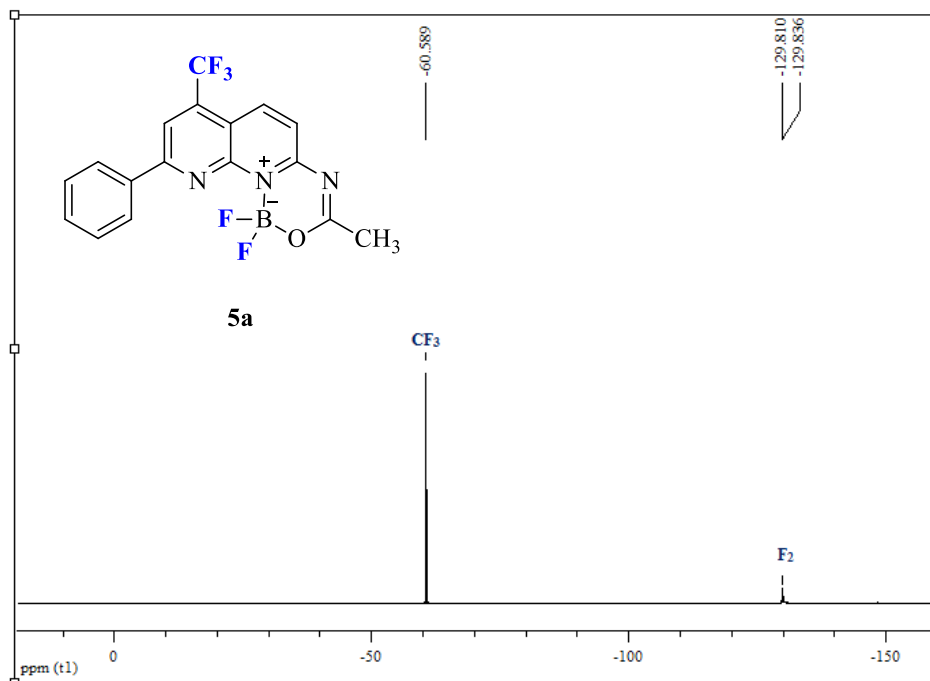


Figura 28. Espectro de RMN ^{19}F 1,1-difluor-3-metil-9-fenil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**5a**) realizados em CDCl_3 .

No espectro de RMN ^{11}B foi observado um sinal, na forma de um simpleto referente ao átomo de boro, com deslocamento químico de $0,76$ ppm (Figura 29).

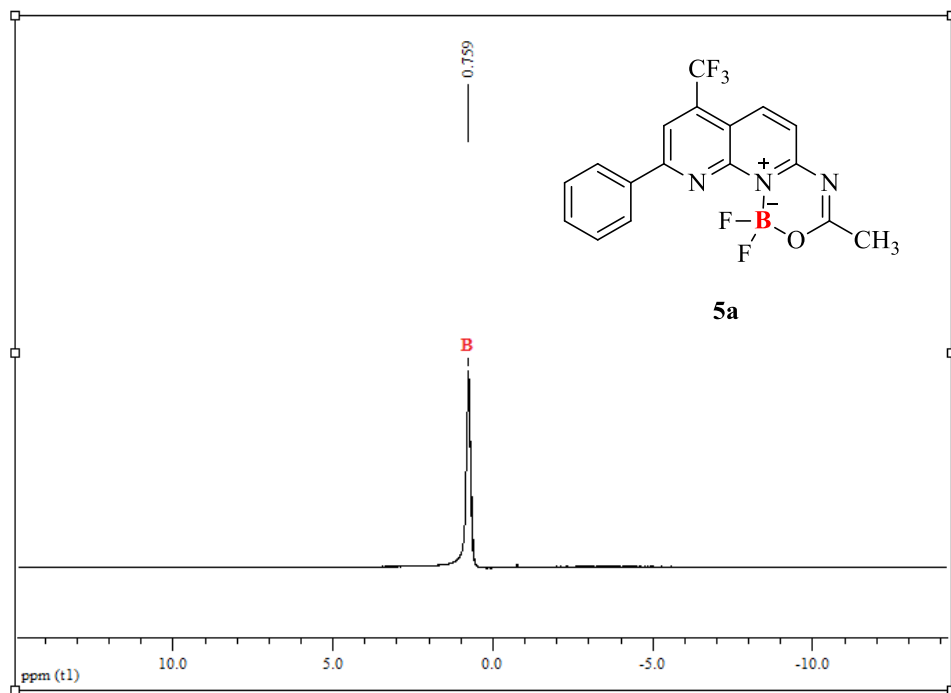
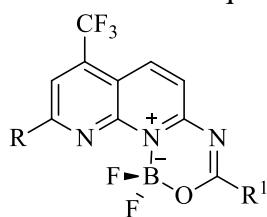


Figura 29. Espectro de RMN ^{11}B de 1,1-difluor-3-metil-9-fenil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**4a**) realizados em CDCl_3 .

Realizando uma análise entre os deslocamentos químicos obtidos nas análises de RMN de ^{19}F e ^{11}B entre os compostos das séries **3** e **5** foram observadas pequenas diferenças nos valores de deslocamento químico entre os compostos (Tabela 10). Desta forma, foram observados menores valores de deslocamento químico quando o derivados continham o substituinte alquílico na posição três do derivado oxadiazaborinino ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$), fato devido provavelmente ao efeito indutivo deste grupo (+I). Analisando os dados obtidos de valores dos deslocamentos químicos observados nos espectros de flúor, notou-se que praticamente não houveram mudanças destes valores.

Tabela 10. Dados comparativos de deslocamentos químicos dos compostos das séries **3** e **5**.



Comp.	R	R ¹	RMN ¹⁹ F	RMN ¹⁹ F	RMN ¹¹ B
			δ (ppm) CF ₃	δ (ppm) BF ₂	δ (ppm) B
3a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-60,56	-130,18 – -130,20	1,21
3b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	-60,63	-130,37 – -130,40	1,19
3c	4-FC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	-60,60	-130,22 – -130,27	1,21
3d	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	-60,56	-130,22 – -130,24	1,17
3e	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	-60,69	-130,29 – -130,36	1,19
3f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	-60,49	-130,29 – -130,31	1,20
3g	2-Tienila	C ₆ H ₅	-60,81	-130,55 – -130,58	1,11
3h	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	4-NMe ₂ C ₆ H ₄	-60,71	-132,04 – -132,05	1,02
3i	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-NMe ₂ C ₆ H ₄	-60,55	-132,29 – -132,31	1,04
5a	C ₆ H ₅	CH ₃	- 60,59	- 129,81 – 129,84	0,76
5b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	-60,66	-130,02 – -130,05	0,75
5c	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	-60,65	-130,02 – -130,05	0,75
5d	2-Tienila	CH ₃	-60,83	-130,15 – -130,18	0,64

Com o intuito de realizar a atribuição dos sinais de ¹⁵N foram feitos experimentos de ¹H-¹⁵N HMBC. Para posterior estudo comparativo, os experimentos foram feitos para o composto **5a** e a amida precursora **4a**. A Figura 30 mostra a numeração dos respectivos compostos e as possíveis interações até três ligações de distância.

Através do experimento de 2D ¹H-¹⁵N HMBC foram observadas correlações simultâneas, para a amida **4a** foi observado o acoplamento entre: NH com os hidrogênios do grupo metilênico e com H3; do N1 com o H3; e do N8 com o H6 (Figura 31). O espectro de RMN ¹H-¹⁵N HMBC do composto **4a** apresentou três sinais de ¹⁵N na forma de simpleto onde os deslocamentos químicos dos átomos de nitrogênio NH, N1 e N8 foram de 146,1, 265,2 e 306,5 ppm respectivamente. Assim como, para o composto **5a** os acoplamentos: entre N4 com

os hidrogênios do grupo metilênico e com H5; N11 com H5 e N10 com H8 (Figura 32). O espectro de RMN ^1H - ^{15}N HMBC do composto **5a** também apresentou três sinais de ^{15}N na forma de simpleto onde os deslocamentos químicos dos átomos de nitrogênio N4, N10 e N11 foram de 208,6, 297,1 e 189,1 ppm respectivamente (Figura 33). Salienta-se que estes valores de deslocamento químico estão em concordância com dados descritos na literatura⁴³

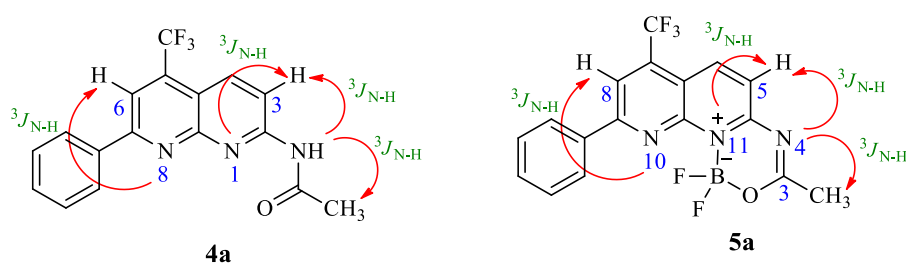


Figura 30. Acoplamentos à duas e três dimensões entre os átomos de hidrogênio e nitrogênio.

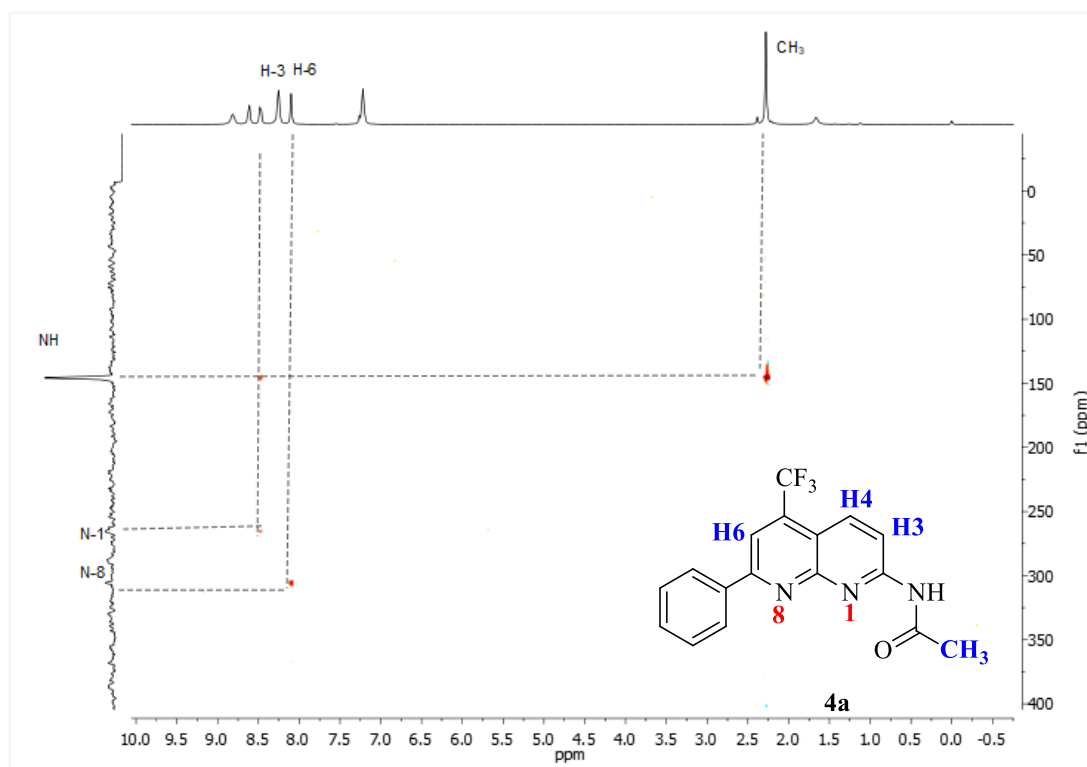


Figura 31. Espectro de RMN HMBC ^1H - ^{15}N do composto **4a**.

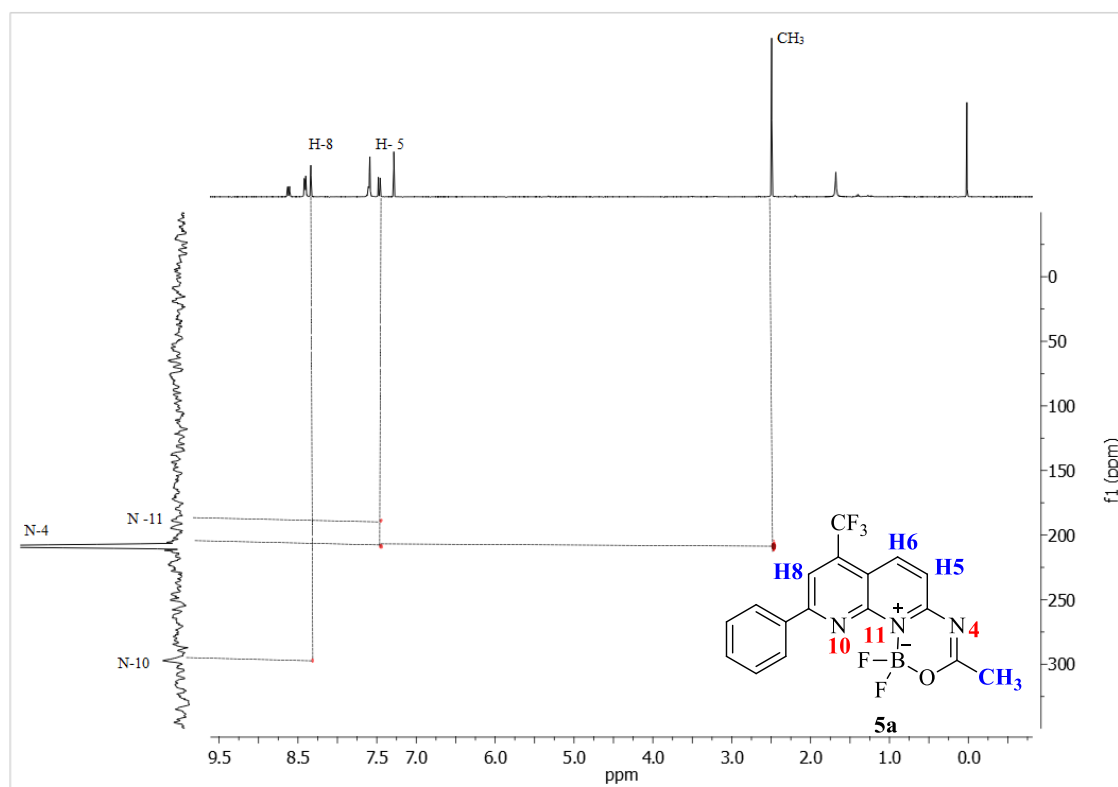


Figura 32. Espectro de RMN HMBC ^1H - ^{15}N do composto **5a**.

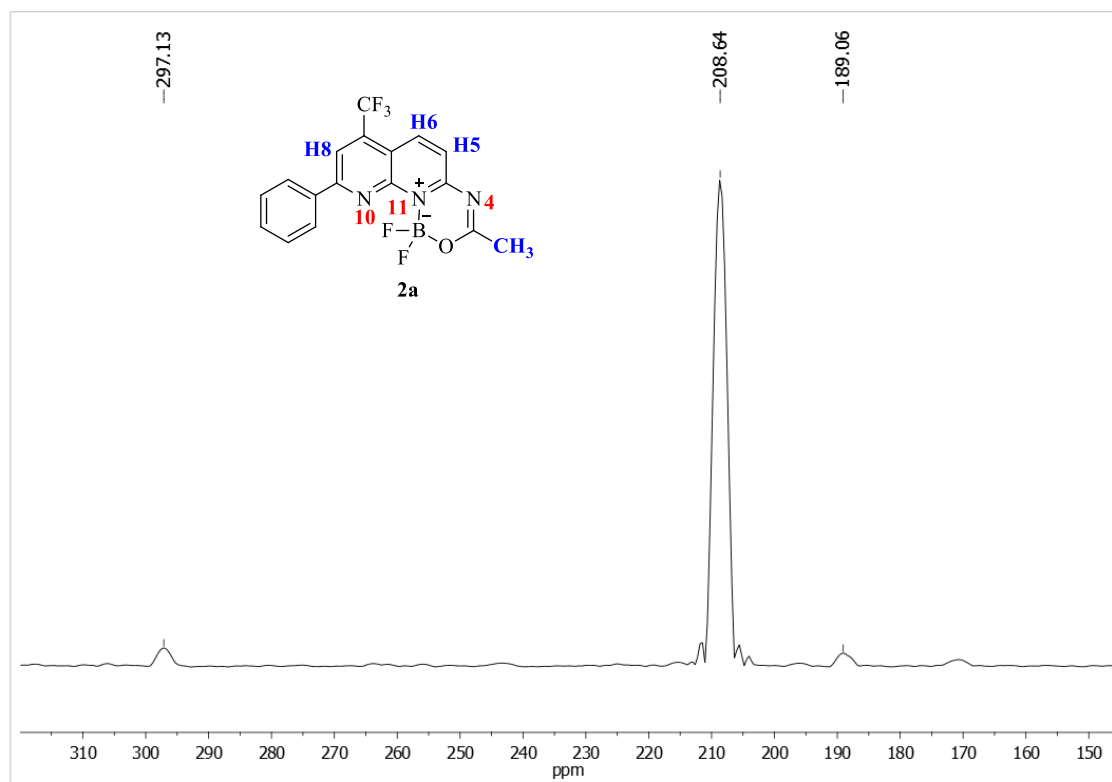


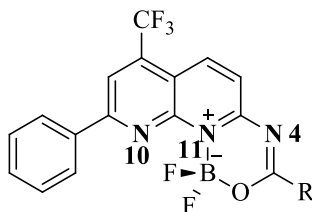
Figura 33. Espectro de ^{15}N do composto **5a** obtido através do experimento à duas dimensões HMBC.

Comparando os deslocamentos químicos de RMN de nitrogênio dos átomos dos precursores **4a** com o respectivo composto **5a** pode-se observar uma grande diferença entre os valores. O átomo que participa da formação do novo composto diflúor-organoboro, apresentou-se mais blindado, inicialmente N1 (**4a**) se deslocou de 265,2 ppm para campo mais alto, sendo observado em 189,0 ppm N11 (**5a**). Acredita-se que essa mudança de deslocamento químico do N11 ocorra devido a formação da nova ligação nitrogênio-boro o qual ocasiona uma blindagem do átomo de nitrogênio ligado diretamente ao composto diflúor-organoboro. O sinal do nitrogênio do NH da amida, que inicialmente apresentou-se em 146,1 ppm foi observado em campo mais baixo, 208,6 ppm N4 (**5a**). A desblindagem do N4 ocorre devido a diferença entre os sistemas, devido à formação de dupla ligação nos compostos BF_2 , visto que inicialmente a estrutura continha um nitrogênio de grupamento amida (**4a**) e após uma imina cíclica (**5a**).

No entanto, pequenas variações nos deslocamentos químicos dos nitrogênios dos anéis da piridina trifluorometilada foram observados entre as séries **4** e **5**. O N-8 (**4a**) e o análogo N-10 (**5a**) apresentaram deslocamentos químicos em 306,5 ppm e 297,1 ppm, respectivamente.

Desta forma, comparando os valores de deslocamento químico de nitrogênio anteriormente observados para a série dos complexos naftiridínicos (**3a**) com a respectiva série (**5a**), observou-se que os mesmos assemelham-se e apresentam valores na mesma faixa de deslocamento químico (Tabela 11).

Tabela 11. Dados comparativos de deslocamento químico de nitrogênio dos compostos **3a** e **5a**.



R	N 4 δ (ppm)	N 10 δ (ppm)	N 11 δ (ppm)
C ₆ H ₅	203,3	296,5	188,9
CH ₃	208,6	297,1	189,1

3.12 Análise por difração de Raio-X

A determinação estrutural do composto **5d** foi realizada também por difração de raios-x em monocristal. O composto **5d** cristalizou em uma rede triclinica em grupo espacial P-1 com duas moléculas na unidade assimétrica. Além de uma pequena diferença nas distâncias e ângulos interatômicos, as duas moléculas são idênticas. O átomo de carbono central tem uma geometria tetraédrica ligeiramente distorcida com ângulos de ligação em torno do átomo de B variando de 107,0 ° (O2'-B1'-N11 ') a 111,0 ° (F1'-B1'-N11'). Os comprimentos de ligação B-F, B-N e B-O também estão de acordo com a literatura.³¹ Os três anéis fundidos (dois anéis fenila contendo átomos de nitrogênio e o anel de oxazaborina) estão em uma configuração quase plana. Os maiores ângulos de torção foram 3,19° para N4-C4A-N11-C10A e 4,95° para O2'-C3'-N4'-C4A'. Comprimentos e ângulos de ligação podem ser observados na Tabela 12. O ORTEP relativo ao composto **5d** pode ser visto na Figura 34.

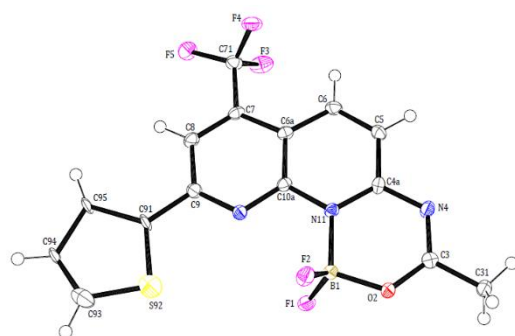


Figura 34 . ORTEP do composto **5d** (CCDC ID: 1562763).⁵² Os elipsóides foram desenhados em um nível de probabilidade de 50%, e os átomos de H são representados por círculos com raios arbitrários.

Tabela 12. Comprimentos e ângulos de ligação entre os átomos do complexo **5d**.

Comprimento de Ligação (Å)	Ângulos de Ligação (°)
B1 – F1 = 1,375	F1-B1-O2 = 108,1
B1 – F2 = 1,379	F2-B1-O2 = 108,5
B1 – O2 = 1,488	F1-B1-N11 = 110,3
B1 – N11 = 1,605	F2-B1-N11 = 109,6
O2 – C3 = 1,310	N11-B1-O2 = 109,6
C3 – N4 = 1,314	F1-B1-F2 = 113,1

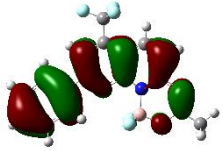
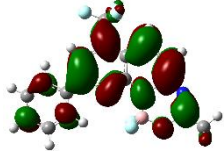
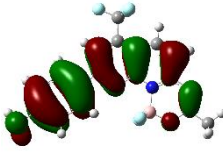
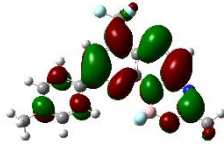
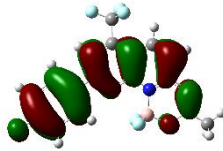
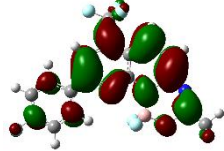
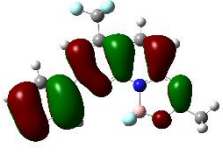

3.13 Cálculos dos Orbitais Moleculares

Para uma melhor compreensão dos orbitais de fronteira dos compostos **5a-d** foram realizados os cálculos de DFT, utilizando o pacote de programas Gaussian 09.^{45,46} Todas as estruturas foram otimizadas no nível de teoria SCRF (PCM) -B3LYP / cc-pVTZ. Ao analisar os dados obtidos (Tabela 13) observou-se que a densidade HOMO e LUMO dos compostos **5a-d** está distribuída uniformemente por toda a molécula, assim como os valores de energia destes compostos apresenta-se em uma mesma faixa, não sendo observada a influência dos

⁵² Os dados cristalográficos para a estrutura de **5d** foram depositados no Banco de Dados Cristalográficos de Cambridge, sob número de depósito CCDC 1562763. Cópias dos dados podem ser obtidas gratuitamente através do endereço eletrônico deposit@ccdc.com.ac.uk.

grupos substituintes ligados na porção naftiridínica dos respectivos compostos. Ainda, foi visto que para estas moléculas praticamente não há densidade de carga sobre os grupos CF₃, BF₂ e CH₃.

Tabela 13. Dados de HOMO e LUMO dos compostos **5a-d**.

Comp.	HOMO	LUMO	Energia (eV)
5a			3,269
5b			3,140
5c			3,220
5d			3,103

3.14 Estudos Fotofísicos dos compostos **5a-d**

O estudo os compostos **5a-d** foram realizados em soluções de clorofórmio, conforme pode ser observado na Figura 35. Os valores de coeficientes máximos de comprimento de onda e de absorção molar de todos os compostos estão apresentados na Tabela 13. Os espectros de absorção de UV-vis apresentaram bandas na região de 250 – 320 nm que pode ser atribuída a uma transição intraligante π - π^* do anel naftiridínico e outra na faixa de 350 – 450 nm, intervalo que pode ser atribuído a transição do tipo $n \rightarrow \pi^*$ relativo a deslocalização de elétrons na porção oxadiazaborinina (Figura 35).

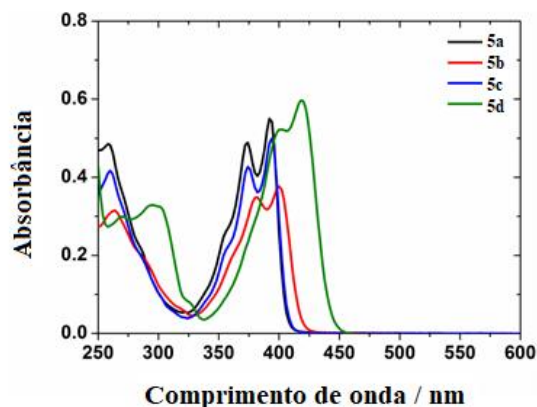


Figura 35. Espectro eletrônico de absorção na região UV-vis dos compostos **5a-d**.

Os compostos **5a-d** mostraram fluorescência em solução de clorofórmio na região do violeta (Figura 36) com rendimento quântico na faixa de 0,109 – 0,168 (Tabela 14). Assim como os valores de deslocamento Stokes variaram em uma faixa de 29 – 60 nm. Desta forma, foi observado que neste sistema não houveram diferenças significativas entre os valores comparando os diferentes substituintes ligados ao anel naftiridínico.

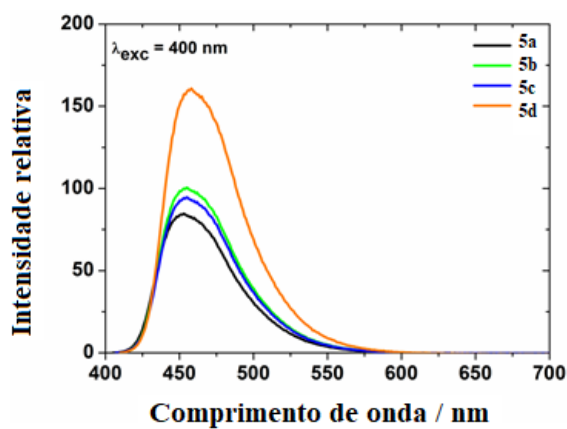
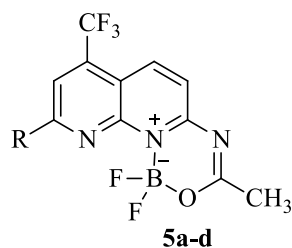


Figura 36. Espectro de emissão dos compostos **5a-d**

Tabela 14. Análise de fluorescência e UV-vis dos compostos **5a-d**.



Comp.	R	λ , nm (log ϵ)	λ_{em} nm	(Φ_f)	Deslocamento Stokes (nm)
5a	C ₆ H ₅	259 (4,19), 374 (4,19), 392 (4,24)	452	0,129	60
5b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	264 (4,04), 382 (4,09), 400 (1,12)	455	0,109	55
5c	4-FC ₆ H ₄	260 (4,24), 374 (4,26), 394 (4,22)	454	0,116	60
5d	2-Tienila	294 (4,04), 402 (4,13), 418 (4,26)	457	0,168	39

Assim, realizando uma comparação entre os compostos sintetizados contendo substituintes iguais na posição 9 das respectivas séries **3** e **5** (Tabela 15), observou-se maiores valores de deslocamentos Stokes para a série **5**. No entanto, em termos de rendimento quântico de fluorescência os valores para os compostos **5** são quase duas vezes menores que para os respectivos **3**.

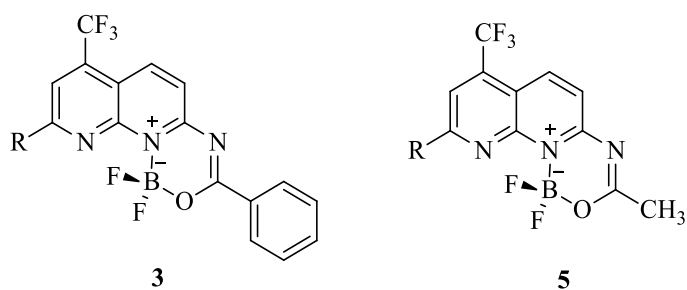
Desta forma, foi observado a influência dos diferentes substituintes na posição 3 dos compostos difluór-organoboro, observando-se assim a versatilidade na modulação destas estruturas, podendo assim, serem adaptadas de acordo com as aplicações as quais serão destinadas.

A figura 37 ilustra os respectivos compostos da série **5a-d** em solução de diclorometano, expostos a luz de comprimento de onda de 365 nm.



Figura 37. Compostos da série **5a-d** em solução de clorofórmio expostos a luz (365 nm).

Tabela 15. Dados comparativos entre as propriedades dos compostos das séries **3** e **5**.

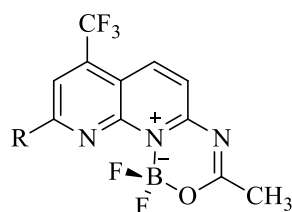


R (Série)	Deslocamento Stokes (nm)	(Φ_f)
C ₆ H ₅ (3)	7	0,183
C ₆ H ₅ (5)	60	0,129
4-CH ₃ C ₆ H ₄ (3)	19,5	0,495
4-CH ₃ C ₆ H ₄ (5)	55	0,109
4-FC ₆ H ₄ (3)	10	0,421
4-FC ₆ H ₄ (5)	60	0,116
2- Tienila (3)	53	0,256
2- Tienila (5)	39	0,168

3.15 Voltametria Cíclica

O comportamento eletroquímico por análise de voltametria cíclica dos compostos **5a-d** foram realizados com 0,1 M de TBAPF₆ (tetrabutilamonio hexafluorofosfato) em solução de diclorometano com um eletrodo de platina, usando um fio de platina com um pseudo-eletrodo de referência dentro de uma faixa de -2,00 a + 1,20 V (Tabela 16). O voltamograma cíclico obtido pode ser observado na Figura 38. De modo geral, o comportamento eletroquímico dos compostos **5a-d** mostraram um processo de redução na região catódica de -2,0 a 0,0 V, o que pode ser atribuído à redução na unidade CH₃-BF₂-naftiridina. Na região de oxidação, não há evidência de picos de oxidação, este fato pode ser atribuído ao esqueleto heterocíclico da porção naftiridínica conter o grupo CH₃ anexado na posição periférica, tornando difícil a oxidação.

Tabela 16. Potenciais redox dos compostos **5a-d**.



Comp.	R	Redução (V) ^a	Oxidação (V) ^b
5a	C ₆ H ₅	-0,654	-0,059
5b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-0,718	+0,065
5c	4-FC ₆ H ₄	-0,568	+0,079
5d	2-Tienila	-0,610	+0,091

^aPico catódico, ^bPico anódico

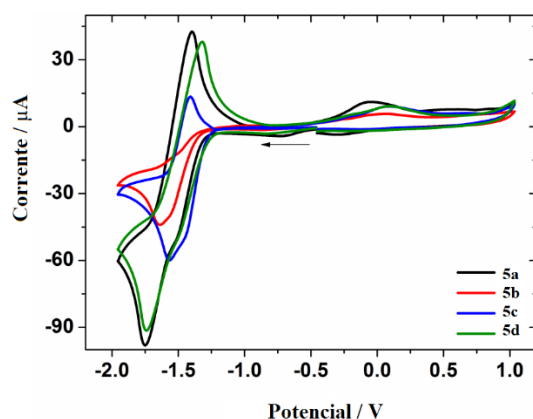


Figura 38. Voltamograma cíclico dos compostos **5a-d**.

3.16. Estudo de Interação de moléculas com ct-DNA

Dentre as diversas aplicações dos compostos oxadiazaborininos a interação com sistemas como intercalante de DNA também vêm sendo explorada.⁵³ No contexto de utilização de sondas biológicas e marcadores celulares, uma fonte de biomarcadores de câncer que vêm sendo explorada é constituída das células tumorais circulantes (CTC). As CTC são células intactas que podem ser purificadas do sangue em função das características fisicoquímicas da sua membrana que as distinguem das células normais.

O DNA tumoral circulante (ctDNA) – do inglês *circulating tumor DNA* – pode ser encontrado circulando livremente, tal como as proteínas, e já foram detectados em mais de 75 % dos pacientes com câncer avançado de pâncreas, ovário, bexiga, mama, melanoma, cabeça, pescoço, entre outros.

Normalmente os ctDNAs são compostos de pequenos fragmentos, mas mostram-se clinicamente importantes por determinarem o tratamento ou estarem associados à resistência ao mesmo. Desta forma, a interação destas estruturas com novos compostos sintéticos com boas propriedades fotofísicas pode ser de ampla utilização, visto que estes podem ser utilizados posteriormente como marcadores celulares.

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

⁵³ Denmark, S. E.; Venkatraman, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1668.

prolongada e maior interação de empilhamento entre os compostos e os pares de bases do ct-DNA.⁵⁴

Os compostos que se ligam com o ct-DNA através da intercalação geralmente causam hipocromismo com deslocamento para a região do vermelho ou azul nos espectros de absorção UV-vis, porque o modo de intercalação envolve uma forte interação $\pi \rightarrow \pi^*$ de empilhamento entre um cromóforo aromático e os pares de bases do ct-DNA.⁵⁵

Desta forma, é de ampla importância o estudo de novas moléculas as quais podem interagir com espécies biológicas. Assim, foram realizados alguns ensaios de interação de ct-DNA com os respectivos compostos sintetizados.

A interação dos derivados oxadiazaborininos (**5a-d**) com o ct-DNA foi estudada por espectroscopia de UV-vis e emissão. Foram variadas as concentrações de ct-DNA em soluções dos respectivos compostos e realizadas medidas de absorção e emissão destas. Assim, subsequentemente foi observado que os compostos interagem com o ct-DNA apresentando mudanças nos espectros UV-visível. Este fato pode ser observado na Figura 39, onde o efeito de diferentes concentrações de ct-DNA demonstram alterações nos espectros de absorção UV-vis. A adição de várias concentrações de ct-DNA (0 a 100 μM) causou uma diminuição constante na absorbância. Esse efeito hipocrômico (diminuição da absorvidade) pode ser um indício da interação da estrutura aromática e de porções heterocíclicas do complexo naftiridínico por interações de ligações de hidrogênio com bases de DNA. Isso pode ocorrer devido à presença do anel heterocíclico na estrutura que poderia estar interagindo com as bases do DNA via interações π -stacking, como relatado anteriormente para derivados naftiridínicos descritos na literatura.^{56,57} As constantes de ligação (K_b) dos compostos **5a-d** foram calculadas como resumido na Tabela 17 e seguiram uma ordem

⁵⁴ (a) Doebner, O.; Miller, W. *Ber.* **1884**, *17*, 1712. (b) Bergström, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, *35*, 153. (c) Denmark, S. E.; Venkatraman, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1668.

⁵⁵ (a) Yamashkin, S. A. Oreshkina, E. A. *Chem. Heteroc. Comp.* **2006**, *42*, 701. (b) Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 531.

⁵⁶ Chennam, K.P.; Ravi, M.; Ushaiah, B.; Srinu, V.; Eslavath, R.K.; Devi C.S.; *J. Fluoresc.* **2016**, *26*, 189.

⁵⁷ Arepalli, S.K.; Park, B.; Lee, K.; Jo, H.; Jun, K.-Y.; Kwon, Y.; Kang, J.-S.; Jung, J.-K. ; Lee, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 5586.

crescente de (K_b): **5b** < **5d** < **5c** < **5a**. Os demais espectros de UV-vis da respectiva série são apresentados nos anexos desta tese.

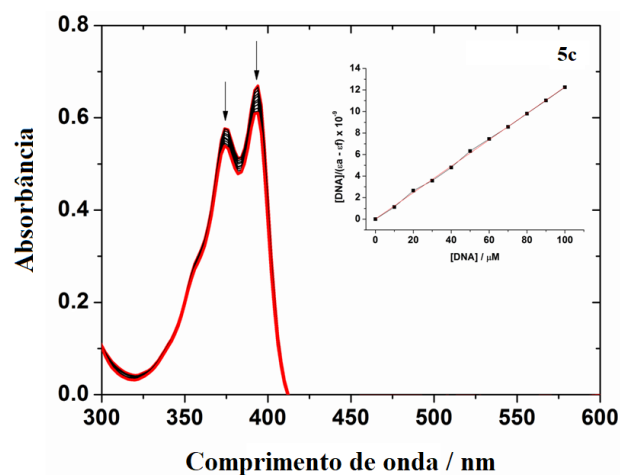


Figura 39. Espectro eletrônico de absorção na região UV-vis do composto **5c** com aumento de concentração de ct-DNA na faixa de 0 to 100 μ M em DMSO/Tris-HCl.

Tabela 17. Dados de interação de DNA-compostos **5a-d** por análises de absorção e emissão.

Comp.	H(%) ^a	K_b (M^{-1}) ^c	Q(%) ^d	K_{sv} (M^{-1}) ^e
5a	7,0	$8,02 \times 10^6$	3,6	$1,96 \times 10^2$
5b	9,9	$7,21 \times 10^5$	3,9	$3,67 \times 10^2$
5c	9,0	$1,35 \times 10^6$	6,6	$6,63 \times 10^2$
5d	5,1	$1,15 \times 10^6$	4,0	$4,20 \times 10^2$

^aHipocromicidade - H (%) = $(Abs_{inicial} - Abs_{final}) / (Abs_{inicial}) \times 100$; ^c Constante por UV-vis; ^dQuenching - Q (%) = $(Máx. emissão inicial - Máx. emissão final) / (Máx. emissão inicial) \times 100$; ^e Constante de Stern-Volmer por emissão de fluorescência.

De modo a tentar obter informações adicionais sobre a afinidade das ligações dos compostos com os DNA foram realizados experimentos de ligação competitiva. Assim, nos experimentos de emissão utilizou-se brometo de etídio (EB) como um intercalante de DNA. Os espectros de emissão foram monitorados à medida que concentrações crescentes de compostos **5a-d** foram adicionadas a uma concentração fixa de ct-DNA pré-tratado com brometo de etídio.

A interação EB-DNA mostra uma forte emissão em $\lambda_{em} = 643$ nm quando excitada a $\lambda_{exc} = 510$ nm., assim como exemplo a Figura 40 apresenta os espectros de emissão de EB ligados ao ct-DNA tanto na ausência como na presença do composto **5c**. Quando os

compostos **5a-d** foram adicionados a solução de ct-DNA com EB, a intensidade de emissão diminuiu. Os resultados demonstram uma fraca redução de intensidade de fluorescência do complexo EB-DNA após a adição de concentrações crescentes de compostos de BF₂-naftiridina. O fato pode ser atribuído à competição dos compostos com EB sobre a ligação aos sulcos do DNA. Os espectros de emissão de EB-DNA dos demais compostos desta série podem ser visto nos anexos desta tese.

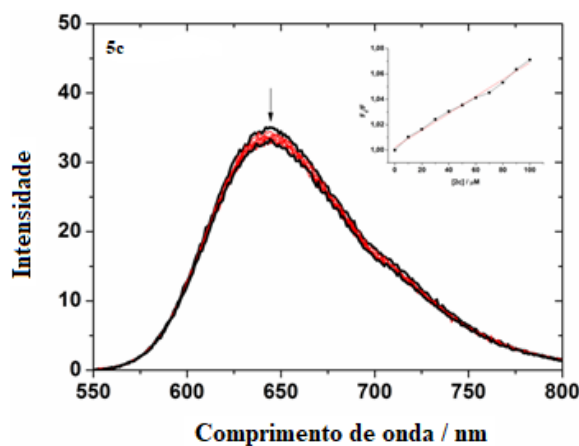


Figura 40. Espectros de emissão de fluorescência de EB -ct-DNA na presença do composto **5c** em tampão Tris-HCl a $\lambda_{exc} = 510$ nm. A seta indica as alterações na fluorescência em concentrações crescentes de amostras.

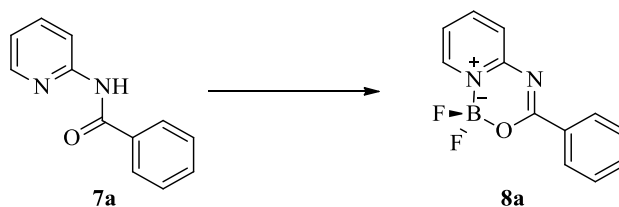
3.16 Síntese de sistemas 1,1-difluor-3-fenil-1*H*-pirido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**8a-f**)

Uma consulta a literatura demonstra que existem poucas estruturas utilizando derivados piridínicos na síntese de complexos de flúor organoboro. Assim, sistemas *N*-piridinil benzamidas mostram-se como potenciais precursores para a síntese de complexos. Desta forma, inicialmente foi realizada a síntese dos precursores *N*-piridinil benzamidas, conforme procedimento descrito na literatura.³¹

Após a síntese e purificação, utilizou-se o derivado contendo substituinte fenila para os demais testes de otimização. Assim, o respectivo intermediário **7a** foi submetido à reação com BF₃·Et₂O e Et₃N em clorofórmio, conforme procedimentos já descritos na literatura. Para determinar a melhor condição reacional foram realizados testes em diferentes tempos

reacionais e temperaturas. A maioria dos trabalhos descritos na literatura utiliza o tempo reacional de 24h, no entanto, foram realizados testes em tempos reacionais de 16 e 30h a fim de verificar se a partir dessas variações ocorreria um aumento nos rendimentos dos produtos. No entanto, após esses testes (Entradas 1 e 3, Tabela 18) foram observados decréscimo de rendimentos. Realizou-se também um teste utilizando temperatura de refluxo do solvente, (Entrada 4, Tabela 18), porém, o produto desejado não foi obtido. Desta forma, a melhor condição reacional foi utilizando um tempo de 24 horas a temperatura ambiente. As quantidades dos respectivos reagentes $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e Et_3N foram mantidas conforme os procedimentos já descritos anteriormente.

Tabela 18. Condições reacionais otimizadas para a síntese dos compostos **8a-f**.

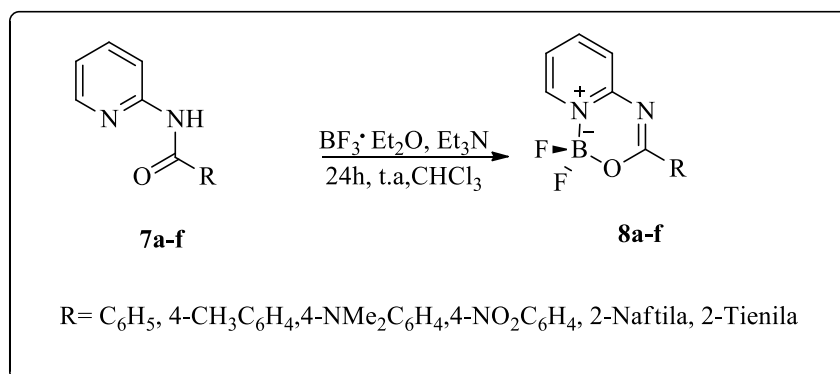


Entrada ^a	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	25	16	45
2	25	24	54
3	25	30	52
4	61	24	- ^b

^a Reações realizadas utilizando 1 mmol de *N*-piridinil benzamida, 1,5 mL de Et_3N , 2 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e CHCl_3 como solvente. ^b Houve formação de mistura complexa não identificável.

Sendo assim, com as respectivas condições reacionais otimizadas, foi possível obter a série de compostos **8a-f** (Esquema 23) com rendimentos que variaram de 51 – 70 %.

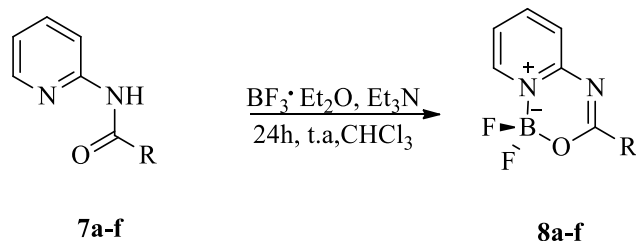
Esquema 23.



3.17 Purificação e Identificação Espectroscópica dos compostos 8a-f

Os compostos **8a-f**, após isolados do meio reacional foram purificados através de cromatografia em coluna utilizando diclorometano e apresentaram-se como sólidos estáveis ao ar. Após, a caracterização foi realizada através de RMN de ¹H, ¹³C, ¹⁹F, ¹¹B e ¹⁵N. Os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar da série **8a-f** podem ser observados na Tabela 19.

Tabela 19. Rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos **8a-f**.



Comp.	R	Rend. (%)	Ponto de Fusão (°C)	Análise Elementar (%)		
				Cal./Experim.	C	H
8a	C ₆ H ₅	58	144 – 145	58,58	3,59	11,39
				58,76	3,92	11,16
8b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	58	184 – 186	60,04	4,26	10,77
				58,98	4,18	10,59
8c	4-N(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	52	165 – 168	58,17	4,88	14,54
				58,08	4,70	14,88
8d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	70	198 – 202	49,53	2,77	14,44
				49,53	2,88	14,25
8e	2-naftila	64	200 – 202	64,91	3,77	9,46
				64,72	3,70	9,88
8f	2-tienila	51	142 – 145	47,65	2,80	11,11
				47,95	2,75	11,01

Para a elucidação de sinais de RMN o composto **8a** foi selecionado a título de exemplo. No espectro de RMN ¹H (Figura 41) do composto **8a** foi observado: um multiplete em 8,37 - 8,35 ppm referente aos prótons da fenila e um hidrogênio do anel piridínico, em 8,08, 7,59 e 7,37 os demais sinais referentes aos hidrogênios do anel piridínico; e em 7,59 e 7,48 ppm tripletos com $J = 7$ e 8 Hz respectivamente referentes aos hidrogênios do substituinte fenila.

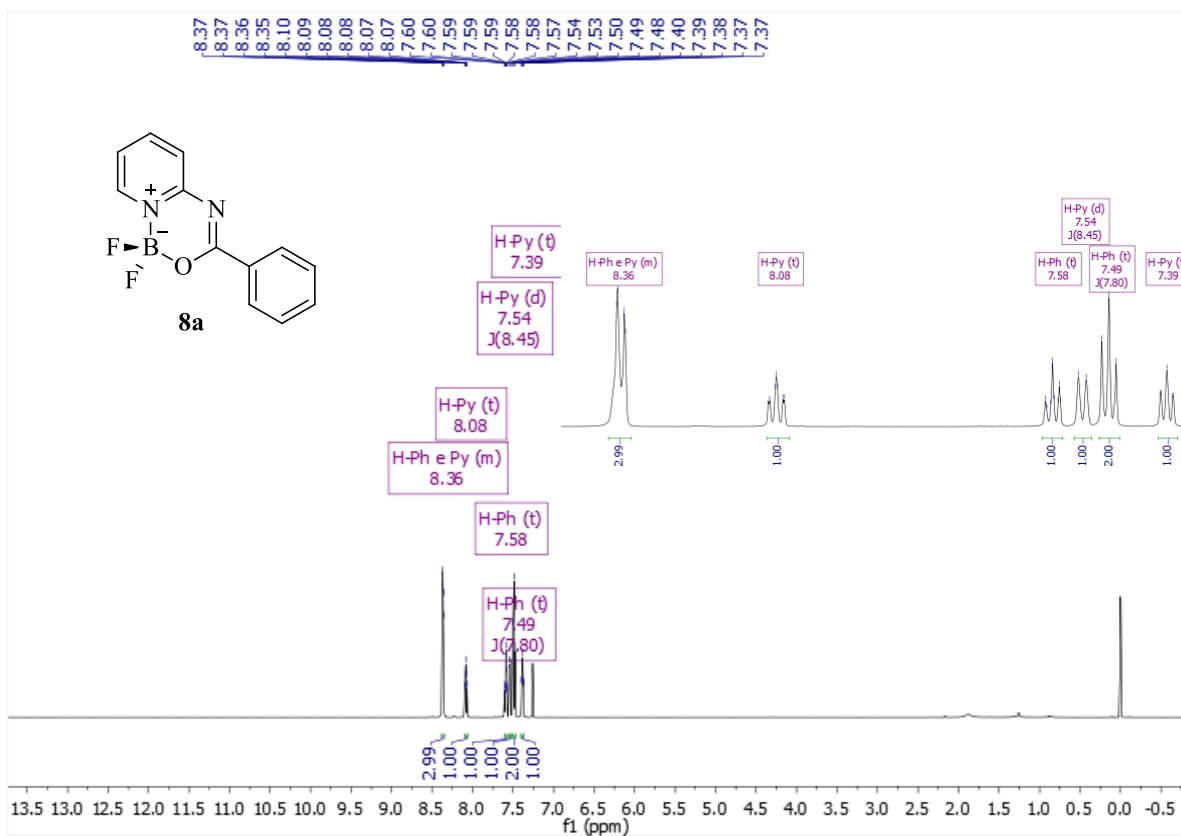


Figura 41. Espectro de RMN ^1H de 1,1-difluor-3-fenil-1*H*-pirido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**8a**) realizado em CDCl_3 .

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 42) apresentou: na região de 165,7 ppm o sinal referente ao deslocamento químico do carbonos 3; ainda em campo mais baixo os sinais em 154, 6 e 143,7 ppm correspondentes aos carbonos 4a e 8; em 138,6 ppm o sinal referente ao carbono 6, os quatro sinais referente aos carbonos da fenila em 133,2, 132,3, 129,6 e 123,5 ppm e os demais carbonos 7 e 5 em 128,4 e 120,5 ppm respectivamente.

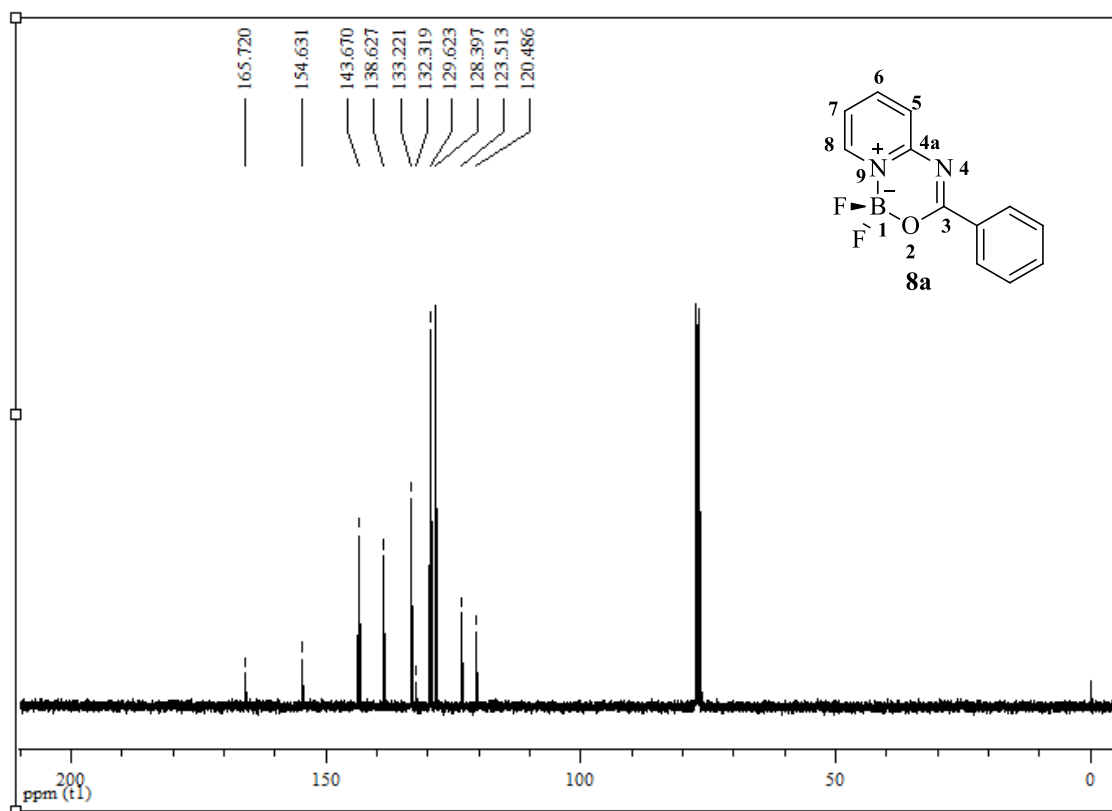


Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C de 1,1-difluor-3-fenil-1*H*-pirido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (**8a**) realizado em CDCl_3 .

O espectro de RMN de ^{19}F , (Figura 43) apresentou um sinal na forma de um multipeto na faixa de $-138,48$ a $-138,45$ ppm.

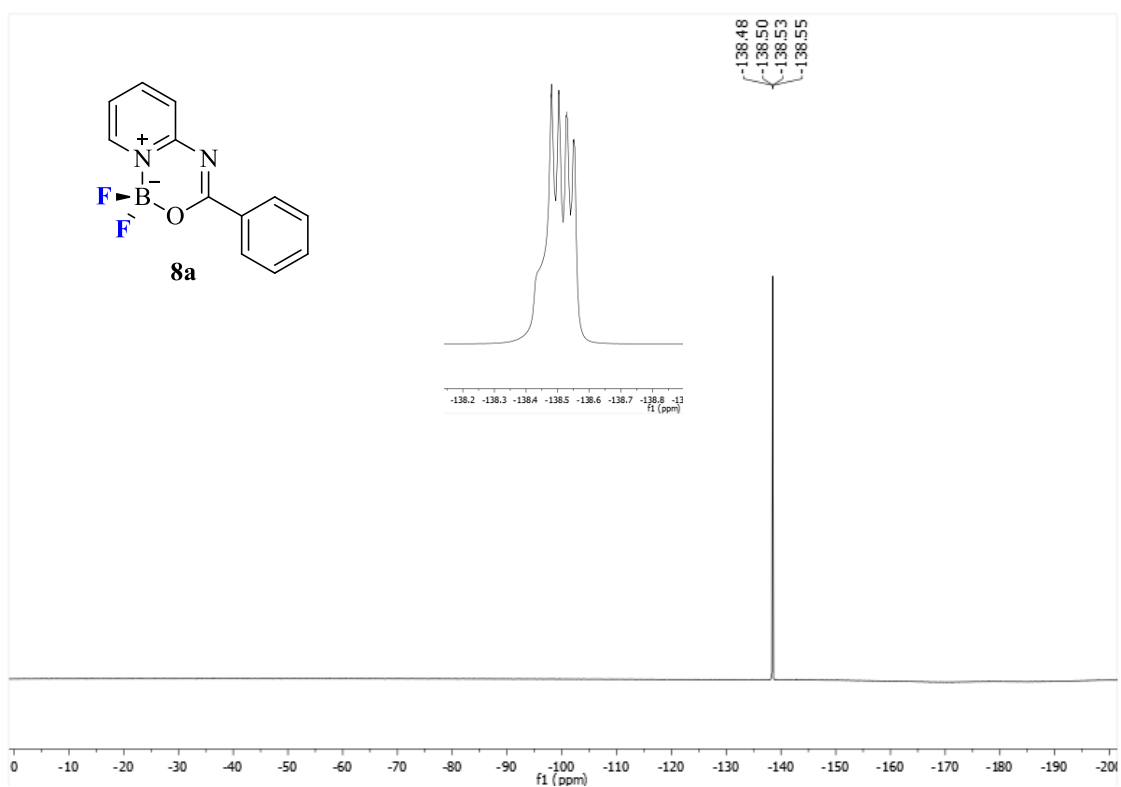


Figura 43. Espectro de RMN ^{19}F de 1,1-difluor-3-fenil-1*H*-pirido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-ide (**8a**) realizado em CDCl_3 .

No espectro de RMN de ^{11}B (Figura 44), foi observado um tripleto em 0,59 ppm, com constante de acoplamento de 13 Hz, correspondente ao acoplamento do boro com os dois átomos de flúor.

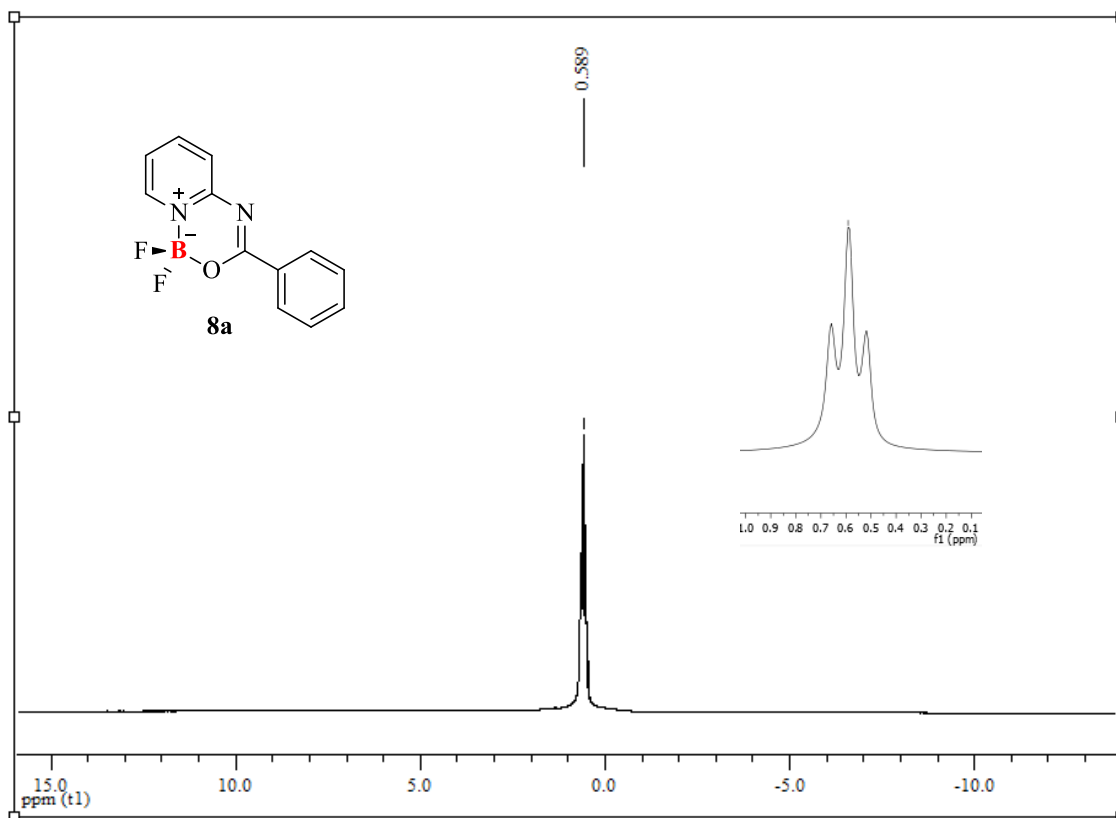


Figura 44. Espectro de RMN ^{11}B de 1,1-difluor-3-fenil-1*H*-pirido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**8a**) realizado em CDCl_3 .

Com o intuito de realizar a atribuição dos sinais de ^{15}N foram feitos experimentos de ^1H - ^{15}N HMBC. A figura 45 mostra as possíveis interações à duas e três ligações de distância. O espectro de RMN ^1H - ^{15}N HMBC do composto **8a** apresentou as correlações entre o nitrogênio 9 do anel piridínico com os prótons do respectivo sistema.

Considerando que os espectros de nitrogênio foram obtidos de forma indireta, a partir de experimentos em duas dimensões de ^1H - ^{15}N HMBC, alguns sinais não foram observados. As tentativas de realização de experimentos de RMN ^{15}N de forma direta não levaram a obtenção de espectros.

Através desse experimento não foi observado o acoplamento entre o nitrogênio 4 e demais prótons vizinhos. A partir do experimento de ^1H - ^{15}N HMBC (Figura 46) foi possível obter o espectro de RMN ^{15}N , (Figura 47) no qual observou-se somente um sinal em 203,04 ppm referente ao nitrogênio 9 do anel oxazaborinino. Este valor de deslocamento químico encontra-se em conformidade com os descritos na literatura para sistemas análogos.⁵⁸

⁵⁸ Puszko, A.; Laihia, K.; Kolehmainen, E.; Talik, Z. *Struct Chem.* **2013**, *24*, 333.

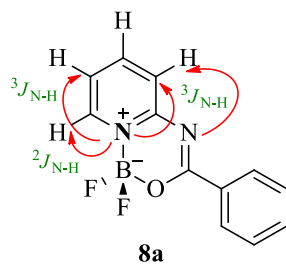


Figura 45. Possíveis interações entre os átomos de nitrogênio com hidrogênios à duas e três ligações de distância.

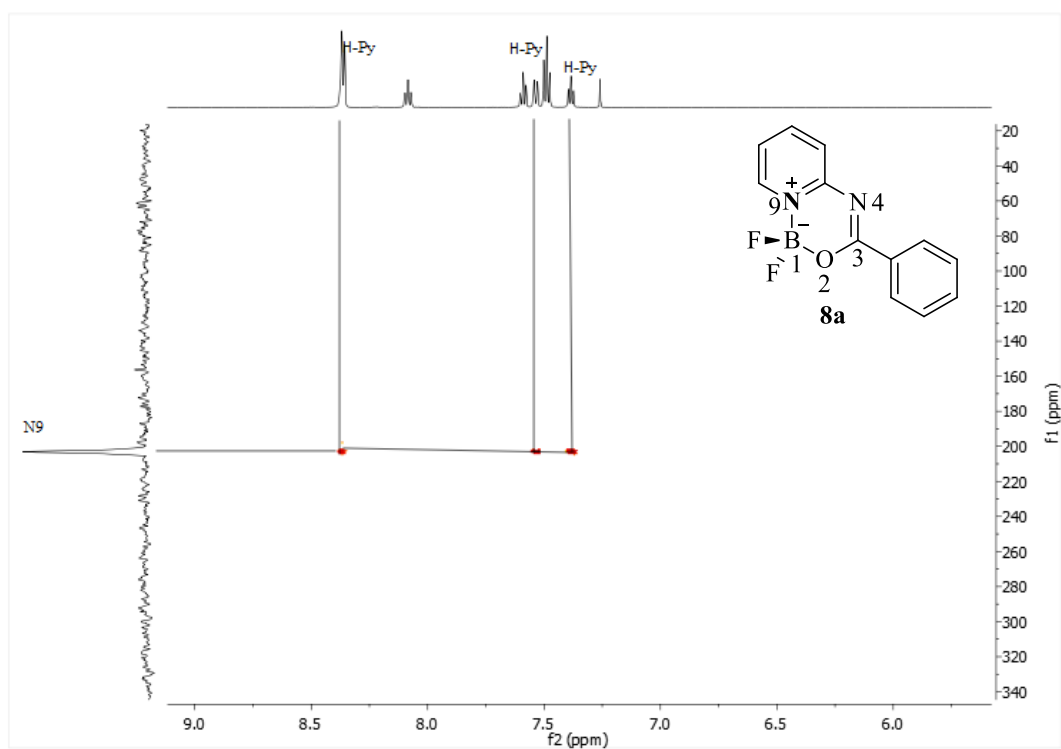


Figura 46. Espectro de RMN HMBC ^1H - ^{15}N do composto **8a**.

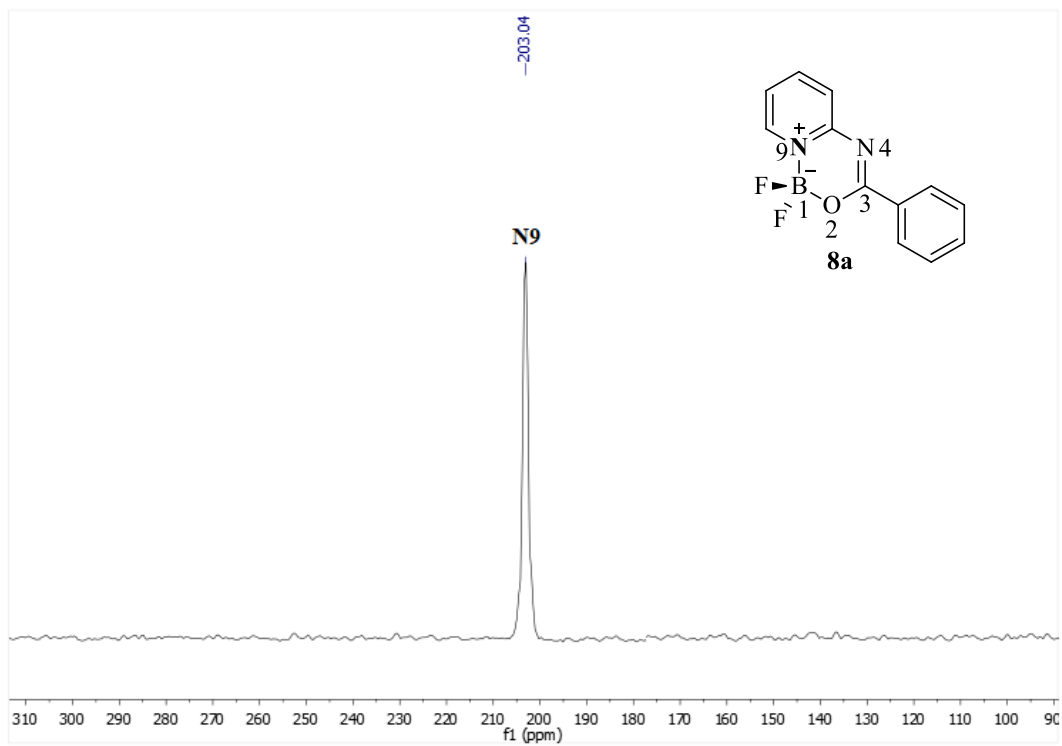


Figura 47. Espectro de ^{15}N do composto **8a** obtido através do experimento à duas dimensões HMBC.

3.18 Espectrometria de massas

O espectro de massas do composto **8a** apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando energia de ionização química. O provável mecanismo de fragmentação está representado no Esquema 24 e Figura 48. Os principais fragmentos que podem ser observados são: o íon molecular ($m/z = 246$), o fragmento resultante da perda de um átomo de flúor ($m/z = 227$), e o fragmento relativo à perda do substituinte fenil ($m/z = 169$).

Esquema 24.

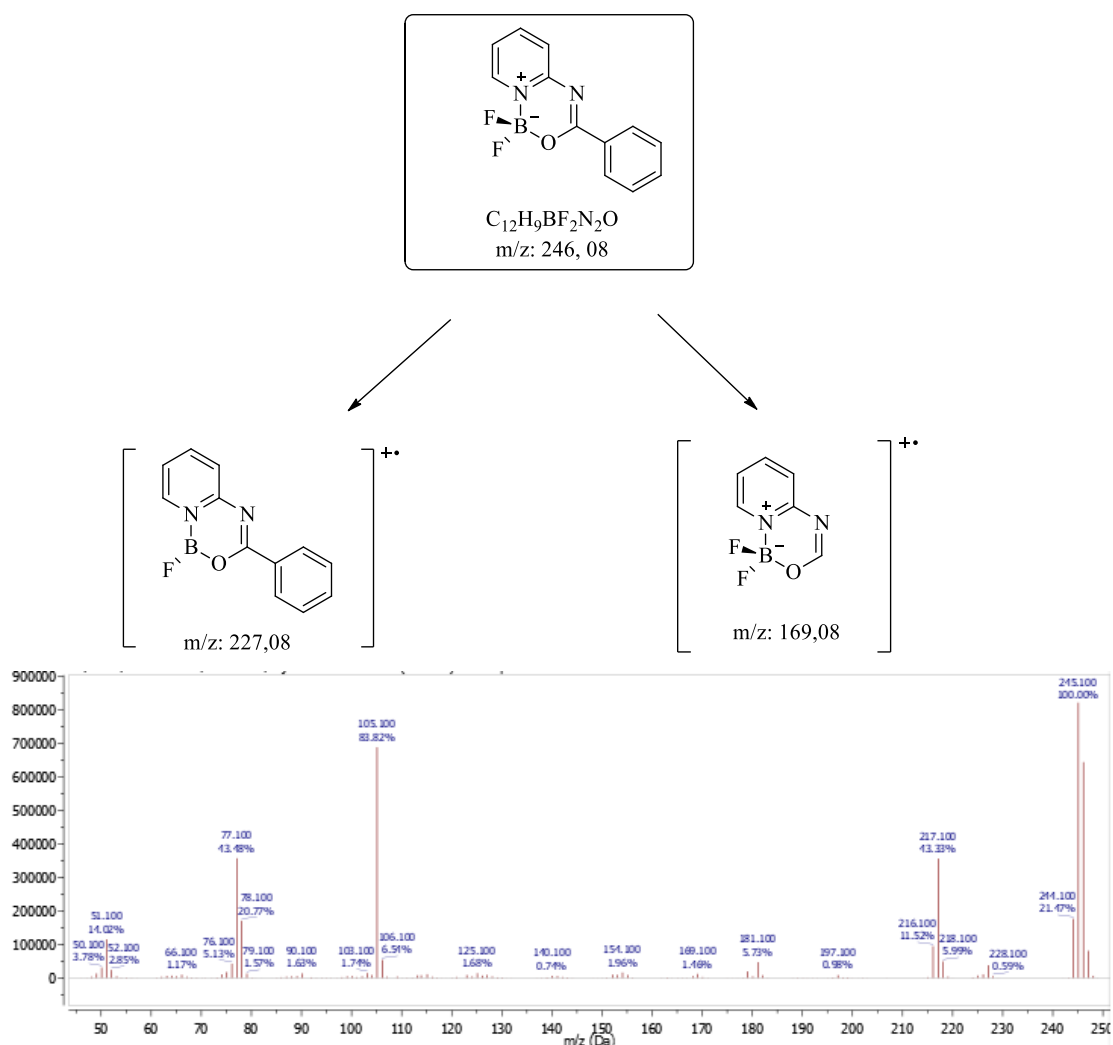


Figura 48. Espectro de massas (CG-MS 70eV) do composto 1,1-difluoro-3-fenil-1H-pirido[1,2-c][1,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-ide (**8a**).

3.19 Análise por Difração de Raios-X

A caracterização estrutural do composto **8b** foi realizada através de difração de raio-X em monocristal, o ORTEP obtido pode ver observado na Figura 49.

O composto **8b** foi cristalizado em uma rede monoclinica. O átomo de carbono central tem uma geometria tetraédrica ligeiramente distorcida, com distâncias BF, BN e BO de 1,352, 1,567 e 1,440 Å, respectivamente, e ângulos de ligação em torno do átomo B variando de 108,54° (F1-B1-N9) a 110,41° (F1-B1-F2) (Tabela 20). Esses dados de comprimentos e ângulos de ligação estão em conformidade com os valores descritos na literatura para sistemas semelhantes.³¹

O ângulo diedro entre os átomos N (4) -C (3) -C (31) -C (32) apresentou um ângulo de torção de 1,9°, o que sugere que o anel oxadiazaborinino e o substituinte *p*-toluol estão em uma orientação periplanar. Os dados cristalográficos detalhados encontram-se nos anexos desta tese.

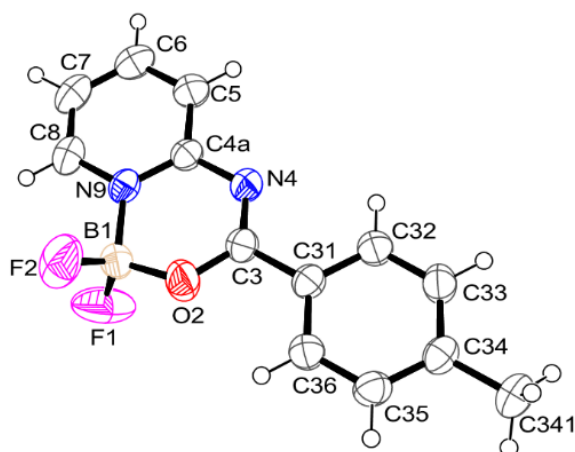


Figura 49. ORTEP do composto **8b** (CCDC 1529635).⁵⁹ Os elipsóides foram desenhados em um nível de probabilidade de 50%, e os átomos de H são representados por círculos com raios arbitrários.

⁵⁹ Os dados cristalográficos para a estrutura de **8b** foram depositados no Banco de Dados Cristalográficos de Cambridge, sob número de depósito CCDC 1529635. Cópias dos dados podem ser obtidas gratuitamente através do endereço eletrônico deposit@ccdc.com.ac.uk.

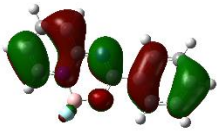
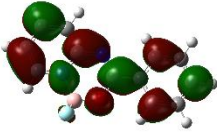
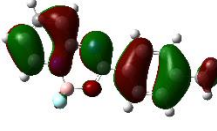
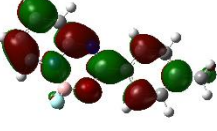

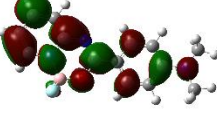
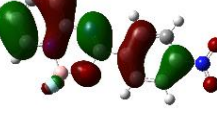
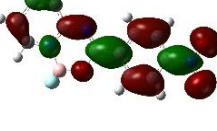
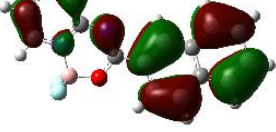
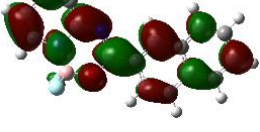
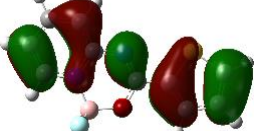
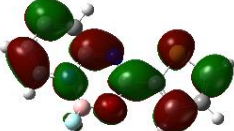
Tabela 20. Comprimentos e ângulos de ligação entre os átomos do complexo **8b**

Comprimento de Ligação (Å)	Ângulos de Ligação (°)
B1 – F1 = 1,351	F1-B1-O2 = 110,37
B1 – F2 = 1,352	F2-B1-O2 = 109,75
B1 – O2 = 1,440	F1-B1-N9 = 108,54
B1 – N9 = 1,567	F2-B1-N9 = 108,92
O2 – C3 = 1,310	N9-B1-O2 = 108,82
C3 – N4 = 1,288	F1-B1-F2 = 110,41

3.20 Cálculos dos Orbitais Moleculares

Os cálculos do densidade funcional dos compostos **8a-f** foram realizados utilizando o pacote de programas Gaussian 09.⁴⁵⁻⁴⁶ Todas as estruturas foram otimizadas no nível de teoria SCRF (PCM) -B3LYP / cc-pVTZ. Ao analisar os dados obtidos (Tabela 21) observou-se que a densidade HOMO e LUMO dos compostos **8a-f** estão distribuídas uniformemente ao longo de cada molécula. No entanto, para os compostos **8c** (R= 4-NMeC₆H₄) e **8e** (R= 2-naftila), verificou-se que a densidade HOMO está localizada principalmente nos substituintes 4-NMeC₆H₄ e 2-naftila, respectivamente. No entanto, assim como observado para sistemas semelhantes, notou-se que não há densidade de carga sobre a porção BF₂ dessas estruturas.

Tabela 21. Dados de HOMO e LUMO dos compostos **8a-f**.

Comp.	HOMO	LUMO	Energia (eV)
8a			3,86
8b			3,78
8c			3,07
8d			3,44
8e			3,34
8f			3,65

3.21 Estudo Fotofísico dos compostos **8a-f**

O respectivo estudo fotofísico para a série de compostos **8a-f** foi realizada utilizando soluções de clorofórmio. Os espectros de absorção dos compostos **8a-f** podem ser observados na Figura 50. Os valores de coeficientes máximos de comprimento de onda e de absorção molar de todos os compostos estão apresentados na Tabela 22. O espectro de absorção indicou as bandas na faixa de 260 – 300 nm que podem ser atribuídas a uma transição intraligante $\pi-\pi^*$ e as outras em torno de 310 – 410 nm relativas a transição do tipo $n \rightarrow \pi^*$.

Foi possível observar que ocorrem deslocamentos de bandas de acordo com as propriedades eletrônicas dos grupos substituintes dos compostos. Em comparação notou-se

que o composto **8c**, contendo como substituinte o grupo 4-NMe₂C₆H₄, apresentou deslocamento da banda para uma região de menor energia, quando comparado com o composto **8d** (R= 4-NO₂C₆H₄). Este fato pode ser atribuído devido a presença do grupamento nitro, fortemente retirador de elétrons, promover efeitos de ressonância interna na conjugação eletrônica do sistema.

Figura 50. Espectro eletrônico na região UV-Vis dos compostos **8a-f**.

A partir dos resultados obtidos na análise por espectrofotometria UV-vis, foi realizada a determinação do estudo de fluorescência. Os compostos **8a-f** foram analisados em soluções de clorofórmio, conforme pode ser observado na Figura 51. Foi utilizado o comprimento de onda máximo de absorção ($\lambda = 340$ nm) obtido pela técnica de UV-vis como parâmetro de excitação das medições de emissão de fluorescência. Em seguida foi realizado o cálculo do rendimento quântico de fluorescência (Φ_f) de modo a comprovar a eficiência quântica desses compostos em termos de emissão de fluorescência. De forma geral, os compostos exibiram emissões na região azul-violeta, na faixa de 404 - 454 nm. Diferentemente do que havia sido observado no espectro de absorção, para os espectros de emissão a influência da natureza eletrônica dos diferentes grupos substituintes não foram pronunciadas neste caso.

Analisando os demais dados obtidos (Tabela 21) foi observado que os valores de rendimento quântico de fluorescência foram menores quando comparados com o padrão de fluorescência 9,10-difenilantraceno. No entanto, bons valores de Deslocamento Stokes (51 – 87 nm) foram observados para estes sistemas.

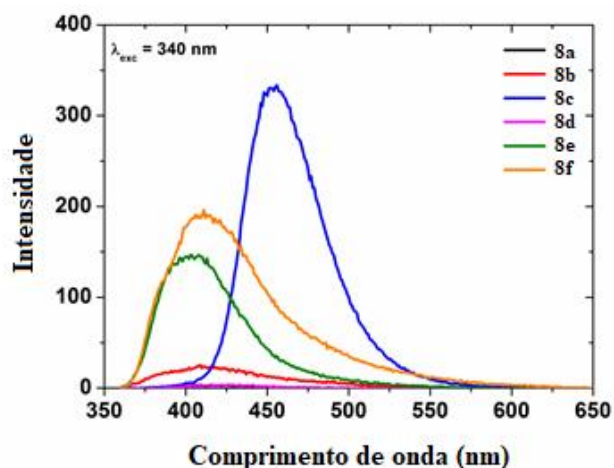
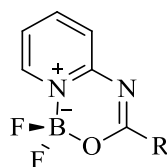


Figura 51. Espectro de emissão dos compostos **8a-f**.

Tabela 22. Análise de fluorescência e UV-vis dos compostos **8a-f**.



8a-f

Comp.	R	λ , nm (log ϵ) ^a	λ_{em} , nm ^b	Φ_f ^c	Deslocamento Stokes(nm) ^d
8a	C ₆ H ₅	266 (3,23), 324 (sh), 335 (3,46), 351 (sh)	422	0,003	87
8b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	271 (3,44), 339 (3,75), 353 (sh)	409	0,140	70
8c	4-N(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	293 (2,79), 317 (2,66), 403 (3,49)	454	0,217	51
8d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	274 (sh), 336 (3,51)	423	< 0,001	87
8e	2-Naftila	262 (3,56), 286 (sh), 341 (3,58), 362 (sh)	404	0,167	63
8f	2-Tienila	271 (3,18), 351 (3,64)	411	0,176	60

^ash: shoulder; ^b $\lambda_{exc} = 340$ nm; ^c 9,10-difenilantraceno (DPA) como padrão de fluorescência em CHCl₃ ($\phi_f = 0,65$); ^dDeslocamento Stokes: $\Delta\lambda = \lambda_{em} - \lambda_{abs}$;

A figura 52 ilustra os respectivos compostos da série **8a-f** em solução de clorofórmio, expostos a luz de comprimento de onda de 365 nm.

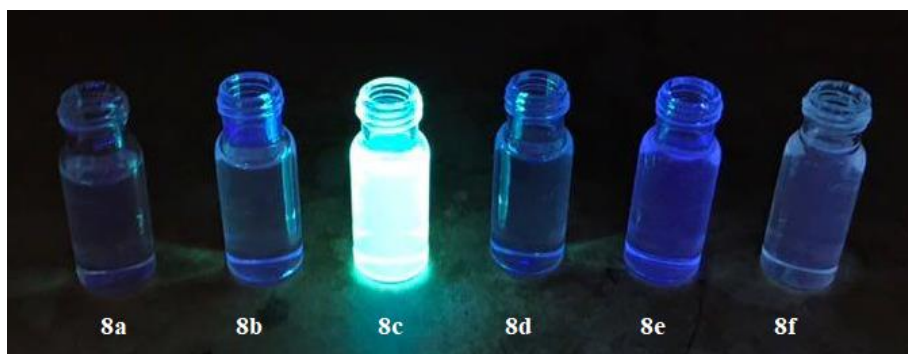


Figura 52. Compostos da série **8a-f** em solução de clorofórmio expostos a luz (365 nm).

3.22 Estudo de Interação de moléculas com proteínas (BSA)

A interface formada por materiais sintéticos e biológicos possui grande importância em aplicações biomédicas, tais como o desenvolvimento de biomateriais. No entanto, em alguns processos, como de deposição de proteínas na superfície de materiais, as mesmas podem sofrer mudanças conformacionais após a adsorção na interface sólido-líquido, afetando suas funções ou propriedades.

Desta forma, a utilização de algumas técnicas de estudo é de grande valia, sendo que é possível estudar a fluorescência intrínseca de proteínas, através da posição do máximo na faixa espectral da fluorescência, a eficiência quântica e o tempo de vida de fluorescência, os quais são indicadores de mudanças no sistema. A aplicação da técnica de espectroscopia de fluorescência tem como vantagem a alta sensibilidade a mudanças no ambiente e na estrutura das proteínas. Sendo assim, torna-se um método interessante de investigação das propriedades e características de interação entre proteínas e compostos sintéticos. A albumina do soro bovino – BSA (*Bovine serum albumin protein*) é amplamente utilizada nestes estudos, visto que possui uma similaridade estrutural muito grande com a HSA (*Human Serum Albumin*).

Outros parâmetros também podem ser determinados como a Constante de Stern-Volmer e a Constante de Ligação Intrínseca K_b . A Constante de Stern-Volmer pode ser expressa pela razão entre a constante de velocidade do *quenching* (k_q) e o somatório das outras constantes dos processos de desativação.

Assim como, uma vez definido o processo de supressão de fluorescência, é avaliado o grau de interação entre os compostos e a proteína BSA. Esses parâmetros podem ser obtidos pela equação:

$$\log\{(F_0 - F)/F\} = \log K_b + n \log [Q]$$

na qual K_b é a constante de associação, n é o número de sítios de ligação e $[Q]$ é a concentração do composto.

Demais estudos, como *docking molecular*, que é um método que pode prever a orientação preferencial de uma molécula a uma segunda, através de ligações ou interações entre estas, também podem ser utilizados com a finalidade de correlacionar e complementar os dados sobre as moléculas.

Conforme já mencionado anteriormente, a BSA possui diversas propriedades funcionais, assim como uma grande afinidade por pequenos compostos aromáticos negativamente carregados. Ela forma ligações covalentes com fosfato de piridoxal, cisteína e vários metais.

Assim, considerando a ampla atividade deste sistema, foram realizados alguns ensaios de interação da proteína BSA com os compostos sintetizados. A interação dos derivados oxazaborininos (**8a-f**) com a proteína BSA foi estudada por espectroscopia de emissão. Os espectros eletrônicos da BSA na ausência e presença dos compostos **8a-f** são mostrados na Figura 53 e nos anexos desta tese. A BSA livre apresenta um pico em 280 nm corresponde à absorção dos resíduos de triptofano e tirosina. O aumento da banda da BSA após a adição dos compostos flúor organoboro indicou que estes interagem com os resíduos da proteína. Como exemplo pode ser observado o espectro de emissão de fluorescência do composto **8e**.

As constantes de equilíbrio (K_b) e de *quenching* (K_{sv}) foram avaliadas a partir dos gráficos lineares das intensidades de emissão *versus* concentração dos compostos diflúor-organoboro, os valores obtidos são mostrados na Tabela 23. Os valores relativamente elevados de inibição (10^4 a 10^5 M^{-1}) e constantes de ligação (10^4 M^{-1}) obtidos para os compostos sugerem que existe uma boa interação entre estes e a estrutura da BSA. Assim como, o número de sítios de ligação n estando próximo de 1, sugerem a presença de um único sítio de ligação entre os compostos e a molécula de BSA.

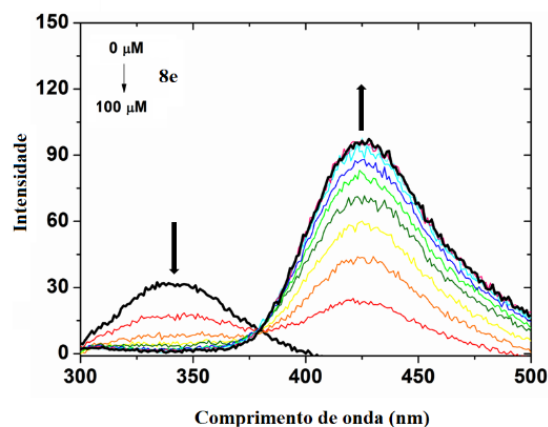


Figura 53. Espectros de emissão de supressão de fluorescência de BSA na ausência e presença do composto **8e** (BSA = 1,0 μM e 2e = 0 - 100 μM).

Tabela 23. Valores de Constante de Stern-Volmer (K_{SV}), constante de ligação (K_b) e número de sítios de ligação (n) para as interações dos compostos **8a-f** com BSA.

Comp.	K_{SV} (M^{-1})	K_b (M^{-1})	n
8a	$6,03 \times 10^3$	$8,10 \times 10^2$	0,27
8b	$8,59 \times 10^3$	$1,37 \times 10^3$	0,21
8c	$1,16 \times 10^4$	$1,51 \times 10^4$	0,38
8d	$5,24 \times 10^4$	$1,46 \times 10^4$	0,25
8e	$2,54 \times 10^5$	$1,99 \times 10^4$	0,32
8f	$1,80 \times 10^5$	$1,77 \times 10^4$	0,21

3.23 Docking molecular

Com o intuito de complementar os estudos de interação com proteínas realizados no presente trabalho, realizou-se a simulação de interação da proteína do BSA com os respectivos compostos (**8a-f**) através de estudo de *docking molecular*.

Assim, um encaixe semi-flexível foi feito na região do resíduo Trp 134 (triptofano 134), com a cadeia lateral dos resíduos Arg185, Lys136, Lys131, Trp134, Tyr137 e Tyr160, a fim de aumentar as interações entre o ligante e a proteína. A simulação do respectivo *docking* mostrou que a maioria dos compostos interagem na região próxima ao resíduo do Trp 134.

O encaixe semi-flexível mostrou que os compostos que possuem como substituinte o anel benzeno (**8a-d**) se ligam entre duas α -hélice, interagindo fracamente com o Trp134. No entanto, os compostos **8e** e **8f** interagem diretamente com o resíduo Trp134, através do empilhamento π - π entre o anel imidazólico do Trp134 e os substituintes 2-naftila e 2-tienila dos respectivos compostos **8** (Figura 54).

Um padrão de conformação foi observado para os compostos **8a-d**, o que indica que os substituintes contendo o anel benzenico não alteraram a orientação das moléculas com a proteína BSA. Por outro lado, os compostos **8e** e **8f** que possuem os anéis naftaleno e tiofeno, respectivamente interagem com o Trp134.

Assim, correlacionando os valores determinados pelas constantes de ligação, ligação de Stern-Volmer e o *docking molecular*, pode-se observar que ambos os experimentos mostram a interação mais pronunciada do triptofano com os compostos **8e** e **8f**.

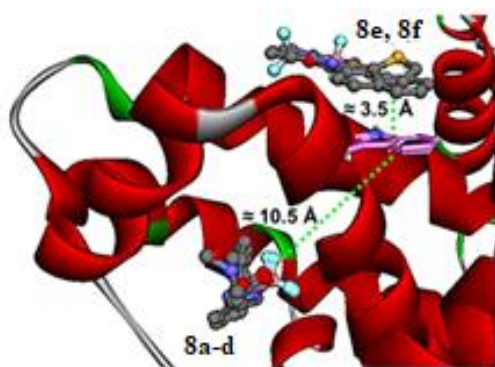
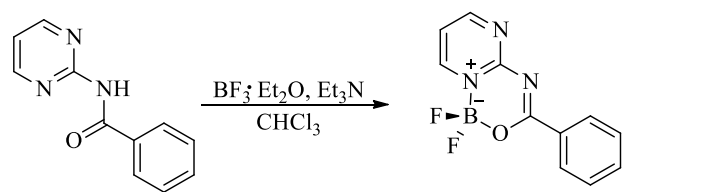


Figura 54. Sítios de interação entre os compostos **8a-f** com a BSA.

3.24 Síntese de sistemas 1,1-difluor-3-fenil-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-ídeo (**11a-f**)

Assim como sistemas contendo *N*-piridinil benzamidas podem ser utilizadas na síntese de compostos difluor-organoboro, o mesmo pode ser aplicado para estruturas contendo grupos pirimidínicos. Desta forma, a fim de observar a influência de sistemas pirimidínicos em compostos oxadiazaborininos, realizou-se a síntese dos respectivos precursores *N*-pirimidinil benzamidas, conforme metodologias já descritas na literatura.³¹ Devido a similaridade estrutural com os devidos compostos sintetizados anteriormente, utilizou-se as mesmas condições já testadas, variando-se apenas os tempos reacionais. O respectivo intermediário *N*-pirimidinil benzamida **10a** foi utilizado para os testes, assim o mesmo foi submetido a reação com BF₃·Et₂O e Et₃N em clorofórmio, a temperatura ambiente por 24 horas e foi obtido um rendimento de 58 % (Entrada 1, Tabela 24). Ao diminuir o tempo reacional para 16 horas (Entrada 2, Tabela 24) foi notado ainda a presença dos precursores e decréscimo no rendimento, e ao aumentar o tempo reacional para 30 horas foi observado que o rendimento manteve-se. Sendo assim, o melhor tempo reacional foi de 24 horas.

Tabela 24. Variações de tempo realizadas na síntese de compostos pirimido oxadiazaborininos.

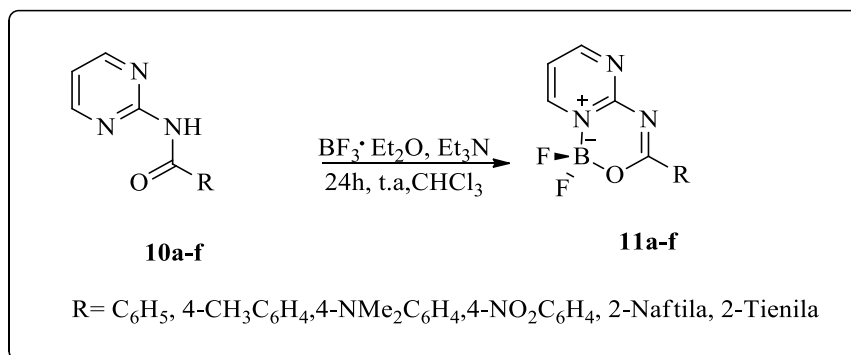


Entrada ^a	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	24	58
2	16	50
3	30	58

^a Reações realizadas utilizando 1 mmol de *N*-pirimidinil benzamida **10a**, 1,5 mL de Et₃N, 2 mL de BF₃·Et₂O e CHCl₃ como solvente.

Desta forma, a partir da respectiva condição reacional, foi possível obter uma série, de seis compostos pirimido oxadiazaborininos **11a-f** (Esquema 25) com rendimentos que variaram de 50 – 68 %.

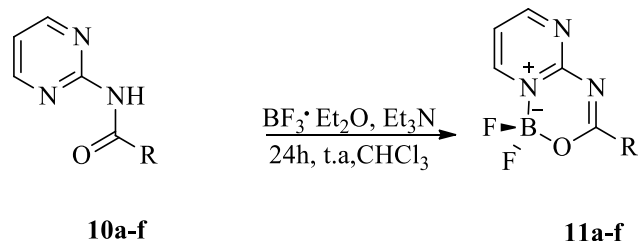
Esquema 25.



3.25 Purificação e Identificação Espectroscópica dos compostos 11a-f

Os compostos **11a-f**, após isolados do meio reacional foram purificados através de cromatografia em coluna utilizando diclorometano e apresentaram-se como sólidos estáveis ao ar. Após, a caracterização foi realizada através de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{11}B e ^{15}N . Os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar da série **11a-f** podem ser observados na Tabela 24.

Tabela 24. Rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos **11a-f**.



Comp.	R	Rend. (%)	Ponto de Fusão (°C)	Análise Elementar (%)		
				Cal.	Experim.	
				C	H	N
11a	C ₆ H ₅	58	173 – 175	53,49	3,26	17,01
				53,32	3,20	16,70
11b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	54	174 – 177	55,36	3,96	15,60
				55,21	3,86	16,10
11c	4-N(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	56	184 – 186	53,83	4,52	19,31
				53,98	4,82	18,94
11d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	68	203 – 206	45,24	2,42	19,19
				45,58	2,42	19,49
11e	2-naftila	66	222 – 225	60,65	3,39	14,14
				60,48	3,49	13,68
11g	2-tienila	50	210 – 212	42,72	2,39	16,61
				42,92	2,41	16,32

Os compostos foram identificados por RMN ¹H e ¹³C, ¹⁹F, ¹¹B e ¹⁵N, cujos espectros foram registrados em CDCl₃ utilizando TMS como referência interna.

A atribuição dos sinais dos compostos **11a-f** foram realizadas com base em dados descritos na literatura.³⁸ A título de exemplo, os espectros do composto **11a** serão apresentados. O espectro de RMN de ¹H do composto **11a** (Figura 55) exibe: na região de 9,20 ppm um duplete com $J^l = 4,5$ Hz referente ao hidrogênio 6 do anel pirimidínico; um duplete em 8,64 ppm com $J = 5,9$ Hz relativo ao hidrogênio 8; os hidrogênios do substituinte fenila foram observados como: um duplete em 8,45 ppm com $J^l = 8,4$ Hz, e como tripletos em 7,65 e 7,51 ppm com $J = 7,0$ e 8,0 Hz, respectivamente. Assim como, o hidrogênio 7 foi visto em 7,43 ppm na forma de um triplete com $J = 6,0$ Hz.

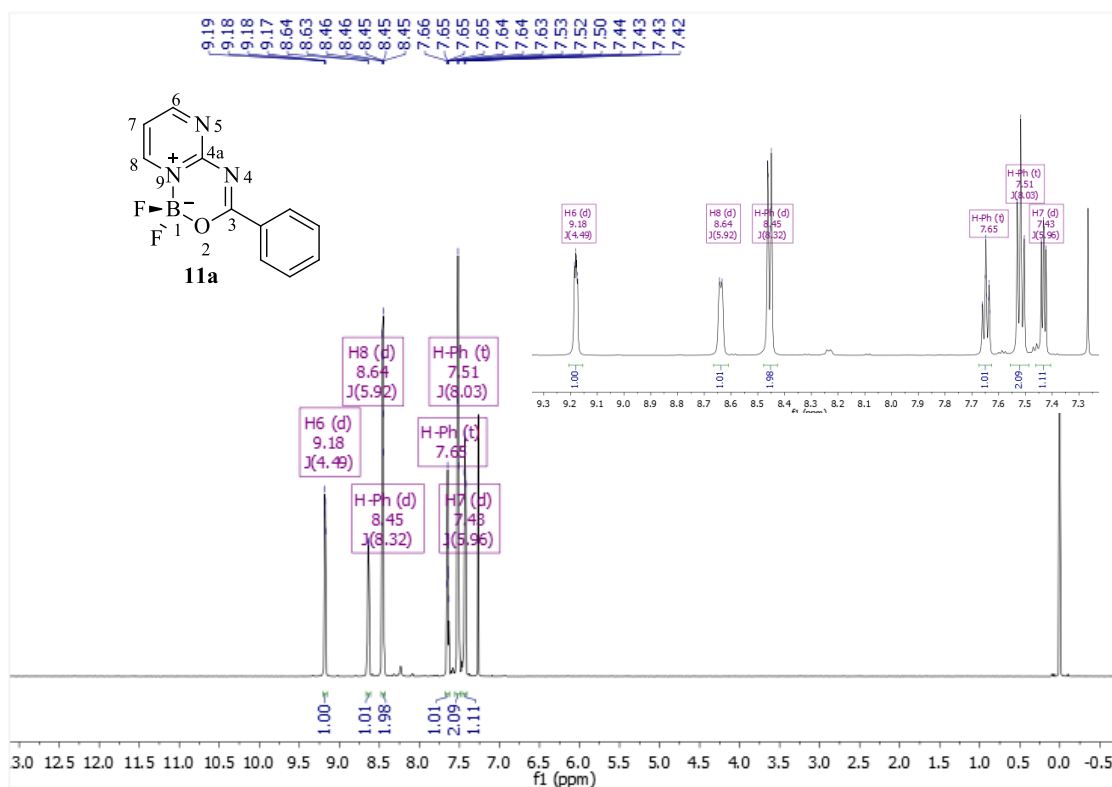


Figura 55. Espectro de RMN ^1H de 1,1-difluor-3-fenil-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**11a**).

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 56) apresentou: na região de 170,1 ppm o sinal referente ao carbono 3 do anel oxadiazaborinino; em 166,1, 158,2, 147,9 e 116,8 ppm os sinais referentes aos carbonos do anel pirimidínico e em 134,4, 130,4 e 128,6 ppm os sinais relativos aos carbonos do anel aromático.

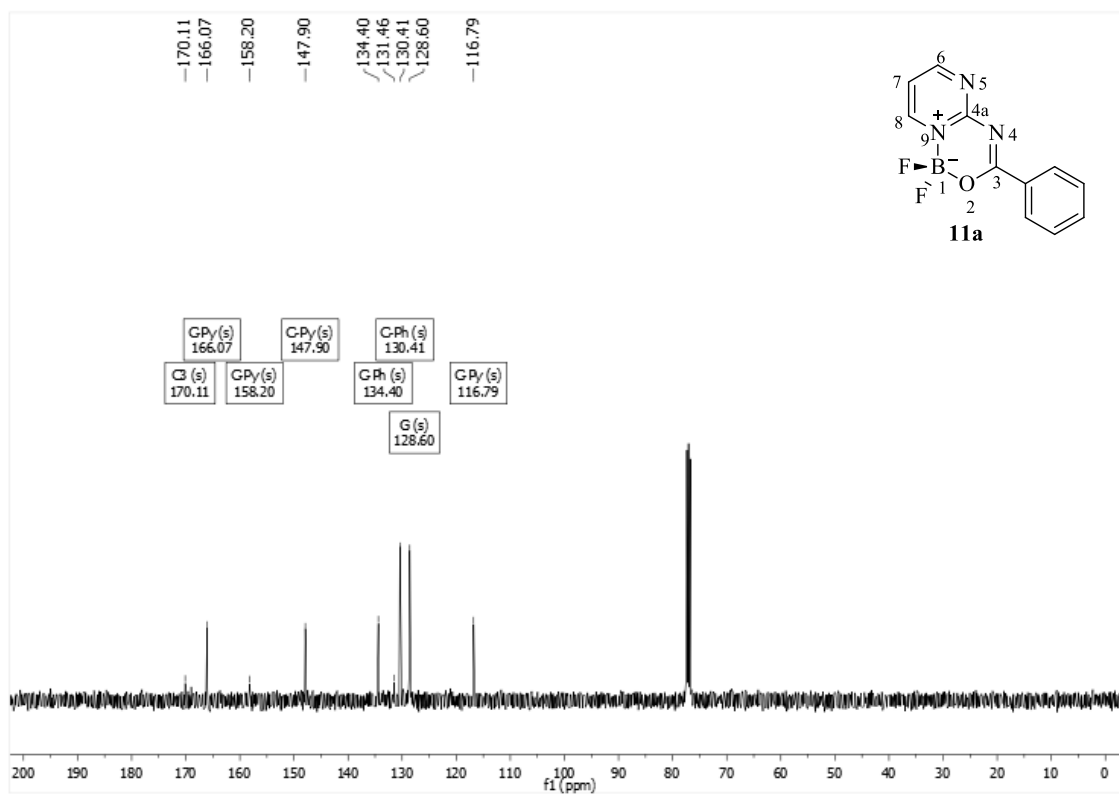


Figura 56. Espectro de RMN ^{13}C de 1,1-difluor-3-fenil-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**11a**).

No espectro de RMN ^{19}F (Figura 57) foi observado um sinal em -137, 19 à -137,25 ppm relativo aos átomos de flúor do anel flúor organoboro.

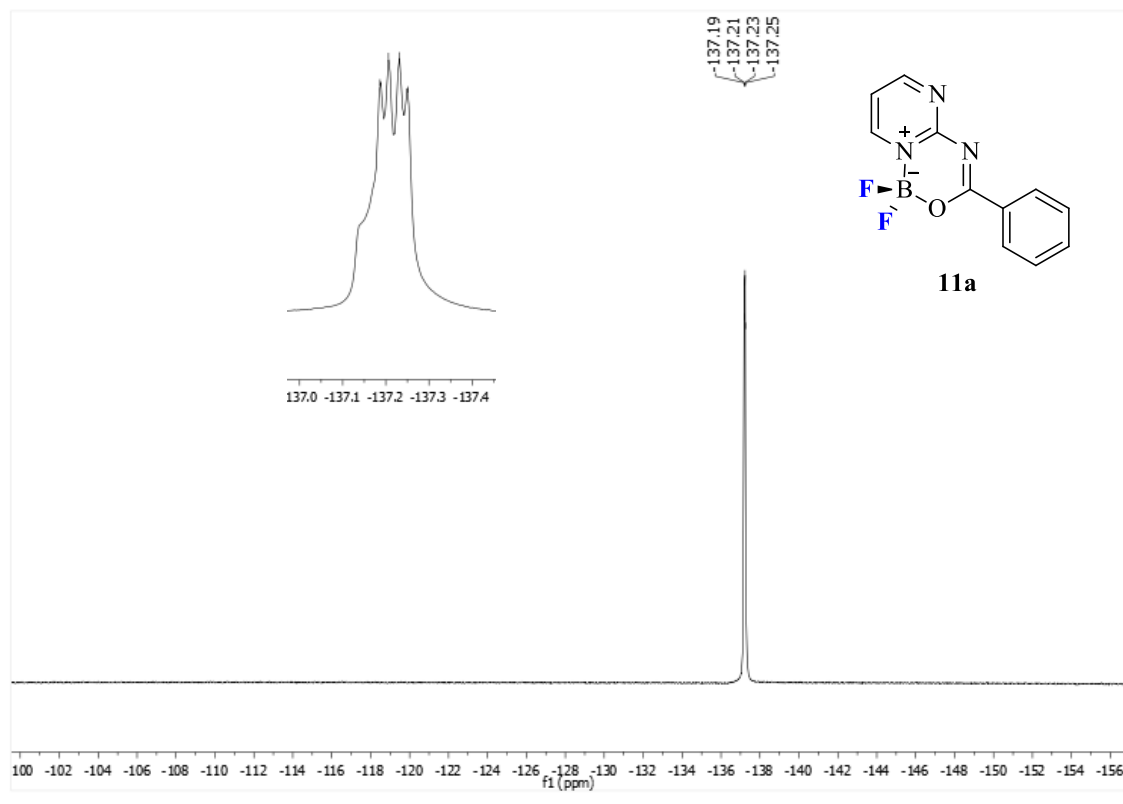


Figura 57. Espectro de RMN ^{19}F de 1,1-difluor-3-fenil-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**11a**).

Assim como, o espectro de RMN ^{11}B apresentou um sinal em 0,86 ppm, na forma de um tripleto com $J= 13$ Hz, referente ao átomo de boro. A devida multiplicidade ocorre devido ao acoplamento do átomo de boro com os respectivos átomos de flúor, assim como mencionado anteriormente (Figura 58).

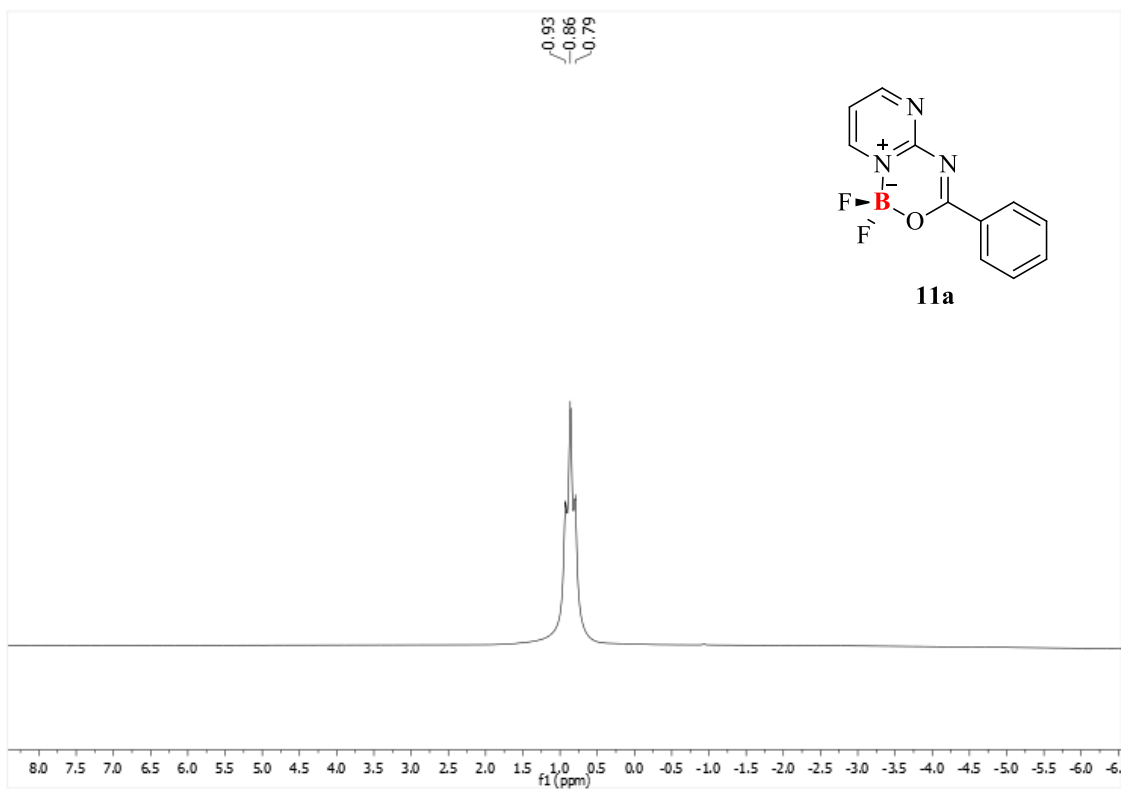
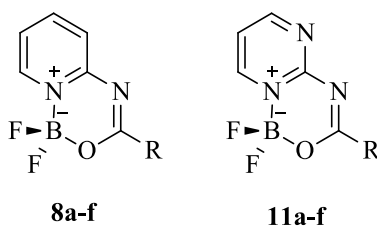


Figura 58. Espectro de RMN ^{11}B de 1,1-difluor-3-fenil-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (**11a**).

A Tabela 25 apresenta os valores de deslocamento químico dos átomos de flúor e boro dos compostos **8** e **11**. Analisando estes dados foi observado que foram pequenas as diferenças entre os valores de deslocamento químico entre as séries e que a presença de grupos doadores ou retiradores de elétrons na posição 3 do anel oxadiazaborinino não apresentou influência no deslocamento químico dos respectivos átomos.

Tabela 25. Dados comparativos de deslocamento químico de flúor e boro dos compostos **8a-f** e **11a-f**.



Comp.	R	RMN ¹⁹ F	RMN ¹¹ B
		δ (ppm) F	δ (ppm) B
8a	C ₆ H ₅	-138,48 – -138,55	0,59
8b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-138,64 – -138,72	0,56
8c	4-NMe ₂ C ₆ H ₄	-139,54 – -139,62	0,51
8d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	-137,94 – -138,01	0,56
8e	2-Naftila	-138,49 – -138,57	0,37
8f	2-Tienila	-139,01 – -139,09	0,64
11a	C ₆ H ₅	-137,19 – -137,25	0,86
11b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-137,40 – -137,47	0,82
11c	4-NMe ₂ C ₆ H ₄	-138,80 – -138,86	0,75
11d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	-136,38 – -138,44	0,89
11e	2-Naftila	-137,28 – -137,33	0,94
11f	2-Tienila	-137,85 – -137,90	0,68

Com o intuito de realizar a atribuição dos sinais de ¹⁵N foram feitos experimentos de ¹H-¹⁵N HMBC, a figura mostra as possíveis interações à duas e três ligações de distância e a numeração do respectivo composto (Figura 59).

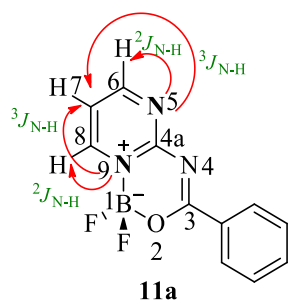


Figura 59. Acoplamentos à duas e três dimensões entre os átomos de hidrogênio e nitrogênio.

O espectro de RMN ^1H - ^{15}N HMBC do composto **11a** (Figura 60) apresentou as correlações entre o nitrogênio 5 do anel pirimidínico com os prótons 6 e 7, assim como do nitrogênio 9 com os prótons 7 e 8. A partir do experimento de ^1H - ^{15}N HMBC foi possível obter o espectro de RMN ^{15}N , (Figura 61) no qual observou-se os sinais em 192,0 e 290,8 ppm referentes aos nitrogênios 9 e 5 respectivamente.

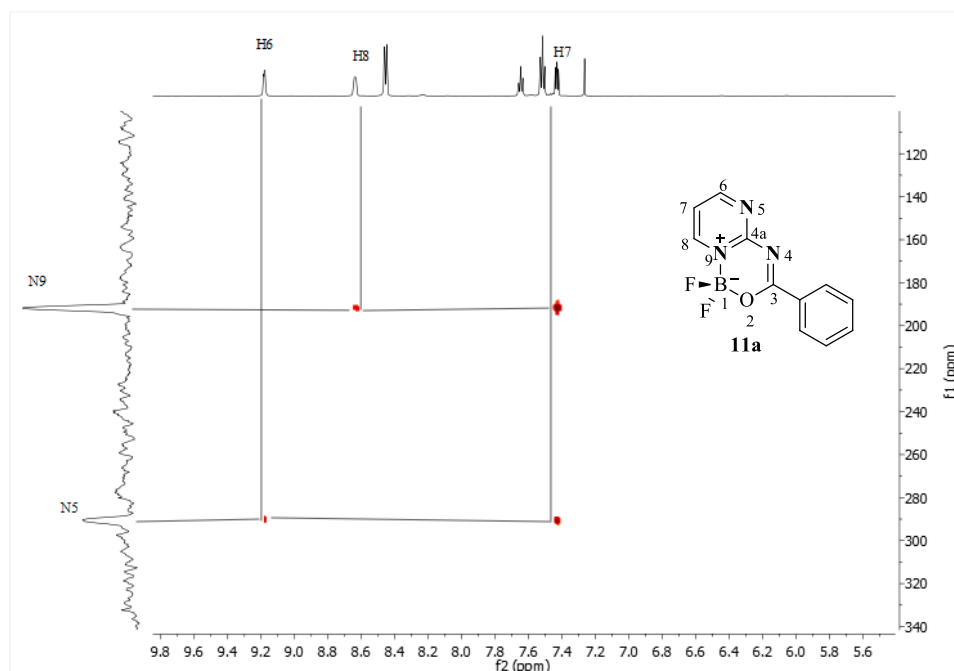


Figura 60. Espectro de RMN HMBC ^1H - ^{15}N do composto **11a**.

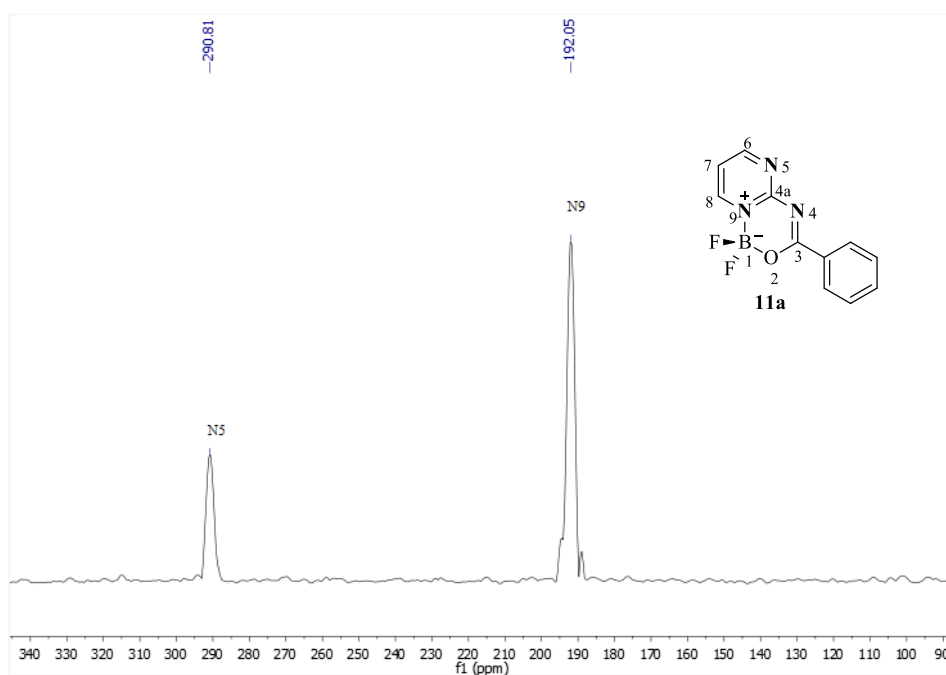
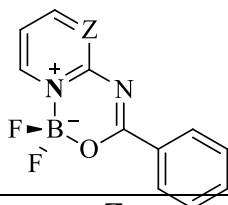


Figura 61. Espectro de ^{15}N do composto **11a** obtido através do experimento à duas dimensões HMBC.

Ao realizar um comparativo entre os valores de deslocamento químico de RMN ^{15}N entre as séries **8** e **11**, (Tabela 26) foi visto que ao analisarmos o N9, átomo que participa da formação dos novos compostos oxadiazaborinino, foi observado que este átomo apresentou pequenas as mudanças de valor deslocamento químico, aproximadamente 10 ppm.

Tabela 26. Dados comparativos de deslocamento químico de nitrogênio entre as séries **8** e **11**.



Comp.	Z	N9 δ (ppm)
7a	C	203,04
9a	N	192,05

3.26 Espectrometria de massas

O espectro de massas do composto **11a** apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando energia de ionização química. O provável mecanismo de fragmentação está representado no Esquema 26 e Figura 62. Os principais fragmentos que podem ser observados são: o íon molecular ($m/z = 247$), o fragmento resultante da perda de um átomo de flúor ($m/z = 228$), e o fragmento relativo à perda do substituinte fenil ($m/z = 170$) e o fragmento relativo à quebra da ligação do núcleo oxadiazaborinino com o substituinte fenil ($m/z = 105$).

Esquema 26.

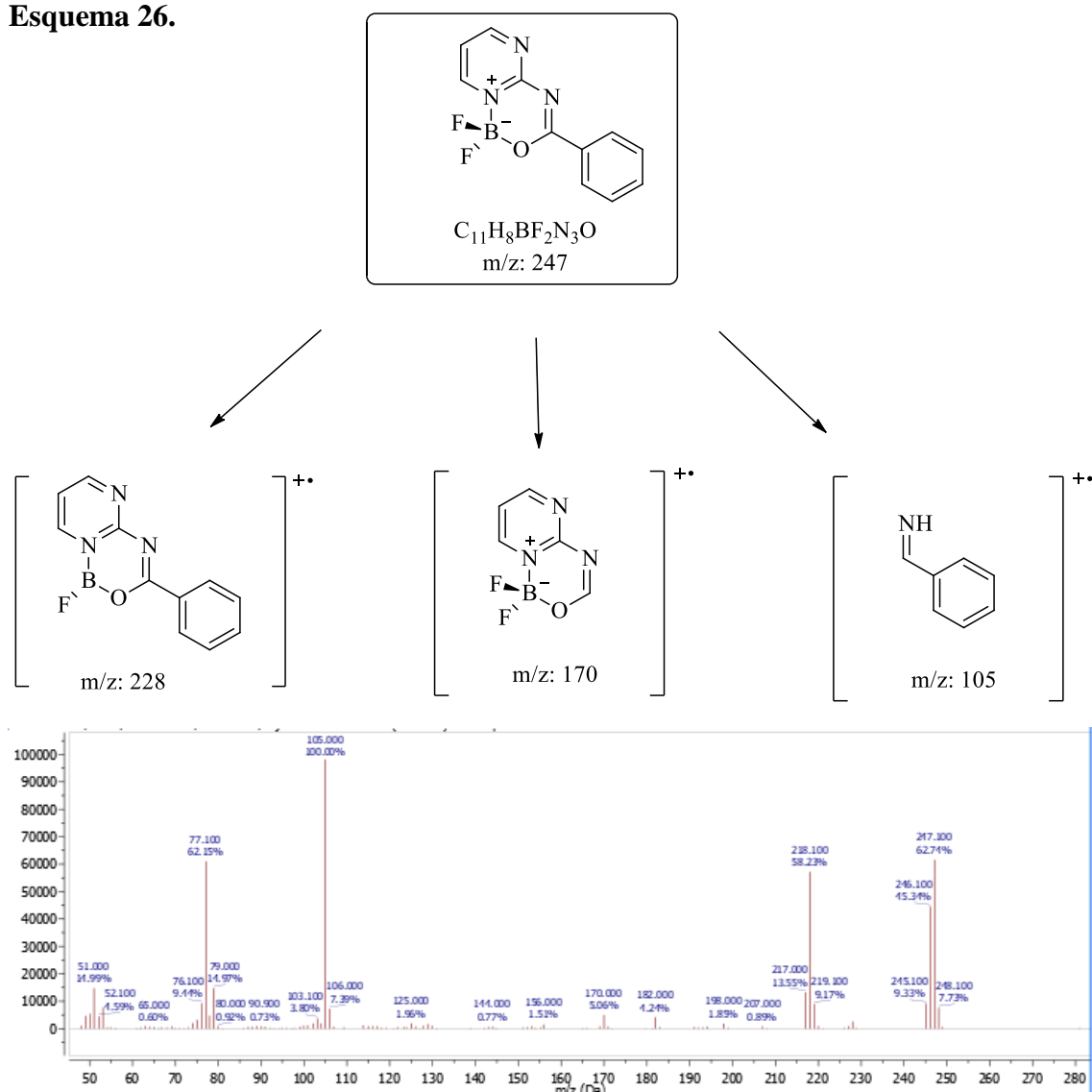


Figura 62. Espectro de massas (CG-MS 70eV) do composto 1,1-difluor-3-fenil-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (**11a**).

3.27 Análise por Difração de Raios-X

Complementando a caracterização dos compostos foi realizada a determinação estrutural por difração de raios-x em monocristal. O ORTEP relativo ao composto **11a** é mostrado na Figura 63. O composto **11a** foi cristalizado em um sistema monoclinico em grupo espacial P-21/n.

O átomo de boro apresentou uma geometria tetraédrica levemente distorcida, com distâncias BF, BN e BO de 1,371, 1,575 e 1,463 Å, respectivamente, e ângulos de ligação em torno do átomo de B variando de 108,81 ° (F11-B1-N9) a 111,30 ° (F11-B1-F12). Os dois anéis fundidos (o anel pirimidínico e o anel oxadiazaborinino) estão numa configuração quase planar, com os ângulos de torção de 4,6° para N4-C3-C31-C36 e O2-C3-C31-C36. Na Tabela 27 é possível observar os respectivos ângulos e comprimentos de ligação.

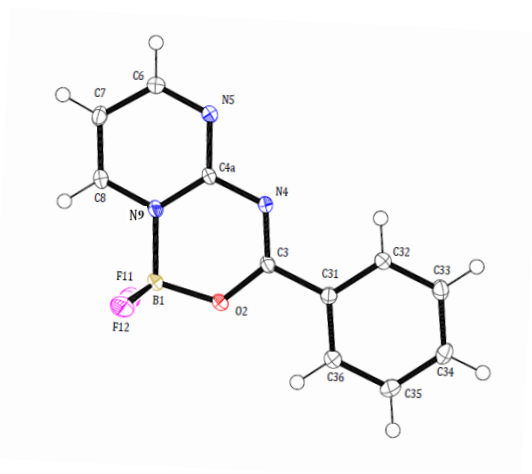


Figura 63. ORTEP do composto **11a** (CCDC ID: 1583267).⁶⁰ Os elipsóides foram desenhados em um nível de probabilidade de 50%, e os átomos de H são representados por círculos com raios arbitrários.

⁶⁰ Os dados cristalográficos para a estrutura de **11a** foram depositados no Banco de Dados Cristalográficos de Cambridge, sob número de depósito CCDC 1583267. Cópias dos dados podem ser obtidas gratuitamente através do endereço eletrônico deposit@ccdc.com.ac.uk.

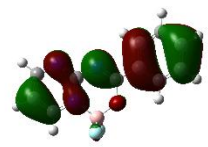
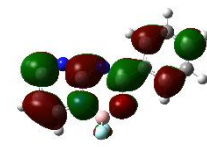
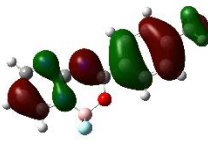
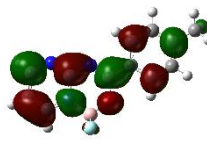
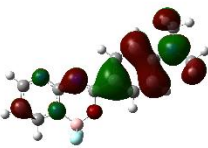
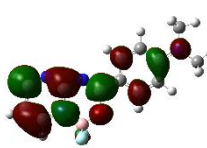
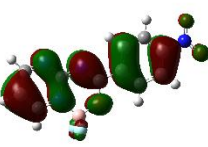
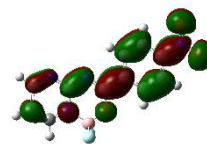
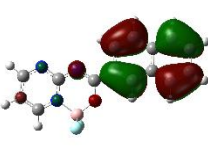
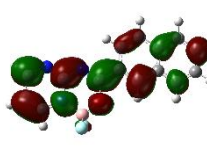

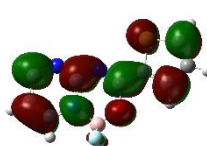
Tabela 27. Comprimentos e ângulos de ligação entre os átomos do composto **11a**.

Comprimento de Ligação (Å)	Ângulos de Ligação (°)
B1 – F11 = 1,374	F11-B1-O2 = 109,91
B1 – F12 = 1,371	F12-B1-O2 = 110,20
B1 – O2 = 1,463	F11-B1-N9 = 109,48
B1 – N9 = 1,575	F12-B1-N9 = 108,41
O2 – C3 = 1,365	N9-B1-O2 = 107,48
C3 – N4 = 1,296	F11-B1-F12 = 111,30

3.28 Cálculos dos Orbitais Moleculares

Para uma melhor compreensão dos orbitais de fronteira dos compostos **11a-f**, foram realizados os cálculos de DFT, utilizando o pacote de programas Gaussian 09.⁴⁵⁻⁴⁶ Todas as estruturas foram otimizadas no nível de teoria SCRF (PCM) -B3LYP / cc-pVTZ. Ao analisar os dados obtidos (Tabela 28) observou-se que embora as densidades HOMO e LUMO em **11a-b**, **11d** e **11f** estejam deslocalizadas em toda a molécula, as densidades HOMO de **11c** e **11e** estão principalmente localizadas na posição 3 do anel oxadiazaborinino, porção referente aos diferentes grupo substituinte 4-NMe₂C₆H₄ e 2-naftila, respectivamente. Essa tendência foi observada também quando analisou-se os derivados difluor-organoboro contendo o anel piridínico e os respectivos substituintes (**8c** e **8e**) descritos anteriormente neste trabalho.

Tabela 28. Dados de HOMO e LUMO dos compostos **11a-f**.

Comp.	HOMO	LUMO	Energia (eV)
11a			3,96
11b			3,83
11c			2,98
11d			3,72
11e			3,26
11f			3,71

3.21 Estudo Fotofísico dos compostos 11a-f

O estudo fotofísico para a série de compostos **11a-f** foi realizado utilizando soluções de clorofórmio. Os espectros de absorção podem ser observados na Figura 64. Os valores de coeficientes máximos de comprimento de onda e de absorção molar de todos os compostos são observados na Tabela 29. Os espectros de absorção da série **11a-f** apresentaram bandas na região de 270 a 450 nm. Na região UV de 250–350 nm, as transições podem ser atribuídas à faixa intraligante de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do anel heterocíclico. Na região visível, apenas o composto **11c** ($R = 4\text{-NMe}_2\text{C}_6\text{H}_4$) apresenta uma banda intensa e pode ser atribuído à transição $n \rightarrow \pi^*$ dos elétrons localizados na estrutura da pirimidina-BF₂.

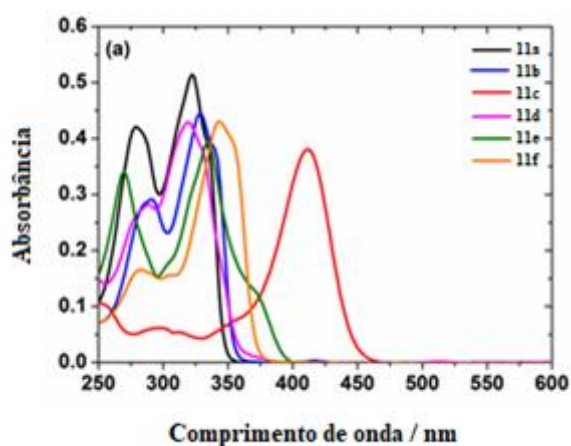


Figura 64. Espectro eletrônico na região UV-vis dos compostos **11a-f**.

A partir dos resultados obtidos nas análises por espectrofotometria UV-vis, foi realizada a determinação do estudo de fluorescência. De modo geral, os compostos apresentaram emissão na região azul-ciano, na faixa de 400 – 460 nm (Figura 65). Analisando os demais dados obtidos foram observados rendimentos quânticos moderados (Φ_f) e variáveis valores de Deslocamentos Stokes, fato pode ser atribuído ao fraco estado de ICT e às propriedades de conjugação- π que existem nessas estruturas.

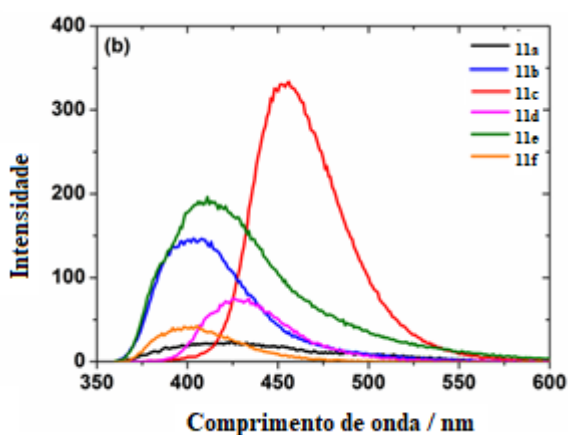


Figura 65. Espectro de emissão dos compostos **11a-f**.

Tabela 29. Dados de fluorescência e UV-vis dos compostos **11a-f**.

Comp.	λ , nm (log ϵ) ^a	λ_{em} (nm) ^b	Φ_f ^c	Deslocamento Stokes (nm) ^d
11a	279 (3,62), 322 (3,71)	422	0,120	100
11b	291 (3,47), 328 (3,64)	403	0,156	75
11c	297 (sh), 412 (3,58)	454	0,216	42
11d	288 (3,45), 319 (3,63)	427	0,126	108
11e	270 (3,53), 335 (3,59)	411	0,198	76
11f	281 (3,21), 342 (3,63)	399	0,130	57

^ash: shoulder; ^b($\lambda_{exc} = 330$ nm), ^c9,10- difenilantraceno (DPA) como padrão de fluorescência em $CHCl_3$ ($\Phi_f = 0,65$); ^dDeslocamento Stokes : $\Delta\lambda = \lambda_{em} - \lambda_{abs}$

A figura 66 ilustra os respectivos compostos da série **11a-f** em solução de clorofórmio, expostos a luz de comprimento de onda de 365 nm.

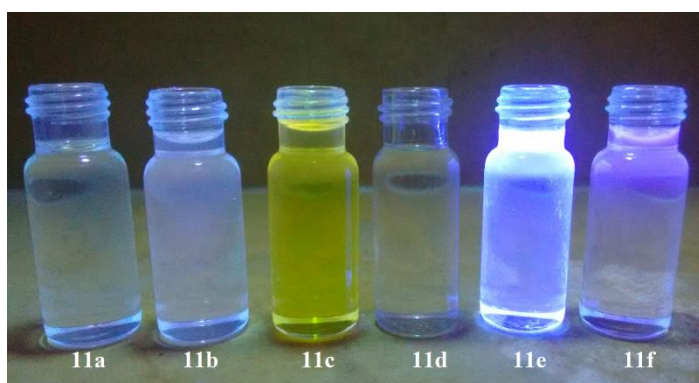


Figura 66. Compostos da série **11a-f** em solução de clorofórmio expostos a luz (365 nm).

3.22 Estudo de Interação de moléculas com proteínas (BSA)

Assim como mencionado anteriormente, a interação de moléculas com a BSA é ampla importância, desta forma, foram realizados alguns ensaios de interação da proteína BSA com os compostos sintetizados. A interação dos derivados oxazaborininos (**11a-f**) com a proteína BSA foi estudada por espectroscopia de emissão. Os espectros eletrônicos da BSA na ausência e presença do composto **11e** são mostrados na Figura 67 e nos anexos desta tese. A BSA livre apresenta um pico em 280 nm corresponde à absorção dos resíduos de triptofano e tirosina. A intensidade de variação na banda de emissão de BSA a 345 nm por adição dos derivados oxadiazaborininos indicou que estes compostos podem ser ligados ou interagir com a proteína. A mudança de emissão espectral da BSA por adição destas moléculas pode refletir na alteração do ambiente dos resíduos de aminoácidos, sendo assim, podem haver mudanças estruturais/conformacionais destas estruturas devido a interação com os respectivos compostos.

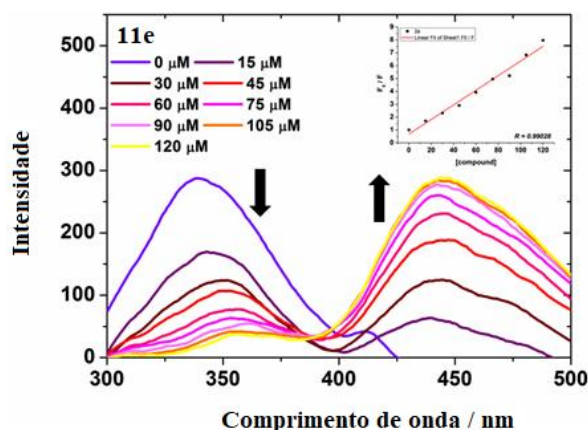


Figura 67. Espectros de emissão de supressão de fluorescência de BSA na ausência e presença do composto **11e** ($[BSA] = 1.0 \mu\text{M}$ e $[11e] = 0 - 120 \mu\text{M}$).

As constantes de equilíbrio (K_b) e de *quenching* (K_{SV}) foram avaliadas a partir dos gráficos lineares das intensidades de emissão *versus* concentração dos compostos difluor-organoboro, os valores obtidos são mostrados na Tabela 30.

Os valores relativamente elevados de inibição (10^3 M^{-1}) e os valores moderados de constantes de ligação (10^3 M^{-1}) obtidos para os compostos sugerem que existe uma boa interação entre estes e a estrutura da BSA. Assim como, o número de sítios de ligação n entre

0,80 a 1,50 sugere a presença de possíveis duplos sítios de ligação entre os compostos e a molécula de BSA.

Tabela 30. Valores de Constante de Stern-Volmer (K_{SV}), constante de ligação (K_b) e número de sítios de ligação (n) para as interações dos compostos **11a-f** com BSA.

Comp.	$K_{SV} (M^{-1}) \times 10^4$	$K_b (M^{-1}) \times 10^3$	n
11a	2,82	59,4	1,37
11b	0,91	33,2	0,83
11c	0,71	8,90	1,25
11d	3,18	57,0	1,30
11e	5,68	51,2	1,10
11f	0,65	5,74	1,47

3.29 Docking molecular

Os estudos de docking molecular entre as moléculas da série **11a-f** e a proteína BSA demonstraram que a maioria dos confôrmeros dos compostos interagiram na região próximo ao resíduo do Triptofano 134. Assim foram feitos *docking* semi-flexíveis locais, na região ao redor do resíduo Trp34, com as cadeias laterais dos resíduos Arg185, Lys136, Lys131, Trp134, Tyr137 e Tyr160, para aumentar as interações entre o ligante e a proteína. O *docking* semi-flexível demonstrou que os compostos que apresentam substituintes fenila (**11a-d**) se ligam entre duas α -hélice, apresentando interações π - π com o resíduo Tyr160, e são aproximadamente 11,5 Å de distância longe do Trp134. Por outro lado, os compostos **11e** e **11f** interagiram perto do resíduo Trp134 (~ 7,5 Å), mostrando empilhamento cátion- π com os resíduos Lys20 e Lys132, e empilhamento σ - π com o Lys132. As linhas pontilhadas vermelhas indicam as distâncias médias entre o centróide dos ligantes e o Trp134. As interações cátion- π , π - π e σ - π são mostrados nas linhas laranja (Figura 68).

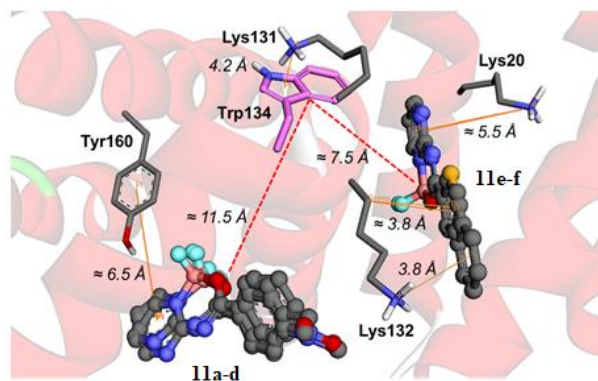


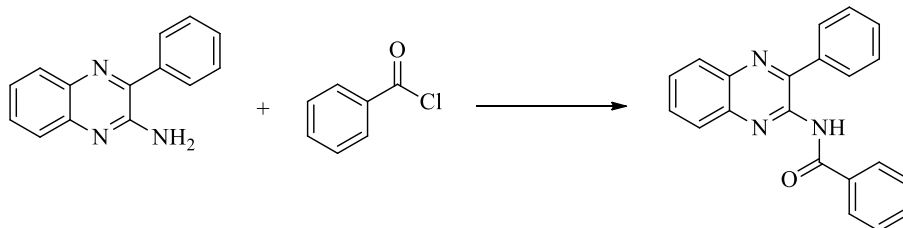
Figura 68. Docking molecular entre os compostos **11a-f** e a proteína BSA.

3.30 Síntese de *N*-(3-fenilquinoxalin-2-il)benzamidás (13a-f)

Assim como mencionado na revisão da literatura, foi possível observar que sistemas contendo derivados quinoxalínicos apresentam interessantes propriedades fotofísicas, bem como a presença de substituintes contendo grupos doadores de elétrons, como $C_6H_4NMe_2$, potencializam estas características para variadas aplicações.³⁷ Desta forma, o estudo da variação de grupos doadores de elétrons ligados ao anel oxadiazaborinino torna-se interessante devido as diferentes propriedades que poderão ser conferidas a estas estruturas.

Contudo, a busca por blocos precursore de interesse persiste. Assim, a utilização de derivados 2-aminoquinoxalínicos mostra-se de grande interesse. Assim, como descrito anteriormente, reações de formação de amidas, através de amins primárias e cloretos de acila tem sido amplamente descrita na literatura. Desta forma, as condições reacionais de acilação foram baseadas em procedimentos anteriormente descritos. A metodologia utilizando aldeídos e a mistura H_2O/H_2O_2 não foi utilizada nesta síntese devido a baixa solubilidade destes precursores em água. Para a realização dos testes de otimização foram utilizados os precursores 3-fenilquinoxalin-2-amina (1 mmol), cloreto de benzoíla (1,2 mmol) e trietilamina (1 mmol) (Tabela 31). Inicialmente utilizou-se o procedimento descrito para sistemas análogos (Entrada 1, Tabela 31), e em 24 horas de reação obteve-se 62 % de rendimento. Na tentativa de obter melhores rendimentos, realizou-se a utilização de um solvente com maior temperatura de refluxo e foi observado um acréscimo de rendimento (Entrada 2, Tabela 31). Subsequentemente realizou-se a diminuição do tempo reacional (Entrada 3, Tabela 31), no entanto, com este houve queda no rendimento.

Tabela 31. Condições reacionais utilizadas na síntese de *N*-(3-fenilquinoxalin-2-il)benzamida (**13a-f**).

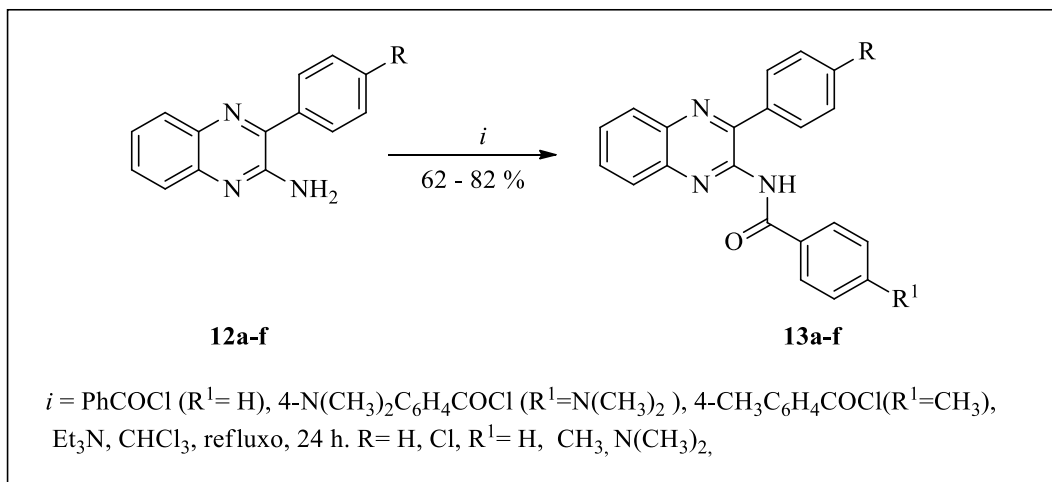


Entrada ^a	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	CH ₂ Cl ₂	40	24	62
2	CHCl ₃	61	24	70
3	CHCl ₃	61	16	60

^areações utilizando-se 1 mmol de 3-fenilquinoxalina benzamida, 1,2 mmol de cloreto de benzoíla e 1 mmol de Et₃N.

Através desta metodologia foi possível obter uma série de seis novas benzamidas (**13a-f**) com rendimentos de 62 – 82 % (Esquema 27).

Esquema 27.

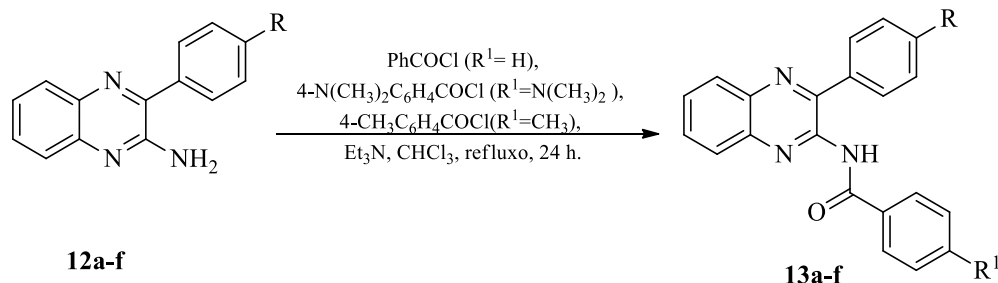


3.31 Purificação e identificação espectroscópica dos compostos **13a-f**

As respectivas *N*-(3-fenilquinoxalin-2-il)benzamidas (**13a-f**) foram obtidas na forma de sólidos que foram purificados através de cromatografia em coluna utilizando diclorometano. As reações foram acompanhadas por CCD (cromatografia em camada delgada). As benzamidas foram caracterizadas por RMN ¹H, RMN ¹³C, análise elementar e ponto de fusão.

A Tabela 32 apresenta o rendimento, ponto de fusão e análise elementar das benzamidas inéditas **13a-f**.

Tabela 32. Propriedades físicas e rendimentos das benzamidas **13a-f**.



Comp.	R	R ¹	Rend. (%)	Ponto de Fusão (°C)	Análise Elementar (%)		
					C	H	N
13a	H	H	70	115 – 118	77,52	4,65	12,91
					77,79	4,82	12,70
13b	H	CH ₃	82	117 – 120	77,86	5,05	12,38
					77,60	4,95	12,01
13c	H	N(CH ₃) ₂	62	141 – 144	74,98	5,47	15,21
					74,96	5,50	15,02
13d	Cl	H	64	158 -160	70,10	3,92	11,68
					69,78	3,90	11,40
13e	Cl	CH ₃	75	163 – 165	70,68	4,31	11,24
					70,50	4,25	10,90
13f	Cl	N(CH ₃) ₂	62	191 – 195	68,57	4,75	13,91
					68,45	4,60	13,70

Dos compostos **13a-f** demonstrados na Tabela 32, os que apresentaram maiores rendimentos foram os compostos substituídos com grupamento 4-CH₃C₆H₄ ligados na porção amídica. No entanto todas as benzamidas foram obtidas em bons rendimentos (62 – 82 %).

As atribuições de dados de RMN das estruturas dos compostos **13** foram estabelecidas com base nos dados de espectroscopia descritos na literatura para compostos similares.⁴⁰ Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em CDCl₃ utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A título de exemplo da série **13** será apresentado os dados espectroscópicos da benzamida **13a**.

O espectro de RMN de ^1H registrado em CDCl_3 para o composto **13a** (Figura 69) exibe uma série complexa de sinais na região de 7,96 à 7,31 ppm. Os sinais dos hidrogênios aromáticos aparecem sobrepostos e não muito bem definidos quanto a multiplicidade, o qual dificulta a atribuição exata de cada um dos átomos. Assim, foram observados: um duplete em 7,95 ppm com $J = 8,0$ Hz, provavelmente referente ao hidrogênio 8 do anel quinoxalino; os demais sinais são vistos como multipletos na faixa de 7,73 – 7,70, 7,68 – 7,63, 7,56 – 7,52, 7,50 – 7,46 e 7,46 – 7,30 ppm.

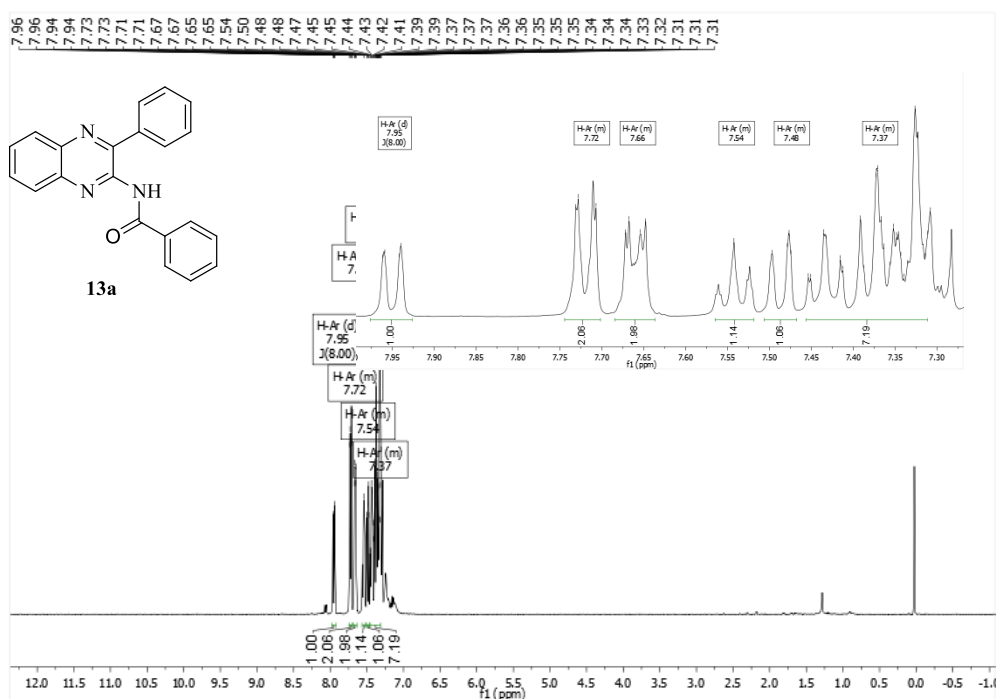


Figura 69. Espectro de RMN ^1H do composto *N*-(3-fenilquinoxalin-2-il)benzamida (**13a**).

A confirmação da estrutura do composto **13a** também foi realizada através da análise do espectro de RMN ^{13}C (Figura 70). Na respectiva análise foi notado: a presença do sinal do carbono pertencente à carbonila da amida em 168,7 ppm e, logo na sequência, em 153,6, 141,5, 134,6, 134,3, 132,8, 131,9, 130,6, 130,3, 129,4, 128,8, 128,5, 126,9, 125,1, 124,9, 119,8, 113,1 ppm os sinais relativos aos carbonos do anel quinoxalino e dos anéis aromáticos substituintes.

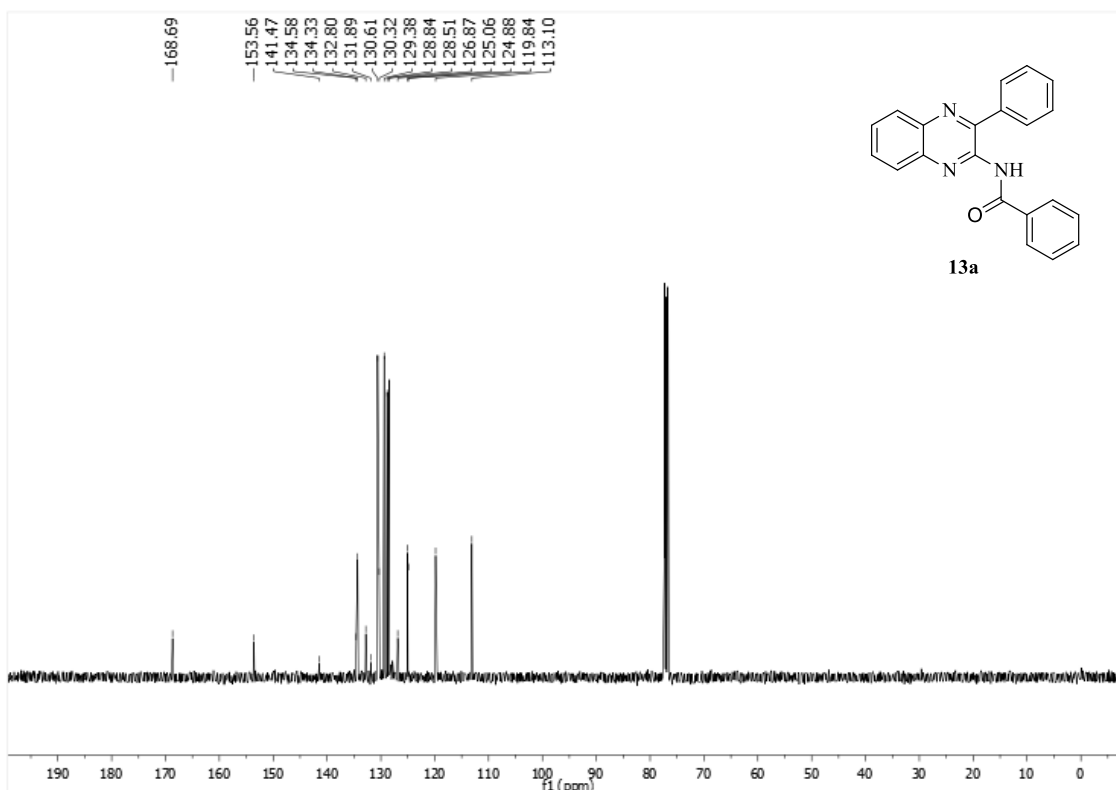
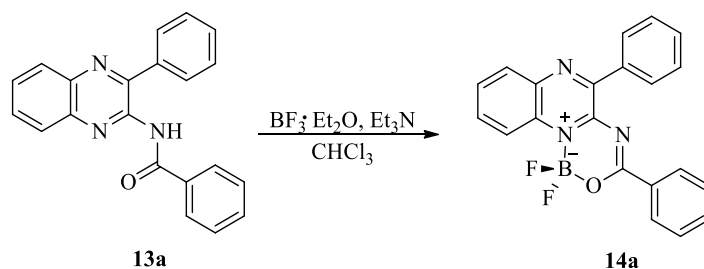


Figura 70. Espectro de RMN ^{13}C do composto *N*-(3-fenilquinoxalin-2-il)benzamida (**13a**).

3.32 Síntese de 1,1-difluor-3,5-difenil-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (**14a-f**)

A partir das *N*-(3-fenilquinoxalin-2-il)benzamidas (**13a-f**) sintetizadas anteriormente, foi realizado o estudo para a síntese dos compostos-BF₂, o precursor **13a** foi utilizado nestes testes. Baseado na otimização dos métodos sintéticos realizados no decorrer deste trabalho, realizou-se apenas variações dos tempos reacionais dos respectivo sistema. Assim, inicialmente foi utilizado procedimento já descrito na literatura para compostos análogos, em um tempo reacional de 24 horas obtendo-se 68 % de rendimento (Entrada 1, Tabela 33). Subsequentemente foram realizadas reações em tempos reacionais de 16, 30 e 48 horas (Entradas 2-4, Tabela 33). Assim foi observado que a diminuição do tempo reacional, assim como o aumento deste provocaram o decréscimo de rendimento do produto. Desta forma, o melhor tempo reacional foi empregando 24 horas.

Tabela 33. Variações de tempo realizadas na síntese de compostos oxadiazaborininos.

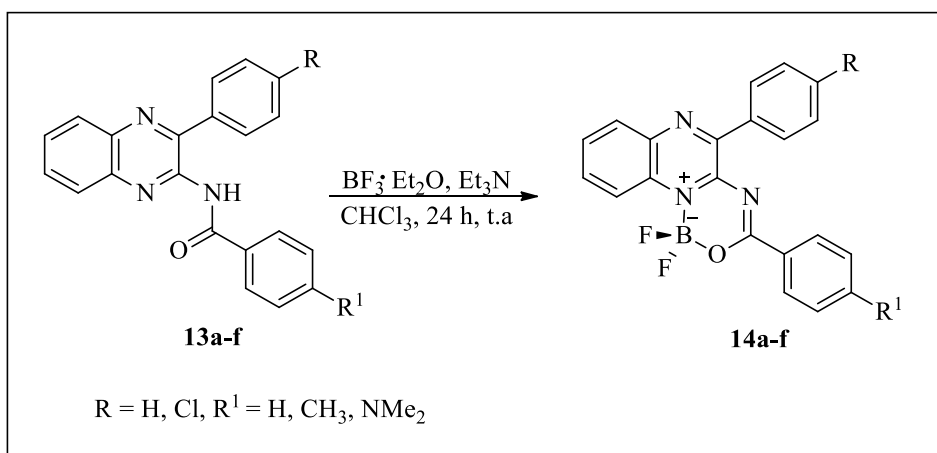


Entrada ^a	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	24	68
2	16	56
3	30	67
4	48	63

^a Reações realizadas utilizando 1 mmol de *N*-(3-fenilquinoxalin-2-il) benzamida **13a**, 1,5 mL de Et₃N, 2 mL de BF₃·Et₂O e CHCl₃ como solvente.

Assim, a partir da respectiva condição reacional, foi possível obter uma série, de seis compostos oxadiazaborininos **14a-f** (Esquema 28), com rendimentos que variaram de 65 – 72 %.

Esquema 28.

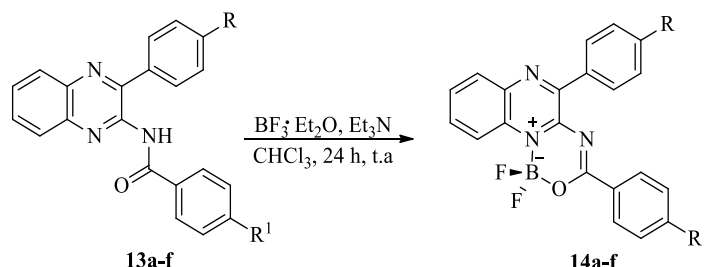


3.33 Purificação e Identificação Espectroscópica dos compostos **14a-f**

As respectivas 1,1-difluor-3,5-difenil-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (**14a-f**) foram obtidas na forma de sólidos que foram purificados através de cromatografia em coluna utilizando diclorometano. As reações foram acompanhadas por CCD

(cromatografia em camada delgada). Os compostos oxadiazaborininos foram caracterizados através de RMN ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{11}B e ^{15}N , análise elementar e ponto de fusão (Tabela 34).

Tabela 34. Propriedades físicas e rendimentos dos compostos **14a-f**.



Comp.	R	R ¹	Rend. (%)	Ponto de Fusão (°C)	Análise Elementar (%)		
					Cal./Experim. C	H	N
14a	H	H	68	197 – 200	67,59	3,78	11,26
					67,35	3,68	10,98
14b	H	CH ₃	67	226 – 228	68,24	4,17	10,85
					68,02	4,13	10,63
14c	H	N(CH ₃) ₂	65	239 - 242	66,37	4,60	13,46
					66,46	4,58	13,10
14d	Cl	H	65	212 -215	61,88	3,21	10,31
					61,98	3,04	10,26
14e	Cl	CH ₃	72	191 – 194	62,67	3,59	9,97
					62,45	3,48	10,01
14f	Cl	N(CH ₃) ₂	70	248 - 251	61,30	4,03	12,43
					61,01	3,98	12,32

Conforme visto na Tabela 34, os rendimentos variaram de 65 – 72 %, não apresentando influência significativa dos diferentes grupos R substituídos.

O espectro de RMN de ^1H registrado em CDCl_3 para o composto **14a** (Figura 71) apresentou os sinais relativos ao anel quinoxalínico como: dois dupletos, um em 8,55 ppm ($J=9$ Hz) referente ao hidrogênio 10, e outro em 8,20 ppm ($J=8$ Hz) relativo ao hidrogênio 7; e dois tripletos, em 7,85 ppm ($J=7$ Hz) e 7,79 ppm ($J=8$ Hz) relativos aos hidrogênios 9 e 8 respectivamente. Os demais sinais dos prótons ligados aos substituintes fenila das posições 3 e 5 do respectivo composto foram observados em 8,32, 8,18-8,11, 7,65 – 7,58 e 7,50 ppm.

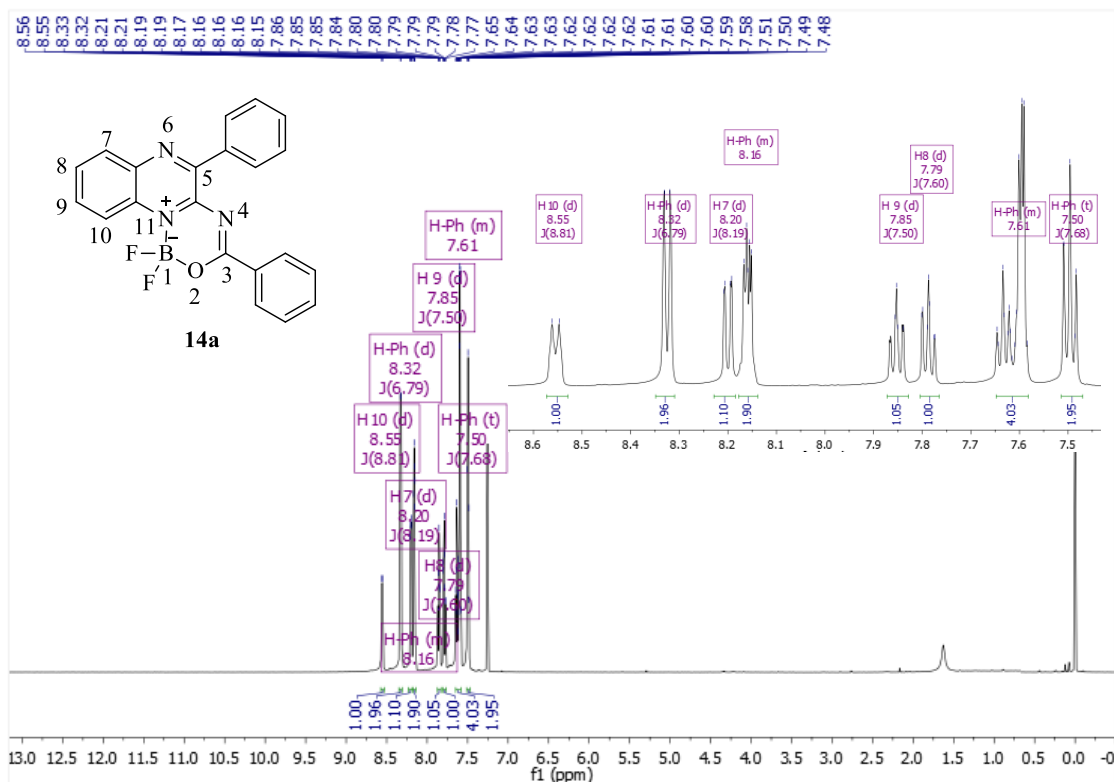


Figura 71. Espectro de RMN ¹H do composto 1,1-difluoro-3,5-difenil-1H-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-a]quinoxalin-11-ium-1-uide (**14a**).

A confirmação da estrutura do composto **14a** também foi realizada através da análise do espectro de RMN ¹³C (Figura 72). Na respectiva análise foi observada a presença do sinal do carbono C3 em 169,1. Os carbonos C5 e C4a do anel quinoxalínico em 154,8 e 147,3 ppm respectivamente. Os demais sinais em 140,5, 136,0, 134,5, 132,3, 131,5, 130,7, 130,5, 129,5, 128,7, e 128,0 ppm. Interessantemente uma multiplicidade diferenciada foi observada nos carbonos C10a e C10, os quais apresentaram sinais na forma de duplete e tripleto em 130,3 e 122,2 ppm respectivamente com ³J=5 Hz conforme pode ser visto na expansão do sinal. Este desdobramento ocorre devido ao acoplamento do átomo de carbono com os átomos de flúor do anel oxadiazaborinino.

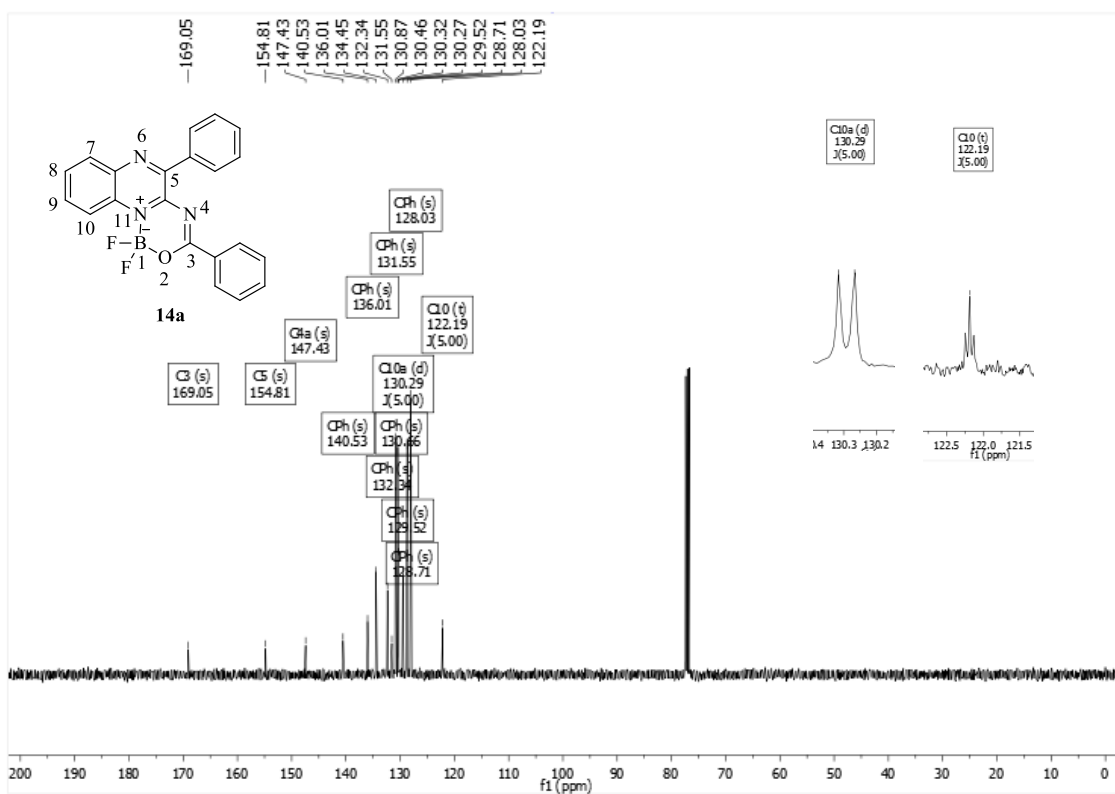


Figura 72. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1,1-difluoro-3,5-difenil-1H-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-a]quinoxalin-11-ium-1-uide (**14a**).

Para esta série também foi realizado o experimento de RMN ^{19}F (Figura 73), no espectro foi observado um sinal no formato de um multiplete na faixa de -128,81 à -128,87 ppm, relativos aos átomos de flúor do anel oxadiazaborinino.

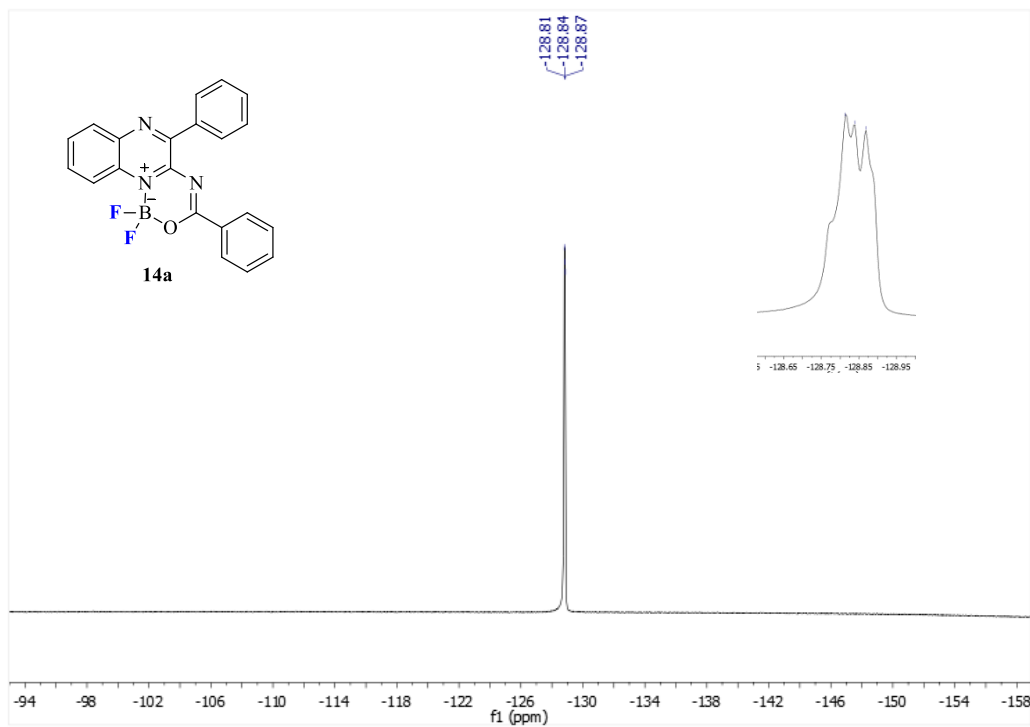


Figura 73. Espectro de RMN ^{19}F do composto 1,1-difluor-3,5-difenil-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (**14a**).

O experimento de RMN ^{11}B também foi realizado (Figura 74), no qual foi visto um sinal em 1,27 ppm, na forma de um tripleto com $J= 13$ Hz, referente ao átomo de boro. A multiplicidade deste sinal é devida ao acoplamento do átomo de boro com os átomos de flúor a ele ligados.

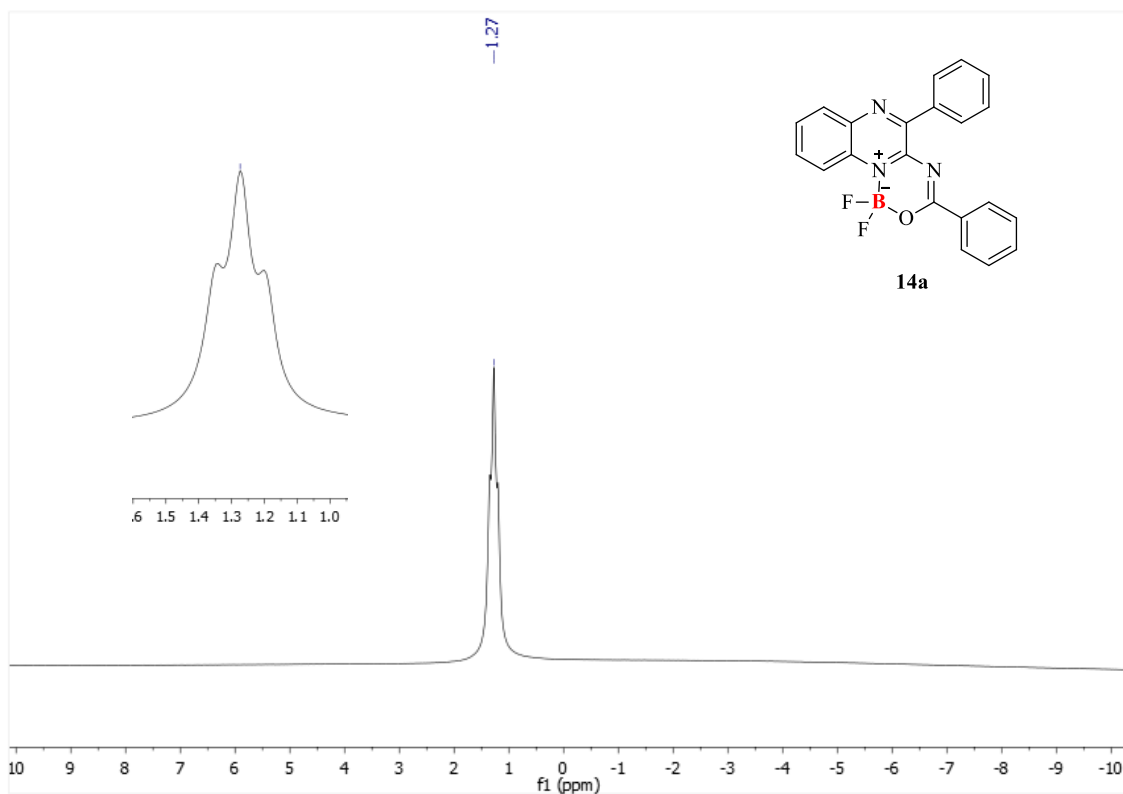
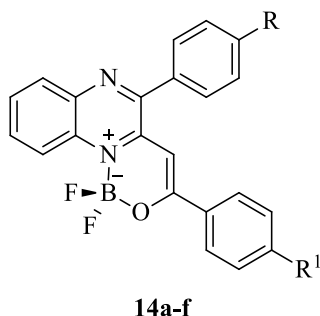


Figura 74. Espectro de RMN ^{11}B do composto 1,1-difluor-3,5-difenil-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (**14a**).

Realizando uma análise dos valores de deslocamento químico de flúor e boro entre a série dos compostos **14** (Tabela 35), foi observado que praticamente não houve variação entre estes dados. Os respectivos dados encontram-se em conformidade com dados descritos na literatura.

Tabela 35. Dados comparativos entre os valores de deslocamento químico dos compostos **14a-f**.



Comp.	R	R ¹	RMN ¹⁹ F	RMN ¹¹ B
			δ (ppm) F	δ (ppm) B
14a	H	H	-128,81 – -128,89	1,27
14b	H	CH ₃	-129,06 – -129,17	1,25
14c	H	NMe ₂	-130,84 – -130,86	1,25
14d	Cl	H	-127,81 – -127,91	1,26
14e	Cl	CH ₃	-128,97 – -129,08	1,20
14f	Cl	NMe ₂	-130,76 – -130,81	1,09

Para a realização da atribuição dos sinais de ¹⁵N do composto **14a** foi realizado experimentos de ¹H-¹⁵N HMBC. A figura mostra as possíveis interações à três ligações de distância entre os átomos de nitrogênio e hidrogênio (Figura 75).

O espectro de RMN ¹H-¹⁵N HMBC do composto **14a** apresentou as correlações entre o nitrogênio 6 do anel quinoxalínico com o hidrogênio 7, assim como do nitrogênio 11, átomo participante da formação do novo anel oxadiazaborinino, com o hidrogênio 10 (Figura 76).

O espectro de RMN ¹⁵N (Figura 77) foi obtido a partir do experimento de ¹H-¹⁵N HMBC, no qual foram observados os sinais relativos aos nitrogênios 6 e 11, em 344,9 e 191,8 respectivamente.

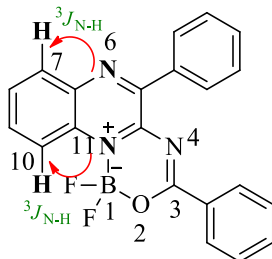


Figura 75. Acoplamentos à duas e três dimensões entre os átomos de hidrogênio e nitrogênio.

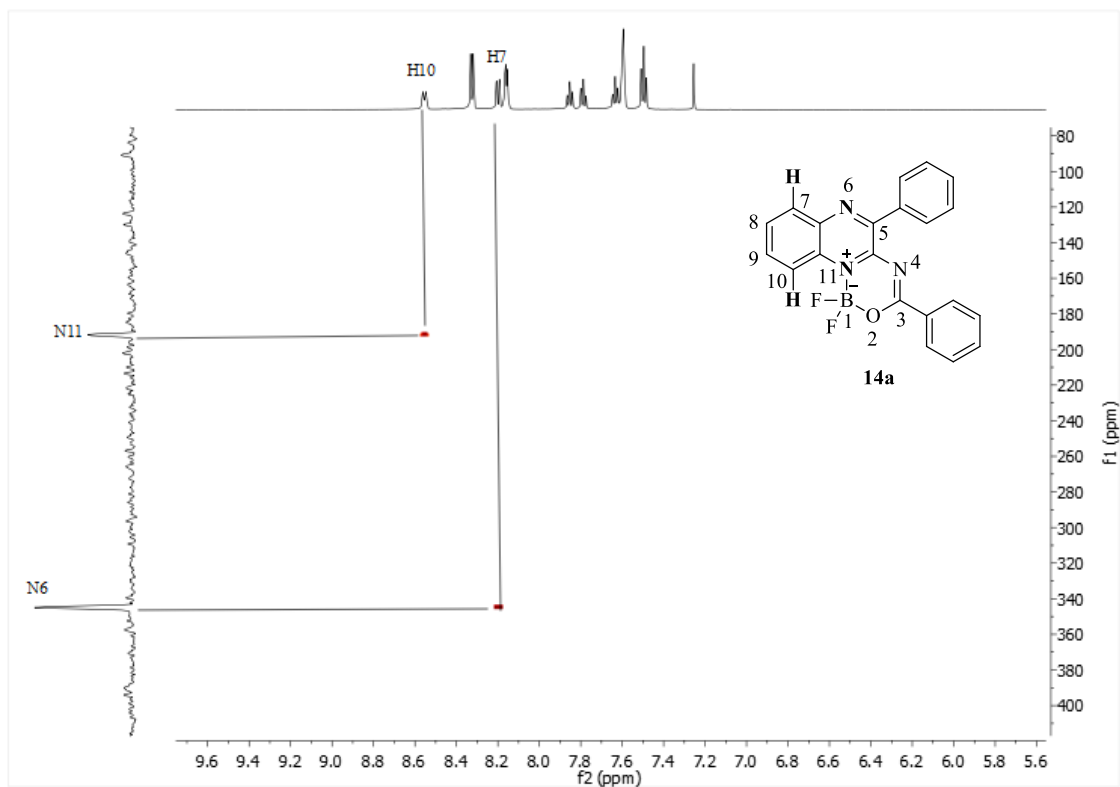


Figura 76. Espectro de RMN HMBC ^1H - ^{15}N do composto **14a**.

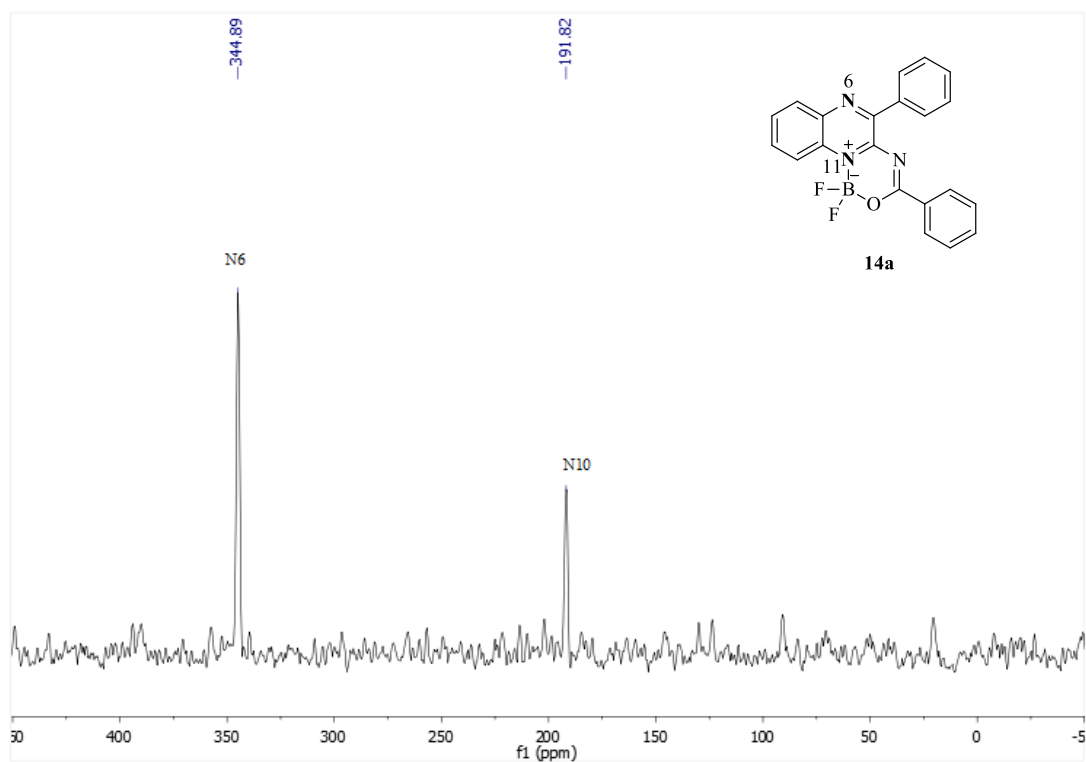


Figura 77. Espectro de ^{15}N do composto **14a** obtido através do experimento à duas dimensões HMBC

3.34 Análise por Difração de Raios-X

A caracterização estrutural do composto **14f** foi realizada através de difração de raio-X em monocristal, o ORTEP obtido pode ser visto na Figura 78.

O composto **14f** foi cristalizado em uma rede monoclinica. O átomo de boro apresenta uma geometria tetraédrica ligeiramente distorcida, com distâncias BF, BN e BO de 1,384, 1,581 e 1,457 Å, respectivamente, e ângulos de ligação em torno do átomo de B variando de 108,42 ° (F12-B1-N11) a 111,06 ° (F11-B1-F12). Esses dados de comprimentos e ângulos de ligação estão em conformidade com os valores descritos na literatura para sistemas semelhantes.³¹

O ângulo diedro entre os átomos N (4) -C (3) -C (31) -C (32) apresentou um ângulo de torção de 1,4°, o que sugere que o anel oxadiazaborinina e o substituinte 4-NMe₂C₆H₄ estão em uma orientação periplanar. No entanto, o ângulo diedro entre os átomos N (6) -C (5) -C (51) -C (52) apresentou um ângulo de torção de 28,3° o que sugere uma leve distorção do substituinte 4-clorofenil com relação ao sistema quinoxalínico que está ligado. Na Tabela 33 é possível observar os ângulos e comprimentos de ligação.

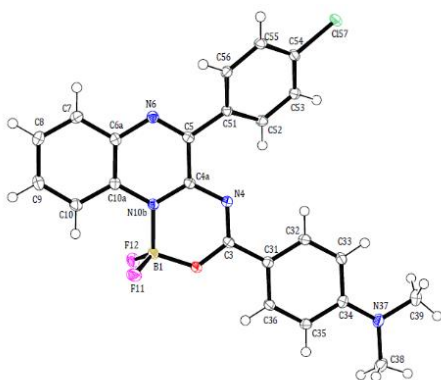


Figura 78. ORTEP obtido para o composto **14f**. Os elipsóides foram desenhados em um nível de probabilidade de 50%, e os átomos de H são representados por círculos com raios arbitrários.

Tabela 36. Ângulos e comprimento de ligação do composto **14f**.

Comprimento de Ligação (Å)	Ângulos de Ligação (°)
B1 – F11 = 1,373	F11-B1-O2 = 109,28
B1 – F12 = 1,384	F12-B1-O2 = 109,24
B1 – O2 = 1,457	F11-B1-N11 = 110,26
B1 – N11 = 1,581	F12-B1-N11 = 108,42
O2 – C3 = 1,312	N11-B1-O2 = 108,54
C3 – N4 = 1,319	F11-B1-F12 = 111,06

Os dados de raio-X para o composto **14a** também foram obtidos, este foi cristalizado em uma rede monoclinica. Os valores de ângulos e comprimentos de ligação são similares aos obtidos para o composto **14f** e podem ser observados na Tabela 37. Porém foi possível observar uma mudança no valor do ângulo diedro entre os átomos N (6) -C (5) -C (51) -C (52) o qual apresentou um ângulo de torção de 39,6°, o que sugere uma maior distorção do substituinte fenil ligado no carbono 5 do anel quinoxalínico. Essa diferença pode ser melhor observada na Figura 79 com vista lateral do ORTEP. Foi também observada uma pequena diferença, com relação ao substituinte ligado na posição 3 do anel oxazaborinina, onde o ângulo diedro entre os átomos N (4) -C (3) -C (31) -C (32) apresentou um ângulo de torção de 6,1°, valor este, maior também, do que o observado para o composto **14f** (1,4°).

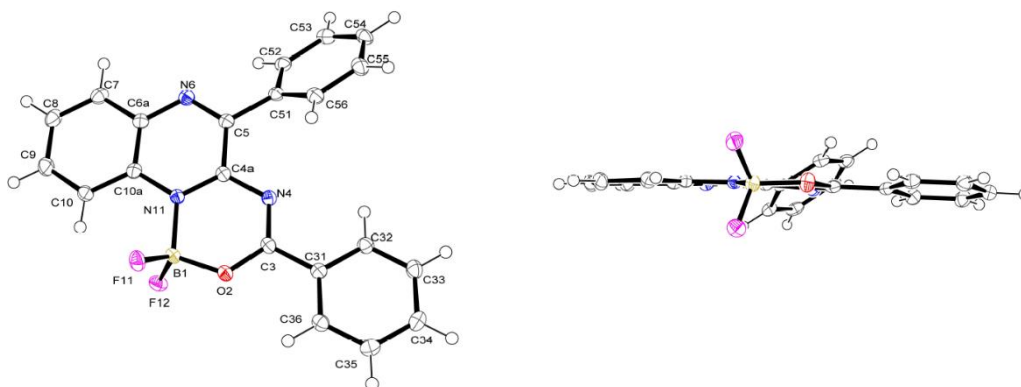


Figura 79. ORTEP obtido para o composto **14a**. Os elipsóides foram desenhados em um nível de probabilidade de 50%, e os átomos de H são representados por círculos com raios arbitrários.

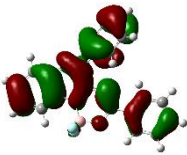
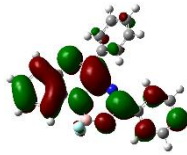
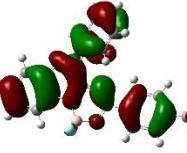
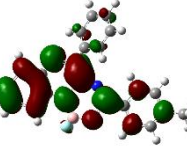
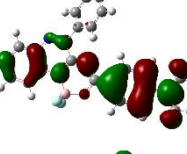
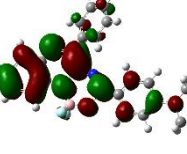
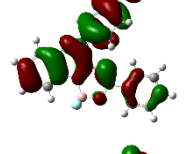
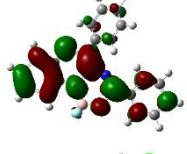
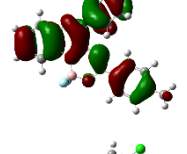
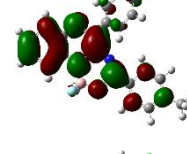
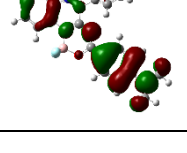
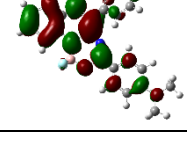
Tabela 37. Ângulos e comprimento de ligação do composto **14a**.

Comprimento de Ligação (Å)	Ângulos de Ligação (°)
B1 – F11 = 1,370	F11-B1-O2 = 109,29
B1 – F12 = 1,375	F12-B1-O2 = 108,28
B1 – O2 = 1,468	F11-B1-N11 = 109,37
B1 – N11 = 1,594	F12-B1-N11 = 109,29
O2 – C3 = 1,307	N11-B1-O2 = 109,29
C3 – N4 = 1,304	F11-B1-F12 = 111,38

3.35 Cálculos dos Orbitais Moleculares

Os cálculos de DFT dos compostos **14a-f**, foram realizados utilizando o pacote de programas Gaussian 09.⁴⁵⁻⁴⁶ Todas as estruturas foram otimizadas no nível de teoria SCRF (PCM) -B3LYP / cc-pVTZ. Ao analisar os dados obtidos (Tabela 38) observou-se que as densidades HOMO e LUMO apresentaram-se deslocalizadas sobre toda a molécula, e somente as densidades HOMO de **14c** e **14e** que apresentaram uma diferenciação, estando a densidade de carga localizada principalmente sobre o substituinte 4-NMe₂C₆H₄. Observou-se ainda, que dentre os compostos destas série estes dois (**14c** e **14e**) são os sistemas que apresentam menor diferença de energia entre os respectivos orbitais.

Tabela 38. Dados de HOMO e LUMO dos compostos **14a-f**.

Comp.	HOMO	LUMO	Energia (eV)
14a			3,61
14b			3,59
14c			3,11
14d			3,54
14e			3,54
14f			3,07

Demais estudos fotofísicos da respectiva série **14a-f** estão sendo realizados e devem complementar os dados deste trabalho.

A figura 80 ilustra os respectivos compostos da série **14a-f** em solução de clorofórmio, expostos a luz de comprimento de onda de 365 nm.

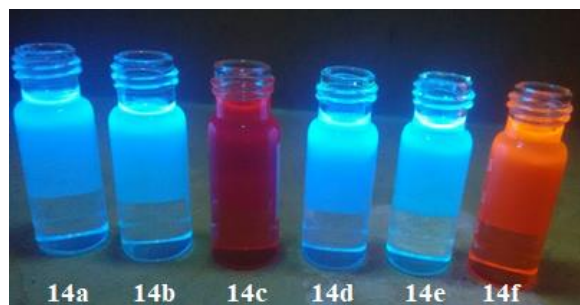
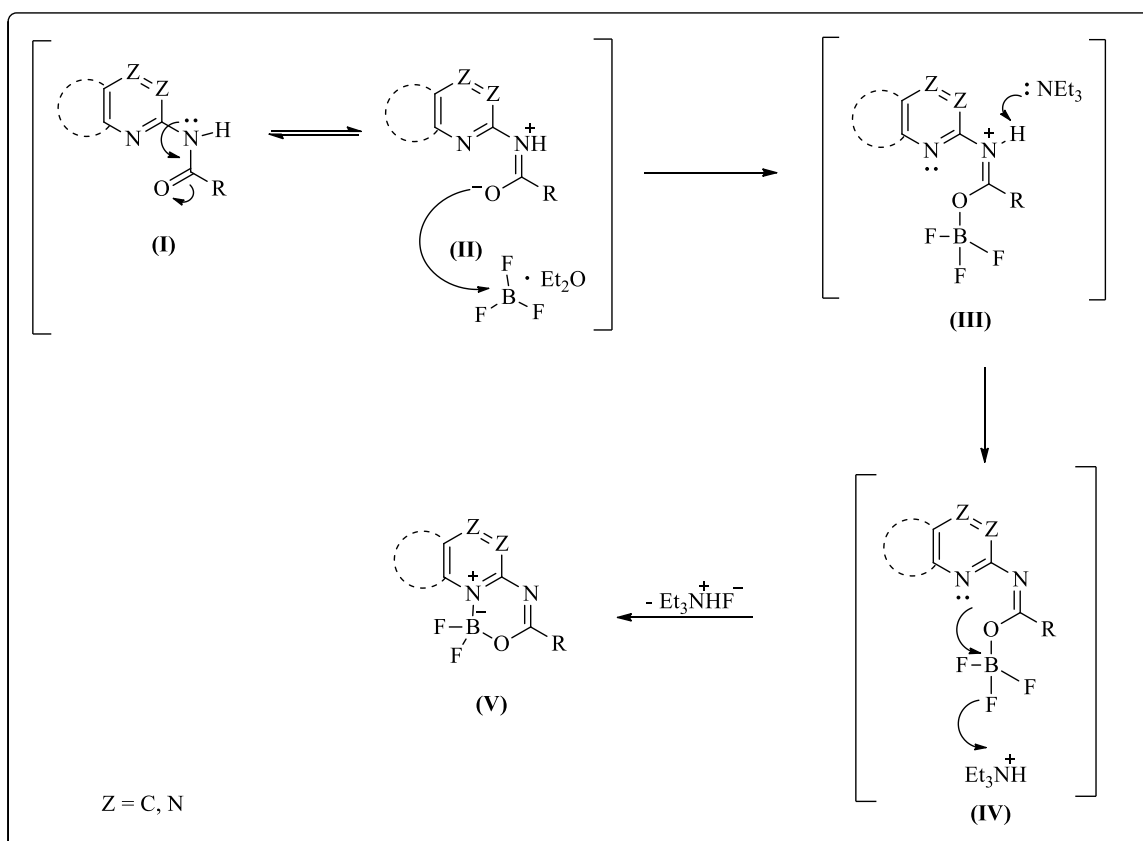


Figura 80. Compostos da série **14a-f** em solução de clorofórmio expostos a luz (365 nm).

3.36 Mecanismo geral proposto para a síntese dos compostos oxadiazaborininos

O mecanismo proposto para a síntese dos compostos (Esquema 29) é representado de forma genérica, mas abrange todas as séries de compostos oxadiazaborininos sintetizadas neste trabalho. O sistema amídico I encontra-se em equilíbrio com o sistema II. Assim, o par de elétrons localizado no oxigênio ataca o átomo de boro do reagente $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, levando a formação de um intermediário (III). A trietilamina utilizada como base remove o próton ligado ao nitrogênio, levando a formação do intermediário (IV). Subsequentemente ocorre um segundo ataque dos pares de elétrons do nitrogênio ao átomo de boro, levando a formação do respectivo composto V.

Esquema 29.



4. Conclusões

De acordo com os objetivos propostos e analisando os resultados obtidos neste trabalho, através do qual projetou-se a obtenção e estudo das propriedades espectroscópicas de sistemas heterocíclicos diflúor-organoboro inéditos a partir de reações de azaheterociclos 2-amino substituídos pode-se fazer as seguintes conclusões:

1. Quanto ao comportamento químico dos nucleófilos 2-aminosubstituídos frente a reações com diferentes cloretos de acila observou-se que estes levaram às *N*-benzamidias **2** e **13** com bons rendimentos (62 – 95%), sendo foi possível obter treze novos compostos que foram caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C e tiveram suas purezas comprovadas por análise elementar.
2. O estudo do comportamento dos sistemas **2** e **13** e de outros azaheterociclos já descritos na literatura **4,7** e **10** em reações com $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, demonstrou que os respectivos compostos oxadiazaborininos podem ser obtidos em condições reacionais utilizando menores volumes de solventes e reagentes do que os já descrito na literatura. Os compostos derivados contendo o anel naftiridínico substituído foram obtidos com rendimentos que variaram de 50 – 66 %. Enquanto que os obtidos através de sistemas *N*-piridinil e *N*-pirimidinil levaram a formação dos compostos com rendimentos de 51 – 70 % e 50 – 68%, respectivamente. Já os derivados de sistemas quinoxalínicos foram obtidos com rendimentos de 65 – 72%.
3. Devido à dificuldade de caracterização estrutural apenas por experimentos de RMN de ^1H e ^{13}C , todos os compostos oxadiazaborininos foram caracterizados através de RMN de ^{19}F e ^{11}B . Assim como, de modo a complementar a caracterização estrutural dessas moléculas foram realizados experimentos de RMN em duas dimensões HMBC ^1H - ^{15}N para exemplos representativos de cada uma das séries. Para auxiliar a elucidação estrutural também foram obtidos dados de cristalografia de raio-X que comprovam as respectivas estruturas. Os valores observados de ângulos e comprimentos de ligação entre os átomos de B-O-N que formam o novo heterociclo são similares entre as respectivas séries e estão em conformidade com outras estruturas análogas já descritas na literatura.

4. Estudos teóricos utilizando cálculos do densidade funcional demonstraram que a densidade HOMO e LUMO apresentaram-se distribuídas uniformemente ao longo das moléculas, no entanto as estruturas que continham substituintes $\text{NMe}_2\text{C}_6\text{H}_4$ apresentaram uma maior densidade de carga localizada sobre este grupo.

5. Nas análises de UV-vis e avaliação das propriedades fotofísicas dos compostos **3a-i** e **5a-d**, os espectros de absorção mostraram picos na região do ultravioleta e visível, na faixa de 250 – 430 nm, enquanto que os espectros de emissão apresentaram picos na região do violeta ao vermelho na faixa de 400 – 640 nm. Grandes valores de deslocamentos Stokes e alto rendimento quântico de fluorescência foram observados quando a molécula continha o sistema *push-pull*.

Os dados de voltametria cíclica para estas séries demonstraram que as estruturas apresentaram-se estáveis quando submetidas a potências de -2,0 a 2,0 eV.

Os estudos de interação com ct-DNA demonstraram um efeito hipocrômico que pode ser indício de interação destes compostos com essa biomolécula.

6. A avaliação fotofísica dos compostos **8a-f** e **11a-f** mostraram picos de absorção na região de 250 – 360 nm e 270 – 450 nm, respectivamente. Enquanto os picos de emissão foram observados entre 400 – 460 nm (**8a-f**) e 400 – 460 nm (**11a-f**). Os valores de deslocamento Stokes variaram na faixa de 51 – 87 nm (**8a-f**) e 42 – 108 nm (**11a-f**), enquanto os rendimentos quânticos de fluorescência variaram na faixa de 0,003 – 0,217 (**8a-f**) e 0,120 – 0,216 (**11a-f**).

Os estudos de interação com a BSA através de espectroscopia de emissão demonstraram a interação dos compostos com a proteína, sendo que em ambas as séries **8** e **11**, os derivados contendo o substituinte 2-naftila, apresentaram maior interação com a BSA, o que também foi visto através do estudo do *docking molecular*, onde foi observado maior aproximação dos respectivos compostos com os resíduos do Triptofano 134.

Assim, a partir dos diferentes azaheterociclos 2-amino substituídos foram desenvolvidos novos blocos precursores para a síntese de compostos difluor-organoboro inéditos. Os dados de raio-X, assim como de RMN de ^{19}F e ^{11}B foram de fundamental importância para a elucidação destas estruturas. Os compostos

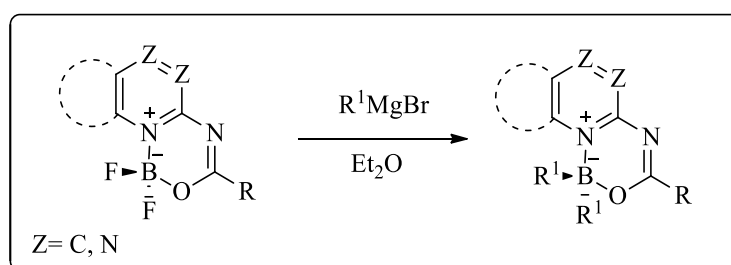
sintetizados apresentaram interessantes propriedades fotofísicas e de interação com biomoléculas, apresentando-se assim, como promissores sistemas para aplicações tanto do ponto de vista da área de materiais como biológica.

5. SUGESTÕES DE CONTINUIDADE DO TRABALHO

Uma vez que a proposta inicial deste trabalho foi realizar a síntese de novos derivados oxadiazaborininos, sugere-se como complemento para um estudo futuro:

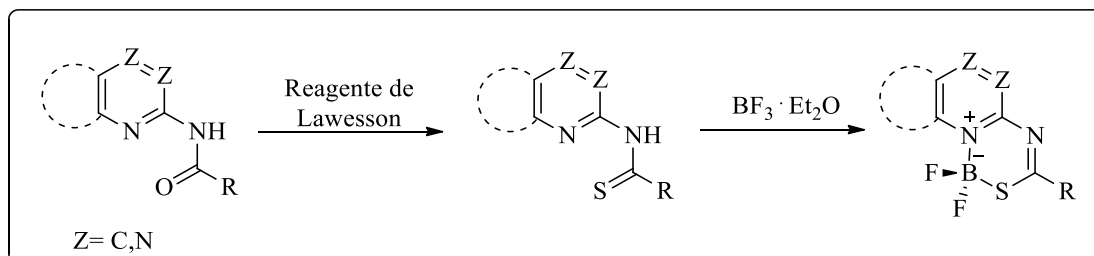
1. De posse dos derivados oxadiazaborininos desenvolvidos nesta tese, através de metodologias já descritas na literatura,⁶¹ promover reações de substituição no átomo de boro através da reação de Grignard (Esquema 30).

Esquema 30.



2. Promover a síntese de novos derivados tioamídicos para posterior reações com $BF_3 \cdot Et_2O$ para formação de novos compostos difluor-tiadiazaborinino (Esquema 31).

Esquema 31.



3. Após a síntese, realizar o estudo das potenciais propriedades espectroscópicas, como também biológicas dessas novas estruturas.

⁶¹ Lundrigan, T.; Crawford, S. M.; Cameron, T. S.; Thompson, A. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1003

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Equipamentos

6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados nos Espectrômetros: BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C). Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D do solvente; largura de pulso 8,0 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ^1H e 0,371260 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

Os espectros de RMN de ^{19}F e ^{11}B foram adquiridos no Espectrômetro Bruker Avance III (^{19}F a 564 MHz e ^{11}B a 192 MHz), equipado com uma sonda de 5 mm PABBO, com tubos de amostra de 5 mm a 298 K, resolução de 0,01 ppm, em CDCl_3 , e usando CFCl_3 e $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, respectivamente, como referência externa.

Os espectros 2D (HMBC) foram adquiridos em um Bruker Avance III (^1H a 600 MHz e ^{15}N a 61 MHz), equipado com uma sonda de 5 mm PABBO, com tubos de amostra de 5 mm, soluções a 298 K, resolução digital de 0,01 ppm, em CDCl_3 , utilizando amônia líquida como referência externa.

Todos os resultados foram apresentados com o deslocamento químico (δ), multiplicidade, integração e constantes de acoplamento (Hz). As abreviaturas para as multiplicidades são: s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete, dd = duplo duplete e qui = quinteto. O equipamento encontra-se instalado no NAPO - Prédio 15 da Universidade Federal de Santa Maria.

6.1.2 Cromatografia Gasosa-CG/EM

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo à Gás HP 6890 acoplado a um detector de massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane) – temperatura máxima de 325°C – (30m x 0.32mm., 0.25µm). Fluxo de gás hélio de 2 mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10 µL, com injeção de 1 µL; Temperatura inicial do forno de 70°C/min e após aquecimento de 12°C/min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas. O equipamento encontra-se instalado no NAPO - Prédio 15 da Universidade Federal de Santa Maria.

6.1.3 Difração de Raios-X

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

Também foram realizadas usando D8 Venture, Bruker detector Photon CMOS (AgK α radiação: $\lambda = 0.56086 \text{ \AA}$)⁶² até uma resolução de $(\sin u/l)_{\max} = 0.60 \text{ \AA}^{-1}$, na temperatura de 293 K. As estruturas foram resolvidas com SHELXS-2013 [18] usando método direto, e

⁶² Bruker (2010). APEX2, SAINT, SADABS and XSELL. Bruker AXS Inc.: Madison, Wisconsin, USA, 2010.

foram refinadas com SHELXL-2013⁶³ em F2 para todas as reflexões. Os átomos de não hidrogênio foram refinados usando parâmetros de deslocamento anisotrópico. As posições dos átomos de hidrogênio foram calculadas para posições idealizadas. Os equipamentos encontra-se instalados no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

6.1.4. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Microquímica MQAPF-302 e em um aparelho Electrothermal MEL-TEMP 3.0.

6.1.5. Análise Elementar

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

6.1.6 Espectroscopia de absorção e emissão

Os espectros de absorção de UV-VIS foram registados usando um espectrofotômetro Shimadzu UV2600 (intervalo de dados, 1,0 nm), usando diclorometano. Os espectros de fluorescência de amostras em soluções de DCM foram medidos com um espectrofotômetro de fluorescência Shimadzu RF-5301PC (excitação e de emissão; fenda 2,0 milímetros) e foram corrigidos de acordo com as instruções do fabricante. O rendimento quântico de fluorescência (Φ_f) foram determinados em solução por comparação com os espectros de fluorescência corrigidos com 9,10-difenilantraceno (DPA) em clorofórmio ($\Phi_f = 0,650$, $\lambda_{ex} = 366$ nm) como o padrão para o rendimento da fluorescência.

Para a análise de ct-DNA, a interação dos compostos com o calf-thymus DNA (ct-DNA) foram registrados via medidas de UV-vis a temperatura ambiente em uma mistura do tampão DMSO (1%)-Tris-HCl (pH 7,2), usando solução estoque DMSO de derivados (faixa de 10^{-4} M). As concentrações dos pares de bases do DNA de baixo peso molecular ct-DNA foram determinadas por espectroscopia de absorção, usando um coeficiente de extinção igual a $6,600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ (por pares de base) em 260 nm. Soluções derivadas em DMSO com Tris-HCl foram tituladas com concentrações crescentes de ct-DNA (variando de 0 a 100 μM). Os

⁶³ G. Sheldrick, *Acta Crystallogr. A.* **2008**, *64*, 112.

espectros de absorção dos compostos foram adquiridos na gama de comprimentos de onda de 250 a 700 nm. As constantes intrínsecas de ligação (K_b) dos derivados foram calculadas de acordo com o decaimento das bandas de absorção dos compostos, usando a seguinte Equação 1 através de um gráfico de $[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ versus $[DNA]$:

$$[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f) = [DNA]/(\epsilon_b - \epsilon_f) + 1/K_b(\epsilon_b - \epsilon_f) \quad (1)$$

No qual $[DNA]$ é a concentração do DNA nos pares de base, ϵ_a é o coeficiente de extinção ($A_{obs}/[compound]$), e ϵ_b e ϵ_f são os coeficientes de extinção das formas livres e totalmente ligada, respectivamente. Em parcelas de $[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ versus $[DNA]$, K_b é dada pela razão entre a inclinação e a intercepção.

Estudos de ligação competitiva foram realizados usando análise de emissão fluorescente com ct-DNA. Os compostos foram dissolvidos em DMSO, bem como através da adição gradual da solução-mãe dos derivados para a cubeta de quartzo (1,0 cm de comprimento) contendo brometo de etídio ($EB\ 2,0 \times 10^{-7}\ M$) e ct-DNA ($1,0 \times 10^{-5}\ M$) em uma solução tampão de Tris-HCl de 7,2 de pH. A concentração dos derivados foram na faixa de 0 – 100 μM . As amostras foram excitadas em $\lambda_{exc} = 510\ nm$, e o espectro de emissão foi registrado na faixa de 550 – 800 nm, 5 min após cada adição da solução do complexo, a fim de ocorrer a incubação. A constante de extinção fluorescente de Stern-Volmer (K_{SV}) dos compostos foram calculadas de acordo com as bandas de decaimento de emissão de EB-DNA, usando a Equação 2 através de F_0/F versus $[DNA]$:

$$F_0/F = 1 + K_{SV}[Q] \quad (2)$$

Onde $[Q]$ é a concentração dos compostos e F_0 e F são as intensidades de emissão inicial e final, respectivamente. Em F_0/F versus $[compound]$, K_{SV} é dado pela razão entre a inclinação e a intercepção. Estes estudos foram realizados pelo Laboratório de Bioinorgânica e Materiais Porfirínicos situado no prédio 17 da Universidade Federal de Santa Maria.

6.1.7 Voltametria Cíclica

Os voltamogramas cíclicos foram registados num sistema de potenciostato/galvanostato à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio, utilizando uma solução de diclorometano seco (Sigma-Aldrich). Hexafluorofosfato de tetrabutílamônio (0,1 M, TBAPF₆, Sigma-Aldrich) foi usado como eletrólito de suporte. Estas experiências foram realizadas através do emprego de um sistema de três componentes padrão: um eletrodo de trabalho de carbono vítreo; um eletrodo auxiliar de fio de platina e um eletrodo pseudo-referência de fio de platina. Para monitorizar o eletrodo de referência, a par Fc⁺/Fc foi utilizado como referência interna. Todas as medições foram efetuadas à temperatura ambiente (25 °C). Estes estudos foram realizados pelo Laboratório de Bioinorgânica e Materiais Porfirínicos situado no prédio 17 da Universidade Federal de Santa Maria.

6.1.8 Cálculos Teóricos

Os cálculos teóricos foram realizados com o pacote de programas Gaussian 09. As estruturas dos compostos foram totalmente otimizadas sem qualquer constante, no nível de teoria B3LYP / cc-pVTZ. 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.

6.1.9 Docking Molecular

A estrutura 3D da BSA foi obtida do Banco de Dados de Proteínas (<http://www.rcsb.org/pdb/>) com o seguinte código: 4f5s. O software Chimera 1.8 foi usado para remover a cadeia B, água e outras moléculas, e também para adicionar hidrogênios à proteína BSA. Os ligantes foram construídos no software Avogadro 1.1.1, seguindo a otimização semi-empírica da geometria PM6, utilizando o programa MOPAC2012. Os ligantes e proteínas foram gerados no formato pdbqt pela Auto Dock Tools - os ligantes foram considerados flexíveis (com cargas de PM6) e a enzima rígida (com cargas de Gasteiger).

O programa Auto Dock Vina 1.1.1 foi usado para o *docking*, usando uma caixa de grade de 92 x 62 x 86 e as coordenadas $x = 9.457$, $y = 23.359$, $z = 98.149$, com uma

exaustividade de 50. Devido ao Auto Dock não reconhecer o átomo de boro, o mesmo foi substituído por carbono no arquivo pdbqt. O *docking* semi-flexível foi feito na região envolvendo o resíduo Trp134, com uma grade de 30 x 30 x 35 e as coordenadas $x = 20,324$, $y = 33,690$ e $z = 97,801$. A cadeia lateral dos resíduos Arg185, Lys136, Lys131, Trp134, Tyr137 e Tyr160 foi considerada flexível durante o *docking* a fim de aumentar as interações entre o ligante e a proteína. O confôrmero que interagiu mais de perto com o resíduo Trp134 foi selecionado. Os resultados do *docking* foram analisados usando o software Accelrys Discovery Studio 3.5.^{64,65,66,67,68,69,70,71} Estes estudos foram realizados pelo Laboratório de Bioquímica Toxicológica, localizado no prédio 18 da Universidade Federal de Santa Maria.

⁶⁴ Bujacz, A. *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2012**, *68*, 1278.

⁶⁵ Pettersen, E. F.; Goddard, T. D.; Huang, C. C.; Couch, G. S.; Greenblatt, D. M.; Meng, E. C.; Ferrin, T. E. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1605.

⁶⁶ Hanwell, M. D.; Curtis, D. E.; Lonie, D. C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E. Hutchison, G. R. *J. Chem inf.* **2012**, *4*, 1.

⁶⁷ Stewart, J. J. P. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 1173.

⁶⁸ Stewart, J. J. P. Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, <http://OpenMOPAC.net>.

⁶⁹ Morris, G. M.; Huey, R.; Lindstrom, W.; Sanner, M. F.; Belew, R. K.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*, 2785.

⁷⁰ Trott, O.; Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **2010**, *31*, 455.

⁷¹ Dassault Systèmes BIOVIA, Discovery Studio Modeling Environment, Release 2017, San Diego: Dassault Systèmes, 2016.

6.2 Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo apresentam qualidade técnica ou p.a., e/ou foram purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.⁷² Os reagentes e solventes utilizados estão descritos a seguir:

6.2.1 Reagentes

- Acetofenona (Sigma-Aldrich);
- 2-Acetil-Tiofeno (Sigma-Aldrich);
- 4-Bromo-acetofenona (Sigma-Aldrich);
- 4-Nitro-acetofenona (Sigma-Aldrich);
- 4-Flúor-acetofenona (Sigma-Aldrich);
- 4-Metil-acetofenona (Sigma-Aldrich);
- 4-Metóxi-acetofenona (Sigma-Aldrich);
- Anidrido trifluoracético (Sigma-Aldrich);
- Trimetil ortoformiato (Sigma-Aldrich);
- Carbonato de Sódio Anidro (Synth);
- Sulfato de Sódio Anidro (Synth);
- Piridina (Merck);
- Pentóxido de Fósforo (Vetec);
- 2,6-diaminofenileno (Sigma-Aldrich);
- 2-aminopiridina (Sigma-Aldrich);
- 2-aminopirimidina (Sigma-Aldrich);
- Orto-fenilenodiamina (Sigma-Aldrich);
- 2-Tiofenocarboxialdeído (Sigma-Aldrich);
- Cloreto de Tionila (Sigma-Aldrich);
- 4-dimetilamino ácido benzóico (Sigma-Aldrich);
- Peróxido de hidrogênio (Vetec);

⁷² Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press: New York, 1996.

- Cloreto de 4-metil-benzoíla (Sigma-Aldrich);
- Cloreto de 2-naftila (Sigma-Aldrich);
- Benzaldeído (Sigma-Aldrich);
- 4-clorobenzaldeído (Sigma-Aldrich);
- Trietilamina (Sigma-Aldrich);
- $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Sigma-Aldrich);

6.2.2 Solventes

- Acetato de Etila (Vetec e Synth);
- Álcool Etílico (Vetec e Synth);
- Álcool Metílico (Vetec e Synth);
- Clorofórmio (Vetec): destilado sobre P_2O_5 ;
- Diclorometano (Vetec e Synth);
- Dimetilformamida (Synth);
- Hexano (Synth);
- $\text{DMSO-}d_6$
- CDCl_3

6.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos -

6.3.1 Síntese de Acetais e Síntese de 4-Alcóxi-4-arila(heteroarila)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas

As reações de acetalização e acilação foram realizadas de acordo com a literatura.^{73,74}
,75,76,77, 78, 79, 80, 81,82, 83, 84

6.3.2 Síntese de 7-4-arila(heteroarila)-2-amino-5-trifluormetil-1,8-naftiridinas (1a-g)

A um balão de 100 mL de uma boca, contendo uma solução de 2,6-diaminopiridina (1,08 g, 10 mmol) em metanol (40 mL), uma solução de 4-alcóxi-4-aril(heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (10 mmol) em metanol (40 mL) foi adicionada gota a gota à 0 °C por um período de 2 horas. A mistura permaneceu sob agitação magnética por 24 horas à temperatura de refluxo. Após este tempo, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Então, o resíduo escuro foi dissolvido em etanol à quente e, subsequentemente, resfriado em

⁷³ Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.

⁷⁴ Hojo, M. Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis.* **1986**, 1016.

⁷⁵ Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 226.

⁷⁶ Colla, A.; Clar, G.; Martins, M. A. P.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis.* **1991**, 6, 483.

⁷⁷ Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova.* **1994**, 17, 298.

⁷⁸ Druzhinin, S.; Balenkova, E.; Nenajdenko, V. *Tetrahedron* **2007**, 63, 7753.

⁷⁹ Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701.

⁸⁰ Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 739.

⁸¹ Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4309.

⁸² Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 1396.

⁸³ Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis.* **2002**, 16, 2353.

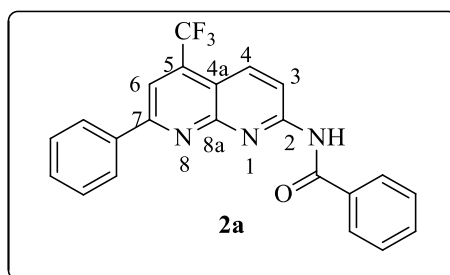
⁸⁴ Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4935.

geladeira (4–8 °C, 24 h). Os sólidos **1a-g** foram isolados da solução resfriada por filtração a pressão reduzida. Os produtos **1a-g** foram obtidos em rendimentos de 26–73 %.¹⁸

6.3.3 Síntese de *N*-(5-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamidas (**2a-i**)

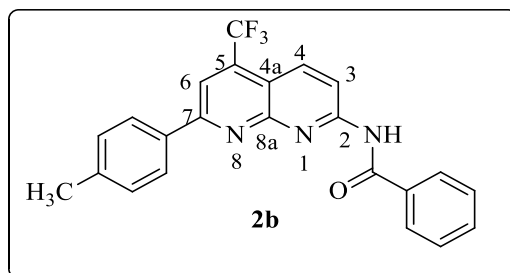
A um balão de 100 mL de uma boca munido de condensador de refluxo, contendo uma solução de 7-4-arila(heteroarila)-2-amino-5-trifluorometil-1,8-naftiridina (**1a-g**) (5 mmol) e trietilamina (5 mmol) em diclorometano (60 mL) foi adicionado lentamente o respectivo cloreto de benzoíla (6 mmol). A mistura permaneceu sob agitação magnética por 16 horas à temperatura de refluxo. Após este tempo, a mistura foi extraída com clorofórmio (3x 20 ml) e água (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, e o solvente foi evaporado. O produto em bruto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica usando diclorometano como eluente. Os produtos **2a-i** foram obtidos como sólidos em rendimentos de 65 – 95 %.

N-(7-fenil-5-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida (**2a**)



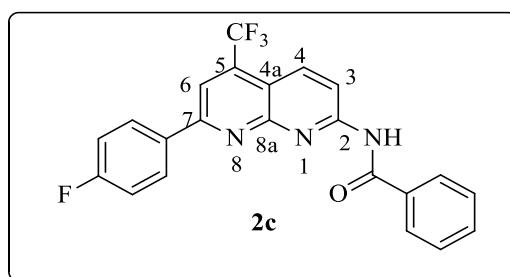
Sólido branco, rendimento 80 %, pf 148 – 150 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,60 (s, 1H-NH), 8,66 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-3), 8,58 (dd, ¹*J* = 2 Hz, ²*J* = 9 Hz 1H, H-4), 8,44 (s, 1H, H-6), 8,37 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 8,15 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 7,94 (d, *J* = 9 Hz, 1H, Ph), 7,66 – 7,44 (m, 5H, Ph). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 167,7 (C=O), 167,3 (C-Ph), 159,6 (C-7), 156,1 (C-8a), 155,7 (C-2), 137,7 (C-Ph), 135,3 (q, ²*J* = 31 Hz, C-5), 135,0 (C-4), 133,9 (C-Ph), 133,3 (C-Ph), 132,9 (C-Ph), 131,3 (C-Ph), 129,7 (C-Ph), 129,6 (C-Ph), 128,9 (C-Ph), 128,8 (C-Ph), 128,1 (C-Ph), 123,6 (q, ¹*J* = 275 Hz, CF₃), 117,8 (C-3), 115,6 (q, ³*J* = 5 Hz, C-6), 114,2 (C-4a). IV (KBr): 3209, 3062, 1681, 1597, 1519, 1319, 1249, 709 cm⁻¹. Análise Elementar Calculada para C₂₂H₁₄F₃N₃O: C, 67,17; H, 3,59; N, 10,68. Experimental: C, 67,15; H, 3,76; N, 10,89.

***N*-(7-(*p*-tolil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida (2b)**



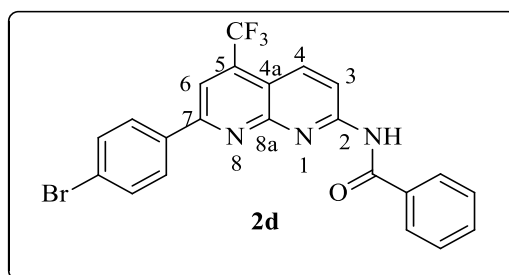
Sólido amarelo, rendimento 80 %, pf 167 – 168 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,43 (s, 1H-NH), 8,63 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-3), 8,56 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-4), 8,39 (s, 1H, H-6), 8,26 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 8,14 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 7,65 (t, *J* = 8 Hz, 1H, Ph), 7,56 (t, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 7,41 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 2,43 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 167,8 (C=O), 159,6 (C-7), 155,9 (C-8a), 155,7 (C-2), 141,3 (C-Ph), 135,0 (C-5), 134,9 (C-4), 133,2 (C-Ph), 132,9 (C-Ph), 129,7 (C-Ph), 128,9 (C-Ph), 128,7 (C-Ph), 127,9 (C-Ph), 124,1 (C-Ph), 123,5 (q, ¹*J* = 275 Hz, CF₃), 117,4 (C-3), 115,3 (C-6), 113,9 (C-4a), 21,32 (CH₃). IV (KBr): 3454, 3062, 1689, 1597, 1504, 1381, 1288, 1265, 694 cm⁻¹. Análise Elementar Calculada C₂₃H₁₆F₃N₃O: C, 67,81; H, 3,96; N, 10,31. Experimental: C, 67,44; H, 3,95; N, 10,81.

***N*-(7-(4-fluorfenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida (2c)**



Sólido amarelo claro, rendimento 82 %, pf 213 – 214 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,51 (s, 1H-NH), 8,66 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-3), 8,58 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-4), 8,46 – 8,42 (m, 3H- Ph e H-6) 8,15 (d, *J* = 7 Hz, 2H, Ph), 7,94 (d, *J* = 9 Hz, 1H, Ph), 7,67 – 7,61 (m, 1H, Ph), 7,58 – 7,54 (m, 2H, Ph), 7,44 – 7,39 (m, 2H, Ph). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 167,3 (C=O), 165,6 (C-Ph), 158,6 (C-7), 156,2 (C-8a), 155,7 (C-2), 135,1 (C-5), 134,3 (C-Ph), 134,0 (C-4), 133,2 (C-Ph), 132,9 (C-Ph), 129,7 (C-Ph), 128,9 (C-Ph), 128,8 (C-Ph), 123,5 (q, ¹*J* = 275 Hz, CF₃), 117,8 (C-3), 116,6 (C-Ph), 115,5 (C-6), 114,1 (C-4a). IV (KBr): 3356, 3070, 1689, 1597, 1504, 1327, 1226, 702 cm⁻¹. Análise Elementar Calculada C₂₂H₁₃F₄N₃O: C, 64,24; H, 3,19; N, 10,22. Encontrado: C, 64,49; H, 3,60; N, 10,76.

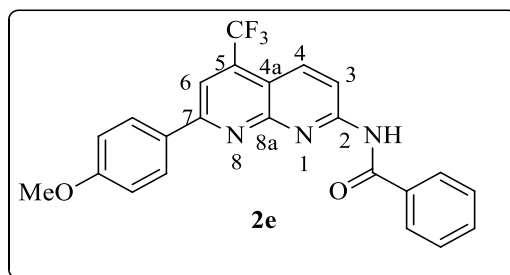
***N*-(7-(4-bromofenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida (2d)**



Sólido amarelo claro, rendimento 65 %, pf 229 – 231 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,50 (s, 1H-NH), 8,67 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-3), 8,59 (d, *J* = 9 Hz 1H, H-4), 8,45 (s, 1H, H-6), 8,32 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 8,15 (d, *J* = 7 Hz, 2H, Ph), 7,79 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 7,65 (t, *J* = 7 Hz, 1H, Ph), 7,56 (t, *J* = 8 Hz, 2H, Ph). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 167,3 (C=O), 158,6 (C-7), 156,2 (C-8a), 155,7 (C-2), 136,9 (C-Ph), 135,1 (C-Ph), 134,0 (C-5), 132,9 (Ph), 132,5 (C-4), 130,1 (C-Ph), 128,9 (C-Ph), 128,7 (C-Ph), 125,1 (C-Ph), 124,9 (C-Ph), 124,1 (q, ¹*J* = 276 Hz, CF₃), 117,9 (C-3), 115,4 (C-6), 114,4 (C-4a). IR (KBr): 3425, 3062, 1689, 1589, 1319, 1257, 702 cm⁻¹.

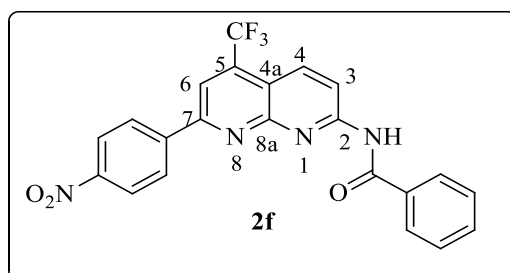
Análise Elementar Calculada C₂₂H₁₃BrF₄N₃O: C, 55,95; H, 2,77; N, 8,90. Encontrado: C, 55,89; H, 2,80; N, 8,91.

***N*-(7-(4-metoxifenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida (2e)**



Sólido laranja, rendimento 92 %, pf 238 – 240 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,47 (s, 1H-NH), 8,62 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-3), 8,53 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-4), 8,36 (d, *J* = 7 Hz, 2H, Ph), 8,33 (s, 1H, H-6), 8,15 (d, *J* = 7 Hz, 2H, Ph), 7,65 (t, *J* = 7 Hz, 1H, Ph), 7,56 (t, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 7,14 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 3,88 (s, 3H, OCH₃). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 167,3 (C=O), 162,2 (C-Ph), 159,3 (C-7), 156,0 (C-8a), 155,8 (C-2), 135,1 (C-5), 134,8 (C-4), 134,0 (C-Ph), 133,2 (C-Ph), 132,8 (C-Ph), 129,8 (C-Ph), 129,7 (C-Ph), 128,9 (C-Ph), 128,8 (C-Ph), 123,6 (q, ¹*J* = 275 Hz, CF₃), 117,2 (C-3), 115,0 (C-6), 113,7 (C-4a), 55,9 (OCH₃). IR (KBr): 3456, 3055, 1689, 1597, 1504, 1319, 1257, 709 cm⁻¹. Análise Elementar Calculada C₂₃H₁₆F₃N₃O₂: C, 65,25; H, 3,81; N, 9,92. Encontrado: C, 65,01; H, 4,04; N, 9,75.

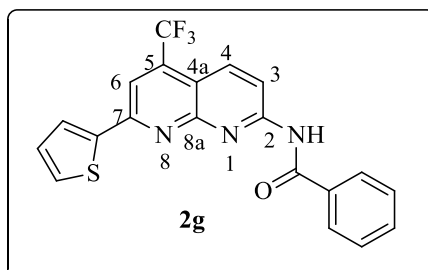
***N*-(7-(4-nitrofenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida (2f)**



Sólido laranja, rendimento 84 %, pf 278 – 280 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,51 (s, 1H-NH), 8,70 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-3), 8,62 (d, *J* = 9 Hz, 3H, H-4 e Ph), 8,55 (s, 1H, H-6), 8,41 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ph), 8,15 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph) 7,65 (t, *J* = 8 Hz, 1H, Ph), 7,56 (t, *J* = 7 Hz, 1H, Ph). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 167,4 (C=O), 157,5 (C-7), 156,5 (C-8a), 155,6 (C-2), 149,3 (C-Ph), 143,5 (C-Ph), 135,5 (C-Ph), 135,2 (C-Ph), 133,9 (C-5), 132,9 (C-4), 129,5 (C-Ph), 128,9 (C-Ph), 128,8 (C-Ph), 124,5 (C-Ph), 121,9 (q, ¹*J* = 275 Hz, CF₃), 118,6 (C-3), 116,2 (C-6), 114,9 (C-4a). IV (KBr): 3363, 3078, 1689, 1597, 1350,

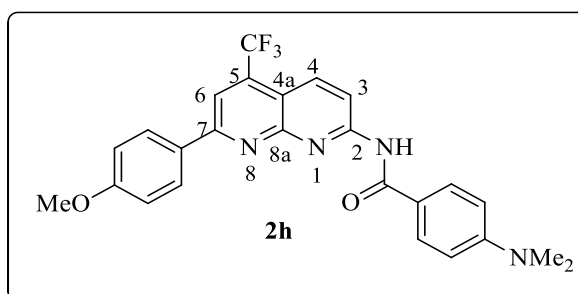
1327, 702 cm^{-1} . Análise Elementar Calculada $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$: C, 60,28; H, 2,99; N, 12,78. Encontrado: 60,50; H, 3,31; N, 12,40.

***N*-(7-(2-tienila)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida (2g)**



Sólido amarelo claro, rendimento 95%, pf 239 – 240 °C. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 11,45 (s, 1H-NH), 8,61 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3), 8,51 (d, $J = 9$ Hz 1H, H-4), 8,40 (s, 1H, H-6), 8,25 (d, $J = 4$ Hz, 1H, tienil), 8,15 (d, $J = 7$ Hz, 2H, Ph), 7,83 (d, $J = 5$ Hz, 1H, tienil), 7,64 (t, $J = 7$ Hz, 1H, Ph), 7,55 (t, $J = 7$ Hz, 2H, Ph), 7,27 (t, $J = 5$ Hz, 1H, tienil). RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm): 167,3 (C=O), 156,1 (C-7), 155,6 (C-8a), 155,2 (C-2), 143,8 (C- tienil), 135,2 (C-5), 135,2 (C-Ph), 133,9 (C-4), 132,1 (Ph), 129,9 (C-Ph), 129,4 (C-Ph), 128,9 (C-Ph), 128,7 (C- tienil), 123,6 (q, $^1J = 275$ Hz, CF_3), 117,1 (C-3), 114,7 (C-6), 113,9 (C-4a). IV (KBr): 3425, 3070, 1681, 1597, 1388, 694 cm^{-1} . Análise Elementar Calculada $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$: C, 60,15; H, 3,03; N, 10,52. Encontrado: C, 60,03; H, 3,21; N, 10,32.

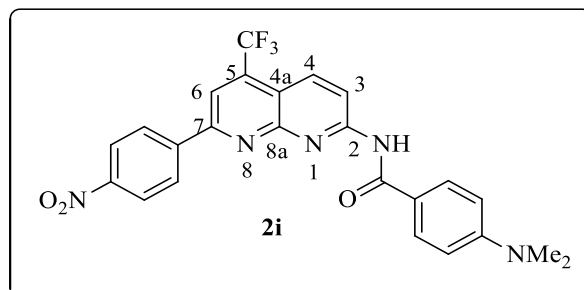
4-(dimetilamino)-*N*-(7-(4-metoxifenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida (2h)



Sólido laranja, rendimento 84 %, pf 126 – 128 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,13 (s, 1H-NH), 8,78 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-3), 8,45 (d, $J = 9$ Hz 1H, H-4), 8,25 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph), 8,08 (s, 1H, H-6), 7,89 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ph), 7,04 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ph), 6,72 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ph), 3,89 (s, 3H, OCH_3), 3,06 (s, 6H, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 165,8 (C=O), 162,0 (C-Ph), 159,5 (C-Ph), 155,8 (C-7), 155,2 (C-8a), 153,3 (C-2), 135,4 (q, $^2J = 32$ Hz, C-5), 135,3 (C-Ph), 130,1 (C-4), 129,3 (C-Ph), 129,2 (C-Ph), 123,1 (q, $^1J = 280$

Hz, CF₃), 119,8 (C-3), 115,8 (C-6), 114,4 (C-4a), 111,2 (C-Ph), 55,4 (C-OMe), 39,9 (CH₃).
IR (KBr): 3425, 2924, 1681, 1597, 1496, 1257, 833 cm⁻¹.

4-(dimetilamino)-*N*-(7-(4-nitrofenil)-5-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida (2i)

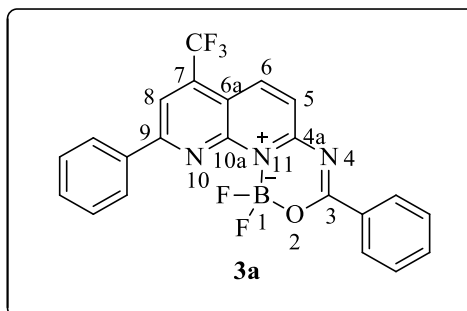


Sólido laranja, rendimento 66 %, pf 278 – 280 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,09 (s, 1H-NH), 8,72 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-3), 8,64 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ph), 8,58 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-4), 8,54 (s, 1H, H-6), 8,43 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ph), 8,07 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ph), 6,79 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ph), 3,05 (s, 6H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 165,7 (C=O), 157,5 (C-7), 155,8 (C-8a), 153,4 (C-2), 149,2 (C-Ph), 143,3 (C-Ph), 136,8 (q, ²*J* = 34 Hz, C-5), 135,3 (C-Ph), 129,3 (C-Ph), 128,7 (C-Ph), 124,1 (C-Ph), 122,9 (q, ¹*J* = 275 Hz, CF₃), 119,4 (C-3), 117,4 (C-Ph), 115,2 (C-Ph), 114,7 (q, ³*J* = 5 Hz, C-6), 111,2 (C-4a), 39,9 (CH₃).
IV (KBr): 3405, 2918, 1672, 1602, 1512, 1254, 849 cm⁻¹. Análise Elementar Calculada C₂₄H₁₈F₃N₅O₃: C, 59,88; H, 3,77; N, 14,55.

6.3.4 Síntese de 1,1-difluor-7-(trifluorometil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (3)

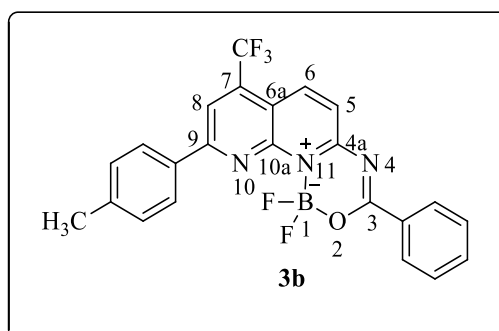
Em um balão de 100 mL de uma boca, adicionou-se BF₃·Et₂O (6,0 mL) a uma solução de *N*-(5-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamidas (3 mmol) e trietilamina anidra (4,5 mL) em clorofórmio anidro (60 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 24 h. Após o fim do tempo reacional, a mistura foi extraída com diclorometano (3x 20 mL) e água (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, e o solvente foi evaporado. O produtos brutos foram purificado por coluna cromatográfica de sílica usando diclorometano como eluente. Os produtos **3a-i** foram obtidos como sólidos em rendimentos de 50 – 65 %.

1,1-difluor-3,9-difenil-7-(trifluormetil)-1H-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4a][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (3a)



Sólido amarelo, rendimento 58%, pf 225 – 227 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,57 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-5), 8,46 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-6 e Ph), 8,41 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 8,30 (s, 1H, H-8), 7,65 (t, *J* = 7 Hz, 1H, Ph), 7,59 -7,56 (m, 4H, Ph), 7,53 (t, *J* = 8 Hz, 2H, Ph). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 169,3 (C-3), 160,3 (C-10a), 159,3 (C-9), 149,4 (C-Ph), 138,5 (C-4a), 136,2 (q, ²*J* = 32 Hz, C-7), 136,1 (C-Ph), 134,3 (C-6), 131,9 (C-Ph), 131,7 (C-Ph), 130,4 (C-Ph), 129,4 (C-Ph), 128,6 (C-Ph), 128,2 (C-Ph), 124,5 (Ph), 122,6 (q, ¹*J* = 275 Hz, CF₃), 115,7 (q, ³*J* = 5 Hz, C-8), 114,9 (C-5). RMN ¹⁹F (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm): - 60,56 (CF₃), - 130,18 , - 130,20 (BF₂). RMN ¹¹B (192 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1,21. IV (KBr): 3433, 3062, 1604, 1496, 1442, 1357, 686 cm⁻¹. Análise Elementar Calculada C₂₂H₁₃BF₅N₃O: C, 59,90; H, 2,97; N, 9,52. Experimental: C, 60,06; H, 2,98; N, 9,38.

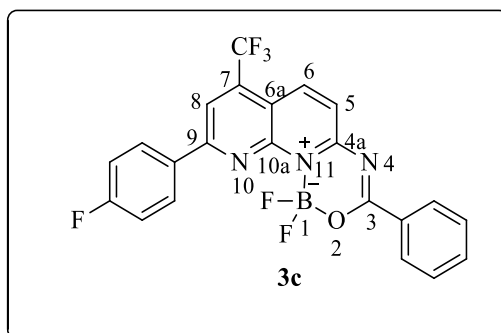
1,1-difluor-3-fenil-9-(*p*-tolil)-7-(trifluormetil)-1H[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (3b)



Sólido amarelo, rendimento 50 %, pf 258 – 260 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,55 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-5), 8,46 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-6 e Ph), 8,31 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 8,25 (s, 1H, H-8), 7,64 (t, *J* = 7 Hz, 1H, Ph), 7,57 -7,51 (m, 4H, Ph), 7,36 (t, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 2,45 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz): δ (ppm): 169,4 (C-3), 160,4 (C-9), 159,4 (C-10a), 149,5 (C-6a), 142,5 (C-Ph), 138,3 (C-4a), 136,1 (q, ²*J* = 32 Hz, C-7), 134,0 (C-6), 133,7 (C-

Ph), 132,0 (C-Ph), 130,4 (C-Ph), 128,5 (C-Ph), 128,2 (C-Ph), 125,5 (q, $^1J = 275$ Hz, CF_3), 124,0 (C-Ph), 121,4 (C-Ph), 115,4 (q, $^3J = 5$ Hz, C-8), 114,6 (C-5), 21,4 (CH_3). RMN ^{19}F (564 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): - 60,63 (CF_3), - 130,37, - 130,40 (BF_2). RMN ^{11}B (192 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 1,19. IV (KBr): 3426, 3032, 1604, 1496, 1450, 1357, 678 cm^{-1} . Análise Elementar Calculada $C_{23}H_{15}BF_5N_3O$: C, 60,69; H, 3,32; N, 9,23. Encontrado: C, 60,89; H, 3,40; N, 9,26.

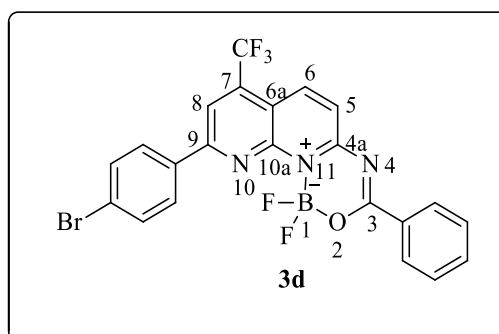
1,1-difluor-9-(4-fluorfenil)-3-fenil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (3c)



Sólido amarelo, rendimento 54 %, pf 276 – 278 °C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,61 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H- 5), 8,50 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H-6 e Ph), 8,47 – 8,44 (m, 2H, Ph), 8,27 (s, 1H, H-8), 7,69 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Ph), 7,62 (d, $J = 9$ Hz, 1H, Ph), 7,56 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Ph), 7,31 – 7,28 (m, 2H, Ph). RMN ^{13}C (100 MHz): δ (ppm):): 169,6 (C-3), 159,5 (C-10a), 159,1 (C-9), 149,4 (C-6a), 138,6 (C-7), 136,3 (C-4a), 134,2 (C-6), 132,5 (C-Ph), 132,4 (C-Ph), 131,8 (C-Ph), 130,5 (C-Ph), 128,5 (C-Ph), 124,5 (C-Ph), 122,8 (q, $^1J = 275$ Hz, CF_3), 116,4 (C-Ph), 115,2 (C-8), 114,7 (C-5).

RMN ^{19}F (564 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): - 60,60 (CF_3), - 107,53 (F-Ph), -130,22 , - 130,27 (BF_2) . ^{11}B (192 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 1,21. IR (KBr): 3448, 3109, 1612, 1558, 1512, 682 cm^{-1} . Análise Elementar Calculada $C_{22}H_{12}BF_6N_3O$: C, 57,55; H, 2,63; N, 9,15. Found: C, 57,67; H, 2,90; N, 9,02.

9-(4-bromofenil)-1,1-difluor-3-fenil-7-(trifluormetil)-1H-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-a][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (3d)

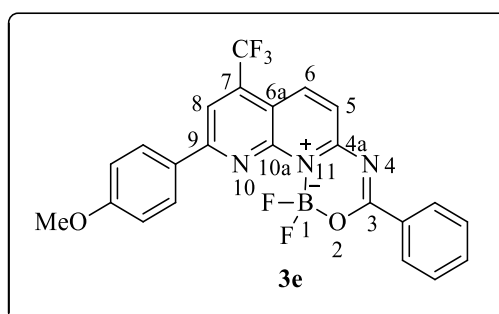


Sólido amarelo, rendimento 51 %, pf 225 – 227 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,84 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-5), 8,57 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-6), 8,18 (s, 1H, H-8), 8,15 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 8,01 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 7,70 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 7,64 (t, *J* = 7 Hz, 1H, Ph), 7,56 (t, *J* = 8 Hz, 2H, Ph). RMN ¹³C (100 MHz,): δ (ppm): 166,1 (C-3), 159,2 (C-9), 155,5 (C-10a), 154,8 (C-Ph), 136,5 (C-4a), 136,3 (C-7), 135,8 (C-5), 133,5 (C-6), 132,9 (C-Ph), 132,3 (C-Ph), 129,3 (C-Ph), 129,0 (C-Ph), 127,4 (C-Ph), 125,8 (C-Ph), 124,3 (C-Ph), 122,9 (q, ¹*J* = 275 Hz, CF₃), 116,3 (C-8), 114,9 (C-5).

RMN ¹⁹F (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm): - 60,56 (CF₃), - 130,22, - 130,24 (BF₂). RMN ¹¹B (192 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1,17. IV (KBr): 3425, 3078, 1589, 1357, 833 cm⁻¹.

Análise Elementar Calculada C₂₂H₁₂BBrF₅N₃O: C, 50,81; H, 2,33; N, 8,08. Encontrado: C, 50,96; H, 2,57; N, 8,11.

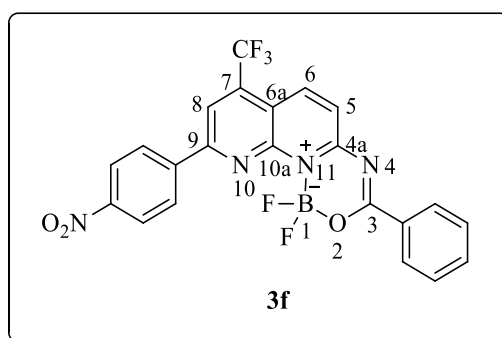
1,1-difluor-9-(4-metoxifenil)-3-fenil-7-(trifluormetil)-1H-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-a][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (3e)



Sólido amarelo, rendimento 65 % , pf 260 – 262 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,55 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-5), 8,49 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-6 e Ph), 8,40 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ph), 8,23 (s, 1H, H-8), 7,67 (t, *J* = 7 Hz, 1H, Ph), 7,57 – 7,54 (m, 3H, Ph), 7,08 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ph), 3,93 (s, 3H, OCH₃). RMN ¹³C (100 MHz,): δ (ppm): 169,3 (C-3), 162,9 (C-10a), 159,8 (C-9), 149,4 (C-6a), 138,6 (C-Ph), 136,1 (C-4a), 135,9 (q, ²*J* = 32 Hz, C-7), 134,2 (C-6), 131,9 (C-

Ph), 131,8 (C-Ph), 130,4 (C-Ph), 130,1 (C-Ph), 128,8 (C-Ph), 128,6 (C-Ph), 122,6 (q, $^1J = 275$ Hz, CF_3), 115,2 (q, $^3J = 5$ Hz, C-8), 114,8 (C-5), 114,3 (C-Ph), 55,5 (OCH_3). RMN ^{19}F (564 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): - 60,69 (CF_3), -130,29, - 130,36 (BF_2). RMN ^{11}B (192 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 1,19. IV (KBr): 3425, 3086, 1604, 1489, 1450, 702 cm^{-1} . Análise Elementar Calculada $C_{23}H_{15}BF_5N_3O_2$: C, 58,63; H, 3,21; N, 8,92. Encontrado: C, 58,45; H, 3,17; N, 8,84.

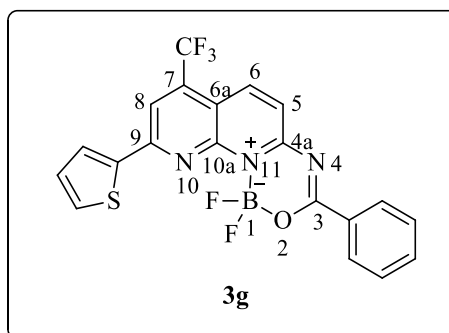
1,1-difluor-9-(4-nitrofenil)-3-fenil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (3f)



Sólido amarelo, rendimento 50 %, pf 273 – 275 °C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,64 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-5), 8,60 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H-6 e Ph), 8,50 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph), 8,44 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph), 8,36 (s, 1H, H-8), 7,69 (t, $J = 8$ Hz, 2H, Ph), 7,56 (t, $J = 8$ Hz, 2H, Ph). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 167,4 (C-3), 157,5 (C-9), 156,1 (C-10a), 155,7 (C-4a), 149,3 (C-6a), 143,6 (C-Ph), 135,7 (q, $^2J = 32$ Hz, C-7), 135,2 (C-6), 132,9 (C-Ph), 129,5 (C-Ph), 129,4 (C-Ph), 128,9 (C-Ph), 128,8 (C-Ph), 124,5 (C-Ph), 123,5 (q, $^1J = 272$ Hz, CF_3), 118,6 (C-Ph), 116,2 (q, $^3J = 4$ Hz, C-8), 114,9 (C-5). RMN ^{19}F (564 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): - 60,49 (CF_3), - 130,29 (BF_2). RMN ^{11}B (192 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 1,20. IV (KBr): 3441, 3101, 1604, 1504, 1342, 702 cm^{-1} .

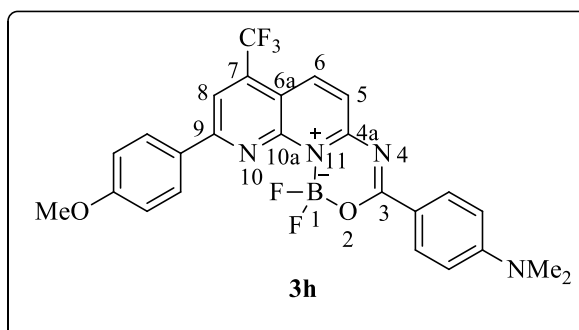
Análise Elementar Calculada $C_{22}H_{12}BF_5N_4O_3$: C, 54,35; H, 2,49; N, 11,52. Encontrado: 54,03; H, 2,61; N, 11,15.

1,1-difluor-3-fenil-9-(2-tienil)-7-(trifluormetil)-1H-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-a][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (3g)



Sólido amarelo, rendimento 61%, pf 264 – 266 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,55 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-5), 8,49 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-6 e Ph), 8,11 (s, 1H, H-8), 8,02 (d, *J* = 4 Hz, 1H, tienil), 7,69 – 7,66 (m, 2H, Ph), 7,58 (d, *J* = 5 Hz, 1H, tienil), 7,56 (t, *J* = 7 Hz, 2H, Ph), 7,25 (t, *J* = 5 Hz, 1H, tienil). RMN ¹³C (100 MHz): δ (ppm): 169,3 (C-3), 159,3 (C-9), 155,6 (C-10a), 149,5 (C-6a), 142,6 (C-tienil), 138,4 (C-4a), 136,1 (q, ²*J* = 33 Hz, C-7), 134,2 (C-6), 132,9 (C-Ph), 131,8 (C-Ph), 130,4 (C-Ph), 129,6 (C-Ph), 128,9 (C-Ph), 128,6 (C-tienil), 123,9 (C-Ph), 119,7 (q, ¹*J* = 274 Hz, CF₃), 115,1 (q, ³*J* = 5 Hz, C-8), 114,6 (C-5). RMN ¹⁹F (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm): - 60,81 (CF₃), - 130,55 , - 130,58 (BF₂). RMN ¹¹B (192 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1,11. IV (KBr): 3425, 3093, 1597, 1504, 678 cm⁻¹. Análise Elementar Calculada C₂₀H₁₁BF₅N₃OS: C, 53,72; H, 2,48; N, 9,40. Encontrado: C, 53,48; H, 2,48; N, 9,22.

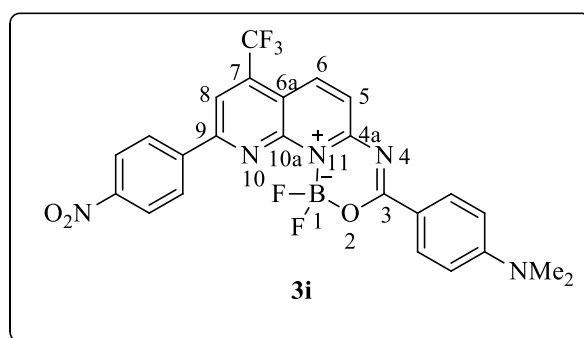
3-(4-(dimetilamino)fenil)-1,1-difluor-9-(4-metoxifenil)-7-(trifluormetil)-1H-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-a][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (3h)



Sólido vermelho, rendimento 60 %, pf 210 – 212 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,43 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-5), 8,41 – 8,38 (m, 4H, H-6 e Ph), 8,15 (s, 1H, H-8), 7,55 – 7,53 (m, 1H, Ph), 7,08 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 6,74 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 3,14 (s,

6H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz): δ (ppm): 168,8 (C-3), 162,7 (C-Ph), 159,4 (C-9), 158,6 (C-10a), 154,6 (C-Ph), 149,8 (C-6a), 137,4 (C-4a), 135,8 (q, ²J = 32 Hz, C-7), 133,1 (C-6), 129,9 (C-Ph), 129,1 (C-Ph), 123,6 (C-Ph), 120,9 (q, ¹J = 276 Hz, CF₃), 117,6 (C-Ph), 114,7 (C-8), 114,3 (C-Ph), 113,7 (C-Ph), 111,1 (C-5), 55,5 (OCH₃), 40,2 (CH₃). RMN ¹⁹F (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm): - 60,71 (CF₃), - 132,04, -132,05 (BF₂). RMN ¹¹B (192 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1,02. IV (KBr): 3425, 2916, 1597, 1473, 1357, 833 cm⁻¹.

3-(4-(dimetilamino)fenil)-1,1-difluor-9-(4-nitrofenil)-7-(trifluormetil)-1H-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-a][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (3i)



Sólido vermelho, rendimento 51 %, pf 303 – 305 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,60 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H-5 e H-6), 8,41 – 8,38 (m, 5H, Ph), 8,25 (s, 1H, H-8), 7,52 (d, *J* = 9 Hz, 1H, Ph), 6,77 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ph), 3,17 (s, 6H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz): δ (ppm): 166,8 (C-3), 158,1 (C-Ph), 157,3 (C-9), 157,0 (C-10a), 155,8 (C-Ph), 153,6 (C-Ph) 149,2 (C-6a), 143,6 (C-4a), 134,8 (C-7), 130,6 (C-6), 129,7 (C-Ph), 129,4 (C-Ph), 124,5 (C-Ph), 119,8 (C-Ph), 118,7 (C-Ph), 114,6 (C-8), 111,1 (C-5), 43,2 (CH₃).

RMN ¹⁹F (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm): - 60,55 (CF₃), - 132,29, - 132,31 (BF₂). RMN ¹¹B (192 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1,04. IV (KBr): 3412, 2946, 1606, 1522, 1365, 926 cm⁻¹.

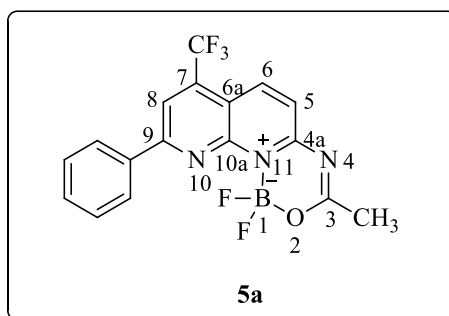
6.3.5 Síntese de 2-acetilamino-7-arila(heteroarila)-5-trifluormetil-1,8-naftiridinas (4a-d)

A um balão de 25 mL de uma boca, contendo 2-amino-1,8-naftiridinas **1** (2 mmol) foi adicionado 5 mL de anidrido acético. O sistema reacional foi refluxado à temperatura de 140 °C por 4 horas. Após este tempo, resfriou-se o sistema e os sólidos foram filtrados a pressão reduzida e lavados com água gelada, fornecendo os produtos com rendimentos de 82 – 93 %.¹⁸

6.3.6 Síntese de 1,1-difluor-3-metil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (5a-d)

Em um balão de 100 mL de uma boca, adicionou-se $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6,0 mL) a uma solução de 2-acetilamino-7-arila(heteroarila)-5-trifluormetil-1,8-naftiridinas (3 mmol) e trietilamina anidra (4,5 mL) em clorofórmio anidro (60 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 24 h. Após o fim do tempo reacional, a mistura foi extraída com diclorometano (3x 20 mL) e água (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, e o solvente foi evaporado. O produtos brutos foram purificado por coluna cromatográfica de sílica usando diclorometano como eluente. Os produtos **5** foram obtidos como sólidos em rendimentos de 60 – 66 %.

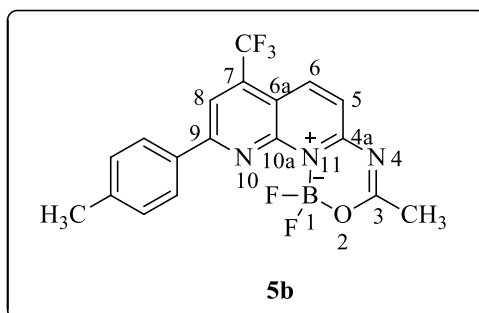
1,1-difluor-3-metil-9-fenil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (5a)



Sólido amarelo, rendimento 60 %, pf 228 – 230 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,59 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6), 8,38 (d, $J = 8$ Hz 2H, H- Ph), 8,31 (s, 1H, H-8), 7,59 – 7,57 (m, 3H, Ph), 7,44 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-5), 2,47 (s, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz,): δ (ppm): 176,6 (C-3), 160,5 (C-9), 158,6 (C-10a), 149,2 (C-6a), 136,4 (C-Ph), 136,1 (C-7), 131,9 (C-6), 129,4 (C-Ph), 128,3 (C-Ph), 123,6 (C-Ph), 122,6 (q, $J = 275$ Hz, CF_3), 115,9 (C-4), 114,8 (C-8) 24,2 (CH_3). RMN ^{19}F (564 MHz, CDCl_3): δ (ppm): - 60,59 (CF_3), - 129,81, -129,84 (BF_2). RMN ^{11}B (192 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 0,76. RMN ^{15}N (61 MHz, CDCl_3): δ 297,13 (N-10), 208,64 (N-4), 189,06 (N-11).

Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BF}_5\text{N}_3\text{O}$: C, 53,86; H, 2,92; N, 11,08. Encontrado: C, 53,98; H, 3,02; N, 11,14.

1,1-difluor-3-metil-9-(*p*-tolil)-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (5b)

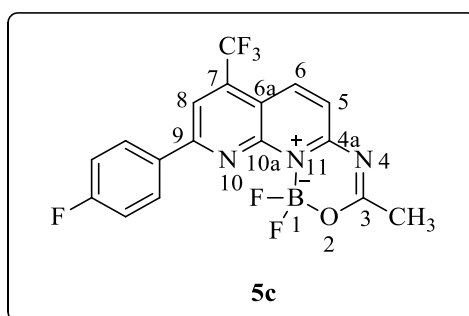


Sólido amarelo, rendimento 61 %, pf 249 – 252 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,59 (dd, *J* = 9 Hz, ²*J* = 2 Hz, 1H, H-6), 8,31 (m, 3H, H-8 e H-), 7,45 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-5), 7,39 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-Ph), 2,48 (s, 3H, CH₃), 2,47 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 176,4 (C-3), 160,6 (C-9 e C-10a), 158,7 (C-4a), 149,2 (C-6a), 138,9 (Ph), 135,9 (q, ²*J* = 31 Hz, C-7), 133,5 (Ph), 130,1 (Ph), 128,4 (C-6), 123,3 (Ph), 122,5 (q, ¹*J* = 275 Hz, CF₃), 115,7 (C-8), 114,6 (C-5) 24,1 (CH₃), 21,5 (CH₃).

RMN ¹⁹F (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm): - 60,66 (CF₃), - 130,02, -130,05 (BF₂). RMN ¹¹B (192 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0,75. RMN ¹⁵N (61 MHz, CDCl₃): δ 295,53 (N-10), 208,90 (N-4), 189,34 (N-11).

Análise Elementar Calculada para C₁₈H₁₃BF₅N₃O: C, 54,99; H, 3,33; N, 10,69. Encontrado: C, 55,07; H, 3,37; N, 11,00.

1,1-difluor-3-metil-9-(4-fluorfenil)-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (5c)

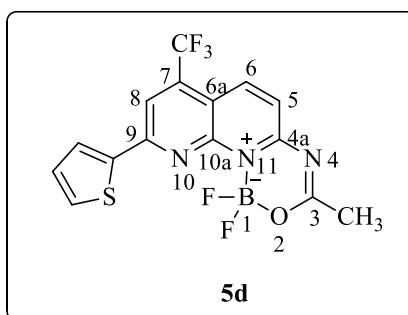


Sólido amarelo, rendimento 60 %, pf 183 – 185 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,61 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-6), 8,44 – 8,42 (m, 2H, H-Ph), 8,27 (s, 1H, H-8), 7,46 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-5), 7,30 – 7,26 (m, 2H, H-Ph), 2,49 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz): δ (ppm): 176,6 (C-3), 160,5 (C-9 e C-10a), 158,7 (C-4a), 149,2 (C-6a), 138,9 (C-Ph), 136,1 (q, ²*J* = 31 Hz, C-7), 131,9 (C-6), 129,4 (C-Ph), 128,3 (C-Ph), 123,5 (C-Ph), 122,6 (q, ¹*J* = 275 Hz, CF₃),

115,9 (C-8), 114,8 (C-5) 24,6 (CH₃). RMN ¹⁹F (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm): - 60,65 (CF₃), - 107,44 (F-C₆H₄) -130,02, -130,05 (BF₂). RMN ¹¹B (192 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0,75. RMN ¹⁵N (61 MHz, CDCl₃): δ 272,72 (N-10), 208,94 (N-4), 189,21 (N-11).

Análise Elementar Calculada para C₁₇H₁₀BF₆N₃O: C, 51,42; H, 2,54; N, 10,58. Encontrado: C, 51,07; H, 2,37; N, 10,67.

1,1-difluor-3-metil-9-(2-tienil)-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (5d)



Sólido amarelo, rendimento 66 %, pf 207 – 209 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,52 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-6), 8,07 (s, 1H, H-8), 8,00 (dd, *J* = 1 Hz, *J* = 4 Hz, 1H-tienila), 7,65 (dd, *J* = 1 Hz, *J* = 5 Hz, 1H-tienila), 7,39 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-6), 2,46 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz): δ (ppm): 176,4 (C-3), 158,9 (C-9 e C-10a), 155,7 (C-4a), 149,3 (C-6a), 142,5 (C-tienila), 138,7 (C-4a), 136,4 (q, ²*J* = 32 Hz, C-7), 132,9 (C-6), 129,7 (C-tienila), 128,8 (C-tienila), 122,9 (C-tienila), 124,2 (q, *J* = 275 Hz, CF₃), 115,3 (q, ³*J* = 5 Hz, C-8), 114,5 (C-5) 23,9 (CH₃). RMN ¹⁹F (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm): - 60,83 (CF₃), -130,15, -130,18 (BF₂). RMN ¹¹B (192 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0,64. RMN ¹⁵N (61 MHz, CDCl₃): δ 288,65 (N-10), 208,60 (N-4), 188,57 (N-11).

Análise Elementar Calculada para C₁₅H₉BF₅N₃OS: C, 46,78; H, 2,81; N, 10,91. Encontrado: C, 47,01; H, 2,86; N, 10,84.

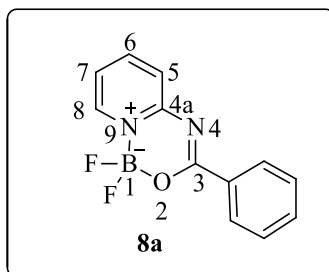
6.3.7 Síntese de *N*-piridinil e *N*-pirimidinil benzamidas

As derivadas *N*-benzamidas (**7** e **10**) foram obtidas através da reação da 2-aminopiridina ou 2-aminopirimidina com respectivos cloretos ácidos ou aldeídos, conforme procedimentos descritos na literatura.¹⁹

6.3.8 Síntese de 1,1-difluor-3-fenil-1*H*-pirido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (**8a-f**)

Em um balão de 100 mL de uma boca, adicionou-se BF₃·Et₂O (6,0 mL) a uma solução de *N*-piridinil benzamida (3 mmol) e trietilamina anidra (4,5 mL) em 60 mL de clorofórmio anidro e agitou-se à temperatura ambiente durante 24 h. Após o fim do tempo reacional, a mistura foi extraída com diclorometano (3x 20 mL) e água (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, e o solvente foi evaporado. Os produtos brutos foram purificado por coluna cromatográfica de sílica usando diclorometano como eluente. Os produtos **8** foram obtidos com rendimentos de 51 – 70 % .

1,1-difluor-3-fenil-1*H*-pirido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (**8a**)

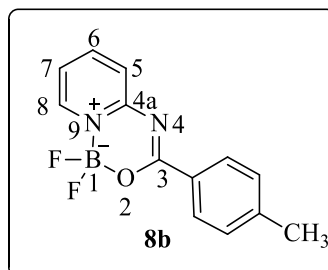


Sólido amarelo, rendimento 54 %, *mp* 144 – 145 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,37–8,35 (m, 3H, Ph e H-Py), 8,08 (t, *J* = 7 Hz, 1H-Py), 7,59 (t, *J* = 7 Hz, 1H-Py), 7,54 (d, *J* = 8Hz, 1H-Py), 7,48 (t, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 7,38 (t, *J* = 7Hz, 1H-Py). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165,7 (C-3), 154,6 (C-4a), 143,8 (C-Py), 138,6 (C-Py), 133,2 (C-Ph), 132,3 (C-Ph), 129,6 (C-Ph), 128,4 (C-Ph), 123,5 (C-Py), 120,5 (C-Py).

RMN ¹⁹F (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm): - 138,48 – -138,55 (BF₂). RMN ¹¹B (192 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0,59 (t, *J* = 13 Hz).

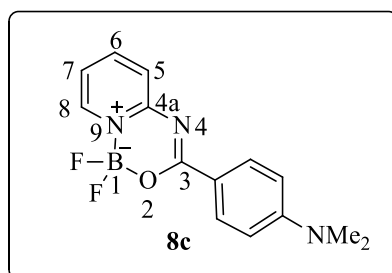
GC-MS EI, 70 (eV): *m/z* (int. rel.) 246 (78) [M]⁺, 245 (100) [M - H]⁺, 227 (5) [M - F]⁺, 169 (1) [M - C₆H₅]⁺. Análise Elementar Calculada para C₁₂H₉BF₂N₂O: C, 58,58; H, 3,69; N, 11,39. Encontro: C, 58,76; H, 3,92; N, 11,16.

1,1-difluor-3-(*p*-tolyl)-1*H*-pirido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (8b)



Sólido branco, rendimento 58 %, pf 184 – 186 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,36 (d, *J* = 5 Hz, 1H-Py), 8,26 (d, *J* = 8 Hz, 2H-Ph), 8,07 (t, *J* = 8 Hz, 1H-Py), 7,50 (d, *J* = 8 Hz, 1H-Py), 7,36 (t, *J* = 7 Hz, 1H-Py), 7,31 (d, *J* = 8 Hz, 2H-Ph), 2,46 (s, 3H-CH₃). RMN ¹³C (100 MHz): δ (ppm): 165,7 (C-3), 154,6 (C-4a), 144,2 (C-Py), 143,7 (C-Py), 138,5 (C-Py), 129,7 (C-Ph), 129,5 (C-Ph), 129,2 (C-Ph), 123,4 (C-Py), 120,3 (C-Py), 21,8 (C-CH₃). RMN ¹⁹F (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm): - 138,64 – -138,72 (BF₂). RMN ¹¹B (192 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0,56 (t, *J* = 13 Hz). GC-MS EI, 70 (eV): *m/z* (int. rel.) 259 (55) [M - H]⁺, 241 (6) [M - F]⁺, 91 (100) [M - C₆H₄BF₂N₂O]⁺. Análise Elementar Calculada para C₁₃H₁₁BF₂N₂O: C, 60,04; H, 4,26; N, 10,77. Encontrado: C, 58,98; H, 4,18; N, 10,59.

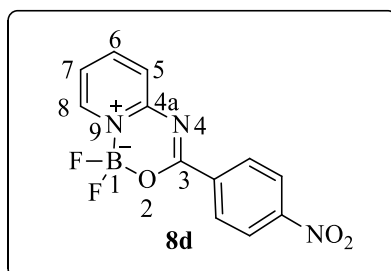
3-(4-(Dimetilamina)fenil)-1,1-difluor-1*H*-pirido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (8c)



Sólido amarelo, rendimento 52 %, pf 165 – 168 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,25–8,22 (m, 2H-Ph), 7,97 (t, *J* = 7 Hz, 1H-Py), 7,40 (d, *J* = 7 Hz, 1H-Py), 7,23 (t, *J* = 7 Hz, 1H-Ph), 6,70 (d, *J* = 8 Hz, 2H-Ph), 3,09 (s, 6H-CH₃). RMN ¹³C (100 MHz): δ (ppm): 166,1 (C-3), 155,2 (C-4a), 153,9 (C-Ph), 142,9 (C-Py), 138,1 (C-Py), 131,7 (C-Ph), 131,1 (C-Ph), 123,0 (C-Py), 118,8 (C-Py), 110,9 (C-Ph), 39,9 (C-CH₃). RMN ¹⁹F (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm): - 139,54 – -139,62 (BF₂). RMN ¹¹B (192 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0,51 (t, *J* = 13 Hz).

GC-MS EI, 70 (eV): m/z (int. rel.) 289 (81) $[M]^+$, 288 (58) $[M - H]^+$, 148 (100) $[M - C_6H_4BF_2N_2O]^+$. Análise Elementar Calculada para $C_{14}H_{14}BF_2N_3O$: C, 58,17; H, 4,88; N,14,54. Encontrado: C, 58,08; H, 4,70; N, 14,88.

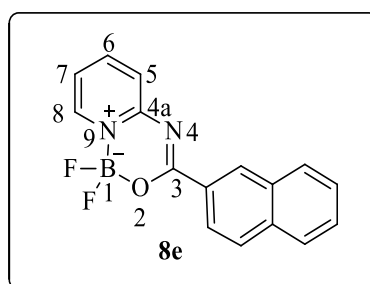
1,1-difluor-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (8d)



Sólido amarelo, rendimento 70 %, pf 198 – 200 °C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,54 (d, $J = 8$ Hz, 2H-Ph), 8,46 (m, 1H-Py), 8,34 (d, $J = 8$ Hz, 2H-Ph), 8,20 (t, $J = 7$ Hz, 1H-Py), 7,62 (d, $J = 8$ Hz, 1H-Py), 7,52 (t, $J = 7$ Hz, 1H-Py). RMN ^{13}C (100 MHz): δ (ppm): 163,2 (C-3), 153,9 (C-4a), 150,6 (C-Ph), 144,3 (C-Py), 139,1 (C-Py), 137,9 (C-Ph), 130,5 (C-Ph), 128,9 (C-Ph), 123,5 (C-Py), 121,7 (C-Py). RMN ^{19}F (564 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): -137,98 – -138,01 (BF_2). RMN ^{11}B (192 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 0,56 (t, $J = 13$ Hz).

GC-MS EI, 70 (eV): m/z (int. rel.) 291 (100) $[M]^+$, 272 (5) $[M - F]^+$, 150 (69) $[M - C_6H_4BF_2N_2O]^+$. Análise Elementar Calculada para $C_{12}H_8BF_2N_3O_3$: C, 49,53; H, 2,77; N,14,44. Encontrado: C, 49,53; H, 2,88; N, 14,25.

1,1-difluor-3-(naftalen-2-il)-1*H*-pirido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (8e)

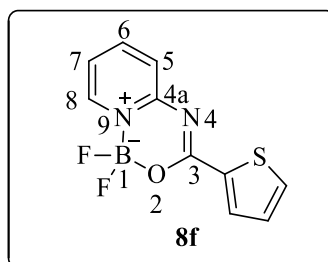


Sólido amarelo, rendimento 64 %, pf 200 – 202 °C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,94 (s, 1H-Naph), 8,41–8,38 (m, 2H-Py e Naph), 8,13 (t, $J = 7$ Hz, 1H-Py), 8,02 (d, $J = 7$ Hz, 1H-Py), 7,92 (t, $J = 7$ Hz, 1H-Naph), 7,64–7,65 (m, 1H-Naph), 7,43 (t, $J = 7$ Hz, 1H-Py). RMN ^{13}C (100 MHz): δ (ppm): 165,6 (C-3), 154,5 (C-4a), 143,9 (C-Py), 138,7 (C-Py), 135,8 (C-Naph), 132,6 (C-Naph), 131,3 (C-Naph), 129,6 (C-Naph), 128,5 (C-Naph) 128,1 (C-Naph), 127,9 (C-Naph), 126,7 (C-Naph), 125,1 (C-Naph), 123,6 (C-Py), 120,7 (C-Py). RMN

^{19}F (564 MHz, CDCl_3): δ (ppm): - 138,49 – -138,57 (BF_2). RMN ^{11}B (192 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 0,64 (t, $J = 13$ Hz).

GC-MS EI, 70 (eV): m/z (int. rel.) 296 (32) $[\text{M}]^+$, 127 (100) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_4\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}]^+$. Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_3$: C, 64,91; H, 3,74; N,9,46. Encontrado: C, 64,72; H, 3,70; N, 9,88.

1,1-difluor-3-(tiofen-2-il)-1*H*-pirido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (8f)



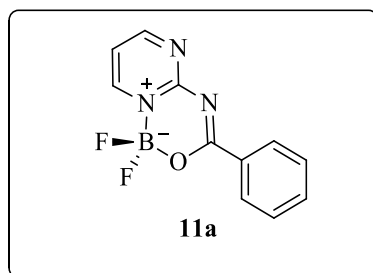
Sólido amarelo, rendimento 51 %, pf 142 – 145 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,33 (s, 1H-Py), 8,07–8,03 (m, 2H-Py e tienila), 7,64 (d, $J = 5$ Hz, 1H-tienila), 7,46 (d, $J = 8$ Hz, 1H-Py), 7,35 (t, $J = 7$ Hz, 1H-Py), 7,15 (t, $J = 4$ Hz, 1H-tienila). RMN ^{13}C (100 MHz): δ (ppm): 161,8 (C-3), 154,5 (C-4a), 143,7 (C-Py), 138,7 (C-Py), 136,7 (C-tienila), 133,8 (C-tienila), 133,7 (C-tienila), 128,4 (C-tienila), 123,2 (C-Py), 120,2 (C-Py). RMN ^{19}F (564 MHz, CDCl_3): δ (ppm): - 139,01 – -139,09 (BF_2). RMN ^{11}B (192 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 0,37 (t, $J = 13$ Hz).

GC-MS EI, 70 (eV): m/z (int. rel.) 252 (68) $[\text{M}]^+$, 233 (5) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 111 (100) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_4\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}]^+$. Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_3$: C, 47,63; H, 2,80; N, 11,11. Encontrado: C, 47,95; H, 2,75; N, 11,01.

6.3.9 Síntese de 1,1-difluor-3-(aril/heteroaril)-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (11a-f)

Em um balão de 100 mL de uma boca, adicionou-se $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6,0 mL) a uma solução das *N*-pirimidinil benzamidas (3 mmol) e trietilamina anidra (4,5 mL) em 60 mL de clorofórmio anidro e agitou-se à temperatura ambiente durante 24 h. Após o fim do tempo reacional, a mistura foi extraída com diclorometano (3x 20 mL) e água (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, e o solvente foi evaporado. Os produtos brutos foram purificados por coluna cromatográfica de sílica usando diclorometano como eluente. Os produtos **11** foram obtidos com rendimentos de 50 - 68 %.

1,1-difluor-3-(fenil)-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (11a)

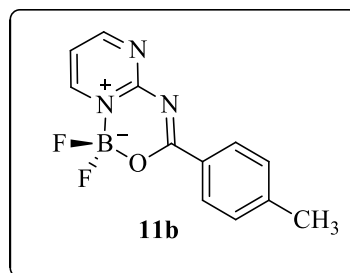


Sólido amarelo, rendimento 58 %, *mp* 173 – 175 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,20 (dd, $J = 5, 2$ Hz, 1H- H-Pyr), 8,65 (d, $J = 6$ Hz, 1H- H-Pyr), 8,47 (d, $J = 8$ Hz, 2H- Ph), 7,67 (t, $J = 7$ Hz, 1H- Ph), 7,53 (t, $J = 8$ Hz, 2H- Ph), 7,45 (t, $J = 5$ Hz, 1H- H-Pyr). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 170,1, 166,1, 158,2, 147,9, 134,4, 130,4, 128,6, 116,8. RMN ^{19}F (564 MHz, CDCl_3): δ (ppm): -137,19 – -137,25 (BF_2). RMN ^{11}B (192 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 0,86 ($J = 13$ Hz).

GC-MS (EI, 70 (eV): *m/z* (rel.int.) 247 (70) $[\text{M}]^+$, 246 (53) $[\text{M} - \text{H}]^+$, 228 (3) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 170 (5) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5]^+$, 105 (100) $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_3\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}]^+$.

Anal. Calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}$: C, 53,49; H, 3,26; N, 17,01. Encontrado: C, 53,32; H, 3,20; N, 16,70.

1,1-difluor-3-(*p*-tolil)-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (11b)



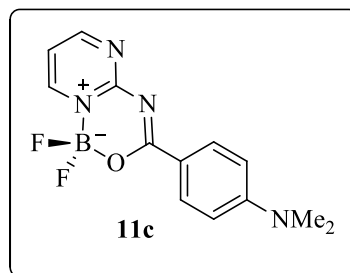
Sólido branco, rendimento 54 %, pf 174 – 177 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,15 (s, 1H- H-Pyr), 8,61 (d, *J* = 5 Hz, 1H- H-Pyr), 8,34 (d, *J* = 8 Hz, 2H- Ph), 7,40 (t, *J* = 5 Hz, 1H- H-Pyr), 7,32 (d, *J* = 8 Hz, 2H- Ph), 2,43 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 170,2, 165,9, 158,3, 147,7, 145,5, 130,4, 129,3, 116,4, 21,8. RMN ¹⁹F (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm): -137,40 – -137,47 (BF₂). RMN ¹¹B (192 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0,82 (*J* = 13 Hz).

GC-MS (EI, 70 (eV): *m/z* (rel.int.) 261 (52) [M]⁺, 119 (100) [M – C₄H₃BF₂N₂O]⁺.

Anal. Calcd. para C₁₂H₁₀BF₂N₃O: C, 55,21; H, 3,86; N, 16,10. Encontrado: C, 55,36; H, 3,96; N, 15,60.

3-(4-(dimetilamina)fenil)-1,1-difluor-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (11c)

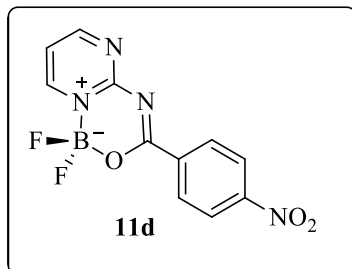


Sólido verde, rendimento 56 %, pf 184 – 186 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,04 (dd, *J* = 5, 3 Hz, 1H- H-Pyr), 8,49 (d, *J* = 5 Hz, 1H-H- Pyr), 8,32 (d, *J* = 9 Hz, 2H- Ph), 7,22 (t, *J* = 5 Hz, 1H-H-Pyr), 6,70 (d, *J* = 8 Hz, 2H- Ph), 3,11 (s, 6H, 2CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 169,9, 165,6, 158,3, 154,6, 147,4, 132,8, 117,8, 114,8, 110,9, 40,0. RMN ¹⁹F (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm): -138,80 – - 138,86 (BF₂). RMN ¹¹B (192 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0,74 (*J* = 13 Hz).

GC-MS (EI, 70 (eV): *m/z* (rel.int.) 290 (77) [M]⁺, 289 (139) [M – H]⁺, 148 (100) [M – C₄H₃BF₂N₂O]⁺.

Anal. Calcd. para C₁₃H₁₃BF₂N₄O: C, 53,83; H, 4,52; N, 19,31. Encontrado: C, 53,98; H, 4,82; N, 18,94.

1,1-difluor-3-(4-nitrofenil)-1H-pirimido[1,2-c][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide
(11d)



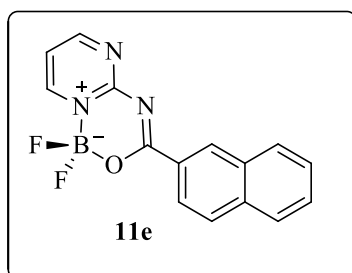
Sólido amarelo, rendimento 68 %, pf 203 – 206 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,26 (dd, *J* = 5, 3 Hz, 1H- H-Pyr), 8,71 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1H-H- Pyr), 8,63 (d, *J* = 9 Hz, 2H- Ph), 8,36 (d, *J* = 9 Hz, 2H-Ph), 7,55 (t, *J* = 5 Hz, 1H-H- Pyr).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 167,8, 166,2, 157,9, 151,3, 148,2, 137,2, 131,2, 123,6, 117,7. RMN ¹⁹F (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm): -136,38 – -136,44 (BF₂). RMN ¹¹B (192 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0,89 (*J* = 13 Hz).

GC-MS (EI, 70 (eV): *m/z* (rel.int.) 292 (88) [M]⁺, 150 (66) [M – C₄H₃BF₂N₂O]⁺.

Anal. Calcd. para C₁₁H₇BF₂N₄O₃: C, 45,24; H, 2,42; N, 19,19. Encontrado: C, 45,58; H, 2,42; N, 19,49.

1,1-difluor-3-(naftalen-2-il)-1H-pirimido[1,2-c][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide
(11e)

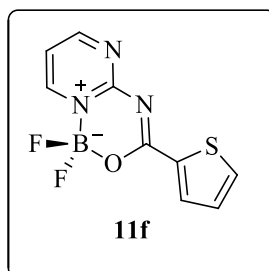


Sólido amarelo, rendimento 66 %, pf 222 – 225 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,20 (dd, *J* = 5, 3 Hz, 1H-H-Pyr), 9,09 (s, 1H-naftil), 8,67 (d, *J* = 5 Hz, 1H-H- Pyr), 8,47 (d, *J* = 8 Hz, 1H- naftil), 8,04 (d, *J* = 8 Hz, 1H- naftil), 7,98 – 7,91 (m, 2H- naftil), 7,65 (t, *J* = 7 Hz, 1H- naftil), 7,59 (t, *J* = 7 Hz, 1H- naftil), 7,42 (t, *J* = 5 Hz, 1H-H- Pyr). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 170,3, 165,7, 158,4, 147,8, 136,4, 132,7, 132,7, 129,8, 128,9, 128,3, 127,8, 126,8, 125,4, 116,4. RMN ¹⁹F (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm): -137,28 – -137,33 (BF₂). RMN ¹¹B (192 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0,94 (*J* = 13 Hz).

GC-MS (EI, 70 (eV): m/z (rel.int.) 297 (39) $[M]^+$, 155 (100) $[M - C_4H_3BF_2N_2O]^+$.

Anal. Calcd. para $C_{15}H_{10}BF_2N_3O$: C, 60,65; H, 3,39; N, 14,14. Encontrado: C, 60,48; H, 3,49; N, 13,68.

1,1-difluor-3-(tiofen-2-il)-1H-pirimido[1,2-c][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (11f)



Sólido amarelo, rendimento 50 %, pf 210 – 212 °C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,16 (dd, $J = 5, 3$ Hz, 1H- H-Pyr), 8,61 (d, $J = 6$ Hz, 1H- H-Pyr), 8,19 (dd, $J = 4, 2$ Hz, 1H-tienila), 7,77 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 1H-tienila), 7,41 – 7,40 (m, 1H-H-Pyr), 7,24 – 7,21 (m, 1H-tienila). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 165,9, 158,0, 147,9, 136,3, 135,9, 135,5, 128,7, 1163.

RMN ^{19}F (564 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): -137,85 – -137,90 (BF_2). RMN ^{11}B (192 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 0,68 ($J = 13$ Hz).

GC-MS (EI, 70 (eV): m/z (rel.int.) 253 (67) $[M]^+$, 111 (100) $[M - C_4H_3BF_2N_2O]^+$.

Anal. Calcd. para $C_9H_6BF_2N_3OS$: C, 42,72; H, 2,39; N, 16,61. Calculado: C,42,92; H, 2,41; N, 16,32.

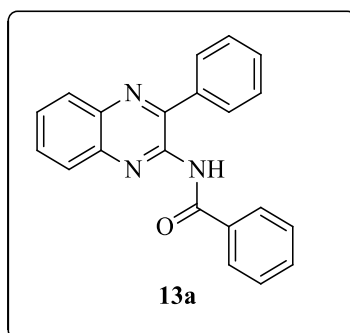
6.3.10 Síntese de 3-fenil-2-aminoquinoxalinas (12)

A um balão de 25 mL foram adicionados 5 mmol de 1,2-fenilenodiamina, 6 mmol do respectivo aldeído e 250 mg de peneira molecular em 5 mL de DMF. A mistura reacional foi agitada e aquecida a 80°C por 2 horas. Após este período foi adicionado sobre a mistura reacional 6 mmol de cianeto de sódio, a qual permaneceu sobre agitação magnética por mais 4 horas à 80°C. Após o arrefecimento do sistema, a mistura foi concentrada e reduzida no rotaevaporador. Os produtos brutos foram purificados em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura hexano/acetato, e os compostos 3-fenil 2-aminoquinoxalinas foram obtidos em rendimentos de 60 -93 %.

6.3.11 Síntese de *N*-(3-fenilquinoxalin-2-il)benzamidás (13a-f)

A um balão de 50 mL de uma boca munido de condensador de refluxo, contendo uma solução de 3-fenil-2-aminoquinoxalinas (**12**) (5 mmol) e trietilamina (5 mmol) em clorofórmio (25 mL) foi adicionado lentamente o respectivo cloreto de benzoíla (6 mmol). A mistura permaneceu sob agitação magnética por 24 horas à temperatura de refluxo. Após este tempo, a mistura foi extraída com diclorometano (3x 20 ml) e água (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, e o solvente foi evaporado. O produto em bruto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica usando diclorometano como eluente. Os produtos **13a-f** foram obtidos como sólidos em rendimentos de 62 – 82 %.

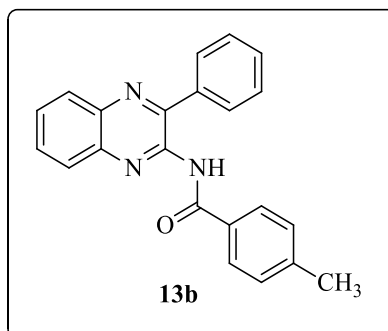
N-(3-fenilquinoxalin-2-il)benzamide (**13a**)



Sólido amarelo, rendimento 70 %, pf 115 – 118 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H-Ar), 7,73 – 7,70 (m, 2H-Ar), 7,68 – 7,63 (m, 2H-Ar), 7,56 – 7,52 (m, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,46 – 7,30 (m, 7H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 168,7, 153,6, 141,5, 134,6, 134,3, 132,8, 131,9, 130,6, 130,3, 129,4, 128,8, 128,5, 126,9, 125,1, 124,9, 119,8, 113,1.

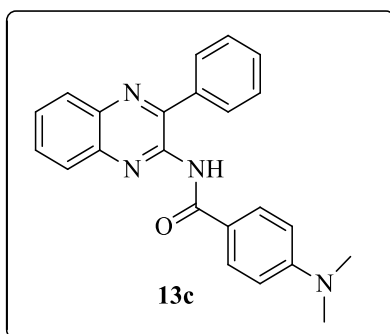
Anal. Calcd. para C₂₁H₁₅N₃O: C, 77,52; H, 4,65; N, 12,91. Encontrado: C, 77,79; H, 4,82; N, 12,70.

4-metil-N-(3-fenilquinoxalin-2-il)benzamida (13b)



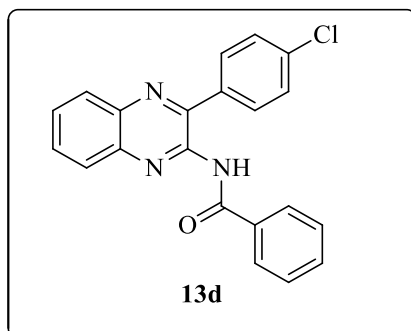
Sólido branco, rendimento 82 %, pf 117 – 120 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,93 (d, $J = 8$ Hz, 1H-Ar), 7,64 – 7,70 (m, 4H- Ar), 7,31 – 7,41 (m, 6H- Ar), 7,18 – 7,20 (m, 2H-Ar), 2,39 (s, 3H, CH_3).). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 168,6, 164,7, 153,7, 145,8, 142,4, 140,6 130,8, 130,2, 129,6, 129,3, 128,9, 128,5, 126,9, 124,8, 124,6, 119,9, 112,9, 21,8. Anal. Calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$: C, 77,86; H, 5,05; N, 12,38; Encontrado: C, 77,60; H, 4,95; N, 12,01.

4-(dimetilamina)-N-(3-fenilquinoxalin-2-il)benzamida (13c)



Sólido marrom, rendimento 62 %, pf 141 – 144 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,01 – 7,99 (m, 3H-Ar), 7,79 – 7,77 (m, 2H-Ar), 7,66 – 7,62 (m, 1H-Ar), 7,56 – 7,54 (m, 3H-Ar), 7,50 – 7,48 (m, 2H-Ar), 7,38 – 7,35 (m, 1H-Ar), 7,29 – 7,28 (m, 1H-Ar), 6,70 – 6,67 (m, 3H-Ar), 3,09 (s, 6H- CH_3).). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 163,5, 154,1, 150,6, 145,1, 140,4, 136,1, 135,1, 132,6, 131,9, 130,5, 129,9, 129,6, 129,1, 125,5, 124,8, 115,4, 110,8, 40,1. Anal. Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$: C, 74,98; H, 5,47; N, 15,21. Encontrado: C, 74,96; H, 5,50; N, 15,02.

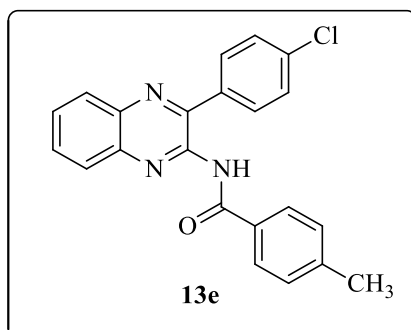
***N*-(3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)benzamida (13d)**



Sólido branco, rendimento 64 %, pf 158 – 160 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,96 (d, *J* = 8 Hz, 1H-Ar), 7,77 – 7,73 (m, 2H-Ar), 7,67 – 7,55 (m, 3H-Ar), 7,52 – 7,38 (m, 4H-Ar), 7,40 – 7,29 (m, 3H-Ar). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 168,2, 152,2, 135,4, 135,1, 134,1, 133,3, 132,1, 131,5, 130,8, 130,7, 129,2, 129,1, 128,9, 125,7, 125,5, 119,5, 113,2.

Anal. Calcd. para C₂₁H₁₄ClN₃O : C, 70,10; H, 3,92; N, 11,68; Encontrado: C, 69,78; H, 3,90; N, 11,40.

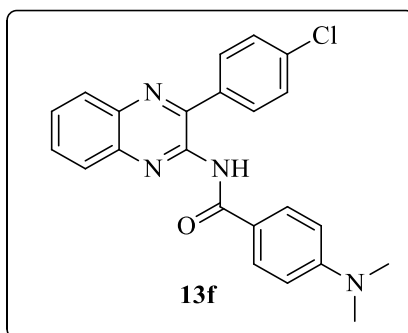
***N*-(3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)-4-metilbenzamida (13e)**



Sólido branco, rendimento 75 %, pf 163 – 165 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,92 (d, *J* = 8 Hz, 1H-Ar), 7,62 – 7,68 (m, 4H- Ar), 7,40 – 7,44 (m, 1H- Ar), 7,31 – 7,35 (m, 4H-Ar), 7,23 – 7,25 (m, 2H- Ar), 2,44 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): δ 168,4, 152,6, 146,2, 141,8, 136,5, 134,7, 130,9, 130,5, 129,8, 128,8, 128,2, 124,9, 124,7, 120,0, 112,9, 21,8.

Anal. Calcd. para C₂₂H₁₆ClN₃O : C, 70,68; H, 4,31; N, 11,24; Encontrado: C, 70,50; H, 4,25; N, 10,90;

***N*-(3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)-4-(dimetilamino)benzamida (13f)**

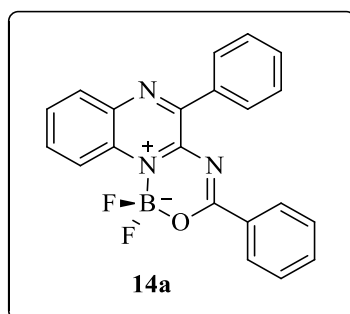


Sólido marrom, rendimento 62 %, pf 191 – 195 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,00 – 7,93 (m, 3H-Ar), 7,76 – 7,74 (m, 2H-Ar), 7,64 – 7,60 (m, 2H-Ar), 7,54 – 7,51 (m, 1H-Ar), 7,48 – 7,43 (m, 1H-Ar), 7,35 – 7,33 (m, 1H-Ar), 6,67 – 6,65 (m, 3H-Ar), 3,07 (s, 6H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 163,4, 154,1, 150,5, 132,6, 131,9, 131,20, 130,4, 129,8, 129,5, 129,1, 128,7, 125,5, 124,9, 116,49, 115,7, 110,8, 110,7, 40,0. Anal. Calcd. para C₂₃H₁₉ClN₄O: C, 68,57; H, 4,75; N, 13,91; Encontrado: C, 68,45; H, 4,60; N, 13,70.

6.3.12 Síntese de 1,1-difluor-3,5-difenil-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (14a-f)

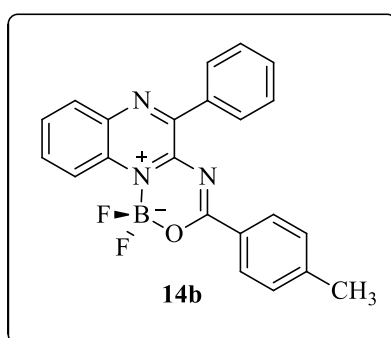
Em um balão de 100 mL de uma boca, adicionou-se BF₃·Et₂O (6,0 mL) a uma solução de *N*-(3-fenilquinoxalin-2-il)benzamidas (3 mmol) e trietilamina anidra (4,5 mL) em clorofórmio anidro (60 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 24 h. Após o fim do tempo reacional, a mistura foi extraída com diclorometano (3x 20 mL) e água (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, e o solvente foi evaporado. O produtos brutos foram purificado por coluna cromatográfica de sílica usando diclorometano como eluente. Os produtos **14a-f** foram obtidos como sólidos em rendimentos de 65 – 72 %.

1,1-difluor-3,5-difenil-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (14a)



Sólido amarelo, rendimento 68 %, pf 197 – 200 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,98 – 8,01 (m, 1H- Ar), 7,77 – 7,75 (m, 2H- Ar), 7,55 – 7,48 (m, 3H- Ar), 7,40 – 7,32 (m, 5H- Ar), 7,14 – 7,11 (m, 2H- Ar). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 169,1, 154,8, 147,5, 140,1, 136,0, 134,4, 132,3, 131,6, 130,8, 130,5, 130,3, 129,5, 128,7, 128,0, 122,2. RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -128,81 – -128,89. RMN ¹¹B (193 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,27. Anal. Calcd. para C₂₁H₁₄BF₂N₃O C, 67,59; H, 3,78; N, 11,26. Encontrado: C, 67,35; H, 3,68; N, 10,98.

1,1-difluor-5-fenil-3-(*p*-tolyl)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (14b)

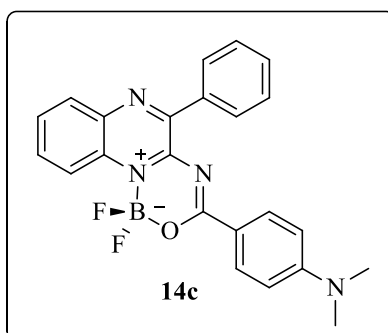


Sólido amarelo, rendimento 67 %, pf 226 – 228 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,54 (d, *J* = 8Hz, 1H- Ar), 8,21 – 8,14 (m, 4H- Ar), 7,85 – 7,82 (m, 1H- Ar), 7,78 – 7,75 (m, 1H- Ar), 7,59 – 7,57 (m, 3H- Ar), 7,28 (d, *J* = 8Hz, 1H- Ar), 2,44 (s, 3H-CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169,4, 154,9, 147,7, 145,7, 140,5, 136,3, 132,2, 130,9, 130,7, 130,4,

130,2, 129,5, 129,3, 127,9, 122,3, 21,9. RMN ^{19}F (565 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -129,06 – -129,17. RMN ^{11}B (193 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,25.

Anal. Calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}$: C, 68,24; H, 4,17; N, 10,86. Encontrado: C, 68,02; H, 4,13; N, 10,63.

3-(4-(dimetilamino)fenil)-1,1-difluor-5-fenil-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (14c)

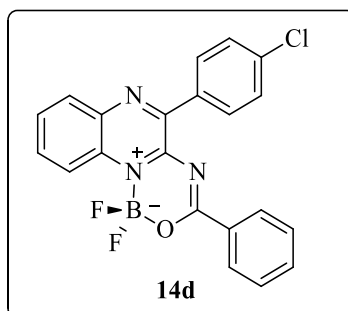


Sólido vermelho, rendimento 65 %, pf 239 – 242 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,43 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H- Ar), 8,30 – 8,28 (m, 4H- Ar), 8,07 (d, 8Hz, 1H- Ar), 7,70 – 7,68 (m, 2H- Ar), 7,65 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H- Ar) 6,88 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H- Ar), 6,72 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H- Ar), 3,13 (s, 6H, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168,7, 154,5, 151,7 147,9, 139,7, 132,9, 132,5, 132,5, 132,4, 130,5, 129,6, 129,5, 129,1, 128,0, 124,1, 121,5, 118,2, 40,3.

RMN ^{19}F (565 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -130,84 – -130,96. RMN ^{11}B (193 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,15 (t, $J = 13\text{Hz}$).

Anal. Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{BF}_2\text{N}_4\text{O}$: C, 66,37; H, 4,60; N, 13,46. Encontrado: C, 66,46; H, 4,58; N, 13,10.

5-(4-clorofenil)-1,1-difluor-3-fenil-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (14d)



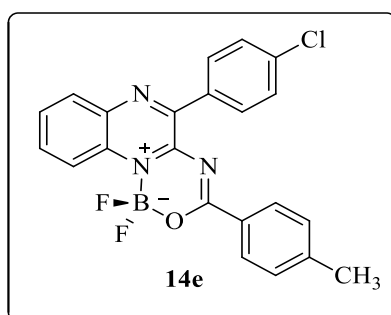
Sólido vermelho, rendimento 65 %, pf 239 – 242 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,51 – 8,49 (m, 2H- Ar), 8,40 – 8,32 (m, 2H- Ar), 8,27 – 8,26 (m, 1H- Ar), 8,25 – 8,23 (m, 2H- Ar), 8,14 – 8,12 (m, 1H- Ar), 7,97 – 7,94 (m, 1H- Ar), 7,91 – 7,88 (m, 1H- Ar), 7,63 – 7,61 (m, 1H- Ar).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166,7, 164,7, 153,4, 151,2, 146,5, 141,2, 137,0, 136,9, 135,8, 134,1, 133,1, 132,2, 131,2, 130,7, 128,5, 123,8, 123,5, 122,5.

RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -127,81 – -127,91. RMN ¹¹B (193 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,26

Anal. Calcd. para C₂₁H₁₃BClF₂N₃O: C, 61,88; H, 3,21; N, 10,31. Encontrado: C, 61,98; H, 3,04; N, 10,26.

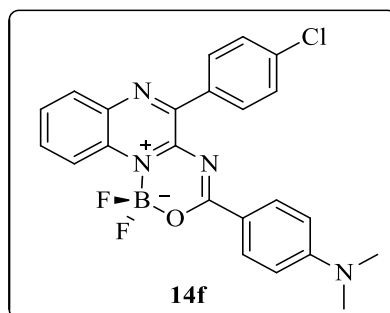
5-(4-clorofenil)-1,1-difluor-3-(*p*-tolyl)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (14e)



Sólido amarelo, rendimento 72 %, pf 191 – 194 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,54 (d, *J* = 8Hz, 1H- Ar), 8,21 – 8,17 (m, 2H- Ar), 8,16 – 8,14 (m, 3H- Ar), 7,86 – 7,83 (m, 1H- Ar), 7,81 – 7,76 (m, 1H- Ar), 7,56 (d, *J* = 8Hz, 2H- Ar), 7,32 (d, *J* = 8Hz, 2H- Ar), 2,46 (s, 3H-CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169,4, 153,5, 151,9, 147,4, 145,9, 140,2, 136,6, 134,5, 132,5, 132,3, 131,2, 130,5, 130,3, 129,6, 128,7, 128,3, 122,1, 21,9. RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -128,97 – -129,08. RMN ¹¹B (193 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,20.

Anal. Calcd. para C₂₂H₁₅BClF₂N₃O: C, 62,67; H, 3,59; N, 9,97. Encontrado: C, 62,45; H, 3,48; N, 10,01.

5-(4-clorofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1,1-difluor-1H-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-a]quinoxalin-11-ium-1-uide (14f)



Sólido vermelho, rendimento 70 %, pf 248 – 251 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,45 (d, *J* = 8Hz, 1H- Ar), 8,18 – 8,14 (m, 4H- Ar), 8,10 – 8,08 (m, 1H- Ar), 7,79 – 7,77 (m, 1H- Ar), 7,69 – 7,66 (m, 1H- Ar), 7,55 (d, *J* = 8Hz, 2H- Ar), 6,70 (d, *J* = 8Hz, 2H- Ar), 3,12 (s, 6H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169,2, 154,7, 153,7, 147,8, 139,3, 136,3, 134,9, 132,9, 132,2, 131,9, 131,6, 130,1, 128,3, 128,1, 121,7, 118,0, 111,3, 40,2. RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -130,73 – -130,81. RMN ¹¹B (193 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,09. Anal. Calcd. para C₂₃H₁₈BClF₂N₄O: C, 61,30; H, 4,03; N, 12,43. Encontrado: C, 61,01; H, 3,98; N, 12,32.

Anexo I

Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{19}F e ^{11}B dos compostos obtidos neste trabalho

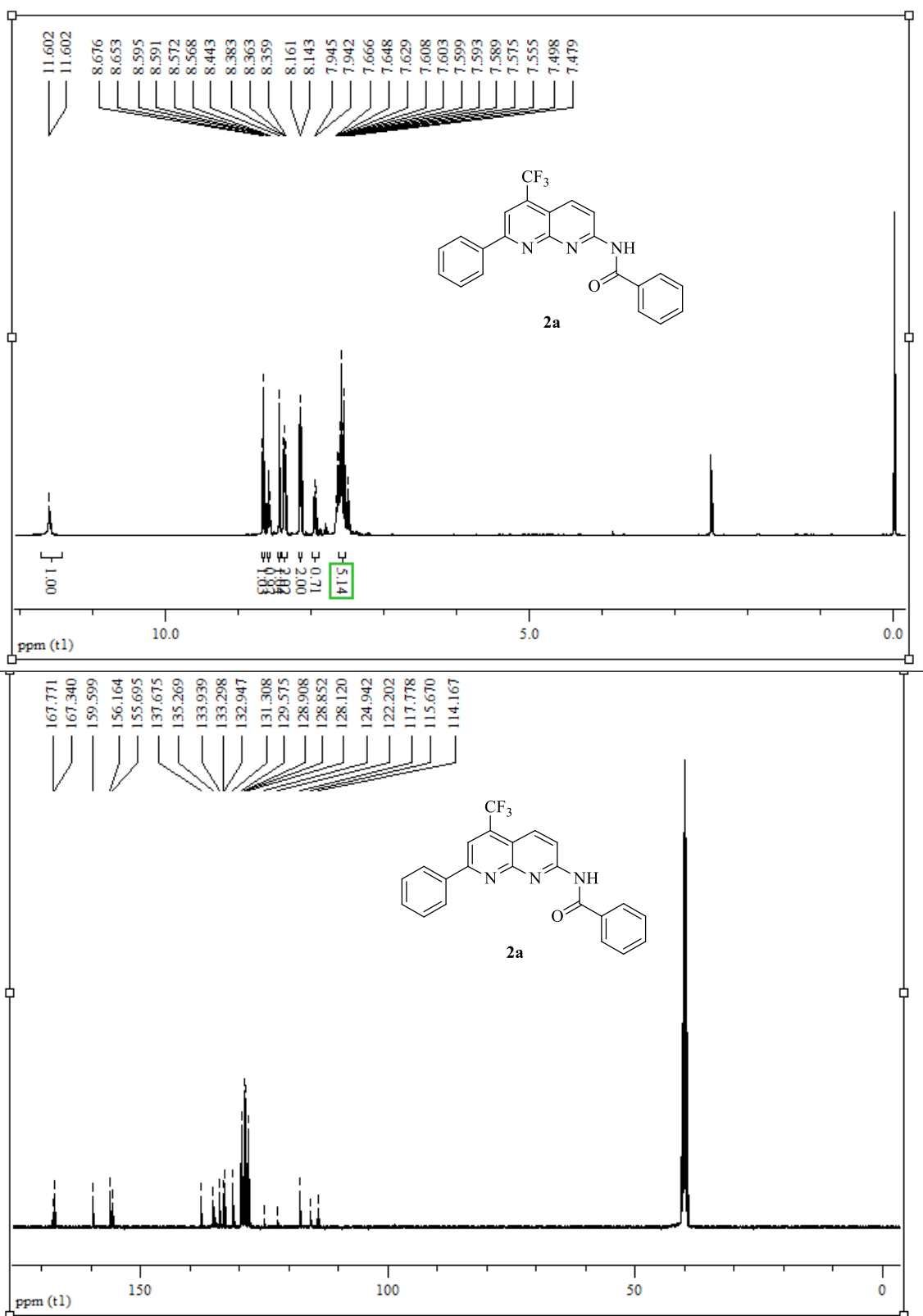


Figura 1. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de *N*-(7-fenil-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida (**2a**) realizados em $\text{DMSO-}d_6$.

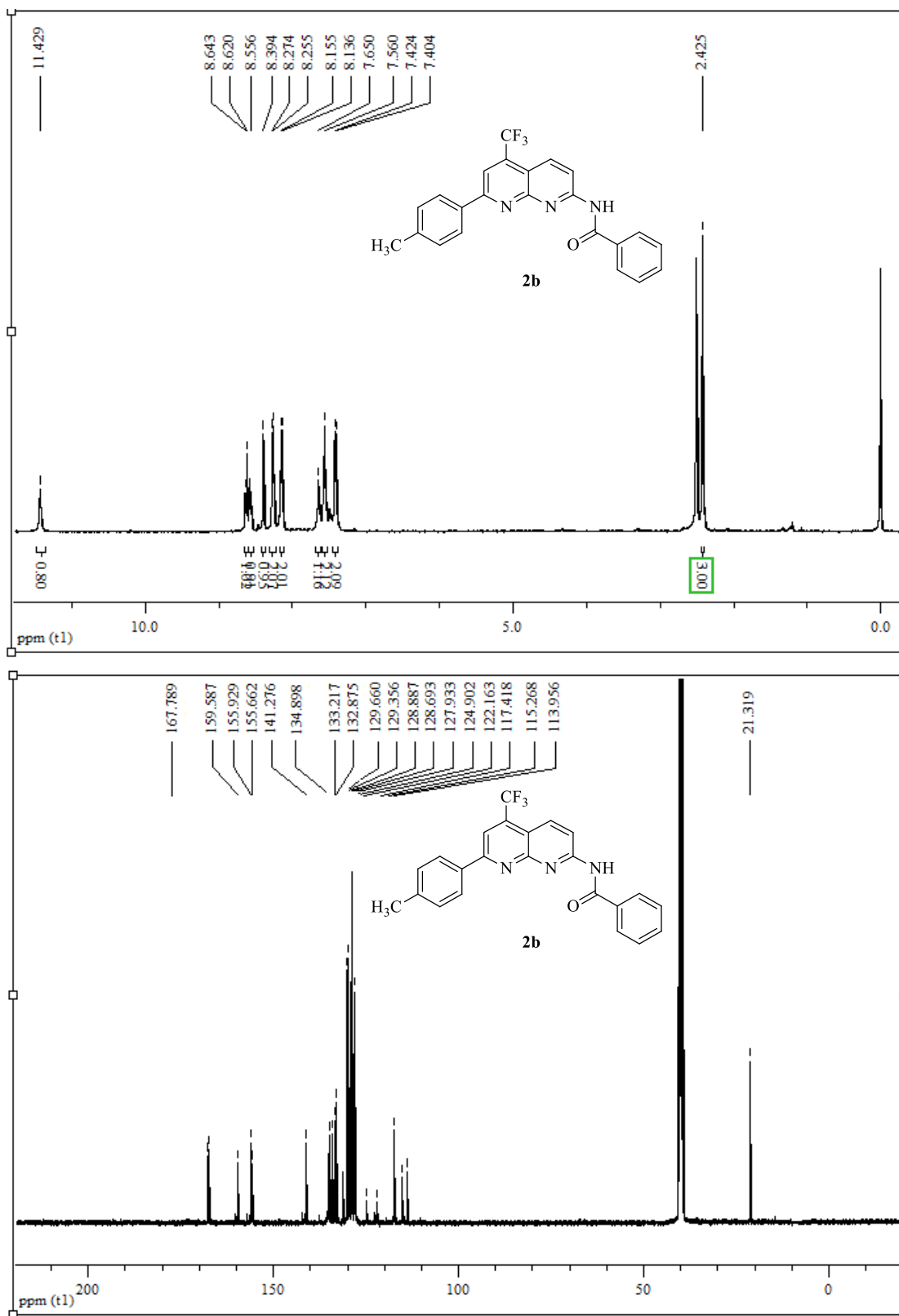


Figura 2. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de *N*-(7-(*p*-tolil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida (**2b**) realizados em $\text{DMSO-}d_6$.



Figura 3. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de *N*-(7-(4-fluorfenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida (**2c**) realizados em $\text{DMSO-}d_6$.

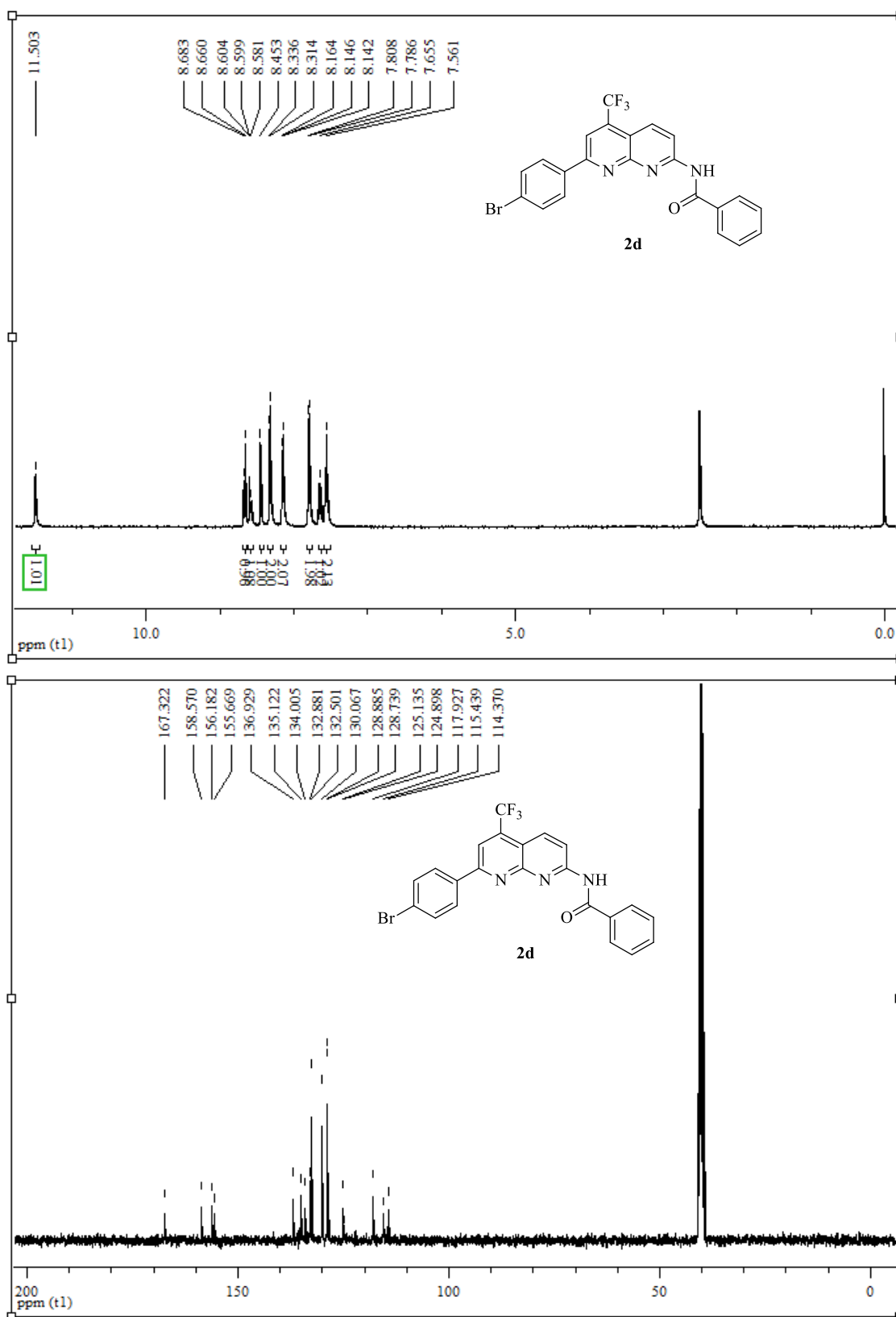


Figura 4. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de *N*-(7-(4-bromofenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida (**2d**) realizados em $\text{DMSO-}d_6$.

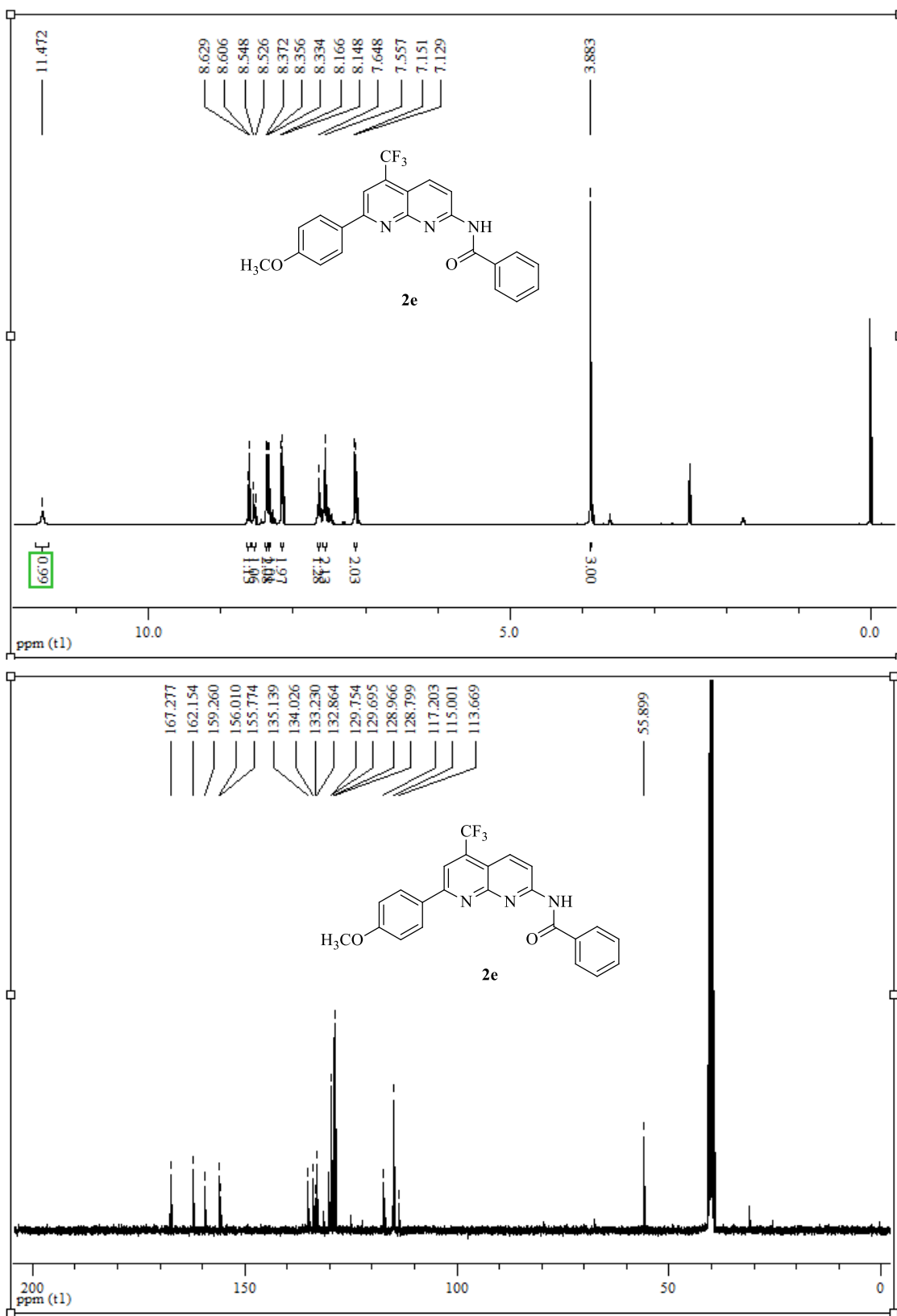


Figura 5. Espectro de RMN ¹H e ¹³C de *N*-(7-(4-metoxifenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida (**2e**) realizados em DMSO-*d*₆.

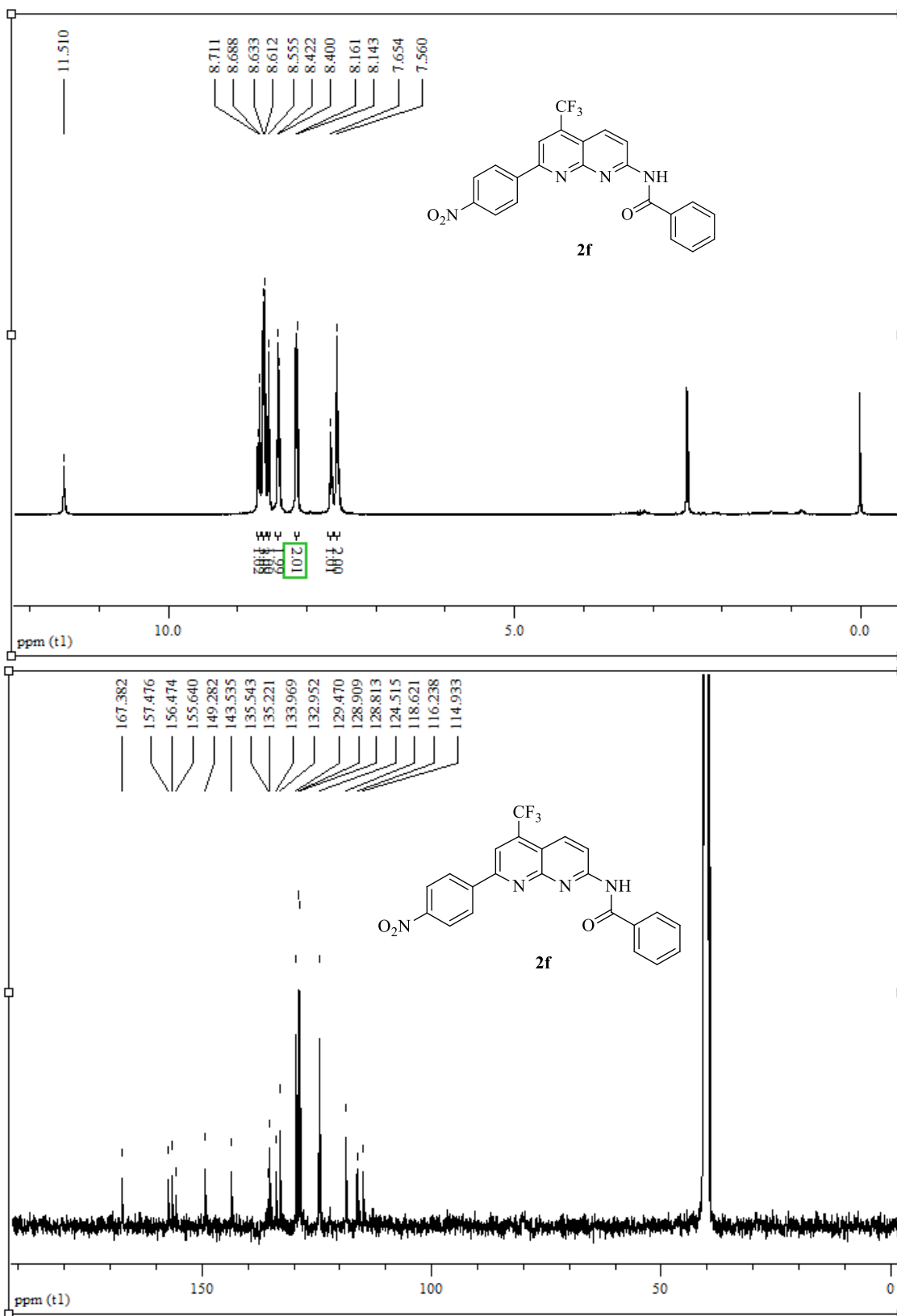


Figura 6. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de *N*-(7-(4-nitrofenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida (**2f**) realizados em $\text{DMSO-}d_6$.

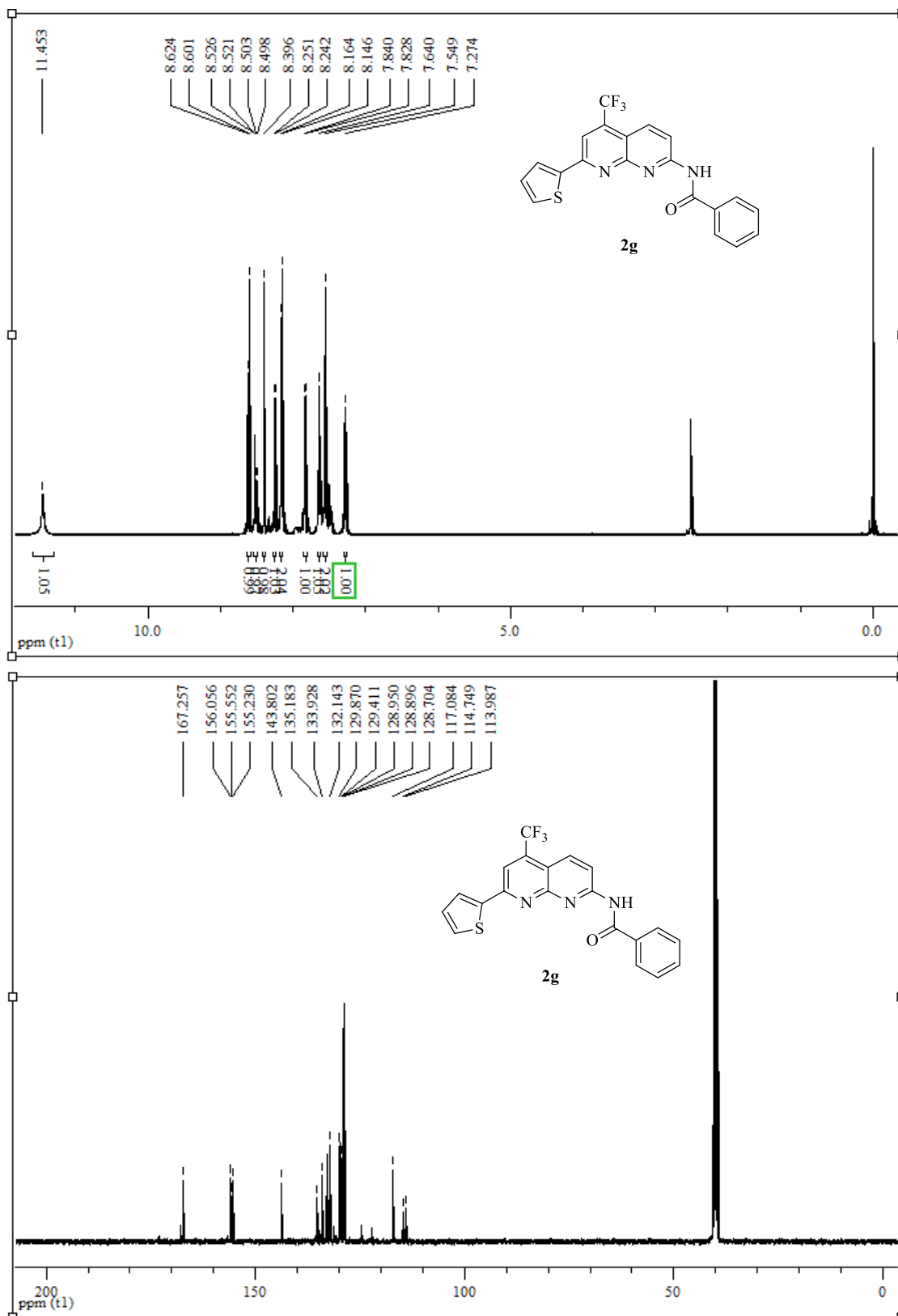


Figura 7. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de *N*-(7-(2-tienil)-5-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida (**2g**) realizados em $\text{DMSO-}d_6$.

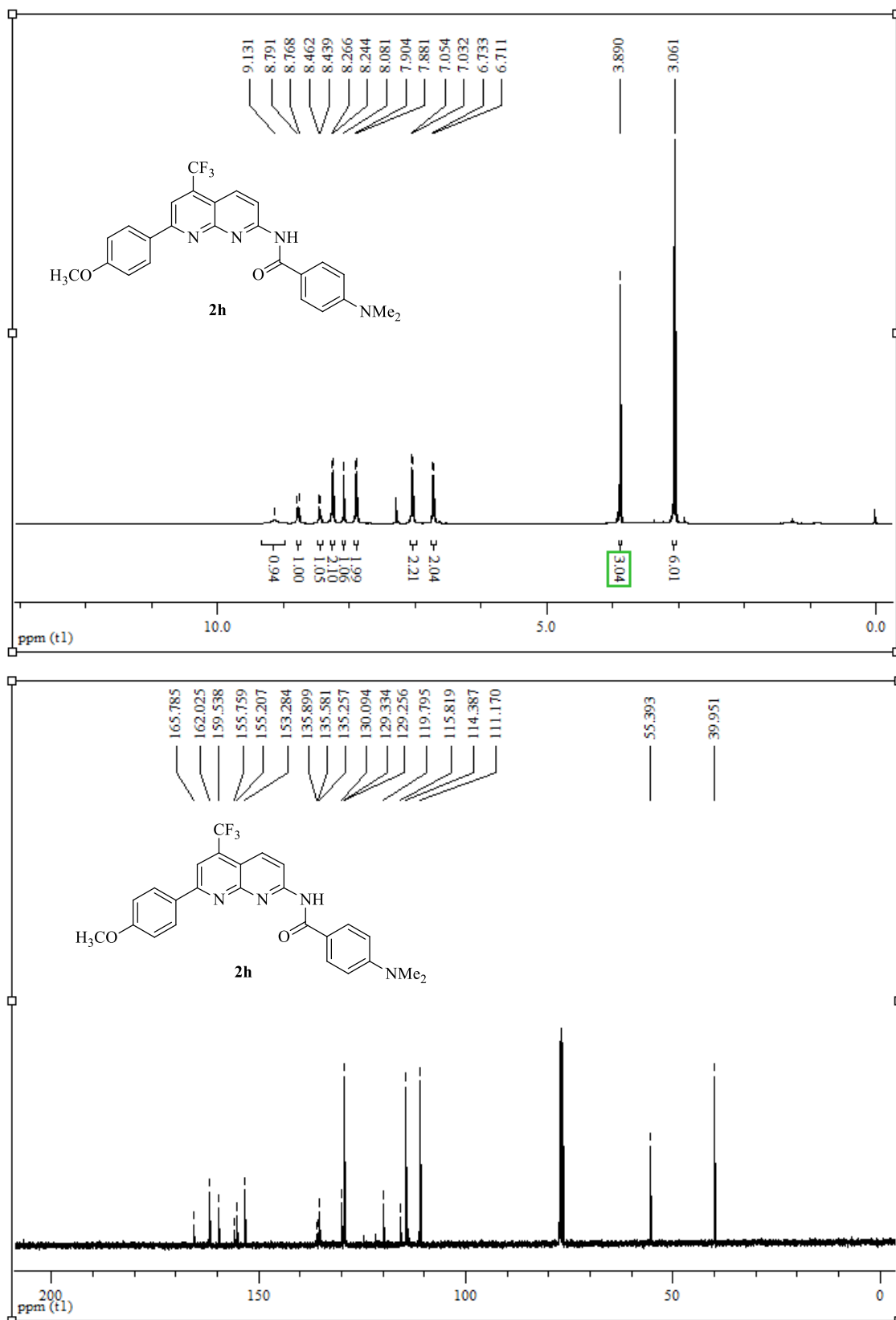


Figura 8. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de 4-(dimetilamino)-*N*-(7-(4-metoxifenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida (**2h**) realizados em CDCl_3 .

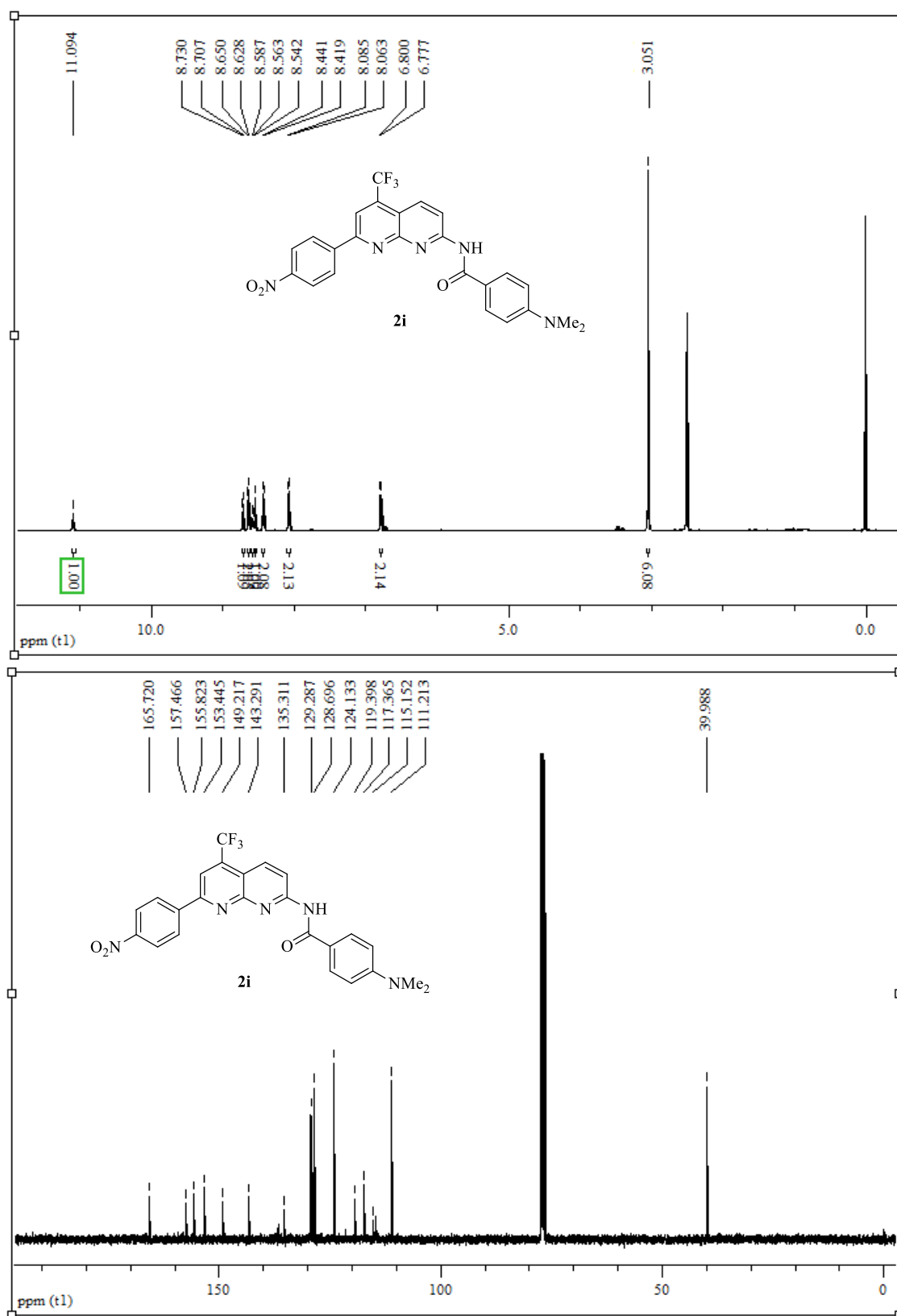


Figura 9. Espectro de RMN ¹H e ¹³C de 4-(dimetilamino)-*N*-(7-(4-nitrofenil)-5-(trifluormetil)-1,8-naftiridin-2-il)benzamida (**2i**) realizados em DMSO-*d*₆ e CDCl₃.

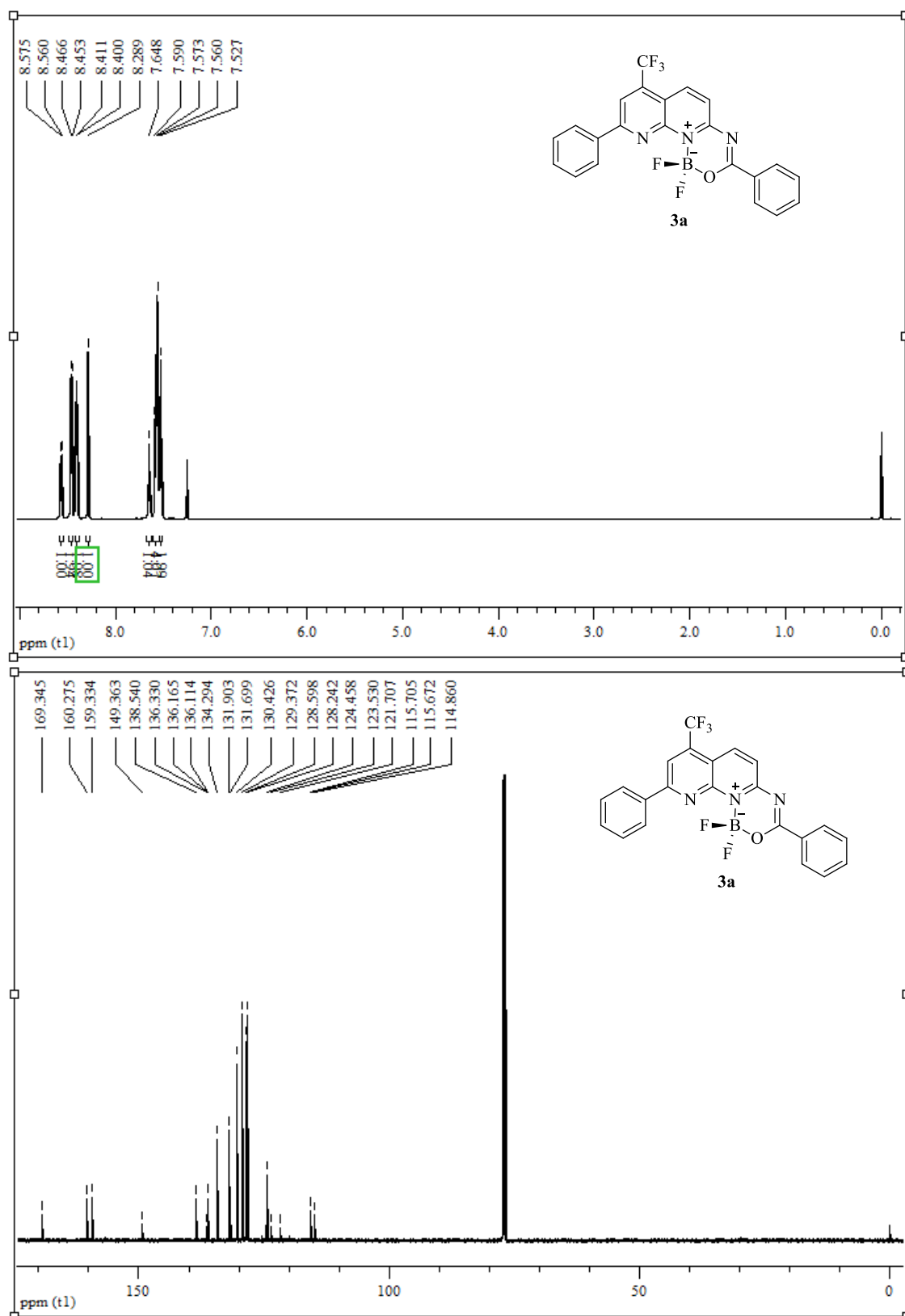


Figura 10. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de 1,1-difluoro-3,9-difenil-7-(trifluorometil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**3a**) realizados em CDCl_3 .

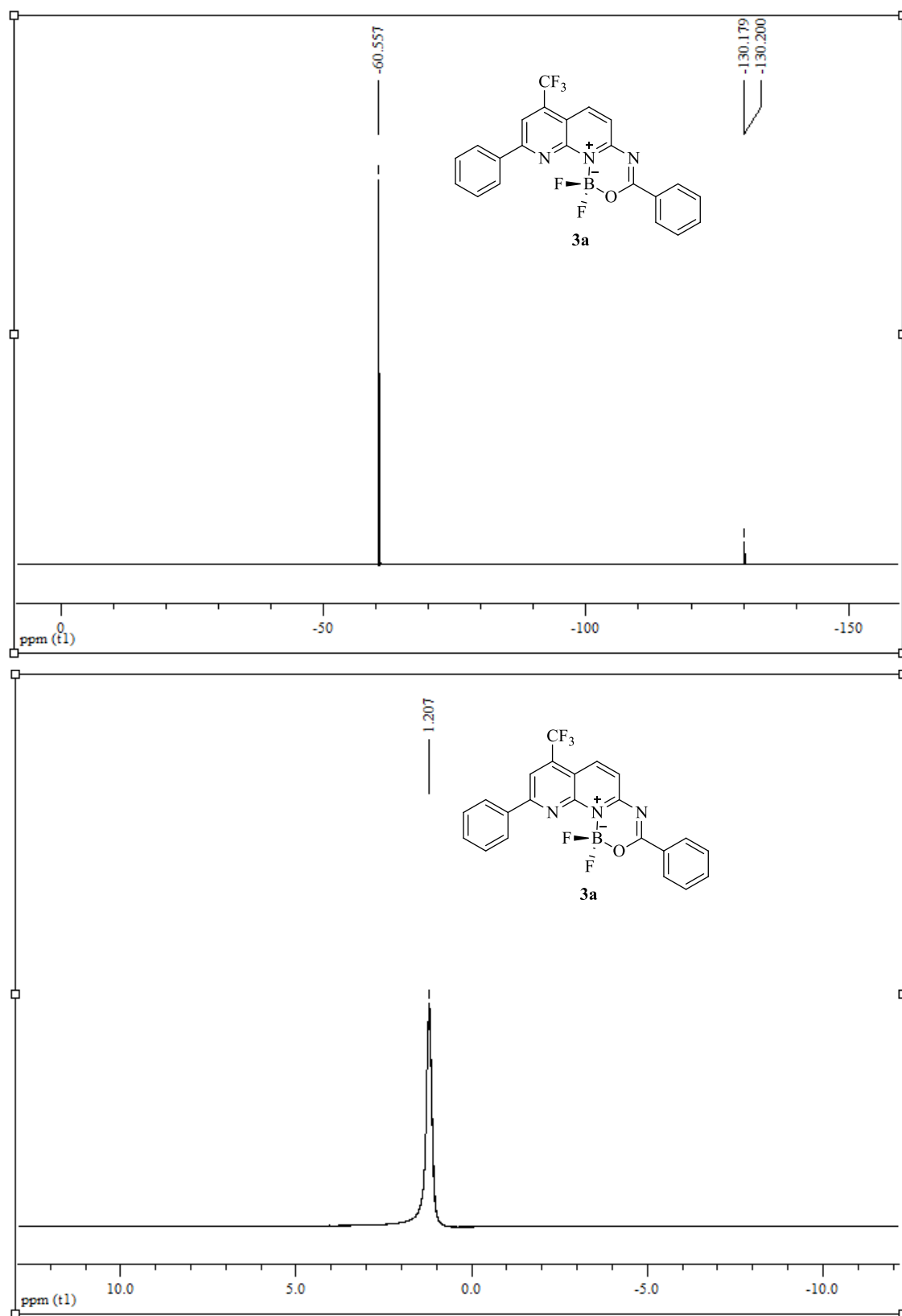


Figura 11. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 1,1-difluor-3,9-difenil-7-(trifluorometil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**3a**) realizados em CDCl_3 .



Figura 12. Espectro de RMN ¹H e ¹³C de 1,1-difluor-3-fenil-9-(*p*-tolil)-7-(trifluormetil)-1*H* [1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**3b**) realizados em CDCl₃.

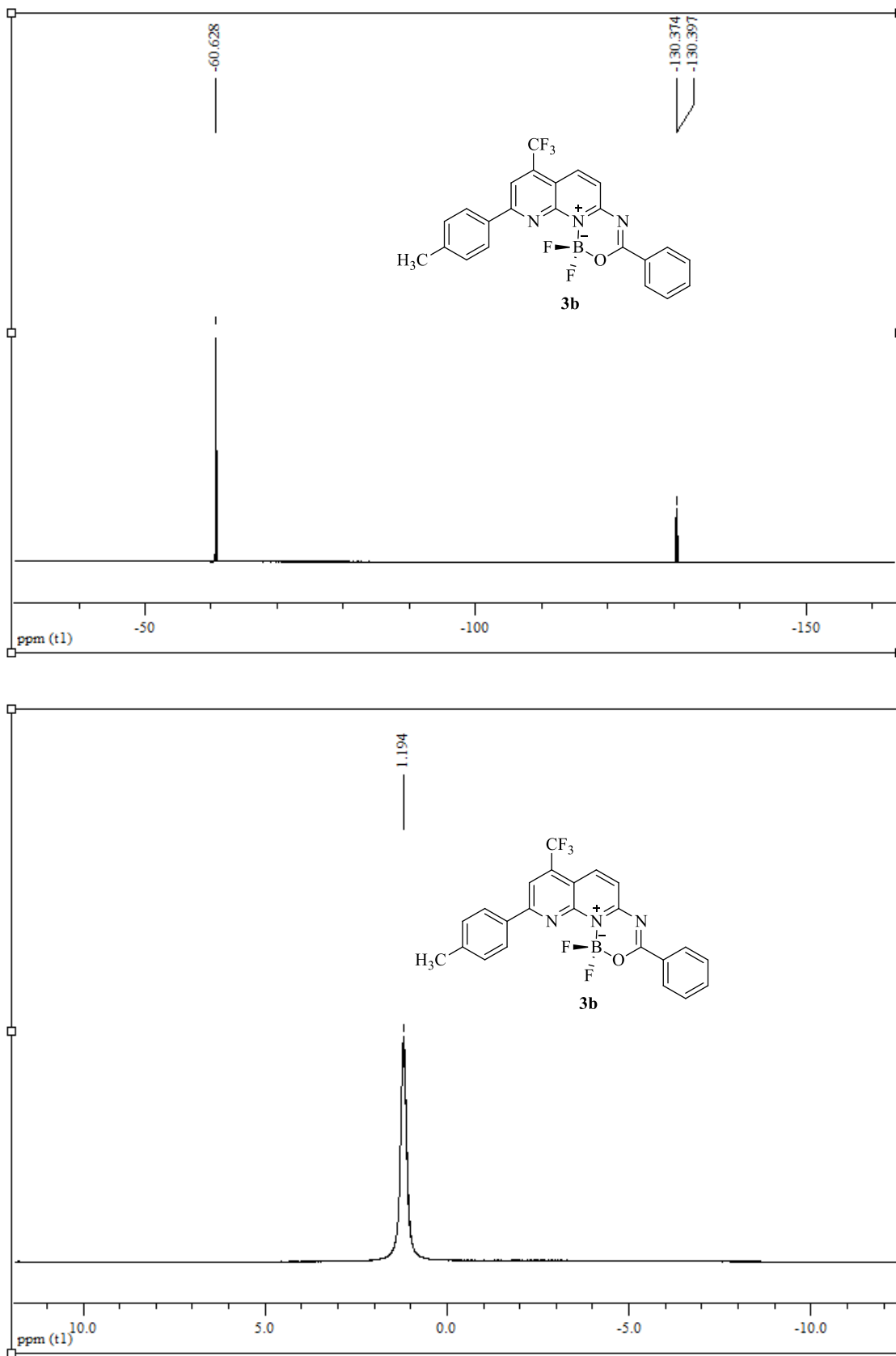


Figura 13. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 1,1-difluor-3-fenil-9-(*p*-tolil)-7-(trifluorometil)-1*H* [1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**3b**) realizados em CDCl_3 .

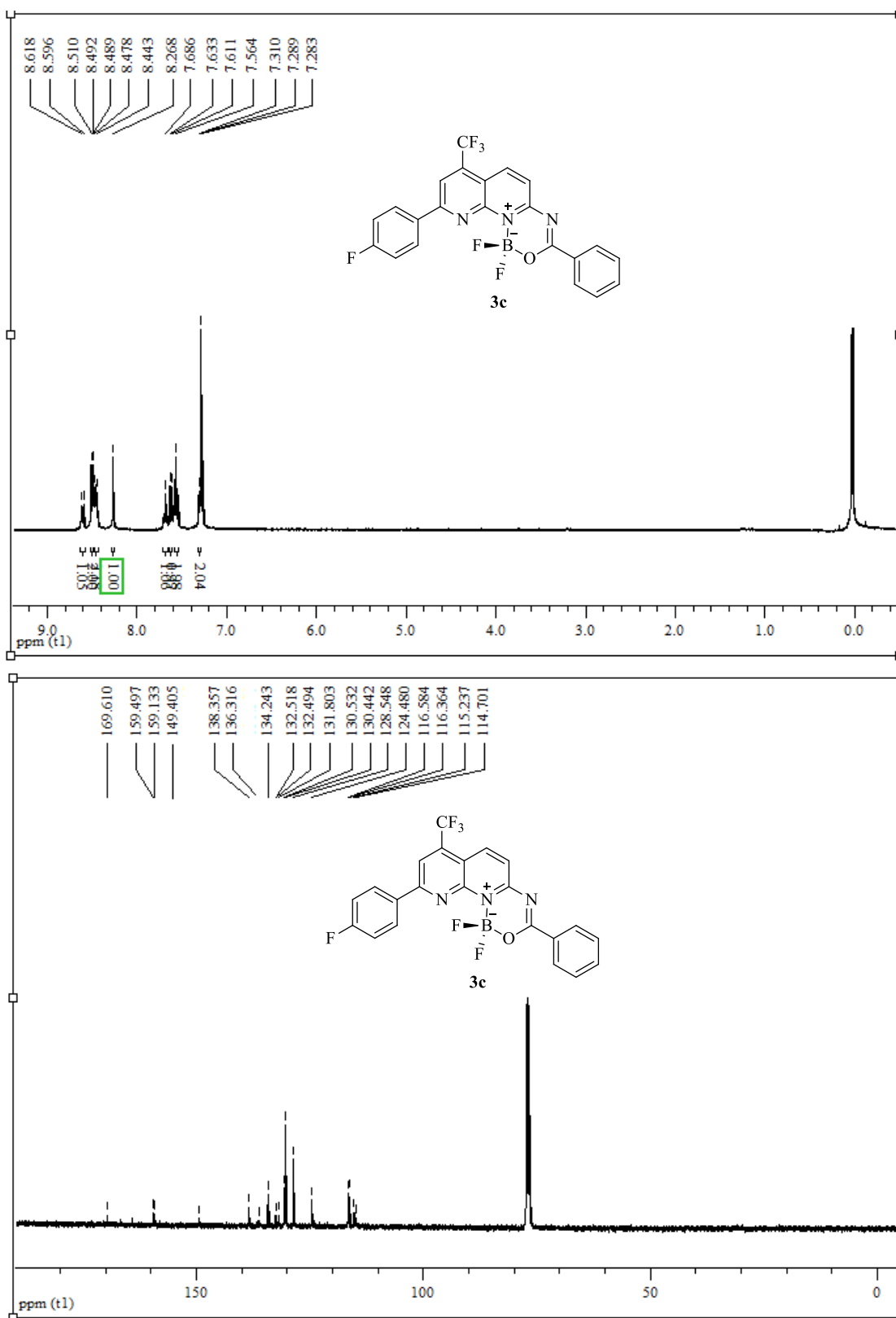


Figura 14. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de 1,1-difluor-9-(4-fluorfenil)-3-fenil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide(**3c**) realizados em CDCl_3 .

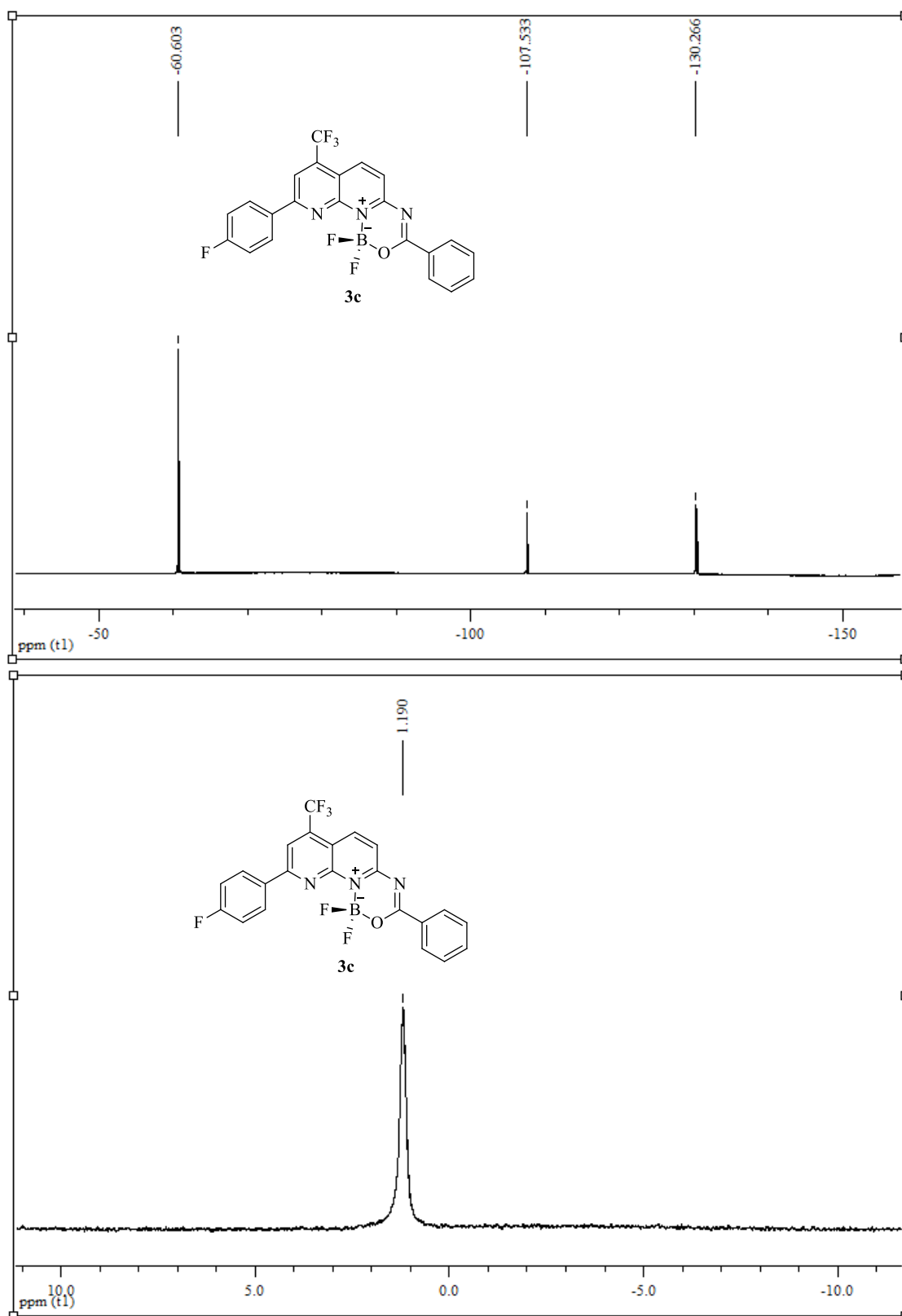


Figura 15. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 1,1-difluor-9-(4-fluorfenil)-3-fenil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide(**3c**) realizados em CDCl_3 .

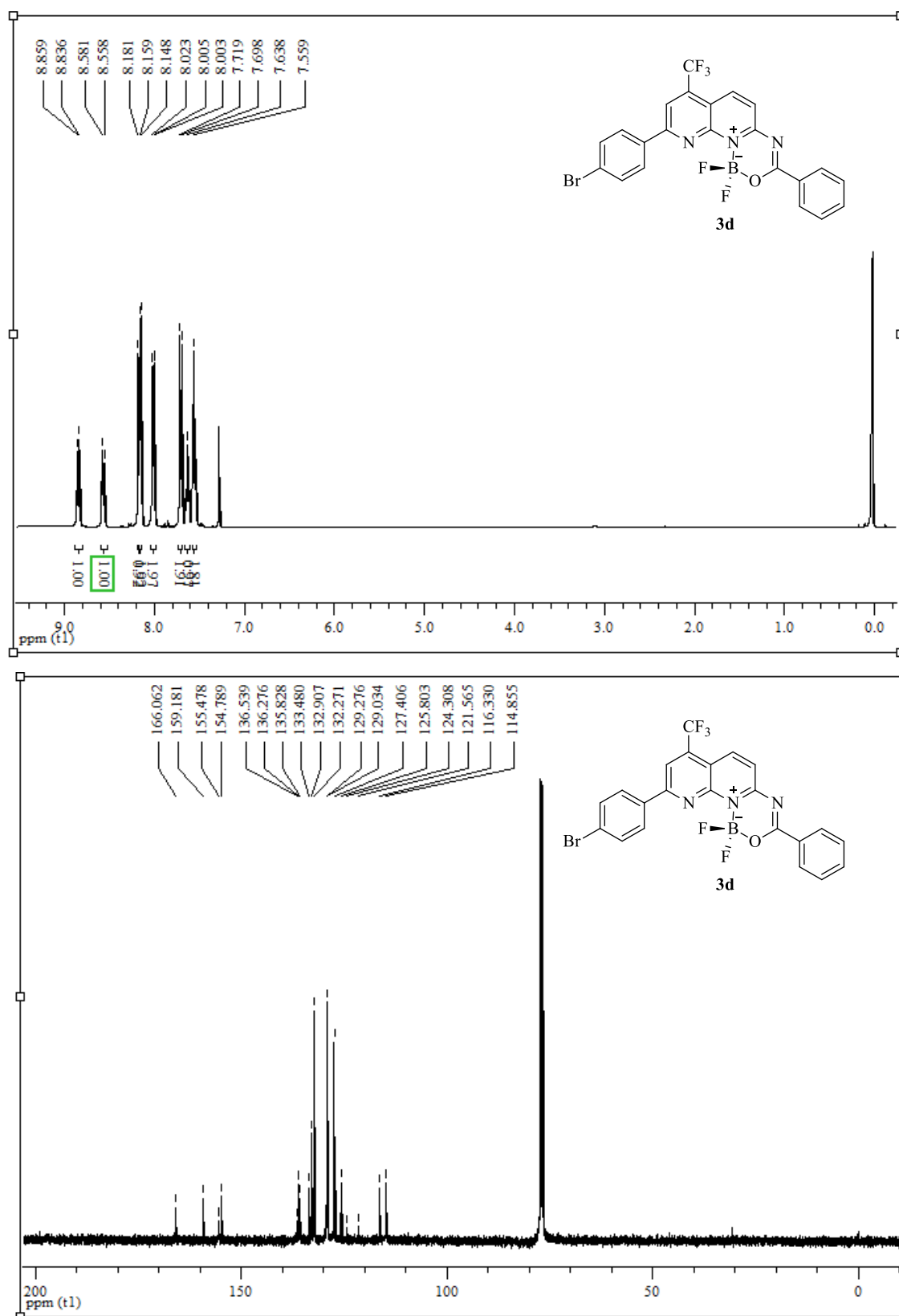


Figura 16. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de 9-(4-bromofenil)-1,1-difluor-3-fenil-7-(trifluorometil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide realizados em CDCl_3 . (3d)

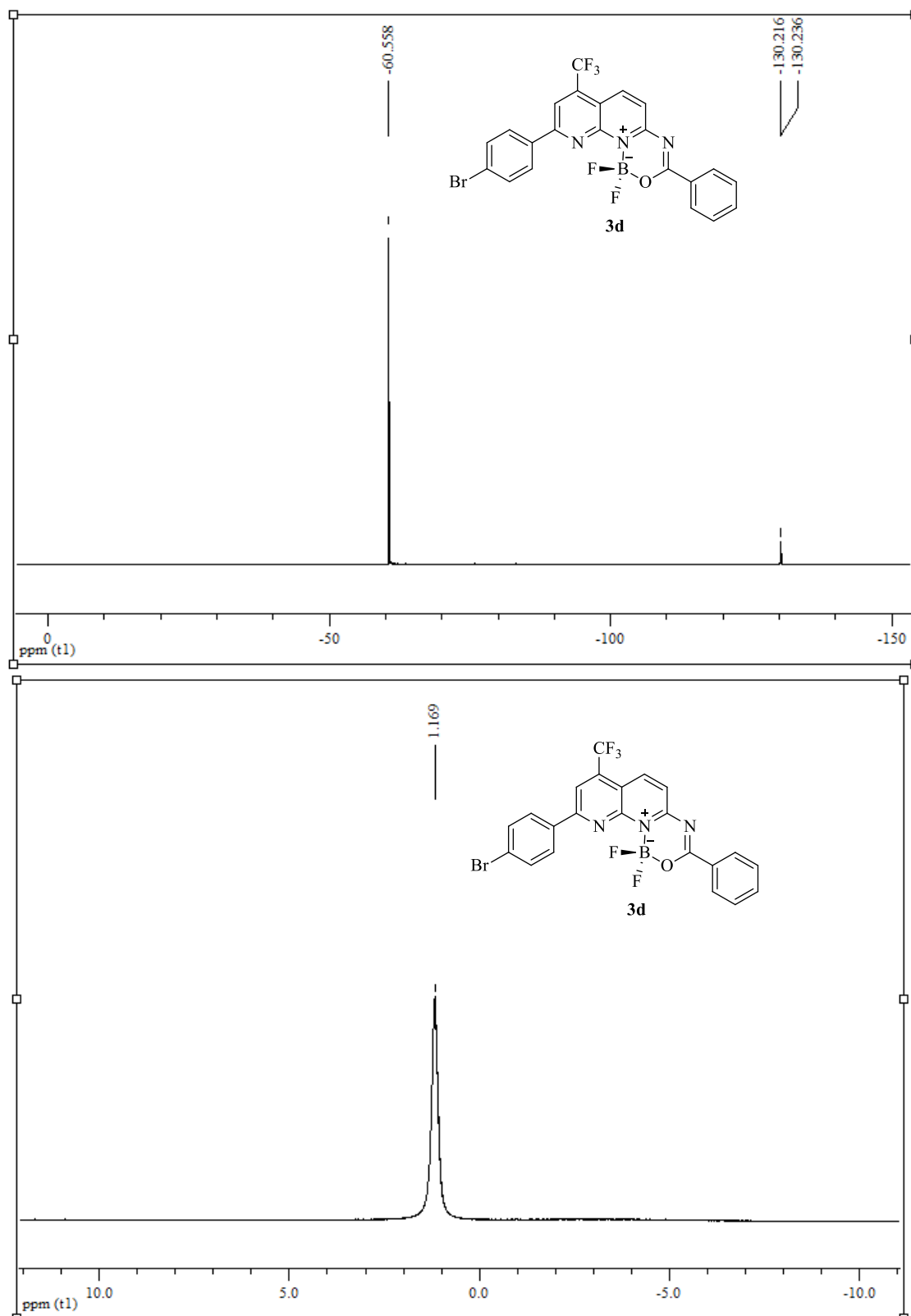


Figura 17. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 9-(4-bromofenil)-1,1-difluor-3-fenil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide(**3d**) realizados em CDCl_3 .

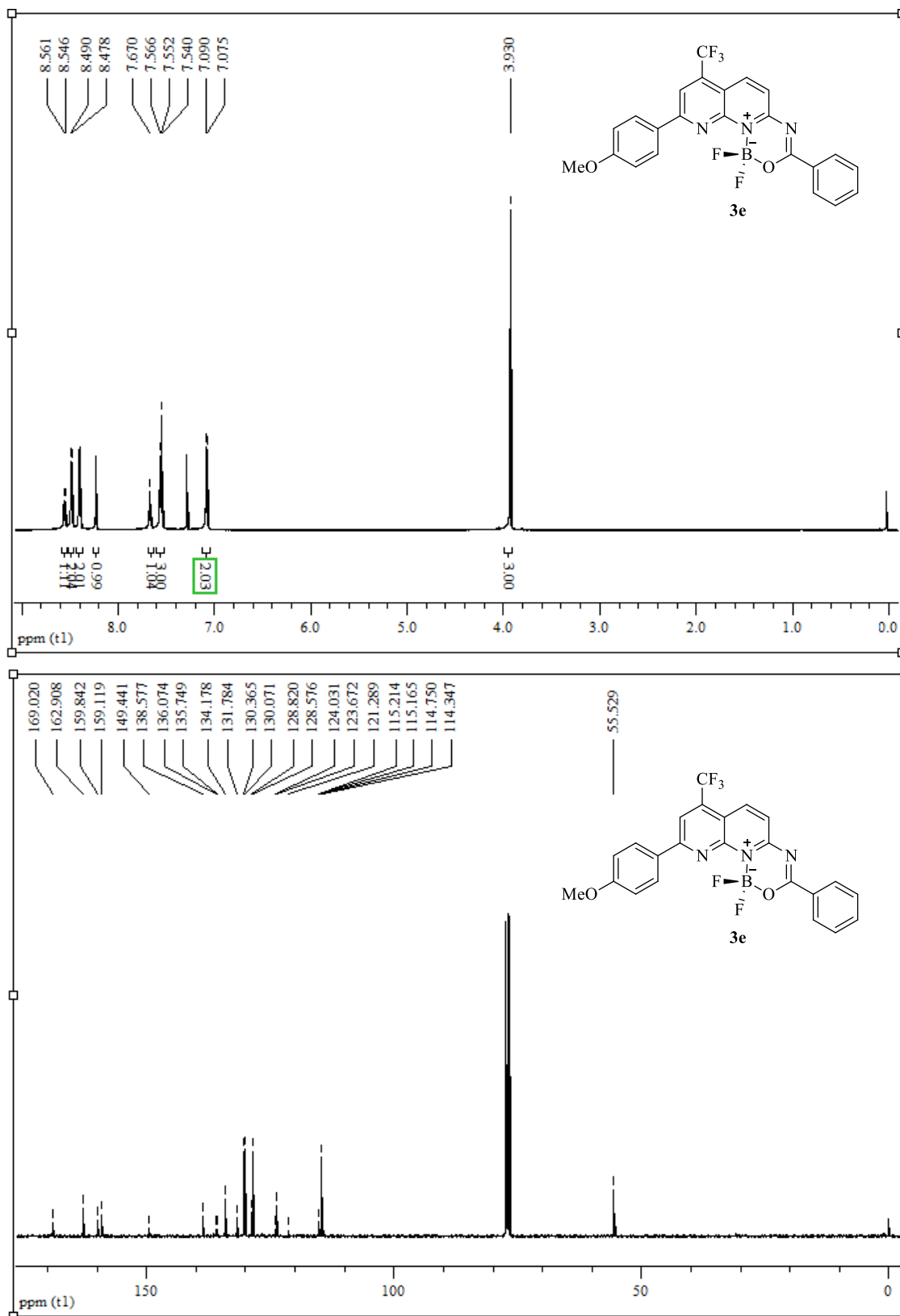


Figura 18. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de 1,1-difluor-9-(4-metoxifenil)-3-fenil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide(**3e**) realizados em CDCl_3 .

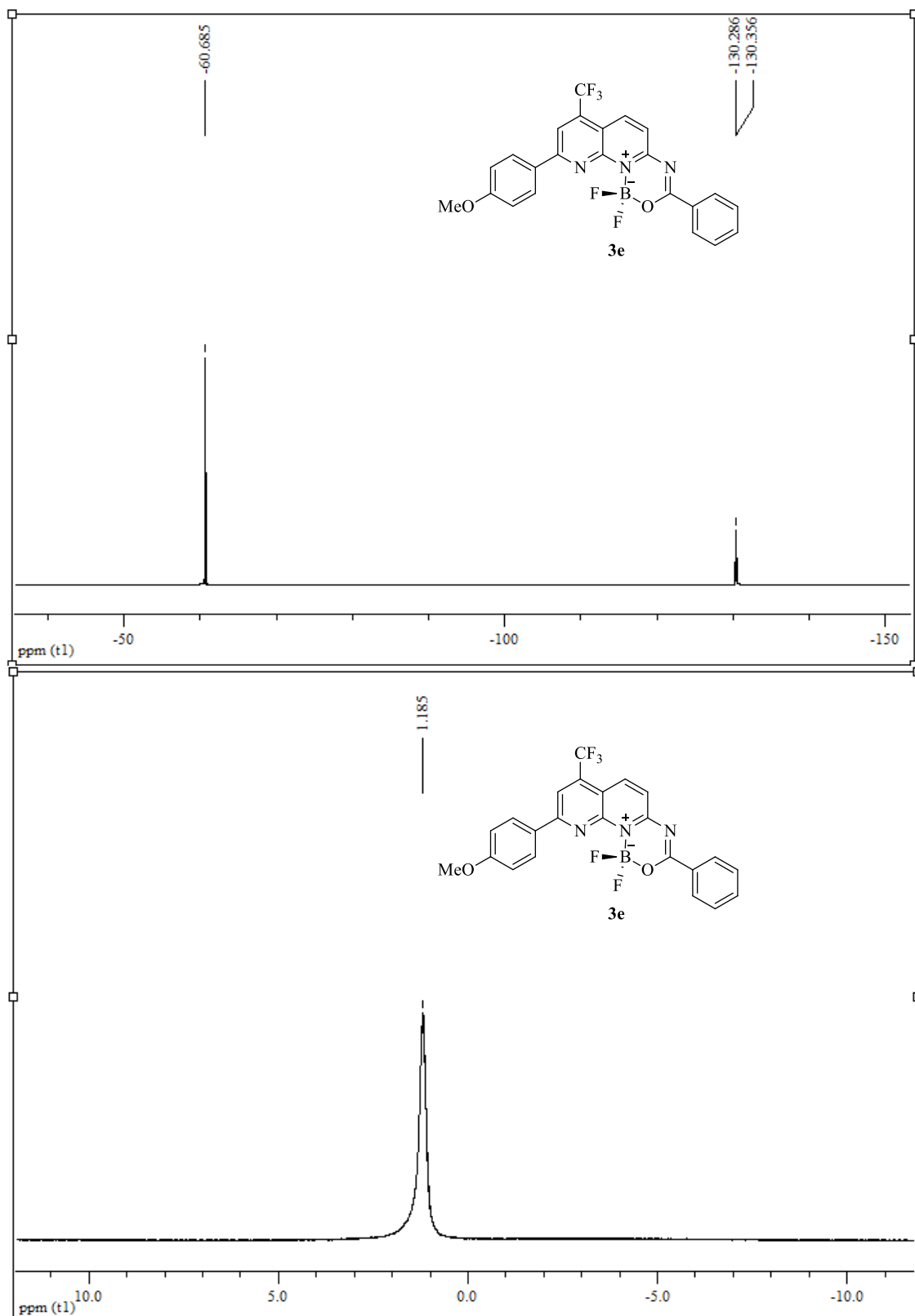


Figura 19. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 1,1-difluor-9-(4-metoxifenil)-3-fenil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide(**3e**) realizados em CDCl_3 .

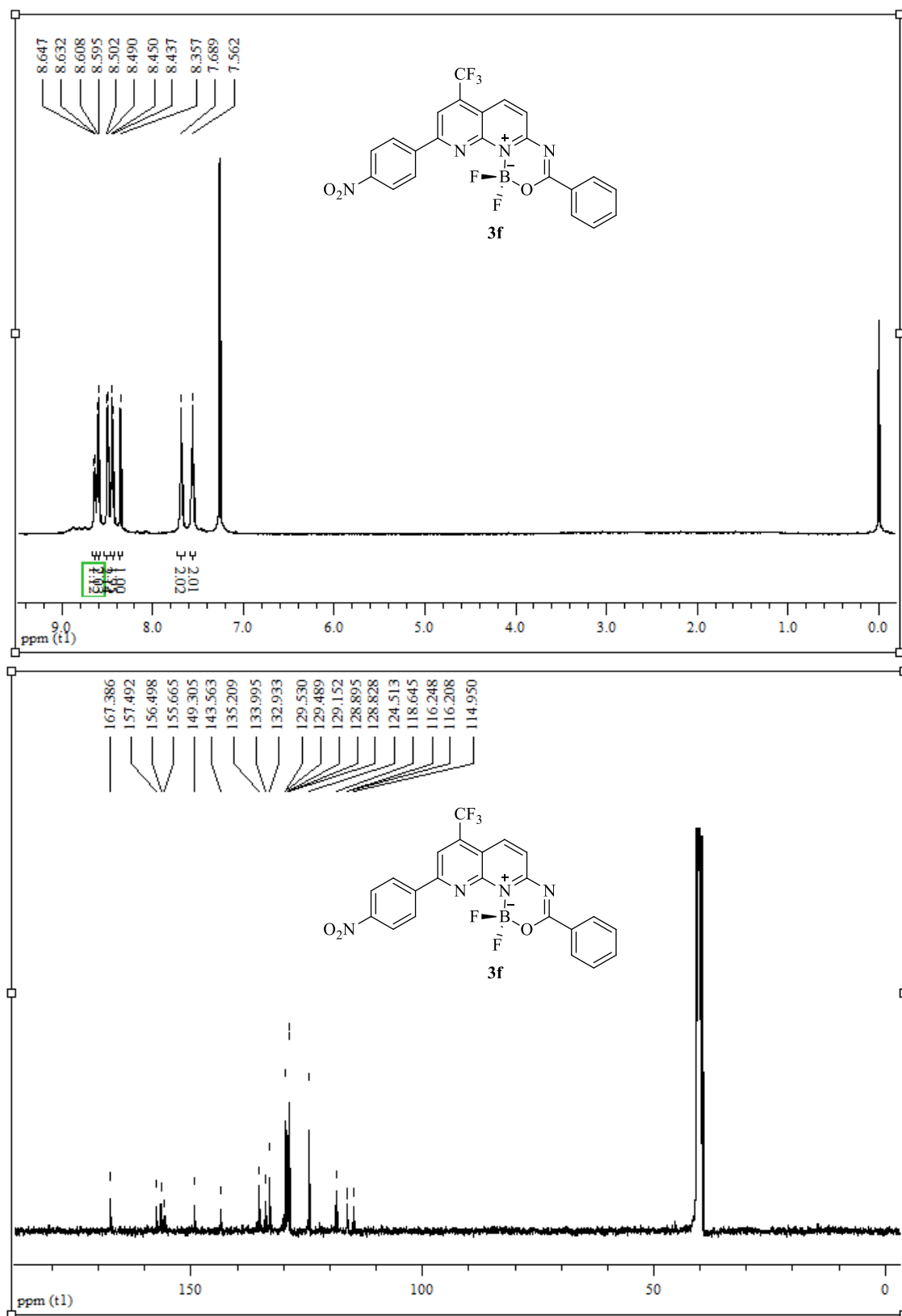


Figura 20. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de 1,1-difluor-9-(4-nitrofenil)-3-fenil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide(**3f**) realizados em CDCl_3 e $\text{DMSO-}d_6$.

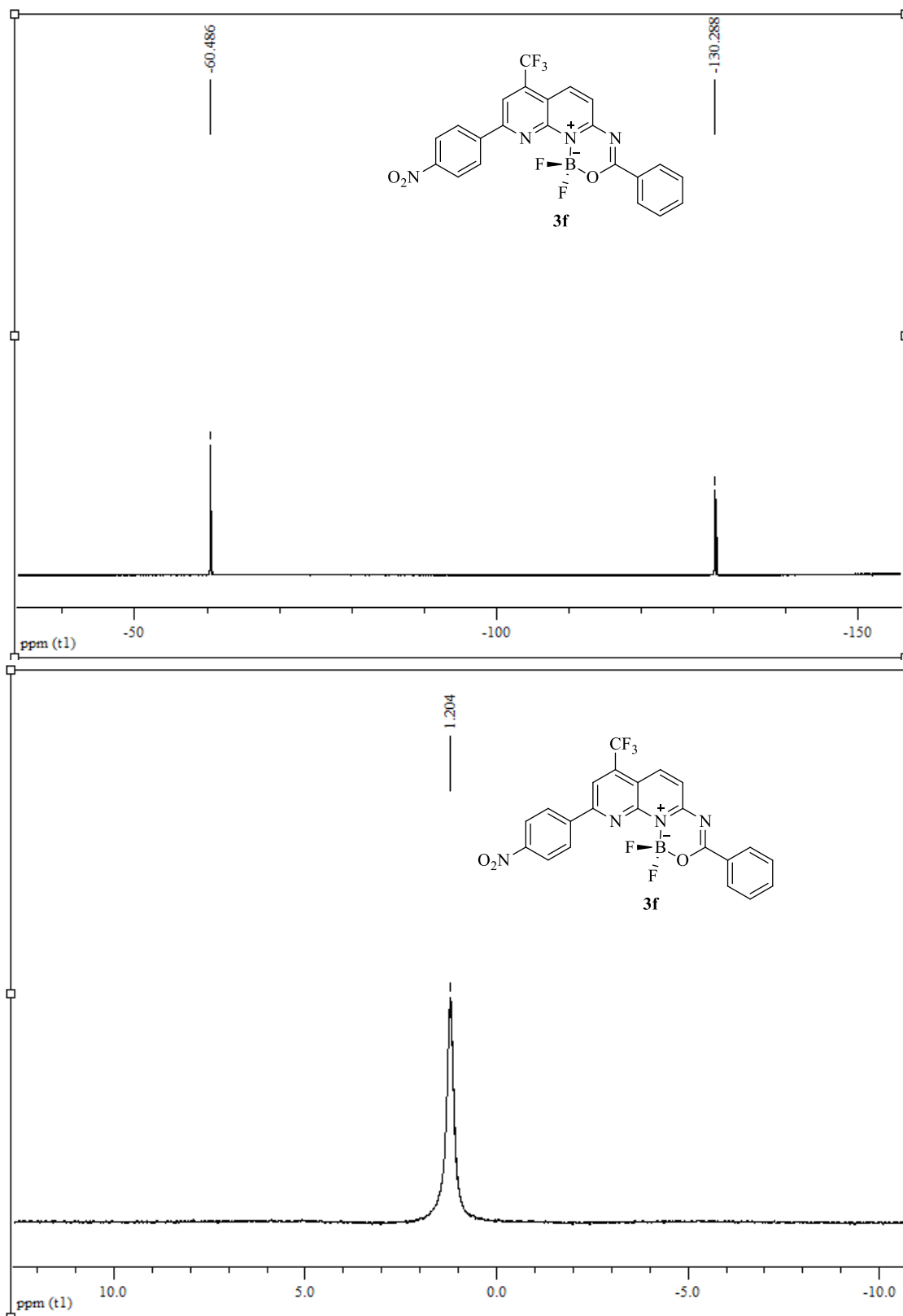


Figura 21. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 1,1-difluor-9-(4-nitrofenil)-3-fenil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide(**3f**) realizados em CDCl_3 .

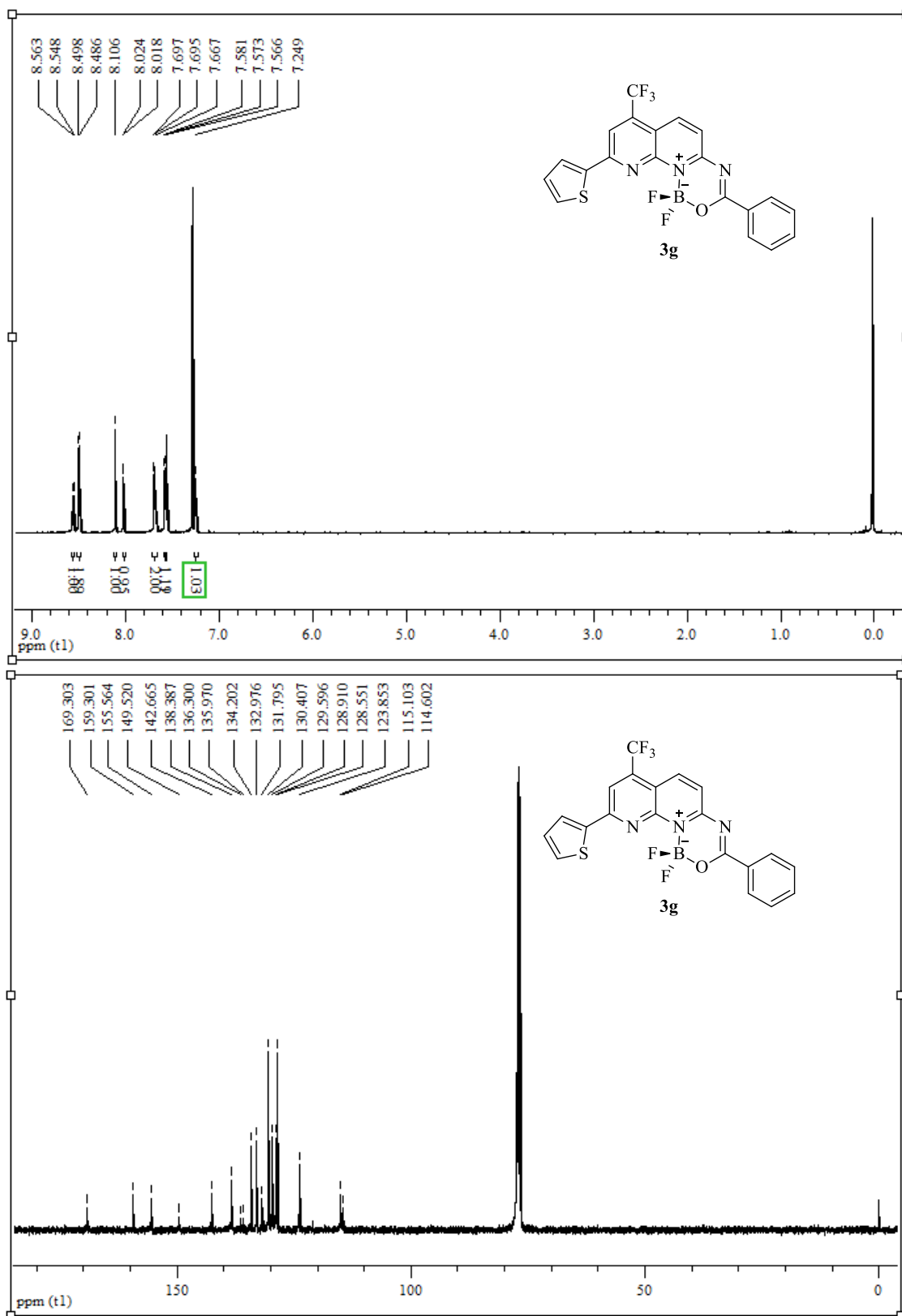


Figura 22. Espectro de RMN ¹H e ¹³C de 1,1-difluoro-3-fenil-9-(2-tienil)-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**3g**) realizados em CDCl₃.

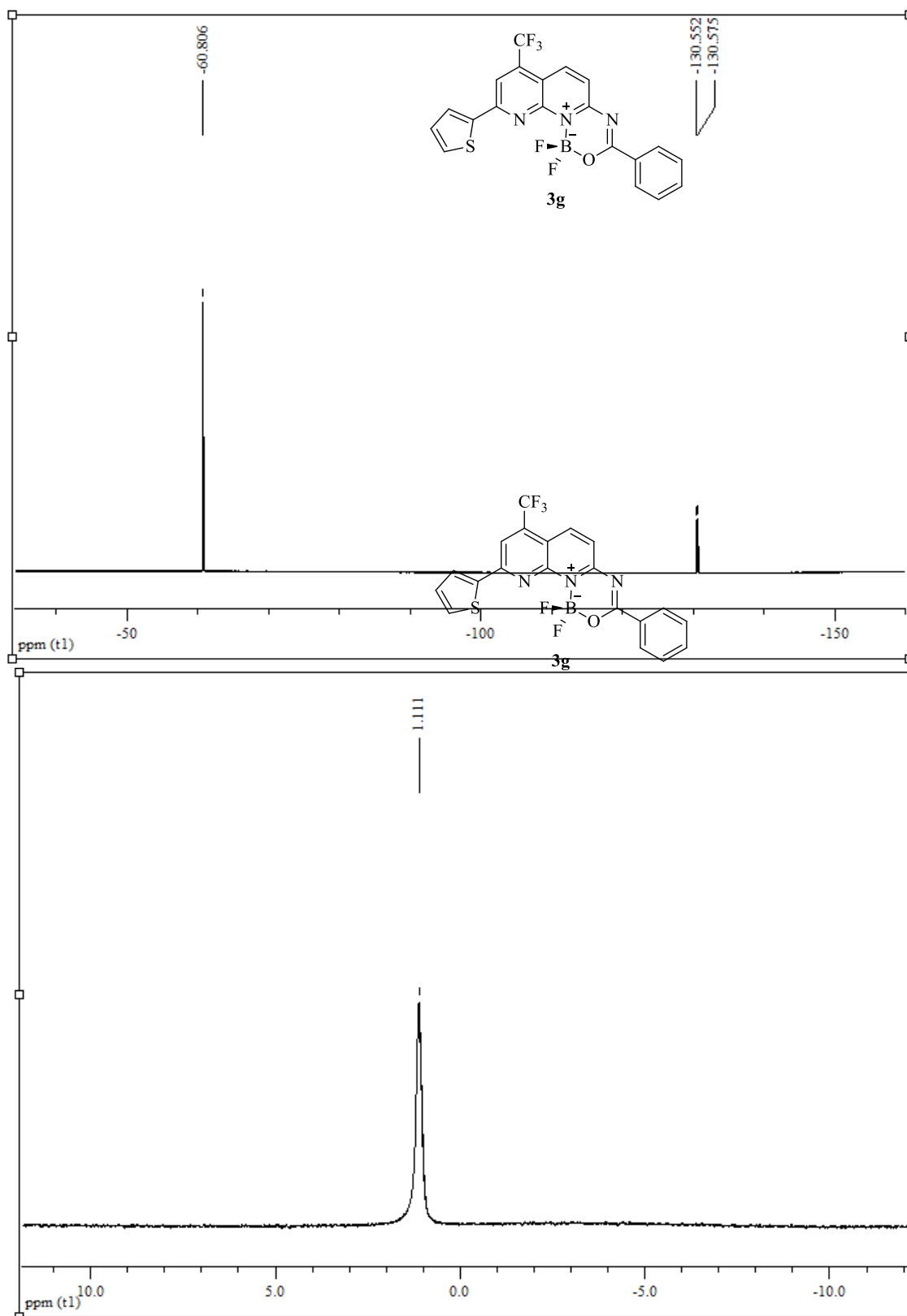
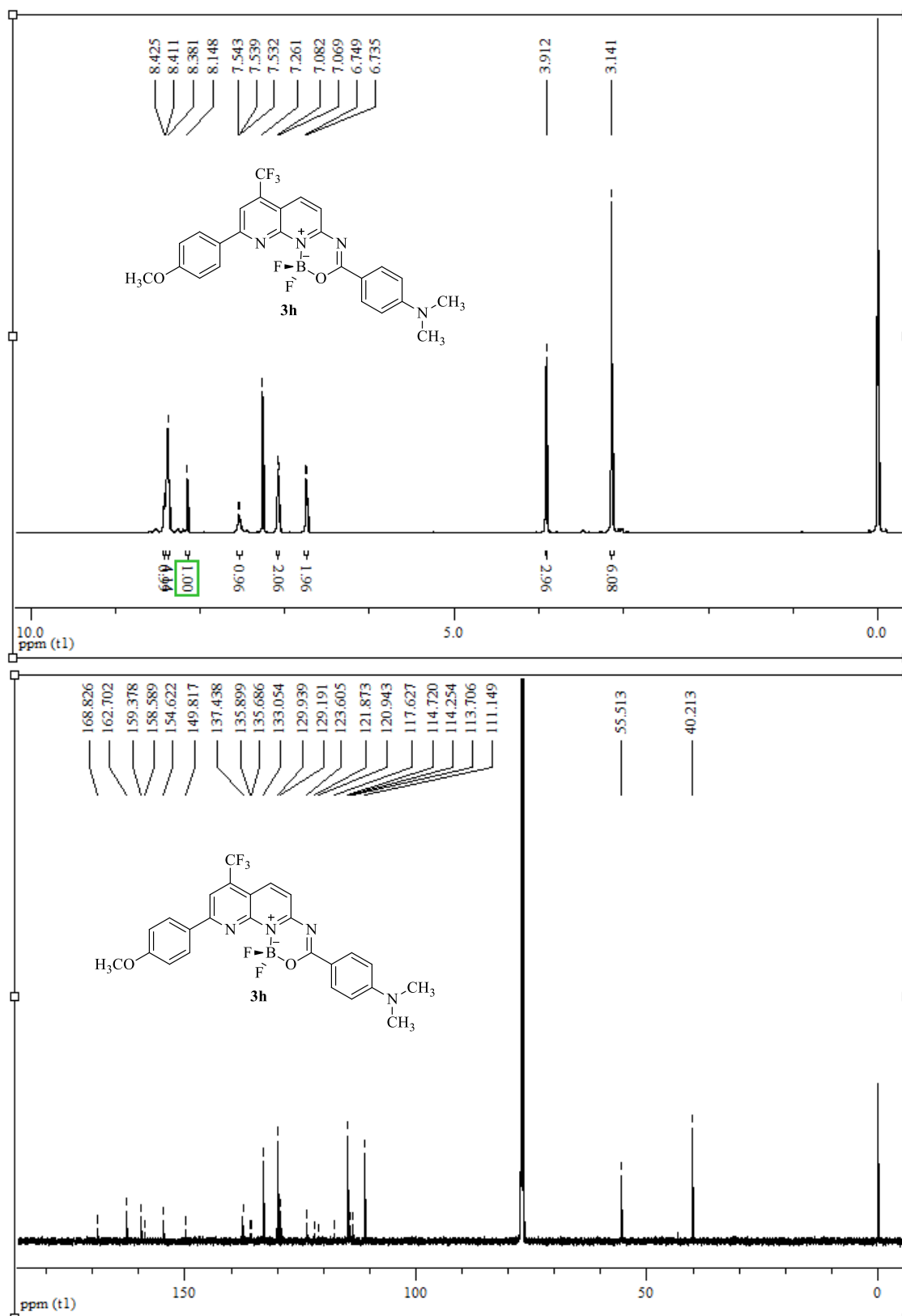


Figura 23. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 1,1-difluor-3-fenil-9-(2-tienil)-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**3g**) realizados em CDCl_3 .



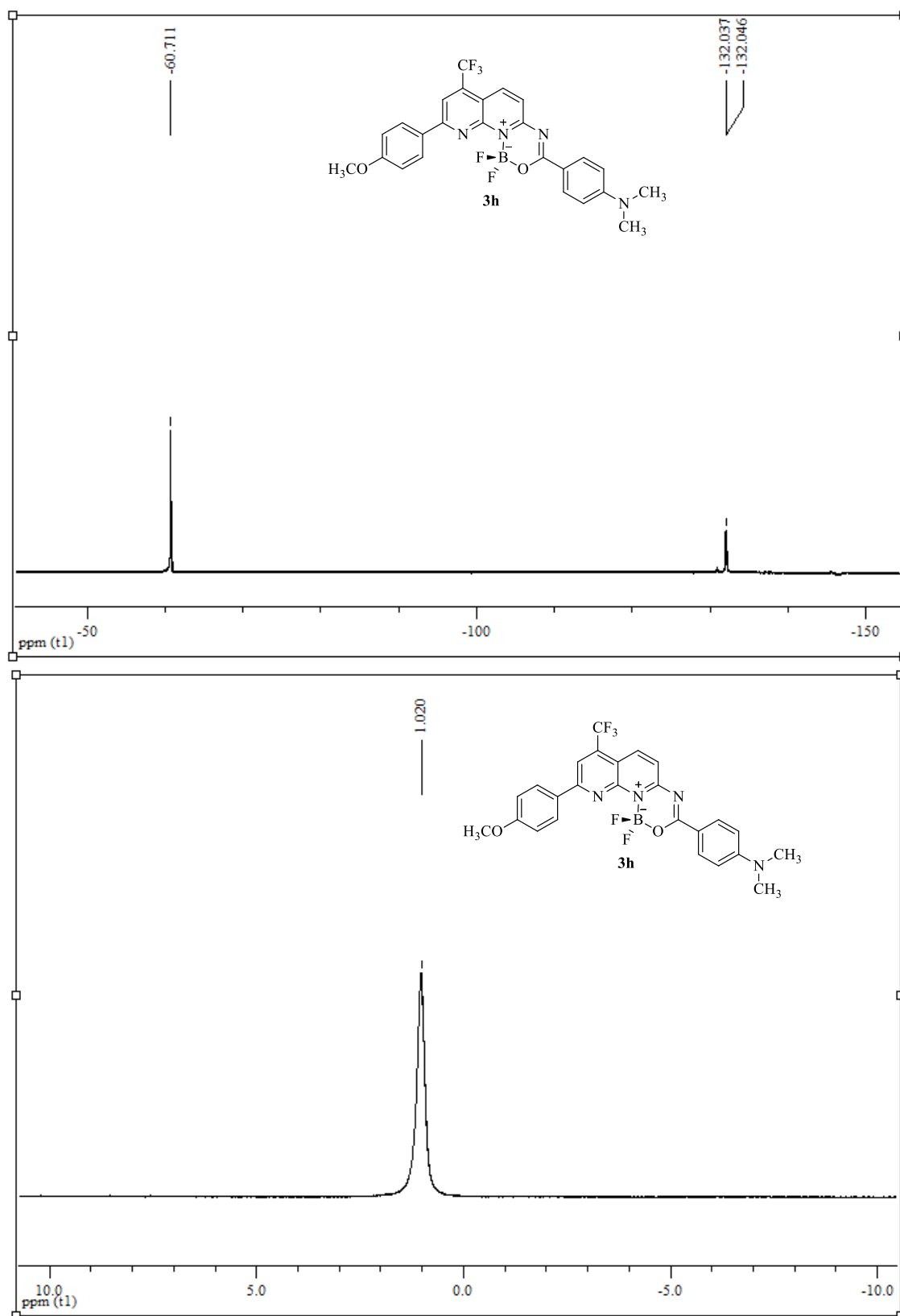


Figura 25. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 3-(4-(dimetilamino)fenil)-1,1-difluor-9-(4-metoxifenil)-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**3h**) realizados em CDCl_3 .

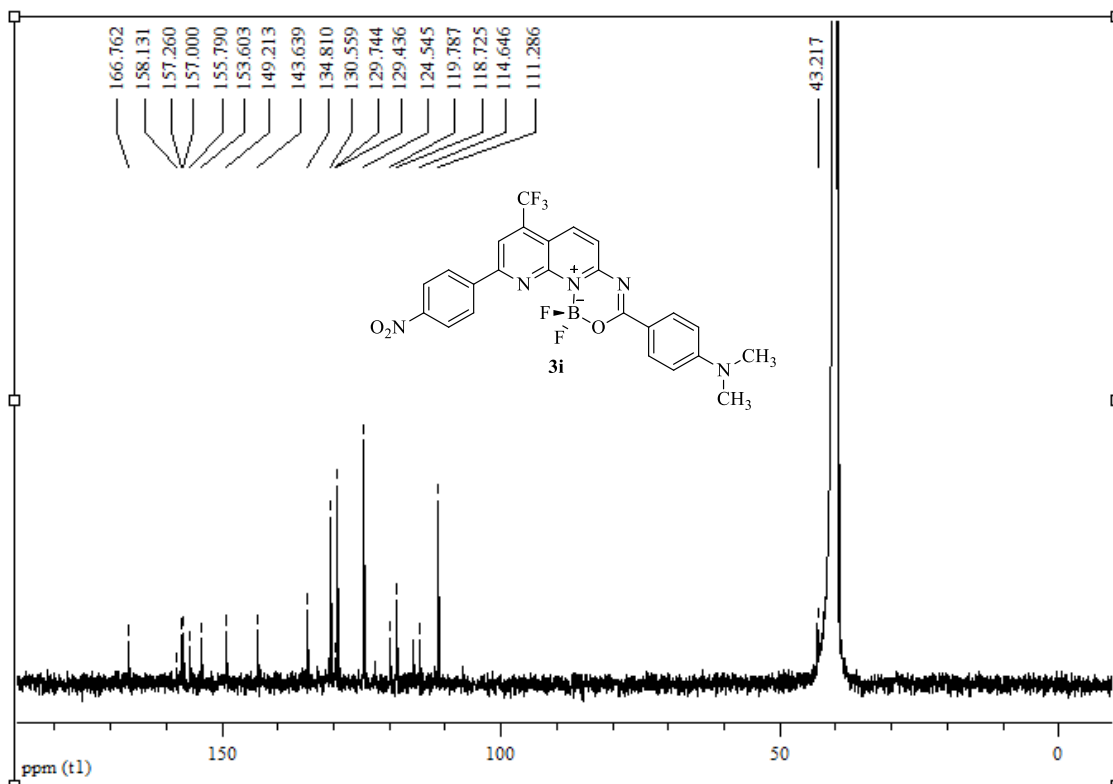
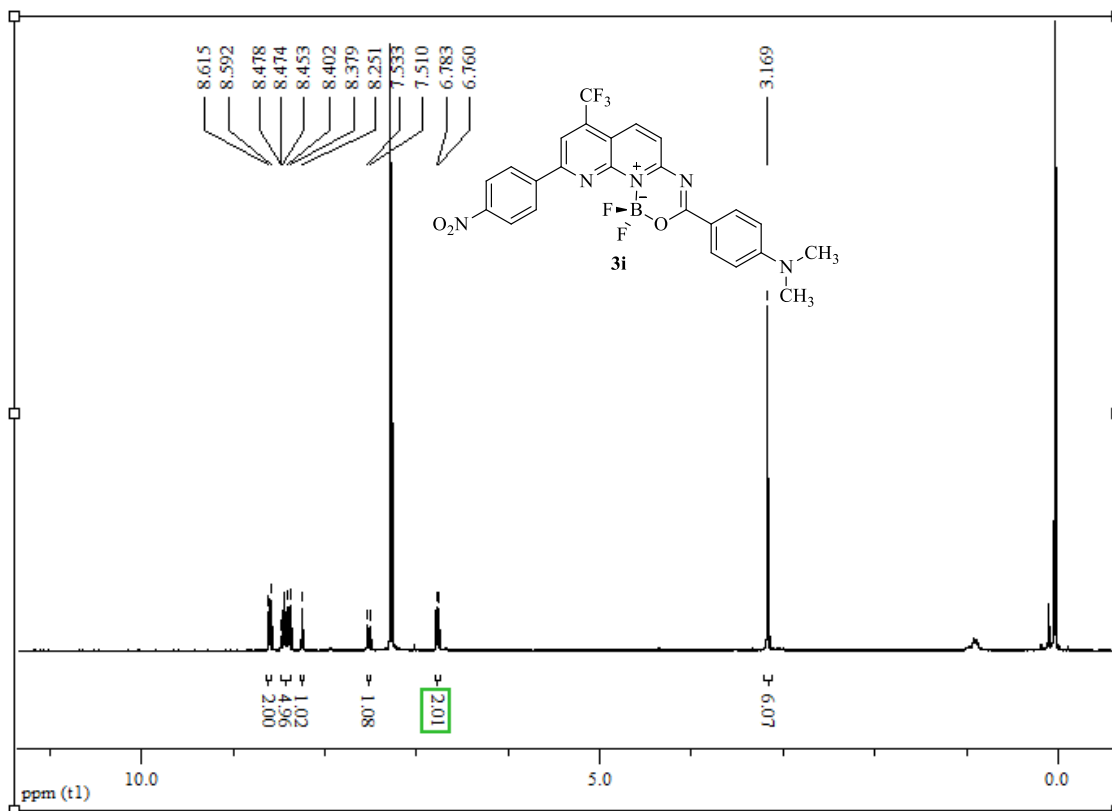


Figura 26. Espectro de RMN ¹H e ¹³C de 3-(4-(dimetilamino)fenil)-1,1-difluor-9-(4-nitrofenil)-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**3i**) realizados em CDCl₃.

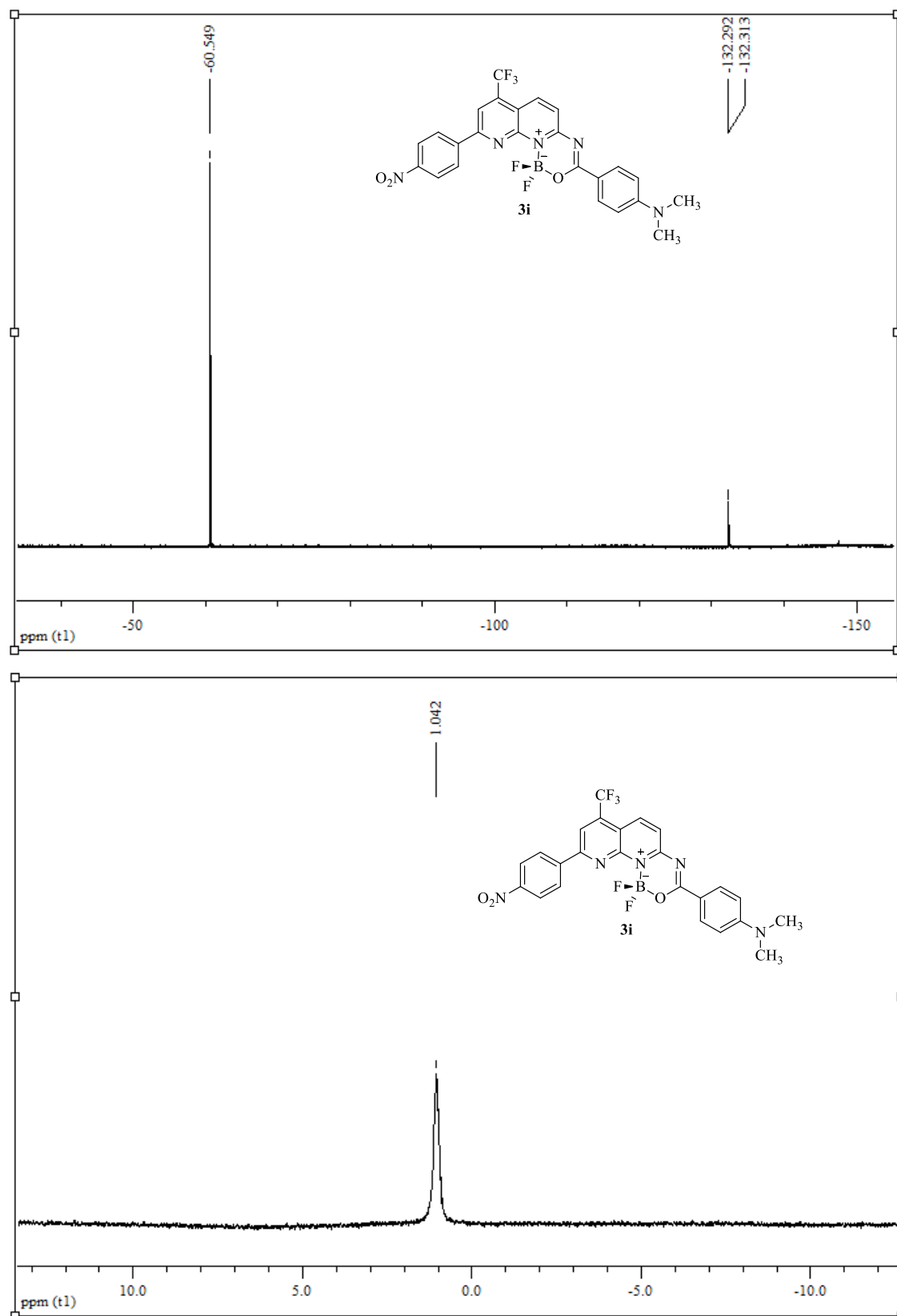


Figura 27. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 3-(4-(dimetilamino)fenil)-1,1-difluor-9-(4-nitrofenil)-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**3i**) realizados em CDCl_3 .



Figura 28. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C 1,1-difluor-3-metil-9-fenil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**5a**) realizados em CDCl_3 .

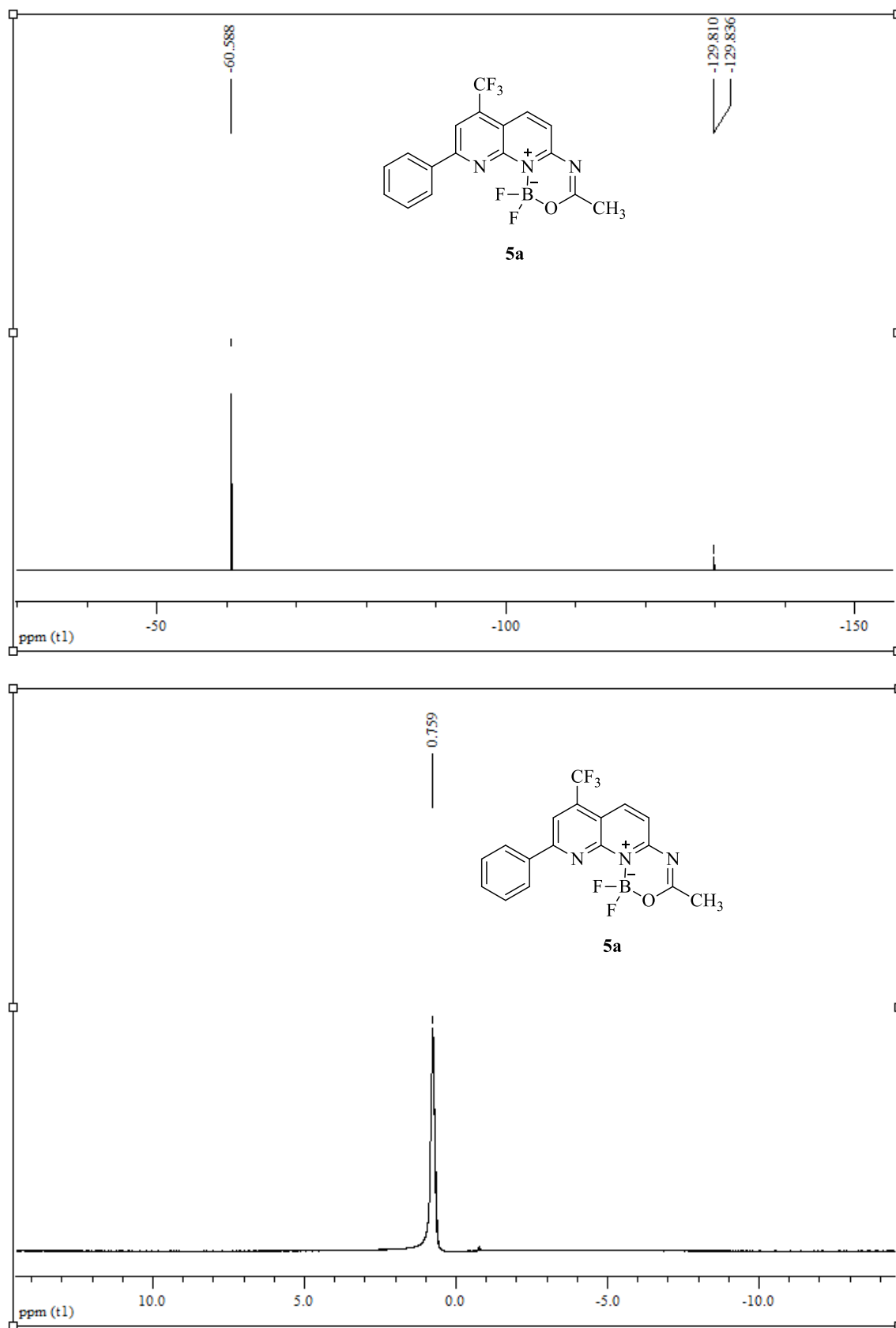


Figura 29. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B 1,1-difluor-3-metil-9-fenil-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**5a**) realizados em CDCl_3 .

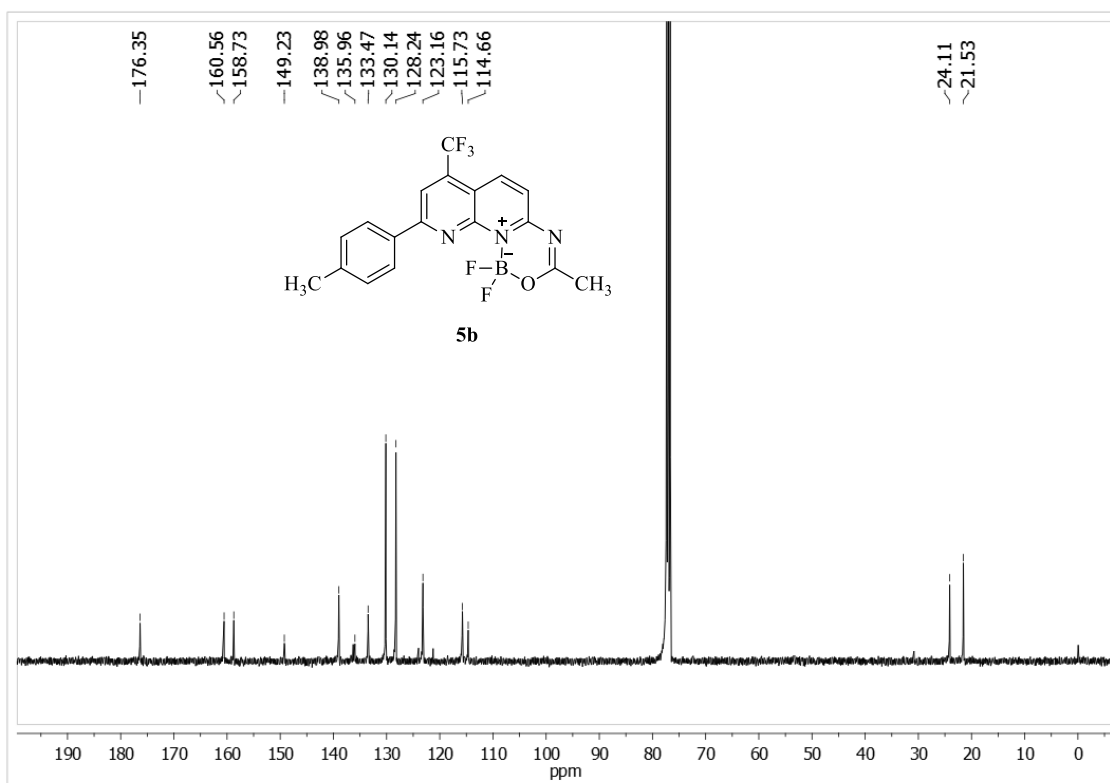
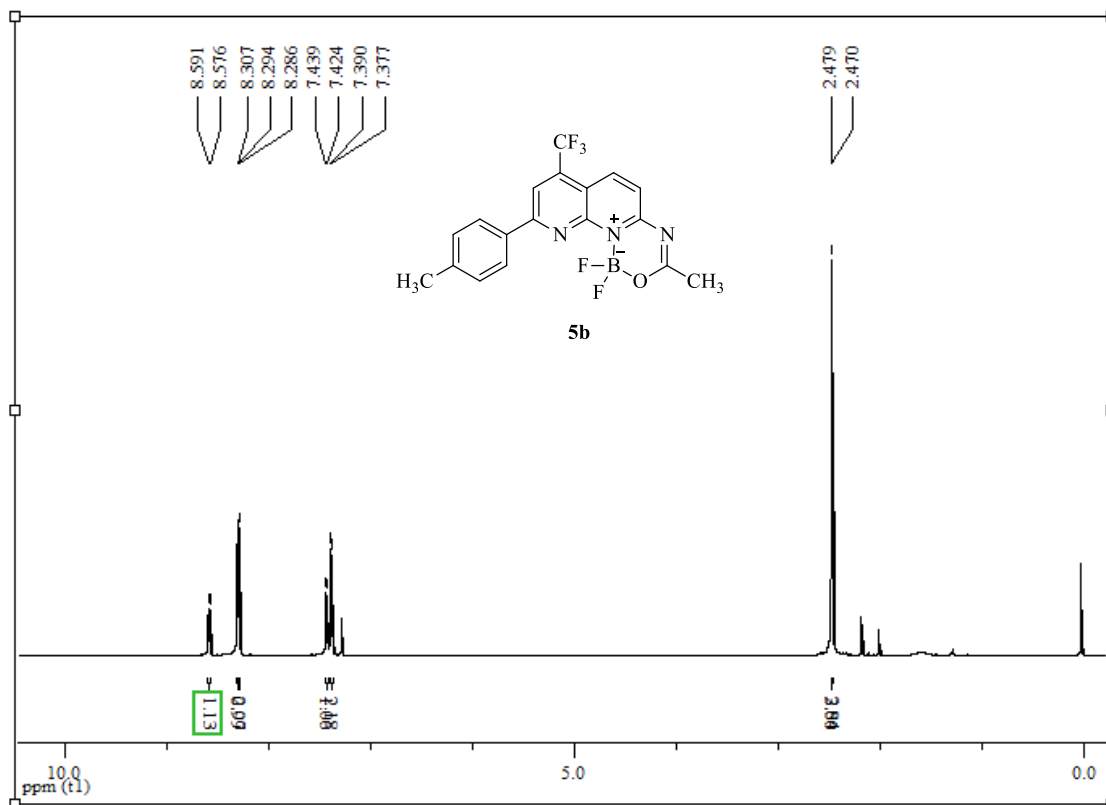


Figura 30. Espectro de RMN ¹H e ¹³C e de 1,1-difluor-3-metil-9-(*p*-tolil)-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**5b**) realizados em CDCl₃.

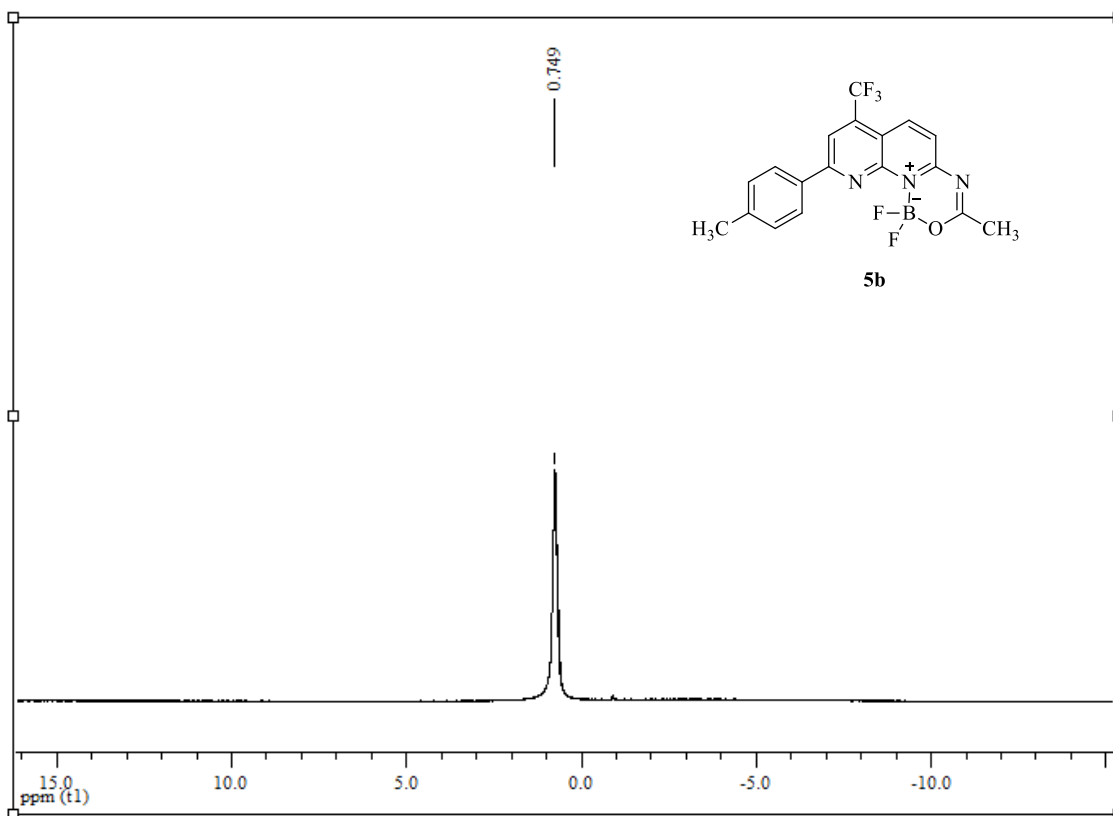
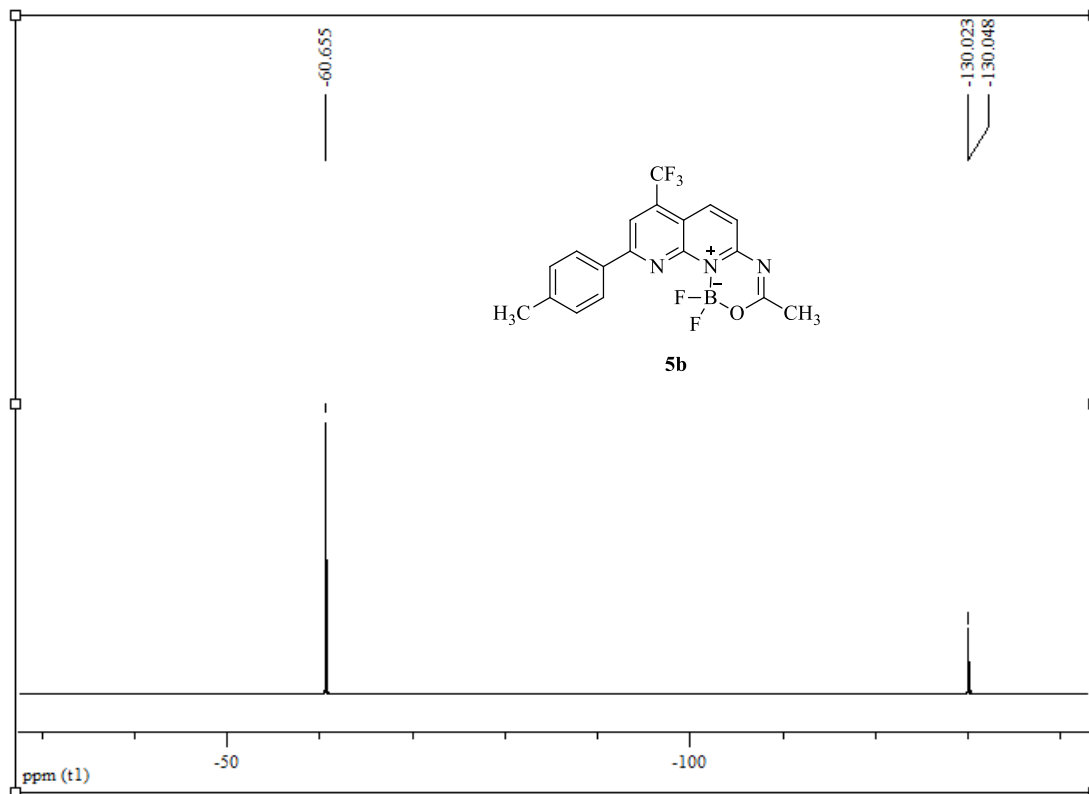


Figura 31. Espectro de RMN ¹⁹F e ¹¹B e de 1,1-difluor-3-metil-9-(*p*-tolil)-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**5b**) realizados em CDCl₃.

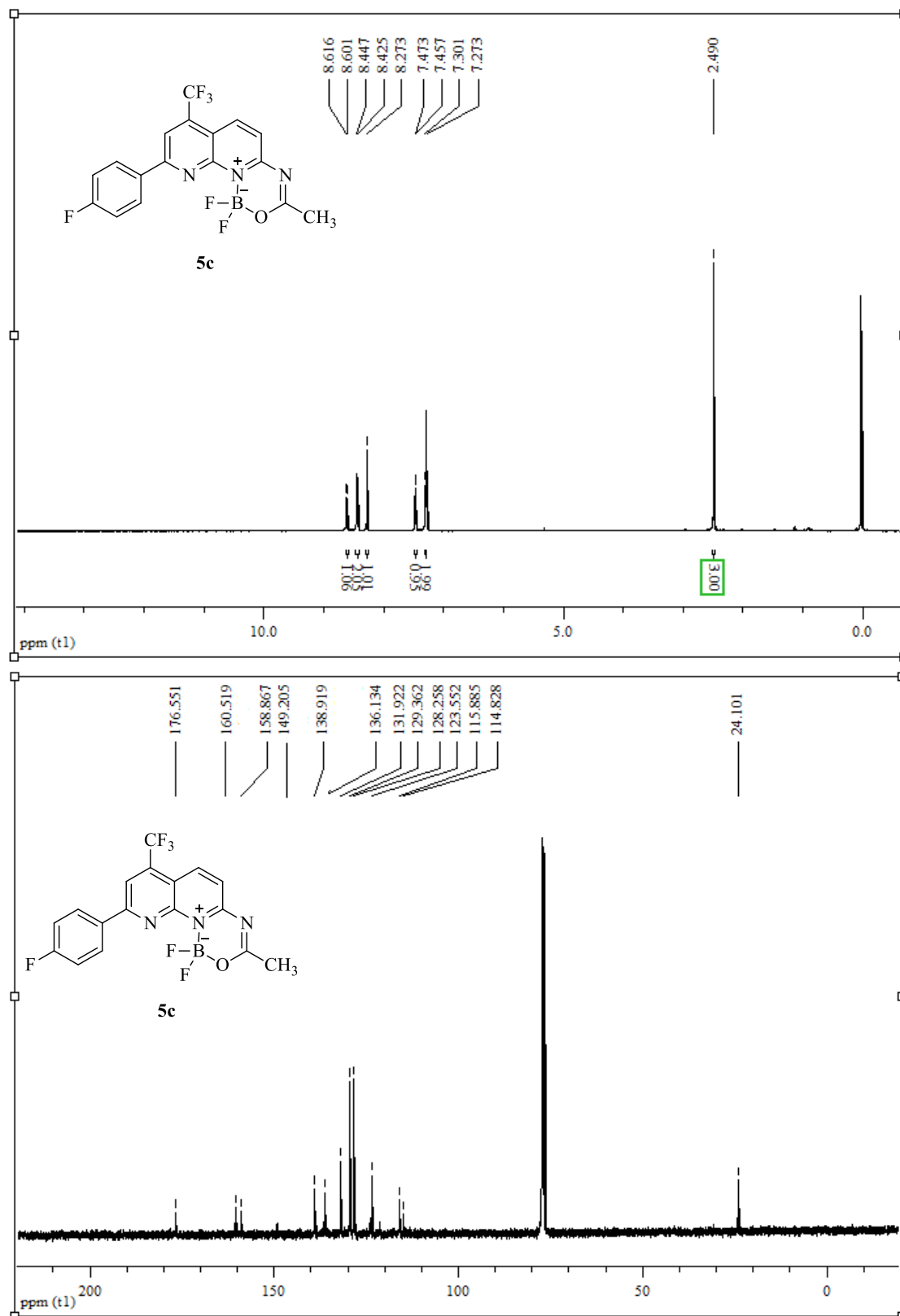


Figura 32. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de 1,1-difluor-3-metil-9-(4-fluorfenil)-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide(**5c**) realizados em CDCl_3 .

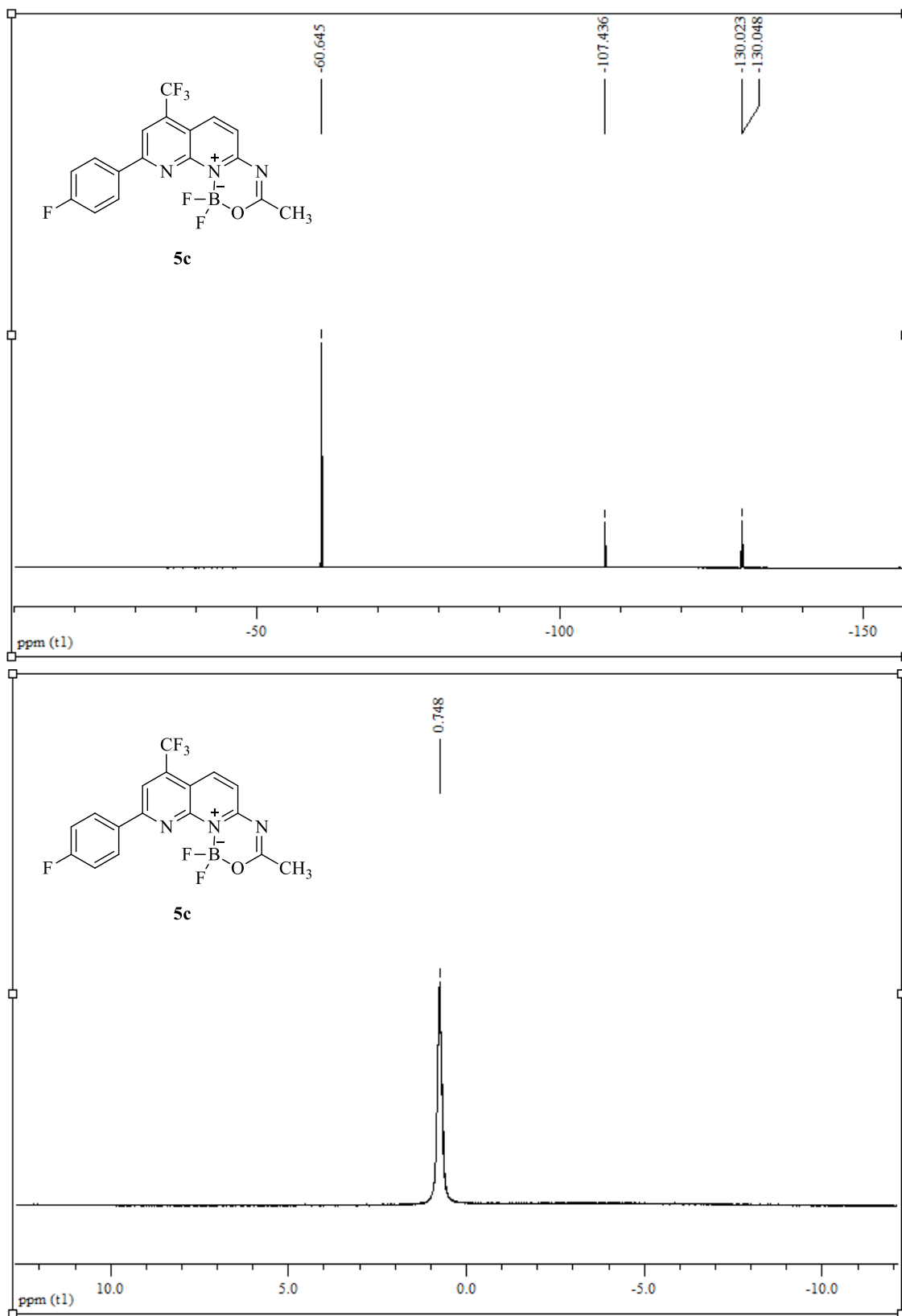


Figura 33. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 1,1-difluor-3-metil-9-(4-fluorfenil)-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**5c**) realizados em CDCl_3 .

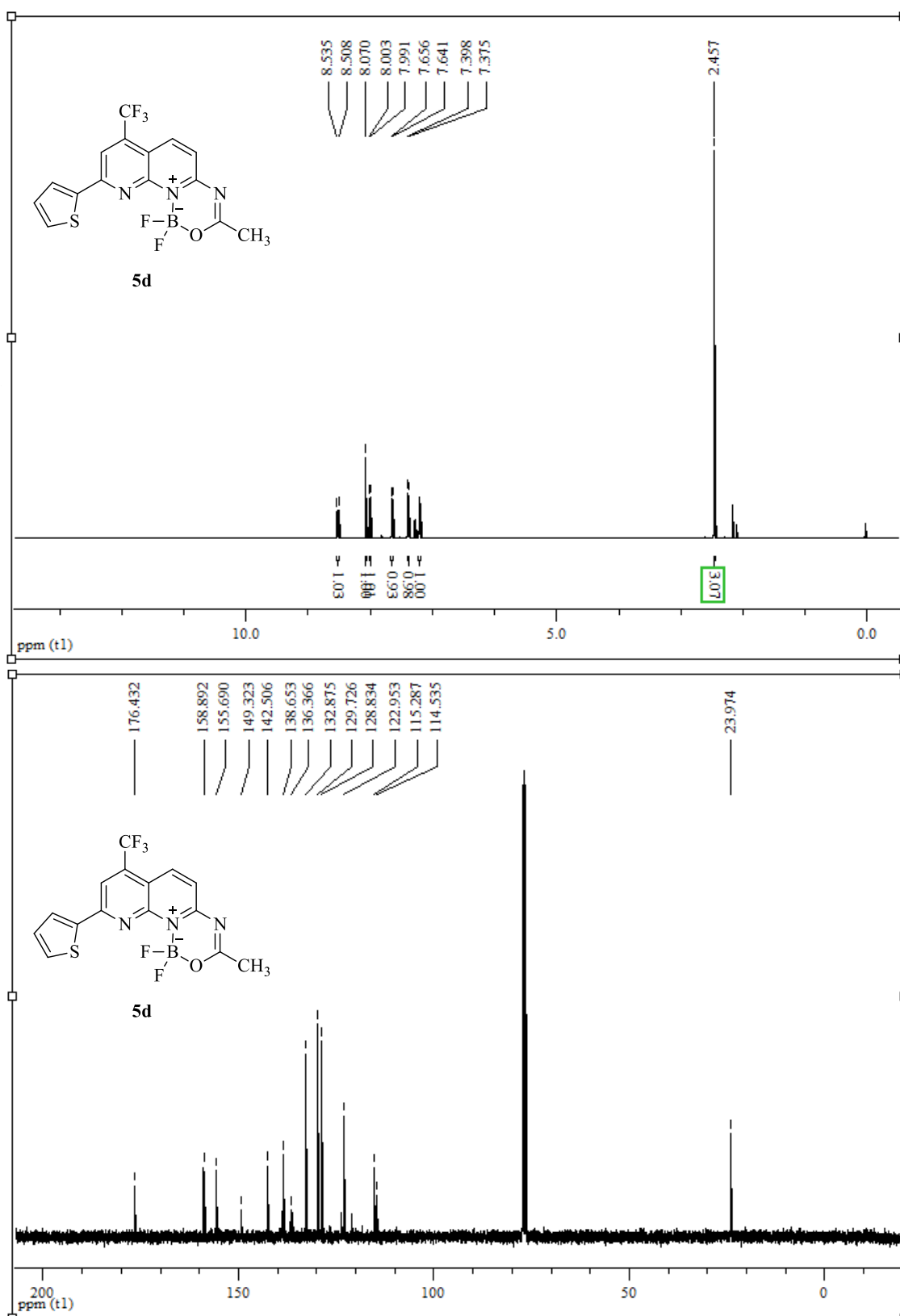


Figura 34. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de 1,1-difluor-3-metil-9-(2-tienil)-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**5d**) realizados em CDCl_3 .

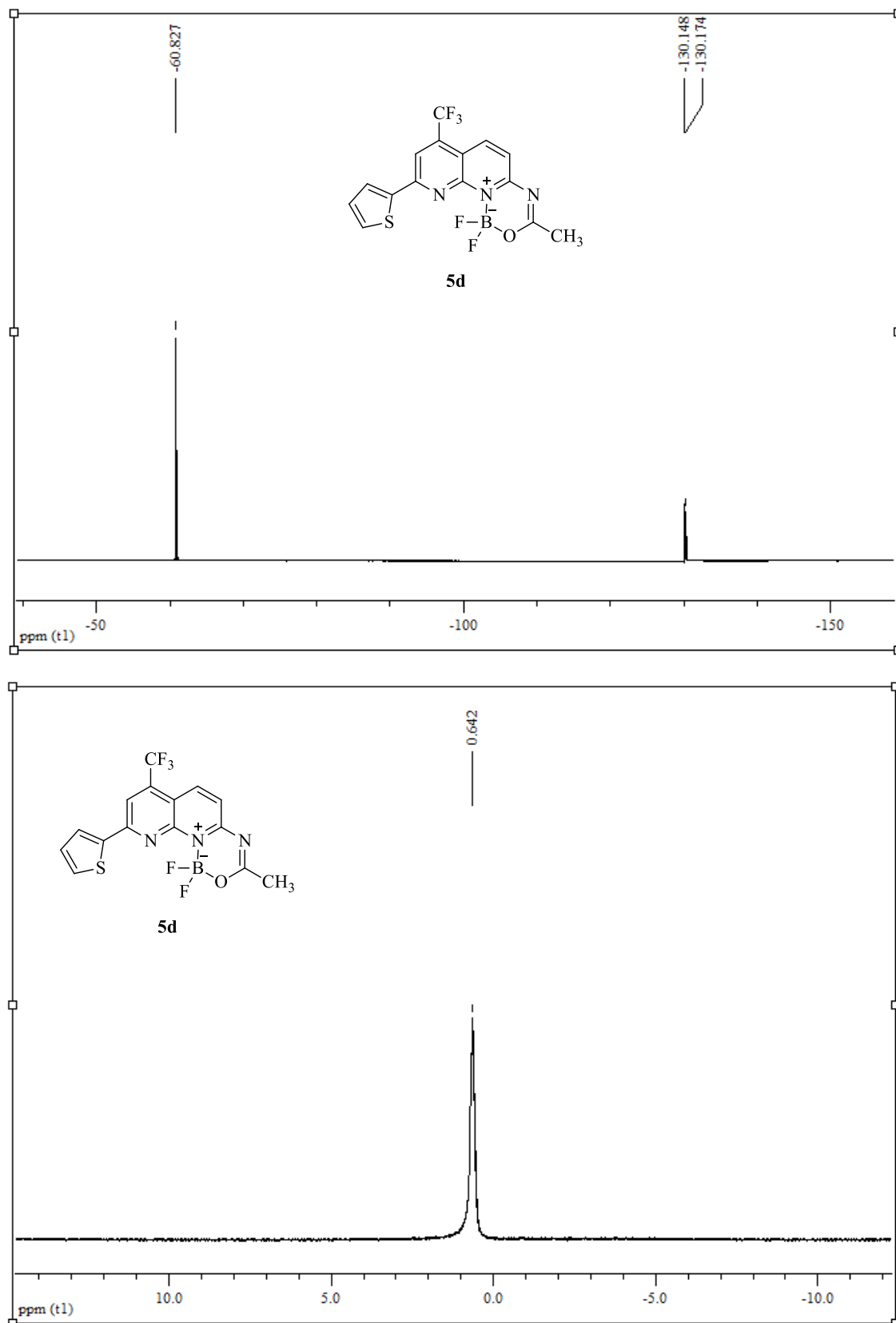


Figura 35. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 1,1-difluor-3-metil-9-(2-tienil)-7-(trifluormetil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naftiridin-11-ium-1-uide (**5d**) realizados em CDCl_3 .

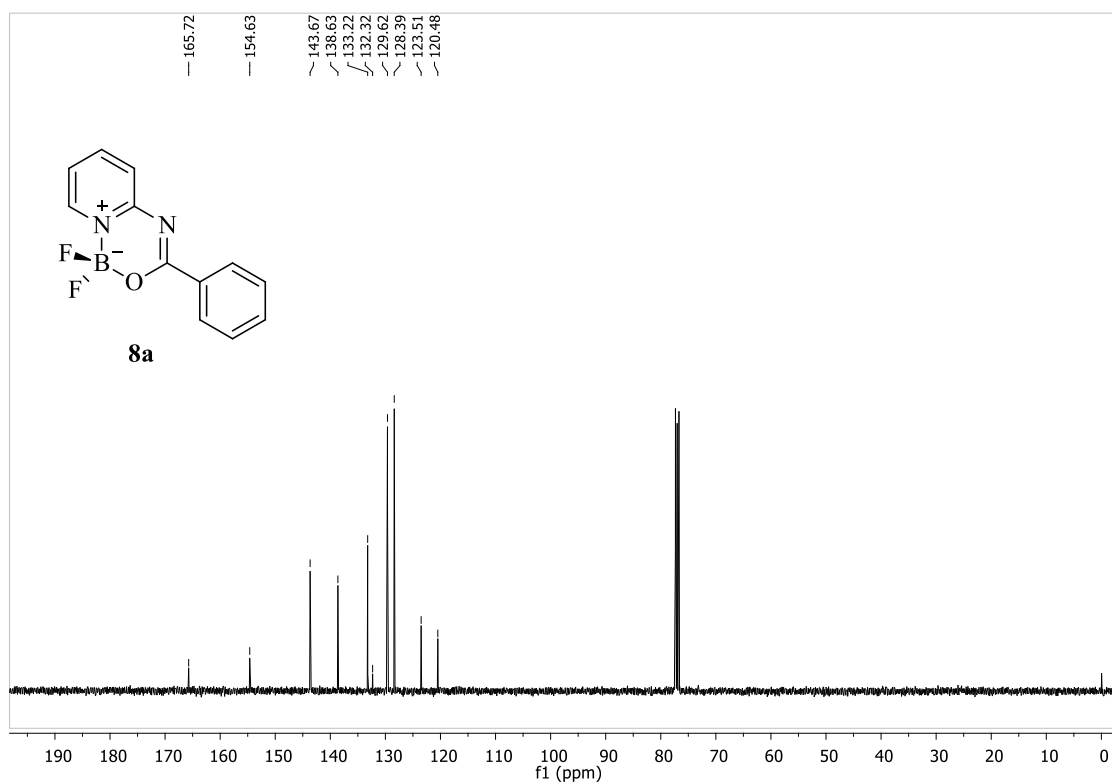
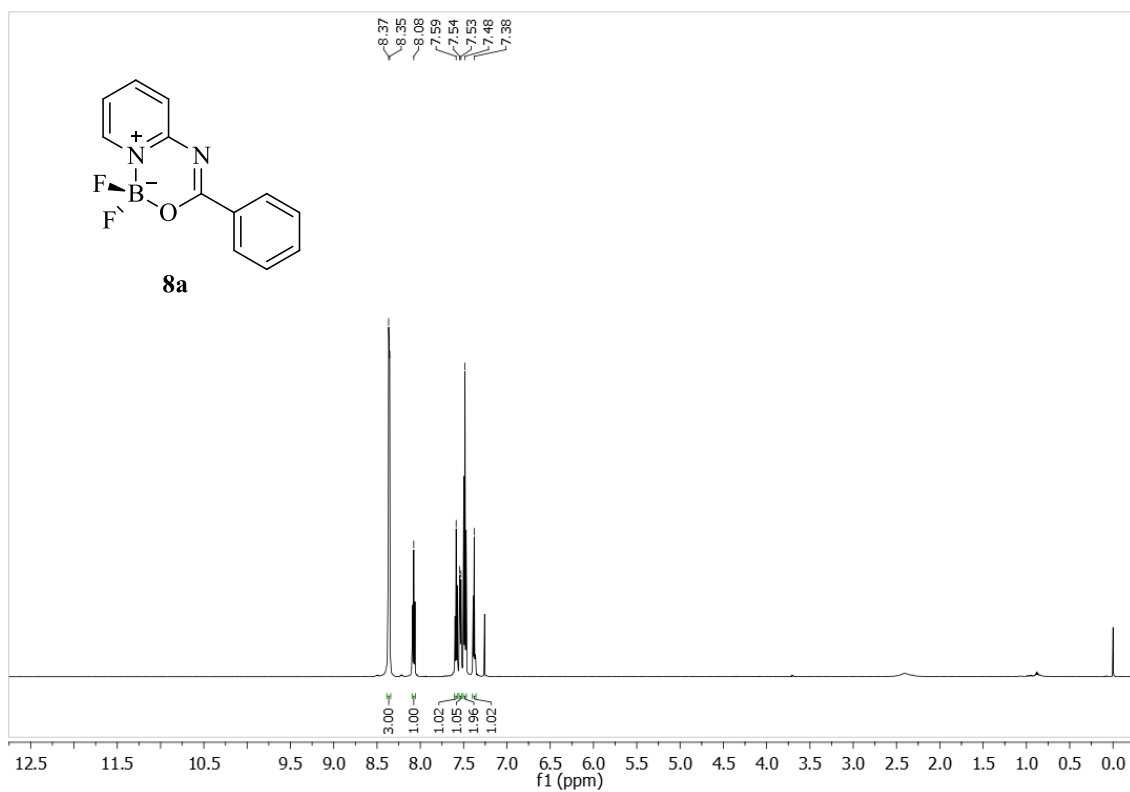


Figura 36. Espectro de RMN ¹H e ¹³C de 1,1-difluor-3-fenil-1H-pirido[1,2-c][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**8a**) realizados em CDCl₃.

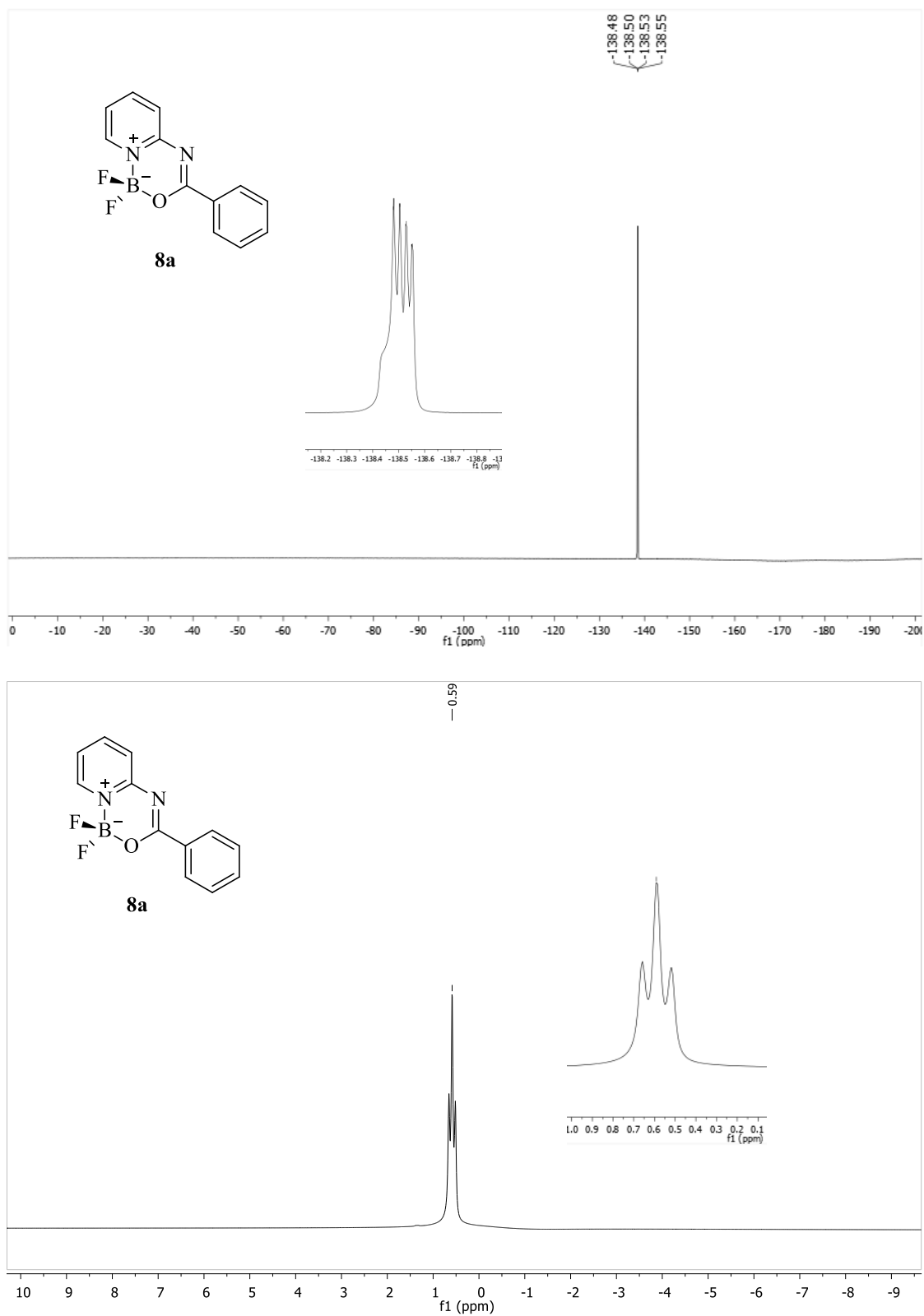


Figura 37. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 1,1-difluor-3-fenil-1*H*-pirido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**8a**) realizados em CDCl_3 .

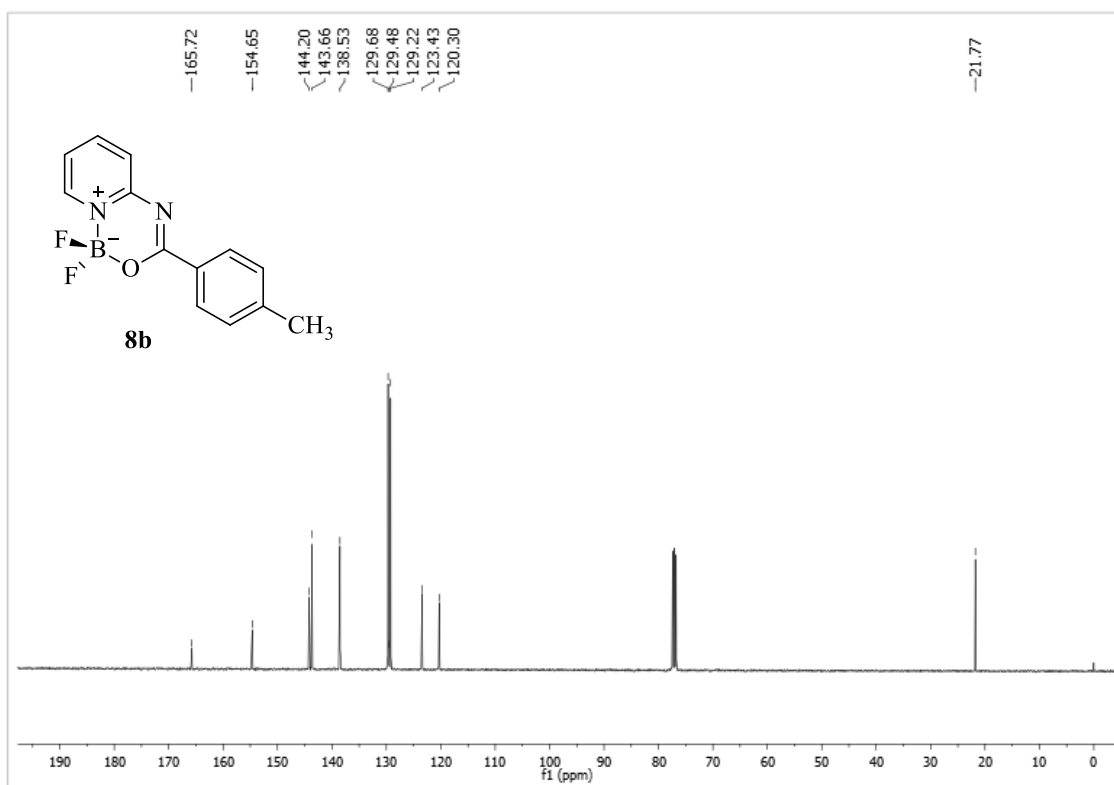
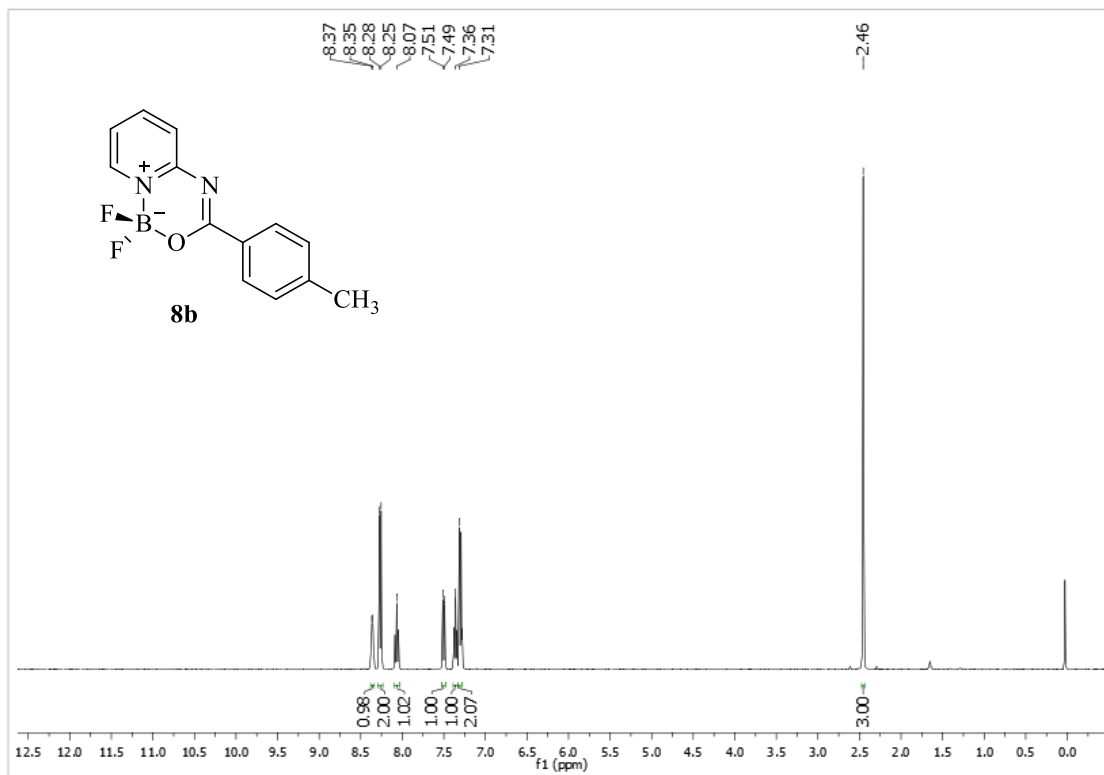


Figura 38. Espectro de RMN ¹H e ¹³C de 1,1-difluor-3-(*p*-tolil)-1*H*-pirido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (**8b**) realizados em CDCl₃.

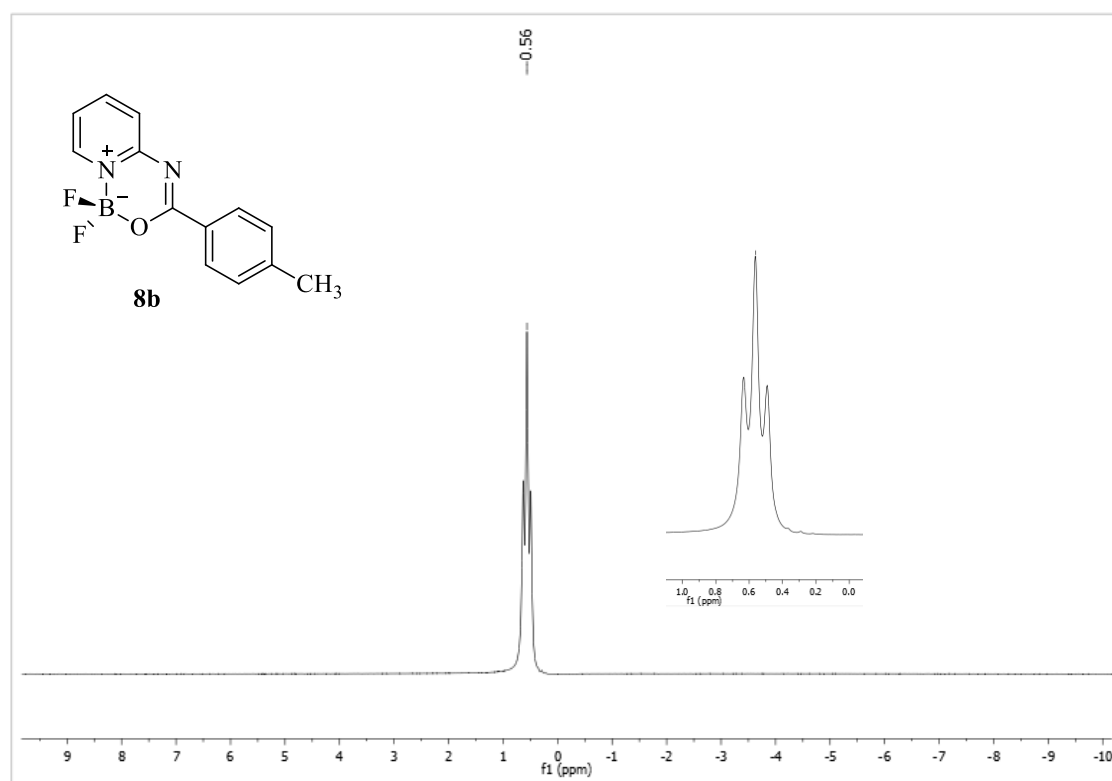
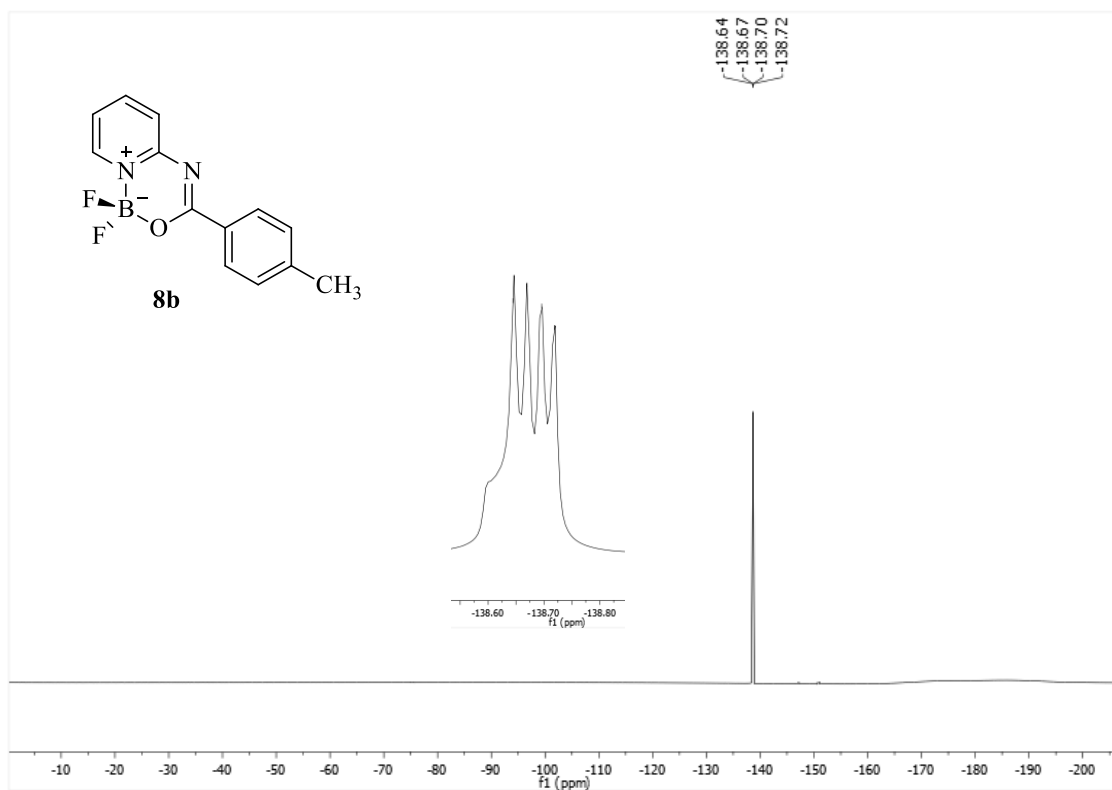


Figura 39. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 1,1-difluor-3-(*p*-tolil)-1*H*-pirido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**8b**) realizados em CDCl_3 .

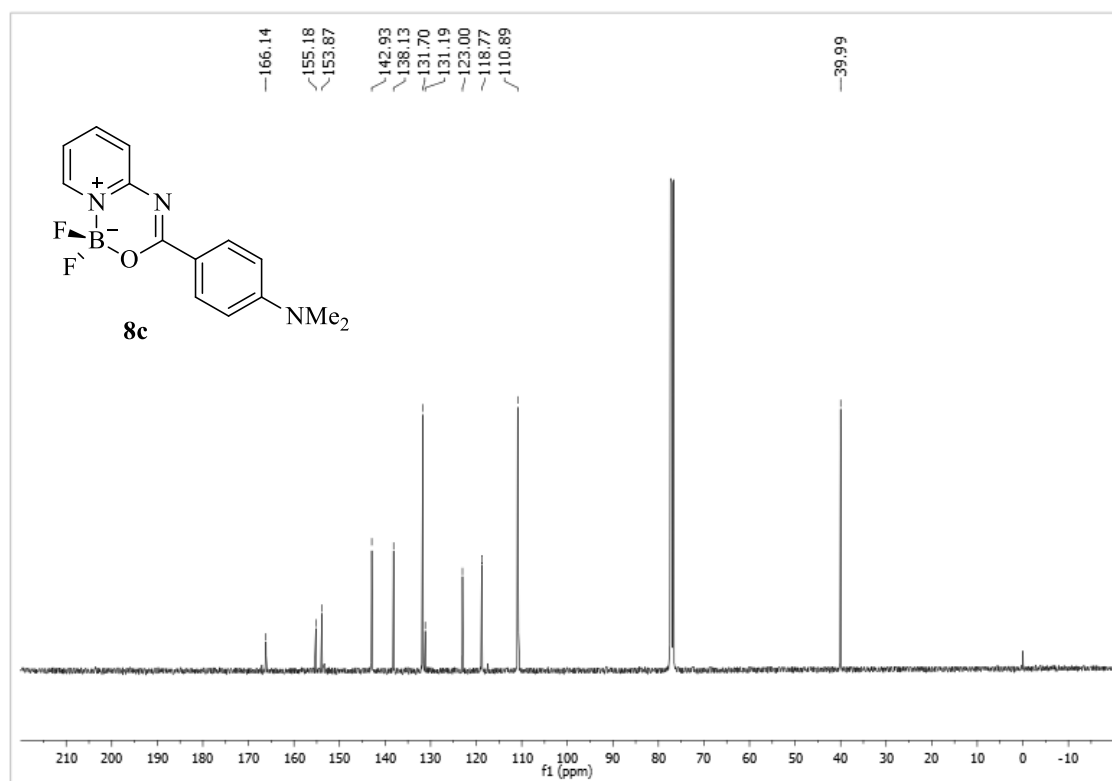
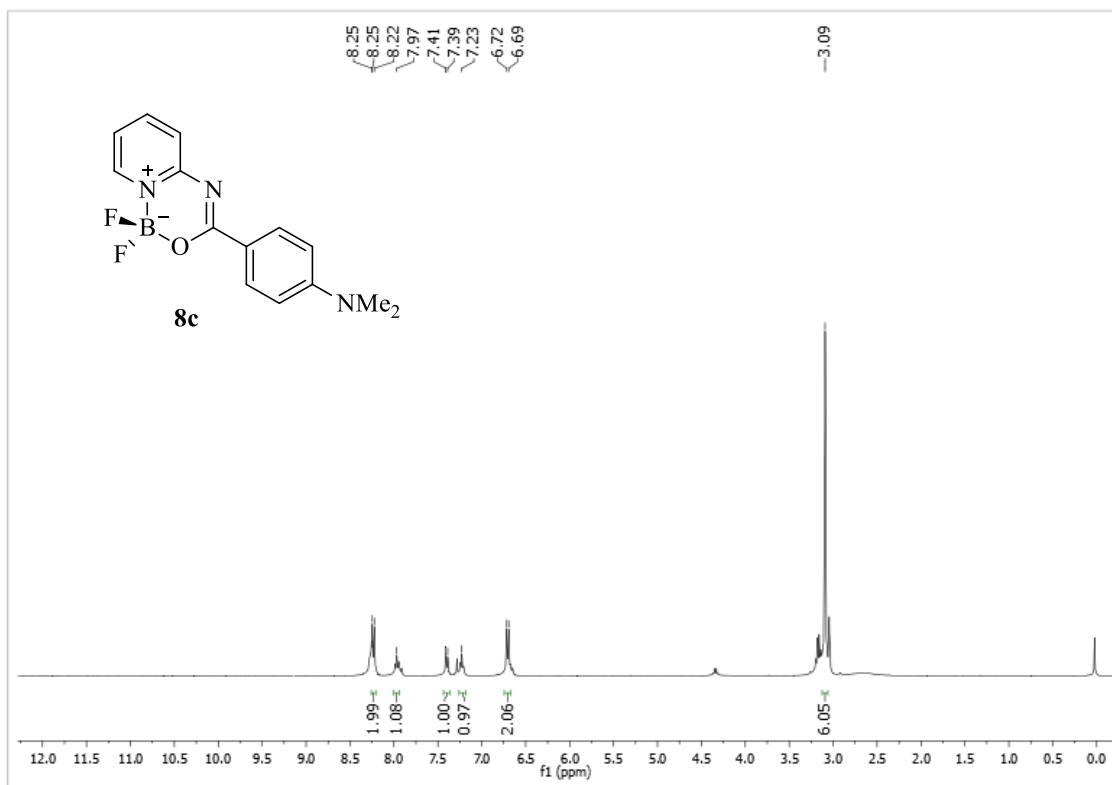


Figura 40. Espectro de RMN ¹H e ¹³C de 3-(4-(dimetilamino)fenil)-1,1-difluor-1*H*-pirido[1,2*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**8c**).

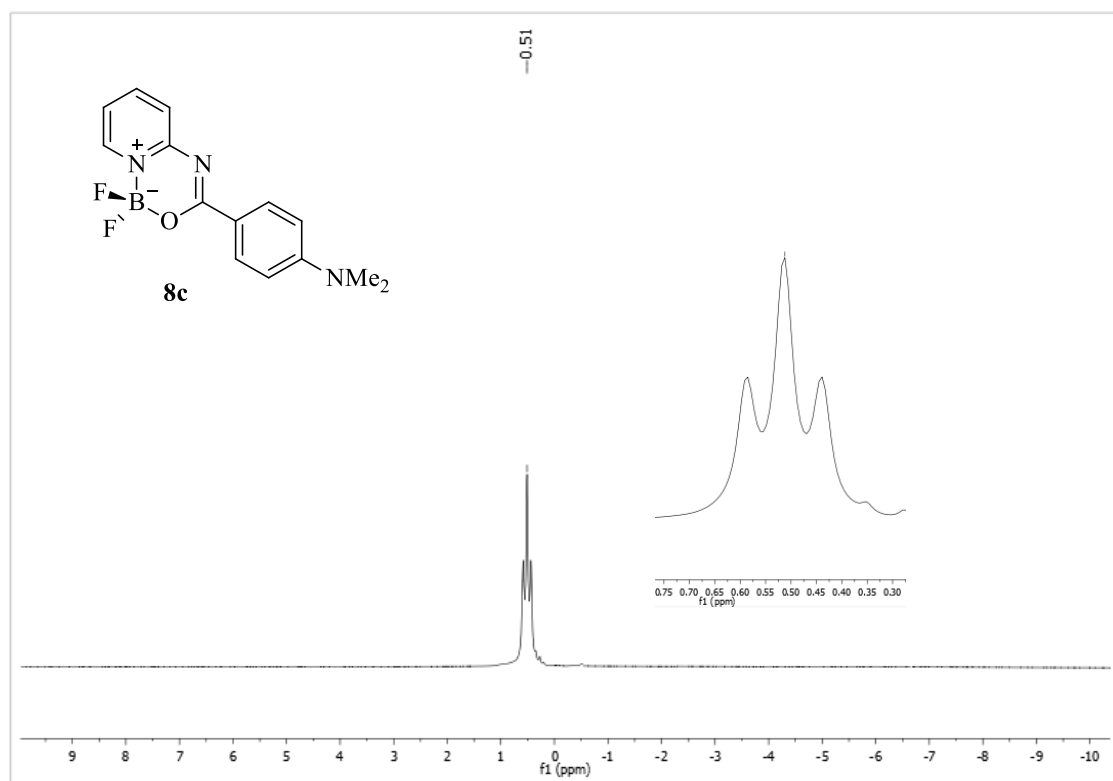
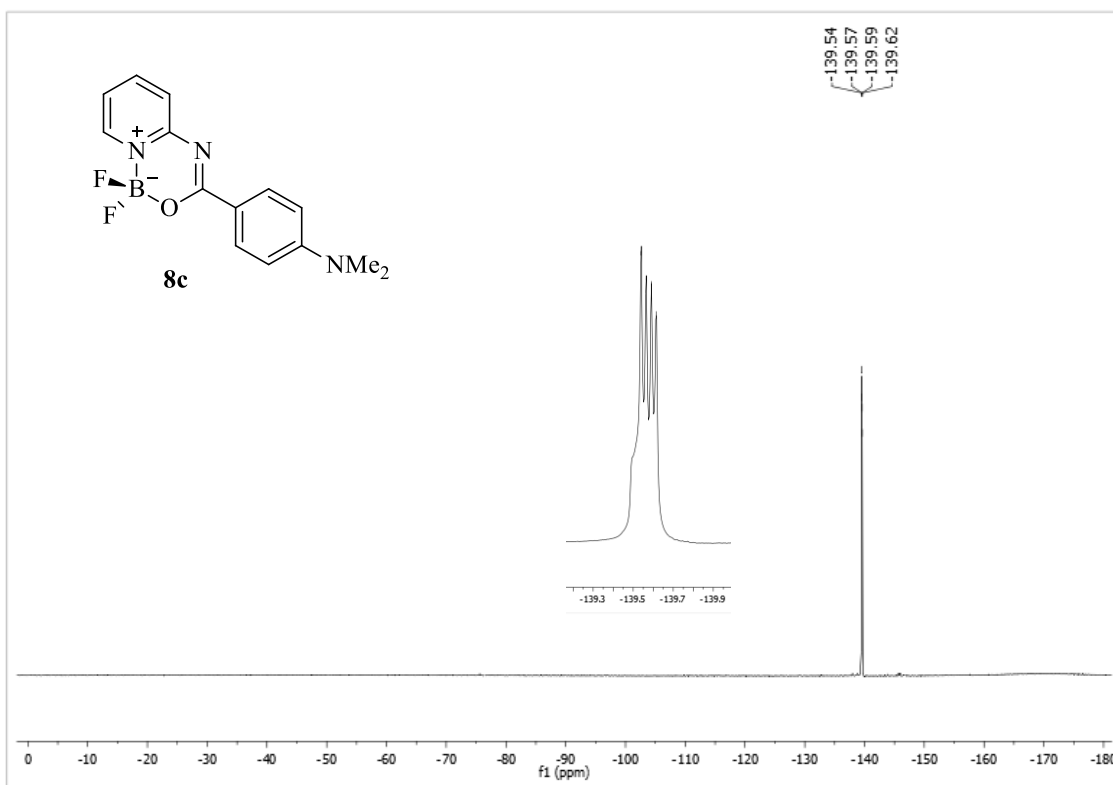


Figura 41. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de de 3-(4-(dimetilamino)fenil)-1,1-difluor-1*H*-pirido[1,2*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**8c**).

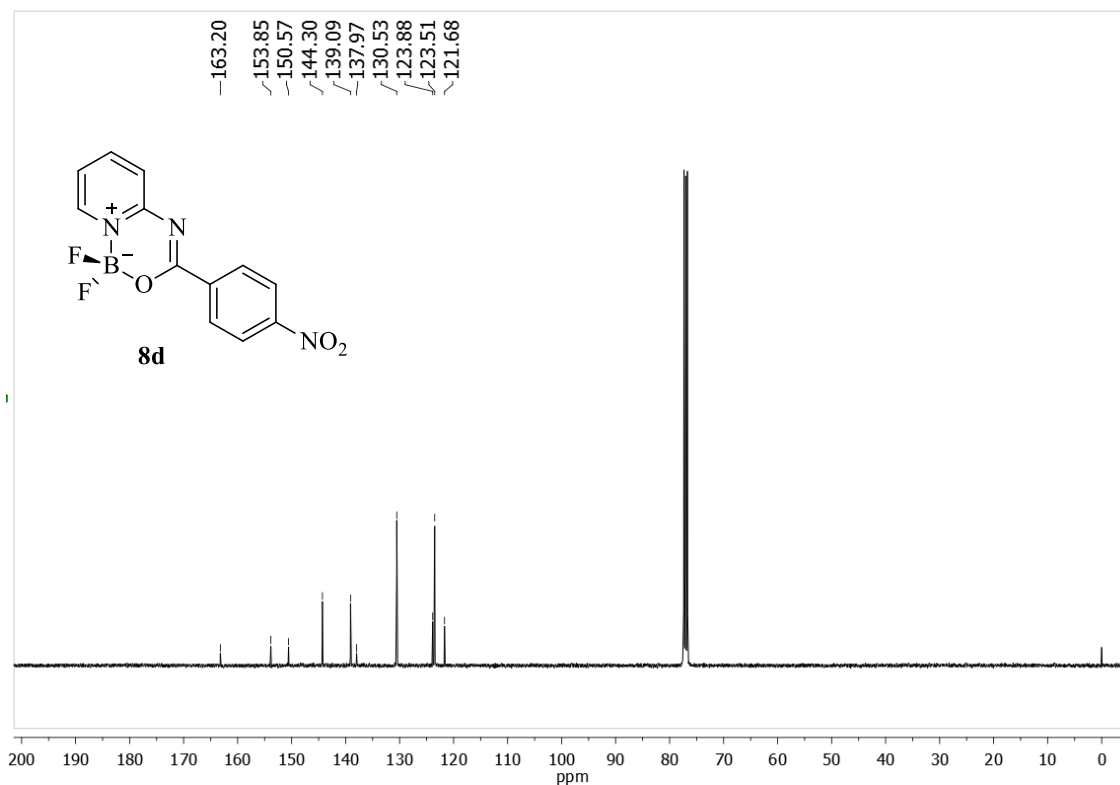
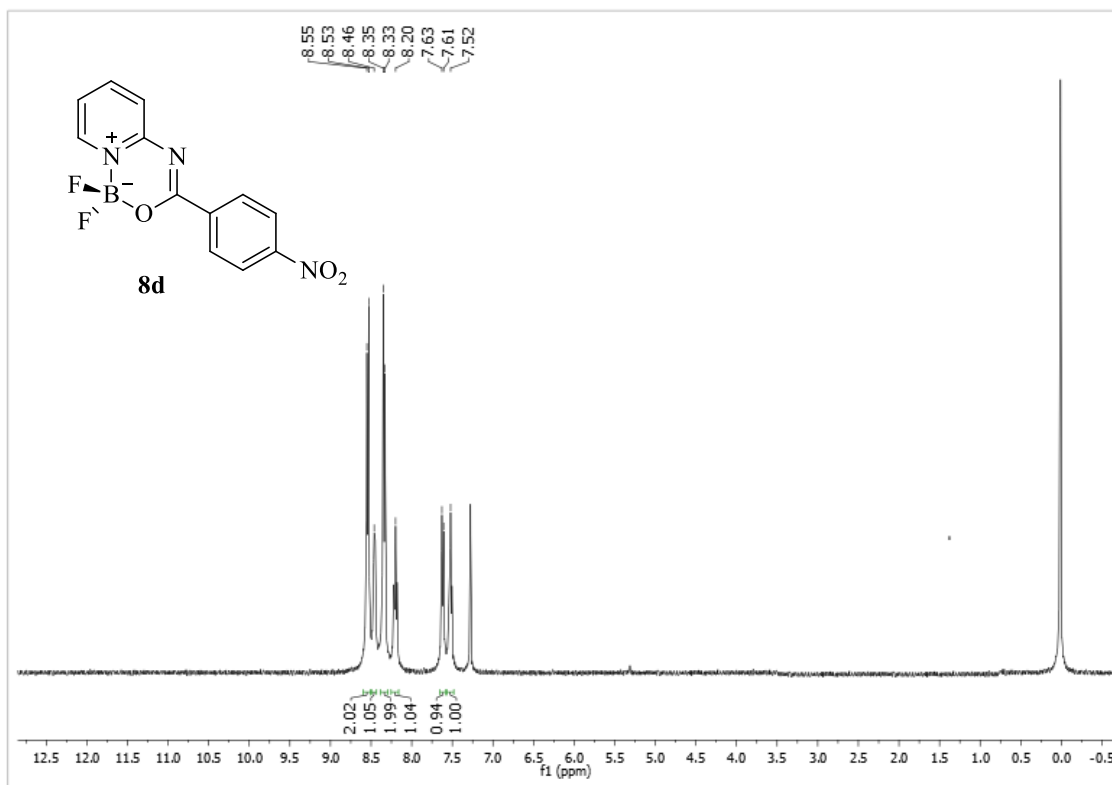


Figura 42. Espectro de RMN ¹H e ¹³C de 1,1-difluor-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**8d**) realizados em CDCl₃.

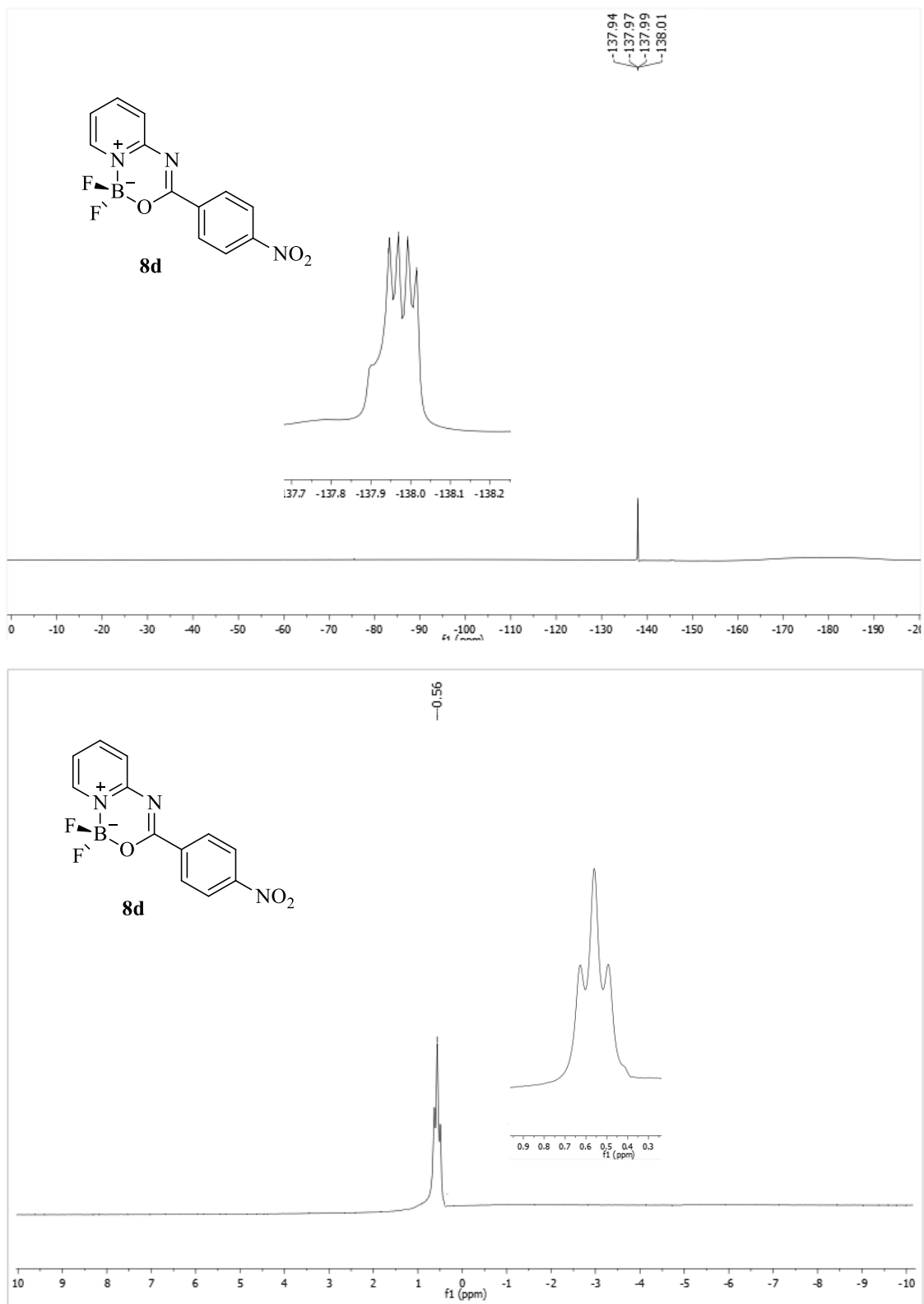


Figura 43. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 1,1-difluor-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (**8d**) realizados em CDCl_3 .

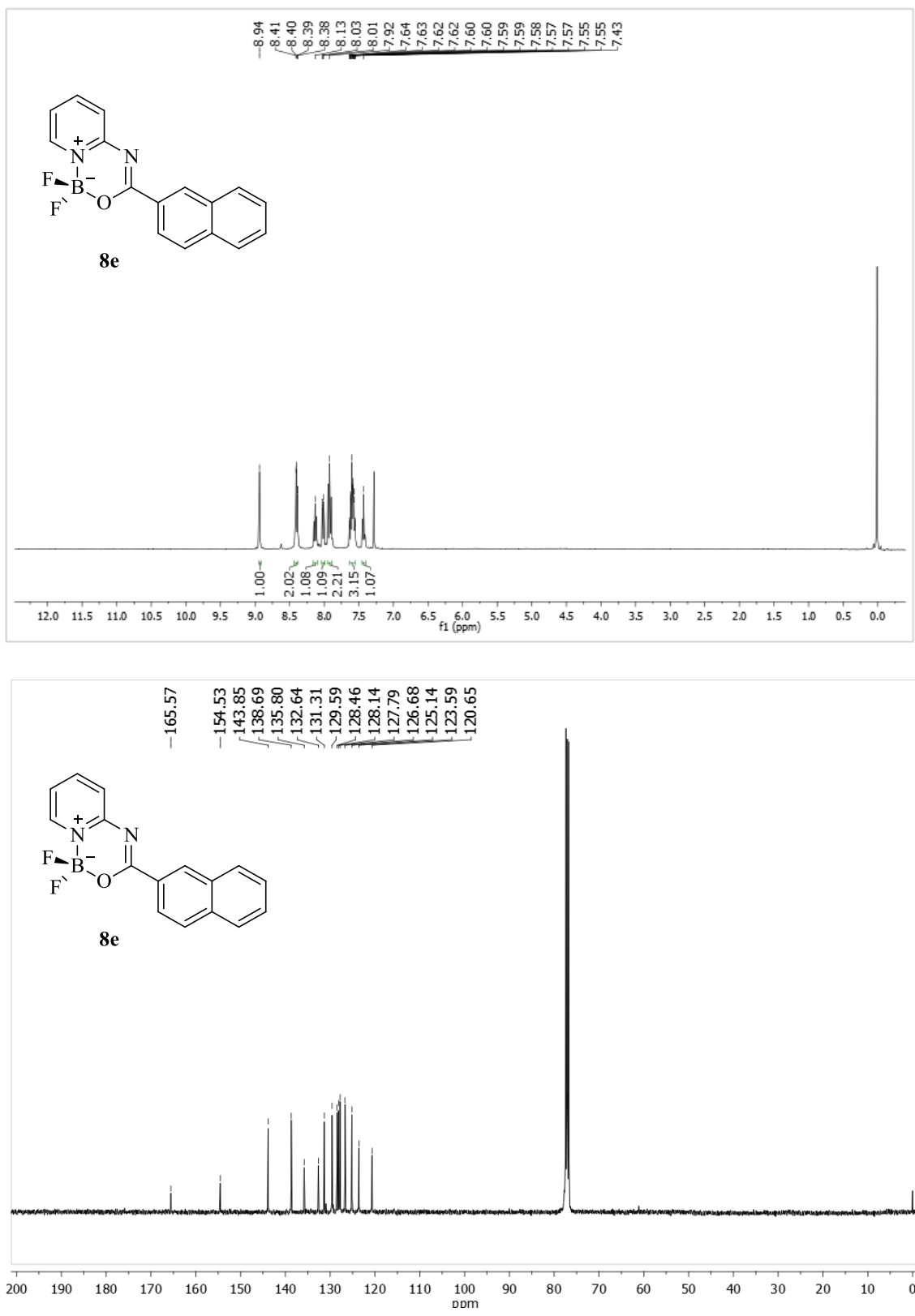


Figura 44. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de 1,1-difluor-3-(naftalen-2-il)-1*H*-pirido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**8e**) realizados em CDCl_3 .

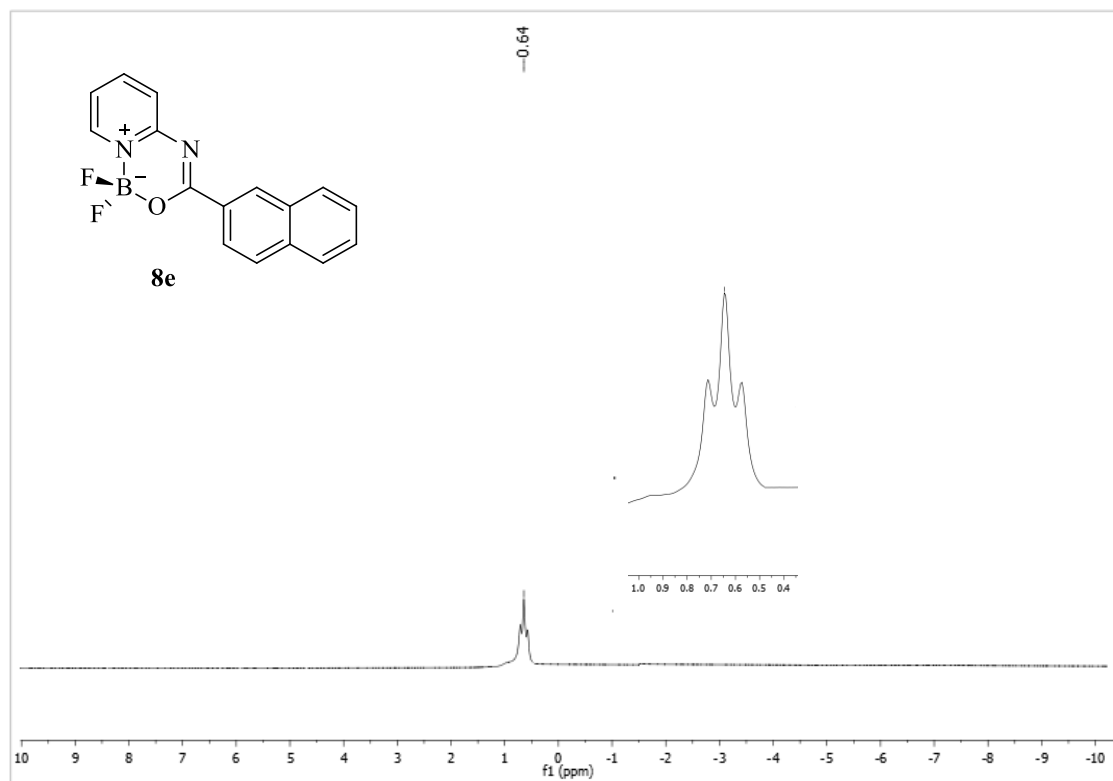
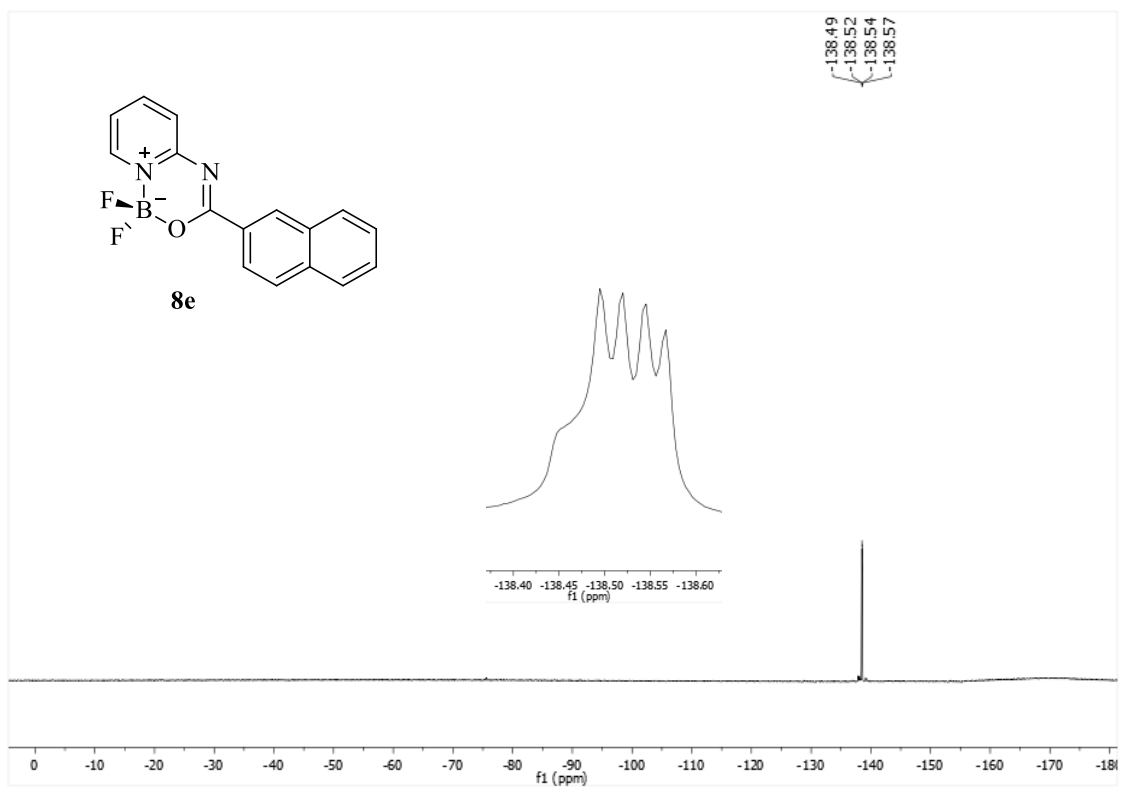


Figura 45. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 1,1-difluor-3-(naftalen-2-il)-1*H*-pirido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**8e**) realizados em CDCl_3 .

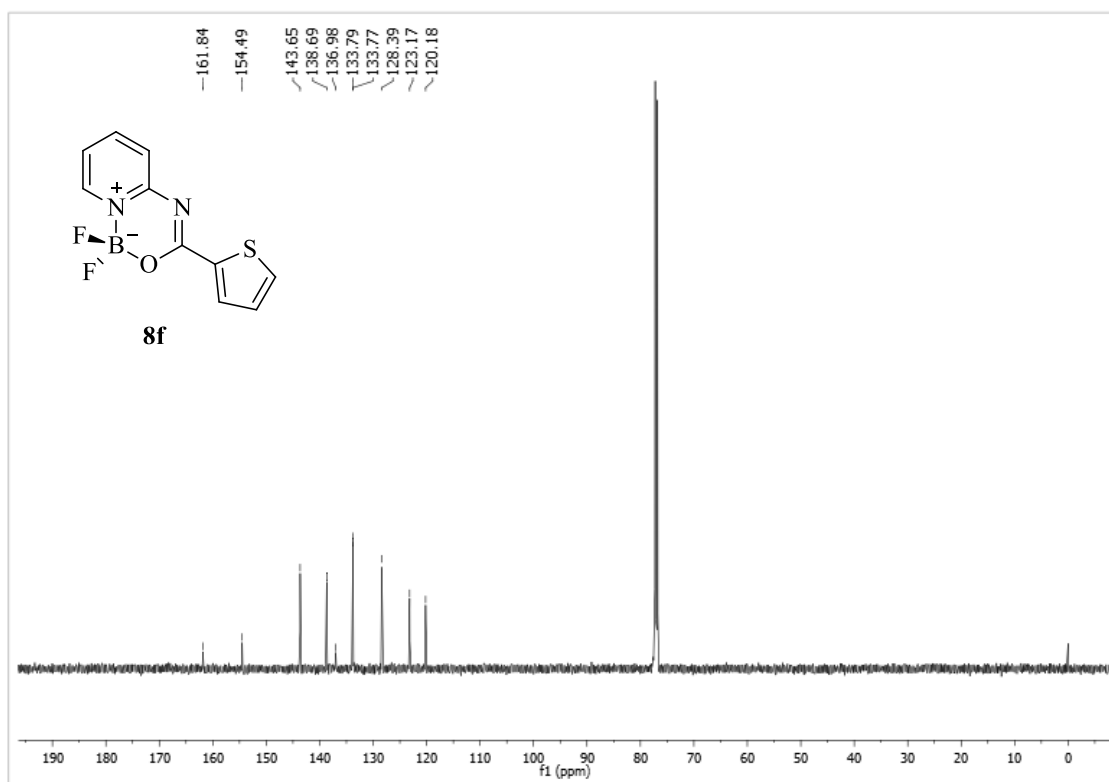
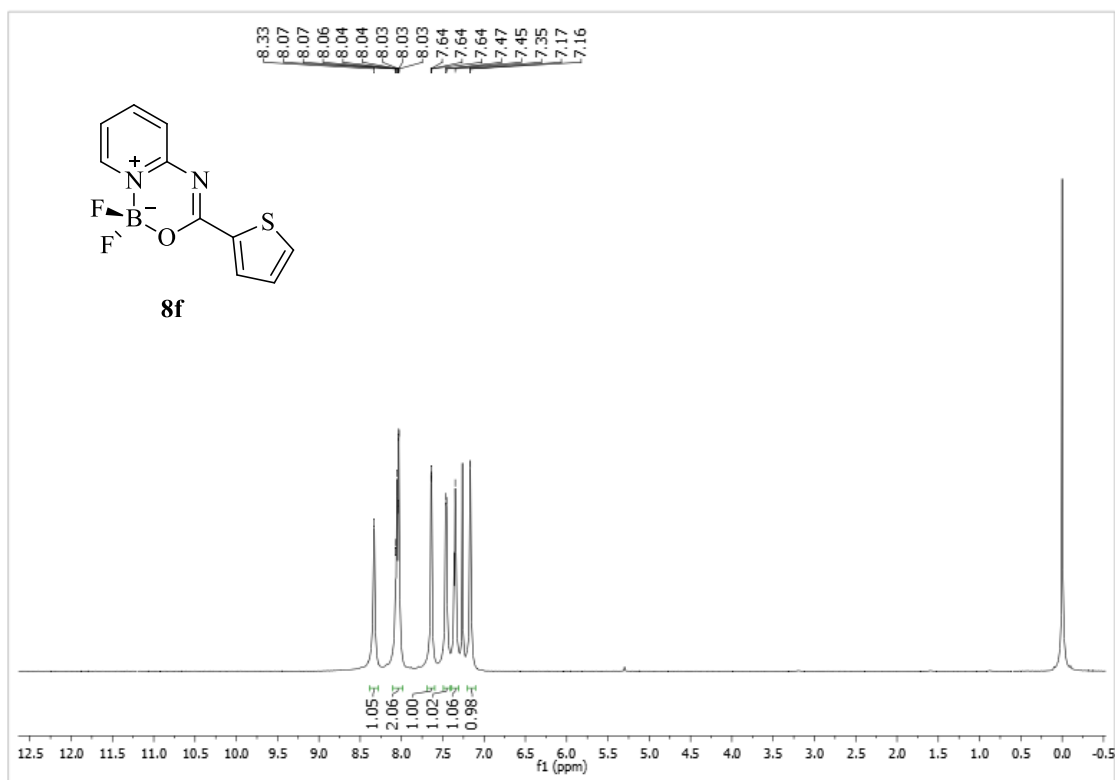


Figura 46. Espectro de RMN ¹H e ¹³C de 1,1-difluor-3-(tiofen-2-il)-1*H*-pirido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**8f**) realizados em CDCl₃.

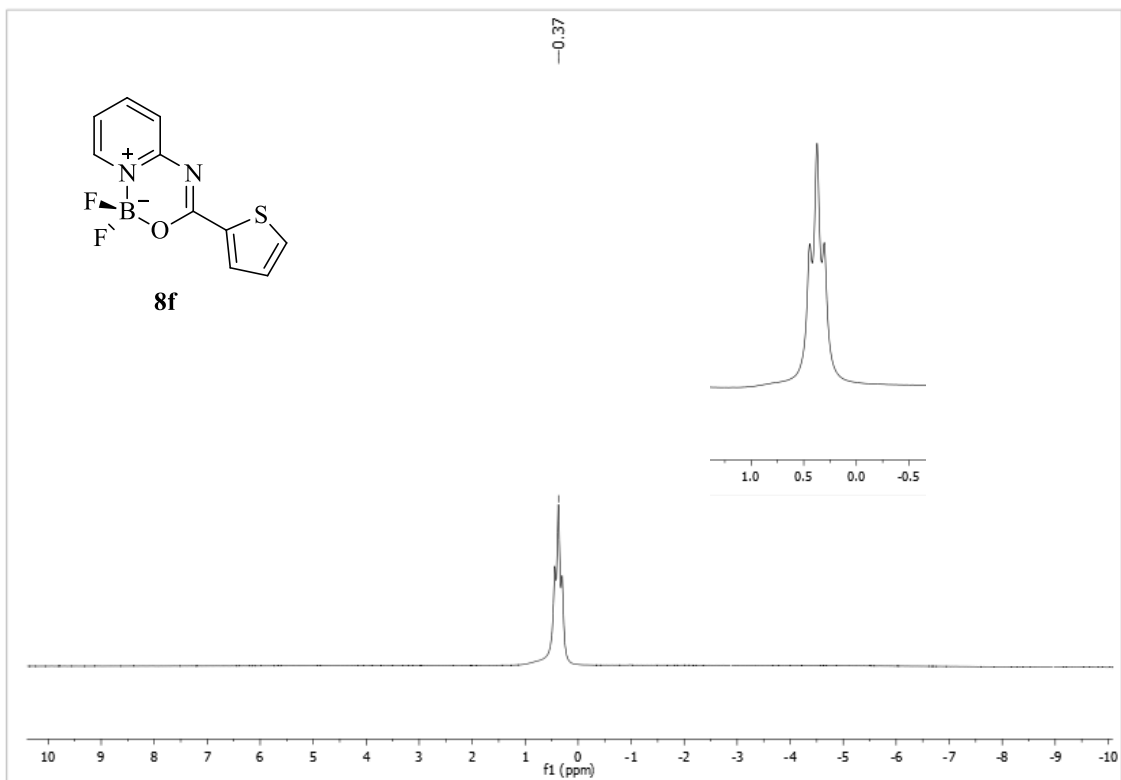
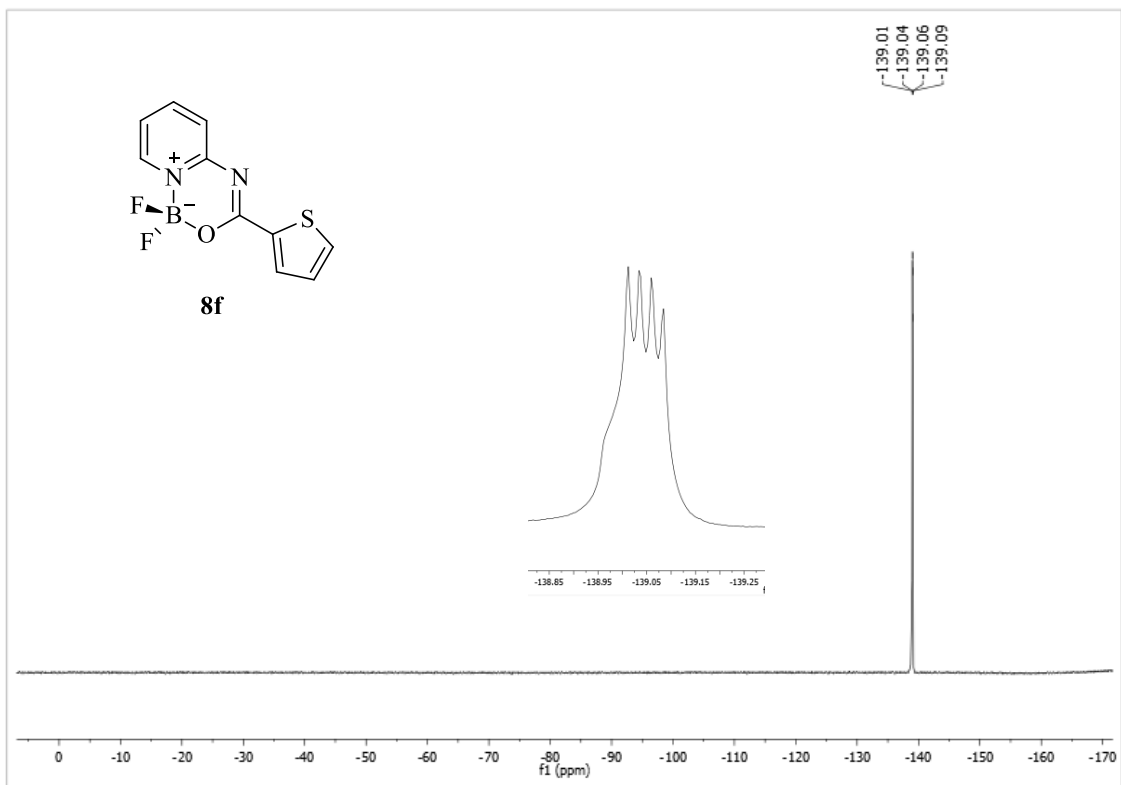


Figura 47. Espectro de RMN ¹⁹F e ¹¹B de 1,1-difluor-3-(tiofen-2-il)-1*H*-pirido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**8f**) realizados em CDCl₃.

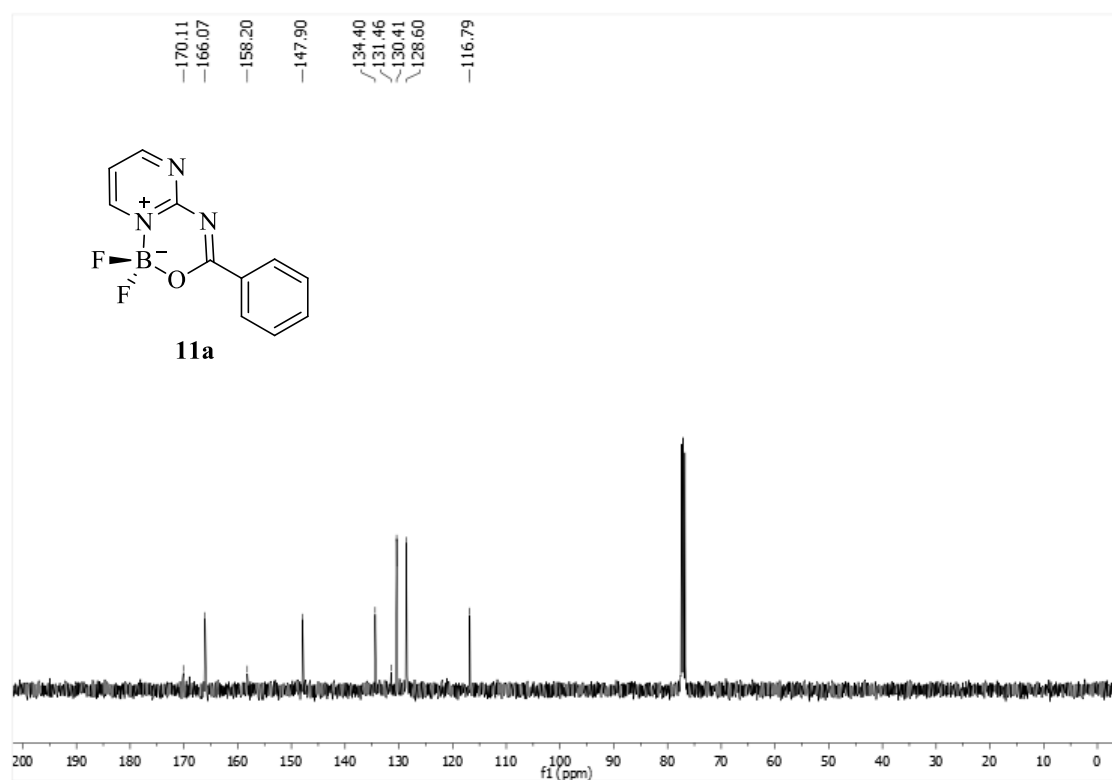
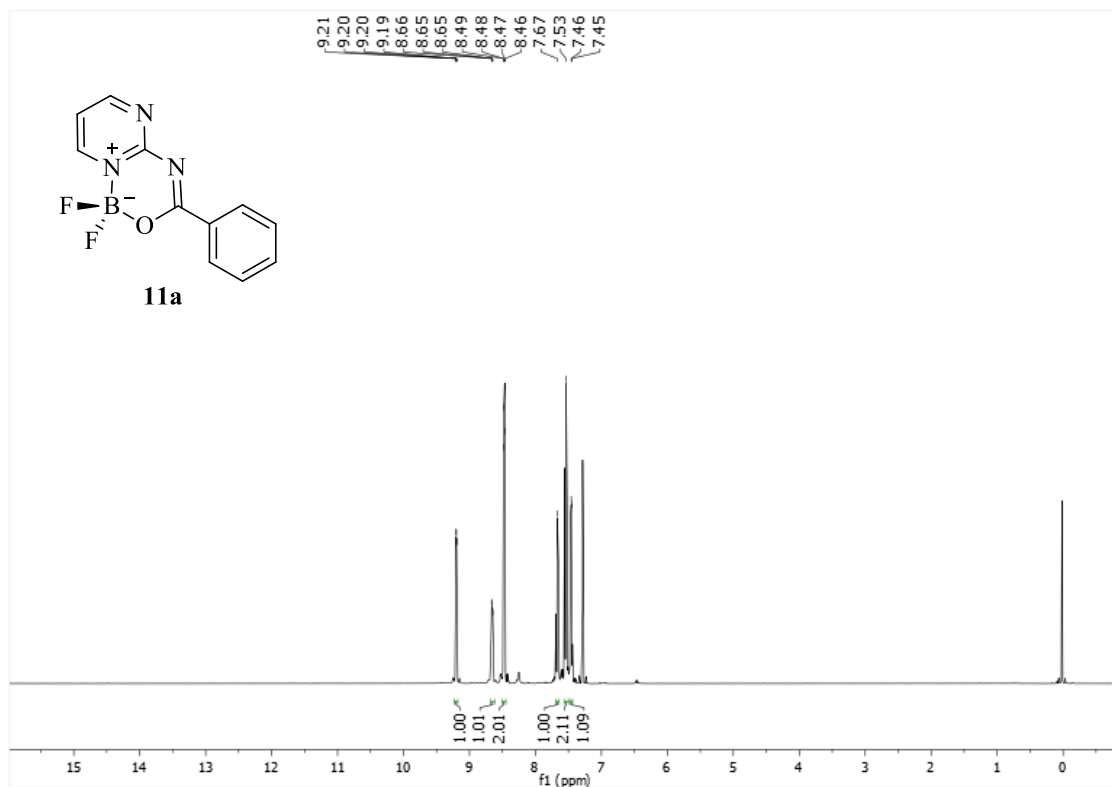


Figura 48. Espectro de RMN ¹H e ¹³C de 1,1-difluor-3-fenil-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**11a**) realizados em CDCl₃.

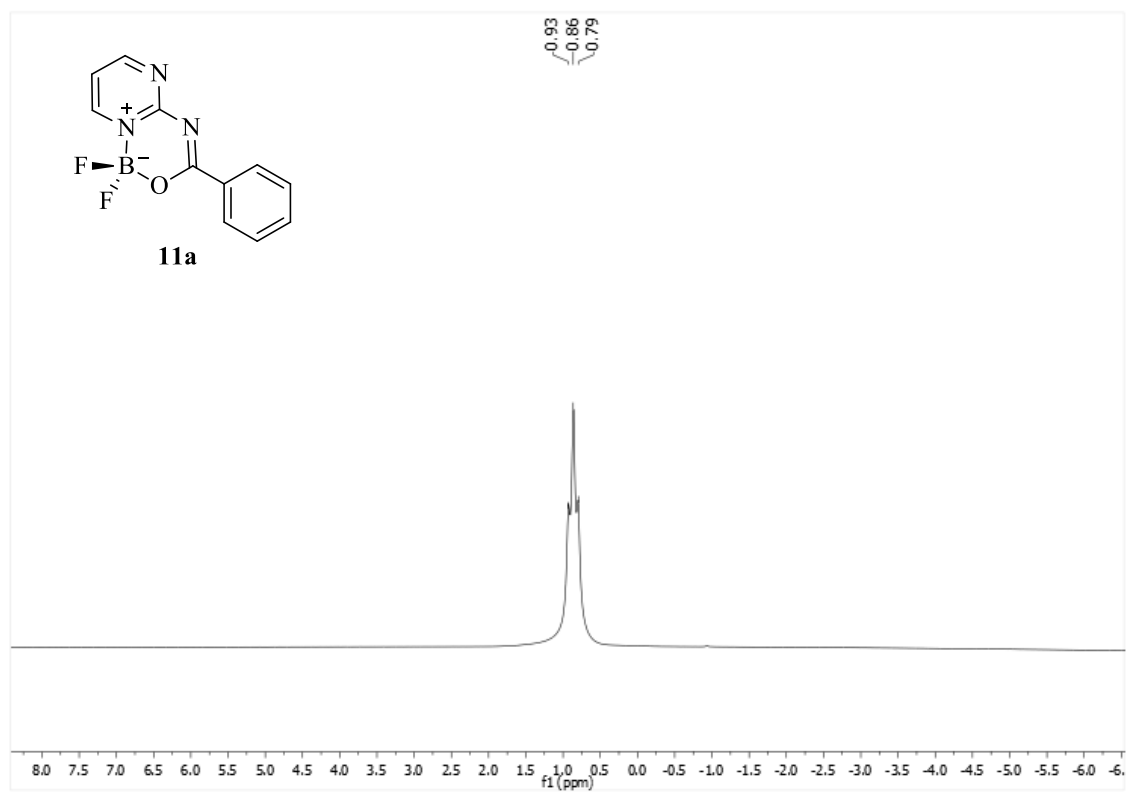
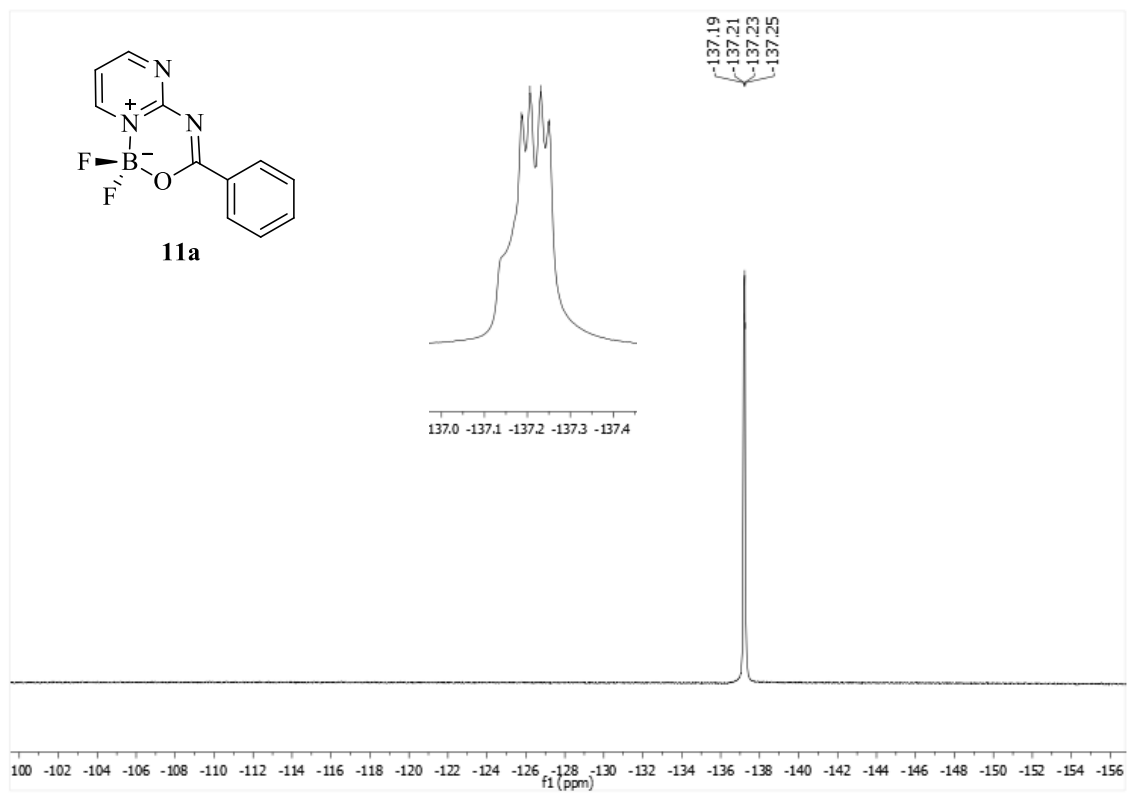


Figura 49. Espectro de RMN ¹⁹F e ¹¹B de 1,1-difluor-3-fenil-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**11a**) realizados em CDCl₃.

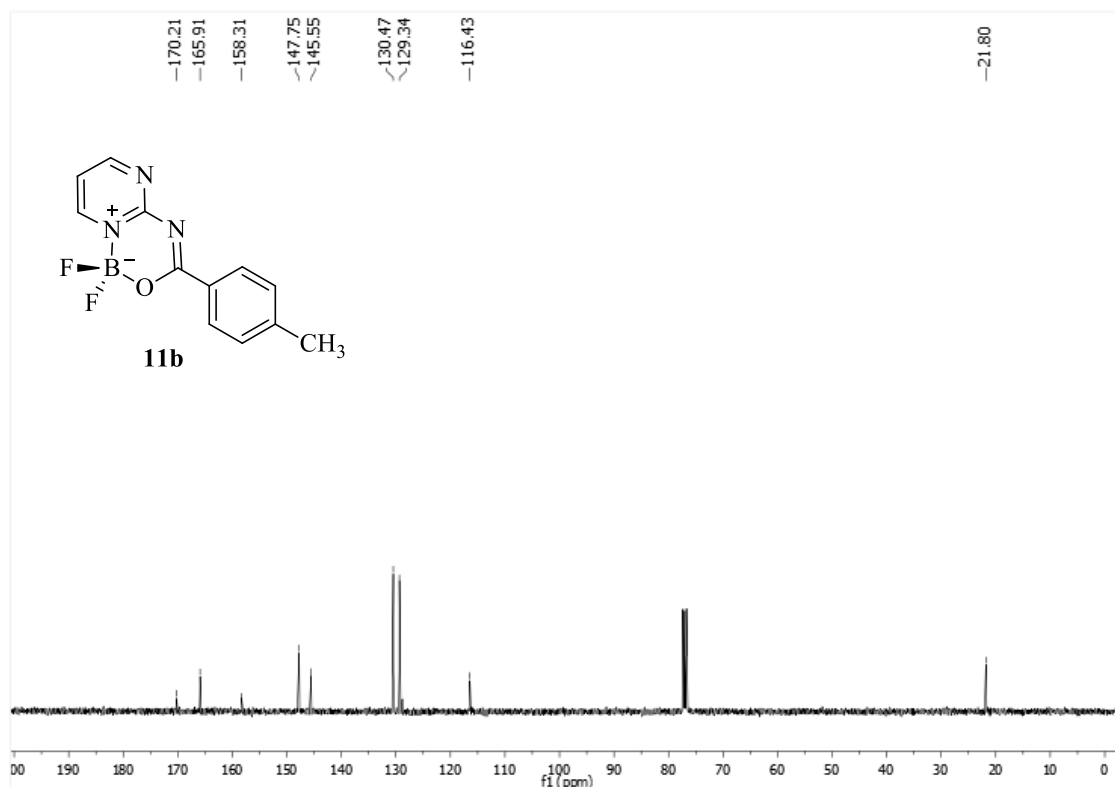
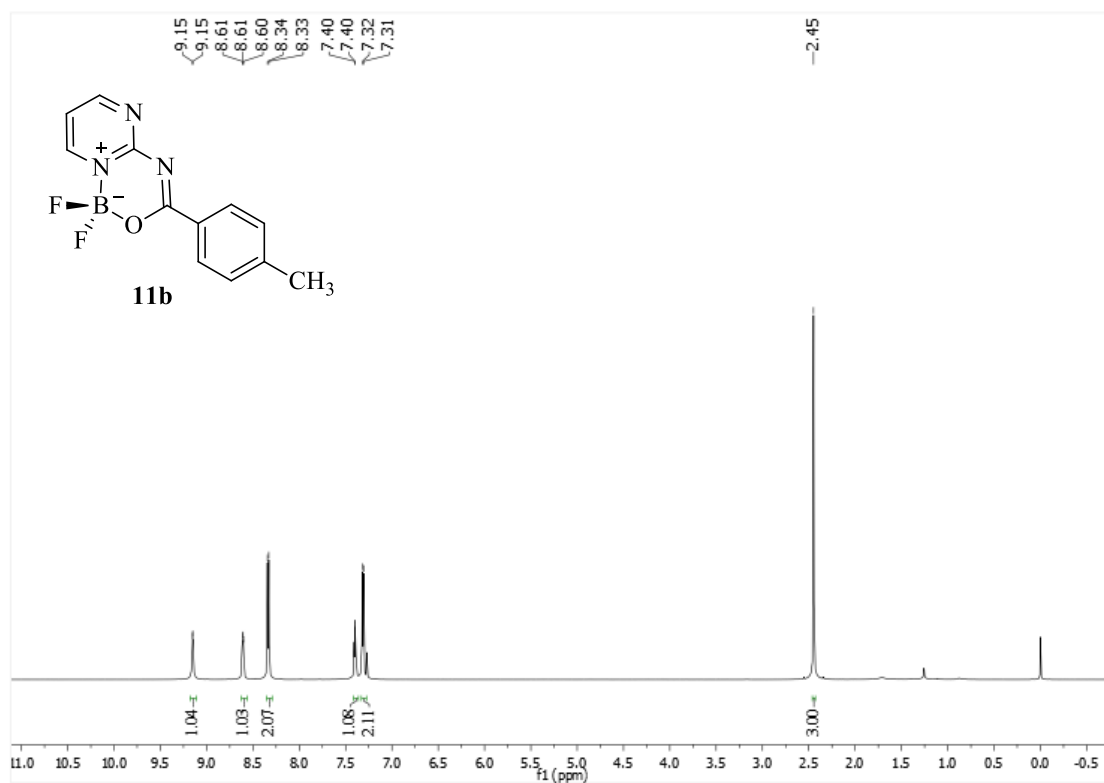


Figura 50. Espectro de RMN ¹H e ¹³C de 1,1-difluor-3-(*p*-tolil)-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (**11b**) realizados em CDCl₃.

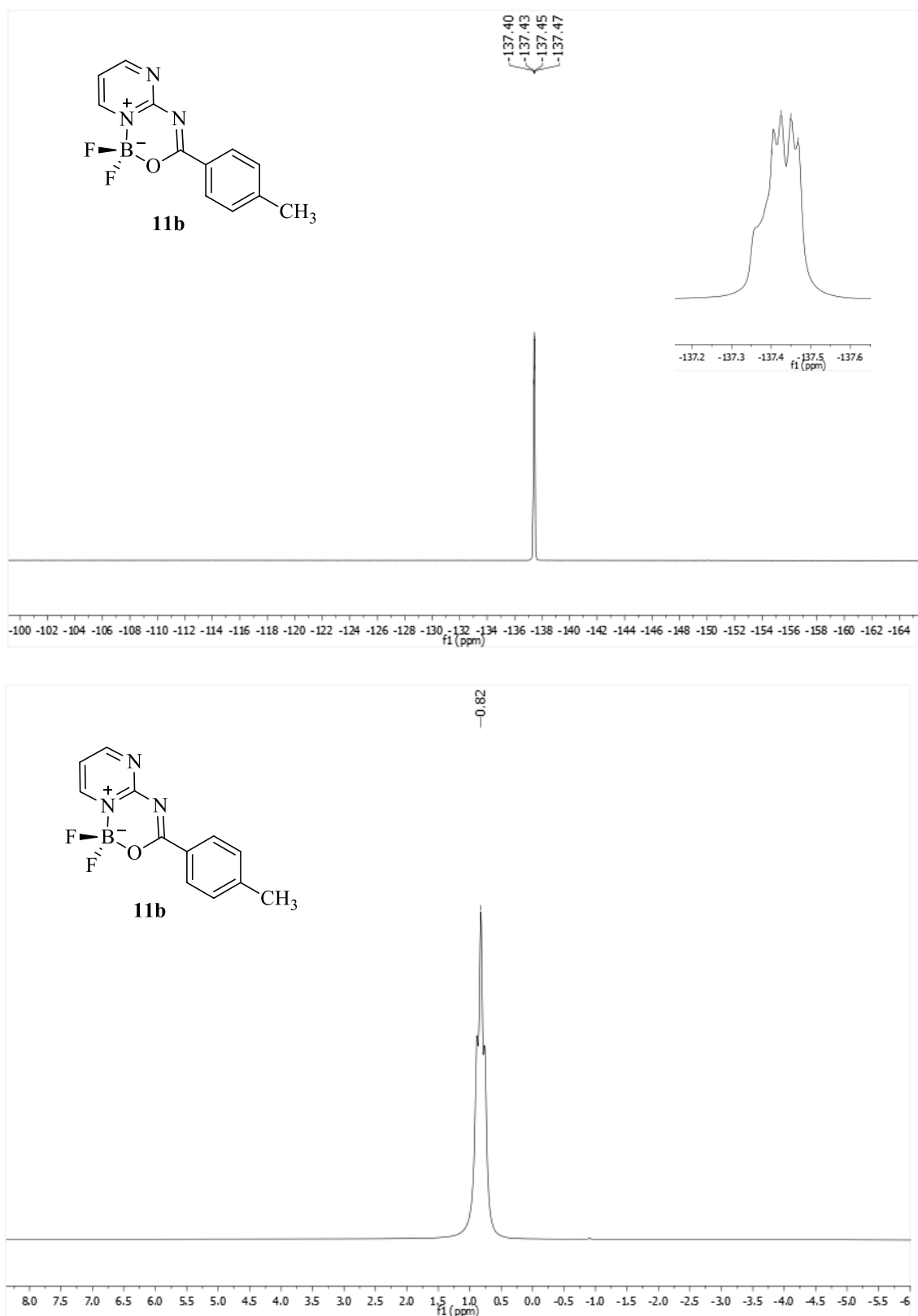


Figura 51. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 1,1-difluoro-3-(*p*-tolil)-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (**11b**) realizados em CDCl_3 .

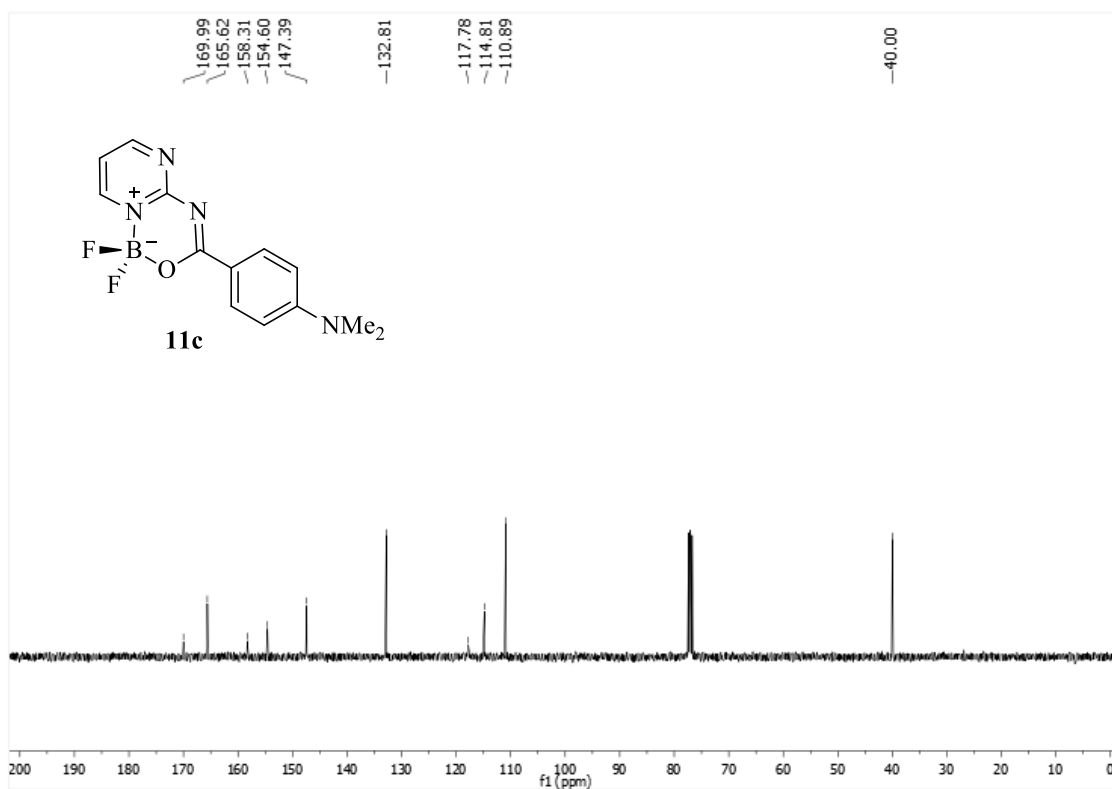
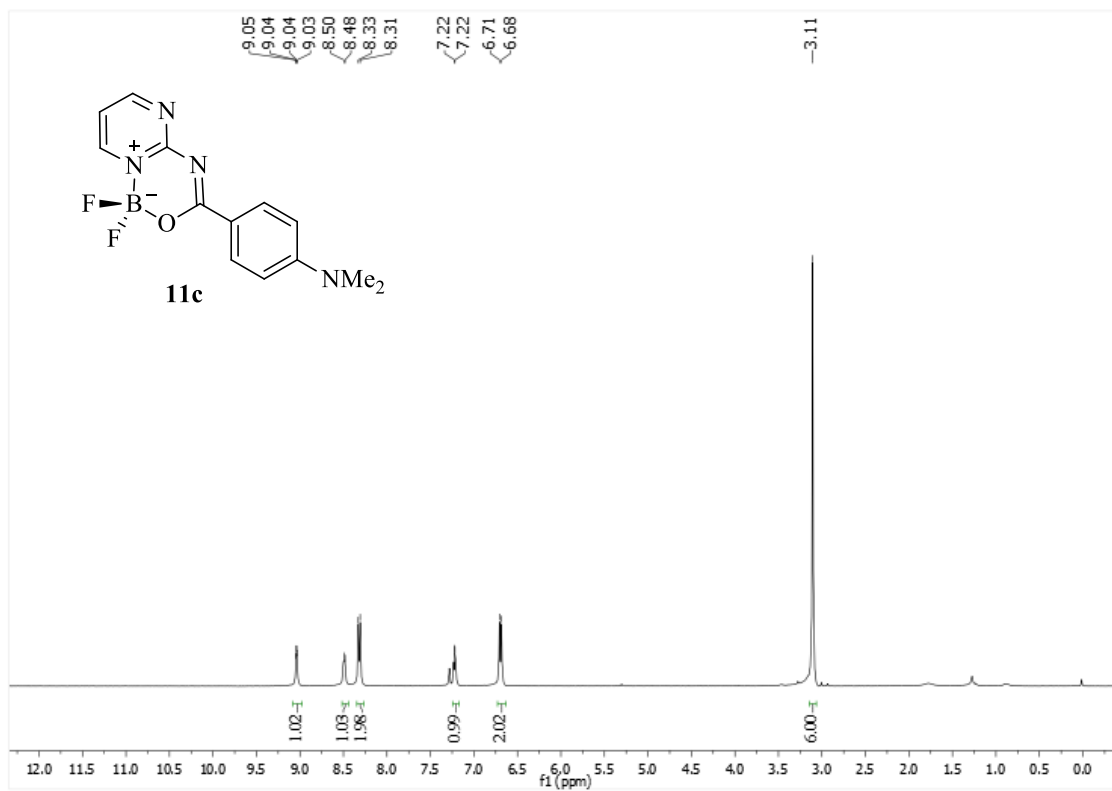


Figura 52. Espectro de RMN ¹H e ¹³C de 3-(4-(dimetillamino)fenil)-1,1-difluor-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (**11c**) realizados em CDCl₃.

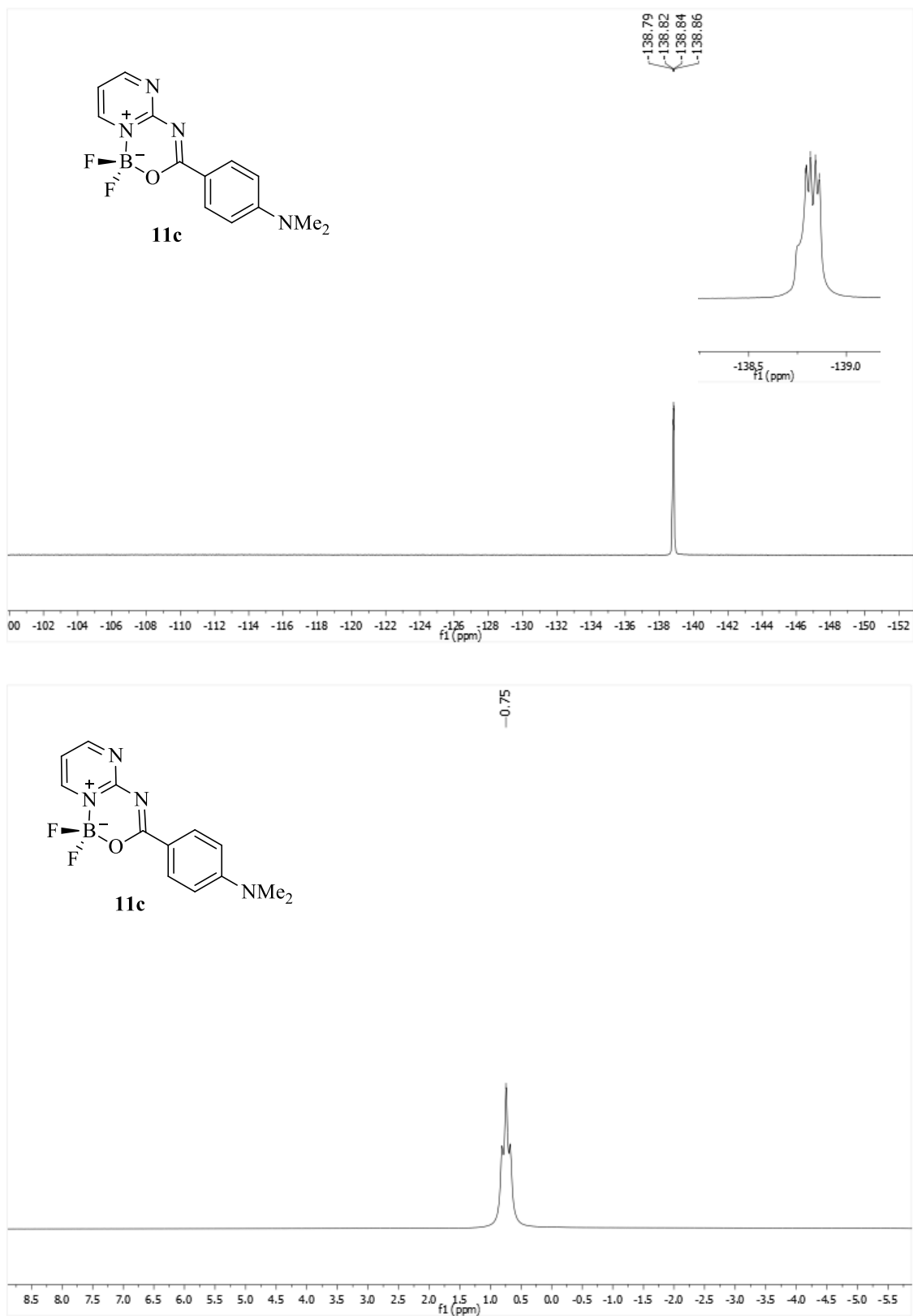


Figura 53. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 3-(4-(dimetilamino)fenil)-1,1-difluor-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**11c**) realizados em CDCl_3 .

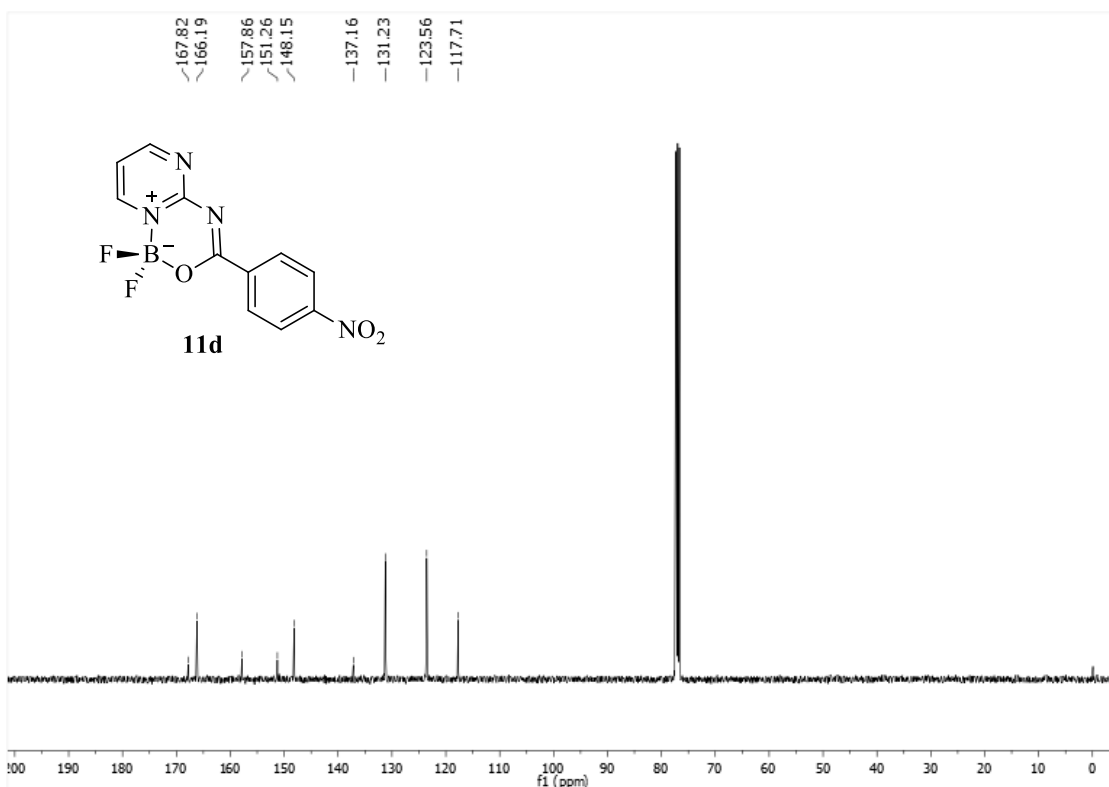
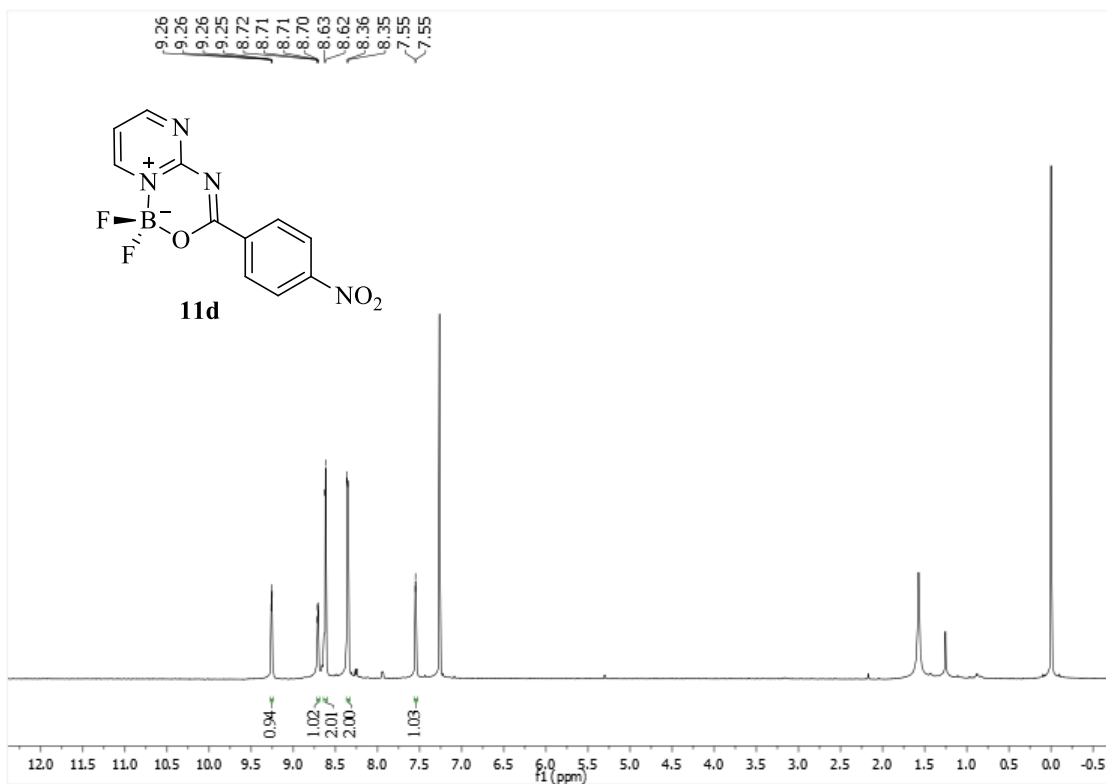


Figura 54. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de 1,1-difluor-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**11d**) realizados em CDCl_3 .

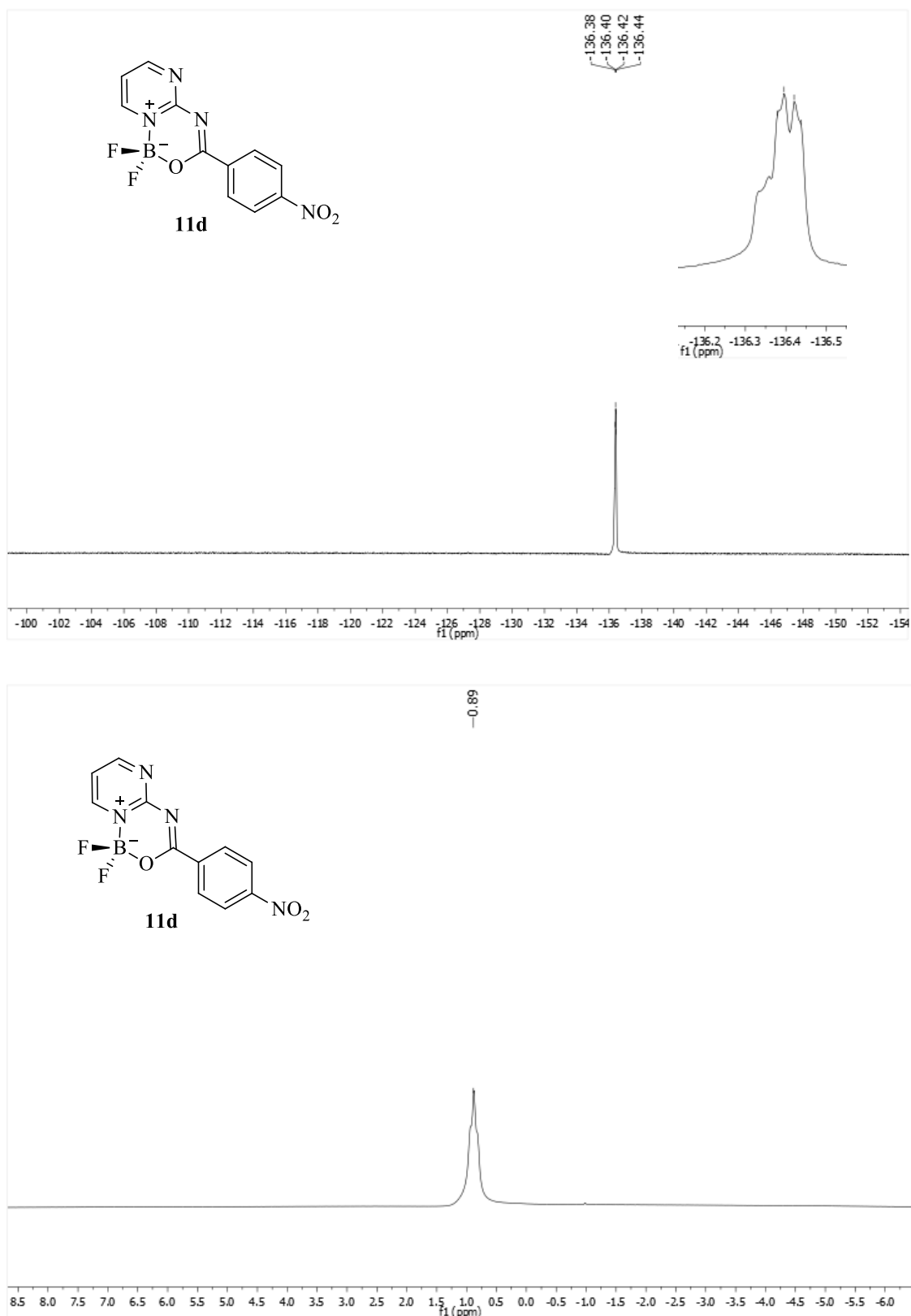


Figura 55. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 1,1-difluor-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (**11d**) realizados em CDCl_3 .

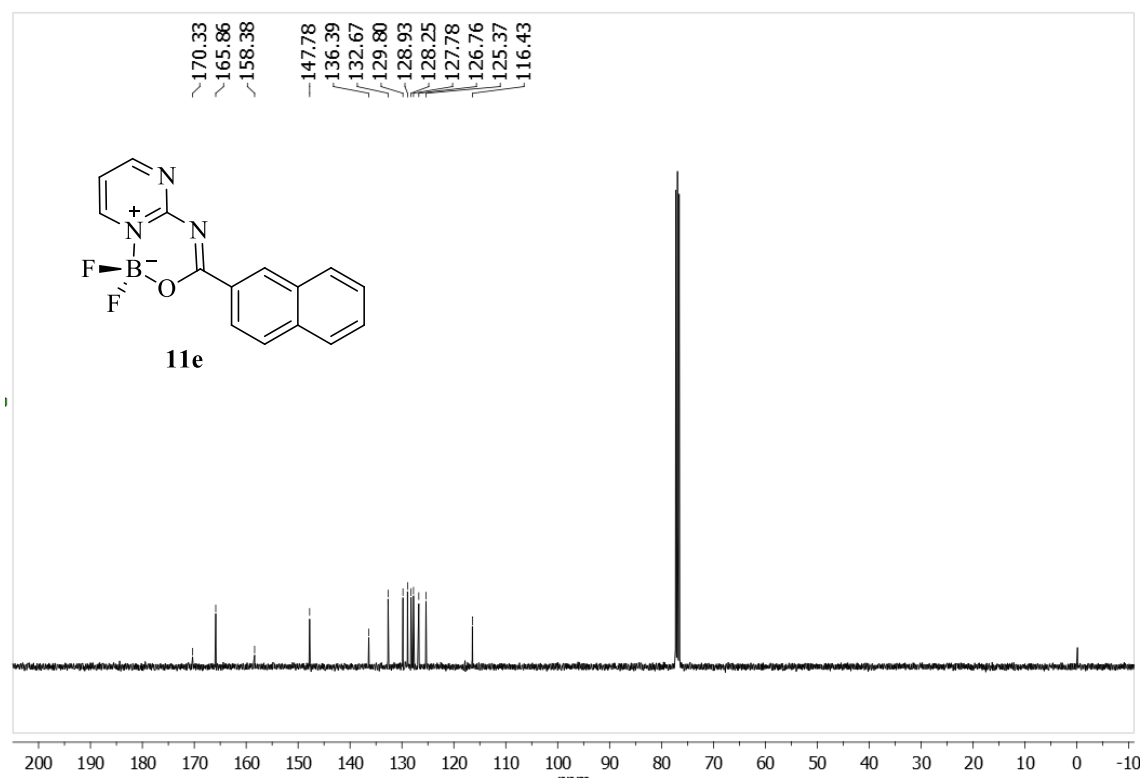
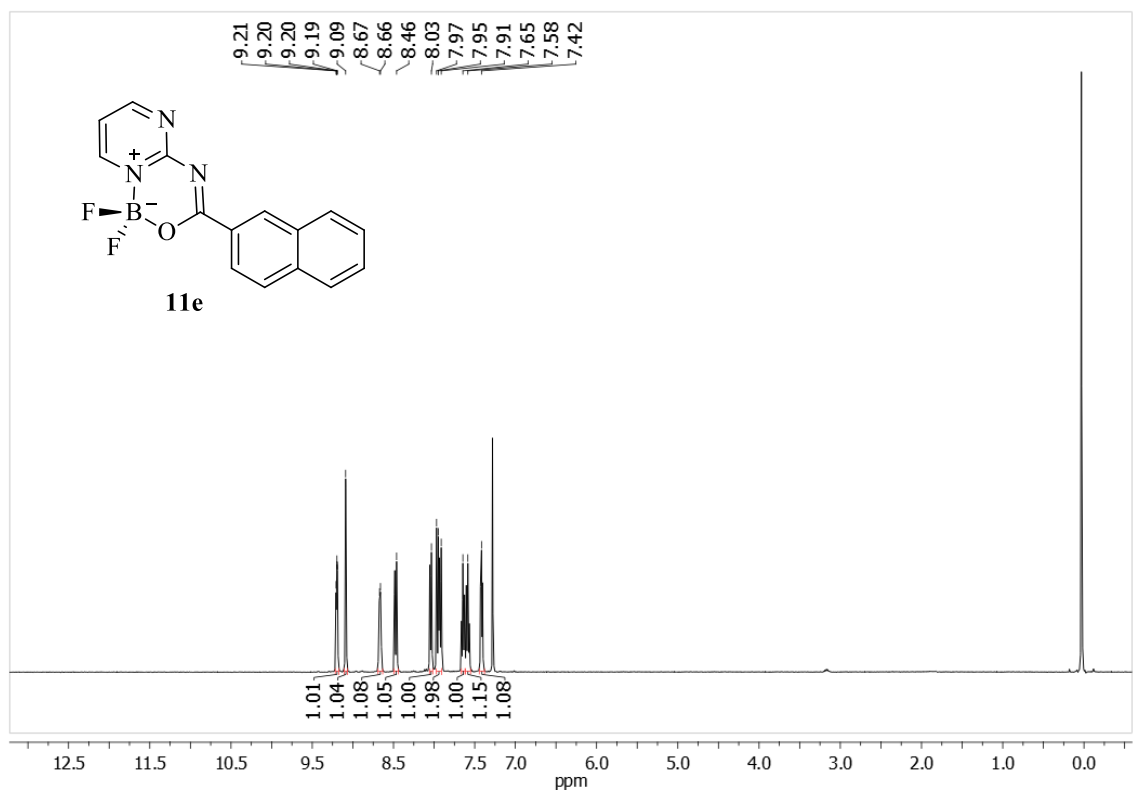


Figura 56. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de 1,1-difluor-3-(naftalen-2-il)-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**11e**) realizados em CDCl_3 .

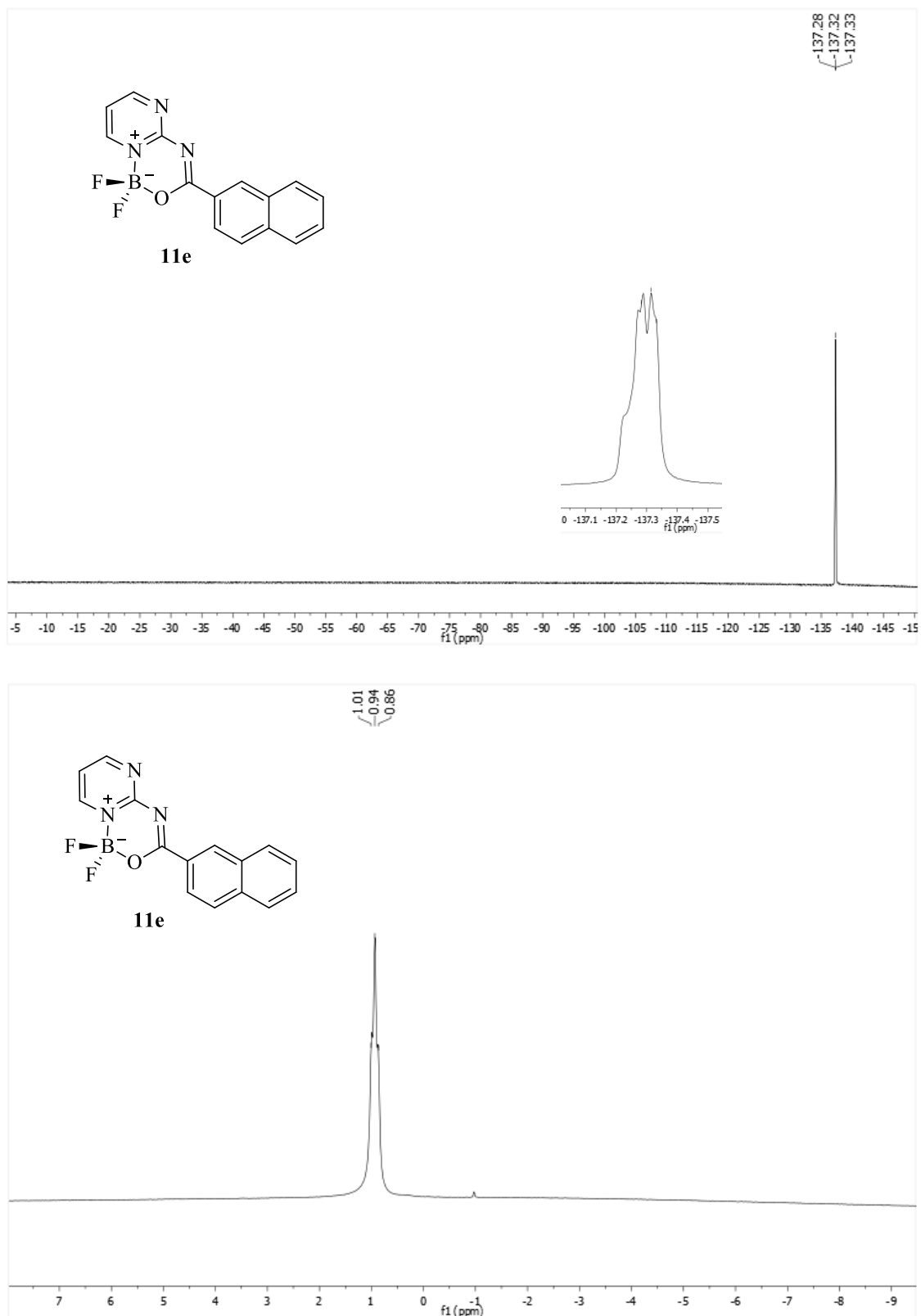


Figura 57. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de 1,1-difluoro-3-(naftalen-2-il)-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**11e**) realizados em CDCl_3 .

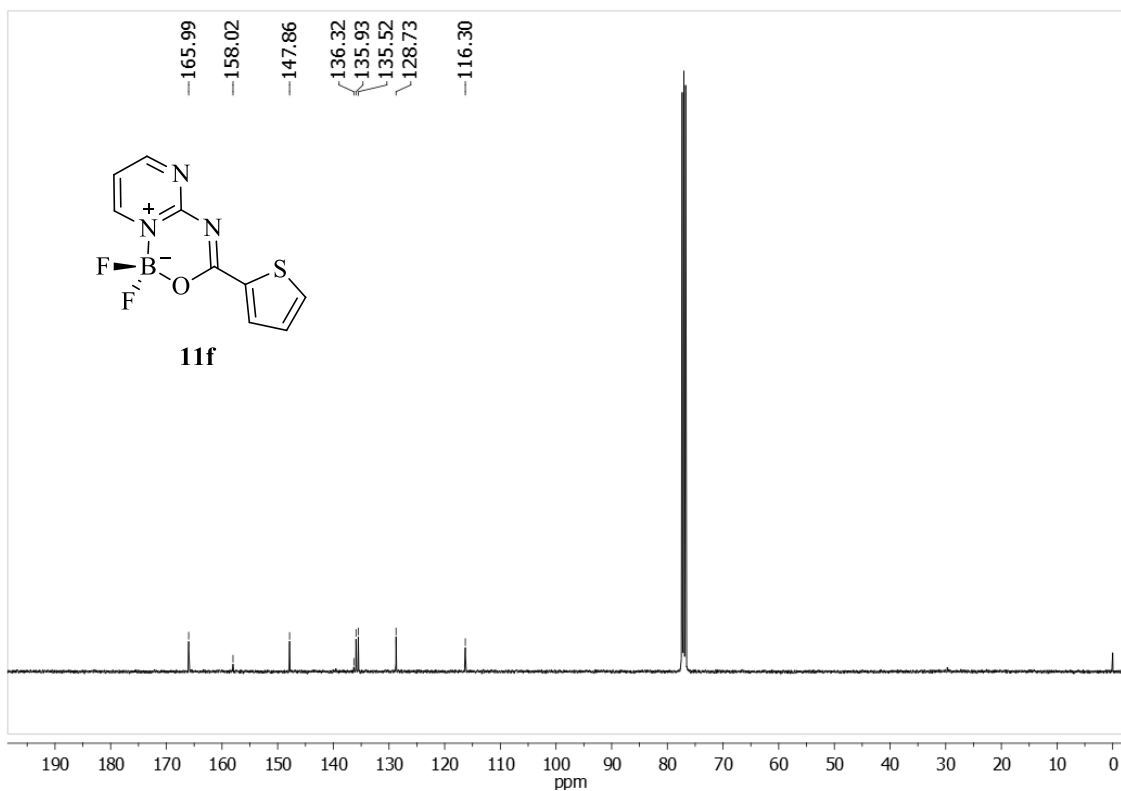
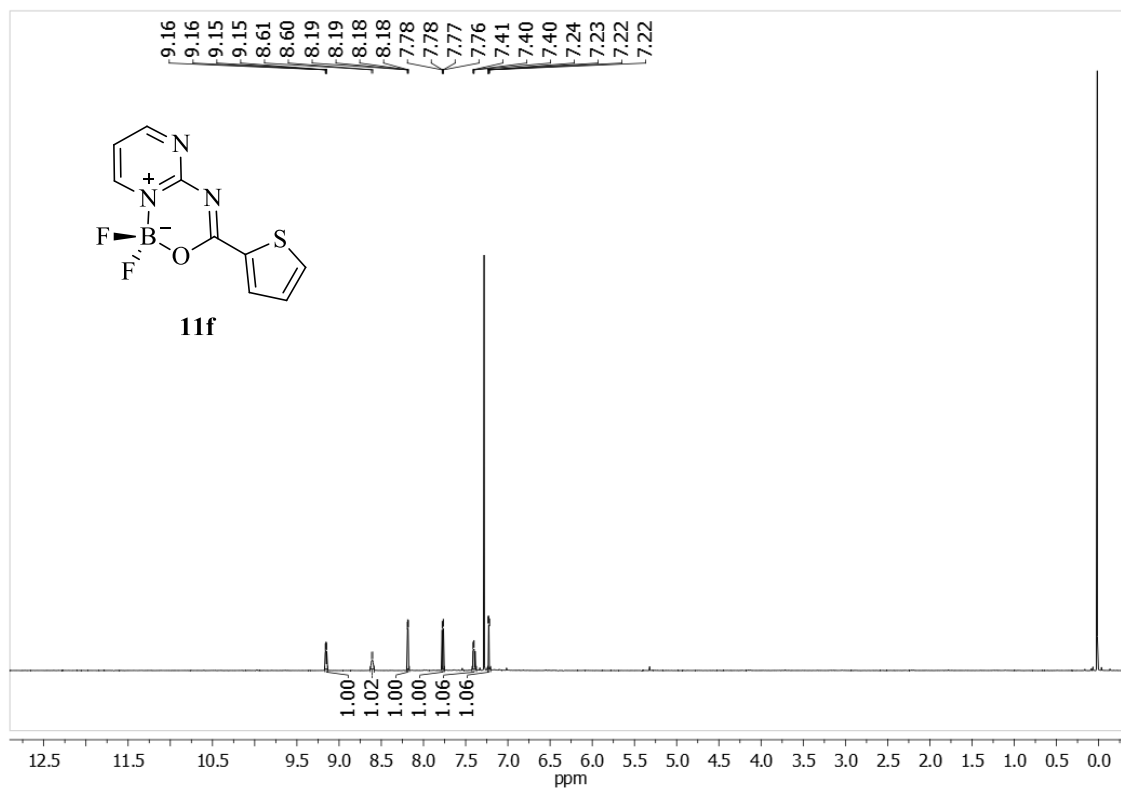


Figura 58. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de 1,1-difluor-3-(tiofen-2-il)-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborin-9-ium-1-uide (**11f**) realizados em CDCl_3 .

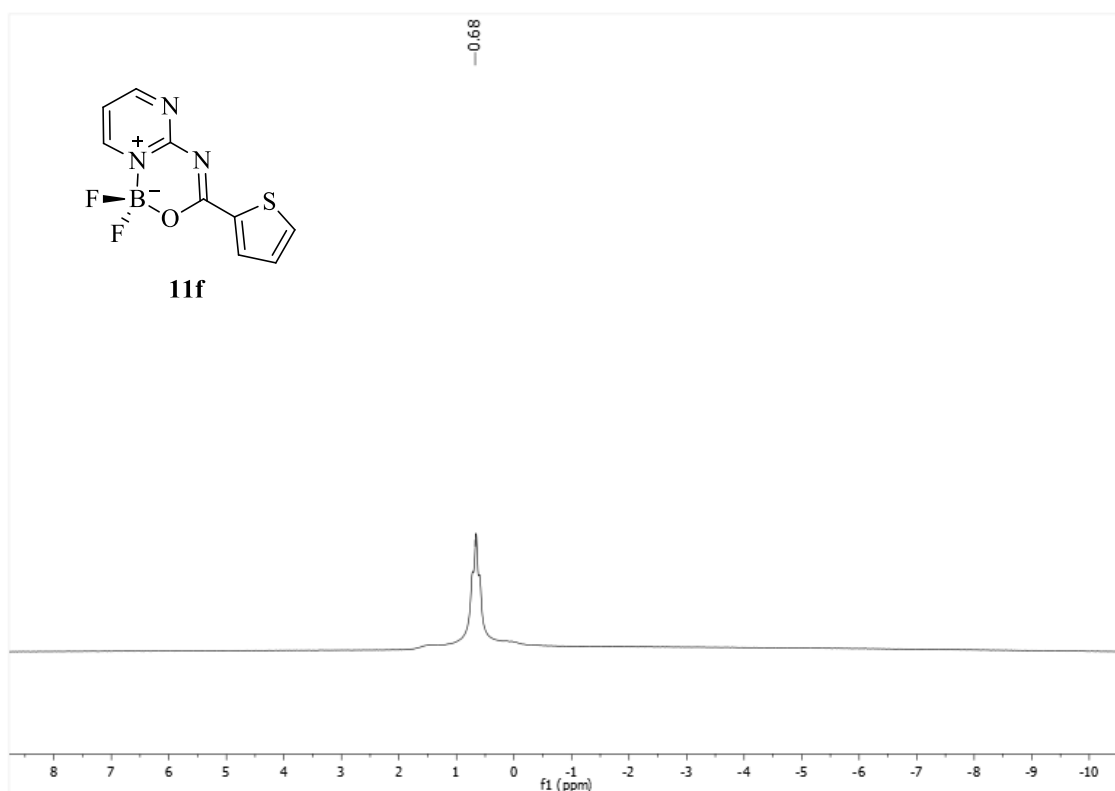
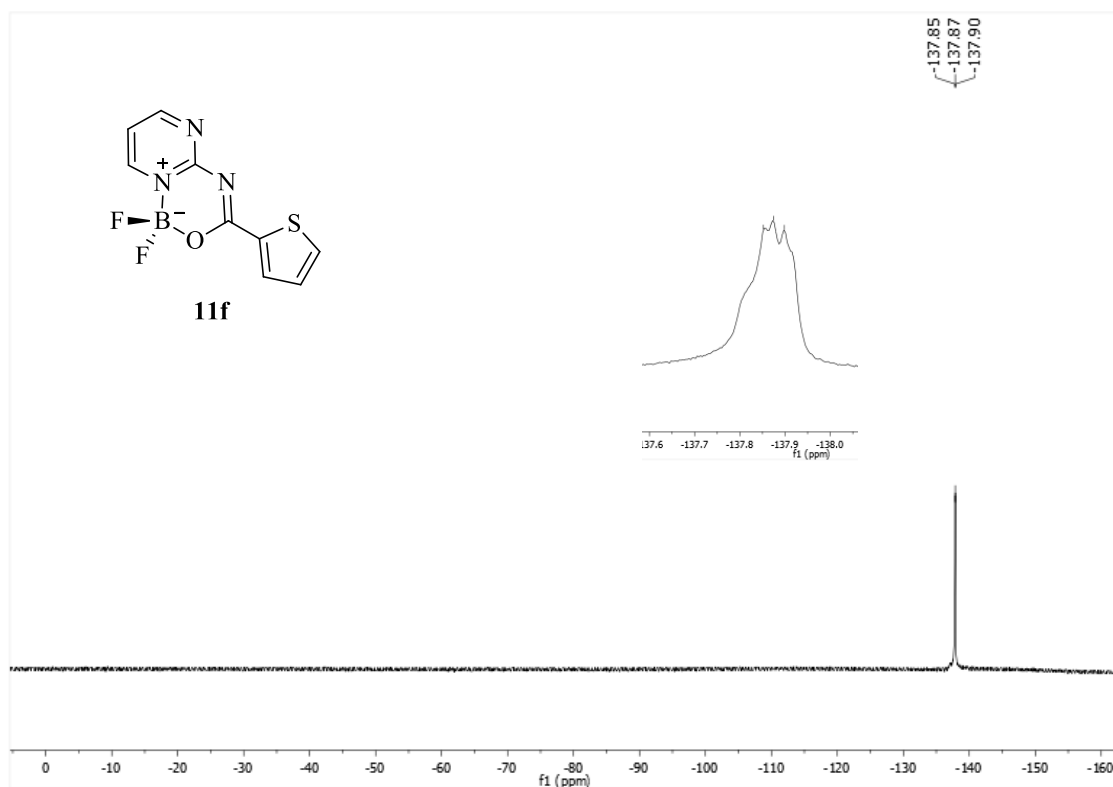


Figura 59. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 1,1-difluor-3-(tiofen-2-il)-1*H*-pirimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uide (**11f**) realizados em CDCl_3 .

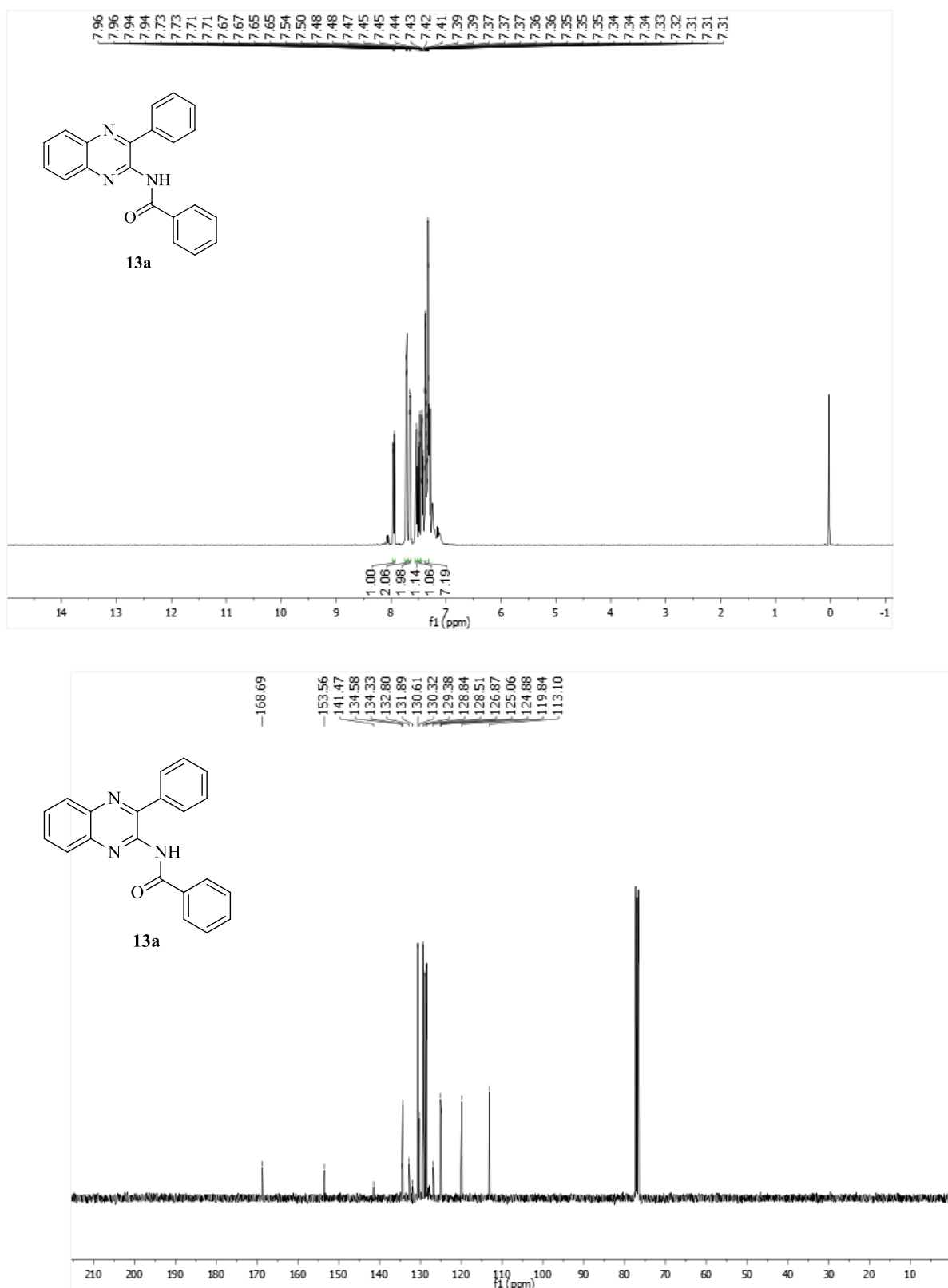


Figura 60. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de *N*-(3-fenilquinoxalin-2-il)benzamida (**13a**) realizados em CDCl_3 .

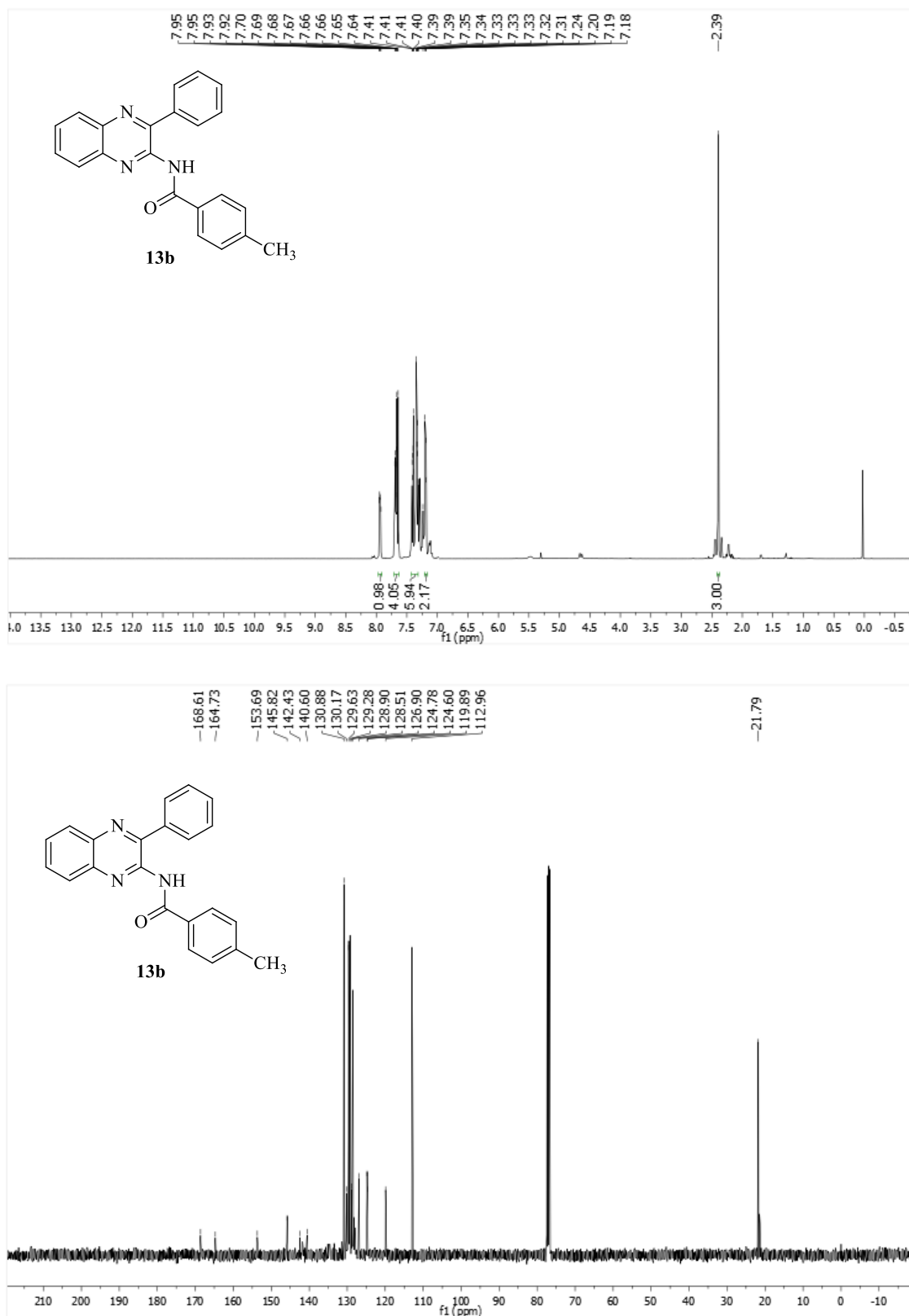


Figura 61. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de 4-metil-*N*-(3-fenilquinoxalin-2-il)benzamida (**13b**) realizados em CDCl_3 .

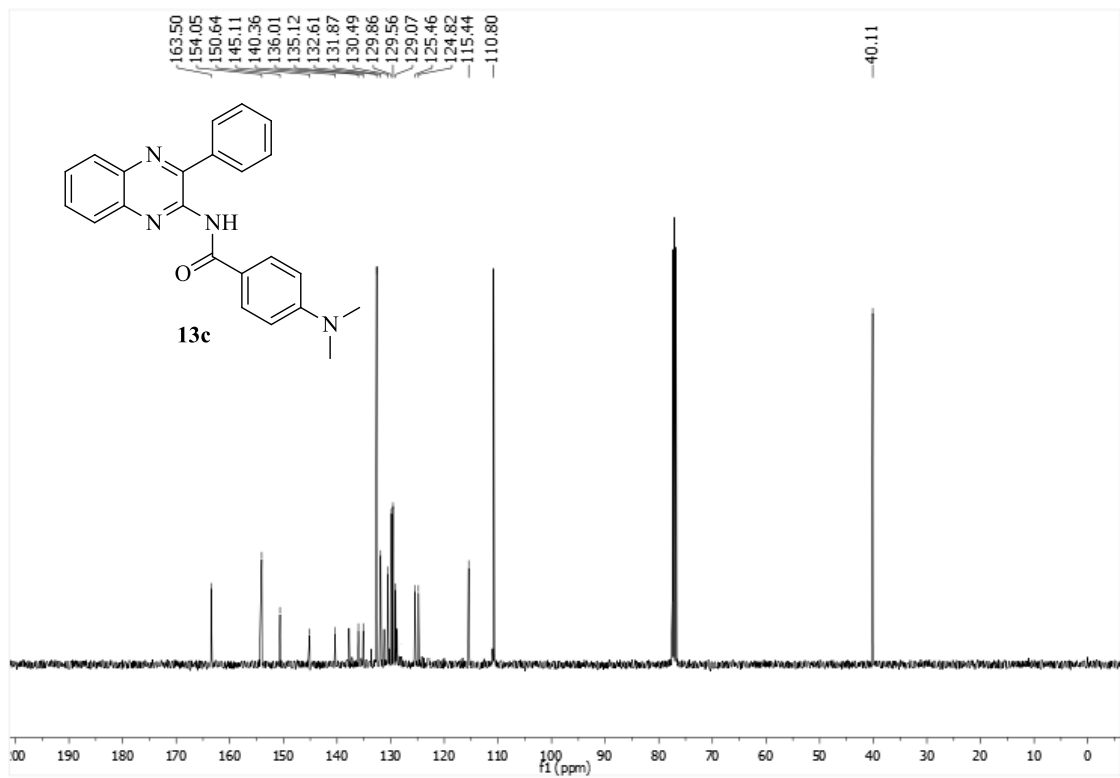
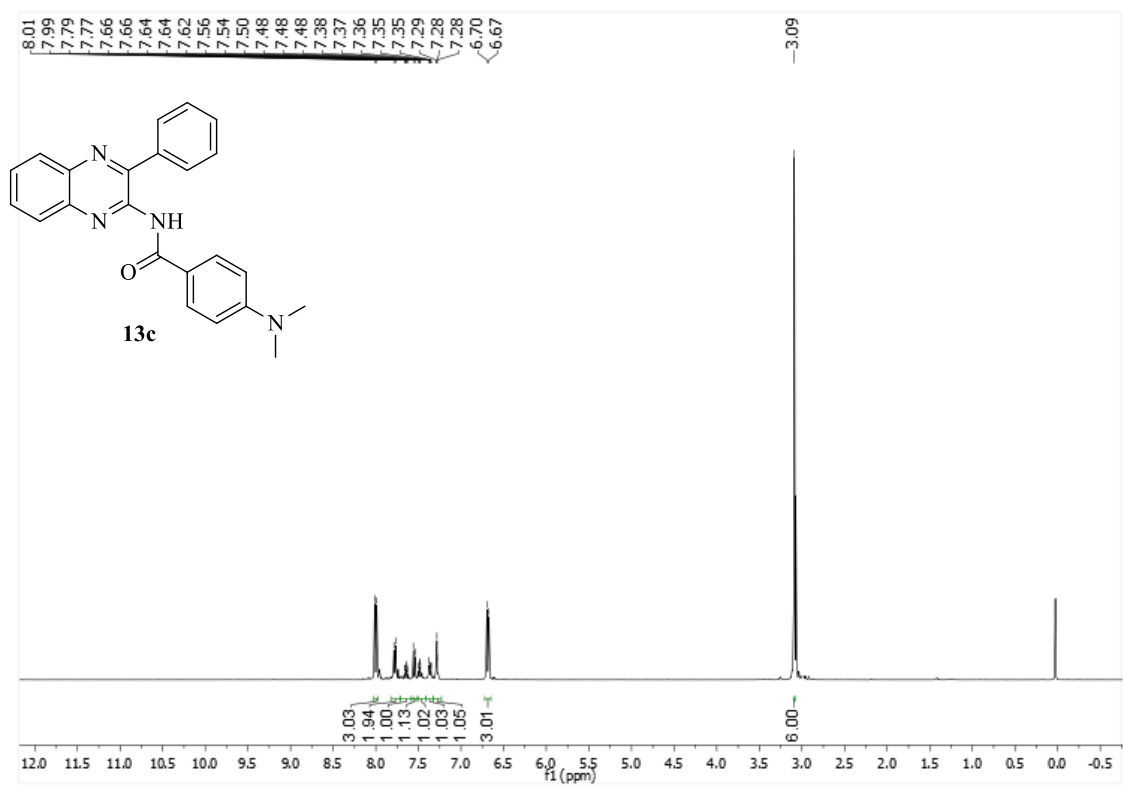


Figura 62. Espectro de RMN ¹H e ¹³C de 4-(metilamino)-*N*-(3-fenilquinoxalin-2-il)benzamida (**13c**) realizados em CDCl₃.

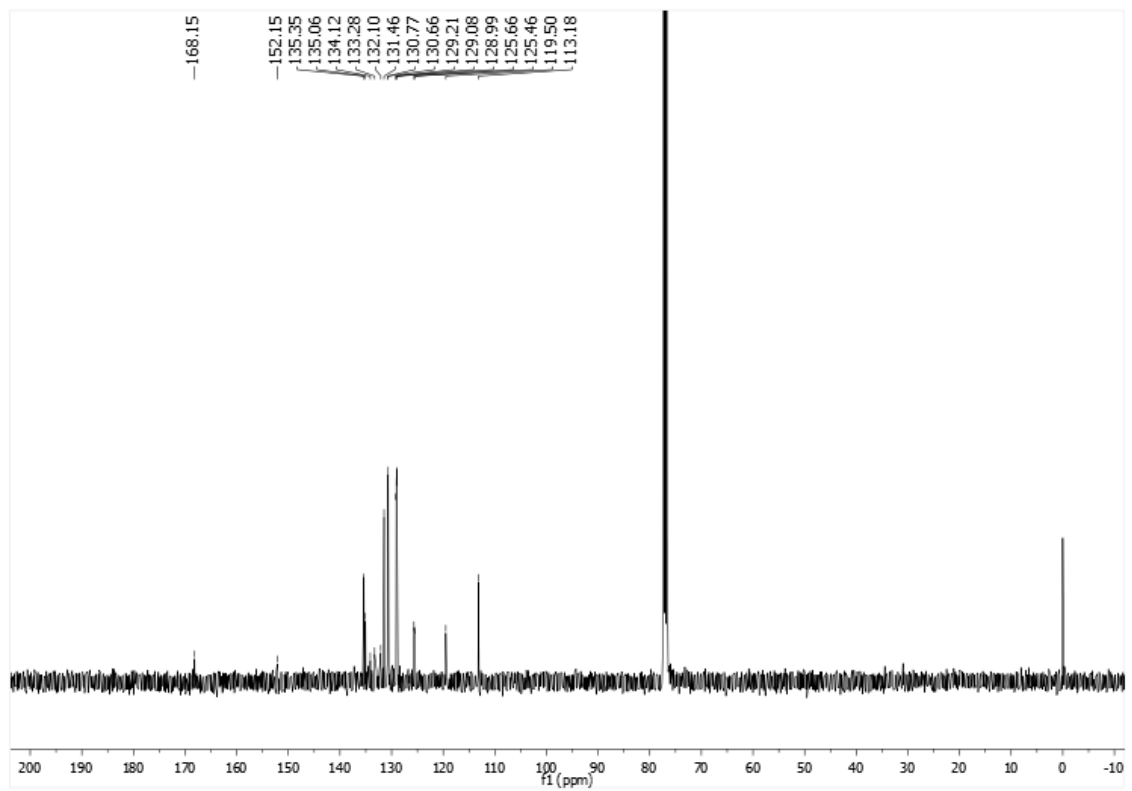
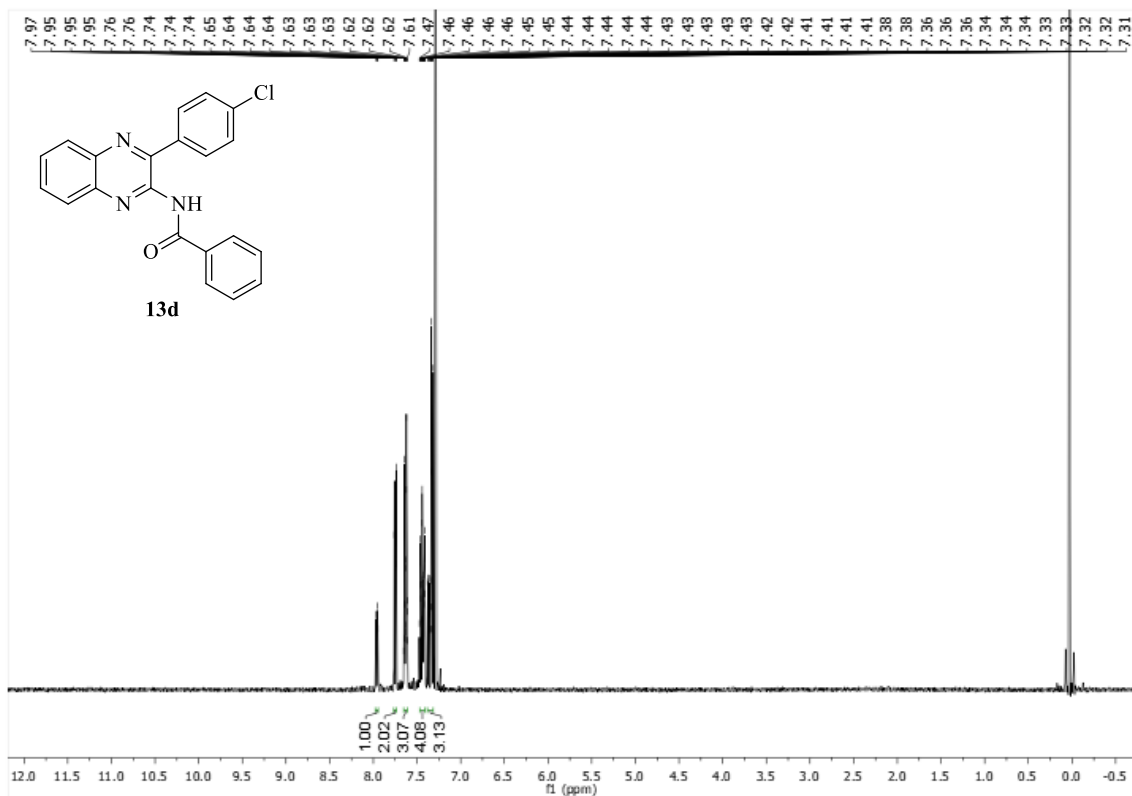


Figura 63. Espectro de RMN ¹H e ¹³C de *N*-(3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)benzamida (**13d**) realizados em CDCl₃.

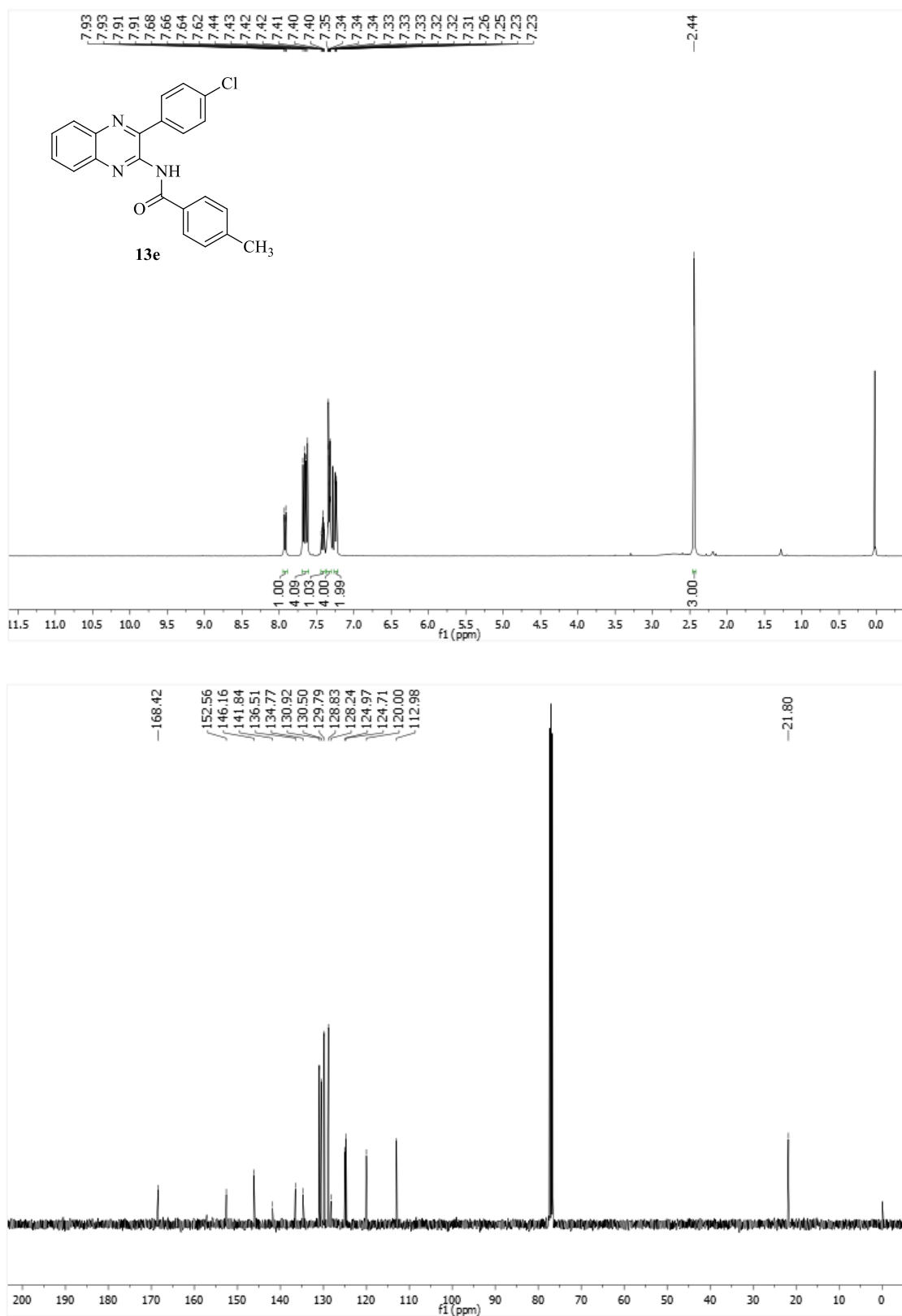


Figura 64. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de *N*-(3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)-4-metilbenzamida (**13e**) realizados em CDCl_3 .

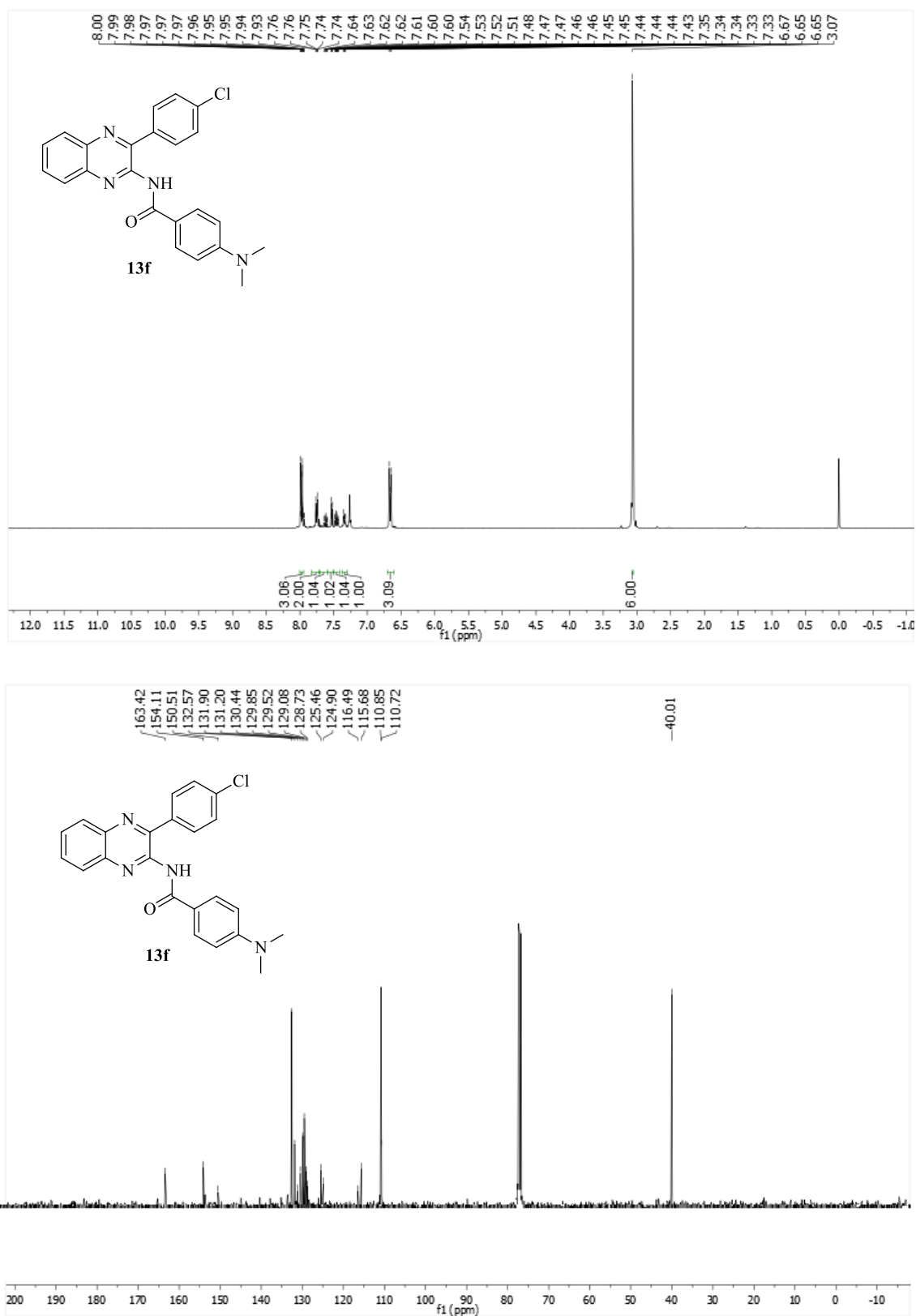


Figura 65. Espectro de RMN ¹H e ¹³C de *N*-(3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)-4-(dimetilamino)benzamida (**13f**) realizados em CDCl₃.

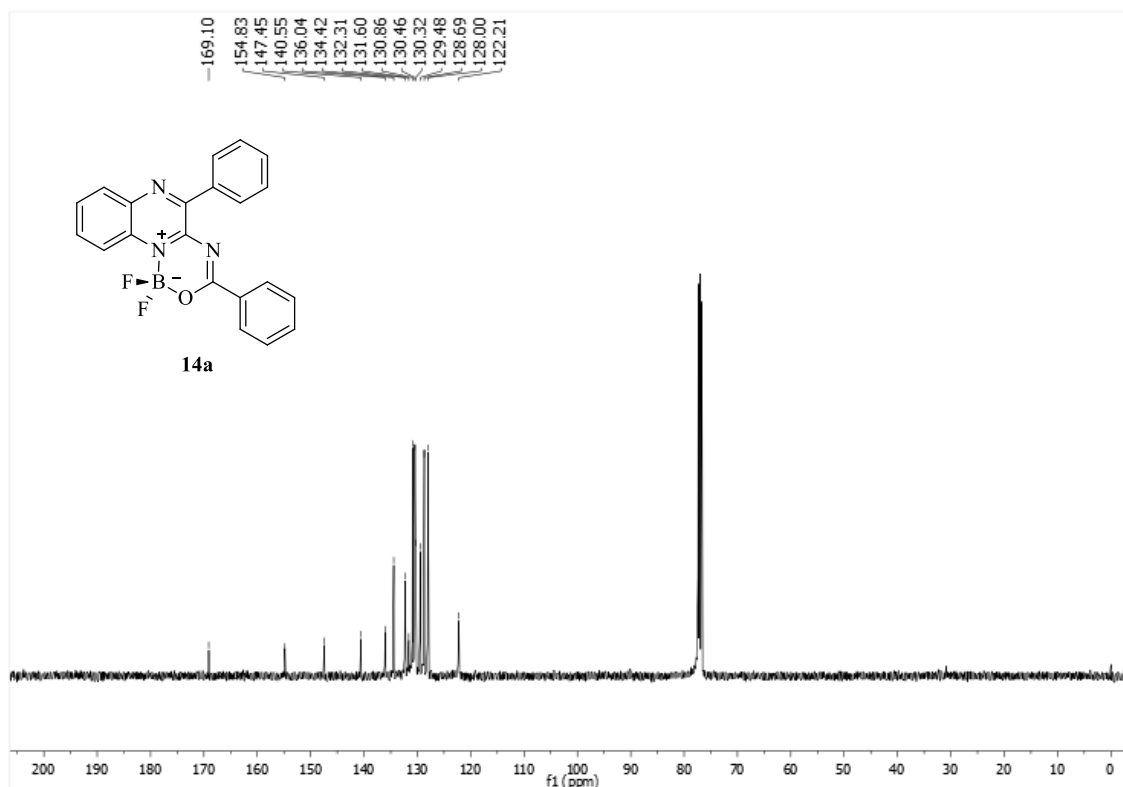
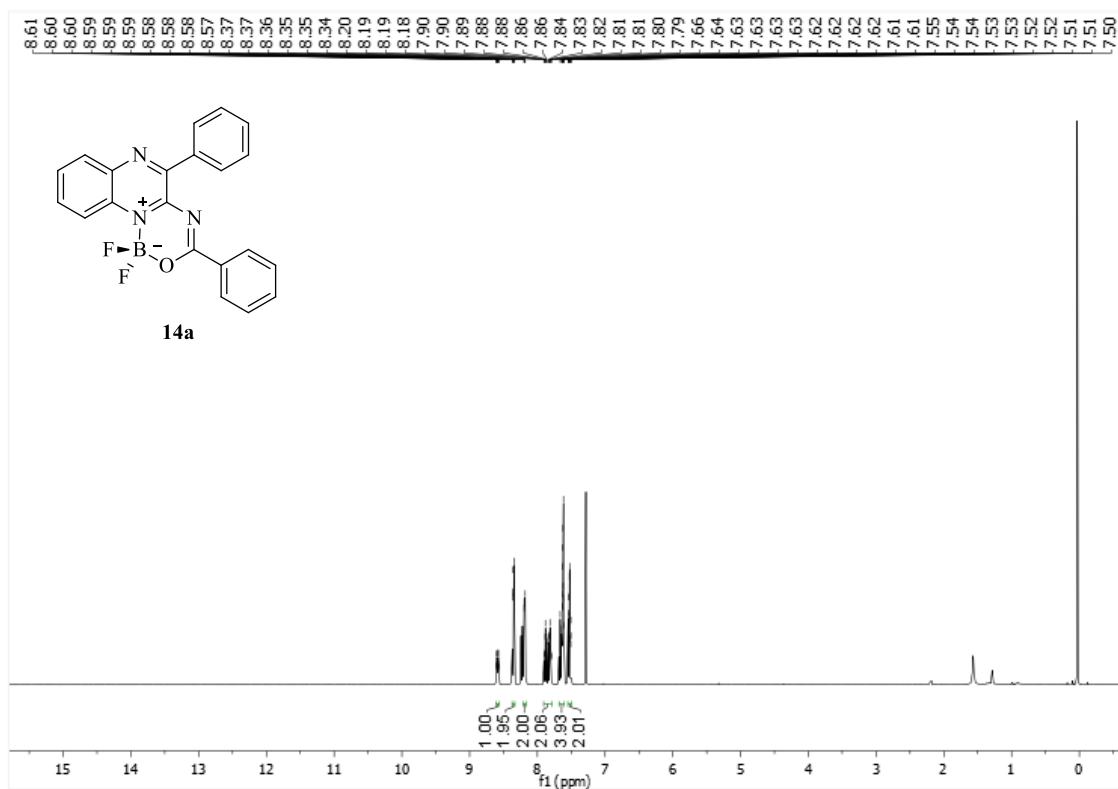


Figura 66. Espectro de RMN ¹H e ¹³C de 1,1-difluor-3,5-difenil-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (**14a**) realizados em CDCl₃.

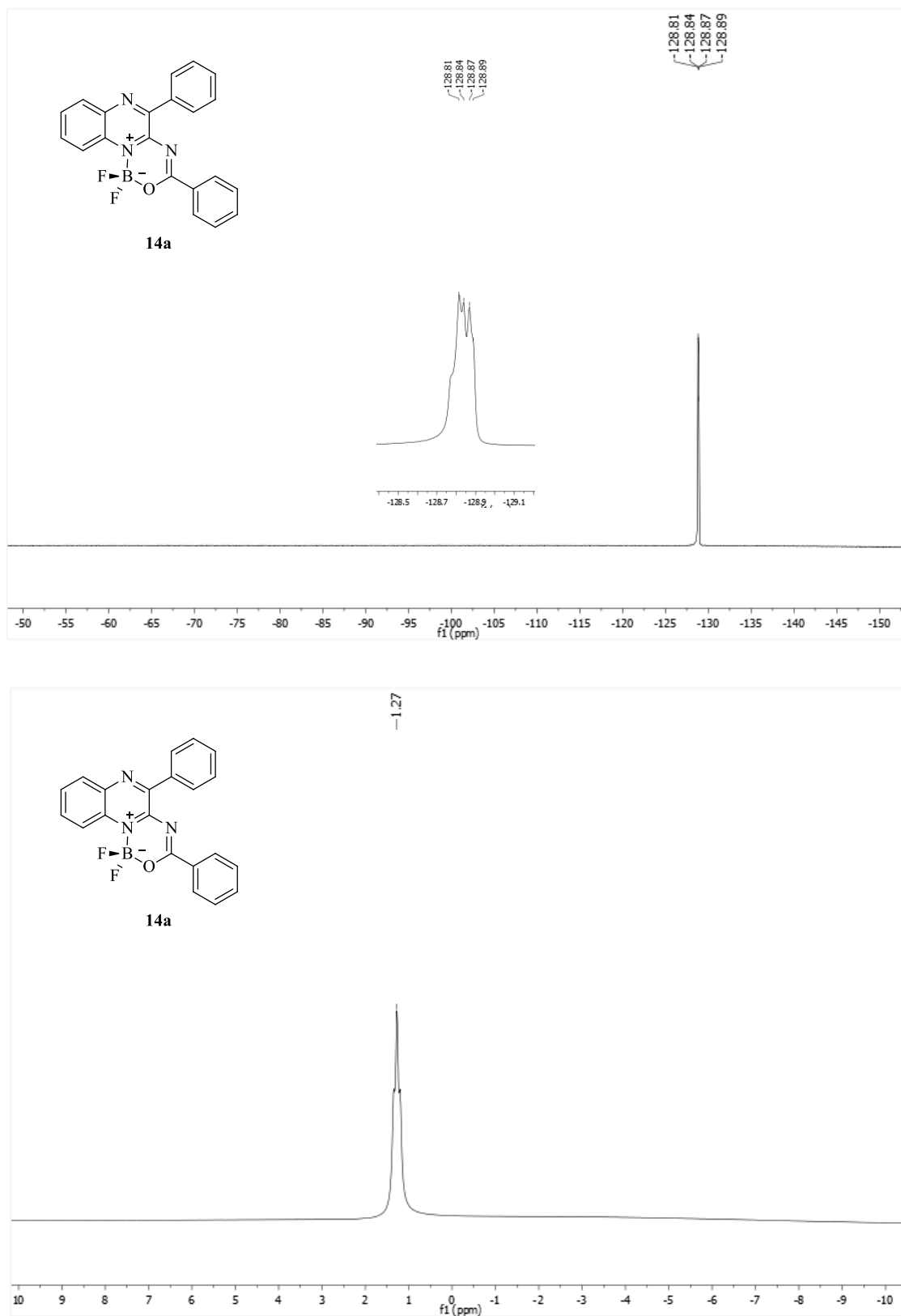


Figura 67. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 1,1-difluor-3,5-difenil-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (**14a**) realizados em CDCl_3 .

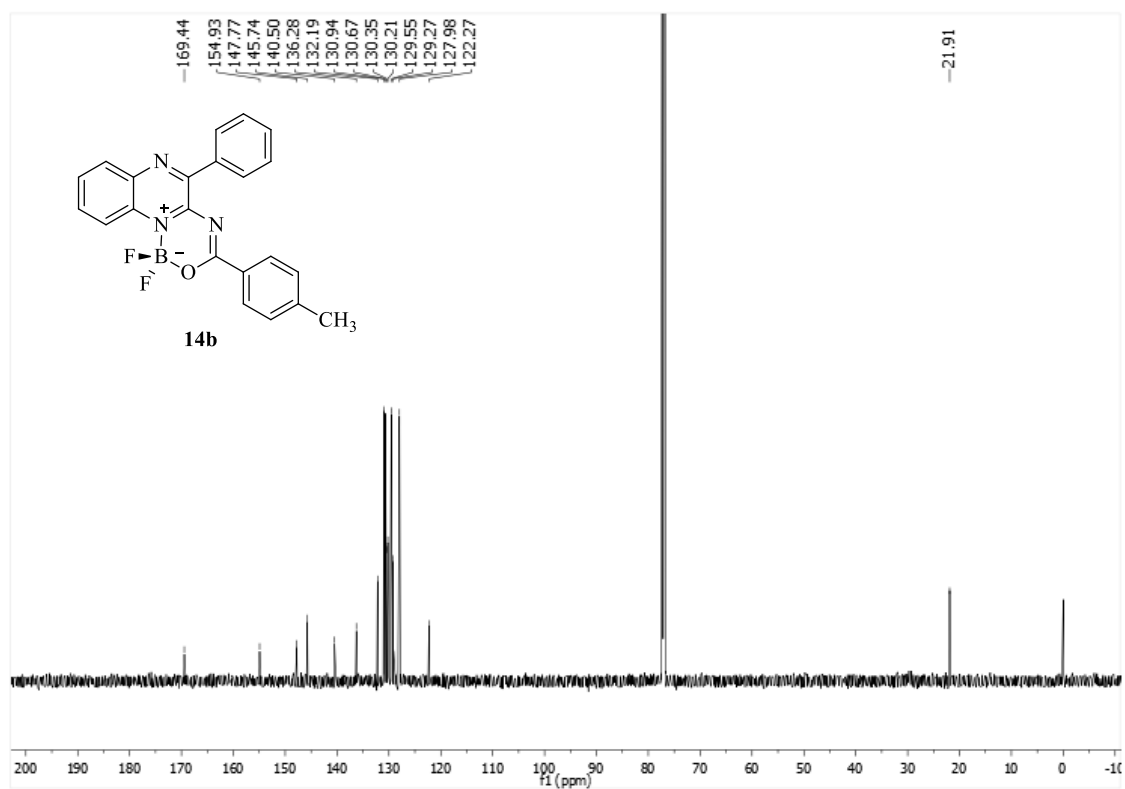
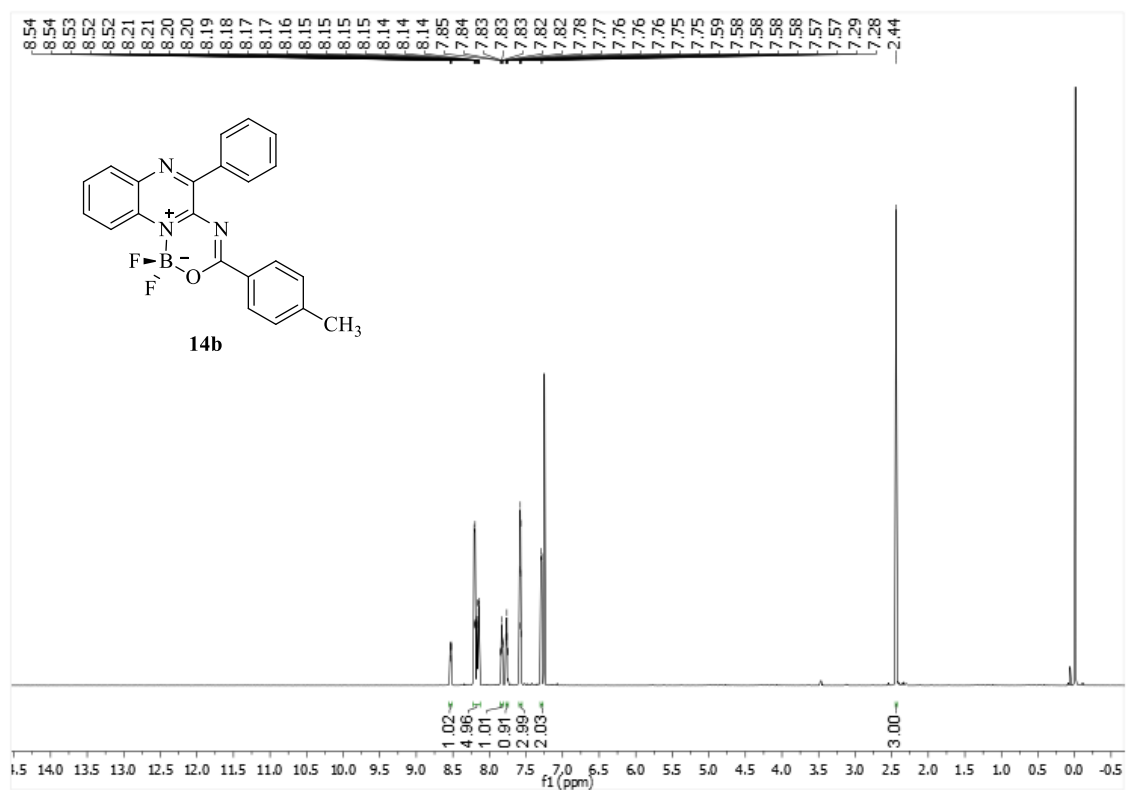


Figura 68. Espectro de RMN ¹H e ¹³C de 1,1-difluor-5-difenil-3-(*p*-tolil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (**14b**) realizados em CDCl₃.

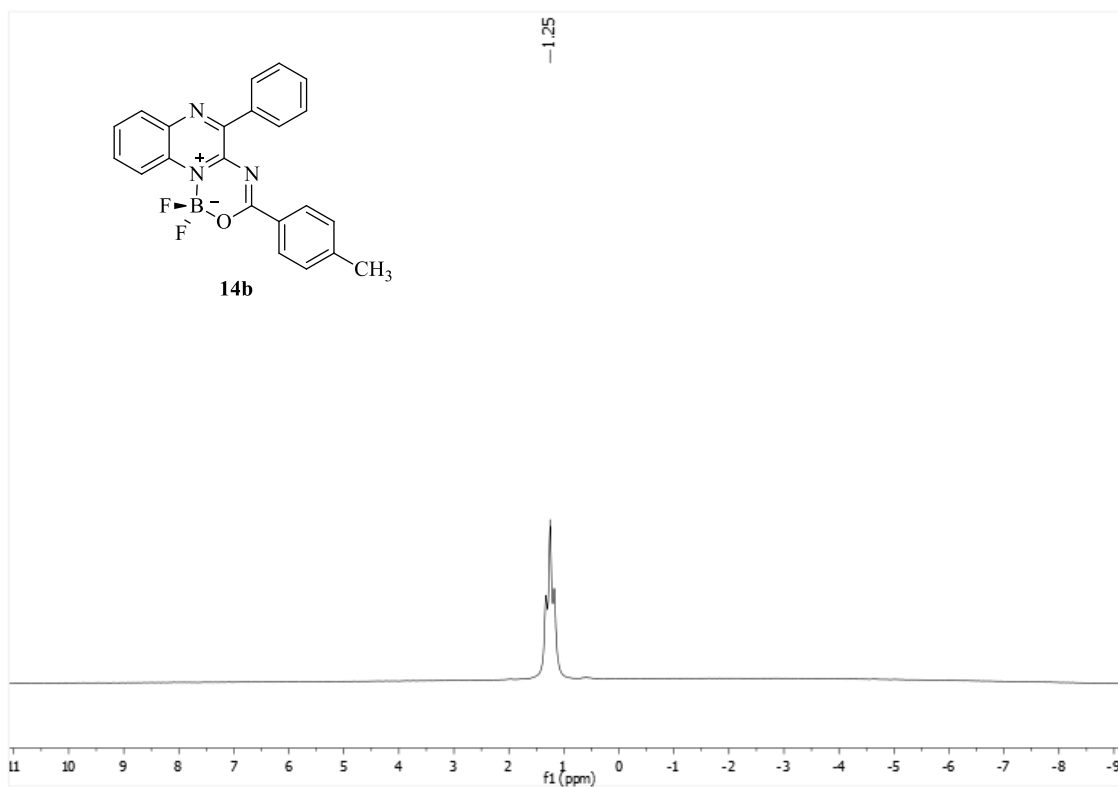
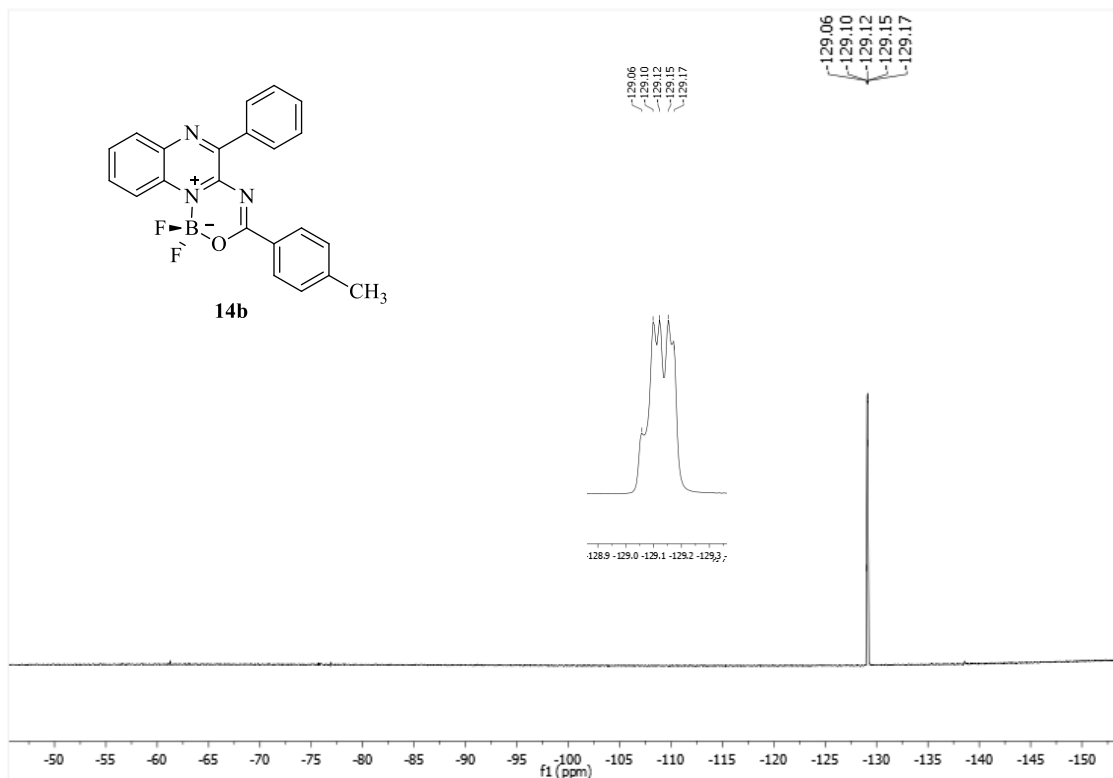


Figura 69. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 1,1-difluor-5-difenil-3-(*p*-tolil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (**14b**) realizados em CDCl_3 .

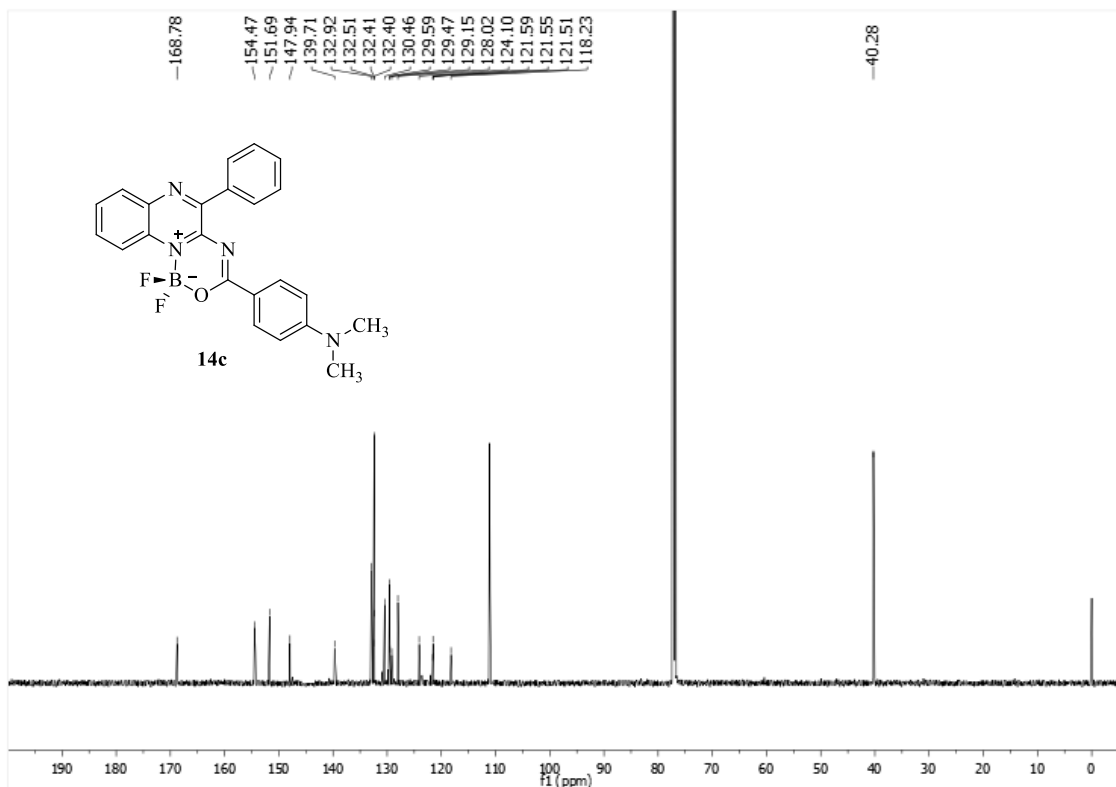
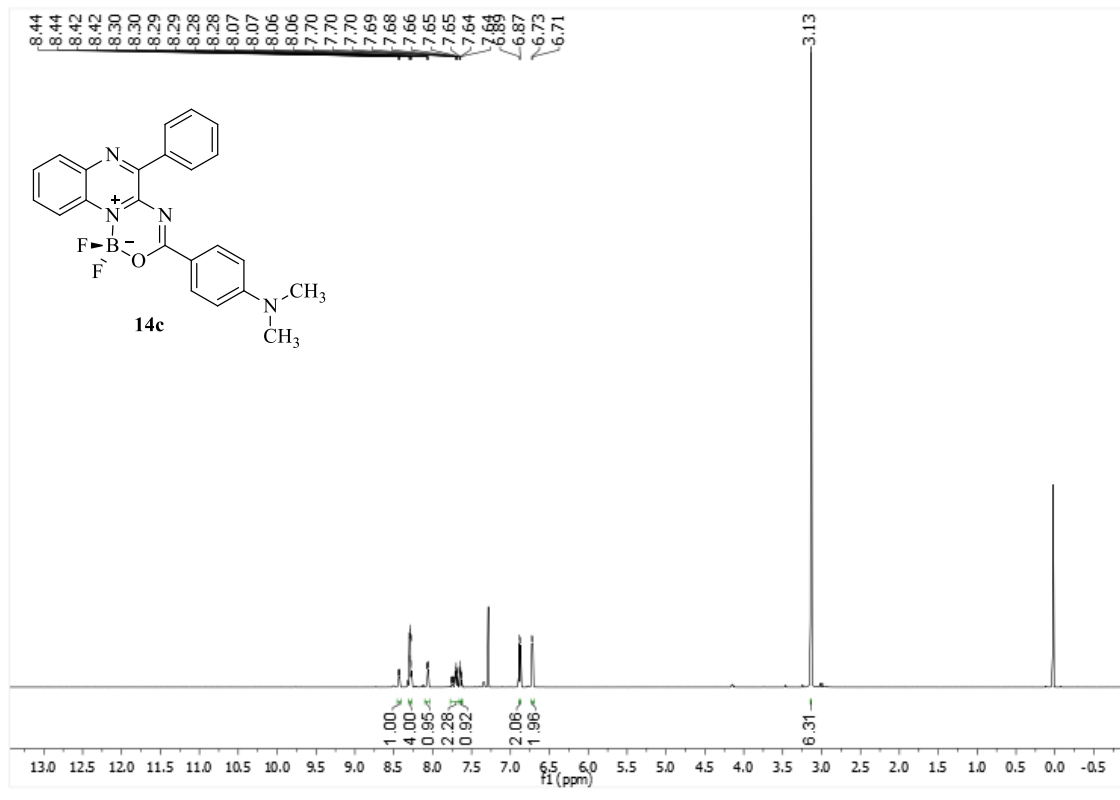


Figura 70. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de 3-(4-dimetilaminofenil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (**14c**) realizados em CDCl_3 .

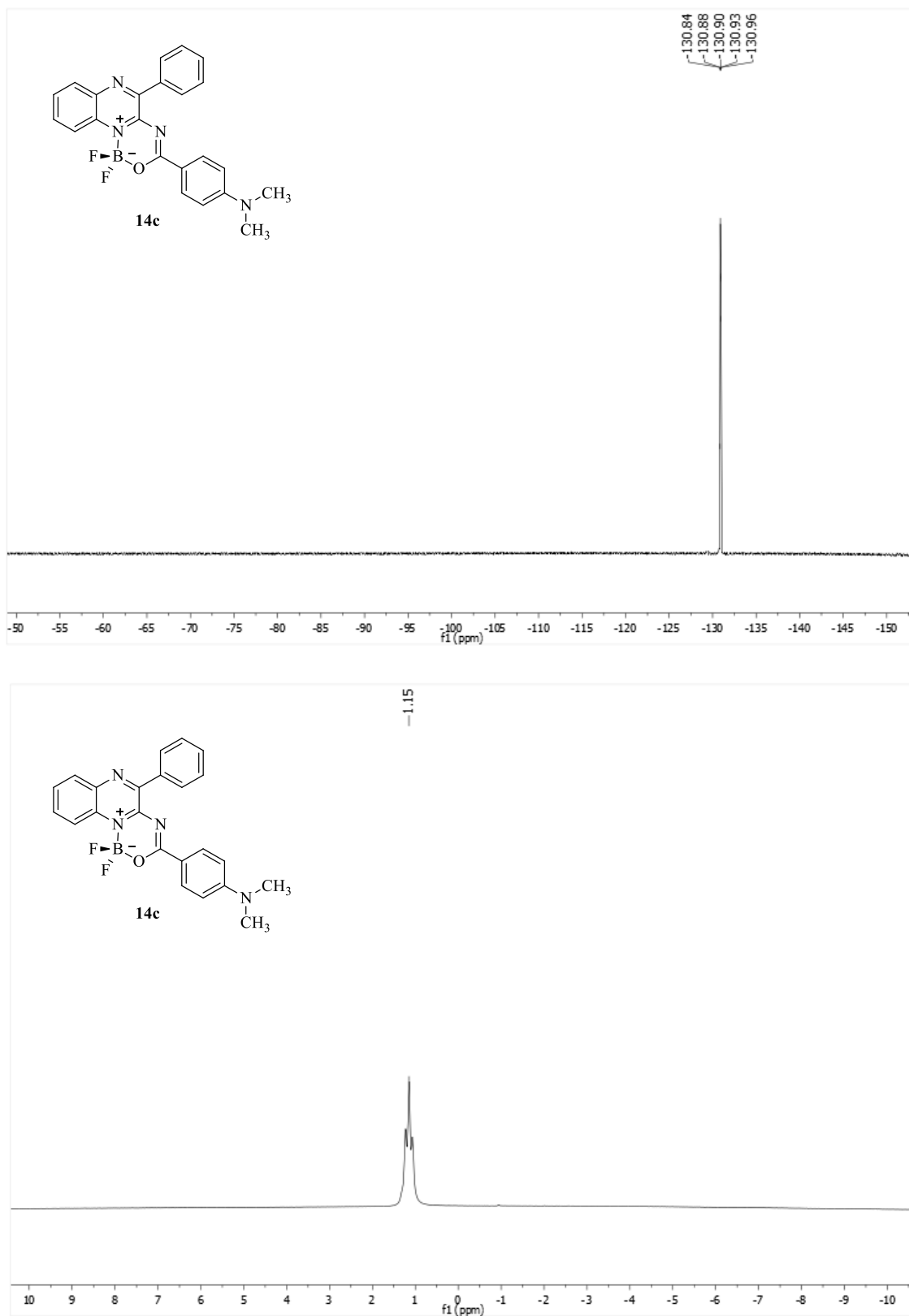


Figura 71. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 3-(4-dimetilaminofenil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (**14c**) realizados em CDCl_3 .

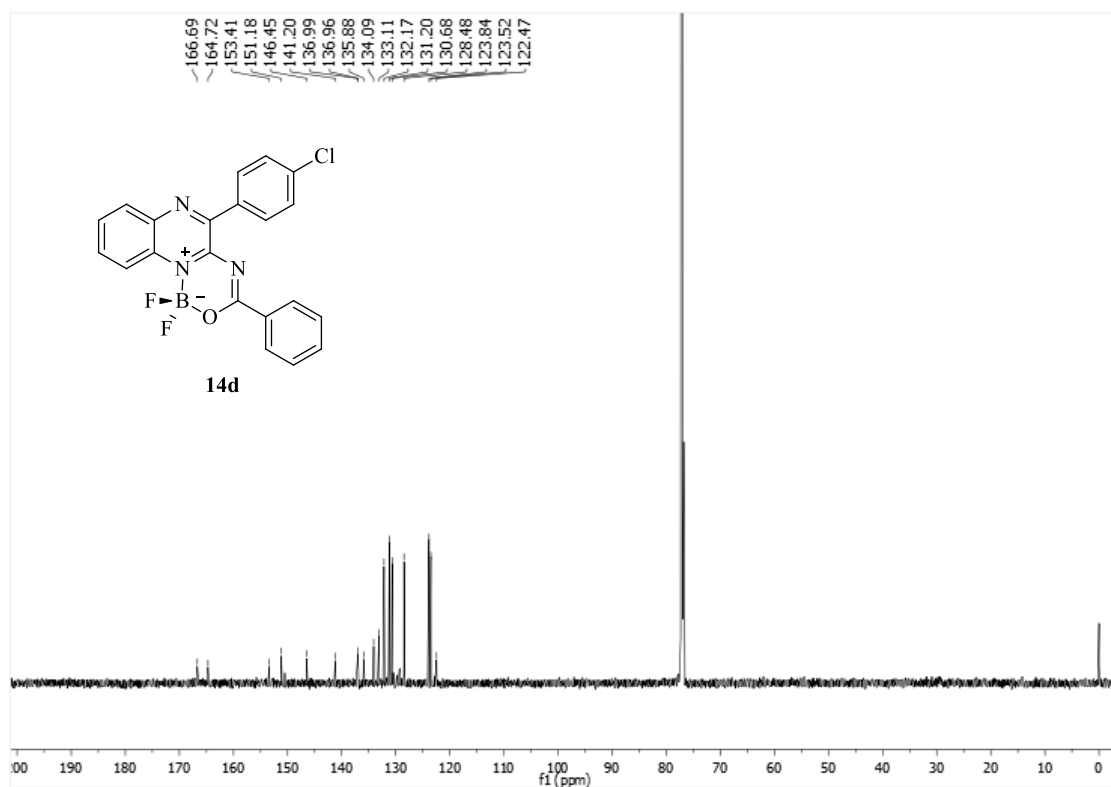
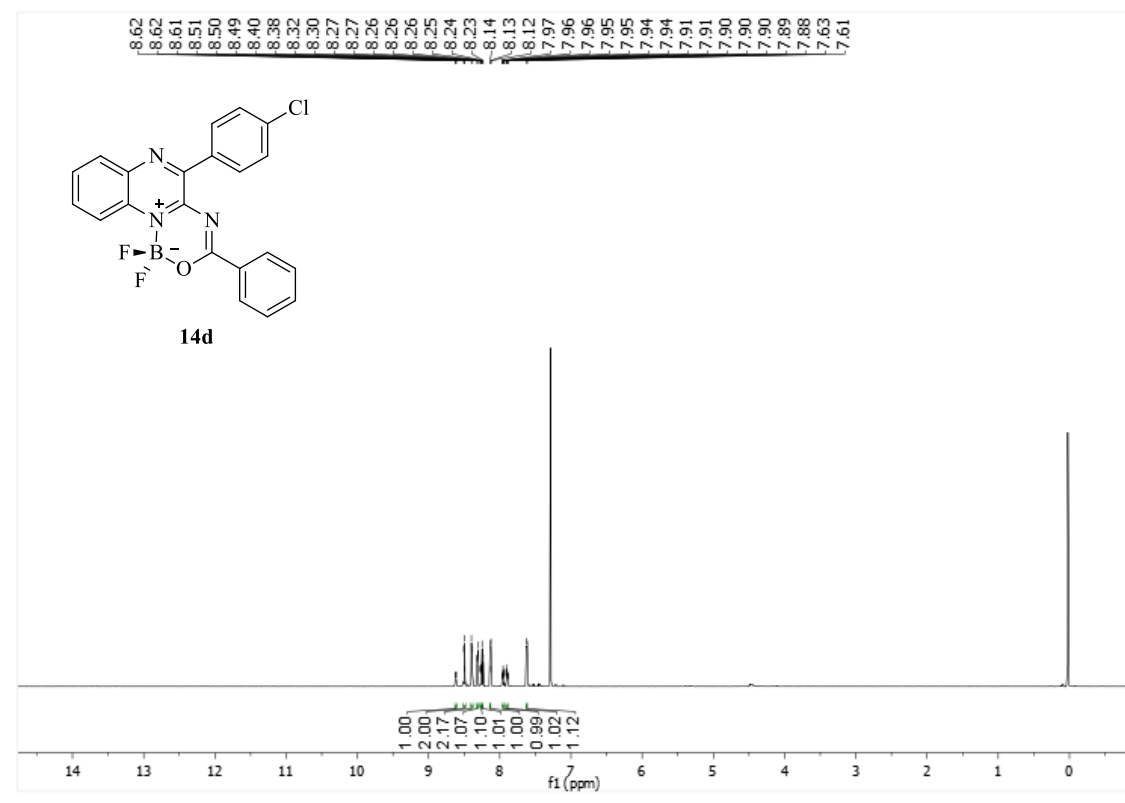


Figura 72. Espectro de RMN ¹H e ¹³C de 5-(clorofenil)-1,1-difluor-3-fenil-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (**14d**) realizados em CDCl₃.

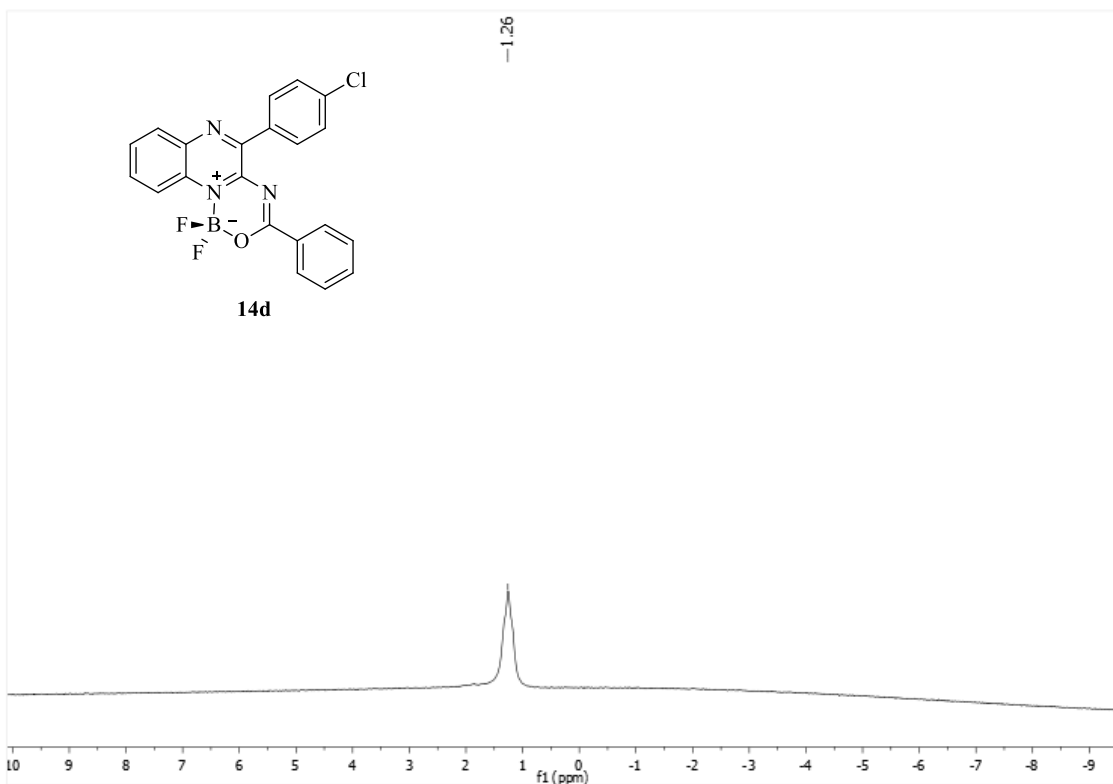
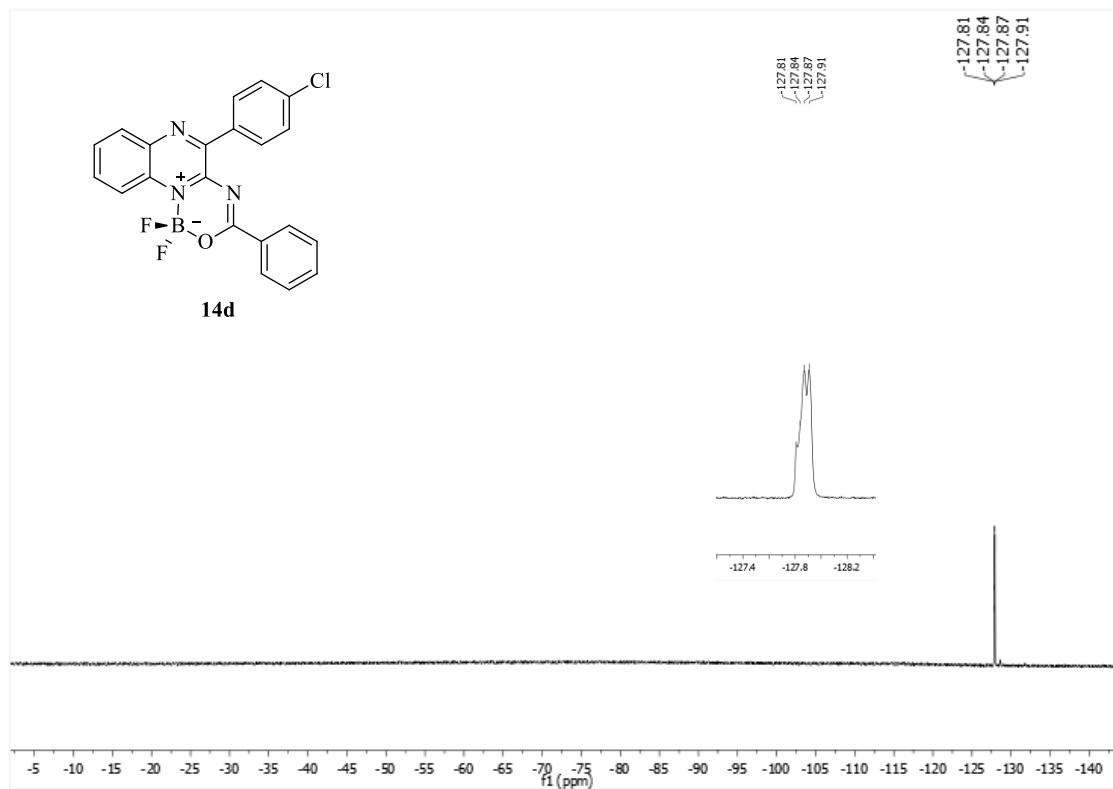


Figura 73. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 5-(clorofenil)-1,1-difluor-3-fenil-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (**14d**) realizados em CDCl_3 .

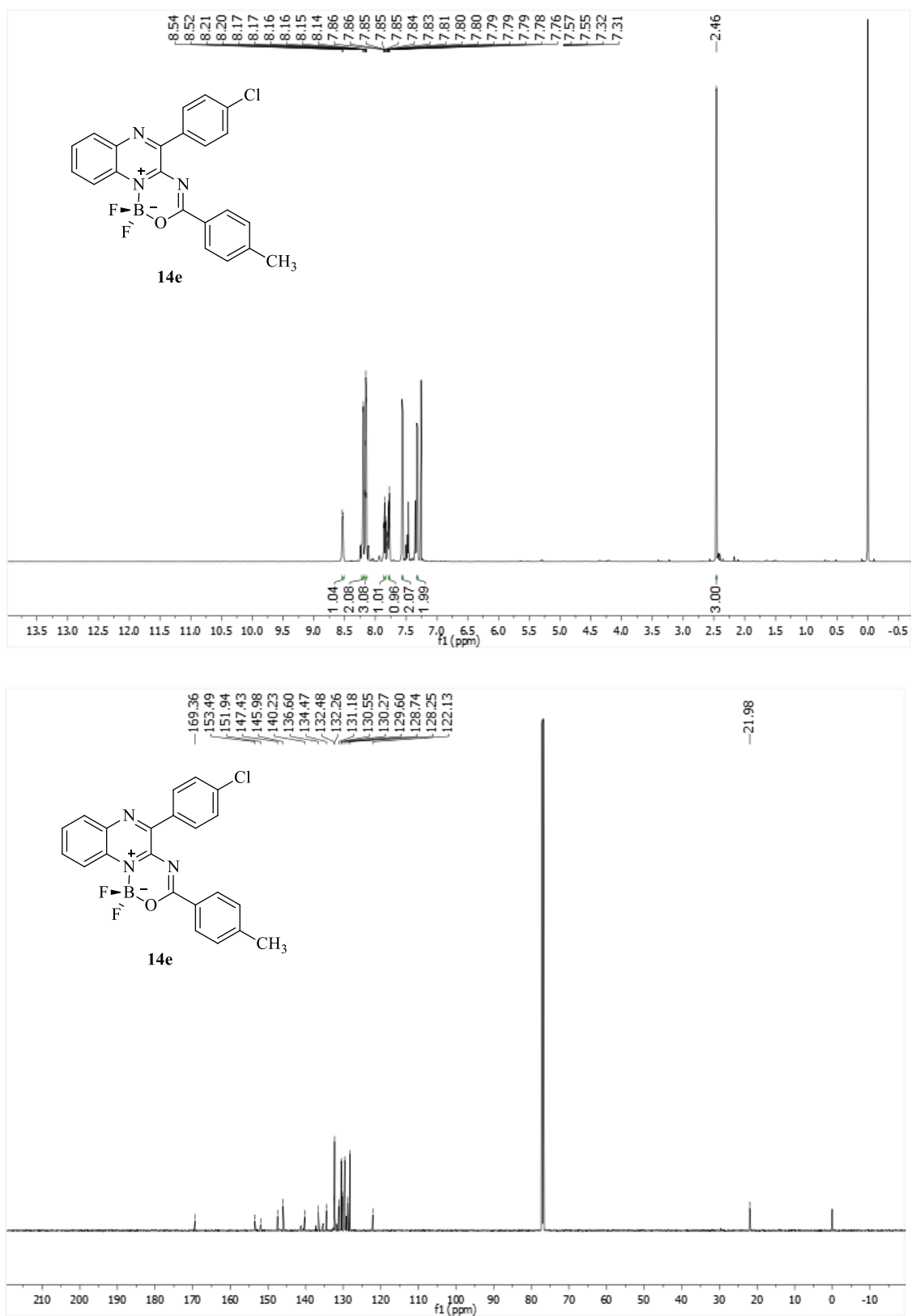


Figura 74. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C de 5-(clorofenil)-1,1-difluor-3-(*p*-tolil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (**14e**) realizados em CDCl_3 .

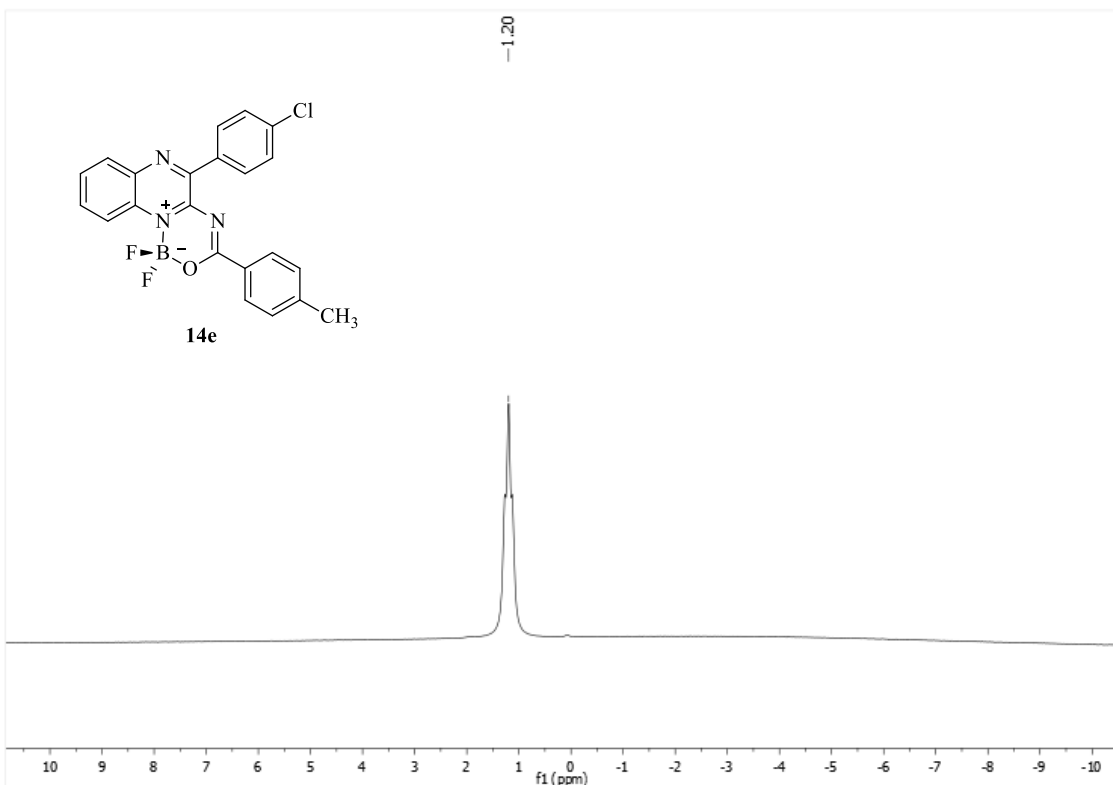
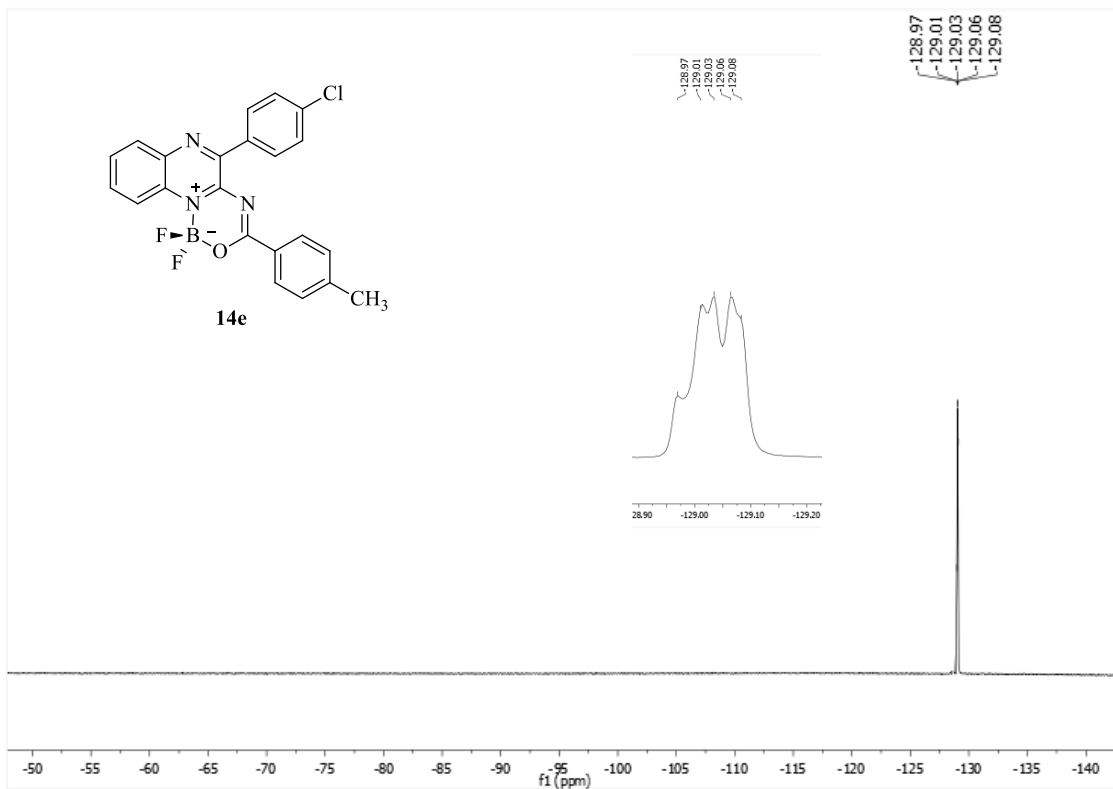


Figura 75. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 5-(clorofenil)-1,1-difluor-3-(*p*-tolil)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (**14e**) realizados em CDCl_3 .

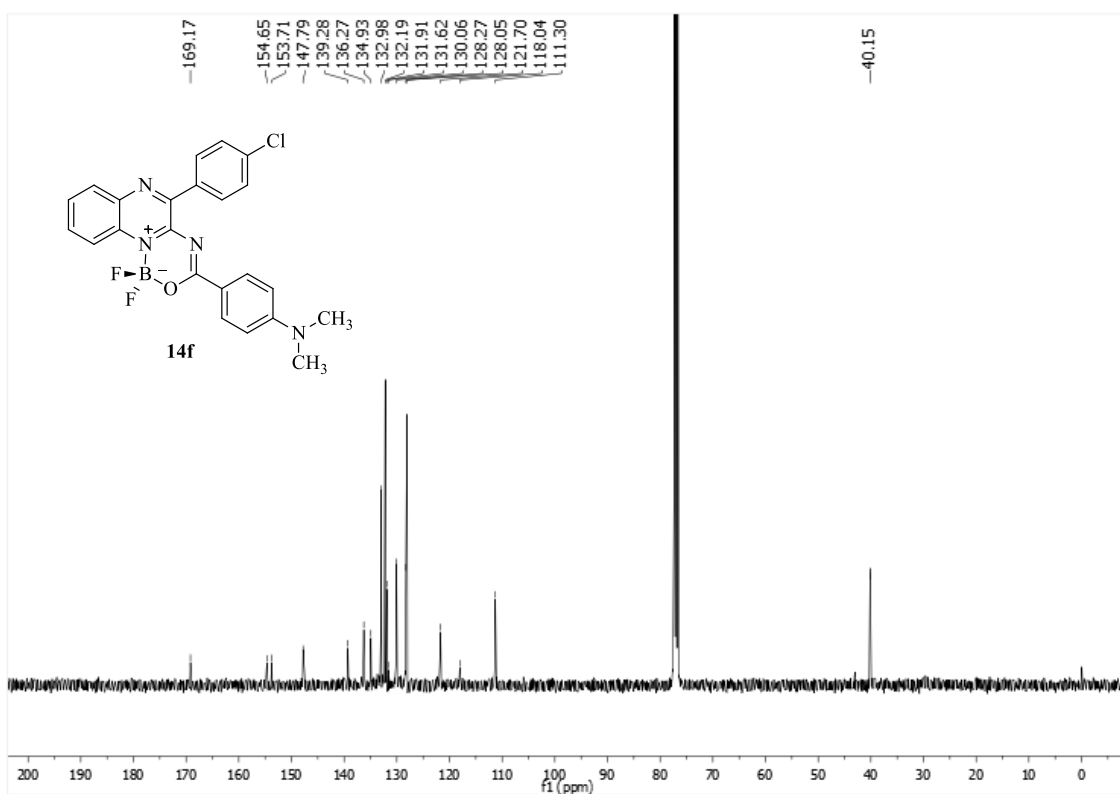
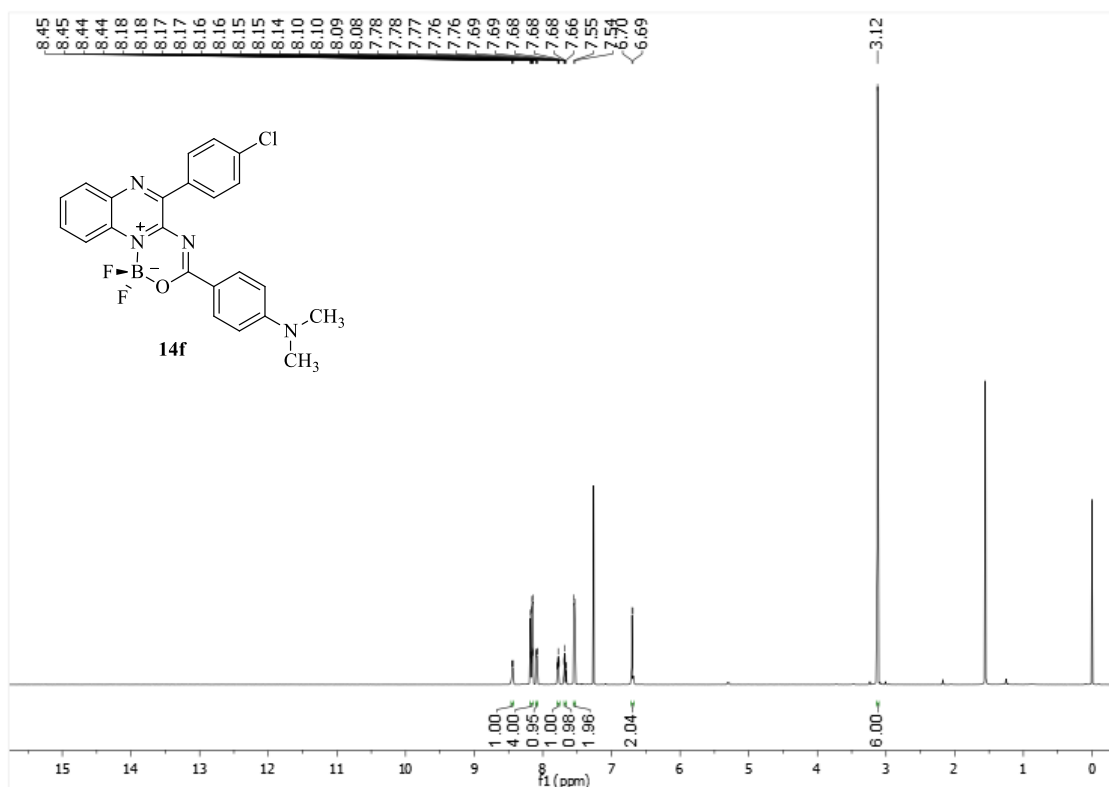
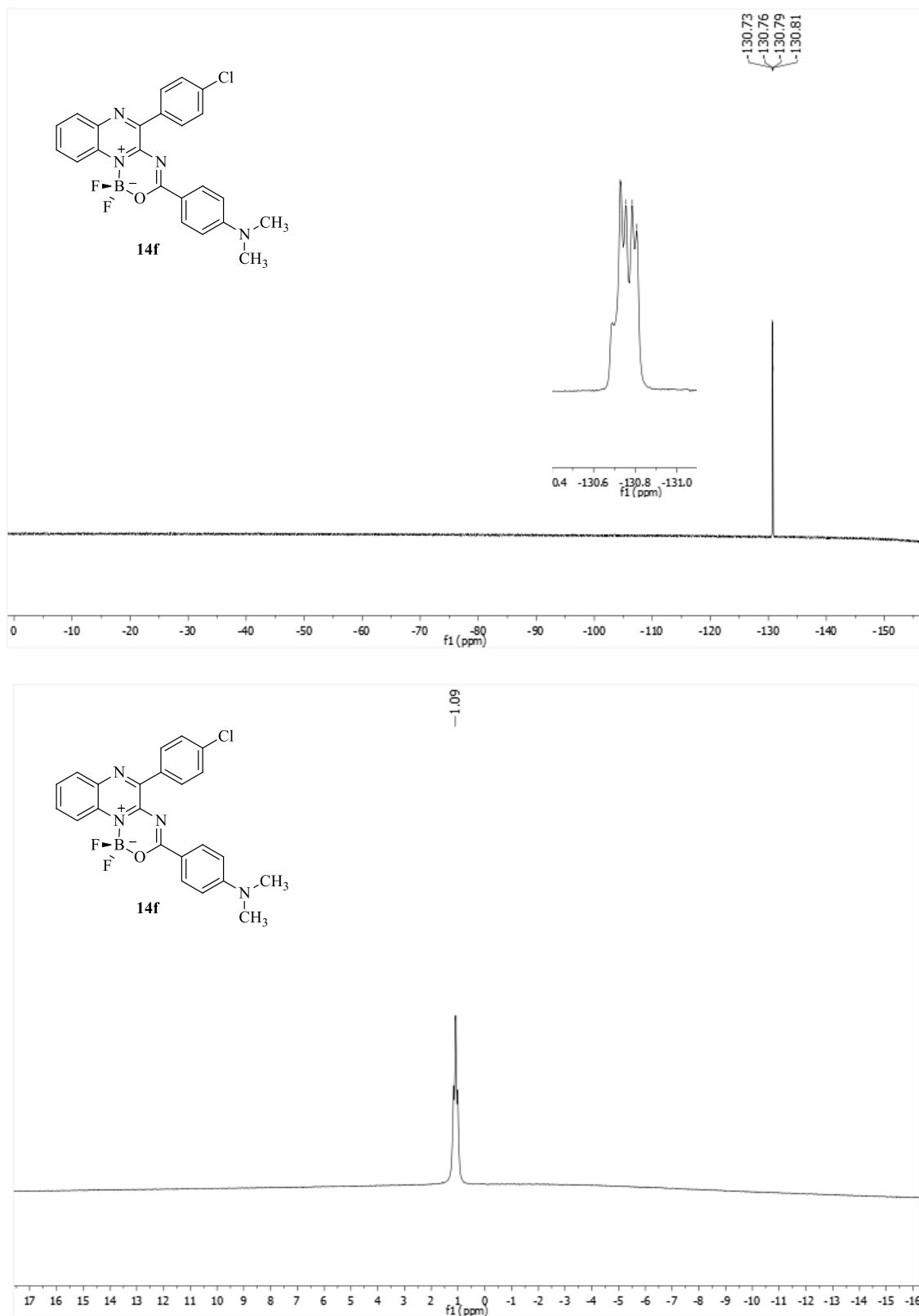


Figura 76. Espectro de RMN ¹H e ¹³C de 5-(4-clorofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)- 1,1-difluor-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (**14f**) realizados em CDCl₃.



exo II

Figura 76. Espectro de RMN ^{19}F e ^{11}B de 5-(4-clorofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1,1-difluor-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*]quinoxalin-11-ium-1-uide (**14f**) realizados em CDCl_3 .

Anexos II

Dados Cristalográficos

Tabela 39. Dados cristalográficos do compost **2a**.

Formula	C ₂₂ H ₁₅ ClF ₃ N ₃ O	
Formula weight	429.82	
Temperature	296(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	<i>P</i> -1	
Unit cell dimensions	a = 8.9286(4) Å	a = 83.5490(10)°
	b = 10.2112(5) Å	b = 80.8130(10)°
	c = 11.1272(5) Å	g = 79.6680(10)°
Volume	981.57(7) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.454 Mg/m ³	
Absorption coefficient	2.149 mm ⁻¹	
F(000)	440	
Crystal size	0.676 x 0.466 x 0.199 mm ³	
Theta range for data collection	5.087 to 68.351°	
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 8, -12 ≤ k ≤ 12, -13 ≤ l ≤ 13	
Reflections collected	20838	
Independent reflections	3480 [R(int) = 0.0183]	
Completeness to theta = 67.679°	96.3 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7531 and 0.5833	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3480 / 0 / 271	
Goodness-of-fit on F ²	1.042	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.430, wR ₂ = 0.1127	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0430, wR ₂ = 0.1143	
Largest diff. peak and hole	0.304 and -0.259 e.Å ⁻³	

Tabela 40. Comprimento de ligação [Å] e ângulos [°] do composto **2a**.

C(224)-C(223)	1.360(3)
C(224)-C(225)	1.362(3)
C(224)-H(224)	0.9300
C(225)-C(226)	1.381(3)
C(225)-H(225)	0.9300
C(226)-C(221)	1.362(3)
C(226)-H(226)	0.9300
C(221)-C(222)	1.384(2)
C(221)-C(22)	1.486(2)
C(22)-O(221)	1.213(2)
C(22)-N(21)	1.395(2)
C(2)-N(1)	1.3338(19)
C(2)-N(21)	1.359(2)
C(2)-C(3)	1.414(2)
C(8A)-N(8)	1.3377(19)
C(8A)-N(1)	1.3650(19)
C(8A)-C(4A)	1.402(2)
C(7)-N(8)	1.353(5)
C(7)-C(6)	1.404(5)
C(7)-C(6)	1.3274(19)
C(7)-C(6)	1.411(2)
C(7)-C(71)	1.482(2)
C(71)-C(76)	1.388(2)
C(71)-C(72)	1.390(2)
C(76)-C(75)	1.379(3)
C(76)-H(76)	0.9300
C(75)-C(74)	1.374(3)
C(75)-H(75)	0.9300
C(74)-C(73)	1.374(3)
C(74)-H(74)	0.9300
C(222)-C(223)	1.378(3)
C(222)-H(222)	0.9300
C(223)-H(223)	0.9300
C(73)-C(72)	1.382(3)
C(73)-H(73)	0.9300
C(72)-H(72)	0.9300
C(6)-C(5)	1.360(2)

C(6)-H(6)	0.9300
C(5)-C(4A)	1.415(2)
C(5)-C(51)	1.501(2)
C(51)-F(2)	1.325(3)
C(51)-F(3)	1.326(3)
C(51)-F(1)	1.330(2)
C(4A)-C(4)	1.419(2)
C(4)-C(3)	1.349(2)
C(4)-H(4)	0.9300
C(3)-H(3)	0.9300
N(1)-H(1)	0.8600
N(21)-H(21)	0.8600
C(223)-C(224)-C(225)	119.50(19)
C(223)-C(224)-H(224)	120.3
C(225)-C(224)-H(224)	120.3
C(224)-C(225)-C(226)	120.9(2)
C(224)-C(225)-H(225)	119.5
C(226)-C(225)-H(225)	119.5
C(221)-C(226)-C(225)	119.97(18)
C(221)-C(226)-H(226)	120.0
C(225)-C(226)-H(226)	120.0
C(226)-C(221)-C(222)	118.70(17)
C(226)-C(221)-C(22)	125.08(15)
C(222)-C(221)-C(22)	116.22(15)
O(221)-C(22)-N(21)	121.59(15)
O(221)-C(22)-C(221)	122.37(15)
N(21)-C(22)-C(221)	116.04(13)
N(1)-C(2)-N(21)	115.07(13)
N(1)-C(2)-C(3)	118.53(14)
N(21)-C(2)-C(3)	126.39(13)
N(8)-C(8A)-N(1)	115.20(12)
N(8)-C(8A)-C(4A)	125.86(14)
N(1)-C(8A)-C(4A)	118.94(13)
N(8)-C(7)-C(6)	121.37(14)
N(8)-C(7)-C(71)	116.98(13)
C(6)-C(7)-C(71)	121.64(14)

C(76)-C(71)-C(72)	118.14(15)
C(76)-C(71)-C(7)	119.78(15)
C(72)-C(71)-C(7)	122.06(15)
C(75)-C(76)-C(71)	120.47
C(75)-C(76)-H(76)	119.8
C(71)-C(76)-H(76)	119.8
C(74)-C(75)-C(76)	120.8
C(74)-C(75)-H(75)	119.6
C(76)-C(75)-H(75)	119.6
C(73)-C(74)-C(75)	119.44(18)
C(73)-C(74)-H(74)	120.3
C(75)-C(74)-H(74)	120.3
C(223)-C(222)-C(221)	120.31(18)
C(223)-C(222)-H(222)	119.8
C(221)-C(222)-H(222)	119.8
C(224)-C(223)-C(222)	120.62(18)
C(224)-C(223)-H(223)	119.7
C(222)-C(223)-H(223)	119.7
C(74)-C(73)-C(72)	120.26(19)
C(74)-C(73)-H(73)	119.9
C(72)-C(73)-H(73)	119.9
C(73)-C(72)-C(71)	120.86(18)
C(73)-C(72)-H(72)	119.6
C(71)-C(72)-H(72)	119.6
C(5)-C(6)-C(7)	120.23(15)
C(5)-C(6)-H(6)	119.9
C(7)-C(6)-H(6)	119.9
C(6)-C(5)-C(4A)	120.07(14)
C(6)-C(5)-C(51)	119.51(15)
C(4A)-C(5)-C(51)	120.42(15)
F(2)-C(51)-F(3)	105.83(17)
F(2)-C(51)-F(1)	107.90(18)
F(3)-C(51)-F(1)	105.96(17)
F(2)-C(51)-C(5)	112.28(17)
F(3)-C(51)-C(5)	111.99(17)
F(1)-C(51)-C(5)	112.43(16)
C(8A)-C(4A)-C(5)	114.70(14)
C(8A)-C(4A)-C(4)	117.23(14)

C(3)-C(4)-C(4A)	128.05(14)
C(3)-C(4)-C(4A)	121.79
C(3)-C(4)-H(4)	119.1
C(4A)-C(4)-H(4)	119.1
C(4)-C(3)-C(2)	119.49(14)
C(4)-C(3)-H(3)	120.3
C(2)-C(3)-H(3)	120.3
C(2)-N(1)-C(8A)	124.00(12)
C(2)-N(1)-H(1)	118.0
C(8A)-N(1)-H(1)	118.0
C(7)-N(8)-C(8A)	117.77(13)
C(2)-N(21)-C(22)	127.12(13)
C(2)-N(21)-H(21)	116.4
C(22)-N(21)-H(21)	116.4

checkCIF/PLATON report

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

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

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: shelx

Bond precision: C-C = 0.0025 A Wavelength=1.54178

Cell: a=8.9286(4) b=10.2112(4) c=11.1272(5)
 alpha=83.549(1) beta=80.813(1) gamma=79.668(1)

Temperature: 296 K

	Calculated	Reported
Volume	981.57(7)	981.57(7)
Space group	P -1	P -1
Hall group	-P 1	-P 1
Moiety formula	C22 H15 F3 N3 O, Cl	C22 H15 Cl F3 N3 O
Sum formula	C22 H15 Cl F3 N3 O	C22 H15 Cl F3 N3 O
Mr	429.82	429.82
Dx, g cm-3	1.454	1.454
Z	2	2
Mu (mm-1)	2.149	2.149
F000	440.0	440.0
F000'	442.18	
h,k,lmax	10,12,13	10,12,13
Nref	3614	3480
Tmin,Tmax	0.346,0.652	0.583,0.753
Tmin'	0.203	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.583 Tmax=0.753
AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 0.963 Theta(max) = 68.351

R(reflections)= 0.0414(3298) wR2(reflections)= 0.1143(3480)

S = 1.042 Npar= 271

Alert level C

PLAT029_ALERT_3_C _diffn_measured_fraction_theta_full value Low . 0.963 Why?

Alert level G

PLAT007_ALERT_5_G	Number of Unrefined Donor-H Atoms	2	Report
PLAT042_ALERT_1_G	Calc. and Reported MoietyFormula Strings Differ		Please Check
PLAT063_ALERT_4_G	Crystal Size Likely too Large for Beam Size ...	0.68	mm
PLAT154_ALERT_1_G	The s.u.'s on the Cell Angles are Equal ..(Note)	0.001	Degree
PLAT242_ALERT_2_G	Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of		C51 Check
PLAT933_ALERT_2_G	Number of OMIT Records in Embedded .res File ...		1 Note

- 0 ALERT level A = Most likely a serious problem - resolve or explain
- 0 ALERT level B = A potentially serious problem, consider carefully
- 1 ALERT level C = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
- 6 ALERT level G = General information/check it is not something unexpected

- 2 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
- 2 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
- 1 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
- 1 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
- 1 ALERT type 5 Informative message, check

Validation response form

Please find below a validation response form (VRF) that can be filled in and pasted into your CIF.

```
# start Validation Reply Form
_vrf_PLAT029_shelx
;
PROBLEM: _diffn_measured_fraction_theta_full value Low . 0.963 Why?
RESPONSE: ...
;
# end Validation Reply Form
```

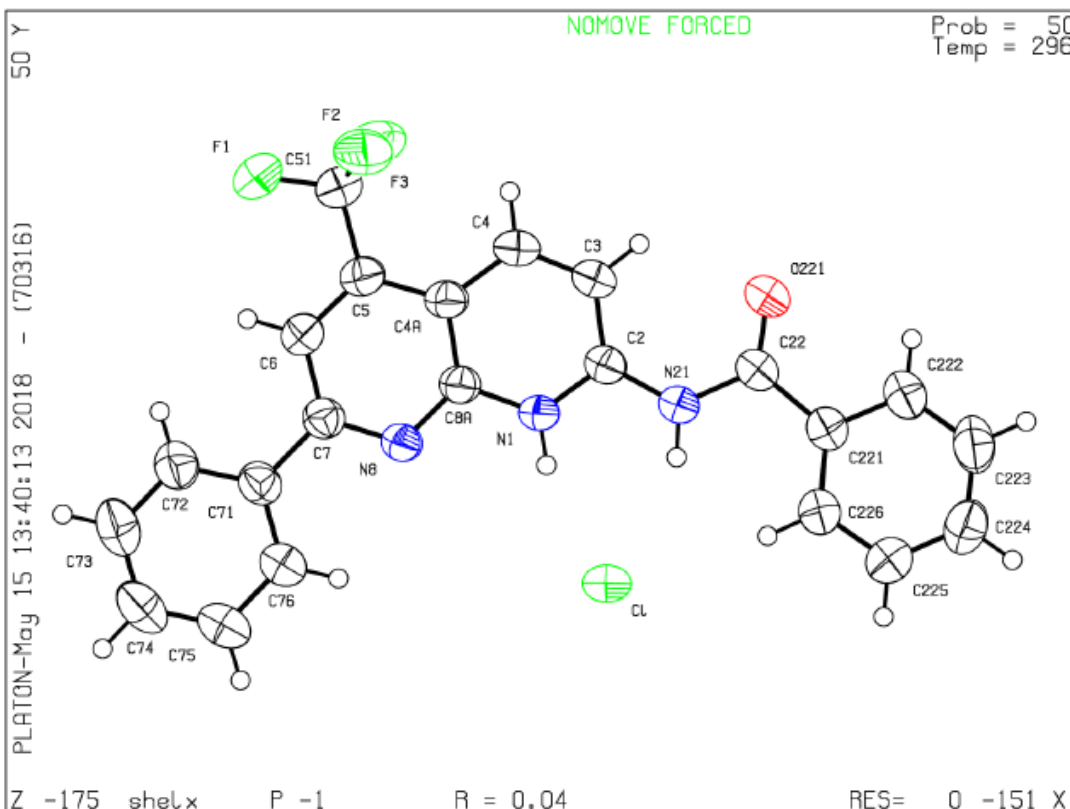


Tabela 41. Dados cristalográficos do composto **3g**.

Formula	C ₂₀ H ₁₁ BF ₅ N ₃ OS	
Formula weight	447.19	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 8.464(3) Å	a = 98.431(17)°
	b = 14.506(6) Å	b = 101.699(17)°
	c = 15.684(7) Å	g = 91.130(15)°
Volume	1862.9(13) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.594 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.241 mm ⁻¹	
F(000)	904	
Crystal size	0.260 x 0.126 x 0.039 mm ³	
Theta range for data collection	2.46 to 30.11°	
Index ranges	-9<=h<=11, -20<=k<=20, -22<=l<=22	
Reflections collected	75855	
Independent reflections	10890 [R(int) = 0.0495]	
Completeness to theta = 30.11°	99.4 %	
Absorption correction	Gaussian	
Max. and min. transmission	0.7460 and 0.7184	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	10890 / 0 / 559	
Goodness-of-fit on F ²	1.022	
Final R indices [I>2σ(I)]	R ₁ = 0.0467, wR ₂ = 0.1043	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0759, wR ₂ = 0.1154	
Largest diff. peak and hole	0.743 and -0.622 e.Å ⁻³	

Tabela 42. Comprimento de ligação [Å] e ângulos [°] do composto **5d**.

S(92')-C(93')	1.7020(19)
S(92')-C(91')	1.7240(17)
S(92)-C(93)	1.6944(19)
S(92)-C(91)	1.7227(19)
F(1)-C(71)	1.339(3)
F(2)-C(71)	1.336(2)
F(3)-C(71)	1.330(2)
F(4)-B(1)	1.369(2)
F(5)-B(1)	1.368(2)
F(6)-C(71')	1.336(2)
F(7)-C(71')	1.336(2)
F(8)-C(71')	1.335(2)
F(9)-B(1')	1.364(2)
F(10)-B(1')	1.371(2)
O(2)-C(3)	1.305(2)
O(2)-B(1)	1.481(2)
O(2')-C(3')	1.306(2)
O(2')-B(1')	1.481(2)
N(4)-C(3)	1.297(2)
N(4)-C(4A)	1.361(2)
N(11)-C(4A)	1.347(2)
N(11)-C(10A)	1.387(2)
N(11)-B(1)	1.586(2)
N(10)-C(9)	1.331(2)
N(10)-C(10A)	1.335(2)
N(10')-C(9')	1.326(2)
N(10')-C(10')	1.336(2)
N(11')-C(4A')	1.344(2)
N(11')-C(10')	1.387(2)
N(11')-B(1')	1.588(2)
N(4')-C(3')	1.305(2)
N(4')-C(4A')	1.370(2)
C(34)-C(33)	1.380(3)
C(34)-C(35)	1.383(3)
C(33)-C(32)	1.384(3)
C(32)-C(31)	1.397(3)
C(31)-C(36)	1.387(3)

C(31)-C(3)	1.478(2)
C(4A)-C(5)	1.414(2)
C(10A)-C(6)	1.411(2)
C(9)-C(8)	1.413(2)
C(9)-C(91)	1.451(2)
C(91)-C(95)	1.423(2)
C(95)-C(94)	1.439(3)
C(94)-C(93)	1.356(3)
C(8)-C(7)	1.360(3)
C(7)-C(6A)	1.414(2)
C(7)-C(71)	1.501(3)
C(6A)-C(6)	1.414(2)
C(6)-C(5)	1.349(3)
C(35)-C(36)	1.390(3)
C(93')-C(94')	1.363(3)
C(91')-C(95')	1.394(2)
C(91')-C(9')	1.453(2)
C(9')-C(8')	1.418(2)
C(10')-C(6A')	1.407(2)
C(3')-C(31')	1.477(2)
C(31')-C(32')	1.392(2)
C(31')-C(36')	1.398(2)
C(36')-C(35')	1.385(2)
C(35')-C(34')	1.383(3)
C(34')-C(33')	1.385(3)
C(94')-C(95')	1.418(3)
C(6A')-C(6')	1.418(2)
C(6A')-C(7')	1.423(2)
C(7')-C(8')	1.365(2)
C(7')-C(71')	1.505(2)
C(6')-C(5')	1.357(2)
C(5')-C(4A')	1.416(2)
C(33')-C(32')	1.388(2)
C(93)-S(92)-C(91)	91.50(9)
C(93')-S(92')-C(91')	91.58(9)
C(3)-O(2)-B(1)	123.87(14)
C(3')-O(2')-B(1')	124.07(14)

C(3)-N(4)-C(4A)	119.06(15)
C(4A)-N(11)-C(10A)	120.00(14)
C(4A)-N(11)-B(1)	120.05(14)
C(10A)-N(11)-B(1)	119.95(14)
C(9)-N(10)-C(10A)	118.38(15)
C(9')-N(10')-C(10')	118.31(14)
C(4A')-N(11')-C(10')	120.23(14)
C(4A')-N(11')-B(1')	120.64(14)
C(10')-N(11')-B(1')	119.12(13)
C(3')-N(4')-C(4A')	118.82(15)
C(33)-C(34)-C(35)	120.21(19)
C(34)-C(33)-C(32)	120.1(2)
C(33)-C(32)-C(31)	119.88(19)
C(36)-C(31)-C(3)	120.48(17)
C(32)-C(31)-C(3)	119.47(17)
N(4)-C(3)-O(2)	125.55(16)
N(4)-C(3)-C(31)	118.78(16)
O(2)-C(3)-C(31)	115.63(15)
N(11)-C(4A)-N(4)	123.00(15)
N(11)-C(4A)-C(5)	120.55(15)
N(4)-C(4A)-C(5)	116.45(15)
N(10)-C(10A)-N(11)	115.29(14)
N(10)-C(10A)-C(6A)	124.26(15)
N(11)-C(10A)-C(6A)	120.44(15)
N(10)-C(9)-C(8)	122.22(16)
N(10)-C(9)-C(91)	116.54(15)
C(8)-C(9)-C(91)	121.15(15)
C(95)-C(91)-C(9)	127.96(16)
C(95)-C(91)-S(92)	112.66(13)
C(9)-C(91)-S(92)	119.20(13)
C(91)-C(95)-C(94)	108.53(17)
C(93)-C(94)-C(95)	11412.(17)
C(94)-C(93)-S(92)	113.19(15)
C(7)-C(8)-C(9)	118.84(16)
C(8)-C(7)-C(6A)	120.62(16)
C(8)-C(7)-C(71)	119.65(16)
C(6A)-C(7)-C(71)	119.62(16)
C(10A)-C(6A)-C(6)	118.36(16)

C(10A)-C(6A)-C(7)	115.64(16)
C(6)-C(6A)-C(7)	125.96(16)
C(5)-C(6)-C(6A)	120.00(16)
C(6)-C(5)-C(4A)	120.65(16)
F(4)-B(1)-F(5)	112.45(14)
F(4)-B(1)-O(2)	106.81(14)
F(5)-B(1)-O(2)	108.99(14)
F(4)-B(1)-N(11)	111.66(14)
F(5)-B(1)-N(11)	109.41(14)
O(2)-B(1)-N(11)	107.33(13)
C(34)-C(35)-C(36)	120.4(2)
C(31)-C(36)-C(35)	119.5(2)
C(94')-C(93')-S(92')	112.77(14)
C(95')-C(91')-C(9')	130.18(15)
C(95')-C(91')-S(92')	111.42(13)
C(9')-C(91')-S(92')	118.36(12)
N(10')-C(9')-C(8')	122.49(15)
N(10')-C(9')-C(91')	115.29(14)
C(8')-C(9')-C(91')	122.19(15)
N(10')-C(10')-N(11')	114.86(14)
N(10')-C(10')-C(6A')	124.48(15)
N(11')-C(10')-C(6A')	120.63(15)
N(4')-C(3')-O(2')	125.03(15)
N(4')-C(3')-C(31')	119.99(15)
O(2')-C(3')-C(31')	114.98(15)
C(32')-C(31')-C(36')	119.73(15)
C(32')-C(31')-C(3')	120.72(15)
C(36')-C(31')-C(3')	119.55(15)
C(35')-C(36')-C(31')	119.99(17)
C(34')-C(35')-C(36')	120.02(17)
C(35')-C(34')-C(33')	120.28(16)
C(93')-C(94')-C(95')	112.72(16)
C(91')-C(95')-C(94')	111.50(15)
C(10')-C(6A')-C(6')	118.30(15)
C(10')-C(6A')-C(7')	115.50(15)
C(6')-C(6A')-C(7')	126.18(15)
C(8')-C(7')-C(6A')	120.48(15)
C(8')-C(7')-C(71')	119.91(15)

C(6A')-C(7')-C(71')	119.59(15)
F(8)-C(71')-F(7)	106.25(14)
F(8)-C(71')-F(6)	106.59(14)
F(7)-C(71')-F(6)	106.88(15)
F(8)-C(71')-C(7')	111.89(14)
F(7)-C(71')-C(7')	112.84(15)
F(6)-C(71')-C(7')	111.97(15)
C(7')-C(8')-C(9')	118.42(15)
C(5')-C(6')-C(6A')	119.55(15)
C(6')-C(5')-C(4A')	120.88(16)
N(11')-C(4A')-N(4')	122.69(15)
N(11')-C(4A')-C(5')	120.17(15)
N(4')-C(4A')-C(5')	117.13(15)
C(34')-C(33')-C(32')	120.20(17)
C(33')-C(32')-C(31')	119.78(17)
F(3)-C(71)-F(2)	106.44(16)
F(3)-C(71)-F(1)	106.83(17)
F(2)-C(71)-F(1)	106.48(16)
F(3)-C(71)-C(7)	112.38(16)
F(2)-C(71)-C(7)	111.50(16)
F(1)-C(71)-C(7)	112.79(16)
F(9)-B(1')-F(10)	113.27(15)
F(9)-B(1')-O(2')	108.76(14)
F(10)-B(1')-O(2')	107.52(14)
F(9)-B(1')-N(11')	110.38(15)
F(10)-B(1')-N(11')	109.76(14)
O(2')-B(1')-N(11')	106.90(14)

checkCIF/PLATON report

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

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

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: mo_mmv0132_0m-auto

Bond precision: C-C = 0.0027 A Wavelength=0.71073
Cell: a=8.464(3) b=14.506(6) c=15.684(7)
alpha=98.431(17) beta=101.699(17) gamma=91.130(15)
Temperature: 293 K

	Calculated	Reported
Volume	1862.9(13)	1862.9(13)
Space group	P -1	P -1
Hall group	-P 1	-P 1
Moiety formula	C20 H11 B F5 N3 O S	C20 H11 B F5 N3 O S
Sum formula	C20 H11 B F5 N3 O S	C20 H11 B F5 N3 O S
Mr	447.19	447.19
Dx, g cm-3	1.594	1.594
Z	4	4
Mu (mm-1)	0.241	0.241
F000	904.0	904.0
F000'	905.07	
h,k,lmax	11,20,22	11,20,22
Nref	10951	10890
Tmin,Tmax	0.964,0.991	0.718,0.746
Tmin'	0.939	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.718 Tmax=0.746
AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 0.994 Theta(max)= 30.110

R(reflections)= 0.0467(8051) wR2(reflections)= 0.1154(10890)

S = 1.022 Npar= 559

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name_ALERT_alert-type_alert-level.

Click on the hyperlinks for more details of the test.

Alert level B

PLAT230 ALERT 2 B Hirshfeld Test Diff for S92 -- C91 .. 7.9 s.u.

Alert level C

ABSTY02 ALERT 1 C An _exptl_absorpt_correction_type has been given without a literature citation. This should be contained in the _exptl_absorpt_process_details field.
Absorption correction given as gaussian

PLAT213 ALERT 2 C Atom F6 has ADP max/min Ratio 3.1 prolat
PLAT230 ALERT 2 C Hirshfeld Test Diff for C91 -- C95 .. 5.4 s.u.
PLAT230 ALERT 2 C Hirshfeld Test Diff for C94 -- C95 .. 5.8 s.u.

Alert level G

PLAT005 ALERT 5 C No Embedded Refinement Details found in the CIF Please Do !
PLAT199 ALERT 1 C Reported _cell_measurement_temperature (K) 293 Check
PLAT200 ALERT 1 C Reported _diffrn_ambient_temperature (K) 293 Check
PLAT242 ALERT 2 C Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of C71 Check
PLAT432 ALERT 2 C Short Inter X...Y Contact F4 .. C10A .. 2.86 Ang.
PLAT432 ALERT 2 C Short Inter X...Y Contact F4 .. C6A .. 2.92 Ang.
PLAT720 ALERT 4 C Number of Unusual/Non-Standard Labels 2 Note

- 0 ALERT level A = Most likely a serious problem - resolve or explain
1 ALERT level B = A potentially serious problem, consider carefully
4 ALERT level C = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
7 ALERT level G = General information/check it is not something unexpected
- 3 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
7 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
0 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
1 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
1 ALERT type 5 Informative message, check

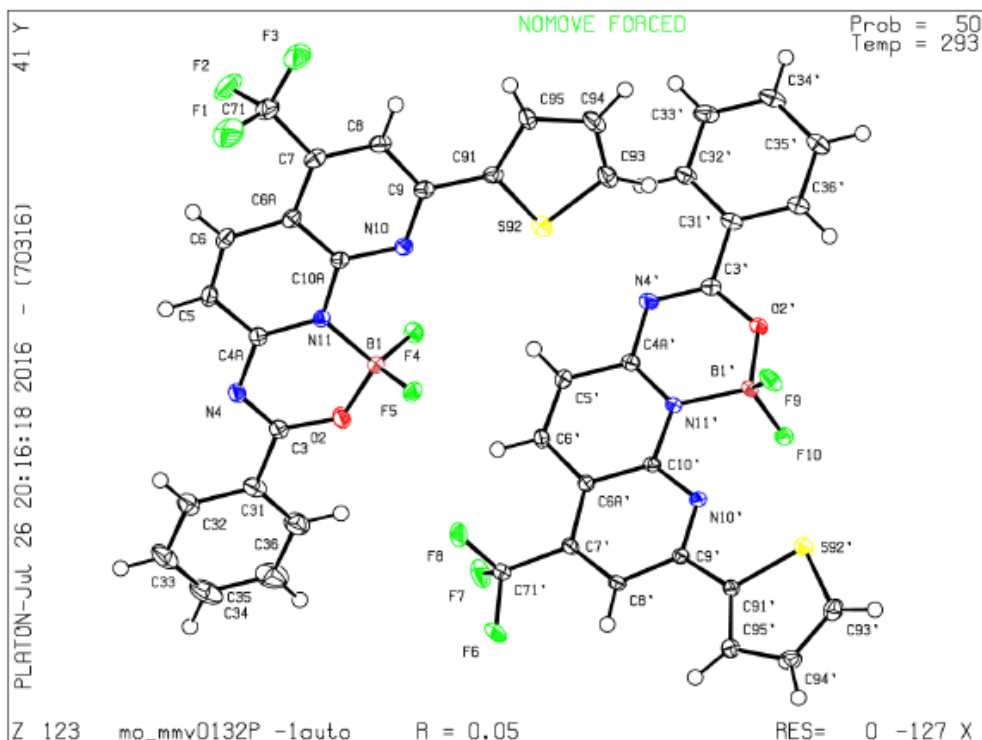


Tabela 43. Dados cristalográficos do compost **5d**.

Formula	C ₁₅ H ₉ BF ₅ N ₃ OS	
Formula weight	385.12	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.56086 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	<i>P</i> -1	
Unit cell dimensions	a = 7.839(3) Å	a = 88.867(11)°
	b = 12.653(5) Å	b = 77.219(10)°
	c = 16.080(6) Å	g = 82.369(11)°
Volume	1541.6(11) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.659 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.151 mm ⁻¹	
F(000)	776	
Crystal size	0.300 x 0.160 x 0.100 mm ³	
Theta range for data collection	1.025 to 19.319°	
Index ranges	-8<=h<=8, -14<=k<=14, -18<=l<=18	
Reflections collected	60006	
Independent reflections	5241 [R(int) = 0.0531]	
Completeness to theta = 19.319°	99.0 %	
Absorption correction	Gaussian	
Max. and min. transmission	0.7443 and 0.7184	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	5241 / 0 / 457	
Goodness-of-fit on F ²	1.048	
Final R indices [I>2σ(I)]	R ₁ = 0.0674, wR ₂ = 0.1818	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0817, wR ₂ = 0.1985	
Largest diff. peak and hole	3.004 and -1.725 e.Å ⁻³	

Tabela 44. Comprimento de ligação [Å] e ângulos [°] do composto **5d**.

S(92')-C(93')	1.711(4)
S(92')-C(91')	1.731(4)
S(92)-C(93)	1.657(5)
S(92)-C(91)	1.697(4)
F(2')-B(1')	1.387(5)
F(1')-B(1')	1.367(5)
F(4')-C(71')	1.352(5)
F(5')-C(71')	1.345(5)
F(4)-C(71)	1.331(5)
F(3')-C(71')	1.351(5)
F(2)-B(1)	1.379(6)
F(5)-C(71)	1.338(5)
F(1)-B(1)	1.375(6)
F(3)-C(71)	1.349(5)
O(2)-C(3)	1.309(5)
O(2)-B(1)	1.481(5)
N(11)-C(4A)	1.353(5)
N(11)-C(10A)	1.394(5)
N(11)-B(1)	1.605(6)
N(10')-C(9')	1.334(5)
N(10')-C(10B)	1.348(5)
N(10)-C(9)	1.321(6)
N(10)-C(10A)	1.343(5)
C(95)-C(94)	1.512(6)
C(95)-C(91)	1.572(6)
C(71')-C(7')	1.512(6)
C(6A)-C(10A)	1.420(6)
C(6A)-C(6)	1.422(6)
C(6A)-C(7)	1.426(6)
C(5)-C(6)	1.359(6)
C(5)-C(4A)	1.423(6)
C(31')-C(3')	1.488(6)
C(91')-C(95')	1.397(6)
C(91')-C(9')	1.467(6)
C(3)-N(4)	1.314(6)
C(3)-C(31)	1.489(6)
C(7')-C(8')	1.374(6)

C(7')-C(6A')	1.427(6)
C(6A')-C(10B)	1.416(6)
C(6A')-C(6')	1.421(6)
C(4A)-N(4)	1.376(5)
C(5')-C(6')	1.348(6)
C(5')-C(4A')	1.421(6)
C(9')-C(8')	1.418(6)
C(4A')-N(11')	1.361(5)
C(4A')-N(4')	1.371(5)
C(95')-C(94')	1.414(6)
C(3')-N(4')	1.308(5)
C(3')-O(2')	1.310(5)
N(11')-C(10B)	1.398(5)
N(11')-B(1')	1.605(5)
O(2')-B(1')	1.488(5)
C(94)-C(93)	1.353(7)
C(8)-C(7)	1.367(6)
C(8)-C(9)	1.427(6)
C(93')-C(94')	1.373(6)
C(7)-C(71)	1.513(6)
C(9)-C(91)	1.466(6)
C(3)-O(2)-B(1)	125.4(3)
C(4A)-N(11)-C(10A)	120.1(3)
C(4A)-N(11)-B(1)	120.3(3)
C(10A)-N(11)-B(1)	119.6(3)
C(9')-N(10')-C(10B)	118.0(3)
C(9)-N(10)-C(10A)	118.5(4)
C(94)-C(95)-C(91)	100.4(3)
F(5')-C(71')-F(3')	106.6(3)
F(5')-C(71')-F(4')	107.0(3)
F(3')-C(71')-F(4')	106.2(3)
F(5')-C(71')-C(7')	112.1(3)
F(3')-C(71')-C(7')	112.3(3)
F(4')-C(71')-C(7')	112.3(3)
C(10A)-C(6A)-C(6)	118.4(4)
C(10A)-C(6A)-C(7)	115.3(4)
C(6)-C(6A)-C(7)	126.3(4)

C(6)-C(5)-C(4A)	120.8(4)
C(95')-C(91')-C(9')	130.0(4)
C(95')-C(91')-S(92')	111.2(3)
C(9')-C(91')-S(92')	118.8(3)
O(2)-C(3)-N(4)	125.1(4)
O(2)-C(3)-C(31)	115.3(4)
N(4)-C(3)-C(31)	119.6(4)
C(8')-C(7')-C(6A')	120.3(4)
C(8')-C(7')-C(71')	120.4(4)
C(6A')-C(7')-C(71')	119.3(4)
C(10B)-C(6A')-C(6')	118.7(4)
C(10B)-C(6A')-C(7')	115.8(4)
C(6')-C(6A')-C(7')	125.5(4)
N(11)-C(4A)-N(4)	123.2(4)
N(11)-C(4A)-C(5)	120.4(4)
N(4)-C(4A)-C(5)	116.4(4)
C(6')-C(5')-C(4A')	121.0(4)
N(10')-C(9')-C(8')	122.9(4)
N(10')-C(9')-C(91')	116.2(4)
C(8')-C(9')-C(91')	120.9(4)
N(11')-C(4A')-N(4')	123.1(4)
N(11')-C(4A')-C(5')	120.4(4)
N(4')-C(4A')-C(5')	116.5(4)
C(91')-C(95')-C(94')	111.9(4)
N(4')-C(3')-O(2')	125.5(4)
N(4')-C(3')-C(31')	118.8(4)
O(2')-C(3')-C(31')	115.7(4)
C(3)-N(4)-C(4A)	118.8(4)
C(3')-N(4')-C(4A')	118.8(3)
C(4A')-N(11')-C(10B)	119.6(3)
C(4A')-N(11')-B(1')	119.5(3)
C(10B)-N(11')-B(1')	120.9(3)
C(3')-O(2')-B(1')	123.9(3)
C(93)-C(94)-C(95)	117.1(4)
F(1')-B(1')-F(2')	113.0(3)
F(1')-B(1')-O(2')	107.2(3)
F(2')-B(1')-O(2')	109.2(3)
F(1')-B(1')-N(11')	111.0(3)

F(2')-B(1')-N(11')	109.2(3)
O(2')-B(1')-N(11')	107.0(3)
C(94)-C(93)-S(92)	115.0(4)
C(7)-C(8)-C(9)	118.2(4)
N(10)-C(10A)-N(11)	115.3(4)
N(10)-C(10A)-C(6A)	124.2(4)
N(11)-C(10A)-C(6A)	120.5(4)
C(94')-C(93')-S(92')	112.3(3)
C(5)-C(6)-C(6A)	119.8(4)
C(5')-C(6')-C(6A')	119.8(4)
N(10')-C(10B)-N(11')	115.3(3)
N(10')-C(10B)-C(6A')	124.3(4)
N(11')-C(10B)-C(6A')	120.4(4)
C(8)-C(7)-C(6A)	120.8(4)
C(8)-C(7)-C(71)	119.5(4)
C(6A)-C(7)-C(71)	119.7(4)
C(7')-C(8')-C(9')	118.6(4)
N(10)-C(9)-C(8)	122.9(4)
N(10)-C(9)-C(91)	116.4(4)
C(8)-C(9)-C(91)	120.7(4)
C(93')-C(94')-C(95')	112.9(4)
F(4)-C(71)-F(5)	107.3(4)
F(4)-C(71)-F(3)	106.7(4)
F(5)-C(71)-F(3)	106.8(4)
F(4)-C(71)-C(7)	112.3(4)
F(5)-C(71)-C(7)	112.5(4)
F(3)-C(71)-C(7)	110.9(4)
C(9)-C(91)-C(95)	126.9(4)
C(9)-C(91)-S(92)	118.8(3)
C(95)-C(91)-S(92)	114.3(3)
F(1)-B(1)-F(2)	113.1(4)
F(1)-B(1)-O(2)	108.1(4)
F(2)-B(1)-O(2)	108.5(4)
F(1)-B(1)-N(11)	110.3(4)
F(2)-B(1)-N(11)	109.6(3)
O(2)-B(1)-N(11)	107.1(3)

checkCIF/PLATON report

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

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

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: shelx

Bond precision: C-C = 0.0064 Å Wavelength=0.56086
Cell: a=7.839 (3) b=12.653 (5) c=16.080 (6)
 alpha=88.867 (11) beta=77.219 (10) gamma=82.369 (11)
Temperature: 293 K

	Calculated	Reported
Volume	1541.6 (10)	1541.6 (11)
Space group	P -1	P -1
Hall group	-P 1	-P 1
Moiety formula	C15 H9 B F5 N3 O S	C30 H18 B2 F10 N6 O2 S2
Sum formula	C15 H9 B F5 N3 O S	C30 H18 B2 F10 N6 O2 S2
Mr	385.12	770.24
Dx, g cm ⁻³	1.659	1.659
Z	4	2
Mu (mm ⁻¹)	0.151	0.151
F000	776.0	776.0
F000'	776.54	
h,k,lmax	9,14,18	9,14,18
Nref	5294	5241
Tmin,Tmax	0.971,0.985	0.718,0.744
Tmin'	0.956	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.718 Tmax=0.744
AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 0.990 Theta(max)= 19.319
R(reflections)= 0.0674 (4362) wR2(reflections)= 0.1985 (5241)
S = 1.048 Npar= 457

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

● Alert level B

DIFMN02_ALERT_2_B The minimum difference density is < -0.1*ZMAX*1.00
 _refine_diff_density_min given = -1.725
 Test value = -1.600

PLAT097_ALERT_2_B Large Reported Max. (Positive) Residual Density 3.00 eA-3
PLAT098_ALERT_2_B Large Reported Min. (Negative) Residual Density -1.73 eA-3
PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for S92 -- C91 .. 12.5 s.u.
PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for C93 -- C94 .. 7.7 s.u.
PLAT369_ALERT_2_B Long C(sp2)-C(sp2) Bond C91 - C95 .. 1.57 Ang.

● Alert level C

ABSTY02_ALERT_1_C An _exptl_absorpt_correction_type has been given without
 a literature citation. This should be contained in the
 _exptl_absorpt_process_details field.
 Absorption correction given as gaussian

DIFMN03_ALERT_1_C The minimum difference density is < -0.1*ZMAX*0.75
 The relevant atom site should be identified.

DIFMX02_ALERT_1_C The maximum difference density is > 0.1*ZMAX*0.75
 The relevant atom site should be identified.

THETM01_ALERT_3_C The value of sine(theta_max)/wavelength is less than 0.590
 Calculated sin(theta_max)/wavelength = 0.5899

PLAT230_ALERT_2_C Hirshfeld Test Diff for C9 -- C91 .. 5.5 s.u.
PLAT340_ALERT_3_C Low Bond Precision on C-C Bonds 0.00638 Ang.

● Alert level G

PLAT042_ALERT_1_G Calc. and Reported MoietyFormula Strings Differ Please Check
PLAT045_ALERT_1_G Calculated and Reported Z Differ by a Factor ... 2.00 Check
PLAT072_ALERT_2_G SHELXL First Parameter in WGHT Unusually Large 0.10 Report
PLAT083_ALERT_2_G SHELXL Second Parameter in WGHT Unusually Large 7.75 Why ?
PLAT171_ALERT_4_G The CIF-Embedded .res File Contains EADP Records 1 Report
PLAT199_ALERT_1_G Reported _cell_measurement_temperature (K) 293 Check
PLAT200_ALERT_1_G Reported _diffn_ambient_temperature (K) 293 Check
PLAT380_ALERT_4_G Incorrectly? Oriented X(sp2)-Methyl Moiety C31 Check
PLAT380_ALERT_4_G Incorrectly? Oriented X(sp2)-Methyl Moiety C31' Check
PLAT395_ALERT_2_G Deviating X-O-Y Angle from 120 Deg for O2 125.3 Degree
PLAT395_ALERT_2_G Deviating X-O-Y Angle from 120 Deg for O2' 123.9 Degree
PLAT432_ALERT_2_G Short Inter X...Y Contact F1' .. C9' .. 2.88 Ang.
PLAT720_ALERT_4_G Number of Unusual/Non-Standard Labels 2 Note

0 ALERT level A = Most likely a serious problem - resolve or explain
6 ALERT level B = A potentially serious problem, consider carefully
6 ALERT level C = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
13 ALERT level G = General information/check it is not something unexpected

7 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
12 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
2 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
4 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
0 ALERT type 5 Informative message, check

Validation response form

Please find below a validation response form (VRF) that can be filled in and pasted into your CIF.

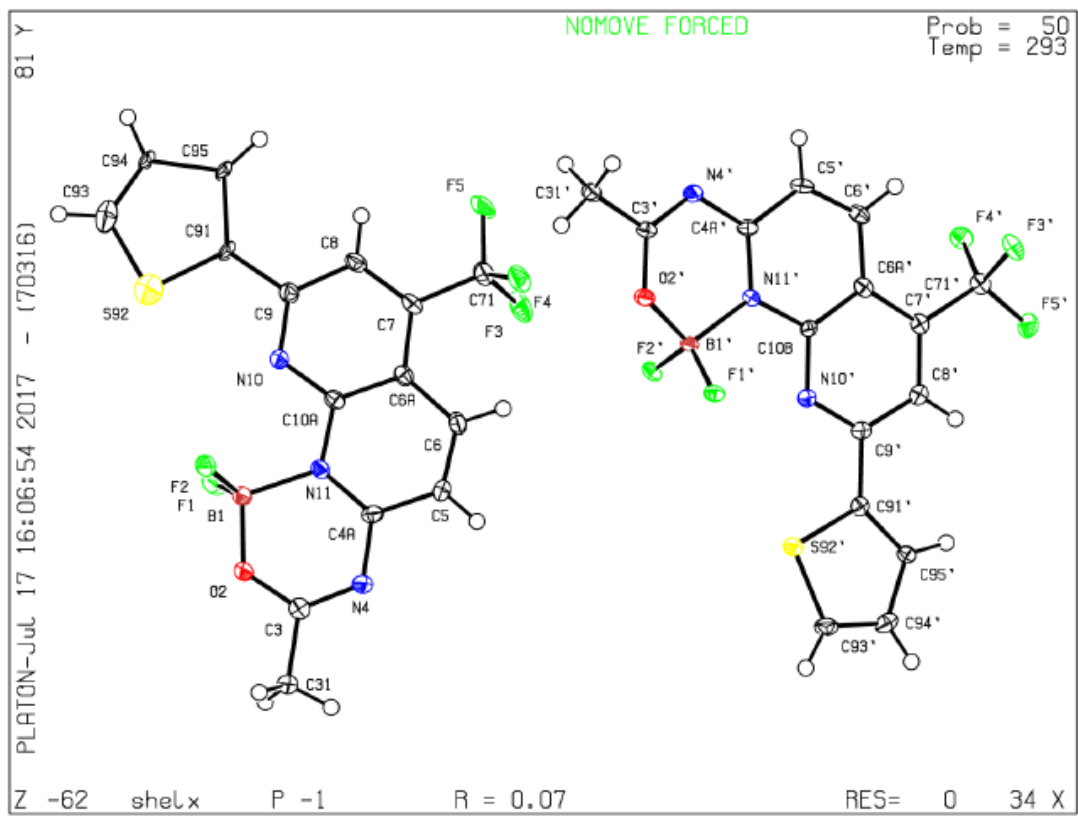


Table 45. Crystallographic data and structure refinements details of **8b**.

Formula	C ₁₃ H ₁₁ BF ₂ N ₂ O	
Formula weight	260.05	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.710373 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/n	
Unit cell dimensions	a = 10.662(5) Å	α = 90°
	b = 9.759(5) Å	β = 113.318 (16)°
	c = 12.764(6) Å	γ = 90°
Volume	1219.6(10) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.416 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.111 mm ⁻¹	
F(000)	536	
Crystal size	0.325 x 0.271 x 0.256 mm ³	
Theta range for data collection	2.947 to 28.793°	
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 14, -13 ≤ k ≤ 13, -15 ≤ l ≤ 17	
Reflections collected	40632	
Independent reflections	3132 [R(int) = 0.0226]	
Completeness to theta = 19.319°	98.0 %	
Absorption correction	Gaussian	
Max. and min. transmission	0.7458 and 0.7317	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3132 / 0 / 173	
Goodness-of-fit on F ²	1.079	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0592, wR ₂ = 0.1520	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0691, wR ₂ = 0.1592	
Largest diff. peak and hole	0.403 and -0.404 e.Å ⁻³	

Tabela 46. Distância de ligação [Å] e ângulos [°] para o composto **8b**.

F(1)-B(1)	1.351(2)
F(2)-B(1)	1.352(2)
N(9)-C(4A)	1.347(2)
N(9)-C(8)	1.353(2)
N(9)-B(1)	1.567(2)
N(4)-C(3)	1.288(2)
N(4)-C(4A)	1.3755(19)
O(2)-C(3)	1.310(2)
O(2)-B(1)	1.440(2)
C(7)-C(8)	1.360(3)
C(7)-C(6)	1.374(3)
C(7)-H(7)	0.9300
C(8)-H(8)	0.9300
C(4A)-C(5)	1.396(2)
C(3)-C(31)	1.475(2)
C(31)-C(32)	1.386(2)
C(31)-C(36)	1.391(2)
C(32)-C(33)	1.381(2)
C(32)-H(32)	0.9300
C(33)-C(34)	1.387(2)
C(33)-H(33)	0.9300
C(34)-C(35)	1.385(2)
C(34)-C(341)	1.503(2)
C(341)-H(341)	0.9600
C(341)-H(342)	0.9600
C(341)-H(343)	0.9600
C(6)-C(5)	1.368(2)
C(6)-H(6)	0.9300
C(5)-H(5)	0.9300
C(35)-C(36)	1.383(2)
C(35)-H(35)	0.9300
C(36)-H(36)	0.9300
C(4A)-N(9)-C(8)	120.60(14)
C(4A)-N(9)-B(1)	120.26(13)
C(8)-N(9)-B(1)	119.13(14)
C(3)-N(4)-C(4A)	119.28(13)

C(3)-O(2)-B(1)	123.23(14)
C(8)-C(7)-C(6)	119.02(16)
C(8)-C(7)-H(7)	120.5
C(6)-C(7)-H(7)	120.5
N(9)-C(8)-C(7)	121.47(17)
N(9)-C(8)-H(8)	119.3
C(7)-C(8)-H(8)	119.3
N(9)-C(4A)-N(4)	121.42(13)
N(9)-C(4A)-C(5)	119.11(14)
N(4)-C(4A)-C(5)	119.47(14)
N(4)-C(3)-O(2)	125.49(14)
N(4)-C(3)-C(31)	119.91(14)
O(2)-C(3)-C(31)	114.60(13)
C(32)-C(31)-C(36)	118.94(14)
C(32)-C(31)-C(3)	120.26(14)
C(36)-C(31)-C(3)	120.79(14)
C(33)-C(32)-C(31)	120.10(15)
C(33)-C(32)-H(32)	119.9
C(31)-C(32)-H(32)	119.9
C(32)-C(33)-C(34)	121.41(15)
C(32)-C(33)-H(33)	119.3
C(34)-C(33)-H(33)	119.3
C(35)-C(34)-C(33)	118.19(14)
C(35)-C(34)-C(341)	121.32(15)
C(33)-C(34)-C(341)	120.49(16)
C(34)-C(341)-H(341)	109.5
C(34)-C(341)-H(342)	109.5
H(341)-C(341)-H(342)	109.5
C(34)-C(341)-H(343)	109.5
H(341)-C(341)-H(343)	109.5
H(342)-C(341)-H(343)	109.5
C(5)-C(6)-C(7)	119.88(17)
C(5)-C(6)-H(6)	120.1
C(7)-C(6)-H(6)	120.1
C(6)-C(5)-C(4A)	119.91(17)
C(6)-C(5)-H(5)	120.0
C(4A)-C(5)-H(5)	120.0
C(36)-C(35)-C(34)	121.00(15)

C(36)-C(35)-H(35)	119.5
C(34)-C(35)-H(35)	119.5
C(35)-C(36)-C(31)	120.34(15)
C(35)-C(36)-H(36)	119.8
C(31)-C(36)-H(36)	119.8
F(1)-B(1)-F(2)	110.41(18)
F(1)-B(1)-O(2)	110.36(17)
F(2)-B(1)-O(2)	109.75(17)
F(1)-B(1)-N(9)	108.54(15)
F(2)-B(1)-N(9)	108.92(15)
O(2)-B(1)-N(9)	108.82(13)

checkCIF/PLATON report

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

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

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: shelx

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

Cell: a=10.662 (5) b=9.759 (5) c=12.764 (6)
 alpha=90 beta=113.318 (16) gamma=90

Temperature: 293 K

	Calculated	Reported
Volume	1219.6 (10)	1219.6 (10)
Space group	P 21/n	P 21/n
Hall group	-P 2yn	-P 2yn
Moiety formula	C13 H11 B F2 N2 O	C13 H11 B F2 N2 O
Sum formula	C13 H11 B F2 N2 O	C13 H11 B F2 N2 O
Mr	260.05	260.05
Dx, g cm-3	1.416	1.416
Z	4	4
Mu (mm-1)	0.111	0.111
F000	536.0	536.0
F000'	536.30	
h, k, lmax	14, 13, 17	14, 13, 17
Nref	3181	3132
Tmin, Tmax	0.965, 0.972	0.732, 0.746
Tmin'	0.965	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.732 Tmax=0.746
AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 0.985 Theta (max)= 28.793

R(reflections)= 0.0592 (2610) wR2(reflections)= 0.1592 (313)

S = 1.079 Npar= 173

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format

test-name_ALERT_alert-type_alert-level.

Click on the hyperlinks for more details of the test.

Alert level C

ABSTY02_ALERT_1_C An _exptl_absorpt_correction_type has been given without
a literature citation. This should be contained in the
_exptl_absorpt_process_details field.
Absorption correction given as gaussian

PLAT019_ALERT_1_C	_diffrn_measured_fraction_theta_full/*_max < 1.0	0.996	Report
PLAT241_ALERT_2_C	High 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of		O2 Check
PLAT242_ALERT_2_C	Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of		B1 Check

Alert level G

PLAT199_ALERT_1_G	Reported _cell_measurement_temperature (K)	293	Check
PLAT200_ALERT_1_G	Reported _diffrn_ambient_temperature (K)	293	Check
PLAT395_ALERT_2_G	Deviating X-O-Y Angle from 120 Deg for O2	123.2	Degree

0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
4 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
3 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

4 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
3 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
0 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
0 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
0 ALERT type 5 Informative message, check

Validation response form

Please find below a validation response form (VRF) that can be filled in and pasted into your CIF.

```
# start Validation Reply Form
_vrf_ABSTY02_shelx
;
PROBLEM: An _exptl_absorpt_correction_type has been given without
RESPONSE: ...
;
_vrf_PLAT019_shelx
;
PROBLEM: _diffrn_measured_fraction_theta_full/*_max < 1.0      0.996 Report
RESPONSE: ...
;
_vrf_PLAT241_shelx
;
PROBLEM: High 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of      O2 Check
RESPONSE: ...
;
_vrf_PLAT242_shelx
;
PROBLEM: Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of      B1 Check
RESPONSE: ...
;
# end Validation Reply Form
```

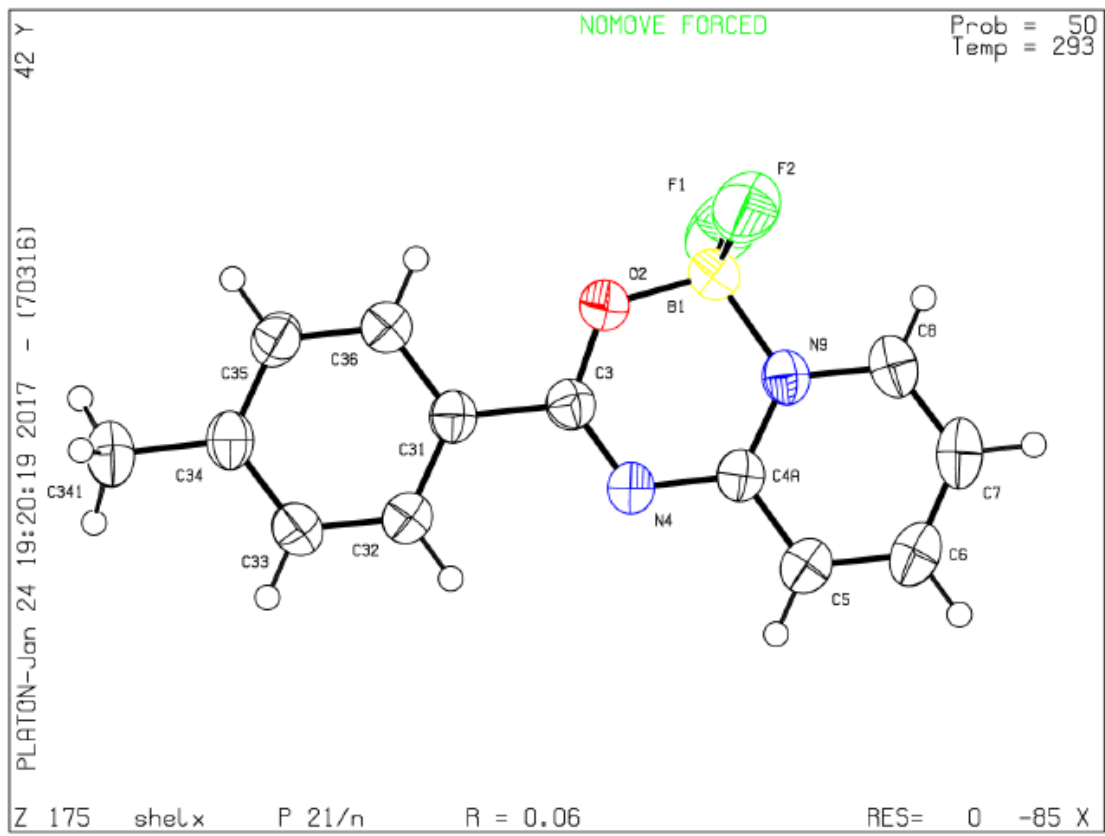


Tabela 47. Dados cristalográficos do composto **11a**.

Formula	C ₁₁ H ₈ BF ₂ N ₃ O	
Formula weight	247.01	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P121/n1	
Unit cell dimensions	a = 12.0453(8) Å	a = 90°
	b = 13.2306(9) Å	b = 73.237(3)°
	c = 13.3812(10) Å	g = 90°
Volume	2129.1 (3) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.541 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.125 mm ⁻¹	
F(000)	1008	
Crystal size	0.332 x 0.296 x 0.256 mm ³	
Theta range for data collection	2.21 to 28.33°	
Index ranges	-16<=h<=16, -17<=k<=17, -17<=l<=17	
Reflections collected	60679	
Independent reflections	5241 [R(int) = 0.0531]	
Completeness to theta = 19.319°	99.6 %	
Absorption correction	Gaussian	
Max. and min. transmission	0.7457 and 0.7028	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	5288 / 0 / 325	
Goodness-of-fit on F ²	1.133	
Final R indices [I>2σ(I)]	R ₁ = 0.0424, wR ₂ = 0.1214	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0503, wR ₂ = 0.1258	
Largest diff. peak and hole	0.335 and -0.242 e.Å ⁻³	

Tabela 48. Distância de ligação [Å] e ângulos [°] para o composto **2a**.

F(11)-B(1)	1.374(2)
F(12)-B(1)	1.371(2)
F(11')-B(1')	1.3713(18)
F(12')-B(1')	1.3770(19)
O(2)-C(3)	1.3160(17)
O(2)-B(1)	1.4634(19)
O(2')-C(3')	1.3164(16)
O(2')-B(1')	1.4636(18)
N(9)-C(8)	1.3559(18)
N(9)-C(4A)	1.3593(17)
N(9)-B(1)	1.575(2)
N(4)-C(3)	1.2964(18)
N(4)-C(4A)	1.3696(17)
N(5)-C(6)	1.3278(19)
N(5)-C(4A)	1.3404(18)
N(8A')-C(8')	1.3537(18)
N(8A')-C(4A')	1.3615(17)
N(8A')-B(1')	1.5787(19)
N(4')-C(3')	1.2969(18)
N(4')-C(4A')	1.3666(17)
N(5')-C(6')	1.3249(19)
N(5')-C(4A')	1.3414(18)
C(7)-C(8)	1.366(2)
C(7)-C(6)	1.397(2)
C(7)-H(7)	0.9300
C(8)-H(8)	0.9300
C(3)-C(31)	1.4780(19)
C(31)-C(36)	1.392(2)
C(31)-C(32)	1.3948(19)
C(36)-C(35)	1.390(2)
C(36)-H(36)	0.9300
C(35)-C(34)	1.387(2)
C(35)-H(35)	0.9300
C(34)-C(33)	1.392(2)
C(34)-H(34)	0.9300
C(6)-H(6)	0.9300
C(32)-C(33)	1.386(2)

C(32)-H(32)	0.9300
C(33)-H(33)	0.9300
C(7')-C(8')	1.370(2)
C(7')-C(6')	1.396(2)
C(7')-H(7')	0.9300
C(8')-H(8')	0.9300
C(3')-C(31')	1.4763(18)
C(31')-C(36')	1.3923(19)
C(31')-C(32')	1.3956(19)
C(32')-C(33')	1.387(2)
C(32')-H(32')	0.9300
C(33')-C(34')	1.390(2)
C(33')-H(33')	0.9300
C(34')-C(35')	1.387(2)
C(34')-H(34')	0.9300
C(35')-C(36')	1.391(2)
C(35')-H(35')	0.9300
C(36')-H(36')	0.9300
C(6')-H(6')	0.9300
C(3)-O(2)-B(1)	123.93(12)
C(3')-O(2')-B(1')	123.58(11)
C(8)-N(9)-C(4A)	119.69(12)
C(8)-N(9)-B(1)	118.79(11)
C(4A)-N(9)-B(1)	121.52(12)
C(3)-N(4)-C(4A)	119.13(12)
C(6)-N(5)-C(4A)	117.72(12)
C(8')-N(8A')-C(4A')	119.72(12)
C(8')-N(8A')-B(1')	119.01(11)
C(4A')-N(8A')-B(1')	121.24(11)
C(3')-N(4')-C(4A')	118.95(12)
C(6')-N(5')-C(4A')	117.84(12)
C(8)-C(7)-C(6)	117.05(13)
C(8)-C(7)-H(7)	121.5
C(6)-C(7)-H(7)	121.5
N(9)-C(8)-C(7)	120.14(13)
N(9)-C(8)-H(8)	119.9
C(7)-C(8)-H(8)	119.9

N(5)-C(4A)-N(9)	122.24(12)
N(5)-C(4A)-N(4)	116.33(12)
N(9)-C(4A)-N(4)	121.43(12)
N(4)-C(3)-O(2)	126.13(13)
N(4)-C(3)-C(31)	119.30(12)
O(2)-C(3)-C(31)	114.57(12)
C(36)-C(31)-C(32)	119.57(13)
C(36)-C(31)-C(3)	120.65(12)
C(32)-C(31)-C(3)	119.78(12)
C(35)-C(36)-C(31)	120.35(13)
C(35)-C(36)-H(36)	119.8
C(31)-C(36)-H(36)	119.8
C(34)-C(35)-C(36)	119.95(14)
C(34)-C(35)-H(35)	120.0
C(36)-C(35)-H(35)	120.0
C(35)-C(34)-C(33)	119.79(13)
C(35)-C(34)-H(34)	120.1
C(33)-C(34)-H(34)	120.1
N(5)-C(6)-C(7)	123.16(13)
N(5)-C(6)-H(6)	118.4
C(7)-C(6)-H(6)	118.4
C(33)-C(32)-C(31)	119.92(13)
C(33)-C(32)-H(32)	120.0
C(31)-C(32)-H(32)	120.0
C(32)-C(33)-C(34)	120.42(13)
C(32)-C(33)-H(33)	119.8
C(34)-C(33)-H(33)	119.8
C(8')-C(7')-C(6')	117.13(13)
C(8')-C(7')-H(7')	121.4
C(6')-C(7')-H(7')	121.4
N(8A')-C(8')-C(7')	120.00(13)
N(8A')-C(8')-H(8')	120.0
C(7')-C(8')-H(8')	120.0
N(4')-C(3')-O(2')	126.43(12)
N(4')-C(3')-C(31')	119.00(12)
O(2')-C(3')-C(31')	114.56(12)
C(36')-C(31')-C(32')	119.69(13)
C(36')-C(31')-C(3')	120.57(12)

C(32')-C(31')-C(3')	119.72(12)
C(33')-C(32')-C(31')	119.81(13)
C(33')-C(32')-H(32')	120.1
C(31')-C(32')-H(32')	120.1
C(32')-C(33')-C(34')	120.28(13)
C(32')-C(33')-H(33')	119.9
C(34')-C(33')-H(33')	119.9
C(35')-C(34')-C(33')	120.16(13)
C(35')-C(34')-H(34')	119.9
C(33')-C(34')-H(34')	119.9
N(5')-C(4A')-N(8A')	122.10(12)
N(5')-C(4A')-N(4')	116.53(12)
N(8A')-C(4A')-N(4')	121.35(12)
C(34')-C(35')-C(36')	119.71(14)
C(34')-C(35')-H(35')	120.1
C(36')-C(35')-H(35')	120.1
C(35')-C(36')-C(31')	120.35(13)
C(35')-C(36')-H(36')	119.8
C(31')-C(36')-H(36')	119.8
N(5')-C(6')-C(7')	123.11(13)
N(5')-C(6')-H(6')	118.4
C(7')-C(6')-H(6')	118.4
F(12)-B(1)-F(11)	111.30(13)
F(12)-B(1)-O(2)	110.20(13)
F(11)-B(1)-O(2)	109.91(13)
F(12)-B(1)-N(9)	108.81(13)
F(11)-B(1)-N(9)	108.81(13)
O(2)-B(1)-N(9)	107.73(11)
F(11')-B(1')-F(12')	110.84(12)
F(11')-B(1')-O(2')	109.91(12)
F(12')-B(1')-O(2')	110.64(12)
F(11')-B(1')-N(8A')	109.48(12)
F(12')-B(1')-N(8A')	108.41(12)
O(2')-B(1')-N(8A')	107.48(11)

Alert level C

ABSTY02 ALERT 1 C An `_exptl_absorpt_correction_type` has been given without a literature citation. This should be contained in the `_exptl_absorpt_process_details` field.
Absorption correction given as gaussian

Alert level G

PLAT005 ALERT 5 G	No Embedded Refinement Details found in the CIF	Please Do !
PLAT042 ALERT 1 G	Calc. and Reported MoietyFormula Strings Differ	Please Check
PLAT045 ALERT 1 G	Calculated and Reported Z Differ by a Factor ...	2.00 Check
PLAT199 ALERT 1 G	Reported <code>_cell_measurement_temperature</code> (K)	293 Check
PLAT200 ALERT 1 G	Reported <code>_diffrn_ambient_temperature</code> (K)	293 Check
PLAT395 ALERT 2 G	Deviating X-O-Y Angle from 120 Deg for O2	123.9 Degree
PLAT395 ALERT 2 G	Deviating X-O-Y Angle from 120 Deg for O2'	123.6 Degree
PLAT720 ALERT 4 G	Number of Unusual/Non-Standard Labels	2 Note

0 **ALERT level A** - Most likely a serious problem - resolve or explain
0 **ALERT level B** - A potentially serious problem, consider carefully
1 **ALERT level C** - Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
8 **ALERT level G** - General information/check it is not something unexpected

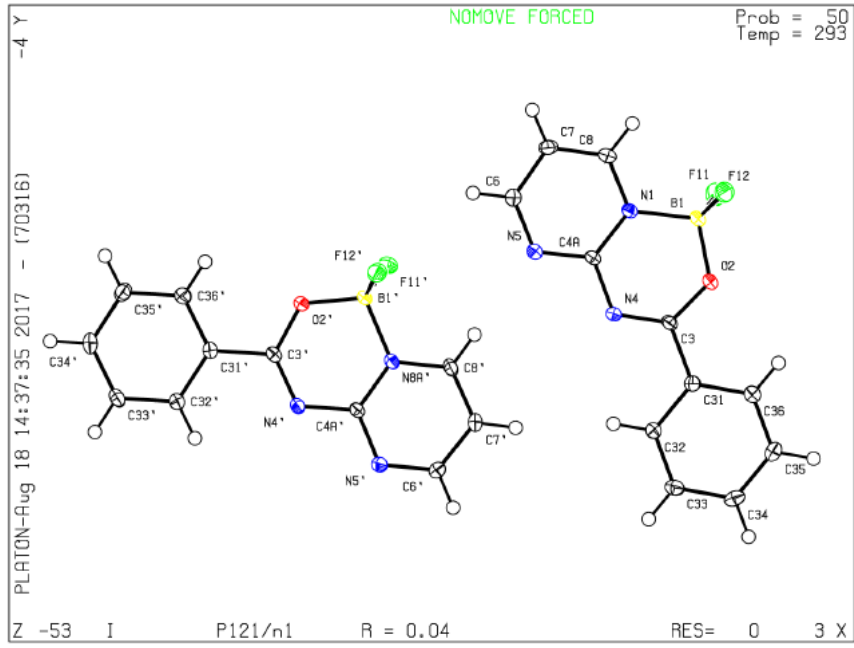
5 **ALERT type 1** CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
2 **ALERT type 2** Indicator that the structure model may be wrong or deficient
0 **ALERT type 3** Indicator that the structure quality may be low
1 **ALERT type 4** Improvement, methodology, query or suggestion
1 **ALERT type 5** Informative message, check

checkCIF publication errors

Alert level A

PUBL006 ALERT 1 A `_publ_requested_journal` is missing
e.g. 'Acta Crystallographica Section C'
PUBL008 ALERT 1 A `_publ_section_title` is missing. Title of paper.
PUBL009 ALERT 1 A `_publ_author_name` is missing. List of author(s) name(s).
PUBL010 ALERT 1 A `_publ_author_address` is missing. Author(s) address(es).
PUBL012 ALERT 1 A `_publ_section_abstract` is missing.
Abstract of paper in English.

5 **ALERT level A** - Data missing that is essential or data in wrong format
0 **ALERT level G** - General alerts. Data that may be required is missing



checkCIF/PLATON report

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

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

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: I

Bond precision: C-C = 0.0017 A Wavelength=0.71083 Å

Cell: a=7.3328 (3) b=13.4992 (5) c=17.4388 (3)
 alpha=90 beta=92.441 (1) gamma=109.172 (2)

Temperature: 100 K

	Calculated	Reported
Volume	1702.57 (11)	1702.57 (11)
Space group	P 21/n	P 21/n
Hall group	-P 2yn	-P 2yn
Moiety formula	C21 H14 B F2 N3 O	C21 H14 B F2 N3 O
Sum formula	C21 H14 B F2 N3 O	C21 H14 B F2 N3 O
Mr	373.16	373.16
Dx, g cm ⁻³	1.456	1.456
Z	4	4
Mu (mm ⁻¹)	0.106	0.106
F000	768.0	768.0
F000'	768.39	
h,k,lmax	9,17,22	9,17,22
Nref	3799	3784
Tmin,Tmax	0.978,0.984	0.738,0.746
Tmin'	0.965	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.738 Tmax=0.984
AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 0.996 Theta (max)= 27.177

R(reflections)= 0.0347 (3241) wR2(reflections)= 0.0900

S = 1.032 Npar= 253

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

Alert level G

PLAT395 ALERT 2 G Deviating X-O-Y Angle From 120 for O2 123.7 Degree

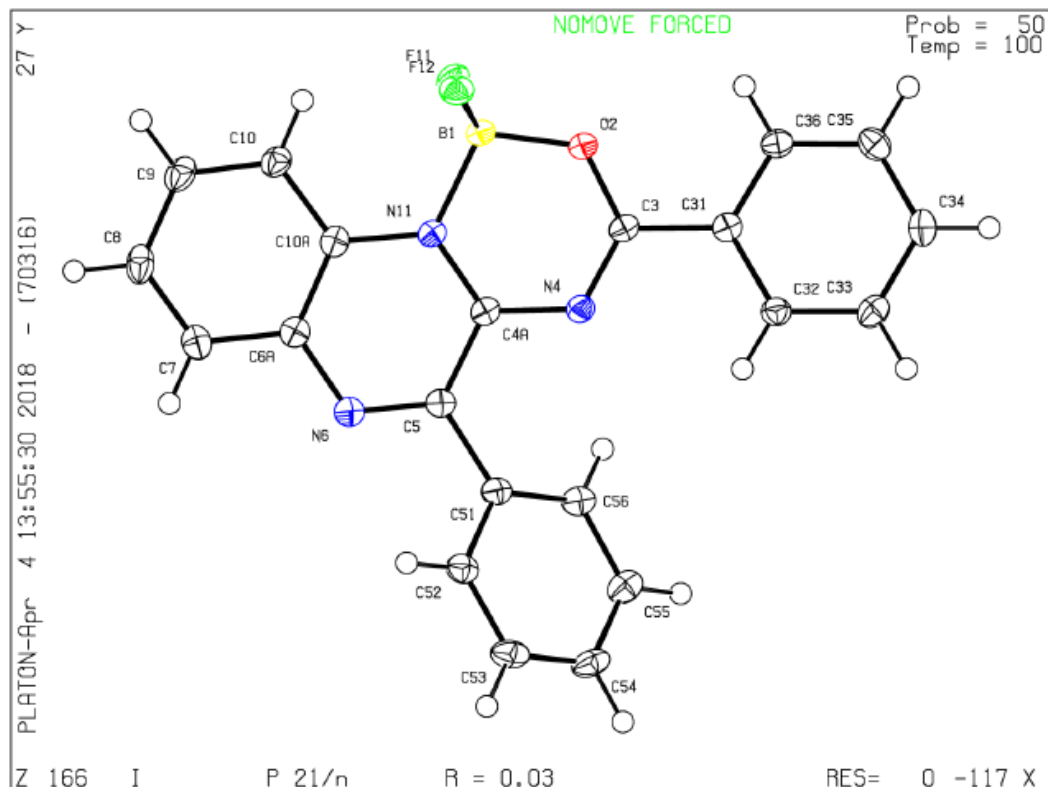
- 0 ALERT level A = Most likely a serious problem - resolve or explain
0 ALERT level B = A potentially serious problem, consider carefully
0 ALERT level C = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
1 ALERT level G = General information/check it is not something unexpected
- 0 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
1 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
0 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
0 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
0 ALERT type 5 Informative message, check

checkCIF publication errors

Alert level A

- PUBL006 ALERT 1 A _publ_requested_journal is missing
e.g. 'Acta Crystallographica Section C'
PUBL008 ALERT 1 A _publ_section_title is missing. Title of paper.
PUBL009 ALERT 1 A _publ_author_name is missing. List of author(s) name(s).
PUBL010 ALERT 1 A _publ_author_address is missing. Author(s) address(es).
PUBL012 ALERT 1 A _publ_section_abstract is missing.
Abstract of paper in English.

- 5 ALERT level A = Data missing that is essential or data in wrong format
0 ALERT level G = General alerts. Data that may be required is missing



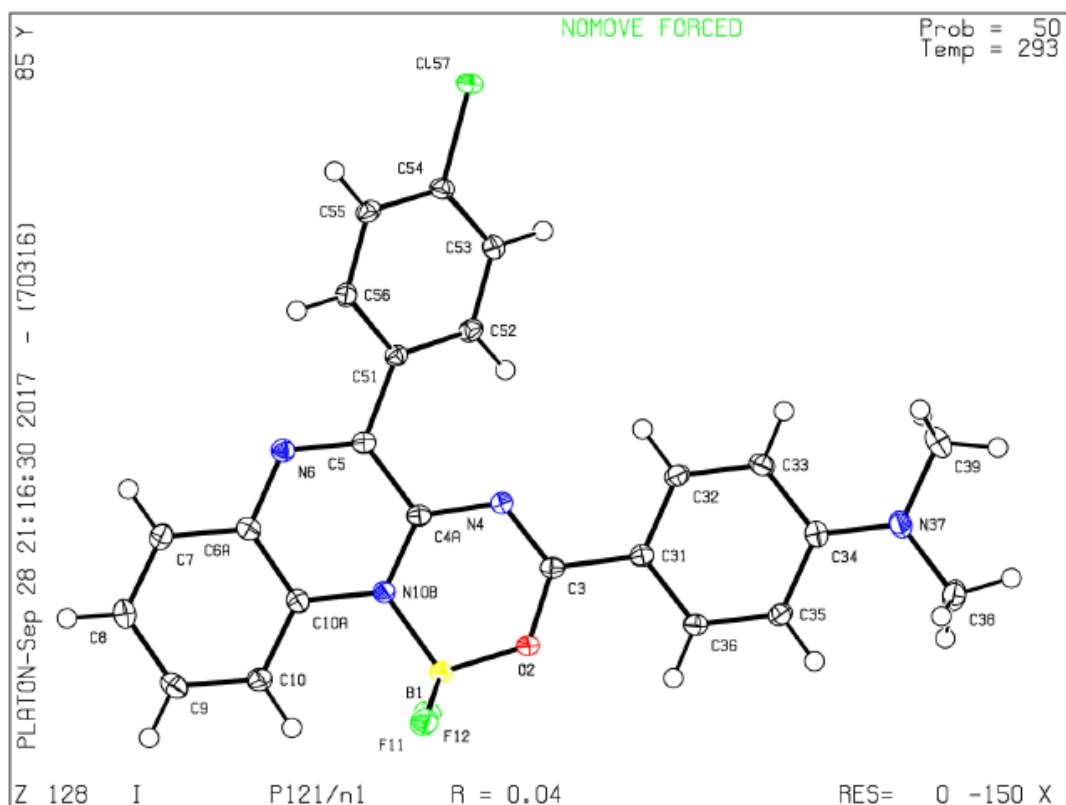
● **Alert level C**

ABSTY02_ALERT_1_C An _exptl_absorpt_correction_type has been given without a literature citation. This should be contained in the _exptl_absorpt_process_details field.
Absorption correction given as gaussian

● **Alert level G**

PLAT005_ALERT_5_G	No Embedded Refinement Details found in the CIF	Please Do !
PLAT199_ALERT_1_G	Reported _cell_measurement_temperature (K)	293 Check
PLAT200_ALERT_1_G	Reported _diffrn_ambient_temperature (K)	293 Check
PLAT380_ALERT_4_G	Incorrectly? Oriented X(sp2)-Methyl Moiety	C38 Check
PLAT380_ALERT_4_G	Incorrectly? Oriented X(sp2)-Methyl Moiety	C39 Check
PLAT395_ALERT_2_G	Deviating X-O-Y Angle from 120 Deg for O2	124.5 Degree

- 0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
1 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
6 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected
- 3 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
1 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
0 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
2 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
1 ALERT type 5 Informative message, check



Anexo III

Dados fotofísicos

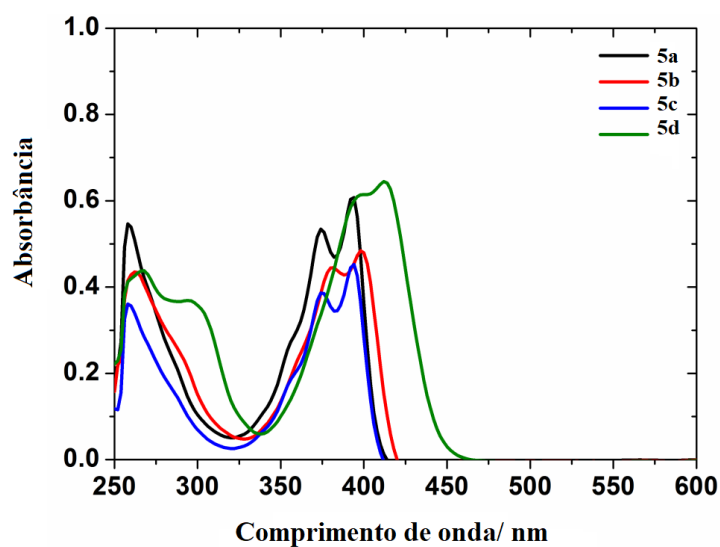


Figura 1. Espectros eletrônicos de absorção UV-vis dos compostos **5a-d** em solução de DMSO.

Tabela 1. Dados de absorção eletrônica UV-vis dos compostos **5a-d**.

Comp.	λ , nm (ϵ ; $M^{-1}cm^{-1}$)
5a	258 (4435), 374 (4307), 394 (4900)
5b	262 (1538), 382 (1573), 398 (1713)
5c	258 (2533), 374 (2712), 394 (3180)
5d	268 (2793), 300 (2267), 412 (4058)

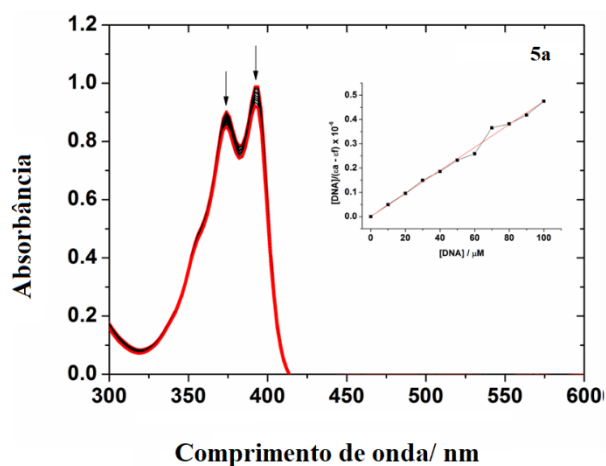


Figura 2. Espectros de absorção eletrônica UV-vis do composto **5a** com concentrações crescentes de ct-DNA entre 0 e 100 μM em soluções de mistura DMSO / Tris-HCl.

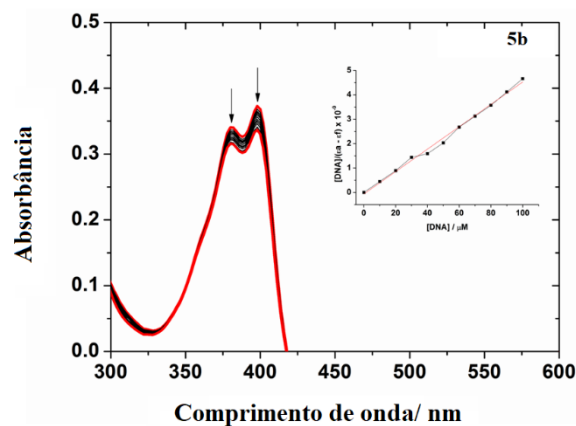


Figura 3. Espectros de absorção eletrônica UV-vis do composto **5b** com concentrações crescentes de ct-DNA entre 0 e 100 μM em soluções de mistura DMSO / Tris-HCl.

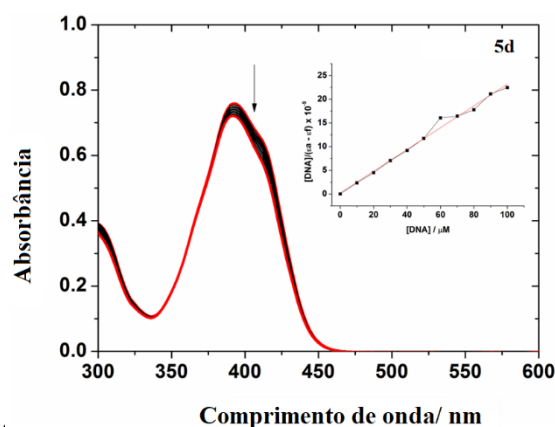


Figura 4. Espectros de absorção eletrônica UV-vis do composto **5d** com concentrações crescentes de ct-DNA entre 0 e 100 μM em soluções de mistura DMSO / Tris-HCl.

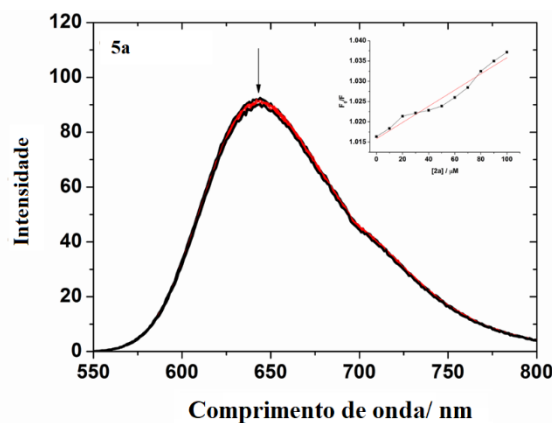


Figura 5. Espectros de fluorescência do composto **5a** com concentrações crescentes de ct-DNA na presença do tampão Tris-HCl a $\lambda_{exc} = 510$ nm. A seta indica as alterações na fluorescência em concentrações crescentes de amostras.

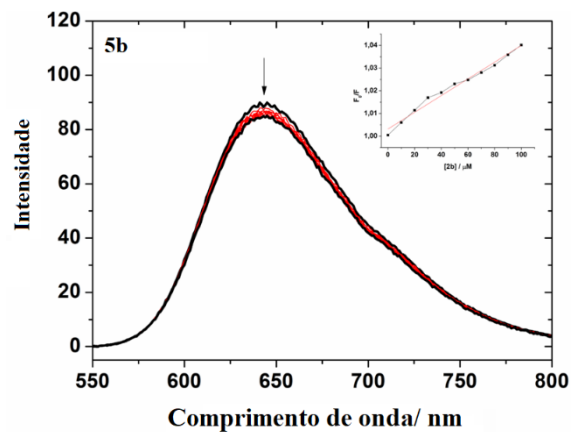


Figura 6. Espectros de emissão de fluorescência de EB ligado a ct-DNA na presença do composto **5b**, em tampão Tris-HCl a $\lambda_{exc} = 510$ nm. A seta indica as alterações na fluorescência em concentrações crescentes de amostras.

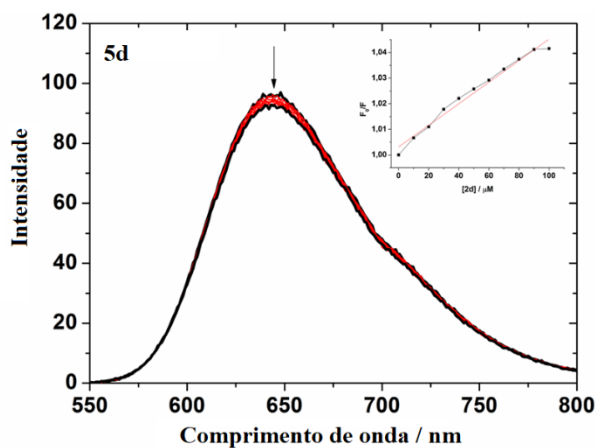


Figura 7. Espectros de emissão de fluorescência de EB ligado a ct-DNA na presença do composto **5d**, em tampão Tris-HCl a $\lambda_{exc} = 510$ nm. A seta indica as alterações na fluorescência em concentrações crescentes de amostras.

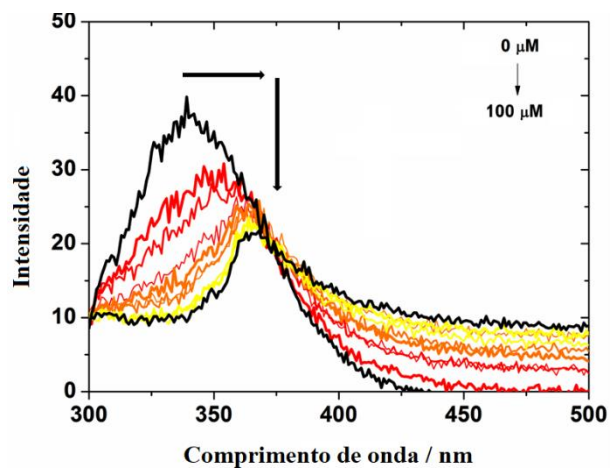


Figura 8. Espectros de emissão de fluorescência da BSA na presença e ausência do composto **8a** ($[BSA] = 1.0 \mu M$ e $[8a] = 0 - 100 \mu M$).

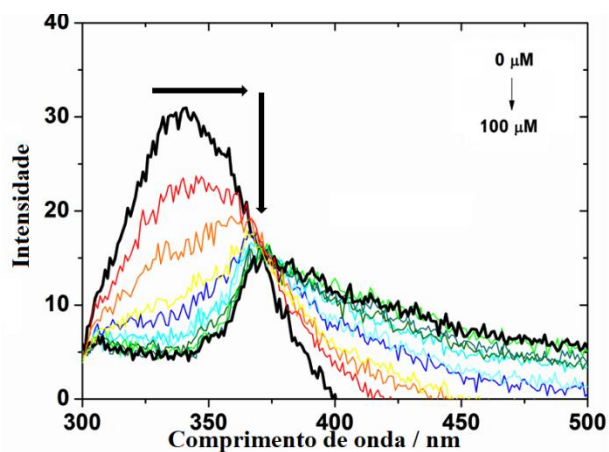


Figura 9. Espectros de emissão de fluorescência da BSA na presença e ausência do composto **8b** ($[BSA] = 1.0 \mu M$ e $[8b] = 0 - 100 \mu M$).

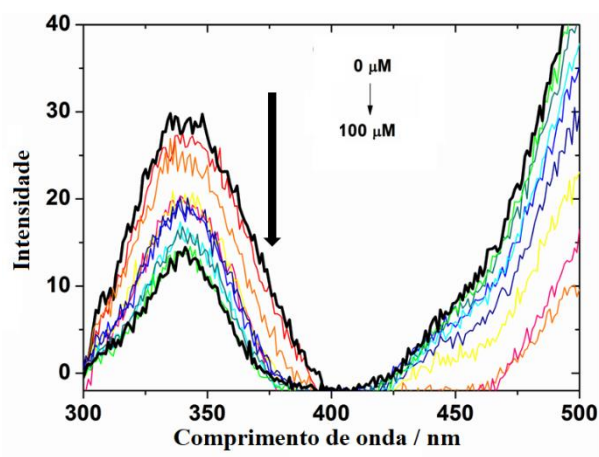


Figura 9. Espectros de emissão de fluorescência da BSA na presença e ausência do composto **8c** ($[BSA] = 1.0 \mu M$ e $[8c] = 0 - 100 \mu M$).

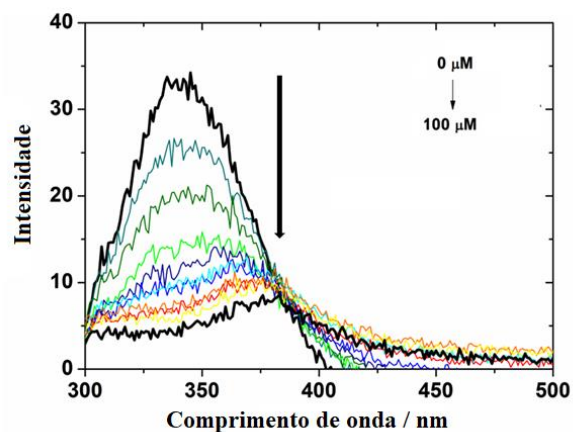


Figura 10. Espectros de emissão de fluorescência da BSA na presença e ausência do composto **8d** ($[BSA] = 1.0 \mu\text{M}$ e $[8d] = 0 - 100 \mu\text{M}$).

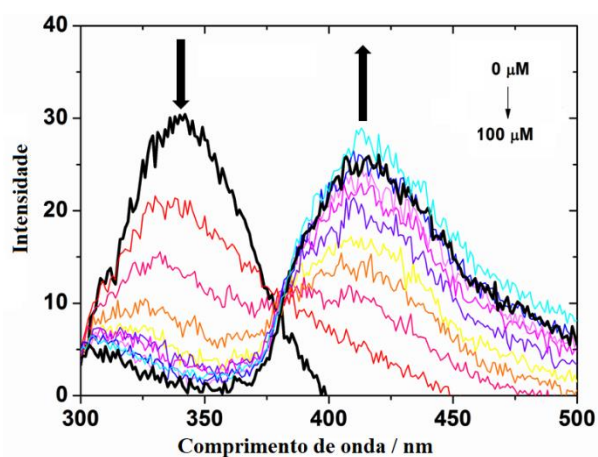


Figura 10. Espectros de emissão de fluorescência da BSA na presença e ausência do composto **8f** ($[BSA] = 1.0 \mu\text{M}$ e $[8f] = 0 - 100 \mu\text{M}$).

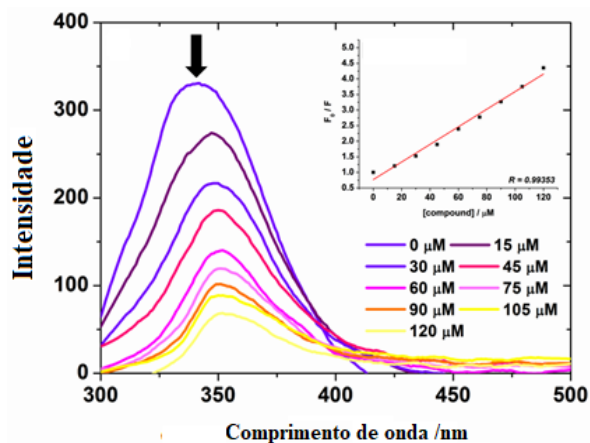


Figura 11. Espectros de emissão de fluorescência da BSA na presença e ausência do composto **11a** ($[BSA] = 1.0 \mu\text{M}$ e $[11a] = 0 - 120 \mu\text{M}$).

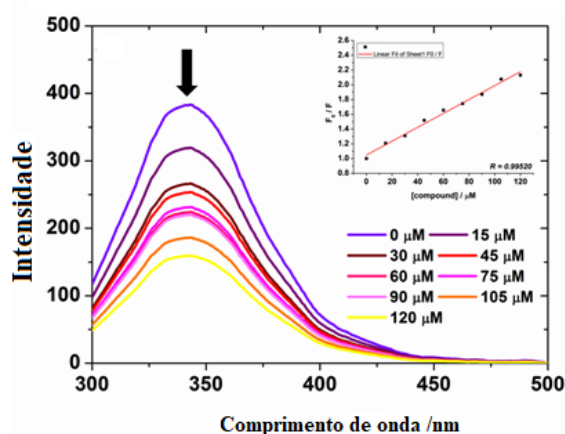


Figura 12. Espectros de emissão de fluorescência da BSA na presença e ausência do composto **11b** ($[BSA] = 1.0 \mu\text{M}$ e $[11b] = 0 - 120 \mu\text{M}$).

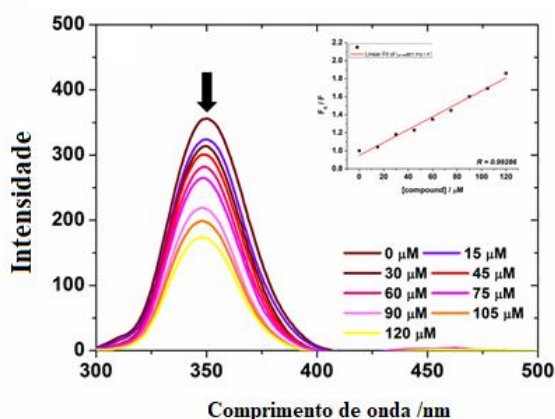


Figura 13. Espectros de emissão de fluorescência da BSA na presença e ausência do composto **11c** ($[BSA] = 1.0 \mu\text{M}$ e $[11c] = 0 - 120 \mu\text{M}$).

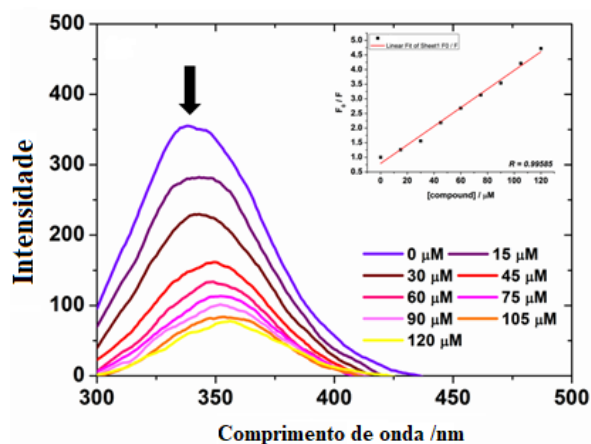


Figura 14. Espectros de emissão de fluorescência da BSA na presença e ausência do composto **11d** ($[BSA] = 1.0 \mu M$ e $[11d] = 0 - 120 \mu M$).

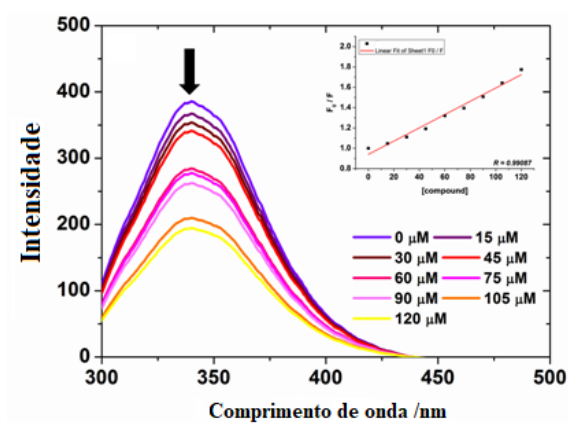


Figura 15. Espectros de emissão de fluorescência da BSA na presença e ausência do composto **11f** ($[BSA] = 1.0 \mu M$ e $[11f] = 0 - 120 \mu M$).

Anexo III
Publicações



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetlet

Synthesis, ^{11}B - and ^{19}F NMR spectroscopy, and optical and electrochemical properties of novel 9-aryl-3-(aryl/heteroaryl)-1,1-difluoro-7-(trifluoromethyl)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naphthyridin-11-ium-1-uide complexes



Helio G. Bonacorso^{a,*}, Tainara P. Calheiro^a, Bernardo A. Iglesias^b, Iuri R. C. Berni^a, Eufrânio N. da Silva Júnior^c, João B. T. Rocha^d, Nilo Zanatta^a, Marcos A. P. Martins^a

^aNúcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, 97105-900, Brazil

^bDepartamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil

^cInstituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG 31270-901, Brazil

^dLaboratório de Bioquímica Toxicológica, Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 August 2016

Revised 16 September 2016

Accepted 19 September 2016

Available online 21 September 2016

Keywords:

1,8-Naphthyridines
Organoboron complexes
Fluorescence
Stokes shift
 ^{19}F NMR and ^{11}B NMR

ABSTRACT

A new series of nine examples of 9-aryl-3-(aryl/heteroaryl)-1,1-difluoro-7-(trifluoromethyl)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naphthyridin-11-ium-1-uides, which contained 1,8-naphthyridine-based boron complexes with variable ligand structures, were synthesized at yields of 50–65% from the reaction of unpublished 2-benzoylamino-7-aryl(heteroaryl)-5-trifluoromethyl-1,8-naphthyridines—in which aryl(heteroaryl) = phenyl, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, and 2-thienyl—with BF₃·Et₂O and fully characterized by ^1H -, ^{13}C -, ^{19}F -, and ^{11}B NMR spectroscopy and X-ray diffractometry. The optical and electrochemical properties of the new complexes were investigated, and the results for quantum yield calculations, Stokes shift, UV-vis, fluorescence, and redox potential data analysis indicated an important relationship with the aryl(heteroaryl) substituents attached to the 3- and 9-position of the naphthyridine boron complexes.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Organoboron complexes are some of the most important fluorescent dyes.¹ These compounds exhibit properties such as fluorescence, high quantum yields, excellent photochemical and chemical stability, long excited-state lifetimes, good solubility, and narrow emission spectra with high color purity.² Moreover, these complexes are widely used as chemosensors,³ laser dyes,⁴ sensitizers in solar cells,^{5,6} probes in detecting molecular rotor viscosity,⁷ and as agents in photodynamic therapy.^{8,9} The photophysical properties of well-known borondipyromethenes (BODIPYs) and derivatives can be fine-tuned by changing the substituents of different electron densities, manipulating the conjugation length, or via chemical modification at various positions.¹⁰ In this area of research, 1,8-naphthyridines are also highlighted, due to their important biological potential¹¹ and wide range of applications as fluorescent probes.¹² Their biocompatibility, good fluorescence

properties,¹³ and proven interactions with the nitrogenous bases of DNA through hydrogen bonding, have identified this heterocyclic system for potential applications in the areas of medicine and biology.¹⁴

Recent reports¹⁵ have provided the synthesis of novel fluorescent 1,8-naphthyridine-BF₂ complexes. They are synthesized by introducing a BF₂ core into 1,8-naphthyridine derivatives through NNO and/or NCO functional groups, and have been utilized as visible colorimetric probes for highly selective sensing of phosphoric ion.¹⁶ Moreover, it has been recognized that the attachment of a trifluoromethyl group to heterocycles can be used to modulate the physical, chemical, and biological properties.¹⁷

In view of this, in 2012, Wu et al.¹⁸ elaborated the synthesis and a photophysical study of some 1,8-naphthyridine-BF₂ complexes; however, the work was only able to present identical substituents (CH₃ or CF₃) at the 5- and 7-positions in the respective boron complexes, probably due to the well-known low regioselectivity when the reaction of 2,6-diaminopyridine is performed with non-symmetrical 1,3-diketones to obtain 2-amino-1,8-naphthyridines (mixture of 5- and 7-regioisomers).¹⁹

* Corresponding author. Tel.: +55 55 3220 8867; fax: +55 55 3220 8031.
E-mail address: helio.bonacorso@ufsm.br (H.G. Bonacorso).



Multinuclear NMR spectroscopy, photophysical, electrochemical and DNA-binding properties of fluorinated 1,8-naphthyridine-based boron heterocycles

Helio G. Bonacorso^{a,*}, Tainara P. Calheiro^a, Bernardo A. Iglesias^b, Carolina Hahn da Silveira^b, Eufrânio N. da Silva Júnior^c, Alex Ketzner^a, Fabrício Bublitz^a, Nilo Zanatta^a, Marcos A.P. Martins^a

^a Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, 97105-900, Brazil

^b Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, 97105-900, Brazil

^c Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 31270-901, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Organoboron complexes
1,8-Naphthyridines
Multinuclear NMR spectroscopy
Photophysical and electrochemical properties
DNA assays

ABSTRACT

This paper reports the results of the synthesis and structural elucidation by multinuclear NMR spectroscopy and single crystal X-ray diffraction of a new series of four examples of 1,1-difluoro-3-methyl-9-(aryl/heteroaryl)-7-(trifluoromethyl)-1*H*-[1,3,5,2]oxadiazaborinino[3,4-*a*][1,8]naphthyridin-11-ium-1-ides, which were obtained, at good yields (60–66%), from the reaction of 7-substituted *N*-(5-(trifluoromethyl)-1,8-naphthyridin-2-yl)acetamides — in which the 7-substituents are C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-FC₆H₄, and 2-Thienyl — with BF₃·Et₂O solution. One-dimensional multinuclear NMR spectroscopy (¹H, ¹³C, ¹⁹F, and ¹¹B) and two-dimensional ¹H–¹⁵N HMBC are presented as powerful tools for an easy and secure NMR chemical shift assignments and structural characterization of fluorinated 1,8-naphthyridine-based boron complexes. Additionally, investigations of photophysical, electrochemical and DNA-binding properties were done.

1. Introduction

Naphthyridines and their derivatives are an important class of heterocyclic compounds, and they have excellent biochemical and pharmacological properties. In this field, 1,8-naphthyridine-BF₂ complexes are an important heterocycle class — they are known as fluorescent dyes with high chemical stability [1] and high fluorescence quantum yields [2]. Additionally, organoboron complexes are widely used as agents in photodynamic therapy, [3] chemosensors, [4] and sensitizers in solar cells [5]. Some examples of these complexes can be seen in Fig. 1.

However, some of these compounds, such as the traditional BODIPY (boron-dipyrromethene) core, are inherently lipophilic and not very water soluble — this characteristic can be troublesome because it significantly biases cellular distribution of labeled small molecules to membranes, which is often confused for specific target binding.

Due to this, in 2017, Bumagina determined that the introduction of methyl substituents and other hydrocarbon chains into BODIPYs resulted in a change in the

physicochemical properties, electronic absorption, and the fluorescence spectra of these BF₂ complexes [6].

On the other hand, it has been recognized that the insertion of a trifluoromethyl group into heterocycles can be used to modulate the physical, chemical and biological properties. It is well documented that the influence of the trifluoromethyl substituent on physiological activity also causes greater cell permeability [7].

In 2012, Wu described the synthesis of 1,8-naphthyridine-based BF₂ complexes, using very simple 1,3-dicarbonyl compounds as limited synthons in order to obtain the 1,8-naphthyridine precursors [8]. Recently, upon amplifying the scope of the substituents, our research group [9] reported a similar synthesis of these complexes. In both studies, the push-pull effect of various substituents and their effect on the spectroscopy and photophysical properties were evaluated.

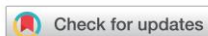
Thus, with interest in the design and synthesis of new naphthyridine-based BF₂ complexes, because of their intriguing luminescence properties and promising biological activities, we decided to synthesize new organoboron complexes from 1,8-naphthyridines — which would have a methyl substituent at the 3-position, a CF₃ group at the 5-position, and aryl(heteroaryl)substituents at the 7-position — and perform the NMR study of various nuclei present in the new structures (¹H, ¹³C, ¹⁹F, ¹¹B, and ¹⁵N). The structural characterization — via ¹⁵N-NMR — of these complexes has not yet been published, and to the best of our

* Corresponding author.

E-mail address: helio.bonacorso@ufsm.br (H.G. Bonacorso).

<https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.11.006>

Received 17 August 2017; Received in revised form 8 November 2017; Accepted 15 November 2017



Cite this: *New J. Chem.*, 2018, 42, 1913

1,1-Difluoro-3-aryl(heteroaryl)-1*H*-pyrido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uides: synthesis; structure; and photophysical, electrochemical, and BSA-binding studies†

Helio G. Bonacorso,^a Tainara P. Calheiro,^a Bernardo A. Iglesias,^b Thiago V. Acunha,^b Steffany Z. Franceschini,^a Alex Ketzer,^a Alexandre R. Meyer,^a Leticia V. Rodrigues,^a Pablo A. Nogara,^c João B. T. Rocha,^c Nilo Zanatta^a and Marcos A. P. Martins^a

This paper presents a series of six examples of 1,1-difluoro-3-aryl(heteroaryl)-1*H*-pyrido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-uides (**2**)—in which aryl(heteroaryl) = phenyl, 4-MeC₆H₄, 4-N(CH₃)₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2-naphthyl, and 2-thienyl—as pyridine-based boron heterocycles with variable ligand structures. The heterocycles **2** were easily synthesized at yields of 51–70% from reactions—at room temperature for 24 h—of simple *N*-(pyridin-2-yl)benzamides (**1**) with BF₃·Et₂O, and they were fully characterized by ¹H-, ¹³C-, ¹⁹F-, and ¹¹B-NMR spectroscopy, GC-MS, and X-ray diffractometry. The optical and electrochemical properties of **2** (UV-vis spectra, fluorescence spectra, quantum yield calculations, Stokes' shifts, redox potentials, and DFT calculations) were determined and discussed. BSA-binding experiments and molecular docking studies of new complexes **2** were performed and correlated between each other.

Received 18th October 2017.
Accepted 21st December 2017

DOI: 10.1039/c7nj04032f

rsc.li/njc

Introduction

Fluorescent organoboron compounds have been extensively explored in recent years, and their photophysical properties have been utilized in many fields of current research. Among boron complexes, boron-dipyromethene (BODIPY) and its derivatives have excellent fluorescence properties, for example, outstanding fluorescence quantum yields, sharp absorption and fluorescence spectra, and high chemical stability.¹

The optical and physical properties of boron complexes and their derivatives have been explored in energy conversion devices (organic light-emitting diodes and organic photovoltaics),^{2–4} energy transport devices,⁵ solar concentrators,⁶ and NIR-absorbing systems.⁷ All these features are useful for exhibiting spectroscopic properties including well-defined and sharp absorption and emission transitions, high quantum yields, and suitable

excited-state lifetimes.⁸ Additionally, many nitrogenated heterocyclic scaffolds such as pyridines (I and II), quinoxalines (III), and 1,8 naphthyridines (IV) have also been explored in the synthesis of similar compounds (Fig. 1).

Compounds like the ones shown in Fig. 1 have widespread applications, for example, in chemosensors,⁹ biomolecular labeling,¹⁰ and photodynamic therapy.¹¹ Recent research has also described the use of these structures as fluorescence lifetime probes for DNA interactions.¹² Additionally, bovine serum albumin (BSA) has been used as a model protein in research due to its high stability, its low cost, and its structure similar to human serum albumin. The interaction between dyes and BSA changes the fluorescence signal of the dyes, thus providing a convenient method for the detection of BSA.¹³

Recently Grabarz¹⁴ and Bednarska¹⁵ have reported the synthesis of similar pyridine systems using cyclic and acyclic unsaturated chains as π -conjugated spacer moieties, thus binding a dimethyl amino group to the difluoroboranyl structures in order



Fig. 1 Examples of compounds containing a BF₂ core.

^a Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 97105-900, Brazil. E-mail: helio.bonacorso@ufsm.br

^b Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil. E-mail: bernardopgq@gmail.com

^c Laboratório de Bioquímica Toxicológica, Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil

† Electronic supplementary information (ESI) available. CCDC 1529635. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c7nj04032f

Novel aryl(heteroaryl)-substituted (pyrimidyl)benzamide-based BF₂ complexes: Synthesis, photophysical properties, BSA-binding, and molecular docking analysis

Helio G. Bonacorso^{a*}, Tainara P. Calheiro^a, Thiago V. Acunha^b, Bernardo A. Iglesias^{b*}, Steffany Zorzin Franceschini^a, Alex Ketzer,^a Alexandre R. Meyer^a, Pablo A. Nogara^c, João B. T. Rocha^c, Nilo Zanatta^a, and Marcos A. P. Martins^a

^a*Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria 97105-900, Brazil.*

^b*Laboratório de Bioinorgânica e Materiais Porfirínicos, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil.*

^c*Laboratório de Bioquímica Toxicológica, Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria-RS, Brazil.*

Abstract

This paper presents a new family of pyrimidine-based BF₂ compounds. The series contains of six examples of 1,1-difluoro-3-aryl(heteroaryl)-1*H*-pyrimido[1,2-*c*][1,3,5,2]oxadiazaborinin-9-ium-1-ides (**2**) — in which aryl(heteroaryl) = phenyl, 4-MeC₆H₄, 4-N(CH₃)₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2-naphthyl, and 2-thienyl. The heterocycles **2** were easily synthesized at yields of 51–70 % from reactions — at room temperature for 24 h — of simple *N*-(pyrimidin-2-yl)benzamides (**1**) with BF₃•Et₂O, and they were fully characterized by ¹H-, ¹³C-, ¹⁹F-, and ¹¹B-NMR, GC–MS, and X-ray diffractometry. Moreover, the photophysical properties, TD-DFT analysis, BSA-binding experiments and molecular docking studies for the new organoboron complexes **2** were determined, presented, discussed and compared with similar described compounds.

Keywords: *Organoboron complexes, pyrimidines, photophysical properties, BSA-binding analysis.*

Two-photon absorption properties of borondipyrromethenes types based on BF₂-naphthyridines complexes

J. Dipold¹, B. A. Iglesias^{2*}, Hélio G. Bonacorso³, Tainara P. Calheiro³, J. Donnelly⁴, E. Romero⁴, F. E. Hernandez^{4,5}, L. De Boni¹, C.R. Mendonca^{1*}

¹*Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, Caixa Postal 369, 13560-970 São Carlos, SP, Brazil.*

²*Departamento de Química, Laboratório de Bioinorgânica e Materiais Porfirínicos, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil.*

³*Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, 97105-900, Brazil.*

⁴*Department of Chemistry, University of Central Florida, P. O. Box 162366, Orlando, USA.*

⁵*CREOL/The College of Optics and Photonics, University of Central Florida, P. O. Box 162366, Orlando, USA.*

**crmendon@ifsc.usp.br and bernardopgq@gmail.com*

Abstract

Borondipyrromethenes are versatile molecules which have been used for applications ranging from photodynamic therapy to solar cells. However, these molecules usually do not present high two-photon absorption cross-sections, limiting their uses in nonlinear optical applications. Here, we study seven novel borondipyrromethenes based complexes with electron-donating and withdrawing groups to increase its two-photon absorption. Through absorptive Z-scan measurements, we found two-photon absorption cross-sections of up to 200 GM for the studied molecules, showing an improvement in respect to previously studied complexes.

Keywords: borondipyrromethenes; Two-photon absorption; Density Function Theory.