

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

DÉBORA MÜLLER PIMENTEL

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA E
FOTOFÍSICA DE BASES DE TRÖGER DERIVADAS DA
2,8-DIMETIL-6*H*,12*H*-5,11-METANODIBENZO[*b,f*][1,5]-DIAZOCINA**

Porto Alegre, 2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

DÉBORA MÜLLER PIMENTEL

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA E
FOTOFÍSICA DE BASES DE TRÖGER DERIVADAS DA
2,8-DIMETIL-6*H*,12*H*-5,11-METANODIBENZO[*b,f*][1,5]-DIAZOCINA**

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de Conclusão de curso - QUI” do Curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química

Prof. Dr. Fabiano Severo Rodembusch

Orientador

Porto Alegre, 2012

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus pelas inúmeras bênçãos que recebi ao longo da minha vida, e concluir este curso é uma delas. Agradeço porque Ele é o meu auxílio e esperança em todas as horas.

À minha família por todo o apoio.

Ao Lucas Aroche por me acalmar e estar comigo nos momentos mais difíceis.

Ao meu orientador Prof. Dr. Fabiano S. Rodembusch por tudo o que me ensinou, toda a disposição, incentivo, ajuda e conselhos.

A todos os colegas do Laboratório de Novos Materiais Orgânicos por toda a ajuda que me deram quando eu precisei, assim como os bons momentos de convívio diário.

Ao colega de laboratório Diego Pisoni por realizar todas as minhas análises de RMN, como também aos demais técnicos que me ajudaram durante o trabalho.

A todos que contribuíram para a conclusão deste trabalho.

RESUMO

As bases de Tröger são moléculas quirais que possuem uma concavidade intrínseca, apresentando diversas aplicações na área de química orgânica. A fim de obter moléculas com potencial aplicação na área de reconhecimento molecular e intercalação com o DNA, este trabalho tem como objetivo a síntese de novas bases de Tröger a partir de diferentes aminas aromáticas, utilizando diferentes fontes de metileno e ácido trifluoroacético como solvente. Inicialmente foi realizada a síntese da base de Tröger mais simples a partir da *p*-toluidina, utilizando hexametenotetramino (HMTA) como fonte de metileno. A partir do estudo fotofísico em solução observou-se uma absorção e emissão de fluorescência na região do ultravioleta. Posteriormente, realizou-se a síntese de uma base de Tröger contendo um grupamento éster, utilizando *p*-formaldeído como fonte de metileno. O estudo fotofísico deste composto indicou que o mesmo apresenta absorção na região do ultravioleta e emissão na região do azul-verde. Além disso, foram sintetizados heterociclos benzazólicos a partir do ácido 4-aminobenzóico e aminas orto substituídas, em ácido polifosfórico. Estes heterociclos apresentaram fluorescência na região do violeta e altos rendimentos quânticos, e foram utilizados como precursores na síntese de bases de Tröger fluorescentes. Porém, observou-se que devido ao efeito retirador de elétrons do anel benzazólico, não houve formação das bases de Tröger, conforme o esperado, ocorrendo a formação de derivados do tipo 3,4-dihidroquinazolina. Todas as moléculas sintetizadas foram caracterizadas por técnicas espectroscópicas de RMN e IV.

Palavras-chave: Bases de Tröger. Reconhecimento molecular. Intercalador de DNA. Benzazola. Fluorescência.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Enantiômeros (<i>R,R</i>) e (<i>S,S</i>) da base de Tröger 2,8-dimetil-6 <i>H</i> ,12 <i>H</i> -5,11-metanodibenzo[<i>b,f</i>][1,5]-diazocina.....	13
Figura 2 - Heterociclos do tipo 2-(4'-aminofenil)benzazóis.....	14
Figura 3 - Derivados de bases de Tröger 1 , 2 , 3 e 4 relatados na literatura.	16
Figura 4 - (a) Processo de excitação eletrônica e (b) Possíveis transições eletrônicas em compostos orgânicos.	17
Figura 5 - Variações que podem ocorrer em um espectro de absorção eletrônica, em que (1) efeito hipercrômico, (2) efeito hipocrômico, (3) deslocamento hipsocrômico e (4) deslocamento batocrômico.	18
Figura 6 - Diagrama de Jablonski.....	19
Figura 7 - Mecanismo de formação da base de Tröger 7 a partir da <i>p</i> -toluidina e HMTA.....	22
Figura 8 - Espectro de FTIR da base de Tröger 7	22
Figura 9 - Espectro de ¹ H-RMN da base de Tröger 7 , em CDCl ₃	23
Figura 10 - Espectro de FTIR do 4-aminobenzoato de metila.	26
Figura 11 - Espectro de ¹ H-RMN do 4-aminobenzoato de metila, em CDCl ₃	26
Figura 12 - Espectro de ¹ H-RMN do produto com ponto de fusão próximo ao da literatura.	27
Figura 13 - Possíveis subprodutos (11-15) da reação entre o precursor 9 e a HMTA.	28
Figura 14 - Espectro de ¹ H-RMN da base de Tröger 10 , em CDCl ₃ com uma gota de CF ₃ COOD.....	29
Figura 15 - Espectro de APT da base de Tröger 10	30
Figura 16 - Mecanismo proposto para a formação da base de Tröger a partir do formaldeído.	31
Figura 17 - Espectro de FTIR do precursor oxazólico 17a	33
Figura 18 - Espectro de ¹ H-RMN do precursor oxazólico 17a , em CDCl ₃	33
Figura 19 - Ampliação da região aromática do espectro de ¹ H-RMN do precursor oxazólico 17a	34
Figura 20 - Comparação entre os espectros de ¹ H-RMN da molécula 19a (a) e da molécula 14 (b).	35
Figura 21 - Espectro de MS do composto 19a	36
Figura 22 - Espectro de ¹ H-RMN do produto bruto da reação entre o precursor 17b e o <i>p</i> -formaldeído.....	37

Figura 23 - Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do composto 7	38
Figura 24 - Fluorescência normalizada do composto 7	39
Figura 25 - Absorbância normalizada da base de Tröger 10	40
Figura 26 - Emissão de fluorescência normalizada para a base de Tröger 10	41
Figura 27 - Base de Tröger 10 sob radiação UV (365 nm) nos solventes: A)1,4-dioxano, B) Acetato de etila, C) Diclorometano, D) Etanol, E) Acetonitrila.	42
Figura 28 - Emissão de fluorescência do composto 10 com a adição de etanol a uma solução de 1,4-dioxano. A figura inserida mostra a tendência do aumento do máximo de emissão com a adição de etanol.	43
Figura 29 - Emissão de fluorescência do composto 10 com a adição de etanol a uma solução de acetonitrila. A figura inserida mostra a tendência do aumento do máximo de emissão com a adição de etanol.	43
Figura 30 - Espectros de absorção no UV-Vis (esquerda) e emissão de fluorescência (direita) normalizados dos compostos 17a-c	44

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Metodologia sintética de obtenção da base de Tröger (7).....	21
Esquema 2 - Tentativas de obtenção do derivado carboxilado.	24
Esquema 3 - Síntese do composto 9	25
Esquema 4 - Síntese da base de Tröger 10	27
Esquema 5 - Síntese dos 2-(4'-aminofenil)benzazóis 17a-c	32
Esquema 6 - Síntese das bases de Tröger 18a-c	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados do estudo fotofísico do composto 7	38
Tabela 2 - Dados do estudo fotofísico da base de Tröger 10	40
Tabela 3 - Dados do estudo fotofísico do derivado oxazólico 17a	45
Tabela 4 - Dados do estudo fotofísico do derivado tiazólico 17b	45
Tabela 5 - Dados do estudo fotofísico do derivado imidazólico 17c	45

ABREVIATURAS

^{13}C -RMN	ressonância magnética nuclear de carbono
^1H -RMN	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
A	absorbância
A_0	absorbância do padrão
APF	ácido polifosfórico
APT	<i>attached proton test</i>
ATF	ácido trifluoroacético
A_x	absorbância da amostra
b	caminho óptico
c	concentração molar do soluto
cm	centímetro
d	dubleto
DMSO- d_6	dimetilsulfóxido deuterado
DNA	ácido desoxirribonucleico
ESI-MS	espectrometria de massas com ionização por electrospray
F_0	área da curva de emissão de fluorescência do padrão
FTIR	infravermelho por transformada de Fourier
F_x	área da curva de emissão de fluorescência da amostra
HMTA	hexametilenotretamina
HOMO	orbital molecular de mais alta energia ocupado
Hz	hertz
J	constante de acoplamento
J_{meta}	constante de acoplamento em posição meta
J_{orto}	constante de acoplamento em posição orto
LUMO	orbital molecular de mais baixa energia desocupado
M	molar
m	multiplete
MS	espectrometria de massas
n	orbital não-ligante
n_0	índice de refração do solvente do padrão
nm	nanômetro

NOESY	espectroscopia de efeito Overhauser nuclear
n_x	índice de refração do solvente da amostra
ppm	parte por milhão
s	segundo
s	singleto
t	triplete
UV-Vis	ultravioleta-visível
$\Delta\lambda_{ST}$	deslocamento de Stokes
Φ_{F0}	rendimento quântico do padrão
Φ_{FX}	rendimento quântico da amostra
δ	deslocamento químico
ϵ	absortividade molar
λ_{max} abs	comprimento de onda do máximo de absorção
λ_{max} em	comprimento de onda do máximo de emissão
ν_{arom}	estiramento de aromático
ν_{as}	estiramento assimétrico
ν_s	estiramento simétrico
π	orbital molecular pi ligante
π^*	orbital molecular pi anti-ligante
σ	orbital molecular sigma ligante

SUMÁRIO

1. OBJETIVOS	12
1.1 OBJETIVO GERAL	12
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
2. INTRODUÇÃO	13
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3.1 BASES DE TRÖGER	15
3.2 PROCESSOS FOTOFÍSICOS	17
3.2.1 Absorção de radiação na região do UV-Visível	17
3.2.2 Emissão de fluorescência.....	19
3.3.3 Rendimento quântico de fluorescência.....	20
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
4.1 SÍNTESE DA BASE DE TRÖGER 2,8-DIMETIL-6 <i>H</i> ,12 <i>H</i> -5,11-METANODIBENZO[<i>b,f</i>][1,5]-DIAZOCINA (7).....	21
4.2 FUNCIONALIZAÇÃO DA BASE DE TRÖGER (7).....	24
4.2.1 Síntese do precursor 4-aminobenzoato de metila (9)	25
4.2.2 Síntese da base de Tröger 10	27
4.3 SÍNTESE DE BASES DE TRÖGER FLUORESCENTES	31
4.3.1 Síntese dos precursores fluorescentes.....	32
4.3.2 Síntese de bases de Tröger fluorescentes a partir dos precursores 17a-c	34
4.4 ESTUDO FOTOFÍSICO	37
4.4.1 Base de Tröger 7.....	37
4.4.2 Base de Tröger 10.....	39
4.4.3 Precursores benzazólicos 17a-c	44
5. CONCLUSÕES	47
6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	48
6.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	48
6.2 SÍNTESE DA BASE DE TRÖGER 7	49
6.3 SÍNTESE DO METIL 4-AMINOBENZOATO (9).....	49
6.4 SÍNTESE DA BASE DE TRÖGER 10	50
6.4.1 Utilizando HMTA como fonte de metileno.....	50
6.4.2 Utilizando <i>p</i> -formaldeído como fonte de metileno.....	50
6.5 SÍNTESE DOS PRECURSORES 2-(4'-AMINOFENIL)BENZAZÓIS 17a-c	51

6.6 SÍNTESE DAS BASES DE TRÖGER 18a-c	52
6.6.1 Utilizando HMTA como fonte de metileno.....	52
6.6.2 Utilizando <i>p</i> -formaldeído como fonte de metileno.....	52
REFERÊNCIAS	53
APÊNDICE	56

1. OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar, caracterizar espectroscopicamente e estudar fotofisicamente bases de Tröger a partir de diferentes precursores aromáticos.

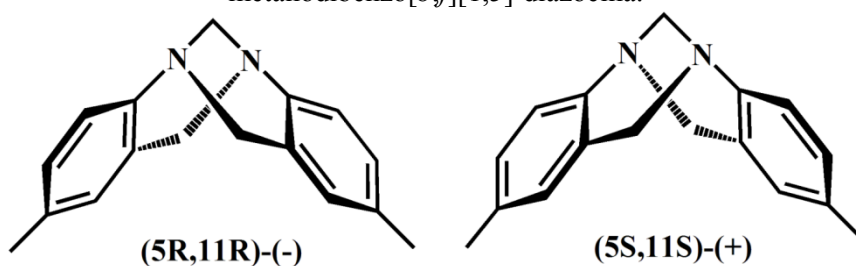
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar a base de Tröger 2,8-dimetil-6*H*,12*H*-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]-diazocina a partir de metodologia descrita na literatura;
- Sintetizar uma base de Tröger com potencial aplicação no reconhecimento molecular;
- Sintetizar precursores benzazólicos fluorescentes a partir da metodologia utilizada pelo grupo de pesquisa;
- Sintetizar novas bases de Tröger fluorescentes a partir dos precursores benzazólicos obtidos no item anterior;
- Caracterizar as moléculas sintetizadas pelas técnicas espectroscópicas de ^1H e ^{13}C -RMN e FTIR, bem como a obtenção do ponto de fusão.
- Fazer o estudo fotofísico das bases de Tröger por absorção no UV-Vis e Emissão de Fluorescência em solução, assim como calcular o seu rendimento quântico.

2. INTRODUÇÃO

Bases de Tröger são aminas quirais que possuem uma concavidade intrínseca que proporciona grande rigidez estrutural. A baixa velocidade de interconversão entre as configurações destes compostos faz com que existam dois centros quirais nos nitrogênios da molécula: (5*R*,11*R*)-(-) e (5*S*,11*S*)-(+). A rigidez desta estrutura faz com que estas moléculas apresentem importantes aplicações sintéticas, tecnológicas e bioquímicas. A primeira base de Tröger sintetizada foi a 2,8-dimetil-6*H*,12*H*-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]-diazocina (Figura 1), a partir da *p*-toluidina e do formaldeído na presença de ácido clorídrico concentrado.

Figura 1 - Enantiômeros (*R,R*) e (*S,S*) da base de Tröger 2,8-dimetil-6*H*,12*H*-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]-diazocina.



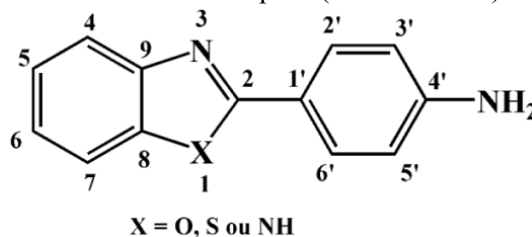
As bases de Tröger são obtidas a partir de aminas primárias aromáticas e fontes de metileno, em meio fortemente ácido. O anel aromático pode ser substituído, contanto que uma das posições em *orto* esteja livre para que ocorra a reação de ciclização. Por outro lado, aminas substituídas na posição *para* inibem a polimerização. O caráter eletrônico dos substituintes influencia na velocidade da reação, em que substituintes retiradores de densidade eletrônica tendem a desativar o anel aromático, inibindo a substituição eletrofílica aromática que leva à formação do esqueleto da base de Tröger. Adicionalmente, a presença de mais de um grupo orgânico no anel da anilina pode também influenciar a regioquímica da reação (DEMEUNYNCK; FONTAINE; LHOMME, 1999. KOBAYASHI et al. 2002).

Em contra partida, substituintes doadores de densidade eletrônica aumentam a reatividade do anel aromático. Porém, se o anel está muito ativado, podem ocorrer reações paralelas, gerando produtos poliméricos.

Compostos heterociclos são muito utilizados como precursores para a síntese de bases de Tröger. Neste contexto, compostos benzazólicos vêm sendo utilizados como precursores de bases de Tröger. Os benzazóis são heterociclos que possuem um anel benzênico condensado a

um anel azóico, que possui cinco membros e dois heteroátomos, em que um deles é sempre um nitrogênio na posição 3. Na posição 1 pode-se encontrar um átomo de oxigênio (benzoxazol), de enxofre (benzotiazol) ou um grupamento NH (benzimidazol). Quando um heterociclo benzazólico está ligado a uma anilina na posição 2, forma a estrutura 2-(4'-aminofenil)benzazol (Figura 2).

Figura 2 - Heterociclos do tipo 2-(4'-aminofenil)benzazóis.



Os benzazóis são fluorescentes e podem ser utilizadas como precursores na síntese de bases de Tröger. Assim, a estrutura rígida e côncava das bases de Tröger associada à intensa emissão de fluorescência dos benzazóis pode trazer aplicações interessantes para estes compostos, como a sua utilização no estudo de intercalação de DNA.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 BASES DE TRÖGER

As bases de Tröger foram descobertas por Julius Tröger (TRÖGER, 1877), em 1877. A sua estrutura molecular foi elucidada corretamente por Spielman (SPIELMAN, 1935) em 1935 e a molécula foi resolvida por Prelog (PRELOG; WIELAND, 1944) em uma coluna de α -D-lactose em 1944, sendo a primeira amina assimétrica a ser resolvida opticamente.

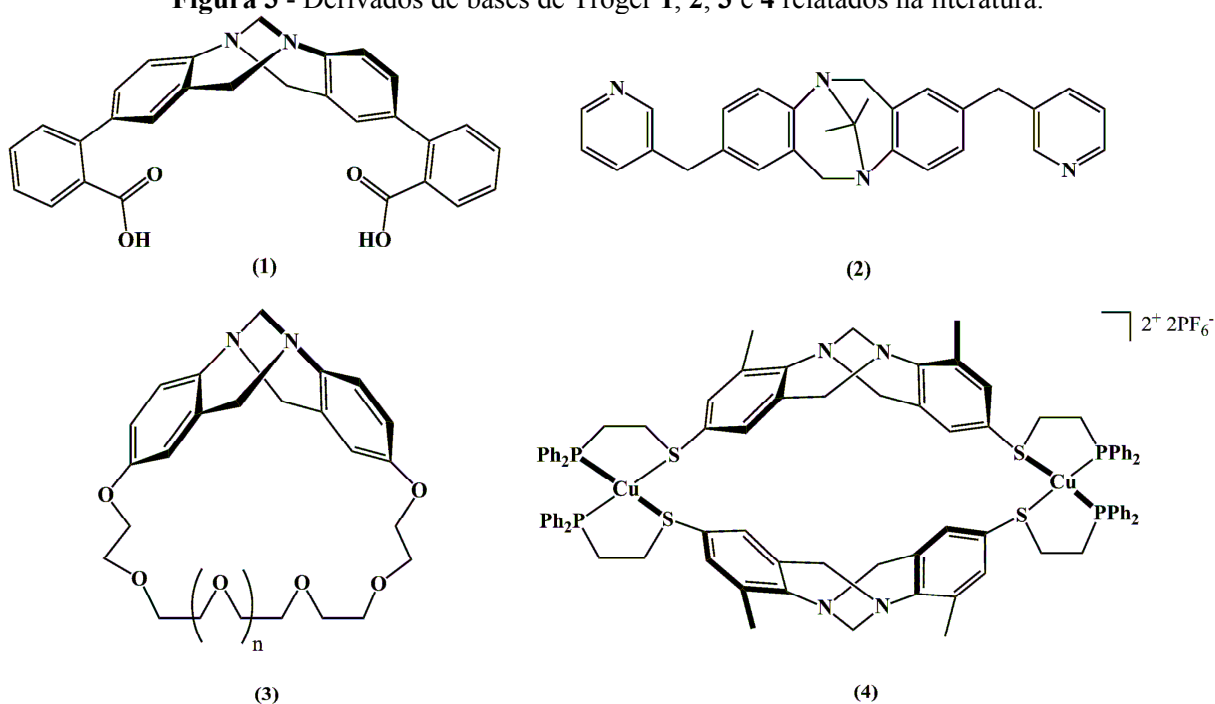
Atualmente, existem muitos estudos sobre os melhores métodos sintéticos para a obtenção de bases de Tröger. Aminas dos mais variados tipos são utilizadas como precursores, e os substituintes do anel arila influenciam no ângulo entre os planos, que pode variar de 92° a 104° (LARSON; WILCOX, 1986). Contudo, já foi reportada a síntese de uma base de Tröger que não partia de uma amina, mas de um análogo da 1,3-indandiona na presença de acetato de amônio (CEKAVICUS et al., 2001). As fontes de metileno (CH_2) comumente utilizadas são o paraformaldeído – $(\text{CH}_2\text{O})_n$, dimetoximetano – $\text{CH}_2(\text{OCH}_3)_2$ ou hexametilenotetraamina – $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$. A utilização de dimetilsulfóxido (DMSO) em ácido clorídrico como fonte de metileno já foi reportada (LI et al., 2005). Os ácidos utilizados usualmente são o ácido clorídrico, ácido acético ou ácido trifluoroacético. Outra alternativa é a utilização de ácidos de Lewis (SATISHKUMAR; PERIASAMY, 2006). Uma nova forma de obtenção de bases de Tröger é a utilização de líquidos iônicos como meio reacional (WU et al., 2007).

Não é à toa que as bases de Tröger foram chamadas de “moléculas fascinantes” (VÖGTLE, 1992). A sua quiralidade promovida pela baixa velocidade de interconversão da configuração, sua rigidez e superfície côncava são características únicas que têm chamado a atenção dos cientistas, principalmente a partir de 1980, quando Wilcox e seus colaboradores começaram a utilizar essas moléculas como receptores sintéticos (WILCOX; COWART, 1986).

A área de reconhecimento molecular é muito abrangente, e essas moléculas podem ser utilizadas como reconhecedoras de uma infinidade de substâncias, como ácidos carboxílicos (SATISHKUMAR; PERIASAMY, 2009), ésteres benzílicos da histidina e lisina (CROSSLEY; MACKAY; TRY, 1995), terpenos (WEBB; SUH; WILCOX, 1991), entre outros. Análogos dicarboxílicos podem reconhecer derivados da adenina e biotina, assim como dimetilenouréia e 2-aminopirimidina (ADRIAN; WILCOX, 1989). Análogos de éteres de coroa podem reconhecer cátions monovalentes (MANJULA; NAGARAJAN, 1997).

Atualmente, complexos metálicos são utilizados no estudo da conformação e estrutura do DNA. A concavidade das bases de Tröger associada a substituintes heterocíclicos que possuem interações com o DNA conhecidas permite que essas moléculas se tornem uma nova alternativa para o reconhecimento enantioselectivo do DNA. As interações com o DNA de bases de Tröger derivadas da naftalimida (VEALE; GUNNLAUGSSON, 2010), acridina (TATIBOUËT et al., 1999) e fenantrolina (BALDEYROU et al., 2002) já foram reportadas. Outras aplicações de derivados de bases de Tröger incluem a sua utilização como ligantes em complexos metálicos (KHOSHBIN et al., 2006), catalisadores (POLI et al., 2011), agentes de solvatação quirais (WILEN; QI; WILLIARD, 1991), e atividade biológica (JOHNSON et al., 1993). Alguns exemplos de derivados de bases de Tröger reportados na literatura encontram-se na Figura 3.

Figura 3 - Derivados de bases de Tröger **1**, **2**, **3** e **4** relatados na literatura.



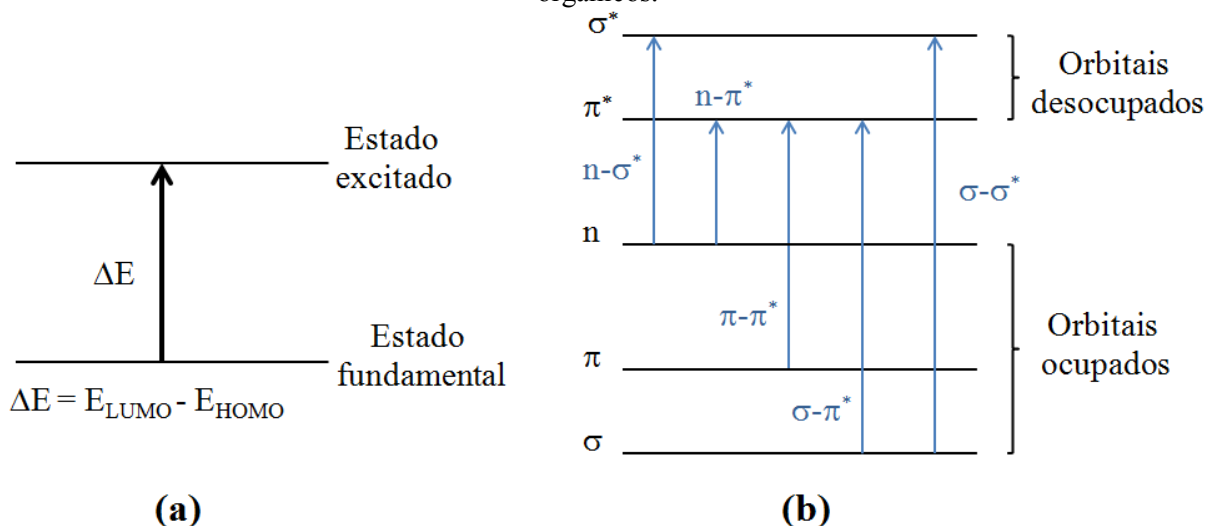
FONTE: **(1)** ADRIAN, J. C.; WILCOX, C. S., 1989; **(2)** JOHNSON, R. A., 1993; **(3)** MANJULA, A.; NAGARAJAN, M., 1997; **(4)** KHOSHBIN, M. S. et al., 2006.

3.2 PROCESSOS FOTOFÍSICOS

3.2.1 Absorção de radiação na região do UV-Visível

A radiação ultravioleta e visível representa uma pequena parte do espectro eletromagnético, compreendendo a região de comprimentos de onda entre 180 nm e 800 nm (PAVIA; LAMPAMN; KRIZ, 2001). Quando a luz ultravioleta ou visível interage com a matéria, parte dela é absorvida, e esta energia é suficiente para promover transições eletrônicas, fazendo com que os elétrons passem de um estado de menor energia (estado fundamental) para outro de maior energia (estado excitado). Para que isso aconteça, a energia absorvida deve ser igual à diferença de energia entre os níveis fundamental e excitado (Figura 4a). Essa energia é quantizada. Diferentes transições eletrônicas podem ocorrer entre os orbitais σ , π e n (Figura 4b), porém a transição mais provável ocorre de um elétron do orbital molecular de mais alta energia ocupado (HOMO) para o orbital molecular de mais baixa energia desocupado (LUMO).

Figura 4 - (a) Processo de excitação eletrônica e (b) Possíveis transições eletrônicas em compostos orgânicos.



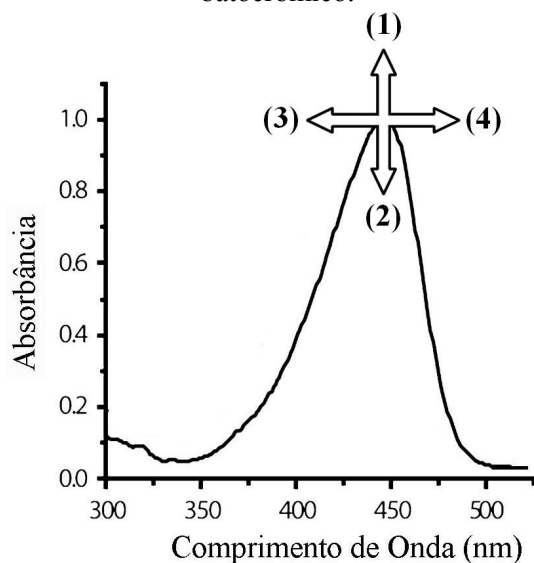
A energia potencial de uma molécula é representada pela soma de suas energias rotacional, vibracional e eletrônica (OWEN, 2000). Quando uma molécula absorve radiação, existem diferentes modos de vibração e rotação, que se sobrepõem aos níveis eletrônicos. Portanto, o espectro de absorção abrange uma faixa larga de comprimentos de onda, e aparece

como uma banda. A absorvância (A) é a quantidade de luz absorvida pela molécula. A absorvidade molar (ϵ) é característica de cada molécula, e está relacionada com a probabilidade de uma transição ocorrer. Essas duas propriedades se relacionam pela Lei de Lambert-Beer (SILVERSTEIN, 1994):

$$A = \epsilon bc, (1)$$

em que b representa o caminho óptico e c é a concentração molar do soluto. É conhecido que transições do tipo π - π^* possuem valor de ϵ entre 10^3 - 10^5 $M^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ e transições do tipo n - π^* são proibidas por simetria, possuindo baixos valores para o coeficiente de absorvidade molar ($\sim 10^2$ $M^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). A posição (efeito hipsocrômico e batocrômico) e intensidade (efeito hiper ou hipocrômico) da banda de absorção podem ser influenciadas por diversos fatores (Figura 5).

Figura 5 - Variações que podem ocorrer em um espectro de absorção eletrônica, em que (1) efeito hipercrômico, (2) efeito hipocrômico, (3) deslocamento hipsocrômico e (4) deslocamento batocrômico.

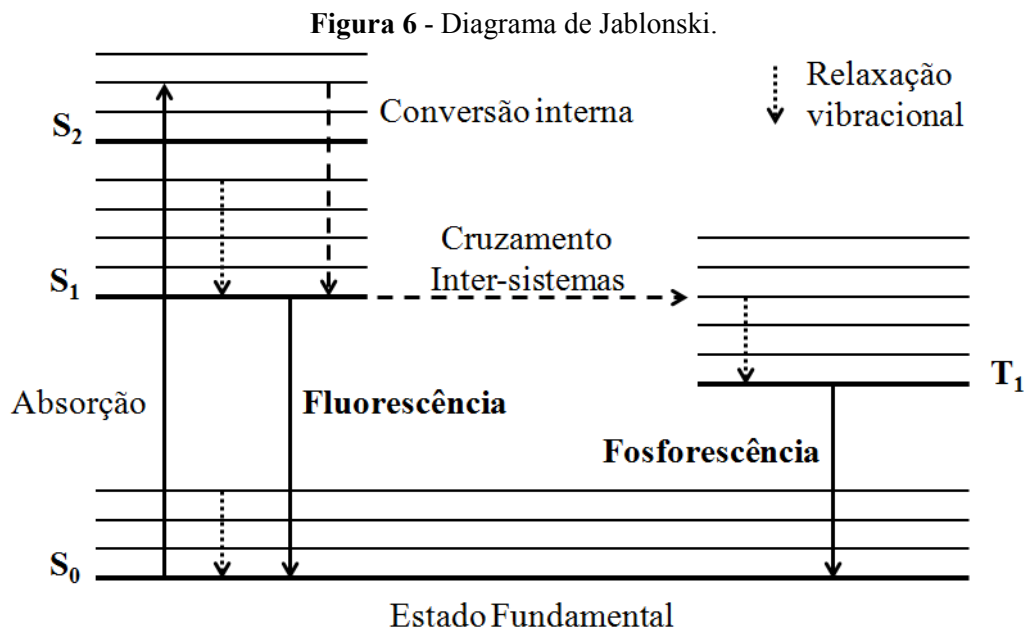


O efeito hipercrômico ocorre quando existe um aumento na intensidade de absorção (1). Por outro lado, o efeito hipocrômico é a diminuição da intensidade de absorção (2). O deslocamento para comprimentos de onda maiores é chamado de deslocamento batocrômico (deslocamento para o vermelho) (4) e está relacionado muitas vezes ao aumento da conjugação eletrônica de uma estrutura química. Uma diminuição da conjugação eletrônica está muitas vezes associada com deslocamentos para comprimentos de onda menores, chamado de deslocamento hipsocrômico (deslocamento para o azul) (3). Cabe destacar

também que um dos fatores mais importantes que influencia a localização do espectro eletrônico é o solvente utilizado. A polaridade do solvente pode causar deslocamentos no comprimento de onda do máximo de absorção de uma molécula, dependendo da interação que este terá com a molécula no estado fundamental ou no estado excitado. Em solventes polares, por exemplo, pode ocorrer a formação de um complexo soluto-sovente devido às ligações de hidrogênio, ocasionando uma mudança no formato da banda (PAVIA; LAMPAMN; KRIZ, 2001).

3.2.2 Emissão de fluorescência

Quando uma molécula encontra-se no estado excitado, ela pode voltar ao estado fundamental através de diferentes processos fotofísicos, que podem ser radiativos ou não-radiativos, e/ou fotoquímicos. Esses processos podem ser ilustrados pelo diagrama de Jablonski (Figura 6). Se a energia dos estados eletrônicos excitados é dissipada através da emissão de luz, ocorre o fenômeno da luminescência, que pode ser dividido em fluorescência e fosforescência. Na fluorescência ocorrem transições entre estados singlete, sendo um processo rápido (10^8 s^{-1}) permitido por *spin*. Na fosforescência ocorrem transições do estado tripleto para o estado singlete. Essas transições são proibidas por *spin*, e a emissão é mais lenta ($10^3\text{-}10^0 \text{ s}^{-1}$) (LAKOWICZ, 2006).



A partir deste diagrama, algumas considerações podem ser feitas, tais como: a emissão de fluorescência possui energia menor que a absorção (Lei de Stokes) e que a partir da excitação molecular, todos os processos de desativação competem entre si até a estrutura retornar ao estado fundamental. A diferença entre os comprimentos de onda do máximo de emissão e do máximo de absorção é chamada de deslocamento de Stokes ($\Delta\lambda_{ST}$), e está relacionado com perda de energia no estado excitado devido a mudanças na sua estrutura eletrônica e/ou rearranjos moleculares.

3.3.3 Rendimento quântico de fluorescência

O rendimento quântico de fluorescência é um parâmetro importante na quantificação e comparação entre compostos emissores de luz, e usualmente é calculado referenciando-se a um padrão previamente conhecido, conforme apresentado na equação (2):

$$\Phi_{FX} = \Phi_{F0} \left(\frac{F_X}{F_0} \right) \left(\frac{A_0}{A_X} \right) \left(\frac{n_X^2}{n_0^2} \right), \quad (2)$$

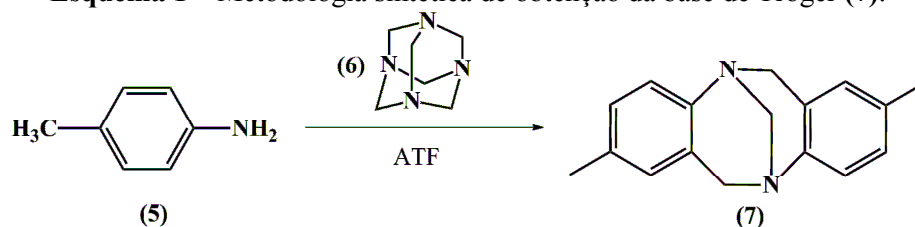
em que: Φ_{FX} é o rendimento quântico da amostra, Φ_{F0} é o rendimento quântico do padrão, F_X e F_0 são as áreas das curvas de emissão de fluorescência da amostra e do padrão, respectivamente e A_0 e A_X são as absorbâncias do padrão e da amostra, respectivamente e n_X e n_0 são os índices de refração dos solventes da amostra e do padrão, respectivamente. O comprimento de onda do máximo de absorção do padrão deve ser próximo ao comprimento de onda do máximo de absorção da amostra. O rendimento quântico pode variar com o comprimento de onda de excitação.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 SÍNTESE DA BASE DE TRÖGER 2,8-DIMETIL-6*H*,12*H*-5,11-METANODIBENZO[*b,f*][1,5]-DIAZOCINA (7)

O presente trabalho começou com a síntese da base de Tröger mais simples, a 2,8-dimetil-6*H*,12*H*-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]-diazocina (7), para em etapas futuras, oxidar os grupos metila em grupos carboxila. A reação foi feita utilizando em quantidades equimolares a *p*-toluidina (5) e a hexametenotretamina (HMTA) (6) em ácido trifluoroacético (ATF) (Esquema 1), conforme procedimento descrito na literatura (JOHNSON, 1984).

Esquema 1 – Metodologia sintética de obtenção da base de Tröger (7).



O mecanismo da reação entre a *p*-toluidina e a HMTA foi investigado por Abella et al. (2007) utilizando a técnica de Espectrometria de Massas com Ionização por Electrospray (ESI-MS), através da qual foi detectada a presença dos intermediários **a**, **b** e **c** (Figura 7). O primeiro passo para a formação do anel metano[1,5]diazocina envolve uma catálise ácida entre a *p*-toluidina e a hexametenotetraamina, seguida de uma substituição eletrofílica aromática e subseqüentes ciclizações.

A transformação de amina primária em amina terciária pode ser evidenciada pela técnica de espectroscopia de absorção no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR). A Figura 8 apresenta o espectro de FTIR do composto 7, em KBr, no qual é possível observar a ausência das bandas de estiramento simétrico e assimétrico típicas do grupo amino primário (-NH₂) do precursor, na região acima de 3300 cm⁻¹. As diversas bandas na região dos estiramentos simétricos e assimétricos de C-H alifático (3000-2800 cm⁻¹) revelam a presença de diferentes grupamentos CH₂ na molécula, evidenciando a formação do anel metano[1,5]diazocina. É provável que a banda larga em 3435 cm⁻¹ ocorra devido a presença de água no KBr utilizado.

Figura 7 - Mecanismo de formação da base de Tröger 7 a partir da *p*-toluidina e HMTA.

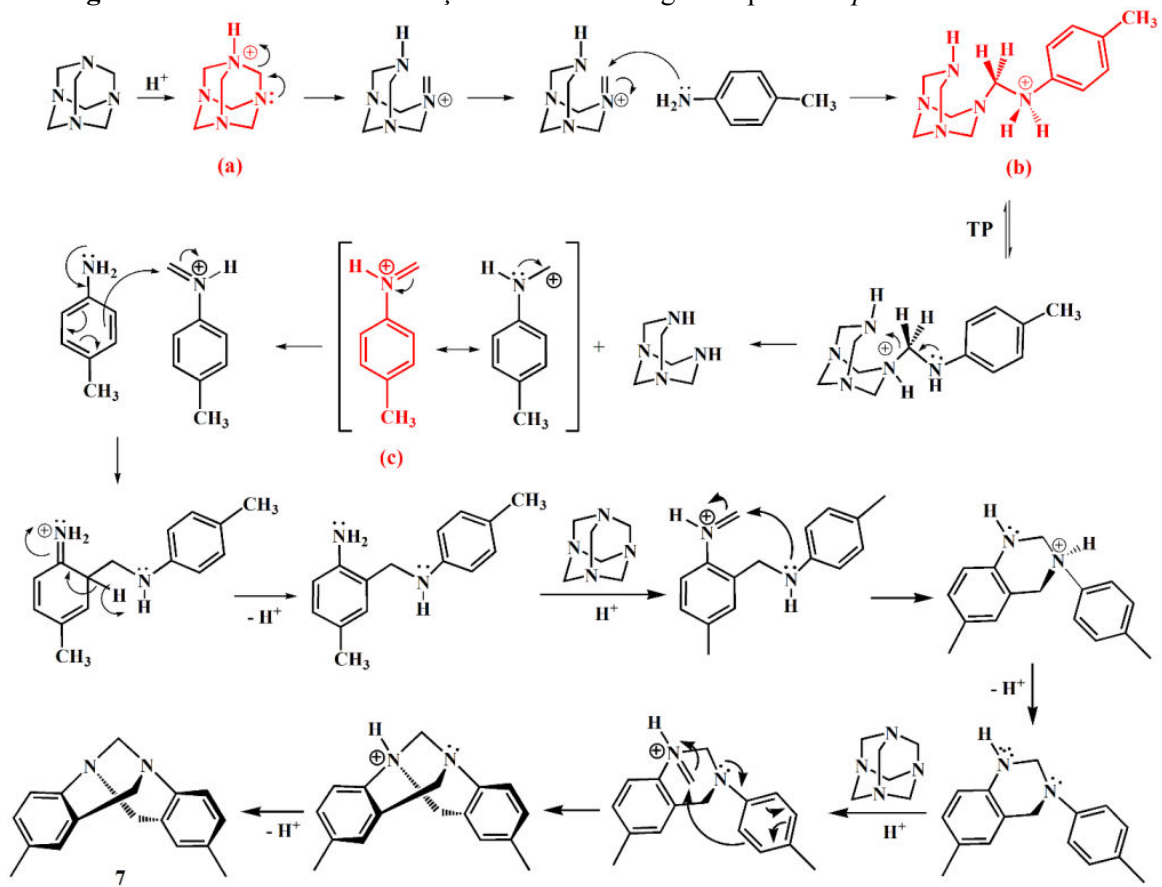
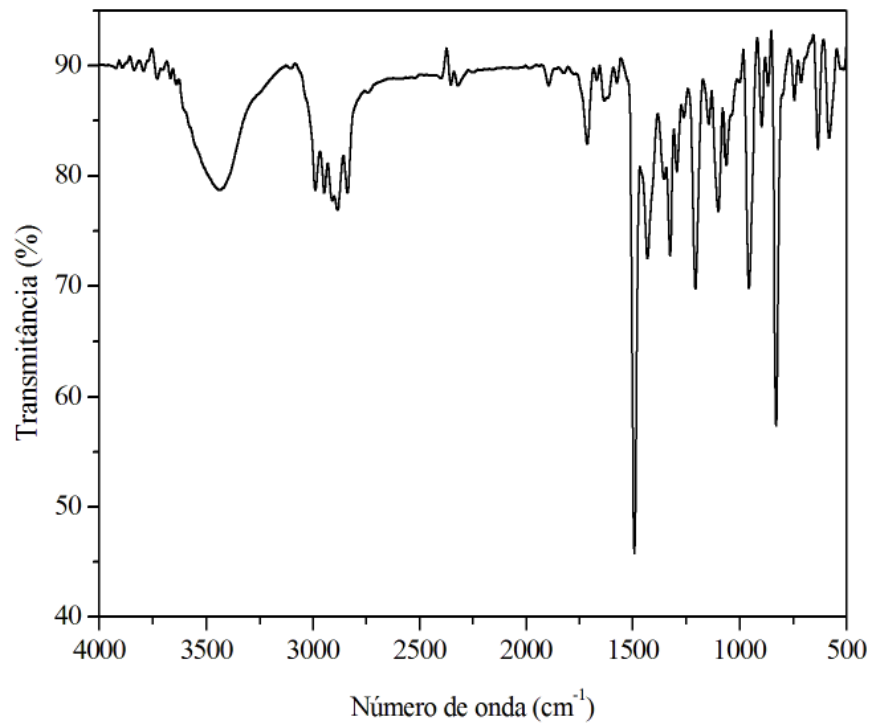
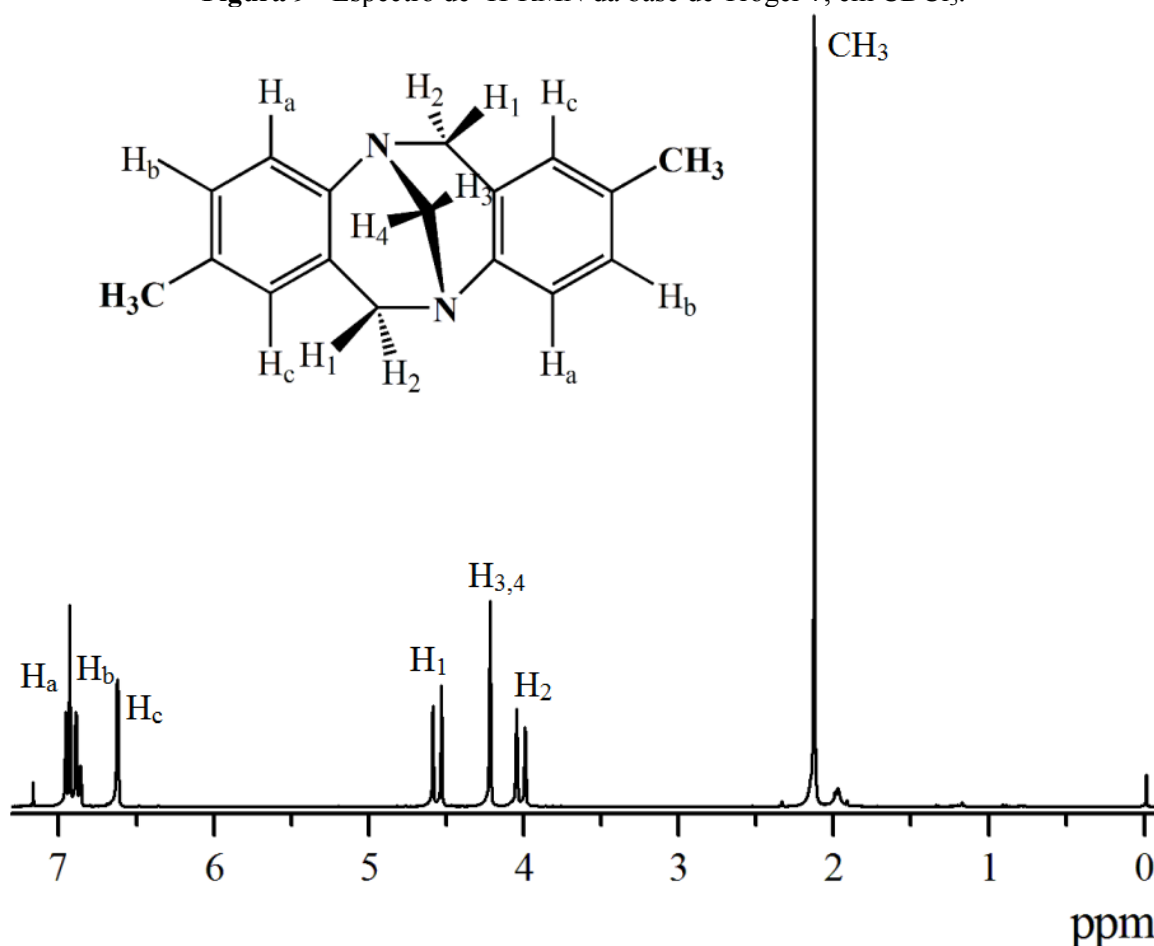


Figura 8 - Espectro de FTIR da base de Tröger 7.



A Figura 9 apresenta o espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H -RMN) do composto **7**, em CDCl_3 . Os hidrogênios aromáticos aparecem na região de 6,98-6,61 ppm, na forma de dois dubletos (H_a e H_b , $J_{\text{orto}} = 8,4$ Hz) e um singlete (H_c). A formação do esqueleto da base de Tröger também pode ser evidenciada por essa técnica, onde os hidrogênios metilênicos aparecem na região entre 4,61 e 3,96 ppm. Os hidrogênios 1 e 2 acoplam entre si, pois são hidrogênios diastereotópicos, e aparecem como dois dubletos em 4,56 ppm (H_1) e 4,02 ppm (H_2), com constante de acoplamento de 16,7 Hz. Eles podem ser diferenciados pela técnica de NOESY, realizada por Abella et al. (2004), em que foi comprovado que os hidrogênios *exo* (H_1) aparecem em campo mais baixo que os hidrogênios *endo* (H_2). O singlete em 4,22 ppm refere-se aos hidrogênios da ponte metilênica (H_3 e H_4). Os hidrogênios da metila aparecem como um singlete em 2,12 ppm.

Figura 9 - Espectro de ^1H -RMN da base de Tröger **7**, em CDCl_3 .

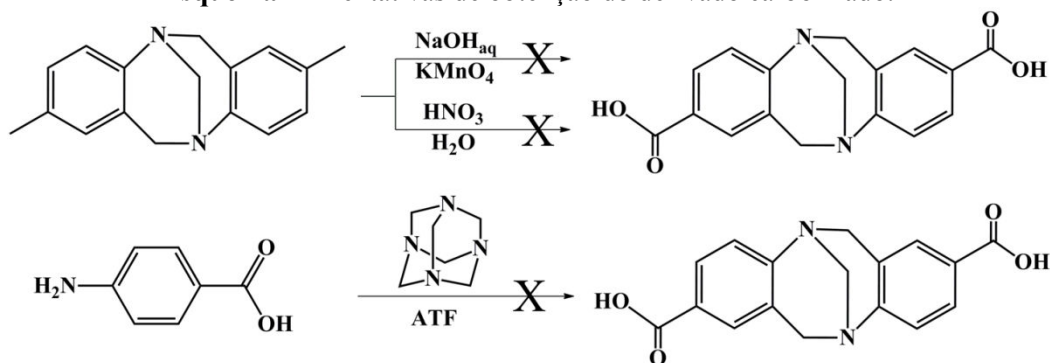


4.2 FUNCIONALIZAÇÃO DA BASE DE TRÖGER 7

A oxidação das metilas da base de Tröger 7 em carboxilas abre possibilidades para que estas sofram diversas reações através deste grupo funcional, como a formação de heterociclos como substituintes dos anéis aromáticos, gerando análogos de bases de Tröger fluorescentes com possível aplicação no estudo da intercalação de DNA. Além disto, o derivado carboxilado permitiria, em uma etapa futura, a interação com um aminoácido específico, por exemplo, fazendo com que essas moléculas possuam potencial aplicação no reconhecimento molecular.

Desta forma, inicialmente tentou-se oxidar as metilas do composto 7 utilizando dois métodos distintos: permanganato de potássio em meio básico (McCORMICK; MARQUARDT, 1994) e solução de ácido nítrico (ZAUGG; RAPALA, 1947). Porém, em ambos os métodos os produtos formados obtiveram baixos rendimentos e foram de difícil purificação. Então foi feita uma tentativa de obter a base de Tröger funcionalizada a partir de um precursor que já continha o grupamento carboxila, o ácido 4-aminobenzóico. Contudo, a mistura de produtos formados era muito solúvel em água e pouco solúvel em solventes orgânicos, dificultando a sua extração e posterior purificação (Esquema 2).

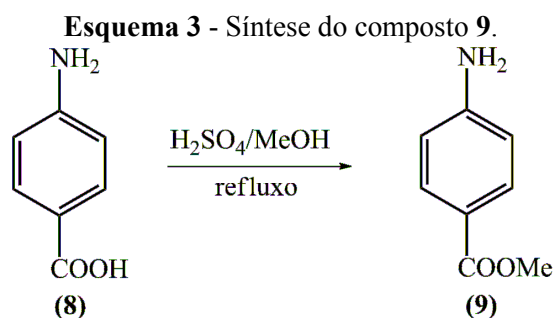
Esquema 2 - Tentativas de obtenção do derivado carboxilado.



Optou-se então por substituir o grupo funcional carboxila por um éster, que seria menos solúvel em água. Assim, o precursor éster escolhido foi o 4-aminobenzoato de metila.

4.2.1 Síntese do precursor 4-aminobenzoato de metila (9)

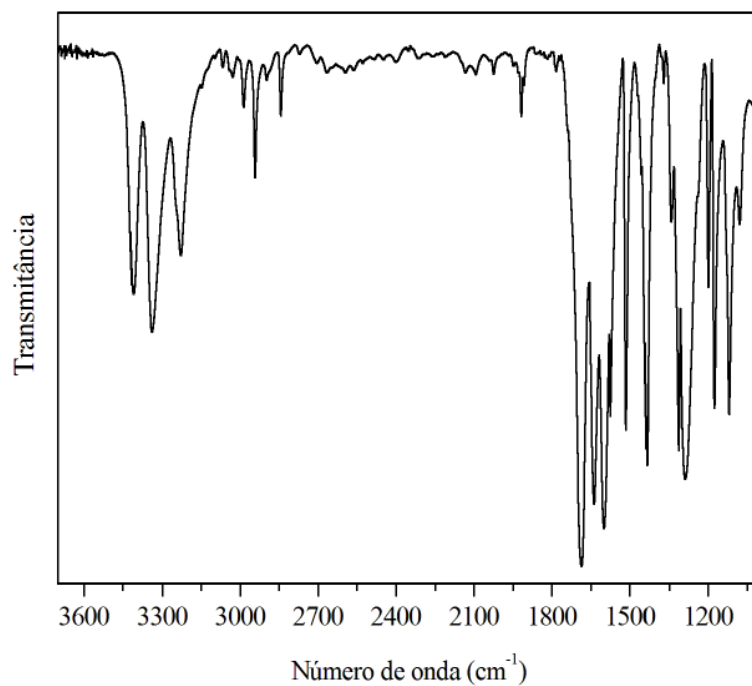
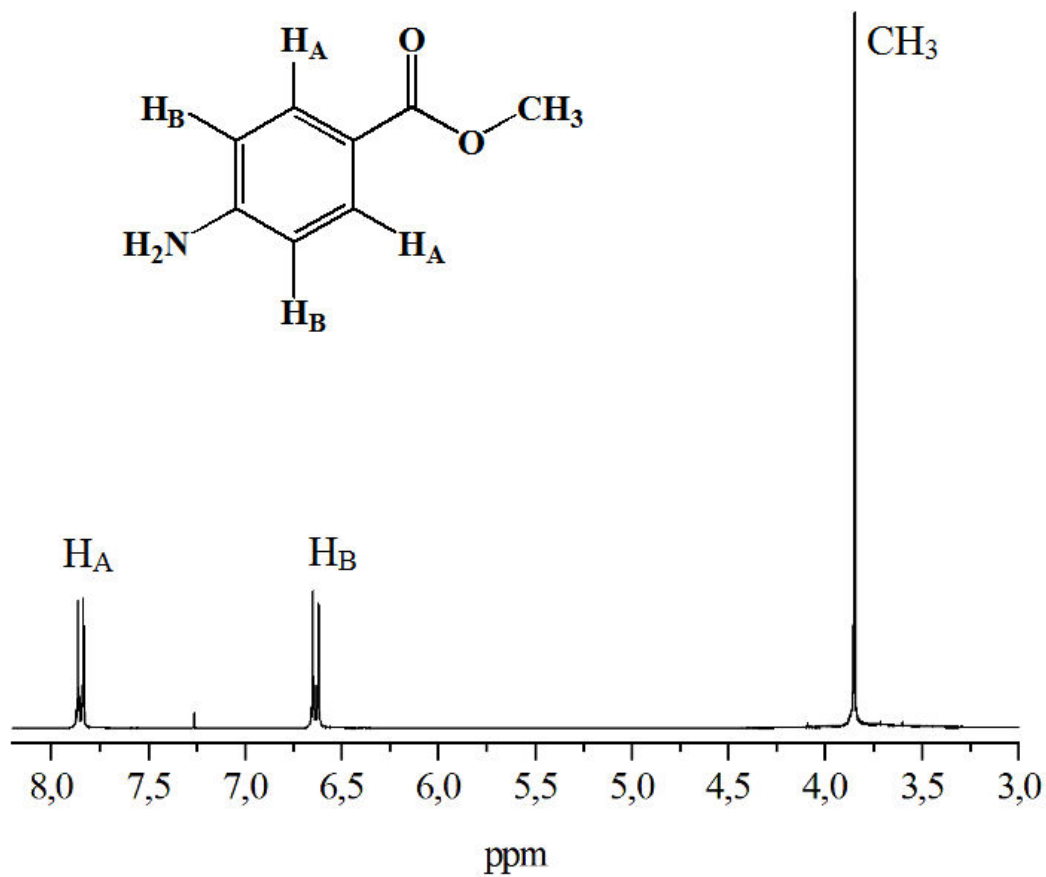
A partir do ácido 4-aminobenzóico (8), realizou-se a reação de esterificação utilizando metanol e ácido sulfúrico gerando o 4-aminobenzoato de metila (9) (Esquema 3), conforme já descrito na literatura (SELLARAJAH et al., 2004).



A Figura 10 apresenta o espectro de FTIR da molécula 9, em KBr. Neste espectro três bandas intensas podem ser observadas na região de 3100-3500 cm^{-1} , quando eram esperadas somente duas bandas referentes aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo NH_2 . O aparecimento de uma terceira banda, igualmente intensa em relação às duas esperadas, deve-se à ressonância de Fermi.* A ausência da banda larga característica do estiramento O-H de ácido carboxílico do precursor 8 evidencia que houve modificação química na molécula. As bandas em 2975 cm^{-1} e 2938 cm^{-1} correspondem aos estiramentos de C-H da metila formada. A banda de estiramento C=O do éster formado aparece em 1688 cm^{-1} .

A Figura 11 apresenta o espectro de ^1H -RMN da molécula 9, em CDCl_3 . Na região dos hidrogênios aromáticos, é possível observar o sistema AB, composto por dois dubletos de constante de acoplamento 8,79 Hz, em que o H_A aparece em 7,85 ppm e o H_B aparece em 6,63 ppm. Os hidrogênios da metila aparecem como um singlete em 3,85 ppm. Embora a literatura relate o aparecimento de um singlete largo em torno de 4 ppm referente aos hidrogênios da amina (MADDANI; MOORTHY; PRABHU, 2010), este sinal não apareceu no espectro, como já observado em trabalhos anteriores (SELLARAJAH et al., 2004).

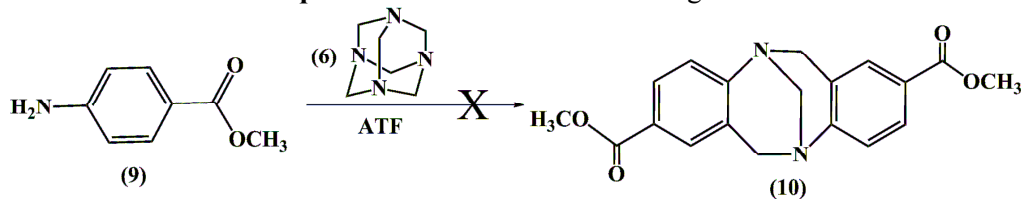
* A ressonância de Fermi resulta de uma separação de duas bandas vibracionais que possuem energia e simetria muito próximas. Estas são geralmente uma vibração fundamental e um *overtone* de outra vibração. As funções de onda destas duas vibrações ressonantes misturam-se de acordo com a aproximação do oscilador harmônico e o resultado é um deslocamento na frequência e uma variação na intensidade das bandas no espectro. Como resultado, duas bandas intensas são observadas ao invés de uma banda intensa e outra próxima e fraca. Não é possível determinar a contribuição de cada vibração para esta ressonância de Fermi, pois é o resultado de funções de onda que se misturam.

Figura 10 - Espectro de FTIR do 4-aminobenzoato de metila.**Figura 11** - Espectro de ¹H-RMN do 4-aminobenzoato de metila, em CDCl₃.

4.2.2 Síntese da base de Tröger 10

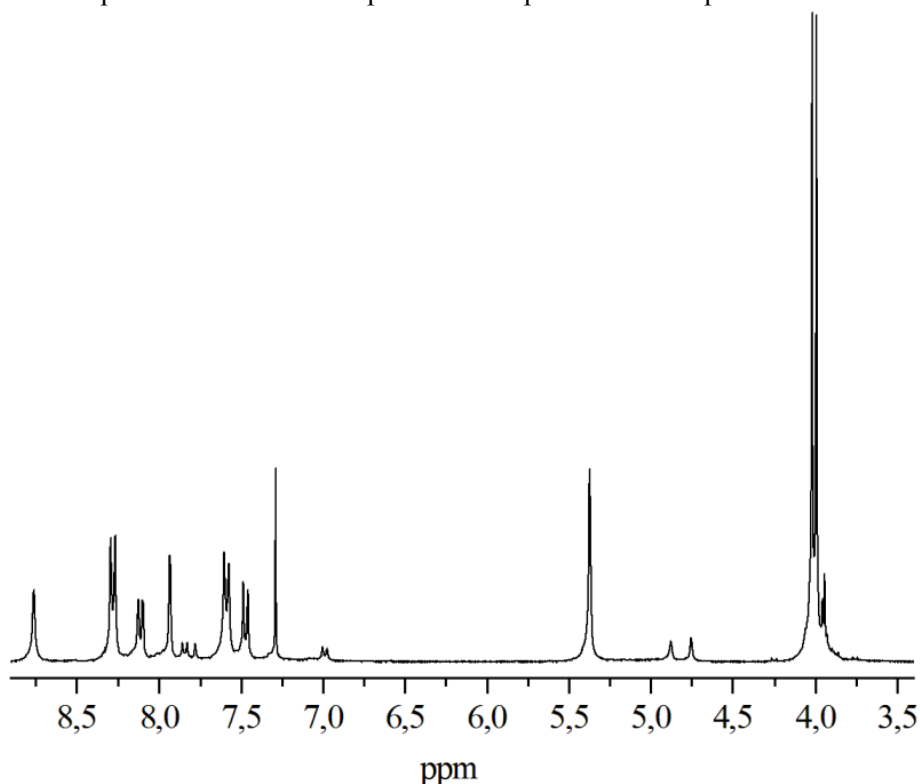
A partir da obtenção do composto **9**, foi realizada a reação de obtenção da base de Tröger esterificada (**10**) utilizando como fonte de grupos metileno a HMTA (**6**), em ácido trifluoroacético (Esquema 4). Os resultados espectroscópicos discutidos abaixo indicam que o produto desejado não foi obtido.

Esquema 4 - Síntese da base de Tröger **10**.



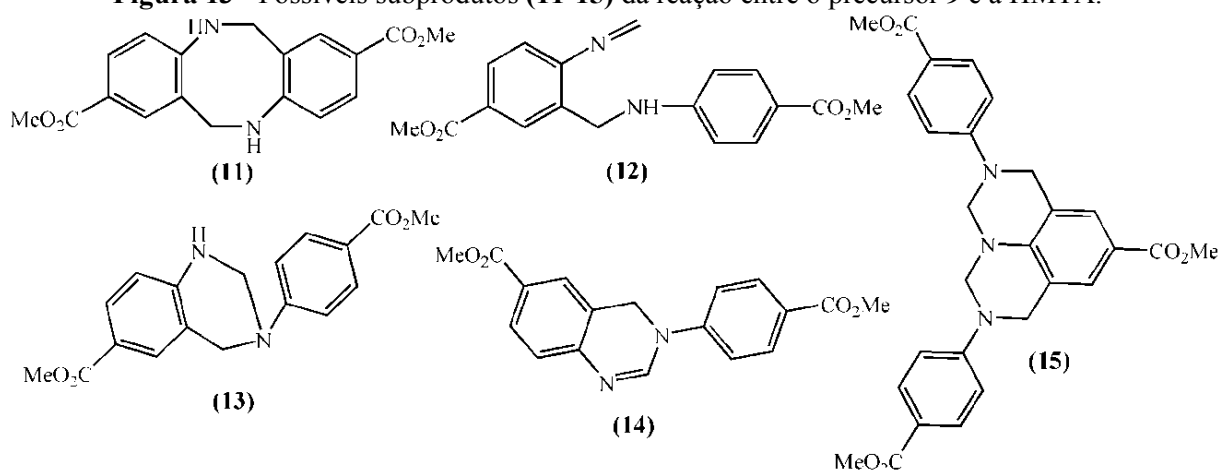
A primeira fração obtida a partir da cromatografia em coluna apresentou um ponto de fusão muito inferior ao ponto de fusão da base de Tröger **10** descrita na literatura (BHUIYAN et al., 2010) e foi posteriormente descartada. Uma segunda fração foi obtida e apresentou um ponto de fusão mais próximo do produto esperado. A Figura 12 apresenta o espectro de ^1H -RMN desta fração, em CDCl_3 . Cabe ressaltar que este espectro foi feito com a adição de uma gota de CF_3COOD para melhor solubilização do produto a ser analisado.

Figura 12 - Espectro de ^1H -RMN do produto com ponto de fusão próximo ao da literatura.



Em uma primeira análise do espectro obtido, observa-se que a ausência dos dois dubletos na região de 5-4 ppm revela que a molécula formada não é uma base de Tröger esperada. O aparecimento de dois singletos em 4,02 e 3,99 ppm correspondentes aos hidrogênios da metila ligada ao oxigênio do éster indica que estas não são equivalentes, e assim a molécula formada não é simétrica, o que também pode-se concluir a partir dos diversos sinais na região dos hidrogênios aromáticos. Com isso, podem-se propor alguns possíveis subprodutos (**11-15**) da reação (Figura 13).

Figura 13 - Possíveis subprodutos (**11-15**) da reação entre o precursor **9** e a HMTA.



Um possível sistema AB sugerido pelos dubletos em 8,28 e 7,59 ppm e um único singlete em 5,37 ppm observados no espectro da Figura 16 indicam provavelmente que a estrutura formada é o composto **14**, um derivado da 3,4-dihidroquinazolina, pois tem-se relatos da formação desse tipo de composto em reações de bases de Tröger. (BHUIYAN et al., 2010)

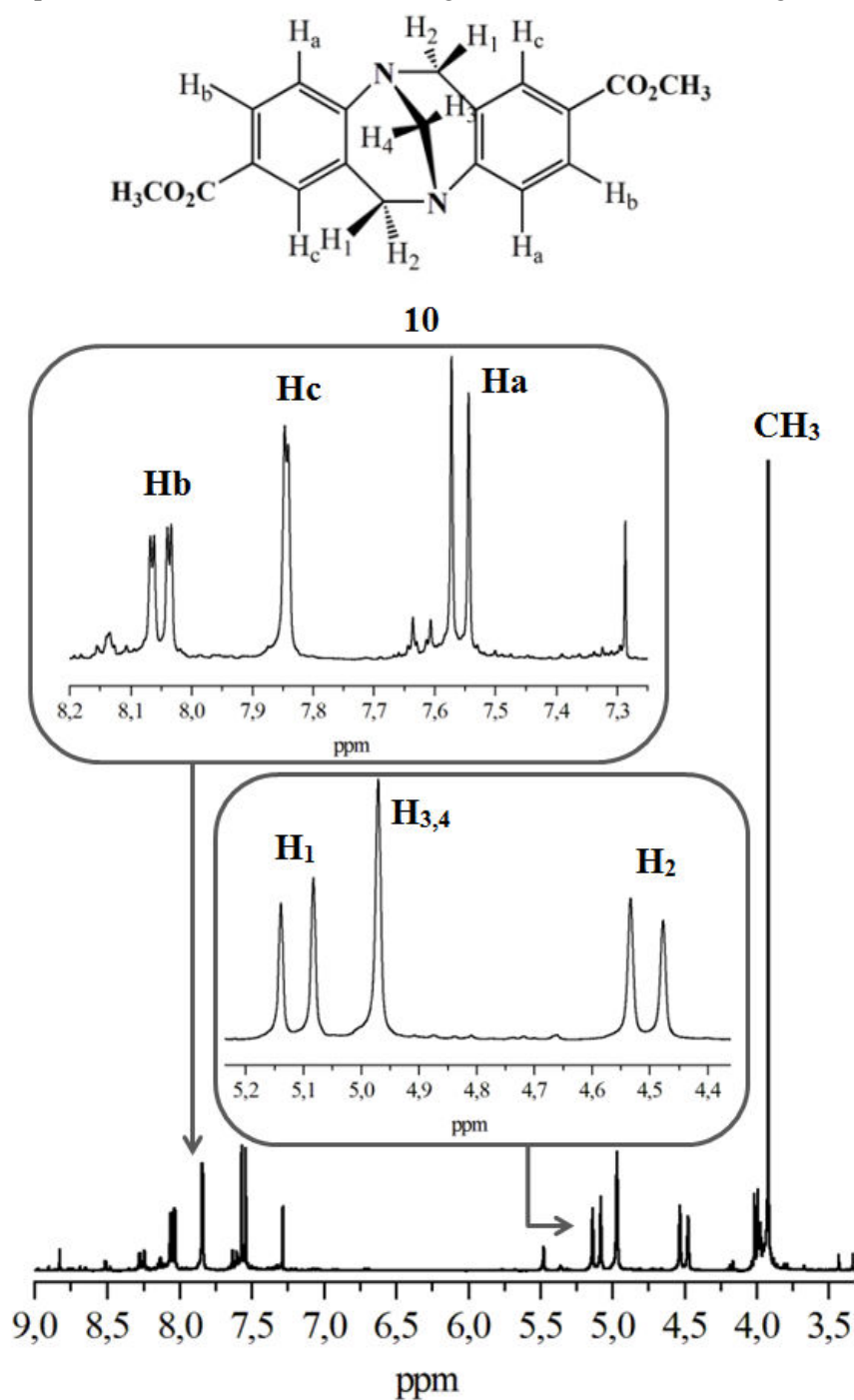
Para tentar contornar a formação deste subproduto a partir da utilização de HMTA como fonte de metileno, optou-se por realizar a reação em presença de *p*-formaldeído, tendo em vista que a literatura relata a síntese da base de Tröger **10** a partir deste reagente. Na tentativa de obtenção dessa molécula, foi feita uma reação entre o precursor **9** e o *p*-formaldeído, em ATF, conforme consta na literatura. (BHUIYAN et al., 2010)

Desta vez, a base de Tröger **10** foi formada e seu espectro de ^1H -RMN, com as ampliações das regiões de interesse, é apresentado na Figura 14, realizado em CDCl_3 com uma gota de CF_3COOD .

Os hidrogênios aromáticos da base de Tröger **10** aparecem como um dubleto de dubleto, em 8,05 ppm (H_b), com $J_{orto} = 8,5$ Hz e $J_{meta} = 1,76$ Hz; um dubleto em 7,84 ppm

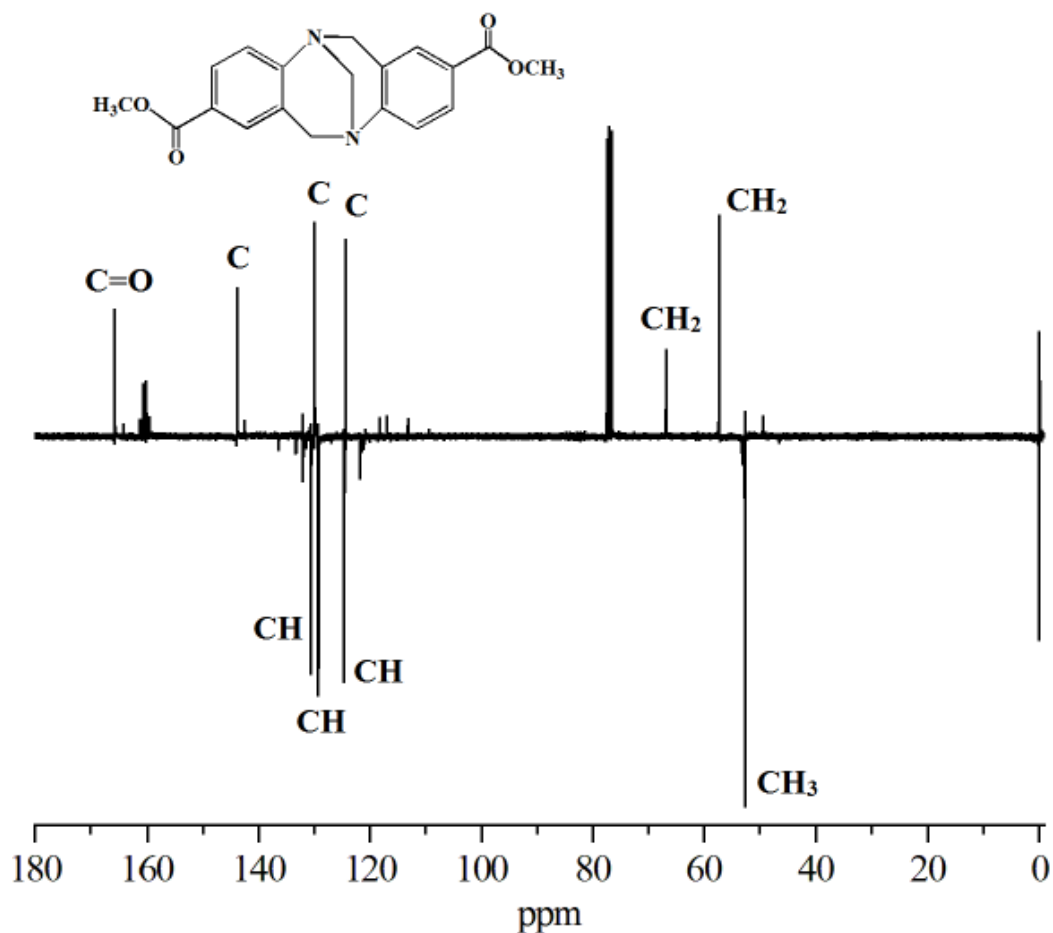
(H_c) com $J_{meta} = 1,76$ Hz e um dubleto em 7,56 ppm (H_a) com $J_{orto} = 8,5$ Hz. Os hidrogênios do esqueleto da base de Tröger aparecem como dois dubletos referentes aos hidrogênios diastereotópicos (H₁ e H₂), em 5,11 e 4,51 ppm, com $J = 16,99$ Hz. O singlete em 4,97 ppm corresponde aos hidrogênios da ponte metilênica (H₃ e H₄). As metilas do éster aparecem como um singlete em 3,92 ppm. É possível observar a presença do subproduto **14** na amostra pelos picos de menor intensidade.

Figura 14 - Espectro de ¹H-RMN da base de Tröger **10**, em CDCl₃ com uma gota de CF₃COOD.



A obtenção da base de Tröger **10** também pode ser confirmada pelo espectro de APT (Figura 15), em que o carbono da carbonila aparece em 165,7 ppm, os carbonos aromáticos aparecem na região de 144 a 124 ppm e os carbonos alifáticos aparecem entre 67 e 52 ppm.

Figura 15 - Espectro de APT da base de Tröger **10**.

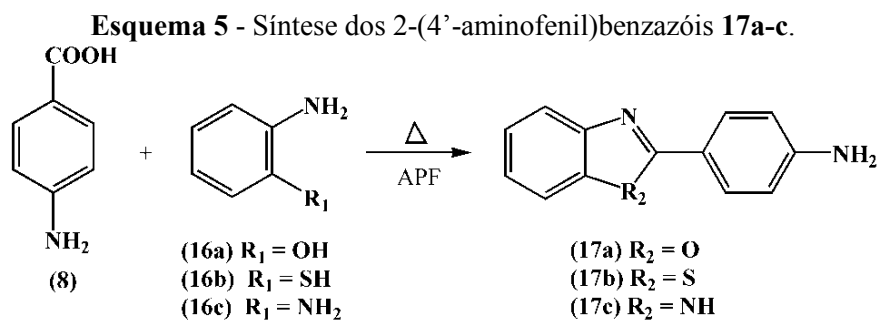


A base de Tröger **10** não foi formada quando se utilizou HMTA como fonte de metileno, mas sim quando esta fonte foi substituída por *p*-formaldeído. A Figura 16 apresenta o mecanismo proposto por Abella (2007) para a reação de uma amina aromática com o formaldeído. Comparando o mecanismo de formação da base de Tröger a partir da HMTA (Figura 7) e a partir do formaldeído (Figura 16), é possível observar que ambos são muito semelhantes e só diferem na espécie que é atacada pela amina. No primeiro caso, a amina ataca o carbono ligado a um nitrogênio, e no segundo caso, o carbono está ligado ao oxigênio. Sendo o oxigênio mais eletronegativo que o nitrogênio, o carbono ligado ao oxigênio é mais eletrofílico que o carbono ligado ao nitrogênio.

Como o substituinte do anel aromático é um éster, ou seja, um grupo retirador de elétrons, o anel encontra-se desativado e o par eletrônico do nitrogênio menos disponível para

4.3.1 Síntese dos precursores fluorescentes

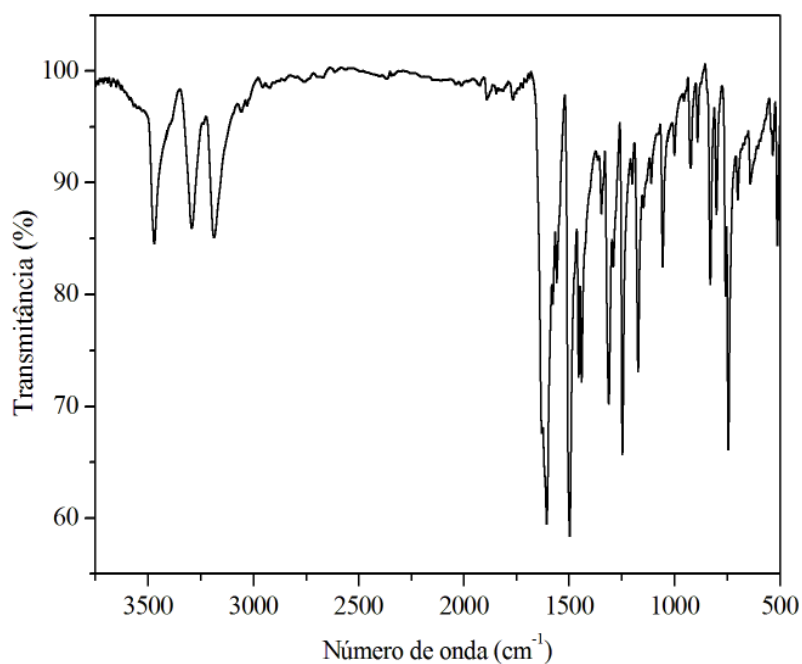
A reação entre o ácido 4-aminobenzóico (**8**) e anilinas *orto* substituídas (**16a-c**) em ácido polifosfórico (APF) leva à formação dos 2-(4'-aminofenil)benzazóis (**17a-c**) (Esquema 5). A síntese foi realizada conforme descrito na literatura (BARNI et al., 1983).



A síntese de compostos benzazólicos utilizando ácido polifosfórico é um método muito eficiente, porém o mecanismo da reação é complexo e ainda muito discutido. O ácido polifosfórico atua como solvente e catalisador da reação. A reação entre o ácido benzóico e o *o*-aminofenol em ácido polifosfórico foi estudada por So e Heeschen (SO; HEESCHEN, 1997) pela técnica de ressonância magnética nuclear.

Os espectros de FTIR e ^1H -RMN dos heterociclos benzazólicos são muito semelhantes, e as Figuras 17 e 18 apresentam os espectros do 2-(4'-aminofenil)benzoxazol (**17a**). Os espectros de FTIR e ^1H -RMN dos compostos 2-(4'-aminofenil)benzotiazol (**17b**) e 2-(4'-aminofenil)benzimidazol (**17c**) encontram-se no Apêndice (Figuras A3-6).

A Figura 17 apresenta o espectro de FTIR do composto **17a**, em KBr. A presença de amina primária é evidenciada pelas bandas características de estiramento N-H assimétrico, em 3469 cm^{-1} , e simétrico em 3292 cm^{-1} . A banda em 3190 cm^{-1} refere-se à banda de Fermi. Em 3059 cm^{-1} aparece uma banda de fraca intensidade referente ao estiramento C-H de aromático. A banda em 1606 cm^{-1} refere-se aos modos de deformação do anel aromático e a banda em 1496 cm^{-1} refere-se ao estiramento da ligação C=C de aromático.

Figura 17 - Espectro de FTIR do precursor oxazólico **17a**.

A Figura 18 apresenta o espectro de ^1H -RMN do composto **17a**, em CDCl_3 . Observa-se um singlete largo em 3,93 ppm referente aos hidrogênios da amina primária. A ampliação da região aromática é mostrada na Figura 19. Os hidrogênios do sistema AB aparecem como dois dubletos, em 7,98 ppm (H_A) e 6,68 ppm (H_B), com $J = 8,2$ Hz. Os hidrogênios do anel aromático (H_{1-4}) aparecem como multipletos em 7,66-7,60 ppm (H_4), 7,48-7,42 ppm (H_1) e 7,27-7,17 ppm ($\text{H}_{2,3}$).

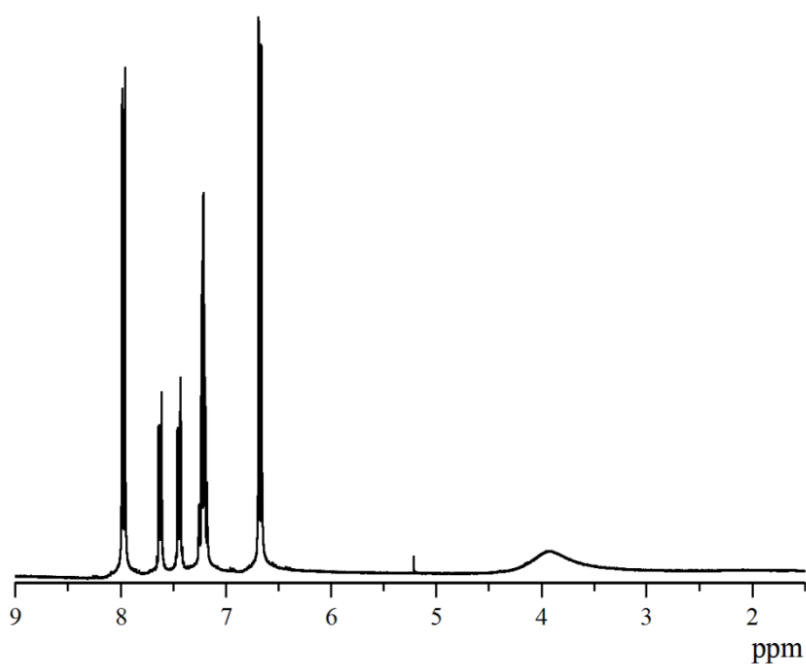
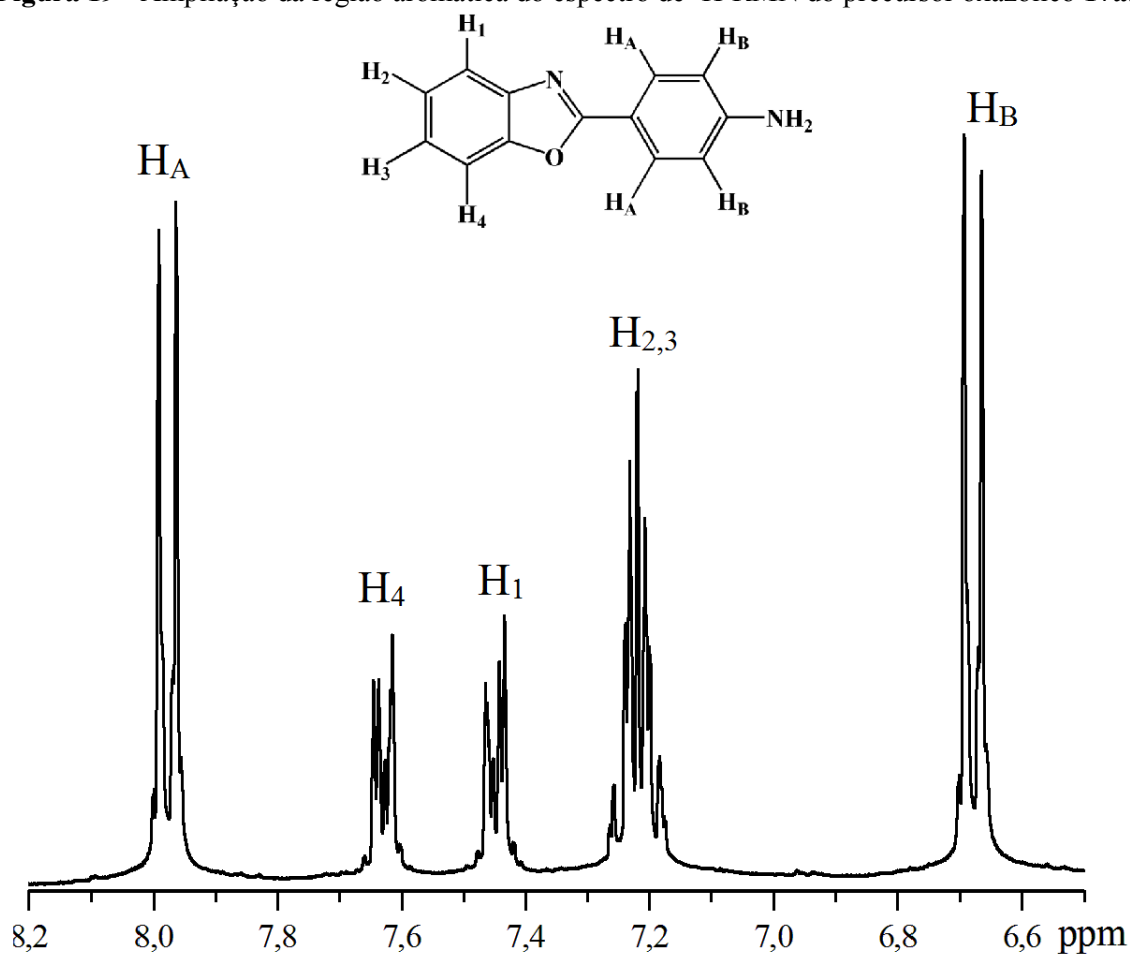
Figura 18 - Espectro de ^1H -RMN do precursor oxazólico **17a**, em CDCl_3 .

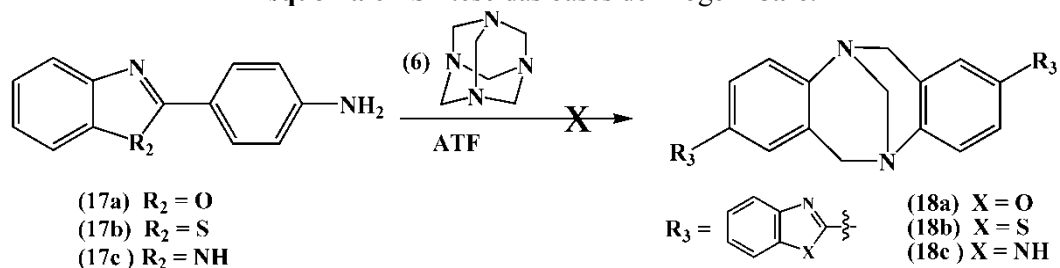
Figura 19 - Ampliação da região aromática do espectro de $^1\text{H-RMN}$ do precursor oxazólico **17a**.



4.3.2 Síntese de bases de Tröger fluorescentes a partir dos precursores **17a-c**

Foi feita a reação dos precursores **17a-c** com a HMTA (**6**) em ATF para a obtenção das bases de Tröger fluorescentes **18a-c** (Esquema 6).

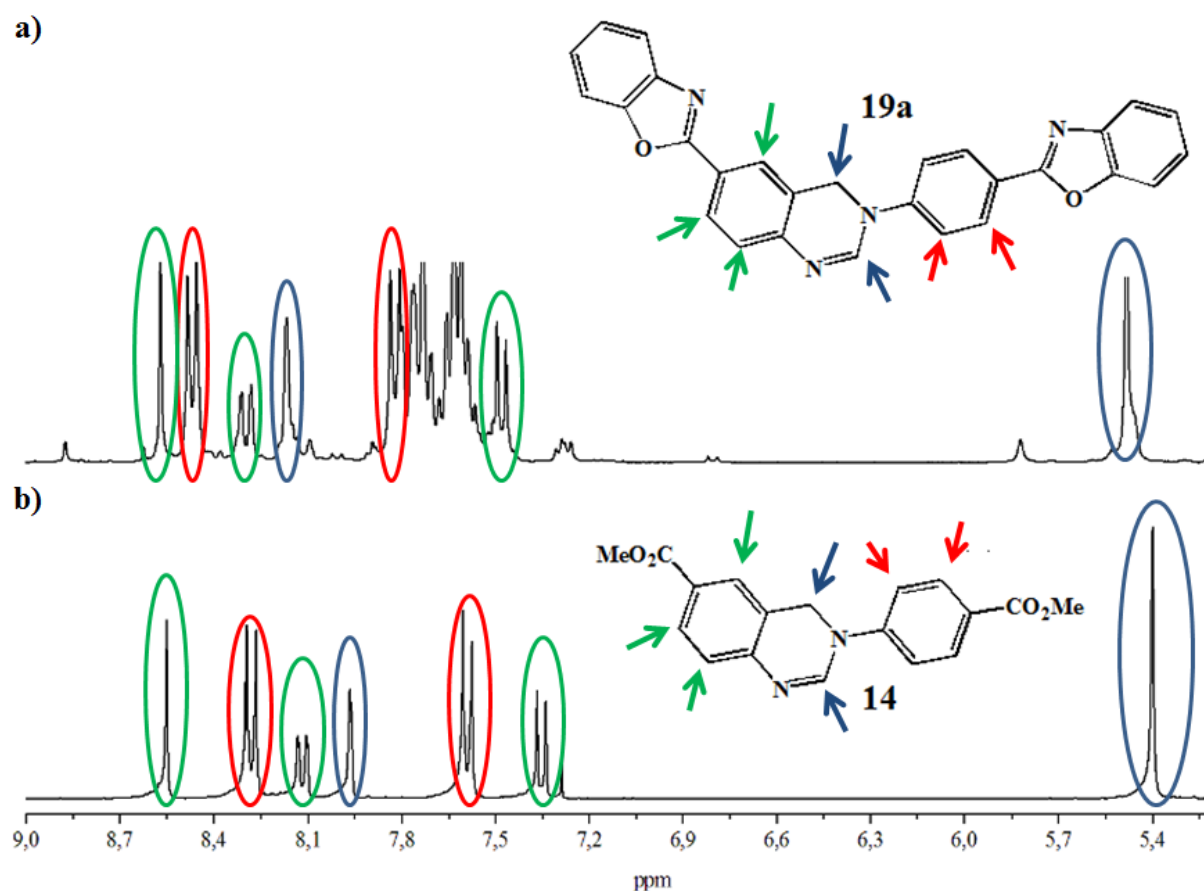
Esquema 6 - Síntese das bases de Tröger **18a-c**.



Os produtos brutos **18a-c** obtidos foram analisados por cromatografia em camada delgada (CCD), e foi revelada a presença do precursor **17a-c** correspondente em cada um deles. Para a base de Tröger **18a**, foram feitas diversas tentativas de purificação, como

cromatografia em coluna, recristalização e sublimação, mas não foi possível separar os produtos formados. A baixa solubilidade dos produtos em solventes orgânicos, inclusive a quente, dificultou as tentativas de purificação. Na cromatografia em coluna, era necessária uma quantidade muito grande de solvente para a obtenção de pouco produto. Em uma tentativa de purificação do composto **18a** por cromatografia em coluna utilizando acetato de etila/hexano (1:1) como eluente, foi obtida uma fração com uma fluorescência azul celeste. A Figura 20 apresenta uma comparação entre o espectro de ^1H -RMN, em CF_3COOD , desta fração fluorescente com o espectro da estrutura do derivado da 3,4-hidroquinazolina obtido a partir do metil 4-aminobenzoato (composto **14**), em CDCl_3 . É possível observar uma grande semelhança entre os picos da região aromática do composto fluorescente com os picos da molécula **14**. Assim, fica evidenciada a formação de outro derivado da 3,4-hidroquinazolina (**19a**) utilizando o precursor 2-(4'-aminofenil)benzoxazol (**17a**).

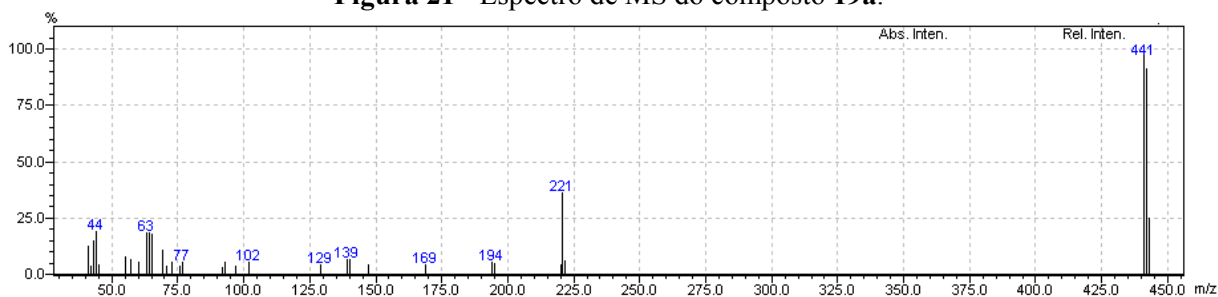
Figura 20 - Comparação entre os espectros de ^1H -RMN da molécula **19a** (a) e da molécula **14** (b).



Outra evidência que comprova a formação do composto **19a** e não da base de Tröger **18a** é a ausência do pico do íon molecular da base de Tröger na análise de Espectrometria de

Massas (MS), que corresponde a 456 (Figura 21). A massa do composto **19a** corresponde a 442 g/mol, e este pico pode ser observado no espectro.

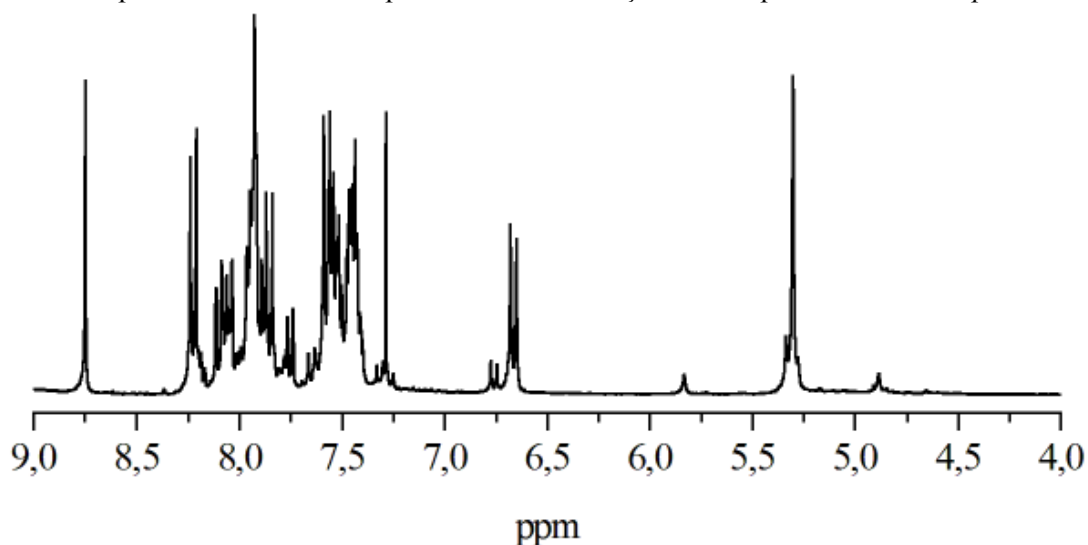
Figura 21 - Espectro de MS do composto **19a**.



Os produtos **18b-c** também se mostraram pouco solúveis em solventes orgânicos. As tentativas de purificação por cromatografia em coluna não foram bem sucedidas, pois não foi possível isolar os produtos formados. Para o produto **18b**, o espectro de ^1H -RMN da região aromática de uma fração fluorescente que saiu de uma coluna que tinha como eluente uma mistura de diclorometano e acetona também evidencia a possível formação de um derivado da 3,4-dihidroquinazolina (Apêndice, Figura A7). Como não foi possível detectar a formação de bases de Tröger a partir dos precursores **17a-c** utilizando HMTA como fonte de metileno, foi feita uma tentativa de substituir a fonte de metileno por *p*-formaldeído, já que este método havia funcionado para a base de Tröger **10**.

A partir da reação do precursor **17b** com o *p*-formaldeído em ATF, obteve-se o espectro de ^1H -RMN do produto bruto, em CDCl_3 com uma gota de CF_3COOD (Figura 22). Porém, a ausência dos picos característicos de base de Tröger na região entre 4 e 5 ppm comprovam que também não houve formação de base de Tröger para esta metodologia, mas sim de um derivado da 3,4-dihidroquinazolina.

Figura 22 - Espectro de ^1H -RMN do produto bruto da reação entre o precursor **17b** e o *p*-formaldeído.



Como as bases de Tröger **18a-c** não foram obtidas, é possível concluir que o anel benzazólico possui um efeito retirador de elétrons significativo, inibindo a formação do esqueleto da base de Tröger. Uma alternativa para obtenção de bases de Tröger a partir de heterociclos benzazólicos seria a inserção de grupos ativadores fortes no anel aromático da amina, como já reportado na literatura (ABELLA; RODEMBUSCH; STEFANI, 2004).

4.4 ESTUDO FOTOFÍSICO

4.4.1 Base de Tröger 7

As Figuras 23 e 24 apresentam o estudo fotofísico do composto **7** em cinco solventes orgânicos, a saber: 1,4-dioxano, acetato de etila, diclorometano, etanol e acetonitrila, apresentados em ordem crescente de constante dielétrica. Os dados deste estudo estão apresentados na Tabela 1. Na Figura 23 está apresentado o espectro normalizado de absorção da molécula no UV-Vis em solução, e a partir deste é possível observar que não houve uma variação da localização dos máximos de absorção ($\lambda_{\text{max abs}}$) com a polaridade do solvente (~292 nm). Para esta conclusão, excluiu-se a contribuição do etanol, pois este pode apresentar interações específicas com o fluoróforo através de ligações de hidrogênio (LAKOWICZ, 2006).

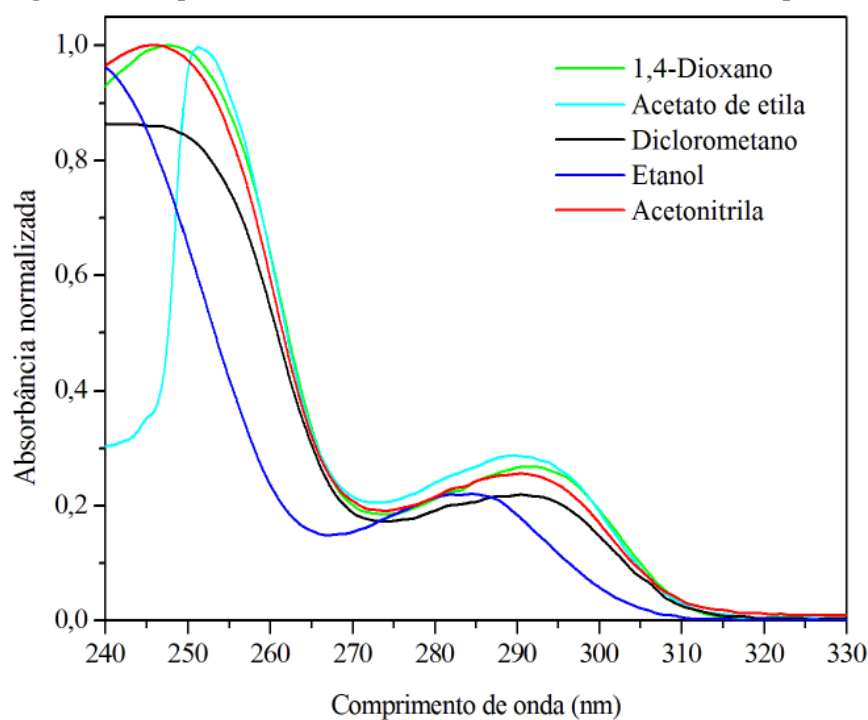
Tabela 1- Dados do estudo fotofísico do composto 7.

Solvente	λ_{\max} abs (nm)	ϵ_{\max} ^a (M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{\max} em (nm)	$\Delta\lambda_{ST}$ (nm)	Φ_{FX} ^b
1,4-Dioxano	291	2500	344	53	0,06
Acetato de etila	292	2300	345	53	0,10
Diclorometano	292	1550	347	55	0,08
Etanol	283	1700	354	71	0,13
Acetonitrila	291	2050	353	62	0,05

a. Concentrações na ordem de 10⁻⁵ M.

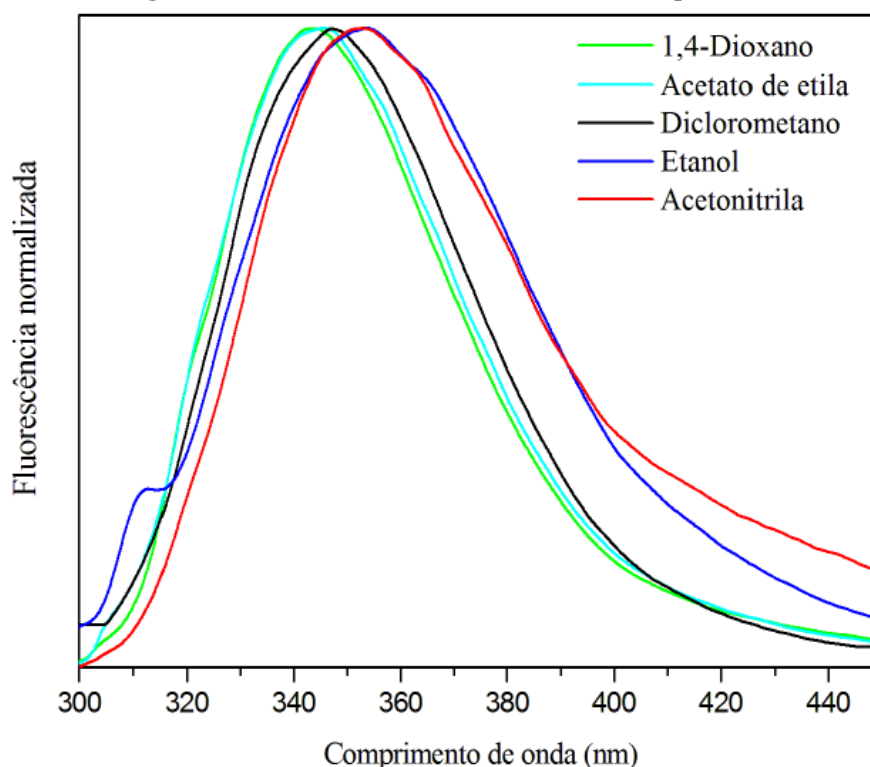
b. Padrão naftaleno em ciclohexano (Φ_{F0} 0,23 para excitação em 270 nm). (SUZUKI et al., 2009)

Figura 23 - Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do composto 7.



O espectro de emissão de fluorescência é apresentado na Figura 24. Diferentemente do espectro de absorção no UV-Vis, o composto 7 apresentou para o espectro de emissão de fluorescência um leve deslocamento batocrômico com o aumento da constante dielétrica do solvente, indicando que esta molécula é mais polar no estado excitado devido à melhor interação com os solventes polares. Os comprimentos de onda do máximo de emissão (λ_{\max} em) estavam na região do ultravioleta (344-354 nm)

Figura 24 - Fluorescência normalizada do composto **7**.



Os valores de ϵ estão de acordo com transições do tipo π - π^* esperadas para este tipo de composto. Os baixos valores de deslocamento de Stokes encontrados indicam que a molécula no estado excitado é muito semelhante à molécula no estado fundamental, não sofrendo alterações em sua estrutura eletrônica e nem rearranjos moleculares. Embora a estrutura rígida da molécula favoreceria a perda de energia por processos radiativos, significando um rendimento quântico elevado, os valores dos rendimentos quânticos encontrados são relativamente baixos em comparação com outras estruturas rígidas (BROUWER, A. M., 2011), indicando que a molécula, mesmo rígida, está desativando o estado excitado por processos não-radiativos. (LAKOWICZ, 2006)

4.4.2 Base de Tröger **10**

Os dados do estudo fotofísico realizado para a base de Tröger **10** encontram-se na Tabela 2. O estudo foi realizado em cinco solventes orgânicos, a saber: 1,4-dioxano, acetato de etila, diclorometano, etanol e acetonitrila, apresentados em ordem crescente de constante dielétrica. As Figuras 25 e 26 apresentam os espectros de absorção no UV-Vis e emissão de fluorescência normalizados do composto **10**.

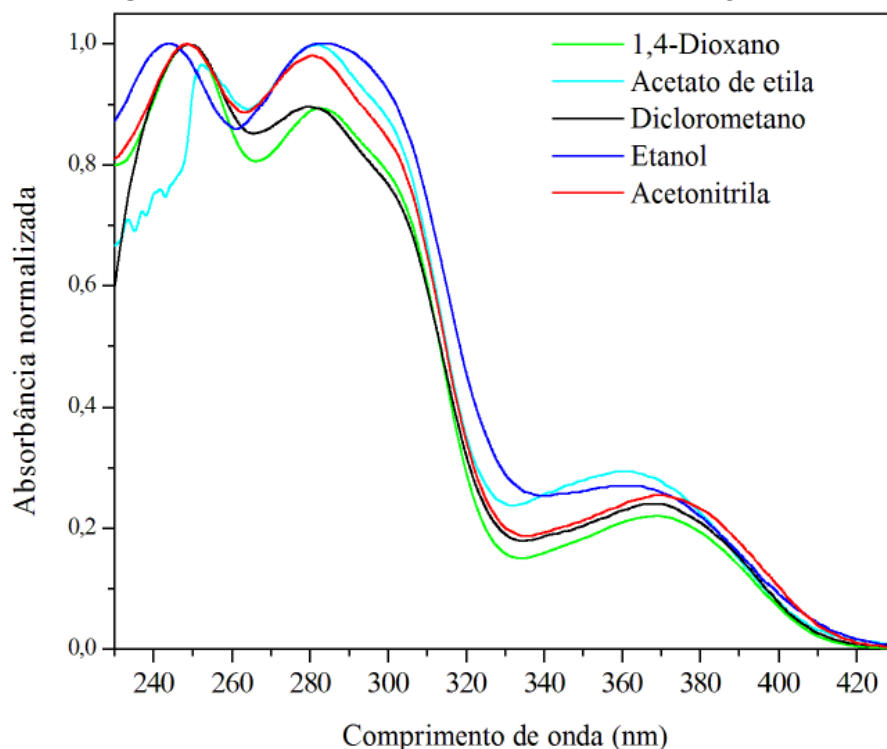
Tabela 2 - Dados do estudo fotofísico da base de Tröger 10.

Solvente	λ_{\max} abs (nm)	ϵ_{\max} ^a (M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{\max} em (nm)	$\Delta\lambda_{ST}$ (nm)	Φ_{FX} ^b
1,4-Dioxano	370	3576	435	65	0,003
Acetato de etila	360	3274	440	80	0,005
Diclorometano	368	4515	438	70	0,005
Etanol	362	5978	478	116	0,020
Acetonitrila	370	3473	449	79	0,015

a. Concentrações na ordem de 10⁻⁵ M.

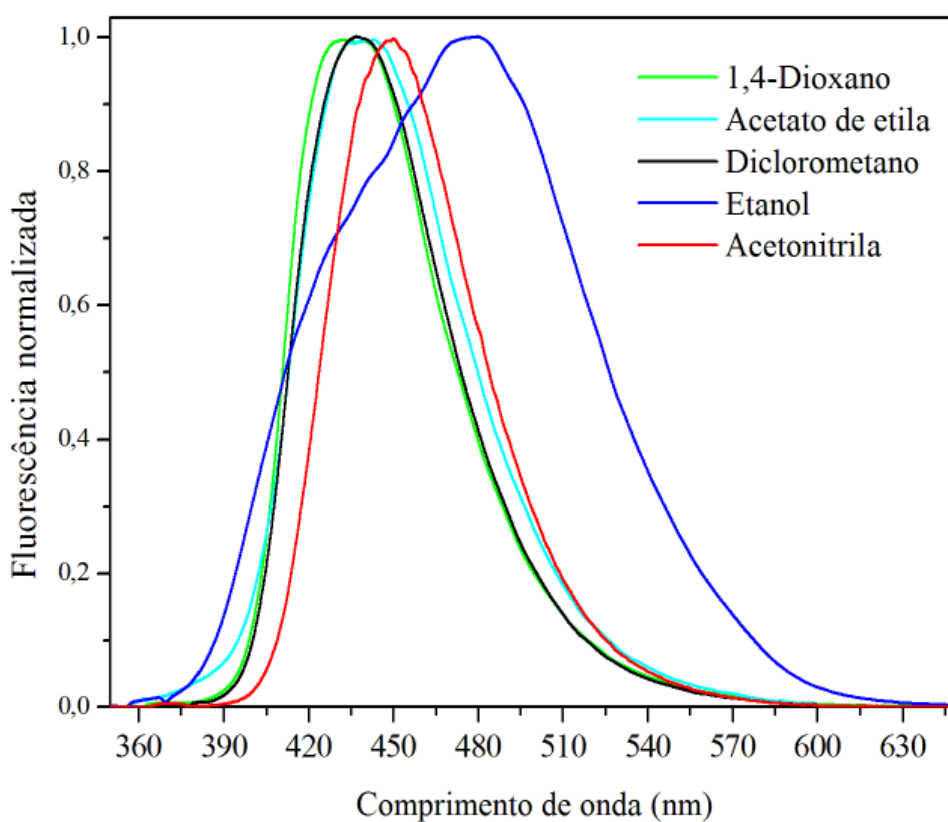
b. Padrão sulfato de quinina em ácido sulfúrico 0,5M (Φ_{F0} 0,51 para excitação em 337 nm). (CHEKALYUK et al., 1982)

A partir do espectro de absorção no UV-Vis normalizado (Figura 25), é possível observar que a constante dielétrica do solvente não influencia a absorção da molécula, pois o comprimento de onda do máximo de absorção para 1,4-dioxano (menos polar) e acetonitrila (mais polar) não apresenta variação significativa (~370 nm). Os valores de ϵ encontrados estão de acordo com as transições do tipo $\pi-\pi^*$.

Figura 25 - Absorbância normalizada da base de Tröger 10.

Já para o espectro de emissão de fluorescência (Figura 26), é possível observar a influência do solvente através do deslocamento batocrômico do comprimento de onda do máximo de emissão, indicando que a molécula apresenta um maior momento de dipolo no estado excitado. Este fato pode ser observado também pela forte interação da molécula no estado excitado com o etanol, que faz com que a molécula seja fluorescente na região do verde (acima de 500 nm). A fluorescência da molécula nos diferentes solventes pode ser observada na Figura 27.

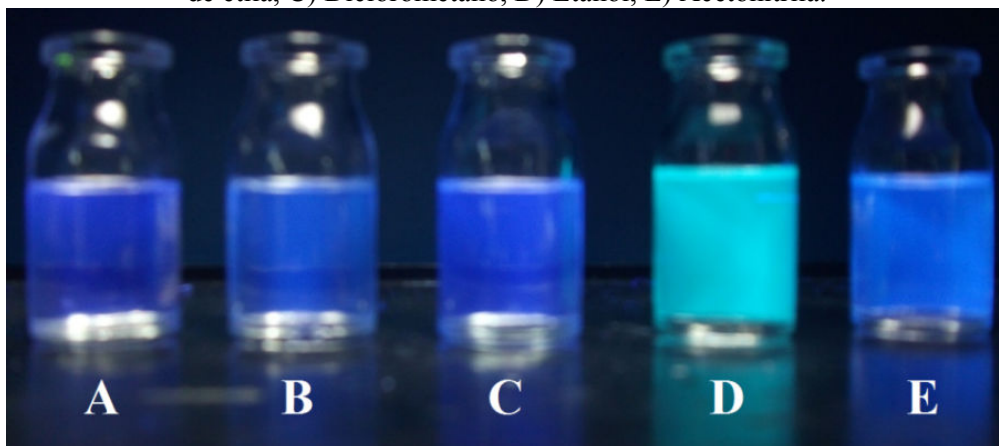
Figura 26 - Emissão de fluorescência normalizada para a base de Tröger **10**.



Comparando-se a base de Tröger **7** com a base de Tröger **10**, observa-se que a adição de um grupo cromóforo (éster) afetou significativamente o comportamento fotofísico do composto (absorção e emissão de fluorescência). A molécula que antes emitia na região do ultravioleta (**7**) passou a emitir na região do azul-verde (**10**) (Figura 27), permitindo assim que a base de Tröger **10** tenha potencial aplicação na área do reconhecimento molecular e intercalação com o DNA, podendo ser identificada sob radiação UV. Como observado no composto **7**, o composto **10** também apresenta valores baixos para os rendimentos quânticos de fluorescência. Entretanto, neste caso os resultados são menores provavelmente devido à

presença de um grupo cromóforo contendo carbonila, o que poderia resultar em população do estado triplete no estado excitado via cruzamentos inter-sistemas com posterior desativação via emissão de fosforescência. (LAKOWICZ, 2006)

Figura 27 - Base de Tröger **10** sob radiação UV (365 nm) nos solventes: A) 1,4-dioxano, B) Acetato de etila, C) Diclorometano, D) Etanol, E) Acetonitrila.



A partir da observação da forte influência do etanol na localização do máximo de fluorescência da molécula, decidiu-se estudar a sensibilidade da molécula a esse solvente. As Figuras 28 e 29 apresentam, respectivamente, os espectros de emissão de fluorescência da molécula **10** com a adição de alíquotas de etanol a uma solução deste composto em 1,4-dioxano [10^{-4} M] e acetonitrila [10^{-5} M]. Pode-se observar que os espectros de emissão apresentam a tendência do deslocamento do comprimento de onda do máximo de emissão para maiores valores, além de um efeito hipercrômico em 1,4-dioxano, com a adição de etanol.

Figura 28 - Emissão de fluorescência do composto **10** com a adição de etanol a uma solução de 1,4-dioxano. A figura inserida mostra a tendência do aumento do máximo de emissão com a adição de etanol.

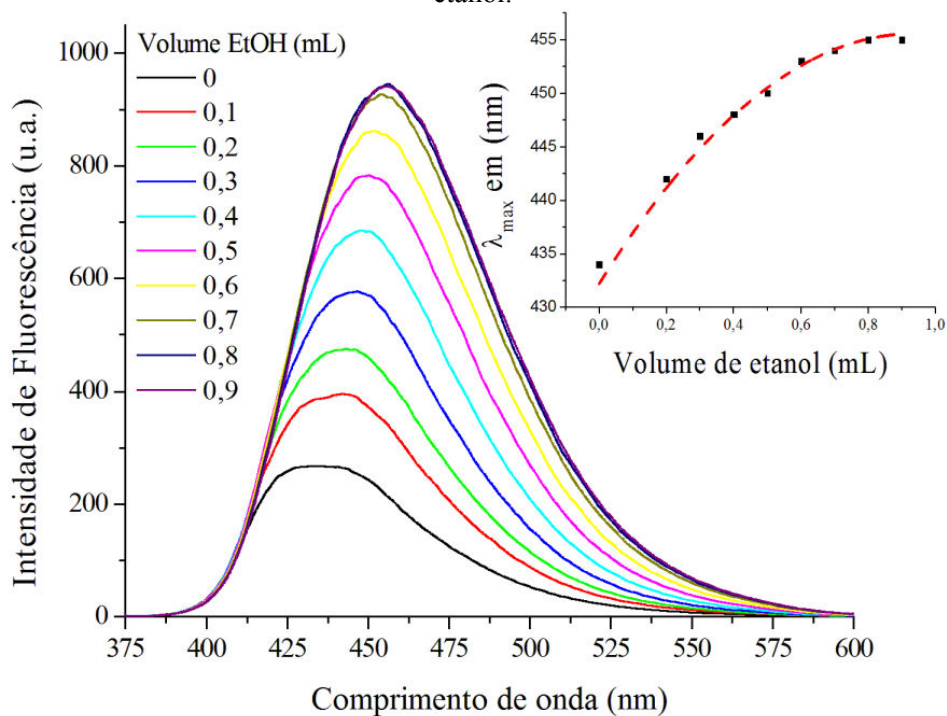
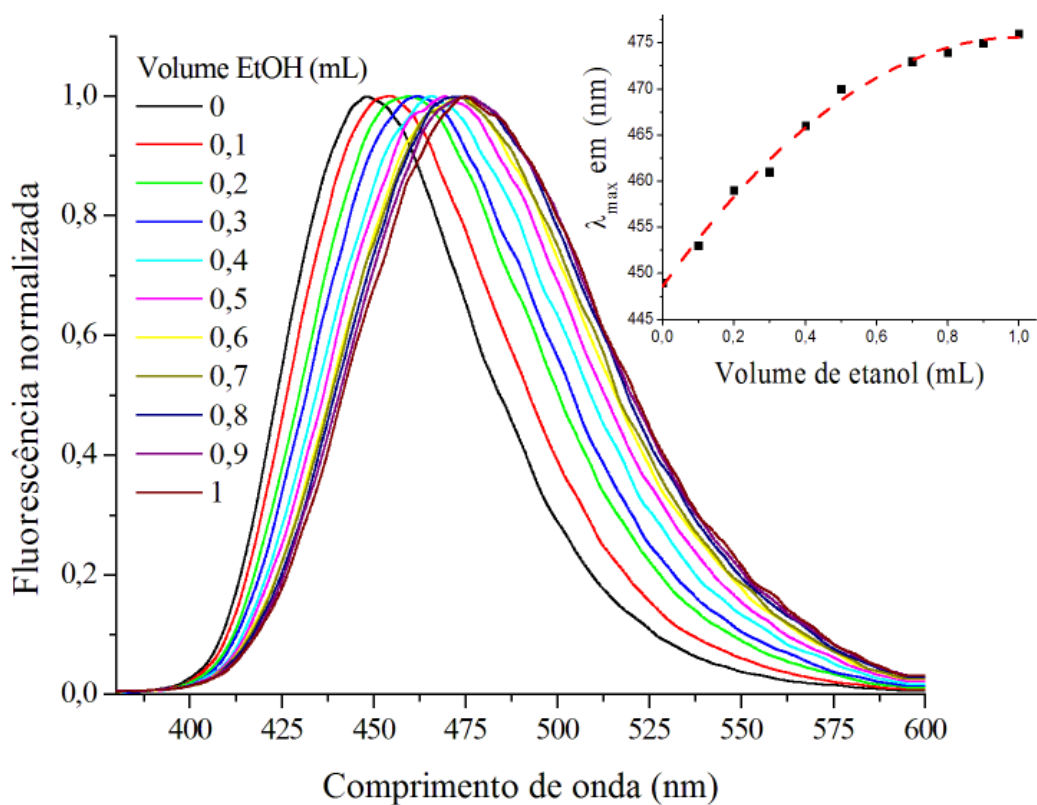


Figura 29 - Emissão de fluorescência do composto **10** com a adição de etanol a uma solução de acetonitrila. A figura inserida mostra a tendência do aumento do máximo de emissão com a adição de etanol.



Nas duas figuras é possível observar o deslocamento do comprimento de onda do máximo de emissão com a adição de etanol. Para o 1,4-dioxano (Figura 28), esta variação foi de 21 nm (434-455 nm), e para acetonitrila (Figura 29), de 27 nm (449-476 nm). Para os dois solventes, o início de um patamar perto de 1 mL de etanol adicionado evidencia uma certa tendência de estabilização deste deslocamento. A adição das mesmas quantidades somente do solvente da solução inicial na cubeta não causou alterações no comprimento de onda de emissão para os dois solventes testados, mostrando que a molécula é sensível ao etanol, e a variação do comprimento de onda não depende da concentração da solução.

4.4.3 Precursores benzazólicos 17a-c

A Figura 30 apresenta os espectros de absorção no UV-Vis e emissão de fluorescência normalizados dos precursores benzazólicos sintetizados (**17a-c**) em três solventes: diclorometano, etanol e acetonitrila, apresentados em ordem crescente de constante dielétrica. As Tabelas 3-5 apresentam os dados do estudo fotofísico realizado para estes compostos.

Figura 30 - Espectros de absorção no UV-Vis (esquerda) e emissão de fluorescência (direita) normalizados dos compostos **17a-c**.

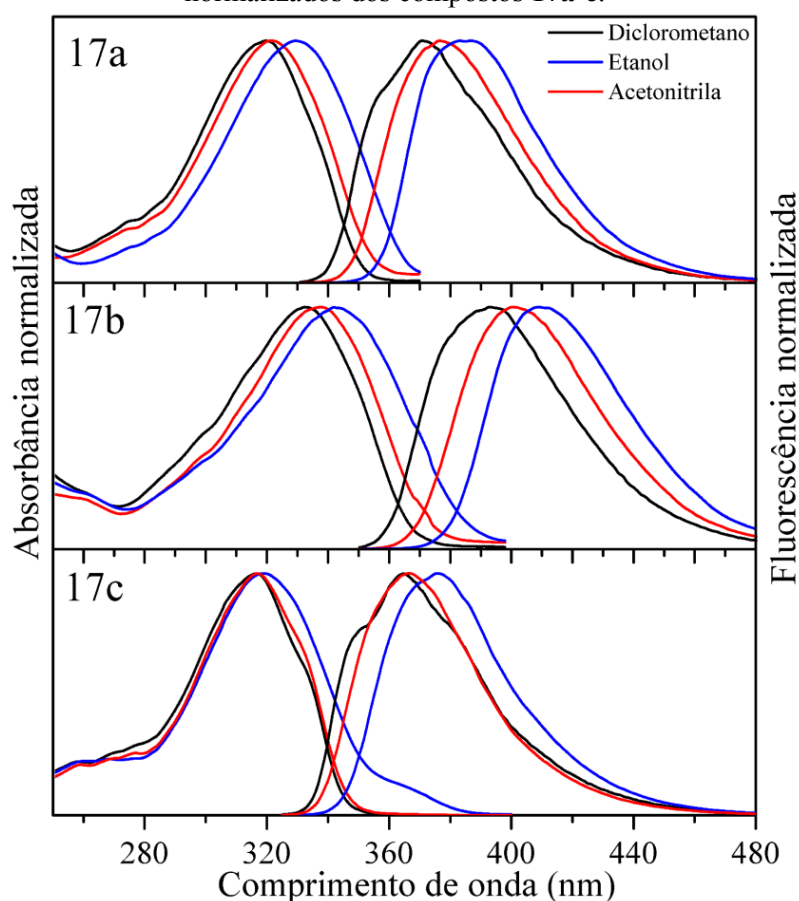


Tabela 3 - Dados do estudo fotofísico do derivado oxazólico **17a**.

Solvente	λ_{\max} abs (nm)	ϵ_{\max} ^a (M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{\max} em (nm)	$\Delta\lambda_{ST}$ (nm)	Φ_{FX} ^b
Diclorometano	319	29590	371	52	0,58
Etanol	330	5581	385	55	0,48
Acetonitrila	321	31581	376	55	0,51

a. Concentrações na ordem de 10⁻⁵ M (diclorometano e acetonitrila) e 10⁻⁴ M (etanol).

b. Padrão sulfato de quinina em ácido sulfúrico 0,5M (Φ_{F0} 0,51 com excitação em 337 nm). (CHEKALYUK et al., 1982)

Tabela 4 - Dados do estudo fotofísico do derivado tiazólico **17b**.

Solvente	λ_{\max} abs (nm)	ϵ_{\max} ^a (M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{\max} em (nm)	$\Delta\lambda_{ST}$ (nm)	Φ_{FX} ^b
Diclorometano	333	7719	393	60	0,50
Etanol	343	3752	410	67	0,47
Acetonitrila	338	27877	401	63	0,40

a. Concentrações na ordem de 10⁻⁵ M (diclorometano e acetonitrila) e 10⁻⁴ M (etanol).

b. Padrão sulfato de quinina em ácido sulfúrico 0,5M (Φ_{F0} 0,51 com excitação em 337 nm). (CHEKALYUK et al., 1982)

Tabela 5 - Dados do estudo fotofísico do derivado imidazólico **17c**.

Solvente	λ_{\max} abs (nm)	ϵ_{\max} ^a (M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{\max} em (nm)	$\Delta\lambda_{ST}$ (nm)	Φ_{FX} ^b
Diclorometano	317	41238	365	48	0,62
Etanol	319	29571	376	57	0,78
Acetonitrila	317	31541	366	49	0,73

a. Concentrações na ordem de 10⁻⁵ M.

b. Padrão sulfato de quinina em ácido sulfúrico 0,5M (Φ_{F0} 0,51 com excitação em 337 nm). (CHEKALYUK et al., 1982)

No espectro de absorção, observa-se um pequeno deslocamento batocrômico com o aumento da constante dielétrica do solvente para as moléculas **17a-b** em relação ao diclorometano e acetonitrila (2 nm para **17a** e 5 nm para **17b**). O etanol, por ser um solvente prótico, está estabilizando as moléculas através de ligações de hidrogênio, fazendo com que

estas absorvam em comprimentos de onda maiores. A molécula **17c** não apresentou grandes mudanças no comprimento de onda do máximo de absorção com a variação dos solventes.

Para o espectro de emissão de fluorescência, as moléculas **17a-b** apresentaram um deslocamento batocrômico levemente maior com o aumento da constante dielétrica dos solventes em relação ao diclorometano e acetonitrila (5 nm para **17a** e 8 nm para **17b**) do que o espectro de absorção. Isso poderia indicar que essas moléculas podem ser um pouco mais polares no estado excitado. Como nos espectros de absorção, os espectros de emissão também apresentaram um deslocamento batocrômico maior para o etanol, sendo agora este fenômeno evidente também para a molécula **17c**. As três moléculas apresentaram emissão de fluorescência na região do violeta ao azul. Observa-se que o derivado tiazólico **17b** apresentou absorção e emissão em comprimentos de onda maiores do que o derivado oxazólico **17a** e imidazólico **17c**, tendo em vista que o átomo de enxofre permite uma maior deslocalização eletrônica que o átomo de oxigênio (RODEMBUSCH, et al., 2007). Os valores de ϵ encontrados para as três moléculas estão de acordo com transições do tipo $\pi-\pi^*$. Os baixos valores de deslocamento de Stokes indicam que a molécula não sofre alterações em sua estrutura no estado excitado. Os rendimentos quânticos das moléculas são relativamente altos.

5. CONCLUSÕES

Foram sintetizadas duas bases de Tröger a partir de aminas primárias em ácido trifluoroacético, em que se utilizou HMTA como fonte de metileno na primeira e *p*-formaldeído na segunda. Foi comprovado que a presença de um substituinte retirador de elétrons no anel aromático do precursor afeta consideravelmente o avanço da reação, pois seu efeito desativador inibe o ataque nucleofílico da amina, causando baixos rendimentos. A fonte de metileno utilizada influencia na reação, onde o *p*-formaldeído mostrou-se ser a melhor fonte de metileno para a síntese da base de Tröger **10**, que possuía um grupamento éster como substituinte, pois a presença de um carbono mais eletrofílico permitiu a formação da molécula, o que não ocorreu com a HMTA. As bases de Tröger obtidas foram caracterizadas por RMN e IV.

Foram sintetizados heterociclos benzazólicos fluorescentes a partir de um ácido carboxílico e aminas *orto* substituídas, em ácido polifosfórico. Esses heterociclos foram utilizados como precursores para a síntese de novas bases de Tröger fluorescentes, porém não houve formação das moléculas desejadas, possivelmente devido ao efeito retirador de elétrons do anel benzazólico. Os produtos obtidos se mostraram pouco solúveis em solventes orgânicos e de difícil purificação.

Através das técnicas de ¹H-RMN e Espectrometria de massas foi identificada a formação de derivados da 3,4-dihidroquinazolina nas reações de síntese das bases de Tröger **10** e **18a-c**.

Foi feito o estudo fotofísico das bases de Tröger sintetizadas e dos heterociclos benzazólicos. Todas as moléculas apresentaram valores de ϵ de acordo com as transições do tipo $\pi-\pi^*$.

A substituição das metilas por um grupamento éster nas bases de Tröger causou grandes diferenças na absorção e emissão de fluorescência. A base de Tröger **7**, que possui metilas, emite no ultravioleta. Já a base de Tröger **10**, que possui um éster, emite na região do azul-verde. Porém, as duas moléculas apresentaram rendimentos quânticos baixos. As duas moléculas apresentaram um leve deslocamento batocrômico na emissão de fluorescência, porém a molécula **10** mostrou-se muito sensível ao etanol.

Os heterociclos benzazólicos emitem fluorescência na região do violeta-azul, e pode-se destacar o alto rendimento quântico que essas moléculas apresentaram.

6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

6.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Os reagentes utilizados neste trabalho foram: ácido 4-aminobenzóico, ácido polifosfórico, 2-aminotiofenol, *p*-formaldeído, *p*-toluidina (Sigma-Aldrich), ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, bicarbonato de sódio (Vetec), 2-aminofenol, hidróxido de sódio (Merck), *o*-fenilenodiamina (Acros Organics), hexametenotetramina (Synth), hidróxido de amônio (Nuclear). Os solventes utilizados foram: acetato de etila, acetonitrila, diclorometano, 1,4-dioxano, álcool etílico, álcool metílico, hexano e água deionizada. Silicagel 60 (Merck) e alumina básica (Sigma-Aldrich) foram utilizadas como fase estacionária para cromatografia em coluna.

As análises deste trabalho foram realizadas no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Os equipamentos utilizados foram:

- a) Ressonância magnética nuclear: As análises de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN foram realizadas no espectrômetro Varian Inova. Os espectros de hidrogênio foram obtidos a 300 MHz e os espectros de carbono a 75,5 MHz. Foram utilizados tubos de 5 mm de diâmetro interno. Os solventes utilizados foram DMSO- d_6 , CDCl_3 e $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$.
- b) Absorção no infravermelho: Espectrofotômetro no Infravermelho (FTIR) Varian-640 IR, em pastilhas de KBr.
- c) Ponto de fusão: Ponto de fusão a seco Q340S - Quimis. Os valores não estão corrigidos.
- d) Absorção no UV-Vis em solução: Espectrofotômetro Shimadzu UV-2450.
- f) Emissão de fluorescência: Espectrofluorímetro Shimadzu RF-5301 PC. Todas as análises de emissão de fluorescência foram realizadas em solução, e o comprimento de onda do máximo de absorção foi utilizado como comprimento de onda de excitação para as medidas de fluorescência.
- g) Espectrometria de massas: Cromatógrafo a Gás acoplado a Espectrometria de Massa GC-2010 – Shimadzu. Análise realizada por inserção direta.

6.2 SÍNTESE DA BASE DE TRÖGER 7

Em um balão bitubulado adaptado a uma linha de vácuo-argônio foram adicionados *p*-toluidina (9,35 mmol), HMTA (9,35 mmol) e ácido trifluoroacético (20 mL). A reação foi mantida em agitação por 90 minutos, à temperatura ambiente e atmosfera inerte. O ácido foi removido sob vácuo e aquecimento. Foram adicionados 20 mL de água e a solução foi basificada até pH 8 com NH₄OH. Foram feitas extrações com diclorometano (3x20 mL) e a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando acetato de etila/hexano (1:9) como eluente e alumina básica como fase estacionária. O produto foi obtido como um sólido branco.

Rendimento de 55%. Ponto de fusão: 132-135°C (Lit: (SPIELMAN, 1935) 135-136°C). IV (KBr, cm⁻¹): 2990, 2947, 2885 e 2837 (ν_{as} e ν_s de CH alifático), 1491 (ν_{arom} C-C). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,04 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_a), 6,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_b), 6,72 (s, 2H, H_c), 4,56 (d, *J* = 16,7 Hz, 2H, H₁), 4,22 (s, 2H, H₃ e H₄), 4,02 (d, *J* = 16,7 Hz, 2H, H₂), 2,12 (s, 6H, CH₃).

6.3 SÍNTESE DO METIL 4-AMINO BENZOATO (9)

Em um balão monotubulado adaptado a um condensador, dissolveu-se o ácido 4-aminobenzóico (14,58 mmol) em metanol (30 mL) com posterior adição de ácido sulfúrico concentrado (1,4 mL) foram adicionados lentamente. A mistura foi aquecida e mantida em refluxo por 34 horas. O metanol foi evaporado em evaporador rotatório. Foram adicionados 10 mL de água e o pH foi ajustado a 3 utilizando uma solução de NaOH 2M. O precipitado formado foi filtrado e lavado com água. O produto foi obtido como um sólido rosado.

Rendimento: 85%. IV (KBr, cm⁻¹): 3420 (ν_{as} NH₂), 3351 (ν_s NH₂), 3227 (Banda de Fermi), 2975 e 2938 (ν_{as} e ν_s de CH alifático), 1688 (ν C=O). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,85 (d, *J* = 8,79 Hz, 2H, H_A), 6,63 (d, *J* = 8,79 Hz, 2H, H_B), 3,85 (s, 3H, CH₃).

6.4 SÍNTESE DA BASE DE TRÖGER **10**

6.4.1 Utilizando HMTA como fonte de metileno

Em um balão bitubulado foram adicionados, sob atmosfera inerte, 4-aminobenzoato de metila (3,33 mmol) (**9**), HMTA (3,33 mmol) e ácido trifluoroacético (5 mL), em banho de gelo. A reação foi mantida em agitação por 30 minutos em banho de gelo e por duas horas à temperatura ambiente, sob atmosfera inerte. A reação foi vertida sob água gelada e basificada até pH 8 com NH₄OH. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco. O produto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel utilizando acetato de etila/hexano (3:1) como eluente. O produto obtido foi a 3,4-dihidroquinazolina **14**, com um rendimento de 15%.

6.4.2 Utilizando *p*-formaldeído como fonte de metileno

Em um balão bitubulado foram adicionados, sob atmosfera inerte, 4-aminobenzoato de metila (8,70 mmol) (**9**), *p*-formaldeído (13,95 mmol) e ácido trifluoroacético (10 mL). A reação foi mantida em agitação por 60 horas, à temperatura ambiente, sob atmosfera inerte e no escuro. A reação foi vertida sob água gelada e basificada até pH 8 com NH₄OH. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco. O produto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel, utilizando uma mistura de acetato de etila/diclorometano (1:4) como eluente. O primeiro produto obtido na coluna foi a base de Tröger **10**, um sólido amarelo. O segundo produto obtido na coluna foi a 3,4-dihidroquinazolina **14**, um sólido branco.

Base de Tröger **10**: Rendimento: 13%. Ponto de fusão: 200-203°C. IV (KBr, cm⁻¹): 2950, 2904 e 2852 (ν_{as} e ν_s de CH alifático), 1712 (ν C=O). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ com uma gota de CF₃CO₂D), δ (ppm): 8,05 (dd, *J*_{orto} = 8,5 Hz, *J*_{meta} = 1,76 Hz, 2H, H_b), 7,84 (d, *J*_{meta} = 1,76 Hz, 2H, H_c), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H_a), 5,11 (d, *J* = 16,99 Hz, 2H, H₁), 4,97 (s, 2H, H₃ e H₄), 4,51 (d, *J* = 16,99 Hz, 2H, H₂), 3,92 (s, 6H, CH₃). ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃ com uma gota de CF₃CO₂D), δ (ppm): 165,7; 143,9; 130,7; 129,9; 129,3; 124,7; 124,3; 66,9; 57,3; 52,7.

Composto **14**: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ com uma gota de CF₃CO₂D), δ (ppm): 8,55 (s, 1H, ArH), 8,28 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H_A), 8,12 (dd, *J*_{orto} = 8,4 Hz, *J*_{meta} = 1,76 Hz, 1H, ArH), 7,97 (s, 1H, N=CH), 7,59 (d, *J* = 8,7 Hz, H_B), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, ArH), 5,40 (s, 2H, NCH₂), 4,05 (s, 3H, CH₃), 4,03 (s, 3H, CH₃).

6.5 SÍNTESE DOS PRECURSORES 2-(4'-AMINOFENIL)BENZAZÓIS **17a-c**

Em um balão monotubulado foram adicionados ácido polifosfórico (10 mL) e o sistema foi aquecido até a diminuição significativa da viscosidade do ácido. Foi adicionado então o ácido 4-aminobenzóico (9,35 mmol) e após sua completa solubilização, adicionou-se a amina *orto* substituída **16a-c** (9,35 mmol). A reação foi mantida em 160-180°C por cinco horas, sob agitação. Ao final da reação, esta foi vertida sob gelo e foi decantada por uma noite. A solução foi neutralizada com bicarbonato de sódio e o sólido foi filtrado e seco.

O 2-(4'-aminofenil)benzoxazol (**17a**) foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel utilizando diclorometano como eluente. Foi obtido como um sólido rosado. Rendimento: 87%. Ponto de fusão: 176-179°C (Lit: (ADACHI, 2010) 180-181°C). IV (KBr, cm^{-1}): 3469 ($\nu_{\text{as}} \text{NH}_2$), 3292 ($\nu_{\text{s}} \text{NH}_2$), 3190 (banda de Fermi), 3059 ($\nu_{\text{arom}} \text{C-H}$), 1606 (modos de deformação do anel aromático), 1496 ($\nu_{\text{arom}} \text{C-C}$). $^1\text{H-RMN}$ (Figura 22) (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H_A), 7,66-7,60 (m, 1H, H_4), 7,48-7,42 (m, 1H, H_1), 7,27-7,17 (m, 2H, H_2 e H_3), 6,68 (d, $J = 8,2$ Hz, H_B), 3,93 (s largo, 2H, NH_2).

O 2-(4'-aminofenil)benzotiazol (**17b**) foi recristalizado em etanol e água. O produto foi obtido como um sólido verde, com ponto de fusão 153-154°C (Lit: (VARMA; CHAUHAN; PRASAD, 1988) 155–157°C). O rendimento foi de 52%. IV (KBr, cm^{-1}): 3447 ($\nu_{\text{as}} \text{NH}_2$), 3296 ($\nu_{\text{s}} \text{NH}_2$), 3190 (banda de Fermi), 3057 ($\nu_{\text{arom}} \text{C-H}$), 1632 e 1605 (modos de deformação do anel aromático), 1471 ($\nu_{\text{arom}} \text{C-C}$). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 7,99 (d, $J = 7,63$ Hz, 1H, H_1), 7,88 (d, $J = 7,63$ Hz, 1H, H_4), 7,75 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H, H_A), 7,43 (t, 1H, H_2), 7,32 (t, 1H, H_3), 6,66 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H, H_B), 5,88 (s, 2H, NH_2).

O 2-(4'-aminofenil)benzimidazol (**17c**) se mostrou muito insolúvel em solventes orgânicos. O rendimento bruto foi de 98%. Uma pequena amostra foi recristalizada em metanol, e o ponto de fusão encontrado foi de 246°C (Lit: (BRANA; CASTELLANO; YUNTA, 1990) 243-244°C). Porém, o rendimento da recristalização foi muito baixo devido à baixa solubilidade do composto à quente. O produto bruto foi utilizado na subsequente síntese da base de Tröger **18c**. IV (KBr, cm^{-1}): 3436 ($\nu_{\text{as}} \text{NH}_2$), 3359 ($\nu_{\text{s}} \text{NH}_2$), 3216 (banda de Fermi), 3051 ($\nu_{\text{arom}} \text{C-H}$), 1606 (modos de deformação do anel aromático). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 12,45 (largo, s, 1H, NH), 7,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H_A), 7,53 (m, 2H, H_1 e H_4), 7,16 (m, 2H, H_2 e H_3), 6,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H_B), 5,63 (s, 2H, NH_2).

6.6 SÍNTESE DAS BASES DE TRÖGER **18a-c**

6.6.1 Utilizando HMTA como fonte de metileno

Em um balão bitubulado foram adicionados, sob atmosfera inerte, o precursor benzazólico (3,33 mmol) (**9**), HMTA (3,33 mmol) e ácido trifluoroacético (6 mL), em banho de gelo. A reação foi mantida em agitação por 30 minutos em banho de gelo e duas horas à temperatura ambiente, sob atmosfera inerte. A reação foi vertida sob água gelada e basificada até pH 8 com NH₄OH. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco. Rendimento bruto: 125% (**18a**), 91% (**18b**) e 64% (**18c**). Os produtos desejados não foram obtidos.

6.6.2 Utilizando *p*-formaldeído como fonte de metileno

Em um balão bitubulado foram adicionados, sob atmosfera inerte, o precursor benzazólico **17b** (1,55 mmol) (**9**), *p*-formaldeído (2,47 mmol) e ácido trifluoroacético (5 mL), em banho de gelo. A reação foi mantida em agitação por 30 minutos em banho de gelo e duas horas à temperatura ambiente, sob atmosfera inerte. A reação foi vertida sob água gelada e basificada até pH 8 com NH₄OH. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco. O produto desejado não foi obtido.

REFERÊNCIAS

- ABELLA, C. A. M. et al. The Mechanism of Tröger's Base Formation Probed by Electrospray Ionization Mass Spectrometry. **Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 11, p. 4048-4054, 2007.
- ABELLA, C. A. M.; RODEMBUSCH, F. S.; STEFANI, V. Synthesis of novel Tröger's bases analogues. The first ones fluorescent by excited state intramolecular proton transfer (ESIPT). **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 29, p. 5601-5604, 2004.
- ADACHI, K.; MICHIGAMI, K.; HAYASHI, M. Simple Three Steps Synthesis of Potential Medicine for Metabolic Syndrome. **Heterocycles**, v. 82, n. 1, p. 857-865, 2010.
- ADRIAN, J. C.; WILCOX, C. S. Chemistry of synthetic receptors and functional group arrays. 10. Orderly functional group dyads. Recognition of biotin and adenine derivatives by a new synthetic host. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, n. 20, p. 8055-8057, 1989.
- BALDEYROU, B. et al. Synthesis and DNA interaction of a mixed proflavine-phenanthroline Tröger base. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 37, n. 4, p. 315-322, 2002.
- BARNI, E. et al. 2-(4-Alkylamido-2-hydroxyphenyl)benz-X-azoles as Intermediates for the Synthesis of Dyes. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 20, p. 1517-1521, 1983.
- BHUIYAN, M. D. H et al. Synthesis of Symmetric Diester-Functionalised Tröger's Base Analogues. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 24, p. 4662-4670, 2010.
- BRANA, M. F.; CASTELLANO, J. M.; YUNTA, M. J. R. Synthesis of Benzimidazo-substituted 3-Quinolinecarboxylic Acids as Antibacterial Agents. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 27, p. 1177-1180, 1990.
- BROUWER, A. M. Standards for photoluminescence quantum yield measurements in solution. **Pure And Applied Chemistry**, v. 83, n.12, p. 2213-2228, 2011.
- CEKAVICUS, B. et al. Unusual cyclization of 1-thianaphthenone-3-dioxide-1,1 to a 1,5-diazabicyclo[3.3.1]nonane - a heterocyclic analogue of a Tröger's base. **Tetrahedron Letters**, v. 42, n. 25, p. 4239-4241, 2001.
- CHEKALYUK, A et al. Determination of Fluorescence Quantum Yields Using a Spontaneous Raman Scattering Line of the Solvent as Internal Standard. **Spectroscopy Letters**, v. 15, n. 5, p.355-365, 1982.
- CROSSLEY, M. J.; MACKAY, L. G.; TRY, A. C. Enantioselective recognition of histidine and lysine esters by porphyrin chiral clefts and detection of amino acid conformations in the bound state. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, v. 18, p. 1925-1927, 1995.
- DEMEUNYNCK, M.; FONTAINE, C.; LHOMME, J. ¹H NMR study of heterocyclic symmetric and asymmetric Tröger's base analogs containing the acridine ring. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 37, n. 1. p. 73-76, 1999.
- JOHNSON, R. A. et al. Troeger's base. An alternate synthesis and a structural analog with thromboxane A2 synthetase inhibitory activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 36, n. 21, p. 3202-3206, 1993.
- JOHNSON, R. A. **Dibenzo Diazacines**. UNITED STATES PATENT. US 4447607. May. 8. 1984.

- KHOSHBIN, M. S. et al. Metallomacrocycles Incorporating a Hemilabile Tröger's Base Derived Ligand. **Inorganic Chemistry**, v. 45, n. 6, p. 2603-2609, 2006.
- KOBAYASHI, T. et al. Synthesis and functionalization of thiophene congeners of Tröger's base. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transaction 1**, v. 17, p. 1963-1967, 2002.
- LAKOWICZ, J. R. **Principles of Fluorescence Spectroscopy**, 3rd. ed. New York: Springer, 2006; 954 p.
- LARSON, S. B.; WILCOX, C. S. Structure of 5,11-methano-2,8-dimethyl-5,6,11,12-tetrahydrodibenzo[*b,f*][1,5]diazocine (Tröger's base) at 163 K. **Acta Crystallographic Section C**, v. 42, n. 2, p. 224-227, 1986.
- LI, Z. et al. An Unusual Synthesis of Tröger's Bases Using DMSO/HCl as Formaldehyde Equivalent. **Synthesis**, v. 8, p. 1228-1230, 2005.
- MADDANI, M. R.; MOORTHY, S. K.; PRABHU, K. R. Chemoselective reduction of azides catalyzed by molybdenum xanthate by using phenylsilane as the hydride source. **Tetrahedron**, v. 66, n. 1, 329-333, 2010.
- MANJULA, A.; NAGARAJAN, M. New supramolecular hosts: Synthesis and cation binding studies of novel Tröger's base-crown ether composites. **Tetrahedron**, v. 53, n. 34, p. 11859-11868, 1997.
- MCCORMICK, F. A.; MARQUARDT, D. J. Oxidation of Aliphatic Side Chains in Anthracene Diels-Alder Adducts. **Tetrahedron Letters**, v. 35, n. 29, p. 5169-5172, 1994.
- OWEN, T. **Fundamentals of UV-Visible Spectroscopy**. 1st. ed. Germany: Agilent Technologies, 2000. 136 p.
- PAVIA, D. L.; LAMPAMN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introduction to Spectroscopy: A Guide For Students Of Organic Chemistry**. 3rd. ed. USA: Thomson, 2001. 579 p.
- POLI, E. et al. Different Routes for Preparing Mesoporous Organosilicas Containing the Troeger's Base and Their Textural and Catalytic Implications. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 115, n. 15, p. 7573-7585, 2011.
- PRELOG, V.; WIELAND, P. Über die Spaltung der *Tröger'schen* Base in optische Antipoden, ein Beitrag zur Stereochemie des dreiwertigen Stickstoffs. **Helvetica Chimica Acta**, v. 27, n. 1, p. 1127-1134, 1944.
- RODEMBUSCH, F. S. et al. Excited state intramolecular proton transfer in amino 2-(2'-hydroxyphenyl)benzazole derivatives: Effects of the solvent and the amino group position. **Journal of Luminescence**, v. 126, n. 2, p. 728-734, 2007.
- SATISHKUMAR, S.; PERIASAMY, M. A convenient method for the synthesis and resolution of Tröger base. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 17, n.7, p. 1116-1119, 2006.
- SATISHKUMAR, S.; PERIASAMY, M. Chiral recognition of carboxylic acids by Tröger's base derivatives. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 20, n. 19, p. 2257-2262, 2009.
- SELLARAJAH, S. et al. Synthesis of Analogues of Congo Red and Evaluation of Their Anti-Prion Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, n. 22, p. 5515-5534, 2004.
- SILVERSTEIN, R. M. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. 387 p.
- SO, Y.-H.; HEESCHEN, J. P. Mechanism of Polyphosphoric Acid and Phosphorus Pentoxide-Methanesulfonic Acid as Synthetic Reagents for Benzoxazole Formation. **Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 11, p. 3552-3561, 1997.

SPIELMAN, M. A. The Structure of Troeger's Base. **Journal of the American Chemical Society**, v. 57, n. 3, p. 583-585, 1935.

SUZUKI, K. et al. Reevaluation of absolute luminescence quantum yields of standard solutions using a spectrometer with an integrating sphere and a back-thinned CCD detector. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 11, n. 42, p. 9850-9860, 2009.

TATIBOUËT, A. et al. Synthesis and study of an acridine substituted Tröger's base: preferential binding of the (-)-isomer to B-DNA. **Chemical Communications**, n. 2, p. 161-162, 1999.

TRÖGER, J. **Journal für Praktische Chemie**, v. 36, p. 225-245, 1877.

VARMA, R. S.; CHAUHAN, S.; PRASAD, C. R. Potentially biologically active agents. Part XLVI. Synthesis of substituted 2-phenylbenzothiazoles and 5(6)-nitro-1,3-disubstituted benzimidazoline-2-thiones as CNS active agents. **Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry**, v. 27B, n. 5, p. 438-442, 1988.

VEALE, E. B.; GUNNLAUGSSON, T. Synthesis, Photophysical, and DNA Binding Studies of Fluorescent Tröger's Base Derived 4-Amino-1,8-naphthalimide Supramolecular Clefts. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 16, p. 5513-5525, 2010.

VÖGTLE, F. **Fascinating Molecules in Organic Chemistry**. 1st. ed. Chichester: John Wiley & Sons, 1992. 314 p.

WEBB, T. H.; SUH, H.; WILCOX, C. S. Chemistry of synthetic receptors and functional group arrays. 16. Enantioselective and diastereoselective molecular recognition of alicyclic substrates in aqueous media by a chiral, resolved synthetic receptor. **Journal of the American Chemical Society**, v. 113, n. 22, p. 8554-8555, 1991.

WILCOX, C. S.; COWART, M. D. New approaches to synthetic receptors. Synthesis and host properties of a water soluble macrocyclic analog of Tröger's base. **Tetrahedron Letters**, v. 27, n. 46, p. 5563-5566, 1986.

WILEN, S. H.; QI, J. Z.; WILLIARD, P. G. Resolution, asymmetric transformation, and configuration of Troeger's base. Application of Troeger's base as a chiral solvating agent. **Journal of Organic Chemistry**, v. 56, n. 2, p. 485-487, 1991.

WU, H. et al. Convenient Syntheses of Tröger's Base Derivatives in Ionic Liquids. **Synlett**, n.2, p. 336-338, 2007.

ZAUGG, H. E.; RAPALA, R. T. o-Toluic acid. **Organic Syntheses**, v. 27, p. 84, 1947.

APÊNDICE

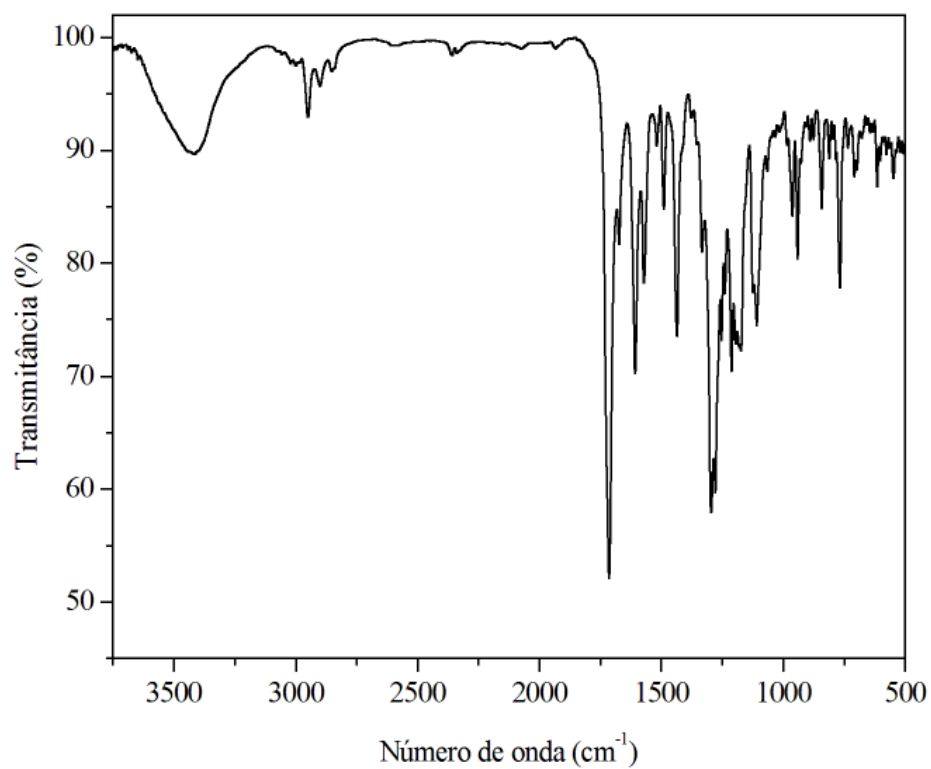
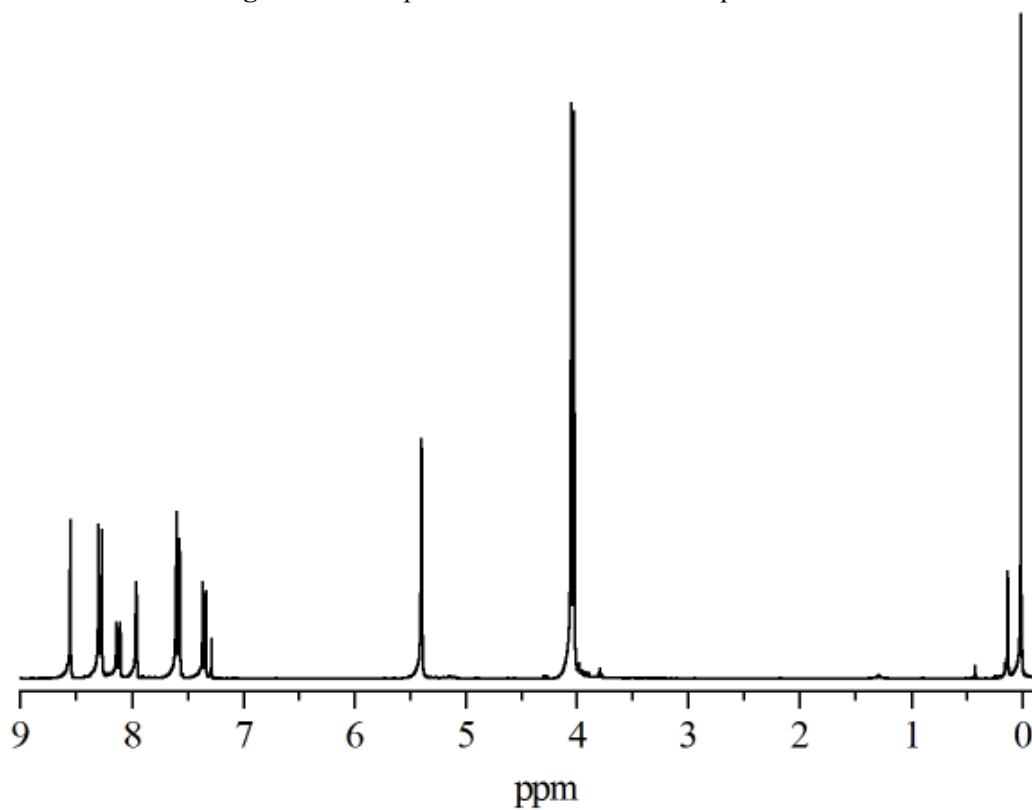
Figura A1 – Espectro de FTIR da base de Tröger **10**.**Figura A2** – Espectro de ¹H-RMN do composto **14**.

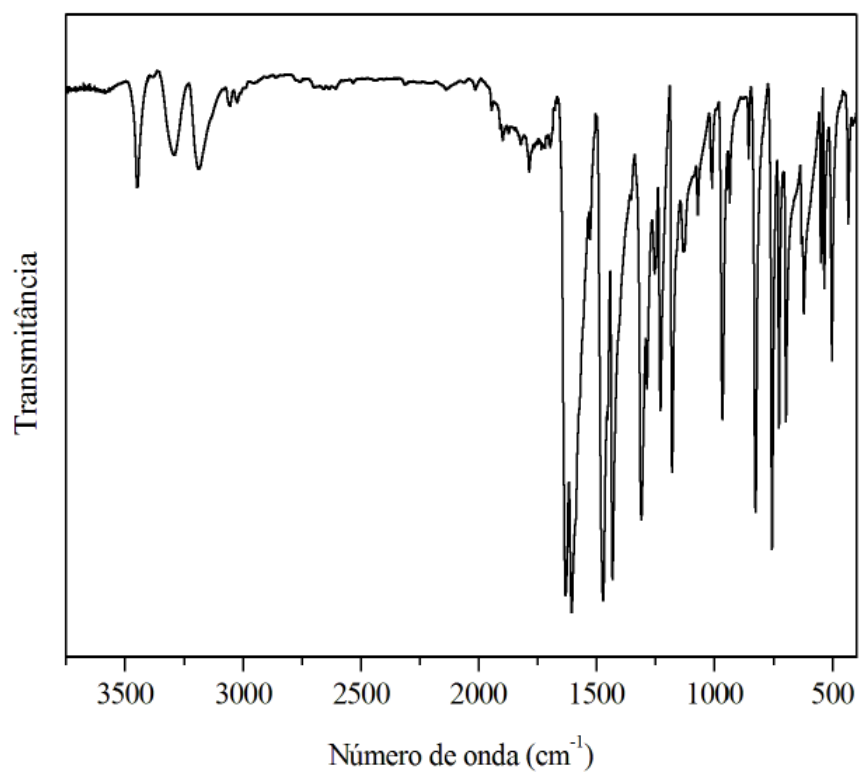
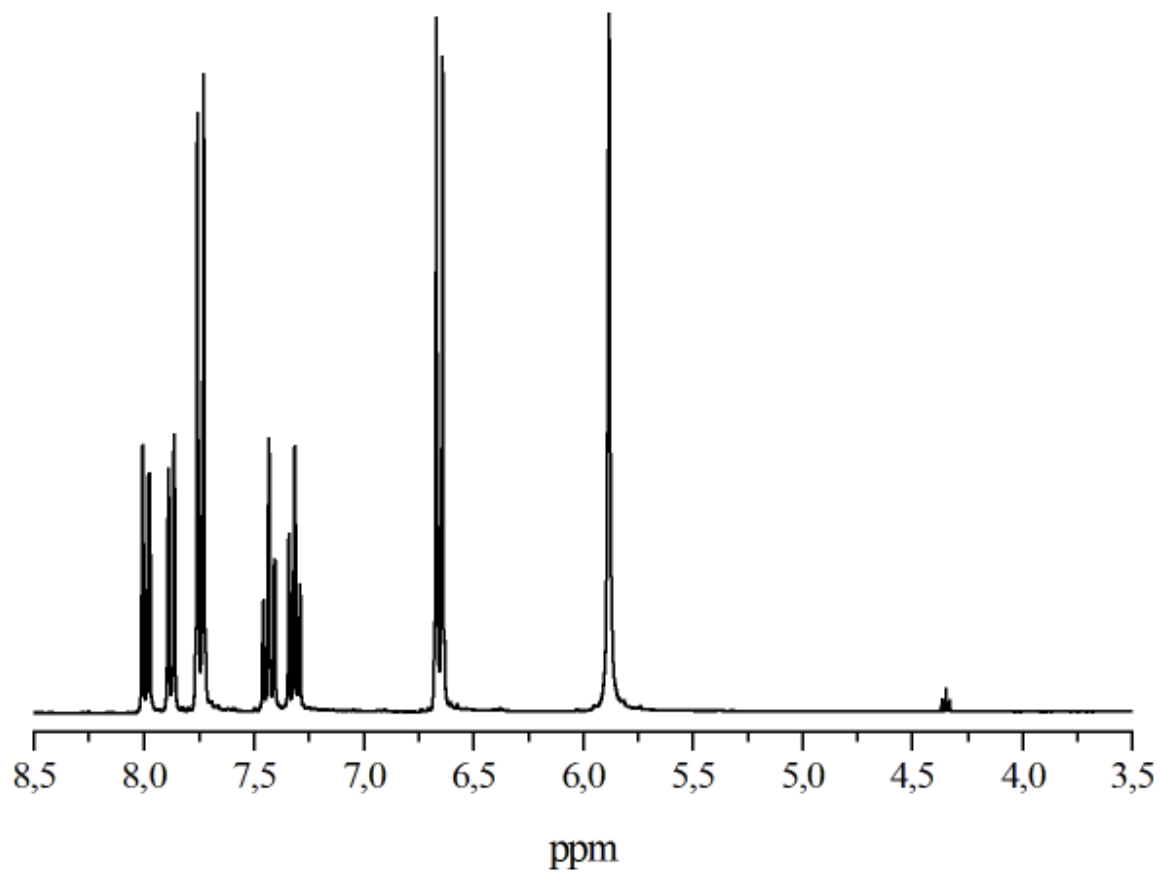
Figura A3 – Espectro de FTIR do composto tiazólico **17b**.**Figura A4** – Espectro de ¹H-RMN do derivado tiazólico **17b**.

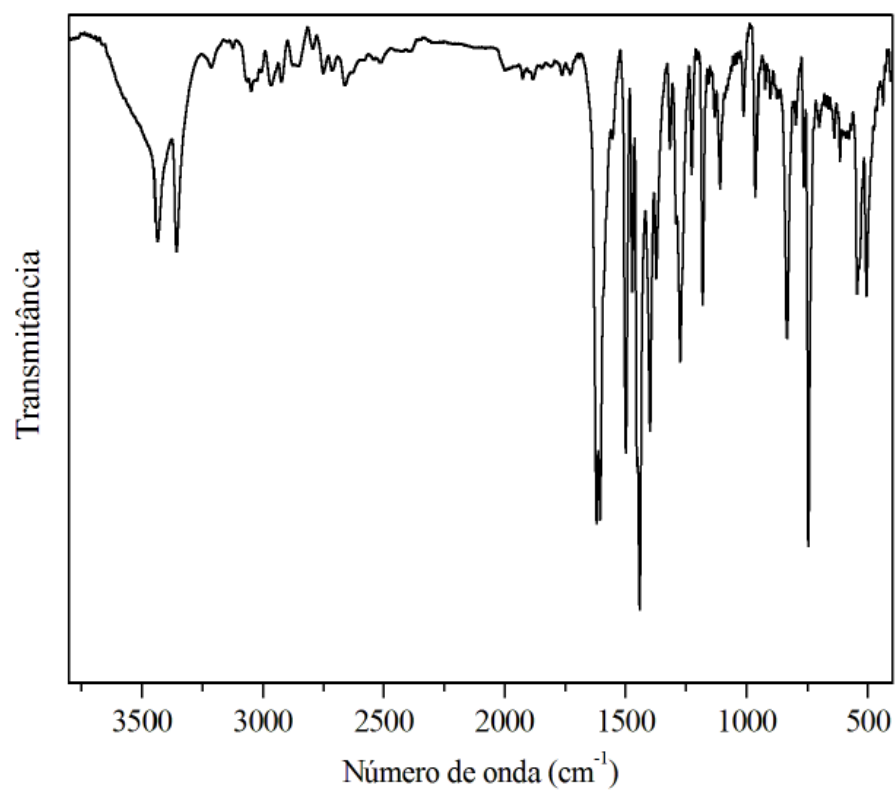
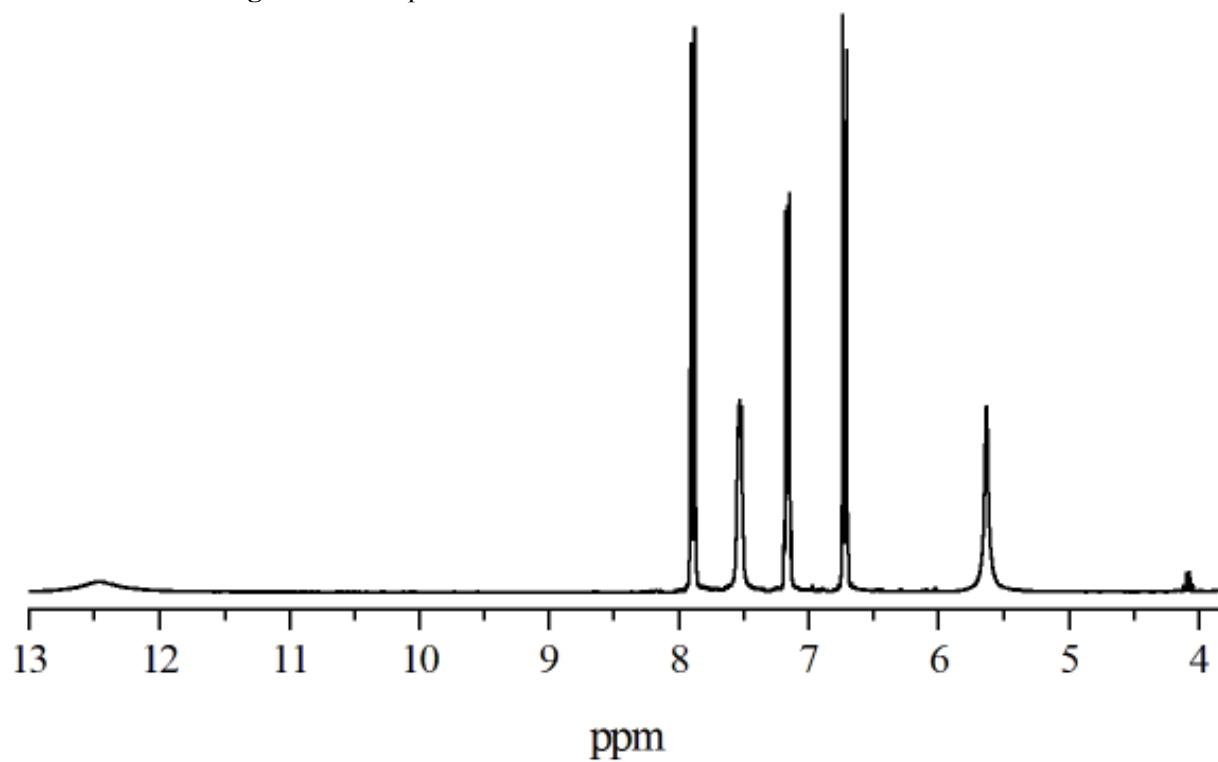
Figura A5 – Espectro de FTIR do composto imidazólico **17c**.**Figura A6** – Espectro de ¹H-RMN do derivado imidazólico **17c**.

Figura A7 – Espectro de ^1H -RMN de um possível derivado da 3,4-dihidroquinazolina para a reação da Tröger **18b**.

