

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

MARLUZA PEREIRA DE ABREU

**SÍNTESE E ESTUDO DE RECONHECIMENTO DE ÍONS DE DERIVADOS
FLUORESCENTES DO ÁCIDO ESQUÁRICO**

Porto Alegre, fevereiro de 2014.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

MARLUZA PEREIRA DE ABREU

**SÍNTESE E ESTUDO DE RECONHECIMENTO DE ÍONS DE DERIVADOS
FLUORESCENTES DO ÁCIDO ESQUÁRICO**

Dissertação de Mestrado apresentada como
requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

**Profa. Dra. Leandra Franciscato Campo
Orientadora**

Porto Alegre, fevereiro de 2014.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, os meus inspiradores, pelo carinho e amor, pelo apoio prestado em todos os momentos, pelos ensinamentos da vida, conselhos, paciência, enfim, pelo nosso amor incondicional; ao Jonnathan Guterres, pelo companheirismo, amizade e incentivo em sempre continuar, desde o primeiro dia na Universidade, e principalmente, agradeço ao tempo despendido em discussões sobre ciência e vida; aos colegas do Laboratório de Novos Materiais Orgânicos; e especialmente à professora Leandra, uma grande profissional, que durante esses anos de orientação auxiliou na construção da ética profissional, mostrando-se boa professora e também uma ótima pesquisadora.

*“Sabemos de quase nada adequadamente,
de poucas coisas a priori,
e da maioria por meio da experiência.”*

Gottfried Wilhelm Leibniz

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	2
3. OBJETIVOS	15
4. PARTE EXPERIMENTAL	16
4.1. SÍNTESE DOS AMINOFENILBENZOXAZÓIS 1 A 3	16
4.1.1. 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (1):	17
4.1.2. 2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (2)	18
4.1.3. 2-(4'-aminofenil)benzoxazol (3).....	18
4.2. SÍNTESE DA 3,4-DIETOXICICLOBUT-3-EN-1,2-DIONA (5)	19
4.3. OBTENÇÃO DAS ESQUARAMIDAS 6-8 [19].....	19
4.3.1. 3,4-bis(3-(benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenilamino)ciclobut-3-en-1,2-diona(6):	19
4.3.2. 3,4-bis(4-(benzoxazol-2-il)-3-hidroxifenilamino)ciclobut-3-en-1,2-diona (7):	20
4.3.3. 3,4-bis(4-(benzoxazol-2-il)fenilamino)ciclobut-3-en-1,2-diona (8):	20
4.4. OBTENÇÃO DOS PRODUTOS 9 A 11	21
4.4.1. Em Etanol	21
4.4.2. Em Água	21
4.4.2.1. Produto 9	22
4.4.2.2. 3-(4-(benzoxazol-2-il)-3-hidroxifenilamino)-4-hidroxiciclobut-3-en-1,2-diona (10)	22
4.4.2.3. 3-(4-(benzoxazol-2-il)fenilamino)-4-hidroxiciclobut-3-en-1,2-diona (11)	23
4.5. OBTENÇÃO DA ESQUARAÍNA 12	23
4.5.1. 2,4-bis(3-(benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenilamino)-3-hidroxiciclobut-2-enona (12)	24
4.5.2. 3-(3-(benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenilamino)-4-hidroxiciclobut-3-en-1,2-diona (9a)	24
4.7. TESTES DE COMPLEXAÇÃO ENTRE AS ESQUARAMIDAS 6 E 8 E OS ÁCIDOS ESQUARÂMICOS 9A E 11 COM ÍONS CLORETO	25
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
5.1. METODOLOGIA 1: OBTENÇÃO DAS ESQUARAMIDAS 6-8.....	27
5.2. METODOLOGIA 2: OBTENÇÃO DOS PRODUTOS 9 A 11 EM ETANOL.....	37
5.3. METODOLOGIA 3: OBTENÇÃO DOS PRODUTOS 9 A 11 EM ÁGUA	46
5.4. METODOLOGIA 4: OBTENÇÃO DA ESQUARAÍNA 12.....	47
5.5. CARACTERIZAÇÃO FOTOFÍSICA	54
5.3. COMPLEXAÇÃO COM ÍONS CLORETO	57
6. CONCLUSÕES	61
REFERÊNCIAS	63
ANEXOS	68

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1: FORMAÇÃO DE ESQUARAMIDAS A PARTIR DO DERIVADO DIETILÉSTER DO ÁCIDO ESQUÁRICO.	7
ESQUEMA 2: ESTRUTURA DAS MOLÉCULAS ALVOS DESTA TRABALHO MOSTRANDO A UNIÃO ENTRE O NÚCLEO ESQUÁRICO E OS AMINOFENILBENZOXAZÓIS.	15
ESQUEMA 3: SÍNTESE DOS AMINOFENILBENZOXAZÓIS 1-3.	17
ESQUEMA 4: REAÇÃO DE ESTERIFICAÇÃO DO ÁCIDO ESQUÁRICO (4).	19
ESQUEMA 5: ESQUEMA DAS 4 METODOLOGIAS DISTINTAS EMPREGADAS NO TRABALHO. ^A REALIZADO COM OS AMINOFENILBENZOXAZÓIS 1-3 ; E ^B REALIZADO COM O AMINOFENILBENZOXAZOL 1	27
ESQUEMA 6: ESQUEMA REACIONAL PARA OBTENÇÃO DAS TRÊS DISTINTAS ESQUARAMIDAS 6 A 9, A PARTIR DA REAÇÃO DOS AMINOFENILBENZOXAZÓIS 1 A 3 COM O DIETILÉSTER DO ÁCIDO ESQUÁRICO 5, EM ETANOL E TEMPERATURA AMBIENTE.....	28
ESQUEMA 7: ESQUEMA DE FORMAÇÃO DA 3,4-DIETOXICICLOBUT-3-EN-1,2-DIONA (5).	29
ESQUEMA 8: MECANISMO PROPOSTO PARA FORMAÇÃO DA ESQUARAMIDA.	30
ESQUEMA 9: ESQUEMA DA METODOLOGIA EMPREGADA PARA OBTENÇÃO DOS ÁCIDOS ESQUARÂMICOS 10 E 11 A PARTIR DA REAÇÃO EM ETANOL A TEMPERATURA AMBIENTE. A FORMAÇÃO DO ÁCIDO ESQUARÂMICO A PARTIR DE 1 NÃO FOI EVIDENCIADA.	38
ESQUEMA 10: ESQUEMA DA METODOLOGIA EMPREGADA PARA OBTENÇÃO DOS ÁCIDOS ESQUARÂMICOS 10 E 11 A PARTIR DA REAÇÃO EM ÁGUA SOB REFLUXO. A FORMAÇÃO DO ÁCIDO ESQUARÂMICO A PARTIR DE 1 NÃO FOI EVIDENCIADA.	47
ESQUEMA 11: METODOLOGIA DE OBTENÇÃO EMPREGADO NA OBTENÇÃO DA ESQUARAÍNA 12, UTILIZANDO DMF SOB REFLUXO.	48

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: UNIÃO DAS ESTRUTURAS DO ÁCIDO ESQUÁRICO E DE BENZOXAZÓIS	1
FIGURA 2: REPRESENTAÇÃO DO ÁCIDO ESQUÁRICO E DO SEU EQUIVALENTE AROMÁTICO, DUPLAMENTE DESPROTONADO.	3
FIGURA 3: POSSÍVEIS COORDENAÇÕES DO ÁCIDO ESQUÁRICO: A) BIDENTADO E B) MONODENTADO, COM X PODENDO SER CÁTIOS, INCLUINDO METÁLICOS.	4
FIGURA 4: ESQUEMA ILUSTRATIVO DOS PRINCIPAIS PRODUTOS FORMADOS A PARTIR DA REAÇÃO DO ÁCIDO ESQUÁRICO COM AMINAS: A) ÁCIDO ESQUARÂMICO; B) ESQUARAMIDA; E C) ESQUARAÍNA.	4
FIGURA 5: COMPLEXAÇÃO DE QUATRO ÁCIDOS ESQUARÂMICOS COM UM CENTRO METÁLICO (PODENDO SER MN, CO, CU E ZN), ONDE A E B PONTILHADOS REPRESENTAM AS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO QUE ESTABILIZAM O COMPLEXO.....	5
FIGURA 6: A) COMPLEXAÇÃO DO ÁCIDO ESQUARÂMICO COM DIVERSOS METAIS, SENDO A) VISUALMENTE SENSÍVEL; B) INTERAÇÃO DO ÁCIDO ESQUARÂMICO-ÍON COBRE EM DIVERSAS CONCENTRAÇÕES; E C) VARIAÇÃO DOS MÁXIMOS E INTENSIDADES DE ABSORÇÃO COM O AUMENTO DA CONCENTRAÇÃO DE COBRE.	6
FIGURA 7: INTERAÇÕES ENTRE ÁCIDOS ESQUARÂMICOS ZWITTERIÔNICOS (A) E (B), BEM COMO DIFERENTES FORMAS CRISTALOGRÁFICAS QUANDO ANIDRO (C) E (D), E EM PRESENÇA DE ÁGUA (E).	6
FIGURA 8: RELAÇÃO DE SÍTIOS CAPAZES DE FAZER LIGAÇÃO DE H DE ESQUARAMIDAS, COMPARADAS COM URÉIAS.	8
FIGURA 9: ESQUARAMIDA PLANAR ESTABILIZADA POR RESSONÂNCIA.	8
FIGURA 10: POSSÍVEIS CONFORMAÇÕES ADQUIRIDAS PELAS ESQUARAMIDAS.	9
FIGURA 11: FORMAÇÃO DE AGREGADOS DO TIPO II <i>STACK</i> ENTRE ESQUARAMIDAS.....	9
FIGURA 12: RELAÇÃO ENTRE VALORES DE LOG K DO EQUILÍBRIO DE FORMAÇÃO DO COMPLEXO HALOGENADO $LIGANTE + HALOGENETO \rightleftharpoons [LIGANTE \cdots HALOGENETO]$ PARA ESQUARAMIDA (AMARELO) E URÉIA (VERDE).	10
FIGURA 13: ESTRUTURAS MAIS COMPLEXAS DE ESQUARAMIDAS: A) CONTENDO ESTRUTURA TIPO CÁLICE; B) COM ESTRUTURA TRIPODAL; C) COM ÉTER DE COROA E D) CONTENDO BIOMOLÉCULAS.....	11
FIGURA 14: PRIMEIRA ESQUARAÍNA FORMADA A PARTIR DA REAÇÃO ENTRE O PIRROL E O ÁCIDO ESQUÁRICO.	12
FIGURA 15: ESTRUTURA DOS HETEROCICLOS 2-FENILBENZAZÓIS.	12
FIGURA 16: DIAGRAMA DE ENERGIA MOSTRANDO O MECANISMO ESIPT.	13
FIGURA 17: EXEMPLOS DE BENZAZÓIS COMPLEXADOS COM METAIS.	14
FIGURA 18: ESPECTROS DE ^1H -RMN PARA A AMINA 1 E A ESQUARAMIDA 6, EM $\text{DMSO}-d_6$. ..	31
FIGURA 19: ESPECTRO DE ^{13}C -RMN (PPM) PARA A ESQUARAMIDA 6 EXPANDIDO, EM $\text{DMSO}-$ d_6	31
FIGURA 20: ESPECTRO DE IV (KBr) PARA A ESQUARAMIDA 6.	33
FIGURA 21: ESPECTROS DE ^1H -RMN PARA A AMINA 2 E A ESQUARAMIDA 7, EM $\text{DMSO}-d_6$. ..	34
FIGURA 22: ESPECTRO DE IV (KBr) PARA A ESQUARAMIDA 7.	35
FIGURA 23: ESPECTROS DE ^1H -RMN PARA A AMINA 3 E A ESQUARAMIDA 8, EM $\text{DMSO}-d_6$. ..	36
FIGURA 24: ESPECTRO DE IV (KBr) PARA A ESQUARAMIDA 8.	37
FIGURA 25: ESPECTROS DE ^1H -RMN PARA A AMINA 1 E PARA O PRODUTO 9, EM $\text{DMSO}-d_6$. ..	39
FIGURA 26: ESPECTRO DE ^{13}C -RMN (PPM) PARA O ÁCIDO ESQUARÂMICO 9 EXPANDIDO, EM $\text{DMSO}-d_6$	40
FIGURA 27: ESPECTRO DE IV (KBr) PARA O PRODUTO 9.....	41

FIGURA 28: ESPECTROS DE ^1H -RMN PARA A AMINA 2 E O ÁCIDO ESQUARÂMICO 10, EM DMSO- D_6	42
FIGURA 29: ESPECTRO DE ^{13}C -RMN (PPM) PARA O ÁCIDO ESQUARÂMICO 10 EXPANDIDO, EM DMSO- D_6	43
FIGURA 30: ESPECTRO DE IV (KBR) PARA O ÁCIDO ESQUARÂMICO 10.	43
FIGURA 31: ESPECTROS DE ^1H -RMN PARA A AMINA 3 E O ÁCIDO ESQUARÂMICO 11, EM DMSO- D_6	44
FIGURA 32: ESPECTROS DE ^1H -RMN PARA O ÁCIDO ESQUARÂMICO 11 EM DMSO- D_6 E COM ADIÇÃO DE GOTAS DE ÁGUA (ESQUERDA); ESPECTRO DE ^{13}C -RMN (PPM) PARA O ÁCIDO ESQUARÂMICO 11 EXPANDIDO, EM DMSO- D_6 (DIREITA).	45
FIGURA 33: ESPECTRO DE IV (KBR) PARA O ÁCIDO ESQUARÂMICO 11.	46
FIGURA 34: ESPECTROS DE ^1H -RMN PARA A AMINA 1 E A ESQUARAÍNA 12, EM DMSO- D_6 . ..	49
FIGURA 35: ESPECTROS DE ^1H -RMN PARA A ESQUARAMIDA 12 EM DMSO- D_6 E COM ADIÇÃO DE GOTAS DE ÁGUA (ESQUERDA); ESPECTRO DE ^{13}C -RMN (PPM) PARA A ESQUARAMIDA 12 EXPANDIDO, EM DMSO- D_6 (DIREITA).	50
FIGURA 36: ESPECTRO DE IV (KBR) PARA A ESQUARAMIDA 12.	51
FIGURA 37: ESPECTROS DE ^1H -RMN PARA OS ÁCIDOS ESQUARÂMICOS 9 E 9A, EM DMSO- D_6	52
FIGURA 38: ESPECTROS DE ^1H -RMN PARA COMPOSTO 9A EM DMSO- D_6 E COM ADIÇÃO DE GOTAS DE ÁGUA (ESQUERDA); ESPECTRO DE ^{13}C -RMN (PPM) PARA COMPOSTO 9A EXPANDIDO, EM DMSO- D_6 (DIREITA).	53
FIGURA 39: ESPECTRO DE IV (KBR) PARA O ÁCIDO ESQUARÂMICO 9A.	54
FIGURA 40: ESPECTROS DE ABSORÇÃO E EMISSÃO PARA DA AMINA 1, DA ESQUARAMIDA 6 E DO ÁCIDO ESQUARÂMICO 9A.	55
FIGURA 41: ESPECTROS DE ABSORÇÃO E EMISSÃO PARA OS DERIVADOS DA AMINA 1: A ESQUARAMIDA 6 E A ESQUARAÍNA 12.	56
FIGURA 42: ESPECTROS DE ABSORÇÃO E EMISSÃO PARA OS DERIVADOS DA AMINA 3: A ESQUARAMIDA 8 E O ÁCIDO ESQUARÂMICO 11.	57
FIGURA 43: ESPECTROS DE ABSORÇÃO PARA OS TESTES DE COMPLEXAÇÃO COM ÍONS CLORETO DA ESQUARAMIDA 6.	58
FIGURA 44: ESPECTROS DE ABSORÇÃO PARA OS TESTES DE COMPLEXAÇÃO COM ÍONS CLORETO DO ÁCIDO ESQUARÂMICO 9A.	58
FIGURA 45: ESPECTROS DE ABSORÇÃO PARA OS TESTES DE COMPLEXAÇÃO COM ÍONS CLORETO DA ESQUARAMIDA 8.	59
FIGURA 46: ESPECTROS DE ABSORÇÃO PARA OS TESTES DE COMPLEXAÇÃO COM ÍONS CLORETO DO ÁCIDO ESQUARÂMICO 11.	60

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1: ^1H -RMN (DMSO- D_6) DA 2-(5'-AMINO-2'-HIDROXIFENIL)BENZOXAZOL (1).	69
ANEXO 2: ^{13}C -RMN (APT-DMSO- D_6) DO 2-(5'-AMINO-2'-HIDROXIFENIL)BENZOXAZOL (1).	70
ANEXO 3: ^1H -RMN (DMSO- D_6) DO 2-(4'-AMINO-2'-HIDROXIFENIL)BENZOXAZOL (2).....	71
ANEXO 4: ^{13}C -RMN (APT-DMSO- D_6) DO 2-(4'-AMINO-2'-HIDROXIFENIL)BENZOXAZOL (2).	72
ANEXO 5: ^1H -RMN (DMSO- D_6) DO 2-(4'-AMINO)BENZOXAZOL (3).	73
ANEXO 6: ^{13}C -RMN (APT-DMSO- D_6) DO 2-(4'-AMINO)BENZOXAZOL (3).	74
ANEXO 7: ^1H -RMN (DMSO- D_6) DA ESQUARAMIDA 6.	75
ANEXO 8: ^{13}C -RMN (DMSO- D_6) DA ESQUARAMIDA 6.	76
ANEXO 9: ^1H -RMN (DMSO- D_6) DA ESQUARAMIDA 7.	77
ANEXO 10: ^{13}C -RMN (DMSO- D_6) DA ESQUARAMIDA 7.	78
ANEXO 11: ^1H -RMN (DMSO- D_6) DA ESQUARAMIDA 8.	79
ANEXO 12: ^{13}C -RMN (DMSO- D_6) DA ESQUARAMIDA 8.	80
ANEXO 13: ^1H -RMN (DMSO- D_6) DO PRODUTO 9 EXPANDIDO.	81
ANEXO 14: ^{13}C -RMN (DMSO- D_6) DO PRODUTO 9.....	82
ANEXO 15: ^1H -RMN (DMSO- D_6) DO ÁCIDO ESQUARÂMICO 10.	83
ANEXO 16: ^{13}C -RMN (DMSO- D_6) DO ÁCIDO ESQUARÂMICO 10.	84
ANEXO 17: ^1H -RMN (DMSO- D_6) DO ÁCIDO ESQUARÂMICO 11.	85
ANEXO 18: ^1H -RMN (DMSO- D_6 - $D_2\text{O}$) DO ÁCIDO ESQUARÂMICO 11.	86
ANEXO 19: ^{13}C -RMN (DMSO- D_6) DO ÁCIDO ESQUARÂMICO 11.	87
ANEXO 20: ^1H -RMN (DMSO- D_6) DO PRODUTO 9 (METODOLOGIA 3).	88
ANEXO 21: IV (KBR) DO PRODUTO 9 (METODOLOGIA 3).	90
ANEXO 22: ^1H -RMN (DMSO- D_6) DO ÁCIDO ESQUARÂMICO 10 (METODOLOGIA 3).....	91
ANEXO 23: IV (KBR) DO ÁCIDO ESQUARÂMICO 10 (METODOLOGIA 3).	92
ANEXO 24: ^1H -RMN (DMSO- D_6) DO ÁCIDO ESQUARÂMICO 11 (METODOLOGIA 3).....	93
ANEXO 25: IV (KBR) DO ÁCIDO ESQUARÂMICO 11 (METODOLOGIA 3).	95
ANEXO 26: ^1H -RMN (DMSO- D_6) DA ESQUARAMIDA 12.	96
ANEXO 27: ^1H -RMN (DMSO- D_6 - $D_2\text{O}$) DA ESQUARAMIDA 12.	97
ANEXO 28: ^{13}C -RMN (DMSO- D_6) DA ESQUARAMIDA 12.	98
ANEXO 29: ^1H -RMN (DMSO- D_6) DO ÁCIDO ESQUARÂMICO 9A.	99
ANEXO 30: ^1H -RMN (DMSO- D_6 - $D_2\text{O}$) DO ÁCIDO ESQUARÂMICO 9A.....	100
ANEXO 31: ^{13}C -RMN (DMSO- D_6) DO ÁCIDO ESQUARÂMICO 9A.	101

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Δ_{ST} – Deslocamento de Stokes

δ – deslocamento em ppm no espectro de RMN

ϵ – Coeficiente de Absortividade Molar

λ_{max}^{abs} – Comprimento de onda máximo, em nanômetros (nm)

^1H -RMN – ressonância magnética nuclear de hidrogênio

^{13}C -RMN – ressonância magnética nuclear de carbono

^{17}O -RMN – Ressonância magnética nuclear de oxigênio

APF – ácido polifosfórico

ATR –reflectância total atenuada

DMF – dimetilformamida

DMSO – dimetilsulfóxido

DMSO- d_6 – dimetilsulfóxido deuterado

ESIPT – *Excited-state Intramolecular Proton Transfer* ou Transferência Protônica

Intramolecular no Estado Excitado

HBO –aminofenilbenzoxazol

IV – Espectroscopia de Infravermelho

J – acoplamentos dos espectros de ^1H -RMN, em Hertz (Hz)

RESUMO

O presente trabalho apresenta a síntese e caracterização fotofísica de novos derivados fluorescentes do ácido esquárico obtidos pela reação deste com *N*-aminobenzoxazóis. O ácido esquárico é considerado um oxocarbono com características particulares, sendo que as suas amidas derivadas são bifuncionais, podendo complexar tanto com cátions como com ânions. Sendo assim, foram obtidas sete novas estruturas fluorescentes derivadas do ácido esquárico contendo três diferentes heterociclos *N*-aminobenzoxazóis através de metodologias distintas. Foram sintetizadas quatro amidas dissustituídas (esquaramidas e esquaraínas) e três derivados monossustituídos (ácidos esquarâmicos). Foram utilizadas diferentes metodologias de síntese em função do tipo de estrutura desejada: I) para a síntese das três esquaramidas utilizou-se o intermediário mais reativo do ácido esquárico, o éster dietilsquarato em etanol sob temperatura ambiente; II) para obter-se a esquaraína utilizou-se o ácido esquárico diretamente em refluxo com dimetilformamida; e III) os ácidos esquarâmicos foram obtidos pela reação entre o ácido esquárico e a amina correspondente em temperatura ambiente ou em refluxo. Os novos derivados obtidos, com exceção da esquaraína, mostraram-se muito insolúveis em decorrência das fortes interações de hidrogênio intermoleculares, o que dificultou bastante as etapas de purificação e caracterização. A emissão de fluorescência para os compostos sintetizados foi observada na região espectral do visível entre 450-600 nm em dimetilsulfóxido. Para os testes de complexação foram utilizadas esquaramidas e ácidos esquarâmicos, os quais foram testados frente ao íon cloreto na forma de cloreto de tetrabutilamônio.

ABSTRACT

This work shows the synthesis and photophysical characterization of new fluorescent derivatives of squaric acid containing N-aminobenzoxazoles. The squaric acid is considered an oxocarbon with interesting features, and their derived amides are bifunctional and can complex with both cations, by the oxygens, or with anions, by the amide hydrogens. Thus, seven new fluorescent compounds were obtained with three different N-heterocycles using distinct methodologies. Four disubstituted derivatives (squaramides and squaraines) and three monosubstituted derivatives (squaramic acids) were synthesized. Different methodologies were used according to the desired product: I) for squaramide synthesis the more reactive intermediate of the squaric acid was used, the diethylsquarate ester, in ethanol at room temperature; II) to obtain the squaraine, the squaric acid was used under reflux of dimethylformamide with the related amine; III) the squaramic acids were obtained by use of squaric acid with the amine, in ethanol at room temperature, or in water under reflux. These new derivatives obtained, except the squaraine, were very insoluble due to the strong intermolecular interactions and consequent molecular aggregation, which made the purified products, being very difficult to obtain. The fluorescence emission for these new compounds was shown in 450-600 nm in dimethylsulfoxide. For the complexing tests, squaramides and squaramic acids were used in presence of tetrabutylammonium chloride.

1. INTRODUÇÃO

A obtenção de sensores para íons tem sido largamente investigado, uma vez que a necessidade cada vez maior de obter sensores de baixo custo e de grande eficiência torna-se necessário, principalmente na área de química ambiental, onde normas restritivas têm sido empregadas a fim de melhorar a qualidade de vida. Para isso, utilizar determinados grupos que contenham sítios específicos é de grande importância. Para a obtenção de sensores, saber a melhor forma de visualizar essa interação entre sensor-íon deve ser considerada. Muitos caminhos podem ser usados para isso, sejam eles com mudança em pH, alteração de cor, de absorção ou emissão de fluorescência, mas de alguma forma a detecção da interação deve ser perceptível, e de preferência com uma grande exatidão e sensibilidade.

Dentro deste contexto, derivados do ácido esquárico apresentam fortes interações intermoleculares entre si e também com metais e halogenetos, podendo atuar como sensores desses. Por outro lado, benzoxazóis são heterociclos aromáticos que emitem fluorescência e também são utilizados como sensores, sendo que a presença de uma hidroxila fenólica em posicionamento adequado (Figura 1), faz com que ocorra uma transferência protônica intramolecular no estado excitado, conferindo propriedades interessantes e muito estudadas a estes compostos. Nesse trabalho, propomos a síntese de moléculas bifuncionais contendo o núcleo esquárico ligado a benzoxazóis com o objetivo de unir duas propriedades: a fluorescência por parte dos benzoxazóis e a capacidade complexante do anel esquárico.

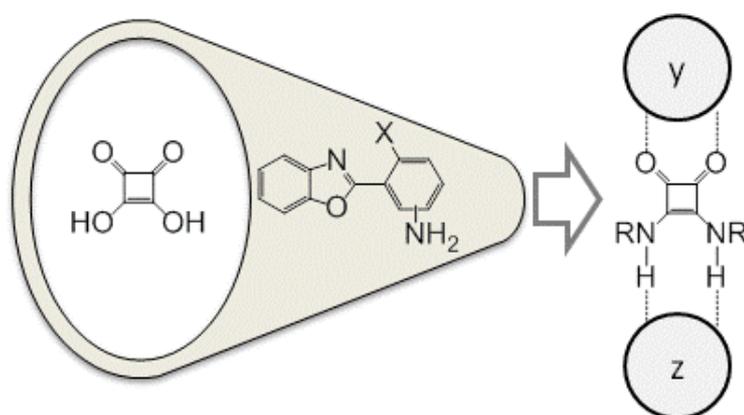


Figura 1: União das estruturas do ácido esquárico e de Benzoxazóis

(X = H ou OH, Y = cátions e Z = ânions).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Fortes interações intermoleculares são de suma importância para determinadas aplicações. Na biologia, sabe-se dessas fortes interações atuando no DNA celular, em complexos proteicos e muitos outros sistemas. Também sabe-se que essas interações são fundamentais na fixação de corantes orgânicos, em células solares baseadas em moléculas orgânicas, onde um grupo funcional é necessário para fixar o corante em uma superfície condutora. [1, 2] Muitos outros exemplos práticos de fortes interações intermoleculares estão presentes em nosso cotidiano. Dentre as interações, a ligação de hidrogênio é a mais relevante no desenvolvimento de materiais. [3]

Em termos de propriedades de materiais sólidos que possuam fortes interações de ligação de hidrogênio, observa-se elevados pontos de fusão, bem como arranjos estruturais específicos conforme as interações existentes. As estruturas contendo esse tipo de interação possuem algumas características específicas em termos de deslocamentos. [4] Por exemplo, em espectros de infravermelho, as ligações de hidrogênio afetam os modos vibracionais dos grupos, gerando assim deslocamentos para o vermelho, alargamento do sinal ou intensificação desse. [5,6] Com relação ao RMN de hidrogênio, a maioria dos hidrogênios pode ser avaliada através dessa técnica, onde ocorre uma significativa desblindagem desses quando as ligações de hidrogênio ocorrem, levando a deslocamentos para campo baixo conforme intensidade da ligação de hidrogênio. Desenvolver materiais capazes de interagir fortemente com determinados sítios torna-se bastante interessante, uma vez que pode-se aliar a esses, propriedades específicas para que se possa visualizar essa interação. [7,8] Um exemplo prático são as estruturas receptoras de ânions, onde através de uma região específica da molécula é possível haver interações relativamente fortes. [9]

Em 1959 S. Cohen, R. Lacher e D. Parker publicaram pela primeira vez a descoberta da 3,4-diidroxiciclobut-3-en-1,2-diona, hoje conhecida como ácido esquárico. [10] O ácido esquárico é uma estrutura de características bastante diferenciadas e que vem sendo utilizado nas mais diversas áreas tecnológicas atuais como por exemplo na bioconjugação, [11,12] em sensores fotoquímicos [ref](#), em dispositivos fotoelétricos [ref](#), entre outros. O ácido esquárico é

considerado um oxocarbono^a com dois hidrogênios ácidos sendo análogo ao ácido sulfúrico ($pK_{a1} = 0,5$ e $pK_{a2} = 3,5$), o que é justificado pela sua estabilização por ressonância (Figura 2), que adquire aromaticidade [13] quando duplamente desprotonado. [10] A forte acidez de seu diânion foi comprovada através de ¹⁷O-RMN, onde verificou-se que os oxigênios são quimicamente equivalentes quando analisados em solução alcalina. Estudos de Infravermelho também mostraram que a estrutura dessa molécula apresenta fortes interações intermoleculares, onde sinais em 2330, 1820 e 1640 cm^{-1} são visualizados e atribuídos as ligações de hidrogênio, estiramento carbono-oxigênio carbonílico e da ligação carbono-carbono sp^2 , respectivamente. [14] Além disso, foi observado para essa molécula um alto ponto de fusão (275-300 °C) devido as ligações de hidrogênio intermoleculares existentes. [15]

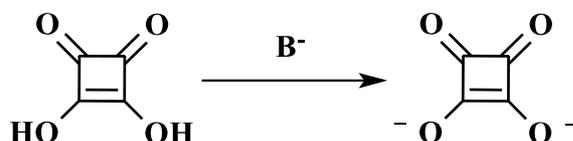


Figura 2: Representação do ácido esquárico e do seu equivalente aromático, duplamente desprotonado.

Uma característica bastante relevante no ácido esquárico é a sua capacidade complexante com íons. O estudo do ácido esquárico bem como sua espécie desprotonadas e seus derivados possuem elevado interesse na química de coordenação, podendo atuar como ligantes bidentado ou monodentado, conforme Figura 3. Em função da sua habilidade de realizar fortes interações intermoleculares bem como de complexar com cátions e ânions, essas estruturas são amplamente investigadas. [16]

^a Composto onde em todos os carbonos da estrutura há um oxigênio ligado, seja esse carbonílico ou enólico, incluindo equivalentes hidratados ou desprotonados.

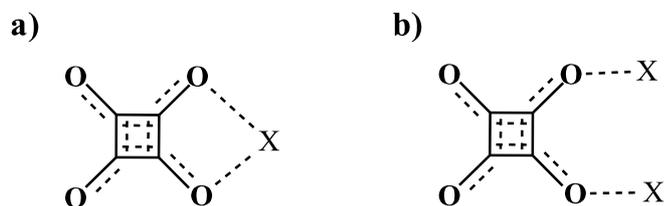


Figura 3: Possíveis coordenações do ácido esquárico: a) bidentado e b) monodentado, com X podendo ser cátions, incluindo metálicos.

Os principais produtos derivados da reação entre aminas, sejam elas alifáticas ou não, e o ácido esquárico e seus derivados – incluindo os dialquilésteres do ácido esquárico - (Figura 4) classificam-se em três tipos: (a) derivados da monossustituição (ácidos esquarâmicos), (b) derivados da dissustituição ocupando as posições 1,2 (esquaramidas), e (c) derivados da dissustituição ocupando as posições 1,3 (esquaraínas). [17]

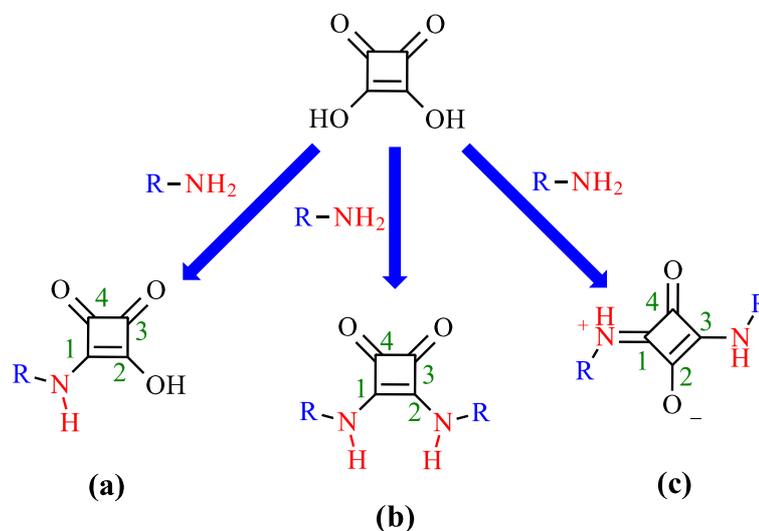


Figura 4: Esquema ilustrativo dos principais produtos formados a partir da reação do ácido esquárico com aminas: a) ácido esquarâmico; b) esquaramida; e c) esquaraína.

Os primeiros derivados do ácido esquárico foram sintetizados na década de 1960 e a partir de então diversas metodologias e produtos foram obtidos. [10] As estruturas derivadas da monossustituição também são conhecidas como ácidos esquarâmicos e a literatura a respeito da sua síntese é bastante restrita. Em geral utiliza-se refluxo em água, com uma amina desejada e com o ácido esquárico em quantidades equimolares. Em outras

metodologias, o uso de metanol e etanol como solvente também é reportado em sistema de refluxo. Outras metodologias ainda utilizam a forma do dialquiléster do ácido esquirâmico, tendo em vista que o alcóxido é um melhor grupo de saída frente ao íon hidróxido. [18, 19] Nesse caso, as reações procedem em temperatura ambiente e são também usadas para anexar às estruturas biomoléculas contendo grupos amino que são instáveis em altas temperaturas. [15]

Dentre as propriedades herdadas do ácido, esse tipo de estrutura apresenta fortes interações intermoleculares, bem como a capacidade complexante com cátions metálicos, através dos sítios representados na Figura 5. Além disso, diferentes arranjos espaciais em estado sólido podem ser atribuídos a essas estruturas, que dão-se basicamente entre as duas carbonilas como receptor e os hidrogênios do NH e OH como doadores de carga. Até o momento poucos estudos têm sido apresentados na literatura. Trabalhos mostram complexações com metais como Mn, Zn, Cu e Co (Figura 5), estabilizadas por ligações de hidrogênio (a e b, na ilustração). [20]

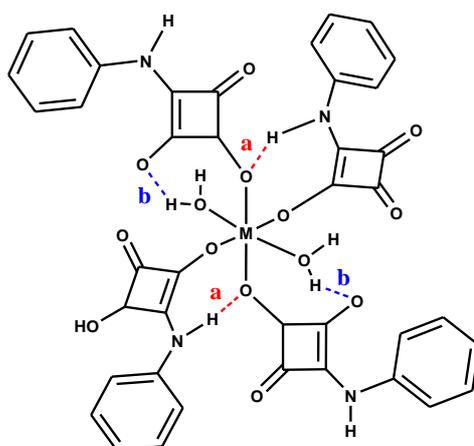


Figura 5: Complexação de quatro ácidos esquirâmicos com um centro metálico (podendo ser Mn, Co, Cu e Zn), onde a e b pontilhados representam as ligações de hidrogênio que estabilizam o complexo.

Testes colorimétricos também foram realizados com os ácidos esquirâmicos onde a formação de estrutura zwitteriônica complexada com íons cobre promoveu deslocamento do espectro para o vermelho. Embora a estrutura formada seja instável e se decomponha em algumas horas, a investigação torna-se interessante, conforme ilustrado na Figura 6. [21]

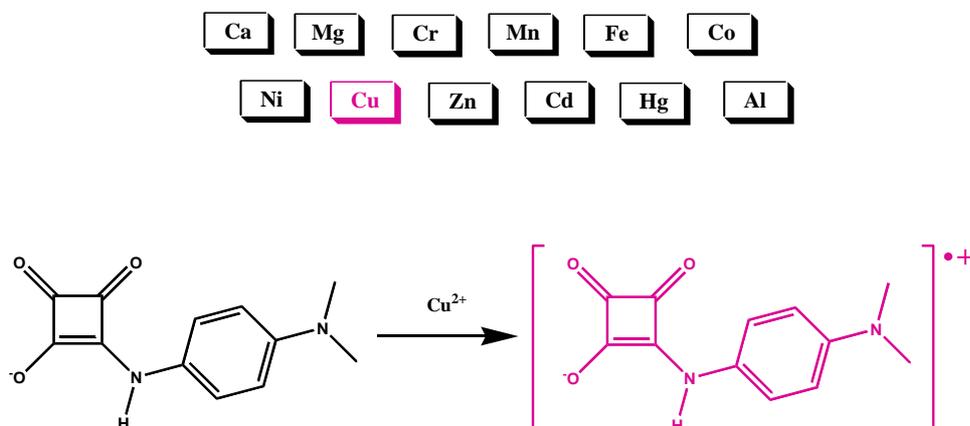


Figura 6: Complexação do ácido esquarâmico com diversos metais, sendo visualmente sensível; interação do ácido esquarâmico-íon cobre;

Estudos realizados com o ácido esquarâmico zwitteriônico [22] da Figura 7 (a-b) mostraram diferentes formas cristalográficas quando a amostra encontra-se anidra (c) e (d) e em presença de água (e), todos eles envolvendo ligações de hidrogênio, com os núcleos esquárnicos levemente torcidos devido à estabilização de cargas.

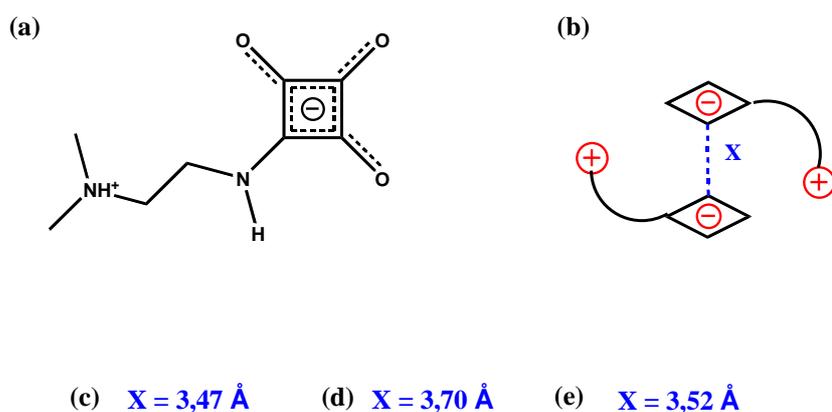
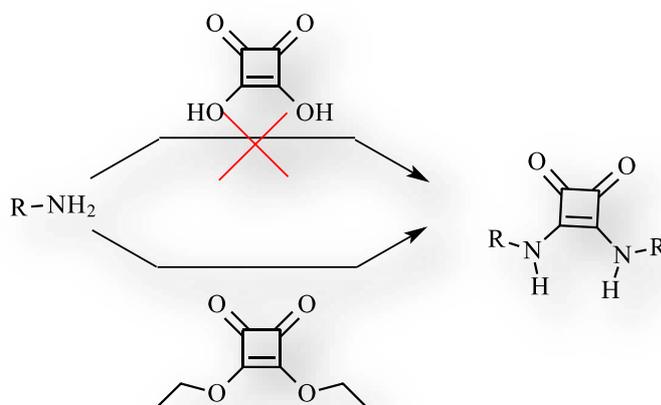


Figura 7: Interações entre ácidos esquarâmicos zwitteriônicos (a) e (b), bem como diferentes formas cristalográficas quando anidro (c) e (d), e em presença de água (e).

Para a síntese das esquaramidas não há referências de sua formação diretamente entre o ácido esquárico e a amina, sendo necessário a formação do dialquiléster do ácido esquárico para que a reação ocorra (Esquema 1). Diversos solventes tem sido empregados na síntese de esquaramidas, como éter etílico, álcoois metílico, etílico e butílico, sendo os três primeiros em temperatura ambiente e os demais em refluxo, assim como tolueno e dimetilformamida em refluxo. [15] Observa-se na literatura que o uso de solventes secos, bem como a utilização de base trietilamina como catalisador e atmosfera inerte favorecem significativamente a formação do produto esquaramida, tendo em vista que ocorre um significativo aumento do rendimento. Outra variação de catalisador empregado na síntese das esquaramidas dá-se utilizando ácidos de Lewis e como solvente tolueno e/ou dimetilformamida sob refluxo e com altos rendimentos. [23] A literatura aponta como principal inconveniente de aquecimento quando não se usa o ácido de Lewis como catalisador, a formação de subprodutos como a estrutura monossubstituída e a esquaraína, promovendo assim uma redução do rendimento das esquaramidas.



Esquema 1: Formação de esquaramidas a partir do derivado dietiléster do ácido esquárico.

As esquaramidas têm propriedades de formar ligações de hidrogênio através de dois sítios: pelas carbonilas do núcleo esquárico ou através dos hidrogênios ligados aos nitrogênios (Figura 8). [24, 25] Essas estruturas possuem propriedades semelhantes às uréias [26] e uma grande capacidade de complexação com diversos íons, como amônio, acetato, nitrato e halogenetos. [3]

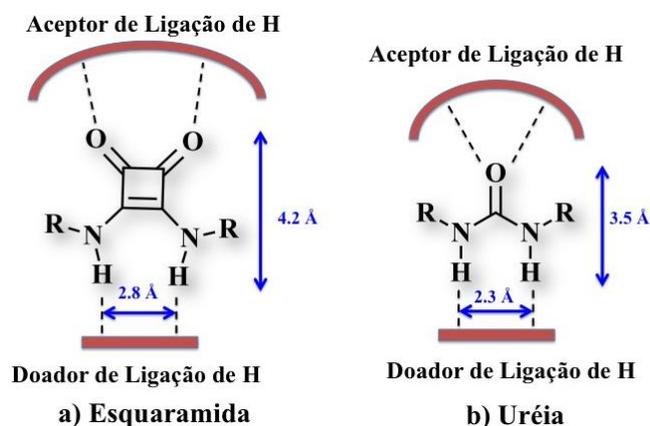


Figura 8: Relação de sítios capazes de fazer ligação de H de esquaramidas, comparadas com uréias.

No que diz respeito às características das esquaramidas, nota-se uma grande similaridade com amidas, especialmente quando são estabilizadas por conjugação devido aos nitrogênios que possuem hibridização sp^2 , fazendo com que o par de elétrons não-ligante disponível para conjugação tornem-as planares, conforme ilustrado na Figura 9. [27]

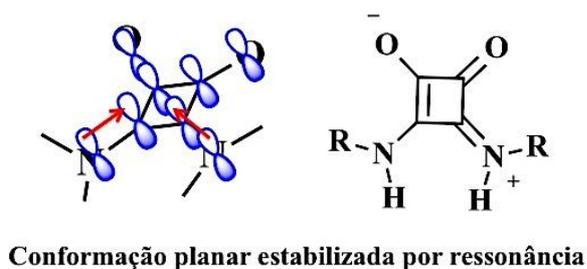


Figura 9: Esquaramida planar estabilizada por ressonância.

Além disso, assumindo rotação da ligação C-N, é possível, a princípio, existir conformêmeros *anti* e *syn* para as estruturas (Figura 10), assumindo três conformações: *anti/anti*, *syn/anti* e *syn/syn*, sendo a *syn/syn* menos estável e portanto não observada para esquaramidas. Estudos de RMN e cristalografia revelam que as estruturas *anti/anti* são as mais encontradas para esquaramidas dissustituídas. Estruturas do tipo *anti/syn* são tipicamente encontradas em sistemas contendo ligação intramolecular de hidrogênio, que fazem dessa configuração a mais estável. [28]

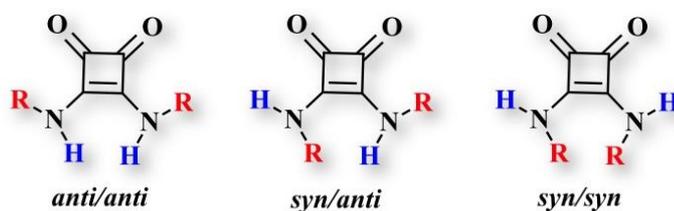


Figura 10: Possíveis conformações adquiridas pelas esquamidas.

Além disso, estudos revelam que a conformação *anti/anti* é favorecida através da formação de agregados do tipo π *stack* entre os núcleos da esquamida, conforme ilustrado na Figura 11. [29] Essa importante observação mostra que esquamidas são capazes não só de fazerem fortes ligações de hidrogênio, mas também de terem sua aromaticidade aumentada através de interações π - π aromáticas. [30, 31]

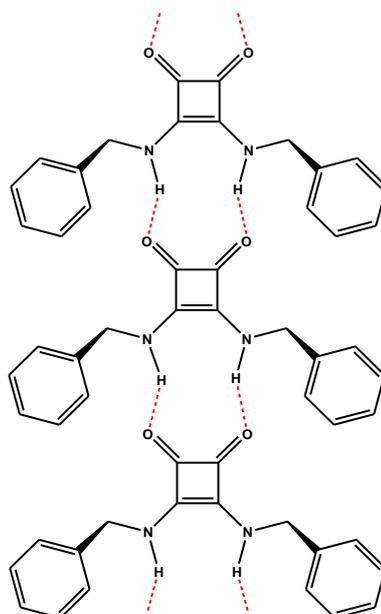


Figura 11: Formação de agregados do tipo π *stack* entre esquamidas.

As interações das esquamidas com íons, como por exemplo amônio, são capazes de modificar significativamente a aromaticidade das estruturas complexadas. [32] Além disso, observou-se uma grande habilidade das esquamidas complexarem com espécies aniônicas,

como halogenetos, carboxilatos, nitratos e sulfatos. Para os carboxilatos, assim como a complexação com amônia, é possível observar aumento da aromaticidade da estrutura em decorrência das ligações de hidrogênio. [33] A complexação dessas estruturas é tipicamente avaliada em termos as variações de suas absorbâncias e/ou emissão de fluorescência na presença de íons. A Figura 12 mostra uma relação de formação de complexos com íons halogeneto, comparando esquaramidas e uréias, indicando que esquaramidas têm maior capacidade de complexar com halogenetos, provavelmente devido à diferença da distância entre os dois hidrogênios que complexam com o ânion [34].

	Log K	
	Esquaramida	Uréia
F^-	8,0	7,4
Cl^-	6,05	4,55
Br^-	4,70	3,22
I^-	3,51	<2

Figura 12: Relação entre valores de log k do equilíbrio de formação do complexo halogenado *Ligante* + *Halogeneto* \rightleftharpoons [*Ligante* \cdots *Halogeneto*] para esquaramida e uréia.

Estruturas mais complexas de esquaramidas tem sido apresentadas na literatura. A exemplo, a inserção de estruturas tipo cálice promove respostas a íons perceptíveis a olho nu (Figura 13a). [35] Estruturas tripodais seletivas ao íons sulfato foram obtidas com sucesso (Figura 13b). [36] A utilização de éteres de coroa também foi estudada para esse tipo de estruturas (Figura 13c). [37] Além disso, pesquisas mais laboriosas tem sido realizadas, como por exemplo o sucesso na utilização de esquaramidas como transportadores de íons através de membranas; [38] a utilização de estruturas para inibição de *E. coli*; na utilização em vacinas antitumorais, quando ligada assimetricamente a glicopeptídeos e albumina do soro (Figura 13d). [15]

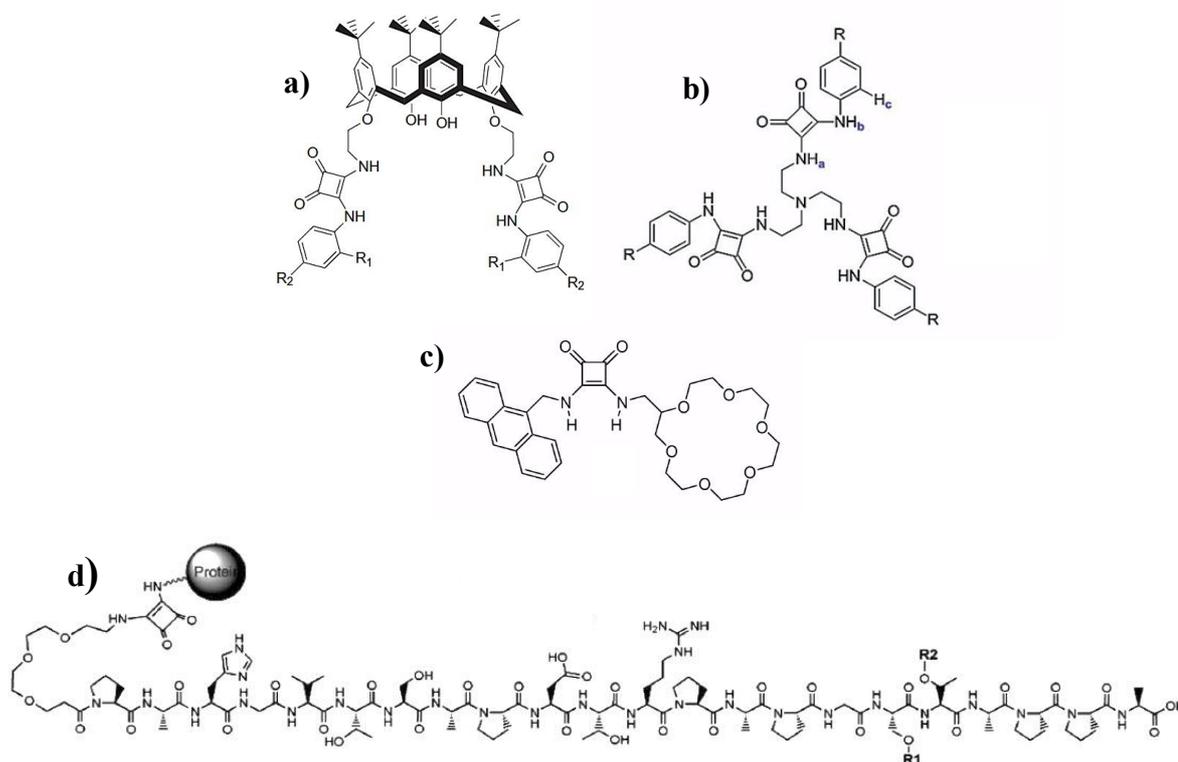


Figura 13: Estruturas mais complexas de esquamidas: a) contendo estrutura tipo cálice; b) com estrutura tripodal; c) com éter de coroa e d) contendo biomoléculas.

Para a obtenção das esquaminas, os primeiros estudos realizados foram na síntese de polímeros, alguns anos após a descoberta do ácido esquárico, por Triebs e Jacob, conforme ilustrado na Figura 14. [39] Esses compostos são facilmente formados sob aquecimento visto que trata-se do produto termodinâmico da reação entre o ácido esquárico e aminas. [23] Para a obtenção das esquaminas, diversos solventes têm sido empregados, como por exemplo o ácido polifosfórico, dimetilsulfóxido e tolueno. As reações procedem a partir da reação direta do ácido esquárico com as aminas e promovem rendimentos significativos. Esses compostos apresentam maior solubilidade quando comparados com os ácidos esquarâmicos e com as esquamidas, e tendem a ter interações intermoleculares reduzidas. Tipicamente possuem seus espectros de absorção e de emissão deslocados para o vermelho uma vez que ocorre o aumento da conjugação estrutural devido ao tipo de substituição 1,3. Na diferenciação espectral entre as esquamidas, as esquaminas apresentam seus espectros de IV sem a presença do escoramento C=O, que é encontrado nos espectros de esquamidas. [10]

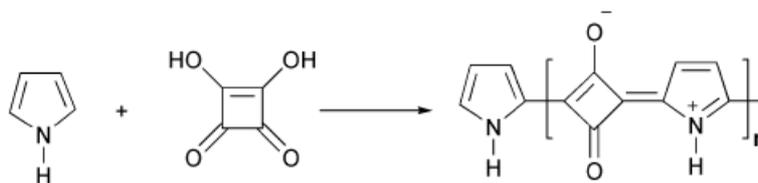


Figura 14: Primeira esquaraína formada a partir da reação entre o pirrol e o ácido esquárico.

Tendo em vista a gama de aplicações das esquaramidas, esquaraínas e ácidos esquarâmicos, somar as propriedades do núcleo esquárico às propriedades fluorescentes dos benzoxazóis, tornam essas novas estruturas muito promissoras como sensores fotoquímicos. Benzazóis são heterociclos fluorescentes que possuem um anel azólico condensado a um anel benzênico, contendo heteroátomos (sendo um deles nitrogênio e o outro podendo ser oxigênio, enxofre, nitrogênio, selênio – X na Figura 15) no anel de 5 membros. A presença de uma hidroxila na posição 2' torna essas estruturas com propriedades fotofísicas importantes. Isso possibilita a existência de um fenômeno de transferência de prótons, seja no estado fundamental, tornando as estruturas planares e por consequência aumentando sua conjugação, seja no estado excitado, ocorrendo o fenômeno conhecido como Transferência Protônica Intramolecular no Estado Excitado (ESIPT), conforme Figura 16 abaixo. O ESIPT faz com que estruturas desse tipo possuam uma intensa emissão de fluorescência em dadas condições, bem como um grande deslocamento de Stokes (Δ_{ST}) (distância entre os máximos de emissão de fluorescência e absorção). Essa característica é de suma importância quando se faz uso de corantes fluorescentes como sonda uma vez que não ocorre supressão da emissão de fluorescência, através da autoabsorção. [40, 41]

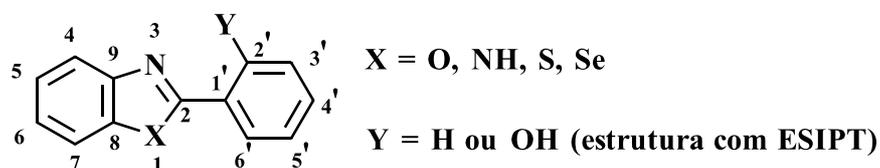


Figura 15: Estrutura dos heterociclos 2-fenilbenzazóis.

A Figura 16 ilustra o fenômeno de ESIPT. Para benzazóis, observa-se que há basicamente dois confôrmeros: o enol e o ceto, sendo o primeiro mais estável energeticamente. Dentro desse contexto, analisando as propriedades fotofísicas, o enol em seu estado fundamental pode absorver fótons e ser promovido de seu estado fundamental S_0 para um estado excitado S_1 . A partir daí duas possibilidades podem ocorrer: a emissão de fótons com decaimento da forma enol* para enol ou pode ocorrer ESIPT, formando assim a forma ceto*, em S_1 . Quando se dá a ultima possibilidade, o decaimento dessa (emissão de fótons) para a forma ceto em S_0 ocorre e, através de um equilíbrio, novamente a transferência de próton intramolecular dá-se, desta vez no estado fundamental, formando novamente o enol. [41]

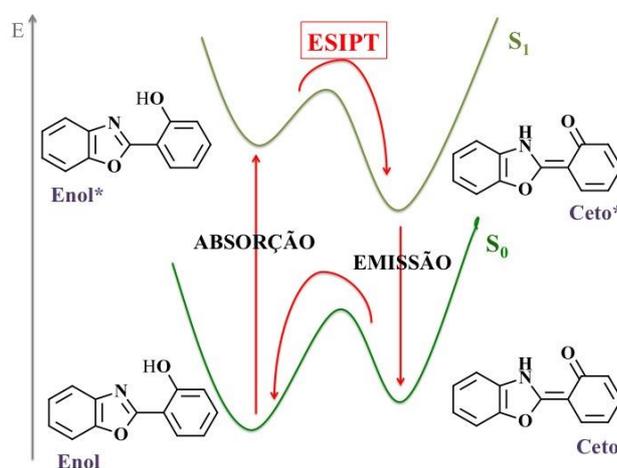


Figura 16: Diagrama de Energia mostrando o mecanismo ESIPT.

Ainda centrado nas benzazóis, a literatura apresenta uma gama de trabalhos relacionados à formação de complexos a partir da hidroxila fenólica e do nitrogênio presente na estrutura, atuando tanto como sensores de cátions [42-47] quanto na síntese de catalisadores para polimerização de olefinas. [48] A Figura 17 abaixo mostra alguns exemplos apresentados na literatura de complexos formados com cátions metálicos, como lantanídeos, zinco, paládio e zircônio ilustrados na Figura 17.

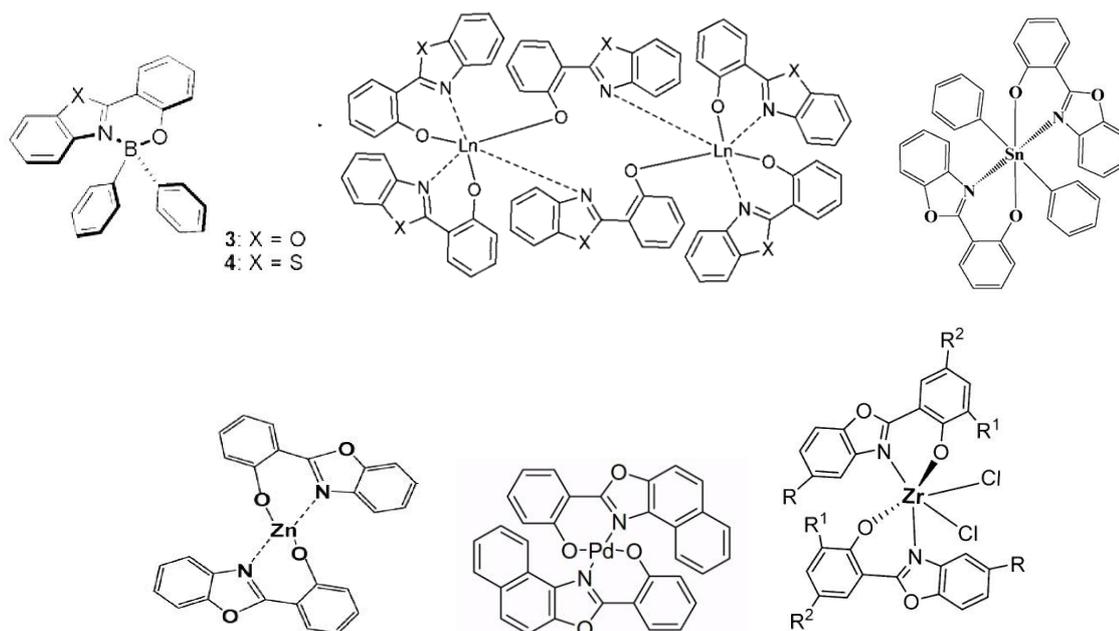


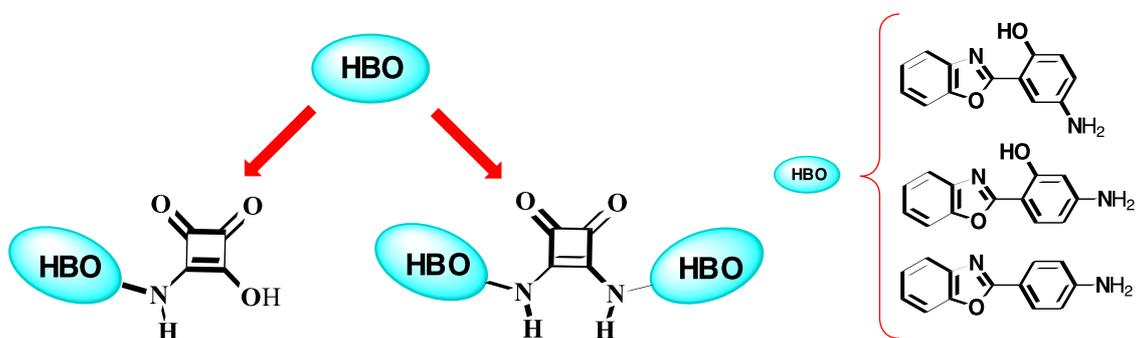
Figura 17: Exemplos de benzazóis complexados com metais.

Dessa forma, aliar as propriedades de reconhecimento de íons de derivados do ácido esquárico juntamente com a complexação de benzoxazóis com cátions metálicos em apenas uma estrutura, contendo propriedades fotoquímicas importantes para a utilização em sensores fotoquímicos, torna-se o cerne desse trabalho.

3. OBJETIVOS

Geral:

Esse trabalho tem como objetivo sintetizar novos derivados fluorescentes do ácido esquárico contendo como *N*-substituintes diferentes aminofenilbenzoxazóis. Com a união dessas duas estruturas ainda não relatada na literatura, pretende-se somar as propriedades complexantes do núcleo esquárico com as propriedades fluorescentes dos fenilbenzoxazóis a fim de obter-se novos possíveis sensores fluorescentes para íons. O Esquema 2 ilustra os produtos distintos objetivados no presente trabalho.



Esquema 2: Estrutura das moléculas alvo deste trabalho mostrando a união entre o núcleo esquárico e os aminofenilbenzoxazóis.

Específicos:

- Síntese de novos ácidos esquarâmicos (produtos monossubstituídos) a partir de 3 diferentes aminofenilbenzoxazóis;
- Síntese de novas esquaramidas (produtos 1,2-dissubstituídos) a partir de 3 diferentes aminofenilbenzoxazóis;
- Síntese de esquaraína (produto 1,3-dissubstituído);
- Caracterização tanto química (RMN de hidrogênio e carbono, e Infravermelho) quanto fotofísica (absorção e emissão de fluorescência) das novas estruturas;
- Testes de complexação com íons cloreto para as esquaramidas e para os ácidos esquarâmicos, avaliando as modificações em espectros de absorção.

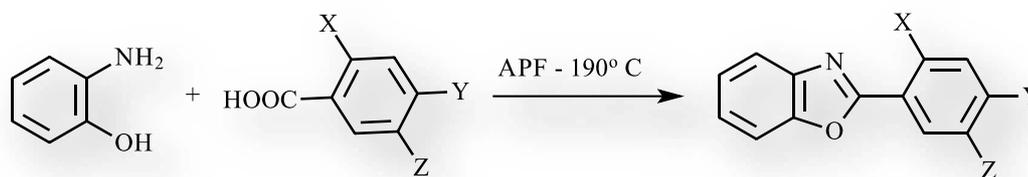
4. PARTE EXPERIMENTAL

Os espectros de RMN de hidrogênio e carbono foram obtidos utilizando o equipamento Varian Inova de 300 MHz. Os Infravermelhos foram obtidos utilizando Shimadzu Prestige-21 em pastilhas de KBr ou ATR. Os espectros de absorção foram obtidos em um Shimadzu UV-2450 e espectros de fluorescência em um Shimadzu RF-5301PC. Ponto de fusão medido em Büchi M-560, onde o valor coletado pelo equipamento trata-se da fundição do último grão da amostra. Solvente DMSO para medidas de absorção e fluorescência e solvente para reações e purificações da Synth (PA). Os reagentes ácido esquárico, orto-aminofenol e os diferentes ácidos benzóicos, bem como a sílica gel 60 para purificação adquiridos da Sigma-Aldrich. As medidas fotofísicas de absorção e emissão de fluorescência foram realizadas a temperatura ambiente, em DMSO com a concentração aproximada de 1 μ M. Tendo em vista a baixa solubilidade dos compostos a concentração exata não pode ser obtida, nem dados dependentes dessa, como por exemplo o Coeficiente de Absortividade Molar (ϵ).

4.1. SÍNTESE DOS AMINOFENILBENZOXAZÓIS 1 A 3

Metodologia Geral:

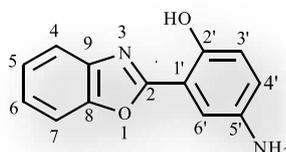
Em um balão de fundo redondo foram adicionados 18 mmol de *o*-aminofenol e 18 mmol do ácido benzoico correspondente (Esquema 3), em 25 ml de ácido polifosfórico (APF). A reação procedeu sob agitação e em rampa de aquecimento, até atingir 190 °C, onde permaneceu por 5 horas. Após transcorrido o tempo a reação foi vertida em gelo picado e mantida sob agitação durante a noite, filtrada e neutralizada com solução de NaHCO₃ saturada, filtrada novamente e purificada utilizando coluna cromatográfica em sílica-gel e diclorometano como eluente. As amostras foram analisadas via ¹H-RMN, ¹³C-RMN e IV. [28]



Aminofenilbenzoxazol	X	Y	Z
1	-OH	-H	-NH ₂
2	-OH	-NH ₂	-H
3	-H	-NH ₂	-H

Esquema 3: Síntese dos aminofenilbenzoxazóis **1-3**.

4.1.1. 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (**1**):



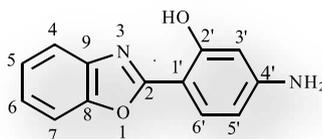
RMN de ¹H (300 MHz DMSO-*d*₆): δ (ppm) 10,41 (1H, s, H_{OH}); δ 7,87-7,67 (2H, m, H₄, H₅, H₆ ou H₇); δ 7,50-7,40 (2H, m, H₄, H₅, H₆ ou H₇); δ 7,25 (2H, dd, *J*_{para} = 0,59 Hz e *J*_{meta} = 2,64 Hz, H_{6'}); δ 6,85 (2H, dd, *J*_{orto} = 8,79 Hz e *J*_{para} = 0,59 Hz, H_{3'}); δ 6,83 (2H, dd, *J*_{orto} = 8,79 Hz e *J*_{meta} = 2,34 Hz, H_{4'}); δ 4,95 (1H, s, H_{NH}).

¹³C (75 MHz DMSO-*d*₆): δ 162,8; 149,3; 148,6; 141,7; 139,6; 125,6; 125,2; 121,31; 119,0; 117,6; 110,9; 110,4; 109,7.

IV (ATR cm⁻¹): 3414 (ν_{as} NH₂); 3329 (ν_s NH₂); 1625 e 1546 (ν_{arom} C=C).

Outros: sólido laranja; Rendimento de 69%; λ_{max}^{abs} = 383 nm (DMSO)

4.1.2. 2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (2)



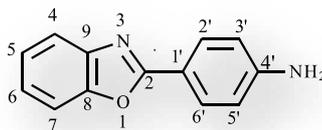
RMN de ^1H (300 MHz DMSO- d_6): δ 11,17 (1H, s, H_{OH}); δ 7,70 (2H, m, H_4 , H_5 , H_6 ou H_7); δ 7,68 (1H, d, $J_{\text{orto}} = 8,50$ Hz, $\text{H}_{6'}$); δ 7,45-7,24 (2H, m, H_4 , H_5 , H_6 ou H_7); δ 6,28 (1H, dd, $J_{\text{orto}} = 8,64$ Hz e $J_{\text{meta}} = 2,20$ Hz, $\text{H}_{5'}$); δ 6,18 (1H, d, $J_{\text{meta}} = 2,05$ Hz, $\text{H}_{3'}$); δ 6,11 (1H, s, H_{NH}).

^{13}C (75 MHz DMSO- d_6): δ 163,6; 159,8; 154,6; 148,2; 139,31; 128,3; 124,8; 124,3; 117,9; 110,3; 107,1; 99,2; 97,7.

IV (ATR cm^{-1}): 3414 ($\nu_{\text{as}} \text{NH}_2$); 3326 ($\nu_{\text{s}} \text{NH}_2$); 1625 e 1539 ($\nu_{\text{arom}} \text{C}=\text{C}$).

Outros: sólido branco; Rendimento de 51%; $\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}} = 344$ nm (DMSO)

4.1.3. 2-(4'-aminofenil)benzoxazol (3)



RMN de ^1H (300 MHz DMSO- d_6): δ 7,87 (2H, d, $J_{\text{orto}} = 8,50$ Hz, $\text{H}_{2'}$ e $\text{H}_{6'}$); δ 7,70-7,61 (2H, m, H_4 , H_5 , H_6 ou H_7); δ 7,37-7,25 (2H, m, H_4 , H_5 , H_6 ou H_7); δ 6,71 (2H, d, $J_{\text{orto}} = 8,79$ Hz, $\text{H}_{3'}$ e $\text{H}_{5'}$); δ 6,01 (2H, s, H_{NH}).

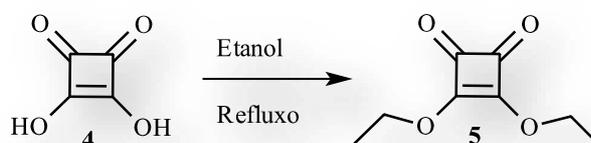
^{13}C (APT 75 MHz DMSO- d_6): 163,7; 152,5; 149,9; 142,2; 129,0; 124,3; 124,0; 118,7; 113,6; 112,9; 110,2.

IV (ATR cm^{-1}): 3471 ($\nu_{\text{as}} \text{NH}_2$); 3292 ($\nu_{\text{s}} \text{NH}_2$); 3186 (banda de fermi); 1610 e 1496 ($\nu_{\text{arom}} \text{C}=\text{C}$).

Outros: sólido bege; Rendimento de 67%; $\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}} = 330$ nm (DMSO)

4.2. SÍNTESE DA 3,4-DIETOXICICLOBUT-3-EN-1,2-DIONA (5)

Em um balão de fundo redondo, 0,71 mmol do ácido esquárico **4** foram adicionados em 30 ml de etanol, conforme Esquema 4. A reação procedeu sob refluxo a 110 °C por 3 horas, seguido da remoção do solvente via evaporador rotatório. Outros dois ciclos de refluxo e remoção do solvente foram realizados até a obtenção de um óleo incolor. A reação procedeu sem prévia caracterização ou purificação, e as próximas etapas procederam supondo 100% de rendimento, conforme descrito na literatura. [49]



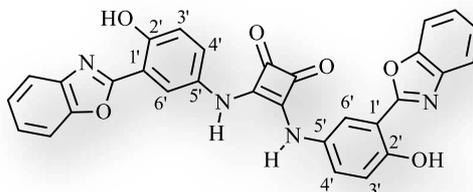
Esquema 4: Reação de esterificação do ácido esquárico (**4**).

4.3. OBTENÇÃO DAS ESQUARAMIDAS 6-8 [19]

Procedimento Geral:

Em um balão foram adicionados 0,71 mmol de **5** em etanol, e a esse gotejou-se uma solução etanólica contendo 1,42 mmol do aminobenzoxazol. A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente durante 60 horas e foi então filtrada e lavada com etanol (produto **6**). Para os produtos **7** e **8**, lavagem com etanol e acetato de etila.

4.3.1. 3,4-bis(3-(benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenilamino)ciclobut-3-en-1,2-diona(**6**):



RMN de ^1H (300 MHz DMSO- d_6): δ 10,94 e 10,90 (2H, 2s, H_{OH}); δ 9,88 (1H,s, H_{NH}); δ 8,22 (1H, d, $J_{\text{meta}} = 2,64$ Hz, $\text{H}_{6'}$); δ 7,91-7,80 (4H, m); δ 7,73 (1H, dd, $J_{\text{orto}} = 9,08$ Hz e $J_{\text{meta}} = 2,93$

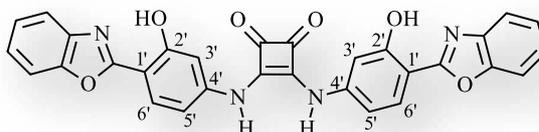
Hz, H_{4'}); δ 7,68 (1H, d, $J_{meta} = 2,64$ Hz, H_{6'}); δ 7,52-7,41 (4H, m); δ 7,19 (1H, dd, $J_{orto} = 8,79$ Hz e $J_{meta} = 2,93$ Hz, H_{4'}); δ 7,09-7,04 (2H, 2d, $J_{orto} = 8,79$ Hz, H_{3'})

¹³C (75 MHz DMSO-*d*₆): 186,4; 175,8; 162,3; 161,9; 153,5; 152,9; 148,9; 148,7; 139,6; 139,5; 132,9; 125,9; 125,4; 124,7; 119,3; 119,2; 118,1; 117,6; 116,2; 112,0; 111,1; 110,6; 110,1.

IV (KBr cm⁻¹): 3064 e 2900 (ν_{NH} e ν_{OH} com interações intermoleculares); 1788 (C=O fraco); 1603, 1539, 1496 (C=C e N-H); 1239 (C-N); 1175 (C-O).

Outros: sólido amarelo pálido; Rendimento: 38%; $\lambda_{max}^{abs} = 375$ nm (DMSO)

4.3.2. 3,4-bis(4-(benzoxazol-2-il)-3-hidroxfenilamino)ciclobut-3-en-1,2-diona (7):



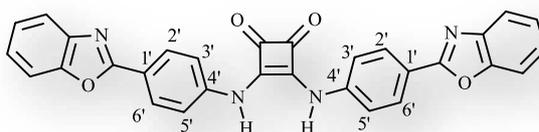
RMN de ¹H (300 MHz DMSO-*d*₆): δ 11,31 (2H, s, H_{OH}); δ 10,08 (2H, s, H_{NH}); δ 7,85 (2H, d, $J_{orto} = 8,79$ Hz, H_{6'}); δ 7,83-7,78 (4H, m); δ 7,50 (2H, d, $J_{meta} = 2,05$ Hz, H_{3'}); δ 7,47-7,39 (4H, m); δ 7,29 (2H, dd, $J_{orto} = 8,79$ Hz e $J_{meta} = 2,05$ Hz, H_{5'});

¹³C (75 MHz DMSO-*d*₆): não foi possível obter espectro claro. Ver Anexo 10.

IV (KBr cm⁻¹): 3416, 3050, 2960 (ν_{NH} e ν_{OH} com interações intermoleculares); 1788 (C=O médio); 1608, 1583, 1503 (C=C e N-H); 1245 (C-N); 1190 (C-O).

Outros: sólido marrom; Rendimento (bruto): 20 %; $\lambda_{max}^{abs} = 408$ nm (DMSO)

4.3.3. 3,4-bis(4-(benzoxazol-2-il)fenilamino)ciclobut-3-en-1,2-diona (8):



RMN de ^1H (300 MHz DMSO- d_6): δ 10,35 (2H, s, H_{NH}); δ 8,09 (4H, d, $J_{\text{orto}} = 8,79$ Hz, H_2 e H_6); δ 7,79-7,71 (8H, m+d, $J_{\text{orto}} = 8,79$ Hz, H_3 e H_5); δ 7,42-7,35 (4H, m).

^{13}C (75 MHz DMSO- d_6): não foi possível obter espectro claro. Ver Anexo 12.

IV (KBr cm^{-1}): 3247, 3174, 3058, 2967 (ν_{NH} e ν_{OH} com interações intermoleculares); 1810 (C=O fraco); 1703, 1587, 1422 (C=C e N-H); 1239 (C-N); 1183 (C-O).

Outros: sólido amarelo pálido; Rendimento (bruto): 44 %; $\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}} = 402$ nm (DMSO)

4.4. OBTENÇÃO DOS PRODUTOS 9 A 11

4.4.1. Em Etanol

Procedimento Geral:

Em um balão adicionou-se 1,1 mmol de ácido esquárico **4** e 2,2 mmol dos aminofenilbenzoxazóis **1-3** em 100 ml de etanol. A reação permaneceu por 6 dias sob agitação a temperatura ambiente. Posteriormente a reação foi filtrada e lavada com etanol para o produto **9**. Para os produtos **10** e **11** lavagens com clorofórmio, acetato de etila e metanol em Soxhlet e em funil foram realizadas.

4.4.2. Em Água

Procedimento Geral:

Em um balão adicionou-se 2,23 mmol (0,254 g) do ácido esquárico **4** e 2,23 mmol dos aminofenilbenzoxazóis **1-3**, em 40 ml de água. A reação permaneceu sob refluxo por 3 horas (produtos **9** e **11**) e por 6 horas (produto **10**). Os produtos apresentados nessa metodologia não foram purificados, mas os espectros de IV e ^1H -RMN identificam os compostos e encontram-se descritos abaixo.

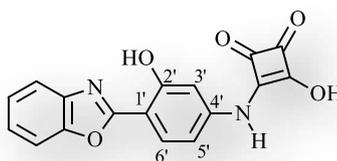
4.4.2.1. Produto 9

RMN de ^1H (300 MHz DMSO- d_6): δ 7,84 (2H, m); δ 7,67 (1H, d, $J_{meta} = 2,64$ Hz); δ 7,46 (2H, m); δ 7,19 (1H, dd, $J_{orto} = 8,79$ Hz e $J_{meta} = 2,64$ Hz); δ 7,07 (1H, d, $J_{orto} = 8,79$ Hz); δ 6,45 (sinal alargado, $\text{H}_{\text{H}_2\text{O}}$, H_{OH} , H_{NH}).

^{13}C (75 MHz DMSO- d_6): δ 194,7; 175,8; 161,8; 153,8; 148,8; 139,6; 132,2; 125,5; 125,4; 125,3; 119,3; 118,2; 116,9; 111,1; 110,6.

IV (KBr cm^{-1}): 3378 (ν_{OH}); 2908 (ν_{NH} com interações intermoleculares); 2608 (ν_{OH} com interações intermoleculares); 1788 (C=O fraco); 1617, 1553, 1496 (C=C e N-H); 1239 (C-N); 1168 (C-O).

Outros: sólido bege; Ponto de Fusão: 209 °C; $\lambda_{max}^{abs} = 383$ nm (DMSO)

4.4.2.2. 3-(4-(benzoxazol-2-il)-3-hidroxifenilamino)-4-hidroxiciclobut-3-en-1,2-diona (**10**)

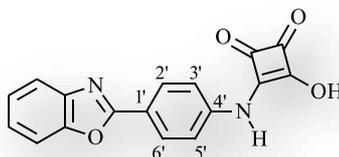
RMN de ^1H (300 MHz DMSO- d_6): δ 11,3 (1H, alargado, H_{OH}); δ 10,21 (1H, s, H_{NH}); δ 7,88 (1H, d, $J_{orto} = 8,79$ Hz, $\text{H}_{6'}$); δ 7,80 (2H, m); δ 7,43 (3H, m + d^b , $J_{meta} = 2,05$ Hz (d), $\text{H}_{3'}$); δ 7,26 ppm (1H, dd, $J_{meta} = 2,05$ Hz e $J_{orto} = 8,79$ Hz, $\text{H}_{5'}$).

^{13}C (75 MHz DMSO- d_6): 185,9; 175,7; 172,6; 164,5; 162,6; 158,9; 148,5; 144,7; 139,5; 128,3; 125,2; 124,9; 118,7; 110,8; 110,4; 107,3.

IV (KBr cm^{-1}): 3053 a 2950 (ν_{NH} e ν_{OH} com interações intermoleculares); 1791 (C=O fraco); 1639, 1582, 1496 (C=C e N-H); 1239 (C-N); 1183 (C-O).

Outros: sólido laranja; Rendimento (bruto): 95%; $\lambda_{max}^{abs} = 405$ nm (DMSO)

^b m + d: multiplete juntamente com dubleto.

4.4.2.3. 3-(4-(benzoxazol-2-il)fenilamino)-4-hidroxiciclobut-3-en-1,2-diona (**11**)

RMN de ^1H (300 MHz DMSO- d_6): δ 10,55 (1H, s, H_{NH}); δ 8,12 (2H, d, $J_{\text{orto}} = 8,50$ Hz, $\text{H}_{2'}$ e $\text{H}_{6'}$); δ 7,74 (4H, m+d, $J_{\text{orto}} = 9,08$ Hz (d), $\text{H}_{3'}$ e $\text{H}_{5'}$); δ 7,38 (2H, m).

^{13}C (75 MHz DMSO- d_6): 190,5; 185,4; 179,3; 171,5; 162,3; 150,1; 142,4; 141,7; 128,5; 125,1; 124,7; 120,1; 119,5; 118,7; 114,3; 110,7.

IV (KBr cm^{-1}): 3556 a 2964 (ν_{NH} e ν_{OH} normal e com interações intermoleculares); 1810 (C=O fraco); 1703, 1610, 1503 (C=C e N-H); 1239 (C-N); 1183 (C-O).

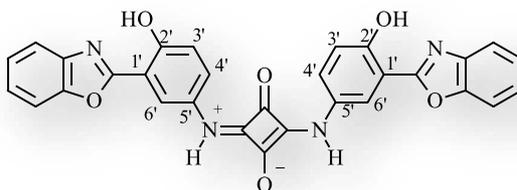
Outros: sólido amarelo; Rendimento(bruto): 72 %; Ponto de Fusão: acima de 350 $^{\circ}\text{C}$ ^c; $\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}} = 402$ nm (DMSO)

4.5. OBTENÇÃO DA ESQUARAÍNA 12

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 2,21 mmol de 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (**1**) e 1,106 mmol de ácido esquárico (**4**) em 100 ml de DMF. A reação permaneceu sob refluxo por 18 horas a 90 $^{\circ}\text{C}$. O produto bruto foi removido com adição de água à reação já resfriada, seguida de filtração. O produto bruto foi então purificado via coluna cromatográfica utilizando sílica-gel como fase estacionária e diclorometano e metanol como eluentes, iniciando apenas com diclorometano e aumentando gradativamente a concentração de metanol na mistura de eluentes. Além da esquaraína **12**, a partir dessa purificação, dois outros compostos foram isolados via coluna cromatográfica: os produtos **6** e **9a**. O produto **6** foi isolado a partir da remoção da cabeça da coluna, seguido de solubilização em DMSO, filtração para remoção de sílica e precipitação com adição de água, enquanto que o produto **9a** foi isolado através da eluição via coluna.

^c verificado através do equipamento de ponto de fusão.

4.5.1. 2,4-bis(3-(benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenilamino)-3-hidroxiciclobut-2-enona (12)



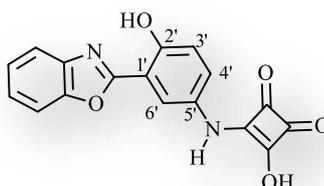
RMN de ^1H (300 MHz DMSO- d_6): δ 11,04 (2H, s, H_{OH}); δ 10,28 (1H, s, H_{NH}); δ 8,50 (1H, d, $J_{\text{meta}} = 2,64$ Hz, $\text{H}_{6'}$); δ 8,30 (1H, d, $J_{\text{meta}} = 2,05$ Hz, $\text{H}_{6'}$); δ 7,99-7,66 (4H, m); δ 7,58 (2H, dd, $J_{\text{meta}} = 2,64$ Hz e $J_{\text{orto}} = 8,69$ Hz, $\text{H}_{4'}$); δ 7,53-7,38 (4H, m); δ 7,11 (2H, d, $J_{\text{orto}} = 8,69$ Hz, H_3).

^{13}C (75 MHz DMSO- d_6): 175,7; 162,1; 159,5; 153,9; 148,8; 139,5; 130,9; 125,9; 125,4; 125,3; 119,2; 117,6; 117,5; 117,4; 111,1; 109,9.

IV (KBr cm^{-1}): 3050, 2879 (ν_{NH} e ν_{OH} com interações intermoleculares); 1653, 1539, 1503 (C=C e N-H); 1239 (C-N); 1190 (C-O).

Outros: sólido marrom avermelhado; Rendimento de 10%; $\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}} = 346$ nm (DMSO)

4.5.2. 3-(3-(benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenilamino)-4-hidroxiciclobut-3-en-1,2-diona (9a)



RMN de ^1H (300 MHz DMSO- d_6): δ 10,86 (1H, s, H_{OH}); δ 9,89 (1H, s, H_{NH}); δ 8,30 (1H, d, $J_{\text{meta}} = 2,64$ Hz, $\text{H}_{6'}$); δ 7,90-7,79 (3H, m+d, H_4); δ 7,53-7,41 (2H, m); δ 7,01 (1H, d, $J_{\text{orto}} = 9,08$ Hz, H_3).

^{13}C (75 MHz DMSO- d_6): 201,6; 187,8; 177,6; 175,8; 162,6; 152,1; 148,7; 139,5; 134,2; 125,9; 125,3; 124,1; 119,1; 117,6; 115,2; 111,1; 109,9.

IV (KBr cm^{-1}): 3600 a 2500 (ν_{NH} e ν_{OH} normal e com interações intermoleculares); 3235; 3064; 1795 (C=O médio); 1639, 1546, 1496 (C=C e N-H); 1242 (C-N).

Outros: sólido bege; Rendimento de 23%; $\lambda_{max}^{abs} = 375$ nm (DMSO)

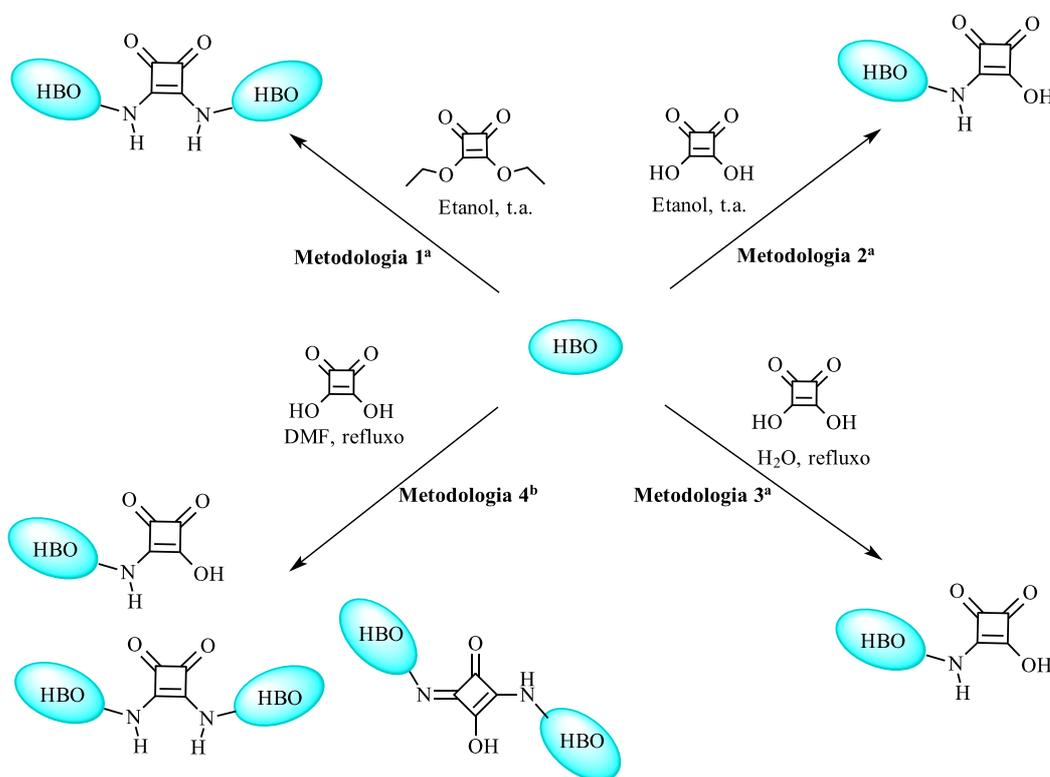
4.7. TESTES DE COMPLEXAÇÃO ENTRE AS ESQUARAMIDAS **6** E **8** E OS ÁCIDOS ESQUARÂMICOS **9a** E **11** COM ÍONS CLORETO

Foram preparadas soluções das esquaramidas **6** e **8** e dos ácidos esquarâmicos **9a** e **11** de concentração 10^{-6} mol.L⁻¹ em DMSO. Sob essas soluções foram adicionadas alíquotas de 10 µl de uma solução de cloreto de tetrabutilamônio (TBACl) de concentração 0,01 M em DMSO e, após 30 minutos, os espectros de absorção no Uv-Vis foram registrados. O procedimento de adição de TBACl às soluções dos compostos deu-se mais duas vezes, com o mesmo intervalo de tempo.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira rota de síntese escolhida no trabalho foi utilizando diretamente o ácido esquárico e os aminofenilbenzoxazóis com estequiometria 1:2 (Metodologia 2). Porém, no decorrer do trabalho experimental e de posse dos resultados espectrais dos produtos obtidos, deparou-se com a seguinte dificuldade: os espectros de RMN e de IV não eram conclusivos a respeito da configuração das estruturas, ou seja, não estava claro se as estruturas obtidas tratavam-se de esquaramidas, esquaraínas ou ácidos esquarâmicos. Por este motivo, buscou-se metodologias que levassem ou favorecessem a formação de esquaramidas, de ácidos esquarâmicos e de esquaraínas na tentativa de elucidar a estrutura dos regioisômeros formados.

O Esquema 5 ilustra as metodologias empregadas. Para a formação das esquaramidas, utilizou-se o derivado do ácido esquárico, o dietiléster **5**, juntamente com o aminofenilbenzoxazol (representado por HBO) em temperatura ambiente (Metodologia 1). Para a formação dos ácidos esquarâmicos, utilizou-se a metodologia em água sob refluxo, utilizando diretamente o ácido esquárico e o aminofenilbenzoxazol (Metodologia 3). Para a formação da esquaraína, a reação procedeu em DMF, sob refluxo, com o ácido esquárico e o aminofenilbenzoxazol (Metodologia 4).

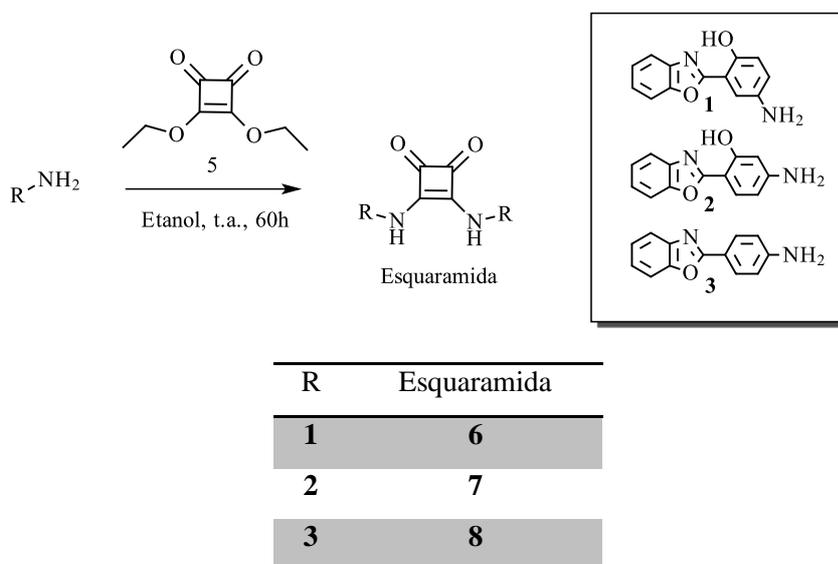


Esquema 5: Esquema das 4 metodologias distintas empregadas no trabalho. ^aRealizado com os aminofenilbenzoxazóis 1-3; e ^brealizado com o aminofenilbenzoxazol 1.

5.1. METODOLOGIA 1: OBTENÇÃO DAS ESQUARAMIDAS 6-8

A Metodologia 1, descrita no Esquema 6, foi escolhida por ser descrita na literatura como o principal método de obtenção de esquaramidas, sendo que algumas referências citam o uso de trietilamina como base. A formação das esquaramidas ocorre em duas etapas: a primeira trata-se da esterificação do ácido esquárico **4** formando o dietilesquarato **5**, uma reação bastante desfavorável, uma vez que o dietilesquarato **5** sofre hidrólise facilmente gerando o ácido esquárico **4** novamente. Para essa etapa, cuidados como a utilização de etanol anidro facilitam a reação. Para evitar perdas de ácido esquárico, utilizou-se uma metodologia descrita onde sucessivas etapas de refluxo em etanol e remoção de solvente foram realizadas até total conversão do ácido esquárico **4** (sólido branco) em seu respectivo dietilesquarato **5** (óleo amarelo), evitando assim purificações posteriores como coluna cromatográfica.

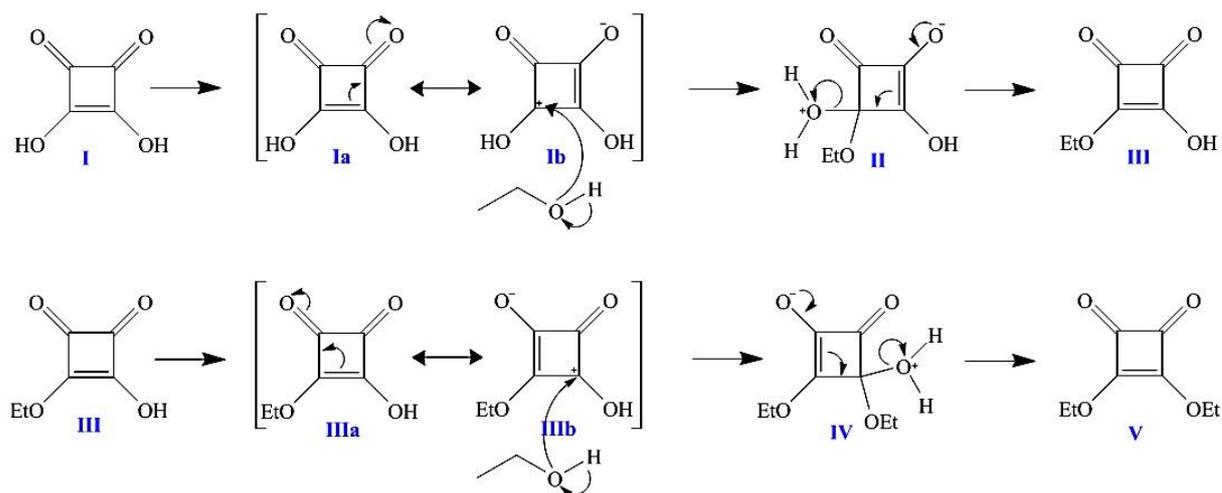
A segunda etapa consiste em reagir o dietiléster **5** com as respectivas aminas aromáticas **1-3**, gotejando uma solução de **5** em etanol sobre uma solução da amina em temperatura ambiente e agitação constante. Para os três produtos obtidos **6-8** em cerca de minutos houve a formação de um precipitado e a mistura reacional foi mantida a 60 horas sob agitação e temperatura ambiente. Com relação à purificação, verificou-se que a forma mais eficiente para redução das impurezas (os aminofenilbenzoxazóis), é a lavagem do precipitado logo após sua filtração com etanol. Apenas para o produto derivado do 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (**1**), o produto **6**, foi possível obter pureza superior a 95%, evidenciado através do espectro de $^1\text{H-RMN}$, pela ausência dos sinais do precursor aminobenzoxazol. Para os produtos **7** e **8**, não foi possível a remoção total dos precursores, sugerindo fortes interações intermoleculares entre os aminofenilbenzoxazóis e o produto esquaramida.



Esquema 6: Esquema reacional para obtenção das três distintas esquaramidas **6 a 9**, a partir da reação dos aminofenilbenzoxazóis **1 a 3** com o dietiléster do ácido esquárico **5**, em etanol e temperatura ambiente.

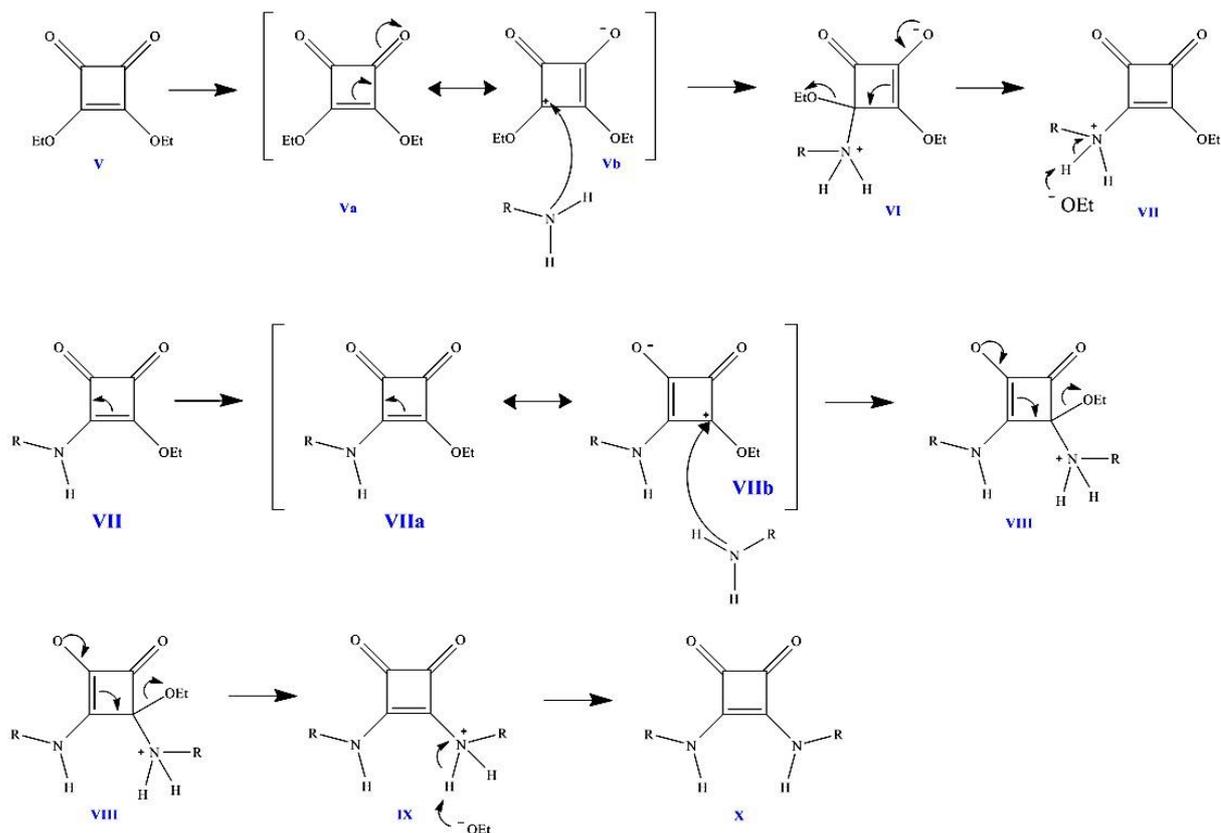
O mecanismo proposto para a reação ocorre a formação de **V**, uma vez que o etóxido é um bom grupo de saída, na formação da esquaramida. Conforme ilustrado no Esquema 7,

inicialmente, em decorrência da ressonância que ocorre no anel do ácido esquárico **Ia**, um carbocátion é formado (**Ib**), e esse sofre ataque do par de elétrons não ligantes do etanol. Após um rearranjo de cargas na estrutura, água é liberada em **II** e um novo ciclo se inicia para a formação de **V**. Dessa forma, assim como anteriormente, um carbocátion é criado em **IIIb** e é atacado por um par de elétrons do etanol, em **IIIb**. Há desidratação em **IV**, formando assim **V**.



Esquema 7: Esquema de formação da 3,4-dietoxiciclobut-3-en-1,2-diona (5).

Seguindo agora para a formação da esquaramida, ilustrado no Esquema 8, a reação inicia-se com o rearranjo de cargas e formação do carbocátion em **Vb**, seguido do ataque do par de elétrons do nitrogênio da amina no carbocátion. Ocorre então um rearranjo e a estrutura libera o grupo de saída etóxido em **VI**. Em **VII** ocorre a desprotonação do nitrogênio, carregado positivamente, pela base etóxido liberada na etapa anterior e obtém-se o ácido esquarâmico **VIIa**. Seguindo a mesma lógica, um rearranjo de cargas leva à formação do carbocátion em **VIIIb** que sofre ataque da amina. Novamente ocorre liberação da base etóxido em **VIII**, que capta um próton do nitrogênio a fim de estabilizar as cargas em **IX**, formando a esquaramida **X**.



Esquema 8: Mecanismo proposto para formação da esquaramida.

A purificação da esquaramida **6** foi realizada pela lavagem do sólido resultante da reação com etanol, o que promoveu a remoção da amina de partida **1**. Uma outra tentativa de purificação foi realizada, tendo em vista o alto gasto de solvente para lavagem descrito na purificação anterior, utilizando variação de pH. No entanto, essa forma de purificação foi abandonada uma vez que a acidificação pode converter os regioisômeros 1,2-dissubstituídos em 1,3-dissubstituídos. [50] A Figura 18 apresenta os espectros de ¹H-RMN da amina **1** e da esquaramida **6**. A partir dos espectros de RMN evidencia-se o desdobramento de todos os hidrogênios próximos do NH. Mais claramente, há uma desblindagem maior de um dos dubletos referente ao H_{6'}, que surgem em 8,22 ppm e 7,68 ppm, com $J_{meta} = 2,64$ Hz, e de um dos duplo dubletos referente ao H_{4'}, que surgem em 7,73 ppm ($J_{orto} = 9,08$ Hz e $J_{meta} = 2,93$ Hz) e 7,19 ppm ($J_{orto} = 8,79$ Hz e $J_{meta} = 2,93$ Hz). Vê-se que o H_{3'} pouco é afetado com relação ao precursor, surgindo em 7,05 ppm como dois dubletos muito próximos com $J_{orto} = 8,79$ Hz. Além disso, é possível averiguar o aparecimento de um singleto por volta de 9,88 ppm referente ao NH e dois singletos em 10,94 e 10,90 ppm do hidrogênio fenólico. No entanto, observa-se que a integral refere-se a apenas 1 H. Até o momento, acredita-se que as

estruturas aromáticas adicionadas ao núcleo esquárico, tornam um dos hidrogênios mais ácido, fazendo com que sua troca por deutério do solvente utilizado seja bastante favorecida, evidenciando assim apenas um dos hidrogênios. O desdobramento dos sinais adjacentes ao NH sugere uma assimetria da estrutura.

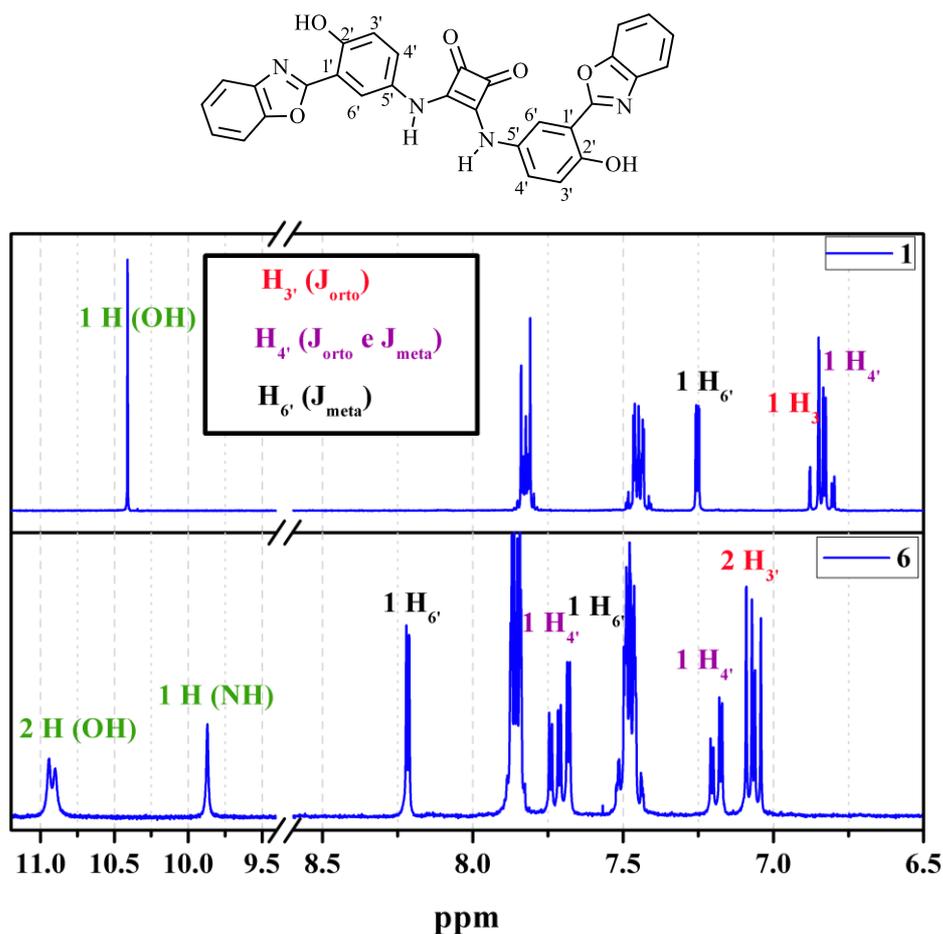


Figura 18: Espectros de ^1H -RMN para a amina **1** e a esquaramida **6**, em $\text{DMSO-}d_6$.

No que diz respeito à caracterização via ^{13}C -RMN, com uma parte expandida na Figura 19, observa-se que ocorre o aparecimento de sinais em 186,4 (bastante fraco) e 175,8 ppm, referentes aos carbonos $\text{C}=\text{O}$ e $\text{C}=\text{C}$ do núcleo esquárico da estrutura, respectivamente. Os sinais observados de 162 a 110 ppm são relativos aos carbonos dos núcleos aromáticos da estrutura.

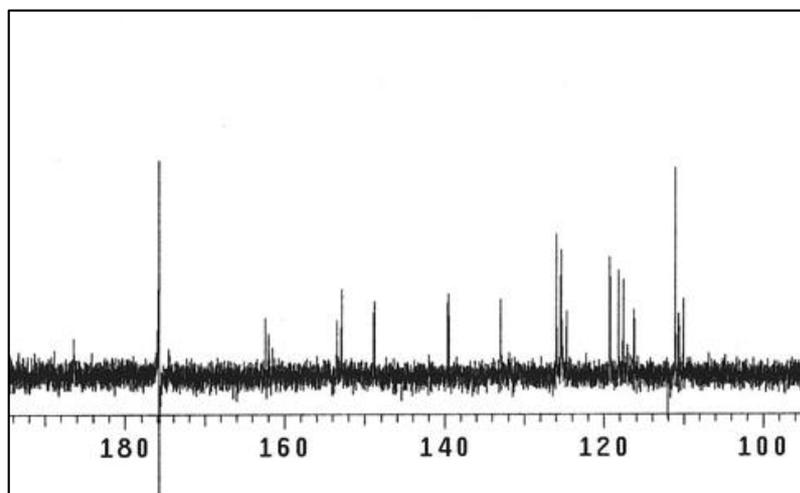


Figura 19: Espectro de ^{13}C -RMN (ppm) para esquaramida **6** expandido, em $\text{DMSO-}d_6$.

Para o espectro de Infravermelho ilustrado na Figura 20, a evidência do produto esquaramida formado dá-se pelo aparecimento de uma carbonila de intensidade fraca, típico desses compostos, em 1788 cm^{-1} , eliminando a possibilidade de ocorrência do produto 1,3-substituído do tipo esquaraína^d. Alguns aspectos interessantes referente à organização estrutural são evidenciados no espectro: para estruturas complexantes e que apresentam interações intermoleculares significativas, observa-se que estiramentos de $-\text{OH}$ e $-\text{NH}$ deslocam-se para comprimentos de onda maiores. Também é possível observar nesse tipo de estruturas, *overtones* de estiramentos. Nota-se que há sinais em 3064 cm^{-1} e 2900 cm^{-1} , provavelmente, provenientes dessas fortes interações intermoleculares existentes.

^d Espectros de IV (ATR) não mostraram a carbonila por volta de 1780 cm^{-1} visto que atenuam todos os sinais do espectro, no entanto, espectros de IV (KBr e Nujol) mostram claramente a carbonila evidenciando a formação da esquaramida e não da esquaraína.

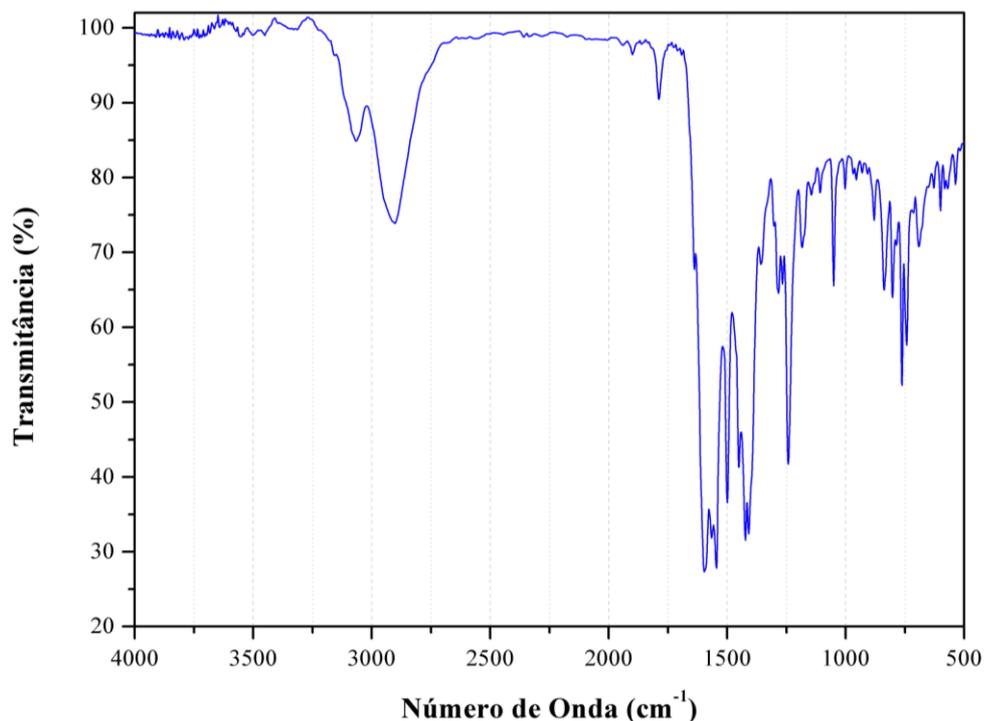


Figura 20: Espectro de IV (KBr) para a esquaramida **6**.

Considerando agora a esquaramida **7**, a sua síntese levou a menores rendimentos quando comparado aos outros produtos, e não só isso, uma significativa dificuldade de purificação foi observada, provavelmente devido às fortes interações entre a amina de partida **2** e o produto formado **7**. Além disso, sua baixa solubilidade inclusive em DMSO dificultou a obtenção de espectros de RMN de Hidrogênio, onde o tempo de acumulação para a obtenção de sinais claros para a identificação do composto foi bastante significativo, e para o RMN de Carbono todos sinais saíram com baixa intensidade sem a distinção dos principais evidenciadores da estrutura, os carbonos quaternários acima de 160 ppm (ver Anexo pag. 78). A Figura 21 mostra o espectro de ^1H -RMN obtido comparado com o precursor **2**. Observa-se assinalado em laranja os sinais dos hidrogênios do precursor presente como impureza, em 11,31 ppm o sinal referido ao OH fenólico surge alargado, em 10,08 ppm o sinal relacionado ao NH surge como singlete. Em 7,85 ppm o H_6 é mostrado, levemente mais desblindado quando comparado com seu precursor **2**. Além disso uma grande desblindagem dos sinais H_3' em 7,50 ppm com $J_{meta} = 2,05$ Hz, sugere que a conformação do produto seja a descrita na mesma figura, com o H_3' mais próximo do núcleo esquárico, já que está mais afetado pelo campo magnético. Em 7,29 ppm observa-se o duplo dubleto H_5' com $J_{orto} = 8,79$ Hz e $J_{meta} =$

2,05 Hz. A proporcionalidade das áreas entre hidrogênios relacionados ao NH, bem como algumas características como cor e baixa solubilidade, sugerem o produto dissustituído simétrico do tipo esquaramida. A purificação desse composto não foi possível de obter uma vez que possíveis fortes interações intermoleculares entre o precursor **2** e o produto estejam ocorrendo.

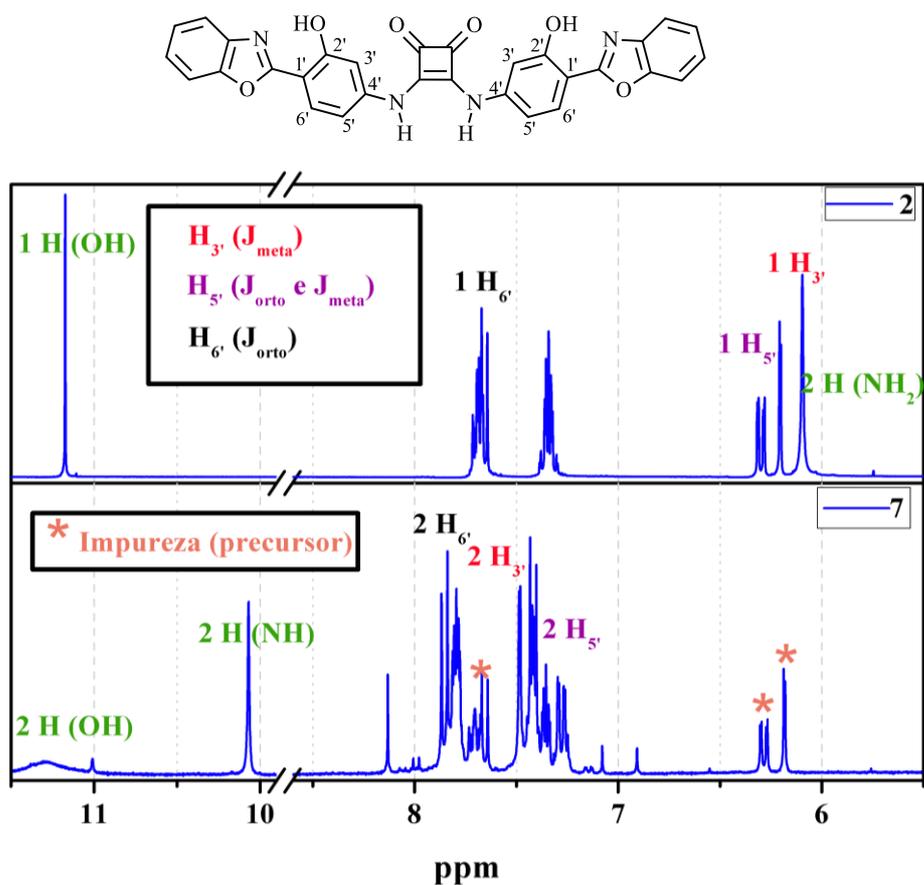


Figura 21: Espectros de ¹H-RMN para a amina **2** e a esquaramida **7**, em DMSO-d₆.

Para o espectro de IV, é possível averiguar sinais em 3416, 3050 e 2960 cm⁻¹, provenientes de estiramentos N-H, sejam na forma livres ou com interações intermoleculares. Em 1788 cm⁻¹ o estiramento C=O aparece com baixa intensidade ratificando assim a estrutura proposta para **7** (Figura 22).

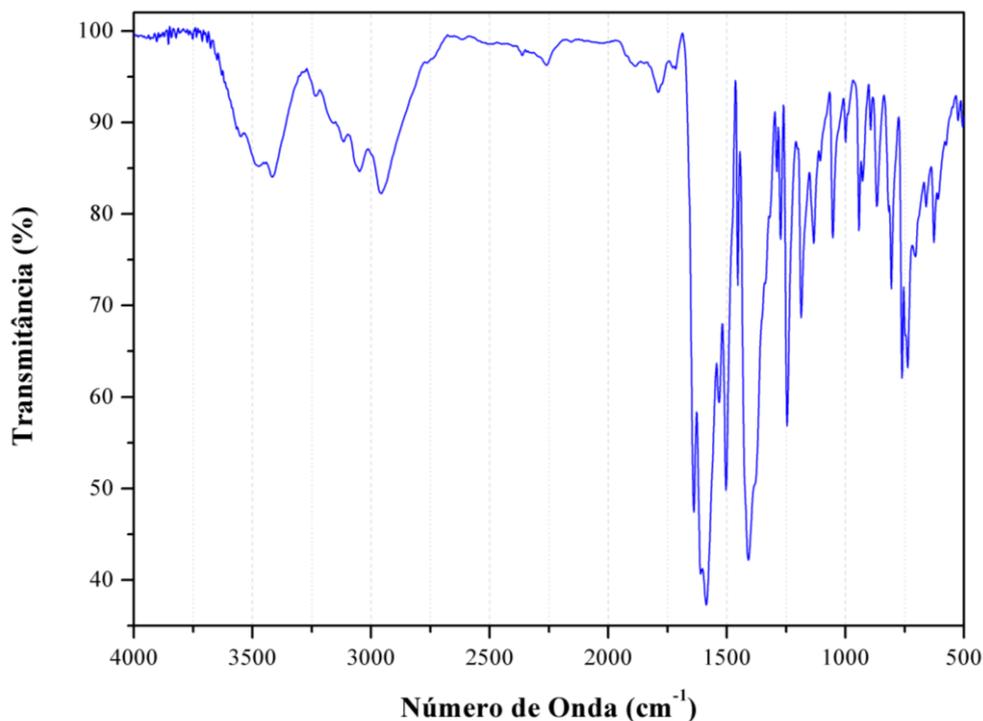


Figura 22: Espectro de IV (KBr) para a esquamida **7**.

Para o produto **8** obtido a partir de **3**, assim como **7**, a purificação foi muito laboriosa, exigindo inúmeras lavagens com solventes para a remoção de **3** como impureza, como etanol, acetato de etila e metanol. Também apresentou-se bastante insolúvel a ponto de, assim como descrito para o produto anterior, tornar de difícil obtenção o espectro de ^{13}C -RMN (ver Anexo 12 pag. 80). Como comparativo, a Figura 23 apresenta o espectro de ^1H -RMN do precursor **3** e do produto **8**. Para esse produto observa-se o surgimento do sinal próximo a 10,5 ppm referente ao NH bem como o deslocamento dos dubletos dos hidrogênios próximos ao NH. Especula-se que os hidrogênios $\text{H}_{3'}$ e $\text{H}_{5'}$ supostamente mais desblindados quando comparados com o precursor são os assinalados em vermelho na Figura 23.

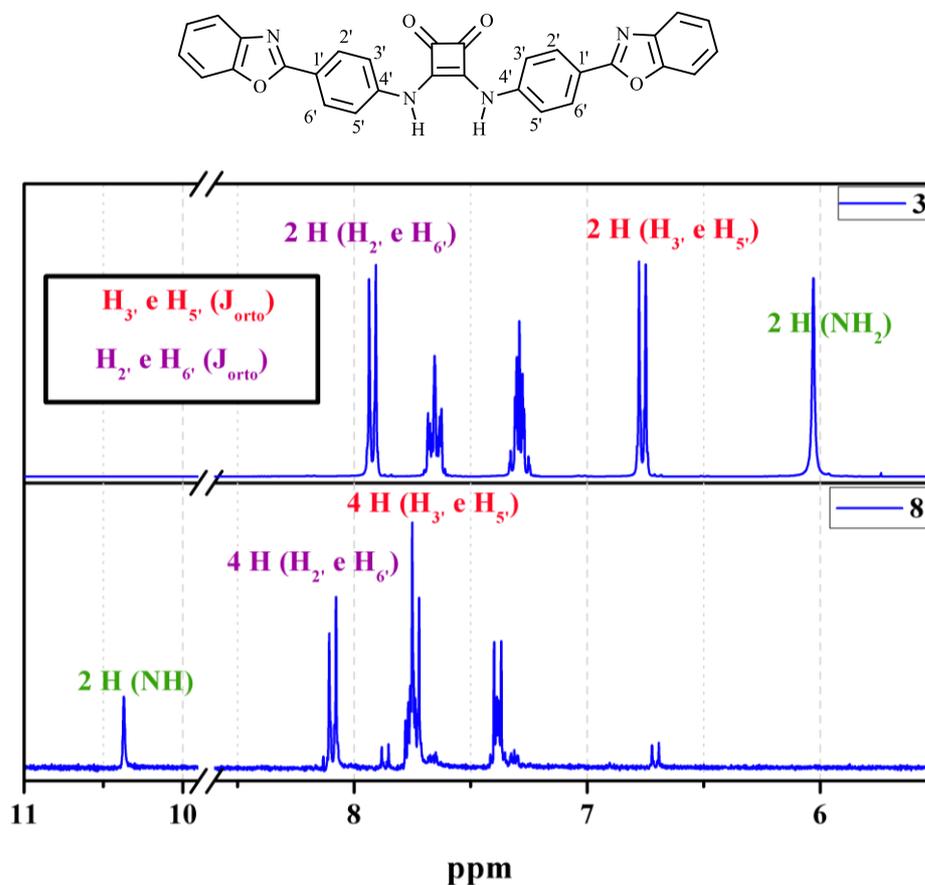


Figura 23: Espectros de ^1H -RMN para a amina **3** e a esquamida **8**, em $\text{DMSO-}d_6$.

Com relação à caracterização via Infravermelho apresentado na Figura 24, pode-se observar em 1810 cm^{-1} um sinal referente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$, que é o principal ratificador da presença do núcleo esquárico na estrutura, além disso, entre 3247 e 2967 cm^{-1} estiramentos típicos de N-H são observados com deslocamentos típicos de estruturas contendo interações intermoleculares.

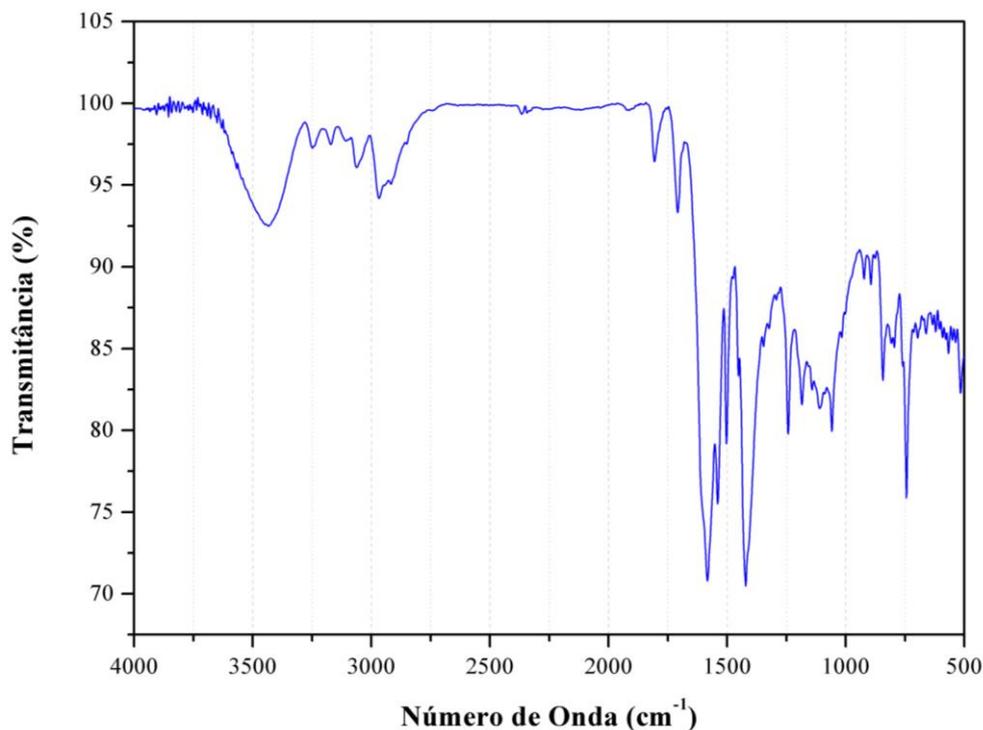
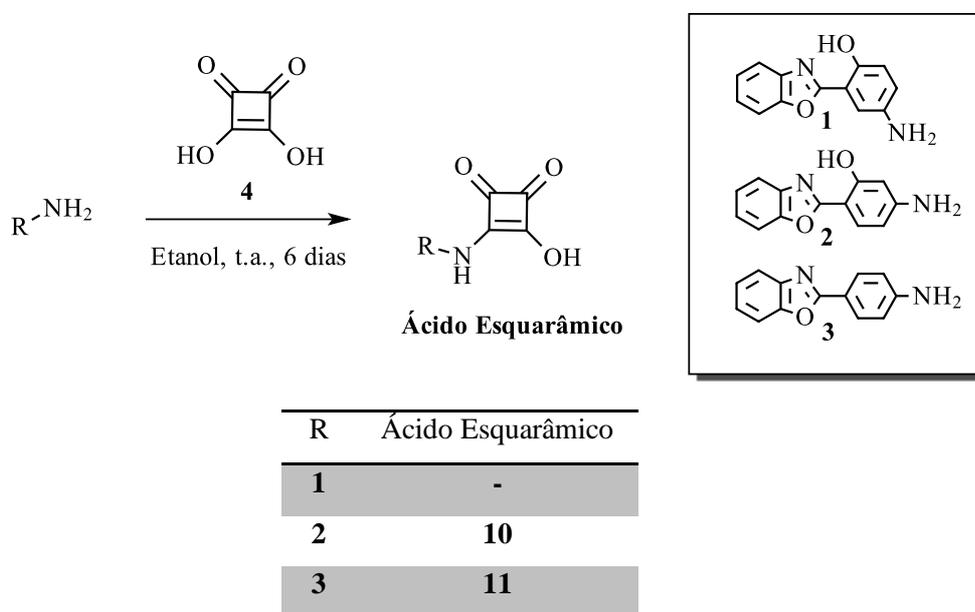


Figura 24: Espectro de IV (KBr) para a esquaramida **8**.

5.2. METODOLOGIA 2: OBTENÇÃO DOS PRODUTOS 9 A 11 EM ETANOL

A Metodologia 2 consistiu na reação direta do ácido esquárico **4** com os aminofenilbenzoxazóis **1-3** em etanol, conforme Esquema 9. Todas as reações procederam à temperatura ambiente e sob agitação por 6 dias. Embora excesso estequiométrico da amina frente ao ácido esquárico (2:1), houve formação do produto monossustituído para **10** e **11**, enquanto que para **9** o espectro de carbono não sugere a formação do produto. Da mesma forma que nas esquaramidas, a purificação dos produtos **9-11** também foi dificultada em função da baixa solubilidade dos mesmos em solventes usuais, bem como das fortes interações intermoleculares presentes. A utilização de coluna cromatográfica utilizando sílica e alumina ácida foi realizada, utilizando diversos eluentes, como clorofórmio, metanol, acetato de etila, acetona e ácido acético para os produtos **10** e **11**. No entanto, observou-se que os produtos ficaram retidos na cabeça da coluna. Sugere-se fortes interações entre fases estacionárias utilizadas para purificação, dificultando a eluição dos produtos. Outra observação relevante é de que os produtos são bastante insolúveis nos mais diversos solventes, como clorofórmio, diclorometano, acetato de etila, etanol, DMSO e DMF, tornando

a técnica de purificação via coluna cromatográfica bastante inviável. Com o objetivo de utilizar essa propriedade de insolubilidade do produto final frente às impurezas, técnicas de lavagem mostraram-se eficientes para redução das impurezas, sendo que apenas o produto **9** foi possível obter puro apenas com lavagem em etanol. Para os demais produtos foram necessários lavagens sucessivas com grandes volumes de clorofórmio, acetato de etila e metanol para redução das impurezas. A técnica de extração via Soxhlet também foi testada. No entanto, não mostrou-se eficiente como lavagens manuais utilizando recursos de adição lenta de solvente ao produto sólido filtrado por gravidade. Porém o inconveniente apresentado é o alto gasto de solvente utilizado através dessa técnica.



Esquema 9: Esquema da metodologia empregada para obtenção dos ácidos esquarâmicos **10** e **11** a partir da reação em etanol a temperatura ambiente. A formação do ácido esquarâmico a partir de **1** não foi evidenciada.

Com relação ao produto **9** descrito na Figura 25, sua purificação foi a única bem sucedida dentre os três produtos sintetizados através dessa metodologia. Através do espectro de RMN de hidrogênio, observa-se desblindagem dos hidrogênios próximos ao NH, sendo o H₆, em 7,67 ppm com $J_{meta} = 2,64$ Hz, o mais afetado frente à nova estrutura. O H₄ é observado em 7,19 ppm com $J_{orto} = 8,79$ Hz e $J_{meta} = 2,64$ Hz. Observa-se também um sinal bastante alargado por volta de 6,5 ppm, e o desaparecimento do sinal do -OH por volta de 10-11 ppm. Isso sugere que a estrutura esteja apresentando fortes interações com a água, já que o sinal típico da água do DMSO não aparece e que os sinais referentes ao NH e OH estejam juntamente com a água, por volta de 6,5 ppm.

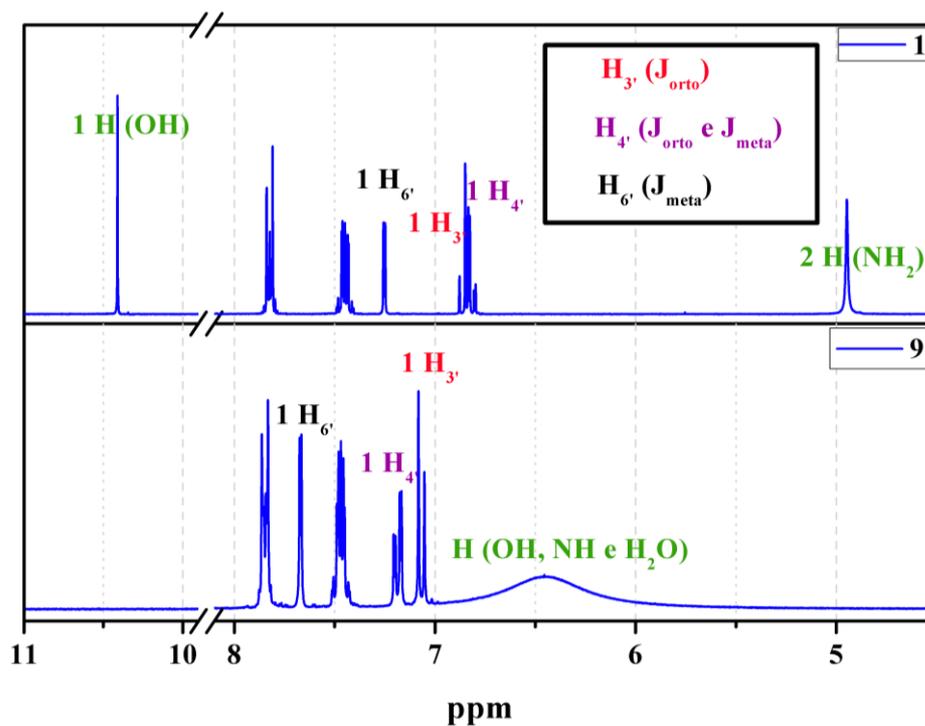


Figura 25: Espectros de ^1H -RMN para a amina **1** e para o produto **9**, em $\text{DMSO-}d_6$.

Além disso, o espectro de RMN de carbono ilustrado na Figura 26 mostra dois sinais em 194,7 e 175,8 ppm referentes aos carbonos do núcleo esquárico, bem como de 162 a 110 ppm observa-se os carbonos aromáticos. Nessa situação vale a pena salientar que, espera-se 4 sinais distintos para os carbonos do núcleo esquárico, apenas 2 são evidenciados, tornando assim as técnicas de caracterização apresentadas até o momento incapazes de elucidar a estrutura.

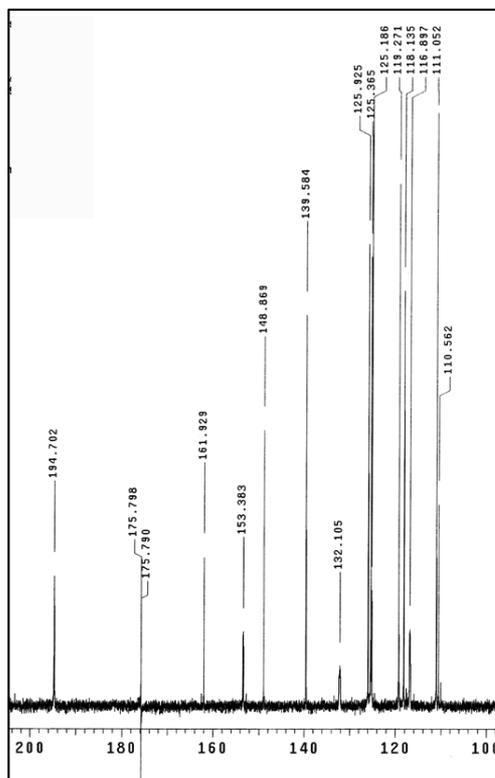


Figura 26: Espectro de ^{13}C -RMN (ppm) para o ácido escurâmico **9** expandido, em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de IV para o composto (Figura 27) mostra em 3400 cm^{-1} o sinal referente ao estiramento $-\text{OH}$, pouco mais deslocado provavelmente devido às interações supostas, e em 1778 cm^{-1} um sinal de intensidade fraca referente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ da carbonila. Vale a pena aqui observar estiramentos em 2908 e 2608 cm^{-1} . Pelo mesmo motivo já discutido anteriormente, sinais nessa região podem ser provenientes das fortes interações intermoleculares existentes entre grupos $\text{C}=\text{O}$, OH e NH .

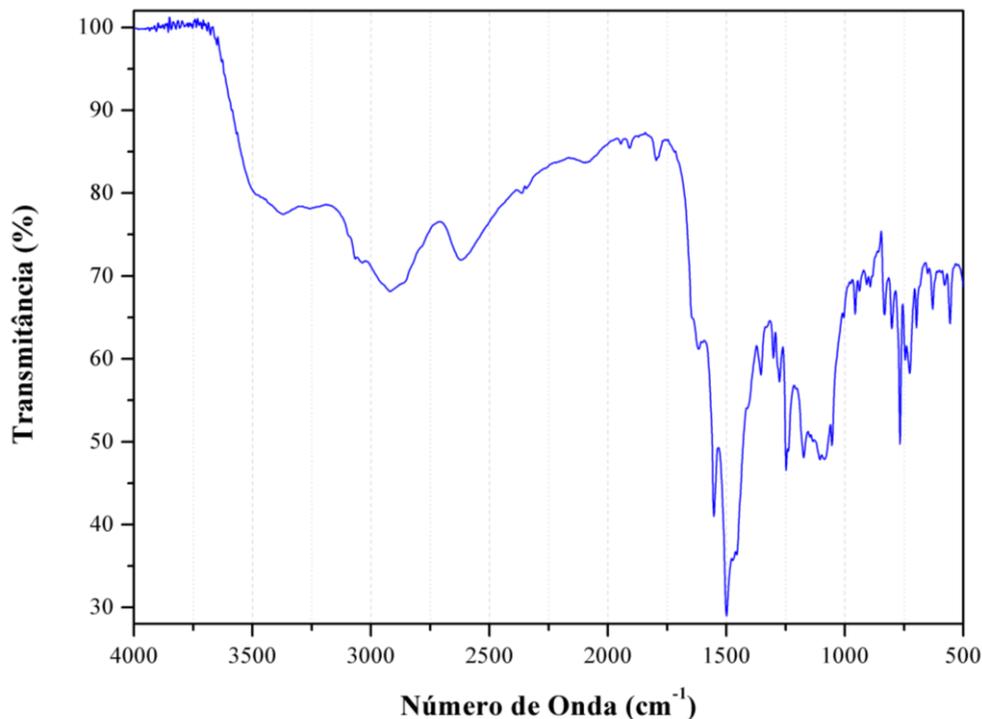


Figura 27: Espectro de IV (KBr) para o produto **9**.

Para o produto monossustituído **10** derivado do aminobenzoxazol **2**, observa-se mesma dificuldade de purificação relacionada ao seu análogo, a esquamida **7**, já discutido. Observa-se também uma grande semelhança espectral (RMN de hidrogênio), diferindo-se apenas em termos do deslocamento de $H_{3'}$, que passa a ser pouco mais blindado para esse produto. Além disso, outros aspectos como a solubilidade pouco maior e a coloração alaranjada, quando comparada com a da esquamida (marrom), são aspectos a serem considerados para a diferenciação entre duas estruturas. Para esse caso (Figura 28), dentre os hidrogênios próximos ao NH, observa-se maior desblindagem do $H_{3'}$ em 7,43 ppm, sugerindo a estrutura representada na figura abaixo. Além disso, observa-se alargamento do sinal referente ao OH para o produto em 11,3 ppm e o surgimento do sinal referente ao NH em 10,21 ppm. Além dessas evidências em 7,88 ppm está o $H_{6'}$ com $J_{orto} = 8,79$ Hz, $H_{6'}$, e o $H_{5'}$ em 7,26 ppm, com $J_{meta} = 2,05$ Hz e $J_{orto} = 8,79$ Hz.

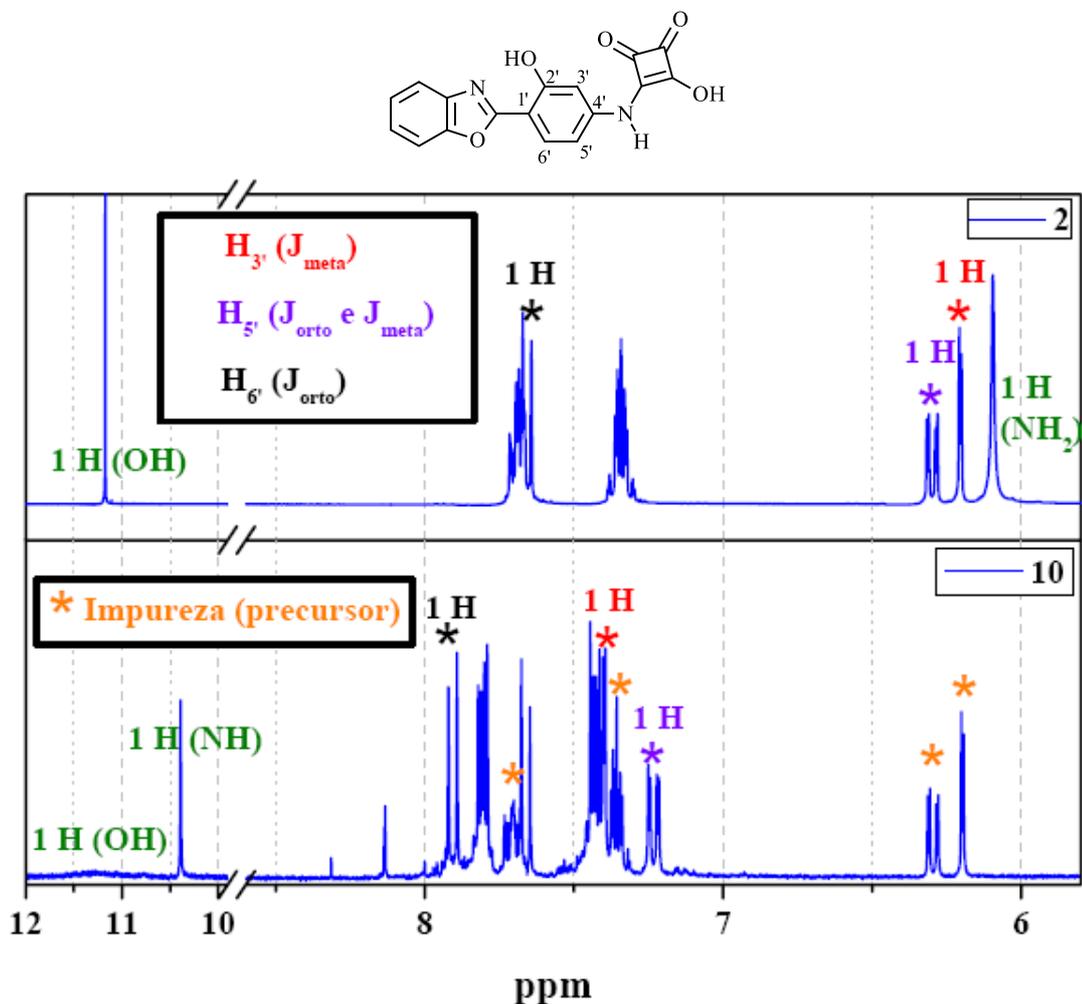


Figura 28: Espectros de ¹H-RMN para a amina **2** e o ácido esquarâmico **10**, em DMSO-*d*₆.

Com relação ao RMN de carbono (Figura 29), os sinais em 185,9; 175,7; 172,6 e 164,5 ppm referem-se aos carbonos do núcleo esquárnico na estrutura, contendo todos seus carbonos diferenciados, diferentemente do produto explanado anteriormente. Observa-se abaixo de 164 ppm os carbonos do núcleo aromático da estrutura, juntamente com os sinais do aminobenzoxazol **2** já que não foi possível a purificação do produto.

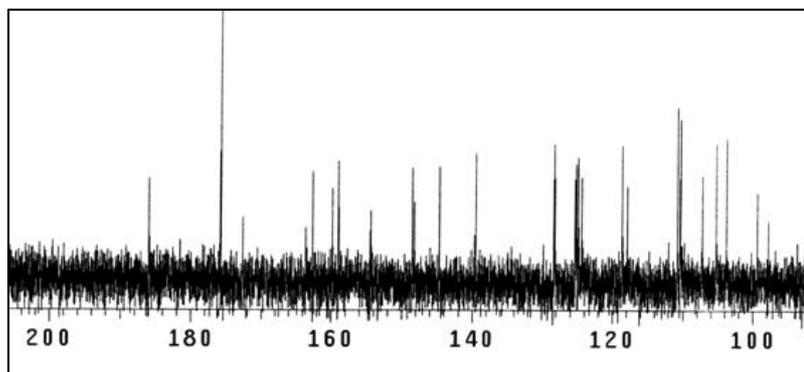


Figura 29: Espectro de ^{13}C -RMN (ppm) para o ácido esquarâmico **10** expandido, em $\text{DMSO-}d_6$.

Para o IV (Figura 30) observa-se o estiramento OH em 3435 cm^{-1} bem como o estiramento C=O de intensidade fraca em 1791 cm^{-1} , ratificando a estrutura monossubstituída. Observa-se também estiramentos em 3053 cm^{-1} e 2950 cm^{-1} , onde é possível sugerir deslocamentos dos sinais -NH e -OH devido às fortes interações intermoleculares.

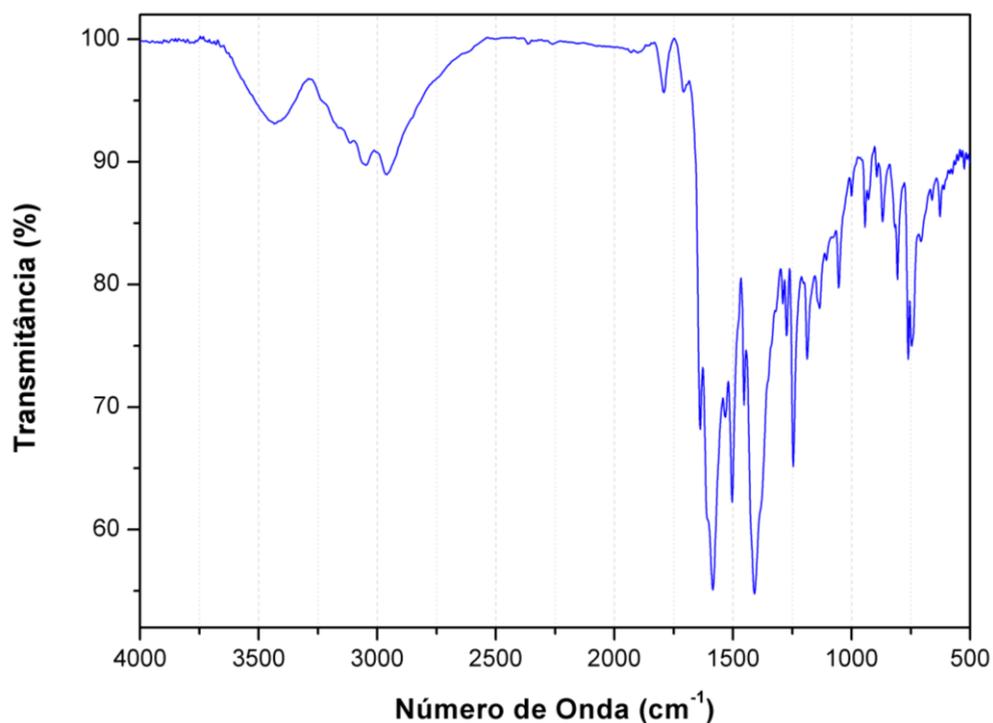


Figura 30: Espectro de IV (KBr) para o ácido esquarâmico **10**.

O produto obtido **11** apresentou-se significativamente insolúvel assim como seu análogo **10** bem como as mesmas dificuldades de purificação descritas para o produto **10** foram apresentadas para seu análogo **11**. Dessa forma, as mesmas tentativas de purificação foram aplicadas a esse produto sendo essas também ineficientes para a total purificação do produto, uma vez que aparecem pequenos sinais no espectro de RMN de hidrogênio (Figura 31) mostrando a presença do precursor **3** como impureza. O espectro de RMN de hidrogênio também apresenta-se bastante semelhante ao apresentado anteriormente do seu análogo **8** (esquaramida). Conforme o espectro, observa-se desblindagem dos dubletos referentes aos hidrogênios próximos ao NH, os hidrogênios $H_{3'}$ e $H_{5'}$ com $J_{orto} = 9,08$ Hz, bem como o surgimento do sinal NH próximo de 10,5 ppm.

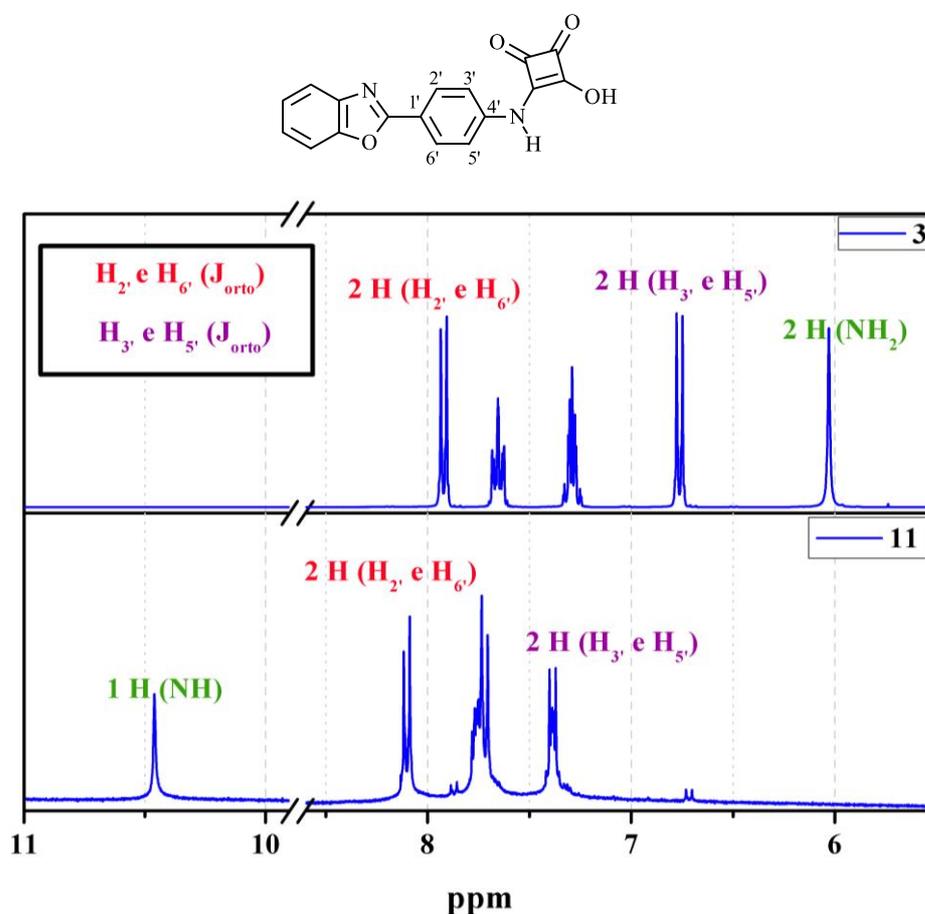


Figura 31: Espectros de ^1H -RMN para a amina **3** e o ácido esquarâmico **11**, em $\text{DMSO-}d_6$.

Um teste de adição de D_2O , para promover a troca dos hidrogênios mais ácidos por deutério e assim o desaparecimento do sinal desse no espectro, indicou claramente o

hidrogênio referido ao NH. O espectro encontra-se na Figura 32 (esquerda). No que diz respeito ao RMN de carbono, ilustrado na Figura 32 (direita), o surgimento de sinais em 190,5; 185,4; 179,3 e 171,5 ppm são relacionados aos carbonos do núcleo esquárnico, com seus 4 carbonos distintos e abaixo de 162 ppm os carbonos do núcleo aromático da estrutura.

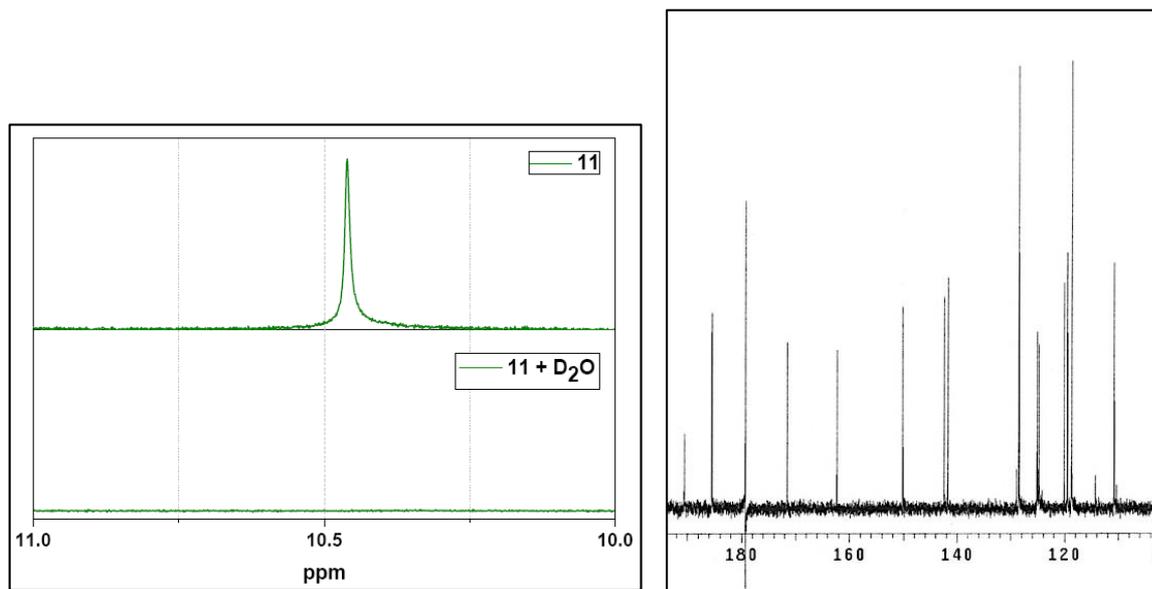


Figura 32: Espectros de ^1H -RMN para o ácido esquárnico **11** em $\text{DMSO-}d_6$ e com adição de gotas de água (esquerda); Espectro de ^{13}C -RMN (ppm) para o ácido esquárnico **11** expandido, em $\text{DMSO-}d_6$ (direita).

Para o infravermelho ilustrado na Figura 33, é possível evidenciar próximo de 3500 cm^{-1} o estiramento OH bem como em 1810 cm^{-1} o estiramento C=O, evidenciando a formação do produto monossustituído. Além disso, diversos sinais são evidenciados acima de 2900 cm^{-1} , provavelmente decorrentes de *overtones* e diferentes interações intermoleculares na estrutura.

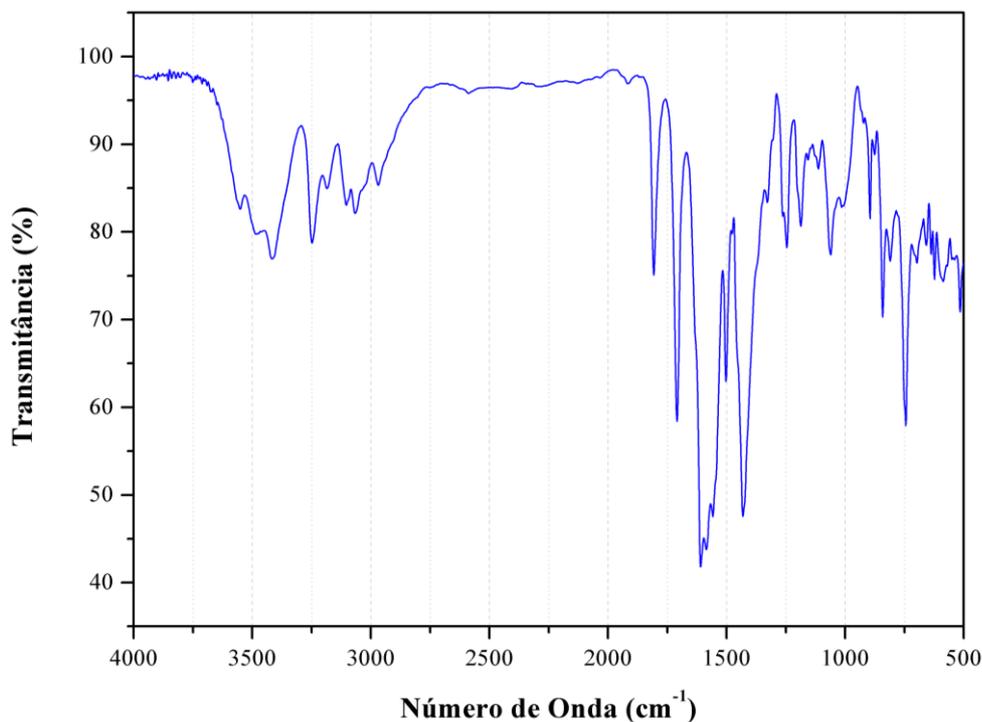
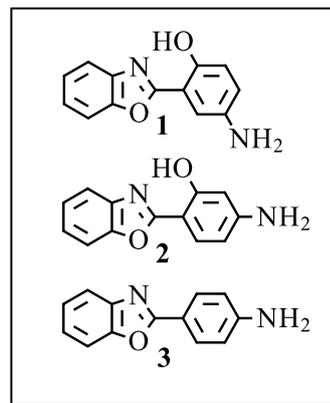
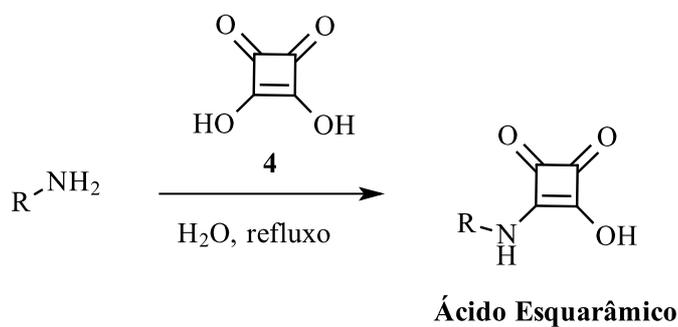


Figura 33: Espectro de IV (KBr) para o ácido esquarâmico **11**.

5.3. METODOLOGIA 3: OBTENÇÃO DOS PRODUTOS **9** A **11** EM ÁGUA

Essa metodologia foi empregada para produzir estruturas monossubstituídas através de uma metodologia bem estabelecida pela literatura, com o objetivo de confirmar os produtos obtidos através da Metodologia 2, descrita previamente, e encontra-se ilustrada no Esquema 10. Todos os espectros de RMN de hidrogênio apresentaram os mesmos sinais, com mesmos deslocamentos e valores de integrais, assim como todos os espectros de IV apresentaram os mesmos estiramentos típicos descritos anteriormente. Observa-se que trata-se de uma metodologia rápida e simples onde a reação ocorre sem a solubilização tanto dos reagentes quanto dos produtos na água. Para os produtos **9** e **11** o tempo de reação avaliado por cromatografia em camada delgada deu-se reduzido quando comparado com o produto **10**. Observa-se assim que em dadas condições o aminobenzoxazol **2** é menos reativo que os demais aminofenilbenzoxazóis, assim como já observado para as demais metodologias. Todos os espectros de ^1H -RMN e IV encontram-se em anexo nesse trabalho.



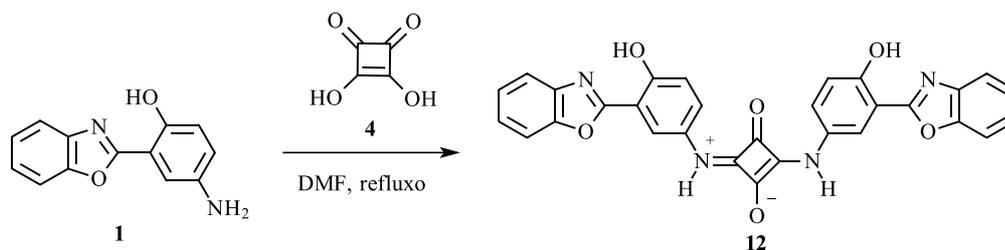
R	Ácido Esquarâmico
1	-
2	10
3	11

Esquema 10: Esquema da metodologia empregada para obtenção dos ácidos esquarâmicos **10** e **11** a partir da reação em água sob refluxo. A formação do ácido esquarâmico a partir de **1** não foi evidenciada.

5.4. METODOLOGIA 4: OBTENÇÃO DA ESQUARAÍNA 12

A Metodologia 4 foi empregada com o objetivo de ratificar a formação da esquaramida (produto 1,2-dissubstituído) para o produto **6**, e encontra-se ilustrada no Esquema 11. Com relação ao espectro de IV (ATR) para **6**, não havia uma banda significativa de estiramento C=O, que é a principal evidência de formação da esquaramida. Sabe-se que para produtos 1,3-dissubstituídos (esquaraínas) não há aparecimento desse sinal, o que fez com que a elucidação de ambas as estruturas 1,2 e 1,3-dissubstituídas fossem consideradas. Em trabalhos posteriores também verificou-se que a técnica utilizada na análise da amostra para IV da esquaramida **6**, utilizando ATR, não é uma boa técnica uma vez que atenua significativamente os sinais do espectro, tornando o sinal do estiramento carbonílico extremamente fraco, podendo assim induzir a erros na caracterização, propondo de forma errônea a formação de esquaraína ao invés da esquaramida. Além de auxiliar na caracterização do produto **6**, foi possível isolar os três derivados reacionais: a esquaraína **12**, a estrutura monossubstituída **9a** e a esquaramida **6**. Para tanto utilizou-se DMF e aquecimento. Para o isolamento dos produtos referidos, utilizou-se coluna cromatográfica em sílica, e clorofórmio e metanol em gradiente como eluente. Para as frações isoladas, em todos os casos observou-se como impureza a amina **1**. A esquaraína **12** foi purificada duas vezes por

cromatografia em coluna mas a amina de partida permaneceu misturada, indicando que existem fortes interações entre a esquaraína **12** e a amina **1**, assim como ocorrido para estruturas monossubstituídas e para as esquaramidas.



Esquema 11: Metodologia de obtenção empregado na obtenção da esquaraína **12**, utilizando DMF sob refluxo.

O produto **12** tratou-se da fração mais solúvel isolada. Conforme previsto, a coloração apresentada foi mais intensa, indicando um maior deslocamento de cargas através da estrutura, promovendo deslocamentos no espectro de absorção com relação ao precursor **1**. A Figura 34 apresenta o comparativo do precursor **1** e do produto **12**, onde é possível observar uma maior desblindagem dos hidrogênios H_{6'} (8,50 ppm com $J_{meta} = 2,64$ Hz e 8,30 ppm com $J_{meta} = 2,05$ Hz), sendo esses quimicamente diferentes uma vez que aparecem dois sinais com os referidos acoplamentos meta, ao contrário dos demais hidrogênios próximos ao NH, conforme ilustrado na Figura 34. Observa-se H_{4'} em 7,58 ppm com $J_{meta} = 2,64$ Hz e $J_{orto} = 8,69$ Hz e H_{3'} em 7,11 ppm com $J_{orto} = 8,69$ Hz, cada um deles tendo sua área relacionada a 2 hidrogênios.

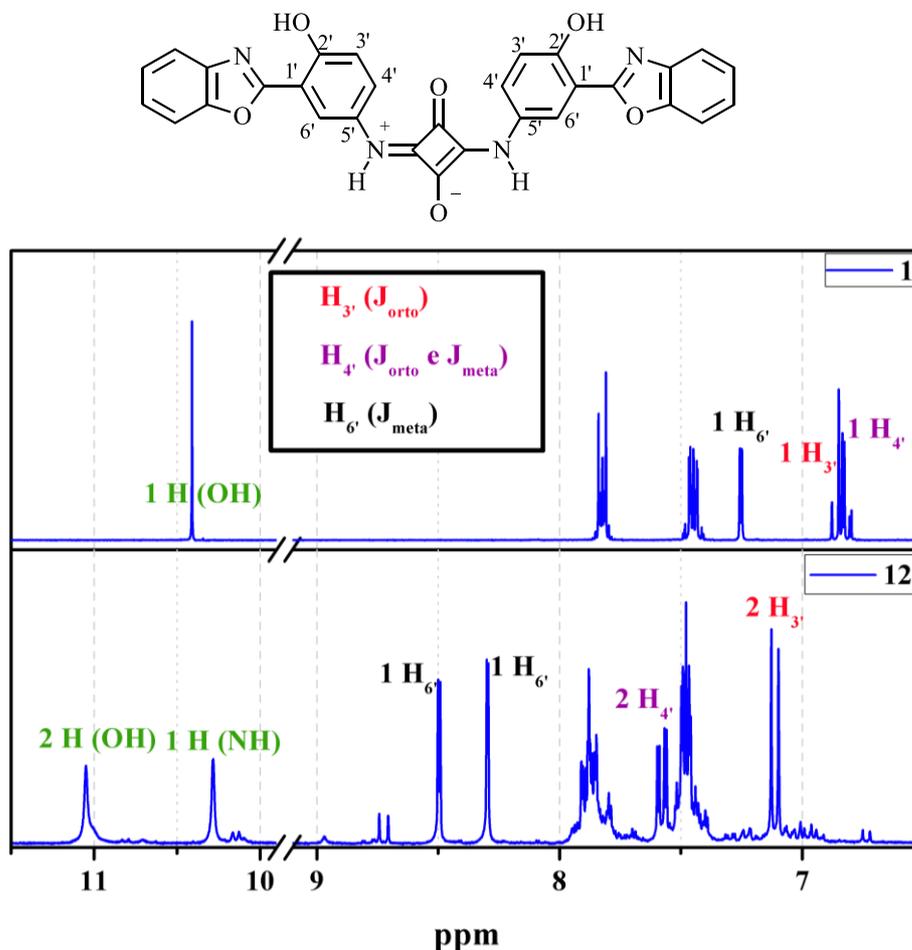


Figura 34: Espectros de ^1H -RMN para a amina **1** e a esquaraína **12**, em $\text{DMSO}-d_6$.

Para avaliar a presença dos hidrogênios mais ácidos, novamente realizou-se teste de adição de D_2O à amostra, onde foi possível observar o desaparecimento dos sinais do hidrogênio fenólico, em 11,05 ppm e do hidrogênio do NH, em 10,28 ppm. O espectro de ^1H -RMN encontra-se na Figura 35. Avaliando agora o espectro de RMN de carbono, observa-se o sinal em 175,8 ppm referente ao carbono CO do núcleo esquárico, sendo a principal evidência da formação do produto, com os carbonos aromáticos abaixo de 164 ppm.

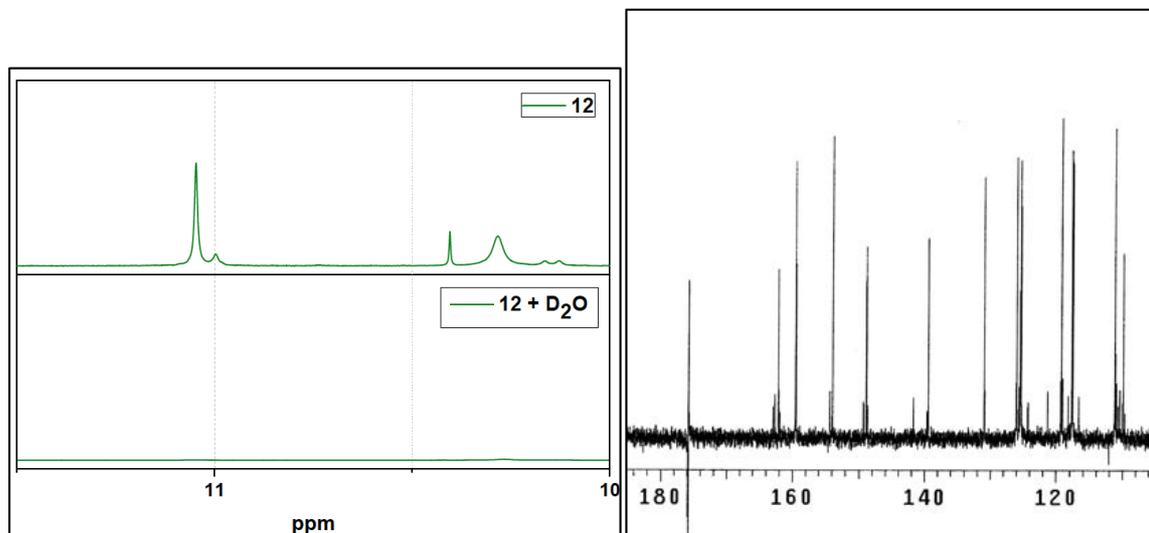


Figura 35: Espectros de ¹H-RMN para a esquaramida **12** em DMSO-*d*₆ e com adição de gotas de água (esquerda); Espectro de ¹³C-RMN (ppm) para a esquaramida **12** expandido, em DMSO-*d*₆ (direita).

Para o IV (Figura 36), verifica-se a ausência do sinal C=O, que é a principal característica da formação do produto 1,3-dissubstituído do tipo esquaraína. Verifica-se sinais relevantes em 3243, 3058 e 2884 cm⁻¹, oriundos de estiramentos de interações intermoleculares ou não de -NH, por exemplo, e possíveis *overtones*.

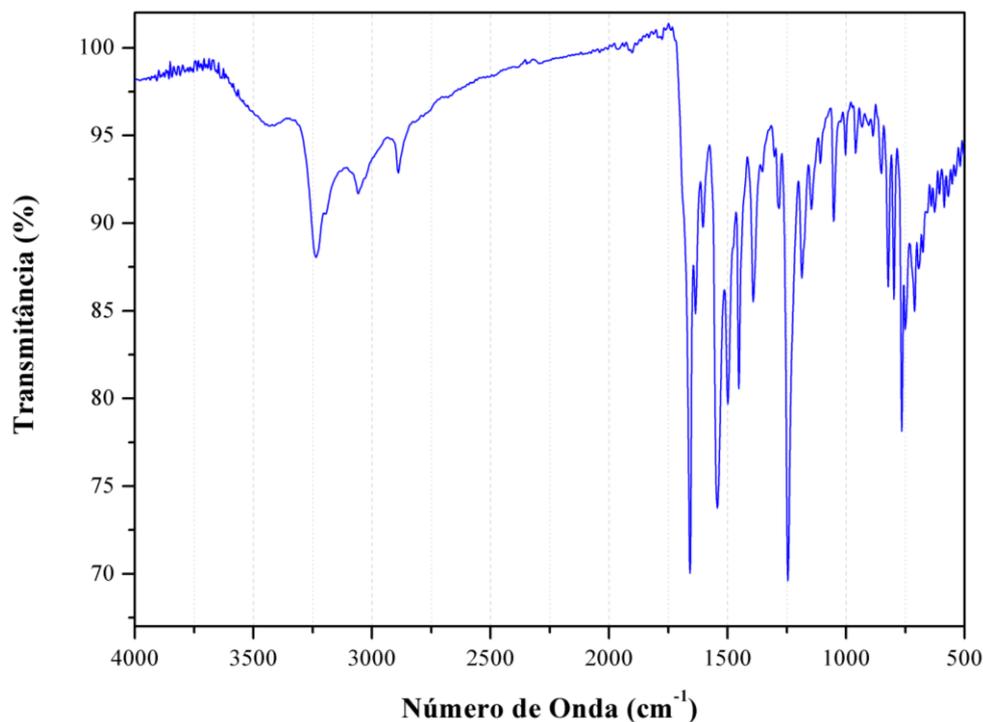


Figura 36: Espectro de IV (KBr) para a esquaramida **12**.

O outro produto extraído da coluna, enumerado como **9a** foi proposto como sendo um ácido esquarâmico. As principais evidências que fazem concluir ser um ácido esquarâmico são: maior solubilidade frente a esquaramida **6**; diferente deslocamento do NH no espectro de RMN de hidrogênio, quando comparado com a esquaramida **6**; quatro sinais distintos no espectro de RMN de carbono, acima de 164 ppm, típico dos carbonos quaternários do núcleo esquárico dos ácidos esquarâmicos; aparecimento de estiramento C=O bem como O-H típico de ácidos esquarâmicos no espectro de IV. O espectro de RMN de hidrogênio para **9a** encontra-se em comparativo com **9** na Figura 37. Observa-se que, ao contrário do observado para o ácido esquarâmico **9**, o H_{4'} encontra-se mais desblindado quando comparado com H_{3'} e H_{6'}, localizado entre 7,90 e 7,79 ppm, juntamente com um multipletto. Sendo assim, sugere-se que a estrutura apresente seu H_{4'} mais afetada pelo campo magnético do núcleo esquárico, sugerindo-se estrutura representada na figura abaixo. O H_{6'} encontra-se localizado em 8,30 ppm com $J_{meta} = 2,64$ Hz, e o H_{3'} em 7,01 ppm com $J_{orto} = 9,08$ Hz.

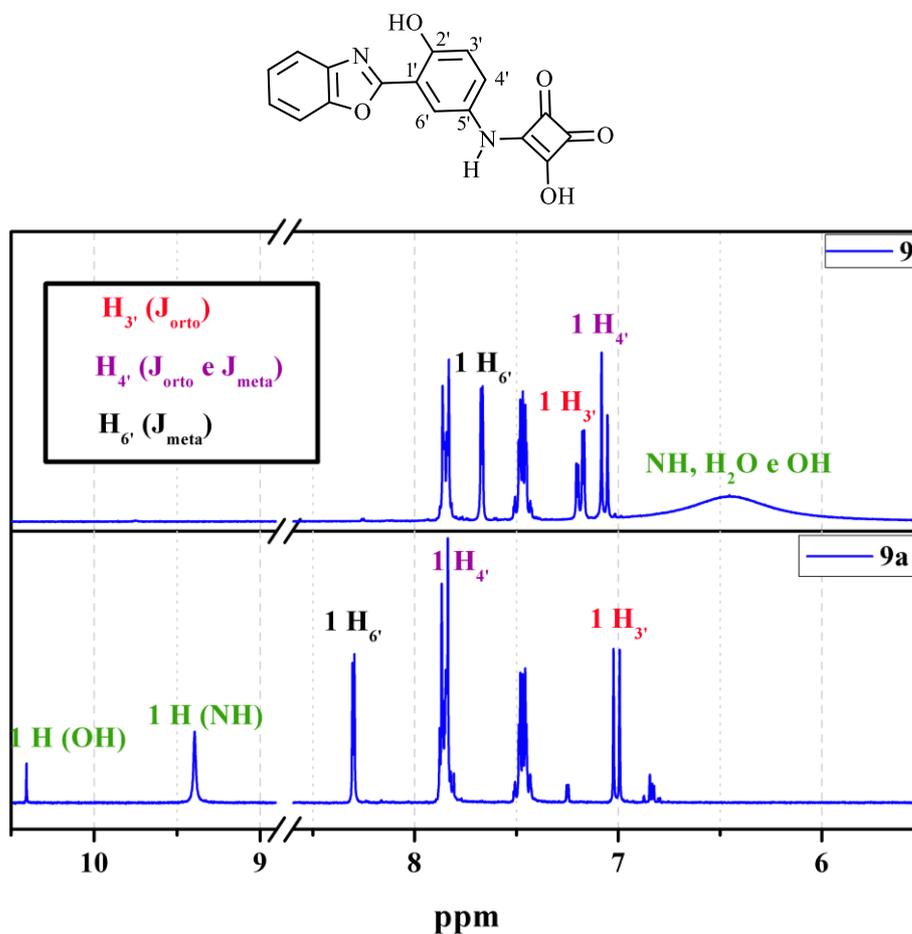


Figura 37: Espectros de ¹H-RMN para os ácidos esquirâmicos **9** e **9a**, em DMSO-*d*₆.

Para os hidrogênios fenólico em 10,87 ppm e do NH em 9,40 ppm, observa-se que a adição de água promove o desaparecimento desses (Figura 38 - esquerda). Observa-se que para o espectro de RMN de carbono, os sinais em 201,5; 187,8; 177,6 e 175,8 ppm são representativos dos carbonos do núcleo esquirâmico, onde cada carbono é representado por um sinal, diferentemente do observado em **9**. Além disso, abaixo de 162 ppm estão os carbonos do núcleo aromático da estrutura (Figura 38 – direita).

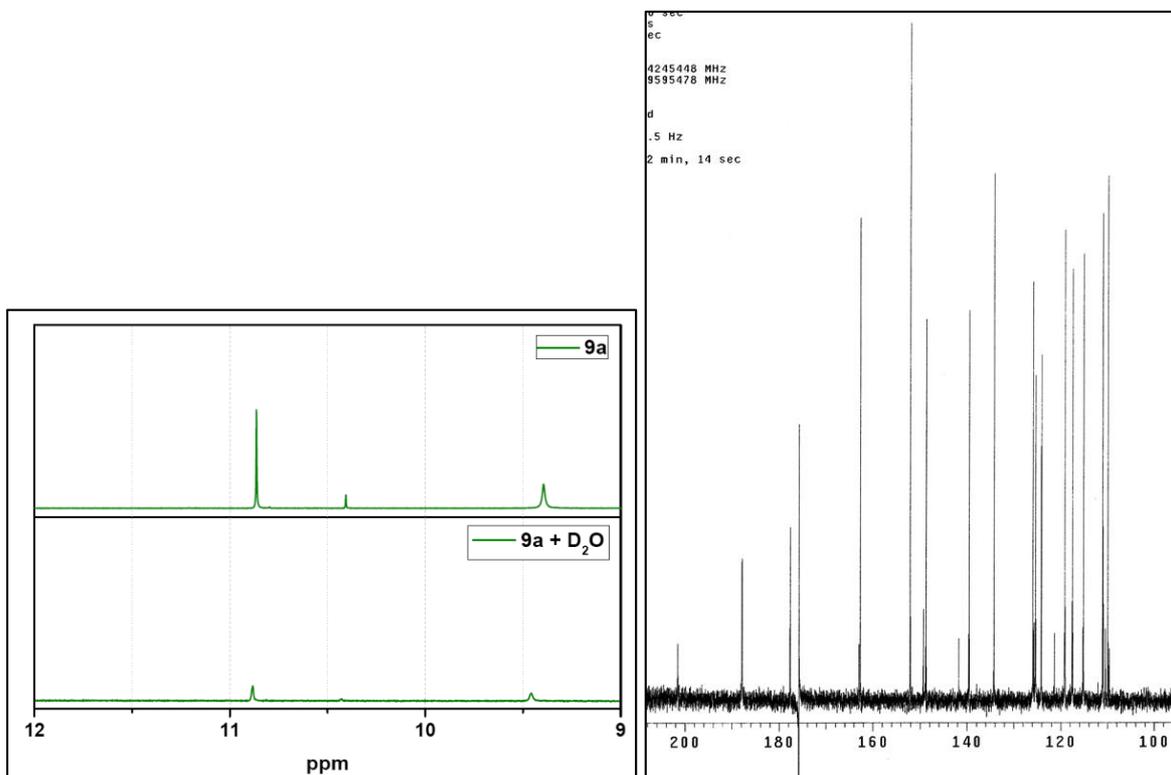


Figura 38: Espectros de ^1H -RMN para composto **9a** em $\text{DMSO-}d_6$ e com adição de gotas de água (esquerda); Espectro de ^{13}C -RMN (ppm) para composto **9a** expandido, em $\text{DMSO-}d_6$ (direita).

De forma análoga, o espectro de IV (Figura 39) mostra em 3356 cm^{-1} o estiramento referente ao OH, bem como em 1795 cm^{-1} o estiramento $\text{C}=\text{O}$, ratificando assim a estrutura monossubstituída. Além disso, é possível verificar diferenças significativas no espectro de IV, uma vez que os sinais relacionados a interações intermoleculares não estão visíveis para esse composto, já que a banda referente ao $-\text{OH}$ complexado não é observada, ou ao menos é mascarada pelo sinal de $-\text{OH}$ não complexado. Dessa forma, pode-se concluir que a estrutura apresentada como **9a** trata-se de um ácido esquarâmico, e que no entanto, o produto obtido a partir da metodologia típica de obtenção de ácidos esquarâmicos, o produto **9**, através dos dados obtidos até o momento através dos espectros, não pode ser classificado como ácido esquarâmico, sendo necessário maiores estudos para elucidação de sua estrutura.

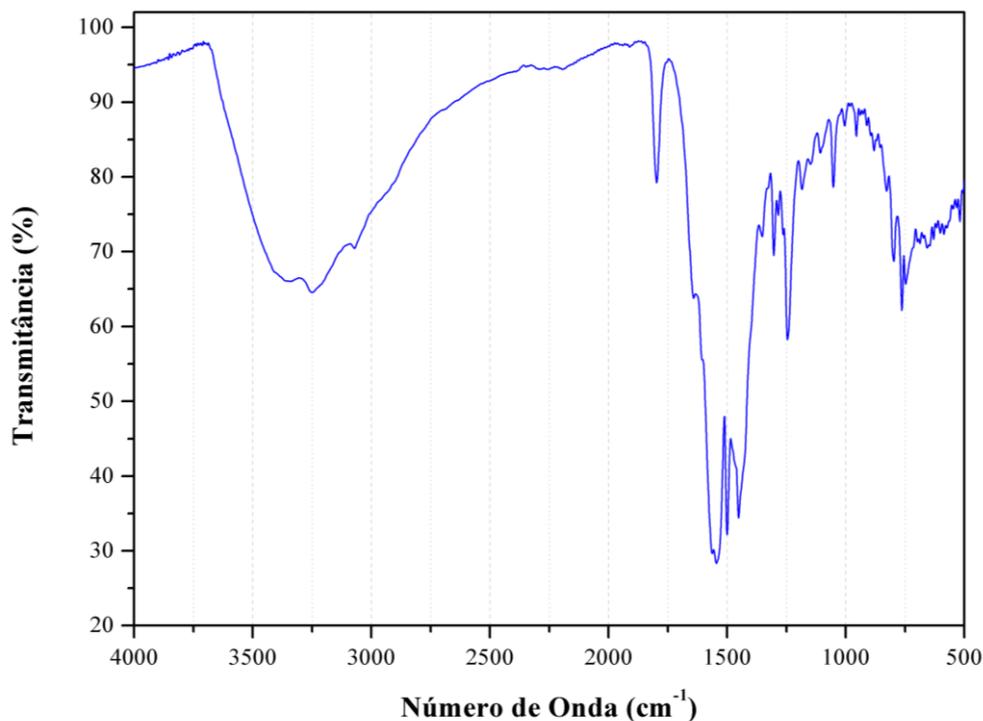


Figura 39: Espectro de IV (KBr) para o ácido esquarâmico **9a**.

5.5. CARACTERIZAÇÃO FOTOFÍSICA

Os espectros das Figuras 40 e 41 mostram os resultados do estudo fotofísico dos novos derivados do ácido esquárico obtidos neste trabalho, além das aminas de partida **1-3**. Os espectros de absorção e de emissão de fluorescência foram feitos a partir de soluções de concentração aproximada de 1 μM em DMSO. A Figura 40 apresenta os espectros de absorção e de emissão da esquaramida **6** e do ácido esquarâmico **9a** em comparação com a amina **1**. Observa-se que para a esquaramida e o ácido esquarâmico, o máximo de emissão encontra-se localizado em 483 nm e 533 nm, respectivamente. O deslocamento de Stokes da esquaramida encontra-se no valor de 115 nm e do ácido esquarâmico de 151 nm. Deslocamentos de Stokes dessa ordem não são atribuídos ao ESIPT, provavelmente em decorrência do solvente utilizado, que devido à solvatação, desfavorece a transferência protônica intramolecular no estado excitado. [41]

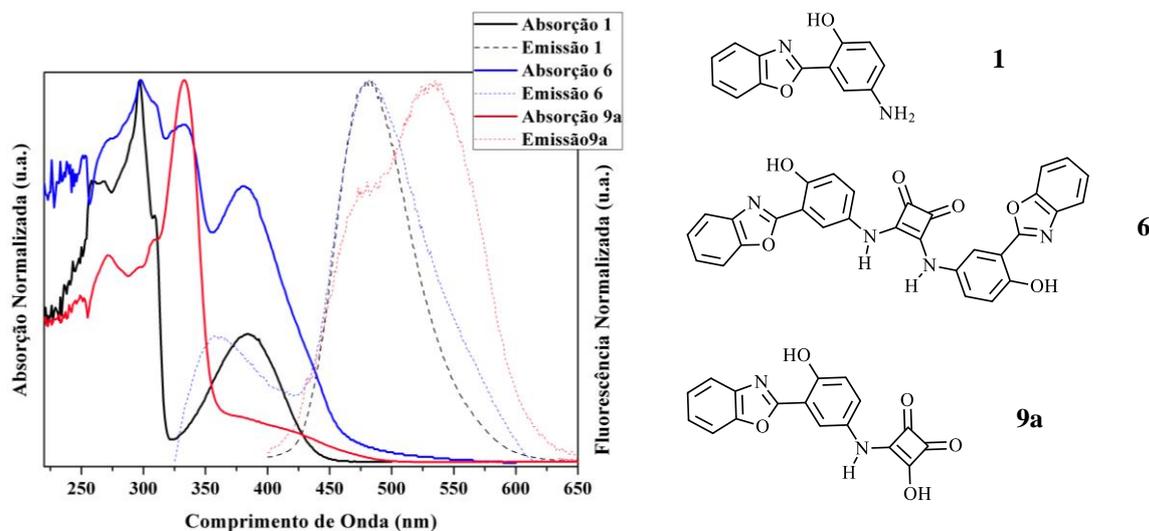


Figura 40: Espectros de absorção e emissão para da amina **1**, da esquamida **6** e do ácido esquarâmico **9a**.

A Figura 41 mostra os espectros de absorção e emissão para a amina **1**, a esquamida **6** e a esquaraína **12**. Vê-se que o espectro de absorção encontra-se levemente deslocado hipsocromicamente para 346 nm. Observa-se que há uma significativa diferença nos espectros de emissão da esquaraína quando comparada com a esquamida, ocorrendo dupla emissão de fluorescência em 407 e 463 nm, levando assim a deslocamentos de Stokes de 61 e 117 nm, respectivamente. Embora dupla emissão de fluorescência, os deslocamentos de Stokes não confirmam a presença de ESIPT na estrutura.

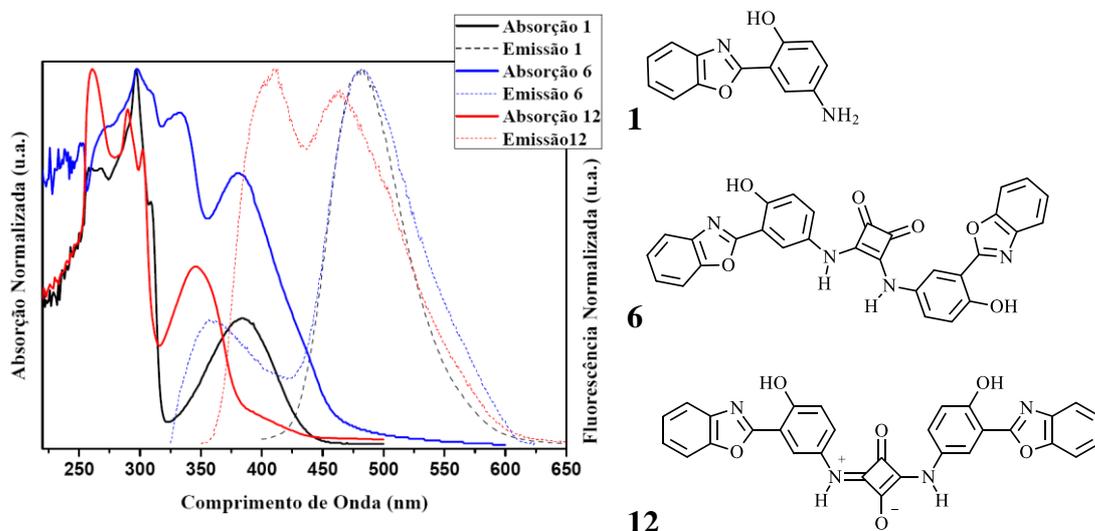


Figura 41: Espectros de absorção e emissão para os derivados da amina **1**: a esquaramida **6** e a esquaraína **12**.

No que diz respeito aos derivados do aminobenzoxazol **3** sem ESIPT observa-se que a partir da Figura 42 um deslocamento batocrômico do espectro de absorção com máximo em 380 e 402 nm tanto para a esquaramida **8** quanto para o ácido esquarâmico **11**. Para o espectro de fluorescência, é possível averiguar um máximo em 478 nm, promovendo assim um deslocamento de Stokes de 72 nm para ambos derivados de **3**, superior ao apresentado pelo precursor, de 53 nm. Além disso, uma segunda emissão de fluorescência (em 398 nm) é observada para o produto **8** quando excitada em 380 nm. Para essas estruturas, devido a ausência do grupo fenil promotor do ESIPT, nenhuma modificação no deslocamento de Stokes foi esperada tão pouco observada.

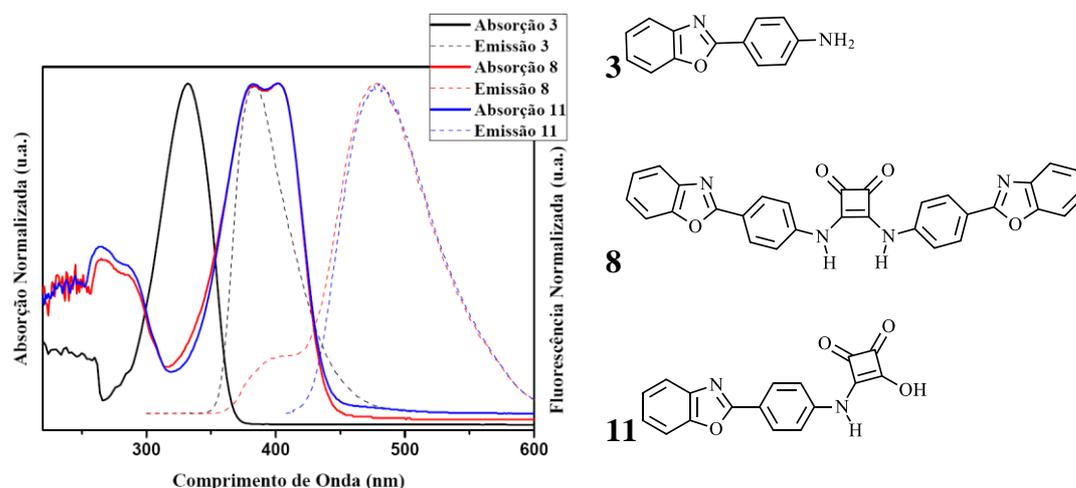


Figura 42: Espectros de absorção e emissão para os derivados da amina **3**: a esquaramida **8** e o ácido esquarâmico **11**.

5.3. COMPLEXAÇÃO COM ÍONS CLORETO

Uma solução de íons cloreto foi preparada com concentração de 0,01 M e alíquotas de 10 µl (contendo 0,1 µmol de cloreto) foram adicionadas, totalizando medições com 0,1 µmol, 0,2 µmol e 0,3 µmol de cloreto. As adições foram feitas sem ajuste de volume necessário para manter a concentração dos compostos constante, desconsiderando assim nesses resultados preliminares erros de diluição.

Para os compostos derivados do aminobenzoxazol **1**, testes de complexação foram realizados para a esquaramida **6**, bem como para ácido esquarâmico **9a**. Para a esquaraína **12**, o teste de complexação com íon cloreto torna-se irrelevante uma vez que não há possibilidade de complexação com a estrutura. Na Figura 43 é apresentado o teste de complexação para a esquaramida **6**. A partir dos espectros de absorção de **6** é possível averiguar que o aumento da concentração de íons cloreto promove um hiper Cromismo bastante significativo, promovendo um aumento das absorbâncias, onde em preto é possível observar o espectro de absorção da esquaramida e os demais em presença de íons cloreto.

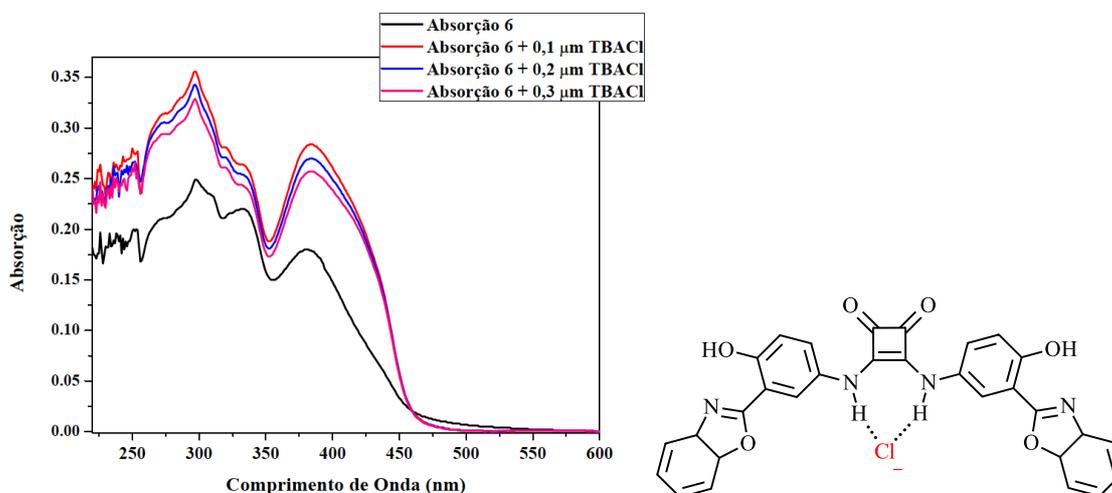


Figura 43: Espectros de absorção para os testes de complexação com íons cloreto da esquamida **6**.

Para o produto **9a**, a Figura 44 ilustra o teste de complexação para o ácido esquarâmico obtida pela metodologia 4. O teste de complexação apresentou um aumento do máximo de absorção da estrutura, com o aumento da concentração de íons cloreto, ilustrado na Figura 49, onde o gráfico em preto mostra a absorção do ácido esquarâmico e os demais em presença de íons cloreto. Esse aumento significa que de alguma forma, interações intermoleculares entre os íons cloreto e o produto **9a**, promovem um aumento populacional de moléculas que absorvem fótons.

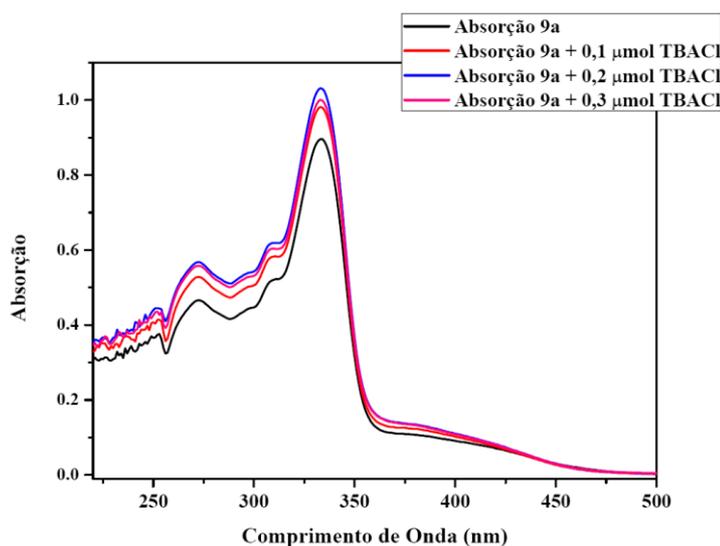


Figura 44: Espectros de absorção para os testes de complexação com íons cloreto do ácido esquarâmico **9a**.

Para os derivados do aminobenzoxazol **3**, foram realizados testes para a esquamida **8** e para o ácido esquarâmico **11**. Conforme ilustrado na Figura 45, para a esquamida **8**, observa-se um hipercromismo em 256 nm, bem como uma redução da intensidade da banda de absorção de **8**, indicando novamente a possibilidade de complexação desses complexos com íons cloreto.

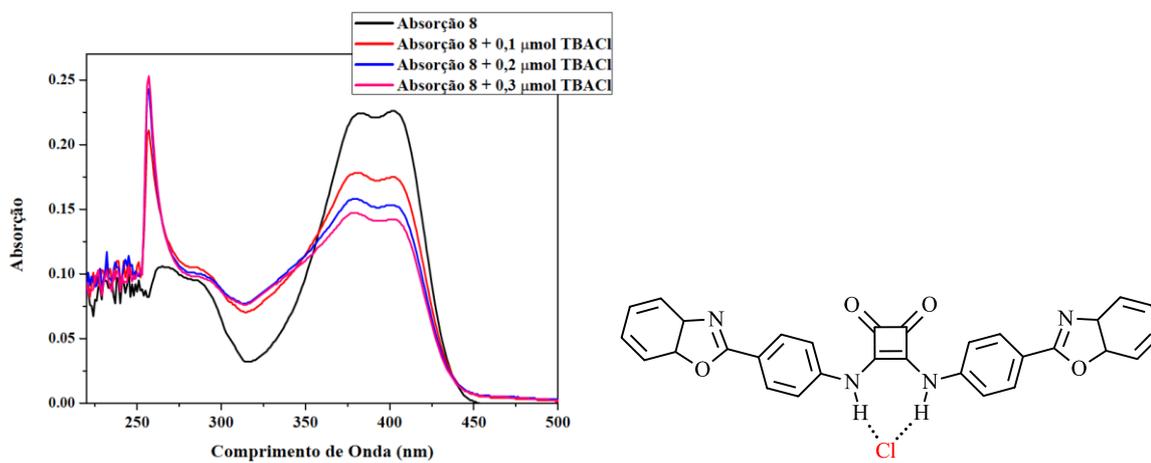


Figura 45: Espectros de absorção para os testes de complexação com íons cloreto da esquamida **8**.

Para o derivado ácido esquarâmico **11**, a Figura 46 ilustra a resposta desse frente ao cloreto. É possível perceber que ocorre uma redução da intensidade da absorção do complexo mas a intensificação do sinal por volta de 250 nm não foi observada de forma significativa para o composto.

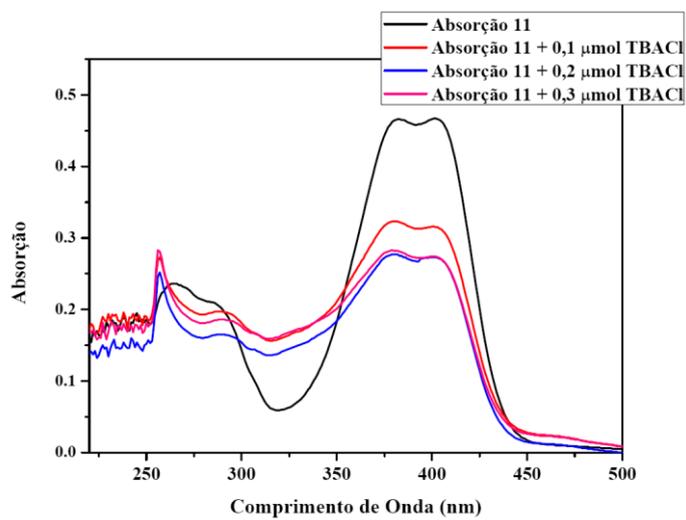


Figura 46: Espectros de absorção para os testes de complexação com íons cloreto do ácido esquarâmico **11**.

6. CONCLUSÕES

No trabalho, foram obtidos 3 novas esquaramidas; 2 novos ácidos esquarâmicos bem como uma nova esquaraína, sendo uma das metodologias para a síntese dos ácidos esquarâmicos ainda não descrita na literatura. Com relação às metodologias empregadas para a obtenção dos produtos descritos, foram escolhidas 4 metodologias distintas, sendo essas escolhidas para elucidação dos compostos apresentados, tendo em vista a grande semelhança entre os espectros dos produtos esquaramida, esquaraína e ácido esquarâmico. Assim vê-se que a Metodologia 1, que ocorre em duas etapas, leva a estruturas 1,2-dissubstituídas do tipo esquaramidas. Essas estruturas são o produto cinético da reação de aminas com o dietilesquarato **5**, ou com o próprio ácido esquárico **4**. Rendimentos baixos nessa metodologia foram encontrados já que as reações ocorreram em ausência de base como catalisador, e em presença de solvente contendo água, que promove a hidrólise do dietilesquarato **5** a ácido esquárico **4**. Já a metodologia 2, produziu o ácido esquarâmico a partir da reação direta do ácido esquárico com a amina, sem a necessidade de utilizar aquecimento ou base forte, ainda que com excesso estequiométrico de amina na reação para dois casos, sendo que um dos produtos obtidos, os dados obtidos até o momento não são elucidativos o suficiente para concluir a presença de um ácido esquarâmico (produto **9**). Os produtos obtidos por essa metodologia foram ratificados através da Metodologia 3, onde a reação direta do ácido esquárico com a amina referida foi realizada, contudo em água e refluxo e o mesmo perfil de dados foi observado, inclusive para o produto **9**. Aqui a questão da formação de subprodutos pôde ser evidenciada, provavelmente da formação do produto termodinâmico 1,3-dissubstituído esquaraína, através dos sinais no espectro de RMN de hidrogênio. Para a metodologia 4, empregada para apenas um dos aminofenilbenzoxazóis, percebeu-se a formação dos 3 distintos produtos, sendo o ácido esquarâmico **9a** obtido através dessa metodologia.

Para a caracterização dos produtos, houve dificuldade uma vez que espectros de RMN de hidrogênio e carbono, bem como IV não são muito elucidativos, fazendo com que diversas rotas sintéticas fossem realizadas a fim de ratificar as estruturas apresentadas. Além disso, as propriedades dessas estruturas até o momento dificultaram a purificação, já que essas tendem a formar agregados com fortes interações intermoleculares, sendo muito insolúveis inclusive em DMSO. Em decorrência disso, alguns cálculos fotofísicos não puderam ser feitos,

tornando os cálculos de rendimento quântico relativo [52] bem como coeficiente de absorvidade molar inaplicáveis por estarem relacionados à concentração e pureza dos compostos. Todos os testes e análises aqui apresentados foram feitos em DMSO, sendo que para caracterização fotofísica trata-se de um solvente interessante do ponto de vista investigativo, no entanto, para os compostos que possuem a possibilidade de ocorrência do ESIPT, a dupla emissão esperada, com grande deslocamento de Stokes, não pode ser vista em DMSO, tornando assim o principal mecanismo de sensor da estrutura inativo.

Para as estruturas enquanto agentes complexantes, os testes mostraram-se promissores para Cl^- uma vez que a resposta positiva para íons cloreto foi averiguada através dos espectros de absorção para as esquaramidas puras. Casos excepcionais de ácidos esquarâmicos obtendo resposta frente ao íon cloreto ocorreram, sendo a possibilidade de complexação desses com cloreto não descartada, fazendo necessário uma maior investigação. Além dessas importantes características complexantes, observou-se que as interações intermoleculares estão muito presentes em todos os produtos sintetizados, e foram averiguados justamente pela dificuldade de purificação, baixa solubilidade e dificuldade em fazer medidas de ponto de fusão, uma vez que não é possível averiguar o ponto de fusão dos produtos aqui descritos.

REFERÊNCIAS

1. GLOWACKI, E. D. et al. Hydrogen-bonds in molecular solids - from biological systems to organic electronics. **Journal of Materials Chemistry**, n. 1, p. 3742-3753, 2013.
2. OYAMA, Y.; OHSHITA, J.; HARIMA, Y. Control of Molecular Arrangement and/or Orientation of D-pi-A Fluorescent Dyes for Dye-Sensitized Solar Cells. **Chemical Letters**, n. 41, p. 1384-1396, 2012.
3. BURROWS, A. D. **Structure and Bonding**. [S.l.]: Springer-Verlag, v. 108, 2004. 55-96 p.
4. STEINER, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. **Angewandte Chemie International Edition**, n. 41, p. 48-76, 2002.
5. BELLAMY, L. J. **The Infrared Spectra of Complex Molecules**. [S.l.]: Chapman and Hall, v. 1, 1975.
6. BELLAMY, L. J. **The Infrared Spectra of Complex Molecules**. [S.l.]: Chapman and Hall, v. 2, 1980.
7. SCHMIDTCHEN, F. Topics in Current Chemistry. **Artificial Host Molecules for the Sensing of Anions**, v. 255, p. 1-29, 2005.
8. SCHMIDTCHEN, F. Reflections on the construction of anion receptors. Is there a sign to resign from design? **Coordination Chemistry Compounds**, n. 250, p. 2918-2928, 2006.
9. GOHLKE, H.; KLEBE, G. Approaches to the Description and Prediction of the Binding Affinity of Small-Molecule Ligands to Macromolecular Receptors. **Angewandte Chemie International Edition**, n. 41, p. 2644-2676, 2002.
10. WEST, R. **Oxocarbons**. [S.l.]: Academic: London, 1980.
11. PISONI, D. et al. Synthesis, photophysical study and BSA association of water-insoluble squaraine dyes. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, n. 252, p. 77-83, 2013.
12. PISONI, D. et al. Synthesis, spectroscopic characterization and photophysical study of dicyanomethylene-substituted squaraine dyes. **Comptes Rendus Chimie**, n. 15, p. 454-462, 2012.
13. SHLEYER, P. V. R. et al. Are Oxocarbon Dianions Aromatic? **Journal of Organic Chemistry**, n. 65, p. 426-431, 2000.

14. BAGLIN, F.; ROSE, C. B. The infrared and raman spectra of crystalline squaric acid. **Spectrochimica Acta**, v. 26A, p. 2293-2304, 1969.
15. WURM, F.; KLOK, H.-A. Be squared: expanding the horizon of squaric acid-mediated conjugations. **Chemical Society Reviews**, n. 42, p. 8220-8236, 2013.
16. OLIVEIRA, V.; DINIZ, R.; OLIVEIRA, F. Oxicarbonos, Pseudo-oxocarbonos e Esquaraínas. **Química Nova**, v. 32, n. 7, p. 1917-1925, 2009.
17. SPRENGER, H.; ZIEGENBEIN, W. Cyclobutenediylum Dyes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 7, n. 7, p. 530-535, 1968.
18. XIE, J.; COMEAU, A.; SETO, C. Squaric Acids: A New Motif for designing Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatases. **Organic Letters**, v. 6, n. 1, p. 83-86, 2004.
19. LÓPEZ, K. A.; PINA, M. N.; MOREY, J. Synthesis of Unsymmetrical Mono- and Bissquaramides with (3-aminopropyl)triethoxysilane (APTES) or Dopamine Moieties. **Synlett**, n. 23, p. 2830-2834, 2012.
20. PIGGOT, P. et al. Synthesis, Structure and Magnetochemical Analysis of Selected First-Row Transition-Metal Anilino- and Anilinosquarate compounds. **Inorganic Chemistry**, n. 43, p. 1167-1174, 2004.
21. SANNA, E. et al. Squaramide-Based Reagent for Selective Chromogenic Sensing of Cu(II) through a Zwitterion Radical. **Organic Letters**, v. 12, n. 17, p. 3840-3843, 2010.
22. PORTELL, A.; FOND-BARDIA, M.; PROHENS, R. Self-Assembling of Zwitterionic Squaramides through Electrostatically Compressed Face-to-Face pi-Stacking: A New Supramolecular Synthron. **Crystal Growth & Design**, n. 13, p. 4200-4203, 2013.
23. ROSTAMI, A. et al. N,N'-Diarylsquaramides: General, High-Yielding Synthesis and Applications in Colorimetric Anion Sensing. **Journal of Organic Chemistry**, n. 75, p. 3983-3992, 2010.
24. QUIÑONERO, D. et al. Squaramide as a binding unit in molecular recognition. **Chemical Physics Letters**, n. 326, p. 247-254, 2000.
25. PROHENS, R.; PORTELL, A.; ALCOBÉ, X. Effect of Preorganization on the Polymorphism and Cocrystallization of Squaramide Compound. **Crystal Growth & Design**, n. 12, p. 4548-4553, 2012.
26. AMENDOLA, V. et al. The Squaramide versus Urea Contest for Anion Recognition. **Chemistry European Journal**, n. 16, p. 4368-4380, 2010.

27. STORER, I.; ACIRO, C.; JONES, L. H. Squaramides: physical properties, synthesis and applications. **Chem Soc Rev**, n. 40, p. 2330-2346, 2011.
28. DAVIS, A. P. et al. The N-carbamoyl squaramide dimer: a compact, strongly associated H-bonding motif. **Chemical Communications**, p. 2265-2266, 1999.
29. PORTELL, A. et al. New polymorphic hydrogen bonding donor–acceptor system with two temperature coincident solid–solid transitions. **CristEngComm**, n. 11, p. 52-54, 2009.
30. PROHENS, R. et al. Cooperativity in Solid State. **Crystal Growth & Design**, n. 11, p. 3725-3730, 2011.
31. PROHENS, R. et al. Cooperative induction in double H-bonding donor/acceptor compounds: Chains vs ribbons. **CrystEngComm**, n. 14, p. 5745-5748, 2012.
32. QUINONERO, D. et al. A theoretical study of aromaticity in squaramide complexes with anions. **Chemical Physics Letters**, n. 351, p. 115-120, 2002.
33. GARAU, C. et al. A Theoretical ab initio Study of the Capacity of Several Binding Units for the Molecular Recognition of Anions. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 179-183, 2005.
34. AMENDOLA, L. F.; MOSCA, L. Anion recognition by hydrogen bonding: urea-based receptors. **Chemical Society Reviews**, n. 39, p. 3889-3915, 2010.
35. JIN, C. et al. Novel Calix[4]arene-based receptors with bis-squaramide moieties for colorimetric sensing of anions via two different interactions modes. **Tetrahedron Letters**, n. 54, p. 796-801, 2013.
36. JIN, C. et al. Squaramide-based tripodal receptors for selective recognition of sulfate anion. **Chemical Communication**, n. 49, p. 2025-2027, 2013.
37. FRONTERA, A. et al. Preparation, Solid-State Characterization and Computational Study of Crown Ether Attached to a Squaramide. **Organic Letters**, v. 7, n. 8, p. 1437-1440, 2005.
38. BUSSCHAERT, N. et al. Squaramide as Potent Transmembrane Anion Transporters. **Angewandte Chemie International Edition**, n. 51, p. 4426-4430, 2012.
39. TRIEBS, A.; JACOB, K. Cyclotrimethylene Dyes Derived from Squaric Acid. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 4, n. 8, p. 694, 1965.

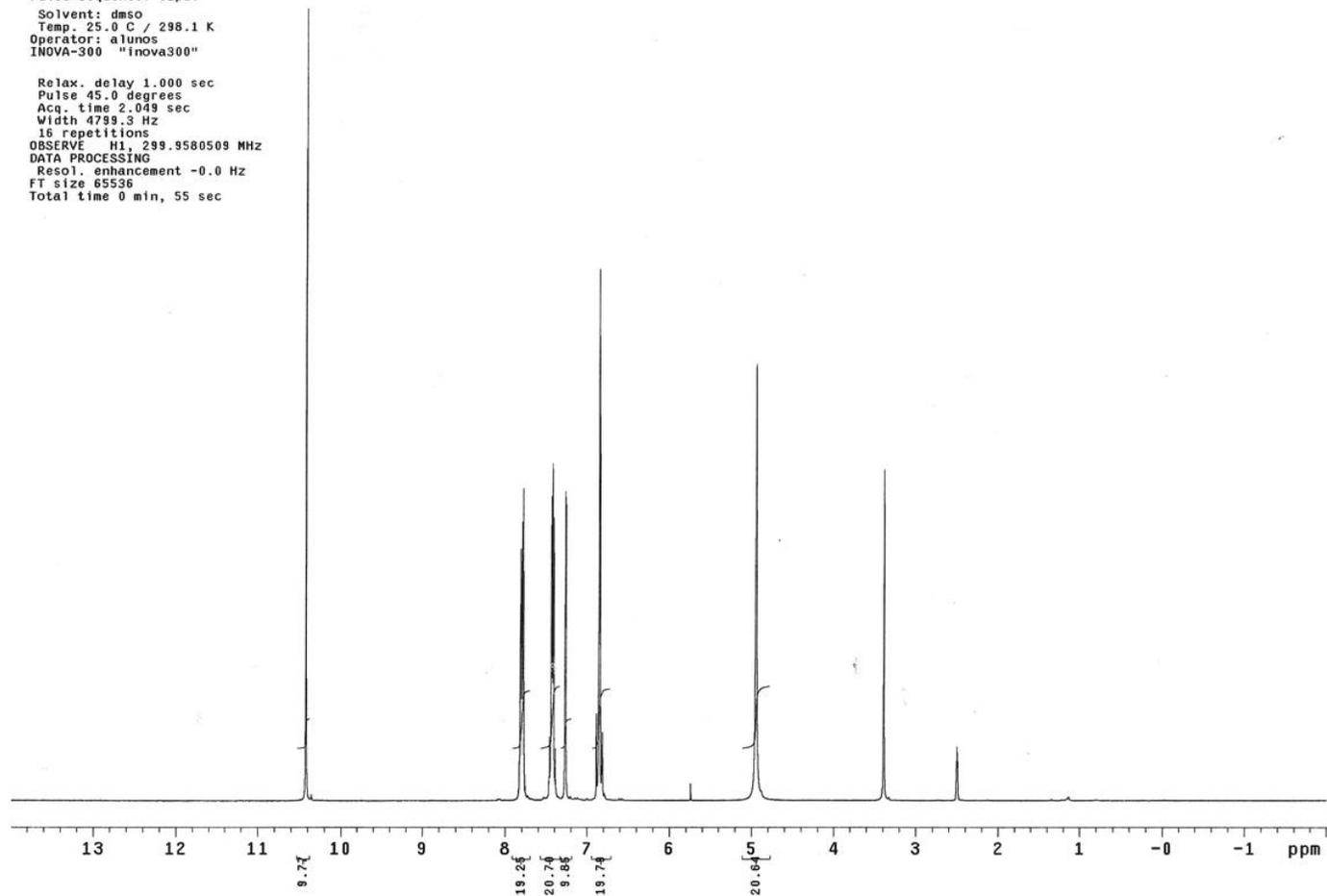
40. RODEMBUSCH, F. S. et al. Excited state intramolecular proton transfer in amino 2-(2'-hydroxyphenyl)benzazole derivatives: Effects of the solvent and amino group position. **Journal of Luminescence**, n. 126, p. 728-734, 2007.
41. DEMCHENKO, A.; TANG, K.-C.; CHOU, P.-T. Excited-state proton coupled charge transfer modulated by molecular structure and media polarization. **Chem Soc Rev**, n. 42, 2013. ISSN 1379-1408.
42. LI, D. et al. Brightly fluorescent red organic solids bearing boron-bridged p-conjugated skeletons. **Journal of Materials Chemistry**, n. 21, p. 15298-15304, 2011.
43. PARK, J.-K. et al. Photoluminescence and electroluminescence properties of organotin (IV) complexes. **Colloid and Surfaces A**, n. 321, p. 266-270, 2008.
44. CHENGUANG WANG, S. H. et al. Construction of full-color-tunable and strongly emissive materials by functionalizing a boron-chelate four-ring-fused p-conjugated core. **Journal of Materials Chemistry**, n. 22, p. 4319-4328, 2012.
45. KATKOVA, M. A. et al. Near-infrared electroluminescent lanthanide [Pr(III), Nd(III), Ho(III), Er(III), Tm(III), and Yb(III)] N,O-chelated complexes for organic light-emitting devices. **Journal of Materials Chemistry**, n. 21, p. 16611-16620, 2011.
46. RAI, V. K.; RITU, S.; KAMALASANAN, M. N. White organic light-emitting diodes based on blue fluorescent bis(2-(2-hydroxyphenyl)benzoxazolone)zinc [Zn(hpb)₂] doped with DCM dye. **Synthetic Metals**, n. 159, p. 234-237, 2009.
47. SAMOTA, M. K.; SETH, G. Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activity of Palladium(II) and Platinum(II) Complexes with 2-Substituted Benzoxazole Ligands. **Heteroatom Chemistry**, n. 1, p. 44-50.
48. SHI, X.-C.; JIN, G.-X. Titanium and Zirconium Catalysts with [N,O] Ligands: Syntheses, Characterization, and Their Catalytic Properties for Olefin Polymerization. **Organometallics**, n. 31, p. 7198-7205, 2012.
49. YUM, J.-H. et al. Efficient Near-IR Sensitization of Nanocrystalline TiO₂ Films by an asymmetrical Squaraine dye. **Journal of American Chemical Society**, n. 129, p. 10320-10321, 2007.
50. GAUGER, J.; MANECKE, G. Kondensationsprodukte der Quadratsäure mit Primären und Sekundären Aromatischen aminen. **Tetrahedron Letters**, n. 36, p. 3509-3515, 1967.
51. NAKAMOTO, K. **Infrared Spectra of Inorganic and Coordination Compounds**. [S.l.]: Willey-Interscience, 1970.

52. FERY-FORGES, S.; LAVABRE, D. Are Fluorescence Quantum Yields So Tricky to Measure? A Demonstration Using Familiar Stationery Products. **Journal of Chemical Education**, v. 76, n. 9, p. 1260-1264, 1999.

ANEXOS

HBOE5
File: exp
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: dms0
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: alunos
INOVA-300 "inova300"

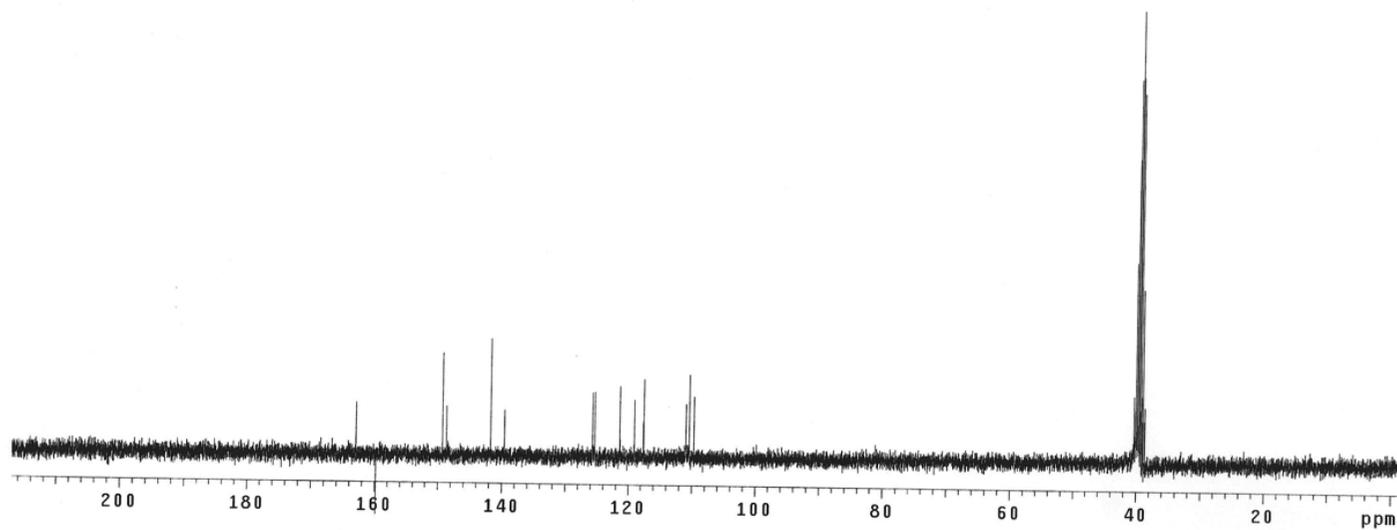
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.049 sec
Width 4799.3 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 299.9580509 MHz
DATA PROCESSING
Resol. enhancement -0.0 Hz
FT size 65536
Total time 0 min, 55 sec



Anexo 1: ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) da 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (**1**).

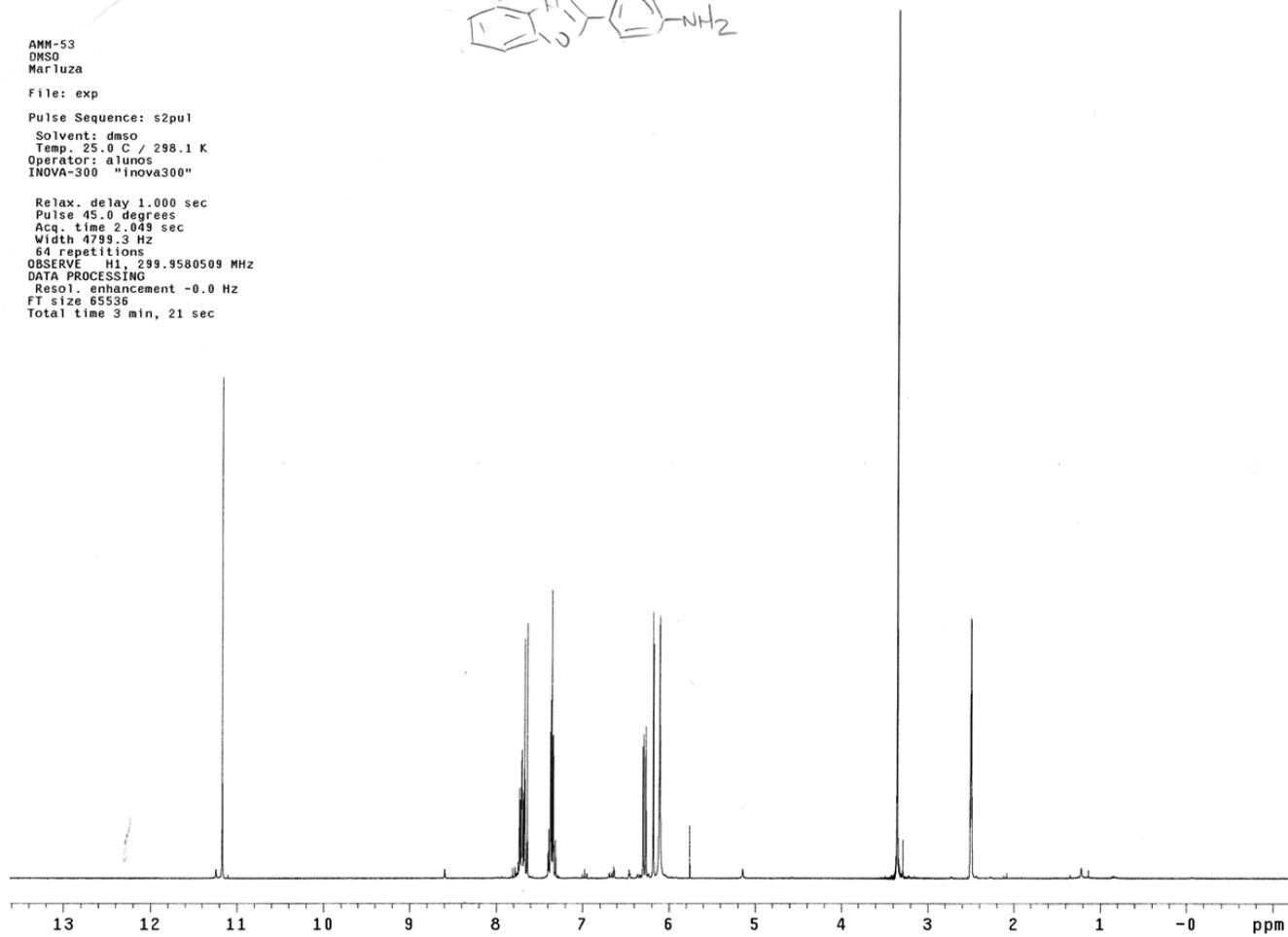
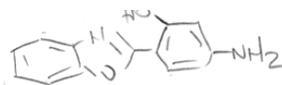
File: exp
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Temp. 23.0 C / 296.1 K
Operator: alunos
INOVA-300 "inova300"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.300 sec
Width 18103.6 Hz
256 repetitions
OBSERVE C13, 75.4245459 MHz
DECOUPLE H1, 299.9581230 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 19 min, 42 sec

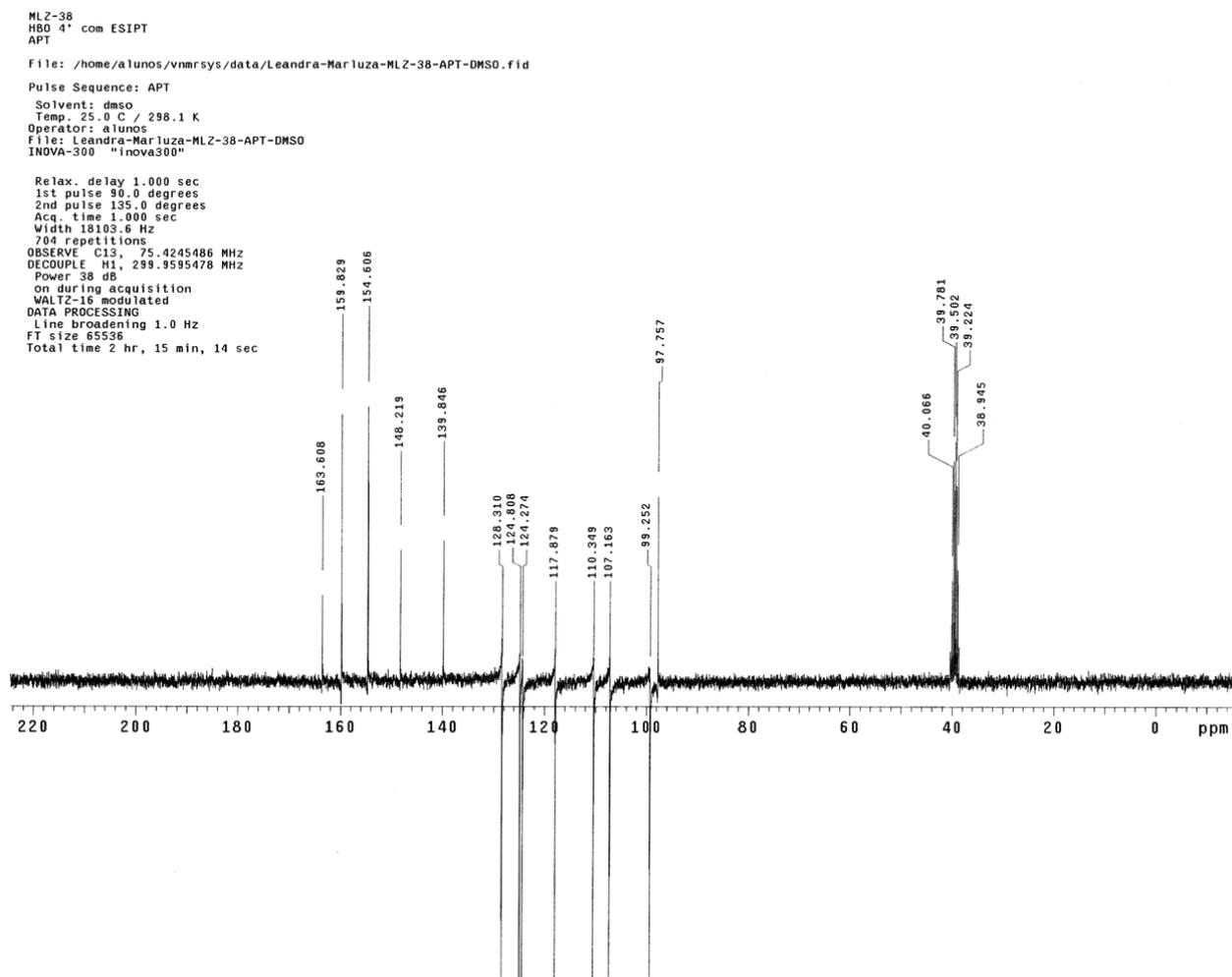


Anexo 2: ^{13}C -RMN (APT-DMSO- d_6) do 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (1).

AMN-53
DMSO
Marluza
File: exp
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: dms
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: alunos
INOVA-300 "inova300"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.049 sec
Width 4799.3 Hz
64 repetitions
OBSERVE H1, 299.9580509 MHz
DATA PROCESSING
Resol. enhancement -0.0 Hz
FT size 65536
Total time 3 min, 21 sec



Anexo 3: ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) do 2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (**2**).



Anexo 4: ^{13}C -RMN (APT-DMSO- d_6) do 2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (2).

Marluza MLZ-34 puro

File: exp

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: dms

Temp. 22.0 C / 295.1 K

Operator: alunos

INOVA-300 "inova300"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 2.049 sec

Width 4799.3 Hz

16 repetitions

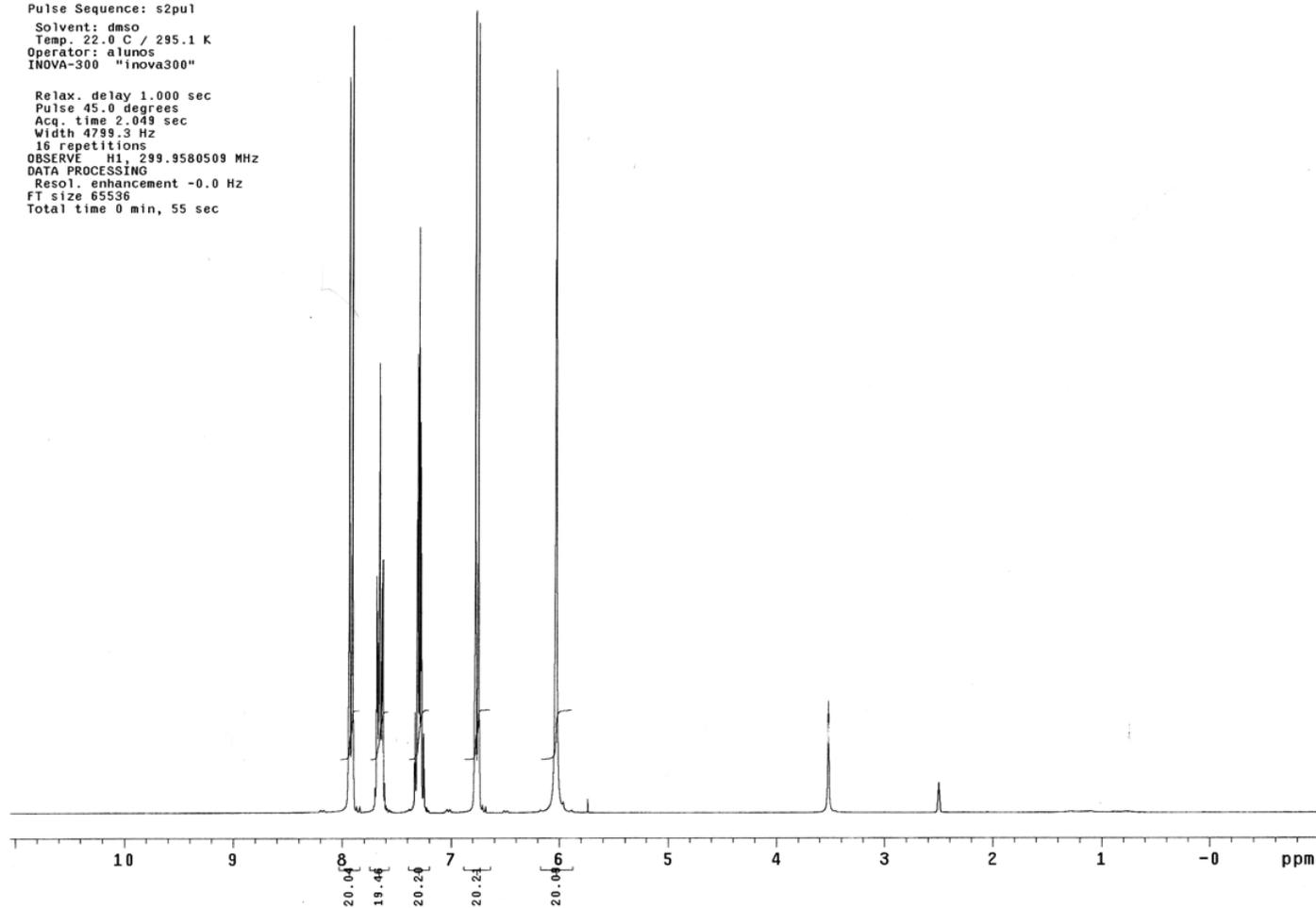
OBSERVE H1, 299.9580509 MHz

DATA PROCESSING

Resol. enhancement -0.0 Hz

FT size 65536

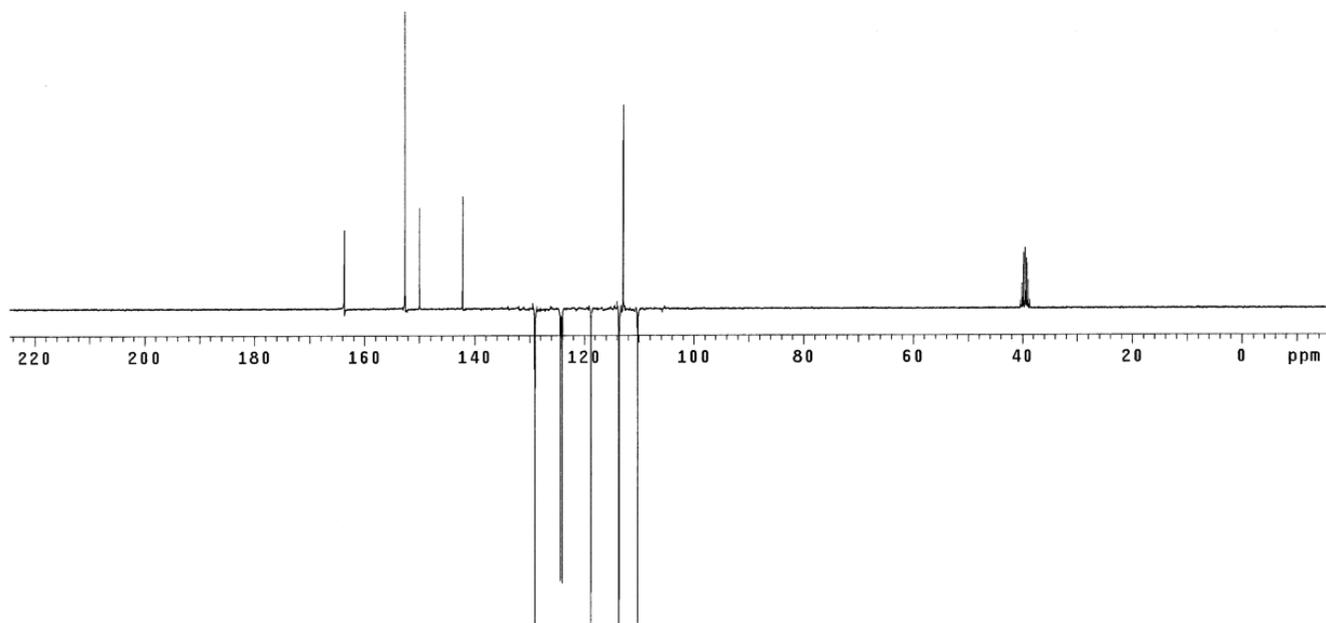
Total time 0 min, 55 sec



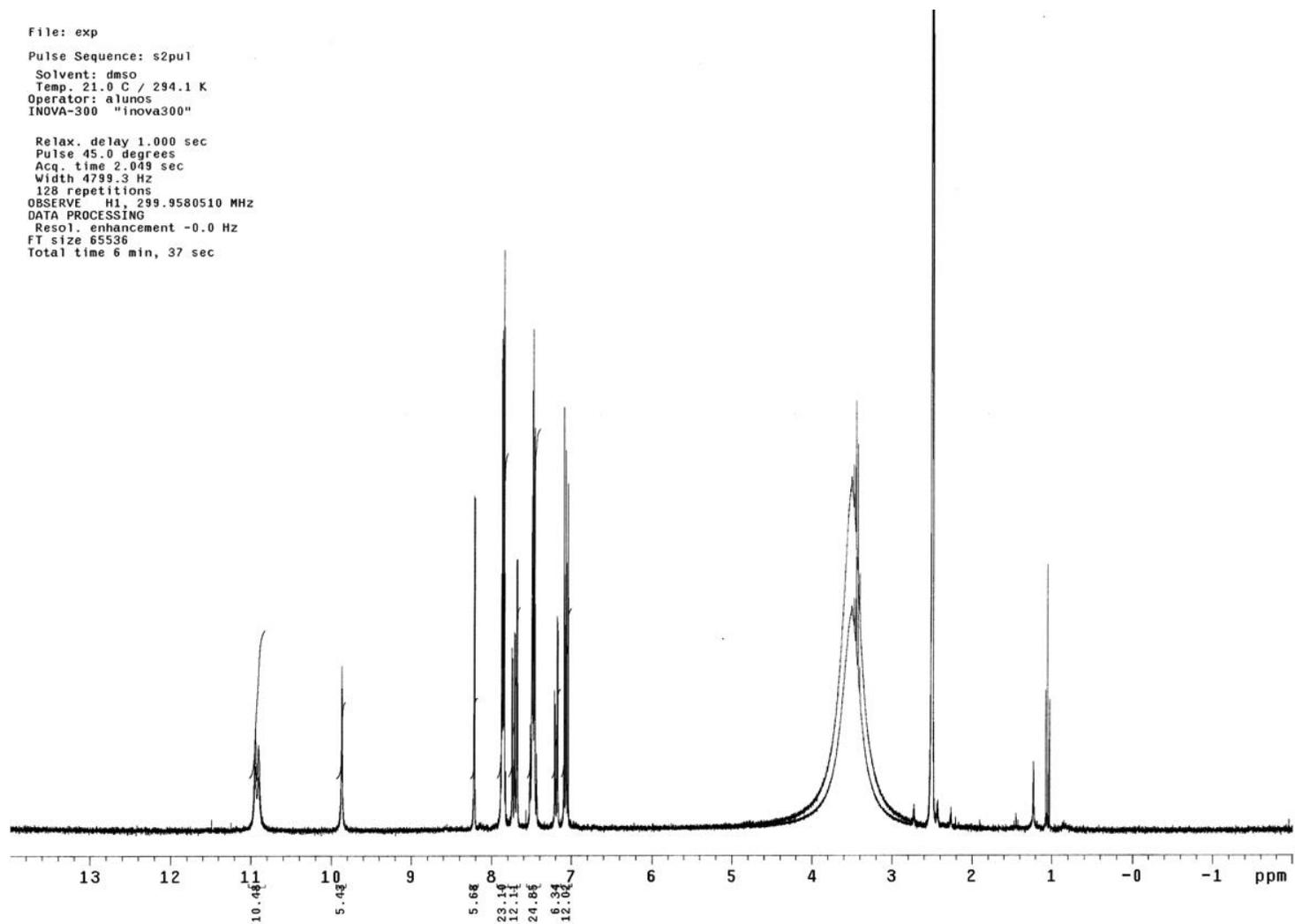
Anexo 5: ¹H-RMN (DMSO-d₆) do 2-(4'-amino)benzoxazol (3).

Marluza MLZ-34 puro
File: exp
Pulse Sequence: APT
Solvent: dmsc
Temp. 22.0 C / 295.1 K
Operator: alunos
INOVA-300 "inova300"

Relax. delay 1.000 sec
1st pulse 90.0 degrees
2nd pulse 135.0 degrees
Acq. time 1.000 sec
Width 18103.6 Hz
3392 repetitions
OBSERVE C13, 75.4245459 MHz
DECOUPLE H1, 299.9595478 MHz
Power 38 dB
On during acquisition
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 2 hr, 48 min, 58 sec



Anexo 6: ^{13}C -RMN (APT-DMSO- d_6) do 2-(4'-amino)benzoxazol (3).



Anexo 7: ^1H -RMN ($\text{DMSO-}d_6$) da esquaramida 6.

MLZ-65-Lavado DMSO

File: exp

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: dmsd

Temp. 21.0 C / 294.1 K

Operator: alunos

INOVA-300 "inova300"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.300 sec

Width 19235.4 Hz

22912 repetitions

OBSERVE C13, 75.4245471 MHz

DECOUPLE H1, 299.9595478 MHz

Power 38 dB

continuously on

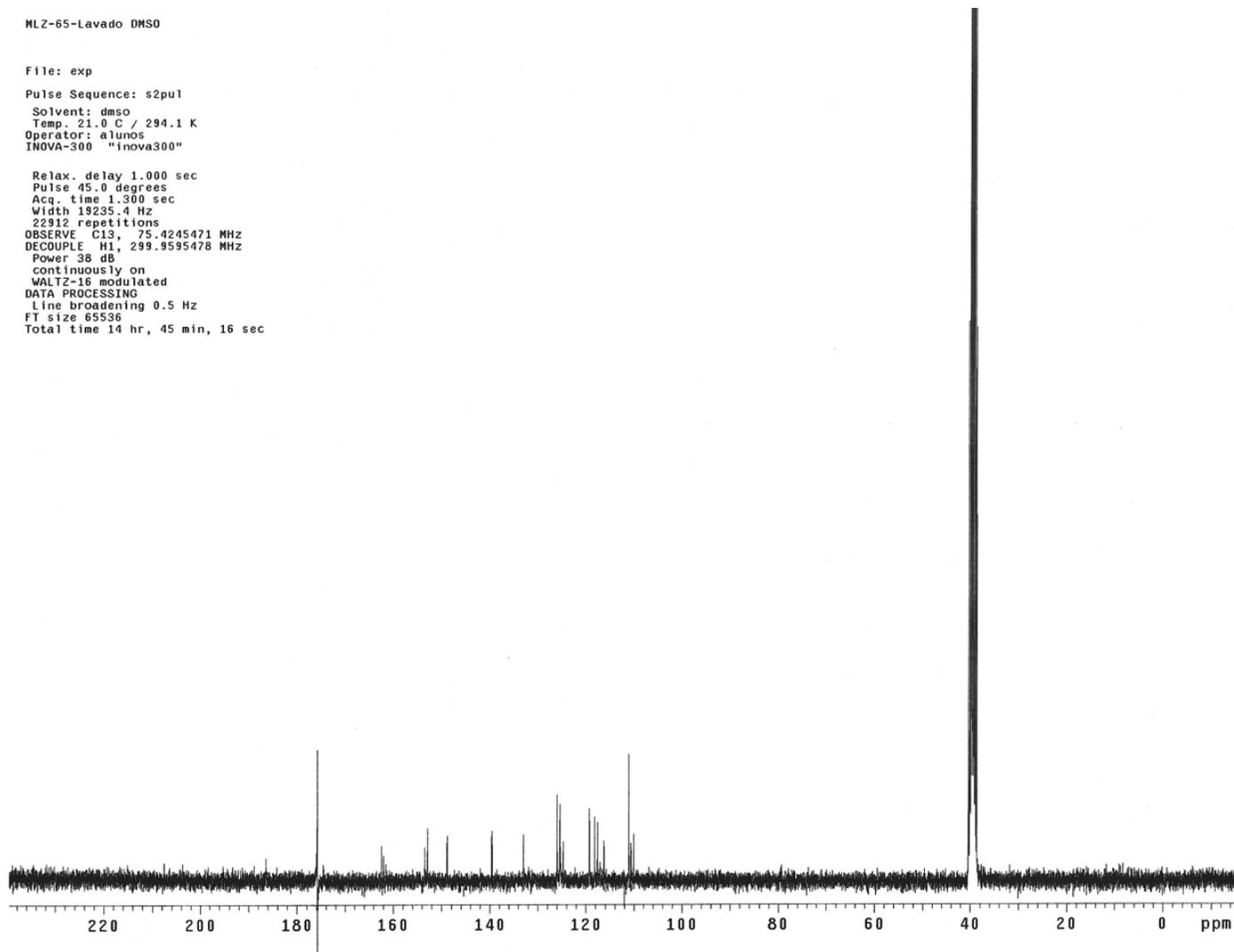
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FT size 65536

Total time 14 hr, 45 min, 16 sec



Anexo 8: ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) da esquaramida 6.

File: /home/alunos/vnmrsys/data/Leandra-Marluza-MLZ-44-30nov-H.fid

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: dms

Temp: 21.0 C / 294.1 K

Operator: alunos

File: Leandra-Marluza-MLZ-44-30nov-H

INOVA-300 "inova300"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 2.049 sec

Width 4799.3 Hz

2784 repetitions

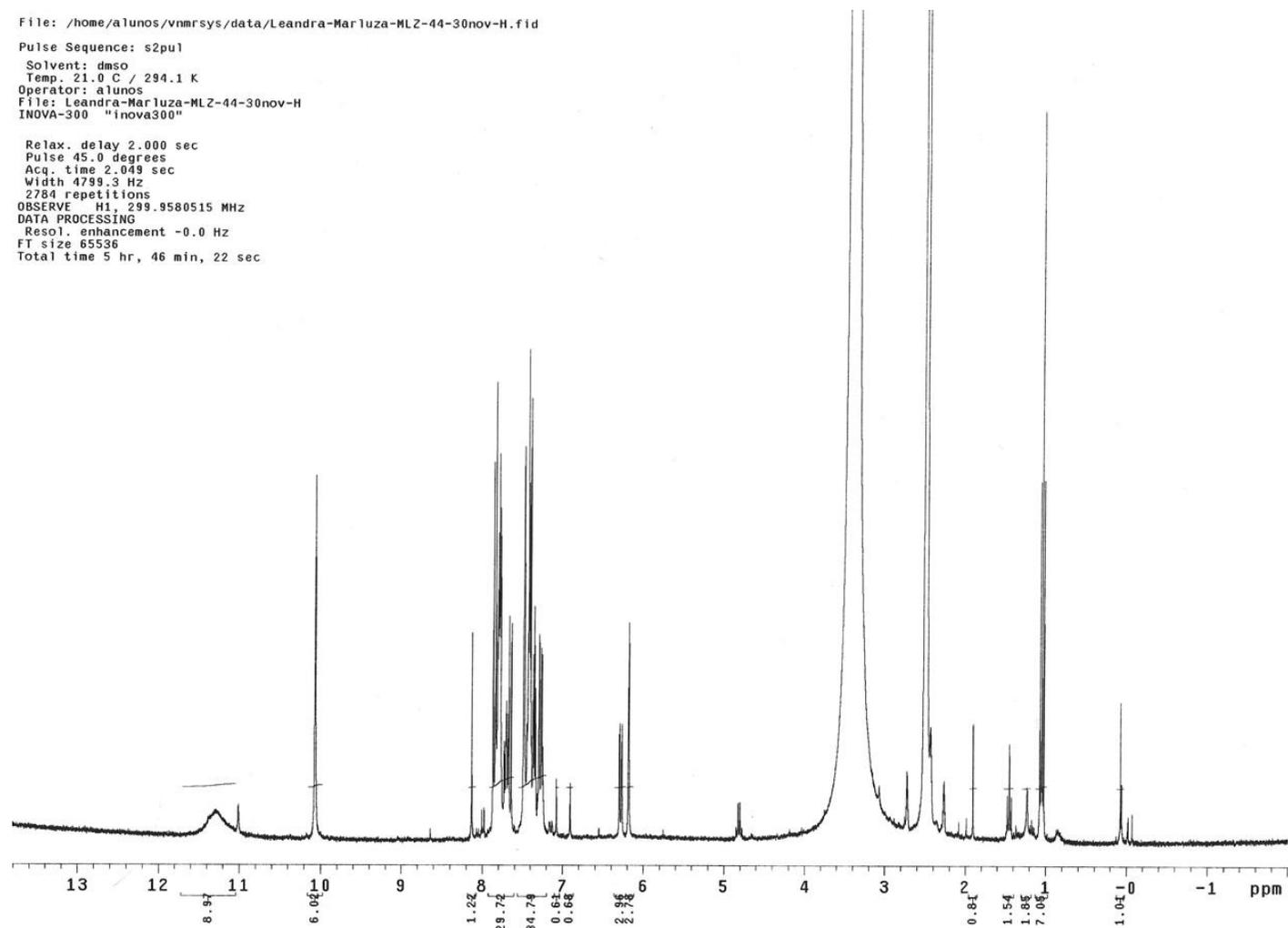
OBSERVE H1, 299.9580515 MHz

DATA PROCESSING

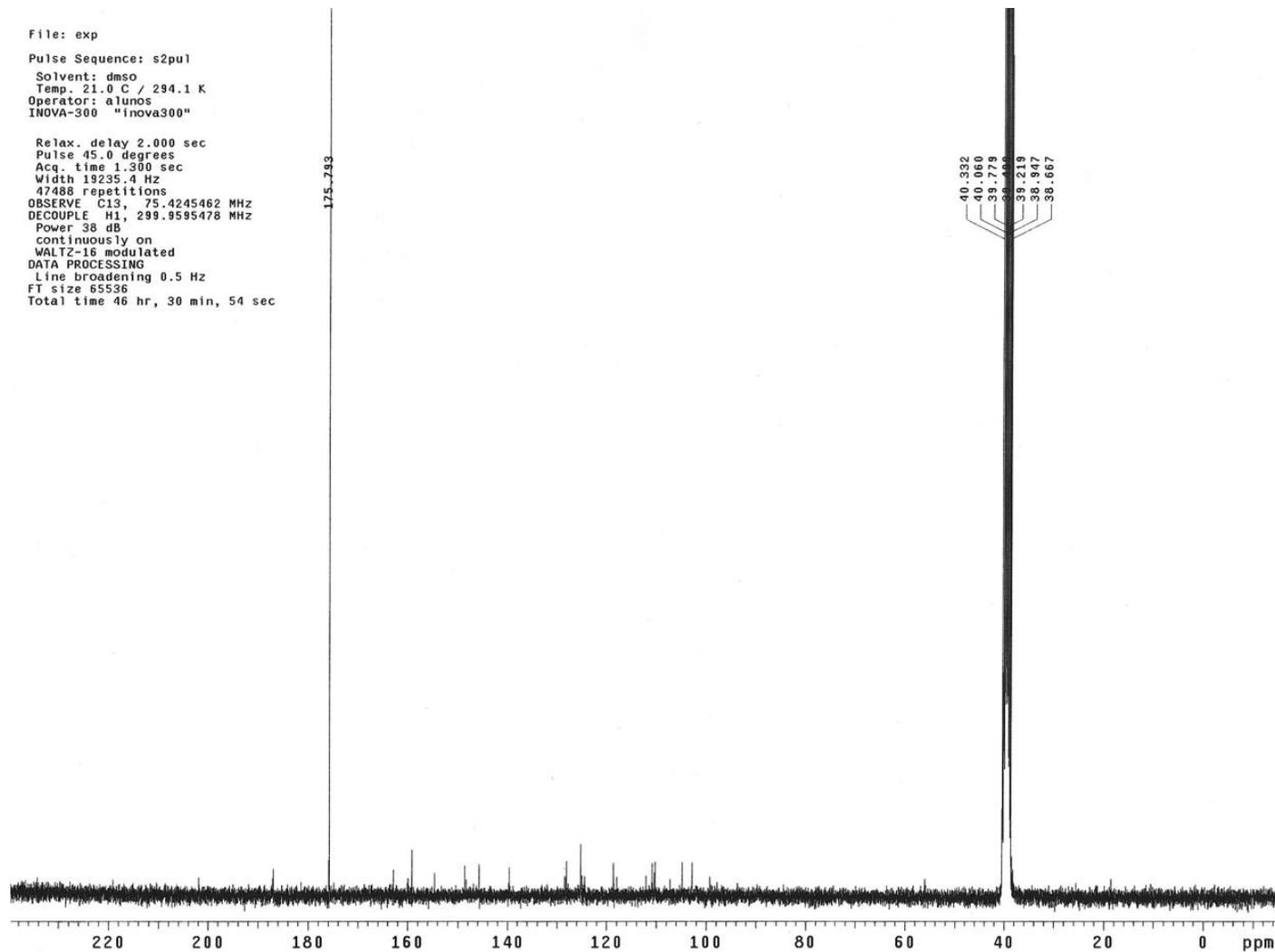
Resol. enhancement -0.0 Hz

FT size 65536

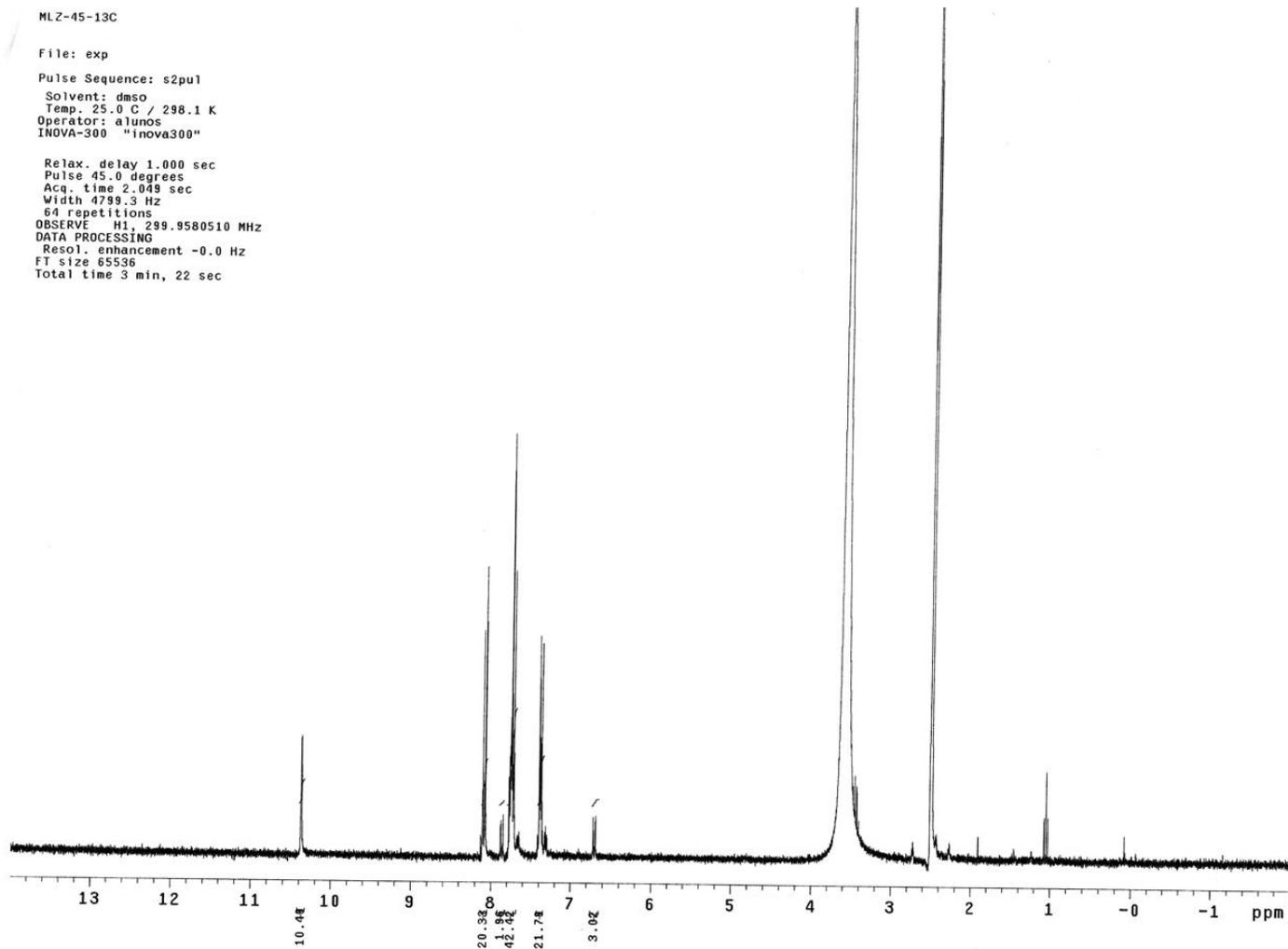
Total time 5 hr, 46 min, 22 sec



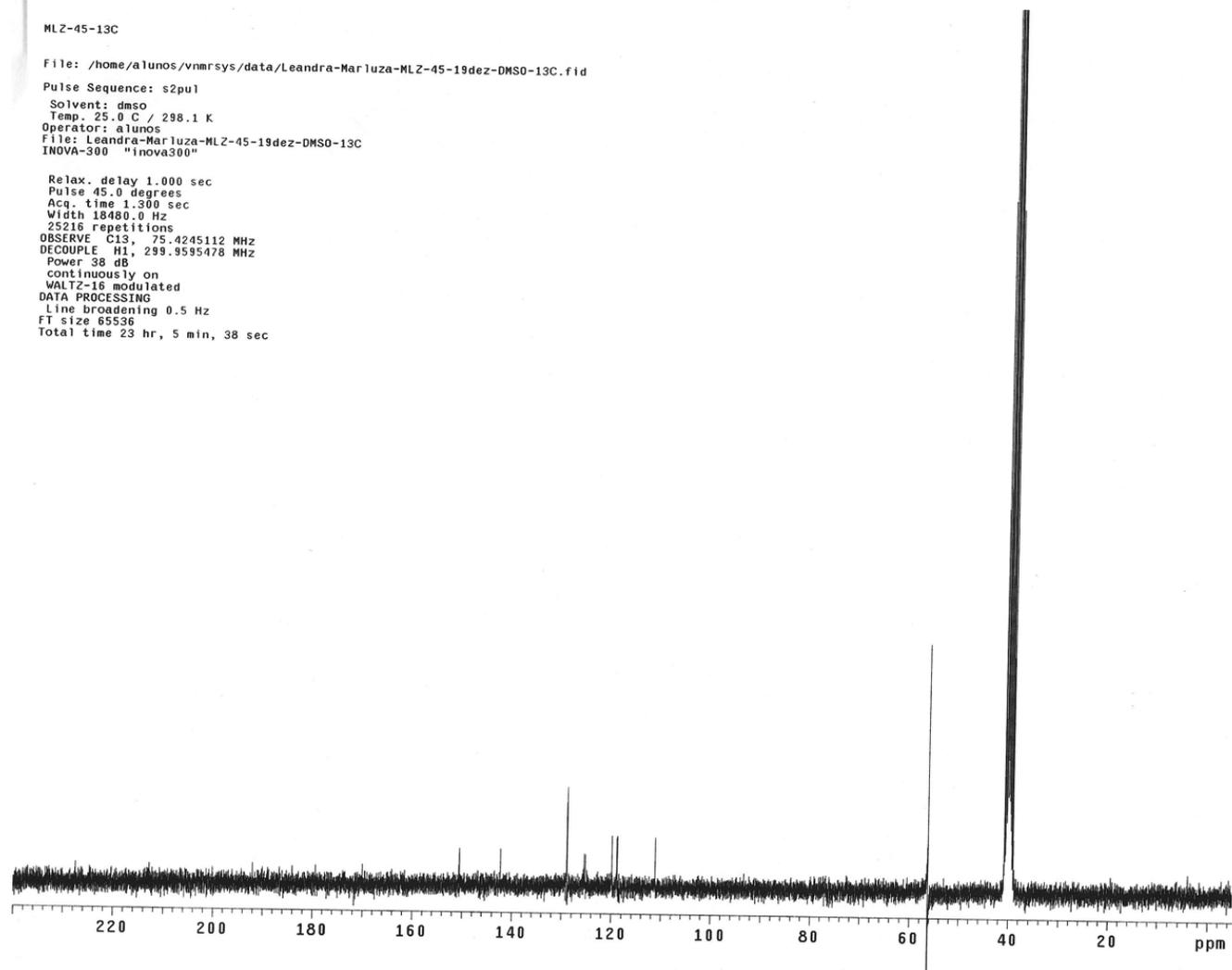
Anexo 9: ^1H -RMN (DMSO- d_6) da esquaramida 7.



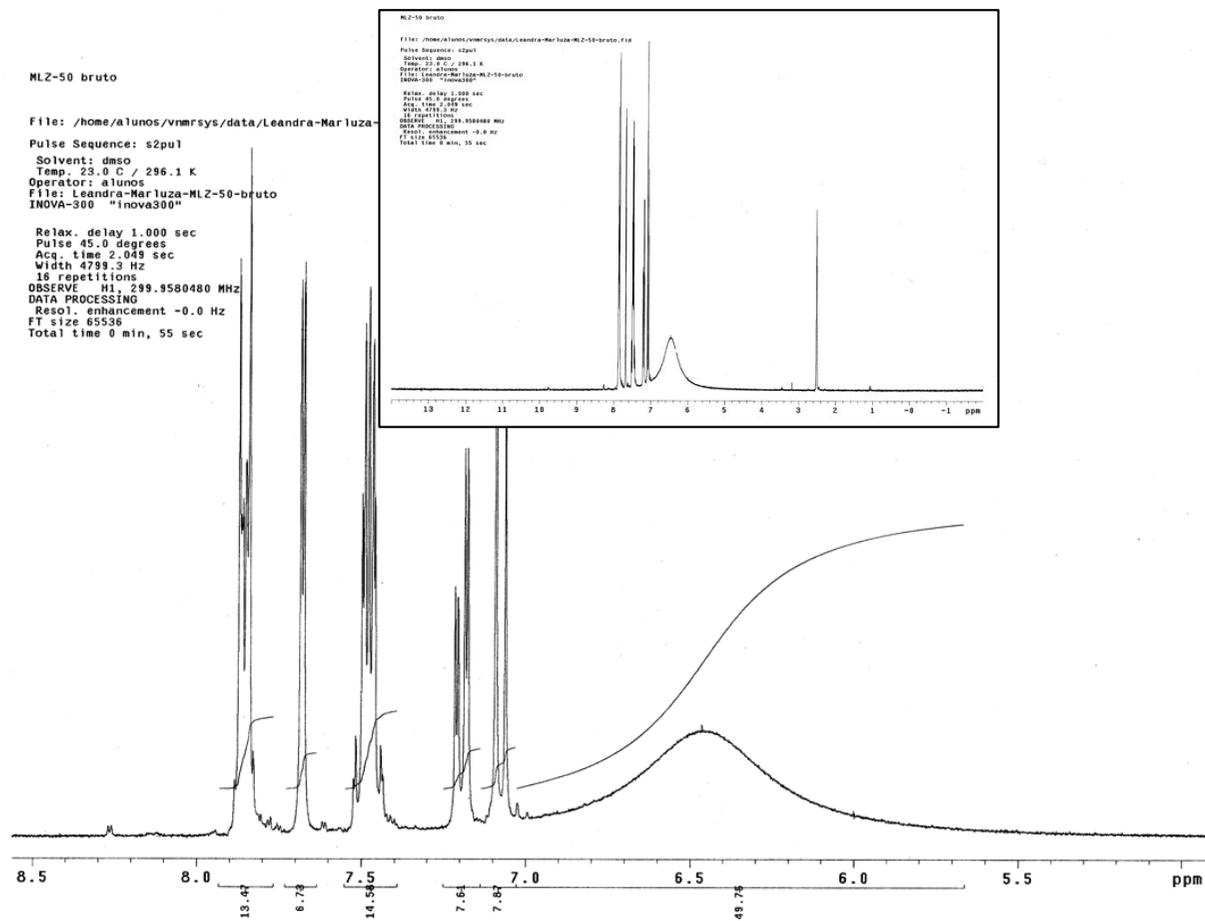
Anexo 10: ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) da esquamida 7.



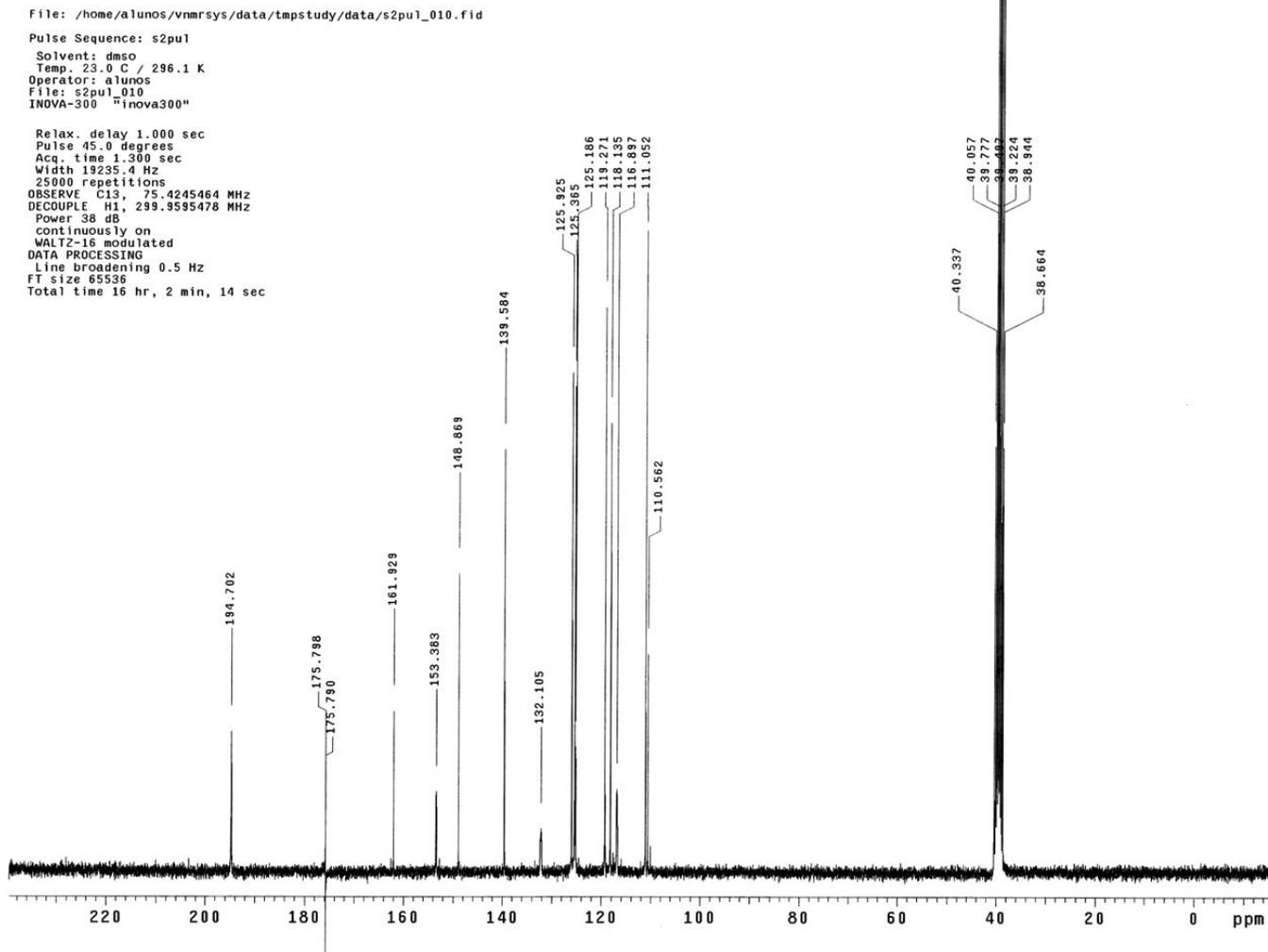
Anexo 11: ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) da esquaramida **8**.



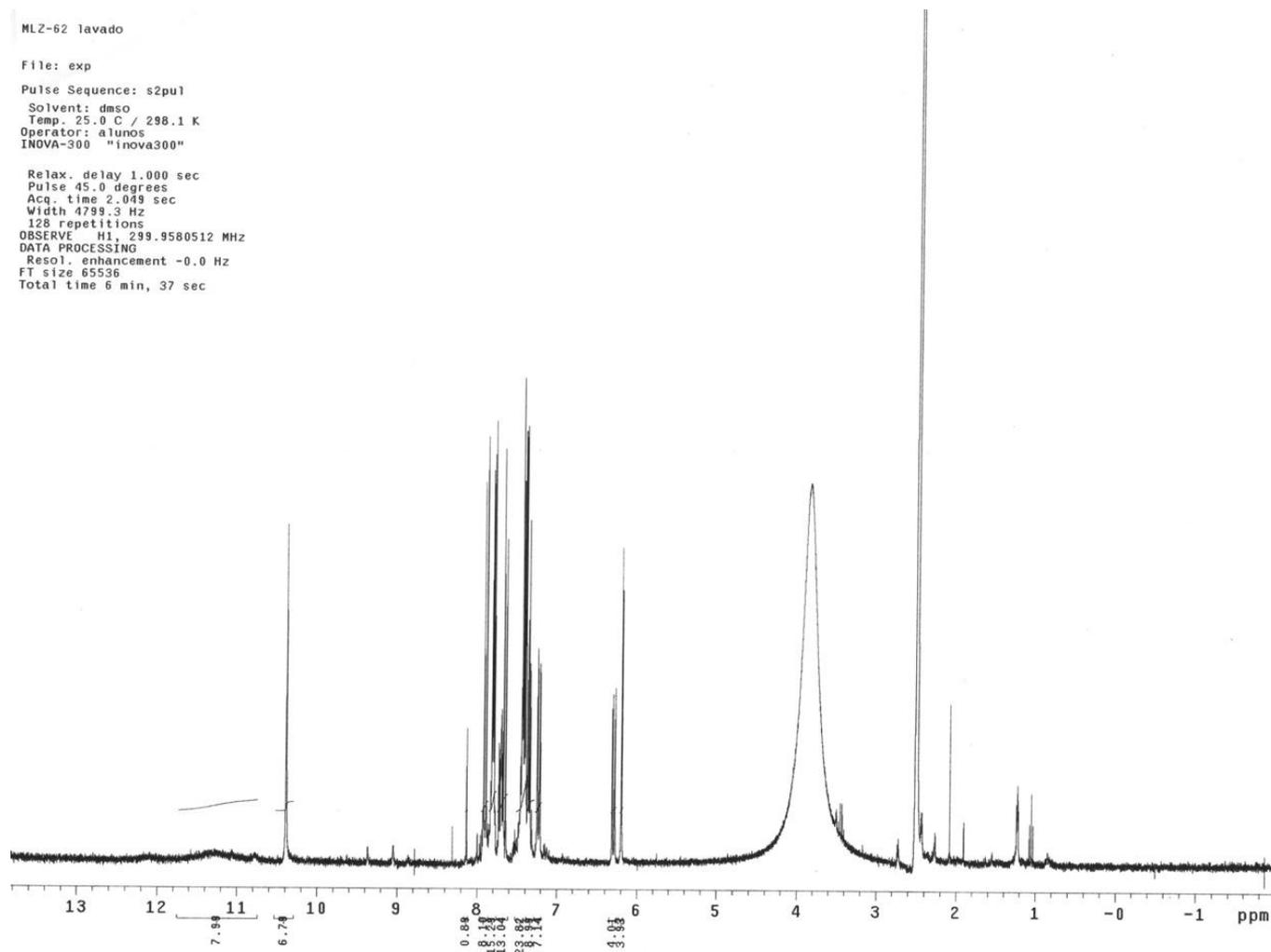
Anexo 12: ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) da esquaramida 8.



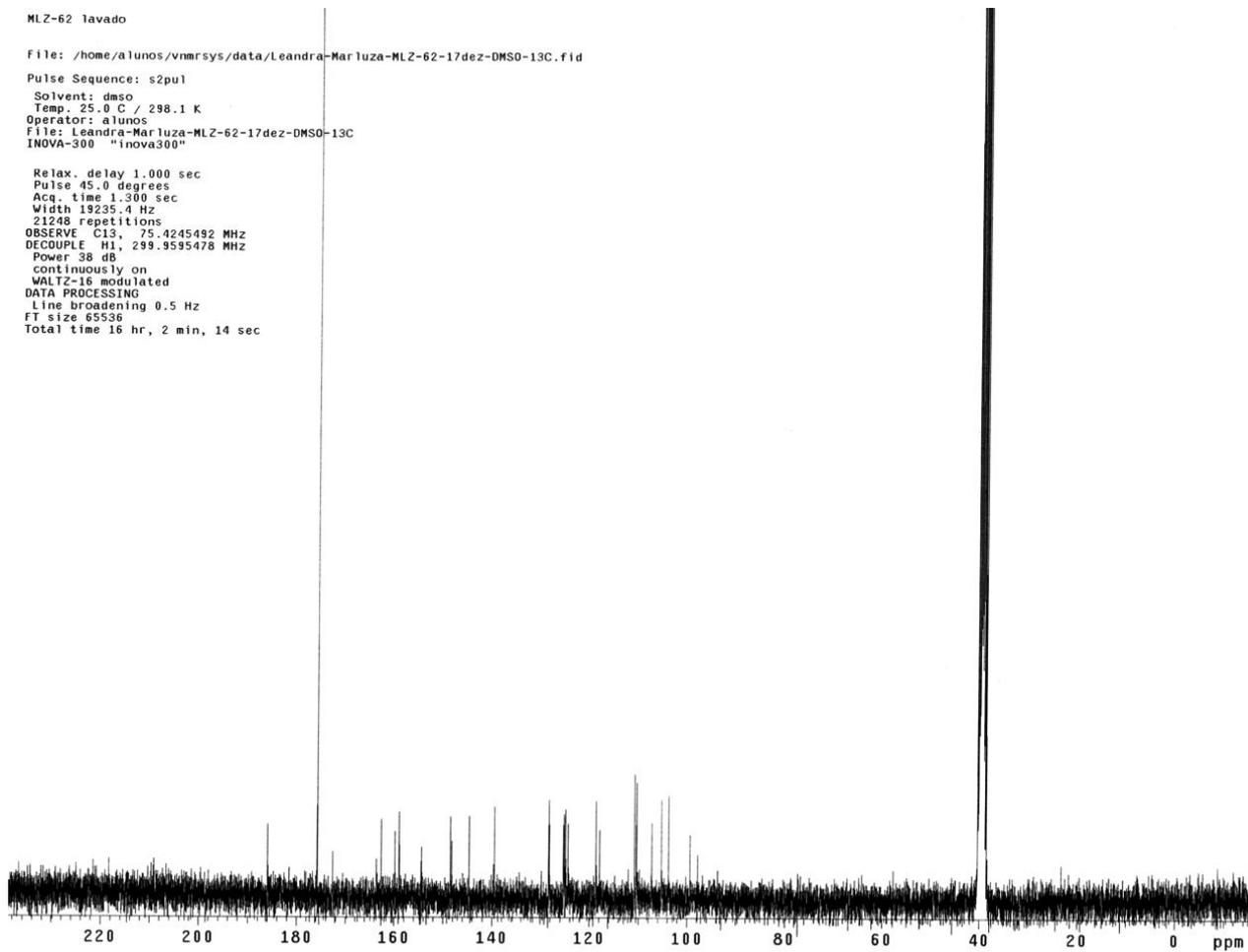
Anexo 13: ^1H -RMN ($\text{DMSO-}d_6$) do produto 9 expandido.



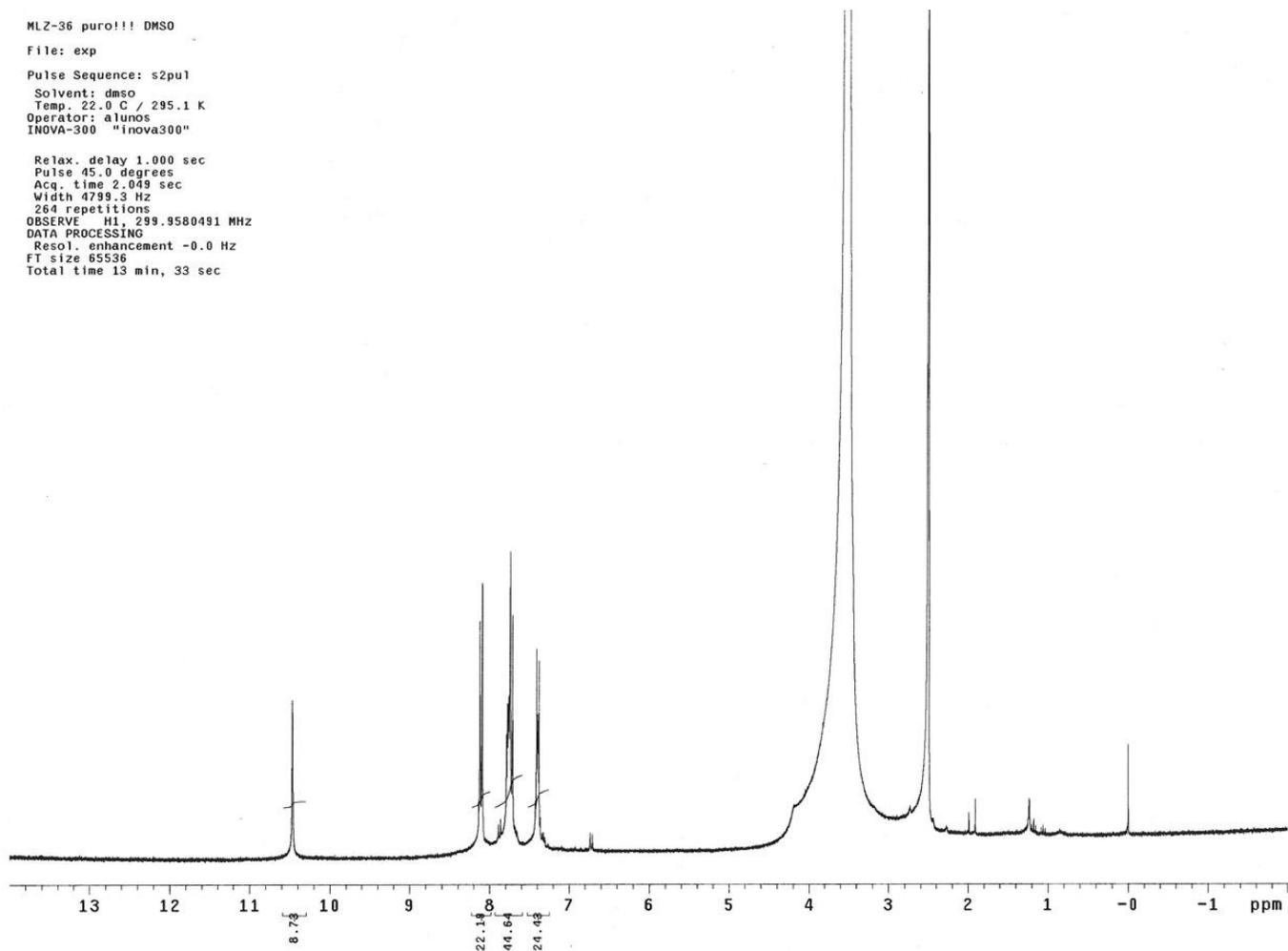
Anexo 14: ^{13}C -RMN ($\text{DMSO-}d_6$) do produto 9.



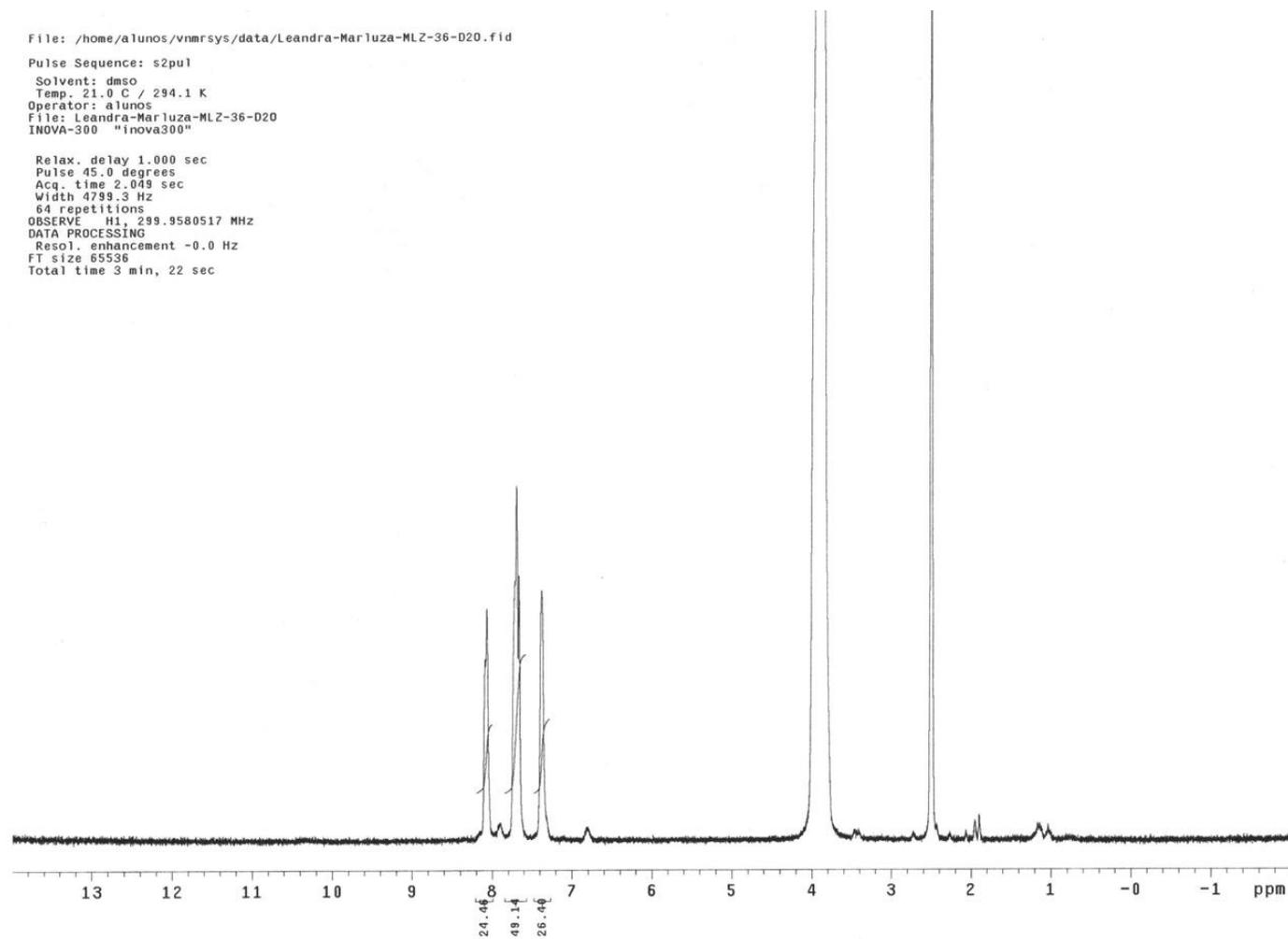
Anexo 15: ^1H -RMN (DMSO- d_6) do ácido escurâmico **10**.



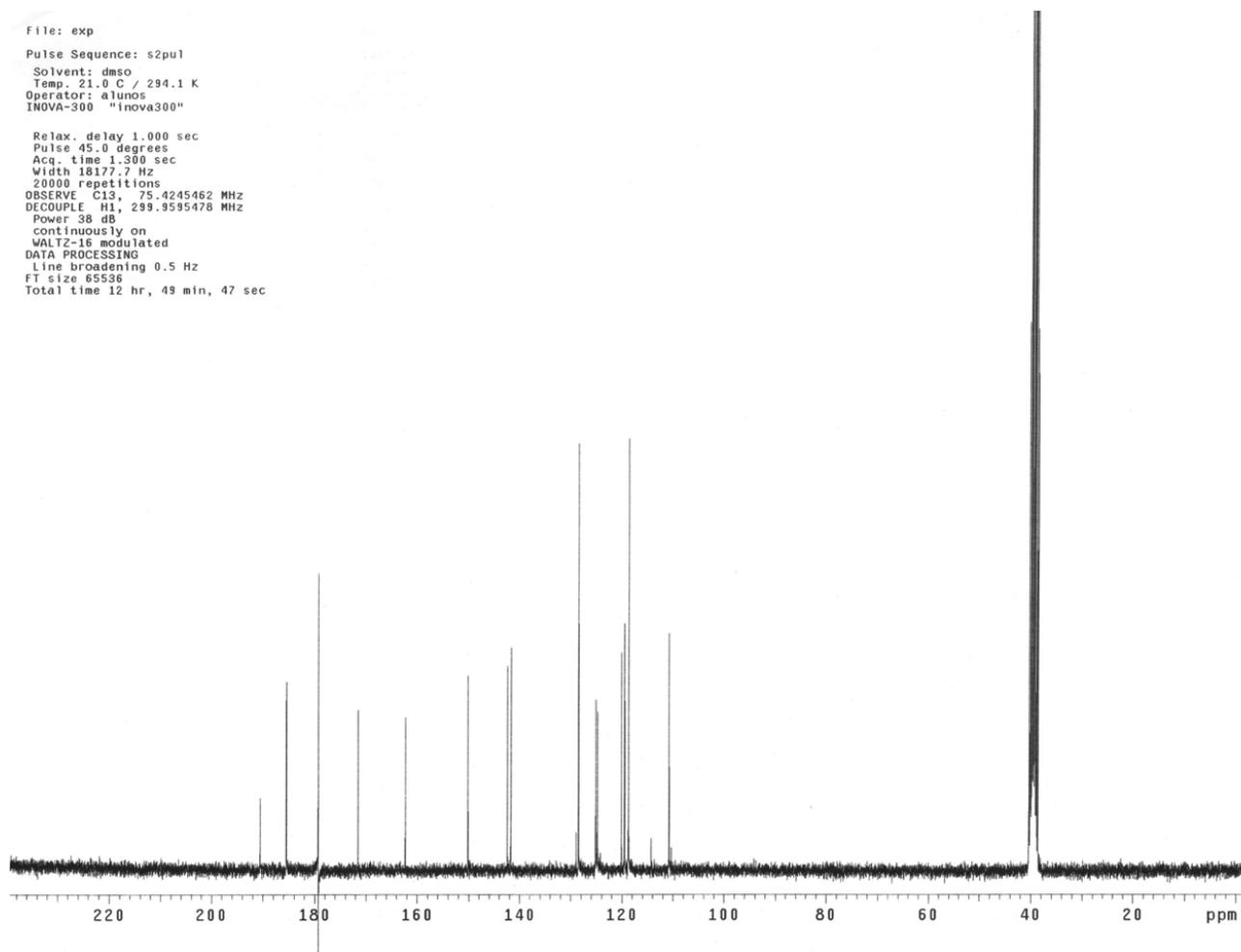
Anexo 16: ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) do ácido esquarâmico 10.



Anexo 17: ^1H -RMN (DMSO- d_6) do ácido escurâmico 11.



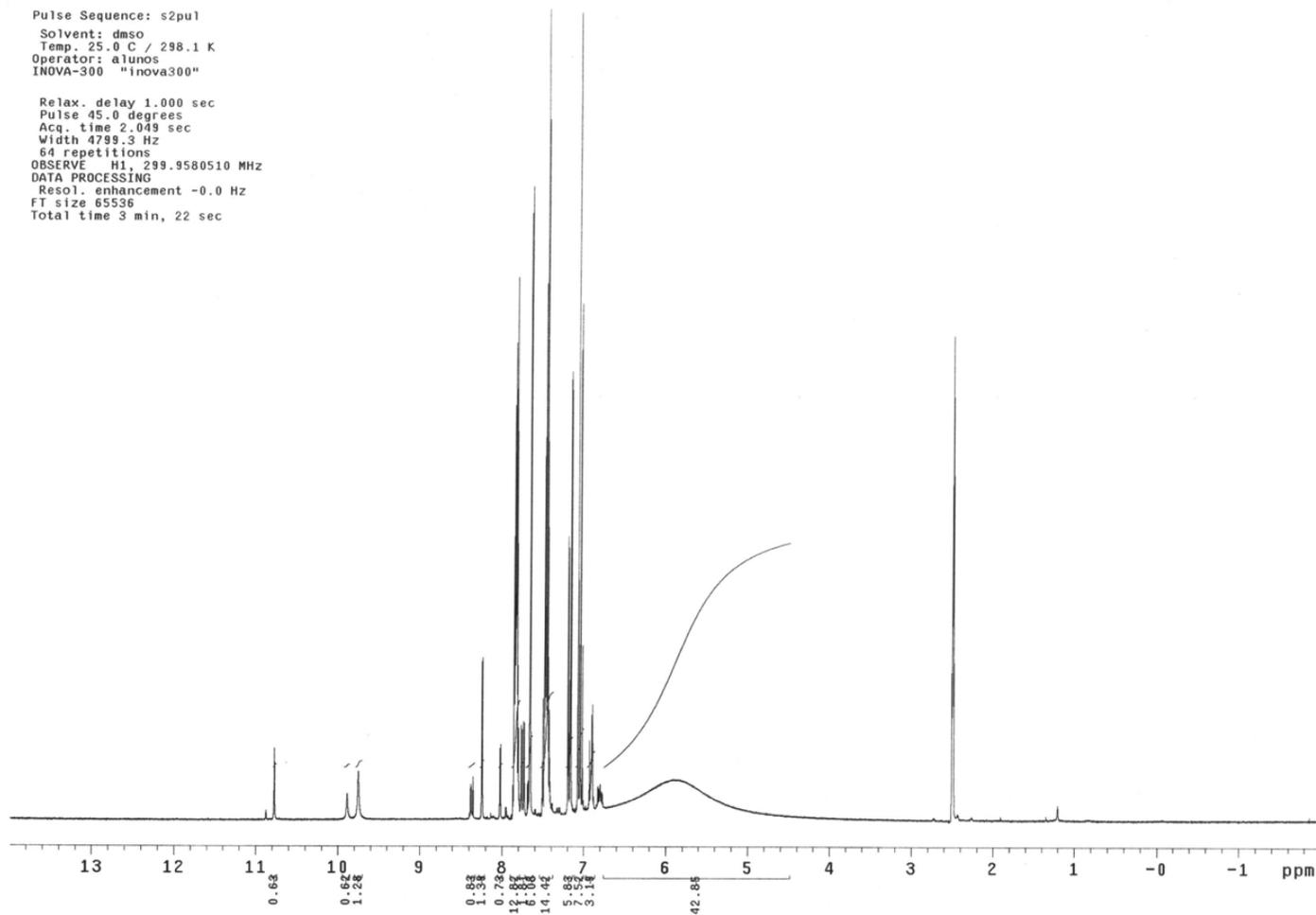
Anexo 18: ^1H -RMN ($\text{DMSO-}d_6$ - D_2O) do ácido esquarâmico **11**.



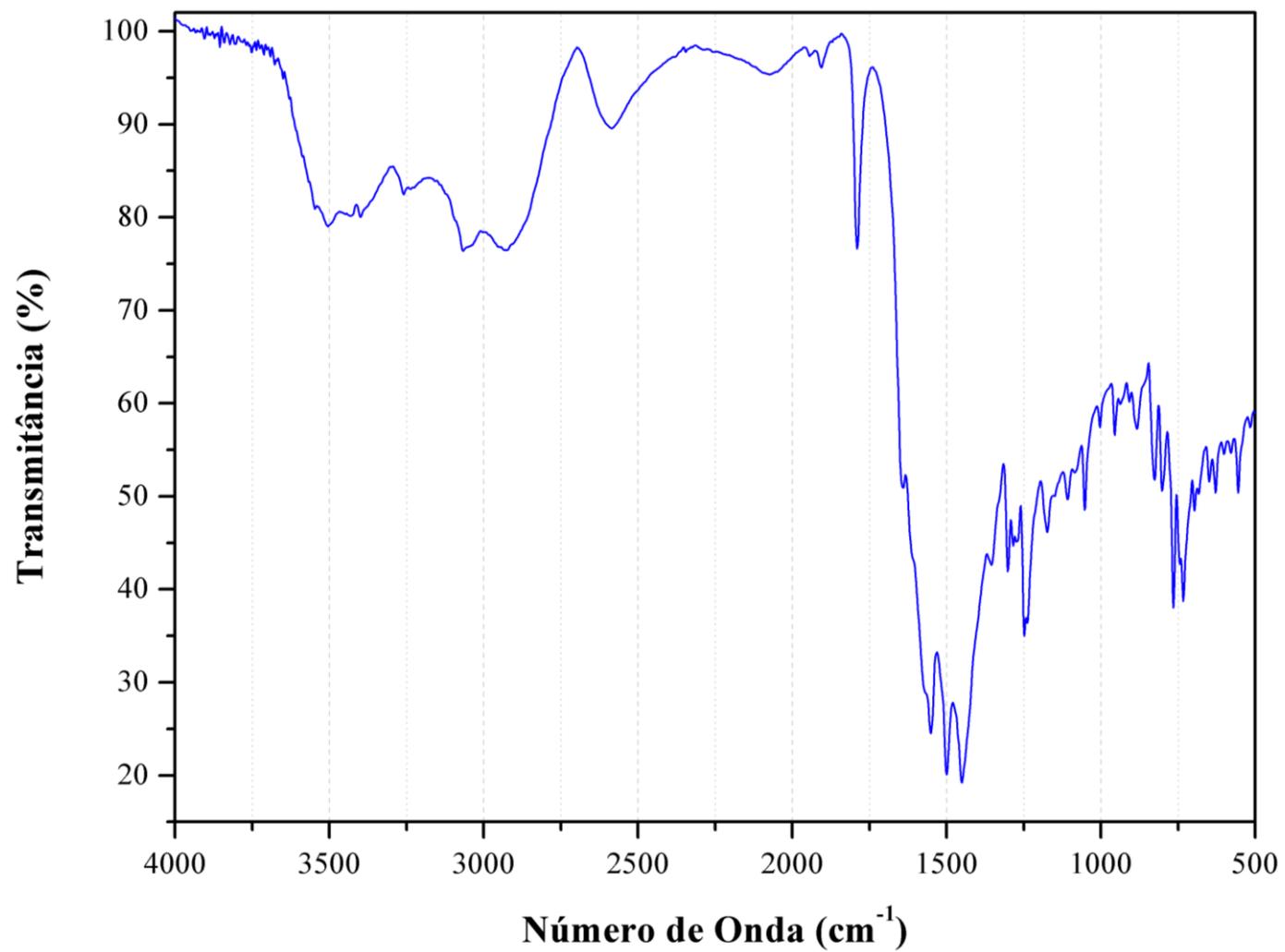
Anexo 19: ^{13}C -RMN ($\text{DMSO-}d_6$) do ácido esquarâmico 11.

File: exp
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: dms0
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: alunos
INOVA-300 "inova300"

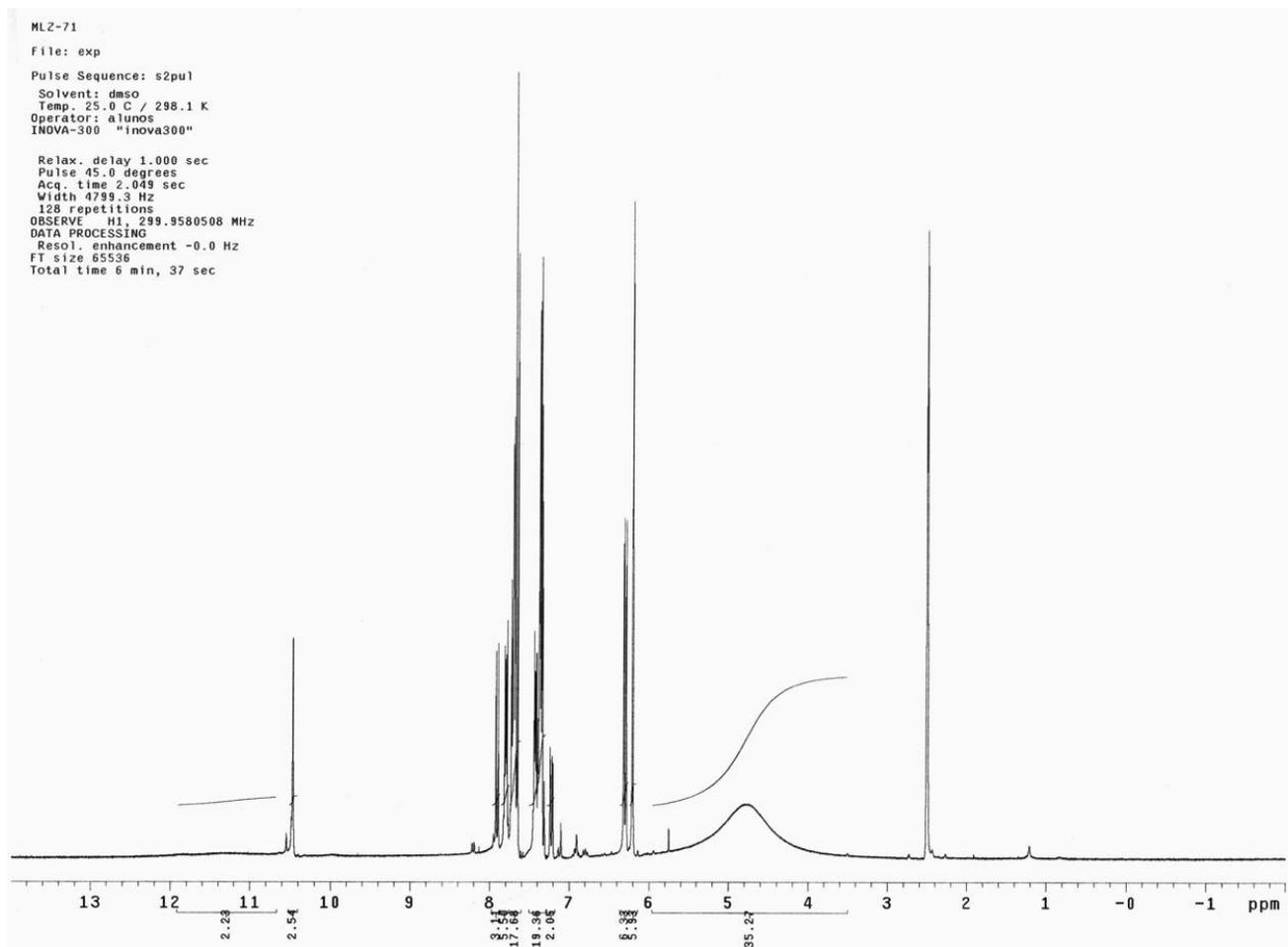
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.049 sec
Width 4799.3 Hz
64 repetitions
OBSERVE H1, 299.9580510 MHz
DATA PROCESSING
Resol. enhancement -0.0 Hz
FT size 65536
Total time 3 min, 22 sec



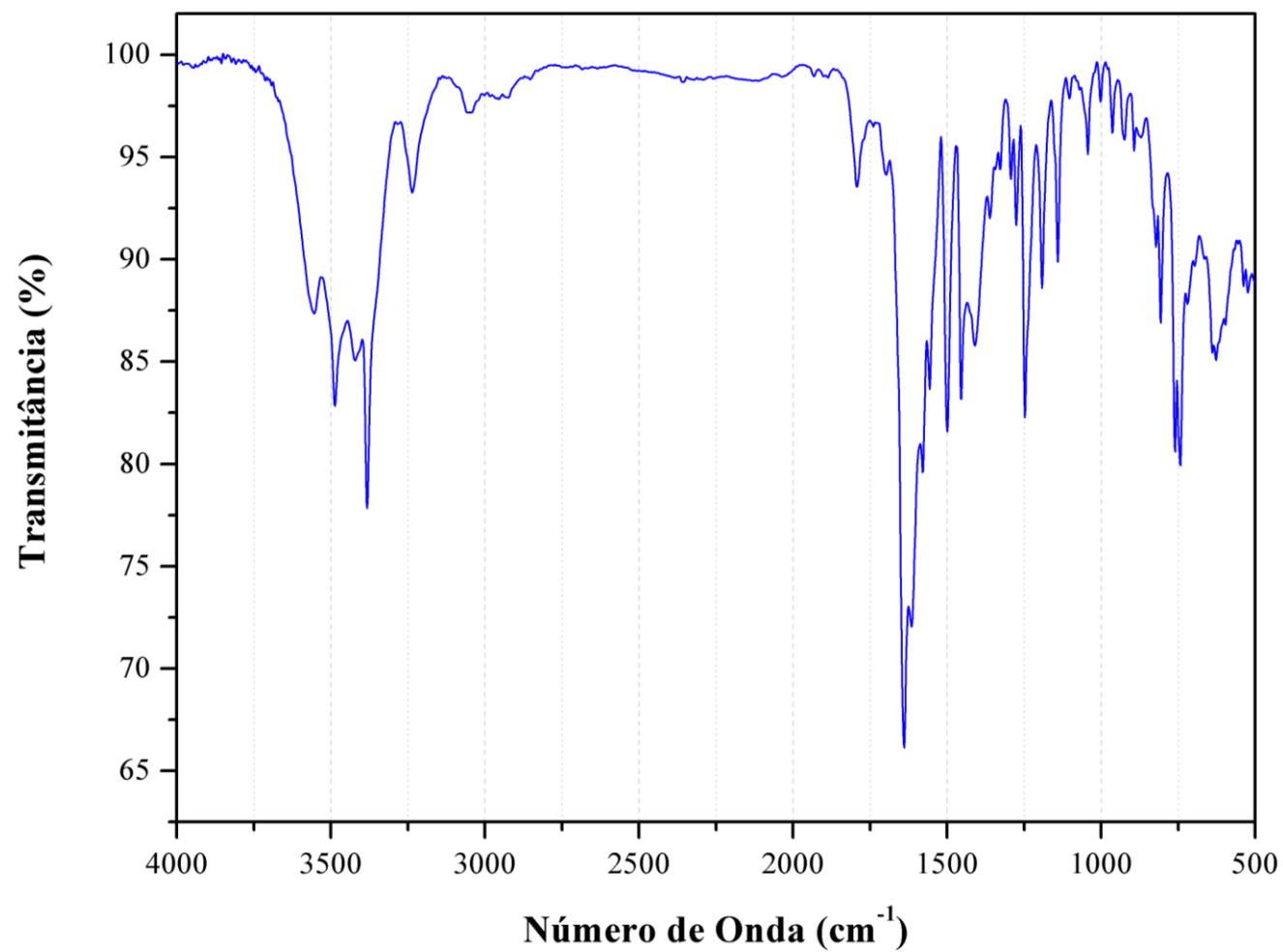
Anexo 20: ^1H -RMN (DMSO- d_6) do produto **9** (Metodologia 3).



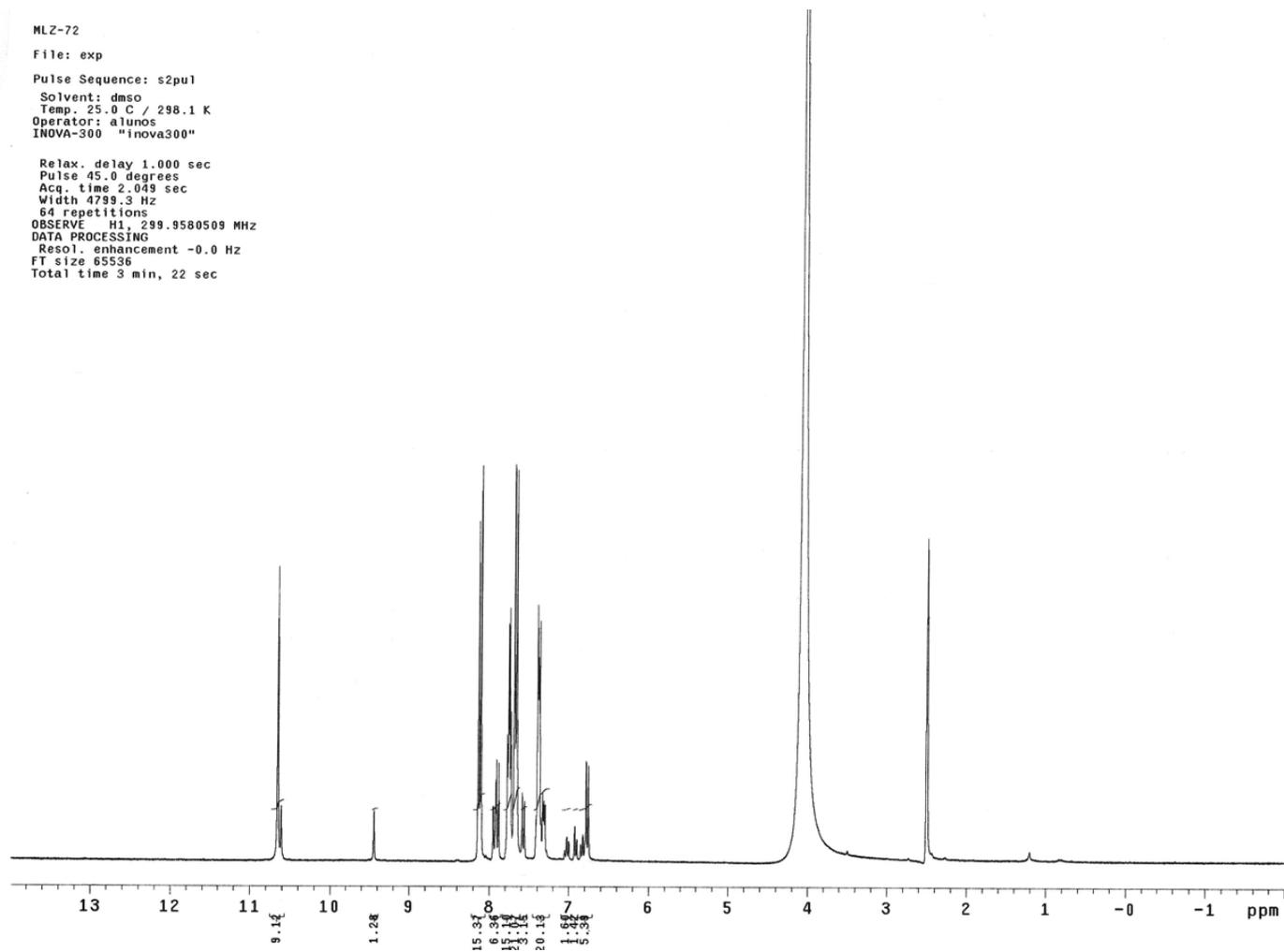
Anexo 21: IV (KBr) do produto 9 (Metodologia 3).



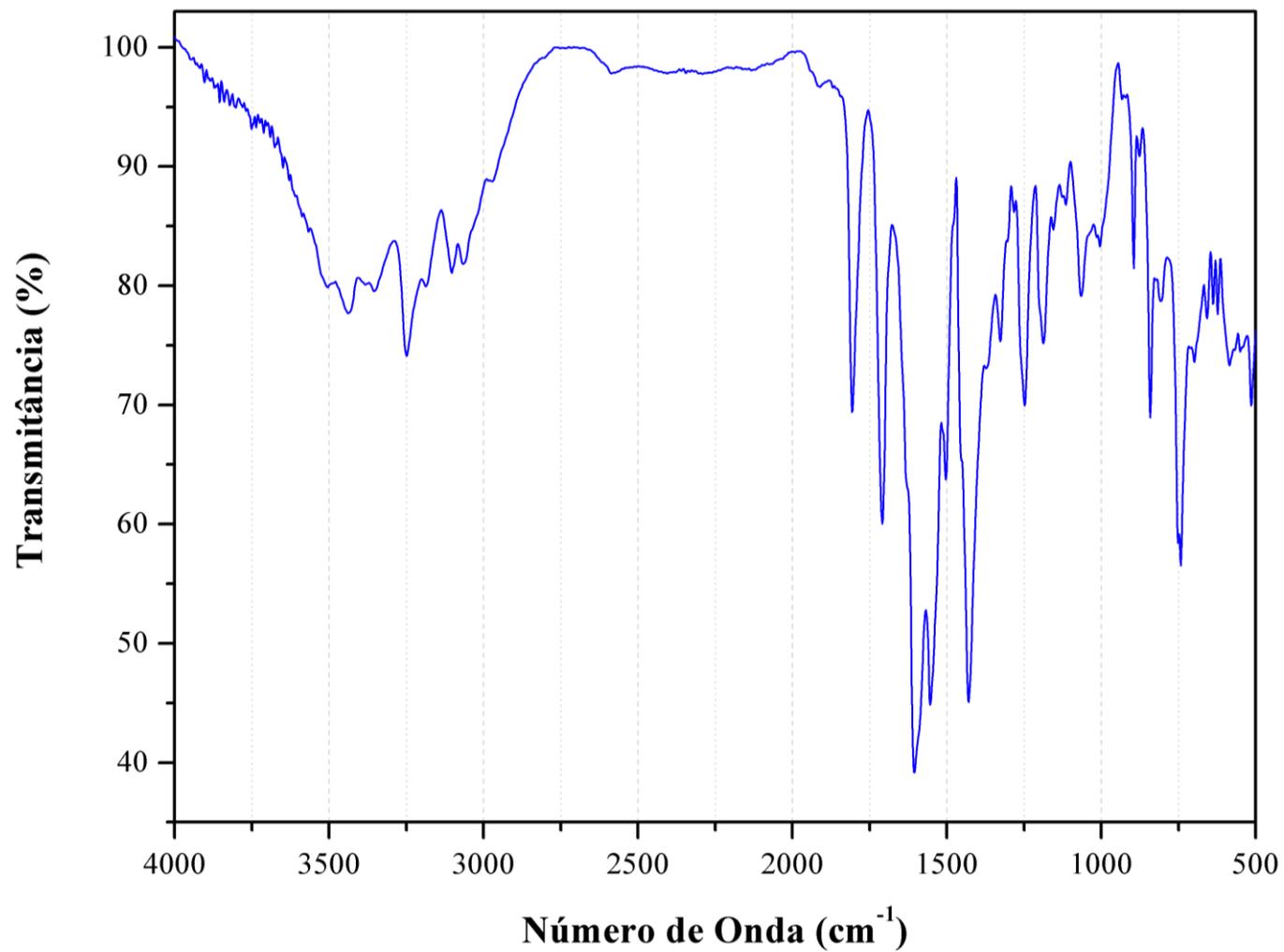
Anexo 22: ^1H -RMN (DMSO- d_6) do ácido esquarâmico **10** (Metodologia 3).



Anexo 23: IV (KBr) do ácido esquarâmico **10** (Metodologia 3).



Anexo 24: ^1H -RMN (DMSO- d_6) do ácido escurâmico **11** (Metodologia 3).



Anexo 25: IV (KBr) do ácido esquarâmico **11** (Metodologia 3).

MLZ-60-1-2

File: exp

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: dms

Temp. 21.0 C / 294.1 K

Operator: alunos

INOVA-300 "inova300"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 2.049 sec

Width 4799.3 Hz

64 repetitions

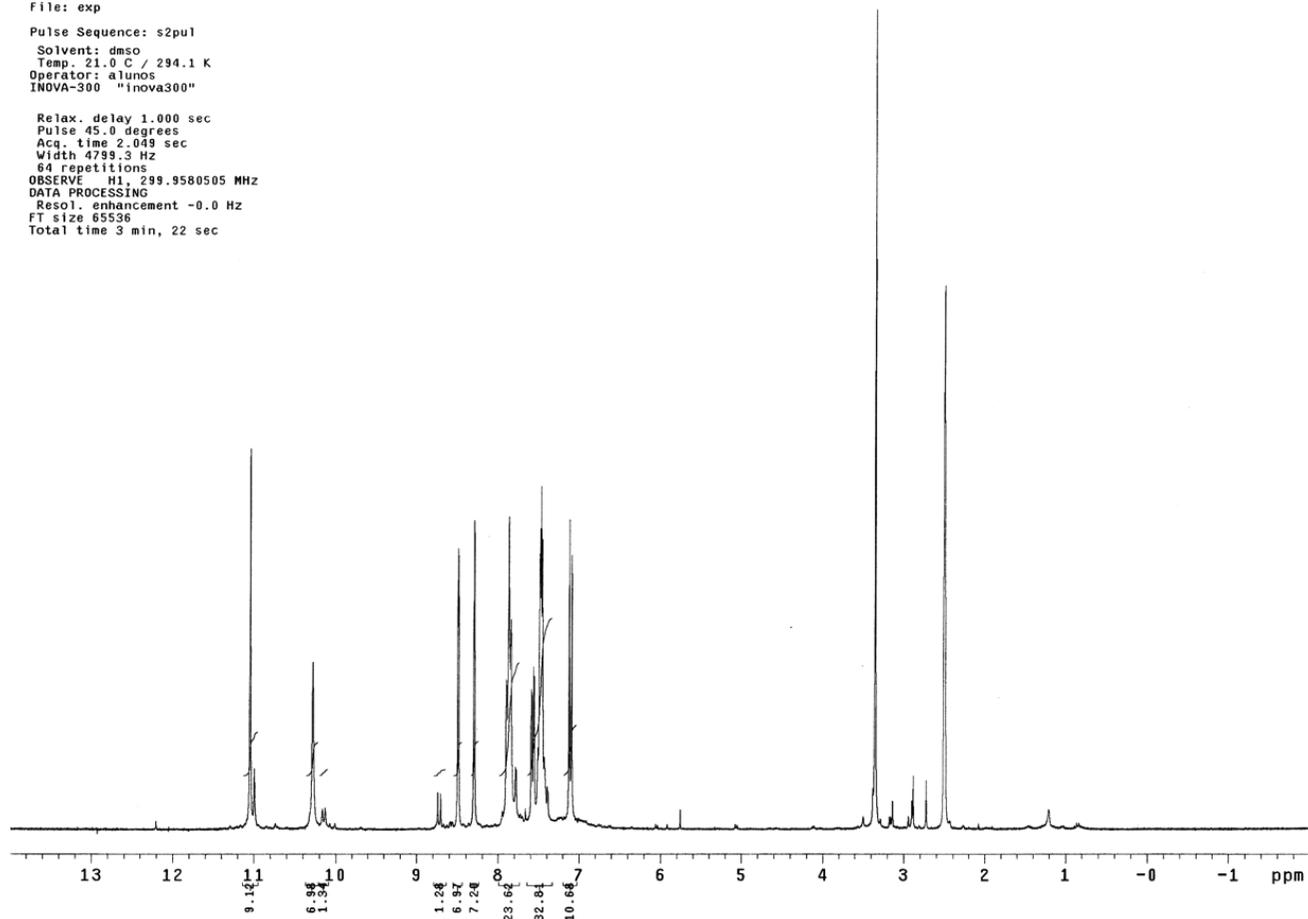
OBSERVE H1, 299.9580505 MHz

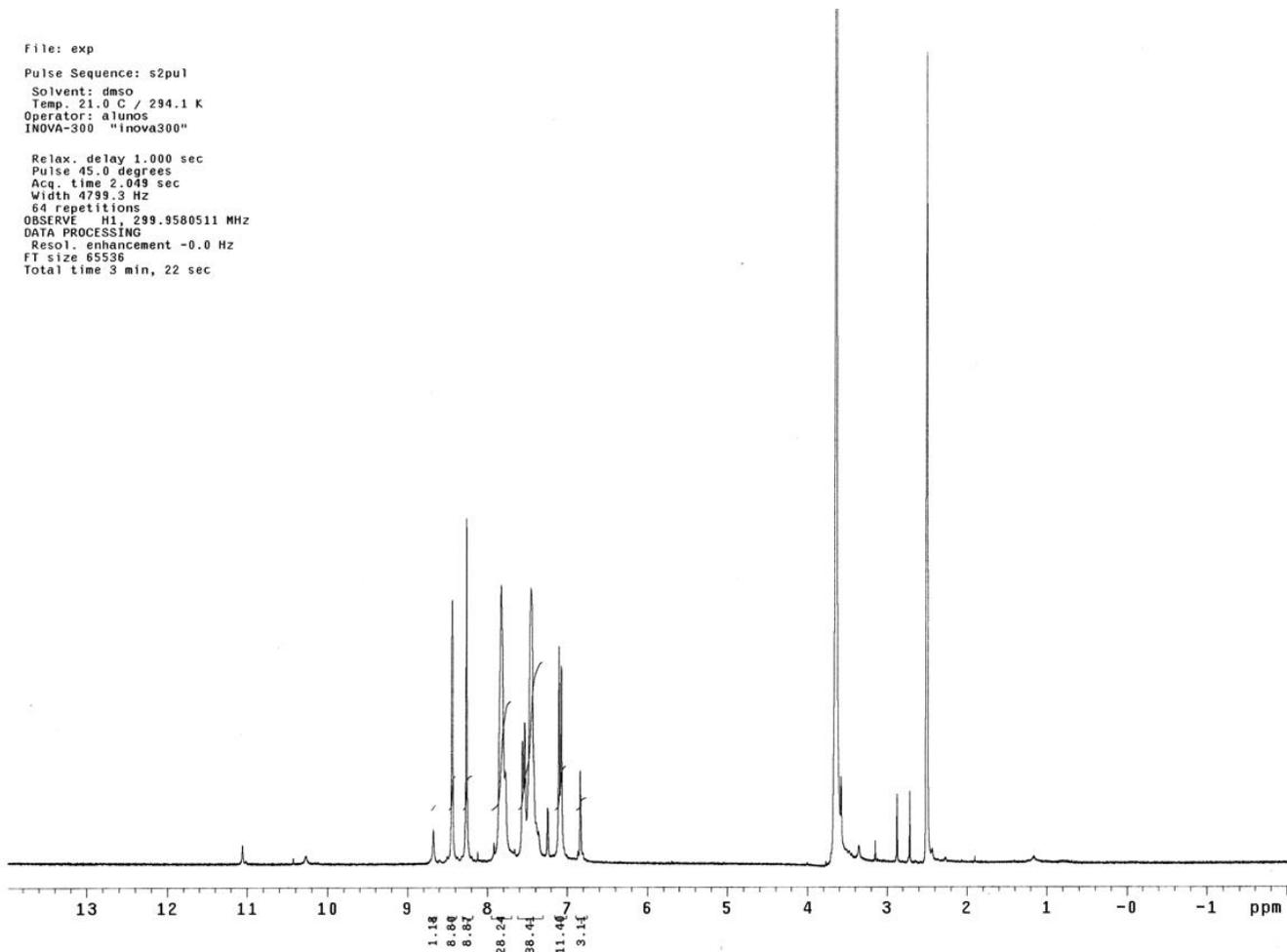
DATA PROCESSING

Resol. enhancement -0.0 Hz

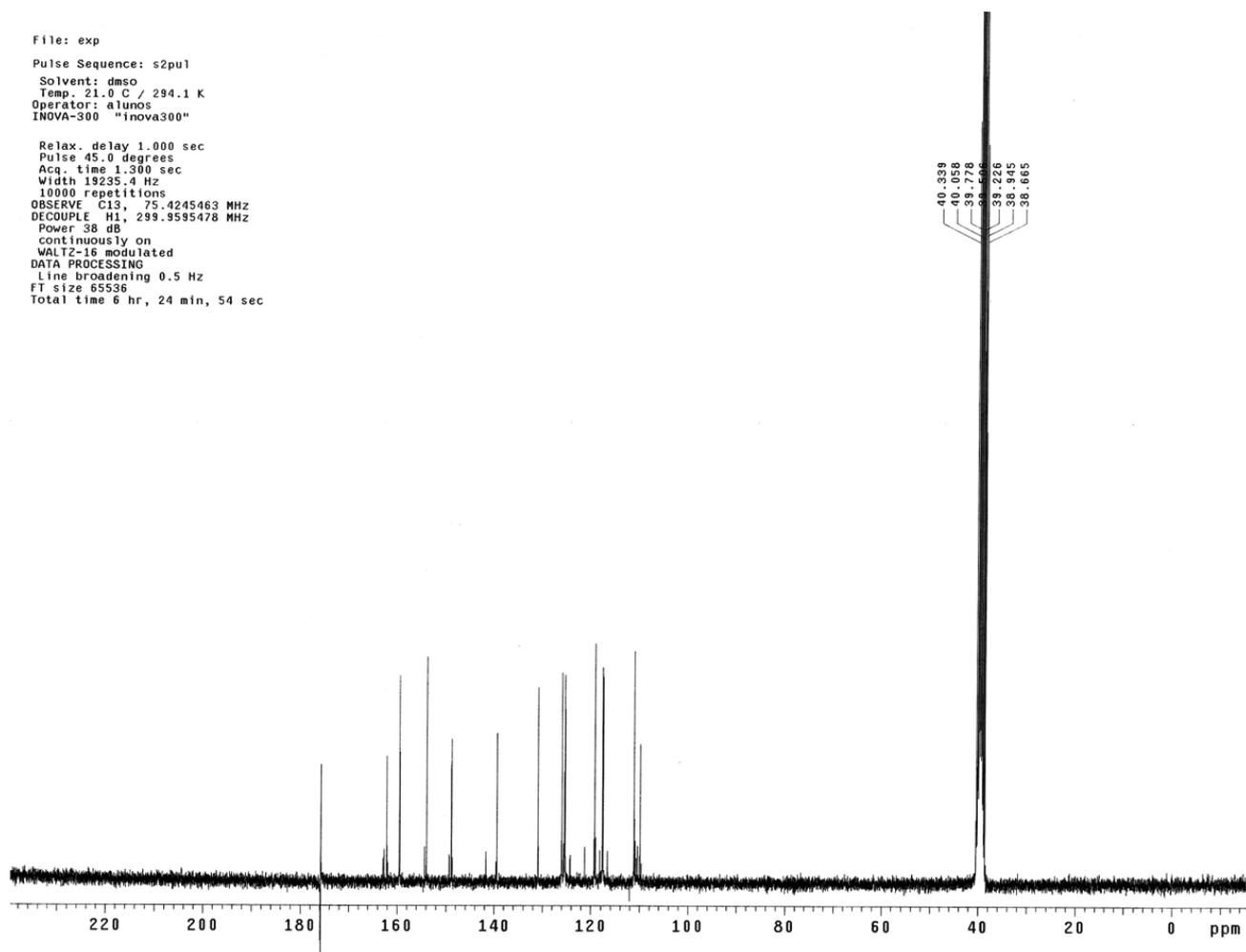
FT size 65536

Total time 3 min, 22 sec

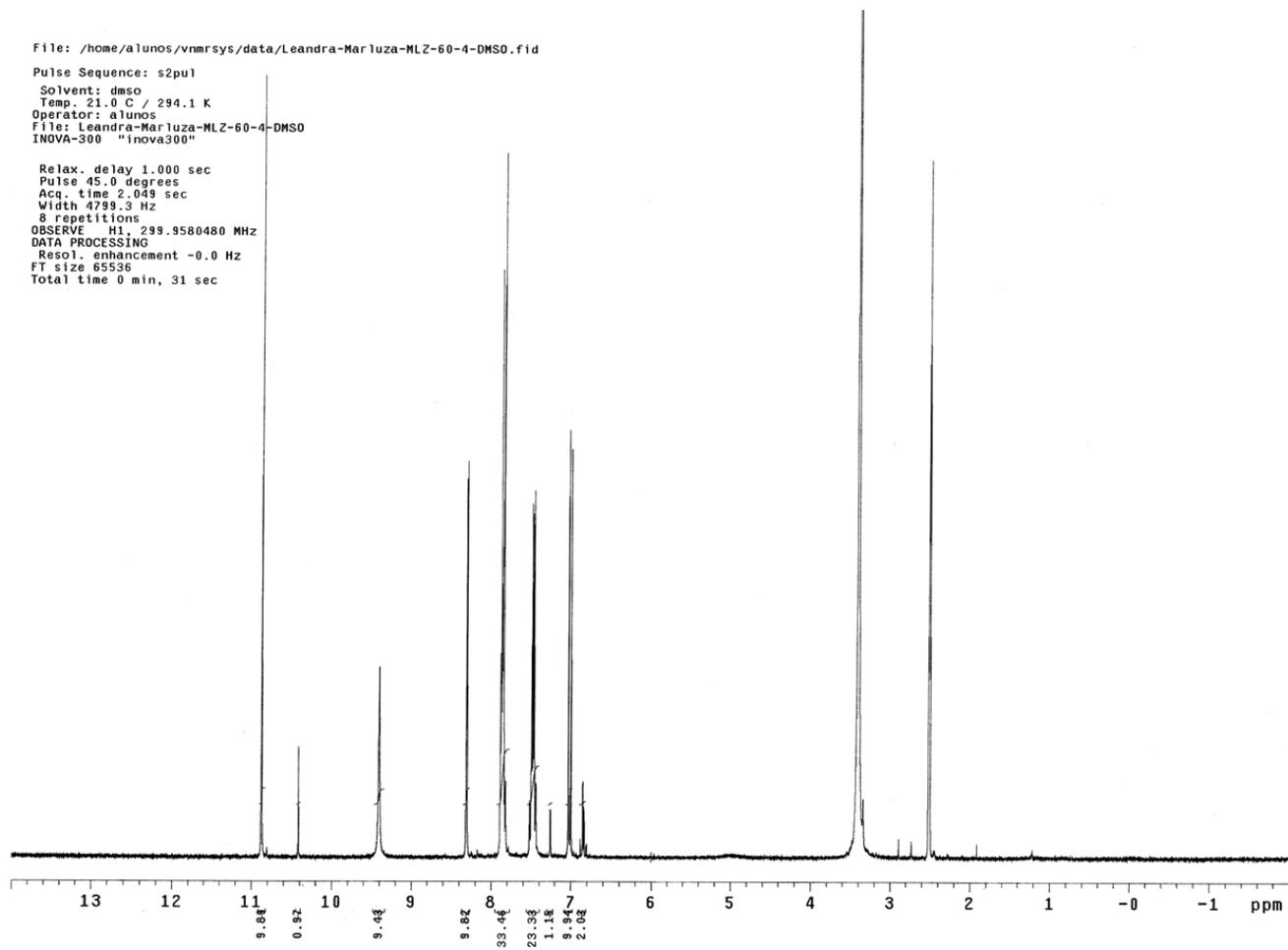
Anexo 26: ^1H -RMN (DMSO- d_6) da esquaramida 12.



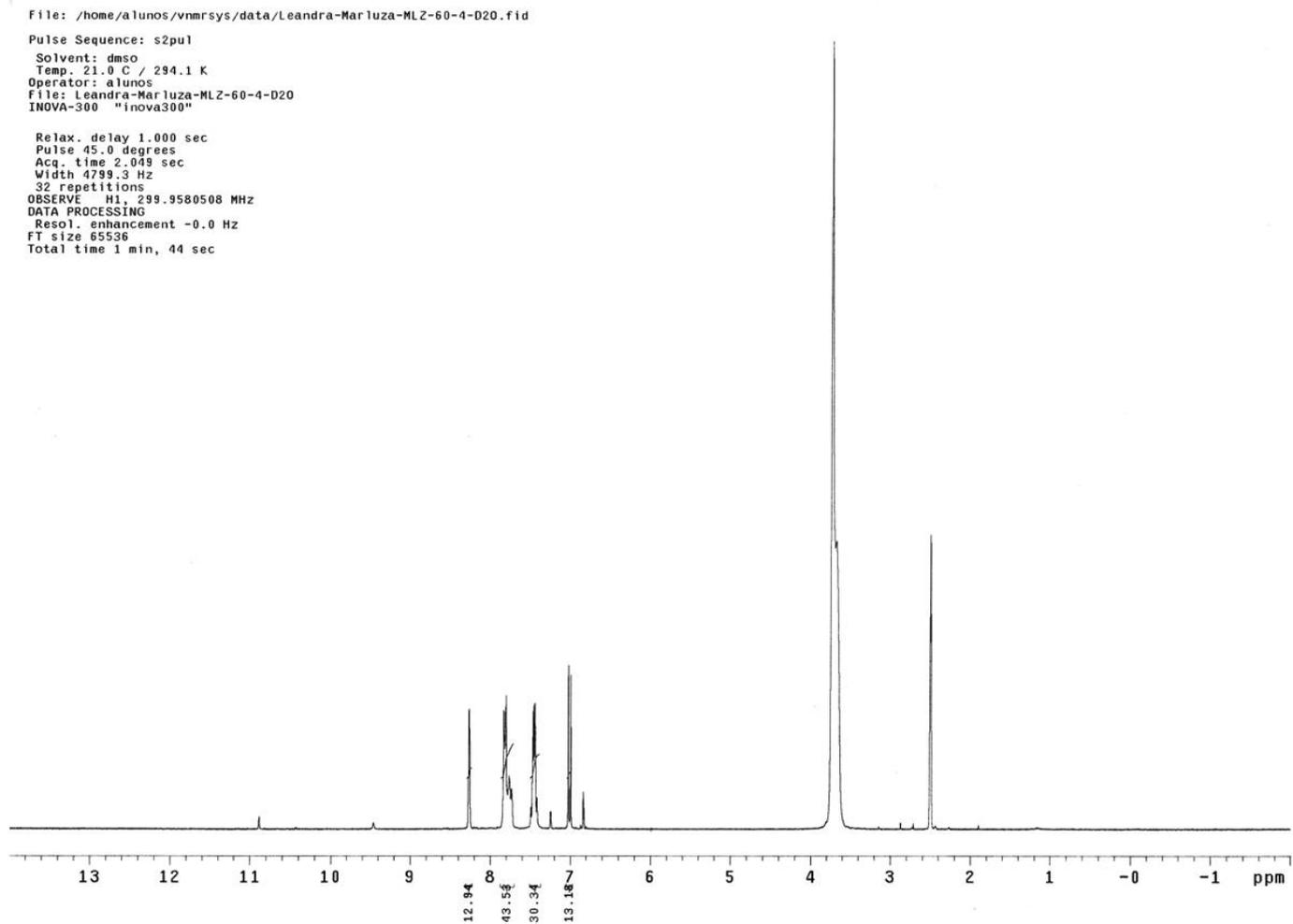
Anexo 27: ^1H -RMN (DMSO- d_6 -D $_2$ O) da esquaramida 12.



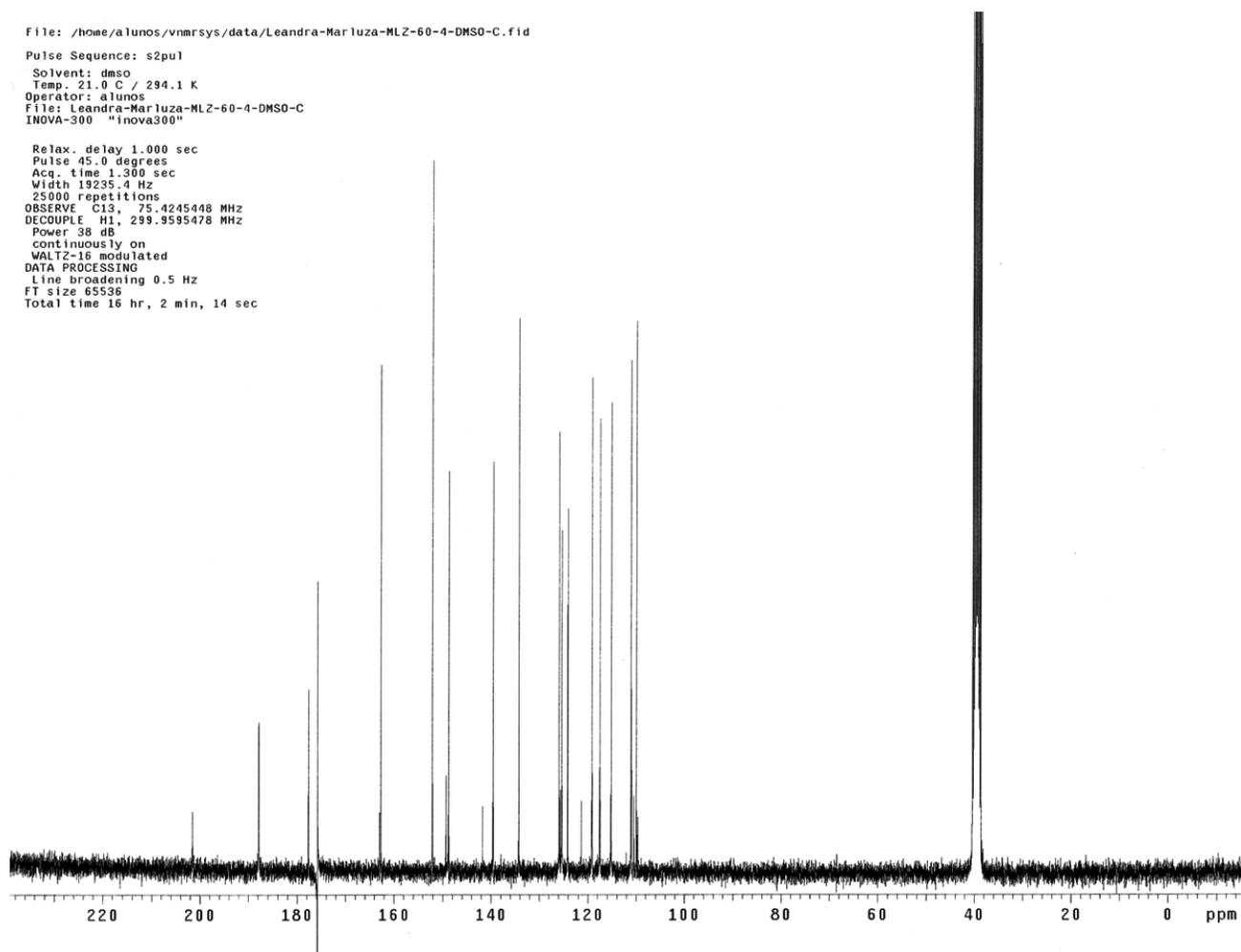
Anexo 28: ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) da esquaramida 12.



Anexo 29: ^1H -RMN (DMSO- d_6) do ácido esquarâmico **9a**.



Anexo 30: ^1H -RMN (DMSO- d_6 -D $_2$ O) do ácido esquarâmico **9a**.



Anexo 31: ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) do ácido esquarâmico **9a**.