



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

**Síntese, caracterização e aplicações de
2-[5'-(*N*-vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazolas:
compostos fluorescentes via transferência protônica fotoinduzida**

Leandra Franciscato Campo

Bacharel em Química

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para a obtenção do título de Mestre em Química.

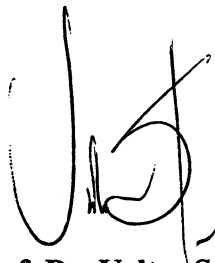
28 de abril de 1999

O presente trabalho foi realizado entre março de 1997 e março de 1999, no Instituto de Química da UFRGS, sob orientação do Professor Doutor Valter Stefani, inteiramente pelo autor, salvo eventuais agradecimentos que apareçam no texto.


Leandra Franciscato Campo

Esta Dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de **MESTRE EM QUÍMICA**, e aprovada em sua forma final, pelo orientador e pela Comissão Examinadora, no curso de Pós-Graduação em Química.

Orientador:

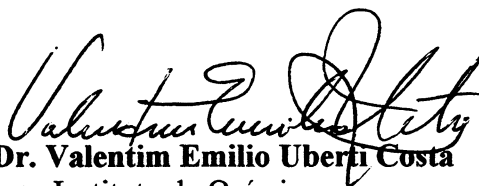


Prof. Dr. Valter Stefani
Instituto de Química
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Comissão Examinadora:



Prof. Dr. Ricardo Rego Bordalo Correa
Instituto de Física
Universidade Federal do Rio Grande do Sul



Prof. Dr. Valentim Emilio Uberti Costa
Instituto de Química
Universidade Federal do Rio Grande do Sul



Prof. Dr. Cesar Petzhold
Instituto de Química
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Coordenador do curso: **Valentim Emilio Uberti Costa**

Agradecimentos

Ao professor Valter Stefani pela orientação, confiança, apoio, dedicação e amizade. Certamente, os anos de convivência valeram-me uma grande aprendizagem não só nas questões de trabalho, mas também como pessoa. Honestidade, bom senso, procurar a perfeição ao realizarmos uma tarefa, sermos o mais "econômico" possível (ou pelo menos fazer um esforço!!!!), prestarmos muita atenção em tudo o que fazemos, são lições que jamais esquecerei. Valter, muito obrigada por tudo.

Aos colegas de laboratório, Rosane, Michele Schuch, Gisele, Mariema, Andréia, Sandro, Max, Dione, Cláudio e Michele. Muito obrigada, principalmente, pela tolerância nos dias de mau humor.

Um agradecimento especial ao Cláudio, que sempre me ajudou com a sua prestabilidade, paciência e "dotes artísticos" na elaboração de painéis. A Rosane, que foi a minha primeira "tutora" no laboratório. Às minhas especiais e talentosas ajudantes, Gisele e Michele, através das quais aprendi muita coisa.

Aos amigos do K-2 e K-1 pela amizade e carinho e pelas horas de conversa que muito ajudam nas várias fases que passamos durante a realização de um trabalho tão sério quanto uma dissertação.

Um agradecimento especial aos amigos Fernando, João e Mariane, que muito me ajudaram tanto nas horas de "lazer", quanto nas horas de dúvidas??????????????

Aos funcionários do Instituto de Química, Joice, "seu" Manoel, Edson, Carlos, Elga, Méri, Régis, Humberto, Raul, Alexandre, Alex, Regina (e as outras Bibliotecárias), obrigada pelos serviços prestados.

Aos meus familiares pelo apoio e compreensão.

Por fim, mais do que um agradecimento, uma dedicatória deste trabalho, ao meu companheiro de longa jornada. Marco, valeu mesmo, por tudo, pelas horas ruins, pelas horas boas. Este trabalho também é teu.

Resumo

Neste trabalho realizou-se a síntese e caracterização de sete novos heterociclos denominados **2-[5'-(*N*-vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazolas**. Estes compostos pertencem a classe de heterociclos do tipo 2'-hidroxifenilbenzazóis que caracterizam-se por apresentar uma forte emissão de fluorescência devido à reação de transferência protônica intramolecular no estado eletrônico excitado -TPIEE- por eles sofrida quando excitados por luz ultravioleta. Os sete heterociclos sintetizados apresentam pontes de hidrogênio intramolecular entre o nitrogênio azólico e a hidroxila fenólica e um grande deslocamento de Stokes (~200 nm), características típicas de compostos que sofrem a TPIEE.

Os heterociclos 2'-hidroxifenilbenzazólicos sintetizados possuem um fragmento estrutural constituído de alenos com diferentes grupos funcionais tais como éster, ciano e alquiltio. Por isso, os compostos obtidos neste trabalho são inéditos na literatura e despertam grande interesse na geração de polímeros fluorescentes, que são materiais intensamente estudados atualmente. Além disso, os compostos sintetizados podem sofrer ciclização intramolecular dando origem a derivados do sistema 4(1H)quinolínico, os quais apresentam interesse quimioterápico no tratamento de doenças virais. Testes preliminares de polimerização e ciclização foram realizados com alguns derivados sintetizados obtendo-se resultados extremamente promissores.

Abstract

The synthesis and characterization of seven new heterocycles named **2-[5'-(N-vinylene)-2'-hydroxyphenyl]benzazoles** were accomplished in this work. These compounds belong to the heterocycles class type 2'-hydroxyphenylbenzazoles which present a strong emission of fluorescence due to excited-state intramolecular proton transfer (ESIPT) when they are excited by UV light. The seven heterocycles synthesized possess a strong intramolecular hydrogen bond between the nitrogen azole and the phenolic group and also a high Stokes shift (200 nm) which is typical of these compounds.

The synthesized 2'-hydroxyphenylbenzazoles heterocycles present a structural fragment constituted by alkenes with several functional groups such as ester, cyan and alkylthio. Thus, the compounds formed in this work are unpublished in the literature and they call attention and the interest in order to synthesize fluorescent polymers, which are largely studied nowadays. Besides, these compounds can suffer intramolecular cyclization originating derivatives from the 4(1H)quinoline systems, which present chemotherapeutic interest to treat viral diseases. Preliminary tests of polymerization and cyclization were realized with some synthesized derivatives and we found extremely good results.

Trabalhos que compõem esta dissertação

Trabalhos apresentados em congressos nacionais:

"Síntese de aminobenzazolas e seu emprego na preparação de novos materiais"

Leandra Franciscato Campo, Valter Stefani, Dione Silva Corrêa. XXI Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, maio de 1998, Poços de Caldas, MG.

Trabalhos apresentados em congressos internacionais:

"Synthesis of New Fluorescent Polymers"

Leandra Franciscato Campo, Valter Stefani, Dione Silva Corrêa, Marco Aurélio de Araújo. VIII International Macromolecular Colloquium, september 1998, Canela, RS-Brazil.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Å – angstroms

AIBN – 2,2'-azo-bis(isobutironitrila)

APF – ácido polifosfórico

APT – Attached Proton Test

CCD – cromatografia em camada delgada

CDCl₃ – clorofórmio deuterado

¹³C-RMN – Ressonância Magnética Nuclear de carbono

DMSO- dimetilsulfóxido

D₂O – água deuterada

eV - elétron-volt

E₀ - forma enol no estado fundamental

*E₁ - forma enol no estado excitado

gem - geminal

GS - grupo de saída

HETCOR – Heteronuclear Shift Correlation

HOMO - *highest occupied molecular orbital*

HBI - 2-(2'-hidroxifenil)benzimidazola

HBT - 2-(2'-hidroxifenil)benzotiazola

HPBs - 2-(2'-hidroxifenil)benzazolas

¹H-RMN - Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio

Hz - hertz

IV - infravermelho

J – constante de acoplamento

KBr – brometo de potássio

K_{el} – constante de velocidade de eliminação

K_{rot} – constante de velocidade de rotação

K_0 - forma ceto no estado fundamental

* K_1 - forma ceto no estado excitado

LASER – *light amplification by stimulated emission of radiation*

LUMO - *lowest unoccupied molecular orbital*

MMA – metacrilato de metila

nm - nanômetro

Nu - nucleófilo

OM – orbital molecular

PF – ponto de fusão

ppm – parte por milhão

Rf – fator de retenção

TFE - 2,2,2-trifluoroetanol

TPIEE - transferência protônica intramolecular no estado excitado

UV - ultravioleta

X - heteroátomo (S, O, NH)

λ - comprimento de onda

$\lambda_{\text{máx}}$ - comprimento de onda do máximo de absorção

ϵ - absorvidade molar

$\epsilon_{\text{máx}}$ - absorvidade molar do máximo de absorção

* - o asterisco indica o estado eletrônico excitado

δ - deslocamento químico

π^* - orbital *pi* anti-ligante

σ^* - orbital *sigma* anti-ligante

Δ - aquecimento

ÍNDICE GERAL

Abreviaturas e Símbolos	viii
Índice de Figura	xii
Índice de Tabelas	xv
Índice de Espectros	xvi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Algumas aplicações de compostos aromáticos que apresentam a TPIEE	2
1.1.1 Estabilizadores de polímeros	2
1.1.2 LASER de corante	4
1.1.3 Etiquetas fluorescentes	5
2 OBJETIVOS	7
2.1 Objetivo Geral	7
2.2 Objetivos específicos	7
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	9
3.1 Transferência Protônica Intramolecular no Estado Excitado	9
3.1.1 Introdução	9
3.1.2 Reações no estado excitado	10
3.1.3 Mecanismo da TPIEE	12
3.1.4 Geometria dos estados eletrônicos envolvidos na TPIEE	15
3.1.5 Efeito do solvente sobre a TPIEE	17
3.2 Síntese de Heterociclos Benzazólicos	18
3.2.1 Síntese de benzoxazóis, benzimidazóis e benzotiazóis	18
3.2.2 Síntese de Benzotiazolas	24
3.2.3 Síntese de Benzoxazolas	26
3.2.4 Síntese de Benzimidazolas	28
3.3 Substituição Nucleofílica em um Carbono Vinílico	30
3.3.1 Introdução	30
3.3.2 Estereoquímica da Substituição	32
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
4.1 Obtenção dos heterociclos 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazóis	42
4.1.1 Síntese do ácido 5-amino-2-hidroxibenzóico	42
4.1.2 Síntese das 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazolas	43

4.2	Síntese dos alcenos funcionalizados	44
4.2.1	β -etoximetileno malonato de dietila	44
4.2.2	β -etoximetileno cianoacetato de etila	46
4.2.3	Isomerização do β -etoximetileno cianoacetato de etila	46
4.2.4	β,β -bis-metiltiometileno malonitrila e β,β -bis-metiltiometileno cianoacetato de etila	49
4.2.5	Rotação Interna em Olefinas	51
4.3	Obtenção dos heterociclos 2-[5'-(<i>N</i> -vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazóis	53
4.3.1	Mecanismo da reação de substituição por aminas	56
4.4	Análise dos dados espectroscópicos de IV, $^1\text{H-RMN}$ e $^{13}\text{C-RMN}$	60
4.4.1	Espectros de Infravermelho	60
4.4.2	Espectros de $^1\text{H-RMN}$ e $^{13}\text{C-RMN}$	61
4.5	Estereoquímica da reação de substituição na obtenção do produto 12b	69
4.5.1	Análise do espectro de $^1\text{H-RMN}$ da mistura 12b-(<i>Z</i>) e 12b-(<i>E</i>)	75
4.6	Análise dos dados espectroscópicos de absorção no ultravioleta-visível	78
4.7	Análise dos dados espectroscópicos de emissão de fluorescência	81
5	Parte Experimental	84
5.1	Obtenção do ácido 5-amino-2-hidroxibenzóico	86
5.2	2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol	87
5.3	2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol	88
5.4	2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzimidazol	88
5.5	2-[(5'- <i>N</i> -metileno malonato de dietila)-2'-hidroxifenil]benzoxazol	89
5.6	2-[(5'- <i>N</i> -metileno cianoacetato de etila)-2'-hidroxifenil]benzoxazol	91
5.7	2-[(5'- <i>N</i> -metiltiometileno malonitrila)-2'-hidroxifenil]benzoxazol	92
5.8	2-[(5'- <i>N</i> -metiltiometileno cianoacetato de metila)-2'-hidroxifenil]benzoxazol	93
5.9	2-[(5'- <i>N</i> -metileno malonato de dietila)-2'-hidroxifenil]benzotiazol	94
5.10	2-[(5'- <i>N</i> -metiltiometileno cianoacetato de metila)-2'-hidroxifenil]benzotiazol	95
5.11	2-[(5'- <i>N</i> -metileno malonato de dietila)-2'-hidroxifenil]benzimidazol	96
6	CONCLUSÕES	98
7	PERSPECTIVAS PARA FUTUROS TRABALHOS	100
8	APÊNDICE	104
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	133

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Heterociclos do tipo 2-(2'-hidroxifenil)benzazolas	1
Figura 2: Exemplos de fotoestabilizadores de polímeros	3
Figura 3: Exemplo da estrutura de um sistema corante/Poliestireno	4
Figura 4: Diagrama de níveis de energia para um LASER de corante	5
Figura 5: Estrutura básica dos compostos sintetizados	7
Figura 6: Sistemas quinolínicos	8
Figura 7: Mecanismos de decaimento estado excitado → estado fundamental	9
Figura 8: Tautomerismo ocasionado pela excitação eletrônica	11
Figura 9: Moléculas que apresentam a TPIEE	12
Figura 10: Mecanismo da reação de transferência protônica intramolecular no estado eletrônico excitado para benzazolas (o asterisco indica o estado eletrônico excitado)	13
Figura 11: Deslocamento de Stokes: (A) moléculas com a TPIEE, (B) moléculas sem a TPIEE	14
Figura 12: Geometrias nos estados fundamental e excitado das benzazolas (HPBs)	15
Figura 13: Representação das estruturas iônica e quinóide	16
Figura 14: Comportamento das HPBs na presença de solventes próticos e polares	17
Figura 15: Compostos heterociclos benzazólicos	18
Figura 16: Método clássico de obtenção de heterociclos benzazólicos	19
Figura 17: Mecanismo da reação de condensação entre anilinas <i>o</i> -substituídas e derivados de ácidos carboxílicos	20
Figura 18: Tentativa de ciclização da <i>o</i> -amino- <i>N</i> -metilacetanilida	20
Figura 19: Mecanismo da reação de obtenção da 2-fenilbenzoxazola em ácido polifosfórico	22
Figura 20: Estrutura da 2-fenil-5-benzoilbenzoxazola	23
Figura 21: Foto-oxidação das <i>N</i> -benzilidenoanilinas	24
Figura 22: Síntese de Hantzsch para obtenção do anel tiazol	25
Figura 23: Obtenção do 2-fenilbenzotiazol	25
Figura 24: Obtenção de 2-arilbenzotiazolas por ativação em microondas	26

Figura 25: Oxidação de tioanilidas para a formação de benzotiazolas	26
Figura 26: Obtenção de benzoxazolas através de um intermediário benzino	27
Figura 27: Reação de carbonilação entre <i>o</i> -aminofenol e haletos de arila	28
Figura 28: Conversão fotoquímica da <i>o</i> -fenilenodiamina em heterociclos benzimidazólicos.....	29
Figura 29: Fotólise da 1,5-difeniltetrazola	29
Figura 30: Ciclização da <i>o</i> -fenilenodiamina com aldeídos sob ativação por microondas	30
Figura 31: Exemplos de alcenos eletrofilicos	30
Figura 32: Substituição nucleofílica vinílica	31
Figura 33: Estereoquímica da substituição nucleofílica vinílica	32
Figura 34: Estereoquímica com completa retenção de configuração	33
Figura 35: Estereoquímica com completa estereoconvergência.....	34
Figura 36: Mecanismo da reação de substituição vinílica	35
Figura 37: Estereoquímica da substituição dos isômeros 50-(<i>E</i>) e 50-(<i>Z</i>).....	37
Figura 38: Estabilização hiperconjugativa do carbânion.....	38
Figura 39: Deslocamento nucleofílico pelas 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazolas.....	40
Figura 40: Esquema da rota sintética.....	41
Figura 41: Síntese do ácido 5-amino-2-hidroxibenzóico	42
Figura 42: Condensação bimolecular em ácido polifosfórico (APF)	43
Figura 43: Condensação entre o <i>orto</i> -formiato de etila e o malonato de dietila	45
Figura 44: Reação de obtenção do β-etoximetileno malonato de dietila	45
Figura 45: Reação de obtenção do β-etoximetileno cianoacetato de etila.....	46
Figura 46: Alceno do tipo RCH=CR'R''	47
Figura 47: Espectro de ¹ H-RMN da mistura líquida.....	48
Figura 48: Espectro de ¹ H-RMN do alceno 40 recristalizado.....	49
Figura 49: Mecanismo da reação de obtenção de ditioacetals de cetena.....	50
Figura 50: Obtenção dos ditioacetals de cetena 41 e 42.....	51
Figura 51: Formas canônicas dos compostos 39, 40, 41 e 42.....	52
Figura 52: Espectro de ¹ H-RMN do alceno 39	53
Figura 53: Obtenção dos heterociclos 2-[5'-(<i>N</i> -vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazóis.....	54

Figura 54: Espectro de ^1H -RMN do composto 12d	57
Figura 55: Espectro de ^1H -RMN do composto 13b	57
Figura 56: Mecanismo da reação de substituição para o alceno 42.....	58
Figura 57: Estado de transição dipolar envolvendo uma ligação por ponte de hidrogênio intramolecular	59
Figura 58: Espectro de ^1H -RMN de 12a irradiado	63
Figura 59: Espectro de ^1H -RMN de 12a com D ₂ O/clorofórmio	64
Figura 60: Espectro de ^1H -RMN de 12a em D ₂ O/clorofórmio após 24 horas	64
Figura 61: Espectro de ^1H -RMN de 12a (região dos hidrogênios aromáticos expandida).....	65
Figura 62: Espectro de HETCOR do composto 12a.....	66
Figura 63: Espectro de HETCOR de 12a (região dos hidrogênios aromáticos expandida).....	68
Figura 64: Reação de obtenção do produto 12b	69
Figura 65: Espectro de ^1H -RMN de 12b a partir do precursor 40-(<i>E</i>).....	69
Figura 66: Obtenção do produto 12b a partir de uma mistura 1:1 dos alceno 40-(<i>E</i>) e 40-(<i>Z</i>) ...	70
Figura 67: Espectro de ^1H -RMN de 12b a partir do alceno 40-(<i>E</i>) e 40-(<i>Z</i>).....	71
Figura 68: Estereoquímica da reação de substituição na obtenção de 12b	72
Figura 69: Estados de transição para a reação de substituição de 43-(<i>E</i>) e 43-(<i>Z</i>).....	73
Figura 70: Espectro de ^1H -RMN de 12b com uma mistura de produtos.....	74
Figura 71: Espectro de ^1H -RMN da mistura 12b-(<i>Z</i>) e 12b-(<i>E</i>)	75
Figura 72: Deslocamento químico dos prótons olefinicos e enamínicos dos produtos 12a, 12b-(<i>E</i>) e 12b-(<i>Z</i>)	76
Figura 73: Grupo cromóforo responsável pela transição eletrônica de menor energia.....	80
Figura 74: Copolimerização de 12a com metacrilato de metila.....	100
Figura 75: Nucleosídeos usados no tratamento da AIDS	102
Figura 76: Ciclização térmica do composto 12a	103

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Parâmetros para o cálculo do deslocamento químico do alceno 40	47
Tabela 2: Resultados obtidos.....	55
Tabela 3: Frequências de estiramento das ligações N-H, O-H, C=O, C=C, COC e C≡N	61
Tabela 4: Deslocamentos químicos dos hidrogênios OH, NH e H olefínico.....	62
Tabela 5: Deslocamentos químicos dos carbonos C _{5^a} e C _{5^b}	66
Tabela 6: Resultados obtidos através dos espectros de absorção no UV-vis.....	79
Tabela 7: Comprimentos de onda dos máximos de emissão ($\lambda_{\text{máx}}$ emissão).....	82

Índice de Espectros

Espectro 1: Espectro de infravermelho do composto 12a em pastilha de KBr.....	105
Espectro 2: Espectro de infravermelho do composto 12b em pastilha de KBr.....	105
Espectro 3: Espectro de infravermelho do composto 12c em pastilha de KBr.....	106
Espectro 4: Espectro de infravermelho do composto 12d em pastilha de KBr.....	106
Espectro 5: Espectro de infravermelho do composto 13a em pastilha de KBr.....	107
Espectro 6: Espectro de infravermelho do composto 13b em pastilha de KBr.....	107
Espectro 7: Espectro de infravermelho do composto 14 em pastilha de KBr.....	108
Espectro 8: Espectro de ^1H -RMN do composto 8 em CDCl_3	109
Espectro 9: Espectro de ^1H -RMN do composto 9 em CDCl_3	109
Espectro 10: Espectro de ^1H -RMN do composto 10 em DMSO-d_6	110
Espectro 11: Espectro de ^1H -RMN do composto 12a em CDCl_3	111
Espectro 12: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 12a em CDCl_3	111
Espectro 13: Espectro de ^1H -RMN do composto 12b em CDCl_3	112
Espectro 14: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 12b em CDCl_3	112
Espectro 15: Espectro de ^1H -RMN do composto 12c em CDCl_3	113
Espectro 16: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 12c em CDCl_3	113
Espectro 17: Espectro de ^1H -RMN do composto 12d em CDCl_3	114
Espectro 18: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 12d em CDCl_3	114
Espectro 19: Espectro de ^1H -RMN do composto 13a em CDCl_3	115
Espectro 20: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 13a em CDCl_3	115
Espectro 21: Espectro de ^1H -RMN do composto 13b em CDCl_3	116
Espectro 22: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 13b em CDCl_3	116
Espectro 23: Espectro de ^1H -RMN do composto 14 em DMSO-d_6	117
Espectro 24: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 14 em CDCl_3 em DMSO-d_6	117
Espectro 25: Espectro de massas do composto 12a	118
Espectro 26: Espectro de massas do composto 12b	118
Espectro 27: Espectro de UV-vis do composto 8 em hexano.....	119
Espectro 28: Espectro de UV-vis do composto 8 em diclorometano.....	119
Espectro 29: Espectro de UV-vis do composto 9 em hexano.....	120
Espectro 30: Espectro de UV-vis do composto 9 em diclorometano.....	120

Espectro 31: Espectro de UV-vis do composto 10 em diclorometano.....	121
Espectro 32: Espectro de UV-vis do composto 12a em hexano.....	122
Espectro 33: Espectro de UV-vis do composto 12a em diclorometano.....	122
Espectro 34: Espectro de UV-vis do composto 12b em hexano.....	123
Espectro 35: Espectro de UV-vis do composto 12b em diclorometano.....	123
Espectro 36: Espectro de UV-vis do composto 12c em hexano.....	124
Espectro 37: Espectro de UV-vis do composto 12c em diclorometano.....	124
Espectro 38: Espectro de UV-vis do composto 12d em hexano.....	125
Espectro 39: Espectro de UV-vis do composto 12d em diclorometano.....	125
Espectro 40: Espectro de UV-vis do composto 13a em hexano.....	126
Espectro 41: Espectro de UV-vis do composto 13a em diclorometano.....	126
Espectro 42: Espectro de UV-vis do composto 13b em hexano.....	127
Espectro 43: Espectro de UV-vis do composto 13b em diclorometano.....	127
Espectro 44: Espectro de UV-vis do composto 14 em hexano.....	128
Espectro 45: Espectro de UV-vis do composto 14 em diclorometano.....	128
Espectro 46: Espectro de emissão do composto 12a em diclorometano.....	129
Espectro 47: Espectro de emissão do composto 12b em diclorometano.....	129
Espectro 48: Espectro de emissão do composto 12c em diclorometano.....	130
Espectro 49: Espectro de emissão do composto 12d em diclorometano.....	130
Espectro 50: Espectro de emissão do composto 13a em diclorometano.....	131
Espectro 51: Espectro de emissão do composto 13b em diclorometano.....	131
Espectro 52: Espectro de emissão do composto 14 em diclorometano.....	132

1 INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos são aqueles que apresentam uma estrutura cíclica com um ou mais heteroátomos presentes no anel. Cerca de seis milhões de compostos estão relacionados no *Chemical Abstract* e quase metade deles são heterociclos ^[1].

Dentro desta grande família de compostos orgânicos encontram-se os heterociclos benzazólicos os quais contêm um anel azólico condensado a um anel benzênico. Um anel azólico caracteriza-se por apresentar dois heteroátomos nas posições 1,3 em um anel de cinco membros, sendo que um deles é sempre o átomo de nitrogênio. A introdução de um grupo fenila com um OH em *orto* na posição 2 do anel de cinco membros proporciona a formação dos heterociclos chamados 2-(2'-hidroxifenil)benzazolas (Figura 1).

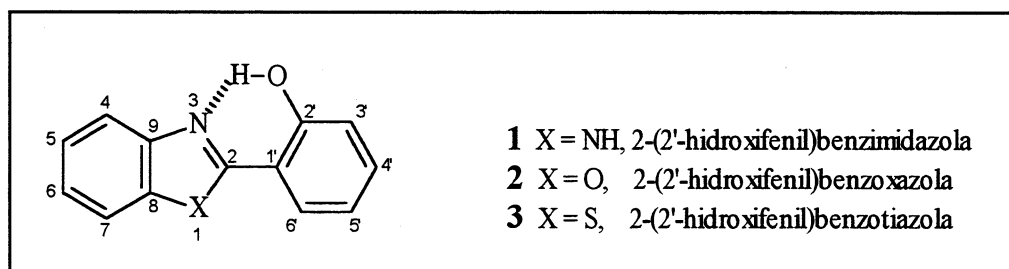


Figura 1: Heterociclos do tipo 2-(2'-hidroxifenil)benzazolas

Estes heterociclos caracterizam-se por apresentarem uma intensa emissão de fluorescência devido ao fenômeno da transferência protônica intramolecular no estado eletrônico excitado. Em moléculas orgânicas que contenham um grupo doador de um átomo de hidrogênio (2'-OH) e um grupo aceptor adjacente (N-3), uma ligação de hidrogênio intramolecular é formada no estado eletrônico fundamental. A absorção de fótons ultravioleta provoca a transferência do átomo de hidrogênio do grupo ácido para o grupo básico

$$\left(\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \cdots \text{H}-\text{O} \\ \diagdown \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}-\text{H} \cdots \text{O}=\text{C} \\ \diagdown \end{array} \right)$$

no estado eletrônico excitado em um curto intervalo de tempo (10^{12} - 10^{11} s⁻¹). O tautômero com o

próton transferido retorna a forma inicial emitindo luz no visível. Este fenômeno, governado por leis fotofísicas e fotoquímicas, denomina-se transferência protônica intramolecular no estado eletrônico excitado – **TPIEE**.

Desde o trabalho pioneiro de Weller com o salicilato de metila ^[2] a reação de transferência protônica intramolecular no estado eletrônico excitado tem sido intensamente estudada. Este fenômeno confere aos heterociclos do tipo 2'-hidroxifenilbenzazólicos propriedades físicas e químicas que os tornam altamente atrativos do ponto de vista sintético ^[3, 4] e tecnológico ^[5]. A importância química dos compostos que sofrem a reação de TPIEE encontra-se no conhecimento desta reação ultra-rápida (escala de tempo de picosegundos) a nível molecular ^[6] e as diversas aplicações destas moléculas. Elas são utilizadas desde estabilizadores de polímeros frente a radiação UV ^[7]; corantes para laser (laser sólido e/ou líquido) ^[8]; na biologia ^[9]; na armazenagem de informações ^[10] e até em materiais para opto-eletrônica ^[8a]. A detecção de impressões digitais ^[11] e a inspeção de falhas estruturais (micro fissuras) em materiais submetidos a grandes esforços (aviões, naves espaciais, instrumentos de mineração, etc.) ^[9a] são outras aplicações para estes tipos de compostos.

1.1 Algumas aplicações de compostos aromáticos que apresentam a TPIEE

1.1.1 Estabilizadores de polímeros

Polímeros apresentam muitas aplicações importantes na indústria de energia solar. Por exemplo, materiais poliméricos são utilizados como coletores solares, em elementos ópticos, etc ^[12]. Polímeros utilizados com esta finalidade estão sujeitos a fotodegradação como resultado da exposição à luz ultravioleta. Existem muitos métodos de proteger o sistema polimérico da fotodegradação. Um deles envolve a copolimerização de outra molécula, um fotoestabilizador,

dentro da matriz polimérica ^[13]. Na natureza química de tais fotoestabilizadores é comum encontrarmos um grupo fenólico que está ligado intramolecularmente a um átomo de oxigênio ou nitrogênio. Importantes exemplos de fotoestabilizadores de polímeros são representados pelos compostos 2-hidroxifenona, 2-(2'-hidroxifenil)benzazolas e 2-(5'-metil-2'-hidroxifenil)benzotriazola também conhecida como Tinuvin P ^[7b].

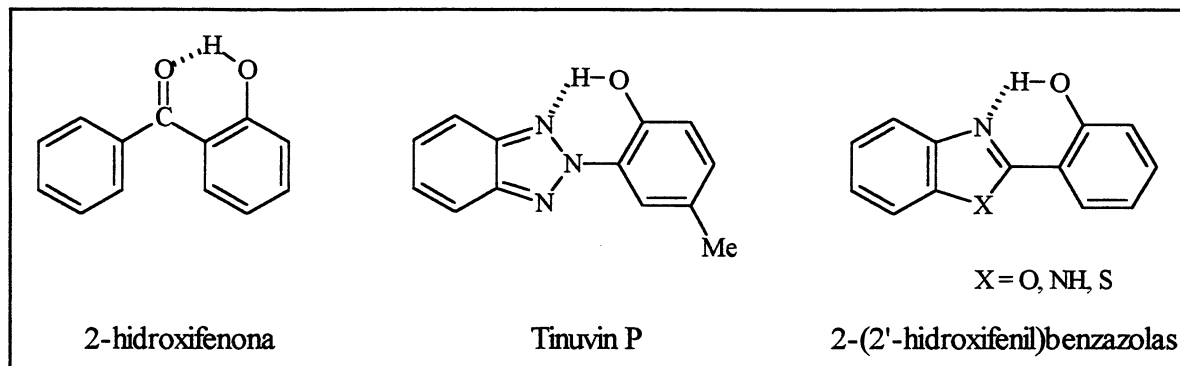


Figura 2: Exemplos de fotoestabilizadores de polímeros

O mecanismo através do qual essas moléculas dissipam a energia absorvida e, em consequência disso, protegem o polímero da degradação fotoquímica é a transferência protônica intramolecular no estado eletrônico excitado – TPIEE ^[13, 14]. A Figura 3 mostra a estrutura de um copolímero formado pela polimerização do estireno com pequenas quantidades de 2-(5'-vinil-2'-hidroxifenil)benzotriazola (VHPB) ^[13]. O processo de fotoestabilização ocorre porque as moléculas do cromóforo VHPB podem absorver diretamente os fótons UV incidentes protegendo as unidades do polímero. Este caminho de dissipação da energia compete com as reações fotoquímicas indesejáveis aos polímeros como a foto-oxidação, resultando em um polímero mais estável ^[13].

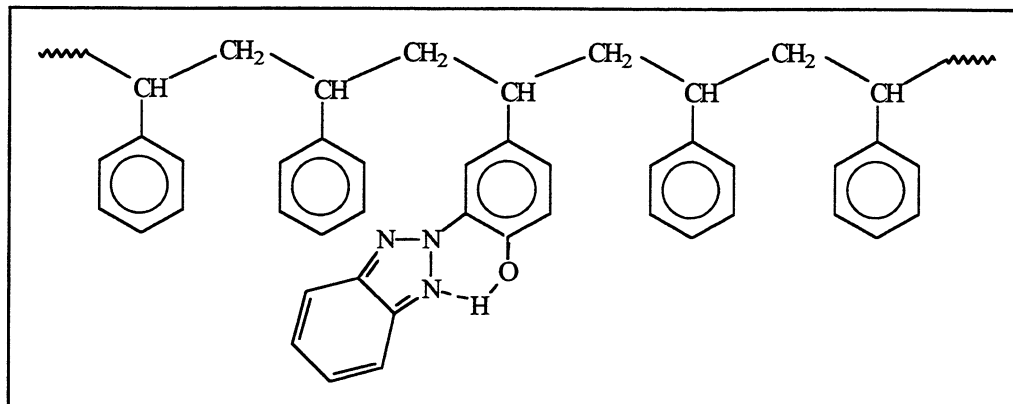


Figura 3: Exemplo da estrutura de um sistema corante/Poliestireno

1.1.2 LASER de corante

O processo de TPIEE tem sido muito explorado para o uso em LASER de corante ^[8]. Para a operação de um LASER (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) é necessário que ocorra emissão estimulada de radiação. Considerando o diagrama de níveis de energia para um laser de corante Figura 4, a excitação com uma determinada frequência $h\nu$ promove as moléculas do corante para um nível de mais alta energia ($A \rightarrow B$). Após a relaxação para um nível vibracional mais baixo ($B \rightarrow C$), as moléculas do corante decaem para um nível eletrônico de mais baixa energia ($C \rightarrow D$). Uma vez que a população no nível C seja maior que a presente em D, o meio apresenta ganho por emissão estimulada para os comprimentos de onda correspondentes às transições $C \rightarrow D$, gerando LASER nesta região espectral ^[15].

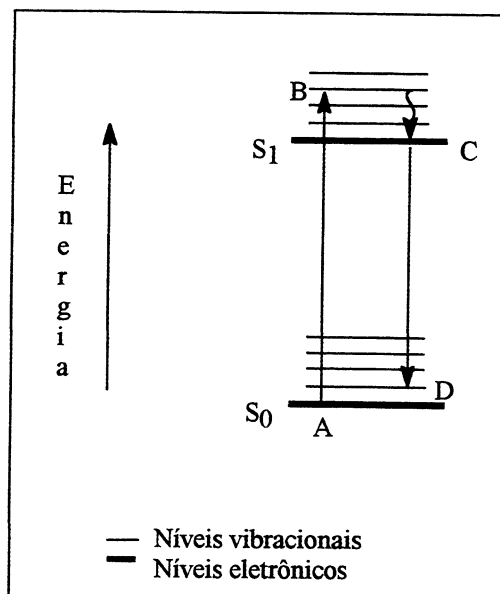


Figura 4: Diagrama de níveis de energia para um LASER de corante

A importância dos LASER de corante é que eles podem ser sintonizados, isto é, o comprimento de onda da luz por eles gerado pode ser variado na região onde apresentam ganho. Isto quer dizer que a luz LASER obtida a partir de um LASER de corante pode, por exemplo, excitar um nível vibracional específico de uma molécula a fim de estudar suas características de decaimento ^[15]. A tecnologia LASER desempenha também um importante papel na medicina como na destruição seletiva de tecidos, na terapia fotodinâmica (litotripsia a laser) e diagnósticos *in situ* de tecidos ^[16] utilizando a técnica de fluorescência LASER.

1.1.3 Etiquetas fluorescentes

Métodos analíticos que se utilizam do fenômeno da fluorescência são amplamente utilizados tanto em aplicações qualitativas como quantitativas. Estas técnicas apresentam alta sensibilidade e especificidade. As técnicas baseadas em fluorescência estão a tal ponto evoluídas que é possível detectar-se, em certos casos, a fluorescência proveniente de uma única molécula ^[17]. Por isso pode-se, por exemplo, quantificar substâncias não fluorescentes por fluorimetria

utilizando-se fluoróforos capazes de formar conjugados fluorescentes. Corantes fluorescentes capazes de formar conjugados fluorescentes com substratos originalmente não fluorescentes são chamados de **etiquetas fluorescentes**. Esta técnica é utilizada em cromatografia líquida de alta pressão (CLAP) ^[18], eletroforese capilar ^[19], determinação da seqüência de nucleotídeos de DNA ^[20, 21] e na técnica chamada de imunofluorescência ^[20, 22].

A estrutura de moléculas biológicas complexas como o DNA, RNA e proteínas pode ser estudada por meio de técnicas que utilizam moléculas que contenham grupo (s) cromóforo (s) capazes de emitir luz na região do visível ^[23]. O princípio da técnica constitui-se, basicamente, na excitação por luz UV e posterior detecção da luz emitida pela molécula de corante estando ela ligada a um grupo específico da macromolécula. Zaia e cols. ^[24] propuseram um método para determinação de proteínas baseado no fato de que o produto da reação entre a *p*-benzoquinona e proteínas absorve em 350 nm. Soedjak ^[24] utilizou o mesmo princípio com a eritrosina B que ao reagir com proteínas absorve fortemente em 545 nm.

A interação entre o substrato fluorescente e a macromolécula (DNA; RNA ou proteína) pode ser de natureza covalente ou simplesmente através de forças de dispersão de van der Waals e/ou London. Para que ocorra uma ligação covalente entre eles é necessário que a molécula de corante tenha grupos isotiocianato, isocianato, *N*-hidroxisuccinamida, cloreto de acila, aldeído, entre outros, que reagirão com grupos amina, tiol, hidroxila e ácidos carboxílicos presentes no DNA, RNA ou na proteína. Por exemplo, recentemente foi demonstrado por nosso grupo de pesquisa ^[23], a conjugação de duas proteínas, a albumina sérica bovina e a concanavalina-A, com heterociclos do tipo 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazolas contendo um grupo isotiocianato. A análise dos espectros de absorção no UV-visível confirmaram a ligação do corante à proteína uma vez que foi possível observar bandas de absorção características destes compostos em 350 nm.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo desta dissertação foi a síntese, caracterização e estudos preliminares das aplicações de novos derivados heterocíclicos benzazólicos fluorescentes por transferência protônica fotoinduzida. A estrutura dos compostos de interesse está representada na Figura 5.

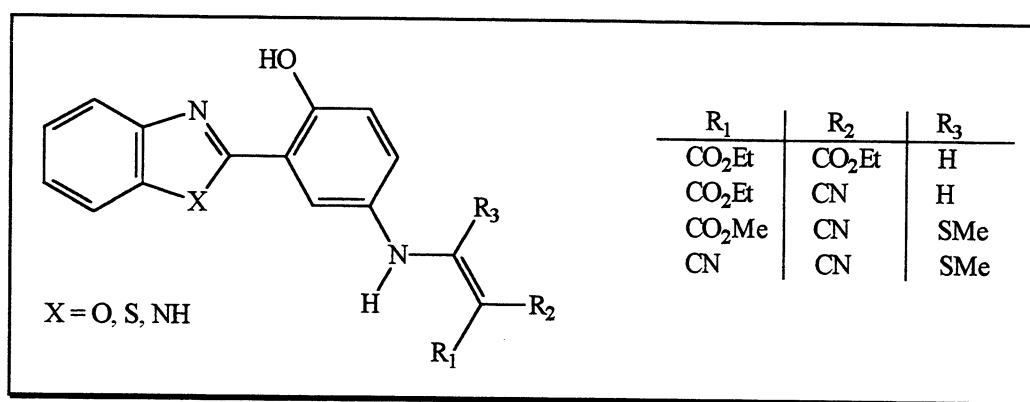


Figura 5: Estrutura básica dos compostos sintetizados

2.2 Objetivos específicos

A síntese de novos heterociclos benzazólicos altamente fluorescentes contendo radicais etilênicos diferentemente funcionalizados teve por objetivo:

- i) estudar seu comportamento fotofísico com o uso da espectroscopia de absorção no ultravioleta e visível e a espectroscopia de fluorescência (emissão);
- ii) avaliar a possibilidade de realizar reações de copolimerização destes compostos fluorescentes com metacrilatos a fim de obter-se materiais poliméricos de interesse na geração de

LASER no estado sólido, bem como estudar o comportamento fotofísico dos novos materiais;

iii) testar a ciclização intramolecular levando a compostos quinolínicos, como os representados abaixo, os quais apresentam interesse quimioterápico no tratamento de doenças virais ^[25].

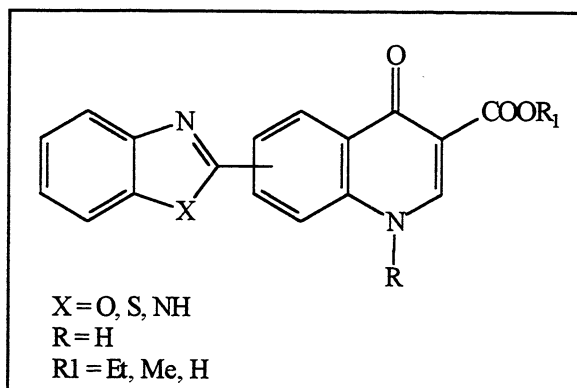


Figura 6: Sistemas quinolínicos

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Transferência Protônica Intramolecular no Estado Excitado

3.1.1 Introdução

Elétrons podem ser promovidos de um nível de energia do estado fundamental para um nível de mais alta energia se for fornecida energia a uma molécula. Esta energia pode ser fornecida a partir da absorção de luz. Quando um elétron em uma molécula é promovido para um nível de energia mais alto, geralmente a transição é de um estado fundamental singlete para um estado excitado também singlete -conservação do spin durante o processo de absorção- embora transições para estados tripletes também sejam possíveis ^[26]. Os processos responsáveis pela dissipação do excesso de energia em uma molécula excitada podem ser diferenciados através da Figura 7.

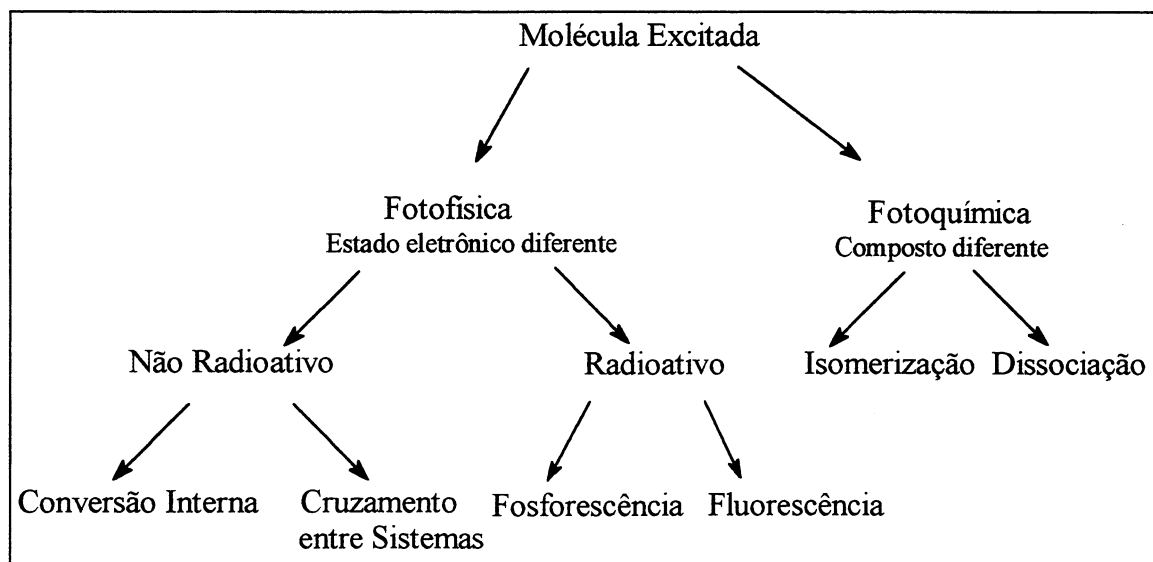


Figura 7: Mecanismos de decaimento estado excitado → estado fundamental

Fluorescência é causada pela transição radioativa entre estados de mesma multiplicidade, e este é um processo fotofísico muito rápido ($\sim 10^{-6}$ - 10^{-9} segundos). A fluorescência é um processo dissipativo não muito comum, exceto para moléculas pequenas (diatômicas) e moléculas rígidas (aromáticas) ^[26]. Uma condição fundamental para que ocorra a fluorescência é uma estrutura suficientemente rígida minimizando perdas não radioativas da energia absorvida e aumentando a probabilidade de transições radioativas. Uma ponte de hidrogênio intramolecular proporciona uma rigidez considerável para as moléculas.

3.1.2 Reações no estado excitado

A maioria das reações orgânicas ocorrem quando as moléculas estão no estado eletrônico fundamental. A natureza das reações orgânicas envolvendo estados excitados é menos conhecida e de difícil manipulação. Na prática, a observação das reações no estado excitado é restrita devido a existência de processos físicos muito rápidos, através dos quais, um estado excitado de uma molécula é convertido em outro estado de menor energia. Isto é válido especialmente para as reações de transferência protônica intramolecular no estado eletrônico excitado -TPIEE, um dos mais rápidos processos conhecidos em química ^[27, 28].

As propriedades dos estados excitados não são fáceis de medir porque eles apresentam curto tempo de vida e baixas concentrações ^[26]. Porém, sabe-se que eles diferem do estado fundamental em geometria, momento de dipolo e força ácida ou básica ^[29, 30]. O efeito da excitação eletrônica pode aumentar a acidez de compostos orgânicos cerca de 32 unidades de pK ^[30, 31, 32].

Sob fotoexcitação, grupos funcionais como R-OH, R-NH₃⁺, etc. tornam-se ácidos mais fortes enquanto que grupos como -N=, C=O, etc. tornam-se bases mais fortes ^[30, 33]. É uma regra

geral em moléculas aromáticas que substituintes doadores de elétrons tornam-se doadores mais fortes no estado excitado, e substituintes aceptores atraem os elétrons mais fortemente ^[30]. O processo de transferência protônica intramolecular fotoinduzida resulta de uma mudança na acidez e basicidade do grupo R-OH e do nitrogênio, respectivamente ^[33].

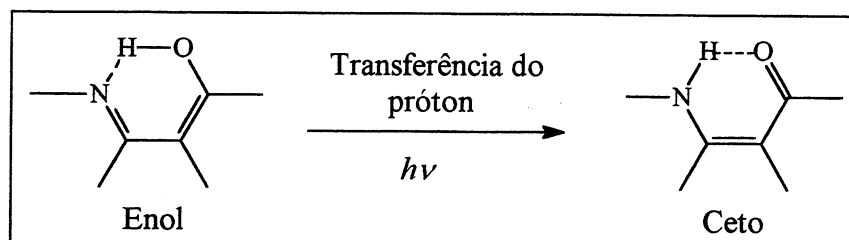


Figura 8: Tautomerismo ocasionado pela excitação eletrônica

Uma molécula contendo um grupo ácido e um grupo básico em proximidade ($< 2 \text{ \AA}$) e com uma geometria adequada ^[28], pode sofrer uma reação de transferência protônica intramolecular no estado excitado partindo do grupo ácido para o básico. Este processo é extremamente rápido e exotérmico e ocorre entre 70 e 250 fentosegundos ^[34]. Existem muitos processos de TPIEE envolvendo a transferência de um hidrogênio hidroxílico para um nitrogênio aromático ou para um oxigênio carbonílico ligados por uma ponte de hidrogênio intramolecular. Alguns exemplos de heterociclos aromáticos contendo esses grupos e que exibem a TPIEE são mostrados na Figura 9 ^[28, 35, 36, 37].

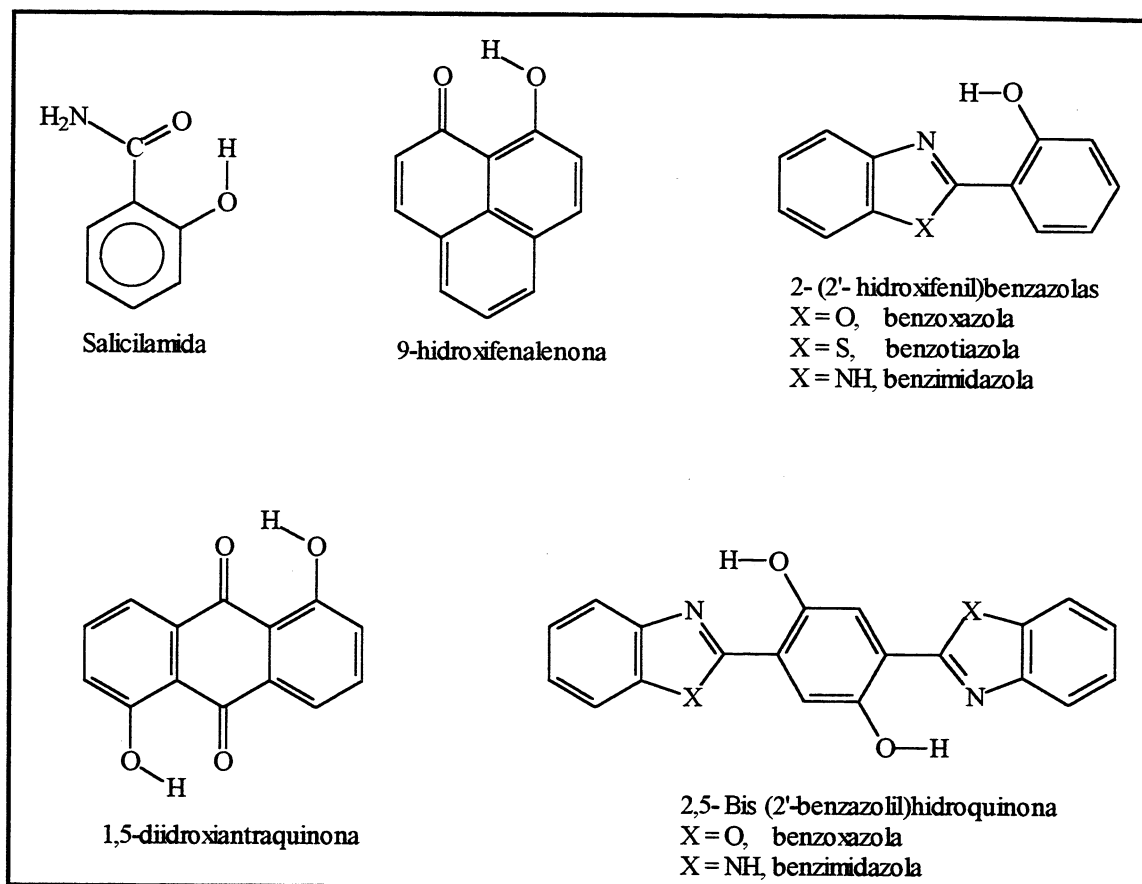


Figura 9: Moléculas que apresentam a TPIEE

3.1.3 Mecanismo da TPIEE

A Figura 10 representa o mecanismo da TPIEE para as benzazolas (HPBs). Em solventes não polares e apróticos, o tautômero enol representa a espécie predominante no estado fundamental (E_0), com uma forte ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio fenólico e o átomo de nitrogênio ^[38]. A excitação dessa espécie gera o enol excitado ($*E_1$), o qual é sucessivamente convertido no tautômero ceto excitado ($*K_1$), através da transferência intramolecular do hidrogênio fenólico para o átomo de nitrogênio. Cálculos realizados para o 2-(2'-hidroxiifenil)benzoxazol mostraram que a forma ceto ($*K_1$) é mais estável do que a forma enol ($*E_1$) por 1,5 kcal/mol no estado excitado ^[39]. A velocidade da transferência do próton é muito rápida, chegando a 10^{12} s^{-1} para o 2-(2'-hidroxiifenil)benzotiazol ^[40].

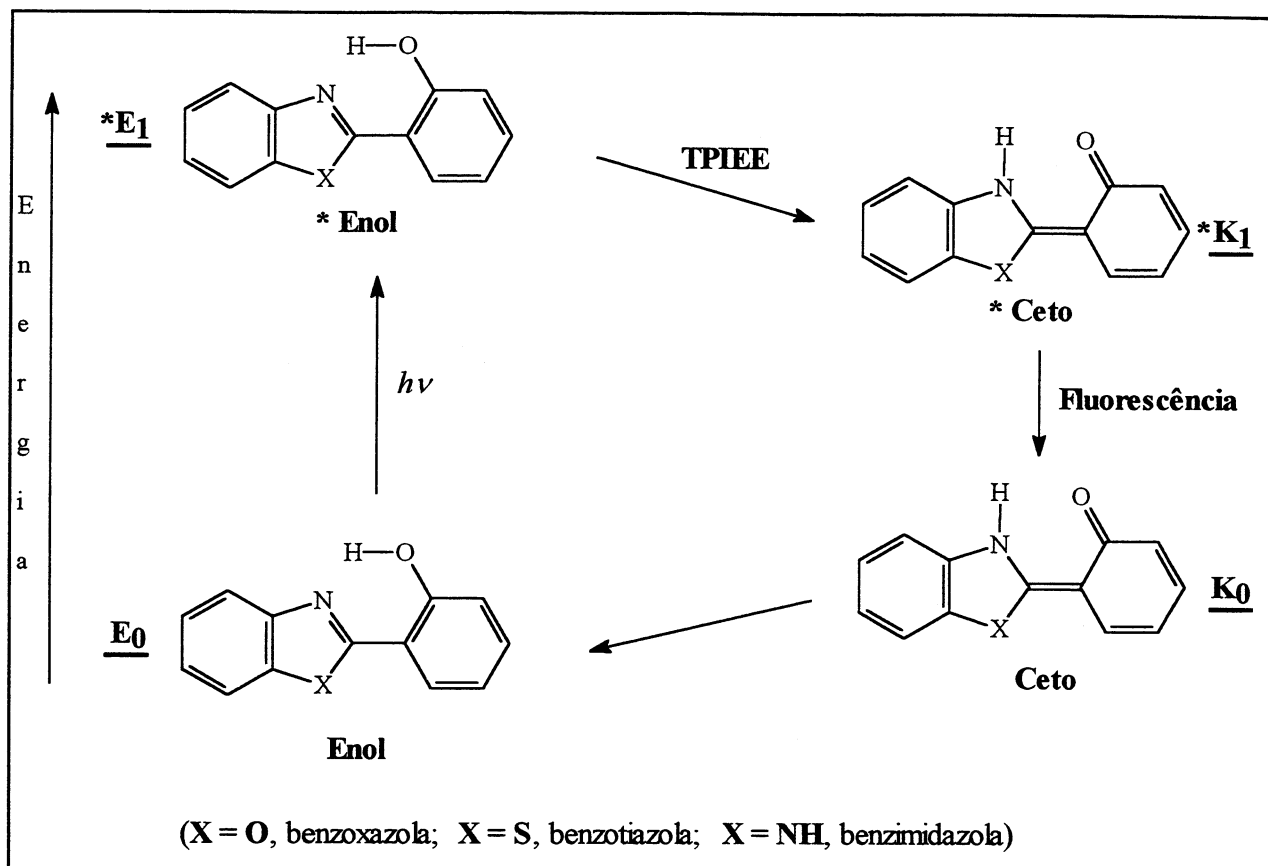


Figura 10: Mecanismo da reação de transferência protônica intramolecular no estado eletrônico excitado para benzazolas (o asterisco indica o estado eletrônico excitado)

No tautômero ceto excitado ($*K_1$), os grupos N-H e C=O também estão ligados por uma forte ponte de hidrogênio intramolecular ^[38]. O tautômero ceto excitado ($*K_1$) emite luz (fluorescência) dando origem a forma ceto no estado fundamental (K_0). A partir da forma ceto no estado fundamental (K_0) o próton retorna ao seu estado inicial regenerando a forma normal (E_0) sem qualquer mudança fotoquímica ^[37].

Muitas moléculas orgânicas são capazes de absorver luz na região do visível ou ultravioleta, mas nem todas são capazes de exibir luminescência (o termo luminescência engloba a fluorescência e a fosforescência). Conhecem-se compostos que fluorescem na região do ultravioleta e infravermelho próximo, mas a grande maioria absorve e emite na região do visível. Porém, moléculas orgânicas que sofrem a TPIEE, são capazes de absorver no ultravioleta e emitir no visível. Isto é uma consequência da TPIEE devido ao aparecimento de uma larga separação

entre as bandas de absorção e a de emissão de fluorescência. Esta separação é medida em termos do deslocamento de Stokes, em memória a G. G. Stokes (1820-1903), que foi o primeiro a observar este fenômeno. Deslocamento de Stokes é definido como a diferença entre os comprimentos de onda do máximo de emissão e o máximo de absorção. O deslocamento de Stokes da maioria dos compostos orgânicos fluorescentes encontra-se na faixa de 50 a 70 nm. Entretanto, quando a molécula sofre mudanças estruturais ao atingir o estado excitado assumindo uma estrutura de mais baixa energia antes de emitir luz, como no caso do fototautomerismo dos heterociclos hidroxifenilbenzazólicos, o deslocamento de Stokes pode chegar a 250 nm ^[9a]. A Figura 11 mostra dois espectros onde pode-se ver os máximos de absorção e de emissão para um composto A, que apresenta a transferência protônica, e um composto B, que não possui esta característica.

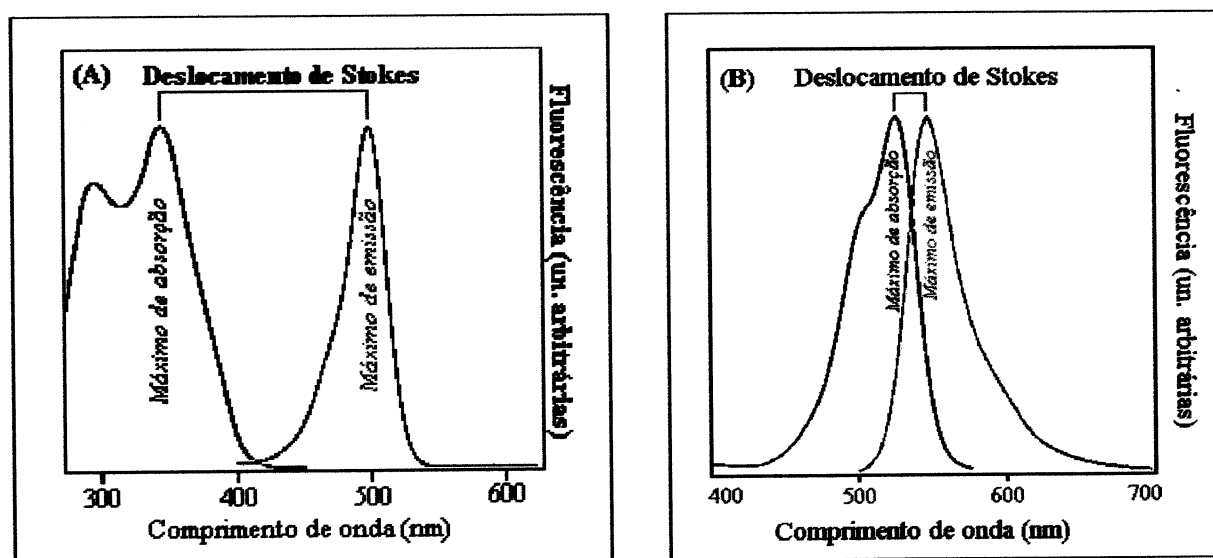


Figura 11: Deslocamento de Stokes: (A) moléculas com a TPIEE, (B) moléculas sem a TPIEE

3.1.4 Geometria dos estados eletrônicos envolvidos na TPIEE

A geometria dos tautômeros nos estados fundamental e excitado tem sido extensivamente estudada através de resultados experimentais e teóricos [37, 41]. Em geral, para a família das benzazolas, existem duas geometrias possíveis para a forma enol e duas para a forma ceto (Figura 12).

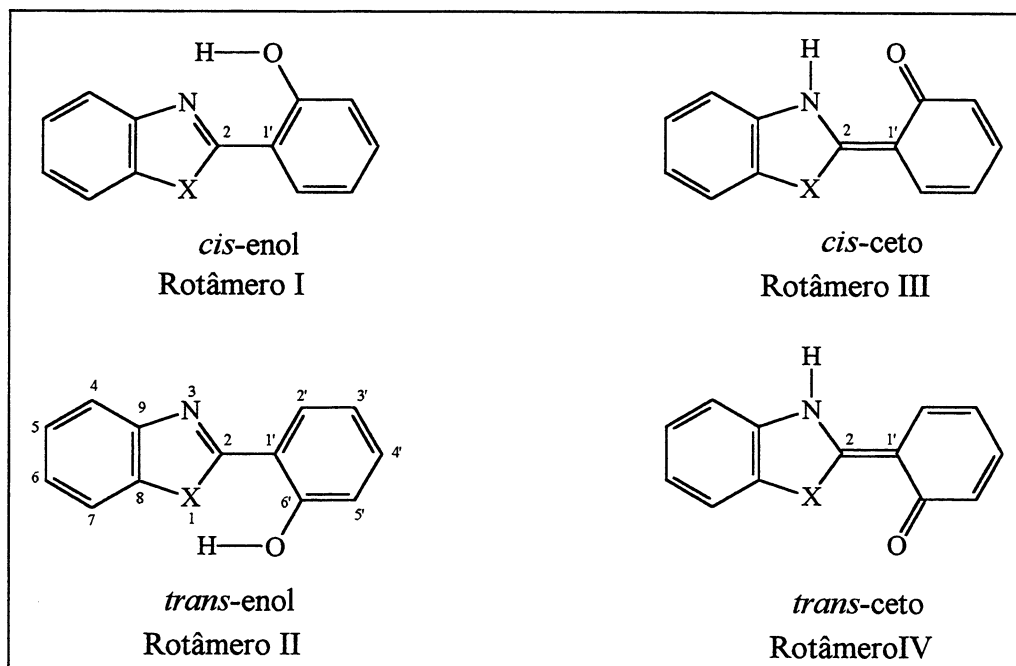


Figura 12: Geometrias dos estados fundamental e excitado das benzazolas (HPBs)

Alguns autores denominam as diferentes formas de rotâmeros [50] e outros as chamam formas *cis* e *trans* [42, 52]. O nome *cis* e *trans* refere-se as posições relativas do átomo de oxigênio e o átomo de nitrogênio e não especifica nenhuma conformação da molécula. A interconversão dos rotâmeros I e II envolve a ruptura da ponte de hidrogênio intramolecular seguido de uma rotação de 180° do grupo 2-hidroxifenila sobre a ligação $C_2-C_{1'}$. Apesar da existência dos dois rotâmeros no estado fundamental (I e II), somente a forma *cis*-enol, sob excitação, sofre a TPIEE para formar o tautômero ceto no estado excitado [43, 50, 52]. Isto porque a forma *cis*-enol (O–H...N) é mais estável do que a forma *trans*-enol (O–H...O ou O–H...S) [44]. Entretanto, um

estudo feito por Das e col. para o 2-(2'-hidroxifenil)benzimidazol mostrou que a forma *trans*-enol é mais estável do que a *cis*-enol no estado fundamental ^[43].

Um outro aspecto importante a respeito do mecanismo da TPIEE reside na discussão do caráter *zwitterionic* do fotoproduto (forma ceto excitada- $*K_1$). A configuração tendo o hidrogênio ligado ao nitrogênio pode ser escrita de duas maneiras: i) uma espécie *zwitterionic* ou ii) uma espécie quinóide ^[45].

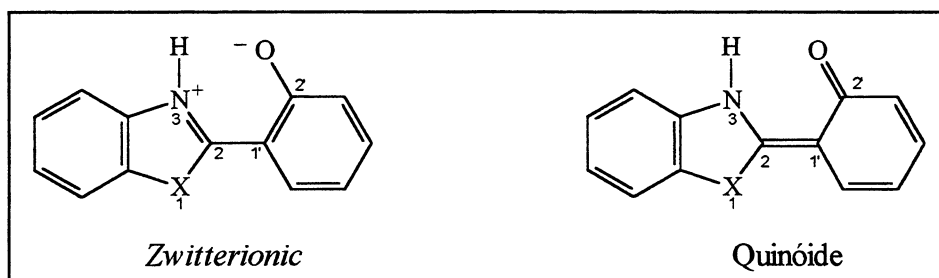


Figura 13: Representação das estruturas iônica e quinóide

Se a espécie presente for do tipo *zwitterionic*, a separação de cargas é facilitada por um meio de alta constante dielétrica. Portanto, o efeito do solvente pode ser usado para distinguir entre as duas formas. Como esses dois conceitos são contraditórios, alguns autores defendem o caráter *zwitterionic* ^[46, 47, 48, 55] e outros acreditam na forma quinóide ^[45, 49, 54] e as discussões sobre o tema ainda geram polêmica. Em um recente trabalho ^[55], a TPIEE da 2-(2'-hidroxifenil)benzimidazola (HBI) foi investigada utilizando diversas misturas de solventes. Na presença de 2,2,2-trifluoroetanol (CF₃CH₂OH), a espécie *zwitterionic* foi detectada quase que exclusivamente. O TFE é um solvente muito ácido e pode protonar o nitrogênio do anel (N-3 na numeração da Figura 13) da HBI para formar espécies catiônicas. Além disso, ele também forma ponte de hidrogênio intermolecular, rompendo a ponte intramolecular do tautômero enol.

3.1.5 Efeito do solvente sobre a TPIEE

A reação de TPIEE é extremamente dependente do solvente [38, 50, 51, 52, 53]. Em solventes próticos, existe uma competição entre a transferência do próton intramolecular e a transferência intermolecular do próton pelo solvente, enfraquecendo a ponte de hidrogênio intramolecular [50, 54]. Solventes polares podem formar novas espécies que são estabilizadas em um ambiente polar e, por isso, podem competir com a espécie responsável pela transferência protônica [50, 55]. Por exemplo, o 2-(2'-hidroxifenil)benzotiazol (HBT) sofre desprotonação para gerar a forma aniônica em vários solventes estudados (Figura 14) [56].

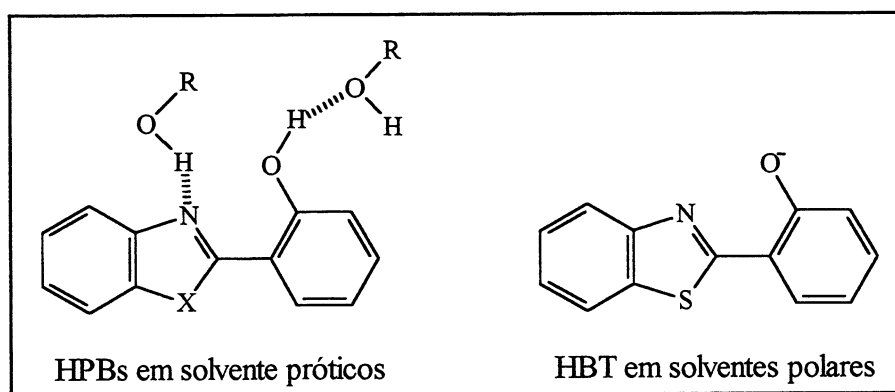


Figura 14: Comportamento das HPBs na presença de solventes próticos e polares

O efeito solvatocrômico no mecanismo da TPIEE é bastante pronunciado devido as fortes interações com o solvente. Na presença de solventes próticos, como a ligação de hidrogênio intramolecular é rompida, ocorre um deslocamento para o azul do máximo de absorção (deslocamento hipsocrômico) em relação aos solventes apróticos. Isto ocorre porque a ligação de hidrogênio intramolecular proporciona uma estabilidade extra para a estrutura das benzazolas. Entretanto, quando a ligação de hidrogênio é desfeita, a estrutura fica desestabilizada. Muitos autores observaram, ao estudar o comportamento das 2-(2'-hidroxifenil)benzazolas (HPBs), um deslocamento para o azul quando o solvente aumenta sua habilidade em doar prótons [47, 49, 54, 55].

3.2 Síntese de Heterociclos Benzazólicos

Benzazol é um nome genérico, oriundo da família dos heterociclos azólicos, que abrange a família das benzoxazolas (X=O), benzimidazolas (X=NH) e benzotiazolas (X=S). O anel de cinco membros constitui-se de dois heteroátomos nas posições 1,3 condensado a um anel benzênico.

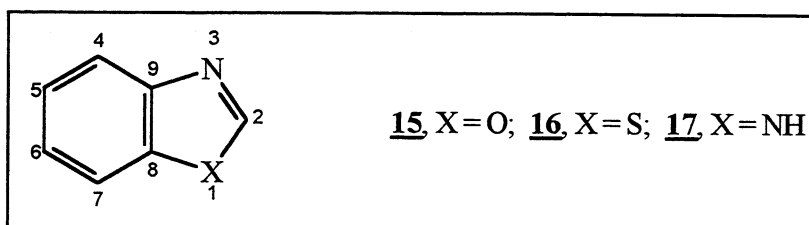


Figura 15: Compostos heterociclos benzazólicos

Muito frequentemente, os métodos sintéticos descritos permitem obter anéis condensados contendo os átomos de oxigênio, nitrogênio e enxofre. Porém, existem métodos específicos para a síntese de anéis benzoxazólicos, benzimidazólicos e benzotiazólicos. Nesta seção primeiramente serão expostos os métodos sintéticos comuns aos três e, em seguida, aqueles específicos a cada um.

3.2.1 Síntese de benzoxazóis, benzimidazóis e benzotiazóis

O método sintético mais importante e utilizado para a obtenção destes heterociclos consiste na condensação bimolecular entre anilinas *o*-substituídas com um ácido carboxílico, éster, nitrila, cloreto de acila, amida ou aldeído ^[57, 58, 59, 60] (Figura 16).

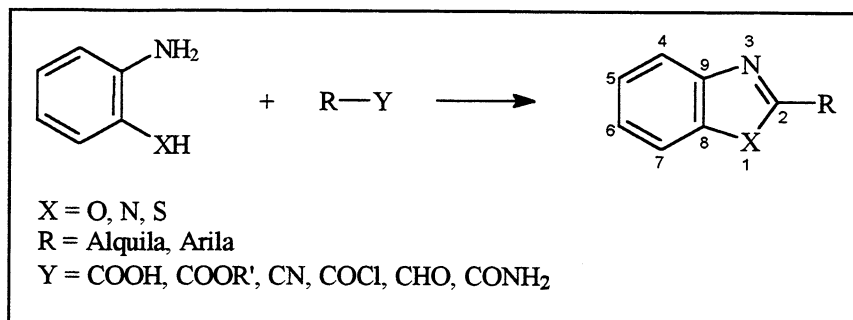


Figura 16: Método clássico de obtenção de heterociclos benzazólicos

As primeiras sínteses reportadas na literatura datam de 1876, quando Ladenburg ^[61] sintetizou algumas 2-alkilbenzoxazolas a partir da condensação entre ácidos carboxílicos alifáticos e *o*-aminofenol. Antigamente, as condensações eram realizadas por fusão térmica, aquecimento com ácidos minerais diluídos como o ácido clorídrico ou sulfúrico ou aquecimento a altas temperaturas em solventes como o xileno, tolueno, *p*-cimeno, benzeno. Ácidos carboxílicos alifáticos reagem facilmente por esse método na preparação de derivados 2-alkil substituídos. Porém a preparação de derivados 2-aril substituídos conduz a rendimentos muito baixos ^[57]. Os intermediários necessários são fabricados por reações bastante conhecidas. O *o*-aminofenol é derivado do *o*-nitrofenol. O *o*-aminotiofenol é obtido pela reação do *o*-nitroclorobenzeno com sulfeto de sódio seguido da redução do sulfeto com zinco e ácido acético. A *o*-fenilenodiamina é obtida através da redução da *o*-nitroanilina ^[60].

O mecanismo da condensação inicia-se pelo ataque nucleofílico do grupo amina ao carbono carbonílico do ácido **18** (ou seus derivados) com a formação de um intermediário anilida **19** ^[62]. Em seguida, ocorre o fechamento do anel com a perda de uma molécula de água para formar as correspondentes benzoxazolas, benzimidazolas e benzotiazolas **20** (Figura 17).

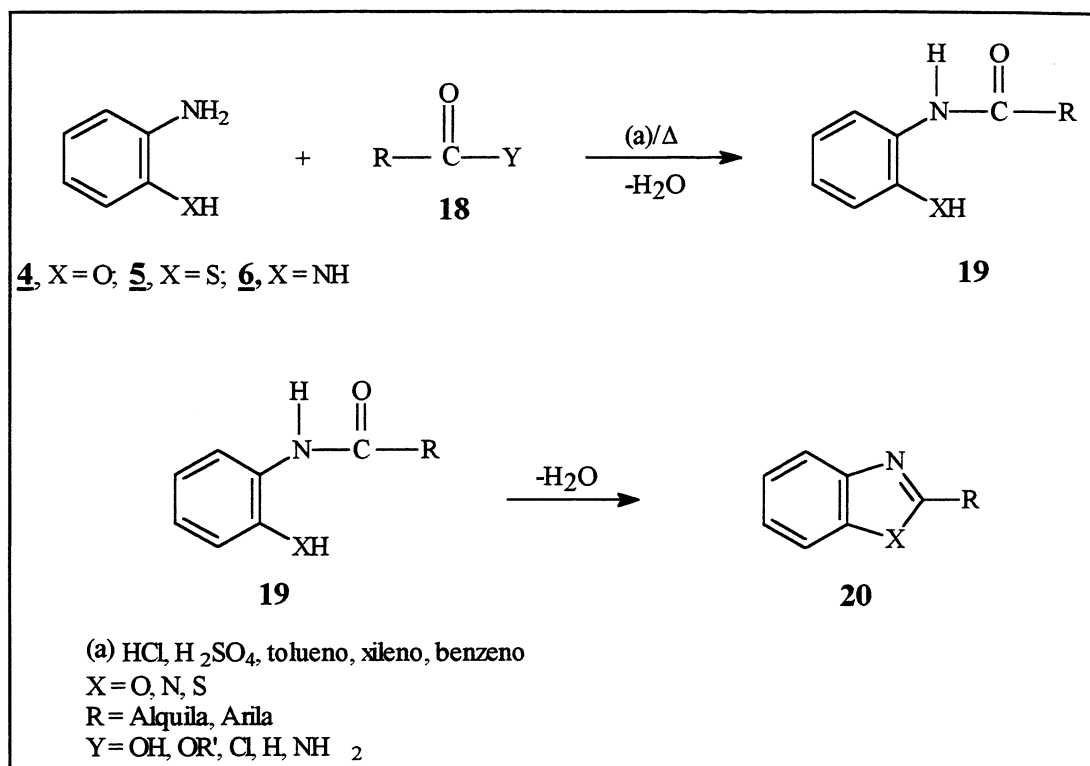


Figura 17: Mecanismo da reação de condensação entre anilinas *o*-substituídas e derivados de ácidos carboxílicos

Roeder e col.^[63] determinaram que os dois átomos de hidrogênio perdidos para formar a segunda molécula de água nos benzimidazóis devem pertencer, obrigatoriamente, a cada átomo de nitrogênio na condensação da *o*-fenilenodiamina. Eles chegaram a esta conclusão porque ao tentar ciclar a *o*-amino-*N*-metilacetanilida **21** em *p*-cimeno, obtiveram somente o produto de partida.

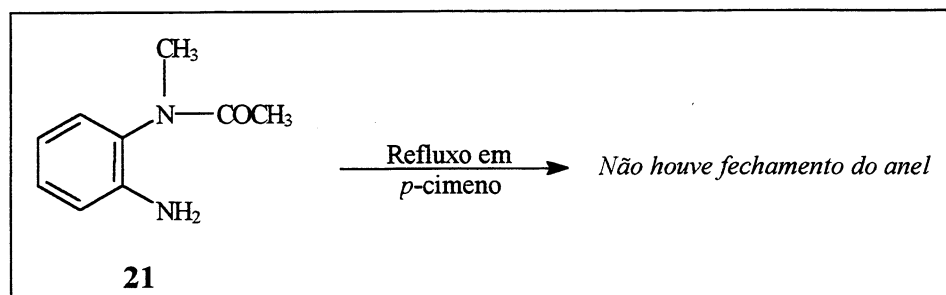


Figura 18: Tentativa de ciclicação da *o*-amino-*N*-metilacetanilida

Em 1957 Hein e col. ^[57] propuseram o uso do ácido polifosfórico (APF) como agente ciclizante obtendo uma série de benzimidazolas, benzoxazolas e benzotiazolas 2-substituídas até então não acessíveis pelo método descrito anteriormente. O ácido polifosfórico é um reagente bastante utilizado em síntese orgânica que se presta para reações de acilação, alquilação, ciclizações, reações catalisadas por ácido e na síntese de heterociclos contendo nitrogênio ^[64]. Embora existam muitos trabalhos a respeito das aplicações sintéticas do APF, pouco se sabe sobre sua ação como reagente sintético. Sua alta viscosidade e complexidade tornam extremamente difícil a investigação dos mecanismos das reações que nele ocorrem.

Ying-Hung e col. ^[65] fizeram um trabalho bastante detalhado sobre o mecanismo da formação da 2-fenilbenzoxazola **27a** a partir do ácido benzóico **22** e *o*-aminofenol **4** em APF - Figura 19. Segundo o mecanismo proposto pelos autores, mostrado na Figura 19, o ácido benzóico **22** encontra-se ativado no meio de APF em virtude da formação de um anidrido benzóico fosfórico **23**. O ácido benzóico, o anidrido benzóico-fosfórico e o APF estão em equilíbrio dinâmico. O grupo amina do *o*-aminofenol está protonado e o grupo hidroxila existe na forma de um éster fosfato **24**. As moléculas do *o*-aminofenol e o APF também estão em equilíbrio dinâmico.

O oxigênio fenólico **4** reage com a carbonila ativada **23** para produzir um éster, o benzoato de 2-aminofenila **25**, que é o primeiro intermediário da reação. O grupo acila do éster migra rapidamente para formar a 2-hidroxibenzanilida **26** que sofre uma ciclização intramolecular gerando a 2-fenilbenzoxazola **27a**.

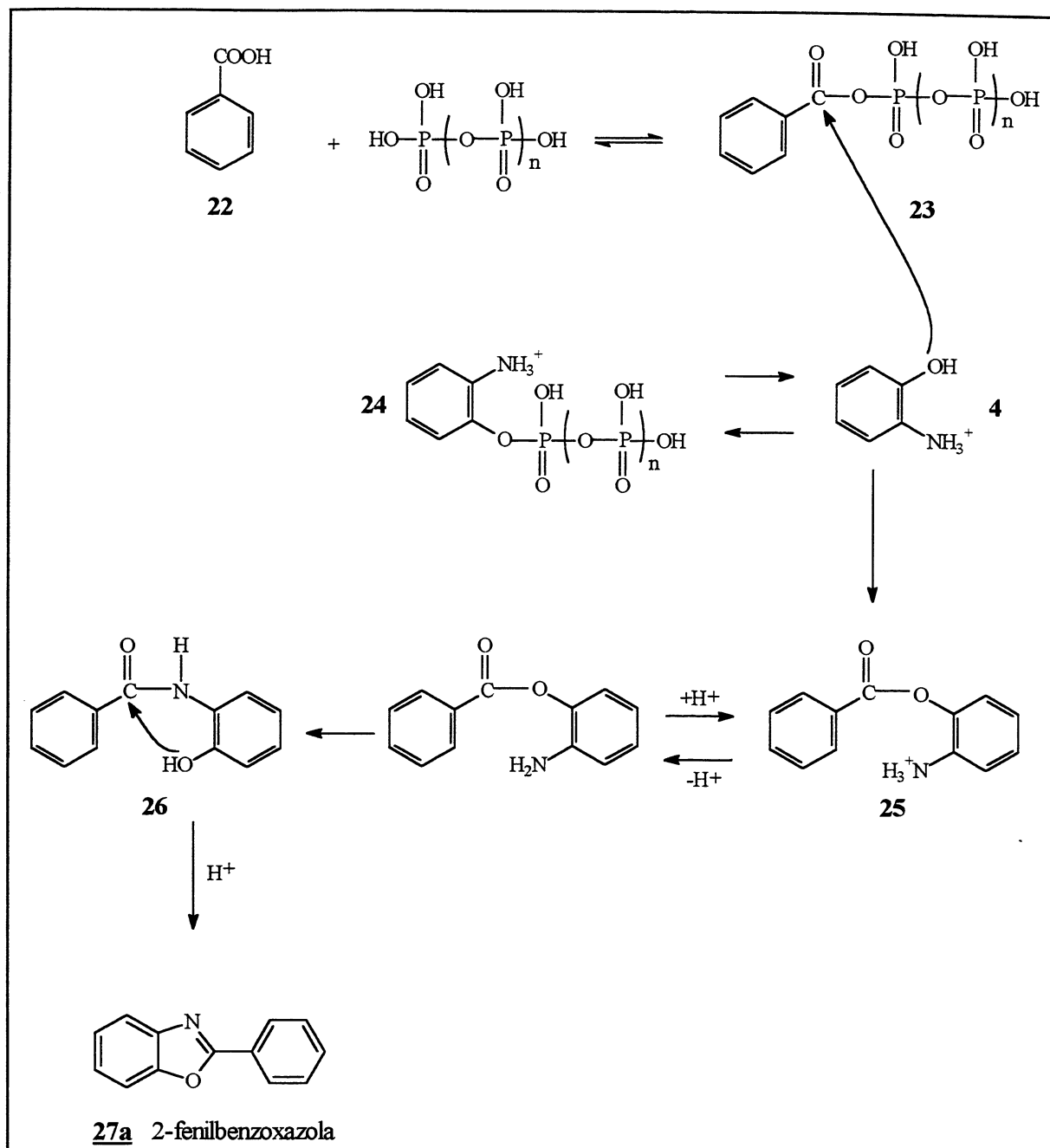
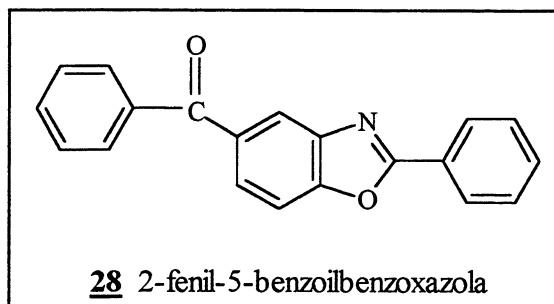


Figura 19: Mecanismo da reação de obtenção da 2-fenilbenzoxazola **27a** em ácido polifosfórico

Ainda que o éster intermediário **25** proposto não tenha sido isolado, não foi descartada a possibilidade de que a ciclização ocorra a partir dele. Entretanto, a formação do éster é suportada pelo aparecimento de um produto (rendimento em torno de 0,1%) identificado como 2-fenil-5-benzoilbenzoxazola **28** (Figura 20), sugerindo que o cátion benzoíla pode ser desenvolvido durante a reação ^[65].

Figura 20: Estrutura da 2-fenil-5-benzoilbenzoxazola **29**

O mecanismo proposto por Ying-Hung e col. não é totalmente aceito uma vez que a 1,2-fenilenodiamina reage com o ácido benzóico formando a 2-fenilbenzimidazola. O *o*-aminotiofenol também forma a 2-fenilbenzotiazola nas mesmas condições de reação. Nestes casos o intermediário éster não é formado, portanto, o mecanismo não segue necessariamente o caminho proposto. A formação direta da amida é um caminho mais razoável. Além disso, a formação do produto **28** não prova a existência de **25** porque o cátion benzoíla pode ser formado a partir de **23** (Figura 19).

N-benzilidenoanilinas **29** *o*-substituídas por grupos hidroxila, mercaptano ou amina são fotoquimicamente convertidas aos respectivos 2-fenilbenzoxazol **27a**, 2-fenilbenzotiazol **27b** e 2-fenilbenzimidazol **27c** ^[66] (Figura 21). *N*-benzilidenoanilinas são bases de Schiff produzidas pela condensação entre benzaldeído e anilinas *o*-substituídas. A foto-oxidação das bases de Schiff envolve a formação de um intermediário 2-fenilbenzazolino **30**. A forma *trans* de **29** é a mais estável mas um pouco do isômero *cis* é detectado.

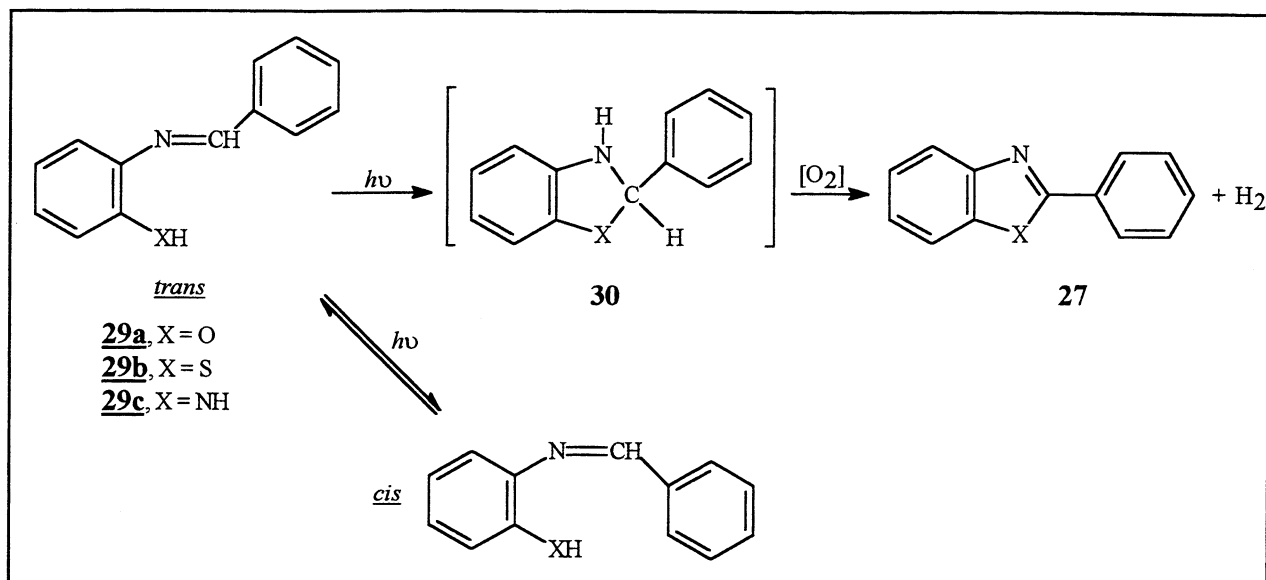
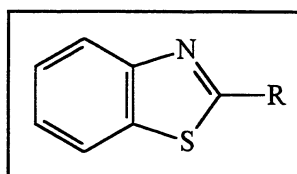


Figura 21: Foto-oxidação das *N*-benzilidenoanilinas **29**

3.2.2 Síntese de Benzotiazóis



A síntese de Hantzsch ^[67] de anéis tiazóis- que tem cerca de 100 anos mas ainda é bastante utilizada- consiste no aquecimento de um aldeído ou cetona α -halogenada com uma tiamida. O mecanismo para a formação da tiazola envolve o ataque nucleofílico inicial pelo enxofre seguido por uma cicloadição.

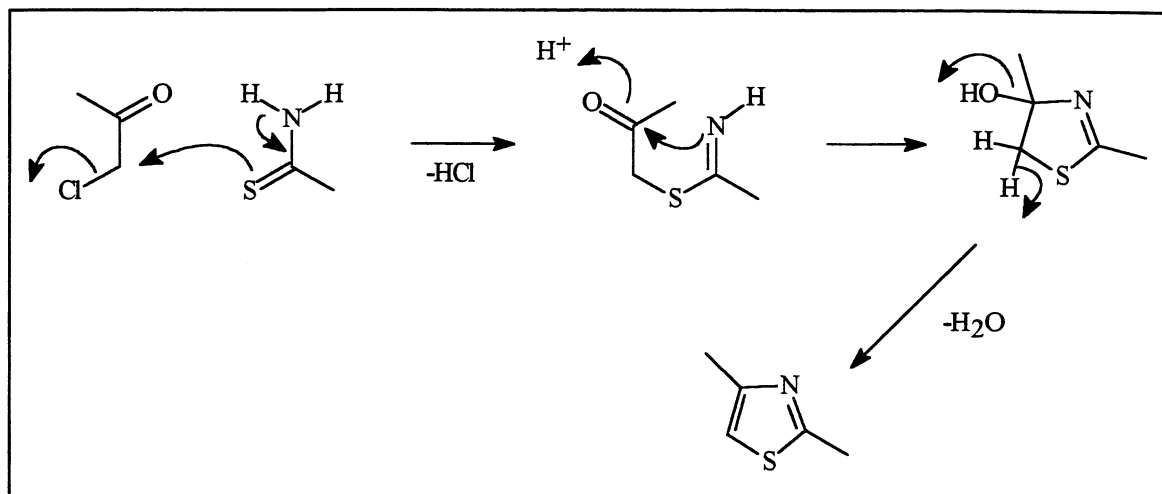


Figura 22: Síntese de Hantzsch para obtenção do anel tiazol

O representante mais simples da família, o benzotiazol, foi primeiramente obtido através da reação de condensação entre o *o*-aminotiofenol e formaldeído ^[68]. O 2-fenilbenzotiazol **27b** pode ser preparado através da oxidação da tioanilida do ácido benzóico **31** ^[60].

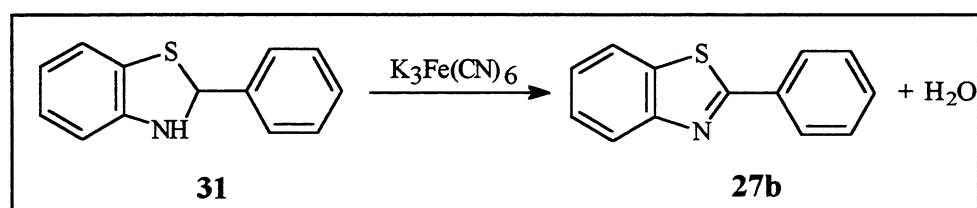


Figura 23: Obtenção do 2-fenilbenzotiazol **27b**

Mais recentemente, 2-arylbenzotiazolas **27b** foram facilmente preparadas utilizando-se ativação por microondas ^[69]. A condensação entre *o*-aminotiofenol **5** e aldeídos **18** é realizada em meio de sílica (SiO_2) e nitrobenzeno e esta mistura sofre irradiação de microondas de 325W por diferentes tempos de exposição para cada aldeído. O primeiro produto formado é uma benzotiazolina **30** gerada *in situ* a qual oxida-se à benzotiazola via um processo radicalar.

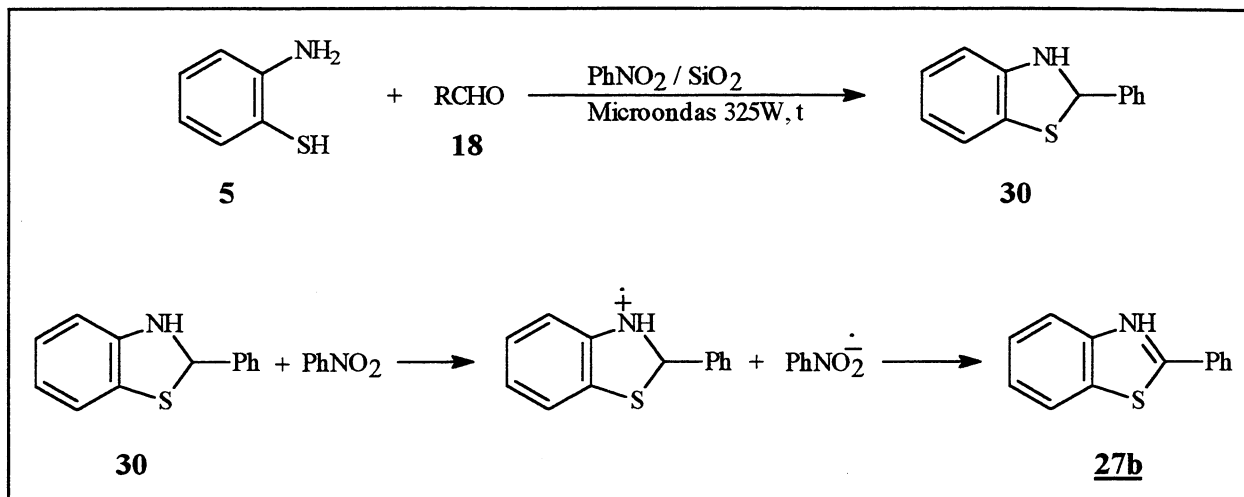


Figura 24: Obtenção de 2-arilbenzotiazolas **27b** por ativação em microondas

A síntese de Jacobson-Hugershoff^[70] converte tioanilidas **32** em benzotiazolas **20** através da oxidação com I_2 , Br_2 ou SOCl_2 .

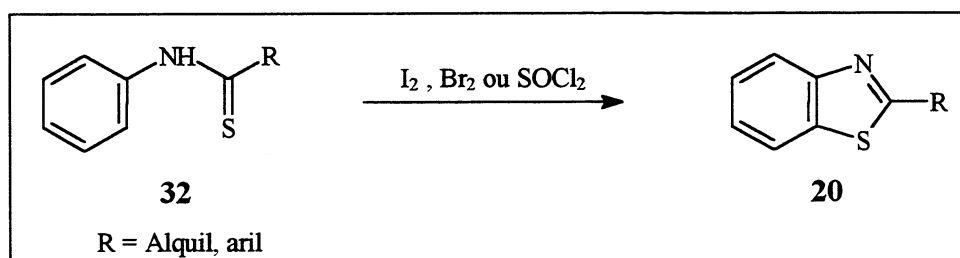
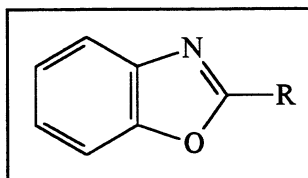


Figura 25: Oxidação de tioanilidas **32** para a formação de benzotiazolas

3.2.3 Síntese de Benzoxazolas



Uma interessante síntese da 2-fenilbenzoxazola **27a** parte da *o*-bromoanilida **33** e envolve um intermediário benzino **34**^[71].

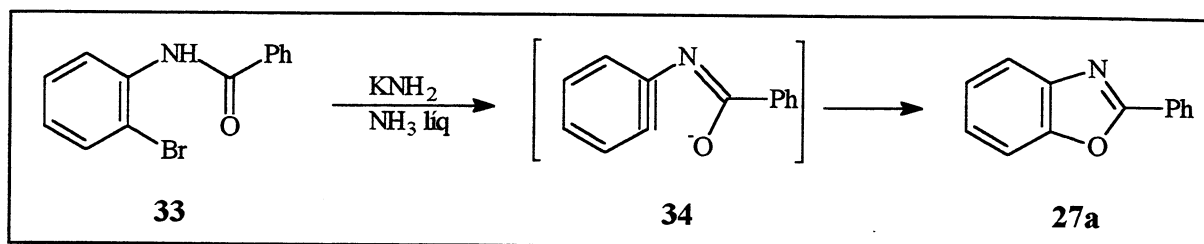


Figura 26: Obtenção de benzoxazolas através de um intermediário benzino

Reações de carbonilação de haletos aromáticos catalisadas por paládio têm sido muito estudadas na formação de amidas e ésteres, α -ceto amidas, α -ceto ésteres, α -ceto ácidos, α -hidroxiácidos, anidridos, lactamas, lactonas, aldeídos e imidas ^[62b]. Perry e col. ^[62b] descobriram que o uso de *o*-aminofenol **4** produz *N*-(2-hidroxifenil)benzamidas **26**, as quais são precursoras de anéis benzoxazólicos. Deste modo, a reação de condensação catalisada por paládio entre haletos de arila **35** e *o*-aminofenol **4** (Figura 27) inicialmente produz o intermediário *N*-(2-hidroxifenil)benzamida **26** e posterior ciclização desidratante forma a 2-arilbenzoxazola **27a**. O intermediário formado nas reações de carbonilação é exatamente o mesmo quando da reação do *o*-aminofenol e ácidos carboxílicos aromáticos (ou seus derivados). Os rendimentos deste método sintético encontram-se entre 74-97% sendo que o haleto de arila pode apresentar grupos doadores ou retiradores de elétrons.

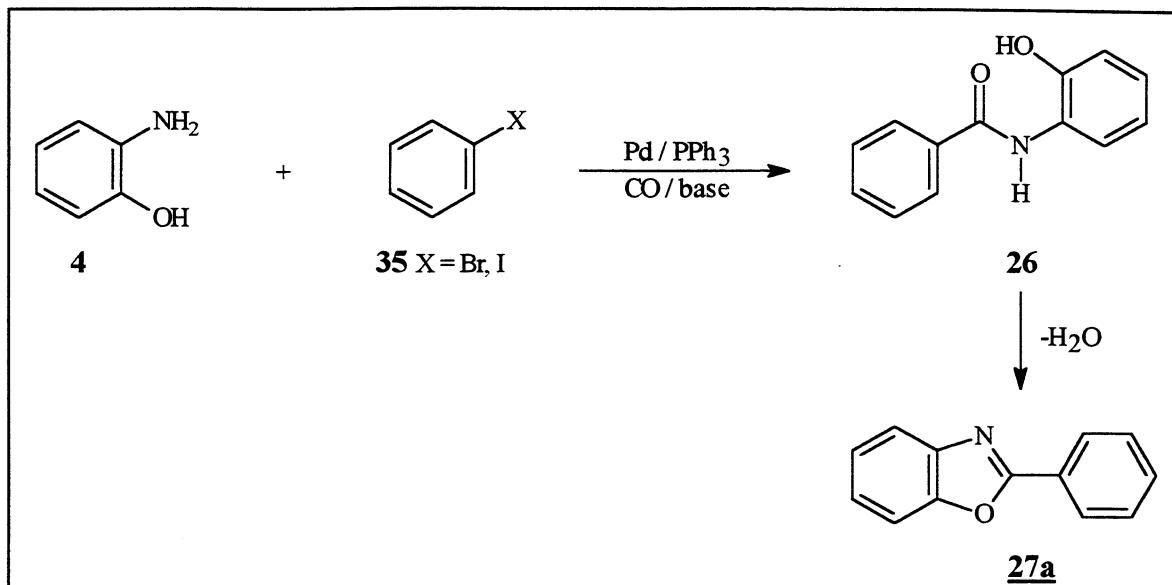
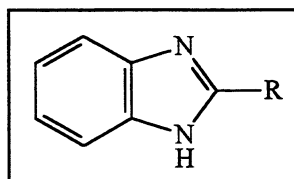


Figura 27: Reação de carbonilação entre *o*-aminofenol 4 e haletos de arila 35

3.2.4 Síntese de Benzimidazolas



A condensação entre *o*-fenilenodiamina com ácidos carboxílicos (ou seus derivados) para formar benzimidazolas geralmente envolve refluxo dos reagentes com ácidos minerais ou solventes de alto ponto de ebulição (tolueno, xileno, DMSO, benzeno) por várias horas. Crank e col.^[72] descreveram uma condensação fotoquímica que leva a benzimidazolas 20 (Figura 28) com rendimentos entre 62-73%. A condensação da *o*-fenilenodiamina 6 com ácido acético e/ou ácido propiônico pode ser vista como uma foto-oxidação da diamina com perda de três átomos de hidrogênio, entretanto, a partir deste estágio da reação, não foi postulada nenhum mecanismo. A conversão fotoquímica foi realizada somente com os ácidos acético e propiônico, não aferindo nenhuma generalização para outros ácidos carboxílicos. A foto-oxidação do *o*-aminofenol 4 foi testada sob as mesmas condições não conduzindo ao heterociclo benzoxazólico.

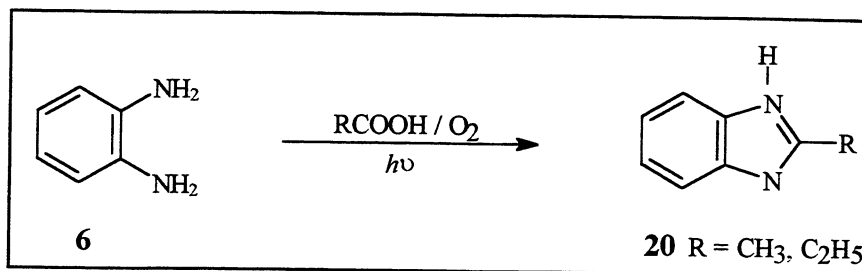


Figura 28: Conversão fotoquímica da *o*-fenilenodiamina em heterociclos benzimidazólicos

A fragmentação fotoquímica de tetrazolas é utilizada na preparação de anéis benzimidazólicos com perda de nitrogênio ^[1]. Assim, a fotólise da 1,5-difeniltetrazola **36** passa por um intermediário radicalar **37** e posterior ciclização intramolecular para formar a 2-fenilbenzimidazola **27c**.

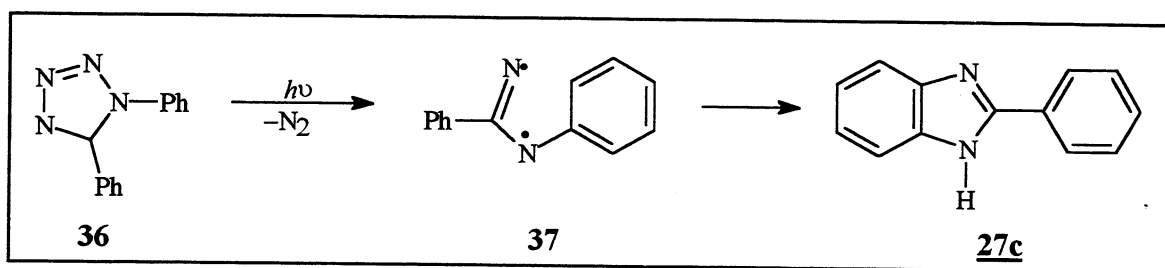


Figura 29: Fotólise da 1,5-difeniltetrazola

Soufiaoui e col. ^[73] sintetizaram benzimidazolas por ativação em microondas. Aldeídos são condensados com a *o*-fenilenodiamina em nitrobenzeno (método a na Figura 30) ou DMSO (método b na Figura 30) impregnados em sílica (SiO₂) e irradiados com microondas para formar heterociclos benzimidazólicos **20**. A técnica consiste em misturar quantidades equimoleculares da *o*-fenilenodiamina **6** e do aldeído **38** juntamente com a sílica em diclorometano e evaporar o solvente de modo a obter-se uma mistura sólida homogênea. Em seguida adiciona-se o nitrobenzeno ou DMSO e irradia-se a mistura com 325W de potência. Os rendimentos variaram de 69-96%. As mesmas condensações foram testadas por ativação com ultravioleta (comprimento de onda de ativação $\lambda = 254$ nm durante 10 min) porém os rendimentos foram muito baixos (12-

28%). O mecanismo é via radical e o nitrobenzeno ou DMSO agem como oxidante.

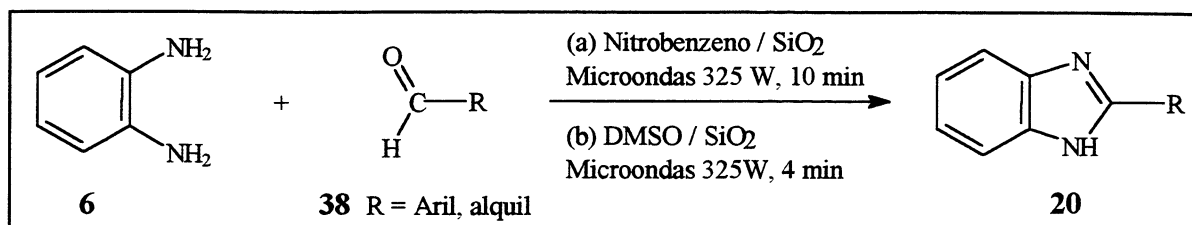


Figura 30: Ciclização da *o*-fenilenodiamina com aldeídos sob ativação por microondas

3.3 Substituição Nucleofílica em um Carbono Vinílico

3.3.1 Introdução

Carbonos vinílicos normalmente são pouco reativos frente a substituição nucleofílica mas muitos exemplos são conhecidos onde a substituição acontece ^[26]. Carbonos vinílicos altamente ativados, também denominados alcenos eletrofílicos, são muito mais reativos e freqüentemente dão produtos de substituição. A ativação ocorre com grupos fortemente retiradores de elétrons tal como CHO, COR, COOR, ArSO₂, CN, F, NO₂, etc., os quais por efeito indutivo e/ou mesomérico estabilizam o carbânion ^[26]. Os alcenos utilizados neste trabalho encontram-se nesta classe de alcenos e são mostrados na Figura 31.

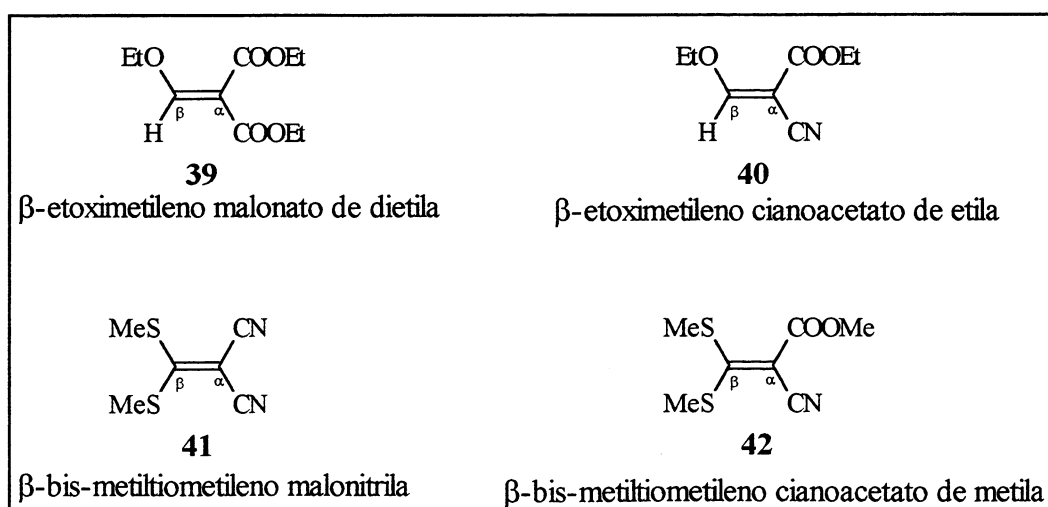


Figura 31: Exemplos de alcenos eletrofílicos

Substituição nucleofílica vinílica em substratos deste tipo, isto é, onde os substituintes no carbono α são grupos fortemente retiradores de elétrons segue um mecanismo de adição-eliminação (Ad_N-E)^[74]. Uma importante questão sobre o mecanismo de adição-eliminação é se a reação processa-se por uma ou mais etapas. Em um processo de uma única etapa a formação da ligação C–Nu é concertada com a clivagem da ligação C–GS e a ligação $C_\alpha-C_\beta$ permanece essencialmente como uma dupla ligação durante a substituição e **44b** (Figura 32) é um estado de transição. Em um mecanismo de múltiplas etapas a formação da ligação C_α -Nu precede a clivagem da ligação C_α -GS e **44a** é um intermediário carbânion planar com uma ligação simples $C_\alpha-C_\beta$. Quando Y e Y' são fortemente retiradores de elétrons **44a** torna-se um intermediário com um tempo de vida suficientemente longo e o mecanismo processa-se em múltiplas etapas^[75].

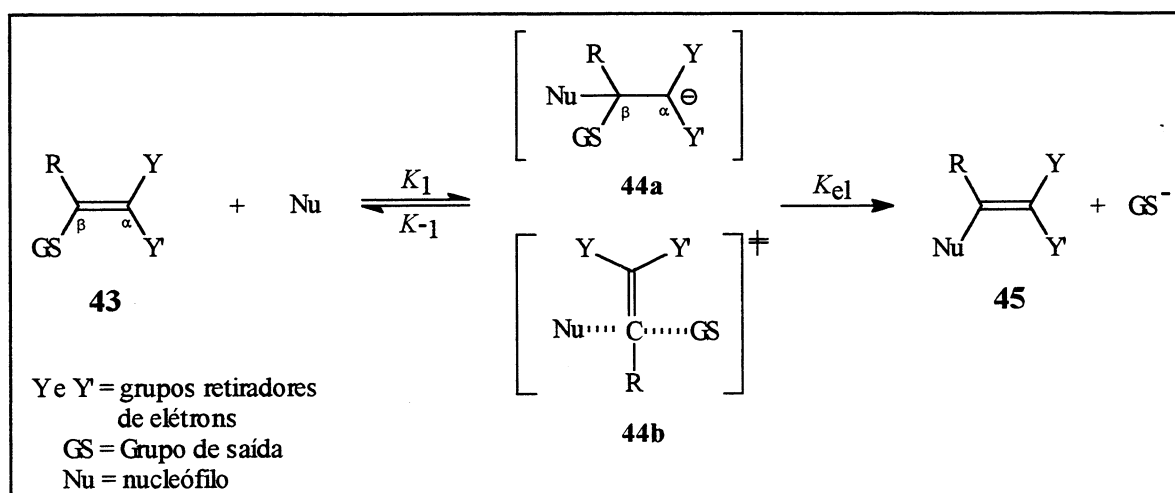


Figura 32: Substituição nucleofílica vinílica

Uma ferramenta utilizada para sustentar o mecanismo de adição-eliminação em várias etapas é o chamado “efeito do elemento” quando o nucleófilo é um halogênio^[76]. O “efeito do elemento” implica que a velocidade da reação aumenta quando o grupo de saída é alterado na ordem Br, Cl, F. Isto mostra que a ligação carbono-halogênio não rompe na etapa determinante da velocidade da reação, uma vez que o flúor é o grupo de saída mais pobre entre os halogênios.

A velocidade é mais rápida com o flúor porque o seu maior caráter elétron-retirador torna o carbono da ligação C–F mais positivo e, portanto, mais suscetível ao ataque nucleofílico [26].

3.3.2 Estereoquímica da Substituição

É conveniente neste momento definir alguns conceitos que serão bastante utilizados. Na literatura sobre a estereoquímica das reações de substituição nucleofílica vinílica o termo estereoconvergência é definido como a razão entre a concentração do produto de configuração retida e o produto de configuração invertida [77]. Ambos os produtos isoméricos **45a** e **45b** na Figura 33 são formados seja a partir do precursor **43a** ou **43b**, porém, a proporção entre **45a** e **45b** varia de acordo com o sistema vinílico.

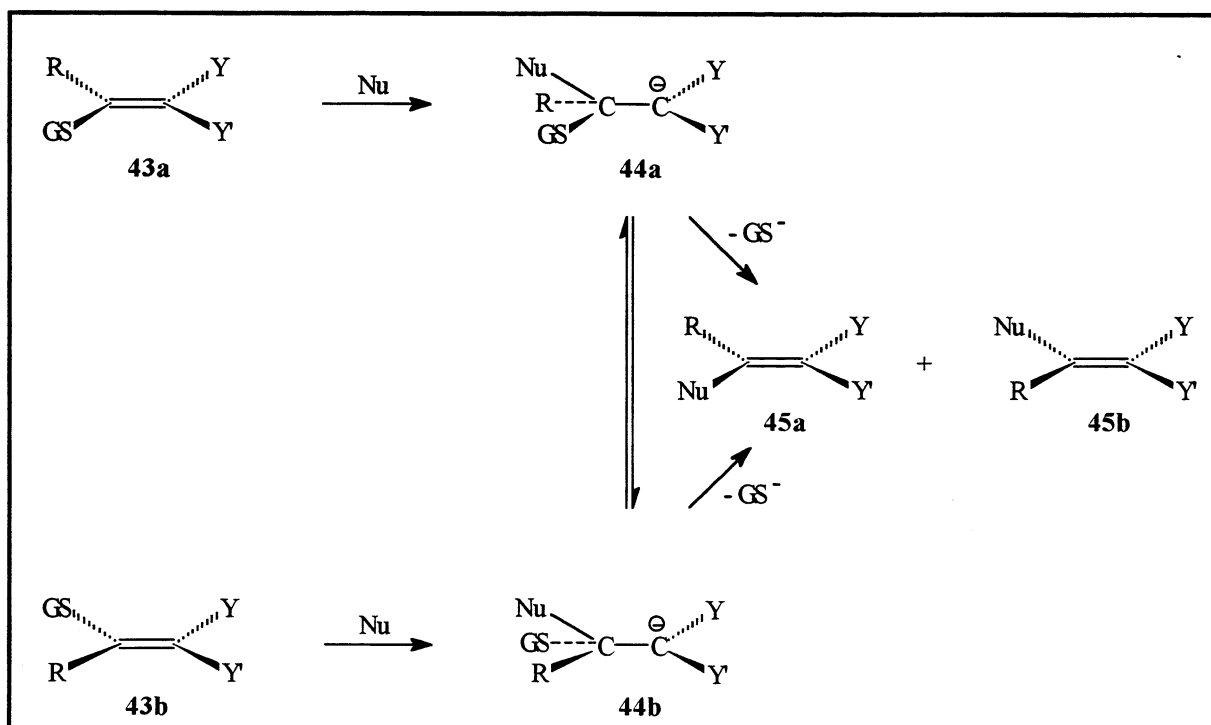


Figura 33: Estereoquímica da substituição nucleofílica vinílica

Na estereoquímica da reação de substituição para os sistemas vinílicos descritos na literatura observou-se principalmente a retenção de configuração ^[74, 77a], mas a estereoconvergência também foi observada ^[77c, 77d, 78]. Experimentalmente observou-se que em sistemas vinílicos levemente ativados ($Y = \text{CN}, \text{CO}_2\text{R}, \text{SO}_2\text{R}$; $Y' = \text{R}, \text{H}$) e com bons grupos de saída, a estereoquímica foi exclusivamente a retenção de configuração, independente do precursor ter uma configuração *E* ou *Z* ^[79]. Por exemplo, retenção total de configuração foi observada na reação do ânion *p*-toluenotiolato (ToIS^-) e SCN^- com os alcenos **46-(E)** e **46-(Z)** (Figura 34).

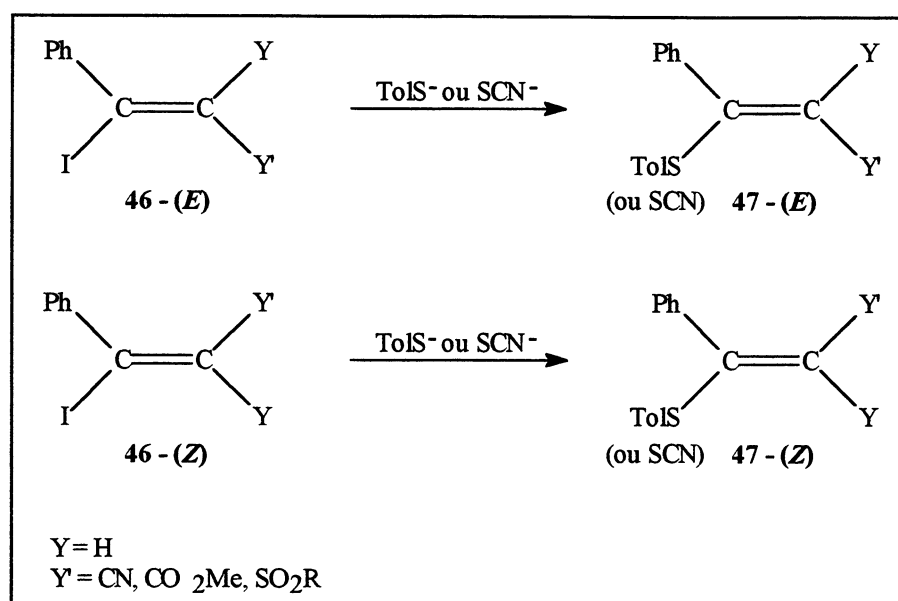


Figura 34: Estereoquímica com retenção total de configuração

Ao contrário dos alcenos **46-(E)** e **46-(Z)**, a substituição dos alcenos (*E*) e (*Z*) α -iodo- β -nitroestilbenos **48** pelos íons *p*-toluenotiolato (ToIS^-) e SCN^- resultou em um único produto de substituição **49-(E)** (Figura 35) ^[75].

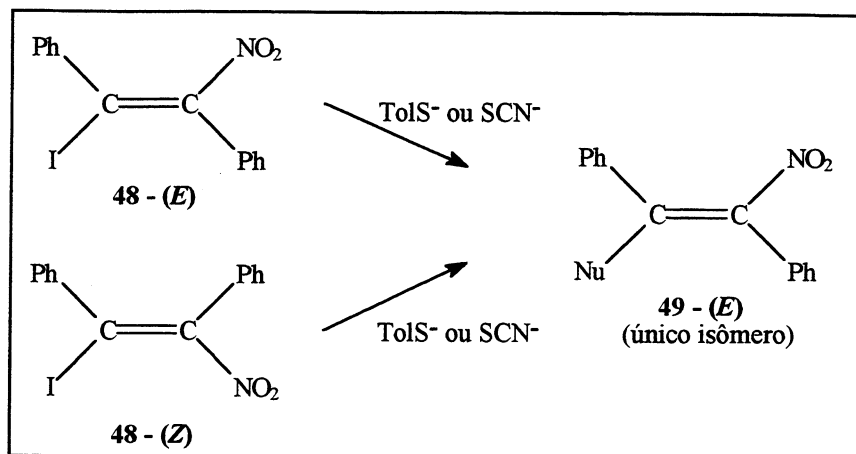


Figura 35: Estereoquímica com estereoconvergência total

Conseqüentemente, estereoconvergência total com sistemas altamente ativados (por exemplo 48) e retenção total com sistemas moderadamente ativados (por exemplo 46) têm sido observadas com bons nucleófilos (Br , I , etc.). Um comportamento intermediário é esperado quando o poder de retirar elétron de Y e Y' for intermediário entre estes extremos. A retenção, a inversão e a estereoconvergência não são mutuamente exclusivas de forma que dois ou mais processos podem ocorrer simultaneamente ^[80].

Para melhor entender a estereoquímica da reação de substituição Rappoport e col. ^[74] propuseram um modelo para o mecanismo de adição-eliminação ($\text{Ad}_\text{N}-\text{E}$) em várias etapas representado na Figura 36. Ao considerar as conformações tal como descritas na Figura 36 deve-se esperar igual oportunidade para o nucleófilo aproximar-se por cima ou por baixo do plano da ligação dupla. A aproximação do nucleófilo pelo topo do isômero 43-(Z) forma o intermediário conformacional [II]. O mesmo intermediário será formado pelo ataque do Nu por baixo do plano do isômero 43-(E). Do mesmo modo, o intermediário conformacional [III] será obtido pelo ataque do Nu a partir do topo do isômero 43-(E) e por baixo do isômero 43-(Z). Partindo do isômero 43-(Z) o ataque nucleofílico se dá sobre o orbital π^* da ligação dupla em um plano perpendicular ao plano molecular e o intermediário carbânion [II] é formado. A suposição de um ataque nucleofílico perpendicular ao plano molecular é suportada por cálculos *ab initio* ^[81].

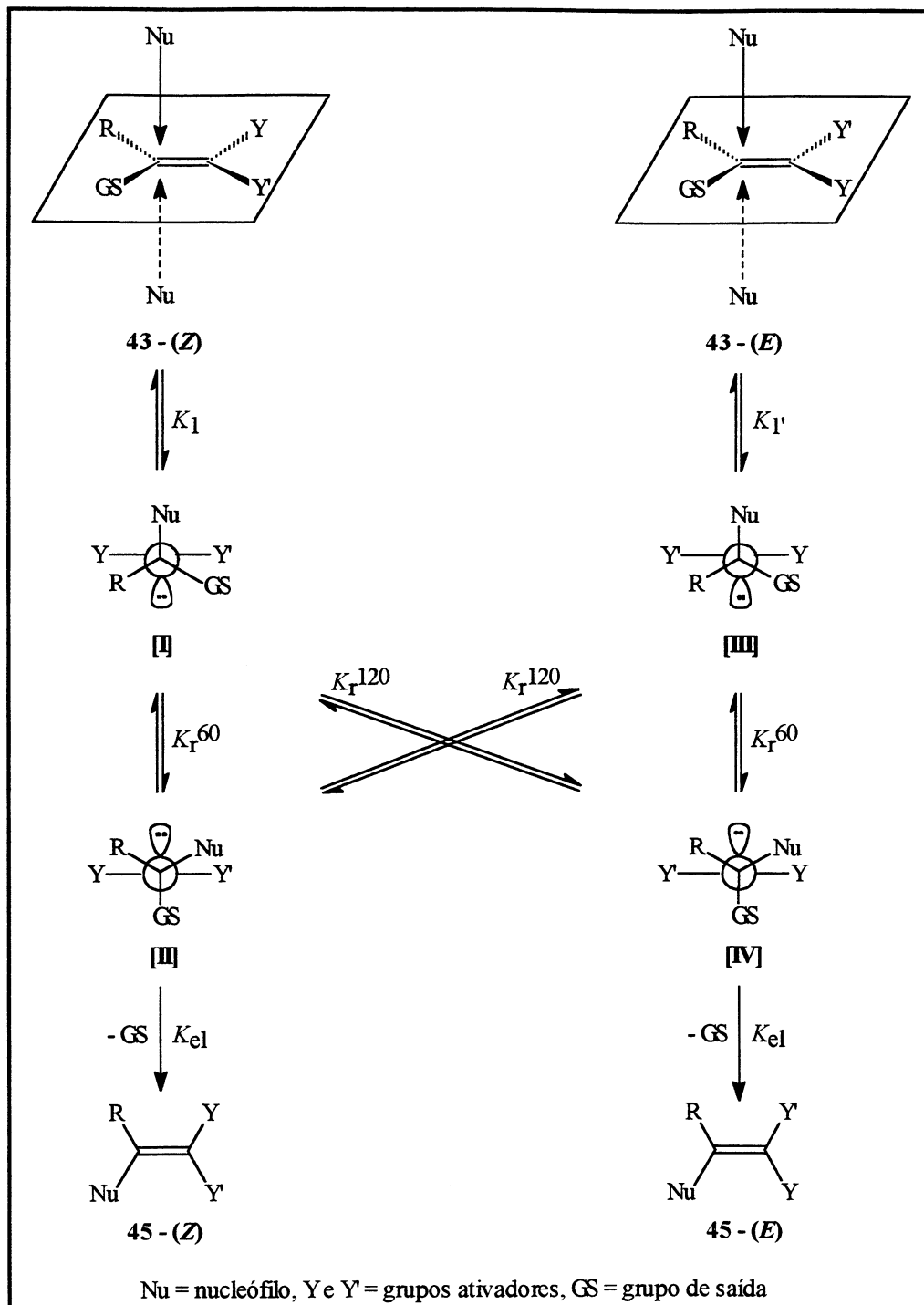


Figura 36: Mecanismo da reação de substituição vinílica

Sob a condição que $K_{rot} > K_{el}$, uma rotação no sentido horário de 60° gera o confôrmere **[I]**, o qual expulsa o nucleófilo formando o produto de configuração retida **45-(Z)**. Uma rotação anti-horária de 120° em **[I]** leva ao confôrmere **[IV]**, o qual expulsa o nucleófilo e conduz ao produto de configuração invertida **45-(E)**. Consequentemente, a estereoquímica desta

reação de adição-eliminação é determinada pela relativa magnitude dos termos K_{rot}^{60} , K_{rot}^{120} e K_{el} .

Assumindo tal mecanismo, a estereoconvergência observada (formação de ambos produtos *E* e *Z*) é facilmente explicada considerando um mecanismo de múltiplas etapas envolvendo um intermediário carbânion capaz de sofrer rotação interna. Ao contrário, em um mecanismo concertado operando em uma única etapa, é difícil visualizar a inversão presumindo um ataque nucleofílico perpendicular ao plano molecular.

Alguns parâmetros estruturais devem ser avaliados para o mecanismo de adição-eliminação: (a) a existência de interações repulsivas estéricas e/ou eletrostáticas; (b) nucleofugacidade do grupo de saída ($K_{\text{el}} > K_{\text{rot}}^{60} > K_{\text{rot}}^{120}$); (c) habilidade hiperconjugativa do grupo de saída com o par de elétrons carbaniônico; (d) deslocalização da carga negativa pelos grupos Y e Y'.

(a) Se existe alguma repulsão de natureza estérica e/ou eletrostática entre o nucleófilo e o grupo Y' em [III], o conformero [IV] será favorecido resultando no produto invertido **45-(E)** (Figura 36). As conformações menos impedidas estericamente deverão estar envolvidas no processo de rotação a fim de minimizar as interações eclipsantes. Por exemplo, a reação do (*Z*)-β-cloro-α-ciano-*p*-nitrocinamato **50** com o íon *p*-cresolato (*p*-MeC₆H₄O⁻) deu 68% de retenção e 32% de inversão enquanto que a reação do (*E*)-β-cloro-α-ciano-*p*-nitrocinamato **50** deu 60% de retenção e 40% de inversão^[79] (Figura 37). A maior percentagem de inversão para o **50-(E)** do que para o **50-(Z)** é explicada pela maior interação estérica (Cl, CO₂Me) sob rotação de 120° anti-horária de **50b** comparada com a rotação de 120° de **50a**, a qual encontra interações *p*-MeC₆H₄O, CO₂Me (Figura 37).

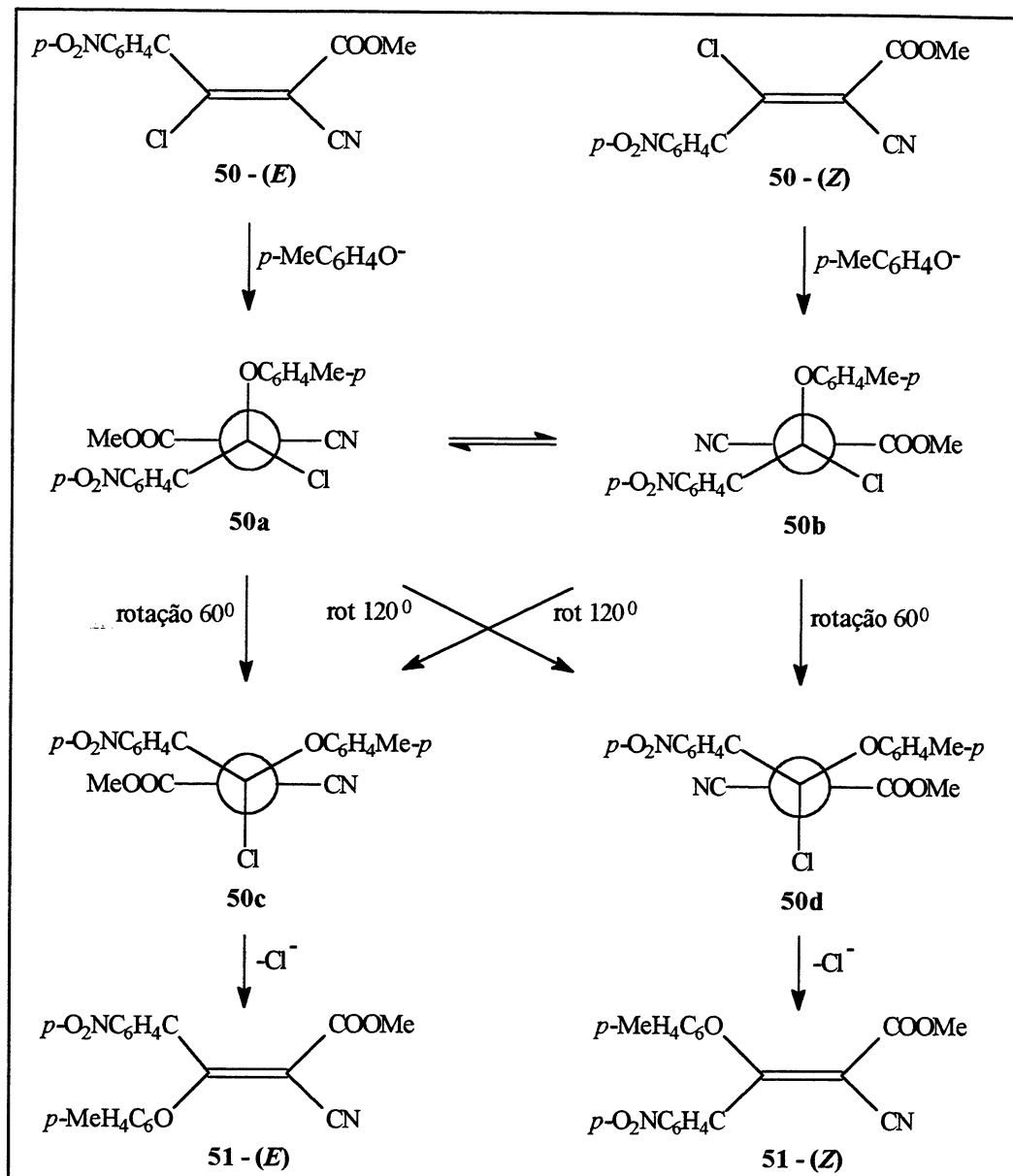


Figura 37: Estereoquímica da substituição dos isômeros **50-(E)** e **50-(Z)**

(b) *A priori*, tanto o processo de rotação (K_{rot}) quanto o de eliminação (K_{el}) podem ser determinantes da velocidade da reação. Entretanto, se K_{el} fosse determinante da velocidade, um equilíbrio entre os conformêros **[III]** e **[IV]** (Figura 36) deveria prevalecer antes da expulsão do grupo de saída. Então, a estereoquímica deveria mostrar estereoconvergência total, isto é, uma mistura de produtos *E/Z* de 1:1. Porém, nas reações de substituição nucleofílica vinílica bimolecular estudadas até agora ^[77, 75, 80, 79], a estereoquímica das reações procedem com predominante retenção de configuração, evidenciando que K_{rot} é determinante da velocidade na

formação de ambos produtos **45-(Z)** e **45-(E)**.

Em reações com bons nucleófilos, Cl, Br ou OSO_2R , o tempo de vida do carbânion é tão curto que a expulsão do nucleófilo é mais rápida do que outras reações do carbânion e um excesso de retenção é observado desde que $K_{\text{el}} > K_{\text{rot}}$. Reações com nucleófilos menos efetivos resulta em uma diminuição de produto retido uma vez que $K_{\text{el}} < K_{\text{rot}}$. Neste caso a extensão da estereocôncordância dependerá da competição entre K_{rot}^{60} e K_{rot}^{120} .

(c) A rotação de 60° , a qual dá o produto retido através da rota **43-(Z)** \Rightarrow **[I]** \Rightarrow **[III]** \Rightarrow **45-(Z)** (Figura 36), quase sempre é preferida sobre a rotação de 120° que resulta no produto de configuração invertida, rota **43-(Z)** \Rightarrow **[I]** \Rightarrow **[IV]** \Rightarrow **45-(E)** (Figura 36). A forte preferência pela rotação de 60° tem sido atribuída a uma estabilização hiperconjugativa^[81]. Esta hiperconjugação resulta da interação estabilizante do orbital ocupado 2p do C_α com o orbital σ^* da ligação C-GS, representado na Figura 38.

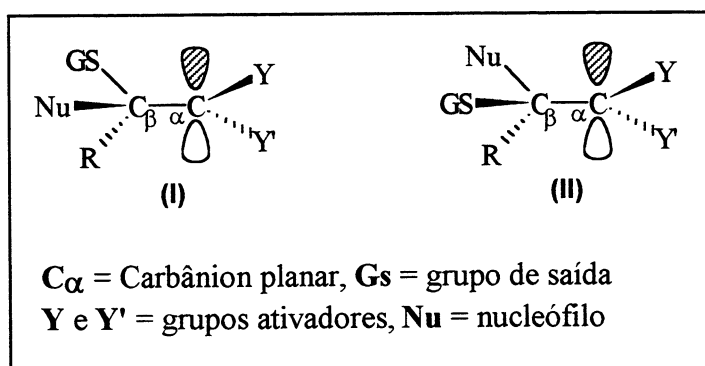


Figura 38: Estabilização hiperconjugativa do carbânion

A interação é máxima quando os orbitais estão *anti* periplanares, como em **(I)**, e zero quando perpendiculares, com em **(II)**. Pode-se dizer que na primeira situação existe uma assistência na saída do nucleófilo. Portanto, a preferência conformacional do carbânion depende da efetividade da sua estabilização pelos orbitais C-R, C-GS e C-Nu. A rotação de 60° será

preferida quando a interação $2p(C_\alpha)/C-GS$ for maior que as interações $2p(C_\alpha)/C-R$ e $2p(C_\alpha)/C-Nu$, resultando no produto de configuração retida seguindo a rota $43-(Z) \Rightarrow [I] \Rightarrow [II] \Rightarrow 45-(Z)$ (Figura 36) preferencialmente. Os cálculos de OM mostram que a barreira para a rotação interna decresce com o aumento da habilidade dos grupos Y e Y' em dispersar a carga negativa resultando na redução da estabilização hiperconjugativa entre $C_\alpha - \sigma^*(C-GS)$. Então, quanto maior a força em retirar elétrons dos grupos Y e Y' menor será a preferência pela rotação de 60° e, conseqüentemente, menor a percentagem de produto retido.

(d) A geometria de um carbânion (C_α na Figura 38) pode ser piramidal (como no caso das aminas) ou planar. Mas ela é essencialmente planar quando Y e Y' são fortes aceptores π , COOR, COR, CN, F e NO_2 por exemplo, onde o carbânion para ser estabilizado por ressonância impõe a planaridade. Acredita-se que a deslocalização da carga negativa seja o fator que mais influencia na estereoquímica das reações de substituição nucleofílica vinílica. A habilidade em deslocalizar a carga negativa dos grupos Y e Y' está diretamente relacionada com o tempo de vida do carbânion. Por isso, retenção de configuração é observada quando o carbânion é de curta vida, isto é, quando a olefina está moderadamente ativada. Com carbânions de longa vida, obtidos quando Y e Y' são fortemente retiradores de elétrons, a diferença na barreira rotacional para as rotações de 60° e 120° reduz, conduzindo a uma parcial ou até mesmo completa estereoconvergência.

Neste trabalho observamos o comportamento dos alcenos **39**, **40**, **41** e **42** frente a substituição por aminas do tipo 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazolas **8**, **9** e **10** (Figura 39). Estes alcenos estão bastante ativados para a substituição uma vez que possuem grupos retiradores de elétrons e grupos de saída relativamente bons. Estas reações seguem um mecanismo do tipo

adição-eliminação (Ad_N-E) e foi observado uma completa estereoconvergência na substituição do alceno **40** pela 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzaxazola **8**. Os alcenos **39** e **41** não possuem isômeros *E* e *Z*, portanto, os produtos resultantes das suas substituições pelas benzazolas apresentam somente uma configuração em relação a ligação dupla. O alceno **42** também não possui isômeros *E* e *Z* mas o produto a partir da sua substituição pode apresentar as configurações *E* e *Z*. Os resultados obtidos encontram-se nas seções 4.3 e 4.5.

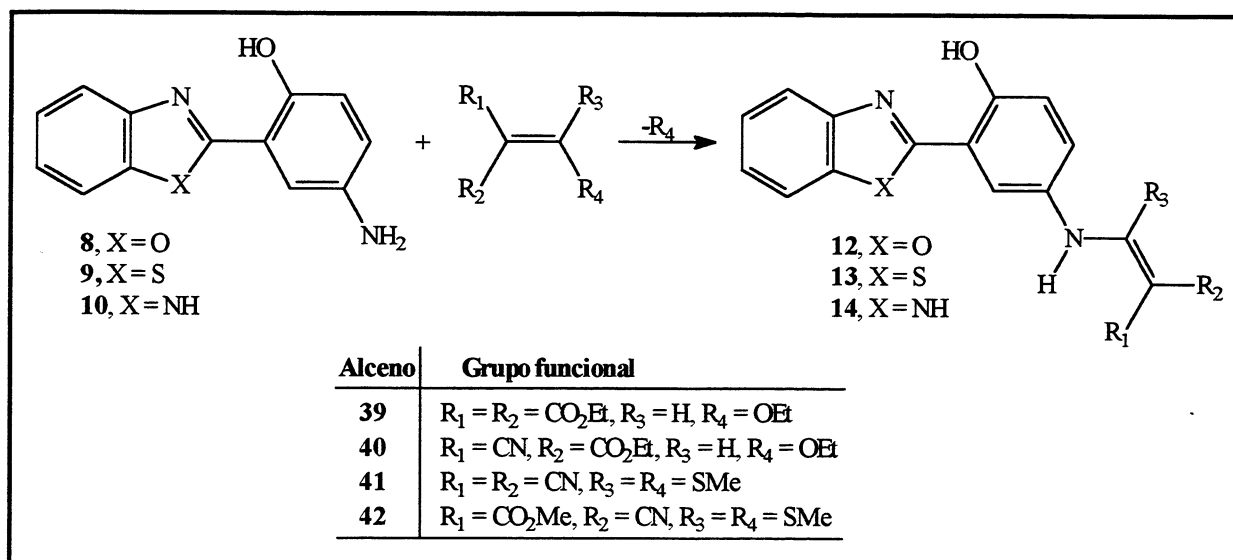


Figura 39: Deslocamento nucleofílico pelas 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazolas

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A metodologia sintética utilizada para a obtenção dos heterociclos 2-[5'-(*N*-vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazolas **12**, **13** e **14** está representada na Figura 40. A partir do esquema da Figura 40 esta seção apresenta-se da seguinte forma:

4.1- obtenção dos heterociclos 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazolas

4.2- obtenção dos alenos funcionalizados

4.3- obtenção das 2-[5'-(*N*-vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazolas através da reação de substituição nucleofílica entre os heterociclos 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazóis e os alenos sintetizados na seção 4.2.

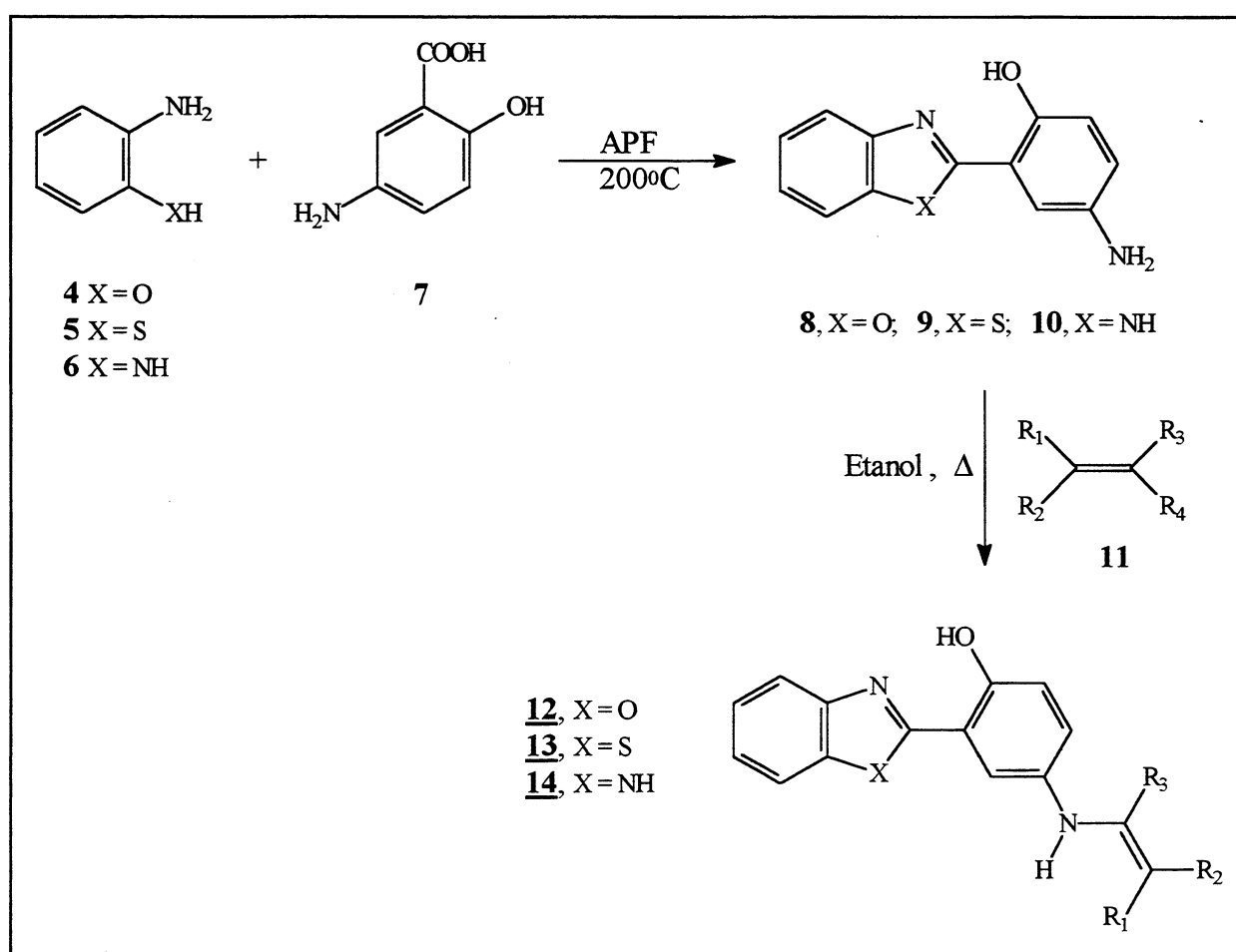


Figura 40: Esquema da rota sintética

4.1 Obtenção dos heterociclos 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazóis

A síntese dos heterociclos 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazóis **8**, **9** e **10** pode ser dividida em duas etapas:

4.1.1- Obtenção do ácido 5-amino-2-hidroxibenzóico (**7**)

4.1.2- Condensação entre o ácido 5-amino-2-hidroxibenzóico e anilinas *orto*-substituídas

4.1.1 Síntese do ácido 5-amino-2-hidroxibenzóico

O ácido 5-amino-2-hidroxibenzóico (**7**) foi obtido a partir do ácido salicílico de acordo com procedimento descrito na literatura ^[82]. O mecanismo da reação envolve a formação de um azo-composto formado pelo ataque eletrofilico da anilina diazotada sobre o sal do ácido salicílico. A reação de copulação é bastante lenta (6 horas) e durante este período deve-se manter a temperatura sempre abaixo de 5°C. O azo-composto posteriormente foi reduzido por ditionito de sódio em meio básico gerando o ácido 5-amino-2-hidroxibenzóico **7**.

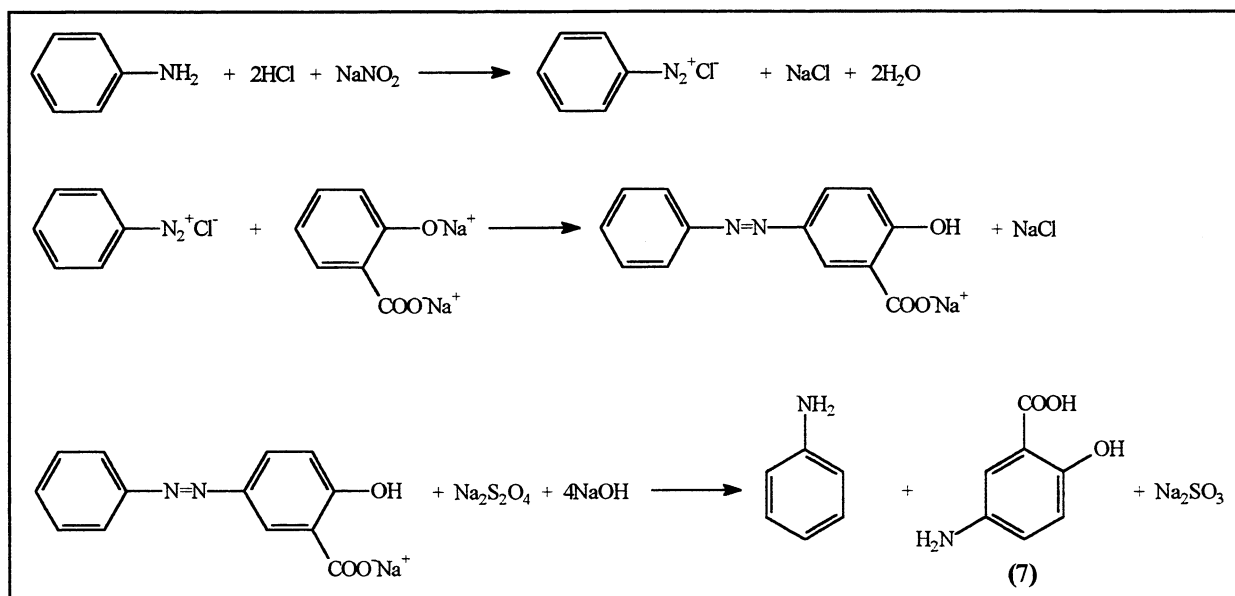


Figura 41: Síntese do ácido 5-amino-2-hidroxibenzóico

A anilina foi removida por destilação ou, alternativamente, extraída com éter de petróleo. Após a remoção da anilina, o ácido 5-amino-2-hidroxibenzóico foi precipitado na forma de um sólido cinza adicionando-se ácido clorídrico concentrado. Os rendimentos para esta reação foram bastante baixos (~20%). Verificou-se que o rendimento aumenta quando adiciona-se o HCl somente até a solução ficar levemente turva e deixando-se em repouso durante uma noite. O produto foi utilizado posteriormente sem purificação.

4.1.2 Síntese das 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazolas

Na seção 3.2 foram descritos vários métodos de obtenção de benzazóis monossustituídos na posição 2. O método escolhido neste trabalho foi a condensação com o ácido polifosfórico ^[57] por apresentar melhores rendimentos e uma sistemática relativamente simples.

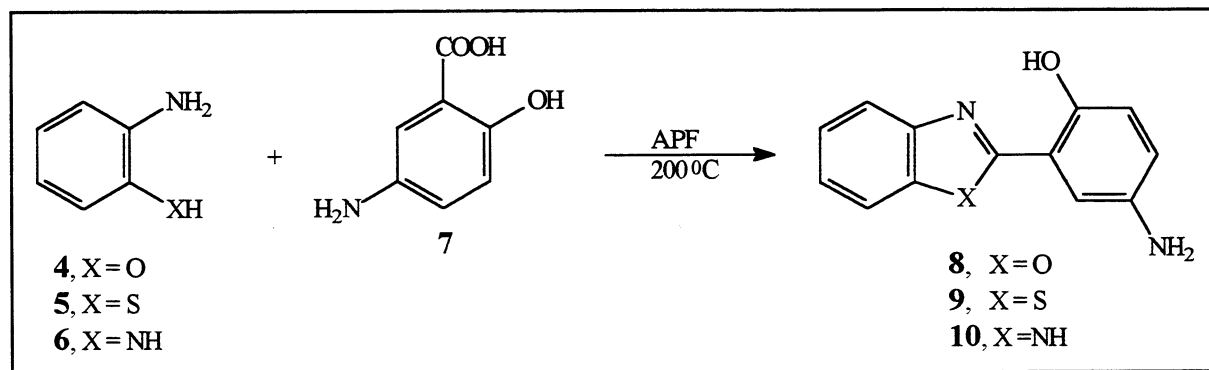


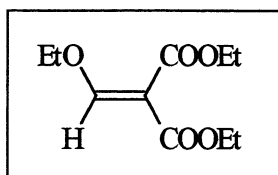
Figura 42: Condensação bimolecular em ácido polifosfórico (APF)

O ácido polifosfórico foi sempre preparado momentos antes de sua utilização por ser altamente higroscópico. Ele foi obtido através da reação do ácido fosfórico com pentóxido de fósforo na temperatura de 90°C. O ácido 5-amino-2-hidroxibenzóico foi pesado e depositado em um erlenmeyer de boca esmerilhada contendo o ácido polifosfórico e o sistema foi levemente

aquecido ($\sim 50^{\circ}\text{C}$) até a solubilização completa. O erlenmeyer foi fechado com um trap secante contendo gesso ou cloreto de cálcio a fim de isolar o sistema da umidade do ar. Em seguida, adicionou-se rapidamente a anilina (*orto*-aminofenol, *orto*-aminotiofenol ou a fenilendiamina), e manteve-se o sistema em aquecimento durante quatro horas a 200°C . Após 4 horas de reação, espera-se que a solução esfrie para então ser vertida em água destilada a fim de hidrolisar o ácido polifosfórico. As benzazolas obtidas **8**, **9** e **10** foram purificadas em coluna de sílica-gel com clorofórmio como eluente. Após a purificação por coluna, a 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazola **8** foi recristalizada em acetona obtendo-se um sólido castanho e fluorescente laranja. A 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazola **9** também foi recristalizada em acetona obtendo-se um sólido amarelo fluorescente laranja. A 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzimidazola **10** não foi recristalizada e apresenta fluorescência amarela.

4.2 Síntese dos alcenos funcionalizados

4.2.1 β -etoximetileno malonato de dietila (39)



A síntese do β -etoximetileno malonato de dietila **39** foi publicada pela primeira vez em 1893^[83] e consiste de uma condensação de Claisen entre o *orto*-formiato de etila **55** e o malonato de dietila **54**. A condensação de Claisen clássica envolve a formação de um intermediário carbânion derivado do éster o qual adiciona-se ao carbono carbonílico de outra molécula de éster resultando num β -cetoéster. Na condensação entre o *orto*-formiato de etila **55** e o malonato de

dietila **54** o éster carbânion adiciona-se ao carbono do éter com a posterior expulsão do OEt^- dando origem a um etileno trissubstituído.

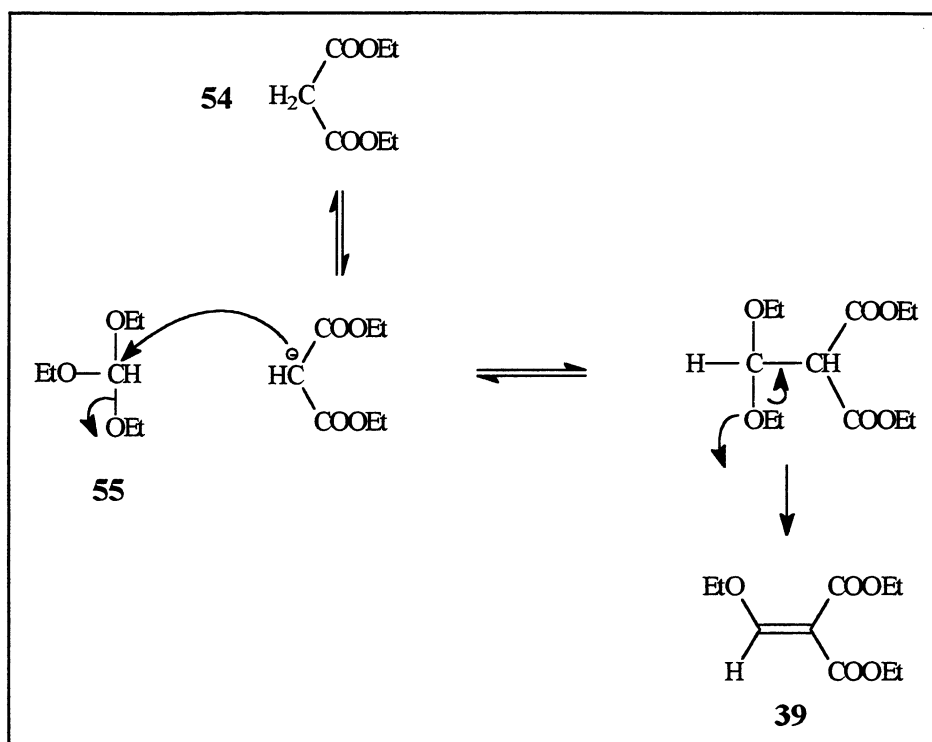


Figura 43: Condensação entre o *orto*-formiato de etila e o malonato de dietila

Fuson e col. obtiveram melhores rendimentos (50-60%) fazendo uma pequena modificação na técnica original de condensação ^[84]. A nova técnica também consiste de uma reação de condensação entre o *orto*-formiato de etila **55** e o malonato de dietila **54** porém, na presença de anidrido acético e cloreto de zinco.

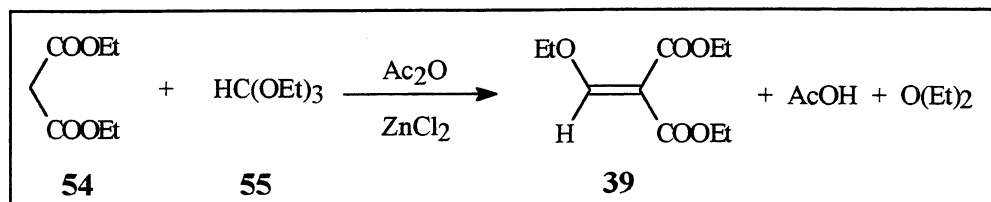
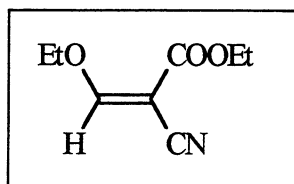


Figura 44: Reação de obtenção do β-etoximetileno malonato de dietila (**39**)

4.2.2 β -etoximetileno cianoacetato de etila (40)

O β -etoximetileno cianoacetato de etila **40** foi preparado pelo método de Fuson, de maneira similar ao β -etoximetileno malonato de dietila **39**, utilizando-se para isso a condensação entre *orto*-formiato de etila **55** e cianoacetato de etila **56** na presença de anidrido acético e cloreto de zinco.

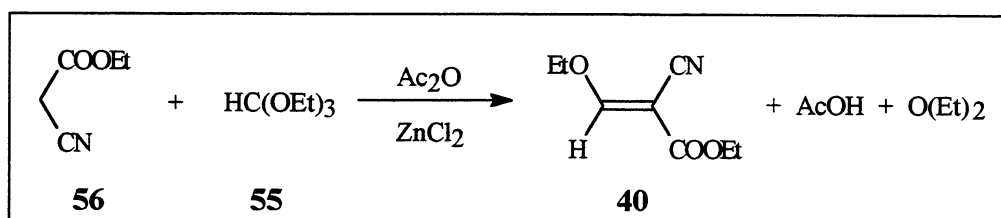
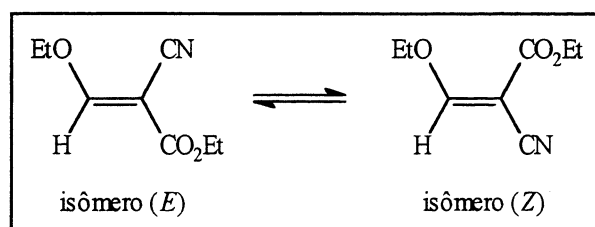


Figura 45: Reação de obtenção do β -etoximetileno cianoacetato de etila (**40**)

4.2.3 Isomerização do β -etoximetileno cianoacetato de etila

A reação de obtenção do alceno β -etoximetileno cianoacetato de etila fornece somente um isômero para o qual o sinal do hidrogênio vinílico no espectro de $^1\text{H-RMN}$ aparece em δ 8,00 ppm. Após muito tempo de exposição à luz e ao calor, β -etoximetileno cianoacetato de etila isomeriza-se. Ele é obtido na forma de um sólido amarelo com ponto de fusão extremamente baixo (51-53 $^{\circ}$) e ao isomerizar ele transforma-se num líquido amarelo. O espectro de $^1\text{H-RMN}$

deste líquido (Figura 47) mostra a presença de três compostos. Para identificar as posições dos hidrogênios vinílicos dos isômeros *E* e *Z*, utilizou-se a fórmula de Pascual^[88]. A fórmula de Pascual considera que os incrementos no deslocamento químico δ devido aos substituintes R, R' e R'' (em um alceno do tipo RCH=CR'R'') são aditivos, e, além disso, dependem da posição destes grupos em relação ao hidrogênio em questão (*cis*, *trans* ou *geminal* ao hidrogênio vinílico). Tomando por base a Figura 46, $\delta_{C=CH} = 5,25 + Z_{gem} + Z_{cis} + Z_{trans}$, onde Z_{gem} , Z_{cis} e Z_{trans} são parâmetros característicos dos substituintes R_{gem} , R_{cis} e R_{trans} .

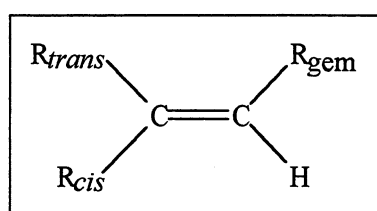


Figura 46: Alceno do tipo RCH=CR'R''

Utilizando a fórmula de Pascual (a Tabela 1 fornece os valores para os incrementos de δ) para o β -etoximetileno cianoacetato de etila **40**, o isômero *E* apresentou o maior deslocamento químico em δ 8,20 ppm, e o isômero *Z* um deslocamento de δ 7,77 ppm.

Tabela 1: Parâmetros para o cálculo do deslocamento químico do alceno **40**

Substituinte R	Z para R (ppm)		
	Z_{gem}	Z_{cis}	Z_{trans}
—C \equiv N	0,27	0,75	0,55
—CO ₂ R isolado	0,80	1,18	0,55
—OR, R alifático	1,22	-1,07	-1,21

A Figura 47 mostra o espectro de ¹H-RMN da mistura líquida onde pode-se ver à δ 7,83 ppm o hidrogênio vinílico do isômero *Z*, em δ 7,99 ppm o hidrogênio vinílico do isômero *E*. O sinal em 8,24 ppm não foi elucidado mas acredita-se que seja referente a um produto de

decomposição. Na região entre 4,11 – 4,31 ppm e 1,21 – 1,38 ppm aparecem os hidrogênios correspondentes aos grupos $-\text{CH}_2$ e $-\text{CH}_3$ respectivamente.

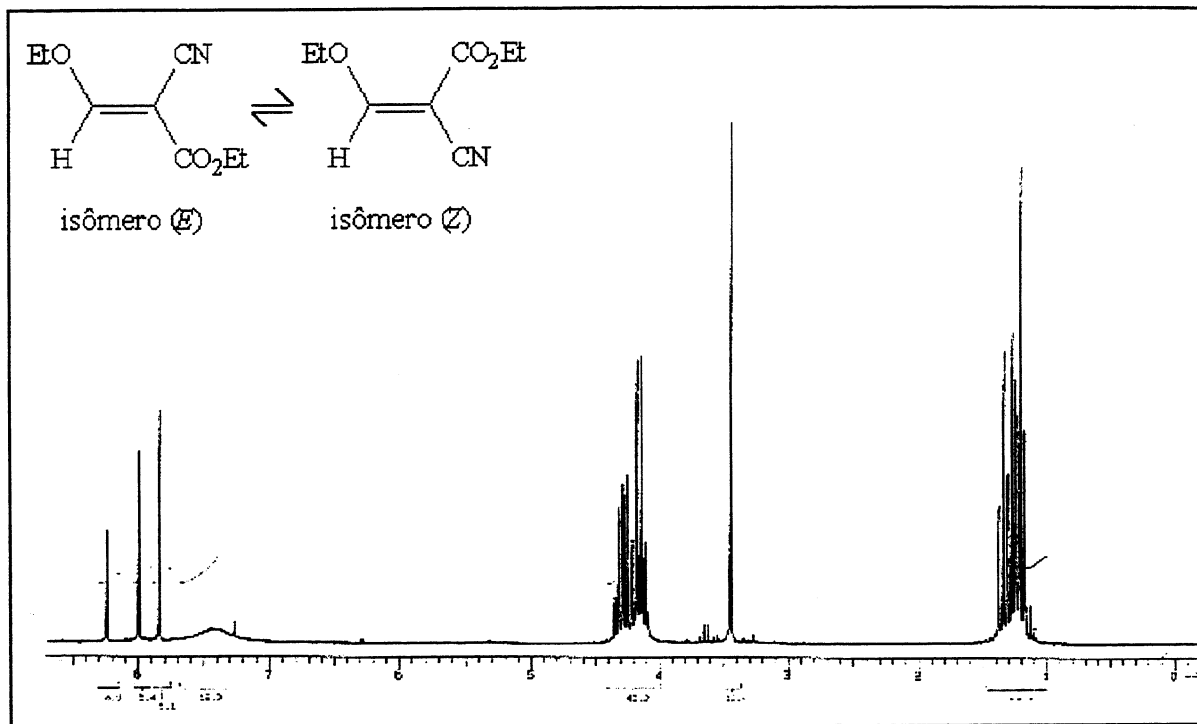


Figura 47: Espectro de ^1H -RMN da mistura líquida

A tentativa de separar os isômeros por métodos convencionais foi infrutífera. Tentou-se a destilação, coluna em sílica gel e a recristalização. Após vários testes para encontrar um solvente capaz de separar os isômeros, conseguiu-se somente eliminar o produto de decomposição (sinal visto em 8,24 ppm) a partir da recristalização da mistura em acetato de etila. O espectro de ^1H -RMN após a recristalização mostra o desaparecimento do sinal à δ 8,24 ppm e a permanência dos sinais correspondentes aos isômeros em δ 8,00 e δ 7,86 ppm (Figura 48).

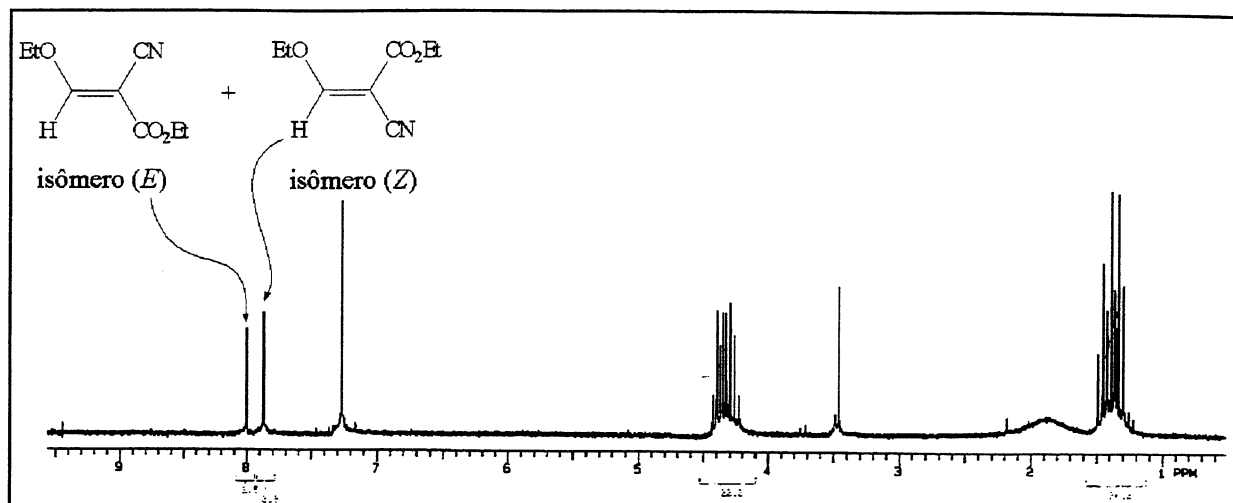
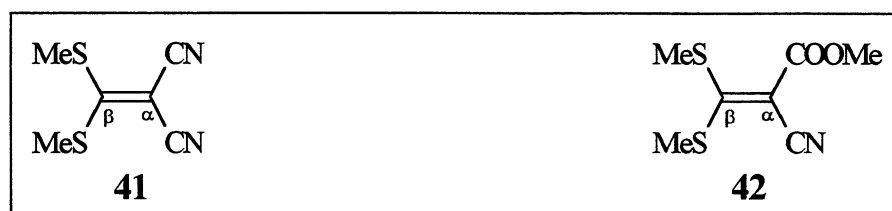


Figura 48: Espectro de ^1H -RMN da mistura líquida após a recristalização

O estudo feito sobre a isomerização do β -etoximetileno cianoacetato de etila foi simplesmente uma curiosidade e ele foi preparado novamente através do método descrito na seção 4.2.2.

4.2.4 β,β -bis-metiltiometileno malonitrila e β,β -bis-metiltiometileno cianoacetato de etila



Ditioacetais de cetena **41** e **42** contendo um ou dois grupos retiradores de elétrons no C_α constituem uma classe de compostos conhecidos como etilenos polarizáveis ^[85]. Os grupos alquiltio na posição β estão ativados pela presença dos grupos retiradores de elétrons na posição α e podem ser deslocados sequencialmente por carbonos, nitrogênios e oxigênios nucleófilos, criando uma variedade de aplicações em muitas transformações sintéticas ^[86]. Eles são facilmente preparados partindo-se do correspondente composto de metileno ativo **57** com dissulfeto de carbono na presença de uma base apropriada (Figura 49). Várias bases tal como alcóxido, hidreto

de sódio, lítio diisopropilamida e *n*-butillítio são usadas ^[87]. O carbânion gerado pelo tratamento com essa base reage com o dissulfeto de carbono para dar os ditioácidos **58**, os quais são convertidos para ditiocetais de cetena **41** e **42** por tratamento com excesso de reagente de alquilação.

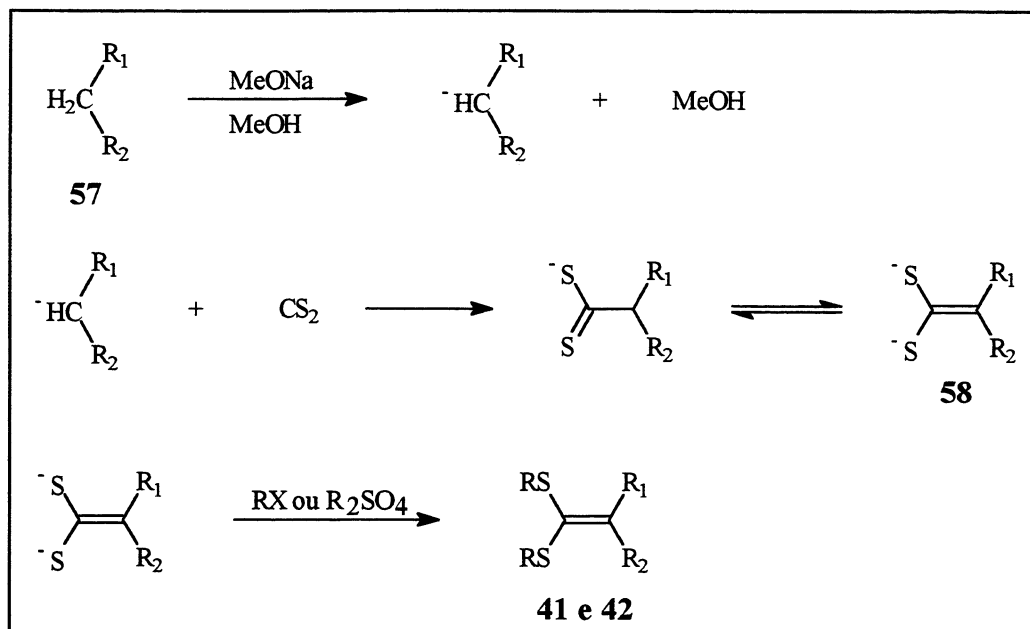


Figura 49: Mecanismo da reação de obtenção de ditiocetais de cetena

Como reagente de partida utilizou-se a malonitrila **57a** que reage com dissulfeto de carbono em meio de metóxido de sódio e metanol obtendo-se um diânion intermediário que, em contato com iodeto de metila em excesso, forneceu o composto β,β -bis-metiltiometileno malonitrila **41**. O mesmo procedimento é utilizado partindo do cianoacetato de metila **57b** e dissulfeto de carbono para obter-se o β,β -bis-metiltiometileno cianoacetato de metila **42**.

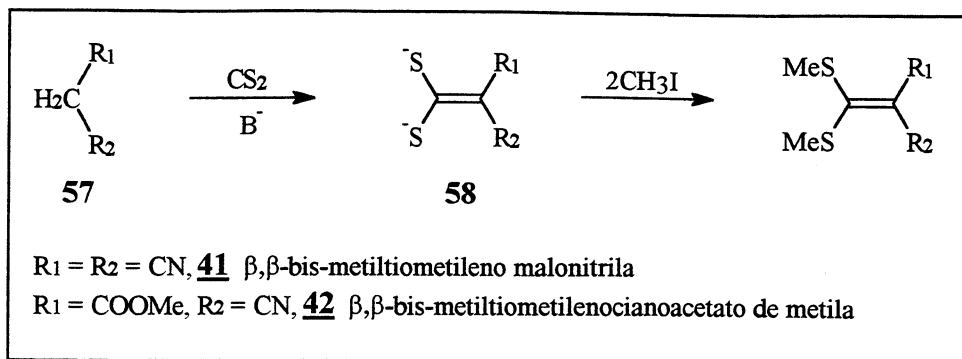


Figura 50: Obtenção dos ditiocetais de cetena **41** e **42**

4.2.5 Rotação Interna em Olefinas

A restrição da rotação em torno de uma ligação dupla representa uma medida direta da força da ligação π e é uma consequência da alta energia de ativação (25-65 kcal/mol) para a isomerização térmica (a temperatura ambiente) em olefinas ^[88]. Esta restrição contrasta com a rotação relativamente livre à temperatura ambiente em torno de ligações simples, o que está associado com baixas energias de ativação, numa faixa entre 1 kcal/mol estendendo-se por volta de 20 kcal/mol ^[89]. Entretanto, assim como existem casos em que o processo rotacional sobre uma ligação simples apresenta uma barreira de energia mais alta do que o normal (excedendo 20 kcal/mol), existem casos de rotação sobre uma ligação dupla com valores mais baixos do que 13 kcal/mol (em enaminas conjugadas, por exemplo) ^[89]. Basicamente, há duas maneiras de diminuir a barreira rotacional em alcenos: aumentando a energia do estado fundamental ou baixando a energia do estado de transição para a rotação interna ou até por uma combinação dos dois. Compostos como **(39)**, **(40)**, **(41)** e **(42)** representam uma classe de alcenos denominados alcenos doador-aceptor ou capto-dativo nos quais existe uma deslocalização extensiva dos elétrons π e, consequentemente, a barreira para rotação interna é baixa. Pode-se considerar que a ligação central C=C tem um considerável caráter de ligação simples e que a barreira é, portanto, baixa. Uma outra forma de explicar a baixa barreira de energia rotacional é através das formas canônicas

dos compostos (39), (40), (41) e (42) (Figura 51), que representam as estruturas no estado de transição. As estruturas 39a, 40a, 41a, 42a e 42b implicam em um alto grau de estabilização do estado de transição *zwitterionic* com um concomitante abaixamento da energia de ativação para a rotação. Etilenos que possuem grupos doadores e aceptores tornam a distância C=C consideravelmente maior (1,39-1,38 Å) do que no etileno (1,34 Å) e encurtam o comprimento da ligação C-átomo doador e C-átomo aceptor. Por exemplo, o comprimento da ligação C_α-C=O é de 1,44 Å enquanto que na maioria dos ésteres é de 1,48 Å. O comprimento da ligação C_β-S é 1,73 Å, a qual é mais curta do que o valor normal de 1,75 Å para uma ligação C(sp²)-S. O comprimento de uma ligação normal C-N é de 1,47 Å e chega à 1,42 Å em alcenos do tipo (40), (41) e (42) [79, 88].

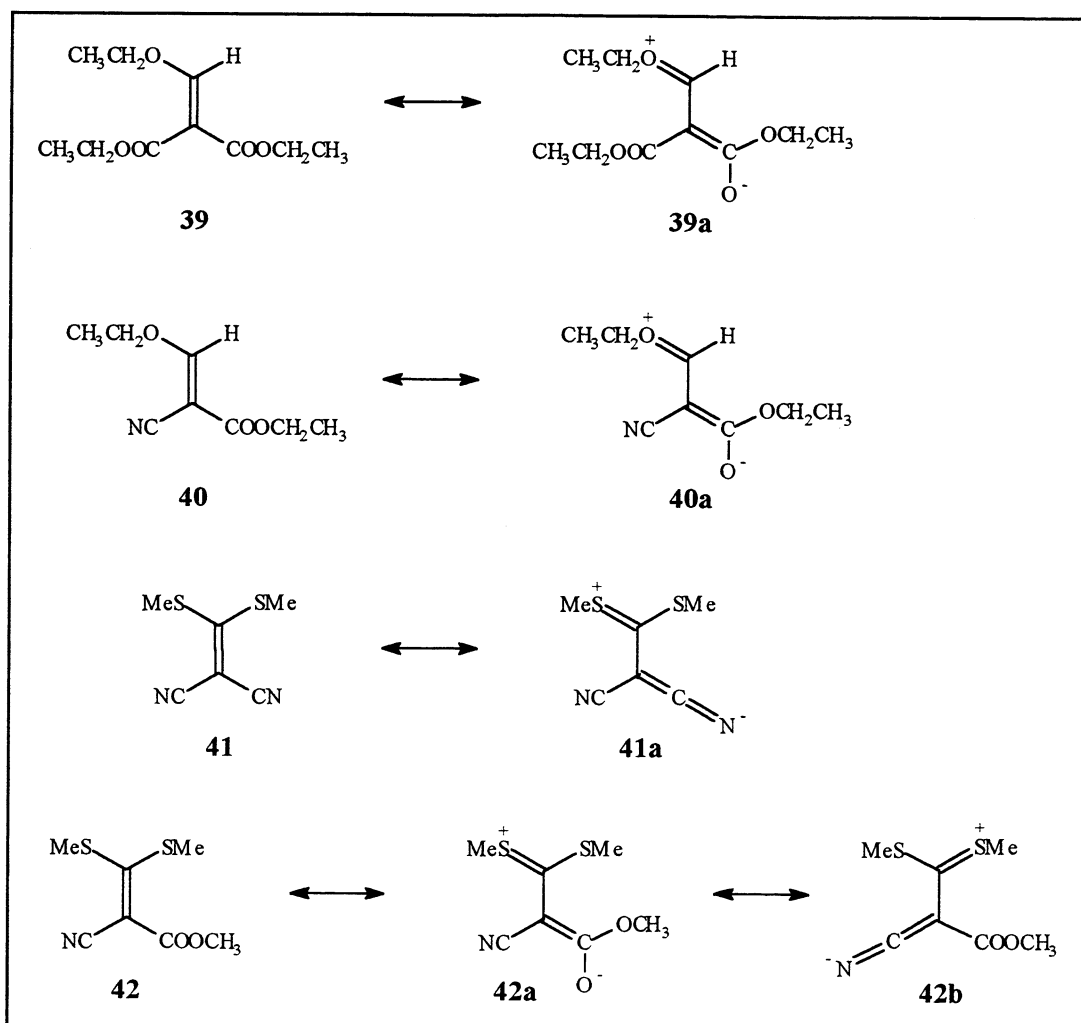


Figura 51: Formas canônicas dos compostos 39, 40, 41 e 42

Como conseqüência das contribuições das estruturas canônicas, os alcenos capto-dativo têm diminuídas suas barreiras para a rotação em torno da ligação $C_{\alpha}-C_{\beta}$. Por exemplo, a energia livre de ativação para a rotação do alceno **42** à 25 °C é de 24.6 kcalmol⁻¹, e do alceno **39** está em torno de 27,7 kcalmol⁻¹ [79, 88]. O processo rotacional sobre uma ligação C=C pode ser experimentalmente observado através do espectro de ¹H-RMN. Para o composto (**39**) a Figura 52 mostra em 7,7 ppm o hidrogênio olefinico, em 4,3 – 4,4 ppm e 1,3 – 1,5 ppm os hidrogênios –CH₂ e –CH₃ respectivamente. A integração dos sinais corresponde à 1:6:9, mostrando então 6 hidrogênios –CH₂ sendo dois pertencentes ao grupo etóxi e quatro aos dois grupos carboetóxi, o mesmo é válido para os sinais do grupo –CH₃.

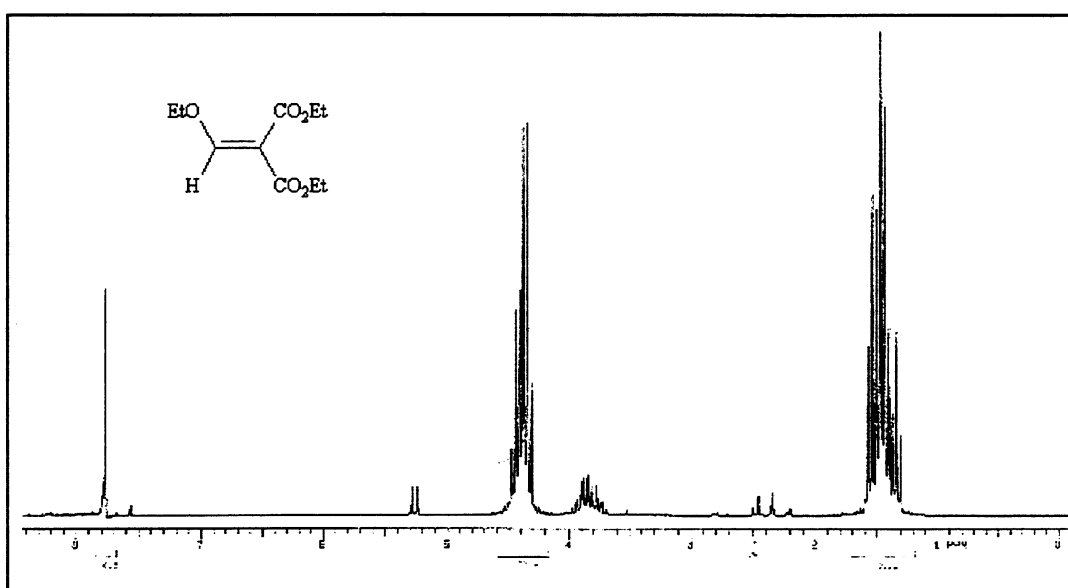


Figura 52: Espectro de ¹H-RMN do alceno **39**

4.3 Obtenção dos heterociclos 2-[5'-(*N*-vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazóis

Para a síntese dos heterociclos 2-[5'-(*N*-vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazóis **12**, **13** e **14**, utilizou-se como nucleófilo os derivados 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazóis **8**, **9** e **10** os quais reagiram com os alcenos **39**, **40**, **41** e **42** (Figura 53).

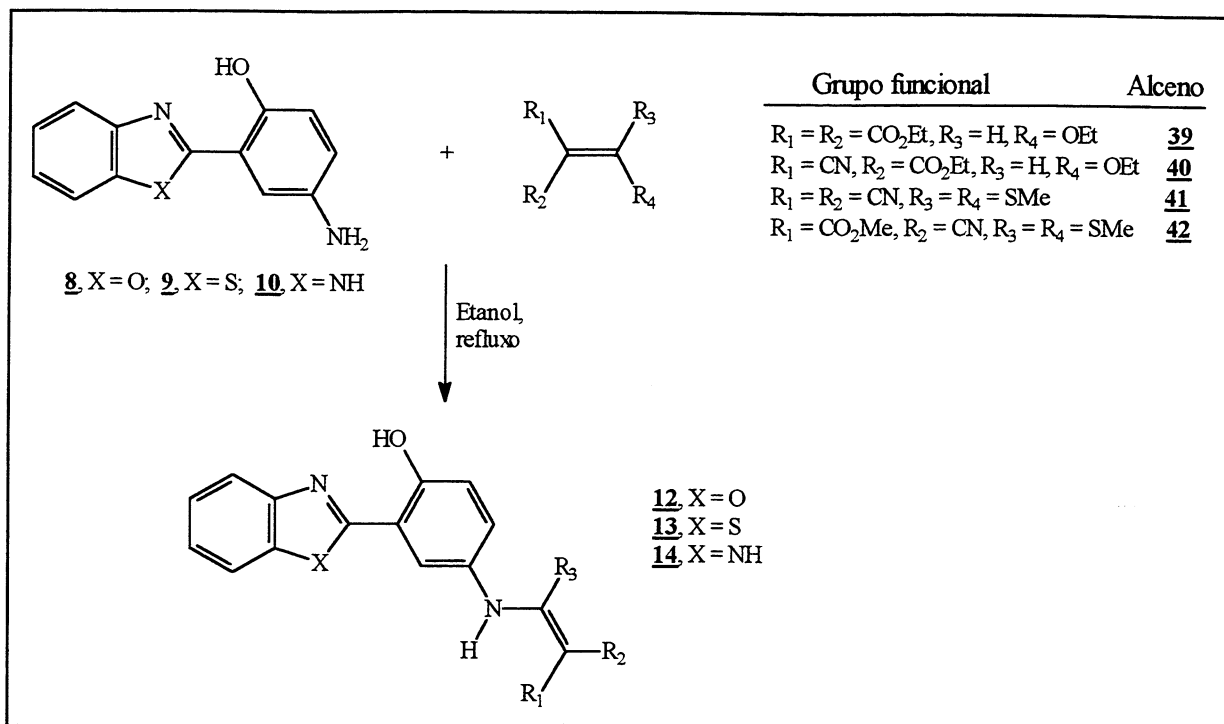


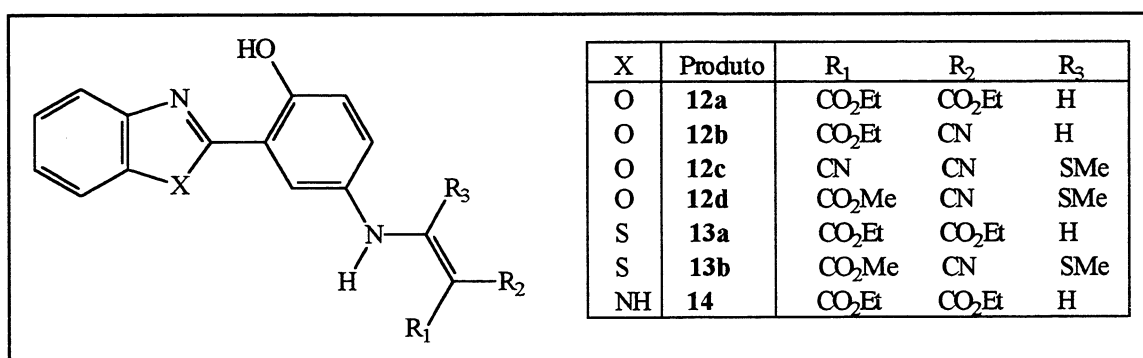
Figura 53: Obtenção dos heterociclos 2-[5'-(*N*-vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazóis

Todas as reações foram feitas em etanol como solvente e temperatura de refluxo. Primeiramente a 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazola pesada foi colocada em um balão monotubulado que continha etanol e a mistura foi aquecida até parcial solubilização. Em seguida adicionou-se o alceno no meio reacional sem que a benzazola estivesse totalmente dissolvida. As reações dos alcenos β,β -bis-metilmetileno malonitrila e β,β -bis-metilmetileno cianoacetato de etila foram realizadas na capela devido a liberação de derivados com enxofre. As reações foram acompanhadas por CCD em intervalos de tempo de 15 minutos. As placas cromatográficas foram reveladas em uma câmara com luz ultravioleta. Para verificar a presença de produtos que não mostram fluorescência a revelação das placas foi feita também em uma câmara contendo iodo ou através da pulverização com uma solução de permanganato. Depois de resfriada a mistura foi filtrada em trompa d'água e o sólido resultante foi seco em estufa a 60°C. Os subprodutos que foram detectados através da revelação da CCD não foram isolados em quantidades suficientes para uma análise. A purificação dos produtos **12a-d**, **13a-b** foi feita em coluna de sílica-gel e

clorofórmio como eluente. O produto **14** também foi purificado em coluna porém com uma mistura de metanol/acetona (1:10 p/v) como eluente. A Tabela 2 mostra os rendimentos obtidos. Esses rendimentos foram calculados sobre o bruto dos produtos de reação.

Tabela 2 : Rendimentos obtidos para os produtos 12a-d, 13a-b e 14

<i>Benzazola</i>	<i>X</i>	<i>Produto</i>	<i>Rend.</i>	<i>Tempo de reação</i>
8	O	12a , R ₁ = R ₂ = CO ₂ Et, R ₃ = H	85%	2h
8	O	12b , R ₁ = CO ₂ Et, R ₂ = CN, R ₃ = H	40%	2h
8	O	12c , R ₁ = R ₂ = CN, R ₃ = SMe	54%	7h
8	O	12d , R ₁ = CO ₂ Me, R ₂ = CN, R ₃ = SMe	61%	8h
9	S	13a , R ₁ = R ₂ = CO ₂ Et, R ₃ = H	72%	2h
9	S	13b , R ₁ = CO ₂ Me, R ₂ = CN, R ₃ = SMe	63%	3h
10	NH	14 , R ₁ = R ₂ = CO ₂ Et, R ₃ = H	61%	4h e 30 min

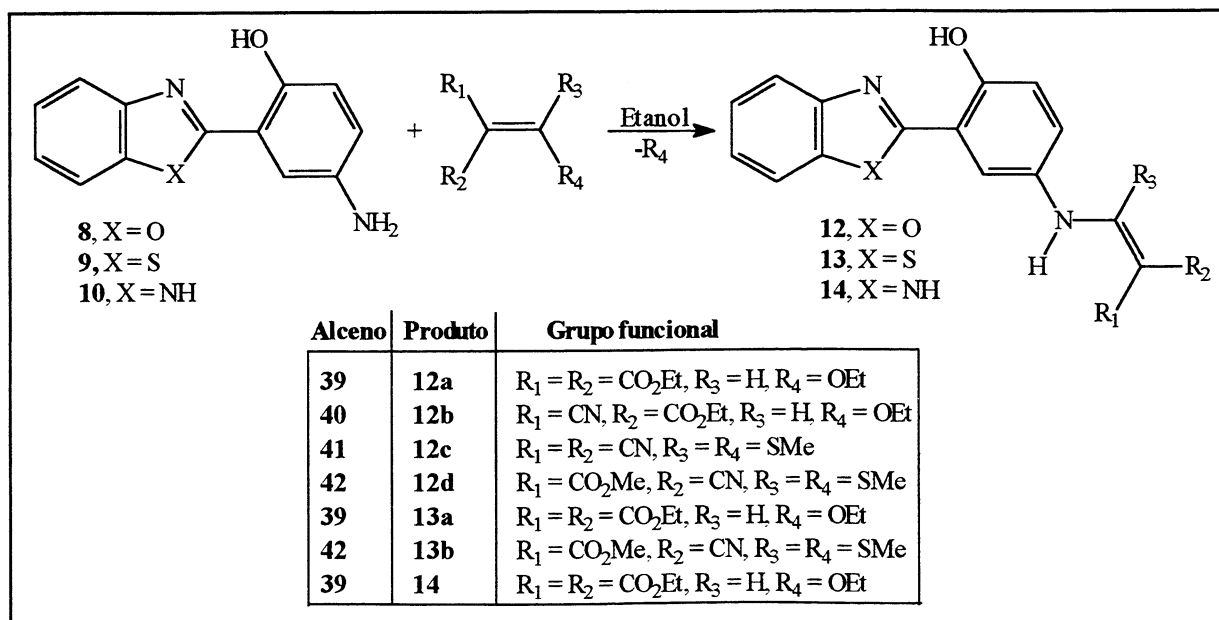


O tempo de reação para a 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazola **8** e para a 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazola **9** com o β-etoximetileno cianoacetato de etila **39** para dar os produtos **12a** e **13a** foi o mesmo, indicando uma similaridade no comportamento como nucleófilos sobre este alceno. A reação da 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzimidazola **4** com o mesmo alceno **39** para dar o produto **14** levou um tempo maior e um rendimento menor. Um comportamento muito diferente observou-se nas reações de substituição da 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazola **8** com os alcenos **39** e **40** quando comparados com os alcenos **41** e **42**.

Dois fatores podem estar operando neste caso. Primeiro, um fator estérico provocado pelos grupos SMe volumosos que dificultam a aproximação do nucleófilo que também é volumoso. Segundo, o carbono β (que sofrerá o ataque nucleofílico) em **41** e **42** é menos eletrofílico do que em **39** ou **40** devido a menor eletronegatividade do átomo de enxofre. Um comportamento semelhante ocorreu na reação da 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazola **9** com os alcenos **39** e **42**, ou seja, a reação com o alceno **42** foi mais lenta do que com o alceno **39**. Por outro lado, a reação de **9** com o alceno **42** foi muito mais rápida do que a reação de **8** com o mesmo alceno. Supõem-se então que a diferença em eletronegatividade entre enxofre e oxigênio pode estar operando neste caso. De fato, sabe-se que heterociclos tiazólicos são bases mais fortes do que os oxazólicos (pK_a tiazol=2.5 e pK_a oxazol=0.8).

4.3.1 Mecanismo da reação de substituição por aminas

Os alcenos **39**, **40**, **42** e **43** sofrem reação de substituição nucleofílica tendo as benzazolas **8**, **9** e **10** como agente nucleofílico em etanol como solvente, através do mecanismo de adição-eliminação (Ad_N-E), para dar os produtos **12a-d**, **13a-b** e **14**.



Dos quatro alcenos utilizados, somente o **40** e o **42** podem conduzir a produtos com as configurações *E* e *Z*. Os espectros de ^1H -RMN dos produtos **12d** e **13b** mostram a presença de um único composto.

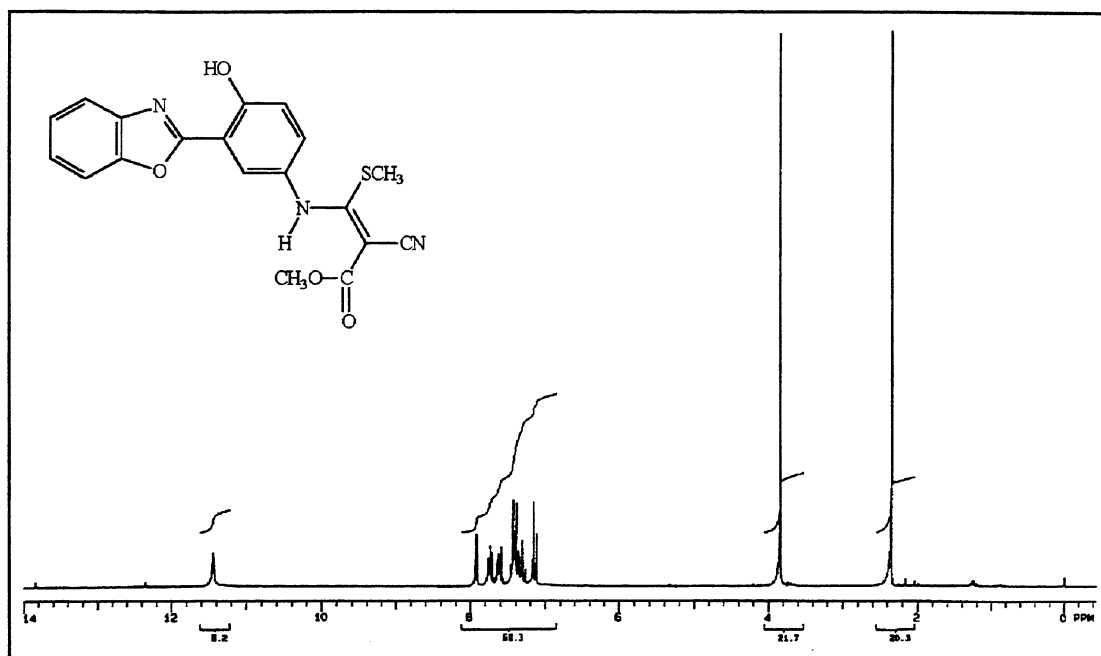


Figura 54: Espectro de ^1H -RMN do composto **12d**

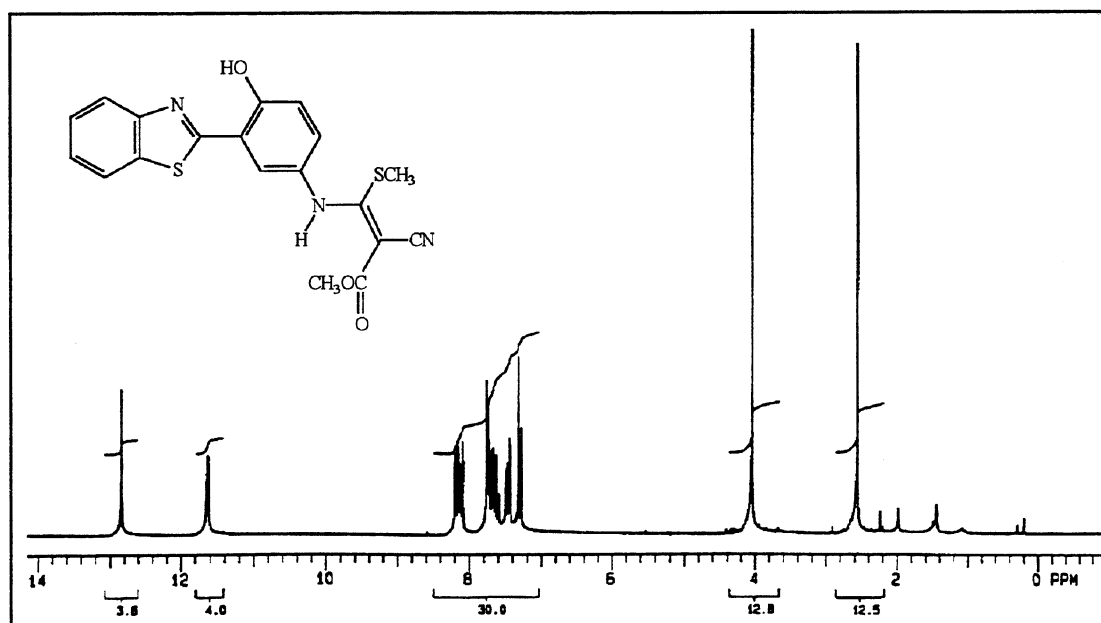


Figura 55: Espectro de ^1H -RMN do composto **13b**

Para o alceno **42**, seguindo o mecanismo Ad_N-E , o ataque do nucleófilo pelo plano perpendicular ao plano da dupla ligação leva a formação do carbânion **42a** (Figura 56). O carbânion **42a** pode sofrer uma rotação de 60° gerando o confômero **42c** e uma rotação de 120° levando ao confômero **42b**. A eliminação do nucleófilo (SMe) a partir do confômero **42c** leva ao produto de configuração *E* e a eliminação do SMe pelo confômero **42b** leva ao produto *Z*. Uma rotação de 120° em **42a** está aparentemente bastante impedida por causa dos grupos SMe volumosos e também devido a interação estérica entre o grupo SMe e o grupo COOMe eclipsados. Já o confômero **42c** está menos impedido estericamente porque encontramos uma interação eclipsante entre o grupo SMe e o grupo CN linear. Portanto, este deve ser o confômero mais estável e, conseqüentemente, aquele que vai aos produtos **12d-(E)** quando o nucleófilo for a 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazola **8** e **13b-(E)** quando o nucleófilo for a 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazola **9**.

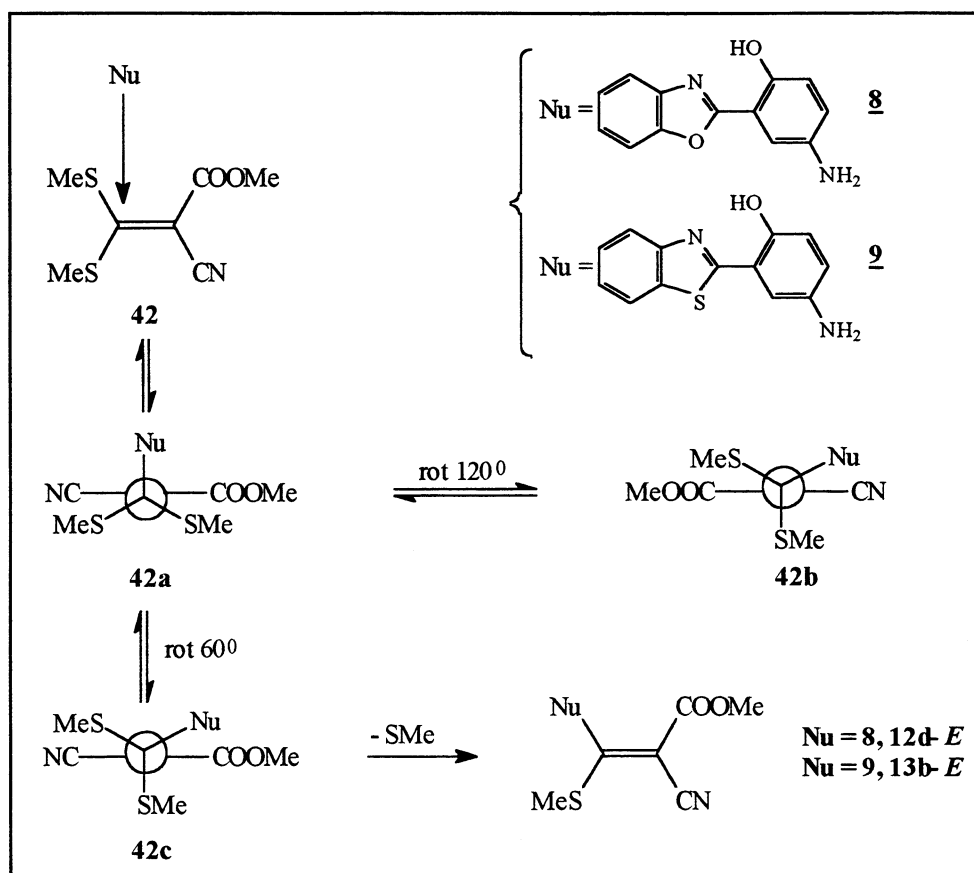


Figura 56 : Mecanismo da reação de substituição para o alceno **42**

Outra consideração importante para este mecanismo é a formação de uma ponte de hidrogênio intramolecular entre a amina e o grupo éster presentes nos compostos **12d** e **13b**, formando um estado de transição de seis membros (Figura 57). A ligação de hidrogênio intramolecular no confôrmero **42c** fornece uma estabilização adicional e garante uma geometria *E* para estes compostos. Além de que a ligação de hidrogênio nestas enaminas é mais forte na estrutura iônica onde o hidrogênio do grupo NH é mais ácido.

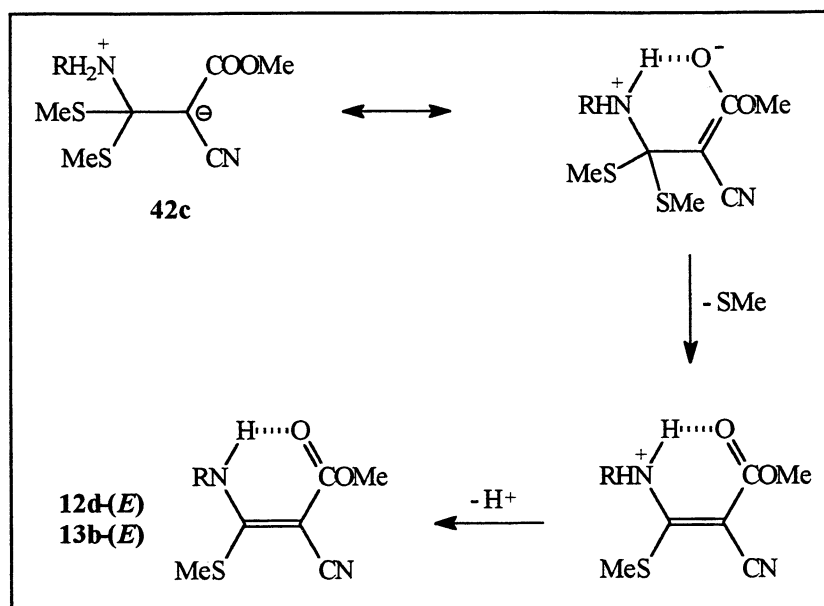


Figura 57: Estado de transição dipolar envolvendo uma ligação por ponte de hidrogênio intramolecular

A configuração *E* assumida para os compostos **12d** e **13b** baseou-se em considerações estruturais e de estabilidade. Uma vez que foi detectado (por CCD) e isolado somente um produto em ambos os casos, a análise dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN não são conclusivas a respeito da configuração destes produtos (*E* ou *Z*). Para uma determinação mais precisa são necessárias outras técnicas tal como RMN em 2D. Entretanto, nos espectros de IV, as frequências de estiramento do grupo N-H em **12d** e **13b** caracterizam a presença de ligação de H intramolecular neste grupo.

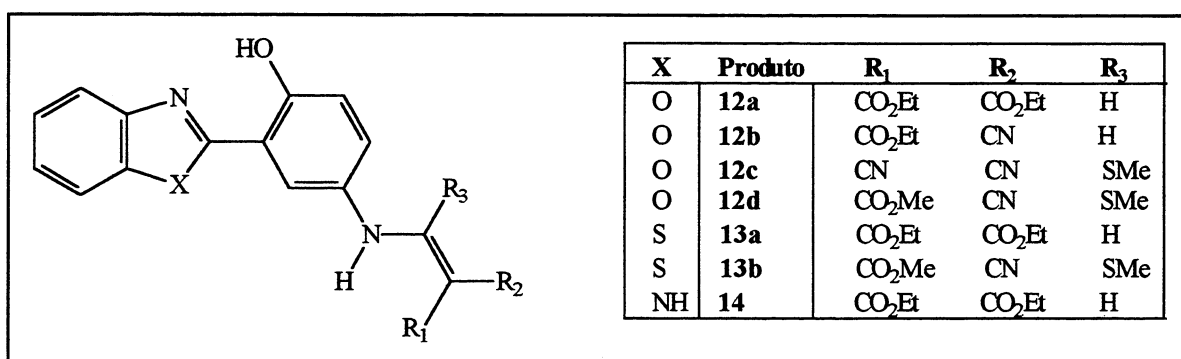
4.4 Análise dos dados espectroscópicos de IV, ^1H -RMN e ^{13}C -RMN

4.4.1 Espectros de Infravermelho

Os espectros de absorção no infravermelho dos produtos **12-14** evidenciam a presença das vibrações de ligações esperadas. As ligações por pontes de hidrogênio intramolecular bastante intensas presentes nestes compostos são observadas pela presença de bandas de hidroxila muito fracas nos espectros de infravermelho. A frequência do estiramento O-H sem ponte de hidrogênio intramolecular, normalmente aparece na região entre 3500 e 3700 cm^{-1} . Entretanto, em moléculas que apresentam pontes de hidrogênio envolvendo a hidroxila, a região de absorção desloca-se para frequências menores e, quanto mais associadas estiverem essas pontes de H, mais baixas serão as frequências. Isto geralmente acontece com compostos do tipo benzazólicos que possuem ligações por pontes de H intramolecular e a Tabela 3 mostra alguns exemplos. As bandas de OH dos compostos **12-14** mostram-se pouco intensas e a frequências muito baixas, sendo que o composto **14** apresenta a menor frequência. Esta diferença em comportamento em relação aos seus análogos **12a** e **13a** é confirmada também no espectro de ^1H -RMN, onde o hidrogênio hidroxílico encontra-se em uma frequência mais alta que os demais (discutido abaixo). As bandas de estiramento do grupo N-H com associação por pontes de hidrogênio intramoleculares saem entre $3500\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$. Para os compostos **12b**, **12c**, **12d** e **13b** observa-se a banda de estiramento característica do grupamento $\text{C}\equiv\text{N}$ ligado a um carbono insaturado, $2230\text{-}2220\text{ cm}^{-1}$. Todas as amostras foram feitas em pastilha de KBr e os espectros encontram-se no apêndice.

Tabela 3 : Freqüências de estiramento das ligações N-H, O-H, C=O, C=C, COC e C≡N

<i>Produto</i>	<i>NH (cm⁻¹)</i>	<i>OH (cm⁻¹)</i>	<i>C=O (cm⁻¹)</i>	<i>C=C (cm⁻¹)</i>	<i>COC (cm⁻¹)</i>	<i>C≡N (cm⁻¹)</i>
12a	3247	3090	1700	1650	1230	-
12b	3200	3062	1666	1631	1245	-
12c	3195	3059	-	1562	-	2213
12d	3230	2990	1715	1660	1200	2206
13a	3252	3090	1707	1650	1220	-
13b	3177	3090	1660	1550	1250	2205
14	3200	2978	1660	1614	1217	-



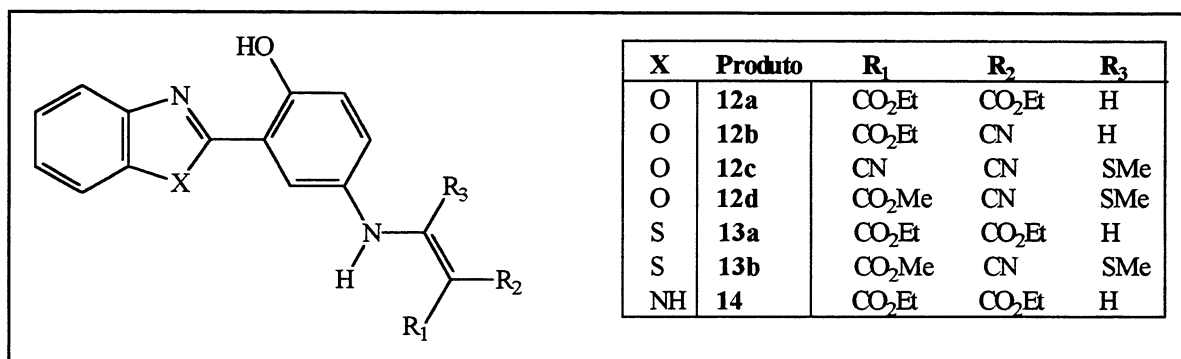
4.4.2 Espectros de ¹H-RMN e ¹³C-RMN

A Tabela 4 mostra os deslocamentos químicos de alguns hidrogênios dos compostos **12-14** (os outros δ estão relacionados na parte experimental e os espectros na página 103). Para os produtos **12-14** observamos no espectro de ¹H-RMN os singletes dos hidrogênios das hidroxilas fenólicas bastante estreitos em campo acima de 11 ppm. Um hidrogênio fenólico normalmente aparece na região entre 7-4 ppm, dependendo do solvente, da temperatura e da concentração. Quando uma ligação de hidrogênio intramolecular é formada este hidrogênio é desblindado e move-se para freqüências mais altas, como no caso dos compostos **12-14**. Assim, quanto mais forte a ligação de H intramolecular mais positivo fica o hidrogênio e mais desblindado ele se

torna. O composto **14** tem o seu hidrogênio fenólico em frequências mais altas que os derivados análogos com enxofre e oxigênio. Isto é uma consequência da maior basicidade do átomo de nitrogênio imínico (N-3), o qual é aceptor da ligação de hidrogênio. A maior eletronegatividade dos átomos de oxigênio e enxofre torna seus derivados menos básicos e a ligação de hidrogênio fica enfraquecida de modo que o hidrogênio fenólico aparece em frequências mais baixas.

Tabela 4: Deslocamentos químicos dos hidrogênios OH, NH e H olefínico

<i>Produto</i>	<i>OH</i> (ppm)	<i>NH enamínico</i> (ppm)	<i>NH azólico</i> (ppm)	<i>H olefínico</i> (ppm)
12a	11,3	11,1 d	-	8,5 d
12b	11,4	10,7 d	-	7,7 d
12c	11,6	10,0 s	-	-
12d	11,4	não foi observado	-	-
13a	12,4	11,0 d	-	8,4 d
13b	12,8	11,6 s	-	-
14	13,4	11,0 d	13,2	8,5 d



Os produtos **12a**, **12b**, **13a** e **14** mostram o acoplamento entre o hidrogênio olefínico (5^{\prime}_a) e o hidrogênio enamínico ($-\text{C}=\text{C}-\text{NRH}$). Esse acoplamento pode ser visualizado através das constantes de acoplamento, da técnica de irradiação e dos experimentos realizados com óxido de deutério/clorofórmio. Ao irradiar-se o dublete em 8,5 ppm do composto **12a**, o dublete em 11,1 ppm colapsa a um singlete e o oposto também verificou-se, sem alteração no deslocamento dos

hidrogênios aromáticos e fenólico (Figura 58).

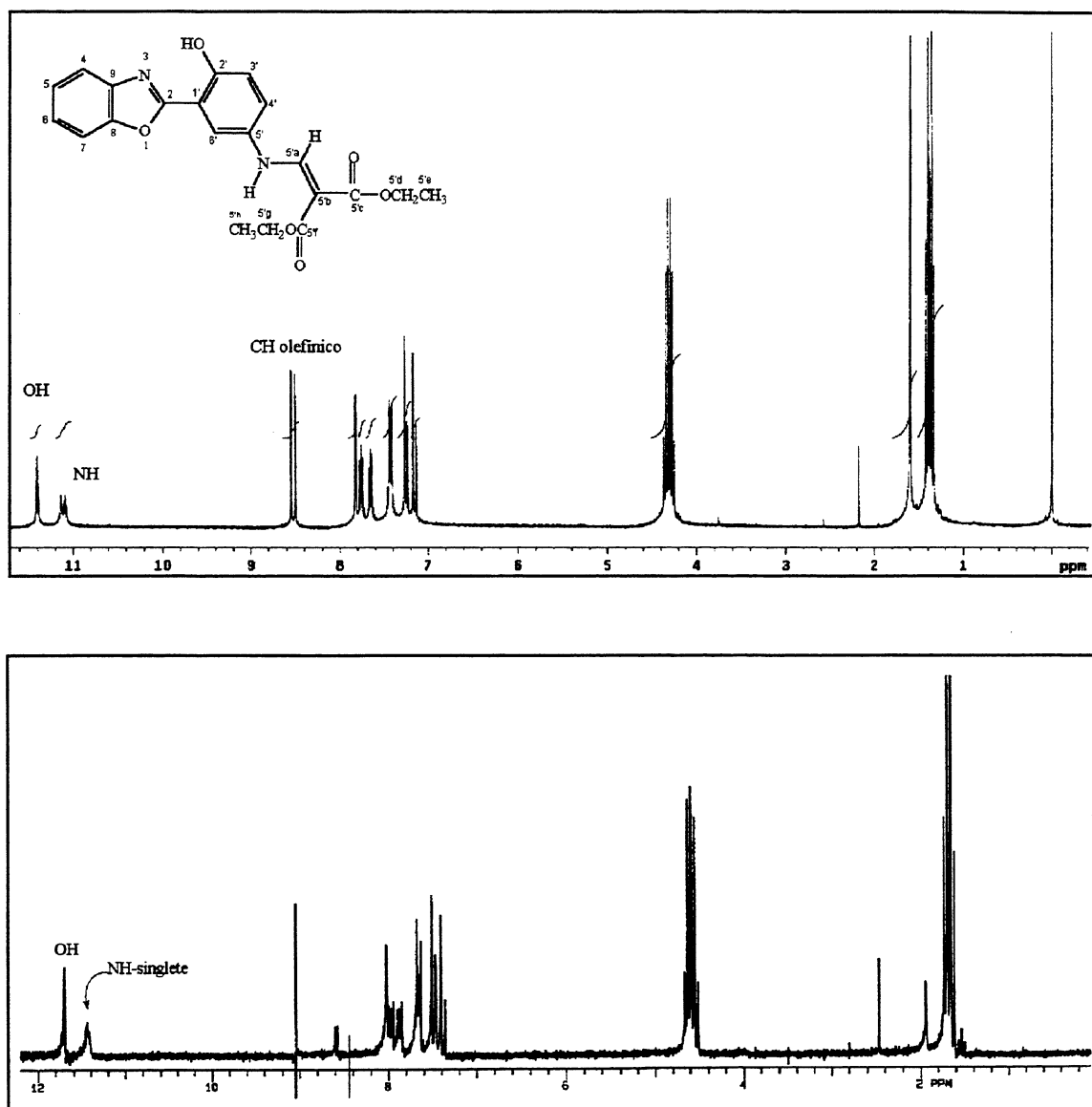


Figura 58: Espectro de ¹H-RMN de 12a (superior: não irradiado, inferior: irradiado à 8,7 ppm)

O espectro de 12a em D₂O/clorofórmio mostrou que o hidrogênio fenólico desapareceu mais rápido do que o hidrogênio enamínico uma vez que o primeiro é mais ácido e efetua a troca H→D mais rapidamente (Figura 59). Outra evidência para o acoplamento é notada no espectro após 24 horas em D₂O em que o dublete olefinico em 8,5 ppm transforma-se num singlete (Figura 60) e o dublete correspondente ao hidrogênio enamínico desaparece.

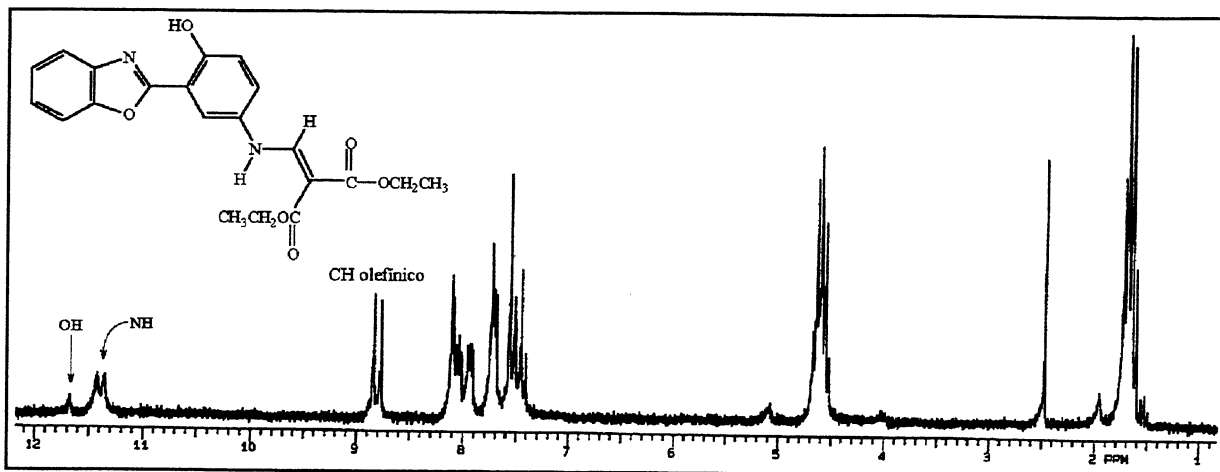


Figura 59: Espectro de ^1H -RMN de **12a** com D_2O /clorofórmio após 15 minutos

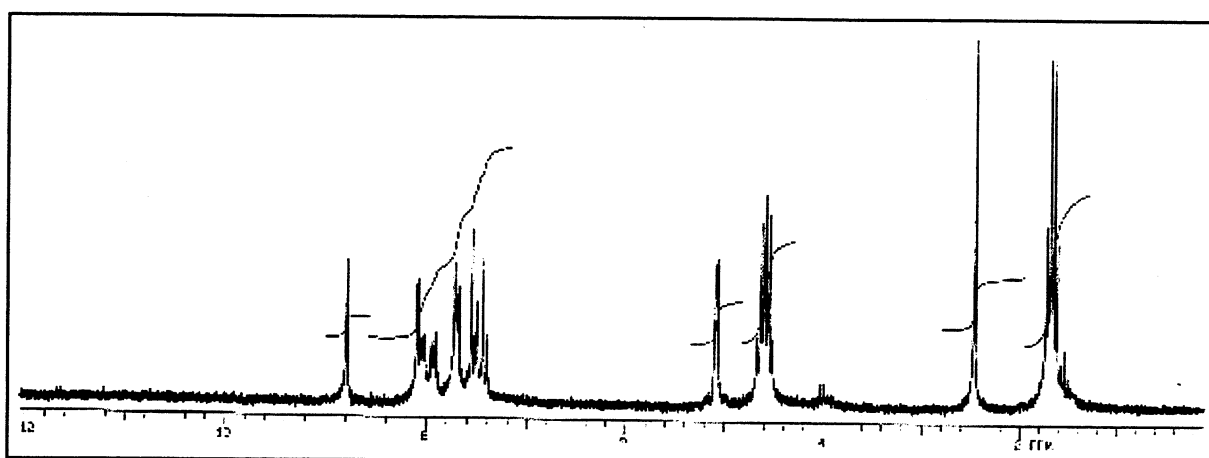


Figura 60: Espectro de ^1H -RMN de **12a** em D_2O /clorofórmio após 24 horas

Os deslocamentos químicos dos hidrogênios aromáticos são semelhantes para os derivados **12-14**. Todos eles apresentam o sistema ABCD, representado pelos hidrogênios H_4 , H_5 , H_6 e H_7 , o sistema AB, hidrogênios H_3 e H_4 e o hidrogênio H_6 . Tomando o composto **12a** como exemplo, a Figura 61 mostra a região dos aromáticos expandida por onde pode-se observar os sistemas ABCD e AB. Os hidrogênios H_5 e H_6 sobrepõem-se na região entre 7,46 e 7,39 ppm, já os hidrogênios H_4 e H_7 aparecem mais distanciados um do outro nas regiões de 7,78 à 7,74 ppm e 7,66 à 7,63 ppm respectivamente. Em 7,82-7,81 ppm temos o dublete do hidrogênio H_6 , que acopla com o hidrogênio H_4 com uma constante de acoplamento *meta* de 2,75 Hz. Os sinais em 7,27, 7,24 e 7,23 ppm referem-se ao hidrogênio H_4 que acopla com o hidrogênio H_3 com um

Jorto de 8,80 Hz e com o hidrogênio H_{6'} com um *Jmeta* de 2,93 Hz. O hidrogênio H_{3'} pode ser visto como um dublete em 7,16-7,13 ppm com uma constante de acoplamento *Jorto* de 8,97 Hz. A integração dos sinais (no sentido crescente da frequência) é equivalente a 1:1:1:2:1:1. Para os outros produtos esses assinalamentos encontram-se na parte experimental.

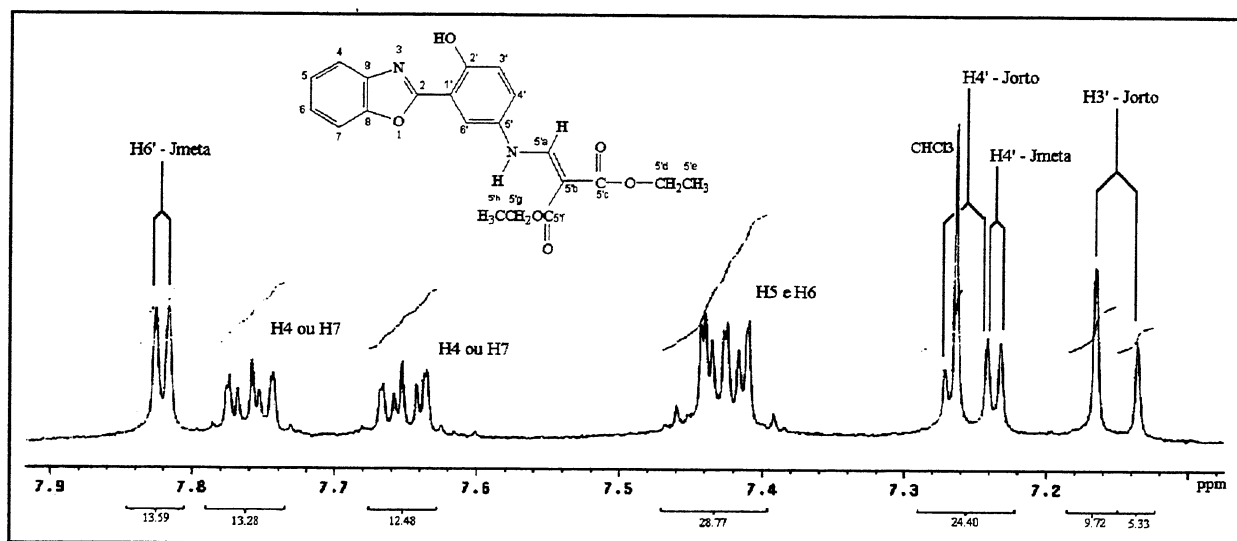
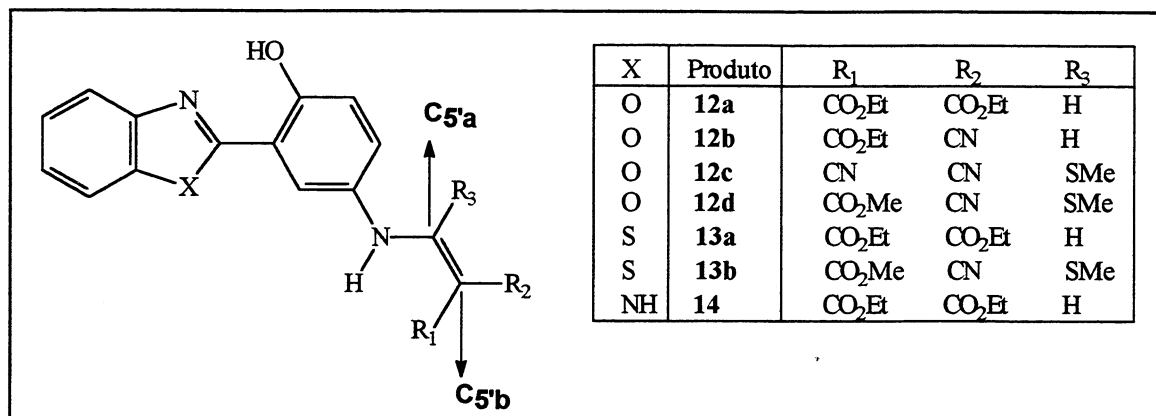


Figura 61: Espectro de ¹H-RMN de **12a** (região dos hidrogênios aromáticos expandida)

Nos espectros de ¹³C-RMN dos derivados **12-14** chama a atenção os deslocamentos químicos dos átomos de carbono sp² dos alenos (C_{5'a} e C_{5'b}). O deslocamento químico do etileno encontra-se em torno de 123 ppm. Os sinais dos carbonos C_{5'b} nos compostos **12-14** aparecem em campo anormalmente alto – entre 68 e 94 ppm – em comparação com o etileno. Não existem regras simples aplicáveis a substituintes polares no carbono da ligação dupla de alenos mas os deslocamentos podem ser justificados com base na densidade eletrônica das estruturas. O C_{5'b} está em campo mais alto do que o C_{5'a} como resultado da deslocalização que resulta em uma densidade eletrônica maior no carbono C_{5'b}. Para os compostos **12c**, **12d** e **13b** o C_{5'b} não apareceu no espectro mesmo após uma acumulação por uma noite.

Tabela 5: Deslocamentos químicos dos carbonos $C_{5'a}$ e $C_{5'b}$

<i>Produto</i>	$C_{5'a}$	$C_{5'b}$
12a	153	94
12b	152	68
12c	161	-
12d	162	-
13a	152	93
13b	162	-
14	153	93



O produto **12a** teve o assinalamento completo dos seus hidrogênios e carbonos com o auxílio da técnica de correlação heteronuclear - HETCOR. Um espectro de HETCOR correlaciona os picos de um espectro de ^1H com os picos de um espectro de ^{13}C . Através da Figura 62 pode-se localizar quatro regiões distintas: a região dos aromáticos, os hidrogênios $-\text{CH}_3$, os hidrogênios $-\text{CH}_2$ e o hidrogênio vinílico. Em 1,40 ppm encontram-se os hidrogênios metílicos, $\text{H}_{5'e}$ e $\text{H}_{5'h}$ que correlacionam-se com os carbonos $\text{C}_{5'e}$ e $\text{C}_{5'h}$ em torno de 16 ppm. Os carbonos $\text{C}_{5'd}$ e $\text{C}_{5'g}$ em 60 ppm correlacionam-se com os hidrogênios $\text{H}_{5'd}$ e $\text{H}_{5'g}$ em 4,0 ppm. O hidrogênio vinílico, $\text{H}_{5'a}$ em 8,5 ppm, está ligado ao carbono $\text{C}_{5'a}$ em 153 ppm.

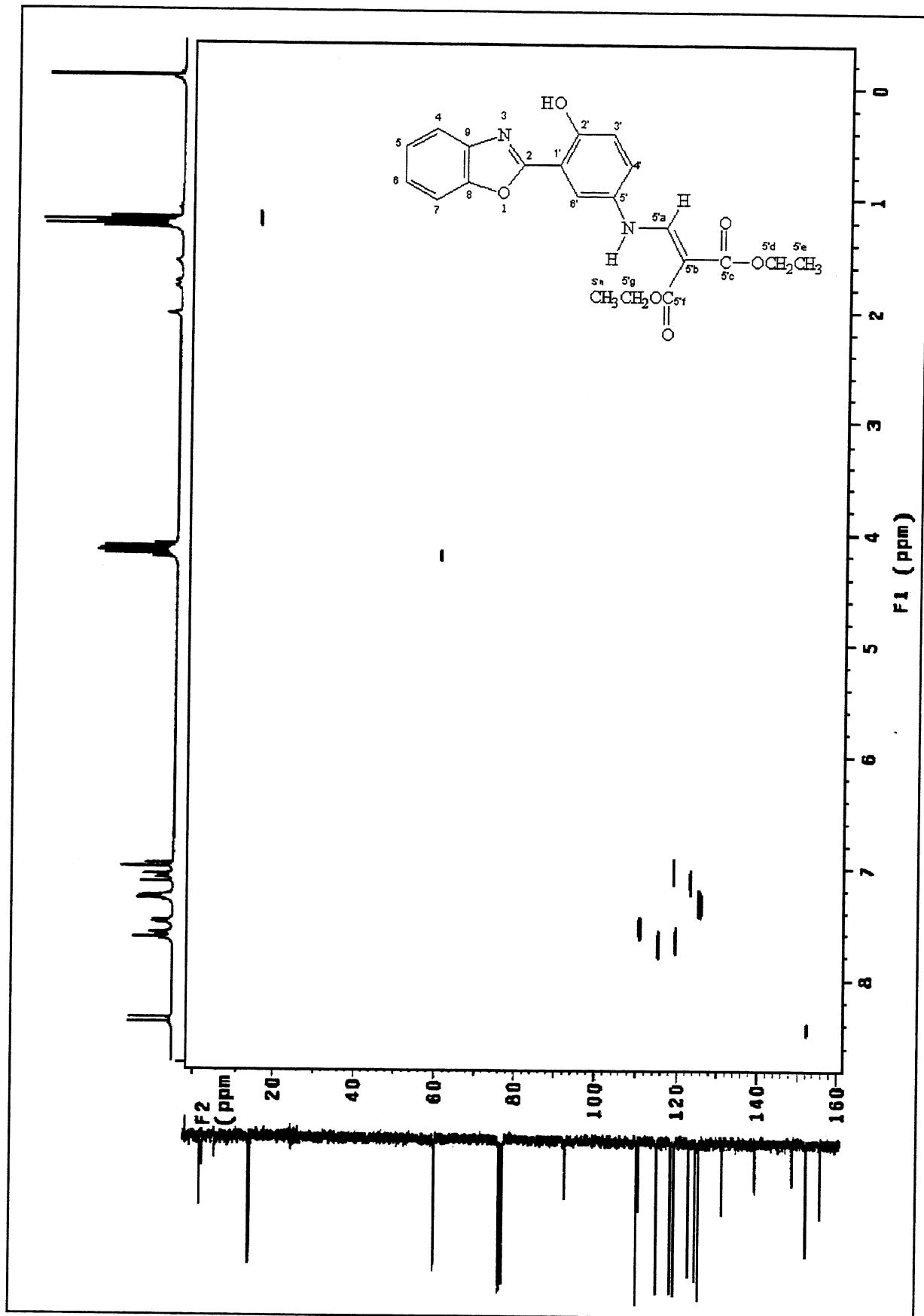


Figura 62: Espectro de HETCOR do composto 12a

Tendo assinalado todos os hidrogênios aromáticos através do espectro de ^1H -RMN, podemos agora correlacioná-los aos átomos de carbono no espectro de HETCOR. Na Figura 63 encontra-se a região dos hidrogênios aromáticos expandida.

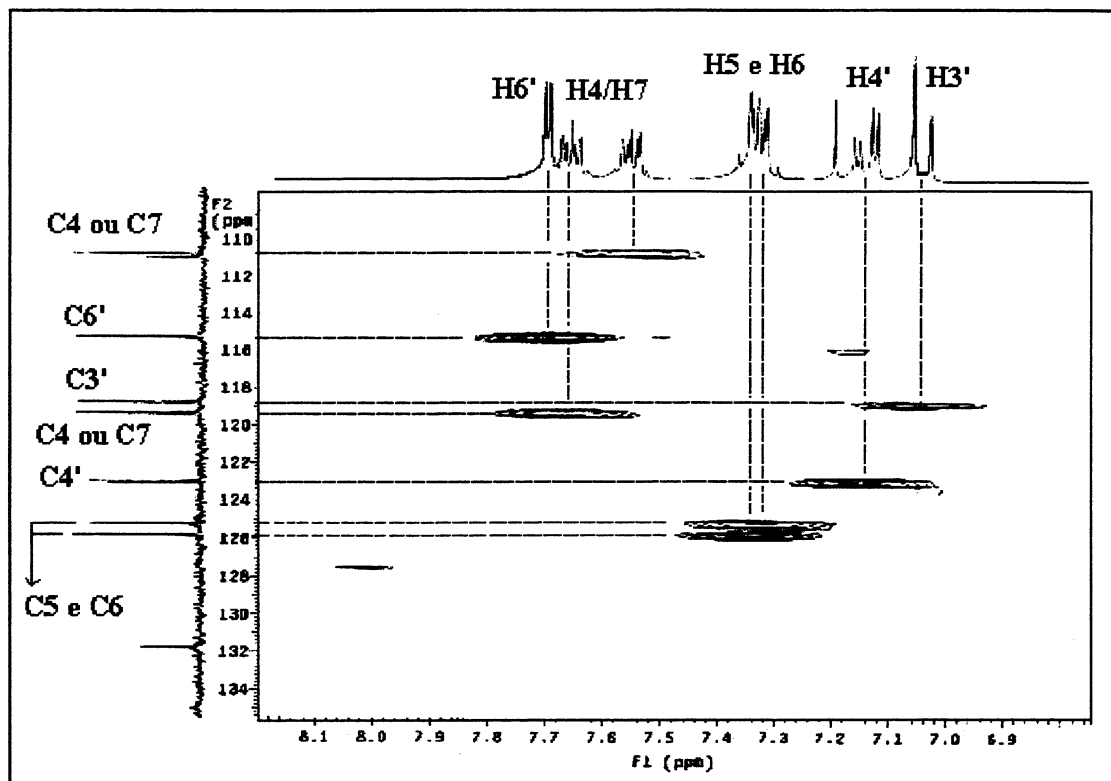


Figura 63: Espectro de HETCOR de 12a (região dos hidrogênios aromáticos)

O primeiro carbono terciário aromático, C_7 em 116 ppm, correlaciona-se com o multiplete à 7,66-7,63 ppm que pertence ao H_7 . Em 120 ppm, encontra-se o C_4 que correlaciona-se com o multiplete em 7,78-7,44 ppm do hidrogênio H_4 . O carbono C_7 deve estar mais blindado do que o C_4 porque ele está próximo a um átomo de oxigênio enquanto o C_4 está próximo a um átomo de nitrogênio, que é menos eletronegativo. Os carbonos C_5 e C_6 assemelham-se mais quimicamente e saem bastante próximos entre 126 e 127 ppm do mesmo modo que os hidrogênios H_5 e H_6 aparecem sobrepostos no espectro de ^1H -RMN. Por esta razão, fica difícil a distinção entre os dois, entretanto, é correto afirmar que o multiplete em 7,46-7,39 ppm está correlacionado com o

C₅ e o C₆. O duplete do hidrogênio H₆ em 7,82-7,81 ppm correlaciona-se com o C₆ em 116 ppm. Os dois acoplamentos do H₄ (*orto* e *meta*) ficam bastante claros no espectro de HETCOR pela visualização dos dois dubletes em 7,24-7,23 ppm que correlacionam-se com o C₄ em 124 ppm. E por fim, o duplete em 7,16-7,13 ppm do hidrogênio H₃ correlaciona-se com o C₃ em 120 ppm.

4.5 Estereoquímica da reação de substituição na obtenção do produto **12b**

A reação do (*E*)-β-etóxi-metilenocianoacetato de etila **40** com a 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazola **8** em etanol forneceu um único isômero do 2-[(5'-*N*-metilenocianoacetato de etila)-2'-hidroxifenil]benzoxazola **12b** (Figura 64).

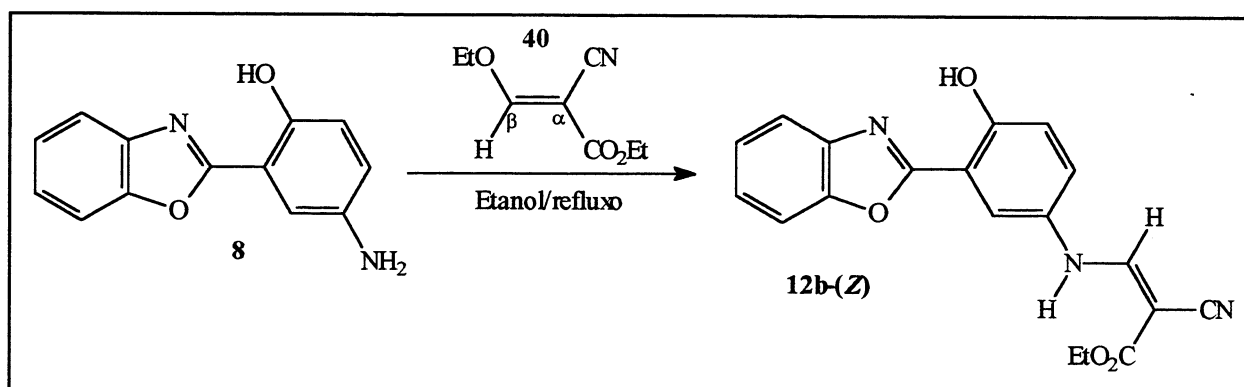


Figura 64: Reação de obtenção do produto **12b**

A Figura 65 mostra o espectro de ¹H-RMN do produto **12b**. Como já citado na seção 4.2.3, utilizando a fórmula de Pascual para o cálculo do deslocamento químico de hidrogênios olefinicos, considerou-se que o isômero formado tem a configuração (*Z*). No decorrer das discussões outras evidências confirmarão esta primeira suposição.

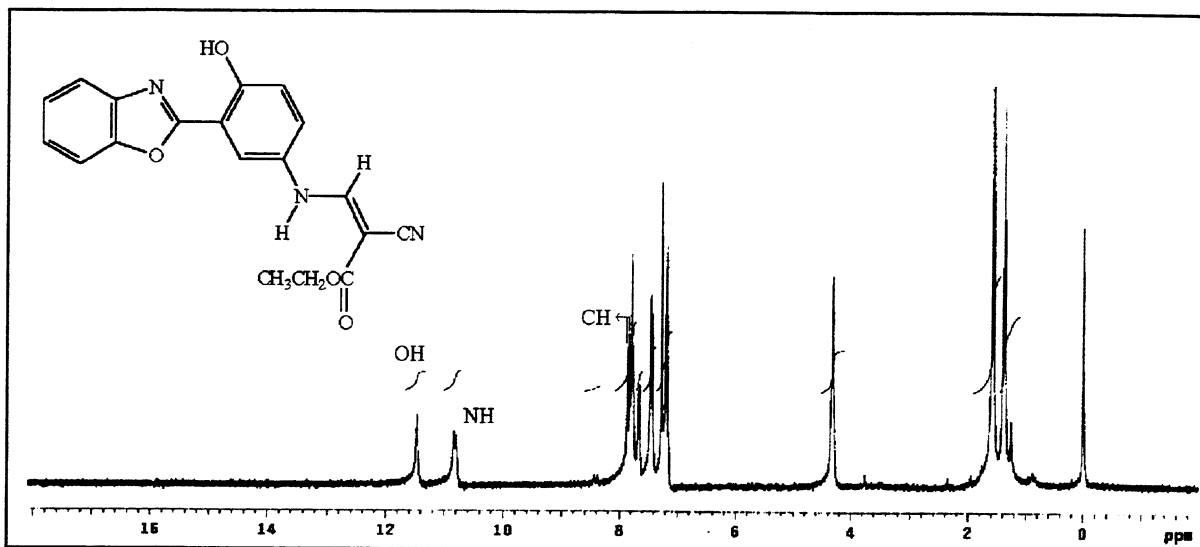


Figura 65: Espectro de ^1H -RMN de **12b** a partir do precursor **40-(E)**

Quando utiliza-se para a mesma reação uma mistura 1:1 dos isômeros (*E*) e (*Z*) do β -etóxi-metilenocianoacetato de etila, obteve-se como produto somente um isômero que, por ^1H -RMN (Figura 67), foi identificado como sendo o mesmo derivado obtido a partir da reação com o precursor (*E*). Em nenhuma das reações observou-se a formação do produto com a configuração (*E*).

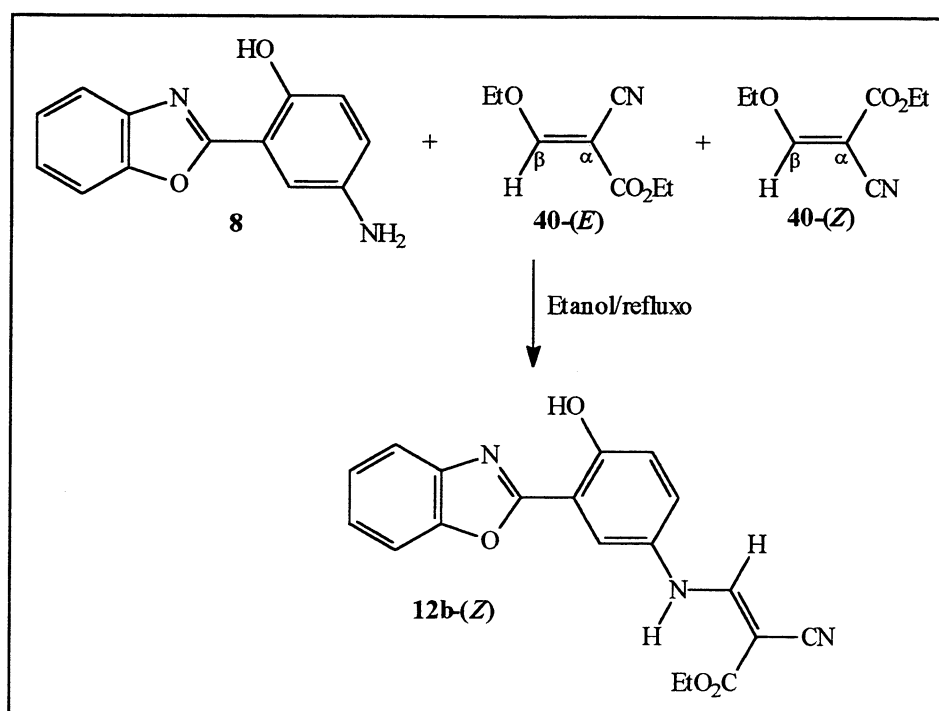


Figura 66: Obtenção do produto **12b** a partir de uma mistura 1:1 dos alceno **40-(E)** e **40-(Z)**

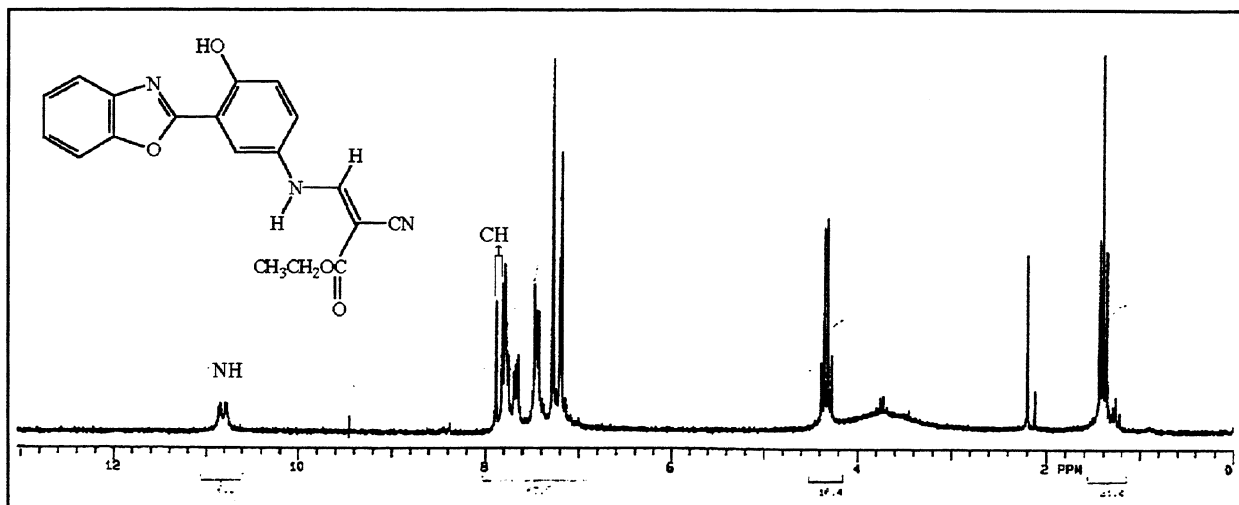


Figura 67: Espectro de ^1H -RMN de **12b** a partir do alceno **40-(E)** e **40-(Z)**

Para explicar a estereoquímica da reação de substituição nucleofílica vinílica para o produto **12b** é preciso analisar o mecanismo da substituição e a estabilidade dos estados de transição. Para fins de esclarecimento, o carbono carbaniónico é tido como C_α . Os substituintes α -COOEt e α -CN reduzem a energia de ativação para a rotação da ligação C_α - C_β conferindo à dupla ligação um considerável caráter de ligação simples. Esta diminuição na energia de ativação se deve, principalmente, a deslocalização dos elétrons π que estes grupos proporcionam. Se a rotação em torno da ligação C_α - C_β está mais livre, os dois conformeros formados, um pelo ataque do nucleófilo sobre o precursor **43-(Z)** e o outro sobre o precursor **40-(E)** equilibram-se completamente através da rotação interna de 180° antes da expulsão do grupo de saída. Então, a composição dos produtos deverá ser determinada pela diferença de energia entre os dois estados de transição que levarão aos produtos **12b-(E)** e **12b-(Z)** (Figura 68).

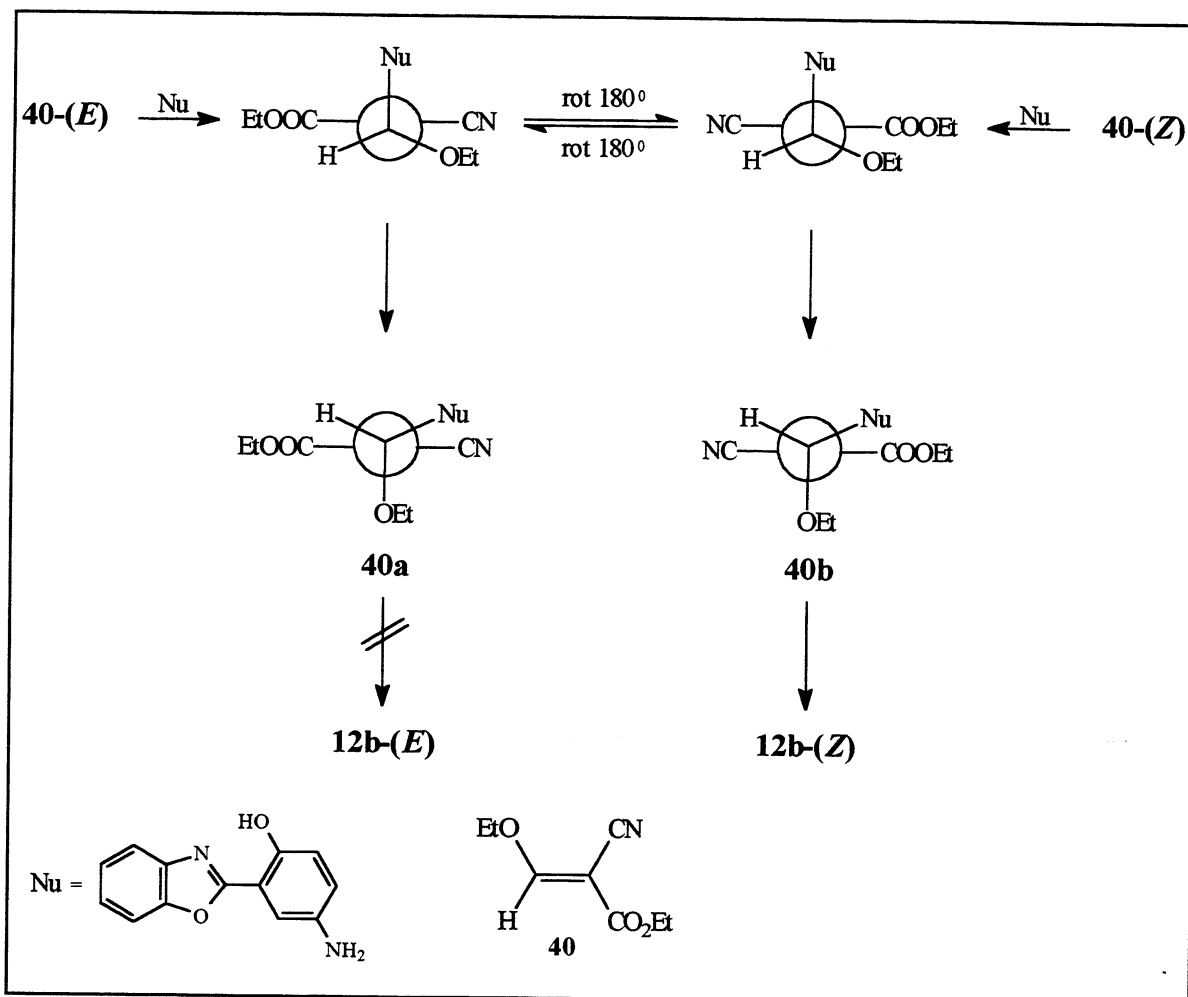


Figura 68: Estereoquímica da reação de substituição na obtenção de **12b**

Considerando a Figura 68, o ataque do nucleófilo sobre **40-(E)** e **40-(Z)** dá os conformêmeros **40a** e **40b** (ou seus enantiômeros), respectivamente. Eles são transformados um no outro pela rotação de 180°. A barreira para a rotação interna está suficientemente reduzida tal que a rotação de 60° no sentido horário não é mais a rota preferida. A eliminação do etóxido pode ocorrer a partir de ambos conformêmeros **40a** ou **40b**. Apesar da aparentemente maior interação estérica em **40b** (Nu-COOEt) comparada com aquela em **40a** (Nu-CN), a eliminação é exclusivamente via **40b**, levando para o produto **12b-(Z)**. Desde que este foi o único isômero detectado, mesmo tendo maior interação estérica entre os substituintes *cis* do que o seu diastereoisômero **12b-(E)**, deve estar operando um fator adicional que estabiliza **12b-(Z)** e o estado de transição que leva a ele.

Esta estabilização adicional origina-se de uma interação dipolo-dipolo entre a carga positiva do átomo de N e a carga negativa do átomo de O do grupo *cis* carboetóxi em **(I)** (Figura 69). A interação entre as cargas opostas dos átomos de N e O quando os dois estão em *cis* é reforçada pela ponte de hidrogênio entre estes átomos com a formação de um *pseudo* anel de seis membros **(I)**. Os estados de transição **(III)** e **(IV)** também possuem interações dipolo-dipolo porém a estabilidade é maior quando a ponte de hidrogênio torna-se possível, convergendo sempre para o produto termodinâmico **12b-(Z)**.

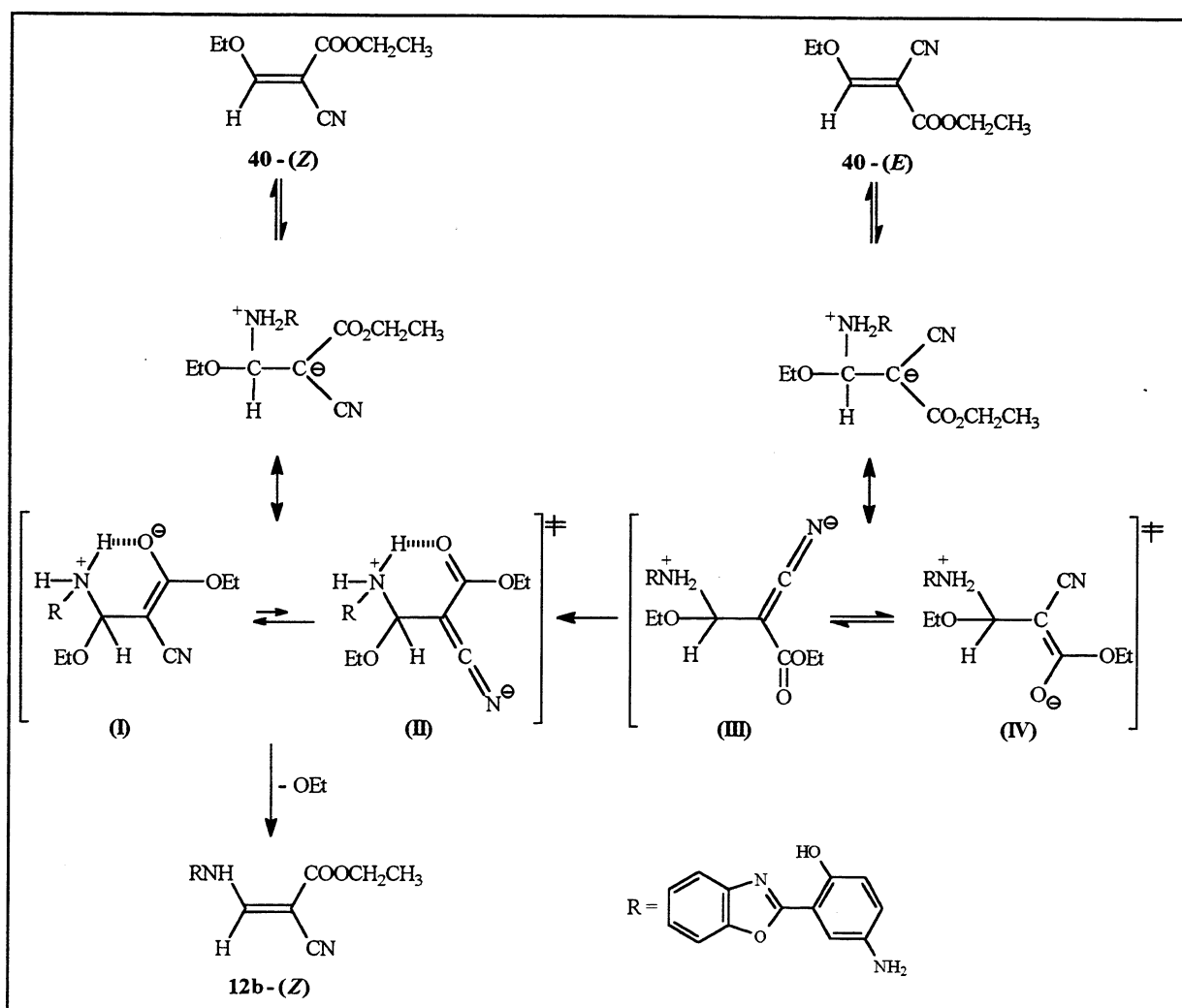


Figura 69: Estados de transição para a reação de substituição de 43-(E) e 43-(Z)

Apesar da reação entre a 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazola e o β -etóxi-metilenocianoacetato de etila conduzir somente ao isômero Z, observou-se um comportamento

inesperado quando uma amostra correu em CCD com uma mistura de hexano/metanol. Verificou-se o aparecimento de duas manchas na CCD revelada com luz UV. Uma ficava retida na base de cor amarela e a outra correu com um R_f de 0,25 de cor verde. Para separá-las tentou-se a cromatografia em camada fina preparativa e cromatografia em coluna curta utilizando como eluente hexano/metanol (15:1). Ambas as técnicas mostraram-se impróprias para a separação e todas as frações coletadas mostravam no espectro de $^1\text{H-RMN}$ uma mistura de dois produtos com diferentes proporções (Figura 70).

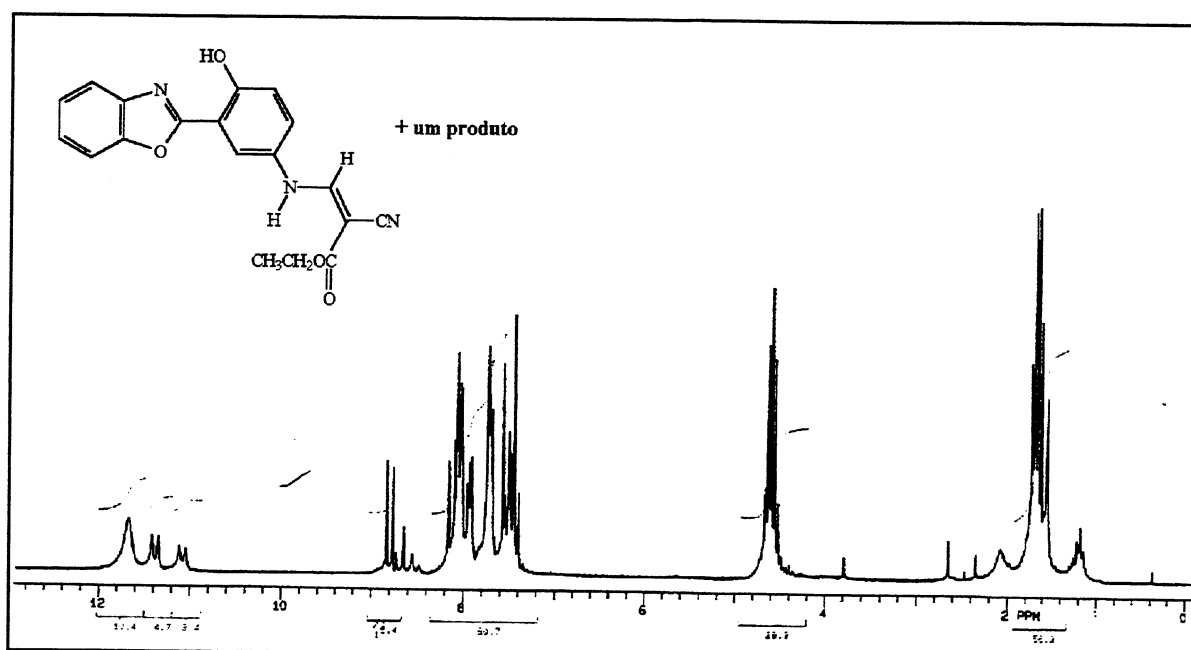


Figura 70: Espectro de $^1\text{H-RMN}$ de **12b** com uma mistura de produtos

Num primeiro momento achamos que o segundo composto poderia ser um produto de decomposição. Depois, ao analisar o espectro de $^1\text{H-RMN}$ da mistura, pensamos que poderia estar ocorrendo a isomerização do produto **12b-(Z)** \leftrightarrow **12b-(E)** por causa do meio ácido da sílica e prótico do metanol. Em seguida veio a pergunta, porque não se forma a mistura de isômeros na reação? Como não foi possível isolar o novo produto da mistura, a análise mais elucidativa foi a $^1\text{H-RMN}$ da mistura, através da qual os dados são bastante coerentes com uma isomerização. Na próxima seção é discutido em detalhes o espectro de $^1\text{H-RMN}$ da mistura.

4.5.1 Análise do espectro de ^1H -RMN da mistura **12b-(Z)** e **12b-(E)**

Uma análise do espectro de ^1H -RMN da mistura **12b-(Z)** e **12b-(E)** (Figura 71) reforça ainda mais a atribuição feita inicialmente de que o produto da reação entre (*E*)- β -etóxi metilenocianoacetato de etila **43** e a 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazola **8** apresenta a configuração *Z*. De acordo com o cálculo de Pascual, introduzido na seção 4.2.3, os deslocamentos químicos calculados são $5,25 + 1,17$ (RNH geminal) + $0,55$ (CO_2R em *trans*) + $0,75$ ($\text{C}\equiv\text{N}$ em *cis*) = $7,72$ ppm para o isômero (*Z*) e $5,25 + 1,17$ (RNH geminal) + $0,55$ ($\text{C}\equiv\text{N}$ em *trans*) + $1,18$ (CO_2R em *cis*) = $8,15$ ppm para o isômero (*E*). A partir do espectro de ^1H -RMN e dos deslocamentos químicos calculados, atribuiu-se ao isômero **12b-(Z)** o dublete do hidrogênio olefínico à δ 8,11 ppm ($J=13,48$ Hz) e ao isômero **12b-(E)** o dublete olefínico à δ 8,78 ppm ($J=13,68$ Hz). Em 11,37 ppm ($J=13,43$ Hz) temos o dublete referente ao hidrogênio enamínico de **12b-(Z)** e em 11,07 ppm ($J=13,62$ Hz) o dublete enamínico do isômero **12b-(E)**. Os deslocamentos químicos estão desviados por cerca de $0,171$ ppm visto que o sinal do clorofórmio aparece em $7,43$ ppm. A integração dos hidrogênios aromáticos é mais ou menos equivalente à 14 hidrogênios e a integração dos sinais da etila do grupo carboetóxi corresponde a dois grupos CH_2 e dois grupos CH_3 .

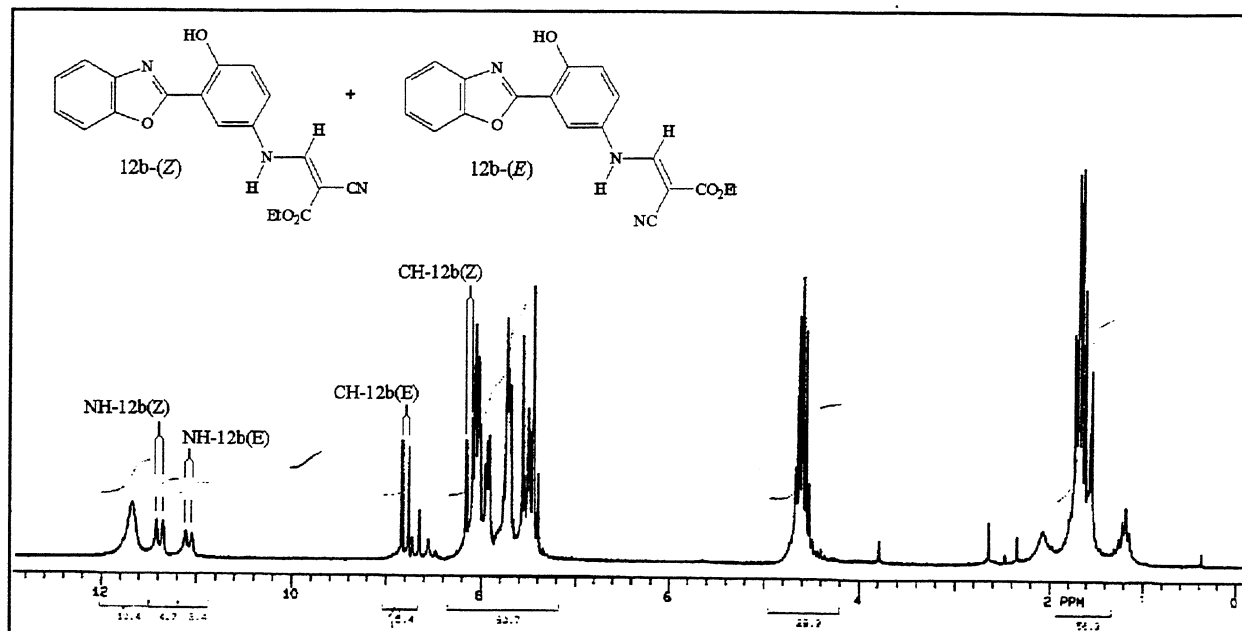


Figura 71: Espectro de ^1H -RMN da mistura **12b-(Z)** e **12b-(E)**

Se fizermos uma comparação com o produto **12a**, o qual possui dois grupos carboetóxi, podemos ainda fazer algumas analogias com o produto **12b**. Para o produto **12a** o dublete do hidrogênio vinílico sai em 8,5 ppm e o dublete enamínico em 11,1 ppm. Estes valores assemelham-se mais ao isômero **12b-(E)**, visto que eles possuem o mesmo grupo carboetóxi *cis* ao hidrogênio vinílico, o qual tem um maior efeito de desblindagem do que um grupo nitrila *cis* em relação ao hidrogênio vinílico. O maior efeito de desblindagem do grupo carboetóxi é também observado no hidrogênio enamínico já que no isômero (*Z*) ele aparece em um campo mais baixo e está *cis* ao grupo carboetóxi.

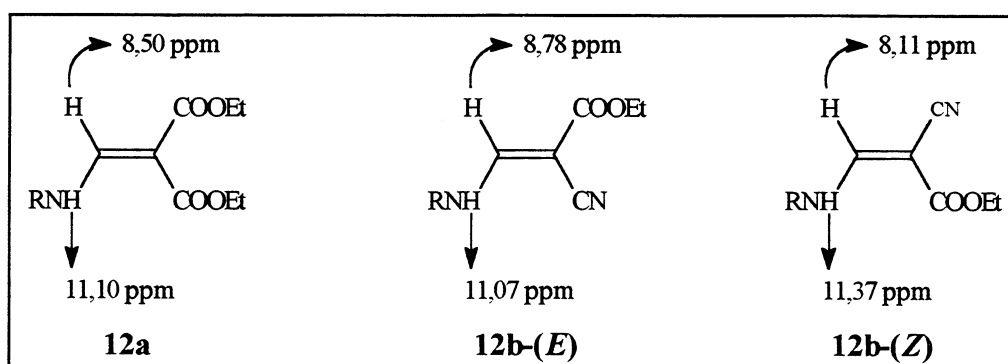


Figura 72: Deslocamento químico dos prótons olefínicos e enamínicos dos produtos **12a**, **12b-(E)** e **12b-(Z)**

Além dos dados de $^1\text{H-RMN}$ as atribuições feitas corroboram com os resultados obtidos através de cálculos teóricos semi-empíricos (PM3). Para os isômeros **12b-(Z)** e **12b-(E)** os valores para o momento de dipolo no estado fundamental são 8.31 e 3.69, respectivamente. Os valores das energias dos orbitais de fronteira para o isômero **12b-(Z)** são HOMO = -8.67797 e LUMO = -1.36710 ($\Delta E = 7.31126$) e para o isômero **12b-(E)** HOMO = -8.73112 e LUMO = -1.31704 ($\Delta E = 7.41408$). Analisando esses dados, conclui-se que: (a) o isômero **12b-(Z)** apresenta o maior momento de dipolo e a menor diferença de energia entre o HOMO e o LUMO. Portanto, ele é o produto que fica retido na base da CCD e, além disso, sua cor amarela é consistente com a menor ΔE em comparação com o seu diastereoisômero que tem coloração verde (menor comprimento de onda \rightarrow maior energia); (b) o isômero **12b-(E)** tem um momento de dipolo menor e por isso corre acima do isômero **12b-(Z)** ($R_f\text{-12b-(E)} = 0.25$, $R_f\text{-12b-(Z)} = 0$). A cor verde reflete na maior separação entre HOMO e LUMO.

4.6 Análise dos dados espectroscópicos de absorção no ultravioleta-visível

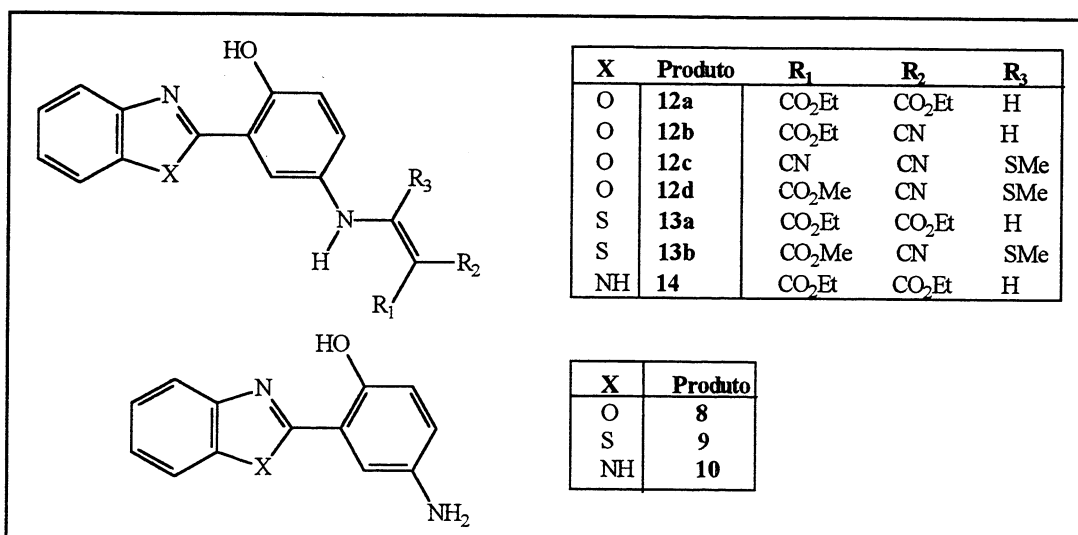
A absorção de luz UV ou visível provoca principalmente a excitação eletrônica. A banda de absorção em comprimentos de onda (λ) maiores normalmente vista nos espectros de absorção de ultravioleta origina-se de uma absorção singlete-singlete e corresponde a uma transição eletrônica de mais baixa energia. A natureza desta transição é estabelecida pela magnitude do coeficiente de extinção molar (ϵ) e o efeito da polaridade do solvente sobre a posição do comprimento de onda do máximo de absorção ($\lambda_{\text{máx}}$).

Para transições $n \rightarrow \pi^*$ $\epsilon_{\text{máx}}$ é pequeno (10^1 - 10^2 $\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$) e o máximo de absorção mostra um deslocamento para o azul (comprimento de onda menor) na presença de solventes mais polares. Para transições permitidas $\pi \rightarrow \pi^*$ $\epsilon_{\text{máx}}$ é grande (10^3 - 10^4 $\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$) e o λ do máximo de absorção mostra um deslocamento para o vermelho (λ maiores) em um solvente mais polar ^[90].

Na Tabela 6 encontram-se listados os valores dos máximos de absorção ($\lambda_{\text{máx}}$), os coeficientes de absorvidade molar (ϵ) e os solventes utilizados para os compostos **8**, **9**, **10**, **12a-12d**, **13a-13b** e **14**. Os solventes utilizados foram diclorometano e hexano. As concentrações utilizadas ficaram entre 10^{-4} e 10^{-5} molar. O composto **10** não foi suficientemente solúvel em hexano para obter-se o espectro de absorção no UV-visível.

Tabela 6: Resultados obtidos através dos espectros de absorção no UV-vis

<i>Produto</i>	$\lambda_{m\acute{a}x}$ (nm)	$\epsilon_{m\acute{a}x}$	$\lambda_{m\acute{a}x}$ (nm)	$\epsilon_{m\acute{a}x}$
	<i>Hexano</i>		<i>Diclorometano</i>	
8	370,0	$1,5 \times 10^4$	368,0	$3,1 \times 10^3$
9	385,5	$1,2 \times 10^4$	383,5	$3,7 \times 10^4$
10	-	-	358,0	$3,3 \times 10^3$
12a	317,5	$7,8 \times 10^4$	324,5	$7,5 \times 10^4$
12b	320,0	$7,7 \times 10^3$	320,0	$2,2 \times 10^4$
12c	325,0	$6,0 \times 10^4$	323,0	$4,2 \times 10^4$
12d	323,5	$8,2 \times 10^4$	321,0	$7,2 \times 10^4$
13a	317,0	$6,8 \times 10^4$	321,0	$2,1 \times 10^5$
13b	313,0	$1,5 \times 10^4$	313,0	$2,5 \times 10^4$
14	325,0	$1,5 \times 10^4$	325,5	$1,9 \times 10^5$



Em heterociclos do tipo 1,3 azólicos o par de elétrons dos átomos de N, O e S interage com os elétrons n do nitrogênio no grupo C=N (Figura 73). Isto ocasiona um substancial aumento na energia dos níveis $n\pi^*$. Ao mesmo tempo, a configuração planar destes heterociclos abaixa a energia dos níveis $\pi\pi^*$, de modo que a transição eletrônica de menor energia torna-se do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ [9a, 91]. Em vista disso, a banda na região de maior comprimento de onda no espectro de UV-visível destes heterociclos ($\lambda_{m\acute{a}x}$ na Tabela 6) foi designada a transferência de elétrons a

partir do orbital do anel fenólico para o orbital livre do grupo C=N (Figura 73) ^[9a, 49]. Essa banda resulta de uma transição permitida $\pi \rightarrow \pi^*$, com $\epsilon_{\text{máx}}$ entre 10^4 - 10^3 $\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ em hexano e 10^5 - 10^3 $\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ em diclorometano.

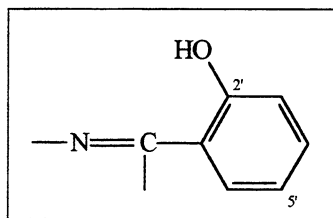


Figura 73 : Grupo cromóforo responsável pela transição eletrônica de menor energia

O grupo amina em posição *para* (Figura 73, 5'-NH₂) ao OH do anel fenólico ocasiona um significativo deslocamento batocrômico (em relação à benzazóis não substituídos na posição 5') devido a sua habilidade para entrar em conjugação com o grupo cromóforo. Por exemplo, a introdução de um grupo 5'-NH₂ na 2-(2'-hidroxifenil)benzimidazola provoca o deslocamento do máximo de absorção de 333 nm para 364 nm em *p*-dioxano ^[49]. Quando a habilidade conjugativa do grupo amina é diminuída pela introdução de grupos retiradores de elétrons, como no caso dos compostos sintetizados **12a-d**, **13a-b** e **14**, ocorre um deslocamento hipsocrômico (λ menores) do comprimento de onda do máximo de absorção em comparação aos compostos não substituídos no nitrogênio enamínico. Este efeito também foi observado em um trabalho feito por Barni e col. com as 2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzazolas ^[59].

Os espectros de absorção mostram-nos que, ao passar para um solvente mais polar (hexano \rightarrow CH₂Cl₂), ocorreu um deslocamento batocrômico dos comprimentos de onda dos máximos de absorção ($\lambda_{\text{máx}}$) para os compostos **12a** e **13a**. Para os compostos **12b**, **13b** e **14** a posição do máximo de absorção não sofreu nenhuma modificação com a troca do solvente. Os compostos **12c** e **12d** apresentaram um comportamento oposto onde o $\lambda_{\text{máx}}$ em diclorometano aparece em comprimento de onda menor do que em hexano. Apesar destas diferenças, nota-se que a posição dos comprimentos de onda dos máximos de absorção variam muito pouco em

solventes de diferentes polaridades.

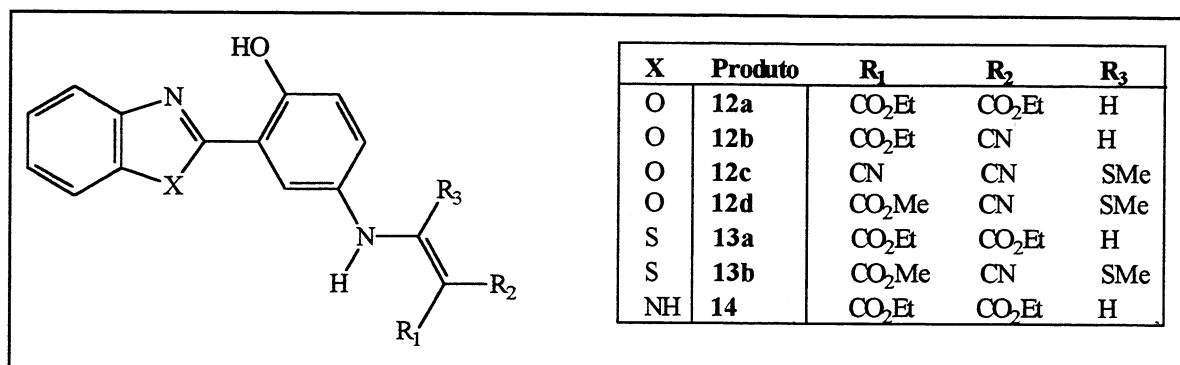
4.7 Análise dos dados espectroscópicos de emissão de fluorescência

A transição do estado excitado para o estado fundamental determina o espectro de emissão de uma molécula. Consequentemente, o espectro de emissão caracteriza a energia de transição do estado excitado de mais baixa energia para diferentes subníveis do estado fundamental. Devido ao fato de que parte da energia absorvida é liberada vibracionalmente, o espectro de emissão sempre é deslocado para comprimentos de onda maiores em relação ao espectro de absorção. A Tabela 7 mostra os comprimentos de onda dos máximos de emissão ($\lambda_{\text{máx}} \text{ emissão}$), os comprimentos de onda dos máximos de absorção ($\lambda_{\text{máx}} \text{ absorção}$), a intensidade de emissão (em unidades arbitrárias) e o deslocamento de Stokes (em nm) para os produtos sintetizados. Os espectros foram obtidos em solução de diclorometano na concentração de 10^{-4} Molar. O deslocamento de Stokes é calculado através dos valores dos máximos de emissão e de absorção.

$$\text{Deslocamento de Stokes} = \lambda_{\text{máx}} \text{ emissão} - \lambda_{\text{máx}} \text{ absorção}$$

Tabela 7: Comprimentos de onda dos máximos de emissão ($\lambda_{\text{máx}}$ emissão)

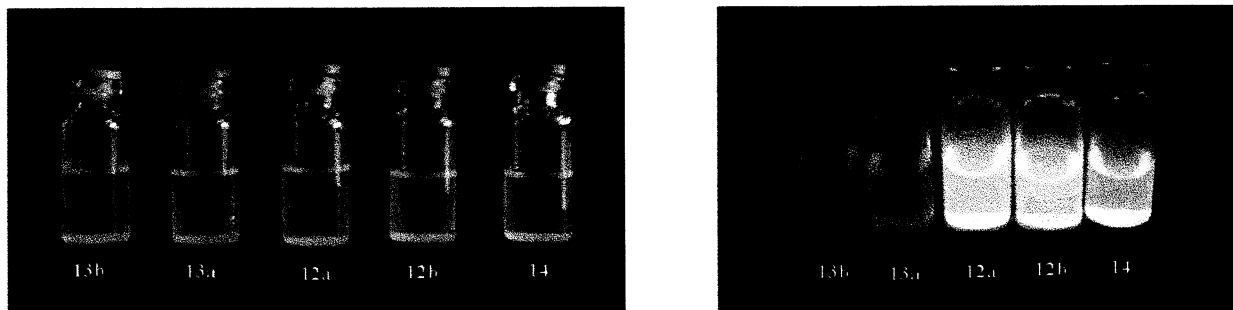
<i>Produto</i>	$\lambda_{\text{máx}}$ emissão (nm) (diclorometano)	$\lambda_{\text{máx}}$ absorção (nm) (diclorometano)	<i>Intensidade da emissão</i>	<i>Deslocamento de Stokes</i>
12a	512,0	324,5	600	187,5
12b	510,0	320,0	500	190,0
12c	500,0	323,0	440	177,0
12d	500,0	321,0	250	179,0
13a	550,0	321,0	350	229,0
13b	530,0	313,0	250	217,0
14	500,0	325,5	580	174,5



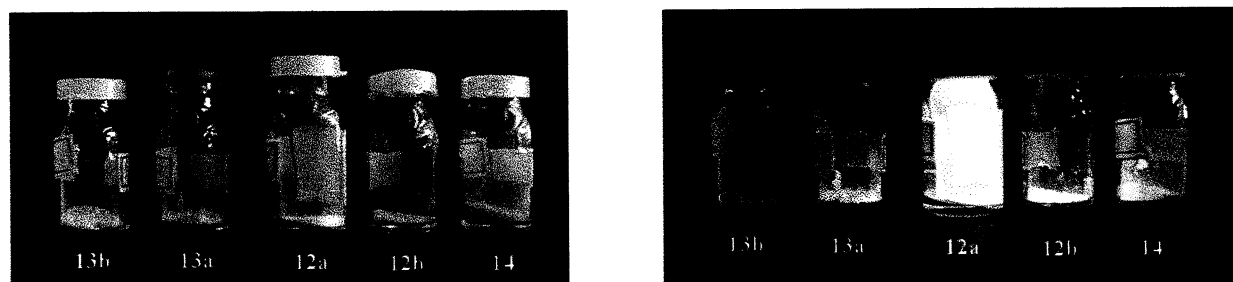
O deslocamento de Stokes representa a diferença entre os máximos de emissão e absorção ($\lambda_{\text{máx}}$ de emissão- $\lambda_{\text{máx}}$ de absorção) e geralmente encontra-se na faixa entre 50-70 nm. Entretanto, em benzazolas com ligação de hidrogênio intramolecular em que o hidrogênio é transferido no estado excitado, o deslocamento de Stokes aumenta para 150-250 nm. Como era de se esperar, os compostos **12a-12d**, **13a-13b** e **14** apresentam um grande deslocamento de Stokes, entre 174 e 230 nm.

Os derivados sintetizados **12a-d**, **13a-b** e **14** apresentam coloração amarelo claro no visível e sob a incidência de luz UV de longo comprimento de onda, as cores variam do verde ao laranja. Na família **12a**, **13a** e **14**, ao derivado **14** pertence o menor $\lambda_{\text{máx}}$ de emissão, o que é percebido através da sua emissão de luz na região do verde (500 nm). O derivado **13a** é o que

apresenta o maior deslocamento batofluórico uma vez que ele fluoresce no maior comprimento de onda emitindo no laranja (550 nm), e o derivado **12a** emite na região do amarelo (510 nm). Os derivados **12a-d**, **13a-b** e **14** são fluorescentes tanto no estado sólido como em solução, sendo que em soluções de solventes polares e próticos a intensidade da fluorescência decai significativamente.



Compostos em solução de hexano: à esquerda sob luz normal e à direita sob incidência de luz ultravioleta.



Compostos no estado sólido: à esquerda sob luz normal e à direita sob incidência de luz ultravioleta.

*Entende-se por deslocamento batofluórico o deslocamento da banda de emissão de fluorescência para comprimento de onda maior.

5 PARTE EXPERIMENTAL

A parte experimental desta dissertação foi desenvolvida no laboratório K-204 do Instituto de Química da UFRGS sob orientação do Prof. Dr. Valter Stefani.

O acompanhamento das reações, em suas diversas etapas, foi feito por cromatografia em camada delgada sobre sílica-gel. A purificação dos produtos foi feita por cromatografia em coluna, empregando sílica-gel como adsorvente e/ou por cristalização/recristalização em solventes adequados.

As análises dos produtos obtidos foram feitas na Central Analítica do Instituto de Química da UFRGS. Os espectros de emissão foram feitos no Instituto de Física pelo Prof. Dr. Ricardo Rego Bordalo Correia, utilizando um LASER de excitação no UV ($\lambda=355$ nm) e uma fotomultiplicadora acoplada a um espectrômetro Acton-Spectra Pro 500.

As análises de RMN foram realizadas em aparelhos VARIAN VXR200 ($B_0 = 4,7T$) e/ou VARIAN YH300 ($B_0 = 7,0T$). Os espectros de hidrogênio foram obtidos a 200 e/ou 300 MHz e os de carbono a 50 e/ou 75,4 MHz em tubos de 5 mm de diâmetro interno, utilizando-se $CDCl_3$ ou $DMSO-d_6$ como solvente. Todos os espectros de hidrogênio e carbono foram obtidos a temperatura ambiente ($20^{\circ}C$).

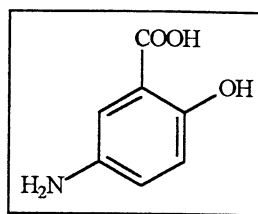
As análises de infravermelho foram realizadas em um espectrômetro de Mattson Galaxy Series FT-IR3000 modelo 3020 utilizando-se pastilhas de KBr. As análises de ultravioleta foram feitas utilizando um equipamento Shimadzu UV-160A em diclorometano e hexano como solvente. Os pontos de fusão foram medidos em um aparelho Thermolyne e não estão corrigidos.

Os espectros de massas foram obtidos utilizando-se sonda de inserção direta em um espectrômetro HEWLETT PACKARD modelo 5988A com analisador de quadrupolo hiperbólico.

Reagentes e solventes utilizados

- ✓ Anilina: Merck
- ✓ Nitrito de sódio: Vetec, p.a.
- ✓ Ácido salicílico: Synth, p.a.
- ✓ Ditionito de sódio: Synth, p.a.
- ✓ *o*-aminofenol: Riedel-deHaën, 99%
- ✓ *o*-aminotiofenol: Aldrich, 99%
- ✓ 1,2-fenilenodiamina: Merck, 99%
- ✓ Acetona: Grupo Química e Nuclear, p.a.
- ✓ Clorofórmio: Grupo Química e Nuclear, p.a.
- ✓ Ácido clorídrico: Merck, p.a.
- ✓ Metanol: Merck, p.a.
- ✓ Etanol: Merck, p.a.
- ✓ Pentóxido de fósforo: Merck, p.a.
- ✓ Ácido fosfórico: Merck, p.a.
- ✓ Sílica gel: Merck 70-230 mesh
- ✓ Clorofórmio deuterado: Aldrich, 99,8%
- ✓ Dimetilsulfóxido deuterado: Merck, 99%
- ✓ Hexano: Merck, p.a.
- ✓ Diclorometano: Merck, p.a.

5.1 Obtenção do ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico - (7)



Fez-se uma solução com 18,6 g (0,2 mol) de anilina, 45 mL de ácido clorídrico concentrado e 45 mL de água. A solução foi resfriada a 0°C em banho de gelo e sal. Adicionou-se, lentamente e com agitação de maneira que a temperatura não ultrapassasse de 2°C, uma solução de 14 g de nitrito de sódio em 40 mL de água. Continuou-se a agitação por mais 10 minutos e adicionou-se 4 g de carbonato de sódio. A solução resultante foi adicionada lentamente a uma solução, previamente resfriada, de 28 g de ácido salicílico (0,2 mol mais 0,4 g em excesso), 33 mL de hidróxido de sódio 35% (m/v), 67 mL de água e 2 g de carbonato de sódio. A temperatura foi mantida sempre abaixo de 5°C. Após toda solução de diazônio ter sido adicionada, a agitação foi mantida por 5-6 horas a 5°C. Obteve-se uma pasta amarela.

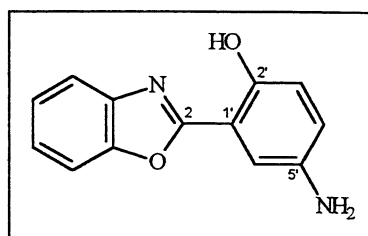
A pasta obtida foi tratada com 80 mL de uma solução de hidróxido de sódio 35% (m/v) e a mistura foi aquecida a 80°C durante 15 minutos. Adiciona-se em seguida 80 g de ditionito de sódio, sob agitação e 80°C (a reação deve ser realizada na capela devido aos vapores tóxicos de anilina que são liberados). Após a adição de ditionito de sódio a solução torna-se mais clara até descolorir completamente. A persistência da cor indica que mais ditionito de sódio deve ser adicionado. Se necessário, mais hidróxido de sódio deve ser adicionado a mistura, de maneira a manter a solução com uma reação fortemente alcalina frente a fenolftaleína durante todo tempo. Terminada a adição de ditionito de sódio e descolorida a solução, a anilina formada foi removida por destilação ou, alternativamente, por extração com éter de petróleo. Após toda a anilina ter sido removida, a solução residual foi filtrada e ao filtrado adicionou-se lentamente e com agitação, ácido clorídrico concentrado até obter-se uma reação fracamente ácida frente ao papel

tornassol. O ácido 5-amino-2-hidroxibenzóico separou-se na forma de um precipitado cinza e foi utilizado sem purificação. Um excesso de ácido deve ser evitado porque o produto tornaria a se dissolver.

Ponto de fusão da literatura: 280⁰C (dec.)

Ponto de fusão encontrado: 280⁰C (dec.)

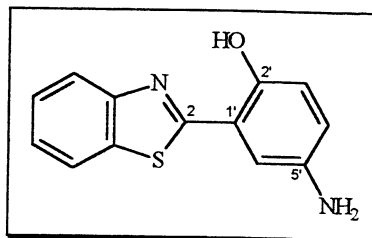
5.2 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol - (8)



Uma mistura composta por 2 g de ácido 5-amino-2-hidroxibenzóico (7) (13,07 mmol), 1,424 g de o-aminofenol (4) (13,07 mmol) e 10 mL de ácido polifosfórico foi aquecida à temperatura de 200⁰C por 4 horas sob agitação. Depois de resfriada, a mistura reacional foi vertida em 400 mL de água destilada e deixada em repouso por aproximadamente 1 hora. Filtrou-se a mistura e o precipitado cinza obtido foi agitado com uma solução de carbonato de sódio 10% (p/v). Filtrou-se novamente e o precipitado amarelo foi lavado com água destilada e seco sem aquecimento. O rendimento bruto obtido foi de 74%. Quando necessário, o produto foi purificado por recristalização em acetona.

RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ em ppm): δ 10,94 (s, OH); δ 7,83-6,74 (H₄, H₅, H₆, H₇, H₃, H₄, H₆); δ 3,54 (s largo, NH₂).

5.3 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol - (9)

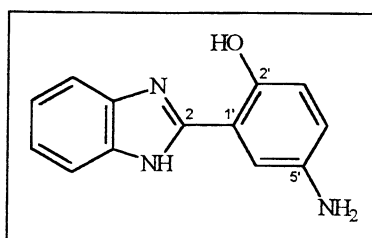


Uma mistura composta por 2 g de ácido 5-amino-2-hidroxibenzóico (7) (13,07 mmol), 1,633 g de *o*-aminotiofenol (5) (13,07 mmol) e 10 mL de ácido polifosfórico foi aquecida à temperatura de 200°C por 4 horas sob agitação. Depois de resfriada, a mistura reacional foi vertida em 400 mL de água destilada e deixada em repouso por aproximadamente 1 hora. Filtrou-se a mistura e o precipitado cinza obtido foi agitado com uma solução de carbonato de sódio 10% (p/v). Filtrou-se novamente e o precipitado de cor amarelo foi lavado com água destilada e seco sem aquecimento. O rendimento obtido foi de 48%. O produto foi purificado em coluna de sílica-gel com clorofórmio como eluente.

Ponto de Fusão: 193-194°C

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ em ppm): δ 11,96 (s, OH); δ 8,70-7,40 (H₄, H₅, H₆, H₇); δ 7,05-7,03 (d, H₆, *J*_{meta}=2,69 Hz); δ 7,00-6,95 (d, H₃, *J*_{orto}=8,77 Hz); δ 6,85-6,83 e 6,81-6,79 (2d, H₄, *J*_{meta}=2,68 Hz e *J*_{orto}=8,76 Hz); δ 3,53 (s largo, NH₂).

5.4 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzimidazol - (10)

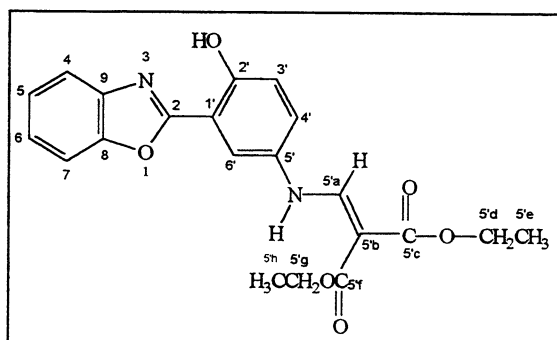


Uma mistura composta por 2 g de ácido 5-amino-2-hidroxibenzóico (7) (13,07 mmol),

1,412 g de 1,2-fenilenodiamina (**6**) (13,07 mmol) e 10 mL de ácido polifosfórico foi aquecida à temperatura de 200°C por 4 horas sob agitação. Depois de resfriada, a mistura reacional foi vertida em 400 mL de água destilada e deixada em repouso por aproximadamente 1 hora. Filtrou-se a mistura e o precipitado cinza obtido foi agitado com uma solução de carbonato de sódio 10% (p/v). Filtrou-se novamente e o precipitado de cor amarelo foi lavado com água destilada e seco sem aquecimento. O rendimento bruto obtido foi de 53%. O produto foi utilizado de forma bruta na etapa seguinte.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz, δ em ppm): δ 13,12 (s largo, NH ou OH); δ 10,28 (s largo, NH ou OH); δ 7,71-6,88 (H₄, H₅, H₆, H₇, H_{3'}, H_{4'}, H_{6'}); δ 4,80 (s largo, NH₂).

5.5 2-[(5'-N-metileno malonato de dietila)-2'-hidroxifenil]benzoxazol - (**12a**)



Em um balão monotubulado adicionou-se 0,500 mg (2,2 mmol) de 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (**8**) e 15 mL de etanol absoluto. Em seguida 0,450 mL (2,2 mmol, d=1,070) de β-etoximetileno malonato de dietila (**39**) foi adicionado ao balão e um condensador de Friederich foi adaptado ao sistema. A mistura foi então aquecida à temperatura de refluxo do etanol. A reação foi acompanhada por CCD e após duas horas todo o produto de partida havia sido consumido. Depois de resfriada a mistura é filtrada em trompa d'água e o sólido amarelo resultante é seco sem aquecimento. O rendimento bruto foi de 85%. O produto bruto foi

purificado em coluna de sílica-gel utilizando clorofórmio como eluente. O produto final apresenta fluorescência na região do amarelo sob excitação com luz ultravioleta.

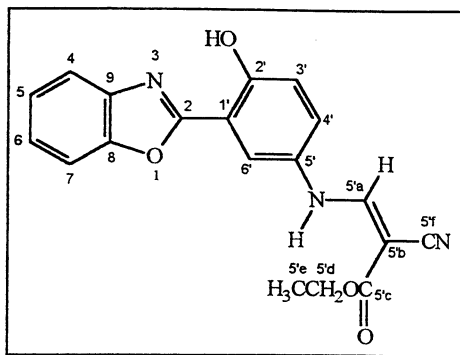
Ponto de Fusão: 200-202^oC

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ em ppm): δ 11,37 (s, OH); δ 11,1 (d, NH, J=13.8 Hz); δ 8,50 (d, H_{5'a}, J=13.8 Hz); δ 7,81 (d, H_{6'}, J=2.75 Hz); δ 7,78-7,74 (m, H₄ ou H₇); δ 7,66-6,63 (m, H₄ ou H₇); δ 7,46-7,39 (m, H₅ e H₆); δ 7,23 (d, H_{4'}, *Jmeta*=2,93 Hz, *Jorto*=8.80 Hz); δ 7,14 (d, H_{3'}, *Jorto*=8.97 Hz); δ 4,38-4,27 (q, H_{5'd} ou H_{5'g}); δ 4,33-4,22 (q, H_{5'd} ou H_{5'g}); δ 1,43-1,36 (t, H_{5'e} ou H_{5'h}) e δ 1,39-1,32 (t, H_{5'e} ou H_{5'h}).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 200 MHz, δ em ppm): δ 170 (C₂); δ 167 (C_{5'e} ou C_{5'f}); δ 163 (C_{5'e} ou C_{5'f}); δ 157 (C_{2'}); δ 153 (C_{5'a}); δ 150 (C₈ ou C₉); δ 141 (C₈ ou C₉); δ 133 (C_{5'}); δ 127 (C₅ ou C₆); δ 126 (C₅ ou C₆); δ 124 (C_{4'}); δ 120,6 (C₄ ou C₇); δ 120 (C_{3'}); δ 116 (C_{6'}); δ 112 (C₄ ou C₇); δ 112,2 (C_{1'}); δ 94 (C_{5'b}); δ 62 e δ 61 (C_{5'd} e C_{5'g}); δ 15,7 e δ 15,6 (C_{5'e} e C_{5'h}).

I.V (cm⁻¹, pastilha de KBr): 3247 (NH), 3090 (OH), 1700 (C=O), 1650 (C=C), 1230 (C-O-C)

Massas (Espectro 25): 43 (5x10⁴), 84 (2,7x10³), 129 (5x10³), 182 (4x10³), 250 (3x10⁴), 277 (6x10⁴), 350 (1x10⁵), 396 (M⁺).

5.6 2-[(5'-*N*-metileno cianoacetato de etila)-2'-hidroxifenil]benzoxazol - (12b)

Em um balão monotubulado adicionou-se 0,500 mg (2,2 mmol) de 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (**8**) e 15 mL de etanol absoluto. Em seguida 0,372 mg (2,2 mmol) de β -etoximetileno cianoacetato de etila (**40**) foi adicionado ao balão e um condensador de Friederich foi adaptado ao sistema. A mistura foi então aquecida à temperatura de refluxo do etanol. A reação foi acompanhada por CCD e após duas horas todo o produto de partida havia sido consumido. Depois de resfriada a mistura é filtrada em trompa d'água e o sólido amarelo resultante é seco sem aquecimento. O rendimento bruto foi de 40%. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica-gel utilizando clorofórmio como eluente. O produto final apresenta fluorescência na região do amarelo sob excitação com luz ultravioleta.

Ponto de Fusão: 252-253⁰C

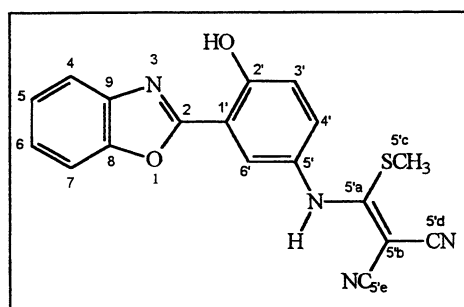
RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ em ppm): δ 11,46 (s, OH); δ 10,73 (d, NH, J=13,81 Hz); δ 7,77 (d, H_{5'a}, J=13,48 Hz); δ 7,78-7,17 (m, H₄, H₅, H₆, H₇, H_{3'}, H_{4'}, H_{6'}); δ 4,35-4,28 (q, H_{5'd}); δ 1,41-1,36 (t, H_{5'e})

RMN de ¹³C (CDCl₃, 300 MHz, δ em ppm): δ 167 (C₂); δ 161 (C_{5'e}); δ 156 (C_{2'}); δ 152 (C_{5'a}); δ 149 (C₈ ou C₉); δ 139 (C₈ ou C₉); δ 131 (C_{5'}); δ 126-111 (C₄, C₅, C₆, C₇, C_{3'}, C_{4'} e C_{6'}); δ 117 (C_{5'f}); δ 111 (C_{1'}); δ 68 (C_{5'b}); δ 61 (C_{5'd}); δ 14 (C_{5'e}).

I.V (cm^{-1} , pastilha de KBr): 3200 (NH), 3062 (OH), 1666 (C=O), (CN), 1631 (C=C), 1245 (C-O-C), (C \equiv N).

Massas (Espectro 26): 65 (4×10^4), 93 (1×10^4), 129 ($1,4 \times 10^4$), 182 ($1,6 \times 10^4$), 218 ($1,8 \times 10^4$), 246 (2×10^4), 303 (1×10^5), 349 (M^+).

5.7 2-[(5'-N-metiltiometileno malonitrila)-2'-hidroxifenil]benzoxazol - (12c)



Em um balão monotubulado adicionou-se 0,500 mg (2,2 mmol) de 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (**8**) e 15 mL de etanol absoluto. Em seguida 0,376 mg (2,2 mmol) de β,β -bis-metiltiometileno malonitrila (**41**) foi adicionado ao balão e um condensador de Friederich foi adaptado ao sistema. A mistura foi então aquecida à temperatura de refluxo do etanol. A reação foi acompanhada por CCD e completou-se em 7 horas. Depois de resfriada a mistura é filtrada em trompa d'água e o sólido resultante foi seco sem aquecimento. O rendimento bruto foi de 53%. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica-gel utilizando clorofórmio como eluente.

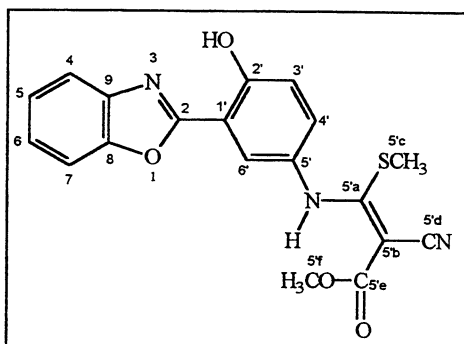
Ponto de Fusão: 240-244 $^{\circ}$ C

RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ em ppm): δ 11,60 (s, OH); δ 10,06 (s, NH); δ 7,97 (d, H_6 , $J=2,63$ Hz); δ 7,82-7,77 (m, H_4 ou H_7); δ 7,71-7,66 (m, H_4 ou H_7); δ 7,50-7,44 (m, H_5 e H_6); δ 7,41 (d, H_4 , $J_{\text{meta}}=2,74$ Hz e $J_{\text{orto}}=8,79$ Hz); δ 7,18 (d, H_3 , $J_{\text{orto}}=8,85$ Hz); δ 2,44 (s, $\text{H}_{5'c}$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 200 MHz, δ em ppm): δ 171 (C_2); δ 161 ($\text{C}_{5'a}$); δ 157 ($\text{C}_{2'}$); δ 148 (C_8 ou C_9); δ 139 (C_8 ou C_9); δ 130 ($\text{C}_{5'}$); δ 129-110 (C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , $\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{4'}$ e $\text{C}_{6'}$); δ 116 e 114 ($\text{C}_{5'd}$ e $\text{C}_{5'e}$); δ 16,5 ($\text{C}_{5'c}$).

I.V (cm^{-1} , pastilha de KBr): 3195 (NH), 3059 (OH), 2213 (CN), 1562 (C=C)

5.8 2-[(5'-N-metiltiomileno cianoacetato de metila)-2'-hidroxifenil]benzoxazol - (12d)



Em um balão monotubulado adicionou-se 0,500 mg (2,2 mmol) de 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (**8**) e 15 mL de etanol absoluto. Em seguida 0,450 mg (2,2 mmol) de β,β -bis-metiltiomileno cianoacetato de metila (**42**) foi adicionado ao balão e um condensador de Friederich foi adaptado ao sistema. A mistura foi então aquecida à temperatura de refluxo do etanol. A reação foi acompanhada por CCD e completou-se em 6 horas. Depois de resfriada a mistura é filtrada em trompa d'água e o sólido resultante é seco sem aquecimento. O rendimento foi de 61%. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica-gel utilizando clorofórmio como eluente.

Ponto de Fusão: 171-172 $^{\circ}\text{C}$

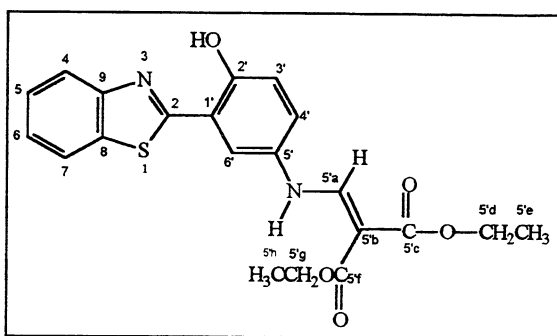
RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ em ppm): δ 11,44 (s, OH ou NH); δ 7,92 (d, H_6 , $J_{\text{meta}}=2,69$ Hz); δ 7,77-7,72 (m, H_4 ou H_7); 7,63-7,60 (m, H_4 ou H_7); 7,44-7,40 (m, H_5 e H_6); δ 7,36 e 7,31 (2d, $\text{H}_{4'}$, $J_{\text{meta}}=2,68$ Hz e $J_{\text{orto}}=8,84$ Hz); δ 7,14 (d, $\text{H}_{5'}$, $J_{\text{orto}}=8,79$ Hz); δ 3,84 (s,

H_{5'f}); δ 2,35 (s, H_{5'e})

RMN de ¹³C (CDCl₃, 200 MHz, δ em ppm): δ 171 (C₂); δ 168 (C_{5'e}); δ 162 (C_{5'a}); δ 158 (C_{2'}); δ 149 (C₈ ou C₉); δ 140 (C₈ ou C₉); δ 129 (C_{5'}); δ 131-111 (C₄, C₅, C₆, C₇, C_{3'}, C_{4'} e C_{6'}); δ 118 (C_{5'd}); δ 111,4 (C_{1'}); δ 52 (C_{5'f}); δ 18 (C_{5'e}).

I.V (cm⁻¹, pastilha de KBr): 3230 (NH), 2990 (OH), 1715 (C=O), 2206 (CN), 1660 (C=C), 1200 (C-O-C)

5.9 2-[(5'-N-metileno malonato de dietila)-2'-hidroxifenil]benzotiazol - (13a)



Em um balão monotubulado adicionou-se 0,500 mg (2,06 mmol) de 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol (**9**) e 15 mL de etanol absoluto. Em seguida 0,417 mL (2,06 mmol, d=1,07) de β-etoximetileno malonato de dietila (**39**) foi adicionado ao balão e um condensador de Friederich foi adaptado ao sistema. A mistura foi então aquecida à temperatura de refluxo do etanol. A reação foi acompanhada por CCD e após 2 horas todo o produto de partida havia sido consumido. Depois de resfriada a mistura é filtrada em trompa d'água e o sólido amarelo resultante é seco sem aquecimento. O rendimento bruto foi de 72%. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica-gel utilizando clorofórmio como eluente e depois recristalizado em etanol. O produto final apresenta fluorescência na região do laranja sob excitação com luz ultravioleta.

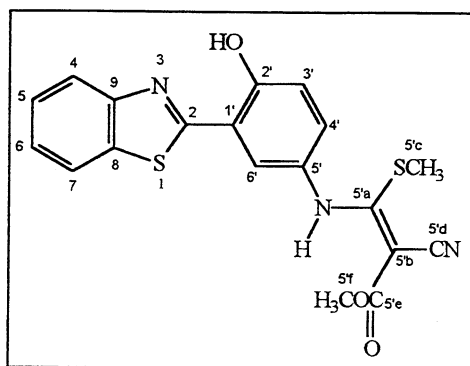
Ponto de Fusão: 164-167⁰C

RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ em ppm): δ 12,42 (s, OH); δ 11,04 (d, NH, J=13,43 Hz); δ 8,42 (d, H_{5'a}, J=13,67 Hz); δ 7,97-7,87 (m, H₄ e H₇); δ 7,50-7,37 (m, H₅ e H₆); δ 7,31 (d, H_{6'}, J_{meta}=2,38 Hz); δ 7,19 e 7,13 (2d, H_{4'}, J_{meta}=2,39 Hz e J_{orto}=9,00 Hz); δ 7,07 (d, H_{3'}, J_{orto}=8,73 Hz); δ 4,38-4,27 (q, H_{5'd}); δ 4,32-4,22 (q, H_{5'g}); δ 1,44-1,37 (t, H_{5'e}) e δ 1,39-1,32 (t, H_{5'h}).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 300 MHz, δ em ppm): δ 169 (C₂); δ 168 (C_{5'c} ou C_{5'f}); δ 166 (C_{5'c} ou C_{5'f}); δ 155 (C_{2'}); δ 152 (C_{5'a}); δ 151 (C₈ ou C₉); δ 132 (C₈ ou C₉); δ 131 (C_{5'}); δ 126-117 (C₄, C₅, C₆, C₇, C_{3'}, C_{4'} e C_{6'}); δ 93 (C_{5'b}); δ 60.3 e δ 60.1 (C_{5'd} e C_{5'g}); δ 14.4 e δ 14.2 (C_{5'e} e C_{5'h})

I.V (cm⁻¹, pastilha de KBr): 3252 (NH), 3090 (OH), 1707 (C=O), 1650 (C=C), 1220 (C-O-C)

5.10 2-[(5'-N-metiltiomileno cianoacetato de metila)-2'-hidroxifenil]benzotiazol - (13b)



Em um balão monotubulado adicionou-se 0,278 mg (1,15 mmol) de 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol (**9**) e 15 mL de etanol absoluto. Em seguida 0,233 mg (1,15 mmol) de β,β-bis-metiltiomileno cianoacetato de metila (**42**) foi adicionado ao balão e um condensador de Friederich foi adaptado ao sistema. A mistura foi então aquecida à temperatura de refluxo do

etanol. A reação foi acompanhada por CCD e completou-se em 3 horas. Depois de resfriada a mistura é filtrada em trompa d'água e o sólido resultante é seco sem aquecimento. O rendimento bruto foi de 63%. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica-gel utilizando clorofórmio como eluente. O produto final apresenta fluorescência na região do laranja sob excitação com luz ultravioleta.

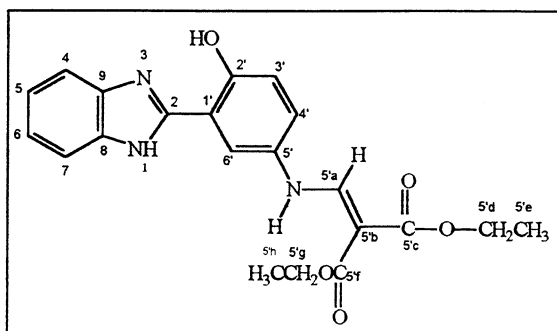
Ponto de Fusão: 193-195⁰C

RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ em ppm): δ 12,84 (s, OH); δ 11,63 (s, NH); δ 8,20-8,10 (m, H₄ e H₇); δ 7,74 (d, H₆, *J*_{meta}=2,49 Hz); δ 7,72-7,62 (m, H₅ e H₆); δ 7,48 e 7,44 (2d, H₄, *J*_{meta}=3,17 Hz e *J*_{orto}=8,79 Hz); δ 7,30 (d, H₃, *J*_{orto}=8,40 Hz); δ 4,10 (s, H_{5f}); δ 2,60 (s, H_{5c})

RMN de ¹³C (CDCl₃, 200 MHz, δ em ppm): δ 172 (C₂); δ 169.5 (C_{5'e}); δ 169 (C_{5'a}); δ 158 (C_{2'}); δ 152 (C₈); δ 133 (C₉); δ 130 (C₅); δ 131-120 (C₄, C₅, C₆, C₇, C_{3'}, C_{4'} e C_{6'}); δ 118.8 (C_{5'd}); δ 118.2 (C_{1'}); δ 53 (C_{5'f}); δ 19 (C_{5'e}).

I.V (cm⁻¹, pastilha de KBr): 3177 (NH), 3090 (OH), 1660 (C=O), 2205 (CN), 1550 (C=C), 1250 (C-O-C)

5.11 2-[(5'-*N*-metileno malonato de dietila)-2'-hidroxifenil]benzimidazol - (14)



Em um balão monotubulado adicionou-se 0,500 mg (2,22 mmol) de 2-(5'-amino-2'-

hidroxifenil)benzimidazol (**10**) e 15 mL de etanol absoluto. Em seguida 0,450 mL (2,22 mmol, $d=1,07$) de β -etoximetileno malonato de dietila (**39**) foi adicionado ao balão e um condensador de Friederich foi adaptado ao sistema. A mistura foi então aquecida à temperatura de refluxo do etanol. A reação foi acompanhada por CCD e após 4 horas e 30 minutos todo o produto de partida havia sido consumido. Depois de resfriada a mistura é filtrada em trompa d'água e o sólido resultante é seco sem aquecimento. O rendimento bruto foi de 61%. O produto bruto foi purificado em coluna se sílica-gel utilizando metanol/acetona (1:10) como eluente. O produto final apresenta fluorescência na região do verde sob excitação com luz ultravioleta.

Ponto de Fusão: 219-221^oC

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz, δ em ppm): δ 13,40 (s, OH ou NH azólico); δ 13,21 (s, OH ou NH azólico); δ 11,0 (d, NH, J=13,91 Hz); δ 8,53 (d, H_{5'a}, J=13,92 Hz); δ 8,17-7,13 (m, H₄, H₅, H₆, H₇, H_{3'}, H_{4'} e H_{6'}); δ 4,37-4,27 (q, H_{5'd}); δ 4,30-4,20 (q, H_{5'g}); δ 1,41-1,34 (t, H_{5'e}) e δ 1,39-1,32 (t, H_{5'h}). O sistema aromático mostrou-se muito indefinido não sendo possível identificar os hidrogênios (H₄, H₅, H₆, H₇, H_{3'}, H_{4'} e H_{6'}).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 200 MHz, δ em ppm): δ 169 (C₂); δ 166 (C_{5'e} ou C_{5'f}); δ 157 (C_{2'}); δ 153 (C_{5'a}); δ 152 (C₈); δ 142 (C₉); δ 132 (C_{5'}); δ 124-114 (C₄, C₅, C₆, C₇, C_{3'}, C_{4'} e C_{6'}); δ 112 (C_{1'}); δ 93 (C_{5'b}); δ 61,2 e δ 61 (C_{5'd} e C_{5'g}); δ 15,9 e δ 15,8 (C_{5'e} e C_{5'h}).

I.V (cm⁻¹, pastilha de KBr): 3200 (NH), 2978 (OH), 1660(C=O), 1614 (C=C), 1217 (C-O-C)

6 CONCLUSÕES

1. Neste trabalho foram sintetizados sete novos heterociclos da família dos benzazóis, sendo quatro deles derivados da família das benxozazolas (**12a-12d**), dois da família das benzotiazolas (**13a-13b**) e um da família das benzimidazolas (**14**).
2. Os heterociclos benzazólicos sintetizados possuem em sua estrutura um fragmento constituído de alcenos diferentemente substituídos. Estes alcenos, os quais apresentam grupos alquiltio, éster e ciano, conferem aos heterociclos do tipo 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazólicos estruturas inéditas e de grande versatilidade de aplicações.
3. Os produtos obtidos, **12a-d**, **13a-b** e **14**, possuem estruturas que sofrem a reação de transferência protônica intramolecular no estado eletrônico excitado (TPIEE). Este comportamento é observado pela intensa emissão de fluorescência destes produtos quando excitados por luz UV.
4. Os espectros de ^1H -RMN, UV-vis e IR mostram a presença de pontes de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio fenólico e o nitrogênio azólico em todos os compostos sintetizados.
5. Os compostos sintetizados **12a-d**, **13a-b** e **14**, apresentam um grande deslocamento de Stokes (177-229 nm).
6. O grande deslocamento de Stokes para os compostos **12a-d**, **13a-b** e **14** corresponde a estruturas típicas de heterociclos benzazólicos que sofrem a TPIEE.
7. O maior deslocamento de Stokes pertence aos derivados benzotiazóis **13a** (229 nm) e **13b** (217 nm). Entretanto, a intensidade de emissão de fluorescência é menor para estes derivados.

8. Os produtos **12a-d**, **13a-b** e **14** apresentam fluorescência tanto no estado sólido como em solução. Os derivados **13a-b** apresentam fluorescência na região do laranja, os derivados **12a-d** na região do amarelo e o derivado **14** fluoresce na região do verde.
9. Os alcenos utilizados neste trabalho, **39**, **40**, **41** e **42**, sofrem reação de substituição nucleofílica vinílica pelos heterociclos 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazólicos, **8,9** e **10**, através de um mecanismo de adição-eliminação para formar os compostos título 2-[5'-(*N*-vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazolas **12a-d**, **13a-b** e **14**.
10. Observou-se uma completa estereoconvergência na reação de substituição do alceno **40** para dar o produto 2-[5'-(*N*-metilenoacetato de etila)-2'-hidroxifenil]benzoxazola, **12b**. O produto de reação foi sempre o isômero *Z*, independente de o alceno de partida ter a configuração *E* ou *Z*.
11. Através dos espectros de $^1\text{H-RMN}$, observou-se que os produtos **12a**, **12b**, **13a** e **14** mostram o acoplamento do hidrogênio olefínico com o hidrogênio enamínico.

7 PERSPECTIVAS PARA FUTUROS TRABALHOS

A partir da nova classe de heterociclos sintetizados neste trabalho surgiram vários caminhos para dar continuidade a esta pesquisa. Os heterociclos benzazólicos contendo alcenos funcionalizados em sua estrutura possibilitam a obtenção de polímeros altamente fluorescentes e compostos com estruturas de interesse quimioterápico os quais apresentam emissão de fluorescência. A importância destas linhas de pesquisas levou-nos a realizar alguns testes preliminares com alguns produtos sintetizados que são descritos abaixo.

Copolímeros. Com o intuito de verificar a viabilidade da polimerização realizou-se um teste com os produtos **12a** e **13a** e metacrilato de metila (MMA) utilizando como iniciador radicalar o 2,2'-azo-bis(isobutironitrila) (AIBN). A Figura 74 ilustra a estrutura esperada para o copolímero resultante da polimerização de **12a** com metacrilato de metila.

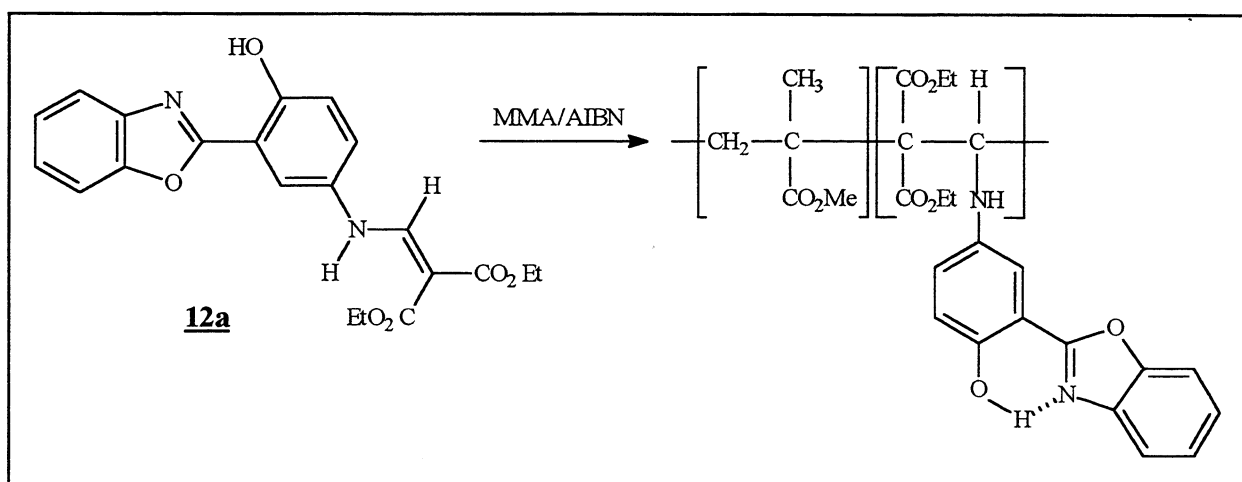


Figura 74: Copolimerização de **12a** com metacrilato de metila

Os copolímeros resultantes mostraram transparência óptica na região do visível, condição necessária para a aplicação como corante para LASER no estado sólido, e apresentaram fluorescência na região do amarelo e laranja. A partir da análise dos espectros de emissão de fluorescência dos copolímeros observou-se que a intensidade da fluorescência aumentou

significativamente em comparação com o corante não copolimerizado. Este aumento na intensidade da fluorescência no meio metacrílico é um resultado muito atrativo para o uso como LASER de corante no estado sólido. Através da figura abaixo pode-se ver os copolímeros 12a e 13a à esquerda e à direita sob a incidência de luz UV.



Polímeros obtidos a partir da reação com metacrilato de metila e AIBN: à esquerda os polímeros 12a e 13a sob luz normal, à direita os mesmos polímeros sob incidência de luz ultravioleta.

Sistemas quinolínicos. Sistemas quinolínicos são correntemente usados no tratamento contra doenças infecciosas ^[92]. A atividade quimioterápica tem como principal alvo as infecções da gripe, herpes e o vírus transmissor da AIDS, o HIV-1 (*Human Immunodeficiency Virus*) ^[93]. Nas últimas décadas, as estratégias terapêuticas para o tratamento da AIDS têm-se baseado em drogas que inibem a transcriptase reversa, enzima viral responsável pela transcrição do RNA em DNA. Uma vez que os substratos naturais da transcriptase reversa constituem-se de nucleosídeos, a busca por seus análogos sintéticos tornou-se um dos maiores desafios na área das investigações da química medicinal. Atualmente, os únicos nucleosídeos quimioterápicos aprovados para uso clínico no tratamento da AIDS são o AZT, o ddI, o ddC, o d4T e o 3TC, mostrados Figura 75.

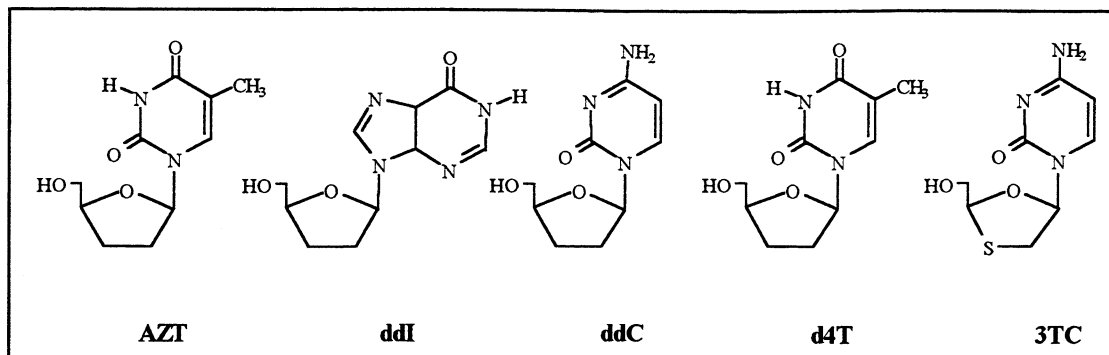


Figura 75: Nucleosídeos usados no tratamento da AIDS

Dentro deste contexto, realizou-se um teste com o composto **12a**. A intenção foi de obter-se um novo ribonucleosídeo derivados do sistema 4(1H)quinolínico contendo um anél benzazólico o qual proporciona a fluorescência, o que torna este sistema altamente interessante e inovador. Para isso, o acrilato **12a** foi submetido à ciclização térmica a 250^oC com Dowtherm-A (líquido resistente à altas temperaturas) obtendo-se a base nitrogenada (**I**) que foi analisada por ¹H-RMN. Os próximos passos ainda não foram realizados mas consistem na silição de (**I**) utilizando bis(trimetilsilil)trifluoracetamida (BSTFA) como agente sililante e posterior reação de acoplamento com 1-O-acetil-2,3,5-tri-O-benzoil-b-D-ribofuranose obtendo-se o ribonucleosídeo (**II**). A última etapa seria a hidrólise de (**II**) obtendo-se o ribonucleosídeo (**III**).

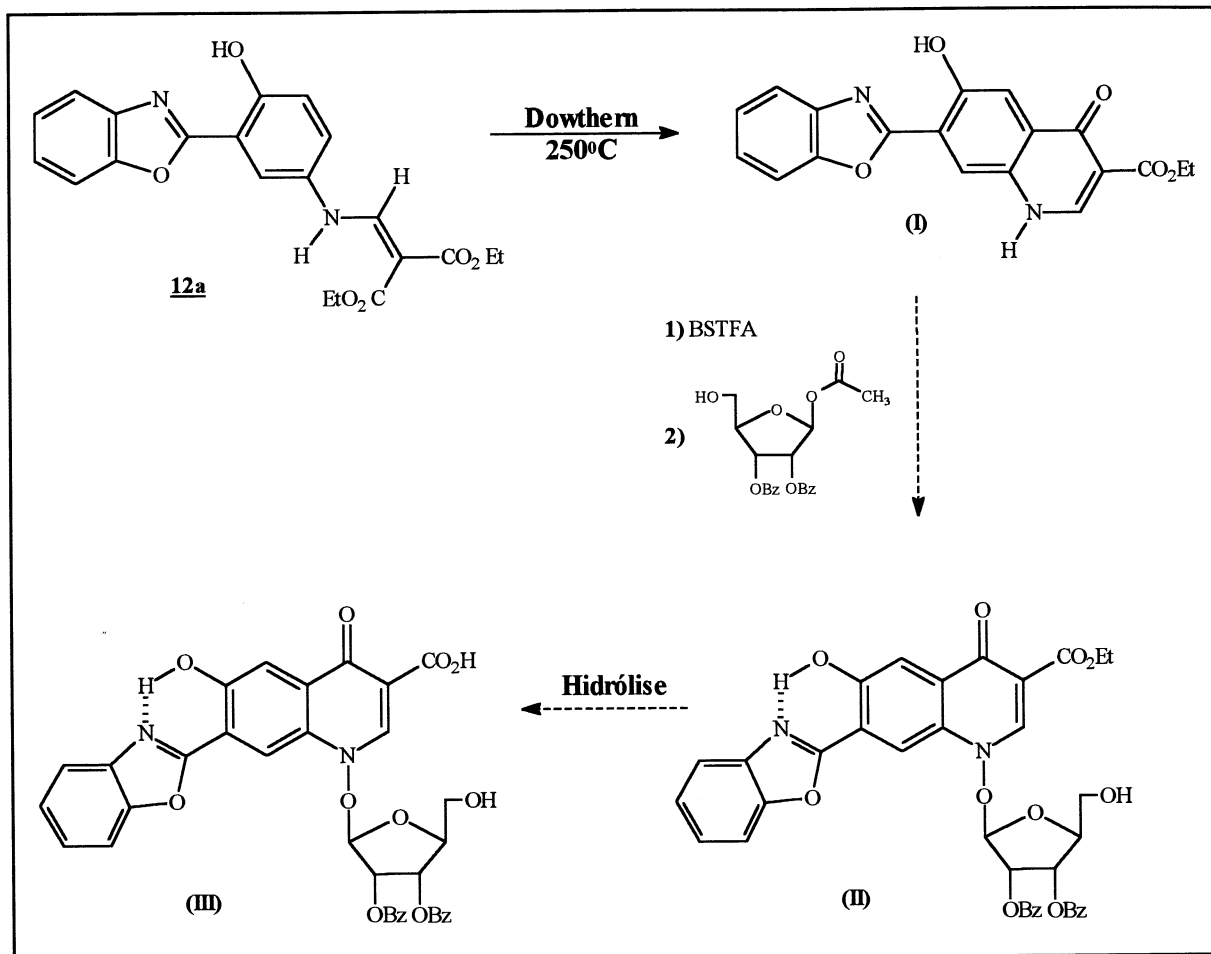
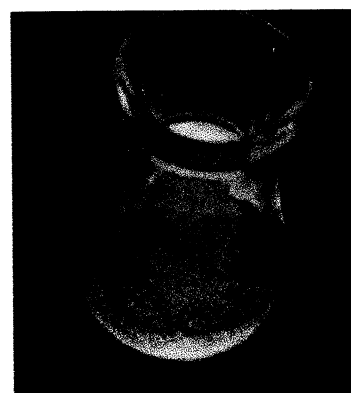
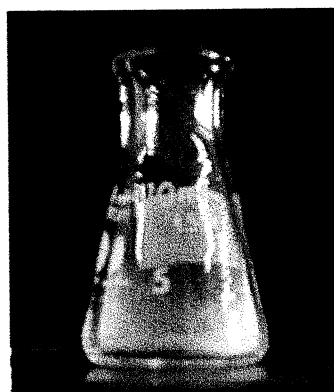


Figura 76: Ciclização térmica do composto **12a**

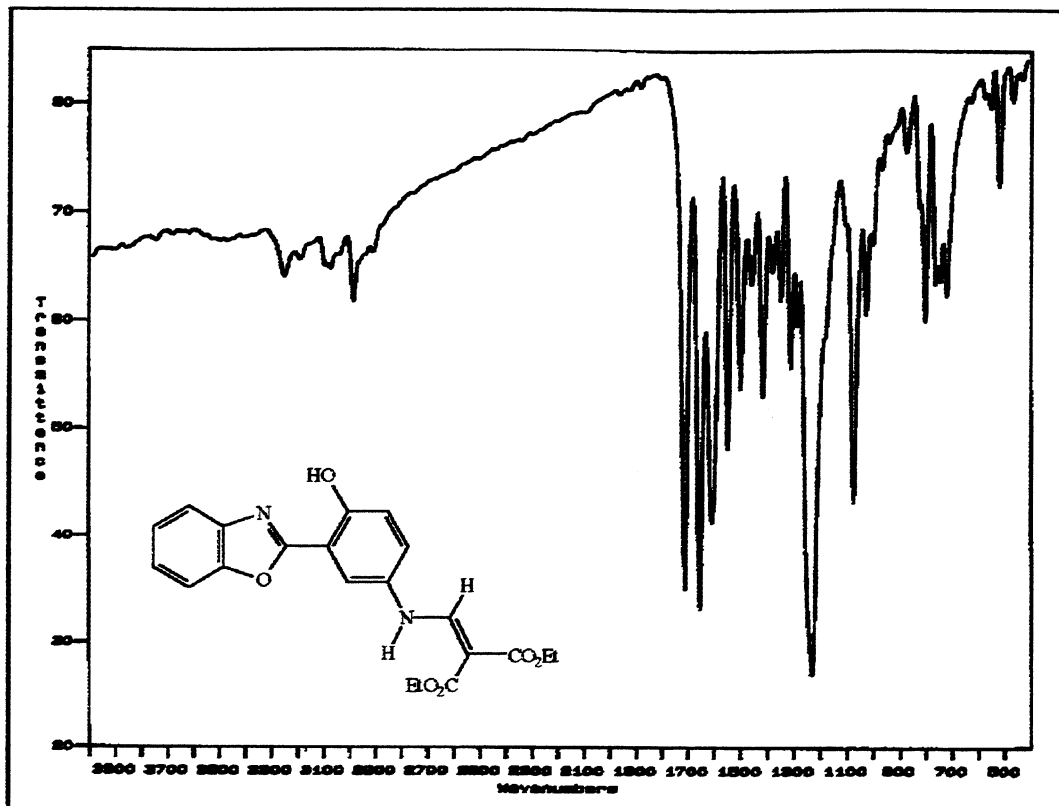
A figura abaixo mostra a base nitrogenada **(I)** de coloração laranja que sob a incidência de luz ultravioleta possui emissão de fluorescência bastante intensa no laranja.



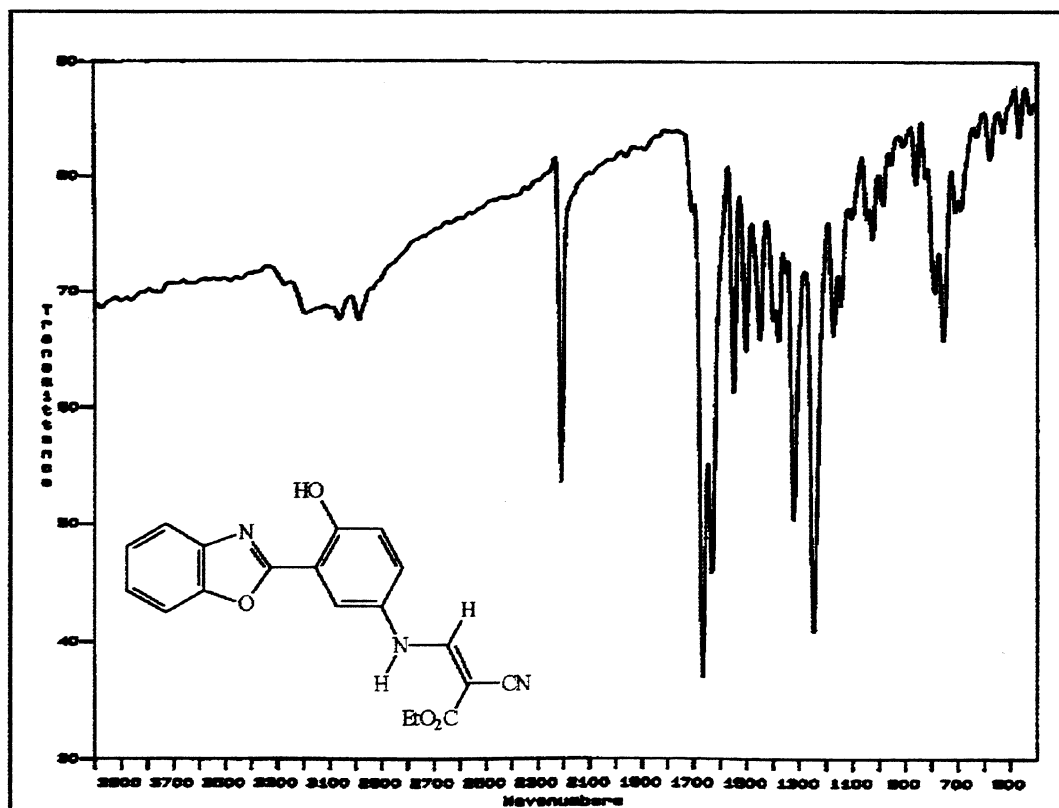
Produto obtido a partir da ciclização intramolecular de **12a** em Dowtherm-A e altas temperaturas: à esquerda o produto ciclizado sob luz normal, à direita o mesmo produto sob a incidência de luz ultravioleta.

8 APÊNDICE

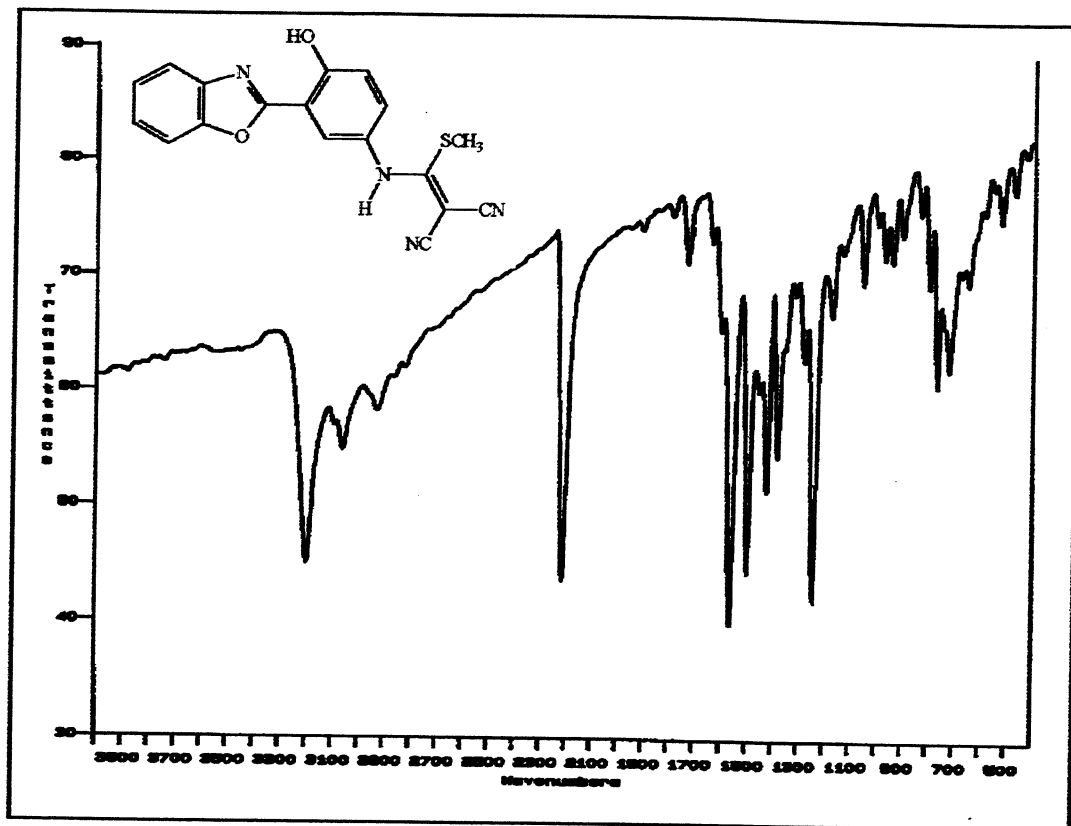
Espectros de I.V, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, Massas, UV-vis, Emissão



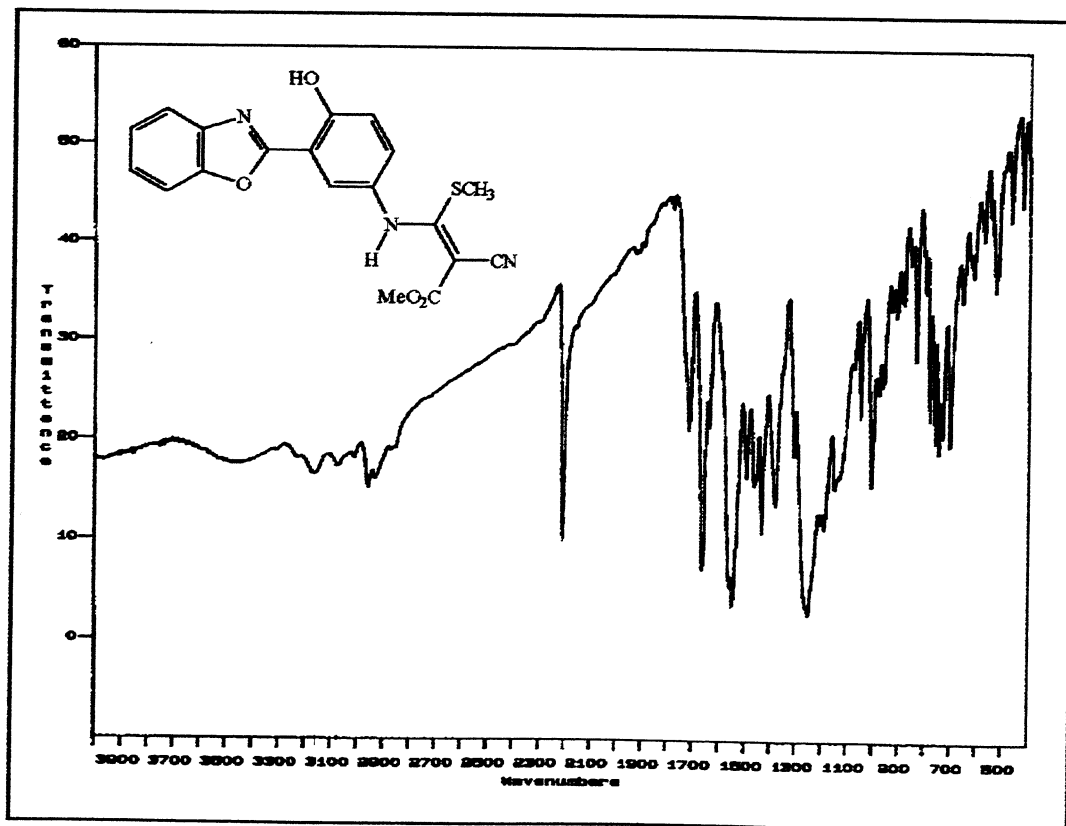
Espectro 1: Espectro de infravermelho do composto 12a em KBr



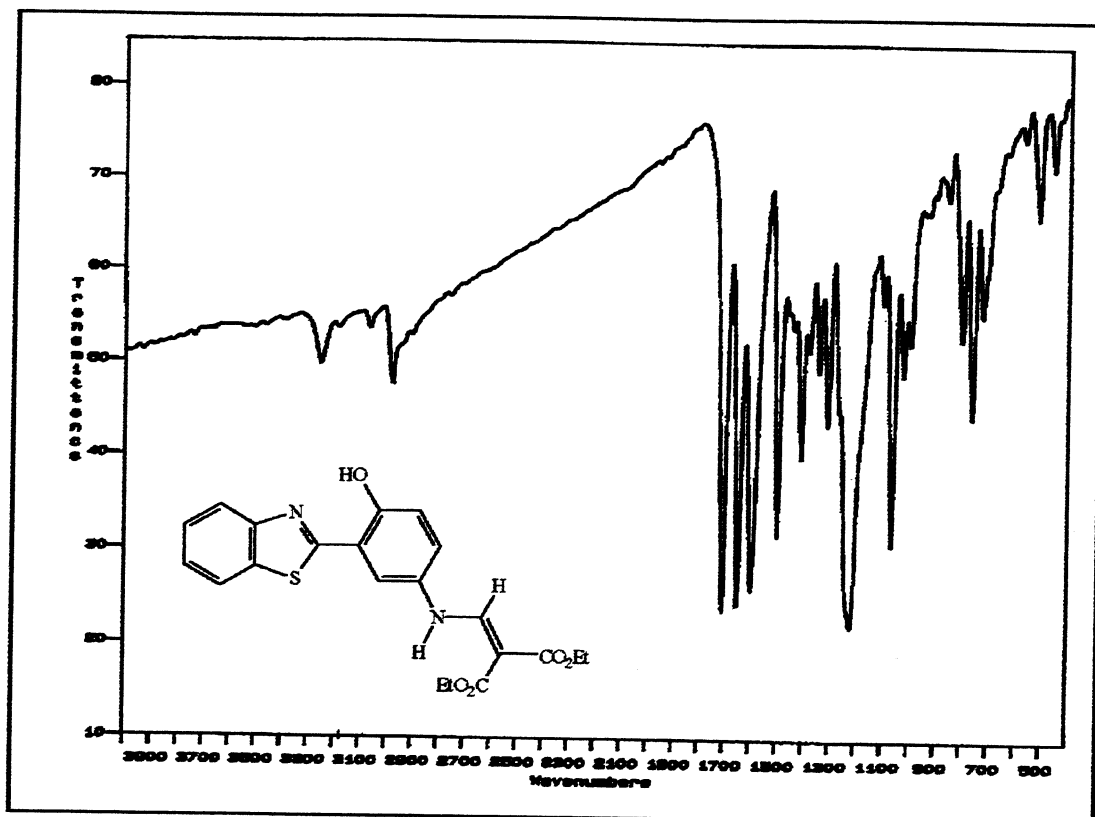
Espectro 2: Espectro de infravermelho do composto 12b em KBr



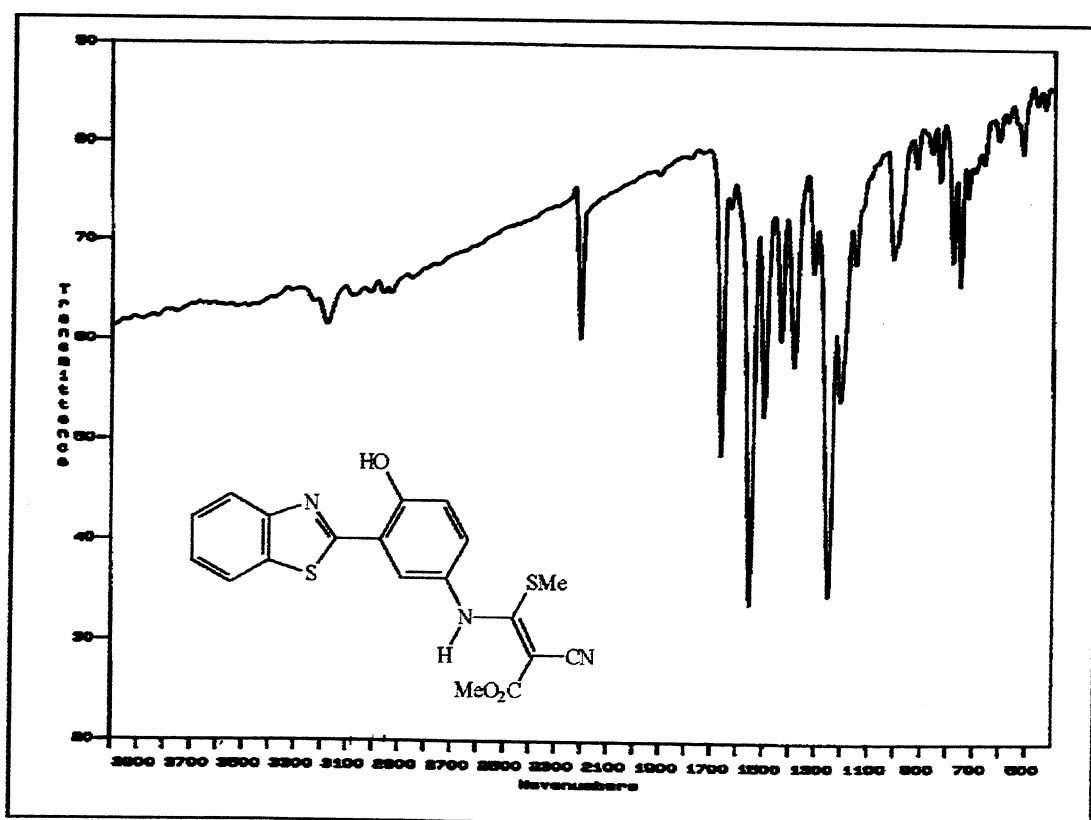
Espectro 3: Espectro de Infravermelho do composto 12c em KBr



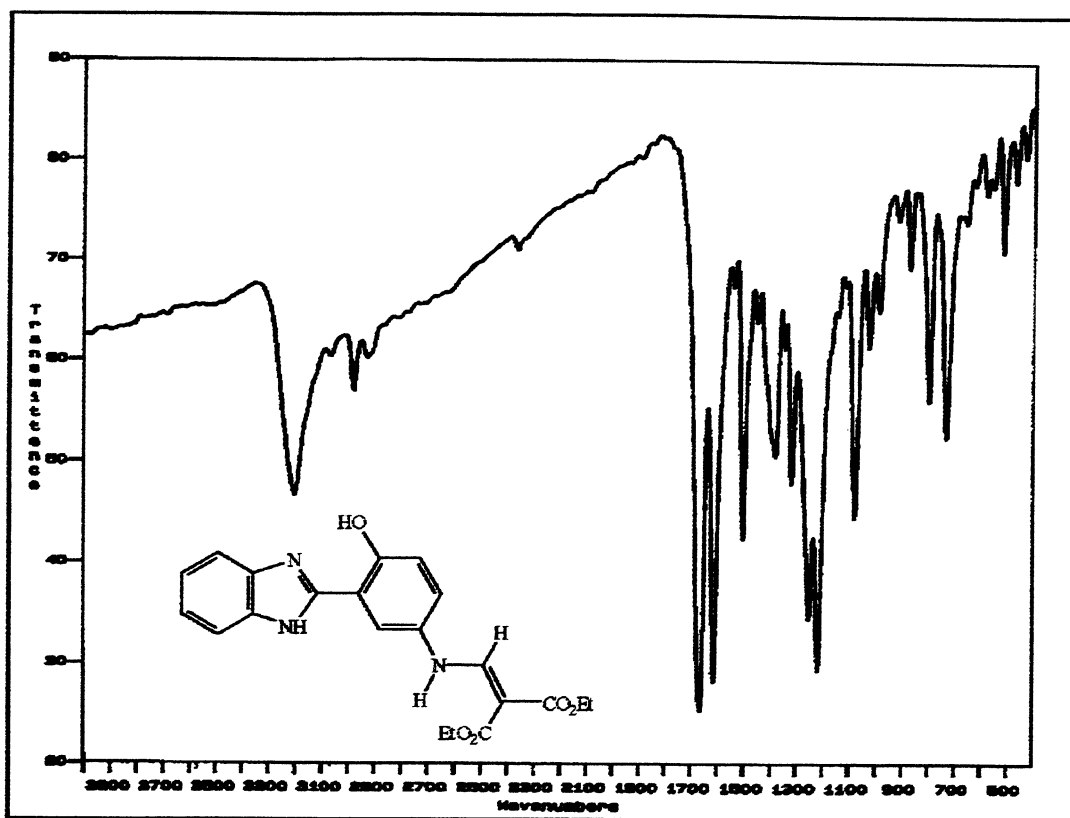
Espectro 4: Espectro de Infravermelho do composto 12d em KBr



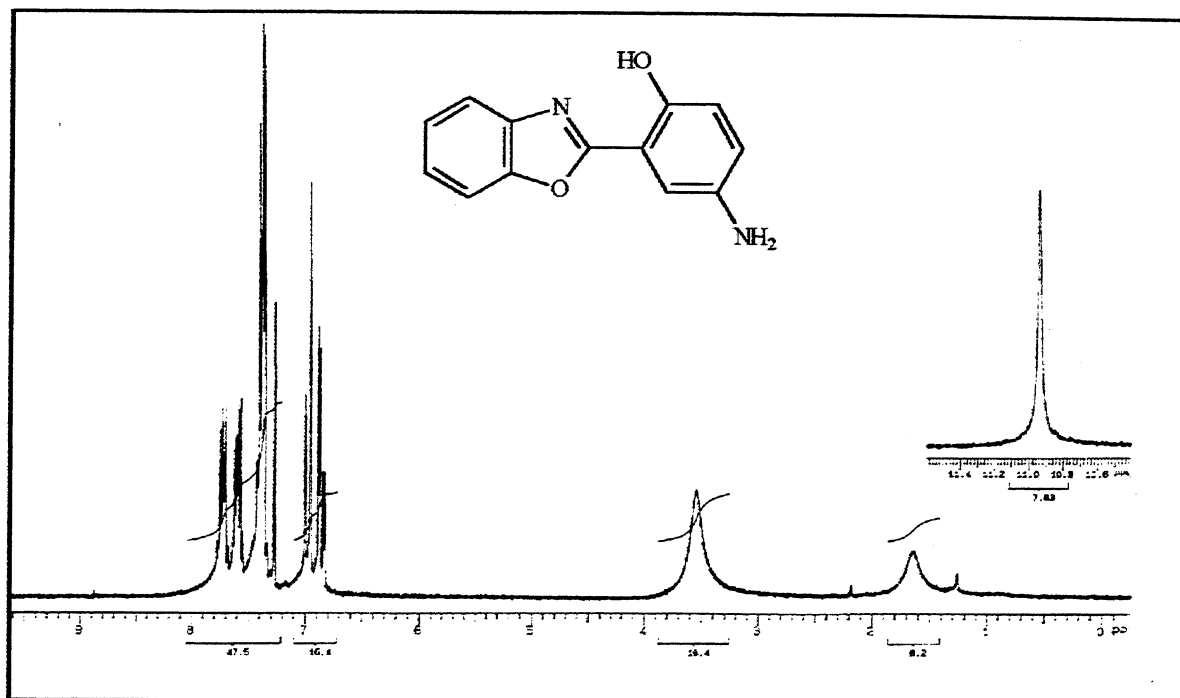
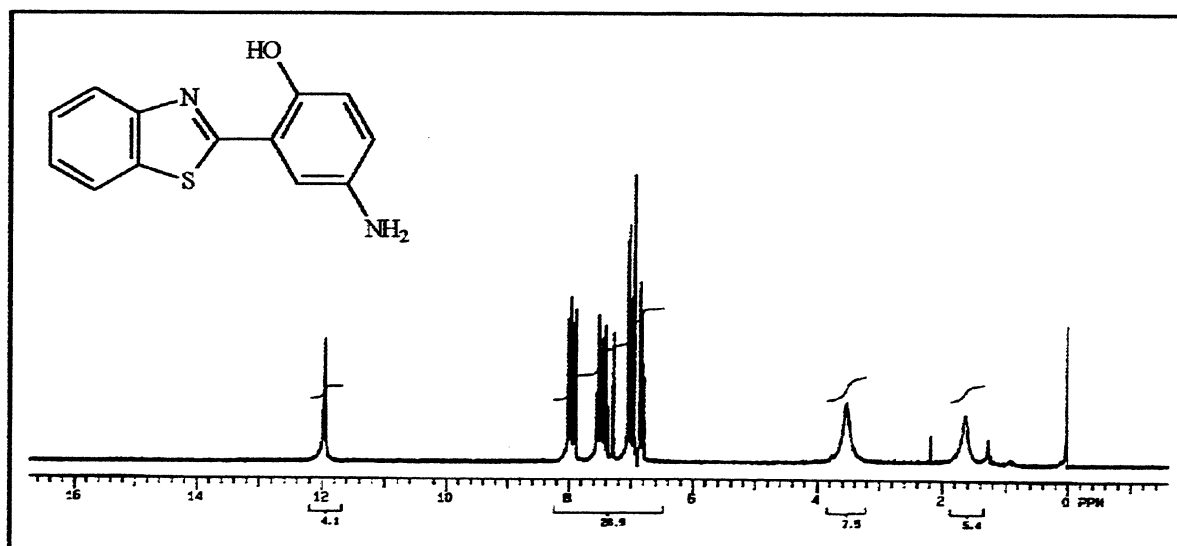
Espectro 5: Espectro de Infravermelho do composto 13a em KBr

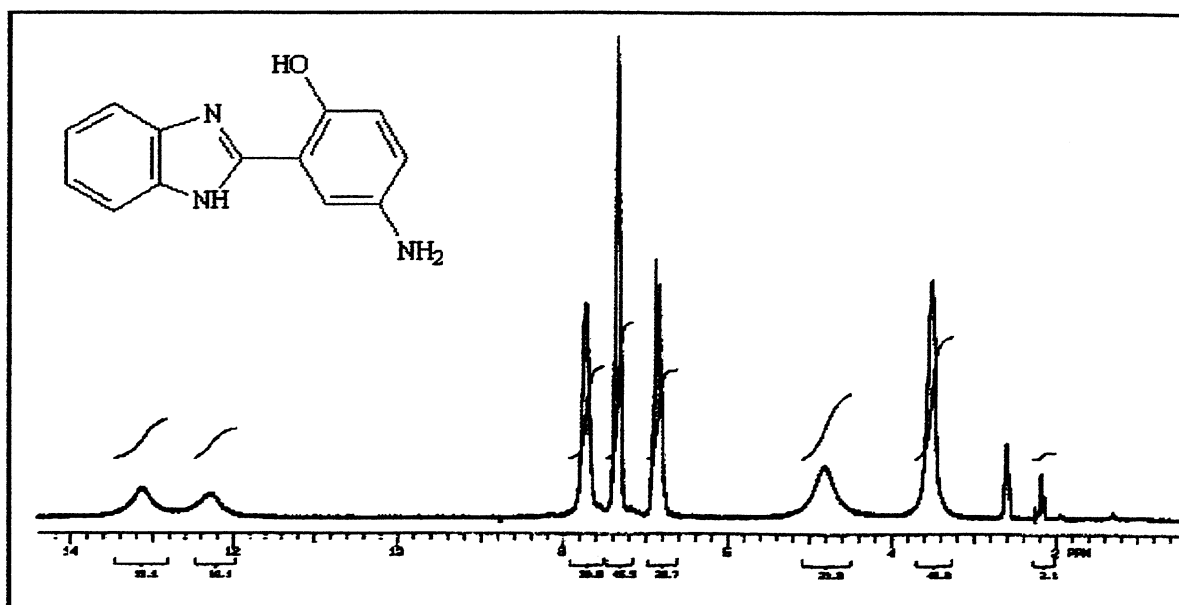


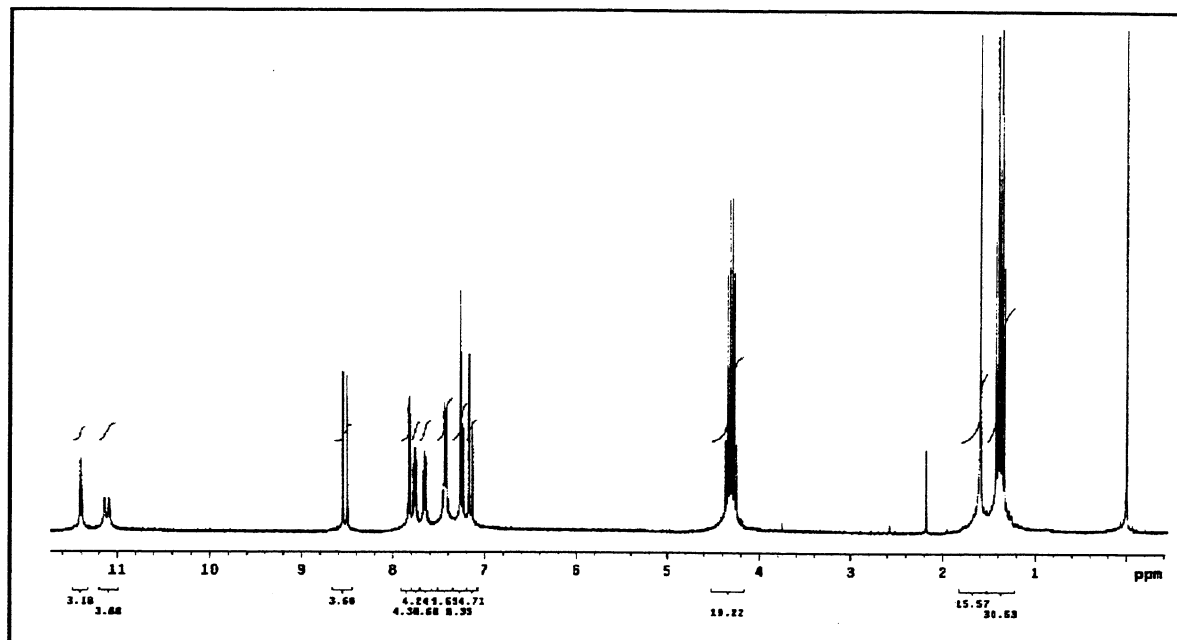
Espectro 6: Espectro de Infravermelho do composto 13b em KBr



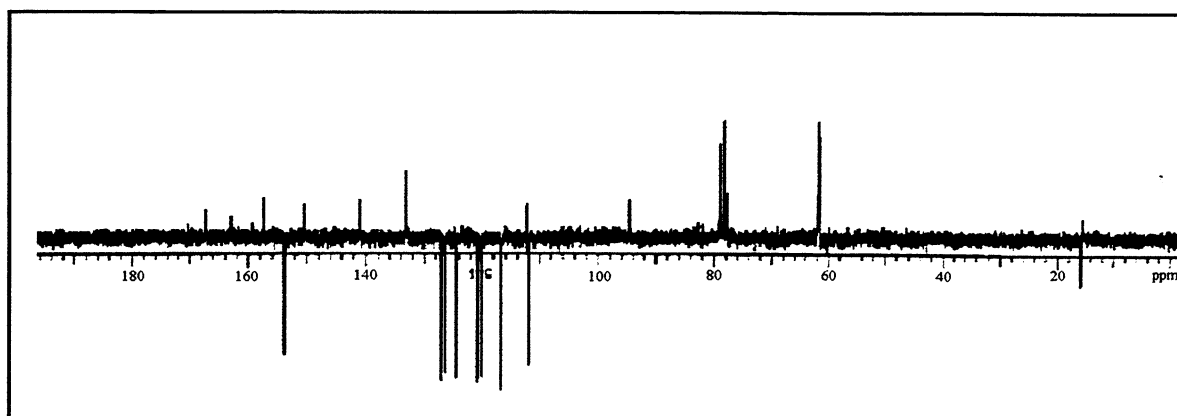
Espectro 7: Espectro de Infravermelho do composto 14 em KBr

Espectro 8: Espectro de ^1H -RMN do composto 8 em CDCl_3 Espectro 9: Espectro de ^1H -RMN do composto 9 em CDCl_3

Espectro 10: Espectro de ^1H -RMN do composto 10 em DMSO-d_6

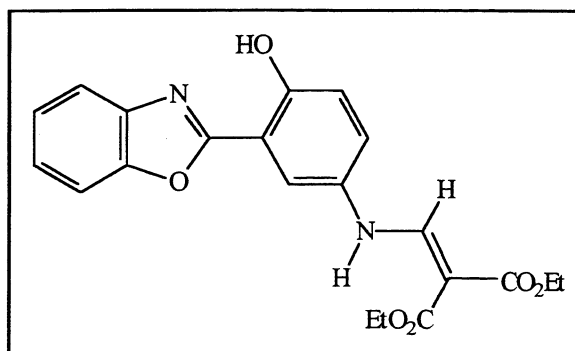


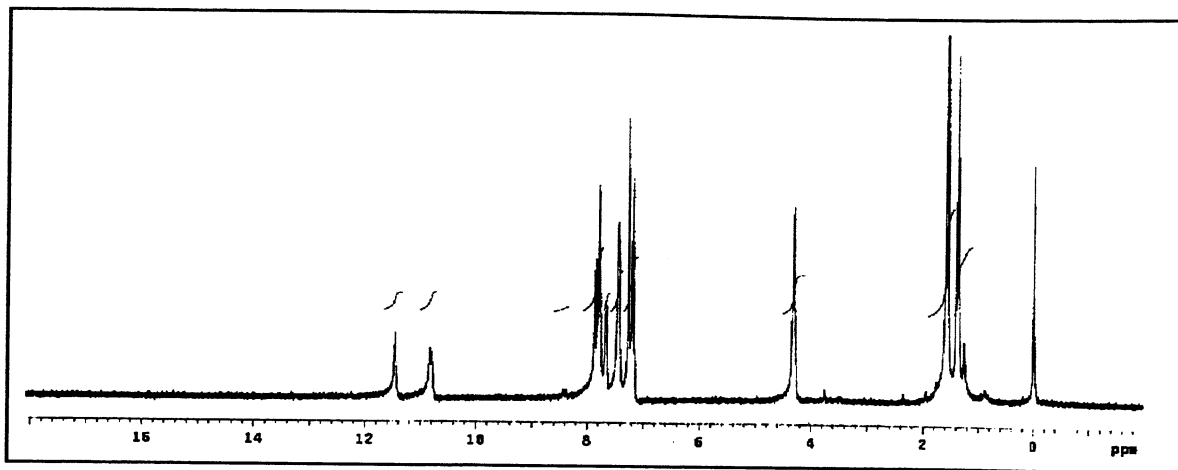
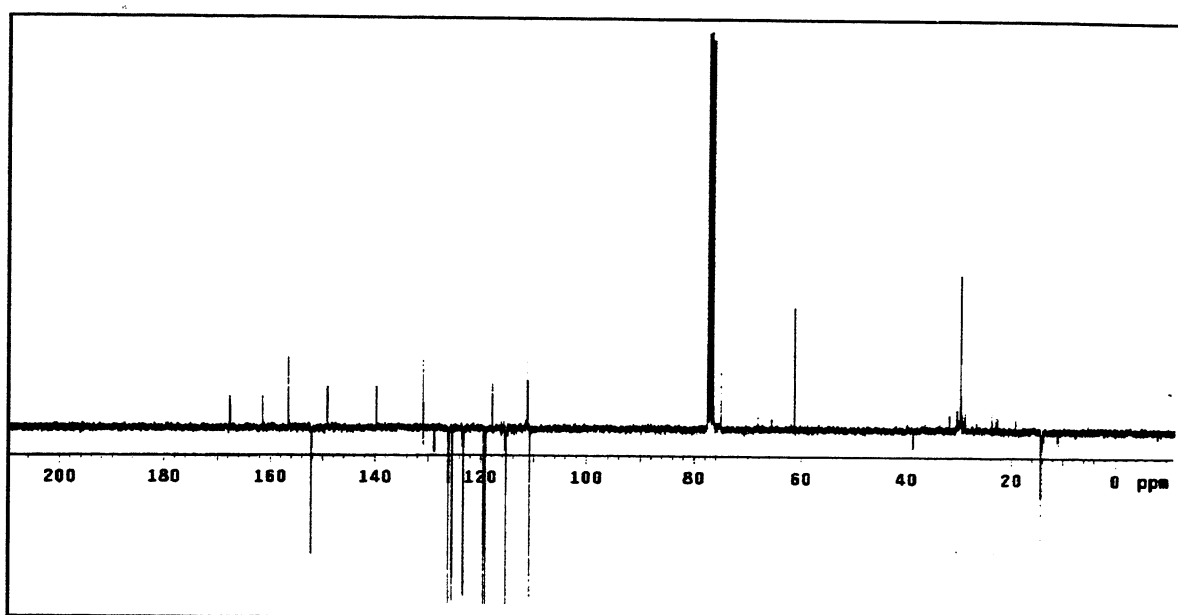
Espectro 11: Espectro de ^1H -RMN do composto **12a** em CDCl_3



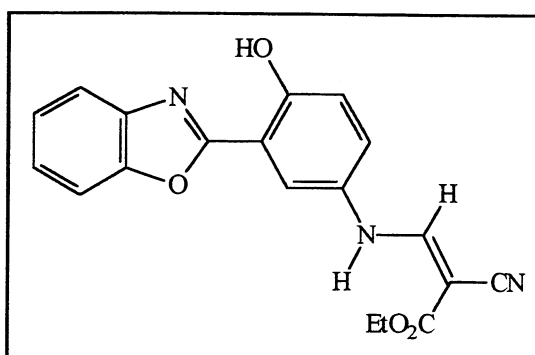
Espectro 12: Espectro de APT do composto **12a** em CDCl_3

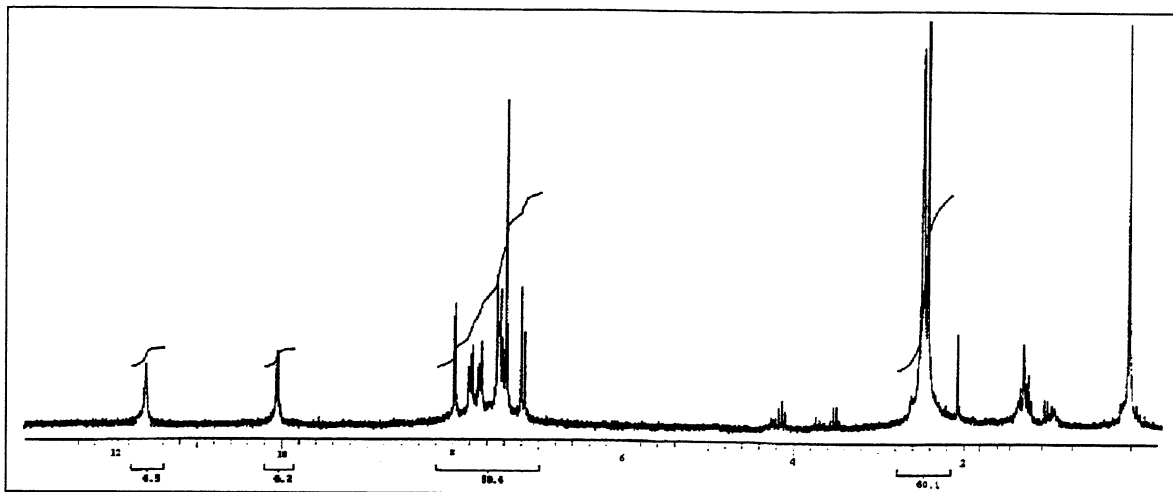
12a: 2-[5'-(*N*-etoximetileno malonato de dietila)-2'-hidroxifenil]benzoxazola



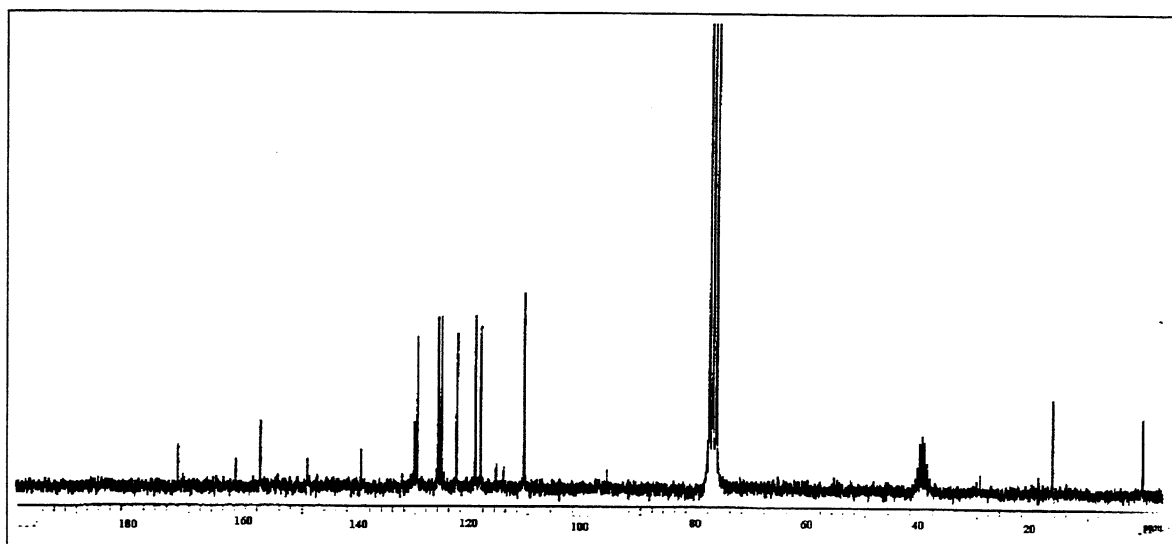
Espectro 13: Espectro de ^1H -RMN do composto **12b** em CDCl_3 Espectro 14: Espectro de APT do composto **12b** em CDCl_3

12b: 2-[5'-(*N*-etoximetileno cianoacetato de etila)-2'-hidroxifenil]benzoxazola



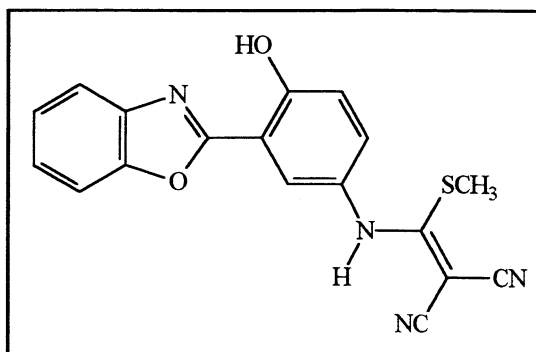


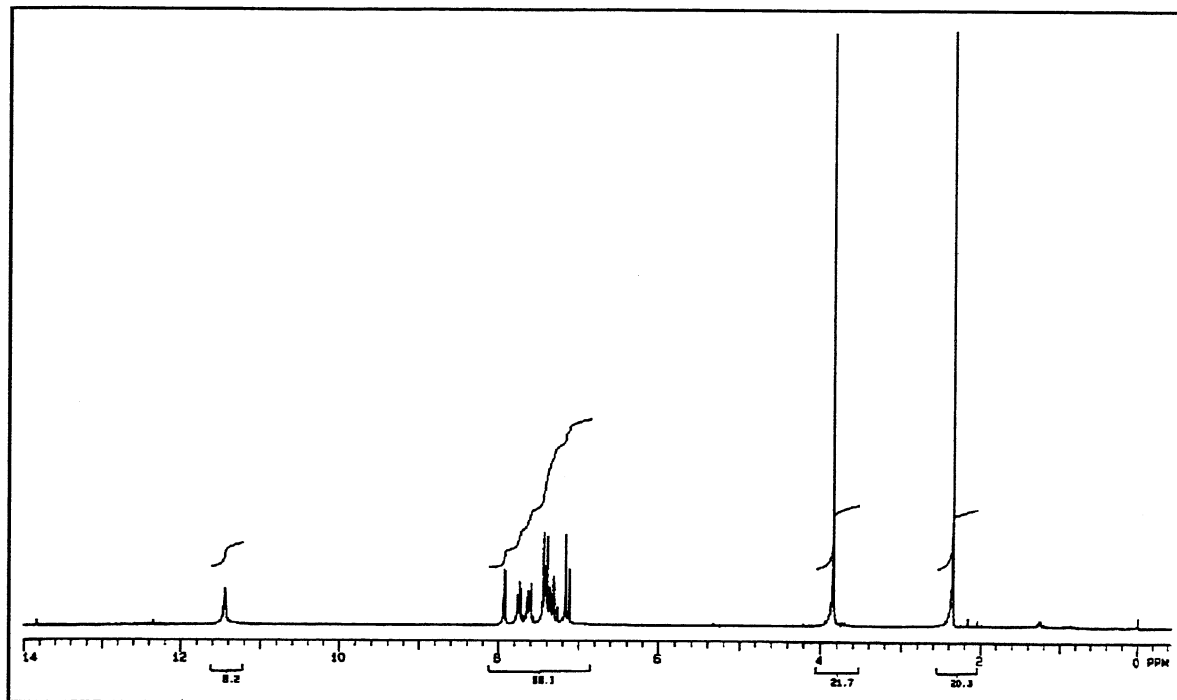
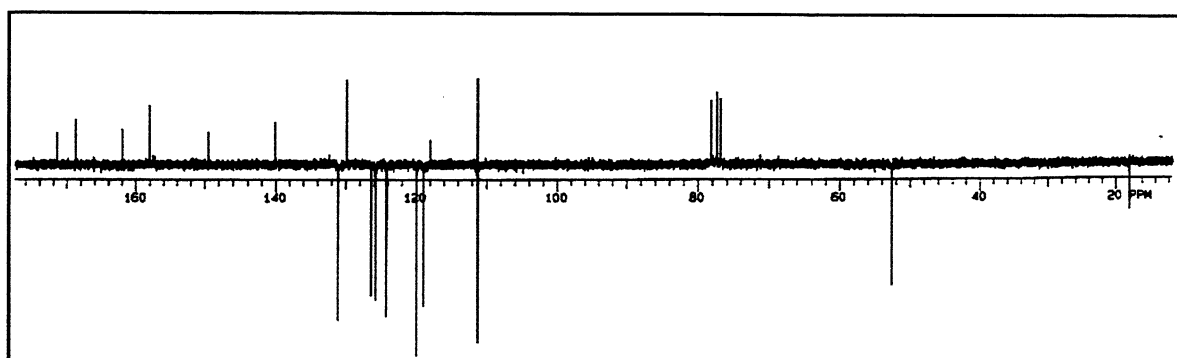
Espectro 15: Espectro de ^1H -RMN do composto **12c** em CDCl_3



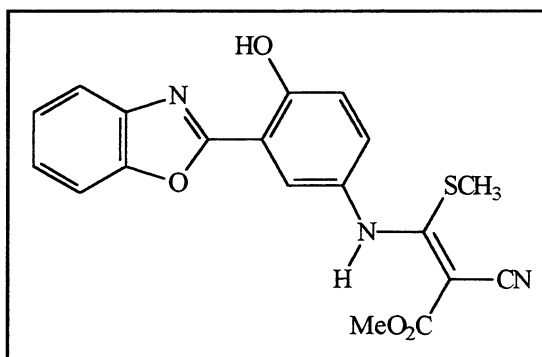
Espectro 16: Espectro de ^{13}C -RMN do composto **12c** em CDCl_3 e DMSO-d_6

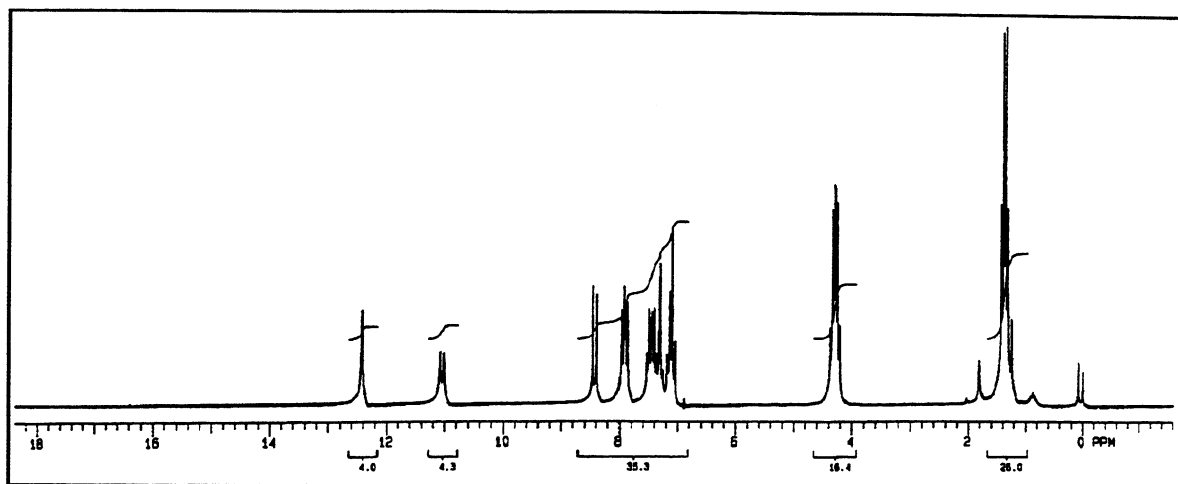
12c: 2-[5'-(*N*-metilmetileno malonitrila)-2'-hidroxifenil]benzoxazola



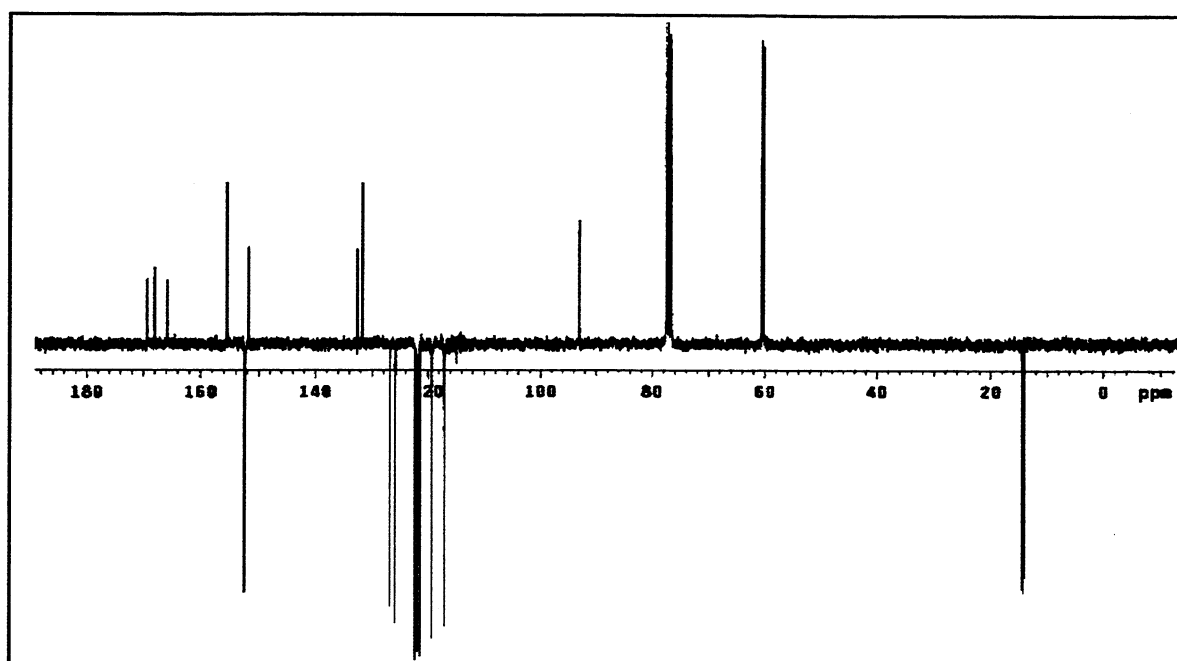
Espectro 17: Espectro de ^1H -RMN do composto **12d** em CDCl_3 Espectro 18: Espectro de APT do composto **12d** em CDCl_3

12d: 2-[5'-(*N*-metiltiomileno cianoacetato de metila)-2'-hidroxifenil]benzoxazola



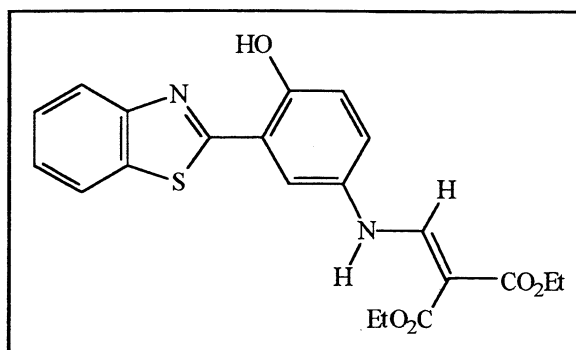


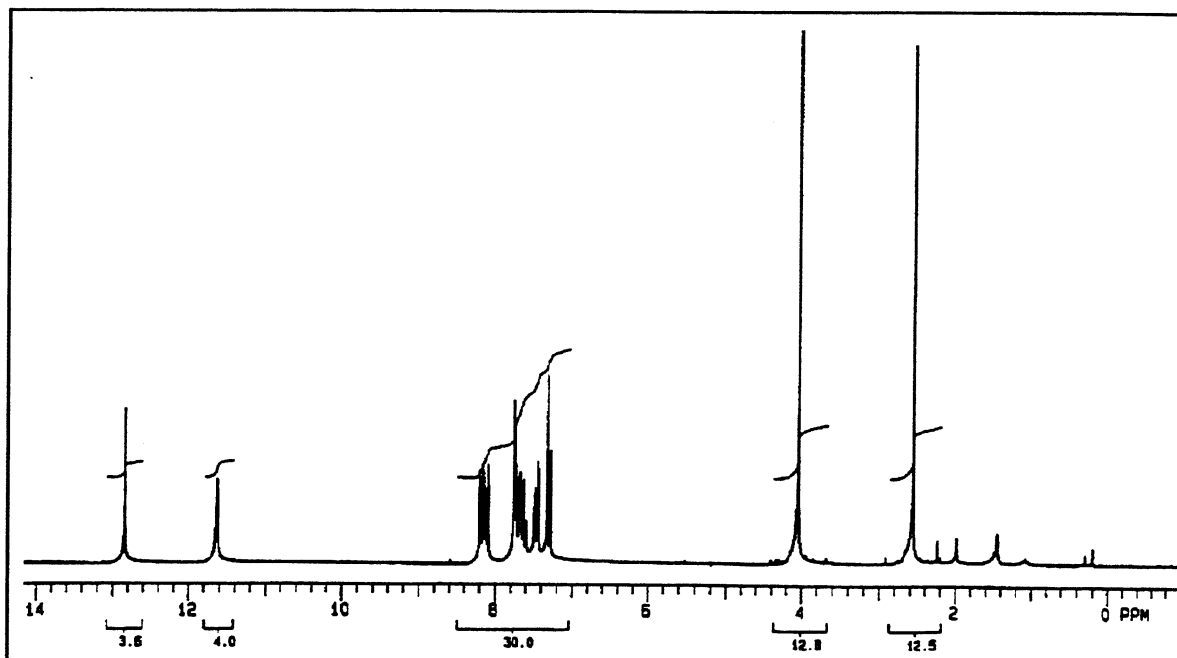
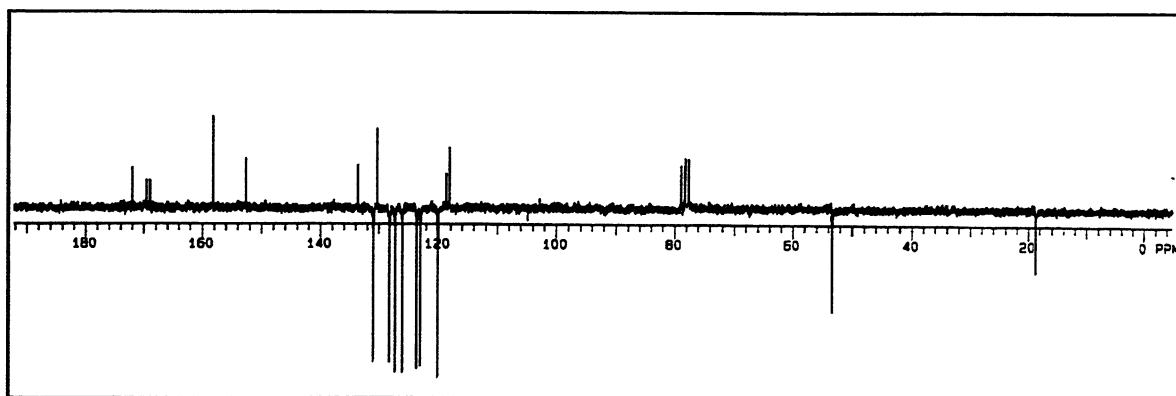
Espectro 19: Espectro de ^1H -RMN do composto **13a** em CDCl_3



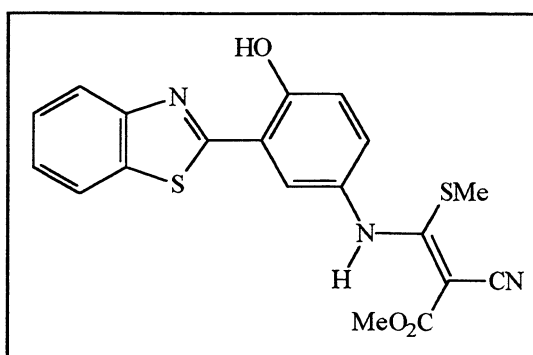
Espectro 20: Espectro de APT do composto **13a** em CDCl_3

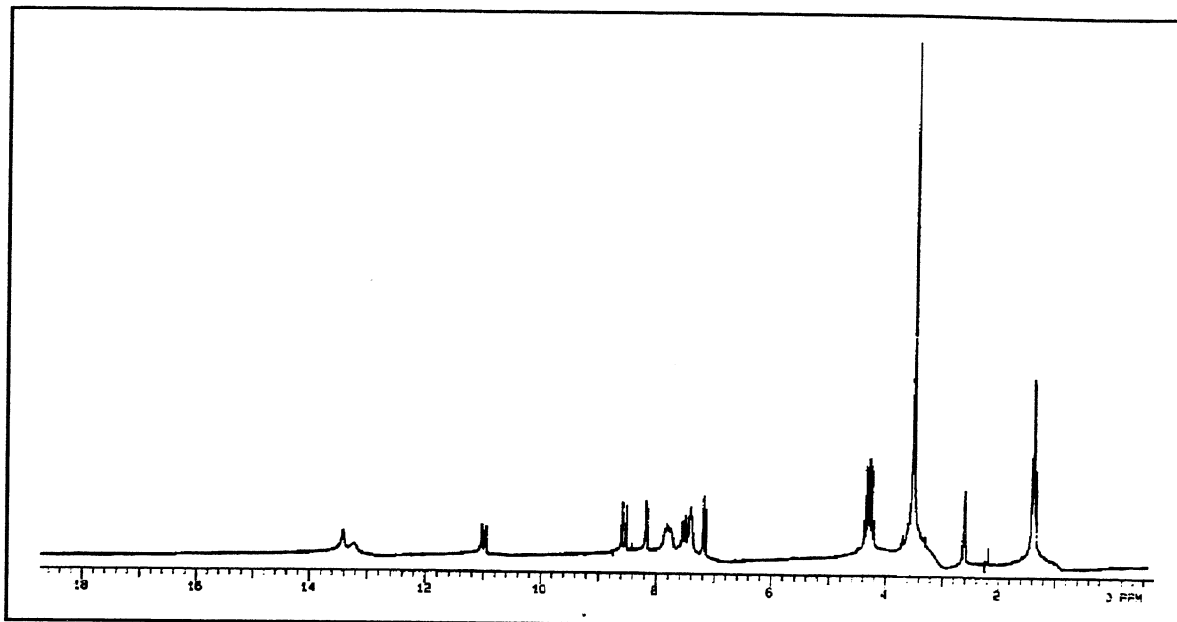
13a: 2-[5'-(*N*-etoximetileno malonato de dietila)-2'-hidroxifenil]benzotiazola



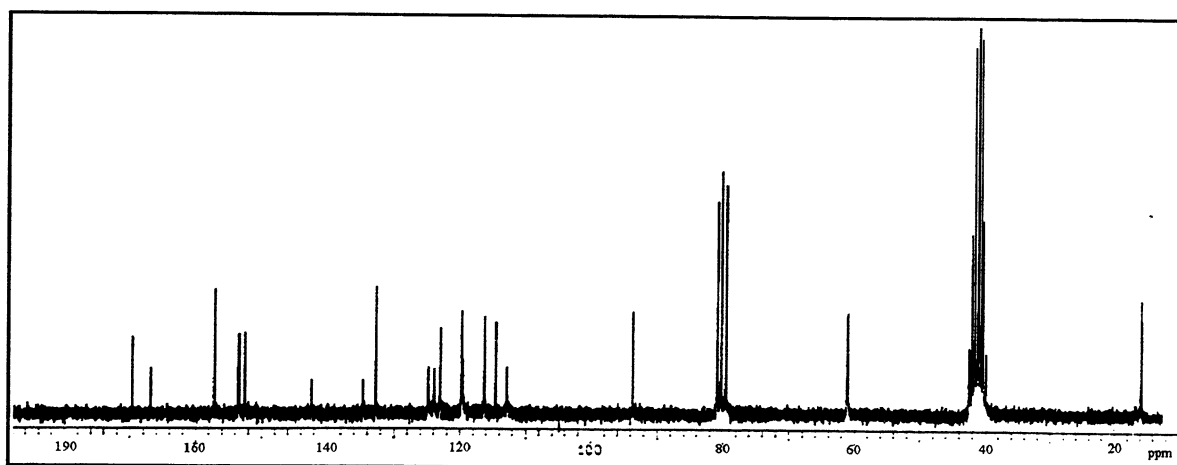
Espectro 21: Espectro de ^1H -RMN do composto **13b** em CDCl_3 Espectro 22: Espectro de APT do composto **13b** em CDCl_3

13b: 2-[5'-(*N*-metiltiomileno cianoacetato de metila)-2'-hidroxifenil]benzotiazola



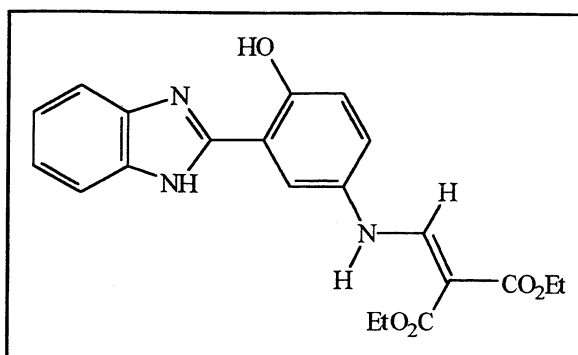


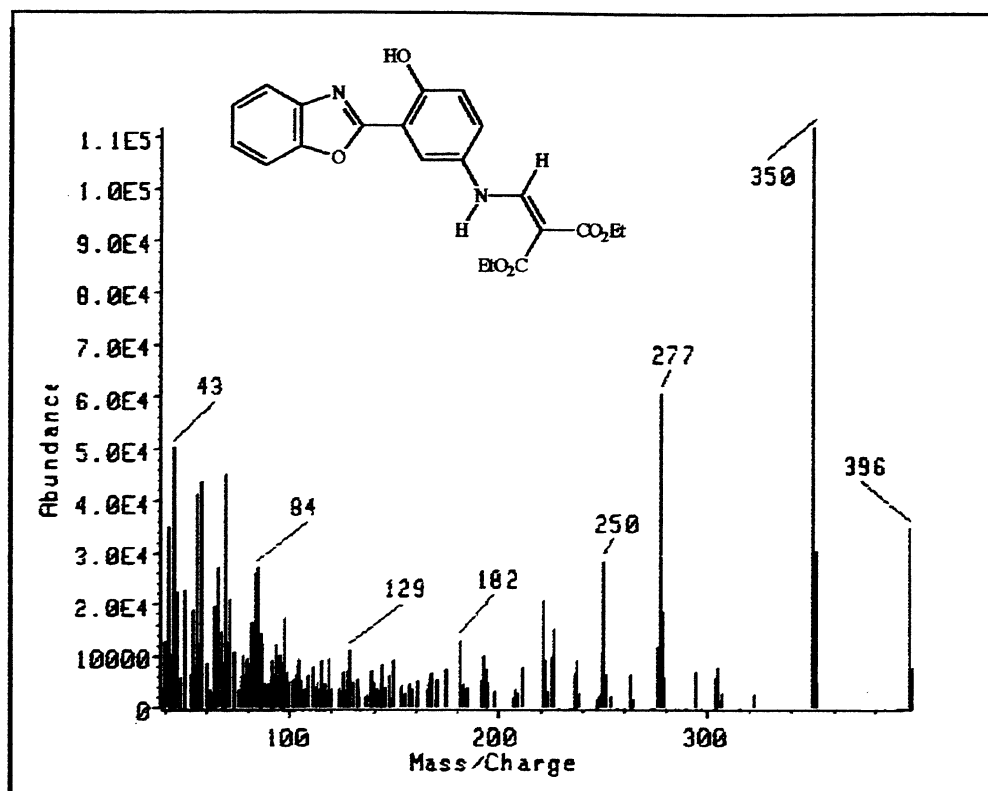
Espectro 23: Espectro de ^1H -RMN do composto **14** em DMSO-d_6



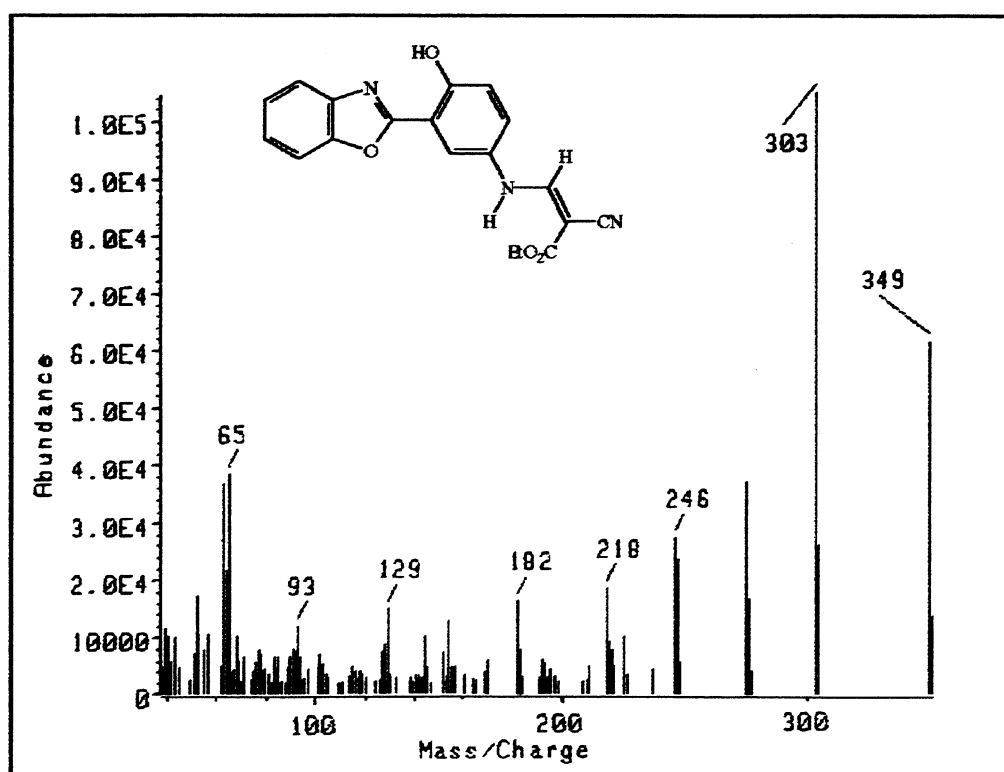
Espectro 24: Espectro de ^{13}C -RMN do composto **14** em CDCl_3 e DMSO-d_6

14: 2-[5'-(*N*-etoximetileno malonato de dietila)-2'-hidroxifenil]benzimidazola

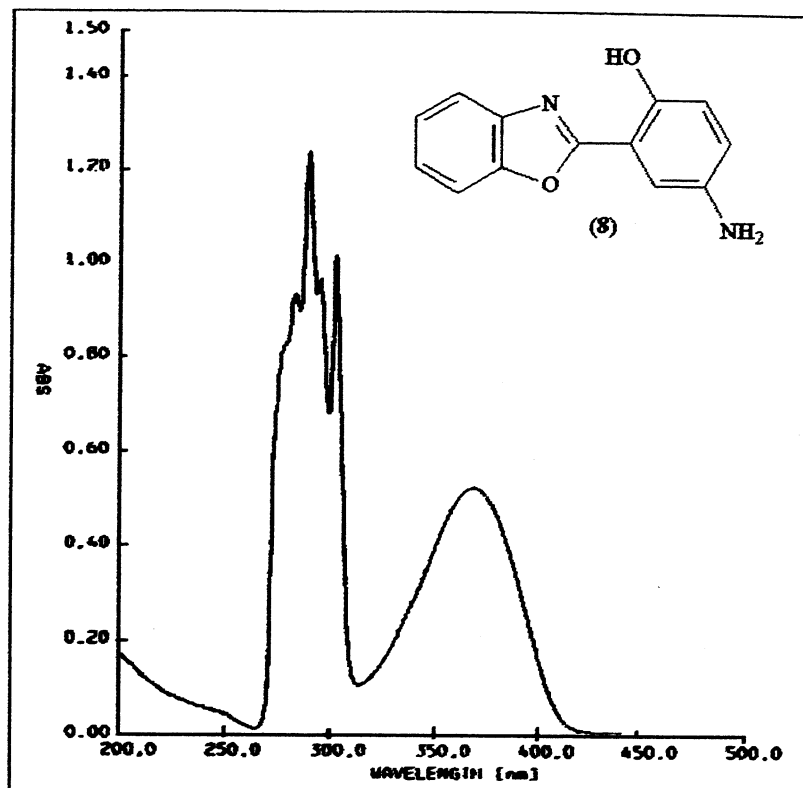




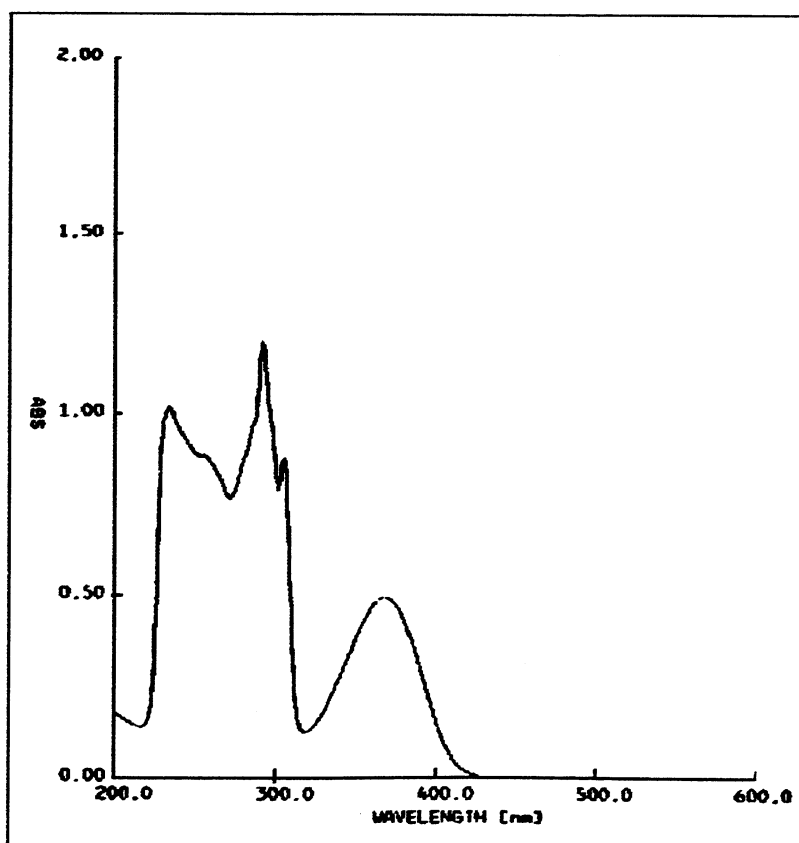
Espectro 25: Espectro de massas do composto 12a



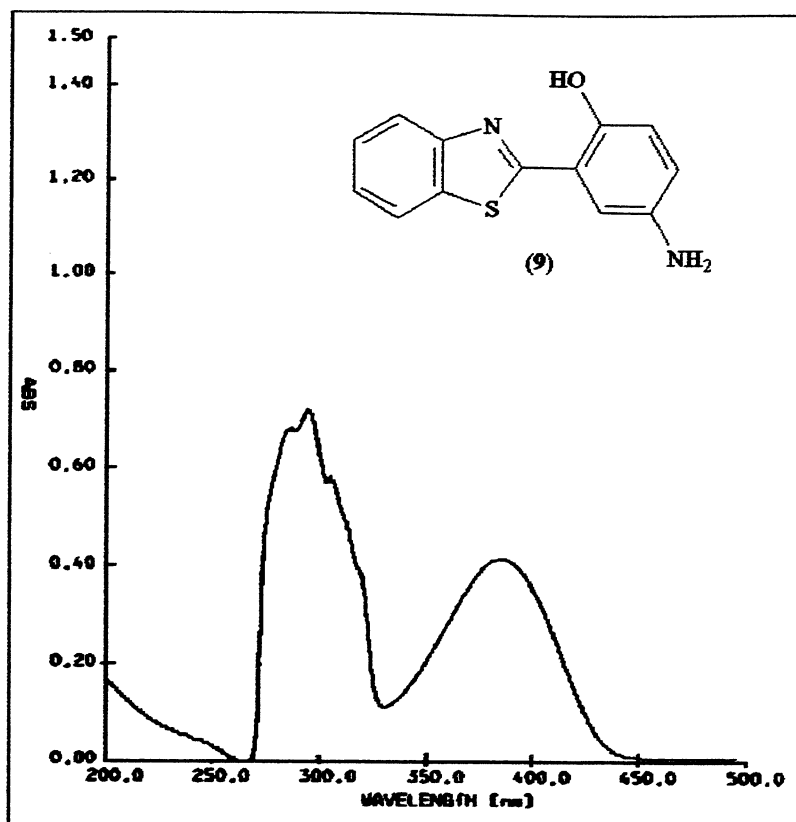
Espectro 26: Espectro de massas do composto 12b



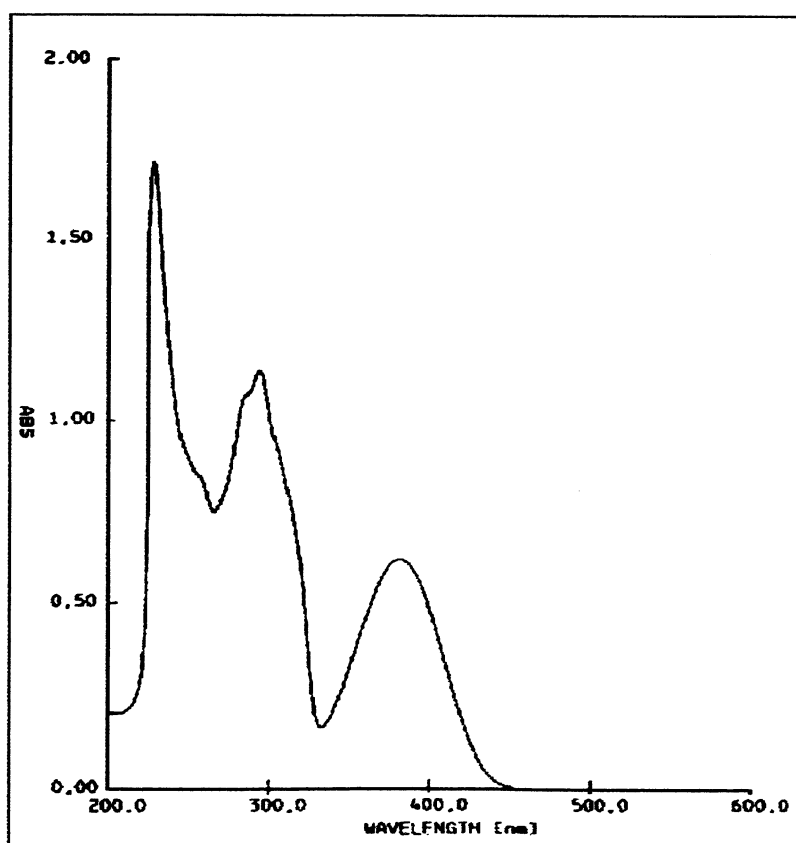
Espectro 27: Espectro de UV-vis do composto 8 em hexano



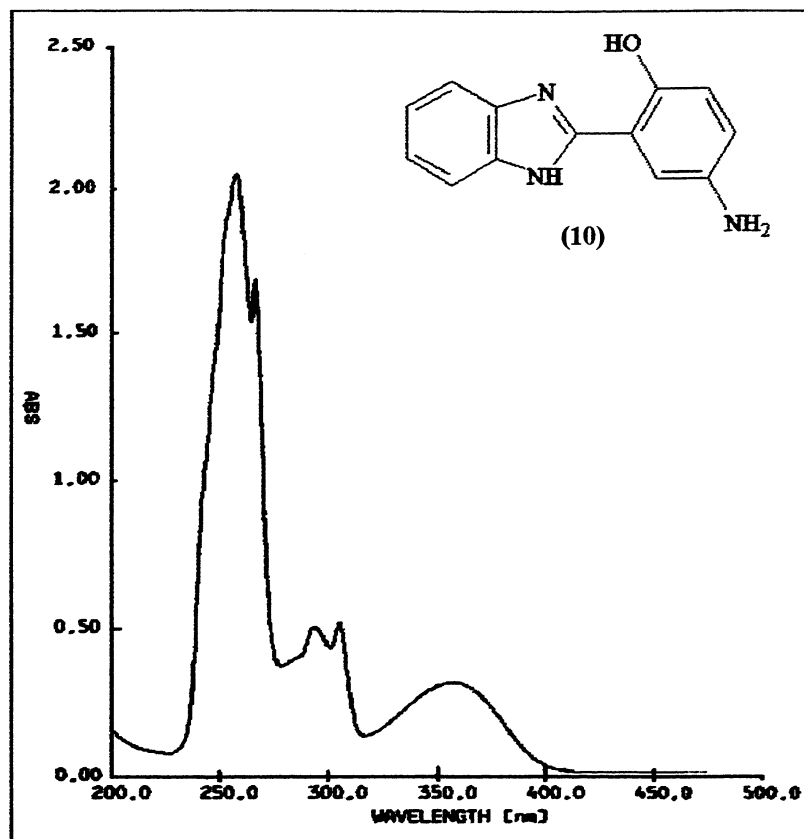
Espectro 28: Espectro de UV-vis do composto 8 em diclorometano



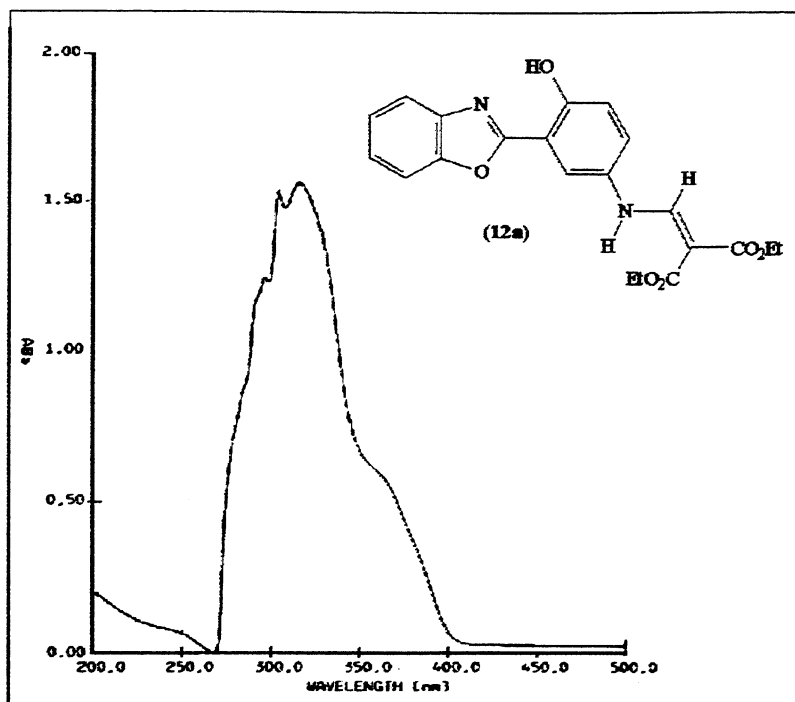
Espectro 29: Espectro de UV-vis do composto 9 em hexano



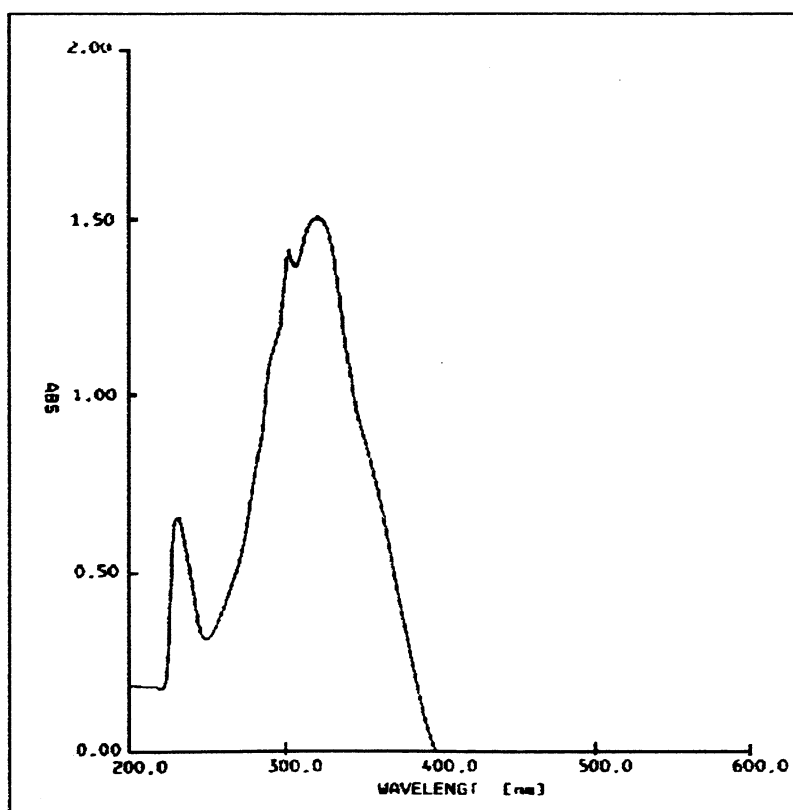
Espectro 30: Espectro de UV-vis do composto 9 em diclorometano



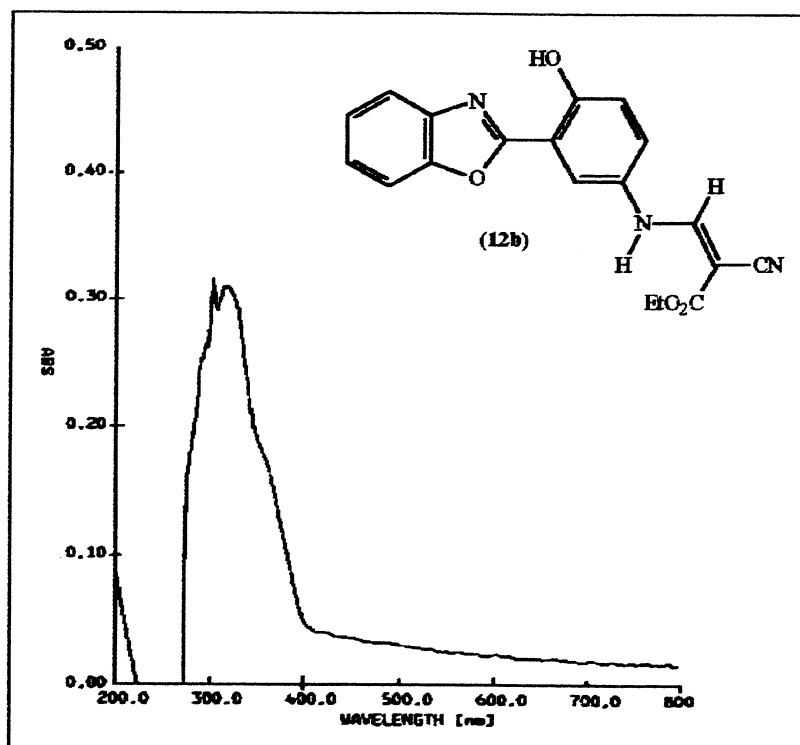
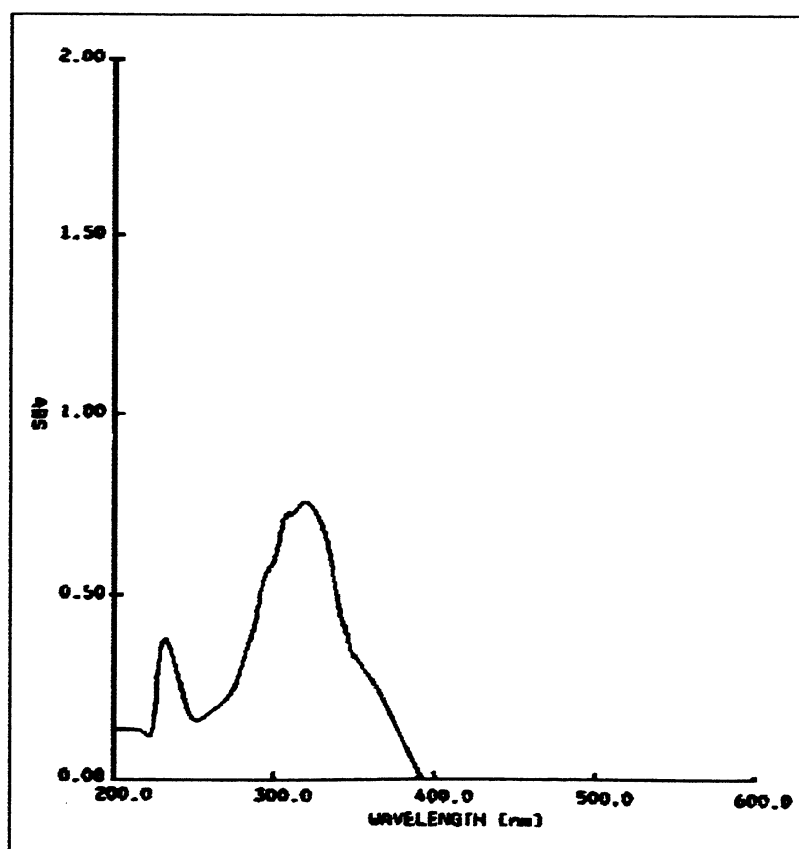
Espectro 31: Espectro de UV-vis do composto 10 em diclorometano

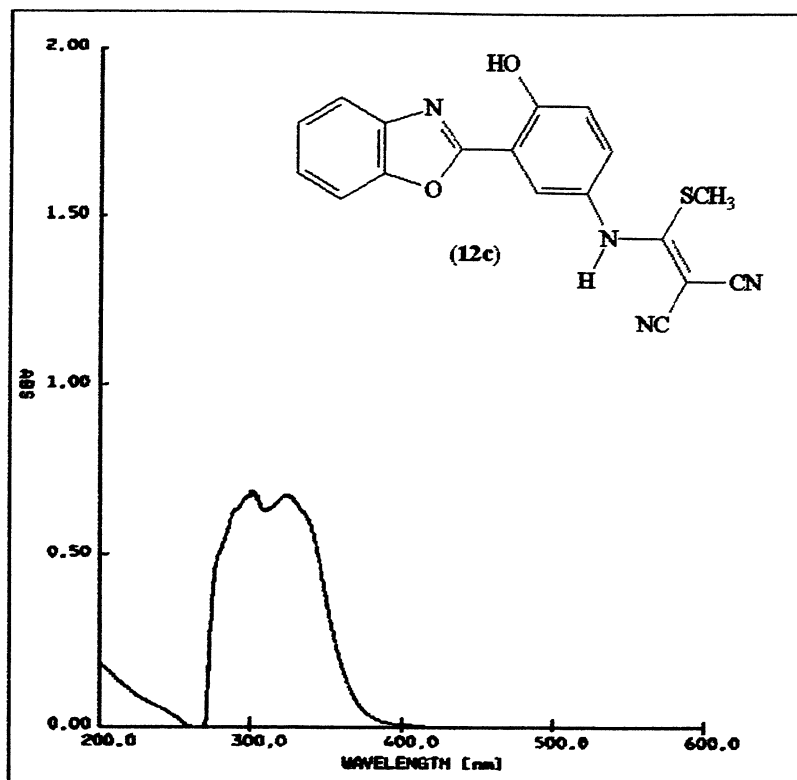


Espectro 32: Espectro de UV-vis do composto 12a em hexano

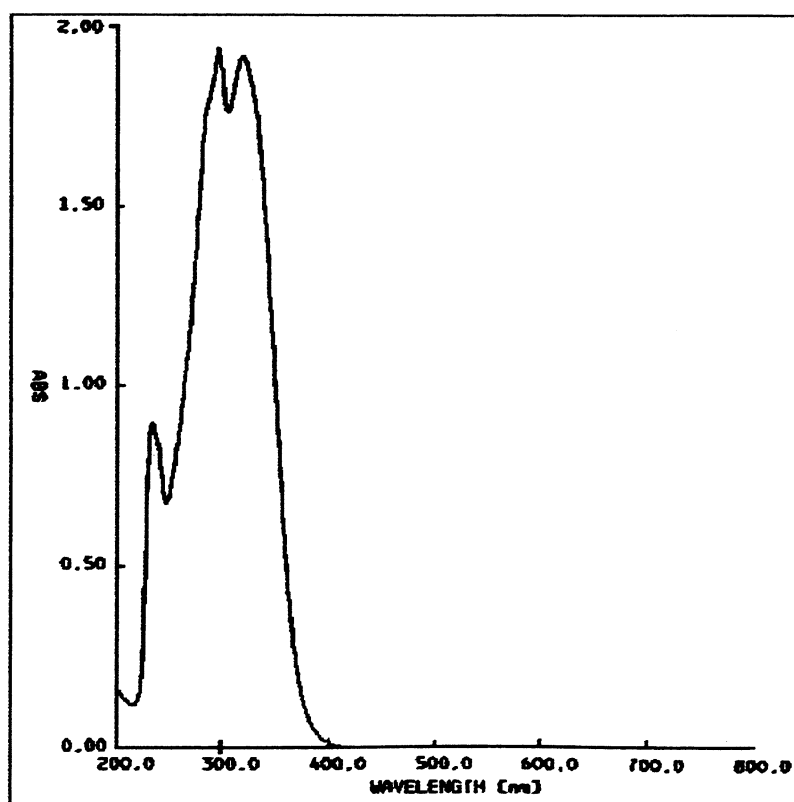


Espectro 33: Espectro de UV-vis do composto 12a em diclorometano

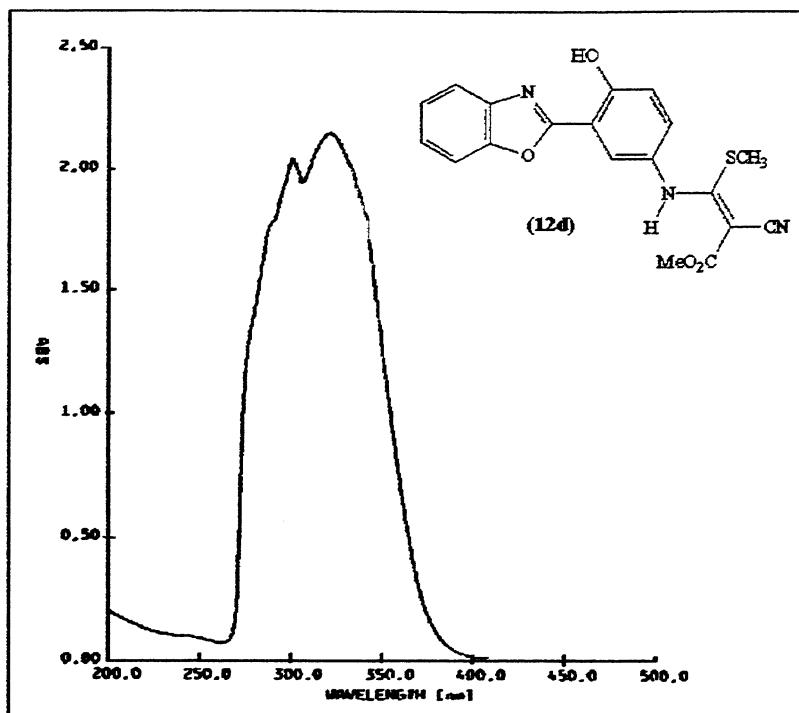
Espectro 34: Espectro de UV-vis do composto **12b** em hexanoEspectro 35: Espectro de UV-vis do composto **12b** em diclorometano



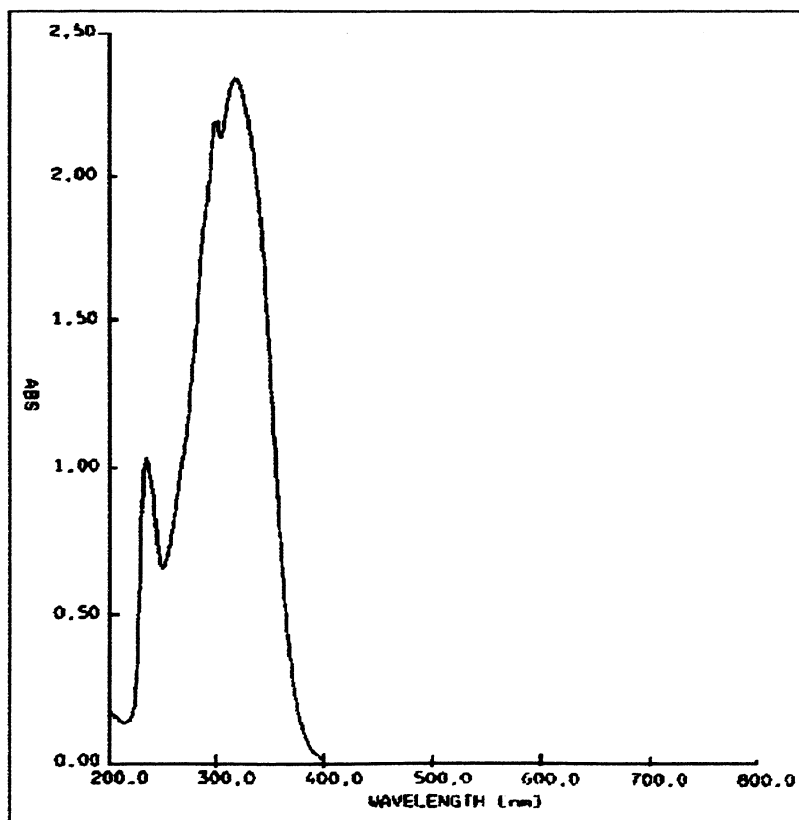
Espectro 36: Espectro de UV-vis do composto 12c em hexano



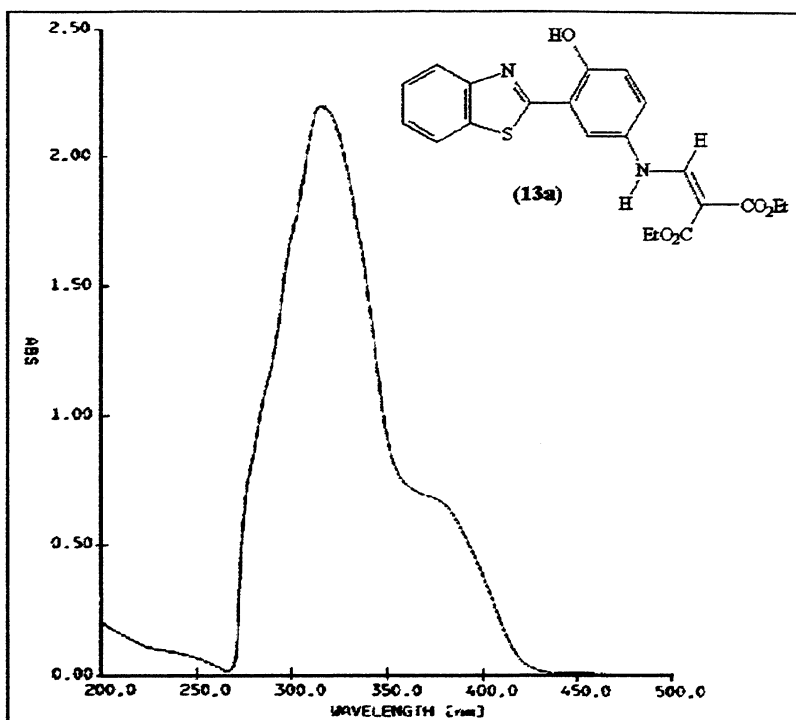
Espectro 37: Espectro de UV-vis do composto 12c em diclorometano



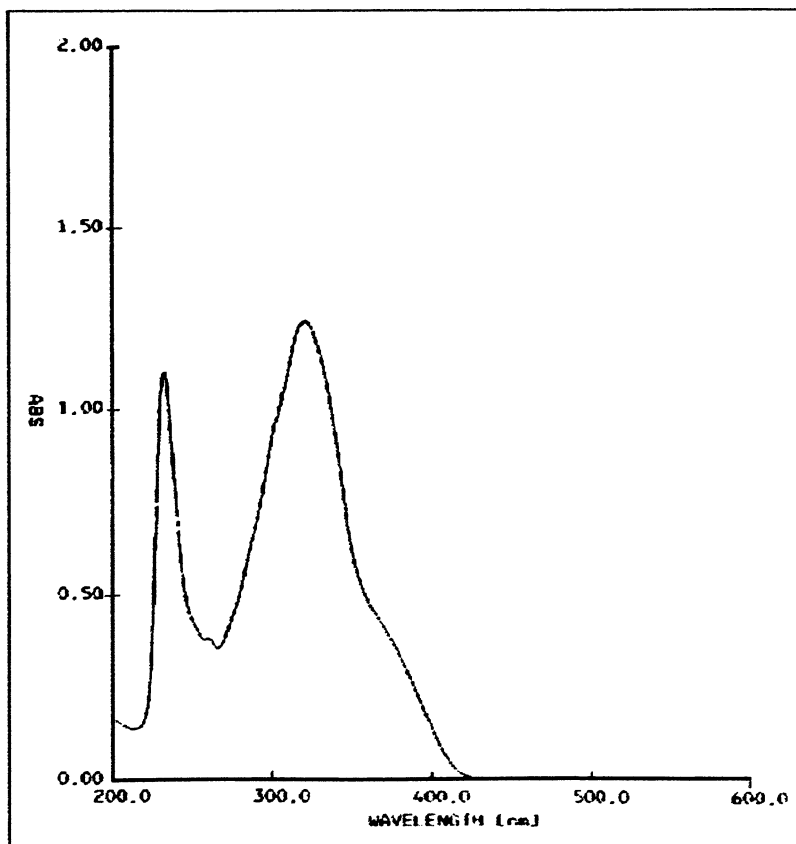
Espectro 38: Espectro de UV-vis do composto 12d em hexano



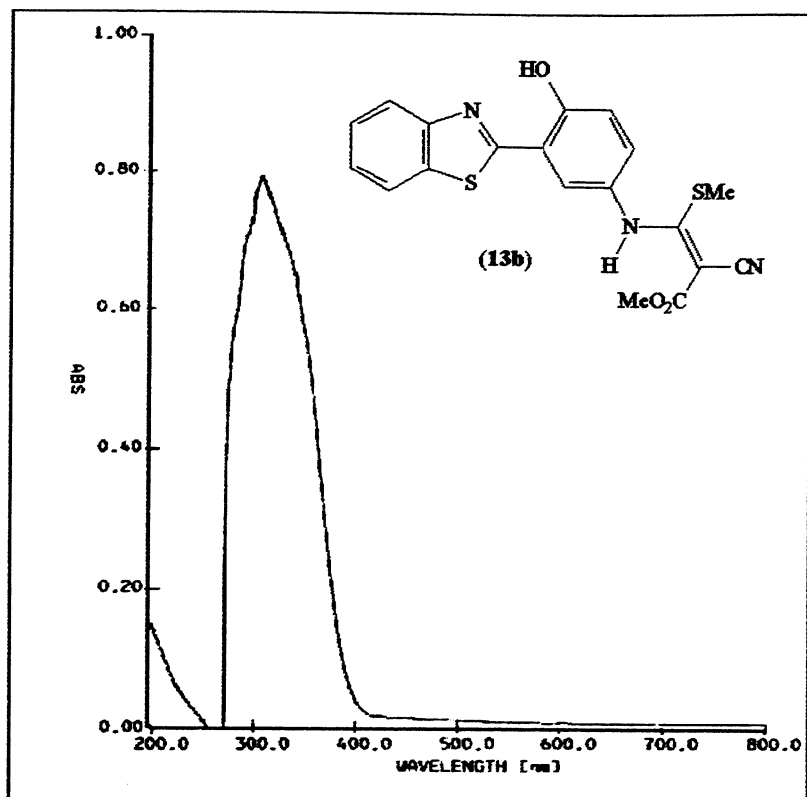
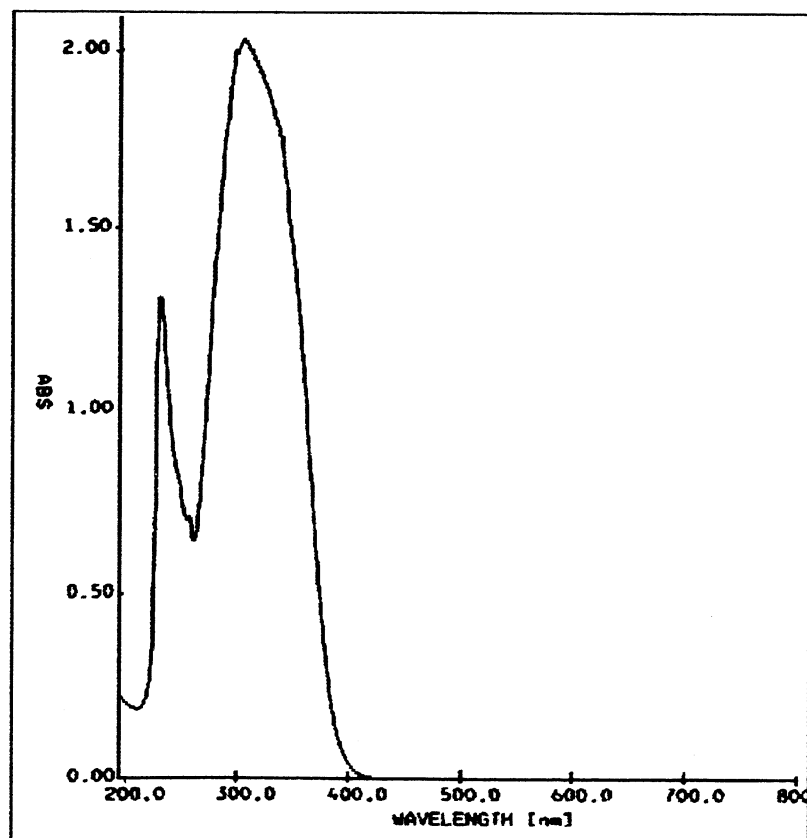
Espectro 39: Espectro de UV-vis do composto 12d em diclorometano

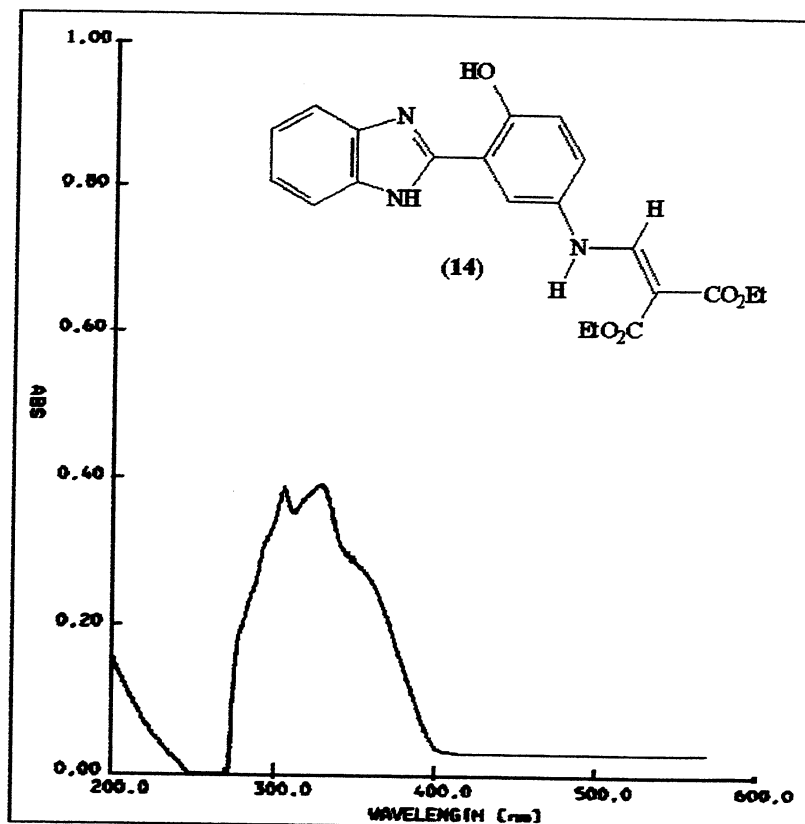


Espectro 40: Espectro de UV-vis do composto 13a em hexano

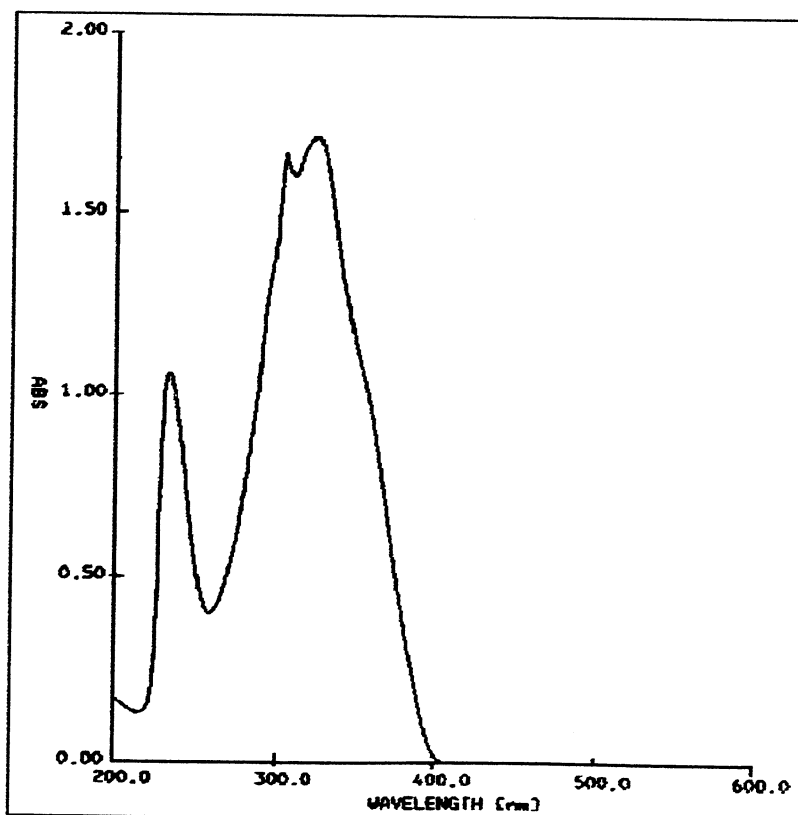


Espectro 41: Espectro de UV-vis do composto 13a em diclorometano

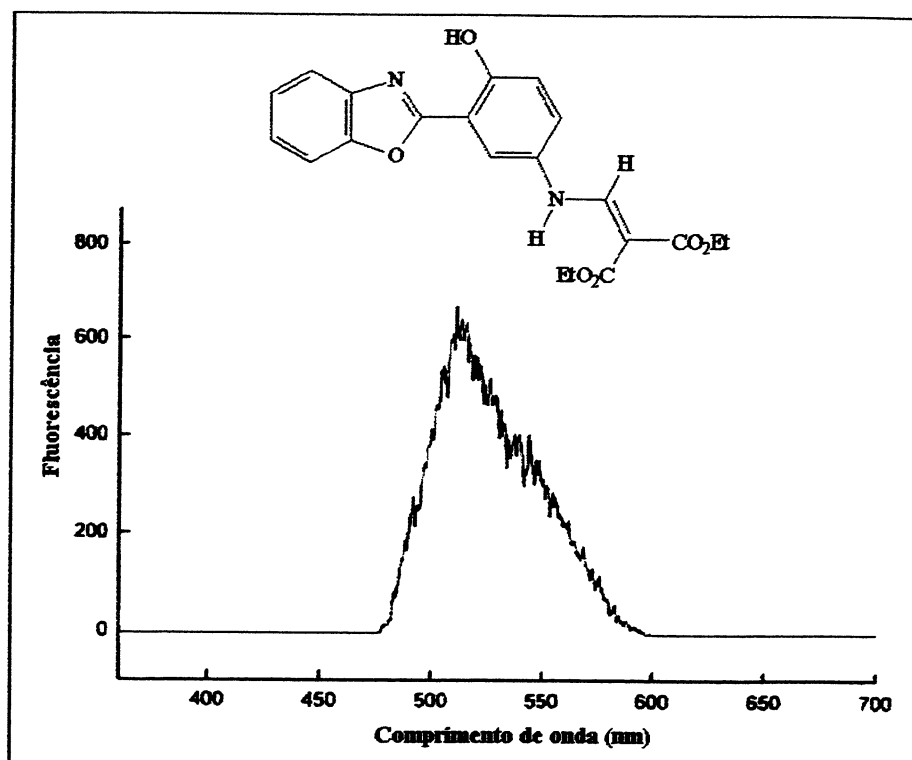
Espectro 42: Espectro de UV-vis do composto **13b** em hexanoEspectro 43: Espectro de UV-vis do composto **13b** em diclorometano



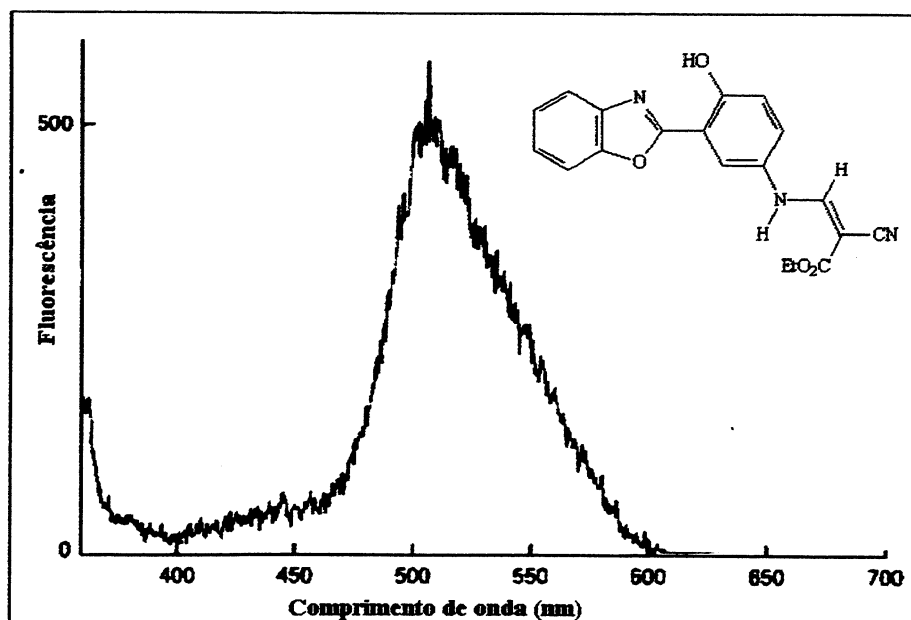
Espectro 44: Espectro de UV-vis do composto 14 em hexano



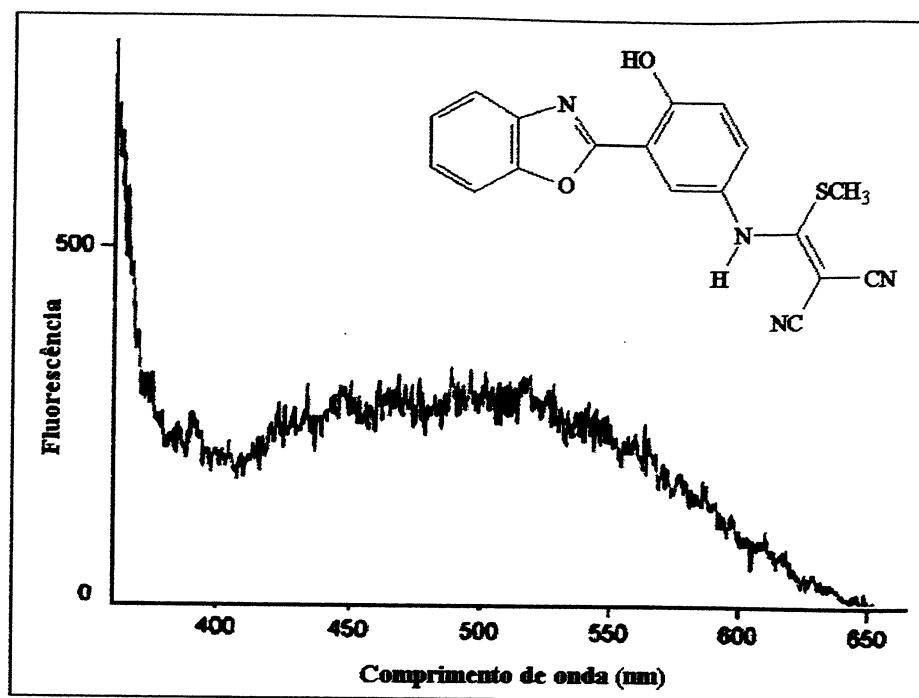
Espectro 45: Espectro de UV-vis do composto 14 em diclorometano



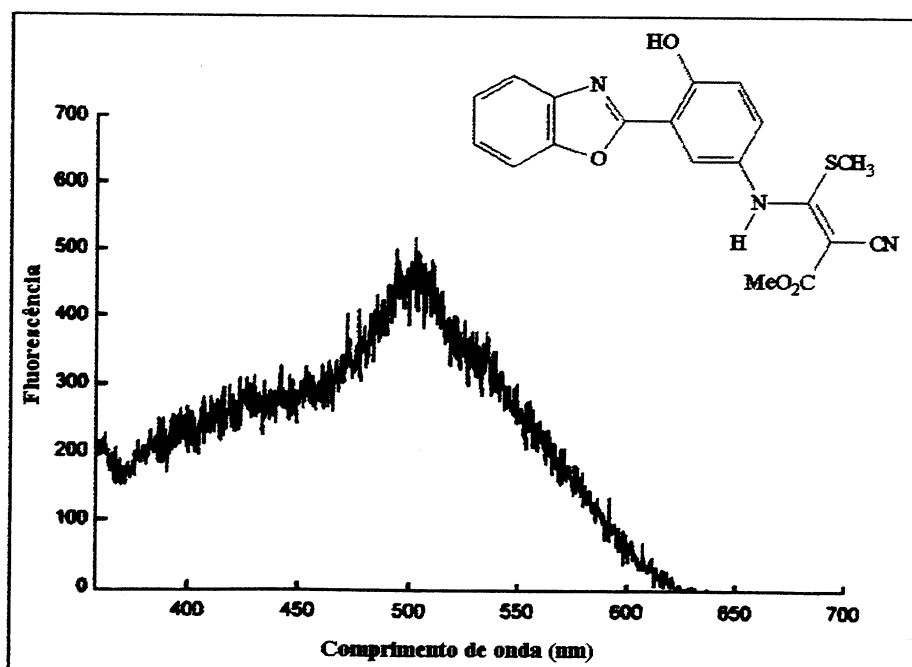
Espectro 46: Espectro de emissão do composto 12a em diclorometano



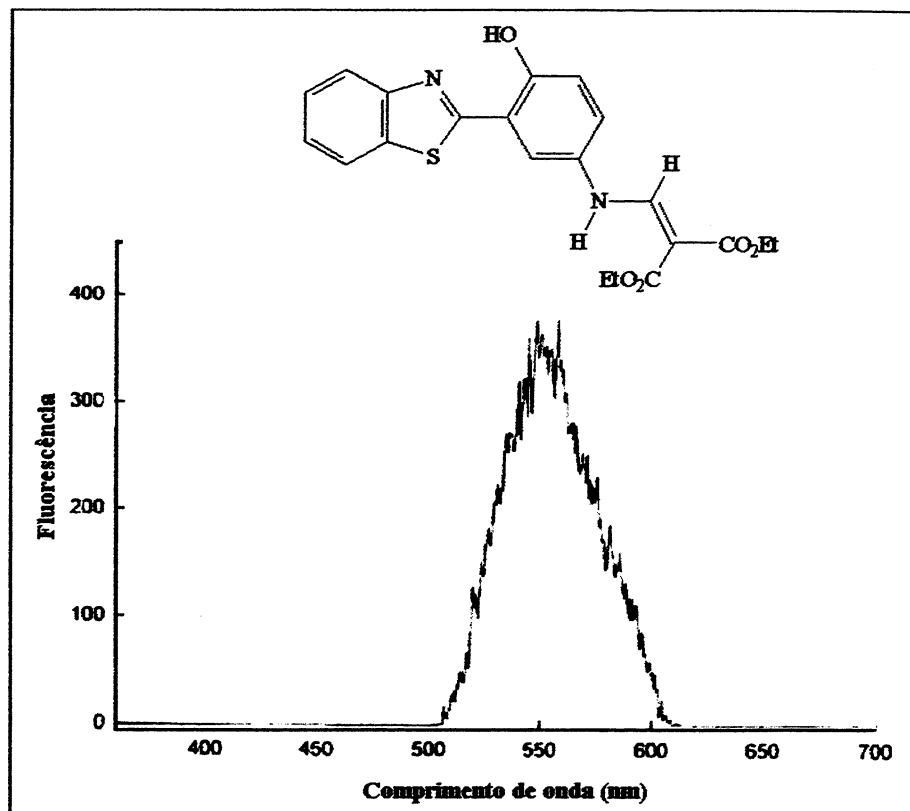
Espectro 47: Espectro de emissão do composto 12b em diclorometano



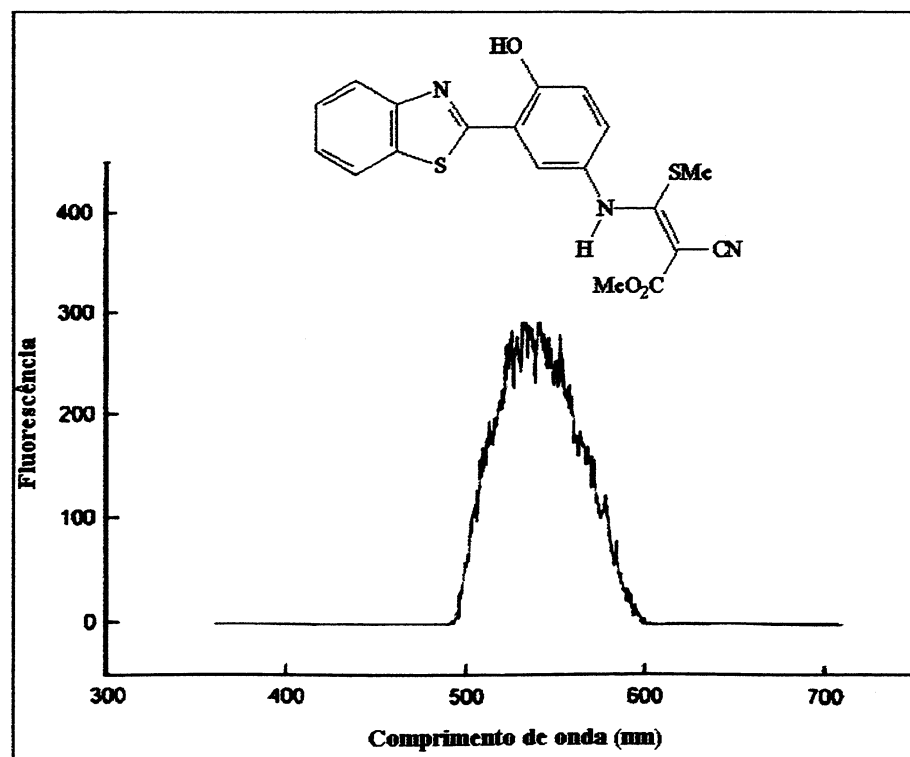
Espectro 48: Espectro de emissão do composto 12c em diclorometano



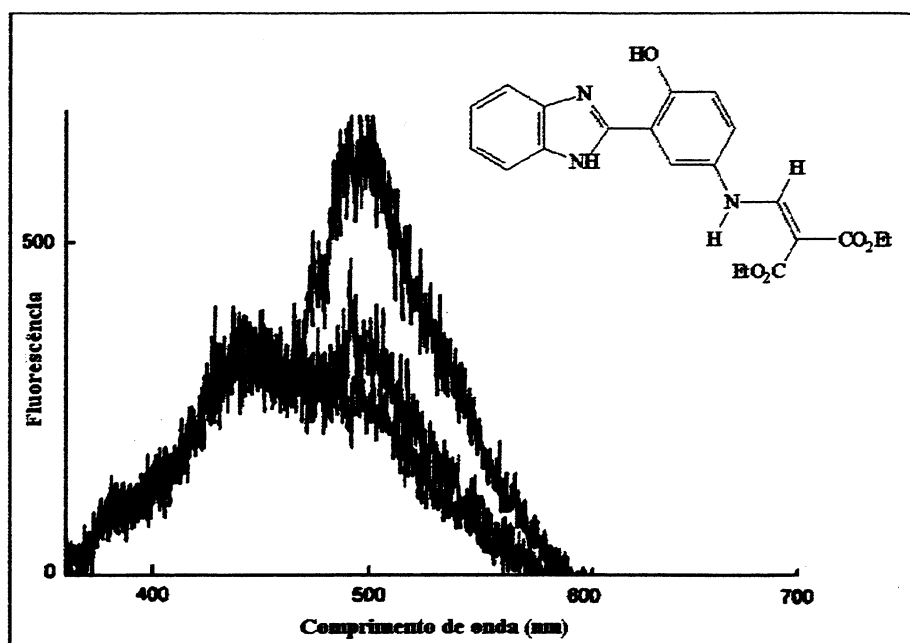
Espectro 49: Espectro de emissão do composto 12d em diclorometano



Espectro 50: Espectro de emissão do composto 13a em diclorometano



Espectro 51: Espectro de emissão do composto 13b em diclorometano



Espectro 52: Espectro de emissão do composto 14 em diclorometano

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Katritzky, R. *Handbook of Heterocyclic Chemistry* Pergamon Press, Inglaterra 1985, 1ª edição.
2. Weller, A., *Naturwiss.* **1955**, *42*, 175.
3. Stefani, V.; Souto, A. A., *Dyes and Pigments* **1992**, *20*, 97.
4. (a) Arnaut, L. G.; Formosinho, S. J., *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1993**, *75*, 1. (b) Formosinho, S. J.; Arnaut, L. G., *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1993**, *75*, 21.
5. Hergenrother, P. M., *Chemtech* **1984**, 496.
6. (a) Barbara, P. F.; Walsh, P. K.; Brus, L. E., *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 29. (b) Chudoba, C.; Jentzsch, T.; Riedle, E.; Woerner, M.; Elsaesser, T., *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *240*, 35.
7. (a) Catalán, J.; Del Valle, J. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4321. (b) Catalán, J.; Fabero, F.; Guijarro, M. S.; Claramunt, R. M.; Santa María, J. D.; Foces-Foces, M. C.; Cano, F. H.; Elguero, J. E.; Sastre, R. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 747.
8. (a) Chou, P.; McMorrow, D.; Aartsma, T. J.; Kasha, M., *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 4596. (b) Acuña, A. U.; Amat-Guerri, F.; Costela, A.; Douhal, A.; Figueira, J. M.; Florido, F.; Sastre, R., *Chem. Phys. Lett.* **1991**, *87*, 98.
9. (a) Krasovitskii, B. M.; Bolotin, B. M., *Organic Luminescent Materials*. Weinheim; VCH: Weinheim, 1988, pp 88-93. (b) Haugland, R., *Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals* (1992-1994). Eugene, Molecular Probes, Inc., 1992, 5ª ed. (c) Lin, G. C.; Awad, E. S.; El-Sayed, M. A., *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 10252.
10. Nishiya, T.; Yamauchi, S.; Hirota, N.; Baba, M.; Hanazaki, I., *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 5730.
11. (a) Menzel, E. R.; Duff, J. M., *J. Forensic. Sci.* **24** (1), 96 (1979). (b) Menzel, E. R., *J. Forensic. Sci.* **27** (4), 918 (1982). (c) Gibson, E. P., *J. Forensic. Sci.* **23**, 680 (1978).
12. Gebelin, C. G.; Williams, D. K.; Deanin, R. D., *Polymers in Solar Energy Utilization*; ACS Symp. Ser. 220; American Chemical Society: Washington, DC, **1983**.
13. O'Connor, D. B.; Scott, G. W., *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 10252.
14. Tarkka, R. M.; Jenekhe, S. A., *Mat. Res. Soc. Symp.* **1996**, *413*, 97.
15. Baltrop, J.; Coyle, J. D., *Principles of Photochemistry*; John Wiley and Sons, Chichester, 1978; 2ª edição.
16. Reisfeld, R.; Seybold, G., *Chimia* **1990**, *44*, 295.
17. (a) Barnes, M. D.; Whitten, W. B.; Ramsey, J. M., *Anal. Chem.* **1995**, *418* A-423 A. (b)

- Keller, R. A.; Dinh, N. C.; Martin, J. C.; Jett, J. H., *Anal. Chem.* **1987**, *59*, 2158.
18. Lingeman, H.; Underberg, W. J. M.; Takadate, A.; Hulshoff, A., *J. Liq. Chromatogr.* **1985**, *8*, 789.
19. Flanagan, J. H.; Legendre, B. L. Jr; Hammer, R. P.; Soper, S. A., *Anal. Chem.* **1995**, *67*, 341.
20. Diamandis, E. P., *Anal. Chem.* **1993**, *65*, 454R-459R.
21. Shealy, D. B.; Lohrmann, R.; Ruth, J. R.; Narayanan, N.; Sutter, S. L.; Casay, G. A.; Evans III, L.; Patonay, G., *App. Spectrosc.* **1995**, *49*, 1815.
22. Hemmilä, I., *Clin. Chem.* **1985**, *31*, 359.
23. Holler, M. G., *Síntese de etiquetas fluorescentes com transferência protônica intramolecular no estado excitado*. **1997**, UFRGS, Dissertação de Mestrado.
24. Zaia, D. A. M.; Zaia, C. T. B.; Lichtig, J., *Química Nova* **1998**, *21* (6), 787.
25. Braña, M. F.; Castellano, J. M.; Yunta, M. J. R. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1177.
26. March, J. *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley and Sons: Inc., New York 1992, 4ª edição.
27. Douhal, A.; Lahmani, F.; Zewail, A. H., *Chemical Physics* **1996**, *207*, 477.
28. Barbara, P. F.; Walsh, P. K., *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 29.
- 29 Zinki; Shin, *Adv. Photochem.* **1991**, *16*, 119.
30. Ireland, J. F.; Wyatt, P. A. H., *Adv. Phys. Org. Chem.* **1976**, *12*, 131.
31. Budac, P.; Wan, D., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 887.
32. Wan, P.; Culshaw; Yates, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 2509.
33. Arnaut, L. G.; Formosinho, S. J., *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **1993**, *75*, 1.
34. Chudoba, C.; Lutgen, S.; Jentzsch, T.; Riedle, E.; Woerner, M.; Elsaesser, *Chem. Phys. Letter*, **1995**, *240*, 35.
35. Acuña, A. U.; Costela, A.; Muñoz, J. M., *J. Phys. Chem.*, **1986**, *90*, 2807.
36. Mosquera, M.; Rodrigues, R.; Prieto, F. R., *J. Phys. Chem. A*, **1997**, *101*, 2766.
37. Domingues Jr, N. S.; Krug, C.; Livotto, P. R.; Stefani, V., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1997**, *2*, 1.
38. Frey, W.; Laermer, F.; Elsaesser, T., *J. Phys. Chem.*, **1991**, *95*, 10391.

39. Engeland, T. A.; Bultmann, T.; Ernsting, N. P.; Rodriguez, M. A.; Thiel, W., *Chemical Physics* **1992**, *163*, 43.
40. Ríos, M. A.; Río, M. C., *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1560.
41. Engeland, A.; Bultmann, T.; Ernsting, N. P., *Chem. Phys.*, **1992**, *163*, 43.
42. Steplan, J. S.; Grellmann, K. H., *J Phys. Chem.*, **1995**, *99*, 10066.
43. Das, K.; Sarkar, N.; Majumdar, D.; Bhattacharyya, K., *Chem. Phys. Letter*, **1992**, *198*, 443.
44. Ríos, M. A.; Río, M. C., *J. Phys. Chem. A* **1995**, *99*, 12456.
45. Williams, D. L.; Heller, A., *J. Phys. Chem.*, **1970**, *74*, 4473.
46. Douhal, A.; Amat-Guerri, F.; Acuña, A. U., *J. Phys. Chem.*, **1995**, *99*, 76.
47. Lewis, L. W.; Sandorfy, C., *Can. J. Chem.*, **1982**, *60*, 1727.
48. Lewis, J. W.; Sandorfy, C., *Can. J. Chem.*, **1982**, *60*, 1738.
49. Douhal, A.; Amat-Guerri, F.; Lillo, M. P.; Acuña, A. U., *J. Photochem. Photobiol. A* **1994**, *78*, 127.
50. Das, K.; Sarkar, N.; Ghosh, A. K.; Majumbar, D.; Nath, D. N.; Bhattacharyya, K., *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 9126.
51. Barbara, P. F.; Brus, L. E.; Rentzepis, P. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5631.
52. Nagaoka, S.; Itoh, A.; Mukai, K., *J. Phys. Chem.*, **1993**, *97*, 11385.
53. Kasha, M.; McMorro, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5133.
- 54 Formosinho, S. J.; Arnaut, L. G., *Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1993**, *75*, 21.
55. Roberts, E. L.; Dey, J.; Warner, I.M., *J. Phys. Chem. A*, **1997**, *101*, 5296.
56. Potter, C. A. S.; Brown, R. G. *Chem. Physics Letters* **1988**, *153*, 7.
57. Hein, D. W.; Alheim, R. J.; Leavitt, J. J. *J. Amer. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 427.
58. (a) Phillips, M. A. *J. Chem. Soc.* **1930**, 1409. (b) Phillips, M. A., *J. Chem. Soc.* **1928**, 172.
59. Barni, E.; Savarino, P.; Marzona, M.; Piva, M., *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 1517.
60. Morton, A. A. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; McGraw-Hill, New York, 1946, 1ª edição.
61. Ladenburg, *Ber.* **1876**, *9*, 1524.

62. (a) Perry, R. J.; Wilson, B. D.; Miller, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2883. (b) McCoy, G.; Day, A. *J. Amer. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 2159. (c) Green, H.; Day, A. R., *J. Amer. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1167.
63. Roeder, C. H.; Day, A. R. *J. Org. Chemistry*, **1941**, 25
64. (a) Popp, F. D.; McEwen, W. E. *Chem. Rev.* **1958**, *58*, 321. (b) Fieser, L. F.; Fieser, M., *Reagents for Organic Synthesis*; Wiley: New York, Vol I, 1967; pp 894-950.
65. So, Y. H.; Heeschen, J. P., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3552.
66. Grellmann, K. H.; Tauer, E., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2883
67. Wiley, R. H.; England, D. C.; Behr, L.C., *Org. Reactions* **1951**, *6*, 367.
68. Hofmann, *Ber.* **1880**, *13*, 8.
69. Ben-Alloum, A.; Bakkas, S.; Soufiaoui, M., *Tetrahedron Letters* **1997**, *38* (36), 6395.
70. Katritzky, R. *Handbook of Heterocyclic Chemistry* Pergamon Press, Inglaterra 1985, 1ª edição, pp 469.
71. Acheson, R. M., *A Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Wiley-Interscience Publication: New York, 1977, 3ª edição, pp 376.
72. Crank, G.; Makin, M. I. H., *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1163.
73. Bem-Alloum, A., Bakkas, S.; Soufiaoui, M., *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 4481.
74. (a) Rappoport, Z., *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1969**, *7*, 1. (b) Miller, S. I., *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 1211.
75. Rappoport, Z.; Topol, A., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5967.
76. (a) Rappoport, Z.; Topol, A., *J. Chem. Soc. Perkin II* **1975**, 863. (b) Rappoport, Z.; Rav-Acha; C. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25* (1), 117.
77. (a) Rappoport, Z.; Gazit, A., *J. Amer. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6698. (b) Rappoport, Z.; Topol, A., *J. Amer. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 406. (c) Rappoport, Z.; Gazit, A., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3184. (d) Rappoport, Z.; Gazit, A., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4112.
78. Park; Ha, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 3006.
79. Rappoport, Z.; Avramovitch, B., *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1397.
80. Bernasconi, C. F., *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4017.
81. Apeloig, Y.; Rappoport, Z., *J. Amer. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5095.

82. Fierz-David, H. E.; Blangey, L. A., *Fundamental Processes of Dye Chemistry*, Interscience Publishers: New York, 1949; 1ª edição, pp 156-158.
83. (a) Claisen, *Berichte* **1893**, *26*, 2729. (b) Claisen, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1897**, *297*, 76.
84. Fuson, F.; *Journal of Organic Chemistry* **1946**, *11*, 194.
85. (a) Isaksson, G.; Sandstrom, J., *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 1183. (b) Ericsson E.; Marnung, T.; Sandstrom, J.; Wennerbeck, I., *J. Mol. Struct.* **1975**, *24*, 373.
86. Yu, C. Y.; Wang, L. B.; Huang, Z. T.; Hsu, . C. T., *Anales de Química Int. Ed.* **1997**, *93*, 161.
87. Yokoyama, M.; Matsuda, Y., *Synthesis* **1984**, 797.
88. Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc, New York, 1994, 1s^a edition, pp 539.
89. Shvo, Y.; Shanan-Atidi, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (24), 6683. (b) Shvo, Y.; Shanan-Atidi, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (24), 6689.
90. Dyer, J. R. *Aplicaciones de Espectroscopia de Absorción en Compuestos Orgánicos* Editorial Prentice Espanha, 1973, 1ª edição.
91. Petrov, I.; Deligeorgiev, T.; Timtcheva, I., *Dyes and Pigments* **1997**, *35*, 171.
92. Fujita, M.; Egawa, H.; Chiba, K.; Matsumoto, J. I., *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 1731.
93. Nagarajan, A.; Meltsner, B. R.; Delia, T. J., *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 1581.