

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

**SÍNTESE DE NOVAS BASES DE TRÖGER, FLUORESCENTES VIA
TRANSFERÊNCIA
PROTÔNICA INTRAMOLECULAR NO ESTADO EXCITADO (ESIPT)**

CARLOS ALBERTO MIRANDA ABELLA

Bacharel em Química

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química.

Porto Alegre, 06 de agosto de 2003

O trabalho descrito na presente dissertação foi realizado entre março de 2001 e agosto de 2003, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob a orientação do professor Dr. Valter Stefani, inteiramente pelo autor, salvo eventuais agradecimentos que aparecerão no texto.

Carlos Alberto Miranda Abella

Dr. Valter Stefani

Esta dissertação está inteiramente dedicada ao meu grande e prezado amigo Atilano a quem tudo devo, não somente esta dissertação como também a minha própria vida...

... e ao amor da minha vida Karen cuja companhia tem tornado tudo melhor.

Don't Quit

When things go wrong, as they sometimes will,
When the road you're trudging seems all uphill,
When the funds are low and the debts are high,
And you want to smile but you have to sigh,
When care is pressing you down a bit,
Rest, if you must--but don't you quit.

Life is queer with its twists and turns,
As everyone of us sometimes learns,
And many a failure turns about
When he might have won had he stuck it out;
Don't give up, though the pace seems slow--
You might succeed with another blow.

Often the goal is nearer than
It seems to a faint and faltering man,
Often the struggler has given up
When he might have captured the victor's cup.
And he learned too late, when the night slipped down
How close he was to the golden crown.

Success is failure turned inside out,
The silver tint of the clouds of doubt.
And you can never tell how close you are,
It may be near when it seems afar;
So stick it out when you're hardest hit--

It's when things seem worst that you must not quit.

Courtesy of [Success Hotline](#).

Agradecimentos

- Ao prof. Valter Stefani pela oportunidade de realizar este trabalho assim como por tudo o que aprendi com ele tanto no aspecto profissional como pessoal.
- Aos colegas do laboratório K-204 Leandra, Fabiano, Valeriano, Rosane, Fernanda, Lucas, Christiano, Fernando e Alex pelos momentos de descontração e em especial aos antigos integrantes do laboratório Aline, Tanara e Bauer.
- Ao Fabiano pela ajuda com os experimentos de UV-Vis e fluorescência.
- Aos colegas do K-2 e K-1 pelas inumeráveis vezes em que ajudaram já seja com discussões ou com empréstimo de reagentes.
- Ao Fernando Morisso pelas valiosas discussões tanto profissionais como pessoais e conselhos recebidos que foram de extrema valia.
- À Ana Maria Geller pelo companheirismo e apoio nos momentos difíceis.
- Aos professores Marco Antonio Ceschi e Adriana Polhman por participarem da minha banca do exame de qualificação e pelas sugestões oferecidas.
- Aos professores Dennis, Aloir e Hubert pelas longas e interessantes discussões em química orgânica e teórica.
- Ao professor Valentim pelo experimento de NOESY.
- Às secretárias da pós-graduação Elga e Antonieta por sua amabilidade e prontidão em ajudar a todo o momento.
- Um agradecimento muito especial para o técnico Régis pela eterna disposição a ajudar e pelo empréstimo de reagentes e equipamentos que não foram poucas as vezes.
- À Joyce por sua simpatia, paciência e presteza na confecção dos espectros.
- Aos funcionários do Instituto de Química: “seu” Manoel, “dona” Maria, Edson, Méri, Carlos e Raul.
- Finalmente e não menos importante, aos meus pais por terem me permitido chegar até aqui.
- À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo financiamento da pesquisa realizada, assim como a bolsa concedida por esta última.

Resumo

Neste trabalho, realizou-se a síntese e a caracterização de quatro novas bases de Tröger. Estes compostos pertencem à classe de heterociclos 2'-hidroxifenilbenzazóis, que caracterizam-se por apresentar uma forte emissão de fluorescência, devido à reação de transferência protônica intramolecular no estado excitado -ESIPT- por eles sofrida quando excitados por luz ultravioleta. Os heterociclos sintetizados apresentam ligações de hidrogênio intramolecular entre o nitrogênio azólico e a hidroxila fenólica e um grande deslocamento de Stokes, características típicas de compostos que sofrem a ESIPT.

As bases de Tröger, que são quirais, são bem conhecidas como receptores moleculares devido a concavidade que estas moléculas apresentam. Os compostos obtidos são os primeiros exemplos de bases de Tröger fluorescentes, via ESIPT, na literatura, por isso, despertam grande interesse na síntese de sondas biológicas moleculares fluorescentes. A partir da resolução quiral das bases de Tröger, estas potencialmente podem vir a ser utilizadas como indutores quirais e/ou para o reconhecimento enantiosseletivo do DNA. A resolução quiral foi feita para uma das bases de Tröger sintetizadas.

Abstract

The synthesis and characterization of four new Tröger's bases analogues 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 four heterocycles synthesized possess a strong intramolecular hydrogen bond between the nitrogen azole and the phenolic group and also a high Stokes shift which is typical of these compounds.

Tröger's bases, which are chiral, are well known to be molecular receptors due to their concavity. The compounds synthesized are the first ones Tröger's bases analogues fluorescent by ESIPT to be reported in the literature, for that, they show great promise in the synthesis of fluorescent biological molecular probes. Besides, chiral resolution could give to its enantiomers the ability to act as chiral inducers and/or for the enantioselective recognition of DNA. The enantiomeric resolution of one Tröger's base was accomplished.

Lista de trabalhos gerados a partir dos resultados descritos na Dissertação.

SBQ

Síntese e Caracterização de Novas Bases de Tröger, Fluorescentes Via Transferência Protônica Intramolecular no Estado Excitado (ESIPT). 25^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ – Poços de Caldas, Minas Gerais, 20 a 23 de Maio de 2002.

BMOS

Synthesis of novel Tröger's bases analogues. The first ones fluorescent by Excited-State Intramolecular Proton-Transfer (ESIPT). 10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS-10) São Pedro, São Paulo, 24 a 28 de Agosto de 2003.

Abreviaturas

AM1 – Austin Method 1

APF – ácido polifosfórico

ATF – ácido trifluoroacético

CCD – cromatografia por camada delgada

DMSO – dimetilsulfóxido

DNA – ácido desoxirribonucléico

ESIPT – *Excited State Intramolecular Proton Transfer*

HBI - 2-(2'-hidroxifenil)benzimidazol

HBO - 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazol

HBT - 2-(2'-hidroxifenil)benzotiazol

HOMO – *Highest Occupied Molecular Orbital*

HPLC – *High Performance Liquid Chromatography*

¹H-RMN – Ressonância Magnética Nuclear do hidrogênio

Hz – hertz

IV – infravermelho

J – constante de acoplamento

LASER – *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*

LUMO – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*

nm – nanômetro

NOESY – *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*

PET – *Positron Emission Tomography*

ppm – parte por milhão

UV – ultravioleta

X – heteroátomo (S, O, NH)

λ – comprimento de onda

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

δ – deslocamento químico

π^* - orbital *pi* anti-ligante

Índice

Agradecimentos	vi
Resumo	vii
Abstract	viii
Lista de trabalhos gerados a partir dos resultados descritos na Dissertação	ix
Abreviaturas	x
Índice de Figuras	xii
Índice de esquemas	xiii
Índice de Tabelas	xiv
Índice de espectros	xiv
1.0 Introdução	1
1.1 Síntese de bases de Tröger	2
1.2 O problema da racemização	10
1.3 Importância das bases de Tröger	11
1.3.1 Receptores sintéticos	11
1.3.2 Interações com o DNA	13
1.3.3 Outras aplicações	16
1.4 Transferência protônica intramolecular no estado excitado (ESIPT)	16
1.5 Importância das benzazolas	19
2.0 Objetivos	21
3.0 Resultados e Discussão	22
3.1 Síntese das anilinas precursoras das bases de Tröger	22
3.2 Síntese das bases de Tröger	24
3.3 Interpretação espectroscópica	27
3.4 Determinação da estereoquímica dos metilenos dibenzodiazocínicos	35
3.5 Determinação da regioquímica das bases de Tröger obtidas	37
3.6 Cálculos teóricos	42
3.7 Análise dos dados espectroscópicos de absorção no ultravioleta-visível	44
3.8 Análise dos dados espectroscópicos de emissão de fluorescência	46
3.9 Cromatografia quiral	49
4.0 Parte experimental	52
4.1 Síntese do 2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol. (68) ⁶³	54
4.2 Síntese do 2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol. (69) ⁶³	55
4.3 Síntese do 2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzimidazol. (70) ⁶³	56
4.4 Síntese do 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol. (72) ⁶⁴	57
4.5 Síntese do 2,8-bis-benzotiazol-2-yl-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-1,7-diol. (73)	58
4.6 Síntese do 2,8-bis-benzoxazol-2-yl-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-1,7-diol. (74)	59
4.7 Síntese do 2,8-bis-benzimidazol-2-yl-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-1,7-diol. (75) e do 2,8-bis-benzimidazol-2-yl-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-3,9-diol. (76)	60
5.0 Conclusões	61
6.0 Perspectivas	62
7.0 Apêndice	63
8.0 Bibliografia	93

Índice de Figuras

Figura 1: Exemplo de base de Tröger e numeração dos átomos de carbono.....	1
Figura 2: Formas enantioméricas da base de Tröger.....	1
Figura 3: Ácido 7-deoxicólico como suporte quiral na síntese assimétrica da base de Tröger.....	9
Figura 4: Íon imínio da base de Tröger.....	10
Figura 5: Mecanismo proposto para a enantiomerização da base de Tröger via uma reação retro-hetero-Diels-Alder degenerada com rearranjo sigmatrópico.....	10
Figura 6: Mecanismo proposto para a enantiomerização da base de Tröger via intermediário zwitteriônico.....	11
Figura 7: Exemplos de receptores sintéticos contendo a base de Tröger.....	12
Figura 8: Exemplo de receptor sintético contendo a base de Tröger de uma porfirina.....	12
Figura 9: Exemplos de receptores sintéticos contendo a ponte dibenzodiazocina.....	13
Figura 10: Exemplos de bases de Tröger que interagem com o DNA.....	14
Figura 11: Primeiro exemplo de interação de base de Tröger de acridina com o DNA.....	15
Figura 12: Segundo exemplo de interação de base de Tröger de acridina com o DNA.....	15
Figura 13: Exemplo de base de Tröger como catalisador (49) e derivado (50) que demonstrou ter atividade biológica.....	16
Figura 14: Exemplos de moléculas que apresentam o mecanismo da ESIPT.....	17
Figura 15: Exemplos de aplicações de benzazolas.....	19
Figura 16: Outros exemplos de aplicações de benzazolas.....	20
Figura 17: Derivado benzazólico (59 na figura 15) interagindo com o DNA por <i>bis</i> -intercalação.....	20
Figura 18: Derivados benzazólicos que apresentam ESIPT.....	21
Figura 19: Bases de Tröger a serem sintetizadas.....	21
Figura 20: Possíveis subprodutos nas reações de formação das bases de Tröger.....	25
Figura 21: As setas indicam as orientações de substituição eletrofílica em 68 e 72 respectivamente.....	27
Figura 22: Espectro no infravermelho do composto 68 em KBr.....	28
Figura 23: Espectro no infravermelho do composto 73 em KBr.....	28
Figura 24: Espectro no infravermelho do composto 69 em KBr.....	29
Figura 25: Espectro no infravermelho do composto 74 em KBr.....	29
Figura 26: Espectro no infravermelho do composto 70 em KBr.....	30
Figura 27: Espectro no infravermelho das bases de Tröger 75 e 76 em KBr.....	30
Figura 28: Expansão da região dos prótons metilênicos da base de Tröger 73 (CDCl ₃ , 300MHz).....	31
Figura 29: Expansão da região dos prótons metilênicos da base de Tröger 74(CDCl ₃ , 300MHz).....	32
Figura 30: Expansão da região dos prótons metilênicos das bases de Tröger 75 (regioisômero B) e 76 (regioisômero A) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300MHz).....	32
Figura 31: Espectro de ¹ H-RMN da base de Tröger 73 em CDCl ₃ e ácido trifluoroacético (300MHz).....	33
Figura 32: Espectro de ¹ H-RMN da base de Tröger 74 em CDCl ₃ e ácido trifluoroacético (300MHz).....	33

Figura 33: Expansão da região dos carbonos metilênicos da base de Tröger 73(CDCl ₃ , 50MHz).....	34
Figura 34: Expansão da região dos carbonos metilênicos da base de Tröger 74(CDCl ₃ , 50MHz).....	34
Figura 35: Expansão da região dos carbonos metilênicos das bases de Tröger 75 e 76 (DMSO- <i>d</i> ₆ , 50MHz).	35
Figura 36: Estereoquímica dos prótons benzílicos e diazocínicos na base de Tröger.....	36
Figura 37: Expansões do espectro de NOESY da base de Tröger 73 sobre a região metilênica(CDCl ₃ , 300MHz).	36
Figura 38: As três formas possíveis de ciclização das bases de Tröger sintetizadas.....	37
Figura 39: Expansão da região aromática da benzotiazola 68 (DMSO- <i>d</i> ₆ , 200MHz).	38
Figura 40: Expansão da região aromática da base de Tröger 73(CDCl ₃ , 300MHz).	38
Figura 41: Expansão da região aromática da benzoxazola 69(CDCl ₃ , 200MHz).	40
Figura 42: Expansão da região aromática da base de Tröger 74(CDCl ₃ , 300MHz).	40
Figura 43: Expansão da região aromática da benzimidazola 70(DMSO- <i>d</i> ₆ , 200MHz).	41
Figura 44: Expansão da região aromática das bases de Tröger 75 (regioisômero B) e 76 (regioisômero A) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300MHz).	41
Figura 45: Coeficientes de orbital HOMO para os carbonos <i>orto</i> à amina intermediária na reação da formação da base de Tröger.	43
Figura 46: Coeficientes de orbital HOMO para os carbonos <i>orto</i> à amina intermediária avançada na reação da formação da base de Tröger.....	43
Figura 47: Modelo otimizado por AM1 da base de Tröger 73.....	44
Figura 48: Grupo cromóforo responsável pela transição eletrônica de menor energia.	45
Figura 49: Cromatograma da base de Tröger 73.....	51

Índice de esquemas

Esquema 1	2
Esquema 2	3
Esquema 3	4
Esquema 4	4
Esquema 5	5
Esquema 6	6
Esquema 7	7
Esquema 8	7
Esquema 9	8
Esquema 10	8
Esquema 11	18
Esquema 12	22
Esquema 13	24
Esquema 14	26

Índice de Tabelas

Tabela 1. Resultados obtidos através dos espectros de absorção no UV-vis.	45
Tabela 2. Comprimentos de onda dos máximos de emissão.	47
Tabela 3. Valores de deslocamento de Stokes para os produtos sintetizados em diferentes solventes.	48

Índice de espectros

Espectro 1: Espectro no infravermelho do composto 44 em KBr.....	65
Espectro 2: Espectro no infravermelho do composto 45 em KBr.....	65
Espectro 3: Espectro no infravermelho do composto 46 em KBr.....	66
Espectro 4: Espectro no infravermelho do composto 49 em KBr.....	66
Espectro 5: Espectro no infravermelho do composto 50 em KBr.....	67
Espectro 6: Espectro no infravermelho dos composto 50 e 51 em KBr.....	67
Espectro 7: Espectro de ^1H -RMN do composto 44 em $\text{DMSO-}d_6$	69
Espectro 8: Espectro de ^1H -RMN do composto 45 em CDCl_3	70
Espectro 9: Espectro de ^1H -RMN do composto 46 em $\text{DMSO-}d_6$	71
Espectro 10: Espectro de ^1H -RMN do composto 49 em CDCl_3 e CF_3COOH	72
Espectro 11: Espectro de ^1H -RMN do composto 50 em CDCl_3 e CF_3COOH	73
Espectro 12: Espectro de ^1H -RMN do composto 49 em CDCl_3	74
Espectro 13: Espectro de ^1H -RMN do composto 50 em CDCl_3	75
Espectro 14: Espectro de ^1H -RMN dos compostos 51a e 51b em $\text{DMSO-}d_6$	76
Espectro 15: Espectro de NOESY do composto 49 em CDCl_3	77
Espectro 16: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 44 em CDCl_3	79
Espectro 17: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 45 em $\text{DMSO-}d_6$	80
Espectro 18: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 46 em $\text{DMSO-}d_6$	81
Espectro 19: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 49 em CDCl_3 e CF_3COOH	82
Espectro 20: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 50 em CDCl_3 e CF_3COOH	83
Espectro 21: Espectro de ^{13}C -RMN dos compostos 51a e 51b em $\text{DMSO-}d_6$	84
Espectro 22: Espectro de UV-vis do composto 45 em diversos solventes.....	86
Espectro 23: Espectro de UV-vis do composto 44 em diversos solventes.....	86
Espectro 24: Espectro de UV-vis do composto 50 em diversos solventes.....	87
Espectro 25: Espectro de UV-vis do composto 49 em diversos solventes.....	87
Espectro 26: Espectro de UV-vis dos compostos 44 e 49 em diclorometano.....	88
Espectro 27: Espectro de UV-vis dos compostos 45 e 50 em diclorometano.....	88

Espectro 28: Espectro de emissão do composto 45 em diversos solventes.....	89
Espectro 29: Espectro de emissão do composto 44 em diversos solventes.....	89
Espectro 30: Espectro de emissão do composto 49 em diversos solventes para $\lambda_{exc} = 348$ nm.....	90
Espectro 31: Espectro de emissão do composto 49 em diversos solventes para $\lambda_{exc} = 363$ nm.....	90
Espectro 32: Espectro de emissão do composto 50 em diversos solventes para $\lambda_{exc} = 332$ nm.....	91
Espectro 33: Espectro de emissão do composto 50 em diversos solventes para $\lambda_{exc} = 346$ nm.....	91
Espectro 34: Espectro de emissão dos compostos 44 e 49 em diclorometano e acetonitrila.....	92
Espectro 35: Espectro de emissão dos compostos 45 e 50 em diclorometano e acetonitrila.....	92

1.0 Introdução

A base de Tröger (2,8-dimetil-6H,12H-(5,11)-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina) (**1**, Figura 1), foi descrita pela primeira vez em 1887 por J. Tröger¹, porém a estrutura correta somente foi determinada após muita controvérsia em 1935, por Spielman².

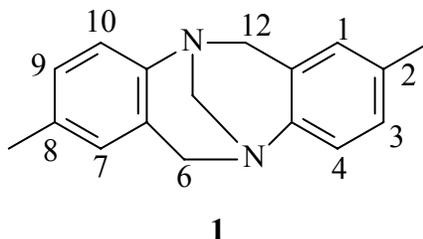


Figura 1: Exemplo de base de Tröger e numeração dos átomos de carbono.

A base de Tröger é uma molécula quiral, com eixo de simetria C_2 e pode ser representada nas formas enantioméricas (5S,11S)-(+) e (5R,11R)-(-) conforme mostrado na Figura 2. Ela foi resolvida em suas formas enantioméricas em 1944 por Prelog³.

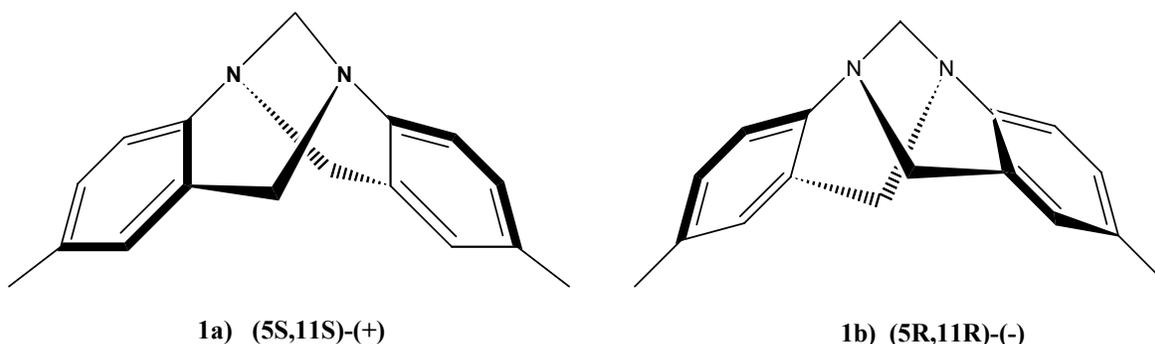


Figura 2: Formas enantioméricas da base de Tröger.

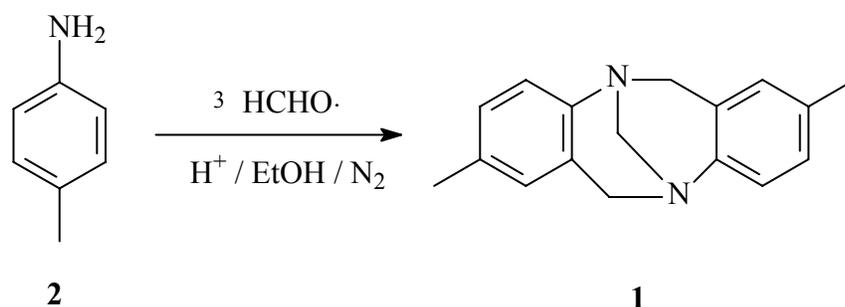
Este composto representa um referencial estereoquímico pois trata-se da primeira amina, assimétrica devido somente à geometria piramidal sobre o nitrogênio, a ser resolvida opticamente. Ela possui uma velocidade de interconversão configuracional tão baixa que permite a resolução do produto nas suas formas enantioméricas. A sua configuração absoluta foi assinalada em 1967⁴ por meio de dicroísmo circular das

transições associadas com os anéis aromáticos. Em 1991, baseando-se na estrutura obtida por difração de raio-X de um sal da base de Tröger com um ânion quiral de configuração absoluta conhecida, foi relatado que a configuração originalmente assinalada estava incorreta⁵. Até hoje (2003) os catálogos da Aldrich e Fluka vêm com as configurações absolutas das bases de Tröger trocadas.

As bases de Tröger começaram a receber atenção em meados da década de 1980 devido ao crescente interesse na síntese de sistemas moleculares biomiméticos, enzimas sintéticas e receptores aniônicos. A armação quiral relativamente rígida destas bases serve para a construção de sistemas biomiméticos ou quelantes. Um dos principais pioneiros nesta área foi Wilcox^{6,7}. A característica essencial de uma pequena molécula receptora é a concavidade. A grande maioria dos receptores sintéticos possui anéis macrocíclicos para forçar a formação de superfícies côncavas. Por outro lado, a base de Tröger contém uma cavidade profunda o suficiente para se ligar a pequenas moléculas e as suas concavidades são produzidas sem ter que recorrer a elementos estruturais macrocíclicos. O ângulo formado pelos planos contendo as duas fenilas varia dependendo dos substituintes do anel e está compreendido entre 92°-104°⁸.

1.1 Síntese de bases de Tröger

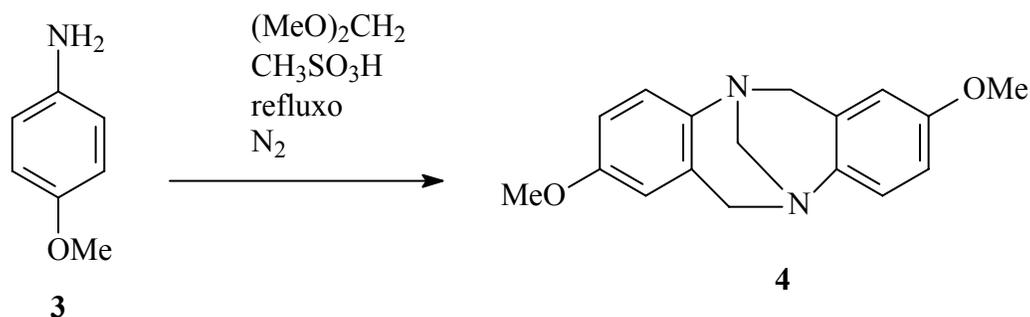
A síntese clássica envolve a reação de derivados de anilina com formaldeído em meio alcoólico promovido por ácido, em atmosfera inerte, como ilustrado no Esquema 1, abaixo.



Esquema 1

Uma síntese alternativa foi apresentada em 1984 e consiste na reação entre derivados de anilina com hexametilenotetraamina (doador de CH₂) em ácido trifluoroacético⁹.

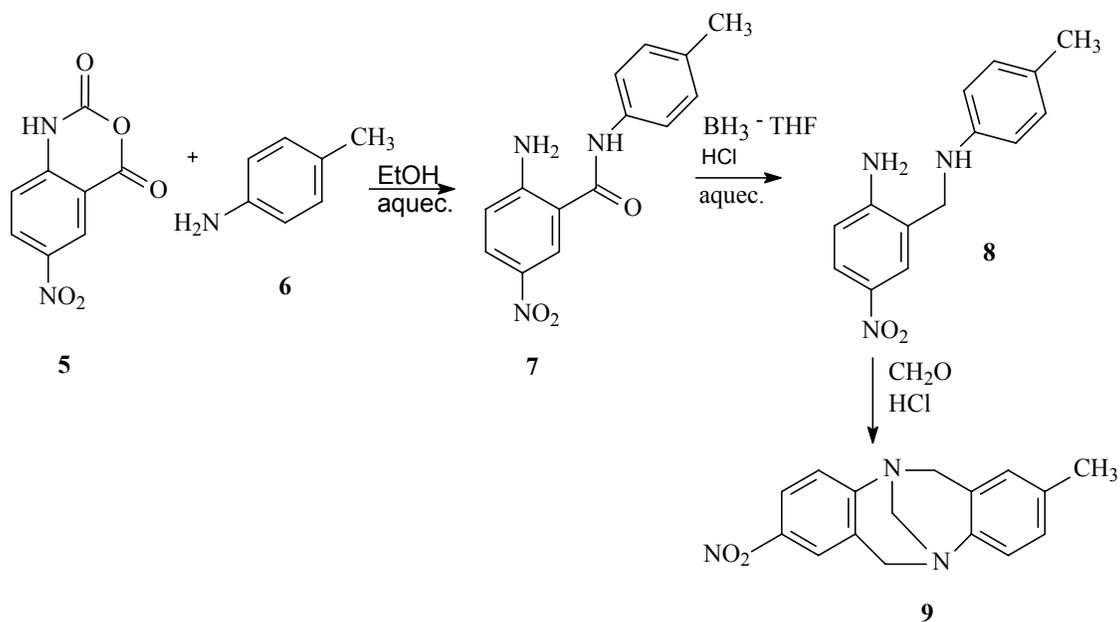
Em 1995, Bag *et al*¹⁰, diante da necessidade de usar um solvente relativamente não polar e não hidroxílico para solubilizar precursores não polares, encontraram que dimetoximetano pode servir como doador de CH₂, assim como solvente, na presença de ácido metanosulfônico para a conversão desejada (Esquema 2).



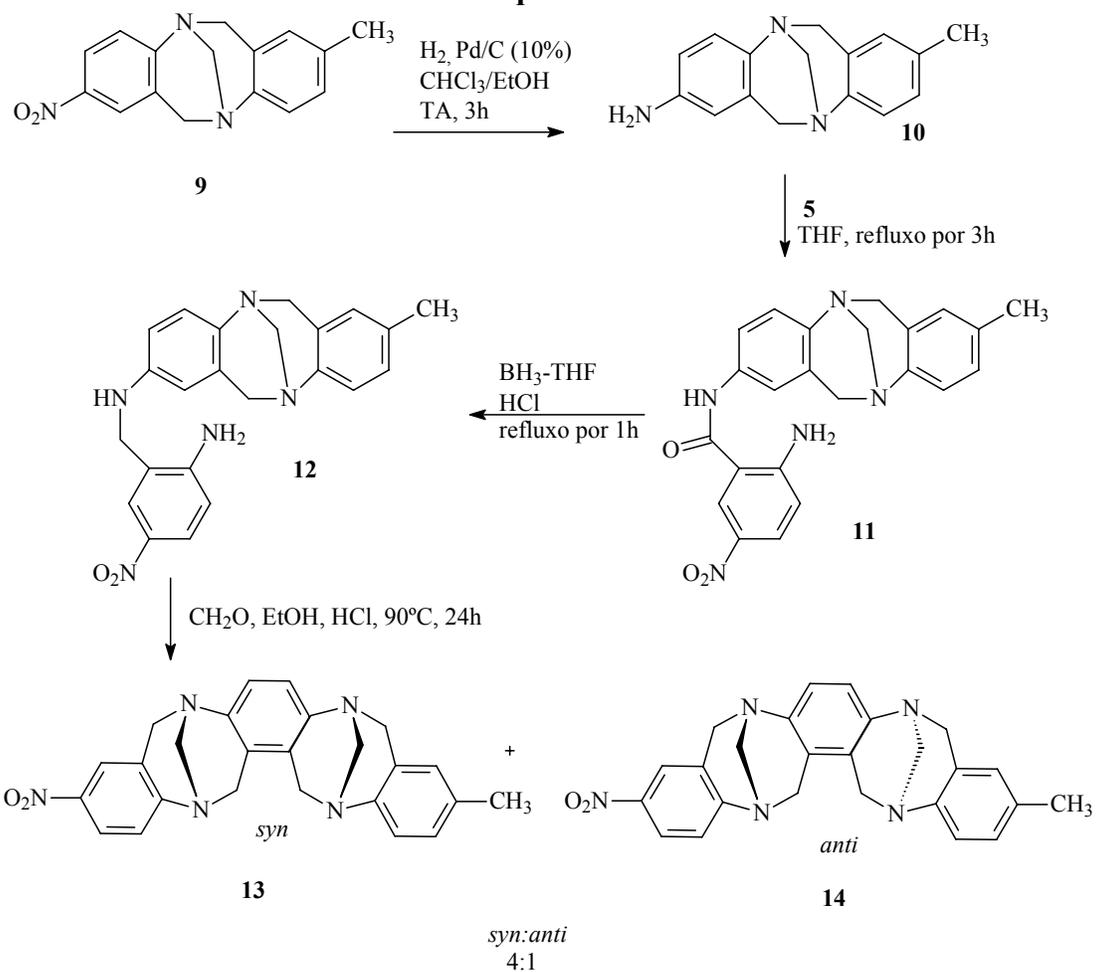
Esquema 2

Webb *et al*¹¹ demonstraram, em 1990, a possibilidade de se sintetizar bases de Tröger funcionalizadas assimetricamente. As diaminas necessárias foram preparadas pela reação dos derivados do anidrido isatóico, com toluidina em etanol, seguido pela redução das 2-aminobenzamidas assim obtidas (Esquema 3). Ambas diaminas forneceram novos análogos de bases de Tröger quando tratados com formaldeído e ácido clorídrico. Este método é bastante útil, não só por permitir a síntese de bases de Tröger assimetricamente funcionalizadas, mas por permitir que a base de Tröger possua um grupo retirador em uma de suas fenilas, o que seria inviável pelo método clássico.

A metodologia de Webb *et al* permitiu a síntese em 2001¹² de bis-bases de Tröger, tanto na forma *syn* como *anti* como é mostrado no esquema 4.

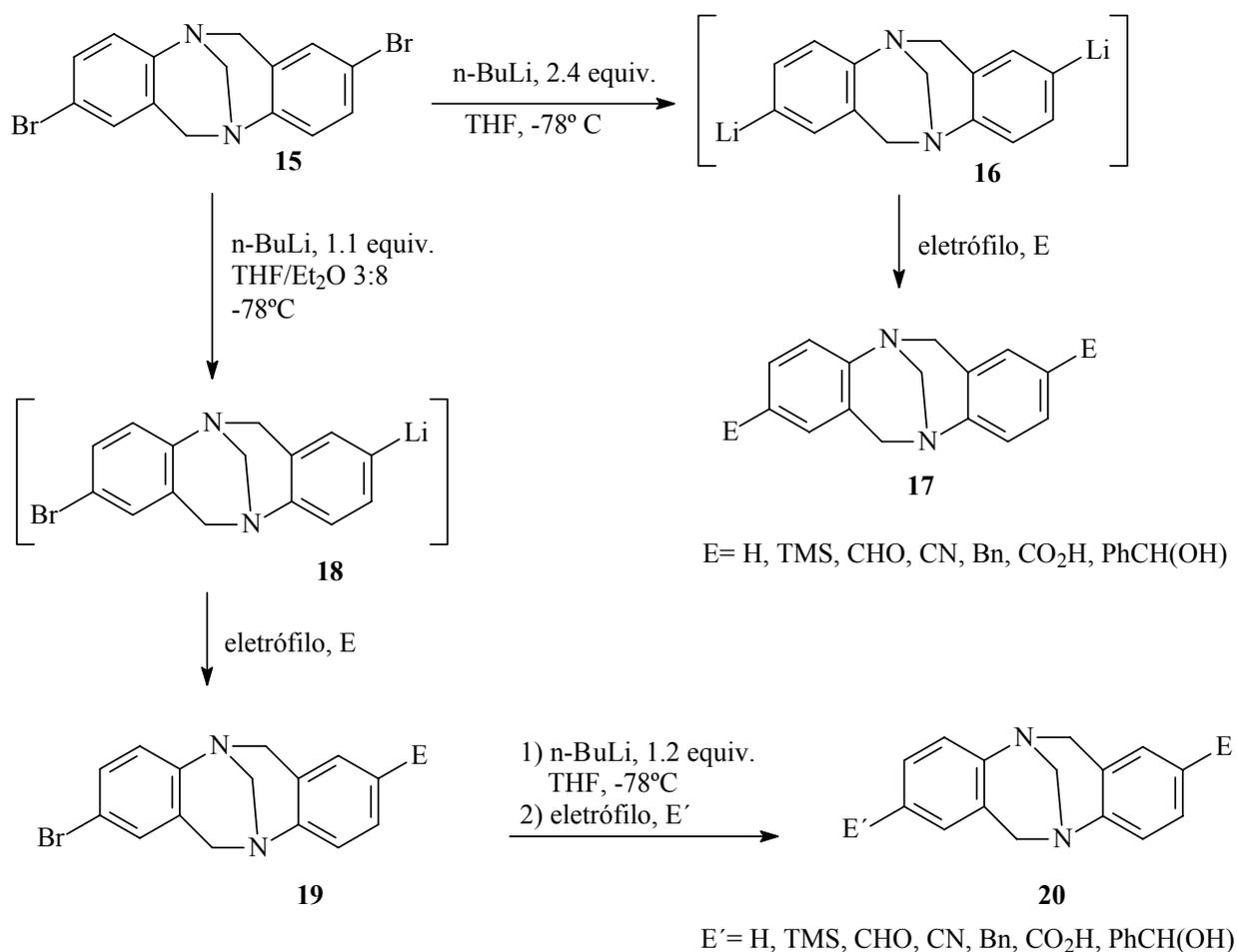


Esquema 3



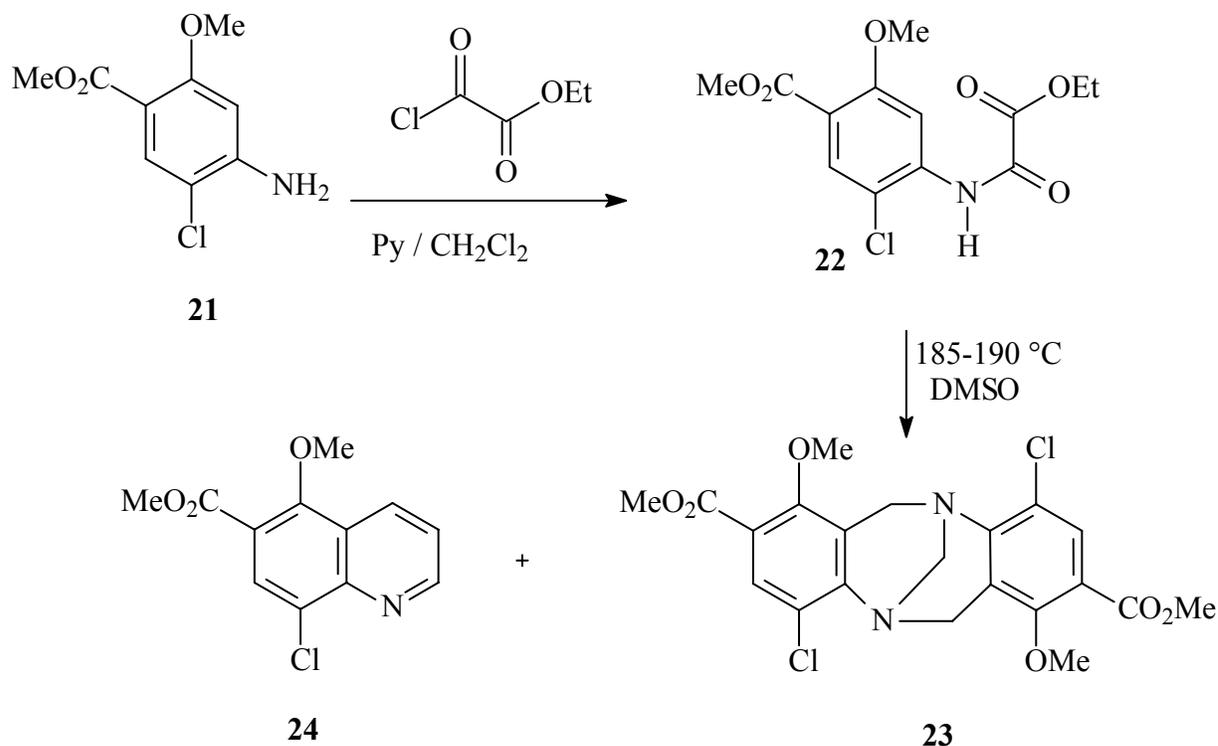
Esquema 4

Em 2002, Jensen *et al*¹³, ofereceram uma nova alternativa para a síntese de bases de Tröger funcionalizadas assimetricamente. Explorando as posições fixas dos bromos na 2,8-dibromo-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina **15**, (Esquema 5), grupos funcionais foram introduzidos regioselectivamente nas posições 2- e 8- de **15** via dupla troca de bromo-lítio para o análogo dilítio da base de Tröger **16** e a subsequente adição do eletrófilo para fornecer **17**. Pela troca única de bromo-lítio **18** forneceu os derivados funcionalizados assimetricamente **20**.



Esquema 5

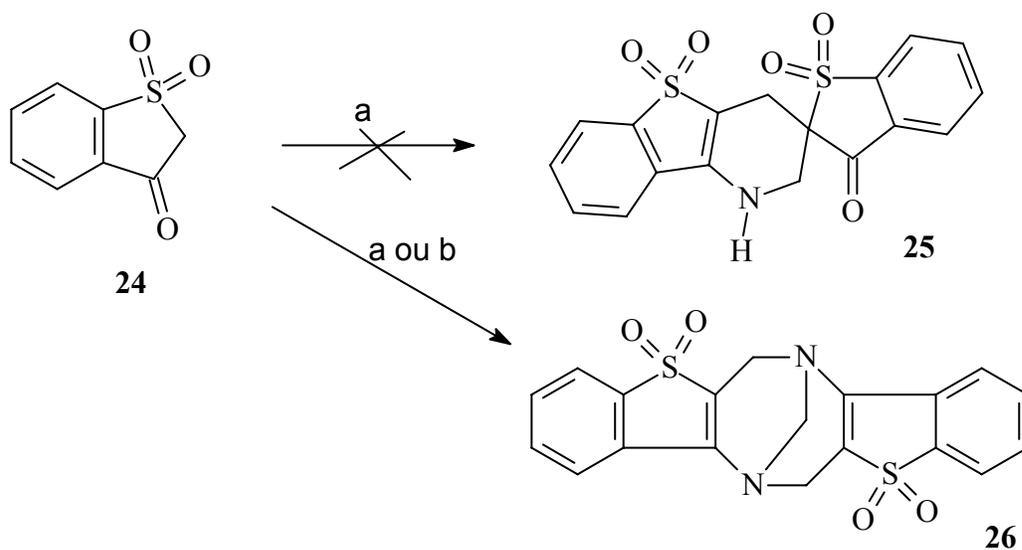
Em 1993, Becker *et al*¹⁴ sintetizaram uma base de Tröger não esperada altamente substituída via uma rota inédita (Esquema 6).



Esquema 6

Na conversão de **22** para **23**, o DMSO atua como equivalente do formaldeído nas condições de reação. O mecanismo envolve provavelmente a remoção nucleofílica da porção etiloxalílica pelo DMSO com a concomitante ativação do sulfóxido como uma espécie O-acilada que assemelha-se um pouco a reação de Pummerer¹⁵. De acordo com isso, uma anilina N-metilenotiometil poderia ser um intermediário na formação de ambos os compostos **23** e **24**, já que é bem conhecido que o DMSO ativado pode atuar como um fornecedor eletrofílico do grupo -CH₂SCH₃¹⁶.

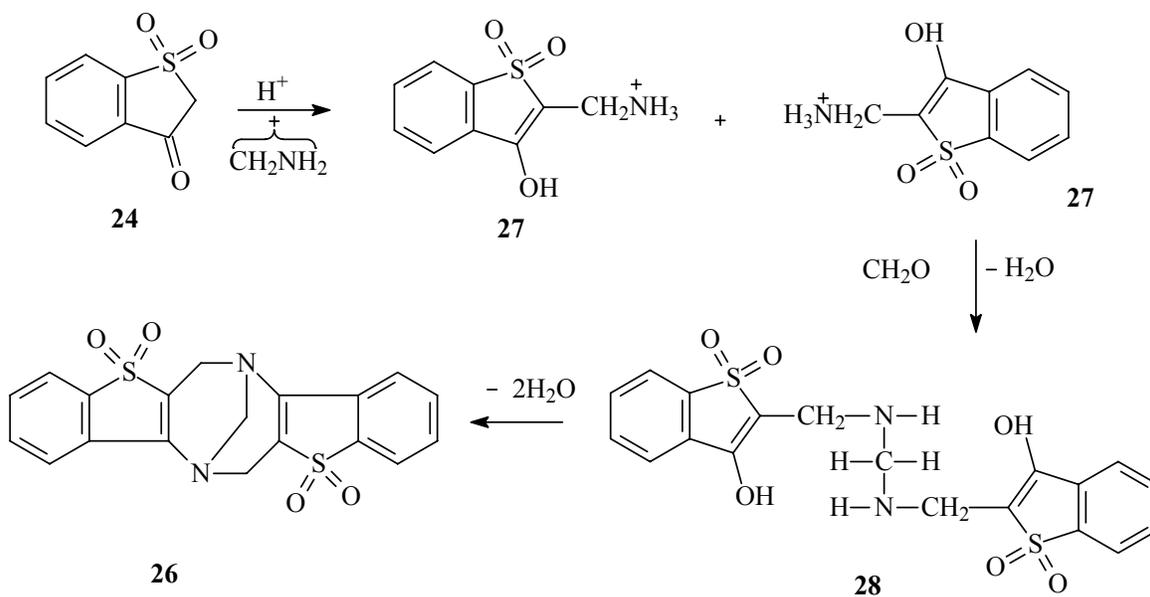
Em 2001, Cekavicus *et al*¹⁷ sintetizaram uma base de Tröger que sequer partia de uma anilina (Esquema 7).



- a) $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$, $\text{CH}_3\text{COONH}_4$, CH_3COOH ou CF_3COOH
 b) $(\text{CH}_2\text{O})_n$, $\text{CH}_3\text{COONH}_4$, CH_3COOH , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$

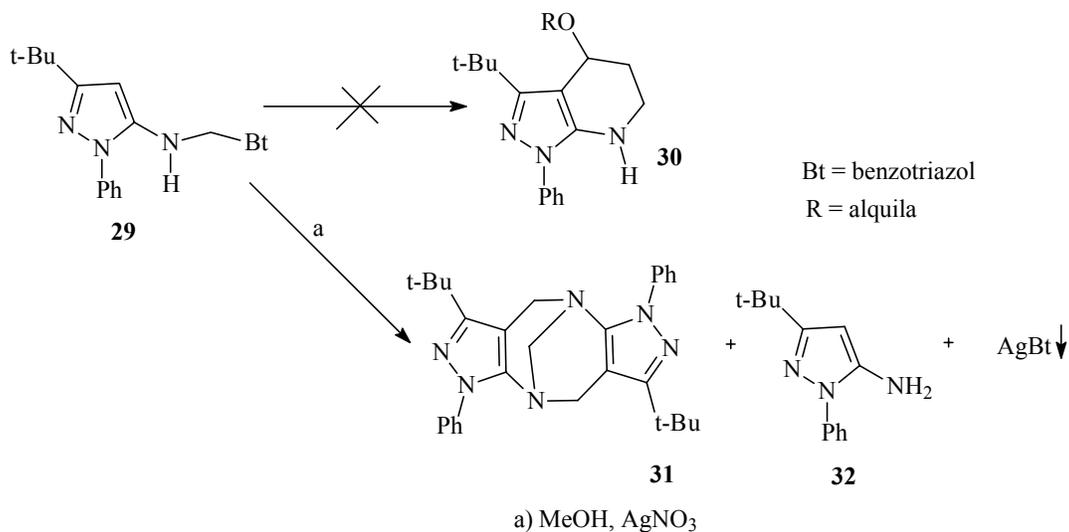
Esquema 7

A base **26** deve se formar provavelmente a partir de uma reação de Mannich intramolecular do composto **24** devido ao impedimento estérico do grupo sulfonila (Esquema 8).



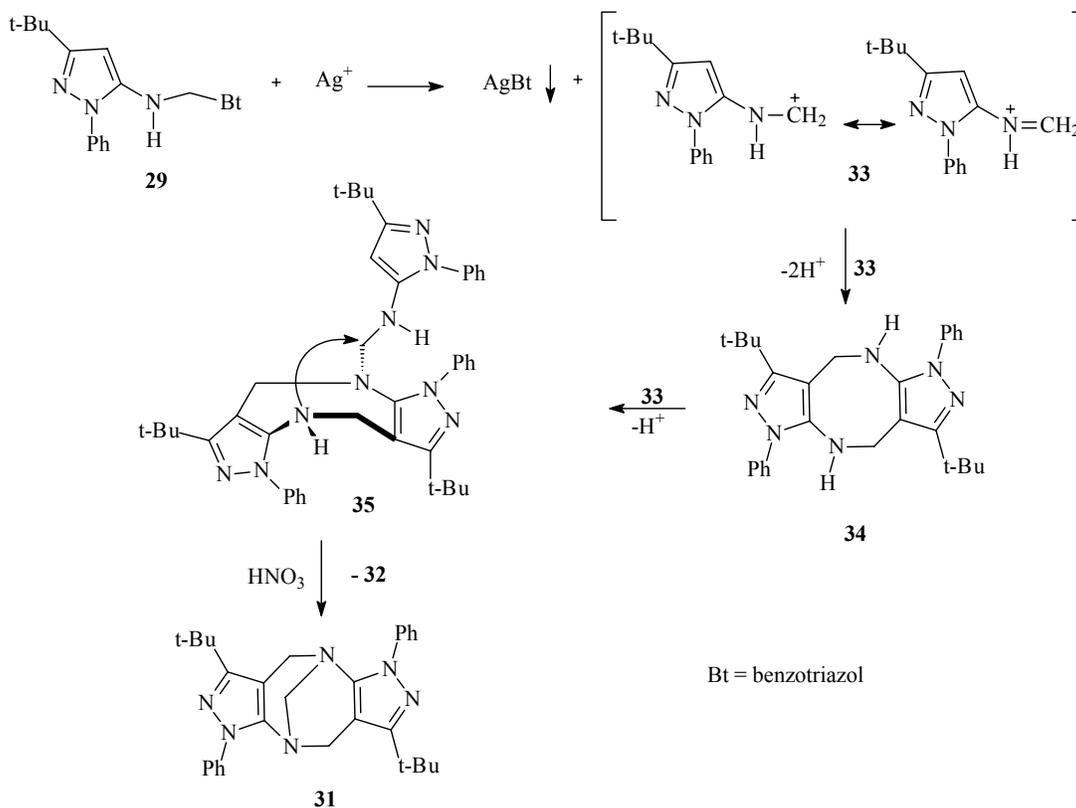
Esquema 8

Em 2002, Abonia *et al*¹⁸ obtiveram como produto não esperado a base de Tröger **31** quando planejavam obter o produto **30** a partir da pirazola **29** (Esquema 9).



Esquema 9

A formação da base de Tröger **31** pode ocorrer de acordo com o mecanismo mostrado no esquema 10.



Esquema 10

O composto **31** pode ser formado a partir de uma primeira dimerização das espécies catiônicas **33** para formar o intermediário diazocínico **34** que reage com outra unidade **33** para dar o intermediário **35**. O composto **35** pode por sua vez, perder uma molécula de pirazol **32** por meio de um ataque nucleofílico intramolecular (catalisado pelo HNO_3 formado “*in situ*”), para fornecer a base de Tröger **31**. Esta foi a primeira vez que se obteve uma base de Tröger usando a metodologia do benzotriazol.

Todas as sínteses apresentadas anteriormente fornecem racematos. A síntese assimétrica das bases de Tröger consiste em um desafio importante, já que os enantiômeros racemizam nas condições ácidas de reação¹⁹.

A primeira síntese assimétrica da base de Tröger foi feita usando ácido 7-deoxicólico como suporte quiral²⁰ (**36**, Figura 3). O composto **37** foi facilmente sintetizado a partir do 7-deoxicolato de metila e cloreto de *p*-nitrofenilacetila usando um procedimento modificado de Oppenauer. Após a reação de formação da base de Tröger, obteve-se uma mistura diastereomérica de **38** e **39** na razão de 2,5:1 respectivamente. Finalmente, a mistura foi reduzida para se retirar o suporte quiral.

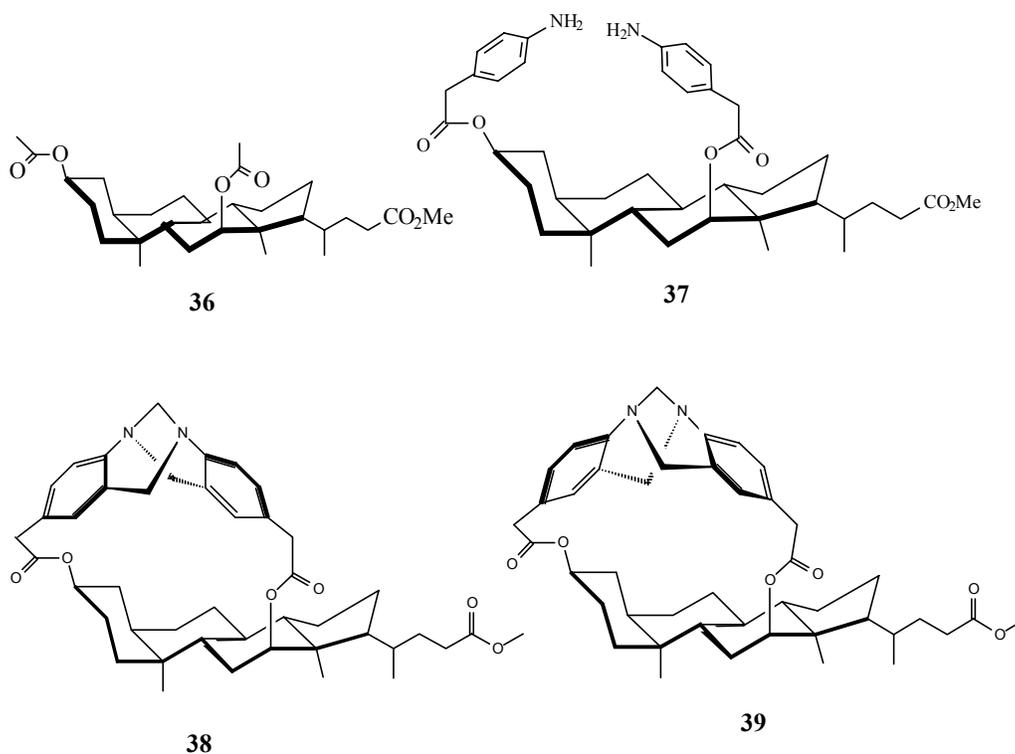


Figura 3: Ácido 7-deoxicólico como suporte quiral na síntese assimétrica da base de Tröger.

1.2 O problema da racemização

Existem três teorias que tentam explicar a racemização em meio ácido dos enantiômeros das bases de Tröger^{21,22}. A primeira teoria diz que o mecanismo de racemização, em condições ácidas, envolveria a quebra de uma ligação fornecendo um íon imínio como é mostrado na figura 4.

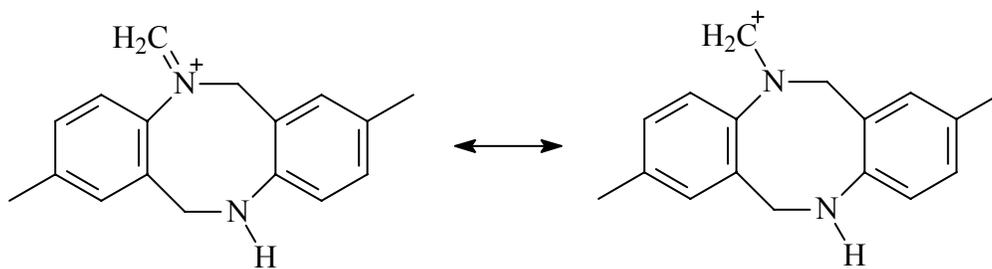


Figura 4: Íon imínio da base de Tröger.

A segunda teoria diz que o mecanismo envolve o rearranjo via abertura de anel por retro-hetero-Diels-Alder, formando um intermediário muito reativo que reage novamente por fechamento de anel via reação de hetero-Diels-Alder intramolecular para fornecer o produto racemizado (Figura 5).

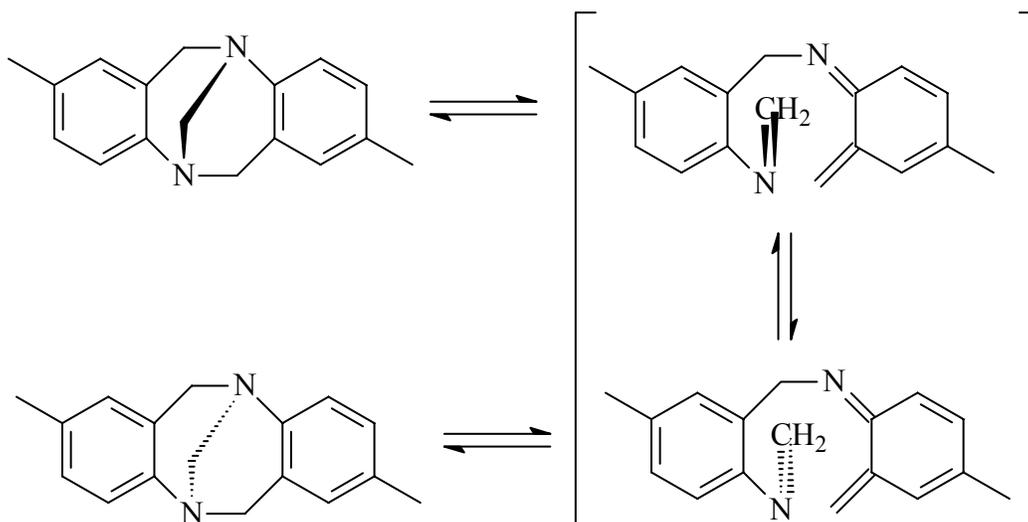


Figura 5: Mecanismo proposto para a racemização da base de Tröger via uma reação retro-hetero-Diels-Alder degenerada com rearranjo sigmatrópico.

A terceira teoria envolveria a formação de uma estrutura zwitteriônica pela quebra da ponte metilênica (Figura 6).

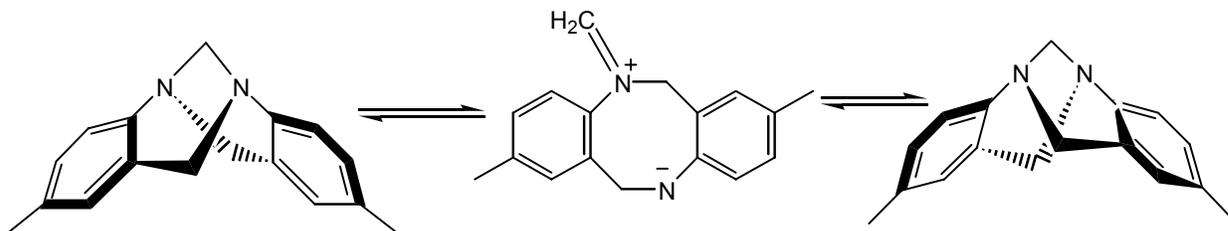


Figura 6: Mecanismo proposto para a racemização da base de Tröger via intermediário zwitteriônico.

1.3 Importância das bases de Tröger

1.3.1 Receptores sintéticos

Em 1986, Wilcox *et al*⁷ sintetizaram um análogo de base de Tröger macrocíclico **40**, solúvel em água, que formava complexos de associação com substratos benzênicos (Figura 7).

O mesmo grupo relatou em 1989 a síntese de um receptor que continha dois grupos ácidos carboxílicos dispostos de tal forma a possibilitar a formação simultânea de quatro pontes de hidrogênio com derivados de biotina e adenina²³ (**41** na figura 7).

Crossley *et al*^{24,25} sintetizaram um análogo de base de Tröger com porfirinas em 1995 (Figura 8). Nesta síntese, foi observado que o receptor bidentado se ligava bem em α,ω -diaminas como histidina e lisina.

Em 1997, Goswami *et al*²⁶, com o intuito de criar um receptor específico para ácidos dicarboxílicos puramente alifáticos, sintetizaram uma base de Tröger específica para ácido subérico (**43** na figura 9).

No mesmo ano, Manjula *et al*²⁷ decidiram unir a uma base de Tröger, uma cadeia de éter de coroa para captar cátions apropriados (**44** na figura 9).

Em 1998, uma variante foi apresentada por Hansson *et al*²⁸, (45 na figura 9), para o reconhecimento de sais de bisamônio primários aquirais e quirais.

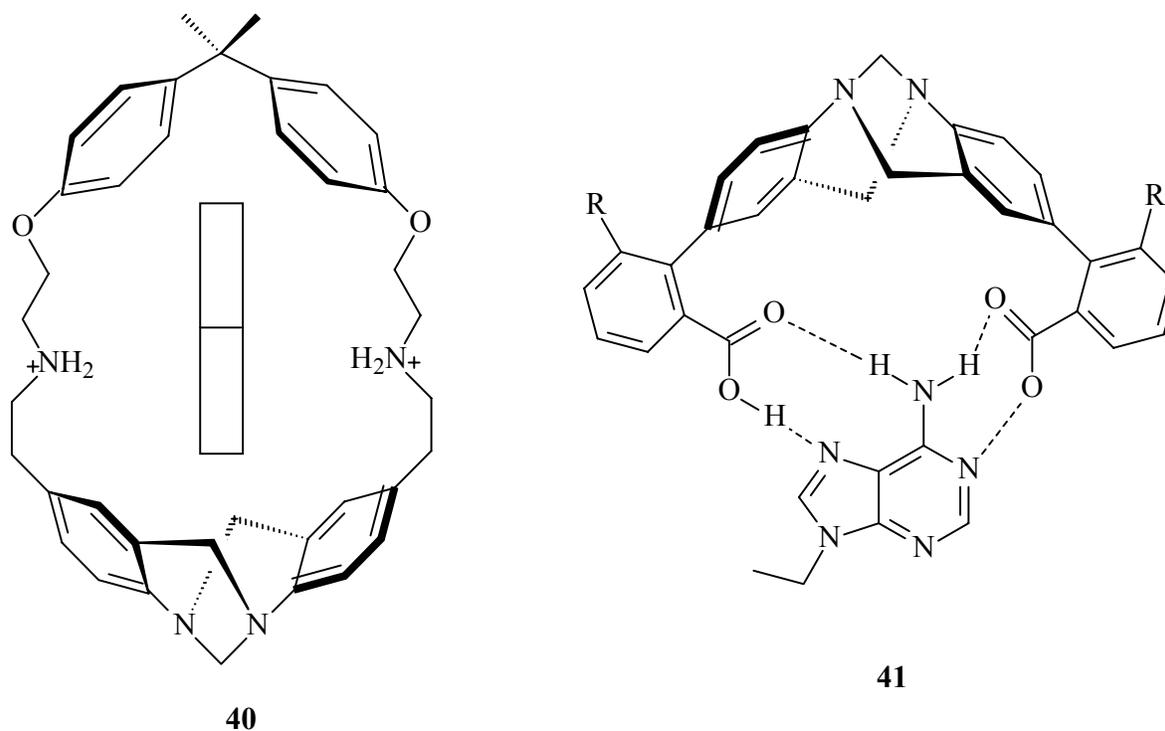


Figura 7: Exemplos de receptores sintéticos contendo a base de Tröger.

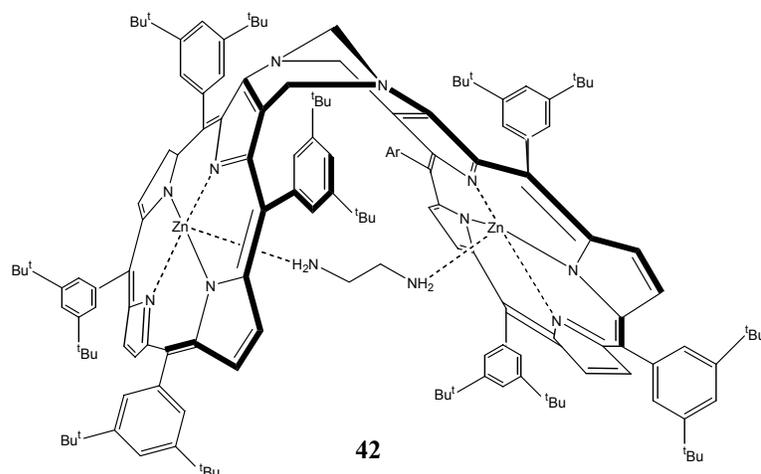


Figura 8: Exemplo de receptor sintético contendo a base de Tröger de uma porfirina.

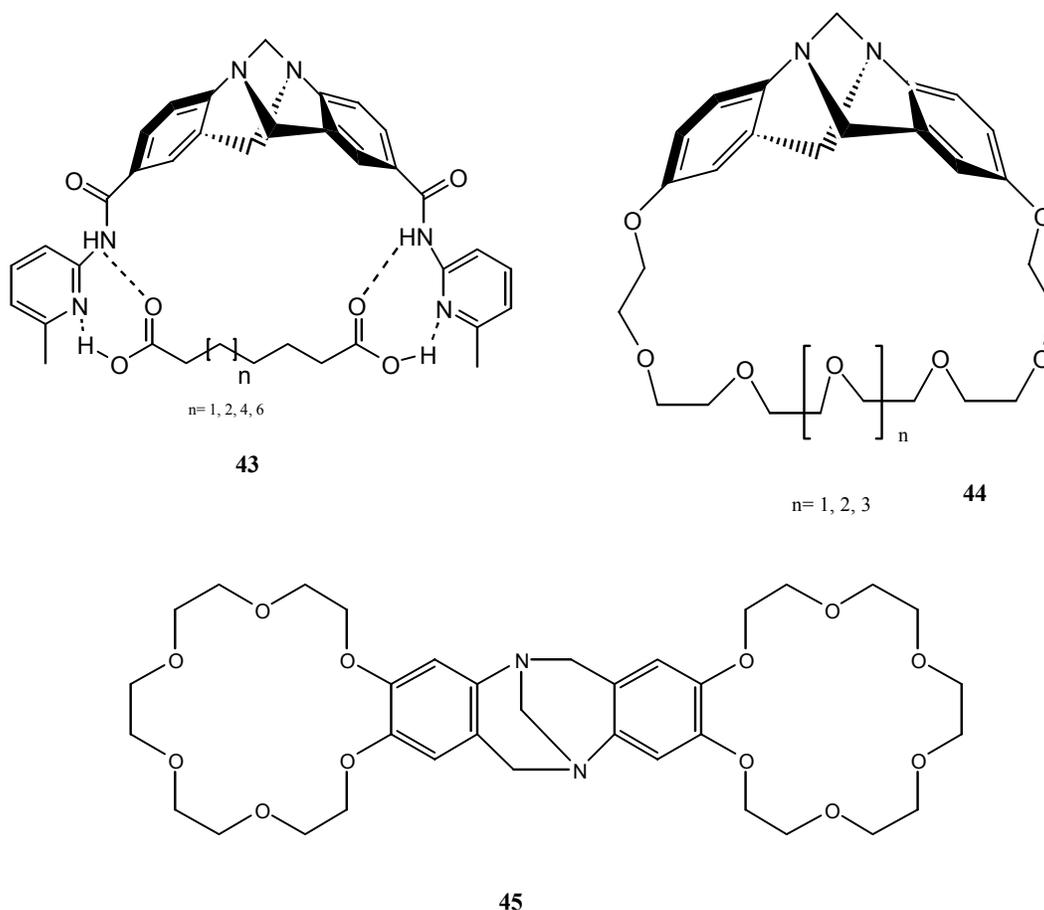


Figura 9: Exemplos de receptores sintéticos contendo a ponte dibenzodiazocina.

1.3.2 Interações com o DNA

O desenvolvimento de sondas moleculares para estudar conformações locais no DNA é de grande interesse atual mas, até hoje, somente complexos quirais metálicos tem sido estudados para o reconhecimento enantiosseletivo das conformações do DNA.

Em 1991, Yashima *et al*²⁹ demonstraram que a *bis*-(1,10-fenantrolina) com o esqueleto da base de Tröger podia interagir com o DNA e clivar o mesmo, se a base estivesse complexada com cobre (**46** na figura 10).

Demeunynck *et al*^{30,31} relataram em 1998 que combinando a geometria e a quiralidade da base de Tröger com as propriedades ligantes das acridinas no DNA, era possível obter um novo tipo de molécula quiral C₂ (**47** na figura 10) ligante de DNA. A

geometria da base de Tröger dá à molécula uma forma helicoidal que pode ser similar ou oposta à helicidade do DNA. O isômero (+) interage fracamente com o DNA de forma não seletiva nas seqüências de bases nitrogenadas. Contrastando com isto, o isômero (-) correspondente reconhece preferencialmente certas seqüências do DNA contendo ambos os pares de bases A-T e G-C.

Em 2002, o mesmo grupo sintetizou uma base de Tröger assimétrica contendo os dois ligantes de DNA, proflavina e fenantrolina³² (**48** na figura 10). A molécula resultante se ligou ao DNA via um processo bimodal, implicando na intercalação da porção da acridina, acompanhado de uma ligação na cavidade da porção da fenantrolina.

Nas figuras 11 e 12 observa-se o modelo de interação de bases de Tröger de acridina com o DNA. Na figura 11, um anel de acridina é intercalado entre pares de bases adjacentes, enquanto a outra acridina fica na cavidade menor. Por outro lado, a figura 12 envolve a ligação das duas porções acridínicas em uma cavidade, no caso a cavidade maior.

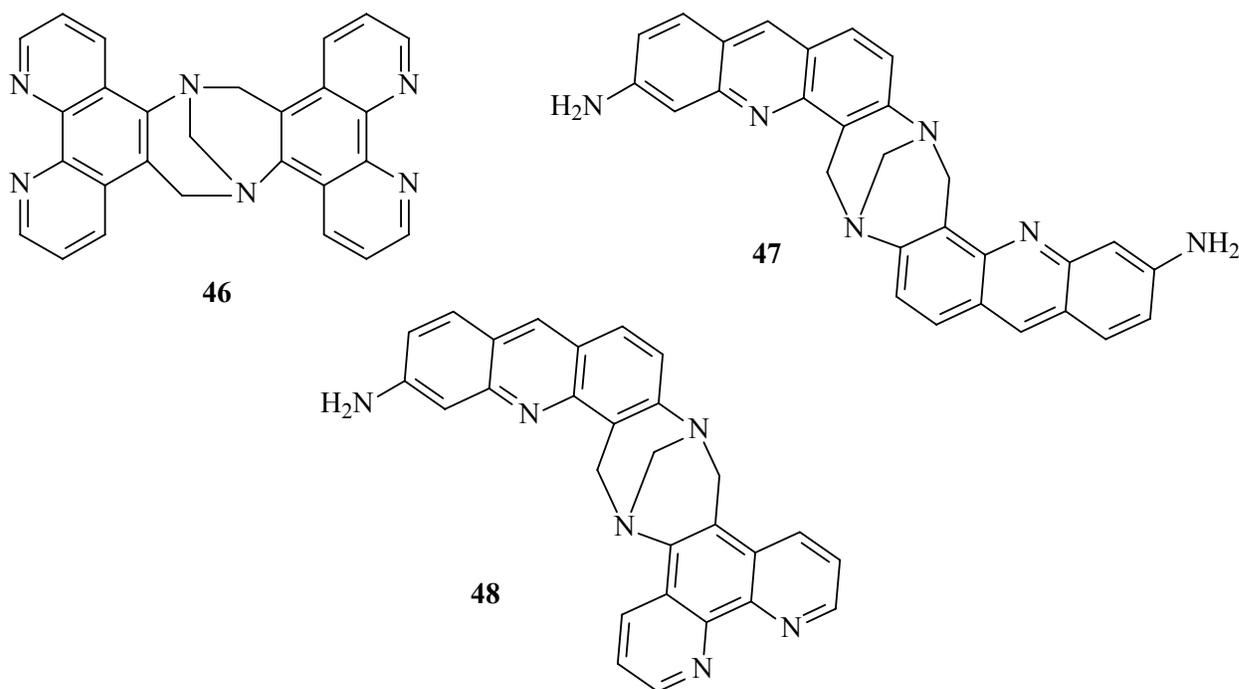


Figura 10: Exemplos de bases de Tröger que interagem com o DNA.

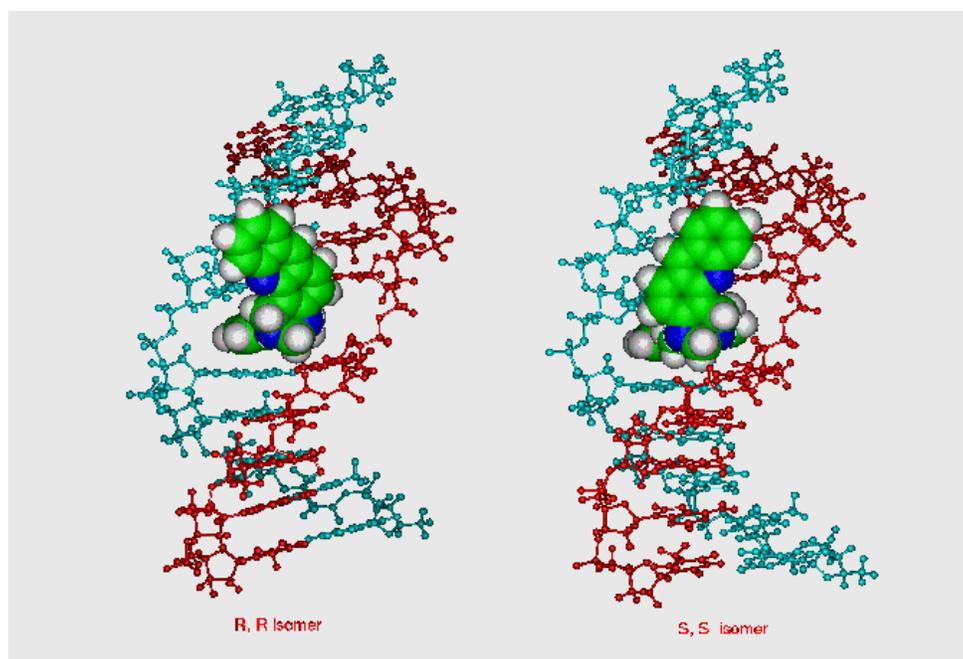


Figura 11: Primeiro exemplo de interação de base de Tröger de acridina com o DNA.

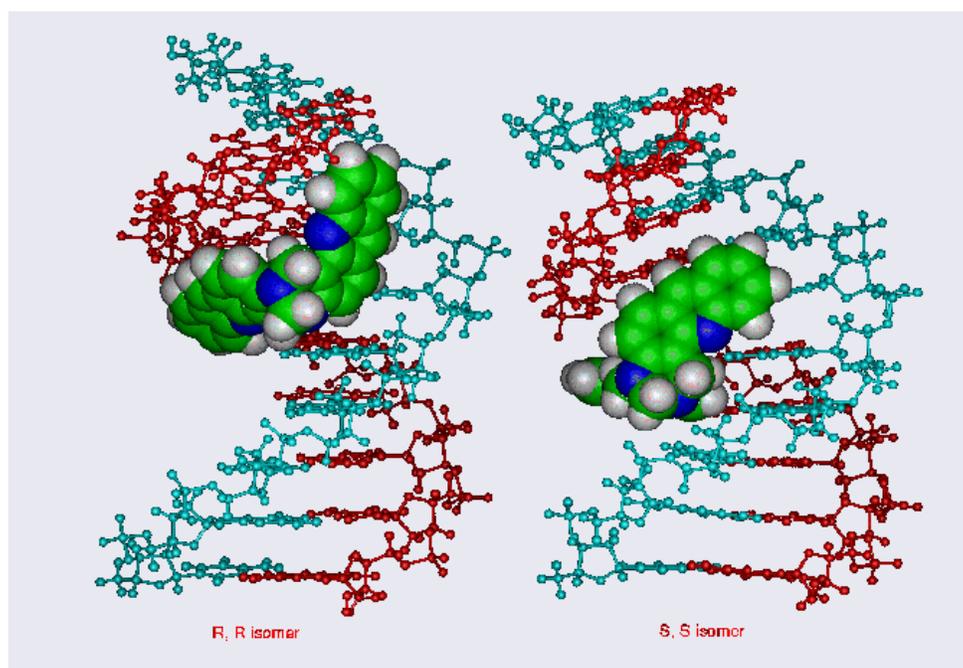


Figura 12: Segundo exemplo de interação de base de Tröger de acridina com o DNA.

1.3.3 Outras aplicações

Outros usos das bases de Tröger envolvem aplicações como agente de solvatação quiral⁵, catalisador³³ usando complexos de metais de transição contendo a base de Tröger (**49** na figura 13) e como ligantes quirais³⁴. Algumas delas mostraram inclusive atividade biológica como, por exemplo, a base de Tröger **50** mostrada na figura 13 que demonstrou possuir atividade inibitória da enzima sintetase tromboxano A_2^{35} , responsável esta por desencadear problemas circulatórios e enfarto.

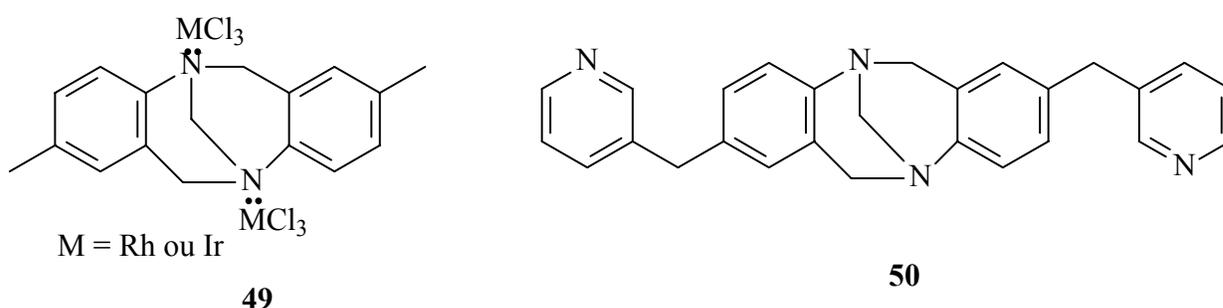


Figura 13: Exemplo de base de Tröger como catalisador (49) e derivado (50) que demonstrou ter atividade biológica.

1.4 Transferência protônica intramolecular no estado excitado (ESIPT)

Sabe-se que várias moléculas experimentam mudanças estruturais ultra-rápidas ao atingir um estado eletrônico excitado. Entre essas mudanças se encontra a transferência de prótons, presente em um grande número de substâncias e que vem sendo bastante estudada^{40,41,42,43,60,61,62}.

Tem sido observado que as constantes de acidez ou basicidade de aminas aromáticas, álcoois e fenóis mudam em várias ordens de grandeza após excitação eletrônica⁴⁴. Para que uma molécula possa apresentar o fenômeno de Transferência Protônica Intramolecular no Estado Excitado (TPIEE, ou em inglês, ESIPT), que também pode ser referida como fototautomerismo, deve possuir grupos ácido e básico vizinhos, associados por ligações de hidrogênio intramoleculares.

Os grupos doadores de prótons, na maioria das moléculas conhecidas, são hidroxilas, mas podem ser também tosilamidas ou mesilamidas⁴⁵. Os grupos aceptores de prótons podem ser carbonilas, iminas ou N-heterocíclicos.

A ESIPT foi estudada primeiramente no ácido salicílico e alguns derivados⁴⁶. Exemplos de moléculas que apresentam este mecanismo são mostrados da Figura 14.

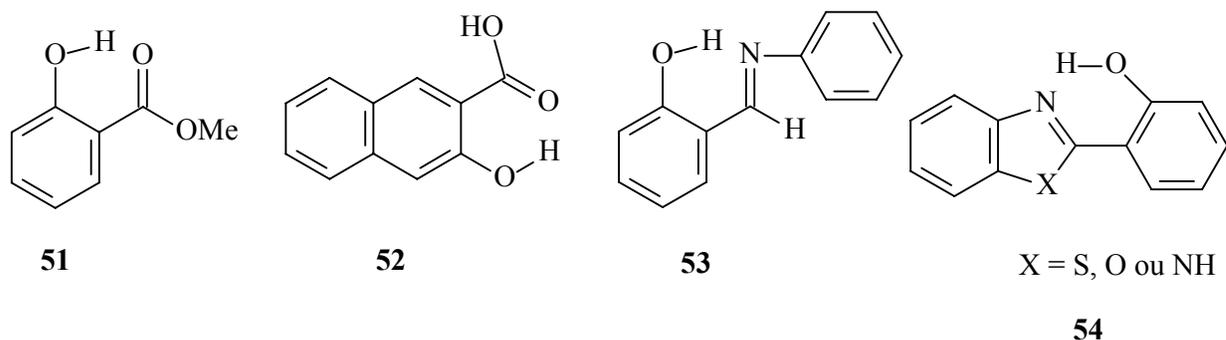


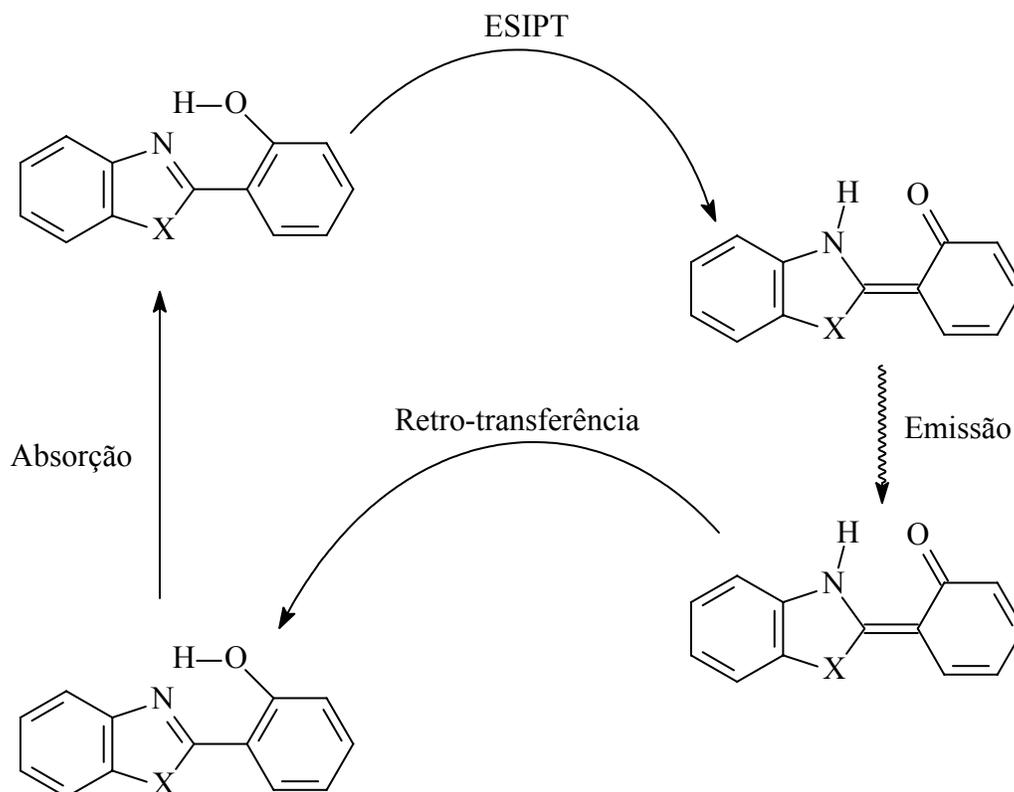
Figura 14: Exemplos de moléculas que apresentam o mecanismo da ESIPT.

No processo da ESIPT, um próton, que está covalentemente ligado a um átomo **A** no estado fundamental da molécula, migra, no estado excitado da molécula, para um átomo vizinho **B**, ao qual já se encontrava ligado anteriormente por uma ligação de hidrogênio e a uma distância menor que 2 Å. É formada então uma estrutura diferente da inicial, um fototautômero. Como o processo de transferência do próton ocorre ao longo de uma ligação de hidrogênio, o processo pode ser representado por uma mudança de **A—H---B** para **A---H—B**.

O processo é extremamente rápido e ocorre na escala de tempo abaixo de picossegundos mesmo em meios rígidos e temperaturas abaixo de 4 K⁴⁷.

O ciclo fotofísico realizado, por exemplo, para a benzazola **54** na figura 14, é mostrado qualitativamente no esquema 11.

Ao absorver um fóton e passar ao estado excitado, rapidamente a molécula transfere um próton de um átomo a outro, adquirindo uma configuração que é mais estável, desta maneira alcançando um estado de menor energia eletrônica. A emissão do fóton ocorre então a partir deste fototautômero. Ao atingir o estado fundamental, a espécie com o próton no átomo original passa a ser a mais estável e ocorre a transferência protônica reversa no estado fundamental.



Esquema 11

A formação do fototautômero leva a uma grande redução na diferença de energia entre o estado excitado e o estado fundamental da molécula, o que produz, como resultado final, um grande deslocamento de Stokes em moléculas que apresentam ES IPT. O deslocamento de Stokes, na maioria dos fluoróforos, encontra-se entre 50 e 70 nm. Em moléculas que apresentam fototautomerismo, este pode atingir mais de 200 nm.

Os compostos que apresentam esta propriedade singular têm sido investigados por suas aplicações como corantes para *laser*⁴⁸, estabilizadores contra radiação ultravioleta⁴⁹, interruptores moleculares em circuitos lógicos⁵⁰ e, mais recentemente, como sondas fluorescentes para estudos estruturais em biomoléculas⁵¹ e como detectores de radiação ionizante causada por colisões subatômicas em aceleradores de partículas⁴¹, dentre outras.

1.5 Importância das benzazolas

As benzazolas, além de apresentarem fluorescência, têm apresentado importantes usos na área biológica. Exemplos são mostrados nas figuras 15 e 16 onde temos sondas para ácidos nucleicos⁵², agentes antitumorais^{53,54}, sondas para PET⁵⁵, agonista parcial do receptor 5-HT₃⁵⁶, inibidor da Topoisomerase I⁵⁷, inibidor da poli(ADP-ribose)polimerase⁵⁸ e até agente intercalante do DNA⁵⁹ como mostra a figura 17.

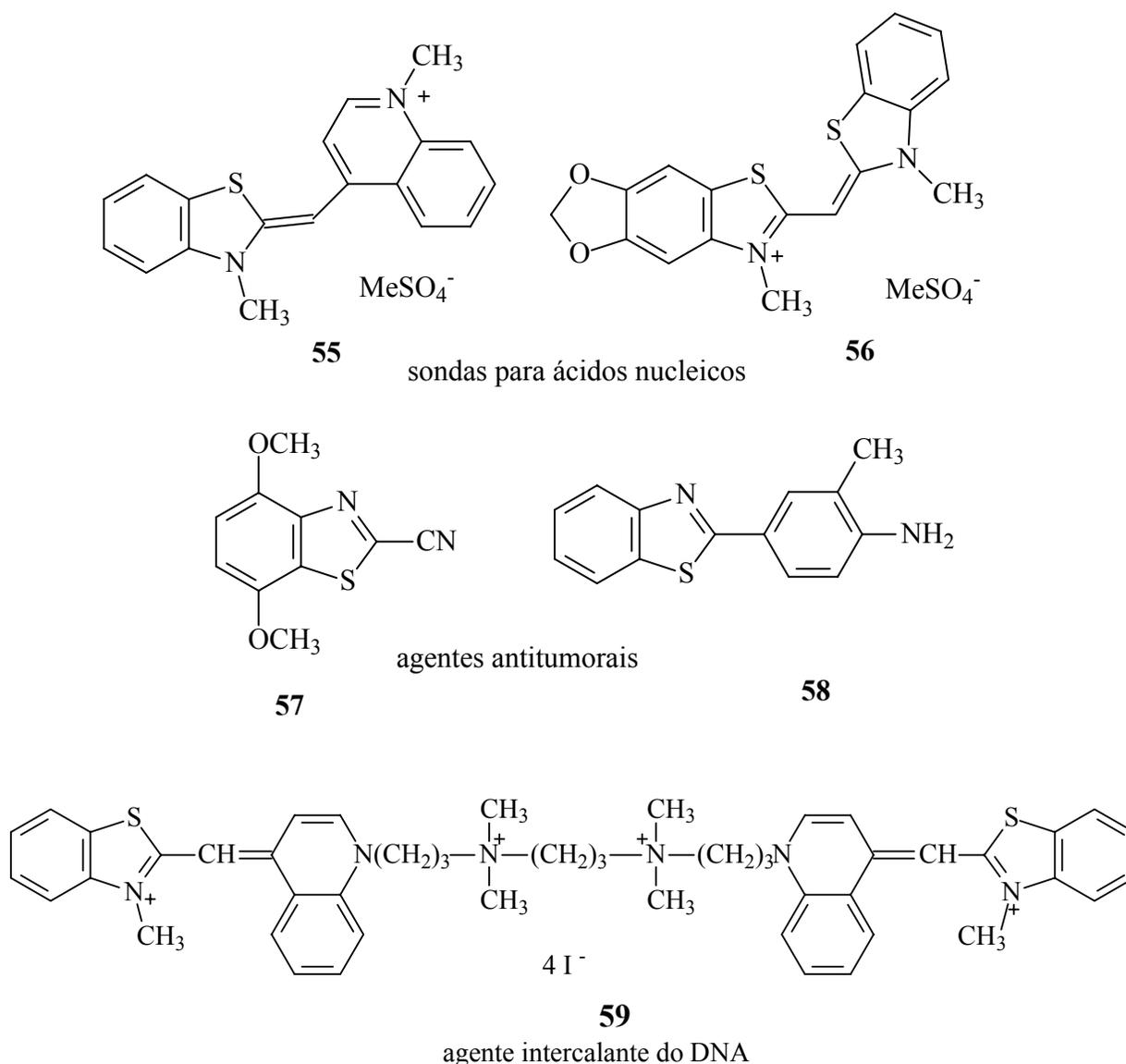
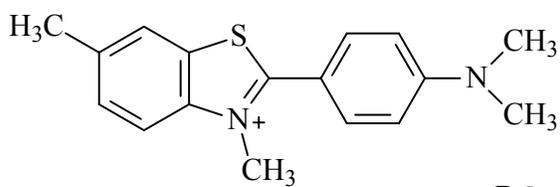
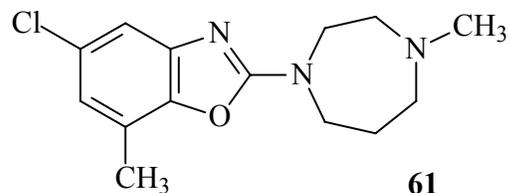


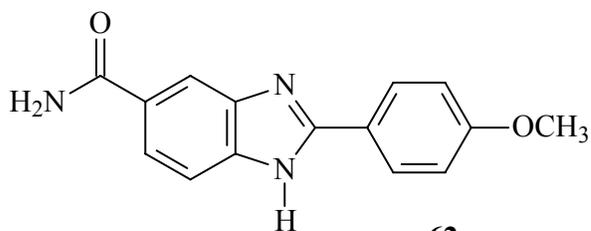
Figura 15: Exemplos de aplicações de benzazolas.



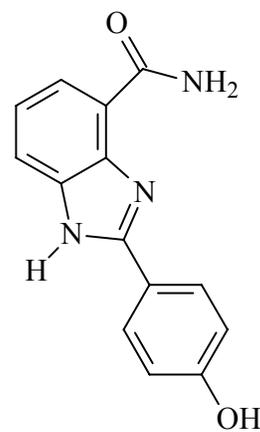
60
sonda para PET



61
agonista parcial do receptor 5-HT₃



62
inibidor da Topoisomerase I



63
inibidor da poli(ADP-ribose)polimerase

Figura 16: Outros exemplos de aplicações de benzazolas.

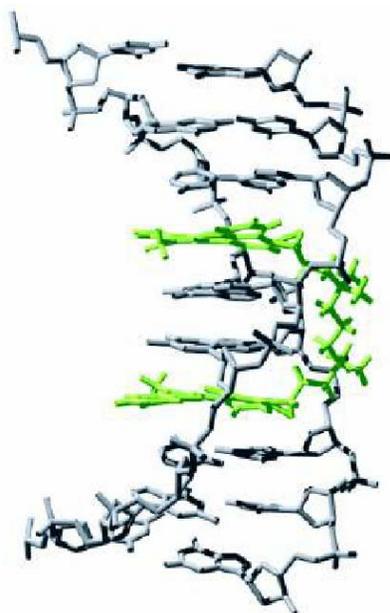


Figura 17: Derivado benzazólico (59 na figura 15) interagindo com o DNA por *bis*-intercalação.

2.0 Objetivos

O laboratório K-204 vem trabalhando há algum tempo com compostos que apresentam ESIPT^{60,61,62}. Dentre estes, encontram-se o 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazol (HBO), o 2-(2'-hidroxifenil)benzotiazol (HBT) e o 2-(2'-hidroxifenil)benzimidazol (HBI) que são mostrados na figura 18 (quando R = H).

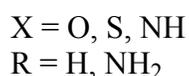
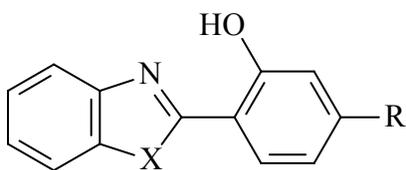


Figura 18: Derivados benzazólicos que apresentam ESIPT.

Dadas as propriedades receptoras, quelantes e até de interações com o DNA que as bases de Tröger possuem e as fototaumerizações que as 2-(2'-hidroxifenil)benzazolas apresentam, o que lhes confere a sua fluorescência assim como devido as suas próprias importantes e variadas aplicações biológicas, decidiu-se unir estas propriedades no que viria a ser a primeira base de Tröger fluorescente via ESIPT. A mesma tem grande potencial de tornar-se uma nova sonda biológica fluorescente.

A meta do trabalho foi então sintetizar e caracterizar fotoquimicamente bases de Tröger a partir de 2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzazolas que serão os precursores fluorescentes via ESIPT e que são mostradas na figura 18 (quando R = NH₂).

As bases de Tröger que se espera obter são mostradas na figura 19.

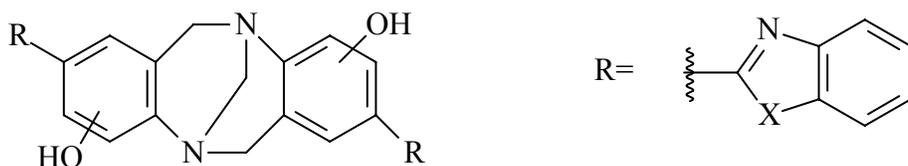
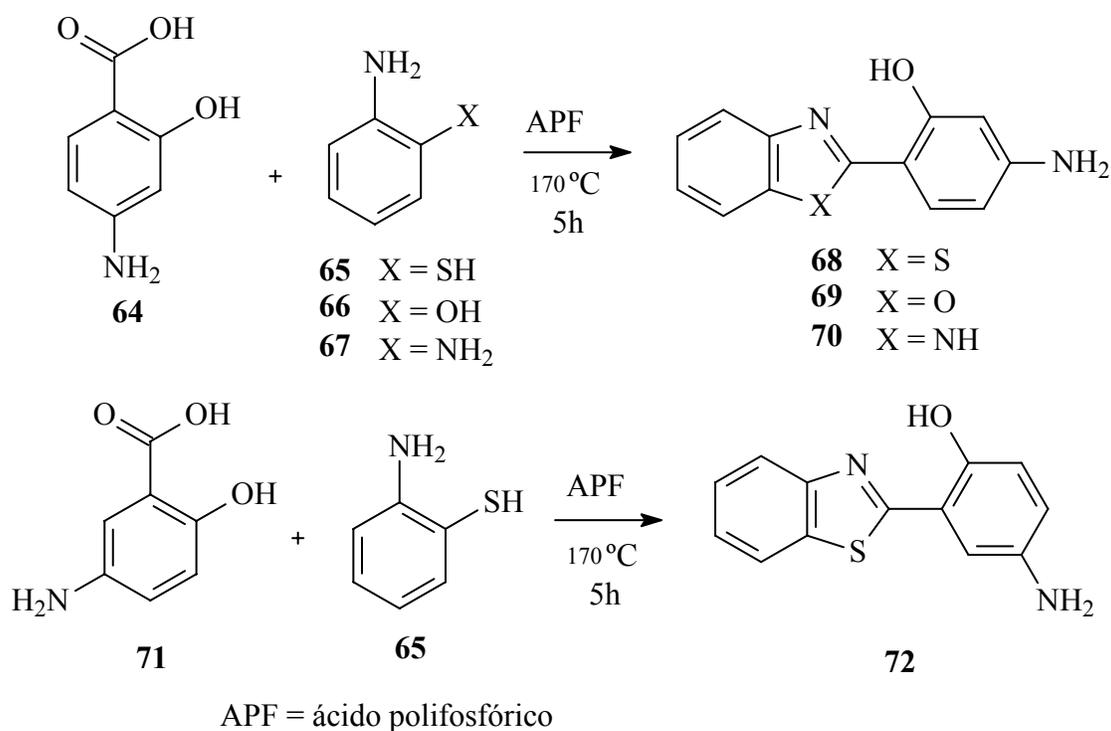


Figura 19: Bases de Tröger a serem sintetizadas.

3.0 Resultados e Discussão

3.1 Síntese das anilinas precursoras das bases de Tröger.

Primeiramente sintetizou-se as aminobenzazolas, sendo elas a 2-[4'-amino-2'-hidroxifenil]benzotiazola (**68**)⁶³, 2-[4'-amino-2'-hidroxifenil]benzoxazola (**69**)⁶³, 2-[4'-amino-2'-hidroxifenil]benzimidazola (**70**)⁶³ e 2-[5'-amino-2'-hidroxifenil]benzotiazola (**72**)⁶⁴ (Esquema 12).



Esquema 12

Na primeira etapa, ocorre a reação de condensação entre os ácidos 4 e 5-aminosalicílico (**64** e **71**) e anilinas *orto*-substituídas (**65**, **66** e **67**) em APF (ácido polifosfórico) e alta temperatura (170°C). O ácido polifosfórico foi sempre preparado momentos antes de sua utilização por ser altamente higroscópico. O mesmo, além de ser agente desidratante, age também como solvente da reação. A água gerada durante a reação combina-se com o ácido polifosfórico, impedindo a reação inversa de hidrólise. Após o

término do aquecimento, a mistura reacional é vertida em gelo e o ácido polifosfórico hidrolisa-se, gerando ácido fosfórico. Os produtos precipitam sob a forma de sais de amônio e são finalmente neutralizados com NaHCO_3 . Após purificação por coluna cromatográfica obtém-se os heterociclos 2-(4'(5')-amino-2'-hidroxifenil)benzazóis (**68**, **69**, **70** e **72**). Estas reações são simples de serem realizadas assim como as suas purificações e fornecem os produtos em bons rendimentos (75- 85%). O composto **68** é um sólido fluorescente, sob luz UV, na região do verde enquanto que **69** e **70** são sólidos que fluorescem na região do azul. Por sua vez o composto **72** fluoresce na região do laranja sob luz UV. Os compostos, além de serem fluorescentes, apresentam grande deslocamento de Stokes como era de se esperar de produtos que apresentam ESIPT.

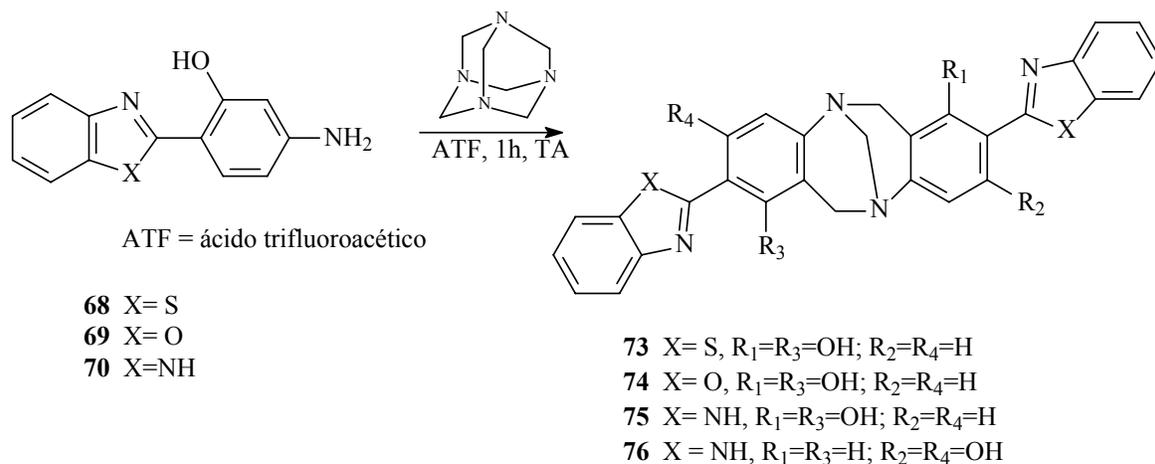
Os espectros obtidos são típicos deste tipo de produtos que apresentam ponte de hidrogênio intramolecular. Os espectros de infravermelho mostram bandas de hidroxila muito fracas e alargadas. A frequência do estiramento OH sem ligação de hidrogênio intramolecular, normalmente aparece na região entre $3500\text{-}3700\text{ cm}^{-1}$. Entretanto, em moléculas que apresentam ligações de hidrogênio envolvendo a hidroxila, a região de absorção desloca-se para frequências menores e, quanto mais associadas estiverem essas ligações de hidrogênio, mais baixas serão as frequências.

Os espectros de ^1H -RMN mostram o próton correspondente à hidroxila bastante deslocado para frequências maiores (~ 12 ppm) e apresenta um sinal bem fino. Quando uma ligação de hidrogênio intramolecular é formada, este hidrogênio é desblindado, assim, quanto mais forte a ligação de hidrogênio intramolecular, o hidrogênio fica com maior δ^+ e mais desblindado ele se torna. Os singletos das hidroxilas são estreitos quando obtidos em clorofórmio deuterado enquanto que são mais alargados quando o espectro é obtido em dimetilsulfóxido, o que pode ser explicado por efeitos provenientes do intercâmbio entre o próton da hidroxila do soluto com o solvente havendo portanto neste caso ligação de hidrogênio intermolecular. O composto **70** tem o seu hidrogênio fenólico em campo mais baixo que os derivados análogos com enxofre e oxigênio. Isto é uma consequência da maior basicidade do átomo de nitrogênio imínico, 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 menores.

3.2 Síntese das bases de Tröger.

De posse das aminobenzazolas, partiu-se para o estudo sintético das bases de Tröger. Primeiro foi analisada a reatividade da aminobenzazola **68**. O primeiro método testado foi o método clássico, usando-se CH_2O , HCl e etanol em atmosfera inerte, mas o mesmo se mostrou inadequado pois gerou uma mistura complexa de produtos de difícil purificação onde pode-se detectar apenas traços das bases de Tröger por cromatografia em camada delgada.

A seguir testou-se o método que utiliza urotropina e ácido trifluoroacético como mostrado no esquema 13⁹. Neste caso, a reação forneceu melhores rendimentos e seletividade, à temperatura ambiente, fornecendo um único produto fluorescente. Após a conclusão da reação, verteu-se em gelo e neutralizou-se com NH_4OH até deixar o pH ligeiramente alcalino (pH 8) para então filtrar-se o sólido precipitado.



Esquema 13

O mesmo método foi então aplicado com sucesso para a aminobenzazola **69** reagindo completamente a matéria prima em uma hora e fornecendo também um produto único fluorescente.

Para o material de partida **68**, obteve-se um sólido que fluoresce na região do verde ($\lambda_{\text{EM}} = 500 \text{ nm}$) sob luz UV e para **69**, obteve-se um sólido que fluoresce na região do azul ($\lambda_{\text{EM}} = 468 \text{ nm}$) no UV. Para o primeiro caso, o rendimento médio bruto foi de 73% e para o segundo foi de 48%, entretanto os rendimentos são baixos após o isolamento usando

coluna cromatográfica, 22% e 18% respectivamente. Ao realizar-se a purificação, observou-se o surgimento de varios subprodutos, que não foram observados durante o acompanhamento da reação por cromatografia em camada delgada. Os mesmos podem ser subprodutos de reação que podem ser vistos na figura 20 e a formação destes produtos pode ser racionalizada conforme o mecanismo proposto por nós apresentado no esquema 14 que envolve a substituição eletrofílica aromática *orto*-seletiva à amina. Apesar dos rendimentos baixos, isso era de se esperar pois os rendimentos relatados na literatura para diversos análogos de bases de Tröger também são sempre baixos, na média de 25%.

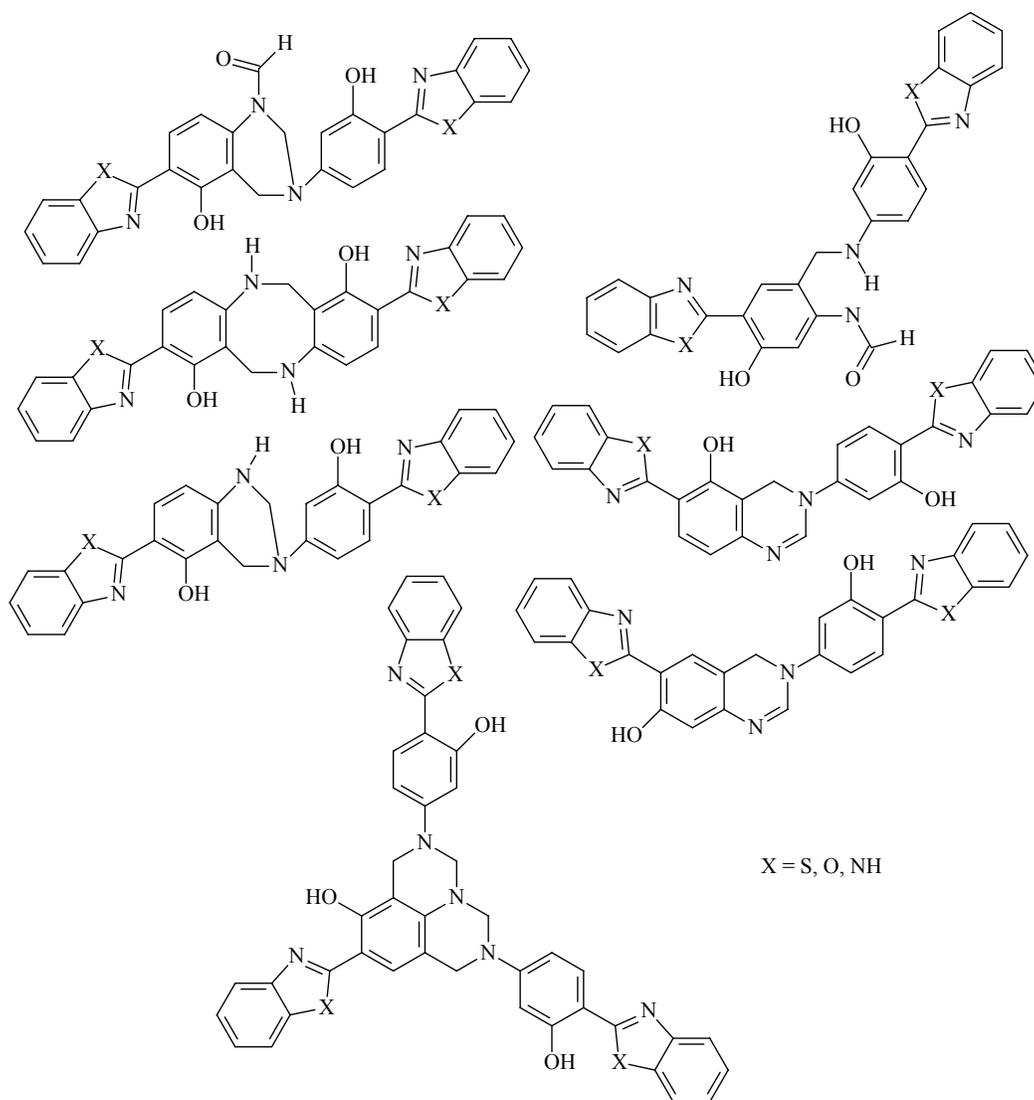
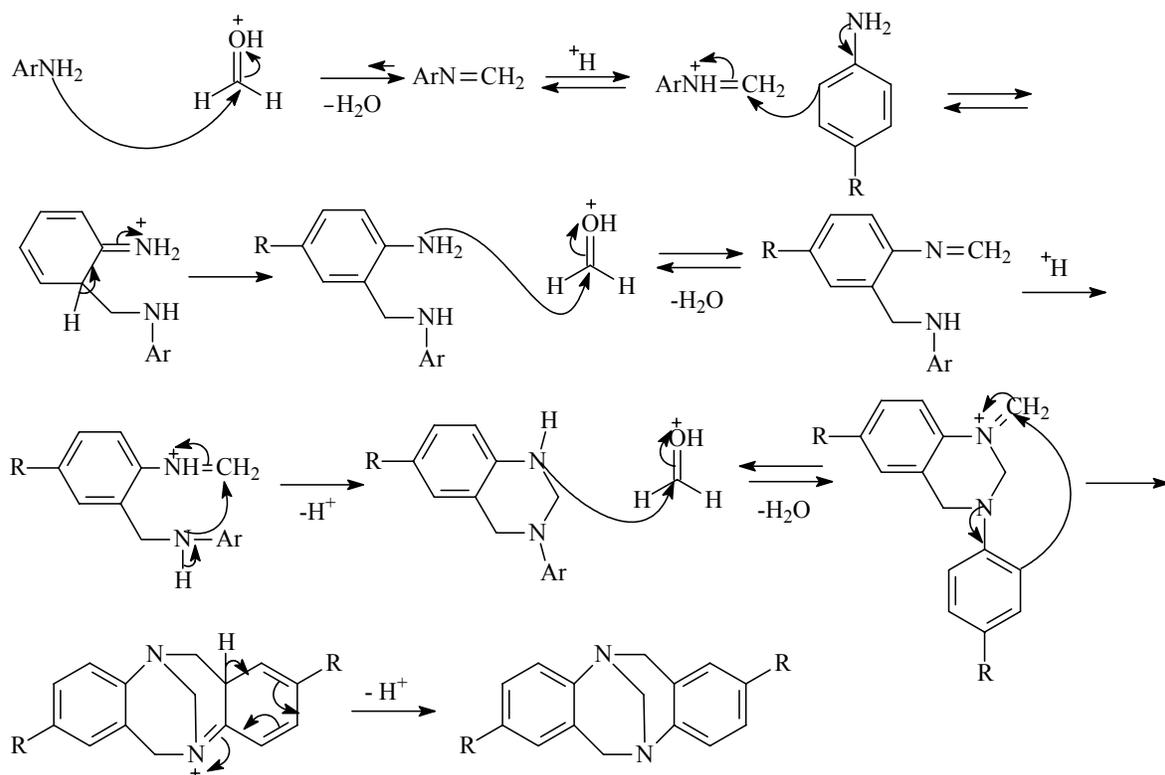


Figura 20: Possíveis subprodutos nas reações de formação das bases de Tröger.



Esquema 14

Este método, no entanto, não se mostrou muito efetivo para a aminobenzazola **70**. Após uma hora, a reação para de evoluir por CCD sem se completar nem mesmo deixando por mais tempo (24 horas) ou aquecendo (60°C). A reação fornece vários produtos fluorescentes na região do azul e do azul celeste sob luz UV. Da mistura obtida, separou-se além da matéria prima, dois regioisômeros de base de Tröger, estes últimos com valores de R_f muito próximos entre si.

A aminobenzazola **72** simplesmente não forneceu as bases de Tröger esperadas. Isso pode ser devido ao mecanismo de reação que envolve substituição eletrofílica aromática *orto*-seletiva à amina. No composto **68** da figura 21, observa-se que a hidroxila e o heterociclo orientam ambos nas duas posições *orto* à amina aromática enquanto que no composto **72** a orientação se dá somente em *meta* o que desfavoreceria a evolução da reação. Isto também pode ser inferido através dos dados experimentais de ^1H -RMN. Os prótons H3' e H5' são os prótons mais blindados em **68** o que mostra que os carbonos

ligados a H3' e a H5' são mais nucleofílicos favorecendo então o ataque eletrofílico sobre os mesmos.

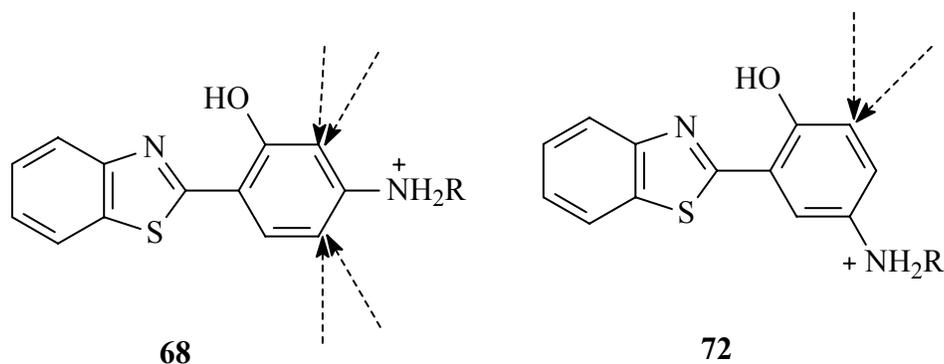


Figura 21: As setas indicam as orientações de substituição eletrofílica em 68 e 72 respectivamente.

3.3 Interpretação espectroscópica.

A reação de formação das bases de Tröger envolve a conversão de uma amina primária para uma amina terciária e a observação de metilenos dibenzodiazocínicos, por isso, os espectros de infravermelho consistem em uma evidencia espectral muito significativa para se identificar essas mudanças.

A princípio serão discutidas as bases de Tröger **73** e **74** e posteriormente as bases de Tröger **75** e **76**.

As figuras 22 e 23 mostram os espectros de infravermelho da benzotiazola **68** e sua respectiva base de Tröger **73**.

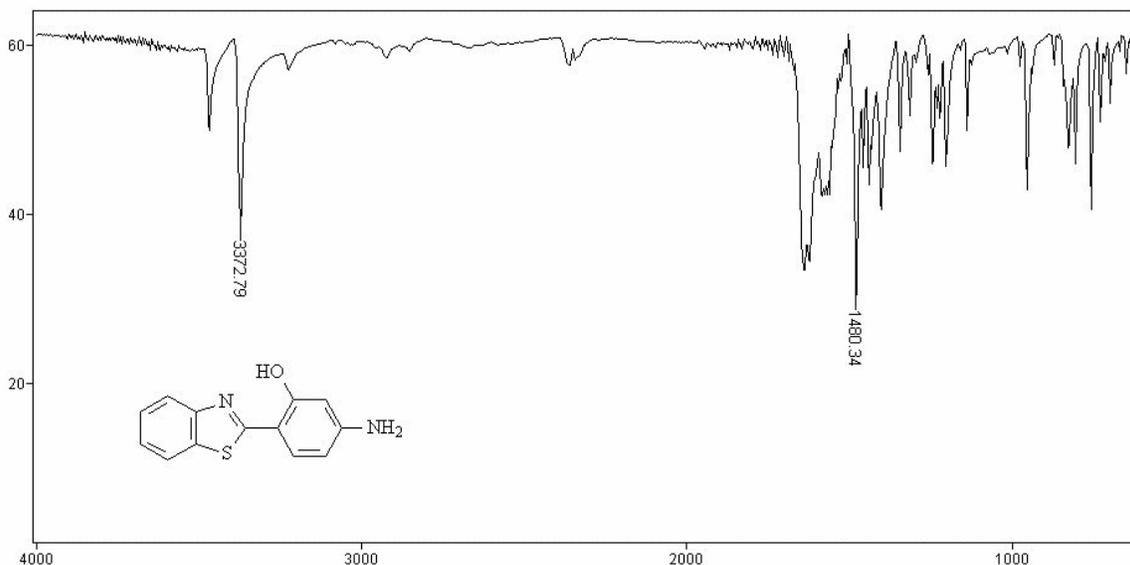


Figura 22: Espectro no infravermelho do composto 68 em KBr.

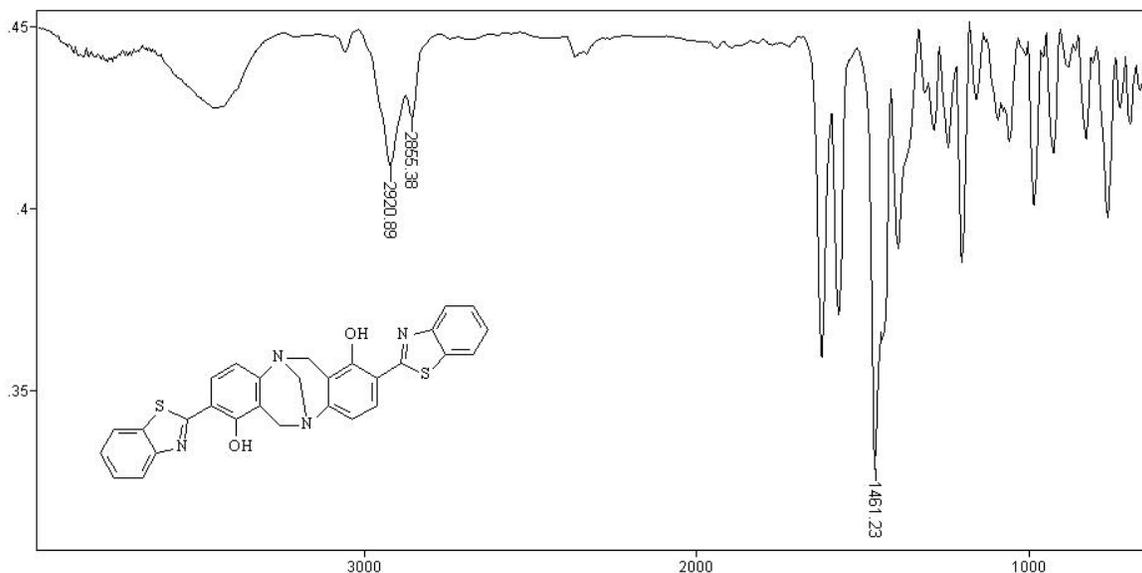


Figura 23: Espectro no infravermelho do composto 73 em KBr.

Na figura 22 observa-se as duas bandas correspondentes à amina primária da benzotiazola **68**. O estiramento assimétrico é observado em 3470 cm^{-1} enquanto que o simétrico é observado em 3372 cm^{-1} . Na figura 23 no entanto estas bandas estão ausentes o que indica a existência de amina terciária posteriormente confirmado por $^1\text{H-RMN}$. No mesmo espectro observa-se também a presença de bandas correspondentes a metilenos em

2920 cm^{-1} e em 2855 cm^{-1} , correspondentes aos estiramentos assimétrico e simétrico respectivamente.

As figuras 24 e 25 mostram os espectros de infravermelho da benzotiazola **69** e sua respectiva base de Tröger **74**, onde pode-se fazer observações similares.

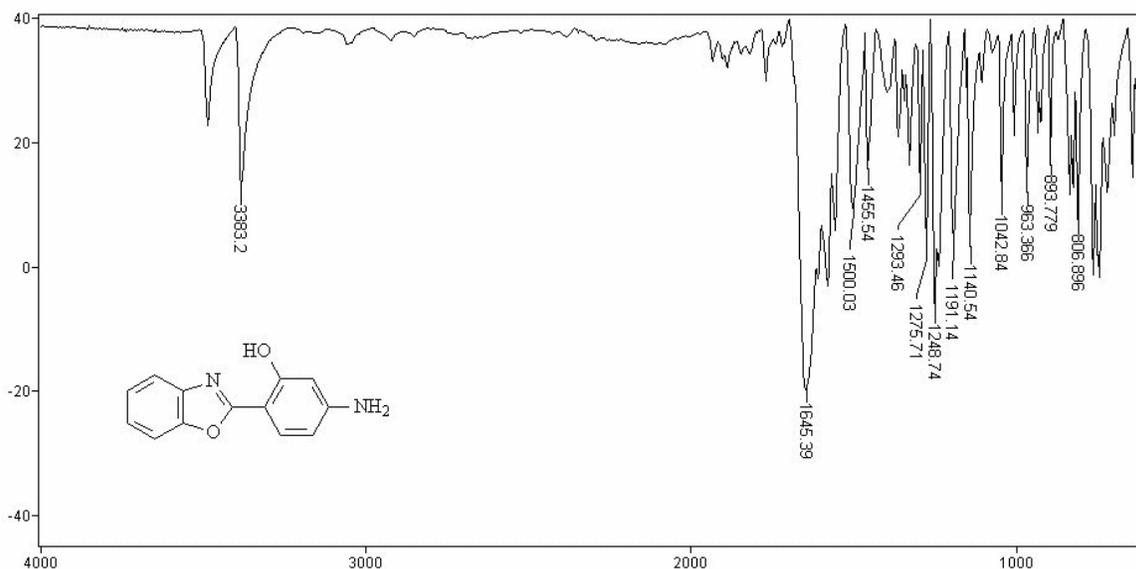


Figura 24: Espectro no infravermelho do composto **69** em KBr.

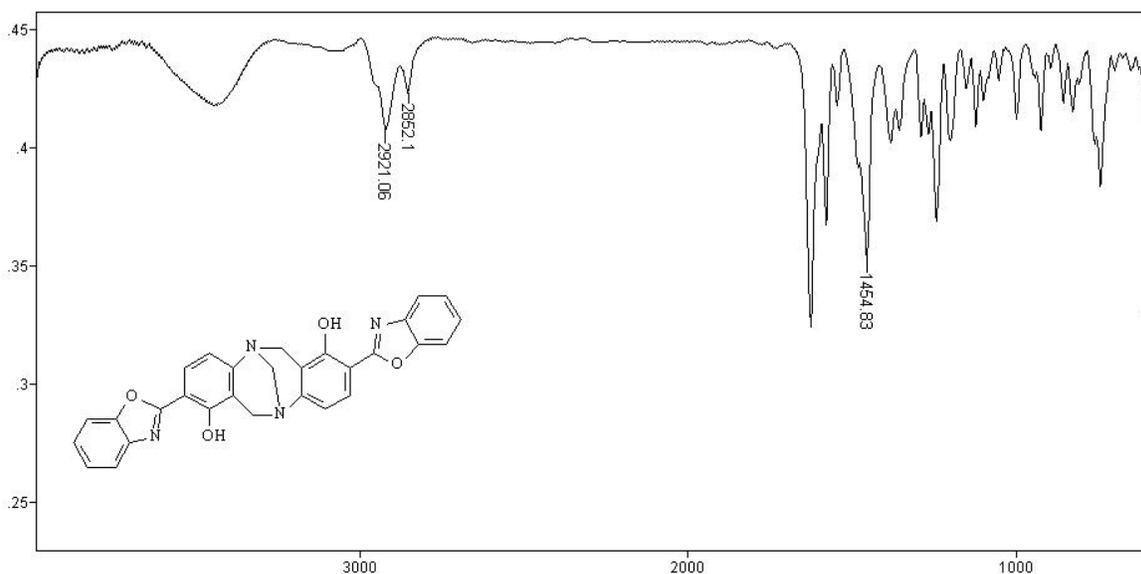


Figura 25: Espectro no infravermelho do composto **74** em KBr.

Na figura 24 observa-se as duas bandas correspondentes à amina primária da benzotiazola **69**. Observa-se o estiramento assimétrico em 3486 cm^{-1} enquanto que o simétrico em 3383 cm^{-1} . Na figura 25 no entanto estas bandas estão ausentes o que indica a

existência de amina terciária. No mesmo espectro observa-se também o surgimento de bandas correspondentes a metilenos em 2921 cm^{-1} e em 2852 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos assimétrico e simétrico respectivamente.

As figuras 26 e 27 mostram os espectros de infravermelho da benzimidazola **70** e sua respectivas bases de Tröger, onde considerações semelhantes podem ser descritas.

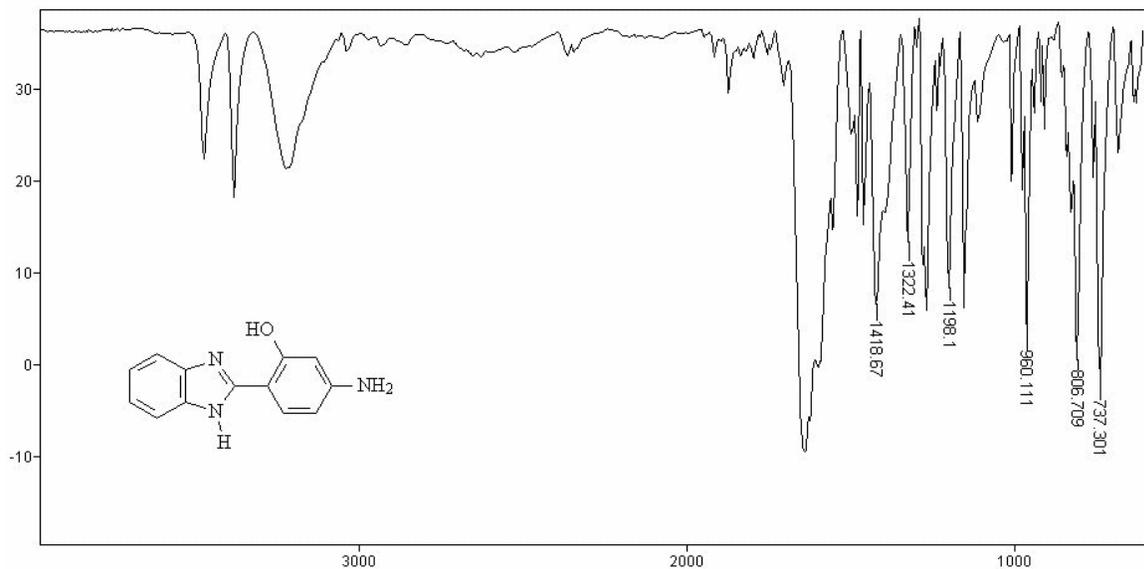


Figura 26: Espectro no infravermelho do composto **70** em KBr.

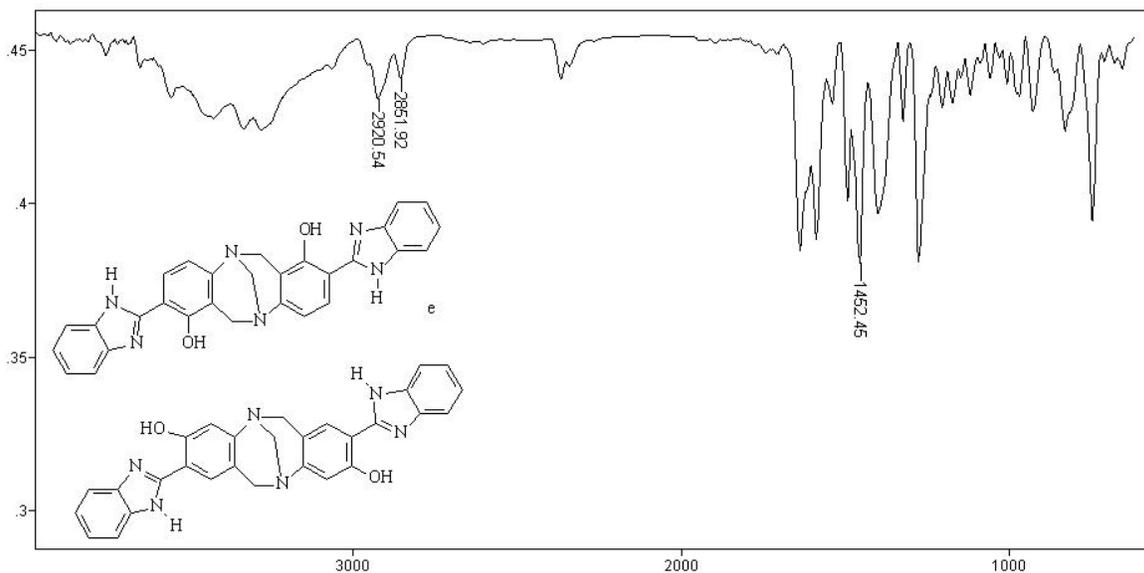


Figura 27: Espectro no infravermelho das bases de Tröger **75** e **76** em KBr.

Na figura 26 observa-se as duas bandas correspondentes à amina primária da benzimidazola **70**. O estiramento assimétrico observa-se em 3474 cm^{-1} enquanto que o simétrico em 3379 cm^{-1} . Na figura 27 no entanto estas bandas estão ausentes o que indica a existência de amina terciária. No mesmo espectro observa-se também o surgimento de bandas correspondentes a metilenos em 2920 cm^{-1} e em 2852 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos assimétrico e simétrico respectivamente.

Os espectros de $^1\text{H-RMN}$ também indicaram a ausência de amina primária nos produtos obtidos pois o sinal correspondente que aparece nos produtos de partida, não aparece nos espectros das bases de Tröger. Ao mesmo tempo observa-se o surgimento de sinais de metilenos típicos de pontes dibenzodiazocina no $^1\text{H-RMN}$ na região característica de 4,2-4,8 ppm.

As figuras 28, 29 e 30 mostram a expansão dos prótons metilênicos das bases de Tröger obtidas. Observam-se dois dubletos acoplando entre si e um singlete. Os dubletos correspondem aos metilenos benzílicos (Hx e Hn na figura 36) enquanto que o singlete corresponde ao metileno que está ligado aos dois nitrogênios (Ha e Hb na figura 36).

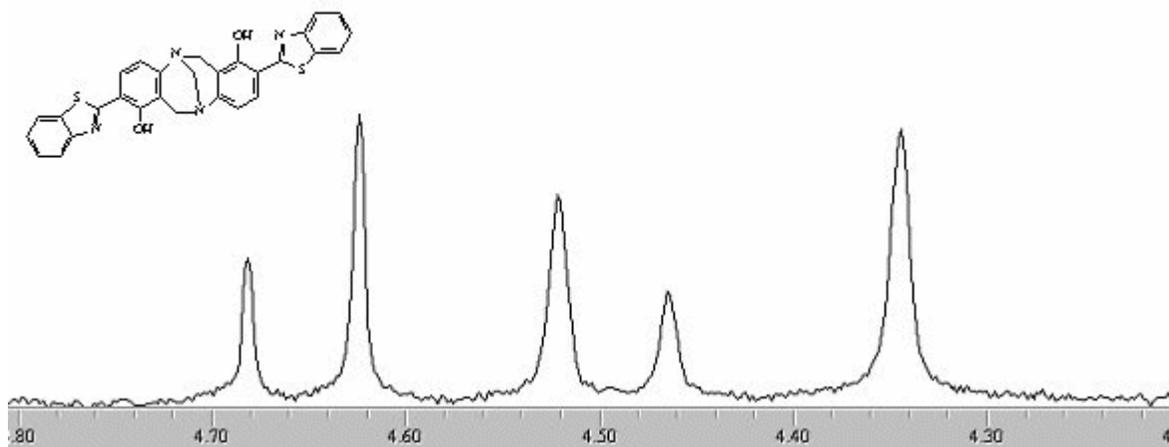


Figura 28: Expansão da região dos prótons metilênicos da base de Tröger 73 (CDCl_3 , 300MHz).

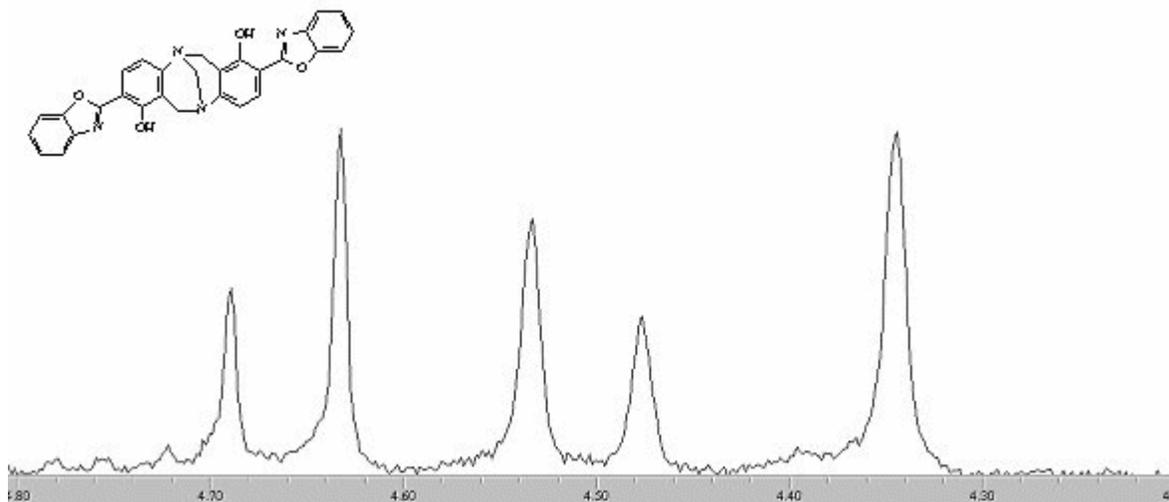


Figura 29: Expansão da região dos prótons metilênicos da base de Tröger 74(CDCl₃, 300MHz).

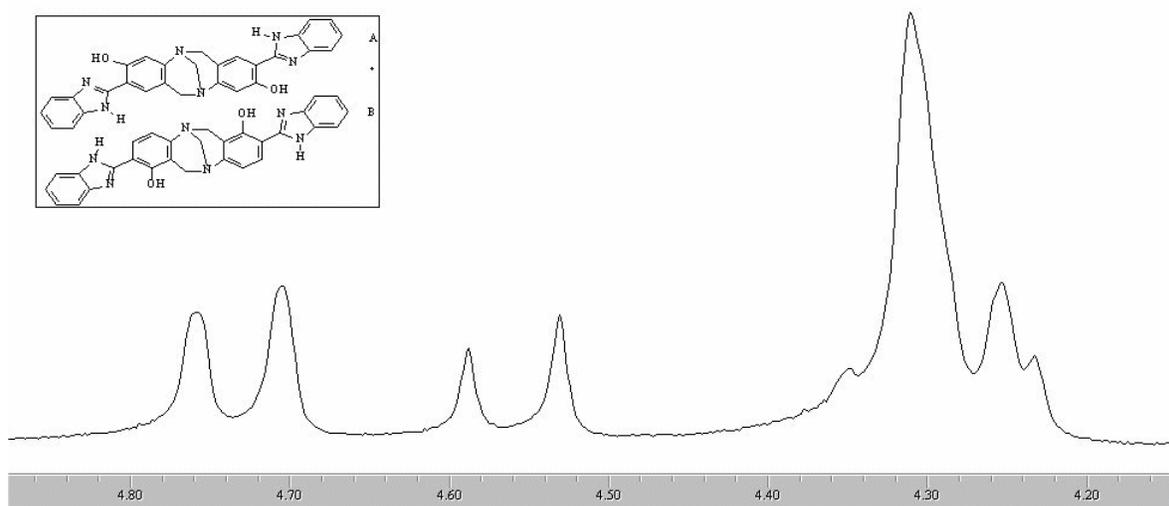


Figura 30: Expansão da região dos prótons metilênicos das bases de Tröger 75 (regioisômero B) e 76 (regioisômero A) (DMSO-*d*₆, 300MHz).

O surgimento de metilenos também pôde ser observado nos espectros de ¹³C-RMN. Devido à pouca solubilidade das bases de Tröger, não foi possível se obter os espectros de ¹³C-RMN . Portanto houve necessidade de se adicionar uma gota de ácido trifluoroacético

no tubo de ressonância das amostras **73** e **74** para tornar solúveis as mesmas. No caso das bases de Tröger **75** e **76** não foi necessário utilizar-se ácido. Para ver qual seria o efeito do ácido trifluoroacético, obteve-se os espectros respectivos de ^1H -RMN. Os espectros são mostrados nas figuras 31 e 32 e neles observou-se um deslocamento geral para campo baixo em relação ao espectro que não contém ácido e em especial observa-se que o sinal do metileno que está entre os dois nitrogênios foi o mais afetado na desblindagem pois o mesmo se encontra próximo de duas aminas protonadas.

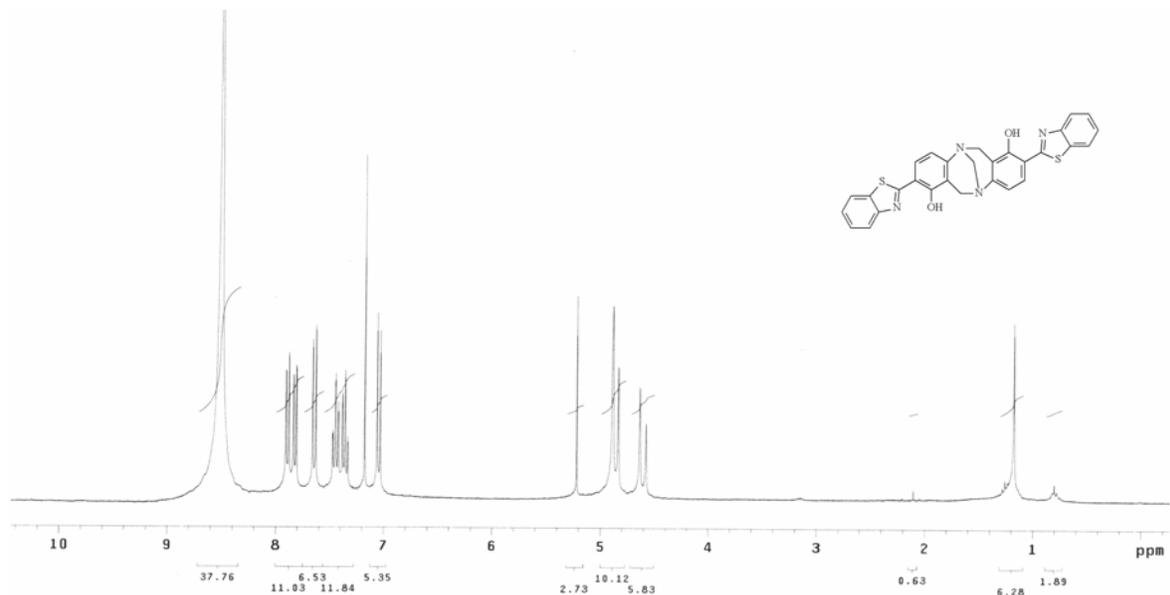


Figura 31: Espectro de ^1H -RMN da base de Tröger 73 em CDCl_3 e ácido trifluoroacético (300MHz).

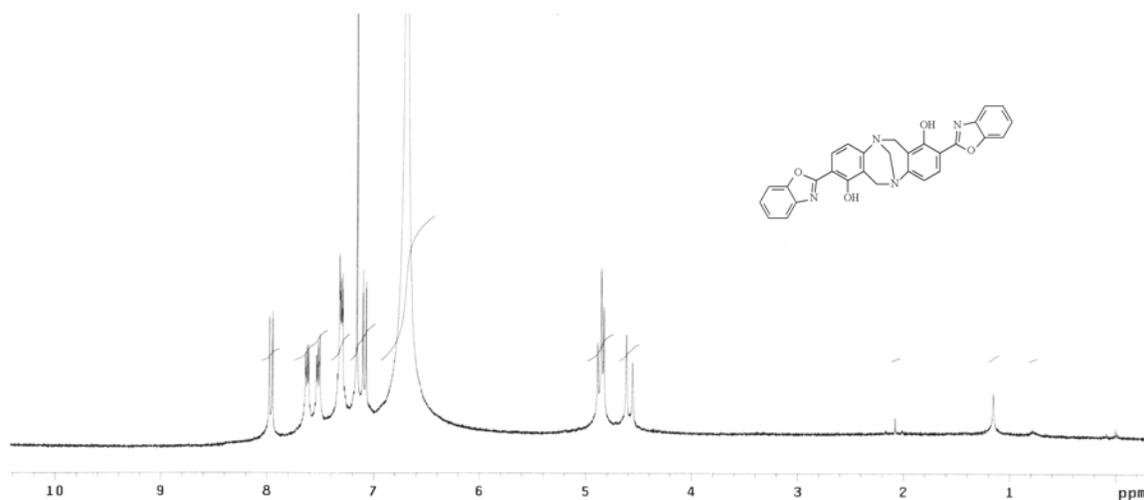


Figura 32: Espectro de ^1H -RMN da base de Tröger 74 em CDCl_3 e ácido trifluoroacético (300MHz).

Os espectros de ^{13}C -RMN, ampliados na região característica de carbonos dibenzodiazocínicos, são mostrados nas figuras 33, 34 e 35 onde se observam dois sinais metilênicos. Os sinais aparecem na região típica para este tipo de compostos e o sinal que aparece em campo mais baixo corresponde ao carbono do metileno que está entre os dois nitrogênios, enquanto que o sinal que aparece em campo mais alto corresponde aos carbonos dos metilenos benzílicos.

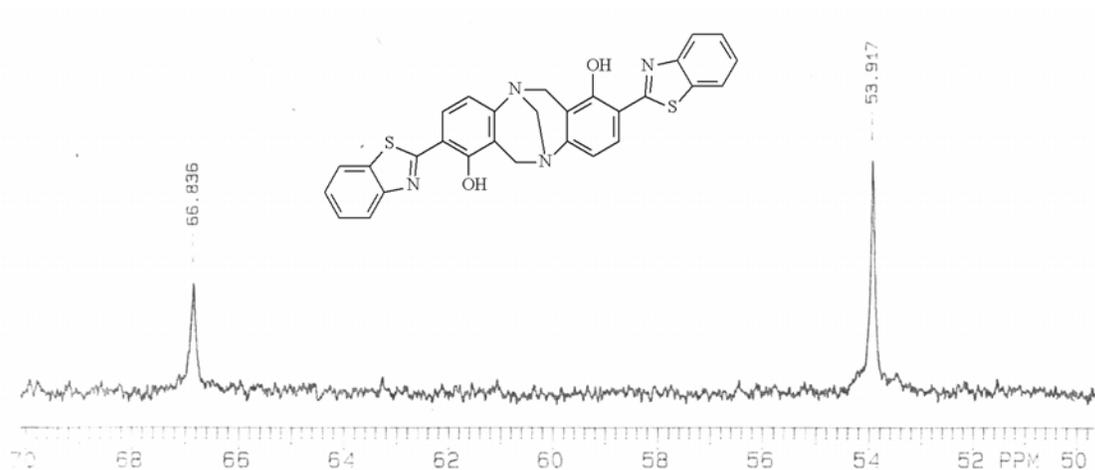


Figura 33: Expansão da região dos carbonos metilênicos da base de Tröger 73(CDCl_3 , 50MHz).

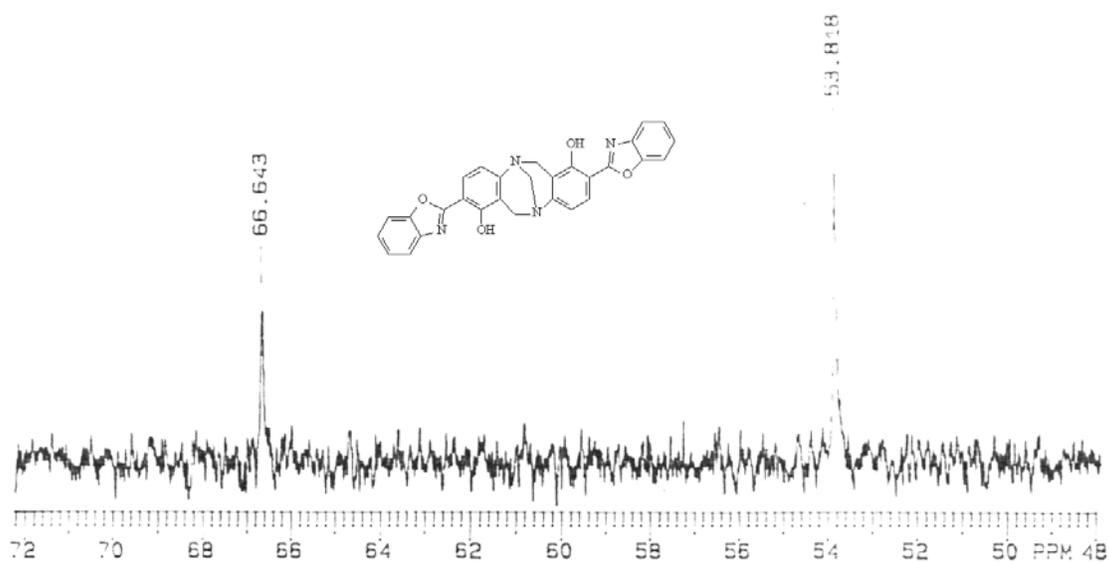


Figura 34: Expansão da região dos carbonos metilênicos da base de Tröger 74(CDCl_3 , 50MHz).

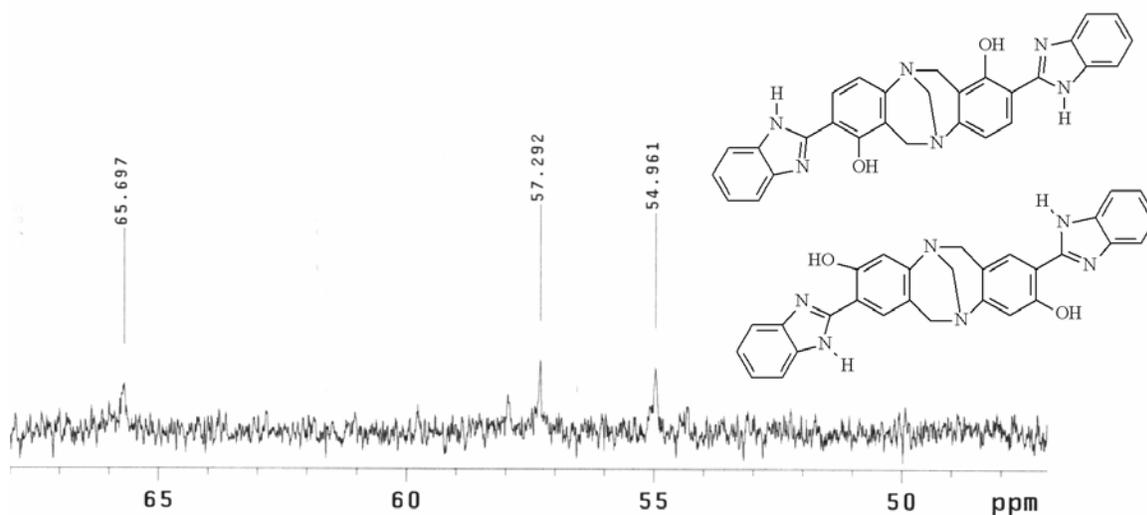


Figura 35: Expansão da região dos carbonos metilênicos das bases de Tröger 75 e 76 (DMSO- d_6 , 50MHz).

Na figura 35 observa-se dois sinais de metilenos benzílicos correspondentes a cada um dos regioisômeros das bases de Tröger obtidas de **70**.

3.4 Determinação da estereoquímica dos metilenos dibenzodiazocínicos.

Para determinar qual dos dois dubletos corresponde aos prótons *exo* e qual corresponde aos prótons *endo*, foi feito um experimento de dupla irradiação. Como mostra a figura 36 existe uma interação espacial entre os prótons *exo* (Hx) e os prótons correspondentes ao metileno que está entre os dois nitrogênios (Ha e Hb). Irradiando-se o singlete haveria uma considerável variação na intensidade dos prótons *exo* o que não aconteceria com os prótons *endo*. Contudo não houve sucesso devido à grande proximidade do singlete com os dubletos no espectro. Portanto para resolver o problema realizou-se um espectro de NOESY o qual é mostrado na figura 37.

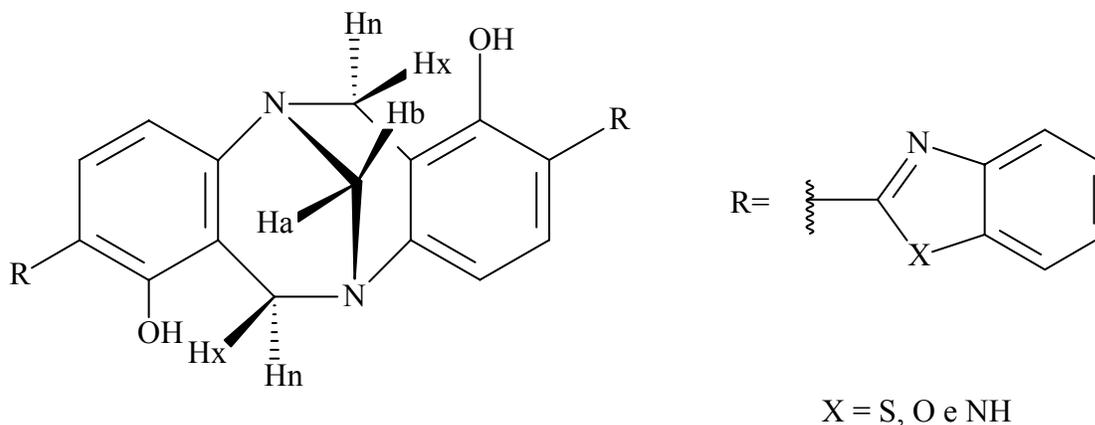


Figura 36: Estereoquímica dos prótons benzílicos e diazocínicos na base de Tröger.

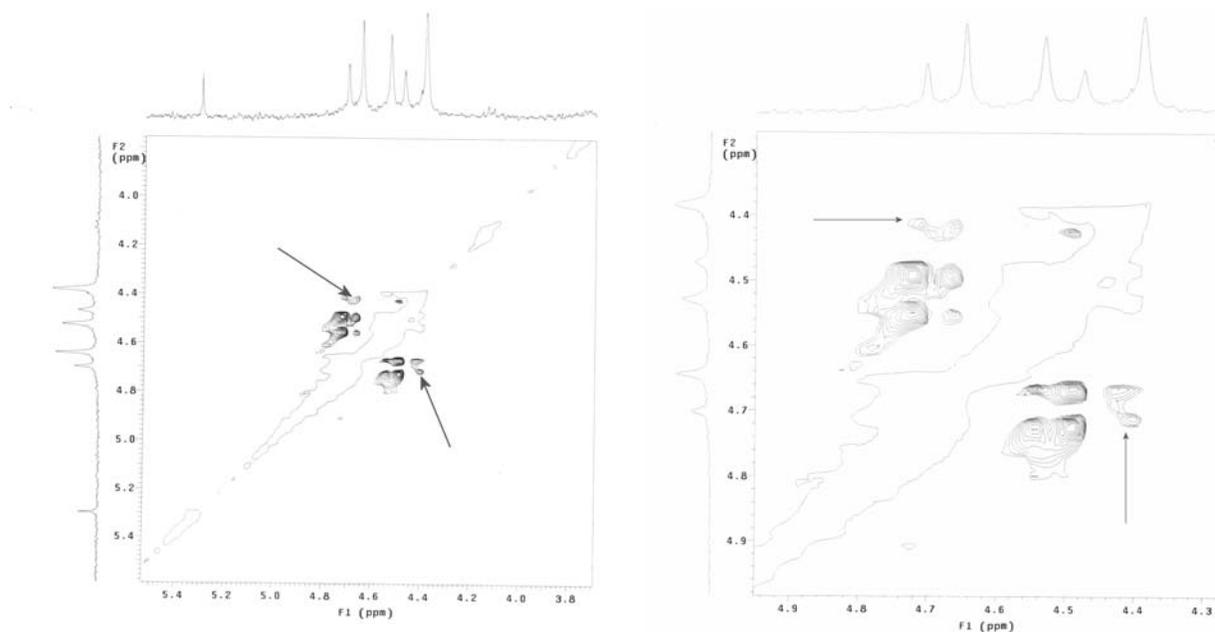


Figura 37: Expansões do espectro de NOESY da base de Tröger 73 sobre a região metilênica(CDCl₃, 300MHz).

As setas mostradas na figura 37 indicam que existe o acoplamento espacial entre o singleto em 4,35 ppm e o dubleto em 4,65 ppm. Portanto o dubleto que aparece em frequência mais alta corresponde aos prótons *exo* (Hx).

Os outros sinais intensos observados no espectro correspondem aos acoplamentos geminais entre os prótons *exo* e *endo* entre si de cada metileno benzílico, daí a sua grande intensidade.

3.5 Determinação da regioquímica das bases de Tröger obtidas.

A princípio, três regioisômeros são possíveis de se obter na ciclização do intermediário para fornecer a base de Tröger. A figura 38 mostra os três possíveis produtos.

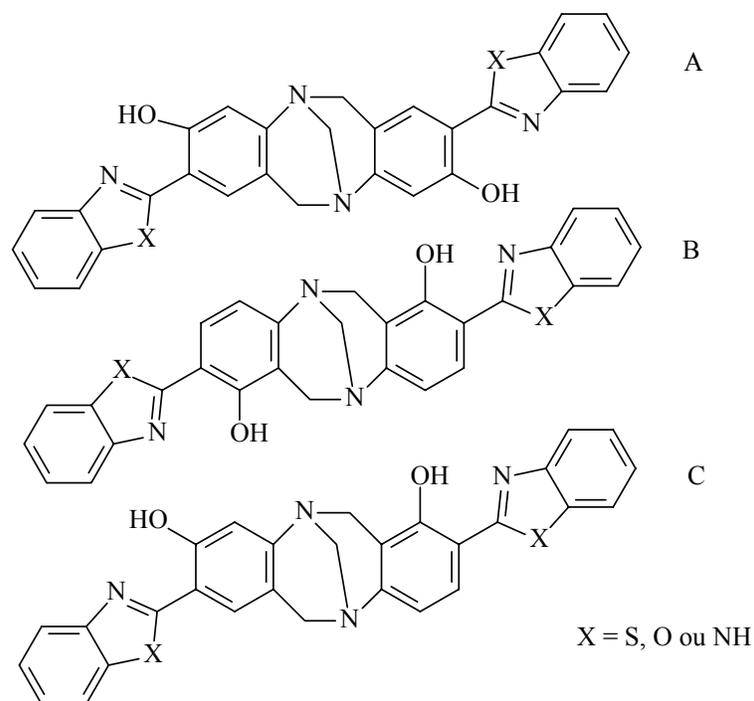


Figura 38: As três formas possíveis de ciclização das bases de Tröger sintetizadas.

Os espectros de ^1H -RMN sugerem que o regioisômero mais favorável de ser obtido seja o B na figura 38. Os prótons H3' e H5' são os prótons mais blindados sendo que o primeiro é sempre mais blindado que o segundo o que mostra que carbono ligado a H3' é o mais nucleofílico favorecendo então o ataque eletrofílico sobre o mesmo.

Para identificar qual dos regioisômeros foram obtidos, examinou-se a região aromática das matérias primas e das respectivas bases de Tröger porque, quando ciclizado, um dos prótons aromáticos deve desaparecer do espectro destes últimos.

As figuras 39 e 40 mostram as expansões da região aromática para a benzotiazola **68** e a base de Tröger **73** respectivamente.

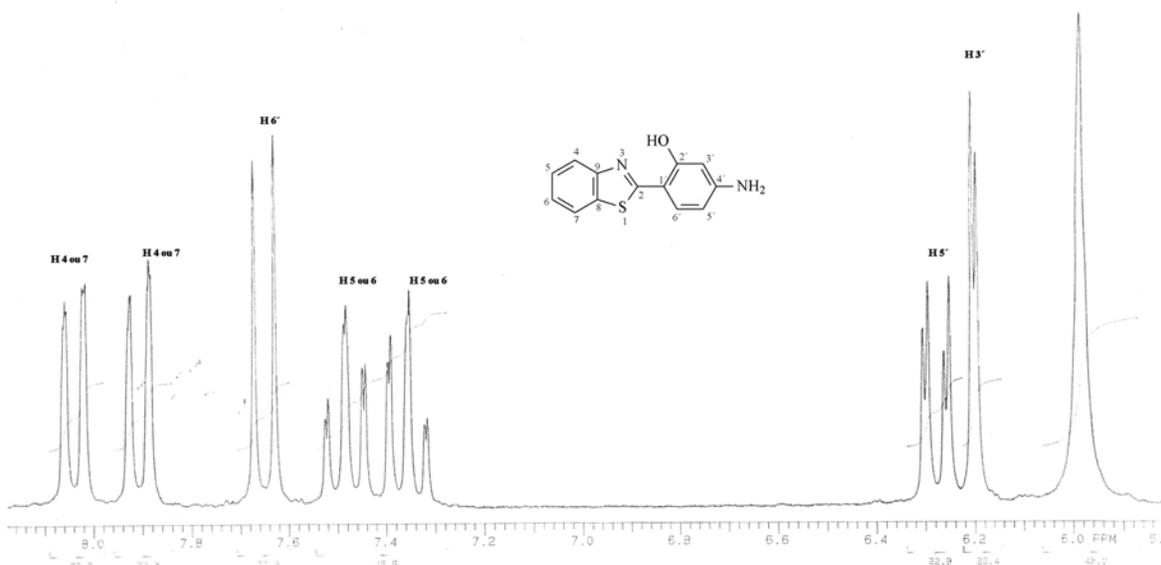


Figura 39: Expansão da região aromática da benzotiazola 68 (DMSO- d_6 , 200MHz).

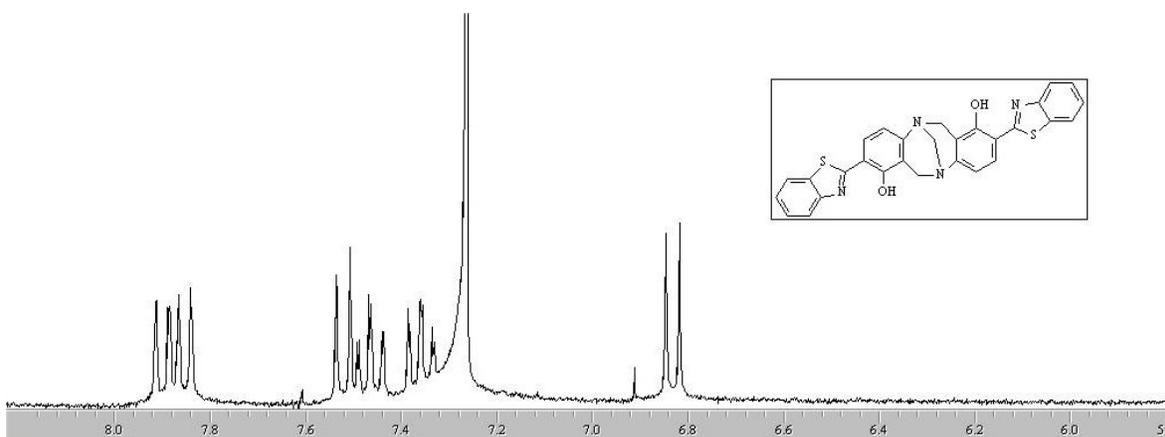


Figura 40: Expansão da região aromática da base de Tröger 73(CDCl $_3$, 300MHz).

A figura 39 mostra os dois dubletos correspondentes aos prótons H4 e H7 com as suas devidas constantes de acoplamento *orto* e *meta* em 7,9 e 8,05 ppm. Os mesmos acoplam com os prótons H5 e H6 que aparecem como tripletos em 7,35 e em 7,48 ppm com as devidas constantes de acoplamento *orto* e *meta*. O próton H6' aparece como dubleto em 7,65 ppm apresentando unicamente constante de acoplamento *orto* pois o mesmo acopla somente com H5'(desconsiderando sempre o acoplamento em *para* que não é observado). Este último, que aparece como dubleto em 6,28 ppm, apresenta constante de acoplamento

orto e *meta* e acopla com H6' e H3'. Finalmente o H3' aparece como singlete em 6,2 ppm e apresenta constante de acoplamento *meta* pois o mesmo acopla com H5'.

O espectro da figura 40 mostra o mesmo padrão de sinais com ligeiras diferenças nos deslocamentos químicos e com a seguinte diferença principal: o singlete correspondente a H3' desaparece no espectro e o dubleto correspondente a H5' apresenta somente constante de acoplamento *orto* em lugar de *orto* e *meta*. Isto está indicando claramente que a base de Tröger ciclizou pelo lado do próton H3' demonstrando assim que o regioisômero obtido foi o B na figura 38.

Por sua vez, as figuras 41 e 42 mostram as expansões da região aromática para a benzoxazola **69** e a base de Tröger **74** respectivamente.

A figura 41 mostra os dois multipletos correspondentes aos prótons H4 e H7 em 7,62-7,52 ppm e 7,50-7,42 ppm. Os mesmos acoplam com os prótons H5 e H6 que aparecem como multipletos em 7,18-7,32 ppm. O próton H6' aparece como dubleto em 7,73 ppm apresentando unicamente constante de acoplamento *orto* pois o mesmo acopla somente com H5' (desconsiderando sempre o acoplamento em *para* que não é observado). Este último, que aparece como dubleto em 6,28 ppm, apresenta constante de acoplamento *orto* e *meta* e acopla com H6' e H3'. Finalmente o H3' aparece como singlete em 6,24 ppm e apresenta constante de acoplamento *meta* pois o mesmo acopla com H5'.

O espectro da figura 42 mostra o mesmo padrão de sinais com ligeiras diferenças nos deslocamentos químicos e com a seguinte diferença principal: o singlete correspondente a H3' desaparece no espectro e o dubleto correspondente a H5' apresenta somente constante de acoplamento *orto* em lugar de *orto* e *meta*. Isto está indicando claramente que a base de Tröger ciclizou então pelo lado do próton H3' demonstrando então que o regioisômero obtido foi o B na figura 38.

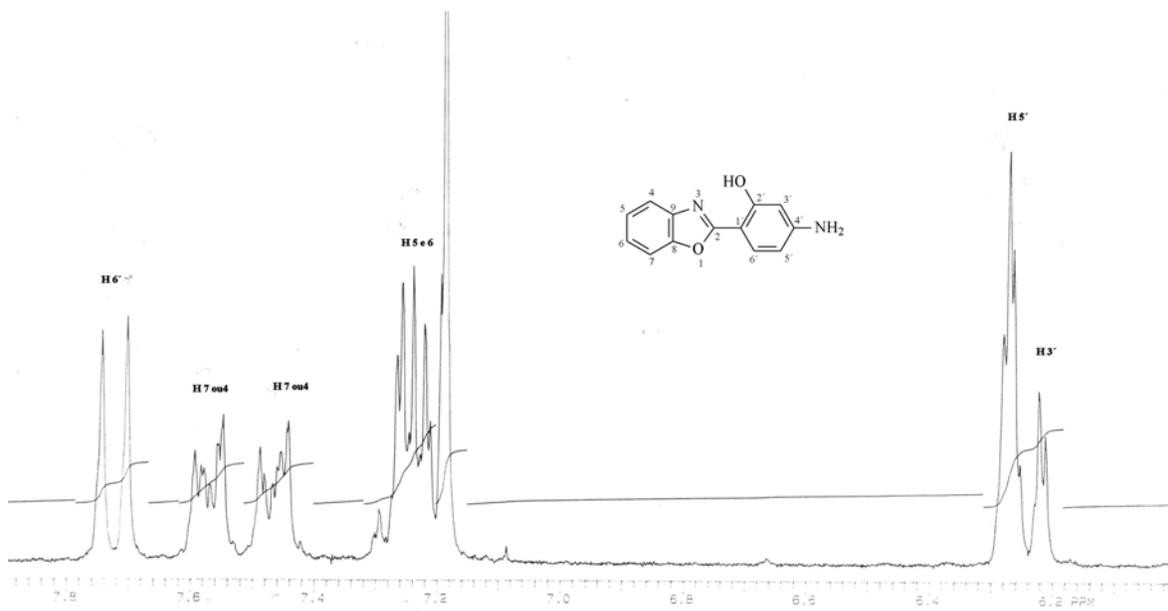


Figura 41: Expansão da região aromática da benzoxazola 69(CDCl₃, 200MHz).

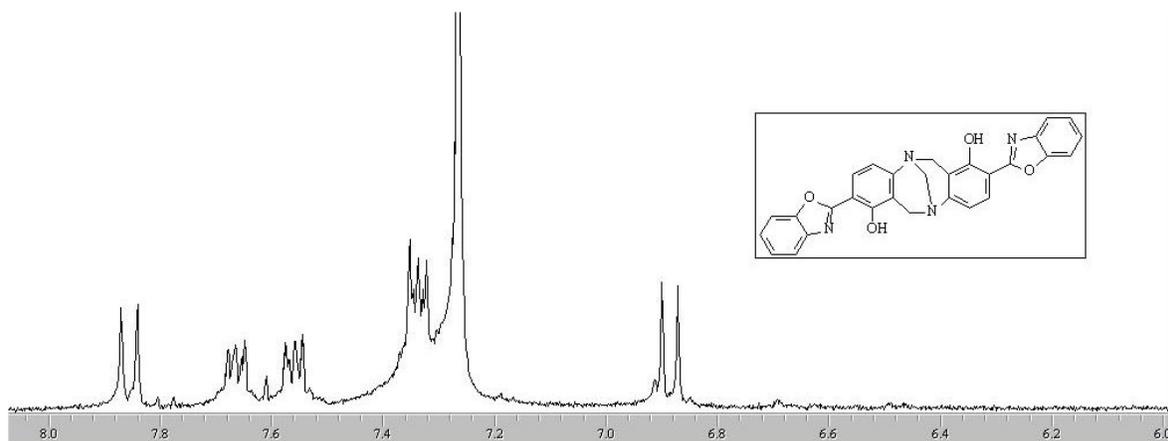


Figura 42: Expansão da região aromática da base de Tröger 74(CDCl₃, 300MHz).

As figuras 43 e 44 mostram as expansões da região aromática para a benzimidazola 70 e as bases de Tröger 75 e 76.

A figura 43 mostra um multipeto correspondente aos prótons H4 e H7 em 7,25-7,15 ppm. Os mesmos acoplam com os prótons H5 e H6 que aparecem como multipeto em 7,45-7,65 ppm. O próton H6' aparece como dubleto em 7,70 ppm apresentando apenas a constante de acoplamento *orto* pois o mesmo acopla somente com H5'(desconsiderando sempre o acoplamento em *para* que não é visível). Este último, que aparece como dubleto em 6,26 ppm, apresenta constante de acoplamento *orto* e *meta* e acopla com H6' e H3'.

Finalmente o H3' aparece como singlete em 6,18 ppm e apresenta constante de acoplamento *meta* pois o mesmo acopla com H5'.

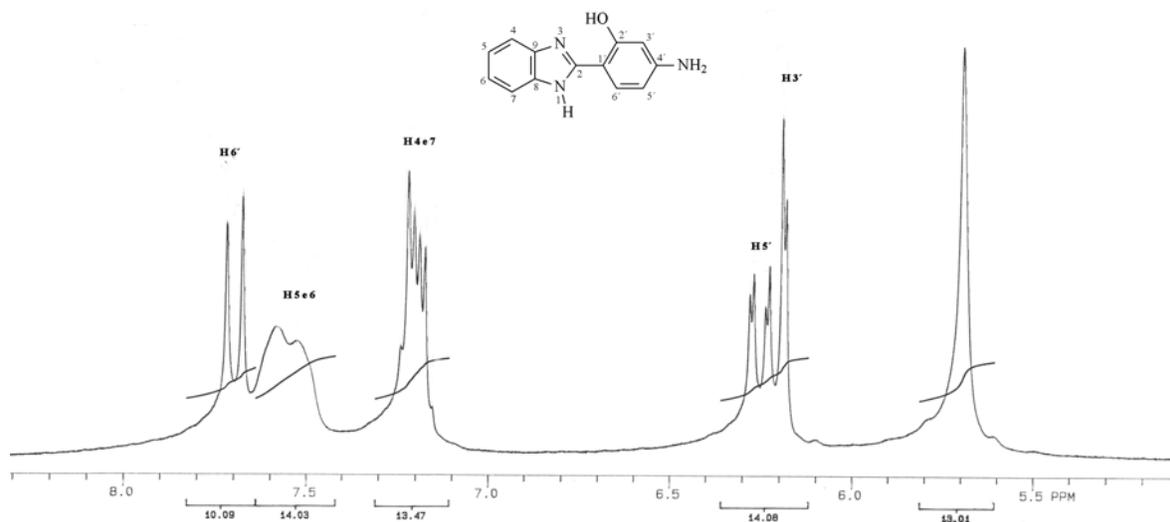


Figura 43: Expansão da região aromática da benzimidazola 70(DMSO-*d*₆, 200MHz).

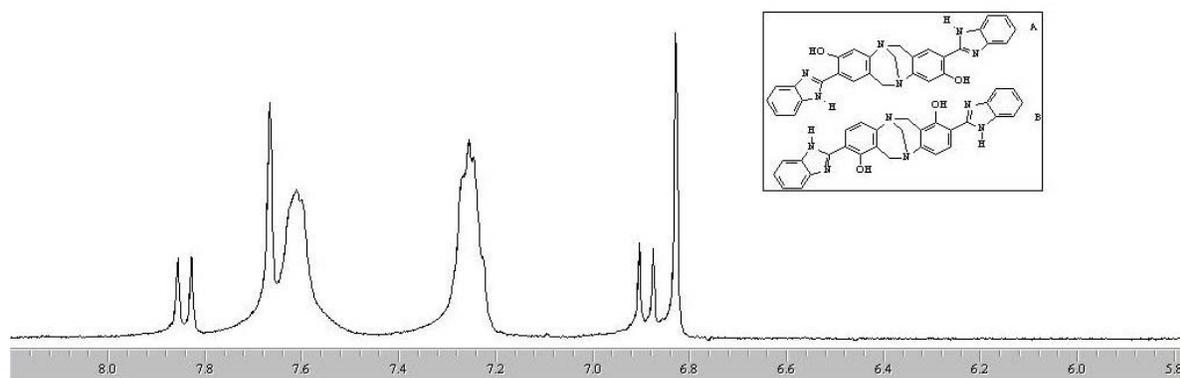


Figura 44: Expansão da região aromática das bases de Tröger 75 (regioisômero B) e 76 (regioisômero A) (DMSO-*d*₆, 300MHz).

O espectro da figura 44 mostra o mesmo padrão de sinais com ligeiras diferenças nos deslocamentos químicos e com as seguintes diferenças principais: tanto o singlete correspondente a H3' como o dubleto correspondente a H5' estão presentes no espectro. Contudo, o dubleto correspondente a H5' apresenta somente constante de acoplamento *orto* em lugar de *orto* e *meta* e há o surgimento de um singlete em 7,67 ppm que corresponde ao próton H6' sem constante de acoplamento *orto*. Isto está indicando claramente que a base de Tröger ciclizou tanto pelo lado do H3' como pelo lado de H5' obtendo-se uma mistura dos regioisômeros A e B mostrados na figura 38.

Importante observar que para todas as bases de Tröger obtidas, o singlete da hidroxila aparece em campo muito mais baixo (~ 12 ppm) do que o normal como também foi observado para as anilinas de partida.

3.6 Cálculos teóricos

A obtenção preferencial do regioisômero B nas bases de Tröger **73** e **74** pode ser explicado observando-se as orientações de adição eletrofílica sobre o composto **68** na figura 21. Grupos doadores predominam sobre grupos retiradores (OH sobre heterociclo), e orientação *orto* predomina sobre orientação *para* o que favoreceria então o sistema AB observado no $^1\text{H-RMN}$. Para confirmar isso foram feitos cálculos a nível semi-empírico AM1 usando o programa SPARTAN⁶⁵. Foram calculados os coeficientes de orbital HOMO para os átomos de carbono *orto* à amina pois como foi visto, a ciclização pode ocorrer em um dos dois carbonos. A figura 45 mostra os resultados obtidos. Nela observa-se claramente como um dos carbonos *orto* à amina apresenta maior nucleofilicidade com coeficiente de HOMO maior em uma ordem de grandeza em relação ao outro carbono *orto* à amina. Resultados similares foram encontrados para as bases de Tröger **74** (1.10^{-4} versus $2,5.10^{-7}$) e **75** ($1,4.10^{-4}$ versus $3,6.10^{-5}$). Após a primeira ciclização, a base de Tröger pode ciclizar de duas formas diferentes. Uma fornecendo o regioisômero com sistema AB de ambos os lados ou então outra fornecendo a base de Tröger com um sistema AB de um lado e AX do outro. O cálculo feito com o intermediário avançado, mostrado na figura 46, confirma o resultado obtido experimentalmente em que a base de Tröger tem o sistema AB por ambos os lados pois o carbono que dá a base de Tröger obtida é o que tem o maior coeficiente de orbital HOMO.

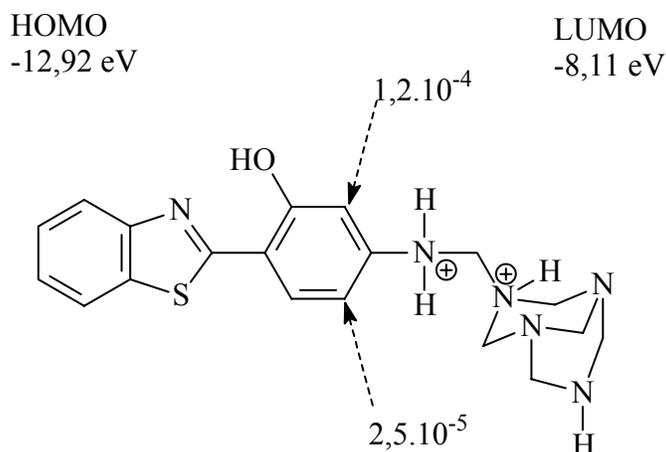


Figura 45: Coeficientes de orbital HOMO para os carbonos *orto* à amina intermediária na reação da formação da base de Tröger.

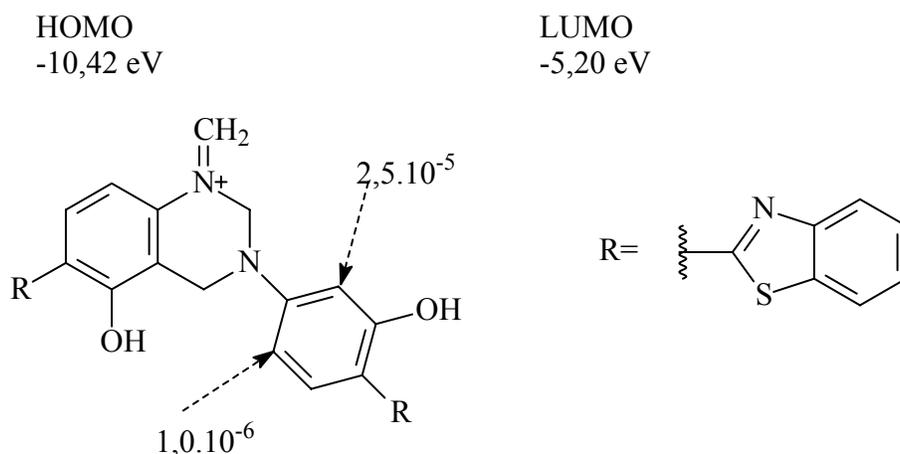


Figura 46: Coeficientes de orbital HOMO para os carbonos *orto* à amina intermediária avançada na reação da formação da base de Tröger.

Resultados similares foram encontrados para as bases de Tröger **74** ($3,6.10^{-3}$ versus $4,9.10^{-5}$) e **75** ($1,7.10^{-3}$ versus $2,5.10^{-5}$).

A figura 47 mostra o modelo da base de Tröger obtida onde pode se ver a cavidade profunda da mesma. O ângulo da concavidade calculado para a base de Tröger **73** foi de 107°, um ângulo relativamente grande em relação a outras bases de Tröger relatadas na literatura.

A reação de formação da base de Tröger **75** não se mostrou regioseletiva como foi observado anteriormente. O fato da benzimidazola apresentar tautomeria pode ter contribuído a ausência de regioseletividade.

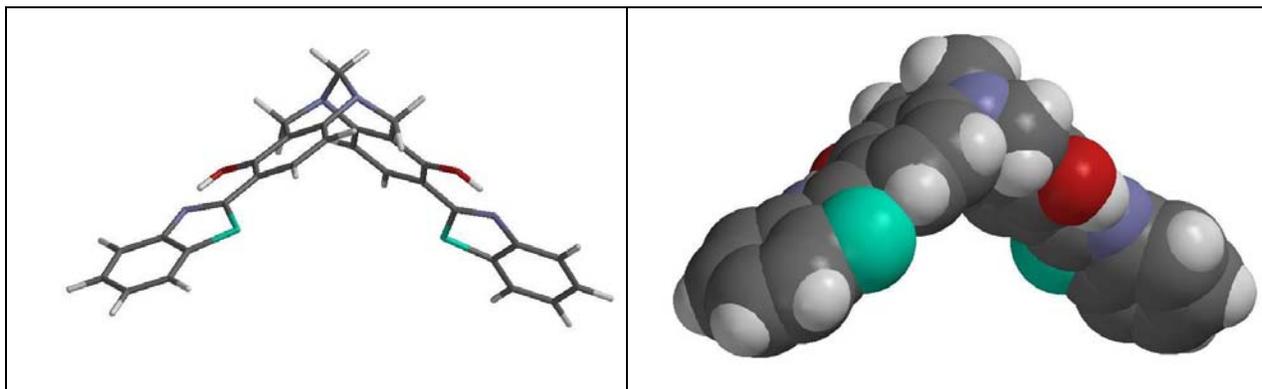


Figura 47: Modelo otimizado por AM1 da base de Tröger 73.

3.7 Análise dos dados espectroscópicos de absorção no ultravioleta-visível.

Quando radiação contínua passa através de um material transparente, uma porção da radiação pode ser absorvida. Se isso ocorre, a radiação residual, quando atravessa um prisma, fornece um espectro com bandas nela, chamado de espectro de absorção. Como resultado da absorção de energia, átomos ou moléculas passam de um estado de baixa energia (estado fundamental) para um estado de energia mais elevado (estado excitado). A radiação eletromagnética que é absorvida possui energia exatamente igual a diferença de energia entre os estados fundamental e excitados. No caso da espectroscopia de ultravioleta e visível, ocorrem transições entre níveis de energia eletrônicos. Quando uma molécula absorve energia, um elétron é promovido de um orbital ocupado para um orbital desocupado de maior energia potencial.

A tabela 1 mostra os valores dos máximos de absorção ($\lambda_{\text{máx}}$) e os solventes utilizados para os compostos **68**, **69**, **73** e **74**.

Tabela 1. Resultados obtidos através dos espectros de absorção no UV-vis.

Produto	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm) diclorometano	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm) acetonitrila	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm) metanol	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm) acetato de etila
68	351	353	352	356
69	331	333	335	335
73	349 - 363	347-360	344 ^a	349-363
74	332-347	333-344	341 ^a	335-346

^a. Em metanol o produto se mostrou extremamente insolúvel fornecendo uma curva muito larga onde não foi possível determinar o primeiro ou o segundo máximo de absorção.

As concentrações utilizadas variaram de 10^{-5} a 10^{-6} molar e as medidas foram realizadas a temperatura ambiente (25°C).

As bases de Tröger sintetizadas apresentaram deslocamentos batocrômicos em relação aos produtos de partida respectivos. Além disso, as curvas apresentaram dois máximos de absorção atribuíveis à dupla transferência protônica intramolecular que ocorre nas bases de Tröger.

Em heterociclos do tipo 1,3 azólicos, o par de elétrons dos átomos de N, O, S interage com os elétrons n do nitrogênio no grupo C=N (figura 48). Isto ocasiona um substancial aumento na energia dos níveis $n\pi^*$. Ao mesmo tempo, a configuração planar destes heterociclos baixa a energia dos níveis $\pi\pi^*$, de modo que a transição eletrônica de menor energia torna-se do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ ^{66,67}.

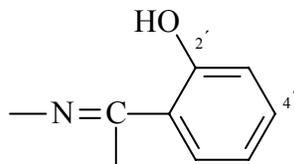


Figura 48: Grupo cromóforo responsável pela transição eletrônica de menor energia.

Em vista disso, a banda na região de maior comprimento de onda no espectro de UV-visível destes heterociclos ($\lambda_{\text{máx}}$ na tabela1) corresponde à transferência de elétrons a

partir do orbital do anel fenólico para o orbital livre antiligante do grupo C=N (figura 48)⁶⁸. Essa banda resulta de uma transição permitida $\pi \rightarrow \pi^*$.

O grupo amina na posição 4' na figura 48 ocasiona um deslocamento significativo batocrômico (em relação à benzazóis não substituídos na posição 4') devido a sua habilidade para entrar em conjugação com o grupo cromóforo. Quando a conjugação do grupo amina é diminuída pela introdução de grupos retiradores de elétrons, como observado por Campo⁶², quando da síntese e estudo de 2-[5'-(N-vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazolas, ocorre um deslocamento hipsocrômico do comprimento de onda do máximo de absorção em comparação aos compostos não substituídos no nitrogênio da anilina benzazólica. No caso das bases de Tröger **73** e **74**, as aminas possuem uma maior habilidade para conjugar, pois passam a ser doadoras devido aos substituintes metilênicos. Isso explicaria o deslocamento batocrômico observado das bases de Tröger **73** e **74** em relação as aminobenzazolas de partida.

3.8 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. Conseqüentemente, 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 transferência de um próton ou um átomo de hidrogênio de um grupo (-OH, -NH₂) para outro (C=O, -N=) já foi referida como “ a reação mais geral e importante na química ”⁶⁹.

A transferência de um próton entre dois grupos de uma molécula aromática causa grandes rearranjos eletrônicos e estruturais, que são associados com mudanças significativas nos momentos de dipolo e geometria molecular, e grandes deslocamentos de Stokes. Como conseqüência disso, a dinâmica de tais processos pode ser fortemente

dependente da natureza do solvente, principalmente no que se refere à formação de ligações de hidrogênio.

Na maioria dos casos, depois do decaimento radiativo ou não-radiativo do tautômero excitado, há uma isomerização reversa na superfície do estado fundamental de tal forma que o processo inteiro é cíclico. Isto confere estabilidade fotoquímica às moléculas.

A tabela 2 mostra os valores dos máximos de emissão ($\lambda_{\text{máx}}$) e os solventes utilizados para os compostos **68**, **69**, **73** e **74**.

Tabela 2. Comprimentos de onda dos máximos de emissão.

Produto	$\lambda_{\text{máx}}$ emissão (nm)	$\lambda_{\text{máx}}$ emissão (nm)	$\lambda_{\text{máx}}$ emissão (nm)	$\lambda_{\text{máx}}$ emissão (nm)
	diclorometano	acetonitrila	metanol	acetato de etila
68	499	397	405	387
69	466	377	378	376
73	501	493	501	500
74	467	463	463	476

Os valores de emissão dos produtos de partida mostraram grande variação de acordo com a polaridade do solvente o que não ocorre com as bases de Tröger. A base de Tröger **73** fluoresce na região do verde ($\lambda_{\text{em}}=501$ nm) tanto em solução quanto no estado sólido e a base de Tröger **74** fluoresce na região do azul celeste ($\lambda_{\text{em}}=463$ nm) nas mesmas condições. A tabela 3 mostra os valores de deslocamento de Stokes para os produtos sintetizados onde igualmente mostra, como na tabela 2, que os produtos de partida apresentam grande variação na magnitude do deslocamento de Stokes de acordo com a polaridade do solvente o que não ocorre com as bases de Tröger. As mesmas apresentam valores relativamente elevados de deslocamento de Stokes, o que sugere a ocorrência da ESIPT nos compostos estudados, como seria de fato esperado.

Tabela 3. Valores de deslocamento de Stokes para os produtos sintetizados em diferentes solventes.

Produto	Deslocamento de Stokes (nm)			
	diclorometano	acetonitrila	metanol	acetato de etila
68	148	43	53	31
69	134	45	42	40
73	138	134	157	137
74	120	119	122	130

A dependência da absorção, e especialmente do máximo de emissão em relação à polaridade do solvente (tabelas 1 e 2), indica que a molécula muda a sua polaridade quando ela passa do estado fundamental para o estado excitado³⁸. Quando as moléculas possuem um maior momento de dipolo no estado excitado, os solventes polares facilitam a relaxação energética do estado excitado por meio de interações do tipo dipolo-dipolo. A molécula decai para estados vibracionais de menor energia emitindo fluorescência em comprimentos de onda maiores. Isto é claramente visto na tabela 2 quando se usa os solventes polares metanol, acetonitrila e acetato de etila. Como era de se esperar, os produtos **68** e **69** não apresentam fluorescência significativa nesses solventes o que sim acontece em diclorometano, pois os solventes polares competem com o processo de transferência intramolecular, causando um decréscimo da emissão de fluorescência. Para as bases de Tröger sintetizadas **73** e **74** não foi observado tal diferença de comportamento em relação à polaridade do solvente. Isto está indicando portanto que essas bases de Tröger não mudam a sua polaridade quando passam do estado fundamental para o estado excitado. Tem sido demonstrado na literatura que cálculos *ab initio* dos momentos de dipolo apresentam boa concordância com os dados experimentais⁷⁰. O cálculo dos momentos de dipolo ajudaria a confirmar o observado experimentalmente, mas dado o elevado número de átomos que as bases de Tröger apresentam, tal cálculo teria um grande custo computacional.

O grande número de estudos em ESIPT e os recentes avanços em espectroscopia de picosegundo, levaram a uma visão mais clara do efeito do solvente nestes processos, mas a complexidade do campo ainda impede uma visão unificada da ESIPT. Virtualmente toda molécula engloba uma vasta variedade de possibilidades para a desativação do estado eletrônico inicialmente populado, e para muitos casos, as velocidades de todos os canais de desativação e as energias dos estados e espécies envolvidas não são ainda conhecidos.

3.9 Cromatografia quiral

Muitas moléculas biológicas importantes existem como pares de enantiômeros (isômeros óticos) – duas formas de uma substância que têm comportamento químico e físico idênticos, mas que têm propriedades diferentes em um meio assimétrico. Um dos enantiômeros do par pode ser biologicamente inativo ou pode ser perigoso para a saúde. O exemplo mais trágico disso, até hoje, talvez tenha sido o problema causado pela talidomida, onde um dos isômeros era um sedativo e o outro um teratôgeno. O remédio causou deformações graves nos fetos de mulheres grávidas que o tomaram para aliviar o enjôo matinal. Por este e outros motivos, tornou-se cada vez mais importante fazer a análise quiral (separação e quantificação dos dois isômeros) dos compostos usados na medicina e na agricultura. As primeiras fases estacionárias capazes de fazer separações quirais foram produzidas no começo dos anos 1980 por Pirkle et al⁷² e são conhecidas como empacotamentode Pirkle. Estas fases são cadeias orgânicas assimétricas curtas ligadas à superfície da sílica usada no empacotamento, por um processo semelhante ao usado prara fabricar fases ligadas. Embora sejam efetivas para separar os isômeros óticos de muitos compostos orgânicos, elas se comportam como materiais de fase normal quando se usa THF-hexano ou álcool isopropílico-hexano como solvente de eluição. Por isso, estas colunas não são muito eficientes para separar materiais hidrofílicos.

Outros empacotamentos, baseados em outros materiais oticamente ativos, notavelmente as ciclodextrinas, podem ser usados em separações em fase normal ou reversa. O grupo mais importante de fases estacionárias quirais, entretanto, é baseado em moléculas naturais como proteínas, inerentemente assimétricas. Talvez a mais utilizada seja a albumina de serum humano imobilizada (HSA), que pode ser ligada à sílica e usada como fase reversa para separar substâncias solúveis em água, usando a afinidade de um dos

enantiômeros com a fase estacionária⁷³. Trata-se, portanto, de uma forma elaborada de cromatografia por afinidade onde materiais óticamente ativos podem ser separados.

Como todas as proteínas, HSA é sensível à temperatura, força iônica, modificadores orgânicos e, particularmente, pH, o que faz com que estas colunas quirais, muito caras, devam ser manuseadas e usadas com cuidado. Embora sejam estáveis entre pH 6 e 8, as separações são normalmente feitas com uma concentração baixa de tampão fosfato (0,05M) em pH 7 com 1-propanol ou acetonitrila em concentração até 10-15% como modificador orgânico. Estas colunas estão sendo muito usadas na separação quiral de materiais neutros e ácidos, particularmente drogas. Alguns fabricantes fornecem colunas especialmente desenhadas para aplicações específicas. Além das aplicações analíticas, pode-se determinar, também, as características da ligação das drogas com HSA. A medida direta da afinidade pode ser relacionada ao comportamento farmacocinético e farmacológico de novos compostos mais rapidamente do que as informações obtidas com técnicas tradicionais como a diálise ou a centrifugação.

Tendo em vista que as bases de Tröger foram obtidas na sua forma racêmica e dada a importância de se trabalhar com os enantiômeros separados, como por exemplo no reconhecimento enantiosseletivo do DNA, optou-se pela resolução quiral das mesmas. Amostras das bases de Tröger **73** e **74** foram enviadas para a professora Quézia Bezerra Cass da Universidade de São Carlos quem gentilmente se dispôs a realizar a separação enantiomérica.

Resultados preliminares mostram o sucesso na resolução da base de Tröger **73** (figura 49). A coluna utilizada continha tris (3,5-dimetilfenilcarbamato) de celulose e a fase móvel empregada foi de hexano/etanol (80:20 v/v) + 0,2% AcOH + 0,01% Et₃N com fluxo de 0,5 mL/min. A detecção foi feita mediante espectroscopia de UV-vis em $\lambda=350$ nm.

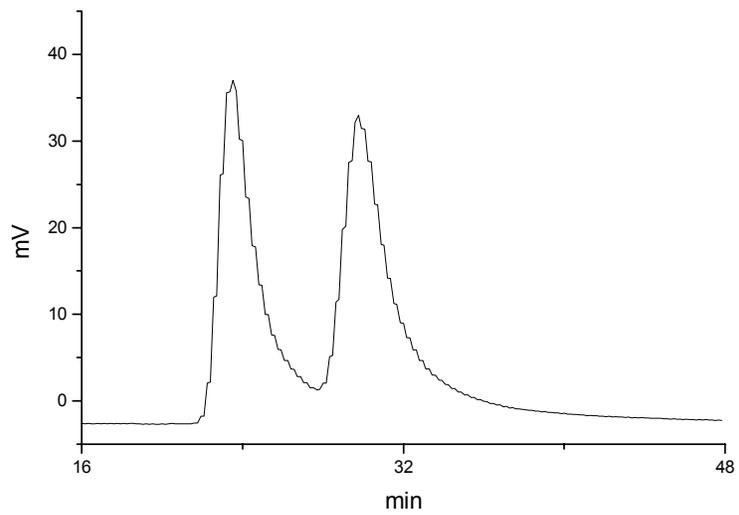


Figura 49: Cromatograma da base de Träger 73.

4.0 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 (Aldrich). A purificação dos produtos foi feita por cromatografia em coluna, empregando sílica-gel como adsorvente e/ou por cristalização/recristalização em solventes adequados, indicados caso a caso.

As análises de RMN foram realizadas em aparelhos VARIAN VXR200 de 200 MHz e/ou VARIAN YH300 de 300 MHz. Os espectros de hidrogênio foram obtidos a 200 e/ou 300 MHz e os de ^{13}C -RMN em 50 MHz, em tubos de 5 mm de diâmetro interno, utilizando-se CDCl_3 ou DMSO-d_6 como solvente. Todos os espectros de hidrogênio foram obtidos a temperatura ambiente (25°C).

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

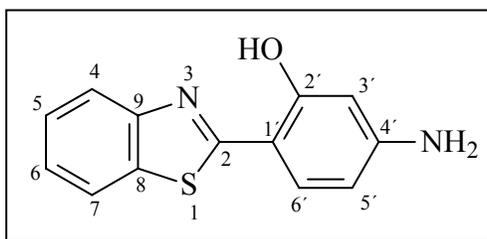
Os espectros de emissão foram realizados num espectrofotômetro Hitachi modelo F-4500 nos solventes indicados em cada caso e as análises elementares na Central Analítica do Instituto de Química da UFRGS.

A separação enantiomérica foi realizada no Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos.

Reagentes e solventes utilizados

- *o*-Aminofenol: Riedel-deHaën, 99%
- *o*-Aminotiofeno: Aldrich, 99%
- 1,2-Fenilenodiamina: Merck, 99%
- Ácido 4-aminosalicílico: Aldrich, 99%
- Ácido 5-aminosalicílico: Aldrich, 99%
- Pentóxido de fósforo: Merck, p.a.
- Ácido fosfórico: Merck, p.a.
- Hexametenotetramina: Vetec
- Sílica-gel: Merck 70-230 mesh
- Clorofórmio deuterado: Aldrich, 99,8%
- Dimetilsulfóxido deuterado: Merck, 99%
- Diclorometano: Merck, p.a.
- Hexano: Merck, p.a.
- Metanol: Merck, p.a.
- Acetonitrila: Nuclear
- Acetato de etila: Nuclear
- Ácido clorídrico: Merck, p.a.
- Ácido trifluoroacético: Nuclear
- Hidróxido de amônio: Grupo Química
- Formaldeído

4.1 Síntese do 2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol. (68)⁶³



Uma mistura de 4,0 g de ácido 4-aminosalicílico (**64**) (26,12 mmol) e 3,25 g de *o*-aminotiofenol (**65**) ($d= 1,170$) (26,12 mmol) em 40 ml de ácido polifosfórico foi aquecida sob agitação a 170 °C durante 5 horas. Após isso foi vertido em gelo e o precipitado formado filtrado. O produto foi neutralizado com uma solução de carbonato de sódio 10% (p/V), filtrado novamente e seco. O mesmo foi purificado por cromatografia em coluna usando diclorometano como eluente. O rendimento obtido foi de 70%.

Ponto de fusão: 211-213°C

$C_{13}H_{10}N_2OS$ (242,29 g/mol) Calculado: C(64,44%), H(4,16%), N(11,56%)

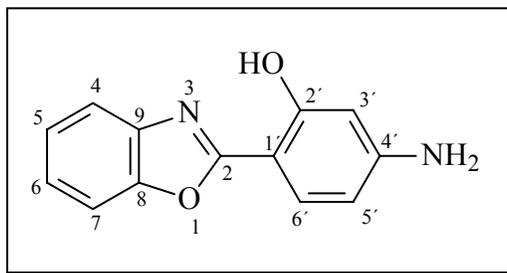
Encontrado: C(64,51%), H(4,10%), N(11,46%)

IR (cm⁻¹, KBr): 3472 (ν_{as} NH₂), 3376 (ν_s NH₂), 3041 (ν_{arom} C-H), 1629 e 1475 (ν_{arom} C=C).

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 11,80 (s largo, 1H, OH); 8,04 (d, 1H, H₇ ou H₄, $J_{meta} = 1$ Hz e $J_{orto} = 8,4$ Hz); 7,90 (d, 1H, H₇ ou H₄, $J_{meta} = 1$ Hz e $J_{orto} = 7,6$ Hz); 7,64 (d, 1H, H_{6'}, $J_{orto} = 8,4$ Hz); 7,48 (t, 1H, H₅ ou H₆, $J_{meta} = 1$ Hz e $J_{orto} = 7,6$ Hz); 7,34 (t, 1H, H₅ ou H₆, $J_{meta} = 1$ Hz e $J_{orto} = 7,6$ Hz); 6,28 (d, 1H, H_{5'}, $J_{meta} = 2,2$ Hz e $J_{orto} = 8,4$ Hz); 6,18 (s, 1H, H_{3'}, $J_{meta} = 2,2$ Hz); 5,96 (s largo, 2H, NH₂)

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 102 (C_{5'}), 107 (C_{3'}), 108 (C_{1'}), 121 (C₄ ou C₇), 122 (C₄ ou C₇), 125 (C₅ ou C₆), 126 (C₅ ou C₆), 130 (C_{6'} ou C_{4'}), 132 (C_{6'} ou C_{4'}), 151 (C₉ ou C₈), 152 (C₉ ou C₈), 160 (C_{2'}), 170 (C₂).

4.2 Síntese do 2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol. (69)⁶³



Uma mistura de 4,0 g de ácido 4-aminosalicílico (**64**) (26,12 mmol) e 2,8 g de *o*-aminofenol (**66**) (26,12 mmol) em 40 ml de ácido polifosfórico foi aquecida sob agitação a 170 °C durante 5 horas. Após isso foi vertido em gelo e o precipitado formado filtrado. O produto foi neutralizado com uma solução de carbonato de sódio 10% (p/V), filtrado novamente e seco. O mesmo foi purificado por cromatografia em coluna usando diclorometano como eluente. O rendimento obtido foi de 68%.

Ponto de fusão: 227-228°C

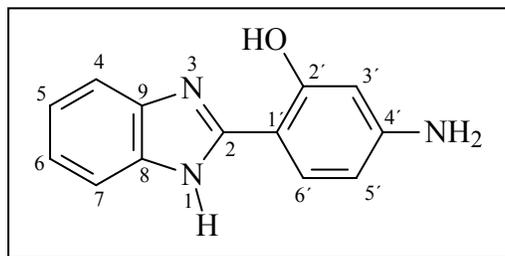
C₁₃H₁₀N₂O₂ (226,23 g/mol) Calculado: C(64,02%), H(4,46%), N(12,38%), O(14,14%)

Encontrado: C(68,94%), H(4,32%), N(12,40%), O(14,34%)

IR (cm⁻¹, KBr): 3493 (ν_{as} NH₂), 3386 (ν_s NH₂), 3057 (ν_{arom} C-H), 1549 e 1580 (ν_{arom} C=C).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 11,47 (s, 1H, OH); 7,73 (d, 1H, H_{6'}, *J*_{orto} = 8,4 Hz); 7,62-7,52 (m, 1H, H₇ ou H₄); 7,50-7,42 (m, 1H, H₇ ou H₄); 7,18-7,32 (m, 2H, H₅ e H₆); 6,28 (d, 1H, H_{5'}, *J*_{meta} = 2,2 Hz e *J*_{orto} = 8,4 Hz); 6,24 (s, 1 H, H_{3'}, *J*_{meta} = 2,2 Hz); 4,00 (s largo, 2H, NH₂)

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ = 98 (C_{5'} ou C_{3'}), 99 (C_{5'} ou C_{3'}), 107 (C_{1'}), 110 (C₄ ou C₇), 117 (C₄ ou C₇), 124 (C₅ ou C₆), 125 (C₅ ou C₆), 128 (C_{6'}), 140 (C_{4'}), 148 (C₉), 155 (C₈), 160 (C_{2'}), 164 (C₂).

4.3 Síntese do 2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzimidazol. (70)⁶³

Uma mistura de 4,0 g de ácido 4-aminosalicílico (**64**) (26,12 mmol) e 3,24 g de 1,2-fenilenodiamina (**67**) (26,12 mmol) em 40 ml de ácido polifosfórico foi aquecida sob agitação a 170 °C durante 5 horas. Após isso foi vertido em gelo e o precipitado formado filtrado. O produto foi neutralizado com uma solução de carbonato de sódio 10% (p/V), filtrado novamente e seco. Não foram necessárias purificações extras pois o produto estava puro. O rendimento obtido foi de 66%.

Ponto de fusão: 245-247°C (decompõe)

C₁₃H₁₁N₃O (225,25 g/mol) Calculado: C(69,32%), H(4,92%), N(18,66%), O(7,10%)

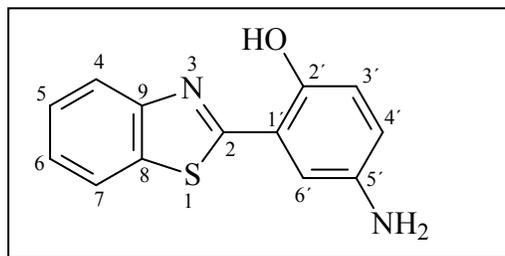
Encontrado: C(69,27%), H(5,22%), N(17,92%), O(7,16%)

IR (cm⁻¹, KBr): 3477 (v_{as} NH₂), 3386 (v_s NH₂), 3217 (v NH), 3041 (v_{arom} C-H), 1641 (v_{arom} C=C).

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) = 13,05 (s largo, 1H, OH); 12,75 (s largo, 1H, NH), 7,70 (d, 1H, H_{6'}, *J*_{orto} = 8,4 Hz); 7,45-7,65 (m, 2H, H₅ e H₆); 7,25-7,15 (m, 2H, H₄ e H₇); 6,26 (d, 1H, H_{5'}, *J*_{meta} = 2,2 Hz e *J*_{orto} = 8,6 Hz); 6,18 (s, 1 H, H_{3'}, *J*_{meta} = 2,2 Hz); 5,68 (s largo, 2H, NH₂)

¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 100 (C_{1'} ou C_{3'}), 101 (C_{1'} ou C_{3'}), 107 (C_{5'}), 111 (C₄ ou C₇), 117 (C₄ ou C₇), 122 (C₅ ou C₆), 127 (C₅ ou C₆), 133 (C_{6'}), 141 (C_{4'}), 153 (C₉ ou C₈), 153 (C₉ ou C₈), 153 (C₂), 160 (C₂).

4.4 Síntese do 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol. (72)⁶⁴

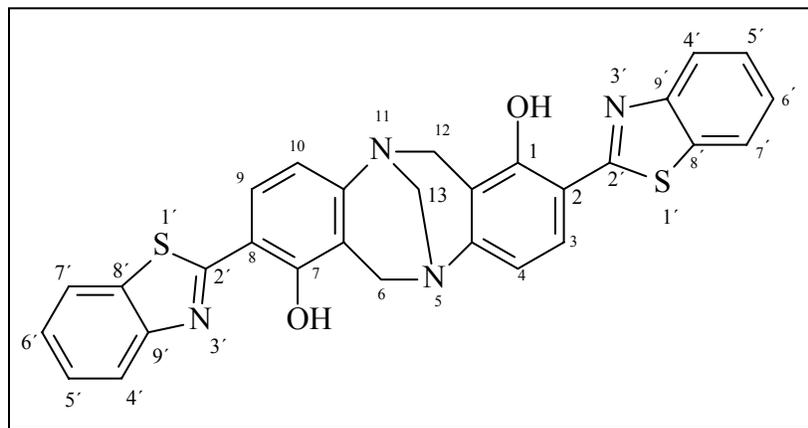


Uma mistura de 4,0 g de ácido 5-aminosalicílico (**71**) (26,12 mmol) e 3,25 g de *o*-aminotiofenol (**65**) ($d= 1,170$) (26,12 mmol) em 40 ml de ácido polifosfórico foi aquecida sob agitação a 170 °C durante 5 horas. Após isso foi vertido em gelo e o precipitado formado filtrado. O produto foi neutralizado com uma solução de carbonato de sódio 10% (p/V), filtrado novamente e seco. O mesmo foi purificado por cromatografia em coluna usando diclorometano como eluente. O rendimento obtido foi de 60%.

Ponto de fusão: 193-194°C

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11,90 (s, 1H, OH); 7,92 (d, 1H, H₇ ou H₄, $J_{meta} = 1$ Hz e $J_{orto} = 8,4$ Hz); 7,84 (d, 1H, H₇ ou H₄, $J_{meta} = 1$ Hz e $J_{orto} = 7,6$ Hz); 7,44 (t, 1H, H₅ ou H₆, $J_{meta} = 1$ Hz e $J_{orto} = 7,6$ Hz); 7,33 (t, 1H, H₅ ou H₆, $J_{meta} = 1$ Hz e $J_{orto} = 7,6$ Hz); 6,96 (s, 1H, H_{6'}, $J_{meta} = 2,2$ Hz); 6,92 (d, 1H, H_{3'}, $J_{orto} = 8,4$ Hz); 6,74 (d, 1H, H_{4'}, $J_{meta} = 2,2$ Hz e $J_{orto} = 8,4$ Hz); 3,50 (s largo, 2H, NH₂)

4.5 Síntese do 2,8-bis-benzotiazol-2-yl-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-1,7-diol. (73)



Uma mistura de 1,15 g de 2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol (**68**) (4,76 mmol) e 668 mg de hexametilenotetramina (4,76 mmol) em 10 ml de ácido trifluoroacético foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora em atmosfera inerte de nitrogênio. Após isso foi vertido em gelo e o produto foi alcalinizado com hidróxido de amônio até ficar ligeiramente alcalino (pH 8), filtrado e seco. O rendimento bruto foi de 71%. O mesmo foi purificado por cromatografia em coluna usando um gradiente de hexano e diclorometano (1:1 até 100% de diclorometano) como eluente sendo que o produto é eluído com diclorometano a 100%. Obteve-se um pó amarelo-esverdeado e o rendimento do produto puro obtido foi de 22%.

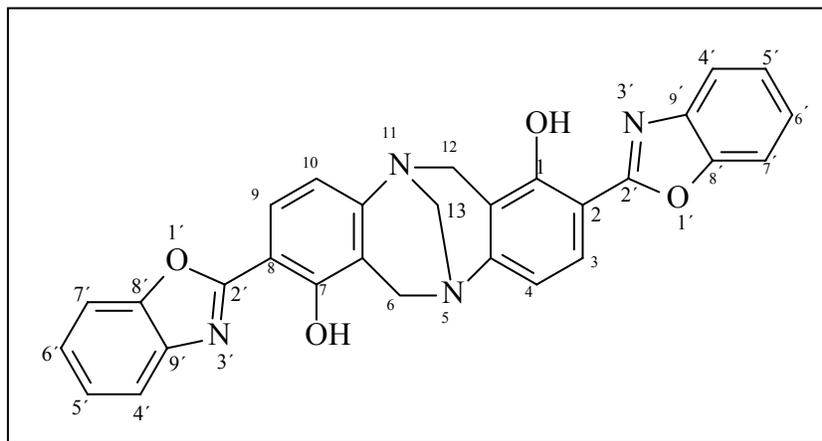
Ponto de fusão: >320°C (decomposição)

IR (cm⁻¹, KBr): 3041 (ν_{arom} C-H), 1629 e 1475 (ν_{arom} C=C), 2920 (ν_{as} CH₂), 2855 (ν_s CH₂).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 12,86 (s largo, 2H, OH); 7,90 (dd, 2H, H₇ ou H₄, *J*_{meta} = 1 Hz e *J*_{orto} = 8,3 Hz); 7,85 (dd, 2H, H₇ ou H₄, *J*_{meta} = 1 Hz e *J*_{orto} = 7,3 Hz); 7,52 (d, 2H, H_{6'}, *J*_{orto} = 8,8 Hz); 7,47 (t, 2H, H₅ ou H₆, *J*_{meta} = 1 Hz e *J*_{orto} = 7,3 Hz); 7,36 (t, 2H, H₅ ou H₆, *J*_{meta} = 1 Hz e *J*_{orto} = 7,3 Hz); 6,28 (d, 2H, H_{5'}, *J*_{orto} = 8,3 Hz); 4,66 (d, 2H, H₆ e H₁₂ exo, *J* = 17,1 Hz); 4,49 (d, 2H, H₆ e H₁₂ endo, *J* = 17,1 Hz); 4,34 (s, 2H, H₁₃).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃ + CF₃COOH): δ (ppm) = 54 (C₁₃), 67 (C₆ e C₁₂), 113 , 115 , 116, 122, 122, 126, 127, 129, 132, 143, 151, 156, 168.

4.6 Síntese do 2,8-bis-benzoxazol-2-yl-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-1,7-diol. (74)



Uma mistura de 1,30 g de 2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (**69**) (5,78 mmol) e 811 mg de hexametilenotetramina (5,78 mmol) em 10 ml de ácido trifluoroacético foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora em atmosfera inerte de nitrogênio. Após isso foi vertido em gelo e o produto foi alcalinizado com hidróxido de amônio até ficar ligeiramente alcalino (pH 8), filtrado e seco. O rendimento bruto foi de 64%. O mesmo foi purificado por cromatografia em coluna usando um gradiente de hexano e diclorometano (1:1 até 100% de diclorometano) como eluente sendo que o produto começa a sair com diclorometano a 100%. Obteve-se um pó branco e o rendimento do produto puro obtido foi de 18%.

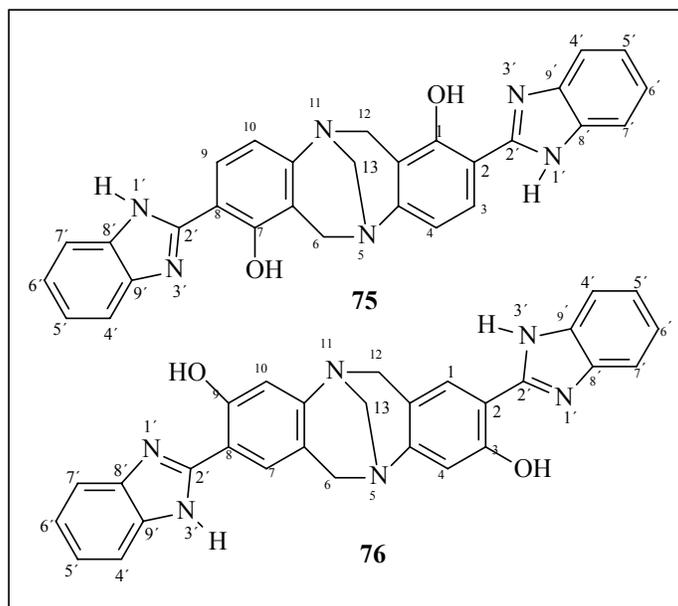
Ponto de fusão: >320°C (decomposição)

IR (cm⁻¹, KBr): 3057 (ν_{arom} C-H), 1549 e 1580 (ν_{arom} C=C), 2921 (ν_{as} CH₂), 2852 (ν_s CH₂).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 11,72 (s largo, 2H, OH); 7,86 (d, 2H, H_{6'}, *J*_{orto} = 8,8 Hz); 7,68-7,64 (m, 2H, H₇ ou H₄); 7,59-7,54 (m, 2H, H₇ ou H₄); 7,36-7,32 (m, 4H, H₅ e H₆); 6,89 (d, 2H, H_{5'}, *J*_{orto} = 8,8 Hz); 4,67 (d, 2H, H₆ e H₁₂ exo, *J* = 17,1 Hz); 4,51 (d, 2H, H₆ e H₁₂ endo, *J* = 17,1 Hz); 4,35 (s, 2H, H₁₃).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃ + CF₃COOH): δ (ppm) = 54 (C₁₃), 67 (C₆ e C₁₂), 110, 111, 113, 115, 118, 119, 125, 126, 127, 139, 143, 149, 156.

4.7 Síntese do 2,8-bis-benzimidazol-2-yl-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-1,7-diol. (75) e do 2,8-bis-benzimidazol-2-yl-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-3,9-diol. (76)



Uma mistura de 1,52 g de 2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzimidazol (70) (6,74 mmol) e 945 mg de hexametilenotetramina (6,74 mmol) em 10 ml de ácido trifluoroacético foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora em atmosfera inerte de nitrogênio. Após isso foi vertido em gelo e o produto foi alcalinizado com hidróxido de amônio até ficar ligeiramente alcalino (pH 8), filtrado e seco. O rendimento bruto foi de 69%. O mesmo foi purificado por cromatografia em coluna usando acetato de etila como eluente. Obteve-se um pó branco e o rendimento do produto puro obtido da mistura dos dois regioisômeros foi de 20%.

IR (cm⁻¹, KBr): 3055 ($\nu_{\text{arom}} \text{C-H}$), 1452 e 1635 ($\nu_{\text{arom}} \text{C=C}$), 2920 ($\nu_{\text{as}} \text{CH}_2$), 2852 ($\nu_{\text{s}} \text{CH}_2$).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 13,08 (s largo, 2H, OH); 7,85 (d, 2H, H_{6'}, $J_{\text{orto}} = 8,3$ Hz); 7,67 (s, 2H, H_{6'}, $J_{\text{orto}} = 8,8$ Hz); 7,65-7,58 (m, 2H, H₅ e H₆); 7,28-7,21 (m, 2H, H₇ ou H₄); 6,89 (d, 2H, H_{5'}, $J_{\text{orto}} = 8,3$ Hz); 6,83 (s, 2H, H_{3'}); 4,74 (d, 2H, H₆ e H₁₂ exo, $J = 17,1$ Hz e 16,6 Hz); 4,56 (d, 2H, H₆ e H₁₂ endo, $J = 17,1$ Hz e 16,6 Hz); 4,31 (s, 2H, H₁₃).

¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 55 (C₁₃), 57 (C₁₃), 66 (C₆ e C₁₂), 107, 109, 109, 112, 115, 116, 119, 119, 122, 124, 125, 151, 152, 152, 152, 156, 157.

5.0 Conclusões

Neste trabalho foram sintetizadas quatro novas bases de Tröger, na sua forma racêmica, derivadas de 2'-hidroxifenilbenzazolas.

Os produtos obtidos possuem estruturas que sofrem a reação de transferência protônica intramolecular no estado eletrônico excitado (ESIPT). Este comportamento é observado pelo grande valor de deslocamento de Stokes. Esse grande deslocamento corresponde a estruturas típicas de heterociclos benzazólicos que sofrem a ESIPT. Os produtos apresentaram fluorescência tanto no estado sólido como em solução. Os produtos de partida **68** e **69** mostraram grande dependência da emissão com a polaridade do solvente o que não aconteceu com as bases de Tröger sintetizadas. Isso indica que o momento de dipolo das bases de Tröger não mudam após excitação.

Os espectros de ^1H -RMN e IR mostram a presença de ligações de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio fenólico e o nitrogênio azólico em todos os compostos sintetizados desde que o solvente utilizado na ressonância seja diclorometano.

As bases de Tröger **73** e **74** isoladas correspondem a um mesmo regioisômero enquanto que a bases de Tröger **75** e **76** corresponderam a dois regioisômeros.

Através de espectroscopia de RMN (NOESY) foi possível se identificar os prótons *exo* e *endo* da ponte dibenzodiazocínica sendo que o dubleto que aparece em frequência mais alta corresponde aos prótons *exo*.

O método sintético que envolve o uso de hexametenotetramina e ATF se mostrou muito mais eficaz que o clássico que utiliza formaldeído e HCl. Os rendimentos dos produtos foram baixos, mas dentro do esperado e os mesmos se mostraram pouco solúveis em solventes usuais.

Finalmente foi possível se resolver enantioméricamente por meio analítico uma das bases de Tröger (**73**).

6.0 Perspectivas

A partir da nova classe de bases de Tröger sintetizadas neste trabalho, surgiram vários caminhos para dar continuidade a esta pesquisa.

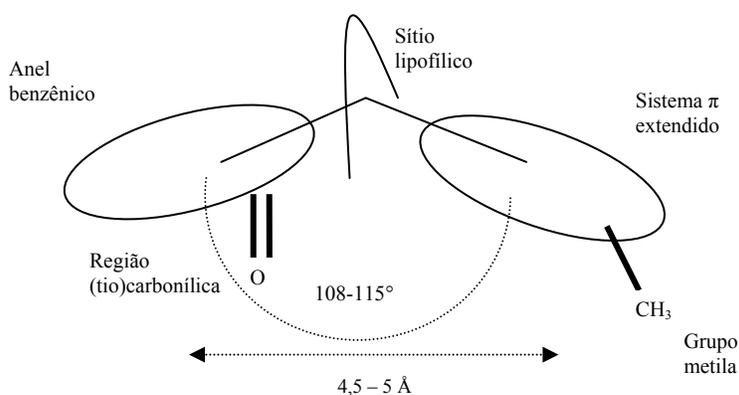
Resolução quiral: A separação dos enantiômeros abre a possibilidade de usar estes produtos para indução quiral de diversas reações que requerem controle estereosseletivo.

Interações com DNA: Dadas as propriedades intercalantes das benzazolas e as diferentes possibilidades que as bases de Tröger possuem de interação com o DNA como foi mostrado na introdução, os produtos sintetizados apresentam grande potencial de virem a se tornar sondas biológicas moleculares devido a sua elevada fluorescência.

Catálise: O uso de complexos de metais de transição contendo bases de Tröger tem mostrado propriedades catalíticas em diferentes reações.

Cálculos teóricos: O cálculo dos momentos de dipolo nos estados fundamental e excitado por ab initio comprovaria os resultados experimentais que mostram que o momento de dipolo das bases de Tröger não mudam após excitação.

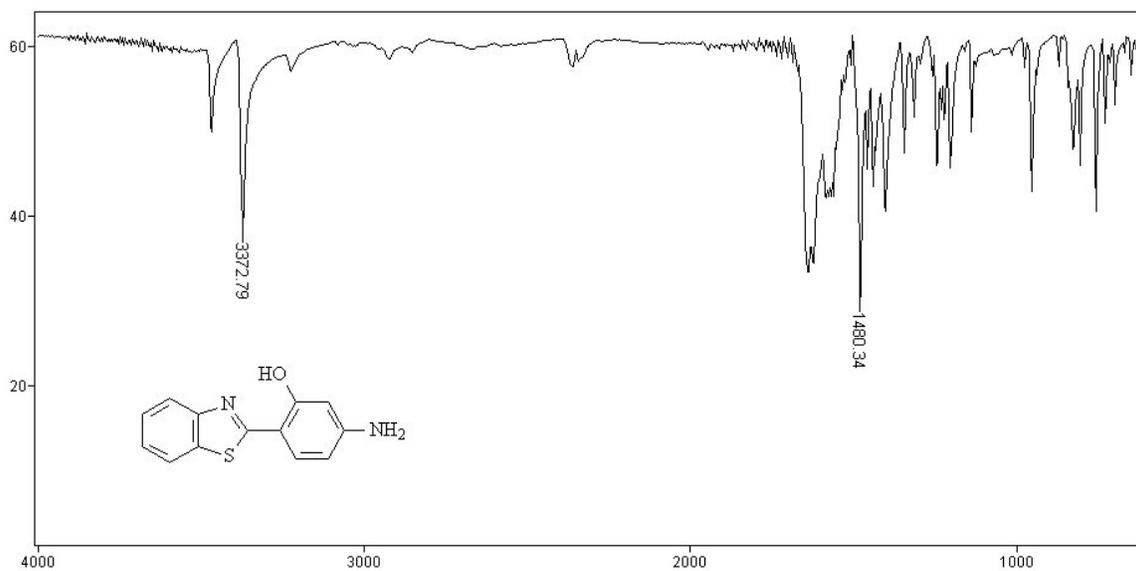
Possível inibição da transcriptase reversa HIV-1: Schäfer et al⁷¹ desenharam, a partir do estudo de diversas moléculas, um modelo que é mostrado abaixo, onde mostra os requisitos que as moléculas devem possuir para apresentar tal atividade. No modelo observa-se uma grande similitude com as bases de Tröger.



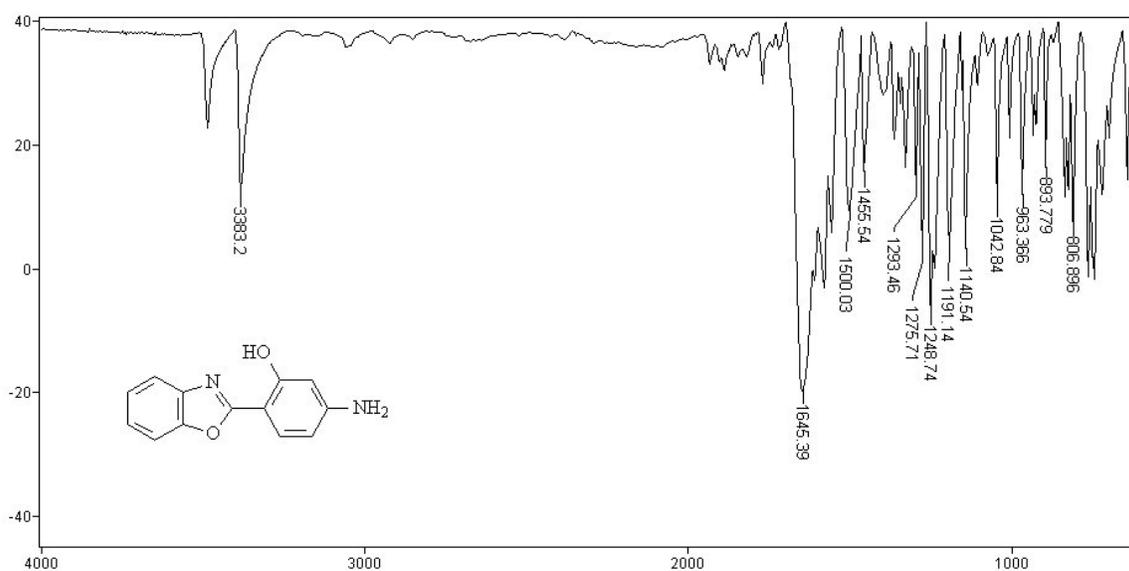
7.0 Apêndice

Espectros de IV, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, UV-vis e emissão

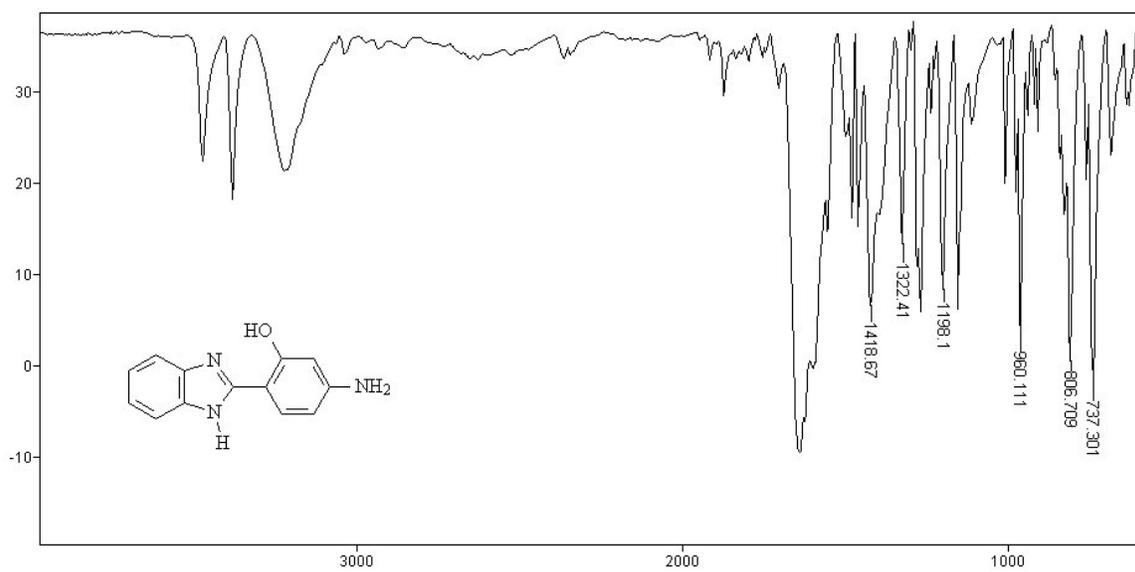
Espectros no IV



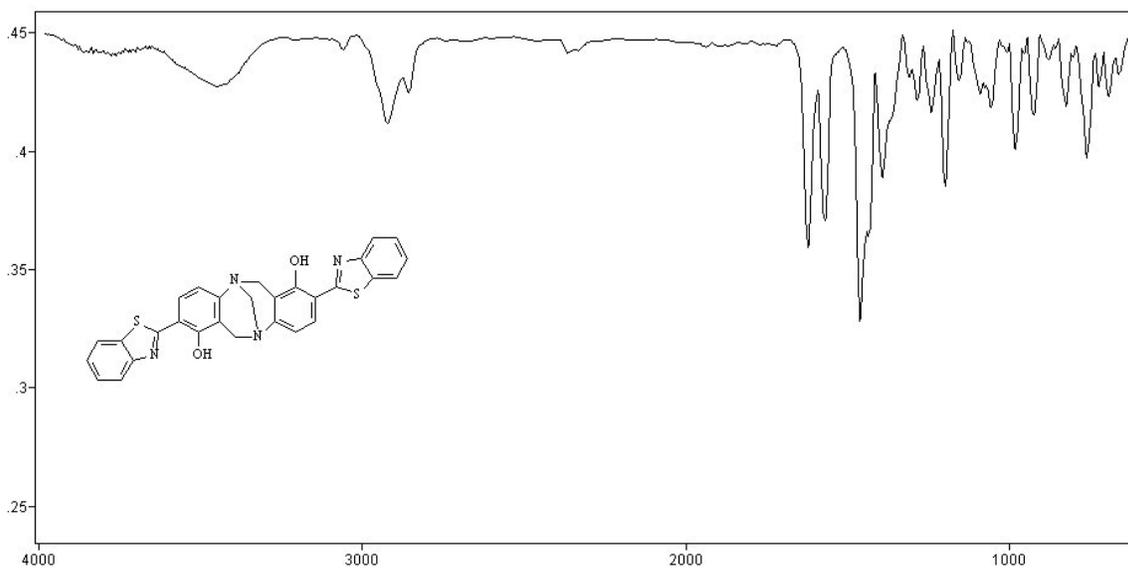
Espectro 1: Espectro no infravermelho do composto 68 em KBr.



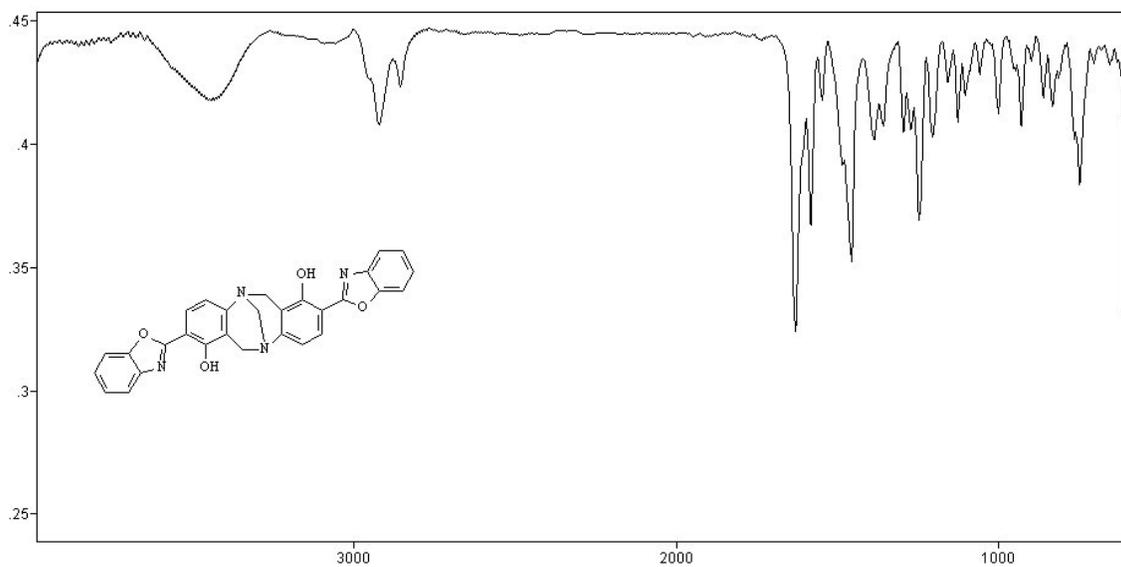
Espectro 2: Espectro no infravermelho do composto 69 em KBr.



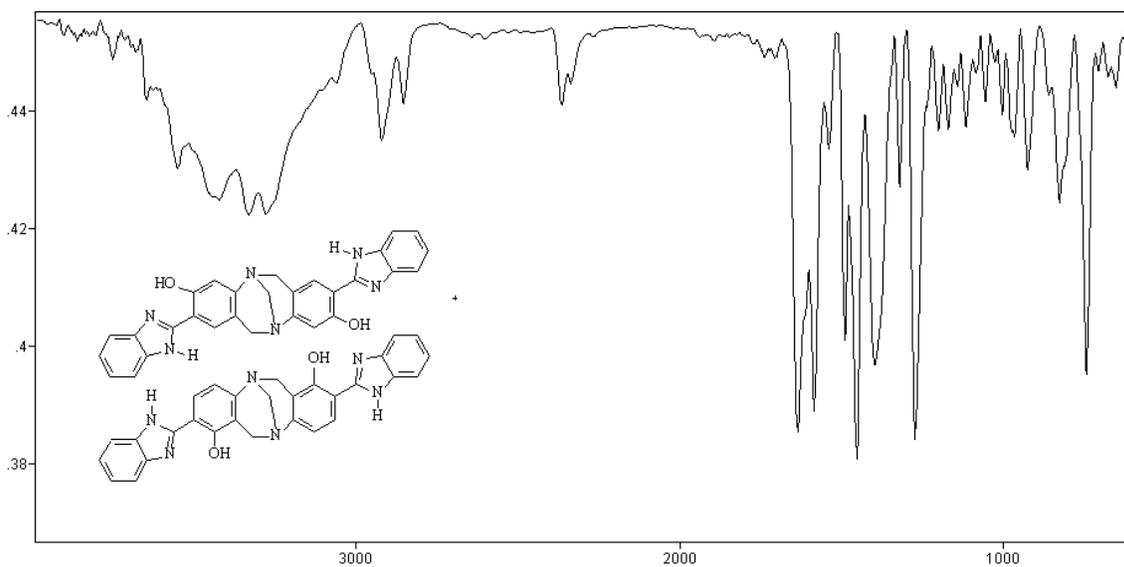
Espectro 3: Espectro no infravermelho do composto 70 em KBr.



Espectro 4: Espectro no infravermelho do composto 73 em KBr.

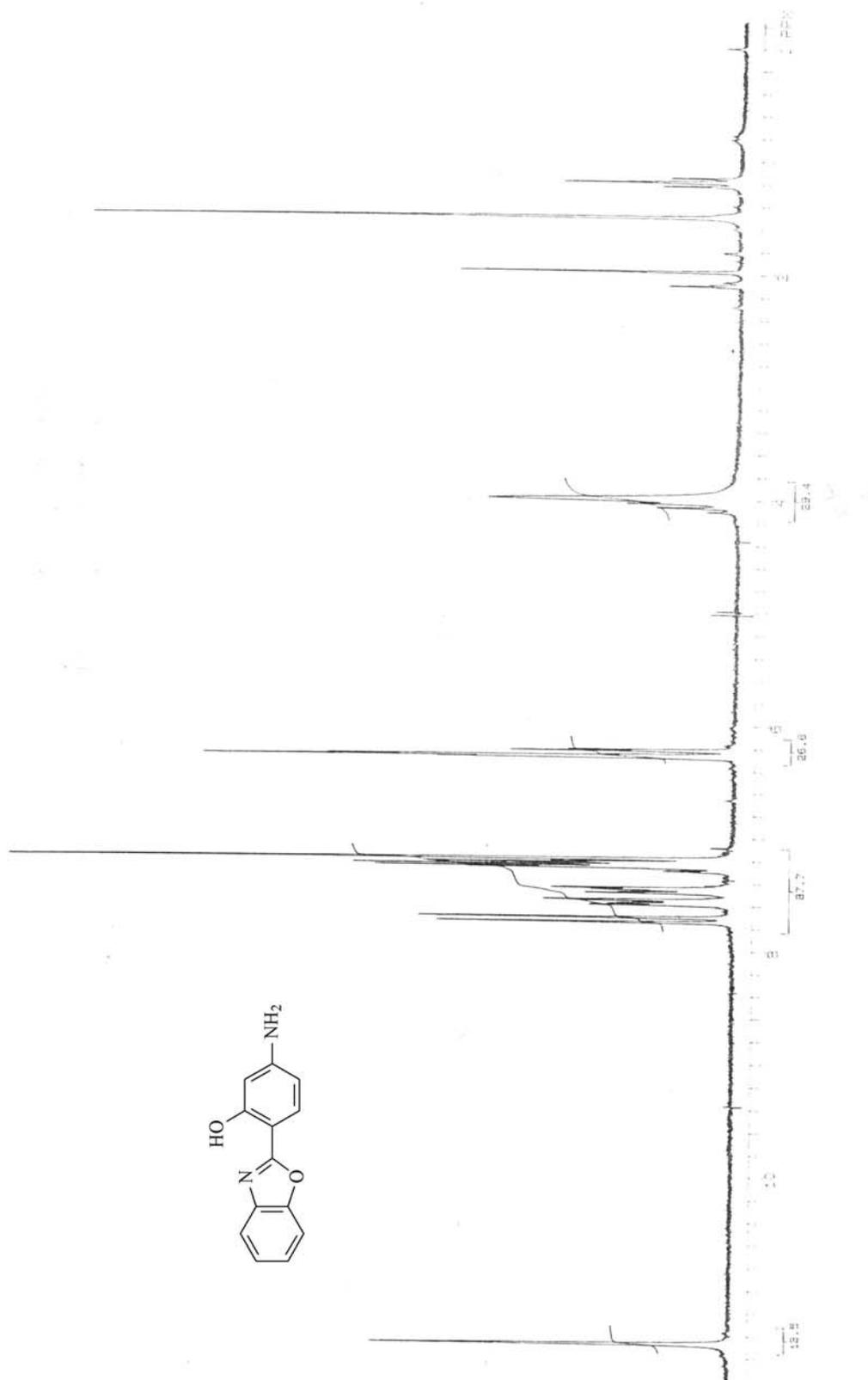


Espectro 5: Espectro no infravermelho do composto 74 em KBr.

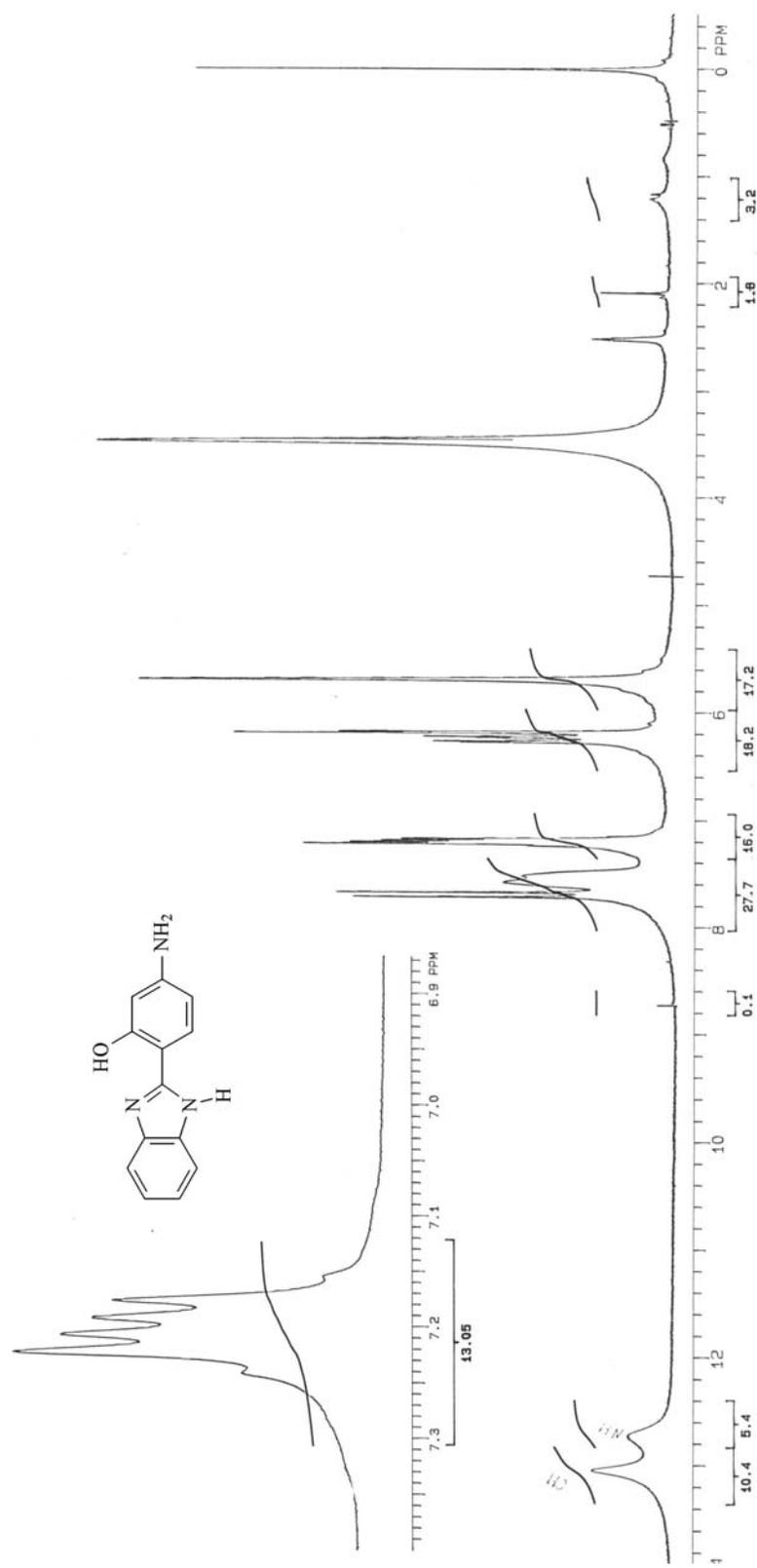


Espectro 6: Espectro no infravermelho dos compostos 75 e 76 em KBr.

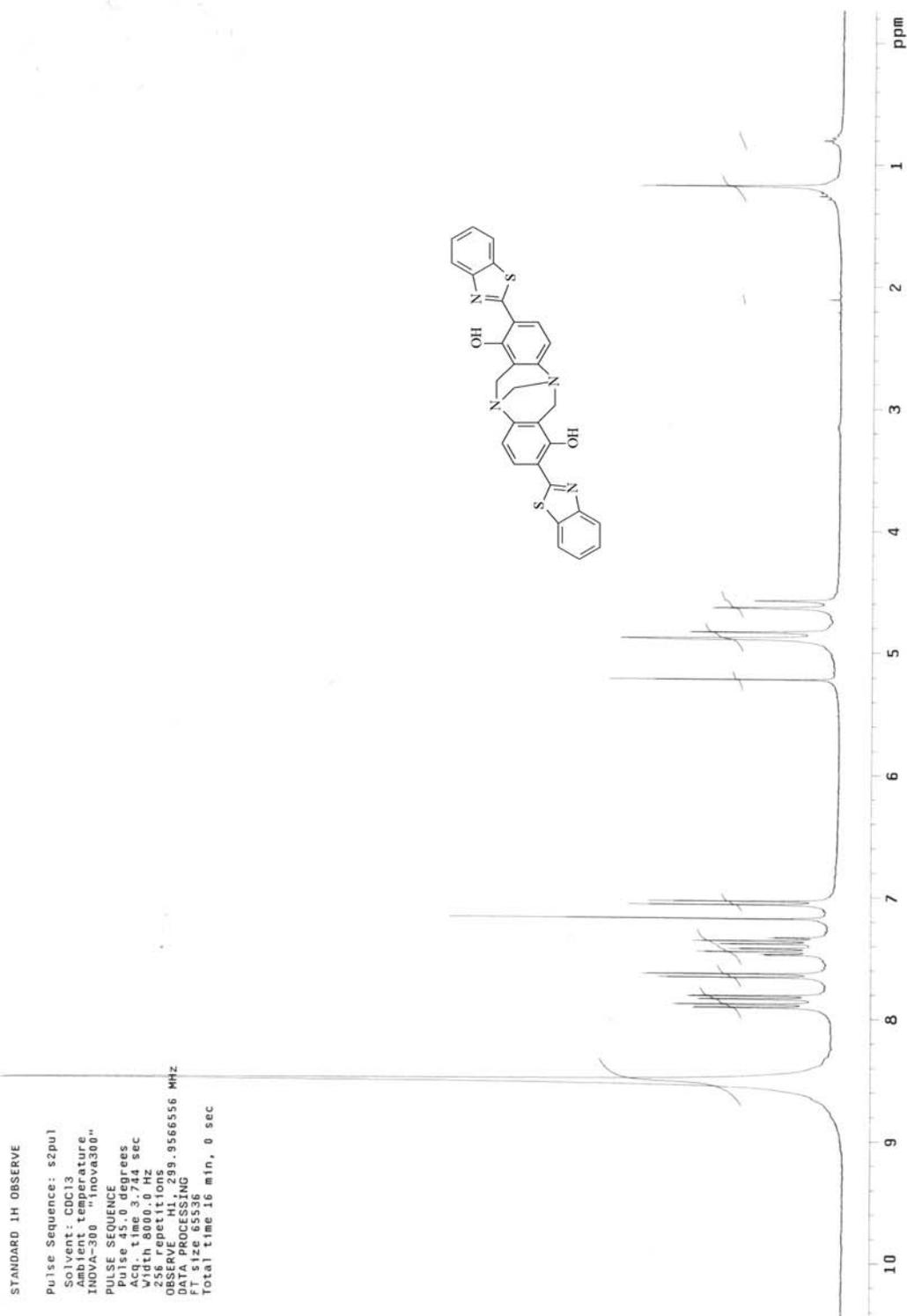
Espectros de ^1H -RMN

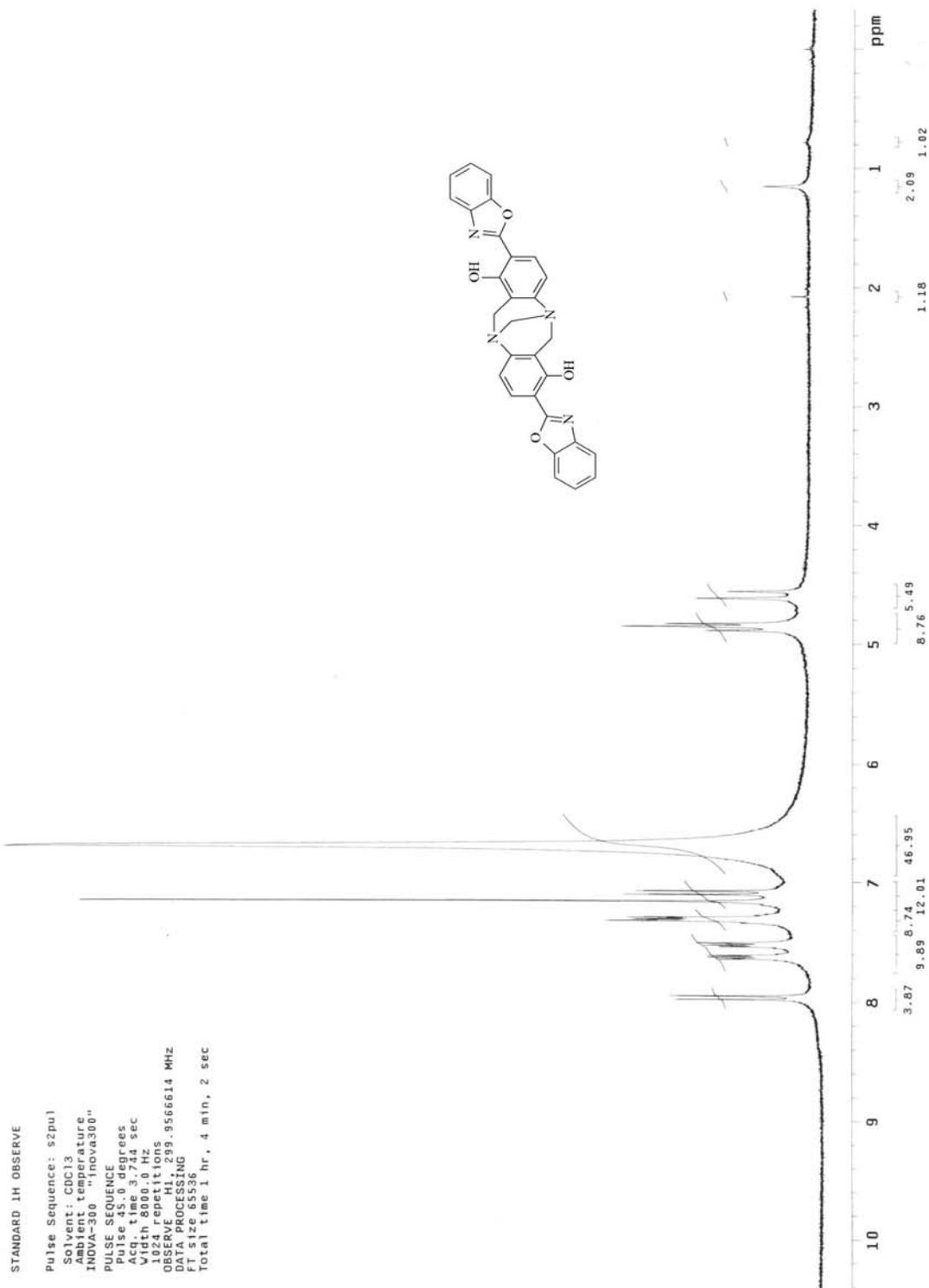


Espectro 8: Espectro de 1H-RMN do composto 69 em CDCl₃, 200MHz.



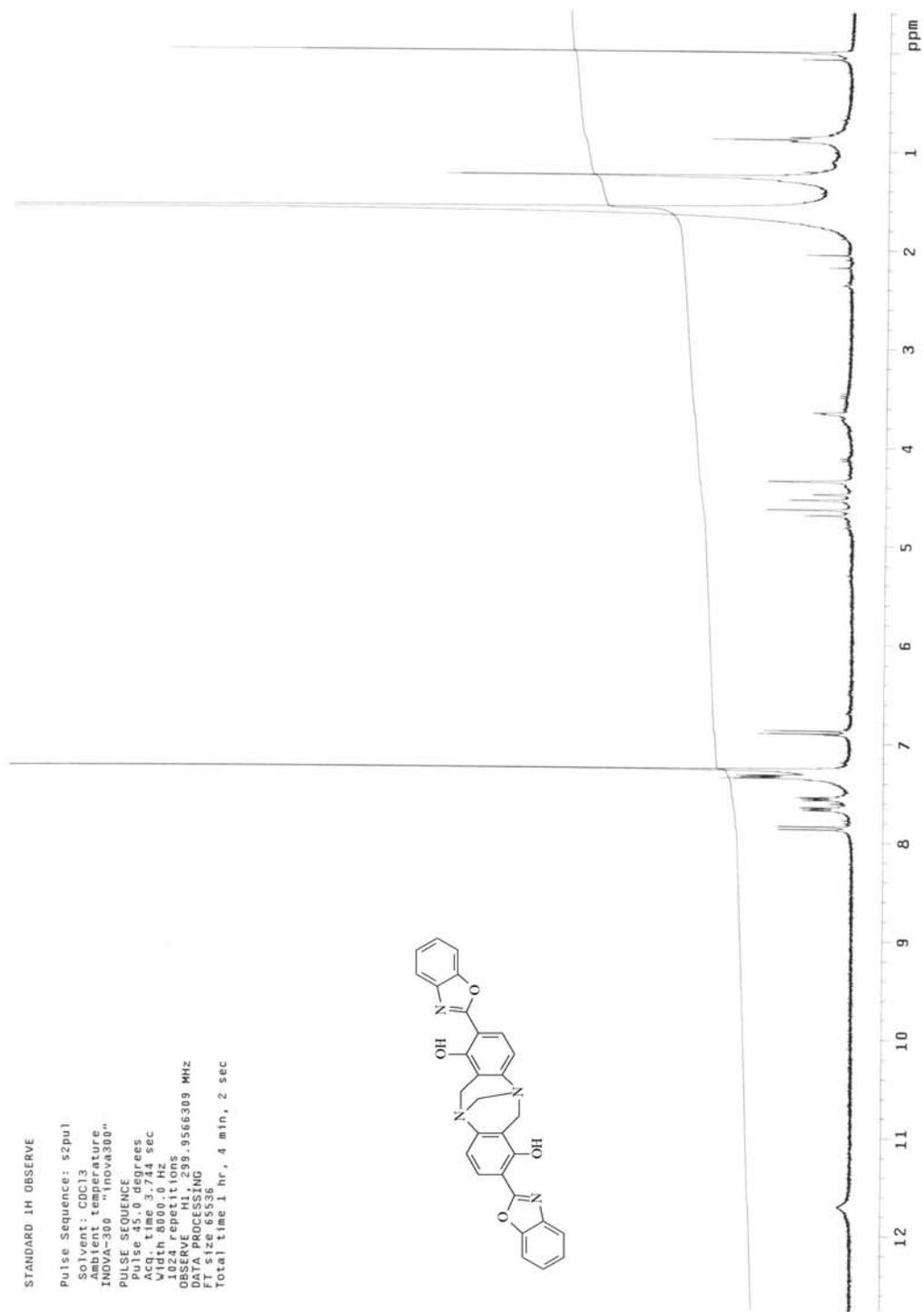
Espectro 9: Espectro de 1H-RMN do composto 70 em DMSO-*d*₆, 200MHz.

**Espectro 10: Espectro de 1H-RMN do composto 73 em CDCl₃ e CF₃COOH, 300MHz.**

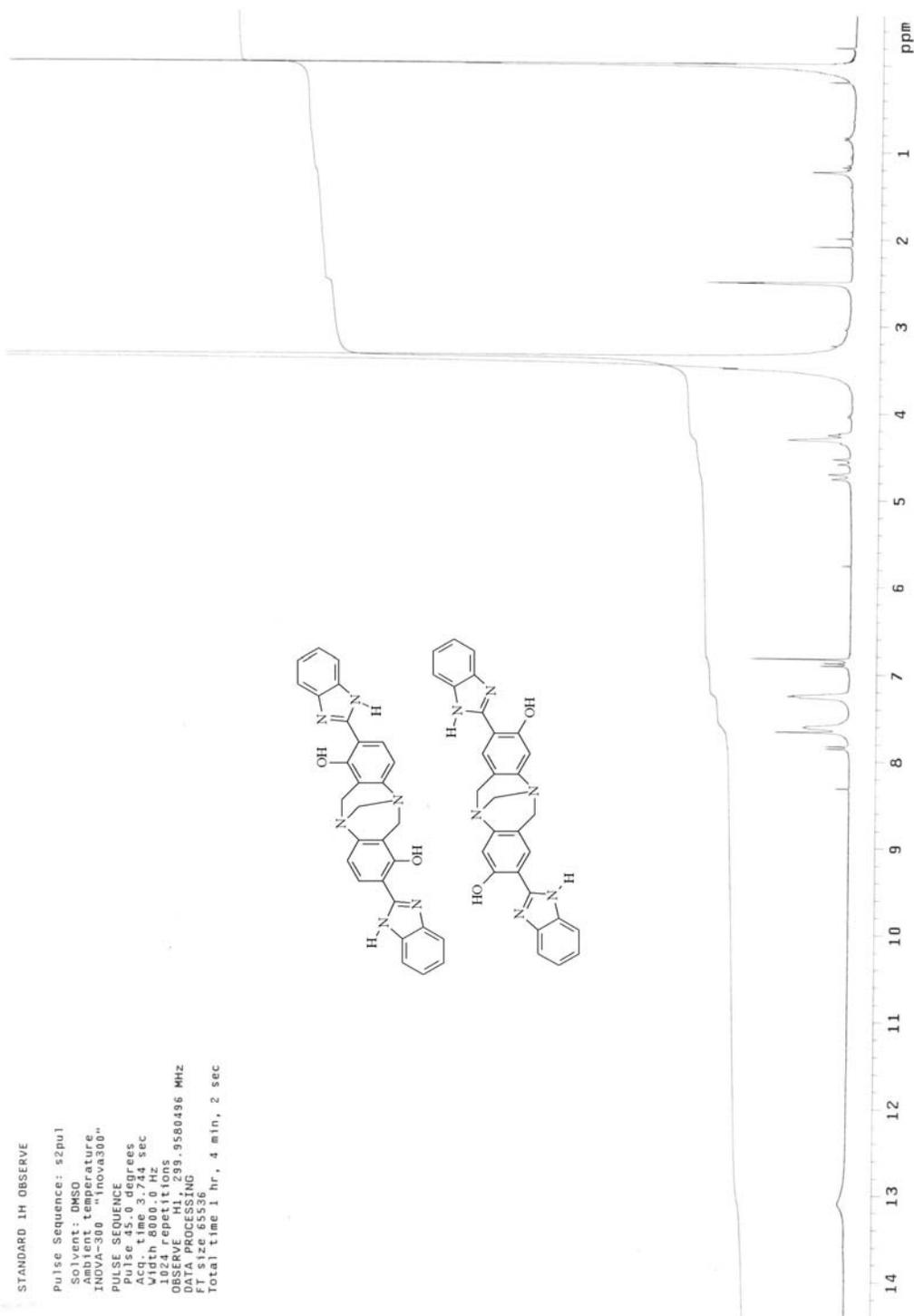


Espectro 11: Espectro de 1H-RMN do composto 74 em CDCl₃ e CF₃COOH, 300MHZ.

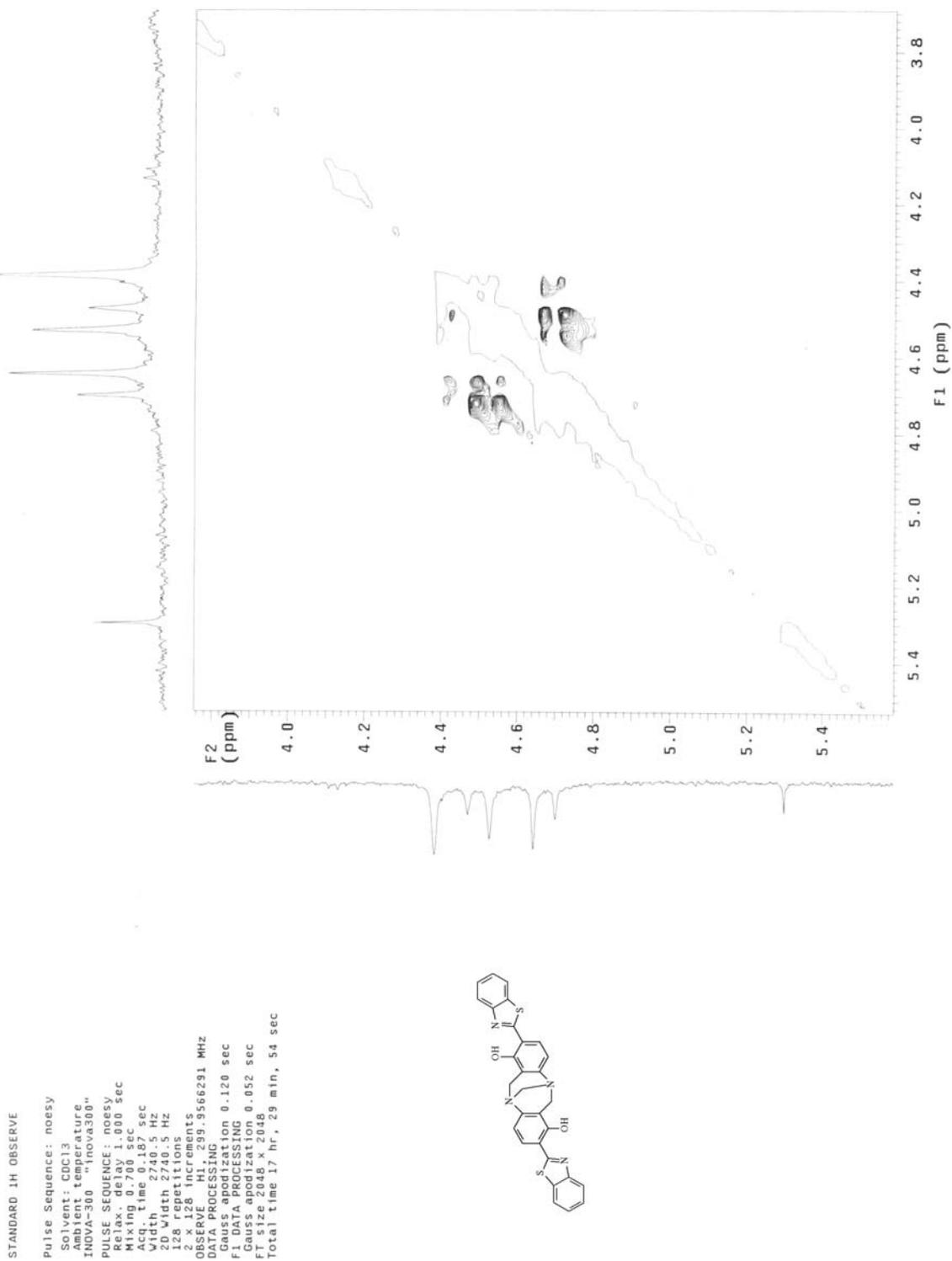
Espectro 12: Espectro de 1H-RMN do composto 73 em CDCl₃, 300MHz.



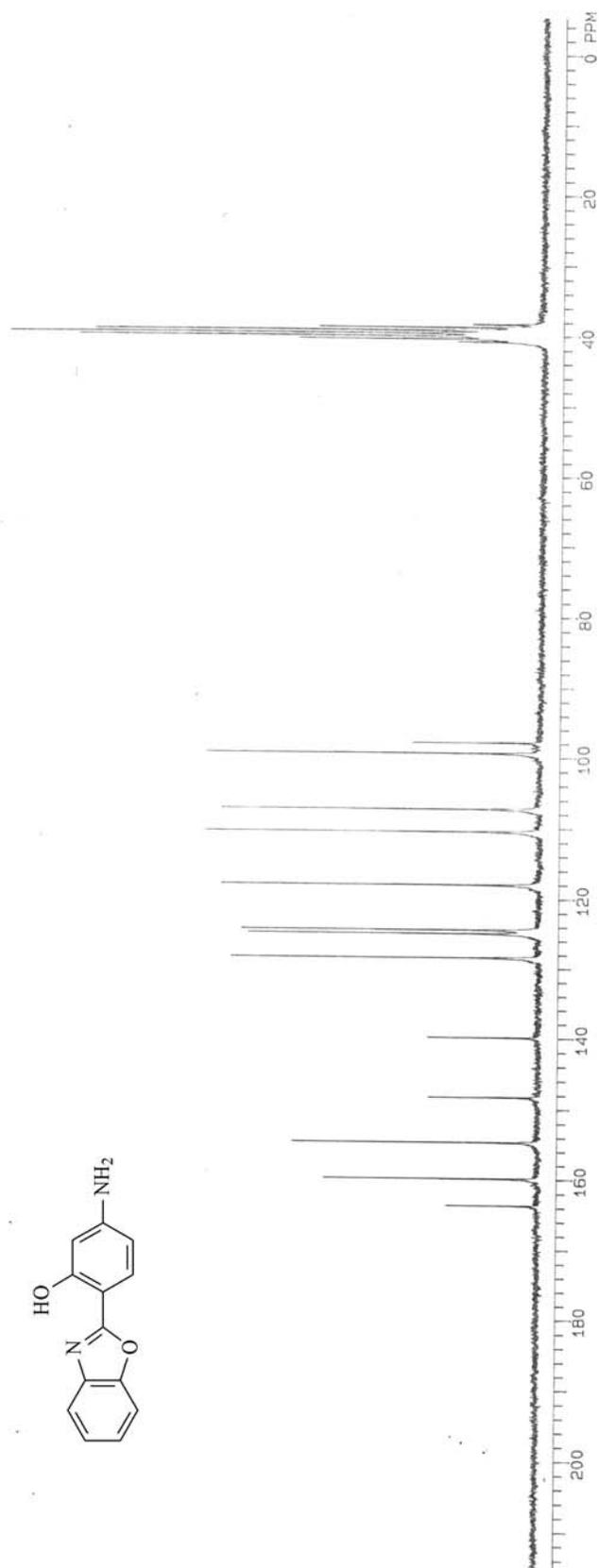
Espectro 13: Espectro de 1H-RMN do composto 74 em CDCl₃, 300MHz.



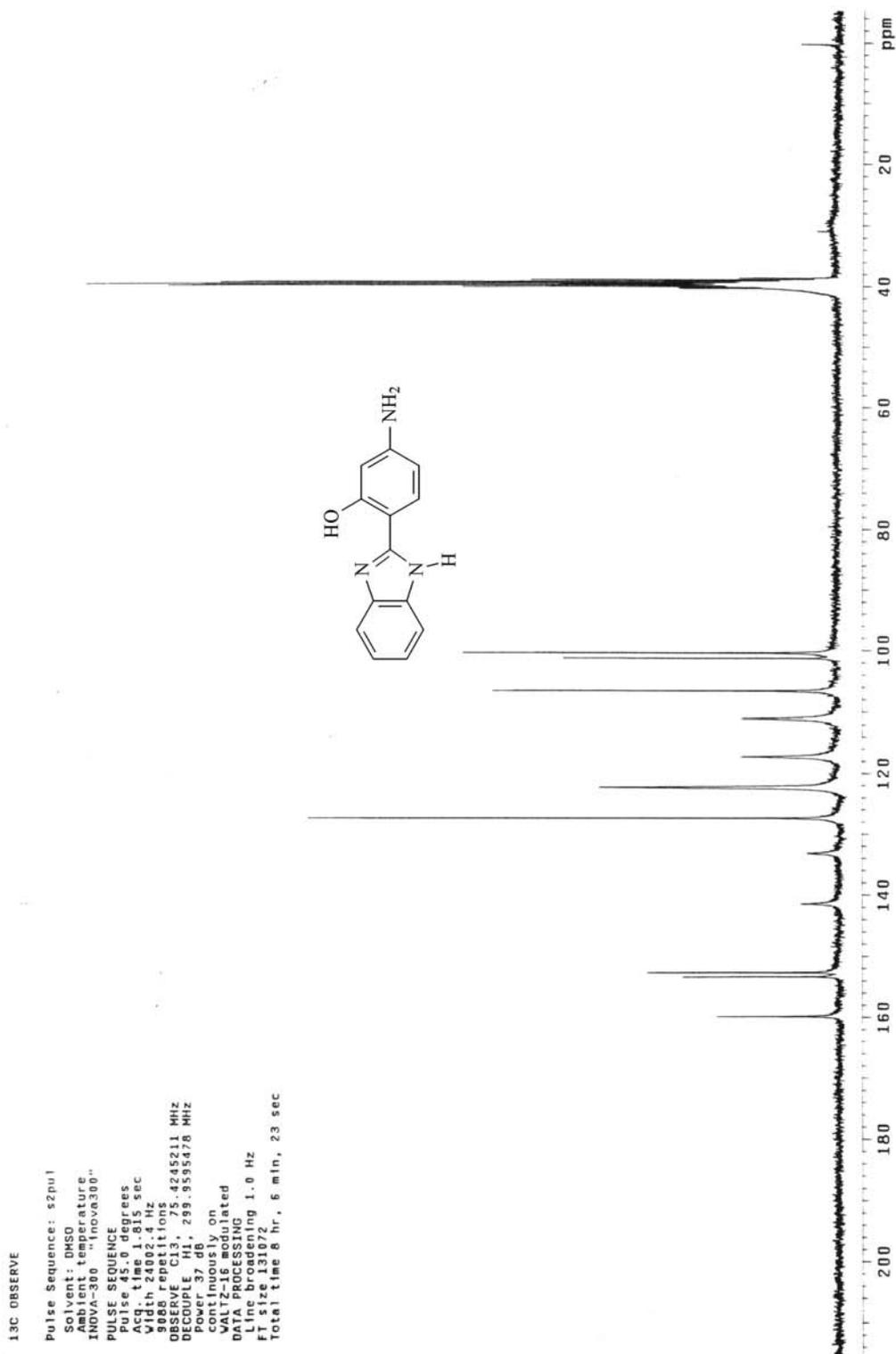
Espectro 14: Espectro de 1H-RMN dos compostos 75 e 76 em DMSO-*d*₆, 300MHz.

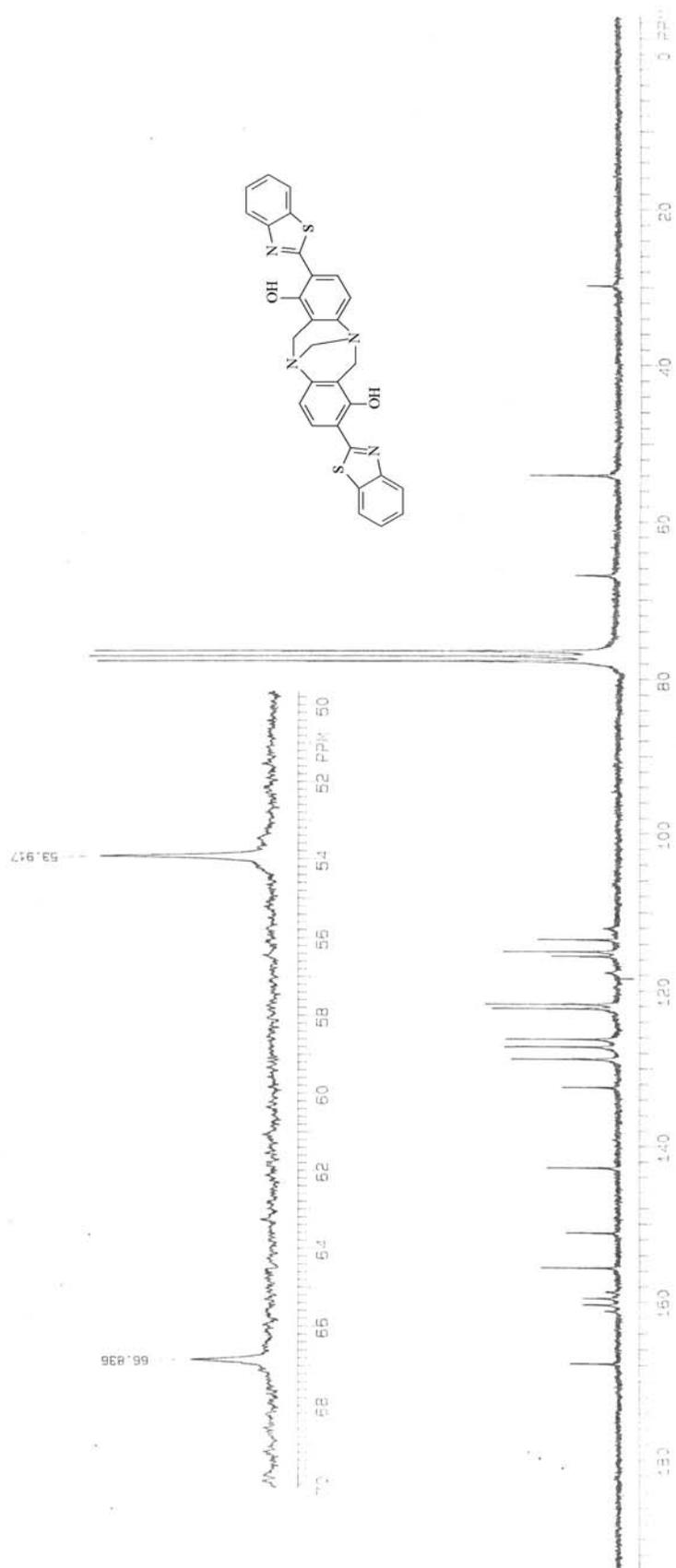
Espectro 15: Espectro de NOESY do composto 73 em CDCl₃, 300MHz.

Espectros de ^{13}C -RMN

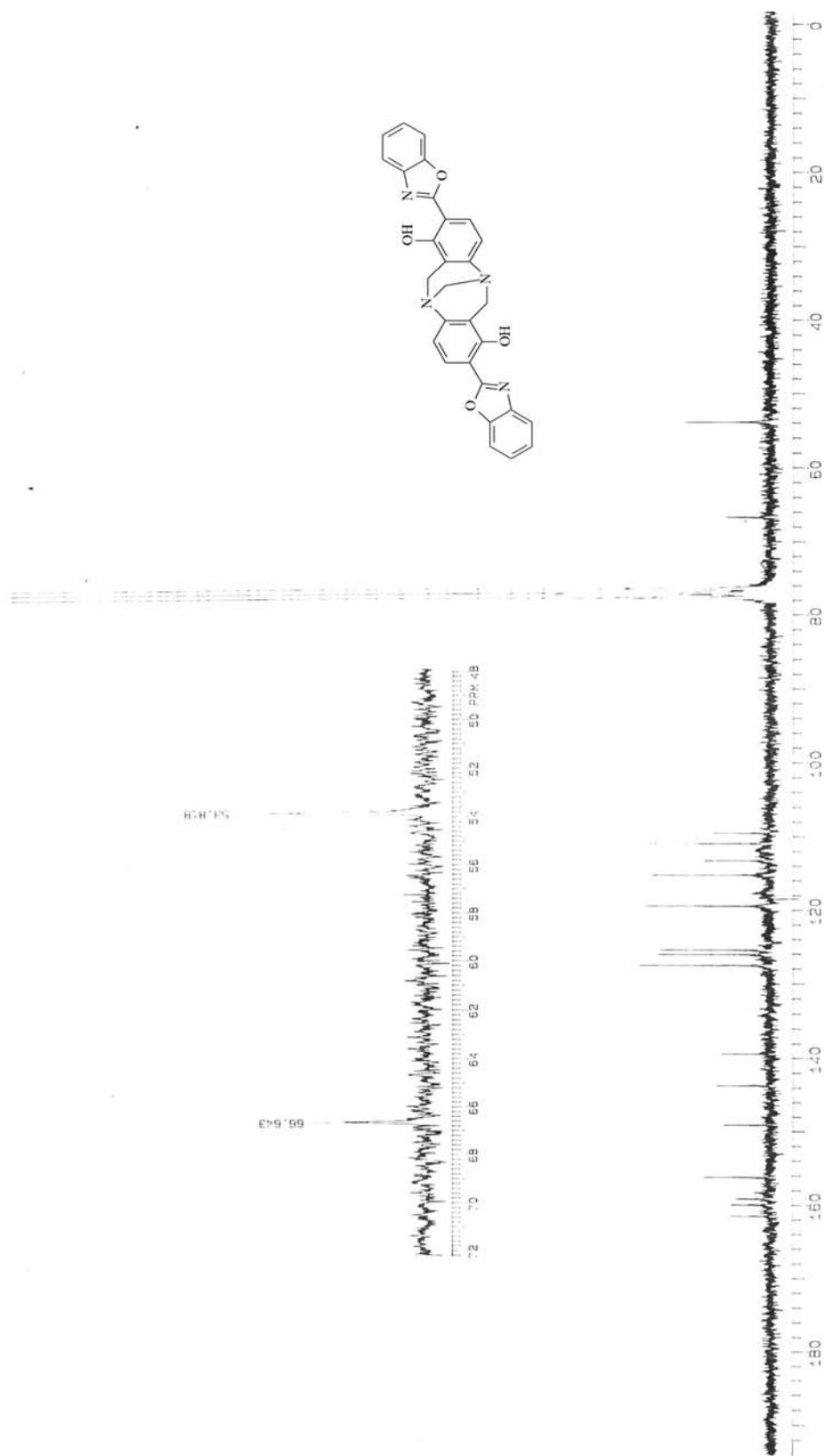


Espectro 17: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 69 em $\text{DMSO-}d_6$, 50MHz.

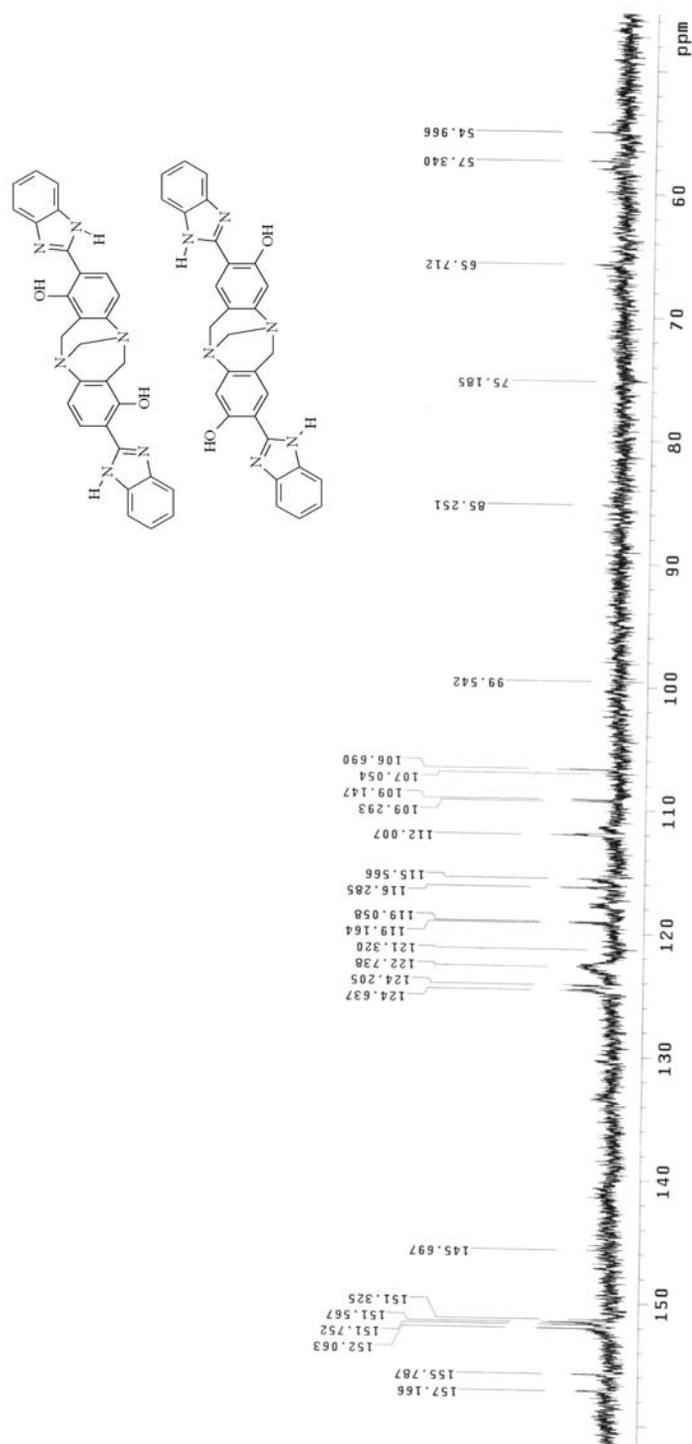
Espectro 18: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 70 em $\text{DMSO-}d_6$, 75MHz.



Espectro 19: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 73 em CDCl₃ e CF₃COOH, 50MHz.

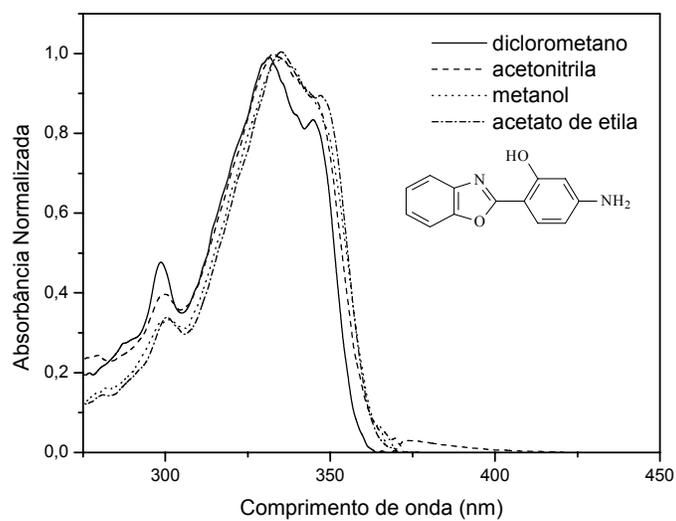


Espectro 20: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 74 em CDCl_3 e CF_3COOH , 50MHz.

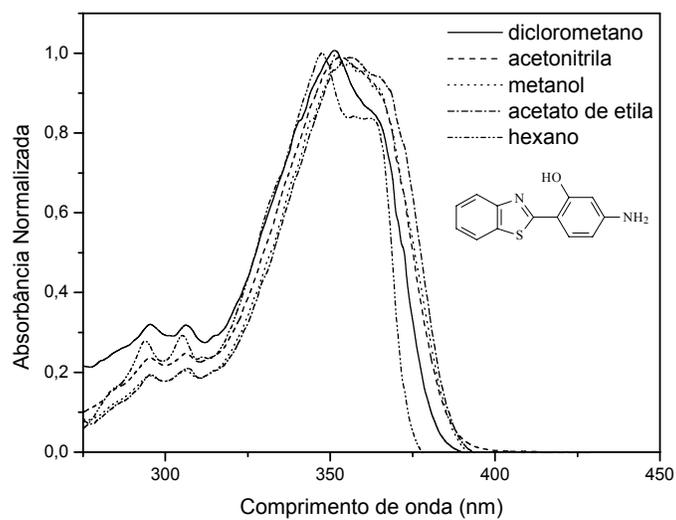


Espectro 21: Espectro de ¹³C-RMN dos compostos 75 e 76 em DMSO-d₆, 50MHz.

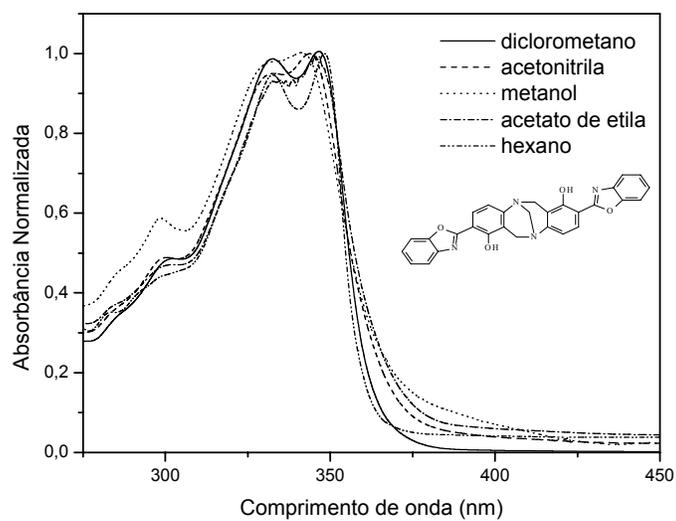
Espectros de UV-vis e emissão



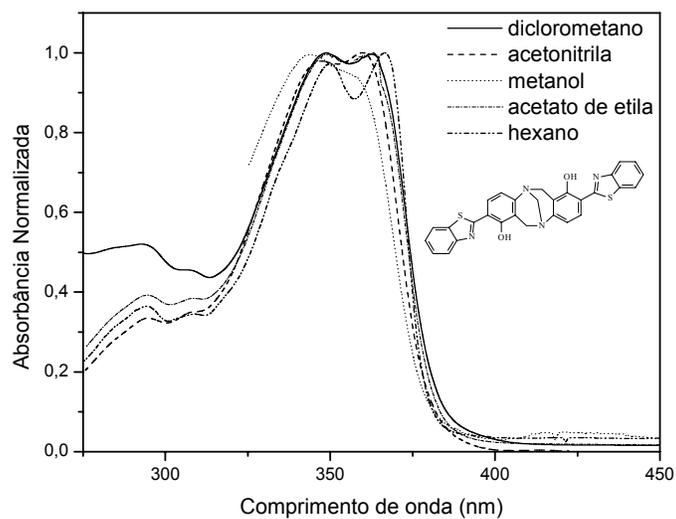
Espectro 22: Espectro de UV-vis do composto 69 em diversos solventes.



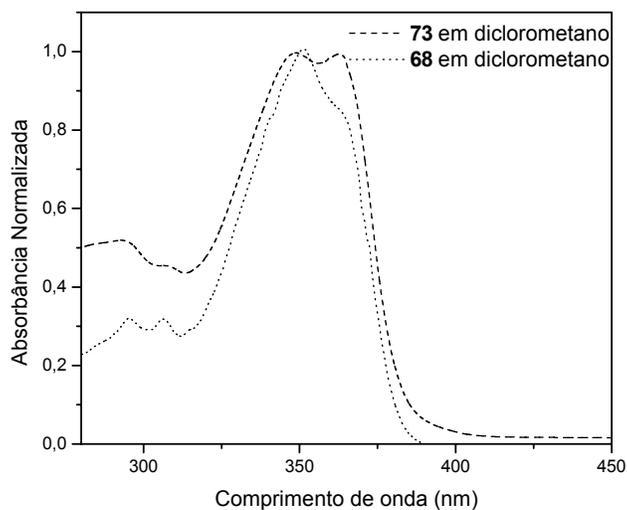
Espectro 23: Espectro de UV-vis do composto 68 em diversos solventes.



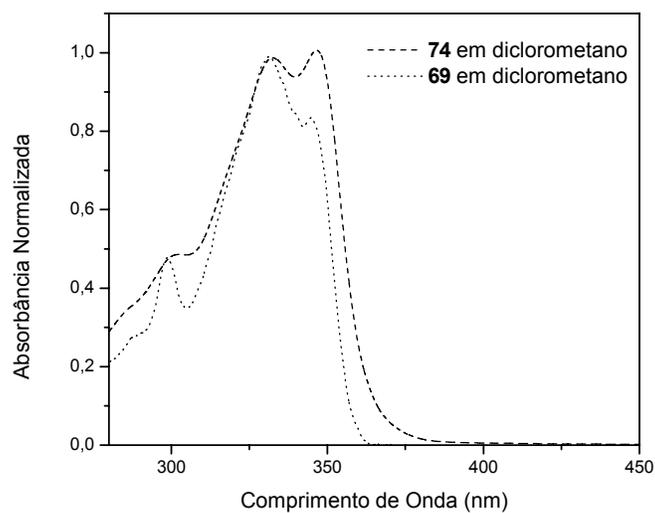
Espectro 24: Espectro de UV-vis do composto 74 em diversos solventes.



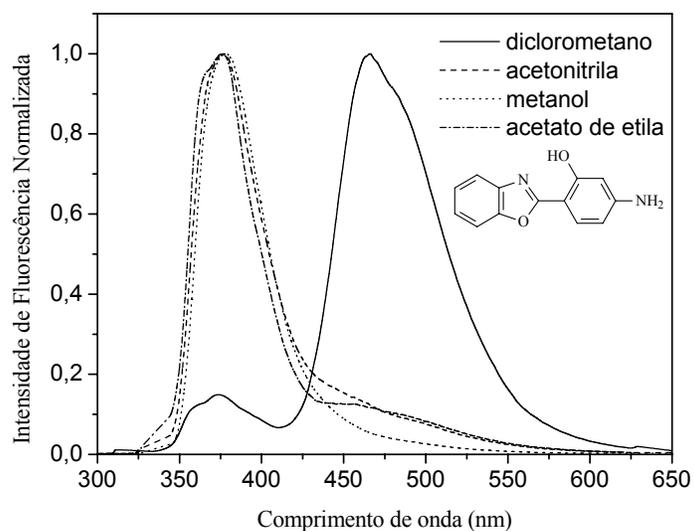
Espectro 25: Espectro de UV-vis do composto 73 em diversos solventes.



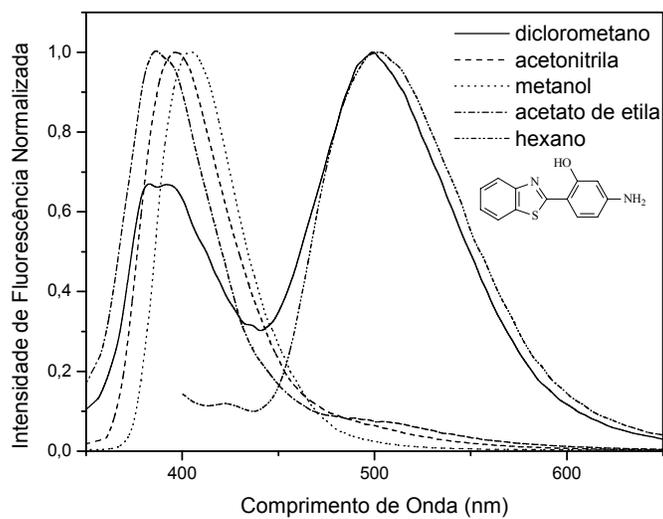
Espectro 26: Espectro de UV-vis dos compostos 68 e 73 em diclorometano.



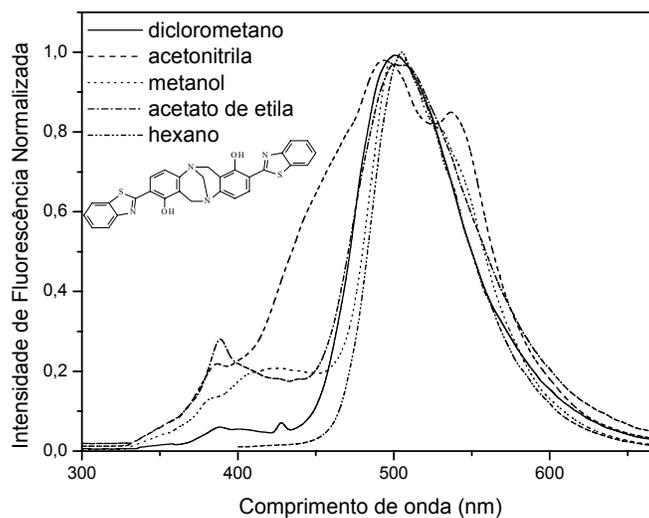
Espectro 27: Espectro de UV-vis dos compostos 69 e 74 em diclorometano.



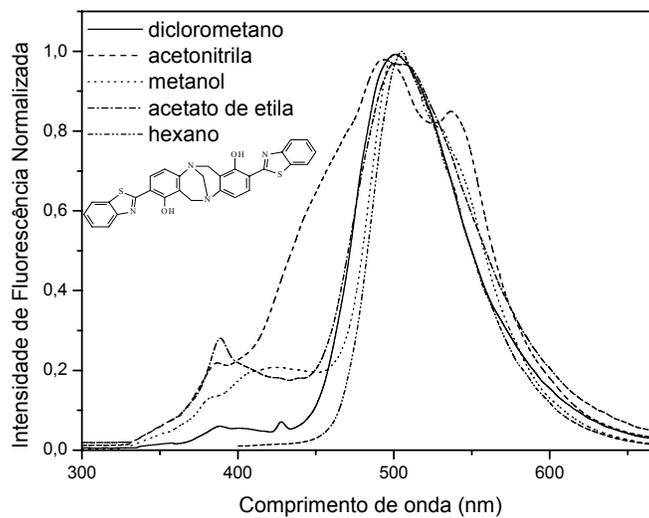
Espectro 28: Espectro de emissão do composto 69 em diversos solventes.



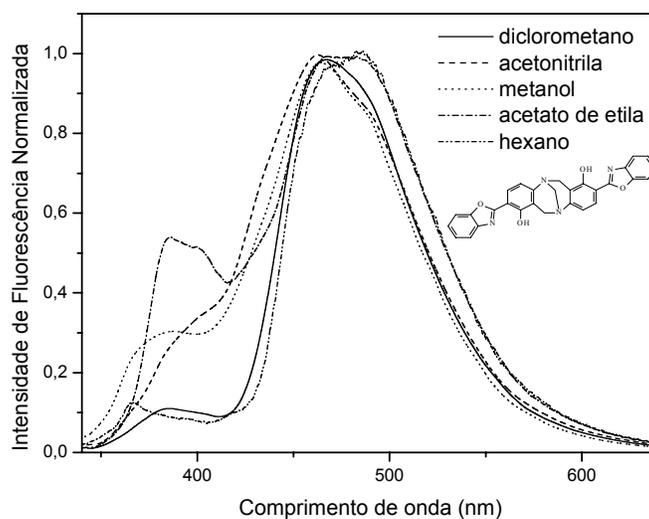
Espectro 29: Espectro de emissão do composto 68 em diversos solventes.



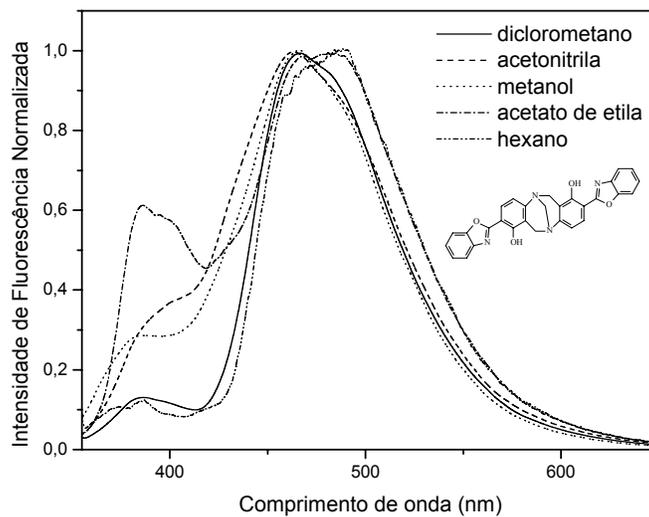
Espectro 30: Espectro de emissão do composto 73 em diversos solventes para $\lambda_{\text{exc}} = 348$ nm.



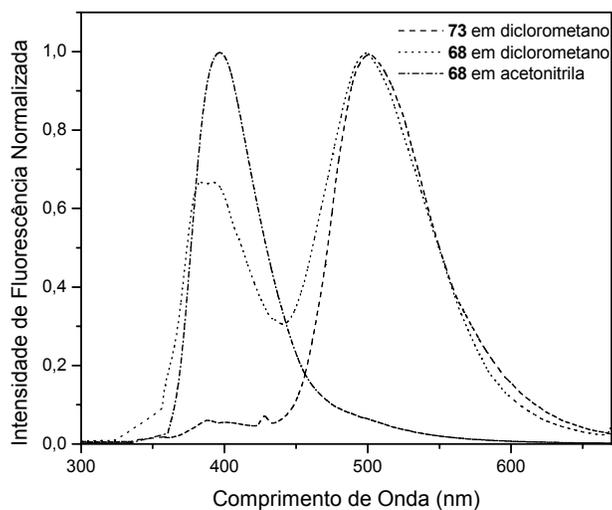
Espectro 31: Espectro de emissão do composto 73 em diversos solventes para $\lambda_{\text{exc}} = 363$ nm.



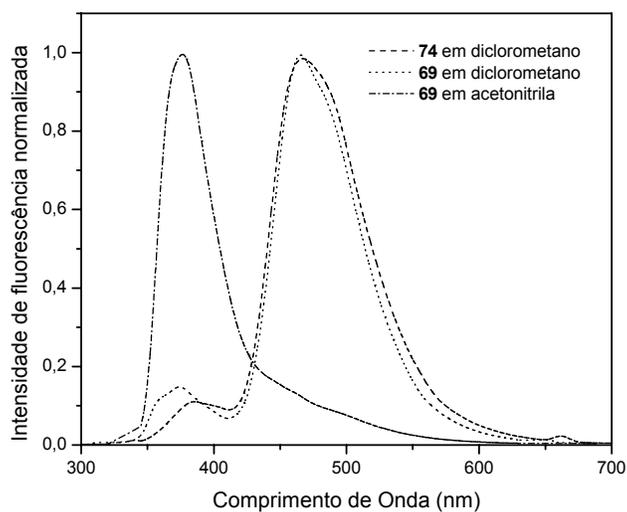
Espectro 32: Espectro de emissão do composto 74 em diversos solventes para $\lambda_{exc} = 332$ nm.



Espectro 33: Espectro de emissão do composto 74 em diversos solventes para $\lambda_{exc} = 346$ nm.



Espectro 34: Espectro de emissão dos compostos 68 e 73 em diclorometano e acetonitrila



Espectro 35: Espectro de emissão dos compostos 69 e 74 em diclorometano e acetonitrila

8.0 Bibliografia

1. TRÖGER, J. ; *J. Prakt. Chem.* **1887**, 36, 225-245
2. SPIELMAN, M. A. ; *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 583-585
3. PRELOG, V. ; WIELAND, P.; *Helv. Chim. Acta*, **1944**, 27, 1127
4. MASON, S. F.; VANE, G. W.; SCHOFIELD, K.; WELLS, R. J.; WHITEHURST, J. S.; *J. Chem. Soc. B.* **1967**, 553
5. WILEN, S. H.; QI, J. Z.; WILLIARD, P. G.; *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 485-487
6. WILCOX, C. S. ; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5749-5752
7. WILCOX, C. S. ; COWART, M. D. ; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5563-5566
8. LARSON, S. B. ; WILCOX, C. S.; *Acta Crystallogr., Sect. C*, **1986**, C42, 224-227
9. JOHNSON, R. A. ; *U. S. Patent* **1984**, n° 4447607,
10. BAG, B. G.; MAITRA U.; *Synth. Commun.*, **1995**, 25 (12), 1849-1856
11. WEBB, T.H.; WILCOX, C. S.; *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 363-365
12. PARDO, C.; SESMILO, E.; GUTIÉRREZ-PUEBLA, E.; MONGE, A.; ELGUERO, J.; FRUCHIER, A.; *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1607-1611
13. JENSEN, J.; TEJLER, J.; WARNMARK, K.; *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 6008-6014
14. BECKER, D. P.; FINNEGAN, P. M.; COLLINS, P. W.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 1889-1892
15. MOISEENKOV, A. M.; DRAGAN, V. A.; VESELOVSKII, V. V.; *Russ. Chem. Rev.* **1991**, 60, 643-657.
16. YAMADA, K.; KATO, K; NAGASE, H.; HIRATA, Y.; *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 17, 65-66.
17. CEKAVICUS, B.; LIEPINSH, E.; VIGANTE, B.; SOBOLEVS, A.; OZOLS, J.; DUBURS, G.; *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4239-4241.
18. ABONIA, R.; RENGIFO, E.; QUIROGA, J.; INSUASTY, B.; SÁNCHEZ, A.; COBO, J.; LOW, J.; NOGUERAS, M.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5617-5620
19. GREENBERG, A.; MOLINARO, N.; LANG, M.; *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1127
20. MAITRA, U.; BAG, G.; *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6979-6981
21. TRAPP, O.; SCHURIG, V.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1424-1430
22. TRAPP, O.; TRAPP, G.; KONG, J.; HAHN, U.; VOGTLE, F.; SCHURIG, V.; *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 16, 3629-3634
23. ADRIAN, JR., J. C.; WILCOX, C.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8055-8057
24. CROSSLEY, M. J.; HAMBLEY, T. W.; MACKAY, L. G.; TRY, A. C.; WALTON, R.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 1077-1079
25. CROSSLEY, M. J.; MACKAY L. G.; TRY, A. C.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 1925-1927
26. GOSWAMI, S.; GHOSH, K.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4503-4506
27. MANJULA, A.; NAGARAJAN, M.; *Tetrahedron*, **1997**, 53, 11859-11868
28. HANSSON, A. P.; NORRBY, P.; WÄRNMARK, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4565-4568
29. YASHIMA, E.; AKASHI, M.; MIYAUCHI, N.; *Chem. Lett.* **1991**, 1017-1020
30. TATIBOUËT, A.; DEMEUNYNCK, M.; ANDRAUD, C.; COLLET, A.; SHOMME, J.; *Chem. Commun.* **1999**, 161-162

31. BAILLY, C.; LAINE, W.; DEMEUNYNCK, M.; LHOME, J.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2000**, 273, 681-685
32. BALDEYROU, B.; TARDY, C.; BAILLY, C.; COLSON, P.; HOUSSIER, C.; CHARMANTRAY, F.; DEMEUNYNCK, M.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, 37, 315-322
33. GOLDBERG, Y.; ALPER, H.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 369-372
34. HARMATA, M.; KAHRAMAN, M.; *Tetrahedron Asymm.*, **2000**, 11, 2875-2879
35. JOHNSON, R. A.; GORMAN, R. R.; WNUK, R. J.; CRITTENDEN, N. J.; AIKEN, J. W.; *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 3202-3206
36. RODEMBUSCH, F. S., DA SILVEIRA, N. P., SAMIOS, D., CAMPO, L. F., STEFANI, V. *J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed.*, **2003**, 41, 4, 341-350
37. RODEMBUSCH, F. S., da SILVEIRA N. P., SAMIOS, D., CAMPO, L. F., STEFANI, V. *Molecular Crystal & Liquid Crystals*, **2002**, 374, 367-72
38. HILLEBRAND, S., SEGALA, M., BUCKUP, T.; CORREIA, R. R. B., HOROWITZ, F.; STEFANI, V. *Chem. Phys.*, **2001**, 273, 1-10
39. SEGALA, M., DOMINGUES, N., LIVOTTO, P., STEFANI, V. *J. Chem. Soc. Perkin 2*, **1999**, (6), 1123-1128
40. MITRA, S.; TAMAI, N. *Chemical Physics* **1999**, 246, 463
41. XIN, Z.; SANDA, F.; ENDO, T. *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed*, **2001**, 39, 2620.
42. UZHINOV, B. M.; DRUZHININ, S. I. *Russian Chem. Rev.* 67(2) **1998**, 123.
43. TANAKA, K.; KUMAGAI, T.; AOKI, H.; DEGUCHI, M.; IWATA, S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7328.
44. DEY, J.; DOGRA, S. K.; *Can. J. Chem.* **1991**, 69, 1539-1547
45. KAUFFMAN, J. M.; BAJWA, G. S.; *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, 30, 1613-1621
46. WEBER, A.; *Prog. React. Kinet.* **1961**, 10, 188
47. DAS, K.; SACKAR, N.; GHOSH, A. K.; MAJUNDAR, D.; NATH, D. N.; BHATTACHARYYA, K.; *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 9126-9132
48. NICKEL, B.; RUTH, A. A.; *Chem. Phys.* **1994**, 184, 261
49. DOUHAL A.; AMAT-GUERRI, F.; LILLO, P. M.; ACUÑA, A. U.; *J. Photochem. Photobiol. A: Chem* 78, **1994**, 127
50. BECKER, R. S.; LENOBLE, C.; ZEIN, A.; *J. Phys. Chem.* **1987**, 91, 3509
51. STYNIK, A.; KASHA, M.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994**, 91, 8627
52. OGUL'CHANSKY, T. Y.; LOSYTSKY, M. Y.; KOVALSKA, V. B.; YASHCHUK, V. M.; YARMOLUK, S. M.; *Spectroch. Acta Part A* **2001**, 57, 1525-1532
53. KASHIYAMA, E.; HUTCHINSON, I.; CHUA, M.; STINSON, S. F.; PHILLIPS, L. R.; KAUR, G.; SAUSVILLE, E. A.; BRADSHAW, T. D.; WESTWELL, A. D.; STEVENS, M. F. G.; *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4172-4184
54. BENETEAU, V.; BESSON, T.; GUILLARD, J.; LEONCE, S.; PFEIFFER, B.; *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, 34, 1053-1060
55. MATHIS, C. A.; BACSKAI, B. J.; KAJDASZ, S. T.; MCLELLAN, M. E.; FROSC, M. P.; HYMAN, B. T.; HOLT, D. P.; WANG, Y.; HUANG, G.; DEBNATH, M. L.; KLUNK, W. E.; *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 295-298
56. SATO, Y.; YAMADA, M.; YOSHIDA, S.; SONEDA, T.; ISHIKAWA, M.; NIZATO, T.; SUZUKI, K.; CONO, F.; *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3015-3021

-
57. KIM, J. S.; SUN, Q.; GATTO, B.; YU, C.; LIU, A.; LIU, L. F.; LAVOIE, E. J.; *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 4, 621-630
 58. WHITE, A.W.; ALMASSY, R.; CALVERT, A. H.; CURTIN, N. J.; GRIFFIN, R. J.; HOSTOMSKY, Z.; MAEGLEY, K.; NEWELL, D. R.; SRINIVASAN, S.; GOLDING, B. T.; *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4084-4097
 59. HAUGLAND, R. P.; *Handbook of fluorescent probes and research products*. 9TH ed. Molecular Probes, **2002**.
 60. HOLLER, M. G.; CAMPO, L. F.; BRANDELLI, A.; STEFANI, V.; *J. Photochem. Photobiol. A: Chem* 149, **2002**, 217-225
 61. COSTA, T. M. H.; STEFANI, V.; GALLAS, M. R.; BALZARETTI, N. M.; JORNADA, J. A. H.; *J. Mater. Chem.* **2001**, 11, 3377-3381
 62. CAMPO, L. F.; CORREA, D. S.; ARAÚJO, M. A. de.; STEFANI, V.; *Macrom. Rap. Commun. Weinheim*, **2000**, 21, 832-836
 63. Barni, E.; Savarino, P.; Marzona, M.; Piva, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, 20, 1517
 64. CAMPO, L. C.; Dissertação de Mestrado, UFRGS, **1999**.
 65. SPARTAN'02, Wavefunction Inc., Irvine, CA
 66. KRASOVITSKII, B. M.; BOLOTIN, B. M.; *Organic Luminescent Materials*. Weinheim, VCH. **1988**, 88-93
 67. PETROV, I.; DELIGEORGIEV, T.; TIMTCHEVA, I.; *Dyes Pigm.*, **1997**, 35, 171.
 68. DOUHAL, A.; AMAT-GUERRI, F.; LILLO, M. P.; ACUÑA, A. U.; *J. Photochem. Photobiol. A*, **1994**, 78, 127.
 69. CALDIN, E.F.; GOLD, V.; Proton-transfer reactions. Chapman and Hall, Londres, **1975**.
 70. PREMVARDHAN, L.; PETEANU, L.; *Chem. Phys. Lett.* **1998**, 296, 521.
 71. SHÄFER, W.; FRIEBE, W.; LEINERT, H.; MERTENS, A., POLL, T.; VON DER SALL, W.; ZILCH, H.; NUBER, B.; ZIEGLER, M.L.; *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 726-732
 72. PIRKLE, W. H.; POCHAPSKY, T. C.; *Chem. Rev.* **1989**, 89, 347.
 73. HERMANSSON, J.; *J. Chromatogr.* **1984**, 316, 537