

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
LABORATÓRIO DE NOVOS MATERIAIS ORGÂNICOS - LNMO

**SÍNTESE DE HETEROCICLOS BENZAZOLIL-QUINOLÍNICOS COMO
PRECURSORES DE ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS E SONDAS BIOLÓGICAS
FLUORESCENTES VIA ESIPT**

Dissertação de Mestrado

Gisele Oliveira Wanderley Lins

Porto Alegre, janeiro de 2006.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
LABORATÓRIO DE NOVOS MATERIAIS ORGÂNICOS - LNMO

Gisele Oliveira Wanderley Lins

**SÍNTESE DE HETEROCICLOS BENZAZOLIL-QUINOLÍNICOS COMO
PRECURSORES DE ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS E SONDAS BIOLÓGICAS
FLUORESCENTES VIA ESIPT**

Dissertação apresentada como requisito parcial para
a obtenção do grau de Mestre em Química

Prof. Dr. Valter Stefani
Orientador

Dra. Leandra F. Campo
Co-orientadora

Porto Alegre, janeiro de 2006.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pela autora, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre setembro de 2003 e dezembro de 2005, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob orientação do Professor Doutor Valter Stefani, e co-orientação da Doutora Leandra F. Campo. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. César Liberato Petzhold

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Valeriano Antonio Corbellini

Universidade de Santa Cruz do Sul

Prof. Dra. Áurea Echevarria Aznar Neves Lima

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Valter Stefani

Orientador

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dra. Leandra F. Campo

Co-orientadora

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Gisele Oliveira Wanderley Lins

O Gênio e o Aprendiz

Era uma vez um aprendiz de cientista em um belo domingo de sol. Estava ele no laboratório, consertando um agitador magnético quando “PUF”, escuta uma grande explosão. Do meio das fagulhas e fumaça surge o enorme vulto do Gênio da Ciência, que lhe diz:

- Ora veja, mais um aprendiz pra me acordar. Você tem direito a três pedidos.
- Três pedidos? Oba! Vamos ver... Deixe-me pensar.

Preciso com urgência de pílulas para ficar acordado, de preferência uma dose única que dure dois anos, pelo menos. Preciso de um espelho retrovisor que me avise quando meu orientador está chegando no laboratório bem na hora em que algo está se saindo errado. Preciso de uma fonte inesgotável de idéias, que seja acessada quando estou escovando os dentes, ou bem naquela hora do orientador. Preciso de uma bolha de ar condicionado ao redor do campus, que seja silenciosa. E também redes suspensas no laboratório, acopladas a um equipamento de realidade virtual que me transportem instantaneamente para o Nepal, em momentos de desespero. Preciso de um buffet com 48 tipos de saladas, grelhados e sobremesas no lugar do restaurante universitário, pelo mesmo preço do restaurante universitário, e que dê o direito de usar a academia ao lado gratuitamente, ambos no campus e funcionando 24 horas por dia, é claro. Preciso de um tradutor universal, que instalado no cérebro me faça compreender, falar e escrever em todas as línguas fluentemente, além da teoria e prática de qualquer equipamento que eu necessite utilizar. Preciso de um botão “sincronicidade play” para que, nos dias em que eu me programar para fazer duzentas e oito coisas, tudo ocorra como planejado, e que todos estejam disponíveis e alegres por me ajudar. Preciso de um botão “parar o tempo” para poder dar uma força para meu colega, em um apertado, e ainda podermos tomar um chope para comemorar o evento, sem nos sentirmos culpados por isso. Preciso eliminar a palavra procrastinação de todos os dicionários do mundo. E também a palavra chocolate. Preciso de um arquivo mental, o de maior memória que tiver no mercado, que já venha formatado e organizado de forma que eu possa acessar todos os conhecimentos ancestrais que sei que estão dentro de mim, mas de que nunca consigo lembrar na hora em que preciso deles. Preciso que, nos artigos mais importantes do meu trabalho, parem de surgir linhas que eu juro que não estavam lá antes, e que acabam resultando em retrabalho. Preciso de uma pena mágica que vá escrevendo artigos “just in time” com o texto auto editável, é claro. Preciso de uma capa de invisibilidade, para me esconder de vez em quando, e poder continuar trabalhando. Preciso que as TPMs de todas as

mulheres do mundo sejam enviadas para outra galáxia, e que lá sejam felizes para sempre. Preciso que meus amigos entendam que eu não os abandonei.

Preciso aprender a ouvir meu orientador e entender que ele pode me economizar muitos erros. Preciso também aprender a aceitar os erros do meu caminho, pois aprendo com eles. Preciso de uma memória seletiva, para lembrar apenas dos momentos em que tudo deu certo, e foi lindo, e raro, mas que valeram a pena por todos os outros de ansiedade e desastres, principalmente quando eu estiver passando pelos momentos de ansiedade e desastres. Preciso aprender a aprender com meus erros e não me culpar por eles. Preciso aprender a ter paciência, também com os outros, mas muito com o cientista que vive dentro de mim. Preciso de uma imensa dose de inspiração nos governantes do meu país, para que como eu, também pensem que a ciência é o caminho e que resolvam aumentar em 10567% os auxílios à pesquisa e, principalmente, as bolsas dos aprendizes. Há, preciso também do botão “compreensão instantânea”, para não ter mais que ouvir da tia distante ou do amigo de infância, “há, então tu SÓ estuda, não trabalha?”. Preciso não ter medo do futuro, para poder seguir em frente. Preciso aprender a não me tornar o que um dia eu condenei enquanto aprendiz. Preciso continuar acreditando na ciência, mesmo sendo esta feita por seres humanos. Preciso continuar acreditando nos seres humanos, mesmo quando estes se transformam em nome da ciência que inventaram, e que nem sempre é humana.

Veja só, seu Gênio, não dá. Apenas três pedidos... São tantos, esta escolha chega a ser uma tortura para mim.

Cheio de paciência responde o gênio:

-Pequeno aprendiz, o que tu me pedes tantos outros já me pediram, e ainda muito mais. Sorte a tua que tenho o Kit Cientista em mãos, e com três desejos posso resolver todos os teus problemas.

Esperança é o que te dou para seguir em frente.

Perseverança é o que te dou para buscar as ferramentas.

Tempo é o que dou para perceberes os resultados do teu trabalho, muito mais em ti mesmo do que no mundo.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos aqueles que caminharam ao meu lado em algum momento, e que foram, ou são, aprendizes, tanto da ciência quanto da vida.

À minha mãe, Jussara, amiga, exemplo e força. Obrigada pelo incentivo, paciência, pelo orgulho, por ter acreditado em mim e por todas as oportunidades oferecidas, sem elas eu não estaria aqui.

Ao meu pai Ubiratan (*in memoriam*).

À minha família, Giane, Carol, André e Palmyra, pelo grande incentivo. Vó, obrigada pelo exemplo e força de vontade de viver, além do abrigo em sua casa.

A todos os meus amigos, os de perto e os de longe, pelo apoio, pelos momentos de descontração, pela compreensão de minhas ausências e por sempre terem adivinhado os momentos em que eu mais precisei deles.

À Leandra, pelo exemplo, pela dedicação, pela paciência, pelo estímulo, pelas discussões sobre o sentido da vida. Por ter compartilhado muitos momentos, bons e ruins, e por ter sempre me mostrado uma luz em todos eles.

Ao German pela infinita paciência, pelo incentivo, pelas discussões sobre ciência e vida, por providenciar de tudo, pela culinária, pelas caronas, pelas imagens, por compreender ausências e mau-humor, por me fazer enxergar sempre além, pelo carinho, colo e companheirismo. Tu és meu sol.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Valter Stefani, pela oportunidade de realizar este trabalho e pela sua paciência.

À Dra. Leandra F. Campo pela inestimável co-orientação, exemplo, amizade, e paciência, além do auxílio na bancada, nas purificações, nos espectros, nas discussões e na correção de diversas versões iniciais desta dissertação.

Aos colegas do Lab. K-204 Fabiano, Rosane, Márcia, Luiz Fernando, Emy, Umberto, Pierre, Marcelo, Alessandro, Leticia, Fernanda, Maria, Alex, Eliézer, Nalva e Ângela, por terem me ajudado muito no “universo da química” e nas discussões sobre ciência e vida, além de terem sido companheiros e cúmplices de uma longa jornada.

Aos colegas Fabiano, Umberto e Alessandro pelo auxílio com os experimentos com UV-Vis e fluorescência.

Ao Luiz Fernando, pelas intensas discussões e sugestões.

Ao Zen, pelos espectros de infravermelho.

Ao Paulo Brenner, pelos termogramas.

À Joyce, por sua simpatia e prontidão nos espectros de RMN, também pela sua compreensão de todas as minhas “urgências”.

Ao amigo Luciano Herbert, pela edição de imagens e pela arte.

Aos colegas do K-1 e K-2, pelas discussões, companheirismo e empréstimos de última hora.

Aos professores Adriana Pohlmann e Valeriano Corbellini pela participação na banca do exame de qualificação e pelas sugestões valiosas oferecidas.

Aos secretários da pós-graduação Elga, Daniel e Leonardo, pela simpatia e disponibilidade em tudo que foi preciso.

Aos funcionários do Instituto de Química Edson, Raul, Ricardo, Maria e Régis.

À FAPERGS, CNPq e CAPES, pelo financiamento da pesquisa e pela bolsa concedida (CAPES).

Resumo

Neste trabalho são apresentadas a síntese e a caracterização de dois heterociclos bifuncionais do tipo benzazolil-quinolínicos, que apresentam as propriedades fotoemissoras dos benzazóis aliadas às potenciais propriedades biológicas das quinolinas. A família dos heterociclos 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos apresenta uma intensa emissão de fluorescência devido ao fenômeno de ESIPT (Excited State Intramolecular Proton Transfer), o que os torna uma classe de moléculas com interessantes aplicações, como a utilização em métodos diagnósticos e a produção de sondas fluorescentes. Sistemas quinolínicos, por sua vez, são utilizados no tratamento de doenças infecciosas, como as doenças virais, principalmente por serem potenciais precursores de análogos sintéticos de nucleosídeos. Para a síntese destes compostos utilizou-se a metodologia de ciclização intramolecular, inicialmente estabelecida por Gould e Jacobs. Esta ciclização foi investigada através de reação com ácido polifosfórico, de reações com fluídos de transferência de calor, de metodologia tandem e de síntese com microondas. Foram obtidos os heterociclos 3-carbetoxi-6-hidroxi-7-benzoxazolil-4(1H)oxoquinolina e 3-carbetoxi-6-hidroxi-7-benzotiazolil-4(1H)oxoquinolina. As condições reacionais mais apropriadas foram determinadas, sendo a metodologia sintética tandem a mais adequada. As benzazolil-quinolinas obtidas foram caracterizadas, tanto química quanto fotofisicamente. Apesar dos baixos rendimentos obtidos elas possuem grandes perspectivas de aplicação em função das propriedades fotoemissoras já observadas e das potenciais propriedades biológicas, a serem ainda avaliadas.

Abstract

The synthesis and characterization of two bifunctional heterocycles belonging to the benzazolyl-quinoline class type, which present the benzazoles photoemission properties, allied to the quinolines potential biological properties, were presented. The 2-(2'-hydroxyphenyl)benzazoles heterocycles family presents an intense fluorescence emission due to an ESIPT (*Excited State Intramolecular Proton Transfer*) phenomenon, what makes them a molecule class with interesting applications, as its use in diagnostic methods and fluorescent probes production. Quinoline systems, in turn, are useful for infectious diseases treatment, like viral diseases, mainly because they are potential synthetic nucleoside analogues precursors. For the synthesis of these compounds the intramolecular cyclization methodology, first established by Gould and Jacobs, was used. This cyclization was investigated by poliphosphoric acid reaction, heat transfer fluids reactions, tandem methodology and microwave synthesis. The heterocycles 3-carbetoxy-6-hydroxy-7-benzoxazolyl-4(1H)oxoquinoline and 3-carbetoxy-6-hydroxy-7-benzoxazolyl-4(1H)oxoquinoline were obtained. The best reaction conditions were determined, and the tandem synthetic methodology presented the best results. The obtained benzazolyl-quinolines were characterized both chemically and photochemically. Apart from the low yields they have great applicaton perspectives due to the photoemissing properties already observed and the potencial biological properties, to be evaluated.

Parte deste trabalho foi apresentada no 11th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, em 29 de agosto a 02 de setembro de 2005, sob o título “Synthesis of new benzazolquinoline heterocycles fluorescent by ESIPT”, de autoria de Gisele Lins, Leandra Campo e Valter Stefani.

Abreviaturas e símbolos

Ad_N-E – adição nucleofílica-eliminação.

AIDS - acrônimo de *acquired immunodeficiency syndrome*, ou síndrome da imunodeficiência adquirida.

APF – ácido polifosfórico.

ATFA – ácido trifluoracético.

AZT – 3'-azido-2',3'-didesoxitimidina.

CCD – cromatografia em camada delgada.

CDCl₃ – clorofórmio deuterado.

CHN – análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio.

DMF – dimetilformamida.

DMSO – dimetilsulfóxido.

DMSO-d₆ – dimetilsulfóxido hexadeuterado.

DNA – acrônimo de *deoxyribonucleic acid*, ou ácido desoxirribonucléico.

DSC – acrônimo de *Differential Scanning Calorimetry*, ou calorimetria exploratória diferencial.

E₀ – tautômero enol no estado eletrônico fundamental.

EMME - β-etoxi-metilenomalonato de dietila.

ESIPT – acrônimo de *Excited State Intramolecular Proton Transfer*.

HBN – hidroxifenilbenzimidazol.

HBO – hidroxifenilbenzoxazol.

HBS – hidroxifenilbenzotiazol.

HPB – hidroxifenilbenzazóis.

IV – infravermelho.

J– constante de acoplamento.

K₀ – tautômero ceto no estado eletrônico fundamental.

LNMO – Laboratório de Novos Materiais Orgânicos.

MHz – megahertz.

pH – potencial hidrogeniônico.

QSAR – acrônimo de *Quantitative Structure-Activity Relationship*, ou Relação Estrutura-Atividade Quantitativa.

Rf – fator de retenção para cromatografia em camada delgada.

RMN-¹³C – Ressonância magnética nuclear de carbono.

RMN-¹H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio.

RNA – acrônimo de *ribonucleic acid* ou ácido ribonucléico.

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

UV – ultravioleta.

UV-Vis – espectroscopia no ultravioleta-visível.

X – heteroátomo (S, O, NH).

τ - tempo de decaimento da fluorescência.

ν - estiramento.

δ - deslocamento químico.

$\lambda_{\text{abs. max}}$ – comprimento de onda do máximo de absorção.

$\lambda_{\text{em. max}}$ – comprimento de onda do máximo de emissão.

*E₁ – tautômero enol no estado eletrônico excitado.

*K₁ – tautômero ceto no estado eletrônico excitado.

Índice geral

| | |
|--|-----------|
| Abreviaturas e símbolos..... | xi |
| Índice de figuras..... | xv |
| Índice de figuras do apêndice..... | xvi |
| Índice de tabelas..... | xvi |
| | |
| 1. Introdução..... | 1 |
| 2. Objetivos | 7 |
| 2.1. Objetivo geral..... | 7 |
| 2.2. Objetivos específicos..... | 7 |
| 3. Revisão bibliográfica..... | 8 |
| 3.1. Heterociclos benzazólicos fluorescentes..... | 8 |
| 3.1.1. Benzazóis | 8 |
| 3.1.2. 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis (HPBs)..... | 8 |
| 3.1.3. Compostos fluorescentes por ESIPT..... | 9 |
| 3.1.4. O mecanismo ESIPT para 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis (HPBs)..... | 11 |
| 3.1.5. Aplicações biológicas de HPBs..... | 13 |
| 3.1.5.1. Marcadores biológicos fluorescentes | 13 |
| 3.1.5.2. Propriedades farmacológicas..... | 16 |
| 3.1.6. Síntese de HPBs | 17 |
| 3.1.6.1. Metodologia de condensação não-oxidativa | 17 |
| 3.1.6.2. Metodologia de condensação oxidativa | 19 |
| 3.2. Heterociclos quinolínicos..... | 20 |
| 3.2.1. Propriedades físico-químicas de quinolinas..... | 20 |
| 3.2.1.1. Tautomerismo..... | 20 |
| 3.2.1.2. Isômeros lineares e angulares..... | 21 |
| 3.2.2. Aplicações de quinolinas..... | 22 |
| 3.2.2.1. Atividade antibacteriana..... | 22 |
| 3.2.2.2. Atividade antimalárica | 23 |
| 3.2.2.3. Análogos sintéticos de nucleosídeos | 24 |
| 3.2.3. Metodologias sintéticas para a obtenção de quinolinas | 26 |
| 3.2.3.1. A partir de compostos aromáticos <i>orto</i> -substituídos..... | 26 |
| 3.2.3.2. A partir de derivados arilaminas substituídos com alcenos funcionalizados.. | 27 |
| 3.2.3.2.1. Reação de CONRAD-LIMPACH | 30 |
| 3.2.3.2.2. Reação de GOULD-JACOBS | 31 |
| 3.2.3.2.2.1. Ciclização com ácido polifosfórico | 33 |
| 3.2.3.2.2.2. Ciclização com fluidos de transferência de calor | 34 |
| 3.2.3.2.2.3. Esquema tandem..... | 36 |
| 3.2.3.2.2.4. Ciclização em microondas..... | 37 |
| 4. Resultados e Discussão..... | 38 |
| 4.1. Síntese dos heterociclos 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos | 39 |

| | |
|--|-----------|
| 4.2. Síntese dos produtos intermediários 2-[(5'- <i>N</i> -vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazólicos 4-6..... | 42 |
| 4.3. Métodos de ciclização intramolecular para a obtenção de sistemas benzazolil-quinolínicos..... | 43 |
| 4.3.1. Ciclização em ácido polifosfórico..... | 44 |
| 4.3.2. Ciclização em fluídos de transferência de calor..... | 46 |
| 4.3.2.1. Dowtherm A [®] | 46 |
| 4.3.2.2. Óleo Mineral..... | 49 |
| 4.3.2.3. Éter difenílico..... | 52 |
| 4.3.2.4. Ciclização em Microondas..... | 53 |
| 4.3.3. Esquema tandem..... | 54 |
| 4.4. Caracterização dos produtos obtidos..... | 60 |
| 4.4.1. Determinação dos pontos de fusão..... | 60 |
| 4.4.2. Análise Termogravimétrica..... | 62 |
| 4.4.3. Análise dos dados espectroscópicos de IV..... | 64 |
| 4.4.4. Análise dos dados espectroscópicos de RMN- ¹ H e RMN- ¹³ C..... | 67 |
| 4.4.5. Análise dos dados espectroscópicos de absorção no ultravioleta-visível e de emissão de fluorescência..... | 76 |
| 5. Parte experimental..... | 82 |
| 5.1. Reagentes..... | 82 |
| 5.2. Metodologias e equipamentos utilizados..... | 83 |
| 5.3. Síntese do Ácido Polifosfórico (APF)..... | 84 |
| 5.4. Síntese dos heterociclos 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazólicos 1-3..... | 84 |
| 5.4.1. Síntese do 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (1)..... | 85 |
| 5.4.2. Síntese do 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol (2)..... | 86 |
| 5.4.3. Síntese do 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzimidazol (3)..... | 87 |
| 5.5. Síntese dos heterociclos benzazolil-quinolínicos..... | 87 |
| 5.5.1. Síntese dos produtos intermediários 2-[(5'- <i>N</i> -vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazólicos 4-6..... | 88 |
| 5.5.1.1. Síntese do 2-[(5'- <i>N</i> -metileno malonato de dietila)-2'-hidroxifenil]benzoxazol..... | 88 |
| 5.5.1.2. Síntese do 2-[(5'- <i>N</i> -metileno malonato de dietila)-2'-hidroxifenil]benzotiazol..... | 89 |
| 5.5.1.3. Síntese do 2-[(5'- <i>N</i> -metileno malonato de dietila)-2'-hidroxifenil]benzimidazol..... | 90 |
| 5.5.2. Síntese dos heterociclos benzazolil-quinolínicos 7 e 8..... | 90 |
| 5.5.2.1. Síntese da 3-carbetoxi-6-hidroxi-7-benzoxazolil-4(1H)oxoquinolina (7)..... | 91 |
| 5.5.2.1.1. Ciclização com éter difenílico..... | 91 |
| 5.5.2.1.2. Esquema tandem..... | 91 |
| 5.5.2.2. Síntese da 3-carbetoxi-6-hidroxi-7-benzotiazolil-4(1H)oxoquinolina (8)..... | 92 |
| 5.5.2.2.1. Esquema tandem..... | 92 |
| 6. Conclusões..... | 94 |
| 7. Perspectivas..... | 96 |
| 8. Referências..... | 98 |

Índice de figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1: Heterociclos benzazólicos e quinolínicos..... | 1 |
| Figura 2: Heterociclos benzazólicos do tipo 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis (HPBs)..... | 1 |
| Figura 3: Tautomerismo ceto-enólico em ESIPT..... | 2 |
| Figura 4: Sistemas quinolínicos..... | 3 |
| Figura 5: Estrutura de quinolonas antibacterianas..... | 3 |
| Figura 6: Exemplos de quinolonas com atividade antibacteriana..... | 4 |
| Figura 7: Purinas, pirimidinas e açúcar do DNA..... | 5 |
| Figura 8: Proposta sintética para a obtenção de 7-benzazolil-quinolinas..... | 6 |
| Figura 9: Aplicação de 7-benzazolil-quinolinas como prováveis precursores de análogos de nucleosídeos..... | 6 |
| Figura 10: Heterociclos benzazolil-quinolínicos a serem sintetizados a partir de 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazóis, tendo como intermediários 2-[(5'-N-vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazóis..... | 7 |
| Figura 11: Estrutura base de compostos heterocíclicos benzazólicos..... | 8 |
| Figura 12: Diagrama de Jablonski..... | 9 |
| Figura 13: Mecanismo de ESIPT para benzazóis..... | 12 |
| Figura 14: Geometrias possíveis para o confôrmero enol de 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis..... | 13 |
| Figura 15: Derivados do aminoácido alanina 2-fenil- e 2-piridil-benzoxazólicos..... | 15 |
| Figura 16: Exemplos de benzazóis que apresentam propriedades biológicas..... | 16 |
| Figura 17: Método clássico de obtenção de heterociclos benzazólicos:..... | 17 |
| Figura 18: Mecanismo da reação de condensação não-oxidativa entre anilinas <i>orto</i> -substituídas e derivados de ácidos carboxílicos..... | 18 |
| Figura 19: Ácido polifosfórico..... | 18 |
| Figura 20: Metodologia da ciclização oxidativa entre <i>o</i> -aminofenóis e aldeídos aromáticos para a síntese de aminoácidos contendo grupos benzazólicos..... | 19 |
| Figura 21: Alguns derivados quinolínicos..... | 20 |
| Figura 22: Formas tautoméricas de 4-hidroxiquinolinas..... | 20 |
| Figura 23: Formação de isômeros lineares e angulares na síntese de imidazoquinolinas..... | 22 |
| Figura 24: Estrutura básica das quinolonas estudadas por LEE <i>et. al.</i> | 23 |
| Figura 25: Agentes antimaláricos quinina e cloroquina..... | 24 |
| Figura 26: Estrutura do AZT e de outros análogos sintéticos de nucleosídeos..... | 25 |
| Figura 27: Exemplos de síntese de quinolinas a partir de compostos aromáticos <i>orto</i> -substituídos..... | 27 |
| Figura 28: Alcenos funcionalizados possíveis intermediários na síntese de quinolinas..... | 28 |
| Figura 29: Estrutura do EMME..... | 29 |
| Figura 30: Esquema da reação de CONRAD-LIMPACH..... | 31 |
| Figura 31: Rota sintética geral para a obtenção das benzazolil-quinolinas 7-9..... | 38 |
| Figura 32: Síntese das 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazóis..... | 39 |
| Figura 33: Obtenção do ácido polifosfórico..... | 40 |
| Figura 34: Síntese dos 2-[(5'-N-vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazóis..... | 42 |
| Figura 35: Métodos de ciclização intramolecular para a obtenção de sistemas quinolínicos (GOULD-JACOBS)..... | 44 |
| Figura 36: Impedimento da ciclização do derivado vinilênico à quinolina..... | 45 |
| Figura 37: Esquema tandem para a obtenção de benzazol-quinolinas..... | 55 |
| Figura 38: Benzazolilquinolinas purificadas..... | 58 |
| Figura 39: Calorimetria exploratória diferencial para o heterociclo 7..... | 61 |
| Figura 40: Calorimetria exploratória diferencial para o heterociclo 8..... | 62 |
| Figura 41: Gráfico de TGA obtido para o heterociclo 4..... | 63 |

| | |
|--|----|
| Figura 42: Espectro de infravermelho para o heterociclo 7 | 64 |
| Figura 43: Espectro de infravermelho para o heterociclo 8 | 65 |
| Figura 44: Espectro de RMN- ¹ H para o heterociclo 7 | 67 |
| Figura 45: Espectro de RMN- ¹ H para o heterociclo 8 | 68 |
| Figura 46: Formação de isômeros lineares ou angulares na ciclização de 4 e 5. | 71 |
| Figura 47: Espectro de RMN- ¹³ C para o heterociclo 7 | 73 |
| Figura 48: Espectro de RMN- ¹³ C para o heterociclo 7 (região dos aromáticos ampliada)..... | 73 |
| Figura 49: Espectro de APT para o heterociclo 7 | 74 |
| Figura 50: Espectro de APT para o heterociclo 7 (região dos aromáticos ampliada)..... | 74 |
| Figura 51: Espectro COSY para o heterociclo 7 | 75 |
| Figura 52: Grupo cromóforo da família de 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis. | 76 |
| Figura 53: Espectros de absorção normalizados de 7 | 78 |
| Figura 54: Espectros de absorção normalizados de 8 | 78 |
| Figura 55: Espectros de absorção e emissão de fluorescência de 7. | 79 |
| Figura 56: Espectros de absorção e emissão de fluorescência de 8. | 79 |
| Figura 57: Mapa Conceitual da síntese e aplicação de quinolinas e análogos de nucleosídeos fluorescentes. | 97 |

Índice de figuras do apêndice

| | |
|--|-----|
| Figura 58: Espectro de infravermelho do composto 4 em KBr..... | 103 |
| Figura 59: Espectro de Infravermelho do composto 5 em KBr..... | 104 |
| Figura 60: Espectro de 1H-RMN do composto 1 em CDCl ₃ | 105 |
| Figura 61: Espectro de 1H-RMN do composto 1 em CDCl ₃ (região dos aromáticos ampliada)..... | 106 |
| Figura 62: Espectro de 1H-RMN do composto 2 em CDCl ₃ | 106 |
| Figura 63: Espectro de 1H-RMN do composto 4 em CDCl ₃ | 107 |
| Figura 64: Espectro de 1H-RMN do composto 5 em CDCl ₃ | 107 |
| Figura 65: Espectro de APT do composto 4 em CDCl ₃ | 108 |
| Figura 66: Espectro de APT do composto 5 em CDCl ₃ | 108 |

Índice de tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1: Métodos descritos na literatura para a reação de GOULD-JACOBS. | 35 |
| Tabela 2: Características dos heterociclos 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos 1-3. | 40 |
| Tabela 3: Características dos heterociclos 4-6. | 42 |
| Tabela 4: Resultados para as investigações de ciclização por Dowtherm A [®] | 47 |
| Tabela 5: Resultados para as investigações de ciclização em óleo mineral. | 50 |
| Tabela 6: Resultados para a investigação de ciclização em éter difenílico. | 52 |
| Tabela 7: Potência e tempos reacionais investigados na ciclização através de irradiação com microondas | 54 |
| Tabela 8: Resultados para as investigações de ciclização pelo esquema tandem. | 56 |
| Tabela 9: Ensaios de recristalização para o heterociclo 8. | 58 |
| Tabela 10: Resultados do exemplo de análise elementar para 7 e 8. | 59 |
| Tabela 11: Principais regiões observadas nos espectros de IV dos heterociclos 4, 5, 7 e 8. ... | 65 |
| Tabela 12: Alguns deslocamentos químicos de hidrogênio para 4, 5, 7 e 8. | 69 |
| Tabela 13: Valores de $\lambda_{\text{máx}}$ de absorção, $\lambda_{\text{máx}}$ de emissão e deslocamento de Stokes para 4, 5, 7 e 8. | 77 |

1. Introdução

Heterociclos são compostos orgânicos que apresentam uma estrutura cíclica contendo um ou mais heteroátomos.^{1,2} Estes compostos são largamente distribuídos na natureza e essenciais à vida em muitos aspectos, pois constituem muitos dos açúcares, vitaminas e produtos naturais, como os alcalóides. Além disso, muitos compostos heterocíclicos sintéticos, obtidos apenas através de síntese laboratorial, apresentam propriedades valiosas como agentes quimioterapêuticos, corantes, polímeros, etc.¹ Eles representam uma grande família de compostos, da qual os heterociclos benzazólicos², e quinolínicos¹ fazem parte (Figura 1).

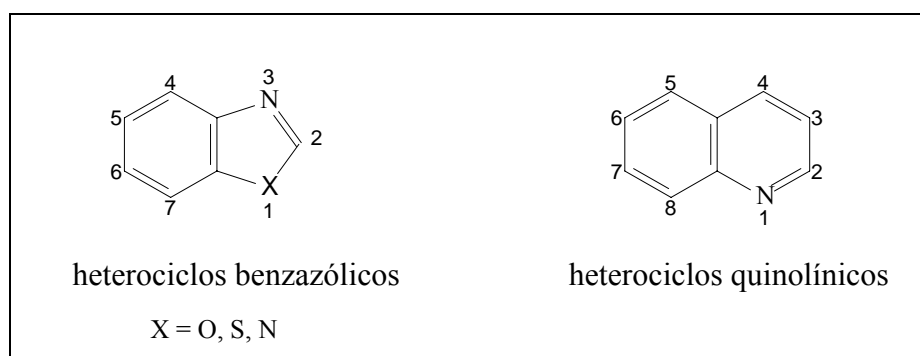


Figura 1: Heterociclos benzazólicos e quinolínicos.

A síntese de heterociclos benzazólicos fluorescentes por transferência protônica intramolecular no estado excitado (ou ESIPT, acrônimo de *Excited State Intramolecular Proton Transfer*) representa uma área de pesquisa em constante crescimento, devido ao abrangente campo de utilização destas moléculas.^{2,3,4}

Heterociclos do tipo 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos ou **HPBs** (Figura 2) caracterizam-se por apresentarem uma intensa emissão de fluorescência devido ao mecanismo de ESIPT.^{2,3,5}

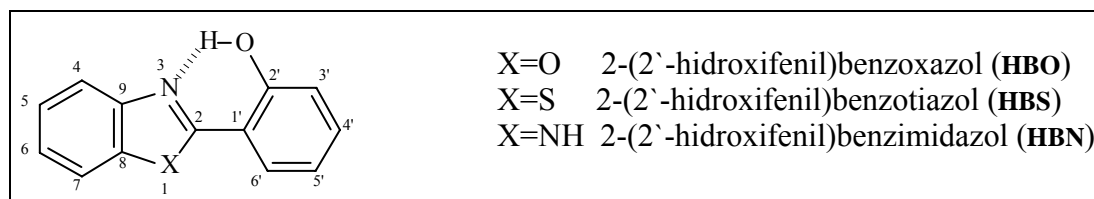


Figura 2: Heterociclos benzazólicos do tipo 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis (**HPBs**).

O mecanismo ESIPT ocorre em moléculas orgânicas que contenham um grupo doador de um átomo de hidrogênio e um grupo aceptor adjacente, unidos por uma ligação de hidrogênio intramolecular. A absorção de fótons no ultravioleta provoca a transferência do átomo de hidrogênio do grupo ácido para o grupo básico, em um curto intervalo de tempo (Figura 3). O tautômero com o hidrogênio transferido retorna ao estado eletrônico fundamental, emitindo luz no visível.^{2,5,7,9}

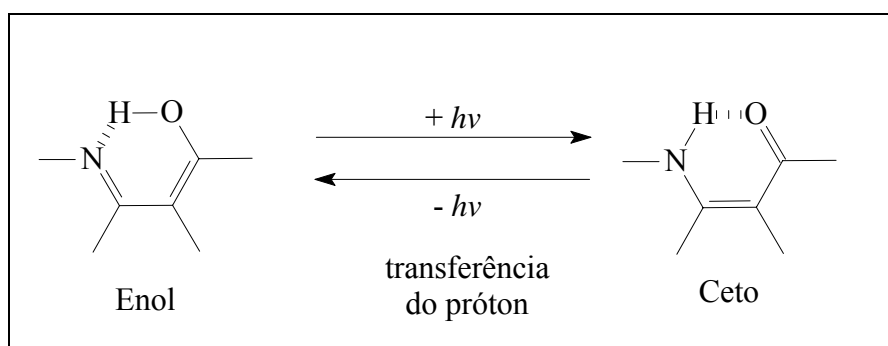


Figura 3: Tautomerismo ceto-enólico em ESIPT.

Para os 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis (Figura 2) o grupo doador ácido é a hidroxila na posição 2' e o grupo aceptor básico é o nitrogênio azólico na posição 3.^{2,5}

O tautomerismo ESIPT deste tipo de molécula faz com que elas sejam utilizadas para diversas aplicações, como: corantes UV altamente eficientes^{4,6,7}, estabilizadores de polímeros frente à radiação UV^{2,7}, produção de corantes para laser^{2,5}, armazenagem de informações²; produção de materiais para opto-eletrônica^{2,5}, sensores de fibras ópticas⁴ e agentes branqueadores.^{5,6}

Estas moléculas também têm sido estudadas para diversas aplicações biológicas. Uma delas é a produção de sondas biológicas fluorescentes^{5,6,8,9,10} e sua utilização em métodos analíticos de alta sensibilidade e especificidade, estudos de conformação de proteínas, ensaios de cinética enzimática, técnicas de cromatografia líquida de alta eficiência⁵, bem como o estudo de moléculas biológicas complexas⁴ como DNA^{5,11}, RNA e proteínas¹². Além disso, muitos benzazóis já foram investigados a respeito de potenciais propriedades farmacológicas.^{4,6,7,13,14}

Por outro lado, sistemas quinolínicos, são considerados estruturas análogas do naftaleno, contendo um heteroátomo. Eles podem existir como três estruturas distintas: quinolina, isoquinolina ou cátion quinolizínio (Figura 4).¹

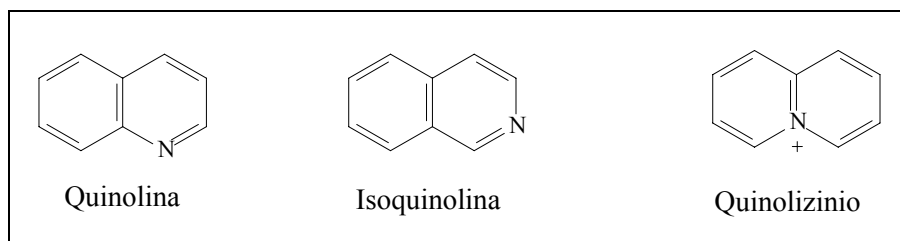


Figura 4: Sistemas quinolínicos.

Derivados destes três sistemas de anéis ocorrem naturalmente na forma de metabólitos especiais encontrados em plantas, os alcalóides, apesar da ocorrência do último ser comparativamente rara. Um grande número de quinolinas é conhecido e a maioria tem sido obtida pela síntese direta envolvendo a construção de anéis contendo nitrogênio ou através da transformação de substituintes pré-existentes.¹

Estes sistemas são utilizados no tratamento contra doenças infecciosas^{12,13,15,16,17}, sendo as infecções bacterianas^{1,17} e virais¹⁵ os principais alvos de sua atividade quimioterápica.

Desde a descoberta da penicilina antibacteriana, no início do século passado, tem sido grande o interesse em se encontrar novos compostos sintéticos ou naturais com atividade antibacteriana.¹⁸ As quinolonas, ou oxo-quinolinas, em especial as fluoroquinolonas (Figura 5), têm se tornado uma das classes principais de agentes antibacterianos, que estão sob desenvolvimento clínico extensivo.^{19,20} Elas possuem este atrativo devido à sua atividade extremamente potente, efeito bactericida rápido e baixa incidência de desenvolvimento de resistência.¹⁹

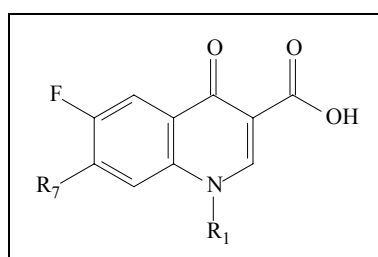


Figura 5: Estrutura de quinolonas antibacterianas.

Os ácidos nalidíxico e oxolínico (Figura 6), ativos contra bactérias Gram negativas foram as primeiras quinolonas utilizadas na prática clínica para o tratamento de infecções bacterianas^{15,17,18}. Desde então, quinolonas mais potentes, com atividade de mais amplo espectro, como norfloxacino e ciprofloxacino (Figura 6) foram desenvolvidas para uso farmacêutico^{15,18}.

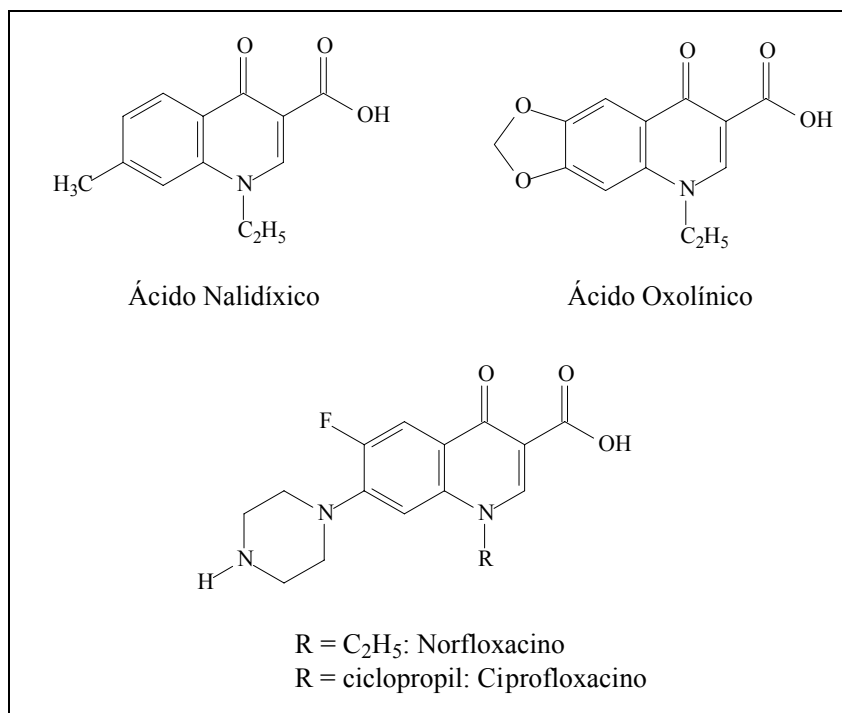


Figura 6: Exemplos de quinolonas com atividade antibacteriana.

Em geral, agentes antibacterianos que atuam no DNA podem ser classificadas em três grupos: agentes intercalantes, agentes alquilantes e cortadores de cadeias. Os intercalantes são compostos capazes de se encaixar entre as camadas de pares de bases do ácido nucléico e interromper a forma da dupla hélice. Essa interrupção previne a replicação e a transcrição. Drogas que atuam desta forma devem ser preferencialmente planares a fim de se encaixar entre os pares de base e, portanto, devem ser aromáticos ou heteroaromáticos por natureza. Muitos antibióticos atuam por intercalação no DNA. O ácido nalidíxico foi o primeiro agente terapêutico útil nesta classe de compostos e o desenvolvimento racional de seus análogos tornou a batalha contra infecções bacterianas uma das grandes histórias de sucesso da química medicinal.¹⁷

Para o tratamento de infecções virais, diversas estratégias terapêuticas têm sido descobertas nas últimas décadas.²¹ As principais estratégias de tratamento de infecções como gripe, herpes e o vírus transmissor da AIDS (acrônimo de *acquired immunodeficiency syndrome*, ou síndrome da imunodeficiência adquirida) têm se baseado em drogas que inibem a transcriptase reversa e as proteases, enzimas fundamentais para o desenvolvimento viral.^{20,22}

Os substratos naturais da enzima transcriptase reversa constituem-se de nucleosídeos sendo, então, a busca por seus análogos sintéticos um grande desafio para a química medicinal.^{14,20,21,23,24} Um *nucleosídeo* consiste em uma base nitrogenada (purina ou pirimidina) ligada a um açúcar. Um éster fosfórico de um nucleosídeo é denominado

nucleotídeo, a unidade fundamental do DNA. As bases púricas do DNA são a adenina e a guanina; as pirimidínicas são a timina e a citosina; o açúcar é uma desoxirribose (Figura 7).²⁵

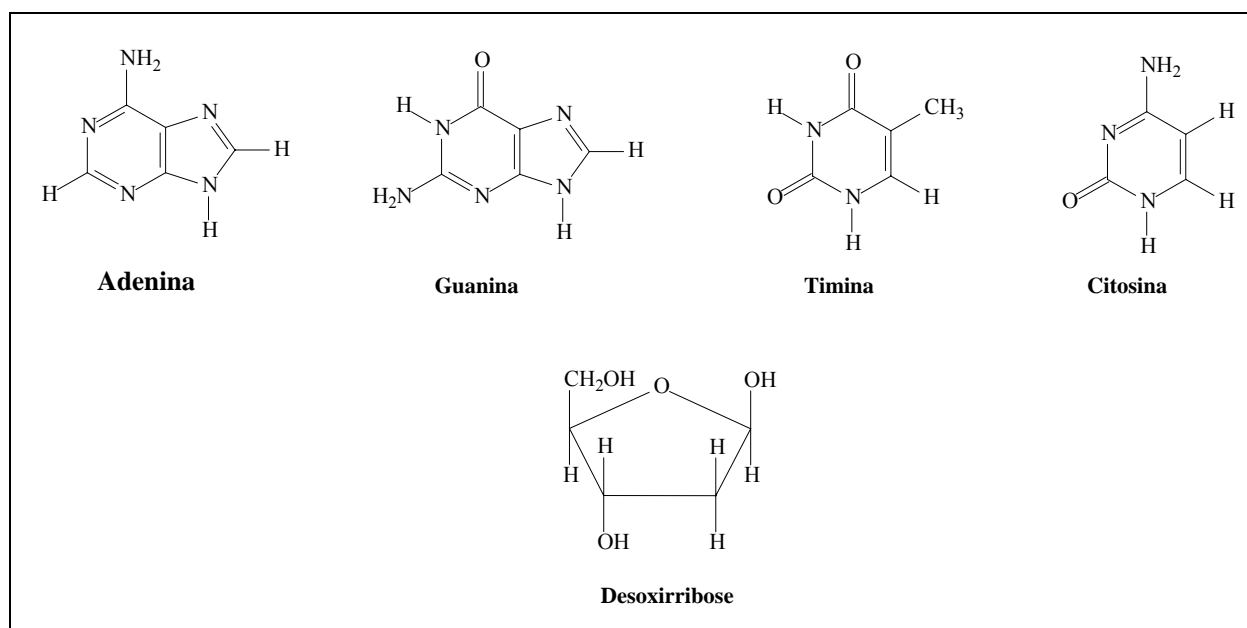


Figura 7: Purinas, pirimidinas e açúcar do DNA.

Os nucleosídeos estão envolvidos em muitos processos biológicos básicos, portanto, análogos sintéticos de nucleosídeos naturais freqüentemente exibem atividades biológicas de grande valor farmacêutico.²¹ O interesse em nucleosídeos como potenciais agentes antivirais e antitumorais permanece muito alto.²³ Sistemas quinolínicos, por sua vez, têm se demonstrado potenciais precursores de análogos sintéticos de nucleosídeos.¹⁵

A síntese dos heterociclos benzazolil-quinolínicos de interesse neste trabalho envolve primeiramente a obtenção de intermediários 2-[(5'-*N*-vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazólicos **4-6**, a partir dos heterociclos 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos **1-3**, e posteriormente a ciclização intramolecular dos mesmos, originando as 7-benzazolil-quinolinas **7-9** (Figura 8). Neste trabalho serão descritos os métodos sintéticos utilizados na obtenção destas moléculas, bem como a sua purificação e caracterização química e fotofísica.

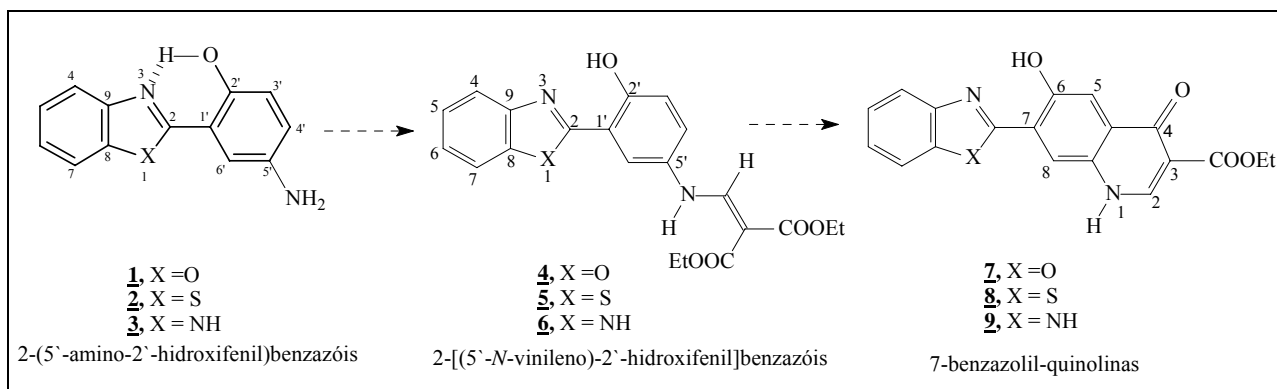


Figura 8: Proposta sintética para a obtenção de 7-benzazolil-quinolinas.

Considerando as propriedades acima citadas de benzazóis e quinolinas, neste trabalho propõe-se a síntese de heterociclos que contenham ambas as funções, com o objetivo de aliar as propriedades fotoemissoras dos benzazóis com as propriedades biológicas das quinolinas. Os heterociclos benzazolil-quinolínicos sintetizados neste trabalho apresentam promissoras aplicações como precursores de análogos estruturais de nucleosídeos para o tratamento de infecções virais, como demonstra a Figura 9.

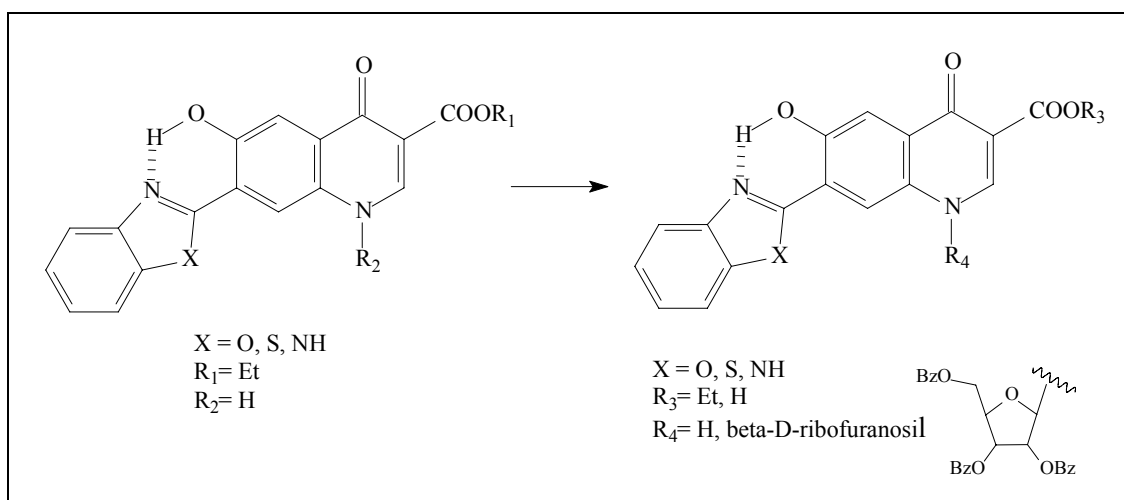


Figura 9: Aplicação de 7-benzazolil-quinolinas como prováveis precursores de análogos de nucleosídeos.

Além disso, a presença do radical benzazolila possibilita que esta classe de moléculas seja utilizada como sonda biológica, a fim de monitorar os processos celulares envolvidos em doenças infecciosas.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo sintetizar, caracterizar e purificar novos heterociclos benzazolil-quinolínicos fluorescentes por ESIPT, precursores de análogos sintéticos de nucleosídeos e sondas fluorescentes para moléculas biológicas, além de realizar seu estudo fotofísico.

2.2. Objetivos específicos

- i) Investigar metodologias sintéticas teóricas utilizadas para a síntese de quinolinas.
- ii) Sintetizar os derivados benzazolil-quinolínicos de interesse (Figura 10).

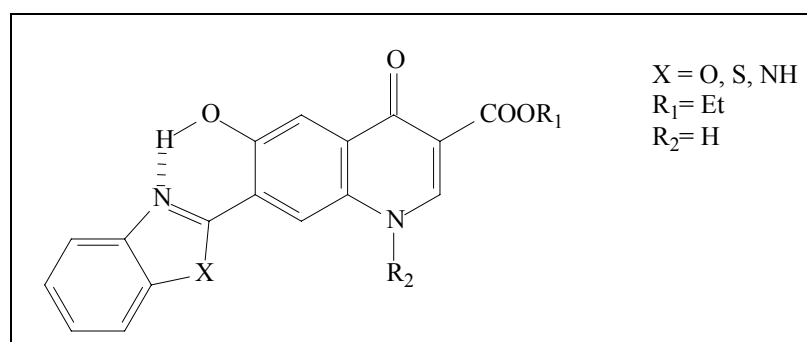


Figura 10: Heterociclos benzazolil-quinolínicos a serem sintetizados a partir de 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazóis, tendo como intermediários 2-[(5'-N-vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazóis

- iii) Obter estes derivados em alto grau de pureza.
- iv) Realizar a caracterização química dos diversos compostos através da determinação de seus pontos de fusão e através de métodos espectroscópicos (espectroscopia na região do infravermelho e espectroscopias de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono).
- v) Realizar um estudo fotofísico dos diversos compostos através de espectroscopia na região do ultravioleta-visível e espectroscopia de emissão de fluorescência.

3. Revisão bibliográfica

3.1. Heterociclos benzazólicos fluorescentes

3.1.1. Benzazóis

Benzazol é um nome genérico, oriundo da família dos heterociclos azólicos, os quais contêm um anel azólico condensado a um anel benzênico. A família dos benzazóis abrange os benzoxazóis ($X=O$), benzimidazóis ($X=NH$) e benzotiazóis ($X=S$) (Figura 11). O anel de cinco membros constitui-se de dois heteroátomos nas posições 1 e 3, condensados a um anel benzênico.²

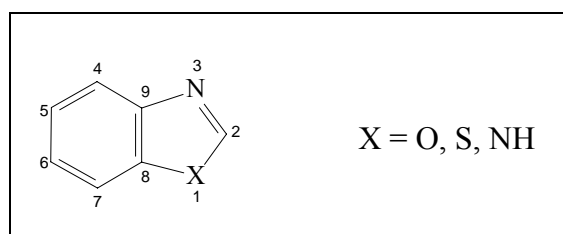


Figura 11: Estrutura base de compostos heterocíclicos benzazólicos.

Os benzazóis são um grupo de compostos heterocíclicos muito interessante que são amplamente usados na química, na indústria e na medicina.⁶

3.1.2. 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis (HPBs)

A introdução de um grupo fenila com uma hidroxila em *orto* na posição 2 do anel de cinco membros (em benzazóis) resulta na formação dos heterociclos chamados 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos (HPBs) (Figura 2).²

Estes compostos caracterizam-se por apresentarem uma intensa emissão de fluorescência devido ao mecanismo de transferência protônica intramolecular no estado excitado (ESIPT)^{2,4}, o que confere a estas moléculas propriedades físicas e químicas que as tornam muito atrativas do ponto de vista sintético, tecnológico e biológico.^{2,3,5} Dentre elas, podemos destacar o grande deslocamento de Stokes (diferença entre os comprimentos de onda do máximo de emissão e do máximo de absorção)⁴, bem como boa estabilidade térmica e fotofísica^{3,4,5}, além de altos rendimentos quânticos. Estes compostos têm sido aplicados em numerosos aspectos da ciência e da vida.^{4,6}

3.1.3. Compostos fluorescentes por ESIPT

No processo de fluorescência os elétrons são promovidos de um nível de energia no estado fundamental para um nível de energia mais alta, se for fornecida energia a uma molécula.² Esta energia pode ser adquirida a partir da absorção de luz.² Várias moléculas experimentam mudanças estruturais ultra-rápidas ao atingir um estado eletrônico excitado.⁷ Estas mudanças envolvem processos físicos muito rápidos, através dos quais um estado excitado de uma molécula é convertido em outro estado de menor energia.²

Diversos processos podem ocorrer para dissipar o excesso de energia em uma molécula excitada. Os processos fotoquímicos possíveis, por exemplo, isomerização ou dissociação, transformam a molécula em um composto diferente. Os processos fotofísicos envolvem estados eletrônicos diferentes e podem ser do tipo radiativos (fosforescência e fluorescência) ou não radiativos (conversão interna e cruzamento entre sistemas).² Os processos fotofísicos estão representados no diagrama abaixo, denominado diagrama de Jablonski (Figura 12).

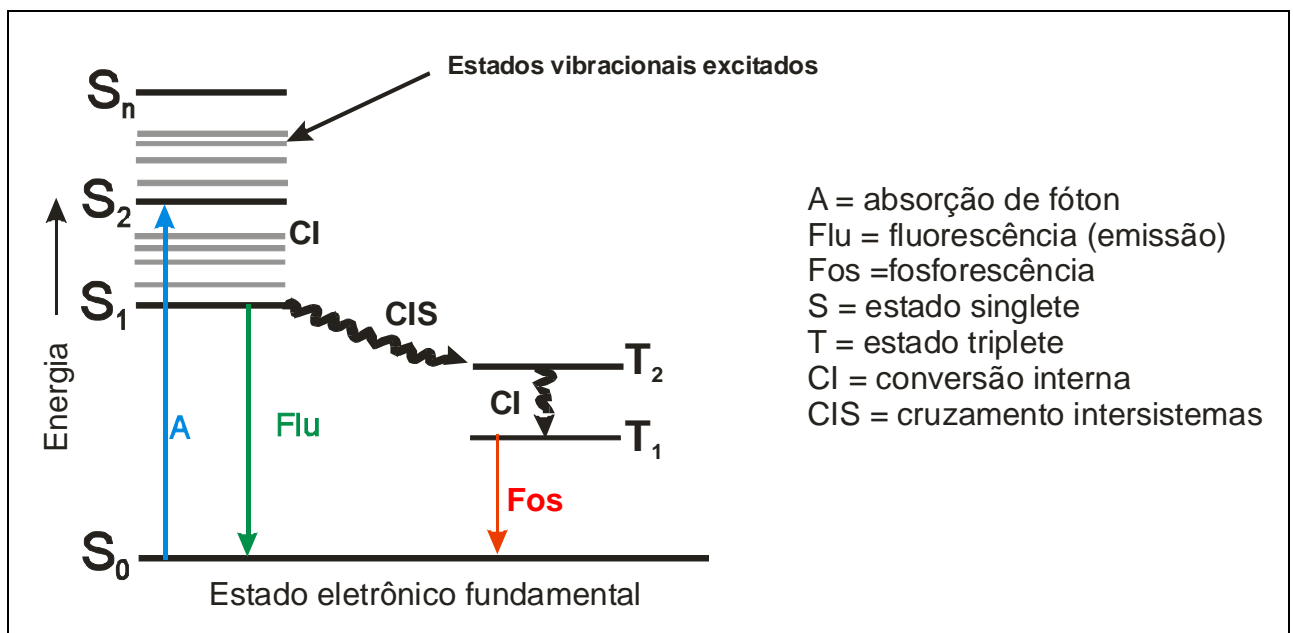


Figura 12: Diagrama de Jablonski.

Quando um elétron é promovido para um nível de energia mais alto geralmente isto ocorre a partir de um estado fundamental singlete para um estado excitado também singlete. Desta forma ocorre conservação da direção do spin durante o processo de absorção. Porém, transições para o estado tripleto também são possíveis.²

A fluorescência é causada pela transição radiativa entre estados de mesma multiplicidade, o que resulta em um processo muito rápido. Uma condição fundamental para que ocorra a fluorescência é que a molécula apresente uma estrutura rígida o suficiente para minimizar a perda de energia absorvida por processos não radiativos, aumentando a probabilidade de ocorrência das transições radiativas. Uma ligação de hidrogênio intramolecular, como ocorre nos heterociclos 2-2'-hidroxifenilbenzazólicos, proporciona uma rigidez considerável para a estrutura molecular.²

No mecanismo da ESIPT (discutido a seguir em detalhes para os HPBs) a absorção de fótons no ultravioleta provoca a transferência de um átomo de hidrogênio de um grupo ácido para um grupo básico, no estado eletrônico excitado, em um curto intervalo de tempo (10^{12} - 10^{11} s⁻¹)², mesmo em sistemas rígidos e temperaturas abaixo de 4 K.⁷ O processo é um dos mais rápidos conhecidos pela química porque a molécula adquire desta forma uma configuração mais estável, alcançando um estado de menor energia eletrônica.^{2,4,7} Isto torna suas propriedades difíceis de serem observadas e medidas porque as moléculas no estado excitado apresentam curto tempo de vida e baixas concentrações.² A barreira de energia para a ocorrência deste processo é muito pequena ou mesmo inexistente.⁴ O tautômero, com o próton transferido, retorna à forma inicial emitindo luz no visível.² Ao atingir o estado fundamental a espécie com o próton no átomo original passa a ser mais estável e ocorre a transferência protônica reversa.⁷

Sabe-se que moléculas no estado excitado diferem do estado fundamental em geometria, momento de dipolo e força ácida ou básica.² Sob fotoexcitação, as constantes de acidez ou basicidade de aminas aromáticas, álcoois e fenóis mudam em várias ordens de grandeza após excitação eletrônica⁷, sendo que substituintes doadores de elétrons como R = OH, NH₂, etc., tornam-se ácidos mais fortes no estado excitado enquanto substituintes aceptores como -N=, C=O etc., tornam-se ácidos mais fracos e atraem elétrons mais fortemente.²

Portanto, são as moléculas orgânicas que contêm um grupo ácido e um grupo básico em proximidade e com geometria adequados, que podem sofrer as reações de transferência protônica intramolecular no estado excitado (ESIPT)^{2,7}, também denominadas processo de fototautomerismo.⁷

Os grupos doadores de prótons, na maioria das moléculas orgânicas são hidroxilas, mas podem ser também tosilamidas ou mesilamidas. Os grupos aceptores de prótons podem ser carbonilas, iminas ou *N*-heterociclos.⁷

Um dos fenômenos relacionados ao processo de fluorescência por ESIPT é o deslocamento de Stokes^{2,7,26}, em memória a G.G.Stokes (1820-1903), o primeiro a observar este fenômeno.⁷ Deslocamento de Stokes é definido como a diferença entre os comprimentos de onda do máximo de emissão e do máximo de absorção. O deslocamento de Stokes da maioria dos compostos fluorescentes encontra-se na faixa de 50 a 70 nm. Entretanto, quando a molécula sofre mudanças estruturais ao atingir o estado excitado, assumindo uma estrutura de mais baixa energia antes de emitir luz, como no caso do fototautomerismo dos heterociclos HPBs, o deslocamento de Stokes pode chegar a 250nm^{2,7}, o que é considerado um grande deslocamento.

Muitas moléculas orgânicas são capazes de absorver luz na região do visível ou ultravioleta, mas nem todas são capazes de exibir luminescência (fluorescência ou fosforescência). São conhecidos compostos que fluorescem na região do ultravioleta e infravermelho próximo, mas a grande maioria absorve e emite na região do visível.² Moléculas orgânicas que sofrem ESIPT são capazes de absorver no ultravioleta e emitir na região do visível, podendo-se, então, observar um largo deslocamento de Stokes.²

Existem muitos processos de ESIPT envolvendo a transferência de um hidrogênio hidroxílico para um nitrogênio aromático ou para um oxigênio carbonílico ligados por uma ligação de hidrogênio intramolecular.² Um exemplo deste processo ocorre com os heterociclos do tipo 2-(2'-hidrofenil)benzazólicos (Figura 2).²

3.1.4. O mecanismo ESIPT para 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis (HPBs)

Os HPBs podem existir em duas formas tautoméricas, os tautômeros ceto e enol, cujas estabilidades relativas dependem do estado eletrônico.^{2,3,26} (Figura 13) e da polaridade dos solventes.²⁷

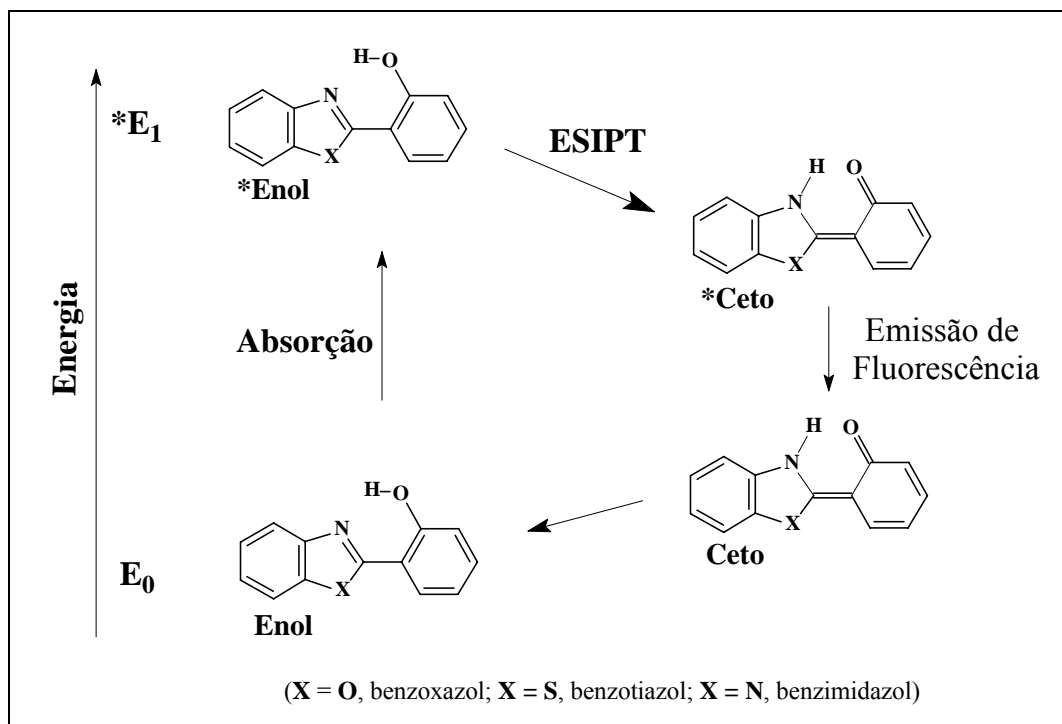


Figura 13: Mecanismo de ESIPT para benzazóis.

No estado eletrônico fundamental, em solventes não polares e apróticos, HPBs existem como um tautômero enol (E_0), com uma forte ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio fenólico e o átomo de nitrogênio azólico.^{2,3} A excitação desta espécie gera o enol excitado ($*E_1$), que é rápida e sucessivamente convertido no tautômero ceto excitado ($*K_1$), através da transferência intramolecular do próton fenólico para o átomo de nitrogênio.^{2,3,26,28} Quando no primeiro estado singlete excitado o tautômero ceto ($*K_1$) é mais estável^{2,3}, neste tautômero os grupos N-H e C=O também estão ligados por uma forte ligação de hidrogênio intramolecular. O tautômero ceto excitado ($*K_1$) decai emitindo luz (fluorescência), dando origem à forma ceto no estado fundamental (K_0). A partir desta forma o próton retorna ao seu estado inicial, regenerando o tautômero enol (E_0). Uma vez que o conformero enol é mais estável que o tautômero ceto no estado fundamental, o enol inicial é regenerado sem modificação estrutural.^{2,26,28}

A geometria dos tautômeros no estado fundamental e excitado tem sido muito estudada através de resultados experimentais e teóricos.^{27,29,51} Em geral, para a família dos benzazóis existem quatro geometrias possíveis para o conformero enol, em solução²⁷ (Figura 14).

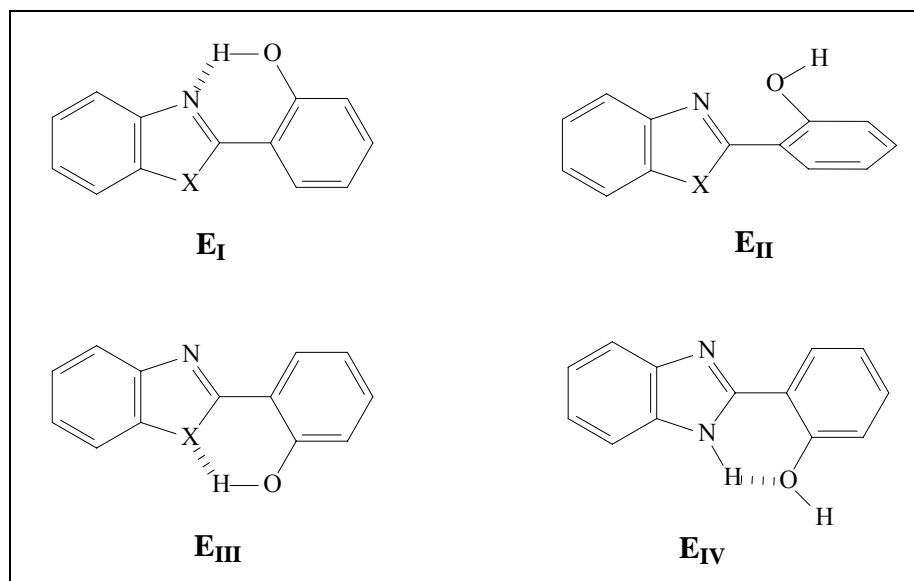


Figura 14: Geometrias possíveis para o confôrmero enol de 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis.

Em solventes próticos e/ou polares o confôrmero aberto enol-cis (E_{II}) pode ser estabilizado por ligação de hidrogênio intermolecular com o solvente. Este confôrmero é originado da ruptura da ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio do grupo hidroxila e o nitrogênio, seguido por uma rotação de 90° do grupo 2-hidroxifenil sobre a ligação C-C. Em solventes não polares, os confôrmeros adicionais enol-trans (E_{III}), em benzoxazóis e benzotiazóis, e enol-trans aberto (E_{IV}) em benzimidazóis também podem existir. Todos estes confôrmeros apresentam relaxação normal e podem competir com o tautômero *ceto*, responsável pelo mecanismo ESIPT.²⁷

3.1.5. Aplicações biológicas de HPBs

Nas áreas biológicas este tipo de heterociclo tem encontrado diversas aplicações, dentre elas encontra-se sua utilização como marcadores biológicos fluorescentes, além de suas propriedades farmacológicas, ambas aplicações comentadas abaixo.

3.1.5.1. Marcadores biológicos fluorescentes

Substâncias fluorescentes têm grande importância em métodos analíticos.⁸ Nestas técnicas, utiliza-se a interação entre uma sonda fluorescente com uma macromolécula biológica.² Estes métodos são amplamente utilizados tanto em aplicações qualitativas como quantitativas, apresentando alta sensibilidade e especificidade.^{2,30} Através destes métodos pode-se até mesmo detectar a fluorescência proveniente de uma única molécula.³⁰

Um fluoróforo pode ser definido como um fragmento estrutural ou molécula que apresenta fluorescência.³⁰ Um dos parâmetros mais importantes de um fluoróforo é sua eficiência quântica, definida como a razão entre o número de fótons absorvidos e o número de fótons emitidos pela molécula. Outros parâmetros importantes são o coeficiente de absorvidade molar no comprimento de onda de excitação e, em certos casos, o tempo de decaimento da fluorescência, τ , ou seja, o tempo após a interrupção da energia de excitação em que a substância continua emitindo luz. Um fluoróforo biológico eficaz deve apresentar algumas características como ter uma boa intensidade de luminescência e um espectro de emissão livre de interferentes oriundas de substâncias emissoras presentes na matriz a ser analisada. Um grande deslocamento de Stokes é uma característica interessante para uma sonda biológica, pois possibilita uma melhor separação entre a luz inerente da matriz e a luz dispersa pela amostra. Fluorocromos com emissão na região do verde são adequados para aplicações analíticas em medicina e biologia, enquanto aqueles com fluorescência na região do azul-violeta são menos úteis, uma vez que a emissão nesta região é inerente de muitos sistemas biológicos.³⁰

É possível quantificar substâncias não fluorescentes por fluorimetria utilizando-se fluoróforos adicionados ao sistema que se deseja estudar, capazes de formar conjugados fluorescentes.^{2,30} A interação entre a sonda fluorescente e a macromolécula pode ser de natureza covalente ou através de forças de dispersão de van der Waals e/ou London.² Esta técnica é utilizada, por exemplo, em cromatografia líquida de alta eficiência², eletroforese capilar^{2,31,32}, determinação de seqüência de nucleotídeos de DNA² e em imunofluorescência².

Muitos corantes orgânicos têm sido estudados como moléculas “repórteres” em sistemas biológicos.^{5,7,9,10} Os HPBs são utilizados como sondas para ácidos nucleicos⁷, intercalantes de DNA²⁸ além de potenciais sondas fluorescentes para estudos conformacionais de proteínas.^{6,7} Isotiocianatos de benzazolas fluorescentes exibem uma intensa emissão de fluorescência, com um largo deslocamento de Stokes, devido ao mecanismo de ESIPT.⁵ Eles são utilizados como fluoróforos para a detecção de três proteínas (albumina de soro bovina, concanavalina-A e imunoglobulina de coelhos), com as vantagens de apresentarem uma maior fotoestabilidade do que compostos com utilização clássica para marcação de proteínas (como isotiocianato de fluoresceína, rodamina e 7-hidroxi-4-metilcumarina), e de não precisarem ser armazenados no escuro.⁵

A estrutura de moléculas biológicas complexas, como o DNA, RNA e proteínas, pode ser estudada por meio de técnicas que detectam a emissão de luz de moléculas contendo grupos cromóforos, estando estas ligadas a um grupo específico das macromoléculas.^{2,7} O

princípio destas técnicas constitui-se na excitação por luz UV e posterior detecção da luz emitida pela molécula de corante.²

Bases de Tröger fluorescentes via ESIPT, pertencentes à classe dos HPBs, também já foram desenvolvidas. Elas reconhecidamente interagem com o DNA e podem ser utilizadas como sondas moleculares para estudos de conformação.^{7,28}

Estudos de dinâmica molecular demonstram que, quando incorporado em dupla-hélices de DNA, o HBO parece ser um bom mimetizador de um par de bases de DNA natural, sendo facilmente incorporado na dupla hélice, sem perturbações significativas à sua estrutura, podendo ser utilizado para estudos de tautomerismo do DNA.^{3,11}

As interessantes propriedades fotofísicas de derivados benzoxazólicos e seu amplo perfil de atividade biológica levaram um grupo de poloneses a produzirem derivados do aminoácido alanina com uma porção substituída por 2-fenil-benzoxazola ou 2-piridil-benzoxazola^{4,6} (Figura 15).

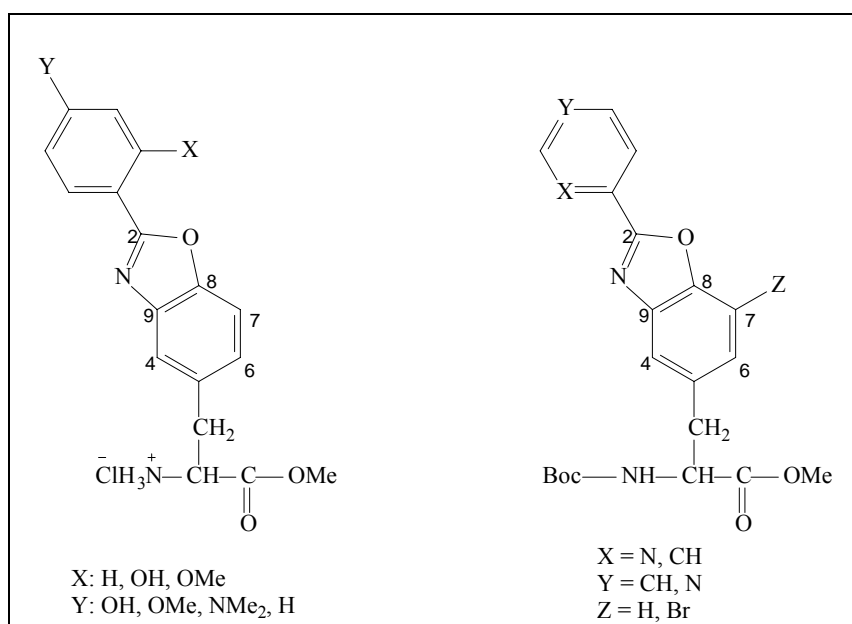


Figura 15: Derivados do aminoácido alanina 2-fenil- e 2-piridil-benzoxazólicos.

Os derivados obtidos, devido à presença dos grupamentos amino e carboxila, podem ser incorporados em cadeias peptídicas, bem como utilizados como doadores de energia em estudos conformacionais de peptídeos através de fluorescência.^{4,6} Devido aos seus altos rendimentos quânticos, eles também podem ser utilizados como doadores de energia, em processos de transferência de energia intramolecular (FRET), e em estudos cinéticos de reações enzimáticas (hidrólise de substratos, estimativa da atividade inibitória).⁴

3.1.5.2. Propriedades farmacológicas

Quanto às propriedades farmacológicas de benzazóis, podemos citar os benzoxazóis que têm sido indicados como agonistas parciais de receptores de 5-HT₃^{6,7}, inibidores de proteases do HIV^{6,7}, inibidores de trombina⁶, inibidores da recaptação de antagonistas $\alpha_2/5$ -HT^{6,7} e agentes antitumorais⁷. 5-Cloro-2-amino-benzoxazol apresenta atividade biológica como relaxante muscular e fungicida⁴ e 2-(4-aminofenil) benzotiazóis (Figura 16) demonstram potente atividade inibitória *in vitro* contra algumas linhagens de células de câncer de mama.⁴

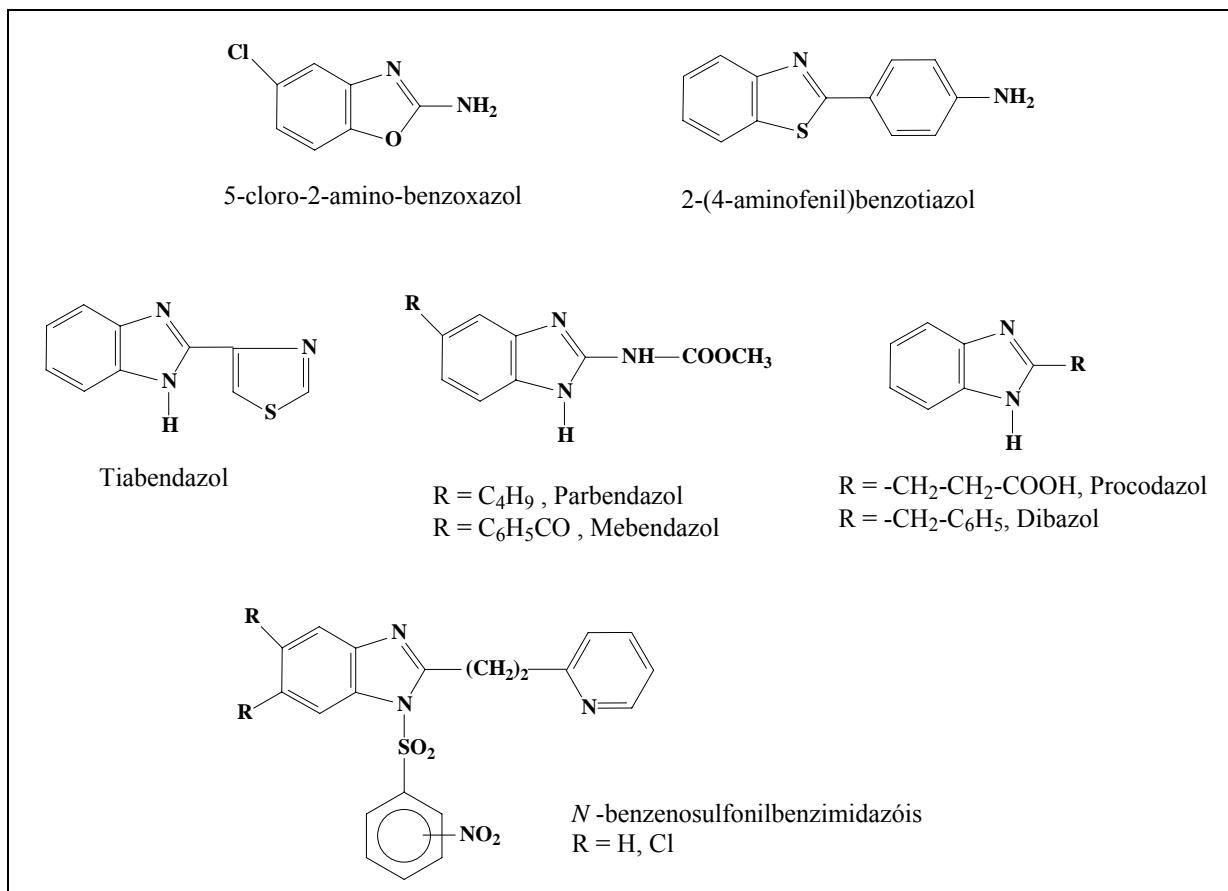


Figura 16: Exemplos de benzazóis que apresentam propriedades biológicas.

O grupo benzimidazol aparece em alguns agentes anti-helmínticos, como Tiabendazol, Parbendazol e Mebendazol, bem como em alguns agentes imunoestimulantes, como Procodazol e Dibazol¹³ (Figura 16). Entre os agentes antivirais, nucleosídeos e aciclonucleosídeos benzimidazólicos também têm recebido muita atenção. Alguns *N*-

benzenosulfonilbenzimidazóis, por exemplo, demonstram boa atividade antiviral contra dois vírus de RNA em concentrações micromolares¹⁴ (Figura 16).

3.1.6. Síntese de HPBs

Benzazóis e seus derivados podem ser preparados utilizando-se diversas metodologias. Neste trabalho serão descritas as metodologias de condensação não-oxidativa e de condensação oxidativa.

3.1.6.1. Metodologia de condensação não-oxidativa

A primeira delas envolve a reação de condensação entre um ácido carboxílico, éster, nitrila, cloreto de acila, amida ou aldeído com uma amina orto-substituída^{2,4,33,34} (Figura 17).

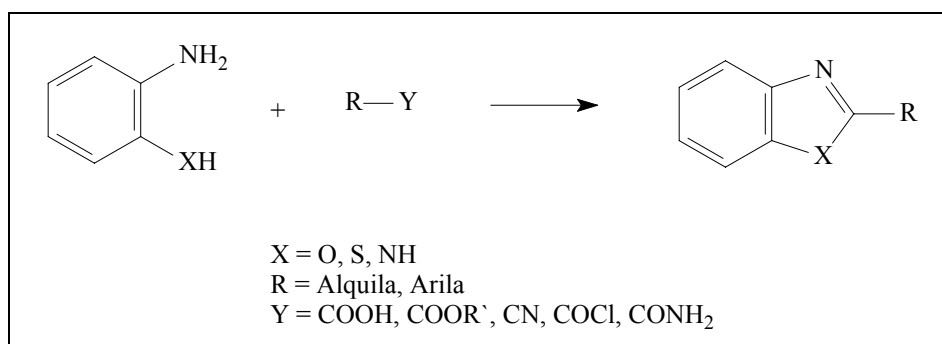


Figura 17: Método clássico de obtenção de heterociclos benzazólicos: condensação não-oxidativa.

Este tipo de condensação geralmente era realizado por fusão térmica, aquecimento a altas temperaturas em solventes específicos, em várias concentrações de ácido sulfúrico ou clorídrico, ou então por aquecimento sob pressão reduzida na presença de ácido clorídrico diluído.^{2,33} Estas metodologias passaram a não ser muito eficazes para a síntese de derivados 2-aryl substituídos, pois conduziam a rendimentos muito baixos.^{2,33}

Os intermediários necessários são produzidos através de reações bastante conhecidas. O *orto*-aminofenol é derivado do *orto*-nitrofenol. O *orto*-aminotiofenol é obtido pela reação do *orto*-nitroclorobenzeno com sulfeto de sódio seguido da redução do sulfeto com zinco e ácido acético. A *orto*-fenilenodiamina é obtida através da redução da *orto*-nitroanilina.²

O mecanismo da condensação envolve inicialmente o ataque nucleofílico do grupo amina à um carbono carbonílico, formando-se um intermediário anilida. Então, ocorre o fechamento do anel com a perda de uma molécula de água para formar as benzazolas correspondentes (Figura 18).^{35,36}

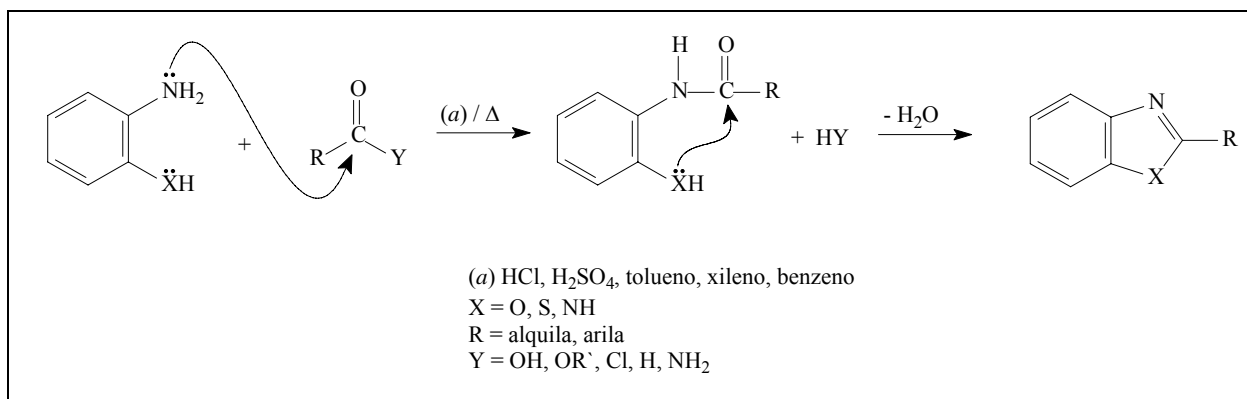


Figura 18: Mecanismo da reação de condensação não-oxidativa entre anilinas *ortho*-substituídas e derivados de ácidos carboxílicos.

Em 1956 Hein *et al.*³³ propuseram o uso do ácido polifosfórico (APF) como agente ciclizante, obtendo uma série de benzazóis 2-substituídos até então não acessíveis pelo método descrito anteriormente. Então, a condensação com ácido polifosfórico (APF) tornou-se uma alternativa muito eficaz.^{2,33} A reação de condensação com ácido polifosfórico envolvendo ácidos carboxílicos aromáticos e seus derivados geralmente requer temperaturas de 200-250 °C e o próprio catalisador serve como solvente da reação.³³

O ácido polifosfórico é uma mistura de oligômeros de ácido fosfórico condensados, como representado na Figura 19.³⁷ Ele é um reagente bastante utilizado em síntese orgânica e é útil para reações de acilação, alquilação, ciclizações, reações catalisadas por ácido e na síntese de heterociclos contendo nitrogênio e de polímeros. A alta viscosidade e a complexa composição do APF tornam muito difícil a investigação dos mecanismos de reação ocorrendo com ácido polifosfórico.^{2,37}

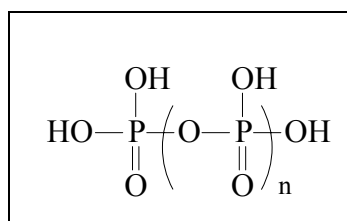


Figura 19: Ácido polifosfórico.

Ying-Hung *et al.* relatam um extenso estudo mecanístico da formação da 2-fenilbenzoxazola a partir do ácido benzóico e *ortho*-aminofenol em APF. Estes estudos foram

realizados através de espectroscopia de RMN de ^1H , ^{31}P e ^{13}C , porém, as interpretações obtidas a respeito do mecanismo de ação proposto são bastante questionáveis.^{2,37}

Procedimentos sintéticos muito semelhantes para a síntese de benzazolas são amplamente utilizados e descritos na literatura.^{13,33,37}

3.1.6.2. Metodologia de condensação oxidativa

Em um segundo método de preparação de benzazóis^{4,6} é necessário inicialmente preparar uma base de Schiff a partir do *orto*-aminofenol. Então um benzaldeído e uma base de Schiff (azometinas) são ciclizados por oxidação, que pode ser realizada fotoquimicamente⁴, através de agentes oxidantes (tetracetato de chumbo ou *N*-bromosuccinimida)⁶ ou através da reação de Mitsunobu⁶. Esta segunda metodologia é mais adequada para a obtenção de derivados de aminoácidos, segundo GUZOW *et. al.*, conforme a figura abaixo (Figura 20).⁶

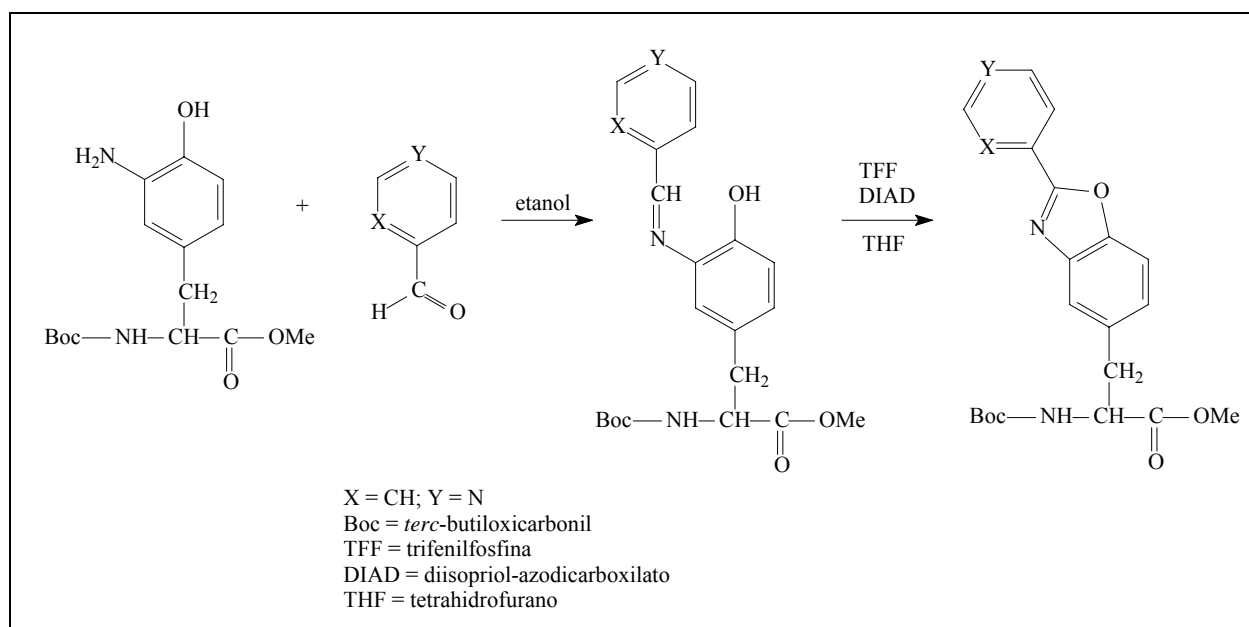


Figura 20: Metodologia da condensação oxidativa entre *o*-aminofenóis e aldeídos aromáticos para a síntese de aminoácidos contendo grupos benzazólicos.

Os compostos assim produzidos seriam de interesse como marcadores fluorescentes para estudar a polaridade micro-ambiental de peptídeos.⁶

3.2. Heterociclos quinolínicos

3.2.1. Propriedades físico-químicas de quinolinas

Quinolinas, isoquinolinas e sais de quinolizínio são compostos de caráter essencialmente aromático e apresentam propriedades combinadas de piridina e naftaleno¹. A quinolina é um líquido incolor, miscível com a maioria dos solventes orgânicos e muito útil como solvente de alto ponto de ebulição (237 °C).¹

As quinolinas substituídas podem ser divididas em duas classes, dependendo do substituinte em consideração estar ligado ao anel carbocíclico ou ao anel heterocíclico.¹ Alguns deles são bastantes conhecidos, como a quinaldina (2-metilquinolina), a lepidina (4-metilquinolina) e a 4-hidroxiquinolina¹ (Figura 21).

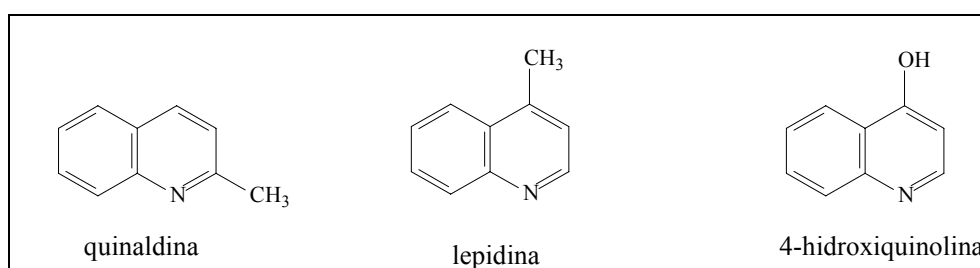


Figura 21: Alguns derivados quinolínicos.

O tautomerismo das quinolinas e a possibilidade de formação de isômeros lineares e angulares estão descritos a seguir.

3.2.1.1. Tautomerismo

REITSEMA (1947)³⁸ descreve a existência de duas formas tautoméricas de 4-hidroxiquinolinas, sendo possível representar o composto como um fenol, ou como uma cetona (Figura 22).

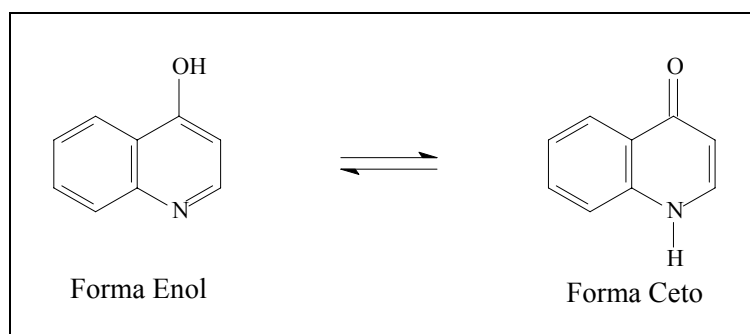


Figura 22: Formas tautoméricas de 4-hidroxiquinolinas.

Conforme o esperado nenhuma das estruturas explica completamente todas as propriedades do composto. Ele relata que o espectro de absorção da 4-hidroxiquinolina indica que a forma cetônica é predominante, como resultado da falha em se obter o deslocamento máximo em soluções básicas o que seria esperado quando um grupo fenólico está presente. Além disso, o composto se comporta como um típico fenol em algumas reações químicas (como, por exemplo, na reação de Reimer-Tiemann e na formação de éteres cíclicos pelo tratamento com formaldeído) e como uma típica cetona em outras (formação de derivados N-alquílicos por reação com haletos de alquila).³⁸ 4-Hidroxiquinolinas geralmente adquirem alguma coloração com soluções de cloreto férrico. A conclusão é que o caráter cetônico é predominante especialmente em testes físicos, porém, o caráter fenólico está presente, conforme indicado por algumas reações químicas.³⁸

MULLOCK (1970)³⁹ relata a possibilidade de existência deste tautomerismo ceto-enólico, sendo que a predominância de uma ou outra forma pode ser detectada através de um espectro de IV, cuja maior intensidade da banda denota a predominância da hidroxila ou da carboxila.³⁹

3.2.1.2. Isômeros lineares e angulares

MULLOCK (1970)³⁹ também comenta a possibilidade de se obter isômeros estruturais na formação de imidazoquinolinas, podendo-se formar isômeros lineares ou angulares, uma vez que ambas as posições orto da arilamina de origem estariam disponíveis para a ciclização (Figura 23).

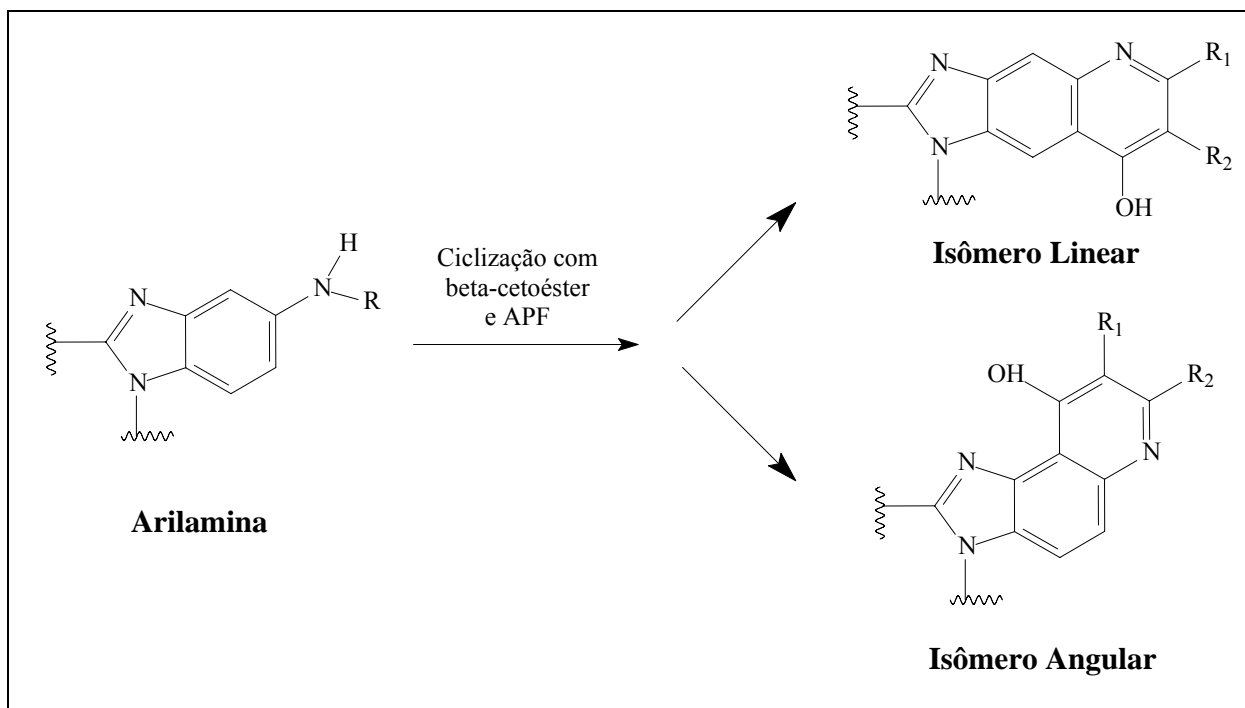


Figura 23: Formação de isômeros lineares e angulares na síntese de imidazoquinolinas.

As estruturas podem ser diferenciadas através de espectroscopia de RMN, com base nos acoplamentos dos prótons aromáticos serem *orto*, no caso das quinolinas angulares ou *para*, no caso das quinolinas lineares.³⁹

3.2.2. Aplicações de quinolinas

3.2.2.1. Atividade antibacteriana

Derivados de quinolinas e quinolonas são bem conhecidas substâncias com atividade antibacteriana de grande importância terapêutica^{12,13,15}. Estudos da década de 80 a respeito do mecanismo de ação destas moléculas revelaram que estes agentes realizam uma inibição específica da subunidade A da topoisomerase DNA girase bacteriana.¹³

Estudos de QSAR (acrônimo de *Quantitative Structure-Activity Relationship*, ou Relação Quantitativa entre Estrutura e Atividade) de agentes antimicrobianos quinolínicos revelam que a presença de substituintes nas posições 6 e 7 aumenta a atividade antibacteriana, sendo a estrutura mais ativa a que possui um átomo de flúor na posição 6 e um anel piperazínico na posição 7 do anel quinolínico.^{12,13,18} LEE e *cols.*, em seus estudos de QSAR de quinolonas, pesquisou a seguinte estrutura básica, com dezesseis tipos de substituintes na posição 7:¹⁹

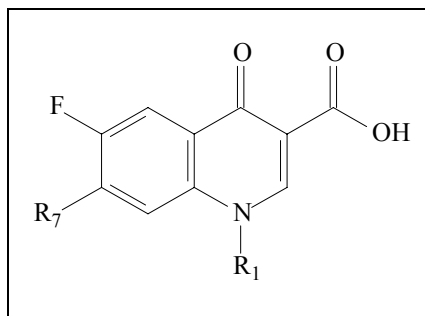


Figura 24: Estrutura básica das quinolonas estudadas por LEE *et. al.*

Os resultados demonstram que as moléculas tiveram maior potencial antimicrobiano (medido em termos de análise de regressão das curvas de MIC, acrônimo de concentração inibitória mínima) com bactérias Gram-positivo.¹⁹ Além disso, foi confirmado que os volumes de van der Waals dos substituintes em C-7 são muito importantes para a atividade das moléculas descritas. Além disso, para ter maior potência, a molécula deveria ter um substituinte em C-7 através do qual a área superficial da molécula se tornasse maior e/ou a carga líquida do átomo de C-7 aumentasse com a substituição.¹⁹

Investigações dos compostos de relevância clínica norfloxacino, irfloxacino e perfloxacino também demonstram que substituições no carbono 7 seriam muito interessantes para o aumento da atividade.³⁴ Além disso, estes substituintes têm demonstrado determinar em grande extensão a potência, o espectro antibacteriano, a solubilidade e a farmacocinética das moléculas. O grupo substituinte de C-7 deve ser um grupo contendo nitrogênio básico cíclico para melhor atividade.³⁴ Sistemas heterocíclicos de seis membros (alifáticos ou aromáticos), com ou sem substituintes, geralmente têm resultado em compostos com alta atividade.³⁴

3.2.2.2. Atividade antimalárica

Alguns derivados quinolínicos apresentam atividade antimalárica quando possuem uma cadeia lateral alquilamina ligada à posição 4, o que pode ser obtido a partir de 4-hidroxiquinolinas.^{38,40} A casca da cinchona tem sido utilizada por muitos séculos para o tratamento da malária. Seu constituinte ativo é a quinina.¹ A partir da quinina muitas quinolinas foram sintetizadas como agentes antimaláricos, dentre elas a cloroquina¹ (Figura 25).

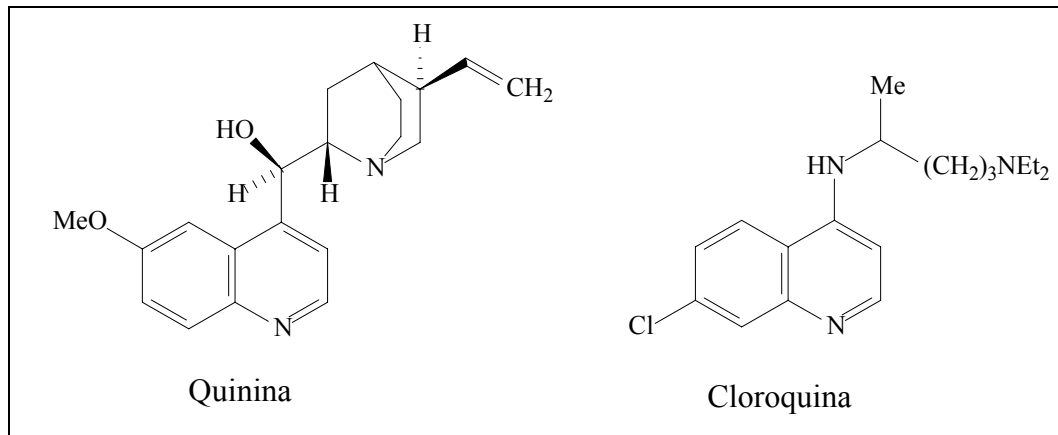


Figura 25: Agentes antimaláricos quinina e cloroquina.

3.2.2.3. Análogos sintéticos de nucleosídeos

A química de nucleosídeos também tem experimentado um grande avanço recentemente.^{15,21} A síntese de análogos de nucleosídeos tem sido intensamente investigada durante os últimos anos para a terapia anticâncer e antiviral¹⁵, sendo que a busca por novos agentes anti-HIV é o principal responsável por este desenvolvimento.²¹

Em 1964, o **AZT** (3'-azido-2',3'-didesoxitimidina) (**Figura 26**), também conhecido por azidotimidina, zidovudina ou retrovir, foi sintetizado pela primeira vez, apresentando atividade anticancerígena. No início da década de 80 foi descoberta sua atividade antiviral, sendo que, em 1985, foi lançado como o primeiro composto anti-HIV.²⁰ Análogos sintéticos de nucleosídeos que apresentam boa atividade, como o **AZT** vêm estimulando a pesquisa para o desenvolvimento de metodologias sintéticas para a obtenção destas moléculas, bem como para o aprimoramento das rotas sintéticas já existentes.²¹ O sucesso do **AZT**, um análogo de nucleosídeo inibidor de transcriptase reversa, estimulou a avaliação da atividade anti-HIV de diversos outros análogos, sendo alguns destes aprovados abaixo relacionados^{20,22} (**Figura 26**).

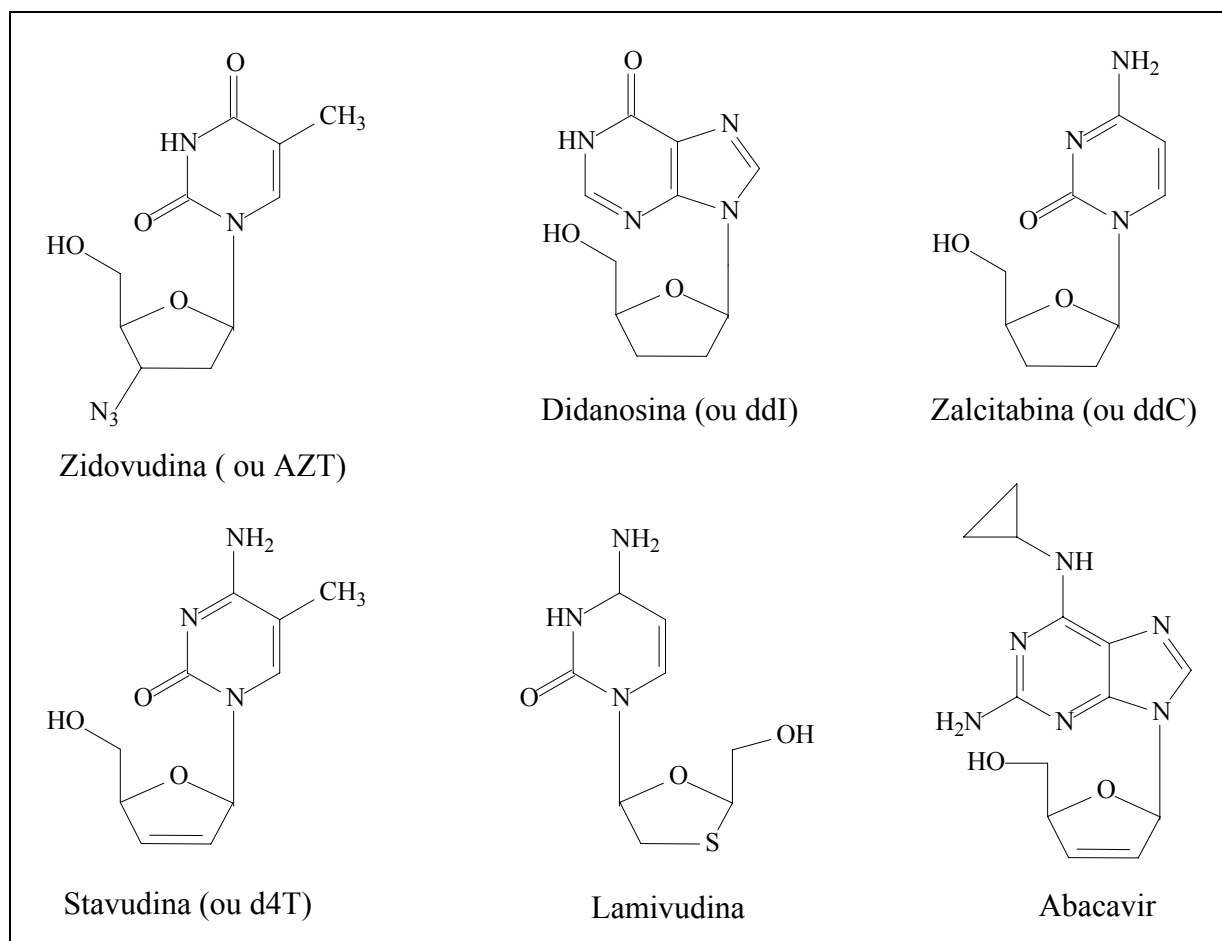


Figura 26: Estrutura do AZT e de outros análogos sintéticos de nucleosídeos.

As fluoroquinolonas, além de apresentarem potente atividade antimicrobiana, têm sido descritas como capazes de interferir no processo de transcrição viral, impedindo desta forma a replicação e podendo ser utilizadas como anti-virais.²⁰ Em relação às quinolonas, o grupo de DA MATTA e cols. também relata a utilização de quinolonas como precursores de análogos sintéticos de nucleosídeos.¹⁵

Uma das metodologias mais utilizadas pelos químicos para a obtenção de derivados de nucleosídeos é a reação de acoplamento entre uma base heterocíclica nitrogenada e um carboidrato. Esta reação ocorre através da prévia silação das bases nitrogenadas, para conferir maior nucleofilicidade ao nitrogênio, seguida da reação com um açúcar peracilado, sob catálise de um ácido de Lewis^{15,21,23} (Reação de Hilbert-Johnson catalisada por Friedel-Crafts, conforme modificada por Vorbruggen)²³.

Apesar de todos os avanços alcançados atualmente na terapia anti AIDS, que proporcionou uma vida mais digna e produtiva para as pessoas soropositivas, o desenvolvimento contínuo de fármacos ativos contra cepas de HIV multi-resistentes aos quimioterápicos disponíveis ainda se faz necessário e urgente.^{20,22} Outro motivo desta urgência seria que o estreito relacionamento que existe entre a multiplicação do vírus e as células do hospedeiro faz com que os agentes antivirais, em sua maioria, não sejam muito seletivos, e sim igualmente tóxicos ao vírus e ao hospedeiro.²¹ Estes motivos, aliados à busca por menores efeitos colaterais e por custos reduzidos fazem com que os anti-retrovirais continuem sendo objeto de intensa pesquisa e uma área muito promissora.²⁰

3.2.3. Metodologias sintéticas para a obtenção de quinolinas

ACHESON¹ relata que em 1834 Runge isolou quinolina bruta a partir do carvão e, em 1842 o mesmo composto foi obtido pelo aquecimento do alcalóide cinchonina com uma base. 40 anos se passaram antes que a identidade destes materiais fosse estabelecida.¹ Desde então, diversos tipos de rotas sintéticas clássicas descrevendo a síntese de quinolinas são encontrados na literatura, sendo algumas delas classificadas e relacionadas a seguir.

3.2.3.1. A partir de compostos aromáticos *orto*-substituídos

Muitas variações de compostos aromáticos *orto*-substituídos (como, por exemplo, derivados de ácido antranílico ou *orto*-aminoacetofenonas) podem reagir com cetonas ou etoxiestirenos, para a produção de 4-hidroxiquinolinas, conforme se observa na Figura 27.

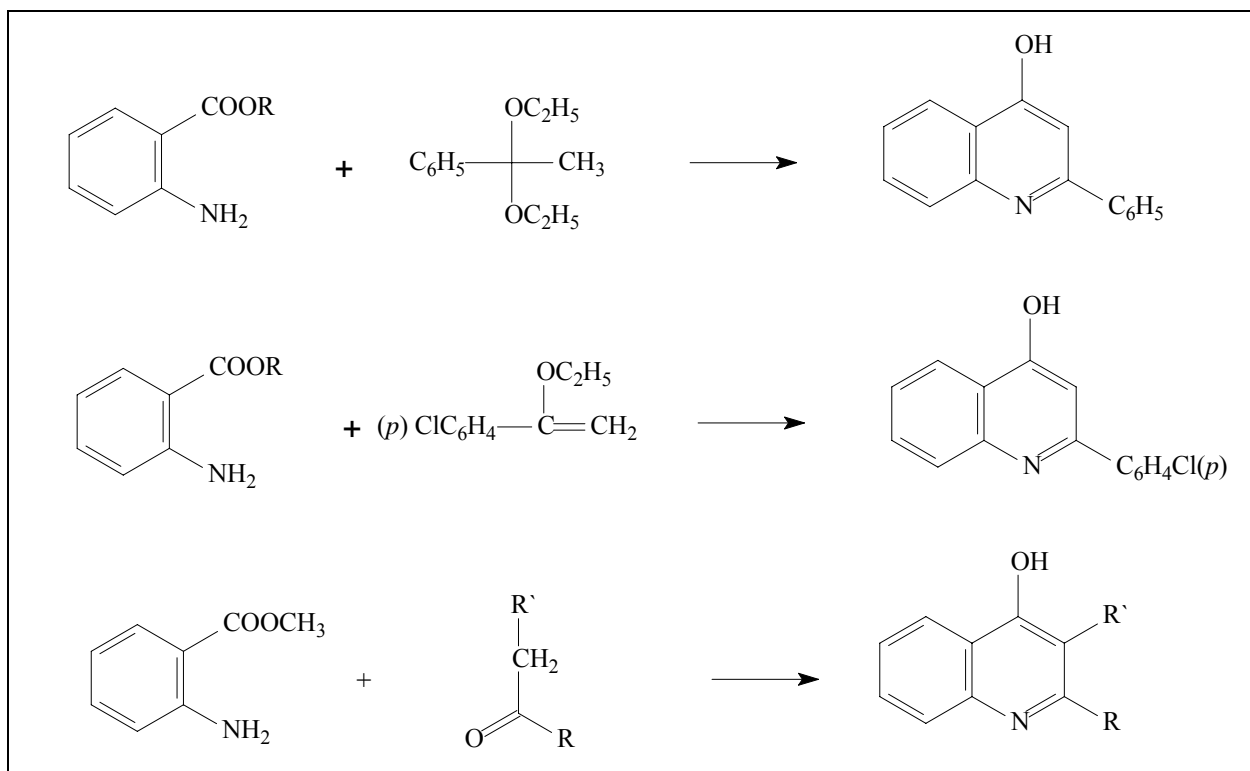


Figura 27: Exemplos de síntese de quinolinas a partir de compostos aromáticos *ortho*-substituídos.

Este tipo de metodologia foi utilizada, por exemplo, por NIEMENTOWSKI^{38,41} e por CAMPS³⁸. A vantagem destas sínteses é o fato de não ser possível a formação de anéis isoméricos.³⁸

3.2.3.2. A partir de derivados arilaminas substituídos com alcenos funcionalizados

A partir de derivados arilaminas que possuam a posição orto não substituída é possível realizar o fechamento de anel para a formação de quinolinas.³⁸ Os intermediários em todos os casos podem ser considerados bases de Schiff ou derivados do ácido acrílico. Eles podem ser β -anilinoacrilatos (representados pelos métodos de CONRAD-LIMPACH⁴² e KNORR⁴³), β -carbetoxi- β -anilinoacrilatos, α -carbetoxi- β -anilinoacrilatos (representados pela reação de GOULD-JACOBS), anilidas do ácido malônico e β -anilinopropionatos (Figura 28).

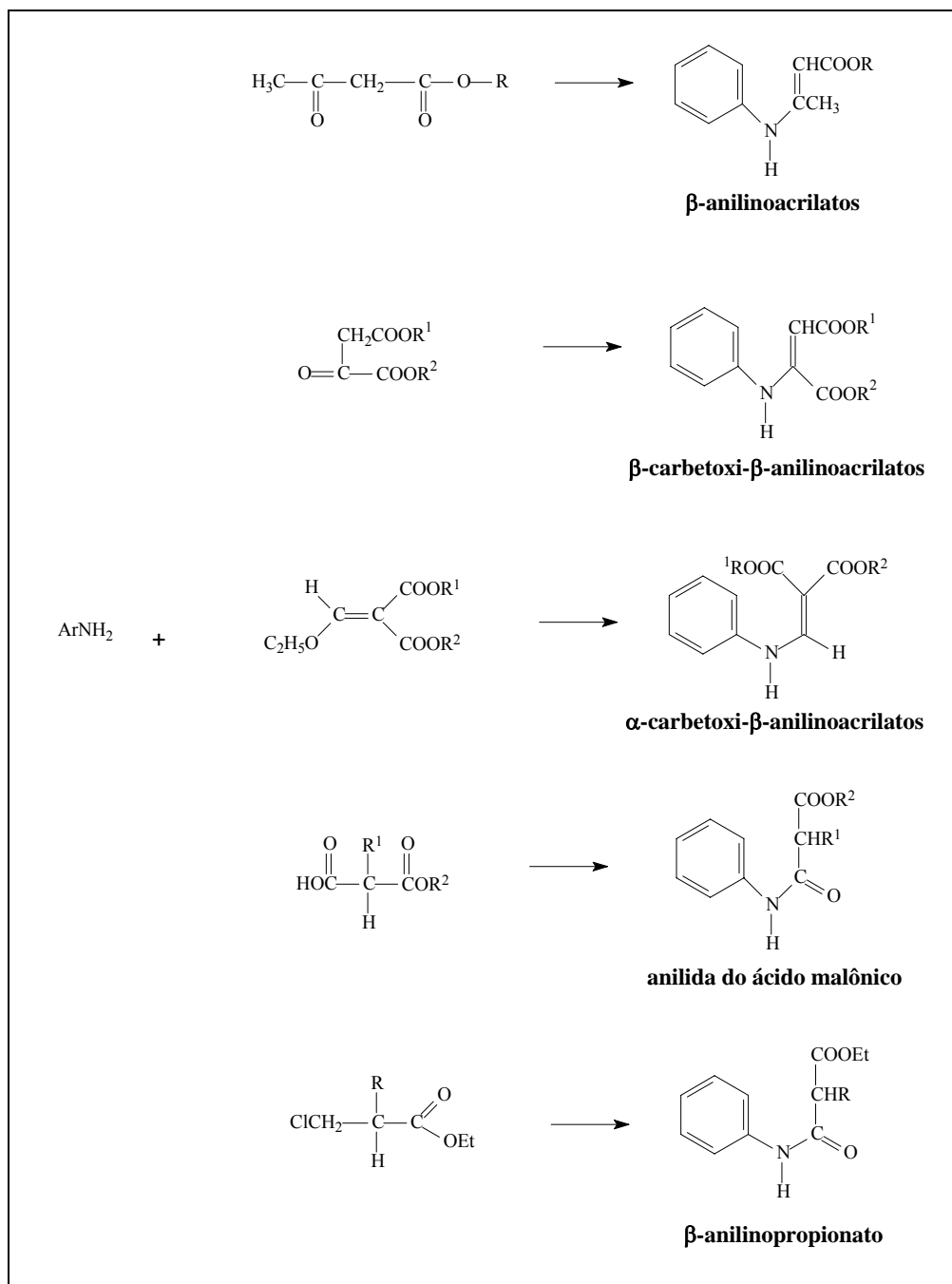


Figura 28: Alcenos funcionalizados possíveis intermediários na síntese de quinolinas.

Em relação aos compostos α - β -insaturados, aqueles do tipo alcoximetilenomalonatos representam um grupo muito reativo de éteres enólicos, que são amplamente utilizados na síntese de heterociclos ou compostos carbocíclicos.⁴⁴ Eles são conhecidos por mais de um século, desde que os primeiros foram preparados por CLAISEN.⁴⁴ No entanto, as maiores explorações sintéticas relacionadas a estes compostos ocorreram nos últimos cinquenta anos, relacionadas com a descoberta do ácido nalidíxico⁴⁴ (Figura 6).

As moléculas precursoras de quinolinas através de ciclização intramolecular, que possuem carbonos vinílicos substituídos do tipo α,β -insaturados², podem ser alcoximetilenomalonatos, etoximetilenomalonatos ou propanodioatos.⁴⁴ Uma vantagem da utilização destas moléculas é o fato de algumas delas, como o EMME (β -etoximetilenomalonato de dietila) (Figura 29), não apresentarem isômeros *E* e *Z*, portanto os produtos resultantes das suas substituições apresentam somente uma configuração em relação a ligação dupla², situação ideal para a ciclização intramolecular.

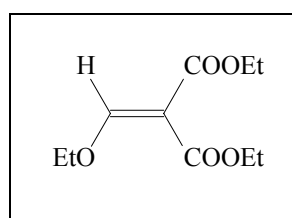


Figura 29: Estrutura do EMME.

Os carbonos vinílicos normalmente são pouco reativos frente a substituição nucleofílica mas muitos exemplos são conhecidos onde a substituição acontece. Carbonos vinílicos altamente ativados, como os alcoximetilenomalonatos, ou malonatos vinílicos, são muito mais reativos e freqüentemente resultam em produtos de substituição.² Esta ativação ocorre com grupos fortemente retiradores de elétrons tais como aldeídos, cetonas, carboxilas, cianos, fluoretos, nitro, etc., os quais por efeito indutivo ou mesomérico estabilizam o carbânion, gerado como intermediário na reação de substituição.²

Para a síntese de compostos carbocíclicos, a partir de derivados arilaminas com vinílicos funcionalizados, geralmente a primeira etapa é de substituição nucleofílica no grupo alcoxi, seguida de ciclização.⁴⁴ Os produtos da primeira etapa podem ser isolados, mas as duas etapas também pode ser realizadas de modo tandem. Estas duas etapas de reação resultam na incorporação de três carbonos adicionais no material de partida e freqüentemente formam um novo anel.⁴⁴ Como nucleófilos monofuncionais, além dos tradicionais, podem ser utilizados anilinas, tiofenóis e compostos relacionados.⁴⁴ Nucleófilos com nitrogênio, especialmente as anilinas, são os nucleófilos mais freqüentemente utilizados.⁴⁴ Eles deslocam o grupo alcoxi para produzir derivados anilinoetilênicos de ésteres malônicos, que poderiam ser formalmente considerados como derivados aminoetilênicos com substituintes na posição β .⁴⁴

Um mecanismo de adição-eliminação (Ad_N-E) é o que rege a substituição por aminas em substratos deste tipo, ou seja, onde os substituintes no carbono α são grupos fortemente retiradores de elétrons.² A reação pode se processar por uma etapa, formando um estado de transição intermediário ou mais etapas, formando um intermediário formal, dependendo da natureza do grupo substituinte retirador de elétrons.²

O EMME (Figura 29) é um reagente clássico para a preparação dos vinilenos intermediários da síntese de quinolinas e amplamente utilizado com esta finalidade.^{13,15,18,38,45} Ele é bastante ativado para a substituição uma vez que possui grupos retiradores de elétrons e um bom grupo de saída.² O EMME é preparado a partir da condensação de um ortoformiato de alquila com um composto metilênico ativo¹⁶, por exemplo, malonato de dietila e ortoformiato de etila³⁸. Alternativamente, pode ser sintetizado pela condensação de dietoxiacetato de metila e éster malônico, eliminando-se uma molécula de etanol.³⁸

Uma variação da síntese de quinolinas com EMME foi desenvolvida utilizando-se o éster metoxietilenocianoacético, ao invés do malonato. O produto obtido foi uma ciano-4-hidroxiquinolina, porém, observou-se que a reação de ciclização é mais lenta, requer uma maior proporção de solvente e os rendimentos são menores.³⁸ Outros derivados que possuem grupos retiradores de elétrons na posição β da dupla ligação, também pertencentes ao grupo de compostos α - β insaturados, além do derivado com grupo ciano, são os derivados com os grupos acetil, trifluoracetil, benzoil, nitro, sulfonil, amido e formil.⁴⁴

A seguir são apresentadas algumas das metodologias clássicas que utilizam derivados arilaminas substituídos com vinilenos funcionalizados como estratégia de ciclização.

3.2.3.2.1. Reação de CONRAD-LIMPACH

Em 1887 CONRAD e LIMPACH prepararam inicialmente 4-hidroxiquinolinas pela condensação de anilinas com éster acetoacético (β -cetoéster) em temperatura ambiente, obtendo β -anilinoacrilatos (ou β -arilaminocrotonatos). Em seguida o fechamento do anel ocorre em 250°C^{38,42,45} (Figura 30).

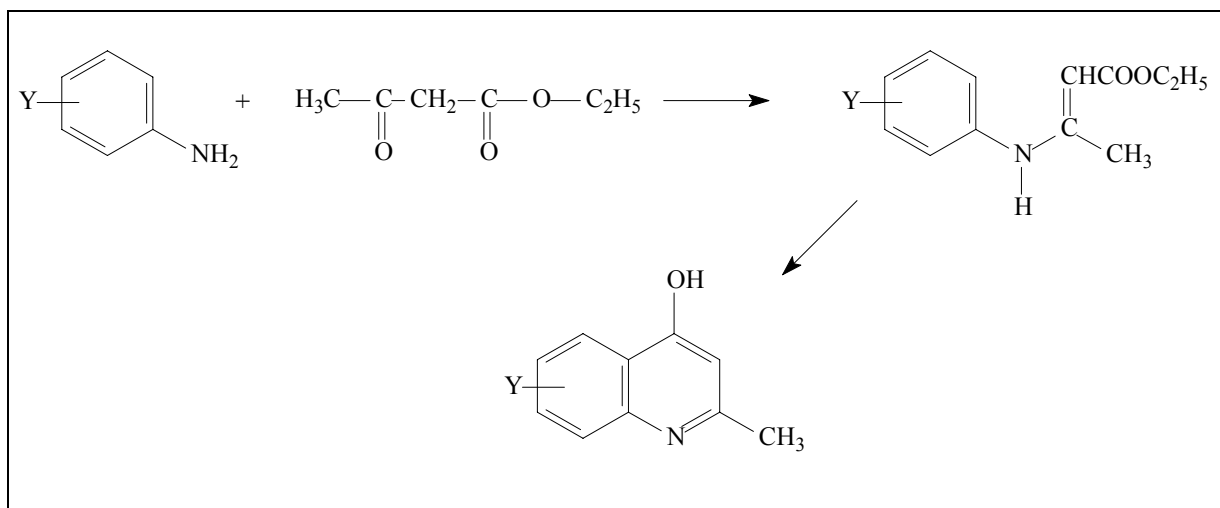


Figura 30: Esquema da reação de CONRAD-LIMPACH.

Os primeiros trabalhos descritos relatam o aquecimento do éster sem a utilização de solvente algum.³⁸ LIMPACH, quarenta anos depois, melhorou o rendimento de 30 para 90-95 % pelo uso de óleo mineral como diluente na etapa de ciclização.^{38,45}

A ciclização de LIMPACH envolve a adição dos β-arilaminocrotonatos em quatro a vinte vezes o seu peso de óleo mineral pré-aquecido a 250-290 °C. Então, aquece-se a solução por quinze ou vinte minutos.^{38,40}

Aplicações da reação de CONRAD-LIMPACH à quase todos os tipos de arilaminas foram feitas, porém, frequentemente os rendimentos na obtenção de vários dos compostos quinolínicos são baixos.³⁸

3.2.3.2.2. Reação de GOULD-JACOBS

GOULD e JACOBS⁴⁵, ao pesquisarem a respeito da síntese da ergolina utilizaram a metodologia de CONRAD e LIMPACH como um método geral, aplicável não apenas a anilinas e β-naftilaminas substituídas, mas também à síntese de derivados 4-hidroxiquinolínicos (pelo uso de éster etoximetilenomalônico) e de derivados 4-hidroxiquinaldínicos pelo uso de éster acetilmalônico.

Em 1897 CLAISEN foi o primeiro a reagir anilina com o éster etoximetilenomalônico para produzir o anilinetilenomalonato de dietila correspondente. Porém, apenas quatro anos depois ele realizou a etapa de ciclização térmica, obtendo a primeira 4-quinolona.⁴⁴ GOULD e JACOBS utilizaram estas reações para preparar quinolinas e benzoquinolinas, porém, elas só foram redescobertas na década de 60, com a síntese do agente antibacteriano ácido nalidíxico e seus análogos.⁴⁴

A reação de GOULD-JACOBS ocorre em duas etapas de condensação, sendo que inicialmente é formado o intermediário derivado de alquilideno.^{44,45} O EMME é utilizado nesta primeira etapa de condensação que ocorre em temperatura ambiente, ou banho-maria, sendo que em alguns casos utiliza-se álcool etílico ou metílico como solvente^{18,34,45}, podendo-se, ainda utilizar um leve fluxo de nitrogênio para a remoção do etanol produzido na reação¹⁸. Após hidrólise e descarboxilação ocorre ciclização à quinolina ou benzoquinolina.⁴⁵ A etapa de ciclização requer temperaturas elevadas em torno de 250 °C ou o uso de um catalisador.⁴⁴ Nesta etapa, Gould e Jacobs utilizaram 10-30 partes de óleo mineral a 250-265 °C, em atmosfera inerte de nitrogênio.⁴⁵

Considera-se que tanto o éter difenílico quanto o Dowtherm A[®] são meio de ciclização mais eficientes do que o óleo mineral.^{38,40} Estes solventes entram em ebulição em temperaturas ideais para a ciclização, são menos viscosos e mais facilmente removidos por filtração. Relata-se ainda que o volume de solvente utilizado pode variar de zero até quarenta vezes o volume do vinileno e que os rendimentos obtidos variam de 80-95%, sendo que tendem a ser maiores em experimentos de maior escala. A passagem de um fluxo de nitrogênio através da mistura, para auxiliar a remoção do etanol, quando se trabalha com grandes quantidades de materiais também é considerada muito útil.⁴⁰

PRICE e ROBERTS⁴⁰ utilizaram a metodologia de GOULD e JACOBS para a produção de derivados 4-hidroxi-3-carboxiquinolínicos. Quando descarboxilados, estes produzem 4-hidroxiquinolinas. Para estas reações, os reagentes foram misturados em éter difenílico à temperatura ambiente e, então, aquecidos diretamente à temperatura de 250 °C.⁴⁰

REITSEMA³⁸ comenta que a generalidade deste método é demonstrada pelo fato de que, além da própria 4-hidroxiquinolina, diversos derivados foram preparados com substituintes no anel benzenóide, como: cloro, flúor, trifluormetil, metoxi e fenoxi, sulfeto e dissulfeto, benzilmercapto, amino, acetil e nitro. Além disso, como vinilenos podem ser utilizados o éster etoximetilenomalônico (EMME), amidinas, ou imidocloreto para a reação de GOULD-JACOBS.³⁸

BRAÑA¹³ reagiu compostos benzimidazólicos com EMME, obtendo anilinetilnomalonatos. Posteriormente, foi realizada a ciclização térmica para a formação de ésteres quinolinocarboxílicos em difenil éter.¹³

BOBOŠIK *et. al.*¹⁶ reagiram derivados alcoximetilênicos de compostos β-dicarbonílicos (como ésteres e nitrilas de ácido acetoacético, cianoacético e malônico) com benzimidazóis e benzotriazóis possuindo um grupamento amino no anel benzênico para obter produtos de substituição nucleofílica. A ciclização térmica dos produtos assim formados

produziu imidazol- e triazol-quinolinas, compostos que servem como precursores na síntese de compostos antibacterianos do tipo ácido nalidíxico.¹⁶ Os produtos contendo um grupamento alcoxicarbonílico ciclizam sob ebulição em um meio inerte de Dowtherm a 250 °C, fornecendo quinolinonas angularmente aneladas (e não aneladas de forma planar). A quantidade de Dowtherm utilizado, bem como o tempo reacional, devem ser cuidadosamente escolhidos, pois a baixa relação entre solvente/crotonato levou a produtos parcialmente carbonizados, enquanto que a alta relação complicou a separação dos produtos que eram formados como um gel, dificultando seu isolamento.

Derivados enamínicos do tipo metilanilinetilenomalonatos de dietila foram obtidos por da MATTA¹⁵ quando soluções equimolares de *orto* ou *para*-toluidinas e EMME são aquecidas sob refluxo, obtendo-se rendimentos de 87-90 %. Pela ciclização em Dowtherm A[®], sob refluxo e atmosfera de nitrogênio, foram obtidos derivados quinolínicos com rendimentos entre 75 e 80 %.¹⁵

RICHARDSON³⁴ utilizou a rota de GOULD-JACOBS para sintetizar quinolinas com substituintes benzoxazólicos e benzotiazólicos, através da reação dos benzazóis com EMME e posterior ciclização em éter difenílico.

LEVYA¹⁸ também utilizou a metodologia de GOULD-JACOBS para a obtenção de fluoroquinolinas, sendo que o fluido utilizado foi o éter difenílico.

Tendo como base os diversos autores que utilizaram a metodologia de GOULD-JACOBS para a síntese de quinolinas, percebe-se que existem muitas alterações quanto aos parâmetros experimentais, principalmente quanto ao tipo de fluido utilizado para a ciclização. São encontradas referências em relação a ciclização em APF^{33,39,45,46}, ciclização com solventes inertes de elevado ponto de ebulição, como Dowtherm A^{®15,16}, óleo mineral⁴⁵ e éter difenílico^{13,34}. Também são encontradas ciclizações do tipo tandem⁴⁷ em presença de éter difenílico, e reações com microondas.

As possíveis alterações nos parâmetros experimentais estão apresentadas individualmente nas próximas sessões.

3.2.3.2.2.1. Ciclização com ácido polifosfórico

O ácido polifosfórico é um agente condensante muito efetivo, particularmente para condensações intra e intermoleculares, conforme comentado na sessão 3.1.6. Diversos tipos de ciclização intramolecular com APF são encontrados na literatura^{30,33,39,45,46}. Muitos grupos

de pesquisa já utilizaram o APF como agente condensante para a formação de quinolinas ao longo das últimas cinco décadas.^{2,5,7,8,28,39,46}

STASKUN⁴⁶, em 1961, relatou a possibilidade de converter β -amino- α -(arilimidoil)crotonatos em 2-aril-3-acetil-4-hidroxiquinolinas através do tratamento com ácido polifosfórico a 170 °C, com rendimentos de 60-80 %.

Mullock³⁹ obteve com sucesso 4-hidroxiquinaldinas a partir de β -cetoésteres e arilaminas em APF quente, porém, a tentativa de obter imidazoquinolinas a partir de 5-aminobenzimidazóis e metil-acetoacetato de etila em APF foi infrutífera. O grupo atribuiu a falha do APF em provocar o fechamento do anel a uma protonação extensiva do nitrogênio da amida intermediária, o que iria desativar o anel benzeno para a ciclização. As imidazoquinolinas foram então sintetizadas utilizando-se um derivado menos ácido do ácido polifosfórico, o seu éster etílico, preparado a partir de uma reação do APF com etanol. Este derivado demonstrou ser efetivo em diversas situações onde não foi possível obter a ciclização com o APF.³⁹

3.2.3.2.2.2. Ciclização com fluídos de transferência de calor

Os fluídos utilizados para ciclização intramolecular Dowtherm A^{®15}, óleo mineral⁴⁵ e éter difenílico^{13,34} apresentam um alto ponto de ebulição e são quimicamente inertes, características ideais para sua utilização em elevadas temperaturas.

Os métodos que utilizam fluídos de transferência de calor para ciclização intramolecular encontrados na literatura apresentam muitas variações^{13,15,16} quanto à quantidade de fluído utilizado em relação à quantidade de reagente; quanto ao tipo de fluído, tempo e temperatura reacional; bem como quanto à remoção do etanol gerado e do fluído após o término da reação. Estas possíveis variações nas metodologias se encontram relacionadas na Tabela 1.

Tabela 1: Métodos descritos na literatura para a reação de GOULD-JACOBS.

| <i>Referência</i> | <i>GOULD (1939)</i> | <i>ROBERTS (1946)</i> | <i>REITSEMA (1947)</i> | <i>BRAÑA (1990)</i> |
|----------------------------------|------------------------------------|---|--|------------------------|
| Fluído | Óleo mineral | Dowtherm A [®] ou éter difenílico | Dowtherm A [®] ou éter difenílico | Éter difenílico |
| Volume de fluído | 10-30 partes (mL.g ⁻¹) | 0-40 (mL.g ⁻¹) 500mL/43g | n.i. | 100 mL/14g |
| Temperatura de Ciclização | 250-265 °C | Temp. de ebulição | Temp. de ebulição | Temp. de ebulição |
| Tempo Reacional | 15 min. | 45 min. | n.i. | 1 h30 min |
| Refluxo | n.i. | Sim | Sim | Sim |
| Remoção do etanol formado | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. |
| Remoção do Fluído | n.i. | Éter de petróleo, éter etílico ou éter de petróleo em Soxhlet | n.i. | Éter difenílico |
| Atmosfera inerte | Nitrogênio seco | n.i. | n.i. | n.i. |
| Purificação | Recristalização com HCl 1 % | Recristalização em etanol, ácido acético glacial ou piridina | n.i. | Recristalização em DMF |
| Rendimento | 60 % | 80-85 % | n.i. | 65-85 % |

Legenda: n.i. = não informado na referência

Tabela 1: Métodos descritos na literatura para a reação de GOULD-JACOBS (continuação).

| <i>Referência</i> | <i>BOBOSIK (1991)</i> | <i>DA MATTA (1996)</i> | <i>RICHARDSON (1996)</i> | <i>LEVYA (1999)</i> |
|--|----------------------------------|--|----------------------------|---------------------|
| Fluído | Dowtherm A [®] | Dowtherm A [®] | Éter difenílico | Éter difenílico |
| Volume de fluído | 100mL/2g | 100mL/3g | 100mL/ 11,1g | 14mL/0.012mols |
| Temperatura de Ciclização | 250 °C | Temp. de refluxo | Temp. de refluxo | 250 °C |
| Tempo Reacional | 1 h | 1 h 15 min. | 30 min | 1 h |
| Refluxo | n.i. | n.i. | Sim | Sim |
| Remoção do etanol formado | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. |
| Remoção do Fluído | Tolueno e éter | Éter de petróleo e clorofórmio | Hexano | Hexano |
| Atmosfera inerte | n.i. | Nitrogênio | n.i. | n.i. |
| Purificação | Recristalização em DMF aquosa | Recristalização com ácido acético glacial | Recristalização com DMF | n.i. |
| Rendimento | 54-71 % | 75-80 % | 94-98 % | 70-98 % |

Legenda: n.i. = não informado na referência

3.2.3.2.2.3. Esquema tandem

O planejamento sintético moderno demanda alta eficiência em termos de minimização de etapas sintéticas acompanhado da maximização da complexidade molecular.⁴⁷ Uma seqüência em cascata pode levar ao aumento da complexidade molecular através da combinação de uma série de reações em uma única operação sintética.⁴⁷ A metodologia tandem pode, portanto, ser utilizada para a construção de moléculas altamente funcionalizadas, o que é muito importante pois, o futuro da síntese orgânica encontra-se na utilização de metodologias eficientes e na descoberta de novos processos para controlar a formação de centros homoquirais, bem como construir arquiteturas químicas complexas utilizando metodologias simples.⁴⁷

3.2.3.2.4. Ciclização em microondas

Uma microonda é uma forma de energia eletromagnética de baixa frequência no espectro eletromagnético. A microonda consiste de um campo elétrico e um campo magnético, sendo que o campo elétrico é o responsável pela transferência de energia para o aquecimento uma substância. A energia dos fótons em microondas é muito pequena ($0,037 \text{ kcal.mol}^{-1}$) quando comparada com a energia típica necessária para quebrar ligações moleculares ($80\text{-}120 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Ao contrário de reações térmicas convencionais que se utilizam da condutividade térmica dos materiais para transferência de calor, a microonda interage diretamente com as moléculas do meio. Este processo pode ocorrer através de rotações de dipolo, onde moléculas polares tentam se alinhar com o campo elétrico altamente oscilante da microonda, ou através de condução iônica, que ocorre se houverem íons livres ou espécies iônicas presentes na substância sendo aquecida. O tipo de solvente utilizado em síntese com microondas pode variar muito, sendo que, em geral, solventes polares, com altas constantes dielétricas interagem melhor com as microondas, sendo importantes para a elevação da temperatura. Por outro lado, solventes apolares atuam através do aumento da energia de ativação das moléculas do meio reacional. Reações sem solvente também podem ser realizadas em microondas. Devido a estas características, virtualmente todos os tipos de reações químicas envolvendo energia térmica podem ser aceleradas através do uso de microondas. Sistemas com microondas possibilitam completar as reações em minutos e apresentam muitas aplicações nos ambientes acadêmicos e industriais, tendo esta se tornado uma metodologia muito promissora para a síntese orgânica.⁴⁸

4. Resultados e Discussão

A rota sintética geral utilizada para a obtenção dos heterociclos benzazolil-quinolínicos **7-9** encontra-se representada na Figura 31:

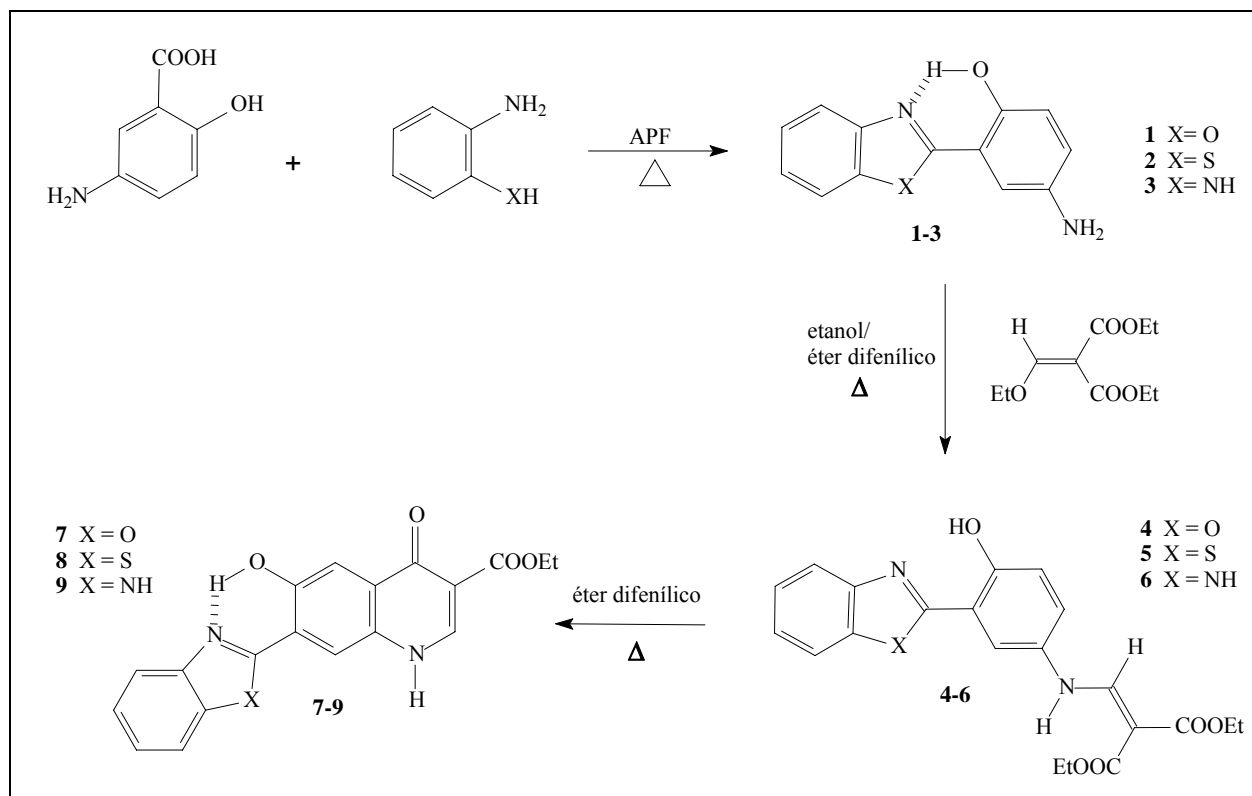


Figura 31: Rota sintética geral para a obtenção das benzazolil-quinolinas **7-9**.

Para facilitar a discussão e evitar a repetição excessiva de figuras encontra-se no Apêndice II uma página desdobrável representando as estruturas das principais moléculas deste trabalho.

A seguir, para uma melhor compreensão desta rota sintética, esta seção encontra-se apresentada da seguinte forma:

- 4.1. Síntese dos 2-(5`amino-2`-hidroxifenil)benzazóis **1-3**.
- 4.2. Síntese dos intermediários vinilênicos 2-[(5`-N-vinileno)-2`-hidroxifenil]benzazólicos **4-6**.
- 4.3. Síntese dos heterociclos benzazolil-quinolínicos **7-9**.
- 4.4. Caracterização dos produtos obtidos.

4.1. Síntese dos heterociclos 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos

Os heterociclos **1-3** são os precursores das benzazolil-quinolinas. A metodologia desenvolvida neste trabalho parte da condensação bimolecular entre o ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico e as anilinas substituídas *orto*-aminofenol, *orto*-aminotiofenol e fenilenodiamina, em presença de ácido polifosfórico (APF)^{2-4,13,33} (Figura 32).

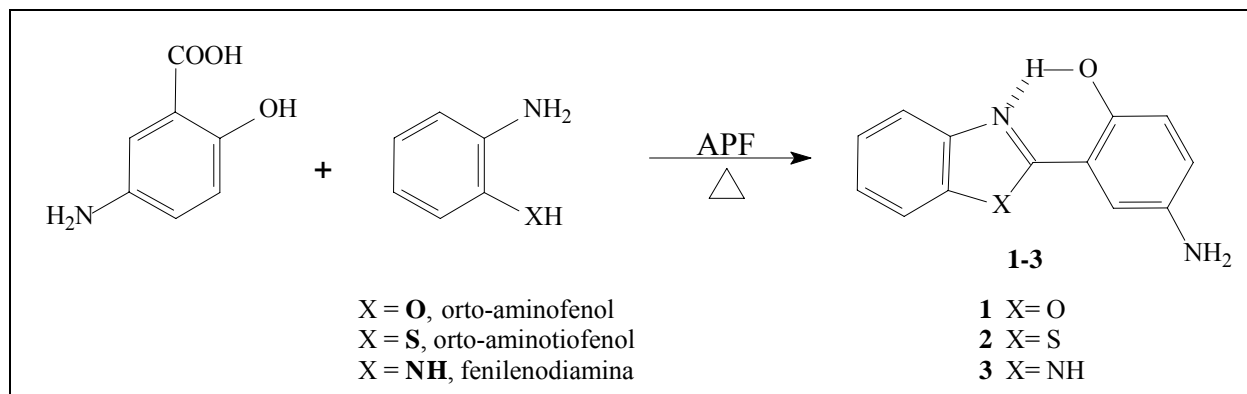


Figura 32: Síntese das 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazolas.

A metodologia utilizada foi a descrita por HEIM (1957)³³ e modificada por CAMPO (1999)²: em um balão monotubulado, com agitador magnético, acoplado a um “trap” secante com cloreto de cálcio e a um banho de vaselina, colocou-se uma mistura equimolar de ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico e da anilina *orto*-substituída correspondente. A mistura é aquecida em APF, a 180-200 °C (dependendo do heterociclo), por quatro horas, com agitação. Após o resfriamento, a mistura reacional é vertida em água com gelo picado e o precipitado obtido é filtrado, neutralizado com uma solução de carbonato de sódio (10 %, m/V), filtrado novamente, lavado com água e seco ao ar. Os produtos obtidos são purificados por cromatografia em coluna, ou então são utilizados sem purificação como primeiros derivados para outras reações.

Esta metodologia foi escolhida em função de sua praticidade, uma vez que a reação ocorre em apenas uma etapa, e também por ser uma reação relativamente simples de ser realizada.

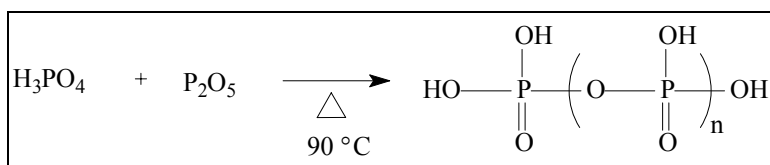
Os resultados obtidos para os heterociclos **1**, **2** e **3** encontram-se apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Características dos heterociclos 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos 1-3.

| <i>Característica</i> | <i>Heterociclo 1</i> | <i>Heterociclo 2</i> | <i>Heterociclo 3</i> |
|--|---|---|--|
| Fórmula química | C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ | C ₁₃ H ₁₀ N ₂ OS | C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O |
| Massa molecular (g) | 223,26 | 242,30 | 225,23 |
| Fator de retenção (Rf) (acetona: CHCl ₃ , 5:1) | 0,53 | 0,66 | 0,25 |
| Ponto de Fusão ² | 174-175 °C | 193-194 °C | > 260 °C (decompõe) |
| Região da fluorescência no estado sólido* | amarelo | laranja | verde |
| Rendimentos | 84 % | 89 % | 98 % |

* observada através de CCD, com revelação em cuba com luz UV.

Em relação ao ácido 5-aminosalicílico, utilizado como produto de partida, cabe salientar que se optou pelo uso do produto adquirido comercialmente, apesar de sua síntese poder ser realizada a partir do ácido salicílico.^{2,49} Quanto ao ácido polifosfórico, o reagente responsável pela condensação, ele foi obtido a partir da reação entre o ácido fosfórico e o pentóxido de fósforo, com aquecimento a 90 °C, conforme demonstrado na Figura 33.

**Figura 33:** Obtenção do ácido polifosfórico.

Apesar do ácido polifosfórico estar disponível comercialmente ele foi sintetizado no laboratório, devido ao seu alto custo. Deve-se ter muito cuidado ao manusear o pentóxido de fósforo, pois ele é extremamente higroscópico. É importante destacar que sua preparação no dia da realização da síntese demonstrou-se ser mais eficaz do que a preparação e estocagem prévia.

Ao término de todas as reações, formou-se um xarope escuro e viscoso, cujos produtos de reação precipitaram em contato com a água. Na primeira filtração não se deve deixar o produto secar completamente, filtrando-o apenas até que fique uma pasta úmida, pois isso facilita muito a próxima etapa de neutralização. Transfere-se este material novamente para um béquer, acrescenta-se um pouco de água deionizada e só então se realiza a neutralização com a solução de Na₂CO₃. Desta forma, é possível utilizar um pequeno volume desta solução. Neste processo ocorre a formação de espuma em profusão (liberação de ácido carbônico do meio reacional), portanto, é importante adicionar a solução de carbonato de sódio aos poucos.

A neutralização deve ser acompanhada através de fita indicadora de pH. Quanto à secagem dos produtos, se ela não ocorrer completamente ao ar, é possível secá-los em estufa, a 70 °C, sem prejudicar as características dos mesmos. Também é importante comentar o fato de que não é recomendável sintetizar grandes quantidades dos benzazóis em uma única reação, pois os produtos que se formam são de difícil neutralização e secagem, além do rendimento global da reação ser menor.

Dois metodologias diferentes para purificação por cromatografia em coluna dos heterociclos **1-3** foram utilizadas.⁸ Na primeira delas utilizou-se coluna de vidro comum para purificar o heterociclo **2**, sendo que os solventes utilizados foram clorofórmio ou diclorometano. Com diclorometano os resultados na separação dos produtos na coluna foram melhores. Na segunda metodologia utilizou-se um dispositivo de vidro provido de placa filtrante na base, inserido em um extrator Soxhlet. Preencheu-se este dispositivo com sílica-gel e com o produto a ser purificado, da mesma forma que se prepara uma coluna para cromatografia. Clorofórmio ou diclorometano foram utilizados como solventes extratores à quente, sendo que a eluição da coluna ocorre de forma contínua. O produto precipita no solvente quando se esfria a solução. Para a purificação dos heterociclos **1** e **2** esta metodologia demonstrou ser muito adequada, pois foram obtidos produtos bastante puros, com maior rapidez e conveniência do que ao se utilizar a cromatografia em coluna comum. Para a purificação do heterociclo **3** este método não se mostrou adequado, ocorrendo decomposição da benzimidazola durante o longo tempo de contínuo aquecimento.

4.2. Síntese dos produtos intermediários 2-[(5'-N-vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazólicos 4-6

Os intermediários 2-[(5'-N-vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazólicos **4-6** são obtidos pela reação de **1-3** com o EMME^{2,16,22,45} (Figura 34).

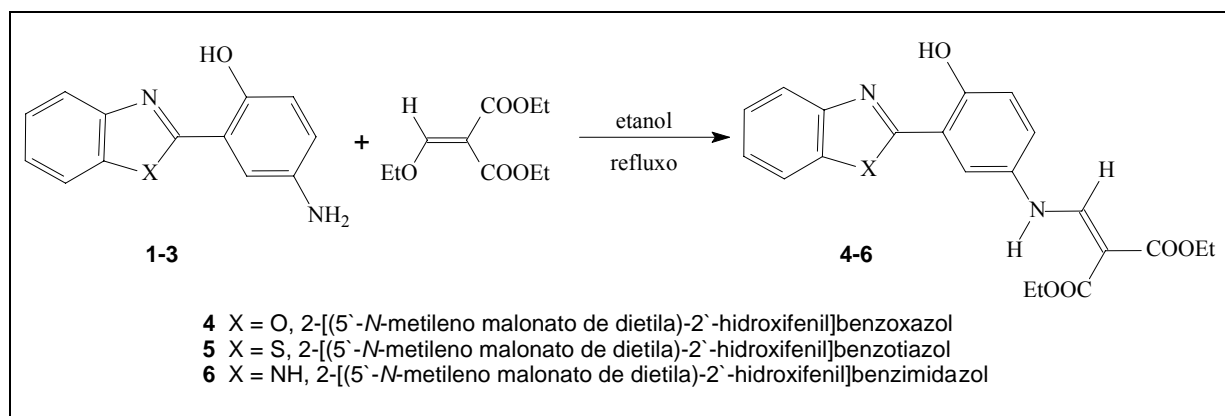


Figura 34: Síntese dos 2-[(5'-N-vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazóis.

As reações foram realizadas em etanol, na temperatura de refluxo, sendo que os heterociclos **1-3** inicialmente foram aquecidos no solvente e, então, foi adicionado o EMME em quantidades equimoleculares. Ao término das reações e após o resfriamento as misturas foram filtradas e os sólidos resultantes foram secos ao ar, ou em estufa a 60 °C. Os produtos foram utilizados sem purificação, como intermediários para a síntese das benzazolil-quinolinas **7-9**.

A Tabela 3 demonstra as características apresentadas pelos heterociclos **4, 5 e 6**:

Tabela 3: Características dos heterociclos **4-6**.

| <i>Característica</i> | <i>Heterociclo 4</i> | <i>Heterociclo 5</i> | <i>Heterociclo 6</i> |
|--|---|---|---|
| Fórmula química | C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₆ | C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₅ S | C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅ |
| Massa molecular (g) | 396,40 | 412,46 | 395,41 |
| Fator de retenção (Rf) (acetona: CHCl ₃ , 5:1) | 0,86 | 0,83 | 0,79 |
| Ponto de Fusão ² | 200-202 °C | 164-167 °C | 219-221 °C |
| Região da fluorescência no estado sólido* | verde | amarelo-laranja | Verde |
| Rendimentos | 77 % | 66 % | 86 % |

* observada através de CCD, com revelação em cuba com luz UV.

Nestas reações ocorre a substituição nucleofílica do alceno EMME, sendo os benzazóis **1-3** os nucleófilos. O mecanismo envolvido é o de adição-eliminação (Ad_N-E).

Observou-se que se a reação for realizada com os benzazóis **1-3** não neutralizados ocorre a formação de um maior número de subprodutos, além dos rendimentos serem inferiores aos obtidos através da reação com os mesmos produtos neutralizados. Isso ocorre em função da protonação do nitrogênio nos produtos não neutralizados, o que torna os benzazóis nucleófilos mais fracos.

4.3. Métodos de ciclização intramolecular para a obtenção de sistemas benzazolil-quinolínicos

De todas as metodologias descritas na revisão bibliográfica escolheu-se a síntese de GOULD-JACOBS para a obtenção dos heterociclos benzazolil-quinolínicos. Essa escolha justifica-se pelo fato da reação de GOULD-JACOBS ser uma das mais utilizadas e descritas desde 1939, até mesmo para produtos muito semelhantes¹⁵ aos produtos de interesse neste trabalho, porém, sem o radical benzazólico. Apesar do uso desta reação ser tão disseminado, muito a respeito das condições reacionais ainda é controverso e deve ser adaptado para cada reação em particular.

Ensaio preliminares de ciclização visando à obtenção de derivados benzazolil-quinolínicos e realizados antes do início deste trabalho², obtiveram produtos que apresentaram uma característica peculiar: nas placas de CCD observaram-se manchas fluorescentes na região do laranja que ficavam retidas na base da placa, mesmo utilizando-se diversos tipos de solventes para tentar provocar sua eluição. Esta característica serviu como diretriz para a identificação dos produtos de interesse deste trabalho.

Na Figura 35 estão esquematizados os métodos de ciclização intramolecular (GOULD-JACOBS) utilizados de forma exploratória neste trabalho para a obtenção dos heterociclos benzazol-quinolínicos **7-9**. Em outras sessões serão discutidas a metodologia tandem, que parte dos heterociclos **1-3** (sessão 4.3.3) e a ciclização com microondas, que parte dos heterociclos **4-5** (sessão 4.3.2.4).

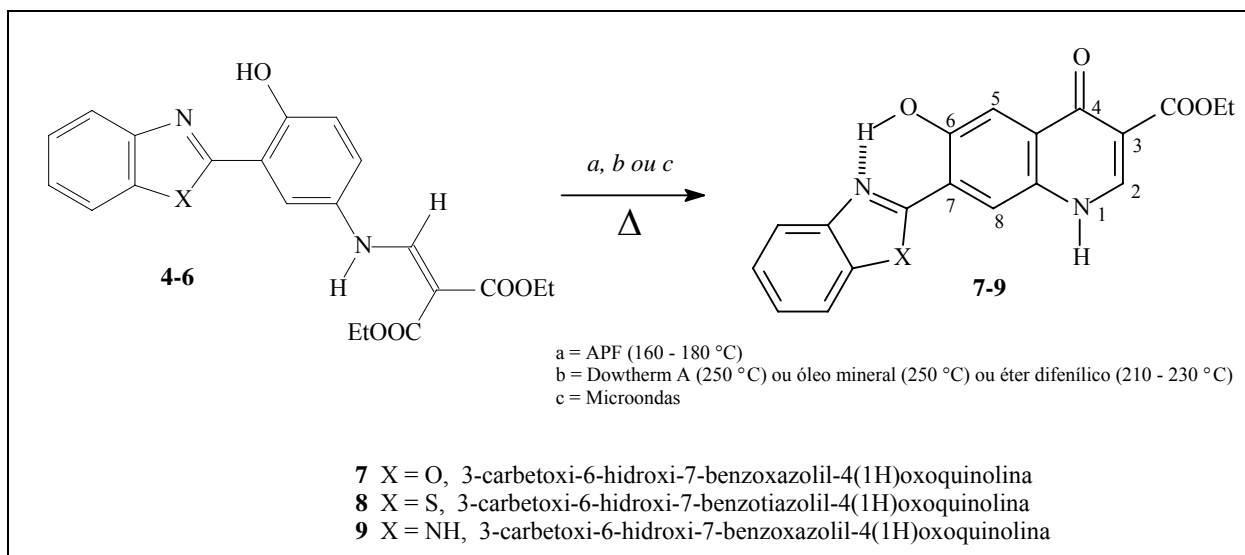


Figura 35: Métodos de ciclização intramolecular para a obtenção de sistemas quinolínicos (GOULD-JACOBS).

Primeiramente investigou-se a ciclização em APF^{33,39,45,46} e depois com solventes inertes de elevado ponto de ebulição como Dowtherm A^{®15,16}, óleo mineral⁴⁵ e éter difenílico^{13,18,34}. Também foram realizadas investigações a respeito de reações do tipo tandem em presença de éter difenílico^{47,50} e reações com microondas (4.3.2.4).

Todas as metodologias investigadas estão incluídas na discussão deste trabalho e apresentadas nas próximas sessões, sendo que apenas aquelas que obtiveram êxito na formação dos produtos **7-9** estão apresentadas na parte experimental.

4.3.1. Ciclização em ácido polifosfórico

No primeiro método de ciclização investigado utilizou-se a seguinte metodologia geral: em um balão monotubulado, com agitador magnético e em banho de silicone, os vinílenos **4-6** são misturados com cerca de dez vezes sua massa de ácido polifosfórico e aquecidos a 160-180 °C por uma hora. As soluções são resfriadas e a elas adiciona-se água, surgindo um precipitado. As misturas são, então, alcalinizadas com uma solução de NaOH 10 %, na proporção de 100 mL.mg⁻¹ de mistura, tratadas com carvão ativado e filtradas de suas impurezas. Ao filtrado alcalino, adiciona-se ácido acético glacial até a neutralização, onde deverá ocorrer a precipitação da quinolina.

Foram utilizados aproximadamente 0,3g dos vinílenos **4-6** para as reações de ciclização. Variou-se a temperatura reacional entre 140 °C e 170 °C, sendo que a partir de 120 °C, as soluções tornaram-se muito escuras. O acompanhamento das reações foi realizado

através de CCD, utilizando-se clorofórmio como eluente. Os tempos reacionais foram em torno de uma hora e quinze minutos. Ao término das reações formaram-se precipitados de coloração muito escura (como foi o caso da reação com **4**) ou turvações semelhante a géis nas soluções (como nas reações com **5** e **6**). Em todas as reações as CCDs demonstraram que muitos produtos foram formados, alguns fluorescentes e outros não. Também se observa a ocorrência de grandes quantidades de material decomposto (massa escura, que aparece como uma mancha preta retida na base das CCDs). Porém, não se observaram manchas com fluorescência na região do laranja retidas nas bases das CCDs, o que foi uma indicação de que os produtos desejados não se formaram.

Conforme MULLOCK (1970), a falha do APF em provocar o fechamento do anel pode ser atribuída à uma protonação extensiva do átomo de nitrogênio do produto intermediário, o que desativaria o anel benzeno para a ciclização (Figura 36).

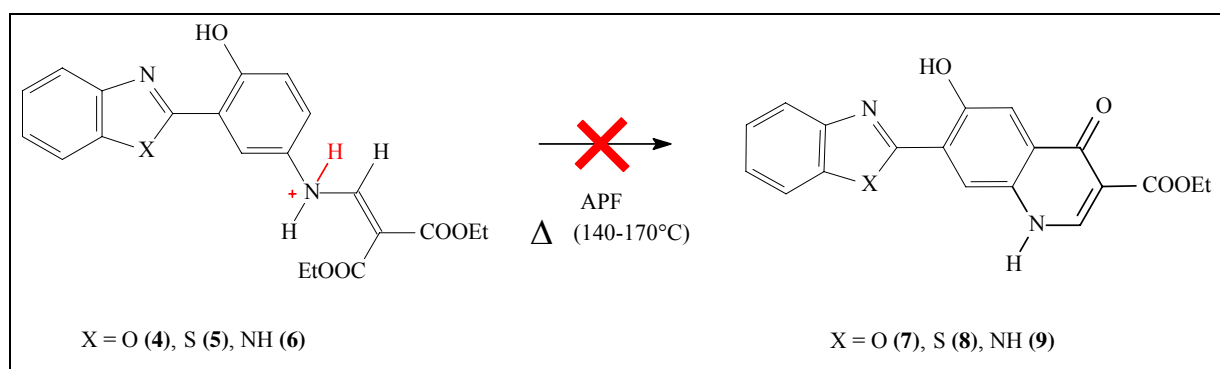


Figura 36: Impedimento da ciclização do derivado vinilênico à quinolina, quando se utiliza ácido polifosfórico.

Outra possibilidade seria a ocorrência da modificação dos produtos benzazólicos quando da alcalinização, uma vez que benzazóis são sensíveis a meios alcalinos, podendo ocorrer decomposição, reações paralelas ou formação de sais que impediriam a ciclização.

MULLOCK³⁹ sugere uma modificação do ácido polifosfórico: a formação de seu éster etílico. Este procedimento diminuiria a acidez do reagente, o que poderia promover a ciclização. Porém, com o fato de outros métodos mais recentes e promissores de ciclização terem sido encontrados, foram abandonadas as possibilidades de otimizar este método de ciclização com APF.

4.3.2. Ciclização em fluídos de transferência de calor

O segundo método de obtenção de quinolinas investigado é a ciclização em fluídos de transferência de calor. A utilização destes fluídos na ciclização intramolecular dos heterociclos **4-6** passou por uma série de adaptações dos métodos descritos na literatura.^{13,15,16}

Esta reação foi realizada com três tipos de solventes, Dowtherm A[®], óleo mineral (Nujol) e éter difenílico, a partir dos três intermediários vinilênicos **4-6**, conforme a seguinte metodologia geral: o fluído de transferência de calor foi aquecido em um balão de vidro monotubulado, com agitador magnético até a temperatura de reação escolhida. Em seguida os heterociclos **4-6** foram adicionados e deixados reagir por 1 h a 4 h e 30 min (dependendo do fluído e do heterociclo), sendo, então, resfriados à temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado e o sólido lavado com pequenas porções de solventes. O acompanhamento das reações foi realizado através de CCD, utilizando-se clorofórmio como eluente. Não se utilizou refluxo para realizar as reações porque a ciclização libera uma molécula de etanol, que pode evaporar mais facilmente quando a reação é realizada aberta, em capela.

Os resultados específicos para cada um dos fluídos de transferência de calor e sua discussão estão apresentados nas próximas sessões.

4.3.2.1. Dowtherm A[®]

O Dowtherm A[®] é um fluído de transferência de calor, cuja composição é uma mistura eutética de bifenila e éter difenílico, indicado para uso em reações que ocorrem entre 15 °C e 400 °C. A mistura é insolúvel em água e seu ponto de ebulição é de 257 °C. O Dowtherm A[®] irrita os olhos e o trato respiratório e é muito tóxico a organismos aquáticos. Porém, este é um solvente inerte, ideal para ser utilizado em altas temperaturas e, por isso, optou-se pelo seu uso na tentativa de ciclização dos alcenos.

A tabela a seguir apresenta os resultados obtidos para as investigações de ciclização em Dowtherm A[®].

Tabela 4: Resultados para as investigações de ciclização por Dowtherm A[®].

| | <i>Heterociclo 4</i> | <i>Heterociclo 5</i> | <i>Heterociclo 6</i> |
|---|---|---|---|
| Relação vinileno/DowthermA[®] g/mL | 1:20 | 1:20 | 1:20 |
| Solubilidade do vinileno no Dowtherm A[®] | Insolúvel a frio Solúvel a quente | Insolúvel a frio Solúvel a quente | Insolúvel a frio Pouco solúvel a quente |
| Temperatura Reacional | 250-290 °C | 250 °C | 250 °C |
| Tipo de aquecimento | Banho de Vaselina | Banho de Vaselina | Banho de Vaselina |
| Tempo reacional | 1 h 15 min | 1 h 45 min | 2 h |
| Solventes utilizados para a remoção do fluido | Tolueno | Tolueno Éter de petróleo | Tolueno Éter de petróleo |
| Características dos produtos obtidos* | Pó marrom com a presença de produtos carbonizados e mistura de produtos fluorescentes | Pó marrom com a presença de produtos carbonizados e mistura de produtos fluorescentes | Pó marrom com a presença de produtos carbonizados e mistura de produtos fluorescentes (sem manchas retidas na base) |
| Métodos de purificação investigados | Lavagem com solventes, recristalização em etanol, recristalização em ácido acético, cromatografia em coluna | Lavagem com solventes, extração em Soxhlet | Lavagem com solventes |
| Rendimento bruto | 34 % | 79 % | 50 % |

*fluorescência observada através de CCD, com revelação em cuba com luz UV.

Quanto ao tempo reacional, em todos os casos optou-se por interromper a reação antes que todo produto de partida tivesse sido consumido, devido à formação de grandes quantidades de material decomposto, observado através de produtos de coloração negra que nas CCDs ficaram retidos na base das cromatoplasmas (com clorofórmio como eluente) e através de uma resina preta e brilhante, aderida às paredes do balão, que se formou depois de uma hora em todas as reações.

Após o término das reações e resfriamento, os produtos formados foram pós muito finos e escuros, de difícil filtração (cerca de três horas de filtração a vácuo, para todos os derivados). As CCDs deste produtos identificaram, além do material decomposto, uma mistura de muitos produtos fluorescentes. Dentre eles, um produto com fluorescência na

região do laranja (para a reação com **4**) e outro produto com fluorescência na região do vermelho (para a reação com **5**) ficaram retidos na base das CCDs, mesmo se utilizando eluentes muito polares (etanol e metanol, por exemplo). Esta mancha é característica dos heterociclos benzazolil-quinolínicos de interesse, comparando-as com os resultados, não publicados, obtidos nos testes de ciclização previamente realizados no laboratório. A lavagem desta mistura de produtos com tolueno e éter de petróleo remove, em grande parte, os resíduos de Dowtherm A[®] não removidos durante a filtração (identificados pela emissão na região do azul), além dos produtos de partida **4-6** remanescentes. Porém, os sólidos finais continuaram sendo misturas com muitos produtos cuja característica marcante é o alto teor de insolubilidade, o que dificultou seu isolamento e caracterização apropriados. Cabe salientar que este comportamento foi igual para todos os derivados ciclizados, isto é, para os heterociclos com oxigênio, enxofre e nitrogênio, com a ressalva de que para a reação com o heterociclo **6** não se observou a formação de nenhum produto fluorescente que ficasse retido na base da placa de CCD.

Diversos métodos de purificação foram investigados como lavagens com solventes (hexano e éter de petróleo), recristalização em etanol e em ácido acético, cromatografia em coluna e extração em Soxhlet. Na recristalização em etanol, realizada com o produto da reação com o heterociclo **6** não se obteve êxito porque o produto foi pouco solúvel em etanol, mesmo à quente, não sendo possível separá-lo das impurezas insolúveis, nem recristalizá-lo do solvente. Na recristalização em ácido acético, investigada também para o produto da reação com o heterociclo **6**, observou-se que o produto de interesse é solúvel no ácido à quente, porém, não foi possível provocar a sua precipitação, mesmo após vários dias de repouso, ou adição de água ao ácido, seguida por extração com outros solventes, como clorofórmio, acetato de etila ou acetona. Para a cromatografia em coluna, realizada com o mesmo produto, inicialmente utilizou-se clorofórmio puro, que eluiu o produto de partida. Secou-se a coluna e algumas combinações de eluentes progressivamente mais polares foram utilizadas (secando-se a coluna entre cada troca de eluente): clorofórmio: acetona (1:1); clorofórmio: acetona (1:2), acetona, acetato de etila e etanol. Diversos produtos com fluorescências diferenciadas foram extraídos da coluna na forma de misturas e em quantidades muito pequenas, porém percebeu-se que um outro produto de interesse ficou retido na cabeça da coluna, até mesmo quando se utilizou etanol puro como eluente. Na purificação por extração em Soxhlet, realizada com o produto da reação com o heterociclo **5**, utilizou-se um cartucho de papel-filtro contendo a amostra, dentro do extrator Soxhlet e acetona como solvente (aproximadamente 200 mL). O objetivo desta purificação seria

remover os produtos menos polares que a própria quinolina, formados durante a reação, sendo estes removidos pelo refluxo do solvente e a quinolina permanecendo no interior do cartucho. Foram realizados vinte ciclos de extração e o acompanhamento dos produtos extraídos foi feito através de CCD. Diversos produtos diferentes foram extraídos, porém, a quinolina permaneceu predominantemente no cartucho. O conteúdo do cartucho (verificado por CCD), continha um menor número de produtos, porém, a resina preta permaneceu misturada a ele.

Tendo em vista os resultados obtidos não foi possível determinar parâmetros de caracterização em função da impossibilidade de isolamento e purificação dos produtos de interesse com os métodos testados. Outras metodologias de purificação poderiam ainda ser realizadas, como a evaporação dos solventes de recristalização, ou a extração a quente com soluções básicas. Porém, optou-se por investigar um novo método de ciclização, utilizando-se condições reacionais muito semelhantes, porém, com um novo fluido de transferência de calor, o óleo mineral.

4.3.2.2. Óleo Mineral

O óleo mineral também pode ser considerado um fluido de transferência de calor, tanto que diversos autores relatam sua utilização como solvente inerte para reações em altas temperaturas, como ciclizações.^{33,39,45,46} O óleo mineral utilizado foi uma preparação farmacêutica comercial (Nujol[®]).

A tabela a seguir apresenta os resultados obtidos para as investigações de ciclização em óleo mineral.

Tabela 5: Resultados para as investigações de ciclização em óleo mineral.

| | <i>Heterociclo 4</i> | <i>Heterociclo 5</i> | <i>Heterociclo 6</i> |
|--|--|--|--|
| Relação vinileno/óleo mineral g/mL | 1:20 1:10 | 1:20 | 1:20 |
| Solubilidade do vinileno no óleo mineral | Insolúvel a frio Solúvel a quente | Insolúvel a frio Solúvel a quente | Insolúvel a frio Pouco solúvel a quente |
| Temperatura reacional | 250-260 °C 230-240 °C | 250-26 °C | 250-260 °C |
| Tipo de aquecimento | Banho de vaselina Manta de aquecimento | Banho de vaselina Banho de areia Corrente de ar aquecida | Banho de vaselina Corrente de ar aquecida |
| Tempo reacional | 1 h 30 min 4 h 30 min | 2 h 20 min | 2 h 15 min |
| Solventes utilizados para a remoção do fluido | Tolueno Éter de petróleo | Tolueno Éter de petróleo | Tolueno Éter de petróleo |
| Características dos produtos obtidos* | Resina preta com a presença de produtos carbonizados e mistura de produtos fluorescentes | Resina preta com a presença de produtos carbonizados e mistura de produtos fluorescentes | Resina preta com a presença de produtos carbonizados e mistura de produtos fluorescentes (sem manchas retidas na base) |
| Métodos de purificação investigados | Lavagem com solventes e extração em Soxhlet (clorofórmio) | Lavagem com solventes, extração em Soxhlet (acetona) | Lavagem com solventes |
| Rendimento bruto | 15 % | 56 % | 66 % |

*fluorescência observada através de CCD, com revelação em cuba com luz UV.

As mesmas considerações feitas para as reações com o Dowtherm A[®] a respeito da difícil filtração e do critério para interrupção das reações podem ser adotadas para as reações com o óleo mineral.

Os resultados das reações (observados através de CCD) demonstram a formação de misturas de diversos produtos fluorescentes e produtos decompostos. A possibilidade de isolar e purificar estes produtos através de lavagens com solventes (tolueno, éter de petróleo e clorofórmio) ou de extração em Soxhlet (com acetona ou clorofórmio, em cerca de vinte ciclos de extração) foi investigada. Os solventes de lavagem removem apenas o óleo mineral e

os produtos de partida **4-6** remanescentes. Introduziu-se ao método o uso de clorofórmio, um solvente mais polar que o tolueno e o éter de petróleo, como solvente de lavagem. Observou-se que um maior número de produtos foi removido da resina preta, porém cerca de 60% de sua massa inicial permaneceu na forma de uma mistura de produtos muito pouco solúveis. As extrações em Soxhlet também removeram alguns dos produtos fluorescentes, porém, os produtos de interesse permaneceram no cartucho de papel, ainda muito impuros.

Novamente pôde-se perceber a formação de manchas com fluorescência na região do laranja-vermelho que ficaram retidas na base das placas de CCDs, provavelmente características dos produtos de interesse, mas em muito pequenas quantidades.

Para a ciclização com o heterociclo **4** realizou-se uma reação com a metade da proporção vinileno/óleo mineral que vinha sendo utilizada, para verificar a influência do volume de solvente na reação, tema bastante comum em discussões a respeito das reações de GOULD-JACOBS, conforme apresentado na Tabela 1. Não se observaram alterações quanto ao resultado final, comparando-os com as outras reações realizadas.

Quanto ao tipo de aquecimento, além do banho de vaselina, também utilizado nas reações com Dowtherm A[®], se investigou o uso de manta de aquecimento utilizando agitação mecânica para verificar a possibilidade de uma menor carbonização de produtos. Testes de ciclização com corrente de ar aquecida (~300 °C) também foram realizados. Os resultados não diferiram dos anteriores. Banho de areia foi utilizado e seu uso demonstrou ser mais conveniente do que os outros métodos de aquecimento em função de um melhor controle da temperatura.

A influência da temperatura também foi investigada realizando-se uma reação com o heterociclo **4** em temperaturas um pouco mais baixas (230-240 °C), durante um maior tempo reacional (4 h 30 min), buscando-se evitar a formação de produtos decompostos. O produto desejado não se formou (não ocorreu o aparecimento da mancha com fluorescência na região do laranja).

Da mesma forma que nas reações com Dowtherm A[®] não foi possível o isolamento, purificação e caracterização dos produtos de interesse. Optou-se, então, por investigar o último fluido de transferência de calor, o éter difenílico.

4.3.2.3. Éter difenílico

O éter difenílico é um dos componentes da mistura eutética Dowtherm A[®]. É insolúvel em água e seu ponto de ebulição é de 259 °C. A substância irrita a pele, os olhos e o trato respiratório e é tóxica para os peixes. Não é biodegradável no solo e na água, mas espera-se que evapore lentamente.

Optou-se por realizar a ciclização com este fluido de transferência de calor, ao invés do Dowtherm A[®], devido ao fato de terem sido encontrados relatos a respeito da sua utilização como solvente de ciclização.^{12,18,34,38,40}

A tabela a seguir (Tabela 6) apresenta os resultados obtidos para a reação de ciclização em éter difenílico.

Tabela 6: Resultados para a investigação de ciclização em éter difenílico.

| | <i>Heterociclo 4</i> |
|--|--|
| Relação vinileno/éter difenílico g/mL | 1:10 |
| Solubilidade do vinileno no éter difenílico | Insolúvel a frio Solúvel a quente |
| Temperatura reacional | 210-230 °C |
| Tipo de aquecimento | Banho de areia |
| Tempo reacional | 3 h 45 min |
| Solventes utilizados para a remoção do fluido | Hexano Éter de petróleo |
| Características dos produtos obtidos* | Pó marrom com uma mistura de produtos fluorescentes |
| Métodos de purificação investigados | Lavagem com solventes (hexano, éter de petróleo e clorofórmio) |
| Rendimento | Bruto: 77 % Semi-purificado: 13 % |

*fluorescência observada através de CCD, com revelação em cuba com luz UV.

O acompanhamento da reação foi realizado através de CCDs, utilizando clorofórmio como eluente. As CCDs mostraram a formação de vários produtos, porém, em menor número que as ciclizações com Dowtherm A[®], ou óleo mineral.

Em relação à temperatura da reação, optou-se por realizar a ciclização em temperaturas um pouco mais baixas (210-230 °C) do que para os outros fluidos de transferência de calor descritos anteriormente, para tentar evitar a decomposição que vinha sendo observada. Uma vez que com estas condições reacionais foi possível isolar uma

pequena fração do produto de interesse, considera-se importante o controle de temperatura da reação de ciclização.

Ao término da reação obteve-se um pó marrom. Realizaram-se lavagens do sólido com pequenas porções de hexano e éter de petróleo, porém, o pó marrom ainda demonstrou ser uma mistura de muitos produtos fluorescentes. Optou-se pela utilização do hexano, ao invés do tolueno, em função de terem sido encontrados relatos a respeito de sua utilização como solvente para remoção de fluídos de transferência de calor.^{18,34} Então, realizaram-se lavagens com clorofórmio, que solubiliza a maior parte do pó marrom, porém, uma parte do produto ainda se mantém muito pouco solúvel. Este precipitado é um produto amarelo com fluorescência na região do laranja, que fica retido na base da CCD. A caracterização deste produto encontra-se discutida na sessão 4.4.

Os solventes de lavagem ficaram mais límpidos do que nas ciclizações com Dowtherm® ou óleo mineral. Por isso, e também pelo acompanhamento por CCD, acredita-se que a ciclização com éter difenílico tenha formado um menor número de subprodutos.

A ciclização com éter difenílico em temperaturas de 210-230 °C demonstrou ser a mais promissora em função da obtenção de um menor número de subprodutos, do não surgimento da resina preta na reação (produtos decompostos) e da possibilidade de realizar um isolamento e caracterização mais adequados do produto de interesse **7**.

A ciclização em éter difenílico não foi investigada com os heterociclos **5** e **6** porque os resultados encontrados para a ciclização com o heterociclo **4**, apesar de mais promissores que todos os outros encontrados até então, ainda não foram satisfatórios, devido ao baixo rendimento. Então se optou por investir em novas propostas, como a ciclização através de metodologia tandem e ciclização em microondas

4.3.2.4. Ciclização em Microondas

O ensaio de ciclização através de irradiação de microondas foi realizado apenas com o heterociclo **4**. O vinileno e o éter difenílico (na proporção de 1:10) foram misturados em um tudo de ensaio com tampa rosca e aquecidos no microondas, em diversas potências e tempos reacionais, conforme descrito na tabela abaixo (Tabela 7).

Tabela 7: Potência e tempos reacionais investigados na ciclização através de irradiação com microondas (utilizando um forno doméstico).

| <i>Potência estimada</i> | <i>Tempos reacionais testados</i> |
|--------------------------|-----------------------------------|
| 10% (115W) | 3min, 10min e 25min |
| 20% (230W) | 3min, 10min e 25min |
| 30% (345W) | 3min, 10min e 25min |
| 40% (460W) | 3min |
| 50% (575W) | 3min |
| 60% (690W) | 3min |
| 70% (805W) | 3min |
| 80% (920W) | 3min |
| 90% (1035W) | 3min |
| 100% (1150W) | 3min |

O acompanhamento das reações foi realizado através de CCD, utilizando-se clorofórmio como eluente, após cada tempo indicado na tabela. Escolheu-se o éter difenílico por este ser um solvente inerte e aprótico, o que promoveria o aumento da energia de ativação das moléculas. Muitos produtos se formaram, porém, em nenhuma das placas cromatográficas observou-se formação da mancha com fluorescência na região do laranja retida na base, característica do produto de interesse. Provavelmente a reação não ocorreu em função da energia obtida através da interação das microondas com o solvente e com as moléculas não ter sido suficiente para superar a energia de ativação necessária para a ocorrência da ciclização. Algumas possibilidades poderiam também ser testadas, como a utilização de meios sólidos para a ciclização (sílica ou areia do mar, por exemplo), porém, optou-se por investigar uma nova metodologia sintética, a ciclização através do esquema tandem.

4.3.3. Esquema tandem

Tendo em vista a dificuldade de se obter uma quantidade razoável de material seguindo os métodos anteriormente descritos, realizaram-se ciclizações em um processo do tipo tandem, onde os heterociclos **4-6** são sintetizados e ciclizados a partir dos heterociclos **1-3** e do metileno malonato de dietila no mesmo meio reacional. Em relação aos reagentes, éter difenílico foi escolhido como fluido de transferência de calor devido às vantagens anteriormente apresentadas.

O esquema de reação encontra-se representado na Figura 37.

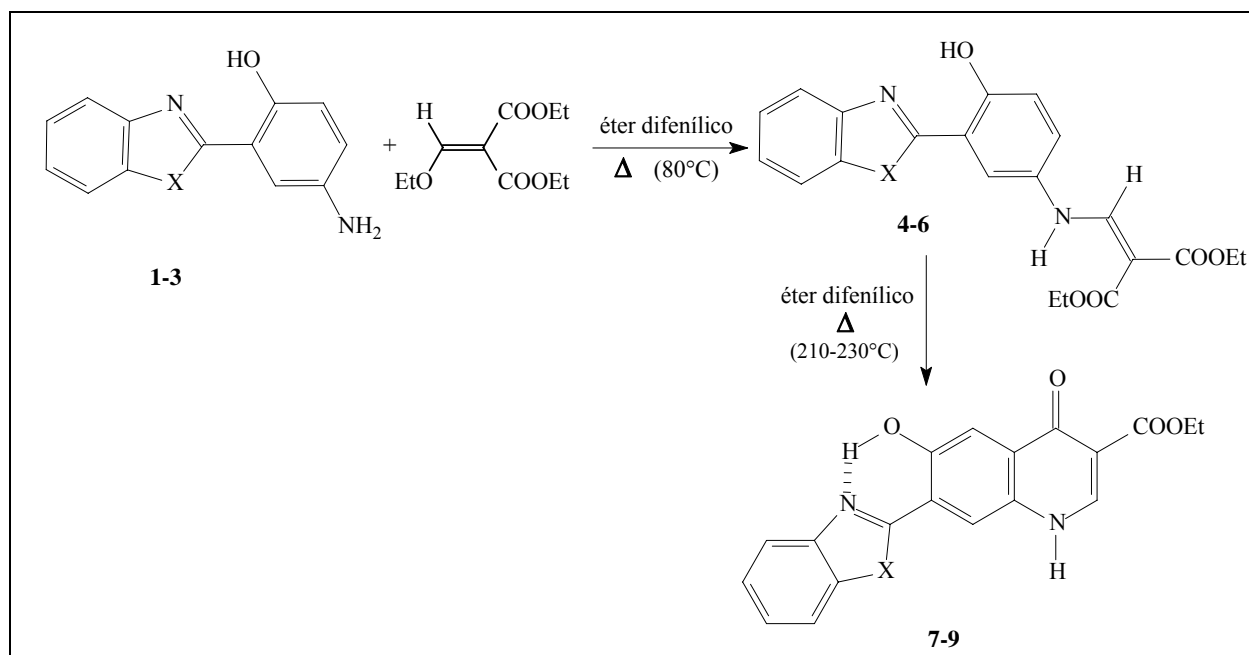


Figura 37: Esquema tandem para a obtenção de benzazol-quinolinas.

A seguinte metodologia sintética geral foi adotada:

Primeira etapa: formação do alceno. Em um balão monotubulado, aberto, com agitador magnético e banho de areia, foram adicionados os heterociclos **1-3**, o etoxi-metileno malonato de dietila (1:1 mol/mol) e o éter difenílico em quantidade suficiente para cobrir os sólidos do meio reacional. O sistema foi aquecido a 80 °C e deixado reagir por duas horas. Os heterociclos **4-6** formados foram identificados através de CCD e não foram isolados do meio reacional, sendo realizada, imediatamente, a segunda etapa da reação.

Segunda etapa: ciclização intramolecular. A temperatura foi aumentada até 210-230 °C e assim mantida até que a CCD da reação não mais mostrasse a presença dos heterociclos **4-6**, identificados através do seu Rf (de 3 horas a 4 horas e 30min). O sistema foi resfriado até a temperatura ambiente, sendo em seguida adicionado hexano para promover a precipitação. O precipitado foi filtrado e o sólido lavado diversas vezes com porções de hexano. O produto foi removido do funil, misturado com clorofórmio e deixado sob agitação por 1 hora. O acompanhamento das reações foi realizado através de CCD, utilizando-se clorofórmio ou mistura de clorofórmio: acetona (10:1) como eluentes.

Os resultados obtidos para a síntese dos heterociclos **7-9** através de ciclização tandem encontram-se apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Resultados para as investigações de ciclização pelo esquema tandem.

| | <i>Heterociclo 7</i> | <i>Heterociclo 8</i> | <i>Heterociclo 9</i> |
|--|---|--|--|
| Fluído de transferência de calor utilizado | Éter difenílico | Éter difenílico | Éter difenílico |
| Tipo de aquecimento | Óleo mineral Banho de vaselina Manta de aquecimento Banho de areia | Banho de areia | Banho de areia |
| Temperatura Reacional | 1ª etapa: 80 °C 2ª etapa: 210-230 °C | 1ª etapa: 80 °C 2ª etapa: 210-230 °C | 1ª etapa: 80 °C 2ª etapa: 210-230 °C |
| Tempo reacional | 1ª etapa: 30 min 2ª etapa: 3 h 45 min | 1ª etapa: 35 min 2ª etapa: 4 h 30 min | 1ª etapa: 1 h 10 min 2ª etapa: 4 h 30 min |
| Solventes utilizados para a remoção do fluído | Hexano | Hexano | Hexano Acetona |
| Características dos produtos brutos* | Pó marrom com misturas de produtos fluorescentes | Pó bege com misturas de produtos fluorescentes | Produto preto |
| Métodos de purificação investigados | Extração com clorofórmio | Extração com clorofórmio Recristalização | Extração com acetona |
| Características dos produtos purificados | Pó amarelo com fluorescência na região do laranja no estado sólido | Pó amarelo-escuro com fluorescência na região do vermelho no estado sólido | Não se obteve |
| Rendimento | 11 % | 7 % | Não se obteve |

* fluorescência observada através de CCD, com revelação em cuba com luz UV.

Em relação aos fluídos de aquecimento utilizados o éter difenílico foi a melhor opção, em função dos bons resultados demonstrados anteriormente (sessão 4.3.2.3).

A quantidade de fluído de aquecimento utilizada nas reações foi a suficiente para umedecer os reagentes sólidos da reação (heterociclos **1-3**). Não se investigou a influência do volume de solvente nas reações tandem em função dos resultados obtidos para as reações com éter difenílico não terem sido relevantes quanto a este ponto.

Quanto ao sistema de aquecimento, foram testados banho de vaselina, manta de aquecimento e banho de areia. A manta de aquecimento provocou a formação de produtos decompostos aderidos às paredes do balão, em função do aquecimento não ser homogêneo. O banho de vaselina foi pouco seguro, para temperaturas muito altas. O banho de areia demonstrou ser a melhor opção, uma vez que as alterações de temperatura podem ser

realizadas com melhor controle e não ocorrem flutuações tão bruscas de temperatura. A desvantagem foi a demora para o aquecimento em altas temperaturas.

Quanto à temperatura das reações mantiveram-se as temperaturas características para a realização das duas reações isoladamente: 80 °C para a formação do alceno funcionalizado e 210-230 °C para a ciclização. Evitaram-se temperaturas mais altas para impedir a formação de produto carbonizado.

Na etapa de formação dos vinilenos (primeira etapa) observou-se que, para todas as reações com os heterociclos **1-3**, a formação dos vinilenos **4-6** ocorreu mais rapidamente (30 min para **4**, 35 min para **5** e 1 h e 10 min para **6**) do que na reação isolada, quando se utilizou etanol como solvente (2 h e 40 min para **4**, 2 h para **5** e 5 h para **6**) (sessão 5.5.1). Este é um resultado muito interessante para futuros trabalhos que se utilizam da síntese dos vinilenos funcionalizados.

Quanto à segunda etapa, após cerca de uma hora de reação foi identificada a presença das quinolinas de interesse, através da observação das manchas fluorescentes retidas na base das placas de CCD, na região do laranja para o heterociclo **7** e na região do vermelho para o heterociclo **8**. Novamente, o heterociclo **9** não se formou, portanto, sua síntese não está descrita na parte experimental. Ao término das reações observou-se a formação de pós que demonstram a presença de uma grande mistura de produtos, fluorescentes ou não (através de CCDs). Porém, não se observou a resina preta formada nas reações com Dowtherm A[®] ou óleo mineral.

O término das reações foi definido em função da formação dos subprodutos. Em todas as reações, os produtos intermediários formados no meio reacional **4-6** não foram completamente consumidos, mas a presença de muitos subprodutos, identificados por CCD, determinou a interrupção da reação.

Em relação à purificação, as lavagens com hexano removem um pouco do éter difenílico, e dos produtos intermediários remanescentes no sólido final, nas reações que formaram os heterociclos **7** e **8**. As extrações com clorofórmio também foram eficientes para os derivados **7** e **8**, pelo mesmo motivo de remover produtos indesejáveis além de não solubilizar as benzazolil-quinolinas.

Após as extrações os produtos obtidos foram um pó amarelo-claro para o derivado **7** (11 % de rendimento) e um pó amarelo-escuro para o derivado **8** (7 % de rendimento). A Figura 38 demonstra o aspecto dos produtos purificados, quando iluminados por luz ultravioleta.

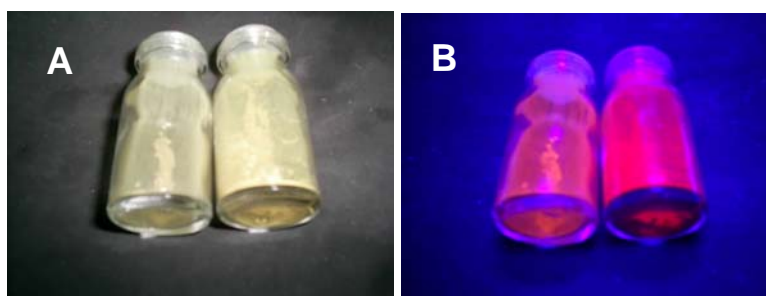


Figura 38: Benzazolinquinolinas purificadas **7** (esquerda) e **8** (direita): sob iluminação comum (A) e sob luz ultravioleta (B).

As CCDs destes dois derivados mostraram a mancha fluorescente na região do laranja, retida na base. A desvantagem deste método é que o produto insolúvel no clorofórmio é um pó muito fino, cuja filtração é muito demorada (cerca de três horas, a vácuo).

Ainda como método de purificação realizaram-se ensaios de recristalização com o heterociclo **8**. Colocou-se uma pequena quantidade (~5mg) do produto em um tubo de ensaio. Adicionou-se, a frio, o solvente a ser testado. Aqueceu-se até ebulição do solvente. Observou-se se o produto solubiliza. Quando positivo, observou-se se ele precipita após o resfriamento do solvente e se outros produtos também precipitam, ou não.

Os resultados encontram-se apresentados na tabela abaixo

Tabela 9: Ensaio de recristalização para o heterociclo **8**.

| <i>Solvente</i> | <i>Solubilidade a frio</i> | <i>Solubilidade a quente</i> | <i>Precipitação após resfriamento</i> | <i>Precipitação de impurezas após resfriamento</i> |
|------------------|----------------------------|------------------------------|---------------------------------------|--|
| Clorofórmio | Não | Não | - | - |
| Acetato de Etila | Não | Não | - | - |
| Etanol | Não | Não | - | - |
| Acetona | Não | Não | - | - |
| Dioxano | Não | Não | - | - |
| Ácido Acético | Um pouco | Sim | Não ¹ | Não |
| DMSO | Um pouco | Um pouco | Um pouco | Sim |
| DMF | Um pouco | Sim | Sim | Não |

Legenda: ¹ = Precipita ao se adicionar água.

O melhor solvente para recristalização encontrado foi a dimetilformamida (DMF), porém, é necessário usar um grande volume de solvente para a solubilização, mesmo a quente. A DMF é conhecida como um solvente altamente polar e aprótico, incapaz de formar ligações de hidrogênio com pares de elétrons livres, porém, é um ótimo solvente para

materiais orgânicos e inorgânicos. O produto que precipita após resfriamento é bastante puro. Quanto ao ácido acético, também pode ser utilizado, porém, não é muito adequado porque o precipitado obtido não é tão puro quanto o proveniente da recristalização em DMF.

Para fazer a recristalização de maiores quantidades do produto em DMF, utilizou-se a proporção de 1 mL de DMF para cada 1 mg do produto, aquecendo até a ebulição (153 °C). Filtrou-se a quente. Depois de filtrado o produto não secou completamente devido à presença de DMF. Foram feitas lavagens com água, no próprio funil, para remover a DMF, seguidas de secagem na estufa. Ainda assim o produto não secou. Então, o produto foi colocado sob agitação com acetona por alguns minutos no banho de ultra-som, e deixado agitando com agitador magnético durante a noite, levando a obtenção do produto puro.

Uma vez que dimetilformamida foi o melhor solvente encontrado para a recristalização do heterociclo **8**, realizou-se o mesmo processo para o heterociclo **7** com sucesso. Porém, também é necessário usar um grande volume de DMF para pouca quantidade do produto (para cada mg de produto bruto utiliza-se 1 mL de DMF, aproximadamente).

A DMF demonstrou ser um bom solvente para recristalização, porém, sua remoção do produto cristalizado é muito difícil, mesmo após o procedimento descrito, tornando-se ela própria um contaminante. Esta contaminação pôde ser identificada através dos espectros de RMN-¹H (discutidos na próxima seção). A presença de traços de DMF também dificultou a realização de ensaios de análise elementar adequados, pois influenciou nos valores dos resultados. Para exemplificar esta contaminação estão demonstrados abaixo os resultados de análise elementar para os heterociclos **7** e **8**, recristalizados com DMF (

Tabela 10).

Tabela 10: Resultados do exemplo de análise elementar para **7** e **8**.

| <i>Heterociclo</i> | <i>Fórmula</i> | <i>Elemento</i> | <i>Cálculo teórico</i> | <i>Resultado Experimental</i> |
|--------------------|---|-----------------|------------------------|-------------------------------|
| 7 | C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₅ | C | 65,14 % | 62,26 % |
| | | H | 4,03 % | 3,83 % |
| | | N | 8,00 % | 7,62 % |
| 8 | C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₄ S | C | 62,29 % | 50,51 % |
| | | H | 3,85 % | 3,47 % |
| | | N | 7,64 % | 7,29 % |

Não está descartada, no entanto, a possibilidade de outros contaminantes devido ao alto grau de insolubilidade e dificuldade de purificação de **7** e **8**, conforme discutido anteriormente. Estes resultados de análise elementar, por não serem exatos, não estão relacionados na Parte Experimental.

4.4. Caracterização dos produtos obtidos

Os produtos de partida **1-3**, e os produtos intermediários **4-6** da rota sintética apresentada neste trabalho já foram caracterizados anteriormente^{2,51}, sendo que os dados espectroscópicos a seu respeito encontram-se apresentados na parte experimental e no Apêndice I. Portanto, esta sessão focaliza a caracterização dos produtos **7** e **8**, sendo seus espectros apresentados ao longo do texto e comparações com **1**, **2**, **4**, e **5** feitas quando necessário.

4.4.1. Determinação dos pontos de fusão

Os pontos de fusão de **7** e **8** foram determinados através de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC – do inglês “*Differential Scanning Calorimetry*”). Nestas análises acompanha-se a variação do fluxo de calor entre uma amostra e uma referência, durante um processo de aquecimento/resfriamento. Diversos processos físicos podem ser acompanhados através desta metodologia como fusão, vaporização, adsorção e dessorção, dentre outros. Para processos endotérmicos, como a fusão de uma substância, um pico positivo surge na curva de DSC, pois o sistema deve dissipar calor para manter a temperatura da amostra igual à da referência.⁵² Desta forma é possível identificar a temperatura de fusão de uma amostra.

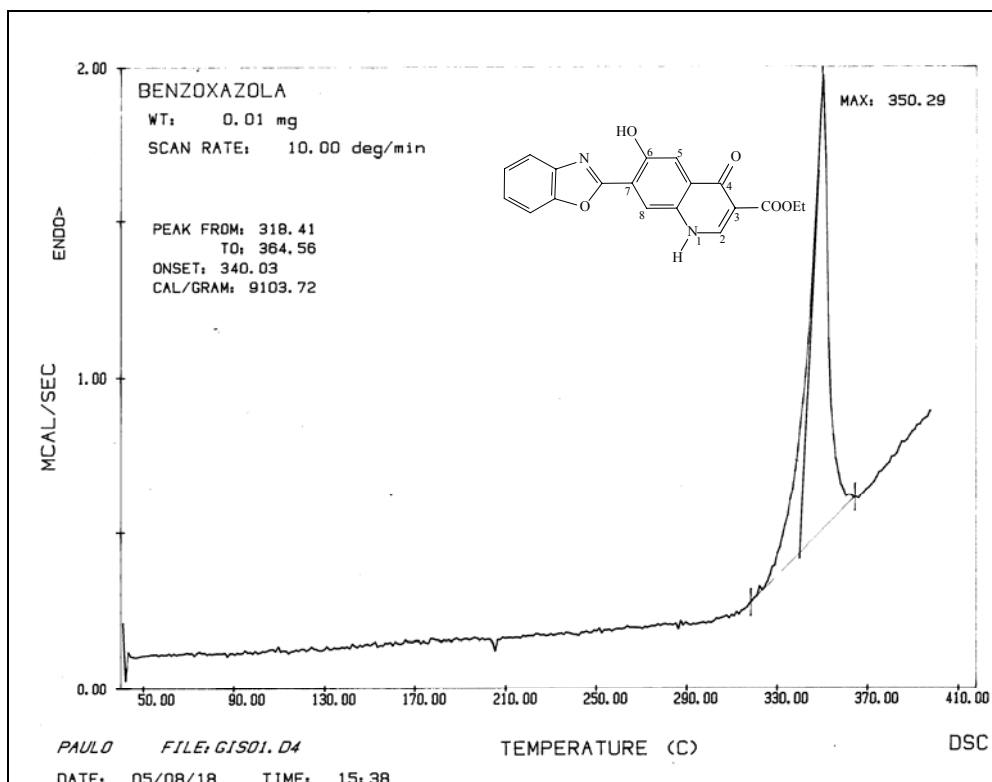


Figura 39: Calorimetria exploratória diferencial para o heterociclo **7** (3-carboxi-6-hidroxi-7-benzoxazolil-4(1H)oxoquinolina).

Para o heterociclo **7** foi utilizado 1 mg de amostra. Na faixa de temperatura entre 318 °C e 365 °C ocorreu um pico de absorção de calor, indicando a fusão do composto. A temperatura onde ocorre o máximo de absorção, que poderia ser considerada o ponto de fusão, foi de 350 °C (Figura 39).

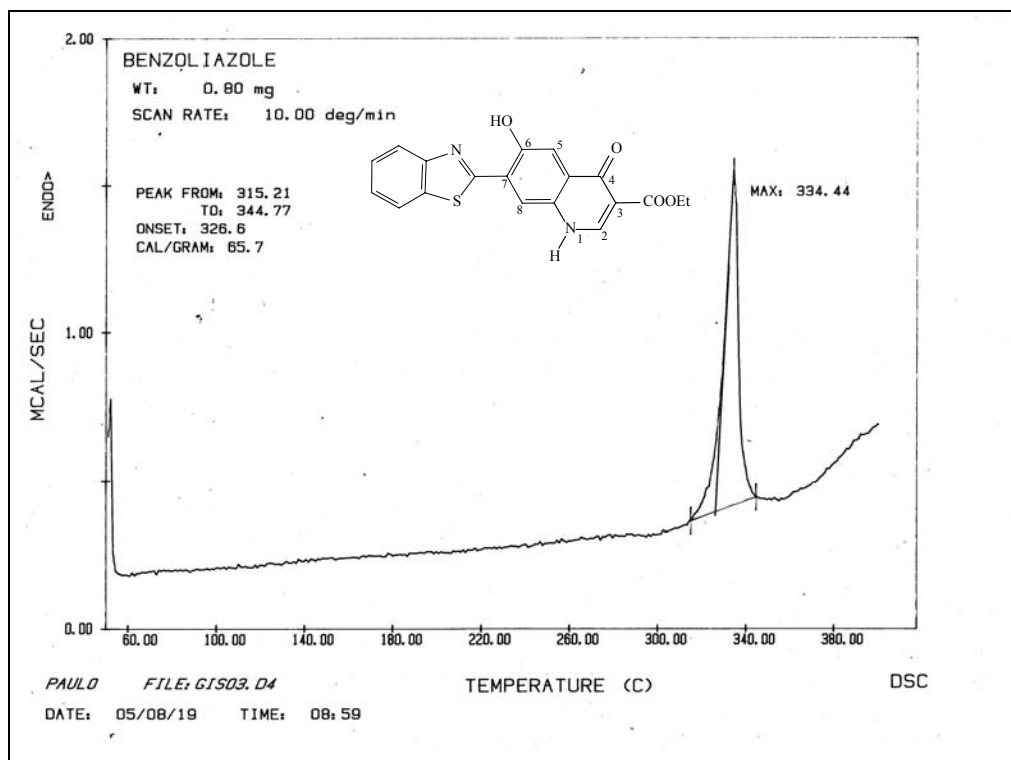


Figura 40: Calorimetria exploratória diferencial para o heterociclo **8** (3-carboxi-6-hidroxi-7-benzotiazolil-4(1H)oxoquinolina).

Para o heterociclo **8**, esta faixa ocorre entre 315 °C e 344 °C, sendo que o pico máximo de absorção de calor (ponto de fusão) foi de 334 °C (Figura 40).

4.4.2. Análise Termogravimétrica

Tendo em vista as dificuldades encontradas nas reações de ciclização, principalmente quanto a encontrar a temperatura de ciclização mais adequada, um estudo de termogravimetria (TGA) foi realizado para o heterociclo **4**. Um gráfico de TGA representa a medida de uma propriedade de uma amostra (variação de massa) em função do aquecimento a elevadas temperaturas. Este gráfico identifica o que se consideram “eventos térmicos” de uma amostra, que podem ser representativos de propriedades como combustão ou decomposição de uma substância.⁵³

Na ciclização de **4-5**, formando **7-8**, ocorre a perda de uma molécula de etanol. Uma vez que este pode ser considerado um evento térmico, supôs-se que uma análise de TGA poderia revelar a temperatura onde ocorre este evento, que, portanto, seria a temperatura ideal para a ciclização intramolecular.

O termograma obtido encontra-se representado a seguir (Figura 41).

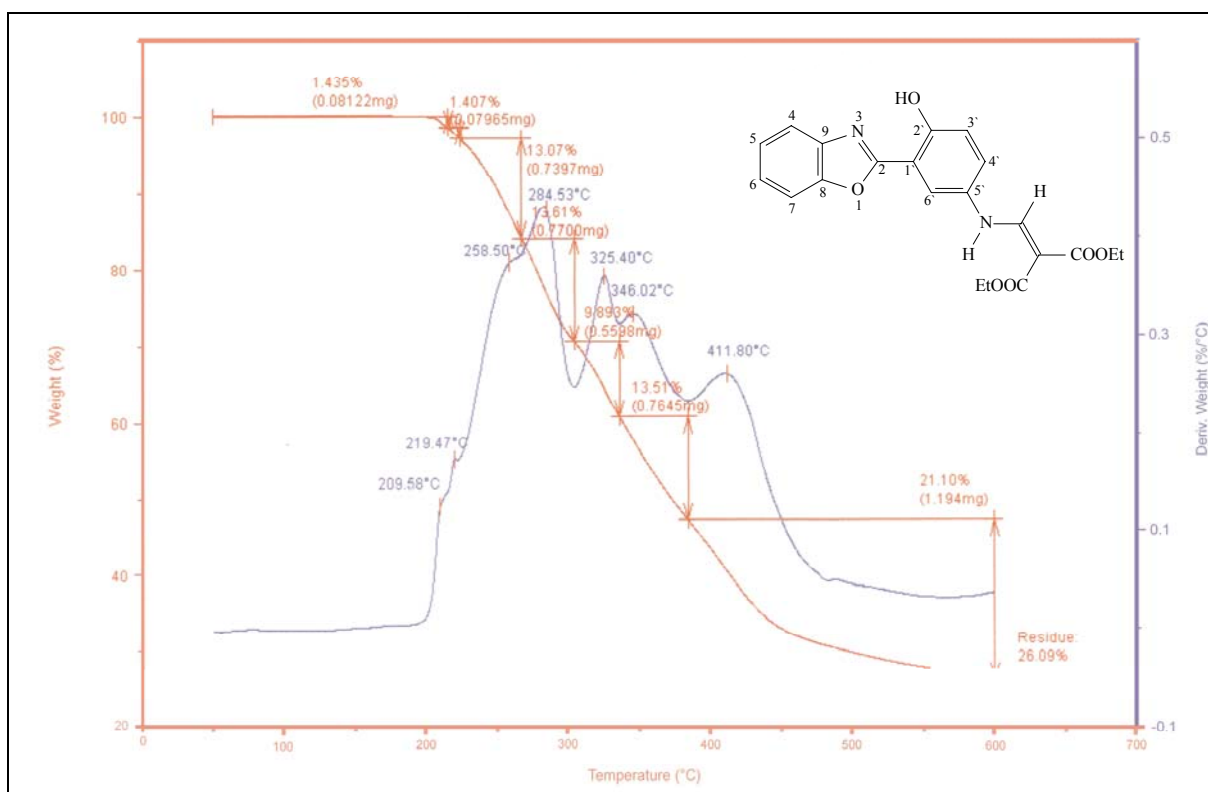


Figura 41: Gráfico de TGA obtido para o heterociclo **4** (2-[(5'-N-metilenomalonato de dietila)-2'-hidroxifenil]benzoxazol) (fluxo de N₂; 5 °C.min⁻¹).

Trabalhos anteriores^{26,54} caracterizaram a estabilidade e o comportamento térmicos dos vinilenos **4** e **5**, dentre outros, através de análises termogravimétrica (TGA) e calorimetria exploratória diferencial (DCS). Estes estudos demonstraram que o processo de degradação de **4** ocorre em quatro etapas e o de **5** em três etapas. Além disso, substituintes orgânicos e heteroátomos não desempenham um papel fundamental no comportamento térmico dos produtos estudados.

A análise realizada (Figura 41) demonstra, de fato, um processo de degradação em quatro etapas, desconsiderando-se a rápida perda de massa inicial, que em curvas de TGA é característica de um processo de secagem⁵³, podendo neste caso ocorrer a perda de água, do solvente de recristalização, ou até mesmo de outros contaminantes. Sendo 396,40 mg a massa molar do heterociclo **4** e 46,07 mg (ou 11,6 %) a massa do etanol perdido na ciclização, pode-se esperar através do gráfico que a faixa de temperaturas onde ocorre perda semelhante é a faixa ideal de ciclização. Esta faixa ocorre na primeira etapa de degradação (entre 219 °C e 285 °C), onde se observa uma diminuição da massa de 13,07 %. Para garantir a veracidade

desta informação, porém, seria necessária a realização de uma análise de DSC do heterociclo **4**.

Pode-se afirmar também que, devido aos muitos eventos térmicos que se observam com o aquecimento deste produto, muitos processos paralelos ao da cilização podem estar ocorrendo, o que também justificaria a dificuldade de sua realização e os baixos rendimentos obtidos na síntese de **7** e **8**.

4.4.3. Análise dos dados espectroscópicos de IV

Os espectros de absorção na região do infravermelho investigaram a presença das vibrações de ligações específicas nas moléculas. Conforme o esperado, os espectros para os derivados **7** e **8** são muito semelhantes, como pode ser observado na Figura 42 e na Figura 43:

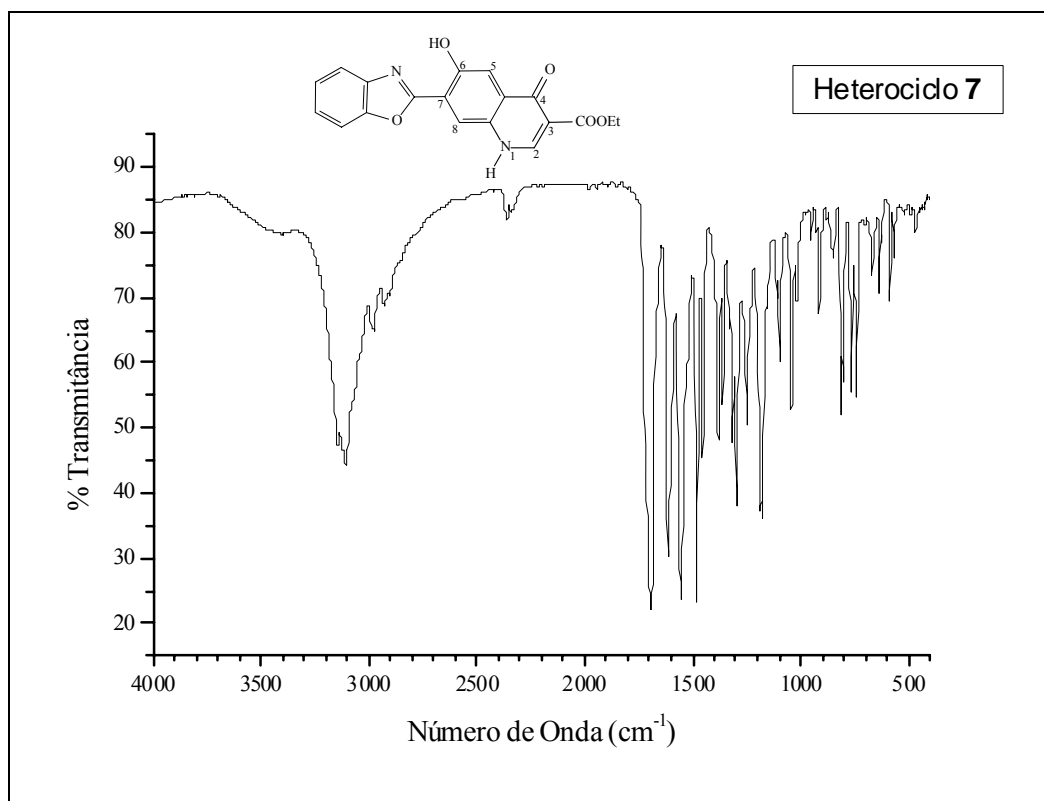


Figura 42: Espectro de infravermelho para o heterociclo **7**
(3-carboxi-6-hidroxi-7-benzoxazolil-4(1H)oxoquinolina) (KBr).

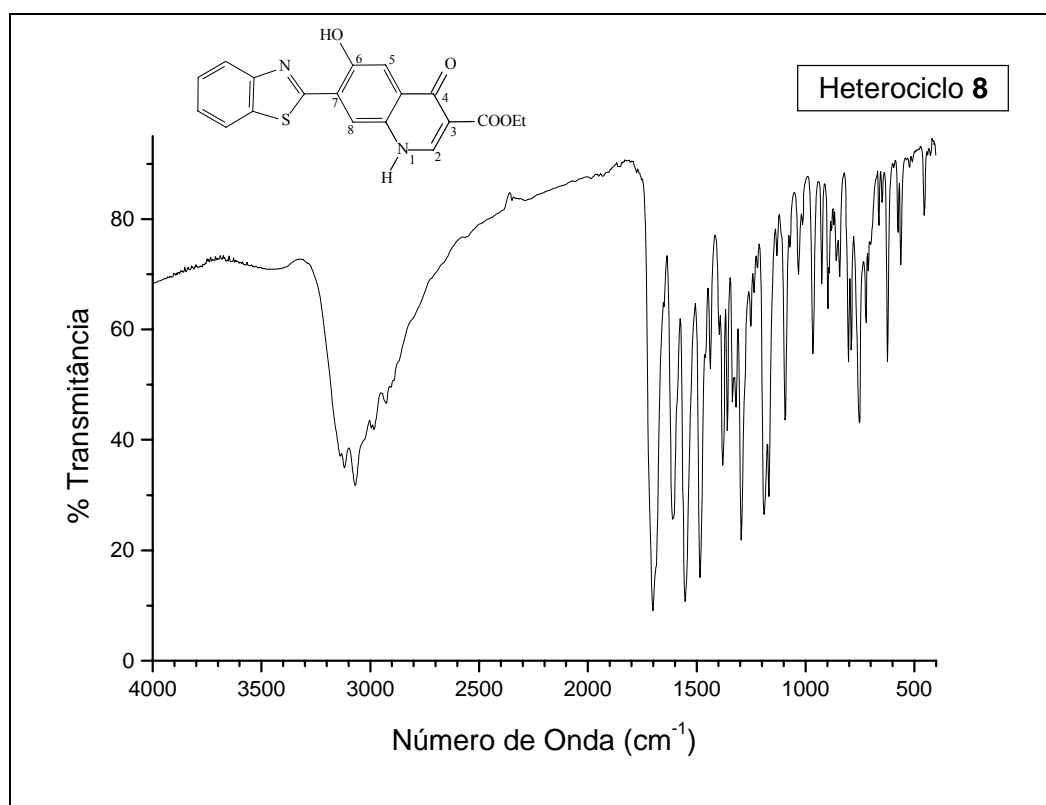


Figura 43: Espectro de infravermelho para o heterociclo **8**
(3-carbetoxi-6-hidroxi-7-benzotiazolil-4(1H)oxoquinolina) (KBr).

A Tabela 11 mostra as frequências observadas nos espectros de IV para as principais funções químicas encontradas nos heterociclos **7** e **8** e em seus precursores imediatos, os heterociclos **4** e **5**.

Tabela 11: Principais regiões observadas nos espectros de IV dos heterociclos **4**, **5**, **7** e **8**.

| <i>Produto</i> | OH (cm ⁻¹) | NH (cm ⁻¹) | C=O (cm ⁻¹) | C=C (cm ⁻¹) | COC (cm ⁻¹) |
|----------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 4 | 3090 | 3247 | 1700 | 1650 | 1230 |
| 5 | 3090 | 3252 | 1707 | 1650 | 1220 |
| 7 | 3105 | 3145 | 1691 / 1612 | 1552 | 1176 |
| 8 | 3068 | 3118 | 1701 / 1610 | 1552 | 1189 |

Para **7** e **8**, observa-se a região abaixo de 1700 cm⁻¹ com picos afilados, bastante característicos de moléculas insaturadas, conforme o esperado.

O perfil esperado para a região em torno de 3000 cm^{-1} seria uma banda característica de estiramento O-H de moléculas que apresentam ligação de hidrogênio intramolecular, característica de ESIPT, da mesma forma que se observa nos espectros de IV de **4** e **5** (Apêndice I). Em função destas ligações de hidrogênio as bandas de hidroxila deslocam-se para frequências menores do que as da região entre 3500 e 3700 cm^{-1} , onde normalmente aparecem. Quanto mais intensas as ligações de hidrogênio intramolecular em uma molécula, menores serão as frequências de absorção observadas para o estiramento O-H.

Porém, as bandas características de estiramento O-H fenólico (mais alargadas e arredondadas) não são vistas nos espectros de **7** e **8**. O perfil que se observa, de fato, é uma larga banda em torno de 3.100 cm^{-1} , muito semelhante às bandas de estiramento O-H características de dímeros de ácidos carboxílicos. A presença destas bandas indica um forte caráter de ligação de hidrogênio intermolecular nos heterociclos **7** e **8** (e não intramolecular, como o esperado). Poderia-se inferir que ocorreu a hidrólise do éster na síntese destas moléculas, o que estaria formando estas bandas, porém, os espectros de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C comprovam a existência dos grupamentos etila do éster, indicando que esta hidrólise não ocorreu. De fato estas moléculas se mostraram resistentes à hidrólise, pois, mesmo em ácido trifluoracético, solvente utilizado para a preparação das amostras de RMN, elas se mantiveram inalteradas.

Este caráter de ligação intermolecular observado pode ser uma justificativa para o alto grau de insolubilidade destas moléculas, principalmente em solventes orgânicos apróticos.

Apesar desta característica encontrada não se pode afirmar que a ligação de hidrogênio intramolecular, característica da ESIPT, não exista, conforme será discutido a seguir na interpretação dos dados espectroscópicos de RMN- ^1H e de emissão de fluorescência.

Para os heterociclos **7** e **8**, podemos ainda identificar as bandas de absorção específicas de algumas ligações. A larga banda em torno de 3100 cm^{-1} abrange os sinais de OH, NH e de estiramentos C-H simétrico de carbonos sp^2 . Os sinais nas regiões de 2900 cm^{-1} e 2950 cm^{-1} são característicos de estiramentos C-H dos tipos sp^3 simétrico e assimétrico, respectivamente. Nas frequências 1691 cm^{-1} (para **7**) e 1701 cm^{-1} (para **8**) observa-se o sinal de estiramento da ligação C=O, característico de carbonilas de ésteres. A presença deste grupamento pode ser confirmada pelo sinal em 1176 cm^{-1} (para **7**) e 1189 cm^{-1} (para **8**), característico de estiramento C-O de ésteres. Um segundo sinal carbonílico (em 1612 cm^{-1} para **7** e 1610 cm^{-1} para **8**) pode ser gerado pela absorção de C=O da carbonila cíclica, que aparece em frequências mais baixas quando ocorre conjugação no anel. O sinal em 1552 cm^{-1} (para **7** e **8**) representa o estiramento C=C de alcenos endocíclicos, que aparecem em

freqüências inferiores às freqüências normais para estes alcenos (1600 cm^{-1}) quando a conjugação é aumentada, como no caso da formação das oxo-quinolinas. Para completar, se observa os harmônicos de aromáticos na região entre $2000\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$, sendo que sua ocorrência nas moléculas é confirmada pelos sinais de média intensidade na região entre 900 e 650 cm^{-1} .

4.4.4. Análise dos dados espectroscópicos de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C

Para a identificação dos produtos **7** e **8** através de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C , encontrou-se dificuldade quanto à solubilização dos mesmos, uma vez que os produtos formados foram muito pouco solúveis (provavelmente em função das ligações intramoleculares, discutidas anteriormente) o que dificultou a preparação das amostras. Diversas formas de preparação foram investigadas, sendo que a melhor foi a solubilização do produto em ácido trifluoracético, adicionando-se algumas gotas de clorofórmio deuterado. Desta forma, os espectros de RMN- ^1H (Figura 44 e Figura 45) mostraram os sinais característicos das benzazolil-quinolinas **7** e **8**, discutidos a seguir.

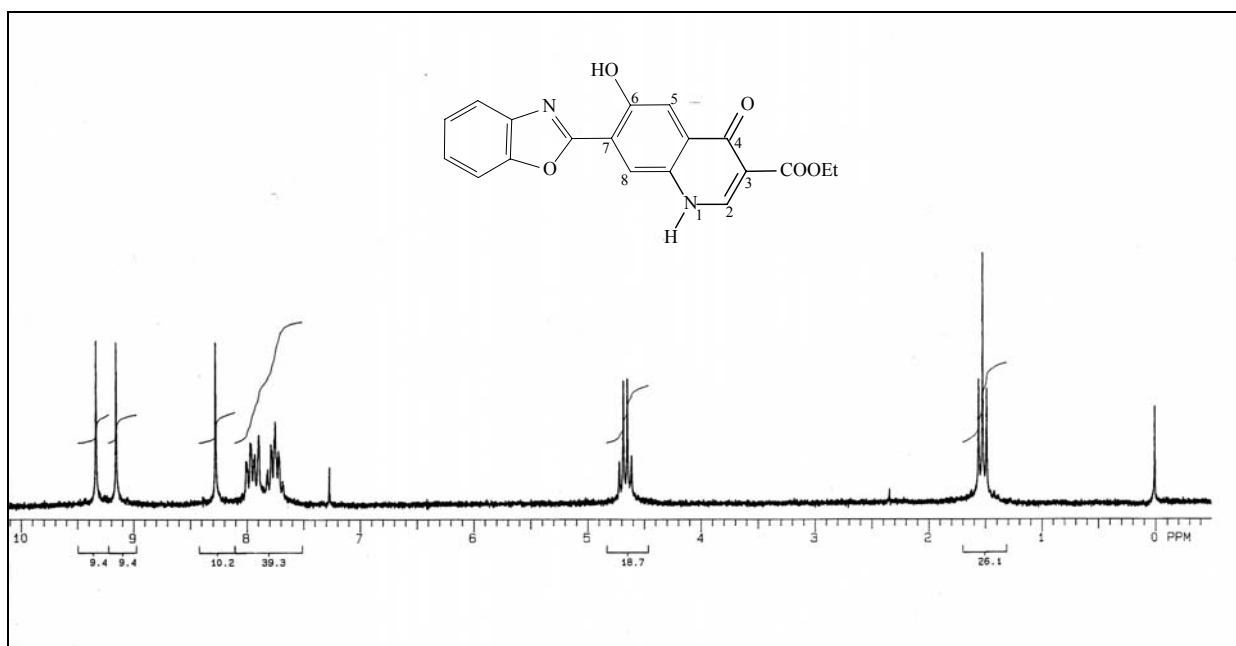


Figura 44: Espectro de RMN- ^1H para o heterociclo **7** (3-carbetoxi-6-hidroxi-7-benzoxazolil-4(1H)oxoquinolina) (em ATFA e CDCl_3).

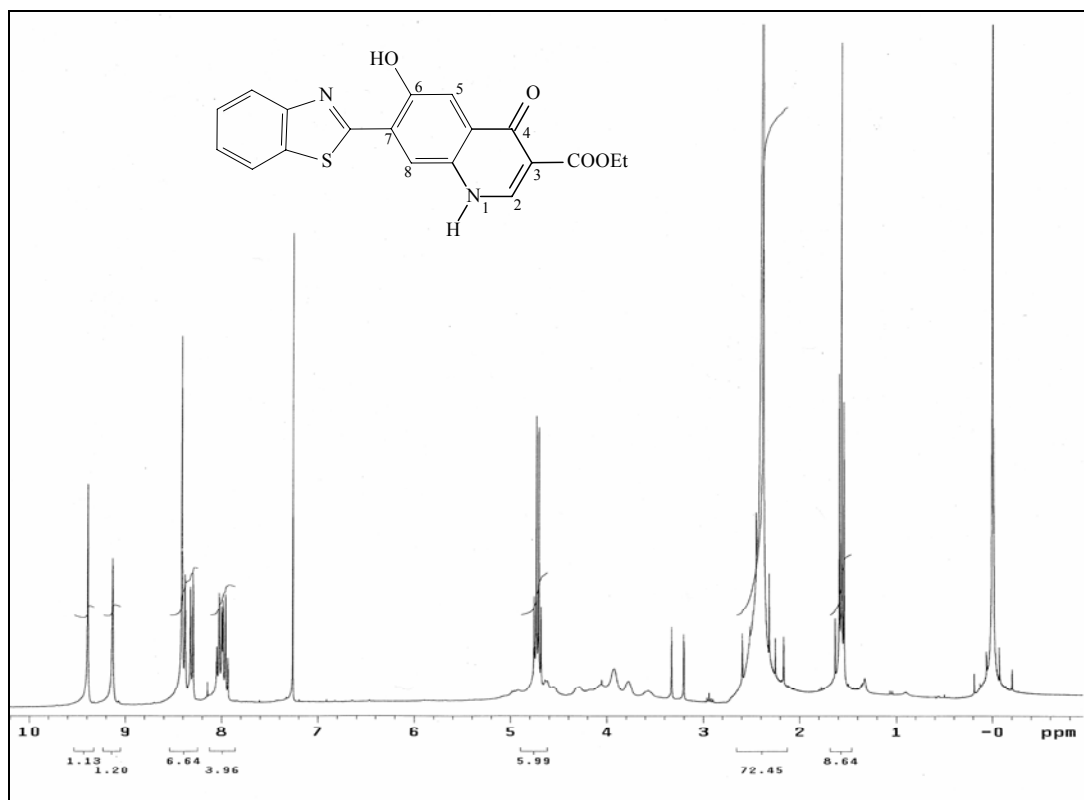
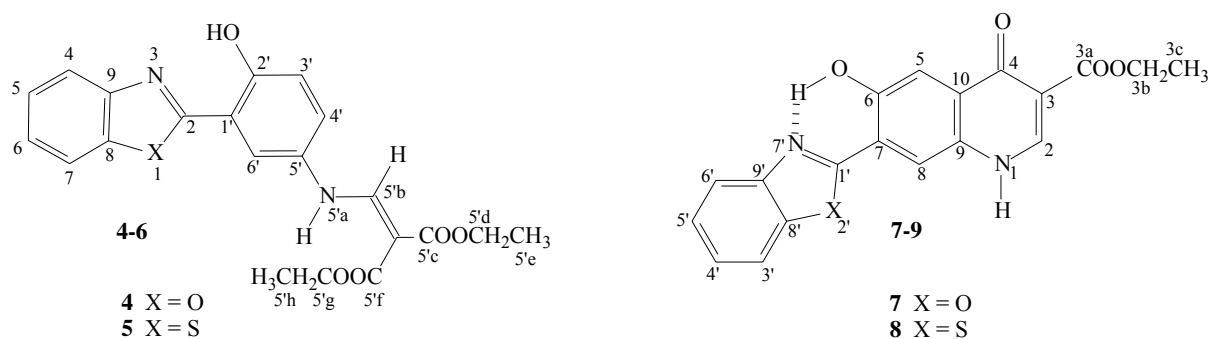


Figura 45: Espectro de RMN- ^1H para o heterociclo **8** (3-carboxi-6-hidroxi-7-benzotiazolil-4(1H)oxoquinolina) (em ATFA e CDCl_3).

Na formação das benzazolil-quinolinas **7** e **8** é necessário modificar a numeração dos carbonos em relação a **4** e **5**, pois o núcleo principal passa a ser a quinolina, onde deve iniciar a numeração. Para facilitar a discussão, as estruturas numeradas estão representadas abaixo e também no Anexo II.



Os espectros de **4** e **5** encontram-se no Anexo 1. A Tabela 12 mostra os deslocamentos químicos (em ppm) de alguns hidrogênios dos compostos **4**, **5**, **7** e **8** (os outros δ estão relacionados na parte experimental), discutidos a seguir.

Tabela 12: Alguns deslocamentos químicos de hidrogênio para **4**, **5**, **7** e **8**.

| <i>Produto</i> | <i>H enamínico</i> <i>-C=C-NRH</i> | <i>H olefínico</i> <i>(H_{5'b} para 4 e 5;</i> <i>H₂ para 7 e 8)</i> | <i>H metilênico</i> | <i>H metílico</i> |
|----------------|---|---|--|--|
| 4 | 11,1 d (<i>J</i> = 13,8Hz) | 8,5 d (<i>J</i> = 13,8Hz) | 4,33-4,22 (q, H _{5'd} ou H _{5'g}) 4,38-4,27 (q, H _{5'd} ou H _{5'g}) | 1,43-1,36 (t, H _{5'e} ou H _{5'h}) 1,39-1,32 (t, H _{5'e} ou H _{5'h}) |
| 5 | 11,0 d (<i>J</i> = 13,43Hz) | 7,7 d (<i>J</i> = 13,67Hz) | 4,38-4,27 (q, H _{5'd}) 4,32-4,22 (q, H _{5'g}) | 1,44-1,37 (t, H _{5'e}) 1,39-1,32 (t, H _{5'h}) |
| 7 | Encoberto por CF ₃ - COOH | 8,27 s | 4,60-4,71 (q, H _{3b}) | 1,48-1,55 (t, H _{3c}) |
| 8 | Encoberto por CF ₃ - COOH | 8,35 s | 4,62-4,72 (q, H _{3b}) | 1,49-1,56 (t, H _{3c}) |

Legenda: s = singlete; d = dublete; t = triplete; q = quadruplete; *J* = constante de acoplamento.

As principais características que podem ser observadas através dos espectros de RMN-¹H e que comprovam a formação de **7** e **8** são:

- Perda do álcool na ciclização.

Para os derivados **4** e **5**, as etilas aparecem como dois sinais na região alifática, sendo que os hidrogênios metilênicos (CH₂) como dois quadrupletes (~4,3 ppm) e os hidrogênios metílicos (CH₃) como dois triplete (~1,4 ppm). Com os derivados **7** e **8**, observa-se o mesmo tipo de sinal, porém, como ocorreu perda de uma molécula de álcool na ciclização, existe apenas uma etila na molécula, identificada por um sinal de metileno em ~4,6 ppm (quadruplete) e um sinal de metila em ~1,5 ppm (triplete).

- Perda do acoplamento entre H_{5'a} e H_{5'b} (em **4** e **5**), na formação de **7** e **8**.

Os heterociclos **4-6** mostram o acoplamento entre o hidrogênio olefínico em 5^b (e o hidrogênio enamínico 5^a, visualizado através das constantes de acoplamento, representadas na Tabela 12. CAMPO² investigou estes acoplamentos através de metodologias mais acuradas, como a técnica de irradiação e os experimentos realizados com água

deuterada/clorofórmio, comprovando em ambos os casos a ocorrência do acoplamento. Comparando com os heterociclos **7** e **8**, novamente não é possível detectar os sinais do hidrogênio enamínico porque ele aparece na região encoberta pelo sinal intenso do ácido trifluoracético. Porém, ao contrário dos derivados **4** e **5**, o hidrogênio enamínico não acopla com o hidrogênio olefínico (H_2 , para **7** e **8**), que aparece como um singlete em 8,27 ppm (para **7**) e 8,35 ppm (para **8**).

- Desaparecimento do sistema ABX de **4** e **5**, na formação de **7** e **8**.

Os deslocamentos químicos dos hidrogênios aromáticos são semelhantes para os derivados **4** e **5**. Tomando-se o derivado **4** como exemplo, ele apresenta um sistema ABX com o acoplamento característico entre os hidrogênios $H_{4'}$ (δ 7,23 ppm, d; $J_{orto} = 8,80$ Hz) e $H_{3'}$ (δ 7,14 ppm, d; $J_{orto} = 8,97$ Hz), sendo que $H_{4'}$ ($J_{meta} = 2,93$ Hz) também acopla com $H_{6'}$ (δ 7,81, d; $J = 2,75$ Hz). Para os heterociclos **7** e **8**, não se observa o sistema ABX. Em **7**, por exemplo, o acoplamento do H_5 (equivalente ao $H_{3'}$ nos heterociclos **4** e **5**) não ocorre, pois o próton em $H_{4'}$ (para **4** e **5**) é perdido na ciclização. H_5 aparece como um singlete em altas frequências (δ 9,32 ppm), próximo ao singlete do hidrogênio H_8 (δ 9,13 ppm), que também não acopla. Em função da proximidade a carbonila, o sinal de H_5 aparece em frequência maior que o de H_8 .

- Formação do isômero linear na ciclização de **7** e **8**.

Apesar dos termos “isômero linear” e “isômero angular” serem mais adequados para quando nos referimos à quinolinas com três anéis (conforme demonstrado no item 3.2.1.2), eles serão aqui utilizados para representar os produtos da ciclização ocorrendo na posição 4' ou 6' (para **4** e **5**), conforme demonstra a figura abaixo (Figura 46).

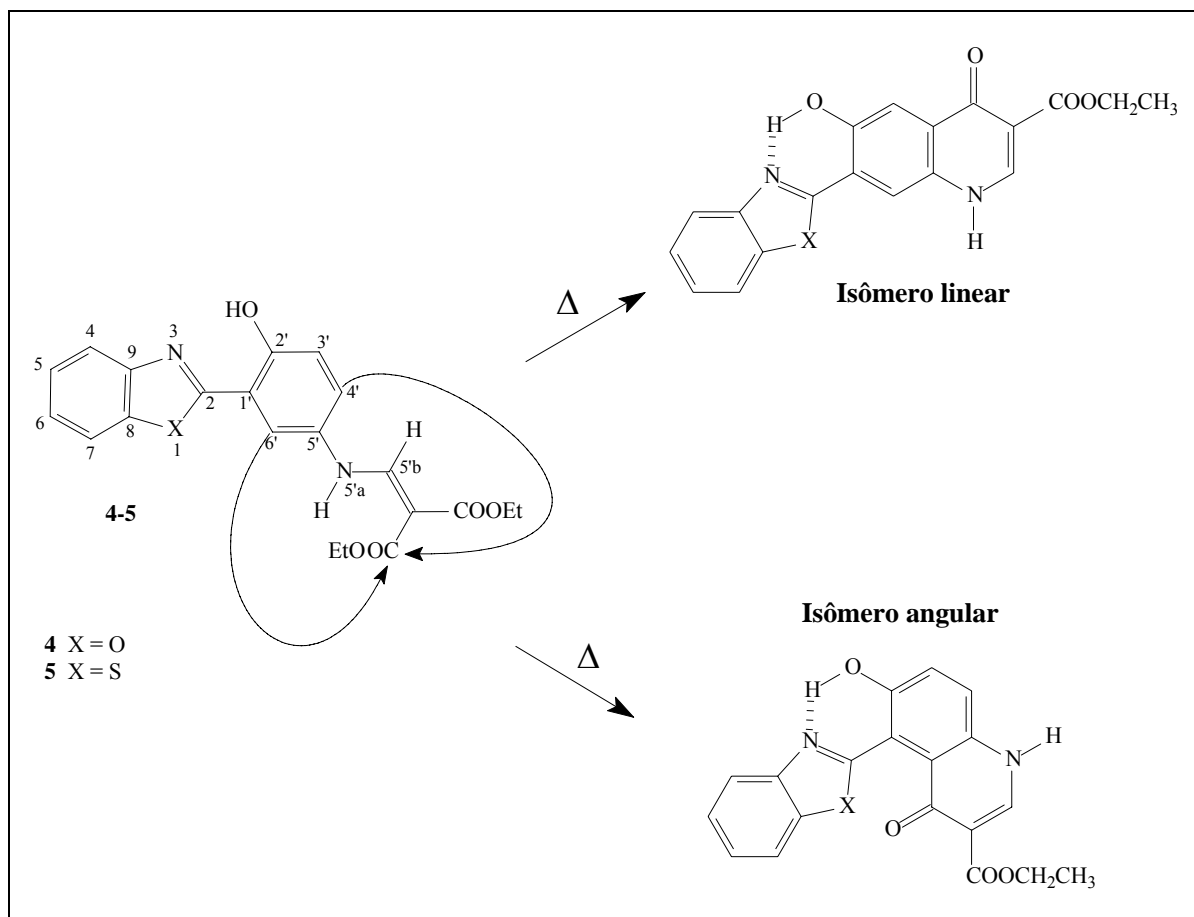


Figura 46: Formação de isômeros lineares ou angulares na ciclização de **4** e **5**.

Esta ausência de acoplamentos em H₅ e H₈ (para **7** e **8**) comprova a ocorrência da ciclização em posição meta à hidroxila, na posição 4' (para **4** e **5**), formando o isômero linear. Se houvesse a formação do isômero angular (o que não ocorreu) haveria algum sinal no espectro mostrando o acoplamento entre os hidrogênios em *orto* e *meta* da hidroxila.

Além destas características principais, outras ainda podem ser analisadas através dos espectros de RMN-¹H:

- Integração dos sinais.

A integração dos sinais (no sentido crescente da frequência) é equivalente a 1:1:1:4:2:3 para o espectro de **7** e 1:1:3:2:2:3 para o espectro de **8**.

- Hidrogênios das hidroxilas fenólicas.

Para os compostos **4** e **5** observa-se no espectro de RMN-¹H os singletes dos hidrogênios das hidroxilas fenólicas bastante estreitos, e em campos abaixo de 11 ppm (11,3 para **4** e 12,4 para **5**). A região onde normalmente aparecem hidrogênios fenólicos é entre 7-4 ppm, dependendo do solvente, da temperatura e da concentração.⁵⁵ O aparecimento destes

sinais em frequências mais altas ocorre devido a desblindagem deste hidrogênio quando ele participa de ligação de hidrogênio intramolecular^{2,55}, como é o caso de todos os heterociclos apresentados neste trabalho. Quanto mais forte a ligação de hidrogênio intramolecular, mais desblindado ele se torna e o seu sinal aparece em frequências maiores. No caso dos heterociclos **7** e **8**, o sinal deste próton não aparece, pois está encoberto pela banda larga referente ao hidrogênio do ácido trifluoracético, que aparece em 11,53 ppm.

➤ Características dos hidrogênios aromáticos.

Para **4** e **5** observam-se os sinais característicos dos prótons aromáticos H₄-H₇, formando um sistema ABCD, sendo que os hidrogênios H₅ e H₆ sobrepõem-se na região entre 7,46 e 7,39 ppm e os hidrogênios H₄ e H₇ aparecem mais distanciados um do outro, nas regiões de 7,78-7,75 ppm e 7,66-7,63 ppm, respectivamente. Para **7** e **8**, os hidrogênios H₃-H₆ aparecem como um sistema ABCD, com multipletes na região de 7,5-8,0 ppm para **7** e de 7,9-8,5 ppm para **8**.

A análise dos dados espectroscópicos de RMN-¹³C para os produtos **4-5** (Apêndice 1), chama a atenção para os deslocamentos químicos dos átomos de carbono do alceno (C_{5b} e C_{5c}). C_{5b} aparece em campo muito alto (em torno 94 ppm) em comparação com os carbonos vinilênicos do etileno⁵⁵ (123 ppm). Isso ocorre em função da deslocalização que resulta da maior densidade eletrônica em torno destes carbonos nos produtos **4** e **5**, devido à presença das acetilas.² O sinal de C_{5c} encontra-se em campo ainda mais alto que C_{5b}, em função de estar ele próprio substituído com as acetilas.

Análises de APT e RMN-¹³C foram realizadas apenas para o heterociclo **7**, obtendo-se os seguintes espectros.

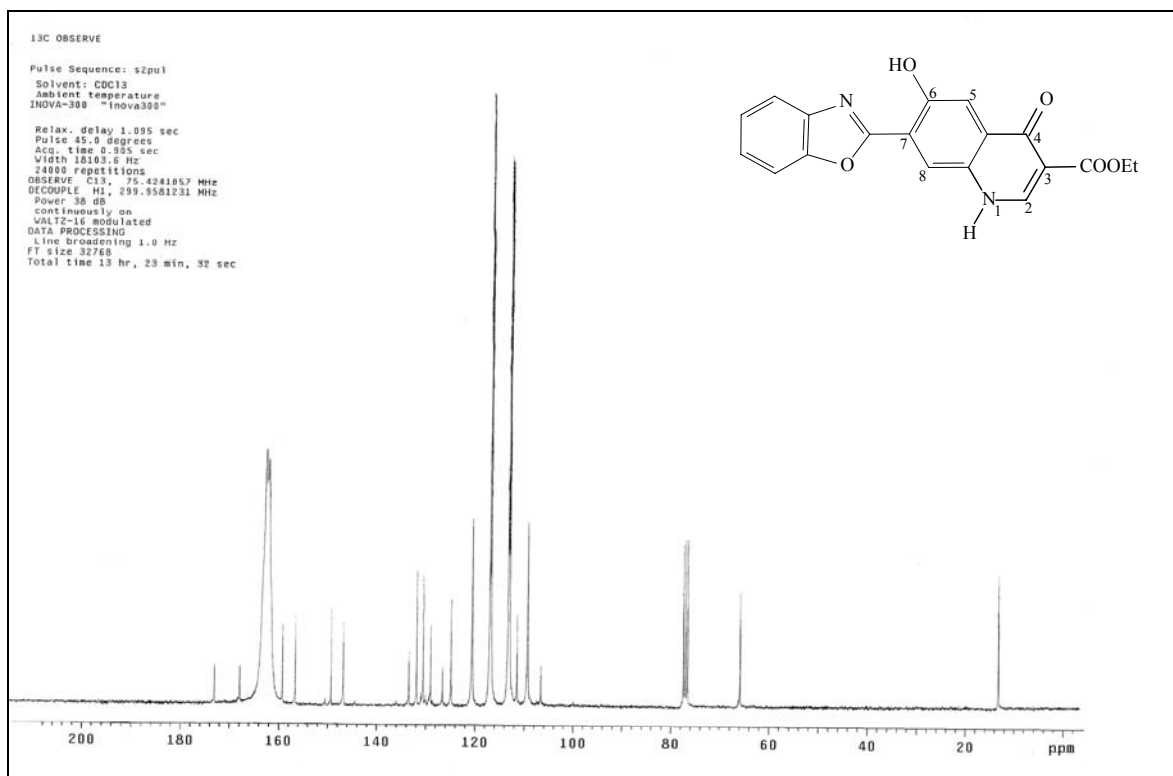


Figura 47: Espectro de RMN-¹³C para o heterociclo **7** (3-carboxi-6-hidroxi-7-benzoxazolil-4(1H)oxoquinolina) (em ATFA e CDCl₃).

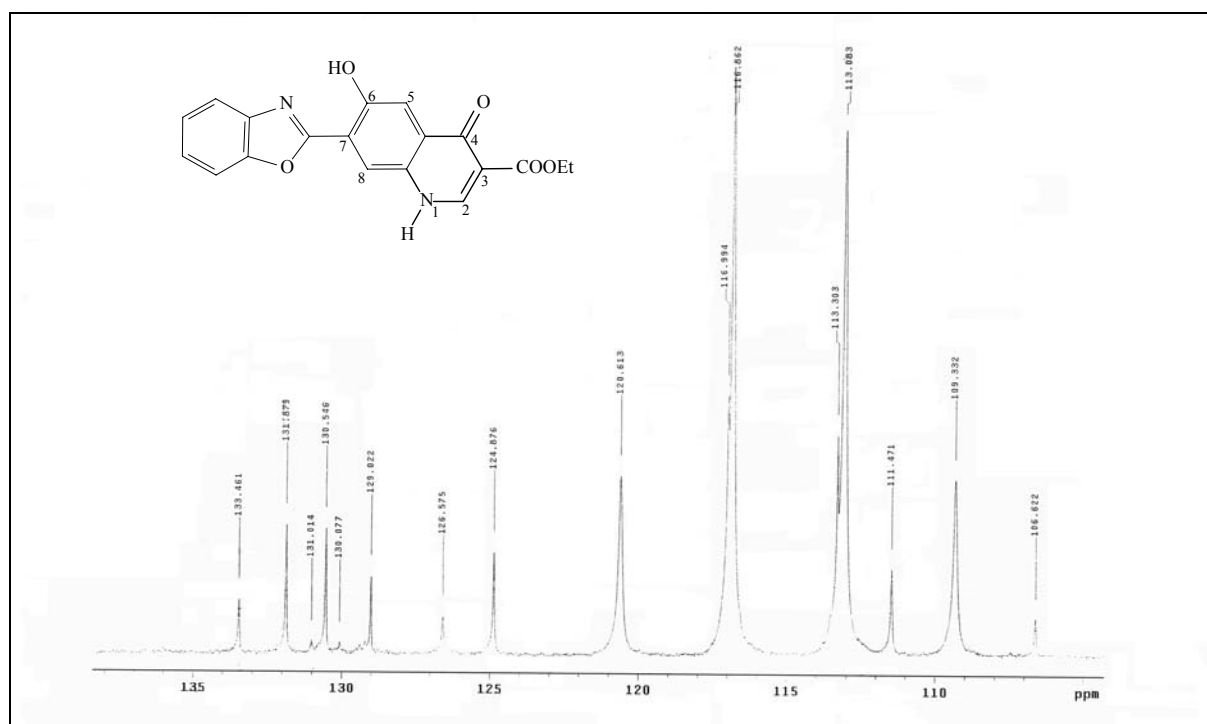


Figura 48: Espectro de RMN-¹³C para o heterociclo **7** (região dos aromáticos ampliada) (em ATFA e CDCl₃).

Nos espectros de RMN- ^{13}C (Figura 47 e Figura 48) pode-se observar os sinais do número esperado de carbonos na molécula (dezenove), sendo que os oito picos mais intensos do espectro são referentes ao ácido trifluoracético e os três sinais característicos do clorofórmio deuterado também aparecem (~ 7 ppm) (tanto no espectro de APT quanto no de RMN- ^{13}C).

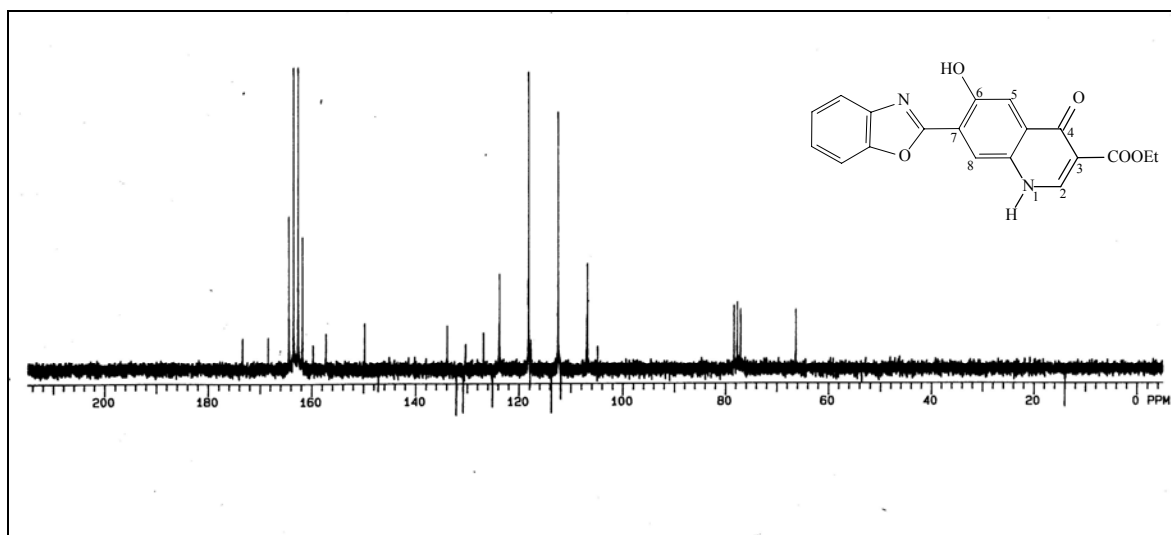


Figura 49: Espectro de APT para o heterociclo **7** (3-carbetoxi-6-hidroxi-7-benzoxazolil-4(1H)oxoquinolina) (em ATFA e CDCl_3).

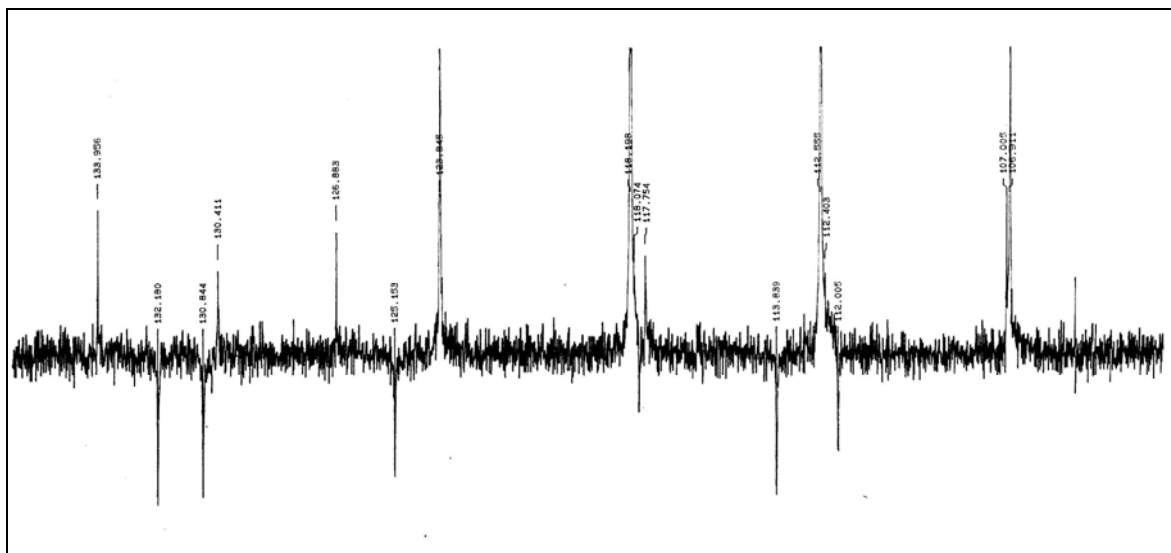


Figura 50: Espectro de APT para o heterociclo **7** (região dos aromáticos ampliada) (em ATFA e CDCl_3).

Nos espectros de APT (Figura 49 e Figura 50), também se observa a correspondência entre o número de sinais de C, CH, CH₂ e CH₃ encontrados e o que se esperava do composto **7**. Os deslocamentos químicos dos carbonos metílico C_{3c} (14 ppm); metilênico C_{3b} (66 ppm); CH aromáticos (112, 113, 118, 125, 130 e 132 ppm) e CH olefínico C₂ (147 ppm) podem ser identificadas, conforme mostra o espectro completo. Uma região de carbonos mais desblindados, como os carbonos carbonílicos; o carbono C₆, ligado à hidroxila e o carbono da ligação –N=C–O pode ser identificada em 157-173 ppm.

Um espectro de correlação homonuclear COSY (¹H-¹H) realizado em 200 MHz foi feito para o heterociclo **7**, sendo que os únicos acoplamentos que podem ser observados fora da linha diagonal do espectro são os acoplamentos entre os hidrogênios metílicos e metilênicos, conforme o esperado (Figura 51).

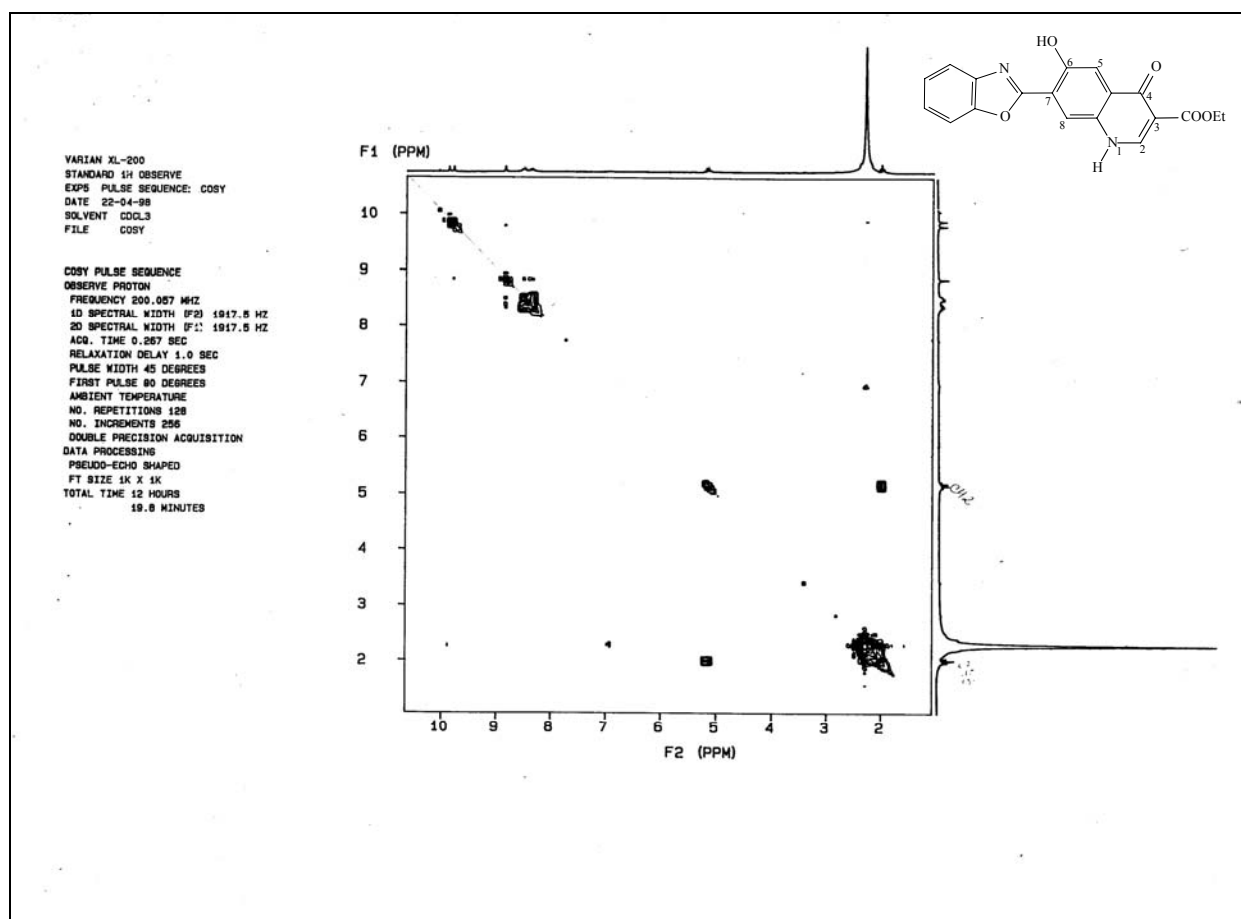


Figura 51: Espectro COSY para o heterociclo **7** (3-carbetoxi-6-hidroxi-7-benzoxazolil-4(1H)oxoquinolina) (em ATFA e CDCl₃).

4.4.5. Análise dos dados espectroscópicos de absorção no ultravioleta-visível e de emissão de fluorescência

Quando uma molécula no estado fundamental absorve luz UV ou visível, os átomos ou moléculas passam de um estado de mais baixa energia para níveis superiores de energia. Este processo é caracterizado como excitação eletrônica e pode ser observado através do espectro de absorção no ultravioleta-visível.

A banda de absorção em comprimentos de onda maiores, observada nos espectros de absorção de ultravioleta, origina-se de uma absorção singlete-singlete e corresponde a uma transição eletrônica de mais baixa energia. A natureza desta transição é estabelecida pela magnitude do coeficiente de extinção molar (ϵ) e o efeito da polaridade do solvente sobre a posição do comprimento de onda do máximo de absorção. Para transições do tipo $n \rightarrow \pi^*$ o coeficiente de absorvidade molar máximo é da ordem de 10^1 - 10^2 l.mol.cm⁻¹ e o máximo de absorção mostra um deslocamento para o azul (comprimento de onda menor), na presença de solventes mais polares. Para transições permitidas do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ o coeficiente de absorvidade molar máximo é de maior grandeza (10^3 - 10^4 l.mol.cm⁻¹) e o máximo de absorção mostra um deslocamento para o vermelho (λ maiores), em um solvente mais polar.²

O grupo cromóforo responsável pela transição eletrônica de menor energia na família dos 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis (observada através da banda de absorção de maior comprimento de onda no espectro de UV-visível) está representado na figura abaixo (Figura 52):

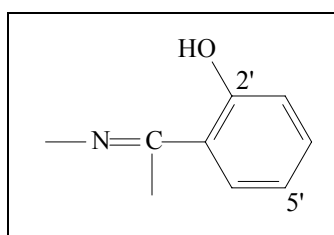


Figura 52: Grupo cromóforo da família de 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis.

Um espectro de emissão, por sua vez, representa a transição de uma molécula do estado excitado de mais alta energia para o estado fundamental. Parte da energia de uma molécula excitada é liberada na forma de energia vibracional, o que faz com que seu espectro de emissão seja deslocado para comprimentos de onda maiores (menos energéticos) em relação ao seu espectro de absorção. Esta diferença de valores entre o $\lambda_{\text{máx}}$ de emissão e o $\lambda_{\text{máx}}$ de absorção é definida como o deslocamento de Stokes de uma molécula.

A transferência de um próton entre dois grupos de uma molécula aromática causa grandes rearranjos eletrônicos estruturais, que estão relacionados às mudanças nos momentos de dipolo e geometria molecular e a grandes deslocamentos de Stokes.

Os heterociclos **7** e **8** demonstraram-se muito pouco solúveis em diversos tipos de solventes, conforme comentado anteriormente. Em função disso não foi possível preparar soluções com concentrações definidas para a realização das análises de absorção no ultravioleta, pois mesmo soluções com concentrações de $10 \times 10^{-10} \text{ mol.L}^{-1}$ (para o heterociclo **7**) e $8 \times 10^{-10} \text{ mol.L}^{-1}$ (para o heterociclo **8**) ainda apresentavam turbidez, o que inviabiliza sua leitura. Então, quantidades muito pequenas das amostras foram adicionadas a hexano e etanol, de forma que não houvesse turbidez, para se observar o perfil de absorção e emissão de **7** e **8**. Os experimentos foram realizados à temperatura ambiente. Na Tabela 13 encontram-se listados os valores dos comprimentos de onda dos máximos de emissão ($\lambda_{\text{máx}}$ emissão), os comprimentos de onda dos máximos de absorção ($\lambda_{\text{máx}}$ absorção) e os deslocamentos de Stokes para os compostos **4-5** e **7-8**. Não foi possível calcular os coeficientes de absorvidade molar em função da impossibilidade de se determinar a concentração de soluções preparadas desta forma.

Tabela 13: Valores de $\lambda_{\text{máx}}$ de absorção, $\lambda_{\text{máx}}$ de emissão e deslocamento de Stokes para **4**⁵¹, **5**⁵¹, **7** e **8**.

| <i>Heterociclo</i> | <i>Solvente</i> | $\lambda_{\text{máx}}$ absorção (nm) | $\lambda_{\text{máx}}$ emissão (nm) | <i>Deslocamento de Stokes</i> |
|--------------------|-----------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| 4 | benzeno | 322 | 526 | 204 |
| 5 | benzeno | 325 | 563 | 238 |
| 4 | etanol | 319 | 521 | 202 |
| 5 | etanol | 317 | 497 | 180 |
| 7 | hexano | 398 | 516 | 118 |
| 8 | hexano | 303 | 498 | 195 |
| 7 | etanol | 436 | 493 | 57 |
| 8 | etanol | 367 | 597 | 230 |

Os espectros de absorção para os heterociclos **7** e **8** estão normalizados e encontram-se abaixo representados (Figura 53 e Figura 54).

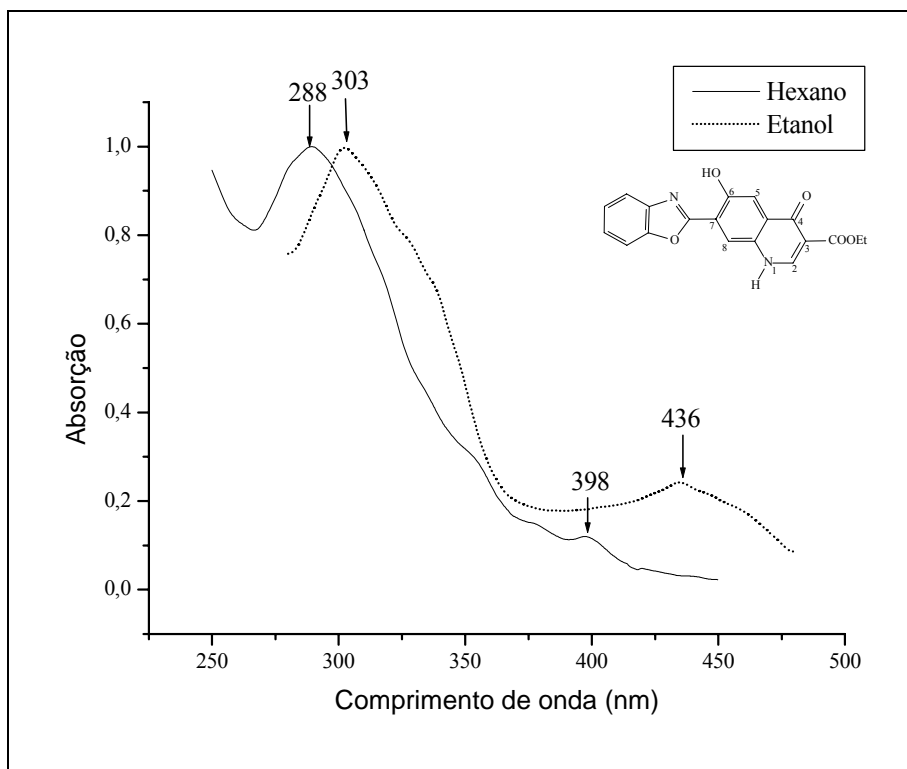


Figura 53: Espectros de absorção normalizados de **7** (3-carboxy-6-hidroxi-7-benzoxazolil-4(1H)oxoquinolina).

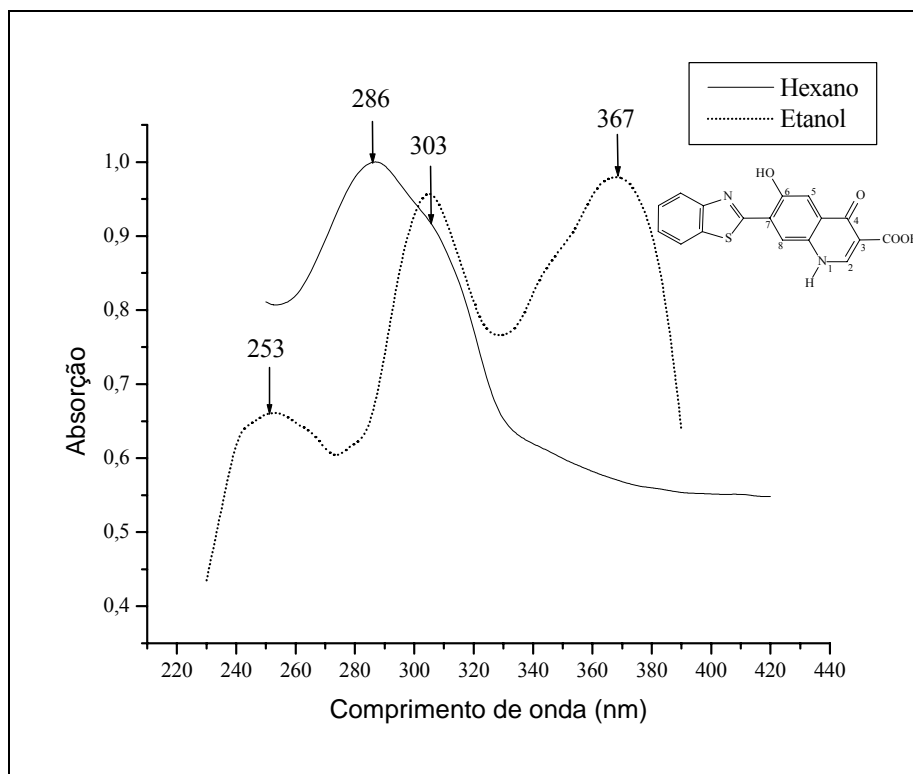


Figura 54: Espectros de absorção normalizados de **8** (3-carboxy-6-hidroxi-7-benzotiazolil-4(1H)oxoquinolina).

Os espectros de emissão para os heterociclos **7** e **8** estão normalizados e encontram-se abaixo representados (Figura 55 e Figura 56).

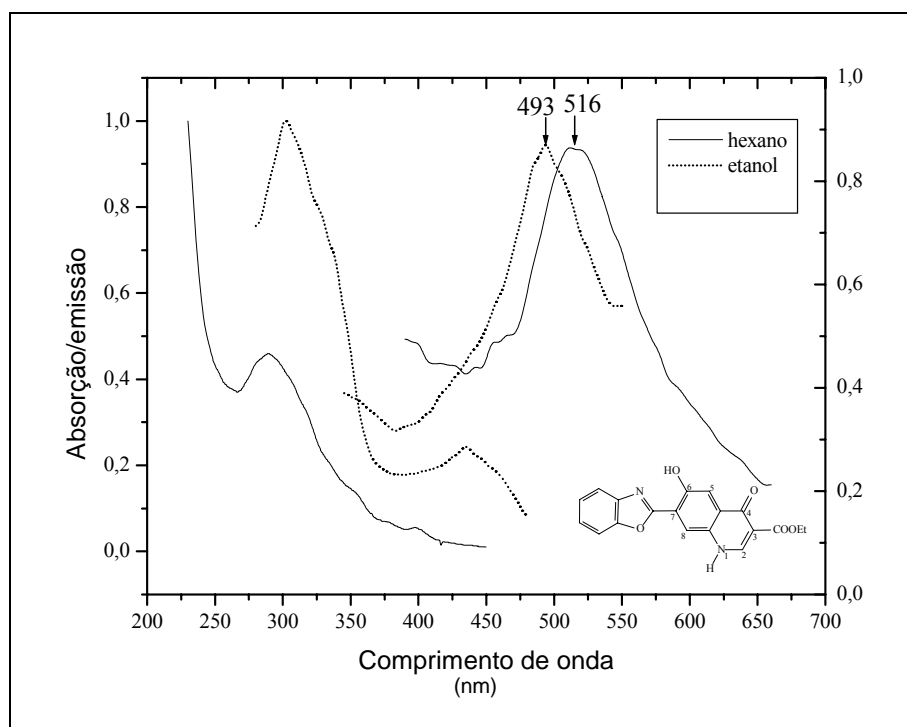


Figura 55: Espectros de absorção e emissão de fluorescência de **7** (3-carbetoxi-6-hidroxi-7-benzoxazolil-4(1H)oxoquinolina) ($\lambda_{\text{ex-hexano}} = 340 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{ex-etanol}} = 300 \text{ nm}$).

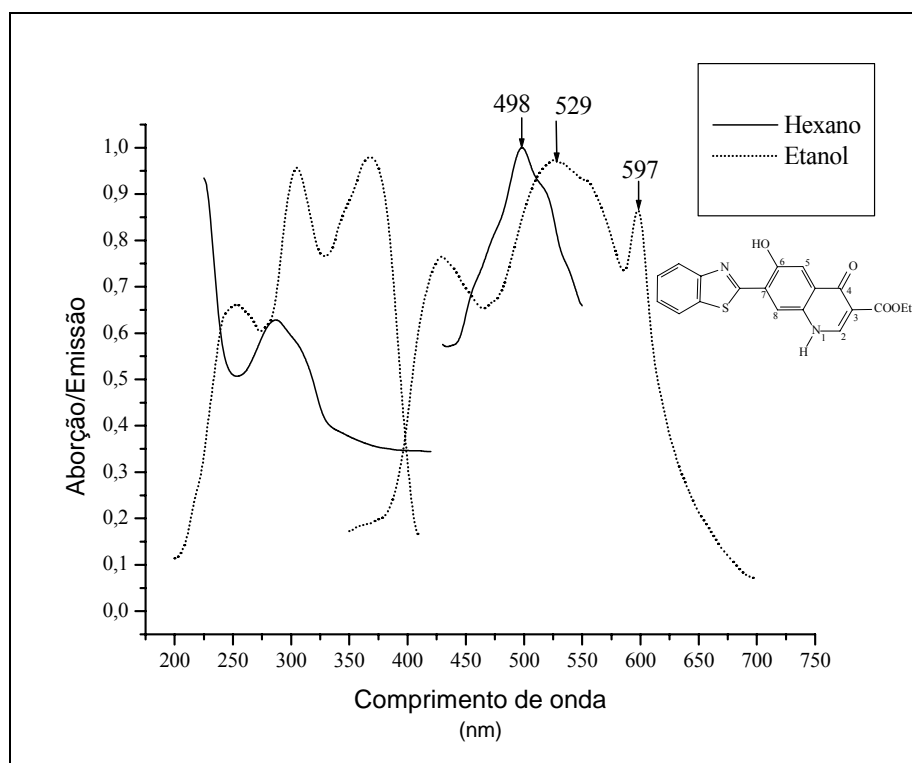


Figura 56: Espectros de absorção e emissão de fluorescência de **8** (3-carbetoxi-6-hidroxi-7-benzotiazolil-4(1H)oxoquinolina) ($\lambda_{\text{ex-hexano}} = 340 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{ex-etanol}} = 330 \text{ nm}$).

Os compostos **7** e **8** (que no estado sólido apresentam fluorescência na região do laranja e do vermelho, respectivamente) demonstraram fluorescência em solução, sendo que os valores obtidos encontram-se na Tabela 13.

Para **7** e **8**, apesar de não serem calculados os ϵ , observou-se um deslocamento do máximo de absorção para o vermelho em solventes mais polares, como o etanol (436 nm para **7** e 367 nm para **8**), comparando-se com a absorção em solventes menos polares, como o hexano (398 nm para **7** e 303 nm para **8**). Isso é um indicativo de que as transições eletrônicas envolvidas no processo de fluorescência são permitidas do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. Ao contrário de **4-5**⁵¹, cujos máximos de absorção não se alteram significativamente em função da polaridade do solvente, **7-8** apresentaram dependência da polaridade do solvente, sendo que a variação do máximo de absorção foi de até 64nm. Intensas bandas de absorção em torno de 300 nm podem ser observadas para ambos derivados, que são atribuídas a mecanismos de transferência de carga ocorrendo no cromóforo azólico.

Os espectros de emissão de **7** mostram bandas correspondentes a ESIPT em 516 nm (hexano) e 493 nm (etanol). Para **8** as bandas são em 498 nm (hexano) e 597 nm (etanol). O heterociclo **7** apresenta uma única banda de emissão para os dois solventes utilizados, enquanto **8**, além da banda ESIPT, apresenta duas outras bandas de emissão deslocadas para comprimentos de onda maiores, indicando a ocorrência de um equilíbrio conformacional em solução no estado fundamental (Figura 14). Nestes casos, normalmente a banda de maiores comprimentos de onda é atribuída ao tautômero ceto excitado (K^*) (sessão 3.1.4), que surge a partir do conformero *enol-cis* (E_1) no estado excitado.

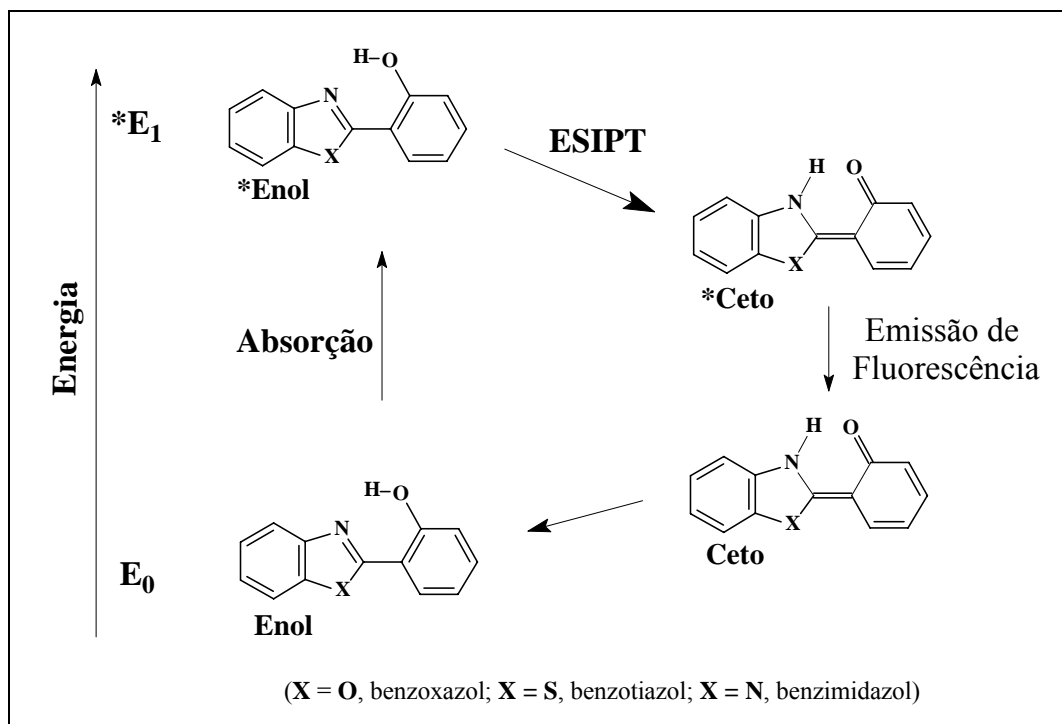


Figura 14: Geometrias possíveis para o confôrmero enol de 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis.

Bandas mais deslocadas para o azul são devidas a outras formas conformacionais, que apresentam relaxação normal, e cuja estrutura depende da polaridade do solvente. Desta forma, para o heterociclo **8**, em solventes apróticos ou pouco polares, o equilíbrio conformacional provavelmente ocorre entre os confôrmeros E_I e E_{III} , que emitem através de relaxação normal. Em solventes próticos ele é devido aos confôrmeros E_I e E_{II} . Estas bandas de emissão deslocadas para o azul são mais intensas do que a banda ESIPT, o que indica que, em etanol, os confôrmeros que apresentam relaxação normal estão em maior concentração no estado fundamental.

O deslocamento de Stokes para **7** foi maior em hexano (195 nm), enquanto para **8** foi maior em etanol (230 nm). Estes valores de deslocamento são condizentes com a ESIPT.

5. Parte experimental

Nesta seção serão apresentados os reagentes, as metodologias utilizadas para acompanhamento das reações, purificação e caracterização dos compostos de interesse, os equipamentos utilizados ao longo do trabalho e os procedimentos sintéticos realizados para a obtenção dos produtos de interesse.

A parte experimental desta dissertação foi desenvolvida no Laboratório de Novos Materiais Orgânicos do Instituto de Química da UFRGS sob orientação do Prof. Dr. Valter Stefani e co-orientação da Dra. Leandra Campo.

5.1.Reagentes

- Acetato de etila: Grupo Química
- Acetona: Nuclear
- Ácido 5-amino-2-hidroxibenzóico: Aldrich, 99%
- Ácido acético glacial: Grupo Química
- Ácido ortofosfórico: Nuclear, ou Grupo Química
- Ácido polifosfórico: sintetizado
- Ácido trifluoracético: Nuclear 98%
- Álcool etílico: Nuclear
- Areia: areia de rio
- β -etoximetileno malonato de dietila: Acros
- Carbonato de sódio: Nuclear
- Carvão ativado: Merck
- Cloreto de cálcio anidro: Nuclear
- Clorofórmio: Quimex
- Clorofórmio deuterado: Cambridge Isotope Laboratories, 99,8%
- Diclorometano: Nuclear
- Dimetilformamida: Nuclear
- Dimetilsulfóxido: Synth
- Dimetilsulfóxido deuterado: Aldrich, 99%
- Dioxano: Vetec
- Dowtherm A[®]: Dow Chemicals Company
- Éter de Petróleo: Quimex ou Nuclear
- Éter difenílico: Acros

- Éter etílico: Nuclear
- Hexano: Nuclear
- Hidróxido de sódio (pastilhas): Merck
- Iodo metálico: Merck
- Metanol: Nuclear
- Orto-aminofenol: Vetec, 99%
- Orto-aminotiofenol: Aldrich, 99%
- Orto-fenilenodiamina: Acros, 99%
- Óleo de silicone: Synth
- Óleo mineral: Multilab
- Pentóxido de fósforo: Vetec
- Permanganato de potássio: Synth
- Sílica gel 60 para coluna: Merck ou Vetec (70-230 Mesh)
- Sílica gel 60 GF para CCD: Merck
- Tolueno: Grupo Química

5.2. Metodologias e equipamentos utilizados

O acompanhamento das reações foi realizado através de cromatografia em camada delgada (CCD) sobre sílica-gel, utilizando-se placas comerciais de sílica-gel sobre alumínio ou placas de vidro preparadas no laboratório. Éter de petróleo, diclorometano, clorofórmio, éter etílico, acetato de etila, acetona e álcool etílico (ou suas misturas) foram os solventes utilizados. A revelação das placas foi realizada por exposição à luz ultravioleta, aspersão da placa com solução de permanganato de potássio ou contato com vapores de iodo.

Para a ciclização com microondas foi utilizado um aparelho doméstico da marca LG, com potência estimada de 1150W.

Como métodos de purificação foram utilizados extração com solventes orgânicos, cromatografia em coluna, empregando sílica-gel como adsorvente, extração em Soxhlet e recristalização.

As análises dos produtos obtidos foram feitas na central Analítica do Instituto de Química da UFRGS.

Os pontos de fusão dos heterociclos **1 a 6** foram medidos em um aparelho Thermolyne e não estão corrigidos.

As curvas de DSC foram obtidas em um equipamento Perkin-Elmer DSC-4, utilizando-se a razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, na faixa de temperatura entre $50\text{-}410\text{ }^{\circ}\text{C}$.

As curvas de TGA foram realizadas em um instrumento TA, modelo 2050, sob fluxo de nitrogênio, com razão de aquecimento de $5\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, na faixa de temperatura entre $30\text{-}600\text{ }^{\circ}\text{C}$.

As análises elementares foram realizadas em um aparelho Perkin Elmer 2400.

As análises de infravermelho foram realizadas em um espectrômetro Mattson Galaxy Series FT-IR3000, modelo 3020, utilizando-se pastilhas de KBr.

As análises de RMN foram realizadas em aparelhos Varian VXR200 ($B_0 = 4,7\text{ T}$) e/ou Varian Inova YH300 ($B_0 = 7,0\text{ T}$). Os espectros de RMN- ^1H foram obtidos a 200 e/ou 300 MHz e os de carbono a 50 e/ou $75,4\text{ MHz}$, em tubos de 5 mm de diâmetro interno, utilizando-se CDCl_3 , ou DMSO-d_6 (com ácido trifluoracético) como solventes. Todos os espectros de hidrogênio e carbono foram obtidos a temperatura ambiente (20°C).

As análises de ultravioleta-visível foram realizadas em um espectrofotômetro Shimadzu UV-160^a, em DMSO como solvente, com cubetas de quartzo com caminho óptico de 1 cm .

Para as análises de emissão de fluorescência foi utilizado um espectrofluorímetro Hitachi F-4500, em diversos solventes com cubetas de quartzo com caminho óptico de 1 cm .

5.3. Síntese do Ácido Polifosfórico (APF)

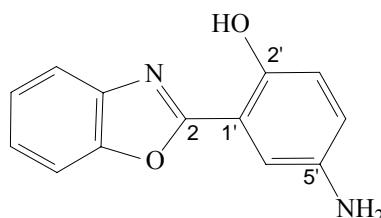
Em um balão de fundo redondo, em banho de vaselina e com agitador magnético foram colocados $11,0\text{ mL}$ de ácido ortofosfórico e o sistema foi aquecido até $90\text{ }^{\circ}\text{C}$. Foram pesados 17 g de pentóxido de fósforo e transferidos, aos poucos e lentamente, sobre o ácido em aquecimento, com agitação. Deixou-se agitando até a completa dissolução do pentóxido de fósforo. Foi obtida uma solução castanha e viscosa após a dissolução, a qual foi utilizada imediatamente.

5.4. Síntese dos heterociclos 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazólicos 1-3

Procedimento geral: 13 mmol de ácido 5-aminosalicílico, 13 mmol da anilina orto-substituída e $10,0\text{ mL}$ de ácido polifosfórico foram aquecidos a $180\text{-}200\text{ }^{\circ}\text{C}$ por quatro horas, sob agitação. Formou-se um xarope escuro, muito viscoso. Após o resfriamento, o meio reacional foi vertido para um béquer com 400 mL de água deionizada e gelo picado e deixado em repouso por, no mínimo, uma hora. O precipitado foi filtrado em funil de Büchner. A

pasta resultante foi neutralizada com uma solução a 10 % de carbonato de sódio, filtrada novamente e lavada com água. As reações foram acompanhadas por CCD e os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna ou extração em Soxhlet.

5.4.1. Síntese do 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (1)



Foram utilizados 2,0 g de ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico (13,07 mmol) e 1,425 g de o-aminofenol (13,07 mmol). A reação foi realizada entre 180-190 °C. Ao término da reação formou-se um produto cinza-claro, com fluorescência amarela. O rendimento bruto obtido foi de 85 %. O melhor sistema eluente para o acompanhamento da reação por CCD foi uma mistura de clorofórmio e acetona, na proporção 5:1.

Para a purificação do produto foi realizada cromatografia em coluna contínua (com extrator Soxhlet). Foram utilizados 3,55 g do produto bruto e 36 g de sílica. O solvente utilizado foi diclorometano. Após vários ciclos de refluxo o produto precipita na forma de cristais amarelos, à medida que a solução do balão fica muito concentrada. Os cristais foram filtrados. O filtrado foi evaporado em rotavapor, obtendo-se um produto amarelo. Ambos os produtos são a benzoxazola e apresentaram-se puros.

Características Físico-químicas: Pó fino ou cristais amarelos, que apresentam fluorescência amarela no estado sólido, observada através de CCD com revelação em câmara com luz ultravioleta.

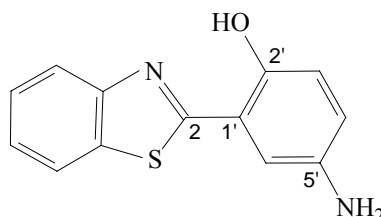
Rf da CCD: 0,53 (clorofórmio: acetona, 5:1).

Ponto de Fusão: 174-175 °C (literatura^{2,5,8,51}: 174-175 °C).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ em ppm): δ 10,94 (s, 1H, OH); δ 7,83-6,74 (m, 7H, H₄, H₅, H₆, H₇, H_{3'}, H_{4'}, H_{6'}); δ 3,54 (s largo, 2H, NH₂).

Infravermelho (KBr, cm⁻¹): 3410 (ν_{as} NH₂); 3330 (ν_{as} NH₂), 1630 e 1545 (ν_{ar} C=C).

5.4.2. Síntese do 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol (2)



Foram utilizados 2,0 g de ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico (13 mmol) e 1,634 g de o-aminotiofenol (13 mmol). A reação foi realizada em 200 °C. Ao término da reação forma-se um produto cinza esverdeado, com fluorescência laranja. O rendimento bruto obtido foi de 87 %. Para acompanhamento por CCD o melhor sistema eluente foi uma mistura de clorofórmio e acetona, na proporção 5:1.

Para a purificação foi utilizada cromatografia em coluna contínua (com extrator Soxhlet). Para a cromatografia em coluna, foi utilizado clorofórmio ou diclorometano como solvente. Para o Soxhlet utilizou-se 4,0 g de produto bruto para 40 g de sílica no cartucho, e a mistura de solventes diclorometano:hexano (1:1). A temperatura de aquecimento foi em torno de 70 °C (ponto de ebulição do hexano = 69 °C e ponto de ebulição do diclorometano = 40 °C). À medida que o produto foi sendo concentrado no balão formaram-se cristais da benzotiazola, na forma de agulhas amarelas. Evaporando-se o solvente também se obteve a benzotiazola na forma de um pó amarelo. Quando outros produtos começaram a ser eluídos juntamente com a benzotiazola interrompeu-se o processo de purificação.

Características Físico-químicas: Pó fino ou cristais amarelos, que apresentam fluorescência laranja no estado sólido.

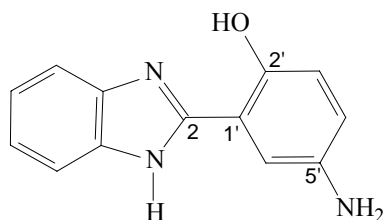
Rf da CCD: 0,66 (clorofórmio: acetona, 5:1).

Ponto de Fusão: 193-194 °C (literatura^{2,51}: 193-194 °C)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ em ppm): δ 11,96 (s, 1H, OH); δ 8,70-7,40 (m, 4H, H₄, H₅, H₆, H₇); δ 7,05-7,03 (d, 1H, H_{6'}, J_{meta} = 2,69 Hz); δ 7,00-6,95 (d, 1H, H_{3'}, J_{orto} = 8,77 Hz); δ 6,85-6,83 e 6,81-6,79 (2d, 1H, H_{4'}, J_{meta} = 2,68 Hz e J_{orto} = 8,76 Hz); δ 3,53 (s largo, 2H, NH₂).

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

5.4.3. Síntese do 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzimidazol (3)



Foram utilizados 2,0 g de ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico (13 mmol) e 1,412 g de o-fenilenodiamina (13 mmol). A reação foi realizada em 200 °C. Ao término da reação foi formado um produto cinza amarelado, com fluorescência amarela. Para acompanhamento por CCD o melhor sistema eluente foi uma mistura de clorofórmio e acetona (5:1). O rendimento bruto obtido foi de 97 %. Então, utilizou-se a benzimidazola na forma bruta para a continuidade das reações.

Características Físico-químicas: Pó fino cinza, que apresenta fluorescência na região do amarelo no estado sólido.

Rf da CCD: 0,25 (clorofórmio: acetona, 5:1).

Ponto de Fusão: maior que 260 °C (decomposição) (literatura^{2,5,51}: >260 °C).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ em ppm): δ 13,12 (s largo, 1H, OH ou NH); δ 10,28 (s largo, 1H, OH ou NH); δ 7,71-6,88 (m, 7H, H₄, H₅, H₆, H₇, H_{3'}, H_{4'}, H_{6'}); δ 4,80 (s largo, 2H, NH₂).

Infravermelho (KBr, cm⁻¹): 3400 (ν_{as} NH₂); 3310 (ν_s NH₂), 1630 e 1504 (ν_{arom} C=C).

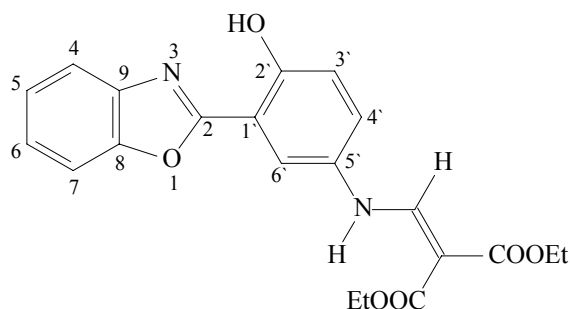
5.5. Síntese dos heterociclos benzazolil-quinolínicos

Para a síntese dos heterociclos benzazolil-quinolínicos é necessário, inicialmente, produzir os intermediários vinilênicos, a partir das benzazolas descritas no item 5.5. Nesta seção estão descritas as sínteses destes intermediários.

5.5.1. Síntese dos produtos intermediários 2-[(5'-*N*-vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazólicos 4-6

Metodologia geral: Em um balão monotubulado, acoplado a um condensador de Friederich, com agitador magnético e banho de vaselina, foram adicionados o etanol, o heterociclo benzazólico em questão (**1-3**) e o β -etoximetileno malonato de dietila. A mistura foi aquecida até o ponto de ebulição do etanol (temperatura de refluxo, aproximadamente 80 °C). A reação foi acompanhada através de CCD, a cada 15 minutos, até que foram consumidos os produtos de partida. As CCDs foram realizadas utilizando-se uma mistura de clorofórmio e acetona (5:1), como eluente. Os produtos foram resfriados, filtrados, lavados com algumas porções de etanol e secos sem aquecimento. Os precipitados resultantes foram utilizados sem purificação para a posterior obtenção de quinolinas.

5.5.1.1. Síntese do 2-[(5'-*N*-metileno malonato de dietila)-2'-hidroxifenil]benzoxazol (4)



A reação foi realizada com 2,7 g (11,9mmol) de 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol e 2,41 mL (11,9 mmol) do alceno β -etoximetileno malonato de dietila. O tempo reacional foi de duas horas e quarenta minutos. Ao término da reação formou-se um precipitado bege, que apresentou fluorescência verde. O rendimento bruto obtido foi de 78 %.

Características Físico-químicas: Pó bege, com fluorescência verde no estado sólido.

Rf da CCD: 0,86 (clorofórmio: acetona, 5:1).

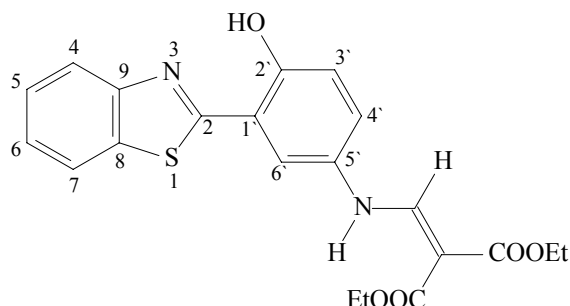
Ponto de Fusão: 200-202 °C (literatura^{2,51,54} 200-202 °C)

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ em ppm): δ 11,37 (s, 1H, OH); δ 11,11 (d, 1H, NH, J=13,8 Hz); δ 8,50 (d, 1H, -NH-CH=C-, J=13,8 Hz); δ 7,81 (d, 1H, H₆, J=2,75 Hz); δ 7,78-7,74 (m, 2H, H₄ ou H₇); δ 7,66-6,63 (m, 2H, H₄ ou H₇); δ 7,46-7,39 (m, 2H, H₅ e H₆); δ 7,23

(d, 1H, H₄, J_{meta} = 2,93 Hz, J_{orto} = 8,80Hz); δ 7,14 (d, 1H, H₃, J_{orto} = 8,97 Hz); δ 4,38-4,27 (q, 2H, -CH₂CH₃); δ 4,33-4,22 (q, 2H, -CH₂CH₃); δ 1,43-1,36 (t, 3H, -CH₂CH₃) e δ 1,39-1,32 (t, 3H, -CH₂CH₃).

Infravermelho (KBr, cm⁻¹): 3247 (ν NH), 3090 (ν_{arom} C-H), 1700 (ν C=O), 1650 (ν_{alif.} C=C), 1230 (ν C-O-C).

5.5.1.2. Síntese do 2-[(5'-N-metileno malonato de dietila)-2'-hidroxifenil]benzotiazol (5)



A reação foi realizada com 1,8322 g (7,56 mmol) de 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol, 1,53 mL (7,56 mmol) do alceno beta-etoximetileno malonato de dietila e 50,0 mL de etanol. O tempo reacional foi de duas horas. Ao término da reação formou-se um precipitado bege, que apresenta fluorescência amarelo-alaranjada. O rendimento bruto obtido foi de 86 %.

Características Físico-químicas: Pó bege, com fluorescência amarelo-alaranjada no estado sólido.

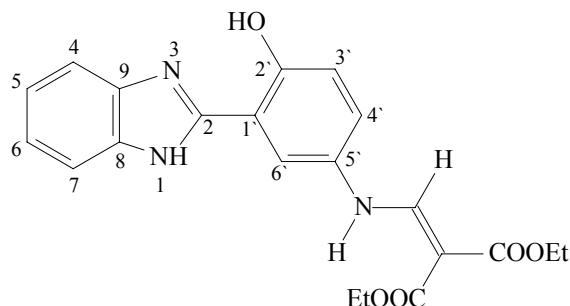
Rf da CCD: 0,83 (clorofórmio: acetona, 5:1).

Ponto de Fusão: 164-167 °C (literatura^{2,51}: 164-167 °C).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ em ppm): δ 12,42 (s, 1H, OH); δ 11,04 (d, 1H, NH, J=13,43 Hz); δ 8,42 (d, 1H, -NH-CH=C-, J=13,67 Hz); δ 7,97-7,87 (m, 2H, H₄ e H₇); δ 7,50-7,37 (m, 2H, H₅ e H₆); δ 7,31 (d, 1H, H₆, J=2,38 Hz); δ 7,19 (dd, 1H, H₄, J_{meta} = 2,39 Hz, J_{orto} = 9,00 Hz); δ 7,07 (d, 1H, H₃, J_{orto} = 8,73 Hz); δ 4,38-4,27 (q, 2H, -CH₂CH₃); δ 4,32-4,22 (q, 2H, -CH₂CH₃); δ 1,44-1,37 (t, 3H, -CH₂CH₃) e δ 1,39-1,32 (t, 3H, -CH₂CH₃).

Infravermelho (KBr, cm⁻¹): 3252 (ν NH), 3090 (ν_{arom} C-H), 1700 (ν C=O), 1650 (ν_{alif.} C=C), 1220 (ν C-O-C).

5.5.1.3. Síntese do 2-[(5'-N-metileno malonato de dietila)-2'-hidroxifenil]benzimidazol (6)



A reação foi realizada com 2,7717 g (12,3 mmol) de 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol, 2,49 mL (12,3 mmol) do alceno beta-etoximetileno malonato de dietila e 25 mL de etanol. O tempo reacional foi de cinco horas. A revelação das placas cromatográficas de acompanhamento da reação foi realizada em câmara com luz UV e também em câmara de iodo, para melhor visualização. Ao término da reação forma-se um precipitado bege, que apresenta fluorescência verde. O rendimento bruto obtido foi de 67 %.

Características Físico-químicas: Pó bege, com fluorescência verde no estado sólido.

Rf da CCD: 0,79 (clorofórmio: acetona, 5:1).

Ponto de Fusão: 219-221 °C (literatura^{2,51}: 219-221 °C).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ em ppm): δ 13,40 (s, 1H, OH ou NH azólico); δ 13,21 (s, 1H, OH ou NH azólico); δ 11,0 (d, 1H, NH, J=13,91 Hz); δ 8,53 (d, 1H, -NH-CH=C-, J=13,92 Hz); δ 8,17-7,13 (m, 7H, H₄, H₅, H₆, H₇, H_{3'}, H_{4'}, H_{6'}); δ 4,37-4,27 (q, 2H, -CH₂CH₃); δ 4,30-4,20 (q, 2H, -CH₂CH₃); δ 1,41-1,34 (t, 3H, -CH₂CH₃); δ 1,39-1,32 (t, 3H, -CH₂CH₃).

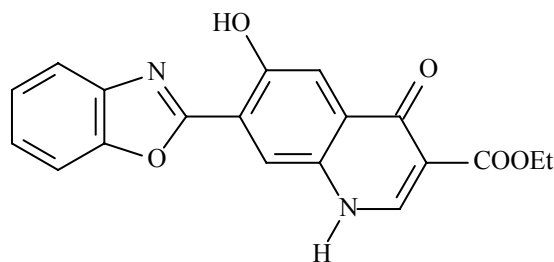
Infravermelho (KBr, cm⁻¹): 3200 (ν NH), 2978 (ν_{arom} C-H), 1660 (ν C=O), 1614 (ν_{alif} C=C), 1217 (ν C-O-C).

5.5.2. Síntese dos heterociclos benzazolil-quinolínicos 7 e 8

A etapa de ciclização dos intermediários descritos no item anterior foi estudada através de diversas metodologias, sendo que todas elas estão apresentadas e discutidas no item 4.3. Nesta parte experimental estão descritas apenas as metodologias que obtiveram os melhores resultados dentre todas as estudadas.

5.5.2.1. Síntese da 3-carbetoxi-6-hidroxi-7-benzoxazolil-4(1H)oxoquinolina

(7)



Dos métodos de ciclização apresentados na sessão 4, os que obtiveram êxito foram a ciclização em éter difenílico e o esquema tandem, cujas metodologias encontram-se descritas abaixo.

5.5.2.1.1. Ciclização com éter difenílico

6,0 mL de éter difenílico foram aquecidos em um balão de vidro monotubulado, com agitador magnético e em banho de areia a 210-230 °C. Aos poucos foram adicionados 0,6114 g (1,54 mmol) do heterociclo **4**. O sistema foi posto a reagir por três horas e quarenta minutos, sendo, em seguida, resfriado à temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado e o sólido lavado com porções de hexano, éter de petróleo e clorofórmio. O acompanhamento das reações foi realizado através de CCD, utilizando-se clorofórmio como eluente. O rendimento do produto semi-purificado foi de 13 %.

5.5.2.1.2. Esquema tandem

Primeira etapa: formação do alceno. Em um balão monotubulado, aberto, com agitador magnético e banho de areia, foram adicionados 0,5035 g (2,23 mmol) do heterociclo **1**, 0,5 mL (2,44 mmol) de EMME e 6,0 mL de éter difenílico. A mistura foi aquecida a 80 °C e o sistema mantido sob reação por 30 min, acompanhando-se a reação a cada 10 min por CCD, utilizando-se a mistura clorofórmio:acetona (10:1) como eluente.

Segunda etapa: ciclização intramolecular. A temperatura do sistema descrito na primeira etapa foi aumentada para 210-230 °C, mantendo-se a mesma por 4 h e 45 min. O sistema foi resfriado até temperatura ambiente e foram adicionados 20 mL de hexano. O precipitado foi filtrado e o sólido lavado com diversas porções de hexano. O produto foi removido do funil, deixado sob agitação com clorofórmio por uma hora, filtrado novamente,

sendo o sólido lavado com pequenas porções de clorofórmio. O produto foi seco ao ar ou em estufa a 60 °C e purificado por recristalização em dimetilformamida (1 mg.mL⁻¹). O produto cristalizado foi lavado com acetona. O rendimento obtido para o produto purificado foi de 11 %.

Características Físico-químicas: Pó amarelo, com fluorescência laranja no estado sólido.

Rf da CCD: 0,0 (acetona).

Ponto de Fusão: 350,29 °C.

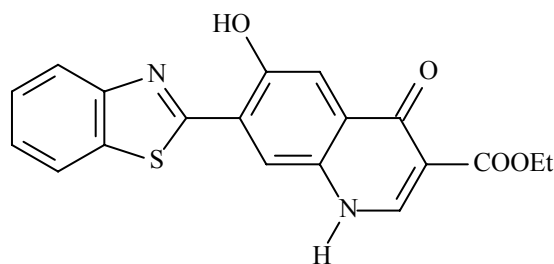
RMN-¹H (CF₃COOH, CDCl₃, 200 MHz, δ em ppm): δ 9,32 (s, H₅); δ 9,14 (s, H₈); δ 8,27 (s, H₂); δ 8,01-7,70 (m, H₄, H₅, H₆, H₇); δ 4,60-4,71 (q, CH₂); δ 1,48-1,55 (t, CH₃).

RMN-¹³C (aproximado) (CF₃COOH, CDCl₃, 200 MHz, δ em ppm): δ 173-157 (C=O; N=C-O; O=C-O; HO-C); δ -132, -130, -125, -118, -113, -112 (HC_{arom}); δ -147 (C₂); δ -14 (CH₃).

Infravermelho (KBr, cm⁻¹): 3145 (ν NH), 3105 (ν OH), 2975 (ν_{arom} C-H), 1691 (ν C=O), 1612 (ν C=O), 1552 (ν_{alif.} C=C), 1176 (ν C-O-C).

5.5.2.2. Síntese da 3-carbetoxi-6-hidroxi-7-benzotiazolil-4(1H)oxoquinolina

(8)



5.5.2.2.1. Esquema tandem

Primeira etapa: formação do alceno. Em um balão monotubulado, aberto, com agitador magnético e em banho de areia, foram adicionados 3,0047 g (13,28 mmol) do heterociclo **5**, em 2,7 mL (13,28 mmol) de EMME e 30,0 mL de éter difenílico. A mistura foi

aquecida a 80°C e o sistema mantido sob reação por 35 min. A reação foi acompanhada, a cada 10 min, por CCD, utilizando-se a mistura clorofórmio:acetona (10:1) como eluente.

Segunda etapa: ciclização intramolecular. A temperatura do sistema descrito na primeira etapa foi aumentada para 210-230 °C e o sistema foi posto a reagir por 4 h e 30 min. O sistema foi resfriado até temperatura ambiente, sendo em seguida adicionados 30 mL de hexano. O precipitado foi filtrado e o sólido resultante lavado com porções de hexano. O produto foi removido do funil e deixado sob agitação com clorofórmio por uma hora. O sólido foi filtrado e lavado com pequenas porções de clorofórmio. O produto foi seco ao ar, ou em estufa a 60 °C. O produto foi purificado por recristalização em dimetilformamida e lavagem com acetona. O rendimento obtido do produto puro foi de 6,73 %.

Características Físico-químicas: Pó amarelo, com fluorescência laranja-escura no estado sólido.

Rf da CCD: 0,0 (acetona).

Ponto de Fusão: 334 °C.

RMN ¹H (CF₃COOH, CDCl₃, 200 MHz, δ em ppm): δ 9,33 (s, H₅); δ 9,08 (s, H₈); δ 8,35 (s, H₂); δ 7,98-7,91 (m, H_{5'} e H_{6'}); δ 8,33-8,28 (m, H_{4'} e H_{7'}); δ 4,62-4,72 (q, CH₂); δ 1,49-1,56 (t, CH₃).

Infravermelho (KBr, cm⁻¹): 3118 (ν NH), 3068 (ν OH), 2983 (ν_{arom} C-H), 1701 (ν C=O), 1610 (ν C=O), 1552 (ν_{alif.} C=C), 1189 (ν C-O-C).

6. Conclusões

1. Foram sintetizadas duas benzazolil-quinolinas de interesse: a 3-carbetoxi-6-hidroxi-7-benzoxazolil-4(1H)oxoquinolina (**7**) e a 3-carbetoxi-6-hidroxi-7-benzotiazolil-4(1H)oxoquinolina (**8**) com baixos rendimentos após purificação.
2. Na síntese dos heterociclos intermediários (2-[(5'-*N*-metilenomalonato de dietila)-2'-hidroxifenil]benzazólicos **4-6**) o tempo de formação dos produtos é bastante inferior ao se utilizar fluidos de transferência de calor como solventes, quando comparados às reações que utilizam etanol como solvente.
3. Na síntese dos produtos de partida 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (**1**) e 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol (**2**) é possível realizar uma nova metodologia de purificação, através de cromatografia em coluna inserida em extrator Soxhlet, obtendo-se produtos bastante puros.
4. A obtenção destas benzazolil-quinolinas foi realizada através da metodologia inicialmente estabelecida por GOULD-JACOBS, onde na primeira etapa de reação ocorre uma substituição nucleofílica do tipo Ad_N-E e na segunda etapa ocorre uma ciclização intramolecular.
5. É possível obter o heterociclo **7** utilizando-se a reação de GOULD-JACOBS com etapas independentes e éter difenílico como fluido de transferência de calor para a ciclização.
6. A melhor metodologia investigada para a obtenção dos heterociclos **7** e **8** é o esquema tandem, utilizando-se éter difenílico como fluido de transferência de calor. Este é o método que resultou em maiores quantidades de produto ciclizado e menores quantidades de subprodutos.
7. Os parâmetros reacionais mais relevantes para a obtenção das benzazolil-quinolinas foram: a faixa de temperatura ideal para a ocorrência da ciclização com formação de menor quantidade de produtos decompostos é entre 210-230 °C; a relação volume de fluido/massa de vinileno não tem relevância para os resultados

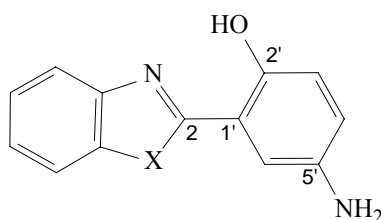
da reação; o melhor método de purificação dos produtos obtidos foi recristalização com dimetilformamida seguido de lavagem com acetona.

8. As estruturas dos novos heterociclos **7** e **8** foram caracterizadas através de análises espectroscópicas na região do IV e de RMN-¹H. Para o heterociclo **7** também se realizaram análises de espectroscopia de RMN-¹³C e APT. Os resultados são condizentes com o esperado para a estrutura das moléculas.
9. As duas benzazolil-quinolinas demonstraram a existência da ligação de hidrogênio intramolecular, identificada através de espectroscopia na região do infravermelho e de ressonância magnética nuclear. Esta característica é fundamental para moléculas que apresentam o fenômeno da transferência protônica intramolecular no estado excitado (ESIPT). A presença de ligações intermoleculares, por sua vez, indicadas pelas bandas características de dímeros de ácidos carboxílicos, pode ser a justificativa do alto grau de insolubilidade de **7** e **8**.
10. Estudos fotofísicos de absorção na região do UV e de emissão de fluorescência demonstraram que os heterociclos **7** e **8** apresentaram fluorescência, tanto no estado sólido quanto em solução, na região do laranja. Estes estudos também demonstraram que os heterociclos **7** e **8** apresentam um grande deslocamento de Stokes, o que é condizente com a ESIPT.

7. Perspectivas

A partir dos heterociclos sintetizados neste trabalho surgem diversas propostas para sua continuação, relacionadas tanto com a otimização da síntese quanto com as potenciais aplicações.

Novas metodologias sintéticas podem ser investigadas visando melhorar os rendimentos obtidos para os produtos **7** e **8**, bem como obter produtos com características que facilitem a purificação. Dentre elas existe a possibilidade de inverter a rota sintética, sintetizando inicialmente a função quinolina e inserindo uma função benzazólica posteriormente na molécula. Outra abordagem seria a de substituir um dos nitrogênios da posição 5' da família dos 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazóis, em alguma das etapas da rota sintética. Desta forma poderia se diminuir a incidência de ligações intermoleculares e se aumentar a solubilidade dos compostos.



Como perspectivas de aplicação encontram-se a realizações de ensaios *in vitro* para a avaliação prévia do potencial quimioterápico como antimicrobianos e como análogos de nucleosídeos sintéticos e a avaliação da possibilidade de emprego destes derivados como sondas fluorescentes de macromoléculas. Além disso, tendo em vista as potenciais capacidades de solvatocromismo apresentadas por **7** e **8** (sessão 4.4.5), seria de grande interesse avaliar o potencial destes produtos como sondas para cátions e ânions.

O mapa conceitual abaixo representa um panorama de todo o trabalho experimental já realizado e inclui as indicações de perspectivas acima comentadas.

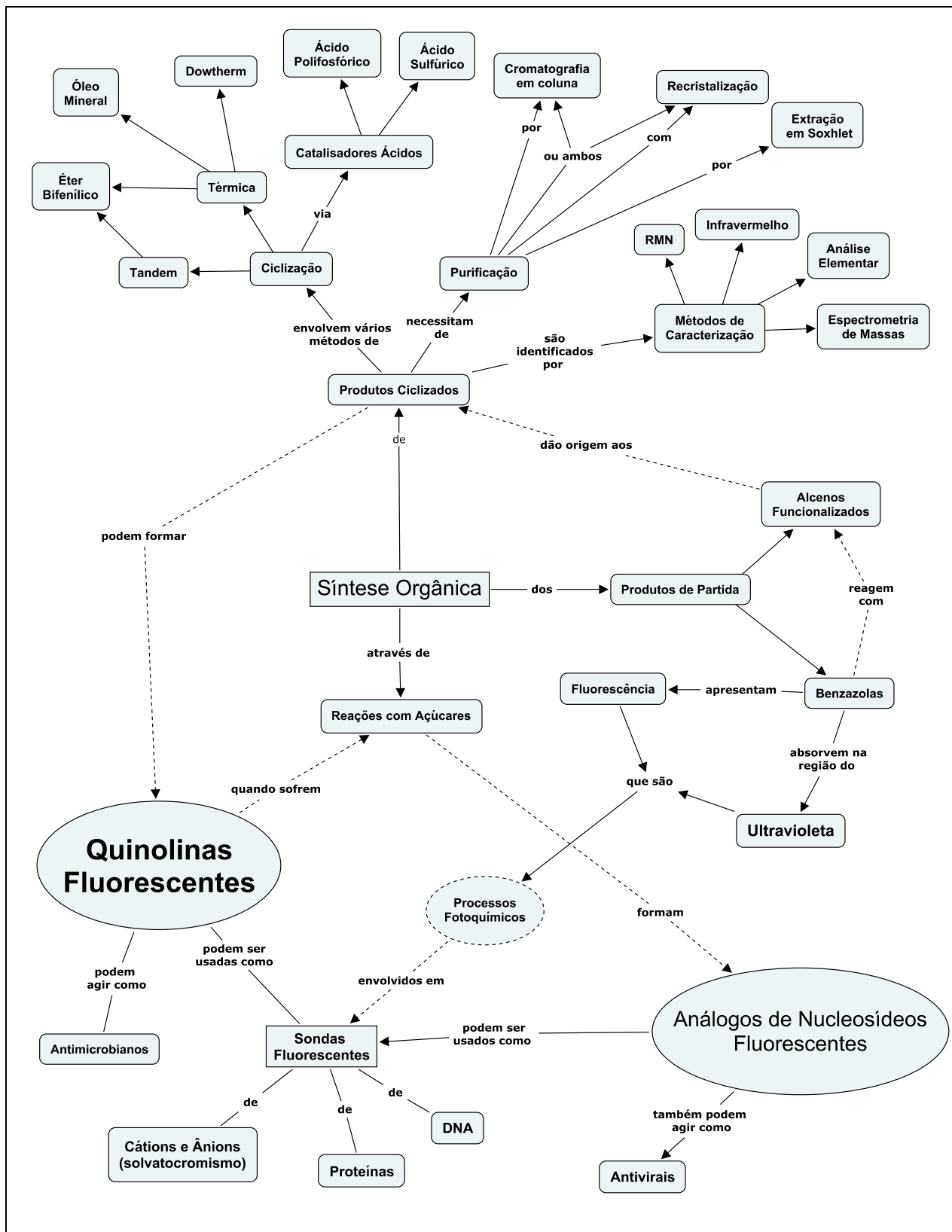


Figura 57: Mapa Conceitual da síntese e aplicação de quinolinas e análogos de nucleosídeos fluorescentes.

8. Referências

-
- ¹ ACHESON, R.M. *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Third Edition. John Wiley & Sons: Canada, **1977**. 501p.
- ² CAMPO, L.F. *Síntese, caracterização e aplicações de 2-[(5'-N-vinileno)-2'-hidroxifenil] benzazolas: compostos fluorescentes via transferência protônica fotoinduzida*. (Programa de Pós-Graduação em Química) Mestrado – UFRGS. **1999**. 137 p.
- ³ OGAWA, A.K.; ABOUD-ZIED, O.K.; TSUI, V.; JIMENEZ, R.; CASE, D.A.; ROMESBERG, F.E. A phototautomerizable model DNA base pair. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122: 9917-9920.
- ⁴ RZESKA, A.; MALICKA, J.; GUZOW, K.; SZABELSKI, M.; WICZK, W. New highly fluorescent amino-acid derivatives substituted 3-[2-(phenyl)benzoxazol-5-yl]-alanines: synthesis and photophysical properties. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **2001**, 146: 9-18.
- ⁵ HOOLER, M.G.; CAMPO, L.F.; BRANDELLI, A.; STEFANI, V. Synthesis and spectroscopic characterization of 2-(2'-hydroxyphenyl)benzazole isothiocyanates as new fluorescent proteins. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **2002**, 5949: 1-9.
- ⁶ GUZOW, K.; SZABELSKI, M.; MALICKA, J.; KAROLCZAK, J.; WICZK, W. Synthesis and photophysical properties of 3-[2-(pyridyl)benzoxazol-5-yl]-L-alanine derivatives. *Tetrahedron*, **2002**, 58: 2201-2209 (e referências citadas).
- ⁷ ABELLA, C.A.M. *Síntese de novas bases de tróger fluorescentes via transferência protônica intramolecular no estado excitado (ESIPT)*. (Programa de Pós-Graduação em Química) Mestrado – UFRGS. **2003**. 95 p.
- ⁸ CORBELLINI, V.A. *Síntese e avaliação de propriedades fotofísicas e biológicas de 2-(2'-hidroxifenil) benzoxazolas e cumarinas em fungos de interesse clínico*. (Programa de Pós-Graduação em Química) Doutorado – UFRGS. **2004**. 273p.
- ⁹ RODEMBUSCH, F.S. *Síntese, caracterização e estudo fotofísico de heterociclos fluorescentes por ESIPT e suas aplicações na preparação de novos materiais*. (Programa de Pós-Graduação em Química) Doutorado – UFRGS. **2005**. 111p.
- ¹⁰ RODEMBUSCH, F.S.; LEUSIN, F.P.; MEDINA, L.F.C., BRANDELLI, A.; STEFANI, V. Synthesis and spectroscopic characterization of new ESIPT fluorescent protein probes. *Photochem Photobiol. Sci.*, **2005**, 4: 254-259.

-
- ¹¹ ABOU-ZIED, O.K.; JIMENEZ, R.; ROMESBERG, F.E. Tautomerization dynamics of a model base pair in DNA. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123: 4613-4614.
- ¹² FUJITA, M.; EGAWA, H.; CHIBA, K.; MATSUMOTO, J. One-step furan ring formation: synthesis of Furo[3,2-*h*]quinolonas. *J. Heter. Chem.*, **1997**, 34: 1731-1735.
- ¹³ BRAÑA, M.F.; CASTELLANO, J.M. YUNTA, M.J.R. Synthesis of benzimidazo-substituted 3-quinolinecarboxylic acids as antibacterial agents. *J. Heter. Chem.*, **1990**, 27: 1177-1180.
- ¹⁴ GARUTI, L.; ROBERTI, M.; GENTILOMI, G. Synthesis and antiviral assays of some benzimidazole nucleosides and acyclonucleosides. *Il Fármaco*, **2001**, 56: 815-819.
- ¹⁵ DA MATTA, A.D.; BERNARDINO, A.M.R.; ROMEIRO, G.A.; OLIVEIRA, M.R.P.; DE SOUZA, M.C.B.V.; FERREIRA, V.F. Nucleosides having quinolone derivatives as nitrogenated base: regiospecific and stereospecific ribosylation of 3-carbethoxy-1,4-dihydro-4-oxoquinolines. *Nucleosides & Nucleotides*, **1996**, 15(4): 889-898.
- ¹⁶ BOBOŠIK, V.; MILATA, V.; ILAVSKÝ, D.; GOLJER, I. Synthesis and cyclization of some 5-aminobenzimidazole and 5-aminobenzotriazole derivatives. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1992**, 57: 397-407.
- ¹⁷ PATRICK, G.L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. New York: Oxford University Press, **1995**. 336p.
- ¹⁸ LEVYA, E.; MONREAL, E.; HERNÁNDEZ. Synthesis of fluoro-4-hydroxyquinoline-3-carboxylic acids by the Gould-Jacob reaction. *J. Fluorine Chem.*, **1999**, 9: 7-10.
- ¹⁹ LEE, K.W.; KWON, S.Y.; HUANG, S.; LEE, J-U; KIM, H. Quantitative structure-activity relationships (QSAR) study on C-7 substituted quinolone. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1996**, 17(2): 147-152.
- ²⁰ SOUZA, M.V.N.; ALMEIDA, M.V. Drogas anti-VIH: passado, presente e perspectivas futuras. *Quím. Nova*, **2003**, 26 (3): 366-372.
- ²¹ SOARES, M.C.; SOUZA, M.C.B.V.; FERREIRA, V.F. Estratégia para a síntese de desoxinucleosídeos. *Quím. Nova*, **2001**, 24 (2): 206-219 (e artigos citados).
- ²² PEÇANHA, E.P.; ANTUNES, O.A.C.; TANURI, A. Estratégias farmacológicas para a terapia anti-AIDS. *Quím. Nova*, **2002**, 25 (6B): 1108-1116.

- ²³ NAGARAJAN, A.; MELTSNER, B.R.; DELIA, T.J. Fused Pyrimidines. 7. Nucleosides of pyrimidopyrimidinediones and pteridinediones as potencial chemotherapeutic agents. *J. Heter. Chem.*, **1997**, 34: 1581-1585.
- ²⁴ THOMAS, Gareth. *Química Medicinal – uma introdução*. Editora Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, **2003**. 413p.
- ²⁵ STREYER, L. *Bioquímica*. 4ª edição. Editora Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, **1996**. 1000p.
- ²⁶ CAMPO, L.F.; RODEMBUSCH, F.S.; STEFANI, V. New fluorescent monomers and polymers displaying an intramolecular proton-transfer mechanism in the electronically excited state. III. Thermogravimetric stability study of the benzazolylvinylene derivatives. *J. Appl. Polym. Sci.*, **2006**, 99: 495-500.
- ²⁷ CAMPO, L.F.; RODEMBUSCH, F.S.; STEFANI, V. New fluorescent monomers and polymers displaying an intramolecular proton-transfer mechanism in the electronically excited state (ESIPT). IV. Synthesis of acryloylamide and diallylamino benzazole dyes and its copolymerization with MMA. *J. Appl. Polym. Sci.*, **2006** (no prelo).
- ²⁸ ABELLA, C.A.M.; RODEMBUSCH, F.S.; STEFANI, V. Synthesis of novel Tröger's bases analogues. The first ones fluorescent by excited state intramolecular proton transfer (ESIPT). *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45: 5601-5604.
- ²⁹ DOMINGUES Jr., N.S., KRUG, C., LIVOTTO, P.R., STEFANI, V. Computational study of the excited state of 2,5-bis(2'-benzoxazolyl)hydroquinone and its monomethoxy derivative. *J. Chem. Soc. Perkin 2*, **1997**, 9: 1861.
- ³⁰ HOLLER, M. G. *Síntese de etiquetas fluorescentes com transferência protônica intramolecular no estado excitado*. (Programa de Pós-graduação em Química) Mestrado – UFRGS. **1997**. 124p.
- ³¹ De BONI, L., FRANÇA, L.T.C., GRIENEISEN, H.P.H., JANOWICZ, M., KIST, T.B.L., CONSIGLIO, A.R., SCHOFFEN, J.R., STEFANI, V., TERMIGNONI, C. Experimental observation of light-induced solitary waves of analyte bands in capillary electrophoresis. *Electrophoresis*, **1999**, 20: 2493-2500.
- ³² KIST, T.B., de BONI, L., CUNHA, S.L., GRIENEISEN, H.P.H., TERMIGNONI, C., JANOWICS, M., STEFANI, V. Experimental Observation of Solitary Waves in Capillary Electrophoresis. *Bull. Am. Phys. Soc.*, **1998**, 43(1): 334-335.
- ³³ HEIN, D.W.; ALHEIM, R.J.; LEAVITT, J.J. The use of polyphosphoric acid in the synthesis of 2-aryl- and 2-*a*-alkyl-substituted benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79: 427-429.

-
- ³⁴ RICHARDSON, T.O.; SHANBHAG, V.P.; ADAIR, K.; SMITH, S. Synthesis of 7-benzoxazol-2-yl and 7-benzothiazol-2-yl-6-fluoroquinolones. *J. Heter. Chem.*, **1998**, 35: 1301-1304.
- ³⁵ McCOY, G.; DAY, A.R. Ortho condensations which lead to oxazole or imidazole formation. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65: 2159-2162.
- ³⁶ GREEN, H.; DAY, A.R. The tautomeric character of the imidazole ring. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64: 1167-1173.
- ³⁷ So, Y-H.; HEESCHEN, J.P. Mechanism of polyphosphoric acid and phosphorous pentoxide–methanesulfonic acid as Synthetic Reagents for benzazole formation. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62 (11): 3552-3561.
- ³⁸ REITSEMA, R. The chemistry of 4-hydroxyquinolines. *Chem. Rev.* **1948**, 43: 43-68 (e artigos citados).
- ³⁹ MULLOCK, E.B.; SEARBY, R.; SUSCHITZKY, H. Synthetic uses of polyphosphoric acid and its ethyl ester. Part II. Synthesis of indolin-2(3*H*)-ones and imidazoquinolines. *J. Chem. Soc. (C)*, **1970**, 830.
- ⁴⁰ PRICE, C.C.; ROBERTS, R.M. The synthesis of 4-hidroxiquinolines. I. Trough Ethoxymethylenemalon Ester. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 66: 1204-1208.
- ⁴¹ NIEMENTOWSKI, S.V. *Ber.* 27, 1394 (**1874**); 28, 2809 (**1895**); 38, 2044 (**1905**); 40, 4285 (**1907**).
- ⁴² CONRAD, M.; LIMPACH, L. *Ber.*, 20, 944 (**1887**); 24, 2990 (**1891**).
- ⁴³ KNORR, L. *Ann.* 236, 69 (**1886**); 245, 357, 378 (**1888**).
- ⁴⁴ MILATA, V. Alcoxymethylenemalonates in organic synthesis. *Aldrichimica Acta*, **2001**, 34(1): 20-27.
- ⁴⁵ GOULD Jr., R.G.; JACOBS, W.A. The synthesis of certain substituted quinolines and 5,6-benzoquinolines. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61: 2890-2895 (e referências citadas).
- ⁴⁶ STASKUN, B. A new synthesis of 2-aryl-3-acetil-4-hydroxyquinolines using poliphosphoric acid. *J. Org. Chem.*, **1961**, 69: 2791-2794.
- ⁴⁷ PARSONS, P.J.; PENKETT, C.S.; SHELL, A.J. Tandem reactions in organic synthesis: novel strategies for natural product elaboration and the development of new synthetic methodology. *Chem. Rev.*, **1996**, 96: 195-206.
- ⁴⁸ HAYES, B.L. *Microwave synthesis, chemistry at the speed of light*. CEM publishing: Matthews, **2002**. 292p.

-
- ⁴⁹ FIERZ-DAVID, H.E.; BLANGEY, L.A. *Fundamental Processes of Dye Chemistry*. New York: Interscience Publishers, 1949. 1^a ed.
- ⁵⁰ BYERS, J.H.; DeWITT, A.; NASVESCHUCK, G.; SWIGOR, J.E. Tandem radical-eletrophilic annulations to pyrrole. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45: 6587-6590.
- ⁵¹ CAMPO, L.F. *Síntese de materiais fotossensíveis baseados em corantes fluorescentes como meio ativo para dispositivos ópticos*. (Programa de Pós-graduação em Química) Doutorado – UFRGS. **2003**. 177p.
- ⁵² BERNAL, C.; COUTO, A.B.; BREVIGLIERI, S.T.; CAVALHEIRO, E.T.G. Influência de alguns parâmetros experimenatis nos resultados de análises calorimétricas diferenciais – DSC. *Quím. Nova*, **2002**, Vol. 25, N°:5: 849-855.
- ⁵³ BROWN, M.E. *Introduction to thermal analysis: techniques and applications*. London: Chapman and Hall, **1988**. 211p.
- ⁵⁴ CAMPO, L.F.; CORREA, D.S.; STEFANI, V. Uv-visible, fluorescence spectroscopy data and thermogravimetric analysis of PMMA copolymers containing benzazolylynylene chromophores. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **2002**, 374: 373-378.
- ⁵⁵ SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. Sixth edition. John Wiley & Sons: New York, **1998**. 482p.