

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

M.Sc. DÉBORA MÜLLER PIMENTEL AROCHE

**OBTENÇÃO DE ORGANOGÉIS A PARTIR DE
DERIVADOS BENZAZÓLICOS FOTOATIVOS**

Porto Alegre, 2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

M.Sc. DÉBORA MÜLLER PIMENTEL AROCHE

**OBTENÇÃO DE ORGANOGÉIS A PARTIR DE
DERIVADOS BENZAZÓLICOS FOTOATIVOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado junto à atividade de ensino “Projeto Tecnológico” do Curso de Química Industrial como requisito parcial para a obtenção do grau de Químico Industrial.

Prof. Dr. Fabiano Severo Rodembusch
Orientador

Porto Alegre, 2015

Agradeço de coração ao meu orientador por todo conhecimento, disposição, conselhos e ajuda ao longo dos anos em que estivemos trabalhando juntos. Agradeço a todos os meus colegas de laboratório que me ajudaram para que este trabalho pudesse ser realizado, em especial à Claudia, ao Felipe e ao Rodrigo.

RESUMO

Os organogéis de baixo peso molecular (LMOG) são compostos orgânicos que possuem a capacidade de formar géis devido a interações intermoleculares, formando uma rede sólida tridimensional. Os LMOGs possuem diversas aplicações industriais, como na indústria de cosméticos, alimentos, petróleo, eletrônica, ciências médicas, engenharia de tecidos e tratamento de efluentes. O objetivo deste trabalho é obter organogéis a partir de novos derivados benzazólicos fluorescentes contendo os grupos tioureia e amida. Inicialmente, foram sintetizados os precursores benzazólicos a partir da reação entre uma anilina *orto* substituída e um ácido aminobenzóico em ácido polifosfórico. Para a obtenção dos compostos contendo o grupo tioureia, os precursores benzazólicos reagiram com tiourosulfênio para transformar o grupo amino em isotiocianato, que então reagiu com uma amina primária de cadeia alquílica longa, gerando os compostos **6a-d**. Para a obtenção dos compostos contendo o grupo amida, reagiu-se ácidos carboxílicos de cadeia longa com um precursor benzazólico, na presença de um agente de acoplamento e um catalisador, gerando os compostos **9** e **12**. Todos os novos compostos sintetizados foram caracterizados por Espectroscopia de Absorção na região do Infravermelho por Transformada de Fourier. Foi realizado um estudo fotofísico, em que foi possível observar o mecanismo de ESIPT nos compostos estudados, com exceção do composto **6d**, conforme esperado, por não apresentar hidroxila na posição 2'. Foram feitos testes de gelificação com diversos solventes para os compostos **6a-d**, porém não foi observada a formação de gel. Já os compostos **9** e **12** formaram géis em etanol, demonstrando que a presença de oxigênio nas moléculas é fundamental para a formação de um organogel devido à presença de ligações de hidrogênio. Os organogéis das moléculas **9** e **12** foram caracterizados por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV). Apesar de existir uma estruturação, não foi possível observar a rede tridimensional esperada.

Palavras-chave: Organogel, Fluorescência, ESIPT, Compostos benzazólicos.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura dos compostos benzazólicos substituídos na posição 2 por fenilamina. ...	10
Figura 2. Diagrama de Jablonski.	11
Figura 3. Mecanismo ESIPT para o 2-(2'-hidroxifenil)benzazol.	12
Figura 4. Representação da formação de uma rede 3D a partir da dissolução do composto gelificador em um solvente orgânico.	13
Figura 5. Estruturas de diferentes LMOG.	14
Figura 6. Número de patentes e artigos sobre organogéis ao longo do tempo.	15
Figura 7. Moléculas sintetizadas neste trabalho.	18
Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3d	26
Figura 9. Ampliação da região aromática do espectro de RMN de ^1H do composto 3d	27
Figura 10. Mecanismo para formação do isotiocianato utilizando tiofosfênio.	27
Figura 11. Espectro de FTIR do composto 4b , em KBr.	28
Figura 12. Espectros de FTIR dos produtos 6a-d , em KBr.	29
Figura 13. Mecanismo proposto para a formação de amida a partir de ácido carboxílico utilizando EDCI/DMAP.	30
Figura 14. Espectro de FTIR do composto 9 , em KBr.	31
Figura 15. Espectro de FTIR do composto 12 , em KBr.	32
Figura 16. Espectros normalizados de absorção (esquerda) e emissão de fluorescência (direita) dos compostos 6a-c em diclorometano.	33
Figura 17. Espectros normalizados de absorção (esquerda) e emissão de fluorescência (direita) dos compostos 6a-c em etanol.	33
Figura 18. Espectros normalizados de absorção (esquerda) e emissão de fluorescência (direita) do composto 6d em diclorometano e etanol.	35
Figura 19. Espectros normalizados de absorção e emissão dos compostos 9 e 12	36
Figura 20. Organogel relatado na literatura.	37
Figura 21. Organogéis formados a partir dos compostos a) 9 e b) 12	38
Figura 22. Microscopias do composto 9 com ampliações de a) 200, b) 500, c) 1000 e d) 5000 vezes.	39

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese dos precursores benzazólicos 3a-d	20
Esquema 2. Síntese dos isotiocianatos 4a-d	21
Esquema 3. Obtenção dos derivados da tiouréia 6a-d	22
Esquema 4. Síntese do composto 9	23
Esquema 5. Síntese do composto 12	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados relevantes do estudo fotofísico dos compostos 6a-d , em que λ_{abs} e λ_{em} são os comprimentos de onda do máximo de absorção e emissão, respectivamente, ϵ_{max} é o coeficiente de absorvidade molar calculado no máximo de absorção e $\Delta\lambda_{\text{ST}}$ é o deslocamento de Stokes.....	35
Tabela 2. Dados relevantes do estudo fotofísico dos compostos 6a-d , em que λ_{abs} e λ_{em} são os comprimentos de onda do máximo de absorção e emissão, respectivamente, ϵ_{max} é o coeficiente de absorvidade molar calculado no máximo de absorção e $\Delta\lambda_{\text{ST}}$ é o deslocamento de Stokes.....	37
Tabela 3. Resultado do estudo de gelificação para os produtos 6c-d , onde em que S = solúvel a temperatura ambiente, P = formação de precipitado após solubilização a quente e I = insolúvel a quente.....	38
Tabela 4. Estudo de menor concentração de gelificação para os produtos 9 e 12 , em etanol, onde em que P = precipitado, Gp = gel parcial e G = gel.....	39
Tabela 5. Custo estimado de produção de 500 mg dos precursores 3a-d e 4a-d	42
Tabela 6. Custo estimado de produção de 500 mg dos produtos 6a-d , considerando rendimento quantitativo.....	43
Tabela 7. Custo estimado de produção de 500 mg do produto 9 , considerando rendimento de 50%.....	43
Tabela 8. Custo estimado de produção de 500 mg do produto 12 , considerando rendimento de 50%.....	43
Tabela 9. Custo estimado de produção de 10 mL dos organogéis 9 e 12	44

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	10
2.1 COMPOSTOS HETEROCICLOS BENZAZÓLICOS	10
2.2 EMISSÃO DE FLUORESCÊNCIA	11
2.3 TRANSFERÊNCIA PROTÔNICA INTRAMOLECULAR NO ESTADO EXCITADO (ESIPT)	12
2.4 FORMAÇÃO DE GÉIS	13
2.5 ORGANOGÉIS NA INDÚSTRIA	14
3 OBJETIVOS	17
3.1 OBJETIVO GERAL	17
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
4 PROPOSTA TECNOLÓGICA	18
5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	19
5.1 MATERIAIS	19
5.2 METODOLOGIA	19
5.2.1 Síntese dos precursores benzazólicos	19
5.2.2 Síntese dos derivados isotiocianato (6a-d)	21
5.2.3 Síntese dos derivados da tiouréia (6a-d)	22
5.2.4 Síntese dos derivados de amida	23
5.2.5 Testes de gelificação	25
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
6.1 SÍNTESE DOS PRECURSORES BENZAZÓLICOS	26
6.2 SÍNTESE DOS DERIVADOS ISOTIOCIANATO	27
6.3 SÍNTESE DOS DERIVADOS TIOURÉIA	28
6.4 SÍNTESE DOS DERIVADOS DE AMIDA	29
6.4.1 Derivado do ácido esteárico (9)	29
6.4.2 Derivado do ácido oleico (12)	31
6.5 ESTUDO FOTOFÍSICO	32
6.6 ESTUDO DE GELIFICAÇÃO	37
7 ANÁLISE DE CUSTOS	41

8 CONCLUSÕES.....	44
9 REFERÊNCIAS	45
ANEXO.....	47

1 INTRODUÇÃO

Os organogéis de baixo peso molecular (LMOG) são formados por moléculas orgânicas que se agregam como uma rede tridimensional quando solubilizadas em um solvente orgânico a quente e resfriadas à temperatura ambiente. Esta estrutura se mantém graças às interações intermoleculares, e suas propriedades fazem com que os organogéis tenham papel importante em diversos segmentos da indústria.

Dentro deste contexto, uma característica interessante que poderia ser agregada a um organogel é a emissão de fluorescência. A fluorescência ocorre quando um elétron que passou para o estado excitado após absorção de energia volta ao seu estado fundamental emitindo um fóton. Para ser fluorescente, um composto orgânico deve possuir uma estrutura rígida e sistemas conjugados. A obtenção de organogéis fluorescentes ainda tem sido pouco proposta, porém estes materiais poderiam trazer inovações importantes do ponto de vista tecnológico.

Desta forma, para se obter um organogel fluorescente, é necessário que a molécula contenha em sua estrutura um fluoróforo, que será a porção responsável pela emissão de fluorescência, e interações intermoleculares fortes que sejam capazes de proporcionar características gelificantes para que ocorra a formação de uma estrutura organizada, gerando macroscopicamente um gel.

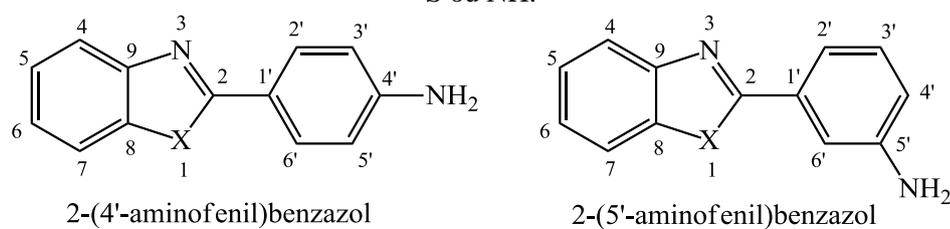
Os heterociclos benzazólicos são compostos conhecidos por sua intensa emissão de fluorescência e elevado deslocamento de Stokes, possuindo aplicações sintéticas, tecnológicas e biológicas interessantes. Assim, este trabalho propõe a obtenção de heterociclos benzazólicos fluorescentes contendo grupos tiouréia ou amida, além de uma cadeia alquílica longa para o estudo da formação de organogéis fotoativos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 COMPOSTOS HETEROCICLOS BENZAZÓLICOS

Os compostos benzazólicos são heterociclos que possuem um anel benzênico condensado a um anel azóico, em que este possui cinco membros e dois heteroátomos, em que o nitrogênio sempre está presente na posição 3. Na posição 1 pode-se encontrar um átomo de oxigênio (benzoxazol), de enxofre (benzotiazol) ou um grupamento NH (benzimidazol). Os heterociclos benzazólicos podem ser substituídos por uma fenila na posição 2. Por exemplo, quando possuem um grupo amino na posição *para*, formam a estrutura 2-(4'-aminofenil)benzazol. Quando possuem um grupo amino na posição *meta*, formam a estrutura 2-(5'-aminofenil)benzazol (Figura 1).

Figura 1. Estrutura dos compostos benzazólicos substituídos na posição 2 por fenilamina, onde X = O, S ou NH.



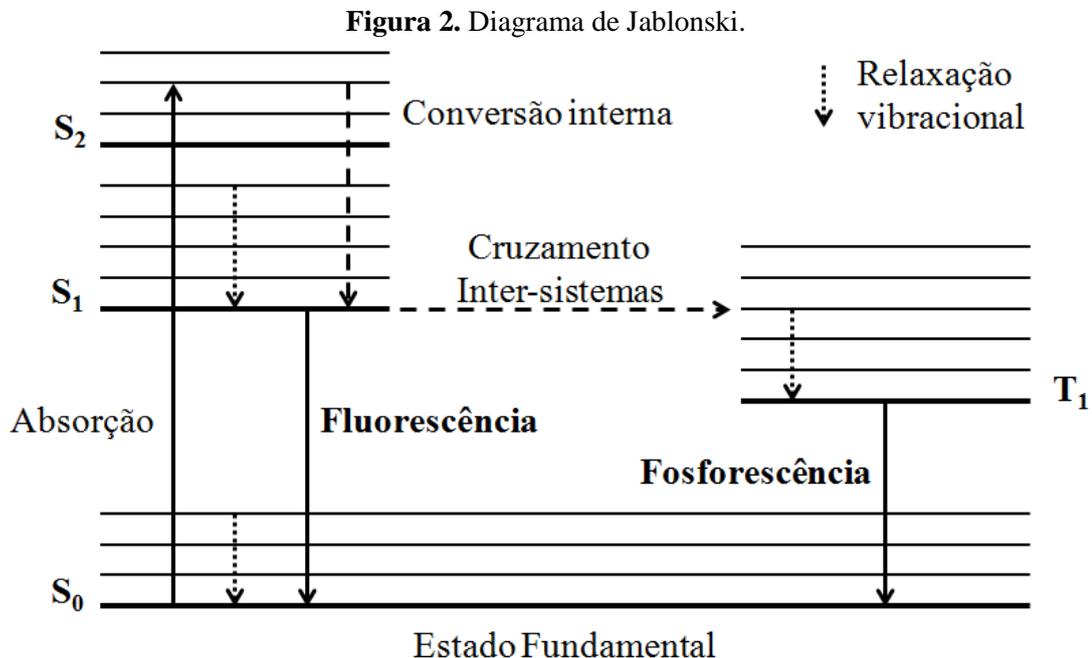
Os benzazóis possuem uma estrutura rígida e são conhecidos por sua emissão de fluorescência na região do Visível a partir de absorção de radiação na região do UV-Vis. Quando possuem uma hidroxila ou grupamento amino na posição 2', emitem fluorescência pelo mecanismo de transferência protônica intramolecular no estado excitado, conhecido por ESIPT (*Excited State Intramolecular Proton Transfer*) (ZHAO et al., 2012)

Os compostos benzazólicos possuem grande interesse sintético, tecnológico e biológico, possuindo aplicações na área de sondas moleculares, como sondas para hidrazina (XIAO et al., 2014), Zn^{2+} (XU et al, 2012), proteína tirosina fosfatase (KIM et al., 2009), entre outros, além de serem usados na detecção de moléculas biológicas em imagem molecular (TU et al., 2015), em mapeamento de proteínas (YU; LI; FEI, 2014) e materiais luminescentes (KWON; PARK, 2011).

2.2 EMISSÃO DE FLUORESCÊNCIA

A radiação ultravioleta e visível representa uma pequena parte do espectro eletromagnético, compreendendo a região de comprimentos de onda entre 180 nm e 800 nm (PAVIA; LAMPAMN; KRIZ, 2001). Quando a luz ultravioleta ou visível interage com a matéria, parte dela é absorvida, e esta é suficiente para promover transições eletrônicas, fazendo com que os elétrons passem de um estado de menor energia (estado fundamental) para outro de maior energia (estado excitado).

Quando uma molécula encontra-se no estado excitado, ela pode voltar ao estado fundamental através de diferentes processos fotofísicos, que podem ser radiativos ou não-radiativos, e/ou fotoquímicos. Esses processos podem ser ilustrados pelo Diagrama de Jablonski (Figura 2). Se a energia dos estados eletrônicos excitados é dissipada através da emissão de luz, ocorre o fenômeno da luminescência, que pode ser dividido em fluorescência e fosforescência. Na fluorescência ocorrem transições entre estados singlete, sendo um processo rápido (10^8 s^{-1}) permitido por *spin*. Na fosforescência ocorrem transições do estado tripleto para o estado singlete. Essas transições são proibidas por *spin*, e a emissão é mais lenta ($10^3\text{-}10^0 \text{ s}^{-1}$) (LAKOWICZ, 2006).



A partir deste diagrama, algumas considerações podem ser feitas, tais como: a emissão de fluorescência possui energia menor que a absorção (Lei de Stokes) e que a partir da excitação molecular, todos os processos de desativação competem entre si até a estrutura

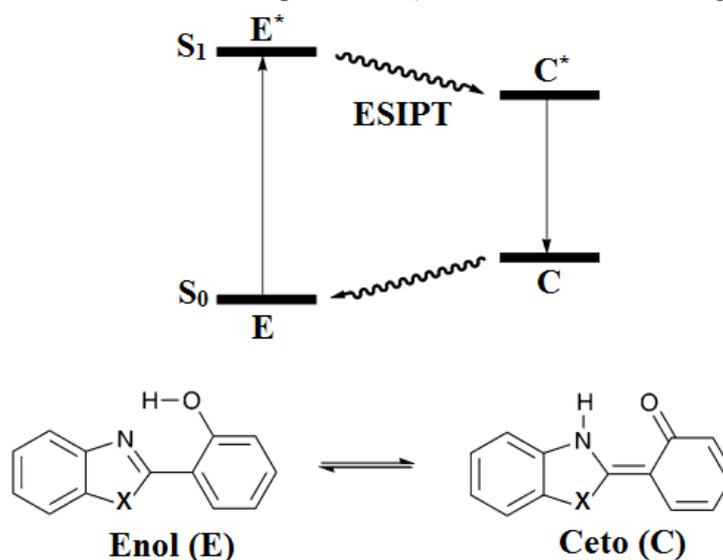
retornar ao estado fundamental. A diferença entre os comprimentos de onda do máximo de emissão e do máximo de absorção é chamada de deslocamento de Stokes ($\Delta\lambda_{ST}$), e está relacionado com perda de energia no estado excitado devido a mudanças na sua estrutura eletrônica e/ou rearranjos moleculares.

2.3 TRANSFERÊNCIA PROTÔNICA INTRAMOLECULAR NO ESTADO EXCITADO (ESIPT)

O mecanismo de ESIPT é uma fototautomerização no estado excitado (NISHIYA et al., 1986). Ela acontece em fluoróforos que contêm ligação de hidrogênio intramolecular. No caso de compostos benzazólicos que contenham uma hidroxila ou grupamento amina na posição 2', o oxigênio fenólico ou do grupo amina age como grupo ácido doador e o nitrogênio azólico age como grupo básico receptor.

O mecanismo é ilustrado na Figura 3. Inicialmente, ocorre a excitação do composto na sua forma enol-*cis* fundamental (E), que passa para o estado enol excitado (E^*). A transferência do próton leva a uma rápida conversão ao tautômero ceto (K^*). No estado excitado, a acidez do hidrogênio e basicidade do nitrogênio aumentam, de modo que a forma ceto seja a mais estável. A forma ceto excitada (K^*) decai para a forma ceto fundamental (K), emitindo fluorescência. Por fim, o composto no estado fundamental retorna à sua forma enol mais estável.

Figura 3. Mecanismo ESIPT para um 2-(2'-hidroxifenil)benzazol genérico.

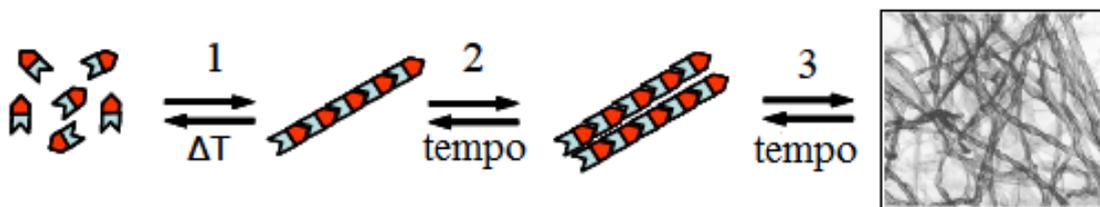


2.4 FORMAÇÃO DE GÉIS

Ainda não existe uma definição química única de gel devido à diversidade encontrada nesse sistema. De acordo com Lloyd (1926): “A condição coloidal, o ‘gel’, é uma condição mais fácil de reconhecer do que definir”. Podemos entender que o gel é o resultado da formação de uma rede tridimensional entre seus componentes, em que o solvente não é capaz de fluir, sendo líquido a altas temperaturas e solidificado à temperatura ambiente (ZWEEP, 2006). Os géis podem ser químicos, em que a agregação é fruto de ligações covalentes, como em géis de polímeros reticulados. Já nos géis físicos não existem ligações covalentes, e sim interações não-covalentes. Estes géis são termicamente reversíveis.

Os organogéis de baixo peso molecular (*Low Molecular-Mass Organic Gelators – LMOG*) são compostos orgânicos com peso molecular abaixo de 2000 Da que formam géis em solventes orgânicos a baixas concentrações. Os LMOG são preparados aquecendo-se o composto gelificador em um solvente orgânico até que a mistura se torne uma solução. O resfriamento desta solução faz com que esta se torne supersaturada, e as forças intermoleculares fazem com que as moléculas comecem a se agregar, formando fibras finas. Ao longo do tempo, novas fibras podem crescer ou se juntar às fibras iniciais, gerando uma rede sólida tridimensional (ZWEEP, 2006) (Figura 4). Essa nano/microestrutura pode se organizar em diferentes formas, como tubos, fios e fitas helicoidais. As propriedades gelificantes e morfologia dependem de alguns fatores como concentração, solvente e tipo de estrutura.

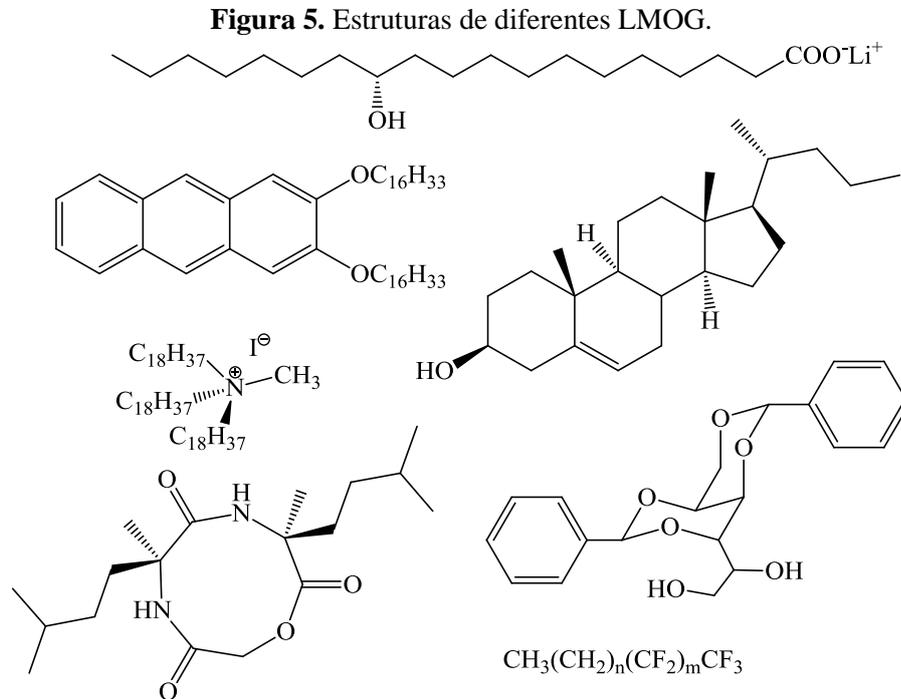
Figura 4. Representação da formação de uma rede 3D a partir da dissolução do composto gelificador em um solvente orgânico.



Fonte: ZWEEP, 2006.

As forças responsáveis pela formação dos LMOG podem ser do tipo Van der Waals, ligação de hidrogênio, interações aromáticas π - π , interações dipolo-dipolo, coordenação organometálica, ou uma combinação destas interações. Desta forma, os compostos que geralmente formam organogéis possuem uma variedade de estruturas, como hidrocarbonetos

de cadeia longa, peptídeos, aminoácidos, ureias, amidas, surfactantes, aromáticos, esteróides, entre outros (Figura 5).



Fonte: ZWEEP, 2006.

2.5 ORGANOGÉIS NA INDÚSTRIA

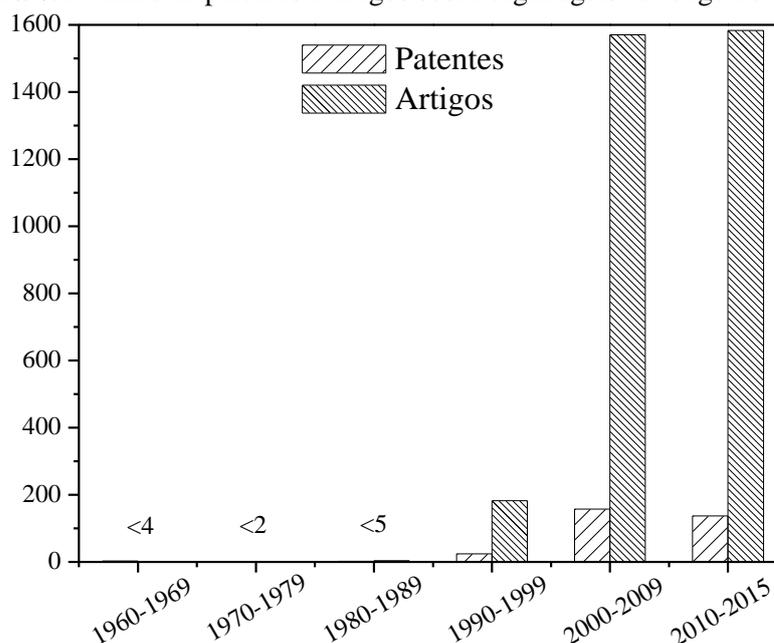
Além do interesse acadêmico, existe um grande interesse tecnológico nos organogéis de baixo peso molecular devido a sua importância em diversos segmentos da indústria, como cosméticos, alimentos, petróleo, eletrônica, ciências médicas, engenharia de tecidos e tratamento de efluentes (SANGEETHA; MAITRA, 2005). Na indústria farmacêutica e de cosméticos, os organogéis se destacam por serem de fácil aplicação e melhor absorvidos pela pele (SREEDEVI; RAMYA; VEDHA, 2012). Podem ser utilizados em xampus, pasta de dentes, sabonetes, entre outros, e também como carreadores de ingredientes ativos em cosméticos. Também têm sido utilizados como carreadores de fármacos e vacinas por implantes subcutâneos. (VINTILOIU; LEROUX, 2008). Na indústria alimentícia, organogéis têm sido estudados como inibidores da migração de óleos entre fases lipídicas de alguns alimentos, como chocolates, que causam a diminuição da vida de prateleira devido a mudanças na textura e aparência (HUGHES et al., 2009).

Já os organogéis fluorescentes têm atraído grande interesse devido a sua diversidade e potencial aplicação na área de dispositivos optoeletrônicos e sensores fluorescentes. Organogéis dopados com compostos luminescentes evitam a separação de fase em altas

concentrações observadas em polímeros, e podem apresentar potencial aplicação como lasers de corante ou sensores luminescentes. Alguns organogéis podem apresentar diferentes respostas a partir de diferentes excitações, demonstrando alta sensibilidade ao ambiente através de mudanças na sua luminescência. Além disso, organogéis contendo compostos fotocromáticos podem também ser usados em memórias ópticas, pois estes alternam em duas formas diferentes em resposta a irradiação através de reações reversíveis de fotoisomerização *cis-trans*, tautomerização ou abertura e fechamento de anel (GUERZO; POZZO, 2006).

Apesar do interesse industrial em organogéis, esta tecnologia ainda é dominada pelo ramo acadêmico, como podemos ver na Figura 6, que apresenta o número de patentes depositadas e o número de artigos científicos publicados desde a década de 1960, utilizando “organogel*” como termo de pesquisa na base de dados do *Web of Knowledge* (em 25 de fevereiro de 2015).

Figura 6. Número de patentes e artigos sobre organogéis ao longo do tempo.



Existem 3341 artigos científicos publicados sobre organogéis desde a década de 60, e somente 324 patentes depositadas no mesmo período. Vemos que a pesquisa em organogéis começou a ganhar destaque a partir da década de 90, chegando a 1570 artigos científicos publicados entre 2000 e 2009. Porém, somente a partir do ano 2000 que o número de patentes depositadas começou a se tornar mais significativo, chegando a um máximo de 157 patentes entre os anos de 2000 e 2009. Neste contexto, a principal empresa depositante é a L’Oréal, do ramo de cosméticos, com 38 patentes depositadas, seguida da Dow Corning, do ramo de

silicones, com 7 patentes. A partir de uma busca sobre organogéis fluorescentes, utilizando “organogel* AND fluorescence*” como termo de pesquisa, encontramos 7 patentes e 462 artigos entre os anos de 1992 e 2015. Esta diferença é muito grande, e mostra que os organogéis fluorescentes ainda não são muito explorados como possíveis produtos comerciais. Portanto, a utilização de organogéis na indústria ainda é muito pequena, e devido à complexidade dos sistemas em gel, muito ainda deve ser pesquisado para colocar esses produtos no mercado.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar novos derivados benzazólicos fluorescentes contendo os grupos tiouréia e amida para posterior obtenção de organogéis.

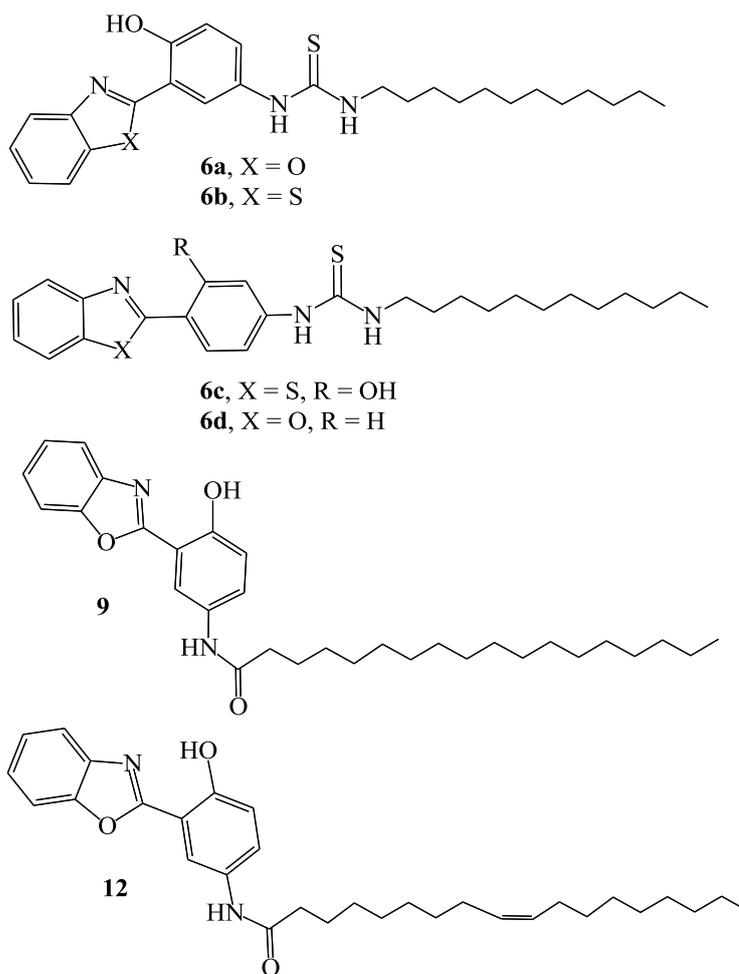
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar precursores benzazólicos a partir de metodologia descrita na literatura.
- Obter novos derivados de tiouréia e amida a partir dos precursores benzazólicos.
- Caracterizar fotofisicamente os novos derivados benzazólicos de tiouréia e amida.
- Realizar estudo de gelificação dos novos derivados benzazólicos para obtenção de organogéis fluorescentes.
- Caracterizar texturalmente os organogéis obtidos por Microscopia Eletrônica de Varredura.

4 PROPOSTA TECNOLÓGICA

Sabendo da existência de um grande interesse tecnológico nos organogéis devido a sua grande versatilidade de aplicações em diversos segmentos da indústria, este trabalho propõe a síntese de seis novas moléculas para obtenção de organogéis fluorescentes (Figura 7).

Figura 7. Moléculas sintetizadas neste trabalho.



Os compostos sintetizados neste trabalho terão como fluoróforo um núcleo benzoxazol ou benzotiazol. As ligações de hidrogênio presentes nos grupamentos tiouréia e amida, juntamente com as interações de Van der Waals da cadeia alquílica longa poderão proporcionar à estrutura formada características favoráveis à obtenção de um organogel. Estes por sua vez, poderão ser estudados mais detalhadamente no futuro, assim como suas potenciais aplicações tecnológicas.

5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

5.1 MATERIAIS

Todos os reagentes e solventes deste trabalho foram utilizados sem tratamento prévio, exceto os solventes diclorometano e acetona, que foram secos quando necessário conforme procedimentos descritos na literatura (ARMAREGO; CHAI, 2009). Silicagel 60 foi utilizada como fase estacionária para cromatografia em coluna.

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

a) Ressonância magnética nuclear: As análises de RMN de ^1H foram realizadas no espectrômetro Varian Inova. Os espectros de hidrogênio foram obtidos a 300 MHz. Foram utilizados tubos de 5 mm de diâmetro interno.

b) Absorção no infravermelho: Espectrofotômetro no Infravermelho (FTIR) Varian-640 IR, em pastilhas de KBr.

c) Ponto de fusão: Ponto de fusão a seco Q340S - Quimis. Os valores não estão corrigidos.

d) Absorção no UV-Vis em solução: Espectrofotômetro Shimadzu UV-2450.

e) Emissão de fluorescência: Espectrofluorímetro Shimadzu RF-5301 PC. Todas as análises de emissão de fluorescência foram realizadas em solução, com concentrações de 10^{-4} a 10^{-5} mol·L $^{-1}$, e o comprimento de onda do máximo de absorção foi utilizado como comprimento de onda de excitação para as medidas de fluorescência.

As análises de Microscopia Eletrônica de Varredura foram realizadas no Centro de Microscopia Eletrônica da Zona Sul (CEME-SUL) da Universidade Federal do Rio Grande (FURG), utilizando um Microscópio Eletrônico de Varredura Jeol JSM - 6610LV.

5.2 METODOLOGIA

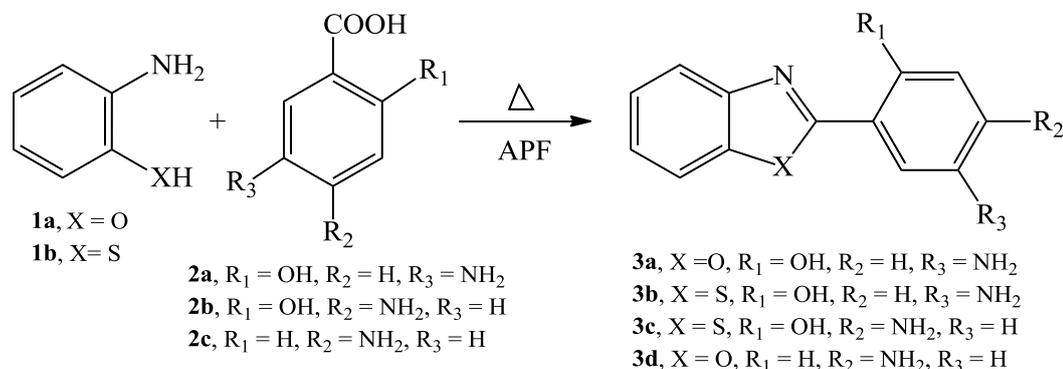
5.2.1 Síntese dos precursores benzazólicos

Os precursores benzazólicos foram sintetizados conforme Esquema 1.

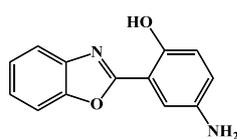
Em um balão monotubulado, foi adicionado ácido polifosfórico (APF, 10 mL) e o sistema foi aquecido até a diminuição significativa da viscosidade do ácido. Foram adicionadas quantidades equimolares da amina aromática **1a-b** e do ácido carboxílico **2a-c** (9,35 mmol). A reação foi mantida a 160-180°C por cinco horas, sob agitação. A reação foi vertida sob gelo e deixada decantar por uma noite. A solução foi neutralizada com

bicarbonato de sódio e o sólido foi filtrado e seco. Os produtos **3a-d** foram purificados por cromatografia em coluna utilizando diclorometano como eluente.

Esquema 1. Síntese dos precursores benzazólicos **3a-d**.

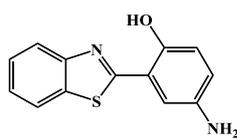


2-(5'-Amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (3a)



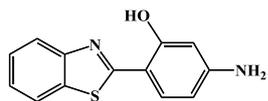
Rendimento: 52% (1,10 g). Ponto de fusão: 173-175°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ (ppm): 10,42 (s, 1H, OH), 7,84 -7,76 (m, 2H, H₄ e H₇), 7,47-7,39 (m, 2H, H₅ e H₆), 7,26 (d, 1H, H_{6'}, ⁴J = 2,4 Hz), 6,88-6,80 (m, 2H, H_{3'} e H_{4'}), 4,96 (s, 2H, NH₂).

2-(5'-Amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol (3b)



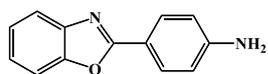
Rendimento: 1,20 g (53%). Ponto de fusão: 196-198°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 10,72 (s, 1H, OH), 8,15 (d, 1H, H₄ ou H₇, ³J = 8,1 Hz), 8,02 (d, 1H, H₄ ou H₇, ³J = 8,1 Hz), 7,53 (t, 1H, H₅, ³J = 7,0 Hz), 7,42-7,38 (m, 2H, H₆ e H_{6'}), 6,82 (d, 1H, H_{3'}, ³J = 8,7 Hz), 6,75 (d, 1H, H_{4'}, ³J = 8,7), 4,8 (s, 2H, NH₂).

2-(4'-Amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol (3c)



Rendimento: 1,58 g (70%). Ponto de fusão: 211-213 °C. RMN de ¹H: (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 11,80 (s, 1H, OH); 8,04 (dd, 1H, H₄ ou H₇, ⁴J = 1,0 Hz e ³J = 7,6 Hz); 7,90 (dd, 1H, H₇ ou H₄, ⁴J = 1,0 Hz e ³J = 7,6 Hz); 7,64 (d, 1H, H_{6'}, ³J = 8,4 Hz); 7,48 (t, 1H, H₅ ou H₆, ⁴J = 1,0 Hz e ³J = 7,6 Hz); 7,34 (t, 1H, H₅ ou H₆, ⁴J = 1,0 Hz e ³J = 7,6 Hz); 6,28 (dd, 1H, H_{5'}, ⁴J = 2,2 Hz e ³J = 8,4 Hz); 6,18 (d, 1H, H_{3'}, ⁴J = 2,2 Hz); 5,96 (s, 2H, NH₂).

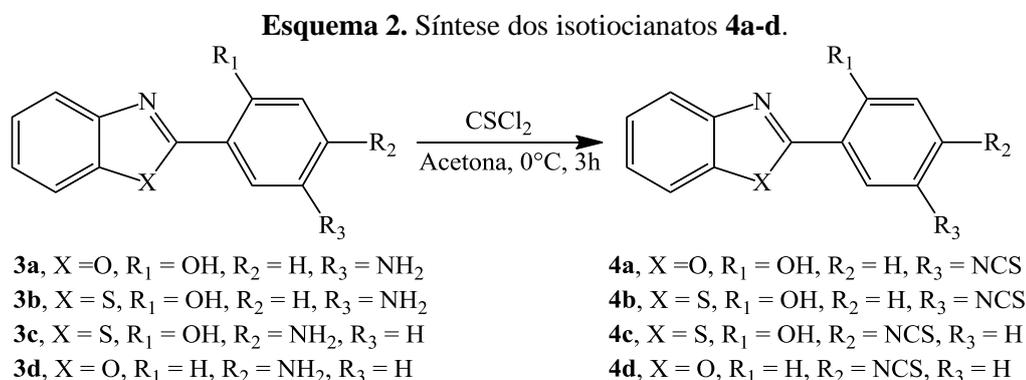
2-(4'-Aminofenil)benzoxazol (3d)



Rendimento: 1,71 g (87%). Ponto de fusão: 176-179°C. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,98 (d, $^3J = 8,2$ Hz, 2H, H_2' e H_6'), 7,66-7,60 (m, 1H, H_7), 7,48-7,42 (m, 1H, H_4), 7,27-7,17 (m, 2H, H_5 e H_6), 6,68 (d, $^3J = 8,2$ Hz, H_3' e H_5'), 3,93 (s, 2H, NH_2).

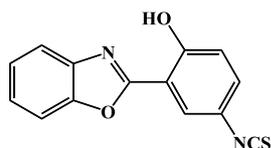
5.2.2 Síntese dos derivados isotiocianato (4a-d)

Os precursores benzazólicos **3a-d** reagem com tiofosfênio para a obtenção dos isotiocianatos **4a-d**, conforme Esquema 2.



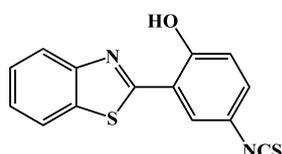
Uma mistura de cerca de 0,3 mL de tiofosfênio (4 mmol) e 40 mL de acetona seca gelada foi gotejada sobre uma solução do composto **3a-d** (4 mmol) em acetona seca (40 mL), sob agitação em banho de gelo. A mistura reacional foi deixada sob agitação por 3 horas. Os produtos obtidos precipitam, e assim são filtrados, lavados com acetona gelada e secos à temperatura ambiente. Para a etapa seguinte, os produtos **4a-d** são usados sem necessidade de purificação.

2-(5'-Isotiocianato-2'-hidroxifenil)benzoxazol (4a)



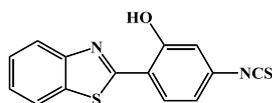
Rendimento: 0,87 g (81%). Ponto de fusão: 169-171°C. FTIR (KBr, cm^{-1}): 3069 ($\nu_{\text{arom}} \text{C-H}$), 2127 ($\nu \text{N=C=S}$), 1555 e 1478 ($\nu_{\text{arom}} \text{C=C}$).

2-(5'-Isotiocianato-2'-hidroxifenil)benzotiazol (4b)



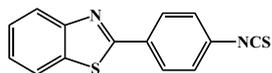
Rendimento: 0,86 g (76%). Ponto de fusão: 152-154°C. FTIR (KBr, cm^{-1}): 2096 ($\nu \text{N=C=S}$), 1490 ($\nu_{\text{arom}} \text{C=C}$).

2-(4'-Isotiocianato-2'-hidroxifenil)benzotiazol (**4c**)



Rendimento: 0,66 g (58%). Ponto de fusão: 178-180°C. FTIR (KBr, cm^{-1}): 2117 ($\nu \text{N}=\text{C}=\text{S}$), 1623 e 1573 ($\nu_{\text{arom}} \text{C}=\text{C}$).

2-(4'-Isotiocianatofenil)benzoxazol (**4d**)

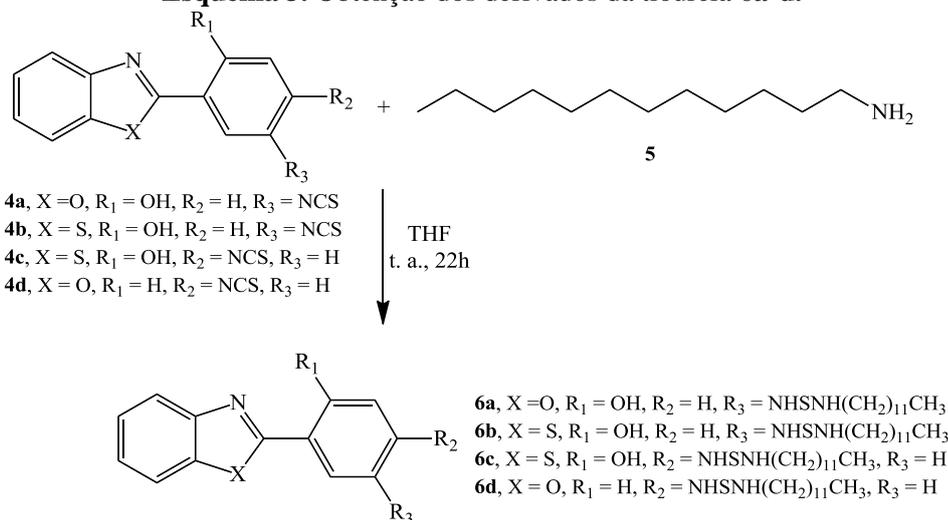


Rendimento: 0,70 g (65%). Ponto de fusão: 156-158°C. FTIR (KBr, cm^{-1}): 2038 ($\nu \text{N}=\text{C}=\text{S}$), 1511 e 1476 ($\nu_{\text{arom}} \text{C}=\text{C}$).

5.2.3 Síntese dos derivados da tiouréia (**6a-d**)

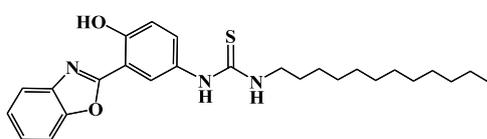
A etapa de obtenção dos derivados do tipo tiouréia foi realizada conforme Esquema 3.

Esquema 3. Obtenção dos derivados da tiouréia **6a-d**.



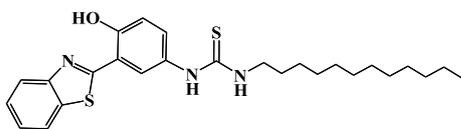
Cerca de 0,3 mmol do composto **4a-d** foram solubilizados em 5 mL de THF e transferidos para um balão monotubulado. Foi adicionado um leve excesso da amina **5** solubilizada em 5 mL de THF. A reação foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por 22 horas. O solvente foi evaporado. Os produtos foram caracterizados sem passar por etapa de purificação.

Tiouréia **6a**



($\nu_{\text{arom}} \text{C}=\text{C}$), 1234 ($\nu \text{C}=\text{S}$).

Rendimento: 0,126 g (quantitativo). Ponto de fusão: 148-150°C. FTIR (KBr, cm^{-1}): 3241 ($\nu \text{N}-\text{H}$), 3041 ($\nu_{\text{arom}} \text{C}-\text{H}$), 2912 ($\nu_{\text{ass}} \text{C}-\text{H}$), 2834 ($\nu_{\text{s}} \text{C}-\text{H}$), 1555

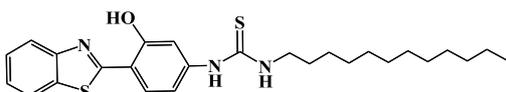
Tiouréia 6b

Rendimento: 0,133 g (quantitativo). Ponto de fusão:

125-127°C. FTIR (KBr, cm^{-1}): 3317-3197 (ν N-H),

3041 (ν_{arom} C-H), 2920 (ν_{ass} C-H), 2856 (ν_{s} C-H),

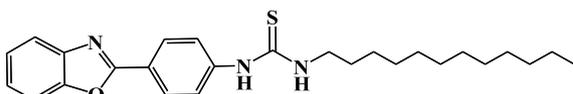
1562 e 1510 (ν_{arom} C=C), 1247 (ν C=S).

Tiouréia 6c

Rendimento: 0,137 g (quantitativo). Ponto de fusão:

153-155°C. FTIR (KBr, cm^{-1}): 3241 (ν N-H), 3048

(ν_{arom} C-H), 2911 (ν_{ass} C-H), 2855 (ν_{s} C-H), 1547 (ν_{arom} C=C), 1314 (ν C=S).

Tiouréia 6d

Rendimento: 0,147 g (quantitativo). Ponto de fusão:

173-175°C. FTIR (KBr, cm^{-1}): 3210

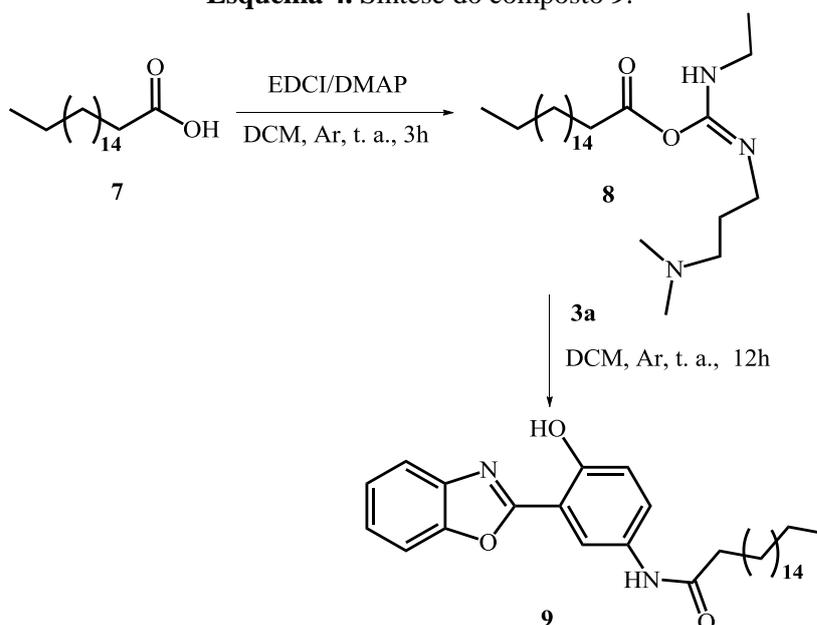
(ν N-H), 3041 (ν_{arom} C-H), 2920 (ν_{ass} C-H), 2856 (ν_{s} C-H), 1562 e 1510 (ν_{arom} C=C),

1247(ν C=S).

5.2.4 Síntese dos derivados de amida**5.2.4.1 Derivado do ácido esteárico (9)**

O composto **9** é sintetizado conforme Esquema 4.

Esquema 4. Síntese do composto **9**.



Em um balão bitubulado, sob atmosfera de argônio, foram adicionadas 0,63 g de ácido esteárico (**7**) (2,21 mmol), 0,43 g de *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida hidrocloreto (EDCI) (2,21 mmol) e 20 mg de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (quantidade catalítica) em 30 mL de diclorometano seco. A reação foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por 3 horas. Após, foram adicionadas 0,5 g do precursor benzazólico **3a** (2,21 mmol), e a reação permaneceu sob agitação durante a noite. O produto foi filtrado. Como as impurezas são solúveis em água, ao contrário do produto, adicionou-se água ao precipitado e macerou-se o produto em banho de ultrassom para dissolução das impurezas. O produto foi novamente filtrado, sendo obtido em sua forma pura.

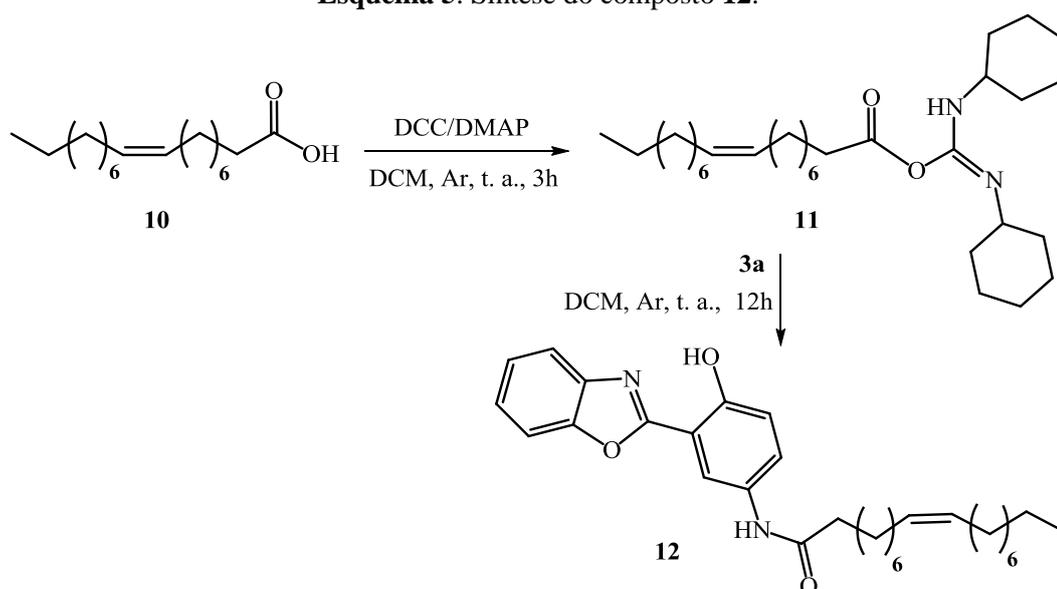
Amida **9**

Rendimento: 0,44 g (50%). FTIR (KBr, cm^{-1}): 3295 (ν N–H), 2921 (ν_{ass} C–H), 2853 (ν_{s} C–H), 1648 (ν C=O), 1540 e 1470 (ν_{arom} C=C) e 1256 (ν C–N). RMN de ^1H ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 300 MHz, δ em ppm): 11,66 (s, 1H, OH), 8,87 (s, 1H, NH), 8,21-8,10 (m, 2H, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{4'}$), 8,07-7,92 (m, 4H, H_4 , H_5 , H_6 , H_7), 7,62-7,54 (m, 1H, $\text{H}_{6'}$), 2,89 (t, 2H, H_a), 2,09 (m, 2H, H_b), 1,78-1,41 (m, 28H, H_c - H_p), 1,09 (t, 3H, H_q).

5.2.4.2 Derivado do ácido oleico (**12**)

O composto **12** é sintetizado conforme Esquema 5.

Esquema 5. Síntese do composto **12**.



Em um balão bitubulado, sob atmosfera de argônio, foram adicionados 0,56 mL de ácido oleico (**10**) (1,76 mmol), 0,44 g de *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (2,13 mmol) e 20 mg de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (quantidade catalítica) em 30 mL de diclorometano seco. A reação foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por 3 horas. Após, foram adicionadas 0,4 g do precursor benzazólico **3a** (1,76 mmol) e a reação foi deixada sob agitação durante a noite. O precipitado formado foi filtrado e descartado. A solução contendo o produto foi lavada com água (4x50 mL). O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando diclorometano como eluente.

Amida 12

Rendimento: 0,43 g (50%). FTIR (KBr, cm^{-1}): 3281 (ν N–H), 2921 (ν_{ass} C–H), 2853 (ν_{s} C–H), 1709 (ν C=C), 1648 (ν C=O), 1531 e 1451 (ν_{arom} C=C), e 1250 (ν C–N). RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ em ppm): 11,31 (s, 1H, OH), 8,35 (s, 1H, NH), 7,73-7,66 (m, 1H, $\text{H}_{3'}$), 7,60-7,53 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$), 7,47-7,32 (m, 4H, H_4 , H_5 , H_6 , H_7), 7,08-7,02 (m, 1H, $\text{H}_{6'}$), 5,34 (t, 2H, H_h , H_i), 2,39 (t, 2H, H_a , $^3J = 7,6$ Hz), 2,00 (m, 4H, H_g , H_j), 1,76 (m, 2H, H_b), 1,32 (m, 20H, H_{c-f} e H_{k-p}) e 0,88 (t, 3H, H_q , $^3J = 6,5$ Hz).

5.2.5 Testes de gelificação

Pequenas quantidades dos compostos em estudo foram adicionadas a um frasco, juntamente com a quantidade de solvente necessária para a obtenção da concentração desejada. Inicialmente foram testadas concentrações em torno de 10 mg/mL, que é um valor próximo ao encontrado na literatura para a gelificação de diversas moléculas (ESCH et al, 1999). O frasco foi aquecido até completa solubilização e deixado resfriar à temperatura ambiente. Os testes foram realizados em diversos tipos de solventes, como apolar (ciclohexano), polar aprótico (tetrahydrofurano, acetato de etila, dimetilformamida, dimetilsulfóxido), halogenado (clorofórmio), aromático (tolueno) e alcoólico (etanol, butanol).

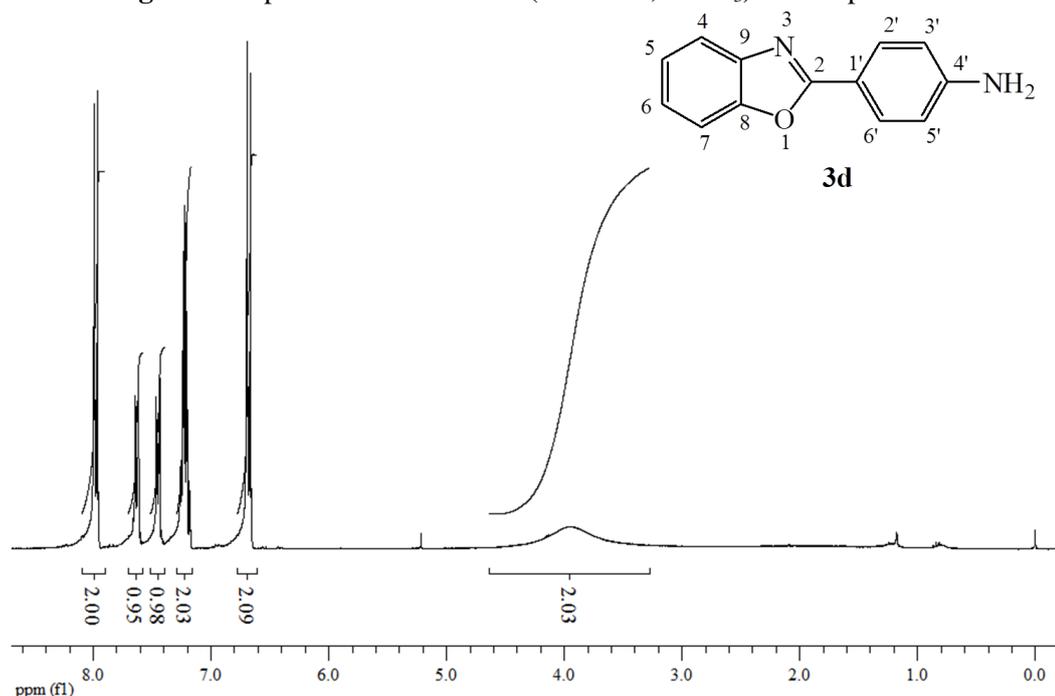
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 SÍNTESE DOS PRECURSORES BENZAZÓLICOS

A formação dos compostos benzazólicos ocorre através da reação de condensação entre uma anilina *orto* substituída (**1a-b**) e um ácido aminobenzóico (**2a-c**), em ácido polifosfórico (APF) (BARNI et al., 1983). A síntese de compostos benzazólicos utilizando ácido polifosfórico é um método muito eficiente, já que o ácido atua como solvente e catalisador da reação.

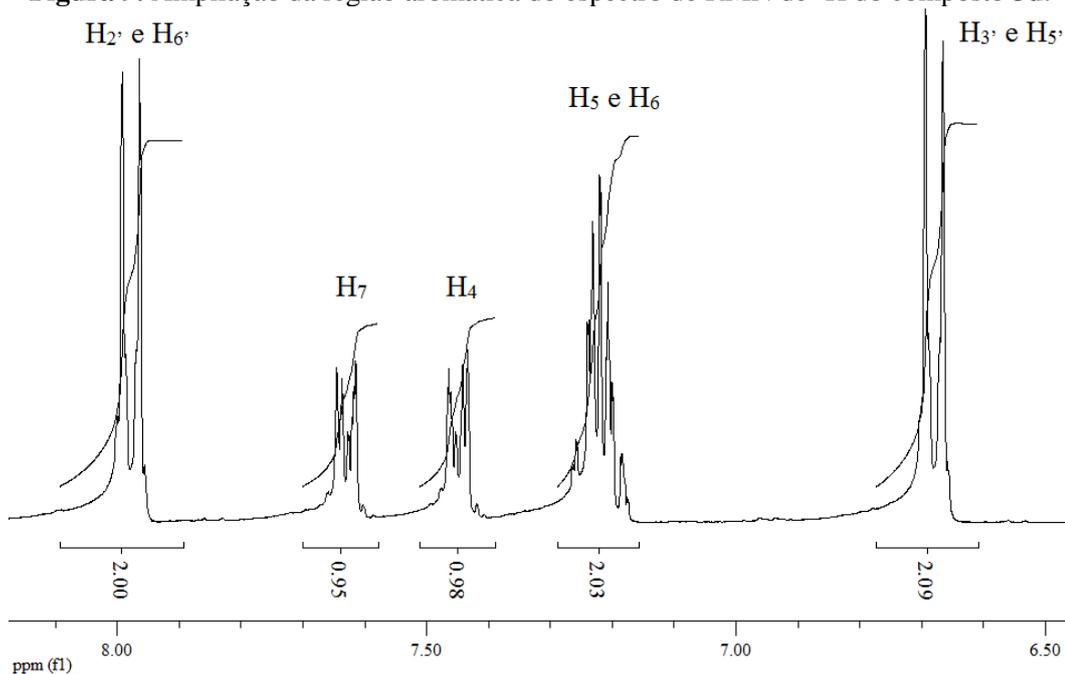
A estrutura dos compostos benzazólicos **3a-d** pode ser confirmada pelos seus espectros de RMN de ^1H . A Figura 8 apresenta o espectro de RMN de ^1H do composto **3d**. Na região de 8,1-6,6 ppm podemos observar os sinais referentes à região aromática e em 3,93 ppm aparece o singlete largo referente aos hidrogênios da amina primária.

Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3d**.



A Figura 9 apresenta uma ampliação da região aromática do espectro de RMN de ^1H do composto **3d**. Os hidrogênios do sistema AB (2', 3', 5' e 6') aparecem como dois dubletos, em 7,98 ppm ($\text{H}_{2'}$ e $\text{H}_{6'}$) e 6,68 ppm ($\text{H}_{3'}$ e $\text{H}_{5'}$), com $^3J = 8,2$ Hz. Os hidrogênios do anel aromático (H_{4-7}) aparecem como multipletos em 7,66-7,60 ppm (H_7), 7,48-7,42 ppm (H_4) e 7,27-7,17 ppm (H_5 e H_6).

Figura 9. Ampliação da região aromática do espectro de RMN de ^1H do composto **3d**.

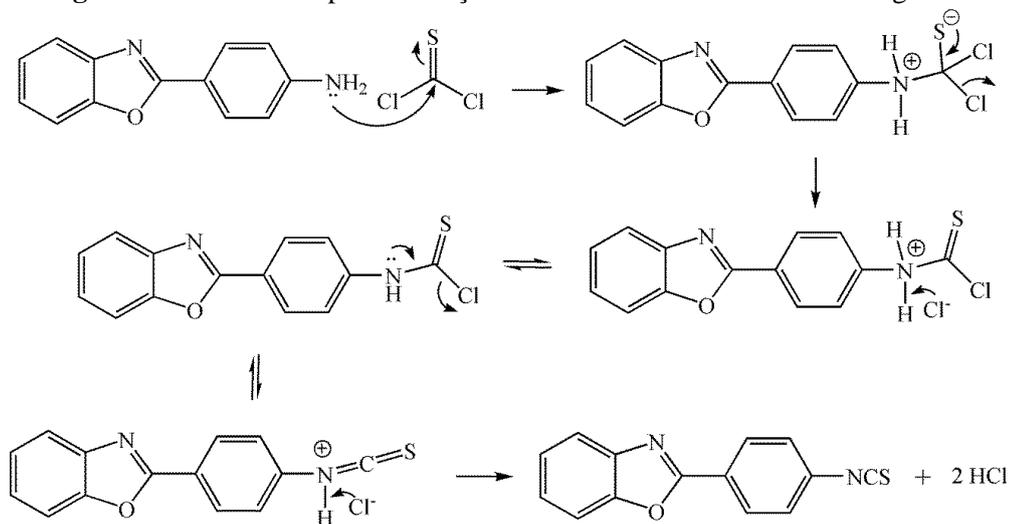


Os compostos **3a-c** apresentaram espectros de RMN de ^1H de acordo com o esperado, e estes encontram-se no Anexo (Figuras A1, A2 e A3).

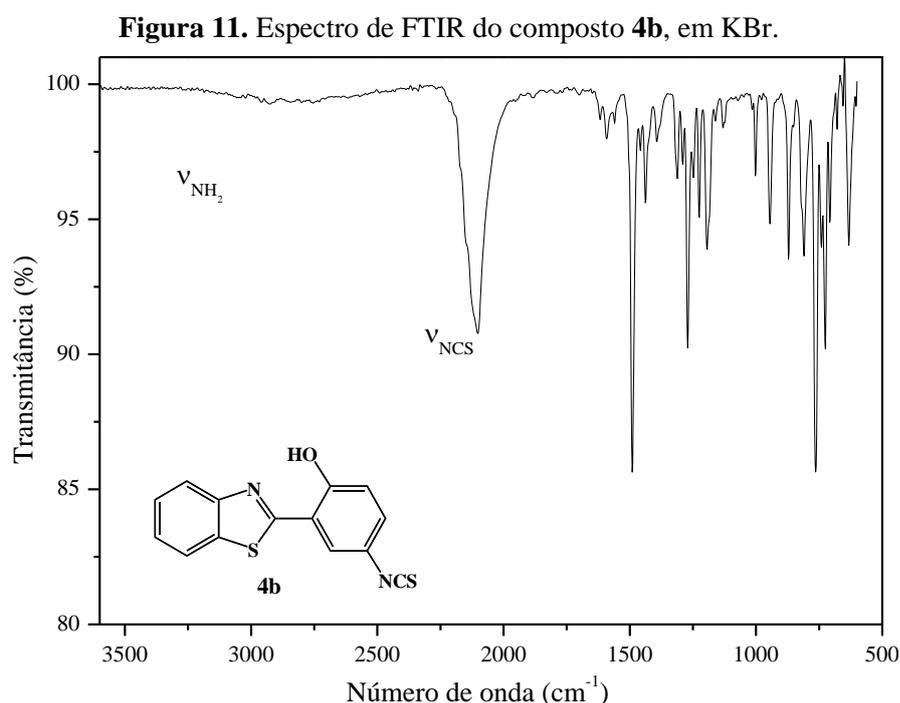
6.2 SÍNTESE DOS DERIVADOS ISOTIOCIANATO

As aminas primárias dos compostos benzazólicos são transformadas em isotiocianatos através da reação com tiofosfênio. O mecanismo desta reação é mostrado na Figura 10 para o composto **3d**.

Figura 10. Mecanismo para formação do isotiocianato utilizando tiofosfênio.



A reação inicia com o par de elétrons do nitrogênio do grupo NH_2 atacando o carbono eletrofílico do tiofosgênio, com liberação de cloreto. O intermediário protonado formado é desprotonado pelo cloreto, ocorrendo a formação da ligação $\text{N}=\text{C}$. Com a segunda desprotonação pelo cloreto, ocorre a formação do produto com o grupamento $\text{N}=\text{C}=\text{S}$. Foi realizada análise de Absorção no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) para comprovar a formação da ligação $\text{N}=\text{C}=\text{S}$ para os compostos **4a-d**. A Figura 11 apresenta o espectro de FTIR do composto **4b**.

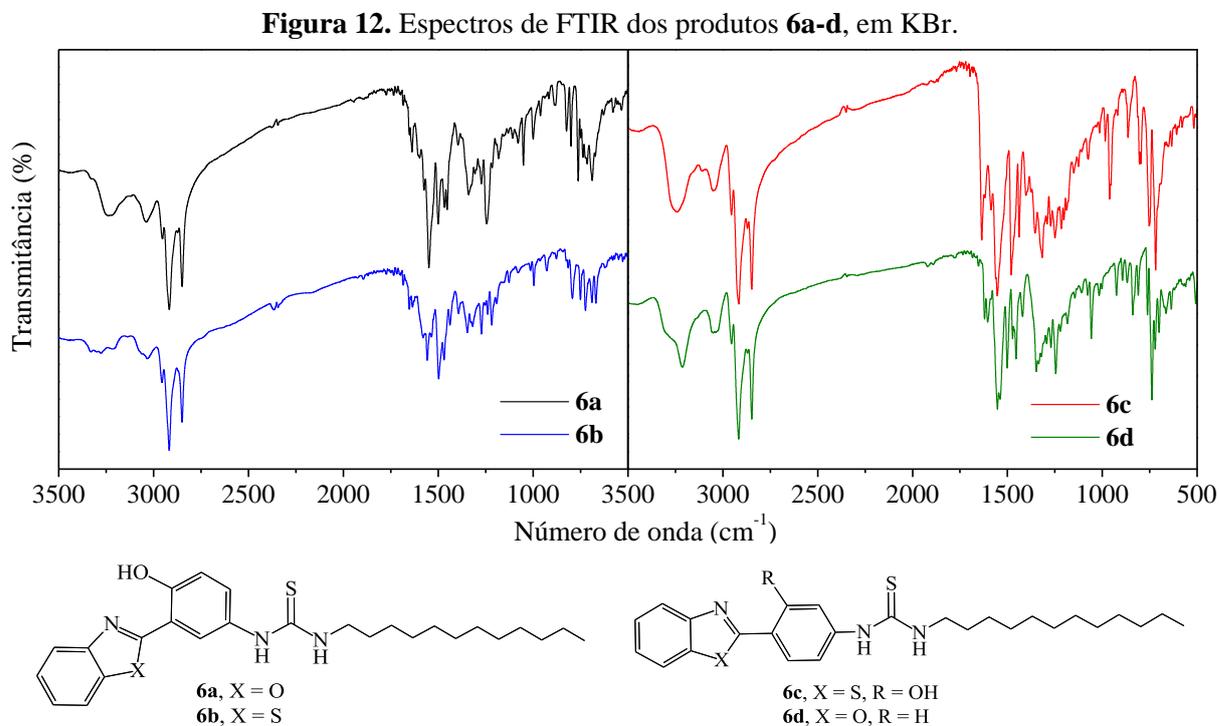


É possível observar a ausência de bandas referentes aos estiramentos simétricos e assimétricos de amina primária do precursor na região de $3500\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$. Observa-se uma banda intensa em torno de 2096 cm^{-1} referente ao estiramento de isotiocianato ($\text{N}=\text{C}=\text{S}$), comprovando a formação do produto. A banda de estiramento O-H da hidroxila não aparece devido à interação intramolecular com o átomo de nitrogênio. Os produtos **4a**, **4c** e **4d** apresentam espectros semelhantes, como pode ser verificado no Anexo (Figuras A4, A5 e A6).

6.3 SÍNTESE DOS DERIVADOS TIOURÉIA

Os isotiocianatos reagem com um grupo amino para formar tioureias. Desta forma, o nitrogênio do grupo NH_2 da dodecilamina (**5**) ataca o carbono eletrofílico dos isotiocianatos

4a-d através de uma adição nucleofílica, formando as tioureas **6a-d**. Os produtos foram caracterizados por FTIR, conforme Figura 12.



É possível observar que, para os quatro produtos, não existem bandas de estiramento NCS na região de $2250\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$, indicando que todos os precursores isotiocianatos **4a-d** reagiram por completo. Observa-se também o aparecimento de bandas abaixo de 3000 cm^{-1} referentes aos estiramentos simétricos e assimétricos de ligação C–H, confirmando a presença de grupamento alifático na estrutura dos produtos.

Os produtos **6a-d** são praticamente insolúveis em água e solventes orgânicos. Desta forma, não foi possível caracterizá-los por RMN em solução.

6.4 SÍNTESE DOS DERIVADOS DE AMIDA

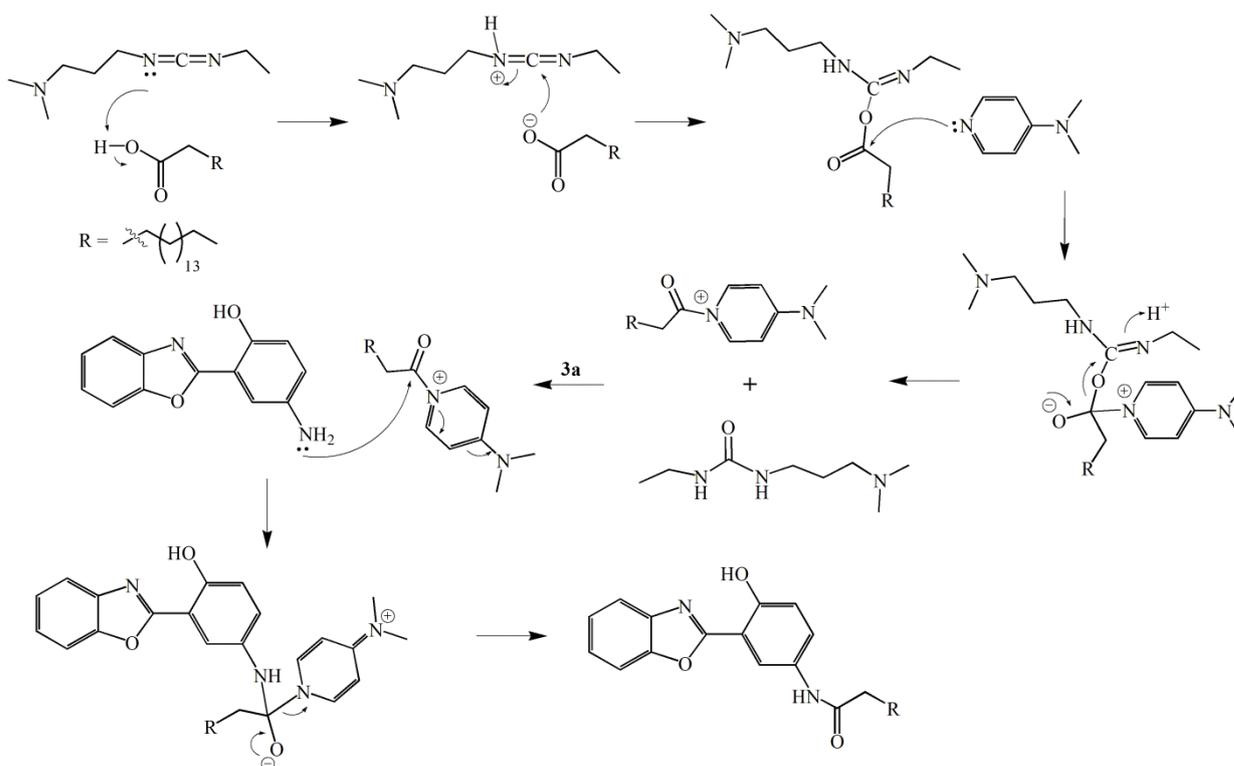
6.4.1 Derivado do ácido esteárico (9)

A escolha da melhor rota sintética para a obtenção do produto **9** a partir do precursor benzazólico **3a** foi estudada por Coelho (COELHO, 2012). A utilização do reagente de acoplamento *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida hidrocloreto (EDCI) na presença de quantidades catalíticas de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) apresentou melhores resultados, como facilidade na purificação e um maior rendimento. Nesta reação, a ureia formada a partir da EDCI é solúvel em água, ao contrário do produto. Todas as impurezas podem ser

removidas pela adição de água sob agitação, e o produto puro é filtrado. Desta forma, esta foi a condição reacional utilizada neste trabalho para a síntese do composto **9**.

O mecanismo para esta reação encontra-se na Figura 13. A reação inicia com a desprotonação do ácido pelo par de elétrons do nitrogênio da carbodiimida da EDCI e posterior ataque do oxigênio ao carbono eletrofílico da carbodiimida. O DMAP ataca o carbono da carbonila, removendo o grupo acila e liberando uma ureia como subproduto. Na presença do precursor **3a** ocorre o ataque do par de elétrons do nitrogênio da amina ao carbono da carbonila, formando o produto final.

Figura 13. Mecanismo proposto para a formação de amida a partir de ácido carboxílico utilizando EDCI/DMAP.

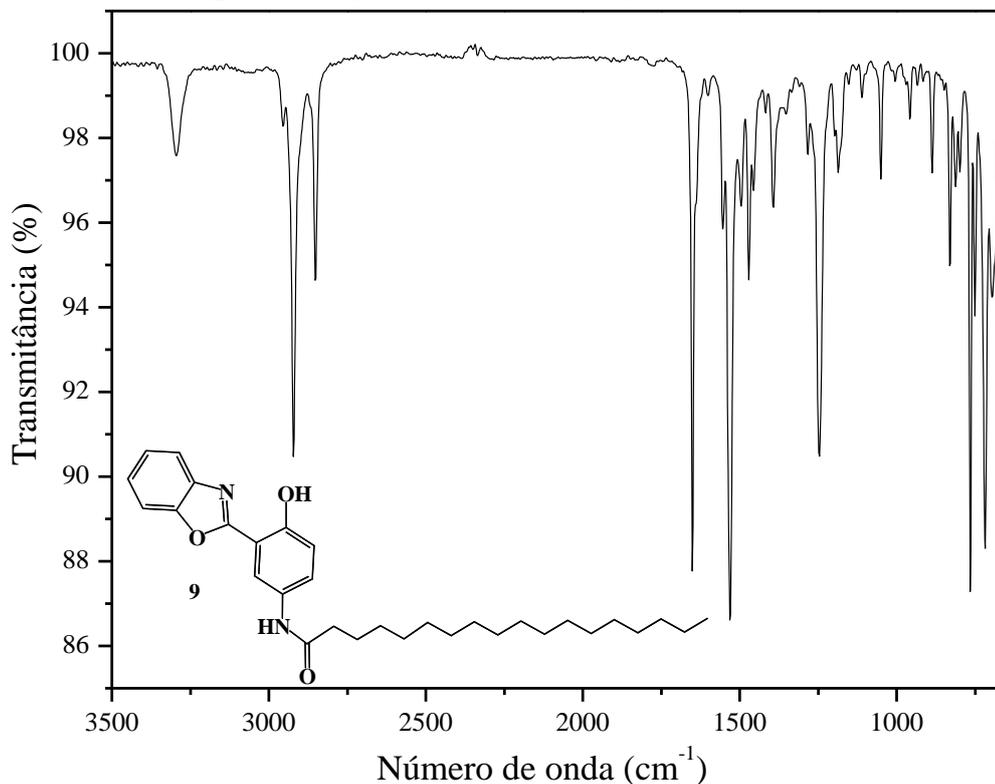


O produto **9** possui baixa solubilidade na maioria dos solventes orgânicos. Portanto, utilizou-se ácido trifluoroacético deuterado para solubilizá-lo para caracterização por RMN de ^1H . Porém, o uso deste ácido como solvente causou uma diminuição na resolução dos sinais, e assim não foi possível observar os desdobramentos dos sinais (Anexo, Figura A7). Desta forma, optou-se por caracterizar o produto por FTIR.

Na Figura 14 encontra-se o espectro de FTIR do composto **9**. É possível observar que não existem bandas de amina primária do precursor **3a** na região de $3500\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$. Em 3295

cm^{-1} observa-se a banda do estiramento N–H da amida formada. Em 2921 e 2853 cm^{-1} encontram-se as bandas referentes aos estiramentos simétricos e assimétricos da ligação C–H de alifáticos. Em 1648 cm^{-1} aparece a banda de estiramento da carbonila.

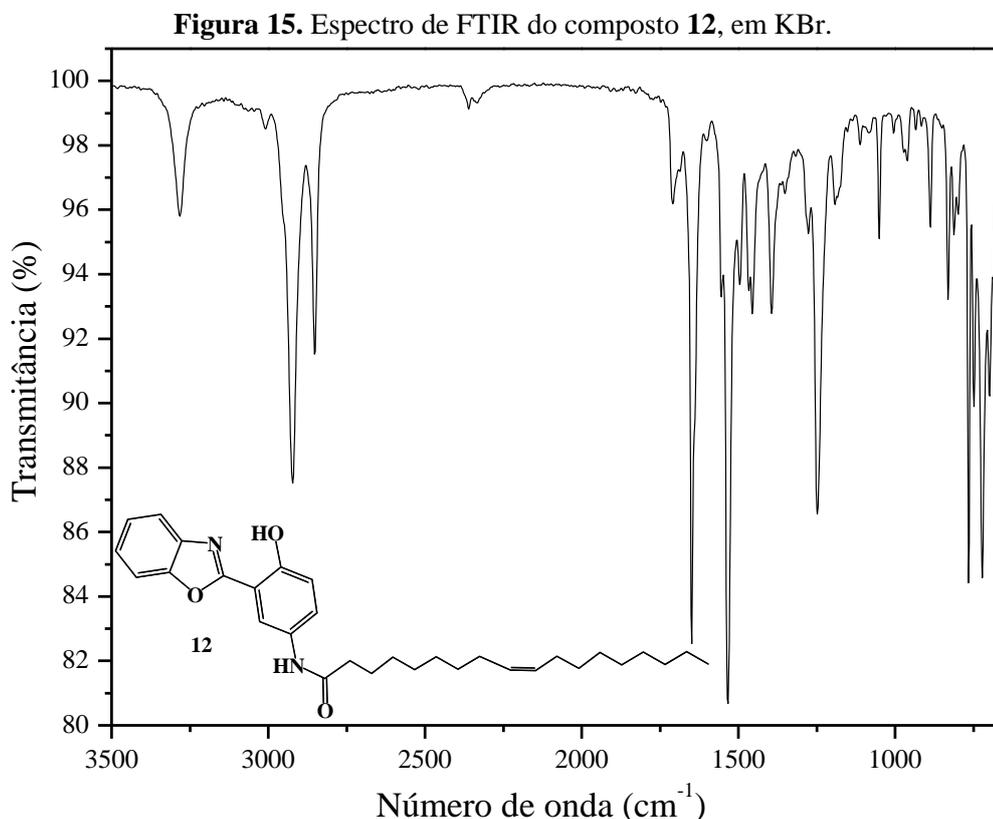
Figura 14. Espectro de FTIR do composto **9**, em KBr.



6.4.2 Derivado do ácido oleico (**12**)

Para a síntese do composto **12**, foi realizada a mesma reação que para o composto **9**. Porém, foram usados como agente de acoplamento e catalisador a combinação DCC/DMAP. Diferentemente do composto anterior, o produto **12** não precipita no meio, e é necessária uma etapa de purificação. O mecanismo desta reação é o mesmo da Figura 13, somente substituindo a EDCI pela DCC. O produto **12** foi caracterizado por FTIR (Figura 15). É possível observar que não existem bandas de amina primária do precursor **3a** na região de 3500-3300 cm^{-1} . A banda do estiramento N–H da amida formada aparece em 3281 cm^{-1} . Em 2921 e 2853 cm^{-1} encontram-se as bandas referentes aos estiramentos simétricos e assimétricos da ligação C–H de alifáticos. Em 1709 cm^{-1} aparece a banda de estiramento C=C da insaturação. E em 1648 cm^{-1} aparece a banda de estiramento da carbonila. A banda de carbonila das amidas aparece em número de onda menor do que geralmente se encontram as carbonilas de outros grupos funcionais (acima de 1700 cm^{-1}) devido ao efeito mesomérico que

existe entre a carbonila e o par de elétrons do nitrogênio, que proporciona um caráter de ligação simples à ligação C=O, diminuindo a energia de vibração. O espectro de RMN de ^1H do composto **12** encontra-se no Anexo (Figura A8).



6.5 ESTUDO FOTOFÍSICO

Abaixo são apresentados os espectros normalizados de absorção e emissão dos compostos **6a-c** em diclorometano (Figura 16) e etanol (Figura 17). Os dados relevantes encontram-se na Tabela 1.

Os compostos **6a-c** absorvem na região do ultravioleta, e não existe uma diferença significativa nos máximos de absorção quando se muda o solvente, indicando que o estado fundamental é pouco polar. Observa-se que os compostos com substituição na posição 5' (**6a-b**) absorvem em comprimentos de onda menores comparados ao composto **6c**, que possui substituição na posição 4'. Também é possível observar que o composto **6b**, que possui enxofre, absorve em comprimentos de onda maiores que o composto **6a**, que contém oxigênio. Isso ocorre porque o átomo de enxofre permite uma maior deslocalização eletrônica que o átomo de oxigênio (RODEMBUSCH et al., 2007). Os valores de coeficiente de

absortividade molar (ϵ) estão na ordem de 10^3 e 10^4 $M^{-1} cm^{-1}$, que são valores esperados para as transições $\pi-\pi^*$ destes compostos.

Figura 16. Espectros normalizados de absorção (esquerda) e emissão de fluorescência (direita) dos compostos **6a-c** em diclorometano.

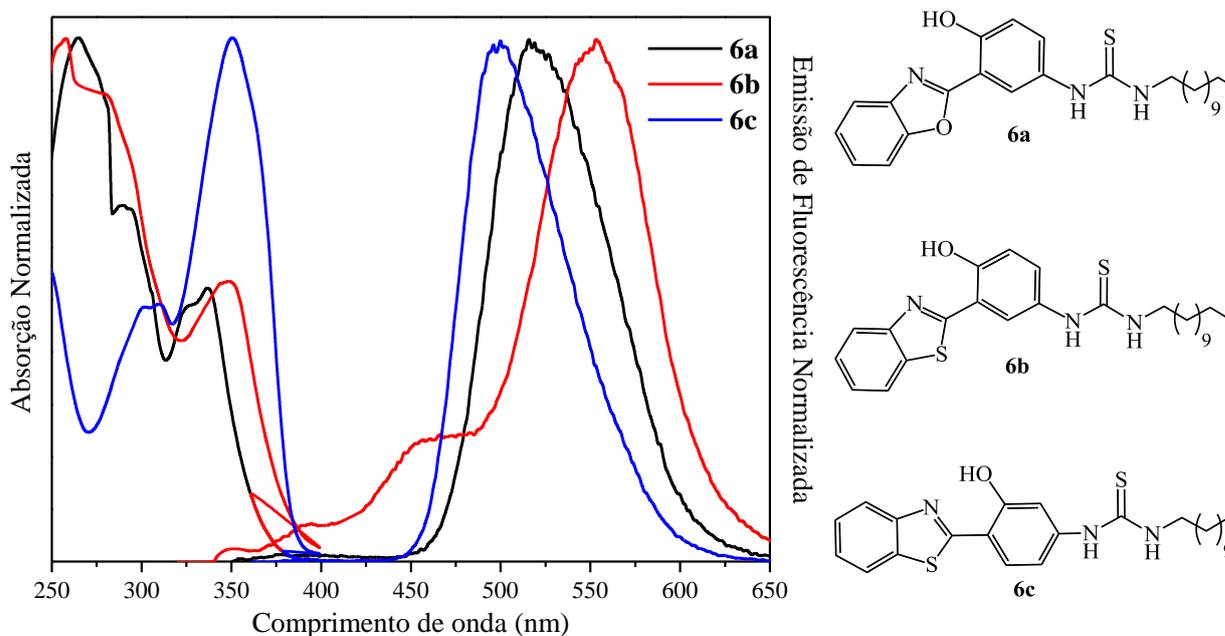
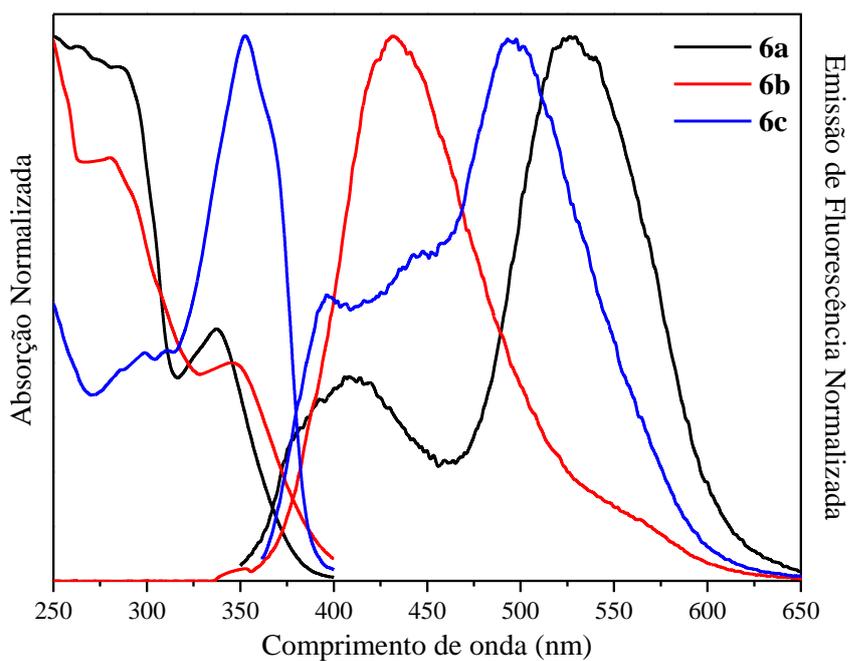


Figura 17. Espectros normalizados de absorção (esquerda) e emissão de fluorescência (direita) dos compostos **6a-c** em etanol.



Os compostos **6a-c** emitem na região do verde. A presença da hidroxila na posição 2' faz com que os compostos **6a-c** apresentem o mecanismo de ESIPT. Quando são observadas duas bandas de emissão, podemos relacionar a de emissão em menor comprimento de onda com a forma enol, ou seja, a forma normal da molécula. A banda de emissão que aparece em maior comprimento de onda é a banda da forma ceto do mecanismo ESIPT. Desta forma, para os compostos **6a** e **6c** vemos a presença de duas bandas de emissão somente em etanol, pois o átomo de oxigênio presente nas moléculas ajuda a fortalecer as interações intermoleculares com o solvente prótico, fazendo com que algumas moléculas permaneçam na forma enol. Já em diclorometano o mecanismo ESIPT é favorecido, e aparece somente a banda ESIPT em torno de 500 nm, com grande deslocamento de Stokes para os dois compostos.

O composto **6b** apresenta um comportamento um pouco distinto. Em diclorometano, ocorre emissão tanto da forma enol como da forma ceto do ESIPT. Em etanol, somente a banda normal aparece, em torno de 432 nm, mostrando que para este composto, todas as suas moléculas encontram-se na forma enol devido às interações com o solvente, não existindo fototautomerismo no estado excitado.

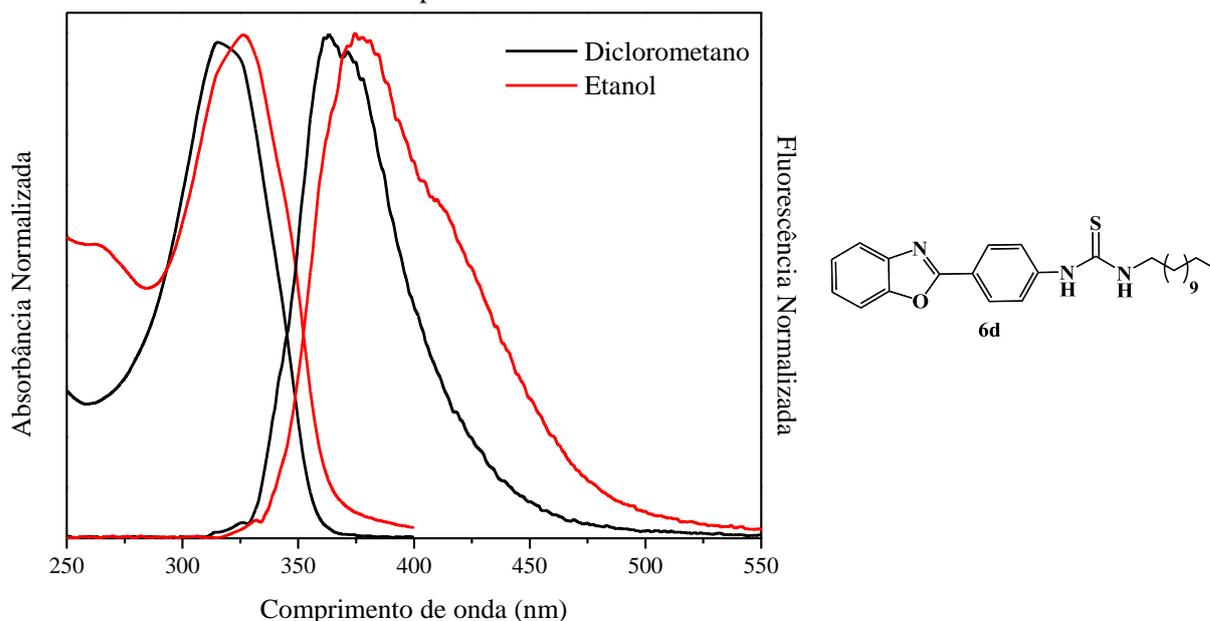
Os compostos **6a-c** diferem entre si por dois fatores: pelo heteroátomo do núcleo benzazólico e pela posição da substituição. Porém, os compostos que mais apresentaram semelhanças foram os compostos **6a** e **6c**, que diferem entre si nos dois fatores. Assim, vemos que não existe uma regra que defina como será o mecanismo de emissão de fluorescência destas moléculas.

Tabela 1. Dados relevantes do estudo fotofísico dos compostos **6a-d**, em que λ_{abs} e λ_{em} são os comprimentos de onda do máximo de absorção e emissão, respectivamente, ϵ_{max} é o coeficiente de absorvidade molar calculado no máximo de absorção e $\Delta\lambda_{\text{ST}}$ é o deslocamento de Stokes.

Produto	Solvente	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	ϵ_{max} ($\times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	$\Delta\lambda_{\text{ST}}$ (nm)
6a	Diclorometano	337	520	1,56	183
	Etanol	337	408/529	0,78	71/192
6b	Diclorometano	349	455/553	0,65	106/204
	Etanol	347	432	0,18	85
6c	Diclorometano	350	500	3,79	150
	Etanol	352	496	3,40	144
6d	Diclorometano	315	363	2,80	48
	Etanol	325	377	4,71	52

A Figura 18 apresenta os espectros normalizados de absorção e emissão do composto **6d**. Diferentemente dos compostos anteriores, o composto **6d** não possui ESIPT devido à ausência da hidroxila na posição 2'.

Figura 18. Espectros normalizados de absorção (esquerda) e emissão de fluorescência (direita) do composto **6d** em diclorometano e etanol.



Desta forma, o composto absorve na região do ultravioleta, porém emite na região do azul. Para os dois solventes, é possível observar somente a presença da banda normal, em torno de 370 nm, com um deslocamento de Stokes muito menor comparado aos outros compostos (Tabela 1), com valores em torno de 50 nm. Os valores de ϵ estão de acordo com as transições $\pi-\pi^*$. Observa-se que existe um leve deslocamento batocrômico do comprimento de onda dos máximos de absorção e emissão com o aumento da polaridade do solvente, indicando a presença de um momento de dipolo.

A Figura 19 apresenta os espectros normalizados de absorção e emissão dos compostos **9** e **12** em dois solventes. Os dados relevantes do estudo fotofísico encontram-se na Tabela 2. Os compostos **9** e **12** diferem entre si somente pela presença de uma insaturação na cadeia alquílica. Desta forma, seus espectros são muito similares. Os dois compostos absorvem na região do ultravioleta e emitem na região do verde. A mudança de polaridade do solvente não ocasionou mudanças significativas no comprimento de onda do máximo de absorção, revelando um estado fundamental pouco polar. Os valores de ϵ estão de acordo com transições do tipo $\pi-\pi^*$.

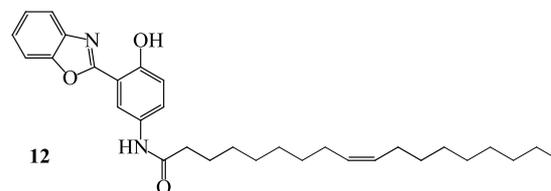
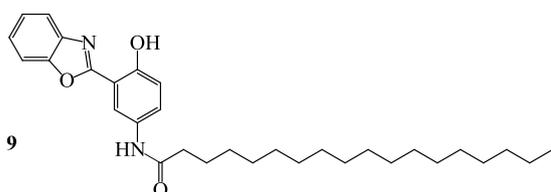
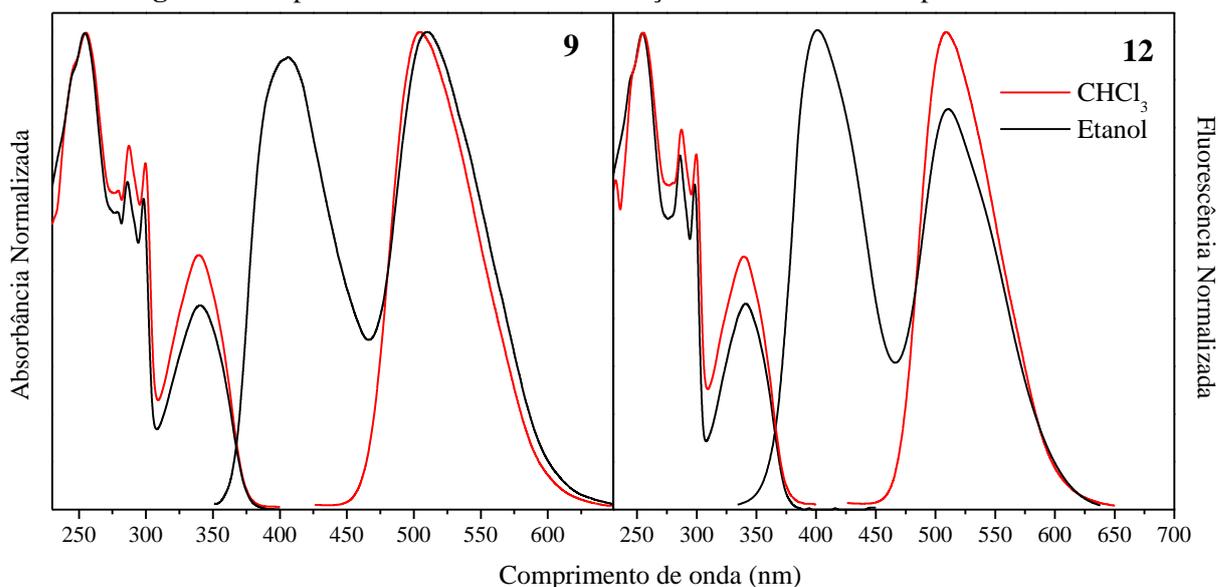
Figura 19. Espectros normalizados de absorção e emissão dos compostos **9** e **12**.

Tabela 2. Dados relevantes do estudo fotofísico dos compostos **6a-d**, em que λ_{abs} e λ_{em} são os comprimentos de onda do máximo de absorção e emissão, respectivamente, ϵ_{max} é o coeficiente de absorvidade molar calculado no máximo de absorção e $\Delta\lambda_{\text{ST}}$ é o deslocamento de Stokes.

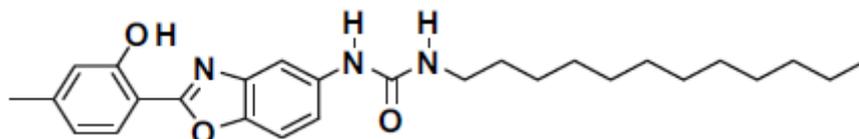
Produto	Solvente	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	ϵ_{max} ($\times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	$\Delta\lambda_{\text{ST}}$ (nm)
9	Clorofórmio	340	505	2,42	165
	Etanol	342	406/511	1,89	64/169
12	Clorofórmio	341	509	0,82	168
	Etanol	342	403/510	0,29	61/168

Os dois compostos emitem através do mecanismo ESIPT. Em clorofórmio, vemos somente a presença da banda ESIPT, em torno de 500 nm. Já em etanol, aparece também a banda normal devido às interações intermoleculares com o solvente, que estabilizam a forma enol. Para o composto **12**, a banda normal é mais intensa que a banda ESIPT. O grande deslocamento de Stokes (acima de 160 nm) confirma a presença de uma mudança da estrutura da molécula no estado excitado.

6.6 ESTUDO DE GELIFICAÇÃO

A literatura relata a formação de organogel utilizando ciclohexano para um composto benzazólico de estrutura semelhante aos produtos **6a-d**, mostrado na Figura 20 (KIM et al. 2010).

Figura 20. Organogel relatado na literatura.



Inicialmente, foram feitos testes de gelificação utilizando ciclohexano para os produtos **6a-d**. Porém, os produtos não foram solúveis a quente. Os produtos **6a-b** possuem baixíssima solubilidade em solventes orgânicos, e os testes de gelificação com estes produtos não foram bem sucedidos, pois não foi possível solubilizá-los por completo a quente. Já os produtos **6c-d** mostraram uma maior solubilidade em solventes orgânicos quando aquecidos. Desta forma, foram realizados testes com diferentes tipos de solventes, como apolares, polares, alcoólicos e aromáticos, em concentrações próximas a 10 mg/mL. Os resultados deste estudo encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3. Resultado do estudo de gelificação para os produtos **6c-d**, onde em que S = solúvel a temperatura ambiente, P = formação de precipitado após solubilização a quente e I = insolúvel a quente.

Solvente	Composto	
	6c	6d
Tetrahidrofurano	S	S
Acetato de etila	P	P
Tolueno	P	P
Clorofórmio	P	S
Ciclohexano	I	I
Etanol	P	P
Dimetilformamida	S	S
<i>n</i> -Butanol	P	P
Dimetilsulfóxido	S	S

É possível observar que para nenhum solvente testado foi observada a formação de gel. Já para os derivados de amida **9** e **12**, o primeiro solvente que foi testado foi o etanol. E foi observada formação de gel em alguns minutos após a solubilização destes produtos a quente. Foram testados também diclorometano e hexano, porém não ocorreu gelificação

nestes solventes devido à alta solubilidade ou formação de precipitado. Desta forma, foram feitos estudos com o etanol para identificar a menor concentração de gelificação. Os resultados encontram-se na Tabela 4.

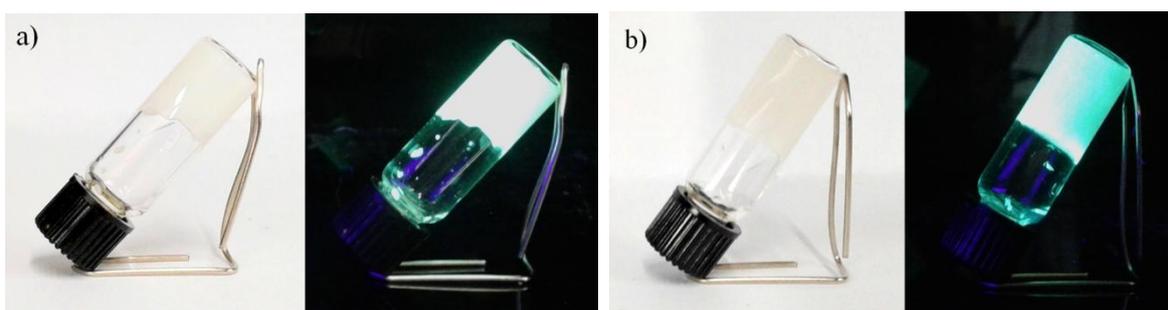
Tabela 4. Estudo de menor concentração de gelificação para os produtos **9** e **12**, em etanol, onde em que P = precipitado, Gp = gel parcial e G = gel.

Concentração ^a (%)	Composto 9	Concentração ^a (%)	Composto 12
0,13	P	0,66	Gp
0,26	P	0,98	Gp
0,40	G	1,50	G
0,50	G	2,00	G
1,00	G	2,80	G

^a Calculada como massa (g)/volume (mL) * 100.

Observa-se que para o composto **9**, a uma baixa concentração de 0,4% já ocorre a formação de gel. Para o composto **12**, a uma concentração de 0,66% é possível observar a formação de um gel parcial, em que ocorre a formação de aglomerados com aspecto de gel, porém ao virar o frasco para baixo, o conteúdo escorre. Na concentração de 1,5%, já existe a formação de um gel firme, que não se move quando o frasco está para baixo. Os dois compostos formam géis de coloração branca, com fluorescência verde (Figura 21)

Figura 21. Organogéis formados a partir dos compostos a) **9** e b) **12**.

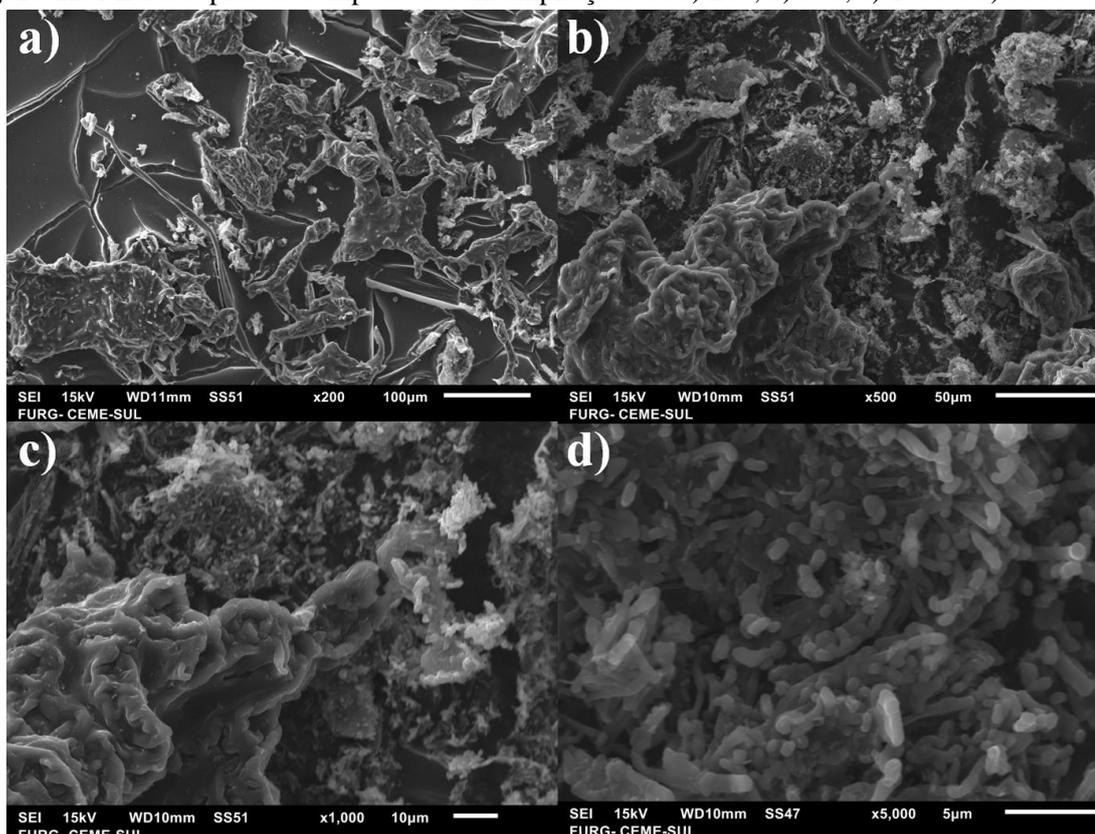


O processo de gelificação é reversível. Quando os géis são aquecidos, se tornam uma solução límpida novamente, e ao serem resfriados à temperatura ambiente, voltam a se tornarem géis. As temperaturas em que os géis começam a solubilizar são 68°C para o composto **9** e 64°C para o composto **12**. É interessante observar que a única diferença entre os produtos **9** e **12** é a presença de uma insaturação na cadeia alquílica. Porém, esta diferença já é suficiente para proporcionar diferenças no processo de gelificação.

Todos os compostos estudados têm uma cadeia alquílica longa, que favorece a formação de gel por interações de Van der Waals. Além disso, os grupos tiouréia e amida fazem ligações de hidrogênio através do hidrogênio ligado ao nitrogênio. Porém, somente os compostos derivados de amida **9** e **12** formaram géis. Apesar de terem estruturas muito semelhantes, a principal diferença entre os derivados **6a-d** e os compostos **9** e **12** é o átomo de enxofre e oxigênio das tioureias e amidas. O átomo de oxigênio é capaz de fazer ligação de hidrogênio, e o átomo de enxofre não. Desta forma, podemos concluir que somente as ligações de hidrogênio dos grupos N–H da tiouréia não foram suficientemente fortes para provocar a formação de um organogel nas moléculas **6a-d**. A mudança do átomo de enxofre para o átomo de oxigênio nas amidas **9** e **12** fez com que estas moléculas tivessem a capacidade de se organizar em uma estrutura tridimensional graças às ligações de hidrogênios com o átomo de oxigênio. Ou seja, a presença de oxigênio na molécula é imprescindível para a formação de organogéis.

A estrutura dos organogéis foi estudada por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV). A Figura 22 apresenta a microscopia do composto **9** com ampliações de 200, 500, 1000 e 5000 vezes. Embora seja possível observar uma pequena estruturação na forma de fibras curtas (Figura 22d), não foi possível observar a rede tridimensional esperada.

Figura 22. Microscopias do composto **9** com ampliações de a) 200, b) 500, c) 1000 e d) 5000 vezes.



Já para o composto **12**, não foi possível observar nenhum tipo de estruturação através da técnica de MEV (Anexo, Figura A9).

7 ANÁLISE DE CUSTOS

Para o cálculo do valor de custo de produção dos compostos sintetizados neste trabalho, foram avaliados somente o custo com reagentes, solventes e insumos para purificação. Não entraram neste cálculo os custos com energia, mão-de-obra, vidrarias, materiais de laboratório e equipamentos. Foram considerados os rendimentos encontrados em cada etapa de síntese. Os cálculos foram baseados nos valores comerciais do mês de março de 2015, conforme apresentado no Anexo (Tabela A1).

A Tabela 5 apresenta o custo estimado de produção de 500 mg dos precursores **3a-d** e **4a-d**, conforme cálculos apresentados no Anexo (Tabelas A2-9), e comparação com valor comercial.

Tabela 5. Custo estimado de produção de 500 mg dos precursores **3a-d** e **4a-d**.

Precursor	Custo (R\$)	Valor comercial (R\$)	Precursor	Custo (R\$)
3a	52,77	-	4a	58,29
3b	53,57	500,00	4b	63,41
3c	51,93	9580,00 ^a	4c	80,23
3d	51,17	9580,00 ^a	4d	69,91

^a Calculado a partir do valor comercial de R\$479,00 para 25 mg.

É possível observar uma grande diferença entre o custo estimado de produção dos precursores **3b-d** e o valor comercial. Esta diferença pode ser explicada pelo fato de que não foram inclusos no cálculo os gastos com energia. Como a reação de síntese envolve aquecimento e etapa de purificação, esta síntese se torna cara do ponto de vista industrial, já que os gastos com energia e limpeza/manutenção de equipamentos podem ser altos. Para os precursores **4a-d**, observa-se uma diferença significativa de custo de produção para o composto **4c** em relação aos demais. Isto ocorre porque a síntese deste composto apresentou um rendimento mais baixo, e desta forma é necessário o uso de maiores quantidades de reagentes para a produção de 500 mg do composto desejado. As Tabelas 6-8 apresentam os valores de custo estimado para a produção de 500 mg dos produtos finais **6a-d**, **9** e **12**, considerando os rendimentos de cada reação.

Tabela 6. Custo estimado de produção de 500 mg dos produtos **6a-d**, considerando rendimento quantitativo.

Produto	Quantidade/Custo (R\$)			Custo total (R\$)
	Dodecilamina 5	Precursor (4a-d)	THF	
6a		0,295 g/34,40		37,10
6b	0,2 g/0,65	0,305 g/38,70	35 mL/2,05	41,40
6c		0,305 g/48,95		51,65
6d		0,285 g/39,85		42,55

Tabela 7. Custo estimado de produção de 500 mg do produto **9**, considerando rendimento de 50%.

Reagente/Solvente	Quantidade utilizada	Custo no processo (R\$)
Ácido esteárico	0,575 g	0,05
Precursor 3a	0,460 g	48,55
EDCI	0,390 g	17,70
DMAP	25 mg	0,10
Diclorometano	30 mL	0,80
Custo total		67,20

Tabela 8. Custo estimado de produção de 500 mg do produto **12**, considerando rendimento de 50%.

Reagente/Solvente	Quantidade utilizada	Custo no processo (R\$)
Ácido oleico	0,575 g	18,05
Precursor 3a	0,460 g	48,55
DCC	0,505 g	0,70
DMAP	25 mg	0,10
Diclorometano (reação)	30 mL	0,80
Sílica gel	50 g	86,90
Diclorometano (purificação)	1L	26,00
Custo total		181,10

Observa-se que os produtos **9** e **12** possuem um maior custo de produção em relação aos produtos **6a-d**, principalmente devido ao uso de reagentes de acoplamento, que agregam

valor à síntese. O produto **12** possui o mais alto custo de produção por possuir ainda uma etapa de purificação, com um valor de R\$181,10 para 500 mg de produto. Para a produção de organogéis a partir dos produtos **9** e **12**, a Tabela 9 apresenta o custo estimado de produção utilizando 10 mL de etanol, com a concentração mínima de necessária para gelificação.

Tabela 9. Custo estimado de produção de 10 mL dos organogéis **9** e **12**.

Produto	Quantidade de produto/Custo (R\$)	Quantidade de etanol/Custo (R\$)	Concentração final	Custo total (R\$)
9	40 mg/5,38	10 mL/0,35	0,4%	5,73
12	150 mg/54,33	10 mL/0,35	1,5%	54,68

Verificamos que o custo de produção de um organogel a partir do composto **12** é cerca de 9,5 vezes maior do que o custo de produção de um organogel a partir do composto **9**, pois além do produto **12** apresentar um custo mais elevado em sua síntese, a sua concentração mínima de gelificação é maior, sendo necessária uma maior quantidade do produto para a produção de um mesmo volume de organogel. Portanto, em termos de custos, a produção de um organogel a partir do produto **12** em escala industrial não é vantajosa quando comparado com o produto **9**. Já em termos de possíveis aplicações para estes organogéis, faz-se necessário estudar mais a fundo propriedades específicas para verificar se o organogel **12** possui alguma vantagem sobre o organogel **9**.

8 CONCLUSÕES

Foram sintetizados quatro novos compostos benzazólicos contendo em sua estrutura um grupo tioureia e uma cadeia alquílica longa (**6a-d**). A síntese foi realizada através da transformação do grupo amino dos precursores benzazólicos em isotiocianato utilizando tiofosgênio, e posterior reação com uma amina alquílica para formação da tioureia. Os produtos foram caracterizados por FTIR e ponto de fusão.

Também foram sintetizados dois compostos benzazólicos contendo uma amida e uma cadeia alquílica longa em sua estrutura (**9** e **12**). Os produtos foram obtidos através da reação entre um precursor benzazólico e um ácido carboxílico de cadeia longa, utilizando um agente de acoplamento e o catalisador DMAP. Os produtos foram caracterizados por FTIR.

Foi realizado um estudo fotofísico em solução dos produtos obtidos. Todos os compostos absorvem na região do ultravioleta, e possuem um estado fundamental pouco polar. Todos os compostos apresentaram mecanismo de ESIPT, com emissão na região do verde, exceto o composto **6d**, que não possui hidroxila na posição 2' e emite na região do azul. Quando ocorreu o mecanismo ESIPT, foram observadas duas bandas de emissão em diclorometano para o composto **6b**, e duas bandas de emissão em etanol para os compostos **6a**, **6c**, **9** e **12**.

Foram realizados testes de gelificação com todos os produtos. Para os derivados de tioureia **6a-d**, não ocorreu formação de organogel em nenhum solvente testado. Já para os derivados de amida **9** e **12**, ocorreu a formação de organogel em etanol, com concentração mínima de gelificação de 0,4% para o composto **9** e 1,5% para o composto **12**. Portanto, as forças intermoleculares do grupo tioureia não foram fortes o suficiente para gerar uma agregação na forma de gel. A formação de organogel nos compostos de amida mostraram que a presença de oxigênio é fundamental para a estruturação das moléculas na forma de gel. Os organogéis foram caracterizados por MEV, porém não foi possível observar a estrutura na forma de rede tridimensional esperada.

Em relação à produção de um organogel em escala industrial, o organogel a partir do produto **9** mostrou-se econômico em relação a um organogel do produto **12**. Porém, é necessário realizar um estudo mais aprofundado acerca das propriedades destes organogéis para verificar suas potenciais aplicações. Além disso, para dar continuidade a este trabalho, novos estudos relacionados aos compostos **6a-d** poderiam ser realizados, como a troca do enxofre por oxigênio, mudanças no tamanho da cadeia alquílica e outras alterações nas estruturas das moléculas que pudessem garantir propriedades gelificantes a estes compostos.

9 REFERÊNCIAS

ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. **Purification of Laboratory Chemicals**. 6th ed. USA: Elsevier, 2009. 743 p.

BARNI, E. et al. 2-(4-Alkylamido-2-hydroxyphenyl)benz-X-azoles as Intermediates for the Synthesis of Dyes. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 20, p. 1517-1521, 1983.

COELHO, F. L. **Síntese, Caracterização Espectroscópica e Fotofísica de Benzoxazóis Lipofílicos Fluorescentes e Aplicação em Membranas Modelo**. 2012, 44 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química). Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

ESCH, J. VAN et al. Low molecular weight gelators for organic solvents. **Nato Advanced Science Institute Series, Series C: Mathematical and Physical Sciences**, v. 527, p. 233-259, 1999.

GUERZO, A. DEL; POZZO, J. L. Photoresponsive gels. In: WEISS, R. G.; TERECH, P. **Molecular gels: Materials With Self-Assembled Fibrillar Networks**. 1st ed. Netherlands: Springer. 2006. Cap. 24, p. 817-856.

HUGHES, N. E. et al. Potential food applications of edible oil organogels. **Trends in Food Science & Technology**, v. 20, p. 470-480, 2009.

KIM, T. H et al. Synthesis of reversible fluorescent organogel containing 2-(20-hydroxyphenyl)benzoxazole: fluorescence enhancement upon gelation and detecting property for nerve gas stimulant. **Tetrahedron**, v. 66, p. 1667-1672, 2010.

KIM, T. I. et al. A highly selective fluorescent ESIPT probe for the dual specificity phosphatase MKP-6, **Chemical Communications**, p. 5895-5897, 2009.

KWON, J. E.; PARK, S. Y. Advanced Organic Optoelectronic Materials: Harnessing Excited-State Intramolecular Proton Transfer (ESIPT) Process. **Advanced Materials**, v. 23, p. 3615-3642, 2011.

LAKOWICZ, J. R. **Principles of Fluorescence Spectroscopy**, 3rd. ed. New York: Springer. 2006. 954 p.

LLOYD, D. J. Colloid Chemistry. In: ALEXANDER, J. **The Chemical Catalog Co.**, 1st ed., New York, 1926, v. 1, p. 767-782.

NISHIYA, T. et al. Fluorescence studies of the intramolecular hydrogen-bonded molecules *o*-hydroxyacetophenone and salicylamide and related molecules. **Journal Physical Chemistry**, v. 90, p. 5730-5735, 1986.

PAVIA, D. L.; LAMPAMN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introduction to Spectroscopy: A Guide For Students Of Organic Chemistry**. 3rd. ed. USA: Thomson, 2001. 579 p.

RODEMBUSCH, F. S. et al. Excited state intramolecular proton transfer in amino 2-(2'-hydroxyphenyl)benzazole derivatives: Effects of the solvent and the amino group position. **Journal of Luminescence**, v. 126, p. 728-734, 2007.

SANGEETHA, N. M; MAITRA, U. Supramolecular gels: Functions and uses. **Chemical Society Reviews**, v. 34, p. 821–836, 2005.

SREEDEVI, T.; RAMYA, D. D.; VEDHA, H. B. N. An Emerging Era in Topical Delivery Organogels. **International Journal of Drug Development & Research**, v. 4, p. 35-40, 2012.

TU, Z. Z. et al. Easily fixed simple small ESIPT molecule with aggregation induced emission for fast and photostable "turn-on" bioimaging, **RSC Advances**, v. 10, p. 7789-7793, 2015.

VINTILOIU, A.; LEROUX, J. C. Organogels and their use in drug delivery – A review. **Journal of Controlled Release**, v. 125, p. 179–192, 2008.

XIAO, L. L. et al. A fluorescent probe for hydrazine and its in vivo applications, **RSC Advances**, v. 4, p. 41807-41811, 2014.

XU, Y. et al. Zn²⁺ Binding-enabled excited state intramolecular proton transfer: a step toward new near-infrared fluorescent probes for imaging applications, **Advanced Healthcare Materials**, v. 1, p. 485-492, 2012.

YU, L.; LI, L.; FEI, X. N. Spectral study, stability and protein labeling of two Carbazole–Benzothiazole derivatives, **Journal of Luminescence**, v. 149, p. 28-34, 2014.

ZHAO, J. Z. et al. Excited state intramolecular proton transfer (ESIPT): from principal photophysics to the development of new chromophores and applications in fluorescent molecular probes and luminescent materials. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 14, p. 8803-8817, 2012.

ZWEEP, N. **Control of Structure and Function of Organogels Through Self-assembly**. 1st ed. Netherlands: University Library Groningen, 2006. 192 p.

ANEXO

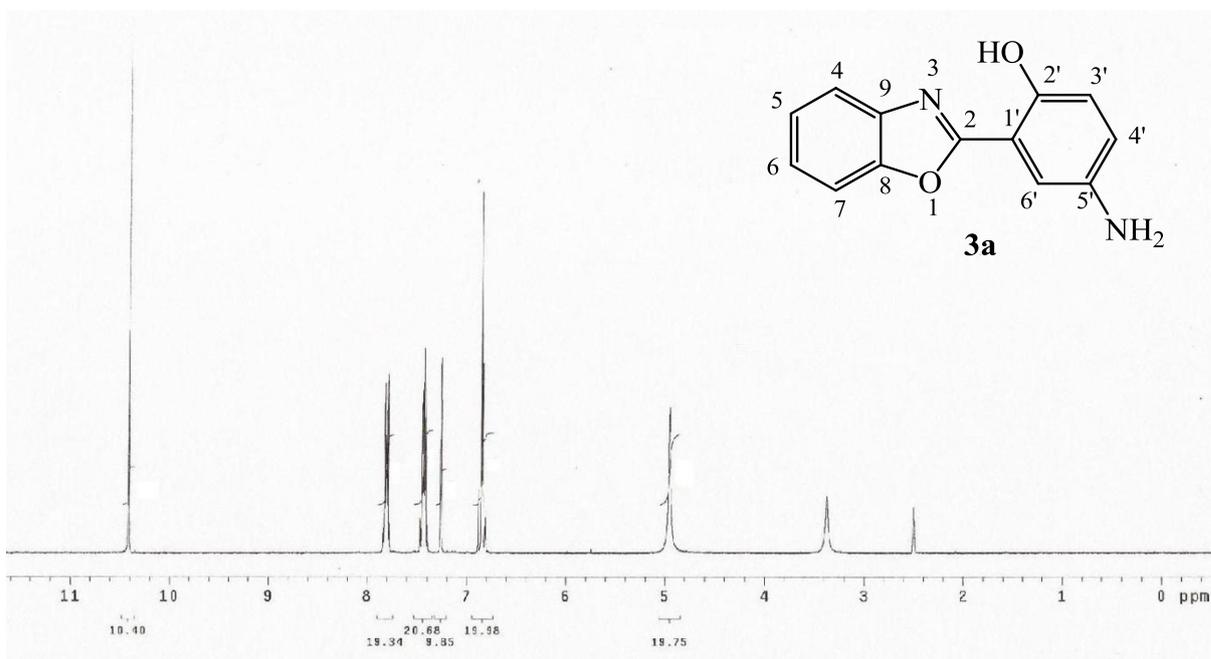
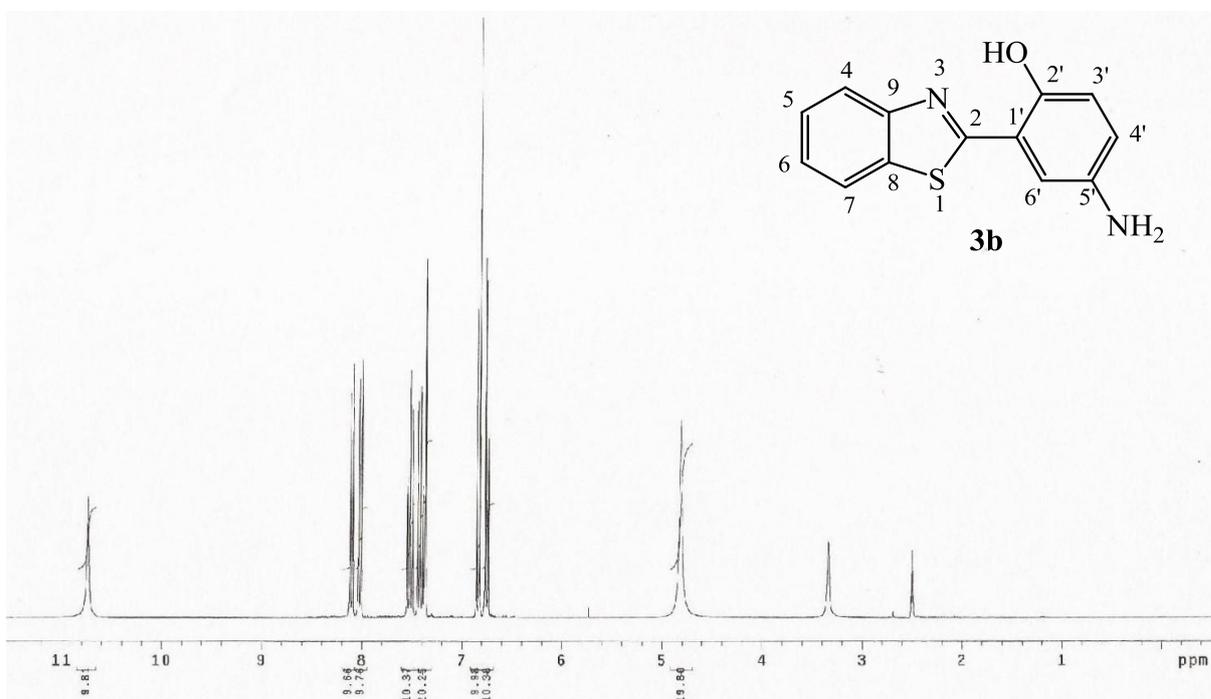
Figura A1. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3a**.**Figura A2.** Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3b**.

Figura A3. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3c**.

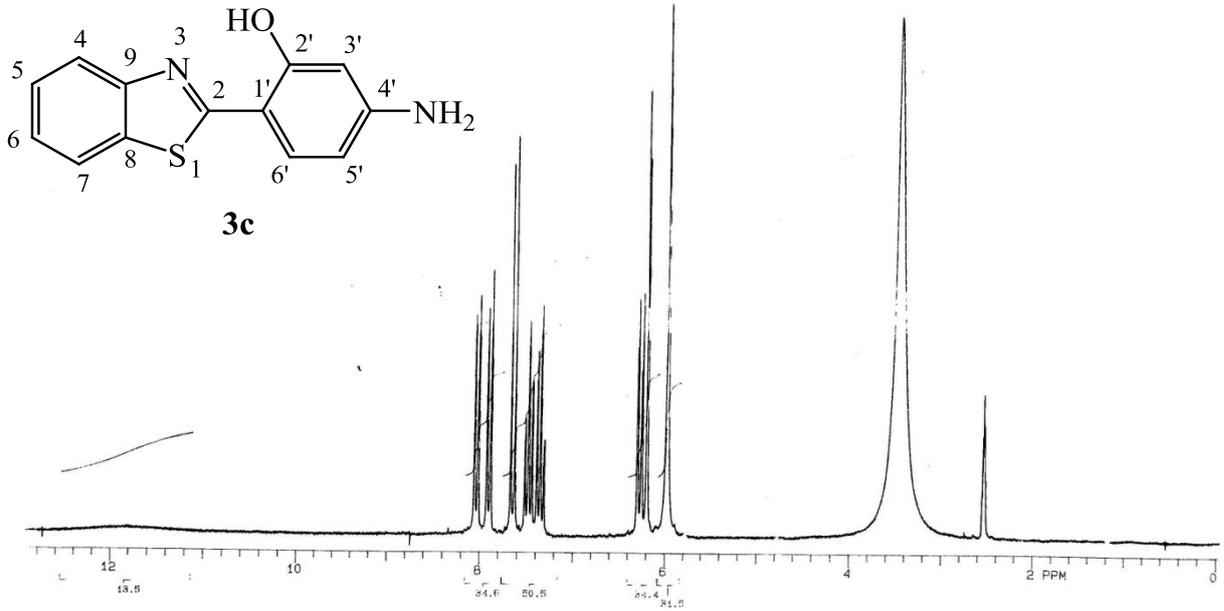


Figura A4. Espectro de FTIR do composto **4a**, em KBr.

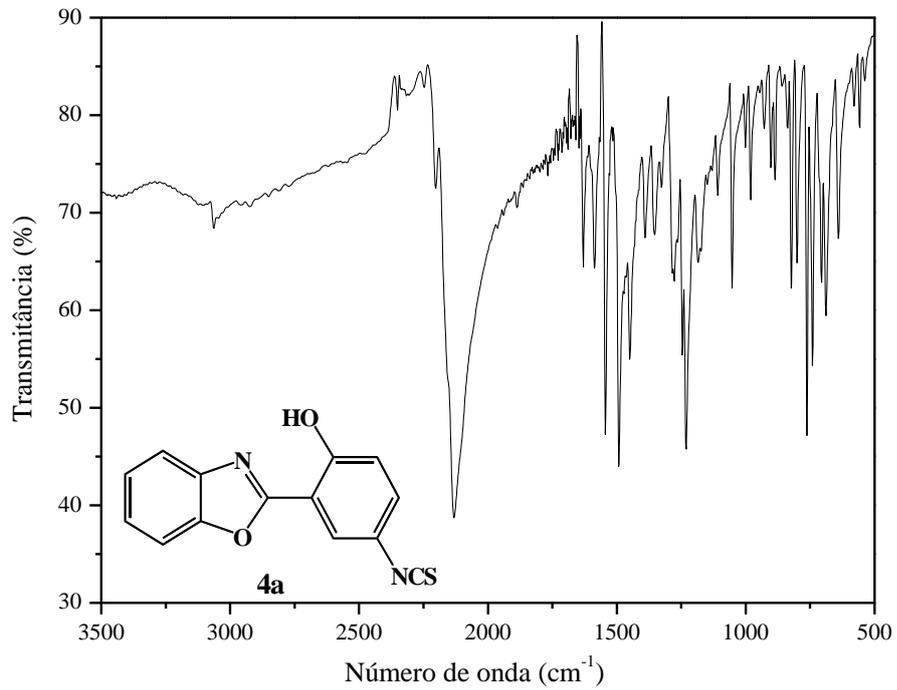


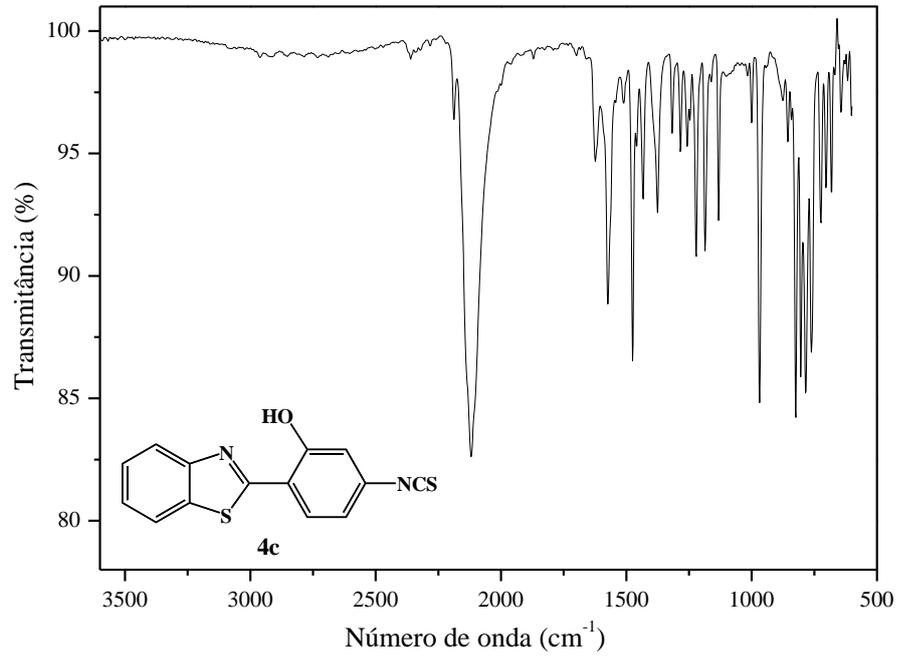
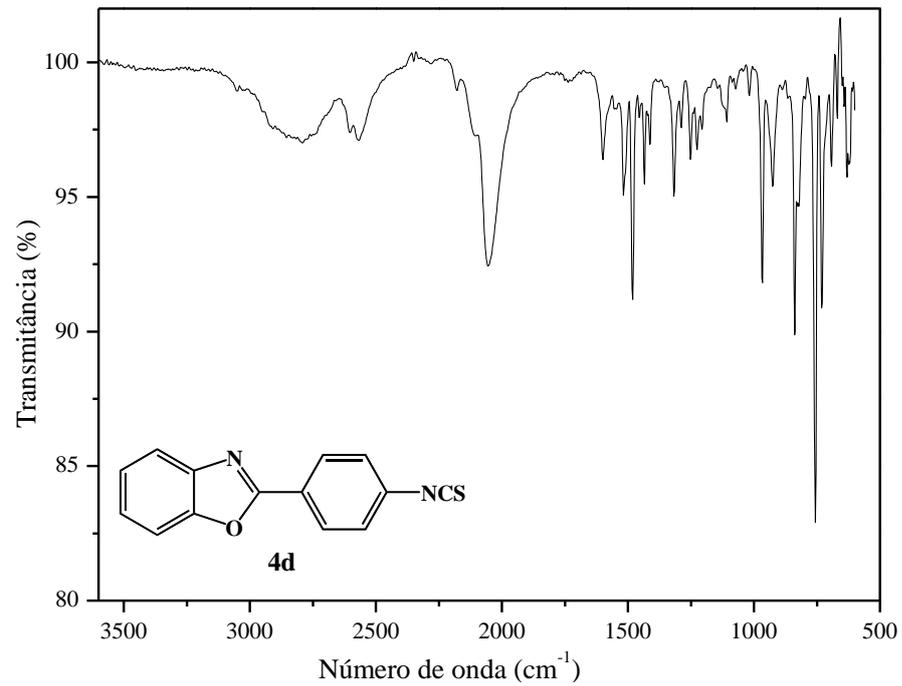
Figura A5. Espectro de FTIR do composto **4c**, em KBr.**Figura A6.** Espectro de FTIR do composto **4d**, em KBr.

Figura A7. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) do composto **9**.

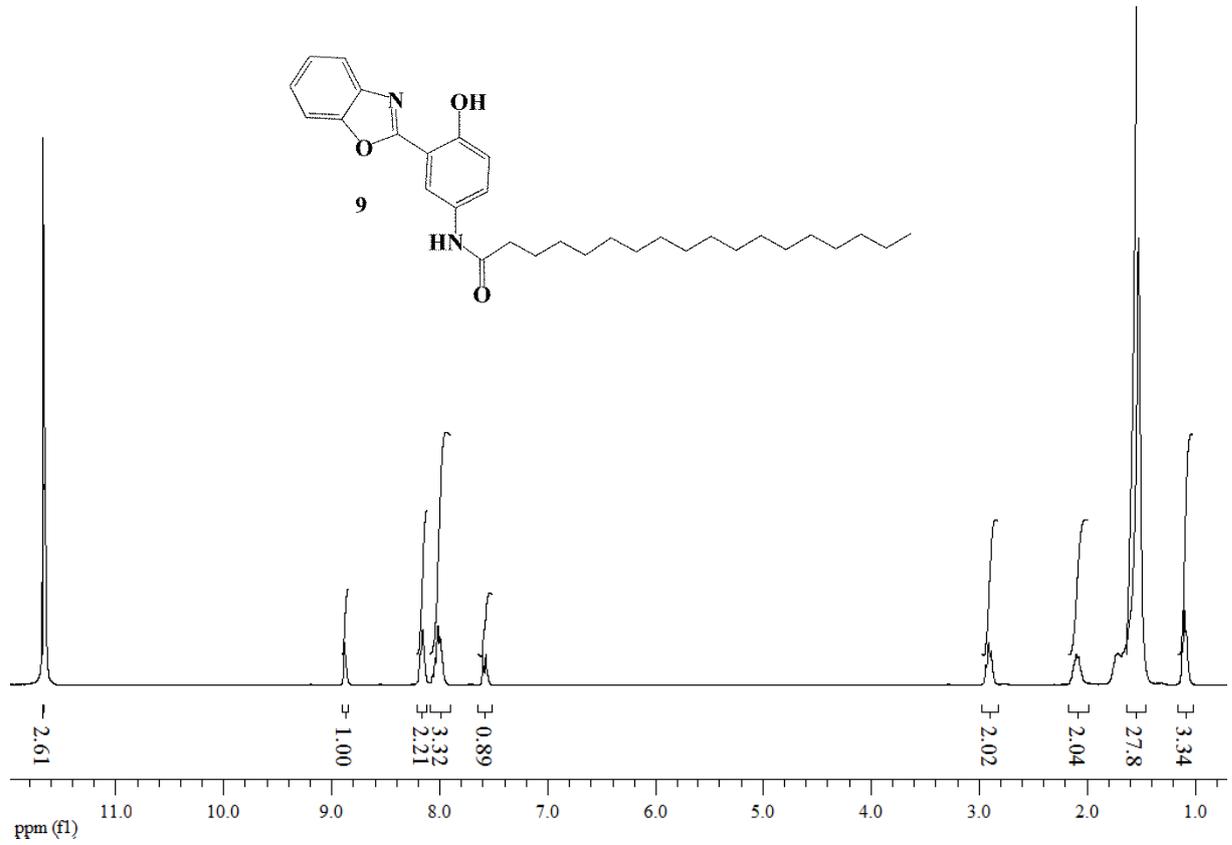


Figura A8. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **12**.

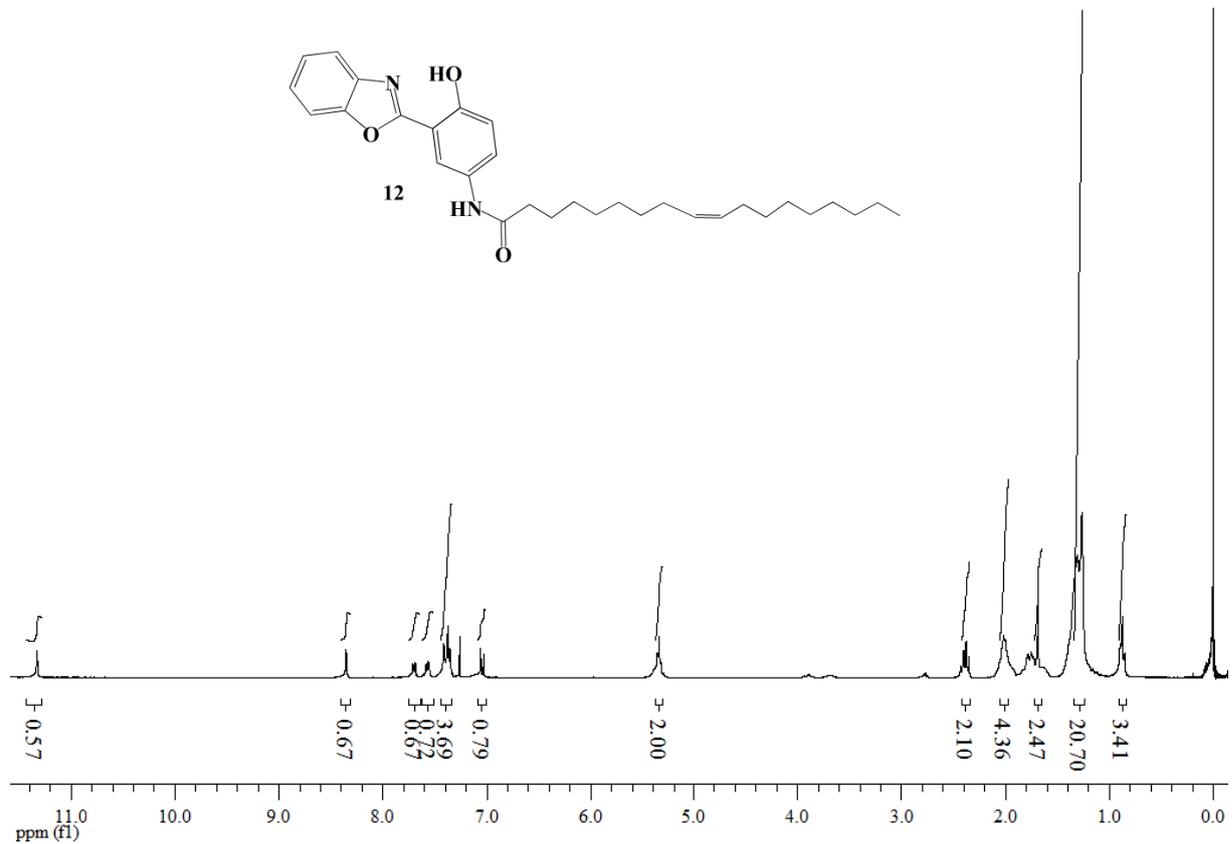


Tabela A1. Relação dos valores comerciais dos insumos utilizados neste trabalho.

Reagente/ Solvente	Marca	Pureza	Quantidade	Custo (R\$)
Acetona	Vetec	P. A.	1 L	17,30
Ácido 4-aminobenzóico	Sigma	≥99%	100 g	234,00
Ácido 4-aminosalicílico	Sigma-Aldrich	99%	100 g	150,00
Ácido 5-aminosalicílico	Sigma	95%	100 g	316,00
Ácido esteárico	Sigma-Aldrich	95%	5 kg	382,00
Ácido oleico	Sigma-Aldrich	≥99%	25 g	785,00
Ácido polifosfórico	Sigma-Aldrich	105% H ₃ PO ₄	1 L	479,00
Álcool Etílico	Dinâmica	99,5% P.A.	1 L	34,87
2-Aminofenol	Alfa Aesar	99,5%	100 g	84,00
2-Aminotiofenol	Aldrich	90%	100 g	253,00
Bicarbonato de sódio	Synth	P. A.	500 g	15,00
DCC	Aldrich	99%	1 kg	1344,00
Diclorometano	Synth	P. A.	1 L	26,00
DMAP	Sigma-Aldrich	≥99%	500 g	1766,00
Dodecilamina	Aldrich	98%	100 mL	263,00
EDCI	Fluka	≥98%	25 g	1134,00
Sílica gel 200-425 mesh	Sigma-Aldrich	Alta	1 kg	1738,00
Tetrahidrofurano	Química Moderna	P. A.	1 L	59,00
Tiofosgênio	Acros Organics	90%	25g	205,00

Tabela A2. Custo estimado de produção de 500 mg do composto **3a**, considerando rendimento de 52%.

Reagente	Quantidade usada	Custo no processo (R\$)
2-Aminofenol	0,464 g	0,39
Ácido 5-aminosalicílico	0,685 g	2,16
APF	5 mL	2,40
Bicarbonato de sódio	2 g	0,06
Sílica gel	20 g	34,76
Diclorometano	0,5 L	13,00
Custo total		52,77

Tabela A3. Custo estimado de produção de 500 mg do composto **3b**, considerando rendimento de 53%.

Reagente	Quantidade usada	Custo no processo (R\$)
2-Aminotiofenol	0,541 g	1,37
Ácido 5-aminosalicílico	0,627 g	1,98
APF	5 mL	2,40
Bicarbonato de sódio	2 g	0,06
Sílica gel	20 g	34,76
Diclorometano	0,5 L	13,00
Custo total		53,57

Tabela A4. Custo estimado de produção de 500 mg do composto **3c**, considerando rendimento de 70%.

Reagente	Quantidade usada	Custo no processo (R\$)
2-Aminotiofenol	0,409 g	1,03
Ácido 4-aminosalicílico	0,450 g	0,68
APF	5 mL	2,40
Bicarbonato de sódio	2 g	0,06
Sílica gel	20 g	34,76
Diclorometano	0,5 L	13,00
Custo total	500 mg	51,93

Tabela A5. Custo estimado de produção de 500 mg do composto **3d**, considerando rendimento de 87%.

Reagente	Quantidade usada	Custo no processo (R\$)
2-Aminofenol	0,300 g	0,25
Ácido 4-aminobenzóico	0,376 g	0,70
APF	5 mL	2,40
Bicarbonato de sódio	2 g	0,06
Sílica gel	20 g	34,76
Diclorometano	0,5 L	13,00
Custo total	500 mg	51,17

Tabela A6. Custo estimado de produção de 500 mg do composto **4a**, considerando rendimento de 81%.

Reagente	Quantidade usada	Custo no processo (R\$)
Tiofosgênio	0,20 mL (0,293 g)	2,46
Composto 3a	0,52 g	54,88
Acetona	55 mL	0,95
Custo total		58,29

Tabela A7. Custo estimado de produção de 500 mg do composto **4b**, considerando rendimento de 76%.

Reagente	Quantidade usada	Custo no processo (R\$)
Tiofosgênio	0,20 mL (0,296 g)	2,46
Composto 3b	0,56 g	60,00
Acetona	55 mL	0,95
Custo total		63,41

Tabela A8. Custo estimado de produção de 500 mg do composto **4c**, considerando rendimento de 58%.

Reagente	Quantidade usada	Custo no processo (R\$)
Tiofosgênio	0,26 mL (0,387 g)	3,20
Composto 3c	0,73 g	75,82
Acetona	70 mL	1,21
Custo total		80,23

Tabela A9. Custo estimado de produção de 500 mg do composto **4d**, considerando rendimento de 65%.

Reagente	Quantidade usada	Custo no processo (R\$)
Tiofosgênio	0,26 mL (0,389 g)	3,20
Composto 3d	0,64 g	65,50
Acetona	70 mL	1,21
Custo total		69,91

Figura A9. Microscopias do composto **12**, com ampliações de a) 500 e b) 1000 vezes.

