

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

Ricardo Ferreira Affeldt

SÍNTESE E ESTUDO FOTOFÍSICO DE NOVOS HETEROCICLOS
NITROGENADOS CONTENDO FLUORÓFOROS BENZAZÓLICOS

Prof. Dr. Fabiano Severo Rodembusch
Orientador

Prof. Dr. Dennis Russowsky
Co-orientador

Porto Alegre, agosto de 2011.

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

Ricardo Ferreira Affeldt

SÍNTESE E ESTUDO FOTOFÍSICO DE NOVOS HETEROCICLOS
NITROGENADOS CONTENDO FLUORÓFOROS BENZAZÓLICOS

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

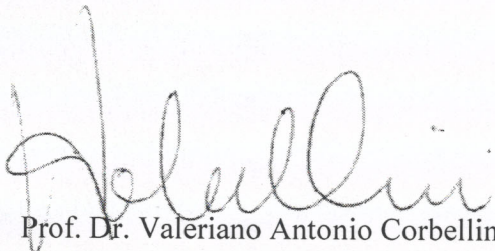
Prof. Dr. Fabiano Severo Rodembusch
Orientador

Prof. Dr. Dennis Russowsky
Co-orientador

Porto Alegre, agosto de 2011.

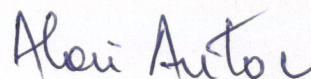
A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre agosto de 2009 e agosto de 2011, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Fabiano Severo Rodembusch e Co-orientação do Professor Doutor Dennis Russowsky. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:



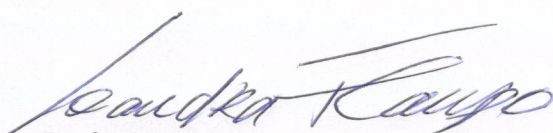
Prof. Dr. Valeriano Antonio Corbellini

(Membro da Banca Examinadora)



Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo

(Membro da Banca Examinadora)



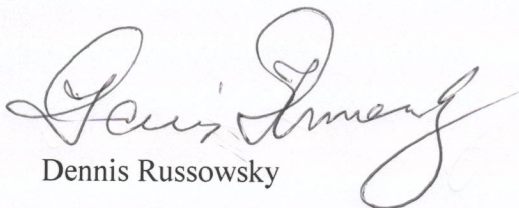
Profa. Dra. Leandra Franciscato Campo

(Membro da Banca Examinadora)



Prof. Dr. Fabiano Severo Rodembusch

(Orientador)



Dennis Russowsky

(Co-Orientador)

*Será o pergaminho essa fonte sagrada,
Que do eterno saber a nossa sede acalma?
Alívio não acharás nessa dura empreitada,
Se a fonte não jorrar dentro da própria alma.*

Fausto, Goethe

AGRADECIMENTOS

Aos colegas e professores do laboratório de Novos Materiais Orgânicos (LNMO), onde desenvolvi este trabalho. Especialmente ao meu orientador Fabiano S. Rodembusch, pela amizade, paciência e por ter me proporcionado as condições necessárias para este trabalho e me ensinado a ter perseverança.

Ao prof. Dennis Russowsky pela amizade e co-orientação no desenvolvimento deste trabalho, além das conversas científicas - ou não - durante o café.

A minha família e a minha namorada pelo apoio e compreensão a eventuais maus-humores e fases de total alienação ao mundo “não científico”.

Aos professores Diogo S. Ludtke e Aloir A. Merlo pelas sugestões referentes a esta dissertação no exame de qualificação, além dos demais professores convidados pela disposição

A todos os técnicos e funcionários do IQ e do DQO. Ao Régis, Nara e Márcia com os quais dividi o prédio E; e à Joyce, Fabiana e Mauro pelas análises.

Aos amigos dos laboratórios E 208, K 202 e K 210 pela companhia durante estes quatro semestres.

PRODUÇÃO CIENTÍFICA NO PERÍODO DO MESTRADO

Artigos completos relacionados com a dissertação submetidos à publicação

1. Affeldt, R. F.; Iglesias, R. S.; Rodembusch, F. S.; Russowsky, D. *Photophysical Properties of a Series of 4-Aryl Substituted 1,4-Dihydropyridines*. Submetido para publicação em *J. Phys. Org. Chem.* **2011**. (fator de impacto 1.478)

Resumos estendidos de trabalhos publicados em anais de congressos

2. Affeldt, R. F.; Rodembusch, F. S.; Russowsky, D. *Estudo Fotofísico de 1,4-Dihidropiridinas do Tipo Hantzsch*. XVII Encontro Regional de Química da Região Sul – SBQSul, Rio Grande, RS, **2009**.
3. Affeldt, R. F.; Russowsky, D.; Rodembusch, F. S. *Estudo Fotofísico de Novas 1,4-Dihidropiridinas Fluorescentes por Transferência Protônica Intramolecular no Estado Excitado (ESIPT)*. XXXIV RASBQ, Florianópolis – SC, **2011**.
4. Affeldt, R. F.; Corrêa, D. S.; Russowsky, D.; Rodembusch, F. S. *Síntese de Novo Heterociclo Fotoativo Através de Reação de Duff*. XXXIV RASBQ, Florianópolis – SC, **2011**.
5. Affeldt, R.F.; Russowsky, D.; Rodembusch, F. S. *Novel Photoactive N-Heterocycles Bearing a Benzoxazole Moiety: Synthesis and Photophysical Study*. 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis – BMOS, Brasília, DF, **2011**.
6. Affeldt, R. F.; Russowsky, D. *One-Pot Solvent-Free Synthesis of Polyhydroquinolines Promoted by In/SiO₂ Composite Catalyst*. 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis – BMOS, Brasília, DF, **2011**.

Trabalhos apresentados oralmente em congressos

7. Affeldt, R. F. *Estudo Fotofísico de Novas 1,4-Dihidropiridinas Fluorescentes por Transferência Protônica Intramolecular no Estado Excitado (ESIPT)*. Trabalho selecionado para apresentação na sessão coordenada de fotoquímica, XXXIV RASBQ, Florianópolis – SC, **2011**.

Sumário

Índice de Esquemas.....	vii
Índice de Tabelas.....	viii
ABREVIATURAS.....	ix
RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. OBJETIVOS.....	1
1.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	1
2. INTRODUÇÃO.....	2
2.1. HETEROCICLOS NITROGENADOS.....	2
2.1.1. QUINOLINAS E SEUS DERIVADOS.....	4
2.1.2. SÍNTESE DE QUINOLINAS A PARTIR DE CICLIZAÇÃO DE ANILINAS COM COMPOSTOS CARBONÍLICOS.....	6
2.2. REAÇÕES MULTICOMPONENTE.....	9
2.2.1. SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE QUINOLINAS.....	10
2.2.2. SÍNTESE DE HETEROCICLOS NITROGENADOS VIA REAÇÃO DE HANTZSCH.....	11
2.3. FLUORESCÊNCIA DE COMPOSTOS ORGÂNICOS.....	15
2.3.1. SONDAS FLUORESCENTES.....	17
2.3.2. O SISTEMA NAD ⁺ /NADH: ESTRUTURA E FOTOQUÍMICA.....	19
2.4. FOTOQUÍMICA E FOTOFÍSICA DE HETEROCICLOS NITROGENADOS.....	21
2.4.1. QUINOLINAS E 1,4-DIHDROPIRIDINAS BIOATIVAS.....	21
2.4.2. BENZAZÓIS E TRANSFERÊNCIA PROTÔNICA INTRAMOLECULAR NO ESTADO EXCITADO.....	23
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
3.1. SÍNTESE DOS AMINOFENILBENZOXAZÓIS (ABOS).....	27
3.2. ENSAIOS PRELIMINARES PARA A SÍNTESE DE BENZOXAZOLILQUINOLINAS A PARTIR DOS FLUORÓFOROS AMINOFENILBENZOXAZÓLICOS.....	28
3.3. NOVA ABORDAGEM: ALDEÍDO FLUORESCENTE COMO PRECURSOR NA SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE NOVOS HETEROCICLOS NITROGENADOS....	34
3.4. SÍNTESE DO FLUORÓFORO PRECURSOR HBOCHO	35
3.4.1. ROTA SINTÉTICA A.....	35
3.4.2. ROTA SINTÉTICA B.....	38
3.5. CARACTERIZAÇÃO DO HBOCHO	39
3.6. SÍNTESE DOS NOVOS HETEROCICLOS 1,4-DIHDROPIRIDINAS VIA REAÇÃO MULTICOMPONENTE DE HANTZSCH.....	41
3.7. CARACTERIZAÇÃO DOS NOVOS HETEROCICLOS.....	45

3.8. ESTUDO FOTOFÍSICO DOS NOVOS HETEROCICLOS NITROGENADOS	47
3.8.1. ESTUDO FOTOFÍSICO DO PRECURSOR HBOCHO	48
3.8.2. INFLUÊNCIA DA INCLUSÃO DO GRUPO HBO NO COMPORTAMENTO FOTOFÍSICO DE 1,4-DIHDROPIRIDINAS.....	51
3.8.3. INFLUÊNCIA DA RIGIDEZ DO ANEL DIHDROPIRIDÍNICO NAS HBO-DHPS	52
3.8.4. ESTUDO COMPARATIVO DA INFLUÊNCIA DO ESTADO DE OXIDAÇÃO DO ANEL DIHDROPIRIDÍNICO (AROMATICIDADE).....	57
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	63
4.1. SÍNTESE DOS PRECURSORES FLUORESCENTES AMINOFENILBENZOXAZÓLICOS	64
4.1.1. Síntese do 2-(4'-aminofenil)benzoxazol (ABO 1):.....	64
4.1.2. Síntese do 2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (ABO 2):	64
4.1.3 Síntese do 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (ABO 3):	64
4.2. SÍNTESE DO PRECURSOR FORMILADO	64
4.2.1. SÍNTESE DO ÁCIDO 5-FORMILSALICÍLICO	64
4.2.2. SÍNTESE DO 2-(2'-HIDROXIFENIL)BENZOXAZOL (HBO).....	65
4.2.3. SÍNTESE DO 2-(5'-FORMIL-2'-HIDROXIFENIL)BENZOXAZOL (HBOCHO)	65
4.3. SÍNTESE DO CATALISADOR In/SiO ₂ VIA MÉTODO SOL-GEL	66
4.4. SÍNTESE DAS 1,4-DIHDROPIRIDINAS	67
4.5. OXIDAÇÃO DAS 1,4-DIHDROPIRIDINAS.....	69
5. CONCLUSÕES.....	71
6. PERSPECTIVAS DESTE TRABALHO	73
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
8. ANEXOS.....	82

Índice de Figuras

Figura 1. Obtenção multicomponente de benzoxazolilquinolinas fluorescentes.	1
Figura 2. Estrutura química de alguns heterociclos nitrogenados de conhecida atividade biológica.	3
Figura 3. Bases púricas e pirimidínicas: nucleotídeos constituintes do DNA.	3
Figura 4. Heterociclos piridínicos e seus derivados.	4
Figura 5. Quinolina 13 e alguns de seus derivados anti-maláricos: quinina 13a , cloroquina 13b e mefloquina 13c	5
Figura 6. Exemplos de acridinas bioativas: proflavina 14a e tacrina 14b	5
Figura 7. Reações multicomponente relacionadas à obtenção de heterociclos nitrogenados. ...	10
Figura 8. Estruturas genéricas de polihidroacridinodionas 47 e polihidroquinolinas 48	13
Figura 9. 1,4-Dihidropiridinas comercializadas como fármacos.	14
Figura 10. Diagrama de Jablonski e tempo relacionado a cada processo fotofísico.	15
Figura 11. Marcadores fluorescentes de DNA.	18
Figura 12. Exemplos de sondas fluorescentes para membranas: diS-C3-(5) 52 e naftil estiril 53	18
Figura 13. Espectro de absorção no UV-Vis e de emissão de fluorescência, mostrando o deslocamento de Stokes.	19
Figura 14. Estrutura química de NAD ⁺ e NADH.	20
Figura 15. Estrutura genérica do 2-(2'-hidroxifenil)benzazol, onde X = O, S ou NH.	23
Figura 16. Mecanismo da transferência protônica intramolecular no estado excitado (ESIPT) em 2-hidroxifenilbenzazóis.	24
Figura 17. Conformações da forma enol do 2-(2'-hidroxifenil)benzazol no estado fundamental.	25
Figura 18. Compostos aminofenilbenzoxazólicos fluorescentes.	26
Figura 19. Espectros na região do infravermelho ampliados de HBO 57a e do produto formilado HBOCHO 69	39
Figura 20. Ampliação da região dos hidrogênios aromáticos e hidrogênio carbonílico do espectro de ¹ H-RMN (300MHz, CDCl ₃) do 2-(5'-formil-2'-hidroxifenil)benzoxazol 69	40
Figura 21. Ampliação do espectro de ¹³ C-RMN (75MHz, CDCl ₃) do 2-(5'-formil-2'-hidroxifenil)benzoxazol 69	41
Figura 22. Estruturas de heterociclos 1,4-dihidropiridínicos contendo o moléculas sintetizadas contendo o fluoróforo 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazolil.	44
Figura 23. (A) HBO-DHP 1 , (B) HBO-DHP 3 e (C) HBO-DHP 4 sob irradiação de luz normal (acima) e UV 365 nm (abaixo).	44
Figura 24. HBO-DHP 1 (3,5-Dicarboxilato de dietil 2,6-dimetil-4-[2-(2'-hidroxifenil)benzoxazolil]-1,4-dihidropiridina) com hidrogênios 1 e 4 em destaque.	46
Figura 25. Fragmentos da HBO-DHP 1 e sua razão massa/carga.	47
Figura 26. Estruturas sintetizadas agrupadas por estudo fotofísico.	48
Figura 27. Espectros de absorção e emissão normalizados do HBOCHO em diferentes solventes.	49
Figura 28. Espectros de excitação do HBOCHO em diferentes solventes.	50
Figura 29. Transferência Protônica Intramolecular no Estado Excitado (<i>ESIPT</i>) para a molécula do HBOCHO	50
Figura 30. Espectros de absorção e emissão de Ph-DHP e HBO-DHP 1 em clorofórmio (□ de excitação = 345 e 338 nm, respectivamente).	51

Figura 31. Espectros de absorção e emissão normalizados da HBO-DHP 1 em diferentes solventes.....	53
Figura 32. Espectros de emissão de fluorescência de HBO-DHP 1 em CHCl_3	54
Figura 33. Espectros de excitação de HBO-DHP 1 em CHCl_3	54
Figura 34. Espectros de absorção e emissão normalizados de HBO-DHP 3 em diferentes solventes.....	55
Figura 35. Espectros de absorção e emissão de HBO-DHP 4 em diferentes solventes.	56
Figura 36. Possíveis estados excitados para as HBO-DHPs envolvendo espécies excitadas enol e ceto (HBO) com ou sem formação de grupos carregados (DHP).	57
Figura 37. Espectros de absorção e emissão para as espécies Ph-DHP (acima) e Ph-Py (abaixo) em diferentes solventes.	58
Figura 38. Espectros de absorção de HBO-DHP 1 e HBO-Py em acetonitrila.	59
Figura 39. Espectros de emissão de HBO-DHP 1 e HBO-Py em acetonitrila.....	59
Figura 40. Espectros de excitação em 480 nm de HBO-DHP 1 e HBO-Py em acetonitrila. ...	60
Figura 41. Espectros de absorção e emissão de HBO-Py em diferentes solventes.	60
Figura 42. Espectros de absorção e emissão do produto obtido via irradiação de HBO-DHP 1 por lâmpada de Xe/Hg.....	62

Índice de Esquemas

Esquema 1. Mecanismo da reação de Skraup para obtenção da quinolina 13 a partir de anilina 15 e glicerol 16	6
Esquema 2. Obtenção de quinolinas 2,3,4 substituídas 24 através de reação de Doebner-Miller	7
Esquema 3. Obtenção de quinolinas 2,4 substituídas através de ciclização de enaminocarbonílicos: reações de Conrad-Limpach e Combes.....	8
Esquema 4. Uma versão moderna da reação de Skraup para obtenção de 1,2-dihidroquinolinas 31	8
Esquema 5. Reação de Friedlaender (32a R = H) ou de Niementowski (32b R = COOH) para a obtenção de quinolinas 2,3,4 substituídas 24	8
Esquema 6. Síntese multicomponente da 4-aza-2,3-didehidropodofilotoxina 42	11
Esquema 7. Síntese Multicomponente de 1,4-dihidropiridinas 34	12
Esquema 8. Uma das etapas da reação de Hantzsch.	12
Esquema 9. Uma das etapas da reação de Hantzsch multicomponente.	13
Esquema 10. Etapa final de condensação.....	13
Esquema 11. Fotodegradação da mefloquina 13c	21
Esquema 12. Aromatização fotoquímica da nifedipina.	22
Esquema 13. Precursores fluoróforos aminofenilbenzoxazólicos sintetizados.	27
Esquema 14. Mecanismo proposto para a condensação do 2-aminofenol 59 e ácido benzóico 60 promovida por ácido polifosfórico.	27
Esquema 15. Tentativa de obtenção de benzoxazolildihidroquinolina 1a através de reação multicomponente entre o precursor ABO 3 , formaldeído 61 e acetilacetona 27a	28
Esquema 16. Tentativa de Reação multicomponente entre o precursor ABO 3 , aldeído aromático 62 e composto 1,3-dicarbonílico 2 para a obtenção de uma benzoxazolilarildihidroquinolina 1	29
Esquema 17. Tentativa de obtenção de benzoxazolilarilquinolina 1 através da imina 63	30
Esquema 18. Tentativa de obtenção de hidroxibenzoxazolilfenildihidroquinazolinona 66 através de reação multicomponente entre o precursor ABO 3 , ácido antranílico 64 e ortoformiato de trietila 65	31
Esquema 19. Tentativa de obtenção de benzoxazolilquinolinas 1f-h através da reação de Skraup dos precursores fluorescentes ABO 1-3 com glicerol 16	32
Esquema 20. Tentativa de obtenção de benzoxazolilquinolina 1i através de reação de Doebner-Miller entre o precursor ABO 2 e metilvinilcetona 23a	32
Esquema 21. Tentativa de obtenção de benzoxazolilquinolina 1j via reação de Conrad-Limpach entre o precursor fluorescente ABO 1 e acetoacetato de etila 2a	33
Esquema 22. Obtenção de 1,4-dihidropiridinas 68 via reação multicomponente de Hantzsch contendo um fluoróforo benzoxazólico formilado 69	34
Esquema 23. Análise retrossintética do fluoróforo HBOCHO 90 via duas rotas distintas.	35
Esquema 24. Mecanismo da reação de formilação de Duff para o ácido salicílico 71 e hexametilenotetramina 72 levando ao ácido 5-formilsalicílico 70	36
Esquema 25. Esquema genérico da síntese multicomponente de HBO-DHPs	42
Esquema 26. Oxidação de HBO-DHP 1 utilizando iodo molecular em acetonitrila. ¹¹⁵	44
Esquema 27. Obtenção de Ph-DHP e Ph-DHP	45
Esquema 28. Oxidação fotoinduzida de 4-aril-1,4-dihidropiridinas.	62

Índice de Tabelas

Tabela I. Condições reacionais das tentativas de síntese de benzoxazolilquinolinas <i>via</i> reação multicomponente.....	29
Tabela II. Condições reacionais das tentativas de síntese de benzoxazolilquinolinas <i>via</i> ciclização de iminas.	30
Tabela III. Condições reacionais de tentativas de síntese de benzoxazolilquinolinas <i>via</i> reações clássicas em única etapa.....	33
Tabela IV. Formilação do ácido salicílico.	37
Tabela V. Formilação do HBO	38
Tabela VI. Síntese multicomponente de Hantzsch catalisada por In/SiO ₂	42
Tabela VII. Sinais característicos dos hidrogênios 1 e 4 do HBO-DHP 1	46
Tabela VIII. Dados de absorção e emissão do HBOCHO em diferentes solventes.	49
Tabela IX. Dados de absorção e emissão de HBO-DHP 1 em diferentes solventes.	53
Tabela X. Dados de absorção e emissão de HBO-DHP 3 em diferentes solventes.....	55
Tabela XI. Dados de absorção e emissão de HBO-DHP 4 em diferentes solventes.	56
Tabela XII. Dados de absorção e emissão de Ph-DHP e Ph-Py em diferentes solventes.....	58
Tabela XIII. Dados de absorção e emissão de HBO-Py em diferentes solventes.	61

ABREVIATURAS

ATP	trifosfato de adenosina
ABO	aminofenilbenzoxazol
APF	ácido polifosfórico
Ar	grupo arila
BET	método de Brunauer-Emmet-Teller
BJH	método de Barret-Joyner-Halenda
CCD	cromatografia em camada delgada
d	dubleto
DAPI	4',6-diamidino-2-fenilindol
dd	duplo dubleto
DHP	1,4-dihidropiridina
diS-C3-(5)	3,3'-dipropiltiadicarbocianina
DNA	ácido desoxirribonuclêico
dq	duplo quarteto
E*	espécie enol no estado excitado
EDS	espectroscopia por energia dispersiva
E _I	espécie enol- <i>cis</i> no estado fundamental
E _I *	espécie enol- <i>cis</i> no estado excitado
E _{II}	espécie enol- <i>cis</i> aberto no estado fundamental
E _{III}	espécie enol- <i>trans</i> no estado fundamental
E _{IV}	espécie enol- <i>trans</i> aberto no estado fundamental
EM	espectrometria de massas
<i>ESIPT</i>	<i>excited state intramolecular proton transfer</i> ou transferência protônica intramolecular no estado excitado
<i>ET</i>	<i>energy transfer</i> ou transferência de energia
eV	elétron-volt
HBI	2-(2'-hidroxifenil)benzimidazol
HBO	2-(2'-hidroxifenil)benzoxazol
HBOCHO	2-(formil-2'-hidroxifenil)benzoxazol
HBO-DHP	4-[2-(2'-hidroxifenil)benzoxazolil]-1,4-dihidropiridina
HBO-Py	4-[2-(2'-hidroxifenil)benzoxazolil]-piridina
HBT	2-(2'-hidroxifenil)benzotiazol
HMTA	hexametenotetramina
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i> ou cromatografia líquida de alta eficiência
Hz	Hertz
<i>ICT</i>	<i>intramolecular charge transfer</i> ou transferência de carga intramolecular
In/SiO ₂	índio suportado em sílica
IV	espectroscopia na região do infravermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento
K	espécie ceto no estado fundamental
K*	espécie ceto no estado excitado
<i>LE</i>	<i>locally excited</i> ou espécie localmente excitada
LSD-25	dietilamina do ácido lisérgico
M	concentração em mol por litro
m	multiplete
m/z	razão massa por carga

MCR	<i>multicomponent reaction</i> ou reação multicomponente
MEV	microscopia eletrônica de varredura
N. R.	não houve reação
NAD ⁺	dinucleotídeo de nicotinamida e adenina
NADH	hidreto de nucleotídeo de nicotinamida e adenina
nm	nanômetros
p.f.	ponto de fusão
pH	potencial hidrogeniônico
Ph	grupo fenila
ppm	partes por milhão
Py	piridina
RMN	ressonância magnética nuclear
s	singleto
S ₀	estado singlete fundamental
S ₁	estado singlete excitado
sl	sinal largo
t	tripleto
T ₁	estado triplete excitado
TEOS	ortosilicato de tetraetila
TMS	tetrametilsilano
UV	ultravioleta
UV-Vis	ultravioleta-visível
W	Watts
(E) _{S0} ← (E*) _{S1}	transição eletrônica entre enol excitado e enol fundamental
(K) _{S0} ← (K*) _{S1}	transição eletrônica entre cetona excitada e cetona fundamental
[M+]	íon molecular
°C	grau Celcius
¹ H-RMN	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
¹³ C-RMN	ressonância magnética nuclear de carbono 13
³ J	constante de acoplamento de terceira ordem
⁴ J	constante de acoplamento de quarta ordem
hν	energia do fóton
Δλ _{ST}	deslocamento de Stokes
δ	deslocamento químico
ε	coeficiente de absortividade molar
λ _{abs}	comprimento de onda de absorção
λ _{em}	comprimento de onda de emissão
μL	microlitros
ν	frequência de estiramento
π-π*	transição eletrônica entre orbitais moleculares π ligante e antiligante

RESUMO

Neste trabalho foi desenvolvida a síntese e caracterização do composto fluorescente 2-(5'-formil-2'-hidroxifenil)benzoxazol. O grupo formil incluído no heterociclo através de uma adaptação da reação de Duff possui grande versatilidade sintética e permitiu a utilização deste fluoróforo na reação multicomponente de Hantzsch para síntese de 1,4-dihidropiridinas fluorescentes também inéditas na literatura, com rendimentos moderados. Foi efetuado o estudo fotofísico de todas as moléculas sintetizadas através de técnicas de espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta-visível e espectrofluorimetria. O novo composto benzoxazólico apresentou fluorescência decorrente apenas de transferência protônica intramolecular no estado excitado (*ESIPT*), fenômeno muito observado em sistemas benzazólicos hidroxifenil substituídos. As 1,4-dihidropiridinas sintetizadas apresentaram fluorescência dependente do solvente e da estrutura do anel dihidropiridínico, bem como do seu estado de oxidação, mantendo a característica principal da emissão de fluorescência por *ESIPT*: A grande perda de energia no estado excitado causando uma larga separação entre os comprimentos de onda máximos de absorção de UV-Vis e emissão de fluorescência e, por isso, grande deslocamento de Stokes. As 1,4-dihidropiridinas são moléculas fotoativas e de grande aplicabilidade farmacêutica. A inclusão do grupo benzoxazólico fluorescente agregou suas propriedades fotofísicas a estes novos *N*-heterociclos resultando em uma maior estabilidade e tornando estas moléculas potenciais sondas para meios biológicos em ensaios fluorimétricos.

ABSTRACT

In this work it was developed the synthesis and characterization of the 2-(5'-formyl-2'-hydroxyphenyl)benzoxazole fluorescent compound. The formyl group included in the heterocycle through Duff modified reaction leads to great synthetic versatility and allowed the utilization of the fluorophore in the multicomponent synthesis of fluorescent Hantzsch 1,4-dihydropyridines, also not described in literature, with moderate yields. It was performed the photophysical study of all synthesized molecules through UV-vis absorption spectrophotometry and spectrofluorimetry techniques. The new benzoxazole compound has shown fluorescence only due to excited state intramolecular proton transfer (ESIPT), an often observed phenomenon in hydroxyphenyl substituted benzoxazole systems. The 1,4-dihydropyridines presented solvent and dihydropyridine ring structure and oxidation state dependent fluorescence, maintaining the major ESIPT fluorescence emission characteristic: significant energy loss in the excited state causing large separation between the UV-vis absorption and fluorescence emission maxima, and therefore great Stokes shift. The 1,4-dihydropyridines are photoactive molecules and of wide pharmaceutical applicability. The inclusion of the benzoxazole moiety has added its photophysical properties to the new *N*-heterocycles resulting in higher stability and making these molecules potential biological probes in fluorimetric assays.

1. OBJETIVOS

Tendo em vista a importância e a ampla aplicação dos heterociclos nitrogenados, este trabalho tem por objetivo agregar benzazóis fluorescentes em heterociclos nitrogenados de potencial atividade biológica que podem ser obtidos através de reação multicomponente e estudar o seu comportamento fotofísico.

1.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Sintetizar precursores fotoativos do tipo 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazóis através de uma metodologia previamente estabelecida na literatura. Estes compostos serão utilizados juntamente com aldeídos aromáticos e compostos 1,3-dicarbonílicos para a obtenção de novas benzoxazolilquinolinas fluorescentes por *ESIPT* via reação multicomponente (Figura 1). O estudo fotofísico em solução destas estruturas será realizado através de técnicas espectroscópicas de absorção de luz na região do ultravioleta-visível e emissão de fluorescência.

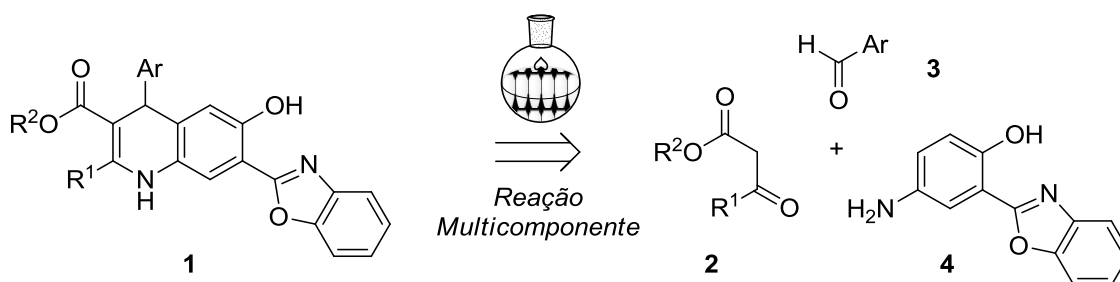


Figura 1. Obtenção multicomponente de benzoxazolilquinolinas fluorescentes.

2. INTRODUÇÃO

2.1. HETEROCICLOS NITROGENADOS

Os compostos heterocíclicos nitrogenados estão presente no nosso cotidiano nas suas mais diversas formas e apresentam importantes aplicações dentre as quais podemos destacar na química medicinal sob forma de fármacos para tratamento de várias doenças. Muitos destes compostos eram isolados, primordialmente, a partir de fontes naturais como plantas e micro-organismos, onde os processos de extração e identificação das estruturas eram nem sempre fáceis e muitas vezes dispendiosos. O desenvolvimento da síntese orgânica e de técnicas espectroscópicas permitiu que muitas destas moléculas encontradas *in natura* pudessem ser sintetizadas em laboratório a partir de insumos menos complexos e elucidadas estruturalmente para a obtenção de derivados com diferentes índices de bioatividade e toxicidade.

Muitos heterociclos possuem importância histórica e socioeconômica. O café é uma das bebidas mais consumidas no mundo. Sua composição química é complexa e composta essencialmente por compostos nitrogenados, sendo a cafeína, um heterociclo nitrogenado derivado das xantinas, um dos principais constituintes. Além dos efeitos farmacológicos sinérgicos dos extratos do café, a cafeína isolada apresenta atividades antimicrobiana em fungos e bactérias.¹ No organismo humano, atua como estimulante cardíaco e do sistema nervoso central, efeito mais conhecido e estudado, onde age principalmente como bloqueadora do efeito do neuromodulador adenosina no cérebro.²

A penicilina por sua vez, foi isolada acidentalmente de culturas de fungos do gênero *Penicillium notatum* e é considerada a precursora de uma classe de antibióticos não derivados das sulfas, que possuíam severos efeitos colaterais. A atividade antibiótica em estafilococcus e estreptococcus, entre outros, se dá principalmente pela estrutura bicíclica fundida entre o anel tiazolidinico e o ciclo β -lactâmico de quatro membros. O anel β -lactama é instável e, na presença de enzimas responsáveis pela formação das paredes celulares em bactérias, se rompe, causando a acilação e desativação da enzima. Isso faz com que as bactérias não consigam formar suas paredes celulares e, conseqüentemente, deixem de crescer no organismo em que foi

administrada a penicilina. Este é um famoso exemplo de substância natural que despertou (e ainda desperta) o interesse de químicos orgânicos na busca pela síntese de compostos bioativos.

O efeito de heterociclos nitrogenados sobre o organismo humano é muito conhecido também no caso dos alcalóides da ergotina derivados do ácido lisérgico, que apresenta efeitos alucinógenos intensos em doses ativas da ordem de microgramas. A dietilamida do ácido lisérgico (LSD-25), por exemplo, é uma droga semi-sintética que atua principalmente como antagonista de receptores serotoninícos. Sua síntese foi realizada em 1938 por Albert Hoffmann e a droga é considerada como o mais potente alucinógeno conhecido.

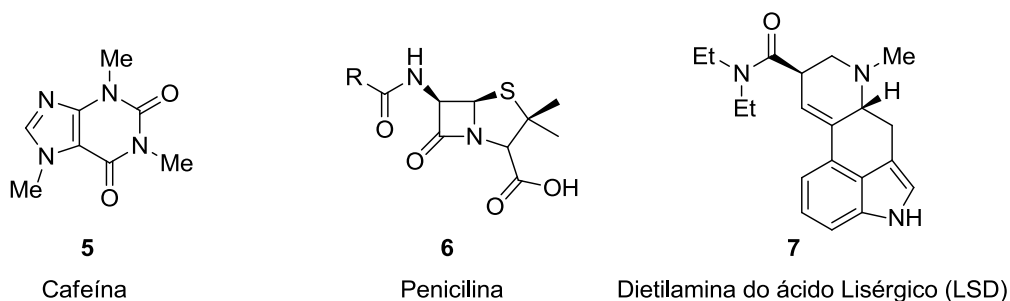


Figura 2. Estrutura química de alguns heterociclos nitrogenados de conhecida atividade biológica.

Os heterociclos nitrogenados presentes em organismos vivos são principalmente aminoácidos e nucleosídeos constituintes do DNA. Sua importância é vital no desenvolvimento e na manutenção das funções básicas do organismo. Desta forma, o desenvolvimento de novas drogas busca além da intervenção farmacológica sobre funções intrínsecas ao organismo, a mimetização da atividade de compostos já conhecidos que o constituem.

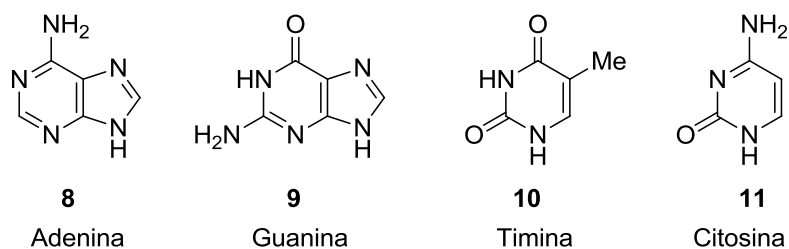


Figura 3. Bases púricas e pirimidínicas: nucleotídeos constituintes do DNA.

Estruturalmente, os heterociclos nitrogenados dividem-se em diferentes classes que variam com o número de heteroátomos e tamanho do ciclo, como por exemplo os indóis, imidazóis, azóis e piridinas. A piridina **12** é um composto cíclico aromático de cinco átomos de carbono e um átomo de nitrogênio responsável pela sua basicidade. O núcleo piridínico é encontrado em uma série de substâncias de origem natural ou sintéticas e seus derivados possuem propriedades medicinais diversas. Derivados importantes apresentam núcleos aromáticos fundidos como é o caso da quinolina (benzopiridina **13**) e da acridina (dibenzopiridina **14**).

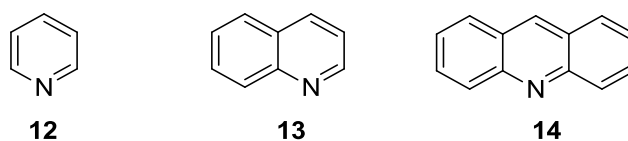


Figura 4. Heterociclos piridínicos e seus derivados.

2.1.1. QUINOLINAS E SEUS DERIVADOS.

A Quinolina **13** é um heterociclo aromático que apresenta um anel benzênico fundido nas posições 2 e 3 de um anel piridínico. Estes heterociclos nitrogenados apresentam um amplo escopo de atividade biológica. O alcalóide quinina **13a** constitui um exemplo histórico de derivado quinolínico de alta aplicação medicinal. A quinina, substância de sabor amargo, foi amplamente utilizada por índios da região dos Andes para a cura de febre e extraída de cascas de árvores do gênero *Cinchona* sendo reconhecidas como uma potente droga anti-malárica. A malária é uma doença infecciosa aguda ou crônica causada, principalmente, pelo protozoário *Plasmodium falciparum* e transmitido pelo mosquito *Anopheles*. Atualmente, a doença é responsável pela morte de mais de 3 milhões de pessoas por ano, principalmente em regiões tropicais.³ Derivados da quinina amplamente utilizados como fármacos são a cloroquina **13b** e a mefloquina **13c**. Compostos quinolínicos continuam sendo sintetizados e estudados no tratamento da malária.⁴

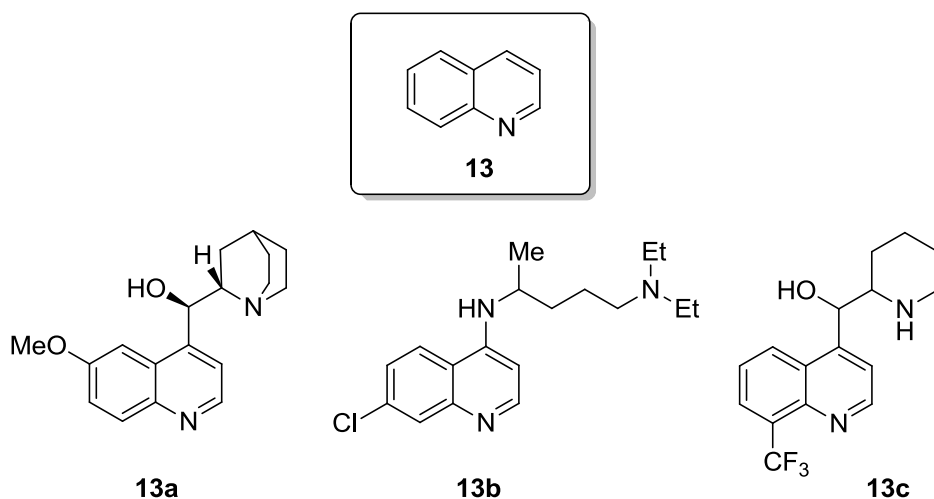


Figura 5. Quinolina **13** e alguns de seus derivados anti-maláricos: quinina **13a**, cloroquina **13b** e mefloquina **13c**.

Quinolinas substituídas têm sido empregadas como potenciais drogas antitumorais e contra a Doença de Alzheimer.^{5,6} Derivados 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas possuem considerável interesse como intermediários sintéticos, pesticidas e produtos farmacêuticos com propriedades biológicas diversas.^{7,8}

A acridina **14** por sua vez, é um composto nitrogenado tricíclico, cujos derivados foram amplamente utilizados como pigmentos e corantes.⁹ Posteriormente foram descobertas atividades antisséptica, antibacteriana, antimalárica, antitumoral e anticâncer.^{10,11} Exemplos de acridinas de ampla atividade biológica são os derivados da proflavina **14a**, um antisséptico tópico, e da tacrina **14b**, um inibidor da acetilcolinesterase.¹² Este tipo de composto também apresenta atividade mutagênica, pois são capazes de intercalar bases do DNA.¹³

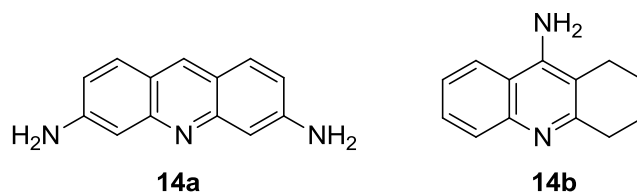
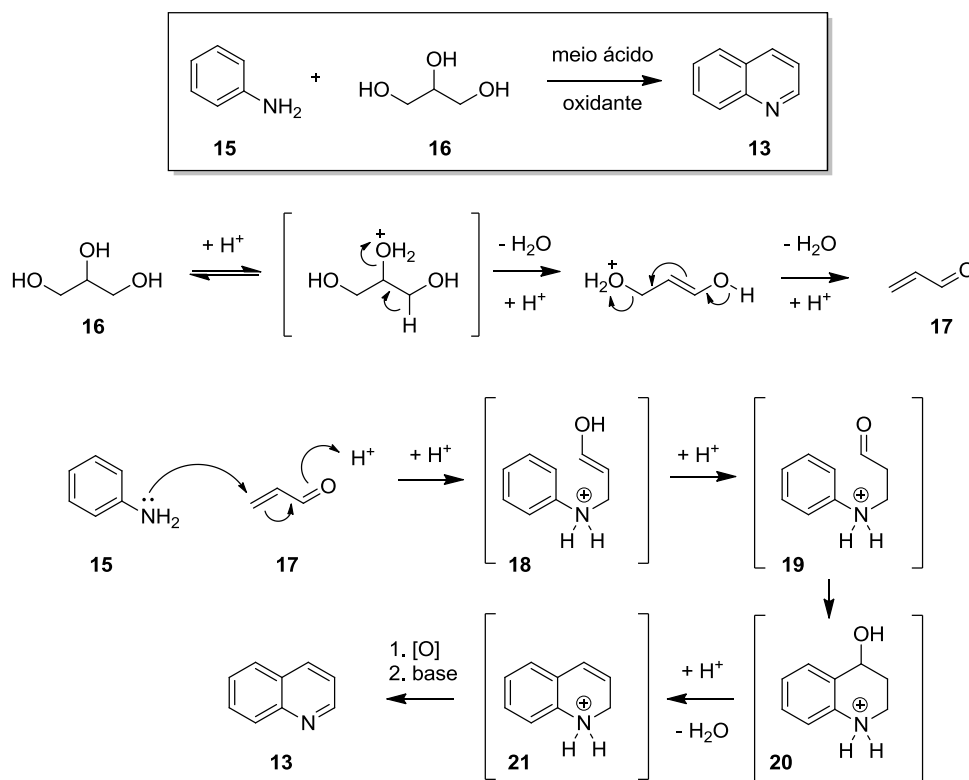


Figura 6. Exemplos de acridinas bioativas: proflavina **14a** e tacrina **14b**.

2.1.2. SÍNTESE DE QUINOLINAS A PARTIR DE CICLIZAÇÃO DE ANILINAS COM COMPOSTOS CARBONÍLICOS

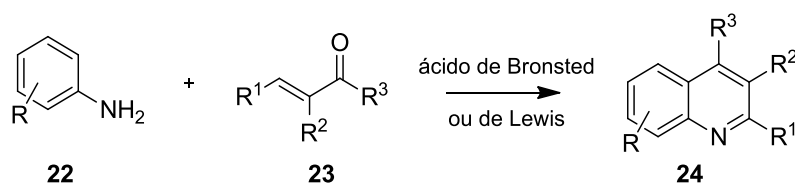
Quinolinas podem ser sintetizadas através de reações que envolvem anilinas para a formação de ciclos fundidos contendo o nitrogênio da anilina como heteroátomo. Uma das primeiras sínteses desenvolvidas para a obtenção de quinolinas foi a reação de Skraup.¹⁴ Na síntese de Skraup (Esquema 1), a anilina **15** atua como espécie nucleofílica reagindo com acroleína **17** em meio ácido. Uma vez que acroleína facilmente polimeriza com aquecimento em meio ácido, a reação de Skraup pode ser realizada com glicerol **16**, que em meio ácido desidrata levando à formação de acroleína *in situ*. A anilina **15** realiza uma adição 1,4 do tipo Michael sobre a acroleína **17** gerada levando à formação de um intermediário aberto carregado **18**. Posteriormente se dá a ciclização do intermediário **19** através de substituição aromática eletrofílica intermolecular e após desidratação um novo intermediário carregado **21** é formado. Através de um agente oxidante presente no meio, este intermediário resulta no produto quinolínico **13**.



Esquema 1. Mecanismo da reação de Skraup para obtenção da quinolina **13** a partir de anilina **15** e glicerol **16**.

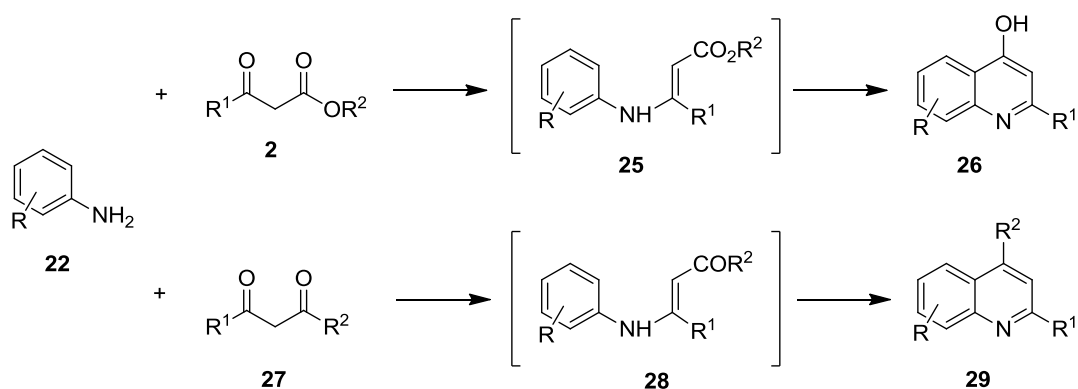
Esta reação desenvolvida em 1883 por Skraup ficou conhecida como “poção da bruxa”, uma vez que a reação processa-se de maneira descontrolada devido às drásticas condições empregadas. Algumas modificações sintéticas foram empregadas a fim de proporcionar condições mais brandas e melhores rendimentos, como a utilização sulfato ferroso, nitrobenzeno e ácido bórico, iodo molecular ou óxidos de arsênio e ácido sulfúrico.¹⁵

Compostos quinolínicos substituídos são obtidos de modo mais brando através da reação de anilinas com compostos carbonílicos α,β -insaturados, aceptores de Michael, que se processam mecanisticamente semelhante às reações de Skraup. Este tipo de reação foi desenvolvida por dois pesquisadores é conhecida como reação de Doebner-Miller ou ainda Skraup-Doebner-Miller (Esquema 2).¹⁶ Esta abordagem trás, além da obtenção de derivados substituídos, muitas vantagens em termos de condições reacionais, podendo ser promovida por ácidos de Brønsted brandos, como ácido perclórico ou ácido *p*-toluenosulfônico, ou ainda por ácidos de Lewis como tricloreto de índio ou triflato de escândio em microondas.¹⁷



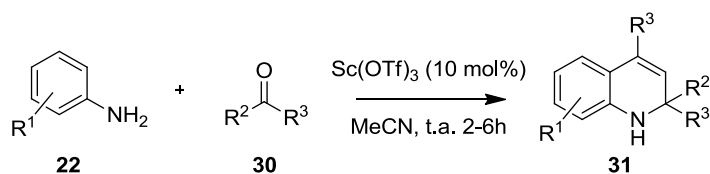
Esquema 2. Obtenção de quinolinas 2,3,4 substituídas **24** através de reação de Doebner-Miller

Outro tipo de síntese empregada para a obtenção de quinolinas 2,4-substituídas está baseada na formação e ciclização de uma imina formada via reação de anilinas e compostos 1,3-dicarbonílicos (Esquema 3). Esta ciclização pode ser promovida via térmica ou catalisada por ácido. A reação de Conrad-Limpach utiliza anilinas **22** e β -cetoésteres **2**, sendo o produto formado uma 4-hidróxiquinolina **26**.¹⁸ Analogamente, na síntese de Combes, utiliza-se uma 1,3-dicetona **27** para a formação da quinolina 2,4-substituída **29**.¹⁹



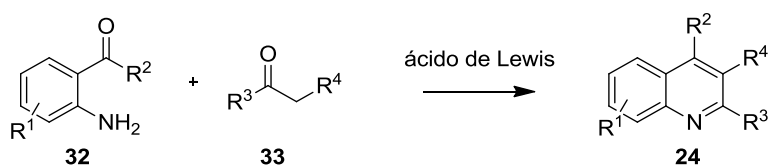
Esquema 3. Obtenção de quinolinas 2,4 substituídas através de ciclização de enaminocarbonílicos: reações de Conrad-Limpach e Combes.

As reações em meio ácido de Brønsted foram sendo gradativamente substituídas por versões mais limpas e menos agressivas com a utilização de catalisadores do tipo ácidos de Lewis. Atualmente, versões “tipo-Skraup” são obtidas através da reação entre anilinas substituídas **22** e cetonas também substituídas **30** em solventes orgânicos à temperatura ambiente catalisadas por ácidos de Lewis, como triflato de escândio, para a obtenção de derivados 1,2-dihidroquinolinas (Esquema 4).²⁰



Esquema 4. Uma versão moderna da reação de Skraup para obtenção de 1,2-dihidroquinolinas **31**.

Quinolinas podem também ser obtidas através de reação entre anilinas orto-substituídas e compostos carbonílicos, como é o caso das sínteses de Friedlaender e Niementowski (Esquema 5) que utilizam compostos do tipo 2-aminobenzaldeído **32a** e ácido 2-aminobenzóico **32b**, respectivamente.²¹ A utilização de ácidos de Lewis como catalisadores deste tipo de reação vem sendo extensivamente estudadas.



Esquema 5. Reação de Friedlaender (**32a** R = H) ou de Niementowski (**32b** R = COOH) para a obtenção de quinolinas 2,3,4 substituídas **24**.

2.2. REAÇÕES MULTICOMPONENTE

As reações multicomponente (MCR – *multicomponent reactions*) são definidas como reações onde três ou mais reagentes são misturados em um único frasco reacional e que formam um único produto que contém partes de todos os reagentes envolvidos.²² Estas reações são exemplos de sínteses convergentes, que possuem vantagens como a economia de etapas, minimizando processos de tratamento e purificação entre reações lineares.²³ Este tipo de reação é de execução simples e possui benefícios no âmbito da economia atômica, uma vez que a maioria dos átomos dos reagentes é incorporada no produto.²⁴

A estratégia multicomponente é versátil e permite a rápida obtenção de diversos derivados a partir da combinação de diversos reagentes, sendo a química combinatória o ramo da química que explora esta estratégia.²⁵ A maior desvantagem, entretanto, deste tipo de síntese é o grau de complexidade dos mecanismos envolvidos levando à misturas de produtos sendo este, um desafio a ser superado por químicos orgânicos sintéticos.²⁶ No contexto da química verde, estas reações vêm sendo adaptadas a fim de serem obtidos maiores rendimentos e condições menos agressivas ao ambiente, onde diversos catalisadores ácidos de Lewis são reportados na literatura.^{27, 28, 29}

Sob o ponto de vista da química medicinal, as reações multicomponente são muito importante na construção de bibliotecas de compostos para triagem de atividade biológica.³⁰ Hoje em dia, métodos automatizados de síntese também são utilizados pela indústria farmacêutica, tornando o processo de manufatura industrial muito mais ágil e eficiente. No caso dos heterociclos nitrogenados, muitos deles são obtidos através de reações multicomponente, como por exemplo as reações de Hantzsch, Radzizewski e Biginelli para a obtenção de 1,4-dihidropiridinas **34**, indóis **38** e dihidropirimidinonas **39** substituídas, respectivamente (Figura 7).^{31,32,33}

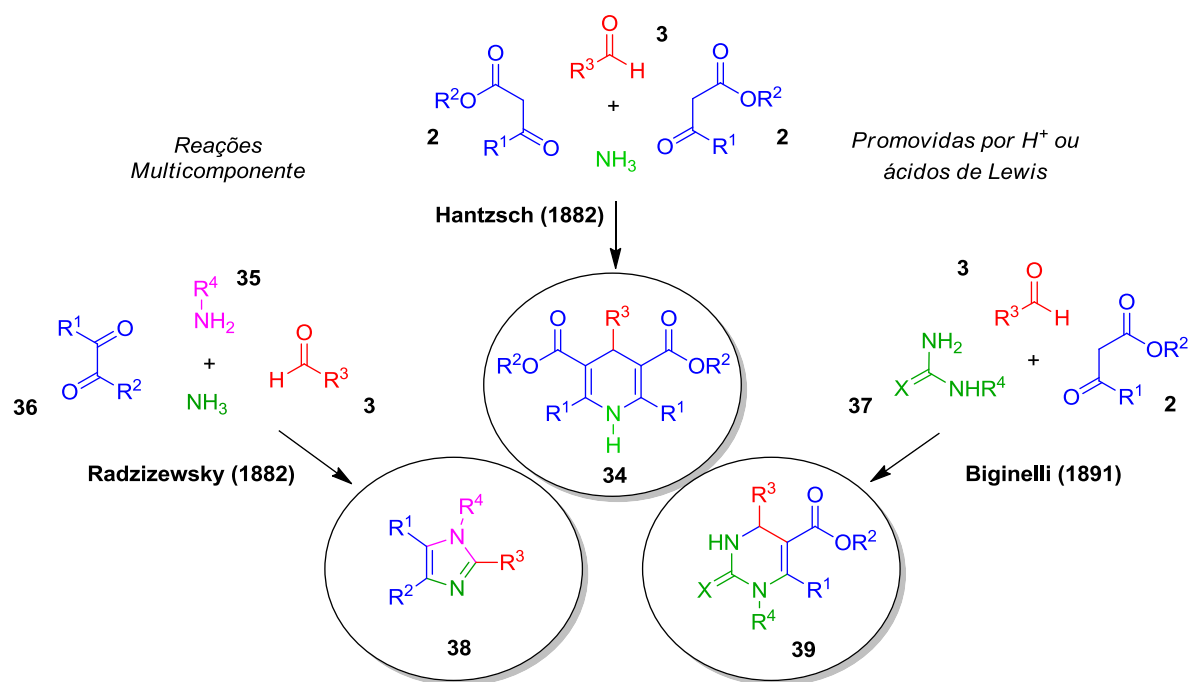
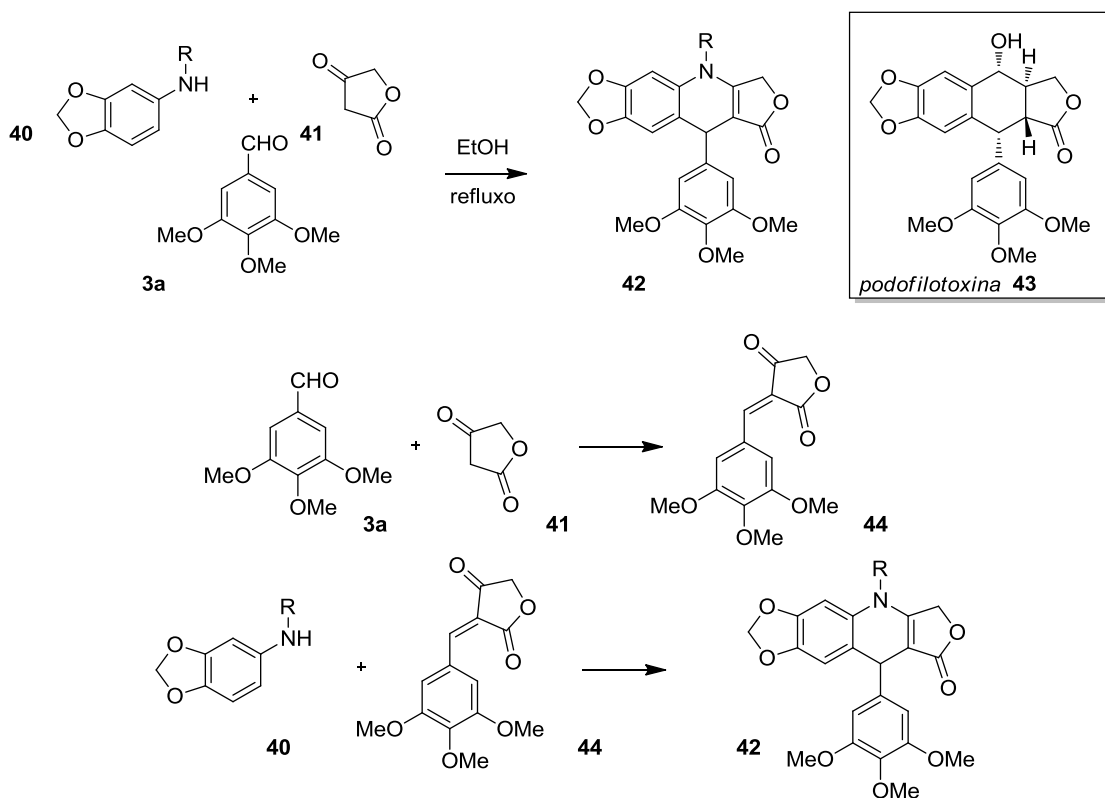


Figura 7. Reações multicomponente relacionadas à obtenção de heterociclos nitrogenados.

2.2.1. SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE QUINOLINAS

Análogos nitrogenados da didehidropodofilotoxina **42**, um agente antitumoral inibidor da DNA topoisomerase II, foram sintetizados com sucesso através da reação entre uma anilina **40**, ácido tetrônico **41** e 3,4,5-trimetóxi-benzaldeído **3a** sem catalisador em solvente prótico (Esquema 6).³⁴ No mecanismo proposto para esta reação tricomponente pode ocorrer inicialmente a reação de Knoevenagel **44** entre o composto dicarbonílico **41** e o aldeído **3a** e posteriormente o ataque nucleofílico da amina **40** e ciclização via reação tipo Friedel-Crafts intramolecular levando a um derivado 4-arylquinolínico **42**.



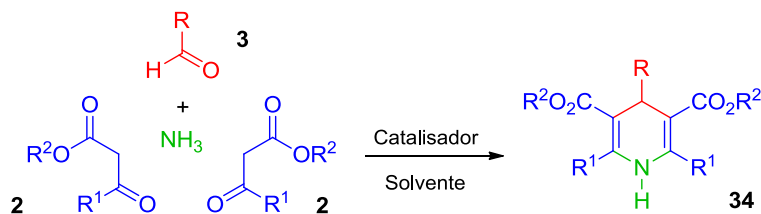
Esquema 6. Síntese multicomponente da 4-aza-2,3-didehidropodofilotoxina **42**.

Dependendo das reatividades e das constantes de velocidade das diferentes reações que ocorrem na síntese multicomponente, diferentes produtos quinolínicos podem ser obtidos. Diversas estratégias multicomponente são encontradas na literatura, como a utilização de catalisadores ácidos de Lewis e irradiação de microondas, entre outras.³⁵

2.2.2. SÍNTESE DE HETEROCICLOS NITROGENADOS VIA REAÇÃO DE HANTZSCH

A primeira síntese de derivados piridínicos polissubstituídos foi realizada em 1882 por Hantzsch, um químico alemão.³¹ O protocolo clássico desenvolvido por Hantzsch envolve um processo tricomponente entre um equivalente de aldeído **3**, dois equivalentes de um composto 1,3-dicarbonílico **2** e amônia em excesso, (Esquema 7) que permanece até hoje um dos mais utilizados devido à simplicidade técnica de

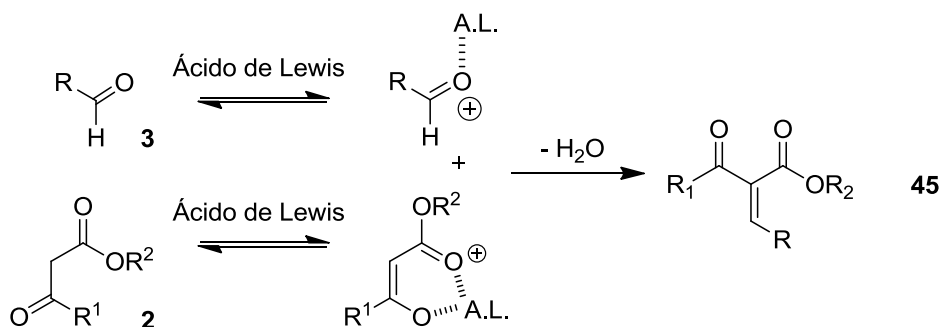
execução, uma vez que todos os reagentes são misturados em um único frasco reacional, e também devido à diminuição do número de etapas em comparação com processos multietapas, trazendo benefícios do ponto de vista econômico.



Esquema 7. Síntese Multicomponente de 1,4-dihidropiridinas **34**.

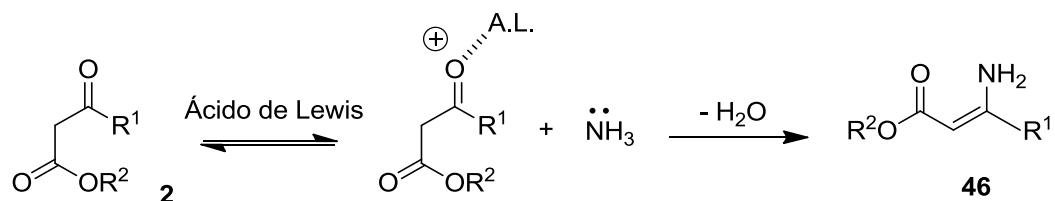
Devido ao sucesso terapêutico das 1,4-dihidropiridinas de Hantzsch, a busca por novas moléculas com possível bioatividade tem sido amplamente explorada.^{36,37} A síntese multicomponente original de Hantzsch utilizava ácidos fortes e reproduzia baixos rendimentos. Estes motivos influenciaram a busca de novas metodologias sintéticas e vários ácidos de Lewis têm sido usados com sucesso.³⁸ A busca de metodologias ambientalmente compatíveis é um fator de extrema importância e tem influenciado a síntese e utilização de novos catalisadores heterogêneos alternativos³⁹ bem como a minimização do uso de solventes orgânicos agressivos ao meio ambiente.⁴⁰

Em termos mecanísticos, a primeira etapa da reação corresponde a uma condensação de Knoevenagel entre o aldeído **3** e um equivalente do composto 1,3-dicarbonílico **2** que leva a um primeiro intermediário α,β -insaturado **45**. Na presença de um ácido de Brønsted ou Lewis, essa etapa é facilitada através da complexação destes com o oxigênio do aldeído ou ainda no auxílio da enolização do composto 1,3-dicarbonílico **2** (Esquema 8).



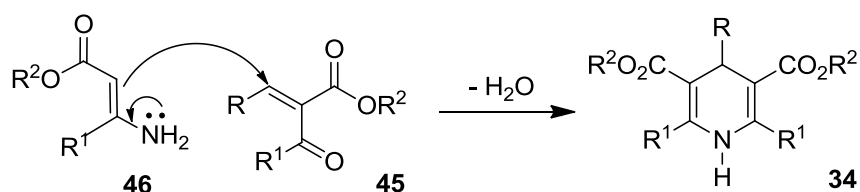
Esquema 8. Uma das etapas da reação de Hantzsch.

O segundo equivalente do β -cetoéster **2** reage com amônia e, após hidrólise, um segundo intermediário enamina **46** é formado (Esquema 9).



Esquema 9. Uma das etapas da reação de Hantzsch multicomponente.

A condensação subsequente entre os intermediários **45** e **46** leva ao produto 1,4-dihidropiridina **34** almejado (Esquema 10).



Esquema 10. Etapa final de condensação.

O escopo da reação de Hantzsch não se restringe apenas à síntese de 1,4-dihidropiridinas, permitindo também a obtenção de outras classes de moléculas policíclicas derivadas de seus análogos aromáticos, como as polihidroacridinodionas **47** e as polihidroquinolinas **48** (Figura 8).⁴¹

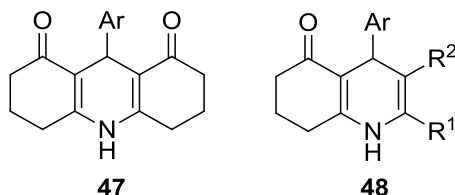


Figura 8. Estruturas genéricas de polihidroacridinodionas **47** e polihidroquinolinas **48**.

2.2.2.1. APLICAÇÕES DAS 1,4-DIHIIDROPIRIDINAS

As 1,4-dihidropiridinas possuem atividade biológica bastante pronunciada pertencendo a um grupo conhecido como pequenas moléculas ou moléculas de baixa massa molar. Elas possuem reconhecida aplicação como fármacos bloqueadores dos canais de cálcio, importantes no tratamento de doenças cardiovasculares como a hipertensão arterial e a angina do peito.^{42,43,44,45} As 1,4-dihidropiridinas apresentam, além do citado, atividades antioxidante,⁴⁶ broncodilatadoras ou ainda antiarteroscleróticas, atuando também no tratamento do mal de Alzheimer.⁴⁷ Exemplos de compostos 1,4-dihidropiridinas com diferentes substituintes disponibilizados pela indústria farmacêutica **34a-g** estão representados na Figura 9.

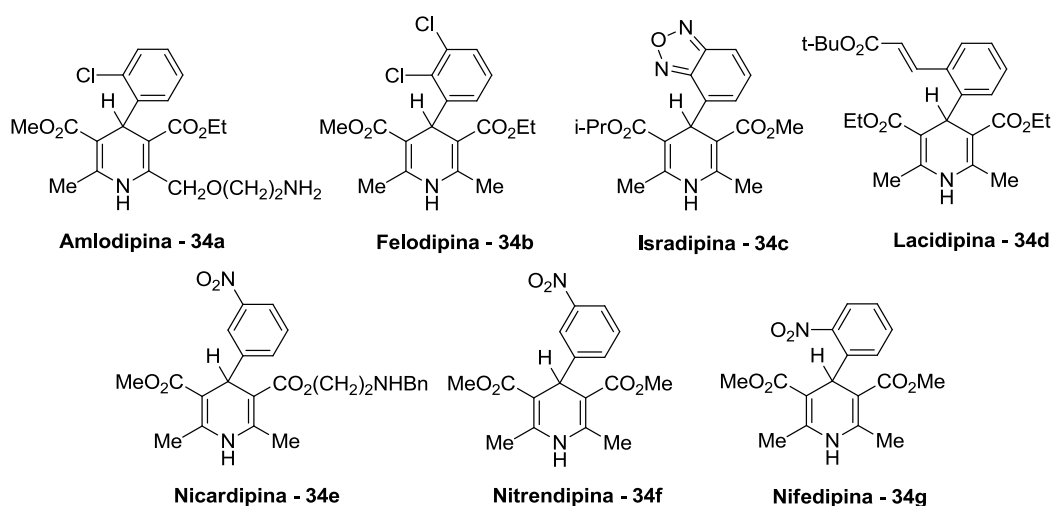


Figura 9. 1,4-Dihidropiridinas comercializadas como fármacos.

A nifedipina **34g** é o nome do fármaco conhecido comercialmente como Adalat[®] ou Procardia[®], que é usado com sucesso em suas aplicações terapêuticas no tratamento e prevenção de doenças cardíacas, entre elas a angina do peito, resultante do espasmo da artéria coronária. É também utilizada no tratamento da hipertensão arterial e profilaxia da insuficiência coronária, atuando no organismo como um modulador do influxo transmembrana de cálcio, através dos canais lentos, no músculo cardíaco e na musculatura lisa das artérias e arteríolas. Além de reduzir a concentração de cálcio intracelular disponível para cada batida, a nifedipina também dilata as artérias coronárias, as artérias e arteríolas periféricas, podendo reduzir a frequência cardíaca e diminuir a

contratilidade miocárdica. No sangue, atua como um potente vasodilatador, diminuindo a pressão sanguínea, ideal no tratamento de indivíduos com hipertensão.

2.3. FLUORESCÊNCIA DE COMPOSTOS ORGÂNICOS

Moléculas conjugadas são capazes de absorver radiação proveniente de uma fonte externa, como o sol, e perder esta energia sob diversas formas. A fluorescência é um dos vários processos fotofísicos que ocorrem a partir da desativação de uma espécie eletronicamente excitada à espécie fundamental, quando esta não é capaz de dissipar a energia absorvida de forma não radiativa.⁴⁸ No diagrama de Jablonski (Figura 10), são ilustrados alguns destes caminhos fotofísicos.

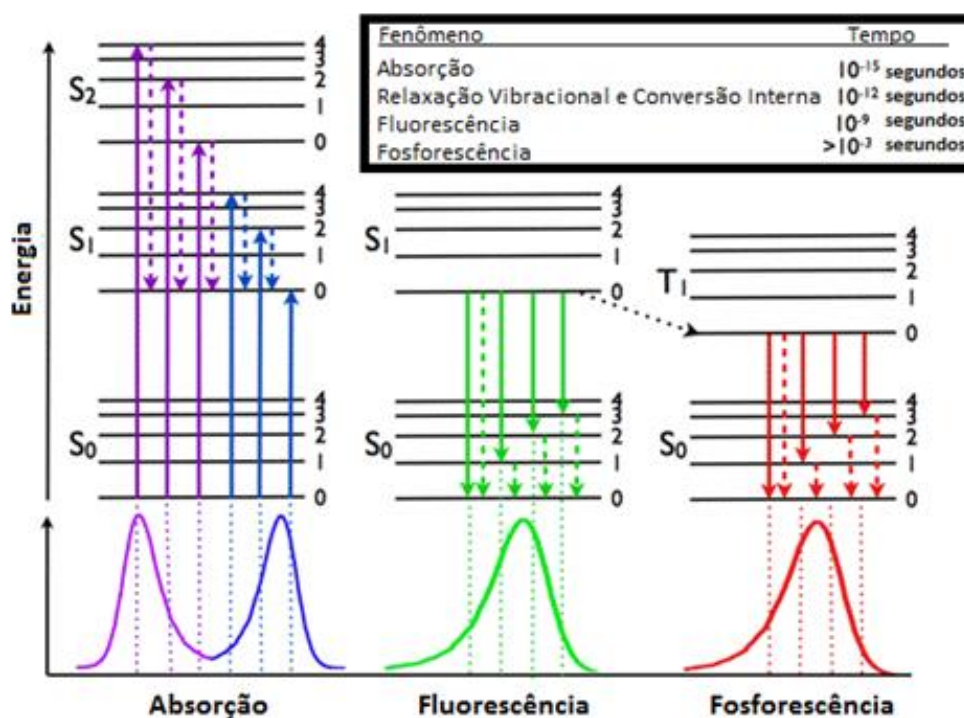


Figura 10. Diagrama de Jablonski e tempo relacionado a cada processo fotofísico.

As transições eletrônicas são verticais dentro de sistemas de mesma multiplicidade. Os processos de decaimento ou desativação que ocorrem após a absorção de fóton são classificados como não-radiativos (relaxação vibracional, conversão interna, cruzamento entre sistemas) e radiativos (fluorescência e

fosforescência). Diferentemente da fosforescência, a fluorescência é um processo permitido por spin no qual uma espécie singlete eletronicamente excitada (S_1) decai ao estado singlete fundamental (S_0). Na fosforescência a espécie excitada que retorna ao estado fundamental singlete (S_0) é uma espécie triplete (T_1), caracterizando uma transição proibida por spin. A diferença entre espécies singlete e triplete reside no fato de que as espécies triplete apresentam elétrons com spins de mesma multiplicidade, o que justifica a maior rapidez do processo de emissão de fluorescência.⁴⁸

O rendimento quântico de fluorescência é uma medida que infere a intensidade de fluorescência baseada na razão entre o número de fótons emitidos e o número de fótons absorvidos. Esta relação também pode ser expressa em função das constantes de velocidade dos processos de decaimento por fluorescência frente aos outros processos não-radiativos.⁴⁹

Para que a fluorescência seja um fenômeno mensurável e majoritário em uma molécula orgânica, esta deve cumprir alguns requisitos eletrônicos e estruturais. A rigidez da estrutura, a conjugação de elétrons π e planaridade do sistema, bem como a presença de substituintes ricos em elétrons são alguns dos requisitos mais frequentes em moléculas fluorescentes.

A fluorescência é comumente estudada primeiramente através da observação de espectros eletrônicos de absorção e de emissão molecular, obtidos em espectrofotômetros e espectrofluorímetros. A absorção de luz por compostos orgânicos obedece à lei de Lambert-Beer (Equação 1), que relaciona linearmente a absorbância com a concentração da solução da molécula na qual é efetuada a medida, o caminho óptico do feixe de luz que atravessa a solução e o coeficiente de absorvidade molar, específico para o tipo de transição eletrônica entre orbitais moleculares.⁵⁰ Cabe ressaltar que o aumento da concentração da solução pode causar a supressão da fluorescência, pois aumenta a probabilidade de processos de desativação não-radiativa (*quenching* de fluorescência). Desta forma, as medidas devem ser cuidadosamente realizadas em soluções de concentração baixa, conforme a lei de Lambert-Beer.

$$A = \epsilon \cdot b \cdot c$$

(Equação 1)

Onde:

A: Absorbância

ϵ : Coeficiente de Absortividade Molar em $l \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$

b: Caminho óptico em cm

c: Concentração da amostra em $mol \cdot l^{-1}$

A diferença entre o comprimento de onda do máximo de absorção e o comprimento de onda do máximo de emissão é definida como o deslocamento de Stokes, uma medida da perda de energia no estado excitado por uma molécula emissora. Normalmente, moléculas cujo espectro de emissão de fluorescência é deslocado batocromicamente, isto é, para a região de maiores comprimento de onda (azul \rightarrow vermelho), apresentam maiores valores de deslocamento de Stokes, indicando que a espécie sofre uma grande perda de energia não-radiativa no estado excitado antes de decair radiativamente. O deslocamento espectral é influenciado por diversos fatores, que podem ser estruturais, como a presença de grupos elétron-doadores no sistema, ou ainda externos como solventes de diferentes polaridades (solvatocromismo).⁴⁸

A fluorescência de compostos orgânicos torna estas moléculas materiais aplicáveis em áreas tecnológicas, como obtenção de materiais fotoativos como sensores ópticos⁵¹ e geração de energia alternativa,⁵² ou ainda na área que diz respeito à medicina e diagnósticos, com a utilização de sondas ou marcadores para a observação de estruturas e mecanismos celulares em microscopia.⁵³

2.3.1. SONDAS FLUORESCENTES

Biomoléculas podem apresentar uma fluorescência intrínseca, normalmente na região do verde, o que permite investigações por medidas fluorimétricas.^{54,55} Entretanto muitos sistemas biológicos não são fluorescentes ou esta é pouco intensa. Moléculas fluorescentes podem ser ligadas a sistemas biológicos e torná-los fluorescentes em concentrações muito baixas do corante,⁵⁶ atuando como sondas de alta sensibilidade, ideais para ensaios imunofluorimétricos^{57, 58} detecção de compostos por HPLC⁵⁹ e sequenciamento de nucleotídeos de DNA.⁶⁰

No caso dos heterociclos nitrogenados, temos como exemplo de corante utilizado o brometo de etídio **49**, de intensa fluorescência na região do vermelho que, apesar de altamente carcinogênico, é muito utilizado como intercalador de DNA permitindo ensaios em eletroforese ($\lambda_{\text{abs}}/\lambda_{\text{em}} = 518/605$ nm). Outros heterociclos nitrogenados utilizados para marcação de DNA a serem citados são o DAPI **50** ($\lambda_{\text{abs}}/\lambda_{\text{em}} = 355/461$ nm) e o laranja de acridina **51** ($\lambda_{\text{abs}}/\lambda_{\text{em}} = 500/526$ nm).⁴⁸

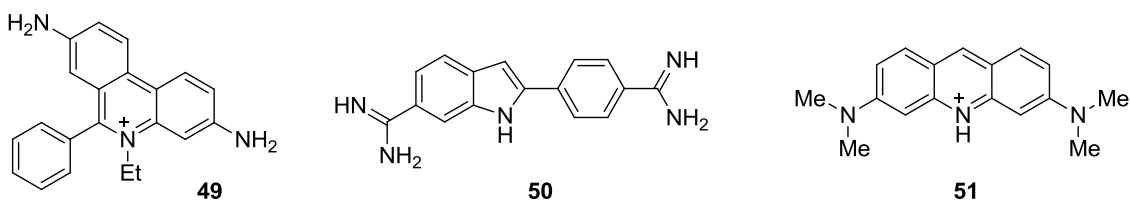


Figura 11. Marcadores fluorescentes de DNA.

Sondas para membranas celulares devem ser solúveis em água e apresentam estruturas normalmente carregadas positivamente no átomo de nitrogênio ou com grupos negativamente carregados como sulfatos ou fosfatos, que são sensíveis ao potencial elétrico distribuído sobre a membrana. Neste contexto, heterociclos benzoxazólicos e benzotiazólicos do tipo cianinas emergem como moléculas adequadas a este tipo de aplicação.⁴⁸

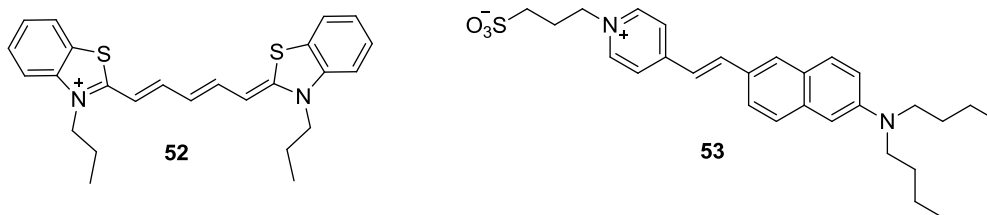


Figura 12. Exemplos de sondas fluorescentes para membranas: diS-C3-(5) **52** e naftil estiril **53**.

Além da emissão de fluorescência em uma região bem específica do espectro eletromagnético, é desejável que moléculas que são utilizadas como sondas possuam um grande deslocamento de Stokes, ou seja, uma larga separação entre os máximos de absorção e emissão (Figura 13), uma vez que quando o fluoróforo interage com um sistema biológico, como uma proteína ou membrana, a emissão pode sofrer

deslocamento espectral ou mesmo ser suprimida por auto absorção se a diferença entre o comprimento de onda máximo de emissão for muito próximo ao comprimento de onda máximo de absorção.⁴⁸

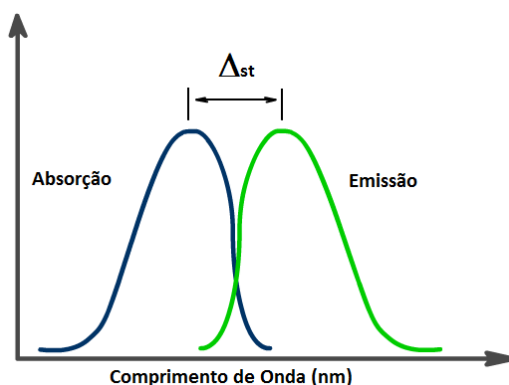


Figura 13. Espectro de absorção no UV-Vis e de emissão de fluorescência, mostrando o deslocamento de Stokes.

Diversos sistemas quinolínicos apresentam propriedades luminescentes, emitindo intensa fluorescência na região do azul.^{61,62} Estas propriedades conferem a este tipo de molécula aplicações como sondas para estruturas biologicamente importantes, permitindo, por exemplo, a obtenção de informações sobre o metabolismo celular.⁶³

2.3.2. O SISTEMA NAD^+/NADH : ESTRUTURA E FOTOQUÍMICA

O dinucleotídeo de nicotinamida-adenina é uma coenzima encontrada em todas as células vivas de plantas e animais. Ela apresenta dois estados de oxidação, NAD^+ e NADH , que diferem entre si pela presença de um próton e dois elétrons (Figura 14). Esta coenzima está relacionada a processos de transporte de elétrons em reações metabólicas e na produção de energia celular através do trifosfato de adenosina (ATP). O NADH é também o mais poderoso antioxidante existente no organismo.

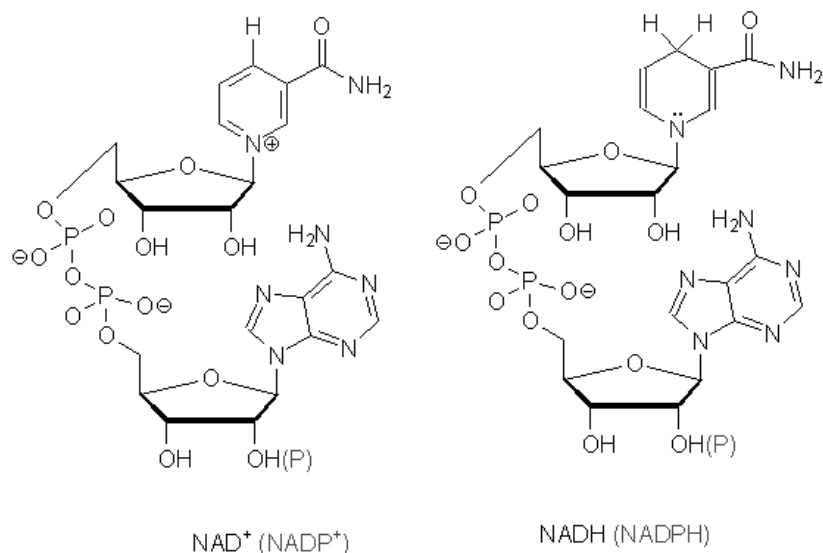


Figura 14. Estrutura química de NAD⁺ e NADH.

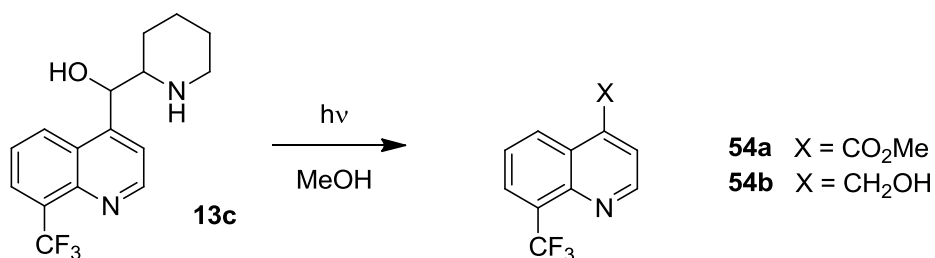
O NADH é um corante natural que possui fluorescência intrínseca. As diferentes propriedades ópticas de absorção e emissão evidenciam sua utilidade como sensor óptico. Ambas as espécies apresentam uma banda de absorção na região do UV devido ao grupo adenina em torno de 260 nm ($\epsilon = 16.900 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), enquanto que a forma reduzida NADH apresenta uma segunda banda em torno de 340 nm ($\epsilon = 6.220 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) devido à conjugação do par de elétrons não ligantes do nitrogênio. Este comportamento torna o sistema NAD⁺/NADH interessante para aplicação em ensaios enzimáticos colorimétricos.⁶⁴ Além disso, o NADH apresenta uma banda de emissão de fluorescência em torno de 460 nm enquanto que a forma oxidada não apresenta fluorescência. Esta característica torna o sistema útil em estudos de cinética enzimática e em mudanças no estado de oxidação celular em microscopia de fluorescência. Além disso, podem ser empregado como sensor de fluorescência para identificação de compostos explosivos,⁶⁵ no monitoramento de reações biológicas⁶⁶ e fermentações microbianas⁶⁷ ou ainda no acompanhamento de metabólitos celulares baseado no princípio de re-emissão de fluorescência com deslocamento espectral.⁶⁸

2.4. FOTOQUÍMICA E FOTOFÍSICA DE HETEROCICLOS NITROGENADOS

2.4.1. QUINOLINAS E 1,4-DIHDROPIRIDINAS BIOATIVAS

Moléculas orgânicas ao interagirem com a radiação luminosa na região do UV podem alcançar estados excitados singlete ou triplete. Estes estados eletrônicos de maior energia, embora possuam tempos de vida muito curtos (inferiores a 10^{-8} e 10^{-6} segundos para estados singlete e triplete, respectivamente) persistem por tempo suficiente para que reações altamente energéticas se processem levando a produtos de degradação fotoquímica que podem ser tóxicos ou de eficiência farmacológica inferior, dependendo das condições físicas na qual se encontram.⁶⁹ Por este motivo, o estudo das propriedades fotoquímicas e fotofísicas destas moléculas deve ser considerada.

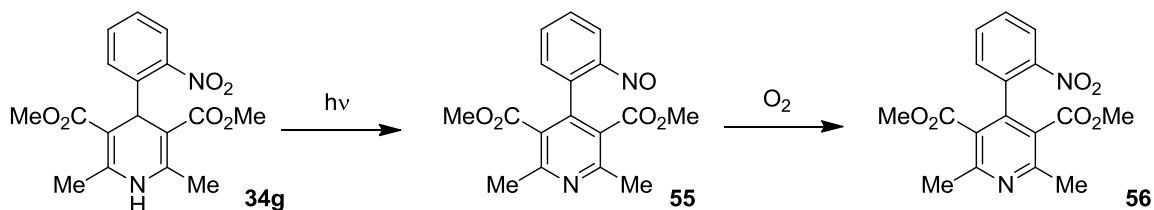
Os derivados quinolínicos são normalmente classificados como drogas antiprotozoários, antiamebícos e antimicóticos. A quinina e os derivados antimaláricos são, normalmente, fotorreativos em meio aquoso ou outros solventes próticos, levando à produtos de degradação conforme a labilidade dos grupos substituídos na posição 4 do heterociclo **13c** (Esquema 11).⁷⁰



Esquema 11. Fotodegradação da mefloquina **13c**.

Algumas drogas reguladoras da pressão sanguínea, como os derivados nitrofenildihidropiridinas, são fotossensíveis devido à presença de um grupo nitro e um hidrogênio benzílico facilmente removível.⁶⁹ A nifedipina **34g**, uma 4-(2-nitrofenil)dihidropiridina, absorve radiação no UV-Visível na faixa de 200 a 400 nm. A irradiação do composto em estado sólido ou em solução, leva à aromatização do anel dihidropiridínico e redução do grupo nitro (Esquema 12). Quando a irradiação se dá

exposta ao oxigênio, o composto formado é o derivado aromático com reoxidação do grupo nitroso **56**.



Esquema 12. Aromatização fotoquímica da nifedipina.

Este comportamento torna as 1,4-dihidropiridinas interessantes análogos biomiméticos do sistema $NAD^+/NADH$. Em síntese orgânica, a semelhança estrutural das 1,4-dihidropiridinas ao sistema coenzimático confere aplicações como eficientes agentes doadores de hidrogênio em reduções organocatalisadas.⁷¹

Os mecanismos de oxidação fotoquímica e alguns rearranjos deste tipo de composto são conhecidos.⁷² A irradiação destas moléculas por UV de alta potência leva à aromatização irreversível do anel dihidropiridínico.⁷³ A baixa emissão de fluorescência por estes compostos, entretanto, leva a diferentes discussões na literatura. Em condições menos drásticas, a fluorescência destes compostos está relacionada principalmente a processos de transferência intramolecular de carga (ICT) entre os grupos carbonila e o nitrogênio da dihidropiridina ou a formação de espécies excitadas zwitteriônicas.⁷⁴

Recentes publicações indicam que 2-nitrofenildihidropiridinas, como os fármacos nifedipina e nisoldipina, apresentam uma rápida transferência eletrônica quando imobilizadas em matrizes sólidas e expostas à radiação UV, levando irreversivelmente a um intermediário zwitteriônico.⁷⁵ Em derivados 3-nitrofenil, os dois cromóforos (3-nitrofenil e dihidropiridina) absorvem radiação de forma independente, onde a dihidropiridina decai radiativamente de estados singlete e triplete enquanto que o grupo 3-nitrofenil decai por conversão interna.⁷⁶

Albini *et al.* Demonstraram, através de estudos de fluorescência e fosforescência, que é possível excitar os dois cromóforos (Ar e DHP) independentemente com a escolha de um comprimento de onda apropriado uma vez que

os cromóforos interagem fortemente no estado excitado apenas.⁷⁷ No estado excitado ocorrem processos de transferência de energia e de elétron, justificando a fluorescência e a fosforescência destes compostos. Em suma, tomando como base a análise das recentes publicações a respeito da interação da luz com as 1,4-dihidropiridinas, pode se perceber que a elucidação do comportamento fotofísico destas moléculas se demonstra cada vez mais complexo e fortemente dependente de fatores intrínsecos, como diferentes substituintes, e extrínsecos, como o meio ou solvente no qual se encontram.

A fluorescência de 1,4-dihidropiridinas pode ser explorada para determinação e caracterização de mecanismos farmacológicos através da interação entre a molécula e sistemas biológicos, como os canais de cálcio em membranas celulares cardíacas, através de ensaios fluorimétricos.⁷⁸ Este tipo de aplicação motiva o estudo do comportamento fotofísico e também a síntese de novas moléculas agregando fluorescência e atividade biológica conhecidas.

2.4.2. BENZAZÓIS E TRANSFERÊNCIA PROTÔNICA INTRAMOLECULAR NO ESTADO EXCITADO

Os heterociclos hidroxifenilbenzazólicos (Figura 15) emergem como corantes de ampla aplicação uma vez que possuem intensa emissão de fluorescência e grande deslocamento de Stokes devido a um mecanismo de fototautomerização conhecido como transferência protônica intramolecular no estado eletrônico excitado (*ESIPT*), fenômeno bastante influenciado pelo meio e/ou solvente.⁷⁹

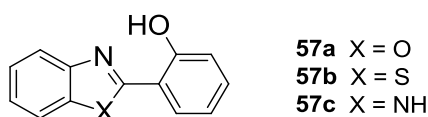


Figura 15. Estrutura genérica do 2-(2'-hidroxifenil)benzazol, onde X = O, S ou NH.

Este fenômeno confere a estes compostos propriedades físicas e químicas que os tornam altamente atrativos do ponto de vista sintético e tecnológico.^{80,81} Algumas aplicações destes compostos a serem citadas são corantes para laser,⁸² marcadores de

proteínas,^{83,84} meio de armazenamento de informações,⁸⁵ materiais para ótica não-linear,⁸⁶ e novos materiais poliméricos fluorescentes.⁸⁷

O mecanismo de *ESIPT* consiste na transferência de um próton entre um grupo ácido doador e um grupo básico receptor. No caso dos heterociclo em questão, a transferência se dá entre a hidroxila fenólica e o nitrogênio do anel azólico.⁸⁸ O composto no estado fundamental enol-*cis* (*E*) absorve radiação UV levando à uma espécie enol localmente excitada (*E**). Esta por sua vez pode retornar ao estado fundamental emitindo fluorescência ou transferir o hidrogênio no estado excitado levando a uma forma tautomérica do tipo ceto excitada (*K**), que irá decair ao estado ceto fundamental (*K*). Uma vez que essa tautomerização ocorre com perda de energia conformacional, sua emissão é deslocada para menores energias, ou seja para o vermelho. A forma ceto fundamental (*K*) então tautomeriza novamente e volta ao estado enol-*cis* fundamental (*E*) fechando o ciclo fotoquímico (Figura 16).⁸⁹

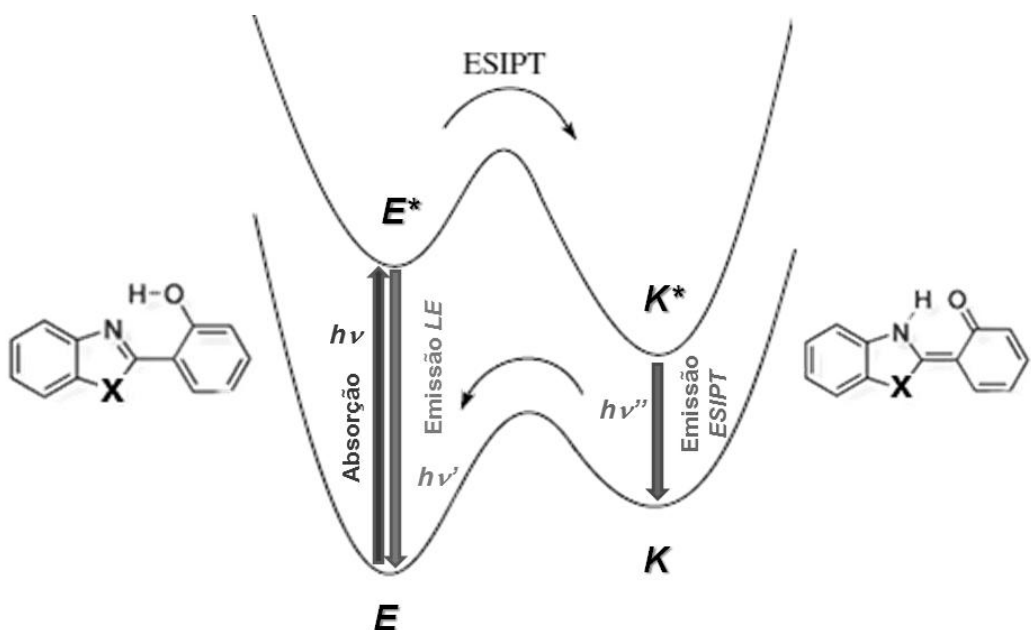


Figura 16. Mecanismo da transferência protônica intramolecular no estado excitado (ESIPT) em 2-hidroxifenilbenzazóis.

A presença de dupla emissão de fluorescência no espectro, provenientes de decaimentos localmente excitados (*LE*) e ceto (*ESIPT*) sofrem uma grande influência do solvente no qual a medida é realizada, devido às diversas formas conformacionais da espécie no estado fundamental. As espécies enol E_{II} , E_{III} e E_{IV} (Figura 17) não favorecem a transferência protônica e são melhor estabilizadas (solvatadas) por

solventes próticos como o etanol, diminuindo ou suprimindo a banda de emissão mais deslocada para o vermelho da forma *ESIPT*.⁹⁰

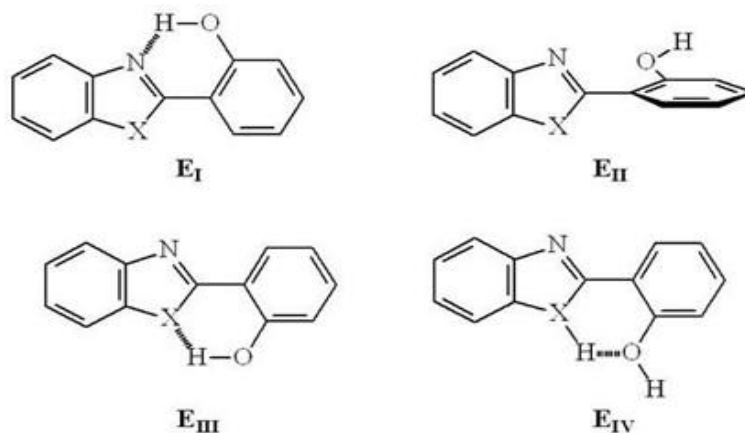
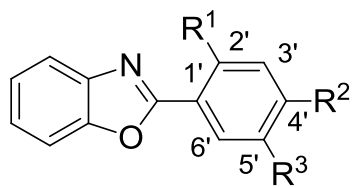


Figura 17. Conformações da forma enol do 2-(2'-hidroxifenil)benzazol no estado fundamental.

A natureza do heteroátomo X também é um fator que modifica a emissão de fluorescência. Quando X é mais eletronegativo, como no caso do 2,2'-hidróxifenilbenzoxazol (**HBO**), a estabilização da forma enol-*trans* E_{III} é maior que a de enol-*cis* E_I, desfavorecendo a ligação de hidrogênio e diminuindo a intensidade da banda *ESIPT*, quando comparado aos seus análogos benzotiazol (**HBT**) e benzimidazol (**HBI**).

A presença de substituintes no anel fenólico também modifica o comportamento fotofísico destas espécies. No caso de compostos amino-substituídos, a posição do grupo amino no carbono 4' ou 5' (*meta* ou *para* em relação à hidroxila, Figura 18) modifica tanto os espectros de absorção no UV-Vis quanto os de emissão de fluorescência. Com o grupo amino em *para*, uma intensa banda de absorção é observada na faixa de 280-310 nm, enquanto que nos análogos *meta* essa banda é quase ausente.⁷⁹ Esta diferença está atribuída à planaridade dos dois sistemas π , sendo a forma *meta* mais planar apresentando absorção mais deslocada para o vermelho devido a uma maior conjugação. Os espectros de emissão de alguns derivados *para* apresentam as duas bandas (*LE* e *ESIPT*) deslocadas para o vermelho em relação os seus derivados *meta* em solventes polares apróticos.



58a - ABO 1 $R^1 = H, R^2 = NH_2, R^3 = H$

58b - ABO 2 $R^1 = OH, R^2 = NH_2, R^3 = H$

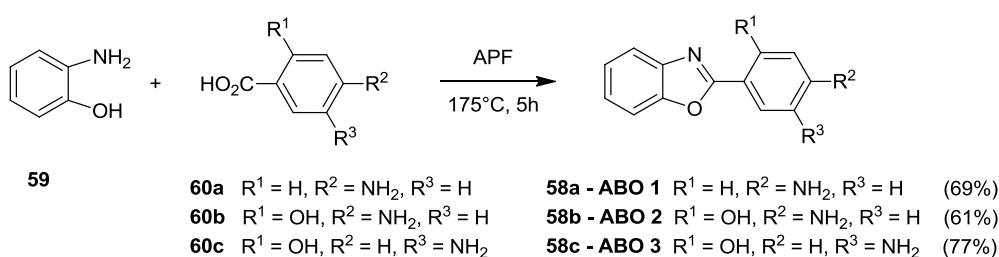
58c - ABO 3 $R^1 = OH, R^2 = H, R^3 = NH_2$

Figura 18. Compostos aminofenilbenzoxazólicos fluorescentes.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

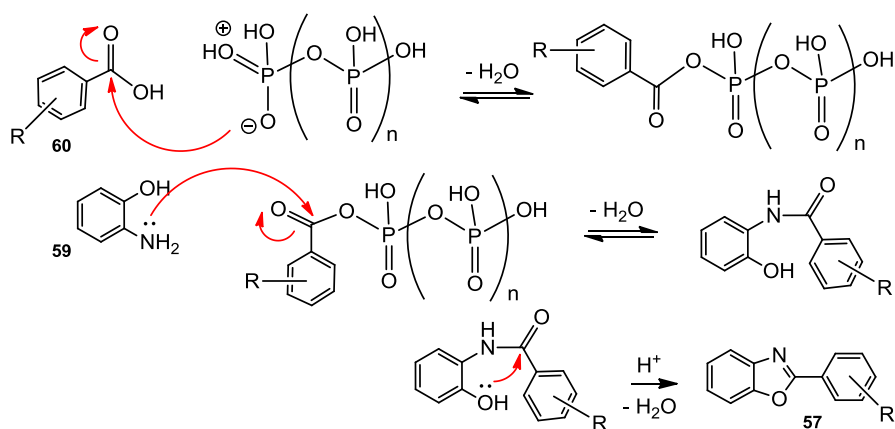
3.1. SÍNTESE DOS AMINOFENILBENZOXAZÓIS (ABOS)

Foram sintetizados 3 aminofenilbenzoxazóis (**ABO 1-3**, Esquema 13) que apresentam diferentes propriedades fluorescentes. A metodologia sintética é descrita na literatura e bem estabelecida pelo grupo de pesquisa, utilizando ácido polifosfórico (APF) como catalisador e solvente de alto ponto de ebulição e estabilidade térmica para promover a condensação entre uma anilina e um ácido aminobenzóico.⁹¹



Esquema 13. Precursores fluoróforos aminofenilbenzoxazólicos sintetizados.

Devido ao fato de o ácido polifosfórico ser uma mistura condensada de oligômeros do ácido fosfórico de alta viscosidade e composição complexa, a investigação dos mecanismos da reação é dificultada.⁹² No esquema a seguir (Esquema 14) é representado um mecanismo genérico plausível para a condensação e ciclização de um ácido benzóico substituído e 2-aminofenol em ácido polifosfórico.

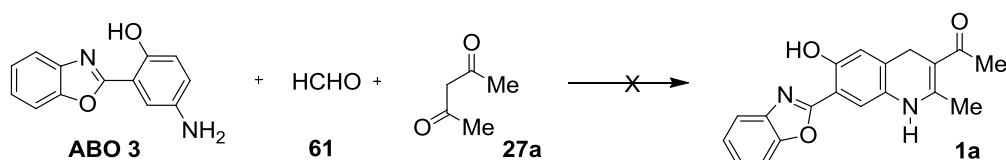


Esquema 14. Mecanismo proposto para a condensação do 2-aminofenol **59** e ácido benzóico **60** promovida por ácido polifosfórico.

Estes aminoderivados foram submetidos a reações adaptadas da literatura para a síntese de novos heterociclos nitrogenados fluorescentes.

3.2. ENSAIOS PRELIMINARES PARA A SÍNTESE DE BENZOXAZOLILQUINOLINAS A PARTIR DOS FLUORÓFOROS AMINOFENILBENZOXAZÓLICOS

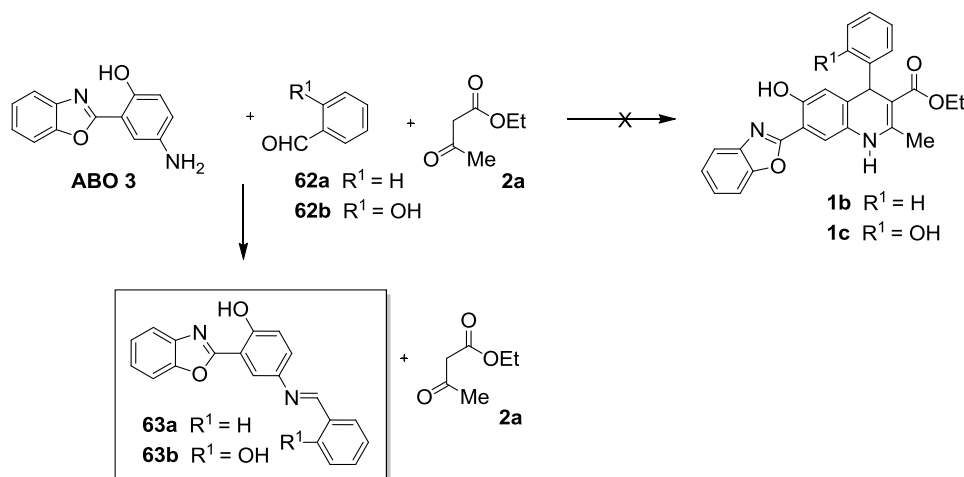
São relatados na literatura diversos casos onde a reação multicomponente entre um aldeído, um composto 1,3-dicarbonílico e uma amina aromática leva a um produto quinolínico. Foram efetuados testes com a variação da metodologia, utilizando o precursor 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol **ABO 3**, previamente sintetizado. Inicialmente verificou-se a reação entre quantidades equivalentes de **ABO 3**, formaldeído **61** e acetilacetona **27a** aquecidos a 45°C com o intuito de promover a ciclização da amina **ABO 3** e formação do produto **1a** (Esquema 15). A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) durante 5 horas e não houve consumo dos reagentes. O teste foi repetido, conduzindo a reação à refluxo por mais 5 horas e da mesma forma, apenas o material de partida foi recuperado.



Esquema 15. Tentativa de obtenção de benzoxazolildihidroquinolina **1a** através de reação multicomponente entre o precursor **ABO 3**, formaldeído **61** e acetilacetona **27a**.

Partiu-se então para a investigação das reações multicomponente utilizando aldeídos aromáticos. Foram misturados **ABO 3**, benzaldeído **62a** ou salicilaldeído **62b**, acetoacetato de etila **2a** e estes foram refluxados em etanol (Esquema 16), observando-se a formação de um produto intensamente fluorescente. No entanto, o produto obtido foi a imina **63** resultante da reação entre o aminobenzoxazol **ABO 3** e o aldeído **62**, conforme análise por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e comparação por CCD com padrões de moléculas utilizadas pelo grupo de pesquisa, evidenciando a não participação do composto dicarbonílico na reação empregada. Outras condições foram

também testadas com a adição de catalisador ou sob irradiação de microondas, conforme a Tabela I.



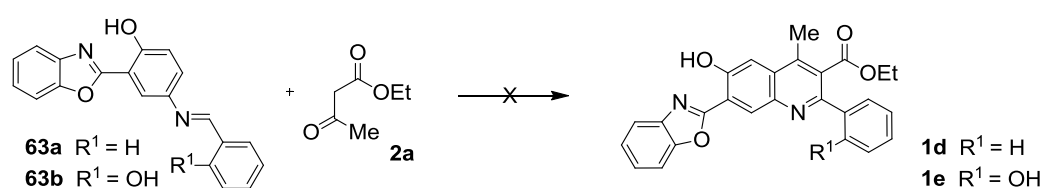
Esquema 16. Tentativa de Reação multicomponente entre o precursor **ABO 3**, aldeído aromático **62** e composto 1,3-dicarbonílico **2** para a obtenção de uma benzoxazolilarildihidroquinolina **1**.

Tabela I. Condições reacionais das tentativas de síntese de benzoxazolilquinolinas *via* reação multicomponente.

Entrada	Reagentes/Condições	Produto	Ref.
1	Formaldeído 61 , acetilacetona 27a . H ₂ O, 45°C, 5h.	N. R.*	93
2	Formaldeído 61 , acetilacetona 27a . Refluxo em H ₂ O, 5h.	N. R.*	93
3	Benzaldeído 62a , acetoacetato de etila 2a . Refluxo em EtOH, 5h	78a	34
4	Salicilaldeído 62b , acetoacetato de etila 2a . Refluxo em EtOH, 2h	78b	34
5	Benzaldeído 62a , acetoacetato de etila 2a . Refluxo em <i>i</i> PrOH, 10 mol% In/SiO ₂ , 16h.	78a	34
6	Salicilaldeído 62b , acetoacetato de etila 2a . Microondas 600W, AcOH, 30 min.	78b	35
7	Benzaldeído 62a , acetoacetato de etila 2a . Microondas 600W, AcOH, Montmorilonita KSF, 30 min.	78a	35

* recuperação do material de partida.

As iminas benzoxazólicas obtidas **63** (Esquema 16), apesar de fluorescentes já são descritas na literatura e fogem ao propósito deste trabalho. Resolveu-se testar métodos de ciclização destas iminas com compostos carbonílicos enolizáveis, onde há a formação de um composto β -aminocarbonílico a partir da reação de Mannich entre a imina e a forma enol do composto carbonílico ativado pelo ácido e a posterior ciclização. A reação entre a respectiva imina **63** com acetoacetato de etila **2a** na presença de catalisador ácido de Brønsted ou de Lewis, não levou à obtenção do produto **1**, observando-se neste caso a recuperação do aminofenilbenzoxazol **ABO 3**, resultante da hidrólise da imina **63** (Esquema 17).



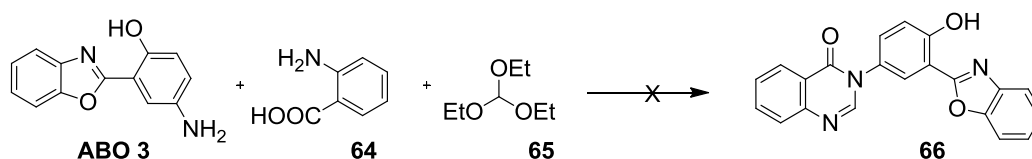
Esquema 17. Tentativa de obtenção de benzoxazolilarilquinolina **1** através da imina **63**.

No caso da reação entre **63** e heptaldeído observou-se a formação de uma mistura complexa de produtos de difícil separação e identificação espectroscópica. Os resultados desta etapa estão resumidos na Tabela II.

Tabela II. Condições reacionais das tentativas de síntese de benzoxazolilquinolinas *via* ciclização de iminas.

Entrada	Fluoróforos	Reagentes/Condições	Produto	Ref.
1	63a	Acetoacetato de etila 2a . 100°C, <i>i</i> PrOH, HCl (cat.), 6h	ABO 3	94
2	63a	Acetoacetato de etila 2a . 10 mol% In/SiO ₂ , refluxo em <i>i</i> PrOH, 11h.	ABO 3	94
3	63a 63b	Heptaldeído. I ₂ , Refluxo em benzeno, 2h.	Mistura Complexa	95

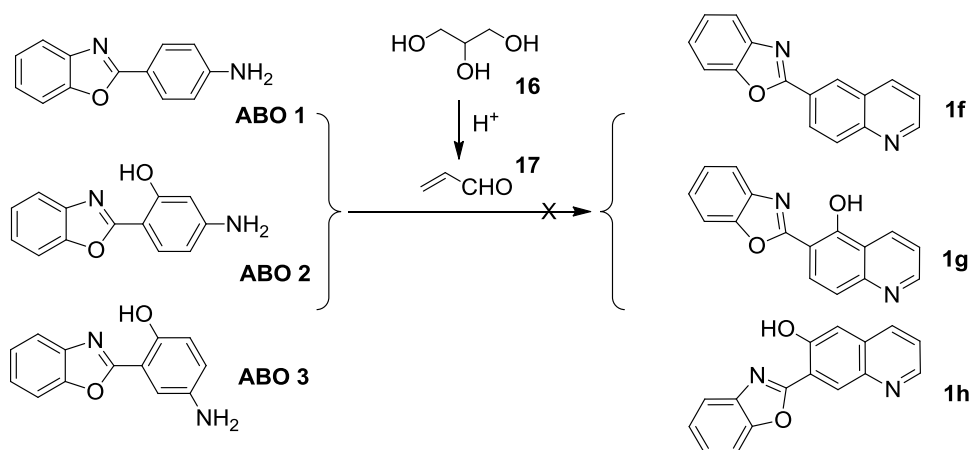
Em um recente artigo, foi descrita a síntese multicomponente de dihidroquinazolinonas através da reação entre o ácido antranílico **64**, ortoformiato de trietila **65** e diversas aminas aromáticas em condições brandas.⁹⁶ A utilização de **ABO 3** como amina aromática (Esquema 18) levou a um produto de intensa emissão de fluorescência na região do verde, porém insolúvel em solventes orgânicos usuais o que não permitiu a caracterização por RMN. Diante deste resultado, uma síntese alternativa foi efetuada⁹⁷ com a mistura dos mesmos reagentes em EtOH:H₂O (3:1) e SnCl₂ como catalisador a 60°C por 3h, porém não houve formação do produto **66**.



Esquema 18. Tentativa de obtenção de hidroxibenzoxazolilfenildihidroquinazolinona **66** através de reação multicomponente entre o precursor **ABO 3**, ácido antranílico **64** e ortoformiato de trietila **65**.

Tendo em vista que as reações multicomponentes testadas não apresentaram resultados satisfatórios, decidiu-se focar o estudo na obtenção de benzoxazolilquinolinas em única etapa adaptando sínteses clássicas que utilizam anilinas como precursoras dos heterociclos desejados. Foram testadas quatro sínteses clássicas encontradas na literatura: Síntese de Skraup, síntese de Doebner-Miller, e síntese de Conrad-Limpach.^{98,99}

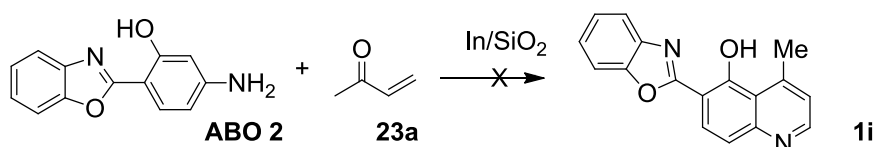
Na síntese de Skraup, o glicerol **16**, em meio ácido é desidratado levando a formação *in situ* de acroleína **17**, a qual reage com a anilina através de uma adição de Michael seguida de substituição aromática (ciclização) e oxidação para a formação da quinolina, sendo necessárias condições fortemente ácidas e oxidantes. Dois métodos foram testados para os três derivados benzoxazólicos (**ABO 1-3**) (Esquema 19).



Esquema 19. Tentativa de obtenção de benzoxazolilquinolinas **1f-h** através da reação de Skraup dos precursores fluorescentes **ABO 1-3** com glicerol **16**.

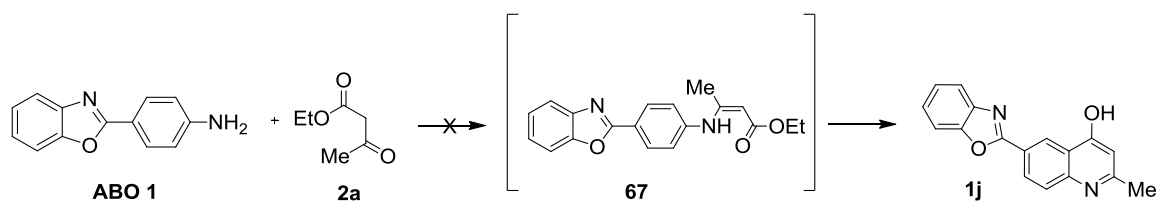
Além das drásticas condições de reação, o tratamento foi muito dispendioso, devido ao difícil isolamento do produto das fases aquosas e a insolubilidade em solventes orgânicos, além da obtenção de produtos não fluorescentes levaram essas tentativas ao fracasso frente ao principal objetivo estipulado para este trabalho.

A síntese de Doebner-Miller foi realizada conforme adaptado da literatura, reagindo o aminofenilbenzoxazol **ABO 2** com metilvinilcetona **23a** na presença de InCl_3 suportado em sílica (Esquema 20), porém o produto **1i** também não foi obtido.



Esquema 20. Tentativa de obtenção de benzoxazolilquinolina **1i** através de reação de Doebner-Miller entre o precursor **ABO 2** e metilvinilcetona **23a**.

A síntese de Conrad-Limpach consiste na condensação de uma amina aromática com um β -cetoéster em meio ácido catalítico levando a uma enamina e subsequente ciclodesidratação. A condensação é conduzida na presença de solventes de alta temperatura de ebulição, levando a enamina e posterior ciclização com perda de álcool resultando em uma 4-hidroxiquinolina. Dois métodos foram testados reagindo o aminofenilbenzoxazol **ABO 1** com acetoacetato de etila **2a** (Esquema 21), entretanto a enamina **67** não foi obtida.



Esquema 21. Tentativa de obtenção de benzoxazoliquinolina **1j** via reação de Conrad-Limpach entre o precursor fluorescente **ABO 1** e acetoacetato de etila **2a**.

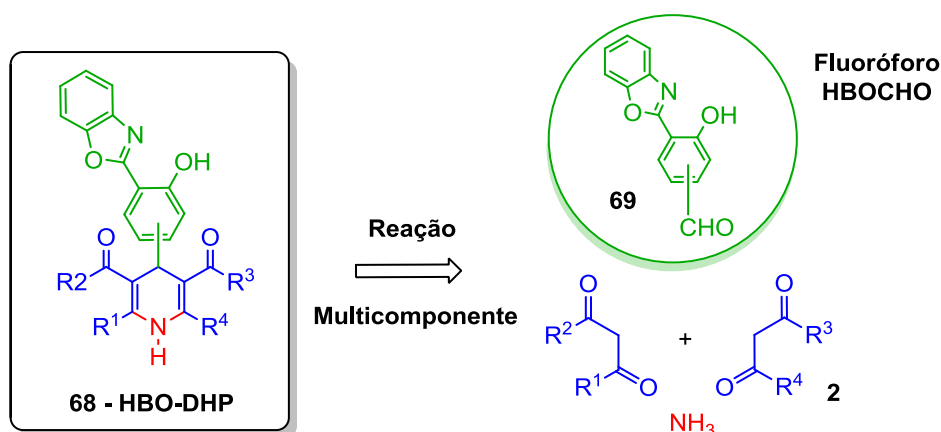
Os resultados utilizando os precursores aminofenilbenzoxazólicos estão sumarizados na Tabela III.

Tabela III. Condições reacionais de tentativas de síntese de benzoxazoliquinolinas *via* reações clássicas em única etapa.

Ent.	Síntese	Fluoróforos	Reagentes/Condições	Produto	Ref.
1	Skraup	ABO 1	(i) Glicerol 16 , FeSO ₄ , H ₂ SO ₄ ,	Não	100
		ABO 2	PhNO ₂ , HOAc, 145°C, 4h (ii) H ₂ O	isolado	
		ABO 3	(iii) Extração líquido-líquido DCM à quente.		
2	Skraup	ABO 1	(i) Glicerol 16 , I ₂ , banho de gelo (ii)	Não	101
		ABO 2	H ₂ SO ₄ , 110°C, 1h. (iii) H ₂ O, NaOH	isolado	
		ABO 3	(iv) Filtração em Celite.		
3	Doebner-Miller	ABO 2	Metilvinilcetona 23a . In/SiO ₂ , microondas 600W, 30 min.	N. R.	17b
4	Doebner-Miller	ABO 2	Metilvinilcetona 23a . In/SiO ₂ , aquecimento 100°C, 2h.	N. R.	17b
5	Conrad-Limpach	ABO 1	Acetoacetato de Etila 17 . Catálise de HCl, 4h.	N. R.	102
6	Conrad-Limpach	ABO 1	Acetoacetato de Etila 2a . Catálise de In/SiO ₂ , 4h.	N. R.	102
7	Conrad-Limpach	ABO 1	Acetoacetato de Etila 2a . Éter difenílico (260°C), 4h.	N. R.	103

3.3. NOVA ABORDAGEM: ALDEÍDO FLUORESCENTE COMO PRECURSOR NA SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE NOVOS HETEROCICLOS NITROGENADOS.

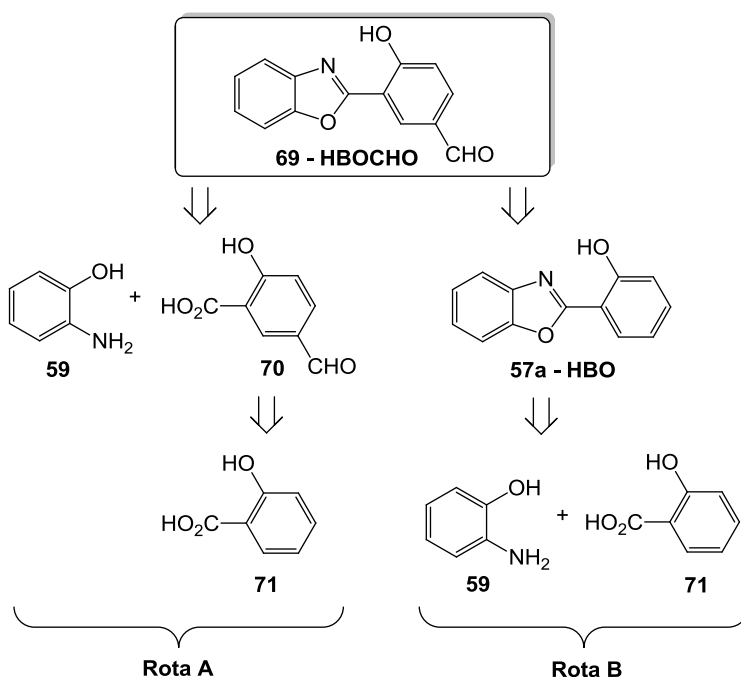
Levando em consideração que os testes realizados com os fluoróforos aminofenilbenzoxazólicos **ABO 1-3** não levaram aos produtos almeçados, uma nova abordagem para a inclusão destes fluoróforos pré-sintetizados teve que ser desenvolvida. O grupo amino dos aminofenilbenzoxazóis não possui uma reatividade comparável às anilinas substituídas e para tanto fluoróforos benzoxazólicos contendo um diferente grupo funcional foi pesquisado. Observou-se que aldeídos aromáticos e heteroaromáticos com diferentes substituintes são empregados com êxito na síntese multicomponente de Hantzsch e desta forma procurou-se empregar aldeídos fluorescentes neste tipo de reação. A síntese do 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazol (**HBO**) é descrita na literatura,¹⁰⁴ entretanto, para que este se torne um precursor interessante na síntese de Hantzsch, foi necessária a funcionalização do composto, transformando-o em aldeído. Para tal, foi proposta uma metodologia de síntese do **HBO** contendo o grupo formil, inédito na literatura, e este novo aldeído (**HBOCHO 69**) foi empregado em reações multicomponente, tendo como novo objetivo, a síntese, a caracterização e o estudo fotofísico de novos heterociclos nitrogenados do tipo 1,4-dihidropiridina contendo fluoróforo benzoxazólico (**HBO-DHP 68**, Esquema 22).



Esquema 22. Obtenção de 1,4-dihidropiridinas **68** via reação multicomponente de Hantzsch contendo um fluoróforo benzoxazólico formilado **69**.

3.4. SÍNTESE DO FLUORÓFORO PRECURSOR HBOCHO

Foram abordadas diferentes metodologias para a síntese do fluoróforo hidroxifenilbenzoxazólico contendo o grupo funcional aldeído **69**. A reação de formilação de Duff ¹⁰⁵ para o ácido salicílico **71** foi empregada neste reagente para a posterior condensação com 2-aminofenol (**59**). Paralelamente, foi testada a formilação do **HBO 57a** obtido após a condensação do ácido salicílico **71** e 2-aminofenol (**59**), conforme o esquema retrosintético abaixo (Esquema 23).



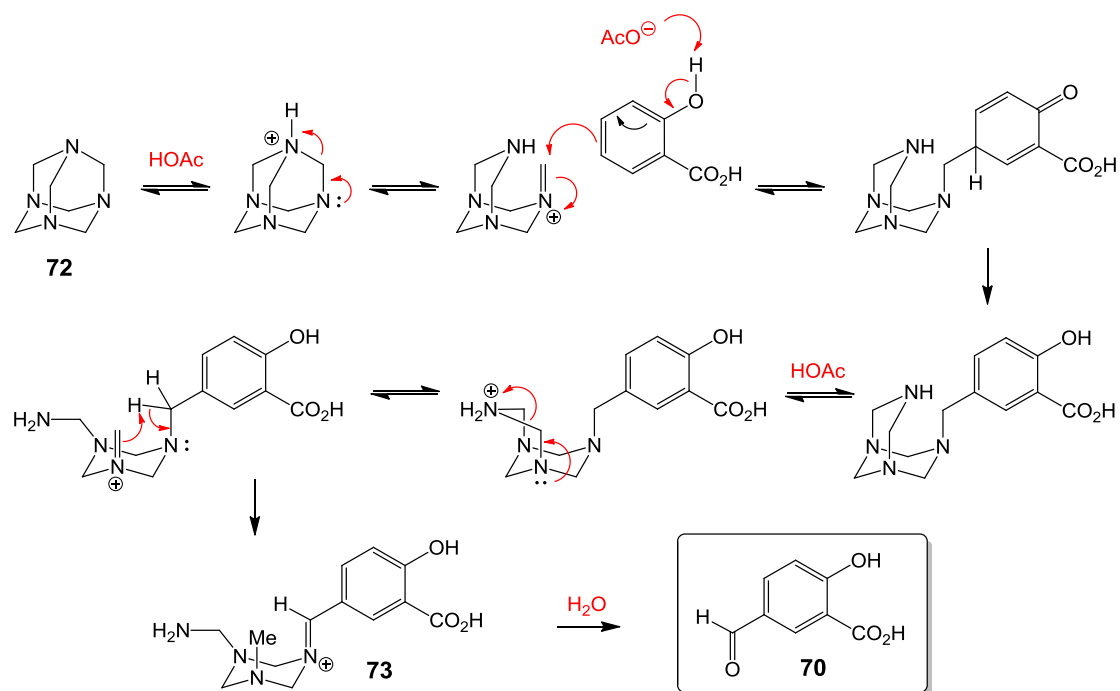
Esquema 23. Análise retrosintética do fluoróforo **HBOCHO 90** via duas rotas distintas.

3.4.1 ROTA SINTÉTICA A

(A1) *Formilação do ácido salicílico 71:*

O ácido 5-formilsalicílico **70** é um reagente comercialmente disponível, mas de preço elevado. A síntese de Duff para a formilação do ácido salicílico descrita na literatura envolve reagentes de baixo custo e fácil acesso, embora com baixo rendimento. A metodologia consiste na reação entre o ácido salicílico **71** ou outro derivado fenólico e hexametilenotetramina (HMTA, **72**) em meio ácido. A reação inicia

com o ataque nucleofílico do anel benzênico ativado sobre HMTA protonada e a formação de sucessivos imínios (Esquema 24). Após a reação, o tratamento se dá com a hidrólise ácida do imínio **73** que acabará por gerar a mistura dos ácidos 5-formilsalicílico **70** e 3-formilsalicílico com rendimentos da ordem de 10% para o 5-formilsalicílico.



Esquema 24. Mecanismo da reação de formilação de Duff para o ácido salicílico **71** e hexametilenotetramina **72** levando ao ácido 5-formilsalicílico **70**.

O tratamento para a separação destes dois isômeros é dispendiosa e com utilização de solventes tóxicos como benzeno.¹⁰⁵ Optou-se por um método de separação mais simples apenas filtrando o precipitado obtido após hidrólise. Este método se demonstrou eficiente uma vez que o ácido 5-formilsalicílico é menos solúvel em água do que o ácido 3-formilsalicílico. A análise de ¹H-RMN do precipitado amarelo forneceu um espectro compatível com o da literatura e a pureza do composto foi comprovada através de ponto de fusão (ácido 5-formilsalicílico, p.f. 250°C, decomposição). O ácido 3-formilsalicílico puro foi obtido por cristalização na fase aquosa ácida filtrada (p.f. 178°C). Os dados relativos às sínteses estão sumarizados na Tabela IV. Após o tempo indicado, a solução foi tratada com HCl_{conc} para hidrólise

do íon imínio **73**. Obteve-se uma mistura dos ácidos 5 e 3-formilsalicílico (Tabela IV, entradas 2 e 3) ou apenas o ácido 5-formilsalicílico (entradas 4 e 5).

Tabela IV. Formilação do ácido salicílico.

Entrada	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Produto
1	H ₂ O	16	100	NR
2	AcOH	7	100	Mist. (40%)
3	AcOH	7	115	Mist. (40%)
4	AcOH	8	118	16%
5	AcOH	10	130	14%

(A2) Condensação do ácido 5-formilsalicílico com 2-aminofenol

O método de condensação utilizado para a formação do composto fluorescente formulado foi adaptado da literatura, onde ácido 5-formilsalicílico **70** obtido no item anterior foi misturado com quantidade equivalente de 2-aminofenol (**59**) em ácido polifosfórico (APF) a 170°C por 5 horas.⁹¹ A mistura reacional foi posteriormente vertida em gelo com agitação para a hidrólise do APF e então filtrado, rendendo o produto bruto de coloração marrom escura. Após secagem, este sólido foi submetido à pré-purificação em sistema de extração sólido-líquido do tipo sohxlet sob refluxo de diclorometano para remoção de material carbonizado resultante das drásticas condições de reação empregadas. O solvente após evaporado rendeu o 5-formil-2-hidroxifenilbenzoxazol (**HBOCHO 69**), um sólido branco com intensa emissão de fluorescência na região do verde. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com eluição de diclorometano e caracterizado por espectroscopia no infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono 13 e espectrometria de massas (Rendimento 30%).

3.4.2. ROTA SINTÉTICA B

(B1) Síntese do HBO 57a

A síntese do 2-hidroxifenilbenzoxazol (**HBO**, **57a**) seguiu o método citado anteriormente, reagindo quantidades equimolares de ácido salicílico **71** com 2-aminofenol **59** em APF a 170°C por 5 horas. Após tratamento e purificação, foi obtido um sólido branco com intensa fluorescência na região do azul-verde com 57% de rendimento. O produto foi caracterizado por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono.

(B2) Formilação do HBO

Para a obtenção do produto **HBO** formilado, foram testados diferentes métodos da literatura.^{106,107} Além da reação convencional de Duff empregada para a formilação do ácido salicílico em ácido acético, foram testados outros solventes ácidos como o ácido polifosfórico e ácido trifluoroacético. A formilação na posição 5 do anel benzênico ativado pela hidroxila ocorreu como esperado, embora tenham sido obtidas misturas de produtos formilados nas posições 5 e 3 do anel aromático fenólico. A mistura foi submetida à análise de ¹H-RMN, onde foram estimadas as razões da mistura, sendo que o método em ácido polifosfórico demonstrou-se mais eficiente para obtenção do produto formilado na posição 5, conforme Tabela V. Os rendimentos estão expressos para o derivado formilado na posição 5 após cromatografia em coluna.

Tabela V. Formilação do **HBO**.

Entrada	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	AcOH	6	118	8
2	CF ₃ COOH	6	72	15
3	Acido polifosfórico	4	100	34

3.5. CARACTERIZAÇÃO DO HBOCHO

O novo derivado benzoxazólico **69** foi caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono. Comparando os espectros no infravermelho do **HBO** e o seu derivado formilado, constatou-se a presença do estiramento C=O em 1700 cm^{-1} (Figura 19). Este resultado mostra que a reação de formilação foi efetiva na introdução de uma carbonila de aldeído no **HBO**.

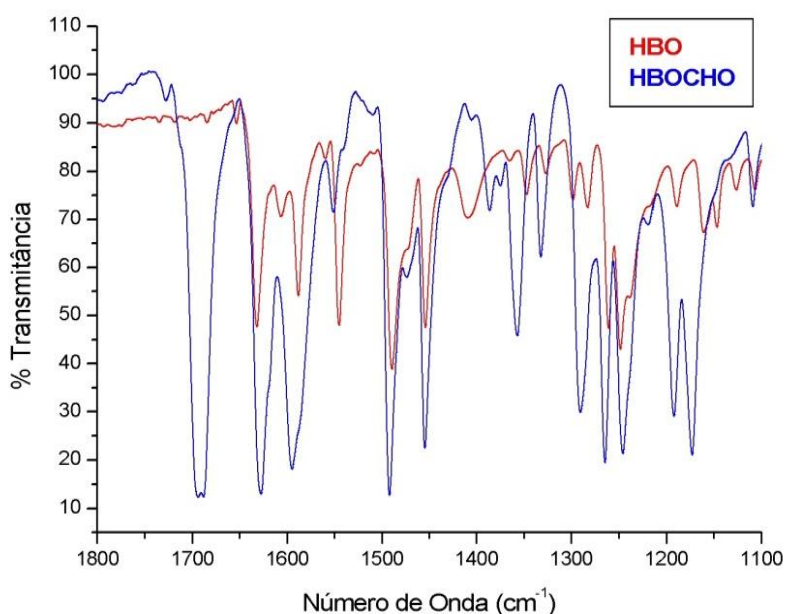


Figura 19. Espectros na região do infravermelho ampliados de **HBO 57a** e do produto formilado **HBOCHO 69**.

No espectro de ^1H -RMN do **HBOCHO** (Figura 20), pode ser visualizado o sinal do hidrogênio do aldeído em 9,9 ppm, que não aparecia no espectro do **HBO**. O hidrogênio da hidroxila fenólica aparece como um sinal alargado em 12,2 ppm. Os outros sinais correspondem aos 7 hidrogênios aromáticos.

A região dos hidrogênios aromáticos, mostrada de forma expandida na Figura 20, é bastante característica para a substituição dos anéis aromáticos do **HBOCHO**. Um dos anéis foi atribuído como um sistema A'B'C'D' onde duas substituições adjacentes por heteroátomos tornam os hidrogênios A' e D' mais desblindados no espectro,

resultando em dois multipletos devido a interações *orto* e *meta* enquanto que os outros hidrogênios B' e C' são identificados sob o mesmo multipletto de integral duas vezes maior. O anel aromático fenólico se apresenta no espectro como um padrão de substituição do tipo ABX, onde A acopla com o hidrogênio vizinho B, originando um dubleto ($^3J = 8,60$ Hz) enquanto que B interage com A e também com X em segunda ordem resultando em um duplo dubleto ($^3J = 8,63$ Hz e $^4J = 2,09$ Hz). O hidrogênio X por sua vez acopla apenas em segunda ordem com B originando outro dubleto ($^4J = 2,05$ Hz). Este padrão de substituição confirma que o **HBO** foi formulado na posição 5' do anel fenólico.

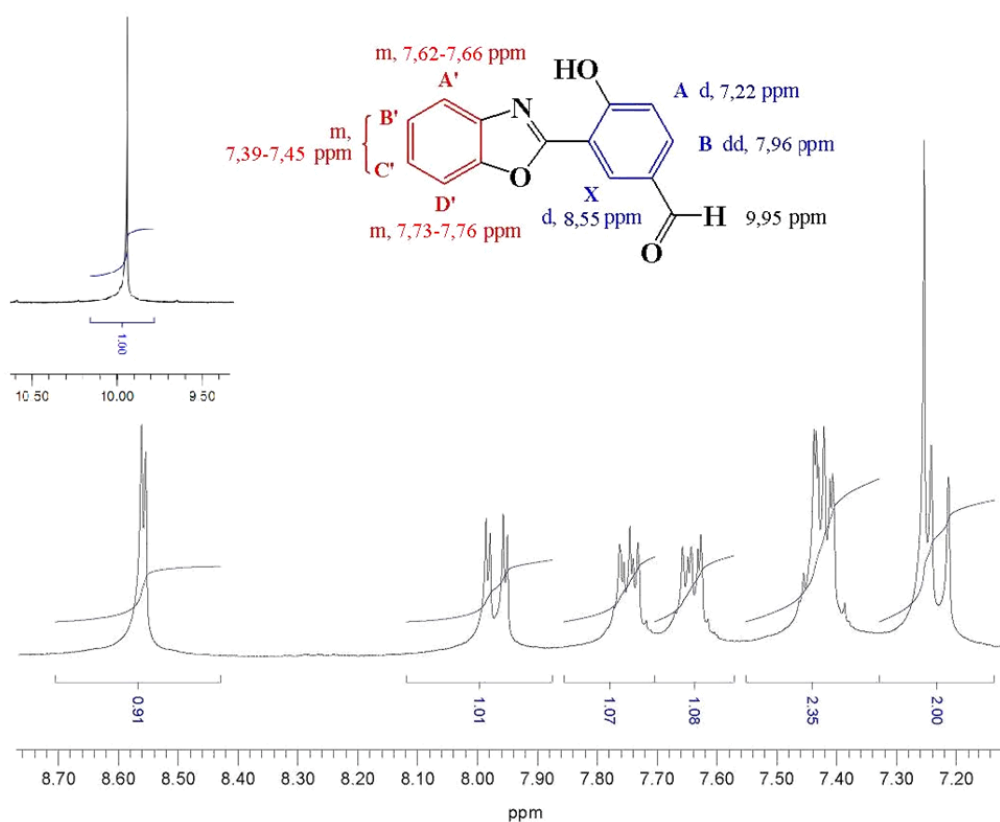


Figura 20. Ampliação da região dos hidrogênios aromáticos e hidrogênio carbonílico do espectro de ^1H -RMN (300MHz, CDCl_3) do 2-(5'-formil-2'-hidroxifenil)benzoxazol **69**.

Na análise através de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (Figura 21) foi observado o sinal correspondente ao carbono carbonílico em 190,2 ppm e os outros 13 sinais dos carbonos aromáticos entre 165-110 ppm. Os carbonos secundários são 7 (111,2; 118,6; 119,7; 125,7; 126,3; 130,5 e 134,3) e seus sinais são mais intensos devido

ao maior tempo de relaxação de seus núcleos. Os carbonos secundários, menos intensos, são o carbono ligado à hidroxila (163,7 ppm), os dois carbonos do ciclo condensado, um mais desprotegido ligado ao oxigênio (149,4 ppm) e um ligado ao nitrogênio (139,7 ppm), o carbono α -carbonílico (129,2 ppm), o carbono ligado diretamente ao oxigênio e ao nitrogênio (165,0 ppm) e o único carbono terciário, pouco intenso (161,9 ppm).

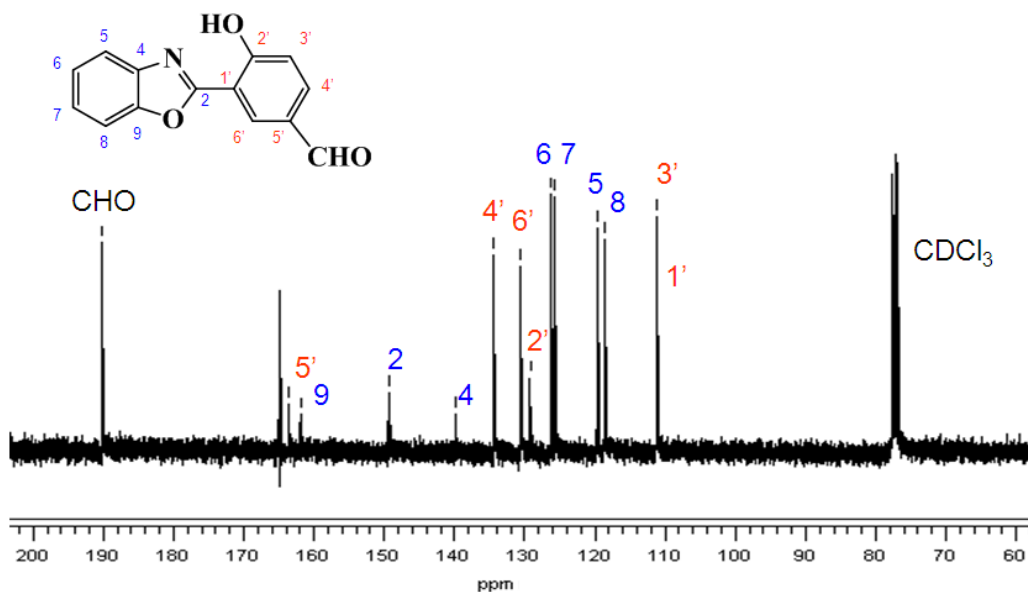


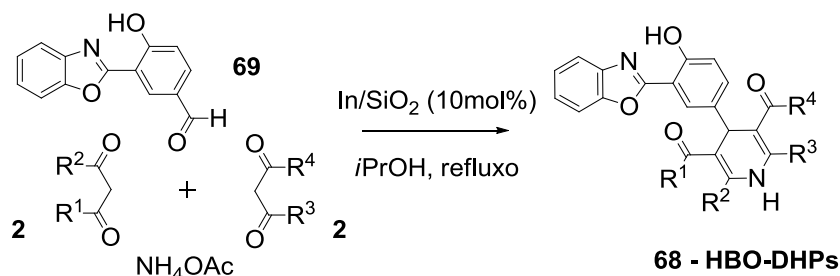
Figura 21. Ampliação do espectro de ¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃) do 2-(5'-formil-2'-hidroxifenil)benzoxazol **69**.

O composto foi também submetido à análise em espectrômetro de massas e o pico do íon molecular $m/z = 239$ é também o mais intenso. O produto puro possui ponto de fusão na faixa de 165-170°C e não decompõe até 250°C, o que confere a este composto uma excelente estabilidade térmica.

3.6. SÍNTESE DOS NOVOS HETEROCICLOS 1,4-DIHIIDROPIRIDINAS VIA REAÇÃO MULTICOMPONENTE DE HANTZSCH

As reações multicomponentes possuem vantagens diversas como formação de várias novas ligações em uma única etapa, economia atômica, procedimento simples, econômica e ambientalmente favorável, ao passo que a utilização de catalisadores

ácidos de Lewis neste tipo de reação possibilita aumento do rendimento em menor tempo de reação. Para a síntese das **1,4-HBO-DHPs**, foi utilizada a reação multicomponente de Hantzsch com catalisador ácido de Lewis suportado In/SiO₂ (Esquema 25).



Esquema 25. Esquema genérico da síntese multicomponente de **HBO-DHPs**.

O catalisador foi preparado através do método sol-gel¹⁰⁸ com a adição de InCl₃ durante a hidrólise ácida e policondensação do ortosilicato de tetraetila (TEOS), e o composto obtido foi caracterizado por EDS-MEV, mostrando proporções In/Si 1:18 (aproximadamente 0,94 mmols de Índio por grama de sílica). Este resultado foi utilizado para o cálculo da carga catalítica a ser empregada nas reações (10 mol%, aproximadamente 106 mg de catalisador por mmol de reagente).

Foram sintetizados três heterociclos nitrogenados a partir da reação de Hantzsch, e os resultados estão sumarizados na Tabela VI.

Tabela VI. Síntese multicomponente de Hantzsch catalisada por In/SiO₂.

Entrada	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Tempo (h)	Rend. (%)	Produto
1	Me	OEt	Me	OEt	3	46	HBO-DHP 1
2	Me	Me	Me	Me	5	Mistura	HBO-DHP 2
3	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	3	50	HBO-DHP 3
4	Me	OEt	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	3	66	HBO-DHP 4

Para a síntese da 1,4-dihidropiridina, foram utilizados dois equivalentes de acetoacetato de etila **2a**, um equivalente do novo aldeído **HBOCHO 69** previamente sintetizado e dois equivalentes de acetato de amônio (Tabela VI, entrada 1). A reação procedeu durante o tempo indicado sob refluxo de *i*PrOH. Após, a reação foi esfriada a temperatura ambiente, ocorrendo a formação de um precipitado branco. Este precipitado foi filtrado à vácuo com sucessivas lavagens de *i*PrOH gelado sendo constatada a sua pureza por CCD. Devido à presença do catalisador heterogêneo junto ao precipitado, o mesmo foi redissolvido em diclorometano e filtrado, resultando no produto puro (**HBO-DHP 1**, Tabela VI, entrada 1). O procedimento anterior foi realizado também com a utilização de acetilacetona **27a** ao invés de acetoacetato de etila **2a**, porém o produto não foi obtido, apenas uma mistura complexa de produtos juntamente com os reagentes (**HBO-DHP 2**, Tabela VI, entrada 2).

Considerando a conhecida atividade antimicrobial de polihidroacridinodionas **47** e polihidroquinolinas **48** derivadas do composto 1,3-dicarbonílico cíclico dimedona **2b** (5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona),¹⁰⁹ optou-se por sintetizar mais dois heterociclos através da mesma metodologia a fim de serem obtidas estruturas análogas. Em ambos os compostos, o núcleo 1,4-dihidropiridina está presente.

Para a síntese do derivado acridínico (**HBO-DHP 3**, Tabela VI, entrada 3), foram utilizados um equivalente de acetoacetato de etila **2a**, um equivalente de dimedona **2b**, um equivalente do aldeído **HBOCHO 69**, acetato de amônio em excesso e a mesma carga catalítica foi utilizada para o In/SiO₂. O derivado quinolínico (**HBO-DHP 4**, Tabela VI, entrada 4) foi obtido com a utilização de dois equivalentes de dimedona **2b**, um equivalente do aldeído **69**, acetato de amônio e a mesma quantidade de catalisador.

Os produtos sintetizados, juntamente aos valores de rendimento puros e fotos obtidas sob irradiação normal e luz ultravioleta 365 nm estão representados nas Figuras 22 e 23.

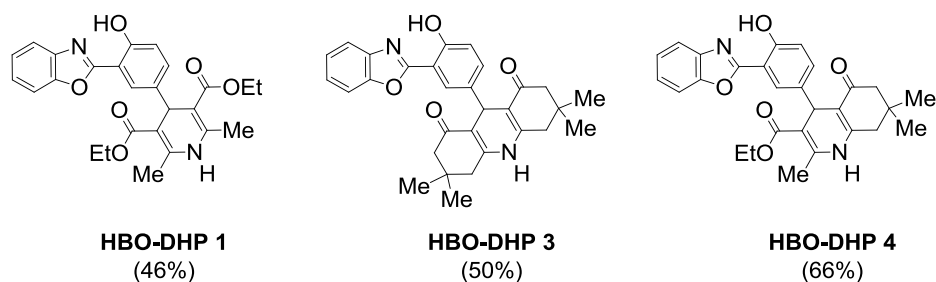


Figura 22. Estruturas de heterociclos 1,4-dihidropiridínicos contendo o moléculas sintetizadas contendo o fluoróforo 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazolil.

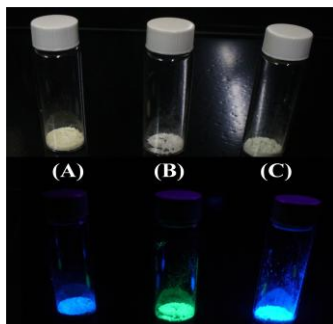
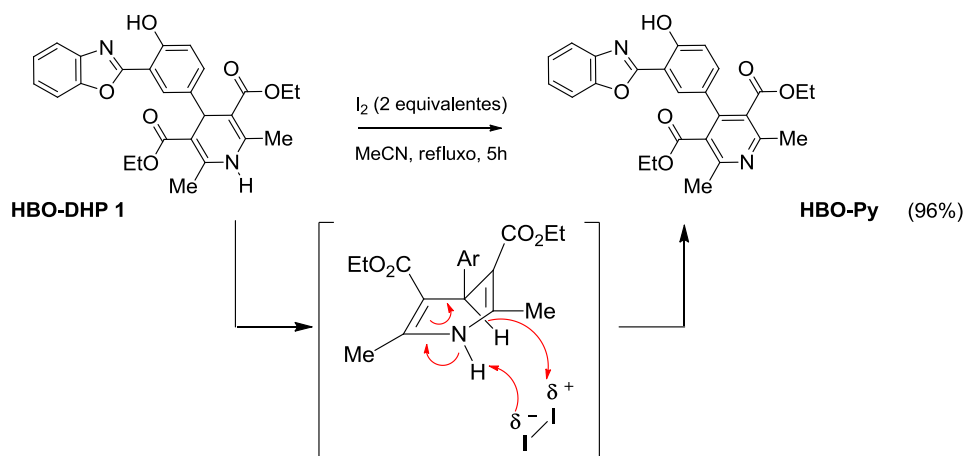


Figura 23. (A) **HBO-DHP 1**, (B) **HBO-DHP 3** e (C) **HBO-DHP 4** sob irradiação de luz normal (acima) e UV 365 nm (abaixo).

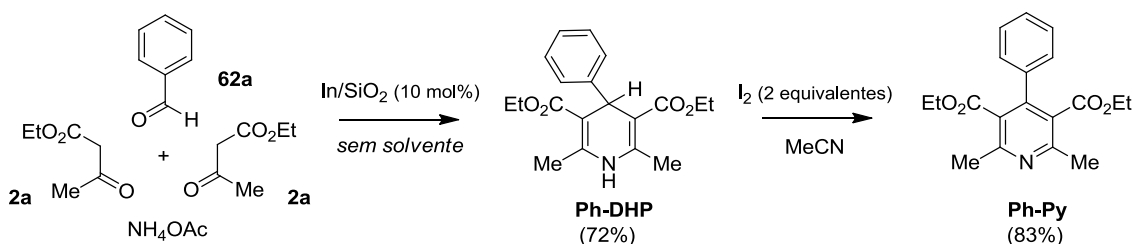
A partir da estrutura de **HBO-DHP 1**, foi efetuada uma oxidação utilizando iodo molecular conforme método descrito na literatura¹¹⁰ a fim de ser obtido um composto com maior conjugação eletrônica (**HBO-Py**, Esquema 26). A reação procedeu durante 5 horas e o produto **HBO-Py** foi isolado após cromatografia em coluna com 96% de rendimento.



Esquema 26. Oxidação de **HBO-DHP 1** utilizando iodo molecular em acetonitrila.¹¹⁰

Cabe ressaltar que a oxidação de fármacos que contém o núcleo 1,4-dihidropiridínico é um processo que ocorre no organismo do indivíduo que foi administrado. O metabólito oxidado deste tipo de fármaco é formado pela ação de enzimas do tipo citocromo P450, localizadas no fígado humano, através de reações radicalares.¹¹¹

Almejando um estudo espectroscópico comparativo entre as novas 1,4-dihidropiridinas obtidas e as já conhecidas, foi sintetizada uma estrutura contendo o grupo fenila **Ph-DHP** ao invés do hidroxifenilbenzoxazólico. Foram misturados dois equivalentes de acetoacetato de etila **2a**, um equivalente de benzaldeído **62a**, 2 equivalentes de acetato de amônio e 10 mol% de In/SiO₂ e aquecidos sem solvente a 100 °C durante 30 minutos. A mistura foi esfriada à temperatura ambiente, dissolvida em diclorometano e o catalisador separado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna resultando no composto desejado com 72% de rendimento. Este produto foi também oxidado utilizando o mesmo método empregado para a obtenção de **HBO-DHP 1** (Esquema 27).



Esquema 27. Obtenção de **Ph-DHP** e **Ph-DHP**.

3.7. CARACTERIZAÇÃO DOS NOVOS HETEROCICLOS

Os novos heterociclos foram caracterizados através de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, espectrometria de massas e ponto de fusão. A análise por ¹H-RMN permite observar o aparecimento de sinais correspondentes a dois hidrogênios bastante característicos a estas moléculas, o hidrogênio benzílico e o hidrogênio ligado ao nitrogênio (hidrogênios 1 e 4 do núcleo dihidropiridina, Figura 24). Os mesmos são também correspondidos a sinais no ¹³C-RMN, para o carbono benzílico e espectro no

infravermelho para o estiramento N-H. Os valores estão resumidos na Tabela VII para o derivado **HBO-DHP 1**. Estes hidrogênios 1 e 4 são removidos ao promover a oxidação da molécula e, portanto, seu sinais são ausentes na caracterização do produtos oxidados **HBO-Py**.

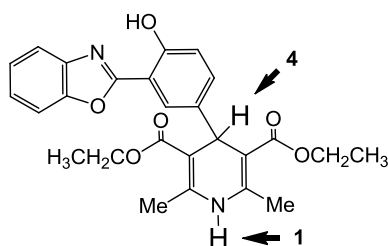


Figura 24. HBO-DHP 1 (3,5-Dicarboxilato de dietil 2,6-dimetil-4-[2-(2'-hidroxifenil)benzoxazolil]-1,4-dihidropiridina) com hidrogênios 1 e 4 em destaque.

Tabela VII. Sinais característicos dos hidrogênios 1 e 4 do **HBO-DHP 1**.

Hidrogênio	$^1\text{H-RMN}$ (ppm)	$^{13}\text{C-RMN}$ (ppm)	IV (cm^{-1})
1 (H-N)	5,05	-	3323
4 (H benzílico)	5,75	39,3	-

A análise por espectrometria de massas foi feita por inserção direta de uma solução diluída da **HBO-DHP 1** em CHCl_3 e o padrão de fragmentação é mostrado em anexo. Os picos do íon molecular e pico base, ente outros, foram identificados como fragmentos plausíveis da estrutura proposta (Figura 25).

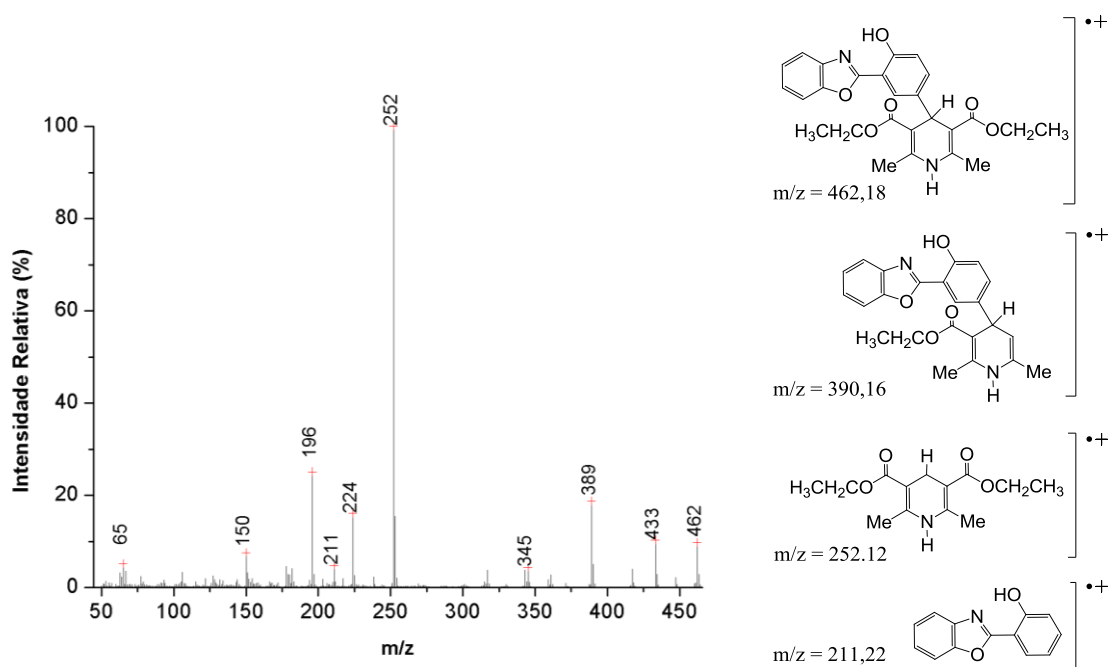


Figura 25. Fragmentos da **HBO-DHP 1** e sua razão massa/carga.

A temperatura de fusão da **HBO-DHP 1** está na faixa de 233-236 °C, mais alta do que a do precursor **HBOCHO**, conferindo ao novo heterociclo uma melhor estabilidade térmica.

3.8. ESTUDO FOTOFÍSICO DOS NOVOS HETEROCICLOS NITROGENADOS

O estudo fotofísico de todas as estruturas sintetizadas foi realizado em solução ($\sim 10^{-5}$ M) com solventes de diferentes constantes dielétricas: acetonitrila, clorofórmio, etanol e 1,4-dioxano. Inicialmente foi investigada a influência da presença do grupo formila na transferência protônica intramolecular no estado excitado do **HBO**. Posteriormente, foi possível avaliar a influência de modificações estruturais nas **HBO-DHPs** nos espectros de absorção de UV e emissão de fluorescência para os dois cromóforos (HBO e DHP) de acordo com três quesitos: (a) a influência da inserção do corante benzoxazólico fluorescente por *ESIPT* nas 1,4-dihidropiridinas; (b) a influência da rigidez estrutural do ciclo dihidropiridínico com a fusão de anéis e (c) a influência do estado de oxidação do núcleo dihidropiridínico, conforme esquematizado na Figura 26.

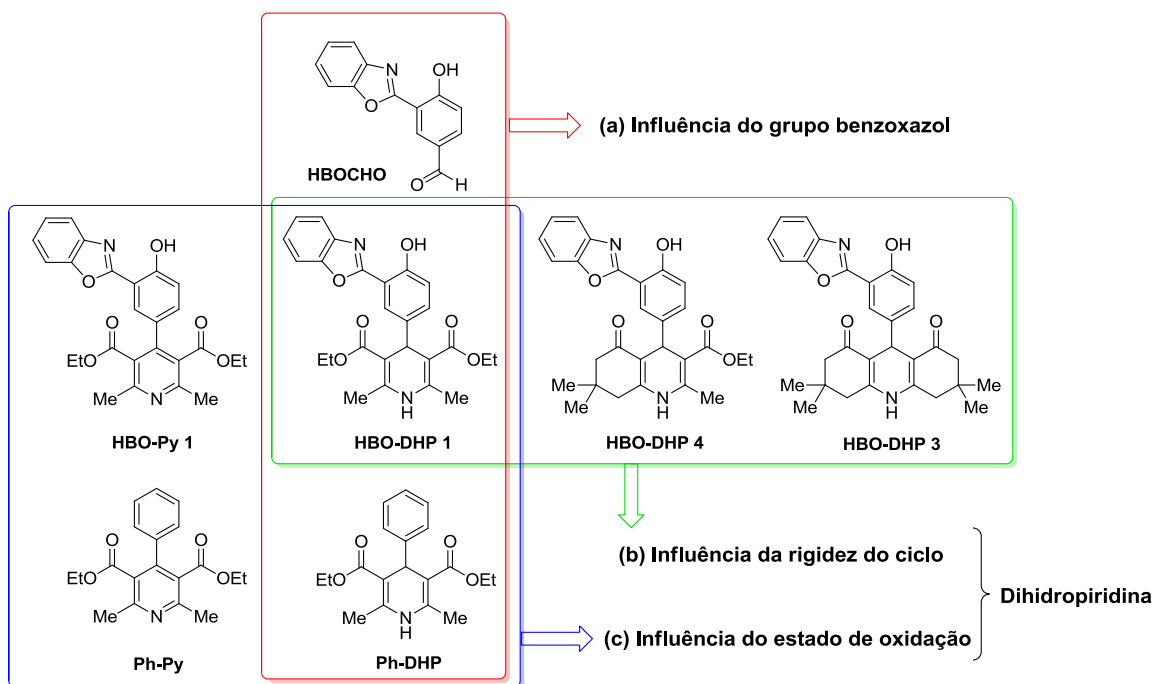


Figura 26. Estruturas sintetizadas agrupadas por estudo fotofísico.

3.8.1. ESTUDO FOTOFÍSICO DO PRECURSOR HBOCHO

O espectro de absorção no UV (Figura 27) apresenta, em todos os solventes, uma banda mais intensa situada em torno de 266 nm e duas bandas de menor intensidade na região de 320-335 nm. O máximo de absorção encontra-se em aproximadamente em 332 nm. Os valores de absorvidade molar, calculados através da equação de Lambert-Beer, estão dentro da faixa correspondente a transições eletrônicas entre orbitais moleculares do tipo $\pi-\pi^*$ (Tabela VIII).

Os espectros de emissão de fluorescência, obtidos através da excitação em torno de 333 nm, mostram a presença de apenas uma banda situada entre 474-483 nm (azul-verde, Figura 27). O espectro de excitação obtido para o máximo de emissão (Figura 28) mostra bandas situadas nos mesmos valores de comprimento de onda encontrados no espectro de absorção. O valor do deslocamento de Stokes na faixa de 145 nm, calculado através do valor mais alto em comprimento de onda de absorbância, indica que a

emissão é resultado de um mecanismo de transferência protônica intramolecular no estado excitado (*ESIPT*).

Tabela VIII. Dados de absorção e emissão do **HBOCHO** em diferentes solventes.

Solvente	λ_{abs} , nm (ϵ , $\times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	λ_{em} , nm	$\Delta\lambda_{\text{ST}}^*$, nm
CHCl_3	334 (9,68)/272 (19,1)	474	140
MeCN	330 (13,3)/266 (28,9)	478	148
EtOH	332 (10,9)/269 (18,9)	475	143
1,4-Dioxano	333 (13,6)/265 (28,4)	483	150

* Referente ao comprimento de onda máximo de absorção (~ 332 , utilizado como comprimento de onda de excitação) e o comprimento de onda máximo de emissão.

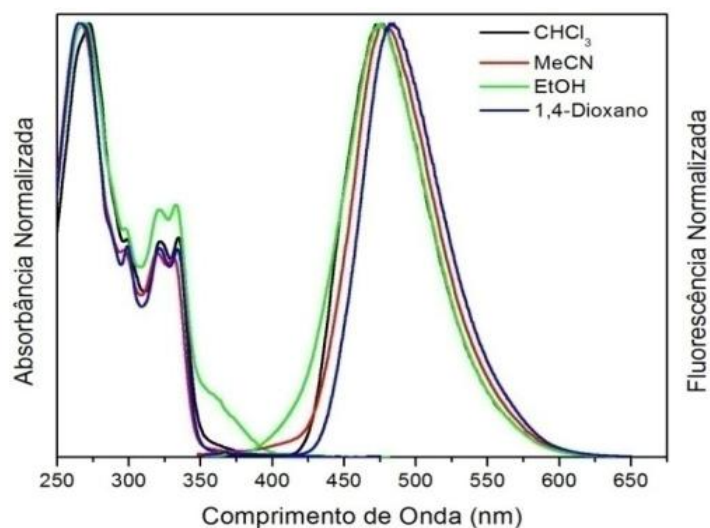


Figura 27. Espectros de absorção e emissão normalizados do **HBOCHO** em diferentes solventes.

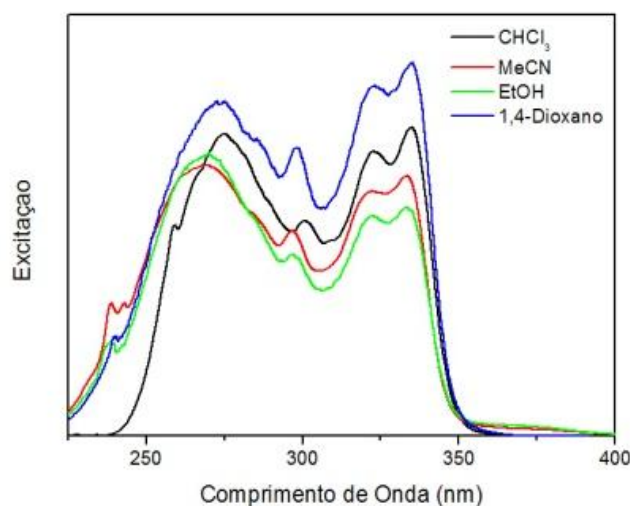


Figura 28. Espectros de excitação do **HBOCHO** em diferentes solventes.

Na transferência protônica intramolecular no estado excitado, a molécula tipo enol no estado fundamental E absorve radiação UV levando a um estado excitado singlete E^* que por sua vez tautomeriza a uma forma ceto excitada K^* (Figura 29). Esta conversão é responsável por uma grande perda de energia no estado excitado, de forma que a espécie singlete K^* decai radiativamente com grande deslocamento batocrômico à uma espécie ceto fundamental K que volta a trocar o próton com o nitrogênio originando a espécie fundamental inicial E. Esta única banda de emissão do tipo $(K)_{S_0} \leftarrow (K^*)_{S_1}$ deslocada para o vermelho e a ausência de uma banda de decaimento da espécie enol localmente excitada $(E)_{S_0} \leftarrow (E^*)_{S_1}$ em menor comprimento de onda, diferentemente da dupla emissão de fluorescência observada no espectro de emissão de derivados contendo o grupo amino,⁷⁹ indica que a introdução do grupo formila na posição 5' do anel fenólico do **HBO** causa o fortalecimento da ligação de hidrogênio, favorecendo a transferência protônica no estado excitado.

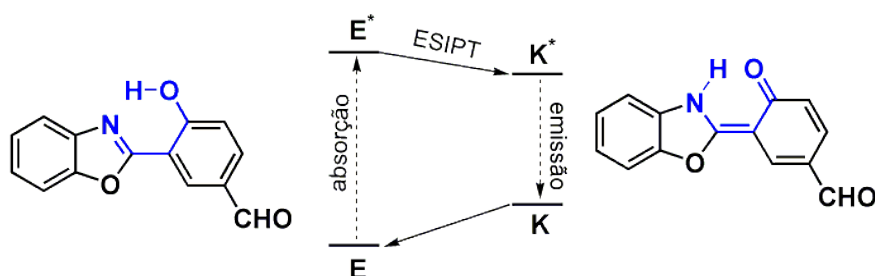


Figura 29. Transferência Protônica Intramolecular no Estado Excitado (*ESIPT*) para a molécula do **HBOCHO**.

3.8.2. INFLUÊNCIA DA INCLUSÃO DO GRUPO HBO NO COMPORTAMENTO FOTOFÍSICO DE 1,4-DIHIIDROPIRIDINAS

Foi realizado um ensaio comparativo entre um dicarboxilato de dietila 1,4-dihidropiridina fenil substituída (**Ph-DHP**) e o análogo contendo o fluoróforo benzoxazólico (**HBO-DHP 1**) através da obtenção de espectros de absorção e emissão de fluorescência em solução 10^{-5} M em clorofórmio. A presença do fluoróforo **HBO** junto à estrutura da DHP proporcionou mudanças drásticas no comportamento fotofísico da molécula. O espectro de absorção da **HBO-DHP 1** apresenta bandas majoritárias correspondentes às absorções do precursor benzoxazólico (Figura 30). O espectro de emissão da **Ph-DHP** apresenta um único máximo em torno de 420 nm, enquanto que a **HBO-DHP 1** apresenta, além desta banda, uma banda deslocada para o vermelho em 491 nm cerca de 5 vezes mais intensa, atribuída à emissão *ESIPT* do grupo benzoxazólico. Estes resultados permitem a avaliação da influência do grupo **HBO** em três aspectos: (i) o grupo benzoxazólico é majoritariamente responsável pelo máximo de absorção da molécula (ii) o comprimento de onda máximo de emissão de fluorescência deslocado para o vermelho em 71 nm e (iii) acréscimo de cerca de 5 vezes em intensidade de fluorescência da banda de emissão em maior comprimento de onda em relação a banda em menor comprimento de onda presente nas duas estruturas.

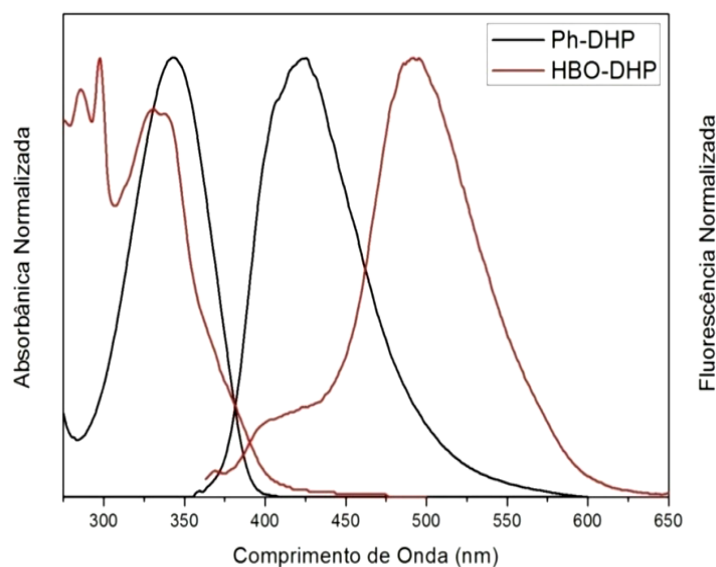


Figura 30. Espectros de absorção e emissão de **Ph-DHP** e **HBO-DHP 1** em clorofórmio (λ de excitação = 345 e 338 nm, respectivamente).

A banda de emissão relativa à porção dihidropiridínica presente em ambas as moléculas, é relatada na literatura como oriunda de processos de transferência interna de carga (*ICT*) na porção enaminocarbonílica ou ainda a processos de transferência de energia (*ET*) entre o núcleo dihidropiridina e o substituinte aromático em posição 4.^{74,75,76} 1,4-Dihidropiridinas contendo diferentes grupos aromáticos substituídos mostram, principalmente, dependência do substituínte e leve solvatocromismo.¹¹²

3.8.3. INFLUÊNCIA DA RIGIDEZ DO ANEL DIHIDROPIRIDÍNICO NAS HBO-DHPS

Para a **HBO-DHP 1**, foram efetuadas medidas de absorção e emissão nos mesmos solventes que o precursor formilado. Os espectros de absorção apresentam leve solvatocromismo e as transições eletrônicas são do tipo π - π^* . Nos solventes mais polares (acetonitrila e etanol), são observadas duas bandas de emissão de fluorescência em torno de 473 e 436 nm, sendo a primeira mais intensa (Figura 31). O deslocamento de Stokes observado é ligeiramente inferior ao do precursor **HBOCHO**. Nos solventes menos polares (clorofórmio e 1,4-dioxano) uma banda mais intensa e mais deslocada para o vermelho (490 nm) é observada, conferindo um aumento no deslocamento de Stokes (~155 nm) (Tabela IX). Em clorofórmio, a banda em maior comprimento de onda é majoritária, sendo a transferência protônica favorecida. Em clorofórmio, a excitação nos dois comprimentos de onda máximos de absorção (338 e 295 nm) gera bandas de emissão na mesma região do espectro (Figura 32). Os espectros de excitação para os dois máximos de emissão diferem quanto à forma e intensidade, mostrando tratar-se de diferentes espécies no estado excitado que decaem emitindo fluorescência (Figura 33).

Tabela IX. Dados de absorção e emissão de **HBO-DHP 1** em diferentes solventes.

Solvente	λ_{abs} , nm (ϵ , $\times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	λ_{em} , nm	$\Delta\lambda_{\text{ST}}^*$, nm
CHCl_3	338 (6,10)/295 (7,15)	492/408	154
MeCN	334 (28,4)/296 (47,9)	475/436	141
EtOH	335 (13,9)/297 (35,7)	472/437	137
1,4-Dioxano	337 (30,6)/297 (71,8)	493/429	156

* Referentes ao comprimento de onda máximo de absorção (~336 nm, utilizado como comprimento de onda de excitação) e a banda de maior comprimento de onda no espectro de emissão.

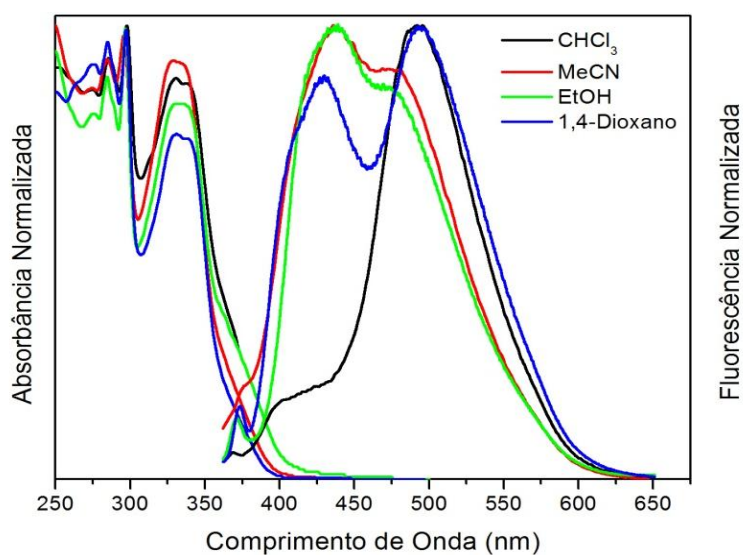


Figura 31. Espectros de absorção e emissão normalizados da **HBO-DHP 1** em diferentes solventes.

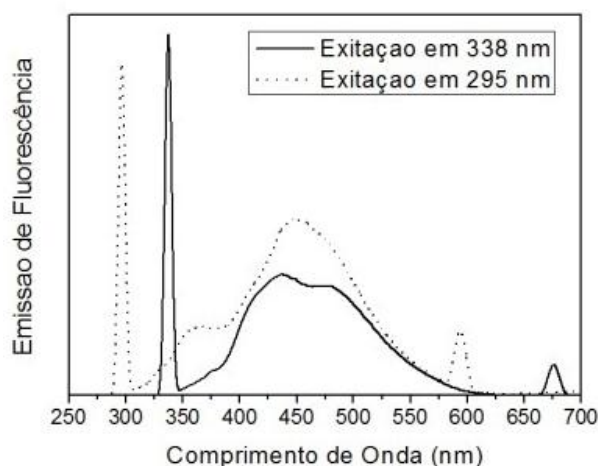


Figura 32. Espectros de emissão de fluorescência de **HBO-DHP 1** em CHCl_3 .

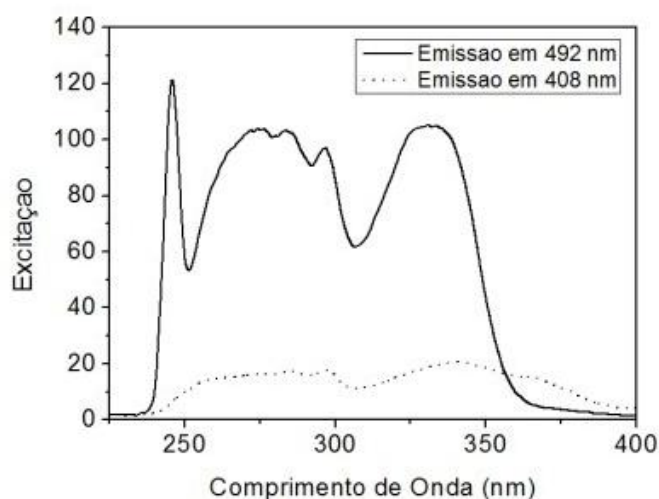


Figura 33. Espectros de excitação de **HBO-DHP 1** em CHCl_3 .

As modificações da porção dihidropiridínica para uma estrutura tricíclica de maior rigidez (polihidroacridinodiona, **HBO-DHP 3**) levou à obtenção de propriedades fotofísicas diferenciadas, principalmente em relação à emissão de fluorescência. Foi observada, para todos os solventes, uma única banda de emissão do tipo *ESIPT*, exceto para acetonitrila onde foi observado, junto à banda majoritária, um ombro em 419 nm (Figura 34). Esta banda *ESIPT* apresenta o valor de comprimento de onda máximo entre 484 e 506 nm, conferindo um maior deslocamento de Stokes e fluorescência na cor verde (Tabela X). Este deslocamento batocrômico na emissão de fluorescência e a presença de uma única banda indicam que a acridinodiona, com menores graus de liberdade rotacionais, quando comparada à estrutura anterior (**HBO-DHP 1**), favorece a emissão proveniente apenas da porção benzoxazólica, desfavorecendo a emissão por

outros processos radiativos relacionados à porção dihidropiridínica, como transferência de carga intramolecular por exemplo.

Tabela X. Dados de absorção e emissão de **HBO-DHP 3** em diferentes solventes.

Solvente	λ_{abs} , nm (ϵ , $\times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	λ_{em} , nm	$\Delta\lambda_{\text{ST}}^*$, nm
CHCl_3	340 (8,17)/298 (13,5)	499	159
MeCN	337(13,7)/297 (22,8)	492/419	155
EtOH	334 (21,3)/298 (44,4)	484	150
1,4-Dioxano	339(23,9)/298(40,7)	506	167

* Referente ao comprimento de onda máximo de absorção (~336 nm, utilizado como comprimento de onda de excitação) e a banda de maior comprimento de onda no espectro de emissão.

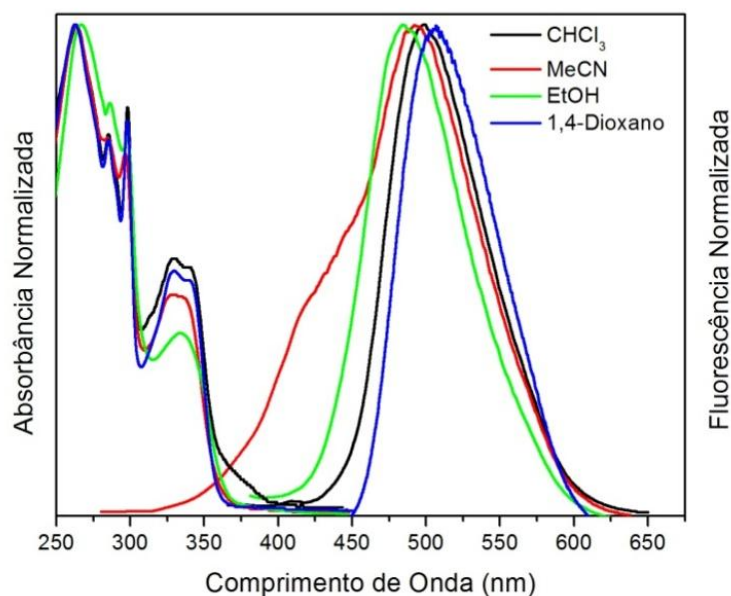


Figura 34. Espectros de absorção e emissão normalizados de **HBO-DHP 3** em diferentes solventes.

A estrutura bicíclica não simétrica (polihidroquinolina, **HBO-DHP 4**) apresentou um comportamento semelhante à dihidropiridina (**HBO-DHP 1**), com a presença de duas bandas de emissão de fluorescência nos solventes menos polares clorofórmio e 1,4-dioxano (Figura 35). Entretanto, as bandas mais intensas são as bandas de maior energia (~ 426-441 nm) para acetonitrila, etanol e dioxano. Apenas em clorofórmio a banda mais deslocada para o vermelho é mais intensa (483 nm). Esta molécula apresentou os menores de deslocamento de Stokes (Tabela XI), quando comparada ao precursor e os outros derivados, pois o processo de desativação via *ESIPT* é competitivo com outros processos de desativação de forma radiativa.

Tabela XI. Dados de absorção e emissão de **HBO-DHP 4** em diferentes solventes.

Solvente	λ_{abs} , nm (ϵ , $\times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	λ_{em} , nm	$\Delta\lambda_{\text{ST}}^*$, nm
CHCl_3	339 (24,1)/298(29,1)	483/410	144
MeCN	336(10,2)/296(11,3)	433	97
EtOH	336 (15,5)/297(19,5)	441	105
1,4-Dioxano	339(24,5)/298(28,4)	485/426	146

* Referente ao comprimento de onda máximo de absorção (~337 nm, utilizado como comprimento de onda de excitação) e a banda de maior comprimento de onda no espectro de emissão.

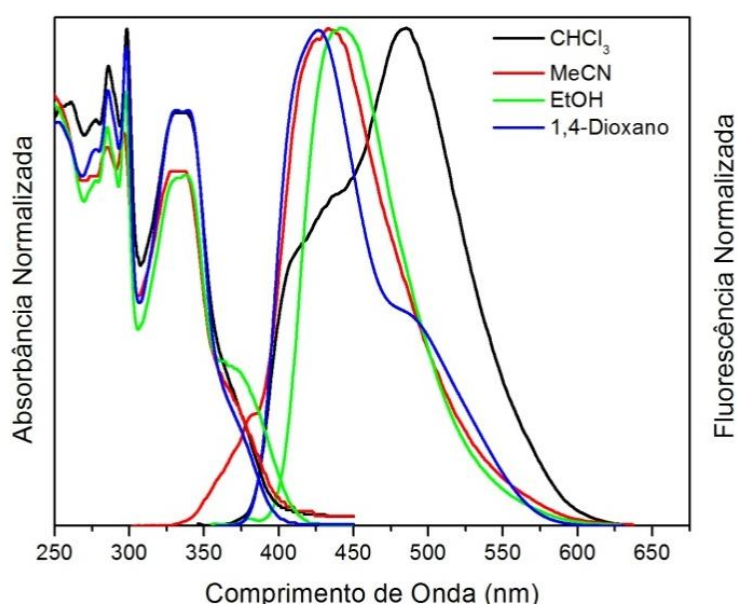


Figura 35. Espectros de absorção e emissão de **HBO-DHP 4** em diferentes solventes.

Além dos processos de transferência de energia (ET) entre os núcleos e transferência intramolecular de carga (ICT) no ciclo dihidropiridínico, podem ocorrer processos envolvendo reorganização de carga nas espécies enol (E^*) e ceto (K^*), conforme mostrado na Figura 36, contribuindo para bandas de emissão mais deslocadas para o azul e para o vermelho, respectivamente. Cabe ressaltar que as espécies excitadas propostas na Figura 36 não leva em consideração os tempos de decaimento dos processos de transferência de carga e *ESIPT*. Os estados excitados E podem contribuir para o aparecimento das bandas em menor comprimento de onda quando há a presença dos grupamentos éster como nos derivados **HBO-DHP 1** e **HBO-DHP 4**. Este mesmo efeito não ocorre na estrutura tricíclica **HBO-DHP 3**, onde a banda majoritária é *ESIPT*, sugerindo que a maior rigidez do núcleo DHP e a conseqüente restrição dos grupos carbonílicos desfavorece a desativação por outros processos.

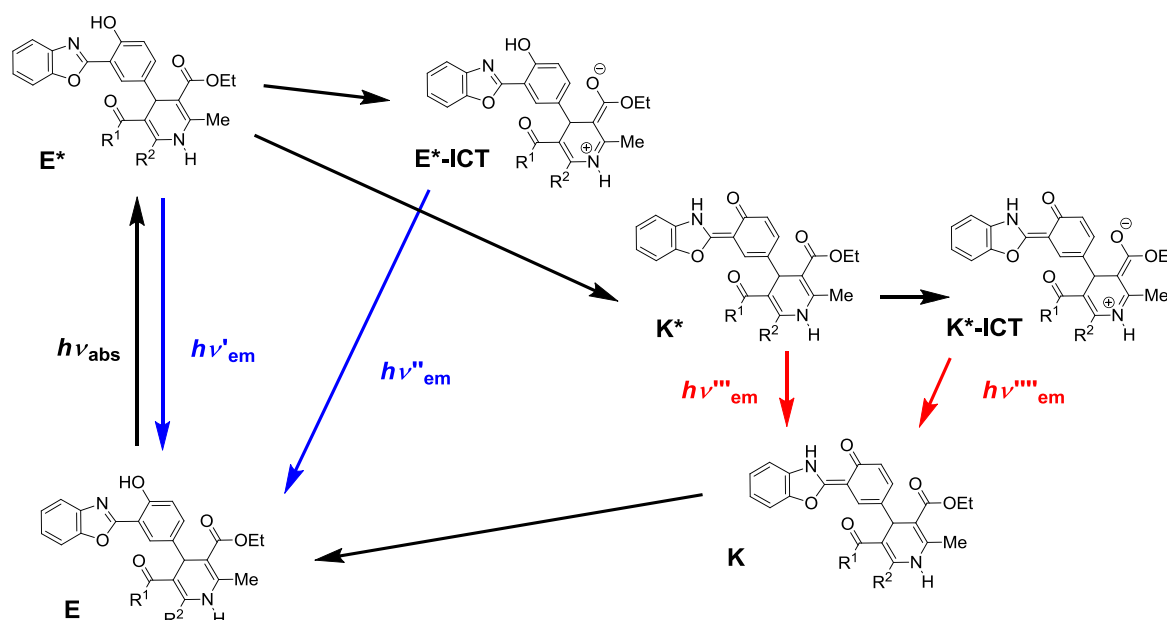


Figura 36. Possíveis estados excitados para as **HBO-DHPs** envolvendo espécies excitadas enol e ceto (HBO) com ou sem formação de grupos carregados (DHP).

3.8.4. ESTUDO COMPARATIVO DA INFLUÊNCIA DO ESTADO DE OXIDAÇÃO DO ANEL DIHIDROPIRIDÍNICO (AROMATICIDADE)

Foram efetuadas medidas fotofísicas nos derivados 4-fenil substituídos **Ph-DHP** e **Ph-Py** nos quatro solventes (Figura 37). Os espectros de absorção mostram um efeito semelhante ao observado para as moléculas do NADH e do NAD⁺. O composto não

oxidado (**Ph-DHP**) apresenta uma banda de absorção em maior comprimento de onda (~ 347 nm) diferentemente do oxidado (**Ph-Py**), conforme observado na Figura 37. A emissão de fluorescência dos compostos fenil substituídos é muito fraca, com máximos de emissão para **Ph-DHP** em torno de 429 nm, exceto para CHCl_3 , e para **Ph-Py** estes máximos encontram-se deslocados para o azul (Tabela XII).

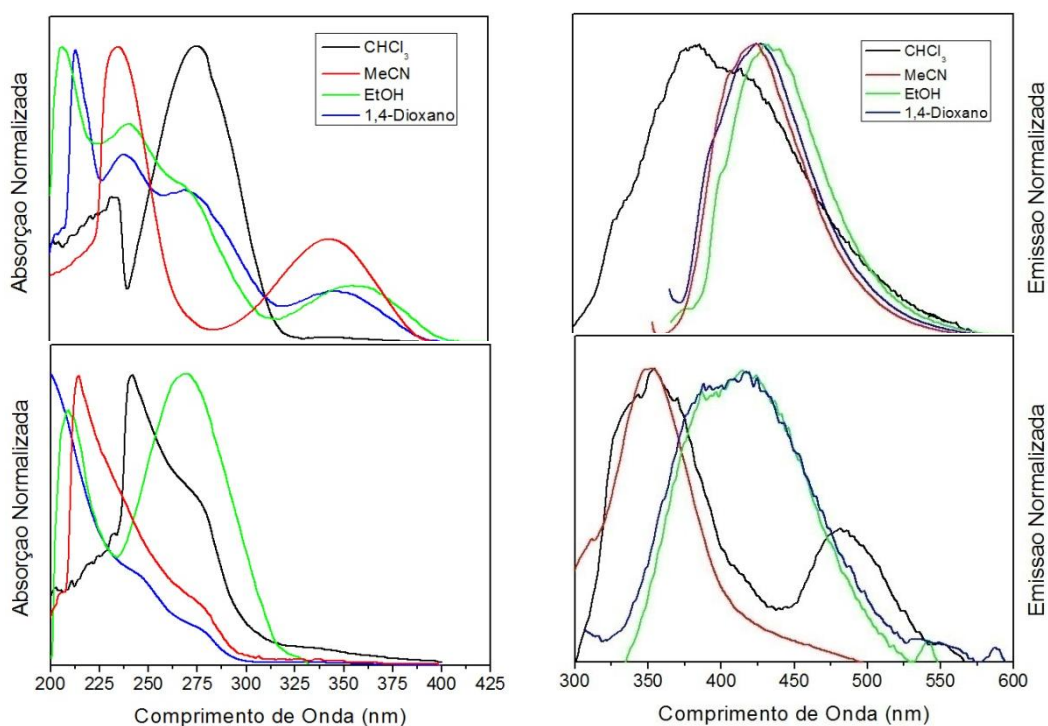


Figura 37. Espectros de absorção e emissão para as espécies **Ph-DHP** (acima) e **Ph-Py** (abaixo) em diferentes solventes.

Tabela XII. Dados de absorção e emissão de **Ph-DHP** e **Ph-Py** em diferentes solventes.

Solvente	Ph-DHP		Ph-Py	
	λ_{abs} , nm	λ_{em} , nm	λ_{abs} , nm	λ_{em} , nm
CHCl_3	275	413	275	482
MeCN	343	425	275	351
EtOH	356	433	269	416
1,4-Dioxano	346	425	275	416

Ao promover a aromatização do anel dihidropiridínico em **HBO-DHP 1**, os espectros de absorção e emissão de fluorescência mostram modificações significativas. Comparando os espectros de absorção em acetonitrila (Figura 38), a espécie reduzida apresenta um espectro com bandas de absorção estruturadas em 264, 275 e 282 nm. Estas bandas estão relacionadas à absorção da piridina. O composto oxidado apresenta apenas um máximo de emissão deslocado para o vermelho quando comparado à forma reduzida (Figura 39). O deslocamento de Stokes na espécie piridínica é de 151 nm. Os espectros de excitação em 480 nm são diferentes para ambos os compostos, conforme esperado, mostrando que há diferentes interações entre os núcleos DHP e HBO no estado excitado (Figura 40).

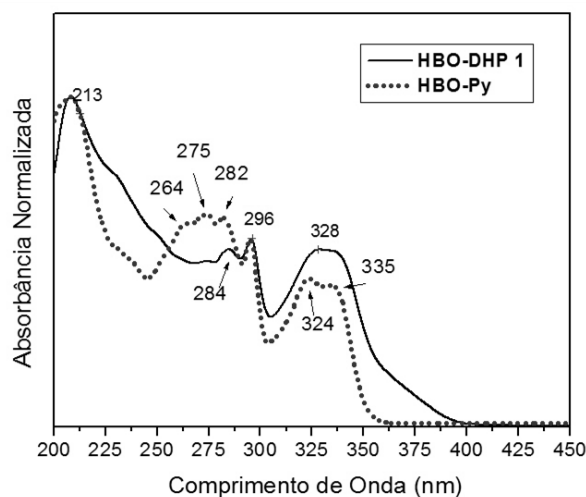


Figura 38. Espectros de absorção de **HBO-DHP 1** e **HBO-Py** em acetonitrila.

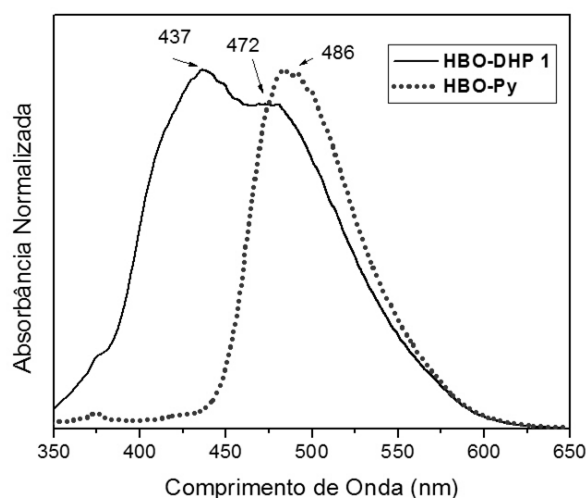


Figura 39. Espectros de emissão de **HBO-DHP 1** e **HBO-Py** em acetonitrila.

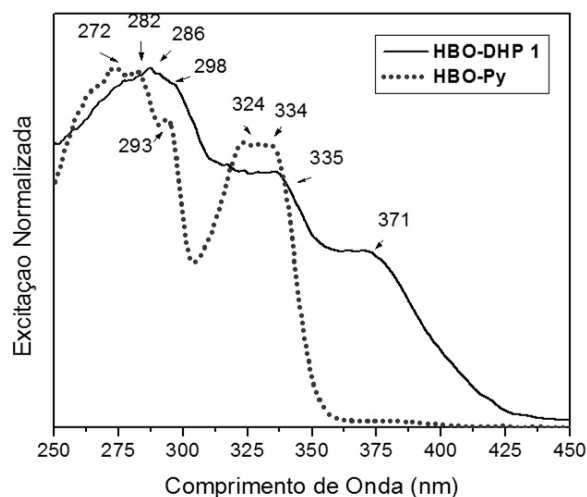


Figura 40. Espectros de excitação em 480 nm de **HBO-DHP 1** e **HBO-Py** em acetonitrila.

O estudo de absorção e emissão de fluorescência (λ excitação \sim 336 nm) nos mesmos solventes empregados para as espécies reduzidas mostram o mesmo comportamento em relação à emissão da forma *ESIPT*, o que indica que a forma aromatizada **HBO-Py** favorece a transferência protônica intramolecular no estado excitado para todos os solventes (Figura 41).

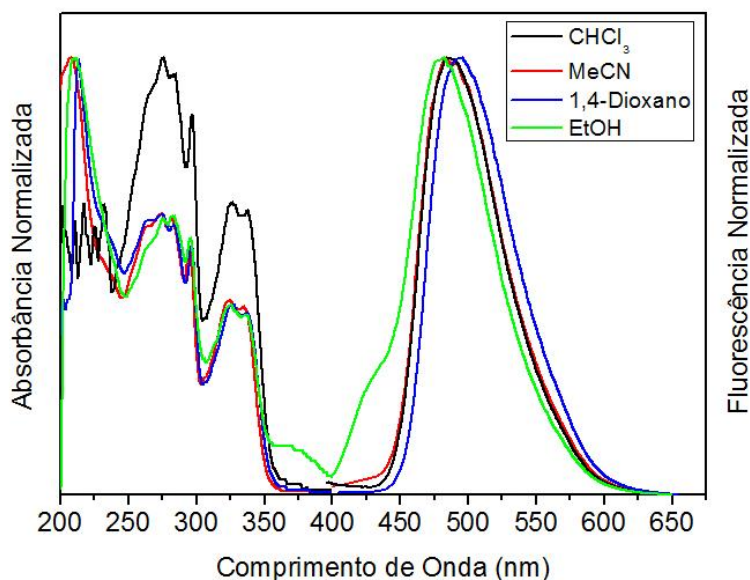


Figura 41. Espectros de absorção e emissão de **HBO-Py** em diferentes solventes.

Tabela XIII. Dados de absorção e emissão de **HBO-Py** em diferentes solventes.

Solvente	λ_{abs} , nm (ϵ , $\times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	λ_{em} , nm	$\Delta\lambda_{\text{ST}}^*$, nm
CHCl ₃	337 (8,41)/296 (11,5)	486	149
MeCN	335 (2,29)/295 (3,04)	486	151
EtOH	337 (7,93)/295 (11,40)	481	144
1,4-Dioxano	338(8,73)/296 (11,95)	494	156

* Referente ao comprimento de onda máximo de absorção (~336, utilizado como comprimento de onda de excitação) e o comprimento de onda máximo de emissão.

A literatura mostra que compostos 1,4-dihidropiridinas 4-aryl substituídas podem ser oxidadas através da irradiação de luz ultravioleta levando ao produto piridínico sob condições aeróbicas ou anaeróbicas com rendimentos na faixa de 80-97%.⁷³ Nas condições da obtenção dos espectros de emissão de fluorescência, não ocorreram modificações estruturais irreversíveis detectáveis. Foi efetuado um teste irradiando uma cubeta de quartzo aberta contendo uma solução 20×10^{-3} M da **HBO-DHP 1** em clorofórmio em um sistema com uma lâmpada de Xe/Hg de 250 Watts em câmara escura durante 4 horas. A reação foi monitorada por CCD e mostrou uma conversão muito baixa do reagente a um produto que não foi isolado.

A solução foi diluída à 10^{-6} M e foram obtidos os espectros de absorção e emissão de fluorescência. Estes espectros mostram máximos de absorção e emissão que corroboram com a estrutura aromática **HBO-Py** obtida por reação química e devidamente caracterizada. É possível observar que, apesar da baixa conversão, esta espécie aromática possui maiores intensidades de absorção e emissão e, por isso, apresentam-se de forma majoritária nos respectivos espectros (Figura 42).

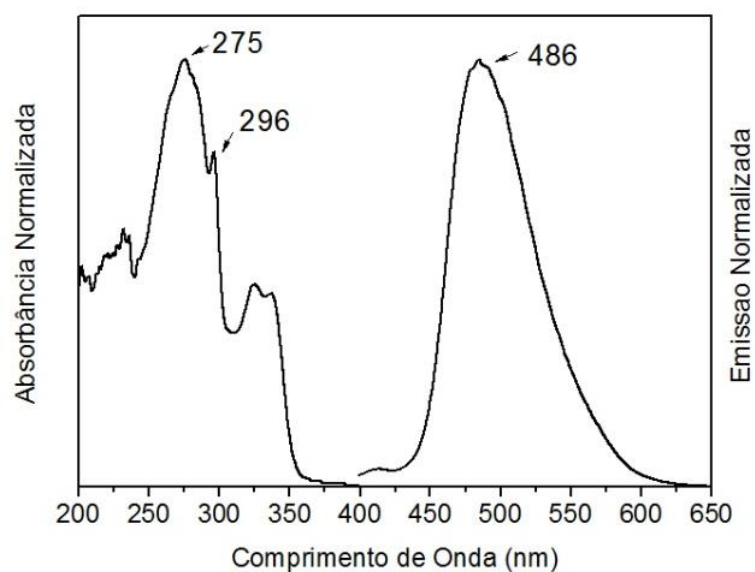
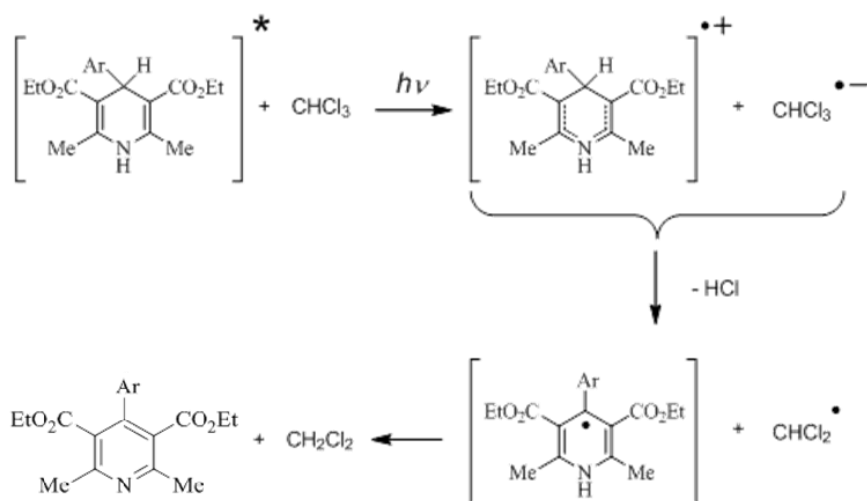


Figura 42. Espectros de absorção e emissão do produto obtido via irradiação de **HBO-DHP 1** por lâmpada de Xe/Hg.

O mecanismo proposto⁷³ para a oxidação fotoinduzida em solução envolve a formação de espécies radicais e perda dos hidrogênios 1 e 4 para o meio, conforme Esquema 28, abaixo:



Esquema 28. Oxidação fotoinduzida de 4-aryl-1,4-dihidropiridinas.

4. PARTE EXPERIMENTAL

Os reagentes utilizados para a execução deste trabalho foram obtidos através de fontes comerciais e foram utilizados sem prévia purificação. As análises de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN foram obtidas através de um aparelho Varian VNMRS, operando a frequências de 300 MHz e 75 MHz respectivamente. Os espectros referentes aos mesmos para diferentes produtos isolados encontram-se em anexo. Os deslocamentos químicos apresentados neste trabalho foram expressos em parte por milhão (ppm), tendo como padrão interno tetrametilsilano (TMS) como referência para o ^1H RMN ($\delta = 0,00$ ppm) ou clorofórmio deuterado ($\delta = 7,27$ ppm) e o sinal central do tripleto do clorofórmio deuterado (CDCl_3) para o ^{13}C RMN ($\delta = 77,00$ ppm). As constantes de acoplamento (J) foram medidas em Hertz (Hz) e as multiplicidades expressas abreviadamente (singleto, s; dubleto, d; duplo dubleto, dd; tripleto, t. multipletto, m; sinal largo, sl). Os espectros de absorção na região do Infravermelho foram obtidos em um espectrômetro Shimadzu Prestige 21, com resolução de 4 cm^{-1} na faixa de 400 a 4000 cm^{-1} a partir de pastilhas em KBr dos produtos sólidos. Os padrões de fragmentação foram obtidos em espectrômetro de massas GCMS-QP2010S com analisador quadrupolar, via inserção direta de soluções diluídas ($1\mu\text{L}$) dos compostos em clorofórmio e fragmentação por impacto eletrônico de 70eV . Os pontos de fusão das moléculas foram obtidos utilizando um microscópio ótico Olympus BX41 acoplado a um forno Mettler Toledo FP-90 F 982 T com temperatura controlada. Os espectros de absorção de UV-Visível foram obtidos em um espectrofotômetro Shimadzu UV-2450PC. Os espectros de excitação e emissão de fluorescência foram obtidos em um espectrofluorímetro Shimadzu RF-5301PC. As medidas de absorção e emissão foram realizadas à temperatura ambiente em cubetas de quartzo de 1 cm de caminho óptico e soluções de solventes de grau espectroscópico. O banho de ultrassom utilizado foi um modelo Thornton T14 de frequência nominal de 10 kHz e 50W de potência. O experimento de oxidação fotoinduzida foi realizado irradiando uma solução em clorofórmio (grau espectroscópico) em cubeta de quartzo por uma lâmpada de Xe/Hg de 250 Watts .

4.1. SÍNTESE DOS PRECURSORES FLUORESCENTES AMINOFENILBENZOXAZÓLICOS

4.1.1. Síntese do 2-(4'-aminofenil)benzoxazol (ABO 1): Uma mistura equimolar de 2-aminofenol (1,42 g, 13 mmol) e ácido 4-aminobenzóico (1,78 g) em ácido polifosfórico (10 mL) foi aquecida sob agitação à temperatura de 180°C por 5h. Após resfriada, a mistura foi vertida em gelo picado e o precipitado obtido foi filtrado, neutralizado com uma solução de NaHCO₃ 10%, lavado com água e seco em estufa a 60 °C. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com diclorometano como eluente (Rendimento 69%).

4.1.2.. Síntese do 2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (ABO 2): Uma mistura equimolar de 2-aminofenol (1,42 g, 13 mmol) e ácido 4-aminosalicílico (1,99 g) em ácido polifosfórico (10 mL) foi aquecida sob agitação à temperatura de 180°C por 5h. Após resfriada, a mistura foi vertida em gelo picado e o precipitado obtido foi filtrado, neutralizado com uma solução de NaHCO₃ 10%, lavado com água e seco em estufa a 60°C. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com diclorometano como eluente (Rendimento 61%).

4.1.3 Síntese do 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (ABO 3): Uma mistura equimolar de 2-aminofenol (1,42 g, 13 mmol) e ácido 5-aminosalicílico (1,99 g) em ácido polifosfórico (10 mL) foi aquecida sob agitação à temperatura de 180°C por 5h. Após resfriada, a mistura foi vertida em gelo picado e o precipitado obtido foi filtrado, neutralizado com uma solução de NaHCO₃ 10%, lavado com água e seco em estufa a 60°C. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com diclorometano como eluente (Rendimento 77%).

4.2. SÍNTESE DO PRECURSOR FORMILADO

4.2.1. SÍNTESE DO ÁCIDO 5-FORMILSALICÍLICO

A uma mistura equimolar de ácido salicílico (14,5 mmol, 2,00 g) e hexametilenotetramina (14,5 mmol, 2,03 g) contida em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 22 mL de ácido acético glacial e esta solução foi aquecida à

refluxo por 8h em um banho de óleo. À solução ainda quente e sob agitação, foram adicionados 16 mL de água destilada fervente e 10 mL de ácido clorídrico concentrado. A solução foi esfriada até a temperatura ambiente levando à formação de um fino precipitado amarelo pálido. Este precipitado foi filtrado em funil sinterizado e lavado com porções de 50 mL de água destilada (40°C) seguido de porções de água destilada em temperatura ambiente e seco em estufa a 60°C. O produto sólido amarelado foi obtido em 16% de rendimento e caracterizado como o ácido 5-formilsalicílico através da comparação de seu ponto de fusão (decomposição a 250°C) e espectros de RMN de hidrogênio e carbono-13 com os da literatura.¹**H-RMN (DMSO-*d*⁶, 300MHz):** δ = 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,99 (dd, $^3J = 8,5$ e $^4J = 2,0$ Hz, 1H); 8,34 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 9,84 (s, 1H). **¹³C-RMN (DMSO-*d*⁶, 300MHz):** δ = 114,3; 118,9; 128,9; 134,6; 135,8; 166,4; 171,8; 191,9.

4.2.2. SÍNTESE DO 2-(2'-HIDROXIFENIL)BENZOXAZOL (HBO)

Uma mistura equimolar de ácido salicílico (2,53 g. 18,3 mmol) e 2-aminofenol (2,00 g) em ácido polifosfórico (10 mL) foi aquecida sob agitação à temperatura de 180°C por 5h. Após resfriada, a mistura foi vertida sobre gelo picado e o precipitado obtido filtrado, lavado com água e seco em estufa a 60°C. O sólido foi purificado por cromatografia em coluna utilizando diclorometano como eluente (Rendimento 54%). **p.f.** = 125-126°C. **¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz):** δ = 6,89 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,01 (dd, $^4J = 8,2$ e $^3J = 0,9$ Hz, 1H); 7,24-7,35 (m, 3H); 7,46-7,49 (m, 1H); 7,58-7,62 (m, 1H); 7,90 (dd, $^4J = 7,9$ e $^3J = 1,8$ Hz, 1H); 11,37 (sl, 1H). **¹³C-RMN (CDCl₃, 300MHz):** δ = 110,8; 117,6; 119,4; 119,7; 125,1; 125,5; 127,3; 133,7; 140,1; 149,2; 158,9; 163,0; 164,9.

4.2.3. SÍNTESE DO 2-(5'-FORMIL-2'-HIDROXIFENIL)BENZOXAZOL (HBOCHO)

4.2.3.1. Método A (ciclização): Em um balão de fundo redondo previamente aquecido, são adicionados 10 mL de ácido polifosfórico, seguidos de 6,4 mmols de ácido 5-formilsalicílico (1,06 g) e 6,4 mmols de 2-aminofenol (0,70 g) e a mistura aquecida a 170°C por 5 horas. A mistura reacional foi posteriormente vertida em gelo com forte agitação e o precipitado então filtrado, rendendo o produto bruto de coloração marrom escura. Após secagem, este sólido foi submetido a um sistema de extração

sólido-líquido do tipo Soxhlet sob refluxo de diclorometano. O solvente após evaporado rendeu o 2-(5'-formil-2'-hidroxifenil)benzoxazol, um sólido branco amarelado com intensa fluorescência na região do verde. O produto foi ainda purificado por cromatografia em coluna (diclorometano) de sílica gel para obtenção de um produto com pureza para caracterização espectroscópica por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (Rendimento 30%).

4.2.3.3. Método B (formulação): Em um balão de fundo redondo previamente aquecido a 50°C foram adicionados 10 mL de ácido polifosfórico com o auxílio de soprador térmico e agitação magnética. Após foram adicionados 4,7 mmols de **HBO** (0,99 g) previamente sintetizado e 5 mmols de hexametilenotetramina (0,70 g). A temperatura é elevada até 100 °C e a agitação continuada por 4 horas. O aquecimento é cessado e são adicionados 30 mL de água gelada até o resfriamento da solução com a formação de um precipitado branco amarelado. O precipitado foi filtrado à vácuo, lavado com água e seco em estufa. A solução aquosa marrom escura foi mantida em geladeira por 24 horas até a formação de um novo precipitado que foi também filtrado e seco em estufa. Os produtos sólidos foram purificados por cromatografia em coluna em diclorometano levando ao produto puro (Rendimento 34%). Cristais brancos em forma de agulhas. **p.f.** = 165-170°C **¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz):** δ= 7,22 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz); 7,39-7,45 (m, 2H); 7,62-7,66 (m, 1H); 7,73-7,76 (m, 1H); 7,96 (dd, ³*J* = 8,6 Hz e ⁴*J* = 2,0 Hz); 8,55 (d, *J* = 2,0 Hz); 9,95 (s, 1H); 12,17 (sl, 1H). **¹³C-RMN (CDCl₃, 300MHz):** δ = 111,2; 118,6; 119,7; 125,7; 126,3; 129,2; 130,5; 134,3; 139,7; 149,4; 161,9; 163,7; 165,0; 190,2. **IV(KBr, ν = cm⁻¹):** 3061, 2848, 2735, 1699, 1630, 1490 **EM:** m/z (%) = 240,1 (16), 239,1 (100) [M⁺], 238,1 (90), 210,2 (10), 182,0 (29), 63,1 (32).

4.3. SÍNTESE DO CATALISADOR In/SiO₂ VIA MÉTODO SOL-GEL

A uma mistura 5/2 (v/v) de etanol e água, respectivamente, foram adicionadas três gotas de HCl a fim de acidificar o meio (pH = 3). O metal foi adicionado na forma de InCl₃ e a solução foi então submetida à agitação até a completa dissolução do sal. Após esta etapa, a mistura é vertida sobre 5 mL de TEOS (4:1 TEOS/Metal em

proporções molares). A nova solução foi homogeneizada e deixada em repouso durante cinco dias. O sólido vítreo (translúcido) formado foi então macerado e submetido a tratamento térmico em estufa a 120°C por 24 horas. Após este tratamento, foram feitas sucessivas lavagens do sólido com 20 mL de etanol e 20 mL de água. O sólido resultante foi filtrado à vácuo em funil sinterizado e finalmente seco em estufa à 100°C por 24 horas para eliminação do solvente e água. O compósito In/SiO₂ foi submetido a análises de área superficial específica através do método BET, resultando em 326 ± 10 m²g⁻¹. Análises de BJH para o compósito mostraram a variação dos tamanhos de poros inferiores a 2 nm. As proporções In/Si 1:18 foram obtidas por EDS (aproximadamente 0,94 mmols de Índio por grama de sílica) e a análise da superfície do material In/SiO₂ por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) mostrou uma superfície compacta e homogênea.

4.4. SÍNTESE DAS 1,4-DIHIROPÍRIDINAS

4.4.1. Síntese do 3,5-dicarboxilato de dietil 2,6-dimetil-4-[2-(2'-hidroxifenil)benzoxazolil]-1,4-dihidropiridina (HBO-DHP 1). Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,106 g do catalisador heterogêneo In/SiO₂ (10 mol%), seguidos de 2,5 mmols de acetoacetato de etila (0,317 mL), 1,25 mmol do composto **HBOCHO** previamente sintetizado (0,299 g) e 2,5 mmol de acetato de amônio (0,193 g). A mistura foi dissolvida em 10 mL de isopropanol e levada ao refluxo por 3 horas. A solução foi esfriada e o precipitado formado filtrado à vácuo e lavado com 4 porções de 5 mL de isopropanol gelado. O precipitado foi seco em estufa por 24h à 60°C e o catalisador removido com a redissolução do sólido em diclorometano e filtração com o auxílio de uma seringa acoplada em sistema de microfiltração milipore durapore 0,45µm. A solução restante foi evaporada em rotaevaporador e seca em bomba de alto vácuo, resultando no produto puro com 46% de rendimento. Sólido branco de fluorescência azul. **p.f.** = 233-236 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ= 1,27 (t, 6H, J = 7,1 Hz); 2,39 (s, 6H); 4,07-4,22 (m, 4H); 5,05 (s, 1H); 5,75 (s, 1H); 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,38-7,4 (m, 3H); 7,60-7,63 (m, 1H); 7,72-7,73 (m, 1H); 7,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ = 14,5; 19,9; 39,3; 60,0; 104,2; 109,8; 110,8; 117,1; 119,3; 125,1; 125,3; 126,6; 133,9; 139,6; 144,1; 149,3; 157,4; 163,5; 164,9; 167,8. **IV** (KBr, ν = cm⁻¹

¹): 3323 (NH), 3096, 2980, 1681, 1649, 1548, 1491, 1302, 1212 **EM:** m/z (%) = 462,2 (10) [M+], 433,1 (10), 389,3 (19), 252,1 (100), 211,0 (5), 196,0 (25).

4.4.2. Síntese da 3,3,6,6-tetrametil-9-[2-(2'-hidroxifenil)benzoxazolil]-3,4,6,7-tetrahidro acridino-1,8-(2H,5H,9H,10H)-diona (HBO-DHP 3). Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,106 g do catalisador heterogêneo In/SiO₂ (10 mol%), seguidos de 2,5 mmols de 5,5-dimetilcicloexano-1,3-diona (0,350 g), 1,25 mmol do composto **HBOCHO** previamente sintetizado (0,299 g) e 2,5 mmol de acetato de amônio (0,193 g). A mistura foi dissolvida em 10 mL de isopropanol e levada ao refluxo por 3 horas. A solução foi esfriada e o precipitado formado filtrado á vácuo e lavado com 4 porções de 5 mL de isopropanol gelado. O precipitado seco em estufa por 24h à 60°C, redissolvido em diclorometano e filtrado em sistema de microfiltração milipore durapore 0,45µm. A solução restante foi evaporada e seca em bomba de alto vácuo, resultando no produto puro com 50% de rendimento. Sólido branco de fluorescência azul. **p.f.** = 212-215°C. ¹**H-RMN** (300MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (s, 6H, 2xCH₃); 1,35 (s, 6H, 2xCH₃); 2,33-2,55 (m, 8H, 4xCH₂); 5,53 (s, 1H); 7, 03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7, 16 (d, *J* = 8,7 Hz); 7,36-7,38 (m, 2H); 7,48-7,51 (m, 1H); 7,71-7,74 (m, 1H); 7,78-7,81 (m, 1H); 11,23 (sl, 1H, NH); 12,01 (s, 1H, OH). ¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ= 27,4; 30,2; 31,6; 32,3; 48,7; 47,3; 110,6; 115,7; 117,5; 119,5; 125,2; 125,5; 126,8; 129,2; 132,4; 140,4; 149,2; 157,0; 163,1; 165,0; 169,7; 180,9. **IV** (KBr, *ν* = cm⁻¹): 2958, 2925, 1593, 1372. **EM:** m/z (%) = 361,1 (100) [M+], 318,0 (8), 277,0 (16), 263,0 (9), 249,0 (30), 140,0 (13), 83,0 (49).

4.4.3. Síntese do 3-carboxilato de etil 4-[2-(2'-hidroxifenil)benzoxazolil]-1,4,5,6,7,8,-hexahidro-2,7,7-trimetilquinolin-5(1H,4H,6H)-ona (HBO-DHP 4). Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,106 g do catalisador heterogêneo In/SiO₂ (10 mol%), seguidos de 1,25 mmols de 5,5-dimetilcicloexano-1,3-diona (0,175 g), 1,25 mmol de acetoacetato de etila (0,158mL), 1,25 mmol do composto **HBOCHO** previamente sintetizado (0,299 g) e 2,5 mmol de acetato de amônio (0,193 g). A mistura foi dissolvida em 10 mL de isopropanol e levada ao refluxo por 3 horas. A solução foi esfriada e o precipitado formado filtrado à vácuo e lavado com 4 porções de 5 mL de isopropanol gelado. O precipitado seco em estufa foi redissolvido em diclorometano e filtrado em milipore durapore 0,45µm. A solução restante foi evaporada e seca em bomba de alto vácuo, resultando no produto puro com 66% de rendimento. Sólido

branco de fluorescência verde. **p.f.** >250°C. $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 0,96 (s, 3H, CH_3); 1,09 (s, 3H, CH_3); 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH_3); 2,14-2,40 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$); 2,4 (s, 3H, CH_3); 4,08 (dq, J = 1,1 Hz e J = 7,1 Hz, 2H, CH_2); 5,08 (s, 1H); 5,97 (s, 1H); 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,34-7,39 (m, 3H); 7,58-7,61 (m, 1H); 7,69-7,72 (m, 1H); 7,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 11,34 (sl, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 14,2; 19,5; 27,1; 29,4; 32,7; 35,9; 41,1; 50,6; 59,9; 106,0; 109,6; 110,6; 112,0; 117,0; 119,1; 124,8; 125,1; 126,5; 133,5; 138,6; 140,1; 143,4; 147,9; 149,1; 157,1; 163,2; 167,3; 196,0. **IV** (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3289, 3222, 2963, 1706, 1608, 1487, 1379, 1262. **EM:** m/z (%) = 472 (39) [M+], 399 (20), 262 (100), 234 (28).

4.4.4. Síntese do 3,5-dicarboxilato de dietil 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina (Ph-DHP): Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 2 mmol de acetoacetato de etila, 1 mmol de benzaldeído e 1,6 mmol de acetato de amônio. O catalisador In/SiO_2 foi adicionado em uma porção de 100 mg (10 mol%). A mistura foi agitada e aquecida a 100 °C por 30 minutos até total consumo dos reagentes conforme monitorado por CCD. Após o resfriamento da mistura, esta foi dissolvida em diclorometano e filtrada para remoção do catalisador. A mistura foi evaporada e purificada por cromatografia em coluna utilizando gradiente de hexano:acetato de etila, resultando em um sólido amarelo pálido (Rend. 72%). **p.f.** 158-160 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,22 (t, J = 17,05, 6H); 2,33 (s, 6H); 4,04-4,13 (m, 4H); 4,99 (s, 1H); 5,64 (sl, 1H); 7,12-7,30 (m, 5H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 14,2; 19,6; 39,6; 59,7; 104,2; 126,1; 127,8; 128,0; 143,8; 147,7; 167,6. **IV** (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$) 3342, 3060, 2982, 1687, 1652, 1488, 1211, 703.

4.5. OXIDAÇÃO DAS 1,4-DIHIIDROPIRIDINAS

4.5.1. Síntese do 3,5-dicarboxilato de dietil 2,6-dimetil-4-[2-(2'-hidroxifenil)benzoxazolil]-piridina (HBO-Py). Em um balão de fundo redondo de 10 mL foram adicionados 0,5 mmol do composto **HBO-DHP 1** previamente sintetizado, 1 mmol de iodo molecular e 3 mL de MeCN. A mistura foi sonicada durante 15 minutos e então refluxada por 5h até total consumo do reagente. A mistura foi extraída com solução aquosa 2% de tiosulfato de sódio e concentrada em evaporador rotatório. O produto foi

purificado por cromatografia em coluna utilizando diclorometano:metanol (9:1) como eluente (Rend. 96%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,02 (t, J = 7,2 Hz, 6H, 2x CH_3); 2,63 (s, 6H, 2x CH_3); 4,08 (q, J = 7,2 Hz, 4H, 2x CH_2); 7,10-8,10 (m, 5H); 11,63 (sl, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 14,0; 23,1; 61,7; 110,4; 111,0; 117,6; 119,5; 121,4; 125,4; 126,0; 127,1; 127,9; 133,6; 140,0; 145,0; 149,3; 155,7; 159,0; 162,4; 168,1.

4.5.2. Síntese do 3,5-dicarboxilato de dietil 2,6-dimetil-4-fenilpiridina (Ph-Py). Em um balão de fundo redondo de 10 mL foram adicionados 0,5 mmol do composto Ph-DHP previamente sintetizado, 1 mmol de iodo molecular e 3 mL de MeCN. A mistura foi sonicada durante 15 minutos e então refluxada por 5h até total consumo do reagente. A mistura foi extraída com solução aquosa 2% de tiosulfato de sódio e concentrada em evaporador rotatório (Rend. 83%). p.f. = 60-65°C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,82 (t, J = 7,0 Hz, 6H); 2,53 (s, 6H); 3,92 (q, J = 7,0 Hz, 4H); 7,17-7,39 (m, 5H).

5. CONCLUSÕES

Foi desenvolvido um método para a obtenção de um novo derivado hidroxifenilbenzoxazólico **HBOCHO** através da funcionalização por reação de Duff adaptada. As duas rotas sintéticas empregadas se demonstraram eficientes e apesar dos baixos rendimentos estes são ainda superiores aos rendimentos da síntese clássica de formilação de fenóis. As adaptações no tratamento trouxeram melhorias do ponto de vista econômico e sintético. Este novo derivado possui fluorescência intensa na região do azul-verde.

Foi possível a incorporação do grupo hidroxifenilbenzoxazol em heterociclos do tipo 1,4-dihidropiridinas através de reação multicomponente de Hantzsch com diferentes compostos 1,3-dicarbonílicos e amônia. Foram sintetizados três produtos com rendimentos moderados e um método de isolamento que torna desnecessária a purificação dos mesmos. Os produtos finais apresentaram fluorescência na região do verde.

Foi efetuado o estudo fotofísico de todas as moléculas obtidas em solução de quatro solventes: clorofórmio, acetonitrila, etanol e 1,4-dioxano. A obtenção dos espectros de absorção de UV-Visível e emissão de fluorescência destes compostos permitiu a investigação da influência dos grupos benzoxazol e dihidropiridina nas propriedades ópticas dos novos heterociclos.

O precursor formulado **HBOCHO** apresenta fluorescência proveniente apenas de um mecanismo de transferência protônica intramolecular no estado excitado, ou seja, resultante de um decaimento radiativo de uma forma tautomérica cetona. Isto proporcionou grande perda de energia no estado excitado e, conseqüentemente, um aumento no deslocamento de Stokes.

As 1,4-dihidropiridinas benzoxazólicas (**HBO-DHP** 1, 3 e 4) apresentaram emissão de fluorescência com grande deslocamento de Stokes provenientes da transferência protônica intramolecular no estado excitado do grupo benzoxazólico, quando comparadas à moléculas sem o fluoróforo. O fenômeno foi favorecido com o aumento da rigidez da porção dihidropiridínica e também com a aromatização da mesma.

As 1,4-dihidropiridinas aplicadas como fármacos apresentam pouca emissão de fluorescência e são oxidáveis através da irradiação de luz na região do UV-Vísivel. As novas 1,4-dihidropiridinas benzoxazólica sintetizadas apresentam intensa emissão de fluorescência e a oxidação fotoinduzida, no caso da **HBO-DHP 1**, é pouco eficiente.

A maior estabilidade fotoquímica e o maior deslocamento de Stokes dos novos heterociclos nitrogenados obtidos, além da potencial atividade biológica e das diferentes propriedades ópticas entre variações estruturais das mesmas, conferem a estes sistemas promissora aplicabilidade como sensores ópticos ou sondas biológicas baseados em ensaios fluorimétricos.

6. PERSPECTIVAS DESTE TRABALHO

As perspectivas deste trabalho envolvem a redação de artigos científicos a serem publicados em periódicos das áreas de síntese orgânica e fotoquímica orgânica. Nestes serão descritos o desenvolvimento da síntese empregada e o estudo fotofísico dos produtos obtidos.

A metodologia sintética utilizada para a obtenção do 2-(5'-formil-2'-hidroxifenil)benzoxazol poderá ser estendida para a síntese de derivados com outros heteroátomos, a partir da formilação de hidroxifenilbenzotiazóis e hidroxifenilbenzimidazóis. Uma vez que a variação do heteroátomo nestas moléculas resulta em diferentes propriedades fotofísicas e poucos destes compostos são descritos na literatura, novas transformações químicas poderão vir a serem exploradas pelo grupo de pesquisa, que há anos explora o potencial sintético e a aplicabilidade da família dos benzazóis como novos materiais orgânicos.

Os hidroxifenilbenzazóis possuem fluorescência e rigidez estrutural em consequência da ligação de hidrogênio intramolecular, sendo, desta forma descritos na literatura como agentes intercaladores dos pares de bases do DNA. Esta propriedade está sendo investigada para os novos heterociclos aqui sintetizados através de simulações teóricas de minimização de energia e dinâmica molecular em sistemas biológicos em parceria com o grupo de pesquisa em química teórica. Resultados teóricos preliminares indicam a potencialidade das 1,4-dihidropiridinas que contém o grupo fluorescente.

As 1,4-dihidropiridinas mostram atividade biológica bastante ampla em testes realizados com várias doenças além das já aplicadas na profilaxia de doenças cardíacas. O grupo fotoativo benzazólico além de possuir um grande interesse na área tecnológica, também apresenta atividades antifúngica, antibacteriana e antimicrobiana. Em parceria com o prof. Pedro Roosevelt Torres Romão da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), as moléculas estão sendo testadas como agentes anti-leishmaniose.

A atividade antioxidante dos produtos contendo o núcleo 1,4-dihidropiridínico está sendo testada como agente antioxidante em ensaios de estresse oxidativo pelo

grupo de pesquisas da profa. Lucielli Savegnago na Universidade Federal de Pelotas (UFPEl).

Sob o ponto de vista de aplicabilidade como sondas fluorescentes, o grande deslocamento de Stokes que as estruturas sintetizadas apresentam pode levar a motivação de testes em sistemas biológicos microscópicos. Estas potenciais sondas tornam-se interessantes do ponto de vista do estudo de interações fármaco-organismo como moduladoras dos canais de cálcio.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- ¹ (a) Buchanan, R. L.; Tice, G.; Marino, D. *J. Food Sci.* **1981**, *47*, 319. (b) Ibrahim, S.A.; Salameh, M.M.; Phetsomphou, S.; Yang, H.; Seo, C.W. *Food Chem*, **2006**, *99*, 645.
- ² Nehlig, A.; *Chemtech* **1999**, *29*, 30.
- ³ <http://www.map.ox.ac.uk>. Acessado em 27/05/2011 à 16:45h.
- ⁴ (a) Schalkwyk, D. A.; Egan, T. J. *Drug Resist. Update.* **2006**, *9*, 211. (b) Casagrande, M.; Basilico, N.; Rusconi, C.; Taramelli, D.; Sparatore, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *8*, 6625.
- ⁵ Beauchard, A.; Jaunet, A.; Murillo, L.; Baldeyrou, B.; Lansiaux, A.; Cherouvrier, J.R.; Domon, L.; Picot, L.; Bailly, C.; Besson, T.; Thiery, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3858.
- ⁶ Rampa, A.; Bisi, A.; Belluti, F.; Gobbi, S.; Valenti, P.; Andrisano, V.; Cavrini, V.; Cavalli, A.; Recanatini, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 497.
- ⁷ Katritzky, A.R.; Rachwal, S. Rachwal, B.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15031.
- ⁸ Lombardo, L.J.; Camuso, A.; Clark, J.; Fager, K.; Gullo-Brown, J.; Hunt, J.T.; Inigo, I.; Kan, D.; Koplowitz, B.; Lee, F.; McGlinchey, K.; Qian, L.G.; Ricca, C.; Rovnyak, G.; Traeger, S.; Tokarski, J.; Williams, D.K.; Wu, L.I.; Zhao, Y.F.; Manne V.; Bhide, R.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1895.
- ⁹ Albert, A. *The Acridines*, second ed. Edward Arnold Ltd, London, 1996.
- ¹⁰ Khurana, J. M.; Maikap, G. C.; Metha, S. *Synthesis.* **1990**, 731.
- ¹¹ Spalding, D. P.; Chapin, E. C.; Mosher, H. S.; *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 357.
- ¹² Recanatini, M.; Cavalli, A.; Belluti, F.; Piazzini, L.; Rampa, A.; Bisi, A.; Gobbi, S.; Valenti, P.; Andrisano, P.; Bartolini, M.; Cavrini, V. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2007.
- ¹³ Atwell, G. J.; Bos, C. D.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1048.
- ¹⁴ Skraup, Z. H. *Ber.* **1880**, *13*, 2086.

-
- ¹⁵ (a) Manske, R. H. *Chem Rev.* **1942**, 3, 113. (b) Cohn, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 52, 3685. (c) Marckwald, W. *Ann.Chem.* **1893**, 274, 360. (d) Jordis U.; Sauter F.; Rudolf M.; Cai G. *Monatsch. Chem.* **1988**, 119, 761.
- ¹⁶ (a) Doebner, O.; Miller, W. *Ber.* **1884**, 17, 1712. (b) Bergström, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, 35, 153. (c) Denmark, S. E.; Venkatraman, S. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1668.
- ¹⁷ (a) Yamashkin S. A. Oreshkina, E. A. *Chem. Heteroc. Comp.* **2006**, 42, 701 (b) Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 531.
- ¹⁸ Reitsema, R. H. *Chem Rev.* **1948**, 47, 47.
- ¹⁹ Roberts, E.; Turner, E. J. *Chem. Soc.* 1927, 1832.
- ²⁰ Theoclitou, M. E.; Robinson, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3907.
- ²¹ (a) Kouznetsov, V. V.; Méndez, L. Y. V.; Gómez, C. M. M. *Curr. Org. Chem.* 2005, 9, 2005. (b) Suzuki, M.; Tanikawa, K.; Sakoda, R., *Heterocycles*, **1999**, 50, 479. (c) Park, K.K.; Lee, J.J., *Tetrahedron*, **2004**, 60, 2993. (d) Sabitha, G.; Babu, R.S.; Reddy, B.V.S.; Yadav, J.S., *Synth. Commun.*, **1999**, 29, 4403.
- ²² (a) Yus, M. Ramón, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1602. (b) Zhu, J. Byenaimé, H. *Multicomponent Reactions*. Wiley-VCH, Weinheim. 2005. (c) Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.
- ²³ Wangelin, A. J.; Neumann, H.; Gördes, D. Klaus, S.; Strübing, D.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4286.
- ²⁴ (a) Wender, P. A.; Handy, S; Wright, D. L; Towards the ideal synthesis. *Chem. Ind.* **1997**, 765. (b) Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471. (c) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Oddon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3321.
- ²⁵ Armstrong, R. W.; Combs, A.P.; Tempest, P.A.; Brown, S. D.; Keati, T. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 123.
- ²⁶ Weber, L.; Lilgen, K.; Almsteher, N. *Synlett* **1999**, 3, 366.
- ²⁷ Kalita, H. R.; Phukan, P. *Catal. Commun.* **2007**, 8, 179.
- ²⁸ Wang L. M., Sheng J., Zhang L., Han J. W., Fan Z. Y., Tian H., Qian C.T. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 1539.
- ²⁹ Sharma, S. D.; Hazarika, P.; Konwar, D. *Catal. Commun.* **2008**, 9, 709.
- ³⁰(a) Schreiber, S. L. *Science* **2000**, 287, 1964. (b) Spandl, R. J.; Bender, A.; Spring, D. *R. Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1149.
- ³¹ (a) Hantzsch, A. *Ber.* **1882**, 14, 1637. (b) Lavilla, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2002**, 1, 1141.

-
- ³² (a) Radziszewski, B. *Ber.* **1882**, *15*, 2706. (b) Wang, L. -M.; Wang, Y. -H.; Tian, H.; Yao, Y. -F.; Shao, J. -H.; Liu, Bo. *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 1570.
- ³³ (a) Biginelli, P. *Ber. Detsch. Chem.* **1891**, *24*, 1317. (b) Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229. (c) Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **1993**, *62*, 7203.
- ³⁴ Tratat, C.; Giorgi-Renault, S.; Husson, H. -P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3187.
- ³⁵ Tu, S.; Wu, S.; Yan, S.; Hao, W.; Zhang, X.; Cao, X.; Han, Z.; Jiang, B.; Shi, F.; Xia, M.; Zhou, J. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 239.
- ³⁶ Kwok, T. C. Y.; Ricker, N.; Fraser, R.; Chan, A. W.; Burns, A.; Stanley, E. F.; McCourt, P.; Cutler, S. R.; Roy, P. J. *Nature*, **2006**, *441*, 91.
- ³⁷ Bisht, S. S.; Dwivedi, N.; Tripathi, R. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1187.
- ³⁸ Adibi, H.; Samimi, H.A.; Beygzadeh, M. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 2119.
- ³⁹ (a) Chari, M. A.; Syamasundar, K. *Cat. Comun.* **2005**, *6*, 624. (b) Antonyraj, C. A.; Kannan, S. *Appl. Catal. A: Gen.* **2008**, *338*, 121. (c) Akbari, J. D.; Tala, S. D.; Dhaduk, M. F.; Joshi, H. S. *ARKIVOC*, **2008**, *12*. (d) Nagarapu, L.; Kumari, M. D.; Kumari, N. V. K.; Kantevari, S. *Cat. Commun.* **2007**, *8*, 1871. (e) Das, B.; Ravikanth, B.; Ramu, R.; Vittal Rao, B. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1044.
- ⁴⁰ (a) Correa, W. H.; Scott, J. L. *Green Chem.* **2001**, *3*, 296. (b) Muchchintala, M.; Siddaiah, V.; Rao, Y. K.; Tzeng, Y.-M.; Sridhar, C. *J. Molec. Cat. A: Chem.* **2006**, *260*, 179. (c) Bandgar, B. P.; More, P. E.; Kamble, V. T.; Totre, J. V. *ARKIVOC*. **2008**, *15*. (d) Kumar, S.; Sharma, P.; Kapoor, K. K.; Hundal, M. S.; *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 536.
- ⁴¹ (a) Ko, S.; Sastry, M. N. V.; Lin, C.; Yao, C. -F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5771. (b) Heravi, M. M.; Hosseini, M.; Oskooie, H. A.; Baghernejad, B.; Farzaneh, F. *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 2045. (c) Chandrasekhar, S.; Rao, Y. S.; Sreelakshmi, L.; Mahipal, B.; Reddy, C. R. *Synthesis-Stuttgart* **2008**, 1737. (d) Muscia, G. C.; Buldain, G. Y.; Asís, S. E. *Monatsh. Chem.* **2009**, *140*, 1529. (e) Kumar, A.; Maurya, R. A. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1946.
- ⁴² Loev, B.; Goodman, M.; Snader, K.; Tedeschi, R.; Macko, E. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 956.
- ⁴³ Bossert, F.; Meyer, H.; Wehinger, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 762.
- ⁴⁴ Katzung, B. G. *Basic & Clinical Pharmacology*, Appelton & Lange Ed., Stamford, CT, USA. 1998.
- ⁴⁵ Triggle, D. J. *Cell Mol. Neurobiol.* **2003**, *23*, 293.
- ⁴⁶ Sausins, A.; Duburs, G. *Heterocycles* **1988**, *27*, 269

-
- ⁴⁷ Bretzel, R. G.; Bollen, C. C.; Maeser, E.; Federlin, K. F. *Drugs Fur.* **1992**, *17*, 465.
- ⁴⁸ Lakowicz, J. R.; *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. 3rd Ed, Springer Science+Business Media, LLC: Baltimore, 2006.
- ⁴⁹ (a) Demas, J. N.; Crosby, G. A. *J. Phys. Chem.* **1971**, *75*, 991. (b) Sjöback, S.; Nygren, J.; Kubista, M. *Spectrochim. Acta Part A.* **1995**, *L7*. (c) Weber, G.; Teale, F. W. J. *Trans. Faraday Soc.* **1957**, *53*, 646.
- ⁵⁰ Calvert, J. G.; Pitts, J. N. *Photochemistry*. John Wiley & Sons, Inc. New York, 1966.
- ⁵¹ Colvin, Jr., A. E.; **1996** U. S. Patent, n° 5517313.
- ⁵² Kandavelu, V.; Huang, H. -S.; Jian, J. -L.; Yang, T. C. -K.; Wang, K. -L.; Huang, S. -T. *Solar Energy* **2009**, *83*, 574.
- ⁵³ Bastiaens, P. I. H.; Squire, A. *Trends in Cell Biol.* **1999**, *9*, 48.
- ⁵⁴ Birch, D. J. S. *Spectrochim. Acta A*, **2001**, *57*, 2313.
- ⁵⁴ Okerberg, E.; Shear, J. B. *Anal. Biochem.* **2001**, *292*, 311.
- ⁵⁵ Fuller, R. R.; Moroz, L. L.; Gillette, R.; Sweedler, J. V. *Neuron* **1998**, *20*, 173.
- ⁵⁶ Mason, W. T.; *Fluorescent and Luminescent Probes for Biological Activity. A Practical Guide to Technology for Quantitative Real-Time Analysis*, Second Edition, Academic Press, 1999.
- ⁵⁷ Song, L. L.; Varma, C. A. G. O.; Verhoeven, J. W.; Tanke, H. J. *Biophys. J.* **1996**, *70*, 2959.
- ⁵⁸ Gosling, J. P. *Clin. Chem.* **1990**, *36*, 1408.
- ⁵⁹ Liebes, L.; Conaway, C. C.; Hochster, H.; Mendoza, S.; Hecht, S. S.; Crowell, J.; Chung, F. L. *Anal. Biochem.* **2001**, *291*, 279.
- ⁶⁰ Shealy, D. B.; Lohrmann, R.; Ruth, J. R.; Narayanan, N.; Sutter, S.L.; Casay, G. A.; Patonay, G., *App. Spectrosc.* **1995**, *49*, 1815.
- ⁶¹ Tonzola, C. J.; Kulkarni, A. P.; Gifford, A. P.; Kaminsky, W.; Jenekhe, S. A. *Adv. Funct. Mater.* **2007**, *17*, 863.
- ⁶² Mu, L.; He, Z.; Wang, J.; Hui, G.; Wang, Y.; Jing, X.; Danel, A.; Kulig, E. *IEEE Photon. Technol. Lett.* **2008**, *20*, 1781.
- ⁶³ New, E. J.; Roche, C.; Madawala, R.; Zhang, J. Z.; Hambley, T. W.; *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 1120.
- ⁶⁴ Zoroub, M. *Recognition Receptors in Biosensors*, Springer Science+Business Media, LCC. New York, 2010.
- ⁶⁵ Freeman, R.; Willner, I. *Nano Lett.* **2009**, *9*, 322.

-
- ⁶⁶ Kissin, I.; Aultman, D. F.; Smith, L. R. *Anesthesiology*, **1983**, *59*, 447.
- ⁶⁷ (a) Li, J.-K.; Asali, E. C.; Humphrey, A. E. *Biotechnol. Prog.* **1991**, *7*, 21. (b) Kwong, S. C. W.; Randers, L.; Rao, G. *Biotechnol. Prog.* **1992**, *8*, 410. (c) Srivastava, S.; Srivastava, A. K.; *AsPac J. Mol. Biol. Biotechnol.* **2010**, *18*, 1. (d) Farabegolia, G.; Hellingaa, C.; Heijnenaa, J. J.; van Loosdrechta, M. C. M. *Water Research*, **2003**, *37*, 2732.
- ⁶⁸ Freeman, R.; Gill, R.; Shweky, I.; Kolter, M.; Banin, U.; Willner, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 309.
- ⁶⁹ Albini, A.; Fasani, E. *Drugs: Photochemistry and Photostability*. The Royal Society of Chemistry. Cambridge, UK, 1998.
- ⁷⁰ Epling, G. A.; Yoon, U. C. *Chem. Lett.* **1982**, 211.
- ⁷¹ Ouellet, S.G.; Walji, A.S. M.; MacMillan, D.W.C. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1327.
- ⁷² Bergen T. J.; Kellogg R. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8451.
- ⁷³ Memarian, H. R.; Abdoli-Senejani, M. *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15*, 110 (b)
Memarian, H. R.; Abdoli-Senejania, M.; Döpp, D. *J. Chin. Chem. Soc.* **2007**, *54*, 131.
- ⁷⁴ Fasani, E.; Albini, A.; Mella, M. *Tetrahedron*. **64**, **2008**, 3190.
- ⁷⁵ Fasani, E.; Dondi, D.; Ricci, A.; Albini, A. *Photochem. and Photobiol.* **2006**, *82*, 225.
- ⁷⁶ Fasani, E.; Fagnoni, M.; Dondi, D.; Albini, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2037.
- ⁷⁷ Jimenez, A. J.; Fagnoni, M.; Mella, M.; Albini, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6615.
- ⁷⁸ Davis-Taber, R.; Molinari, E. J.; Altenbach, R. J.; Whiteaker, K. L.; Shieh, C. -C.; Rotert, G.; Buckner, S. A.; Malysz, J.; Milicic, I.; Mcdermott, J. S.; Gintant, G. A.; Coghlan, M. J.; Carroll, W. A.; Scott, V. E.; Gopalakrishnan, M. *Mol. Pharmacol.* **2003**, *64*, 143.
- ⁷⁹ Rodembusch, F.S., Campo, L.F., Leusin, F.P., Stefani, V. *J. Lumin.*, **2007**, *126*, 728.
(E referências citadas.)
- ⁸⁰ Abella, C.A.M.; Rodembusch, F.S.; Stefani, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5601.
- ⁸¹ Stefani, V.; Souto, A. A. *Dyes and Pigments* **1992**, *20*, 97.
- ⁸² Acuña, A.U.; Amat-Guerri, F.; Costela, A.; Douhal, A.; Figueira, J.M.; Florido, F.; Sastre, R. *Chem. Phys. Lett.* **1991**, *187*, 98.
- ⁸³ Rodembusch, F.S.; Leusin, F.P.; Medina, L.F.C.; Brandelli, A.; Stefani, V. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2005**, *4*, 254.
- ⁸⁴ Holler, M.G.; Campo, L.F.; Brandelli, A.; Stefani, V. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2002**, *149*, 217.

-
- ⁸⁵ Nishiya, T.; Yamauchi, S.; Hirota, N.; Baba, M.; Hanazaki, I. *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 5730.
- ⁸⁶ Rodembusch, F.S.; Stefani, V.; Buckup, T.; Segala, M.; Tavares, L.; Correia, R.R.B. *Chem. Phys.* **2004**, *305*, 115.
- ⁸⁷ Rodembusch, F.S.; da Silveira, N.P.; Samios, D.; Campo, L.F.; Stefani, V. *J. Polym. Sci. Pol. Phys.* **2003**, *41*, 341.
- ⁸⁸ Ireland, J.F.; Wyatt, P. A. H. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1976**, *12*, 131.
- ⁸⁹ (a) Acuña, A. U.; Amat, F.; Catalán, J.; Costela, A.; Figueira, L. M.; Muños, J. M. *Chem. Phys. Lett.* **1986**, *132*, 567. (b) Costela, A.; Amat, F.; Catalán, J.; Douhal, A.; Figueira, J. M.; Muñoz, J. M.; Acuña, A. U. *Opt. Commun.* **1997**, *64*, 457.
- ⁹⁰ (a) Sinha, H. K.; Dogra, S. K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, 1465. (b) Roberts, E. L.; Dey, J.; Warner, I. M. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 5296.
- ⁹¹ (a) Hein, D. W.; Alheim, R. J.; Leavitt, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 427 (b) Barni, E.; Savarino, P.; Marzona, M.; Piva, M. *J. Heteroc. Chem.* **1983**, *20*, 1517.
- ⁹² So, Y. -H.; Heeschen, J. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3552.
- ⁹³ Gu, Y.; De Sousa, R.; Frapper, G.; Bachmann, C.; Barrault, J.; Jérôme, F. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1968.
- ⁹⁴ Bojinov, V. B.; Grabche, I. K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2185.
- ⁹⁵ Ling, X. -F.; Cui, S. -L.; Wang, Y. -G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3127. (b) Geng, X.; Li, S.; Bian, X.; Xie, Z.; Wang, C. *ARKIVOC*, **2008**, *xiv*, 50.
- ⁹⁶ Bangdar, B. P.; More, P. E.; Kamble, V. T. *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 1123.
- ⁹⁷ Sangshetti, J.N.; Nagnath, D.K.; Shinde, D. B. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 1289.
- ⁹⁸ Koutznetsov, V.V.; Mendez, L.Y.V.; Gomez, C.M.M. *Current Org. Chem.* **2005**, *9*, 141.
- ⁹⁹ Li, J. -J.; *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*. John Wiley & Sons, Inc: 2005.
- ¹⁰⁰ Liu, Q.; Gao, H.; Shi, K.; Shujian, Q.; Wang, H. *Molecules* **2007**, *12*, 988.
- ¹⁰¹ Seaton, P. J.; Williamson, R. T.; Mitra, A.; Assrpour, A. *J. Chem. Edu.* **2002**, *79*, 106.
- ¹⁰² Bergstrom, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, *35*, 156.
- ¹⁰³ Misani, F.; Bogert, M. T. *J. Org. Chem.* **1945**, *10*, 347.
- ¹⁰⁴ Stokker, G. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2613
- ¹⁰⁵ (a) Duff, J. C.; Bills, E. J. *J. Chem. Soc.* **1932**, 1987. (b) Duff, J. C.; Bills, E. J. *J. Chem. Soc.* **1934**, 1305.

-
- ¹⁰⁶ Suzuki, Y.; Takahashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 1751.
- ¹⁰⁷ (a) Shokol, T. V.; Lozinskii, O. A.; Turov, A. V.; Khilya, V. P. *Chem. Heteroc. Comp.* **2009**, *45*, 1089. (b) Smith, W. E. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3972.
- ¹⁰⁸ Sales, N. F.; Costa, V. C.; Vasconcelos, W. L.; *Mat. Sci. Engineer.* **2005**, *408*, 121.
- ¹⁰⁹ El-Sabbagh, O. I.; Shabaan, M. A.; Kady, H. H.; Al-Din, E. S. *Arch. Pharm. Chem. Life. Sci.* **2010**, *9*, 519.
- ¹¹⁰ Zeynizadeh, B.; Dilmaghani, K. A.; Roozijoy, A. *J. Chin. Chem. Soc.* **2005**, *52*, 1001.
- ¹¹¹ (a) Baarnhielm, C.; Hansson, G. *Biochem. Pharmacol.* **1986**, *35*, 1419. (b) Yoon, Y.-J.; Kim, K.-B.; Kim, H.; Seo, K.-A.; Kim, H.-S.; Cha, I.-J.; Kim, E.-Y.; Liu, K.-H.; Shin, J.-G. *Drug Metab. Disp.* **2007**, *35*, 1518.
- ¹¹² Affeldt, R.F.; Rodembusch, F. S.; Russowsky, D. *Estudo Fotofísico de 1,4-Dihidropiridinas de Hantzsch*. XXXII RASBQ, Livro de Resumos, Águas de Lindóia-SP, 2009.
- ¹¹³ AIST: Integrated Spectral Database System of Organic Compounds. (Data were obtained from the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Japan)).

**ANEXO: NOMES DE REAÇÕES PARA A OBTENÇÃO DE HETEROCICLOS
NITROGENADOS UTILIZADAS NESTA DISSERTAÇÃO**

Nome	Reação	Referência
Skraup		Skraup, Z. H. <i>Ber.</i> 1880 , 13, 2086.
Skraup-Doebner-Miller		Doebner, O.; Miller, W. <i>Ber.</i> 1884 , 17, 1712.
Combes		Roberts, E.; Turner, E. <i>J. Chem. Soc.</i> 1927 , 1832.
Conrad-Limpach		Reitsema, R. H. <i>Chem Rev.</i> 1948 , 47, 47.
Friedlaender		Friedlaender, P.; Gohring, C. F. <i>Ber.</i> 1883 , 16, 1833.
Niemantowski		Niemantowski, S. <i>Ber.</i> 1905 , 38, 2044.
Hantzsch		Hantzsch, A. <i>Ber.</i> 1882 , 14, 1637.
Biginelli		Biginelli, P. <i>Ber. Detsch. Chem.</i> 1891 , 24, 1317.
Radziszewsky		Radziszewski, B. <i>Ber.</i> 1882 , 15, 2706.



ANEXO

Conjunto de Espectros

5-formylsalicylic acid
reacao acido acetico pptado

File: Proton

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: dmsd

Temp. 22.0 C / 295.1 K

Operator: griselda

INOVA-300 "inova300.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 2.049 sec

Width 4799.3 Hz

32 repetitions

OBSERVE H1, 299.9580507 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

FT size 65536

Total time 1 min, 43 sec

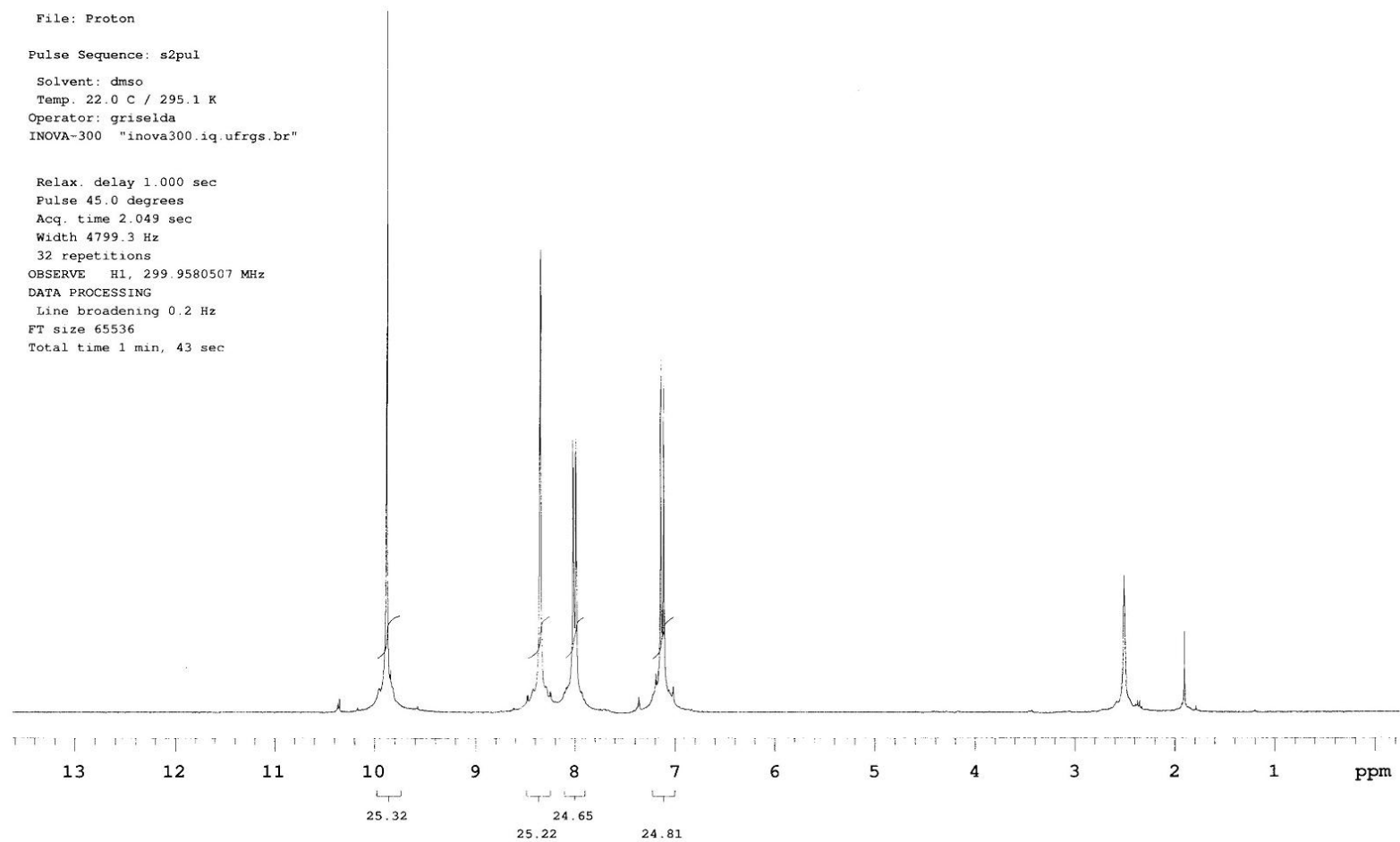


Figura A1 – ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) do ácido 5-formilsalicílico **70**.

Std proton

File: Carbon

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: dmsc

Temp. 22.0 C / 295.1 K

Operator: griselda

INOVA-300 "inova300.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.300 sec

Width 18103.6 Hz

512 repetitions

OBSERVE C13, 75.4244932 MHz

DECOUPLE H1, 299.9595479 MHz

Power 41 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FT size 65536

Total time 19 min, 42 sec

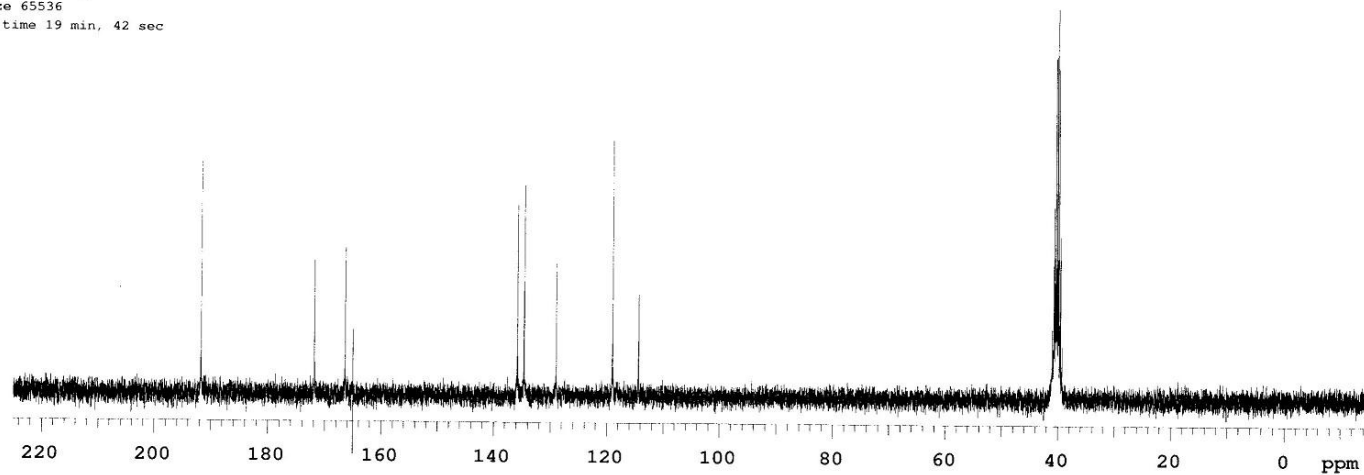


Figura A2 – ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) do do ácido 5-formilsalicílico **70**.

HBO

File: Proton
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Temp. 22.0 C / 295.1 K
Operator: griselda
INOVA-300 "inova300.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.049 sec
Width 4799.3 Hz
64 repetitions
OBSERVE H1, 299.9566675 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 65536
Total time 3 min, 21 sec

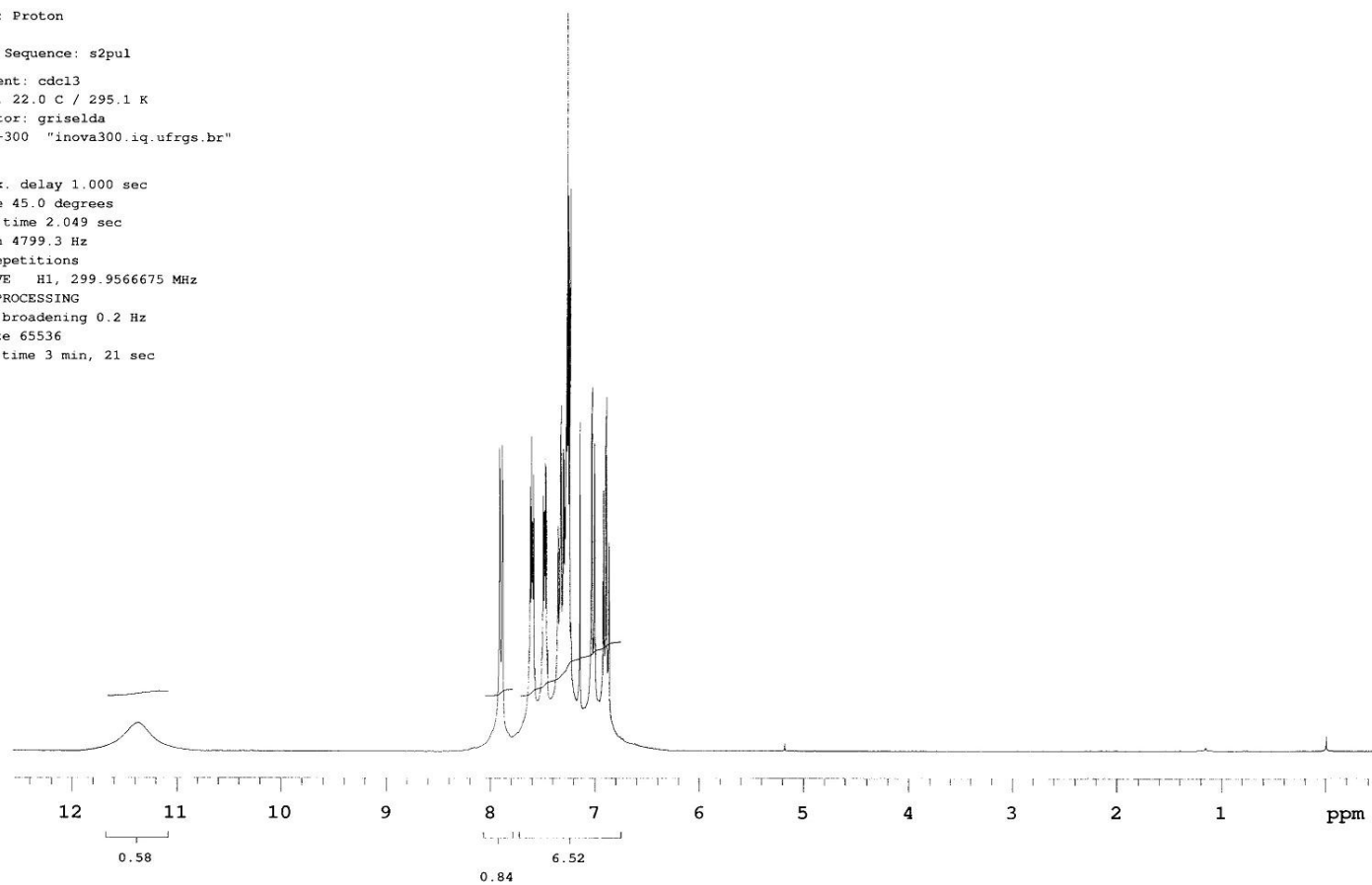


Figura A3 – ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) do 2-(2'-hidróxifenil)benzoxazol (HBO).

HBO
File: Carbon
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Temp: 22.0 C / 295.1 K
Operator: griselda
INOVA-300 "inova300.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.300 sec
Width 18103.6 Hz
2000 repetitions
OBSERVE C13, 75.4241426 MHz
DECOUPLE H1, 299.9581231 MHz
Power 41 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 16 min, 58 sec

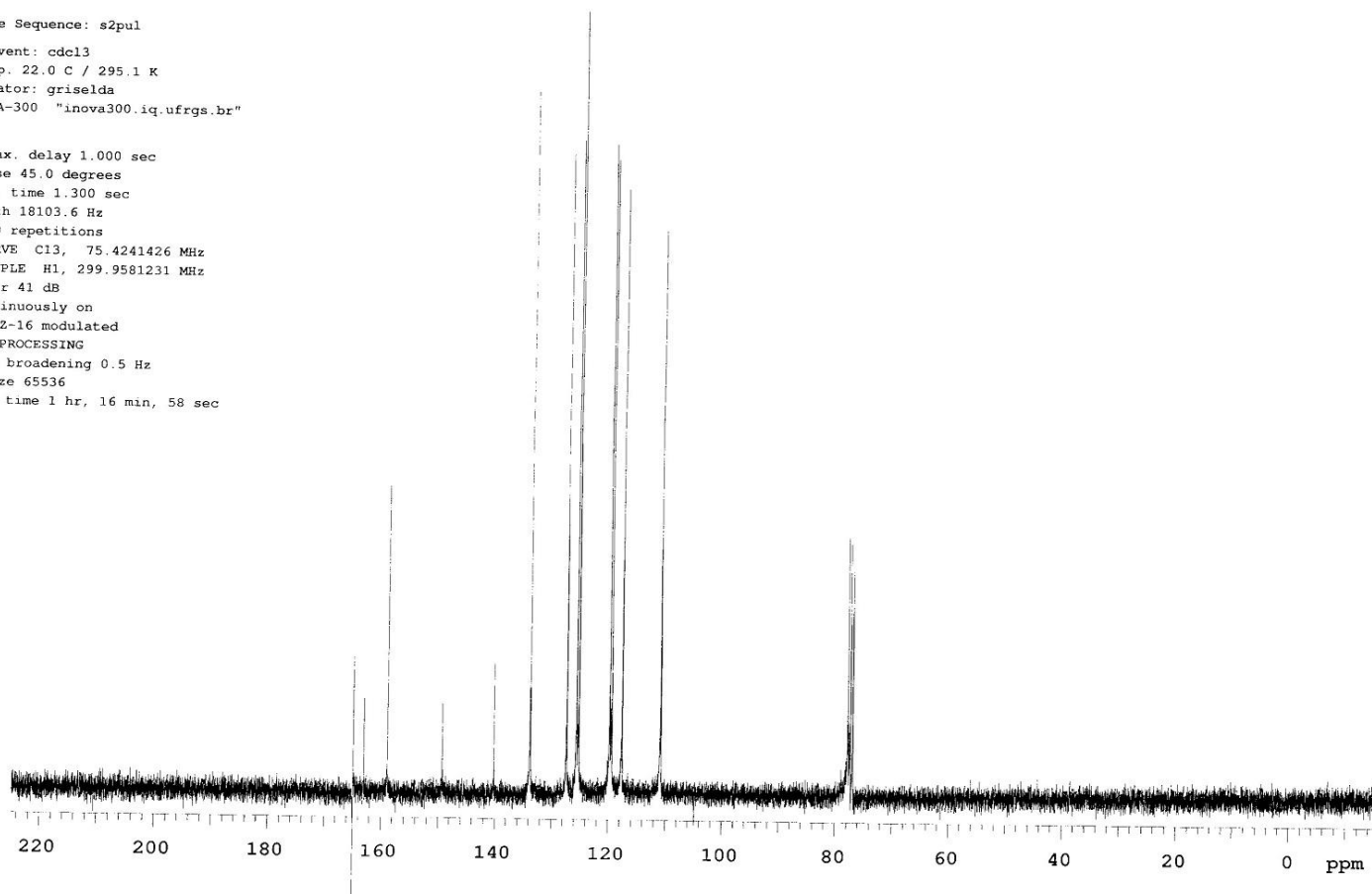


Figura A4 – ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) do 2-(2'-hidróxifenil)benzoxazol (HBO).

Bz-Aldeido

File: Proton

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cdcl3

Temp. 22.0 C / 295.1 K

Operator: griselda

INOVA-300 "inova300.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 2.049 sec

Width 4799.3 Hz

64 repetitions

OBSERVE H1, 299.9566232 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

FT size 65536

Total time 3 min, 21 sec

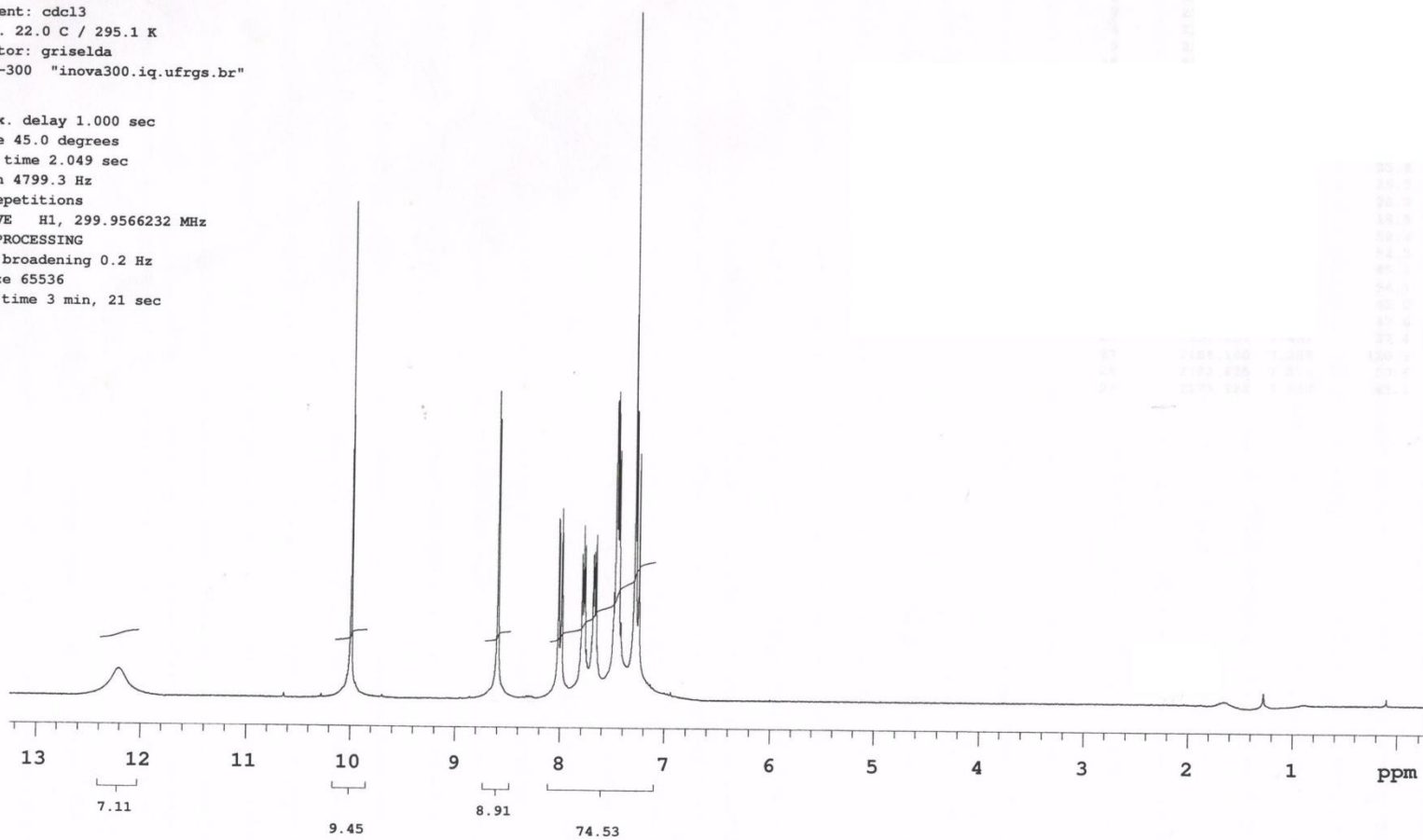


Figura A5 – ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) do 2-(5'-formil-2'-hidróxifenil)benzoxazol (HBOCHO).

Bz-Aldeido
File: Carbon
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Temp. 22.0 C / 295.1 K
Operator: griselda
INOVA-300 "inova300.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.300 sec
Width 18103.6 Hz
2000 repetitions
OBSERVE C13, 75.4241380 MHz
DECOUPLE H1, 299.9581231 MHz
Power 41 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 16 min, 58 sec

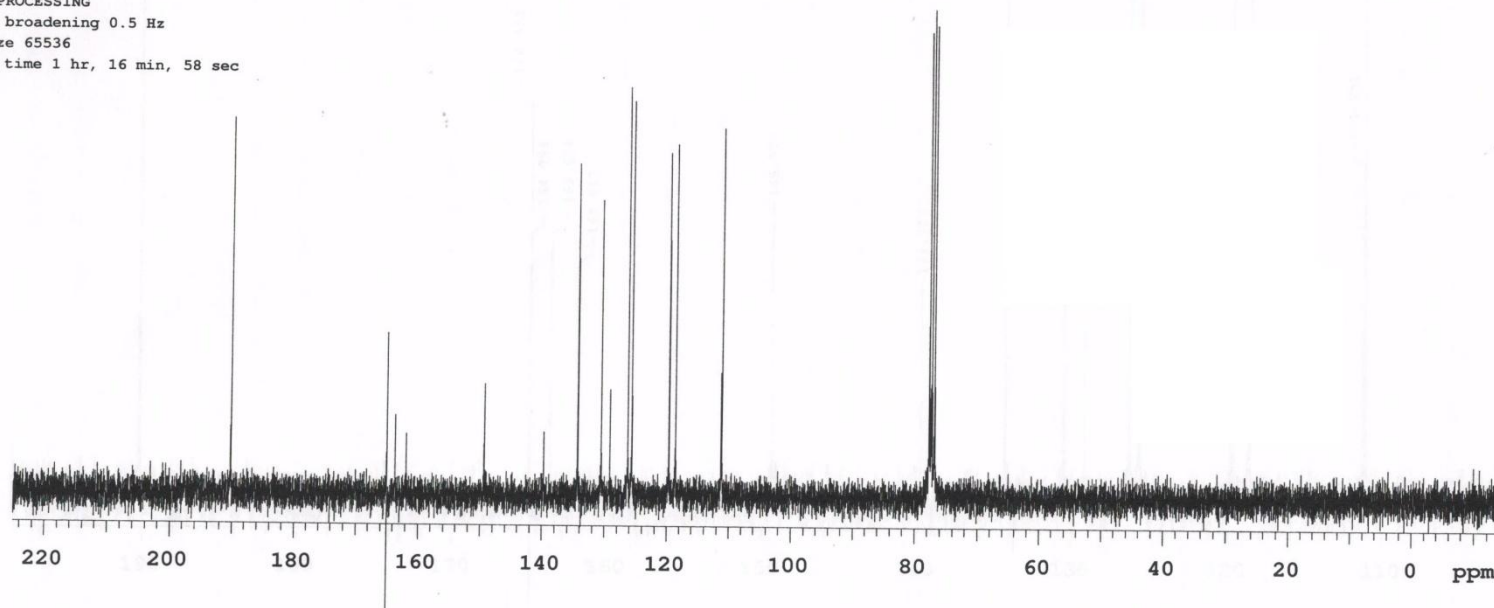


Figura A6—¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) do 2-(5'-formil-2'-hidróxifenil)benzoxazol (HBOCHO)

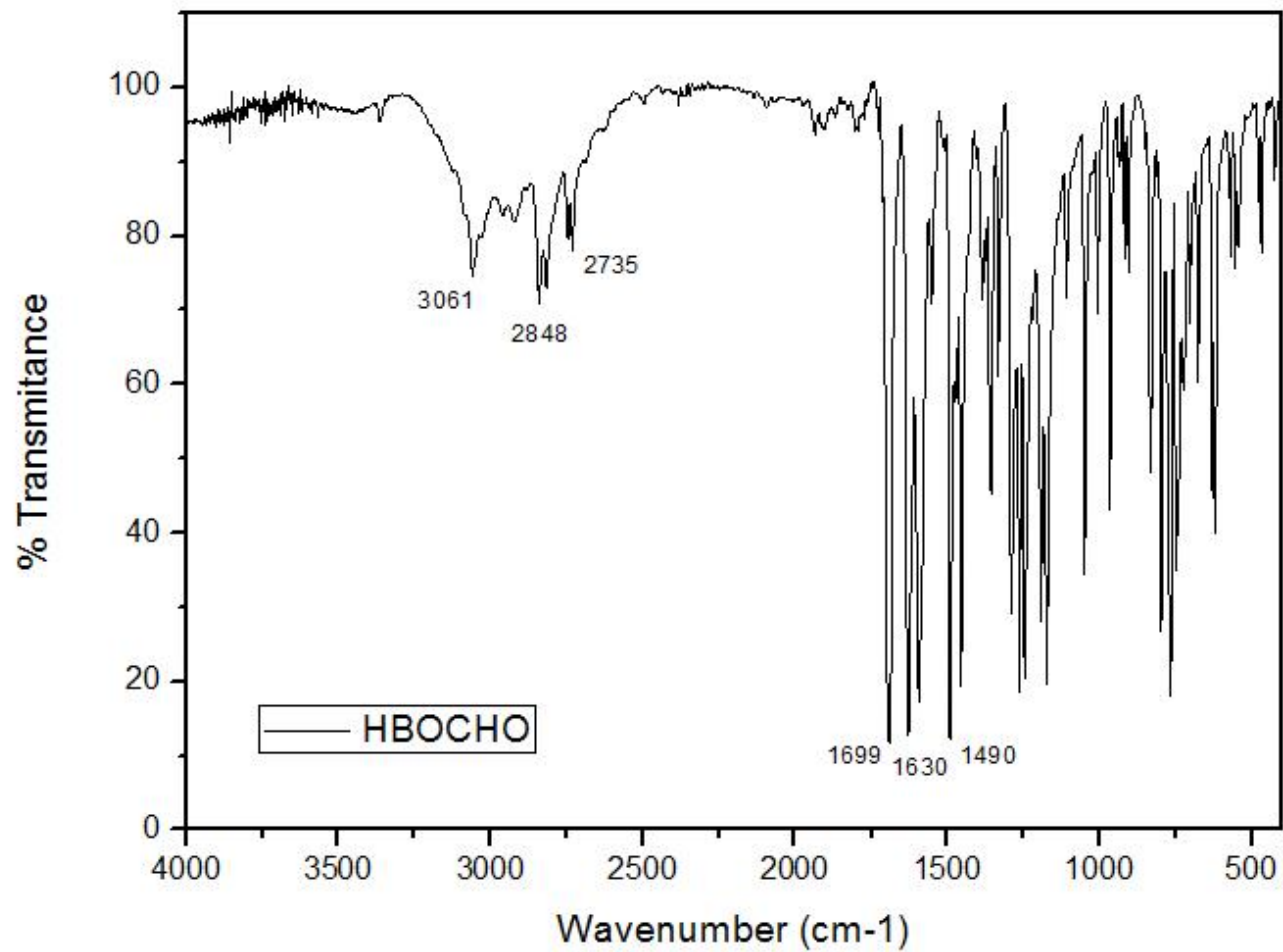


Figura A7 – Espectro de IV (KBr) do 2-(5'-formil-2'-hidróxifenil)benzoxazol (HBOCHO)

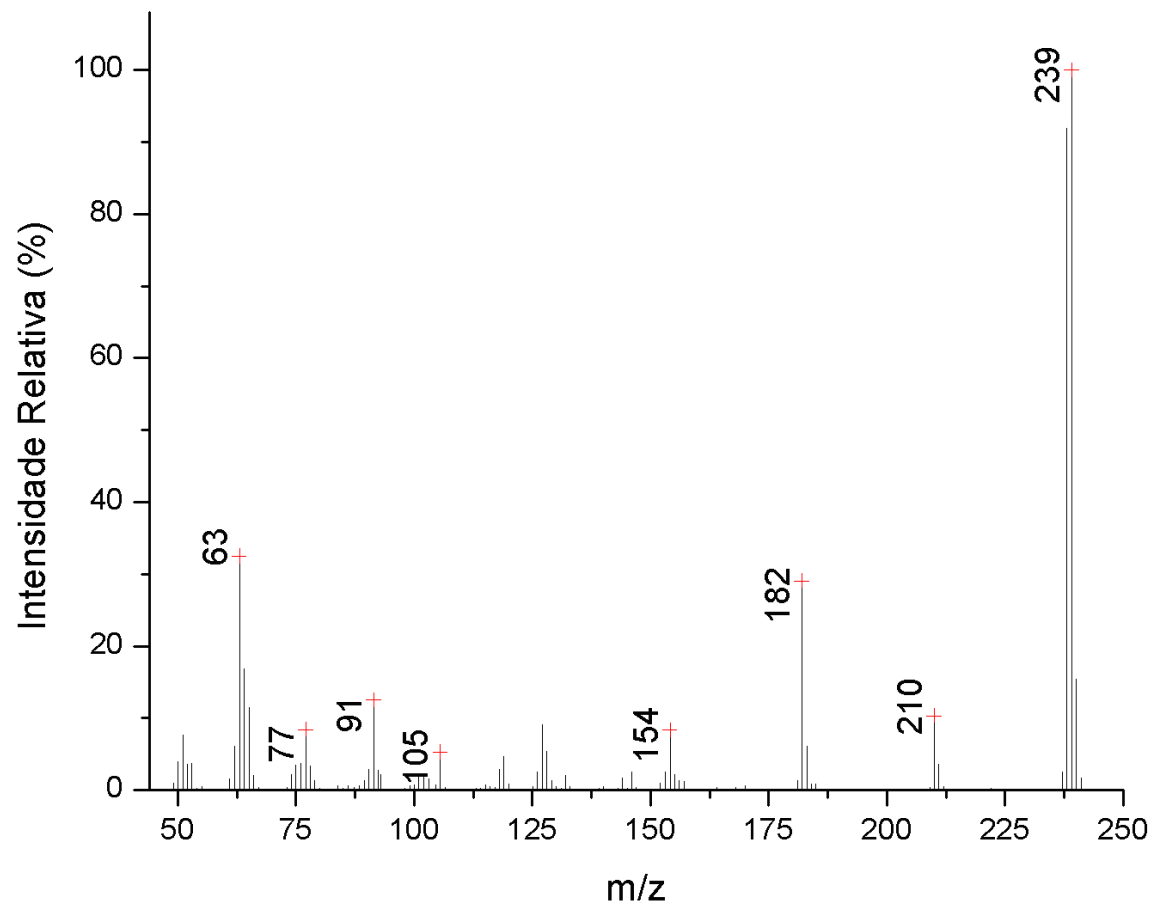


Figura A8 - Padrão de fragmentação (70eV) do 2-(5'-formil-2'-hidróxifenil)benzoxazol (HBOCHO)

Bz-DHP1
 Produto purificado

File: Proton

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cdcl3
 Temp. 22.0 C / 295.1 K
 Operator: griselda
 INOVA-300 "inova300.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 2.049 sec
 Width 4799.3 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 299.9566232 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.2 Hz
 FT size 65536
 Total time 1 min, 43 sec

Chemical Shift (ppm)	Integration
7.83	36.83
5.80	3.20
5.10	3.05
4.10	14.28
2.10	22.09
1.40	20.55

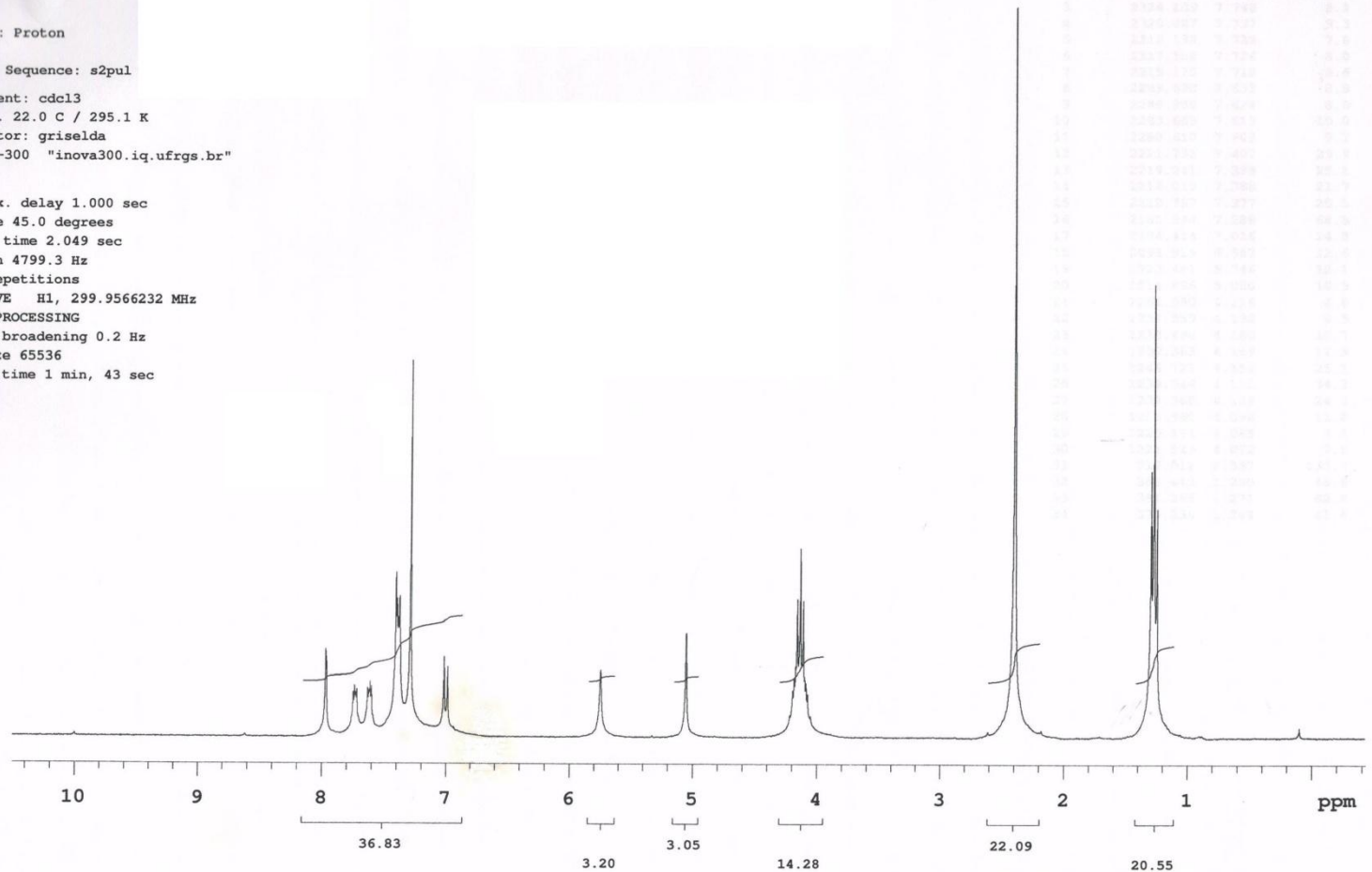


Figura A9 – ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) da 3,5-dicarboxilato de dietil 2,6-dimetil-4-[2-(2'-hidróxifenil)benzoxazolil]-1,4-dihidropiridina (HBO-DHP 1).

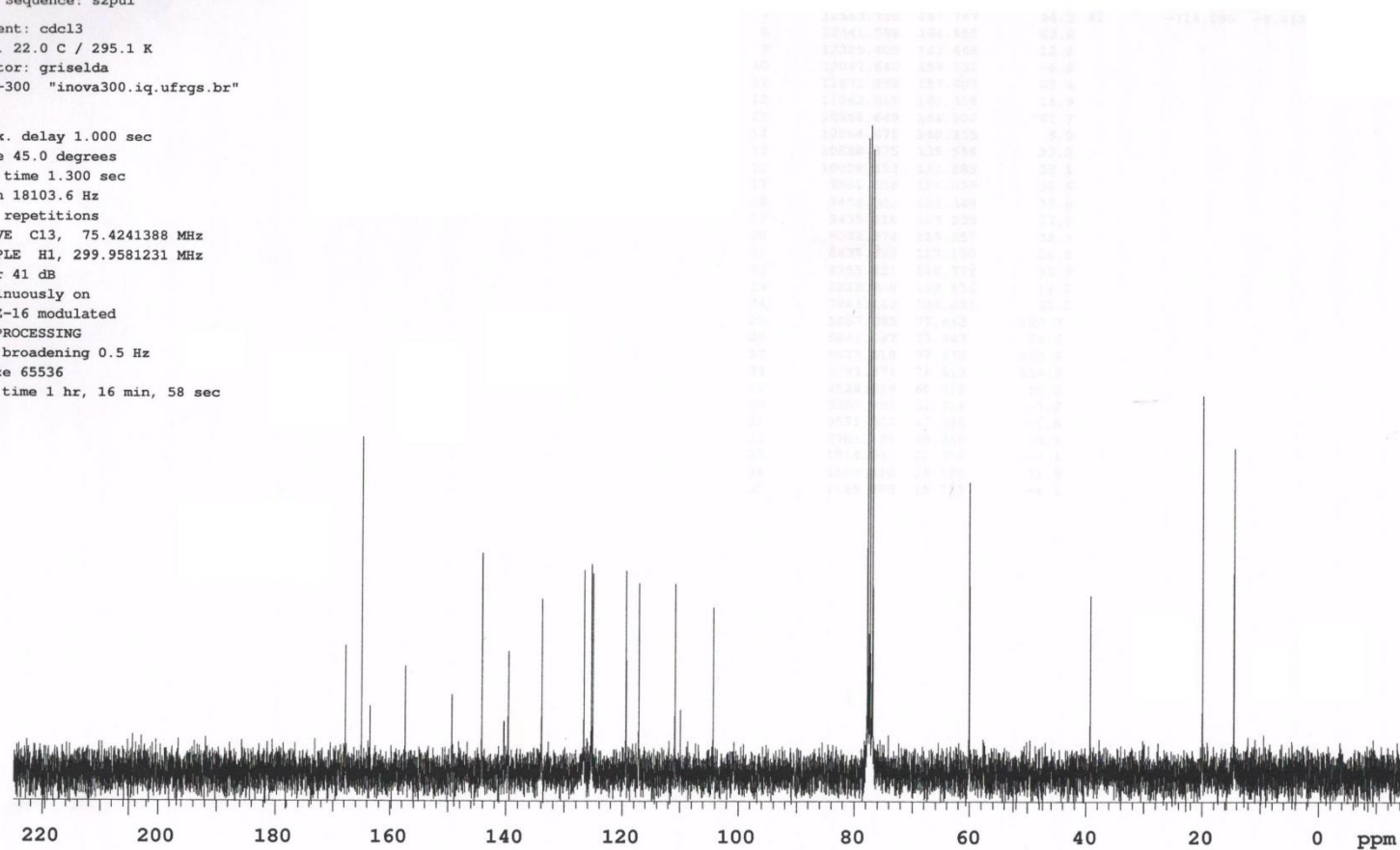
Bz-DHP1
 produto purificado

File: Carbon

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cdcl3
 Temp. 22.0 C / 295.1 K
 Operator: griselda
 INOVA-300 "inova300.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.300 sec
 Width 18103.6 Hz
 2000 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4241388 MHz
 DECOUPLE H1, 299.9581231 MHz
 Power 41 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 1 hr, 16 min, 58 sec



Varian Resolutions Pro

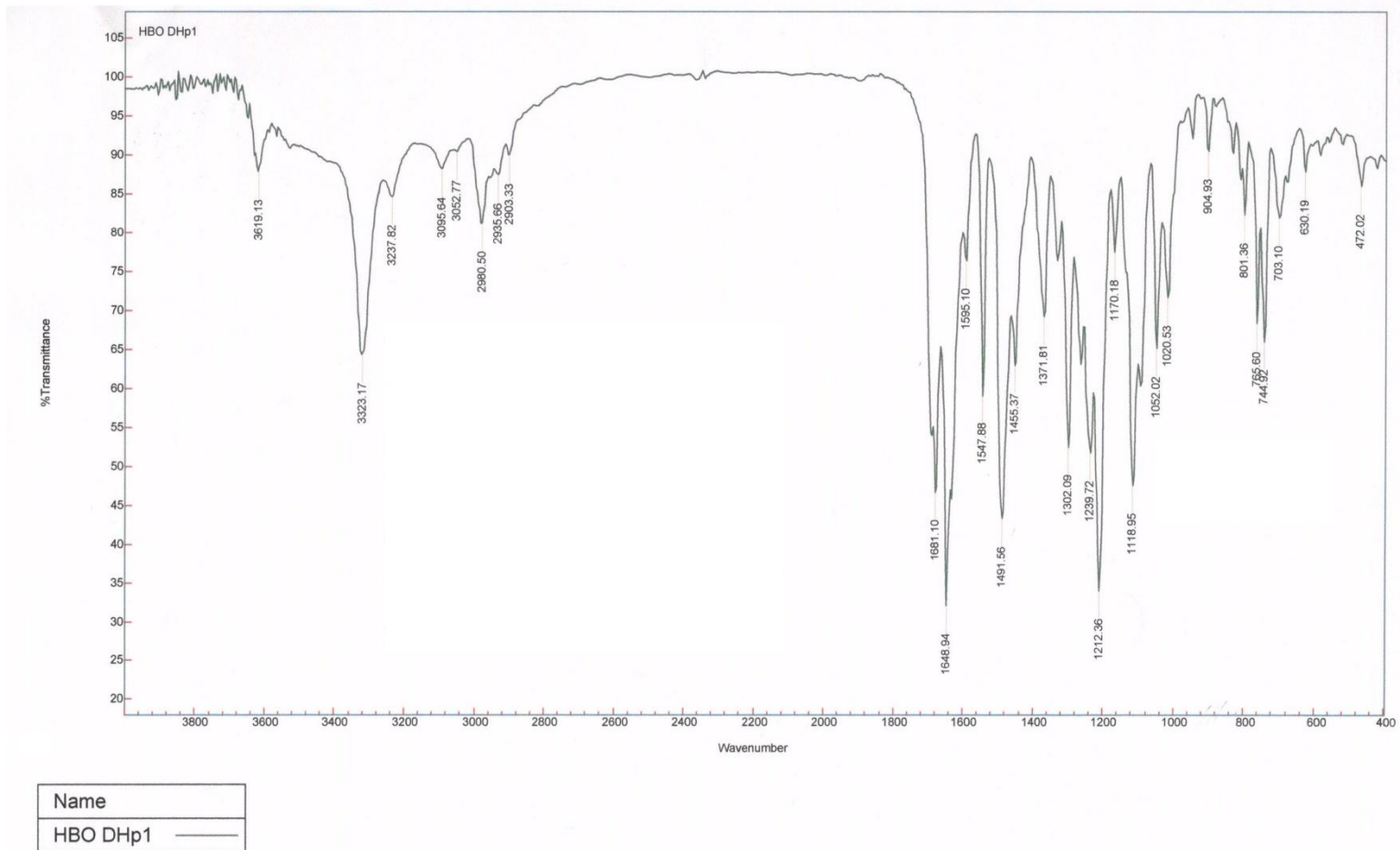


Figura A11 – Espectro de IV da 3,5-dicarboxilato de dietil 2,6-dimetil-4-[2-(2'-hidróxifenil)benzoxazolil]-1,4-dihidropiridina (**HBO-DHP 1**).

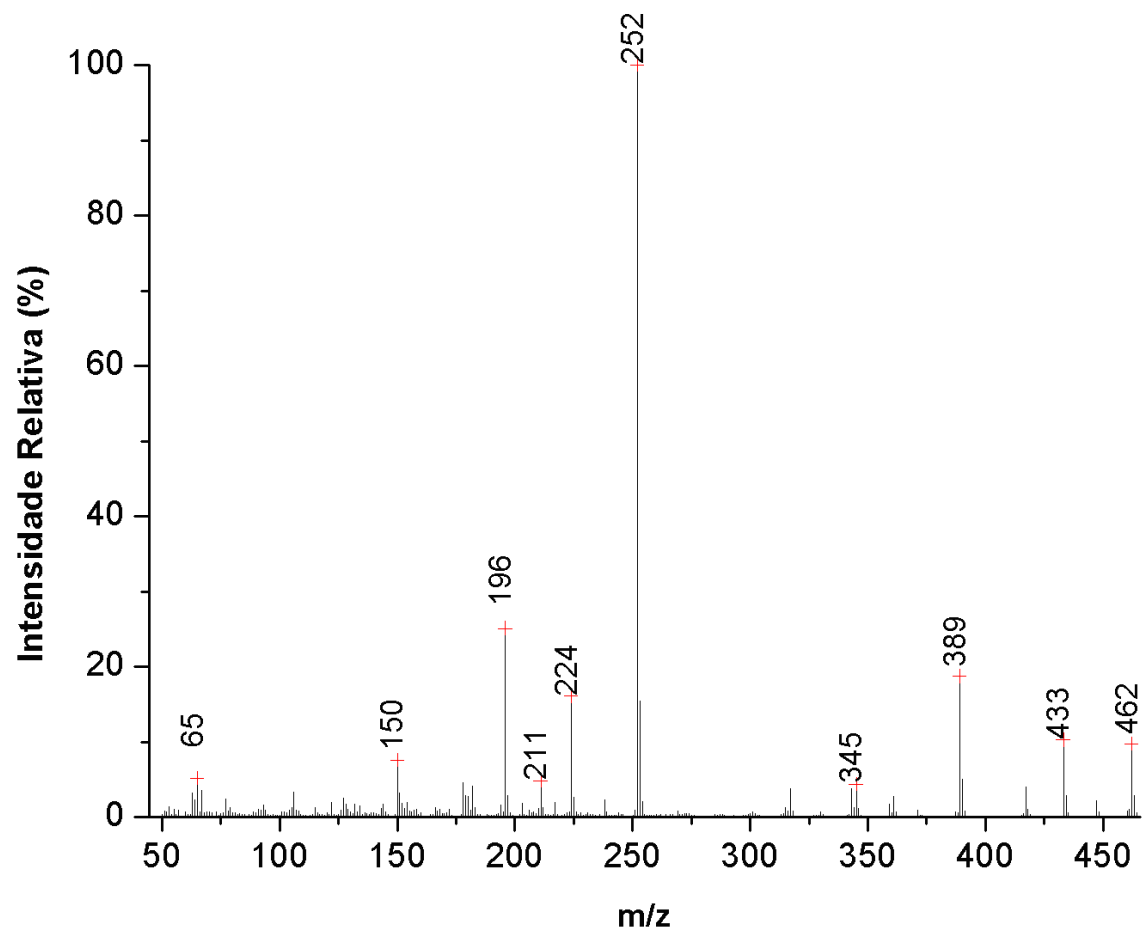


Figura A12 - Padrão de fragmentação (70eV) da 3,5-dicarboxilato de dietil 2,6-dimetil-4-[2-(2'-hidróxifenil)benzoxazolil]-1,4-dihidropiridina (HBO-DHP 1).

BzCHO-DHP3
pptado branco do meio reacional (iPrOH)
Fluorescencia Verde

File: Proton

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cdcl3

Temp. 22.0 C / 295.1 K

Operator: griselda

INOVA-300 "inova300.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 2.049 sec

Width 4799.3 Hz

64 repetitions

OBSERVE H1, 299.9566290 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

FT size 65536

Total time 3 min, 21 sec

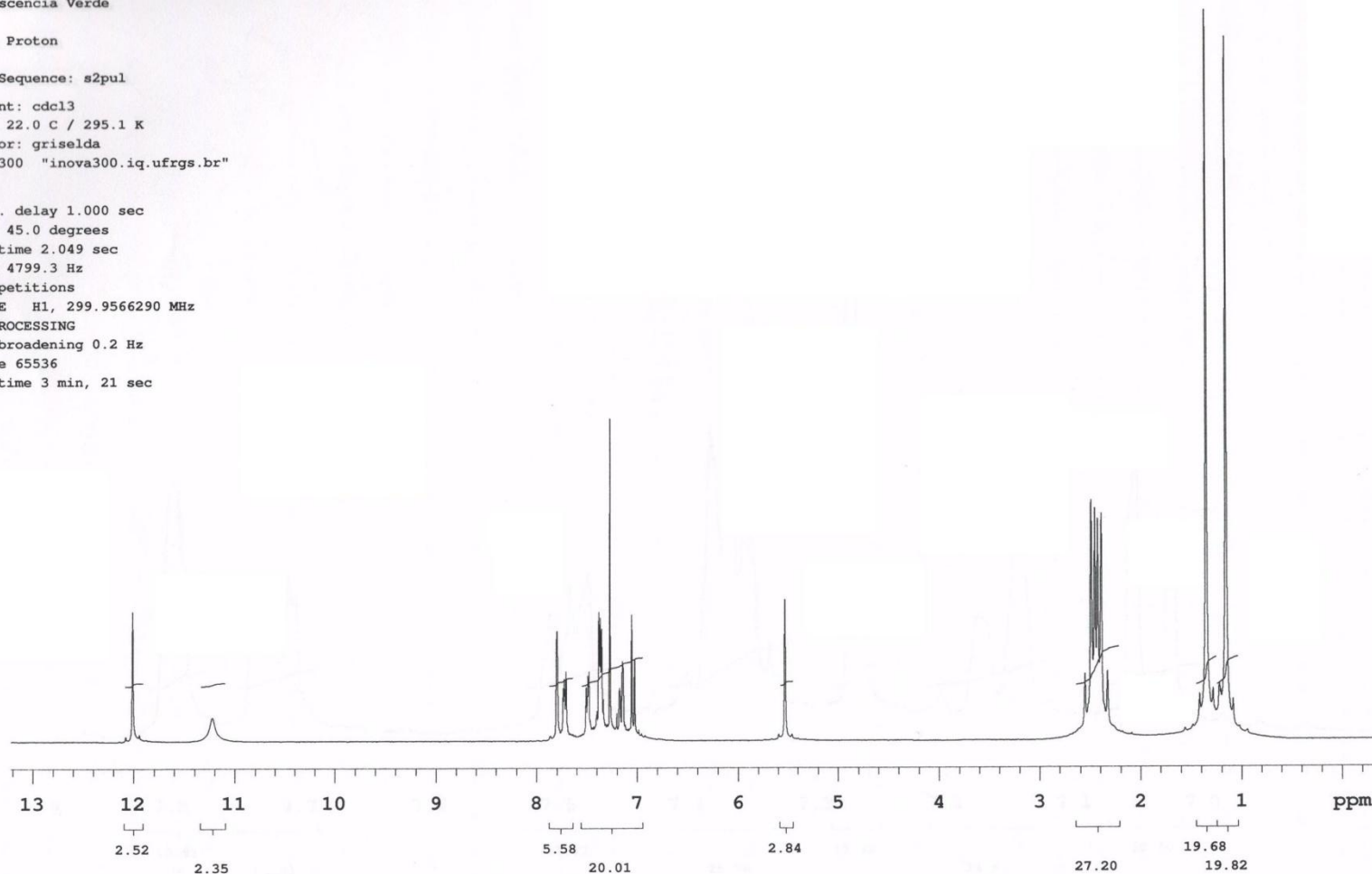


Figura A13 – ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) da 3,6-dimetil-9-[2-(2'-hidróxifenil)benzoxazolil]-3,4,6,7-tetrahydroacridino-1,8-(2*H*,5*H*,9*H*,10*H*)-diona (HBO-DHP 3).

BzCHO-DHP3
puro

File: Carbon

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cdcl3
Temp. 22.0 C / 295.1 K
Operator: griselda
INOVA-300 "inova300.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.300 sec
Width 18103.6 Hz
1088 repetitions
OBSERVE C13, 75.4241349 MHz
DECOUPLE H1, 299.9581231 MHz
Power 41 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 16 min, 58 sec

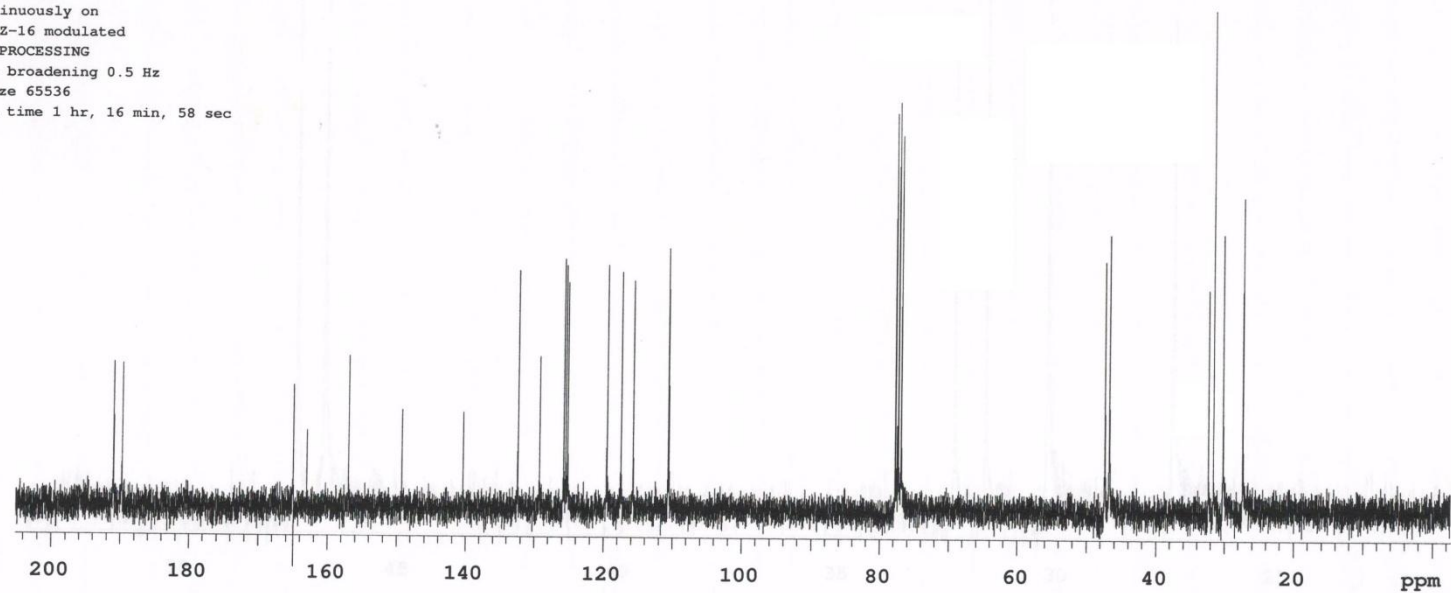
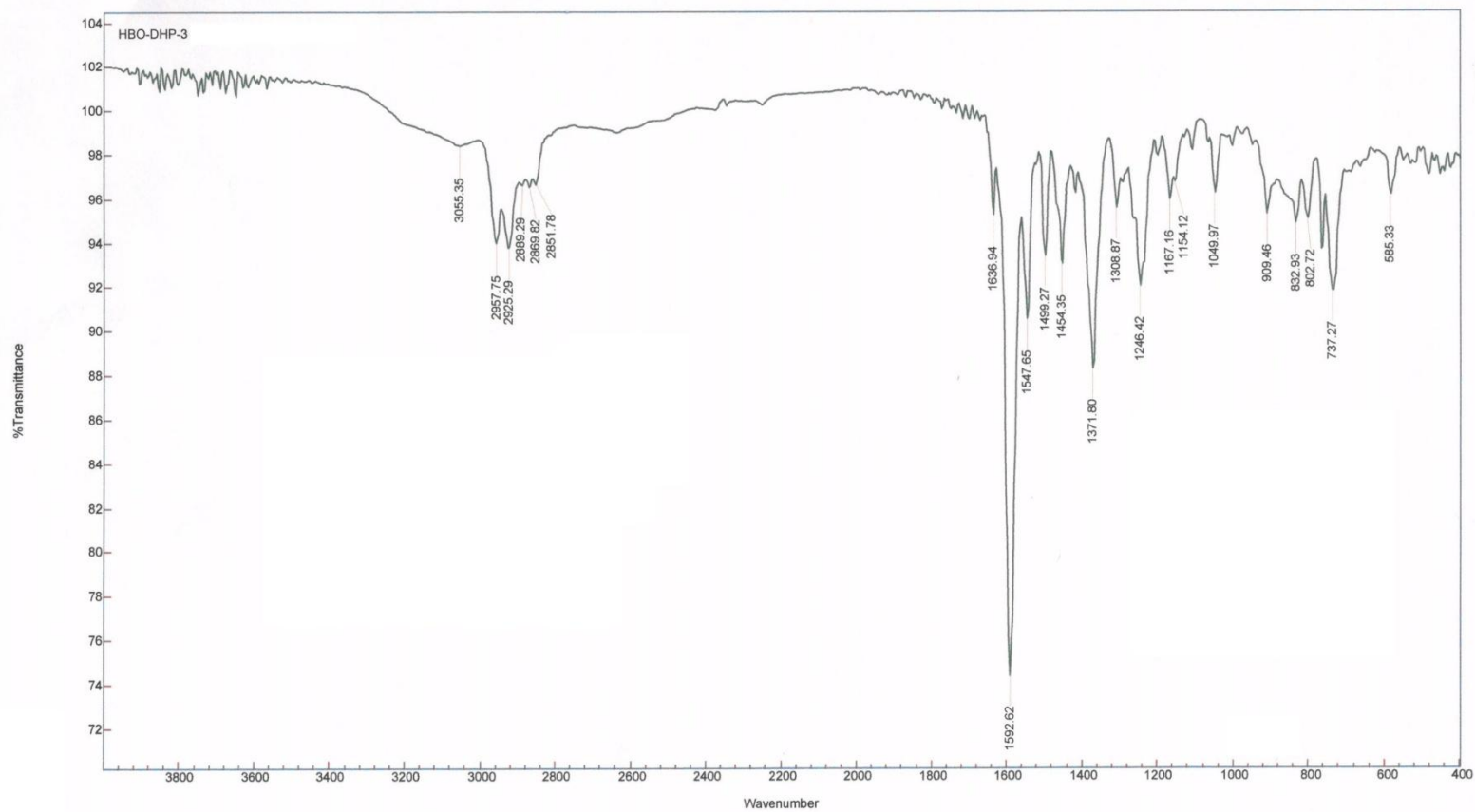


Figura A14 – ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) da 3,6-dimetil-9-[2-(2'-hidróxifenil)benzoxazolil]-3,4,6,7-tetrahidroacridino-1,8-(2*H*,5*H*,9*H*,10*H*)-diona (**HBO-DHP 3**).

Varian Resolutions Pro



Name
HBO-DHP-3

Figura A15 – Espectro de IV (KBr) da 3,6-dimetil-9-[2-(2'-hidróxifenil)benzoxazolil]-3,4,6,7-tetrahydroacridino-1,8-(2*H*,5*H*,9*H*,10*H*)-diona (HBO-DHP 3).

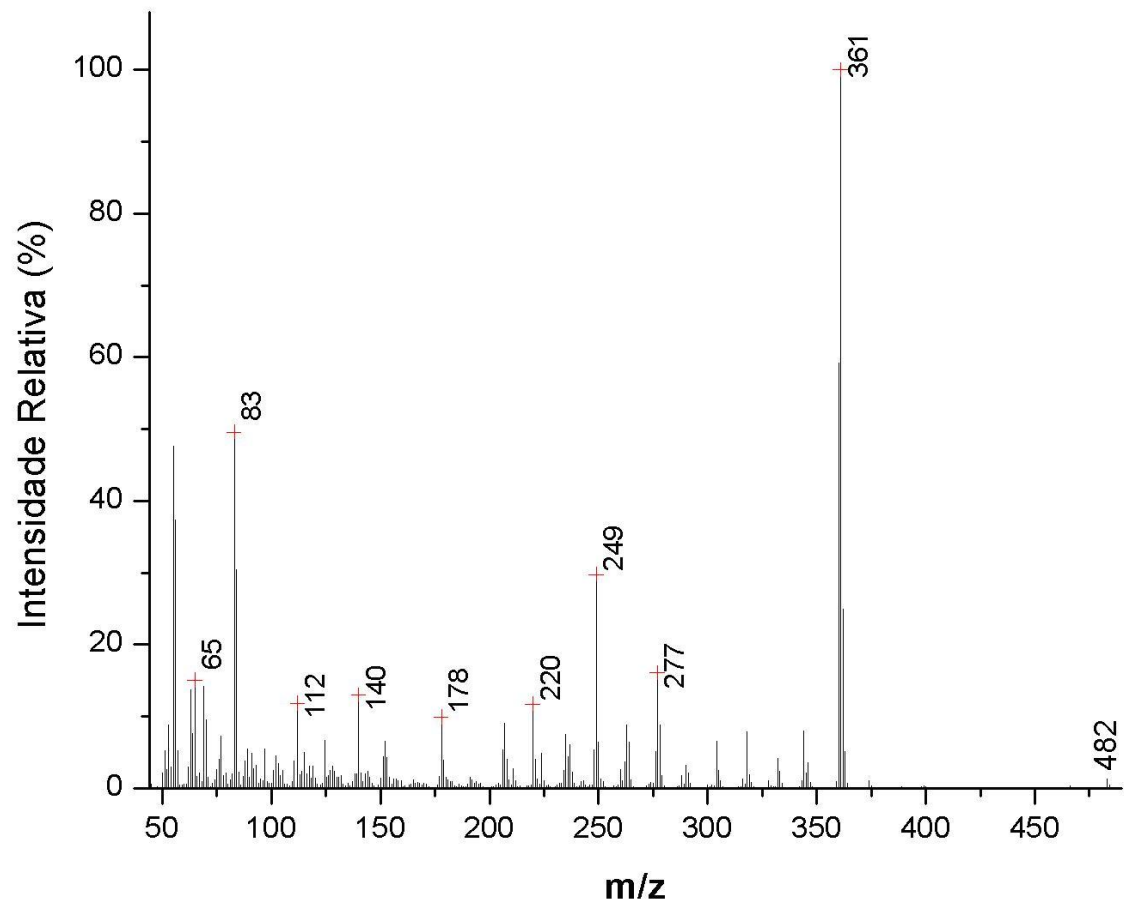


Figura A16 - Padrão de Fragmentação (70eV) da 3,6-dimetil-9-[2-(2'-hidróxifenil)benzoxazolil]-3,4,6,7-tetrahidroacridino-1,8-(2H,5H,9H,10H)-diona (HBO-DHP 3).

HBO-DHP-4
 ppt no meio (100%)
 Fluorescencia solido azul

File: Proton

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cdcl3
 Temp. 21.0 C / 294.1 K
 Operator: griselda
 INOVA-300 "inova300.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 2.049 sec
 Width 4799.3 Hz
 64 repetitions

OBSERVE H1, 299.9566290 MHz

DATA PROCESSING
 Line broadening 0.2 Hz
 FT size 65536
 Total time 3 min, 21 sec

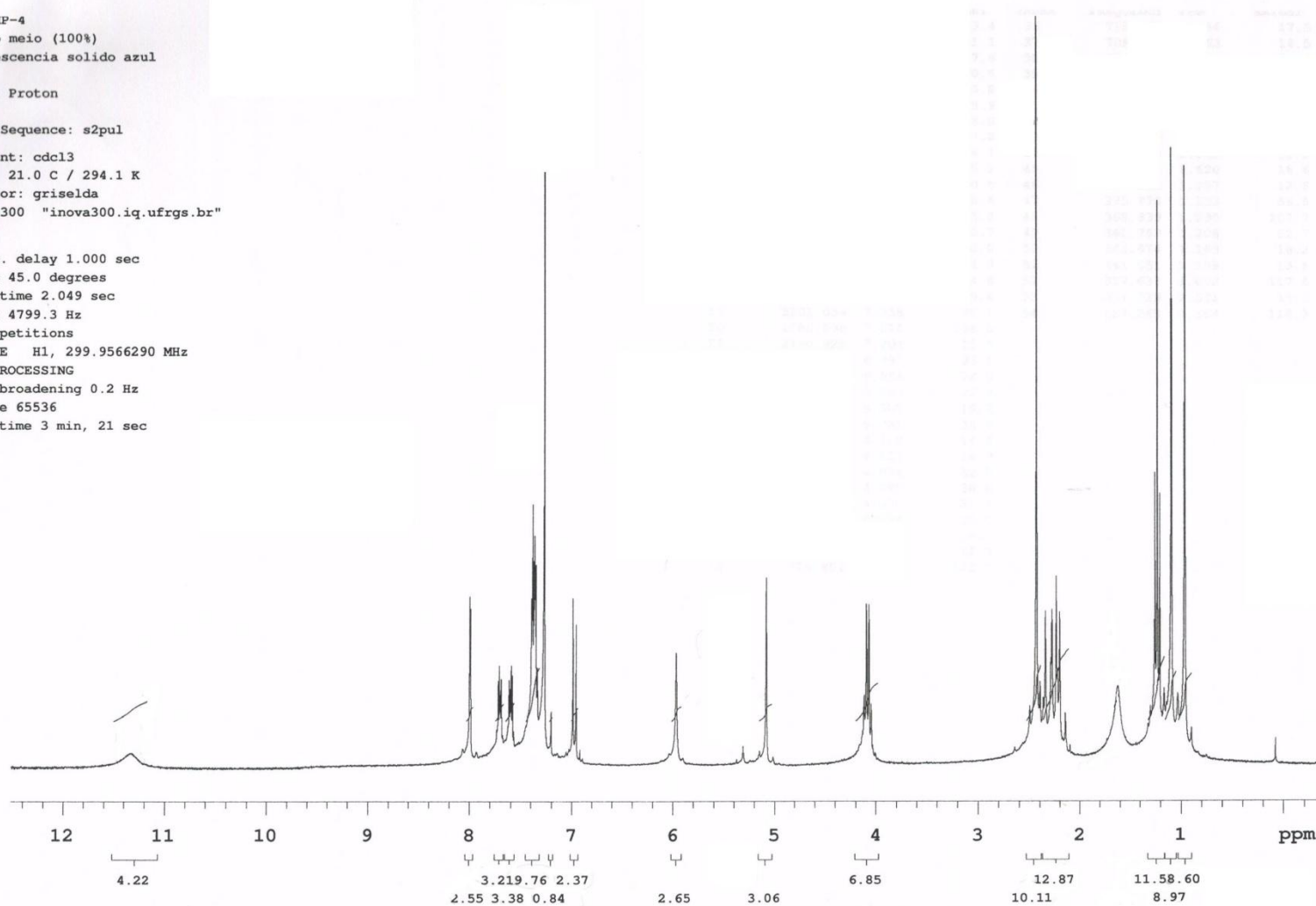


Figura A17 – ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do Carboxilato de etil 4-[2-(2'-hidróxifenil)benzoxazolil]-1,4,5,6,7,8,-hexahidro-2,7,7-trimetilquinolin-5(1*H*,4*H*,6*H*)-ona (HBO-DHP 4).

HBO-DHP4
 File: Carbon
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: cdcl3
 Temp. 22.0 C / 295.1 K
 Operator: joyce
 INOVA-300 "inova300.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.300 sec
 Width 18103.6 Hz
 13000 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4241570 MHz
 DECOUPLE H1, 299.9581231 MHz
 Power 41 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 2.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 8 hr, 20 min, 21 sec

1	175.53	175.53	175.53	175.53
2	175.53	175.53	175.53	175.53
3	175.53	175.53	175.53	175.53
4	175.53	175.53	175.53	175.53
5	175.53	175.53	175.53	175.53
6	175.53	175.53	175.53	175.53
7	175.53	175.53	175.53	175.53
8	175.53	175.53	175.53	175.53
9	175.53	175.53	175.53	175.53
10	175.53	175.53	175.53	175.53
11	175.53	175.53	175.53	175.53
12	175.53	175.53	175.53	175.53
13	175.53	175.53	175.53	175.53
14	175.53	175.53	175.53	175.53
15	175.53	175.53	175.53	175.53
16	175.53	175.53	175.53	175.53
17	175.53	175.53	175.53	175.53
18	175.53	175.53	175.53	175.53
19	175.53	175.53	175.53	175.53
20	175.53	175.53	175.53	175.53
21	175.53	175.53	175.53	175.53
22	175.53	175.53	175.53	175.53
23	175.53	175.53	175.53	175.53
24	175.53	175.53	175.53	175.53
25	175.53	175.53	175.53	175.53
26	175.53	175.53	175.53	175.53
27	175.53	175.53	175.53	175.53
28	175.53	175.53	175.53	175.53
29	175.53	175.53	175.53	175.53
30	175.53	175.53	175.53	175.53
31	175.53	175.53	175.53	175.53
32	175.53	175.53	175.53	175.53
33	175.53	175.53	175.53	175.53
34	175.53	175.53	175.53	175.53
35	175.53	175.53	175.53	175.53
36	175.53	175.53	175.53	175.53
37	175.53	175.53	175.53	175.53
38	175.53	175.53	175.53	175.53
39	175.53	175.53	175.53	175.53
40	175.53	175.53	175.53	175.53
41	175.53	175.53	175.53	175.53
42	175.53	175.53	175.53	175.53
43	175.53	175.53	175.53	175.53
44	175.53	175.53	175.53	175.53
45	175.53	175.53	175.53	175.53
46	175.53	175.53	175.53	175.53
47	175.53	175.53	175.53	175.53
48	175.53	175.53	175.53	175.53
49	175.53	175.53	175.53	175.53
50	175.53	175.53	175.53	175.53

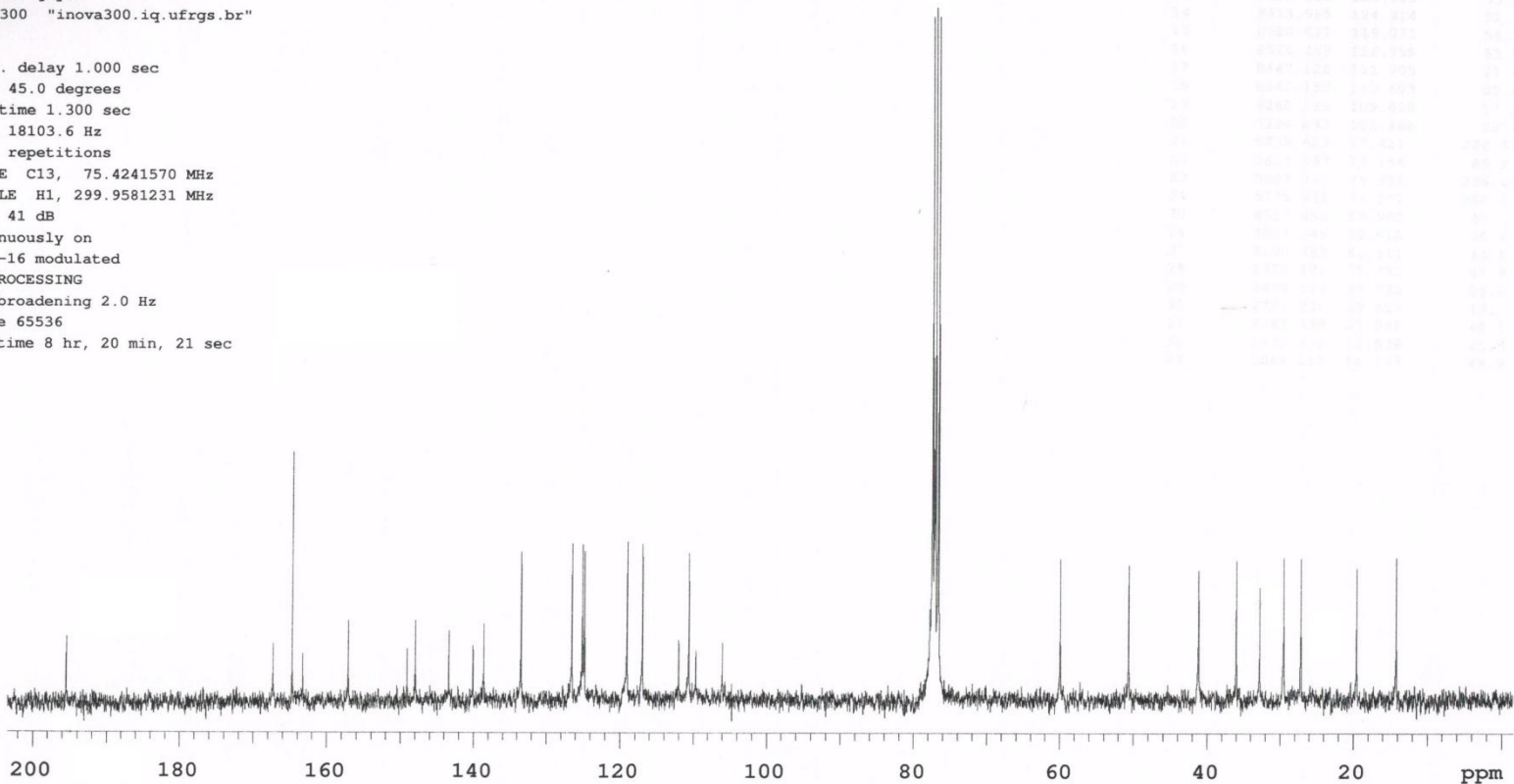


Figura A18 – ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) do Carboxilato de etil 4-[2-(2'-hidróxifenil)benzoxazolil]-1,4,5,6,7,8,-hexahidro-2,7,7-trimetilquinolin-5(1*H*,4*H*,6*H*)-ona (HBO-DHP 4).

Varian Resolutions Pro

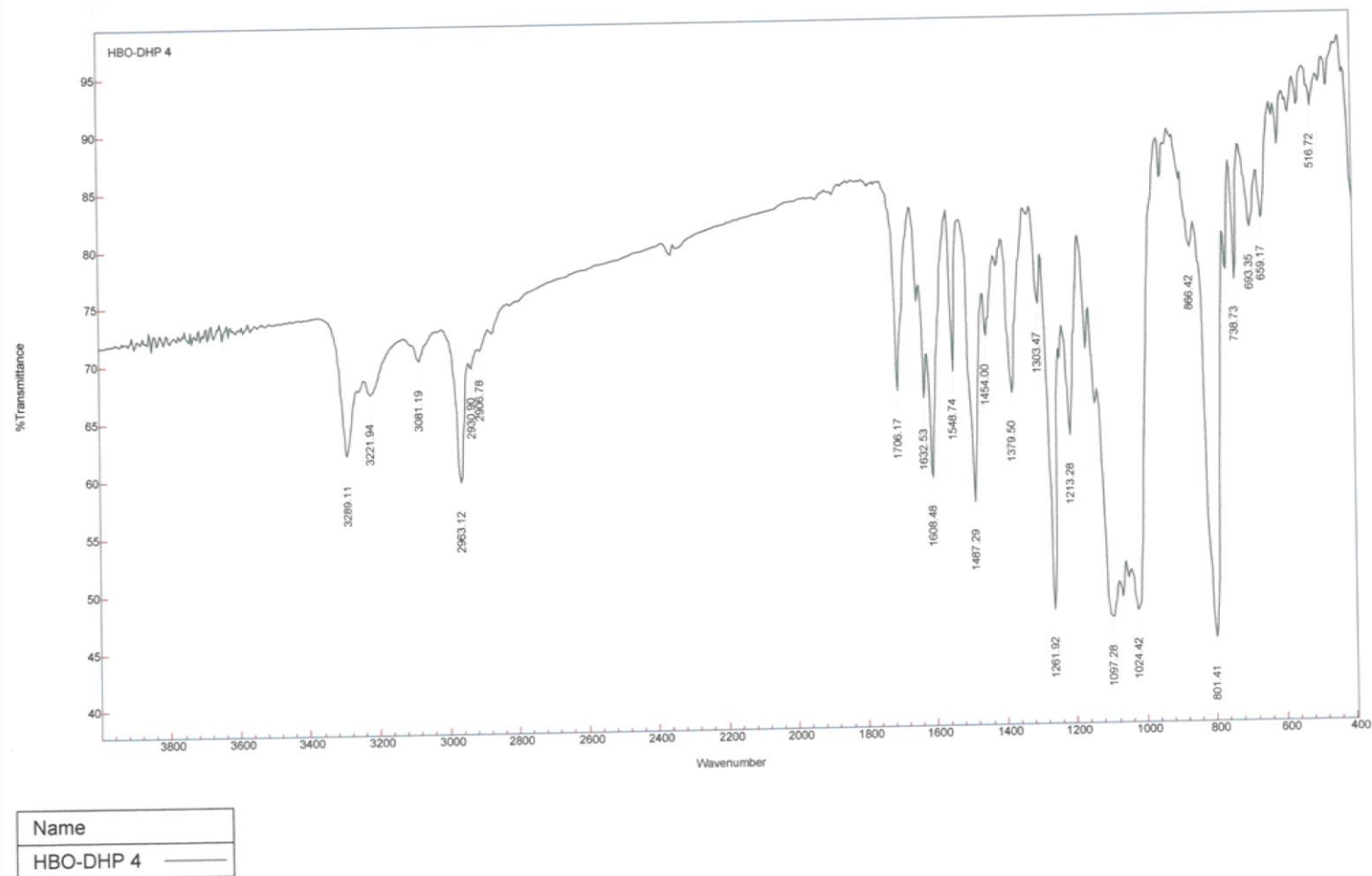


Figura A19 – Espectro de IV (KBr) do Carboxilato de etil 4-[2-(2'-hidróxifenil)benzoxazolil]-1,4,5,6,7,8,-hexahidro-2,7,7-trimetilquinolin-5(1*H*,4*H*,6*H*)-ona (**HBO-DHP 4**).

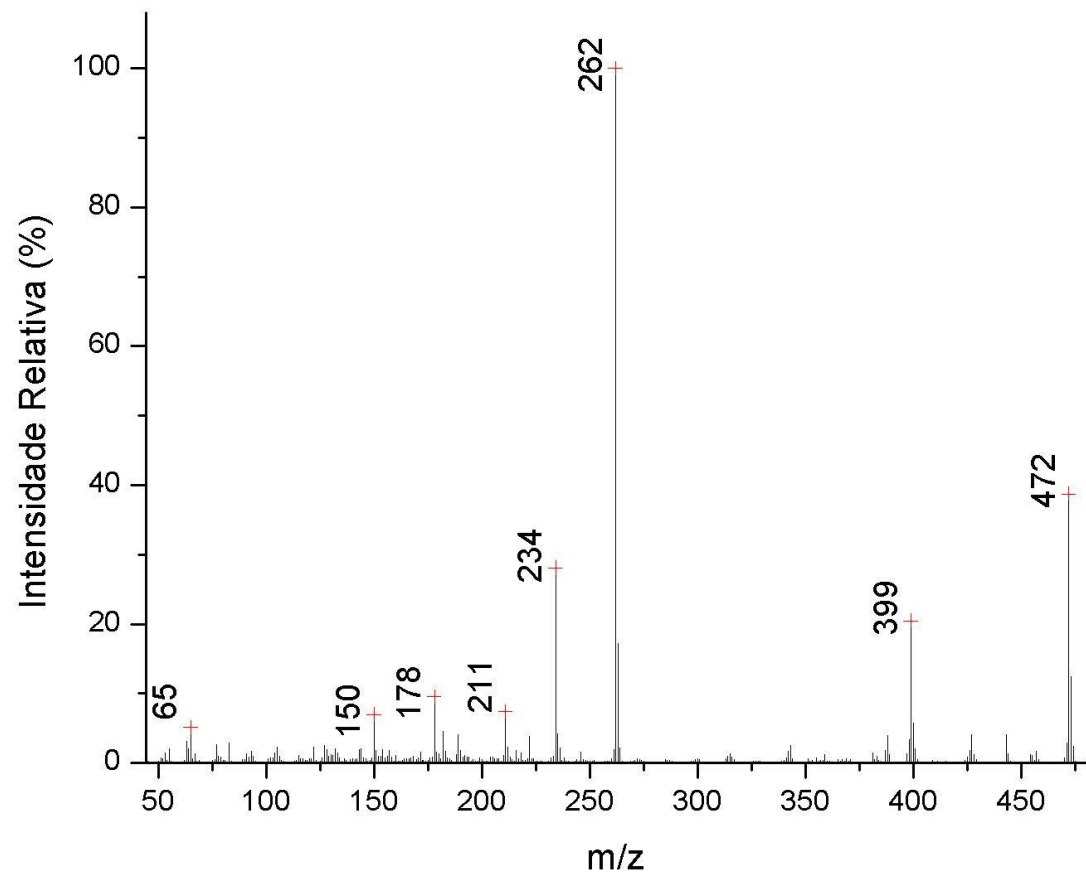


Figura A20 - Padrão de fragmentação (70eV) do Carboxilato de etil 4-[2-(2'-hidróxifenil)benzoxazolil]-1,4,5,6,7,8,-hexahidro-2,7,7-trimetilquinolin-5(1H,4H,6H)-ona (HBO-DHP 4).

HBO-Py 1
(coluna DCM)

File: Proton

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: joyce
INOVA-300 "inova300.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.049 sec
Width 4799.3 Hz
64 repetitions
OBSERVE H1, 299.9566287 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 65536
Total time 3 min, 21 sec

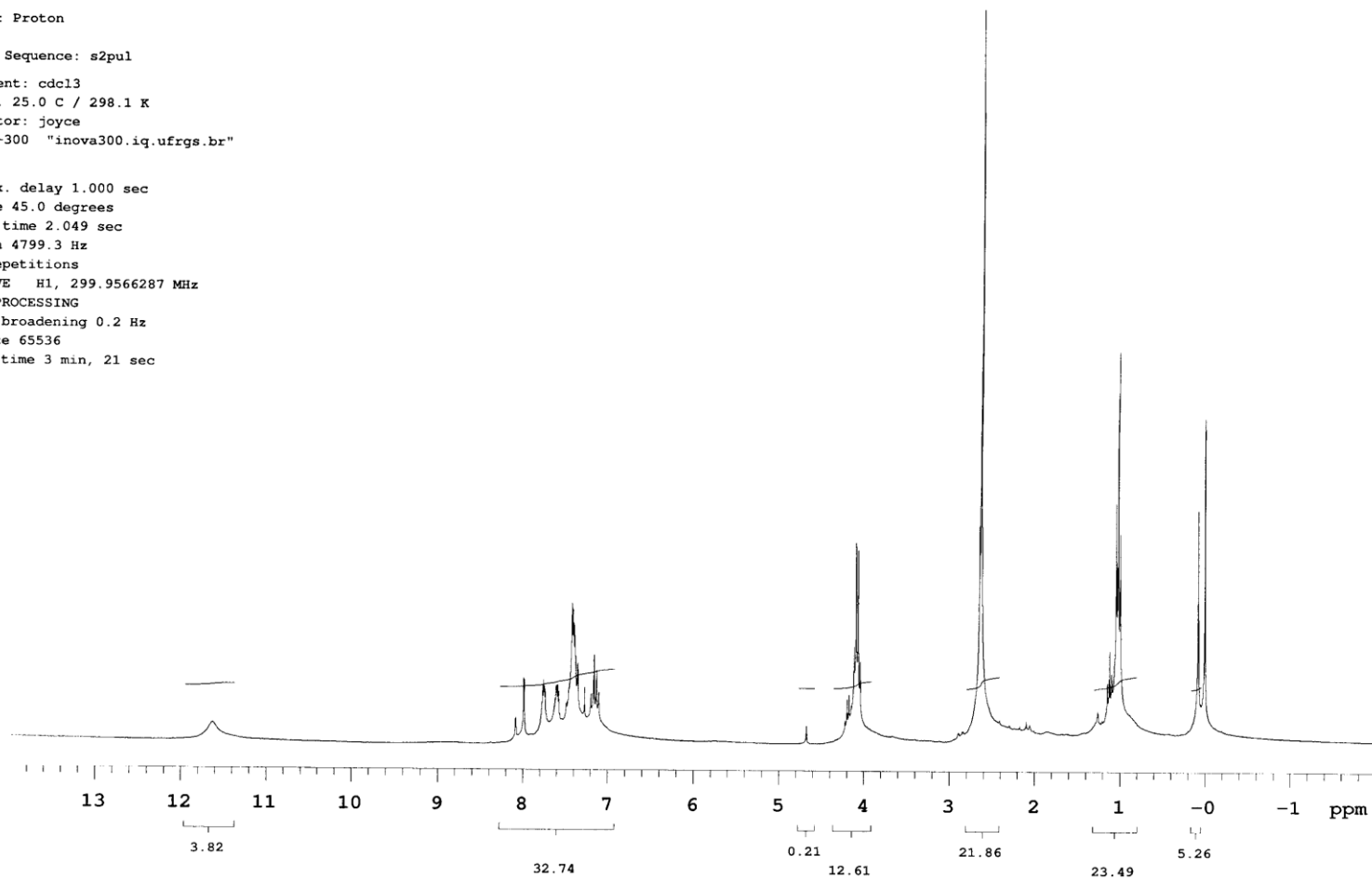


Figura A21— ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) da 3,5-dicarboxilato de dietil 2,6-dimetil-4-[2-(2'-hidróxifenil)benzoxazolil]- piridina (**HBO-Py**).

HBO-Py 1
(coluna)

File: Fabiano-Ricardo-HBO-py-1-coluna-13C

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cdcl3

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: joyce

File: Fabiano-Ricardo-HBO-py-1-coluna-13C

INOVA-300 "inova300.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.300 sec

Width 18103.6 Hz

2688 repetitions

OBSERVE C13, 75.4241402 MHz

DECOUPLE H1, 299.9581231 MHz

Power 41 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FT size 65536

Total time 6 hr, 24 min, 53 sec

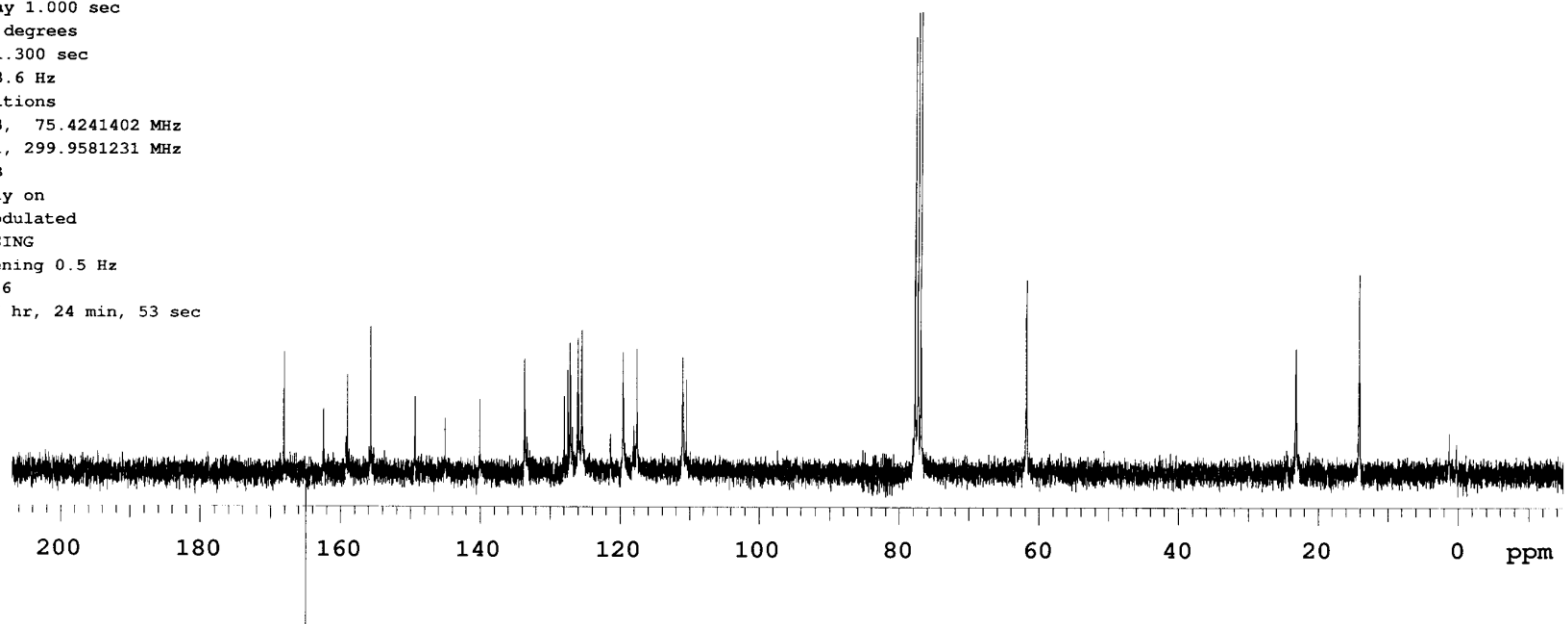


Figura A22 – ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) da 3,5-dicarboxilato de dietil 2,6-dimetil-4-[2-(2'-hidróxifenil)benzoxazolil]-piridina (HBO-Py).

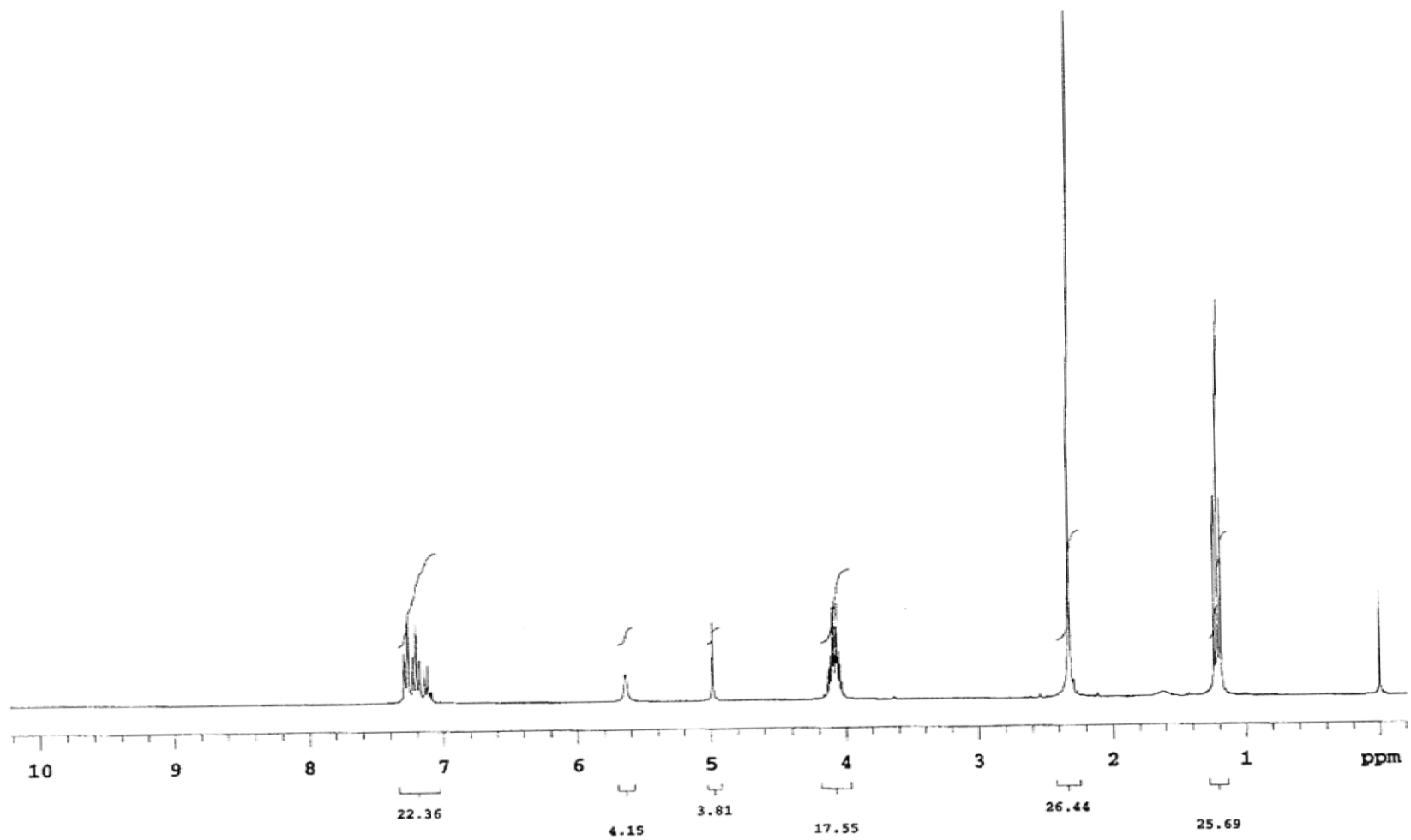


Figura A23 – $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) da 3,5-dicarboxilato de dietil 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina (**Ph-DHP**).

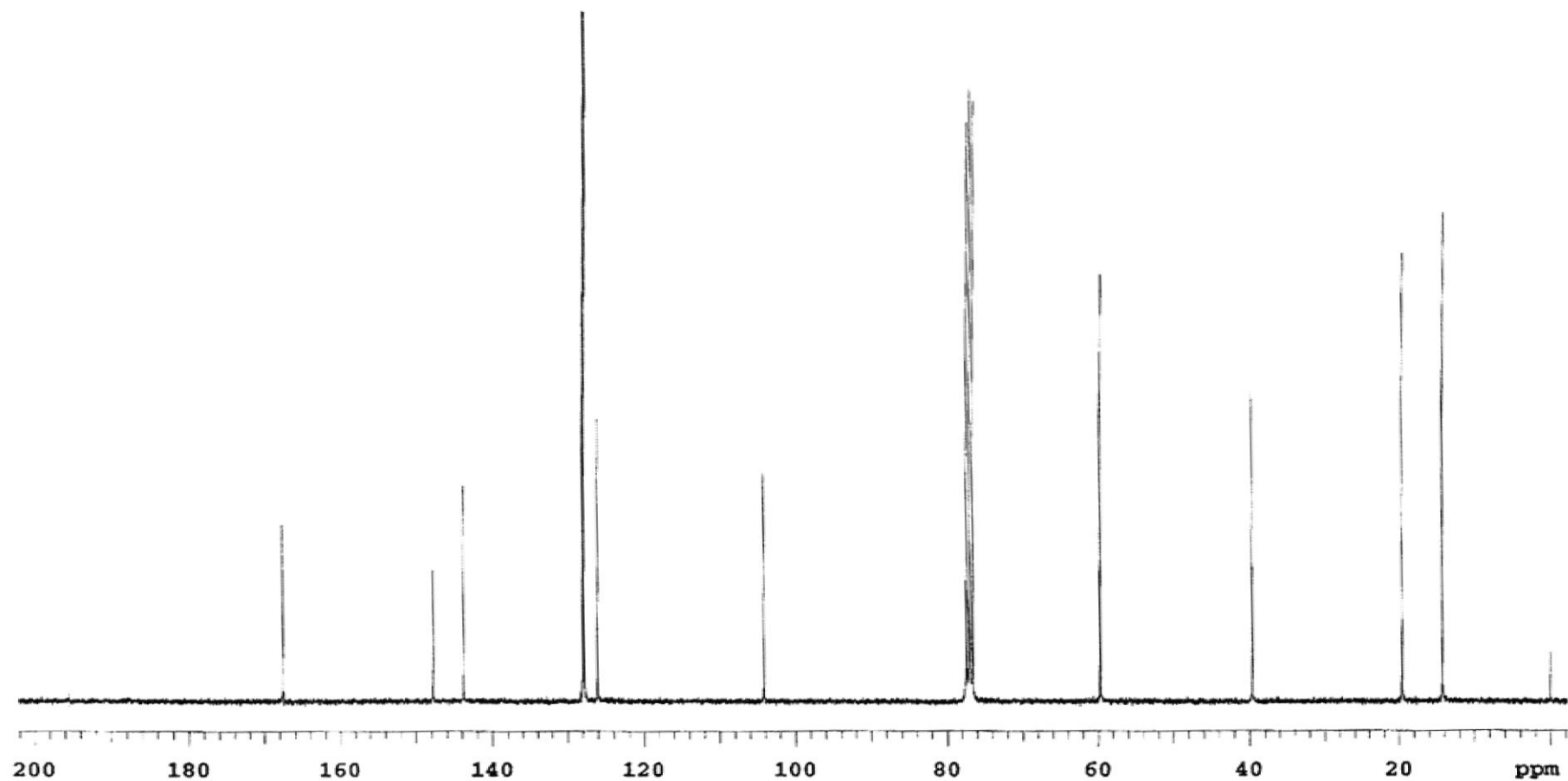


Figura A24 – ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) da 3,5-dicarboxilato de dietil 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina (Ph-DHP).